

芳香乙烯或芳香乙基类衍生物、其制备方法、中间体、药物组合物及应用

本申请要求申请日为 2017 年 12 月 29 日的中国专利申请 CN201711486872.3 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及一种芳香乙烯或芳香乙基类衍生物、其制备方法、中间体、药物组合物及应用。

背景技术

PD-1 (programmed death 1) 程序性死亡受体 1, 是一种重要的免疫抑制分子, 其为 CD28 超家族成员, 最初是从凋亡的小鼠 T 细胞杂交瘤 2B4.11 克隆出来的。以 PD-1 为靶点的免疫调节对抗肿瘤、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义。其配体 PD-L1 也可作为靶点, 相应的抗体也可以起到相同的作用。

PD-1/PD-L1 发挥着负性免疫调节作用。当细胞表面的 PD-1 与 PD-L1 耦联后, 可导致 T 细胞胞质区的免疫受体酪氨酸转换基序 (Immunoreceptor Tyrosine-based Switch motifs, ITSM) 结构域的 Tyr 磷酸化, 然后磷酸化的 Tyr 即可募集磷酸酶蛋白酪氨酸酶 2 和蛋白酪氨酸酶 1, 不仅可阻滞细胞外信号调节激酶的活化, 还可阻断磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 和丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶 (Akt) 的激活, 最终抑制 T 淋巴细胞增殖和相关细胞因子的分泌。PD-1/PD-L1 信号可抑制 T 细胞活化和增殖, 与此同时, 细胞因子白细胞介素 2 (IL2)、干扰素 γ 和 IL-10 的分泌也减少 (*Eur. J. Immunol.*, **2002**, 32(3), 634-643.)。另外, PD-1/PD-L1 信号对 B 细胞免疫功能也类似于 T 细胞, 当 PD-1 与 B 细胞抗原受体发生交联后, PD-1 细胞质区与含有蛋白酪氨酸酶 2 结合位点的酪氨酸酶发生作用, 最终阻滞 B 细胞的活化。免疫负性调节分子 PD-1/PD-L1 在肿瘤免疫逃逸中的作用越来越引起人们的重视。大量研究证实, 肿瘤微环境中的肿瘤细胞表面 PD-L1 增高, 同时与活化的 T 细胞上的 PD-1 结合, 传递负性调控信号, 导致肿瘤抗原特异性 T 细胞的凋亡或免疫无能, 从而抑制免疫反应, 进而促使肿瘤细胞的逃逸。

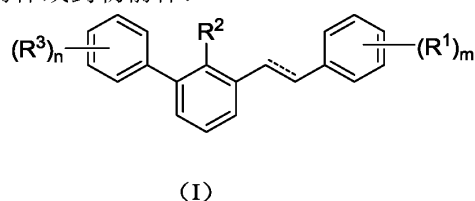
目前已经上市的 PD-1/PD-L1 抗体抑制剂有是 BMS 的 Nivolumab (2014) 和 Merck 的 Lambrolizumab (2014) 以及罗氏的 Atezolizumab (2016)。在研的 PD-1/PD-L1 抗体有 Cure Tech 的 Pidilizumab、GSK 的 AMP-224 和阿斯利康 MEDI-4736。以上这些都是生物大分子, 而小分子 PD-1 /PD-L1 抑制剂目前还处于前期研发阶段, Curis 的 PD-L1 小分

子抑制剂 AC-170 (WO2012168944, WO2015033299, WO2015033301, WO2015036927, WO2015044900) 刚进入临床 I 期, BMS 的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂 (WO2015034820, WO2015160641) 还在临床前研究阶段。相较于生物大分子, 小分子化合物能够穿过细胞膜作用于细胞内靶点, 所以应用范围广泛。其次, 小分子经化学修饰后往往具有良好的生物利用度和依从性, 有效避免消化肠道中酶类的分解失活。最后, 在生产工艺、剂型设计和给药方式等多种层面, 小分子的研究也颇为成熟。

发明内容

本发明提供了一种与现有技术完全不同的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物、其制备方法、中间体、药物组合物及应用。本发明的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物对 PD-1/PD-L1 具有明显的抑制作用, 是一类 PD-1/PD-L1 非常有效的小分子抑制剂, 能够有效缓解或治疗癌症等相关疾病。

本发明提供了一种通式 (I) 所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物、其药学上可接受的盐、代谢产物、代谢前体或药物前体:



其中:

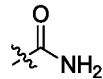
==== 为单键或双键;

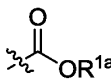
每个 R^1 相同或不同, 各自独立地为氕、卤素、取代或未取代的羟基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基;

或者相邻的两个 R^1 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳环或碳杂环; 所述碳杂环中, 杂原子为氧和/或氮, 杂原子数为 1-4 个;

R^2 为取代或未取代的烷基或卤素;

每个 R^3 相同或不同, 各自独立地为氕、卤素、取代或未取代的烷硫基、取代或未取

代的羟基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、

或 , 其中, R^{1a} 为 C_1 - C_4 烷基, 或者相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共

同形成一个 5-7 元的碳环或碳杂环；所述碳杂环中，杂原子为氧和/或氮，杂原子数为 1-4 个；

每个 R^1 或每个 R^3 中，所述的取代的烷基、所述的取代的烷氧基或所述的取代的烷

硫基中的取代基选自下列基团中的一个或多个：卤素、 C_{1-4} 的烷基、羟基、、 C_{1-4} 的

烷氧基、 C_{1-4} 的羧基、 C_{1-4} 的酯基和 C_{1-4} 酰胺基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同； R^a 和 R^b 独立地为氢、或、取代或未取代的烷基； R^a 或 R^b 中，所述的取代的烷

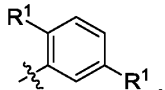
基中的取代基选自下列基团中的一个或多个：卤素、 C_{1-4} 烷基、羟基、、 C_{1-4} 烷

氧基、 C_{1-4} 羧基、 C_{1-4} 酯基或 C_{1-4} 酰胺基； R^{a1} 和 R^{b1} 独立地为氢或 C_{1-4} 的烷基；

每个 R^1 或每个 R^3 中，所述的取代的羟基或所述的取代的氨基中的取代基选自下列基团中的一个或多个： C_{1-4} 的烷基、 C_{1-4} 的烷氧基、 C_{1-4} 的羧基、 C_{1-4} 的酯基和 C_{1-4} 酰胺基；

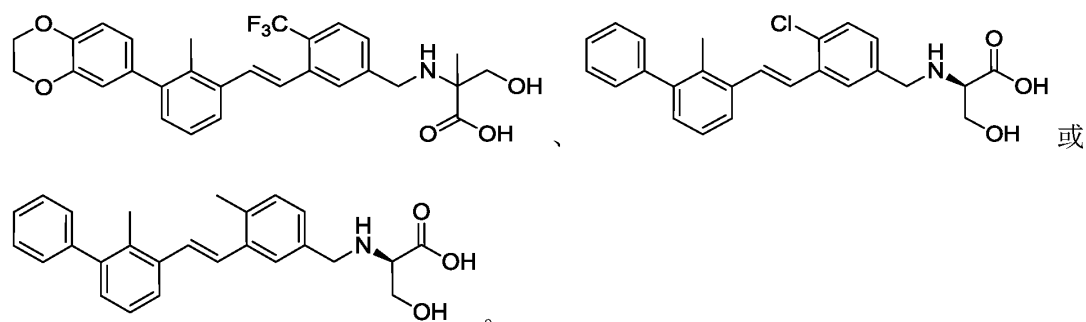
m 为 1、2 或 3；

n 为 0、1、2 或 3；

当 $\text{---}=\text{---}$ 为双键， m 为 2 时，两个 R^1 分别位于苯环的邻位和间位，例如 , 两个 R^1 相同或不同；

当 $\text{---}=\text{---}$ 为双键， m 为 3 时，两个 R^1 相邻，且相邻的两个 R^1 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环；

所述的通式 (I) 所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物不为下列化合物：



在本发明一优选实施方案中，每个 R^1 独立地为卤素、或、取代或未取代的烷基；或

者相邻的两个 R^1 和与其相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环。

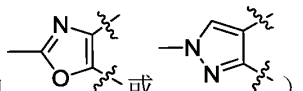
在本发明一优选实施方案中, R^2 为烷基或卤素。

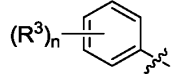
在本发明一优选实施方案中, 每个 R^3 独立地为卤素、烷硫基或烷氧基; 或相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环。

在本发明一优选实施方案中, 每个 R^1 中, 所述的取代的烷基中的取代基选自下列基

团中的一个或多个: 卤素或 ; R^a 和 R^b 独立地为氢、或、取代或未取代的烷基; R^a 或 R^b 中, 所述的取代的烷基中的取代基选自下列基团中的一个或多个: 羟基或 C_{1-4} 羧基。

本发明一优选实施方案中, 当两个 R^3 相邻, 且相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳环或碳杂环时, 所述的碳环或碳杂环还可进一步被 C_{1-4}

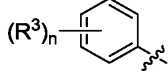
的烷基中的一个或多个所取代 (例如 )。

本发明一优选实施方案中,  还可替换为取代或未取代的杂芳环, 所述

的杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S, 杂原子数为 1-4 个, 所述的取代的杂芳环中的取代

基选自下列基团中的一个或多个: 卤素、 C_{1-4} 的烷基、羟基、、 C_{1-4} 的烷氧基、 C_{1-4} 的羧基、 C_{1-4} 的酯基和 C_{1-4} 酰胺基; 当取代基为多个时, 所述的取代基相同或不同; R^a 和 R^b 独立地为氢、或、取代或未取代的烷基; R^a 或 R^b 中, 所述的取代的烷基中的取代基选

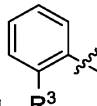
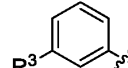
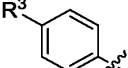
自下列基团中的一个或多个: 卤素、 C_{1-4} 烷基、羟基、、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羧基、 C_{1-4} 酯基或 C_{1-4} 酰胺基; R^{a1} 和 R^{b1} 独立地为氢或 C_{1-4} 的烷基; 所述的取代的杂芳环中的取代基优选选自 C_{1-4} 的烷基中的一个或多个。

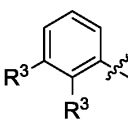
本发明一优选实施方案中, 当  替换为取代或未取代的杂芳环时, 所述

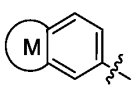
的杂芳环中的杂原子选自 N 和 O, 杂原子数为 1-3 个。进一步优选地, 当杂芳环为单环时, 杂原子为 N 原子, 杂原子数为 1 或 2; 当杂芳环为双环杂芳基, 杂原子为 N 时, 杂原子数优选 3 个; 当杂芳环为双环杂芳基, 杂原子选自 N 和 O, 杂原子数为 2 时; 杂原

子不相邻。

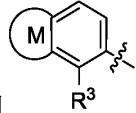
在本发明一优选实施方案中，n 为 0、1、2 或 3。当 n 为 1 时，R³ 优选为卤素、烷硫

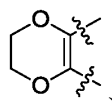
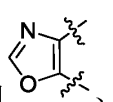
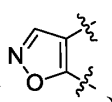
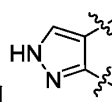
基或烷氧基；且 R³ 位于苯环的邻位、间位或对位，例如 、或 。

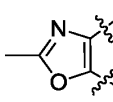
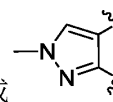
当 n 为 2 时，优选地，两个 R³ 位于苯环的邻位和间位，例如 ，其中，两个 R³ 相同或不同；或者两个 R³ 相邻，且相邻的两个 R³ 和与它们相连的两个碳原子共同形成

一个 5-7 元的碳杂环，例如 ，其中环 M 为 5-7 元的碳杂环。当 n 为 3 时，优

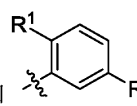
选地，其中两个 R³ 相邻，且相邻的两个 R³ 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7

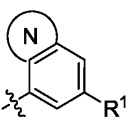
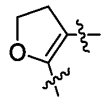
元的碳杂环，例如 ，其中环 M 为 5-7 元的碳杂环（例如 2,3-二氢-1,4-二氧六环

、噁唑环例如 、异噁唑环例如 、吡唑环例如 ); 环 M 还

可进一步被 C₁₋₄ 的烷基中的一个或多个所取代（例如 或 ）。

在本发明一优选实施方案中，m 为 2 或 3。当 m 为 2 时，两个 R¹ 分别优选位于苯环

的邻位和间位，例如 ，两个 R¹ 相同或不同。当 m 为 3 时，优选地，其中两个 R¹ 相邻，且相邻的两个 R¹ 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环，

例如 ，其中环 N 为 5-7 元的碳杂环，例如 2,3-二氢呋喃环（）。

在本发明一优选实施方案中，当 m 为 2 时，其中一个 R¹（优选位于苯环邻位）优选

烷基或卤素取代的烷基；另一个 R¹（优选位于苯环间位）优选 取代的烷基；当 m 为 3 时，两个 R¹ 相邻，且相邻的两个 R¹ 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的

碳杂环，第三个 R^1 为 $\begin{array}{c} R^a \\ | \\ \text{---}N\text{---} \\ | \\ R^b \end{array}$ 取代的烷基；其中，所述的烷基优选 C_{1-4} 的烷基。所述的卤素

取代的烷基优选被一个或多个卤素取代的 C₁-C₄ 的烷基，例如三氟甲基。所述的

代的烷基优选被  取代的 C₁-C₄ 的烷基。

在本发明一优选实施方案中，所述的被  取代的 C₁-C₄ 的烷基优选  或 ，其中，R^a和 R^b一个为 H，另一个为被羟基和/或羧基取代的烷基。

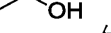
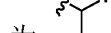
在本发明一优选实施方案中,所述的被 $\begin{matrix} R^a \\ | \\ \text{---}N\text{---} \\ | \\ R^b \end{matrix}$ 取代的 C₁-C₄ 的烷基优选

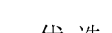
或

其中,用*标注的碳

为 S 构型手性碳、R 构型手性碳或非手性碳。其中， 优选为 。


 优选为
 
 。
 
 优选为
 
 或


 。

 优选为

 ,

 或


在本发明一优选实施方案中，

每个 R^1 独立地为卤素、或、取代或未取代的烷基；或者相邻的两个 R^1 和与其相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环；

R^2 为烷基或卤素；

每个 R^3 独立地为 H、卤素、烷硫基或烷氧基；或相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环；

n 为 0、1、2 或 3；

和 m 为 2。

在本发明一优选实施方案中，

每个 R^1 独立地为 H、或、取代或未取代的烷基；或者相邻的两个 R^1 和与其相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环；所述的取代的烷基中的取代基选自下列基团中

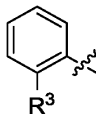
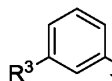
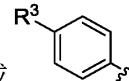
的一个或多个：卤素或 ； R^a 和 R^b 独立地为氢、或、取代或未取代的烷基； R^a 或 R^b

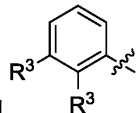
中，所述的取代的烷基中的取代基选自下列基团中的一个或多个：羟基或 C_1 - C_4 羧基；

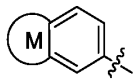
R^2 为烷基或卤素；

每个 R^3 独立地为 H、卤素、烷硫基或烷氧基；或相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环；

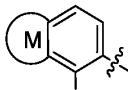
n 为 0、1、2 或 3，当 n 为 1 时， R^3 优选为卤素、烷硫基或烷氧基；且 R^3 位于苯环

的邻位、间位或对位，例如 、 或 ；当 n 为 2 时，优选地，

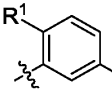
两个 R^3 位于苯环的邻位和间位，例如 ，其中，两个 R^3 相同或不同；或者两个 R^3 相邻，且相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环；例

如 ，其中环 M 为 5-7 元的碳杂环；当 n 为 3 时，优选地，其中一个 R^3 为卤素，

另外两个 R^3 相邻，且相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的

碳杂环，例如 ，其中环 M 为 5-7 元的碳杂环；

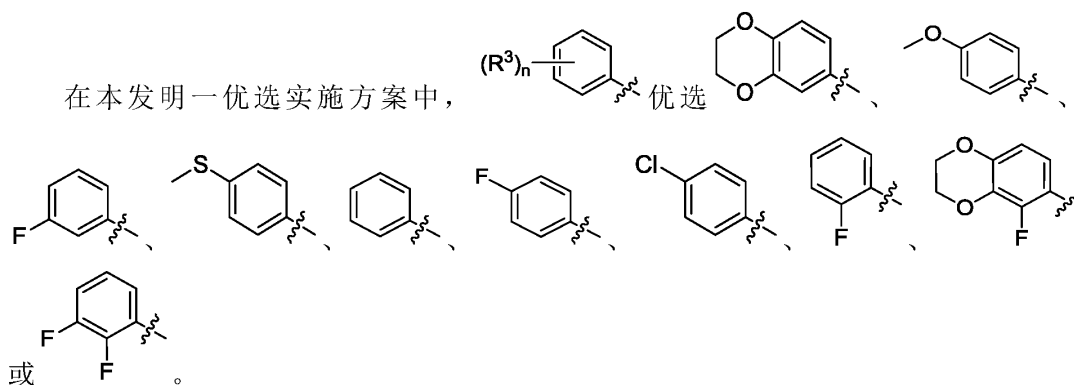
和 m 为 2 或 3；当 m 为 2 时，两个 R^1 分别优选位于苯环的邻位和间位，例如

，位于苯环邻位的 R^1 优选烷基或卤素取代的烷基；位于苯环间位的 R^1 优选

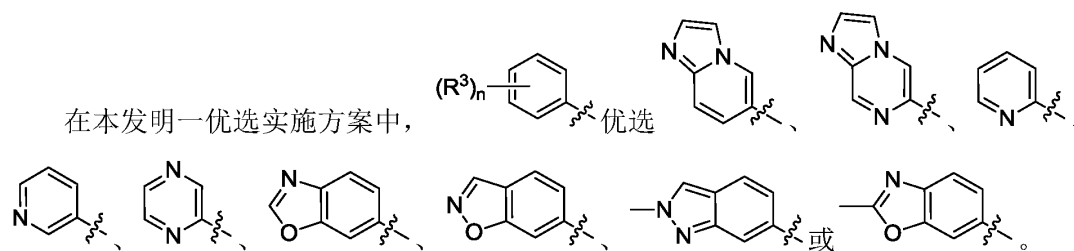
R^a
 N
 R^b 取代的烷基；当 m 为 3 时，其中两个 R^1 相邻，且相邻的两个 R^1 和与它们相连的两

个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环，第三个 R^1 为 R^a
 N
 R^b 取代的烷基。

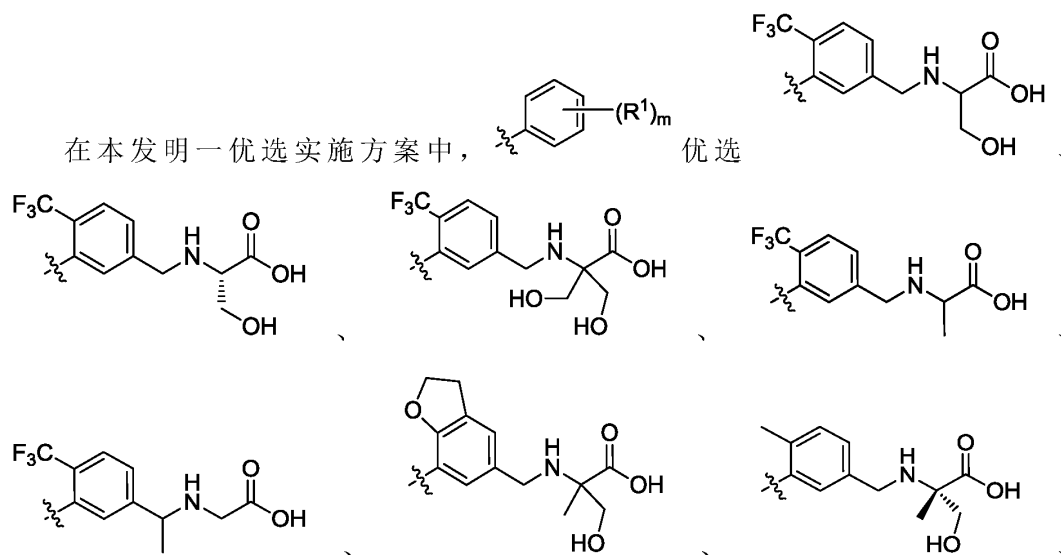
在本发明一优选实施方案中，

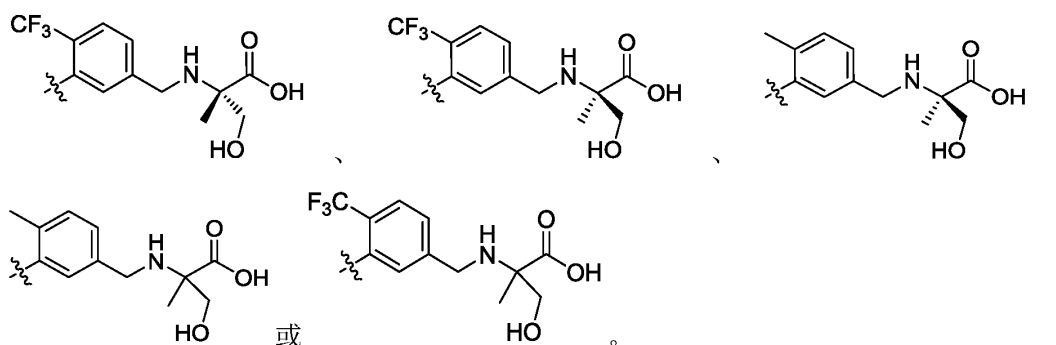


在本发明一优选实施方案中，



在本发明一优选实施方案中，





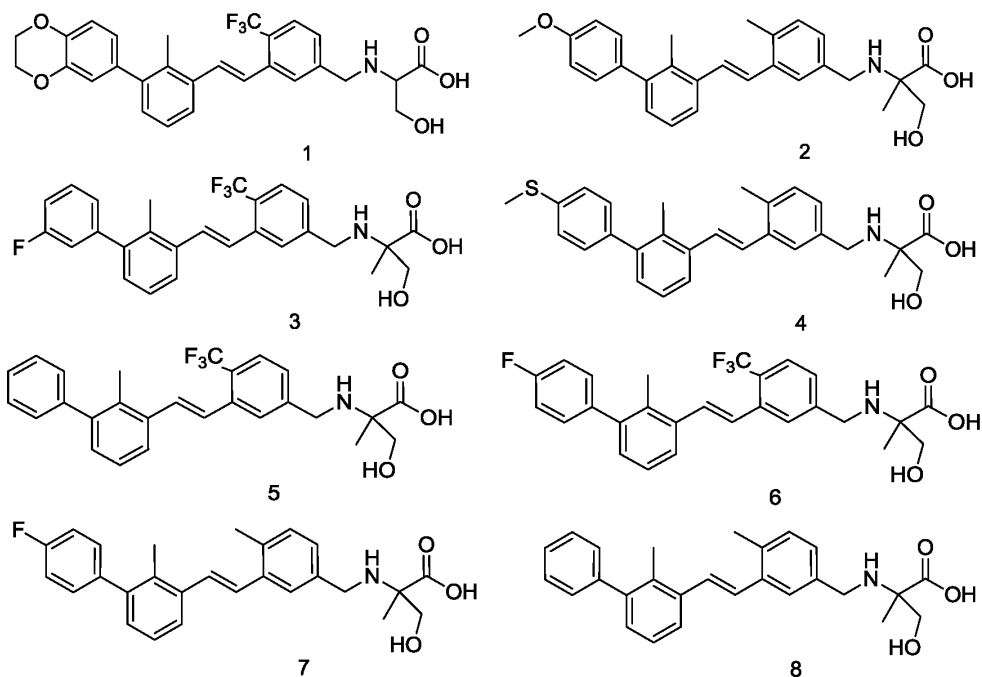
在本发明一优选实施方案中，当 n 为 1， R^3 为卤素或烷氧基， R^3 位于苯环对位时， m 为 2 或 3，当 m 为 2 时，位于苯环邻位的 R^1 优选卤素取代的烷基。

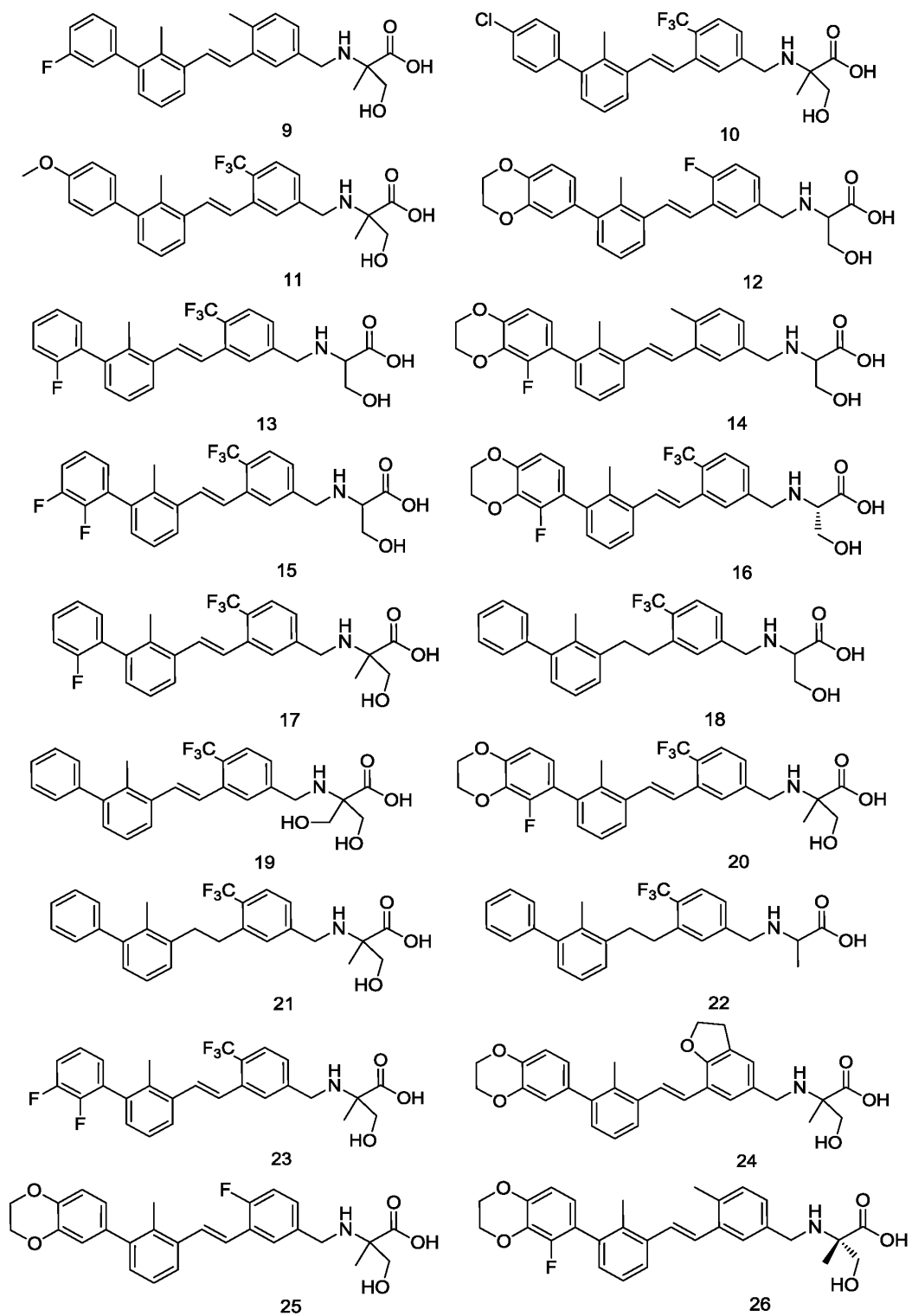
在本发明一优选实施方案中，当 n 为 1， R^3 为卤素时， R^3 优选 F 或 Cl。当 R^3 为 F 时， R^3 优选位于苯环间位。

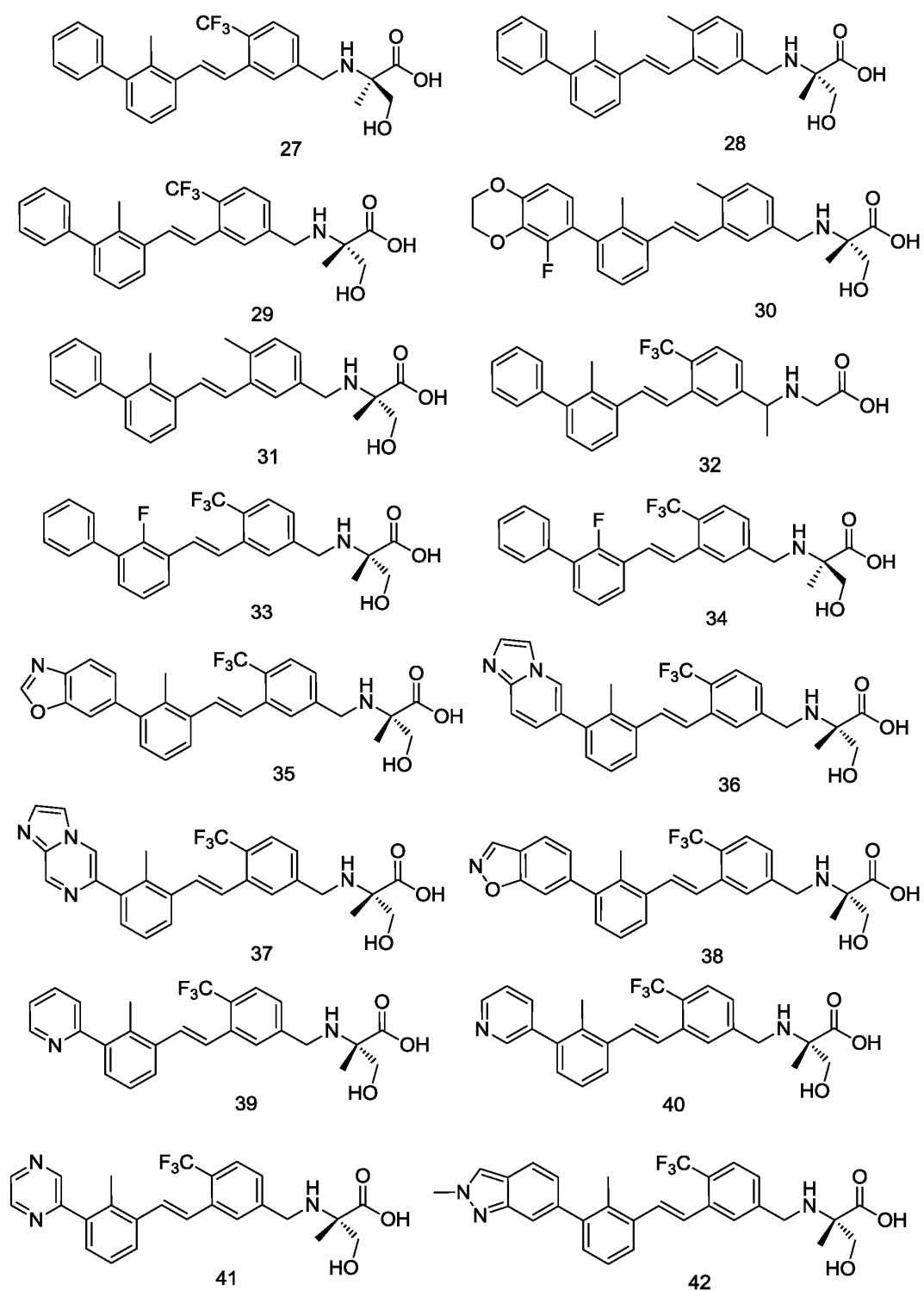
本发明一优选实施方案中，通式 (I) 所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物、其药学上可接受的盐、代谢产物、代谢前体或药物前体中，

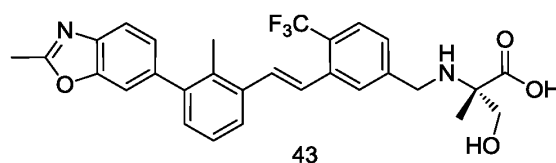
$(R^3)_n$ 可替换为取代或未取代的杂芳环，其他字母和基团定义均同前所述。

本发明中，所述的通式 (I) 所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物优选下列任一化合物：





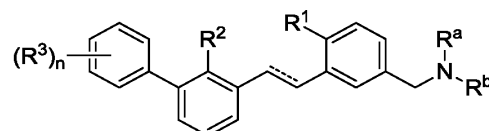




和

。

本发明一优选实施方案中，所述的通式 (I) 所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物优选通式 (II) 所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物：

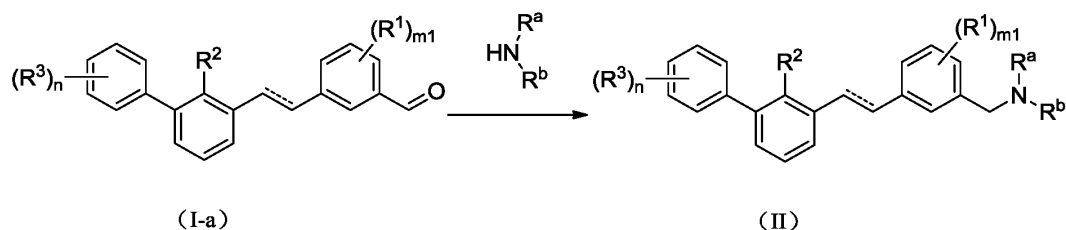


(II)

其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 n 、 R^a 和 R^b 的定义均同前所述。

本发明还提供了所述的通式 (II) 所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物的制备方法，

其包括下列步骤：将化合物 (I-a) 与 $\text{HN}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 进行如下所示的还原胺化反应，制得通式 (II) 所示的化合物：



(I-a)

(II)

上述通式化合物中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 n 、 R^a 和 R^b 的定义均同前所述， m_1 为 0、1 或 2。所述的还原胺化反应的方法和条件可为本领域此类反应常规的方法和条件。

所述还原胺化反应中还可加入酸。所述酸优选无机酸和/或有机酸。所述的无机酸优选盐酸和/或硫酸。所述的有机酸优选冰醋酸。所述酸与化合物 (I-a) 的摩尔比优选 0.2:1-5:1 (例如 2:1)。

所述溶剂优选有机溶剂和/或水。所述有机溶剂可为本领域此类反应常用的有机溶剂，优选醇类溶剂、氯代烃类溶剂、醚类溶剂和酰胺类溶剂中的一种或多种。所述的醇类溶剂优选甲醇和/或乙醇。所述的氯代烃类溶剂优选二氯甲烷。所述的醚类溶剂优选 1,4-二氧六环。所述的酰胺类溶剂优选 N,N-二甲基甲酰胺。所述的溶剂优选醇类溶剂和氯代烃类溶剂的混合溶剂，例如甲醇和二氯甲烷的混合溶剂。所述醇类溶剂和氯代烃类溶剂的混合溶剂中，所述的醇类溶剂和所述的氯代烃类溶剂的体积比优选 1:0.1-1:5 (例如 1:1)。

所述的溶剂的用量可不作具体限定，只要不影响反应的进行即可，所述的溶剂与化合物 (I-a) 所示的化合物的体积质量比优选 10mL/g-200mL/g。

所述还原剂可为此类还原胺化反应中常用的还原剂，优选氰基硼氢化钠、醋酸硼氢化钠、硼氢化钠和硼氢化锂中的一种或多种，优选氰基硼氢化钠。所述还原剂与化合物 (I-a) 的摩尔比优选 0.3:1-10:1（例如 5:1）。

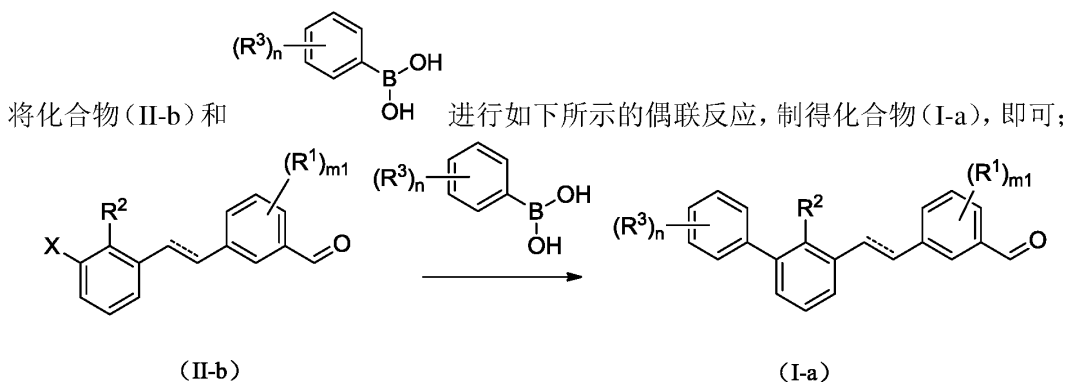
所述还原胺化反应中，化合物 (I-a) 和 $\text{HN}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 的摩尔比优选 1:1-1:3（优选 1:2）。

所述还原胺化反应的温度优选 0°C - 120°C ，更优选 0°C - 50°C ，进一步优选室温（ 10°C - 30°C ）。

所述还原胺化反应的进程可通过 TLC 或 HPLC 进行监测，一般以化合物 (I-a) 消失时作为反应的终点。

所述还原胺化反应结束时，可通过后处理进一步纯化产物。所述后处理的方法优选包括如下方法：重结晶、硅胶薄层层析制备板纯化（例如二氯甲烷:甲醇=15:1）、硅胶色谱柱纯化和高效液相制备纯化（流动相：水（10 mM 碳酸氢铵）和乙腈；梯度：25%-55%）中的一种或多种。

所述的化合物 (I-a) 的制备方法优选包括下列步骤：溶剂中，在钯催化剂作用下，



其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 n 、 R^a 和 R^b 的定义均同前所述，X 为卤素， m_1 为 0、1 或 2。

所述的偶联反应的方法和条件可为本领域此类反应常规的方法和条件。

在化合物 (I-a) 的制备方法中，所述偶联反应还可加入碱。所述碱优选碱金属的碳酸盐，更优选碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯。所述碱与化合物 (II-b) 的摩尔比优选 1:1-5:1。

在化合物 (I-a) 的制备方法中，所述溶剂优选有机溶剂和/或水。所述有机溶剂可为本领域此类反应常用的有机溶剂，优选醚类溶剂、芳烃类溶剂和酰胺类溶剂中的一种或多种。所述的醚类溶剂优选 1,4-二氧六环和乙二醇二甲醚。所述的芳烃类溶剂优选甲苯。

所述的酰胺类溶剂优选 N,N-二甲基甲酰胺。所述的溶剂优选芳烃类溶剂。所述溶剂与所述化合物 (II-b) 的体积质量比优选 10mL/g-110mL/g。

在化合物 (I-a) 制备方法中, 所述钯催化剂可为此类偶联反应中常用的钯催化剂, 优选 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯、三(二亚苄基茚丙酮)二钯、醋酸钯和四(三苯基膦)钯中的一种或多种。所述钯催化剂与所述化合物 (II-b) 的摩尔比优选 0.005:1-0.5:1, 更优选 0.01:1-0.10:1。

在化合物 (I-a) 的制备方法中, 所述的偶联反应优选在配体的作用下进行, 所述的配体优选 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯。

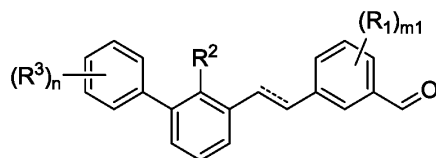
在化合物 (I-a) 的制备方法中, 所述偶联反应的温度优选 50°C-150°C (例如 80-90°C)。

在化合物 (I-a) 的制备方法中, 所述偶联反应的进程可通过 TLC 或 HPLC 进行监测, 一般以化合物 (II-b) 消失时作为反应的终点。

在化合物 (I-a) 的制备方法中, 所述偶联反应结束时, 可通过后处理进一步纯化产物。所述后处理的方法优选包括如下方法: 重结晶、硅胶薄层层析制备板纯化、硅胶色谱柱纯化 (洗脱剂=石油醚: 乙酸乙酯) 和高效液相制备纯化中的一种或多种。

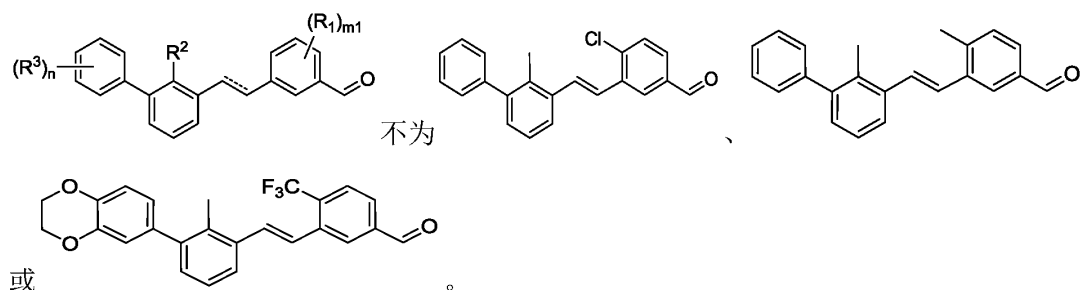
本领域人员应理解, 在得知了本发明化合物的结构以后, 可通过多种本领域熟知的方法、利用公知的原料, 来获得本发明的化合物, 比如化学合成或从植物中提取的方法, 这些方法均包含在本发明中。除非另外说明或提供制备方法, 制备本发明的化合物或其中间体所用的原料均是本领域已知或可通过商购获得的。

本发明还提供了化合物 (I-a):

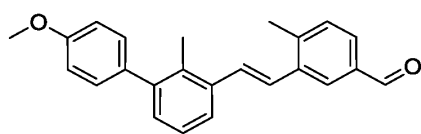


(I-a)

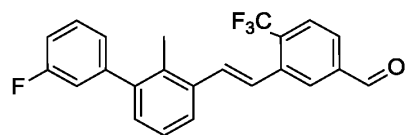
其中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 的定义均同前所述, m_1 为 0、1 或 2;



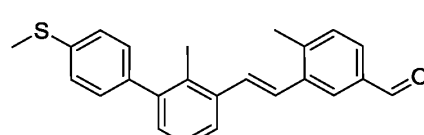
化合物 (I-a) 优选下列任一化合物:



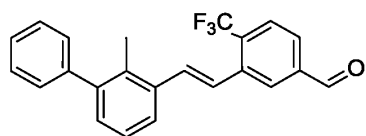
2-a



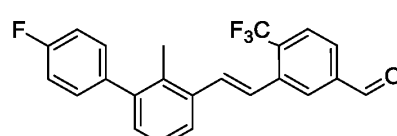
3-a



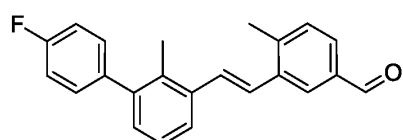
4-a



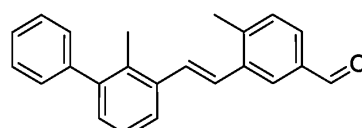
5-a



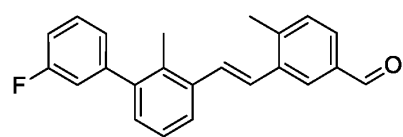
6-a



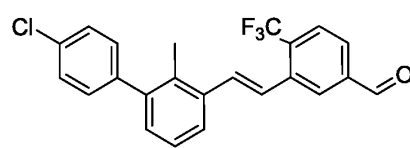
7-a



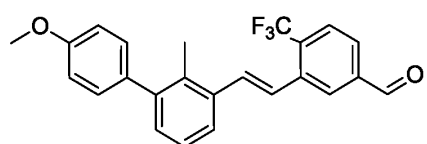
8-a



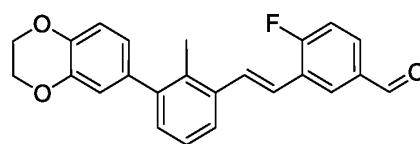
9-a



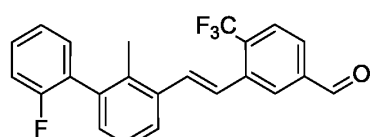
10-a



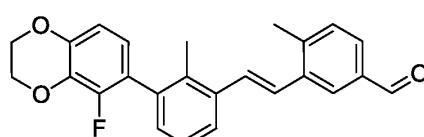
11-a



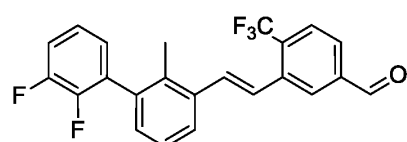
12-a



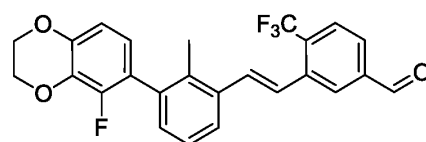
13-a



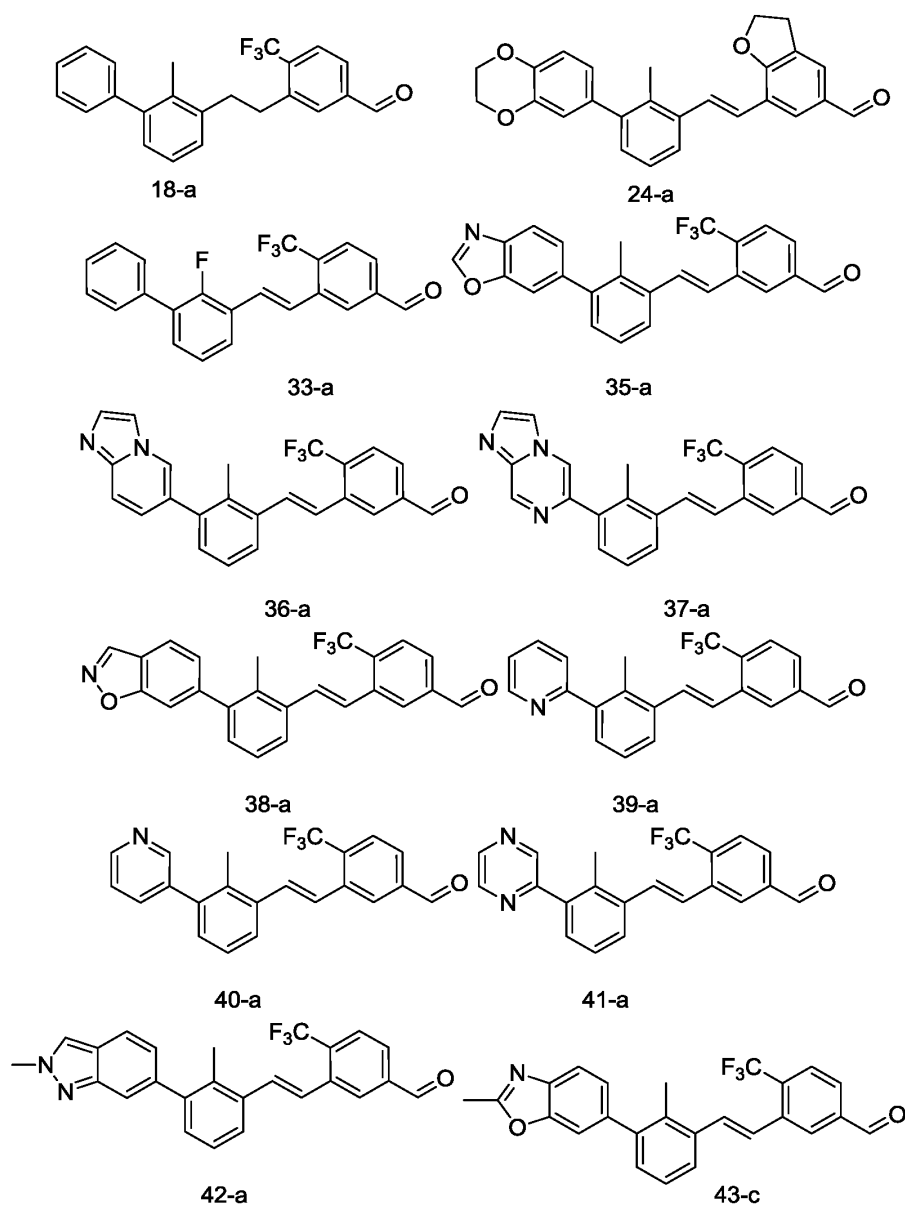
14-a



15-a



16-a



本发明还提供了所述的通式(I)所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物、其药学上可接受的盐、代谢产物、代谢前体或药物前体在制备 PD-1 抑制剂和/或 PD-L1 抑制剂中的应用。

本发明还提供了所述的通式(I)所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物、其药学上可接受的盐、代谢产物、代谢前体或药物前体在制备用于预防、缓解或治疗癌症、感染、自身免疫性疾病或其相关疾病的药物中的应用。

所述癌症优选肺癌、食管癌、胃癌、大肠癌、肝癌、鼻咽癌、脑肿瘤、乳腺癌、宫颈癌、血癌和骨癌中的一种或多种。

本发明还提供了一种药物组合物，其包括治疗和/或预防有效量的所述的通式 (I) 所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物、其药学上可接受的盐、代谢产物、代谢前体或药物前体，及药学上可接受载体和/或稀释剂。

本发明中，根据治疗目的，可将药物组合物制成各种类型的给药单位剂型，如片剂、丸剂、粉剂、液体、悬浮液、乳液、颗粒剂、胶囊、栓剂和针剂（溶液及悬浮液）等，优选液体、悬浮液、乳液、栓剂和针剂（溶液及悬浮液）等。

为了使片剂形式的药物组合物成形，可使用本领域任何已知并广泛使用的赋形剂。例如，载体，如乳糖、白糖、氯化钠、葡萄糖、尿素、淀粉、碳酸钙、高岭土、结晶纤维素和硅酸等；粘合剂，如水、乙醇、丙醇、普通糖浆、葡萄糖溶液、淀粉溶液、明胶溶液，羧甲基纤维素、紫胶、甲基纤维素和磷酸钾、聚乙烯吡咯烷酮等；崩解剂，如干淀粉、藻酸钠、琼脂粉和海带粉，碳酸氢钠、碳酸钙、聚乙烯脱水山梨醇的脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠、硬脂酸单甘酯、淀粉和乳糖等；崩解抑制剂，如白糖、甘油三硬脂酸酯、椰子油和氢化油；吸附促进剂，如季胺碱和十二烷基硫酸钠等；润湿剂，如甘油、淀粉等；吸附剂，如淀粉、乳糖、高岭土、膨润土和胶体硅酸等；以及润滑剂，如纯净的滑石，硬脂酸盐、硼酸粉和聚乙二醇等。还可以根据需要选用通常的涂渍材料制成糖衣片剂、涂明胶膜片剂、肠衣片剂、涂膜片剂、双层膜片剂及多层片剂。

为了使丸剂形式的药物组合物成形，可使用本领域任何已知的并广泛使用的赋形剂，例如，载体，如乳糖，淀粉，椰子油，硬化植物油，高岭土和滑石粉等；粘合剂，如阿拉伯树胶粉，黄蓍胶粉，明胶和乙醇等；崩解剂，如琼脂和海带粉等。

为了使栓剂形式的药物组合物成形，可使用本领域任何已知并广泛使用的赋性剂，例如，聚乙二醇，椰子油，高级醇，高级醇的酯，明胶和半合成的甘油酯等。

为了制备针剂形式的药物组合物，可将溶液或悬浮液消毒后（最好加入适量的氯化钠，葡萄糖或甘油等），制成与血液等渗压的针剂。在制备针剂时，也可使用本领域内任何常用的载体。例如，水，乙醇，丙二醇，乙氧基化的异硬脂醇，聚氧基化的异硬脂醇和聚乙烯脱水山梨醇的脂肪酸酯等。此外，还可加入通常的溶解剂、缓冲剂和止痛剂等。

所述药物组合物中，所述稀释剂可为本领域中常规的稀释剂。

所述药物组合物可以是口服的形式，也可以是无菌注射水溶液形式，可按照本领域任何已知制备药用组合物的方法制备口服或注射组合物。

在此使用的术语“治疗有效量”是指在给予受试者时足以有效治疗本文所述的疾病或病症的化合物的量。虽然构成“治疗有效量”的化合物的量将根据化合物、病症及其严重程度、以及欲治疗受试者的年龄而变化，但可由本领域技术人员以常规方式确定。

如本文中所用，当提到具体盐、药物组合物、组合物、辅料等“药学上可接受的”时，是指该盐、药物组合物、组合物、辅料等一般无毒、安全，并且适合于受试者使用，优选哺乳动物受试者，更优选为人受试者。

在此使用的术语“药学上可接受的盐”指本发明化合物的药学上可接受的有机或无机盐。示例性盐包括但不限于：硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、单宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐 (gentisinate)、富马酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲烷磺酸盐、乙烷磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐 (即 1-1-亚甲基-双(2-羟基-3-萘甲酸盐))。

如本文所用，术语“药物前体”是指包含生物反应官能团的化合物的衍生物，使得在生物条件下 (体外或体内)，生物反应官能团可从化合物上裂解或以其他方式发生反应以提供所述化合物。通常，药物前体无活性，或者至少比化合物本身活性低，使得直到将所述化合物从生物反应官能团上裂解后才能发挥其活性。生物反应官能团可在生物条件下水解或氧化以提供所述化合物。例如，药物前体可包含可生物水解的基团。可生物水解的基团实例包括但不限于可生物水解的磷酸盐、可生物水解的酯、可生物水解的酰胺、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脲。

本发明的化合物可以含有一个或多个不对称中心 (“立体异构体”)。如本文所用，术语“立体异构体”是指顺式-和反式-异构体、R-和 S-对映体以及非对映体。这些立体异构体可以通过不对称合成法或手性分离法 (例如，分离、结晶、薄层色谱法、柱色谱法、气相色谱法、高效液相色谱法) 制备。这些立体异构体也可由对映体或外消旋物的混合物与适当的手性化合物反应的非对映体衍生，然后通过结晶或任何其它合适的常规方法得到。

如本文所用，术语“受试者”是指根据本发明的实施例，即将或已经接受了该化合物或药物组合物给药的任何动物，哺乳动物为优，人类最优。如本文所用术语“哺乳动物”包括任何哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于牛、马、羊、猪、猫、狗、小鼠、大鼠、家兔、豚鼠、猴、人等，以人类为最优。

在一个实施例中，“治疗”或“正在治疗”是指疾病或病症或其至少一个可辨别症状的改善、预防或逆转。在另一个实施例中，“治疗”或“正在治疗”是指正在治疗的疾病或病症的至少一个可测量身体参数的改善、预防或逆转，可能并未在哺乳动物中识别所述疾病或病症。然而在另一个实施例中，“治疗”或“正在治疗”是指减慢疾病或病症的进展，或者是身体上的，例如可辨别症状的稳定，或生理学上的，例如，身体参数的稳定，或两者兼

而有之。在另一个实施例中，“治疗”或“正在治疗”是指延迟疾病或病症的发作。

在某些实施例中，本发明的化合物作为预防措施给药。如本文所用，“预防”或“正在预防”是指降低获得给定疾病或病症的风险。在实施例的优选模式中，将指定化合物作为预防措施给予受试者，例如有癌症或自身免疫性疾病家族病史或倾向的受试者。

本发明中，术语“卤素”优选 F、Cl、Br 或 I。

本发明中，术语“取代或未取代的烷基”优选取代或未取代的 C₁-C₄ 的烷基。所述的取代或未取代的 C₁-C₄ 的烷基优选取代或未取代的甲基、取代或未取代的乙基、取代或未取代的正丙基、取代或未取代的异丙基、取代或未取代的正丁基、取代或未取代的异丁基、或、取代或未取代的叔丁基。

本发明中，术语“取代或未取代的烷氧基”优选取代或未取代的 C₁-C₄ 的烷氧基。所述的取代或未取代的 C₁-C₄ 的烷氧基优选取代或未取代的甲氧基、取代或未取代的乙氧基、取代或未取代的正丙氧基、取代或未取代的异丙氧基、取代或未取代的正丁氧基、取代或未取代的异丁氧基、或、取代或未取代的叔丁氧基。

本发明中，术语“烷硫基”优选-S-R^s，其中，R^s 为 C₁-C₄ 的烷基。

本发明中，术语“C₁₋₄ 的烷基”优选甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。

本发明中，术语“C₁₋₄ 的烷氧基”优选甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基。

本发明中，术语“C₁₋₄ 的羧基”优选 ---COOH 、 $\text{---}\overset{\text{H}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}\text{---COOH}$ 、 $\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{---COOH}$ 、 $\text{---}\overset{\text{H}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}\text{---COOH}$ 、 $\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---COOH}$ 、 $\text{---}\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}\text{---COOH}$ 或 $\text{---}\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}\text{---COOH}$ 。

本发明中，术语“C₁₋₄ 的酯基”优选 $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C---OR}^{2a}$ ；其中，R^{2a} 为 C₁-C₄ 烷基。

本发明中，术语“C₁₋₄ 的酰胺基”优选 $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C---NHR}^{1b}$ ；其中，R^{1b} 为氢或 C₁-C₄ 烷基。

本发明中，术语“杂芳环”优选 C₁-C₁₀ 的杂芳环，更优选吡啶环、咪唑环、噻吩环、呋喃环、吡咯环、吡啶环、吡咯环、吡啶环、二氢吡啶环、苯并三唑环、苯并咪唑环、呋喃环、噻吩环、异噻唑环、苯并噻吩环、二氢苯并噻吩环、苯并呋喃环、异苯

并呋喃环、苯并噁唑环、苯并呋喃环、苯并吡唑环、喹啉环、异氮杂茛环、异喹啉环、噁唑环、噁二唑环、异噁唑环、吡啶环、吡嗪环、吡啶并吡啶环、四唑并吡啶环、咪唑并吡啶环、咪唑并吡嗪环、哒嗪环、吡啶环、萘啶环、嘧啶环、四唑环、噻二唑环、噻唑环、噻吩环、三唑环、喹唑啉环、四氢喹啉环、二氢苯并咪唑环、二氢苯并呋喃环、二氢苯并噁唑环或二氢喹啉环。

本发明中，术语“5-7元碳杂环”是指杂原子选自杂原子为氧和/或氮，杂原子数为1-4个的5-7元碳杂环。所述的5-7元碳杂环中环原子为5、6或7个。本发明中，所述的5-7元碳杂环包括但不限于：氮杂环丁环、哌嗪环、哌啶环、吡咯环、吗啉环、硫代吗啉环、1,4-二氧六环、吡喃环、二氢咪唑环、二氢异噁唑环、二氢异噻唑环、二氢噁二唑环、二氢噁唑环、二氢吡嗪环、二氢吡唑环、二氢吡啶环、二氢嘧啶环、二氢吡咯环、二氢喹啉环、二氢四唑环、二氢噻二唑环、二氢噻唑环、二氢三唑环、二氢氮杂环丁环、咪唑环、吡唑环、吡咯环、呋喃环、噻吩环、异噻唑环、噁唑环、噁二唑环、异噁唑环、吡嗪环、哒嗪环、吡啶环、嘧啶环、四唑环、噻二唑环、噻唑环、噻吩环和三唑环；所述的5-7元

的碳杂环优选为2,3-二氢-1,4-二氧六环（优选 ）、噁唑环（优选 ）、异噁唑

环（优选 ）或吡唑环（优选 ）。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：

本发明的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物对PD-1/PD-L1具有明显的抑制作用，是一类PD-1/PD-L1非常有效的小分子抑制剂，能够有效缓解或治疗癌症等相关疾病。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

下述实施例中，室温是指10℃-30℃；过夜是指8-24小时，优选12-18小时。

化合物的结构由核磁共振（NMR）或质谱（MS）来确定，核磁共振谱是通过 Bruker

Avance-500 仪器获得, 氘代二甲亚砜, 氘代氯仿和氘代甲醇等为溶剂, 四甲基硅烷(TMS) 为内标。质谱是由液相色谱-质谱(LC-MS)联用仪 Agilent Technologies 6110 获得, 采用 ESI 离子源。

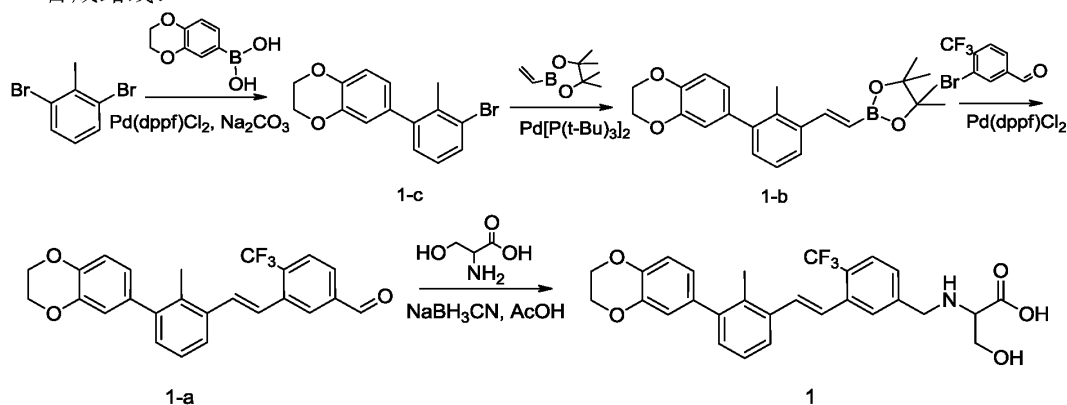
微波反应是在美国 CEM 公司生产的 Explorer 全自动微波合成仪中进行, 磁控管频率为 2450MHz, 连续微波输出功率为 300W。

高效液相制备所用的仪器是 Gilson 281, 所用的制备柱是 Shimadzu Shim-Pack, PRC-ODS, 20x250 mm, 15 μ m。

实施例 1

(*E*)-2-(3-(3-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧苊-6-基)-2-甲基苯乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羟基丙酸 (化合物 1)

合成路线:



化合物 1-c 的合成

将 1,4-二氧六环-6-苯硼酸 (3.60 g, 20 mmol) 和 2,6-二溴甲苯 (7.50 g, 30 mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (100 mL) 和水 (15 mL) 的混合溶液中, 加入[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (817 mg, 1 mmol) 和碳酸钠 (6.38 g, 60 mmol)。反应体系用氮气置换三次后, 加热到 80°C, 并搅拌 16 小时。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 剩余物经制硅胶柱层析纯化 (石油醚) 得到化合物 1-c (2.70 g, 产率: 44%)。

化合物 1-b 的合成

将化合物 1-c (915 mg, 3 mmol) 和乙烯基硼酸频哪醇酯 (924 mg, 6 mmol) 溶解在甲苯 (10 mL) 溶液中, 加入二 (三叔丁基膦) 钯 (120 mg, 0.24 mmol) 和三乙胺 (2.0 g, 20 mmol)。反应体系用氮气置换三次后, 加热到 80°C 搅拌 6 小时。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1) 得到化合物 1-b (540 mg, 产率: 48%)。

化合物 **1-a** 的合成

将化合物 **1-b** (475 mg, 1.26 mmol) 和 3-溴-4-三氟甲基苯甲醛 (265.7 mg, 1.05 mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (20 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶液中, 加入 [1,1'-双(二苯基磷)二茂铁] 二氯化钯 (90.8 mg, 0.105 mmol) 和碳酸钠 (277.8 mg, 2.62 mmol)。反应体系用氮气置换三次后, 加热到 80°C 搅拌 16 小时。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 剩余物用乙酸乙酯 (50 mL) 溶解, 接着依次用水 (20 mL×3) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10: 1) 得到化合物 **1-a** (366 mg, 产率: 80.4%)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 10.15 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.57-7.55 (d, *J*=7.5Hz, 1H), 7.52-7.49 (d, *J*=16.0Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.22-7.21 (m, 1H), 6.93-6.91 (d, *J*=8.5Hz, 1H), 6.84-6.83 (m, 1H), 6.79-6.77 (m, 1H), 4.31 (s, 4H), 2.35 (s, 3H) ppm

化合物 **1** 的合成

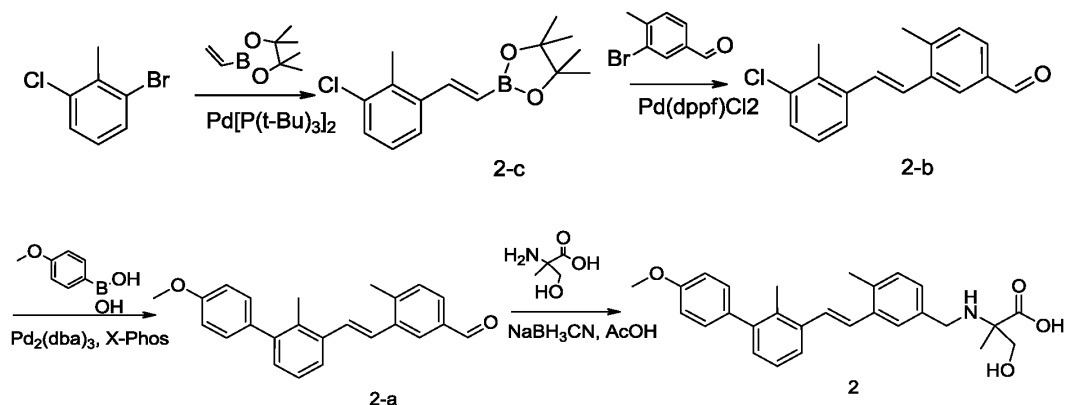
将化合物 **1-a** (200 mg, 0.40 mmol) 和丝氨酸 (99 mg, 0.94 mmol) 溶解在甲醇 (15 mL) 和二氯甲烷 (15 mL) 的混合溶液中, 加入冰醋酸 (0.05 mL, 0.94 mmol)。反应液在室温下搅拌 2 小时后, 加入氰基硼氢化钠 (119 mg, 1.89 mmol) 并继续搅拌 12 小时。反应液减压浓缩, 剩余物用乙酸乙酯 (50 mL) 溶解, 接着依次用水 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经高效液相色谱法 (流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵), 乙腈; 梯度: 15%-65% (初始流动相为 15% 水-85% 的乙腈, 结束时流动相为 65% 水-35% 乙腈, 其中 % 是指体积百分比)) 纯化后得到化合物 **1** (12 mg, 产率: 5.8%)。LC-MS (ESI): *m/z* = 514 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 8.05 (s, 1H), 7.74-7.73 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.59-7.51 (m, 3H), 7.30-7.15 (m, 3H), 6.93-6.91 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.80-6.75 (m, 2H), 4.28 (s, 4H), 4.09-4.06 (d, *J*=11.2Hz, 1H), 3.96-3.93 (d, *J*=11.2Hz, 1H), 3.69-3.62 (m, 2H), 3.20-3.18 (t, *J*=4.0Hz, 1H), 2.29 (s, 3H) ppm

实施例 2

(*E*)-2-(3-(2-(4'-甲氧基-2-甲基联苯-3-基)乙烯基)-4-甲基苄基氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸 (化合物 **2**)

合成路线:



化合物 **2-c** 的合成

在室温条件下，往 2-溴-6-氯甲苯 (15.67 g, 76.26 mmol) 和乙烯基硼酸频哪醇酯 (14.30 g, 91.51 mmol) 的甲苯 (300 mL) 溶液中加入二 (三叔丁基膦) 钯 (2.73 g, 5.34 mmol) 和三乙胺 (61.74 g, 610.08 mmol)，将反应液加热至 80°C，在氮气条件下搅拌反应过夜。反应结束后，加入乙酸乙酯稀释 (100 mL)，用水 (100 mL) 和饱和食盐水 (100 mL) 洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚：乙酸乙酯 = 10: 1) 得化合物 **2-c** (10.5 g，产率：49.4%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.65-7.62 (d, $J=18.5\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.41 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.30 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.09 (t, 1H), 6.06-6.02 (d, $J=18.0\text{Hz}$, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.32 (s, 12H) ppm

化合物 **2-b** 的合成

在室温条件下，往 3-溴-4-甲基苯甲醛 (5.0 g, 17.95 mmol) 和 **2-c** (2.98 g, 14.96 mmol) 的 1,4-二氧六环 (40 mL) 和水 (2 mL) 中加入 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁] 二氯化钯 (1.294 g, 1.496 mmol) 和碳酸钠 (3.963 g, 37.39 mmol)，将反应液加热至 80°C，在氮气条件下搅拌反应过夜。反应结束后，加入乙酸乙酯稀释 (50 mL)，依次用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚：乙酸乙酯 = 40: 1) 得到化合物 **2-b** (3.31 g，产率：81.9%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.03 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.72-7.70 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.45 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.18-7.12 (m, 2H), 2.50 (s, 6H) ppm

化合物 **2-a** 的合成

在室温条件下，往对甲氧基苯硼酸 (202 mg, 1.329 mmol) 和 **2-b** (300 mg, 1.108 mmol) 的甲苯 (20 mL) 溶液中加入三 (二亚苄基丙酮) 二钯 (101.6 mg, 0.111 mmol)，2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯 (211.7 mg, 0.444 mmol) 和磷酸钾 (705.6 mg, 3.324

mmol), 将反应液加热至 90°C, 在氮气条件下搅拌反应过夜。反应结束后, 加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 依次用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 40: 1) 得到化合物 **2-a** (334 mg, 产率: 87.9%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.03 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71-7.69 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.56 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.36 (m, 4H), 7.21-7.17 (m, 2H), 6.98-6.96 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.33 (s, 3H) ppm

化合物 **2** 的合成

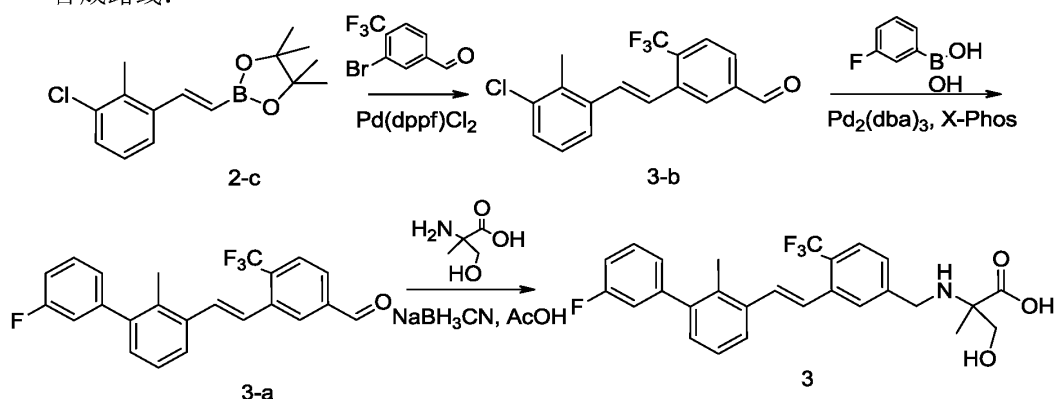
在室温条件下, 往 **2-a** (330 mg, 0.964 mmol) 和 2-甲基丝氨酸 (229.9 mg, 1.93 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (115.9 mg, 1.93 mmol), 反应液在室温条件下搅拌 1 小时。然后, 加入氰基硼氢化钠 (302.9 mg, 4.82 mmol) 搅拌 16 小时。反应结束后, 将有机溶剂旋干, 残留物用乙酸乙酯 (50 mL) 溶解后, 依次用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶薄层层析制备板纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 10: 1) 得到化合物 **2** (85 mg, 产率: 19.8%)。LC-MS (ESI): $m/z = 444.0$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.79 (s, 1H), 7.67-7.65 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.37 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.23 (m, 6H), 7.14-7.13 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.03-7.01 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 4.01-3.94 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.68-3.66 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 3.60-3.58 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.31 (s, 3H) ppm

实施例 3

(*E*)-2-(3-(2-(3'-氟-2-甲基联苯-3-基)乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸 (化合物 **3**)

合成路线:



化合物 **3-b** 的合成

在室温条件下, 往 3-溴-4-三氟甲基苯甲醛 (4.16 g, 16.45 mmol) 和化合物 **2-c** (5.5 g, 19.74 mmol) 的 1,4-二氧六环 (40 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶液中加入 [1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯 (1.423 g, 1.645 mmol) 和碳酸钠 (4.36 g, 41.13 mmol), 将反应液加热至 80°C, 在氮气条件下搅拌 16 小时。反应结束后, 加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 依次用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 40: 1) 得到化合物 **3-b** (4.16 g, 产率: 78%)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.15 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.37-7.36 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 2.50 (s, 3H) ppm

化合物 **3-a** 的合成

往化合物 **3-b** (300 mg, 0.93 mmol) 的甲苯 (20 mL) 溶液中加入 3-氟苯硼酸 (156 mg, 1.11 mmol), 磷酸钾 (590 mg, 2.78 mmol), 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯 (66 mg, 0.132 mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (30 mg, 0.03 mmol)。反应体系用氮气置换 3 次, 将反应液加热到 90°C 并搅拌 12 小时。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 100: 1) 得到黄色固体 **3-a** (240 mg, 产率: 68%)。LC-MS (ESI): $m/z = 385$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

化合物 **3** 的合成

将化合物 **3-a** (240 mg, 0.625 mmol) 和 2-甲基丝氨酸 (150 mg, 1.25 mmol) 溶解在甲醇 (15 mL) 和二氯甲烷 (15 mL) 的混合溶液中, 加入冰醋酸 (0.07 mL, 1.25 mmol)。反应液在室温下搅拌 2 小时后, 加入氰基硼氢化钠 (157 mg, 2.5 mmol) 并继续搅拌 12 小时。反应液减压浓缩, 剩余物用乙酸乙酯 (50 mL) 溶解, 接着依次用水 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经高效液相色谱法 (流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵), 乙腈; 梯度: 15%-65% (初始流动相为 15% 水-85% 的乙腈, 结束时流动相为 65% 水-35% 乙腈, 其中 % 是指体积百分比)) 纯化后得到化合物 **3** (75 mg, 产率: 24.5%)。LC-MS (ESI): $m/z = 488$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

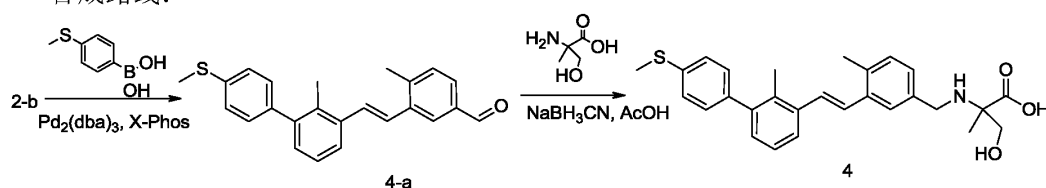
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.06 (s, 1H), 7.76-7.74 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 7.61-7.56 (m, 3H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.36-7.32 (t, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 7.07-7.17 (m, 5H), 3.99 (s, 2H), 3.64-3.61 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.57-3.55 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.27 (s, 3H) ppm

实施例 4

(*E*)-2-(3-(2-(4'-甲硫基-2-甲基联苯-3-基)乙烯基)-4-甲基苄基氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

(化合物 4)

合成路线:



化合物 4-a 的合成

在室温条件下, 往对甲硫基苯硼酸 (223.3 mg, 1.329 mmol) 和 **2-b** (300 mg, 1.108 mmol) 的甲苯 (20 mL) 溶液中加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (101.6 mg, 0.111 mmol), 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯 (211.7 mg, 0.444 mmol) 和磷酸钾 (705.6 mg, 3.324 mmol), 将反应液加热至 90°C, 在氮气条件下搅拌反应过夜。反应结束后, 加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 依次用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 40: 1) 得到化合物 **4-a** (323 mg, 产率: 81.2%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.03 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71-7.69 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.62 (m, 1H), 7.59-7.58 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.43-7.36 (m, 4H), 7.33-7.32 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.33 (s, 3H) ppm

化合物 4 的合成

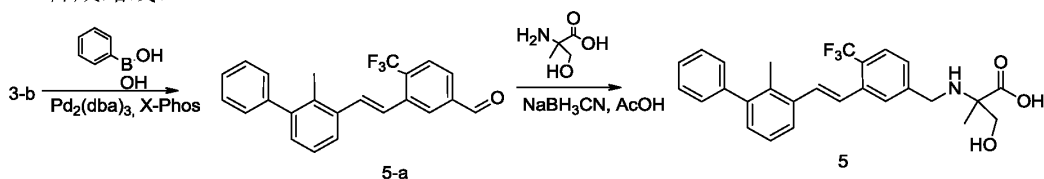
在室温条件下, 往 **4-a** (323 mg, 0.901 mmol) 和 2-甲基丝氨酸 (214.7 mg, 1.802 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (108.2 mg, 1.802 mmol), 反应液在室温条件下搅拌 1 小时。然后, 加入氰基硼氢化钠 (254.5 mg, 4.505 mmol) 搅拌 16 小时。反应结束后, 将有机溶剂旋干, 残留物用乙酸乙酯 (20 mL) 溶解后, 依次用水 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶薄层层析制备板纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 10: 1) 得到化合物 **4** (112 mg, 产率: 26.9%)。LC-MS (ESI): m/z = 460.0 $[\text{M}-\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 7.78 (s, 1H), 7.69-7.68 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.33 (m, 3H), 7.31-7.26 (m, 5H), 7.24-7.22 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.13 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.67-3.65 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 3.59-3.57 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.30 (s, 3H) ppm

实施例 5

(*E*)-2-(3-(2-(2-甲基联苯-3-基)乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸 (化合物 **5**)

合成路线:



化合物 **5-a** 的合成

在室温条件下, 往苯硼酸 (135.3 mg, 1.11 mmol) 和化合物 **3-b** (300 mg, 0.924 mmol) 的甲苯 (20 mL) 溶液中加入三 (二亚苄基丙酮) 二钯 (84.2 mg, 0.092 mmol), 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯 (175.4 mg, 0.368 mmol) 和磷酸钾 (588.4 mg, 2.772 mmol), 将反应液加热至 90°C, 在氮气条件下搅拌反应过夜。反应结束后, 加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 依次用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 40: 1) 得到化合物 **5-a** (254 mg, 产率: 74.9%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.60-7.59 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.50 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 3H), 7.25-7.23 (m, 1H), 2.33 (s, 3H) ppm

化合物 **5** 的合成

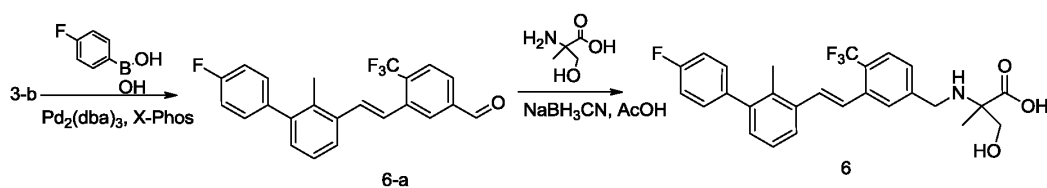
在室温条件下, 往 **5-a** (254 mg, 0.693 mmol) 和 2-甲基丝氨酸 (165.1 mg, 1.386 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (83.2 mg, 1.386 mmol), 反应液在室温条件下搅拌 1 小时。然后, 加入氰基硼氢化钠 (254.5 mg, 4.505 mmol) 搅拌 16 小时。反应结束后, 将有机溶剂旋干, 残留物用乙酸乙酯 (20 mL) 溶解后, 依次用水 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶薄层层析制备板纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 10: 1) 得到化合物 **5** (95 mg, 产率: 29.2%)。LC-MS (ESI): $m/z = 468.0$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 8.17 (s, 1H), 7.80-7.79 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.57-7.56 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 5H), 7.21-7.19 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.35-4.27 (m, 2H), 4.02-4.00 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.86-3.83 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.56 (s, 3H) ppm

实施例 6

(*E*)-2-(3-(2-(4'-氟-2-甲基联苯-3-基)乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸 (化合物 **6**)

合成路线:



化合物 6-a 的合成

往化合物 **3-b** (300 mg, 0.93 mmol) 的甲苯 (20 mL) 溶液中加入 3-氟苯硼酸 (156 mg, 1.11 mmol), 磷酸钾 (590 mg, 2.78 mmol), 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯 (60 mg, 0.132 mmol) 和三(二亚苺基丙酮)二钯 (30 mg, 0.03 mmol)。反应体系用氮气置换 3 次, 将反应液加热到 90°C 并搅拌 12 小时。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 100: 1) 得到黄色固体 **6-a** (240 mg, 产率: 68%)。LC-MS (ESI): $m/z = 385$ $[M+H]^+$ 。

化合物 6 的合成

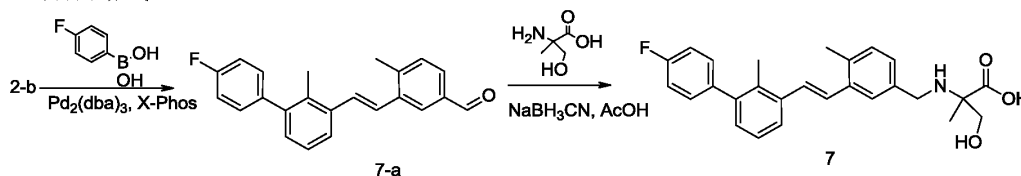
将化合物 **6-a** (240 mg, 0.625 mmol) 和 2-甲基丝氨酸 (150 mg, 1.25 mmol) 溶解在甲醇 (15 mL) 和二氯甲烷 (15 mL) 的混合溶液中, 加入冰醋酸 (0.07 mL, 1.25 mmol)。反应液在室温下搅拌 2 小时后, 加入氰基硼氢化钠 (157 mg, 2.5 mmol) 并继续搅拌 12 小时。反应液减压浓缩, 剩余物用乙酸乙酯 (50 mL) 溶解, 接着依次用水 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经高效液相色谱法(流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵), 乙腈; 梯度: 15%-65% (初始流动相为 15% 水-85% 的乙腈, 结束时流动相为 65% 水-35% 乙腈, 其中 % 是指体积百分比)) 纯化后得到化合物 **6** (65 mg, 产率: 21.3%)。LC-MS (ESI): $m/z = 488$ $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.06 (s, 1H), 7.76-7.74 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 3H), 7.39-7.23 (m, 6H), 7.20-7.19 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.63-3.61 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.56-3.54 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.27 (s, 3H) ppm

实施例 7

(*E*)-2-(3-(2-(4'-氟-2-甲基联苯-3-基)乙烯基)-4-甲基苄基氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸 (化合物 **7**)

合成路线:



化合物 7-a 的合成

往化合物 **2-b** (300 mg, 1.11 mmol) 的甲苯 (20 mL) 溶液中加入对氟苯硼酸 (187 mg, 1.33 mmol), 磷酸钾 (708 mg, 3.33 mmol), 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯 (60 mg, 0.132 mmol) 和三 (二亚苄基丙酮) 二钯 (30 mg, 0.03 mmol)。反应体系用氮气置换 3 次, 将反应液加热到 90°C 并搅拌 12 小时。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 100: 1) 得到黄色固体 **7-a** (340 mg, 产率: 92%)。LC-MS (ESI): $m/z = 331 [M+H]^+$ 。

化合物 **7** 的合成

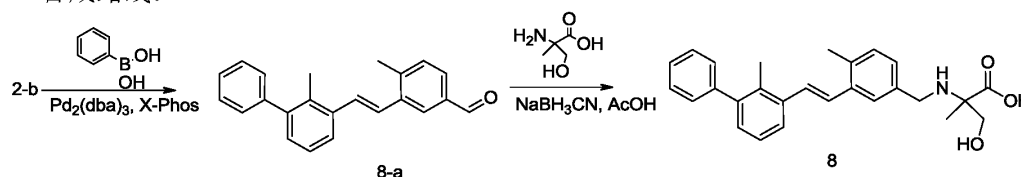
将化合物 **7-a** (340 mg, 1.15 mmol) 和 2-甲基丝氨酸 (274 mg, 2.3 mmol) 溶解在甲醇 (15 mL) 和二氯甲烷 (15 mL) 的混合溶液中, 加入冰醋酸 (0.07 mL, 1.25 mmol)。反应液在室温下搅拌 2 小时后, 加入氰基硼氢化钠 (290 mg, 4.6 mmol) 并继续搅拌 12 小时。反应液减压浓缩, 剩余物用乙酸乙酯 (50 mL) 溶解, 接着依次用水 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经高效液相色谱法 (流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵), 乙腈; 梯度: 15%-65% (初始流动相为 15% 水-85% 的乙腈, 结束时流动相为 65% 水-35% 乙腈, 其中 % 是指体积百分比)) 纯化后得到化合物 **7** (35 mg, 产率: 7%)。LC-MS (ESI): $m/z = 434 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.77 (s, 1H), 7.70-7.68 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 3H), 7.31-7.23 (m, 6H), 7.15-7.14 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.67-3.64 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.58-3.56 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.29 (s, 3H) ppm

实施例 8

(*E*)-2-(3-(2-(2-甲基联苯-3-基)乙烯基)-4-甲基苄基氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸 (化合物 **8**)

合成路线:



化合物 **8-a** 的合成

往化合物 **2-b** (300 mg, 1.108 mmol) 的甲苯 (20 mL) 溶液中加入苯硼酸 (162.2 mg, 1.33 mmol), 磷酸钾 (705.6 mg, 3.324 mmol), 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯 (211.7 mg, 0.444 mmol) 和三 (二亚苄基丙酮) 二钯 (101.6 mg, 0.111 mmol)。反应体系用氮气置换 3 次, 将反应液加热到 90°C 并搅拌 12 小时。反应结束后, 加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 依次用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 40: 1) 得到化合物 **8-a** (323

mg, 产率: 93.1%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.03 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71-7.69 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.59 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 3H), 7.23-7.18 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.32 (s, 3H) ppm

化合物 8 的合成

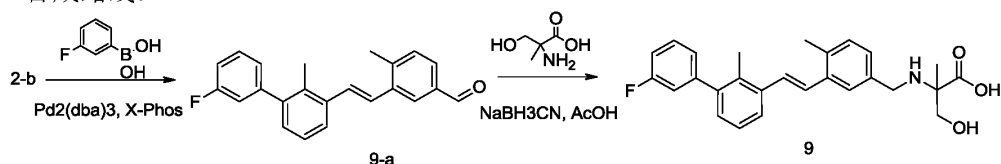
在室温条件下, 往 **8-a** (323 mg, 1.034 mmol) 和 2-甲基丝氨酸 (246.3 mg, 2.068 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (124.2 mg, 2.068 mmol), 反应液在室温条件下搅拌 1 小时。然后, 加入氰基硼氢化钠 (324.9 mg, 5.17 mmol) 搅拌 16 小时。反应结束后, 将有机溶剂旋干, 残留物用乙酸乙酯 (20 mL) 溶解后, 依次用水 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶薄层层析制备板纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 10: 1) 得到化合物 **8** (95 mg, 产率: 22.1%)。LC-MS (ESI): $m/z = 414.0$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 7.87 (s, 1H), 7.64-7.63 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.48 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 5H), 7.16-7.15 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 4.23-4.15 (m, 2H), 4.00-3.98 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.84-3.81 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.54 (s, 3H) ppm

实施例 9

(*E*)-2-(3-(2-(3'-甲基-2-甲基联苯-3-基)乙烯基)-4-甲基苄基氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸 (化合物 **9**)

合成路线:



化合物 9-a 的合成

往化合物 **2-b** (300 mg, 1.11 mmol) 的甲苯 (20 mL) 溶液中加入 3-氟苯硼酸 (187 mg, 1.33 mmol), 磷酸钾 (708 mg, 3.33 mmol), 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯 (60 mg, 0.132 mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (30 mg, 0.03 mmol)。反应体系用氮气置换 3 次, 将反应液加热到 90°C 并搅拌 12 小时。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 100: 1) 得到黄色固体 **9-a** (330 mg, 产率: 90%)。LC-MS (ESI): $m/z = 331$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 9 的合成

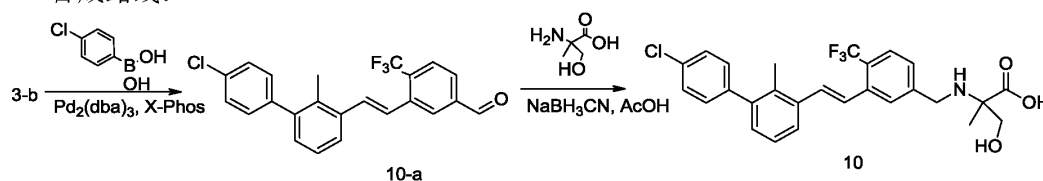
将化合物 **9-a** (330 mg, 1.0 mmol) 和 2-甲基丝氨酸 (238 mg, 2.0 mmol) 溶解在甲醇 (15 mL) 和二氯甲烷 (15 mL) 的混合溶液中, 加入冰醋酸 (0.1 mL, 2.3 mmol)。反应液在室温下搅拌 2 小时后, 加入氰基硼氢化钠 (251 mg, 4.0 mmol) 并继续搅拌 12 小时。反应液减压浓缩, 剩余物用乙酸乙酯 (50 mL) 溶解, 接着依次用水 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经高效液相色谱法 (流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵), 乙腈; 梯度: 15%-65% (初始流动相为 15% 水-85% 的乙腈, 结束时流动相为 65% 水-35% 乙腈, 其中 % 是指体积百分比)) 纯化后得到化合物 **9** (80 mg, 产率: 18.4%)。LC-MS (ESI): $m/z = 434 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.78(s, 1H), 7.72-7.71 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.39-7.36(m, 1H), 7.32-7.26(m, 3H), 7.22-7.16(m, 5H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.67-3.65 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.59-3.57 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.29(s,3H) ppm

实施例 10

(*E*)-2-(3-(2-(4'-氯-2-甲基联苯-3-基)乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸 (化合物 **10**)

合成路线:



化合物 **10-a** 的合成

在室温条件下, 往对氯苯硼酸 (173.6 mg, 1.11 mmol) 和化合物 **3-b** (300 mg, 0.924 mmol) 的甲苯 (20 mL) 溶液中加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (84.2 mg, 0.092 mmol), 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯 (175.4 mg, 0.368 mmol) 和磷酸钾 (588.4 mg, 2.772 mmol), 将反应液加热至 90°C, 在氮气条件下搅拌反应过夜。反应结束后, 加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 依次用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 40: 1) 得到化合物 **10-a** (144 mg, 产率: 38.9%)。

化合物 **10** 的合成

在室温条件下, 往 **10-a** (144 mg, 0.359 mmol) 和 2-甲基丝氨酸 (85.5 mg, 0.718 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (43.1 mg, 0.718 mmol), 反应液在室温条件下搅拌 1 小时。然后, 加入氰基硼氢化钠 (112.8 mg, 1.795 mmol) 搅拌 16 小时。反应结束后, 将有机溶剂旋干, 残留物用乙酸乙酯 (20 mL) 溶解

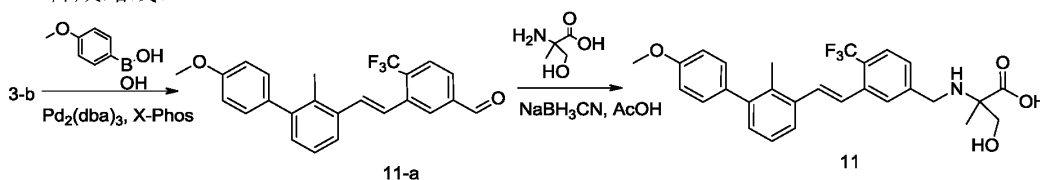
后,依次用水(20 mL)和饱和食盐水(20 mL)洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥,减压浓缩,剩余物经硅胶薄层层析制备板纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得到化合物 **10** (27 mg, 产率: 14.9%)。LC-MS (ESI): $m/z = 502.0$ $[M-H]^+$ 。

1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 8.16 (s, 1H), 7.80-7.78 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.66-7.56 (m, 3H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 4H), 7.20-7.18 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 2H), 4.01-3.99 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.85-3.83 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.56 (s, 3H) ppm

实施例 11

(*E*)-2-(3-(2-(4'-甲氧基-2-甲基联苯-3-基)乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸(化合物 **11**)

合成路线:



化合物 **11-a** 的合成

在室温条件下,往对甲氧基苯硼酸(168.7 mg, 1.11 mmol)和化合物 **3-b** (300 mg, 0.924 mmol)的甲苯(20 mL)溶液中加入三(二亚苄基丙酮)二钯(84.2 mg, 0.092 mmol), 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯(175.4 mg, 0.368 mmol)和磷酸钾(588.4 mg, 2.772 mmol),将反应液加热至 90°C,在氮气条件下搅拌反应过夜。冷却至室温后,加入乙酸乙酯(50 mL)稀释,依次用水(50 mL)和饱和食盐水(50 mL)洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥,减压浓缩,剩余物经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯 = 40:1)得到化合物 **11-a** (325 mg, 产率: 74.9%)。

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.76-7.73 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 7.58-7.56 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.53-7.50 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.11-7.08 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.98-6.96 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.34 (s, 3H) ppm

化合物 **11** 的合成

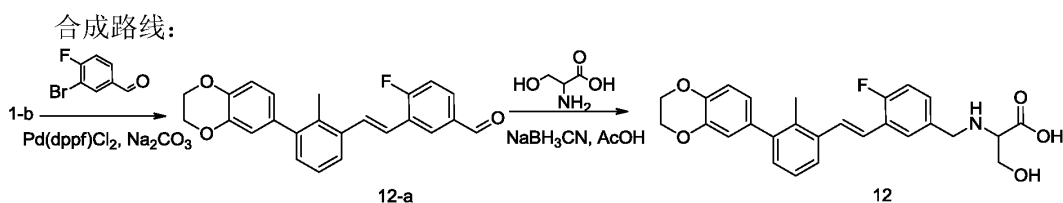
在室温条件下,往 **11-a** (325 mg, 0.82 mmol)和 2-甲基丝氨酸(195.4 mg, 1.64 mmol)的甲醇(10 mL)和二氯甲烷(10 mL)混合溶液中加入冰醋酸(98.5 mg, 1.64 mmol),反应液在室温条件下搅拌 1 小时。然后,加入氰基硼氢化钠(571.8 mg, 9.1 mmol)搅拌 16 小时。反应结束后,将有机溶剂旋干,残留物用乙酸乙酯(20 mL)溶解后,依次用水(20 mL)和饱和食盐水(20 mL)洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥,减压浓缩,剩

余物经硅胶薄层层析制备板纯化（二氯甲烷：甲醇= 10：1）得到化合物 **11**（76 mg，产率：24.6%）。LC-MS (ESI): $m/z = 498.0$ $[M-H]^+$.

1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 8.16 (s, 1H), 7.80-7.78 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.54-7.53 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.29-7.18 (m, 4H), 7.02-7.00 (m, 1H), 4.33-4.25 (m, 2H), 4.01-3.99 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.85-3.83 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.55 (s, 3H) ppm

实施例 12

(*E*)-2-(3-(3-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧苕-6-基)-2-甲基苯乙烯基)-4-氟苄基氨基)-3-羟基丙酸（化合物 **12**）



化合物 **12-a** 的合成

在室温条件下，往 3-溴-4-氟苯甲醛（161mg, 0.79 mmol）和 **1-b**（300mg, 0.79 mmol）的 1,4-二氧六环（20 mL）和水（2 mL）中加入 [1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯（57.8mg, 0.079 mmol）和碳酸钠（216.2 g, 2.4 mmol），将反应液加热至 80°C，在氮气条件下搅拌 16 小时。冷却至室温后，减压浓缩，剩余物经硅胶柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯 = 15：1）得到化合物 **12-a**（140mg，产率：47%）。

化合物 **12** 的合成

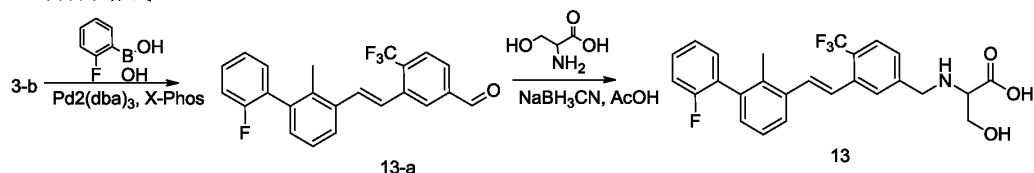
在室温条件下，往 **12-a**（140mg, 0.37 mmol）和丝氨酸（77.7 mg, 0.74 mmol）的甲醇（5 mL）和二氯甲烷（5 mL）混合溶液中加入冰醋酸（0.04 mL, 0.65 mmol），反应液在室温条件下搅拌 6 小时。然后，加入氰基硼氢化钠（70 mg, 1.1 mmol）搅拌 18 小时。减压浓缩，剩余物经高效液相色谱法（流动相：水（10 mM 碳酸氢铵），乙腈；梯度：30%-60%（初始流动相为 30%水-70%的乙腈，结束时流动相为 60%水-40%乙腈，其中%是指体积百分比））纯化后得到化合物 **12**（18 mg，产率：11%）。LC-MS (ESI): $m/z = 464$ $[M-H]^+$.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.89 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.92 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.77-6.75 (dd, $J_1=2.0$ Hz, $J_2=6.4$ Hz, 1H), 4.28 (s, 4H), 4.04-3.93 (q, 2H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.19-3.17 (m, 1H), 2.29 (s, 3H) ppm

实施例 13

(*E*)-2-(3-(2-(2'-氟-2-甲基联苯-3-基)乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羟基丙酸 (化合物 **13**)

合成路线:

化合物 **13-a** 的合成

在室温条件下, 往 2-氟苯硼酸 (259 mg, 1.85 mmol) 和化合物 **3-b** (500 mg, 1.54 mmol) 的甲苯 (20 mL) 溶液中加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (50 mg, 0.05 mmol), 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯 (100 mg, 0.21 mmol) 和磷酸钾 (983 mg, 4.63 mmol), 将反应液加热至 90°C, 在氮气条件下搅拌反应过夜。反应结束后, 加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 依次用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 100:1) 得到黄色固体 **13-a** (250 mg, 产率: 42%)。LC-MS (ESI): $m/z = 385 [M-H]^+$ 。

化合物 **13** 的合成

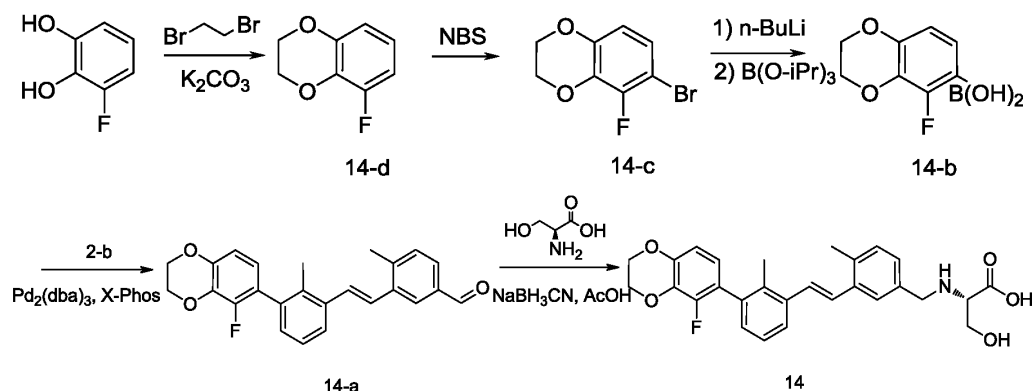
在室温条件下, 往 **13-a** (125 mg, 0.33 mmol) 和丝氨酸 (68 mg, 0.65 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (0.04 mL, 0.65 mmol), 反应液在室温条件下搅拌 2 小时。然后, 加入氰基硼氢化钠 (82 mg, 1.3 mmol) 搅拌 16 小时。减压浓缩, 剩余物经高效液相色谱法 (流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵), 乙腈; 梯度: 40%-70% (初始流动相为 40% 水-60% 的乙腈, 结束时流动相为 70% 水-30% 乙腈, 其中 % 是指体积百分比)) 纯化后得到化合物 **13** (13 mg, 产率: 8.3%)。LC-MS (ESI): $m/z = 474 [M-H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.07(s, 1H), 7.75-7.74 (m, 1H), 7.64-7.52 (m, 4H), 7.36-7.20 (m, 6H), 4.06-3.96(m, 2H), 3.68-3.64(m, 2H), 3.22-3.18(m, 1H), 2.21(s, 3H) ppm

实施例 14

(*S,E*)-2-(3-(3-(5-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧苊-6-基)-2-甲基苯乙烯基)-4-甲基苄基氨基)-3-羟基丙酸 (化合物 **14**)

合成路线:



化合物 14-d 的合成

将 3-氟邻苯二酚 (2g, 15.63mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中, 加入无水碳酸钾 (6.5g, 46.89mmol) 和 1,2-二溴乙烷 (14.7g, 78.15mmol)。反应混合物加热到 80°C 搅拌 24 小时。冷却至室温后, 将反应混合物倒入冰水 (100mL) 中, 用石油醚 (100mL $\times$ 2) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到浅棕色的油状物 **14-d** (2.3g, 产率: 95.8%)。此产品无需进一步纯化。

化合物 14-c 的合成

将化合物 **14-d** (2.3g, 14.93mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中, 冷却到 0°C 后, 分 10 次加入 N-溴代丁二酰亚胺 (2.64g, 14.93mmol)。反应混合物室温搅拌 16 小时后倒入冰水 (200mL) 中, 用乙酸乙酯 (200mL $\times$ 2) 萃取, 分离有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 50: 1) 得到浅黄色固体 **14-c** (2.5g, 产率: 73%)。

1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ : 6.96 (dd, 1H), 6.59 (dd, 1H), 4.27-4.32 (m, 4H) ppm

化合物 14-b 的合成

将化合物 **14-c** (2.3g, 10mmol) 溶于无水四氢呋喃 (30mL) 中, 冷却到 -70°C, 滴加 2.5 M 的正丁基锂正己烷溶液 (6mL, 15mmol)。反应液搅拌 1 小时后滴加硼酸三异丙酯 (2.7g, 15mmol), 并继续搅拌 1 小时。反应液升到室温, 加入 2N 盐酸 (20mL) 后再搅拌 30 分钟。乙酸乙酯 (100mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物加入石油醚 (20mL) 并强力搅拌得到白色固体 **14-b** (1.2g, 产率: 61%)。

1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.97 (s, 2H), 6.99 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 4.27 (m, 4H) ppm

化合物 14-a 的合成

将化合物 **14-b** (74mg, 0.37mmol) 溶于甲苯 (5mL) 中, 加入 **2-b** (100mg, 0.31mmol), 三(二亚苄基茚丙酮)二钯 (27mg, 0.04mmol), 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (59mg,

0.13mmol) 和无水磷酸钾 (197mg, 0.93mmol)。反应混合物在氮气保护下加热至 105°C 搅拌 16 小时。冷却至室温后, 反应混合物减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10: 1) 得到黄色固体 **14-a** (60mg, 产率: 45%)。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ : 10.12(s, 1H), 8.09(d, $J=1\text{Hz}$, 1H), 7.69(dd, $J=8\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$, 1H), 7.37(m, 2H), 7.28(m, 1H), 7.17(m, 2H), 6.78(m, 1H), 6.70(m, 2H), 4.34(m, 4H), 2.51(s, 3H), 2.28(s, 3H) ppm

化合物 **14** 的合成

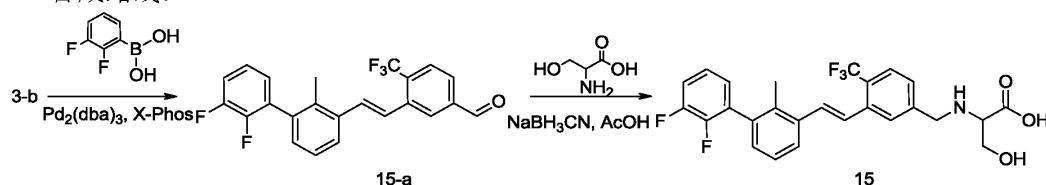
将化合物 **14-a** (60 mg, 0.14 mmol) 和 L-丝氨酸 (29 mg, 0.27 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL), 乙醇 (3 mL) 和水 (3 mL) 的混合溶液中, 加入氢氧化钠 (22 mg, 0.54 mmol), 反应液在 25°C 条件下搅拌 18 小时。然后, 加入硼氢化钠 (20 mg, 0.53 mmol) 搅拌半小时。减压浓缩反应液, 剩余物用 0.5 M 盐酸调节至 pH=5, 接着用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 2) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶薄层层析制备板纯化 (二氯甲烷: 甲醇=10: 1) 得到化合物 **14** (10 mg, 产率: 14%)。LC-MS (ESI): m/z = 478 $[\text{M}-\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ : 7.39(s, 2H), 6.89-7.11(m, 6H), 6.57-6.65(m, 2H), 4.24(s, 4H), 3.64-3.81(br, 4H), 3.17(br, 2H), 2.17(s, 3H), 2.11(s, 3H) ppm

实施例 15

(*E*)-2-(3-(2-(2',3'-二氟-2-甲基联苯-3-基)乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羟基丙酸 (化合物 **15**)

合成路线:



化合物 **15-a** 的合成

在室温条件下, 往 2,3-二氟苯硼酸 (632 mg, 4.0 mmol) 和化合物 **3-b** (648 mg, 2.0 mmol) 的甲苯 (30 mL) 溶液中加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (183 mg, 0.2 mmol), 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯 (200 mg, 0.42 mmol) 和磷酸钾 (2120 mg, 10.0 mmol), 将反应液加热至 100°C, 在氮气条件下搅拌反应过夜。反应结束后, 加入乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 依次用水 (100 mL) 和饱和食盐水 (100 mL) 洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 100: 1) 得到淡黄色固体 **15-a** (300 mg, 产率: 37%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 10.14(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.87(s, 2H), 7.65(d, $J=6.0\text{ Hz}$,

1H), 7.50 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.33 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 3H), 7.03-7.01 (m, 1H), 2.28 (s, 3H) ppm

化合物 15 的合成

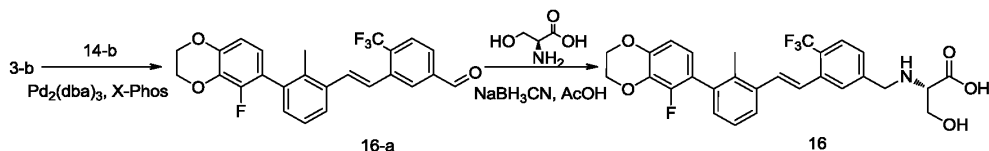
在室温条件下, 往 **15-a** (120mg, 0.3 mmol) 和丝氨酸 (63 mg, 0.6 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (0.04 mL, 0.65 mmol), 反应液在室温条件下搅拌 2 小时。然后, 加入氰基硼氢化钠 (56.7 mg, 0.9 mmol) 搅拌 12 小时。减压浓缩, 剩余物经高效液相色谱法 (流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵), 乙腈; 梯度: 40%-70% (初始流动相为 40% 水-60% 的乙腈, 结束时流动相为 70% 水-30% 乙腈, 其中 % 是指体积百分比)) 纯化后得到化合物 **15** (26 mg, 产率: 18%)。LC-MS (ESI): $m/z = 492$ [M-H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.04 (s, 1H), 7.71 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.37 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 3H), 7.19-7.16 (m, 1H), 4.00 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.55-3.49 (m, 2H), 2.94 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H) ppm

实施例 16

(*S,E*)-2-(3-(3-(5-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧苊-6-基)-2-甲基苯乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羟基丙酸 (化合物 **16**)

合成路线:



化合物 16-a 的合成

将化合物 **14-b** (300mg, 1.48mmol) 溶于甲苯 (5mL) 中, 加入化合物 **3-b** (400mg, 1.24mmol), 三(二亚苄基茚丙酮)二钯 (100mg, 0.11mmol), 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (100mg, 0.21mmol) 和无水磷酸钾 (790mg, 3.72mmol)。反应混合物在氮气保护下加热到 105°C 搅拌 24 小时。冷却至室温后, 反应混合物减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10: 1) 得到黄色固体 **16-a** (360mg, 产率: 66%)。

化合物 16 的合成

将化合物 **16-a** (72 mg, 0.16 mmol) 和 L-丝氨酸 (26 mg, 0.26 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL), 乙醇 (2 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶液中, 加入氢氧化钠 (22 mg, 0.54 mmol), 反应液在 25°C 条件下搅拌 18 小时。然后, 加入硼氢化钠 (20 mg, 0.53 mmol) 搅拌半小时。减压浓缩反应液, 剩余物用 0.5 M 盐酸调节至 pH=5, 接着用乙酸乙酯 (50 mL×2)

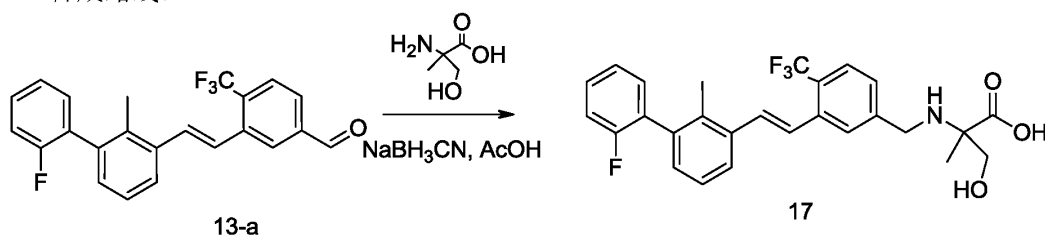
萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶薄层层析制备板纯化 (二氯甲烷: 甲醇= 10: 1) 得到化合物 **16** (8 mg, 产率: 10%)。LC-MS (ESI): $m/z = 532 [M-H]^+$ 。

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ : 8.12 (s, 1H), 7.76 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.65 (m, 3H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.16 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.76 (dd, $J=9\text{Hz}$, $J=1\text{Hz}$, 1H), 6.69 (m, 1H), 4.35 (s, 4H), 4.31 (d, $J=13\text{Hz}$, 1H), 4.23 (d, $J=13\text{Hz}$, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.28 (s, 3H) ppm

实施例 17

(*E*)-2-(3-(2'-氟-2-甲基联苯-3-基)乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸 (化合物 **17**)

合成路线:



化合物 **17** 的合成

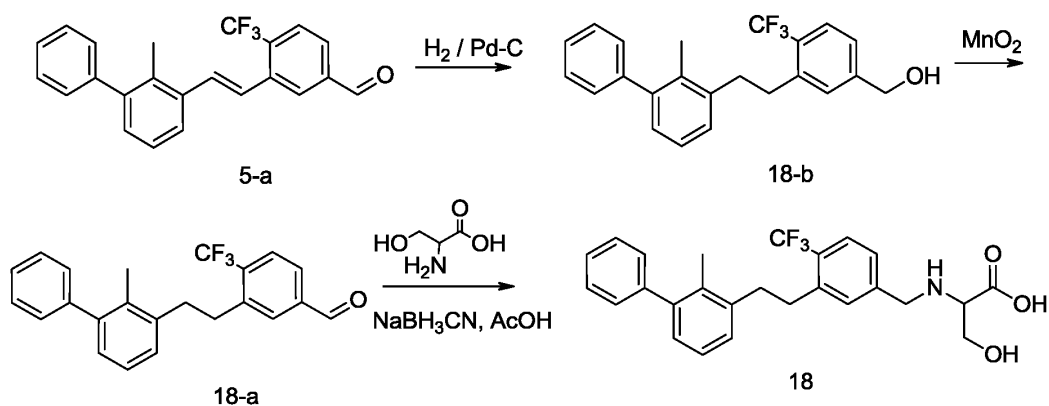
在室温条件下, 往 **13-a** (100mg, 0.26 mmol) 和 2-甲基丝氨酸 (62 mg, 0.52 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (0.03 mL, 0.52 mmol), 反应液在室温条件下搅拌 2 小时。然后, 加入氰基硼氢化钠 (65 mg, 1.04 mmol) 搅拌 16 小时。减压浓缩, 剩余物经高效液相色谱法 (流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵), 乙腈; 梯度: 42%-72% (初始流动相为 42% 水-58% 的乙腈, 结束时流动相为 72% 水-28% 乙腈, 其中 % 是指体积百分比)) 纯化后得到化合物 **17** (24 mg, 产率: 19%)。LC-MS (ESI): $m/z = 486 [M-H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.07 (s, 1H), 7.77-7.51 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.57 (m, 3H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.39-7.26 (m, 6H), 3.99 (s, 2H), 3.60-3.54 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.27 (s, 3H) ppm

实施例 18

2-(3-(2-(2-甲基联苯-3-基)乙基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羟基丙酸 (化合物 **18**)

合成路线:



化合物 **18-b** 的合成

将化合物 **5-a** (500mg, 1.37mmol) 溶于异丙醇 (10 mL) 和四氢呋喃 (20 mL) 混合溶液中, 在室温下向溶液中加入 10% 钯-炭 (150 mg), 反应在氢气氛 (1 atm) 下搅拌 12 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩得到白色固体 **18-b** (600 mg), 产品无需进一步纯化, 直接用于下一步。LC-MS (ESI): $m/z = 371$ $[\text{M}+1]^+$ 。

化合物 **18-a** 的合成

将化合物 **18-b** (600 mg, 1.62 mmol) 溶于二氧六环 (20 mL) 中, 在室温下加入活性二氧化锰 (2.1g, 24.3 mmol)。反应混合物在 50°C 下搅拌 6 小时。过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 40: 1) 得到黄色固体 **18-a** (300 mg, 产率: 50%)。LC-MS (ESI): $m/z = 369$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 **18** 的合成

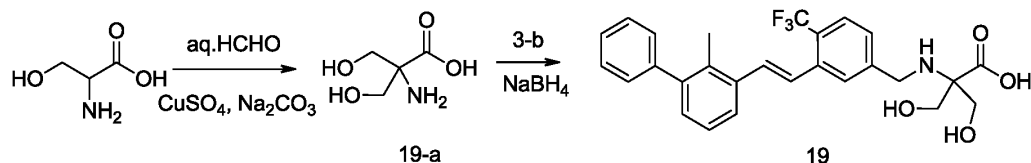
在室温条件下, 往 **18-a** (100mg, 0.27 mmol) 和丝氨酸 (57 mg, 0.54 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (0.03 mL, 0.54 mmol), 反应液在室温条件下搅拌 2 小时。然后, 加入氰基硼氢化钠 (68 mg, 1.08 mmol) 搅拌 16 小时。减压浓缩, 剩余物经高效液相色谱法 (流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵), 乙腈; 梯度: 40%-70% (初始流动相为 40% 水-60% 的乙腈, 结束时流动相为 70% 水-30% 乙腈, 其中 % 是指体积百分比)) 纯化后得到化合物 **18** (17 mg, 产率: 13.8%)。LC-MS (ESI): $m/z = 456$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.68-7.67 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 3H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.07-7.05 (m, 1H), 4.00-3.98 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.87-3.84 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.62-3.67 (m, 2H), 3.13-3.11 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 4H), 2.17 (s, 3H) ppm

实施例 19

(*E*)-2-(3-(2-(2-甲基联苯-3-基)乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羟基-2-羟甲基丙酸
(化合物 **19**)

合成路线:



化合物 **19-a** 的合成

向 500 毫升反应瓶中加入丝氨酸 (2.95 g, 28 mmol), 无水硫酸铜 (0.96 g, 6 mmol), 碳酸钠 (11.9 g, 112 mmol), 37% 的甲醛水溶液 (20 mL) 以及 400 毫升水。混合物加热回流 2 小时, 冷却至室温, 过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物加适量水溶解, 以 4M 的盐酸调节 pH=3 后, 将此水溶液上 Dowex-50X 离子交换柱纯化 (6.0 cm×40cm, 200~400 目, 氢型)。先以水淋洗, 待流出液 pH 值由酸性转至中性后, 再用 250 毫升水淋洗充分, 然后以 2M 的氨水洗脱产物, 并用茚三酮显色剂检测。收集对茚三酮显色的流出液, 减压浓缩。剩余物加入无水乙醇 (10 mL) 并强力搅拌, 过滤, 滤饼经真空干燥得到 α -(羟甲基)丝氨酸 (2.2 g, 产率: 58%)。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 3.90 (d, $J=14.0\text{Hz}$, 2H), 3.76 (d, $J=14.0\text{Hz}$, 2H) ppm

化合物 **19** 的合成

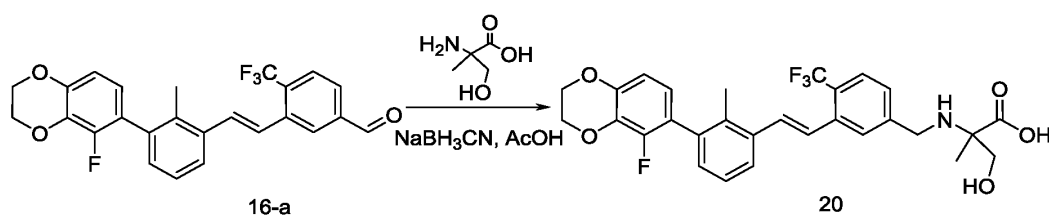
将 α -(羟甲基)丝氨酸 (135 mg, 1 mmol) 溶于水 (3 mL) 和 1M 的氢氧化钠 (2 mL) 的水溶液中, 加入化合物 **3-b** (110 mg, 0.3 mmol) 的四氢呋喃 (3 mL) 和乙醇 (5 mL) 的混合溶液中, 并在室温下搅拌 16 小时。反应液冷却至 0°C, 加入硼氢化钠 (38 mg, 1 mmol), 继续搅拌 1 小时。减压浓缩, 剩余物加水 (20 mL) 稀释, 用柠檬酸调节 pH 值至 5, 有固体析出, 过滤, 滤饼干燥后得到粗产物, 接着用乙酸乙酯 (10 mL) 重结晶得到白色固体 **19** (20 mg, 产率: 14%)。LC-MS (ESI): $m/z = 486 [\text{M}-\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 8.18 (s, 1H), 7.79 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.69 (m, 2H), 7.57 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 5H), 7.20 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.01 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 3.97 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 2.34 (s, 3H) ppm

实施例 20

(*E*)-2-(3-(3-(5-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧苊-6-基)-2-甲基苯乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸 (化合物 **20**)

合成路线:



化合物 **20** 的合成

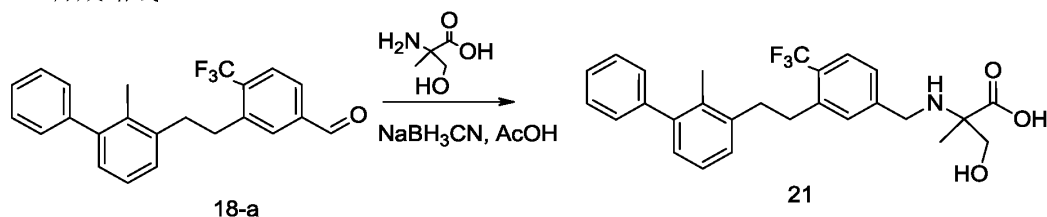
将化合物 **16-a** (80 mg, 0.18 mmol) 和 2-甲基丝氨酸 (33 mg, 0.27 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL), 乙醇 (2 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶液中, 加入氢氧化钠 (22 mg, 0.54 mmol), 反应液在 25°C 条件下搅拌 18 小时。然后, 加入硼氢化钠 (20 mg, 0.53 mmol) 搅拌半小时。减压浓缩反应液, 剩余物用 0.5 M 盐酸调节至 pH=5, 接着用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶薄层层析制备板纯化 (二氯甲烷: 甲醇=10: 1) 得到化合物 **20** (12 mg, 产率: 10%)。LC-MS (ESI): m/z = 546 $[M-H]^+$ 。

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ : 8.17 (s, 1H), 7.76 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.66 (m, 3H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.17 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.77 (dd, $J_1=9\text{Hz}$, $J_2=1\text{Hz}$, 1H), 6.69 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.35 (s, 4H), 4.10 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 3.90 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.65 (s, 3H) ppm

实施例 21

2-(3-(2-(2-甲基联苯-3-基)乙基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸 (化合物 **21**)

合成路线:



化合物 **21** 的合成

在室温条件下, 往 **18-a** (100mg, 0.27 mmol) 和 2-甲基丝氨酸 (65 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 (0.03 mL, 0.54 mmol), 反应液在室温条件下搅拌 2 小时。然后, 加入氰基硼氢化钠 (68 mg, 1.08 mmol) 搅拌 16 小时。减压浓缩, 剩余物经高效液相色谱法 (流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵), 乙腈; 梯度: 40%-70% (初始流动相为 40% 水-60% 的乙腈, 结束时流动相为 70% 水-30% 乙腈, 其中%是指体积百分比)) 纯化后得到化合物 **21** (27 mg, 产率: 21.3%)。LC-MS (ESI): m/z =

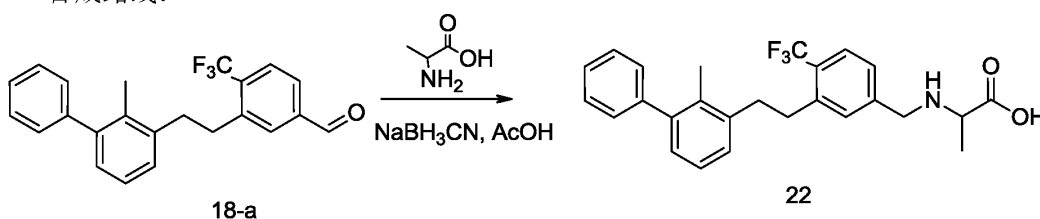
470[M-H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.69-7.68 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 3H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.07-7.05 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.61-3.52 (m, 2H), 2.99-2.92 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.24 (s, 3H) ppm

实施例 22

2-(3-(2-(2-甲基联苯-3-基)乙基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)丙酸 (化合物 **22**)

合成路线:



化合物 **22** 的合成

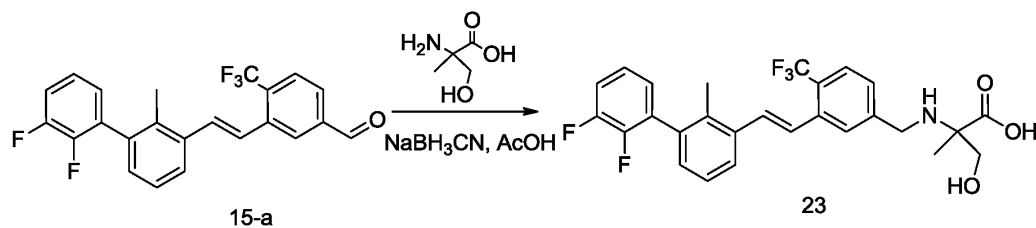
在室温条件下, 往 **18-a** (100mg, 0.27 mmol) 和丙氨酸 (44 mg, 0.54 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (0.03 mL, 0.54mmol), 反应液在室温条件下搅拌 2 小时。然后, 加入氰基硼氢化钠 (68 mg, 1.08 mmol) 搅拌 16 小时。减压浓缩, 剩余物经高效液相色谱法 (流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵), 乙腈; 梯度: 40%-70% (初始流动相为 40%水-60%的乙腈, 结束时流动相为 70%水-30%乙腈, 其中%是指体积百分比)) 纯化后得到化合物 **21** (25 mg, 产率: 21%)。LC-MS (ESI): *m/z* = 440 [M-H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.68-7.67 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.46-7.43 (m, 3H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.30-7.29(m, 2H), 7.22-7.19(m, 2H), 7.07-7.15(m, 1H), 3.98-3.95(d, *J*=11.2Hz, 1H), 3.85-3.83(d, *J*=11.2Hz, 1H), 3.17-3.15(m, 1H), 2.99-2.92(m, 4H), 2.17(s, 3H), 1.25-1.24(d, *J*=5.6Hz, 3H) ppm

实施例 23

(*E*)-2-(3-(2-(2',3'-二氟-2-甲基联苯-3-基)乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸 (化合物 **23**)

合成路线:



化合物 **23** 的合成

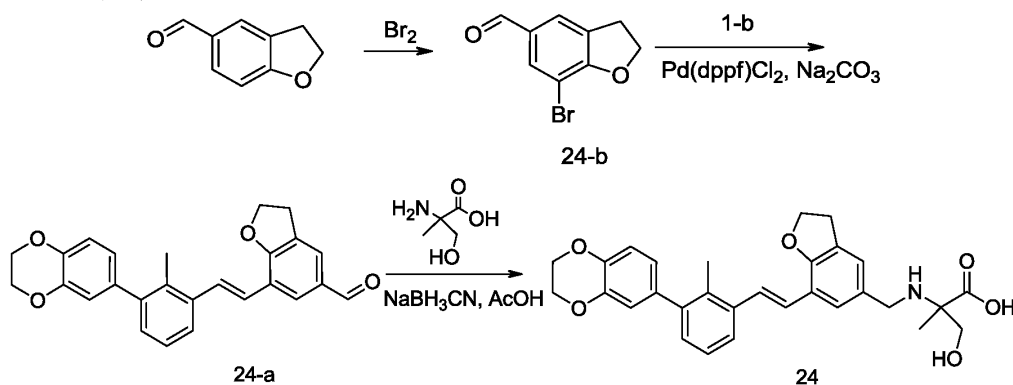
在室温条件下，往 **15-a** (120mg, 0.3 mmol) 和 2-甲基丝氨酸 (71.4 mg, 0.6 mmol) 的甲醇 (5 mL) 和二氯甲烷 (5 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (0.04 mL, 0.65 mmol)，反应液在室温条件下搅拌 2 小时。然后，加入氰基硼氢化钠 (56.7 mg, 0.9 mmol) 搅拌 12 小时。减压浓缩，剩余物经高效液相色谱法 (流动相：水 (10 mM 碳酸氢铵)，乙腈；梯度：42%-72% (初始流动相为 42% 水-68% 的乙腈，结束时流动相为 72% 水-28% 乙腈，其中 % 是指体积百分比)) 纯化后得到化合物 **23** (26 mg，产率：17%)。LC-MS (ESI): $m/z = 506 [M-H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.19 (s, 1H), 7.81 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.68-7.64 (m, 3H), 7.39-7.21 (m, 5H), 7.12-7.09 (m, 1H), 4.36 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.57 (s, 3H) ppm

实施例 24

(*E*)-2-((7-(3-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧苊-6-基)-2-甲基苯乙烯基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)甲基氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸 (化合物 **24**)

合成路线:



化合物 **24-b** 的合成

将苯并二氢呋喃-5-甲醛 (2.96g, 20mmol) 溶于冰乙酸 (40mL) 中，加入无水乙酸钠 (2.1g, 24mmol)。反应混合物冷却到 10°C，滴加液溴 (6.39g, 40mmol)，然后升至室温并搅拌 16 小时。将冰水 (100mL) 加入到混合物中，用碳酸钾调节 pH 至 9-10。用乙

酸乙酯 (100mL×2) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10: 1) 得到黄色固体 **24-b** (3.8g, 产率: 85%)。

¹HNMR (500MHz, CDCl₃) δ: 9.78(s, 1H), 7.82 (d, *J*=1Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=1Hz, 1H), 4.79 (t, *J*=9Hz, 2H), 3.38 (d, *J*=9Hz, 2H) ppm

化合物 **24-a** 的合成

将化合物 **24-b** (158 mg, 0.69 mmol) 溶于二氧六环 (5mL) 和水 (0.5 mL) 中, 加入化合物 **1-b** (370mg, 0.97 mmol), 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (59 mg, 0.07 mmol) 和碳酸钠 (219 mg, 2.07 mmol)。反应混合物在氮气保护下加热到 80°C 搅拌 16 小时。冷却至室温后, 加入二氯甲烷 (50 mL) 和水 (50 mL), 有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3: 1) 得到黄色固体 **16-a** (180 mg, 产率: 65%)。

¹HNMR (500MHz, CDCl₃) δ: 9.89 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66(d, *J*=10Hz, 1H), 7.57(d, *J*=8Hz, 1H), 7.24(m, 1H), 7.15 (d, *J*=7Hz, 1H), 7.04 (d, *J*=11Hz, 1H), 6.91(d, *J*=8Hz, 1H), 6.83(d, *J*=2Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 4.80 (t, *J*=9Hz, 2H), 4.31 (s, 4H), 3.31 (d, *J*=9Hz, 2H), 2.32(s, 3H) ppm

化合物 **24** 的合成

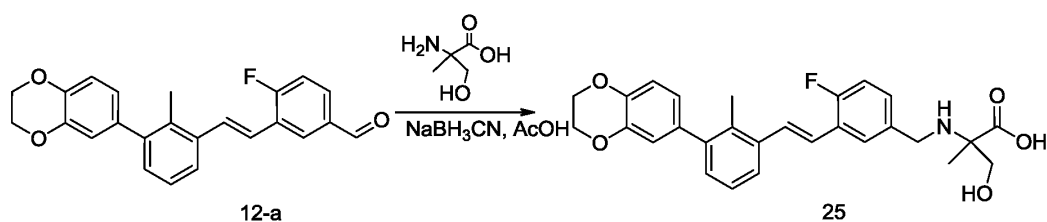
将化合物 **24-a** (180 mg, 0.46 mmol) 和 2-甲基丝氨酸 (54 mg, 0.92 mmol) 溶于四氢呋喃 (4 mL), 乙醇 (4 mL) 和水 (4 mL) 的混合溶液中, 加入氢氧化钠 (75 mg, 1.84 mmol), 反应液在 25°C 条件下搅拌 18 小时。然后, 加入硼氢化钠 (70 mg, 1.84 mmol) 搅拌半小时。减压浓缩反应液, 剩余物用 0.5 M 盐酸调节至 pH=5, 接着用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶薄层层析制备板纯化 (二氯甲烷: 甲醇= 10: 1) 得到化合物 **24** (12 mg, 产率: 6%)。LC-MS (ESI): *m/z* = 502 [M-H]⁺。

¹HNMR (500MHz, CD₃OD) δ: 7.74(d, *J*=16Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.48(m, 1H), 7.29(m, 1H), 7.21(m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.03 (m, *J*=11Hz, 1H), 6.88(m, 1H), 6.76 (m, 1H), 4.78 (t, *J*=9Hz, 2H), 4.29 (s, 4H), 4.12 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.32 (t, *J*=9Hz, 2H), 2.29(s, 3H), 1.49 (s, 3H) ppm

实施例 25

(*E*)-2-(3-(3-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧苣-6-基)-2-甲基苯乙烯基)-4-氟苄基氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸 (化合物 **25**)

合成路线:



化合物 **25** 的合成

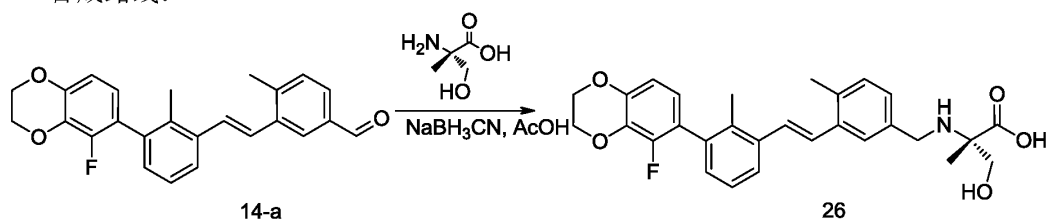
在室温条件下，往 **12-a** (186mg, 0.5 mmol) 和 2-甲基丝氨酸 (119 mg, 1.0 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (0.04 mL, 0.65 mmol)，反应液在室温条件下搅拌 6 小时。然后，加入氰基硼氢化钠 (94.5 mg, 1.5 mmol) 搅拌 18 小时。减压浓缩，剩余物经高效液相色谱法 (流动相：水 (10 mM 碳酸氢铵)，乙腈；梯度：35%-65% (初始流动相为 35% 水-65% 的乙腈，结束时流动相为 65% 水-35% 乙腈，其中 % 是指体积百分比)) 纯化后得到化合物 **25** (29 mg, 产率：12.1%)。LC-MS (ESI): $m/z = 478$ $[M-H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.98 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.26-7.13 (m, 4H), 6.89 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 6.77-6.73 (m, 2H), 4.29 (s, 4H), 4.26-4.18 (q, 2H), 3.99 (d, $J=10$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J=10$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.55 (s, 3H) ppm

实施例 26

(*S,E*)-2-(3-(3-(5-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧苕-6-基)-2-甲基苯乙烯基)-4-甲基苄基氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸 (化合物 **26**)

合成路线：



化合物 **26** 的合成

在室温条件下，往 **14-a** (100mg, 0.26 mmol) 和 (*S*)-2-甲基丝氨酸 (68 mg, 0.52 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (0.03 mL, 0.52 mmol)，反应液在室温条件下搅拌 2 小时。然后，加入氰基硼氢化钠 (65 mg, 1.03 mmol) 搅拌 16 小时。减压浓缩，剩余物经高效液相色谱法 (流动相：水 (10 mM 碳酸氢铵)，乙腈；梯度：40%-70% (初始流动相为 40% 水-60% 的乙腈，结束时流动相为 70% 水-30% 乙腈，其中 % 是指体积百分比)) 纯化后得到化合物 **26** (20 mg, 产率：15.6%)。LC-MS (ESI): $m/z = 490$

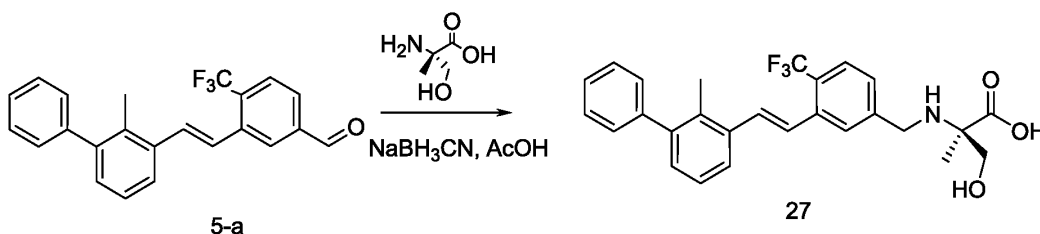
$[M-H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.78 (s, 1H), 7.72-7.03 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 3H), 7.23-7.22 (m, 1H), 7.12-7.11 (m, 1H), 6.81-6.79 (m, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), 4.34 (s, 4H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.67-3.65 (m, 1H), 3.59-3.57 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.29 (s, 3H) ppm

实施例 27

(*R,E*)-2-(3-(2-(2-甲基联苯-3-基)乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸 (化合物 **27**)

合成路线:



化合物 **27** 的合成

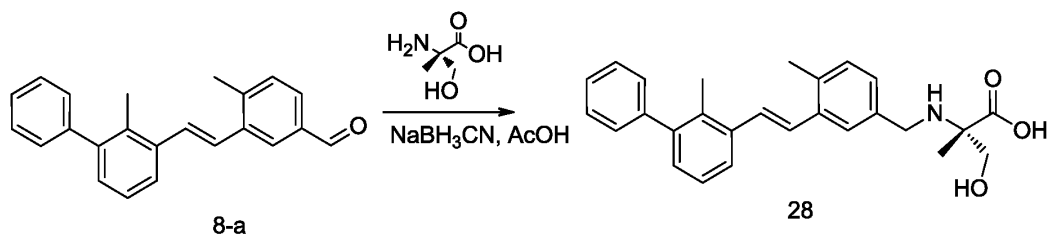
在室温条件下, 往 **5-a** (100mg, 0.27 mmol) 和 (*R*)-2-甲基丝氨酸 (65 mg, 0.54 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (32.8 mg, 0.54 mmol), 反应液在室温条件下搅拌 1 小时。然后, 加入氰基硼氢化钠 (85.8 mg, 1.36 mmol) 搅拌 16 小时。减压浓缩反应液, 剩余物溶于乙酸乙酯 (50 mL) 中, 用水 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶薄层层析制备板纯化 (二氯甲烷: 甲醇=10: 1) 得到化合物 **27** (24 mg, 产率: 18.7%)。LC-MS (ESI): m/z = 468 $[M-H]^+$

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ : 8.17 (s, 1H), 7.81-7.79 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.57-7.55 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 5H), 7.20-7.19 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.36-4.28 (q, 2H), 4.03-4.00 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 3.86-3.84 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.57 (s, 3H) ppm

实施例 28

(*S,E*)-2-(3-(2-(2-甲基联苯-3-基)乙烯基)-4-甲基苄基氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸 (化合物 **28**)

合成路线:



化合物 28 的合成

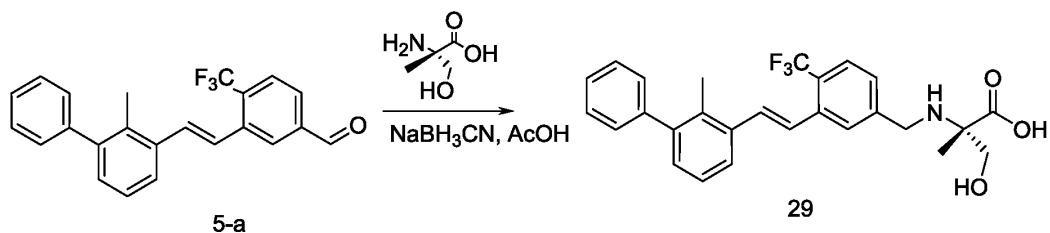
在室温条件下，往 **8-a** (120mg, 0.38 mmol) 和 (*S*)-2-甲基丝氨酸 (92 mg, 0.77 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (0.034 mL, 0.77 mmol)，反应液在室温条件下搅拌 2 小时。然后，加入氰基硼氢化钠 (97 mg, 1.53 mmol) 搅拌 12 小时。减压浓缩，剩余物经高效液相色谱法 (流动相：水 (10 mM 碳酸氢铵)，乙腈；梯度：40%-70% (初始流动相为 40% 水-60% 的乙腈，结束时流动相为 70% 水-30% 乙腈，其中 % 是指体积百分比)) 纯化后得到化合物 **28** (50 mg，产率：31.7%)。LC-MS (ESI): $m/z = 414$ $[M-H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.78(s, 1H), 7.69-7.68 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.33-7.22(m, 6H), 7.15-7.14(m, 1H), 4.01-3.93(m, 2H), 3.67-3.65(m, 1H), 3.59-3.58(m, 1H), 2.41(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.29(s, 3H) ppm

实施例 29

(*S,E*)-2-(3-(2-(2-甲基联苯-3-基)乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸 (化合物 **29**)

合成路线:



化合物 29 的合成

在室温条件下，往 **5-a** (100mg, 0.27 mmol) 和 (*S*)-2-甲基丝氨酸 (65 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 (32.8 mg, 0.54 mmol)，反应液在室温条件下搅拌 1 小时。然后，加入氰基硼氢化钠 (85.8 mg, 1.36 mmol) 搅拌 16 小时。减压浓缩反应液，剩余物溶于乙酸乙酯 (50 mL) 中，用水 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物经硅胶薄层层析制备板

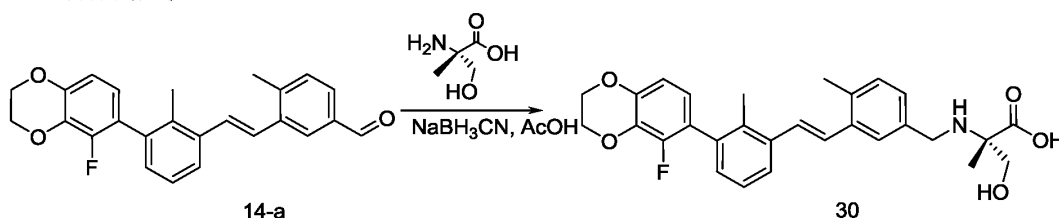
纯化（二氯甲烷：甲醇=10：1）得到化合物 **29**（42 mg，产率：32.8%）。LC-MS (ESI): m/z = 468 $[M-H]^+$

1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ : 8.05 (s, 1H), 7.68-7.67 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.45-7.44 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.27-7.16 (m, 5H), 7.08-7.07 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.24-4.15 (q, 2H), 3.90-3.88 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.74-3.71 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.45 (s, 3H) ppm

实施例 30

(*S,E*)-2-(3-(3-(5-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧苕-6-基)-2-甲基苯乙烯基)-4-甲基苄基氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸（化合物 **30**）

合成路线：



化合物 **30** 的合成

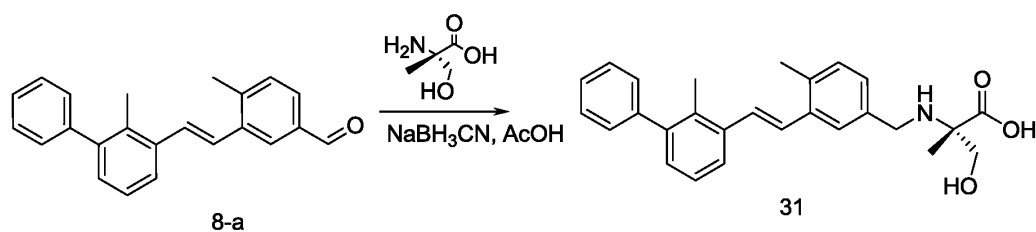
在室温条件下，往 **14-a**（100mg, 0.26 mmol）和 (*S*)-2-甲基丝氨酸（69 mg, 0.52 mmol）的甲醇（10 mL）和二氯甲烷（10 mL）混合溶液中加入冰醋酸（0.03 mL, 0.52 mmol），反应液在室温条件下搅拌 2 小时。然后，加入氰基硼氢化钠（65 mg, 1.03 mmol）搅拌 12 小时。减压浓缩，剩余物经高效液相色谱法（流动相：水（10 mM 碳酸氢铵），乙腈；梯度：40%-70%（初始流动相为 40% 水-60% 的乙腈，结束时流动相为 70% 水-30% 乙腈，其中 % 是指体积百分比））纯化后得到化合物 **30**（40 mg，产率：31.3%）。LC-MS (ESI): m/z = 490 $[M-H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.79 (s, 1H), 7.72-7.71 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.81-6.79 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 4.34 (s, 4H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.67-3.57 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.29 (s, 3H) ppm

实施例 31

(*S,E*)-2-(3-(2-(2-甲基联苯-3-基)乙烯基)-4-甲基苄基氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸（化合物 **31**）

合成路线：



化合物 **31** 的合成

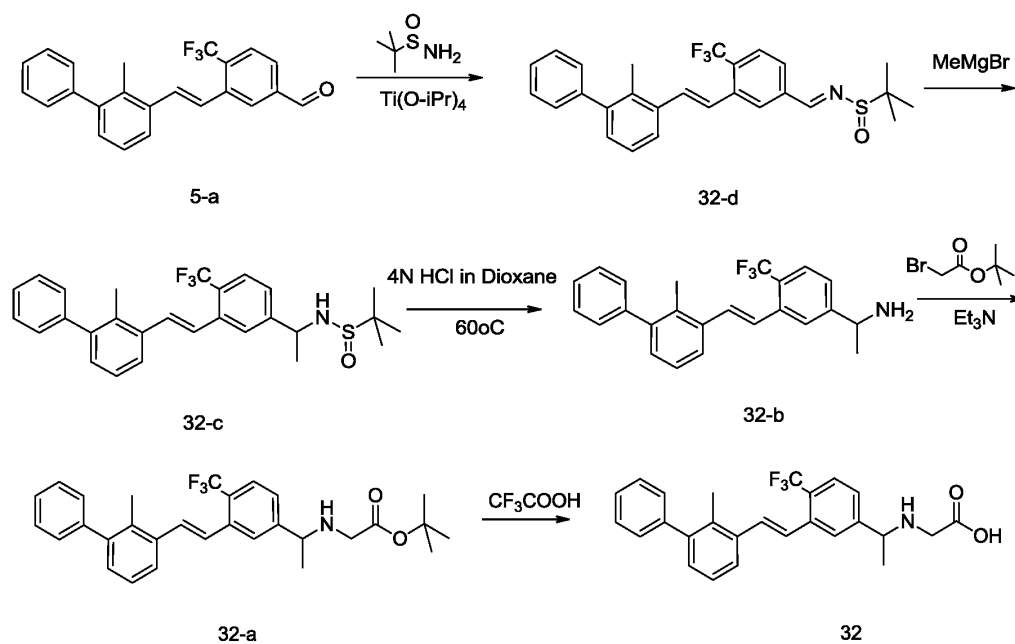
在室温条件下，往 **8-a** (120mg, 0.38 mmol) 和 (*S*)-2-甲基丝氨酸 (92 mg, 0.77 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (0.04 mL, 0.77 mmol)，反应液在室温条件下搅拌 2 小时。然后，加入氰基硼氢化钠 (97 mg, 1.53 mmol) 搅拌 12 小时。减压浓缩，剩余物经高效液相色谱法 (流动相：水 (10 mM 碳酸氢铵)，乙腈；梯度：40%-70% (初始流动相为 40% 水-60% 的乙腈，结束时流动相为 70% 水-30% 乙腈，其中 % 是指体积百分比)) 纯化后得到化合物 **31** (50 mg, 产率：31.7%)。LC-MS (ESI): $m/z = 414$ $[M-H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.78 (s, 1H), 7.69-7.68 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.33-7.22 (m, 6H), 7.15-7.14 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.67-3.65 (m, 1H), 3.59-3.58 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.29 (s, 3H) ppm

实施例 32

(*E*)-2-(1-(3-(2-(2-甲基联苯-3-基)乙烯基)-4-(三氟甲基)苯基)乙基氨基)乙酸 (化合物 **32**)

合成路线：



化合物 **32-d** 的合成

将化合物 **5-a** (500 mg, 1.37 mmol) 和叔丁基亚磺酰胺 (248 mg, 2.05 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入钛酸四异丙酯 (773 mg, 2.74 mmol)。反应液加热到 60°C 搅拌 1 小时后, 冷却至室温。加入饱和氯化钠溶液 (20 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 得到浅黄色固体 **32-d** (610mg, 产率: 95%)。

化合物 **32-c** 的合成

将化合物 **32-d** (610mg, 1.3mmol) 溶于无水四氢呋喃 (10mL) 中, 冷却到 0°C, 滴加甲基溴化镁的乙醚溶液 (3M, 0.9mL, 2.7 mmol), 滴加完后搅拌 30 分钟。用饱和氯化铵溶液 (20mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50mL) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用甲基叔丁基醚 (50mL) 洗涤得到白色固体 **32-c** (410mg, 产率: 65%)。产品无需进一步纯化。LC-MS (ESI): $m/z = 485 [M+H]^+$ 。

化合物 **32-b** 的合成

将化合物 **32-c** (410mg, 0.85mmol) 溶于甲醇 (5mL) 中, 加入 4N 氯化氢二氧六环溶液 (5mL), 反应液加热到 60 °C 搅拌 2 小时。冷却至室温后, 反应液减压浓缩, 剩余物用石油醚 (50mL) 洗涤得到白色固体 **32-b** (320mg, 产率: 91%)。产品无需进一步纯化。LC-MS (ESI): $m/z = 382 [M+H]^+$ 。

化合物 **32-a** 的合成

将化合物 **32-b** (180mg, 0.43mmol) 溶于乙腈 (5mL), 加入三乙胺 (1mL) 和溴乙酸叔丁酯 (92mg, 0.48mmol), 反应液加热到 80°C 搅拌 3 小时。冷却至室温后, 减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 得到黄色固体 **32-a** (60mg, 产率: 28%)。

化合物 **32** 的合成

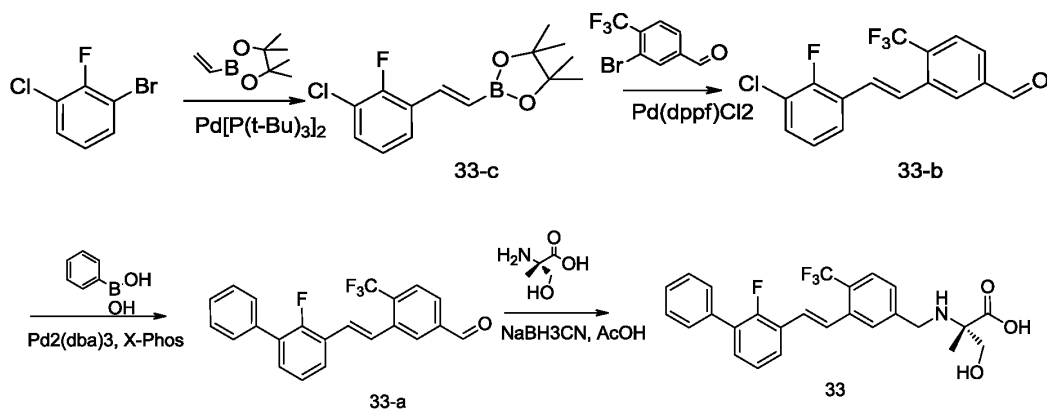
将化合物 **32-a** (60 mg, 0.12 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中, 加入三氟乙酸 (3 mL)。反应液在室温下搅拌 3 小时后, 减压浓缩, 剩余物用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 5-6。用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物经硅胶薄层层析制备板纯化 (二氯甲烷: 甲醇=10:1) 得到白色固体 **32** (25 mg, 产率: 47%)。LC-MS (ESI): $m/z = 440 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ : 8.08 (s, 1H), 7.83 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.45(m, 2H), 7.29-7.38 (m, 5H), 7.21(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.46 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H), 3.36 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.73 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H) ppm

实施例 33

(*S,E*)-2-(3-(2-(2-氟联苯-3-基)乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸 (化合物 **33**)

合成路线:

化合物 **33-c** 的合成

在室温条件下, 往 1-溴-3-氯-2-氟苯 (5.0 g, 23.87 mmol) 和乙烯基硼酸频哪醇酯 (4.47 g, 28.65 mmol) 的甲苯 (100 mL) 溶液中加入二(三叔丁基膦) 钯 (853.9 mg, 1.67 mmol) 和三乙胺 (19.32 g, 190.9 mmol), 将反应液加热至 80°C, 在氮气条件下搅拌反应过夜。反应结束后, 加入乙酸乙酯稀释 (50 mL), 用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10: 1) 得化合物 **33-c** (3.45 g, 产率: 51.1%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.56-7.52 (d, $J=18.5\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.07-7.04 (t, 1H), 6.27-6.23 (d, $J=18.5\text{Hz}$, 1H), 1.32 (s, 12H) ppm

化合物 **33-b** 的合成

在室温条件下, 往 3-溴-4-三氟甲基苯甲醛 (2.57 g, 10.18 mmol) 和 **33-c** (3.45 g, 12.21 mmol) 的 1,4-二氧六环 (40 mL) 和水 (2 mL) 中加入 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁] 氯化钯 (880 mg, 1.64 mmol) 和碳酸钠 (2.69 g, 25.44 mmol), 将反应液加热至 80°C, 在氮气条件下搅拌反应过夜。反应结束后, 加入乙酸乙酯稀释 (50 mL), 依次用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 40: 1) 得到化合物 **33-b** (1.62 g, 产率: 48.5%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.34-7.31 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H) ppm

化合物 **33-a** 的合成

在室温条件下, 往苯硼酸 (721.8 mg, 5.92 mmol) 和 **33-b** (300 mg, 1.108 mmol) 的甲苯 (50 mL) 溶液中加入三 (二亚苄基丙酮) 二钯 (226.2 mg, 0.24 mmol), 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯 (470 mg, 0.98 mmol) 和磷酸钾 (3.14g, 14.79 mmol), 将反应液加热至 90°C, 在氮气条件下搅拌反应过夜。反应结束后, 加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 依次用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 40: 1) 得到化合物 **33-a** (1.56g, 产率: 85.2%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.14 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.89-7.85 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 4H), 7.49-7.39 (m, 5H), 7.28-7.24 (m, 1H) ppm

化合物 **33** 的合成

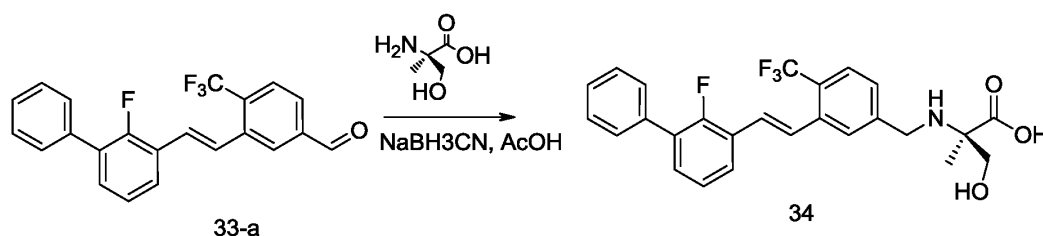
在室温条件下, 往 **33-a** (100 mg, 0.27 mmol) 和 (S)-2-甲基丝氨酸 (64.3 mg, 0.54 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (32.4 mg, 0.54 mmol), 反应液在室温条件下搅拌 1 小时。然后, 加入氰基硼氢化钠 (84.8 mg, 1.35 mmol) 搅拌 16 小时。反应结束后, 将有机溶剂旋干, 残留物用乙酸乙酯 (50 mL) 溶解后, 依次用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶薄层层析制备板纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 10: 1) 得到化合物 **33** (30 mg, 产率: 23.6%)。LC-MS (ESI): m/z = 472 $[\text{M}-\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.17 (s, 1H), 7.79-7.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.67-7.59 (m, 3H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.48-7.37 (m, 4H), 7.32-7.28 (m, 1H), 4.35-4.24 (m, 2H), 4.01-3.98 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.84-3.81 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 1.55 (s, 3H) ppm

实施例 34

(*R,E*)-2-(3-(2-(2-氟联苯-3-基)乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸 (化合物 **34**)

合成路线:

化合物 **34** 的合成

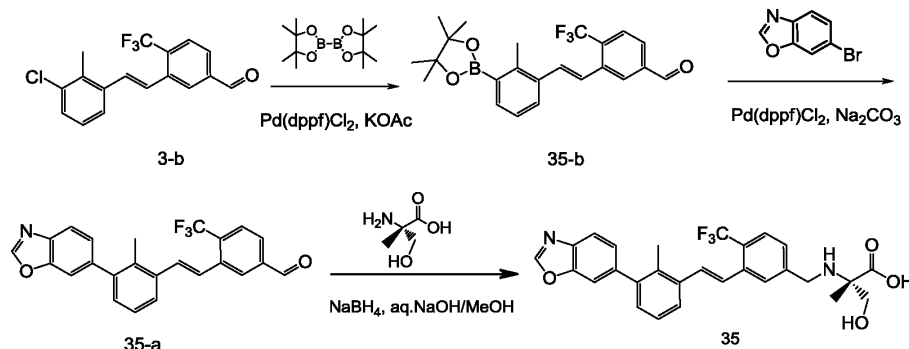
在室温条件下, 往 **33-a** (100 mg, 0.27 mmol) 和 (*R*)-2-甲基丝氨酸 (64.3 mg, 0.54 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (32.4 mg, 0.54 mmol), 反应液在室温条件下搅拌 1 小时。然后, 加入氰基硼氢化钠 (84.8 mg, 1.35 mmol) 搅拌 16 小时。反应结束后, 将有机溶剂旋干, 残留物用乙酸乙酯 (50 mL) 溶解后, 依次用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶薄层层析制备板纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 10: 1) 得到化合物 **34** (24 mg, 产率: 18.9%)。LC-MS (ESI): $m/z = 472$ $[M-H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.17 (s, 1H), 7.79-7.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.67-7.59 (m, 3H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.48-7.37 (m, 4H), 7.32-7.28 (m, 1H), 4.35-4.24 (m, 2H), 4.01-3.98 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.84-3.81 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 1.55 (s, 3H) ppm

实施例 35

(*S,E*)-2-(3-(3-苯并[d]噁唑-6-基)-2-甲基苯乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸 (化合物 **35**)

合成路线:



化合物 35-b 的合成

向 100 毫升反应瓶中加入 **3-b** (3.24 g, 10 mmol), 联硼酸频哪醇酯 (3.05 g, 12 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (458 mg, 0.5 mmol), 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯 (952 mg, 2.0 mmol), 醋酸钾 (3.00 g, 112 mmol) 以及 80 毫升甲苯。混合物于 90 °C 氮气条件下搅拌 16 小时。冷却至室温, 过滤, 滤液于旋转蒸发仪上旋干。所得的剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 25: 1) 得到化合物 **35-b** (3.06 g, 产率: 82%)。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3Cl) δ : 10.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.62 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=18$ Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.23 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.37 (s, 12H) ppm

化合物 35-a 的合成

向 6-溴-苯并[d]噻唑 (600 mg, 3.0 mmol) 和 35-b (1.00 g, 2.4 mmol) 的 1,4-二氧六环 (20 mL) 的混合物中加入水 (3 mL)、[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯 (180 mg, 0.24 mmol) 和碳酸钠 (636 mg, 6.0 mmol), 将反应液加热至 80°C, 在氮气条件下搅拌 16 小时。减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 25: 1) 得到化合物 35-a (700 mg, 产率: 72%)。

化合物 35 的合成

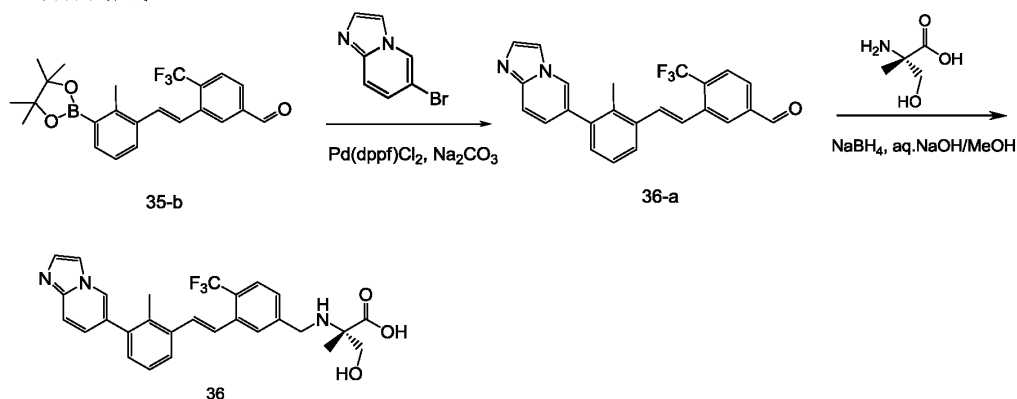
向 50 毫升单口瓶中加入溶有(S)-2-甲基丝氨酸(119 mg, 1 mmol)的 3 毫升水溶液以及 2 毫升 1M 的氢氧化钠水溶液。加毕, 向此溶液中加入 35-a (194 mg, 0.5 mmol) 溶于 3 毫升四氢呋喃的溶液, 并加入 5 毫升甲醇使混合物为均相。室温搅拌 16 小时后, 于冰水浴冷却下, 加入硼氢化钠 (38 mg, 1 mmol)。加毕, 冰水浴下继续搅拌 1 小时。减压旋除溶剂, 残留物加水稀释, 用柠檬酸调节 PH 值至 5~6。过滤, 收集固体, 干燥, 得到粗产物。向粗产品中加入 10 毫升乙酸乙酯, 加热回流数分钟, 冷却至室温, 过滤, 收集固体, 干燥, 得到白色固体产物化合物 35 (44mg, 17%)。LC-MS (ESI): $m/z = 511 (M+H)^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 8.54 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.83 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=18.0\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.63 (m, 3H), 7.33-7.41 (m, 3H), 7.27 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.36 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 4.30 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 4.02 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 3.84 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 2.36(s, 3H), 1.57(s, 3H) ppm

实施例 36

(S,E)-2-(3-(3-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-甲基苯乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸 (化合物 36)

合成路线:



化合物 36-a 的合成

在室温条件下, 往 6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶 (197 mg, 1.0 mmol) 和 35-b (416 mg, 1.0 mmol) 的 1,4-二氧六环 (20 mL) 溶液中, 加入水 (3 mL)、[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯 (73 mg, 0.1 mmol) 和碳酸钠 (318 mg, 3.0 mmol)。将反应液加热至 80°C, 在氮气条件下搅拌 16 小时。减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3: 1) 得到化合物 36-a (280 mg, 产率: 69%)。

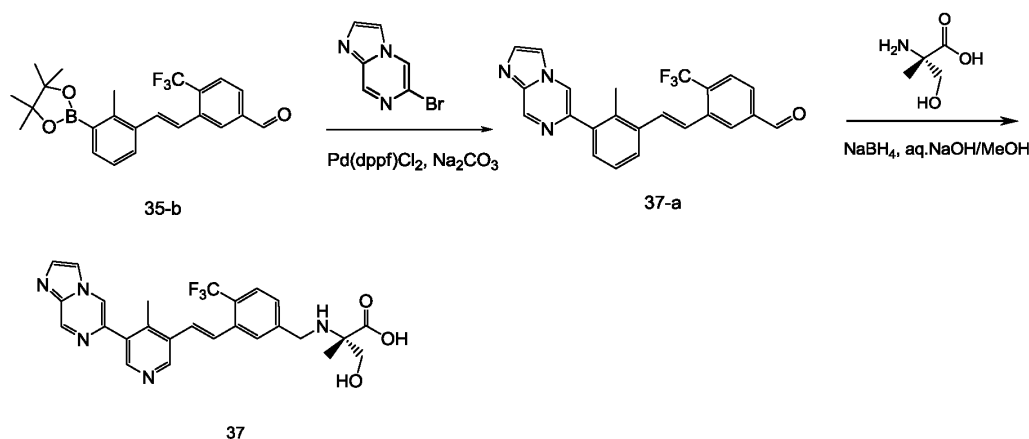
化合物 36 的合成

搅拌下, 向 (S)-2-甲基丝氨酸 (238 mg, 2.0 mmol) 以及 36-a (203 mg, 0.5 mmol) 的 30 毫升甲醇悬浮液中, 加入氢氧化钠 (80 mg, 2.0 mmol) 溶于 6 毫升水的溶液。混合物变为澄清的均相体系。室温搅拌 3 小时, 然后冷却至 0 °C。于 0 °C 下加入硼氢化钠 (38 mg, 1.0 mmol), 加毕, 自然升温至室温, 继续搅拌 2 小时。减压旋除甲醇, 残留物加水 10 毫升稀释, 用柠檬酸调节 PH 值至 7。加入 10 毫升乙酸乙酯, 搅拌 10 分钟。过滤, 收集固体, 干燥, 得到产物 36 (68mg, 26%)。LC-MS (ESI): $m/z = 510 (M+H)^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 8.45 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.62-7.68 (m, 5H), 7.30-7.38 (m, 4H), 4.29 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 4.24 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 3.97 (d, $J=11\text{Hz}$, 1H), 3.83 (d, $J=11\text{Hz}$, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.54 (s, 3H) ppm

实施例 37

(S,E)-2-(3-(3-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-甲基苯乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸 (化合物 37)



化合物 37-a 的合成

在室温条件下, 往 6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶 (198 mg, 1.0 mmol) 和 35-b (416 mg, 1.0 mmol) 的 1,4-二氧六环 (20 mL) 溶液中加入水 (3 mL)、[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯 (73 mg, 0.1 mmol) 和碳酸钠 (270 mg, 2.5 mmol)。反应混合物加热至 80°C,

在氮气条件下搅拌 16 小时。减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 =6:1) 得到化合物 37-a (95 mg, 产率: 23%)。LC-MS (ESI): $m/z = 408$ (M+H)+.

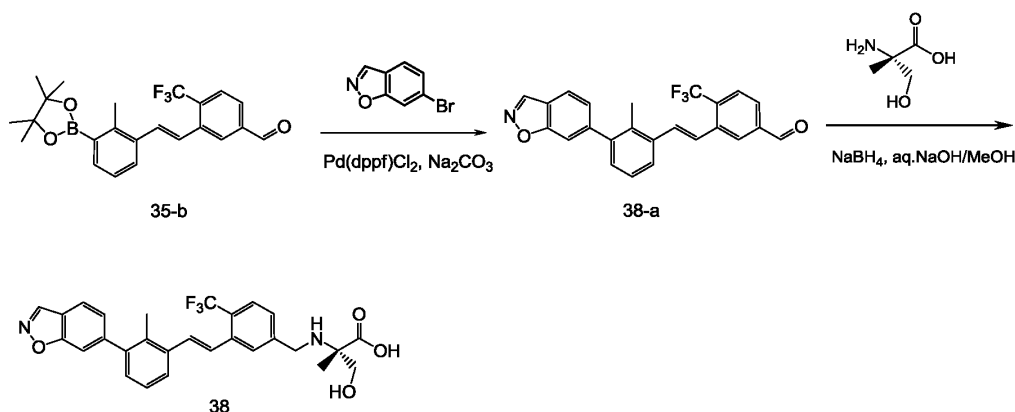
化合物 37 的合成

搅拌下, 向 (S)-2-甲基丝氨酸(119 mg, 1.0 mmol)以及 37-a (81 mg, 0.2 mmol)的 20 毫升甲醇悬浮液中, 加入氢氧化钠(40 mg, 1.0 mmol)溶于 5 毫升水的溶液。混合物变为澄清的均相体系。室温搅拌 3 小时, 然后冷却至 0 °C。于 0 °C 下加入硼氢化钠(19 mg, 0.5 mmol), 加毕, 自然升温至室温, 继续搅拌 2 小时。减压旋除甲醇, 残留物加水 10 毫升稀释, 用柠檬酸调节 PH 值至 7。加入 10 毫升乙酸乙酯, 搅拌 10 分钟。过滤, 收集固体, 干燥, 得到产物 37(33 mg, 产率: 32%)。LC-MS (ESI): $m/z = 511$ (M+H)+.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 9.10 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.71 (m, 3H), 7.34-7.43 (m, 3H), 4.37 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 4.31 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 4.02 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 3.86 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.58 (s, 3H) ppm

实施例 38

(S,E)-2-(3-(3-苯并[d]异噁唑-6-基)-2-甲基苯乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸 (化合物 38)



化合物 38-a 的合成

在室温条件下, 往 6-溴-苯并[d]异噁唑 (198 mg, 1.0 mmol) 和 35-b (416 mg, 1.0 mmol) 的 1,4-二氧六环 (20 mL) 溶液中加入水 (3 mL)、[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯 (73 mg, 0.1 mmol) 和碳酸钠 (270 mg, 2.5 mmol)。反应混合物加热至 80 °C, 在氮气条件下搅拌 16 小时。减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 =6:1) 得到化合物 37-a (86 mg, 产率: 21%)。LC-MS (ESI): $m/z = 408$ (M+H)+.

化合物 38 的合成

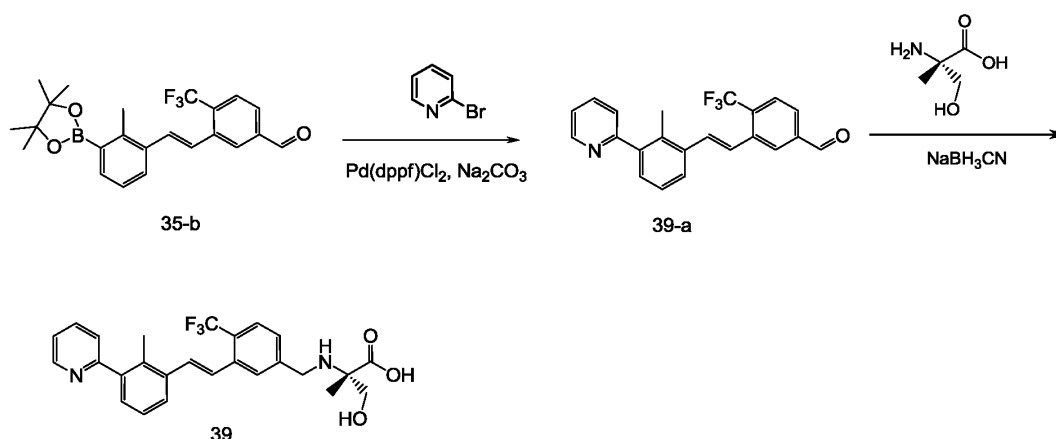
搅拌下, 向 (S)-2-甲基丝氨酸(48 mg, 0.4 mmol)以及 38-a (82 mg, 0.2 mmol)的 20 毫

升甲醇悬浮液中, 加入氢氧化钠(20 mg, 0.5 mmol)溶于 4 毫升水的溶液。混合物变为澄清的均相体系。室温搅拌 3 小时, 然后冷却至 0 °C。于 0 °C 下加入硼氢化钠(23 mg, 0.6 mmol), 加毕, 自然升温至室温, 继续搅拌 2 小时。减压旋除甲醇, 残留物加水 10 毫升稀释, 用柠檬酸调节 PH 值至 5~6。加入 10 毫升乙酸乙酯, 搅拌 10 分钟。过滤, 收集固体, 干燥, 得到产物 38(12 mg, 产率: 12%)。LC-MS (ESI): $m/z = 511 (M+H)^+$.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 8.17 (s, 1H), 7.80 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.87 (m, 5H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.19 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.89-6.91 (m, 2H), 4.33 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 4.27 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 4.00 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 3.84 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.56 (s, 3H) ppm

实施例 39

(S,E)-3-羟基-2-甲基-2-(3-(2-甲基-3-(吡啶-2-基)-苯乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-丙酸 (化合物 39)



化合物 39-a 的合成

将 2-溴吡啶 (158 mg, 1.00 mmol) 和 35-b (500.0 mg, 1.20 mmol) 溶于 1, 4-二氧六环和水的混合液中 (20 mL, 1,4-二氧六环和水的体积比 20:1), 加入 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (86.5 mg, 0.10 mmol) 和碳酸钠 (814.6 mg, 2.50 mmol), 将反应液加热至 80°C, 在氮气条件下搅拌反应过夜。反应结束后, 加入乙酸乙酯稀释, 用水洗涤三次, 饱和食盐水洗涤一次。所得有机相经无水硫酸钠干燥, 旋干后得到粗品化合物, 经制备板纯化 (PE/EA = 5:1) 后得到目标化合物 39-a (90 mg, 产率: 24%)。

化合物 39 的合成

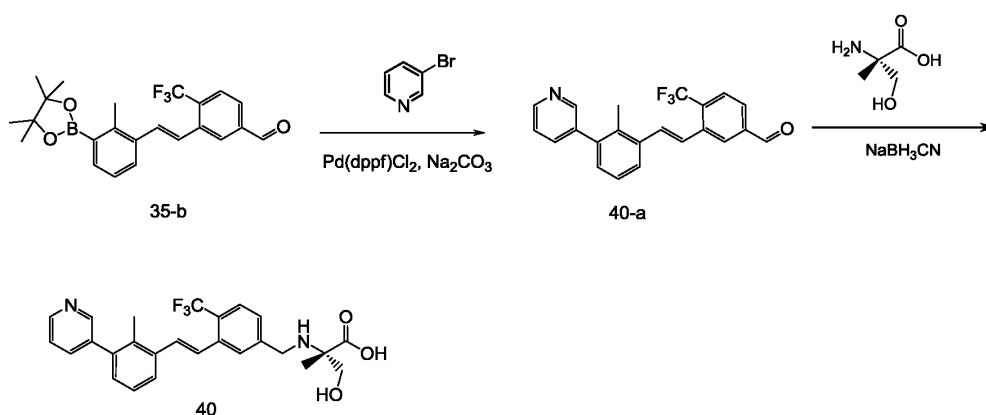
往 39-a (105 mg, 0.29 mmol) 和 (S)-2-甲基丝氨酸 (68 mg, 0.57 mmol) 溶于甲醇和二氯甲烷 (10 mL, 甲醇和二氯甲烷的体积比 1:1) 混合溶液中, 加入冰醋酸 (34 mg, 0.57 mmol), 反应液在常温条件下搅拌 1 小时。然后, 加入氰基硼氢化钠 (90 mg, 1.43 mmol)

搅拌反应过夜。反应结束后，将溶剂旋干后得到粗品化合物，经制备板纯化(DCM:MeOH = 15:1)后得到目标化合物 39 (34mg, 产率: 25%)。LC-MS (ESI): $m/z = 471.0$ [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 8.64-8.63 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.82-7.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 3H), 7.54 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 3H), 4.37 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.57 (s, 3H) ppm

实施例 40

(S,E)-3-羟基-2-甲基-2-(3-(2-甲基-3-(吡啶-3-基)-苯乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-丙酸 (化合物 40)



化合物 40-a 的合成

在常温条件下，往 3-溴吡啶 (63.2 mg, 0.40 mmol) 和 35-b (200.0 mg, 0.48 mmol) 的 1, 4-二氧六环和水的混合溶液 (20 mL, 1, 4-二氧六环和水的体积比 20:1) 中加入 [1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯 (34.6 mg, 0.04 mmol) 和碳酸钠 (106 mg, 1.0 mmol)，将反应液加热至 80℃，在氮气条件下搅拌反应过夜。反应结束后，加入乙酸乙酯稀释，用水洗涤三次，饱和食盐水洗涤一次。所得有机相经无水硫酸钠干燥，旋干后得到粗品化合物，经制备板纯化(PE/EA = 10:1~5:1)后得到目标化合物 40-a (57 mg, 产率: 39%) LC-MS (ESI): $m/z = 368.0$ [M+H]⁺.

化合物 40 的合成

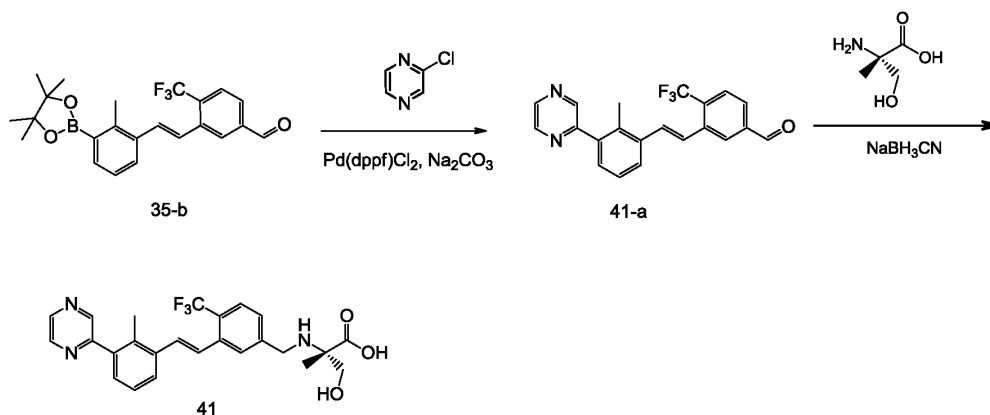
往 40-a (57 mg, 0.155 mmol) 和 (S)-2-甲基丝氨酸 (37 mg, 0.31 mmol) 溶于甲醇和二氯甲烷的混合溶液中 (10 mL, 甲醇和二氯甲烷的体积比 1:1)，加入冰醋酸 (19 mg, 0.31 mmol)，反应液在常温条件下搅拌 1 小时。然后，加入氰基硼氢化钠 (49 mg, 0.78 mmol) 搅拌反应过夜。反应结束后，将溶剂旋干后得到粗品化合物，经制备板纯化(DCM:MeOH = 15:1)后得到目标化合物 40 (19 mg, 产率: 26%)。LC-MS (ESI): $m/z =$

471.0 [M-H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 8.58 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.69-7.64 (m, 3H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.57 (s, 3H) ppm.

实施例 41

(S,E)-3-羟基-2-甲基-2-(3-(2-甲基-3-(吡嗪-2-基)-苯乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-丙酸 (化合物 41)



化合物 41-a 的合成

往 2-氯吡嗪 (180mg, 1.57mmol) 和 35-b (985mg, 2.37mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5mL) 的溶液中加入水 (2mL), 无水碳酸钠 (500mg, 4.71mmol) 和 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (87mg, 0.11mmol), 氮气保护下加热到 80℃ 反应过夜。减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 得到浅黄色固体 41-a (75mg, 产率: 13%)。

LC-MS (ESI): *m/z* = 369 [M+H]⁺.

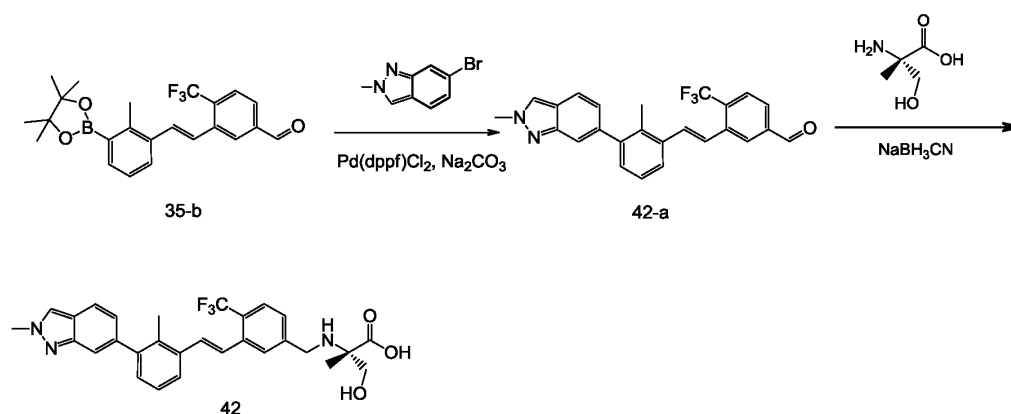
化合物 41 的合成

往 41-a (75mg, 0.21mmol) 溶于二氯甲烷 (5mL) 和甲醇 (5mL) 的混合溶液中, 加入 (S)-2-甲基丝氨酸 (49mg, 0.41mmol) 和冰乙酸 (1 滴)。室温搅拌 3 小时后加入氰基硼氢化钠 (20mg, 0.32 mmol)。室温下搅拌过夜, 浓缩干后薄层层析硅胶板纯化 (二氯甲烷: 甲醇=10: 1) 得到类白色固体 41 (46mg, 产率: 40%)。LC-MS (ESI): *m/z* = 572 [M+H]⁺.

¹H-NMR (500MHz, MeOD) δ: 8.78 (d, *J*=1Hz, 1H), 8.73 (d, *J*=3Hz, 1H), 8.64 (d, *J*=3Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.65-7.82 (m, 4H), 7.37-7.43 (m, 3H), 4.33 (m, 2H), 4.01 (d, *J*=12Hz, 1H), 3.85 (d, *J*=12Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.58 (s, 3H) ppm.

实施例 42

(S,E)-3-羟基-2-甲基-2-(3-(2-甲基-3-(2-甲基-2H-吡唑-6-基)-苯乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-丙酸 (化合物 42)



化合物 42-a 的合成

将 6-溴-2-甲基-2H-吡唑 (210mg, 1.0mmol) 和 35-b (560mg, 1.35mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5mL), 加入水 (2mL), 无水碳酸钠 (191mg, 3.0mmol) 和 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (100mg, 0.1mmol), 氮气保护下加热到 80°C 反应过夜。减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1) 得到浅黄色固体 42-a (150mg, 产率: 36%)。LC-MS (ESI): $m/z = 421$ $[M+H]^+$ 。

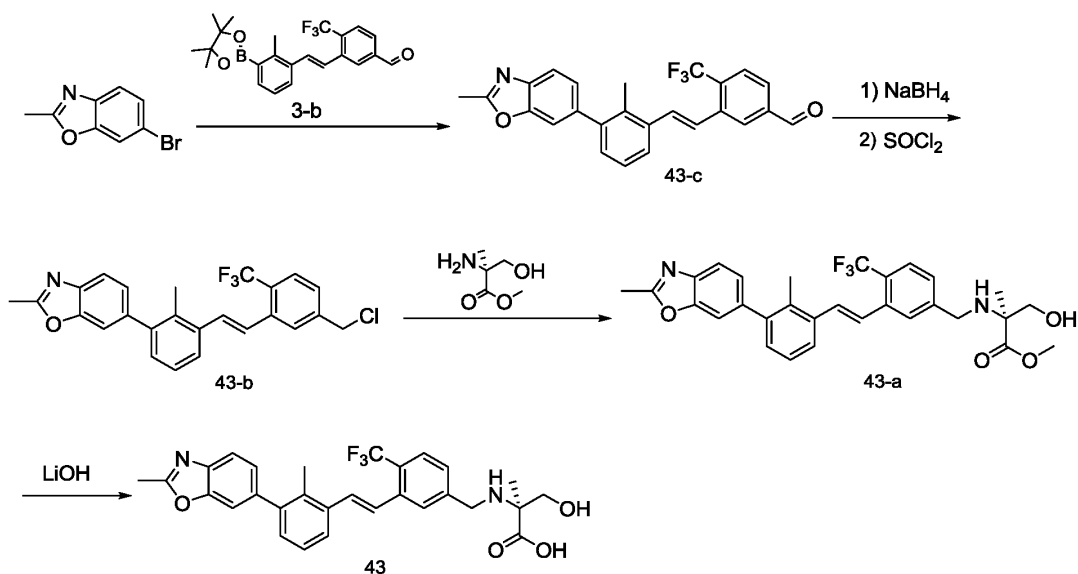
化合物 42 的合成

往 42-a (150mg, 0.36mmol) 溶于二氯甲烷 (5mL) 和甲醇 (5mL) 的混合溶液中, 加入 (S)-2-甲基丝氨酸 (85mg, 0.72mmol) 和冰乙酸 (1 滴)。室温搅拌 3 小时后加入氰基硼氢化钠 (67mg, 1.08 mmol)。室温下搅拌过夜, 浓缩干后薄层层析硅胶板纯化 (二氯甲烷: 甲醇=10: 1) 得到类白色固体 42 (56mg, 产率: 30%)。LC-MS (ESI): $m/z = 524$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, MeOD) δ : 8.26 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.58-7.81 (m, 5H), 7.38 (s, 1H), 7.26-7.35 (m, 3H), 7.06 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 4.28 (m, 5H), 3.99 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 3.83 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.54 (s, 3H) ppm.

实施例 43

(S,E)-3-羟基-2-甲基-2-(3-(2-甲基-3-(2-甲基苯并[d]噁唑-6-基)-苯乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸 (化合物 43)



化合物 43-c 的合成

往 6-溴-2-甲基-苯并[d]-噁唑 (400mg, 1.89mmol) 和 3-b (1104mg, 2.65mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (15mL) 溶液中, 加入水 (3mL), 无水碳酸钠 (600mg, 5.66mmol) 和 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (164mg, 0.21mmol), 氮气保护下加热到 80℃ 反应过夜。减压浓缩后经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 得到浅黄色固体 43-c (510mg, 产率: 64%)。LC-MS (ESI): $m/z = 422$ [M+H]⁺。

化合物 43-b 的合成

43-c (510mg, 1.21mmol) 溶于乙醇 (10mL) 中, 加入硼氢化钠 (92mg, 2.42mmol)。室温搅拌 2 小时后浓缩干, 残留物用乙酸乙酯 (50mL) 和水 (50mL) 分液。有机相分出后干燥, 过滤, 浓缩干后重新溶于二氯甲烷 (20mL)。加入 DMF (1 滴) 和氯化亚砷 (3mL), 室温搅拌 2 小时。残留物浓缩干后得到 43-b 直接用于下一步反应。

化合物 43-a 的合成

43-b (360mg, 0.82mmol) 和 L-2-甲基丝氨酸甲酯盐酸盐 (127mg, 0.82mmol) 溶于乙腈 (10mL) 中, 加入碳酸钾 (339mg, 2.46mmol) 和碘化钠 (125mg, 0.82mmol)。混合物加热到 85℃ 反应 8 小时, 浓缩干后残留物用乙酸乙酯 (50mL) 和水 (50mL) 分液, 有机相分出后, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩干过柱 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 得到浅黄色油 43-a (150mg, 产率: 34%)。LC-MS (ESI): $m/z = 539$ [M+H]⁺。

化合物 43 的合成

往 43-a (150mg, 0.28mmol) 溶于甲醇 (2mL) 和水 (2mL) 的混合溶液中, 加入氢氧化锂 (18mg, 0.42mmol)。室温搅拌过夜, 浓缩干后残留物用水稀释, 酸化后 pH=3~4。

过滤, 水洗, 干燥得到浅黄色固体 43 (67mg, 产率: 46%)。LC-MS (ESI): $m/z = 525 [M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, MeOD) δ : 8.18 (s, 1H), 7.53-7.81 (m, 6H), 7.25-7.38 (m, 4H), 4.32 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.84 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.53 (s, 3H) ppm.

效果实施例

采用均相时间分辨荧光 (Homogenous Time-Resolved Fluorescence, HTRF) 结合试验来检测本发明的化合物对 PD-1/PD-L1 的结合能力。

购买来的试剂盒 (CisBio, #64CUS000C-1) 中包含有 PD-1、PD-L1、anti-tag1-Eu、Anti-tag2-XL665、Dilute Buffer 和 Detection Buffer 等实验所需的试剂。

实验步骤

1. 将化合物用 100%DMSO 配置成浓度梯度为 3 倍的 10 个浓度。
2. 将化合物的 DMSO 溶液加入到稀释缓冲溶液 (Dilute Buffer) 中, 混合均匀后转移到 96 孔板中。
3. 将 PD-L1 用稀释缓冲溶液 (Dilute Buffer) 稀释, 然后加入到上述 96 孔板中。
4. 将 PD-1 用稀释缓冲溶液 (Dilute Buffer) 稀释, 然后加入到上述 96 孔板中, 并在室温下培养 30 分钟。
5. 将一份 anti-tag1-Eu 和一份 Anti-tag2-XL665 加入到检测缓冲溶液 (Detection Buffer) 中, 混合均匀后转移到上述 96 孔板中。
6. 此 96 孔板中的混合液在室温下培养 1 到 24 小时。
7. 用 Envision 读取 HTRF 数值。

实验结果

本发明化合物的生物学活性通过以上的试验进行测定, 测得的结果如下 (表 1):

表 1 本发明部分化合物对 PD-1/PD-L1 结合的 IC_{50} 值

化合物	IC_{50} (μM)	化合物	IC_{50} (μM)
1	0.014	2	3.1
3	0.046	5	0.023
6	0.32	7	1.4
8	0.042	9	0.057
12	0.024	13	0.013
14	0.019	15	0.014
16	0.013	17	0.020
18	0.046	19	0.061

20	0.018	21	0.085
22	0.044	23	0.026
24	0.430	25	0.066
26	0.020	27	0.018
28	0.029	29	0.019
30	0.027	31	0.041
32	0.024	33	0.230
34	0.180	35	1.1
36	>10	37	1.3
38	>10	39	2.2
40	0.580	41	0.540
42	0.880	43	0.540

小鼠药代动力学实验

分析用内标格列吡嗪（Glipizide，分子式 $C_{21}H_{27}N_5O_4S$ ，分子量为 445.5 g/mol，分析纯）购自 Sigma-Aldrich 公司（美国）。甲醇，乙腈、甲酸（HPLC 级）均购自 Sigma-Aldrich 公司（美国），纯水购自杭州娃哈哈集团有限公司（中国杭州）。其他化学试剂均为分析纯。

CD1 雄性小鼠每组 6 只，6-7 周龄，29-31 g，购自 LC Laboratory Animal Co. LTD 公司。试验前，动物应至少饲养 3 天以适应环境。整个试验中，动物需禁食过夜，期间自由饮水，存活动物给药后 4 小时恢复给食。

实验步骤

1. 将化合物用 10% DMSO + 10% Solutol HS 15+ 80% Saline 配制成 0.4mg/mL 浓度的溶液。
2. 将上述配好的溶液以尾静脉注射的方式（化合物用量为 2 mg/kg）给到 3 只小鼠，同时以口服灌胃的方式（化合物用量为 10 mg/kg）给到另 3 只小鼠。
3. 分别在给药后 5、15、30 分钟以及 1、2、4、8 和 24 小时的时候采集上述 6 只小鼠的血液每只大约 30 μ L 置于 EDTA-K2 抗凝管中（置于湿冰上），并马上将其中 20 μ L 血液用 60 μ L 水稀释，然后放于 -70°C 冰箱长期保存直至样品分析。
4. 取 20 μ L 上述溶液置于 96 孔深孔提样板中，加入 150 μ L 格列吡嗪内标乙腈溶液（浓度为 100ng/ml）涡旋 10 min，58rpm 离心 10min。取上清液 1 μ L 进行 LCMSMS 分析。

5. 根据药物浓度-时间数据，采用 WinNonlin 6.4 软件（美国）按非房室模型计算化合物的药动学参数。

实验结果

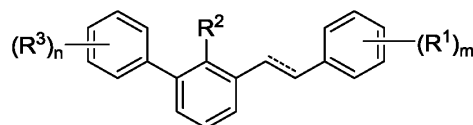
本发明化合物的小鼠药代动力学的结果如下（表 2）：

表 2 本发明部分化合物的小鼠药代动力学的口服生物利用度

化合物	口服生物利用度
13	16.1%
27	52.3%
29	38.2%

权利要求

1. 一种通式 (I) 所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物、其药学上可接受的盐、代谢产物、代谢前体或药物前体：



(I)

其中：

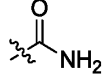
== 为单键或双键；

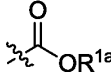
每个 R^1 相同或不同，各自独立地为氬、卤素、取代或未取代的羟基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基；

或者相邻的两个 R^1 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳环或碳杂环；所述碳杂环中，杂原子为氧和/或氮，杂原子数为 1-4 个；

R^2 为取代或未取代的烷基或卤素；

每个 R^3 相同或不同，各自独立地为氬、卤素、取代或未取代的烷硫基、取代或未取

代的羟基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、

或  OR^{1a} ，其中， R^{1a} 为 C_1 - C_4 烷基，或者相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳环或碳杂环；所述碳杂环中，杂原子为氧和/或氮，杂原子数为 1-4 个；当两个 R^3 相邻，且相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳环或碳杂环时，所述的碳环或碳杂环还进一步被 C_{1-4} 的烷基中的一个或多个所取代；

每个 R^1 、 R^2 和每个 R^3 中所述的取代的烷基、每个 R^1 和每个 R^3 中所述的取代的烷氧基，和每个 R^3 中所述的取代的烷硫基中的取代基选自下列基团中的一个或多个：卤素、

C_{1-4} 的烷基、羟基、 R^b 、 C_{1-4} 的烷氧基、 C_{1-4} 的羧基、 C_{1-4} 的酯基和 C_{1-4} 的酰胺基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同； R^a 和 R^b 独立地为氢、或、取代或未取代的烷基； R^a 或 R^b 中，所述的取代的烷基中的取代基选自下列基团中的一个或多个：卤素、 C_{1-4}

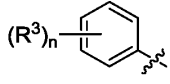
C₄ 烷基、羟基、 $\begin{smallmatrix} \text{R}^{\text{a}1} \\ | \\ \text{---N---} \\ | \\ \text{R}^{\text{b}1} \end{smallmatrix}$ 、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 羧基、C₁-C₄ 酯基或 C₁-C₄ 酰胺基；R^{a1} 和 R^{b1} 独立地为氢或 C₁-C₄ 的烷基；

每个 R¹ 或每个 R³ 中，所述的取代的羟基或所述的取代的氨基中的取代基选自下列基团中的一个或多个：C₁₋₄ 的烷基、C₁₋₄ 的烷氧基、C₁₋₄ 的羧基、C₁₋₄ 的酯基和 C₁₋₄ 酰胺基；

m 为 1、2 或 3；

n 为 0、1、2 或 3；当 --- 为双键，m 为 2 时，两个 R¹ 分别位于苯环的邻位和间位，两个 R¹ 相同或不同；

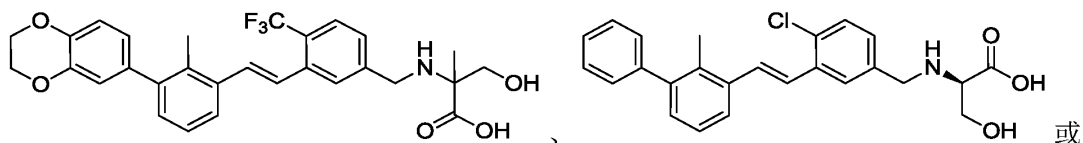
当 --- 为双键，m 为 3 时，两个 R¹ 相邻，且相邻的两个 R¹ 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环；

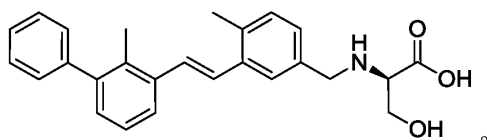
或所述的通式 (I) 所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物中， 替换为取代或未取代的杂芳环，所述的杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S，杂原子数为 1-4 个；所述的取代的杂芳环中的取代基选自下列基团中的一个或多个：卤素、C₁₋₄ 的烷基、羟基、

$\begin{smallmatrix} \text{R}^{\text{a}} \\ | \\ \text{---N---} \\ | \\ \text{R}^{\text{b}} \end{smallmatrix}$ 、C₁₋₄ 的烷氧基、C₁₋₄ 的羧基、C₁₋₄ 的酯基和 C₁₋₄ 酰胺基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；R^a 和 R^b 独立地为氢、或、取代或未取代的烷基；R^a 或 R^b 中，所述的取代的烷基中的取代基选自下列基团中的一个或多个：卤素、C₁-C₄ 烷基、羟基、

$\begin{smallmatrix} \text{R}^{\text{a}1} \\ | \\ \text{---N---} \\ | \\ \text{R}^{\text{b}1} \end{smallmatrix}$ 、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 羧基、C₁-C₄ 酯基或 C₁-C₄ 酰胺基；R^{a1} 和 R^{b1} 独立地为氢或 C₁-C₄ 的烷基；

所述的通式 (I) 所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物不为下列化合物：



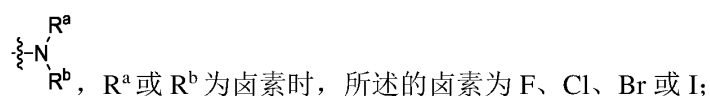


2. 如权利要求 1 所述的通式 (I) 所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物、其药学上可接受的盐、代谢产物、代谢前体或药物前体, 其特征在于,

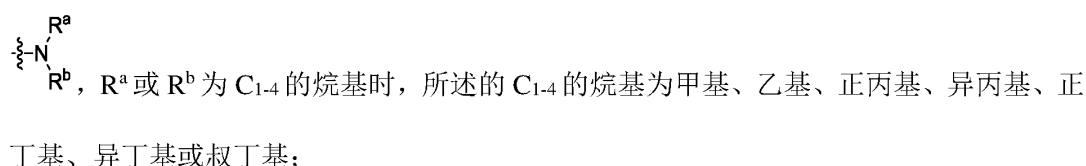
当每个 R^1 、 R^2 和每个 R^3 中所述的取代的烷基、每个 R^1 和每个 R^3 中所述的取代的烷氧基、每个 R^3 中所述的取代的烷硫基和所述的杂芳环中的取代基选自卤素时, 所述的卤素为 F、Cl、Br 或 I;

和/或, 当每个 R^1 、 R^2 和每个 R^3 中所述的取代的烷基, 每个 R^1 和每个 R^3 中所述的取代的烷氧基、所述的取代的羟基或所述的取代的氨基、每个 R^3 中所述的取代的烷硫基、所述的取代的杂芳环和取代的 5-7 元的碳杂环中的取代基选自 C_{1-4} 的烷基时, 所述的 C_{1-4} 的烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基;

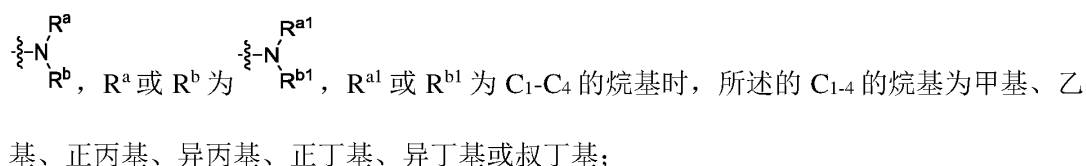
和/或, 当每个 R^1 、 R^2 和每个 R^3 中所述的取代的烷基、每个 R^1 和每个 R^3 中所述的取代的烷氧基、每个 R^3 中所述的取代的烷硫基和所述的取代的杂芳环中的取代基选自



和/或, 当每个 R^1 、 R^2 和每个 R^3 中所述的取代的烷基、每个 R^1 和每个 R^3 中所述的取代的烷氧基、每个 R^3 中所述的取代的烷硫基和所述的取代的杂芳环中的取代基选自



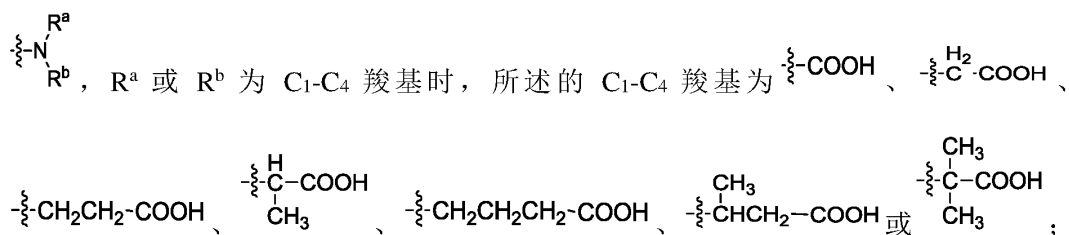
和/或, 当每个 R^1 、 R^2 和每个 R^3 中所述的取代的烷基、每个 R^1 和每个 R^3 中所述的取代的烷氧基、每个 R^3 中所述的取代的烷硫基和所述的取代的杂芳环中的取代基选自



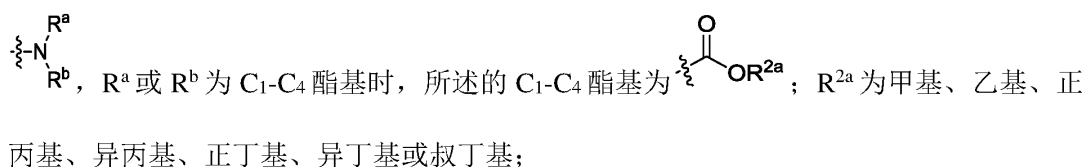
和/或, 当每个 R^1 、 R^2 和每个 R^3 中所述的取代的烷基、每个 R^1 和每个 R^3 中所述的取代的烷氧基、每个 R^3 中所述的取代的烷硫基和所述的取代的杂芳环中的取代基选自

$\begin{array}{c} R^a \\ | \\ \text{---}N \\ | \\ R^b \end{array}$, R^a 或 R^b 为 C₁-C₄ 烷氧基时, 所述的 C₁₋₄ 的烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基;

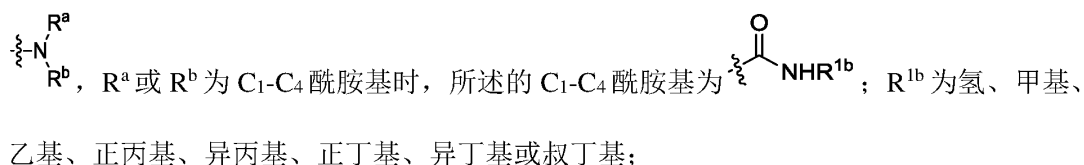
和/或, 当每个 R^1 、 R^2 和每个 R^3 中所述的取代的烷基、每个 R^1 和每个 R^3 中所述的取代的烷氧基、每个 R^3 中所述的取代的烷硫基和所述的取代的杂芳环中的取代基选自



和/或, 当每个 R^1 、 R^2 和每个 R^3 中所述的取代的烷基、每个 R^1 和每个 R^3 中所述的取代的烷氧基、每个 R^3 中所述的取代的烷硫基和所述的取代的杂芳环中的取代基选自

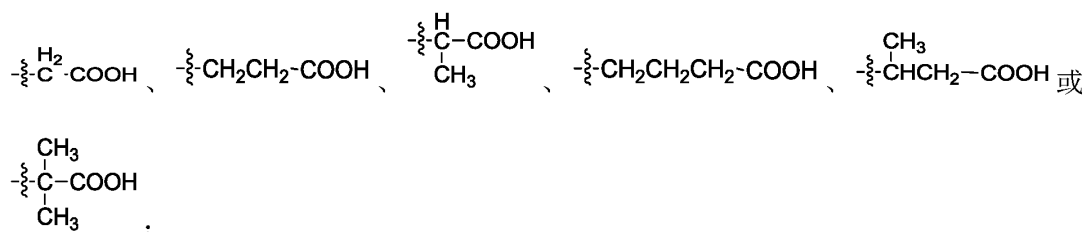


和/或, 当每个 R^1 、 R^2 和每个 R^3 中所述的取代的烷基、每个 R^1 和每个 R^3 中所述的取代的烷氧基、每个 R^3 中所述的取代的烷硫基和所述的取代的杂芳环中的取代基选自



和/或, 当每个 R^1 、 R^2 和每个 R^3 中所述的取代的烷基、每个 R^1 和每个 R^3 中所述的取代的烷氧基、所述的取代的羟基或所述的取代的氨基、每个 R^3 中所述的取代的烷硫基和所述的取代的杂芳环中的取代基选自 C₁-C₄ 烷氧基时, 所述的 C₁₋₄ 的烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基;

和/或, 当每个 R^1 、 R^2 和每个 R^3 中所述的取代的烷基、每个 R^1 和每个 R^3 中所述的取代的烷氧基、所述的取代的羟基或所述的取代的氨基、每个 R^3 中所述的取代的烷硫基和所述的取代的杂芳环中的取代基选自 C₁₋₄ 的羧基时, 所述的 C₁-C₄ 羧基为 ---COOH 、



和/或, 当每个 R^1 、 R^2 和每个 R^3 中所述的取代的烷基、每个 R^1 和每个 R^3 中所述的取代的烷氧基、所述的取代的羟基或所述的取代的氨基、每个 R^3 中所述的取代的烷硫基

和所述的取代的杂芳环中的取代基选自 C_1 - C_4 酯基时, 所述的 C_1 - C_4 酯基为 $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{2a}$;

R^{2a} 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基;

和/或, 当每个 R^1 、 R^2 和每个 R^3 中所述的取代的烷基、每个 R^1 和每个 R^3 中所述的取代的烷氧基、所述的取代的羟基或所述的取代的氨基、每个 R^3 中所述的取代的烷硫基和所述的取代的杂芳环中的取代基选自 C_1 - C_4 酰胺基时, 所述的 C_1 - C_4 酰胺基为



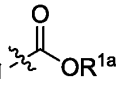
3. 如权利要求 1 或 2 所述的通式 (I) 所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物、其药学上可接受的盐、代谢产物、代谢前体或药物前体, 其特征在于,

每个 R^1 、 R^2 和每个 R^3 中, 所述的卤素为 F、Cl、Br 或 I;

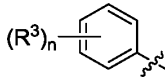
和/或, 每个 R^1 、 R^2 和每个 R^3 中, 所述的取代或未取代的烷基为取代或未取代的 C_1 - C_4 的烷基; 所述的取代或未取代的 C_1 - C_4 的烷基优选取代或未取代的甲基、取代或未取代的乙基、取代或未取代的正丙基、取代或未取代的异丙基、取代或未取代的正丁基、取代或未取代的异丁基、或、取代或未取代的叔丁基;

和/或, 每个 R^1 和每个 R^3 中, 所述的取代或未取代的烷氧基为取代或未取代的 C_1 - C_4 的烷氧基; 所述的取代或未取代的 C_1 - C_4 的烷氧基优选取代或未取代的甲氧基、取代或未取代的乙氧基、取代或未取代的正丙氧基、取代或未取代的异丙氧基、取代或未取代的正丁氧基、取代或未取代的异丁氧基、或、取代或未取代的叔丁氧基;

和/或, 每个 R^3 中, 所述的取代或未取代的烷硫基为 -S-R^s , 其中, R^s 为取代或未取代的 C_1 - C_4 的烷基; 所述的取代或未取代的 C_1 - C_4 的烷基优选取代或未取代的甲基、取代或未取代的乙基、取代或未取代的正丙基、取代或未取代的异丙基、取代或未取代的正丁基、取代或未取代的异丁基、或、取代或未取代的叔丁基;

和/或，每个 R^3 中，所述的  中， R^{1a} 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基；

和/或，当相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环，所述的 5-7 元碳杂环为氮杂环丁环、哌嗪环、哌啶环、吡咯环、吗啉环、硫代吗啉环、1,4-二氧六环、吡喃环、二氢咪唑环、二氢异噻唑环、二氢异噻唑环、二氢噁二唑环、二氢噻唑环、二氢吡嗪环、二氢吡唑环、二氢吡啶环、二氢嘧啶环、二氢吡咯环、二氢喹啉环、二氢四唑环、二氢噻二唑环、二氢噻唑环、二氢三唑环、二氢氮杂环丁环、咪唑环、吡唑环、吡咯环、呋喃环、噻吩环、异噻唑环、噁唑环、噁二唑环、异噁唑环、吡嗪环、哒嗪环、吡啶环、嘧啶环、四唑环、噻二唑环、噻唑环、噻吩环或三唑环；

和/或，当  替换为取代或未取代的杂芳环时，所述的杂芳环为 C_1-C_{10} 的杂芳环，所述的杂芳环中的杂原子优选选自 N 和 O，杂原子数为 1-3 个，所述的杂芳环进一步优选吡啶环、呋喃环、噻吩环、咪唑环、吡唑环、吡咯环、吡嗪环、吡啶环、吡嗪环、吡啶并吡啶环、四唑并吡啶环、咪唑并吡啶环、咪唑并吡嗪环、哒嗪环、吡啶环、萘嘧啶环、嘧啶环、四唑环、噻二唑环、噻唑环、噻吩环、三唑环、喹啉环、四氢喹啉环、二氢苯并咪唑环、二氢苯并呋喃环、二氢苯并噻唑环或二氢喹啉环。

4. 如权利要求 1-3 中至少一项所述的通式(I)所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物、其药学上可接受的盐、代谢产物、代谢前体或药物前体，其特征在于，

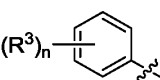
每个 R^1 独立地为卤素、或、取代或未取代的烷基；或者相邻的两个 R^1 和与其相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环；

和/或， R^2 为烷基或卤素；

和/或，每个 R^3 独立地为卤素、烷硫基或烷氧基；或相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环；当两个 R^3 相邻，且相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳环或碳杂环时，所述的碳环或碳杂环还可进一步被 C_{1-4} 的烷基中的一个或多个所取代；

和/或，n 为 0、1、2 或 3；

和/或, m 为 2 或 3; 优选 m 为 2;

和/或,  还可替换为取代或未取代的杂芳环。

5. 如权利要求 4 所述的通式 (I) 所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物、其药学上可接受的盐、代谢产物、代谢前体或药物前体, 其特征在于,

当 R^1 为取代的烷基时, 所述的取代的烷基中的取代基选自下列基团中的一个或多个:

卤素或 ; R^a 和 R^b 独立地为氢、或、取代或未取代的烷基; R^a 或 R^b 中, 所述的取代的烷基中的取代基选自下列基团中的一个或多个: 羟基或 C_1 - C_4 羧基;

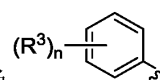
和/或, 当 n 为 1 时, R^3 为卤素、烷硫基或烷氧基; 且 R^3 位于苯环的邻位、间位或对位;

和/或, 当 n 为 2 时, 两个 R^3 位于苯环的邻位和间位, 两个 R^3 相同或不同; 或者两个 R^3 相邻, 且相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环; 当两个 R^3 相邻, 且相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环或碳杂环时, 所述的碳环或碳杂环还可进一步被 C_{1-4} 的烷基中的一个或多个所取代; 所述的 5-7 元的碳杂环优选 2,3-二氢-1,4-二氧六环、噁唑环、异噁唑环或吡唑环;

和/或, 当 n 为 3 时, 其中两个 R^3 相邻, 且相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环; 当两个 R^3 相邻, 且相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环或碳杂环时, 所述的碳环或碳杂环还可进一步被 C_{1-4} 的烷基中的一个或多个所取代; 所述的 5-7 元的碳杂环优选 2,3-二氢-1,4-二氧六环、噁唑环、异噁唑环或吡唑环;

和/或, 当 m 为 2 时, 两个 R^1 分别位于苯环的邻位和间位, 两个 R^1 相同或不同; 位于苯环邻位的 R^1 为烷基或卤素取代的烷基; 位于苯环间位的 R^1 为  取代的烷基;

和/或, 当 m 为 3 时, 其中两个 R^1 相邻, 且相邻的两个 R^1 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环, 第三个 R^1 为  取代的烷基;

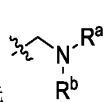
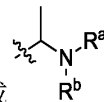
和/或, 当  替换为取代或未取代的杂芳环时, 所述的杂芳环中的杂原子

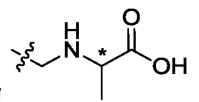
选自 N 和 O, 杂原子数为 1-3 个; 进一步优选地, 当杂芳环为单环时, 杂原子为 N 原子, 杂原子数为 1 或 2; 当杂芳环为双环杂芳基, 杂原子为 N 时, 杂原子数为 3 个; 当杂芳环为双环杂芳基, 杂原子选自 N 和 O, 杂原子数为 2 时; 杂原子不相邻。

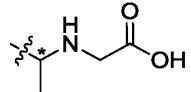
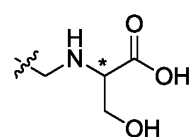
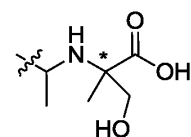
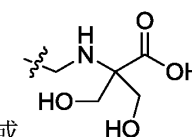
6. 如权利要求 5 所述的通式 (I) 所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物、其药学上可接受的盐、代谢产物、代谢前体或药物前体, 其特征在于,

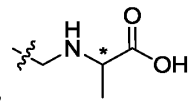
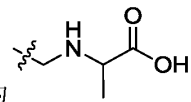
所述的位于苯环邻位的 R^1 为 C_{1-4} 的烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-4} 的烷基, 例如三氟甲基;

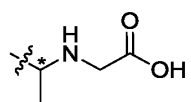
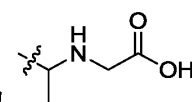
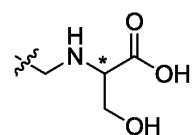
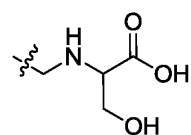
和/或, 所述的  取代的烷基为被  取代的 C_{1-4} 的烷基; 所述的被  取代

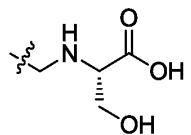
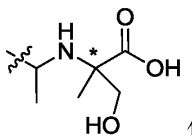
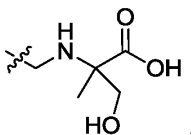
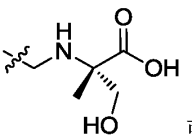
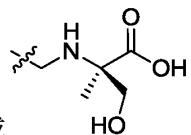
的 C_{1-4} 的烷基优选  或 , 其中, R^a 和 R^b 一个为 H, 另一个为被羟基和/或

羧基取代的烷基; 所述的被  取代的 C_{1-4} 的烷基更优选为 ,

, ,  或 , 其中, 用*标注的碳

为 S 构型手性碳、R 构型手性碳或非手性碳; 其中,  优选为  ;

 优选为  ;  优选为  或

 ;  优选为 ,  或  。

7. 如权利要求 1-6 中至少一项所述的通式 (I) 所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物、其药学上可接受的盐、代谢产物、代谢前体或药物前体, 其特征在于,

每个 R^1 独立地为 H、或、取代或未取代的烷基; 或者相邻的两个 R^1 和与其相连的两

个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环；所述的取代的烷基中的取代基选自下列基团中

的一个或多个：卤素或 $\begin{array}{c} R^a \\ | \\ \text{---}N \\ | \\ R^b \end{array}$ ； R^a 和 R^b 独立地为氢、或、取代或未取代的烷基； R^a 或 R^b

中，所述的取代的烷基中的取代基选自下列基团中的一个或多个：羟基或 C_1 - C_4 羧基；

R^2 为烷基或卤素；

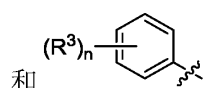
每个 R^3 独立地为 H、卤素、烷硫基或烷氧基；或相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环；

n 为 0、1、2 或 3；当 n 为 1 时， R^3 为卤素、烷硫基或烷氧基；且 R^3 位于苯环的邻位、间位或对位；当 n 为 2 时，两个 R^3 位于苯环的邻位和间位，其中，两个 R^3 相同或不同；或者两个 R^3 相邻，且相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环；当 n 为 3 时，其中一个 R^3 为卤素，另外两个 R^3 相邻，且相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环；当两个 R^3 相邻，且相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳环或碳杂环时，所述的碳环或碳杂环还进一步被 C_{1-4} 的烷基中的一个或多个所取代；

m 为 2 或 3；当 m 为 2 时，两个 R^1 分别位于苯环的邻位和间位，位于苯环邻位的 R^1

为烷基或卤素取代的烷基；位于苯环间位的 R^1 为 $\begin{array}{c} R^a \\ | \\ \text{---}N \\ | \\ R^b \end{array}$ 取代的烷基；当 m 为 3 时，两个 R^3 相邻，且相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环，第

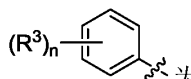
三个 R^3 为 $\begin{array}{c} R^a \\ | \\ \text{---}N \\ | \\ R^b \end{array}$ 取代的烷基；

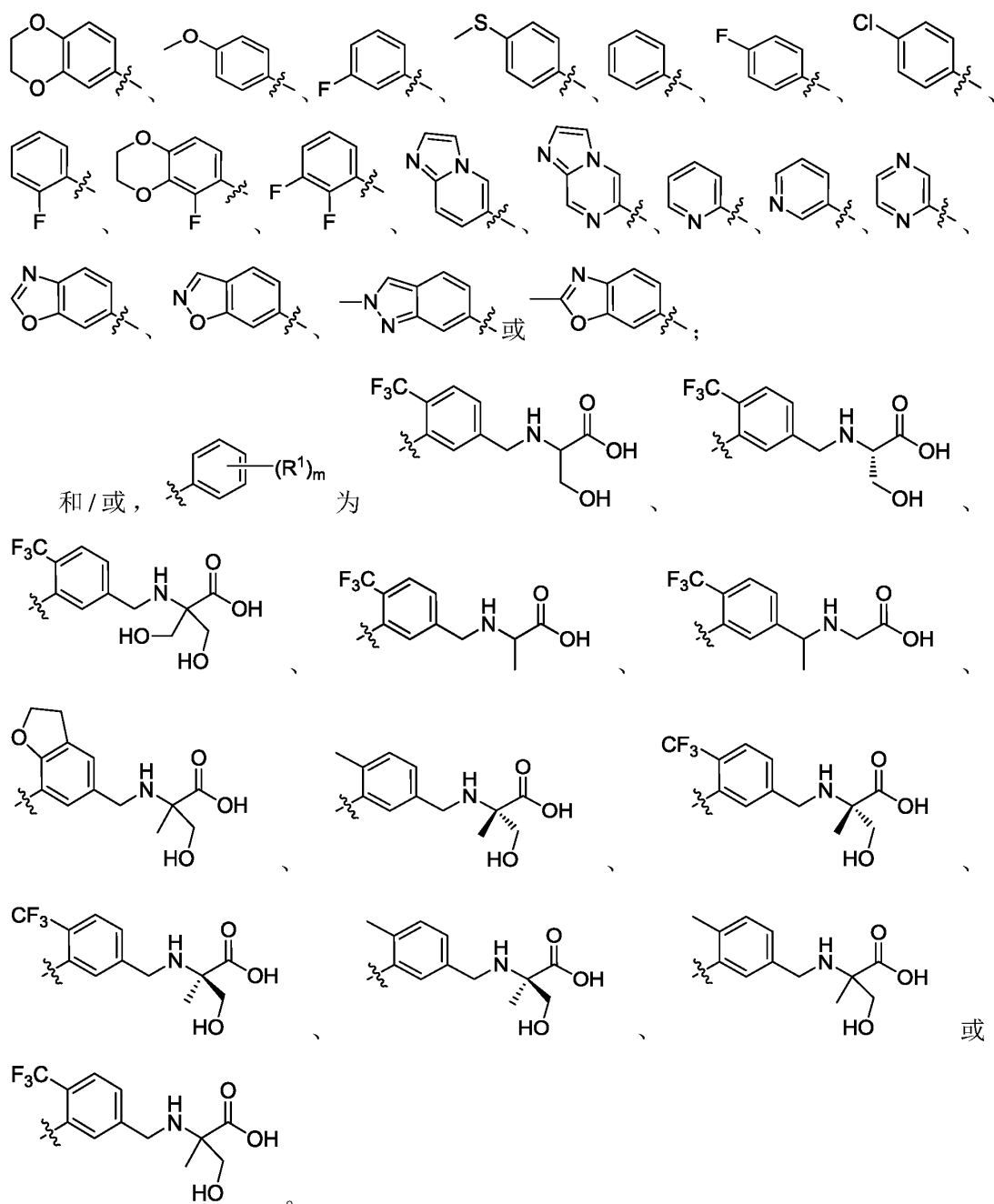


和 还可替换为取代或未取代的杂芳环，所述的杂芳环中的杂原子选自

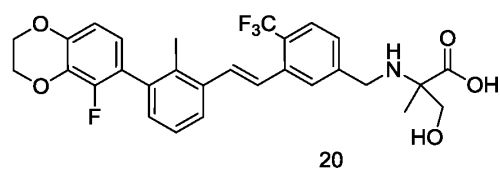
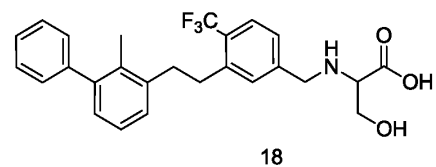
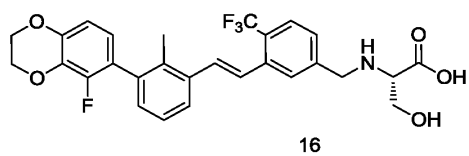
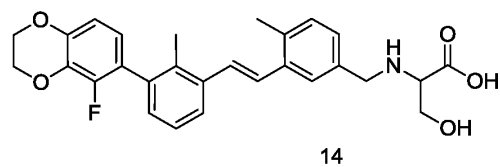
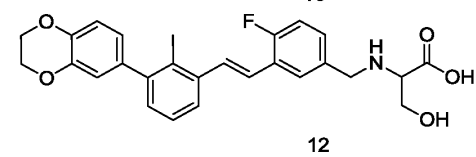
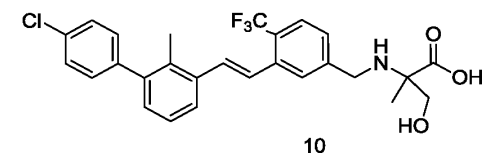
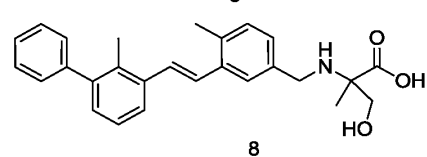
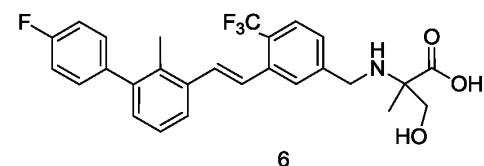
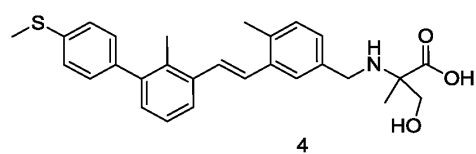
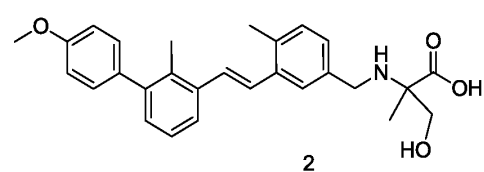
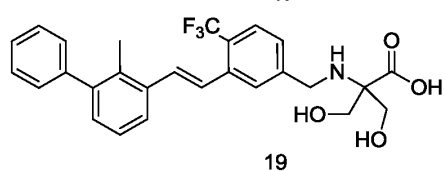
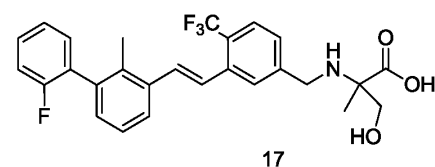
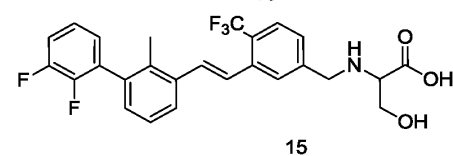
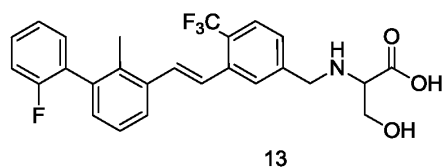
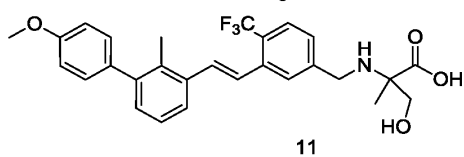
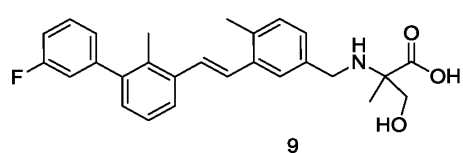
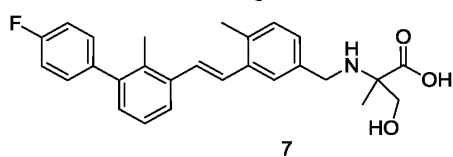
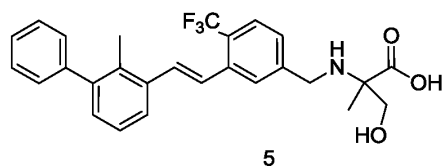
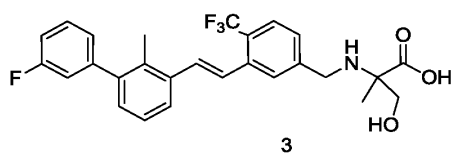
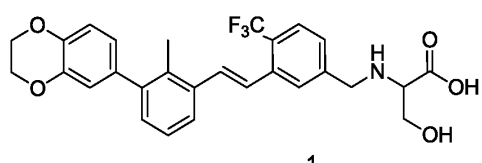
N 和 O，杂原子数为 1-3 个；进一步优选地，当杂芳环为单环时，杂原子为 N 原子，杂原子数为 1 或 2；当杂芳环为双环杂芳基，杂原子为 N 时，杂原子数为 3 个；当杂芳环为双环杂芳基，杂原子选自 N 和 O，杂原子数为 2 时；杂原子不相邻。

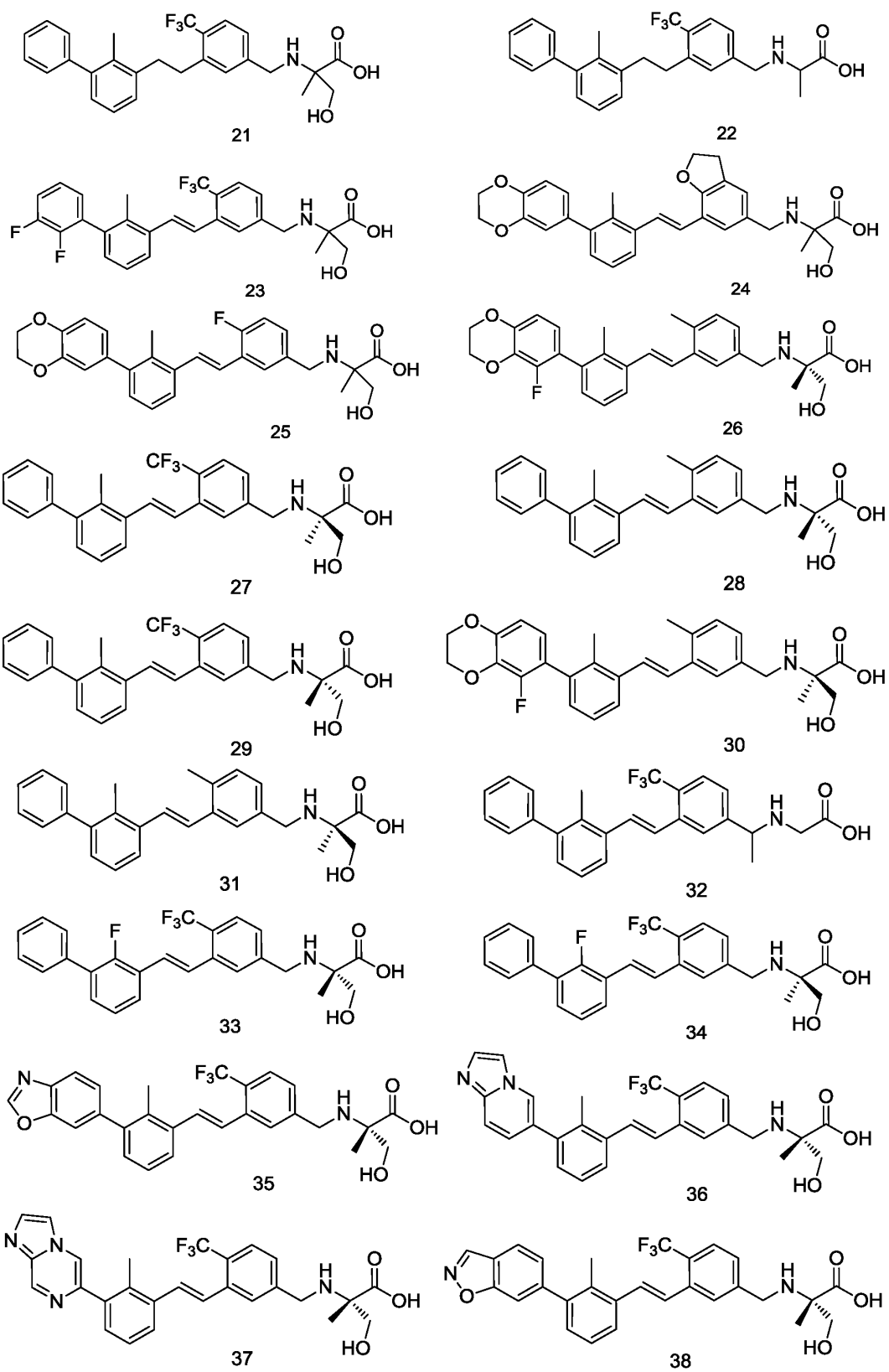
8. 如权利要求 1-7 中至少一项所述的通式(I)所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物、

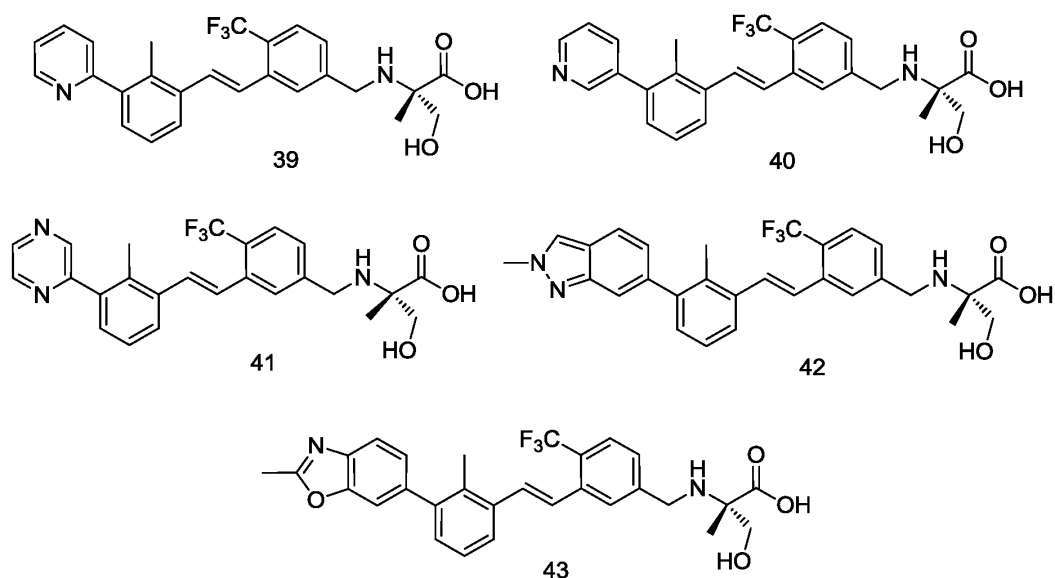
其药学上可接受的盐、代谢产物、代谢前体或药物前体，其特征在于， 为



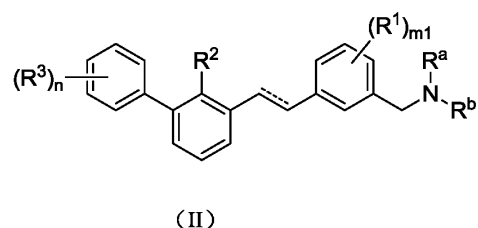
9. 如权利要求 1-8 中至少一项所述的通式(I)所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物、其药学上可接受的盐、代谢产物、代谢前体或药物前体, 其特征在于, 所述的通式 (I) 所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物为下列任一化合物:







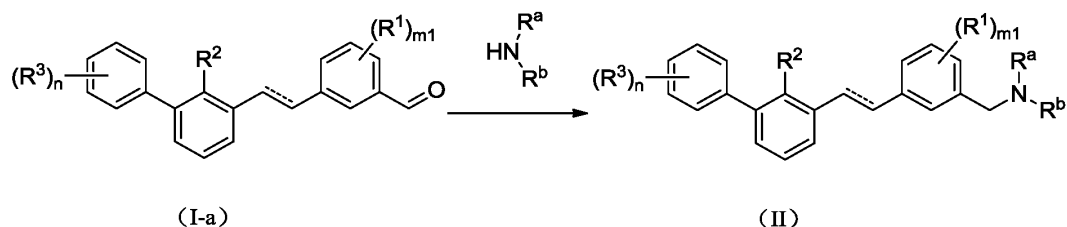
10. 如权利要求 1-9 中至少一项所述的通式 (I) 所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物、其药学上可接受的盐、代谢产物、代谢前体或药物前体, 其特征在于, 所述的通式 (I) 所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物为通式 (II) 所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物:



其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 n 、 R^a 和 R^b 的定义均同权利要求 1 所述, m_1 为 0、1 或 2。

11. 一种如权利要求 10 所述的通式 (II) 所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物的制

备方法, 其包括下列步骤: 将化合物 (I-a) 与 $\text{HN}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 进行如下所示的还原胺化反应, 制得通式 (II) 所示的化合物;

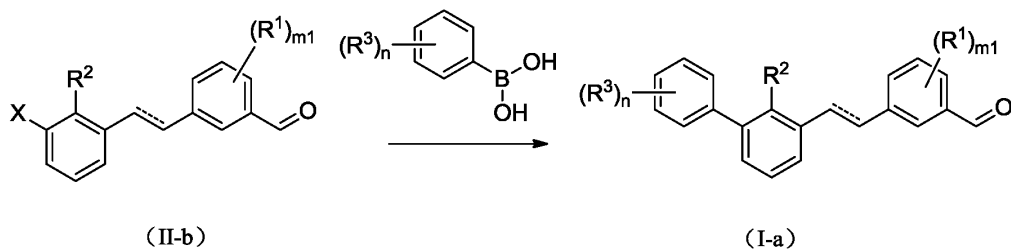


上述通式化合物中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 n 、 R^a 和 R^b 的定义均同权利要求 10 所述。

12. 如权利要求 11 所述的制备方法, 其特征在于, 所述的化合物 (I-a) 的制备方法

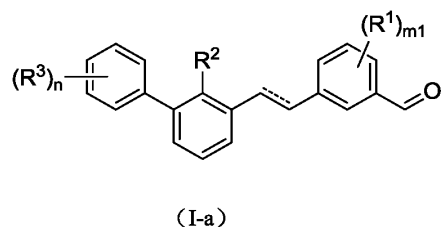
包括下列步骤: 溶剂中, 在钯催化剂作用下, 将化合物 (II-b) 和

如下所示的偶联反应, 制得化合物 (I-a), 即可;

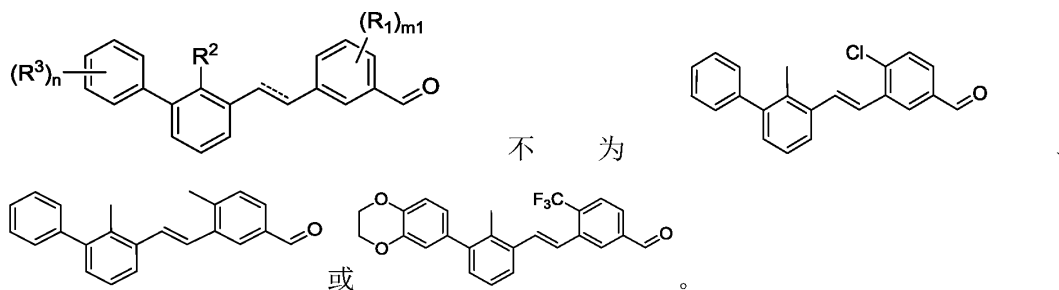


其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 n 、 R^a 和 R^b 的定义均同权利要求 11 所述, X 为卤素。

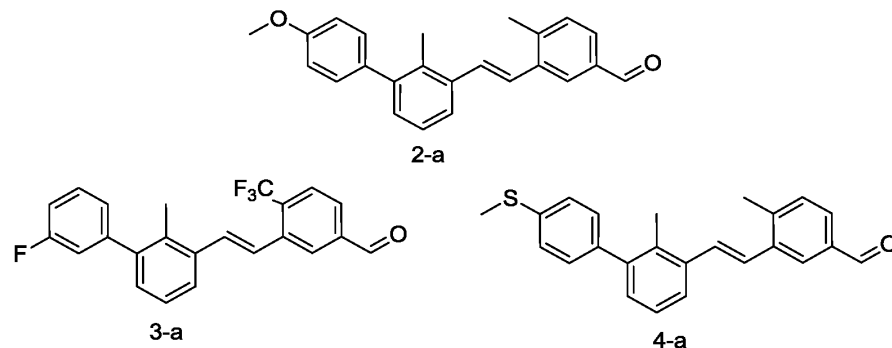
13. 一种如式 (I-a) 所示的化合物:

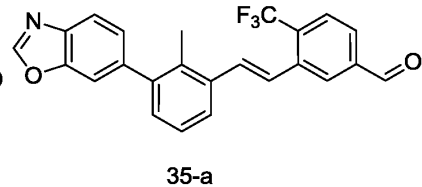
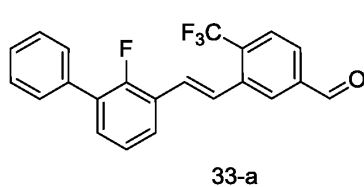
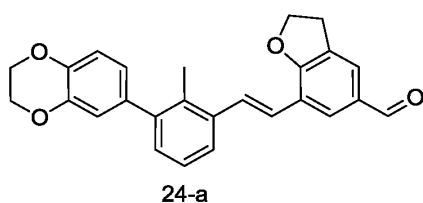
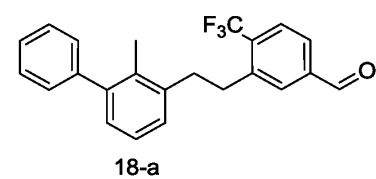
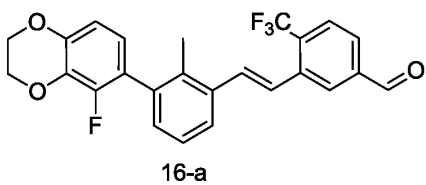
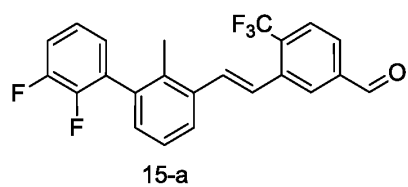
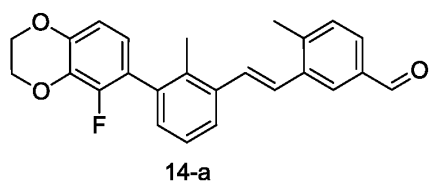
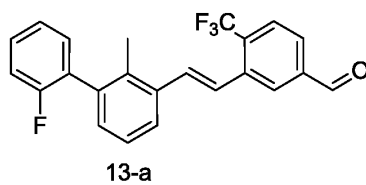
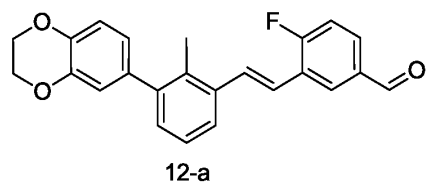
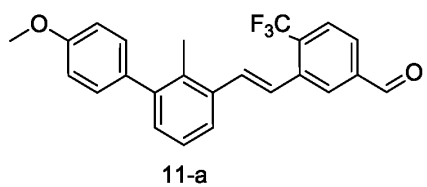
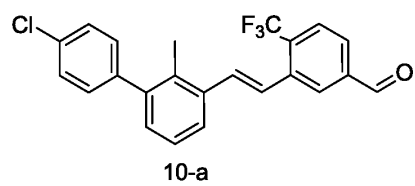
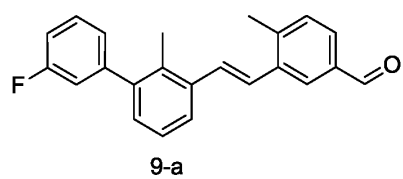
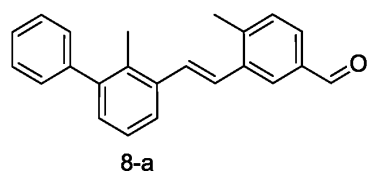
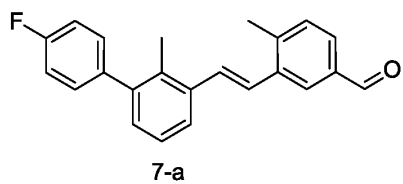
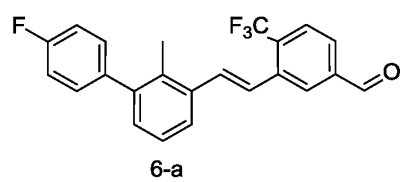
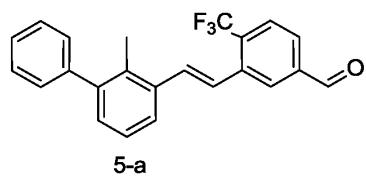


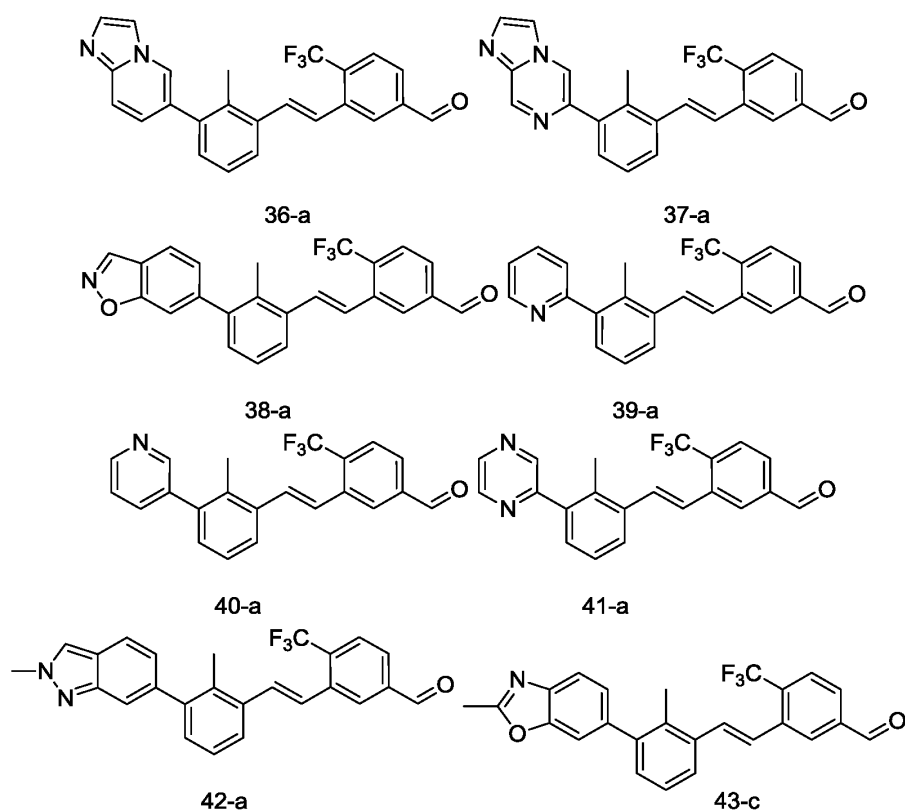
其中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 的定义均同权利要求 10 所述, m_1 为 0、1 或 2;



14. 如权利要求 13 所述的如式 (I-a) 所示的化合物, 其为下列任一化合物:







15. 一种如权利要求 1-10 中至少一项所述的通式 (I) 所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物、其药学上可接受的盐、代谢产物、代谢前体或药物前体在制备 PD-1 抑制剂和/或 PD-L1 抑制剂中的应用或者在制备用于预防、缓解或治疗癌症、感染、自身免疫性疾病或其相关疾病的药物中的应用；所述癌症优选为肺癌、食管癌、胃癌、大肠癌、肝癌、鼻咽癌、脑肿瘤、乳腺癌、宫颈癌、血癌和骨癌中的一种或多种。

16. 一种药物组合物，其包括治疗和/或预防有效量的如权利要求 1-10 中至少一项所述的通式 (I) 所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物、其药学上可接受的盐、代谢产物、代谢前体或药物前体，及药学上可接受载体和/或稀释剂。