

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2021 年 1 月 21 日 (21.01.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/008491 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 407/10 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
C07D 213/56 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/101646

(22) 国际申请日: 2020 年 7 月 13 日 (13.07.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201910651570.X 2019年7月18日 (18.07.2019) CN

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

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

(CN)。 徐耀昌 (XU, Yaochang); 中国上海市浦东新区中国 (上海) 自由贸易试验区哈雷路898弄3号, Shanghai 201203 (CN)。

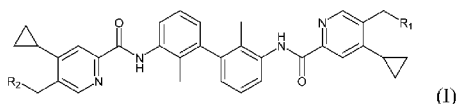
(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司 (XU & PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀区真北路958号天地科技广场1号楼106室, Shanghai 200333 (CN)。

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

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

(54) Title: BIPHENYL DERIVATIVES FOR BLOCKING PD-1/PD-L1 INTERACTION, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种阻断PD-1/PD-L1相互作用的联苯基衍生物及其制备方法和应用



(I)

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

(57) 摘要: 一种式 (I) 结构具有阻断PD-1/PD-L1相互作用的联苯基衍生物及其制备方法和应用。该系列化合物可广泛应用于制备预防和/或治疗由PD-1/PD-L1信号通路介导的癌症或肿瘤、免疫相关疾病及紊乱、传染性疾病、感染性疾病或代谢性疾病的药物, 有望开发成新一代PD-1/PD-L1抑制剂。

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

一种阻断PD-1/PD-L1相互作用的联苯基衍生物及其制备方法和应用

技术领域

本发明属于药物合成领域，具体涉及一种阻断PD-1/PD-L1相互作用的联苯基衍生物及其制备方法和应用。

技术背景

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

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

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

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

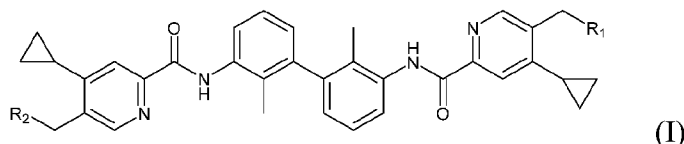
一些来自临床前动物研究的证据表明 PD-1 和其配体能负向调节免疫反应。PD-1 缺陷的小鼠会产生红斑狼疮样的急性增生性肾小球肾炎以及扩张性心肌病。利用 PDL1 的抗体来阻断 PD-1/PDL1 的相互作用已经在很多系统中显示出恢复和增强 T 细胞活化的功能。PDL1 的单克隆抗体也能为晚期癌症病人带来福利。一些临床前的动物肿瘤模型也显示通过单克隆抗体阻断 PD-1/PD-L1 的信号通路能增强免疫反应，并导致对一系列组织学上有显著不同的肿瘤的免疫反应，利用长期感染的 LCMV 模型，PD-1/PD-L1 的相互作用已被发现能抑制病毒特异性的 CD8 T 细胞的活化，扩增和效应细胞功能的获取。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

综上所述,除了已有的单克隆抗体之外,如果能开发阻断 PD-1/PDL1 蛋白与蛋白相互作用的化合物,将可以作为一种可以阻断 PD-1/PDL1 介导的抑制信号通路的有效治疗手段来增强或者复原 T 细胞的功能。因此,靶向阻断 PD-1/PD-L1 相互作用的化合物将会在多种癌症的免疫治疗以及其他和免疫相关的疾病中具有很好的疗效。

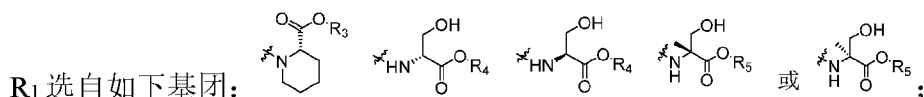
发明内容

本发明的目的在于提供阻断 PD-1/PD-L1 相互作用的联苯基衍生物,从而有望开发出新一代 PD-1/PD-L1 抑制剂。

本发明第一方面提供一种式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐:



其中,



R₂ 选自 -NHR₆ 或 4-6 元含氮杂环基,其中氮原子与亚甲基连接,所述 4-6 元含氮杂环基任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C₁₋₄ 烷基、卤取代 C₁₋₄ 烷基、羟基取代 C₁₋₄ 烷基、氘取代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、羟基取代 C₃₋₆ 环烷基、羧基取代 C₃₋₆ 环烷基、羟基取代 4-6 元杂环基、羧基取代 4-6 元杂环基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、羧基或 C₁₋₄ 烷氧酰基的取代基所取代;

R₃、R₄、R₅ 各自独立地选自氢、氘或 C₁₋₄ 烷基,所述 C₁₋₄ 烷基任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代;

R₆ 选自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₄₋₆ 杂环基,其中所述杂环基任选包含 1-2 个选自 N 或 O 的杂原子,上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C₁₋₄ 烷基、卤取代 C₁₋₄ 烷基、羟基取代 C₁₋₄ 烷基、氘取代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、羟基取代 C₃₋₆ 环烷基、羧基取代 C₃₋₆ 环烷基、羟基取代 4-6 元杂环基、羧基取代 4-6 元杂环基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、羧基或 C₁₋₄ 烷氧酰基的取代基所取代;

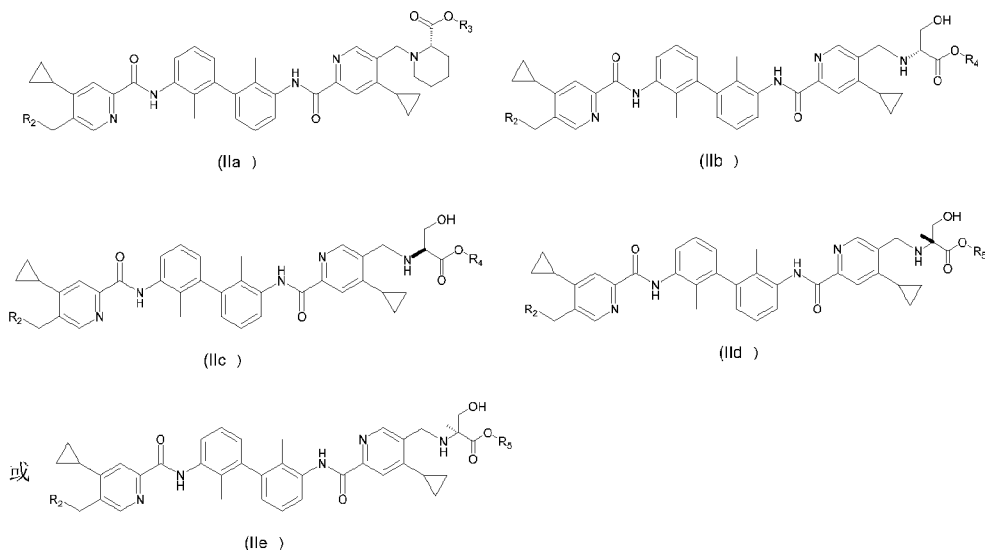
R₂ 与 R₁ 相同或不相同,条件是,当 R₁ 选自 或 时,R₂ 与 R₁ 不相同,当 R₁ 选自 或 时,R₂ 与 R₁ 相同或不相同。

作为优选的方案,所述的式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐,R₃、R₄、R₅ 各自独立地选自氢、氘、甲基、乙基或丙基,上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、溴、氰基、环丙基、羟基、甲氧基或乙氧基的取代基所取代;

R₆ 选自甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、 或 ,上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、溴、氰基、硝基、叠氮基、甲基、乙

基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氯甲基、三氯甲基、二溴甲基、三溴甲基、二氘甲基、三氘甲基、羟甲基、环丙基、环丁基、环戊基、羟基环丙基、、、、羟基、甲氧基、乙氧基、羧基、甲氧酰基或乙氧酰基的取代基所取代。

作为优选方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐，所述式(I)化合物具有如下式(IIa)化合物、式(IIb)化合物或式(IIc)化合物、式(IId)化合物或式(IIe)化合物结构：



其中， R_2 选自 $-NHR_6$ 或 4-6 元含氮杂环基，其中氮原子与亚甲基连接，条件是在式(IIa)化

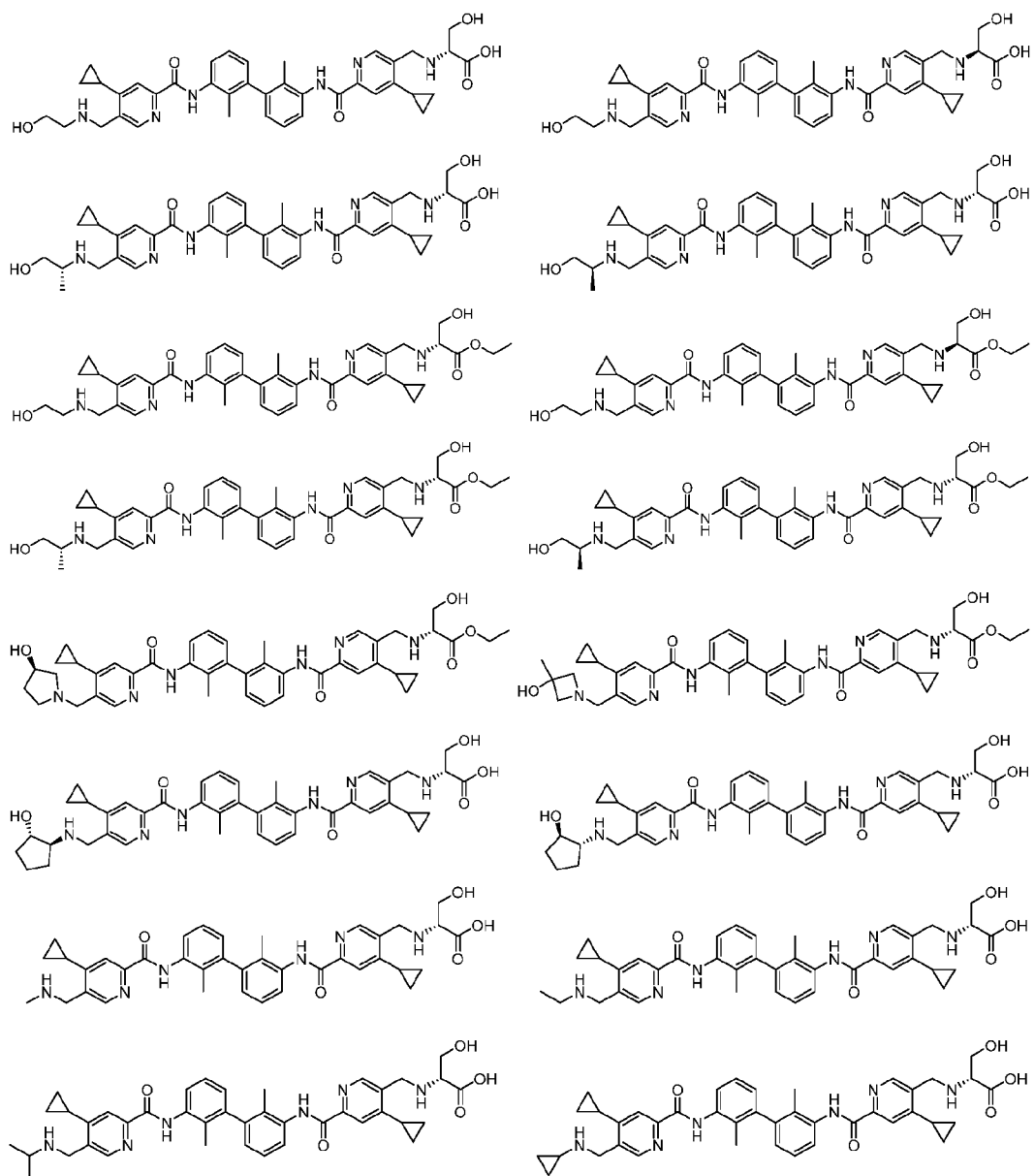
合物中， R_2 不选自 ，在式(IIb)化合物中， R_2 不选自 ，在式(IIc)化合物中，

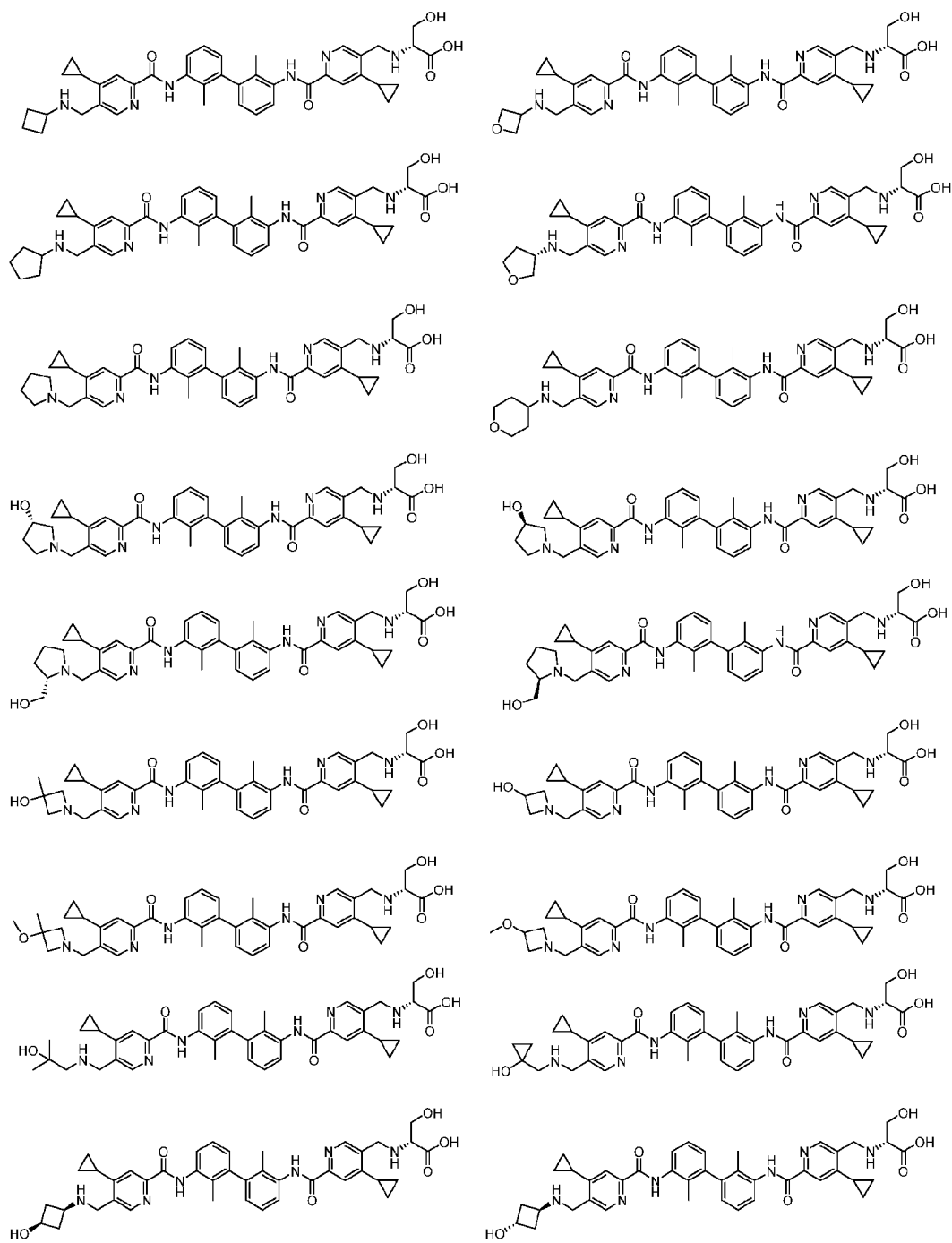
R_2 不选自 ，所述 4-6 元含氮杂环基选自如下结构：、 或 ，上述结构任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、乙基、异丙基、环丙基、羟基环丙基、羟甲基、羟基、甲氧基、乙氧基、羧基、甲氧酰基或乙氧酰基的取代基所取代；

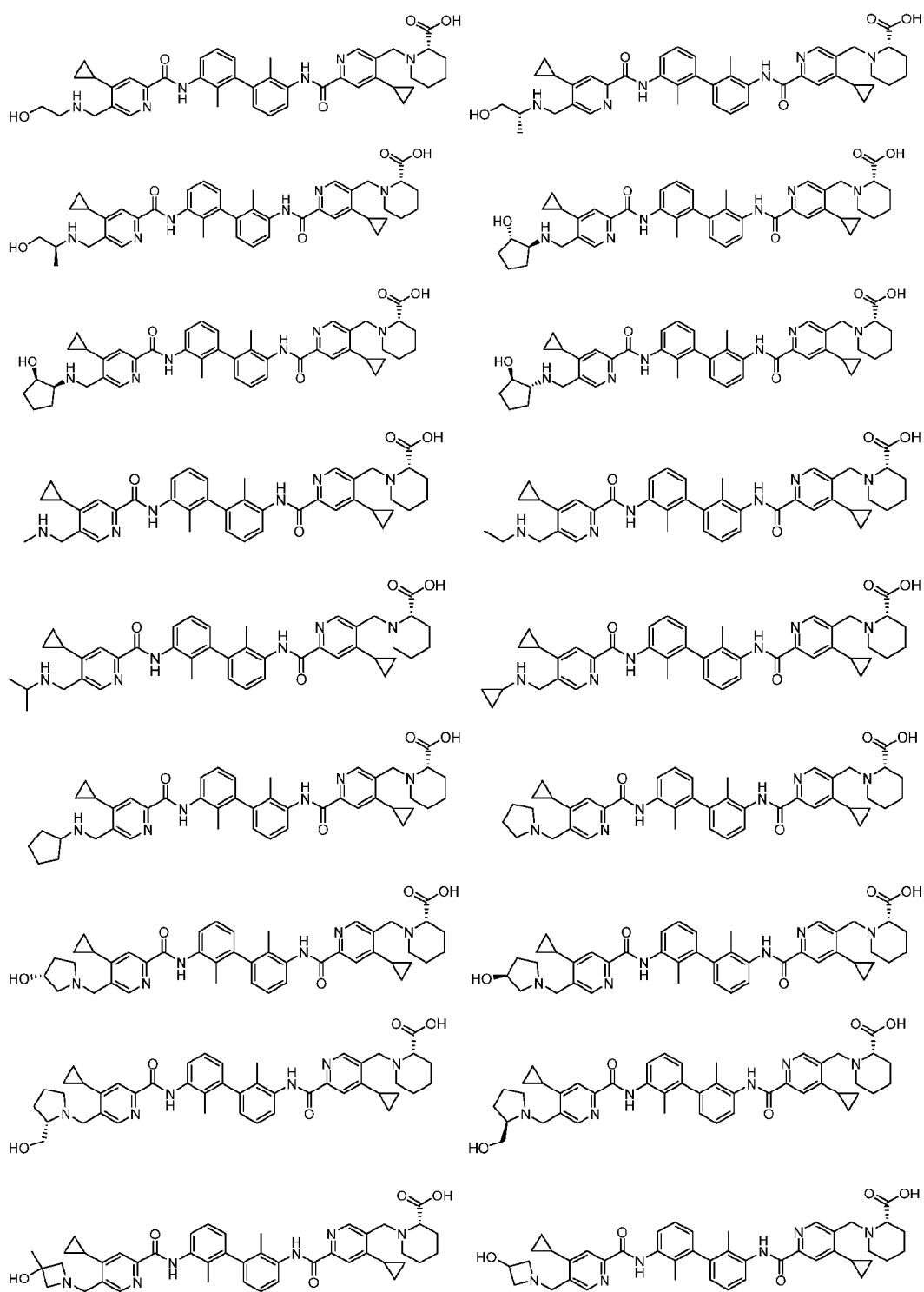
R_3 、 R_4 、 R_5 各自独立地选自氢、氘、甲基或乙基；

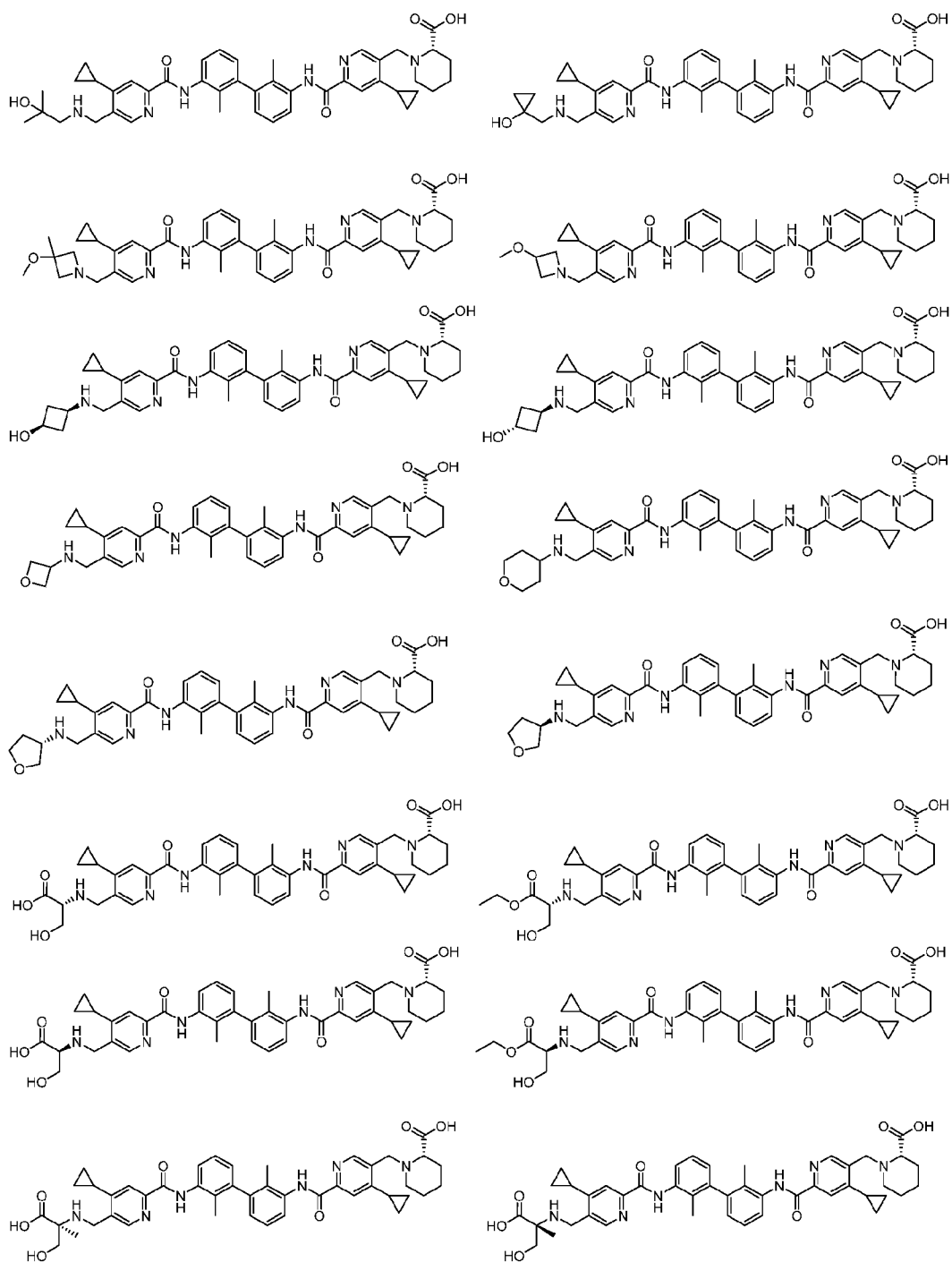
R_6 选自甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、、 或 ，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、乙基、异丙基、环丙基、羟基环丙基、羟甲基、羟基、甲氧基、乙氧基、羧基、甲氧酰基或乙氧酰基的取代基所取代。

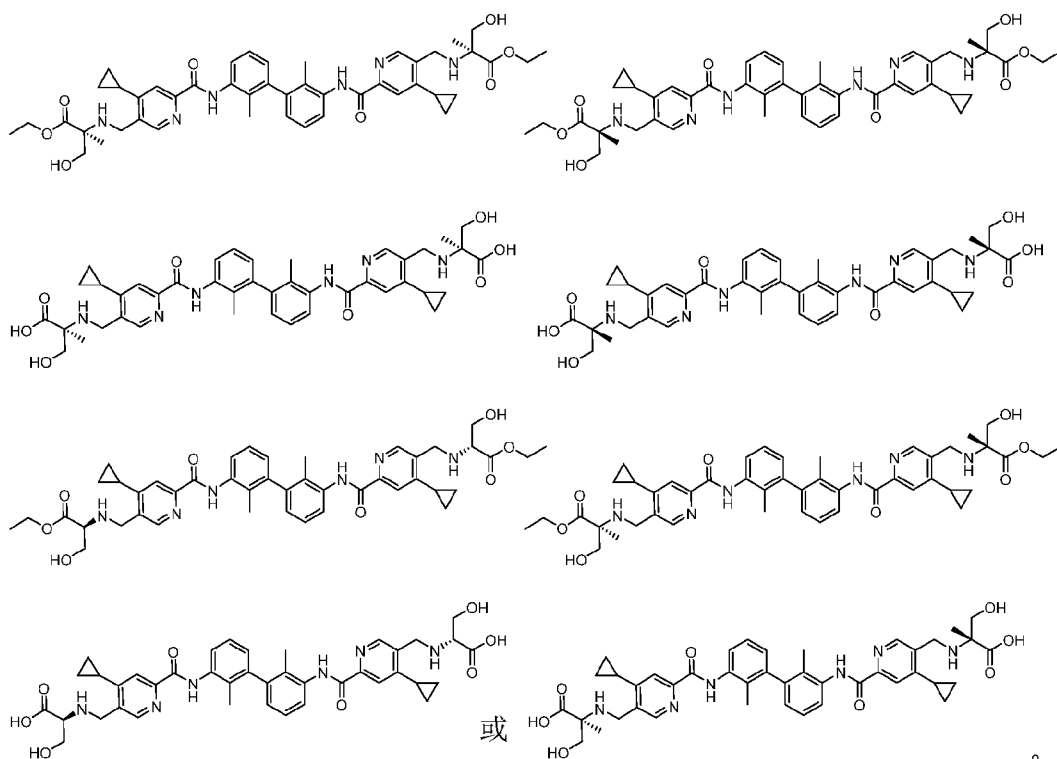
作为优选方案所述的式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐，选自如下化合物：



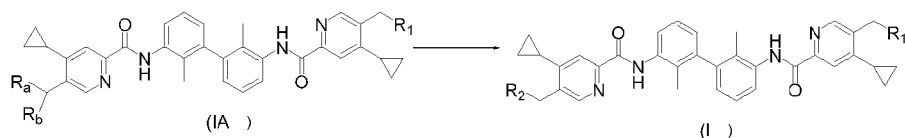




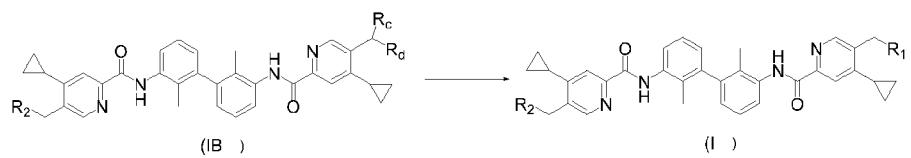




本发明第二方面提供一种前述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐的制备方法，包括如下步骤：



或，



其中， R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 各自独立地为 C_{1-8} 烷氧基，或者 R_a 与 R_b 、 R_c 与 R_d 一起为 $=O$ ， R_1 、 R_2 如式(I)化合物所定义。

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

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

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

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

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

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

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

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

具体实施方式

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

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

“烷基”指直链或含支链的饱和脂族烃基团，例如，“C₁₋₄ 烷基”指包括 1 至 4 个碳原子的直链烷基和含支链烷基，包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基等。烷基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、C₁₋₄ 烷基、卤取代 C₁₋₄ 烷基、羟基取代 C₁₋₄ 烷基、氘取代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、羟基取代 C₃₋₆ 环烷基、羧基取代 C₃₋₆ 环烷基、羟基取代 4-6 元杂环基、羧基取代 4-6 元杂环基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、羧基或 C₁₋₄ 烷氧酰基的取代基所取代。

“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，例如，“C₃₋₆ 环烷基”指包括 3 至 6 个碳原子的单环环烷基，包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基等。环烷基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、C₁₋₄ 烷基、卤取代 C₁₋₄ 烷基、羟基取代 C₁₋₄ 烷基、氘取代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、羟基取代 C₃₋₆ 环烷基、羧基取代 C₃₋₆ 环烷基、羟基取代 4-6 元杂环基、羧基取代 4-6 元杂环基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、羧基或 C₁₋₄ 烷氧酰基的取代基所取代。

“杂环基”指饱和或部分不饱和单环环状烃取代基，其中 1 个或 2 个(优选 1 个)环原子选自氮、氧或 S(O)_r (其中 r 是整数 0、1、2)的杂原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。例如，“4-6 元杂环基”指包含 4 至 6 个环原子的单环杂环基，包括但不限于吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。杂环基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、C₁₋₄ 烷基、卤取代 C₁₋₄ 烷基、羟基取代 C₁₋₄ 烷基、氘取代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、羟基取代 C₃₋₆ 环烷基、羧基取代 C₃₋₆ 环烷基、羟基取代 4-6 元杂环基、羧基取代 4-6 元杂环基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、羧基或 C₁₋₄ 烷氧酰基的取代基所取代。

“烷氧基”指-O-(烷基)，其中烷基的定义如上所述，例如，“C₁₋₄ 烷氧基”指含 1-4 个碳的烷基氧基，包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。烷氧基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基，优选为一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、C₁₋₄ 烷基、卤取代 C₁₋₄ 烷基、羟基取代 C₁₋₄ 烷基、氘取代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、羟基取代 C₃₋₆ 环烷基、羧基取代 C₃₋₆ 环烷基、羟基取代 4-6 元杂环基、羧基取代 4-6 元杂环基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、羧基或 C₁₋₄ 烷氧酰基的取代基所取代。

“卤取代 C₁₋₄ 烷基”指烷基上的氢任选的被氟、氯、溴、碘原子取代的 1-4 个碳烷基基团，包括但不限于二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基等。

“C₁₋₄ 烷氧酰基”指 C₁₋₄ 烷氧基连接在羰基【C(O)】上，通常也表示为“C₁₋₄ 烷基-O-C(O)-”，例如，C₁ 烷氧酰基可表示为“C₁ 烷基-O-C(O)-”是指甲氧酰基；C₂ 烷氧酰基可表示为“C₂ 烷基-O-C(O)-”是指乙氧酰基。“卤素”指氟、氯、溴或碘。“PE”是指石油醚，

“EtOAc”/“EA”是指乙酸乙酯，“MeOH”是指甲醇，“DMF”是指 N,N-二甲基甲酰胺，“THF”是指四氢呋喃，“DIPEA”是指 N,N-二异丙基乙胺，“HATU”是指 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯，“NaHCO₃”是指碳酸氢钠，“KMnO₄”是指高锰酸钾，“NaBH₃CN”是指氰基硼氢化钠。

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

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

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

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

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

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

本发明的化合物结构是通过核磁共振(NMR) 或/和液质联用色谱(LC-MS)来确定的。NMR 化学位移(δ)以百万分之一(ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 或 AVANCE-500 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO-*d*₆)，氘代甲醇 (CD₃OD)，氘水 (D₂O) 和氘代氯仿(CDCl₃)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

液质联用色谱 LC-MS 的测定用 Agilent 6120 质谱仪。HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪(Sunfire C18 150 × 4.6 mm 色谱柱)和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(Gimini C18 150 × 4.6 mm 色谱柱)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，TLC 采用的规格是

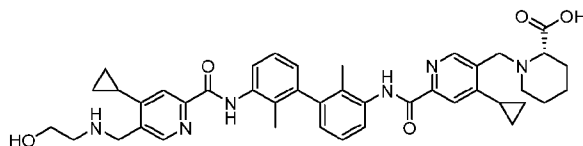
0.15 mm~0.20 mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

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

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

具体实施例化合物的制备

实施例 1: (S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸的制备

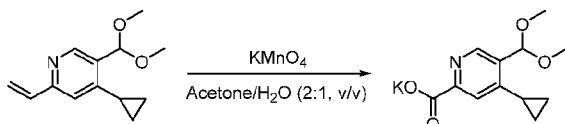


第一步: 4-环丙基-5-(二甲氧基甲基)-2-乙烯基吡啶的合成



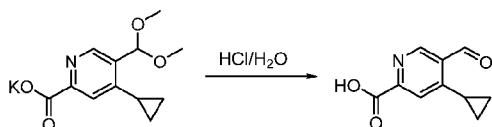
称取 4-环丙基-6-乙烯基-3-烟醛 (11.1 g, 64.0 mmol), 原甲酸三甲酯 (40.7 g, 384 mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (6.08 g, 32.0 mmol) 溶于无水甲醇 (115 mL)。加热到 55 度, 搅拌过夜。加入适量 DIPEA 中和, 反应液直接浓缩旋干。粗产品经硅胶柱层析分离 (PE/EA: 0-5%) 得到 4-环丙基-5-(二甲氧基甲基)-2-乙烯基吡啶 (11.1 g, 收率: 79%)。MS m/z (ESI): 220.2 [M+H]⁺。

第二步: 4-环丙基-5-(二甲氧基甲基)吡啶-2-甲酸钾的合成



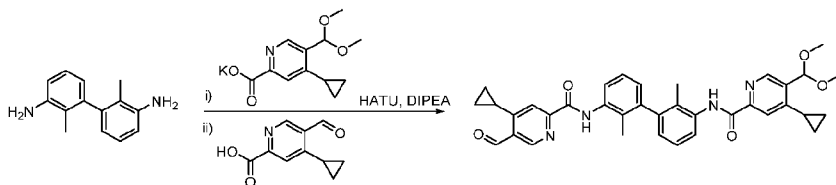
4-环丙基-5-(二甲氧基甲基)-2-乙烯基吡啶 (4.0 g, 23.1 mmol) 溶于丙酮/水 (60 mL, v/v = 2:1) 混合液中, 再分批加入 KMnO₄ (8.56 g, 69.3 mmol)。室温搅拌过夜, 再加热至 40 度反应 6 小时。反应完全后过滤, MeOH/CH₃CN (50 mL, v/v = 1:1) 洗涤。滤液合并, 加入活性碳, 加热 40 度搅拌 0.5 小时, 趁热过滤, 再加 H₂O (20 mL) 洗涤。滤液经减压浓缩除去大部分有机溶剂, 剩余水相经冷冻干燥得到 4-环丙基-5-(二甲氧基甲基)吡啶-2-甲酸钾 (5.1 g, 粗品)。

第三步: 4-环丙基-5-甲酰基吡啶-2-甲酸的合成



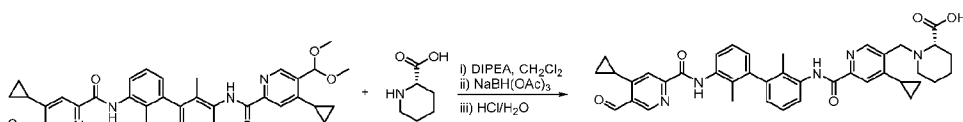
4-环丙基-5-(二甲氧基甲基)吡啶-2-甲酸钾 (2.7 g, 9.8 mmol) 溶于纯水 (20 mL) 中, 再加入盐酸溶液 (10 mL, 4.0 M), 室温下搅拌约 2 小时。反应完全, 反应液经冻干得到 4-环丙基-5-甲酰基吡啶-2-甲酸 (2.2 g, 粗品)。MS m/z (ESI): 189.8 [M-H]⁻。

第四步：4-环丙基-N-(3'-(4-环丙基-5-(二甲氧基甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-甲酰基-2-吡啶酰胺的合成



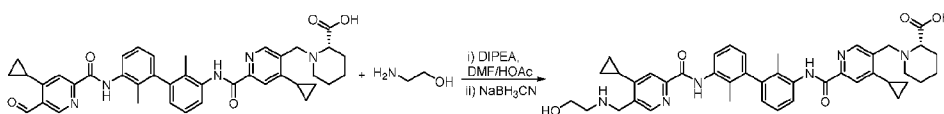
称取 4-环丙基-5-(二甲氧基甲基)吡啶-2-甲酸钾 (622 mg, 2.27 mmol), HATU (854 mg, 2.06 mmol), 2,2'-二甲基-[1,1'-双苯基]-3,3'-二胺 (435 mg, 2.05 mmol) 和 DIPEA (1.0 mL) 于 100 mL 茄形瓶中, 加入 THF/MTBE (12 mL, 1:1), 室温搅拌过夜。再加入 4-环丙基-5-甲酰基吡啶-2-甲酸 (452 mg, 2.0 mmol), HATU (598 mg, 1.57 mmol), 以及 DMF (1.0 mL), 室温搅拌 3 小时。加入水 (20 mL), EtOAc (50 mL) 萃取 2 次, 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤有机相。无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。粗品经硅胶柱层析 (PE/EA: 0-12%) 分离得到 4-环丙基-N-(3'-(4-环丙基-5-(二甲氧基甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-甲酰基-2-吡啶酰胺 (344 mg, 收率: 28%)。MS m/z (ESI): 651.6 [M+H]⁺。

第五步：(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-甲酰基吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸的合成



4-环丙基-N-(3'-(4-环丙基-5-(二甲氧基甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-甲酰基-2-吡啶酰胺 (266 mg, 0.439 mmol) 和 (S)-哌啶-2-羧酸 (227 mg, 1.756 mmol) 加入 CH₂Cl₂/DIPEA (20 mL, 4:1) 混合溶剂, 加热回流, 搅拌 22 小时。加入 NaBH(OAc)₃ (372.3 mg, 1.756 mmol), 回流下继续搅拌 2 小时。反应完全, 反相柱层析分离, 收集到的产品溶液经浓缩除去有机溶剂, 再加入盐酸溶液 (4.0 mL, 4 M), 搅拌 2 小时。冷冻干燥得到 (S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-甲酰基吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸 (153 mg, 收率: 52%)。MS m/z (ESI): 670.2 [M-H]⁻。

第六步：(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸的合成

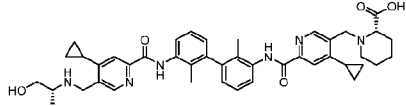
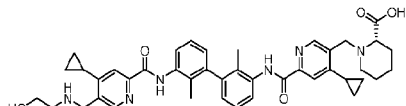
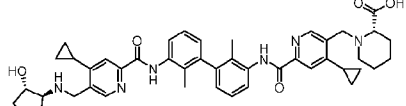
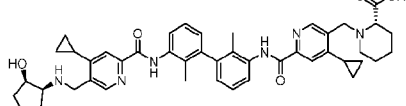
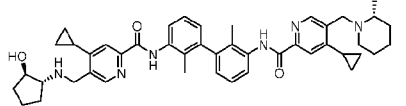
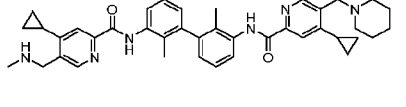
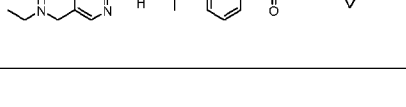


(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-甲酰基吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸 (48.0 mg, 0.071 mmol), 乙醇胺 (22.0 mg, 0.357 mmol) 和 DIPEA (0.1 mL, 0.43 mmol) 溶于 DMF/HOAc (3 mL, 5:1), 室温下搅拌 2 小时。再加入 NaBH₃CN (22.4 mg, 0.355 mmol), 室温搅拌 1 小时。反应完全, 加入 3 滴甲醇, 终止反应。粗品经反相柱层析分离得到 (S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸。

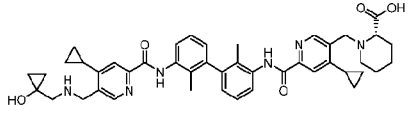
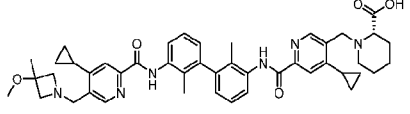
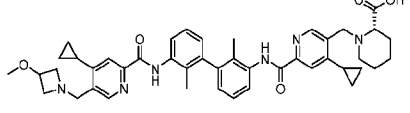
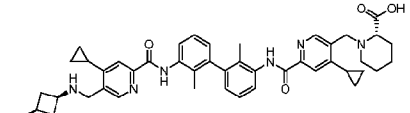
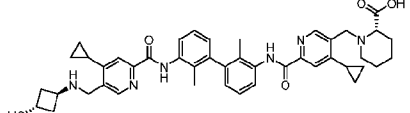
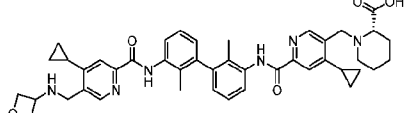
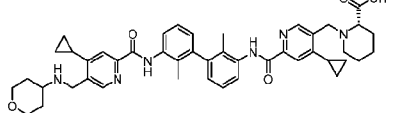
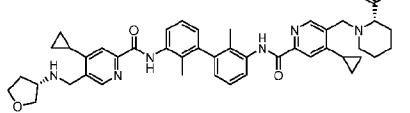
乙基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸 (26.5 mg, 收率: 52%)。MS m/z (ESI): 715.4 $[M-H]^-$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.86 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (dd, $J = 7.6, 4.5$ Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.03 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.58 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.90 – 2.79 (m, 2H), 2.33 – 2.19 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.84 – 1.72 (m, 2H), 1.55 – 1.36 (m, 4H), 1.24 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.20 – 1.06 (m, 4H), 0.95 – 0.85 (m, 4H)。

实施例 2~28 参照实施例 1 全部或部分合成方法选择相应的原料进行制备。

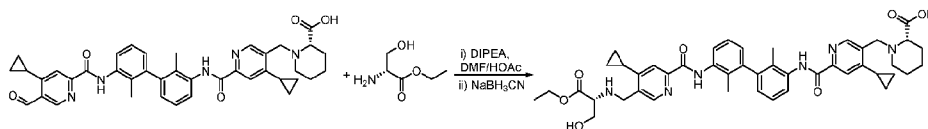
实施例编号	化合物结构	化合物名称	MS: m/z $[M+1]^+$
2		(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	731.6
3		(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	731.6
4		(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((1S,2S)-2-羟基环戊基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	757.6
5		(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((1S,2R)-2-羟基环戊基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	757.6
6		(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((1R,2R)-2-羟基环戊基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	757.6
7		(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((甲基氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	687.4
8		(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((乙基氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	701.4

9		(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((异丙基氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	715.4
10		(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((环丙基氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	713.4
11		(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((环戊基氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	741.7
12		(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	727.6
13		(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	743.6
14		(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	743.6
15		(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((3-羟基-3-甲基吡啶-1-基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	743.4
16		(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((3-羟基吡啶-1-基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	729.4
17		(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	745.4

		苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	
18		(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((1-羟基环丙基)甲基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	743.4
19		(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((3-甲氧基-3-甲基丁-1-基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	757.4
20		(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((3-甲氧基丁-1-基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	743.4
21		(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((顺式-3-羟基环丁基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	743.4
22		(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((反式-3-羟基环丁基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	743.4
23		(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((噁丁环-3-基氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	729.4
24		(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	757.4
25		(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	743.6

26		(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	743.4
27		(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	757.4
28		(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((R)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	757.4

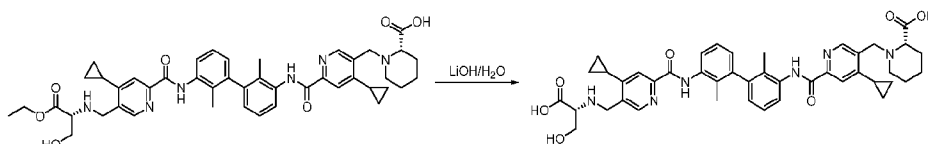
实施例 29: (S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((R)-1-乙氧基-3-羟基-1-氧代丙烷-2-基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸的制备



(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-甲酰基吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸 (50.0 mg, 0.074 mmol), D-丝氨酸乙酯盐酸盐 (63.0 mg, 0.372 mmol) 和 DIPEA (0.07 mL, 0.372 mmol) 溶于 DMF/HOAc (3 mL/1 mL), 室温下搅拌 2 小时。再加入 NaBH₃CN (23.0 mg, 0.372 mmol), 室温搅拌 16 小时。反应完全, 加入 3 滴甲醇, 终止反应。粗品经反相柱层析分离得到(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((R)-1-乙氧基-3-羟基-1-氧代丙烷-2-基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸 (32 mg, 收率: 55%)。MS m/z (ESI): 789.4 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.36 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 15.3, 8.0 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.00 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.45 (brs, 2H), 4.22 (q, *J* = 7.1, 6.6 Hz, 2H), 3.92 (brs, 2H), 3.00 – 2.85 (m, 2H), 2.45 – 2.40 (m, 2H), 2.36 – 2.28 (m, 2H), 2.00 (d, *J* = 3.3 Hz, 6H), 1.80 – 1.70 (m, 2H), 1.65 – 1.40 (m, 4H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.21 – 1.08 (m, 4H), 1.00 – 0.75 (m, 4H)。

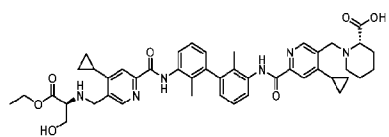
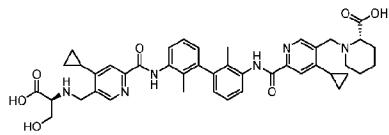
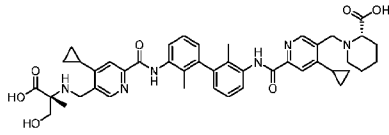
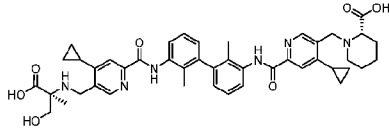
实施例 30: (S)-1-((6-((3'-(5-(((R)-1-羧基-2-羟基乙基)氨基)甲基)-4-环丙基吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-4-环丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸的制备



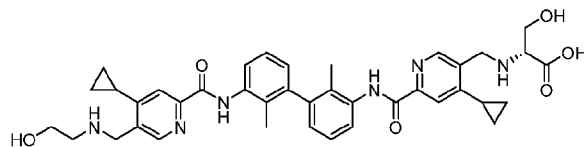
(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((R)-1-乙氧基-3-羟基-1-氧代丙烷-2-基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸 (17.0 mg, 0.022 mmol) 溶于甲醇/四氢呋喃/水 (1mL/1mL/1mL), 再加入 LiOH·H₂O (9 mg, 0.22 mmol), 室温下反应 1 小时。反应完后浓缩, 用 1N HCl 调至弱酸性, 粗品经反相柱层析分离得到(S)-1-((6-((3'-(5-(((R)-1-羧基-2-羟基乙基)氨基)甲基)-4-环丙基吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-4-环丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸 (12 mg, 收率: 73 %)。MS *m/z* (ESI): 761.4 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.32 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.0, 4.2 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 13.7, 5.9 Hz, 2H), 3.76 – 3.63 (m, 2H), 3.24 – 3.16 (m, 2H), 2.90 – 2.79 (m, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 2.37 – 2.20 (m, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.83 – 1.71 (m, 2H), 1.53 – 1.38 (m, 4H), 1.18 – 1.05 (m, 4H), 0.94 – 0.73 (m, 4H)。

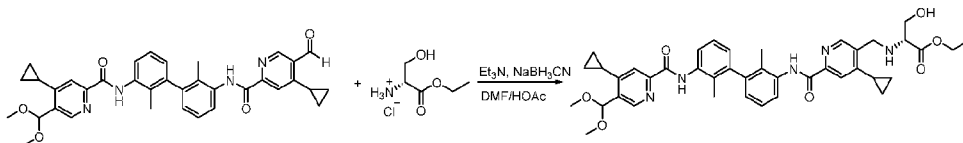
实施例 31~34 分别参照实施例 29 或实施例 30 全部或部分合成方法选择相应的原料制备。

实施例编号	化合物结构	化合物名称	MS: <i>m/z</i> [M+1] ⁺
31		(S)-1-((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((S)-1-乙氧基-3-羟基-1-氧代丙烷-2-基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	789.4
32		(S)-1-((6-((3'-(5-(((S)-1-羧基-2-羟基乙基)氨基)甲基)-4-环丙基吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-4-环丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	761.4
33		(S)-1-((6-((3'-(5-(((R)-2-羧基-1-羟基丙烷-2-基)氨基)甲基)-4-环丙基吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-4-环丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	775.4
34		(S)-1-((6-((3'-(5-(((S)-2-羧基-1-羟基丙烷-2-基)氨基)甲基)-4-环丙基吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-4-环丙基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-羧酸	775.4

实施例 35: ((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸的制备

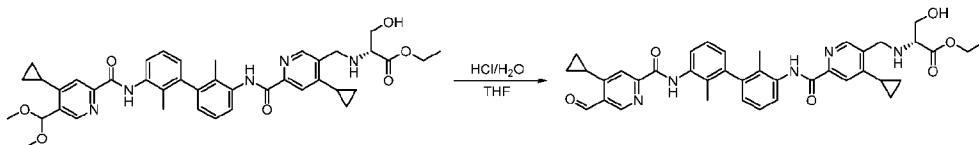


第一步：((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(二甲氧基甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸酸乙酯的合成



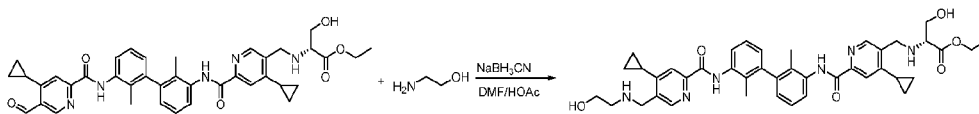
4-环丙基-N-(3'-(4-环丙基-5-(二甲氧基甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-甲酰基-2-吡啶酰胺 (300 mg, 0.497 mmol) 溶于 DMF (3 mL), 然后加入 D-丝氨酸乙酯盐酸盐 (420 mg, 2.48 mmol), 三乙胺 (250 mg, 2.48 mmol) 和乙酸 (1 mL)。混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后加入 NaBH₃CN (94 mg, 1.49 mmol), 室温搅拌过夜。LCMS 检测反应完全, 该反应液直接使用反相柱层析分离得到((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(二甲氧基甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸酸乙酯 (300 mg, 收率: 84%)。MS m/z (ESI): 722.4 [M+H]⁺。

第二步：((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-甲酰基吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸酸乙酯的合成



((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(二甲氧基甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸酸乙酯 (300 mg, 0.416 mmol) 溶于 THF (10 mL), 搅拌下加入盐酸溶液 (10 mL, 4 M), 室温搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完全, 将反应体系置于冰浴冷却, 加入饱和 NaHCO₃ 水溶液中和。用乙酸乙酯萃取 3 次 (20 mL), 合并有机相, 再用饱和食盐水洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 得到粗品 (260 mg, 收率: 93%), 直接用于下步反应。MS m/z (ESI): 676.6 [M+H]⁺。

第三步：((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((2-羟基乙基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸酸乙酯 (实施例 35-1) 的合成

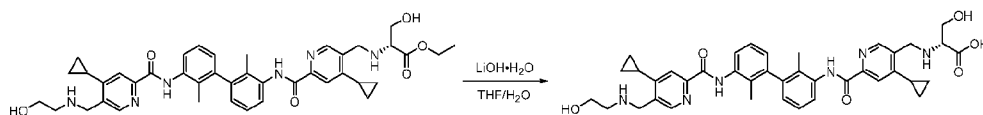


((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-甲酰基吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸酸乙酯 (60 mg, 0.089 mmol) 溶于 DMF (3 mL), 再加入 2-氨基乙醇 (54 mg, 0.89 mmol) 和乙酸 (1 mL)。混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后加入 NaBH₃CN (17 mg, 0.267 mmol), 搅拌过夜。LCMS 检测反应完全, 反应液直接使用反相柱层析分离得到((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((2-羟基乙基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸酸乙酯 (实施例 35-1)。

基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸乙酯 (45 mg, 收率: 70%)。MS m/z (ESI): 721.4 $[M+H]^+$; 361.2 $[1/2M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.85 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.15 – 4.00 (m, 5H), 3.90 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.61 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.56 – 3.48 (m, 2H), 2.74 (brs, 2H), 2.37 – 2.22 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.19 – 1.06 (m, 4H), 0.92 – 0.79 (m, 4H)。

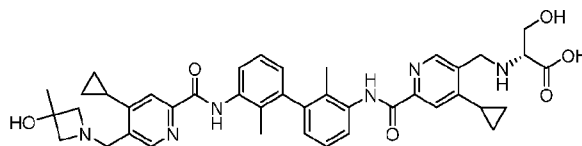
第四步: ((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸的合成



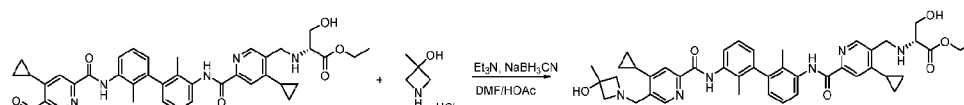
((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸乙酯 (20 mg, 0.028 mmol) 溶于 THF (3 mL) 和水 (3 mL), 再加入 LiOH·H₂O (6 mg, 0.14 mmol), 室温下搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完全, 使用乙酸调节成酸性, 直接反相柱层析分离得到((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸 (15 mg, 收率: 78%)。MS m/z (ESI): 693.4 $[M+H]^+$; 347.2 $[1/2M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.20 – 4.10 (m, 3H), 3.99 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.65 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.57 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.28 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.80 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.40 – 2.22 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.20 – 1.08 (m, 4H), 0.95 – 0.80 (m, 4H)。

实施例 36: ((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((3-羟基-3-甲基吡啶-1-基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸的制备



第一步: ((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((3-羟基-3-甲基吡啶-1-基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸乙酯 (实施例 36-1) 的合成

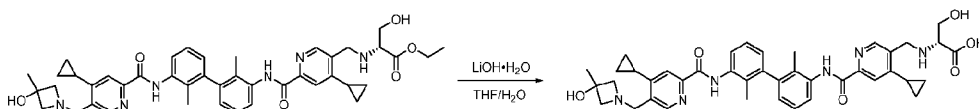


((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((3-羟基-3-甲基吡啶-1-基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸乙酯 (60 mg, 0.089 mmol) 溶于 DMF (3 mL), 再依次加入 3-甲基吡啶-3-醇盐酸盐 (33 mg, 0.267 mmol), 三乙胺 (27 mg, 0.267 mmol) 和乙酸 (1 mL)。混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后加入 NaBH₃CN (17 mg, 0.267 mmol),

搅拌过夜。LCMS 检测反应完全，反应液直接反相柱层析分离得到((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((3-羟基-3-甲基吡啶丁啶-1-基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸乙酯(40 mg, 收率: 60%)。MS m/z (ESI): 747.4 $[M+H]^+$; 374.2 $[1/2M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.15 – 4.01 (m, 3H), 3.90 (dd, $J = 13.5, 5.7$ Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.61 (brs, 2H), 3.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.99 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.35 – 2.19 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.38 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 0.90 – 0.80 (m, 4H)。

第二步: ((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((3-羟基-3-甲基吡啶丁啶-1-基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸的合成



((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((3-羟基-3-甲基吡啶丁啶-1-基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸乙酯(15 mg, 0.02 mmol)溶于 THF (3 mL) 和水 (3 mL), 再加入 LiOH·H₂O (4 mg, 0.10 mmol), 室温搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完全, 使用乙酸调成酸性后反相柱层析分离得到((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((3-羟基-3-甲基吡啶丁啶-1-基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸(10 mg, 收率: 69%)。MS m/z (ESI): 719.4 $[M+H]^+$; 360.2 $[1/2M+H]^+$ 。

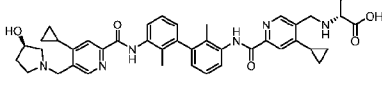
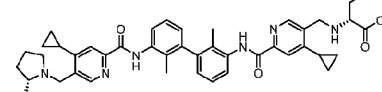
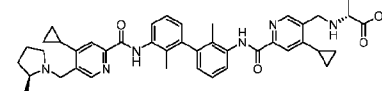
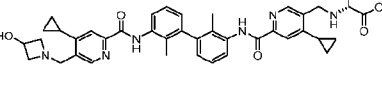
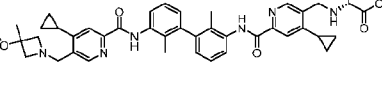
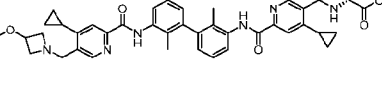
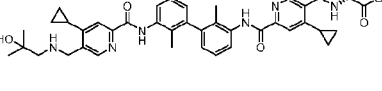
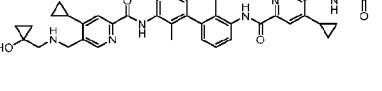
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.21 (s, 1H), 4.13 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.60 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.25 – 3.15 (m, 1H), 3.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.36 – 2.24 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.38 (s, 3H), 1.19 – 1.08 (m, 4H), 0.90 – 0.82 (m, 4H)。

实施例 37~66 参照实施例 35 或 36 全部或部分合成方法选择相应的原料制备。

实施例编号	化合物结构	化合物名称	MS: m/z $[M+1]^+$
37-1		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((2-羟基乙基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-L-丝氨酸乙酯	721.5
37		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((2-羟基乙基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-L-丝氨酸	693.6

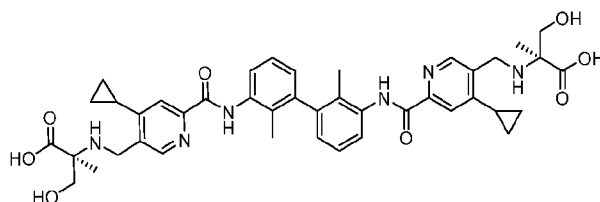
38-1		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸乙酯	735.6
38		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸	707.4
39-1		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸乙酯	735.6
39		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸	606.4
40		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((1S,2S)-2-羟基环戊基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸	733.4
41		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((1R,2R)-2-羟基环戊基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸	733.4
42		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((甲基氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸	663.4
43		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((乙基氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸	677.4
44		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((异丙基氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸	691.4

45		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((环丙基氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸	689.4
46		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((环丁基氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸	703.4
47		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((噁丁环-3-基氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸	705.4
48		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((环戊基氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸	717.4
49		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸	719.4
50		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸	703.4
51		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸	733.4
52		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸	719.4
53-1		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联	747.6

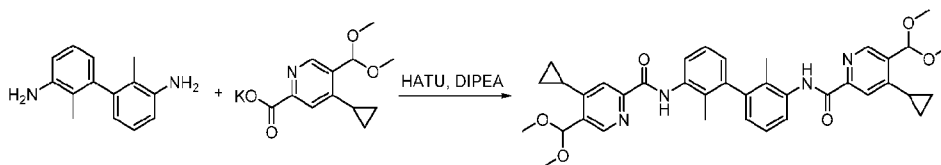
		苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸乙酯	
53		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸	719.6
54		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸	733.4
55		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((R)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸	733.4
56		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((3-羟基吡啶-1-基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸	705.4
57		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((3-甲氧基-3-甲基吡啶-1-基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸	733.4
58		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-((3-甲氧基吡啶-1-基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸	719.4
59		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸	721.4
60		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((1-羟基环丙基)甲基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸	719.4

61		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((反式-3-羟基环丁基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸	719.4
62		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((顺式-3-羟基环丁基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-D-丝氨酸	719.4
63		((6-((3'-(5-(((R)-1-羧基-2-羟基乙基)氨基)甲基)-4-环丙基吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-4-环丙基吡啶-3-基)甲基)-L-丝氨酸	737.4
64		(S)-2-(((6-((3'-(5-(((R)-2-羧基-1-羟基丙烷-2-基)氨基)甲基)-4-环丙基吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)-4-环丙基吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸	765.4
65		((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-(((R)-1-乙氧基-3-羟基-1-羰基丙烷-2-基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)-L-丝氨酸酸乙酯	793.4
66		(S)-2-(((4-环丙基-6-((3'-(4-环丙基-5-5-(((R)-1-乙氧基-3-羟基-2-甲基-1-羰基丙烷-2-基)氨基)甲基)吡啶-2-酰氨基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酰)吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸乙酯	821.4

实施例 67: (2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))二(3-羟基-2-甲基丙酸)的制备

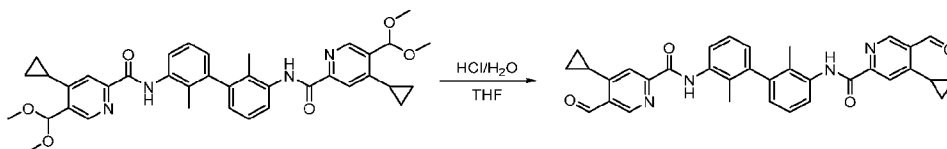


第一步: N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-环丙基-5-(二甲氧基甲基)-2-吡啶酰胺)的合成



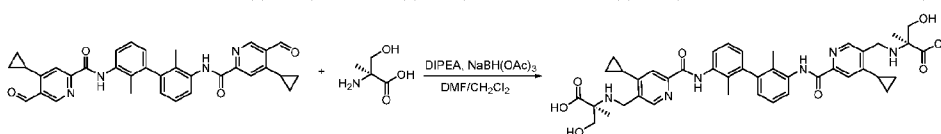
称取 4-环丙基-5-(二甲氧基甲基)吡啶-2-甲酸钾 (2.80 g, 10.1 mmol), HATU (3.54 g, 9.24 mmol), 2,2'-二甲基-[1,1'-双苯基]-3,3'-二胺 (700 mg, 3.3 mmol) 和 DIPEA (2.5 mL) 于 100 mL 茄形瓶中, 再加入 DMF/THF (20 mL, v/v = 4/1), 室温搅拌 6 小时。反应过滤, 洗涤。滤液浓缩, 硅胶柱层析分离得到 N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-环丙基-5-(二甲氧基甲基)-2-吡啶酰胺) (1.30 g, 收率: 61%)。MS m/z (ESI): 651.6 [M+H]⁺。

第二步: N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-环丙基-5-甲酰基-2-吡啶酰胺)的合成



N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-环丙基-5-(二甲氧基甲基)-2-吡啶酰胺) (1300 mg, 2.0 mmol) 加入 THF (20 mL), 再向其中加入盐酸溶液 (8 mL, 4M), 室温搅拌 4 小时。反应完全, 加入水 (8 mL), 搅拌过夜。过滤, 真空干燥得到 N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-环丙基-5-甲酰基-2-吡啶酰胺) (995 mg, 收率: 90%)。MS m/z (ESI): 559.2 [M+H]⁺。

第三步: (2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))二(3-羟基-2-甲基丙酸)的合成

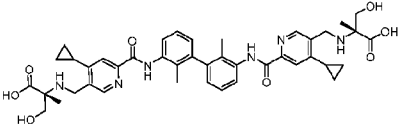
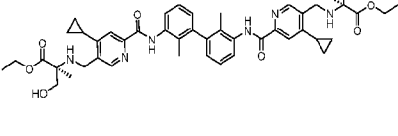
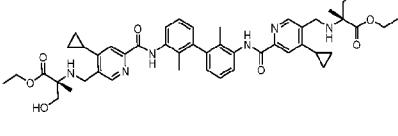


N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-环丙基-5-甲酰基-2-吡啶酰胺) (50 mg, 0.09 mmol) 置于 DMF/CH₂Cl₂ (1.8 mL/0.9 mL), 然后加入 DIPEA (116 mg, 0.90 mmol) 和 (S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酸 (107 mg, 0.90 mmol), 室温搅拌 6 小时, 再加入 NaBH(OAc)₃ (190 mg, 0.90 mmol), 室温下继续搅拌过夜。反应完后反应液直接反相柱层析分离 (洗脱剂: 水 (0.1%TFA): 乙腈), 冷冻干燥得到 (2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))二(3-羟基-2-甲基丙酸)的 TFA 盐 (17.2 mg, 收率: 25%)。MS m/z (ESI): 382.8 [1/2M+H]⁺; 765.7 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.38(s, 2H), 8.74 (s, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.34 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.54 - 4.46 (m, 4H), 3.97 (d, *J* = 12.0

Hz, 2H), 3.84 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.43 - 2.36 (m, 4H), 2.00 (s, 6H), 1.56 (s, 6H), 1.24 - 1.16 (m, 4H), 0.96 - 0.91 (m, 4H).

实施例 68~70 参照实施例 67 全部或部分合成方法选择相应的原料制备。

实施例编号	化合物结构	化合物名称	MS: m/z [M+1] ⁺
68		(2R,2'R)-2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))二(3-羟基-2-甲基丙酸)	765.7
69		2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))(2S,2'S)-二(3-羟基-2-甲基丙酸乙酯)	821.4
70		2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))(2R,2'R)-二(3-羟基-2-甲基丙酸乙酯)	821.4

上述实施例制备得到的部分化合物核磁数据如下：

实施例编号	¹ H-NMR
2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.33 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.99 (dd, $J = 7.7, 3.0$ Hz, 2H), 4.22 - 3.99 (m, 3H), 3.71 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.25 - 3.15 (m, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.48 - 2.43 (m, 2H), 2.34 - 2.21 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 1.56 - 1.38 (m, 4H), 1.21 - 1.00 (m, 7H), 0.97 - 0.73 (m, 4H).
3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.31 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.1, 3.9$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.03 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 3.95 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.18 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 2H), 2.33 - 2.20 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.76 (s, 2H), 1.46 (brs, 4H), 1.12 (t, $J = 8.5$ Hz, 4H), 1.00 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.94 - 0.74 (m, 4H).
4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.31 (s, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.15 - 3.98 (m, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.71 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.19 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.97 - 2.78 (m, 3H), 2.33 - 2.19 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.97 - 1.69 (m, 4H), 1.69 - 1.56 (m, 2H), 1.56 - 1.36 (m, 6H), 1.12 (t, $J = 9.7$ Hz, 4H), 0.95 - 0.72 (m, 4H).
6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.31 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.1, 5.2$ Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.02 (d, $J = 14.6$ Hz, 3H), 3.84 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.70

	(d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.90 – 2.78 (m, 4H), 2.30 – 2.20 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.96 – 1.72 (m, 4H), 1.65 – 1.55 (m, 2H), 1.54 – 1.28 (m, 6H), 1.28 – 1.16 (m, 9H), 1.15 – 1.06 (m, 4H), 0.95 – 0.74 (m, 4H).
7	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.86 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (dd, $J = 7.6, 3.5$ Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.03 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.22 – 3.15 (m, 1H), 2.89 – 2.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 – 2.22 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.81 – 1.72 (m, 2H), 1.52 – 1.38 (m, 2H), 1.22 – 1.05 (m, 6H), 0.94 – 0.72 (m, 4H).
8	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.1, 4.6$ Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (dd, $J = 7.6, 3.4$ Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.03 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 3.22 – 3.15 (m, 1H), 2.89 – 2.80 (m, 1H), 2.76 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.47 – 2.42 (m, 1H), 2.34 – 2.20 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.81 – 1.73 (m, 2H), 1.52 – 1.43 (m, 2H), 1.22 – 1.09 (m, 7H), 0.88 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H).
9	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.85 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (td, $J = 7.8, 3.4$ Hz, 2H), 6.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.03 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 3.23 – 3.15 (m, 2H), 2.89 – 2.79 (m, 2H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 2.34 – 2.20 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.54 – 1.37 (m, 4H), 1.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H), 1.22 – 1.07 (m, 4H), 0.96 – 0.71 (m, 4H).
10	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (td, $J = 7.8, 3.2$ Hz, 2H), 6.99 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.03 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.24 – 3.17 (m, 2H), 2.91 – 2.80 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 1H), 2.35 – 2.20 (m, 2H), 2.00 (d, $J = 3.8$ Hz, 6H), 1.80 – 1.72 (m, 2H), 1.53 – 1.43 (m, 4H), 1.25 – 1.15 (m, 2H), 1.15 – 1.08 (m, 2H), 0.98 – 0.85 (m, 4H), 0.84 – 0.65 (m, 4H).
11	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.86 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (td, $J = 7.8, 3.4$ Hz, 2H), 6.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.20 (brs, 2H), 4.03 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.20 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.90 – 2.80 (m, 1H), 2.35 – 2.20 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.95 – 1.85 (m, 2H), 1.80 – 1.65 (m, 4H), 1.60 – 1.40 (m, 8H), 1.20 – 1.05 (m, 4H), 0.95 – 0.75 (m, 4H).
12	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.03 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.89 (brs, 2H), 3.71 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 3.20 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.90 – 2.81 (m, 1H), 2.56 (brs, 2H), 2.49 – 2.40 (m, 1H), 2.41 – 2.30 (m, 2H), 2.31 – 2.21 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.82 – 1.70 (m, 6H), 1.56 – 1.40 (m, 4H), 1.20 – 1.07 (m, 4H), 0.91 – 0.74 (m, 4H).
13	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 2H), 8.52 (s, 2H), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.71 (brs, 1H), 4.21 (brs, 1H), 4.03 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.21 – 3.17 (m, 1H), 2.98 – 2.81 (m, 4H), 2.75 (dd, $J = 9.5, 6.2$ Hz, 1H), 2.42 – 2.30 (m, 2H), 2.31 – 2.20 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.82 – 1.71 (m, 2H), 1.52 – 1.37 (m, 4H), 1.18 – 1.05 (m, 6H), 0.95 – 0.73 (m, 4H).
14	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 2H), 8.52 (s, 2H), 7.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.21 (tt, $J = 7.0, 3.5$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.80 (d,

	$J = 13.6$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.13 (brs, 2H), 3.00 – 2.80 (m, 2H), 2.75 (dd, $J = 9.6, 6.2$ Hz, 1H), 2.70 – 2.62 (m, 1H), 2.43 – 2.30 (m, 3H), 2.22 (brs, 1H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.80 – 1.70 (m, 2H), 1.63 – 1.32 (m, 6H), 1.20 – 1.07 (m, 4H), 0.90 – 0.70 (m, 4H).
15	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 2H), 8.52 (s, 2H), 7.86 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (dd, $J = 7.7, 3.4$ Hz, 2H), 4.03 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 3.71 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 3.20 (t, $J = 5.6$ Hz, 4H), 2.90 – 2.81 (m, 2H), 2.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.32 – 2.20 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.82 – 1.72 (m, 2H), 1.53 – 1.43 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.20 – 1.07 (m, 4H), 0.95 – 0.73 (m, 4H).
23	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.85 (dd, $J = 12.7, 8.1$ Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (td, $J = 7.8, 2.8$ Hz, 2H), 6.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.70 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.54 (brs, 2H), 4.23 (brs, 2H), 4.05 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.90 – 2.80 (m, 2H), 2.48 – 2.38 (m, 1H), 2.38 – 2.21 (m, 2H), 2.00 (d, $J = 2.7$ Hz, 6H), 1.83 – 1.71 (m, 2H), 1.56 – 1.38 (m, 4H), 1.23 – 1.08 (m, 4H), 0.98 – 0.73 (m, 4H).
24	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (td, $J = 7.9, 2.8$ Hz, 2H), 6.98 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.22 (brs, 2H), 4.03 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.71 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.19 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.89 – 2.80 (m, 2H), 2.48 – 2.40 (m, 2H), 2.35 – 2.20 (m, 2H), 2.00 (d, $J = 2.4$ Hz, 6H), 1.98 – 1.90 (m, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 2H), 1.55 – 1.34 (m, 4H), 1.20 – 1.05 (m, 4H), 0.96 – 0.70 (m, 4H).
25	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.1, 4.7$ Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.04 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.82 – 3.63 (m, 5H), 3.52 – 3.44 (m, 2H), 3.16 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 2.89 – 2.80 (m, 1H), 2.34 – 2.19 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 2.00 – 1.92 (m, 1H), 1.81 – 1.70 (m, 3H), 1.54 – 1.36 (m, 4H), 1.18 – 1.07 (m, 4H), 0.94 – 0.74 (m, 4H).
27	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.89 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.34 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.50 – 3.40 (m, 2H), 3.20 – 3.15 (m, 1H), 2.91 – 2.81 (m, 1H), 2.81 – 2.62 (m, 4H), 2.30 – 2.20 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.93 – 1.82 (m, 1H), 1.80 – 1.75 (m, 1H), 1.70 – 1.55 (m, 4H), 1.50 – 1.35 (m, 4H), 1.15 – 1.00 (m, 4H), 0.99 – 0.84 (m, 2H), 0.84 – 0.70 (m, 2H).
28	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.89 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.35 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.67 – 3.55 (m, 1H), 3.50 – 3.40 (m, 1H), 3.23 – 3.06 (m, 3H), 2.91 – 2.75 (m, 2H), 2.47 – 2.37 (m, 2H), 2.35 – 2.20 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.94 – 1.81 (m, 1H), 1.80 – 1.74 (m, 1H), 1.71 – 1.54 (m, 2H), 1.50 – 1.35 (m, 4H), 1.17 – 1.05 (m, 4H), 0.99 – 0.84 (m, 2H), 0.82 – 0.72 (m, 2H).
31	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.93 – 7.84 (m, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.11 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.03 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 3.72 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.62 (brs, 2H), 2.90 – 2.82 (m, 2H), 2.68 – 2.65 (m, 1H), 2.35 – 2.23 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.82 – 1.72 (m, 2H), 1.55 – 1.40 (m, 4H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.15 – 1.07 (m, 4H), 0.95 – 0.75 (m, 4H).
32	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (s, 1H),

	7.33 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.38 (brs, 2H), 4.07 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.00 – 3.82 (m, 2H), 3.76 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.90 – 2.80 (m, 1H), 2.41 – 2.26 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.86 – 1.74 (m, 2H), 1.57 – 1.37 (m, 4H), 1.21 – 1.08 (m, 4H), 0.98 – 0.73 (m, 4H).
37-1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 4.85 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.58 (brs, 1H), 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.06 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.90 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.61 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.52 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.37 – 3.33 (m, 1H), 2.70 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.37 – 2.23 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.18 – 1.06 (m, 4H), 0.90 – 0.78 (m, 4H).
37	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.582 (s, 1H), 8.577 (s, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.1, 4.4$ Hz, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.14 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.98 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.64 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.52 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 2.74 – 2.65 (m, 2H), 2.35 – 2.24 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.21 – 1.08 (m, 4H), 0.94 – 0.81 (m, 4H).
38-1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.1, 3.4$ Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (dd, $J = 7.5, 3.1$ Hz, 2H), 4.20 – 4.01 (m, 5H), 3.90 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.61 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 2.95 – 2.85 (s, 1H), 2.34 – 2.23 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.18 – 1.08 (m, 4H), 1.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.92 – 0.81 (m, 4H).
38	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.15 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 13.8, 4.3$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.40 – 3.20 (m, 3H), 2.77 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.38 – 2.23 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 1.03 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.90 0.80 (m, 4H).
39-1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.3, 3.6$ Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.14 – 4.02 (m, 4H), 3.97 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.39 – 3.33 (m, 3H), 2.77 – 2.67 (m, 1H), 2.34 – 2.23 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.17 – 1.08 (m, 4H), 1.01 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.91 – 0.78 (m, 4H).
39	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 7.88 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.14 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 13.8, 4.2$ Hz, 2H), 3.68 – 3.59 (m, 2H), 3.39 – 3.28 (m, 2H), 3.25 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.80 – 2.65 (m, 1H), 2.39 – 2.24 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H), 1.01 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.95 – 0.80 (m, 4H).
40	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.87 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.11 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.97 (brs, 3H), 3.82 (q, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.70 – 3.55 (m, 2H), 3.12 – 3.04 (m, 1H), 2.82 (q, $J = 5.7$ Hz, 1H), 2.38 – 2.22 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.90 – 1.75 (m, 2H), 1.65 – 1.50 (m, 2H), 1.46 – 1.25 (m, 2H), 1.18 – 1.05 (m, 4H), 0.90 – 0.80 (m, 4H).
51	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 7.88 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.14 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.00 – 3.94 (m, 3H), 3.84 (dt, $J = 11.6, 3.6$ Hz, 2H), 3.68 – 3.58 (m, 2H), 3.30 – 3.20 (m, 3H), 2.73 – 2.64 (m, 1H), 2.36 – 2.25 (m, 2H), 2.00 (s, 6H),

	1.84 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.40 – 1.26 (m, 2H), 1.19 – 1.08 (m, 4H), 0.90 – 0.81 (m, 4H).
53-1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 2H), 8.54 (s, 2H), 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.85 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.71 (brs, 1H), 4.23 (brs, 1H), 4.10 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.06 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.84 (brs, 1H), 3.61 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.39 – 3.32 (m, 1H), 2.85 – 2.65 (m, 2H), 2.39 – 2.24 (m, 2H), 2.10 – 1.95 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.65 – 1.52 (m, 1H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.19 – 1.07 (m, 4H), 0.90 – 0.78 (m, 4H).
53	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.26 – 4.16 (m, 1H), 4.14 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.68 – 3.58 (m, 2H), 2.75 (dd, $J = 9.6, 6.1$ Hz, 1H), 2.66 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.39 (dd, $J = 9.6, 3.5$ Hz, 1H), 2.39 – 2.26 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 2.06 – 1.94 (m, 1H), 1.63 – 1.50 (m, 1H), 1.18 – 1.04 (m, 4H), 0.90 – 0.80 (m, 4H).
54	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 11.8, 8.1$ Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.34 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.70 – 3.55 (m), 3.34 – 3.27 (m), 3.05 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.77 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.70 – 2.62 (m, 1H), 2.49 – 2.40 (m, 1H), 2.36 – 2.23 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.93 – 1.82 (m, 1H), 1.70 – 1.52 (m, 3H), 1.20 – 1.06 (m, 4H), 0.99 – 0.71 (m, 4H).

生物学测试评价

一、PD1-PDL1 HTRF 结合活性测试

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

1) 在 384 孔板中加入稀释好的化合物以及 4 μL 的 Tag1-PD-L1 蛋白和 4 μL 的 Tag2-PD1 蛋白；

2) 在室温孵育 15 分钟，再加入 5 μL 的抗 Tag1-Eu3+ 的抗体和 5 μL 抗 Tag2-XL665 的抗体；

3) 室温孵育 2 小时或 4 度孵育过夜之后，Pelkin Elmer 的 Envision 上读数。分别读取 665 nm 下的读数和 620nm 下的读数，将二者的比值作为每个孔的读数；

4) 将化合物处理之后得到每个孔的读数和 DMSO 处理的孔的读数进行比较，得到化合物抑制百分比；

5) 通过非线性回归分析不同化合物浓度下的抑制百分比来测定本发明实施例化合物的 IC_{50} 值。具体实验结果见表 1。

二、Jurkat 报告基因细胞活性测试

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

简言之，就是将 NF- κB -luc 的报告基因质粒和人体 PD-1 的质粒转染到 Jurkat 细胞中，建立同时稳定表达 PD-1 和 NF- κB -Luc 报告基因的稳转细胞株，采用流式细胞术鉴

定 PD-1 的表面表达水平, 用 OKT-3 以及 Raji 细胞刺激之后报告基因的反应来鉴定报告基因的表达水平。

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

- 1) 在白色 96 孔板中 (corning, 3610) 加入 30 μ L 的不同稀释浓度的化合物或者抗体, 再加入 10 μ L 的 OKT3(Biolegend, 317326) (OKT3 终浓度为 1 μ g/mL);
- 2) 每孔加入 20 μ L Raji-PD-L1 细胞悬液, 每孔 5×10^4 cells, 培养箱中孵育 20 分钟;
- 3) 每孔加入 20 μ L Jurkat/NF- κ B-luc/PD-1 细胞悬液, 每孔 5×10^4 cells, 混匀, 6h 后检测 Bright-glo(Promega, E2620);
- 4) 将化合物处理之后得到每个孔的读数和 DMSO 处理的孔的读数进行比较, 得到化合物作用的活化倍数;
- 5) 通过非线性回归分析不同化合物浓度下的活化倍数来测定本发明实施例化合物的 EC₅₀ 值。具体实验结果见表 1:

表 1: 生物学测试结果

实施例编号	PD1-PDL1 HTRF 结合活性 IC ₅₀ /nM	细胞活性 EC ₅₀ /nM	实施例编号	PD1-PDL1 HTRF 结合活性 IC ₅₀ /nM	细胞活性 EC ₅₀ /nM
1	1.07	6.8	37-1	5.58	265.2
2	1.21	9.2	37	0.95	25.2
3	1.07	14.9	38-1	4.77	219.4
4	1.02	3.2	38	0.67	37.3
5	NT	NT	39-1	3.22	264.2
6	1.69	49.3	39	1.89	36.0
7	0.49	24.1	40	1.68	39.2
8	1.27	23.8	41	NT	NT
9	5.10	33.9	42	NT	NT
10	3.38	119.5	43	NT	NT
11	3.19	14.5	44	NT	NT
12	1.02	10.6	45	NT	NT
13	1.48	11.8	46	NT	NT
14	1.76	8.2	47	NT	NT
15	0.68	15.1	48	NT	NT
16	NT	NT	49	NT	NT
17	NT	NT	50	NT	NT
18	NT	NT	51	2.05	87.1
19	NT	NT	52	NT	NT
20	NT	NT	53-1	5.77	258.5
21	NT	NT	53	3.61	86.8
22	NT	NT	54	0.91	62.3

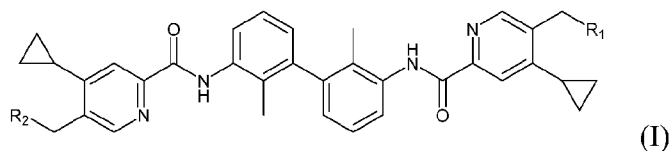
23	2.57	77.5	55	3.18	99.5
24	0.91	52.0	56	NT	NT
25	0.91	8.7	57	NT	NT
26	NT	NT	58	NT	NT
27	2.62	27.3	59	NT	NT
28	4.17	35.3	60	NT	NT
29	1.61	115.2	61	NT	NT
30	0.97	18.1	62	NT	NT
31	2.57	42.6	63	NT	NT
32	1.85	44.8	64	NT	NT
33	NT	NT	65	NT	NT
34	NT	NT	66	NT	NT
35-1	3.03	231.4	67	0.61	19.7
35	1.95	28.6	68	NT	NT
36-1	64.3	NT	69	NT	NT
36	0.72	52	70	NT	NT
备注	“NT”是“Not Tested”缩写，指暂未检测。				

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

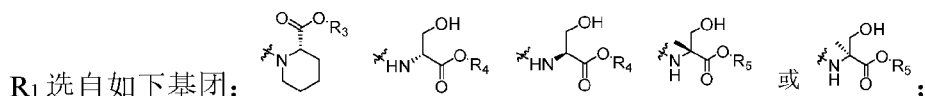
在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权利要求书

1. 式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐：



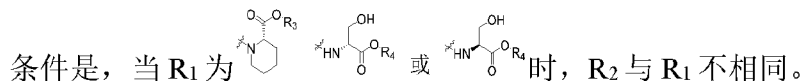
其中，



R₂ 选自 -NHR₆ 或 4-6 元含氮杂环基，其中氮原子与亚甲基连接，所述 4-6 元含氮杂环基任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C₁₋₄ 烷基、卤取代 C₁₋₄ 烷基、羟基取代 C₁₋₄ 烷基、氘取代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、羟基取代 C₃₋₆ 环烷基、羧基取代 C₃₋₆ 环烷基、羟基取代 4-6 元杂环基、羧基取代 4-6 元杂环基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、羧基或 C₁₋₄ 烷氧酰基的取代基所取代；

R₃、R₄、R₅ 各自独立地选自氢、氘或 C₁₋₄ 烷基，所述 C₁₋₄ 烷基任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、环丙基、羟基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代；

R₆ 选自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₄₋₆ 杂环基，其中所述杂环基任选包含 1-2 个选自 N 或 O 的杂原子，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C₁₋₄ 烷基、卤取代 C₁₋₄ 烷基、羟基取代 C₁₋₄ 烷基、氘取代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、羟基取代 C₃₋₆ 环烷基、羧基取代 C₃₋₆ 环烷基、羟基取代 4-6 元杂环基、羧基取代 4-6 元杂环基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、羧基或 C₁₋₄ 烷氧酰基的取代基所取代；



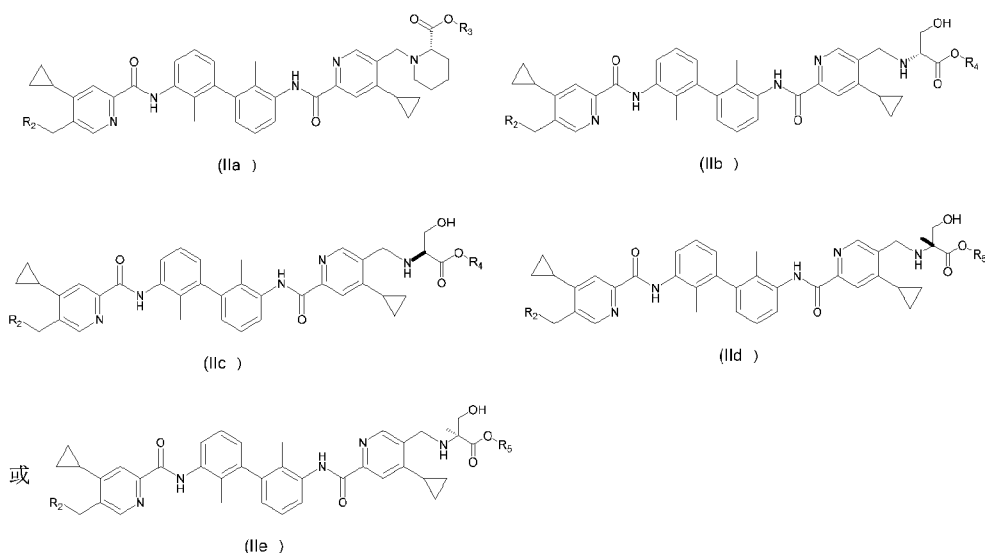
2. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐，其特征在于，

R₃、R₄、R₅ 各自独立地选自氢、氘、甲基、乙基或丙基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、溴、氰基、环丙基、羟基、甲氧基或乙氧基的取代基所取代；

R₆ 选自甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、 或 ，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、溴、氰基、硝基、叠氮基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氯甲基、三氯甲基、二溴甲基、三溴甲基、二氘甲基、三氘甲基、羟甲基、环丙基、环丁基、环戊基、羟基环丙基、、、羟基、甲氧基、乙氧基、羧基、甲氧酰基或乙氧酰基的取代基所取代。

3. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐，其

特征在于, 所述式(I)化合物具有如下式(IIa)化合物、式(IIb)化合物或式(IIc)化合物、式(II d)化合物或式(IIe)化合物结构:



其中, R_2 选自 $-NHR_6$ 或 4-6 元含氮杂环基, 其中氮原子与亚甲基连接,

条件是在式(IIa)化合物中, R_2 不选自 ;

在式(IIb)化合物中, R_2 不选自 ;

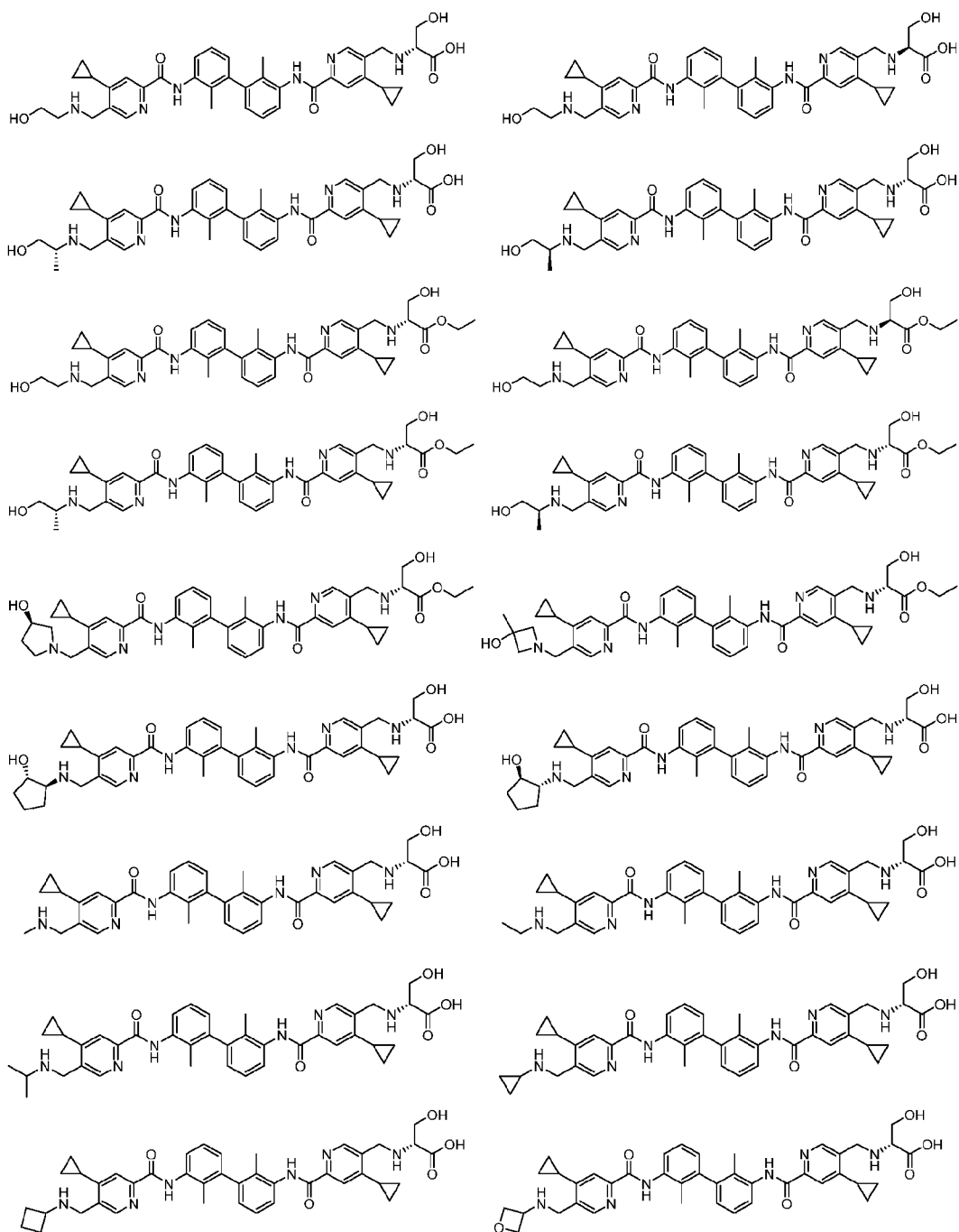
在式(IIc)化合物中, R_2 不选自 ;

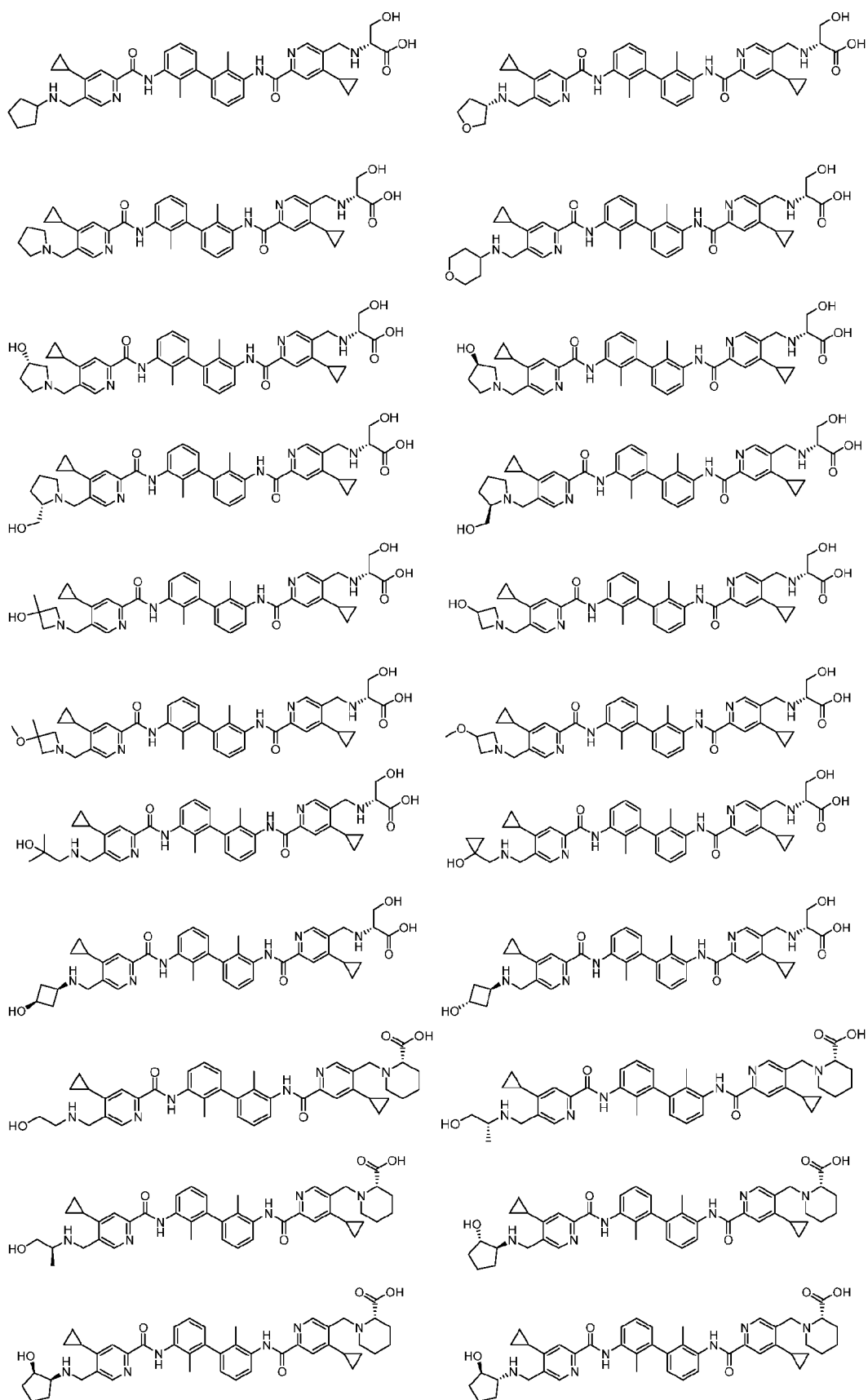
所述 4-6 元含氮杂环基选自如下结构: , 上述结构任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、乙基、异丙基、环丙基、羟基环丙基、羟甲基、羟基、甲氧基、乙氧基、羧基、甲氧酰基或乙氧酰基的取代基所取代;

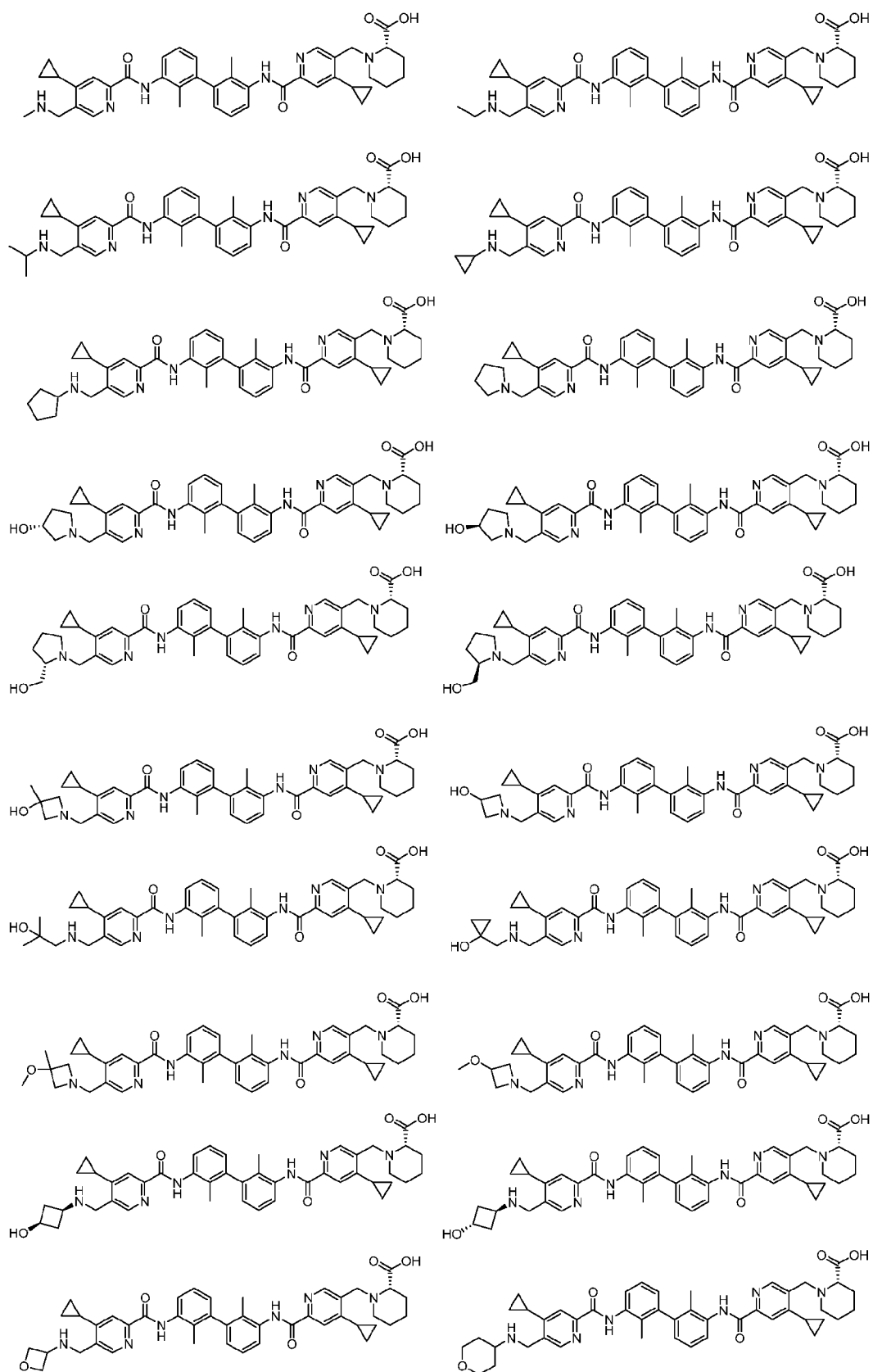
R_3 、 R_4 、 R_5 各自独立地选自氢、氘、甲基或乙基;

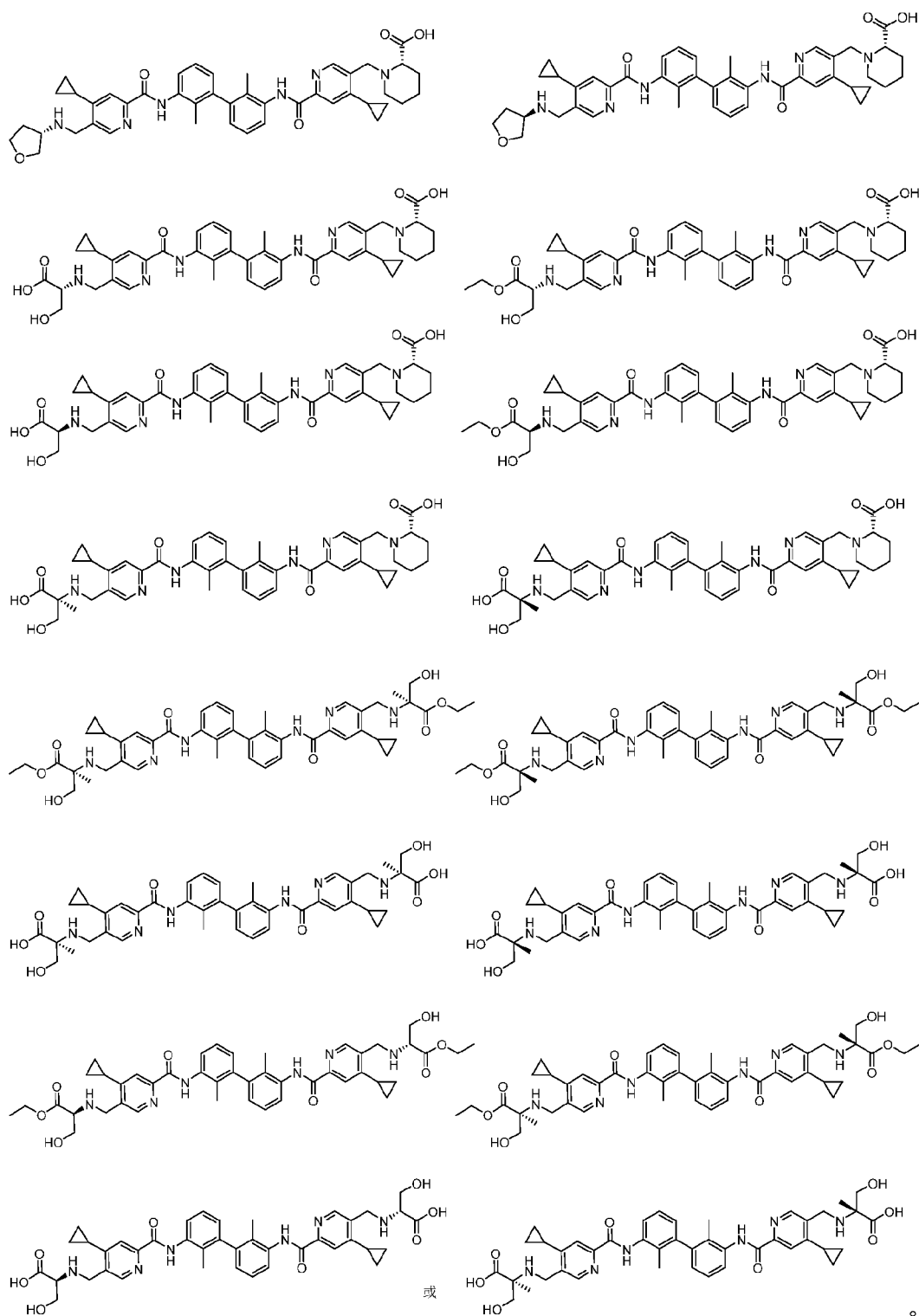
R_6 选自甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、 , 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、乙基、异丙基、环丙基、羟基环丙基、羟甲基、羟基、甲氧基、乙氧基、羧基、甲氧酰基或乙氧酰基的取代基所取代。

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

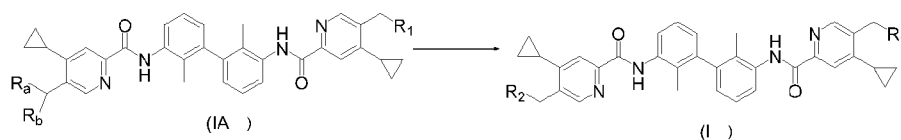




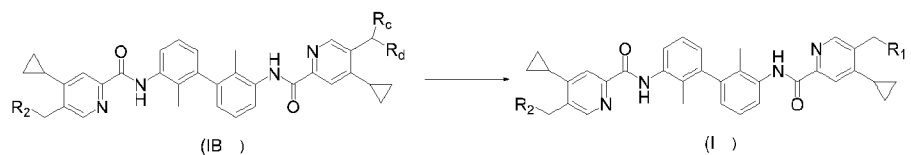




5. 一种权利要求 1-4 任一所述的式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐的制备方法, 其特征在于, 包括如下步骤:



或,



其中, R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 各自独立地为 C_{1-8} 烷氧基, 或者 R_a 与 R_b 、 R_c 与 R_d 一起为=O, R_1 、 R_2 如权利要求 1 所述。

6. 一种药物组合物, 其包括权利要求 1-4 任一所述的式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐及可药用的载体。

7. 一种权利要求 1-4 任一所述的式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐在制备预防和/或治疗由 PD-1/PD-L1 信号通路介导的有关疾病药物中的应用。

8. 根据权利要求 7 所述的应用, 其特征在于, 所述的由 PD-1/PD-L1 信号通路介导的有关疾病选自癌症或肿瘤、免疫相关疾病及紊乱、传染性疾病、感染性疾病或代谢性疾病。

9. 根据权利要求 8 所述的应用, 其特征在于, 所述感染性疾病选自细菌性传染病、病毒性传染病或真菌性传染病; 所述癌症或肿瘤选自淋巴瘤 (包括但不限于淋巴细胞性淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡中心淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤或原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤)、肉瘤 (包括但不限于卡波西肉瘤、纤维肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、软组织肉瘤、血管肉瘤或淋巴管肉瘤)、黑色素瘤、胶质母细胞瘤、滑膜瘤、脑膜瘤、胆道肿瘤、胸腺肿瘤、神经肿瘤、精原细胞瘤、肾母细胞瘤、多形性腺瘤、肝细胞乳头状瘤、肾小管腺瘤、囊腺瘤、乳头瘤、腺瘤、平滑肌瘤、横纹肌瘤、血管瘤、淋巴管瘤、骨瘤、软骨瘤、脂肪瘤、纤维瘤、中枢神经系统肿瘤、脊柱轴瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤、多发性骨髓瘤、卵巢肿瘤、骨髓增生异常综合征或间皮瘤, 前列腺癌、复发或已对现有药物产生抗性的前列腺癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肛门癌、睾丸癌、尿道癌、阴茎癌、膀胱癌、输尿管癌、子宫癌、卵巢癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、肾上腺癌、默克尔细胞癌、胚胎癌、慢性或急性白血病 (包括但不限于急性髓系白血病、慢性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性粒细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病)、支气管癌、食管癌、鼻咽癌、肝细胞癌、肾细胞癌、小细胞肺癌、基

底细胞癌、肺癌、乳腺癌、腺癌、乳头状癌、囊腺癌、鳞状非小细胞肺癌、非鳞状非小细胞肺癌、直肠癌、结肠癌、结直肠癌、胃癌、胰腺癌、头颈部鳞状细胞癌、头颈部癌、胃肠道、骨癌、皮肤癌、小肠癌、内分泌系统癌、肾盂癌、表皮样癌、腹壁癌、肾细胞癌、移行细胞癌或绒毛膜癌，以及转移性的肿瘤，尤其是表达 PD-L1 的转移性肿瘤；

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

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

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

10. 根据权利要求 1-4 任一所述的式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐，其用作预防和/或治疗由 PD-1/PD-L1 信号通路介导的癌症或肿瘤、免疫相关疾病及紊乱、传染性疾病、感染性疾病或代谢性疾病的药物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/101646

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 407/10(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; C07D 213/56(2006.01)i; A61K 31/44(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K; A61P

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

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

DWPI, SIPOABS, CNABS, CNTXT, EPTXT, USTXT, WOTXT, CATXT, CNKI, 读秀, PubMed, GOOGLEScholar, STN: 上海和普, 杨飞, 张永贤, 喻红平, 陈椎, 徐耀昌, ABBISKO THERAPEUTICS, 联苯, 联苯基, 苯酰胺, 环丙基, 酰胺, 吡啶, 程序性细胞死亡分子1, 癌, 瘤, 白血病, 增生, 过度增殖, 免疫, PD?1, PD?L1, CD279, biphenyl, benzamide, cyclopropyl, amide, pyridine, "programmed cell death" s (1 or I or i), cancer, tumour, hyper w proliferat???, structure search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2019149183 A1 (ABBISKO THERAPEUTICS CO., LTD.) 08 August 2019 (2019-08-08) the claims, and embodiments	1-10
A	WO 2018044783 A1 (INCYTE CORPORATION et al.) 08 March 2018 (2018-03-08) claim 1, embodiment 19	1-10
A	WO 2017106634 A1 (INCYTE CORPORATION) 22 June 2017 (2017-06-22) entire document	1-10
A	CN 109336857 A (SOUTHERN MEDICAL UNIVERSITY) 15 February 2019 (2019-02-15) entire document	1-10
A	CN 109438263 A (SOUTHERN MEDICAL UNIVERSITY) 08 March 2019 (2019-03-08) entire document	1-10
A	CN 109456284 A (SOUTHERN MEDICAL UNIVERSITY) 12 March 2019 (2019-03-12) entire document	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 August 2020

Date of mailing of the international search report

28 September 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

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

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/101646

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2019149183	A1	08 August 2019	TW	201934544	A	01 September 2019
WO	2018044783	A1	08 March 2018	US	2020172533	A1	04 June 2020
				US	2018057486	A1	01 March 2018
				EP	3504198	A1	03 July 2019
WO	2017106634	A1	22 June 2017	US	2017174671	A1	22 June 2017
				EP	3390361	A1	24 October 2018
				US	2018273519	A1	27 September 2018
				TW	201726623	A	01 August 2017
CN	109336857	A	15 February 2019	None			
CN	109438263	A	08 March 2019	None			
CN	109456284	A	12 March 2019	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/101646

A. 主题的分类

C07D 407/10(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i;
C07D 413/14(2006.01)i; C07D 213/56(2006.01)i; A61K 31/44(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61K
31/444(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

DWPI, SIPOABS, CNABS, CNTXT, EPTXT, USTXT, WOTXT, CATXT, CNKI, 读秀, PubMed, G00GLEScholar, STN: 上海和誉, 杨飞, 张永贤, 喻红平, 陈椎, 徐耀昌, ABBISKO THERAPEUTICS, 联苯, 联苯基, 苯酰胺, 环丙基, 酰胺, 吡啶, 程序性细胞死亡分子1, 癌, 瘤, 白血病, 增生, 过度增殖, 免疫, PD?1, PD?L1, CD279, biphenyl, benzamide, cyclopropyl, amide, pyridine, "programmed cell death" s (l or l or i), cancer, tumour, hyper w proliferat???, 结构检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	W0 2019149183 A1 (ABBISKO THERAPEUTICS CO., LTD.) 2019年 8月 8日 (2019 - 08 - 08) 权利要求书, 实施例	1-10
A	W0 2018044783 A1 (INCYTE CORPORATION等) 2018年 3月 8日 (2018 - 03 - 08) 权利要求1, 实施例19	1-10
A	W0 2017106634 A1 (INCYTE CORPORATION) 2017年 6月 22日 (2017 - 06 - 22) 全文	1-10
A	CN 109336857 A (南方医科大学) 2019年 2月 15日 (2019 - 02 - 15) 全文	1-10
A	CN 109438263 A (南方医科大学) 2019年 3月 8日 (2019 - 03 - 08) 全文	1-10
A	CN 109456284 A (南方医科大学) 2019年 3月 12日 (2019 - 03 - 12) 全文	1-10

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2020年 8月 20日

国际检索报告邮寄日期

2020年 9月 28日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

刘艳芳

电话号码 010-53961913

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/101646

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2019149183	A1	2019年 8月 8日	TW	201934544	A	2019年 9月 1日
WO	2018044783	A1	2018年 3月 8日	US	2020172533	A1	2020年 6月 4日
				US	2018057486	A1	2018年 3月 1日
				EP	3504198	A1	2019年 7月 3日
WO	2017106634	A1	2017年 6月 22日	US	2017174671	A1	2017年 6月 22日
				EP	3390361	A1	2018年 10月 24日
				US	2018273519	A1	2018年 9月 27日
				TW	201726623	A	2017年 8月 1日
CN	109336857	A	2019年 2月 15日	无			
CN	109438263	A	2019年 3月 8日	无			
CN	109456284	A	2019年 3月 12日	无			