



(21)申請案號：108139515

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 10 月 31 日

(51)Int. Cl. :

C07C215/14 (2006.01)C07C217/08 (2006.01)

C07C229/22 (2006.01)A61K31/137 (2006.01)

A61K31/198 (2006.01)A61P35/00 (2006.01)

C07C22/08 (2006.01)C07C43/225 (2006.01)

C07C47/55 (2006.01)C07C271/16 (2006.01)

C07C213/00 (2006.01)C07C213/08 (2006.01)

C07C227/20 (2006.01)C07C269/06 (2006.01)

(30)優先權：2018/11/02 中國大陸 201811301041.9

2019/10/25 中國大陸 201911023996.7

(71)申請人：大陸商上海再極醫藥科技有限公司 (中國大陸) SHANGHAI MAXINOVEL
PHARMACEUTICALS CO., LTD. (CN)
中國大陸

(72)發明人：王 玉光 WANG, YUGUANG (US)；張農 ZHANG, NONG (CN)；吳添智 WU,
TIANZHI (CN)；何敏 HE, MIN (CN)

(74)代理人：洪蘭心

(56)參考文獻：

US 20180179197A1

US 2018/0177870A1

審查人員：謝敏哲

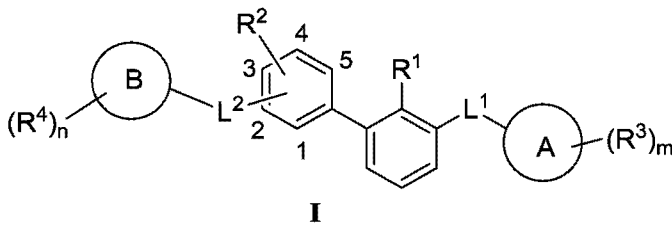
申請專利範圍項數：27 項 圖式數：0 共 87 頁

(54)名稱

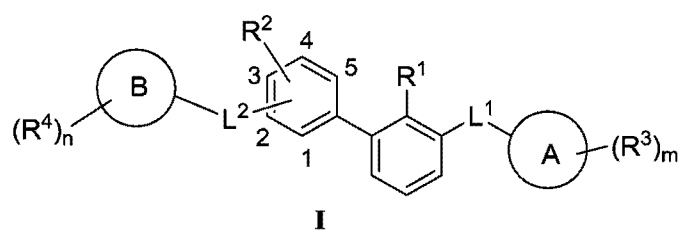
聯苯類化合物，其中間體，製備方法，藥物組合物及應用

(57)摘要

本公開提供了一種聯苯類化合物、其中間體、製備方法、藥物組合物及應用。本公開的聯苯類化合物對 PD-1 和/或 PD-L1 具有明顯抑制作用，能夠有效緩解或治療癌症等相關疾病。



A biphenyl compound, an intermediate thereof, and a manufacturing method, a pharmaceutical composition and an use thereof is provided in the present disclosure. The biphenyl compound of the presend disclosure has a significant inhibitory effect on PD-1 and/or PD-L1, and is able to alleviate or treat diseases such as cancer effectively.





公告本

I833829

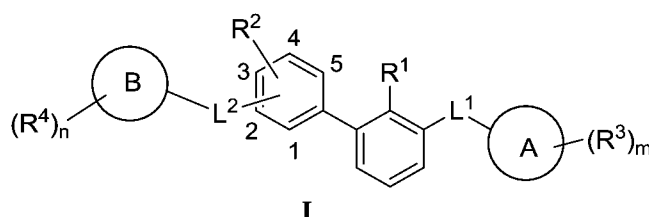
【發明摘要】

【中文發明名稱】聯苯類化合物，其中間體，製備方法，藥物組合物及應用

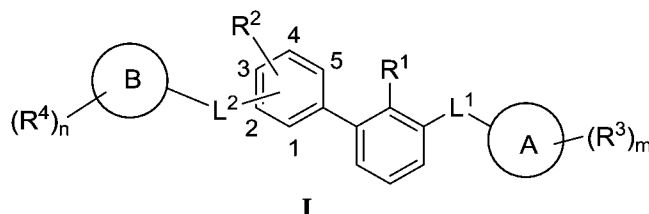
【英文發明名稱】Biphenyl Compound, Intermediate thereof, and Manufacturing Method, Pharmaceutical Composition and Use thereof

【中文】

本公開提供了一種聯苯類化合物、其中間體、製備方法、藥物組合物及應用。本公開的聯苯類化合物對 PD-1 和/或 PD-L1 具有明顯抑制作用，能夠有效緩解或治療癌症等相關疾病。



【英文】A biphenyl compound, an intermediate thereof, and a manufacturing method, a pharmaceutical composition and an use thereof is provided in the present disclosure. The biphenyl compound of the presend disclosure has a significant inhibitory effect on PD-1 and/or PD-L1, and is able to alleviate or treat diseases such as cancer effectively.



【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】聯苯類化合物，其中間體，製備方法，藥物組合物及應用

【英文發明名稱】Biphenyl Compound, Intermediate thereof, and Manufacturing Method, Pharmaceutical Composition and Use thereof

【技術領域】

【0001】本公開涉及一種聯苯類化合物、其中間體、製備方法、藥物組合物及應用。

【先前技術】

【0002】本申請要求申請日為2018/11/2的中國專利申請201811301041.9和申請日為2019/10/25的中國專利申請201911023996.7的優先權。本申請引用上述中國專利申請的全文。

【0003】PD-1（programmed death 1）程序性死亡受體1，是一種重要的免疫抑制分子。其為CD28超家族成員，最初是從凋亡的小鼠T細胞雜交瘤2B4.11克隆出來。以PD-1為標靶的免疫調節對抗腫瘤、抗感染、抗自身免疫性疾病及器官移植存活等均有重要的意義。其配體PD-L1也可作為標靶，相應的抗體也可以起到相同的作用。

【0004】PD-1/PD-L1發揮著負性免疫調節作用。當細胞表面的PD-1與PD-L1耦聯後，可導致T細胞胞質區的免疫受體酪胺酸轉換基序（Immunoreceptor Tyrosine-based Swith motifs, ITSM）結構域的Tyr磷酸化，然後磷酸化的Tyr即可募集磷酸酶蛋白酪胺酸酶2和蛋白酪胺酸酶1，不僅可阻滯細胞外訊號調節激酶的活化，還可阻斷磷脂酰肌醇3-激酶（PI3K）和絲胺酸-蘇胺酸蛋白激酶（Akt）的激活，最終抑制T淋巴細胞增殖和相關細胞因子的分泌。

第 1 頁，共 63 頁(發明說明書)

PD-1/PD-L1訊號可抑制T細胞活化和增殖，與此同時，細胞因子白細胞介素2（IL2）、干擾素 γ 和IL-10的分泌也減少（Eur. J. Immunol., 2002, 32(3), 634-643.）。另外，PD-1/PD-L1訊號對B細胞免疫功能也類似於T細胞，當PD-1與B細胞抗原受體發生交聯後，PD-1細胞質區與含有蛋白酪胺酸酶2結合位點的酪胺酸酶發生作用，最終阻滯B細胞的活化。免疫負性調節分子PD-1/PD-L1在腫瘤免疫逃逸中的作用越來越引起人們的重視。大量研究證實，腫瘤微環境中的腫瘤細胞表面PD-L1增高，同時與活化的T細胞上的PD-1結合，傳遞負性調控訊號，導致腫瘤抗原特異性T細胞的凋亡或免疫無能，從而抑制免疫反應，進而促使腫瘤細胞的逃逸。

【0005】目前已經上市的PD-1/PD-L1抗體抑制劑有BMS的Nivolumab（2014）、Merck的Lambrolizumab（2014）和羅氏的Atezolizumab（2016）。在研的PD-1/PD-L1抗體抑制劑有Cure Tech的Pidilizumab、GSK的AMP-224和阿斯利康MEDI-4736。以上這些都是生物大分子，而小分子PD-1/PD-L1抑制劑目前還處於前期研發階段，Curis多肽類的PD-L1小分子抑制劑AC-170（WO2012168944, WO2015033299, WO2015033301, WO2015036927, WO2015044900）剛進入臨床I期，BMS苄基苯基醚類的小分子PD-1/PD-L1抑制劑（WO2015034820, WO2015160641, WO2017066227, WO2018009505, WO2018044963, WO2018118848）還在臨床前研究階段，Incyte也做了一系列的小分子PD-1/PD-L1抑制劑（WO2017070089, WO2017087777, WO2017106634, WO2017112730, WO2017192961, WO2017205464, WO2017222976, WO2018013789, WO2018044783, WO2018119221, WO2018119224, WO2018119263, WO2018219266, WO2018119286）還處在臨床前研究。相較於生物大分子，小分子化合物能夠穿過細胞膜作用於細胞內標靶，所以應用範圍廣泛。其次，小分子經化學修飾後往往具有良好

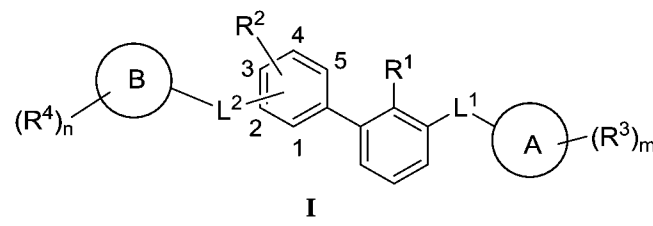
的生物利用度和依從性，有效避免消化腸道中酶類的分解失活。最後，在生產工藝、劑型設計和給藥方式等多種層面，小分子的研究也頗為成熟。

【0006】目前現有技術中還未出現聯苯類化合物作為小分子PD-1/PD-L1抑制劑成功上市的報導，該現狀亟待解決。

【發明內容】

【0007】本公開的目的是為了提供一種與現有技術完全不同的聯苯類化合物、其中間體、製備方法、藥物組合物及應用。本公開的聯苯類化合物對PD-1和/或PD-L1具有明顯抑制作用，能夠有效緩解或治療癌症等相關疾病。

【0008】本公開提供了一種通式I所示的聯苯類化合物、其藥學上可接受的鹽、互變異構體、內消旋體、外消旋體、立體異構體或藥物前體：



其中，

環A和環B獨立地為芳環或雜芳環；

L¹和L²獨立地為化學鍵、炔基、-C(R⁵)=C(R⁶)-或-CR⁷R⁸-CR⁹R¹⁰-、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的雜芳基；

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹和R¹⁰分別獨立地為氫、氖、鹵素、氰基、或取代或未取代的烷基；

R¹和R²獨立地為氖、鹵素、氰基或取代或未取代的烷基；

每個R³和每個R⁴獨立地為氫、氖、羥基、-SR¹¹、-NR¹²R¹³、鹵素、氰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、-CONH₂、-COR¹⁴、-COOR¹⁵

或-OCOR¹⁶；R¹¹、R¹²和R¹³獨立地為氫、C₁-C₄烷基、取代的C₁-C₄烷基或-COR^a，R^a為氫、羥基、C₁-C₄烷基或C₁-C₄烷氧基；

R¹⁴、R¹⁵和R¹⁶獨立地為氫、C₁-C₄烷基或取代的C₁-C₄烷基；

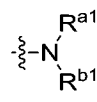
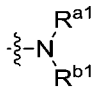
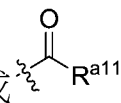
R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵和R¹⁶中，所述取代的C₁-C₄烷基中的取代是指被C₆-C₁₄芳基、取代的C₆-C₁₄芳基、C₁-C₁₀雜芳基和取代的C₁-C₁₀雜芳基中的一個或多個取代；

L¹和L²中所述的取代的環烷基、所述的取代的雜環烷基、所述的取代的芳基、所述的取代的雜芳基、R¹和R²中所述的取代的烷基、每個R³和每個R⁴中所述的取代的烷基或所述的取代的烷氧基中的取代基選自鹵素、氰基、

C₁-C₄烷基、羥基、 $\begin{array}{c} \text{R}^{17} \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}^{18} \end{array}$ 、C₆-C₁₄芳基、取代的C₆-C₁₄芳基、C₁-C₁₀雜芳基、取代的C₁-C₁₀雜芳基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄羧基、C₁-C₄酯基和C₁-C₄醯胺基

中的一個或多個； $\begin{array}{c} \text{R}^{17} \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}^{18} \end{array}$ 中，R¹⁷和R¹⁸獨立地為氫、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的C₆-C₁₄芳基、取代或未取代的C₃-C₆環烷基、或取代或未取代的C₁-C₄烷氧基；或者R¹⁷、R¹⁸和與它們相連接的氮原子一起形成一個取代或未取代的5-7元碳雜環；所述碳雜環中，雜原子為N，或N和O，雜原子數為1-4個；每個R¹⁷和每個R¹⁸相同或不同；

R¹⁷和R¹⁸中所述的取代的C₁-C₄烷基、所述的取代的C₆-C₁₄芳基、所述的取代的C₃-C₆環烷基、所述取代的C₁-C₄烷氧基和所述的取代的5-7元碳雜環中的取代基選自鹵素、氰基、C₁-C₄烷基、取代的C₁-C₄烷基、C₆-C₁₄芳基、取代的C₆-C₁₄芳基、C₁-C₁₀雜芳基、取代的C₁-C₁₀雜芳基、羥基、 $\begin{array}{c} \text{R}^{a1} \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}^{b1} \end{array}$ 、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄羧基、C₁-C₄酯基和C₁-C₄醯胺基中的一個或多個；

R¹⁷和R¹⁸中，當所述的取代的C₁-C₄烷基、所述的取代的C₆-C₁₄芳基、所述的取代的C₃-C₆環烷基、所述取代的C₁-C₄烷氧基和所述的取代的5-7元碳雜環中的取代基為取代的C₁-C₄烷基時，取代基中，所述的取代的C₁-C₄烷基中的取代基選自鹵素、氰基、C₁-C₄烷基、C₆-C₁₄芳基、取代的C₆-C₁₄芳基、C₁-C₁₀雜芳基、取代的C₁-C₁₀雜芳基、羥基、、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄羧基、C₁-C₄酯基和C₁-C₄醯胺基中的一個或多個；中，R^{a1}和R^{b1}獨立地為氫、C₁-C₄的烷基或，R^{a11}為C₁-C₄的烷基；

上述所有C₁-C₁₀雜芳基是指雜原子選自N、O和S，雜原子數為1-4個的C₁-C₁₀雜芳基；

上述所有取代的C₆-C₁₄芳基和取代的C₁-C₁₀雜芳基中的取代基選自氰基、鹵素、羥基、C₁-C₄烷基和C₁-C₄烷氧基中的一個或多個；

當取代基為多個時，所述的取代基相同或不同；

m為1、2或3；

n為1、2或3。

【0009】本公開中，所有術語芳環是指任何穩定的在各環中可高達7個原子的單環或者雙環碳環，其中至少一個環是芳香環。所有術語芳環優選C₆-C₂₀芳環，更優選C₆-C₁₄芳環，最優選C₆-C₁₀芳環。芳環的實例包括但不限於苯、萘、四氫萘、2,3-二氫化茚、聯苯、菲、蒽或芘。

【0010】本公開中，所有術語雜芳環是指表示各環中可高達7個原子的穩定單環或者二環，其中至少一個環是芳香環並且含有1-4個選自O、N、和S的雜原子。本公開中“雜芳環”優選是指雜原子選自O、N和S，雜原子個數為1、2、3或4個的C₁-C₁₀的雜芳環，進一步優選雜原子選自O、N和S，雜原子個數為1、2、3或4個的C₁-C₈的雜芳環，更優選雜原子選自O、N和S，雜原子

個數為1、2、3或4個的C₁-C₆的雜芳環。雜芳環的實例包括但不限於：吡啶、呋喃、噻吩、吡咯、咪唑、吡嗪、吡啶、吡咯、吡嗪、二氫吡啶、苯并三唑、苯并咪唑、呋喃、噻吩、異噻唑、苯并噻吩、二氫苯并噻吩、苯并呋喃、異苯并呋喃、苯并噻唑、苯并呋喃、苯并吡啶、噻吩、異噻吩、噻吩、噻二唑、異噻唑、吡啶、吡嗪、吡啶并吡啶、四唑并吡啶、噻吩、吡啶、噻吩、噻二唑、噻吩、噻吩、三唑、噻吩、四氫噻吩、二氫苯并咪唑、二氫苯并呋喃、二氫苯并噻唑和二氫噻吩。

【0011】本公開中，所有術語環烷基優選C₃-C₂₀環烷基，更優選C₃-C₁₀環烷基，最優選C₃-C₆環烷基。環烷基的實例包括但不限於：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環癸烷和環十二烷基和環己烯基。

【0012】本公開中，所有術語雜環烷基是指雜原子選自O、N和S，雜原子數為1、2、3或4個的C₂-C₁₀的非芳香環。本公開中，雜環烷基優選雜原子選自O、N和S，雜原子數為1、2、3或4個的C₂-C₈的雜環烷基，進一步優選雜原子選自O、N和S，雜原子數為1、2、3或4個的C₂-C₆的雜環烷基。雜環烷基的實例包括但不限於：四氫吡喃基、氮雜環丁烷基、1,4-二噻吩基、哌啶基、吡咯烷基、嗎福林基、硫代嗎福林基、二氫呋喃基、二氫咪唑基、二氫吡啶基、二氫異噻唑基、二氫異噻唑基、二氫噻二唑基、二氫噻二唑基、二氫吡啶基、二氫吡嗪基、二氫吡啶基、二氫噻吩基、二氫噻吩基、二氫四唑基、二氫噻二唑基、二氫噻二唑基、二氫噻吩基、二氫三唑基、二氫氮雜環丁烷基、亞甲基二氧基苯甲醯基、四氫呋喃基、四氫噻吩基及其N-氧化物。

【0013】本公開中，所有術語芳基優選C₆-C₂₀芳基，更優選C₆-C₁₄芳基，最優選C₆-C₁₀芳基。芳基的實例包括但不限於苯基、萘基、四氫萘基、2,3-二氫化茛基、聯苯基、菲基、蒽基和茚基（acenaphthyl）。

【0014】本公開中，所有術語雜芳基優選雜原子選自O、N和S，雜原子個數為1、2、3或4個的C₁-C₁₀的雜芳基，進一步優選雜原子選自O、N和S，雜原子個數為1、2、3或4個的C₁-C₈的雜芳基，更優選雜原子選自O、N和S，雜原子個數為1、2、3或4個的C₁-C₆的雜芳基。雜芳基的實例包括但不限於苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋嗪基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、苯并𪔀唑基、𪔀唑基、𪔀啉基、𪔀啉基、呋喃基、咪唑基、二𪔀𪔀𪔀基、𪔀𪔀𪔀基、𪔀𪔀基、異苯并呋喃基、異氮雜茛基、異喹啉基、異噻𪔀基、異𪔀𪔀基、𪔀𪔀𪔀基、𪔀二𪔀基、𪔀𪔀基、𪔀𪔀𪔀、異𪔀𪔀𪔀、氧環丁基、吡喃基、吡𪔀基、吡𪔀基、𪔀𪔀基、吡𪔀并吡𪔀基、𪔀𪔀基、吡𪔀基、𪔀𪔀基、𪔀𪔀𪔀基、𪔀𪔀基、𪔀𪔀𪔀基、四𪔀基、四𪔀并吡𪔀基、𪔀二𪔀基、𪔀𪔀基、𪔀𪔀基和三𪔀基。

【0015】本公開中，所有術語鹵素優選氟、氯、溴或碘。

【0016】本公開中，所有術語烷基包括1-20個碳原子的支鏈和直鏈的飽和脂族烴基，優選1-10個碳原子，更優選1-8個碳原子。烷基的實例包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、三級丁基、異丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、4,4-二甲基戊基、2,2,4-三甲基戊基、十一烷基、十二烷基，及它們的各種異構體。本公開中烷基優選C₁-C₄烷基，更優選甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或三級丁基。

【0017】本公開中，所有術語烷氧基表示通過氧橋連接的具有所述碳原子數目的環狀或者非環狀烷基。由此，烷氧基包含以上烷基和環烷基的定義。

本公開中烷氧基優選 C_1 - C_4 烷氧基，更優選甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基或三級丁氧基。

【0018】本公開中，所有術語5-7元碳雜環是指雜原子選自O、N和S，雜原子數為1、2、3或4個，碳原子數為1、2、3、4、5或6個的5-7元碳雜環。所述的5-7元碳雜環中環原子為5、6或7個。本公開中，所述的5-7元碳雜環包括但不限於：氮雜環丁烷基、哌啶基、哌啶基、吡咯烷基、嗎福林基、硫代嗎福林基、二氫咪唑基、二氫吡啶基、二氫異噁唑基、二氫異噻唑基、二氫噁二唑基、二氫噁唑基、二氫吡嗪基、二氫吡啶基、二氫吡啶基、二氫嘧啶基、二氫吡咯基、二氫喹啉基、二氫四唑基、二氫噻二唑基、二氫噻唑基、二氫三唑基和二氫氮雜環丁烷基。

【0019】在一優選實施方案中， L^1 為炔基、 $-C(R^5)=C(R^6)-$ 、 $-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$ 、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的雜芳基，優選炔基、 $-C(R^5)=C(R^6)-$ 或 $-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$ ，更優選 $-C(R^5)=C(R^6)-$ ，最優選 $-CH=CH-$ 。

【0020】在一優選實施方案中， L^2 為炔基、 $-C(R^5)=C(R^6)-$ 、 $-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$ 、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的雜芳基，優選炔基、 $-C(R^5)=C(R^6)-$ 或 $-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$ ，更優選 $-C(R^5)=C(R^6)-$ ，最優選 $-CH=CH-$ 。

【0021】在一優選實施方案中， L^2 不存在。

【0022】在一優選實施方案中， R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 分別獨立地為氫或氖。

【0023】在一優選實施方案中， R^1 為鹵素，例如F、Cl、Br或I。

【0024】在一優選實施方案中， R^1 為氰基。

【0025】在一優選實施方案中， R^1 為烷基，優選 C_1 - C_4 烷基，更優選甲基。

【0026】在一優選實施方案中， R^1 為取代的烷基。所述的取代的烷基中的取代基優選鹵素或羥基。 R^1 優選被鹵素取代的烷基。所述的被鹵素取代的烷基優選被F、Cl、Br和I中的一個或多個取代的 C_1 - C_4 烷基，更優選- CH_2F 、- CHF_2 或- CF_3 。

【0027】在一優選實施方案中， R^2 為氬。

【0028】在一優選實施方案中， R^2 為鹵素，例如F、Cl、Br或I。

【0029】在一優選實施方案中， R^2 為氰基。

【0030】在一優選實施方案中， R^2 為烷基，優選 C_1 - C_4 烷基，更優選甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或三級丁基。

【0031】在一優選實施方案中， R^2 為取代的烷基，優選取代的 C_1 - C_4 烷基。所述的取代的烷基中的取代基優選鹵素、氰基、 C_1 - C_4 烷基、羥基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 羧基、 C_1 - C_4 酯基和 C_1 - C_4 醯胺基中的一個或多個，當取代基為多個時，所述的取代基相同或不同。所述的被鹵素取代的烷基優選被F、Cl、Br和I中的一個或多個取代的 C_1 - C_4 烷基，更優選- CH_2F 、- CHF_2 或- CF_3 。

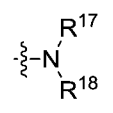
【0032】在一優選實施方案中， R^2 在苯環1位。

【0033】在一優選實施方案中， R^3 和 R^4 優選獨立地為氬、鹵素、氰基、- SR^{11} 、- $NR^{12}R^{13}$ 、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基。

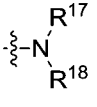
【0034】在一優選實施方案中， R^3 和 R^4 優選獨立地為氬、鹵素、氰基、- SR^{11} 、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基。

【0035】在一優選實施方案中， R^3 和 R^4 優選- SR^{11} ， R^{11} 為取代的 C_1 - C_4 烷基。

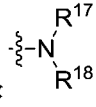
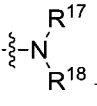
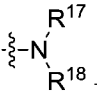
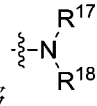
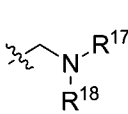
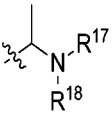
【0036】在一優選實施方案中， R^3 和 R^4 優選鹵素。

【0037】在一優選實施方案中， R^3 和 R^4 優選取代或未取代的烷基。所述的取代的烷基中的取代基優選被鹵素、氰基、羥基、、 C_6 - C_{14} 芳基、取

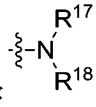
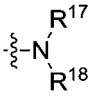
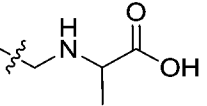
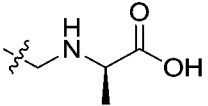
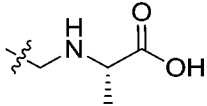
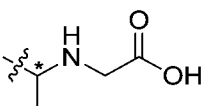
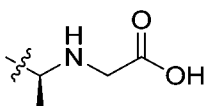
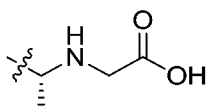
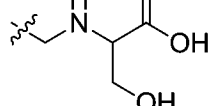
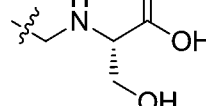
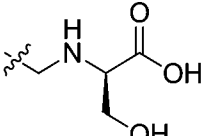
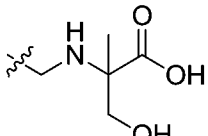
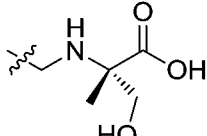
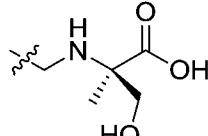
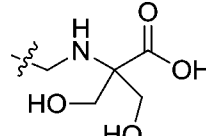
代的C₆-C₁₄芳基、C₁-C₁₀雜芳基、取代的C₁-C₁₀雜芳基、C₁-C₄烷氧基和C₁-C₄羧基中的一個或多個取代。當取代基為多個時，所述的取代基相同或不同。

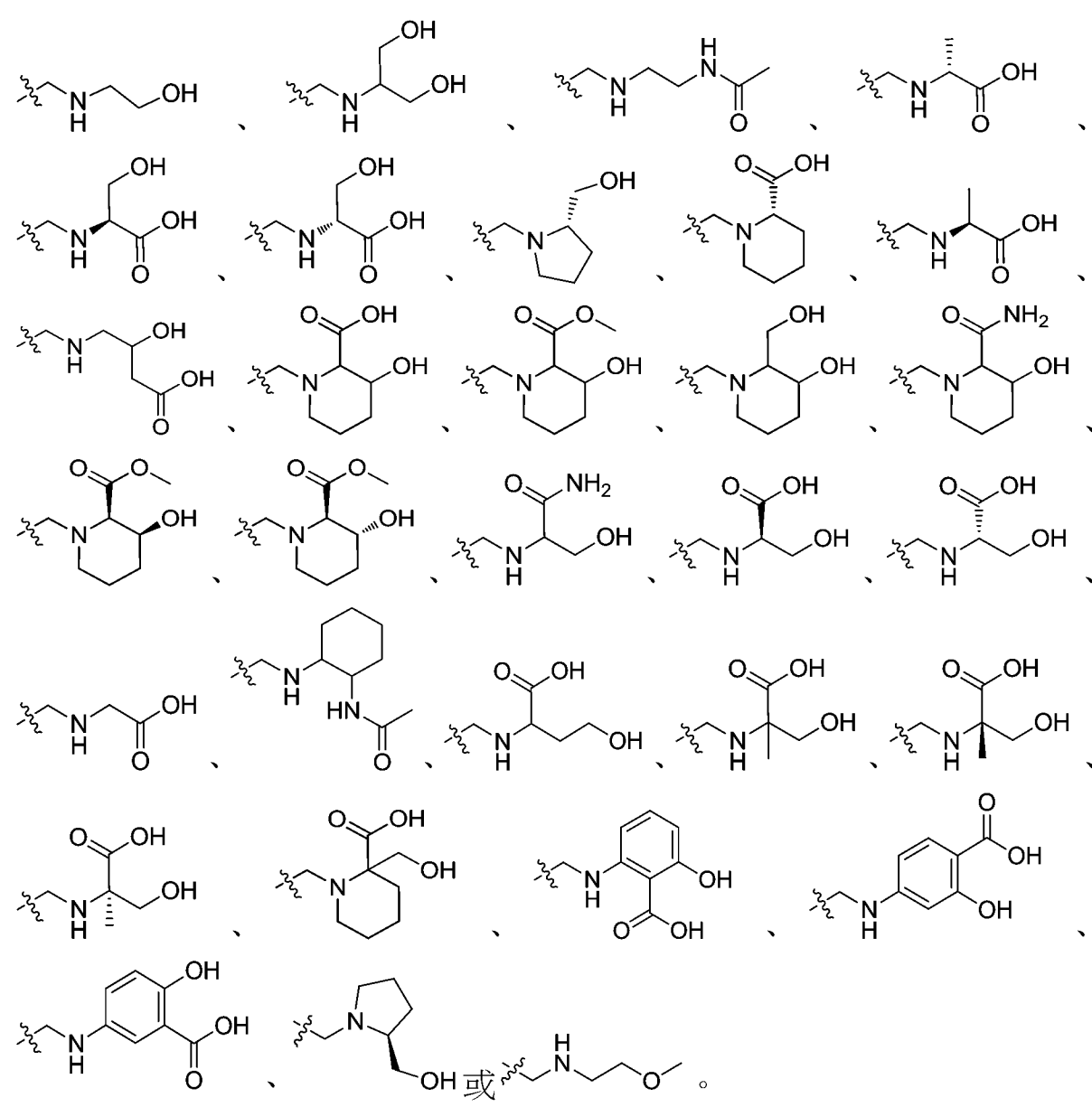
【0038】在一優選實施方案中，R³和R⁴優選取代的烷基。所述的取代的烷基中的取代基優選被鹵素、、取代的C₆-C₁₄芳基和取代的C₁-C₁₀雜芳基中的一個或多個取代。當取代基為多個時，所述的取代基相同或不同。

【0039】在一優選實施方案中，R³和R⁴優選被鹵素取代的烷基。所述的被鹵素取代的烷基優選被F、Cl、Br和I中的一個或多個取代的C₁-C₄烷基，優選-CF₃。

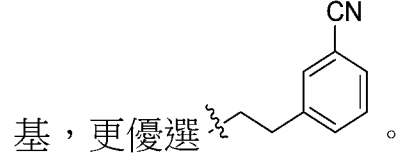
【0040】在一優選實施方案中，R³和R⁴優選被取代的烷基。所述的被取代的烷基優選被取代的C₁-C₄的烷基。所述的被取代的C₁-C₄的烷基優選或，其中，R¹⁷和R¹⁸一個為H，另一個為被羥基和/或羧基取代的烷基。

【0041】在一優選實施方式中，R¹⁷和R¹⁸一個為H，另一個為被C₁-C₄烷氧基、羥基和羧基中的一個或多個取代的烷基。

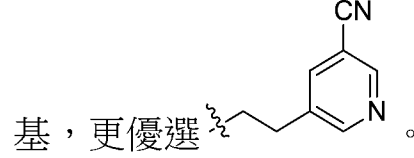
【0042】在一優選實施方案中，當R³和R⁴為被取代的烷基時，所述的被取代的烷基優選、、、、、、、、、、、、、

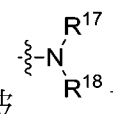


【0043】 在一優選實施方案中，R³或R⁴優選被取代的C₆-C₁₄芳基取代的烷

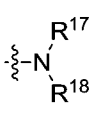


【0044】 在一優選實施方案中，R³或R⁴優選被取代的C₁-C₁₀雜芳基取代的烷

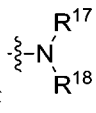
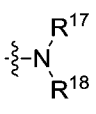


【0045】 在一優選實施方式中，當R³為取代或未取代的烷基（被  取代的烷基）時，R³位於環A上與L¹相連的原子的間位或對位。

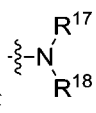
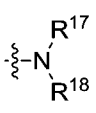
【0046】在一優選實施方式中，當 R^4 為取代或未取代的烷基（例如被取代的烷基）時， R^4 位於環B上與 L^2 相連的原子的間位或對位。



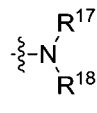
【0047】在一優選實施方式中，當 R^3 為取代或未取代的烷基（例如被取代的烷基）時，環A上還可有0、1或2個取代基。當還可有1個取代基時，該取代基位於取代或未取代的烷基（例如被取代的烷基）的對位、間位或鄰位。



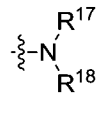
【0048】在一優選實施方式中，當 R^4 為取代或未取代的烷基（例如被取代的烷基）時，環B上還可有0、1或2個取代基。當還可有1個取代基時，該取代基位於取代或未取代的烷基（例如被取代的烷基）的對位、間位或鄰位。



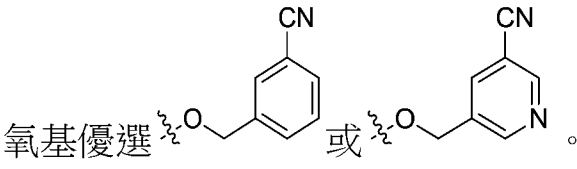
【0049】在一優選實施方案中， R^3 和 R^4 為取代或未取代的烷氧基。所述的取代的烷氧基中的取代基優選被鹵素、氰基、羥基、 C_6-C_{14} 芳基、取代的 C_6-C_{14} 芳基、 C_1-C_{10} 雜芳基和取代的 C_1-C_{10} 雜芳基中的一個或多個取代。當取代基為多個時，所述的取代基相同或不同。



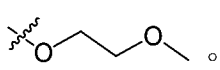
【0050】在一優選實施方案中， R^3 和 R^4 為取代或未取代的烷氧基。所述的取代的烷氧基中的取代基優選被鹵素、氰基、羥基、 C_6-C_{14} 芳基、取代的 C_6-C_{14} 芳基、 C_1-C_{10} 雜芳基、取代的 C_1-C_{10} 雜芳基和 C_1-C_4 烷氧基中的一個或多個取代。當取代基為多個時，所述的取代基相同或不同。



【0051】 在一優選實施方案中， R^3 和 R^4 為取代的烷氧基，所述的取代的烷氧基中的取代基優選被 C_1 - C_{10} 雜芳基和取代的 C_1 - C_{10} 雜芳基中的一個或多個取代，當取代基為多個時，所述的取代基相同或不同。所述的取代的烷

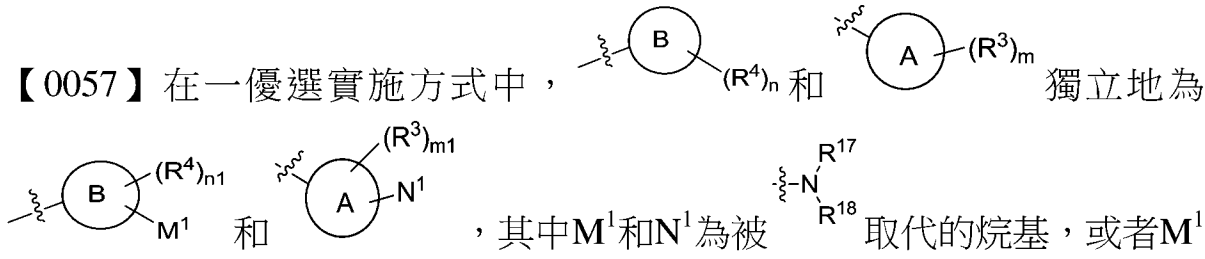
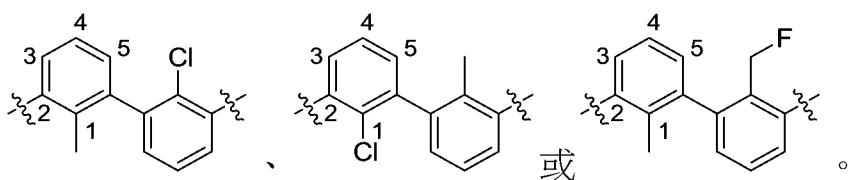
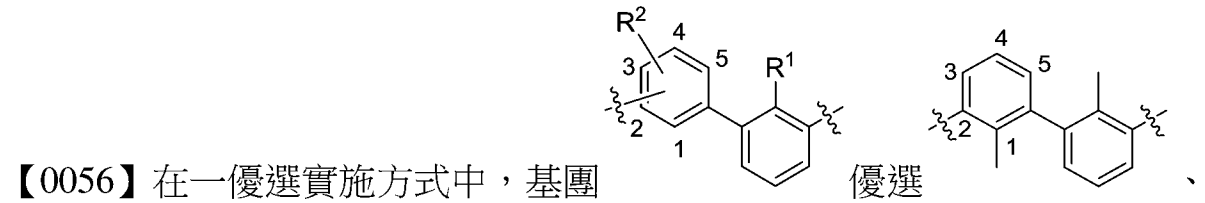
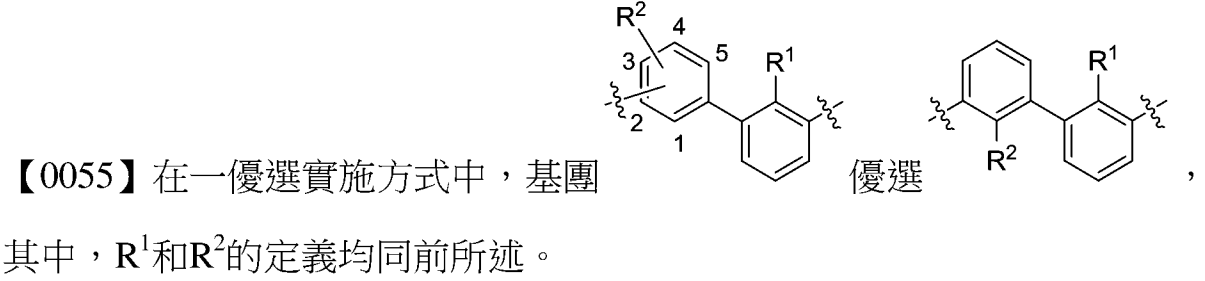


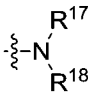
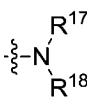
【0052】 在一優選實施方案中， R^3 和 R^4 優選取代的烷氧基，所述的取代的烷氧基中的取代基優選被 C_1 - C_4 烷氧基取代。所述的取代的烷氧基優選

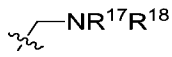


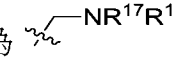
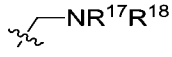
【0053】 在一優選實施方式中，當 R^3 為取代或未取代的烷氧基時， R^3 位於環A上與 L^1 相連的原子的鄰位或間位。

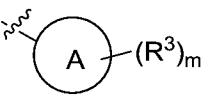
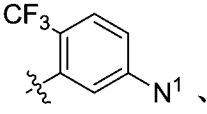
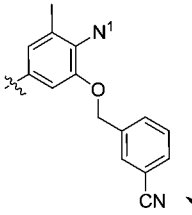
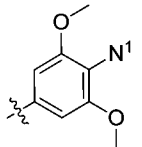
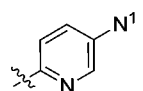
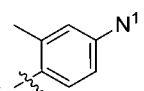
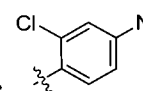
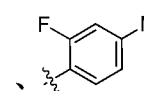
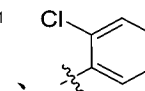
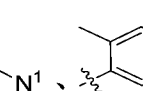
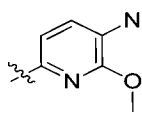
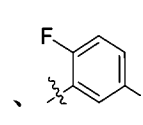
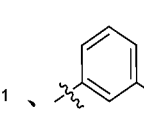
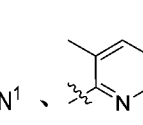
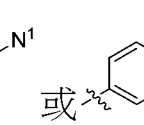
【0054】 在一優選實施方式中，當 R^4 為取代或未取代的烷氧基時， R^4 位於環B上與 L^2 相連的原子的鄰位或間位。



和N¹其中一個為被  取代的烷基，另一個為取代的烷氧基；其中M¹和N¹中，被  取代的烷基的定義和取代的烷氧基的定義，均同前R³或R⁴中相應的基團；R¹⁷、R¹⁸、R³和R⁴的定義均同前所述，n1和m1獨立地為0、1或2。

【0058】 優選地，M¹和N¹為 ，或者M¹和N¹其中一個為 ，另一個為被C₁-C₄烷氧基、C₁-C₁₀雜芳基和取代的C₁-C₁₀雜芳基中的一個或多個取代的烷氧基；R³和R⁴優選氫、鹵素、烷基、被鹵素取代的烷基、烷氧基或取代的烷氧基，所述的取代的烷氧基中的取代基優選被C₁-C₄烷氧基、C₁-C₁₀雜芳基和取代的C₁-C₁₀雜芳基中的一個或多個取代；R¹⁷和R¹⁸的定義均同前所述。

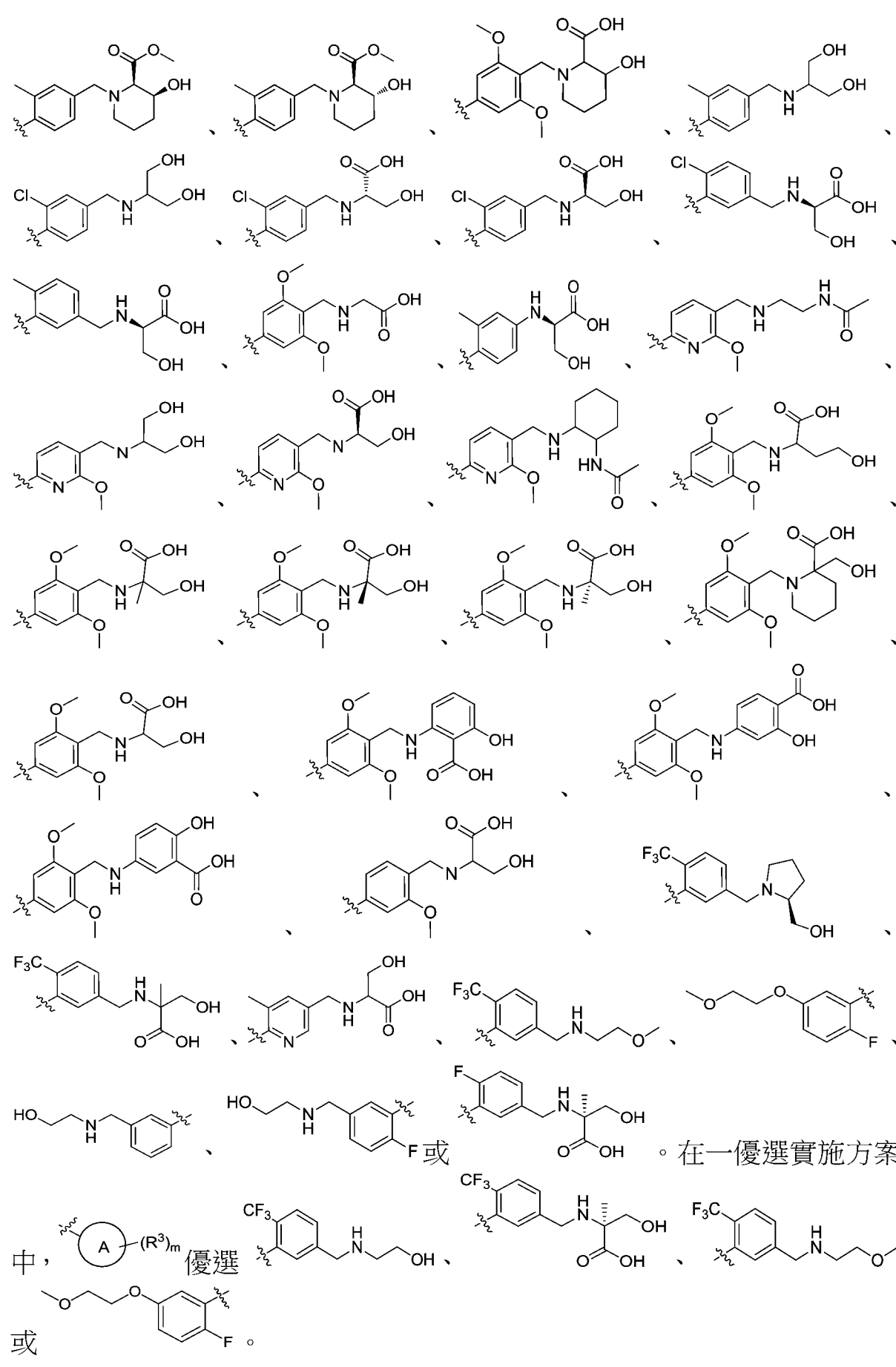
【0059】 更優選地，M¹和N¹為 ，或者M¹和N¹其中一個為 ，另一個為被C₁-C₄烷氧基取代的烷氧基；R³和R⁴優選鹵素、烷基、被鹵素取代的烷基、烷氧基或被C₁-C₄烷氧基取代的烷氧基；R¹⁷和R¹⁸的定義均同前所述。

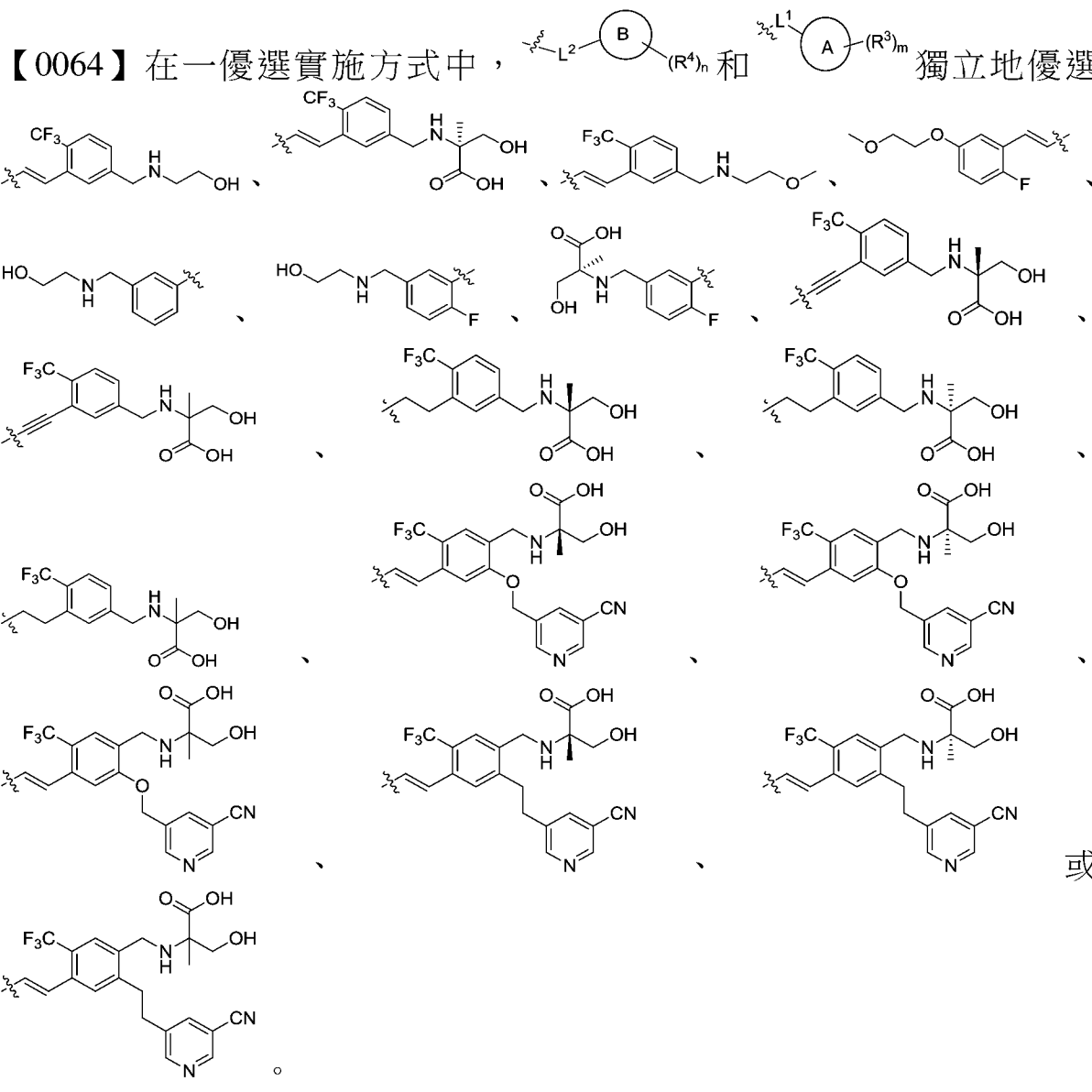
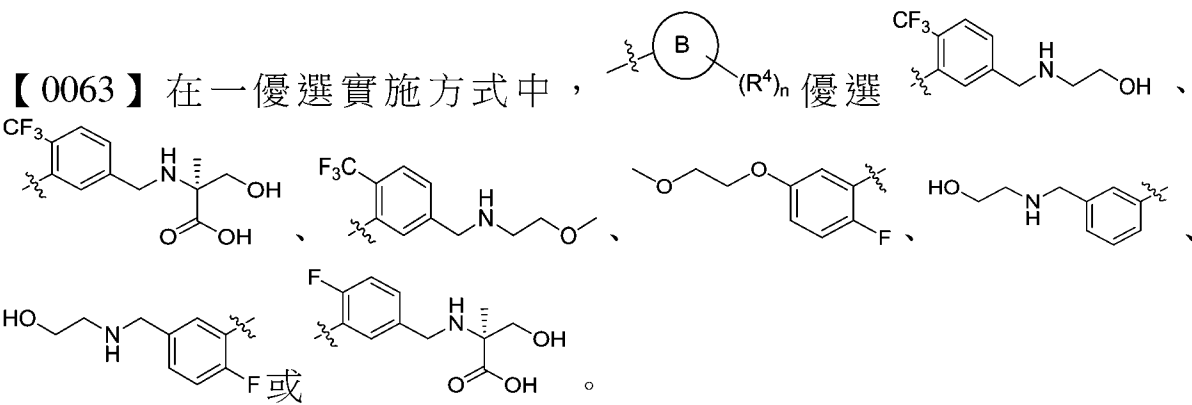
【0060】 在一優選實施方式中， 優選 、、、、、、、、、、、、 或 ，其中N¹、R¹⁷和R¹⁸的定義均同前所述。

的定義均同前所述。

Figure 1 displays 16 chemical structures, labeled 1 through 16, arranged in a 4x4 grid. Each structure is a derivative of a central core, with various substituents and functional groups. The structures are labeled 1 through 16.

- 1: A benzene ring with a trifluoromethyl group (CF₃) and a hydroxymethyl group (CH₂OH).
- 2: A benzene ring with a trifluoromethyl group (CF₃) and a hydroxymethyl group (CH₂OH).
- 3: A benzene ring with a trifluoromethyl group (CF₃) and a hydroxymethyl group (CH₂OH).
- 4: A benzene ring with a trifluoromethyl group (CF₃) and a hydroxymethyl group (CH₂OH).
- 5: A benzene ring with a trifluoromethyl group (CF₃) and a hydroxymethyl group (CH₂OH).
- 6: A benzene ring with a trifluoromethyl group (CF₃) and a hydroxymethyl group (CH₂OH).
- 7: A benzene ring with a trifluoromethyl group (CF₃) and a hydroxymethyl group (CH₂OH).
- 8: A benzene ring with a trifluoromethyl group (CF₃) and a hydroxymethyl group (CH₂OH).
- 9: A benzene ring with a trifluoromethyl group (CF₃) and a hydroxymethyl group (CH₂OH).
- 10: A benzene ring with a trifluoromethyl group (CF₃) and a hydroxymethyl group (CH₂OH).
- 11: A benzene ring with a trifluoromethyl group (CF₃) and a hydroxymethyl group (CH₂OH).
- 12: A benzene ring with a trifluoromethyl group (CF₃) and a hydroxymethyl group (CH₂OH).
- 13: A benzene ring with a trifluoromethyl group (CF₃) and a hydroxymethyl group (CH₂OH).
- 14: A benzene ring with a trifluoromethyl group (CF₃) and a hydroxymethyl group (CH₂OH).
- 15: A benzene ring with a trifluoromethyl group (CF₃) and a hydroxymethyl group (CH₂OH).
- 16: A benzene ring with a trifluoromethyl group (CF₃) and a hydroxymethyl group (CH₂OH).





【0065】在一優選實施方案中，
 L^1 為炔基、 $-C(R^5)=C(R^6)-$ 或 $-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$ ，
 L^2 為炔基、 $-C(R^5)=C(R^6)-$ 、 $-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$ 或不存在，
 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 分別獨立地為氫或氖，

R^1 為鹵素、或取代或未取代的烷基，

R^2 為鹵素、或取代或未取代的烷基，和

R^3 和 R^4 獨立地為氫、鹵素、氰基、 $-SR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基。

【0066】在一優選實施方案中，

L^1 為炔基、 $-C(R^5)=C(R^6)-$ 或 $-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$ ，

L^2 為炔基、 $-C(R^5)=C(R^6)-$ 、 $-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$ 或不存在，

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 分別獨立地為氫或氖，

R^1 為鹵素、或取代或未取代的烷基，

R^2 為鹵素、或取代或未取代的烷基，和

R^3 和 R^4 獨立地為鹵素、 $-SR^{11}$ 、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基； R^{11} 為取代的 C_1 - C_4 烷基；所述的取代的烷基中的取代基為被鹵素、氰

基、羥基、 $\begin{array}{c} R^{17} \\ | \\ \text{---}N \\ | \\ R^{18} \end{array}$ 、 C_6 - C_{14} 芳基、取代的 C_6 - C_{14} 芳基、 C_1 - C_{10} 雜芳基、取代的

C_1 - C_{10} 雜芳基、 C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 羧基中的一個或多個取代；所述的取代

的烷氧基中的取代基為被鹵素、氰基、羥基、 $\begin{array}{c} R^{17} \\ | \\ \text{---}N \\ | \\ R^{18} \end{array}$ 、 C_6 - C_{14} 芳基、取代的

C_6 - C_{14} 芳基、 C_1 - C_{10} 雜芳基和取代的 C_1 - C_{10} 雜芳基中的一個或多個取代；當取代基為多個時，所述的取代基相同或不同。

【0067】在一優選實施方案中，

L^1 為炔基、 $-C(R^5)=C(R^6)-$ 或 $-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$ ，

L^2 為炔基、 $-C(R^5)=C(R^6)-$ 、 $-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$ 或不存在，

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 分別獨立地為氫或氖；

R^1 為鹵素、取代或未取代的烷基；

R^2 為鹵素或烷基，

R^3 和 R^4 獨立地為鹵素、 $-SR^{11}$ 、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基； R^{11} 為取代的 C_1 - C_4 烷基；所述的取代的烷基中的取代基為被鹵素、 $\begin{smallmatrix} R^{17} \\ | \\ \xi-N \\ | \\ R^{18} \end{smallmatrix}$ 、取代的 C_6 - C_{14} 芳基和取代的 C_1 - C_{10} 雜芳基中的一個或多個取代；所述的取代的烷氧基中的取代基優選被 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_{10} 雜芳基和取代的 C_1 - C_{10} 雜芳基中的一個或多個取代；當取代基為多個時，所述的取代基相同或不同。

【0068】在一優選實施方案中，

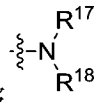
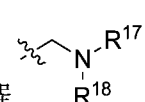
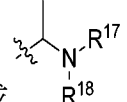
L^1 為 $-C(R^5)=C(R^6)-$ （優選 $-CH=CH-$ ），

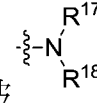
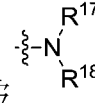
L^2 為 $-C(R^5)=C(R^6)-$ 或不存在（優選 $-CH=CH-$ ），

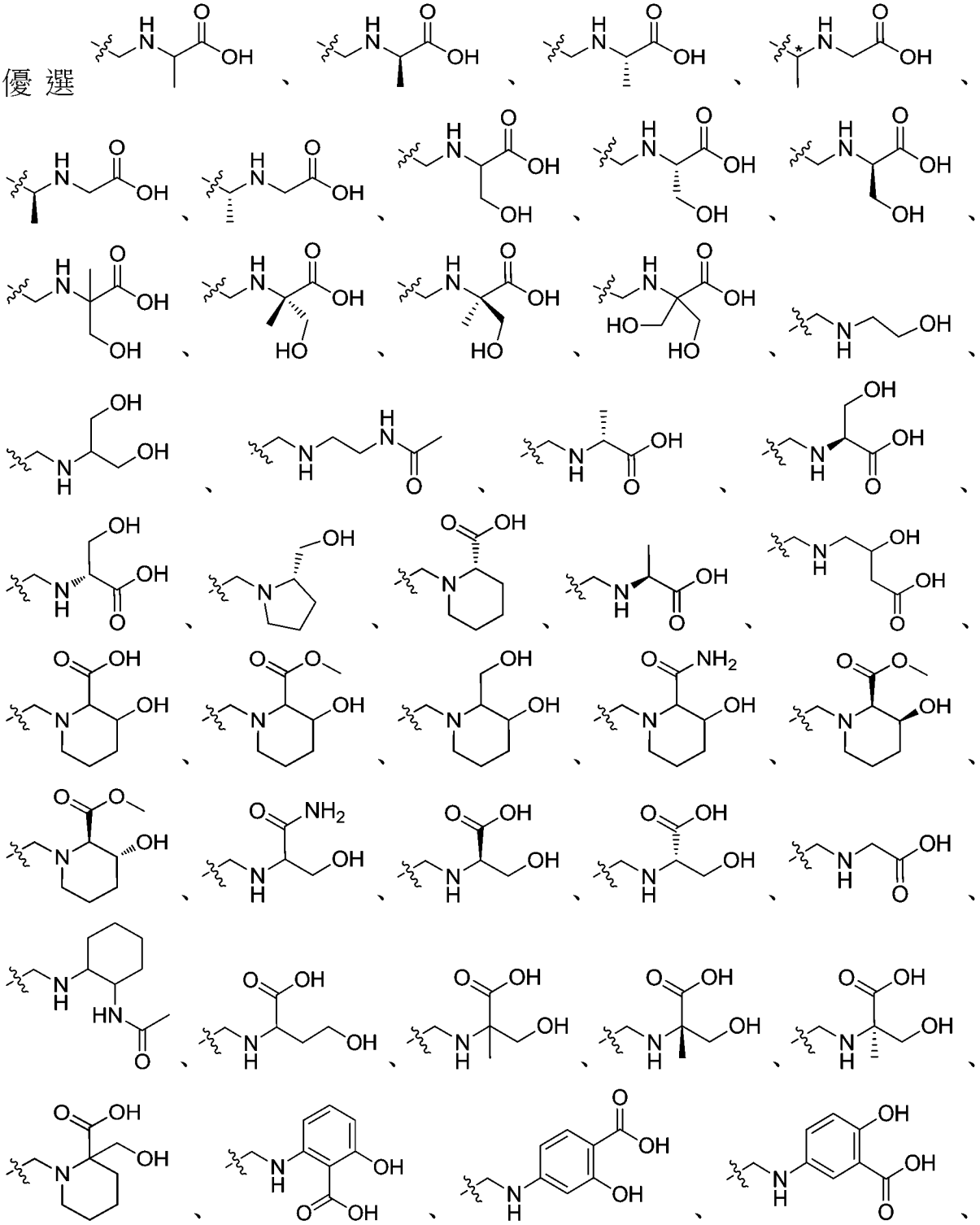
R^5 和 R^6 獨立地為氫或氬，

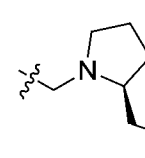
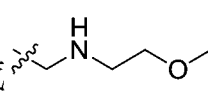
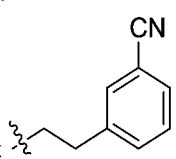
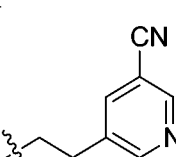
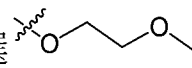
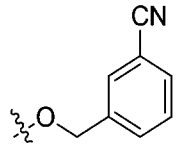
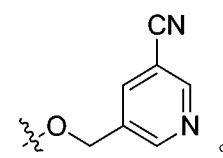
R^1 為鹵素、烷基（優選 C_1 - C_4 烷基，更優選甲基）、或被鹵素取代的烷基，
 R^2 為鹵素或烷基（優選 C_1 - C_4 烷基，更優選甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或三級丁基），

R^3 和 R^4 獨立地為鹵素、 $-SR^{11}$ 、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基； R^{11} 為取代的 C_1 - C_4 烷基；所述的取代的烷基中的取代基優選被鹵素、 $\begin{smallmatrix} R^{17} \\ | \\ \xi-N \\ | \\ R^{18} \end{smallmatrix}$ 、取代的 C_6 - C_{14} 芳基和取代的 C_1 - C_{10} 雜芳基中的一個或多個取代（進一步地 R^3 和 R^4 定義如下：（1） R^3 和 R^4 優選 $-SR^{11}$ ， R^{11} 為取代的 C_1 - C_4 烷基；（2） R^3 和 R^4 優選被鹵素取代的烷基；所述的被鹵素取代的烷基優選被F、Cl、Br和I中的一個或多個取代的 C_1 - C_4 烷基，優選 $-CF_3$ ；（3） R^3 和 R^4 優選被 $\begin{smallmatrix} R^{17} \\ | \\ \xi-N \\ | \\ R^{18} \end{smallmatrix}$ 取代的烷基；所述的被 $\begin{smallmatrix} R^{17} \\ | \\ \xi-N \\ | \\ R^{18} \end{smallmatrix}$ 取代的烷基優選被 $\begin{smallmatrix} R^{17} \\ | \\ \xi-N \\ | \\ R^{18} \end{smallmatrix}$ 取代的 C_1 - C_4

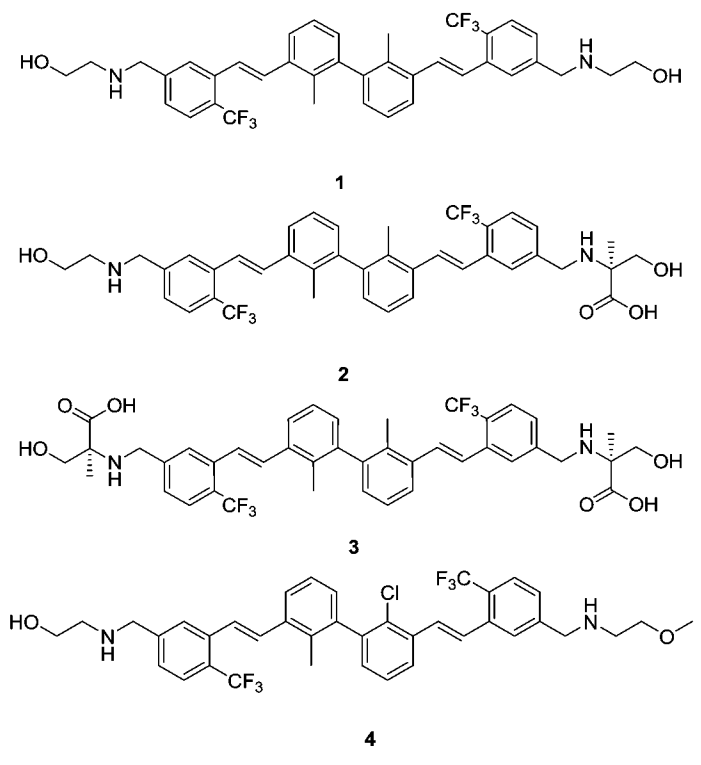
的烷基；所述的被  取代的C₁-C₄的烷基優選  或 ，其中，
R¹⁷和R¹⁸一個為H，另一個為被C₁-C₄烷氧基、羥基和羧基中的一個或多個取

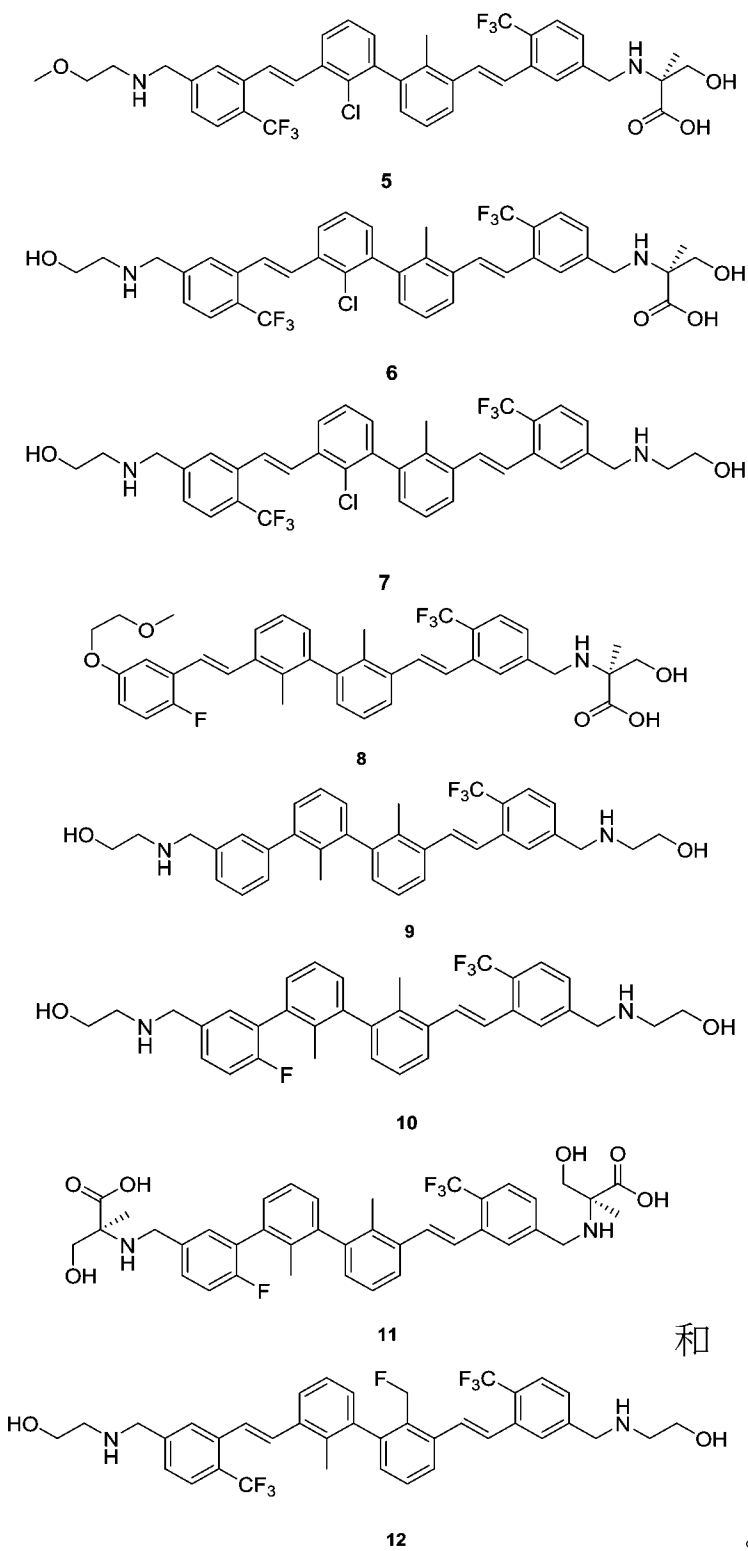
代的烷基；當R³和R⁴為被  取代的烷基時，所述的被  取代的烷基



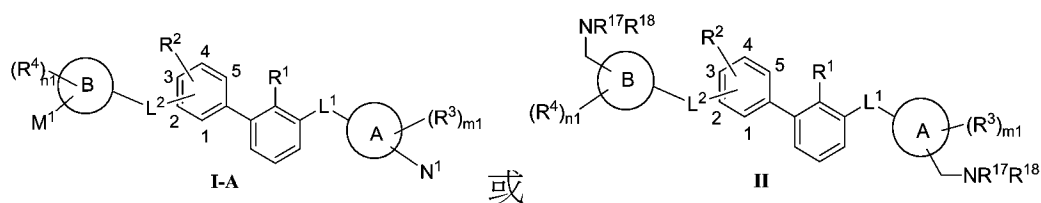
 或  ; (4) R³和R⁴優選被取代的C₆-C₁₄芳基取代的
烷基，更優選  ; (5) R³和R⁴優選被取代的C₁-C₁₀雜芳基取代的
烷基，更優選  ; (6) R³和R⁴優選取代的烷氧基，所述的取代的
烷氧基中的取代基優選被C₁-C₄烷氧基、C₁-C₁₀雜芳基和取代的C₁-C₁₀雜芳基
中的一個或多個取代，所述的取代的烷氧基優選  、  或
 。

【0069】本公開中所述的通式I所示的聯苯類化合物優選選自下列任一化合物：

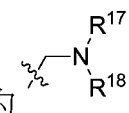
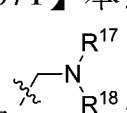




【0070】在一優選實施方案中，所述的通式I所示的聯苯類化合物優選通式I-A或II所示的聯苯類化合物：

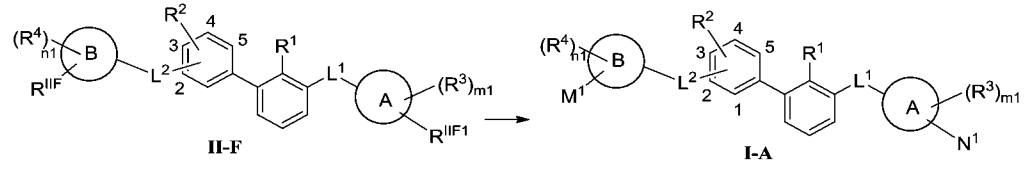


其中，環A、環B、L₁、L₂、R¹、R²、R³、R⁴、M¹、N¹、R¹⁷和R¹⁸的定義均同前所述，n₁為0、1或2，m₁為0、1或2。

【0071】本公開中，通式II所示的聯苯類化合物中，環A中的  和環B中的  可相同或也可不同。

【0072】本公開還提供了一種所述的通式I-A或II所示的聯苯類化合物的製備方法，

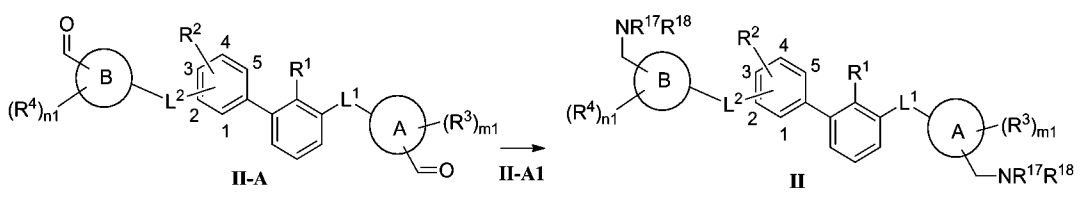
通式I-A所示的化合物中，當M¹和N¹中含有-NH-或-COOH時，其採用下列方法製備：所述方法包括下列步驟：將通式II-F所示的化合物進行如下所示脫保護反應，製得所述的通式I-A所示的聯苯類化合物，

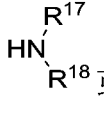


其中環A、環B、L¹、L²、R¹、R²、R³、R⁴、M¹和N¹的定義均同前所述，n₁為0、1或2，m₁為0、1或2，R^{IIF}為M¹對應的含有氨基或羧基保護基的基團，R^{IIF1}與N¹相同；或者，R^{IIF}和M¹相同，R^{IIF1}為N¹對應的含有氨基或羧基保護基的基團；或者R^{IIF}為M¹對應的含有氨基或羧基保護基的基團，R^{IIF1}為N¹對應的含有氨基或羧基保護基的基團；

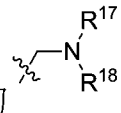
通式II所示的聯苯類化合物的製備方法採用下列任一方法：

（1）方法一包括下列步驟：將通式II-A所示的化合物和化合物II-A1進行如下所示的反應，製得所述的通式II所示的聯苯類化合物，

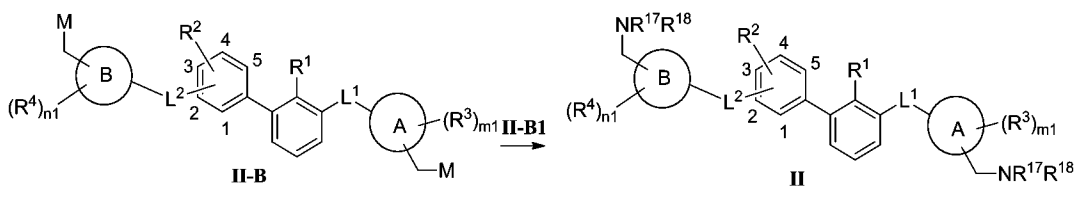


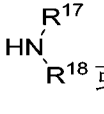
其中化合物II-A1結構如下：或其酸式鹽，

環A、環B、L¹、L²、R¹、R²、R³、R⁴、R¹⁷和R¹⁸的定義均同前所述，n1為0、

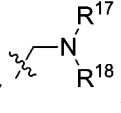
1或2，m1為0、1或2；在此方法中，環A和環B中的相同；

(2) 方法二包括下列步驟：將通式II-B所示的化合物和化合物II-B1進行如下所示的反應，製得所述的通式II所示的聯苯類化合物，

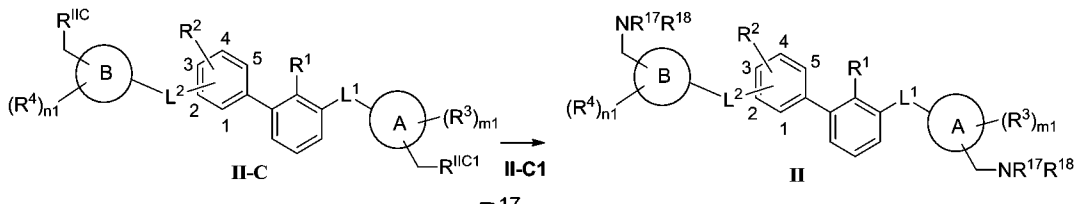


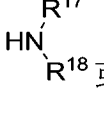
其中化合物II-B1結構如下：或其酸式鹽，

環A、環B、L¹、L²、R¹、R²、R³、R⁴、R¹⁷和R¹⁸的定義均同前所述，n1為0、

1或2，m1為0、1或2，M為鹵素；在此方法中，環A和環B中的相同；

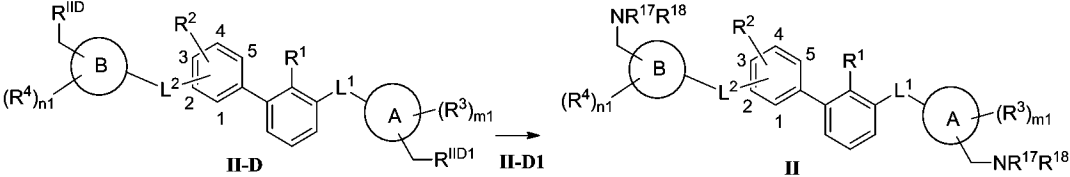
(3) 方法三包括下列步驟：將通式II-C所示的化合物和化合物II-C1進行如下所示的反應，製得所述的通式II所示的聯苯類化合物，



其中化合物II-C1結構如下：或其酸式鹽，

環A、環B、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{17} 和 R^{18} 的定義均同前所述， n_1 為0、1或2， m_1 為0、1或2； R^{IIC} 和 R^{IIC1} 其中一個為 $\begin{matrix} R^{17} \\ | \\ -N- \\ | \\ R^{18} \end{matrix}$ ，另一個為 $\begin{matrix} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{matrix} O$ ，在此方法中，環A和環B中的 $\begin{matrix} R^{17} \\ | \\ -N- \\ | \\ R^{18} \end{matrix}$ 相同或不同；

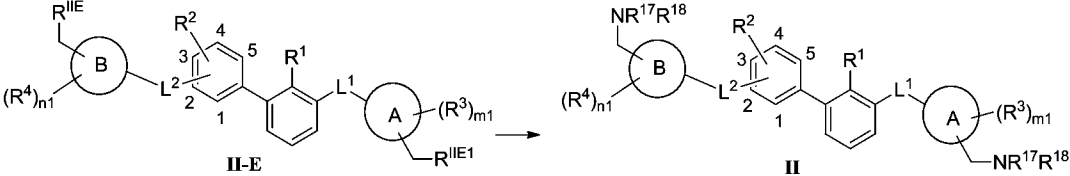
(4) 方法四包括下列步驟：將通式II-D所示的化合物和化合物II-D1進行如下所示的反應，製得所述的通式II所示的聯苯類化合物，



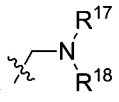
其中化合物II-D1結構如下： $\begin{matrix} R^{17} \\ | \\ HN- \\ | \\ R^{18} \end{matrix}$ 或其酸式鹽，

環A、環B、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{17} 和 R^{18} 的定義均同前所述， n_1 為0、1或2， m_1 為0、1或2， R^{IID} 和 R^{IID1} 其中一個為 $\begin{matrix} R^{17} \\ | \\ -N- \\ | \\ R^{18} \end{matrix}$ ，另一個為鹵素，在此方法中，環A和環B中的 $\begin{matrix} R^{17} \\ | \\ -N- \\ | \\ R^{18} \end{matrix}$ 相同或不同；

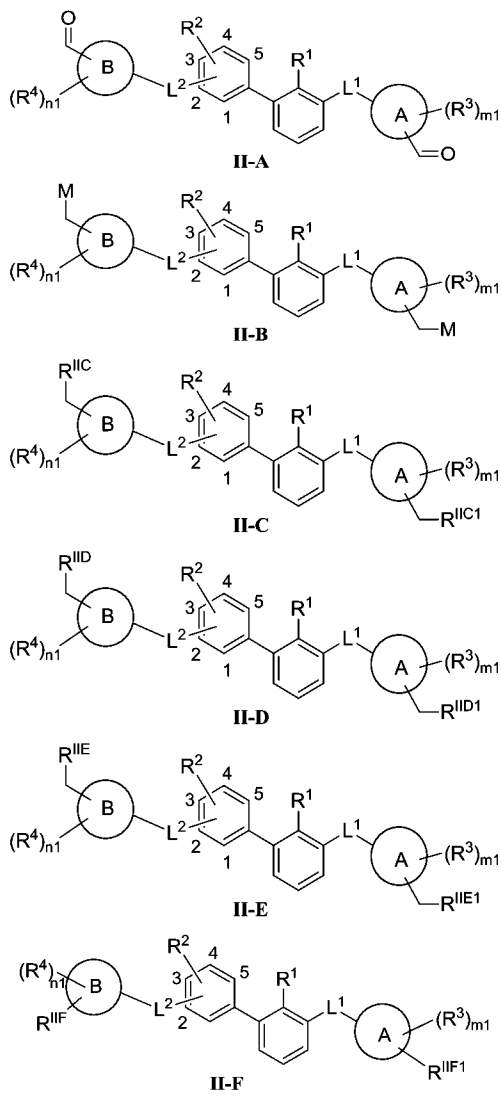
(5) 方法五包括下列步驟：將通式II-E所示的化合物進行如下所示脫保護反應，製得所述的通式II所示的聯苯類化合物，通式II所示的化合物中 R^{17} 或 R^{18} 中含有羧基；

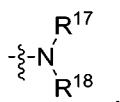
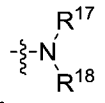


其中環A、環B、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{17} 和 R^{18} 的定義均同前所述， n_1 為0、1或2， m_1 為0、1或2， R^{IIE} 和 R^{IIE1} 為 $\begin{matrix} R^{17} \\ | \\ -N- \\ | \\ R^{18} \end{matrix}$ ，每個 $R^{17'}$ 和每個 $R^{18'}$ 相同或不同，且至少有一個有羧基保護基，不含羧基保護基的 $R^{17'}$ 和 $R^{18'}$ 分別與

通式II中對應的R¹⁷和R¹⁸相同；此方法中，環A和環B中的相同或不同。

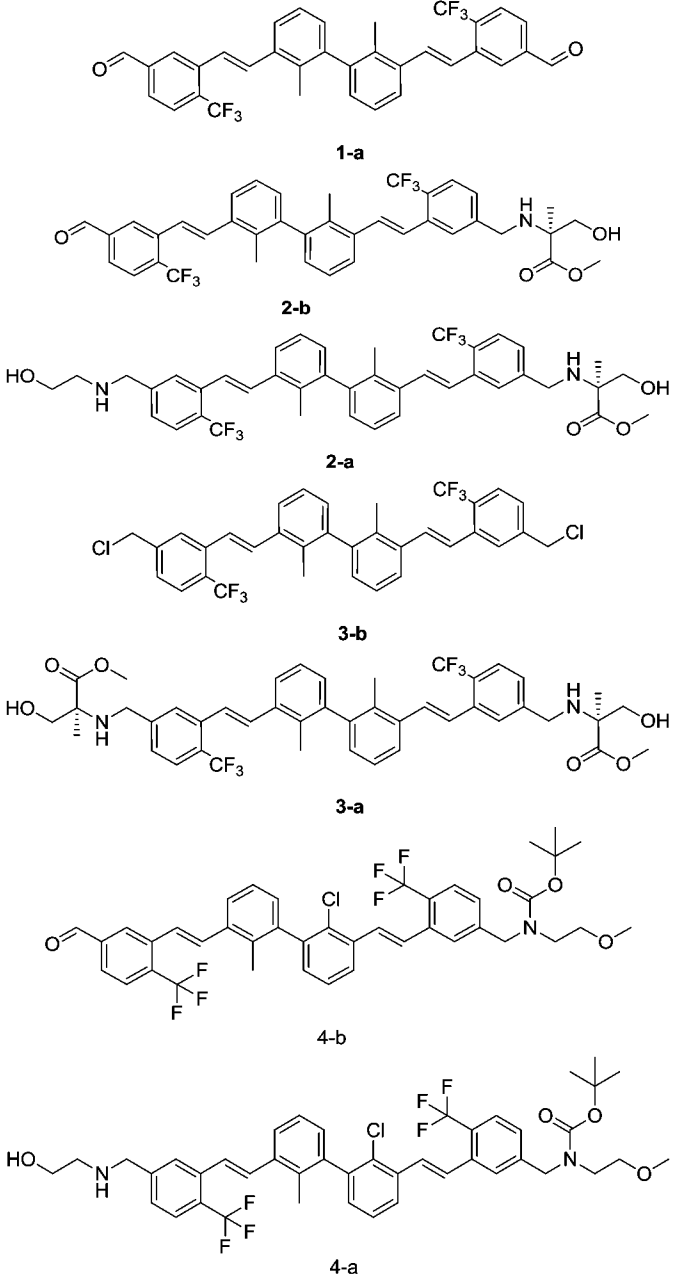
【0073】本公開還提供了通式II-A、II-B、II-C、II-D、II-E和II-F所示的化合物：

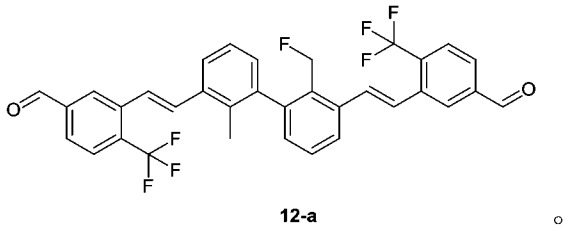
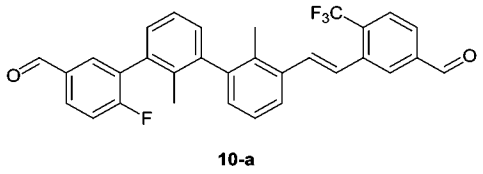
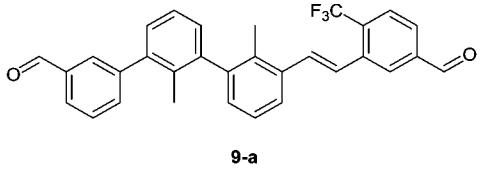
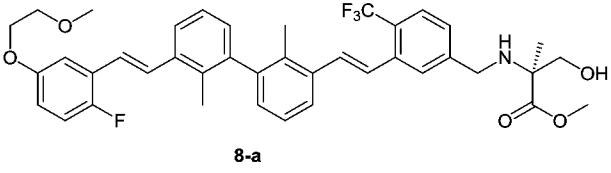
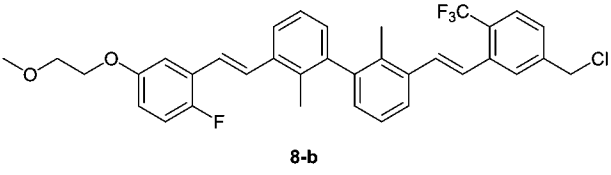
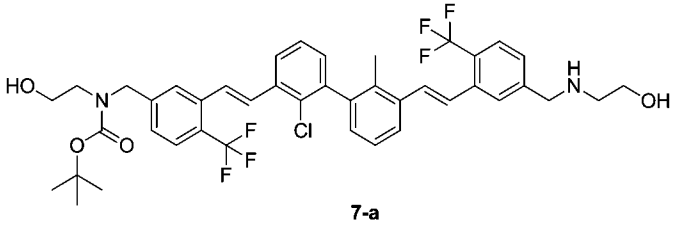
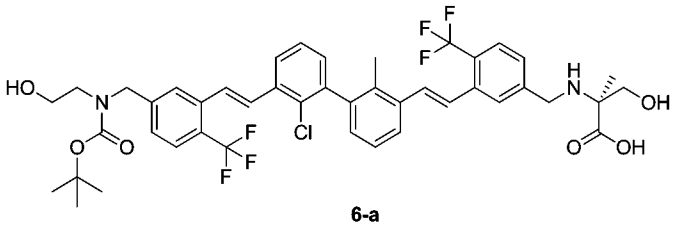
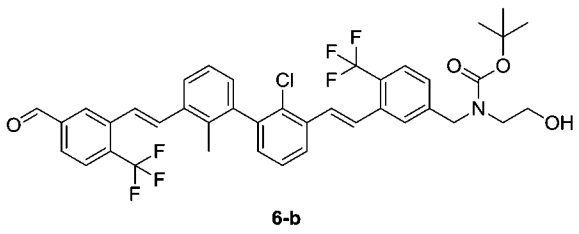
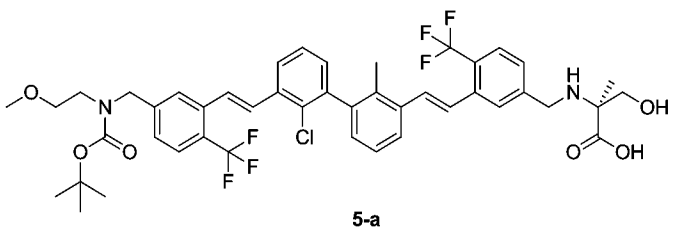


環A、環B、L¹、L²、R¹、R²、R³、R⁴、M¹、N¹、R¹⁷和R¹⁸的定義均同前所述，n1為0、1或2，m1為0、1或2；M為鹵素，R^{IIA}和R^{IIA1}其中一個為, 另一個為, R^{IIB}和R^{IIB1}其中一個為, 另一個為鹵素，R^{IIA}和R^{IIA1}為

$\begin{matrix} R^{17} \\ | \\ \text{---}N \\ | \\ R^{18} \end{matrix}$, 每個 R^{17} 和每個 R^{18} 相同或不同, 且至少有一個有羧基保護基, 不含羧基保護基的 R^{17} 和 R^{18} 分別與通式II中對應的 R^{17} 和 R^{18} 相同; R^{IIF} 為 M^1 對應的含有氨基或羧基保護基的基團, R^{IIF1} 與 N^1 相同; 或者, R^{IIF} 和 M^1 相同, R^{IIF1} 為 N^1 對應的含有氨基或羧基保護基的基團; 或者 R^{IIF} 為 M^1 對應的含有氨基或羧基保護基的基團, R^{IIF1} 為 N^1 對應的含有氨基或羧基保護基的基團。

【0074】本公開還提供了如下所示的化合物：





【0075】本公開還提供了所述的通式I所示的聯苯類化合物、其藥學上可接受的鹽、互變異構體、內消旋體、外消旋體、立體異構體或藥物前體在製備PD-1抑制劑和/或PD-L1抑制劑中的應用。

【0076】本公開還提供了所述的通式I所示的聯苯類化合物、其藥學上可接受的鹽、互變異構體、內消旋體、外消旋體、立體異構體、代謝產物、代謝前體和藥物前體中的一種或多種在製備用於預防、緩解或治療癌症、感染、自身免疫性疾病或其相關疾病的藥物中的應用。

【0077】所述癌症優選肺癌、食管癌、胃癌、大腸癌、肝癌、鼻咽癌、腦腫瘤、乳腺癌、宮頸癌、血癌和骨癌中的一種或多種。

【0078】本公開還提供了一種藥物組合物，其包括治療和/或預防有效量的所述的通式I所示的聯苯類化合物、其藥學上可接受的鹽、互變異構體、內消旋體、外消旋體、立體異構體、代謝產物、代謝前體或藥物前體，及藥學上可接受載體和/或稀釋劑。

【0079】本公開中，根據治療目的，可將藥物組合物製成各種類型的給藥單位劑型，如片劑、丸劑、粉劑、液體、懸浮液、乳液、顆粒劑、膠囊、栓劑和針劑（溶液及懸浮液）等，優選液體、懸浮液、乳液、栓劑和針劑（溶液及懸浮液）等。

【0080】為了使片劑形式的藥物組合物成形，可使用本領域任何已知並廣泛使用的賦形劑。例如，載體，如乳糖、白糖、氯化鈉、葡萄糖、尿素、澱粉、碳酸鈣、高嶺土、結晶纖維素和矽酸等；粘合劑，如水、乙醇、丙醇、普通糖漿、葡萄糖溶液、澱粉溶液、明膠溶液，羧甲基纖維素、紫膠、甲基纖維素和磷酸鉀、聚乙烯吡咯烷酮等；崩解劑，如乾澱粉、藻酸鈉、瓊脂粉和海帶粉，碳酸氫鈉、碳酸鈣、聚乙烯脫水山梨醇的脂肪酸酯、十二烷基硫酸鈉、硬脂酸單甘酯、澱粉和乳糖等；崩解抑制劑，如白糖、甘

油三硬脂酸酯、椰子油和氫化油；吸附促進劑，如季胺鹼和十二烷基硫酸鈉等；潤濕劑，如甘油、澱粉等；吸附劑，如澱粉、乳糖、高嶺土、膨潤土和膠體矽酸等；以及潤滑劑，如純淨的滑石，硬脂酸鹽、硼酸粉和聚乙二醇等。還可以根據需要選用通常的塗漬材料製成糖衣片劑、塗明膠膜片劑、腸衣片劑、塗膜片劑、雙層膜片劑及多層片劑。

【0081】為了使丸劑形式的藥物組合物成形，可使用本領域任何已知的並廣泛使用的賦形劑，例如，載體，如乳糖，澱粉，椰子油，硬化植物油，高嶺土和滑石粉等；粘合劑，如阿拉伯樹膠粉，黃蓍膠粉，明膠和乙醇等；崩解劑，如瓊脂和海帶粉等。

【0082】為了使栓劑形式的藥物組合物成形，可使用本領域任何已知並廣泛使用的賦形劑，例如，聚乙二醇，椰子油，高級醇，高級醇的酯，明膠和半合成的甘油酯等。

【0083】為了製備針劑形式的藥物組合物，可將溶液或懸浮液消毒後（最好加入適量的氯化鈉，葡萄糖或甘油等），製成與血液等滲壓的針劑。在製備針劑時，也可使用本領域內任何常用的載體。例如，水，乙醇，丙二醇，乙氧基化的異硬脂醇，聚氧基化的異硬脂醇和聚乙烯脫水山梨醇的脂肪酸酯等。此外，還可加入通常的溶解劑、緩衝劑和止痛劑等。

【0084】所述藥物組合物中，所述稀釋劑可為本領域中常規的稀釋劑。

【0085】所述藥物組合物可以是口服的形式，也可以是無菌注射水溶液形式，可按照本領域任何已知製備藥用組合物的方法製備口服或注射組合物。

【0086】除非另有說明，在本公開說明書和申請專利範圍中出現的以下所有術語具有下述含義：

所有術語環烷基（包括單獨使用及包含在其它基團中時）包含飽和或部分不飽和（包含1或2個雙鍵）的包含1-3個環的環狀碳氫基團，其包括單環烷基、雙環烷基以及三環烷基。

【0087】所有術語烷氧基表示通過氧橋連接的具有所述碳原子數目的環狀或者非環狀烷基。由此，烷氧基包含以上烷基和環烷基的定義。

【0088】所有術語烯基是指含有指定數目碳原子和至少一個碳碳雙鍵的直鏈、支鏈或者環狀非芳香烴基。優選存在一個碳碳雙鍵，並且可以存在高達四個非芳香碳碳雙鍵。烯基優選為C₂₋₁₂烯基，進一步優選為C₂₋₆烯基。由此，C₂₋₁₂烯基是指具有2-12個碳原子的烯基。C₂₋₆烯基是指具有2-6個碳原子的烯基，包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、2-甲基丁烯基和環己烯基。烯基的直鏈、支鏈或者環部分可以含有雙鍵，並且如果表明為取代烯基，那麼可以被取代。

【0089】所有術語炔基是指含有指定數目碳原子和至少一個碳碳三鍵的直鏈、支鏈或者環狀烴基。其中可以存在高達三個碳碳三鍵。炔基優選為C₂₋₁₂炔基，進一步優選為C₂₋₆炔基。由此，C₂₋₁₂炔基是指具有2-12個碳原子的炔基。C₂₋₆炔基是指具有2-6個碳原子的炔基，包括乙炔基、丙炔基、丁炔基和3-甲基丁炔基等等。

【0090】所有術語羥基表示 $\text{-}\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}\text{OH}$ 。

【0091】所有術語氨基表示 $\text{-}\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}\text{NH}_2$ 。

【0092】所有術語氰基表示-CN。

【0093】所有術語羧基表示-COOH，其中C₁-C₄羧基是指-(CH₂)_nCOOH，n為0、1、2或3。所有術語C₁-C₄羧基優選 $\text{-}\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}\text{COOH}$ 、 $\text{-}\overset{\text{H}_2}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}\text{COOH}$ 、 $\text{-}\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $\text{-}\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ 、 $\text{-}\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $\text{-}\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}\text{CHCH}_2\text{COOH}$ 或 $\text{-}\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}\text{COOH}$ 。

【0094】所有術語酯基表示 -COO- ，其中 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 酯基是指 -COOR^x ， R^x 為 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基。

【0095】所有術語醯胺基表示“ $\text{-CONR}^{x1}\text{R}^{x2}$ ”或“ $\text{-NR}^{x3}\text{COR}^{x4}$ ”， R^{x1} 、 R^{x2} 、 R^{x3} 和 R^{x4} 獨立地為 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基。

【0096】所有術語雜芳環還應當理解為包括任何含氮雜芳環的 N- 氧化物衍生物。在其中雜芳基取代基是二環取代基並且一個環是非芳香環或者不包含雜原子的情況下，可以理解，連接分別通過芳環或者通過包含環的雜原子進行。

【0097】所有術語治療有效量是指在給予受試者時足以有效治療本文所述的疾病或病症的化合物的量。雖然構成“治療有效量”的化合物的量將根據化合物、病症及其嚴重度、以及欲治療受試者的年齡而變化，但可由本領域技術人員以常規方式確定。

【0098】當提到具體鹽、藥物組合物、組合物、輔料等“藥學上可接受的”時，是指該鹽、藥物組合物、組合物、輔料等一般無毒、安全，並且適合於受試者使用，優選哺乳動物受試者，更優選為人受試者。

【0099】所有術語藥學上可接受的鹽指本公開化合物的藥學上可接受的有機或無機鹽。示例性鹽包括但不限於：硫酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異煙酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、單寧酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、龍膽酸鹽（gentisinate）、富馬酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、糖酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽和雙羥萘酸鹽(即1-1-亞甲基-雙(2-羥基-3-萘甲酸鹽))。

【0100】所有術語藥物前體是指包含生物反應官能團的化合物的衍生物，使得在生物條件下（體外或體內），生物反應官能團可從化合物上裂解或以其他方式發生反應以提供所述化合物。通常，藥物前體無活性，或者至少比化合物本身活性低，使得直到將所述化合物從生物反應官能團上裂解後才能發揮其活性。生物反應官能團可在生物條件下水解或氧化以提供所述化合物。例如，藥物前體可包含可生物水解的基團。可生物水解的基團實例包括但不限於可生物水解的磷酸鹽、可生物水解的酯、可生物水解的醯胺、可生物水解的碳酸酯、可生物水解的氨基甲酸酯和可生物水解的醯脲。

【0101】本公開的化合物可以含有一個或多個不對稱中心（“立體異構體”）。如本文所用，所有術語“立體異構體”是指順式-和反式-異構體、R-和S-對映體以及非對映體。這些立體異構體可以通過不對稱合成法或手性分離法（例如，分離、結晶、薄層色譜法、柱色譜法、氣相色譜法、高效液相色譜法）製備。這些立體異構體也可由對映體或外消旋物的混合物與適當的手性化合物反應的非對映體衍生，然後通過結晶或任何其它合適的常規方法得到。

【0102】所有術語受試者是指根據本公開的實施例，即將或已經接受了該化合物或藥物組合物給藥的任何動物，哺乳動物為優，人類最優。如本文所用所有術語“哺乳動物”包括任何哺乳動物。哺乳動物的實例包括但不限於牛、馬、羊、豬、貓、狗、小鼠、大鼠、家兔、豚鼠、猴、人等，以人類為最優。

【0103】在某些實施例中，治療或正在治療是指疾病或病症或其至少一個可辨別症狀的改善、預防或逆轉。在另一些實施例中，治療或正在治療是指正在治療的疾病或病症的至少一個可測量身體參數的改善、預防或逆

轉，可能並未在哺乳動物中識別所述疾病或病症。然而在另一個實施例中，治療或正在治療是指減慢疾病或病症的進展，或者是身體上的，例如可辨別症狀的穩定，或生理學上的，例如，身體參數的穩定，或兩者兼而有之。在另一些實施例中，治療或正在治療是指延遲疾病或病症的發作。

【0104】在某些實施例中，本公開的化合物可作為預防措施給藥。如本文所用，“預防”或“正在預防”是指降低獲得給定疾病或病症的風險。在實施例的優選模式中，將指定化合物作為預防措施給予受試者，例如有癌症或自身免疫性疾病家族病史或傾向的受試者。

【0105】在不違背本領域常識的基礎上，上述各優選條件，可任意組合，即得本公開各較佳實例。

【0106】本公開所用試劑和原料均市售可得。

【0107】本公開的積極進步效果在於：本公開的聯苯類化合物對PD-1和PD-L1具有明顯抑制作用，能夠有效緩解或治療癌症等相關疾病。

【0108】為讓本發明之上述和其他目的、特徵和優點能更明顯易懂，下文特舉實施例，並配合所附圖式，作詳細說明如下。

【圖式簡單說明】

【0109】 無

【實施方式】

【0110】下面通過實施例的方式進一步說明本公開，但並不因此將本公開限制在所述的實施例範圍之中。下列實施例中未注明具體條件的實驗方法，按照常規方法和條件，或按照商品說明書選擇。

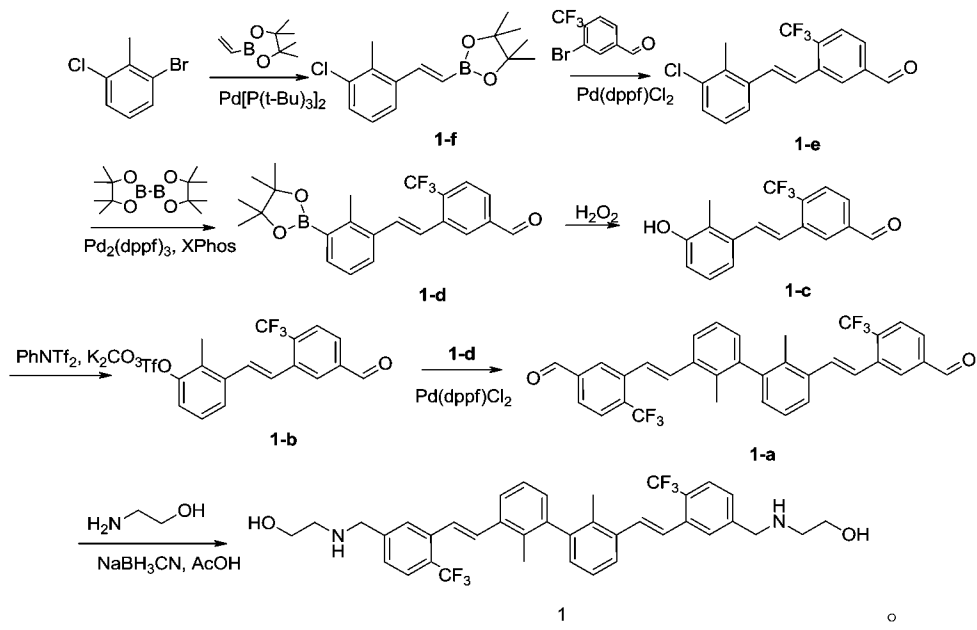
【0111】 下述實施例中，室溫是指10℃-30℃；回流是指溶劑回流溫度；過夜是指8-24小時，優選12-18小時。

【0112】 化合物的結構由核磁共振（NMR）或質譜(MS)來確定，核磁共振譜是通過Bruker Avance-500儀器獲得，氘代二甲亞砜，氘代氯仿和氘代甲醇等為溶劑，四甲基矽烷（TMS）為內標。質譜是由液相色譜-質譜(LC-MS)聯用儀Agilent Technologies 6110 獲得，採用ESI離子源。

【0113】微波反應是在美國CEM公司生產的Explorer全自動微波合成儀中進行，磁控管頻率為2450MHz，連續微波輸出功率為300W。

【0114】 高效液相製備所用的儀器是Gilson 281，所用的製備柱是Shimadazu Shim-Pack，PRC-ODS，20x250 mm，15 μm。

【0115】 實施例1，
2-[(3-[(E)-2-(3-{3-[(E)-2-(5-[(2-羥乙基)氨基]甲基)-2-(三氟甲基)苯基]乙炔基}-2-甲基苯基)-2-甲基苯基]乙炔基]-4-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]-1-乙醇：1



【0116】 化合物1-f的合成。

【0117】在室溫條件下，往2-溴-6-氯甲苯（15.67 g，76.26 mmol）和乙烯基硼酸頻哪醇酯（14.30 g，91.51 mmol）的甲苯（300 mL）溶液中加入二（三三級丁基磷）鈰（2.73 g，5.34 mmol）和三乙胺（61.74 g，610.08 mmol），將反應液加熱至80°C，在氮氣條件下攪拌反應過夜。反應結束後，加入乙酸乙酯稀釋（100 mL），用水（100 mL）和飽和食鹽水（100 mL）洗滌。所得有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化（石油醚:乙酸乙酯 = 10:1）得化合物1-f（10.5 g，產率：49.4%）。

【0118】¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.65-7.62 (d, *J*=18.5Hz, 1H), 7.42-7.41 (d, *J*=7.5Hz, 1H), 7.31-7.30 (d, *J*=7.5Hz, 1H), 7.12-7.09 (t, 1H), 6.06-6.02 (d, *J*=18.0Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.32 (s, 12H)。

【0119】化合物1-e的合成。

【0120】在室溫條件下，往3-溴-4-三氟甲基苯甲醛（4.16 g，16.45 mmol）和化合物1-f（5.5 g，19.74 mmol）的1,4-二氧六環（40 mL）和水（2 mL）的混合溶液中加入[1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]二氯化鈰（1.423 g，1.645 mmol）和碳酸鈉（4.36 g，41.13 mmol），將反應液加熱至80°C，在氮氣條件下攪拌16小時。反應結束後，加入乙酸乙酯（50 mL）稀釋，依次用水（50 mL）和飽和食鹽水（50 mL）洗滌。所得有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化（石油醚:乙酸乙酯 = 40:1）得到化合物1-e（4.16 g，產率：78%）。

【0121】¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 10.15 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.37-7.36 (d, *J*=7.0Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 2.50 (s, 3H)。

【0122】化合物1-d的合成。

【0123】向100毫升反應瓶中加入化合物1-e (3.24 g, 10 mmol)，聯硼酸頻哪醇酯 (3.05 g, 12 mmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈹 (458 mg, 0.5 mmol)，2-二環己基磷-2',4',6'-三異丙基聯苯 (952 mg, 2.0 mmol)，醋酸鉀 (3.0 g, 112 mmol) 以及甲苯 (80 mL)。混合物於90°C，氮氣保護下反應16小時。冷卻至室溫，過濾，濾液減壓濃縮，所得的剩餘物經矽膠柱層析純化(石油醚:乙酸乙酯 = 25:1) 得到化合物1-d (3.06 g，產率：82%)。

【0124】¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 10.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.62 (d, *J*=7.5Hz, 1H), 7.50(d, *J*=18Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.23 (d, *J*=7.5Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.37 (s, 12H)。

【0125】化合物1-c的合成。

【0126】室溫下，往化合物1-d (416.24 mg, 1.0 mmol) 的四氫呋喃 (20 mL) 溶液中加入雙氧水 (30%，1 mL)，反應液在常溫條件下攪拌16小時。反應液減壓濃縮，剩餘物用乙酸乙酯 (20 mL) 溶解後，用飽和硫代硫酸鈉水 (20 mL) 洗滌兩次，飽和食鹽水 (20 mL) 洗滌一次。有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，所得的剩餘物經矽膠柱層析純化(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1) 得化合物1-c (220 mg，產率：71.9%)。

【0127】¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.17 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.48-7.45 (d, *J*=16.0Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.23-7.21 (d, *J*=7.5Hz, 1H), 7.16-7.13 (t, 1H), 6.82-6.80 (d, *J*= 8.0Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 2.38 (s, 3H)。

【0128】化合物1-b的合成。

【0129】室溫下，往化合物1-c (529 mg, 1.73 mmol) 和苯基雙(三氟甲烷磺醯)亞胺 (618 mg, 1.73 mmol) 的丙酮 (20 mL) 溶液中加入碳酸鉀 (358 mg, 2.59 mmol)，反應液在常溫條件下攪拌16小時。反應液減壓濃縮，剩餘物用乙酸乙酯 (20 mL) 溶解後，用飽和硫代硫酸鈉水溶液 (20 mL) 洗

滌兩次，飽和食鹽水（20 mL）洗滌一次。有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，所得的剩餘物經矽膠柱層析純化（石油醚:乙酸乙酯 = 40:1~20:1）得化合物1-b（391 mg，產率：51.7%）。

【0130】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.08 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.54-7.52 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.19-7.18 (m, 1H), 2.39 (t, 3H)。

【0131】化合物1-a的合成。

【0132】氮氣保護下，往化合物1-b（391 mg，0.892 mmol）和化合物1-d（445.4 mg，1.070 mmol）的1,4-二氧六環（20 mL）和水（1 mL）混合溶液中加入[1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]二氯化鈾（77.2 mg，0.0892 mmol）和碳酸鈉（236.4 mg，2.23 mmol）。反應液加熱至80°C，並攪拌16小時。反應液冷卻至室溫，加乙酸乙酯溶液（20 mL）稀釋後，用水（20 mL）洗滌三次，飽和食鹽水（20 mL）洗滌一次。有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠薄層層析製備板純化（石油醚:乙酸乙酯 = 10:1）得化合物1-a（116 mg，產率：22.5%）。

【0133】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.07 (s, 2H), 8.22 (s, 2H), 7.80 (s, 4H), 7.57-7.55 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.46-7.43 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 2H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.08-7.07 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.11 (s, 6H)。

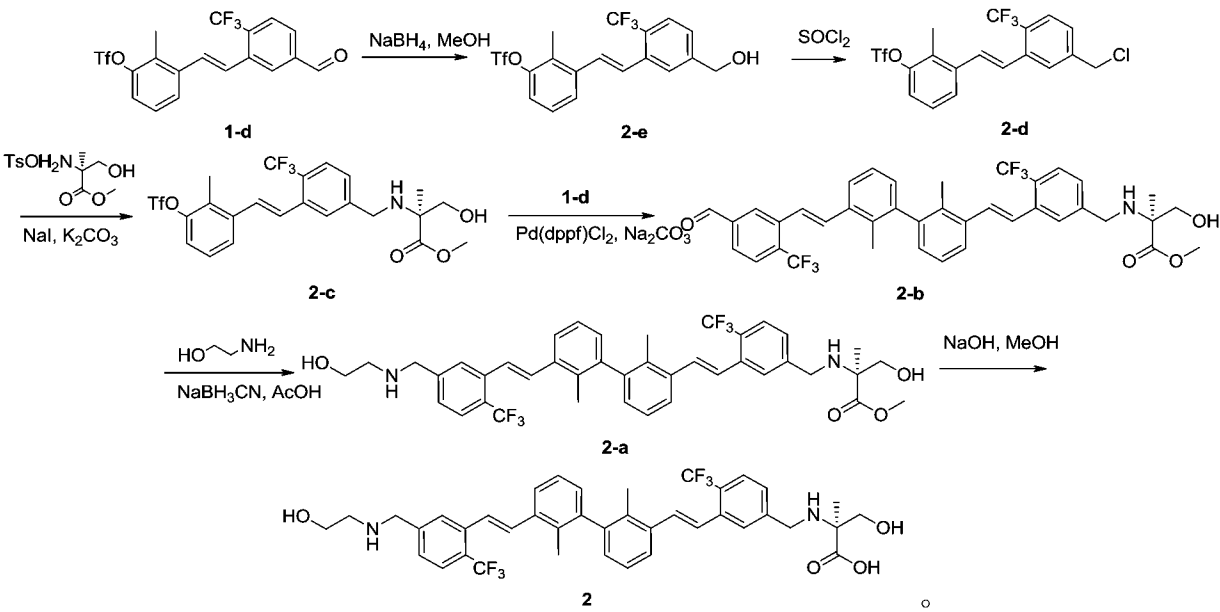
【0134】化合物1的合成。

【0135】室溫下，往化合物1-a（100 mg，0.27 mmol）和氨基乙醇（64.3 mg，0.54 mmol）的甲醇（10 mL）和二氯甲烷（10 mL）混合溶液中加入冰醋酸（32.4 mg，0.54 mmol），反應液在室溫下攪拌1小時。然後，加入氰基硼氫化鈉（84.8 mg，1.35 mmol）攪拌16小時。反應液減壓濃縮，剩餘物用乙酸乙酯（20 mL）溶解後，用水（20 mL）和飽和食鹽水（20 mL）各洗滌

一次。有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠薄層層析製備板純化（二氯甲烷:甲醇 = 10:1）得化合物1（24 mg，產率：18.9%）。LC-MS (ESI): $m/z = 669.0 [M+H]^+$ 。

【0136】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.15 (s, 2H), 7.84-7.83 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.67-7.59 (m, 6H), 7.41-7.33 (m, 4H), 7.14-7.13 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 2H), 4.41 (s, 4H), 3.88- 3.86 (m, 4H), 3.25-3.23 (m, 4H), 2.20 (s, 6H)。

【0137】實施例2，
(2*S*)-3-羥基-2-[(3-[(*E*)-2-(3-{3-[(*E*)-2-(5-[(2-羥乙基)氨基]甲基)-2-(三氟甲基)苯基)乙烯基]-2-甲基苯基}-2-甲基苯基)乙烯基]-4-(三氟甲基)苯基}甲基)氨基]-2-甲基丙酸：2



【0138】化合物2-e的合成。

【0139】在室溫下，往化合物1-b（559 mg，1.275 mmol）的四氫呋喃（10 mL）和甲醇（10 mL）混合溶液中加入硼氫化鈉（96.5 mg，2.551 mmol），反應液攪拌16小時。反應液減壓濃縮，剩餘物用乙酸乙酯（20 mL）溶解後，用水（20 mL）和飽和食鹽水（20 mL）各洗滌一次。有機相經無水硫酸鈉

乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化（石油醚:乙酸乙酯 = 10:1）得化合物2-e（517 mg，產率：92.5%）。

【0140】化合物2-d的合成。

【0141】在室溫下，往化合物2-e（517 mg，1.174 mmol）的二氯甲烷（10 mL）溶液中加入氯化亞砷（698.4 mg，5.87 mmol）和2滴*N,N*-二甲基甲醯胺，反應液攪拌16小時。反應液減壓濃縮，所得油狀物用乙酸乙酯（20 mL）溶解，經飽和碳酸氫鈉水溶液（20 mL）洗滌兩次，飽和食鹽水（20 mL）洗滌一次，所得有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮得化合物2-d（500 mg，產率：92.9%），直接用於下一步反應。

【0142】¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (s, 1H), 7.73-7.71 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.62-7.60 (d, *J*= 8.0Hz, 1H), 7.47-7.45 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.29- 7.25 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 2.47 (m, 3H)。

【0143】化合物2-c的合成。

【0144】往化合物2-d（500 mg，1.09 mmol）和(*S*)-2-甲基絲胺酸甲酯對甲苯磺酸鹽（332.8 mg，1.09 mmol）的乙腈（20 mL）溶液中加入碘化鈉（32.7 mg，0.218 mmol）和碳酸鉀（753.2 mg，5.45 mmol），反應液加熱至80℃，在氮氣保護下攪拌16小時。反應液冷卻至室溫，加乙酸乙酯（20 mL）稀釋後，用水（20 mL）用飽和硫代硫酸鈉水溶液（20 mL）洗滌兩次，飽和食鹽水（20 mL）洗滌一次。有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，所得的剩餘物經矽膠薄層層析製備板純化（石油醚:乙酸乙酯 = 5:1）得化合物2-c（471 mg，產率：77.7%）。

【0145】¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (s, 1H), 7.68-7.67 (d, *J*=8.5Hz, 1H), 7.61-7.60 (d, *J*= 7.5Hz, 1H), 7.44-7.42 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.35- 7.31 (t, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 3.84-3.83 (d, *J*=2.0Hz, 2H), 3.81 (s, 3H),

3.79-3.77 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 3.68-3.66 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H)。

【0146】化合物2-b的合成。

【0147】往化合物2-c (471 mg, 0.848 mmol) 和化合物1-d (423.3 mg, 1.017 mmol) 的1,4-二氧六環 (20 mL) 和水 (1 mL) 混合溶液中加入[1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]二氯化鈾 (73.4 mg, 0.0848 mmol) 和碳酸鈉 (224.7 mg, 2.12 mmol)，反應液在氮氣保護下加熱至80℃，並攪拌16小時。反應液冷卻至室溫，加乙酸乙酯溶液 (20 mL) 稀釋後，用水 (20 mL) 洗滌三次，飽和食鹽水 (20 mL) 洗滌一次。有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠薄層層析製備板純化(石油醚:乙酸乙酯 = 1:1)得化合物2-b (459 mg, 產率: 77.9%)。LC-MS (ESI): $m/z = 696.0 [M+H]^+$ 。

【0148】化合物2-a的合成。

【0149】在室溫下，往化合物2-b (459 mg, 0.66 mmol) 和氨基乙醇 (80.6 mg, 1.32 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (79.3 mg, 1.32 mmol)，反應液攪拌1小時後加入氰基硼氫化鈉 (207.4 mg, 3.30 mmol)，攪拌16小時。反應液減壓濃縮，剩餘物用乙酸乙酯 (20 mL) 溶解後，用水 (20 mL) 和飽和食鹽水 (20 mL) 各洗滌一次。有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠薄層層析製備板純化(二氯甲烷:甲醇 = 10:1)得化合物2-a (32 mg, 產率: 6.6%)。LC-MS (ESI): $m/z = 741.0 [M+H]^+$ 。

【0150】化合物2的合成。

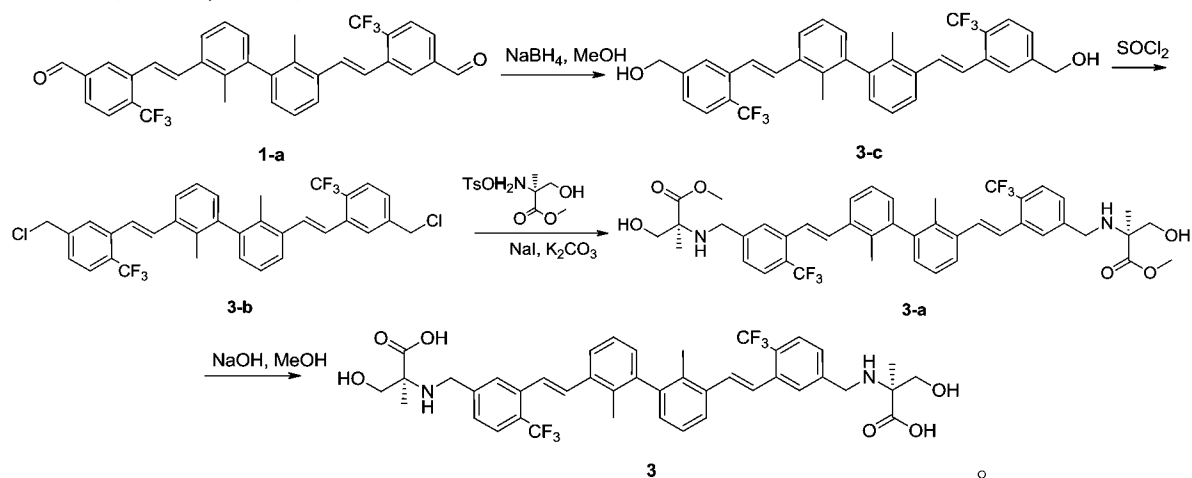
【0151】在室溫下，往化合物2-a (100 mg, 0.27 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和水 (10 mL) 混合溶液中加入氫氧化鈉 (32.4 mg, 0.54 mmol)，並繼續攪拌16小時。反應液減壓濃縮，剩餘物用水 (20 mL) 稀釋，用稀鹽酸 (1.0

M) 調節pH至4~5，有白色沉澱析出。過濾，濾餅用水(5 mL)洗後，經真空乾燥後得到化合物2(30 mg，產率：98%)。LC-MS (ESI): $m/z = 727.0$ $[M+H]^+$ 。

【0152】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.20-8.16 (d, $J=19.0\text{Hz}$, 2H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.69-7.59 (m, 6H), 7.42-7.33 (m, 4H), 7.15-7.12 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.39-4.30 (m, 2H), 4.05-4.02 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 3.88-3.85 (m, 3H), 3.25-3.23 (m, 2H), 2.21- 2.20 (d, $J= 4.0\text{Hz}$, 6H), 1.59 (s, 3H)。

【0153】實施例3，

(2S)-2-[(3-[(E)-2-(3-{3-[(E)-2-[5-((1S)-1-羧基-2- 羥基-1-甲基乙基)氨基]甲基)-2-(三氟甲基)苯基]乙烯基]-2-甲基苯基}-2-甲基苯基)乙烯基]-4-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]-3-羥基-2-甲基丙酸：3



【0154】化合物3-c的合成。

【0155】室溫下，往化合物1-a(381 mg，0.659 mmol)的四氫呋喃(10 mL)和甲醇(10 mL)的混合溶液中加入硼氫化鈉(124.6 mg，3.293 mmol)，反應液在室溫下攪拌16小時。反應液減壓濃縮，剩餘物用乙酸乙酯(20 mL)溶解後，用水(20 mL)和飽和食鹽水(20 mL)各洗滌一次。有機相經無

水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化（石油醚:乙酸乙酯 = 10:1~5:1）得化合物3-c（367 mg，產率：96.3%）。

【0156】化合物3-b的合成。

【0157】在室溫下，往化合物3-b（367 mg，0.63 mmol）的二氯甲烷（20 mL）溶液中加入氯化亞砷（374.7 mg，3.15 mmol）和2滴*N,N*-二甲基甲醯胺，反應液攪拌16小時。反應液減壓濃縮，所得油狀物用乙酸乙酯（20 mL）溶解，經飽和碳酸氫鈉水溶液（20 mL）洗滌兩次，飽和食鹽水（20 mL）洗滌一次，所得有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮得化合物3-b（333 mg，產率：85.4%），直接用於下一步反應。

【0158】化合物3-a的合成。

【0159】往化合物3-b（333 mg，0.538 mmol）和(*S*)-2-甲基絲胺酸甲酯對甲苯磺酸鹽（328.3 mg，1.075 mmol）的乙腈（20 mL）溶液中加入碳酸鉀（743.6 mg，5.38 mmol）和碘化鈉（40.3 mg，0.269 mmol），反應液加熱至80℃，在氮氣保護下攪拌16小時。反應液冷卻至室溫，加乙酸乙酯（20 mL）稀釋後，用水（20 mL）用飽和硫代硫酸鈉水溶液（20 mL×2）洗滌，飽和食鹽水（20 mL）洗滌一次。有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，所得的剩餘物經矽膠薄層層析製備板純化（二氯甲烷:甲醇 = 15:1）得化合物3-a（360 mg，產率：82.6%）。LC-MS (ESI): $m/z = 813.0 [M+H]^+$ 。

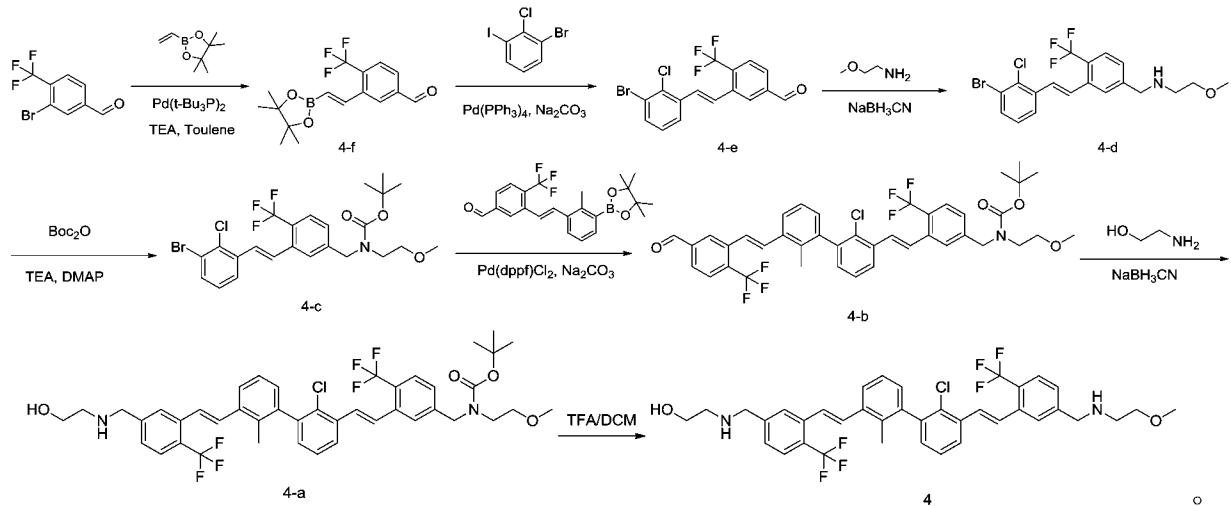
【0160】化合物3的合成。

【0161】在室溫下，往化合物3-a（360 mg，0.443 mmol）的甲醇（20 mL）和水（2 mL）混合溶液中加入氫氧化鈉（88.6 mg，2.215 mmol），並繼續攪拌16小時。反應液減壓濃縮，剩餘物用水（20 mL）稀釋，用稀鹽酸（1.0 M）調節pH至4~5，有白色沉澱析出。過濾，濾餅用水（5 mL）洗後，經

真空乾燥後得到化合物**3** (264 mg, 產率: 74.8%)。LC-MS (ESI): $m/z = 785.0$ $[M+H]^+$ 。

【0162】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.19 (s, 2H), 7.82-7.81 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.69-7.61 (m, 6H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.14-7.13 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.39-4.31 (m, 4H), 4.06-4.03 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 3.88-3.86 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.60 (s, 6H)。

【0163】 實施例4，
2-[(3-[(*E*)-2-(3-{3-[(*E*)-2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}-2-(三氟甲基)苯基)乙烯基]-2-氯苯基}-2-甲基苯基)乙烯基]-4-(三氟甲基)苯基}甲基)氨基]-1-乙醇: **4**



【0164】 化合物4-f的合成。

【0165】 將3-溴-4-三氟甲基苯甲醛 (4.0 g, 15.8 mmol) 和乙烯硼酸酯 (2.92 g, 18.9 mmol) 溶於甲苯 (100 mL) 中，向溶液中加入二 (三三級丁基磷) 化鉀 (807 mg, 1.58 mmol) 和三乙胺 (4.78 g, 47.4 mmol)。反應液在氮氣保護下於80℃攪拌5小時，薄層層析監測原料反應完全。減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 50-10:1)，得到棕色粘稠物4-f (300 mg, 產率: 58%)。

【0166】化合物4-e的合成。

【0167】將化合物1-溴-2-氯-3-碘苯(2.0 g, 8.2 mmol)和化合物4-f(3.0 g, 9 mmol)溶於二氧六環和水的混合溶液(50 mL/5 mL)中,向溶液中加入四(三苯基膦)鈀(947 mg, 0.82 mmol),碳酸鈉(2.60 g, 24.6 mmol)。反應液在氮氣保護下於70℃攪拌12小時,薄層層析監測原料反應完全。減壓濃縮,剩餘物經矽膠柱層析純化(石油醚:乙酸乙酯=100-10:1),得到白色固體4-e(1.15 g, 產率:36%)。

【0168】化合物4-d的合成。

【0169】將化合物4-e(760 mg, 2.0 mmol)和2-甲氧基乙胺(450 mg, 6.0 mmol)溶於二氯甲烷(30 ml)和MeOH(10 ml)的混合溶液中,在常溫下向反應液加入冰醋酸(360 mg, 6.0 mmol),反應液攪拌2小時後,向反應液中加入氰基硼氫化鈉(152 mg, 4.0 mmol),繼續攪拌18個小時,薄層層析監測原料反應完全。減壓濃縮,剩餘物溶於二氯甲烷(80 mL)中,用水(50 mL)和飽和食鹽水(30 mL)洗滌,無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮,剩餘物經矽膠柱層析純化(石油醚:乙酸乙酯=20-5:1),得到褐色固體4-d(700 mg, 產率:78%)。

【0170】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.79 (s, 1H), 7.66-7.60 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.19 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.56 (t, $J=4.0$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.86 (t, $J=4.0$ Hz, 2H)。

【0171】化合物4-c的合成。

【0172】將化合物4-d(350 mg, 0.78 mmol)和二碳酸二三級丁酯(340 mg, 1.56 mmol)溶於二氯甲烷(30 ml),依次加入三乙胺(315.1 mg, 3.12 mmol)和4-二甲氨基吡啶(9.5 mg, 0.078 mmol),反應液在常溫下攪拌過夜。向反應體系加入二氯甲烷(60 mL)稀釋,依次用水(50 ml)和飽和食鹽水(40 ml)

洗滌，無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化（石油醚: 乙酸乙酯 = 20-10:1），得到黃色油狀物4-c (400 mg，產率：93%)。

【0173】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.69-7.60 (m, 4H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.19 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 3.57-3.40 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 1.54-1.39 (m, 9H)。

【0174】 化合物4-b的合成。

【0175】 將化合物4-c (165 mg, 0.3 mmol) 和1-d (137 mg, 0.33 mmol) 溶於二氧六環和水的混合溶液 (40 mL/ 4 mL) 中，向溶液中加入[1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]二氯化鈾 (44 mg, 0.06 mmol)，碳酸鈉 (127 mg, 1.2 mmol)。反應液在氮氣保護下於85°C下攪拌12小時。減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化（石油醚: 乙酸乙酯 = 20-5:1），得到黃色固體4-b (150 mg，產率：66%)。

【0176】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 10.17(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76-7.65 (m, 4H), 7.60-7.34 (m, 6H), 7.25-7.18 (m, 3H), 4.62 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.56-3.39 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.45-1.39 (m, 9H)。

【0177】 化合物4-a的合成。

【0178】 將化合物4-b(130 mg, 0.17 mmol) 和乙醇胺(52 mg, 0.85 mmol)溶於二氯甲烷 (10 mL) 和甲醇 (3 mL)的混合溶液中,下向反應液加入1滴冰醋酸。反應混合物於室溫攪拌2小時後，向反應液中加入氰基硼氫化鈉 (21 mg, 0.33 mmol)，加畢，室溫繼續反應12小時。減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化（二氯甲烷: 甲醇 = 20-10:1），得到黃色油狀物4-a (130 mg，產率：94%)。

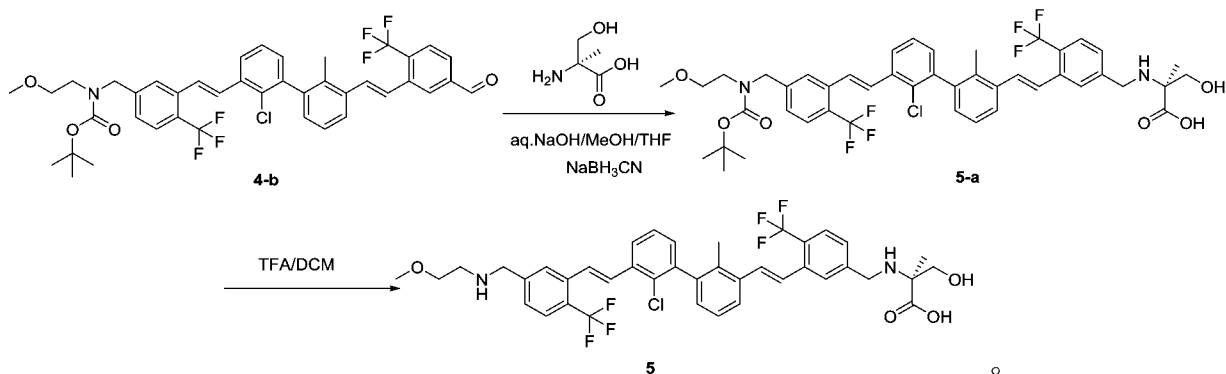
【0179】 化合物4的合成。

【0180】將化合物4-a (130 mg, 0.16 mmol) 溶解於二氯甲烷 (20 mL) 中，滴加三氟乙酸 (1 mL) 保溫至30°C下攪拌5小時。減壓濃縮，所得剩餘物經高效液相製備純化得到白色固體4 (65 mg, 產率：58%)。LC-MS (ESI): $m/z=703.2[M-1]^+$ 。

【0181】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.14 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.87-7.74 (m, 4H), 7.66-7.47 (m, 6H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.30 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.87-3.85 (m, 2H), 3.71-3.69 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.33-3.30 (m, 2H), 3.24-3.22 (m, 2H), 2.23 (s, 3H)。

【0182】實施例5，

(2S)-3-羥基-2-[(3-[(E)-2-(3-{3-[(E)-2-(5-[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基)-2-(三氟甲基)苯基]乙烯基}-2-氯苯基)-2-甲基苯基]乙烯基]-4-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]-2-甲基丙酸：5



【0183】化合物5-a的合成。

【0184】將化合物(S)-2-氨基-3-羥基-2-甲基丙酸(72 mg, 0.60 mmol) 加到甲醇 (20 ml) 中，在室溫攪拌下，慢慢滴加氫氧化鈉 (24 mg, 0.6 mmol) 水溶液 (5 mL)，反應體系逐漸澄清。繼續攪拌1小時後，向反應體系裡滴加化合物4-b (150 mg, 0.2 mmol) 的 THF (5 ml) 溶液。滴加完畢後，繼續攪拌過夜。向體系加入氰基硼氫化鈉 (25.2 mg, 0.4 mmol)，攪拌2小時。減

壓濃縮，剩餘物用水（3 mL）洗滌，得到粗產物5-a (160 mg)。直接用於下一步反應。LC-MS (ESI): $m/z = 861[M+H]^+$ 。

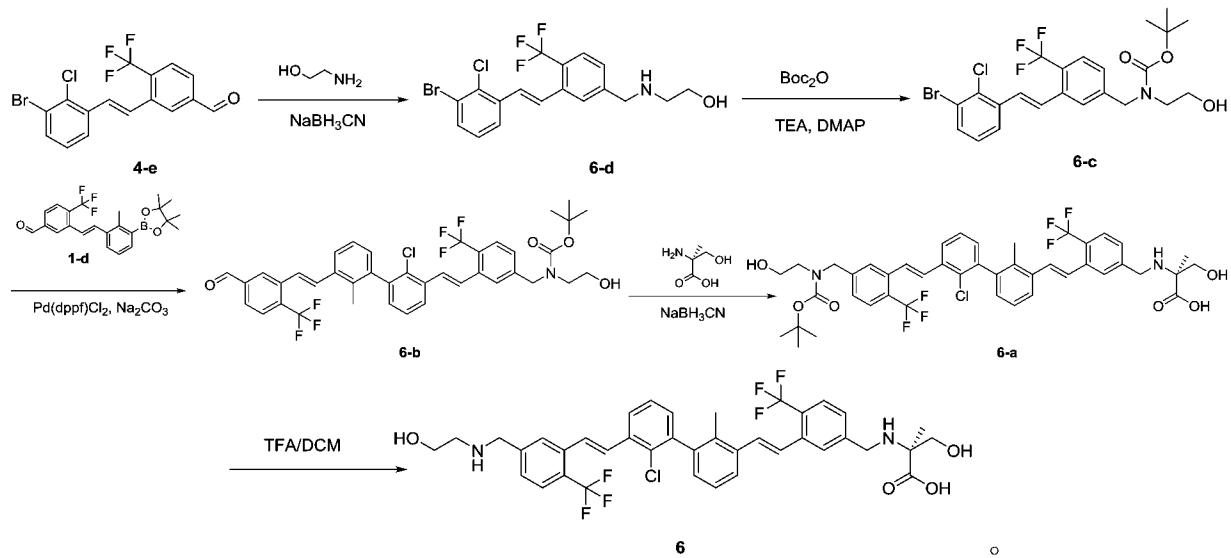
【0185】化合物5的合成。

【0186】將化合物5-a(160 mg) 溶解於二氯甲烷（15 mL）中，滴加三氟乙酸（1 mL），於30°C下攪拌5小時。TCL監測原料反應完全。減壓濃縮，剩餘物經高效液相製備純化得白色固體5（31 mg, 產率：20%）。LC-MS (ESI): $m/z = 761.2[M+H]^+$ 。

【0187】¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.17 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80-7.61 (m, 7H), 7.53-7.33 (m, 5H), 7.27 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.30-4.22 (q, 2H), 3.98-3.96 (m, 3H), 3.82 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.56 (t, $J=4.4$ Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.85 (t, $J=4.4$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.53(s, 3H)。

【0188】實施例6，

(2S)-3-羥基-2-[(3-[(*E*)-2-(3-{3-[(*E*)-2-(5-{[(2-羥基乙基)氨基]甲基}-2-(三氟甲基)苯基)乙烯基]-2-氯苯基}-2-甲基苯基)乙烯基]-4-(三氟甲基)苯基}甲基)氨基]-2-甲基丙酸：6



【0189】化合物6-d的合成。

【0190】將化合物4-e(450 mg, 1.15 mmol)和2-氨基乙醇(211 mg, 3.47 mmol)溶於二氯甲烷(30 mL)和甲醇(10 mL)的混合溶液中,加入冰醋酸(0.1 mL),反應混合物於室溫攪拌2小時後,加入氰基硼氫化鈉(114 mg, 2.30 mmol),加畢,繼續攪拌反應18個小時。減壓濃縮,剩餘物溶於二氯甲烷(50 mL),依次用水(50 mL)和飽和食鹽水(30 mL)洗滌,無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮,剩餘物經矽膠柱層析純化(甲醇:乙酸乙酯=1-20:100),得到白色固體6-d(430 mg, 產率:86%)。

【0191】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.77 (s, 1H), 7.67-7.60 (m, 3H), 7.52-7.38 (m, 3H), 7.19 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.74 (t, $J=4.0$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J=4.0$ Hz, 2H)。

【0192】化合物6-c的合成。

【0193】將化合物6-d(430 mg, 1.0 mmol)和二碳酸二三級丁酯(436 mg, 2.0 mmol)溶於二氯甲烷(40 mL),依次加入三乙胺(404 mg, 4.0 mmol)和4-N,N-二甲基吡啶(122 mg, 1.0 mmol),反應液於室溫攪拌過夜。向反應體系加入二氯甲烷(60 mL)稀釋,依次用水(50 mL)和飽和食鹽水(30 mL)洗滌,無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮,剩餘物經矽膠柱層析純化(石油醚:乙酸乙酯=50-15:1),得到黃色油狀物6-c(100 mg, 產率:18%)。LC-MS (ESI): m/z = 536.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0194】化合物6-b的合成。

【0195】將化合物6-c(100 mg, 0.2 mmol)和1-d(100 mg, 0.24 mmol)溶於二氧六環和水的混合溶液(20 mL/ 2 mL)中,向溶液中加入[1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]二氧化鈮(29.2 mg, 0.04 mmol),碳酸鈉(63.6 mg, 0.6 mmol)。反應液在85°C下攪拌10小時。減壓濃縮,剩餘物經矽膠柱層析純

化（石油醚: 乙酸乙酯 = 10-2:1），得到透明油狀產物6-b (100 mg，產率：66%)。LC-MS (ESI): $m/z = 744.1[M+H]^+$ 。

【0196】化合物6-a的合成。

【0197】將化合物(S)-2-氨基-3-羥基-2-甲基丙酸(47.6 mg, 0.40 mmol) 加到甲醇（10 ml）中，在室溫攪拌下，慢慢滴加氫氧化鈉（16 mg, 0.4 mmol）水溶液（3 ml），反應體系逐漸澄清，繼續攪拌1小時後，慢慢滴加6-b（100 mg, 0.13 mmol）的 THF（4 mL）溶液。滴加完畢後，繼續攪拌過夜。向體系中加入氰基硼氫化鈉（12.6 mg, 0.2 mmol），攪拌2小時。減壓濃縮，所得物用水（3 mL）洗滌，得到粗產物6-a (160 mg)。直接用於下一步反應。LC-MS (ESI): $m/z = 861.0[M+H]^+$ 。

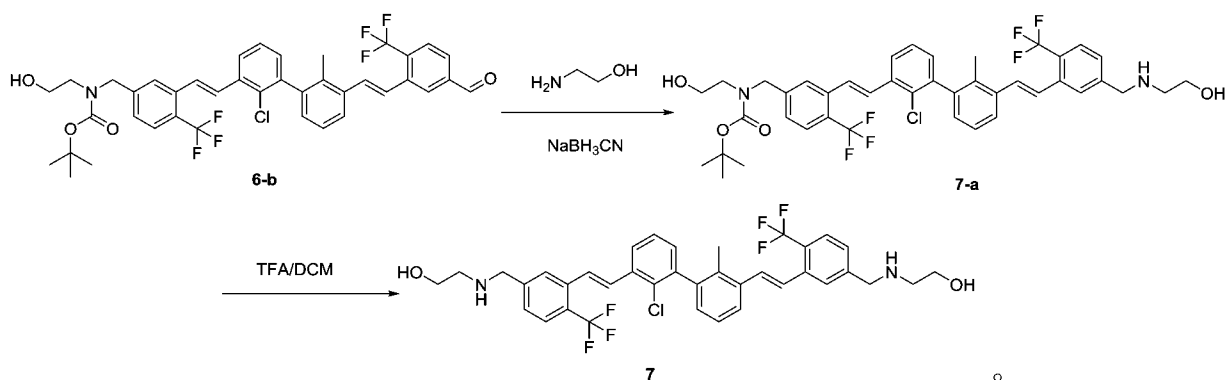
【0198】化合物6的合成。

【0199】將化合物6-a (160 mg) 溶解於二氯甲烷（10 mL）中，滴加三氟乙酸（1 mL），於30°C下攪拌5小時。薄層層析監測原料反應完全。減壓濃縮，剩餘物經高效液相製備純化得到白色固體產物6(9 mg, 產率：10%)。LC-MS (ESI): $m/z = 374.2[M/2+H]^+$ 。

【0200】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87-7.74 (m, 4H), 7.67-7.63 (m, 4H), 7.55-7.34 (m, 4H), 7.30 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.1 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.42-4.38 (m, 4H), 4.10 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.87-3.85 (m, 2H), 3.24-3.22 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.64(s, 3H)。

【0201】實施例7，

2-[(3-[(*E*)-2-(3-{3-[(*E*)-2-(5-{[(2-羥基乙基)氨基]甲基}-2-(三氟甲基)苯基)乙烯基]-2-氯苯基}-2-甲基苯基)乙烯基]-4-(三氟甲基)苯基}甲基)氨基]-1-乙醇：7



【0202】化合物7-a的合成。

【0203】將化合物6-b(168 mg, 0.2 mmol) 和2-氨基乙醇(35 mg, 0.6 mmol)溶於二氯甲烷(20 ml)和MeOH(5 ml)的混合溶液中,向反應液加入冰醋酸(0.1 mL),於室溫攪拌2小時後,加入氰基硼氫化鈉(25 mg, 0.4 mmol),加畢,繼續攪拌反應18個小時。減壓濃縮,殘餘物溶於二氯甲烷(50 mL),依次用水(50 mL)和飽和食鹽水(30 mL)洗滌,無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮,剩餘物經矽膠柱層析純化(甲醇: 乙酸乙酯 = 1-20:100),得到無色粘稠物7-a(120 mg, 產率: 67%)。LC-MS (ESI): $m/z = 789.2[M+H]^+$ 。

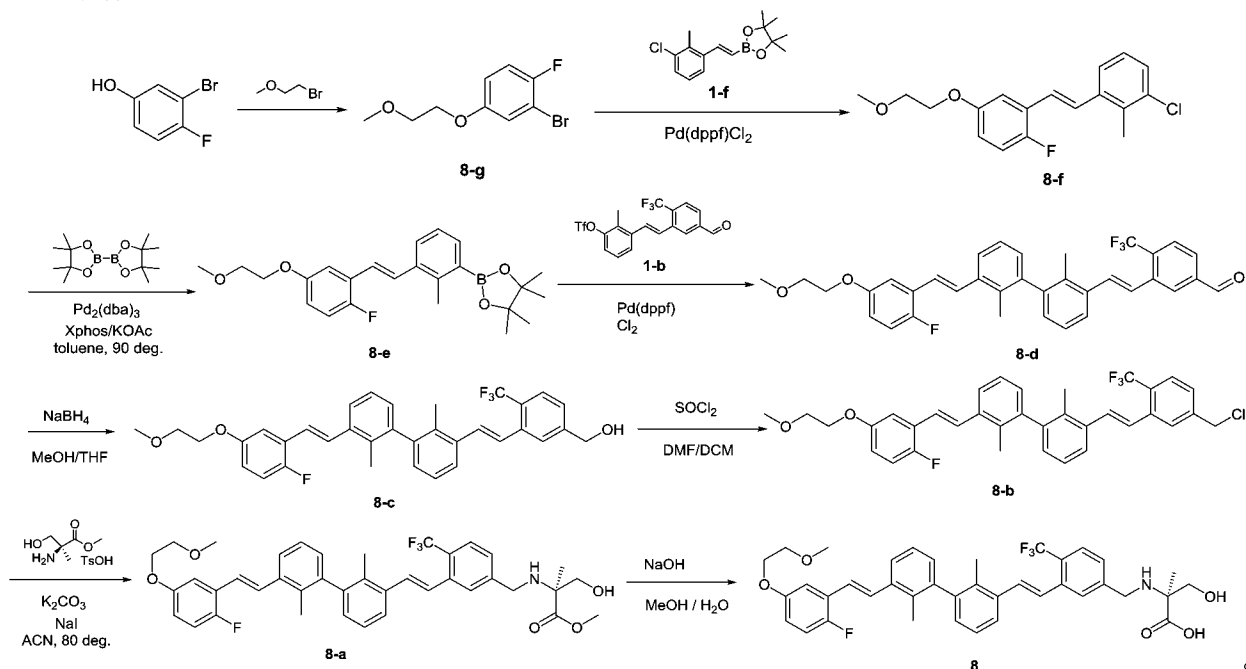
【0204】化合物6的合成。

【0205】將化合物7-a(120 mg, 0.13 mmol) 溶解於二氯甲烷(10 mL)中,滴加三氟乙酸(1 mL),於30°C下攪拌5小時。減壓濃縮,所得物經高效液相製備純化得到白色固體產物7(40 mg, 產率: 43%)。LC-MS (ESI): $m/z = 689.3[M+H]^+$ 。

【0206】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.98 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.72-7.31 (m, 8H), 7.53-7.33 (m, 5H), 7.27 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.93 (s, 4H), 3.72-3.70 (m, 4H), 2.79-2.70 (m, 4H), 2.22 (s, 3H)。

【0207】實施例8,

(2*S*)-3-羥基-2-[(3-[(*E*)-2-[3-(3- (*E*)-{2-[2-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基]乙烯基}-2-甲基苯基)-2-甲基苯基]乙基]-4-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]-2-甲基丙酸：8



【0208】化合物8-g的合成。

【0209】在常溫條件下，往3-溴-4-氟苯酚（1.0 g，5.24 mmol）和1-溴-2-甲氧基乙烷（800 mg，5.76 mmol）的DMF（20 mL）溶液中加入碘化鈉（157 mg，1.05 mmol）和碳酸鉀（3.62 g，26.2 mmol），反應混合物於80℃條件下攪拌過夜。反應結束後，反應液用乙酸乙酯稀釋，水洗（100 mL），飽和食鹽水洗（100 mL）。所得有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱純化（石油醚:乙酸乙酯 = 50:1~10:1），得到8-g（1.263 g，產率：96.9%）。

【0210】¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.14-7.12 (1H, dd, *J* = .0 Hz, *J* = .5 Hz), 7.07-7.03 (1H, dd, *J* = .5 Hz, *J* = 9.5 Hz), 6.88-6.85 (1H, m), 4.10-4.08 (2H, m), 3.76-3.75 (2H, m), 3.47 (3H, s)。

【0211】化合物8-f的合成。

【0212】往8-g (1.263 g, 5.07 mmol) 和1-f (1.694 g, 6.08 mmol) 的1, 4-二氧六環 (20 mL) 和水 (1 mL) 混合溶液中加入[1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]二氯化鈾 (438 mg, 0.507 mmol) 和碳酸鈉 (1.344 g, 12.67 mmol), 反應液加熱至80°C, 在氮氣保護下攪拌反應過夜。減壓濃縮, 剩餘物經矽膠柱純化 (PE:EA = 50:1~10:1), 得到8-f (1.20 g, 產率: 73.9%)。

【0213】化合物8-e的合成。

【0214】往8-g (1.20 g, 3.74 mmol) 和聯硼酸頻哪醇酯 (1.14 g, 4.49 mmol) 的甲苯 (20 mL) 溶液中加入三(二亞苄基丙酮)二鈾 (171 mg, 0.187 mmol), 2-二環己基磷-2',4',6'-三異丙基聯苯 (356.6 mg, 0.748 mmol) 和醋酸鉀 (1.101 g, 11.22 mmol), 反應液加熱至90°C, 在氮氣保護下攪拌反應過夜。減壓濃縮, 剩餘物經矽膠柱層析純化 (石油醚:乙酸乙酯 = 50:1~10:1), 得到8-e (336 mg, 產率: 21.7%)。

【0215】¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.74-7.72 (d, *J* = .5 Hz, 1H), 7.68-7.67 (d, *J* = .5 Hz, 1H), 7.49-7.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.08-7.05 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 7.02-6.99 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.81-6.79 (m, 1H), 4.17-4.14 (m, 2H), 3.80-3.78 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.64 (3H, s), 1.39 (s, 12H)。

【0216】化合物8-d的合成。

【0217】往8-e (336 mg, 0.815 mmol) 和1-b (297 mg, 0.679 mmol) 的乙二醇二甲醚 (10 mL) 溶液中加入[1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]二氯化鈾 (58 mg, 0.068 mmol) 和氟化銫 (258 mg, 1.70 mmol), 反應液在氮氣保護下於80°C攪拌過夜。減壓濃縮, 剩餘物經矽膠柱層析純化 (石油醚:乙酸乙酯 = 20:1~5:1), 得到8-d (100 mg, 產率: 25.6%)。

【0218】化合物8-c的合成。

【0219】往8-d (100 mg, 0.174 mmol) 的四氫呋喃 (5 mL) 和甲醇 (5 mL) 混合溶液中加入硼氫化鈉 (13 mg, 0.348 mmol), 反應液在室溫下攪拌過夜。減壓濃縮, 剩餘物經矽膠柱層析純化(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1~3:1), 得到8-c (80 mg, 產率: 80%)。

【0220】 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.71 (s, 1H), 7.59-7.52 (m, 3H), 7.39-7.36 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.28-7.27 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.11-7.00 (m, 4H), 6.93-6.89 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.72-6.70 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.69-3.67 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。

【0221】化合物8-b的合成。

【0222】往8-c (80 mg, 0.139 mmol) 的二氯甲烷 (50 mL) 溶液中加入氯化亞砷 (82 mg, 0.694 mmol), 反應液攪拌過夜。反應結束後, 將有機溶劑旋乾, 剩餘物用油泵抽乾後, 得到8-b (82 mg, 產率: 99%), 直接用於下一步反應。

【0223】化合物8-a的合成。

【0224】往8-b (82 mg, 0.138 mmol) 和(*S*)-2-甲基絲胺酸甲酯對甲苯磺酸鹽 (84 mg, 0.28 mmol) 的乙腈 (10 mL) 溶液中加入碘化鈉 (10 mg, 0.068 mmol) 和 K_2CO_3 (191 mg, 1.38 mmol), 反應液在氮氣保護下於 80°C 攪拌過夜。反應結束後, 旋乾溶劑, 殘留物用乙酸乙酯溶解 (100 mL), 依次用飽和硫代硫酸鈉水溶液 (100 mL $\times$ 2), 飽和食鹽水 (100 mL $\times$ 1) 洗滌。所得有機相經無水硫酸鈉乾燥, 旋乾後得到粗品化合物, 經製備板純化(石油醚:乙酸乙酯 = 2:1)後得到目標化合物8-a (23 mg, 產率: 24.2%)。LC-MS (ESI): $m/z = 692.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

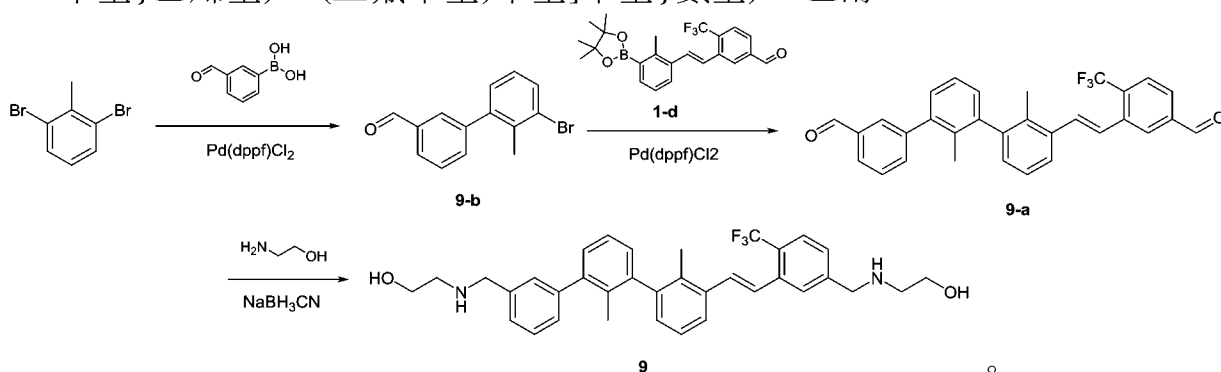
【0225】化合物8的合成。

【0226】往8-a (23 mg, 0.033 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和水 (1 mL) 混合溶液中加入氫氧化鈉 (6 mg, 0.15 mmol), 室溫攪拌過夜。反應結束後, 將溶劑旋乾, 剩餘物加水稀釋後, 用稀鹽酸 (1M) 調節溶液 pH = 4~5, 沉澱析出白色固體。過濾, 乾燥, 得到8 (20 mg)。LC-MS (ESI): $m/z = 678.0$ $[M+H]^+$ 。

【0227】 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.22 (1H, s), 7.84-7.82 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.56 (m, 5H), 7.41-7.25 (m, 4H), 7.17-7.03 (m, 4H), 6.89-6.87 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.16-4.10 (m, 4H), 3.77-3.76 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.69 (s, 3H)。

【0228】實施例9,

2-((3-(*E*)-2-{3-[3-(3-{[(2-羥基乙基)氨基]甲基}苯基)-2-甲基苯基]-2-甲基苯基}乙烯基)-4-(三氟甲基)苯基)甲基)氨基)-1-乙醇: 9



【0229】化合物9-b的合成。

【0230】往3-甲醯基苯硼酸 (1.0 g, 6.67 mmol) 和2,6-二溴甲苯 (2.5 g, 10.0 mmol) 的1,4-二氧六環 (30 mL) 和水的 (1.5 mL) 混合溶液中加入[1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]二氯化鈾 (577 mg, 0.667 mmol) 和碳酸鈉 (1.768 g, 16.675 mmol), 反應液在氮氣保護下加熱於80°C攪拌過夜。減壓濃縮, 剩餘物經矽膠柱層析純化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 50:1~10:1) 得到目標化合物9-b (1.106 g, 產率: 60.1%)。

【0231】 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 10.0 (s, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.55-7.47 (m, 3H), 7.11-7.09 (dd, $J=1.0$ Hz, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.06-7.03 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H)。

【0232】化合物9-a的合成。

【0233】往9-b (1.106 g, 4.02 mmol) 和1-d (2.00 g, 4.8 mmol) 的乙二醇二甲醚 (20 mL) 溶液中加入[1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]二氯化鈾 (348 mg, 0.402 mmol) 和氟化銫 (1.527 g, 10.05 mmol)，反應液，在氮氣保護下於80°C攪拌過夜。減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化 (石油醚:乙酸乙酯 = 10:1~3:1) 得到9-a (1.69 g, 產率: 86.7%)。

【0234】 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 10.07 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.83-7.79 (m, 4H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.46-7.43 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.11-7.10 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.87 (s, 3H)。

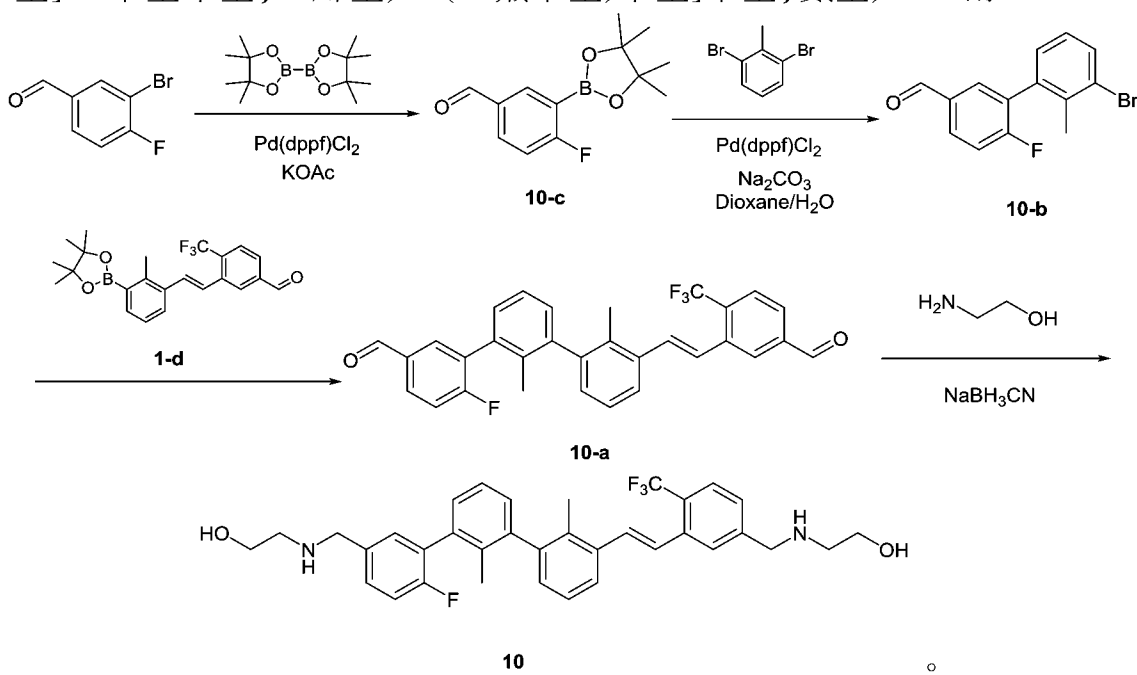
【0235】化合物9的合成。

【0236】在常溫條件下，往9-a (100 mg, 0.206 mmol) 和乙醇胺 (25 mg, 0.41 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (25 mg, 0.41 mmol)，反應混合物攪拌1小時，然後加入氰基硼氫化鈉 (63 mg, 1.0 mmol)，室溫攪拌過夜。旋乾溶劑，剩餘物經高效液相製備純化得到目標化合物9 (54 mg, 產率: 45%)。LC-MS (ESI): $m/z = 575.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0237】 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.14 (s, 1H), 7.85-7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.66-7.47 (m, 7H), 7.41-7.33 (m, 3H), 7.28-7.26 (dd, $J=1.5$ Hz, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.88-3.84 (m, 4H), 3.24-3.22 (m, 2H), 3.20-3.18 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。

【0238】實施例10，

2-([[(3-(E)-2-{3-[3-(5-[(2-羟基乙基)氨基]甲基}-2-氟-苯基)-2-甲基苯基]-2-甲基苯基}乙烯基)-4-(三氟甲基)苯基]甲基}氨基)-1-乙醇：10



【0239】化合物10-c的合成。

【0240】往3-溴-4-氟苯甲醛（1.0 g，4.93 mmol）和聯硼酸頻哪醇酯（1.5 g，5.91 mmol）的甲苯（30 mL）溶液中加入[1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]二氯化鈣（426 mg，0.493 mmol）和醋酸鉀（1.452 g，14.79 mmol），反應液，在氮氣保護下於80℃攪拌過夜。減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化（石油醚:乙酸乙酯 = 50:1~10:1），得到10-c（1.1 g，產率：90.2%）。

【0241】¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 10.00 (s, 1H), 8.32-8.31 (m, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.22-7.19 (t, J=9.0 Hz, 1H), 1.40 (s, 12H)。

【0242】化合物10-b的合成。

【0243】往10-c（1.11 g，4.439 mmol）和2,6-二溴甲苯（1.664 g，6.658 mmol）的1，4-二氧六環（30 mL）和水的（1.5 mL）混合溶液中加入[1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]二氯化鈣（384 mg，0.444 mmol）和碳酸鈉（1.177 g，11.1 mmol），反應液加熱至80℃，在氮氣保護下攪拌反應過夜。減壓濃縮，剩

餘物經矽膠柱層析純化（石油醚:乙酸乙酯 = 50:1~10:1），得到目標化合物 10-b（605 mg，產率：46.5%）。

【0244】 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.94 (s, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.74-7.73 (m, 1H), 7.58-7.56 (dd, $J=2.0$ Hz, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.26-7.23 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 2.18 (s, 3H)。

【0245】化合物10-a的合成。

【0246】往10-b（0.605 g，2.064 mmol）和1-d（1.031 g，2.477 mmol）的乙二醇二甲醚（20 mL）溶液中加入[1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]二氯化鈾（178.2 mg，0.206 mmol）和氟化銫（784 mg，5.16 mmol），反應液加熱至80℃，在氮氣保護下攪拌反應過夜。減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化（石油醚:乙酸乙酯 = 20:1~3:1），得到目標化合物10-a（0.587 g，產率：56.4%）。

【0247】 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 10.08 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88-7.80 (m, 4H), 7.56-7.55 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.46-7.43 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 3H), 7.16-7.11 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)。

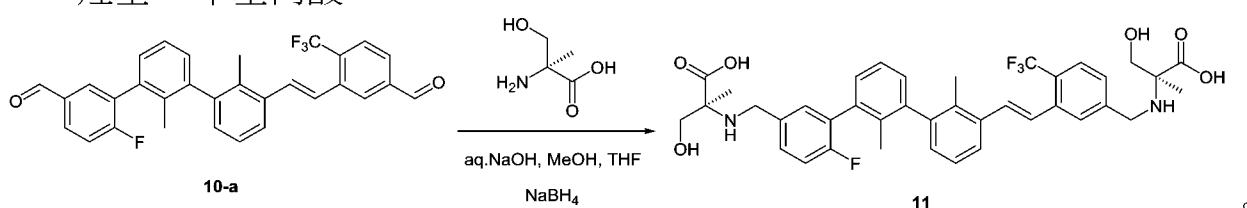
【0248】化合物10的合成。

【0249】往10-a（100 mg，0.199 mmol）和乙醇胺（24.3 mg，0.398 mmol）的甲醇（10 mL）和二氯甲烷（10 mL）混合溶液中加入冰醋酸（23.9 mg，0.398 mmol），反應混合物攪拌1小時，然後加入氰基硼氫化鈉（62.5 mg，0.995 mmol），攪拌過夜。反應結束後，將溶劑旋乾，剩餘物用高效液相製備純化得到目標化合物10（112 mg，產率：95%）。LC-MS (ESI): m/z = 593.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0250】 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.15 (s, 1H), 7.84-7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.67-7.55 (m, 5H), 7.41-7.27 (m, 5H), 7.22-7.15 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.88-3.84 (m, 4H), 3.24-3.19 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.89 (s, 3H)。

【0251】 實施例11，

(2S)-2-[(3-[(E)-2-(3-{3-[5-({[(1S)-1-羧基-2-羥基-1-甲基乙基]氨基}甲基)-2-氟苯基]-2-甲基苯基}-2-甲基苯基)乙烯基]-4-(三氟甲基)苯基}甲基)氨基]-3-羥基-2-甲基丙酸：11



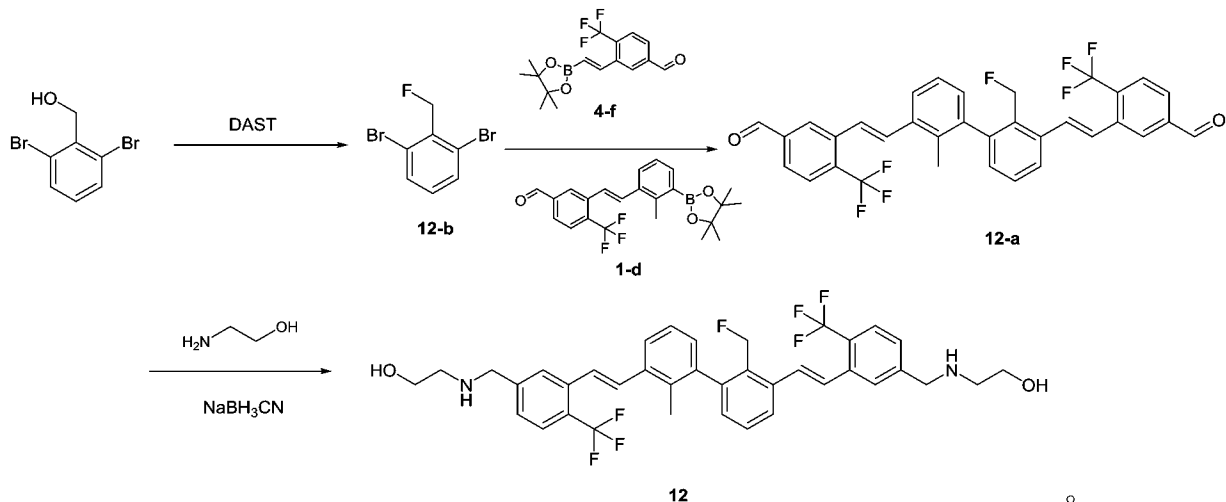
【0252】 化合物11的合成。

【0253】 將(S)-2-甲基絲胺酸 (189.6 mg, 1.592 mmol) 懸浮於甲醇 (5 mL) 中，慢慢滴加氫氧化鈉 (63.7 mg, 1.592 mmol) 溶於5 mL水的溶液。反應液攪拌至澄清，然後加入10-a (100 mg, 0.199 mmol) 的四氫呋喃 (5 mL) 溶液，反應攪拌過夜後，加入硼氫化鈉 (3 mg, 1.0 mmol)，繼續攪拌半小時。用LC/MS監測反應進程，反應結束後，將溶劑旋乾，剩餘物用高效液相製備純化得到化合物11 (48 mg, 產率：34.1%)。LC-MS (ESI): m/z = 709.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0254】 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.18 (s, 1H), 7.85-7.83 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.67-7.57 (m, 5H), 7.42-7.29 (m, 5H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.44-4.38 (dd, $J=12.5$ Hz, $J=4.5$ Hz, 2H), 4.37-4.31 (dd, $J=13.0$ Hz, $J=4.5$ Hz, 2H), 4.15-4.10 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 3.94-3.90 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.66 (s, 3H)。

【0255】 實施例12，

2-[(3-[(*E*)-2-(3-{3-[(*E*)-2-(5-{[(2-羥乙基)氨基]甲基}-2-(三氟甲基)苯基)乙
烯基]-2-(氟甲基)苯基}-2-甲基苯基)乙烯基]-4-(三氟甲基)苯基}甲基)氨
基]-1-乙醇：12



【0256】化合物12-b的合成。

【0257】將2,6-二溴苯甲醇（2.40 g，9.06 mmol）懸浮於乾燥二氯甲烷（60 mL）中，於-78℃慢慢滴加二乙胺基三氟化硫（1.90 mg，11.8 mmol），加畢，於-78℃下繼續攪拌1小時。TLC監測反應完全。將反應液慢慢加入到飽和碳酸氫鈉水溶液中（150 mL），分出有機相，水相用二氯甲烷萃取（30 mL×2）。合併有機相，飽和食鹽水洗（30 mL），無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化（洗脫劑：石油醚），得到白色固體產物12-b（1.86 g，產率：78%）。

【0258】化合物12-a的合成。

【0259】向100毫升三口燒瓶中加入12-b（268 mg，1.0 mmol），4-f（391 mg，1.2 mmol），1-d（541 mg，1.3 mmol），氟化鉀（600 mg，4.0 mmol），磷酸鉀（848 mg，4.0 mmol），[1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]二氯化鈣（120 mg，0.16 mmol）以及甲苯（25 mL）。反應混合混合物在氮氣保護於80℃下攪

拌反應6小時。減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化（石油醚:乙酸乙酯 = 100:1~8:1），得到淺黃色固體12-a（306 mg，產率：44%）。

【0260】化合物12的合成。

【0261】向12-a（150 mg，0.25 mmol）的二氯甲烷（10 mL）溶液中，加入乙醇胺（61 mg，1.0 mmol），甲醇（10 mL），冰醋酸（20 mg，0.34 mmol）。反應混合物攪拌1小時後，加入氰基硼氫化鈉（63 mg，1.0 mmol）。加畢，繼續攪拌16小時。減壓旋除溶劑，剩餘物經矽膠柱層析純化（二氯甲烷:7N 氨的甲醇溶液 = 15:1），得到類白色固體12（54 mg，產率：31%）。LC-MS (ESI): $m/z = 687 [M+H]^+$ 。

【0262】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.98 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.69-7.72(m, 3H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.45~7.48 (m, 2H), 7.37~7.42(m, 1H), 7.31~7.35(m, 1H), 7.22(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.15(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 5.36~5.45 (m, 1H), 5.24~5.33 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.71 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 2.76-2.79 (m, 4H), 2.19 (s, 3H)。

【0263】效果實施例

【0264】採用均相時間分辨螢光（Homogenous Time-Resolved Fluorescence, HTRF）結合試驗來檢測本公開的化合物對PD-1/PD-L1的結合能力。

【0265】購買來的試劑盒（CisBio，#64CUS000C-1）中包含有PD-1、PD-L1、anti-tag1-Eu、Anti-tag2-XL665、Dilute Buffer和Detection Buffer等實驗所需的試劑。

【0266】實驗步驟

1. 將化合物用100%DMSO配置成濃度梯度為3倍的10個濃度。
2. 將化合物的DMSO溶液加入到稀釋緩衝溶液（Dilute Buffer）中，混合均勻後轉移到96孔板中。

- 3. 將PD-L1用稀釋緩衝溶液（Dilute Buffer）稀釋，然後加入到上述96孔板中。
- 4. 將PD-1用稀釋緩衝溶液（Dilute Buffer）稀釋，然後加入到上述96孔板中，並在室溫下培養30分鐘。
- 5. 將一份 anti-tag1-Eu 和一份 Anti-tag2-XL665 加入到檢測緩衝溶液（Detection Buffer）中，混合均勻後轉移到上述96孔板中。
- 6. 此96孔板中的混合液在室溫下培養1到24小時。
- 7. 用Envision讀取HTRF數值。

【0267】實驗結果

【0268】本公開化合物的生物學活性通過以上的試驗進行測定，測得的結果如下（表1）：

表1 本公開部分化合物對PD-1/PD-L1結合的IC₅₀值

化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)
1	0.0061	2	0.0044
3	0.0032	4	0.0043
5	0.0023	6	0.0028
7	0.0026	8	0.510
9	0.0075	10	0.014
11	0.0087	12	0.0047

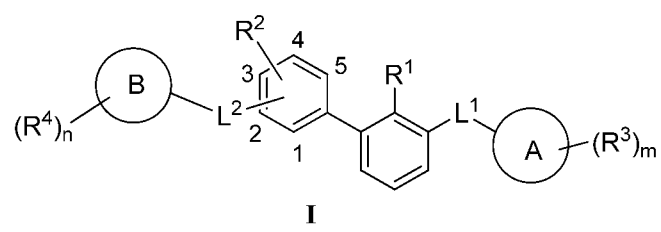
【0269】雖然本發明已以實施例揭露如上，然其並非用以限定本發明，本發明所屬技術領域中具有通常知識者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作些許之更動與潤飾，因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

【符號說明】

【0270】 無

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種通式I所示的聯苯類化合物、其藥學上可接受的鹽、互變異構體、內消旋體、外消旋體或立體異構體：



其中，

環A和環B獨立地為C₆-C₂₀芳環；

L¹為-C(R⁵)=C(R⁶)-；L²為-C(R⁵)=C(R⁶)-或不存在；

R⁵和R⁶分別獨立地為氫、氖、鹵素、氰基、或取代或未取代的烷基；

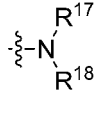
R¹和R²獨立地為氖、鹵素、氰基或取代或未取代的烷基；

每個R³和每個R⁴獨立地為氫、氖、羥基、-SR¹¹、-NR¹²R¹³、鹵素、氰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的C₁-C₄烷氧基、-CONH₂、-COR¹⁴、-COOR¹⁵或-OCOR¹⁶；R¹¹、R¹²和R¹³獨立地為氫、C₁-C₄烷基、取代的C₁-C₄烷基或-COR^a，R^a為氫、羥基、C₁-C₄烷基或C₁-C₄烷氧基；

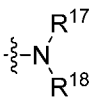
R¹⁴、R¹⁵和R¹⁶獨立地為氫、C₁-C₄烷基或取代的C₁-C₄烷基；

R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵和R¹⁶中，所述取代的C₁-C₄烷基中的取代是指被C₆-C₁₄芳基、取代的C₆-C₁₄芳基、C₁-C₁₀雜芳基和取代的C₁-C₁₀雜芳基中的一個或多個取代；

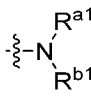
R¹和R²中所述的取代的烷基、每個R³和每個R⁴中所述的取代的烷基或所述的

取代的C₁-C₄烷氧基中的取代基選自鹵素、氰基、C₁-C₄烷基、羥基、、

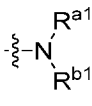
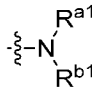
C₆-C₁₄芳基、取代的C₆-C₁₄芳基、C₁-C₁₀雜芳基、取代的C₁-C₁₀雜芳基、C₁-C₄

烷氧基、C₁-C₄羧基、C₁-C₄酯基和C₁-C₄醯胺基中的一個或多個；
 中，
R¹⁷和R¹⁸獨立地為氫、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的C₆-C₁₄芳基、取代或未取代的C₃-C₆環烷基、或取代或未取代的C₁-C₄烷氧基；或者R¹⁷、R¹⁸和與它們相連接的氮原子一起形成一個取代或未取代的5-7元碳雜環；所述碳雜環中，雜原子為N，或N和O，雜原子數為1-4個；每個R¹⁷和每個R¹⁸相同或不同；

R¹⁷和R¹⁸中所述的取代的C₁-C₄烷基、所述的取代的C₆-C₁₄芳基、所述的取代的C₃-C₆環烷基、所述取代的C₁-C₄烷氧基和所述的取代的5-7元碳雜環中的取代基選自鹵素、氰基、C₁-C₄烷基、取代的C₁-C₄烷基、C₆-C₁₄芳基、取代的

C₆-C₁₄芳基、C₁-C₁₀雜芳基、取代的C₁-C₁₀雜芳基、羥基、
、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄羧基、C₁-C₄酯基和C₁-C₄醯胺基中的一個或多個；

R¹⁷和R¹⁸中，當所述的取代的C₁-C₄烷基、所述的取代的C₆-C₁₄芳基、所述的取代的C₃-C₆環烷基、所述取代的C₁-C₄烷氧基和所述的取代的5-7元碳雜環中的取代基為取代的C₁-C₄烷基時，取代基中，所述的取代的C₁-C₄烷基中的取代基選自鹵素、氰基、C₁-C₄烷基、C₆-C₁₄芳基、取代的C₆-C₁₄芳基、C₁-C₁₀

雜芳基、取代的C₁-C₁₀雜芳基、羥基、
、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄羧基、C₁-C₄酯基和C₁-C₄醯胺基中的一個或多個；
 中，R^{a1}和R^{b1}獨立地為氫、C₁-C₄

的烷基或
，R^{a11}為C₁-C₄的烷基；

上述所有C₁-C₁₀雜芳基是指雜原子選自N、O和S，雜原子數為1、2、3或4個的C₁-C₁₀雜芳基；

上述所有取代的C₆-C₁₄芳基和取代的C₁-C₁₀雜芳基中的取代基選自氰基、鹵素、羥基、C₁-C₄烷基和C₁-C₄烷氧基中的一個或多個；

R⁵、R⁶、R¹、R²、R³和R⁴中，所述的烷基是指包括1-20個碳原子的支鏈和直鏈的飽和脂族烴基；

當取代基為多個時，所述的取代基相同或不同；

m為1、2或3；

n為1、2或3。

【第2項】如請求項1所述的通式I所示的聯苯類化合物、其藥學上可接受的鹽、互變異構體、內消旋體、外消旋體或立體異構體，其中，

所述C₆-C₂₀芳環為C₆-C₁₄芳環；

和/或，所述的C₃-C₆環烷基為環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

和/或，所述的C₆-C₁₄芳基為C₆-C₁₀芳基，

和/或，所述的C₁-C₁₀雜芳基為雜原子選自O、N和S，雜原子個數為1、2、3或4個的C₁-C₈的雜芳基；

和/或，所述的鹵素為氟、氯、溴或碘；

和/或，所述的烷基是指包括1-10個碳原子的支鏈和直鏈的飽和脂族烴基；

和/或，所述的C₁-C₄烷氧基表示通過氧橋連接的具有所述碳原子數目的環狀或者非環狀烷基；

和/或，所述的5-7元碳雜環是指雜原子為N，或N和O，雜原子數為1、2、3或4個，碳原子數為1、2、3、4、5或6個的5-7元碳雜環。

并吡啶基、噻^吡基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹^噻啉基、四唑基、四唑并吡啶基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基或三唑基；
和/或，所述的烷基是指甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、三級丁基、異丁基、戊基、己基、庚基、辛基，及它們的各種異構體。

【第5項】如請求項1或2所述的通式I所示的聯苯類化合物、其藥學上可接受的鹽、互變異構體、內消旋體、外消旋體或立體異構體，其中，

L^1 為 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ；

和/或， L^2 為 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或不存在；

和/或， R^5 和 R^6 分別獨立地為氫或氖；

和/或， R^1 為鹵素、氰基、取代或未取代的烷基；

和/或， R^2 為氖、鹵素、氰基、取代或未取代的烷基；

和/或， R^3 和 R^4 獨立地為氖、鹵素、氰基、 $-\text{SR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基。

【第6項】如請求項5所述的通式I所示的聯苯類化合物、其藥學上可接受的鹽、互變異構體、內消旋體、外消旋體或立體異構體，其中，

R^1 為鹵素、氰基、取代或未取代的烷基，所述的烷基為 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，所述的取代的烷基中的取代基為鹵素或羥基；

和/或， R^2 為氖、鹵素、氰基、取代或未取代的烷基，所述的烷基為 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，所述的取代的烷基中的取代基為鹵素、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、羥基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 羧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 酯基和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 醯胺基中的一個或多個；

和/或， R^3 和 R^4 獨立地為氖、鹵素、氰基、 $-\text{SR}^{11}$ 、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基。

【第7項】如請求項6所述的通式I所示的聯苯類化合物、其藥學上可接受的鹽、互變異構體、內消旋體、外消旋體或立體異構體，其中，

R^1 為鹵素、氰基、取代或未取代的烷基，所述的烷基為甲基；

和/或， R^2 為氬、鹵素、氰基、取代或未取代的烷基，所述的烷基為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或三級丁基。

【第8項】如請求項1所述的通式I所示的聯苯類化合物、其藥學上可接受的鹽、互變異構體、內消旋體、外消旋體或立體異構體，其中，

R^1 和 R^2 獨立地為鹵素、烷基或被鹵素取代的烷基；

或者， R^3 和 R^4 為鹵素；

或者， R^3 和 R^4 為取代或未取代的烷基，所述的取代的烷基中的取代基為鹵

素、氰基、羥基、 $\begin{array}{c} R^{17} \\ | \\ \text{---}N \\ | \\ R^{18} \end{array}$ 、 C_6-C_{14} 芳基、取代的 C_6-C_{14} 芳基、 C_1-C_{10} 雜芳基、取代的 C_1-C_{10} 雜芳基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 羧基中的一個或多個，當取代基為多個時，所述的取代基相同或不同，

或者， R^3 和 R^4 為取代或未取代的 C_1-C_4 烷氧基，所述的取代的 C_1-C_4 烷氧基中

的取代基為鹵素、氰基、羥基、 $\begin{array}{c} R^{17} \\ | \\ \text{---}N \\ | \\ R^{18} \end{array}$ 、 C_6-C_{14} 芳基、取代的 C_6-C_{14} 芳基、 C_1-C_{10} 雜芳基、取代的 C_1-C_{10} 雜芳基和 C_1-C_4 烷氧基中的一個或多個；當取代基為多個時，所述的取代基相同或不同。

【第9項】如請求項8所述的通式I所示的聯苯類化合物、其藥學上可接受的鹽、互變異構體、內消旋體、外消旋體或立體異構體，其中，

R^3 和 R^4 中，所述的取代的烷基中的取代基為鹵素、 $\begin{array}{c} R^{17} \\ | \\ \text{---}N \\ | \\ R^{18} \end{array}$ 、取代的 C_6-C_{14} 芳基和取代的 C_1-C_{10} 雜芳基中的一個或多個，

或者， R^3 和 R^4 中，所述的取代的 C_1-C_4 烷氧基中的取代基為 C_1-C_{10} 雜芳基、取代的 C_1-C_{10} 雜芳基和 C_1-C_4 烷氧基中的一個或多個。

【第10項】如請求項9所述的通式I所示的聯苯類化合物、其藥學上可接受的鹽、互變異構體、內消旋體、外消旋體或立體異構體，其中， R^3 和 R^4 中，所述的取代的 C_1-C_4 烷氧基中的取代基為 C_1-C_4 烷氧基。

【第11項】如請求項1所述的通式I所示的聯苯類化合物、其藥學上可接受的鹽、互變異構體、內消旋體、外消旋體或立體異構體，其中，

R^1 和 R^2 獨立地為鹵素、 C_1-C_4 烷基或被F、Cl、Br和I中的一個或多個取代的 C_1-C_4 烷基；

或者， R^3 和 R^4 為被鹵素取代的烷基，

或者， R^3 和 R^4 為被 $\begin{array}{c} R^{17} \\ | \\ \text{---}N \\ | \\ R^{18} \end{array}$ 取代的烷基；或者， R^3 和 R^4 為被取代的 C_6-C_{14} 芳基取代的烷基；

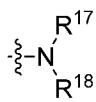
或者， R^3 和 R^4 為被取代的 C_1-C_{10} 雜芳基取代的烷基；

或者，當 R^3 為取代或未取代的烷基時， R^3 位於環A上與 L^1 相連的原子的間位或對位；

或者，當 R^4 為取代或未取代的烷基時， R^4 位於環B上與 L^2 相連的原子的間位或對位；

或者，當 R^3 為取代或未取代的烷基時，環A上還可有0、1或2個取代基，當還可有1個取代基時，該取代基位於取代或未取代的烷基的對位、間位或鄰位；

或者，當 R^4 為取代或未取代的烷基時，環B上還可有0、1或2個取代基，當還可有1個取代基時，該取代基位於取代或未取代的烷基的對位、間位或鄰位；
或者， R^3 和 R^4 為取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基，所述的取代的 C_1 - C_4 烷氧基中

的取代基為鹵素、氰基、羥基、、 C_6 - C_{14} 芳基、取代的 C_6 - C_{14} 芳基、 C_1 - C_{10} 雜芳基、取代的 C_1 - C_{10} 雜芳基和 C_1 - C_4 烷氧基中的一個或多個；

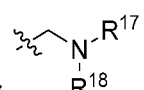
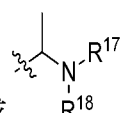
或者，當 R^3 為取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基時， R^3 位於環A上與 L^1 相連的原子的鄰位或間位；

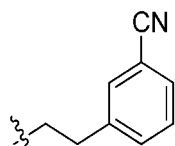
或者，當 R^4 為取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基時， R^4 位於環B上與 L^2 相連的原子的鄰位或間位。

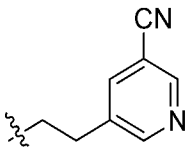
【第12項】 如請求項11所述的通式I所示的聯苯類化合物、其藥學上可接受的鹽、互變異構體、內消旋體、外消旋體或立體異構體，其中，

R^1 和 R^2 中，所述的被F、Cl、Br和I中的一個或多個取代的 C_1 - C_4 烷基為 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$ ；

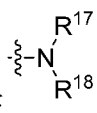
或者， R^3 和 R^4 中，所述的被鹵素取代的烷基為被F、Cl、Br和I中的一個或多個取代的 C_1 - C_4 烷基，

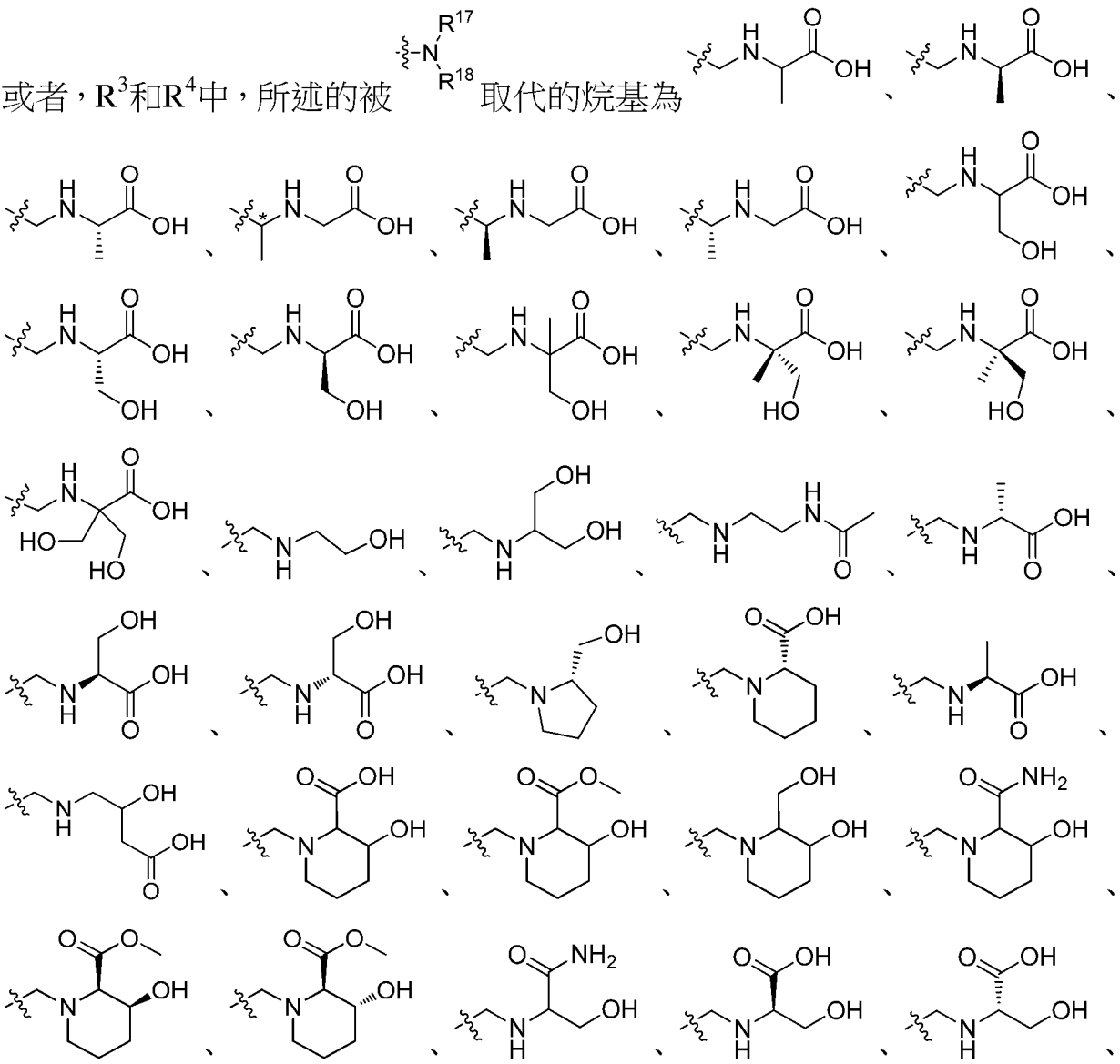
或者， R^3 和 R^4 中，所述的被取代的烷基為或，其中， R^{17} 和 R^{18} 一個為H，另一個為被 C_1 - C_4 烷氧基、羥基和羧基中的一個或多個取代的烷基，

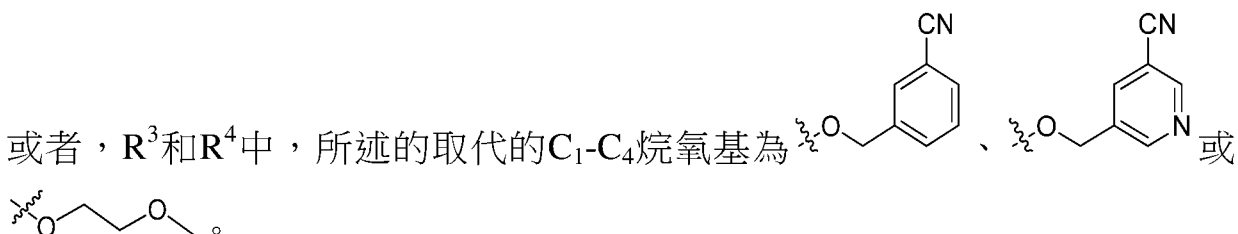
或者， R^3 和 R^4 中，所述的被取代的 C_6 - C_{14} 芳基取代的烷基為；

或者， R^3 和 R^4 中，所述的被取代的 C_1 - C_{10} 雜芳基取代的烷基為；
或者， R^3 和 R^4 中，所述的取代的 C_1 - C_4 烷氧基中的取代基為 C_1 - C_{10} 雜芳基、取代的 C_1 - C_{10} 雜芳基和 C_1 - C_4 烷氧基中的一個或多個，當取代基為多個時，所述的取代基相同或不同。

【第13項】 如請求項12所述的通式I所示的聯苯類化合物、其藥學上可接受的鹽、互變異構體、內消旋體、外消旋體或立體異構體，其中，

R^3 和 R^4 中，所述的被F、Cl、Br和I中的一個或多個取代的 C_1 - C_4 烷基為 $-CF_3$ ，
或者， R^3 和 R^4 中，所述的被取代的烷基為





基團

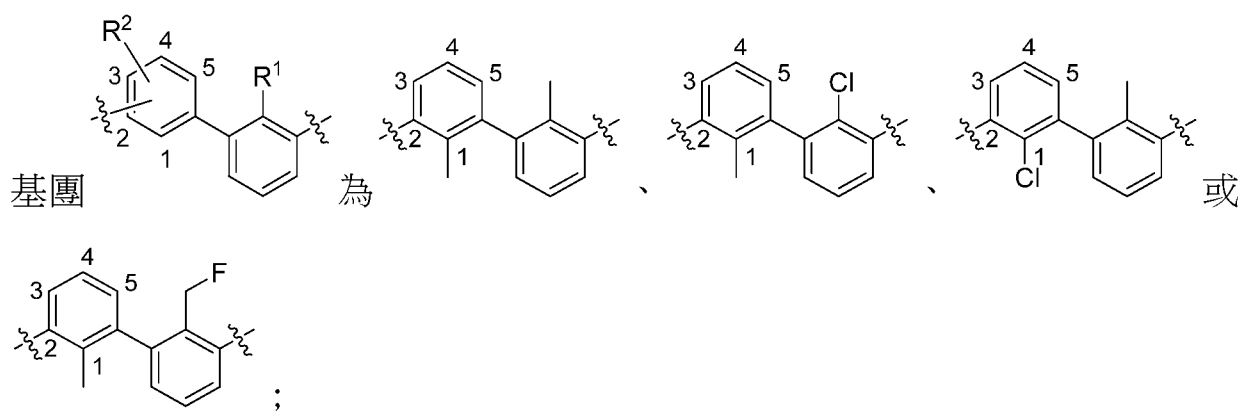
為

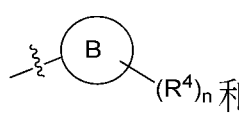
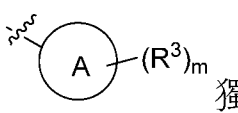
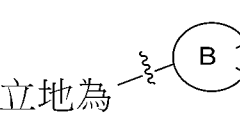
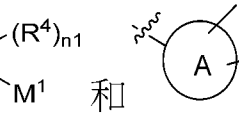
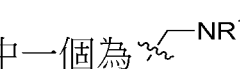
，其中， R^1 和 R^2 的定義均同請求項1-4



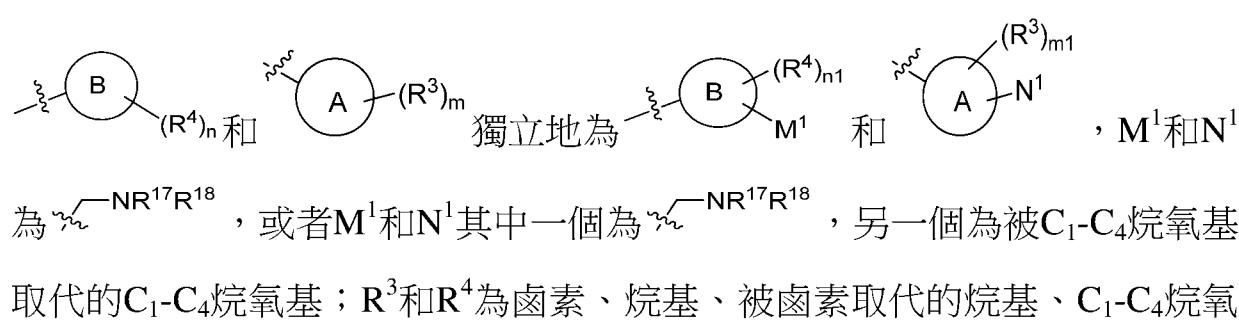
 , 其中 M^1 和 N^1 為被  取代的烷基, 或者 M^1 和 N^1 其中一個為被  取代的烷基, 另一個為取代的 C_1 - C_4 烷氧基; 其中 R^{17} 、 R^{18} 、 R^3 和 R^4 的定義均同請求項 1-13 任一項所述, n_1 和 m_1 獨立地為 0、1 或 2。

【第15項】 如請求項14所述的通式I所示的聯苯類化合物、其藥學上可接受的鹽、互變異構體、內消旋體、外消旋體或立體異構體，其中，



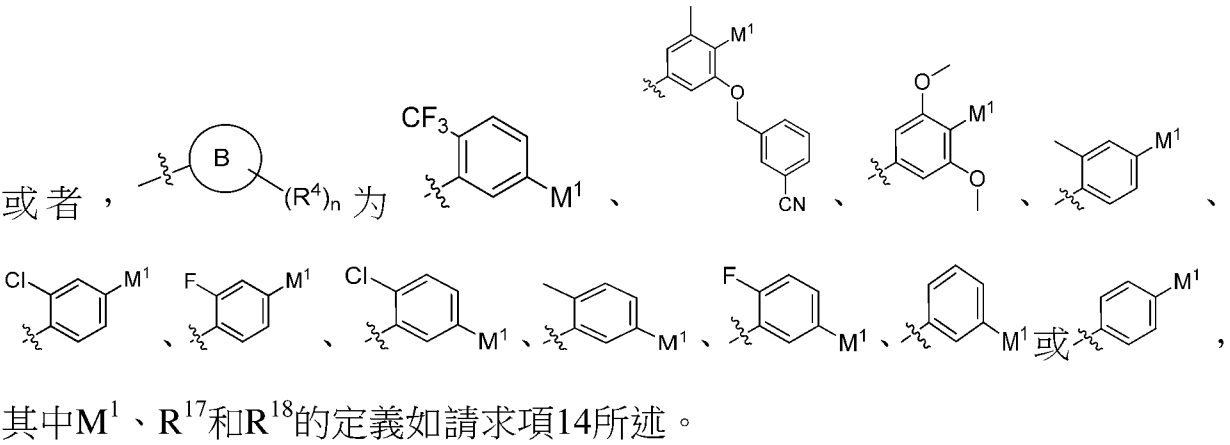
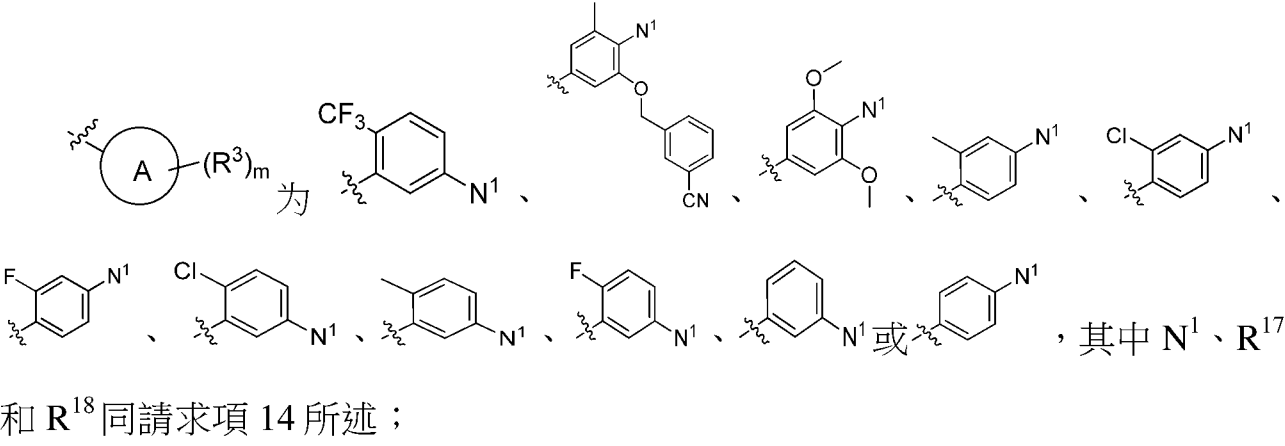
或者， 和  獨立地為  和 ，
M¹和N¹為NR¹⁷R¹⁸，或者M¹和N¹其中一個為NR¹⁷R¹⁸，另一個為被C₁-C₄烷氧基、C₁-C₁₀雜芳基和取代的C₁-C₁₀雜芳基中的一個或多個取代的C₁-C₄烷氧基；R³和R⁴為氫、鹵素、烷基、被鹵素取代的烷基、C₁-C₄烷氧基或取代的C₁-C₄烷氧基，所述的取代的C₁-C₄烷氧基中的取代基為C₁-C₄烷氧基、C₁-C₁₀雜芳基和取代的C₁-C₁₀雜芳基中的一個或多個；R¹⁷和R¹⁸的定義均同請求項1-13任一項所述。

【第16項】 如請求項15所述的通式I所示的聯苯類化合物、其藥學上可接受的鹽、互變異構體、內消旋體、外消旋體或立體異構體，其中，

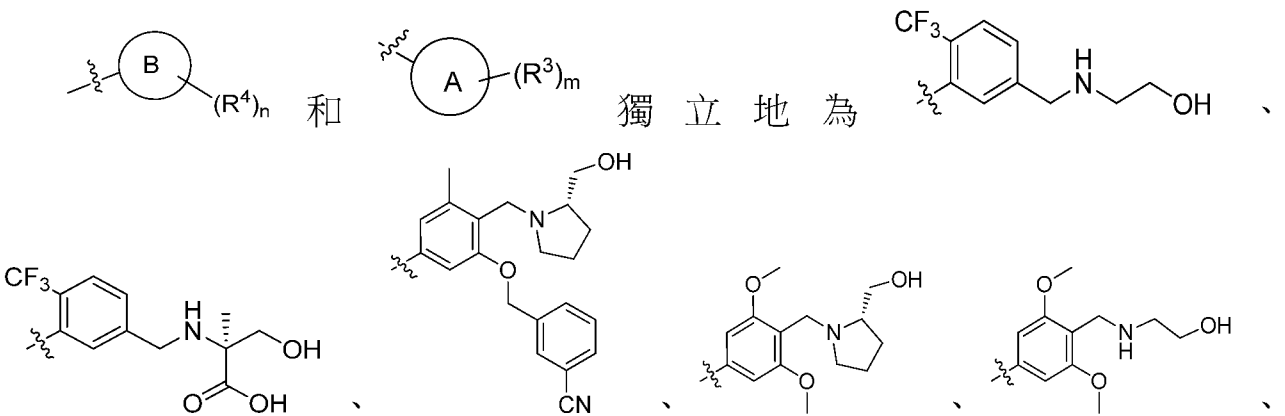


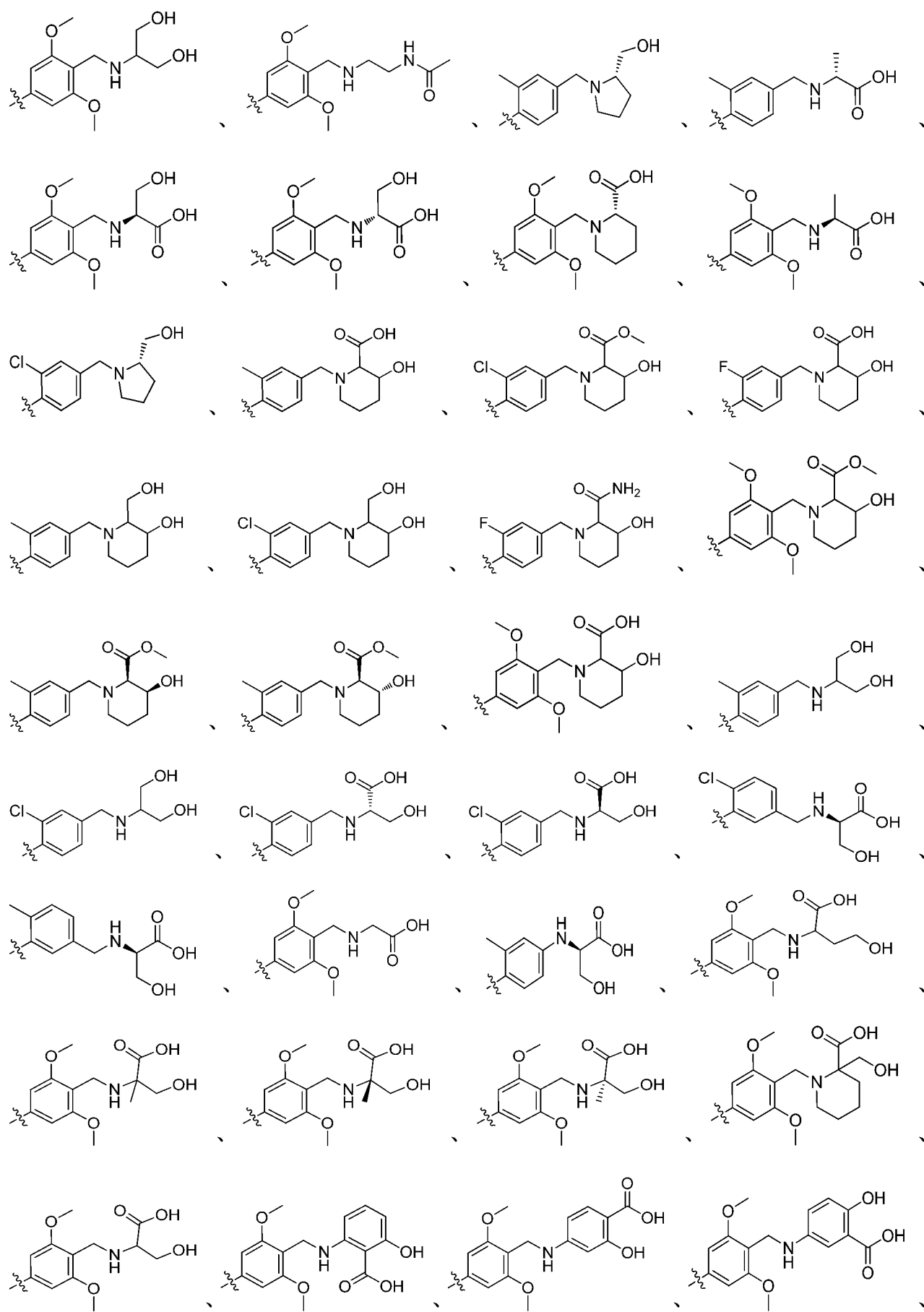
基或被C₁-C₄烷氧基取代的C₁-C₄烷氧基；R¹⁷和R¹⁸的定義均同請求項1-13任一
項所述。

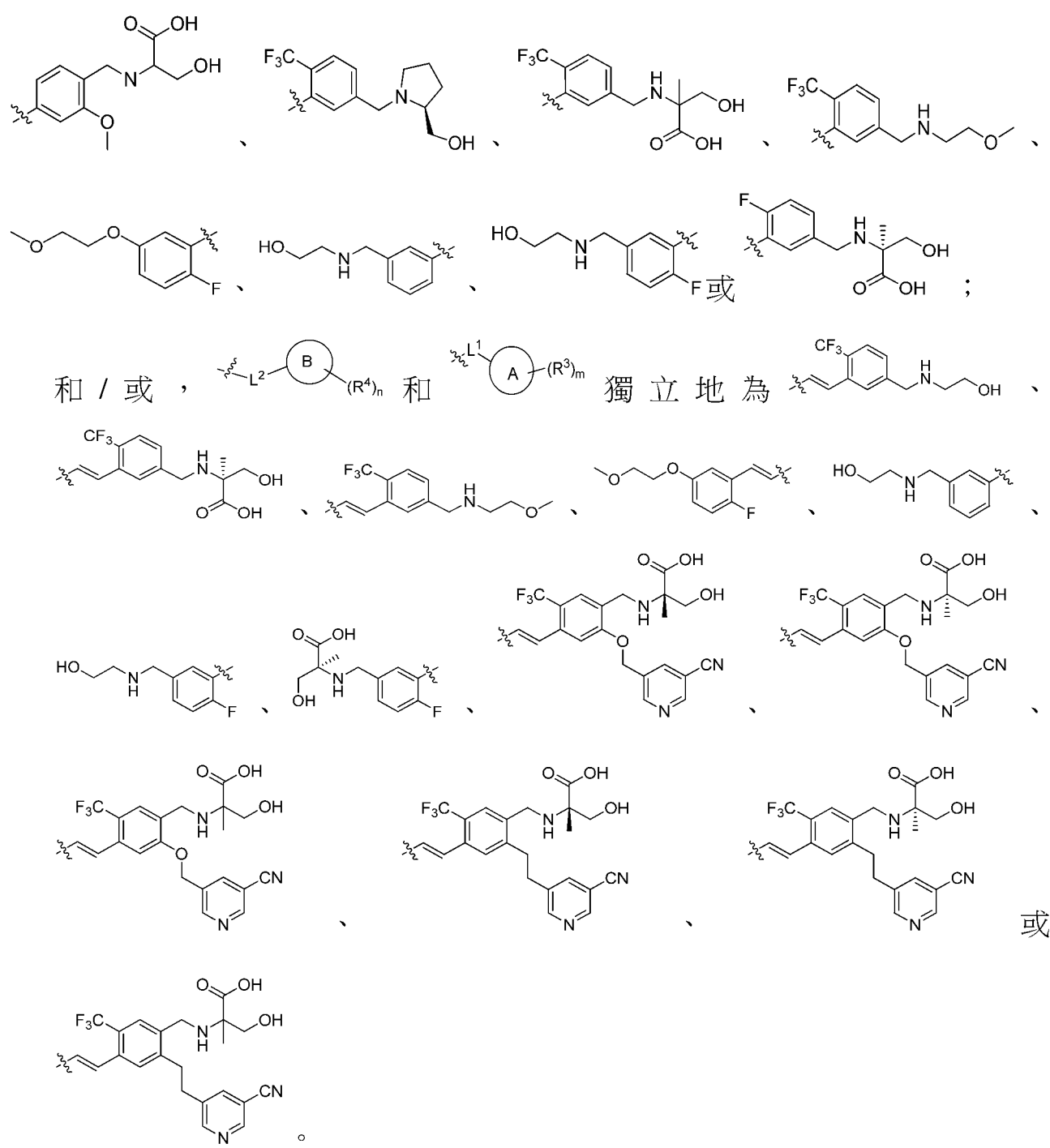
【第17項】 如請求項14所述的通式I所示的聯苯類化合物、其藥學上可接受的
的鹽、互變異構體、內消旋體、外消旋體或立體異構體，其中，



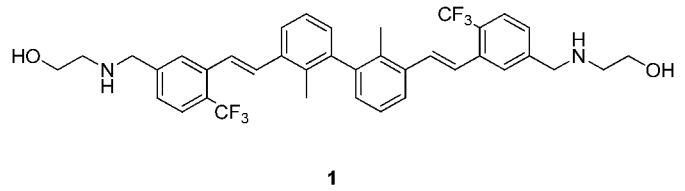
【第18項】 如請求項1所述的通式I所示的聯苯類化合物、其藥學上可接受的
鹽、互變異構體、內消旋體、外消旋體或立體異構體，其中，



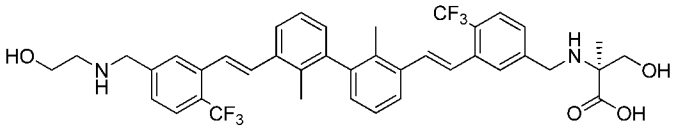




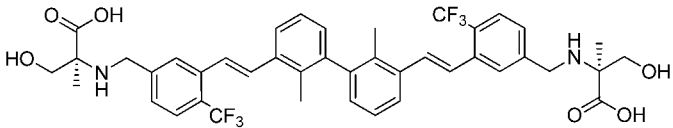
【第19項】 如請求項1所述的通式I所示的聯苯類化合物、其藥學上可接受的鹽、互變異構體、內消旋體、外消旋體或立體異構體，其中，所述的通式I所示的聯苯類化合物選自下列任一化合物：



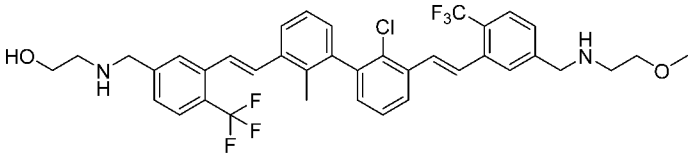
1



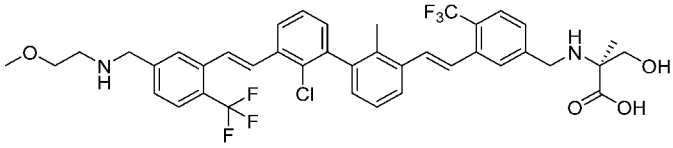
2



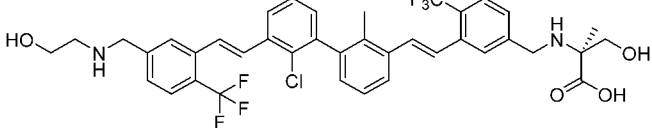
3



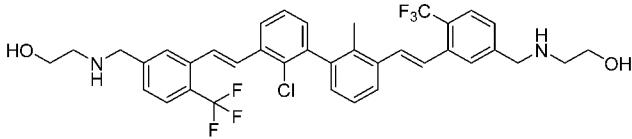
4



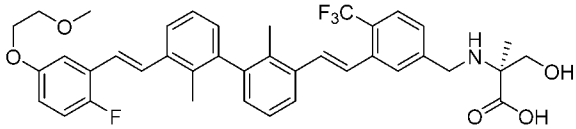
5



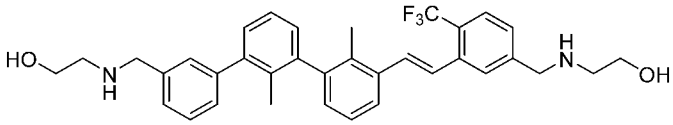
6



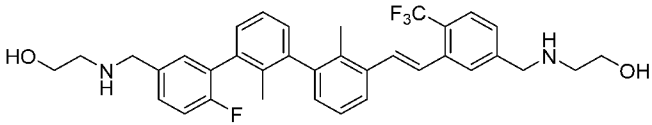
7



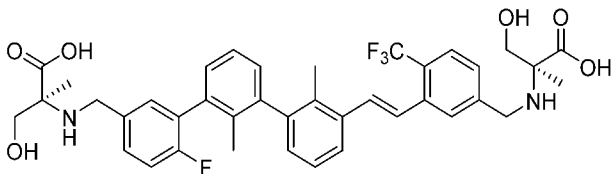
8



9

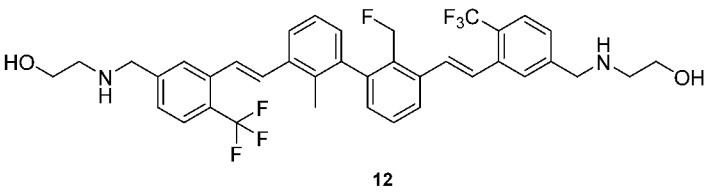


10

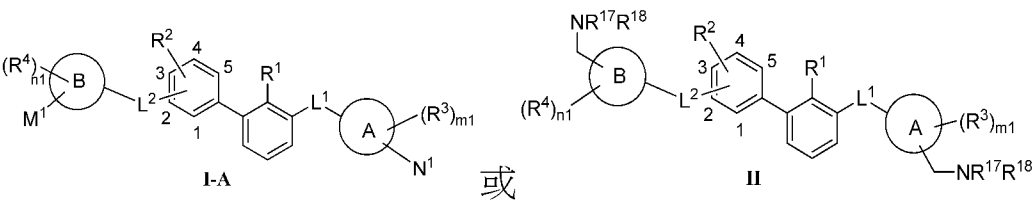


11

和



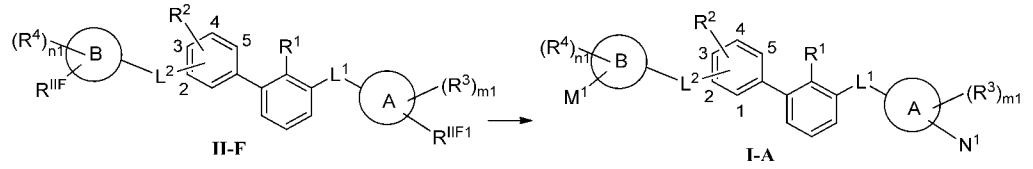
【第20項】 如請求項1所述的通式I所示的聯苯類化合物、其藥學上可接受的鹽、互變異構體、內消旋體、外消旋體或立體異構體，其中，所述的通式I所示的聯苯類化合物為通式I-A或II所示的聯苯類化合物：



其中，環A、環B、L¹、L²、R¹、R²、R³、R⁴、R¹⁷和R¹⁸的定義均同請求項1-19任一項所述， M¹和N¹的定義均同請求項14-17任一項所述， n1為0、1或2， m1為0、1或2。

【第21項】 一種如請求項20所述的通式I-A或II所示的聯苯類化合物的製備方法，其中，

通式I-A所示的化合物中，當M¹和N¹中含有-NH-或-COOH時，其採用下列方法製備：所述方法包括下列步驟：將通式II-F所示的化合物進行如下所示脫保護反應，製得所述的通式I-A所示的聯苯類化合物，

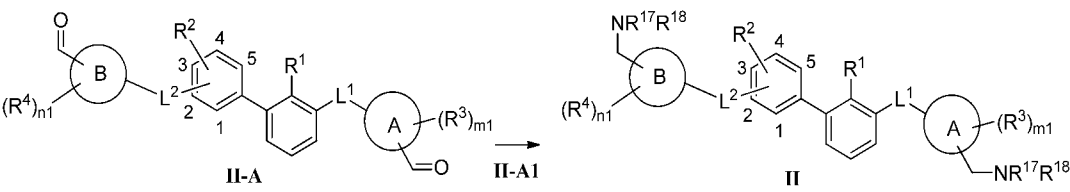


其中環A、環B、L¹、L²、R¹、R²、R³、R⁴、M¹和N¹的定義均同請求項20所述， n1為0、1或2， m1為0、1或2， R^{III}F為M¹對應的含有氨基或羧基保護基的基團， R^{III}F¹與N¹相同；或者， R^{III}F和M¹相同， R^{III}F¹為N¹對應的含有氨基或羧基

保護基的基團；或者 R^{IIF} 為 M^1 對應的含有氨基或羧基保護基的基團， R^{IIF1} 為 N^1 對應的含有氨基或羧基保護基的基團；

通式II所示的聯苯類化合物的製備方法採用下列任一方法：

(1) 方法一包括下列步驟：將通式II-A所示的化合物和化合物II-A1進行如下所示的反應，製得所述的通式II所示的聯苯類化合物，

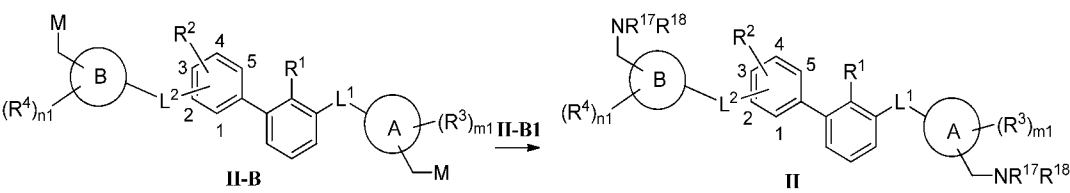


其中化合物II-A1結構如下： $\text{HN}(\text{R}^{17})(\text{R}^{18})$ 或其酸式鹽，

環A、環B、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{17} 和 R^{18} 的定義均同請求項20所述，

n_1 為0、1或2， m_1 為0、1或2；在此方法中，環A和環B中的 $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 相同；

(2) 方法二包括下列步驟：將通式II-B所示的化合物和化合物II-B1進行如下所示的反應，製得所述的通式II所示的聯苯類化合物，

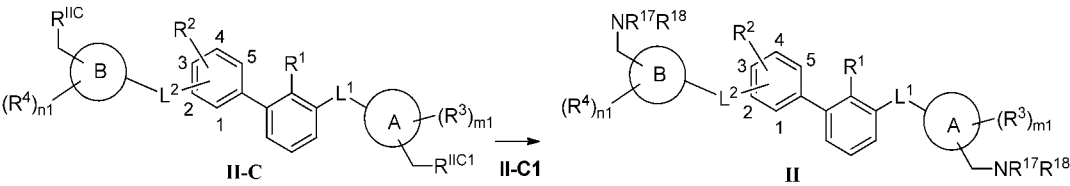


其中化合物II-B1結構如下： $\text{HN}(\text{R}^{17})(\text{R}^{18})$ 或其酸式鹽，

環A、環B、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{17} 和 R^{18} 的定義均同請求項20所述，

n_1 為0、1或2， m_1 為0、1或2，M為鹵素；在此方法中，環A和環B中的 $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 相同；

(3) 方法三包括下列步驟：將通式II-C所示的化合物和化合物II-C1進行如下所示的反應，製得所述的通式II所示的聯苯類化合物，



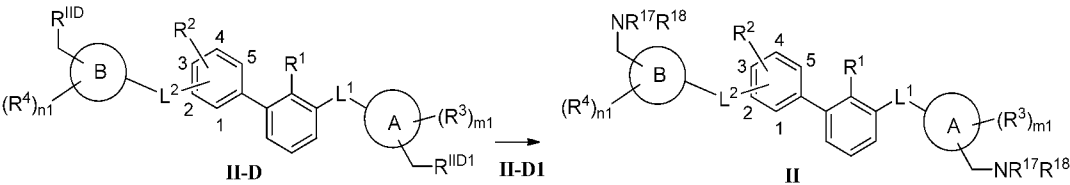
其中化合物II-C1結構如下： $\text{HN} \begin{smallmatrix} \text{R}^{17} \\ \text{R}^{18} \end{smallmatrix}$ 或其酸式鹽，

環A、環B、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{17} 和 R^{18} 的定義均同請求項20所述，

n_1 為0、1或2， m_1 為0、1或2； R^{IIC} 和 R^{IIC1} 其中一個為 $\begin{smallmatrix} \text{R}^{17} \\ \text{N} \\ \text{R}^{18} \end{smallmatrix}$ ，另一個為 $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{C} \end{smallmatrix}$ ，

在此方法中，環A和環B中的 $\begin{smallmatrix} \text{R}^{17} \\ \text{N} \\ \text{R}^{18} \end{smallmatrix}$ 相同或不同；

(4) 方法四包括下列步驟：將通式II-D所示的化合物和化合物II-D1進行如下所示的反應，製得所述的通式II所示的聯苯類化合物，



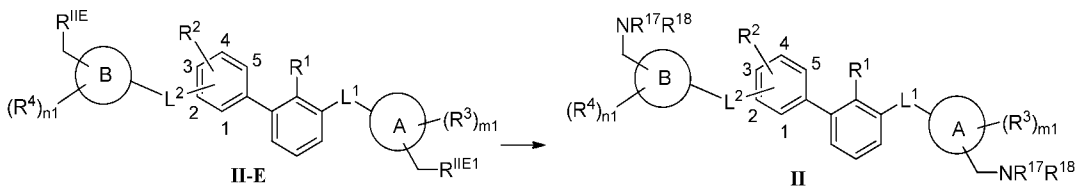
其中化合物II-D1結構如下： $\text{HN} \begin{smallmatrix} \text{R}^{17} \\ \text{R}^{18} \end{smallmatrix}$ 或其酸式鹽，

環A、環B、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{17} 和 R^{18} 的定義均同請求項20所述，

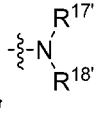
n_1 為0、1或2， m_1 為0、1或2， R^{IID} 和 R^{IID1} 其中一個為 $\begin{smallmatrix} \text{R}^{17} \\ \text{N} \\ \text{R}^{18} \end{smallmatrix}$ ，另一個為鹵素，

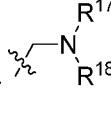
在此方法中，環A和環B中的 $\begin{smallmatrix} \text{R}^{17} \\ \text{N} \\ \text{R}^{18} \end{smallmatrix}$ 相同或不同；

(5) 方法五包括下列步驟：將通式II-E所示的化合物進行如下所示脫保護反應，製得所述的通式II所示的聯苯類化合物，通式II所示的化合物中R¹⁷或R¹⁸中含有羧基；

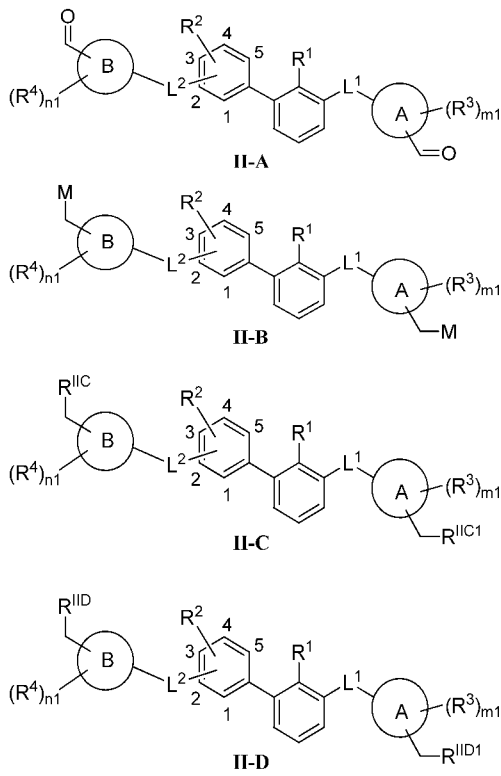


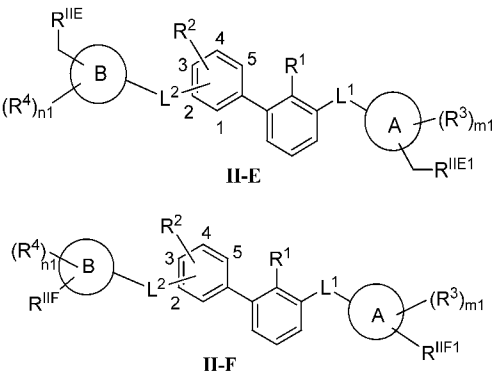
其中環A、環B、L¹、L²、R¹、R²、R³、R⁴、R¹⁷和R¹⁸的定義均同請求項20所

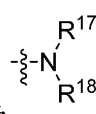
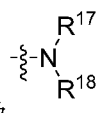
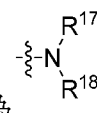
述，n1為0、1或2，m1為0、1或2，R^{II-E}和R^{II-E1}為 ，每個R¹⁷和每個R¹⁸相同或不同，且至少有一個有羧基保護基，不含羧基保護基的R¹⁷和R¹⁸分別

與通式II中對應的R¹⁷和R¹⁸相同；此方法中，環A和環B中的  相同或不同。

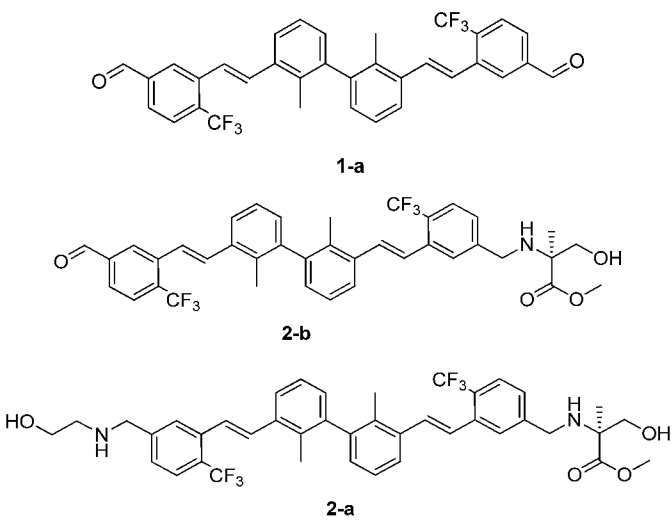
【第22項】 一種通式II-A、II-B、II-C、II-D、II-E和II-F所示的化合物：

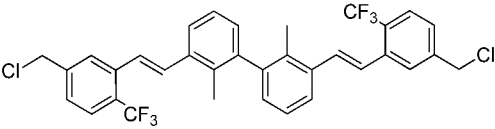




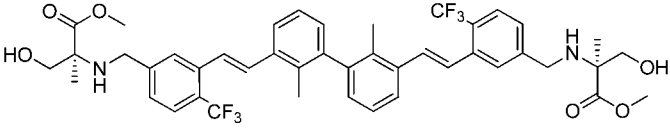
環A、環B、L¹、L²、R¹、R²、R³、R⁴、R¹⁷和R¹⁸的定義均同請求項1-19中任一項所述，M¹和N¹的定義均同請求項14-17任一項所述，n1為0、1或2，m1為0、1或2；M為鹵素，R^{II C}和R^{II C1}其中一個為，另一個為，R^{II D}和R^{II D1}其中一個為，另一個為鹵素，R^{II E}和R^{II E1}為，每個R^{17'}和每個R^{18'}相同或不同，且至少有一個有羧基保護基，不含羧基保護基的R^{17'}和R^{18'}分別與通式II中對應的R¹⁷和R¹⁸相同；R^{II F}為M¹對應的含有氨基或羧基保護基的基團，R^{II F1}與N¹相同；或者，R^{II F}和M¹相同，R^{II F1}為N¹對應的含有氨基或羧基保護基的基團；或者R^{II F}為M¹對應的含有氨基或羧基保護基的基團，R^{II F1}為N¹對應的含有氨基或羧基保護基的基團。

【第23項】 一種如下所示的化合物：

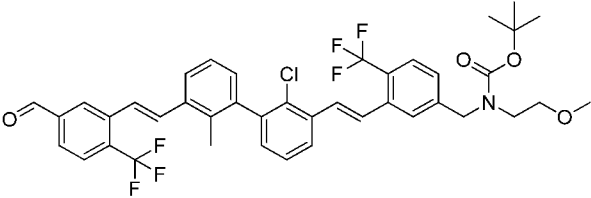




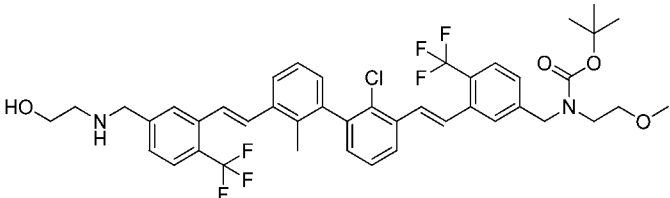
3-b



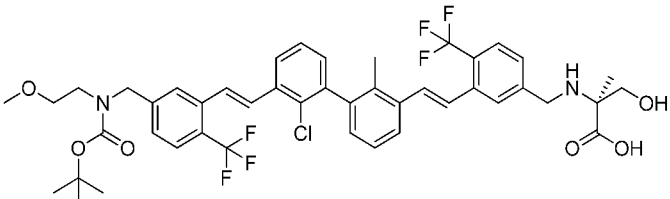
3-a



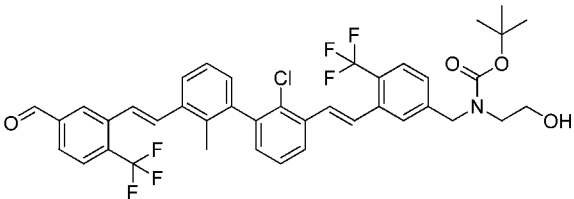
4-b



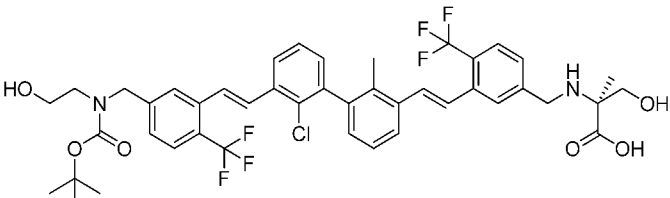
4-a



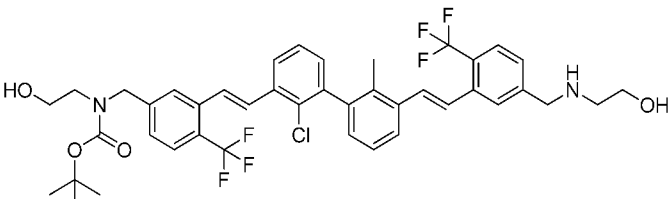
5-a



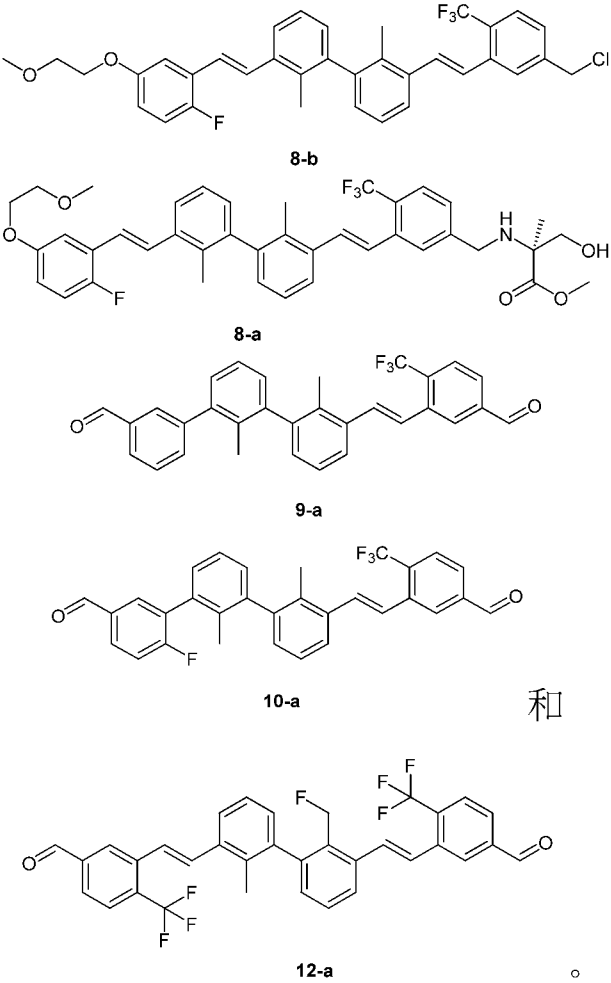
6-b



6-a



7-a



【第24項】 一種如請求項1-20中任一項所述的通式I所示的聯苯類化合物、其藥學上可接受的鹽、互變異構體、內消旋體、外消旋體或立體異構體在製備PD-1抑制劑和/或PD-L1抑制劑的用途。

【第25項】 一種如請求項1-20中任一項所述的通式I所示的聯苯類化合物、其藥學上可接受的鹽、互變異構體、內消旋體、外消旋體或立體異構體中的一種或多種製備預防、緩解或治療癌症、感染、自身免疫性疾病或其相關疾病的藥物的用途。

【第26項】 如請求項25所述的用途，所述癌症為肺癌、食管癌、胃癌、大腸癌、肝癌、鼻咽癌、腦腫瘤、乳腺癌、宮頸癌、血癌和骨癌中的一種或多種。

【第27項】 一種藥物組合物，其包括治療和/或預防有效量的如請求項1-20中任一項所述的通式I所示的聯苯類化合物、其藥學上可接受的鹽、互變異構體、內消旋體、外消旋體或立體異構體，及藥學上可接受載體和/或稀釋劑。