



(21)申請案號：110116535

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 05 月 07 日

(51)Int. Cl. : **C07D471/04 (2006.01)** **A61K31/437 (2006.01)**
A61K31/4375(2006.01) **A61P35/00 (2006.01)**
A61P37/00 (2006.01) **A61P3/00 (2006.01)**
A61P31/12 (2006.01)

(30)優先權：2020/06/17 中國大陸 202010553412.3

(71)申請人：大陸商上海和譽生物醫藥科技有限公司(中國大陸) (CN)
中國大陸(72)發明人：張鳴鳴(CN)；趙保衛(CN)；楊飛(CN)；張永賢(CN)；喻紅平(CA)；陳
椎(US)；徐耀昌(US)

(74)代理人：劉法正；尹重君

(56)參考文獻：

TW	201808950A	TW	202140486A
TW	202214605A	CN	111039942A
WO	2019/192506A1		

審查人員：蔡榮哲

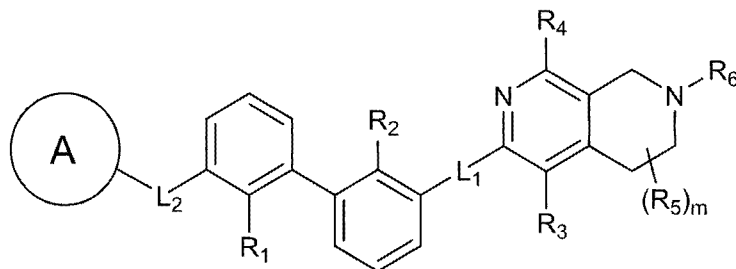
申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 134 頁

(54)名稱

一種免疫抑制劑、其製備方法和應用

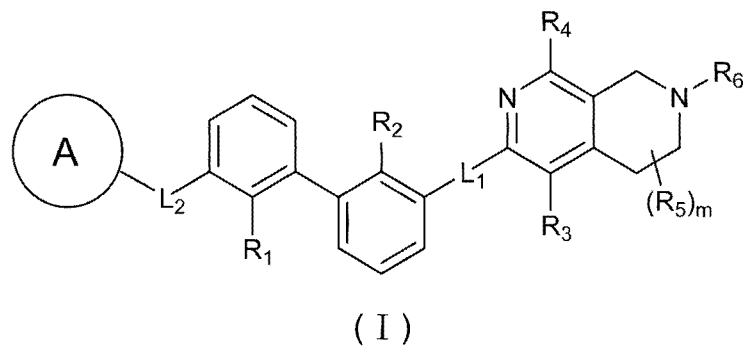
(57)摘要

本發明涉及一種式(I)結構免疫抑制劑、其製備方法和應用。本發明系列化合物可廣泛應用於製備預防和/或治療由PD-1/PD-L1信號途徑媒介的癌症或腫瘤、免疫相關疾病及紊亂、傳染性疾病、感染性疾病或代謝性疾病的藥物，有望開發成新一代PD-1/PD-L1抑制劑。



(I)

特徵化學式：





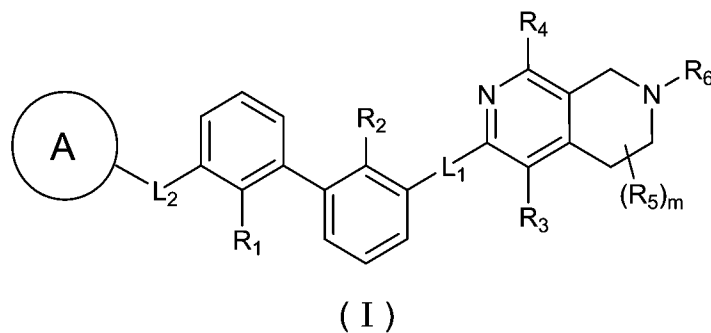
I781607

【發明摘要】

【中文發明名稱】 一種免疫抑制劑、其製備方法和應用

【中文】

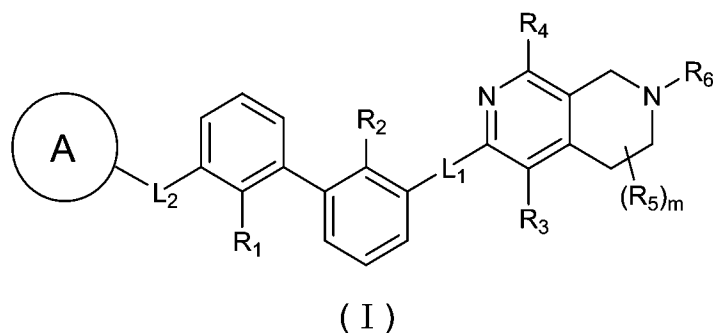
本發明涉及一種式(I)結構免疫抑制劑、其製備方法和應用。本發明系列化合物可廣泛應用於製備預防和/或治療由PD-1/PD-L1信號途徑媒介的癌症或腫瘤、免疫相關疾病及紊亂、傳染性疾病、感染性疾病或代謝性疾病的藥物，有望開發成新一代PD-1/PD-L1抑制劑。



【指定代表圖】：無。

【代表圖之符號簡單說明】無。

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 一種免疫抑制劑、其製備方法和應用

【技術領域】

【0001】本發明是有關於一種藥物合成領域，特別是指一種免疫抑制劑、其製備方法和應用。

【先前技術】

【0002】免疫系統在控制和清除如癌症之類的疾病中扮演著非常重要的角色。然而腫瘤細胞常常能夠發展出逃逸或抑制免疫系統的監控的策略來促進自己的惡性生長。其中一個很重要的機制就是改變免疫細胞上共刺激和共抑制的免疫檢查點分子的表達。阻斷免疫檢查點分子比如PD1的信號途徑，已經被證明是非常有希望而有效的治療手段。

【0003】程式性細胞死亡分子1(PD-1)，又被稱為CD279，是表達在活化T細胞，自然殺傷T細胞，B細胞以及巨噬細胞表面的一種受體分子，它的結構包含了一個胞外的免疫球蛋白可變區類似的結構域，一個跨膜區域和一個胞內區域，其中胞內區域包含著兩個磷酸化位址，位於基於免疫受體酪氨酸激酶的抑制域和基於免疫受體酪氨酸激酶的轉換域，提示PD1能負向調節T細胞受體媒介的信號

途徑。

【0004】 PD1有兩個配體，PD-L1和PDL2，它們在表達譜上有所不同。PDL1蛋白在巨噬細胞和樹突狀細胞中在脂多糖(LPS)和粒細胞－巨噬細胞集落刺激因子(GM-CSF)處理之後會上調，在T細胞和B細胞經過T細胞受體和B細胞受體信號途徑的刺激之後也會有上調。它還在幾乎所有的腫瘤細胞中有高表達，並且在干擾素(IFN)gamma刺激之後會有表達的上調，實際上，腫瘤PDL1的表達狀態被認為在多種腫瘤種類中具有預後的相關性PD-L2的表達，相反地，是較為集中的，主要表達在樹突狀細胞上。

【0005】 當PD-1表達的T細胞和其配體表達的細胞接觸之後，那些抗原刺激之後的功能性活動，比如細胞增殖，細胞因子釋放以及細胞裂解活性都被抑制了。因此，PD1和其配體的相互作用在功能上作為內在的負反饋調節機制能使人們在感染，免疫耐受或者腫瘤發生時來防止T細胞的過度活化，從而降低自身免疫疾病，促進自身免疫耐受。長期的抗原刺激，比如在腫瘤或者長期感染中發生的，會造成T細胞表達高位準的PD-1，並且在對這些長期抗原的反應中缺乏活性，沒有功能，也就是人們說的T細胞功能耗竭。B細胞也有PD1及其配體帶來的抑制作用以及相應的功能衰竭。

【0006】 一些來自臨床前動物研究的證據表明PD-1和其配體能負向調節免疫反應。PD-1缺陷的小鼠會產生紅斑狼瘡樣的急性增

生性腎小球腎炎以及擴張性心肌病。利用PDL1的抗體來阻斷PD-1/PDL1的相互作用已經在很多系統中顯示出恢復和增強T細胞活化的功能。PDL1的單株抗體也能為晚期癌症病人帶來福利。一些臨床前的動物腫瘤模型也顯示通過單株抗體阻斷PD-1/PD-L1的信號途徑能增強免疫反應，並導致對一系列組織學上有顯著不同的腫瘤的免疫反應，利用長期感染的LCMV模型，PD-1/PD-L1的相互作用已被發現能抑制病毒特異性的CD8 T細胞的活化，擴增和效應細胞功能的獲取。除了能增強對於長期抗原的免疫反應之外，阻斷PD-1/PDL1途徑還被發現能增強對於疫苗的反應，包括在長期感染環境下，對於治療性疫苗的反應。

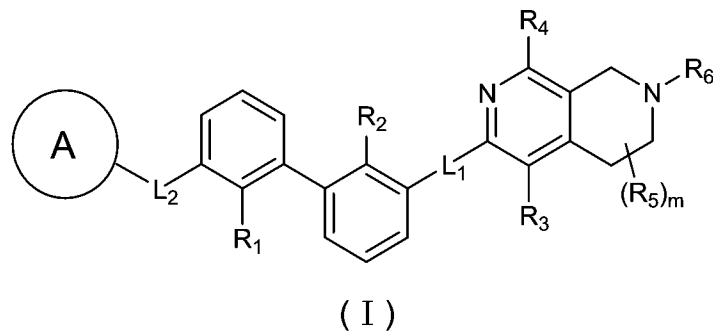
【0007】 綜上所述，除了已有的單株抗體之外，如果能開發阻斷PD1-PDL1蛋白與蛋白相互作用的化合物，將可以作為一種可以阻斷PD-1/PDL1媒介的抑制信號途徑的有效治療手段來增強或者復原T細胞的功能。因此，標靶阻斷PD-1/PD-L1相互作用的化合物將會在多種癌症的免疫治療以及其他和免疫相關的疾病中具有很好的療效。

【發明內容】

【0008】 因此，本發明的目的是提供一種阻斷PD-1/PD-L1相互作用的免疫抑制劑，從而有望開發出新一代PD-1/PD-L1抑制劑。

【0009】 本發明第一方面，提供一種提供式(I)化合物、其立體異

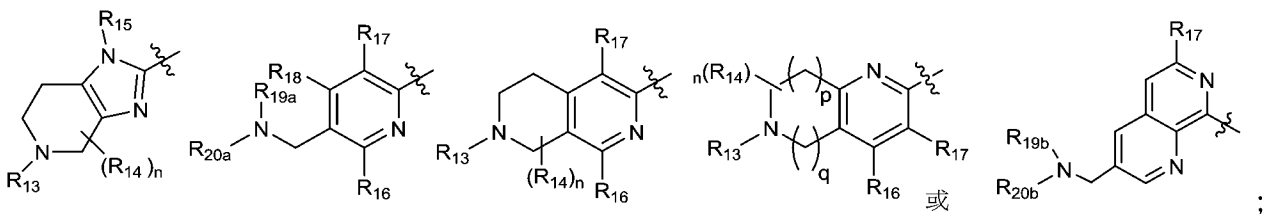
構體、前藥或其藥學上可接受鹽：



其中， m 為0、1、2、3或4；

L_1 、 L_2 各自獨立地選自 $-CR_7=CR_8-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-NR_9-C(R_{10}R_{11})-$ 、 $-NR_{12}-$ 或鍵，“ L_1 或 L_2 ”所定義的基團連接方向包含兩個方向，例如“ $-NH-C(O)-$ ”中“氮原子”可連接在環A或吡啶環上，也可連接在苯環上；

環A選自如下基團：



R_1 、 R_2 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基或 C_{1-10} 烷氧基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

R_3 、 R_4 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、3-10元雜環基、 C_{1-10} 烷氧基或 C_{3-10} 環烷氧

基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

每個 R_5 各自獨立地選自氫、氫、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基或 C_{1-10} 烷氧基，或者，當 $m \geq 2$ 時，其中兩個 R_5 和其直接連接的碳原子一起形成羰基、 C_{3-10} 環烷基或 3-10 元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

R_6 選自氫、氫、羥基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 鏈烯基、 C_{2-10} 鏈炔基、 C_{3-10} 環烷基、3-10 元雜環基、 C_{5-10} 芳基或 5-10 元雜芳基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 鏈烯基、 C_{2-10} 鏈炔基、鹵取代 C_{1-10} 烷基、氫取代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、3-10 元雜環基、 C_{5-10} 芳基、5-10 元雜芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}-S(O)_r R_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代，上述基團任選再進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 鏈烯基、 C_{2-10} 鏈炔基、鹵取代 C_{1-10} 烷基、氫取代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、3-10 元雜環基、 C_{5-10} 芳基、5-10 元雜芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}-S(O)_r R_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、

$-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、
 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、
 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或
 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代；

R_7 、 R_8 各自獨立地選自氫、氖、氟、氰基、羥基、 C_{1-10} 烷基或
 C_{3-10} 環烷基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、
 氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

R_9 、 R_{12} 各自獨立地選自氫、氖、羥基、 C_{1-10} 烷基或 C_{3-10} 環烷
 基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、環丙
 基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

R_{10} 、 R_{11} 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、
 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 鏈烯基、 C_{2-10} 鏈炔基、 C_{3-12} 環烷基、3-12元雜
 環基、 C_{5-10} 芳基、5-10元雜芳基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、
 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、
 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、
 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或
 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ ，或者， R_{10} 與 R_{11} 和其直接相連的碳原子
 一起形成3-12元環烷基或3-12元雜環基，上述基團任選進一步被
 一個或多個選自氖、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、 C_{1-10} 烷基、鹵
 取代 C_{1-10} 烷基、氖取代 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 鏈烯基、 C_{2-10} 鏈炔基、

C_{3-12} 環烷基、3-12元雜環基、 C_{5-10} 芳基、5-10元雜芳基、 $=O$ 、
 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、
 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、
 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或
 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代；

每個 R_{13} 各自獨立地選自氫、氖、羥基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 鏈烯基、
 C_{2-10} 鏈炔基、 C_{3-10} 環烷基、3-10元雜環基、 C_{5-10} 芳基或5-10元
雜芳基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、
硝基、疊氮基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 鏈烯基、 C_{2-10} 鏈炔基、 C_{3-10} 環
烷基、3-10元雜環基、 C_{5-10} 芳基、5-10元雜芳基、 $=O$ 、
 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、
 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、
 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或
 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代，上述基團任選再進一步
被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、 C_{1-10} 烷基、
 C_{2-10} 鏈烯基、 C_{2-10} 鏈炔基、鹵取代 C_{1-10} 烷基、氖取代 C_{1-10} 烷基、
 C_{3-10} 環烷基、3-10元雜環基、 C_{5-10} 芳基、5-10元雜芳基、 $=O$ 、
 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、
 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、

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

p 為 0 或 1；

q 為 1 或 2；

每個 n 獨立地為 0、1、2、3 或 4；

每個 R_{14} 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基或 C_{1-10} 烷氧基，或者，當 $n \geq 2$ 時，其中兩個 R_{14} 和其直接連接的碳原子一起形成羧基、 C_{3-10} 環烷基或 3-10 元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

R_{15} 選自氫、氖、羥基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 鏈烯基、 C_{2-10} 鏈炔基、 C_{3-10} 環烷基、3-10 元雜環基、 C_{5-10} 芳基或 5-10 元雜芳基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

每個 R_{16} 、 R_{17} 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基或 C_{1-10} 烷氧基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

R_{18} 選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、3-10 元雜環基、 C_{1-10} 烷氧基或 C_{3-10} 環烷氧基，上述基團

任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、環丙基、羥基或C₁₋₄烷氧基的取代基所取代；

R_{19a}、R_{20a}各自獨立地選自氫、氫、羥基、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀鏈烯基、C₂₋₁₀鏈炔基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烷基C₁₋₈烷基、3-10元雜環基、3-10元雜環基C₁₋₈烷基、C₅₋₁₀芳基、C₅₋₁₀芳基C₁₋₈烷基或5-10元雜芳基，或者，R_{19a}與R_{20a}和其直接相連的氮原子一起形成3-10元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀鏈烯基、C₂₋₁₀鏈炔基、鹵取代C₁₋₁₀烷基、氫取代C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基、3-10元雜環基、C₅₋₁₀芳基、5-10元雜芳基、=O、-C₀₋₈-S(O)_rR₂₁、-C₀₋₈-O-R₂₂、-C₀₋₈-C(O)OR₂₂、-C₀₋₈-C(O)R₂₃、-C₀₋₈-O-C(O)R₂₃、-C₀₋₈-NR₂₄R₂₅、-C₀₋₈-C(=NR₂₄)R₂₃、-C₀₋₈-N(R₂₄)-C(=NR₂₅)R₂₃、-C₀₋₈-C(O)NR₂₄R₂₅或-C₀₋₈-N(R₂₄)-C(O)R₂₃的取代基所取代；

R_{19b}、R_{20b}各自獨立地選自氫、氫、羥基、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀鏈烯基、C₂₋₁₀鏈炔基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烷基C₁₋₈烷基、3-10元雜環基、3-10元雜環基C₁₋₈烷基、C₅₋₁₀芳基、C₅₋₁₀芳基C₁₋₈烷基或5-10元雜芳基，或者，R_{19b}與R_{20b}和其直接相連的氮原子一起形成3-10元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀鏈烯基、C₂₋₁₀鏈炔基、C₃₋₁₀

環烷基、3-10元雜環基、 C_{5-10} 芳基、5-10元雜芳基、 $=O$ 、
 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、
 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、
 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或
 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代，上述基團任選進一步被
一個或多個選自氫、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10}
鏈烯基、 C_{2-10} 鏈炔基、鹵取代 C_{1-10} 烷基、氫取代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10}
環烷基、3-10元雜環基、 C_{5-10} 芳基、5-10元雜芳基、 $=O$ 、
 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、
 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、
 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或
 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代；

每個 R_{21} 各自獨立地選自氫、氫、羥基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 鏈烯基、
 C_{3-10} 環烷基、3-10元雜環基、 C_{5-10} 芳基、5-10元雜芳基或
 $-NR_{24}R_{25}$ ，上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、羥
基、羰基、氰基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10}
環烷氧基、3-10元雜環基、3-10元雜環氧基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳
氧基、5-10元雜芳基、5-10元雜芳氧基或 $-NR_{24}R_{25}$ 的取代基所取
代；

每個 R_{22} 各自獨立地選自氫、氖、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 鏈烯基、 C_{3-10} 環烷基、3-10元雜環基、 C_{5-10} 芳基或5-10元雜芳基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、羥基、羰基、氰基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷氧基、3-10元雜環基、3-10元雜環氧基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳氧基、5-10元雜芳基、5-10元雜芳氧基或 $-NR_{24}R_{25}$ 的取代基所取代；

每個 R_{23} 各自獨立地選自氫、氖、羥基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 鏈烯基、 C_{2-10} 鏈炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷氧基、3-10元雜環基、3-10元雜環氧基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳氧基、5-10元雜芳基、5-10元雜芳氧基或 $-NR_{24}R_{25}$ ，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、羥基、氰基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷氧基、3-10元雜環基、3-10元雜環氧基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳氧基、5-10元雜芳基、5-10元雜芳氧基或 $-NR_{24}R_{25}$ 的取代基所取代；

每個 R_{24} 、 R_{25} 各自獨立地選自氫、氖、羥基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 鏈烯基、 C_{2-10} 鏈炔基、 C_{3-10} 環烷基、3-10元雜環基、 C_{5-10} 芳基、5-10元雜芳基、磺醯基、甲磺醯基、異丙磺醯基、環丙基磺醯基、對甲苯磺醯基、氨基、單烷基氨基、二烷基氨基或 C_{1-10} 烷醯基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、羥基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷氧基、3-10元雜環基、3-10

元雜環氧基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳氧基、5-10元雜芳基、5-10元雜芳氧基、氨基、單烷基氨基、二烷基氨基或 C_{1-10} 烷醯基的取代基所取代；

或者， R_{24} 、 R_{25} 和其直接相連的氮原子一起形成4-10元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、羥基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷氧基、3-10元雜環基、3-10元雜環氧基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳氧基、5-10元雜芳基、5-10元雜芳氧基、氨基、單烷基氨基、二烷基氨基或 C_{1-10} 烷醯基的取代基所取代；

每個 r 各自獨立地為0、1或2；

作為進一步優選的方案，所述式(I)化合物、其立體異構體、前藥或其藥學上可接受鹽中 L_1 、 L_2 各自獨立地選自 $-CR_7=CR_8-$ 、 $-NH-$ 或 $-NH-C(O)-$ ；

R_1 、 R_2 各自獨立地選自氫、氫、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{1-4} 烷氧基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

R_3 、 R_4 各自獨立地選自氫、氫、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、3-6元雜環基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 環烷氧基，

上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、環丙基、羥基或C₁₋₄烷氧基的取代基所取代；

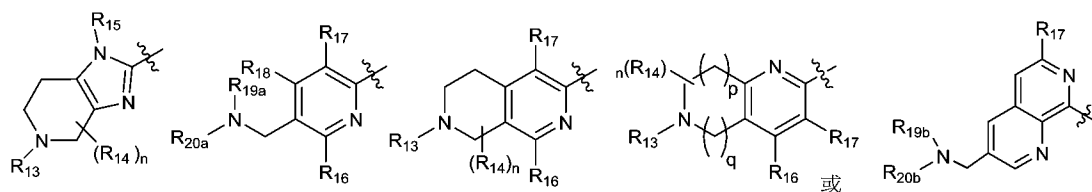
其中，R₇、R₈如式(I)化合物所述。

【0010】 作為進一步優選的方案，所述式(I)化合物、其立體異構體、前藥或其藥學上可接受鹽中每個R₅各自獨立地選自氫、氫、鹵素、氰基、羥基、羧基、C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基或C₁₋₄烷氧基，或者，當m≥2時，其中兩個R₅和其直接連接的碳原子一起形成羰基、C₃₋₆環烷基或3-6元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、環丙基、羥基或C₁₋₄烷氧基的取代基所取代。

【0011】 作為進一步優選的方案，所述式(I)化合物、其立體異構體、前藥或其藥學上可接受鹽中R₆選自氫、氫、羥基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄鏈烯基、C₂₋₄鏈炔基、C₃₋₆環烷基、3-6元雜環基、C₅₋₈芳基或5-8元雜芳基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄鏈烯基、C₂₋₄鏈炔基、鹵取代C₁₋₄烷基、氫取代C₁₋₄烷基、C₃₋₈環烷基、3-6元雜環基、C₅₋₈芳基、5-8元雜芳基、=O、-C₀₋₄-S(O)_rR₂₁、-C₀₋₄-O-R₂₂、-C₀₋₄-C(O)OR₂₂、-C₀₋₄-C(O)R₂₃、-C₀₋₄-O-C(O)R₂₃、-C₀₋₄-NR₂₄R₂₅、-C₀₋₄-C(=NR₂₄)R₂₃、-C₀₋₄-N(R₂₄)-C(=NR₂₅)R₂₃、-C₀₋₄-C(O)NR₂₄R₂₅或-C₀₋₄-N(R₂₄)-C(O)R₂₃的取代基所取代，上述基團任選再進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、C₁₋₄烷

基、 C_{2-4} 鏈烯基、 C_{2-4} 鏈炔基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、3-6元雜環基、 C_{5-8} 芳基、5-8元雜芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-4}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{24}R_{25}$ 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。

【0012】作為進一步優選的方案，所述式(I)化合物、其立體異構體、前藥或其藥學上可接受鹽中，環A選自如下基團：



其中，每個 R_{13} 各自獨立地選自氫、氘、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 鏈烯基、 C_{2-4} 鏈炔基、 C_{3-6} 環烷基、3-6元雜環基、 C_{5-8} 芳基或5-8元雜芳基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、3-6元雜環基、 C_{5-8} 芳基、5-8元雜芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-4}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-C_{0-4}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代，上述基團任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷

基、 C_{2-4} 鏈烯基、 C_{2-4} 鏈炔基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氬取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、3-6元雜環基、 C_{5-8} 芳基、5-8元雜芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-4}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-C_{0-4}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代；

每個 R_{14} 各自獨立地選自氫、氬、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{1-4} 烷氧基，或者，當 $n \geq 2$ 時，其中兩個 R_{14} 和其直接連接的碳原子一起形成羰基、 C_{3-6} 環烷基或3-6元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氬、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

R_{15} 選自氫、氬、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 鏈烯基、 C_{2-4} 鏈炔基、 C_{3-6} 環烷基、3-6元雜環基、 C_{5-8} 芳基或5-8元雜芳基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氬、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

每個 R_{16} 、 R_{17} 各自獨立地選自氫、氬、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{1-4} 烷氧基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氬、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

R_{18} 選自氫、氬、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環

烷基、3-6元雜環基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 環烷氧基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

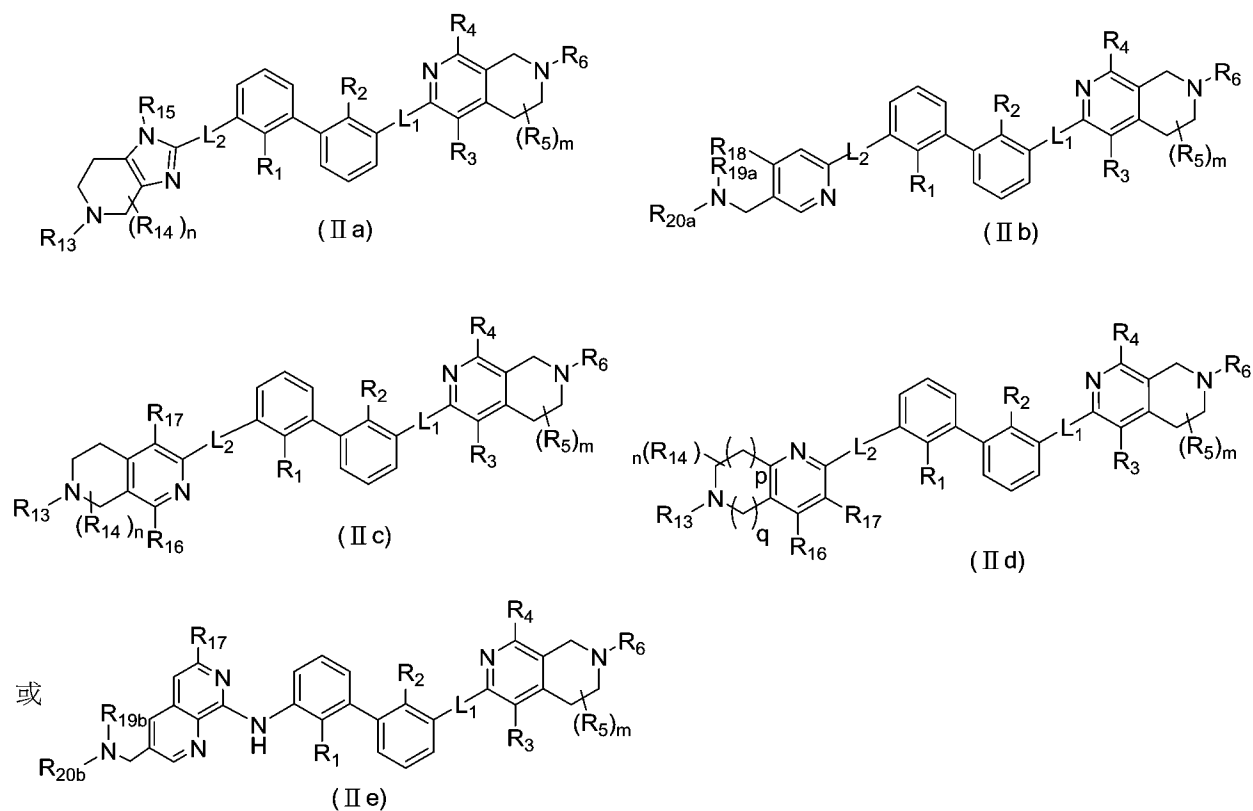
R_{19a} 、 R_{20a} 各自獨立地選自氫、氫、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 鏈烯基、 C_{2-4} 鏈炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{1-4} 烷基、3-6元雜環基、3-6元雜環基 C_{1-4} 烷基、 C_{5-8} 芳基、 C_{5-8} 芳基 C_{1-4} 烷基或5-8元雜芳基，或者， R_{19a} 與 R_{20a} 和其直接相連的氮原子一起形成3-6元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 鏈炔基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氫取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、3-6元雜環基、 C_{5-8} 芳基、5-8元雜芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-4}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-C_{0-4}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代；

R_{19b} 、 R_{20b} 各自獨立地選自氫、氫、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 鏈烯基、 C_{2-4} 鏈炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{1-4} 烷基、3-6元雜環基、3-6元雜環基 C_{1-4} 烷基、 C_{5-8} 芳基、 C_{5-8} 芳基 C_{1-4} 烷基或5-8元雜芳基，或者， R_{19b} 與 R_{20b} 和其直接相連的氮原子一起形成3-6元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 鏈烯基、 C_{2-4} 鏈炔基、 C_{3-6} 環烷基、3-6

元雜環基、 C_{5-8} 芳基、5-8元雜芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{21}$ 、
 $-C_{0-4}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{23}$ 、
 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-4}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、
 $-C_{0-4}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或
 $-C_{0-4}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代，上述基團任選進一步被
一個或多個選自氬、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4}
鏈烯基、 C_{2-4} 鏈炔基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氬取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環
烷基、3-6元雜環基、 C_{5-8} 芳基、5-8元雜芳基、 $=O$ 、
 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{22}$ 、
 $-C_{0-4}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{24}R_{25}$ 、
 $-C_{0-4}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、
 $-C_{0-4}-C(O)NR_{24}R_{25}$ 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 如式(I)化合物
所述。

【0013】 作為進一步優選的方案，所述式(I)化合物、其立體異構
體、前藥或其藥學上可接受鹽中式(I)化合物選自式(II a)化合物、
式(II b)化合物、式(II c)化合物、式(II d)化合物或式(II e)化合物；



其中， L_1 、 L_2 各自獨立地選自 $-CR_7=CR_8-$ 或 $-NH-C(O)-$ ；

每個 R_1 、 R_2 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氖取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

每個 R_3 、 R_4 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氖取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、3-6元雜環基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 環烷氧基；

每個 R_5 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{1-4} 烷氧基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

每個 R_6 各自獨立地選自氫、氖、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或3-6元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氖取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、3-6元雜環基、 $=O$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代，上述基團任選再進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 鏈烯基、 C_{2-4} 鏈炔基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氖取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、3-6元雜環基、 C_{5-8} 芳基、5-8元雜芳基、 $=O$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代；

R_7 、 R_8 各自獨立地選自氫、氖、氟、氰基、羥基、 C_{1-14} 烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氖取代 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；

每個 R_{13} 各自獨立地選自氫、氖、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或3-6元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、3-6元雜環基、 $=O$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$ 或 $-NR_{24}R_{25}$ 的取代基所取代，上述基團任選再進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氖取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、3-6元雜環基、 $=O$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$ 或 $-NR_{24}R_{25}$ 的取代基所取代；

每個 R_{14} 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{1-4} 烷氧基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

R_{15} 選自氫、氖、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氖取代 C_{1-4} 烷基、3-6元雜環基、 C_{5-8} 芳基或5-8元雜芳基；

R_{16} 選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{1-4} 烷氧基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

每個 R_{17} 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{1-4} 烷氧基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

R_{18} 選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氖取代 C_{1-4} 烷基、3-6元雜環基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 環烷氧基；

R_{19a} 、 R_{20a} 各自獨立地選自氫、氖、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{1-4} 烷基、3-6元雜環基或3-6元雜環基 C_{1-4} 烷基，或者， R_{19a} 與 R_{20a} 和其直接相連的氮原子一起形成3-6元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、

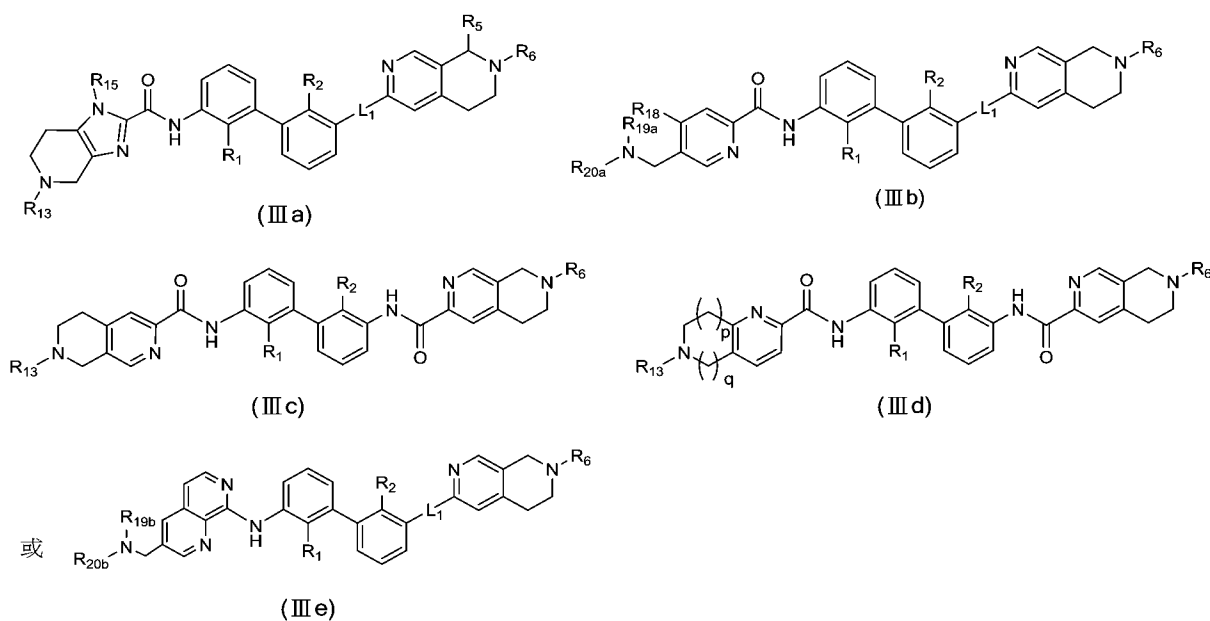
C_{2-4} 鏈炔基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氬取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、3-6元雜環基、 $=O$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代；

R_{19b} 、 R_{20b} 各自獨立地選自氫、氬、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{1-4} 烷基、3-6元雜環基、3-6元雜環基 C_{1-4} 烷基、 C_{5-8} 芳基、 C_{5-8} 芳基 C_{1-4} 烷基或5-8元雜芳基，或者， R_{19b} 與 R_{20b} 和其直接相連的氮原子一起形成3-6元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氬、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 鏈烯基、 C_{2-4} 鏈炔基、 C_{3-6} 環烷基、3-6元雜環基、 C_{5-8} 芳基、5-8元雜芳基、 $=O$ 、 $-S(O)_rR_{21}$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代，上述基團任選進一步被一個或多個選自氬、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 鏈烯基、 C_{2-4} 鏈炔基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氬取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、3-6元雜環基、 C_{5-8} 芳基、5-8元雜芳基、 $=O$ 、 $-S(O)_rR_{21}$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代；

其中， R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 、 m 、 n 、 r 、 p 、 q 如式(I)化

合物所述。

【0014】作為更進一步優選的方案，所述式(I)化合物、其立體異構體、前藥或其藥學上可接受鹽中式(I)化合物選自式(III a)化合物、式(III b)化合物、式(III c)化合物、式(III d)化合物或式(III e)化合物；



其中，每個 L_1 各自獨立地選自選自 $-\text{CH}=\text{CF}-$ 或 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ ；

每個 R_1 、 R_2 各自獨立地選自氫、氖、氟、氯、氰基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氖取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

R_5 選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氖取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

每個 R_6 各自獨立地選自氫、氖、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或3-6元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、

氰基、 C_{1-4} 烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氬取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、3-6元雜環基、 $=O$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代，上述基團任選再進一步被一個或多個選自氬、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 鏈烯基、 C_{2-4} 鏈炔基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氬取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、3-6元雜環基、 C_{5-8} 芳基、5-8元雜芳基、 $=O$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代；

每個 R_{13} 各自獨立地選自氬、氬、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或3-6元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氬、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、3-6元雜環基、 $=O$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$ 或 $-NR_{24}R_{25}$ 的取代基所取代，上述基團任選再進一步被一個或多個選自氬、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氬取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、3-6元雜環基、 $=O$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$ 或 $-NR_{24}R_{25}$ 的取代基所取代；

R_{15} 選自氬、氬、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氬取代 C_{1-4} 烷基、3-6元雜環基、 C_{5-8} 芳基或5-8元雜芳基；

R_{18} 選自氬、氬、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氬取代 C_{1-4} 烷基、3-6元雜環基、 C_{1-4} 烷

氧基或C₃₋₆環烷氧基；

R_{19a}、R_{20a}各自獨立地選自氫、氖、羥基、C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基C₁₋₄烷基、3-6元雜環基或3-6元雜環基C₁₋₄烷基，或者，R_{19a}與R_{20a}和其直接相連的氮原子一起形成3-6元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄鏈炔基、鹵取代C₁₋₄烷基、氖取代C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、3-6元雜環基、=O、-O-R₂₂、-C(O)OR₂₂、-C(O)R₂₃、-O-C(O)R₂₃、-NR₂₄R₂₅、-C(O)NR₂₄R₂₅或-N(R₂₄)-C(O)R₂₃的取代基所取代；

R_{19b}、R_{20b}各自獨立地選自氫、氖、羥基、C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、3-6元雜環基、C₅₋₈芳基或5-8元雜芳基，或者，R_{19b}與R_{20b}和其直接相連的氮原子一起形成3-6元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄鏈烯基、C₂₋₄鏈炔基、C₃₋₆環烷基、3-6元雜環基、C₅₋₈芳基、5-8元雜芳基、=O、-O-R₂₂、-C(O)OR₂₂、-C(O)R₂₃、-O-C(O)R₂₃、-NR₂₄R₂₅、-C(O)NR₂₄R₂₅或-N(R₂₄)-C(O)R₂₃的取代基所取代，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄鏈烯基、C₂₋₄鏈炔基、鹵取代C₁₋₄烷基、氖取代C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、3-6元雜環基、C₅₋₈芳基、5-8元雜芳基、=O、-O-R₂₂、-C(O)OR₂₂、-C(O)R₂₃、-O-C(O)R₂₃、-NR₂₄R₂₅、-C(O)NR₂₄R₂₅或-N(R₂₄)-C(O)R₂₃的取代基所取代；

其中， R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 、 p 、 q 如式(I)化合物所述。

作為更進一步優選的方案，所述式(I)化合物、其立體異構體、前藥或其藥學上可接受鹽中每個 R_{22} 各自獨立地選自氫、氬、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 鏈烯基、 C_{3-6} 環烷基、3-6元雜環基、 C_{5-8} 芳基或5-8元雜芳基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氬、鹵素、羥基、羰基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、3-6元雜環基、3-6元雜環氧基、 C_{5-8} 芳基、 C_{5-8} 芳氧基、5-8元雜芳基、5-8元雜芳氧基或 $-NR_{24}R_{25}$ 的取代基所取代；

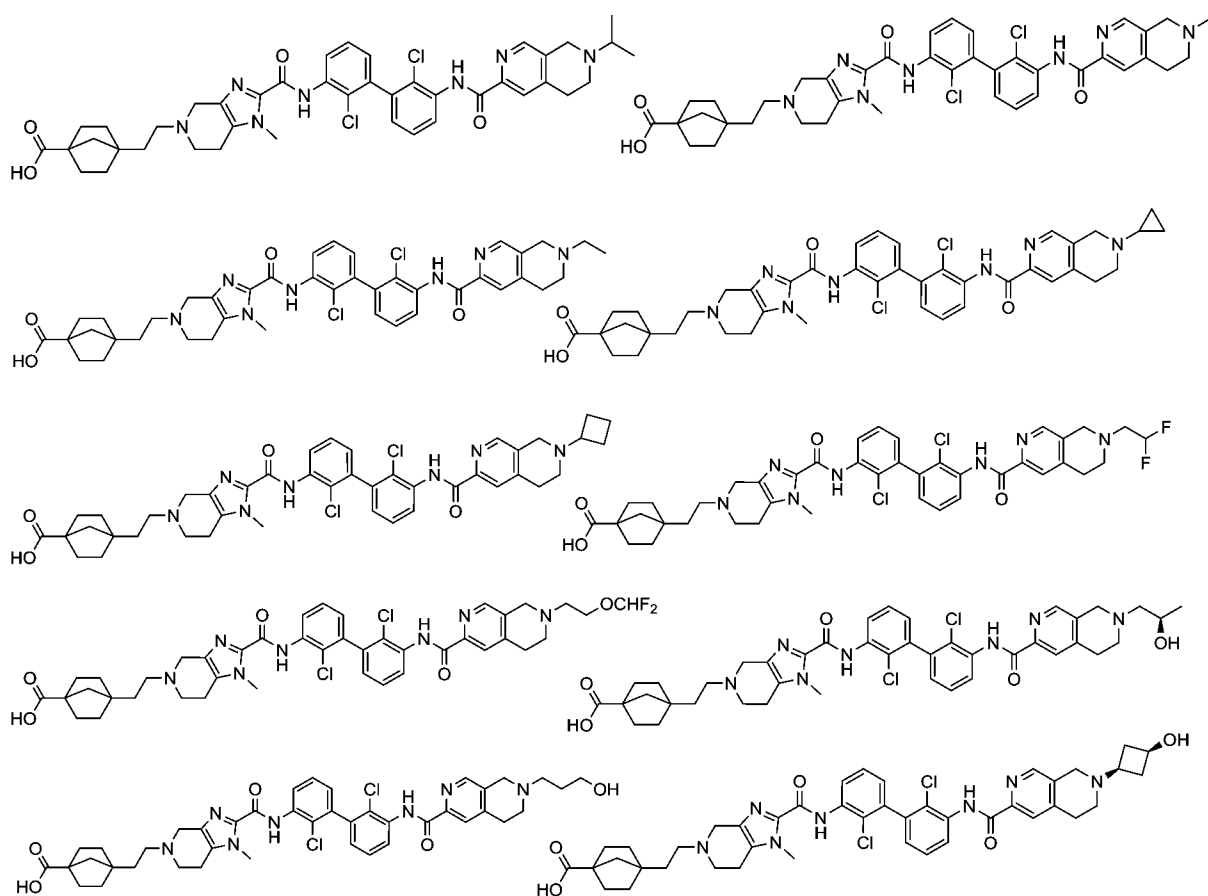
每個 R_{23} 各自獨立地選自氫、氬、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 鏈烯基、 C_{2-4} 鏈炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、3-6元雜環基、3-6元雜環氧基、 C_{5-8} 芳基、 C_{5-8} 芳氧基、5-8元雜芳基、5-8元雜芳氧基或 $-NR_{24}R_{25}$ ，上述基團任選進一步被一個或多個選自氬、鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、3-6元雜環基、3-6元雜環氧基、 C_{5-8} 芳基、 C_{5-8} 芳氧基、5-8元雜芳基、5-8元雜芳氧基或 $-NR_{24}R_{25}$ 的取代基所取代；

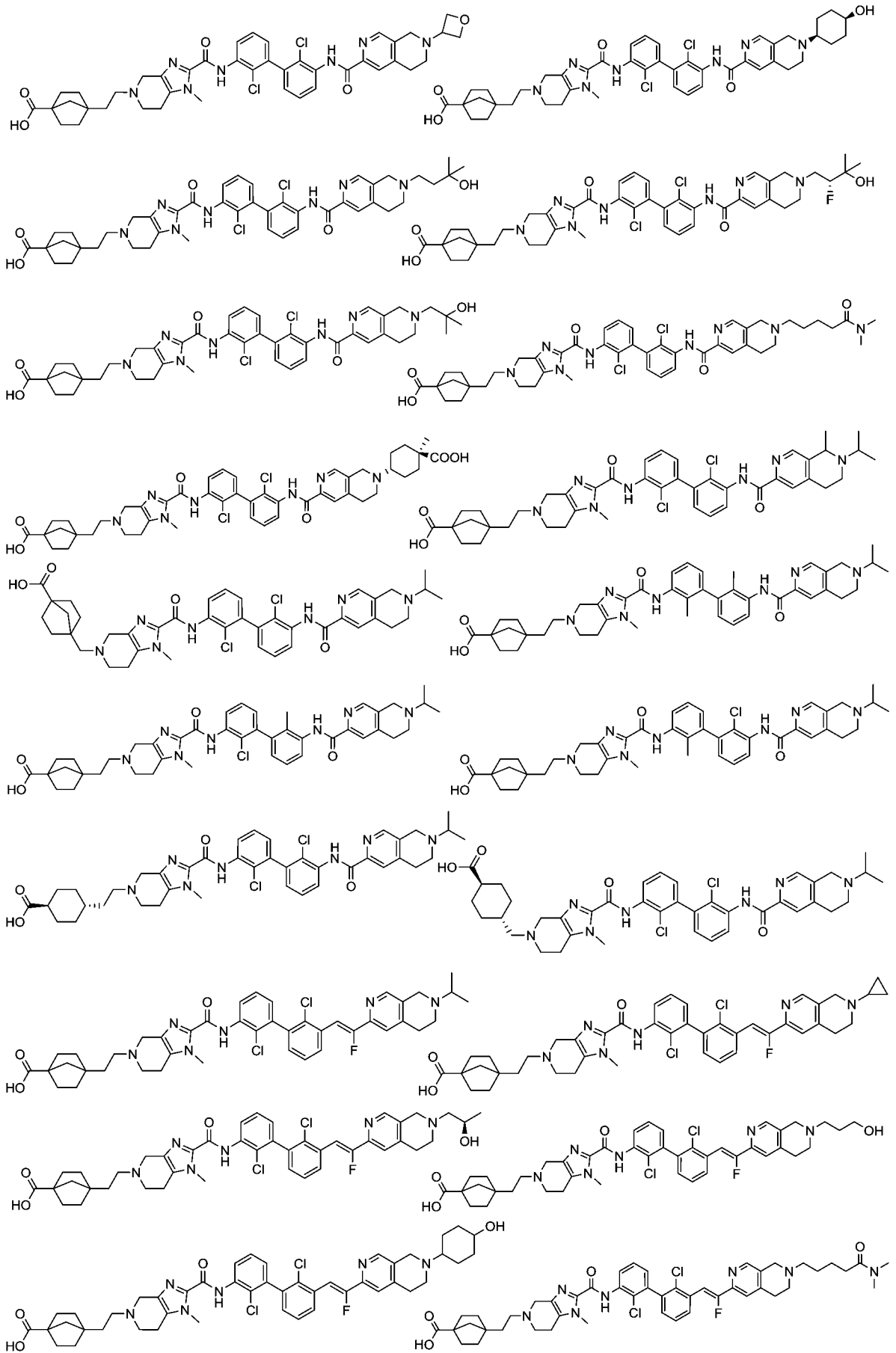
每個 R_{24} 、 R_{25} 各自獨立地選自氫、氬、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 鏈烯基、 C_{2-4} 鏈炔基、 C_{3-6} 環烷基、3-6元雜環基、 C_{5-8} 芳基、5-8元雜芳基、磺醯基、甲磺醯基、異丙磺醯基、環丙基磺醯基、對甲苯磺醯基、氨基、單烷基氨基、二烷基氨基或 C_{1-4} 烷醯基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氬、鹵素、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷

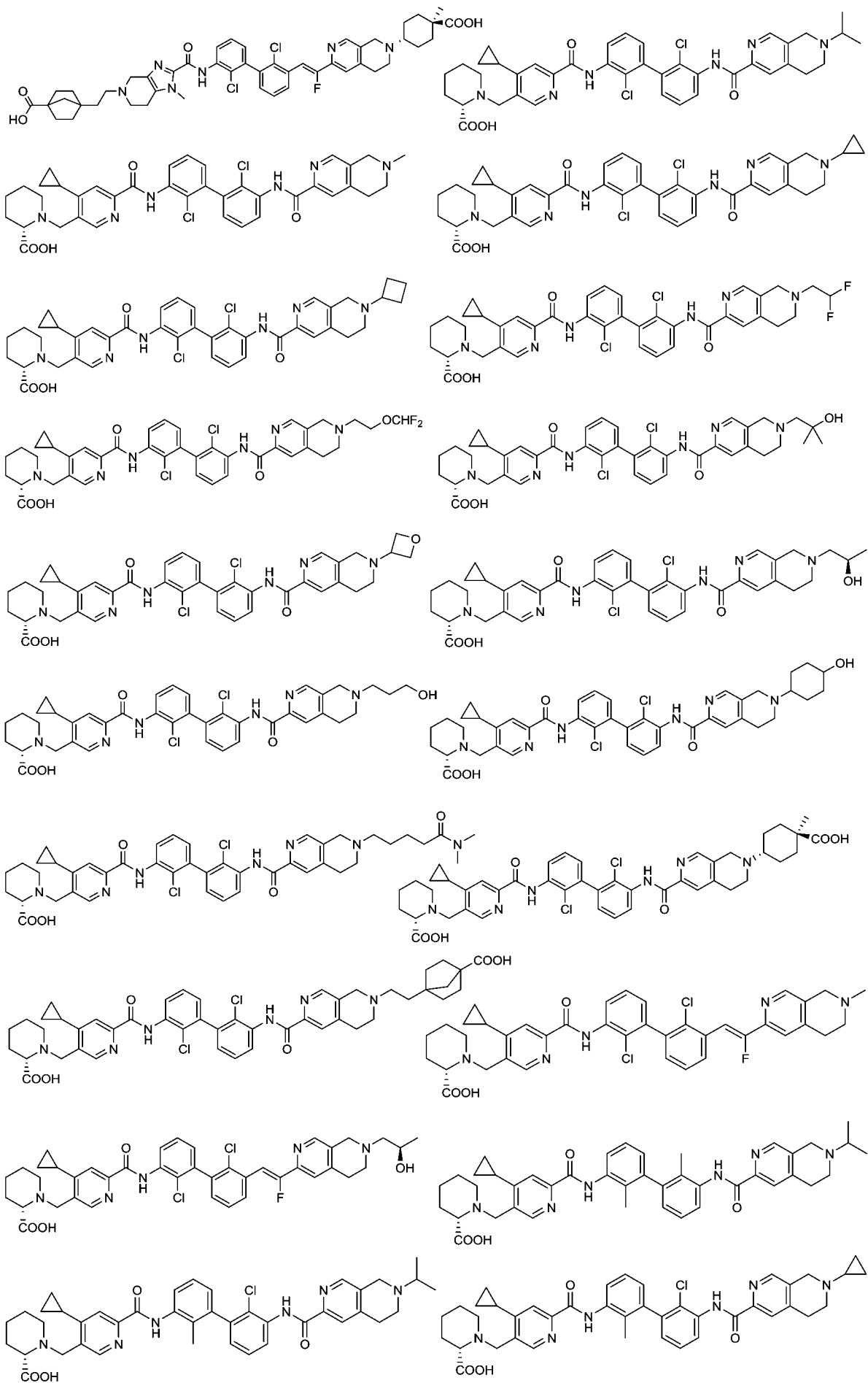
氧基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、3-6元雜環基、3-6元雜環氧基、 C_{5-8} 芳基、 C_{5-8} 芳氧基、5-8元雜芳基、5-8元雜芳氧基、氨基、單烷基氨基、二烷基氨基或 C_{1-4} 烷醯基的取代基所取代；

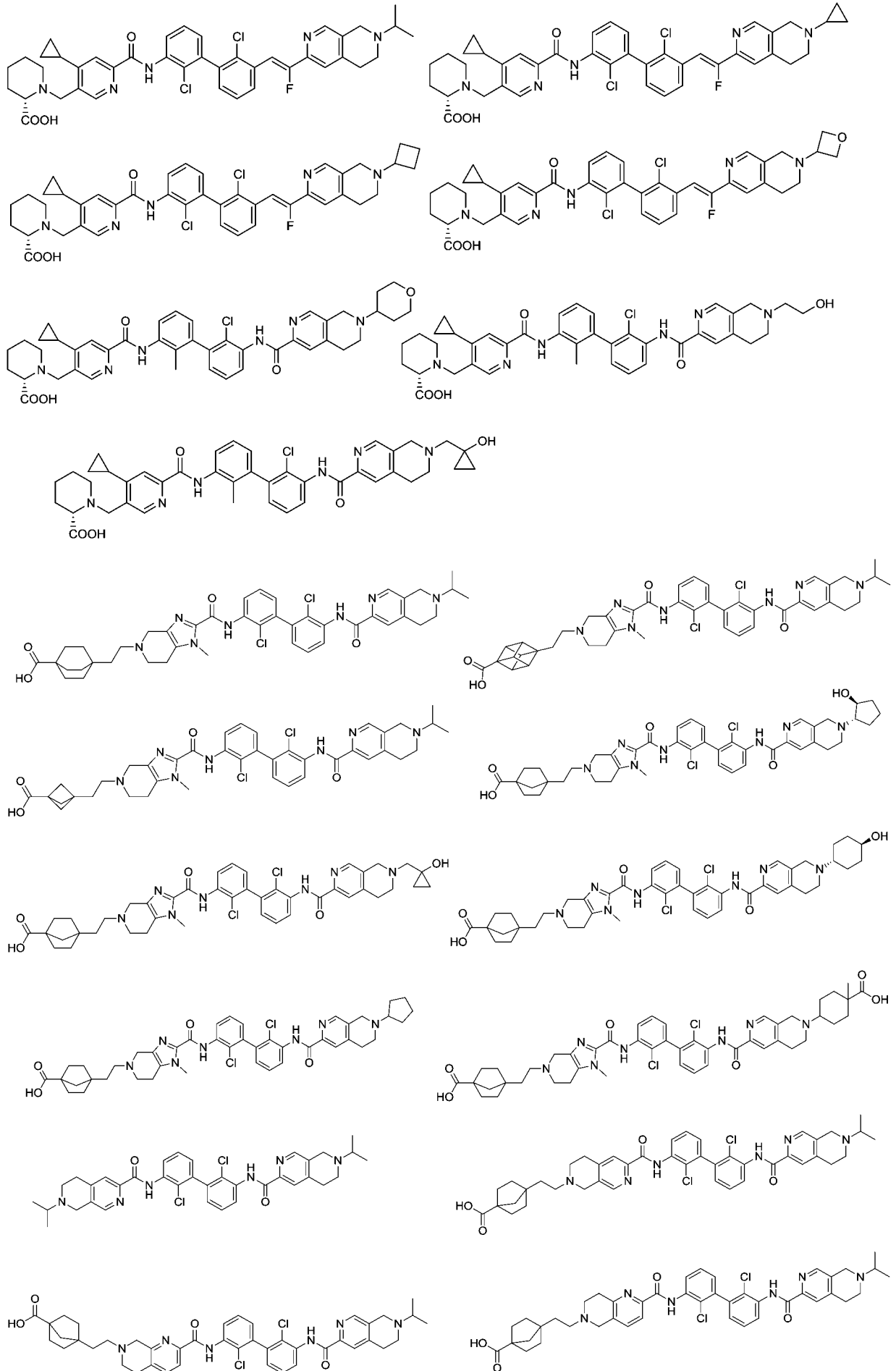
或者， R_{24} 、 R_{25} 和其直接相連的氮原子一起形成4-8元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、3-6元雜環基、3-6元雜環氧基、 C_{5-8} 芳基、 C_{5-8} 芳氧基、5-8元雜芳基、5-8元雜芳氧基、氨基、單烷基氨基、二烷基氨基或 C_{1-4} 烷醯基的取代基所取代。

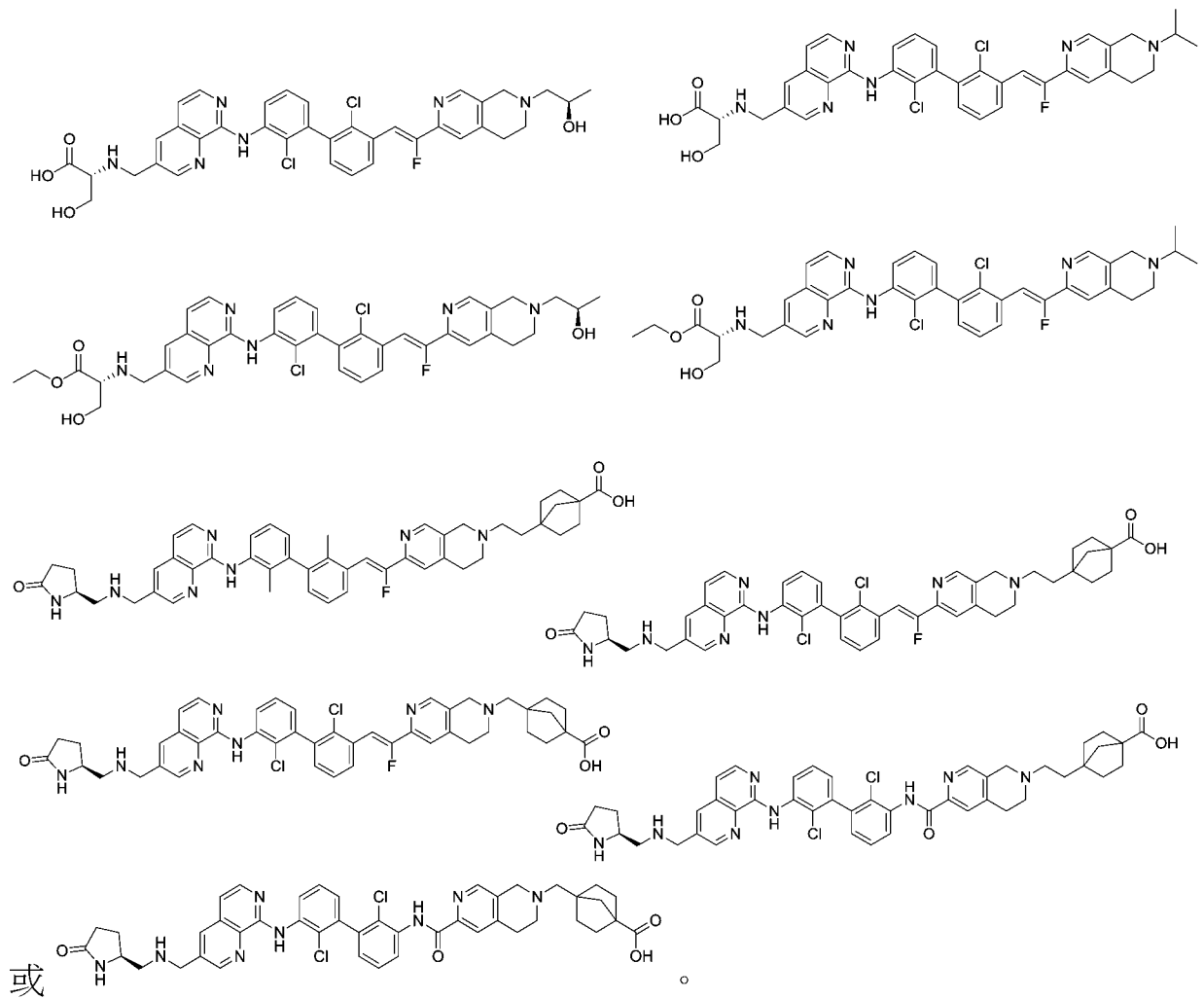
【0015】 作為最優選的方案，所述式(I)化合物、其立體異構體、前藥或其藥學上可接受鹽包括但不限於如下化合物：



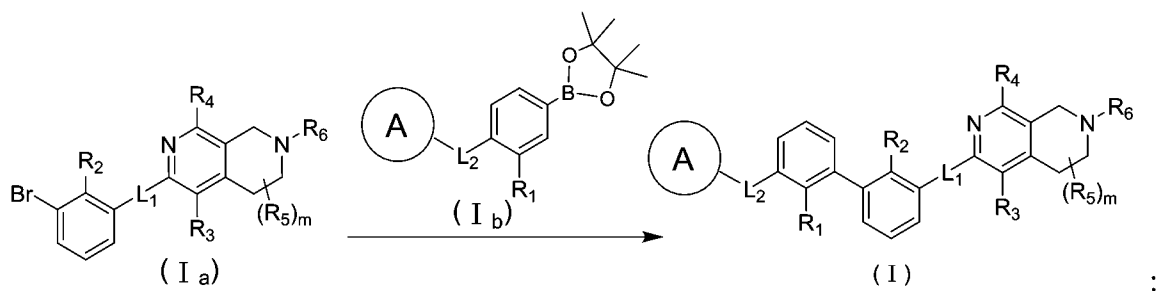








【0016】本發明第二方面提供式(I)化合物、其立體異構體、前藥或其藥學上可接受鹽的製備方法，包括如下步驟：



任選的，根據取代基的不同，進一步反應得到相應的式(I)化合物；其中，環A、L₁、L₂、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、m如式(I)化合物所述。

【0017】 本發明第三方面提供一種藥物組成物，其包括前述的式(I)化合物、其立體異構體、前藥或其藥學上可接受鹽及可藥用的載體。

【0018】 本發明第四方面提供一種前述式(I)化合物、其立體異構體、前藥或其藥學上可接受鹽在製備預防和/或治療由PD-1/PD-L1信號途徑媒介的有關疾病藥物中的應用。

【0019】 作為優選的方案，所述的由PD-1/PD-L1信號途徑媒介的有關疾病選自癌症或腫瘤、免疫相關疾病及紊亂、傳染性疾病、感染性疾病或代謝性疾病。

【0020】 作為進一步優選的方案，所述感染性疾病選自細菌性傳染病、病毒性傳染病或真菌性傳染病；所述癌症或腫瘤選自淋巴瘤(包括但不限於淋巴細胞性淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡中心淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤或原發性縱隔大B細胞淋巴瘤)、肉瘤(包括但不限於卡波西肉瘤、纖維肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、骨肉瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、軟組織肉瘤、血管肉瘤或淋巴管肉瘤)、黑色素瘤、膠質母細胞瘤、滑膜瘤、腦膜瘤、膽道腫瘤、胸腺腫瘤、神經腫瘤、精原細胞瘤、腎母細胞瘤、多形性腺瘤、肝細胞乳頭狀瘤、腎小管腺瘤、囊腺瘤、乳頭瘤、腺瘤、平滑肌瘤、橫紋肌瘤、血管瘤、淋巴管瘤、骨瘤、軟骨瘤、脂肪瘤、纖維瘤、中樞神經系

統腫瘤、脊柱軸瘤、腦幹膠質瘤、垂體腺瘤、多發性骨髓瘤、卵巢腫瘤、骨髓增生異常症候群或間皮瘤，前列腺癌、復發或已對現有藥物產生抗性的前列腺癌、甲狀腺癌、甲狀旁腺癌、肛門癌、睪丸癌、尿道癌、陰莖癌、膀胱癌、輸尿管癌、子宮癌、卵巢癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、宮頸癌、陰道癌、外陰癌、腎上腺癌、默克爾細胞癌、胚胎癌、慢性或急性白血病(包括但不限於急性髓系白血病、慢性髓系白血病、急性淋巴細胞白血病、慢性粒細胞白血病、慢性淋巴細胞白血病)、支氣管癌、食管癌、鼻咽癌、肝細胞癌、腎細胞癌、小細胞肺癌、基底細胞癌、肺癌、乳腺癌、腺癌、乳頭狀癌、囊腺癌、鱗狀非小細胞肺癌、非鱗狀非小細胞肺癌、直腸癌、結腸癌、結直腸癌、胃癌、胰腺癌、頭頸部鱗狀細胞癌、頭頸部癌、胃腸道、骨癌、皮膚癌、小腸癌、內分泌系統癌、腎盂癌、表皮樣癌、腹壁癌、腎細胞癌、移行細胞癌或絨毛膜癌，以及轉移性的腫瘤，尤其是表達PD-L1的轉移性腫瘤；

所述的免疫相關疾病及紊亂選自風濕性關節炎、腎衰竭、紅斑狼瘡、哮喘、牛皮癬、潰瘍性結腸炎、胰腺炎、過敏、纖維化、貧血、纖維肌痛症、阿爾茨海默病、充血性心力衰竭、中風、主動脈瓣狹窄、動脈硬化、骨質疏鬆症、帕金森病、感染、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、過敏性接觸性皮炎和濕疹、系統性硬化症和多發性硬化症；

所述傳染性疾病或感染性疾病選自膿毒症、肝臟感染、HIV、甲

型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎、疱疹病毒、乳頭瘤病毒或流感；

所述代謝性疾病選自糖尿病、糖尿病酮症酸中毒、高血糖高滲症候群、低血糖症、痛風、營養不良症、維生素A缺乏病、壞血病、維生素D缺乏病或骨質疏鬆症。

【0021】 本發明第五方面提供一種式(I)化合物、其立體異構體、前藥或其藥學上可接受鹽，其用作預防和/或治療由PD-1/PD-L1信號途徑媒介的癌症或腫瘤、免疫相關疾病及紊亂、傳染性疾病、感染性疾病或代謝性疾病的藥物。

【0022】 本發明第六方面提供一種預防和/或治療由PD-1/PD-L1信號途徑媒介的癌症或腫瘤、免疫相關疾病及紊亂、傳染性疾病、感染性疾病或代謝性疾病的方法，包括給與需要的患者式(I)化合物、其立體異構體、前藥或其藥學上可接受鹽。

【實施方式】

【0023】 本申請的發明人經過廣泛而深入地研究，首次研發出一種式(I)結構免疫抑制劑。本發明系列化合物對PD-1/PD-L1的相互作用具有很強的抑制作用，可廣泛應用於製備預防和/或治療由PD-1/PD-L1信號途徑媒介的癌症或腫瘤、免疫相關疾病及紊亂、傳染性疾病、感染性疾病或代謝性疾病的藥物，有望開發成新一代

PD-1/PD-L1抑制劑。在此基礎上，完成了本發明。

【0024】 詳細說明：除非有相反陳述或特別說明，下列用在說明書和申請專利範圍中的術語具有下述含義。

【0025】 “烷基”指直鏈或含支鏈的飽和脂族烴基團，優選包括1至10個或1至6個碳原子或1至4個碳原子的直鏈烷基和含支鏈烷基，包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、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-乙基戊基或其各種支鏈異構體等。例如，“C₁₋₁₀烷基”指包括1至10個碳原子的直鏈烷基和含支鏈烷基，“C₁₋₄烷基”指包括1至4個碳原子的直鏈烷基和含支鏈烷基，“C₁₋₂烷基”指包括1至2個碳原子的直鏈烷基，“C₀₋₈”是指C₀₋₈烷基，“C₀₋₄”是指C₀₋₄

烷基， C_0 是指碳原子為0，“ C_{1-4} ”是指 C_{1-4} 烷基，烷基定義如前所述。

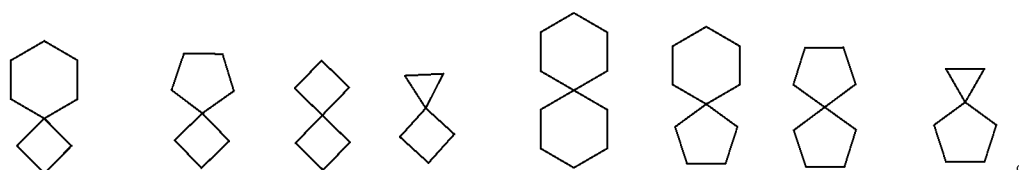
【0026】 烷基可以是任選取代的或未取代的，當被取代時，取代基優選為一個或多個(優選1、2、3或4個)以下基團，獨立地選自氬、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 鏈烯基、 C_{2-10} 鏈炔基、鹵取代 C_{1-10} 烷基、氬取代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、3-10元雜環基、 C_{5-10} 芳基、5-10元雜芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代。

【0027】 “環烷基”或“碳環”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，可以含有一個或多個(優選1、2或3個)雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統，優選包括3至12個或3至8個或3至6個碳原子的環烷基，例如，“ C_{3-12} 環烷基”指包括3至12個碳原子的環烷基，“ C_{3-8} 環烷基”指包括3至8個碳原子的環烷基，“ C_{3-6} 環烷基”指包括3至6個碳原子的環烷基，“ C_{5-8} 環烷基”指包括5至8個碳原子的環烷基，“ C_{5-10} 環烷基”指包括5至10個碳原子的環烷基。環烷基分為單環環烷基、多環環烷基，其中：

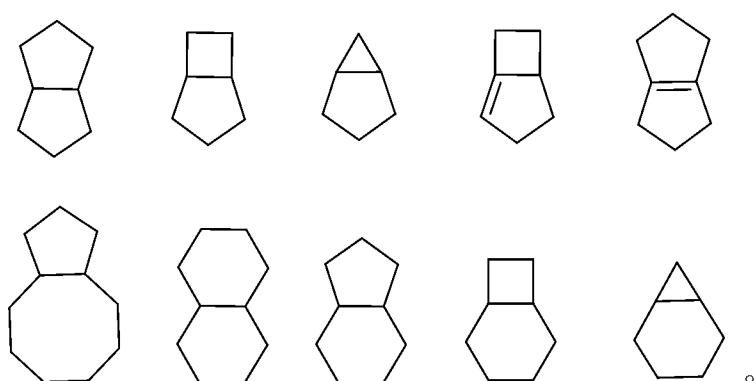
單環環烷基包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、

環己基、環己烯基、環己二烯基、環庚基、環庚三烯基、環辛基等。

【0028】 多環環烷基包括螺環、稠環和橋環的環烷基。“螺環烷基”指單環之間共用一個碳原子(稱螺原子)的多環基團，這些可以含有一個或多個(優選1、2或3個)雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺環烷基分為單螺環烷基、雙螺環烷基或多螺環烷基，螺環烷基包括但不限於：

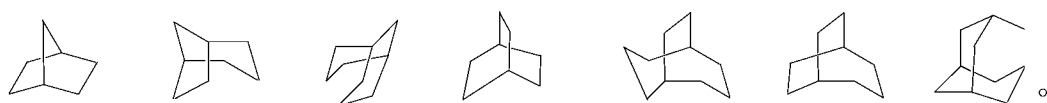


【0029】 “稠環烷基”指系統中的每個環與體系中的其他環共用毗鄰的一對碳原子的全碳多環基團，其中一個或多個環可以含有一個或多個(優選1、2或3個)雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠環烷基，稠環烷基包括但不限於：



【0030】 “橋環烷基”指任意兩個環共用兩個不直接連接的碳原子的全碳多環基團，這些可以含有一個或多個(優選1、2或3個)雙鍵，

但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋環烷基，橋環烷基包括但不限於



【0031】 所述環烷基環可以稠合於芳基、雜芳基或雜環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為環烷基，包括但不限於茛滿基、四氫萘基、苯并環庚烷基等。

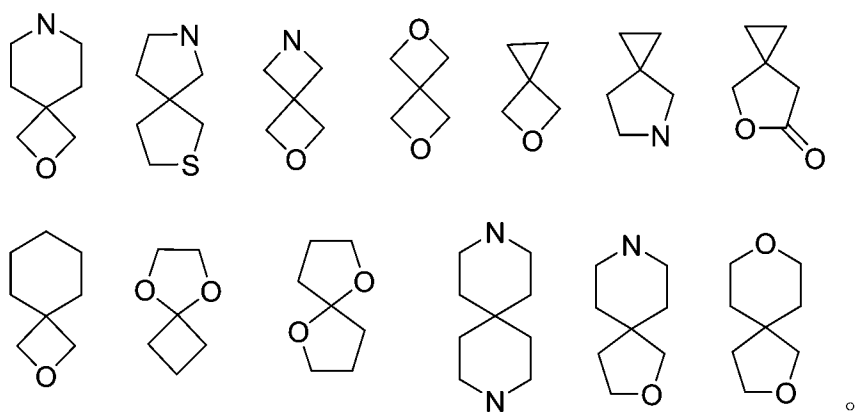
【0032】 環烷基可以是任選取代的或未取代的，當被取代時，取代基優選為一個或多個(優選1、2、3或4個)以下基團，獨立地選自氬、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 鏈烯基、 C_{2-10} 鏈炔基、鹵取代 C_{1-10} 烷基、氬取代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、3-10元雜環基、 C_{5-10} 芳基、5-10元雜芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代。

【0033】 “雜環基”或“雜環”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，可以含有一個或多個(優選1、2或3個)雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統，其中一個或多個(優選1、2、3或4個)環原子選自氮、氧或 $S(O)_r$ (其中 r 是整數0、1、2)的雜原子，

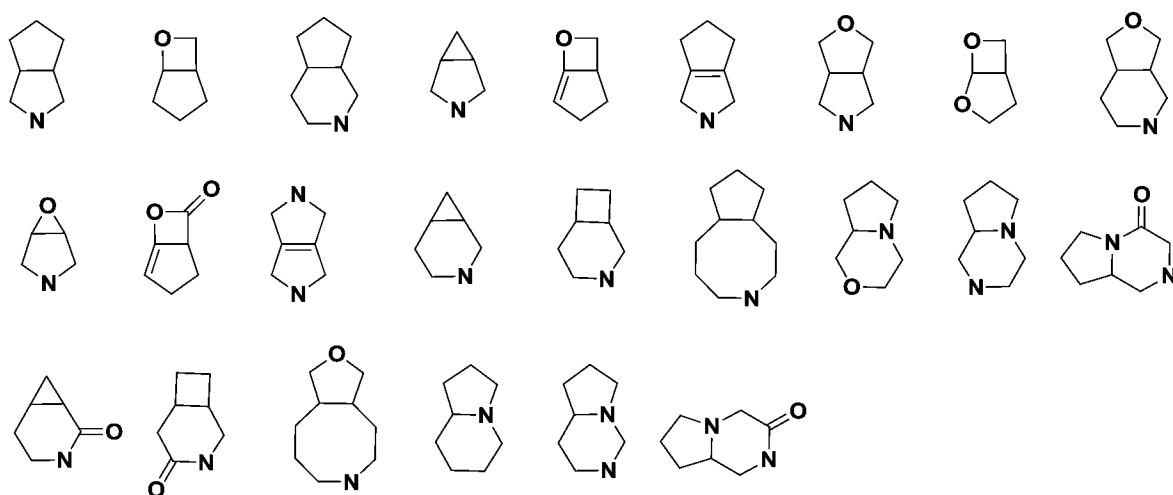
但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的環部分，其餘環原子為碳。優選包括3至12個或3至8個或3至6個環原子的雜環基，例如，“3-6元雜環基”指包含3至6個環原子的環基，“3-8元雜環基”指包含3至8個環原子的環基，“4-6元雜環基”指包含4至6個環原子的環基，“4-8元雜環基”指包含4至8個環原子的環基，“4-10元雜環基”指包含4至10個環原子的環基，“5-10元雜環基”指包含5至10個環原子的環基，“5-8元雜環基”指包含5至8個環原子的環基，“5-6元雜環基”指包含5至6個環原子的環基，“3-12元雜環基”指包含3至12個環原子的環基。

【0034】 單環雜環基包括但不限於吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、高哌嗪基等。

【0035】 多環雜環基包括螺環、稠環和橋環的雜環基。“螺雜環基”指單環之間共用一個原子(稱螺原子)的多環雜環基團，其中一個或多個(優選1、2、3或4個)環原子選自氮、氧或 $S(O)_r$ (其中 r 是整數0、1、2)的雜原子，其餘環原子為碳。這些可以含有一個或多個雙鍵(優選1、2或3個)，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺雜環基分為單螺雜環基、雙螺雜環基或多螺雜環基。螺雜環基包括但不限於：

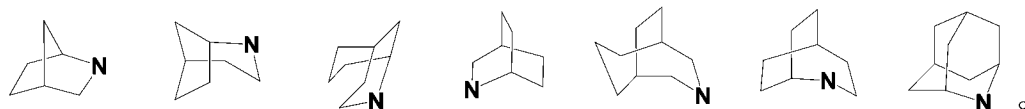


【0036】“稠雜環基”指系統中的每個環與體系中的其他環共用毗鄰的一對原子的多環雜環基團，一個或多個(優選1、2、3或4個)環可以含有一個或多個(優選1、2或3個)雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統，其中一個或多個(優選1、2、3或4個)環原子選自氮、氧或 $S(O)_r$ (其中 r 是整數0、1、2)的雜原子，其餘環原子為碳。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠雜環烷基，稠雜環基包括但不限於：

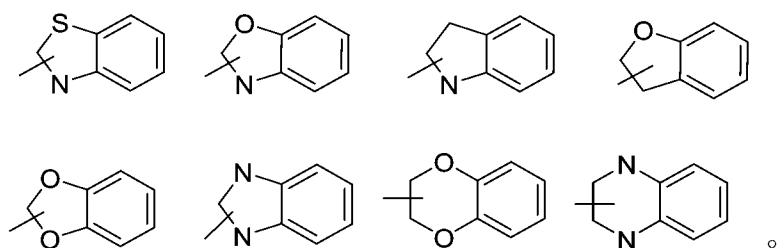


【0037】“橋雜環基”指任意兩個環共用兩個不直接連接的原子的多環雜環基團，這些可以含有一個或多個(優選1、2或3個)雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統，其中一個或多個(優選

1、2、3或4個)環原子選自氮、氧或 $S(O)_r$ (其中 r 是整數0、1、2)的雜原子，其餘環原子為碳。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋雜環基，橋雜環基包括但不限於：



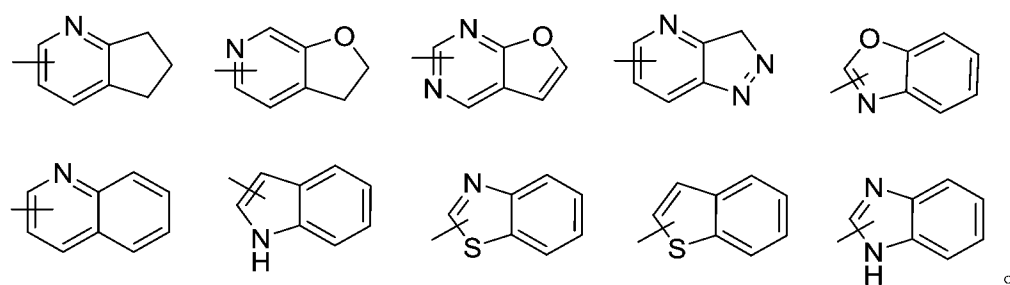
【0038】 所述雜環基環可以稠合於芳基、雜芳基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜環基，包括但不限於：



【0039】 雜環基可以是任選取代的或未取代的，當被取代時，取代基優選為一個或多個(優選1、2、3或4個)以下基團，獨立地選自氬、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 鏈烯基、 C_{2-10} 鏈炔基、鹵取代 C_{1-10} 烷基、氬取代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、3-10元雜環基、 C_{5-10} 芳基、5-10元雜芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代。

【0040】 “芳基”或“芳環”指全碳單環或稠合多環(也就是共用毗

【0042】“雜芳基”或“雜芳環”指包含1至4個雜原子的雜芳族體系，所述雜原子包括氮、氧和 $S(O)_r$ (其中 r 是整數0、1、2)的雜原子，優選含有5-10個或5-8個或5-6個環原子的雜芳族體系，例如，5-8元雜芳基指含有5-8個環原子的雜芳族體系，5-10元雜芳基指含有5-10個環原子的雜芳族體系，包括但不限於呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘓啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述雜芳基環可以稠合於芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜芳基環，包括但不限於：



【0043】雜芳基可以是任選取代的或未取代的，當被取代時，取代基優選為一個或多個(優選1、2、3或4個)以下基團，獨立地選自氬、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 鏈烯基、 C_{2-10} 鏈炔基、鹵取代 C_{1-10} 烷基、氬取代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、3-10元雜環基、 C_{5-10} 芳基、5-10元雜芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或

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

【0044】“鏈烯基”指由至少兩個碳原子和至少一個碳-碳雙鍵組成的如上述定義的烷基，例如， C_{2-10} 鏈烯基指含有2-10個碳的直鏈或含支鏈烯基， C_{2-4} 鏈烯基指含有2-4個碳的直鏈或含支鏈烯基。包括但不限於乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-，2-或3-丁烯基等。

【0045】鏈烯基可以是取代的或未取代的，當被取代時，取代基優選為一個或多個(優選1、2、3或4個)以下基團，獨立地選自氬、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 鏈烯基、 C_{2-10} 鏈炔基、鹵取代 C_{1-10} 烷基、氬取代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、3-10元雜環基、 C_{5-10} 芳基、5-10元雜芳基、 $=\text{O}$ 、 $-\text{C}_{0-8}-\text{S}(\text{O})_r\text{R}_{21}$ 、 $-\text{C}_{0-8}-\text{O}-\text{R}_{22}$ 、 $-\text{C}_{0-8}-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $-\text{C}_{0-8}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}_{0-8}-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}_{0-8}-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$ 、 $-\text{C}_{0-8}-\text{C}(=\text{NR}_{24})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}_{0-8}-\text{N}(\text{R}_{24})-\text{C}(=\text{NR}_{25})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}_{0-8}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$ 或 $-\text{C}_{0-8}-\text{N}(\text{R}_{24})-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 的取代基所取代。

【0046】“鏈炔基”指至少兩個碳原子和至少一個碳-碳三鍵組成的如上所定義的烷基，優選含有2-10個或2-4個碳的直鏈或含支鏈炔基，例如， C_{2-10} 鏈炔基指含有2-10個碳的直鏈或含支鏈炔基， C_{2-4} 鏈炔基指含有2-4個碳的直鏈或含支鏈炔基。包括但不限於乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-，2-或3-丁炔基等。

【0047】 鏈炔基可以是取代的或未取代的，當被取代時，取代基優選為一個或多個(優選1、2、3或4個)以下基團，獨立地選自氬、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 鏈烯基、 C_{2-10} 鏈炔基、鹵取代 C_{1-10} 烷基、氬取代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、3-10元雜環基、 C_{5-10} 芳基、5-10元雜芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代。

【0048】 “烷氧基”指-O-烷基，其中烷基的定義如上所述，例如，“ C_{1-10} 烷氧基”指含1-10個碳的烷基氧基， C_{1-4} 烷氧基”指含1-4個碳的烷基氧基，包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。

【0049】 烷氧基可以是任選取代的或未取代的，當被取代時，取代基，優選為一個或多個(優選1、2、3或4個)以下基團，獨立地選自氬、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 鏈烯基、 C_{2-10} 鏈炔基、鹵取代 C_{1-10} 烷基、氬取代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、3-10元雜環基、 C_{5-10} 芳基、5-10元雜芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或

-C₀₋₈-N(R₂₄)-C(O)R₂₃的取代基所取代。

【0050】“環烷氧基”或“環烷基氧基”指-O-環烷基，其中環烷基的定義如上所述，例如，“C₃₋₁₀環烷氧基”指含3-10個碳的環烷基氧基，包括但不限於環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基等。

【0051】“環烷氧基”或“環烷基氧基”可以是任選取代的或未取代的，當被取代時，取代基優選為一個或多個(優選1、2、3或4個)以下基團，獨立地選自氬、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀鏈烯基、C₂₋₁₀鏈炔基、鹵取代C₁₋₁₀烷基、氬取代C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基、3-10元雜環基、C₅₋₁₀芳基、5-10元雜芳基、=O、-C₀₋₈-S(O)_rR₂₁、-C₀₋₈-O-R₂₂、-C₀₋₈-C(O)OR₂₂、-C₀₋₈-C(O)R₂₃、-C₀₋₈-O-C(O)R₂₃、-C₀₋₈-NR₂₄R₂₅、-C₀₋₈-C(=NR₂₄)R₂₃、-C₀₋₈-N(R₂₄)-C(=NR₂₅)R₂₃、-C₀₋₈-C(O)NR₂₄R₂₅或-C₀₋₈-N(R₂₄)-C(O)R₂₃的取代基所取代。

【0052】“雜環氧基”或“雜環基氧基”指-O-雜環基，其中雜環基的定義如上所述，例如，“C₃₋₁₀雜環氧基”指含3-10個碳的雜環基氧基，包括但不限於氮雜環丁基氧基、氧雜環丁氧基、氮雜環戊基氧基、氮、氧雜環己基氧基等。

【0053】“雜環氧基”或“雜環基氧基”可以是任選取代的或未取代的，當被取代時，取代基優選為一個或多個(優選1、2、3或4個)以下基團，獨立地選自氬、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C₁₋₁₀烷

基、 C_{2-10} 鏈烯基、 C_{2-10} 鏈�基、鹵取代 C_{1-10} 烷基、氬取代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、3-10元雜環基、 C_{5-10} 芳基、5-10元雜芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代。

【0054】“ C_{1-10} 烷醯基”指 C_{1-10} 烷基酸去掉羥基後剩下的一價原子團，通常也表示為“ $C_{0-9}-C(O)-$ ”，例如，“ $C_1-C(O)-$ ”是指乙醯基；“ $C_2-C(O)-$ ”是指丙醯基；“ $C_3-C(O)-$ ”是指丁醯基或異丁醯基。

【0055】“ $-C_{0-8}-S(O)_rR_{21}$ ”指 $-S(O)_rR_{21}$ 中的硫原子連接在 C_{0-8} 烷基上，其中 C_0 烷基是指碳原子個數為0， C_{1-8} 烷基的定義如上所述。

【0056】“ $-C_{0-8}-O-R_{22}$ ”指 $-O-R_{22}$ 中的氧原子連接在 C_{0-8} 烷基上，其中 C_0 烷基是指碳原子個數為0， C_{1-8} 烷基的定義如上所述。

【0057】“ $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ ”指 $-C(O)OR_{22}$ 中的羰基連接在 C_{0-8} 烷基上，其中 C_0 烷基是指碳原子個數為0， C_{1-8} 烷基的定義如上所述。

【0058】“ $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ ”指 $-C(O)R_{23}$ 中的羰基連接在 C_{0-8} 烷基上，其中 C_0 烷基是指碳原子個數為0， C_{1-8} 烷基的定義如上所述。

【0059】 “ $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ ”指 $-O-C(O)R_{23}$ 中的氧原子連接在 C_{0-8} 烷基上，其中 C_0 烷基是指碳原子個數為0， C_{1-8} 烷基的定義如上所述。

【0060】 “ $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ ”指 $-NR_{24}R_{25}$ 中的氮原子連接在 C_{0-8} 烷基上，其中 C_0 烷基是指碳原子個數為0， C_{1-8} 烷基的定義如上所述。

【0061】 “ $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ ”指 $-C(=NR_{24})R_{23}$ 中的氮原子連接在 C_{0-8} 烷基上，其中 C_0 烷基是指碳原子個數為0， C_{1-8} 烷基的定義如上所述。

【0062】 “ $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ ”指
 $-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 中的氮原子連接在 C_{0-8} 烷基上，其中 C_0 烷基是指碳原子個數為0， C_{1-8} 烷基的定義如上所述。

【0063】 “ $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$ ”指 $-C(O)NR_{24}R_{25}$ 中的羰基連接在 C_{0-8} 烷基上，其中 C_0 烷基是指碳原子個數為0， C_{1-8} 烷基的定義如上所述。

【0064】 “ $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ ”指 x 中的氮原子連接在 C_{0-8} 烷基上，其中 C_0 烷基是指碳原子個數為0， C_{1-8} 烷基的定義如上所述。

【0065】 “鹵取代 C_{1-10} 烷基”指烷基上的氫任選的被氟、氯、溴、碘原子取代的1-10個碳烷基基團，包括但不限於二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基等。

【0066】 “鹵取代 C_{1-10} 烷氧基”指烷基上的氫任選的被氟、氯、

溴、碘原子取代的1-10個碳烷氧基基團。包括但不限於二氟甲氧基、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。

【0067】“氘取代C₁₋₁₀烷基”指烷基上的氫任選的被氘原子取代的1-10個碳烷基基團。包括但不限於一氘甲基、二氘甲基、三氘甲基等。

【0068】“鹵素”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-二甲基甲醯胺，“THF”是指四氫呋喃，“LiHMDS”是指六甲基二矽基胺基鋰，“Dess-Martin試劑”是指戴斯-馬丁試劑，1,1,1-三乙醯氧-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3-(1H)-酮，“Pd(dppf)Cl₂•DCM”是指[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈣二氯甲烷絡合物。

【0069】“任選”或“任選地”意味著隨後所描述地事件或環境可以但不必發生，該說明包括該事件或環境發生或不發生地場合，也即包括取代的或未取代的兩種情形。例如，“任選被烷基取代的雜環基團”意味著烷基可以但不必須存在，該說明包括雜環基團被烷基取代的情形和雜環基團不被烷基取代的情形。

【0070】“取代的”指基團中的一個或多個“氫原子”彼此獨立地被相應數目的取代基取代。不言而喻，取代基僅處在它們的可能的化

學位置，符合化學上的價鍵理論，本領域技術人員能夠在不付出過多努力的情況下確定(通過實驗或理論)可能或不可能的取代。例如，具有游離氫的氨基或羥基與具有不飽和鍵的碳原子(如烯烴)結合時可能是不穩定的。

【0071】“立體異構體”，其英文名稱為stereoisomer，是指由分子中原子在空間上排列方式不同所產生的異構體，它可分為順反異構體、對映異構體兩種，也可分為對映異構體和非對映異構體兩大類。由於單鍵的旋轉而引起的立體異構體稱為構象異構體(conformational stereo-isomer)，有時也稱為旋轉異構體(rotamer)。因鍵長、鍵角、分子內有雙鍵、有環等原因引起的立體異構體稱為構型異構體(configuration stereo-isomer)，構型異構體又分為兩類。其中因雙鍵或成環碳原子的單鍵不能自由旋轉而引起的異構體成為幾何異構體(geometric isomer)，也稱為順反異構體(cis-trans isomer)，分為Z、E兩種構型。例如：順-2-丁烯和反-2-丁烯是一對幾何異構體，因分子中沒有反軸對稱性而引起的具有不同光性能的立體異構體稱為旋光異構體(optical isomer)，分為R、S構型。在本發明中所述“立體異構體”如未特別指明，可理解為包含上述對映異構體、構型異構體和構象異構體中的一種或幾種。

【0072】“前藥”也稱前體藥物、藥物前體、前驅藥物等，是指藥

物經過化學結構修飾後得到的在體外無活性或活性較小、在體內經酶或非酶的轉化釋放出活性藥物而發揮藥效的化合物，例如包含“酯基”的化合物可在酶的作用下釋放成“羧基”化合物或“羥基”化合物等。

【0073】“藥學上可接受鹽”在本發明中是指藥學上可接受的酸加成鹽，包括無機酸鹽和有機酸鹽，這些鹽可通過本專業已知的方法製備。

【0074】“藥物組成物”表示含有一種或多種本文所述化合物或其生理學上/可藥用的鹽或前體藥物與其他化學組分的混合物，以及其他組分例如生理學/可藥用的載體和賦形劑。藥物組成物的目的是促進對生物體的給藥，利於活性成分的吸收進而發揮生物活性。

【0075】下面結合實施例對本發明做進一步詳細、完整地說明，但決非限制本發明，本發明也並非僅局限於實施例的內容。

【0076】本發明的化合物結構是通過核磁共振(NMR) 或/和液相層析串聯質譜(LC-MS)來確定的。NMR化學位移(δ)以百萬分之一(ppm)的單位給出。NMR的測定是用Bruker AVANCE-400或AVANCE-500核磁儀，測定溶劑為氘代二甲基亞砷(DMSO- d_6)，氘代甲醇(CD₃OD)，氘水(D₂O)和氘代氯仿(CDCl₃)，內標為四甲基矽烷(TMS)。

【0077】液相層析串聯質譜LC-MS的測定用Agilent 6120質譜

儀。HPLC的測定使用安捷倫1200DAD高壓液相層析儀(Sunfire C₁₈ 150 × 4.6 mm層析管柱)和Waters 2695-2996高壓液相層析儀(Gimini C₁₈ 150 × 4.6 mm層析管柱)。

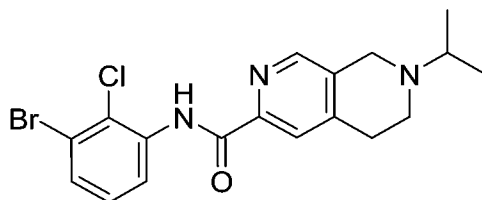
【0078】薄層層析矽膠板使用煙臺黃海HSGF254或青島GF254矽膠板，TLC採用的規格是0.15 mm～0.20 mm，薄層層析分離純化產品採用的規格是0.4 mm～0.5 mm。管柱層析一般使用煙臺黃海矽膠200～300目矽膠為載體。

【0079】本發明實施例中的起始原料是已知的並且可以在市場上買到，或者可以採用或按照本領域已知的方法來合成。

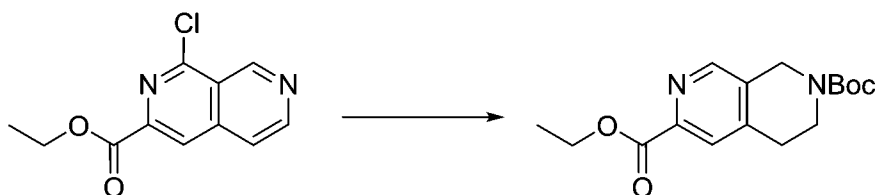
【0080】在無特殊說明的情況下，本發明的所有反應均在連續的磁力攪拌下，在乾燥氫氣或氬氣氛下進行，溶劑為乾燥溶劑，反應溫度單位為攝氏度(°C)。

【0081】一、中間體的製備

【0082】中間體A1：N-(3-溴-2-氯苯基)-7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-甲醯胺的製備

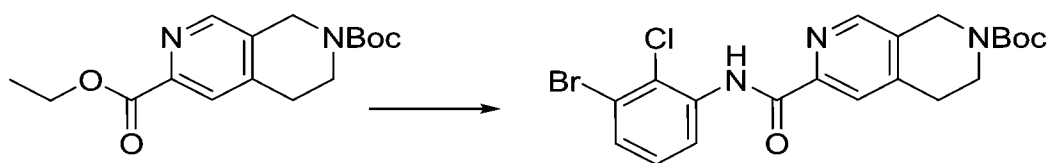


第一步：2-(第三丁基) 6-乙基 3,4-二氫-2,7-二氮雜萘-2,6(1H)-二羧酸酯的合成



將乙基 1-氯-2,7-二氫雜萘-3-羧酸酯(3.15 g, 13.3 mmol, 參照文獻“*Heterocycl. Commun.*, 2000, 6, 25”製備而得)、鈀碳(500 mg)和無水醋酸鈉(1.75 g, 19.5 mmol)溶於無水甲醇(100 mL)中，氫氣氛圍下室溫攪拌24小時。反應結束後，濾去鈀碳，濾液濃縮後溶於二氯甲烷(50 mL)，然後加入Boc酸酐(3.27 g, 15 mmol)，室溫下繼續攪拌2小時。濃縮後管柱層析分離，[洗提液: 石油醚 ~ 石油醚/乙酸乙酯 (1:1)]得到2-(第三丁基) 6-乙基 3,4-二氫-2,7-二氫雜萘-2,6(1H)-二羧酸酯(2.8 g, 產率70.2%)。ESI-MS: 307 [M+H]⁺。

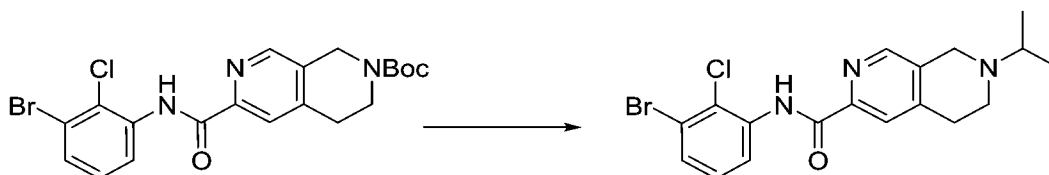
第二步：第三丁基 6-((3-溴-2-氯苯基)氨基甲醯)-3,4-二氫-2,7-二氫雜萘-2(1H)-羧酸酯的合成



將2-(第三丁基) 6-乙基 3,4-二氫-2,7-二氫雜萘-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)溶於無水四氫呋喃(100 mL)中，冰浴下滴加1M第三丁醇鉀四氫呋喃溶液(14 mL, 14 mmol)，滴畢繼續室溫反應1小時。將反應液倒入

水中(200 mL)，用二氯甲烷(100 mL*2)萃取，有機相用水和鹽水洗兩遍，有機相乾燥、過濾、濃縮後管柱層析分離，[洗提液：石油醚 ~ 石油醚/乙酸乙酯 (1:1)]得到第三丁基 6-((3-溴-2-氯苯基)氨基甲醯)-3,4-二氫-2,7-二氮雜萘-2(1H)-羧酸酯(2.66 g，產率 61.5%)。ESI-MS: 466 [M+H]⁺。

第三步：N-(3-溴-2-氯苯基)-7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-甲醯胺的合成



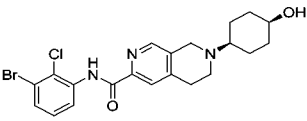
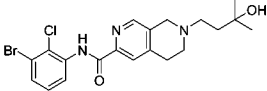
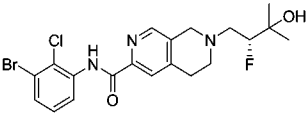
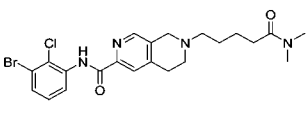
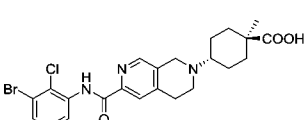
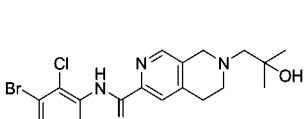
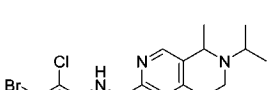
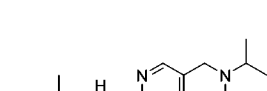
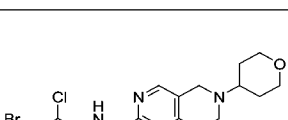
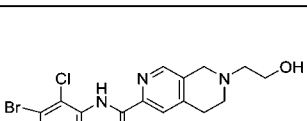
將第三丁基 6-((3-溴-2-氯苯基)氨基甲醯)-3,4-二氫-2,7-二氮雜萘-2(1H)-羧酸酯(116 mg，0.25 mmol)溶於二氯甲烷(10 mL)中，加入三氟乙酸(1 mL)。反應液室溫攪拌1小時後，減壓蒸去溶劑，剩餘物再次溶於二氯甲烷中(10 mL)中，依次加入三乙胺(1 mL)和三乙醯氧基硼氫化鈉(213 mg，1 mmol)。反應液繼續攪拌2小時。倒入水(20 mL)中，用乙酸乙酯(50 mL*2)萃取，合併有機相，乾燥、過濾、濃縮後管柱層析分離，[洗提液：石油醚 ~ 石油醚/乙酸乙酯 (1:1)]得到N-(3-溴-2-氯苯基)-7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-甲醯胺(87 mg，產率85%)。ESI-MS: 408 [M+H]⁺。

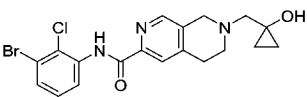
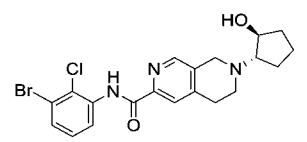
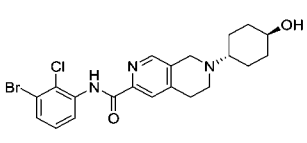
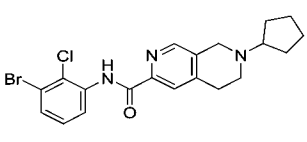
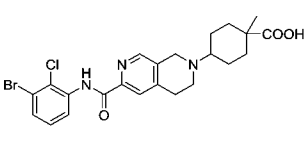
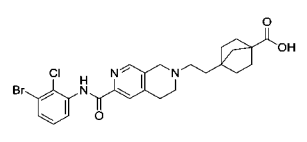
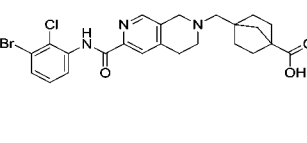
【0083】 中間體 A2-A28 的製備可參照中間體 A1 的製備方法製備

得到：

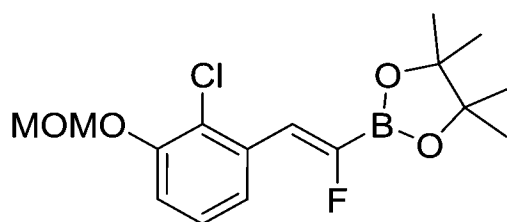
中間體編號	結構式	中文名稱	[M+H] ⁺
A2		N-(3-溴-2-氯苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-甲醯胺	380
A3		N-(3-溴-2-氯苯基)-7-乙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-甲醯胺	394
A4		N-(3-溴-2-氯苯基)-7-環丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-甲醯胺	406
A5		N-(3-溴-2-氯苯基)-7-環丁基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-甲醯胺	420
A6		N-(3-溴-2-氯苯基)-7-(2,2-二氟乙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-甲醯胺	430
A7		N-(3-溴-2-氯苯基)-7-(2-(二氟甲氧基)乙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-甲醯胺	460
A8		(R)-N-(3-溴-2-氯苯基)-7-(2-羥基丙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-甲醯胺	424
A9		N-(3-溴-2-氯苯基)-7-(3-羥基丙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-甲醯胺	424
A10		N-(3-溴-2-氯苯基)-7-((1S,3S)-3-羥基環丁基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-甲醯胺	436
A11		N-(3-溴-2-氯苯基)-7-(噁丁環-3-基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘	422

第 54 頁，共 106 頁(發明說明書)

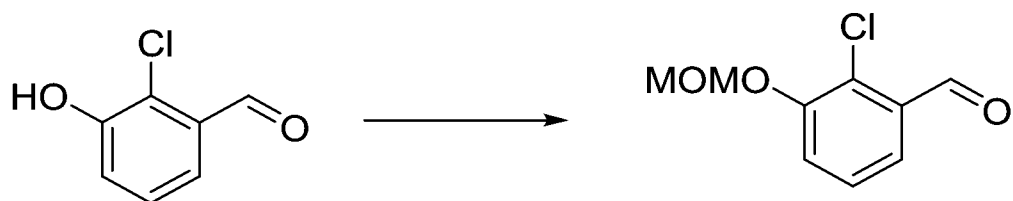
		-3-甲醯胺	
A12		N-(3-溴-2-氯苯基)-7-((1S,4S)-4-羥基環己基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-甲醯胺	464
A13		N-(3-溴-2-氯苯基)-7-(3-羥基-3-甲基丁基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-甲醯胺	452
A14		(R)-N-(3-溴-2-氯苯基)-7-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-甲醯胺	470
A15		N-(3-溴-2-氯苯基)-7-(5-(二甲氨基)-5-氧代戊基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-甲醯胺	493
A16		(1R,4R)-4-(6-((3-溴-2-氯苯基)氨基甲醯)-3,4-二氫-2,7-二氮雜萘-2(1H)-基)-1-甲基環己烷-1-羧酸	506
A17		N-(3-溴-2-氯苯基)-7-(2-羥基-2-甲基丙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-甲醯胺	438
A18		N-(3-溴-2-氯苯基)-7-異丙基-8-甲基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-甲醯胺	422
A19		N-(3-溴-2-甲基苯基)-7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-甲醯胺	389
A20		N-(3-溴-2-氯苯基)-7-(四氫-2H-吡喃-4-基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-甲醯胺	450
A21		N-(3-溴-2-氯苯基)-7-(2-羥基乙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-甲醯胺	412

A22		N-(3-溴-2-氯苯基)-7-((1-羥基環丙基)甲基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-甲醯胺	437
A23		N-(3-溴-2-氯苯基)-7-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-甲醯胺	450
A24		N-(3-溴-2-氯苯基)-7-((1r,4r)-4-羥基環己基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-甲醯胺	464
A25		N-(3-溴-2-氯苯基)-7-環戊基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-甲醯胺	434
A26		4-(6-((3-溴-2-氯苯基)氨基甲醯)-3,4-二氫-2,7-二氮雜萘-2(1H)-基)-1-甲基環己烷-1-羧酸	506
A27		4-(2-(6-((3-溴-2-氯苯基)氨基甲醯)-3,4-二氫-2,7-二氮雜萘-2(1H)-基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸	533
A28		4-((6-((3-溴-2-氯苯基)氨基甲醯)-3,4-二氫-2,7-二氮雜萘-2(1H)-基)甲基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸	519

【0084】中間體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-1,3,2-二噁硼戊環的製備



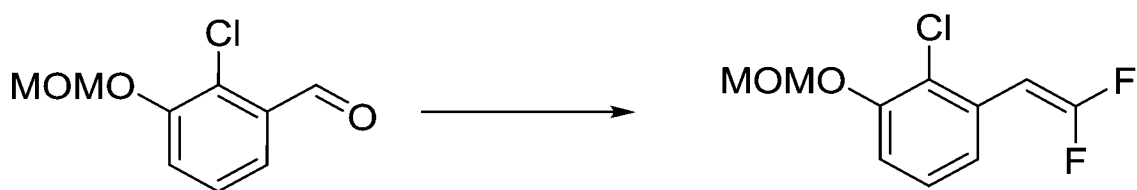
第一步：2-氯-3-(甲氧基甲氧基)苯(甲)醛的合成



將2-氯-3-羥基苯甲醛(10.0 g, 64.10 mmol)溶於乙腈(80 mL)中，加入N,N-二異丙基乙基胺(16.5 g, 128.20 mmol)和溴-甲氧基-甲烷(17.9 g, 128.20 mmol)，封管加熱到80°C反應過夜。冷卻後倒入水中(150 mL)，然後用乙酸乙酯(100 mL*2)萃取，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後管柱層析分離[洗提液: 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, 產率100%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 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



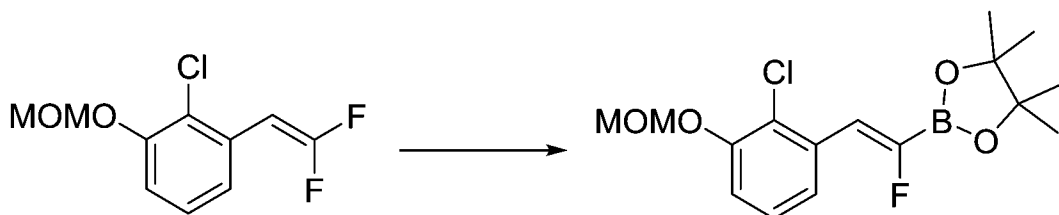
將2-氯-3-(甲氧基甲氧基)苯(甲)醛(18.2 g, 91.0 mmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(182 mL)中(即0.5M的醛的溶液)，加入三苯基磷(28.6 g, 109.2 mmol)，加熱到100°C後滴加氯二氟乙酸鈉(20.8 g, 136.5 mmol)的2 M的N,N-二甲基甲醯胺溶液。反應液在繼續在100°C攪拌1小時。倒入水中(250 mL)，然後用石油醚(300 mL *

2) 萃取，有機相依次用水(100 mL)和飽和食鹽水(100 mL)洗滌，並用無水硫酸鈉乾燥，濃縮後管柱層析分離[洗提液: 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，產率62%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 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, CDCl_3) δ -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-1,3,2-二噁硼戊環的合成



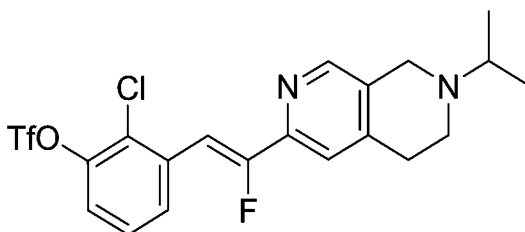
將2-氯-1-(2,2-二氟乙烯基)-3-(甲氧基甲氧基)苯(4.6 g，19.65 mmol)溶於四氫呋喃(150 mL)中，加入聯硼酸頻那醇酯(6.0 g，23.59 mmol)，氯化亞銅(20 mg，0.196 mmol)，三環己基膦(110 mg，0.393 mmol)和醋酸鉀(5.8 g，58.97 mmol)。反應液在40°C攪拌16小時，倒入水中(100 mL)，然後用乙酸乙酯(100 mL*2)萃取，並用無水硫酸鈉乾燥，濃縮後管柱層析分離[洗提液: 石油醚=100%~乙酸乙酯=10%] 得到(Z)-2-(2-(2-氯-3-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環(3.7 g，產

率55%)。

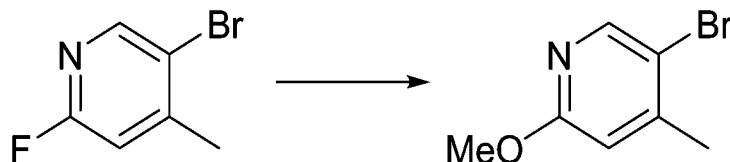
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 45.4$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.37 (s, 12H)。

$^{19}\text{F NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) δ -122.01。

【0085】中間體C1: (Z)-2-氯-3-(2-氟-2-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-基)乙烯基)苯基三氟甲磺酸的製備

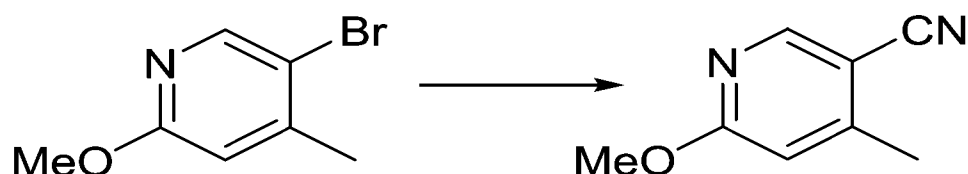


第一步：5-溴-2-甲氧基-4-甲基吡啶的合成



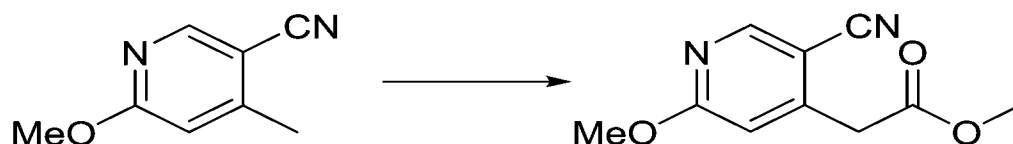
向1000 mL單口瓶中加入5-溴-2-氟-4-甲基吡啶(40.0 g, 0.21 mol), 甲醇(200 mL), 往其中滴加30%甲醇鈉的甲醇溶液(75.8 g, 0.42 mol)。反應液加熱回流過夜。減壓蒸去甲醇, 加入水(500 mL), 乙酸乙酯萃取(1000 mL*2)。有機相用飽和食鹽水(500 mL)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濃縮得5-溴-2-甲氧基-4-甲基吡啶(41.1 g, 產率97%)。ESI-MS: 202.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步：6-甲氧基-4-甲基尼古丁腈的合成



向500 mL單口瓶中加入5-溴-2-甲氧基-4-甲基吡啶(41.1 g, 0.2 mol), 氰化鋅(47.6 g, 0.4 mol), 四三苯基磷鈣(10 g, 8.65 mmol) 和N, N-二甲基甲醯胺(300 mL), 於100°C反應過夜。反應液冷卻至室溫後矽藻土助濾, 濾餅用乙酸乙酯淋洗(300 mL*2)。濾液分層, 水相再用乙酸乙酯萃取(300 mL)。合併有機相, 有機相有水洗滌。有機相無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濃縮。矽膠管柱層析分離(石油醚: 乙酸乙酯=2:1)得到6-甲氧基-4-甲基尼古丁腈(25 g, 產率84%)。ESI-MS: 149.1 [M+H]⁺。

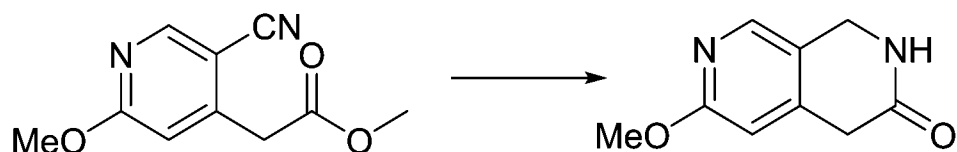
第三步: 2-甲基-(5-氰基-2-甲氧基吡啶-4-基)乙酸酯的合成



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), 四氫呋喃(300 mL), 於冰浴下滴加1M LiHMDS(340 mL, 0.34 mol), 反應液恢復室溫攪拌1小時, 隨後加入碳酸二乙酯(39.9 g, 0.34 mol)。反應液室溫攪拌3小時, 稀鹽酸調節pH至8-9, 乙酸乙酯萃取。有機相用飽和食鹽水洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濃縮。所得粗產物經矽膠管柱層析分離(石油醚: 乙酸乙酯=2:1)後得到2-甲基-(5-氰基-2-甲氧基吡啶-4-基)乙酸酯(26.2 g, 產率

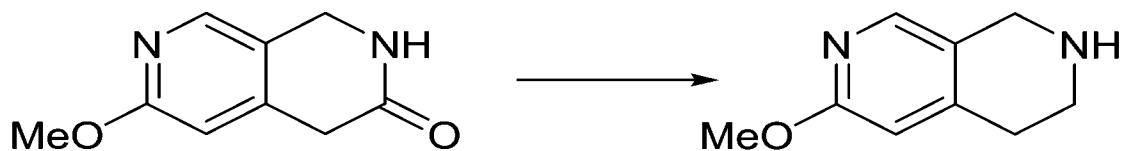
70%)。ESI-MS: 221.2 [M+H]⁺。

第四步：6-甲氧基-1,4-二氫-2,7-二氮雜萘-3(2H)-酮的合成



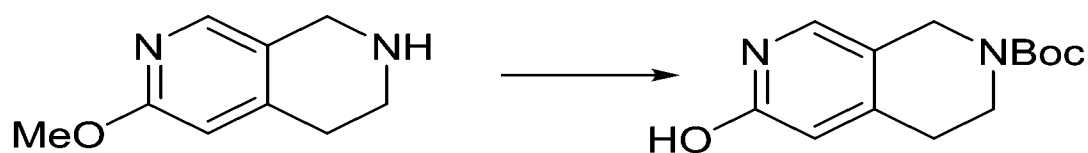
將2-甲氧基-(5-氰基-2-甲氧基吡啶-4-基)乙酸酯(12.5 g, 56.8 mmol)溶於乙醇(300 mL)中，加入雷尼鎳(17.5 g)，氨水(30 mL)。反應液在50℃氫氣氛圍下攪拌48小時。冷卻至室溫，反應液過濾，濾液濃縮，得到粗產物6-甲氧基-1,4-二氫-2,7-二氮雜萘-3(2H)-酮(10.5 g, 產率100%)。ESI-MS: 179.0 [M+H]⁺。

第五步：6-甲氧基-1,2,3,4-四氫-2,7-二氮雜萘的合成



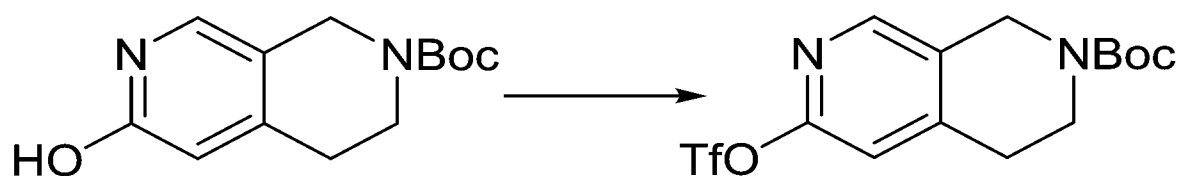
將6-甲氧基-1,4-二氫-2,7-二氮雜萘-3(2H)-酮(10.5 g, 60 mmol)溶於四氫呋喃(80 mL)中，再加入1M硼烷四氫呋喃溶液(300 mL, 300 mmol)。反應液回流攪拌過夜，LC-MS顯示反應完全，反應液用甲醇，稀鹽酸淬滅，濃縮後得到6-甲氧基-1,2,3,4-四氫-2,7-二氮雜萘(粗產物)，直接用於下一步。ESI-MS: 165.3 [M+H]⁺。

第六步：第三丁基 6-羥基-3,4-二氫-2,7-二氮雜萘-2(1H)-羧酸酯的合成



將 6-甲氧基-1,2,3,4-四氫-2,7-二氫雜萘(粗產物)溶於氫溴酸水溶液(50 mL)中，反應 100°C 攪拌過夜。反應液濃縮後溶於甲醇(150 mL)中，加入三乙胺(58.6 g, 58 mmol)，二碳酸二第三丁酯(15.4 g, 0.07 mol)。反應液室溫攪拌1小時。減壓蒸去甲醇，加入水(100 mL)，乙酸乙酯萃取(100 mL*2)。有機相用飽和食鹽水(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到第三丁基 6-羥基-3,4-二氫-2,7-二氫雜萘-2(1H)-羧酸酯(16.5 g, 粗產物)。ESI-MS: 251.0 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

第七步： 第三丁基 6-(((三氟甲基)磺醯)氧基)-3,4-二氫-2,7-二氫雜萘-2(1H)-羧酸酯的合成

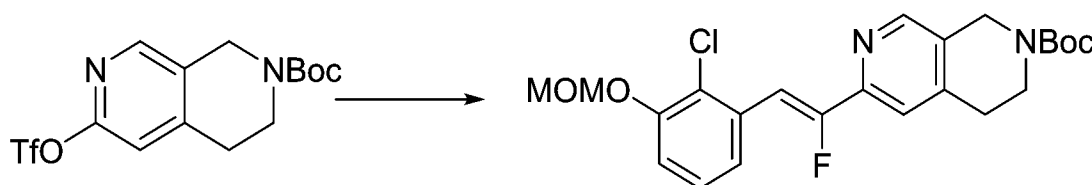


將第三丁基 6-羥基-3,4-二氫-2,7-二氫雜萘-2(1H)-羧酸酯(16.5 g, 0.066 mol)溶於二氯甲烷(250 mL)中，加入三乙胺(20.0 g, 0.2 mmol)，三氟甲磺酸酐(24.2 g, 0.086 mol)。反應液室溫攪拌1小時。加入水(100 mL)，二氯甲烷萃取(100 mL*2)。有機相用飽和食鹽水(100 mL)洗滌，分層，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮粗產物經矽膠管柱層析分離(石油醚：乙酸乙酯=2:1)後得到第

三丁基 6-(((三氟甲基)磺醯)氧基)-3,4-二氫-2,7-二氮雜萘-2(1H)-羧酸酯(11.5 g, 四步產率 53%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 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 [M+H] $^+$ 。

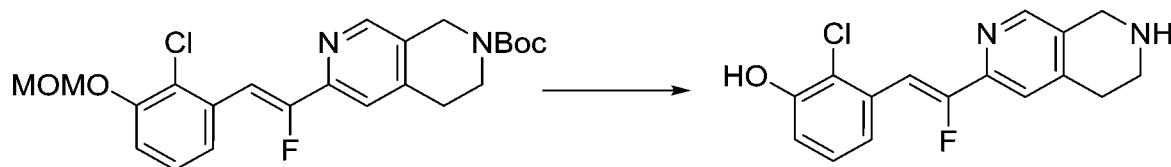
第八步：第三丁基 (Z)-6-(2-(2-氯-3-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟乙烯基)-3,4-二氫-2,7-二氮雜萘-2(1H)-羧酸酯的合成



將第三丁基 6-(((三氟甲基)磺醯)氧基)-3,4-二氫-2,7-二氮雜萘-2(1H)-羧酸酯(1.5 g, 3.93 mmol)溶於四氫呋喃(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-1,3,2-二噁硼戊環(2.0 g, 5.89 mmol)，[(2-二-第三丁基磷-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)-2-(2'-氨基-1,1'-聯苯)]甲磺酸鈣(II)](150 mg)和磷酸鉀(2.0 g, 9.82 mmol)，反應液在氮氣保護下40°C攪拌過夜。反應液用水稀釋，乙酸乙酯萃取，有機相乾燥濃縮後管柱層析分離[洗提液：石油醚(100%)~乙酸乙酯(16%)]得到第三丁基 (Z)-6-(2-(2-氯-3-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟乙烯基)-3,4-二氫-2,7-二氮雜萘-2(1H)-羧酸酯(1.22 g, 產率69%)。ESI-MS: 479 [M+H] $^+$ 。

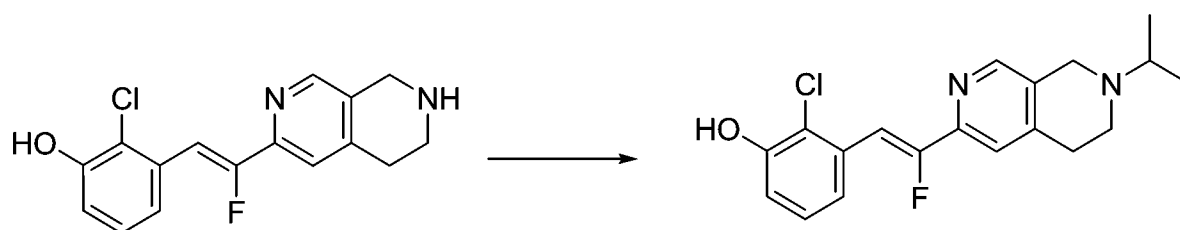
第九步：(Z)-2-氯-3-(2-氟-2-(5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-

基) 乙烯基) 苯酚鹽酸的合成



將第三丁基 (Z)-6-(2-(2-氯-3-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-氟乙烯基)-3,4-二氫-2,7-二氮雜萘-2(1H)-羧酸酯(1.22 g, 2.72 mmol) 溶於THF(5 mL)和MeOH(5 mL)中，加入4M的鹽酸二氧六環溶液(10 mL)。反應液室溫攪拌2小時後濃縮得到(Z)-2-氯-3-(2-氟-2-(5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-基)乙烯基)苯酚鹽酸(粗產物)。ESI-MS: 305 [M+H]⁺。

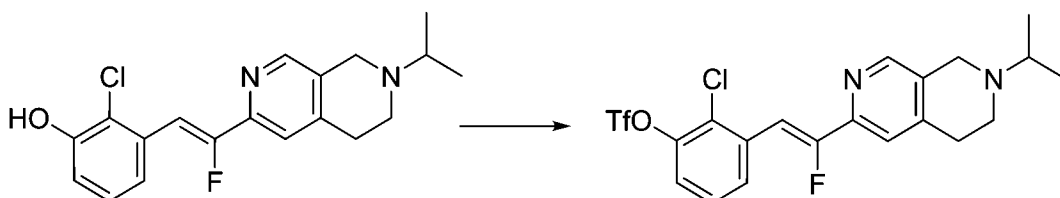
第十步：(Z)-2-氯-3-(2-氟-2-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-基)乙烯基)苯酚的合成



將(Z)-2-氯-3-(2-氟-2-(5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-基)乙烯基)苯酚鹽酸(720 mg粗產物, 2.11 mmol)溶於甲醇中(50 mL)，加入三乙胺(1 mL)和丙酮(2 mL)。反應液40°C攪拌1小時，加入氫基硼氫化鈉(400 mg, 6.35 mmol)。反應液再攪拌2小時後濃縮，用水稀釋，乙酸乙酯萃取，有機相乾燥濃縮後管柱層析分離[洗提液：石油醚(100%)~乙酸乙酯(50%)]得到(Z)-2-氯-3-(2-氟

-2-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-基)乙烯基)苯酚
(386 mg, 產率53%)。ESI-MS: 347 [M+H]⁺。

第十一步：(Z)-2-氯-3-(2-氟-2-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-基)乙烯基)苯基三氟甲磺酸的合成



將(Z)-2-氯-3-(2-氟-2-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-基)乙烯基)苯酚(100 mg, 0.29 mmol)溶於無水二氯甲烷(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)。反應液攪拌1小時後用水稀釋，乙酸乙酯萃取，有機相乾燥濃縮後得到(Z)-2-氯-3-(2-氟-2-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-基)乙烯基)苯基三氟甲磺酸(粗產物)。ESI-MS: 479 [M+H]⁺。

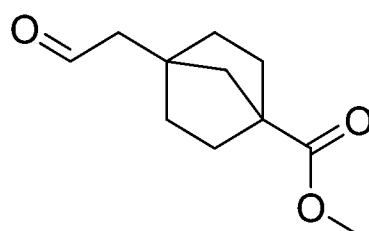
【0086】中間體C2~C9的製備可參照中間體C1的製備方法製備得到：

中間體編號	結構式	中文名稱	[M+H] ⁺
C2		(Z)-2-氯-3-(2-(7-環丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-基)-2-氟乙基)苯基三氟甲磺酸	477
C3		(R,Z)-2-氯-3-(2-氟-2-(7-(2-羥基丙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮	495

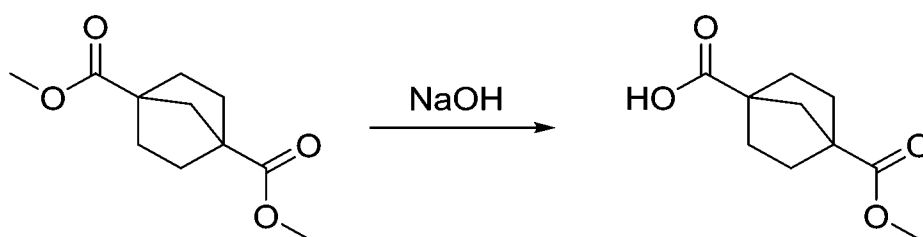
		雜萘-3-基)乙烯基)苯基三氟甲 磺酸	
C4		(Z)-2-氯-3-(2-氟-2-(7-(3-羥基 丙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜 萘-3-基)乙烯基)苯基三氟甲磺 酸	495
C5		(Z)-2-氯-3-(2-氟-2-(7-(4-羥基 環己基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮 雜萘-3-基)乙烯基)苯基三氟甲 磺酸	535
C6		(Z)-2-氯-3-(2-(7-(5-(二甲氨 基)-5-氧代戊基)-5,6,7,8-四氫 -2,7-二氮雜萘-3-基)-2-氟乙烯 基)苯基三氟甲磺酸	564
C7		(1R,4R)-4-(6-((Z)-2-(2-氯 -3-(((三氟甲基)磺醯)氧基)苯 基)-1-氟乙烯基)-3,4-二氫-2,7- 二氮雜萘-2(1H)-基)-1-甲基環 己烷-1-羧酸	577
C8		(Z)-4-(2-(6-(2-(2-氯-3-(((三 氟甲基)磺醯)氧基)苯基)-1-氟乙 烯基)-3,4-二氫-2,7-二氮雜萘 -2(1H)-基)乙基)二環[2.2.1]庚 烷-1-羧酸	603
C9		(Z)-4-(((6-(2-(2-氯-3-(((三 氟甲基)磺醯)氧基)苯基)-1-氟乙 烯基)-3,4-二氫-2,7-二氮雜萘 -2(1H)-基)甲基)二環[2.2.1]庚 烷-1-羧酸	589

【0087】中間體D：甲基 4-(2-氧代乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧

酸酯的製備

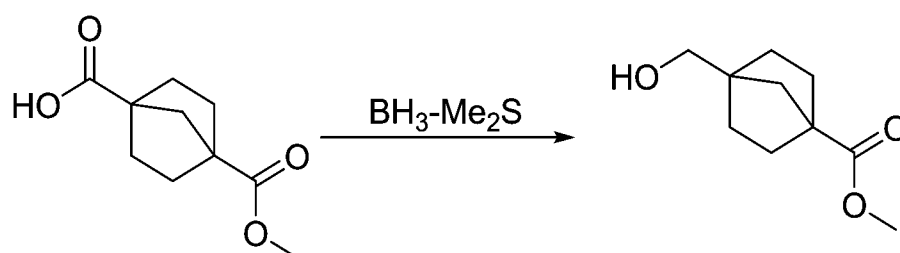


第一步：4-(甲酯基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸的合成



在含有二甲基二環[2.2.1]庚烷-1,4-二羧酸酯(5.6 g, 26.4 mmol)的單口瓶中加入四氫呋喃(180 mL)，使用恆壓滴液漏斗滴加氫氧化鈉(1.06 g, 26.4 mmol)的甲醇溶液(11 mL)，反應液室溫下攪拌過夜。濃縮反應液至溶劑旋乾，固體經石油醚洗滌後過濾，濾餅溶解在水(50 mL)中。水溶液經2M鹽酸酸化至pH=4後乙酸乙酯萃取，有機相用水和飽和氯化鈉洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到4-(甲酯基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸(4.17 g, 產率80%)。

第二步：甲基 4-(羥甲基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸酯的合成



冰浴下，在含有4-(甲酯基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸(4.17 g, 21.03 mmol)的單口瓶中加入乾燥四氫呋喃(100 mL)，使用注射器緩慢滴加硼烷二甲硫醚絡合物(2.7 mL, 27.35 mmol, 10.0 M)。滴加完成後室溫攪拌過夜。向反應液中滴入甲醇(10 mL)，回流4

小時淬滅。乙酸乙酯/水萃取，有機相用水和飽和氯化鈉洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮後管柱層析分離(石油醚/乙酸乙酯=3:2)得到甲基 4-(羥甲基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸酯(3.53 g，產率90%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 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)。

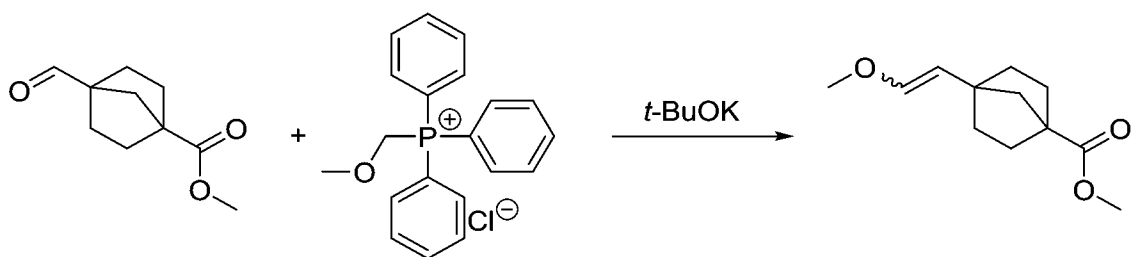
第三步：甲基 4-甲醯基二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸酯的合成



在含有甲基 4-(羥甲基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸酯(4.75 g，25.7 mmol)的單口瓶中加入二氯甲烷(180 mL)使其溶解，向溶液加入Dess-Martin試劑(13.1 g，30.9 mmol)。反應液室溫下攪拌，TLC檢測反應至原料消失。矽藻土過濾，濾液濃縮後管柱層析分離(石油醚/乙酸乙酯=5:1)得到甲基4-甲醯基二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸酯(3.38 g，產率72%)。

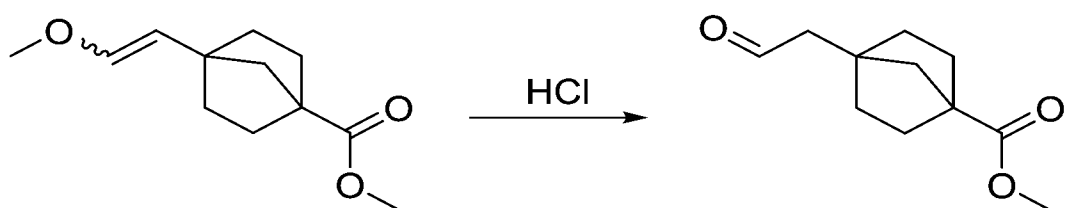
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.81 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.13 – 2.00 (m, 4H), 1.86 – 1.82 (m, 2H), 1.79 – 1.68 (m, 2H), 1.60 – 1.52 (m, 2H)。

第四步：甲基 (E/Z)-4-(2-甲氧基乙烯基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸酯的合成



氮氣氛圍下，向(甲氧基甲基)三苯基氯化磷(3.4 g, 9.87 mmol)的乾燥四氫呋喃(45 mL)懸濁液中滴加第三丁醇鉀(10 mL, 1.0 M)。滴加完成後室溫攪拌半小時。往反應液中滴加甲基 4-甲醯基二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸酯(1.2 g, 6.58 mmol)的四氫呋喃溶液(12 mL)。滴加完成後室溫攪拌3小時。加入飽和氯化銨溶液淬滅反應，乙酸乙酯，有機相用水和飽和氯化鈉洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮後管柱層析分離(石油醚/乙酸乙酯=9:1)得到甲基(E/Z)-4-(2-甲氧基乙烯基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸酯(0.74 g, 含有少量三苯基磷)。

第五步：甲基 4-(2-羰基乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸酯的合成

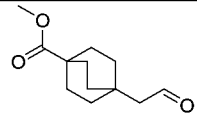
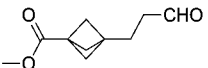
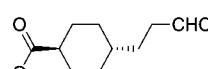
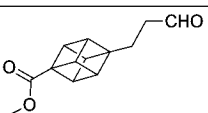


向甲基(E/Z)-4-(2-甲氧基乙烯基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸酯(1.0 g, 4.7 mmol)的四氫呋喃溶液(30 mL)中加入1M HCl(47 mL)。反應液室溫攪拌2小時。飽和碳酸氫鈉鹼化後用乙酸乙酯萃取，有機相用水和飽和氯化鈉洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮

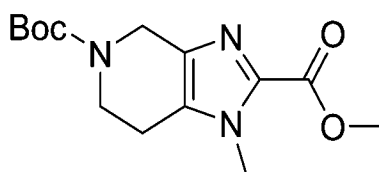
後管柱層析分離(石油醚/乙酸乙酯=3:1)得到甲基 4-(2-氧代乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸酯(0.85 g)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 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)。

【0088】中間體D2~D5的製備可參照中間體D1的製備方法製備得到：

中間體編號	結構式	中文名稱	$[\text{M}+\text{H}]^+$
D2		甲基 4-(2-氧代乙基)二環[2.2.2]辛烷-1-羧酸酯	211
D3		甲基 3-(3-氧代丙基)二環[1.1.1]戊烷-1-羧酸酯	183
D4		甲基 (1r,4r)-4-(3-氧代丙基)環己烷-1-羧酸酯	199
D5		甲基 4-(3-氧代丙基)立方烷-1-羧酸酯	219

【0089】中間體E：5-(第三丁基) 2-甲基 1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2,5-二羧酸酯的製備



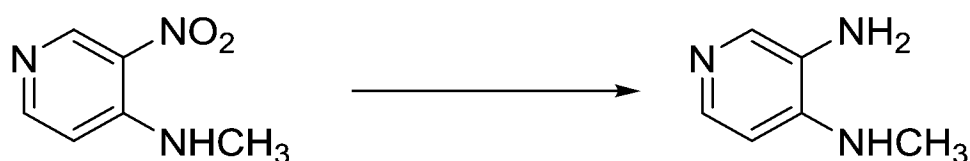
第一步：N-甲基-3-硝基吡啶-4-胺的合成



將4-氯-3-硝基吡啶(25.0 g, 158.22 mmol)溶於二氯甲烷(200

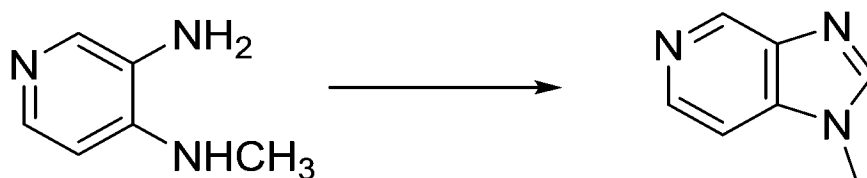
mL)中，冰浴下滴加甲胺水溶液(40%，78 mL)。反應液在室溫下攪拌3小時，分離有機相。水相用二氯甲烷(200 mL*3)萃取，合併有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮後得到N-甲基-3-硝基吡啶-4-胺(24 g，產率96%)。ESI-MS: 154 [M+H]⁺。

第二步：N4-甲基吡啶-3,4-二胺的合成



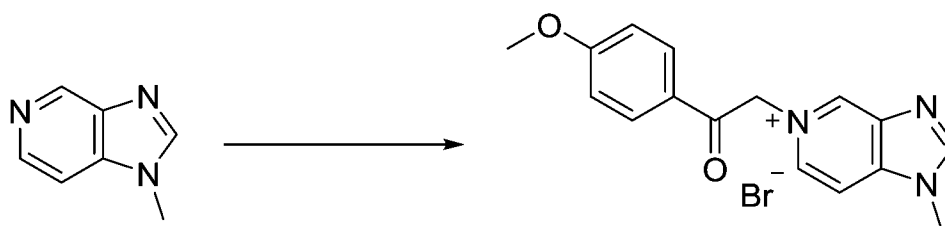
將N-甲基-3-硝基吡啶-4-胺(23.7 g)溶於甲醇(600 mL)中，加入濕粉鈀碳(10% Pd，4.0 g)。反應液在氫氣下室溫下攪拌過夜，過濾鈀碳，濾液濃縮後得到N4-甲基吡啶-3,4-二胺(粗產物)。ESI-MS: 124 [M+H]⁺。

第三步：1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶的合成



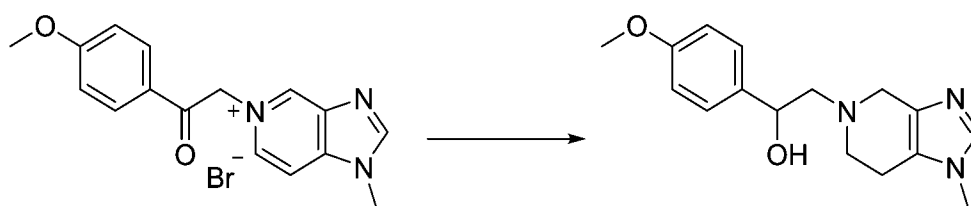
將N4-甲基吡啶-3,4-二胺(粗產物)溶於98%甲酸(150 mL)中，加熱至100°C反應48小時。反應液濃縮後加入二氯甲烷(200 mL)，用10%的氫氧化鈉溶液調pH至8~10。水相用二氯甲烷:甲醇=10:1萃取，合併有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮後管柱層析分離[洗提液:二氯甲烷(100%)~甲醇(10%)]得到1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(16 g)。ESI-MS: 134 [M+H]⁺。

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-正離子的合成



將1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(29.7 g, 223.30 mmol)溶於丙酮(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。反應液室溫攪拌3小時，過濾。濾餅乾燥後得到化合物溴化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-正離子(78.5 g, 產率97%)。ESI-MS: 282 [M+H]⁺。

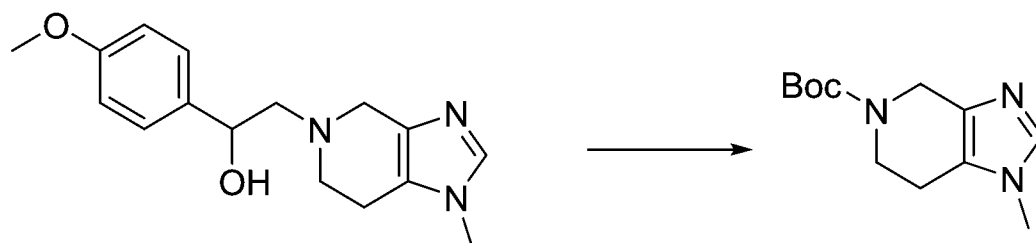
第五步：1-(4-甲氧苯基)-2-(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙烷-1-醇的合成



將溴化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-正離子(73.5 g, 203.60 mmol)溶於甲醇(600 mL)中，冰浴下緩慢分批加入硼氫化鈉(23.2 g, 610.80 mmol)，反應液室溫攪拌過夜。濃縮後加入水和乙酸乙酯，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮後得到1-(4-甲氧苯基)-2-(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-

咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙烷-1-醇(66 g粗產物)。ESI-MS: 288 [M+H]⁺。

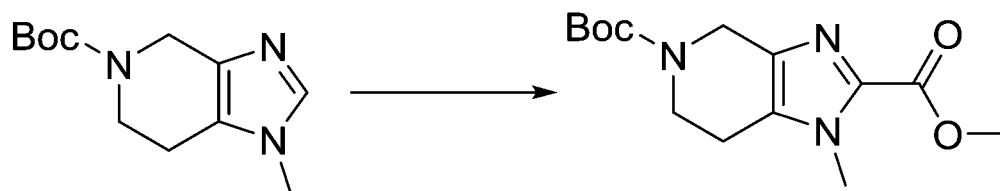
第六步：第三丁基 1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸酯的合成



將1-(4-甲氧苯基)-2-(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙烷-1-醇(55 g粗產物)溶於乙醇(150 mL)中，再加入濃鹽酸(100 mL)，反應液於110°C攪拌過夜。濃縮後加入水和乙酸乙酯，分離有機相，水相中加入丙酮(150 mL)，用碳酸鉀調pH至8~9，滴加二-第三丁基二碳酸酯(41.8 g)。反應液室溫攪拌過夜，丙酮旋乾，用乙酸乙酯萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮後管柱層析分離[洗提液：二氯甲烷(100%~甲醇(6%))]得到第三丁基1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸酯(28 g)。ESI-MS: 238 [M+H]⁺。

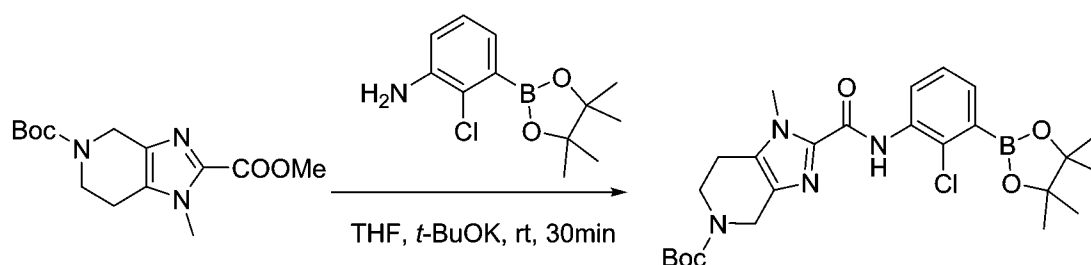
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.67 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.53 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)。

第七步：5-(第三丁基) 2-甲基 1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二羧酸酯的合成



將第三丁基 1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸酯(3.5 g, 14.77 mmol)溶於無水四氫呋喃(40 mL)中，在-78℃下滴加正丁基鋰(7 mL, 17.72 mmol)。滴加完後在-78℃再攪拌10分鐘。然後把反應液迅速滴加到氯甲酸甲酯(1.7 mL, 22.15 mmol)的無水四氫呋喃(40 mL)中。在-78℃再攪拌30分鐘，倒入水中，用乙酸乙酯萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮後管柱層析分離[洗提液：二氯甲烷(100%)~甲醇(6%)]得到5-(第三丁基)-2-甲基-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二羧酸酯(2.6 g, 產率60%)。ESI-MS: 296 [M+H]⁺。

【0090】中間體 F1：第三丁基 2-((2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基)苯基)氨基甲酰)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸酯的製備

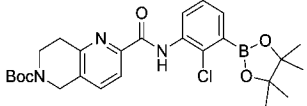
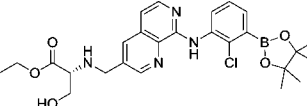
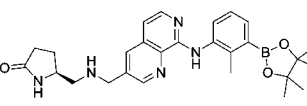
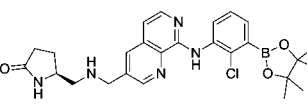
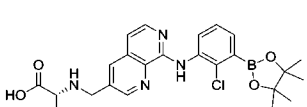


將2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基)苯胺(500 mg, 1.98 mmol)溶於無水四氫呋喃(20 mL)中，加入5-(第三丁基)

2-甲基 1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,5-二羧酸酯(700 mg, 2.37 mmol)。反應液室溫攪拌十分鐘，滴加1M第三丁醇鉀的四氫呋喃溶液(4 mL, 3.95 mmol)。攪拌半小時後用水稀釋，乙酸乙酯萃取，有機相乾燥濃縮後得到粗產物。粗產物用PE:EA=50:1的溶液打漿，過濾乾燥得到第三丁基 2-((2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基)苯基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸酯(540 mg)。ESI-MS: 517 [M+H]⁺。

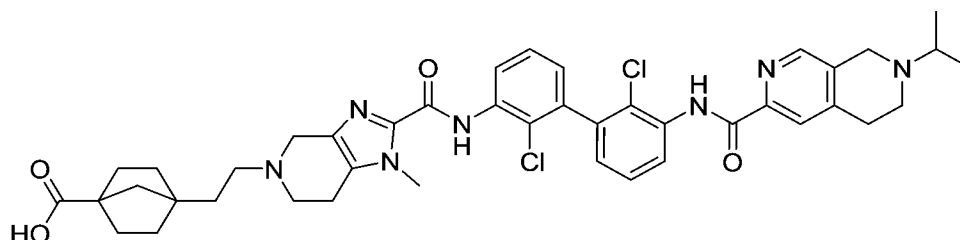
【0091】中間體F2~F10的製備可參照中間體F1的製備方法製備得到：

中間體編號	結構式	中文名稱	[M+H] ⁺
F2		甲基 (S)-1-((6-((2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基)苯基)氨基甲醯)-4-環丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸酯	555
F3		甲基 (S)-1-((4-環丙基-6-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基)苯基)氨基甲醯)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸酯	534
F4		第三丁基 6-((2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基)苯基)氨基甲醯)-3,4-二氫-2,7-二氫雜萘-2(1H)-羧酸酯	514
F5		第三丁基 2-((2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基)苯基)氨基甲醯)-5,8-二氫-1,7-二氫雜萘-7(6H)-羧酸酯	514

F6		第三丁基 2-((2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基)苯基)氨基甲醯)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-羧酸酯	514
F7		乙基 ((8-((2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基)苯基)氨基)-1,7-二氮雜萘-3-基)甲基)-D-絲氨酸酸酯	527
F8		(S)-5-(((8-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基)苯基)氨基)-1,7-二氮雜萘-3-基)甲基)氨基)甲基)吡咯烷-2-酮	488
F9		(S)-5-(((8-((2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基)苯基)氨基)-1,7-二氮雜萘-3-基)甲基)氨基)甲基)吡咯烷-2-酮	508
F10		((8-((2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基)苯基)氨基)-1,7-二氮雜萘-3-基)甲基)-D-絲氨酸	499

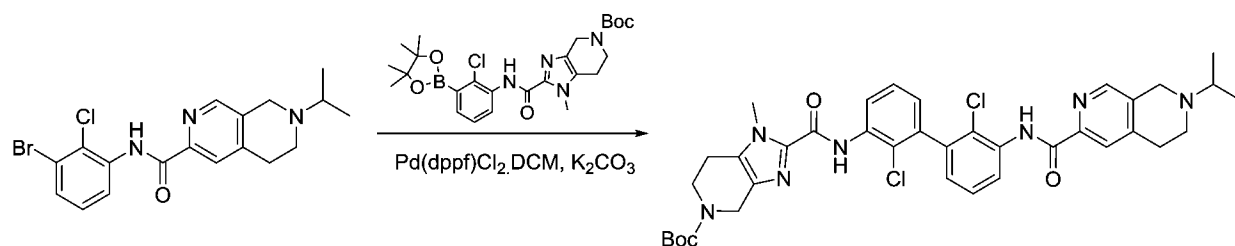
【0092】 二、具體實施例化合物的製備

【0093】 實施例1：4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸的製備



第一步：第三丁基 2-((2,2'-二氯-3'-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲

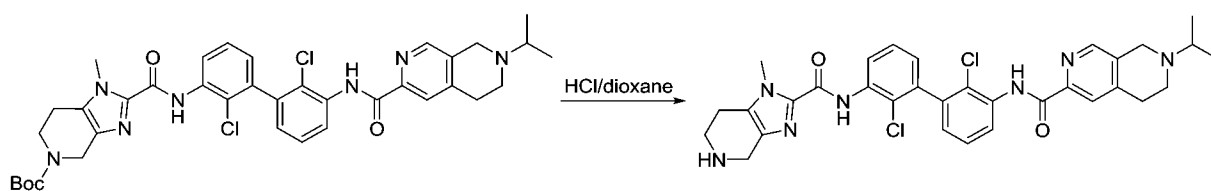
醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸酯的合成



將N-(3-溴-2-氯苯基)-7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-甲醯胺(160 mg, 0.39 mmol)溶於1,4-二氧六環(8 mL)和水(2 mL)的混合溶劑中，加入第三丁基 2-((2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基)苯基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸酯(264 mg, 0.51 mmol)，Pd(dppf)Cl₂·DCM(20 mg)和碳酸鉀(109 mg, 0.79 mmol)，反應液在氮氣保護下95℃攪拌過夜。反應液用水稀釋，乙酸乙酯萃取，有機相乾燥濃縮後管柱層析分離 [洗提液：石油醚(100%)~乙酸乙酯(100%)，然後二氯甲烷(100%)~甲醇(5%)] 得到第三丁基 2-((2,2'-二氯-3'-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸酯(108 mg)。ESI-MS: 718 [M+H]⁺。

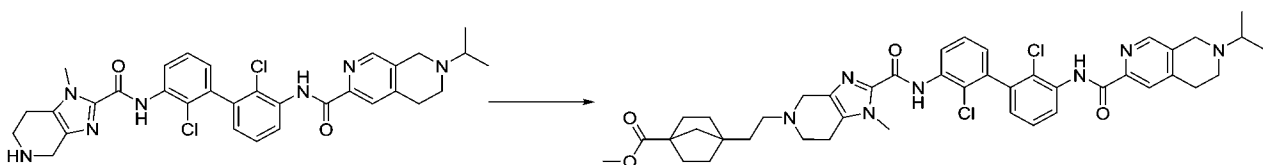
第二步：N-(2,2'-二氯-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)-7-異丙基

-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-甲醯胺鹽酸的合成



將第三丁基 2-((2,2'-二氯-3'-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸酯 (108 mg, 0.15 mmol) 溶於 THF (2 mL) 和 MeOH (2 mL) 中，加入 4M 的鹽酸二氧六環溶液 (2 mL)。反應液室溫攪拌 2 小時後濃縮得到 N-(2,2'-二氯-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)-7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-甲醯胺鹽酸 (粗產物)。ESI-MS: 309.7 [M/2+H]⁺。

第三步：甲基 4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸酯的合成

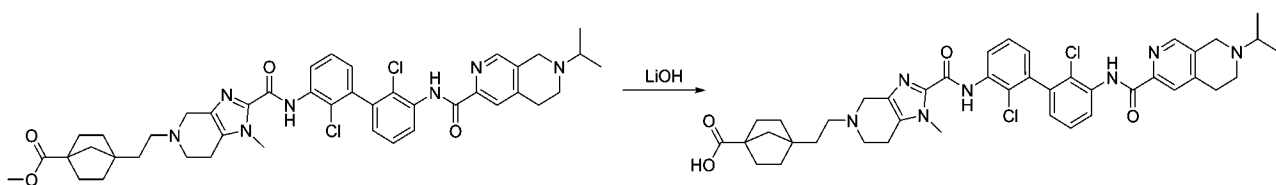


將 N-(2,2'-二氯-3'-(1-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)-7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-甲醯胺鹽酸 (粗產物, 0.15 mmol) 溶於二氯

甲烷(5 mL)中，加入三乙胺(0.3 mL)和甲基 4-(2-氧代乙基)二環 [2.2.1]庚烷-1-羧酸酯(100 mg粗產物)。反應液室溫攪拌半小時，加入三乙醯氧基硼氫化鈉(96 mg, 0.45 mmol)。反應液室溫再攪拌半小時，用水稀釋，乙酸乙酯萃取，有機相乾燥濃縮後管柱層析分離 [洗提液：二氯甲烷(100%)~ 甲醇(5%)] 得到甲基 4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸酯(135 mg)。ESI-MS: 399.9 [M/2+H]⁺。

第四步：4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環[2.2.1]

庚烷-1-羧酸的合成

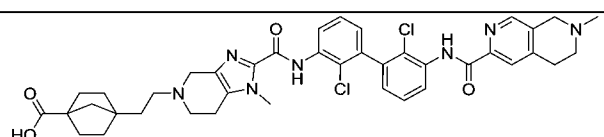
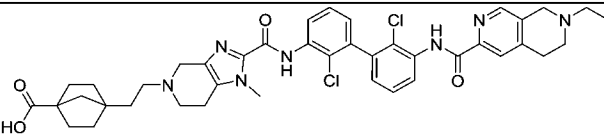


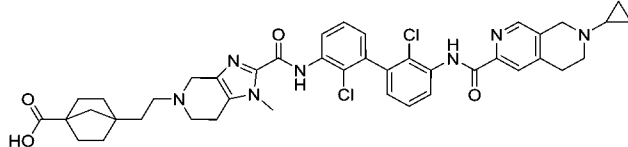
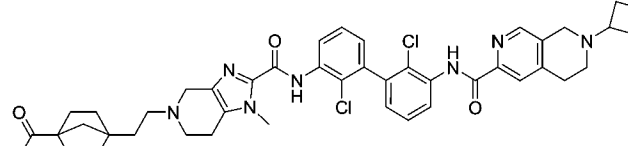
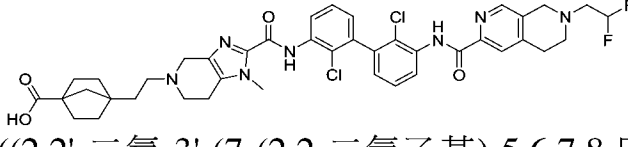
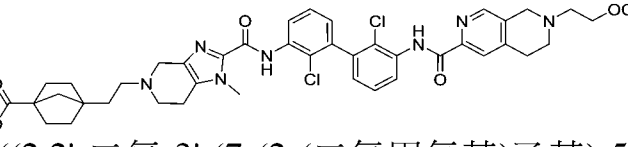
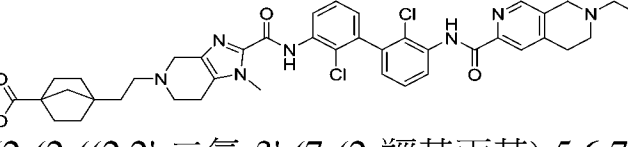
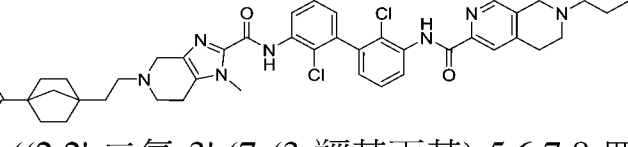
將甲基 4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸酯(135 mg, 0.17 mmol) 溶於 THF:MeOH:H₂O=1:1:1(3 mL)中，加入氫氧化鋰(100 mg)。反

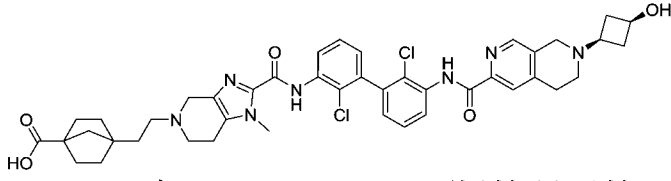
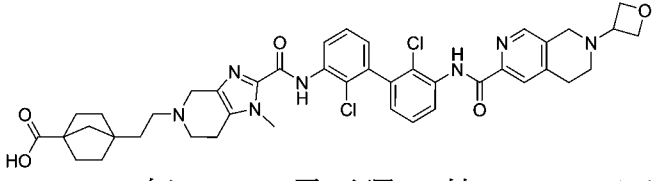
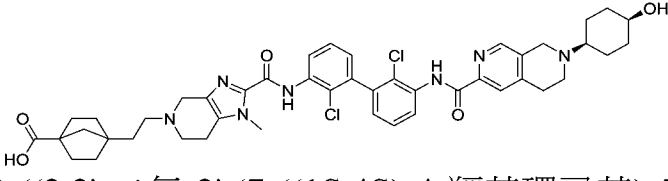
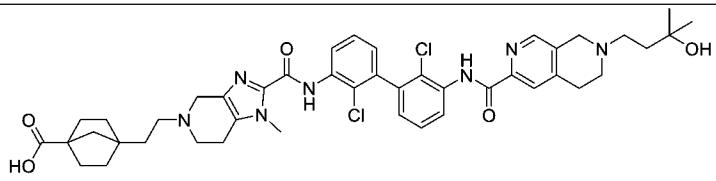
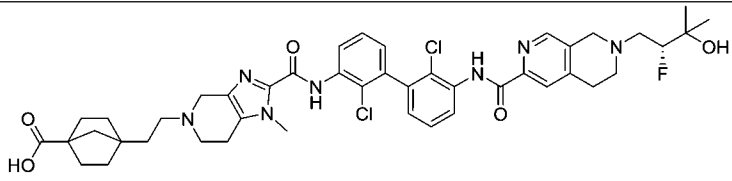
應液室溫攪拌2小時。反應液過濾後反相管柱層析分離 [洗提液: 水 (0.5% 甲酸)/乙腈, 乙腈: 0~28%], 凍乾後得到4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸(58 mg, 產率44%)。ESI-MS: 392.8 [M/2+H]⁺。

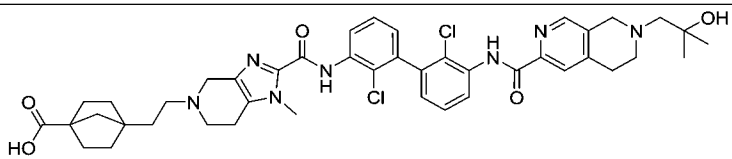
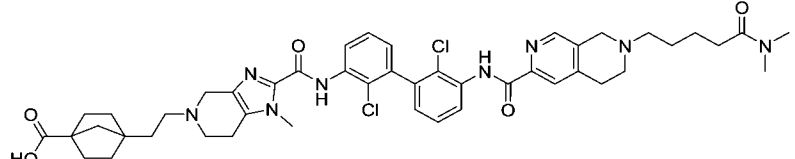
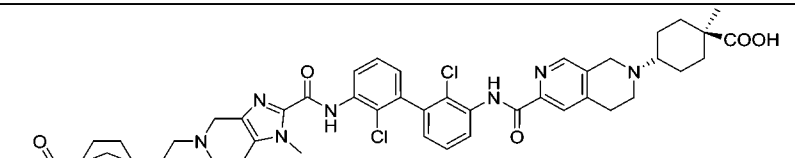
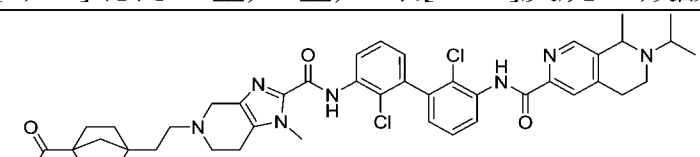
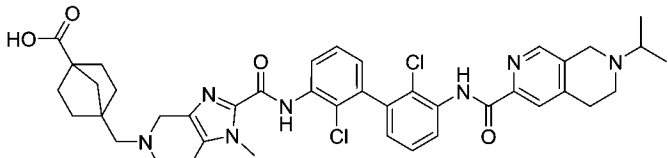
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.94 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.55 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.51 (dt, J = 15.8, 8.0 Hz, 2H), 7.16 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.93 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 2.71 (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)。

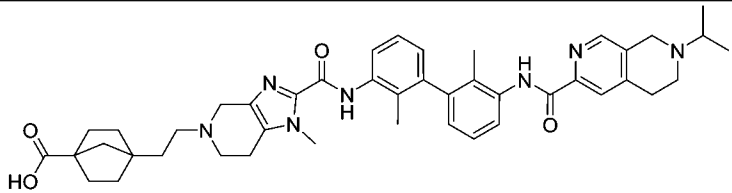
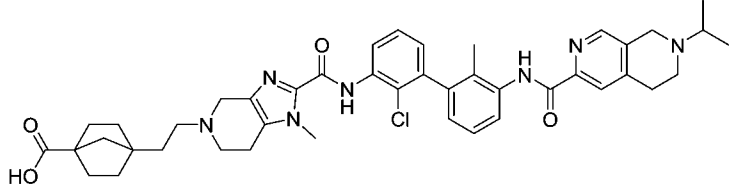
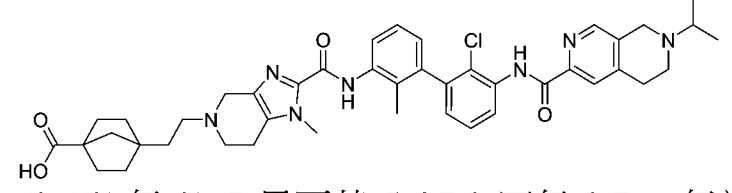
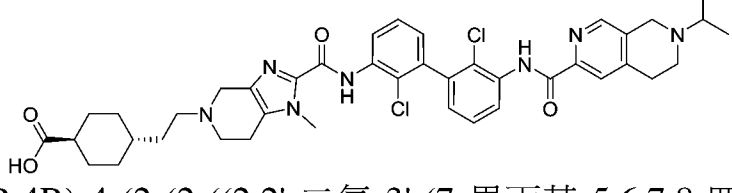
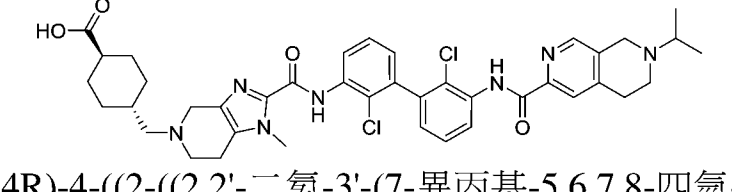
【0094】實施例2~78可參照實施例1全部或部分合成方法選擇相應的原料進行製備。

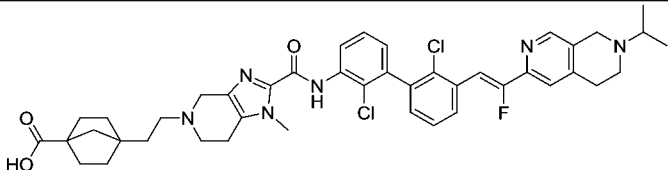
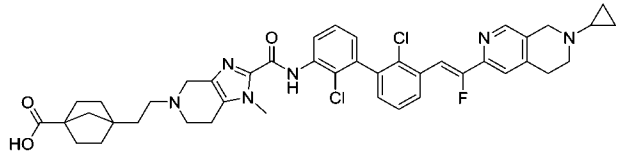
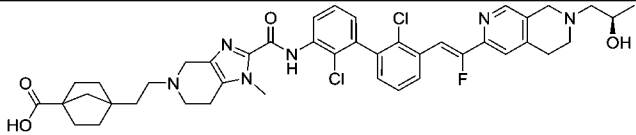
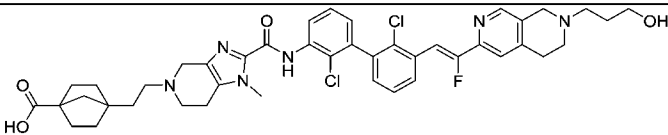
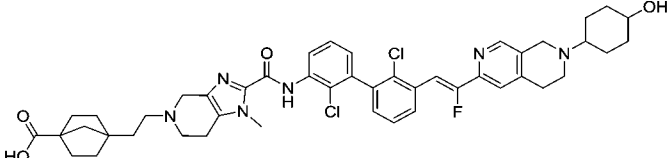
實施例編號	化合物結構及名稱	[M+H] ⁺
2	 <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-甲基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>	756
3	 <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-乙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>	770

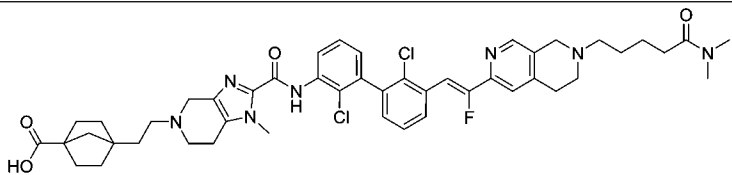
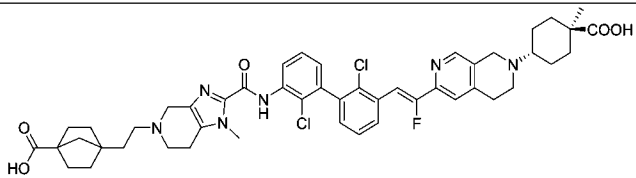
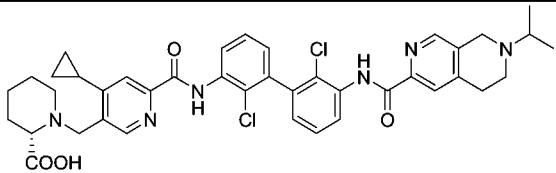
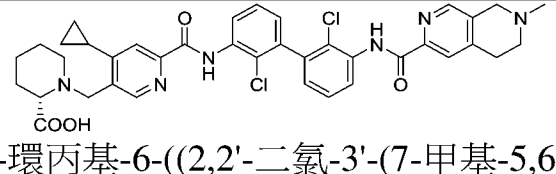
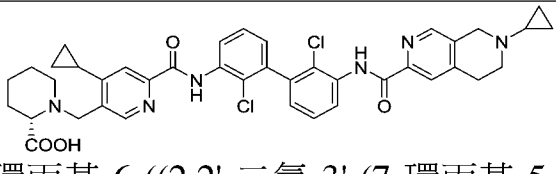
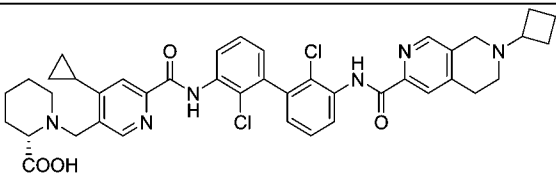
4	 <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-環丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜 萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲 基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環 [2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>	782
5	 <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-環丁基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜 萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲 基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環 [2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>	796
6	 <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-(2,2-二氟乙基)-5,6,7,8-四氫-2,7- 二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲 醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙 基)二環[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 氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨 基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5- 基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>	836
8	 <p>(R)-4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-(2-羥基丙基)-5,6,7,8-四氫 -2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基 甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基) 乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>	800
9	 <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-(3-羥基丙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-</p>	800

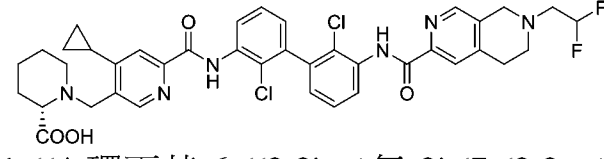
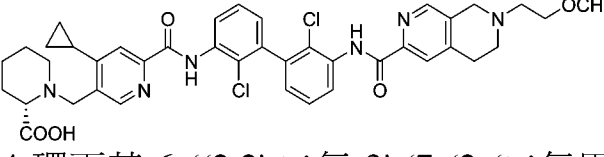
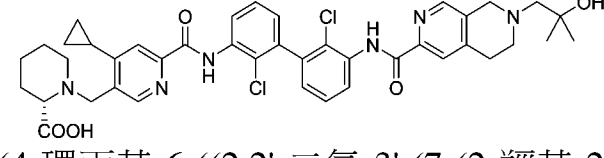
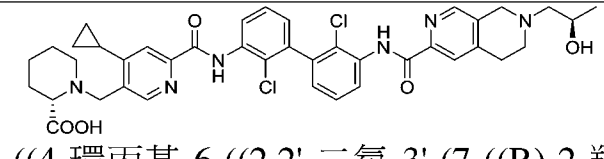
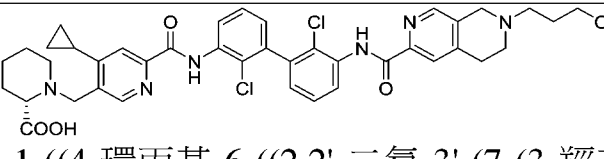
	二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸	
10	 <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-((1S,3S)-3-羥基環丁基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>	812
11	 <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-(噁丁環-3-基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>	798
12	 <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-((1S,4S)-4-羥基環己基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>	840
13	 <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-(3-羥基-3-甲基丁基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環[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-羥基-3-甲基丁基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯</p>	846

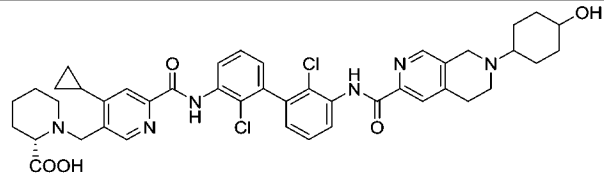
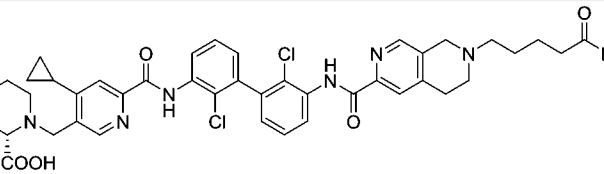
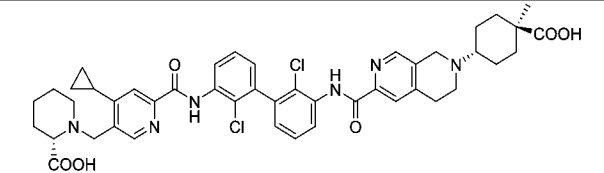
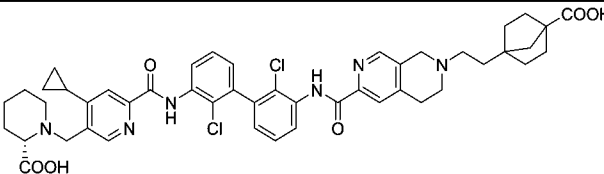
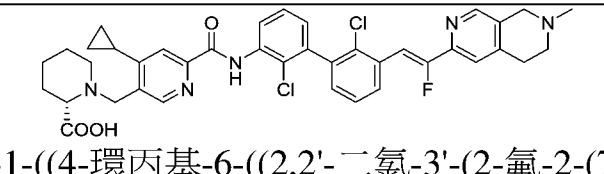
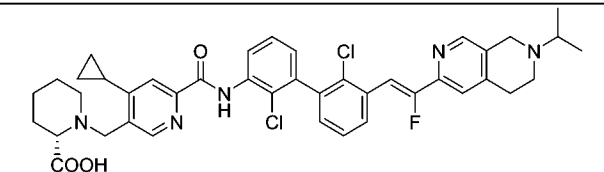
	苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸	
15	 <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-(2-羥基-2-甲基丙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>	814
16	 <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-(5-(二甲氨基)-5-氧代戊基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>	869
17	 <p>4-(2-(2-((3'-(7-((1R,4R)-4-羧基-4-甲基環己基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>	882
18	 <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-異丙基-8-甲基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>	798
19	 <p>4-((2-((2,2'-二氯-3'-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲基)二環</p>	770

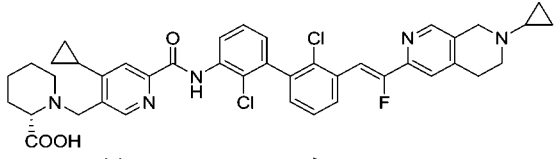
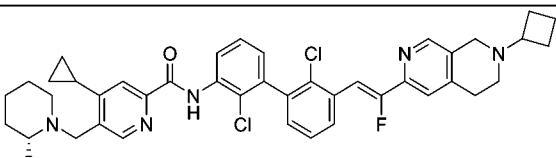
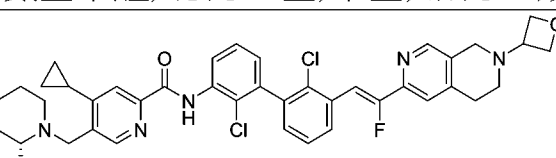
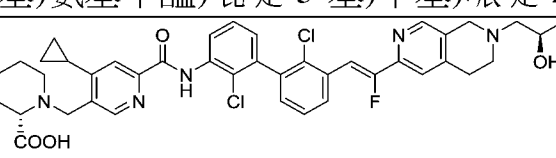
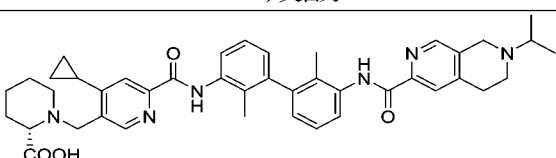
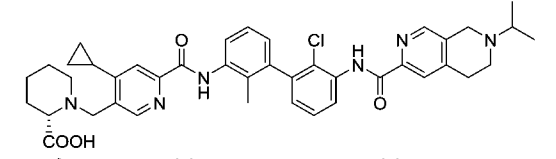
	[2.2.1]庚烷-1-羧酸	
20	 <p>4-(2-(2-((3'-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>	744
21	 <p>4-(2-(2-((2-氯-3'-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-2'-甲基-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>	764
22	 <p>4-(2-(2-((2'-氯-3'-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-2-甲基-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>	764
23	 <p>(1R,4R)-4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)環己烷-1-羧酸</p>	772
24	 <p>(1R,4R)-4-((2-((2,2'-二氯-3'-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲</p>	758

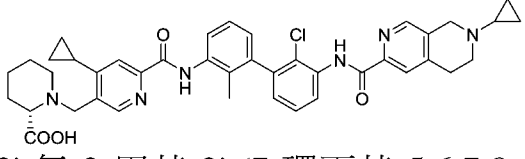
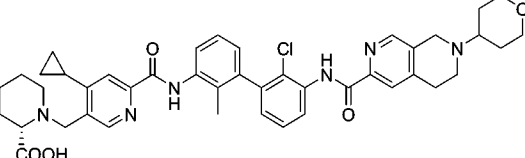
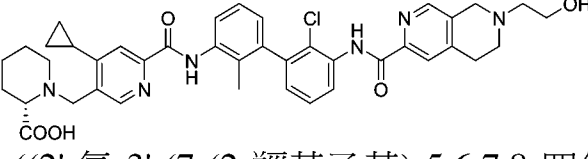
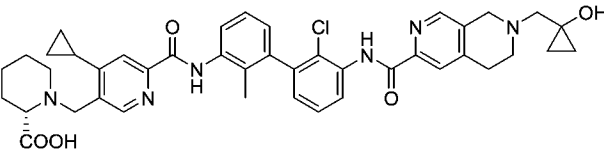
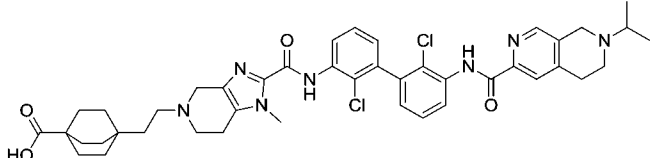
	基)環己烷-1-羧酸	
25	 <p>(Z)-4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(2-氟-2-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-基)乙烯基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>	785
26	 <p>(Z)-4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(2-(7-環丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-基)-2-氟乙烯基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環[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-羥基丙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-基)乙烯基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環[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-羥基丙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-基)乙烯基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環[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-羥基環己基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-基)乙烯基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>	841

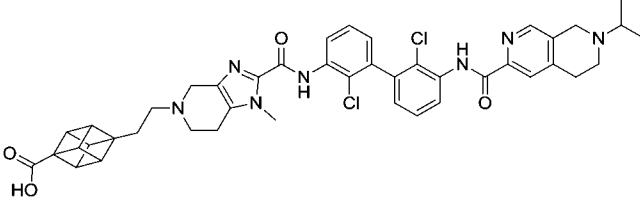
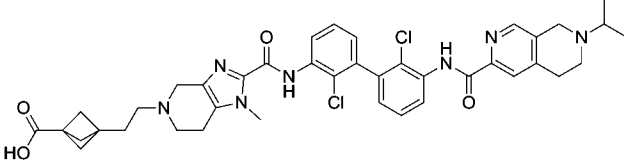
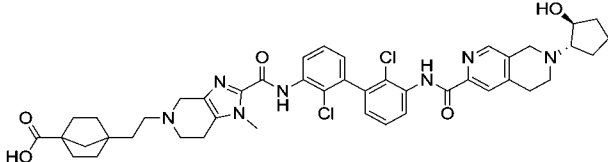
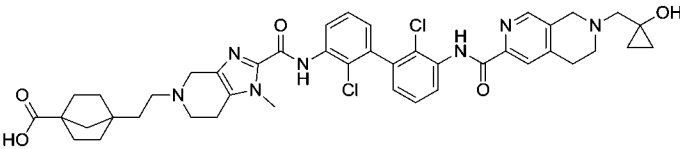
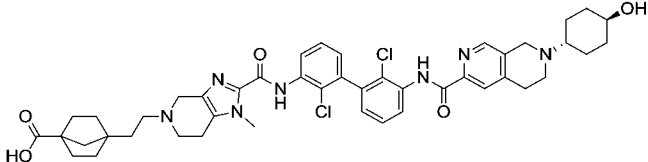
30	 <p>(Z)-4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(2-(7-(5-(二甲氨基)-5-氧代戊基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-基)-2-氟乙烯基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>	870
31	 <p>4-(2-(2-((3'-((Z)-2-(7-((1R,4R)-4-羧基-4-甲基環己基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-基)-2-氟乙烯基)-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>	883
32	 <p>(S)-1-((4-環丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>	742
33	 <p>(S)-1-((4-環丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(7-甲基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>	713
34	 <p>(S)-1-((4-環丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(7-環丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>	739
35	 <p>(S)-1-((4-環丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(7-環丁基-5,6,7,8-四氫</p>	753

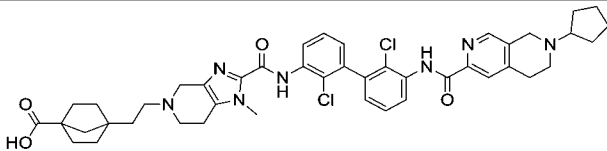
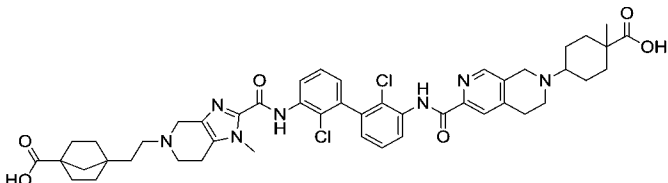
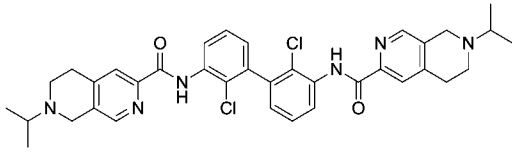
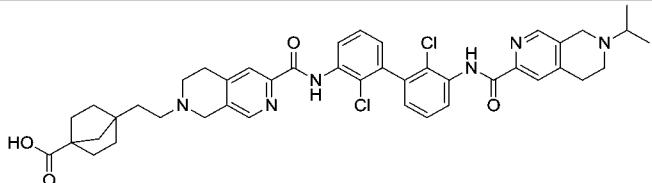
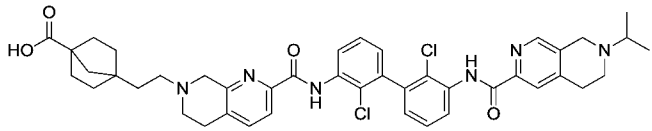
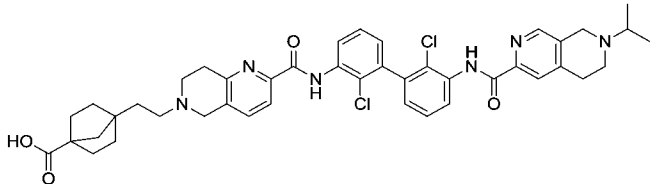
	-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	
36	 <p>(S)-1-((4-環丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(7-(2,2-二氟乙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>	763
37	 <p>(S)-1-((4-環丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(7-(2-(二氟甲氧基)乙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>	793
38	 <p>(S)-1-((4-環丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(7-(2-羥基-2-甲基丙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>	771
39	 <p>(S)-1-((4-環丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(7-(噁丁環-3-基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>	755
40	 <p>(S)-1-((4-環丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(7-((R)-2-羥基丙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>	757
41	 <p>(S)-1-((4-環丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(7-(3-羥基丙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>	757

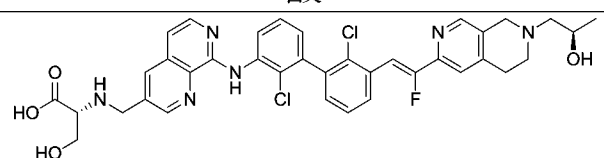
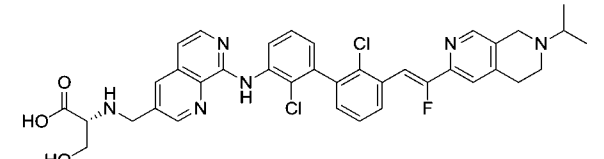
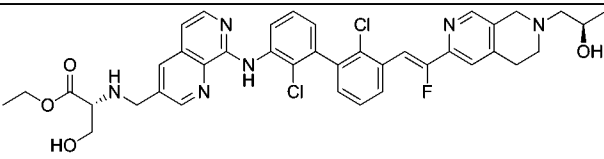
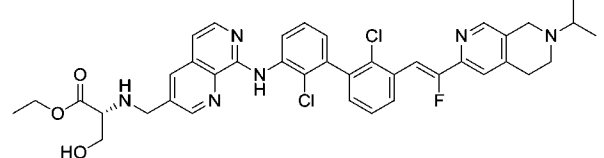
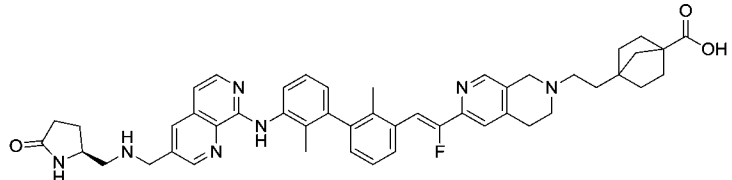
42	 <p>(S)-1-((4-環丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(7-(4-羥基環己基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>	797
43	 <p>(S)-1-((4-環丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(7-(5-(二甲氨基)-5-氧代戊基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>	826
44	 <p>(S)-1-(((6-((3'-(7-((1R,4R)-4-羧基-4-甲基環己基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-4-環丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>	839
45	 <p>(S)-1-(((6-((3'-(7-(2-(4-羧基二環[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-4-環丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>	865
46	 <p>(S,Z)-1-((4-環丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(2-氟-2-(7-甲基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-基)乙烯基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>	714
47	 <p>(S)-1-((4-環丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(2-氟-2-(7-甲基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-基)乙烯基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>	742

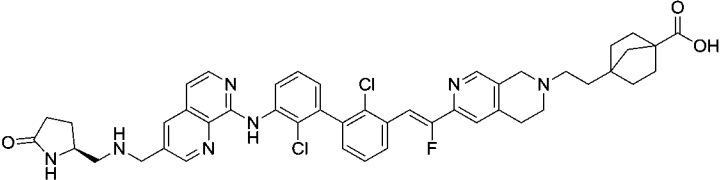
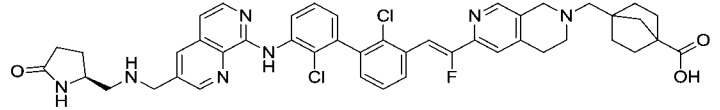
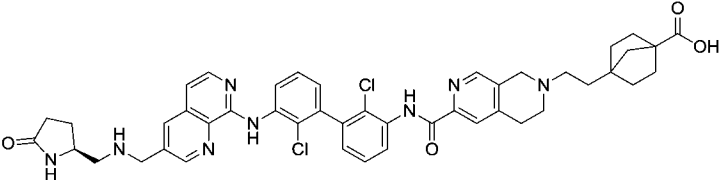
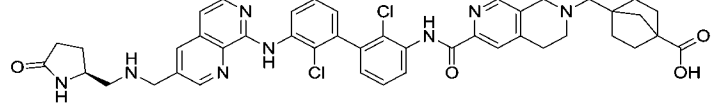
	(S,Z)-1-((4-環丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(2-氟-2-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-基)乙烯基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	
48	 (S,Z)-1-((4-環丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(2-(7-環丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-基)-2-氟乙烯基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	740
49	 (S,Z)-1-((4-環丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(2-(7-環丁基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-基)-2-氟乙烯基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	754
50	 (S,Z)-1-((4-環丙基-6-((2,2'-二氯-3'-(2-(7-(噁丁環-3-基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-基)乙烯基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	756
51	 (S)-1-((4-環丙基-6-((2,2'-二氯-3'-((Z)-2-氟-2-(7-((R)-2-羥基丙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-基)乙烯基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	758
52	 (S)-1-((4-環丙基-6-((3'-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)氨基甲醯)4-環丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	701
53	 (S)-1-((6-((2'-氯-2-甲基-3'-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二	722

	氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-2-甲基-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-4-環丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	
54	 <p>(S)-1-((6-((2'-氯-2-甲基-3'-(7-環丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-2-甲基-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-4-環丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>	720
55	 <p>(S)-1-((6-((2'-氯-2-甲基-3'-(7-(四氫-2H-吡喃-4-基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-2-甲基-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-4-環丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>	764
56	 <p>(S)-1-((6-((2'-氯-3'-(7-(2-羥基乙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-2-甲基-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-4-環丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>	724
57	 <p>(S)-1-((6-((2'-氯-3'-(7-((1-羥基環丙基)甲基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-2-甲基-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-4-環丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸</p>	750
58	 <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環[2.2.2]辛烷-1-羧酸</p>	798

59	 <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜 萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲 基-1,4,6,7-四氫-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-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜 萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲 基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環 [1.1.1]戊烷-1-羧酸</p>	756
61	 <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-5,6,7,8- 四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基) 氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5- 基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>	826
62	 <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-((1-羥基環丙基)甲基)-5,6,7,8-四 氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨 基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5- 基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>	812
63	 <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-((1r,4r)-4-羥基環己基)-5,6,7,8- 四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基) 氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5- 基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>	840

64	 <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-環戊基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜 萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-1-甲 基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)二環 [2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>	810
65	 <p>4-(2-(2-((3'-(7-(4-羧基-4-甲基環己基)-5,6,7,8-四氫-2,7- 二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-2,2'-二氯-[1,1'-聯苯基]-3- 基)氨基甲醯)-1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡 啶-5-基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>	882
66	 <p>N,N'-(2,2'-二氯-[1,1'-聯苯基]-3,3'-二基)二(7-異丙基 -5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-甲醯胺)</p>	657
67	 <p>4-(2-(6-((2,2'-二氯-3'-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜 萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-3,4- 二氫-2,7-二氮雜萘-2(1H)-基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧 酸</p>	781
68	 <p>4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜 萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-5,8- 二氫-1,7-二氮雜萘-7(6H)-基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧 酸</p>	781
69	 <p>4-(2-(6-((2,2'-二氯-3'-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜 萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-3,4- 二氫-2,7-二氮雜萘-2(1H)-基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧 酸</p>	781

	4-(2-(2-((2,2'-二氯-3'-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-碳雜草醯氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基)乙基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸	
70	 <p>((8-((2,2'-二氯-3'-((Z)-2-氟-2-(7-((R)-2-羥基丙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-基)乙烯基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基)-1,7-二氮雜萘-3-基)甲基)-D-絲氨酸</p>	717
71	 <p>(Z)-((8-((2,2'-二氯-3'-(2-氟-2-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-基)乙烯基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基)-1,7-二氮雜萘-3-基)甲基)-D-絲氨酸</p>	701
72	 <p>乙基 ((8-((2,2'-二氯-3'-((Z)-2-氟-2-(7-((R)-2-羥基丙基)-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-基)乙烯基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基)-1,7-二氮雜萘-3-基)甲基)-D-絲氨酸酸酯</p>	745
73	 <p>乙基 (Z)-((8-((2,2'-二氯-3'-(2-氟-2-(7-異丙基-5,6,7,8-四氫-2,7-二氮雜萘-3-基)乙烯基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基)-1,7-二氮雜萘-3-基)甲基)-D-絲氨酸酸酯</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)-1,7-二氮雜萘-8-基)氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)-1-氟乙烯基)-3,4-二氫-2,7-二氮雜萘-2(1H)-基)乙基)二環[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)-1,7-二氮雜萘-8-基)氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)-1-氟乙炔基)-3,4-二氫-2,7-二氮雜萘-2(1H)-基)乙基)二環[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)-1,7-二氮雜萘-8-基)氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)-1-氟乙炔基)-3,4-二氫-2,7-二氮雜萘-2(1H)-基)甲基)二環[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)-1,7-二氮雜萘-8-基)氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-3,4-二氫-2,7-二氮雜萘-2(1H)-基)乙基)二環[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)-1,7-二氮雜萘-8-基)氨基)-[1,1'-聯苯基]-3-基)氨基甲醯)-3,4-二氫-2,7-二氮雜萘-2(1H)-基)甲基)二環[2.2.1]庚烷-1-羧酸</p>	819

【0095】 上述實施例製備得到的化合物核磁資料如下：

實施例 編號	¹ H NMR
2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 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	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 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	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 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	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 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	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 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	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) 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	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 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, $J = 11.6$ Hz, 2H).
13	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.48 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.44 (dt, $J = 16.0, 7.9$ Hz, 2H), 7.18 – 7.03 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.89 (t, $J = 5.9$ 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	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.95 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.55 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.51 (dt, $J = 16.1, 7.9$ 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, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.78 – 2.65 (m, 6H), 2.54 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 2.31 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.92 – 1.80 (m, 2H), 1.72 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.59 – 1.46 (m, 8H), 1.43 (s, 2H), 1.43 – 1.30 (m, 2H).
18	^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.81 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.53 – 8.43 (m, 2H), 8.31 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.44 (dt, $J = 15.8, 8.0$ 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, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.50 – 1.34 (m, 6H), 1.32 – 1.25 (m, 5H), 1.03 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).
19	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.95 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.55 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.51 (dt, $J = 15.9, 7.9$ Hz, 2H), 7.16 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.93 (q, $J = 6.2$ Hz, 3H), 2.77 (dt, $J = 26.5, 5.8$ Hz, 4H), 2.67 (d, $J = 5.4$ 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, $J = 6.5$ Hz, 6H).
23	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.89 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.52 (dt, $J = 15.8, 7.9$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.94 (q, $J = 6.3$ Hz, 4H), 2.75 (t, $J = 6.1$ Hz, 4H), 2.68 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.10 (ddd, $J = 15.3, 10.0, 4.2$ Hz, 1H), 1.88 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 1.77 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 1.41 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.34 – 1.18 (m, 3H), 1.08 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 0.94 (td, $J = 13.2, 12.8, 6.2$ Hz, 2H).

25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 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). ¹⁹ F NMR (377 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -121.23.
32	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 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	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 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	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 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	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 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	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 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	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 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	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 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).
64	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) 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).
65	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 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).
66	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 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).
67	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 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).
68	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 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, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.07 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).
69	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.69 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.49 (ddd, $J = 11.0, 8.4, 1.5$ Hz, 2H), 8.25 – 8.09 (m, 2H), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.22 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 2H), 4.86 – 4.62 (m, 3H), 4.53 (d, $J = 17.3$ 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, $J = 6.5$ Hz, 8H).
70	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 9.14 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.97 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.57 – 7.29 (m, 6H), 7.04 (dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.14 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.89 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.73 – 3.59 (m, 4H), 3.25 (s, 2H), 2.90 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.47 – 2.36 (m, 2H), 1.08 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).
71	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 9.17 – 9.11 (m, 1H), 8.97 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.04 – 7.99 (m, 1H), 7.57 – 7.32 (m, 7H), 7.04 (dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.64 – 3.58 (m, 2H), 2.89 (dt, $J = 11.9, 6.2$ Hz, 4H), 2.73 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 1.07 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).
72	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 9.14 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 8.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.61 – 7.30 (m, 6H), 7.04 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.84 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.97 – 3.83 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.62 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.76 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.46 – 2.31 (m, 2H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).
73	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 9.14 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 8.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.59 – 7.31 (m, 6H), 7.04 (dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 4.84 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.06 (q, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.90 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.62 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.89 (dt, $J = 11.7, 6.1$ Hz, 4H), 2.73 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).
74	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.41 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 2.5H), 7.15 (s, 0.5H), 7.09

	(d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.55 (d, $J = 11.1$ Hz, 3H), 2.80 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J = 5.8$ 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	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.84 (s, 1H), 9.08 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 3.5H), 7.35 (s, 0.5H), 7.31 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 3.57 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 2.82 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.64 (s, 2H), 2.50 (d, $J = 6.7$ 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	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 3.9$ Hz, 3H), 8.13 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 – 7.14 (m, 3H), 7.09 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.82 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.48 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.10 – 1.95 (m, 9H), 1.80 (dt, $J = 11.4, 7.2$ Hz, 2H), 1.67 – 1.40 (m, 7H), 1.35 – 1.25 (m, 2H).
77	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.72 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.16 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 8.97 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.56 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (td, $J = 8.0, 6.1$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.03 – 3.90 (m, 2H), 3.65 (d, $J = 16.5$ Hz, 3H), 3.34 (s, 1H), 2.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.75 – 2.65 (m, 2H), 2.55 (dd, $J = 5.9, 2.1$ Hz, 2H), 2.19 – 2.03 (m, 3H), 1.86 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.82 – 1.63 (m, 3H), 1.52 (d, $J = 10.8$ Hz, 4H), 1.41 (d, $J = 26.2$ Hz, 4H).
78	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.66 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.09 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 8.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.50 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 3.95 – 3.84 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.56 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.89 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.48 (dd, $J = 6.1, 2.0$ Hz, 2H), 2.09 – 1.98 (m, 3H), 1.85 – 1.75 (m, 2H), 1.65 – 1.54 (m, 3H), 1.45 (d, $J = 15.1$ Hz, 4H), 1.30 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H).

【0096】 生物學測試評價

【0097】一、PD1-PDL1 HTRF結合活性測試

本發明實施例化合物對於PD-1/PD-L1蛋白相互作用的影響通過 Cisbio 的 PD-1/PD-L1 binding assay kit 來測定 (#64ICP01PEG或者64ICP01PEH)，具體實驗方法如下：

1) 在384孔板中加入稀釋好的化合物以及4 μ L的Tag1-PD-L1蛋白和4 μ L的Tag2-PD1蛋白；

2) 在室溫孵育15分鐘，再加入5 μ L的抗Tag1-Eu3+的抗體和5 μ L抗Tag2-XL665的抗體；

3) 室溫孵育2小時或4度孵育過夜之後，Pelkin Elmer的Envision上讀數。分別讀取665 nm下的讀數和620nm下的讀數，將二者的比值作為每個孔的讀數；

4) 將化合物處理之後得到每個孔的讀數和DMSO處理的孔的讀數進行比較，得到化合物抑制百分比；

5) 通過非線性回歸分析不同化合物濃度下的抑制百分比來測定本發明實施例化合物的IC₅₀值。具體實驗結果見表1。

【0098】二、Jurkat報告基因細胞活性測試

【0099】本發明實施例化合物對於表達在細胞表面的PD-1/PD-L1蛋白相互作用的影響以及帶來的T細胞功能的影響通過Jurkat報告基因細胞活性測試來測定。

【0100】簡言之，就是將NF- κ B-luc的報告基因質體和人體PD-1

的質體轉染到 Jurkat 細胞中，建立同時穩定表達 PD-1 和 NF- κ B-Luc 報告基因的穩轉細胞株，採用流式細胞術鑒定 PD-1 的表面表現位準，用 OKT-3 以及 Raji 細胞刺激之後報告基因的反應來鑒定報告基因的表現位準。

【0101】 另外，將人體 PD-L1 的表達質體轉染到 Raji 細胞中得到穩定表達 PD-L1 的細胞株。然後通過 Jurkat/NF- κ B-luc/PD1 細胞和 Raji-PD-L1 細胞共培養，並用 OKT-3 刺激，在此基礎上加入化合物，通過報告基因反應的讀數來反映化合物對 PD-1/PD-L1 相互作用的抑制作用對於 T 細胞活化信號途徑的增強。具體實驗方法如下：

1) 在白色 96 孔板中 (corning, 3610) 加入 30 μ L 的不同稀釋濃度的化合物或者抗體，再加入 10 μ L 的 OKT3 (Biolegend, 317326) (OKT3 終濃度為 1 μ g/mL)；

2) 每孔加入 20 μ L Raji-PD-L1 細胞懸液，每孔 5×10^4 cells，培養箱中孵育 20 分鐘；

3) 每孔加入 20 μ L Jurkat/NF- κ b-luc/PD-1 細胞懸液，每孔 5×10^4 cells，混勻，6h 後檢測 Bright-glo (Promega, E2620)；

4) 將化合物處理之後得到每個孔的讀數和 DMSO 處理的孔的讀數進行比較，得到化合物作用的活化倍數；

5) 通過非線性回歸分析不同化合物濃度下的活化倍數來測定本

發明實施例化合物的EC₅₀值。具體實驗結果見表1：

表 1：生物學測試結果

實施例 編號	PD1-PDL1 HTRF 結合活 性 IC ₅₀ /nM	細胞活性 EC ₅₀ /nM	實施例 編號	PD1-PDL1 HTRF 結合 活性 IC ₅₀ /nM	細胞活性 EC ₅₀ /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
備註	“NT”是“Not Tested”縮寫，指暫未檢測。				

【0102】從具體實施例化合物生物活性資料來看，本發明系列化合物對PD-1/PD-L1的蛋白相互作用具有很強的抑制作用，而且這種抑制作用在細胞位準上能增強或恢復T細胞的活化。

【0103】三、小鼠藥代動力學測定

【0104】1. 研究目的

【0105】本試驗目的為研究本發明部分化合物的藥代動力學行為，給藥方式分別為：ICR小鼠經單次口服（PO），給藥劑量：10 mg/kg。

【0106】2. 試驗方案

【0107】2.1 試驗藥品

【0108】本試驗用化合物來自本發明具體實施例化合物。

【0109】2.2 試驗動物

【0110】ICR小鼠 雄性 N=3 原始來源：上海西普爾-必凱實驗動物有限公司。

【0111】2.3 藥物配製與給藥

【0112】稱取化合物分別溶於0.5% SDS+0.5%CMCNa的溶媒中，搖勻、超音波，配成無色澄清溶液。9只小鼠，禁食一夜後口

服。給藥劑量為10 mg/kg。

【0113】 2.4 樣品採集：

1) 約90 μL /時間點經頷下靜脈取血，肝素鈉抗凝，採集後放置冰上，並於1小時之內離心分離血漿（離心條件：8000轉/分鐘，6分鐘，2-8度）。

2) 採血時間點為第0，0.25，0.5，1，2，4，6，8，24小時。樣品放於負20度冰箱保存。

3) 血漿樣品40 μL ，加入160 μL 含有內標的冰冷乙腈，渦旋3分鐘，11000轉/分鐘離心5分鐘。

4) 取上澄液100 μL 加入到100 μL 水中，取5 μL 進樣到LC/MS/MS進行分析。

【0114】 對本發明部分代表性實施例化合物按上述方法給藥和測試，檢測到其原形化合物，實驗結果如表2。

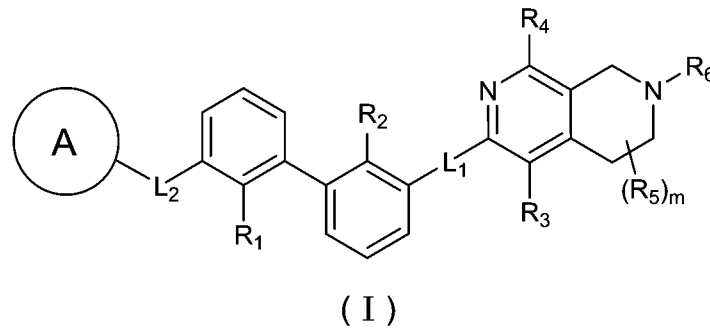
表2 小鼠單次口服（PO）10 mg/kg 化合物PK結果

檢測化合物	C_{\max} (ng/mL)	T_{\max} (h)	AUC_{last} (hr*ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	MRT (h)
實施例 1	2846	0.5	18354	3.6	4.9
實施例 2	2320	0.083	1823	4	1.8
實施例 32	2567	0.5	10170	1.3	2.9
實施例 58	1633	1	13877	3.8	5.7
實施例 59	616	0.5	2304	1.2	2.4
實施例 60	2420	0.5	4252	1.6	2

【0115】 在本發明提及的所有文獻都在本申請中引用作為參考，就如同每一篇文獻被單獨引用作為參考那樣。此外應理解，在閱讀了本發明的上述內容之後，本領域技術人員可以對本發明作各種改動或修改，這些等價形式同樣落於本申請所附申請專利範圍所限定的範圍。

【發明申請專利範圍】

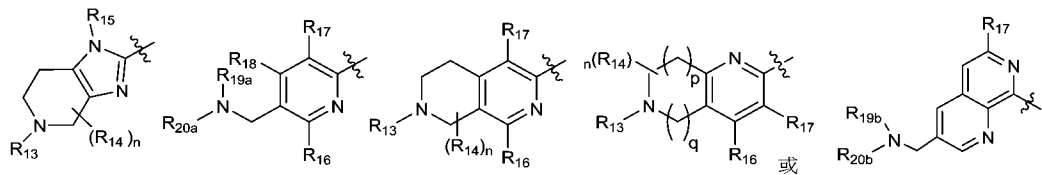
【請求項1】式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽：



其中， m 為0、1、2、3或4；

L_1 、 L_2 各自獨立地選自 $-CR_7=CR_8-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-NR_9-C(R_{10}R_{11})-$ 或 $-NR_{12}-$ ；

環A選自如下基團：



R_1 、 R_2 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基或 C_{1-10} 烷氧基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

R_3 、 R_4 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、3-10元雜環基、 C_{1-10} 烷氧基或 C_{3-10} 環烷氧基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

每個 R_5 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基或 C_{1-10} 烷氧基，或者，當

$m \geq 2$ 時，其中兩個 R_5 和其直接連接的碳原子一起形成羰基、 C_{3-10} 環烷基或3-10元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

R_6 選自氫、氫、羥基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、3-10元雜環基、 C_{5-10} 芳基或5-10元雜芳基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、硝基、 C_{1-10} 烷基、鹵取代 C_{1-10} 烷基、氫取代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、3-10元雜環基、 C_{5-10} 芳基、5-10元雜芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代，上述基團任選再進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、硝基、 C_{1-10} 烷基、鹵取代 C_{1-10} 烷基、氫取代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、3-10元雜環基、 C_{5-10} 芳基、5-10元雜芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代；

R_7 、 R_8 各自獨立地選自氫、氫、氟、氰基、羥基、 C_{1-10} 烷基或 C_{3-10} 環烷基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的

取代基所取代；

R_9 、 R_{12} 各自獨立地選自氫、氖、羥基、 C_{1-10} 烷基或 C_{3-10} 環烷基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

R_{10} 、 R_{11} 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、氰基、硝基、或 C_{1-10} 烷基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、硝基、 C_{1-10} 烷基、鹵取代 C_{1-10} 烷基或氖取代 C_{1-10} 烷基的取代基所取代；

每個 R_{13} 各自獨立地選自氫、氖、羥基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、3-10元雜環基、 C_{5-10} 芳基或5-10元雜芳基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、硝基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、3-10元雜環基、 C_{5-10} 芳基、5-10元雜芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代，上述基團任選再進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、硝基、 C_{1-10} 烷基、鹵取代 C_{1-10} 烷基、氖取代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、3-10元雜環基、 C_{5-10} 芳基、5-10元雜芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或

第3頁，共27頁(發明申請專利範圍)

$-C_{0-8}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代；

p 為 0 或 1 ；

q 為 1 或 2 ；

每個 n 獨立地為 0、1、2、3 或 4 ；

每個 R_{14} 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基或 C_{1-10} 烷氧基，或者，當 $n \geq 2$ 時，其中兩個 R_{14} 和其直接連接的碳原子一起形成羰基、 C_{3-10} 環烷基或 3-10 元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

R_{15} 選自氫、氖、羥基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、3-10 元雜環基、 C_{5-10} 芳基或 5-10 元雜芳基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

每個 R_{16} 、 R_{17} 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基或 C_{1-10} 烷氧基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

R_{18} 選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、3-10 元雜環基、 C_{1-10} 烷氧基或 C_{3-10} 環烷氧基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

R_{19a} 、 R_{20a} 各自獨立地選自氫、氖、羥基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基 C_{1-8} 烷基、3-10 元雜環基、3-10

元雜環基C₁₋₈烷基、C₅₋₁₀芳基、C₅₋₁₀芳基C₁₋₈烷基或5-10元雜芳基，或者，R_{19a}與R_{20a}和其直接相連的氮原子一起形成3-10元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、硝基、C₁₋₁₀烷基、鹵取代C₁₋₁₀烷基、氫取代C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基、3-10元雜環基、C₅₋₁₀芳基、5-10元雜芳基、=O、-C₀₋₈-S(O)_rR₂₁、-C₀₋₈-O-R₂₂、-C₀₋₈-C(O)OR₂₂、-C₀₋₈-C(O)R₂₃、-C₀₋₈-O-C(O)R₂₃、-C₀₋₈-NR₂₄R₂₅、-C₀₋₈-C(=NR₂₄)R₂₃、-C₀₋₈-N(R₂₄)-C(=NR₂₅)R₂₃、-C₀₋₈-C(O)NR₂₄R₂₅或-C₀₋₈-N(R₂₄)-C(O)R₂₃的取代基所取代；

R_{19b}、R_{20b}各自獨立地選自氫、氫、羥基、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烷基C₁₋₈烷基、3-10元雜環基、3-10元雜環基C₁₋₈烷基、C₅₋₁₀芳基、C₅₋₁₀芳基C₁₋₈烷基或5-10元雜芳基，或者，R_{19b}與R_{20b}和其直接相連的氮原子一起形成3-10元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、硝基、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基、3-10元雜環基、C₅₋₁₀芳基、5-10元雜芳基、=O、-C₀₋₈-S(O)_rR₂₁、-C₀₋₈-O-R₂₂、-C₀₋₈-C(O)OR₂₂、-C₀₋₈-C(O)R₂₃、-C₀₋₈-O-C(O)R₂₃、-C₀₋₈-NR₂₄R₂₅、-C₀₋₈-C(=NR₂₄)R₂₃、-C₀₋₈-N(R₂₄)-C(=NR₂₅)R₂₃、-C₀₋₈-C(O)NR₂₄R₂₅或-C₀₋₈-N(R₂₄)-C(O)R₂₃的取代基所取代，上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、鹵素、氰基、硝基、C₁₋₁₀烷基、鹵取代C₁₋₁₀烷基、氫取代C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基、3-10元雜環基、C₅₋₁₀芳基、5-10

元雜芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代；

每個 R_{21} 各自獨立地選自氫、氖、羥基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 鏈烯基、 C_{3-10} 環烷基、3-10 元雜環基、 C_{5-10} 芳基、5-10 元雜芳基或 $-NR_{24}R_{25}$ ，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、羥基、羰基、氰基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷氧基、3-10 元雜環基、3-10 元雜環氧基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳氧基、5-10 元雜芳基、5-10 元雜芳氧基或 $-NR_{24}R_{25}$ 的取代基所取代；

每個 R_{22} 各自獨立地選自氫、氖、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、3-10 元雜環基、 C_{5-10} 芳基或 5-10 元雜芳基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、羥基、羰基、氰基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷氧基、3-10 元雜環基、3-10 元雜環氧基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳氧基、5-10 元雜芳基、5-10 元雜芳氧基或 $-NR_{24}R_{25}$ 的取代基所取代；

每個 R_{23} 各自獨立地選自氫、氖、羥基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷氧基、3-10 元雜環基、3-10 元雜環氧基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳氧基、5-10 元雜芳基、5-10 元雜芳氧基或 $-NR_{24}R_{25}$ ，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、羥基、氰基、 C_{1-10} 烷基、

C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷氧基、3-10 元雜環基、3-10 元雜環氧基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳氧基、5-10 元雜芳基、5-10 元雜芳氧基或 $-NR_{24}R_{25}$ 的取代基所取代；

每個 R_{24} 、 R_{25} 各自獨立地選自氫、氖、羥基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、3-10 元雜環基、 C_{5-10} 芳基、5-10 元雜芳基、磺醯基、甲磺醯基、異丙磺醯基、環丙基磺醯基、對甲苯磺醯基、氨基、單烷基氨基、二烷基氨基或 C_{1-10} 烷醯基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、羥基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷氧基、3-10 元雜環基、3-10 元雜環氧基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳氧基、5-10 元雜芳基、5-10 元雜芳氧基、氨基、單烷基氨基、二烷基氨基或 C_{1-10} 烷醯基的取代基所取代；

或者， R_{24} 、 R_{25} 和其直接相連的氮原子一起形成 4-10 元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、羥基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷氧基、3-10 元雜環基、3-10 元雜環氧基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳氧基、5-10 元雜芳基、5-10 元雜芳氧基、氨基、單烷基氨基、二烷基氨基或 C_{1-10} 烷醯基的取代基所取代；

每個 r 各自獨立地為 0、1 或 2。

【請求項2】 如請求項 1 所述的式 (I) 化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，所述 L_1 、 L_2 各自獨立地選自 $-CR_7=CR_8-$ 、 $-NH-$ 或 $-NH-C(O)-$ ；

R_1 、 R_2 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{1-4} 烷氧基，上述基團任

選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、環丙基、羥基或C₁₋₄烷氧基的取代基所取代；

R₃、R₄各自獨立地選自氫、氫、鹵素、氰基、羥基、羧基、C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、3-6元雜環基、C₁₋₄烷氧基或C₃₋₆環烷氧基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、環丙基、羥基或C₁₋₄烷氧基的取代基所取代；

其中，R₇、R₈如請求項1所述。

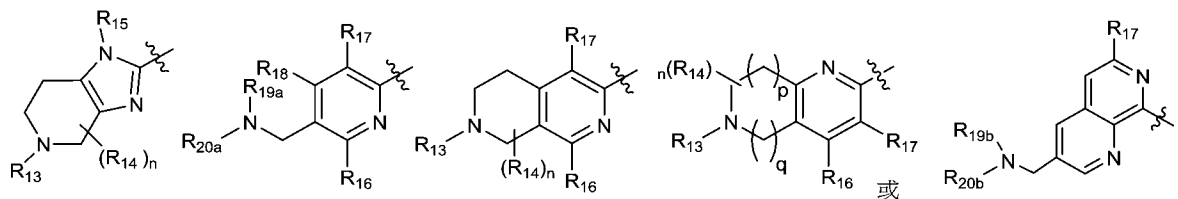
【請求項3】如請求項1所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，所述每個R₅各自獨立選自氫、氫、鹵素、氰基、羥基、羧基、C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基或C₁₋₄烷氧基，或者，當m≥2時，其中兩個R₅和其直接連接的碳原子一起形成羧基、C₃₋₆環烷基或3-6元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、環丙基、羥基或C₁₋₄烷氧基的取代基所取代。

【請求項4】如請求項1所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，所述R₆選自氫、氫、羥基、C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、3-6元雜環基、C₅₋₈芳基或5-8元雜芳基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、C₁₋₄烷基、鹵取代C₁₋₄烷基、氫取代C₁₋₄烷基、C₃₋₈環烷基、3-6元雜環基、C₅₋₈芳基、5-8元雜芳基、=O、-C₀₋₄-S(O)_rR₂₁、-C₀₋₄-O-R₂₂、-C₀₋₄-C(O)OR₂₂、-C₀₋₄-C(O)R₂₃、-C₀₋₄-O-C(O)R₂₃、-C₀₋₄-NR₂₄R₂₅、-C₀₋₄-C(=NR₂₄)R₂₃、-C₀₋₄-N(R₂₄)-C(=NR₂₅)R₂₃、

第8頁，共27頁(發明申請專利範圍)

-C₀₋₄-C(O)NR₂₄R₂₅ 或 -C₀₋₄-N(R₂₄)-C(O)R₂₃ 的取代基所取代，上述基團任選再進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、C₁₋₄烷基、鹵取代C₁₋₄烷基、氫取代C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、3-6元雜環基、C₅₋₈芳基、5-8元雜芳基、=O、-C₀₋₄-S(O)_rR₂₁、-C₀₋₄-O-R₂₂、-C₀₋₄-C(O)OR₂₂、-C₀₋₄-C(O)R₂₃、-C₀₋₄-O-C(O)R₂₃、-C₀₋₄-NR₂₄R₂₅、-C₀₋₄-C(=NR₂₄)R₂₃、-C₀₋₄-N(R₂₄)-C(=NR₂₅)R₂₃、-C₀₋₄-C(O)NR₂₄R₂₅ 或 -C₀₋₄-N(R₂₄)-C(O)R₂₃ 的取代基所取代；其中，R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、r如請求項1所述。

【請求項5】如請求項1所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，所述環A選自如下基團：



其中，每個R₁₃各自獨立地選自氫、氫、羥基、C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、3-6元雜環基、C₅₋₈芳基或5-8元雜芳基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、C₁₋₄烷基、C₃₋₈環烷基、3-6元雜環基、C₅₋₈芳基、5-8元雜芳基、=O、-C₀₋₄-S(O)_rR₂₁、-C₀₋₄-O-R₂₂、-C₀₋₄-C(O)OR₂₂、-C₀₋₄-C(O)R₂₃、-C₀₋₄-O-C(O)R₂₃、-C₀₋₄-NR₂₄R₂₅、-C₀₋₄-C(=NR₂₄)R₂₃、-C₀₋₄-N(R₂₄)-C(=NR₂₅)R₂₃、-C₀₋₄-C(O)NR₂₄R₂₅ 或 -C₀₋₄-N(R₂₄)-C(O)R₂₃ 的取代基所取代，上述基團任選再

進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氫取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、3-6元雜環基、 C_{5-8} 芳基、5-8元雜芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{21}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C_{0-4}-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-C_{0-4}-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代；

每個 R_{14} 各自獨立地選自氫、氫、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{1-4} 烷氧基，或者，當 $n \geq 2$ 時，其中兩個 R_{14} 和其直接連接的碳原子一起形成羧基、 C_{3-6} 環烷基或3-6元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

R_{15} 選自氫、氫、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、3-6元雜環基、 C_{5-8} 芳基或5-8元雜芳基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

每個 R_{16} 、 R_{17} 各自獨立地選自氫、氫、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{1-4} 烷氧基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

R_{18} 選自氫、氫、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、3-6元雜環基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 環烷氧

基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、環丙基、羥基或C₁₋₄烷氧基的取代基所取代；

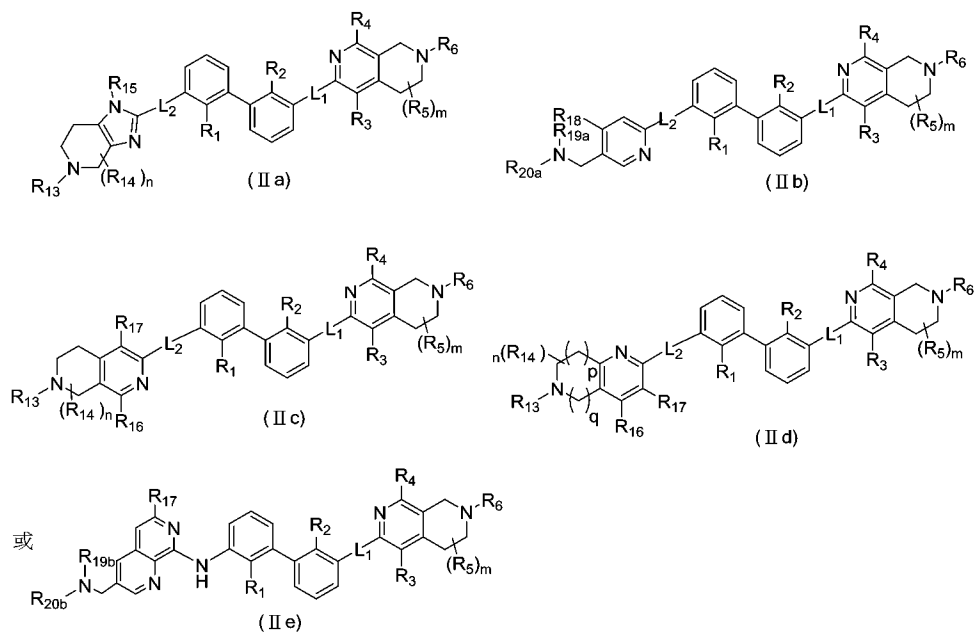
R_{19a}、R_{20a}各自獨立地選自氫、氫、羥基、C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基C₁₋₄烷基、3-6元雜環基、3-6元雜環基C₁₋₄烷基、C₅₋₈芳基、C₅₋₈芳基C₁₋₄烷基或5-8元雜芳基，或者，R_{19a}與R_{20a}和其直接相連的氮原子一起形成3-6元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、C₁₋₄烷基、鹵取代C₁₋₄烷基、氫取代C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、3-6元雜環基、C₅₋₈芳基、5-8元雜芳基、=O、-C₀₋₄-S(O)_rR₂₁、-C₀₋₄-O-R₂₂、-C₀₋₄-C(O)OR₂₂、-C₀₋₄-C(O)R₂₃、-C₀₋₄-O-C(O)R₂₃、-C₀₋₄-NR₂₄R₂₅、-C₀₋₄-C(=NR₂₄)R₂₃、-C₀₋₄-N(R₂₄)-C(=NR₂₅)R₂₃、-C₀₋₄-C(O)NR₂₄R₂₅或-C₀₋₄-N(R₂₄)-C(O)R₂₃的取代基所取代；

R_{19b}、R_{20b}各自獨立地選自氫、氫、羥基、C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基C₁₋₄烷基、3-6元雜環基、3-6元雜環基C₁₋₄烷基、C₅₋₈芳基、C₅₋₈芳基C₁₋₄烷基或5-8元雜芳基，或者，R_{19b}與R_{20b}和其直接相連的氮原子一起形成3-6元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氫、鹵素、氰基、硝基、C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、3-6元雜環基、C₅₋₈芳基、5-8元雜芳基、=O、-C₀₋₄-S(O)_rR₂₁、-C₀₋₄-O-R₂₂、-C₀₋₄-C(O)OR₂₂、-C₀₋₄-C(O)R₂₃、-C₀₋₄-O-C(O)R₂₃、-C₀₋₄-NR₂₄R₂₅、-C₀₋₄-C(=NR₂₄)R₂₃、-C₀₋₄-N(R₂₄)-C(=NR₂₅)R₂₃、

-C₀₋₄-C(O)NR₂₄R₂₅ 或 -C₀₋₄-N(R₂₄)-C(O)R₂₃ 的取代基所取代，上述基團任選進一步被一個或多個選自氬、鹵素、氰基、硝基、C₁₋₄烷基、鹵取代C₁₋₄烷基、氬取代C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、3-6元雜環基、C₅₋₈芳基、5-8元雜芳基、=O、-C₀₋₄-S(O)_rR₂₁、-C₀₋₄-O-R₂₂、-C₀₋₄-C(O)OR₂₂、-C₀₋₄-C(O)R₂₃、-C₀₋₄-O-C(O)R₂₃、-C₀₋₄-NR₂₄R₂₅、-C₀₋₄-C(=NR₂₄)R₂₃、-C₀₋₄-N(R₂₄)-C(=NR₂₅)R₂₃、-C₀₋₄-C(O)NR₂₄R₂₅ 或 -C₀₋₄-N(R₂₄)-C(O)R₂₃ 的取代基所取代；

其中，R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、r、n、p、q如請求項1所述。

【請求項6】如請求項1所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，式(I)化合物選自式(II a)化合物、式(II b)化合物、式(II c)化合物、式(II d)化合物或式(II e)化合物：



其中，L₁、L₂各自獨立地選自 -CR₇=CR₈- 或 -NH-C(O)-；

每個 R_1 、 R_2 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氖取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

每個 R_3 、 R_4 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氖取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、3-6元雜環基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 環烷氧基；

每個 R_5 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{1-4} 烷氧基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

每個 R_6 各自獨立地選自氫、氖、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或3-6元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氖取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、3-6元雜環基、 $=O$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代，上述基團任選再進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氖取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、3-6元雜環基、 C_{5-8} 芳基、5-8元雜芳基、 $=O$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代；

R_7 、 R_8 各自獨立地選自氫、氖、氟、氰基、羥基、 C_{1-14} 烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氖取代 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；

每個 R_{13} 各自獨立地選自氫、氖、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或3-6元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、3-6元雜環基、 $=O$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$ 或 $-NR_{24}R_{25}$ 的取代基所取代，上述基團任選再進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氖取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、3-6元雜環基、 $=O$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$ 或 $-NR_{24}R_{25}$ 的取代基所取代；

每個 R_{14} 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{1-4} 烷氧基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

R_{15} 選自氫、氖、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氖取代 C_{1-4} 烷基、3-6元雜環基、 C_{5-8} 芳基或5-8元雜芳基；

R_{16} 選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{1-4} 烷氧基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

每個 R_{17} 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{1-4} 烷氧基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、環丙基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

R_{18} 選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氖取代 C_{1-4} 烷基、3-6 元雜環基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 環烷氧基；

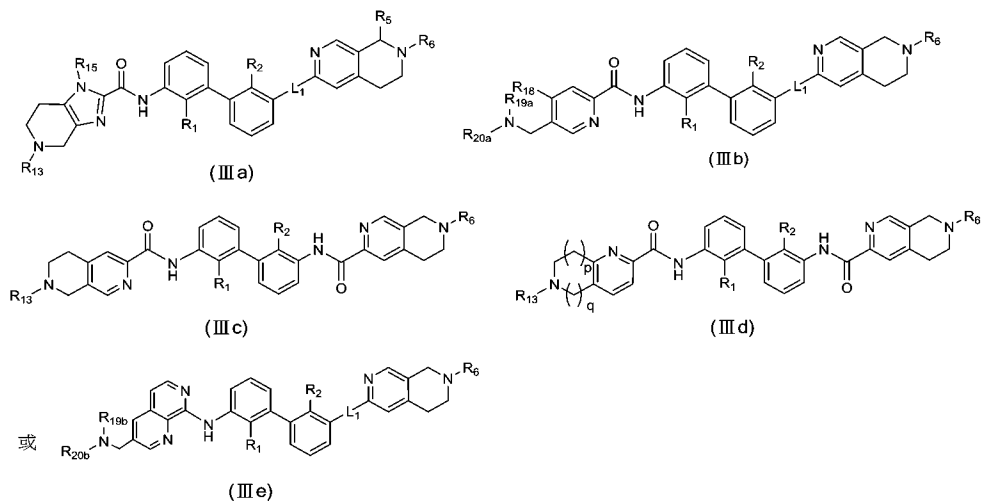
R_{19a} 、 R_{20a} 各自獨立地選自氫、氖、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{1-4} 烷基、3-6 元雜環基或3-6 元雜環基 C_{1-4} 烷基，或者， R_{19a} 與 R_{20a} 和其直接相連的氮原子一起形成3-6 元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氖取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、3-6 元雜環基、 $=O$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代；

R_{19b} 、 R_{20b} 各自獨立地選自氫、氖、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{1-4} 烷基、3-6 元雜環基、3-6 元雜環基 C_{1-4} 烷基、 C_{5-8} 芳基、 C_{5-8} 芳基 C_{1-4} 烷基或5-8 元雜芳基，或者， R_{19b} 與 R_{20b} 和其直接相連的氮原子一起形成3-6 元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、3-6 元雜環基、 C_{5-8} 芳基、5-8 元雜芳基、 $=O$ 、 $-S(O)_rR_{21}$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氖取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、3-6 元雜環基、

C_{5-8} 芳基、5-8 元雜芳基、 $=O$ 、 $-S(O)_r R_{21}$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C(=NR_{24})R_{23}$ 、 $-N(R_{24})-C(=NR_{25})R_{23}$ 、 $-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代；

其中， R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 、 m 、 n 、 r 、 p 、 q 如請求項 1 所述。

【請求項 7】如請求項 1 所述的式 (I) 化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，選自式 (III a) 化合物、式 (III b) 化合物、式 (III c) 化合物、式 (III d) 化合物或式 (III e) 化合物：



其中，每個 L_1 各自獨立地選自選自 $-CH=CF-$ 或 $-NH-C(O)-$ ；

每個 R_1 、 R_2 各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、氰基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

R_5 選自氫、氘、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

每個 R_6 各自獨立地選自氫、氖、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或3-6元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氖取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、3-6元雜環基、 $=O$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代，上述基團任選再進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氖取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、3-6元雜環基、 C_{5-8} 芳基、5-8元雜芳基、 $=O$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代；

每個 R_{13} 各自獨立地選自氫、氖、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或3-6元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、3-6元雜環基、 $=O$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$ 或 $-NR_{24}R_{25}$ 的取代基所取代，上述基團任選再進一步被一個或多個選自氖、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氖取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、3-6元雜環基、 $=O$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$ 或 $-NR_{24}R_{25}$ 的取代基所取代；

R_{15} 選自氫、氖、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氖取代 C_{1-4} 烷基、3-6元雜環基、 C_{5-8} 芳基或5-8元雜芳基；

R_{18} 選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷

基、 C_{3-6} 環烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氬取代 C_{1-4} 烷基、3-6元雜環基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 環烷氧基；

R_{19a} 、 R_{20a} 各自獨立地選自氫、氬、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{1-4} 烷基、3-6元雜環基或3-6元雜環基 C_{1-4} 烷基，或者， R_{19a} 與 R_{20a} 和其直接相連的氮原子一起形成3-6元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氬、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氬取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、3-6元雜環基、 $=O$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代；

R_{19b} 、 R_{20b} 各自獨立地選自氫、氬、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、3-6元雜環基、 C_{5-8} 芳基或5-8元雜芳基，或者， R_{19b} 與 R_{20b} 和其直接相連的氮原子一起形成3-6元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氬、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、3-6元雜環基、 C_{5-8} 芳基、5-8元雜芳基、 $=O$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代，上述基團任選進一步被一個或多個選自氬、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、鹵取代 C_{1-4} 烷基、氬取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、3-6元雜環基、 C_{5-8} 芳基、5-8元雜芳基、 $=O$ 、 $-O-R_{22}$ 、 $-C(O)OR_{22}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-O-C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}R_{25}$ 、 $-C(O)NR_{24}R_{25}$ 或 $-N(R_{24})-C(O)R_{23}$ 的取代基所取代；

第 18 頁，共 27 頁(發明申請專利範圍)

其中， R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 、 p 、 q 如請求項1所述。

【請求項8】如請求項7所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中：

每個 R_{22} 各自獨立地選自氫、氖、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、3-6元雜環基、 C_{5-8} 芳基或5-8元雜芳基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、羥基、羰基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、3-6元雜環基、3-6元雜環氧基、 C_{5-8} 芳基、 C_{5-8} 芳氧基、5-8元雜芳基、5-8元雜芳氧基或 $-NR_{24}R_{25}$ 的取代基所取代；

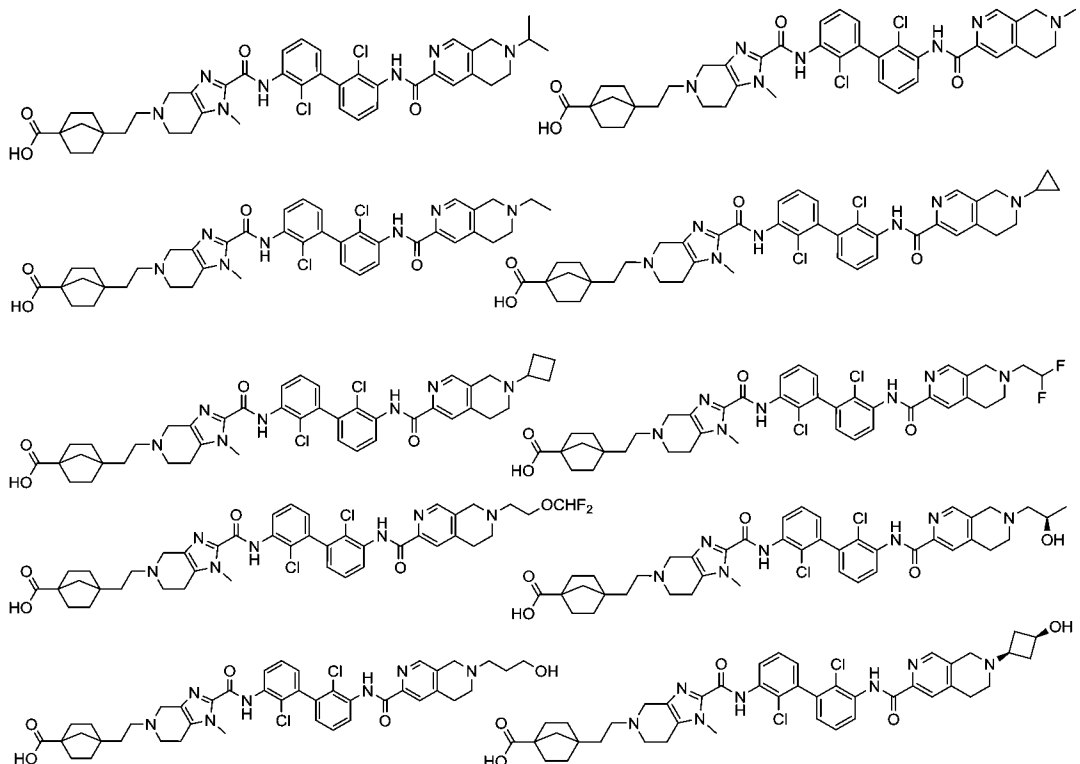
每個 R_{23} 各自獨立地選自氫、氖、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、3-6元雜環基、3-6元雜環氧基、 C_{5-8} 芳基、 C_{5-8} 芳氧基、5-8元雜芳基、5-8元雜芳氧基或 $-NR_{24}R_{25}$ ，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、3-6元雜環基、3-6元雜環氧基、 C_{5-8} 芳基、 C_{5-8} 芳氧基、5-8元雜芳基、5-8元雜芳氧基或 $-NR_{24}R_{25}$ 的取代基所取代；

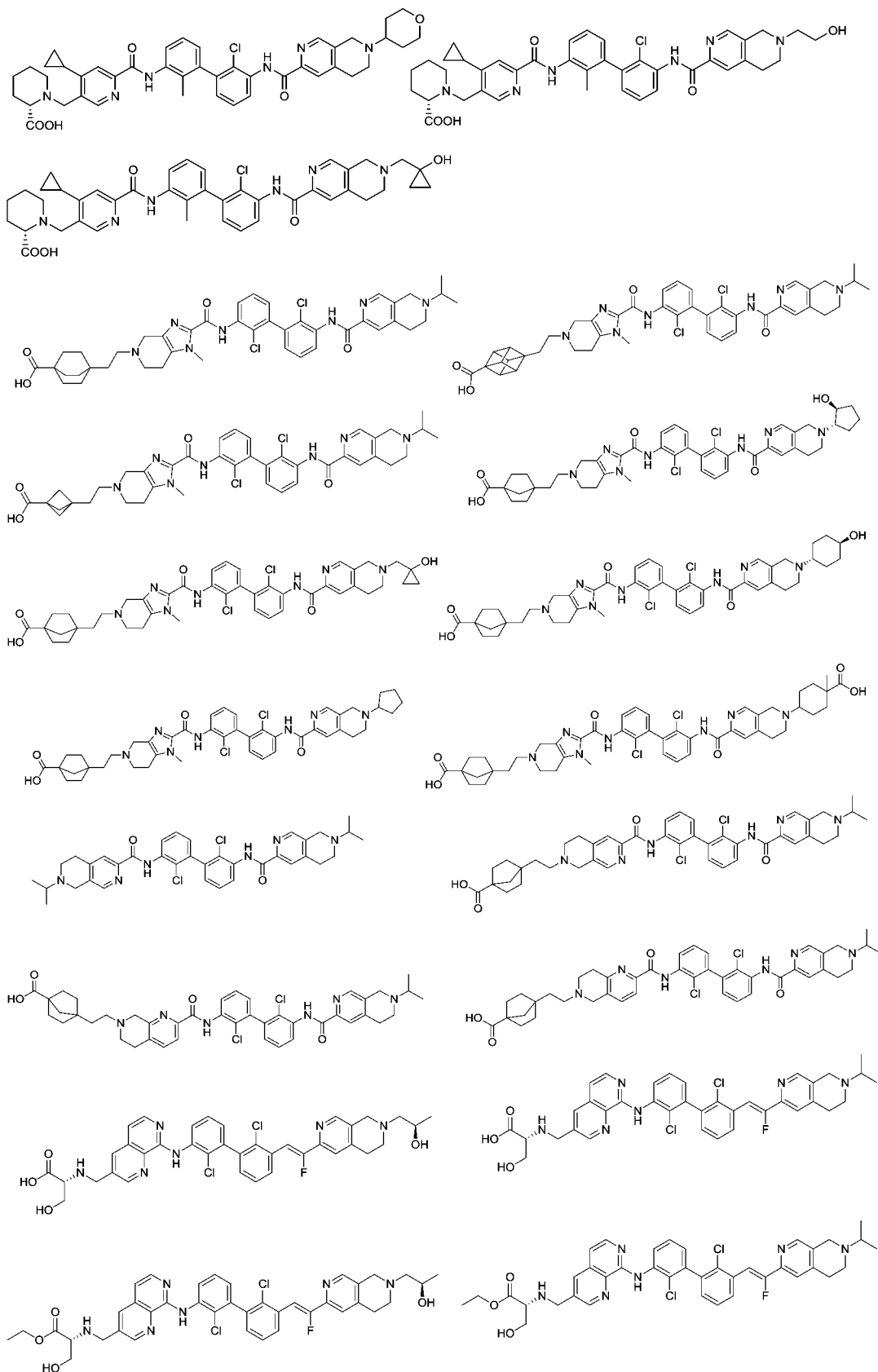
每個 R_{24} 、 R_{25} 各自獨立地選自氫、氖、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、3-6元雜環基、 C_{5-8} 芳基、5-8元雜芳基、磺醯基、甲磺醯基、異丙磺醯基、環丙基磺醯基、對甲苯磺醯基、氨基、單烷基氨基、二烷基氨基或 C_{1-4} 烷醯基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氖、鹵素、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、3-6

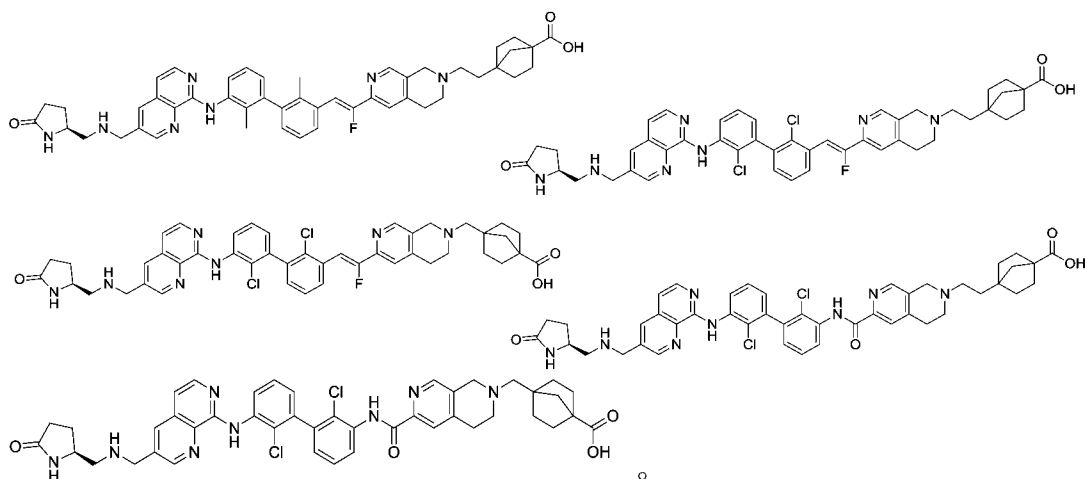
元雜環基、3-6元雜環氧基、C₅₋₈芳基、C₅₋₈芳氧基、5-8元雜芳基、5-8元雜芳氧基、氨基、單烷基氨基、二烷基氨基或C₁₋₄烷醯基的取代基所取代；

或者，R₂₄、R₂₅和其直接相連的氮原子一起形成4-8元雜環基，上述基團任選進一步被一個或多個選自氬、鹵素、羥基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷氧基、3-6元雜環基、3-6元雜環氧基、C₅₋₈芳基、C₅₋₈芳氧基、5-8元雜芳基、5-8元雜芳氧基、氨基、單烷基氨基、二烷基氨基或C₁₋₄烷醯基的取代基所取代。

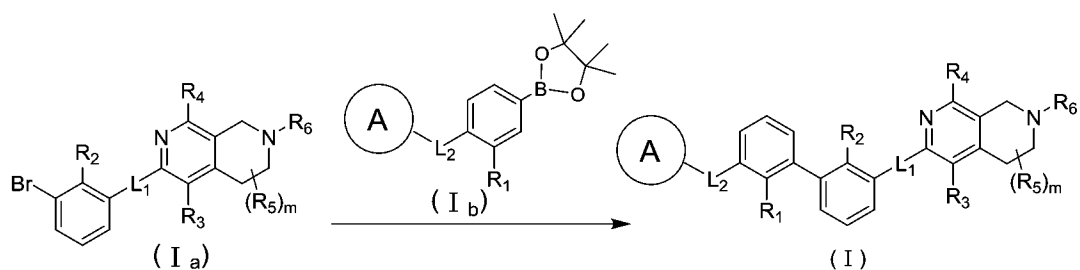
【請求項9】如請求項1-8任一項所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，選自如下化合物：







【請求項10】一種請求項1所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽的製備方法，其中，包括如下步驟：



任選的，根據取代基的不同，進一步反應得到相應的式(I)化合物；

其中，環A， L_1 、 L_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 m 如請求項1所述。

【請求項11】一種藥物組成物，其包括請求項1-9任一項所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽及可藥用的載體。

【請求項12】一種請求項1-9任一項所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽在製備治療由PD-1/PD-L1信號途徑媒介的有關疾病藥物中的用途。

【請求項13】如請求項12所述的用途，其中，所述的由PD-1/PD-L1信號途徑媒介的有關疾病選自癌症或腫瘤、免疫相關疾病

及紊亂、傳染性疾病、感染性疾病或代謝性疾病。

【請求項14】如請求項13所述的用途，其中，所述感染性疾病選自細菌性傳染病、病毒性傳染病或真菌性傳染病；所述癌症或腫瘤選自淋巴瘤、肉瘤、黑色素瘤、膠質母細胞瘤、滑膜瘤、腦膜瘤、膽道腫瘤、胸腺腫瘤、神經腫瘤、精原細胞瘤、腎母細胞瘤、多形性腺瘤、肝細胞乳頭狀瘤、腎小管腺瘤、囊腺瘤、乳頭瘤、腺瘤、平滑肌瘤、橫紋肌瘤、血管瘤、淋巴管瘤、骨瘤、軟骨瘤、脂肪瘤、纖維瘤、中樞神經系統腫瘤、脊柱軸瘤、腦幹膠質瘤、垂體腺瘤、多發性骨髓瘤、卵巢腫瘤、骨髓增生異常症候群或間皮瘤，前列腺癌、復發或已對現有藥物產生抗性的前列腺癌、甲狀腺癌、甲狀旁腺癌、肛門癌、睪丸癌、尿道癌、陰莖癌、膀胱癌、輸尿管癌、子宮癌、卵巢癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、宮頸癌、陰道癌、外陰癌、腎上腺癌、默克爾細胞癌、胚胎癌、慢性或急性白血病、支氣管癌、食管癌、鼻咽癌、肝細胞癌、腎細胞癌、小細胞肺癌、基底細胞癌、肺癌、乳腺癌、腺癌、乳頭狀癌、囊腺癌、鱗狀非小細胞肺癌、非鱗狀非小細胞肺癌、直腸癌、結腸癌、結直腸癌、胃癌、胰腺癌、頭頸部鱗狀細胞癌、頭頸部癌、胃腸道、骨癌、皮膚癌、小腸癌、內分泌系統癌、腎盂癌、表皮樣癌、腹壁癌、腎細胞癌、移行細胞癌或絨毛膜癌，以及轉移性的腫瘤；

所述的免疫相關疾病及紊亂選自風濕性關節炎、腎衰竭、紅斑狼瘡、哮喘、牛皮癬、潰瘍性結腸炎、胰腺炎、

過敏、纖維化、貧血纖維肌痛症、阿爾茨海默病、充血性心力衰竭、中風、主動脈瓣狹窄、動脈硬化、骨質疏鬆症、帕金森病、感染、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、過敏性接觸性皮炎和濕疹、系統性硬化症或多發性硬化症；

所述傳染性疾病或感染性疾病選自膿毒症、肝臟感染、HIV、甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎、皰疹病毒、乳頭瘤病毒或流感；

所述代謝性疾病選自糖尿病、糖尿病酮症酸中毒、高血糖高滲症候群、低血糖症、痛風、營養不良症、維生素A缺乏病、壞血病、維生素D缺乏病或骨質疏鬆症。

【請求項15】如請求項14所述的用途，其中，所述淋巴瘤選自淋巴細胞性淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡中心淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤或原發性縱隔大B細胞淋巴瘤；

所述肉瘤選自卡波西肉瘤、纖維肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、骨肉瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、軟組織肉瘤、血管肉瘤或淋巴管肉瘤；

所述慢性或急性白血病選自急性髓系白血病、慢性髓系白血病、急性淋巴細胞白血病、慢性粒細胞白血病、慢性淋巴細胞白血病；

所述轉移性的腫瘤選自表達PD-L1的轉移性腫瘤。

【請求項16】如請求項1所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其用作治療由PD-1/PD-L1信號途徑媒介的癌症或腫瘤、免疫相關疾病及紊亂、傳染性疾病、感染性

疾病或代謝性疾病的藥物。