

一种含氮化合物、含其的偶联物及其应用

本申请要求申请日为 2021/5/19 的中国专利申请 202110547613.7 的优先权，本申请要求申请日为 2021/7/21 的中国专利申请 202110825530.X 的优先权，本申请要求申请日为 2022/5/11 的中国专利申请 202210515784.6 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及了一种含氮化合物、含其的偶联物及其应用。

背景技术

Toll 样受体家族 (TLRs) 是识别病原相关分子模式重要蛋白家族，可以感应并启动固有免疫应答并促进适应性免疫应答的发展。TLRs 主要表达于免疫细胞，如髓样树突状细胞 (mDC)、浆样树突状细胞 (pDC)、单核细胞及 B 细胞 (Kawai and Akira, 2010) 及肺。在人体中，超过 10 个 TLRs 被认为具有显著的功能。TLR1/2/4/5 及 6 位于细胞膜中，主要功能是识别来自于细菌及真菌的细胞外大分子配体。相反，TLR3/7/8/9 位于细胞内的内体膜中，主要功能是识别来自病原体细胞内的外源性核酸类。尽管多数 TLRs 通过特定的信号通路 (主要是通过 MyD88 依赖型通路) 来发挥作用，不同的 TLRs 可以协调不同的下游分子。特定 TLRs 的加入导致不同细胞群体的激活 (Schreibelt, et al, 2010) 及不同模式细胞因子与其它炎性介质的产生 (Ghosh, et al, 2006)，从而引起不同的免疫应答。例如，与配体结合后，TLR8 形成二聚体并发生构象变化导致衔接蛋白 MyD88 的参与，MyD88 招募白介素 1 受体相关激酶，导致下游信号通路的激活，包括分裂素相关蛋白激酶及转录因子 NF- κ B。

位于内体的 TLRs，主要是 TLR7/8/9 已被认为是抗癌免疫疗法极具吸引力的新靶点 (Kanzler, et al, 2007; Kreig 2008; Smits, et al, 2008; Hennessy, et al, 2010; Kaczanowska, et al, 2013; Beesu, et al, 2016)。如 TLR7 活化 pDCs 对病毒性感染产生应答，诱导高水平的干扰素 α ，并诱导主要细胞对内源性病毒抗原的适应性 T 细胞应答 (Liu, et al, 2009)。与 TLR7/9 相比，TLR8 在不同亚型的免疫细胞中的表达更广泛。调节性 T 细胞 (Treg) 具有强有力的免疫应答抑制能力，是有效的癌症免疫治疗的主要障碍。TLR8 信号通路被证明是逆转 Treg 细胞抑制功能导致强烈肿瘤抑制所必要且充分的条件。TLR8 选择性激动剂有效的激活多种免疫细胞，包括 mDCs 及单核细胞 (Gorden, et al, 2005)，可促进针对癌症细胞的适应性免疫应答的产生 (Krug, et al, 2003; Schnurr, et al, 2005)。激活的 mDCs 吞噬凋亡及死亡的肿瘤细胞，接着，与 pDCs 相比，更有效的向 CD8+ CTLs 交叉呈递肿瘤相关抗原 (Berard, et al, 2000; Dalgaard, et al, 2005)。此外，mDCs 激活，导致 TNF α 及白介素 12 (IL-12) 的释放可刺激 T 细胞及 NK 细胞的活化。NK 细胞的激活是抗体介导的细胞毒性 (ADCC) 的主要机制。因而，通过 ADCC 加强对肿瘤细胞的杀伤可能为 TLR8 选择性抑制剂呈现出重要的治疗机遇 (Lu, et al, 2011)。一些单克隆抗体疗法被广泛用于癌症患者的治疗，如利妥昔单抗及曲妥单抗，它们可通过 ADCC 起

到治疗作用 (Ferris, et al, 2010)。事实上, 在 mAb 治疗方法中加入 TLR8 激动剂可增强 ADCC 从而增加 mAb 治疗的疗效 (Ferris, et al, 2015)。此外, 最近的研究还表明 TLR8 激动剂可直接起到抗肿瘤的作用, 而不依赖于它的免疫调节功能 (Ignatz-Hoover, et al, 2015)。因此, TLR8 激动剂不仅可作为单药治疗而起作用, 还可通过增强宿主免疫应答提高多种化疗及靶向抗癌药物的疗效。

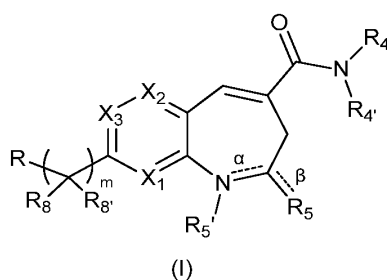
在识别病原微生物核酸的 TLRs 家族成员中, TLR7 和 TLR8 具有很高同源性, 可以识别一些人工合成的具有抗病毒作用的小分子, 例如 Imidazoquinolines 咪唑喹啉类小分子化合物 (TLR7 和 TLR8 的配体)。在由 HSV 感染的天竺鼠生殖器疱疹模型中对 Imidazoquinolines 进行研究, 发现该化合物对体外病毒复制效果较小, 但在体内有较弱的效果, 表明该类化合物促进免疫细胞生成前炎因子及调节细胞因子, 导致抗病毒反应 (Int Immunopharmacol 2002;2:443-451)。更重要的是 TLR7 和 TLR8 可以识别病毒 ssRNA。研究证明, ssRNA 病毒是 TLR7 和 TLR8 的天然配体, 例如 I 型人类免疫缺陷病毒 (HIV)、流感病毒、仙台病毒、登革热病毒、新城疫病毒 (NDV)、水泡性口炎病毒 (VSV)、乙型肝炎病毒 (HBV) 及丙型肝炎病毒 (HCV) 等。TLR8 能识别抗病毒化合物、ssRNA 病毒、人工合成的寡核苷酸等, 通过 MyD88 依赖信号通路诱导 Th1、抑制 Th2 细胞因子分泌和 Tregs 增殖, 介导抗病毒免疫, 发挥抗感染、抗过敏效应。

因此, 目前 TLR8 是一个极具吸引力的治疗靶点。尽管已经有了较多关于 TLRs 的研究, 但对于进一步扩展其运用及优势仍具有巨大的机遇。本发明所描述的化合物及应用将有助于 TLR8 激动剂的发展, 满足临床上未满足的需求。

发明内容

本发明所要解决的技术问题为现有的 TLR8 激动剂的结构较为单一, 为此, 本发明提供了一种含氮化合物、含氮的偶联物及其应用。该含氮化合物对 TLR8 具有良好调节作用, 可以有效治疗、缓解和/或预防由于免疫抑制所引起的各种相关疾病, 例如癌症或病毒感染。

本发明提供了一种如式 I 所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物;



其中,

α 和 β 独立地为单键或双键; 并且, α 和 β 至少有一个为单键;

m 为 0 或 1;

X_1 为 N 或 CR_2 , X_2 为 N 或 CR_3 , X_3 为 N 或 CR_1 ;

R 为 $-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-O-L_1-R_7$ 、 $-S(O)_2-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-CH=CH-L_1-R_7$ 或 $-S(O)_2-L_1-R_7$;

R_1 、 R_2 和 R_3 分别独立地为氢、氘、卤素、羟基、氨基、氰基、烷基、卤代烷基、 $-L_2-OR_a$ 或 $-L_2-NR_aR_b$;

R_4 和 $R_{4'}$ 分别独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基烷基或杂芳基烷基; 所述 R_4 或 $R_{4'}$ 为未取代, 或者选择性地被一个或多个选自卤素、氰基、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-OC(O)R_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-L_2-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置; 或者, R_4 和 $R_{4'}$ 与它们共同连接的 N 原子一起形成 3-8 元杂环烷基; 所述 3-8 元杂环烷基为未取代或者进一步被 1~3 个选自卤素、氰基、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-OC(O)R_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-L_2-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置;

R_5 为 $=O$ 、 $=NR_a$ 、 $-OR_a$ 或 $-NR_aR_b$;

R_5' 不存在, 或者 R_5' 为 $-R_c$ 、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 或 $-L_2-C(O)OR_b$;

R_7 为苯基、5-6 元杂芳基、3-8 元杂环烷基或 8-12 元并环基团; 所述 R_7 为未取代, 或者选择性被一个或多个选自 $-L_3-W$ 、 $-R_c$ 、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和烷氨基的取代基取代在任意位置;

R_8 和 $R_{8'}$ 分别独立地为氢、卤素或烷基, 所述 R_8 或 $R_{8'}$ 为未取代, 或者选择性被一个或多个选自 $-L_3-W$ 、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和烷氨基的取代基取代在任意位置; R_8 和 $R_{8'}$ 分别为独立取代基, 或者, R_8 和 $R_{8'}$ 与其共同连接的碳原子一起形成氧代基、硫代基、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{3-10} 环烷基或 3-10 元杂环烷基; 所述 C_{1-6} 亚烷基、 C_{3-10} 环烷基或 3-10 元杂环烷基为未取代, 或者选择性被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、烷基、卤代烷基、 $-L_2-OR_a$ 和 $-L_2-NR_aR_b$ 的取代基取代在任意位置;

R_9 为氢、烷基、卤代烷基、 $-L_2-OR_a$ 或 $-L_2-NR_aR_b$;

W 为 Cy^1 、 $-SR_d$ 、 $-OR_d$ 、 $-OC(O)R_e$ 、 $-OC(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-C(O)OR_e$ 、 $-C(O)R_e$ 、 $-C(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-C(O)NR_eS(O)_2R_e$ 、 $-NR_dR_e$ 、 $-NR_dC(O)R_e$ 、 $-N(R_d)C(O)OR_e$ 、 $-N(R_d)C(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-NR_dS(O)_2R_e$ 、 $-NR_dS(O)_2NR_eR_{e'}$ 、 $-S(O)_{1-2}R_e$ 、 $-S(O)_2NR_eR_{e'}$ 、 $-S(O)(=NR_d)R_e$ 、 $-S(O)_2N(R_e)C(O)R_e$ 、 $-P(O)(OR_e)_2$ 、 $-P(O)(OR_e)R_{e'}$ 、 $-OP(O)(OR_e)_2$ 或 $-B(OR_e)_2$;

Cy^1 为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 所述 Cy^1 为未取代, 或者选择性地被一个或多个选自卤素、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、氰基、 $-R_c$ 、 $-L_4-SR_d$ 、 $-L_4-OC(O)R_e$ 、 $-L_4-C(O)OR_e$ 、 $-L_4-C(O)R_e$ 、 $-L_4-C(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-L_4-NR_dC(O)R_e$ 、 $-L_4-NR_dS(O)_2R_e$ 、 $-L_4-S(O)_{1-2}R_e$ 、 $-L_4-S(O)_2NR_eR_{e'}$ 、 $-L_4-OR_d$ 和 $-L_4-NR_eR_{e'}$ 的取代基取代在任意位置;

L_1 、 L_2 、 L_3 和 L_4 分别独立地为连接键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基; 所述 L_1 、 L_2 、 L_3 或 L_4 为未取代, 或者选择性被一个或多个选自氧代基、羟基、氨基、卤素、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代在任意位置;

每个 R_a 、 R_b 、 R_d 、 R_e 和 $R_{e'}$ 分别独立地为 $-R_c$ 、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷

基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₃₋₁₀ 环烷基 C₁₋₆ 烷基、3-10 元杂环烷基 C₁₋₆ 烷基、苯基 C₁₋₆ 烷基或 5-10 元杂芳基 C₁₋₆ 烷基；所述 R_a、R_b、R_d、R_e 或 R_e' 为未取代或者选择性地被 1~3 个选自 -OR_f、-OC(O)-L₄-R_f、-NR_fR_f、卤素、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基的取代基取代在任意位置；

每个 R_f 和 R_f' 分别独立地为 -R_c、-NHR_c 或 C₁₋₆ 烷基；

每个 R_c 分别独立地为氢；

且如式 I 所示化合物满足下列条件中的 1 个、2 个、3 个或 4 个：

(1) m 为 1；

(2) R 为 -C(S)-NR₉-L₁-R₇、-NR₉-L₁-R₇、-NR₉-C(O)-L₁-R₇、-NR₉-C(O)-NR₉-L₁-R₇、-O-L₁-R₇、-S(O)₂-NR₉-L₁-R₇、-CH=CH-L₁-R₇ 或 -S(O)₂-L₁-R₇；

(3) X₁、X₂ 和 X₃ 中至少一个为 N；

(4) R₄ 和 R₄' 中的至少一个被一个或多个选自卤素、氰基、-L₂-OR_a、-L₂-OC(O)R_a、-L₂-NR_aR_b、-L₂-NR_aC(O)OR_b、-L₂-NR_aC(O)NR_aR_b、-L₂-NR_bC(NR_b)NR_aR_b 和 -L₂-C(O)OR_b 的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中，所述的如式 I 所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物里，部分基团的定义如下所述，其余基团的定义如其他任一方案所述（以下简称“在一些实施方案中”）：m 可为 1。

在一些实施方案中，m 可为 1，R₈ 和 R₈' 分别独立地为未取代的烷基；或者，R₈ 和 R₈' 与其共同连接的碳原子一起形成氧代基或未取代的 C₃₋₁₀ 环烷基。

在一些实施方案中，R 可为 -C(S)-NR₉-L₁-R₇、-NR₉-L₁-R₇、-NR₉-C(O)-L₁-R₇、-NR₉-C(O)-NR₉-L₁-R₇、-O-L₁-R₇、-S(O)₂-NR₉-L₁-R₇、-CH=CH-L₁-R₇ 或 -S(O)₂-L₁-R₇。

在一些实施方案中，R 可为 -C(S)-NR₉-L₁-R₇ 或 -NR₉-L₁-R₇；

在一些实施方案中，R 可为 -NR₉-L₁-R₇。

在一些实施方案中，X₁、X₂ 和 X₃ 中至少一个可为 N。

在一些实施方案中，X₁ 可为 N。

在一些实施方案中，X₁ 可为 N，X₂ 和 X₃ 为 CH。

在一些实施方案中，R₄ 和 R₄' 中的至少一个被一个或多个选自卤素、氰基、-L₂-OR_a、-L₂-OC(O)R_a、-L₂-NR_aR_b、-L₂-NR_aC(O)OR_b、-L₂-NR_aC(O)NR_aR_b、-L₂-NR_bC(NR_b)NR_aR_b 和 -L₂-C(O)OR_b 的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中，R₄ 和 R₄' 中的至少一个被一个或多个选自 -L₂-OR_a 和 -L₂-NR_aR_b 的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中，R₄ 和 R₄' 分别独立地为烷基；所述 R₄ 或 R₄' 中的至少一个被一个或多个选自 -L₂-OR_a 和 -L₂-NR_aR_b 的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中，R₄ 和 R₄' 分别独立地为烷基；所述 R₄ 或 R₄' 中的至少一个被一个选自羟基和氨基的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中, R_4 和 $R_{4'}$ 分别独立地为烷基; 所述 R_4 或 $R_{4'}$ 中的至少一个被一个羟基取代在任意位置。

在一些实施方案中, R 为 $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$ 或 $-NR_9-L_1-R_7$; R_9 为氢, L_1 为连接键, R_7 为未取代的 8-12 元并环基团或者被一个 $-L_3-W$ 取代的 5-6 元杂芳基; L_3 为 C_{1-6} 亚烷基, W 为 $-NR_dR_e$; R_d 和 R_e 为 $-R_c$, R_c 为氢。

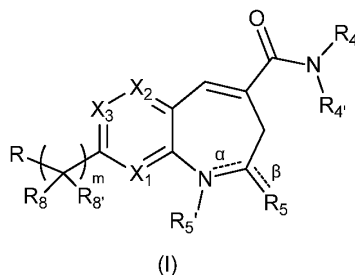
在一些实施方案中, m 为 0 或 1; R_8 和 $R_{8'}$ 分别独立地为未取代的烷基; 或者, R_8 和 $R_{8'}$ 与其共同连接的碳原子一起形成氧代基或未取代的 C_{3-10} 环烷基。

在一些实施方案中, X_1 为 N 或 CR_2 , X_2 为 N 或 CR_3 , X_3 为 N 或 CR_1 ; R_1 、 R_2 和 R_3 分别独立地为氢、氘、卤素或氰基。

在一些实施方案中, α 为双键, R_5 不存在; β 为单键, R_5 为 $-NR_aR_b$; R_a 和 R_b 为 $-R_c$, R_c 为氢。

在一些实施方案中, R_4 和 $R_{4'}$ 分别独立地为烷基; 所述 R_4 和 $R_{4'}$ 分别独立地为未取代, 或者选择性地被一个或多个选自 $-L_2-OR_a$ 和 $-L_2-NR_aR_b$ 的取代基取代在任意位置; L_2 为连接键; R_a 和 R_b 为 $-R_c$, R_c 为氢。

在一些实施方案中,



R 为 $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$ 或 $-NR_9-L_1-R_7$; R_9 为氢, L_1 为连接键, R_7 为未取代的 8-12 元并环基团或者被一个 $-L_3-W$ 取代的 5-6 元杂芳基; L_3 为 C_{1-6} 亚烷基, W 为 $-NR_dR_e$;

m 为 0 或 1; R_8 和 $R_{8'}$ 分别独立地为未取代的烷基; 或者, R_8 和 $R_{8'}$ 与其共同连接的碳原子一起形成氧代基或未取代的 C_{3-10} 环烷基;

X_1 为 N 或 CR_2 , X_2 为 N 或 CR_3 , X_3 为 N 或 CR_1 ; R_1 、 R_2 和 R_3 分别独立地为氢、氘、卤素或氰基;

α 为双键, R_5 不存在; β 为单键, R_5 为 $-NR_aR_b$;

R_4 和 $R_{4'}$ 分别独立地为烷基; 所述 R_4 和 $R_{4'}$ 分别独立地为未取代, 或者选择性地被一个或多个选自 $-L_2-OR_a$ 和 $-L_2-NR_aR_b$ 的取代基取代在任意位置; L_2 为连接键;

R_a 、 R_b 、 R_d 和 R_e 为 $-R_c$, R_c 为氢;

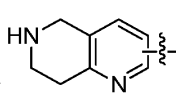
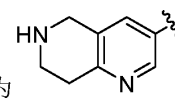
且如式 I 所示化合物满足下列条件中的 1 个、2 个、3 个或 4 个:

- (1) m 为 1;
- (2) R 为 $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$ 或 $-NR_9-L_1-R_7$;
- (3) X_1 、 X_2 和 X_3 中至少一个为 N;

(4) R_4 和 R_4' 中的至少一个被一个或多个选自 $-L_2-OR_a$ 和 $-L_2-NR_aR_b$ 的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中, R_7 中, 所述的 8-12 元并环基团可为环 A 并环 B, 所述的环 A 为 5~6 元杂芳基, 环 B 为 5~6 元杂烯环; 所述的 5~6 元杂芳基中, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子的数量为 1 个、2 个或 3 个; 所述的 5~6 元杂烯环中, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子的数量为 1 个、2 个或 3 个。

在一些实施方案中, R_7 中, 所述的 8-12 元并环基团可为环 A 并环 B, 所述的环 A 为 5~6 元杂芳基, 环 B 为 5~6 元杂烯环, 其通过所述的环 A 与所述的 L_1 连接; 所述的 5~6 元杂芳基中, 杂原子为 N, 杂原子的数量为 1 个或 2 个; 所述的 5~6 元杂烯环中, 杂原子为 N, 杂原子的数量为 1 个或 2 个。

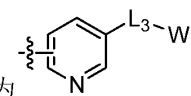
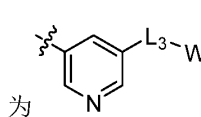
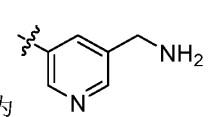
在一些实施方案中, R_7 中, 所述的 8-12 元并环基团可为 , 又可为 。

在一些实施方案中, R_7 中, 所述的 5-6 元杂芳基里, 杂原子可选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子的数量可为 1 个、2 个或 3 个。

在一些实施方案中, R_7 中, 所述的 5-6 元杂芳基里, 杂原子可为 N, 杂原子的数量可为 1 个或 2 个。

在一些实施方案中, R_7 中, 所述的 5-6 元杂芳基可为吡啶基, 又可为吡啶-3-基。

在一些实施方案中, L_3 中, C_{1-6} 亚烷基可为 C_{1-3} 亚烷基, 又可为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2CH_2-$ 。

在一些实施方案中, R_7 中, 所述的被一个 $-L_3-W$ 取代的 5-6 元杂芳基可为 , 又可为 , 还可为 。

在一些实施方案中, R_8 和 R_8' 中, 所述的烷基可为 C_{1-6} 烷基, 又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

在一些实施方案中, R_8 和 R_8' 与其共同连接的碳原子一起形成的 C_{3-10} 环烷基可为饱和单环基团。

在一些实施方案中, R_8 和 R_8' 与其共同连接的碳原子一起形成的 C_{3-10} 环烷基可为 C_{3-6} 环烷基, 又可为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

在一些实施方案中, R_1 、 R_2 和 R_3 中, 所述的卤素可为氟、氯、溴或碘, 又可为氟。

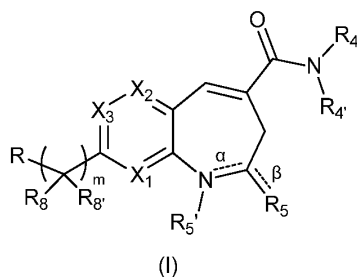
在一些实施方案中, R_4 和 R_4' 中, 所述的烷基可为 C_{1-6} 烷基, 又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

在一些实施方案中, R_4 为 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$ 。

在一些实施方案中, R_4' 为 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$ 。

在一些实施方案中, R_4 为 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$; R_4' 为 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$ 。

在一些实施方案中,



其中,

α 和 β 独立地为单键或双键; 并且, α 和 β 至少有一个为单键;

m 为 0 或 1:

X_1 为 N 或 CR_2 , X_2 为 N 或 CR_3 , X_3 为 N 或 CR_1 ; 并且, X_1 为 CR_2 , X_2 为 CR_3 和 X_3 为 CR_1 时, m 为 1;

R 为 -C(O)-L₁-R₇、-C(O)-NR₉-L₁-R₇、-C(S)-NR₉-L₁-R₇、-NR₉-L₁-R₇、-NR₉-C(O)-L₁-R₇、-NR₉-C(O)-NR₉-L₁-R₇、-O-L₁-R₇、-S(O)₂-NR₉-L₁-R₇、-CH=CH-L₁-R₇ 或 -S(O)₂-L₁-R₇;

R_1 、 R_2 和 R_3 分别独立地为氢、氘、卤素、羟基、氨基、氰基、烷基、卤代烷基、 $-L_2-OR_a$ 或 $-L_2-NR_aR_b$;

R₄ 和 R₄' 分别独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基烷基或杂芳基烷基；所述 R₄ 或 R₄' 为未取代，或者选择性地被一个或多个选自卤素、氰基、-L₂-OR_a、-L₂-OC(O)R_a、-L₂-NR_aR_b、-L₂-NR_aC(O)OR_b、-L₂-NR_aC(O)NR_aR_b、-L₂-NR_bC(NR_b)NR_aR_b 和 -L₂-C(O)OR_b 的取代基取代在任意位置；或者，R₄ 和 R₄' 与它们共同连接的 N 原子一起形成 3-8 元杂环烷基；所述 3-8 元杂环烷基为未取代或者进一步被 1-3 个选自卤素、氰基、-L₂-OR_a、-L₂-OC(O)R_a、-L₂-NR_aR_b、-L₂-NR_aC(O)OR_b、-L₂-NR_aC(O)NR_aR_b、-L₂-NR_bC(NR_b)NR_aR_b 和 -L₂-C(O)OR_b 的取代基取代在任意位置；

R_5 为 $=O$ 、 $=NR_a$ 、 $-OR_a$ 或 $-NR_aR_b$;

R_5 不存在, 或者 R_5 为 $-R_c$ 、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 或 $-L_2-C(O)OR_b$;

R₇为苯基、5-6元杂芳基、3-8元杂环烷基或8-12元并环基团；所述R₇为未取代，或者选择性被一个或多个选自-L₃-W、-R_c、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和烷氨基的取代基取代在任意位置；

R_8 和 R_8' 分别独立地为氢、卤素或烷基，所述 R_8 或 R_8' 为未取代，或者选择性被一个或多个选自 -L₃-W、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和烷氨基的取代基取代在任意位置； R_8 和 R_8' 分别为独立取代基，或者， R_8 和 R_8' 与其共同连接的碳原子一起形成氧代

基、硫代基、C₁₋₆亚烷基、C₃₋₁₀环烷基或3-10元杂环烷基；所述C₁₋₆亚烷基、C₃₋₁₀环烷基或3-10元杂环烷基为未取代，或者选择性被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、烷基、卤代烷基、-L₂-OR_a和-L₂-NR_aR_b的取代基取代在任意位置；

R₉为氢、烷基、卤代烷基、-L₂-OR_a或-L₂-NR_aR_b；

W为Cy¹、-SR_d、-OR_d、-OC(O)R_e、-OC(O)NR_eR_{e'}、-C(O)OR_e、-C(O)R_e、-C(O)NR_eR_{e'}、-C(O)NR_eS(O)₂R_e、-NR_dR_e、-NR_dC(O)R_e、-N(R_d)C(O)OR_e、-N(R_d)C(O)NR_eR_{e'}、-NR_dS(O)₂R_e、-NR_dS(O)₂NR_eR_{e'}、-S(O)₁₋₂R_e、-S(O)₂NR_eR_{e'}、-S(O)(=NR_d)R_e、-S(O)₂N(R_e)C(O)R_{e'}、-P(O)(OR_e)₂、-P(O)(OR_e)R_{e'}、-OP(O)(OR_e)₂或-B(OR_e)₂；

Cy¹为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；所述Cy¹为未取代，或者选择性地被一个或多个选自卤素、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、氰基、-R_c、-L₄-SR_d、-L₄-OC(O)R_e、-L₄-C(O)OR_e、-L₄-C(O)R_e、-L₄-C(O)NR_eR_{e'}、-L₄-NR_dC(O)R_e、-L₄-NR_dS(O)₂R_e、-L₄-S(O)₁₋₂R_e、-L₄-S(O)₂NR_eR_{e'}、-L₄-OR_d和-L₄-NR_eR_{e'}的取代基取代在任意位置；

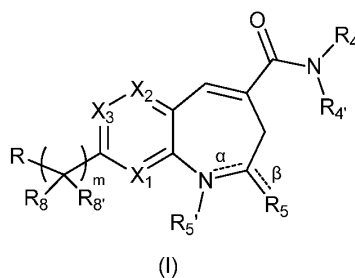
L₁、L₂、L₃和L₄分别独立地为连接键、C₁₋₆亚烷基、C₂₋₆亚烯基或C₂₋₆亚炔基；所述L₁、L₂、L₃或L₄为未取代，或者选择性被一个或多个选自氧代基、羟基、氨基、卤素、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代在任意位置；

每个R_a、R_b、R_d、R_e和R_{e'}分别独立地为-R_c、氨基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基C₁₋₆烷基、3-10元杂环烷基C₁₋₆烷基、苯基C₁₋₆烷基或5-10元杂芳基C₁₋₆烷基；所述R_a、R_b、R_d、R_e或R_{e'}为未取代或者选择性地被1~3个选自-OR_f、-OC(O)-L₄-R_f、-NR_fR_{f'}、卤素、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代在任意位置；

每个R_f和R_{f'}分别独立地为-R_c、-NHR_c或C₁₋₆烷基；

每个R_c分别独立地为氢。

在一些实施方案中，



其中，

α 和 β 独立地为单键或双键；并且， α 和 β 至少有一个为单键；

m 为 0 或 1;

X_1 为 N 或 CR_2 , X_2 为 N 或 CR_3 , X_3 为 N 或 CR_1 ; 并且, X_1 为 CR_2 , X_2 为 CR_3 和 X_3 为 CR_1 时, m 为 1;

R 为 $-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-O-L_1-R_7$ 、 $-S(O)_2-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-CH=CH-L_1-R_7$ 或 $-S(O)_2-L_1-R_7$;

R_1 、 R_2 和 R_3 分别独立地为氢、氧、卤素、羟基、氨基、氰基、烷基、卤代烷基、 $-L_2-OR_a$ 或 $-L_2-NR_aR_b$;

R_4 和 R_4' 分别独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基烷基或杂芳基烷基; 所述 R_4 或 R_4' 为未取代, 或者选择性地被一个或多个选自卤素、氰基、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-L_2-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置; 或者, R_4 和 R_4' 与它们共同连接的 N 原子一起形成 3-8 元杂环烷基; 所述 3-8 元杂环烷基为未取代或者进一步被 1~3 个选自卤素、氰基、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-L_2-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置;

R_5 为 $=O$ 、 $=NR_a$ 、 $-OR_a$ 或 $-NR_aR_b$;

R_5' 不存在, 或者 R_5' 为 $-R_c$ 、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 或 $-L_2-C(O)OR_b$;

R_7 为苯基、5-6 元杂芳基、3-8 元杂环烷基或 8-12 元并环基团; 所述 R_7 为未取代, 或者选择性地被一个或多个选自 $-L_3-W$ 、 $-R_c$ 、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和烷氨基的取代基取代在任意位置;

R_8 和 R_8' 分别独立地为氢、卤素或烷基, 所述 R_8 或 R_8' 为未取代, 或者选择性地被一个或多个选自 $-L_3-W$ 、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和烷氨基的取代基取代在任意位置; R_8 和 R_8' 分别为独立取代基, 或者, R_8 和 R_8' 与其共同连接的碳原子一起形成氧代基、硫代基、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{3-10} 环烷基或 3-10 元杂环烷基; 所述 C_{1-6} 亚烷基、 C_{3-10} 环烷基或 3-10 元杂环烷基为未取代, 或者选择性地被一个或多个选自氧、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、烷基、卤代烷基、 $-L_2-OR_a$ 和 $-L_2-NR_aR_b$ 的取代基取代在任意位置;

R_9 为氢、烷基、卤代烷基、 $-L_2-OR_a$ 或 $-L_2-NR_aR_b$;

W 为 Cy^1 、 $-SR_d$ 、 $-OR_d$ 、 $-OC(O)R_e$ 、 $-OC(O)NR_eR_e'$ 、 $-C(O)OR_e$ 、 $-C(O)R_e$ 、 $-C(O)NR_eR_e'$ 、 $-C(O)NR_eS(O)_2R_e$ 、 $-NR_dR_e$ 、 $-NR_dC(O)R_e$ 、 $-N(R_d)C(O)OR_e$ 、 $-N(R_d)C(O)NR_eR_e'$ 、 $-NR_dS(O)_2R_e$ 、 $-NR_dS(O)_2NR_eR_e'$ 、 $-S(O)_{1-2}R_e$ 、 $-S(O)_2NR_eR_e'$ 、 $-S(O)(=NR_d)R_e$ 、 $-S(O)_2N(R_e)C(O)R_e'$ 、 $-P(O)(OR_e)_2$ 、 $-P(O)(OR_e)R_e'$ 、 $-OP(O)(OR_e)_2$ 或 $-B(OR_e)_2$;

Cy^1 为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 所述 Cy^1 为未取代, 或者选择性地被一个或多个选自卤素、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、氰基、 $-R_c$ 、 $-L_4-SR_d$ 、 $-L_4-OC(O)R_e$ 、 $-L_4-C(O)OR_e$ 、 $-L_4-C(O)R_e$ 、 $-L_4-C(O)NR_eR_e'$ 、 $-L_4-NR_dC(O)R_e$ 、 $-L_4-NR_dS(O)_2R_e$ 、 $-L_4-S(O)_{1-2}R_e$ 、 $-L_4-S(O)_2NR_eR_e'$ 、 $-L_4-OR_d$ 和 $-L_4-NR_eR_e'$ 的取代基取代在任意位置;

L_1 、 L_2 、 L_3 和 L_4 分别独立地为连接键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基; 所述 L_1 、 L_2 、 L_3 或 L_4 为未取代, 或者选择性地被一个或多个选自氧代基、羟基、氨基、卤素、氰基、烷基、卤代烷基、

烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代在任意位置；

每个 R_a 、 R_b 、 R_d 、 R_e 和 R_e' 分别独立地为 $-R_c$ 、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基 C_{1-6} 烷基、3-10 元杂环烷基 C_{1-6} 烷基、苯基 C_{1-6} 烷基或 5-10 元杂芳基 C_{1-6} 烷基；所述 R_a 、 R_b 、 R_d 、 R_e 或 R_e' 为未取代或者选择性地被 1~3 个选自 $-OR_f$ 、 $-NR_fR_f$ 、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代在任意位置；

每个 R_f 和 R_f' 分别独立地为 $-R_c$ 、 $-NHR_c$ 或 C_{1-6} 烷基；

每个 R_c 分别独立地为氢。

在一些实施方案中， X_3 为 CR_1 。

在一些实施方案中， X_1 为 N 或 CR_2 ； X_2 为 CR_3 。

在一些实施方案中， X_1 为 CR_2 ； X_2 为 N。

在一些实施方案中，每个 R_a 、 R_b 、 R_d 、 R_e 和 R_e' 分别独立地为 $-R_c$ 、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基 C_{1-6} 烷基、3-10 元杂环烷基 C_{1-6} 烷基、苯基 C_{1-6} 烷基或 5-10 元杂芳基 C_{1-6} 烷基；所述 R_a 、 R_b 、 R_d 、 R_e 或 R_e' 为未取代或者选择性地被 1~3 个选自 $-OR_f$ 、 $-OC(O)-(CH_2)_{1-5}-R_f$ 、 $-NR_fR_f$ 、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中， R 为 $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 。

在一些实施方案中， R_1 、 R_2 和 R_3 分别独立地为氢、氘、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-L_2-OR_a$ 或 $-L_2-NR_aR_b$ 。

在一些实施方案中， R_1 、 R_2 和 R_3 分别独立地为 H、F、Cl、Br、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 或 $-(CH_2)_{0-5}-NH_2$ 。

在一些实施方案中， R_1 为 H； R_2 为 H。

在一些实施方案中， R_4 和 R_4' 分别独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 烷基、3-8 元杂环烷基 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基或 5-10 元杂芳基 C_{1-6} 烷基；所述 R_4 或 R_4' 为未取代，或者选择性地被 1~3 个选自卤素、氰基、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-OC(O)R_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-L_2-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置；或者， R_4 和 R_4' 与它们共同连接的 N 原子一起形成 3-8 元杂环烷基；所述 3-8 元杂环烷基为未取代，或者选择性地被 1~3 个选自卤素、氰基、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-L_2-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中， R_4 和 R_4' 分别独立地为 C_{1-6} 烷基；所述 R_4 或 R_4' 为未取代，或者选择性地被 1~3 个选自 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中， R_4 为 C_{1-6} 烷基；所述 R_4 为未取代或者选择性地被 1 个 $-OR_a$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 或 $-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置； R_4' 为 C_{1-6}

烷基；所述 R_4 为未取代或者选择性地被 1~3 个选自卤素、 $-OR_a$ 和 $-NR_aR_b$ 的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中， R_4 和 R_4' 分别独立地为 C_{1-6} 烷基；所述 R_4 或 R_4' 为未取代或者选择性地被 1 个选自卤素、 $-OR_a$ 和 $-NR_aR_b$ 的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中， R_4 为 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$ ； R_4' 为 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ 或 $-CH_2CH_2CHF_2$ 。

在一些实施方案中， α 为双键、 β 为单键、 R_5 为不存在、 R_5 为 $-NR_aR_b$ 。

在一些实施方案中， α 为双键、 β 为单键、 R_5 为不存在， R_5 为 $-NH_2$ 。

在一些实施方案中， α 为单键、 β 为双键、 R_5 为 H， R_5 为 $=O$ 。

在一些实施方案中， R_8 和 R_8' 分别独立地为氢、卤素或 C_{1-6} 烷基；所述 R_8 或 R_8' 为未取代，或者选择性被 1~3 个选自 $-L_3-W$ 、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷氨基的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中， R_8 和 R_8' 分别独立地为 C_{1-6} 烷基，所述 C_{1-6} 烷基优选为甲基。

在一些实施方案中， R_8 和 R_8' 与其共同连接的碳原子一起形成氧代基、硫代基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基；所述 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基为未取代，或者选择性被 1~3 个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-L_2-OR_a$ 和 $-L_2-NR_aR_b$ 的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中， R_8 和 R_8' 与其共同连接的碳原子一起形成氧代基、硫代基、环丙基、环丁基、氮杂环丁基或氧杂环丁基；所述环丙基、环丁基、氮杂环丁基或氧杂环丁基为未取代，或者选择性被 1~3 个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-L_2-OR_a$ 和 $-L_2-NR_aR_b$ 的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中， R_8 和 R_8' 与其共同连接的碳原子一起形成氧代基、硫代基、环丙基或环丁基。

在一些实施方案中， R_9 为氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-L_2-OR_a$ 或 $-L_2-NR_aR_b$ 。

在一些实施方案中， R_9 为氢。

在一些实施方案中， Cy^1 为 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或者 5-10 元杂芳基；所述 Cy^1 为未取代或者选择性地被 1~3 个选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-L_4-SR_d$ 、 $-L_4-OC(O)R_e$ 、 $-L_4-C(O)OR_e$ 、 $-L_4-C(O)R_e$ 、 $-L_4-C(O)NR_eR_e'$ 、 $-L_4-NR_dC(O)R_e$ 、 $-L_4-NR_dS(O)_2R_e$ 、 $-L_4-S(O)_{1-2}R_e$ 、 $-L_4-S(O)_2NR_eR_e'$ 、 $-L_4-OR_d$ 或 $-L_4-NR_eR_e'$ 的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中， L_1 为连接键或 C_{1-6} 亚烷基；所述 L_1 为未取代，或者选择性被 1~3 个选自氧代基、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中， L_1 为连接键或 $-CH_2-$ 。

在一些实施方案中， L_2 为连接键或 C_{1-6} 亚烷基；所述 L_2 为未取代，或者选择性被 1~3 个选自氧代基、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代在任意位置。

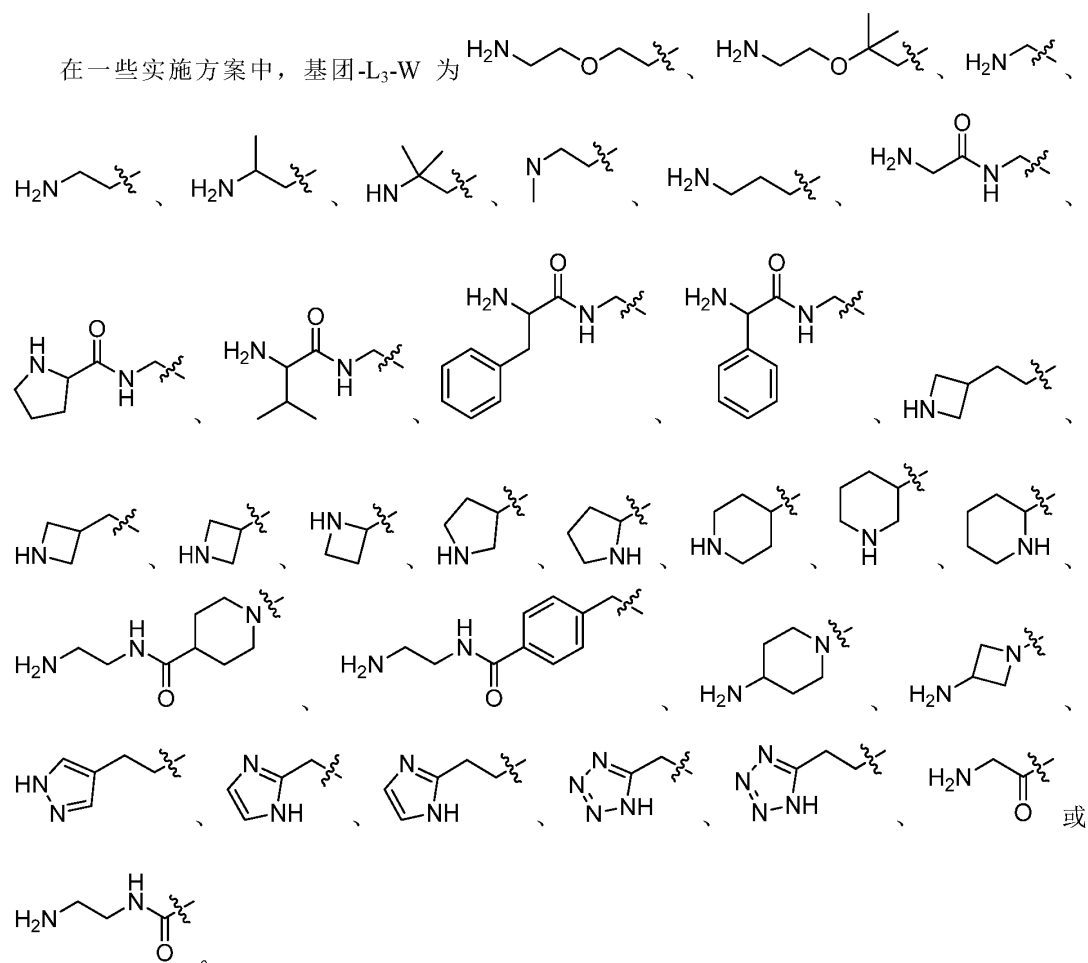
在一些实施方案中， L_3 为连接键或 C_{1-6} 亚烷基；所述 L_3 为未取代，或者选择性被 1~3 个选自氧

代基、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中， L_3 为连接键、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 或 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 。

在一些实施方案中， L_3 为 $-CH_2-$ 。

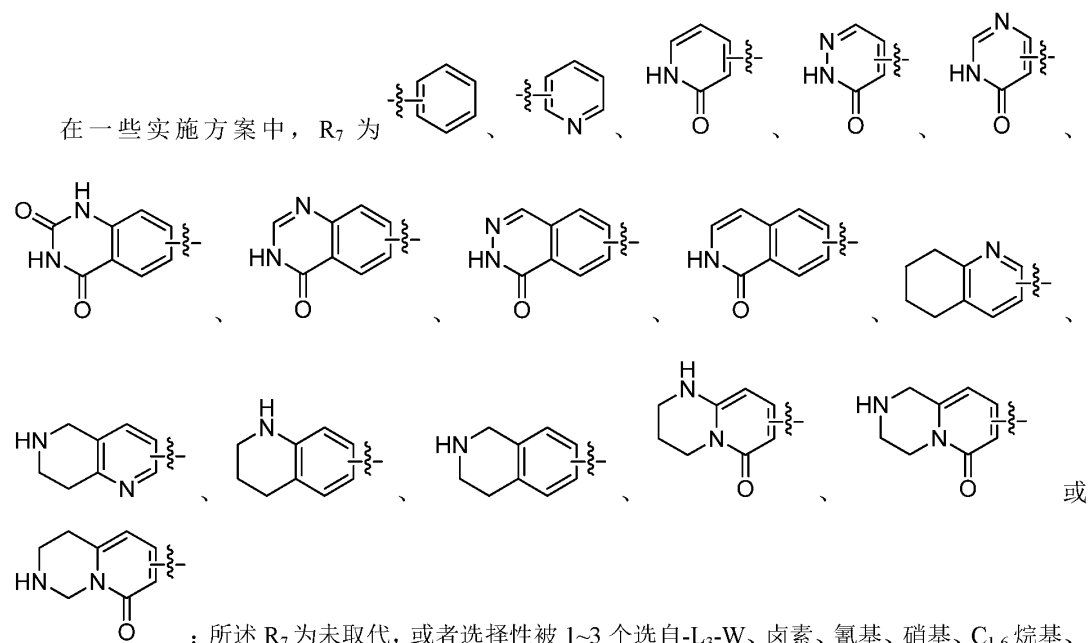
在一些实施方案中， L_4 为连接键或 C_{1-6} 亚烷基；所述 L_4 为未取代，或者选择性被一个或多个选自氧代基、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代在任意位置。



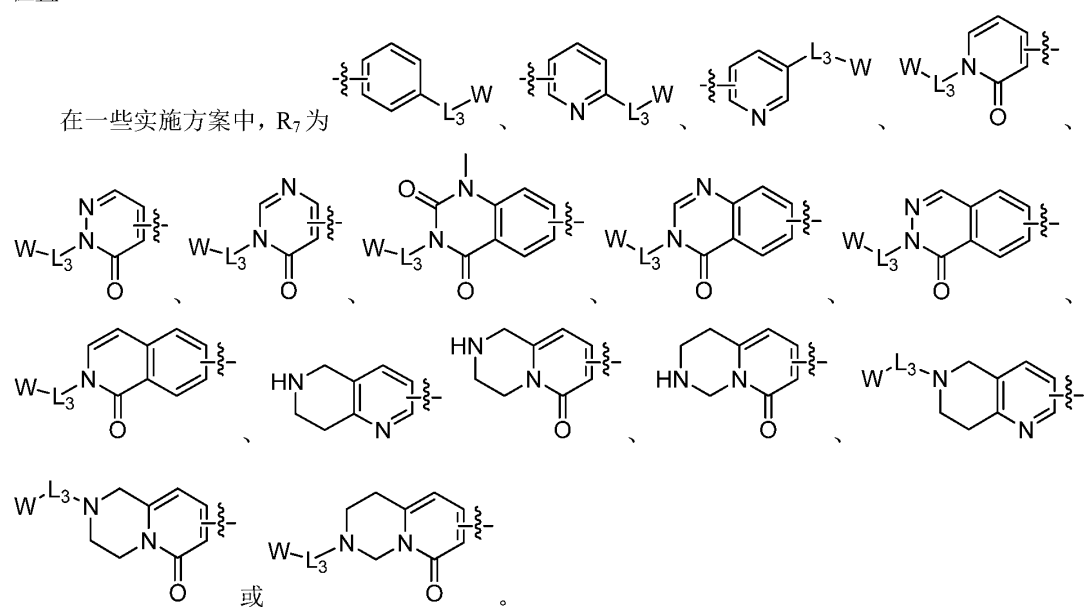
在一些实施方案中，基团- L_3 -W 为 $H_2N-CH_2-CH_2-$ 。

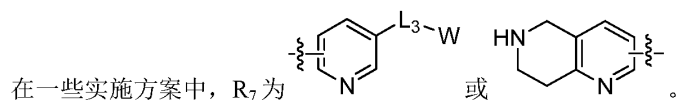
在一些实施方案中， R_7 为苯基、5-6 元杂芳基、3-8 元杂环烷基或 8-12 元并环基团；所述 R_7 为未取代，或者选择性被 1~3 个选自- L_3 -W、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷基氨基的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中, R₇ 为 8-12 元并环基团; 所述 R₇ 为未取代, 或者选择性被 1~3 个选自-L₃-W、卤素、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷氨基的取代基取代在任意位置。



C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷基氨基的取代基取代在任意位置。





在一些实施方案中, X_1 为 N 或 CR_2 , X_2 为 N 或 CR_3 , X_3 为 N 或 CR_1 ; 并且, X_1 为 CR_2 , X_2 为 CR_3 和 X_3 为 CR_1 时, m 为 1。

在一些实施方案中, m 为 0 或 1;

X_1 为 N 或 CR_2 , X_2 为 N 或 CR_3 , X_3 为 N 或 CR_1 ; 并且, X_1 为 CR_2 , X_2 为 CR_3 和 X_3 为 CR_1 时, m 为 1;

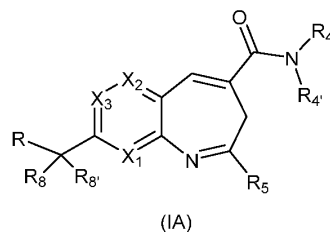
R 为 $-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 或 $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$ 。

在一些实施方案中, m 为 1;

X_1 为 N 或 CR_2 , X_2 为 N 或 CR_3 , X_3 为 N 或 CR_1 ;

R 为 $-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 或 $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$ 。

在一些实施方案中, 所述如式 I 所示化合物为如式 IA 所示化合物,

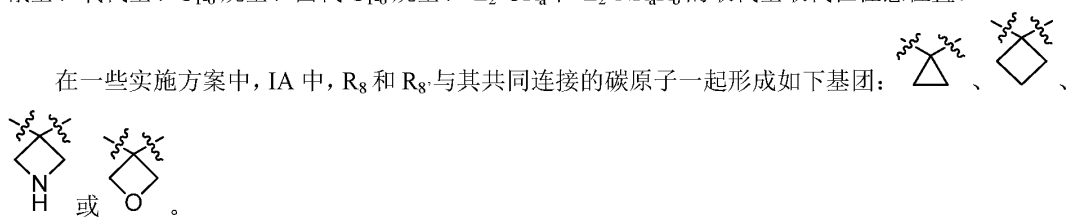


其中, R 为 $-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 或 $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$;

X_1 、 X_2 、 X_3 、 R 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_8 和 R_8' 的定义如前所述。

在一些实施方案中, IA 中, L_1 为连接键。

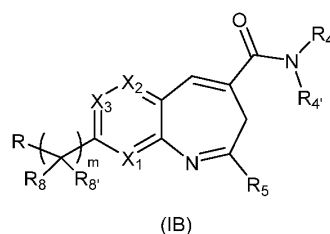
在一些实施方案中, IA 中, R_8 和 R_8' 与其共同连接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基; 所述 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基为未取代, 或者选择性被 1~3 个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-L_2-OR_a$ 和 $-L_2-NR_aR_b$ 的取代基取代在任意位置。



在一些实施方案中, IA 中, X_1 为 CH, X_2 为 CR_3 , X_3 为 CH; m 为 1; R_3 为 H 或卤素。

在一些实施方案中, R_5 为 $-NH_2$ 。

在一些实施方案中, 所述如式 I 所示化合物为如式 IB 所示化合物,



其中, R 为 $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_1-\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_9-\text{L}_1-\text{R}_7$ 或 $-\text{C}(\text{S})-\text{NR}_9-\text{L}_1-\text{R}_7$;

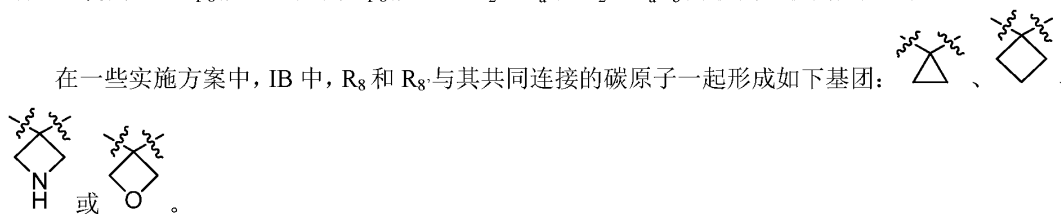
R_4 为 C_{1-6} 烷基; 所述 R_4 选择性被 1 个 $-\text{OR}_a$ 取代在任意位置;

X_1 、 X_2 、 X_3 、R、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_8' 、 R_a 和 m 的定义如前所述。

在一些实施方案中, IB 中, R_a 为 H。

在一些实施方案中, IB 中, X_1 为 N 或 CR_2 , X_2 为 N 或 CR_3 , X_3 为 N 或 CR_1 ; m 为 1; L_1 为连接键。

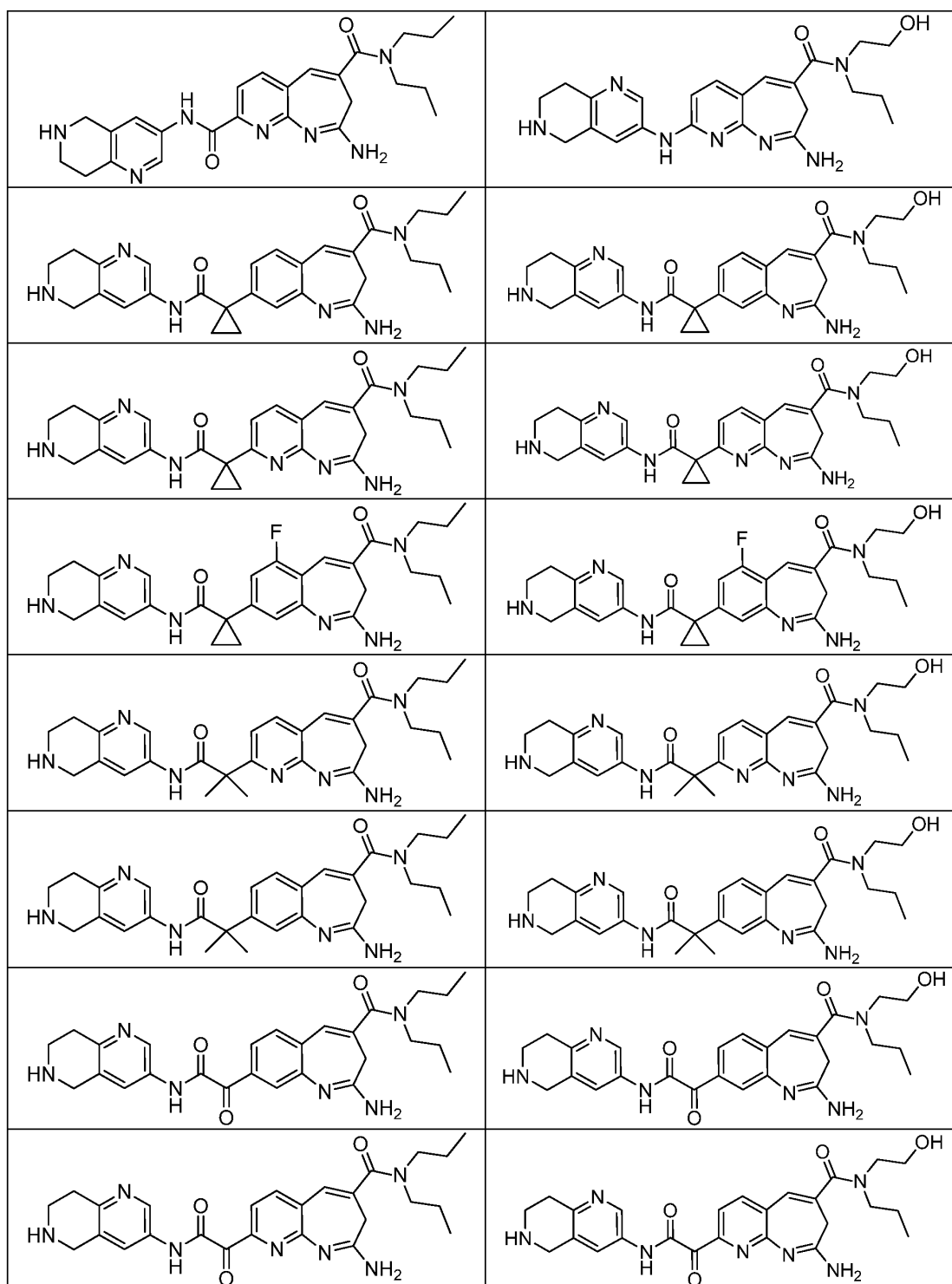
在一些实施方案中, IB 中, R_8 和 R_8' 与其共同连接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基; 所述 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基为未取代, 或者选择性被 1~3 个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-\text{L}_2-\text{OR}_a$ 和 $-\text{L}_2-\text{NR}_a\text{R}_b$ 的取代基取代在任意位置。

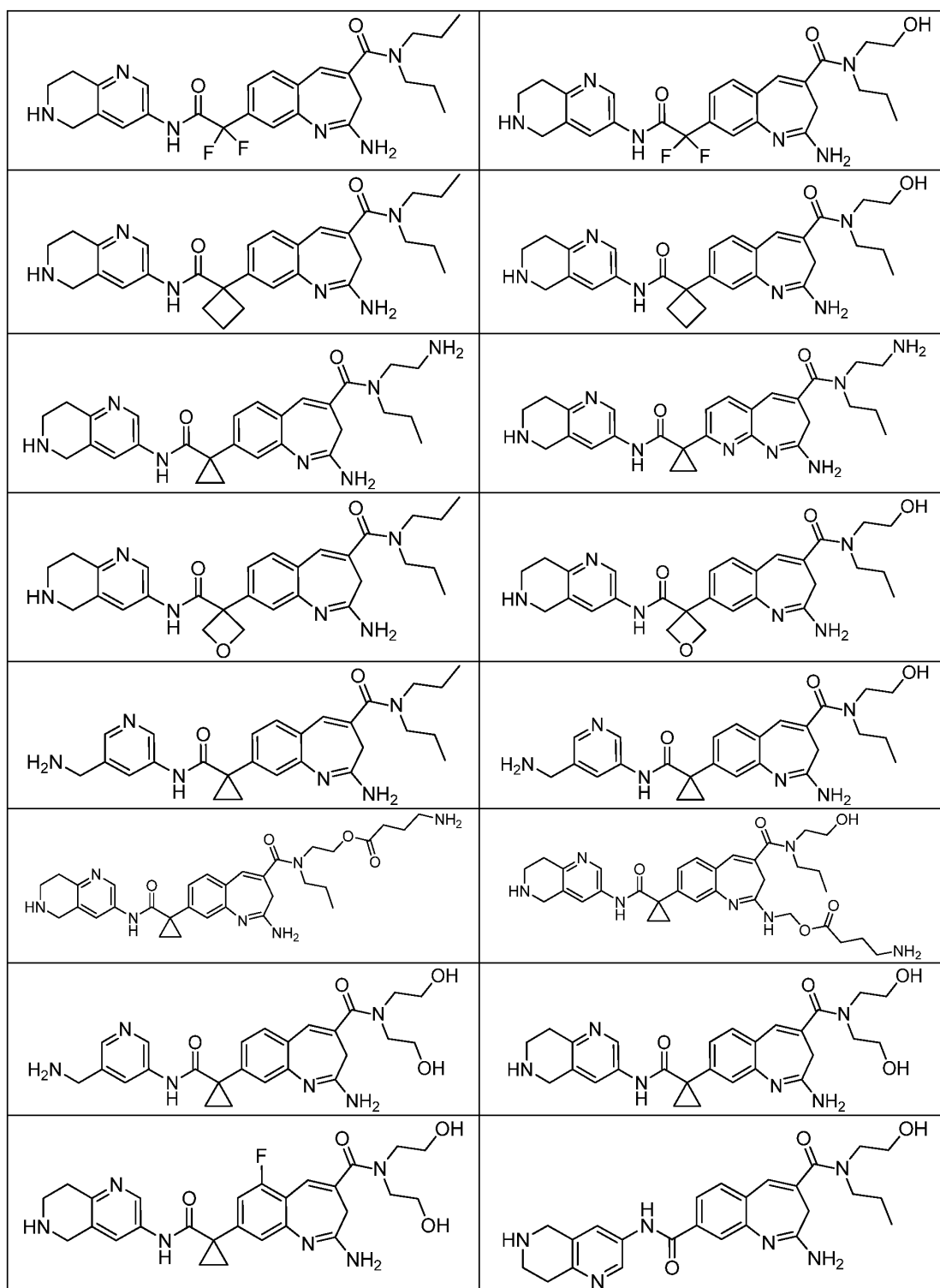


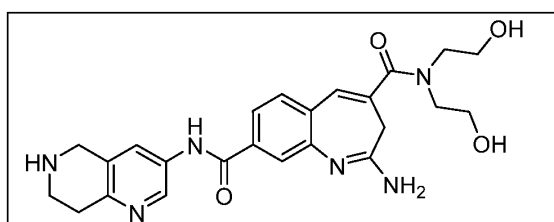
在一些实施方案中, R_5 为 $-\text{NH}_2$ 。

在一些实施方案中, 所述如式 I 所示化合物为表 1 中任一结构:

表 1:

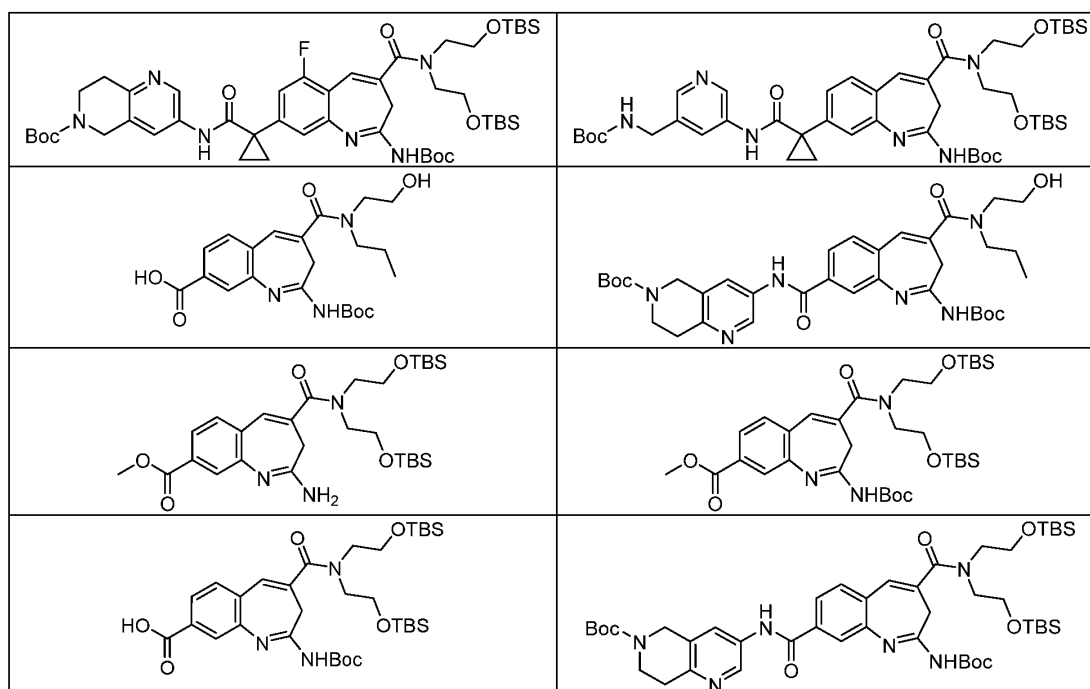




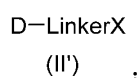


，及其药学上可接受的盐。

本发明还提供了如下任一含氮化合物：



本发明还提供了一种如式 II' 所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物，



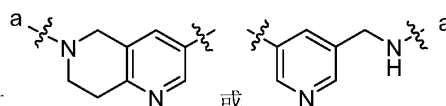
D 为上述的如式 I 所示化合物失去一个氢原子所形成的基团；

LinkerX 为连接体 2。

在一些实施方案中，所述的如式 II' 所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物里，部分基团的定义如下所述，其余基团的定义如其他任一方案所述（以下简称“在一些实施方案中”）：

所述的 D 可为上述的如式 I 所示化合物在基团 R₇ 处失去一个氢原子所形成的基团。

在一些实施方案中，所述的 D 可为上述的如式 I 所示化合物在基团 R₇ 的仲胺或伯胺处失去一个氢原子所形成的基团，也即通过 N 原子与所述的 LinkerX 连接。



在一些实施方案中，所述的 D 可通过 或 的 a 端与所述的 LinkerX 连接。

所述的如式 II' 所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物里，所述的连接体 2 为一价基团，通过一个位点与所述的 D 连接。

所述的如式 II' 所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合

物里, 所述的连接体 2 为 ISAC 领域中常规的连接子。

在一些实施方案中, 所述的 LinkerX 可为可降解连接体或不可降解连接体。

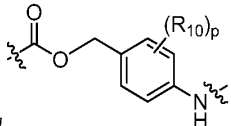
在一些实施方案中, 所述的 LinkerX 可为可被溶酶体酶降解的连接体。

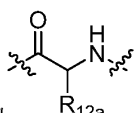
在一些实施方案中, 所述的 LinkerX 可为 $-\xi-(L_5)_x-(Z)_u-(T)_w-M'$

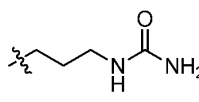
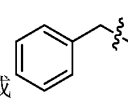
x 为 1;

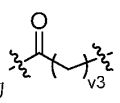
u 为 1、2、3、4、5 或 6;

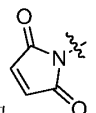
w 为 1;

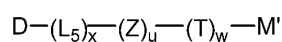
 ; p 为 1; R₁₀ 为氢; 所述的 L₅ 的羰基端与所述的 D 连接;

每个 Z 分别独立地为  ; 每个 R_{12a} 分别独立地为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、

 或  ; 所述的 $-\xi-(Z)_u-\xi-$ 的羰基端与所述的 L₅ 的氨基端连接;

T 为  ; v₃ 为 1、2、3、4、5 或 6; 所述的 T 的羰基端与所述的 $-\xi-(Z)_u-\xi-$ 的氨基端连接;

M' 为  , 所述的 M' 的氨基端与所述的 T 的非羰基端连接。



在一些实施方案中, 所述的如式 II' 所示化合物可为 (II) ;

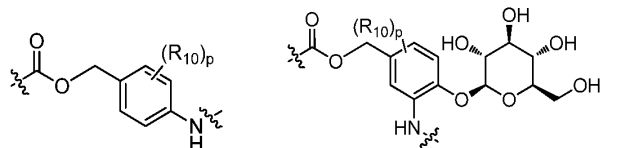
D 为上述的如式 I 所示化合物失去一个氢原子所形成的基团;

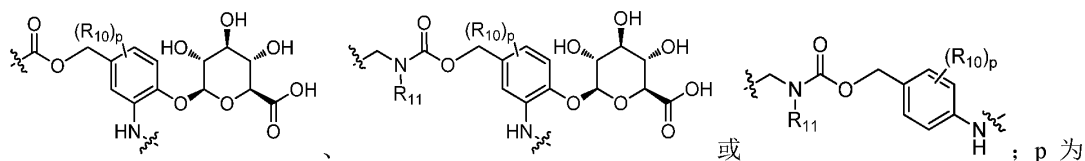
x 为 0、1、2 或 3;

u 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

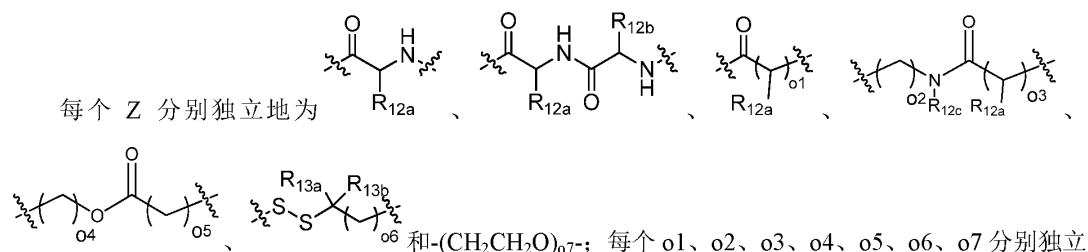
w 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

每个 L₅ 分别独立地为

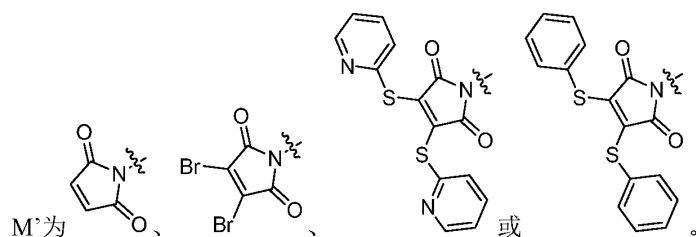
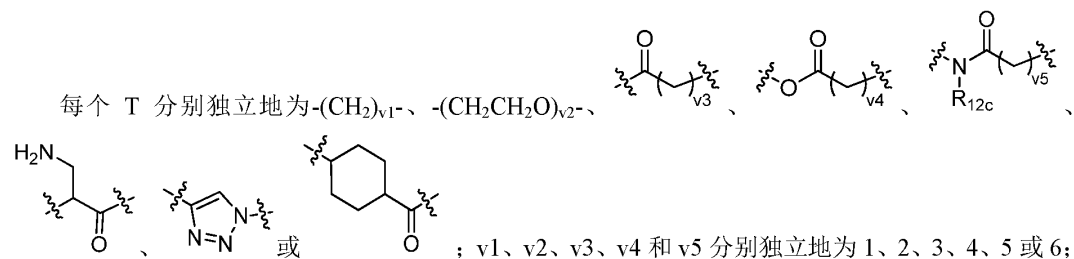
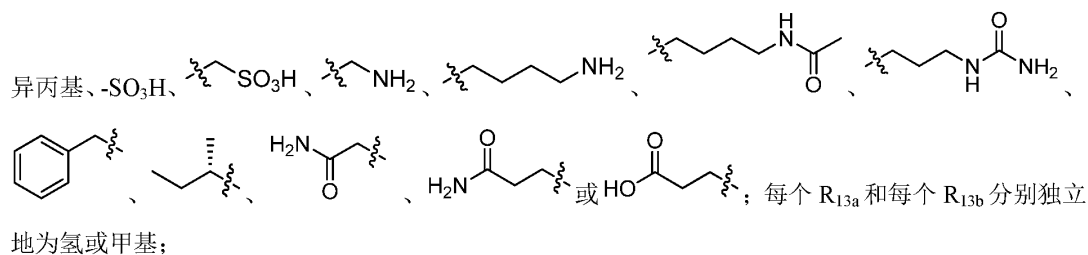




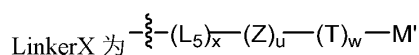
1、2 或 3；每个 R_{10} 分别独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氨基、 $-OC(O)R_{11}$ 或 $-C(O)N(R_{11})_2$ ； R_{11} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氨基 C_{1-6} 烷基；



地为 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8；每个 R_{12a} 、 R_{12b} 和 R_{12c} 分别独立地为氢、甲基、乙基、正丙基、



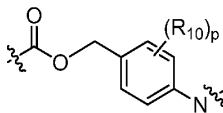
在一些实施方案中，所述的 D 为上述的如式 I 所示化合物在基团 R₇ 处失去一个氢原子所形成的基团；

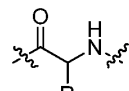


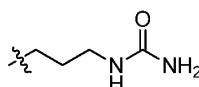
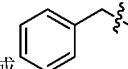
x 为 1;

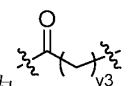
u 为 1、2、3、4、5 或 6；

w 为 1；

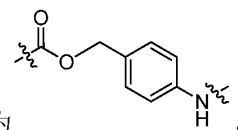
 ; p 为 1；R₁₀ 为氢；所述的 L₅ 的羰基端与所述的 D 连接；

每个 Z 分别独立地为  ；每个 R_{12a} 分别独立地为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、

 或  ；所述的 $\text{---}(\text{Z})_u\text{---}$ 的羰基端与所述的 L₅ 的氨基端连接；

T 为  ；v₃ 为 1、2、3、4、5 或 6；所述的 T 的羰基端与所述的 $\text{---}(\text{Z})_u\text{---}$ 的氨基端连接；

M' 为  ，所述的 M' 的氨基端与所述的 T 的非羰基端连接。

在一些实施方案中，所述的 L₅ 可为  。

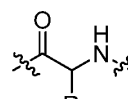
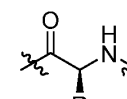
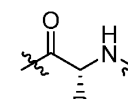
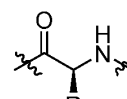
在一些实施方案中，所述的 L₅ 的羰基端可与所述的 D 连接。

在一些实施方案中，所述的 Z 可为氨基酸。

在一些实施方案中，所述的 $\text{---}(\text{Z})_u\text{---}$ 可为肽链。

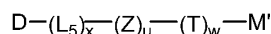
在一些实施方案中，所述 $\text{---}(\text{Z})_u\text{---}$ 可为二肽、三肽或四肽连接子。

在一些实施方案中，所述的 $\text{---}(\text{Z})_u\text{---}$ 的羰基端可与所述的 L₅ 的氨基端连接。

在一些实施方案中，所述的  可为  或  ，又可为  。

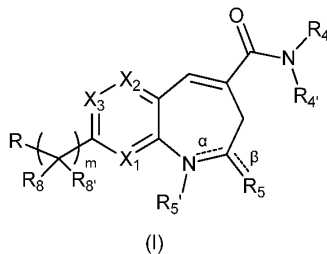
在一些实施方案中，所述的 T 的羰基端可与所述的 $\text{---}(\text{Z})_u\text{---}$ 的氨基端连接。

在一些实施方案中，所述的 M' 的氨基端可与所述的 T 的非羰基端连接。



在一些实施方案中, 所述的如式 II' 所示化合物可为 (II) ;

其中, D 为如式 I 所示化合物,



α 和 β 独立地为单键或双键; 并且, α 和 β 至少有一个为单键;

m 为 0 或 1;

X_1 为 N 或 CR_2 , X_2 为 N 或 CR_3 , X_3 为 N 或 CR_1 ; 并且, X_1 为 CR_2 , X_2 为 CR_3 和 X_3 为 CR_1 时, m 为 1;

R 为 $-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-O-L_1-R_7$ 、 $-S(O)_2-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-CH=CH-L_1-R_7$ 或 $-S(O)_2-L_1-R_7$;

R_1 、 R_2 和 R_3 分别独立地为氢、氘、卤素、羟基、氨基、氰基、烷基、卤代烷基、 $-L_2-OR_a$ 或 $-L_2-NR_aR_b$;

R_4 和 $R_{4'}$ 分别独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基烷基或杂芳基烷基; 所述 R_4 或 $R_{4'}$ 为未取代或者选择性地被一个或多个选自卤素、氰基、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-OC(O)R_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-L_2-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置; 或者, R_4 和 $R_{4'}$ 与它们共同连接的 N 原子一起形成 3-8 元杂环烷基; 所述 3-8 元杂环烷基为未取代或者进一步被 1~3 个选自卤素、氰基、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-OC(O)R_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-L_2-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置;

R_5 为 $=O$ 、 $=NR_a$ 、 $-OR_a$ 或 $-NR_aR_b$;

R_5' 不存在, 或者 R_5' 为 $-R_c$ 、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 或 $-L_2-C(O)OR_b$;

R_7 为苯基、5-6 元杂芳基、3-8 元杂环烷基或 8-12 元并环基团; 所述 R_7 为未取代, 或者选择性被一个或多个选自 $-L_3-W$ 、 $-R_c$ 、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和烷氨基的取代基取代在任意位置;

R_8 和 $R_{8'}$ 分别独立地为氢、卤素或烷基, 所述 R_8 或 $R_{8'}$ 为未取代, 或者选择性被一个或多个选自 $-L_3-W$ 、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和烷氨基的取代基取代在任意位置; R_8 和 $R_{8'}$ 分别为独立取代基, 或者, R_8 和 $R_{8'}$ 与其共同连接的碳原子一起形成氧代基、硫代基、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{3-10} 环烷基或 3-10 元杂环烷基; 所述 C_{1-6} 亚烷基、 C_{3-10} 环烷基或 3-10 元杂环烷基为未取代, 或者选择性被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、烷基、卤代烷基、 $-L_2-OR_a$ 和 $-L_2-NR_aR_b$ 的取代基取代在任意位置;

R₉ 为氢、烷基、卤代烷基、-L₂-OR_a 或 -L₂-NR_aR_b;

$$\begin{aligned} & \text{W 为 } \text{Cy}^1, -\text{SR}_d, -\text{OR}_d, -\text{OC}(\text{O})\text{R}_e, -\text{OC}(\text{O})\text{NR}_e\text{R}_e', -\text{C}(\text{O})\text{OR}_e, -\text{C}(\text{O})\text{R}_e, -\text{C}(\text{O})\text{NR}_e\text{R}_e', -\text{C}(\text{O})\text{NR}_e\text{S}(\text{O})_2\text{R}_e \\ & -\text{NR}_d\text{R}_e, -\text{NR}_d\text{C}(\text{O})\text{R}_e, -\text{N}(\text{R}_d)\text{C}(\text{O})\text{OR}_e, -\text{N}(\text{R}_d)\text{C}(\text{O})\text{NR}_e\text{R}_e', -\text{NR}_d\text{S}(\text{O})_2\text{R}_e, -\text{NR}_d\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_e\text{R}_e', -\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}_e, \\ & -\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_e\text{R}_e', -\text{S}(\text{O})(=\text{NR}_d)\text{R}_e, -\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{R}_e', -\text{P}(\text{O})(\text{OR}_e)_2, -\text{P}(\text{O})(\text{OR}_e)\text{R}_e', -\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_e)_2 \text{ 或 } -\text{B}(\text{OR}_e)_2; \end{aligned}$$

Cy¹为环烷基、杂环烷基、芳基或者杂芳基；所述 Cy¹为未取代，或者选择性地被一个或多个选自卤素、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、氰基、-R_C、-L₄-SR_d、-L₄-OC(O)R_e、-L₄-C(O)OR_e、-L₄-C(O)R_e、-L₄-C(O)NR_eR_{e'}、-L₄-NR_dC(O)R_e、-L₄-NR_dS(O)₂R_e、-L₄-S(O)₁₋₂R_e、-L₄-S(O)₂NR_eR_{e'}、-L₄-OR_d和-L₄-NR_eR_{e'}的取代基取代在任意位置；

L₁、L₂、L₃ 和 L₄ 分别独立地为连接键、C₁₋₆ 亚烷基、C₂₋₆ 亚烯基或 C₂₋₆ 亚炔基；所述 L₁、L₂、L₃ 或 L₄ 为未取代，或者选择性被一个或多个选自氧代基、羟基、氨基、卤素、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代在任意位置；

每个 R_a、R_b、R_d、R_e 和 R_e 分别独立地为-R_c、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₃₋₁₀ 环烷基 C₁₋₆ 烷基、3-10 元杂环烷基 C₁₋₆ 烷基、苯基 C₁₋₆ 烷基或 5-10 元杂芳基 C₁₋₆ 烷基；所述 R_a、R_b、R_d、R_e 或 R_e 为未取代，或者选择性地被 1~3 个选自-OR_f、-OC(O)-L₄-R_f、-NR_fR_f、卤素、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基的取代基取代在任意位置；

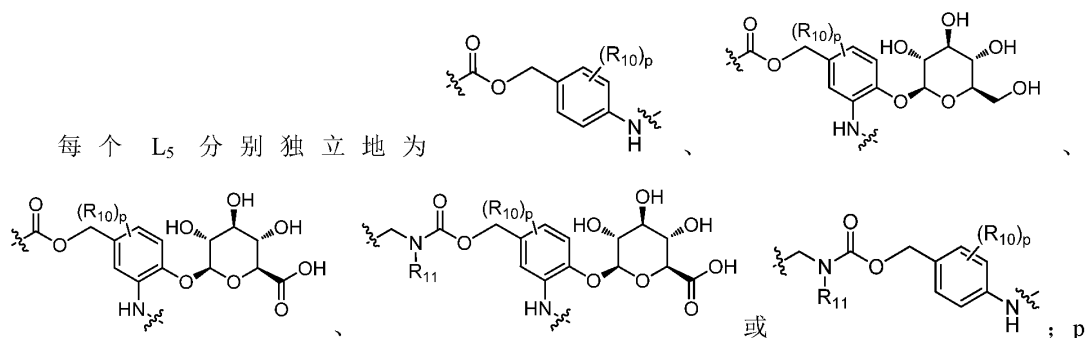
每个 R_f 和 $R_{f'}$ 分别独立地为 $-R_c$ 、 $-NHR_c$ 或 C_{1-6} 烷基;

每个 R_c 分别独立地为氢或连接键；并且 D 中至少有一个 R_c 为连接键；

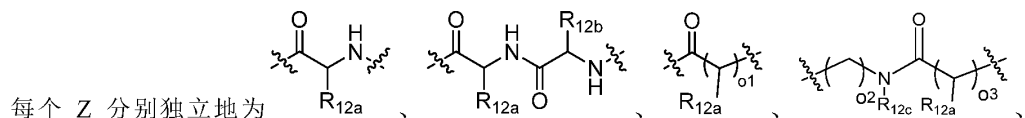
x 为 0、1、2 或 3:

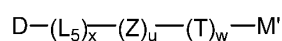
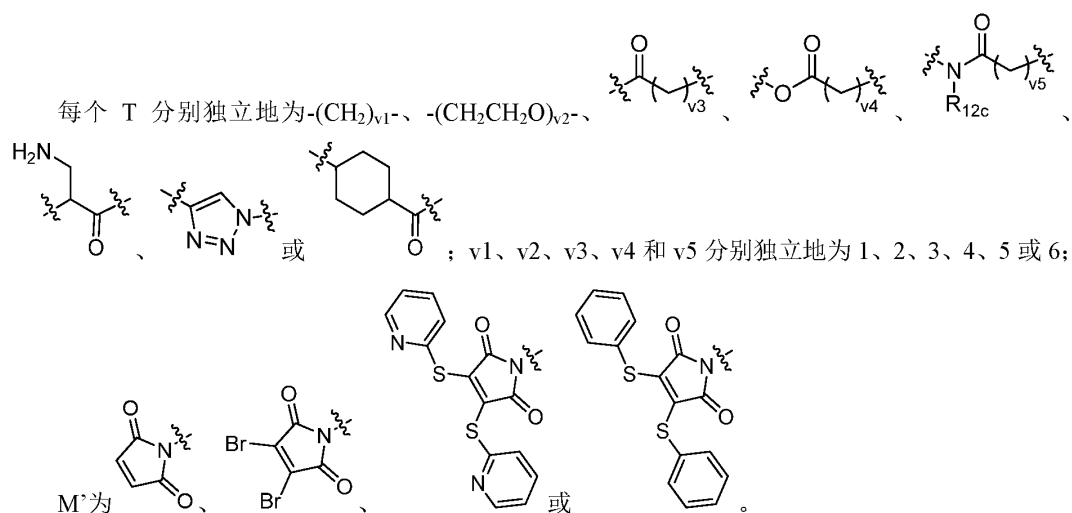
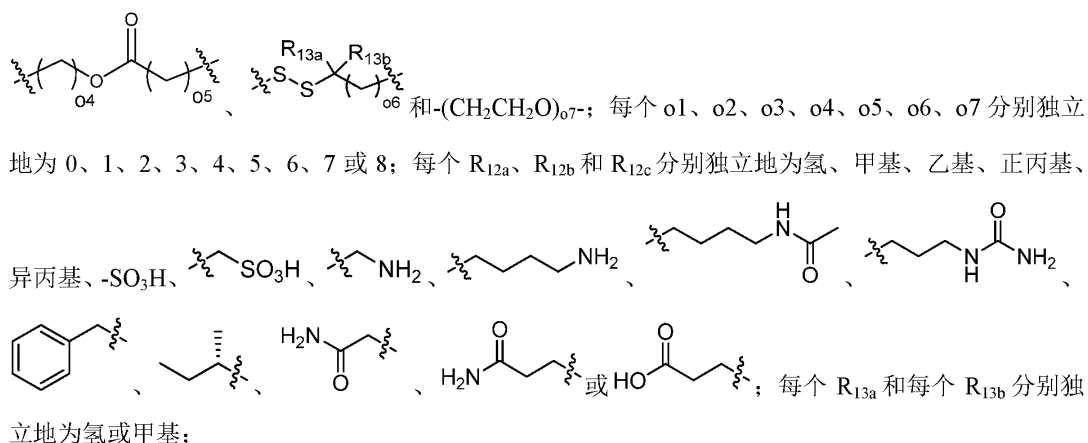
u 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

w 为 0、1、2、3、4、5 或 6:



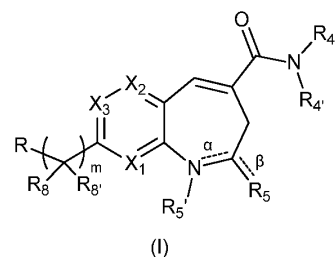
为 1、2 或 3；每个 R₁₀ 分别独立地为氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氨基、-OC(O)R₁₁ 或 -C(O)N(R₁₁)₂；R₁₁ 为氢、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氨基 C₁₋₆ 烷基；





在一些实施方案中，所述的如式 II' 所示化合物可为 (II)：

其中，D为如式I所示化合物，



α 和 β 独立地为单键或双键; 并且, α 和 β 至少有一个为单键;

m 为 0 或 1;

X_1 为 N 或 CR_2 , X_2 为 N 或 CR_3 , X_3 为 N 或 CR_1 ; 并且, X_1 为 CR_2 , X_2 为 CR_3 和 X_3 为 CR_1 时, m 为 1;

R 为 $-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-O-L_1-R_7$ 、 $-S(O)_2-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-CH=CH-L_1-R_7$ 或 $-S(O)_2-L_1-R_7$;

R_1 、 R_2 和 R_3 分别独立地为氢、氘、卤素、羟基、氨基、氰基、烷基、卤代烷基、 $-L_2-OR_a$ 或 $-L_2-NR_aR_b$;

R_4 和 $R_{4'}$ 分别独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基烷基或杂芳基烷基; 所述 R_4 或 $R_{4'}$ 为未取代或者选择性地被一个或多个选自卤素、氰基、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-L_2-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置; 或者, R_4 和 $R_{4'}$ 与它们共同连接的 N 原子一起形成 3-8 元杂环烷基; 所述 3-8 元杂环烷基为未取代或者进一步被 1~3 个选自卤素、氰基、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-L_2-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置;

R_5 为 $=O$ 、 $=NR_a$ 、 $-OR_a$ 或 $-NR_aR_b$;

R_5' 不存在, 或者 R_5' 为 $-R_c$ 、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 或 $-L_2-C(O)OR_b$;

R_7 为苯基、5-6 元杂芳基、3-8 元杂环烷基或 8-12 元并环基团; 所述 R_7 为未取代, 或者选择性被一个或多个选自 $-L_3-W$ 、 $-R_c$ 、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和烷氨基的取代基取代在任意位置;

R_8 和 $R_{8'}$ 分别独立地为氢、卤素或烷基, 所述 R_8 或 $R_{8'}$ 为未取代, 或者选择性被一个或多个选自 $-L_3-W$ 、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和烷氨基的取代基取代在任意位置; R_8 和 $R_{8'}$ 分别为独立取代基, 或者, R_8 和 $R_{8'}$ 与其共同连接的碳原子一起形成氧代基、硫代基、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{3-10} 环烷基或 3-10 元杂环烷基; 所述 C_{1-6} 亚烷基、 C_{3-10} 环烷基或 3-10 元杂环烷基为未取代, 或者选择性被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、烷基、卤代烷基、 $-L_2-OR_a$ 和 $-L_2-NR_aR_b$ 的取代基取代在任意位置;

R_9 为氢、烷基、卤代烷基、 $-L_2-OR_a$ 或 $-L_2-NR_aR_b$;

W 为 Cy^I 、 $-SR_d$ 、 $-OR_d$ 、 $-OC(O)R_e$ 、 $-OC(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-C(O)OR_e$ 、 $-C(O)R_e$ 、 $-C(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-C(O)NR_eS(O)_2R_e$ 、 $-NR_dR_e$ 、 $-NR_dC(O)R_e$ 、 $-N(R_d)C(O)OR_e$ 、 $-N(R_d)C(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-NR_dS(O)_2R_e$ 、 $-NR_dS(O)_2NR_eR_{e'}$ 、 $-S(O)_{1-2}R_e$ 、 $-S(O)_2NR_eR_{e'}$ 、 $-S(O)(=NR_d)R_e$ 、 $-S(O)_2N(R_e)C(O)R_{e'}$ 、 $-P(O)(OR_e)_2$ 、 $-P(O)(OR_e)R_{e'}$ 、 $-OP(O)(OR_e)_2$ 或 $-B(OR_e)_2$;

Cy^I 为环烷基、杂环烷基、芳基或者杂芳基; 所述 Cy^I 为未取代, 或者选择性地被一个或多个选自卤素、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、氰基、 $-R_c$ 、 $-L_4-SR_d$ 、 $-L_4-OC(O)R_e$ 、 $-L_4-C(O)OR_e$ 、 $-L_4-C(O)R_e$ 、 $-L_4-C(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-L_4-NR_dC(O)R_e$ 、 $-L_4-NR_dS(O)_2R_e$ 、 $-L_4-S(O)_{1-2}R_e$ 、 $-L_4-S(O)_2NR_eR_{e'}$ 、 $-L_4-OR_d$ 和 $-L_4-NR_eR_{e'}$ 的取代基取代在任意位置;

L_1 、 L_2 、 L_3 和 L_4 分别独立地为连接键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基; 所述 L_1 、 L_2 、 L_3 或 L_4 为未取代, 或者选择性被一个或多个选自氧代基、羟基、氨基、卤素、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代在任意位置;

每个 R_a 、 R_b 、 R_d 、 R_e 和 $R_{e'}$ 分别独立地为 $-R_c$ 、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基 C_{1-6} 烷基、3-10 元杂环烷基 C_{1-6} 烷基、

苯基 C₁₋₆ 烷基或 5-10 元杂芳基 C₁₋₆ 烷基；所述 R_a、R_b、R_d、R_e 或 R_e' 为未取代，或者选择性地被 1~3 个选自 -OR_f、-NR_fR_f'、卤素、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基的取代基取代在任意位置；

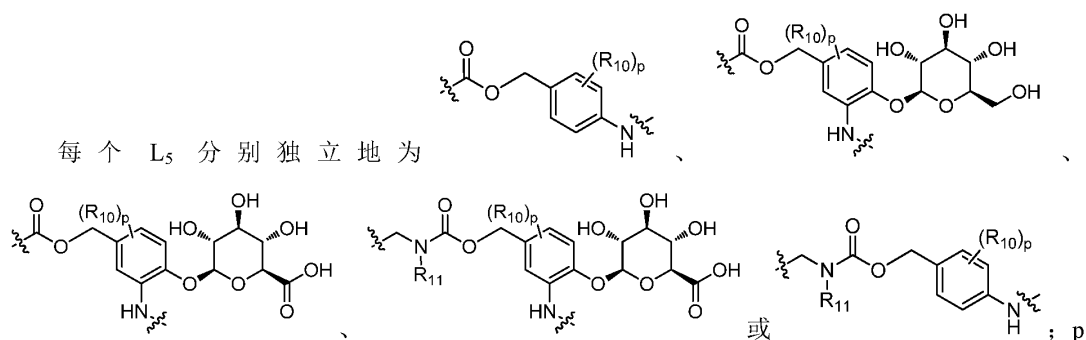
每个 R_f 和 R_f' 分别独立地为 $-R_c$ 、 $-NHR_c$ 或 C_{1-6} 烷基;

每个 R_c 分别独立地为氢或连接键；并且 D 中至少有一个 R_c 为连接键；

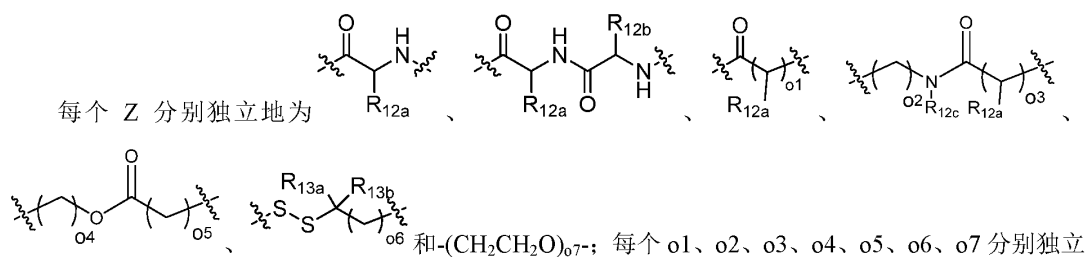
x 为 0、1、2 或 3;

u 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

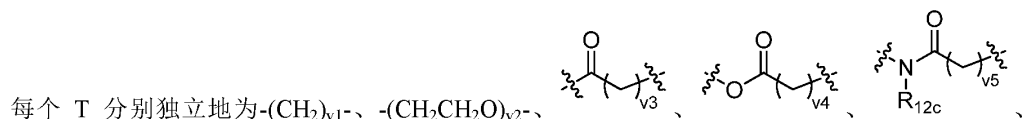
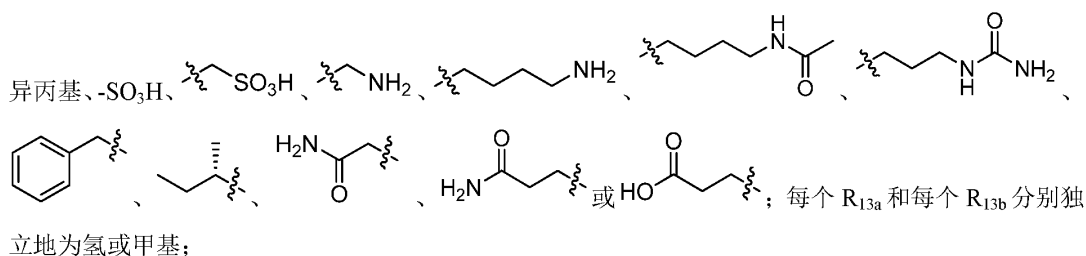
w 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

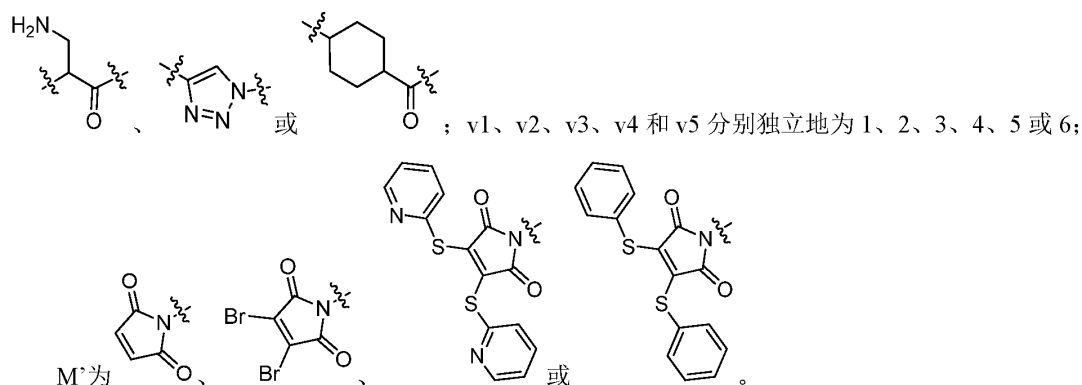


为1、2或3；每个R₁₀分别独立地为氢、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、硝基、氰基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氨基、-OC(O)R₁₁或-C(O)N(R₁₁)₂；R₁₁为氢、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氨基C₁₋₆烷基；

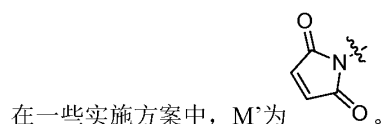


地为 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8; 每个 R_{12a} 、 R_{12b} 和 R_{12c} 分别独立地为氢、甲基、乙基、正丙基、

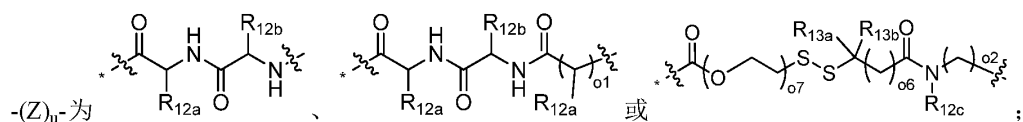
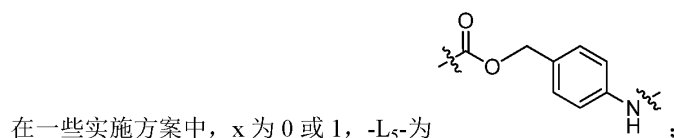




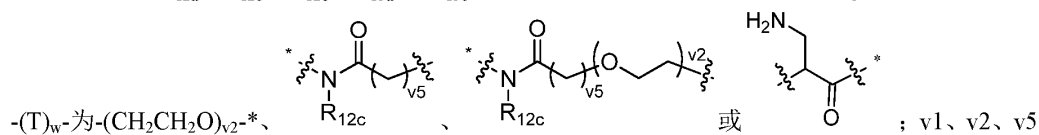
以下所述的如式 II 所述的所有实施方案及各变量的组合均包含在本发明如式 II 所示的结构式的范围中。



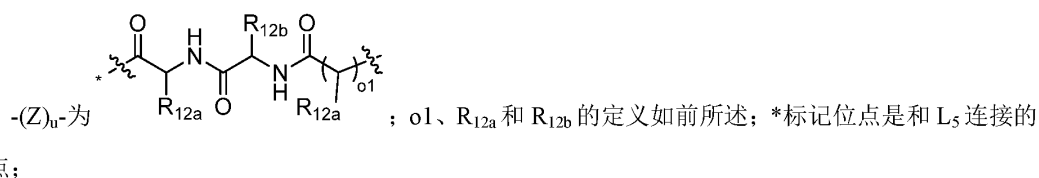
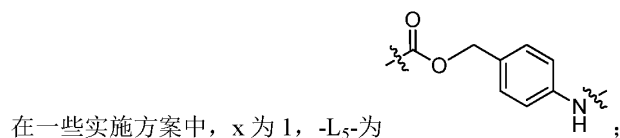
在一些实施方案中，x 为 0 或 1。

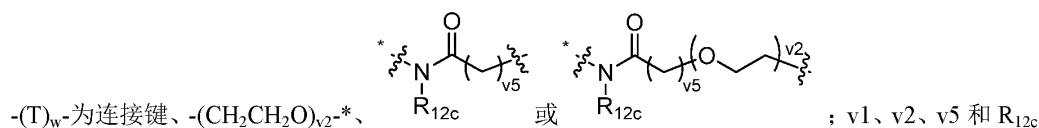


o1、o2、o6、o7、R_{12a}、R_{12b}、R_{12c}、R_{13a} 和 R_{13b} 的定义如前所述；* 标记位点是和 L₅ 连接的位点；

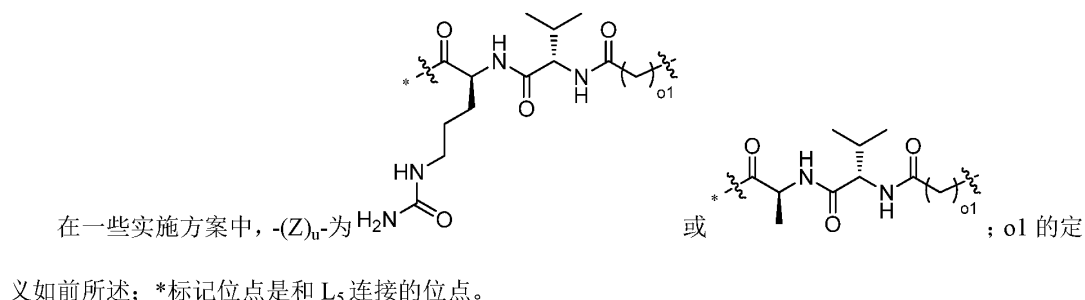
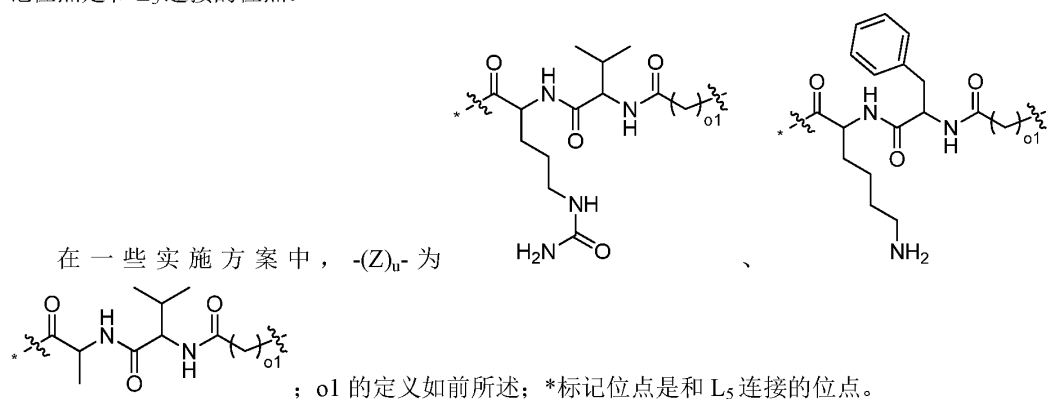
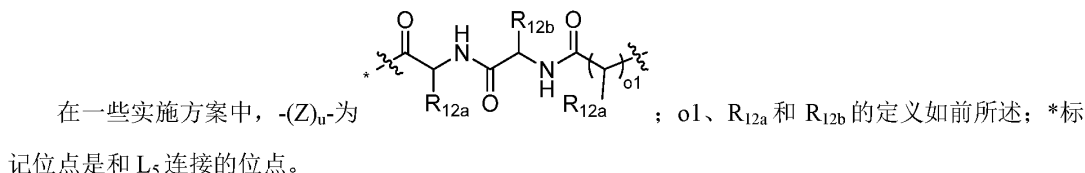


和 R_{12c} 的定义如前所述；* 标记位点是和 Z 连接的位点。





的定义如前所述；*标记位点是和 Z 连接的位点。



在一些实施方案中，D 中， X_3 为 CR_1 ； X_1 为 N； X_2 为 CR_3 。

在一些实施方案中，D 中， X_3 为 CR_1 ； X_1 为 CR_2 ； X_2 为 CR_3 。

在一些实施方案中，D 中，每个 R_a 、 R_b 、 R_d 、 R_e 和 R_e 分别独立地为 $-R_c$ 、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基 C_{1-6} 烷基、3-10 元杂环烷基 C_{1-6} 烷基、苯基 C_{1-6} 烷基或 5-10 元杂芳基 C_{1-6} 烷基；所述 R_a 、 R_b 、 R_d 、 R_e 或 R_e 为未取代或者选择性地被 1~3 个选自 $-OR_f$ 、 $-OC(O)-(CH_2)_{1-5}-R_f$ 、 $-NR_fR_f$ 、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中，D 中，R 为 $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 。

在一些实施方案中，D 中， R_1 、 R_2 和 R_3 分别独立地为氢、氘、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-L_2-OR_a$ 或 $-L_2-NR_aR_b$ 。

在一些实施方案中，D 中， R_1 、 R_2 和 R_3 分别独立地优选为 H、F、Cl、Br、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、

-CH₂F、-CHF₂、-OCF₃、-CN 或-(CH₂)₀₋₅-NH₂。

在一些实施方案中，D 中，R₁ 为 H；R₂ 为 H。

在一些实施方案中，D 中，R₄ 和 R_{4'} 分别独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、环烷基 C₁₋₆ 烷基、3-8 元杂环烷基 C₁₋₆ 烷基、C₆₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 烷基或 5-10 元杂芳基 C₁₋₆ 烷基；所述 R₄ 或 R_{4'} 为未取代或者选择性地被 1~3 个选自卤素、氰基、-L₂-OR_a、-L₂-OC(O)R_a、-L₂-NR_aR_b、-L₂-NR_aC(O)OR_b、-L₂-NR_aC(O)NR_aR_b、-L₂-NR_bC(NR_b)NR_aR_b 和 -L₂-C(O)OR_b 的取代基取代在任意位置；或者，R₄ 和 R_{4'} 与它们共同连接的 N 原子一起形成 3-8 元杂环烷基；所述 3-8 元杂环烷基为未取代或者选择性地被 1~3 个选自卤素、氰基、-L₂-OR_a、-L₂-NR_aR_b、-L₂-NR_aC(O)OR_b、-L₂-NR_aC(O)NR_aR_b、-L₂-NR_bC(NR_b)NR_aR_b 和 -L₂-C(O)OR_b 的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中，D 中，R₄ 和 R_{4'} 分别独立地为 C₁₋₆ 烷基；所述 R₄ 或 R_{4'} 为未取代或者选择性地被 1~3 个选自 -OR_a、-OC(O)R_a、-NR_aR_b、-NR_aC(O)OR_b、-NR_aC(O)NR_aR_b、-NR_bC(NR_b)NR_aR_b 和 -C(O)OR_b 的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中，D 中，R₄ 为 C₁₋₆ 烷基；所述 R₄ 为未取代或者选择性地被 1 个 -OR_a、-OC(O)R_a、-NR_aR_b、-NR_aC(O)OR_b、-NR_aC(O)NR_aR_b、-NR_bC(NR_b)NR_aR_b 或 -C(O)OR_b 的取代基取代在任意位置；R_{4'} 为 C₁₋₆ 烷基；所述 R_{4'} 为未取代或者选择性地被 1~3 个选自卤素、-OR_a 和 -NR_aR_b 的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中，D 中，R₄ 和 R_{4'} 分别独立地为 C₁₋₆ 烷基；所述 R₄ 或 R_{4'} 为未取代或者选择性地被 1 个选自卤素、-OR_a 和 -NR_aR_b 的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中，D 中，R₄ 为 -CH₂CH₂OH 或 -CH₂CH₂CH₃；R_{4'} 为 -CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CF₃ 或 -CH₂CH₂CHF₂。

在一些实施方案中，D 中，α 为双键、β 为单键、R₅ 为不存在、R₅ 为 -NR_aR_b。

在一些实施方案中，D 中，α 为双键、β 为单键、R₅ 为不存在，R₅ 为 -NH₂。

在一些实施方案中，D 中，α 为单键、β 为双键、R₅ 为 H，R₅ 为 =O。

在一些实施方案中，D 中，R₈ 和 R_{8'} 分别独立地为氢、卤素或 C₁₋₆ 烷基；所述 R₈ 或 R_{8'} 为未取代，或者选择性被 1~3 个选自 -L₃-W、卤素、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷氨基的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中，D 中，R₈ 和 R_{8'} 分别独立地为 C₁₋₆ 烷基，所述 C₁₋₆ 烷基优选为甲基。

在一些实施方案中，D 中，R₈ 和 R_{8'} 与其共同连接的碳原子一起形成氧代基、硫代基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基；所述 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基为未取代，或者选择性被 1~3 个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、-L₂-OR_a 和 -L₂-NR_aR_b 的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中，D 中，R₈ 和 R_{8'} 与其共同连接的碳原子一起形成氧代基、硫代基、环丙基、环丁基、氮杂环丁基或氧杂环丁基；所述环丙基、环丁基、氮杂环丁基或氧杂环丁基为未取代，或者选择性被 1~3 个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、-L₂-OR_a 和 -L₂-NR_aR_b

的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中，D 中， R_8 和 R_8' 与其共同连接的碳原子一起形成氧代基、硫代基、环丙基或环丁基。

在一些实施方案中，D 中， R_9 为氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-L_2-OR_a$ 或 $-L_2-NR_aR_b$ 。

在一些实施方案中，D 中， R_9 为氢。

在一些实施方案中，D 中， Cy^1 为 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或者 5-10 元杂芳基；所述 Cy^1 为未取代或者选择性地被 1~3 个选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-L_4-SR_d$ 、 $-L_4-OC(O)R_e$ 、 $-L_4-C(O)OR_e$ 、 $-L_4-C(O)R_e$ 、 $-L_4-C(O)NR_eR_e'$ 、 $-L_4-NR_dC(O)R_e$ 、 $-L_4-NR_dS(O)_2R_e$ 、 $-L_4-S(O)_{1-2}R_e$ 、 $-L_4-S(O)_2NR_eR_e'$ 、 $-L_4-OR_d$ 或 $-L_4-NR_eR_e'$ 的取代基取代在任意位置；

在一些实施方案中，D 中， L_1 为连接键或 C_{1-6} 亚烷基；所述 L_1 为未取代，或者选择性被 1~3 个个选自氧代基、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中，D 中， L_1 为连接键或 $-CH_2-$ 。

在一些实施方案中，D 中， L_2 为连接键或 C_{1-6} 亚烷基；所述 L_2 为未取代，或者选择性被 1~3 个选自氧代基、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中，D 中， L_3 为连接键或 C_{1-6} 亚烷基；所述 L_3 为未取代，或者选择性被 1~3 个选自氧代基、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代在任意位置。

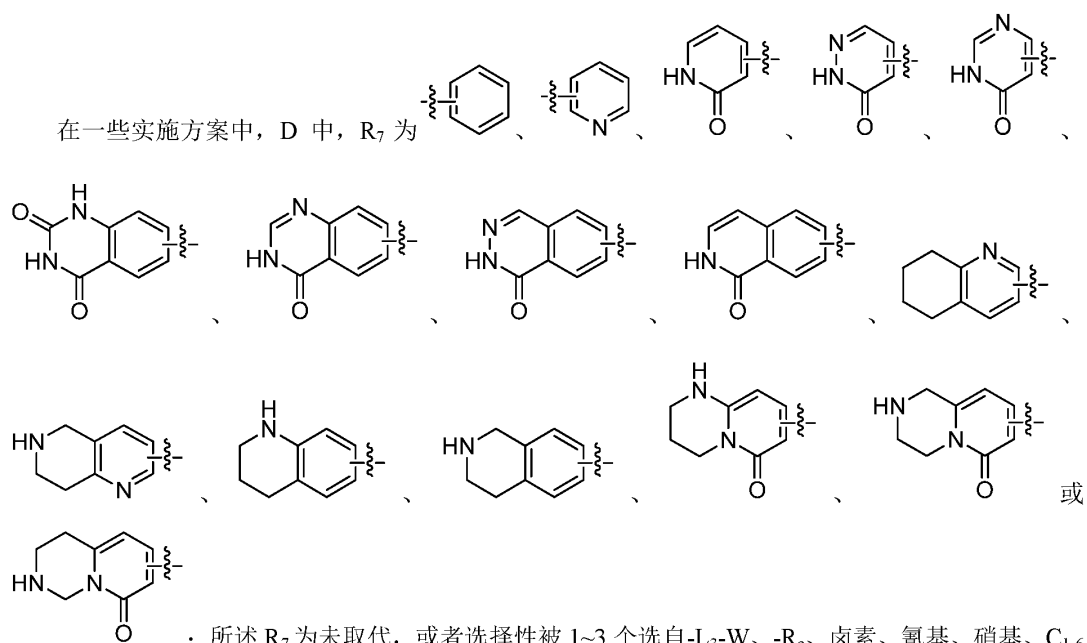
在一些实施方案中，D 中， L_3 为连接键、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 或 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 。

在一些实施方案中，D 中， L_3 为 $-CH_2-$ 。

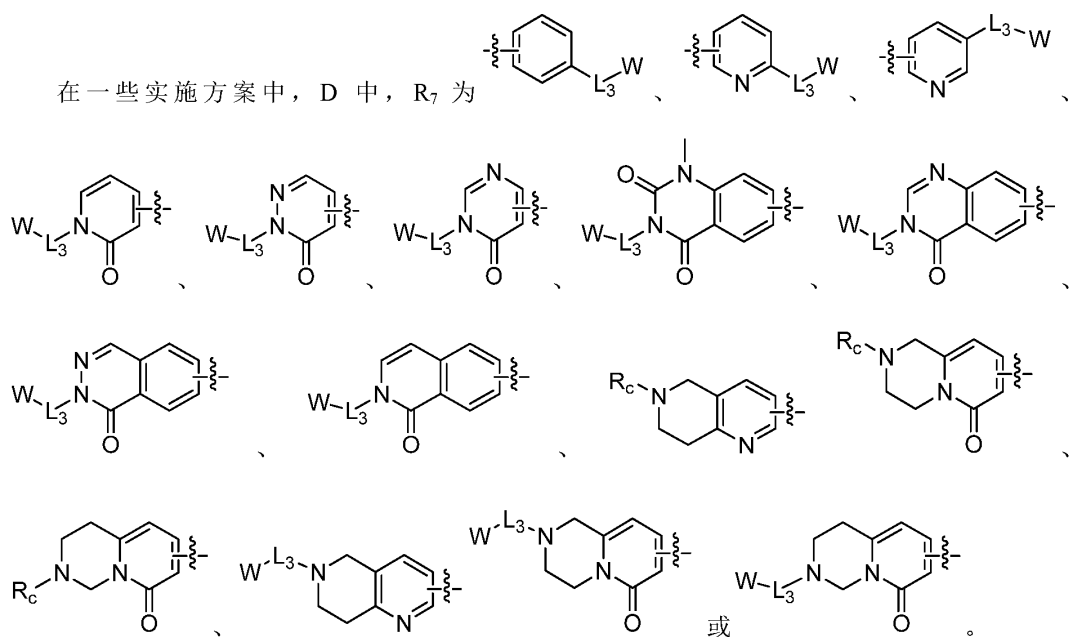
在一些实施方案中，D 中， L_4 为连接键或 C_{1-6} 亚烷基；所述 L_4 为未取代，或者选择性被 1~3 个选自氧代基、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中，D 中， R_7 为苯基、5-6 元杂芳基、3-8 元杂环烷基或 8-12 元并环基团；所述 R_7 为未取代，或者选择性被一个或多个选自 $-L_3-W$ 、 $-R_c$ 、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷氨基的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中，D 中， R_7 为 8-12 元并环基团；所述 R_7 为未取代，或者选择性被一个或多个选自 $-L_3-W$ 、 $-R_c$ 、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷氨基的取代基取代在任意位置。



O ；所述 R₇ 为未取代，或者选择性被 1~3 个选自 -L₃-W、-R_c、卤素、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷基氨基的取代基取代在任意位置。



在一些实施方案中，D 中，R₇为

在一些实施方案中，D 中， X_1 为 N 或 CR_2 ， X_2 为 N 或 CR_3 ， X_3 为 N 或 CR_1 ；并且， X_1 为 CR_2 ，

X_2 为 CR_3 和 X_3 为 CR_1 时, m 为 1。

在一些实施方案中, D 中, m 为 0 或 1;

X_1 为 N 或 CR_2 , X_2 为 N 或 CR_3 , X_3 为 N 或 CR_1 ; 并且, X_1 为 CR_2 , X_2 为 CR_3 和 X_3 为 CR_1 时, m 为 1;

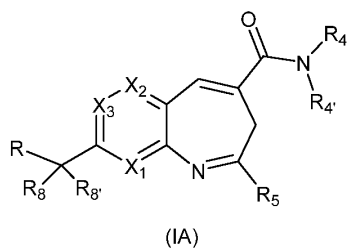
R 为 $-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 或 $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$ 。

在一些实施方案中, D 中, m 为 1;

X_1 为 N 或 CR_2 , X_2 为 N 或 CR_3 , X_3 为 N 或 CR_1 ;

R 为 $-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 或 $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$ 。

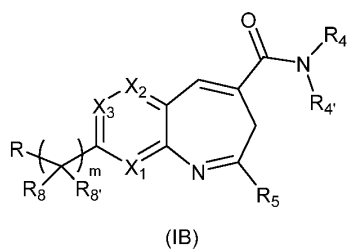
在一些实施方案中, D 为如式 IA 所示化合物:



R 为 $-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 或 $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$;

X_1 、 X_2 、 X_3 、R、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_8 和 R_8' 的定义如前所述。

在一些实施方案中, D 为如式 IB 所示化合物:



R 为 $-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 或 $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$;

R_4 为 C_{1-6} 烷基; 所述 R_4 选择性被 1 个 $-OR_a$ 取代在任意位置;

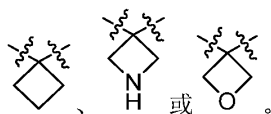
X_1 、 X_2 、 X_3 、R、 R_4' 、 R_5 、 R_8 、 R_8' 、 R_a 和 m 的定义如前所述。

在一些实施方案中, D 中, IA 中, L_1 为连接键。

在一些实施方案中, D 中, IA 中, R_8 和 R_8' 与其共同连接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基; 所述 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基为未取代, 或者选择性被 1~3 个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-L_2-OR_a$ 和 $-L_2-NR_aR_b$ 的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中, D 中, IA 中, R_8 和 R_8' 与其共同连接的碳原子一起形成如下基团:





在一些实施方案中, D 中, IA 中, X_1 为 CH, X_2 为 CR_3 , X_3 为 CH; m 为 1; R_3 为 H 或卤素。

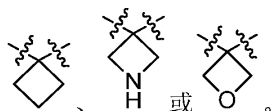
在一些实施方案中, D 中, IA 中, R_5 为 $-NH_2$ 。

在一些实施方案中, D 中, IB 中, R_a 为氢。

在一些实施方案中, D 中, IB 中, X_1 为 N 或 CR_2 , X_2 为 N 或 CR_3 , X_3 为 N 或 CR_1 ; m 为 1; L_1 为连接键。

在一些实施方案中, D 中, IB 中, R_8 和 R_8' 与其共同连接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基; 所述 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基为未取代, 或者选择性被 1~3 个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-L_2-OR_a$ 和 $-L_2-NR_aR_b$ 的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中, D 中, IB 中, R_8 和 R_8' 与其共同连接的碳原子一起形成如下基团:

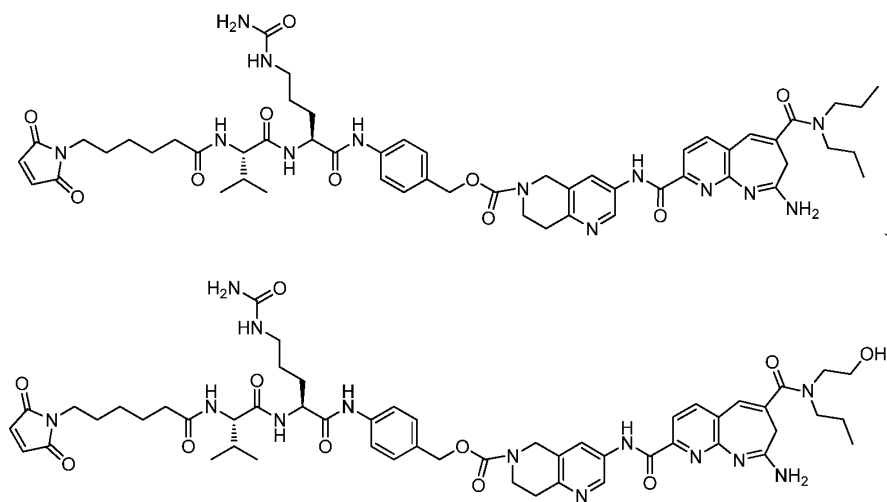


在一些实施方案中, D 中, IB 中, R_5 为 $-NH_2$ 。

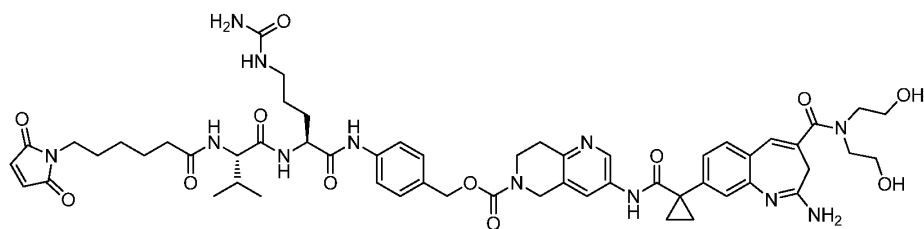
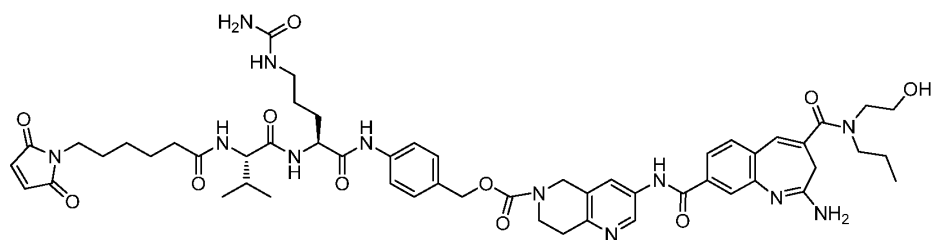
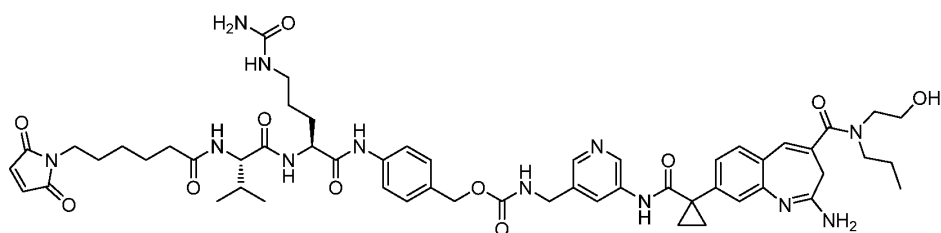
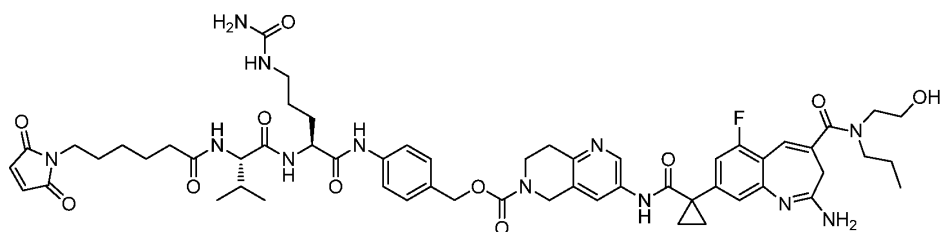
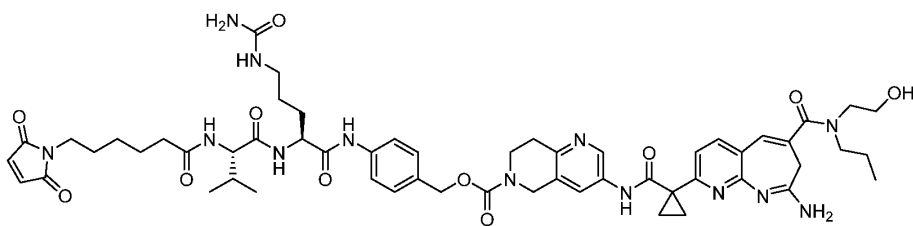
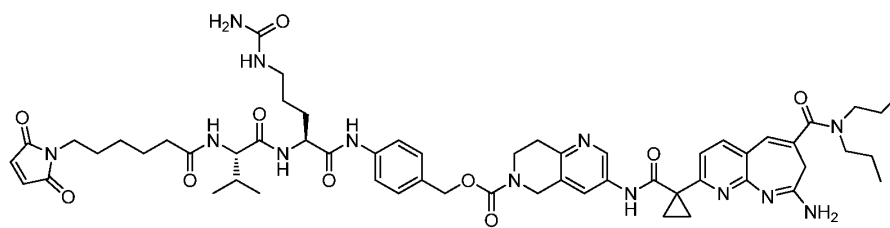
在一些实施方案中, D 为表 1 所示化合物, 并与 L_5 共价连接。

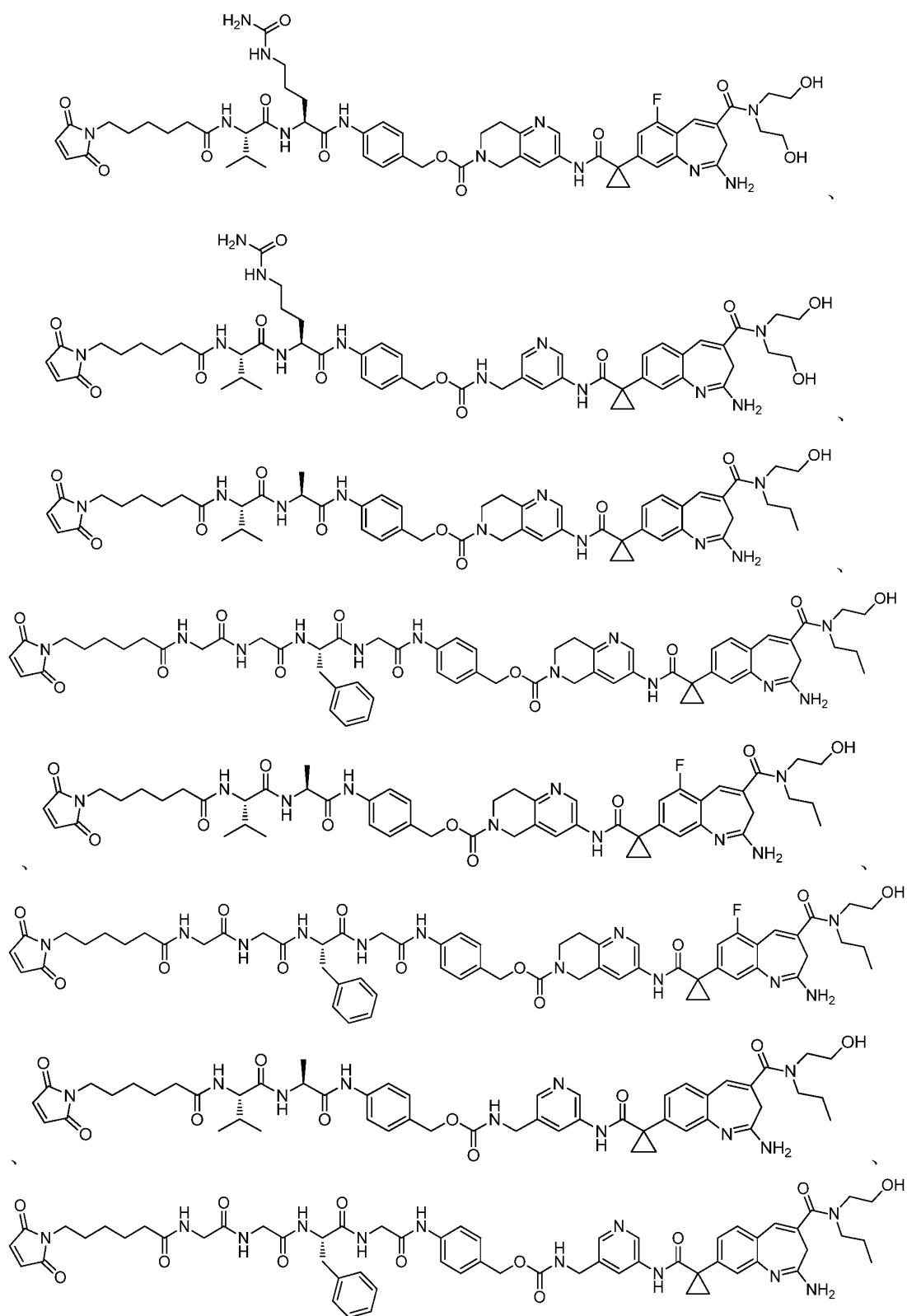
在一些实施方案中, D 为表 1 所示化合物, 并通过分子中的氮原子与 L_5 共价连接。

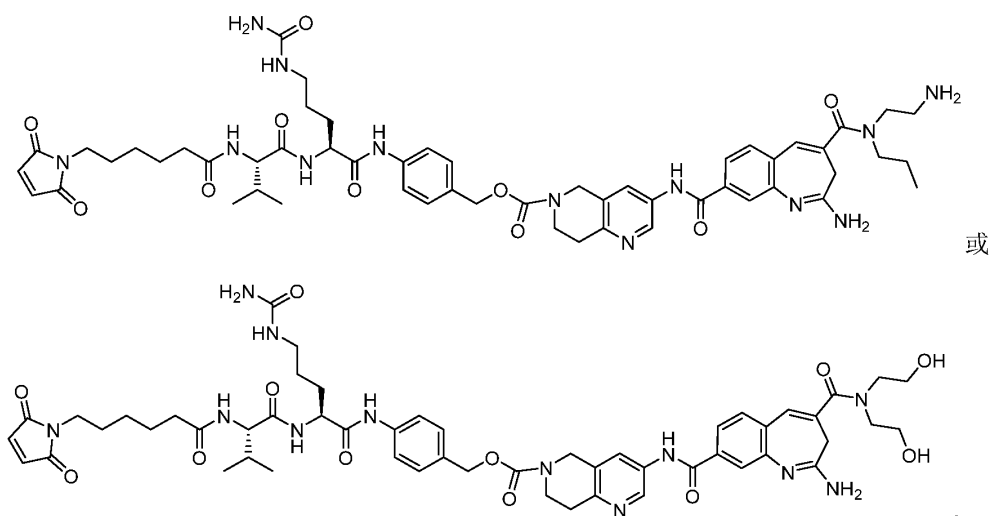
在一些实施方案中, 所述如式 II' 所示化合物为如下任一结构:



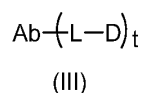








本发明还提供了一种如式 III 所示抗体-免疫刺激偶联物或其药学上可接受的盐，



其中，Ab 为抗体；

L 为连接 Ab 和 D 的连接体 (Linker)；

D 为上述的如式 I 所示化合物失去一个氢原子所形成的基团；

t 为 1~8 的任意数值。

在一些实施方案中，所述的如式 III 所示抗体-免疫刺激偶联物或其药学上可接受的盐里，部分基团的定义如下所述，其余基团的定义如其他任一方案所述（以下简称“在一些实施方案中”）；所述的抗体可包含一个或多个可以跟抗原结合的抗原结合域。

在一些实施方案中，所述的抗体可包含一个或两个可以跟抗原结合的抗原结合域。

在一些实施方案中，所述的抗体可包含一个可以跟抗原结合的抗原结合域。

在一些实施方案中，所述的抗体可仅包含一个可以跟抗原结合的抗原结合域。

在一些实施方案中，所述的抗体可包含一个 Fc 端。

在一些实施方案中，所述的抗体可仅包含一个 Fc 端。

在一些实施方案中，所述的抗体可仅包含一个可以跟抗原结合的抗原结合域和一个 Fc 端。

在一些实施方案中，所述的抗体可为单克隆抗体。

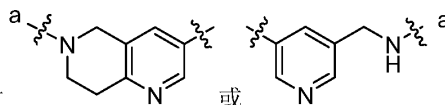
在一些实施方案中，所述的抗体可为抗 HER2 抗体。

在一些实施方案中，所述的抗体可为 Trastuzumab（曲妥珠单抗）。

在一些实施方案中，所述的 D 可为上述的如式 I 所示化合物在基团 R₇ 处失去一个氢原子所形成的基团。

在一些实施方案中，所述的 D 可为上述的如式 I 所示化合物在基团 R₇ 的仲胺或伯胺处失去一个

氢原子所形成的基团，也即通过 N 原子与所述的 Linker 连接。



在一些实施方案中，所述的 D 可通过 Linker 连接。

所述的如式 III 所示抗体-免疫刺激偶联物或其药学上可接受的盐里，所述的连接体 (Linker) 为二价基团，通过一个位点与所述的 D 连接，通过另一个位点与所述的 Ab 连接。

所述的如式 III 所示抗体-免疫刺激偶联物或其药学上可接受的盐里，所述的连接体 (Linker) 为 ISAC 领域中常规的连接体 (Linker)。

在一些实施方案中，所述的 L 可为可降解连接体或不可降解连接体。

在一些实施方案中，所述的 L 可为可被溶酶体酶降解的连接体。

在一些实施方案中，所述的 L 可为 $-(L_5)_x-(Z)_u-(T)_w-M-$

x 为 1;

u 为 1、2、3、4、5 或 6;

w 为 1;

L_5 为 ; p 为 1; R₁₀ 为氢; 所述的 L₅ 的羰基端与所述的 D 连接;

每个 Z 分别独立地为 ; 每个 R_{12a} 分别独立地为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、

或 ; 所述的 $-(Z)_u-$ 的羰基端与所述的 L₅ 的氨基端连接;

T 为 ; v₃ 为 1、2、3、4、5 或 6; 所述的 T 的羰基端与所述的 $-(Z)_u-$ 的氨基端连接;

M 为 ，所述的 M 的氨基端与所述的 T 的非羰基端连接。

在一些实施方案中，Ab 为抗体;

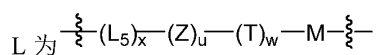
L 为连接 Ab 和 D 的连接体 (Linker);

D 为上述的如式 I 所示化合物失去一个氢原子所形成的基团;

t 为 1~8 的任意数值。

在一些实施方案中，

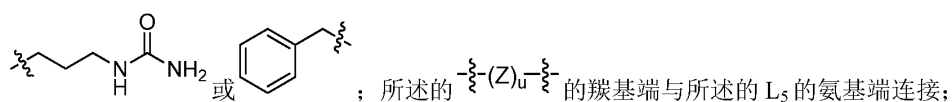
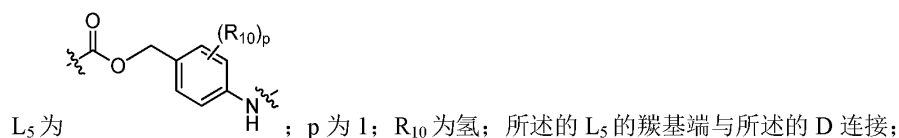
Ab 为抗 HER2 单克隆抗体;



x 为 1;

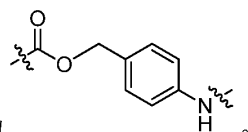
u 为 1、2、3、4、5 或 6;

w 为 1;



所述的 D 为上述的如式 I 所示化合物在基团 R₇ 处失去一个氢原子所形成的基团;

t 为 1~8 的任意数值。



在一些实施方案中, 所述的 L_5 可为

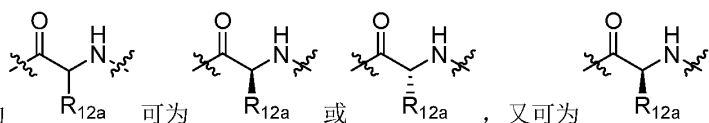
在一些实施方案中，所述的 L₅ 的羰基端可与所述的 D 连接。

在一些实施方案中，所述的 Z 可为氨基酸。

在一些实施方案中，所述的 $\text{---}\frac{\zeta}{2}\text{---}(\text{Z})_n\text{---}\frac{\zeta}{2}\text{---}$ 可为肽链。

在一些实施方案中, 所述 $\text{---(Z)}_u\text{---}$ 可为二肽、三肽或四肽连接子。

在一些实施方案中, 所述的 $\text{---(Z)}_n\text{---}$ 的羰基端可与所述的 L_5 的氨基端连接。



在一些实施方案中, 所述的 T 的羰基端可与所述的 $\text{---(Z)}_n\text{---}$ 的氨基端连接。

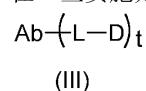
在一些实施方案中, 所述的 M 的氨基端可与所述的 T 的非羰基端连接。

所述的如式 III 所示抗体-免疫刺激偶联物或其药学上可接受的盐里, 所述的 t 为整数或非整数, 当其为非整数时, 是指如式 III 所示抗体-免疫刺激偶联物为不同偶联比抗体-免疫刺激偶联物的混合物; 当其为整数时, 可以指如式 III 所示抗体-免疫刺激偶联物为单一的、偶联比固定的抗体-免疫刺激偶联物, 也可以指如式 III 所示抗体-免疫刺激偶联物为不同偶联比抗体-免疫刺激偶联物的混合物。

在一些实施方案中, 所述的 t 可为 2~5 的任意数值。

在一些实施方案中, 所述的 t 可为 3~5 的任意数值。

在一些实施方案中,

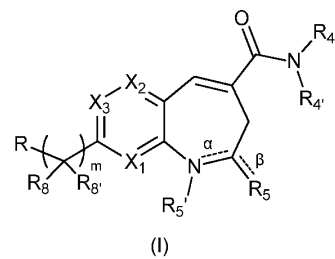


其中, Ab 为抗体;

L 为连接 Ab 和 D 的连接体 (Linker);

t 为 1~8 的任意数值;

D 为如式 I 所示化合物;



α 和 β 独立地为单键或双键; 并且, α 和 β 至少有一个为单键;

m 为 0 或 1;

X_1 为 N 或 CR_2 , X_2 为 N 或 CR_3 , X_3 为 N 或 CR_1 ; 并且, X_1 为 CR_2 , X_2 为 CR_3 和 X_3 为 CR_1 时, m 为 1;

R 为 $-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-O-L_1-R_7$ 、 $-S(O)_2-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-CH=CH-L_1-R_7$ 或 $-S(O)_2-L_1-R_7$;

R_1 、 R_2 和 R_3 分别独立地为氢、氘、卤素、羟基、氨基、氰基、烷基、卤代烷基、 $-L_2-OR_a$ 或 $-L_2-NR_aR_b$;

R_4 和 R_4' 分别独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、

杂环烷基烷基、芳基烷基或杂芳基烷基；所述 R_4 或 R_4' 为未取代，或者选择性地被一个或多个选自卤素、氰基、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-OC(O)R_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-L_2-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置；或者， R_4 和 R_4' 与它们共同连接的 N 原子一起形成 3-8 元杂环烷基；所述 3-8 元杂环烷基为未取代或者进一步被 1~3 个选自卤素、氰基、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-OC(O)R_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-L_2-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置；

R_5 为 $=O$ 、 $=NR_a$ 、 $-OR_a$ 或 $-NR_aR_b$ ；

R_5' 不存在，或者 R_5' 为 $-R_c$ 、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 或 $-L_2-C(O)OR_b$ ；

R_7 为苯基、5-6 元杂芳基、3-8 元杂环烷基或 8-12 元并环基团；所述 R_7 为未取代，或者选择性被一个或多个选自 $-L_3-W$ 、 $-R_c$ 、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和烷氨基的取代基取代在任意位置；

R_8 和 R_8' 分别独立地为氢、卤素或烷基，所述 R_8 或 R_8' 为未取代，或者选择性被一个或多个选自 $-L_3-W$ 、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和烷氨基的取代基取代在任意位置； R_8 和 R_8' 分别为独立取代基，或者， R_8 和 R_8' 与其共同连接的碳原子一起形成氧代基、硫代基、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{3-10} 环烷基或 3-10 元杂环烷基；所述 C_{1-6} 亚烷基、 C_{3-10} 环烷基或 3-10 元杂环烷基为未取代，或者选择性被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、烷基、卤代烷基、 $-L_2-OR_a$ 和 $-L_2-NR_aR_b$ 的取代基取代在任意位置；

R_9 为氢、烷基、卤代烷基、 $-L_2-OR_a$ 或 $-L_2-NR_aR_b$ ；

W 为 Cy^1 、 $-SR_d$ 、 $-OR_d$ 、 $-OC(O)R_e$ 、 $-OC(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-C(O)OR_e$ 、 $-C(O)R_e$ 、 $-C(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-C(O)NR_eS(O)_2R_e$ 、 $-NR_dR_e$ 、 $-NR_dC(O)R_e$ 、 $-N(R_d)C(O)OR_e$ 、 $-N(R_d)C(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-NR_dS(O)_2R_e$ 、 $-NR_dS(O)_2NR_eR_{e'}$ 、 $-S(O)_{1-2}R_e$ 、 $-S(O)_2NR_eR_{e'}$ 、 $-S(O)(=NR_d)R_e$ 、 $-S(O)_2N(R_e)C(O)R_{e'}$ 、 $-P(O)(OR_e)_2$ 、 $-P(O)(OR_e)R_{e'}$ 、 $-OP(O)(OR_e)_2$ 或 $-B(OR_e)_2$ ；

Cy^1 为环烷基、杂环烷基、芳基或者杂芳基；所述 Cy^1 为未取代，或者选择性地被一个或多个选自卤素、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、氰基、 $-R_c$ 、 $-L_4-SR_d$ 、 $-L_4-OC(O)R_e$ 、 $-L_4-C(O)OR_e$ 、 $-L_4-C(O)R_e$ 、 $-L_4-C(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-L_4-NR_dC(O)R_e$ 、 $-L_4-NR_dS(O)_2R_e$ 、 $-L_4-S(O)_{1-2}R_e$ 、 $-L_4-S(O)_2NR_eR_{e'}$ 、 $-L_4-OR_d$ 和 $-L_4-NR_eR_{e'}$ 的取代基取代在任意位置；

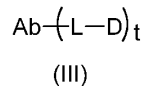
L_1 、 L_2 、 L_3 和 L_4 分别独立地为连接键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基；所述 L_1 、 L_2 、 L_3 或 L_4 为未取代，或者选择性被一个或多个选自氧代基、羟基、氨基、卤素、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代在任意位置

每个 R_a 、 R_b 、 R_d 、 R_e 和 $R_{e'}$ 分别独立地为 $-R_c$ 、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基 C_{1-6} 烷基、3-10 元杂环烷基 C_{1-6} 烷基、苯基 C_{1-6} 烷基或 5-10 元杂芳基 C_{1-6} 烷基；所述 R_a 、 R_b 、 R_d 、 R_e 或 $R_{e'}$ 为未取代或者选择性地被 1~3 个选自 $-OR_f$ 、 $-OC(O)-L_4-R_f$ 、 $-NR_fR_{f'}$ 、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代在任意位置；

每个 R_f 和 R_f' 分别独立地为 $-R_c$ 、 $-NHR_c$ 或 C_{1-6} 烷基；

每个 R_c 分别独立地为氢或与 L 连接的连接键；并且 D 中至少有一个 R_c 为与 L 连接的连接键。

在一些实施方案中，

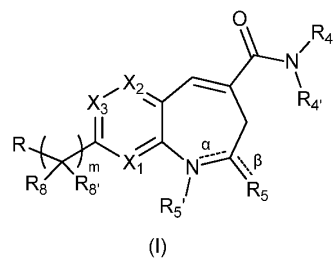


其中，Ab 为抗体；

L 为连接 Ab 和 D 的连接体 (Linker)；

t 为 1~8 的任意数值；

D 为如式 I 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：



α 和 β 独立地为单键或双键；并且， α 和 β 至少有一个为单键；

m 为 0 或 1；

X_1 为 N 或 CR_2 ， X_2 为 N 或 CR_3 ， X_3 为 N 或 CR_1 ；并且， X_1 为 CR_2 ， X_2 为 CR_3 和 X_3 为 CR_1 时，m 为 1；

R 为 $-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-O-L_1-R_7$ 、 $-S(O)_2-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-CH=CH-L_1-R_7$ 或 $-S(O)_2-L_1-R_7$ ；

R_1 、 R_2 和 R_3 分别独立地为氢、氘、卤素、羟基、氨基、氰基、烷基、卤代烷基、 $-L_2-OR_a$ 或 $-L_2-NR_aR_b$ ；

R_4 和 R_4' 分别独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基烷基或杂芳基烷基；所述 R_4 或 R_4' 为未取代，或者选择性地被一个或多个选自卤素、氰基、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-L_2-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置；或者， R_4 和 R_4' 与它们共同连接的 N 原子一起形成 3-8 元杂环烷基；所述 3-8 元杂环烷基为未取代或者进一步被 1~3 个选自卤素、氰基、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-L_2-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置；

R_5 为 $=O$ 、 $=NR_a$ 、 $-OR_a$ 或 $-NR_aR_b$ ；

R_5' 不存在，或者 R_5' 为 $-R_c$ 、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 或 $-L_2-C(O)OR_b$ ；

R_7 为苯基、5-6 元杂芳基、3-8 元杂环烷基或 8-12 元并环基团；所述 R_7 为未取代，或者选择性地被一个或多个选自 $-L_3-W$ 、 $-R_c$ 、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和烷氨基的取代基取代在任意位置；

R_8 和 R_8' 分别独立地为氢、卤素或烷基，所述 R_8 或 R_8' 为未取代，或者选择性地被一个或多个选自

-L₃-W、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和烷氨基的取代基取代在任意位置；R₈和R_{8'}分别为独立取代基，或者，R₈和R_{8'}与其共同连接的碳原子一起形成氧代基、硫代基、C₁₋₆亚烷基、C₃₋₁₀环烷基或3-10元杂环烷基；所述C₁₋₆亚烷基、C₃₋₁₀环烷基或3-10元杂环烷基为未取代，或者选择性被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、烷基、卤代烷基、-L₂-OR_a和-L₂-NR_aR_b的取代基取代在任意位置；

R₉为氢、烷基、卤代烷基、-L₂-OR_a或-L₂-NR_aR_b；

W为Cy¹、-SR_d、-OR_d、-OC(O)R_e、-OC(O)NR_eR_{e'}、-C(O)OR_e、-C(O)R_e、-C(O)NR_eR_{e'}、-C(O)NR_eS(O)₂R_e、-NR_dR_e、-NR_dC(O)R_e、-N(R_d)C(O)OR_e、-N(R_d)C(O)NR_eR_{e'}、-NR_dS(O)₂R_e、-NR_dS(O)₂NR_eR_{e'}、-S(O)₁₋₂R_e、-S(O)₂NR_eR_{e'}、-S(O)(=NR_d)R_e、-S(O)₂N(R_e)C(O)R_e、-P(O)(OR_e)₂、-P(O)(OR_e)R_{e'}、-OP(O)(OR_e)₂或-B(OR_e)₂；

Cy¹为环烷基、杂环烷基、芳基或者杂芳基；所述Cy¹为未取代，或者选择性地被一个或多个选自卤素、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、氰基、-R_c、-L₄-SR_d、-L₄-OC(O)R_e、-L₄-C(O)OR_e、-L₄-C(O)R_e、-L₄-C(O)NR_eR_{e'}、-L₄-NR_dC(O)R_e、-L₄-NR_dS(O)₂R_e、-L₄-S(O)₁₋₂R_e、-L₄-S(O)₂NR_eR_{e'}、-L₄-OR_d和-L₄-NR_eR_{e'}的取代基取代在任意位置；

L₁、L₂、L₃和L₄分别独立地为连接键、C₁₋₆亚烷基、C₂₋₆亚烯基或C₂₋₆亚炔基；所述L₁、L₂、L₃或L₄为未取代，或者选择性被一个或多个选自氧代基、羟基、氨基、卤素、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代在任意位置

每个R_a、R_b、R_d、R_e和R_{e'}分别独立地为-R_c、氨基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基C₁₋₆烷基、3-10元杂环烷基C₁₋₆烷基、苯基C₁₋₆烷基或5-10元杂芳基C₁₋₆烷基；所述R_a、R_b、R_d、R_e或R_{e'}为未取代或者选择性地被1~3个选自-OR_f、-NR_fR_f、卤素、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代在任意位置；

每个R_f和R_{f'}分别独立地为-R_c、-NHR_c或C₁₋₆烷基；

每个R_c分别独立地为氢或与L连接的连接键；并且D中至少有一个R_c为与L连接的连接键。

以下所述的如式III所述的所有实施方案及各变量的组合均包含在本发明如式III所示的结构式的范围中。

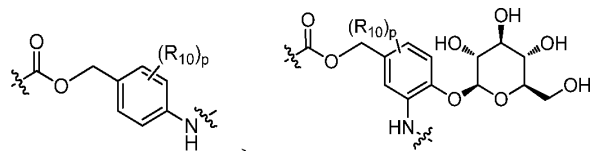
在一些实施方案中，所述Linker为可降解连接体。

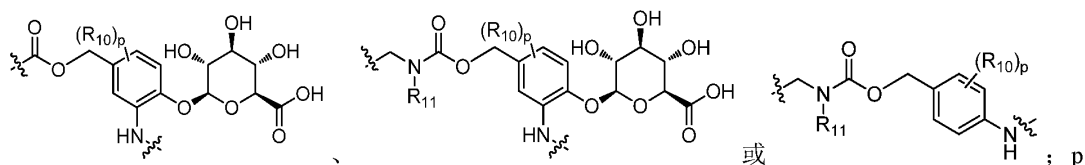
在一些实施方案中，所述Linker为不可降解连接体。

在一些实施方案中，所述Linker可被溶酶体酶降解。

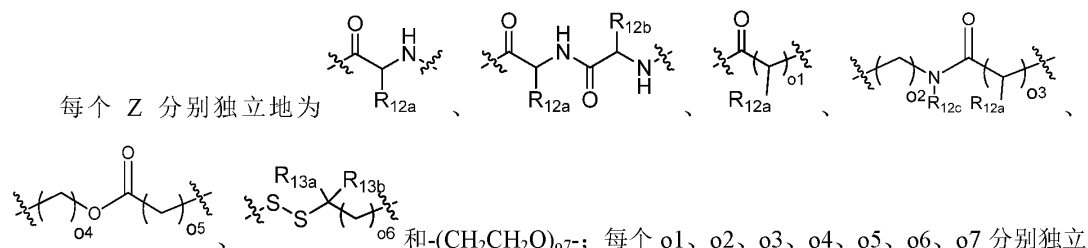
在一些实施方案中，所述Linker为-[(L₅)_x-(Z)_u-(T)_w]_y-M-；x为0、1、2或3；u为0、1、2、3、4、5或6；w为0、1、2、3、4、5或6；y为1、2或3；

每个L₅分别独立地为

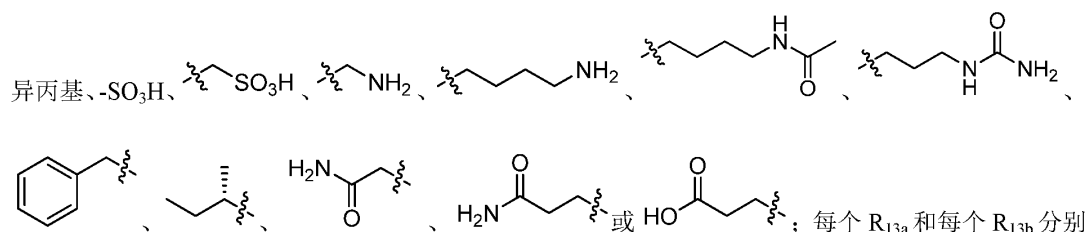




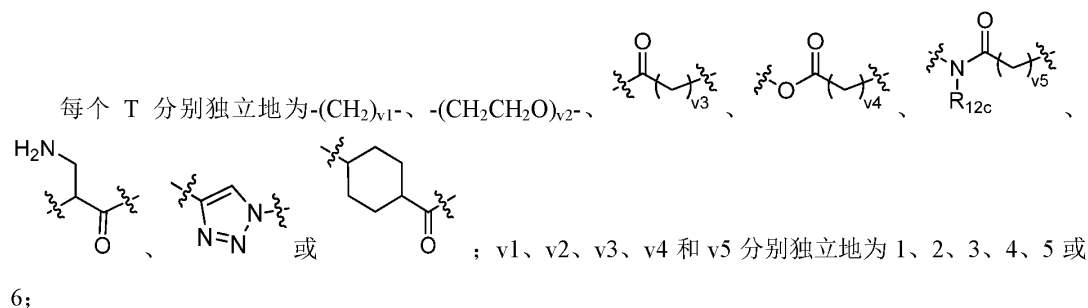
为 1、2 或 3；每个 R₁₀ 分别独立地为氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氨基、-OC(O)R₁₁ 或 -C(O)N(R₁₁)₂；R₁₁ 为氢、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氨基 C₁₋₆ 烷基；

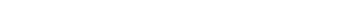


地为 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8；每个 R_{12a} 、 R_{12b} 和 R_{12c} 分别独立地为氢、甲基、乙基、正丙基、

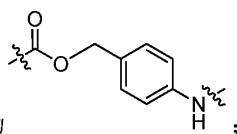


独立地为氢或甲基:

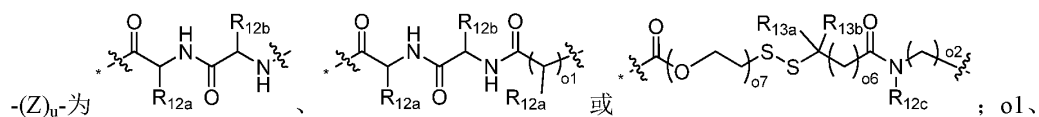


M 为连接键或连接头 (例如: , * 标记位点是和 Ab 相连接的位点)。

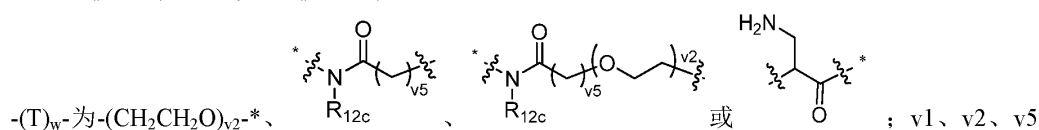
在一些实施方案中,所述 Linker 为 $-(L_5)_x-(Z)_u-(T)_w-M-$; x 为 0、1 或 2; u 为 0、1、2、3、4 或 5; w 为 1、2 或 3。



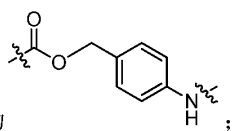
在一些实施方案中，-L₅-为



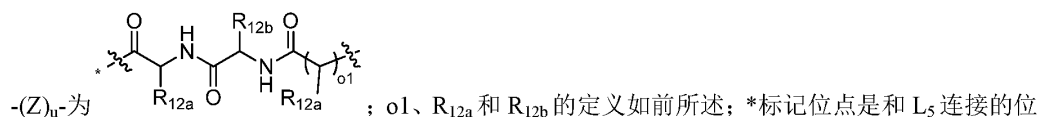
o₂、o₇、R_{12a}、R_{12b}、R_{12c}、R_{13a}和R_{13b}的定义如前所述；*标记位点是和L₅连接的位点；



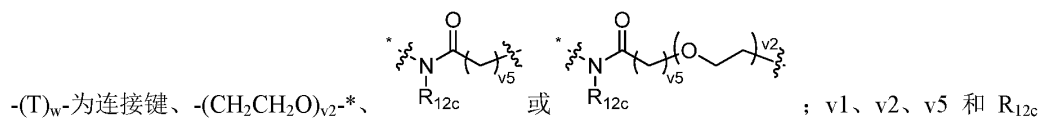
和R_{12c}的定义如前所述；*标记位点是和Z连接的位点。



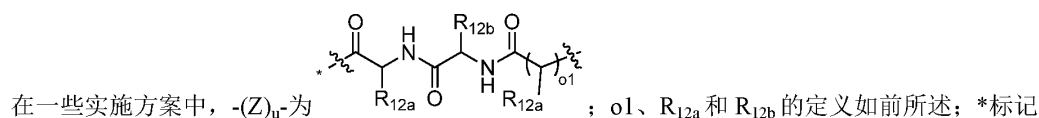
在一些实施方案中，-L₅-为



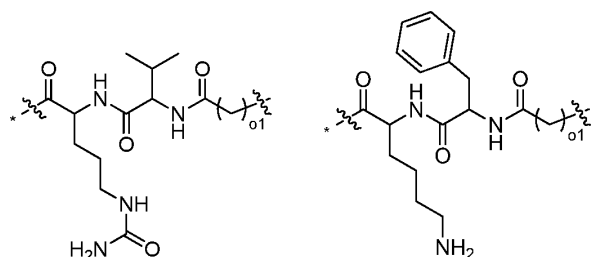
点；



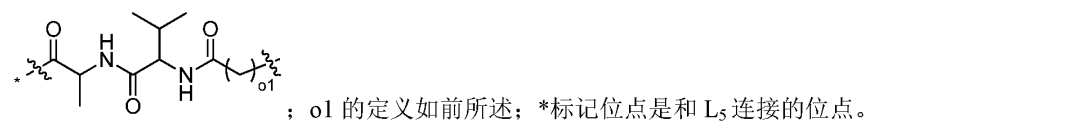
的定义如前所述；*标记位点是和Z连接的位点。

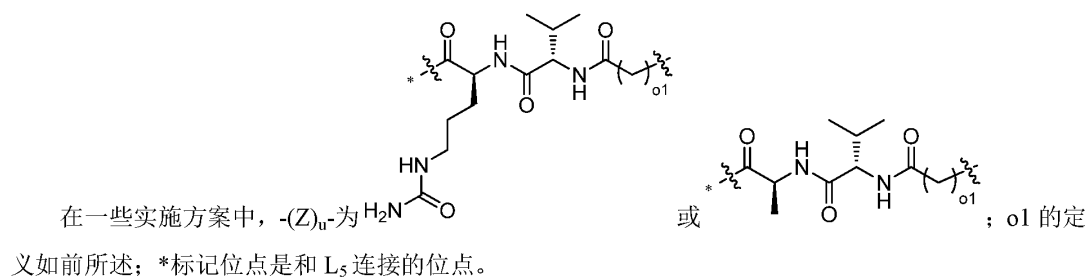


位点是和L₅连接的位点。

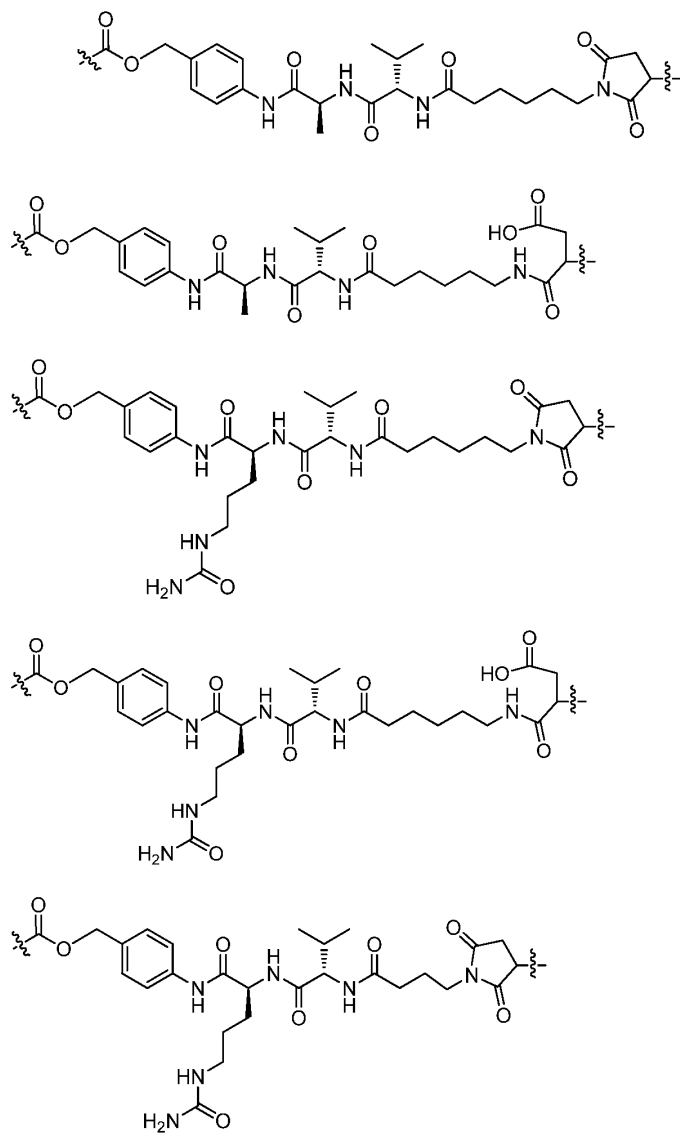


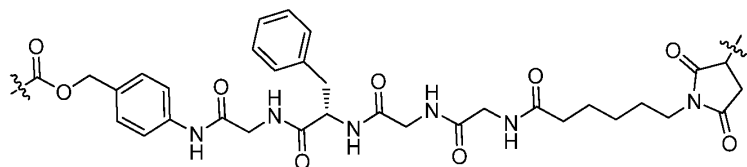
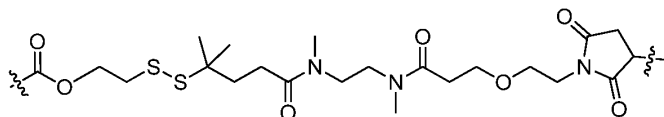
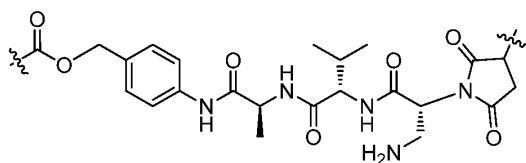
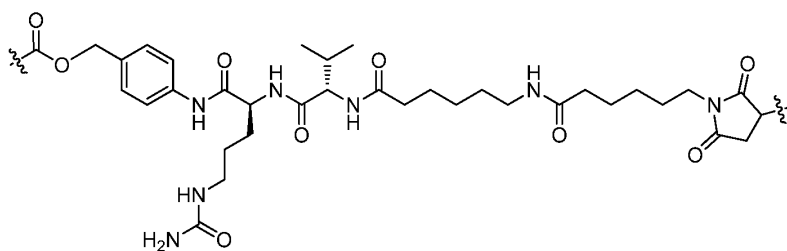
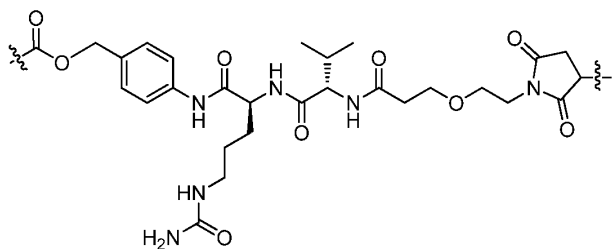
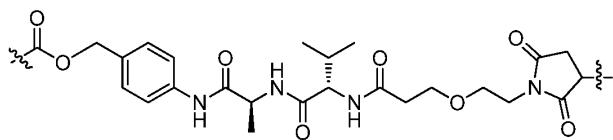
在一些实施方案中，-L₅-为



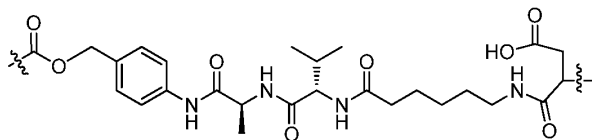
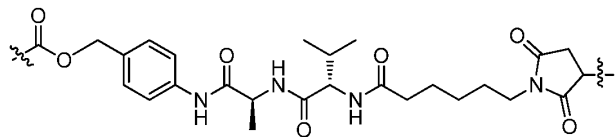


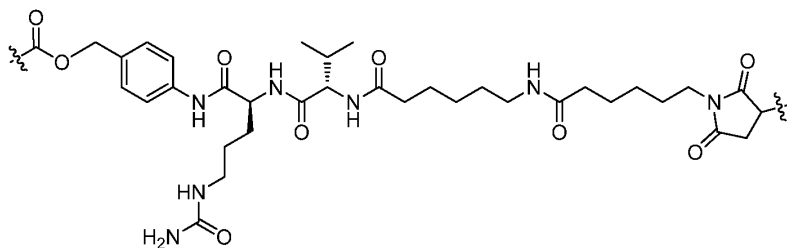
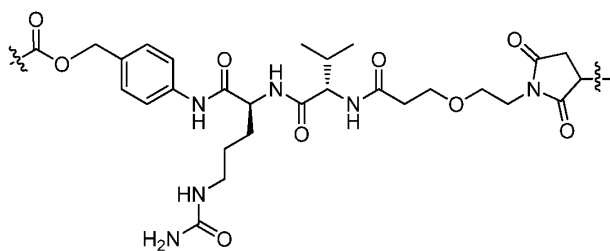
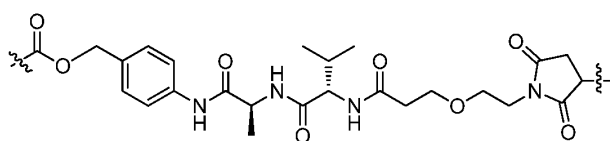
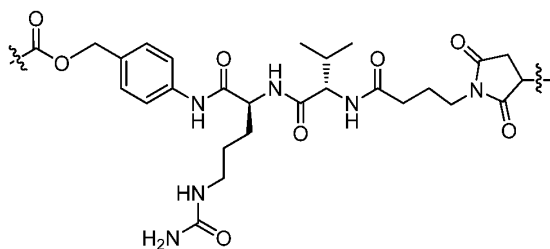
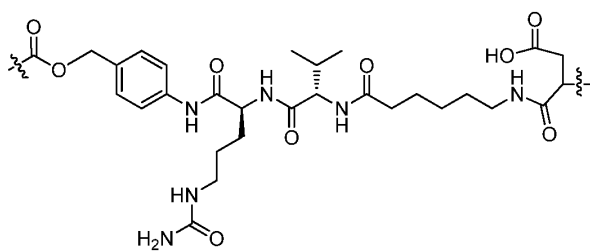
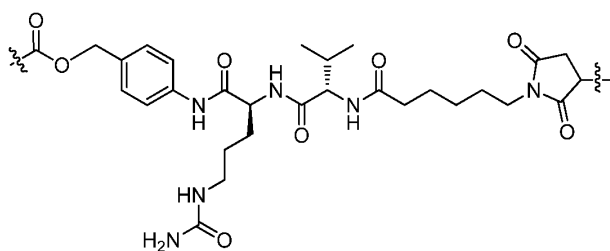
在一些实施方案中，所述 Linker 为以下任一结构：

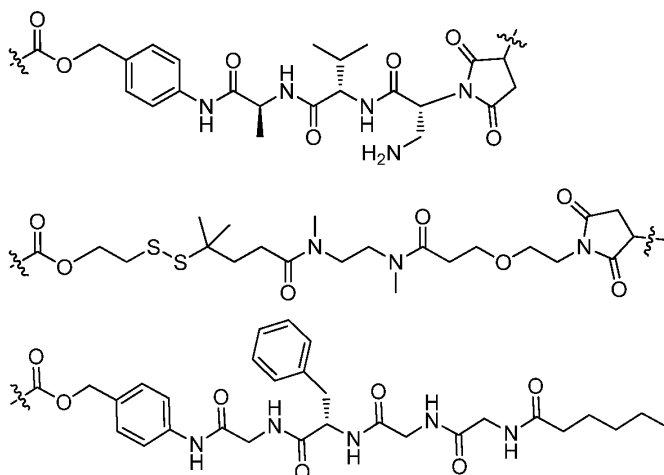




在一些实施方案中，所述 Linker 为以下任一结构：







；其羰基端与所述的 D 连接。

在一些实施方案中，所述 Ab 为抗体，所述抗体包含一个可以跟抗原结合的抗原结合域。

在一些实施方案中，所述 Ab 为抗体，所述抗体包含一个可以跟抗原结合的抗原结合域和一个 Fc 端。

在一些实施方案中，所述 Ab 为抗体，所述抗体包含一个可以跟 HER2 结合的抗原结合域。

在一些实施方案中，所述 Ab 为抗 HER2 单克隆抗体或其抗体片段。

在一些实施方案中，所述抗 HER2 单抗包括但不限于：Trastuzumab（曲妥珠单抗）、Trastuzumab biosimilar（曲妥珠单抗生物类似物）、Pertuzumab（帕妥珠单抗）、Pertuzumab biosimilar（帕妥珠单抗生物类似物）、Margetuximab、HT-19 等。

在一些实施方案中，所述抗体为 Trastuzumab、Pertuzumab、Margetuximab 或 HT-19。

在一些实施方案中，t 为 1~6 或 1~5 的任意数值。

在一些实施方案中，t 为 2~8、2~6 或 2~5 的任意数值。

在一些实施方案中，t 为 3~6 或 3~5 的任意数值。

在一些实施方案中，D 中，X₃ 为 CR₁；X₁ 为 N；X₂ 为 CR₃。

在一些实施方案中，D 中，X₃ 为 CR₁；X₁ 为 CR₂；X₂ 为 CR₃。

在一些实施方案中，D 中，每个 R_a、R_b、R_d、R_e 和 R_e 分别独立地为 -R_c、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₃₋₁₀ 环烷基 C₁₋₆ 烷基、3-10 元杂环烷基 C₁₋₆ 烷基、苯基 C₁₋₆ 烷基或 5-10 元杂芳基 C₁₋₆ 烷基；所述 R_a、R_b、R_d、R_e 或 R_e 为未取代或者选择性地被 1~3 个选自 -OR_f、-OC(O)-(CH₂)₁₋₅-R_f、-NR_fR_f、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中，D 中，R 为 -C(O)-NR₉-L₁-R₇。

在一些实施方案中，D 中，R₁、R₂ 和 R₃ 分别独立地为氢、氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、-L₂-OR_a 或 -L₂-NR_aR_b。

在一些实施方案中，D 中，R₁、R₂ 和 R₃ 分别独立地优选为 H、F、Cl、Br、-CH₃、-OCH₃、-CF₃、-CH₂F、-CHF₂、-OCF₃、-CN 或 -(CH₂)₀₋₅-NH₂。

在一些实施方案中, D 中, R_1 为 H; R_2 为 H。

在一些实施方案中, D 中, R_4 和 R_4' 分别独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、环烷基 C_{1-6} 烷基、3-8 元杂环烷基 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基或 5-10 元杂芳基 C_{1-6} 烷基; 所述 R_4 或 R_4' 为未取代或者选择性地被 1~3 个选自卤素、氰基、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-OC(O)R_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-L_2-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置; 或者, R_4 和 R_4' 与它们共同连接的 N 原子一起形成 3-8 元杂环烷基; 所述 3-8 元杂环烷基为未取代或者选择性地被 1~3 个选自卤素、氰基、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-L_2-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中, D 中, R_4 和 R_4' 分别独立地为 C_{1-6} 烷基; 所述 R_4 或 R_4' 为未取代或者选择性地被 1~3 个选自 $-OR_a$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中, D 中, R_4 为 C_{1-6} 烷基; 所述 R_4 为未取代或者选择性地被 1 个 $-OR_a$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 或 $-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置; R_4' 为 C_{1-6} 烷基; 所述 R_4' 为未取代或者选择性地被 1~3 个选自卤素、 $-OR_a$ 和 $-NR_aR_b$ 的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中, D 中, R_4 和 R_4' 分别独立地为 C_{1-6} 烷基; 所述 R_4 或 R_4' 为未取代或者选择性地被 1 个选自卤素、 $-OR_a$ 和 $-NR_aR_b$ 的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中, D 中, R_4 为 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$; R_4' 为 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ 或 $-CH_2CH_2CHF_2$ 。

在一些实施方案中, D 中, α 为双键、 β 为单键、 R_5 为不存在、 R_5 为 $-NR_aR_b$ 。

在一些实施方案中, D 中, α 为双键、 β 为单键、 R_5 为不存在, R_5 为 $-NH_2$ 。

在一些实施方案中, D 中, α 为单键、 β 为双键、 R_5 为 H, R_5 为 $=O$ 。

在一些实施方案中, D 中, R_8 和 R_8' 分别独立地为氢、卤素或 C_{1-6} 烷基; 所述 R_8 或 R_8' 为未取代, 或者选择性被 1~3 个选自 $-L_3-W$ 、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷基氨基的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中, D 中, R_8 和 R_8' 分别独立地为 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基优选为甲基。

在一些实施方案中, D 中, R_8 和 R_8' 与其共同连接的碳原子一起形成氧代基、硫代基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基; 所述 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基为未取代, 或者选择性被 1~3 个选自氧、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-L_2-OR_a$ 和 $-L_2-NR_aR_b$ 的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中, D 中, R_8 和 R_8' 与其共同连接的碳原子一起形成氧代基、硫代基、环丙基、环丁基、氮杂环丁基或氧杂环丁基; 所述环丙基、环丁基、氮杂环丁基或氧杂环丁基为未取代, 或者选择性被 1~3 个选自氧、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-L_2-OR_a$ 和 $-L_2-NR_aR_b$ 的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中, D 中, R_8 和 R_8' 与其共同连接的碳原子一起形成氧代基、硫代基、环丙基或环丁基。

在一些实施方案中, D 中, R_9 为氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-L_2-OR_a$ 或 $-L_2-NR_aR_b$ 。

在一些实施方案中, D 中, R_9 为氢。

在一些实施方案中, D 中, Cy^1 为 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或者 5-10 元杂芳基; 所述 Cy^1 为未取代或者选择性地被 1~3 个选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-L_4-SR_d$ 、 $-L_4-OC(O)R_e$ 、 $-L_4-C(O)OR_e$ 、 $-L_4-C(O)R_e$ 、 $-L_4-C(O)NR_eR_e'$ 、 $-L_4-NR_dC(O)R_e$ 、 $-L_4-NR_dS(O)_2R_e$ 、 $-L_4-S(O)_{1-2}R_e$ 、 $-L_4-S(O)_2NR_eR_e'$ 、 $-L_4-OR_d$ 或 $-L_4-NR_eR_e'$ 的取代基取代在任意位置;

在一些实施方案中, D 中, L_1 为连接键或 C_{1-6} 亚烷基; 所述 L_1 为未取代, 或者选择性被 1~3 个选自氧代基、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中, D 中, L_1 为连接键或 $-CH_2-$ 。

在一些实施方案中, D 中, L_2 为连接键或 C_{1-6} 亚烷基; 所述 L_2 为未取代, 或者选择性被 1~3 个选自氧代基、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中, D 中, L_3 为连接键或 C_{1-6} 亚烷基; 所述 L_3 为未取代, 或者选择性被 1~3 个选自氧代基、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代在任意位置。

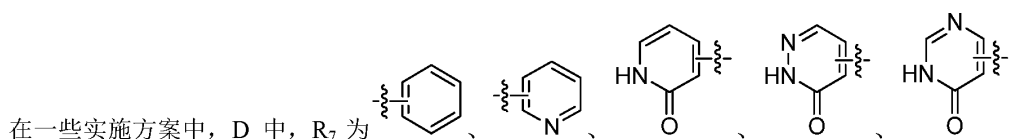
在一些实施方案中, D 中, L_3 为连接键、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 或 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 。

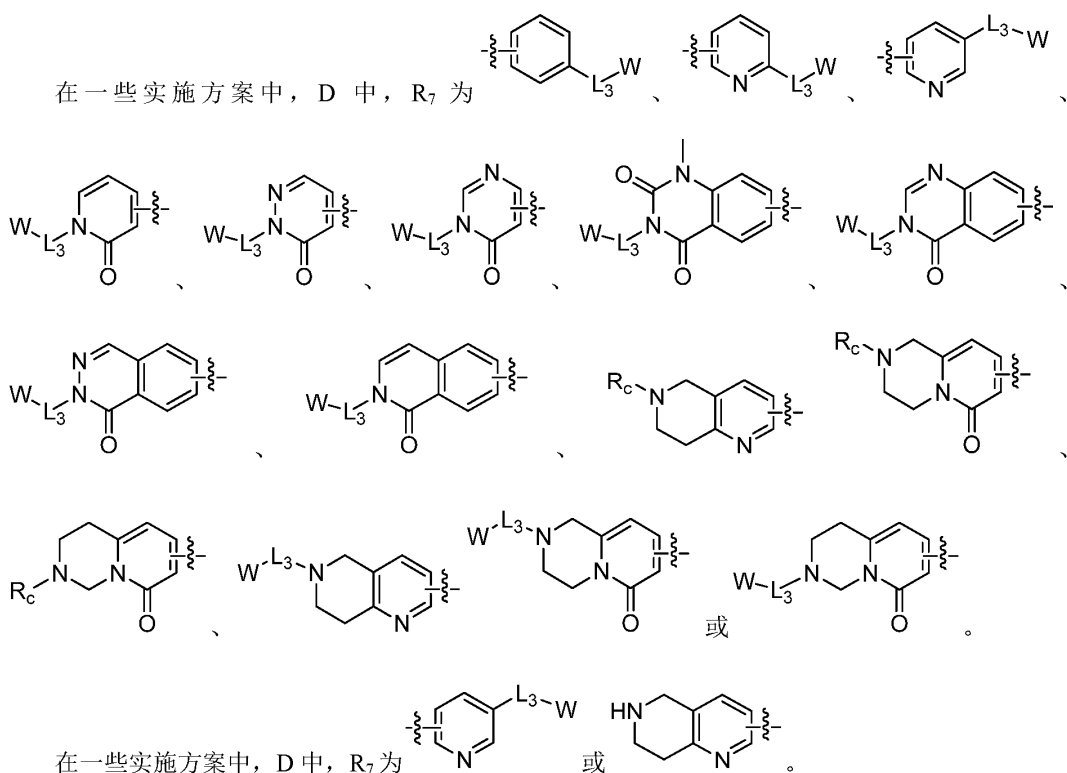
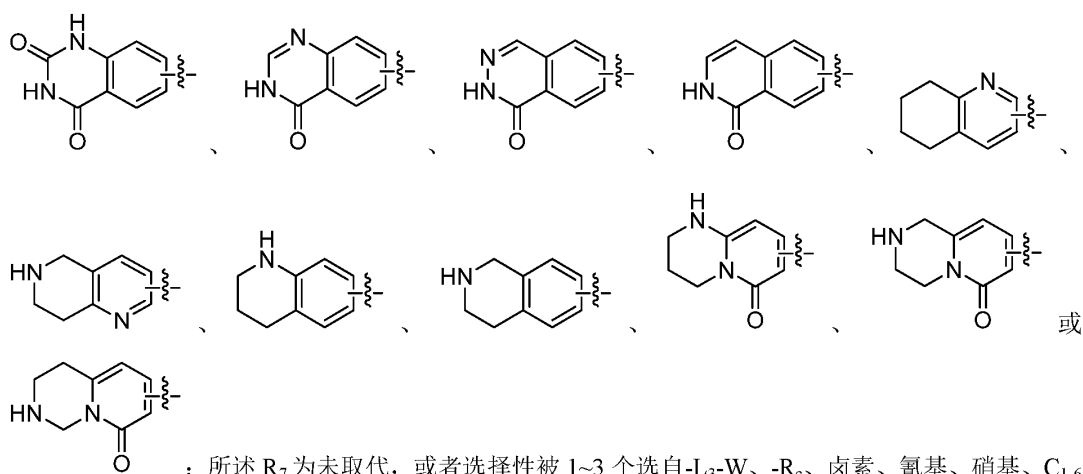
在一些实施方案中, D 中, L_3 为 $-CH_2-$ 。

在一些实施方案中, D 中, L_4 为连接键或 C_{1-6} 亚烷基; 所述 L_4 为未取代, 或者选择性被 1~3 个选自氧代基、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中, D 中, R_7 为苯基、5-6 元杂芳基、3-8 元杂环烷基或 8-12 元并环基团; 所述 R_7 为未取代, 或者选择性被一个或多个选自 $-L_3-W$ 、 $-R_c$ 、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷氨基的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中, D 中, R_7 为 8-12 元并环基团; 所述 R_7 为未取代, 或者选择性被一个或多个选自 $-L_3-W$ 、 $-R_c$ 、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷氨基的取代基取代在任意位置。





在一些实施方案中，D 中， X_1 为 N 或 CR_2 ， X_2 为 N 或 CR_3 ， X_3 为 N 或 CR_1 ；并且， X_1 为 CR_2 ， X_2 为 CR_3 和 X_3 为 CR_1 时， m 为 1。

在一些实施方案中，D 中， m 为 0 或 1；

X_1 为 N 或 CR_2 ， X_2 为 N 或 CR_3 ， X_3 为 N 或 CR_1 ；并且， X_1 为 CR_2 ， X_2 为 CR_3 和 X_3 为 CR_1 时， m 为 1；

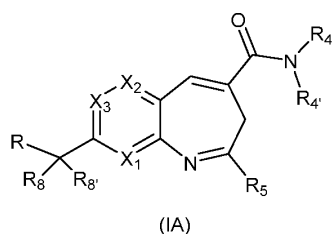
R 为 $-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 或 $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$ 。

在一些实施方案中, D 中, m 为 1;

X_1 为 N 或 CR_2 , X_2 为 N 或 CR_3 , X_3 为 N 或 CR_1 ;

R 为 $-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 或 $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$ 。

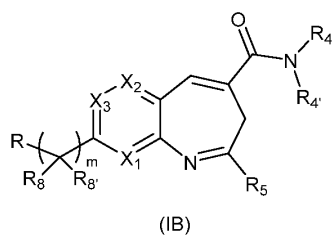
在一些实施方案中, D 为如式 IA 所示化合物:



R 为 $-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 或 $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$;

X_1 、 X_2 、 X_3 、R、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_8 和 R_8' 的定义如前所述。

在一些实施方案中, D 为如式 IB 所示化合物:



R 为 $-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 或 $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$;

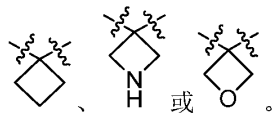
R_4 为 C_{1-6} 烷基; 所述 R_4 选择性被 1 个 $-OR_a$ 取代在任意位置;

X_1 、 X_2 、 X_3 、R、 R_4' 、 R_5 、 R_8 、 R_8' 、 R_a 和 m 的定义如前所述。

在一些实施方案中, D 中, IA 中, L_1 为连接键。

在一些实施方案中, D 中, IA 中, R_8 和 R_8' 与其共同连接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基; 所述 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基为未取代, 或者选择性被 1~3 个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-L_2-OR_a$ 和 $-L_2-NR_aR_b$ 的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中, D 中, IA 中, R_8 和 R_8' 与其共同连接的碳原子一起形成如下基团: 、



在一些实施方案中, D 中, IA 中, X_1 为 CH, X_2 为 CR_3 , X_3 为 CH; m 为 1; R_3 为 H 或卤素。

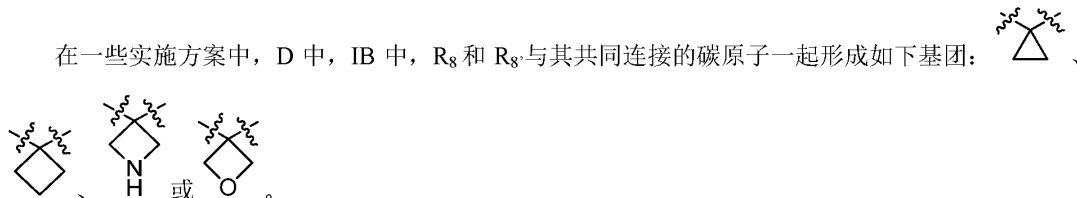
在一些实施方案中, D 中, IA 中, R_5 为 $-NH_2$ 。

在一些实施方案中, D 中, IB 中, R_a 为氢。

在一些实施方案中, D 中, IB 中, X_1 为 N 或 CR_2 , X_2 为 N 或 CR_3 , X_3 为 N 或 CR_1 ; m 为 1; L_1 为连接键。

在一些实施方案中, D 中, IB 中, R_8 和 R_8' 与其共同连接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基; 所述 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基为未取代, 或者选择性被 1~3 个选自氬、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-L_2-OR_a$ 和 $-L_2-NR_aR_b$ 的取代基取代在任意位置。

在一些实施方案中, D 中, IB 中, R_8 和 R_8' 与其共同连接的碳原子一起形成如下基团:

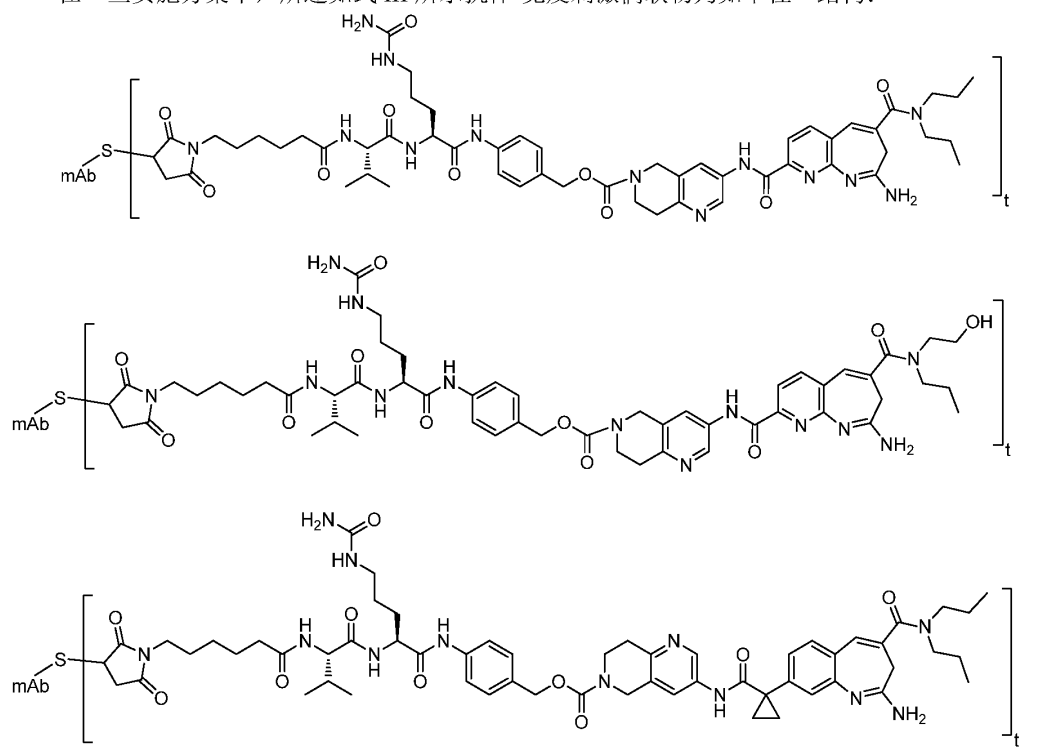


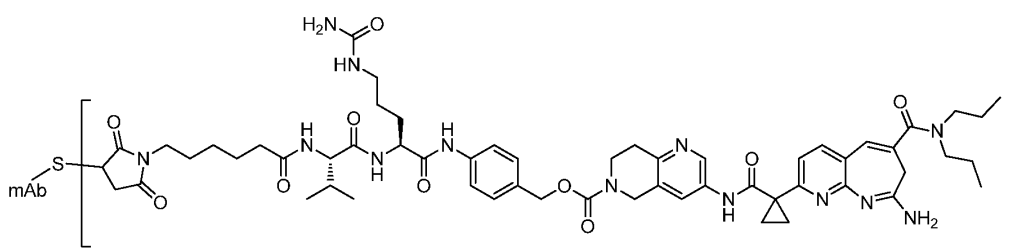
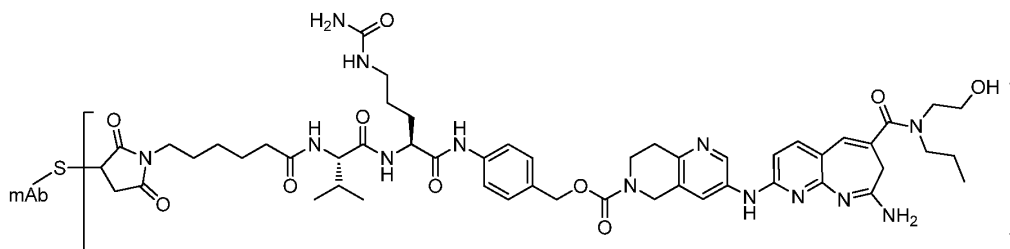
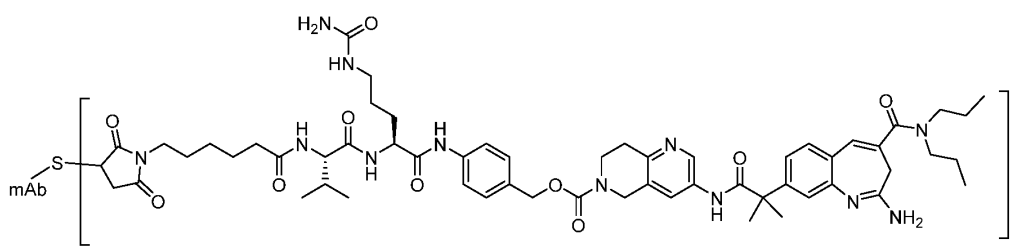
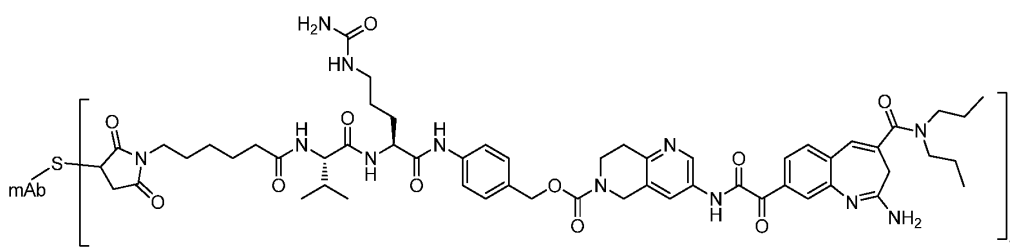
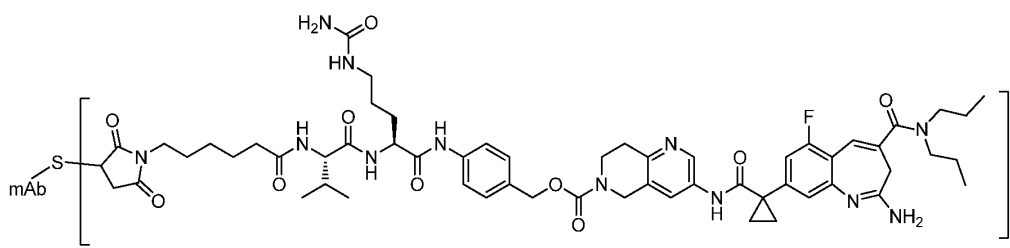
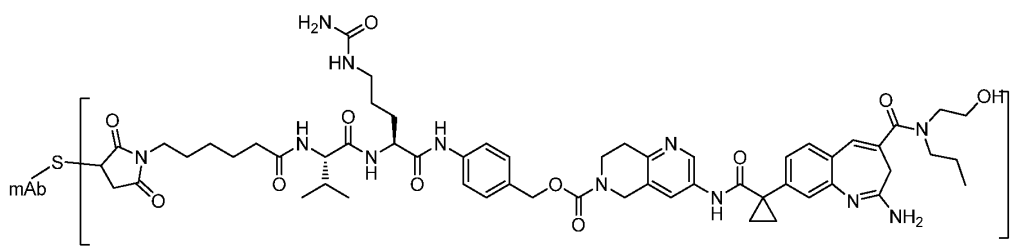
在一些实施方案中, D 中, IB 中, R_5 为 $-NH_2$ 。

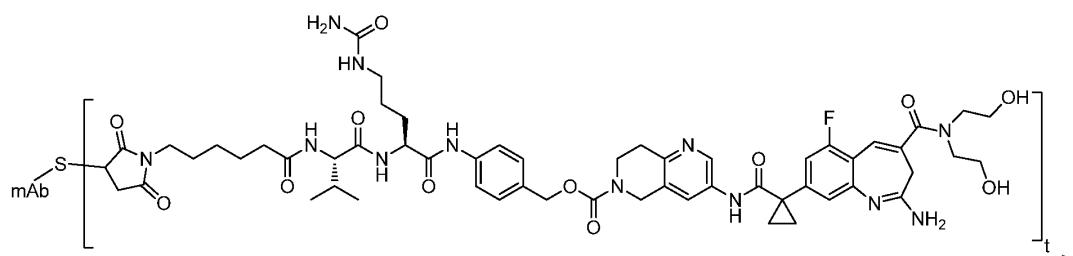
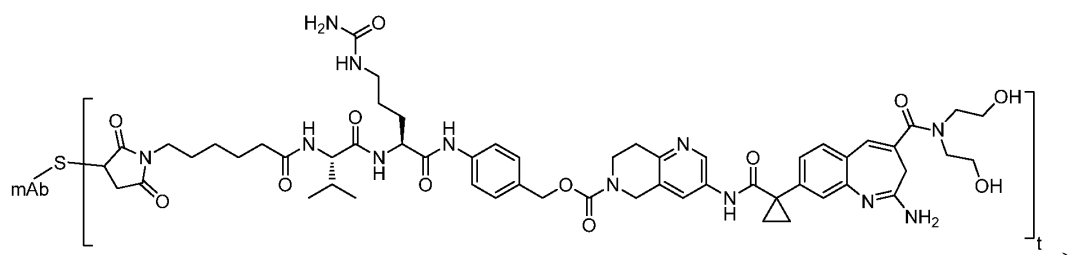
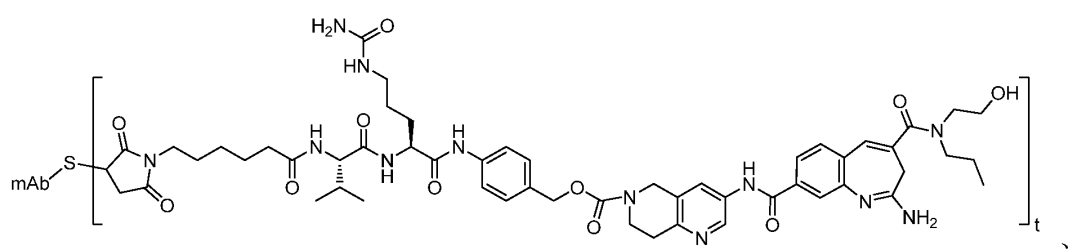
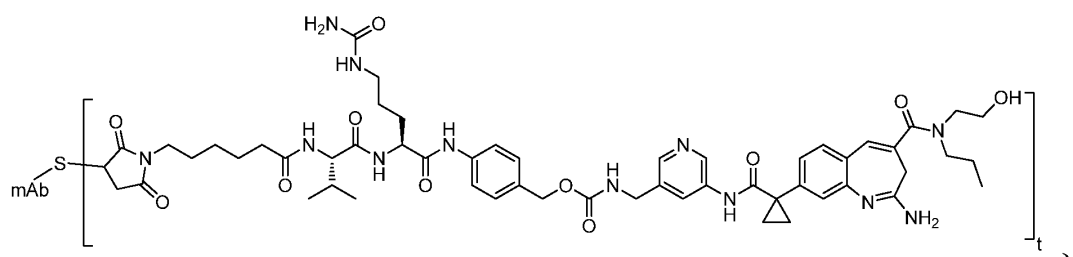
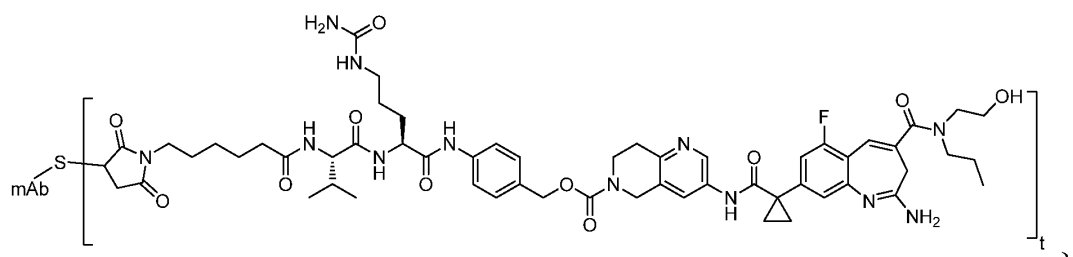
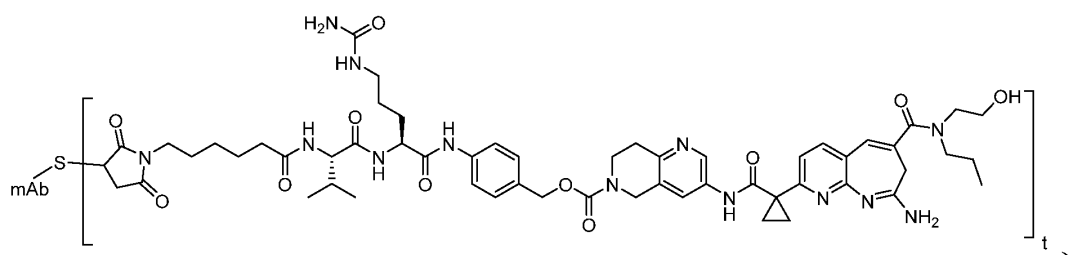
在一些实施方案中, D 为表 1 所示化合物, 并与 Linker 共价连接。

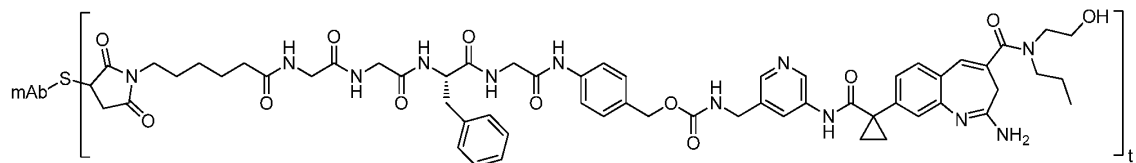
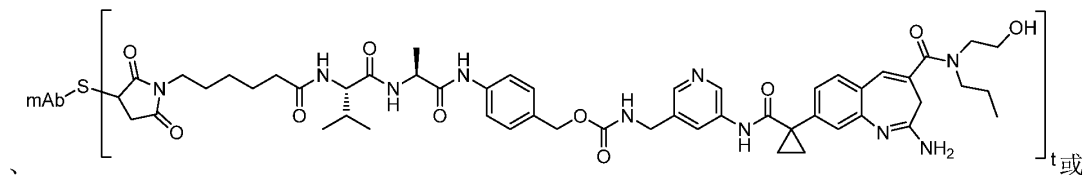
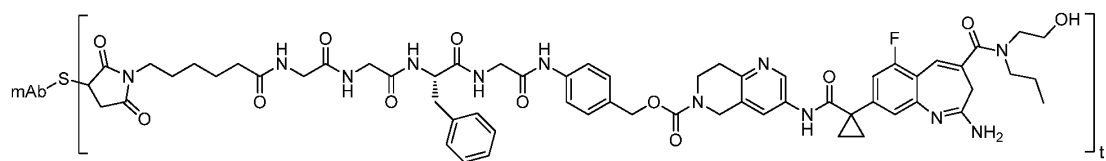
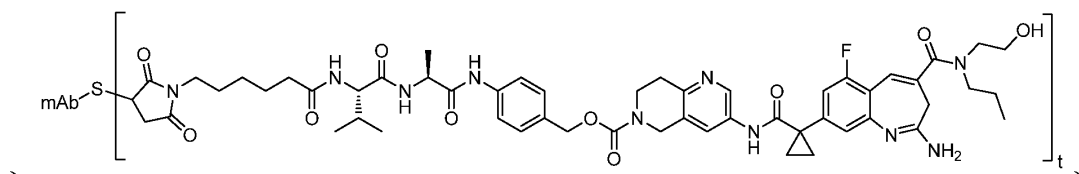
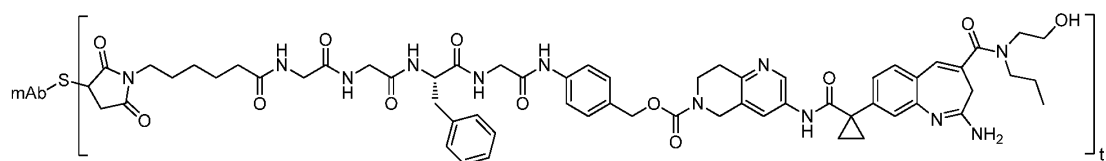
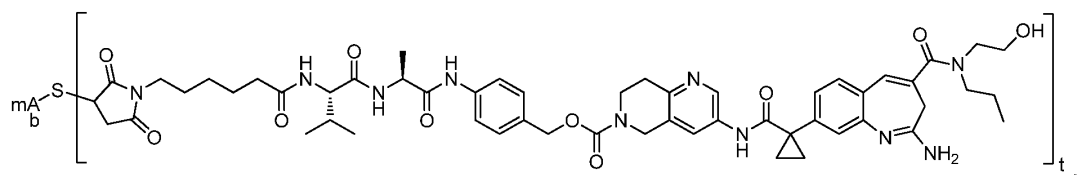
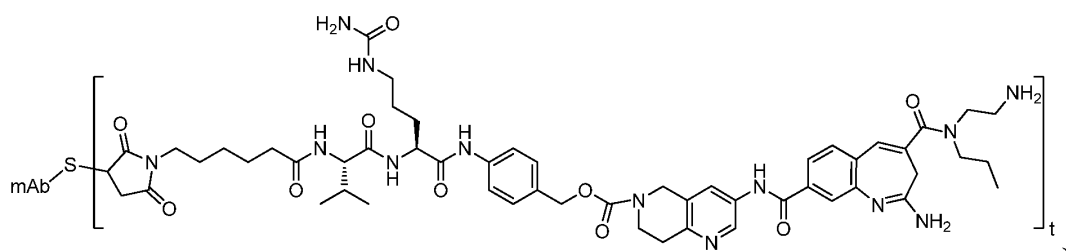
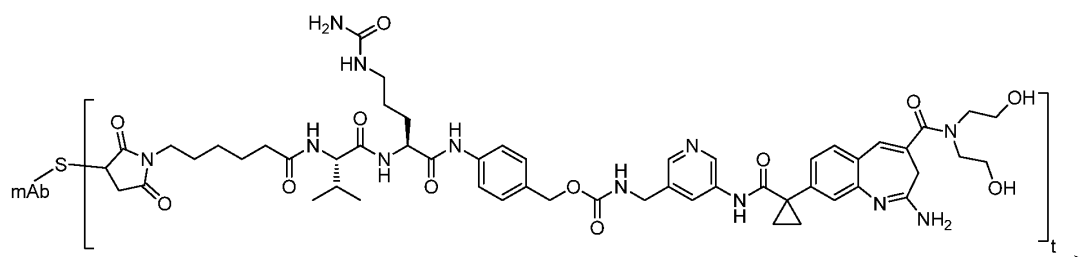
在一些实施方案中, D 为表 1 所示化合物, 并通过分子中的氮原子与 Linker 共价连接。

在一些实施方案中, 所述如式 III 所示抗体-免疫刺激偶联物为如下任一结构:







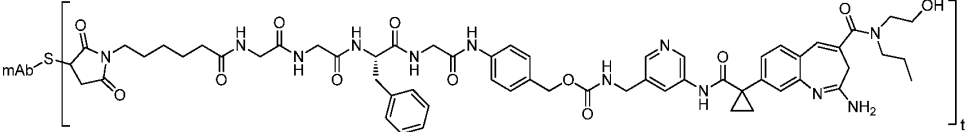


在一些实施方案中，所述如式 III 所示抗体-免疫刺激偶联物为如下任一结构：

结构	t
	4.27
	4.39
	4.14
	4.57
	4.14
	4.23

结构		t
 <chem>NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc1ccc(cc1)COC(=O)c2nc3cc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc4ccc(cc4)OC(=O)c5ccc6nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc7ccc(cc7)OC(=O)c8ccc9nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc10ccc(cc10)OC(=O)c11ccc12nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc13ccc(cc13)OC(=O)c14ccc15nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc16ccc(cc16)OC(=O)c17ccc18nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc19ccc(cc19)OC(=O)c20ccc21nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc22ccc(cc22)OC(=O)c23ccc24nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc25ccc(cc25)OC(=O)c26ccc27nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc28ccc(cc28)OC(=O)c29ccc30nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc31ccc(cc31)OC(=O)c32ccc33nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc34ccc(cc34)OC(=O)c35ccc36nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc37ccc(cc37)OC(=O)c38ccc39nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc40ccc(cc40)OC(=O)c41ccc42nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc43ccc(cc43)OC(=O)c44ccc45nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc46ccc(cc46)OC(=O)c47ccc48nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc49ccc(cc49)OC(=O)c50ccc51nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc52ccc(cc52)OC(=O)c53ccc54nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc55ccc(cc55)OC(=O)c56ccc57nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc58ccc(cc58)OC(=O)c59ccc60nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc61ccc(cc61)OC(=O)c62ccc63nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc64ccc(cc64)OC(=O)c65ccc66nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc67ccc(cc67)OC(=O)c68ccc69nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc70ccc(cc70)OC(=O)c71ccc72nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc73ccc(cc73)OC(=O)c74ccc75nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc76ccc(cc76)OC(=O)c77ccc78nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc79ccc(cc79)OC(=O)c80ccc81nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc82ccc(cc82)OC(=O)c83ccc84nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc85ccc(cc85)OC(=O)c86ccc87nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc88ccc(cc88)OC(=O)c89ccc90nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc91ccc(cc91)OC(=O)c92ccc93nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc94ccc(cc94)OC(=O)c95ccc96nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc97ccc(cc97)OC(=O)c98ccc99nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc100ccc(cc100)OC(=O)c101ccc102nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc103ccc(cc103)OC(=O)c104ccc105nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc106ccc(cc106)OC(=O)c107ccc108nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc109ccc(cc109)OC(=O)c110ccc111nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc112ccc(cc112)OC(=O)c113ccc114nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc115ccc(cc115)OC(=O)c116ccc117nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc118ccc(cc118)OC(=O)c119ccc120nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc121ccc(cc121)OC(=O)c122ccc123nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc124ccc(cc124)OC(=O)c125ccc126nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc127ccc(cc127)OC(=O)c128ccc129nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc130ccc(cc130)OC(=O)c131ccc132nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc133ccc(cc133)OC(=O)c134ccc135nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc136ccc(cc136)OC(=O)c137ccc138nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc139ccc(cc139)OC(=O)c140ccc141nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc142ccc(cc142)OC(=O)c143ccc144nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc145ccc(cc145)OC(=O)c146ccc147nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc148ccc(cc148)OC(=O)c149ccc150nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc151ccc(cc151)OC(=O)c152ccc153nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc154ccc(cc154)OC(=O)c155ccc156nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc157ccc(cc157)OC(=O)c158ccc159nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc160ccc(cc160)OC(=O)c161ccc162nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc163ccc(cc163)OC(=O)c164ccc165nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc166ccc(cc166)OC(=O)c167ccc168nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc169ccc(cc169)OC(=O)c170ccc171nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc172ccc(cc172)OC(=O)c173ccc174nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc175ccc(cc175)OC(=O)c176ccc177nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc178ccc(cc178)OC(=O)c179ccc180nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc181ccc(cc181)OC(=O)c182ccc183nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc184ccc(cc184)OC(=O)c185ccc186nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc187ccc(cc187)OC(=O)c188ccc189nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc190ccc(cc190)OC(=O)c191ccc192nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc193ccc(cc193)OC(=O)c194ccc195nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc196ccc(cc196)OC(=O)c197ccc198nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc199ccc(cc199)OC(=O)c200ccc201nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc202ccc(cc202)OC(=O)c203ccc204nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc205ccc(cc205)OC(=O)c206ccc207nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc208ccc(cc208)OC(=O)c209ccc210nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc211ccc(cc211)OC(=O)c212ccc213nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc214ccc(cc214)OC(=O)c215ccc216nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc217ccc(cc217)OC(=O)c218ccc219nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc220ccc(cc220)OC(=O)c221ccc222nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc223ccc(cc223)OC(=O)c224ccc225nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc226ccc(cc226)OC(=O)c227ccc228nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc229ccc(cc229)OC(=O)c230ccc231nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc232ccc(cc232)OC(=O)c233ccc234nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc235ccc(cc235)OC(=O)c236ccc237nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc238ccc(cc238)OC(=O)c239ccc240nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc241ccc(cc241)OC(=O)c242ccc243nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc244ccc(cc244)OC(=O)c245ccc246nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc247ccc(cc247)OC(=O)c248ccc249nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc250ccc(cc250)OC(=O)c251ccc252nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc253ccc(cc253)OC(=O)c254ccc255nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc256ccc(cc256)OC(=O)c257ccc258nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc259ccc(cc259)OC(=O)c260ccc261nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc262ccc(cc262)OC(=O)c263ccc264nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc265ccc(cc265)OC(=O)c266ccc267nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc268ccc(cc268)OC(=O)c269ccc270nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc271ccc(cc271)OC(=O)c272ccc273nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc274ccc(cc274)OC(=O)c275ccc276nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc277ccc(cc277)OC(=O)c278ccc279nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc280ccc(cc280)OC(=O)c281ccc282nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc283ccc(cc283)OC(=O)c284ccc285nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc286ccc(cc286)OC(=O)c287ccc288nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc289ccc(cc289)OC(=O)c290ccc291nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc292ccc(cc292)OC(=O)c293ccc294nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc295ccc(cc295)OC(=O)c296ccc297nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc298ccc(cc298)OC(=O)c299ccc300nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc301ccc(cc301)OC(=O)c302ccc303nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc304ccc(cc304)OC(=O)c305ccc306nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc307ccc(cc307)OC(=O)c308ccc309nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc310ccc(cc310)OC(=O)c311ccc312nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc313ccc(cc313)OC(=O)c314ccc315nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc316ccc(cc316)OC(=O)c317ccc318nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc319ccc(cc319)OC(=O)c320ccc321nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc322ccc(cc322)OC(=O)c323ccc324nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc324ccc(cc324)OC(=O)c325ccc326nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc326ccc(cc326)OC(=O)c327ccc328nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc328ccc(cc328)OC(=O)c329ccc330nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc330ccc(cc330)OC(=O)c331ccc332nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc332ccc(cc332)OC(=O)c333ccc334nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc334ccc(cc334)OC(=O)c335ccc336nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc336ccc(cc336)OC(=O)c337ccc338nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc338ccc(cc338)OC(=O)c339ccc340nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc340ccc(cc340)OC(=O)c341ccc342nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc342ccc(cc342)OC(=O)c343ccc344nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc344ccc(cc344)OC(=O)c345ccc346nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc346ccc(cc346)OC(=O)c347ccc348nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc348ccc(cc348)OC(=O)c349ccc350nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc350ccc(cc350)OC(=O)c351ccc352nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc352ccc(cc352)OC(=O)c353ccc354nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc354ccc(cc354)OC(=O)c355ccc356nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc356ccc(cc356)OC(=O)c357ccc358nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc358ccc(cc358)OC(=O)c359ccc360nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc360ccc(cc360)OC(=O)c361ccc362nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc362ccc(cc362)OC(=O)c363ccc364nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc364ccc(cc364)OC(=O)c365ccc366nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc366ccc(cc366)OC(=O)c367ccc368nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc368ccc(cc368)OC(=O)c369ccc370nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc370ccc(cc370)OC(=O)c371ccc372nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc372ccc(cc372)OC(=O)c373ccc374nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc374ccc(cc374)OC(=O)c375ccc376nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc376ccc(cc376)OC(=O)c377ccc378nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc378ccc(cc378)OC(=O)c379ccc380nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc380ccc(cc380)OC(=O)c381ccc382nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc382ccc(cc382)OC(=O)c383ccc384nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc384ccc(cc384)OC(=O)c385ccc386nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc386ccc(cc386)OC(=O)c387ccc388nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc388ccc(cc388)OC(=O)c389ccc390nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc390ccc(cc390)OC(=O)c391ccc392nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc392ccc(cc392)OC(=O)c393ccc394nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc394ccc(cc394)OC(=O)c395ccc396nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc396ccc(cc396)OC(=O)c397ccc398nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc398ccc(cc398)OC(=O)c399ccc400nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc400ccc(cc400)OC(=O)c401ccc402nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc402ccc(cc402)OC(=O)c403ccc404nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc404ccc(cc404)OC(=O)c405ccc406nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc406ccc(cc406)OC(=O)c407ccc408nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc408ccc(cc408)OC(=O)c409ccc410nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc410ccc(cc410)OC(=O)c411ccc412nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc412ccc(cc412)OC(=O)c413ccc414nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc414ccc(cc414)OC(=O)c415ccc416nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc416ccc(cc416)OC(=O)c417ccc418nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc418ccc(cc418)OC(=O)c419ccc420nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc420ccc(cc420)OC(=O)c421ccc422nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc422ccc(cc422)OC(=O)c423ccc424nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc424ccc(cc424)OC(=O)c425ccc426nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc426ccc(cc426)OC(=O)c427ccc428nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc428ccc(cc428)OC(=O)c429ccc430nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc430ccc(cc430)OC(=O)c431ccc432nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc432ccc(cc432)OC(=O)c433ccc434nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc434ccc(cc434)OC(=O)c435ccc436nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc436ccc(cc436)OC(=O)c437ccc438nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc438ccc(cc438)OC(=O)c439ccc440nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc440ccc(cc440)OC(=O)c441ccc442nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc442ccc(cc442)OC(=O)c443ccc444nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc444ccc(cc444)OC(=O)c445ccc446nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc446ccc(cc446)OC(=O)c447ccc448nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc448ccc(cc448)OC(=O)c449ccc450nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc450ccc(cc450)OC(=O)c451ccc452nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc452ccc(cc452)OC(=O)c453ccc454nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc454ccc(cc454)OC(=O)c455ccc456nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc456ccc(cc456)OC(=O)c457ccc458nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc458ccc(cc458)OC(=O)c459ccc460nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc460ccc(cc460)OC(=O)c461ccc462nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc462ccc(cc462)OC(=O)c463ccc464nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc464ccc(cc464)OC(=O)c465ccc466nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc466ccc(cc466)OC(=O)c467ccc468nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc468ccc(cc468)OC(=O)c469ccc470nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc470ccc(cc470)OC(=O)c471ccc472nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc472ccc(cc472)OC(=O)c473ccc474nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc474ccc(cc474)OC(=O)c475ccc476nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc476ccc(cc476)OC(=O)c477ccc478nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc478ccc(cc478)OC(=O)c479ccc480nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc480ccc(cc480)OC(=O)c481ccc482nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc482ccc(cc482)OC(=O)c483ccc484nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc484ccc(cc484)OC(=O)c485ccc486nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc486ccc(cc486)OC(=O)c487ccc488nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc488ccc(cc488)OC(=O)c489ccc490nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc490ccc(cc490)OC(=O)c491ccc492nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc492ccc(cc492)OC(=O)c493ccc494nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc494ccc(cc494)OC(=O)c495ccc496nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc496ccc(cc496)OC(=O)c497ccc498nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc498ccc(cc498)OC(=O)c499ccc500nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc500ccc(cc500)OC(=O)c501ccc502nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc502ccc(cc502)OC(=O)c503ccc504nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc504ccc(cc504)OC(=O)c505ccc506nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc506ccc(cc506)OC(=O)c507ccc508nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc508ccc(cc508)OC(=O)c509ccc510nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc510ccc(cc510)OC(=O)c511ccc512nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc512ccc(cc512)OC(=O)c513ccc514nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc514ccc(cc514)OC(=O)c515ccc516nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc516ccc(cc516)OC(=O)c517ccc518nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc518ccc(cc518)OC(=O)c519ccc520nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc520ccc(cc520)OC(=O)c521ccc522nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc522ccc(cc522)OC(=O)c523ccc524nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc524ccc(cc524)OC(=O)c525ccc526nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc526ccc(cc526)OC(=O)c527ccc528nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc528ccc(cc528)OC(=O)c529ccc530nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc530ccc(cc530)OC(=O)c531ccc532nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc532ccc(cc532)OC(=O)c533ccc534nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc534ccc(cc534)OC(=O)c535ccc536nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc536ccc(cc536)OC(=O)c537ccc538nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc538ccc(cc538)OC(=O)c539ccc540nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc540ccc(cc540)OC(=O)c541ccc542nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc542ccc(cc542)OC(=O)c543ccc544nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc544ccc(cc544)OC(=O)c545ccc546nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc546ccc(cc546)OC(=O)c547ccc548nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc548ccc(cc548)OC(=O)c549ccc550nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc550ccc(cc550)OC(=O)c551ccc552nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc552ccc(cc552)OC(=O)c553ccc554nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc554ccc(cc554)OC(=O)c555ccc556nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc556ccc(cc556)OC(=O)c557ccc558nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc558ccc(cc558)OC(=O)c559ccc560nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc560ccc(cc560)OC(=O)c561ccc562nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc562ccc(cc562)OC(=O)c563ccc564nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc564ccc(cc564)OC(=O)c565ccc566nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc566ccc(cc566)OC(=O)c567ccc568nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc568ccc(cc568)OC(=O)c569ccc570nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc570ccc(cc570)OC(=O)c571ccc572nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc572ccc(cc572)OC(=O)c573ccc574nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc574ccc(cc574)OC(=O)c575ccc576nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc576ccc(cc576)OC(=O)c577ccc578nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc578ccc(cc578)OC(=O)c579ccc580nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc580ccc(cc580)OC(=O)c581ccc582nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc582ccc(cc582)OC(=O)c583ccc584nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc584ccc(cc584)OC(=O)c585ccc586nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc586ccc(cc586)OC(=O)c587ccc588nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc588ccc(cc588)OC(=O)c589ccc590nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc590ccc(cc590)OC(=O)c591ccc592nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc592ccc(cc592)OC(=O)c593ccc594nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc594ccc(cc594)OC(=O)c595ccc596nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc596ccc(cc596)OC(=O)c597ccc598nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc598ccc(cc598)OC(=O)c599ccc600nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc600ccc(cc600)OC(=O)c601ccc602nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc602ccc(cc602)OC(=O)c603ccc604nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc604ccc(cc604)OC(=O)c605ccc606nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc606ccc(cc606)OC(=O)c607ccc608nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc608ccc(cc608)OC(=O)c609ccc610nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc610ccc(cc610)OC(=O)c611ccc612nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc612ccc(cc612)OC(=O)c613ccc614nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc614ccc(cc614)OC(=O)c615ccc616nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc616ccc(cc616)OC(=O)c617ccc618nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc618ccc(cc618)OC(=O)c619ccc620nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc620ccc(cc620)OC(=O)c621ccc622nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc622ccc(cc622)OC(=O)c623ccc624nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc624ccc(cc624)OC(=O)c625ccc626nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc626ccc(cc626)OC(=O)c627ccc628nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc628ccc(cc628)OC(=O)c629ccc630nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc630ccc(cc630)OC(=O)c631ccc632nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc632ccc(cc632)OC(=O)c633ccc634nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc634ccc(cc634)OC(=O)c635ccc636nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc636ccc(cc636)OC(=O)c637ccc638nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc638ccc(cc638)OC(=O)c639ccc640nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc640ccc(cc640)OC(=O)c641ccc642nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc642ccc(cc642)OC(=O)c643ccc644nc(N)cc(NC(=O)NCC[C@@H](C)C(=O)Nc644ccc(cc644)OC(=O)c645ccc646</chem>		

结构	t
	4.45
	4.39
	4.35
	3.21
	4.03
	3.86
	3.98
	4.03
	4.12

结构	t
	4.06

。

本发明提供了一种药物组合物，其包括物质 K 和药学上可接受的辅料；

所述的物质 K 为物质 K-1、物质 K-2 或物质 K-3；

所述的物质 K-1 为上述的如式 I 所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物；

所述的物质 K-2 为上述的如式 II' 所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物；

所述的物质 K-3 为上述的如式 III 所示抗体-免疫刺激偶联物或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，所述的物质 K 为上述的如式 I 所示化合物或药学上可接受的盐、如式 II 所示化合物或其药学上可接受的盐或如式 III 所示的抗体-免疫刺激偶联物或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，所述的物质 K 的用量可为治疗有效量。

在一些实施方案中，所述的如式 I 所示化合物或药学上可接受的盐、如式 II 所示化合物或其药学上可接受的盐或如式 III 所示的抗体-免疫刺激偶联物或其药学上可接受的盐可为治疗有效量。

所述药物组合物中，所述药学上可接受的辅料可包括药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂。

所述的药物组合物可以通过常规途径进行给药，包括（但不限于）：肌内、腹膜内、静脉内、皮下、皮内、局部给药（例如瘤内注射）等。

本发明还提供了一种物质 K 或上述的药物组合物在制备调节 T 细胞及其它免疫细胞药物中的应用，所述的物质 K 为物质 K-1、物质 K-2 或物质 K-3；

所述的物质 K-1 为上述的如式 I 所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物；

所述的物质 K-2 为上述的如式 II' 所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物；

所述的物质 K-3 为上述的如式 III 所示抗体-免疫刺激偶联物或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，所述的物质 K 为上述的如式 I 所示化合物或药学上可接受的盐、如式 II 所示化合物或其药学上可接受的盐或如式 III 所示的抗体-免疫刺激偶联物或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，所述的物质 K 的用量可为治疗有效量。

本发明提供了一种物质 K 或上述的药物组合物在制备治疗和/或缓解肿瘤或病毒感染性疾病药物中的应用，所述的物质 K 为物质 K-1、物质 K-2 或物质 K-3；

所述的物质 K-1 为上述的如式 I 所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物；

所述的物质 K-2 为上述的如式 II'所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物；

所述的物质 K-3 为上述的如式 III 所示抗体-免疫刺激偶联物或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，所述的物质 K 为上述的如式 I 所示化合物或药学上可接受的盐、如式 II 所示化合物或其药学上可接受的盐或如式 III 所示的抗体-免疫刺激偶联物或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，所述的物质 K 的用量可为治疗有效量。

本发明提供了一种物质 K 或上述的药物组合物在制备治疗、缓解和/或预防 TLR8 介导的相关疾病的药物中的应用，所述的物质 K 为物质 K-1、物质 K-2 或物质 K-3；

所述的物质 K-1 为上述的如式 I 所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物；

所述的物质 K-2 为上述的如式 II'所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物；

所述的物质 K-3 为上述的如式 III 所示抗体-免疫刺激偶联物或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，所述的物质 K 为上述的如式 I 所示化合物或药学上可接受的盐、如式 II 所示化合物或其药学上可接受的盐或如式 III 所示的抗体-免疫刺激偶联物或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，所述的 TLR8 介导的相关疾病是指肿瘤或病毒感染性疾病。

在一些实施方案中，所述的物质 K 的用量可为治疗有效量。

所述的肿瘤可为恶性肿瘤，包括转移性的和非转移性的癌症，也包括家族遗传性的和偶发性的癌症，还可包括固体肿瘤和非固体肿瘤。本发明中，所述肿瘤优选为有 HER2 表达的肿瘤（可以为 HER2 高表达肿瘤也可以为 HER2 低表达肿瘤）。本发明中，所述肿瘤更优选为 HER2 高表达肿瘤。

本发明中，所述“肿瘤”和“癌症”具有相同含义。

本发明中，除非另有说明，术语“选择性地被一个或多个基团取代在任意位置”是指基团上所指定的一个或多个原子的任何一个或者多个氢原子用所指定的基团取代，条件是不超过指定原子的正常化合价，所述取代在任意位置均为本领域常见的合理取代。

本发明中，当与取代基的键合显示与连接环中两个原子的键合相交时，那么这样的取代基可键合在环上的任何可键合的环原子。

本发明中，任何变量的组合只有在这种组合会产生稳定的化合物的情况下才被允许。

本发明中，任何变量在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。例如，R 被一个或多个基团取代时，每个取代基均是独立取代基，可以相同也可以不同。

除非另有说明，在本发明说明书和权利要求书中出现的以下术语具有下述含义：

术语“抗体”是指表现所需生物学活性（例如抑制配体与其受体的结合或通过抑制配体诱导的受体信号转导）的抗体的任何形式。因此，“抗体”以其最广泛的意义上施用，并明确包括但不限于单克隆抗体（包括全长单克隆抗体）、多克隆抗体和多特异性抗体（包括双特异性抗体）。天然存在的“抗体”是包含通过二硫键相互连接的至少两条重（H）链和两条轻（L）链的糖蛋白。每条重链由重链

可变区和重链恒定区组成。重链恒定区由三个结构域（CH1、CH2 和 CH3）组成。每条轻链由轻链可变区和轻链恒定区组成。轻链恒定区包含一个 CL 结构域。重链和轻链的可变区含有与抗原相互作用的结合结构域（抗原结合域），抗原结合域可由抗体上一个或多个可变区提供，具体地，抗原结合域包含抗体轻链可变域（VL）和抗体重链可变域（VH）。抗体可以是单克隆抗体、人抗体、人源化抗体或嵌合抗体。这些抗体可以具有任何类别（IgG、IgE、IgM、IgD、IgA 和 IgY）或亚型（IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 和 IgA2）。本发明不仅包括完整的抗体，还包括具有免疫活性的抗体的片段（包括 Fab、F(ab')₂、scFv 或 Fv 片段）或抗体与其他序列形成的融合蛋白。因此，本发明所述“抗体”还包括所述抗体的片段、衍生物和类似物。

术语“单抗”也称“单克隆抗体”，是指具有基本上相同的氨基酸序列或源自相同的遗传来源的多肽（包括抗体、双特异性抗体等）。单克隆抗体具有高度特异性，可针对单个的抗原位点。此外，与通常包括针对多个不同决定簇（表位）的多种不同抗体的常规（多克隆）抗体制备物相反，每种单克隆抗体仅针对抗原上的单个决定簇。在一些特定实施例中，所述的单抗结合于包括但不限于以下任选抗原：HER2。

术语“HER2”（也称为 ERBB2、NEU、NGL、TKR1、CD340、p185、MLN19、HER-2/neu）是指表皮生长因子（EGF）受体家族的跨膜酪氨酸激酶受体。HER2 包含胞外结合结构域、跨膜结构域和细胞内酪氨酸激酶结构域。HER2 不具有其自身的配体结合结构域，因此不能结合生长因子，然而 HER2 与其它结合配体的 EGF 受体家族成员（例如 HER1 或 HER3）紧密结合，以形成异二聚体，稳定配体结合并增强激酶介导的下游信号传导途径的激活。在人中，存在物种 HER2 同种型：A、B、C、D 和 E。本发明所述“HER2”包括所有 HER2 同种型。

术语“抗 HER2 抗体”（Anti-HER2 antibody）是指以 HER2 为靶标蛋白的抗体，并且所述抗 HER2 抗体可来源于任何物种，例如人、大鼠、小鼠及兔。所述抗 HER2 抗体优选为单克隆抗 HER2 抗体，所述抗 HER2 抗体更优选为人源化抗 HER2 抗体。所述抗 HER2 抗体包括但不限于：帕妥珠单抗、曲妥珠单抗、曲妥珠单抗生物类似物（trastuzumab biosimilar）（例如：incretamab）、帕妥珠单抗生物类似物（pertuzumab biosimilar）、margetuximab、HT-19 等；

其中，曲妥珠单抗（Trastuzumab，又被称为 Herceptin 或 Herclon）是人源化单克隆抗体，可以与 HER2 受体胞外结构的近膜区结合（Hudis CA, N Engl J Med. 2007; 357(1):39-51）。曲妥珠单抗重链和轻链可变区的氨基酸序列在美国专利 5,821,337 中公开。曲妥珠单抗与人 HER2 残基 557-561、570-573 和 593-603 形成的三环区相互作用（Cho et al., Nature 421: 756-760, 2003）。曲妥珠单抗可以通过预防 HER2 受体二聚化、促进 HER2 受体内吞、抑制胞外结构域的脱落而干扰 HER2 信号传导。另外，抗 HER2 抗体的另一个重要作用机制是介导抗体依赖性细胞毒性（ADCC）。在 ADCC 中，抗 HER2 抗体与肿瘤细胞结合，然后通过 Fcγ 受体（FcγR）相互作用招募免疫细胞，如巨噬细胞。曲妥珠单抗具有保守的人 IgG Fc 区域，并且能够招募负责抗体依赖性细胞毒性的免疫效应细胞（Hudis CA, N Engl J Med. 2007; 357(1):39-51）。曲妥珠单抗于 1998 年 9 月获得美国 FDA 批准，用于治疗肿瘤过度表达 HER2 并接受一种或多种化疗方案治疗转移性乳腺癌的患者；

帕妥珠单抗 (Pertuzumab, 又被称为 Perjeta、Omnitarg) 是人源化单克隆抗体, 其结合 HER2 受体的胞外结构域, 并且抑制 HER2 和一起 HER 受体的二聚化。帕妥珠单抗重链和轻链可变区的氨基酸序列在美国专利 7,560,111 中公开。帕妥珠单抗主要与人 HER2 的 245-333 区内的残基发生相互作用, 特别是残基 His245、Val286、Ser288、Leu295、His296 或 Lys311 (Franklin et al., Cancer Cell 5: 317-328, 2004)。研究表明, 帕妥珠单抗在破坏乳腺癌和前列腺癌细胞系中 HER1-HER2 和 HER3-HER2 复合物形成方面的有效性强于曲妥珠单抗 (Agus et al., J Clin Oncol. 2005; 23(11):2534-43. Epub Feb 7, 2005), 帕妥珠单抗在 2012 年 6 月获得美国 FDA 批准, 和曲妥珠单抗及多西他赛联合用于治疗未接受过抗 HER2 治疗或化疗的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者;

Margetuximab (又被称为 MGAH22、Margenza) 是一种靶向 HER2 蛋白的 Fc 工程单克隆抗体, 与 HER2 的胞外区结合。与曲妥珠单抗的可变区序列仅相差几个氨基酸, Fc 经过 F243L/R292P/Y300L/L235V/P396L 五个位点突变, 提高对 CD16A 亲和力, 增强了 ADCC 活性。修饰后 Margetuximab 的 Fc 区增加与激活性 Fc 受体 FCGR3A (CD16A) 的结合, 并减少与抑制性 Fc 受体 FCGR2B (CD32B) 的结合, 从而导致更强的 ADCC 作用和 NK 细胞活化 (Nordstrom J. et al., Breast Cancer Research, 2011; 13: R123)。Margetuximab 在 2020 年 12 获美国 FDA 批准, 用于治疗已接受过 2 种或 2 种以上抗 HER2 靶向治疗的成年转移性 HER2 阳性乳腺癌 (MBC) 患者, 其中至少 1 种抗 HER2 靶向疗法是用于治疗转移性乳腺癌;

HT-19 是另一种抗 HER2 单克隆抗体, 它结合人 HER2 的表位不同于曲妥珠单抗或帕妥珠单抗的结合表位, 并经证实其抑制 HER2 信号传导的能力与曲妥珠单抗相当, 与曲妥珠单抗和帕妥珠单抗组合可促进 HER2 降解 (Bergstrom D. A. et al., Cancer Res. 2015; 75:LB-231)。

本发明中, 所述抗 HER2 抗体只要是特异性地与 HER2 结合 (例如通过 HER2 结合而具有在 HER2 表达细胞中内化的活性的抗 HER2 抗体) 即可, 不限于上述列举的抗体。

本发明中“抗 HER2 抗体”的同种型 (isotype) 包括 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 等, 优选 IgG1、IgG2 或 IgG4。

本发明中所述“抗 HER2 抗体”或其抗原结合片段可包含 Fc 区, 所述 Fc 区可进一步被修饰。在一些情况下, 所述 Fc 区中的一个或多个突变导致包含这样的修饰的 Fc 区的药物在以下方面的改善, 例如: 效应功能的降低、药物代谢半衰期调节的改变及药物稳定性的改变。在一些情况下, 修饰的 Fc 区可包含一个或多个突变, 这些突变将降低或消除抗体与免疫系统之间的相互作用。关键的相互作用可包括抗体 Fc 与 Fc γ 受体的相互作用, 以及与补体系统的 C1q 的相互作用。在使用 IgG1 作为本发明的抗体的同种型的情况下, 能够通过取代恒定区的氨基酸残基的一部分来调整效应功能。作为减少或减弱效应功能的 IgG1 的变体, 包括但不限于: IgG1 LALA (IgG1-L234A、L235A)、IgG1 LAGA (IgG1-L235A、G237A) 等, 优选为 IgG1 LALA。上述 L234A、L235A 表示由 EU index (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., Vol.63, No.1(May 15, 1969), p.78-85) 确定的 234 位、235 位的亮氨酸被丙氨酸取代, G237A 表示由 EUindex 确定的 237 位的甘氨酸被丙氨酸取代。

术语“HER2 低表达”一般是指在临床检测中 HER2 表达水平为 IHC 1+, 或 IHC 2+/FISH 阴性(即

IHC 2+且同时 FISH 检测为阴性)。术语“HER2 高表达”和“HER2 阳性”可互换使用，一般是指在临床检测中 HER2 表达水平为 IHC 2+/FISH 阳性(即 IHC 2+且同时 FISH 检测为阳性)，或 IHC 3+。当 IHC 染色强度报告为一个范围时，本文中的术语“HER2 低表达”除包括 IHC 1+，或 IHC 2+/FISH 阴性外，还包括 IHC 0 至 1+及 IHC 1+至 2+的范围。术语“HER2 高表达”和“HER2 阳性”各自除包括 IHC 2+/FISH 阳性，或 IHC 3+外，还包括 IHC 2+至 3+的范围。在本发明中，FISH 阴性是指 FISH 检测结果显示 HER2 基因无扩增，FISH 阳性是指 FISH 检测结果显示 HER2 基因扩增。

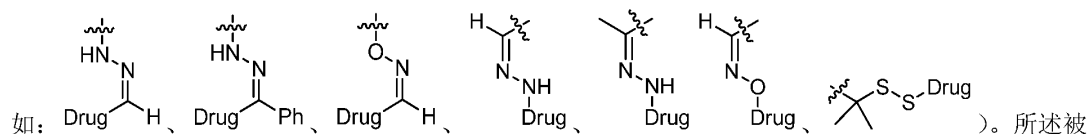
术语“片段”、“衍生物”和“类似物”是指基本上保持本发明抗体相同的生物学功能或活性的多肽。本发明的多肽片段、衍生物或类似物可以是 a)有一个或多个保守或非保守性氨基酸残基(优选保守性氨基酸残基)被取代的多肽，而这样的取代的氨基酸残基可以是也可以不是由遗传密码编码的，或 b)在一个或多个氨基酸残基中具有取代基团的多肽，或 c)成熟多肽与另一个化合物(比如延长多肽半衰期的化合物，例如聚乙二醇)融合所形成的多肽，或 d)附加的氨基酸序列融合到此多肽序列而形成的多肽(如前导序列或分泌序列或用来纯化此多肽的序列或蛋白原序列，或与 6His 标签形成的融合蛋白)。

本发明中，所述单抗的生物类似物(biosimilar)是指尽管在临床上其非活性成分存在微小差异，但该单抗的生物类似物和所述单抗高度相似，并且在安全性和/或有效性等方面没有临床意义上的差异。

术语“连接体”和“Linker”是指用于连接小分子药物 D 和抗体的可降解或不可降解的连接片段。一个抗体分子可以连接多个带有小分子药物 D 的 Linker，通常情况下，每个 Linker 可以连接一个或多个小分子药物，本发明中，优选每个 Linker 连接一个小分子药物 D。通常情况下，每个抗体可以和多个 Linker 连接，本发明中，优选每个抗体和 1~10 个 Linker 连接；更优选每个抗体和 1~8 个 Linker 连接。

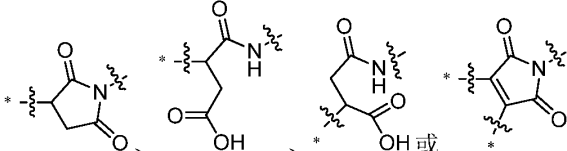
本发明中，所述不可降解的 Linker 是指所述 Linker 在体内和体外具有酶稳定性和/或化学稳定性，小分子药物 D 的释放可能不依赖于血浆和肿瘤组织及细胞内酶水平的差异化性质。小分子药物 D 的释放可以通过抗原介导的吞噬作用将抗体-免疫刺激偶联物内吞后将抗体降解至氨基酸水平，进而释放小分子药物 D 的衍生物，所述小分子药物 D 的衍生物由小分子药物 D、连接子和氨基酸残基或小分子药物 D 和连接子所共价连接的残基所组成。

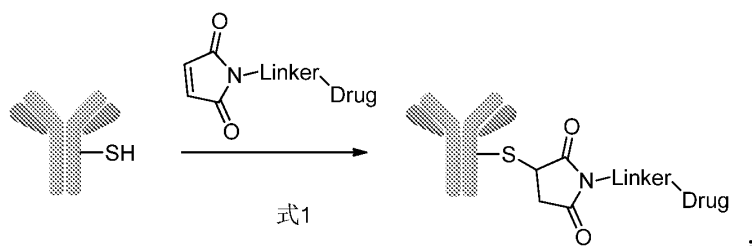
本发明中，所述可降解的 Linker 可以在体内或体外被降解，其包含可被体内或体外特定酶降解的连接子或包含自身化学不稳定的连接子。可降解的 Linker 可以在细胞内被降解从而释放小分子药物 D，例如可以在细胞质中被还原，在溶酶体酸性条件下降解或被细胞内特定的蛋白酶或其它酶降解。所述可降解 Linker 包含一个或多个酶促降解连接子、化学不稳定连接子或其它可降解的连接子，其它部分可以是不被酶降解或化学稳定的连接子。所述化学不稳定连接子包括肼、腙和/或二硫化物基团(例

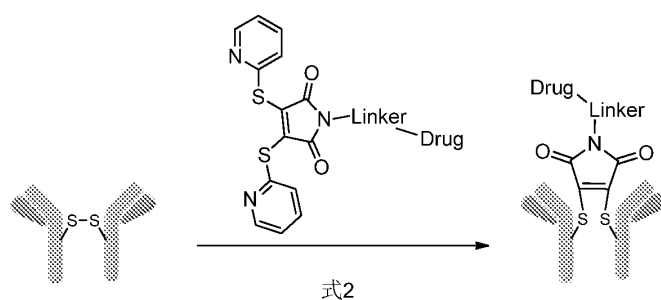


酶特异性降解的连接子是基于 1) 肽形成的连接子。肽键可具有良好的血清稳定性，是由于溶酶体蛋白水解酶在血液中活性较在某些肿瘤组织内活性低很多，因此，Linker 可以选择性在某些肿瘤组织或细胞内被降解进而释放小分子药物 D。所述溶酶体酶可以选自组织蛋白酶 B、组织蛋白酶 S、纤溶酶、弹性蛋白酶、 β -葡萄糖醛酸酶或 β -半乳糖苷酶等。基于肽形成的连接子可以是四肽（例如：Gly-Phe-Leu-Gly、Ala-Leu-Ala-Leu、Gly-Gly-Phe-Gly）、三肽（Val-Leu-Lys、Ala-Pro-Val）、二肽（例如 Val-Cit、Cit-Val、Val-Ala、Ala-Val、Ala-Cit、Cit-Ala、Asn-Cit、Cit-Asn、Cit-Cit、Val-Glu、Glu-Val、Ser-Cit、Cit-Ser、Lys-Cit、Cit-Lys、Asp-Cit、Cit-Asp、Ala-Val、Val-Ala、Phe-Lys、Lys-Phe、Val-Lys、Lys-Val、Ala-Lys、Lys-Ala、Phe-Cit、Cit-Phe、Leu-Cit、Cit-Leu、Ile-Cit、Cit-Ile、Phe-Arg、Arg-Phe、Cit-Trp、Trp-Cit）或氨基酸单体，基于肽形成的连接子优选为二肽连接子。所述其它可被降解的连接子可包括通过 PEG 羧酸或活化的 PEG 羧酸与小分子药物 D 上的羟基反应所形成的酯连接键，其中此类酯连接键可以在生理条件下水解进而释放小分子药物 D。可水解降解的连接键包括但不限于碳酸酯键、由胺和醛反应产生的亚胺连接键、通过羟基和磷酸基团反应得到的磷酸酯键、通过羟基和醛反应得到的缩醛连接键、通过甲酸酯和羟基反应得到的原酸酯连接键等。可裂解的 Linker 中还可以包括不可裂解的片段，例如包括聚乙二醇（PEG）及其相关聚合物。2) 通过焦磷酸酯或磷酸酯形成的连接子。溶酶体酸性焦磷酸酯酶和酸性磷酸酯酶是在溶酶体中将焦磷酸酯和末端单磷酸酯分别水解为其母体醇的酶。靶向这些酶可以有效释放末端为烷基醇的小分子药物 D。

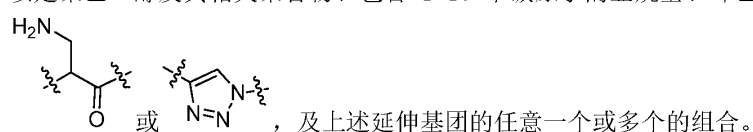
本发明中，所述“连接体”还包括可与抗体连接的连接头，本发明中，连接体可通过连接头和抗体中的巯基（例如半胱氨酸基团）。所述连接头优选为马来酰亚胺基团及开环后的马来酰亚胺基团（例

如：，*标记位点是和抗体相连接的位点），所述马来酰亚胺基团和抗体的巯基（例如：半胱氨酸基团）的连接具有特异性（例如式 1 或式 2 所示）。

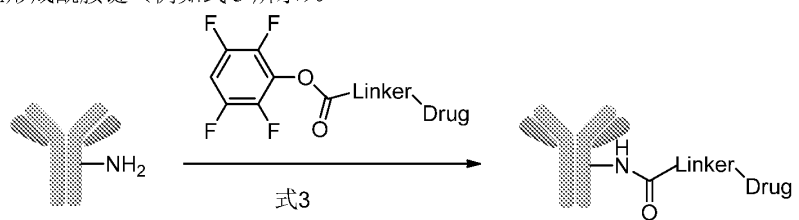




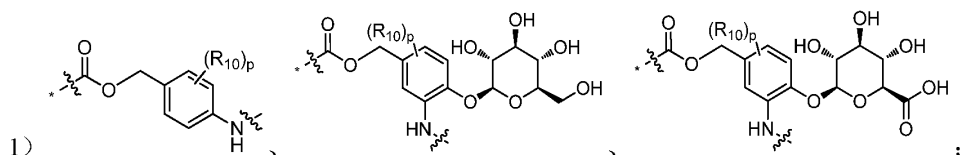
本发明中,所述“连接体”进一步还可以包括延伸基团 (Spacer),所述连接头可以直接与连接体中的连接子相互连接,或者通过延伸基团 (Spacer) 与连接体中的连接子相互连接。所述延伸基团可以是聚乙二醇及其相关聚合物、包含 1~10 个碳原子的亚烷基、环己基、酰胺基、酯基、氧代基、



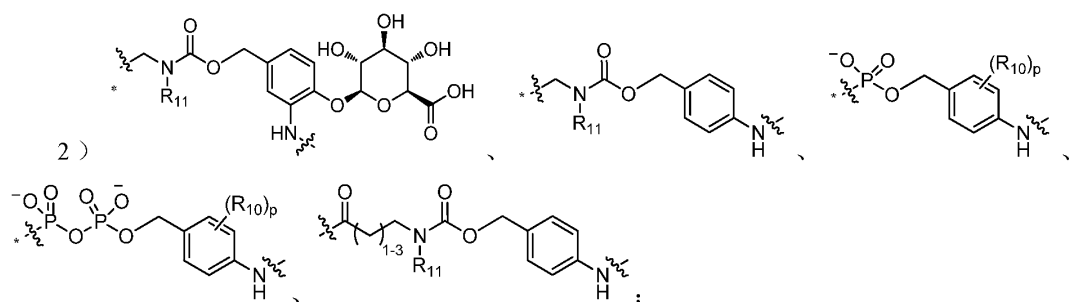
所述“连接体”还可以通过连接子或延伸基团中的羧基或酯基和抗体中的氨基(例如赖氨酸基团)反应形成酰胺键(例如式3所示)。



本发明中,所述“连接体”还可以进一步包括自脱落基团 (self-immolative),所述自脱落基团将小分子药物 D 和酶降解位点从空间上分开。常见的自脱落基团通常包含以下基本结构:



自脱落基团还可以通过氨基亚甲基基团、氨基 C₃₋₅ 烷酰基基团、磷酸酯基或焦磷酸酯基和小分子 D 上的羟基连接:

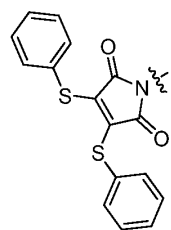
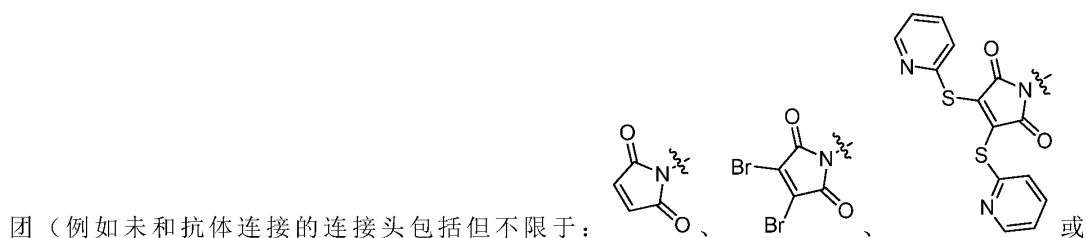


1) 中*标记位点是和小分子药物 D 相连接的位点,优选和小分子药物 D 上的氨基连接;2) 中*

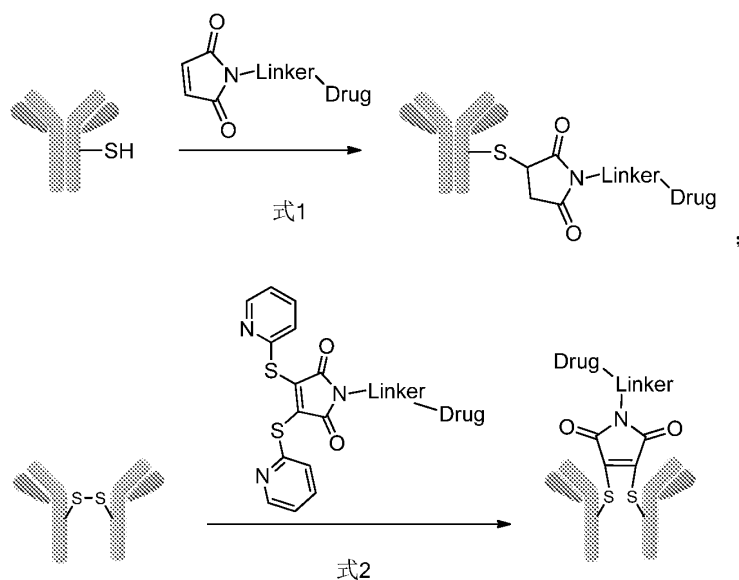
标记位点是和小分子药物 D 相连接的位点，优选和小分子药物 D 上的羟基连接。

术语“连接体 2”和“LinkerX”是指用于连接小分子药物 D 的可降解或不可降解的连接片段，其未和抗体分子连接；但可继续通过反应与抗体分子连接，形成上述的“连接体”。通常情况下，每个 LinkerX 可以连接一个小分子药物，本发明中，优选每个 LinkerX 连接一个小分子药物 D。除未和抗体分子连接外，所述的连接体 2 的其余定义与上述的“连接体”相同。

本发明中，所述“连接体 2”还包括尚未和抗体连接的连接头，本发明中，连接子可通过连接头和抗体中的巯基（例如半胱氨酸基团）。所述连接头优选为马来酰亚胺基团及开环后的马来酰亚胺基



），所述马来酰亚胺基团和抗体的巯基（例如：半胱氨酸基团）的连接具有特异性（例如式 1 或式 2 所示）。



术语“和/或”包括一个或多个相关的所列项目的任意的和所有的组合。

术语“C_{A-B}”是指包括起点到终点的范围，其中 A 和 B 及其范围中的各点均为整数，表示碳原子

的数目, 例如 C_{1-4} 表示碳原子数目为 1、2、3 或 4; C_{1-6} 表示碳原子数目为 1、2、3、4、5 或 6; C_{3-8} 表示碳原子数目为 3、4、5、6、7 或 8; C_{A-B} 可以跟任何包含碳原子的基团联合使用用于限定碳原子的个数, 例如 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-4} 烷基等。

术语“烷基”是指包含 1-20 个碳原子的饱和直链或支链烃基, 优选 1-10 个碳原子, 更优选 1-8, 1-6, 1-4 或 1-3 个碳原子, 烷基的代表性例子包括但不限于: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、异丁基、正戊基、正己基、正庚基、辛基、壬基、癸基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、4,4-二甲基戊基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、2,2,4-三甲基戊基、十一烷基、十二烷基, 及它们的各种异构体等。

术语“烯基”指含有至少 1 个碳碳双键的直链、支链或者环状非芳香烃基。其中可以存在 1-3 个碳碳双键, 优选存在 1 个碳碳双键。术语“ C_{2-4} 烯基”是指具有 2-4 个碳原子的烯基, 术语“ C_{2-6} 烯基”是指具有 2-6 个碳原子的烯基, 包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、2-甲基丁烯基和环己烯基。所述的烯基可以被取代。

术语“炔基”是指含有至少 1 个碳碳三键的直链、支链或者环状烃基。其中可以存在 1-3 个碳碳三键, 优选存在 1 个碳碳三键。术语“ C_{2-6} 炔基”是指具有 2-6 个碳原子的炔基, 包括乙炔基、丙炔基、丁炔基和 3-甲基丁炔基。

术语“亚烷基”是指包含 1-20 个碳原子的饱和直链或支链非桥连性的二价烷基, 优选 1-8 个碳原子, 更优选 1-6 或 1-4 个碳原子, 例子包括但不限于 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_2-$ 、 $=CH_2$ 、 $=CHCH_3$ 、 $=C(CH_3)_2$ 。

术语“亚烯基”是指包含至少 1 个碳碳双键的直链、支链或者环状非芳香二价烃基, 其中可以存在 1-3 个碳碳双键, 优选存在 1 个碳碳双键。所述亚烯基优选包含 2-8 个碳原子, 更优选 2-6 或 2-4 个碳原子。

术语“亚炔基”是指包含至少 1 个碳碳三键的直链、支链或者环状非芳香二价烃基。其中可以存在 1-3 个碳碳三键, 优选存在 1 个碳碳三键。所述亚炔基优选包含 2-8 个碳原子, 更优选 2-6 或 2-4 个碳原子。

术语“环烷基”是指包含 3-20 个碳原子的饱和或部分不饱和(包含 1 或 2 个双键)的单环或多环基团。“单环环烷基”优选 3-10 元单环烷基, 更优选 3-8 元单环烷基, 例如: 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸基、环十二烷基、环己烯基。“多环环烷基”包括“桥环基”、“稠合环烷基”和“螺环烷基”, “桥环基”的代表性例子包括但不限于: 冰片基、双环[2.2.1]庚烯基、双环[3.1.1]庚烷基、双环[2.2.1]庚烷基、双环[2.2.2]辛烷基、双环[3.2.2]壬烷基、双环[3.3.1]壬烷基、双环[4.2.1]壬烷基和金刚烷基等。“稠合环烷基”包含稠合到苯基、环烷基或杂芳基上的环烷基环, 稠合环烷基包括但不限于: 苯并环丁烯基、2,3-二氢茚基、十氢萘基等。单环环烷基或多环环烷基可

以通过环上任意的碳原子链接到母体分子上。

术语“杂环烷基”指由碳原子以及选自氮、氧、硫、硼等杂原子和/或含硫杂原子基团组成的饱和或部分不饱和（包含 1 或 2 个双键）的非芳香环状基团，此环状基团可为单环或多环基团，其中，所述含硫杂原子基团选自但不限于 S(O)、S(O)₂ 和 S(O)(NH)。在本发明中，杂环烷基中杂原子和/或杂原子基团个数优选 1、2、3 或 4，杂环烷基中的硼、氮或碳原子可任选地被氧化。氮原子可任选进一步被其他基团取代而形成叔胺或季铵盐。“单环杂环烷基”优选 3-10 元单环杂环烷基，更优选 3-8 元单环杂环烷基。例如：吡咯烷基、二氢吡咯烷基、二氢咪唑基、二氢吡唑基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、哌啶基、氮丙啶基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉-S-氧化物-4-基、哌啶基、哌嗪基、1,4-二氧六环基、高哌嗪基、1-亚氨基-1-氧化四氢-2H-噻喃基、1,1-二氧化四氢噻吩基、1-亚氨基-1-氧化四氢噻吩基、1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-噻喃基、1-亚氨基-1-氧化-3,4-二氢-2H-噻喃基、1,1-二氧化-2,3-二氢噻吩基、1-亚氨基-1-氧化-2,3-二氢噻吩基等。“多环杂环烷基”包括“稠合杂环烷基”、“螺杂环基”和“桥杂环烷基”。“稠合杂环烷基”包含稠合到苯基、环烷基、杂环烷基或杂芳基的单环杂环烷基环，稠合杂环烷基包括但不限于：2,3-二氢苯并呋喃基、1,3-二氢异苯并呋喃基、二氢吲哚基、2,3-二氢苯并[b]噻吩基、二氢苯并哌喃基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、1,2,3,4-四氢萘啶基、5,6,7,8-四氢萘啶基、1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环基等。单环杂环烷基和多环杂环烷基可以通过环上任意的环原子链接到母体分子上。上述环原子特指组成环骨架的碳原子和/或氮原子。

术语“环烷基烷基”是指环烷基与母核结构之间通过烷基连接。由此，“环烷基烷基”包含上述烷基和环烷基的定义。

术语“杂环烷基烷基”是指杂环烷基与母核结构之间通过烷基连接。由此，“杂环烷基烷基”包含上述烷基和杂环烷基的定义。

术语“烷氧基”指通过氧桥连接的具有所述碳原子数目的环状或者非环状烷基，包含烷基氧基、环烷基氧基和杂环烷基氧基。由此，“烷氧基”包含上述烷基、杂环烷基和环烷基的定义。

术语“羟基烷基”是指烷基上任意一个氢原子被羟基所取代，包括但不限于：-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂C(CH₃)₂OH。

术语“杂环烯基”是指具有指定环原子数（例如，5~10 元）的、指定杂原子数（例如，1 个、2 个或 3 个）的、指定杂原子种类（N、O 和 S 中的一种或多种）的、环状的、不饱和的一价烃基，其具有一个或多个（例如，1 个、2 个或 3 个）碳-碳 sp² 双键，其为单环，不具有芳香性。杂环烯基通

过碳原子或杂原子与分子其余部分相连。杂环烯基包括但不限于：



等。

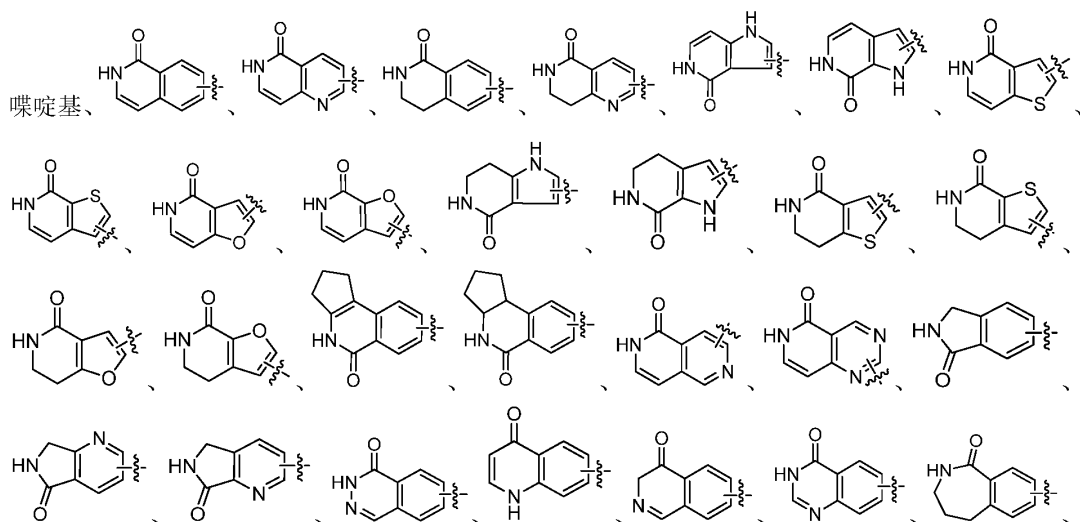
术语“杂烯环”满足下述任一条件，其余定义同术语“杂环烯基”：与分子其余部分共用两个原

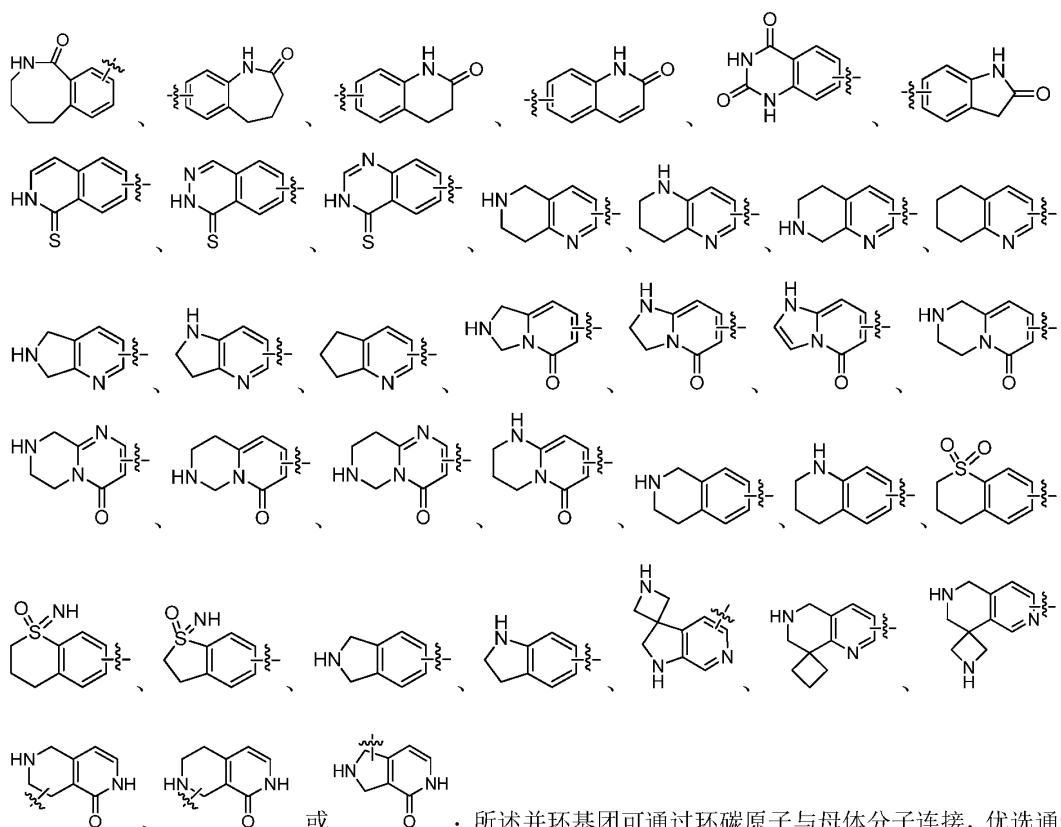
子和一根键。

术语“芳基”是指任何稳定的 6-20 元单环或多环芳香族基团，例如：苯基、萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茚基或联苯基等。

术语“杂芳基”是指至少 1 个环上的碳原子被选自氮、氧或硫的杂原子置换所形成的芳香环基团，其可为 5-7 元单环结构或 7-20 稠合环结构，优选 5-6 元杂芳基。在本发明中，杂原子个数优选 1、2 或 3，包括：吡啶基、吡啶酮基、嘧啶基、嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮基、嘧啶酮基、哌嗪基、哒嗪酮基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,3,4-噻二唑、1,2,4-三氮唑基、1,2,3-三氮唑基、四氮唑基、吡唑基、异吡唑基、吡啶基、异吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并[d][1,3]二氧戊环基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、异喹啉基、异喹啉酮基、喹唑啉基、4-羟基噻吩并[3,2-*c*]吡啶基、4,5-二氢-4-氧代呋喃[3,2]吡啶基、4-羟基-5-氮杂吡啶基、呋喃[2,3-*c*]并吡啶-7(6*H*)-酮基、噻吩[2,3-*c*]并吡啶-7(6*H*)-酮基等。

术语“并环基团”是指有两个、三个或四个环状结构彼此共用两个相邻原子形成的并环结构，所述并环基团中还可进一步包括一个螺环或桥环基团。本发明所指并环基团为饱和、不饱和或者部分饱和的并环结构，优选至少一个环为芳香环。更优选二环或三环并环基团，并且至少有一个环为芳香环。本发明中，所述并环基团为 8-20 元，优选 8-12 元并环基团，更优选为 8-10 元并环基团。并环基团的具体实施例包括但不限于：苯并环丁烯基、2,3-二氢-1*H*-茛基、1,2,3,4-四氢萘基、6,7,8,9-四氢-5*H*-苯并[7]轮烯基、6,9-二氢-5*H*-苯并[7]轮烯基、5,6,7,8,9,10-六氢苯并[8]轮烯基、2,3-环戊烯并吡啶基、5,6-二氢-4*H*-环戊基[b]噻吩基、5,6-二氢-4*H*-环戊基[b]呋喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、1,3-二氢异苯并呋喃基、二氢吡咯基、2,3-二氢苯并[b]噻吩基、二氢苯并哌喃基、1,2,3,4-四氢喹啉基、2,3-二氢-1,4-苯并二噁烷基、3,4-二氢-2*H*-1,4-苯并噁嗪基、萘啶基、萘基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并吡咯基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、吡啶基、苯并吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、喹啉基、异喹啉基、嘌呤基、





或；所述并环基团可通过环碳原子与母体分子连接，优选通过芳香环碳原子与母体分子链接。所述并环基团可以为未取代或者选择性地被一个或多个取代基取代在任意位置。

术语“芳基烷基”是指芳基与母核结构之间通过烷基连接。由此，“芳基烷基”包含上述烷基和芳基的定义。

术语“杂芳基烷基”是指杂环烷基与母核结构之间通过烷基连接。由此，“杂芳基烷基”包含上述烷基和杂芳基的定义。

术语“卤素”表示氟、氯、溴或碘。

术语“卤代烷基”是指被卤素任意取代的烷基。由此，“卤代烷基”包含以上卤素和烷基的定义。

术语“卤代烷氧基”是指被卤素任意取代的烷氧基。由此，“卤代烷氧基”包含以上卤素和烷氧基的定义。

术语“氨基”是指-NH₂，术语“烷氨基”是指氨基上至少一个氢原子被烷基所取代，包括但不限于：-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₂CH₃)₂。由此，“烷氨基”包含上述烷基和氨基的定义。

术语“硝基”是指-NO₂。

术语“氰基”是指-CN。

术语“氧代基”是指=O。

本发明中，氨基酸的缩写为常规缩写，例如：丙氨酸（Ala）、精氨酸（Arg）、天冬氨酸（Asp）、

半胱氨酸 (Cys)、天冬酰胺 (Asn)、谷氨酸 (Glu)、甘氨酸 (Gly)、组氨酸 (His)、异亮氨酸 (Ile)、亮氨酸 (Leu)、赖氨酸 (Lys)、苯丙氨酸 (Phe)、丝氨酸 (Ser)、色氨酸 (Trp)、瓜氨酸 (Cit)、缬氨酸 (Val)、脯氨酸 (Pro)。

本发明所述“室温”是指 15-30℃。

本发明“抗体-免疫刺激偶联物”、“化合物”和“药学上可接受的盐”中的取代基 R、R₁、R₂、R₃、R₄、R_{4'}、R₅、R₆、R₇、R₈、R_{8'}、R₉、R₁₀、R₁₁、R_{12a}、R_{12b}、R_{12c}、R_{13a}、R_{13b}、R_a、R_b、R_d、R_e、R_{e'}、R_f、R_{f'}和 L₁₋₅ 中如存在互变异构体，则可以以单一的互变异构体或它们的混合物的形式存在，较佳地以较稳定的互变异构体为主的形式存在。

本发明所述的“药学上可接受的盐”在 Berge, et al., “Pharmaceutically acceptable salts”, J. Pharm. Sci., 66, 1-19(1977)中有讨论，并对药物化学家来说是显而易见，所述的盐是基本上无毒性的，并能提供所需的药代动力学性质、适口性、吸收、分布、代谢或排泄等。本发明所述化合物可以具有酸性基团、碱性基团或两性基团，典型的药学上可接受的盐包括通过本发明化合物和酸反应制备得到的盐。

术语“溶剂合物”是指化合物与溶剂（包括但不限于：水、甲醇、乙醇等）结合形成的物质。溶剂合物分为化学计量类溶剂合物和非化学计量类溶剂合物。溶剂合物包括但不限于：一水合物。

术语“药学上可接受的盐的溶剂合物”是指化合物与药学上可接受的酸或碱、溶剂（包括但不限于：水、甲醇、乙醇等）结合形成的物质。其中，溶剂的数量可以是化学计量的，也可以是非化学计量的。药学上可接受的盐的溶剂合物包括但不限于：单盐酸盐一水合物。

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：该含氮化合物对 TLR8 具有良好调节作用，可以有效治疗、缓解和/或预防由于免疫抑制所引起的各种相关疾病，例如癌症或病毒感染。

附图说明

图 1 为载体、本发明抗体-免疫刺激偶联物和阳性对照在 MC38-HER2 小鼠结肠癌细胞小鼠皮下移植瘤模型中的抗肿瘤效果图，可以看出本发明抗体-免疫刺激偶联物的抗肿瘤效果明显优于阳性对照。

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。

本发明所有化合物的结构可通过核磁共振 (¹H NMR) 和/或质谱检测 (MS) 鉴定。

¹H NMR 化学位移 (δ) 以 PPM 记录 (10⁻⁶)。NMR 通过 Bruker AVANCE-400 光谱仪进行。合适的溶剂是氘代氯仿 (CDCl₃)，氘代甲醇 (CD₃OD)，氘代二甲亚砜 (DMSO-*d*₆)，重水 (D₂O)，四甲基硅烷作为内标 (TMS)。

液质联用(LCMS)由 Agilent 1200HPLC/6120 质谱仪测定,使用色谱柱: Xtimate C18, 3.0×50mm, 3μm, 柱温 40°C; 或由 Thermo UltiMate 3000HPLC/MSQ PLUS 质谱仪测定,使用色谱柱 Xbridge C18, 3.0×50 mm, 3.5μm, 柱温 30°C。Agilent 梯度洗脱条件一: 95-5%溶剂 A₁ 和 5-95%溶剂 B₁ (0-2.0 分钟), 然后 95%溶剂 B₁ 和 5%溶剂 A₁ (保持 1.1 分钟), 百分数为某一溶剂占总溶剂体积的体积百分数。溶剂 A₁: 0.01%三氟乙酸(TFA)的水溶液; 溶剂 B₁: 0.01%三氟乙酸的乙腈溶液; 百分数为溶质占溶液的体积百分数。Thermo 梯度洗脱条件二: 95-5%溶剂 A₂ 和 5-95%溶剂 B₂ (0-2 分钟), 然后 95%溶剂 B₂ 和 5%溶剂 A₂ (保持 1.8 分钟), 百分数为某一溶剂占总溶剂体积的体积百分数。溶剂 A₂: 10 mM 的碳酸氢铵的水溶液; 溶剂 B₂: 乙腈。

制备高效液相色谱仪(*prep*-HPLC)使用 Gilson GX-281 制备液相色谱或 Agela FLEXA-HP 制备液相色谱。色谱柱为: Xtimate 21.2*250 mm, 10 μm。分离条件 1: 流动相 A: 0.05%盐酸水溶液, 流动相 B: 乙腈; 分离条件 2: 流动相 A: 10mmol/L 碳酸氢铵水溶液, 流动相 B: 乙腈; 分离条件 3: 流动相 A: 0.1%三氟乙酸水溶液, 流动相 B: 乙腈。检测波长: 214nm&254nm; 流速: 15.0 mL/分钟。

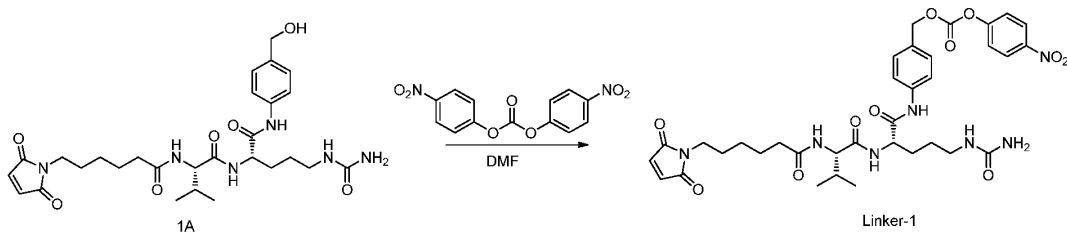
快速柱层析(Flash 柱层析)(flash system/Cheetah™)使用的是 Agela Technologies MP200, 配套使用的正相分离柱为 Flash column Silica-CS (25g、40g、80g、120g 或 330g), 天津博纳艾杰尔, 洗脱体系为乙酸乙酯/石油醚, 或二氯甲烷/甲醇; 反相分离柱为 C18 反相柱(Spherical C18, 40-75μm, 100Å, SepaFlash®型号: SW-040), 洗脱体系为 10 mM 碳酸氢铵水溶液/乙腈或 0.05%三氟乙酸水溶液/乙腈。

本发明实施例中使用的缩写含义如下:

(Boc)₂O: 二碳酸二叔丁酯; BINAP: 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦; DMF: *N,N*-二甲基甲酰胺; DMSO: 二甲亚砜; DIPEA: *N,N*-二异丙基乙胺; EDCI: 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐; HATU: O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲; LiHMDS: 双三甲基硅基胺基锂; PdCl₂dppfCH₂Cl₂: [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物; Pd₂(dba)₃: 三(二亚苄基丙酮)二钯; Pd(PPh₃)₄: 四(三苯基膦)钯; TBSCl: 叔丁基二甲基氯硅烷; Xantphos: 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲氧杂蒽; Xphos: 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯。

中间体的合成:

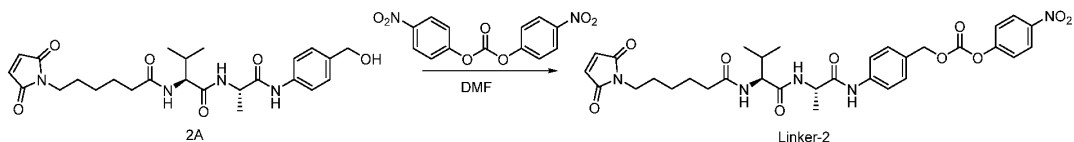
Linker-1 的合成



向化合物 1A (150 mg, 0.26 mmol) 的 DMF (4 mL) 溶液中依次加入二(对硝基苯)碳酸酯 (158 mg, 0.52 mmol) 和 DIPEA (101 mg, 0.78 mmol), 反应液在室温下搅拌过夜。反应液过滤后减压浓缩, 残留物经 Flash 柱层析 (10 mM 碳酸氢铵水溶液/乙腈=0-65%) 纯化得到 Linker-1 (125 mg) 为淡黄色

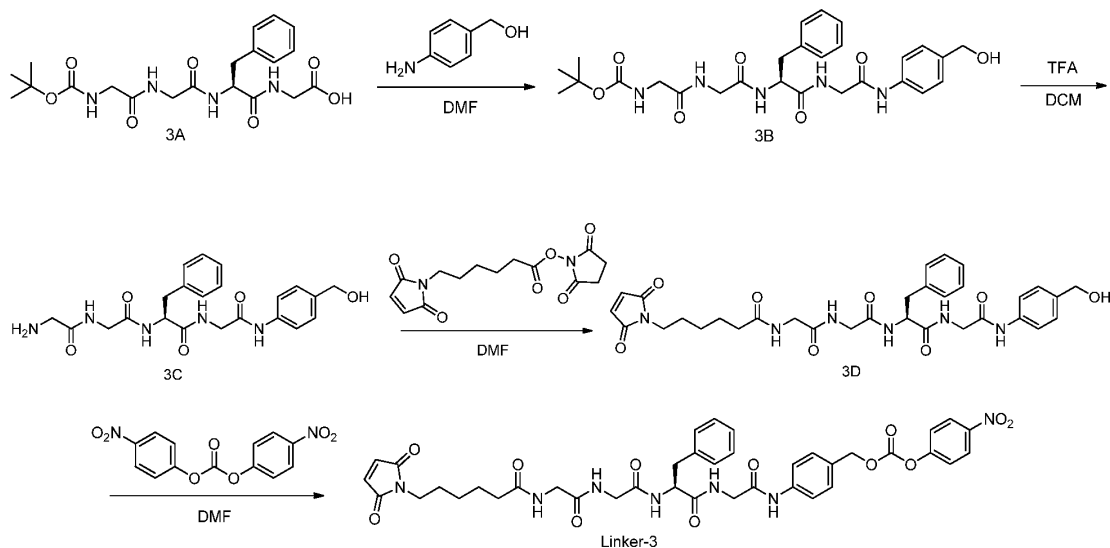
固体。m/z: $[M+H]^+$ 738.1。

Linker-2 的合成



向化合物 2A (120 mg, 0.25 mmol) 的 DMF (3 mL) 溶液中依次加入二(对硝基苯)碳酸酯 (152 mg, 0.50 mmol) 和 DIPEA (97 mg, 0.75 mmol)，反应液在室温下搅拌过夜。反应液过滤后减压浓缩，残留物经 Flash 柱层析 (10 mM 碳酸氢铵水溶液/乙腈=0-85%) 纯化得到 Linker-2 (115 mg) 为淡黄色固体。m/z: $[M+H]^+$ 652.1。

Linker-3 的合成



步骤 1: 向化合物 3A (436 mg, 1.0 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液中依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (456 mg, 1.2 mmol) 和 DIPEA (258 mg, 2.0 mmol)，反应体系在室温下搅拌 5 分钟，然后加入 (4-氨基苯基) 甲醇 (135 mg, 1.1 mmol)。该反应体系于室温下搅拌 16 小时后直接通过 Flash 柱层析 (10 mM 碳酸氢铵水溶液/乙腈=5%-75%) 纯化得化合物 3B (350 mg) 为白色固体。m/z: $[M+H]^+$ 542.1。

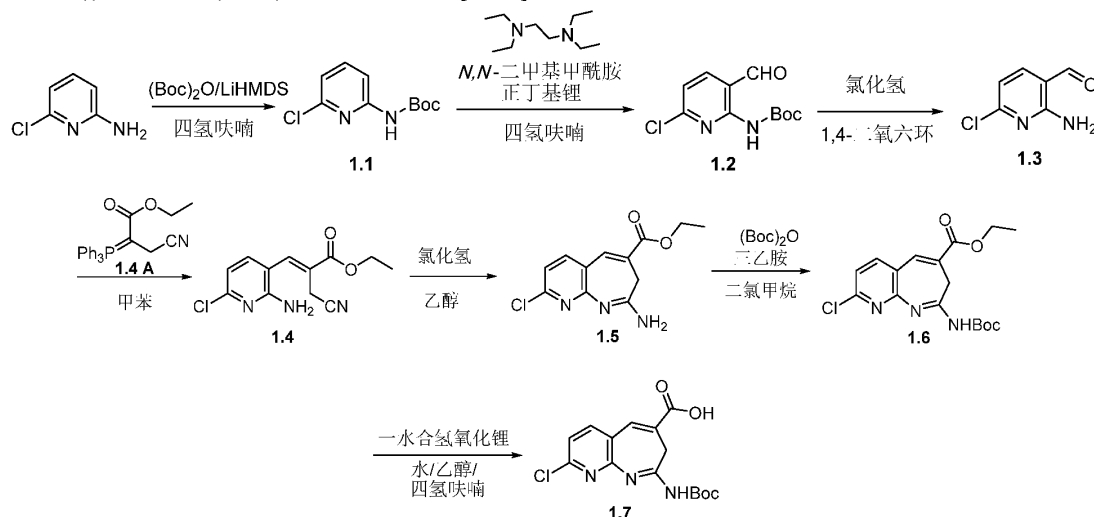
步骤 2: 冰浴条件下，向化合物 3B (350 mg, 0.65 mmol) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中滴加三氟醋酸 (2 mL)，反应液缓慢升到室温并继续搅拌 2 小时，减压浓缩除去大部分溶剂后直接通过 Flash 柱层析 (10 mM 碳酸氢铵水溶液/乙腈=5%-85%) 纯化得化合物 3C (270 mg) 为白色固体。m/z: $[M+H]^+$ 442.0。

步骤 3: 向化合物 3C (260 mg, 0.59 mmol) 的 DMF (2 mL) 溶液中滴加 DIPEA (152 mg, 1.18 mmol) 和 6-(马来酰亚胺基)己酸琥珀酰亚胺酯 (200 mg, 0.65 mmol)，反应液在室温下搅拌 2 小时后

直接通过 Flash 柱层析 (10 mM 碳酸氢铵水溶液/乙腈=5%-50%) 纯化得化合物 3D (300 mg) 为白色固体。m/z: [M+H]⁺635.3。

步骤 4: 向化合物 3D (280 mg, 0.44 mmol) 的 DMF (3 mL) 溶液中依次滴加 DIPEA (170 mg, 1.32 mmol) 和二(对硝基苯)碳酸酯 (240 mg, 0.79 mmol), 反应液在室温下搅拌 2 小时后直接通过 Flash 柱层析 (10 mM 碳酸氢铵水溶液/乙腈=0%-60%) 纯化得 Linker-3 (290 mg) 为白色固体。m/z: [M+H]⁺800.1。

8-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氯-7H-吡啶并[2,3-b]氮杂卓-6-甲酸 (中间体 1.7) 的合成



步骤 1: 冰浴条件下, 向 2-氨基-6-氯吡啶 (40 g, 311 mmol) 和 LiHMDS (685 mL, 685 mmol, 1 M 四氢呋喃溶液) 的四氢呋喃 (400 mL) 溶液中滴加 (Boc)₂O (74.7 g, 342 mmol)。将该反应体系在室温下搅拌过夜后浓缩, 用乙酸乙酯 (400 mL) 稀释, 有机相分别用盐酸 (1 M)、饱和的碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 分离有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤、滤液减压浓缩, 残留物用乙醇重结晶, 过滤, 滤饼真空干燥后得到中间体 1.1 (39.5 g, 产率: 56%) 为黄色固体。

步骤 2: 氮气保护下, 于 -78°C 下向中间体 1.1 (39.5 g, 173 mmol) 和 N,N,N',N'-四甲基乙二胺 (74.4 g, 432 mmol) 的四氢呋喃 (400 mL) 溶液中滴加正丁基锂 (173 mL, 432 mmol, 2.5 M 正己烷溶液)。加毕, 将反应体系缓慢升至 -10°C 并在该温度下搅拌 2 小时。将反应体系再次冷却至 -78°C, 加入 DMF (25.3 g, 347 mmol)。加毕, 将反应体系缓慢升至室温并搅拌过夜。-10°C 下用盐酸 (1 M) 淬灭反应并调节 pH=2~3, 水相用乙酸乙酯萃取, 有机相分别用水和饱和食盐水洗涤, 分离有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤、滤液减压浓缩得中间体 1.2 (32.9 g, 产率: 74%) 为黄色固体。

步骤 3: 将中间体 1.2 (32.9 g, 128 mmol) 加入到氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (300 mL, 4 M), 反应液在室温下搅拌过夜。减压浓缩, 残留物用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH=7~8, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 并分别用水和饱和食盐水洗涤, 分离有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤、滤液减压浓缩得中间体 1.3 (18.9 g, 产率: 94%) 为黄色固体。m/z: [M+H]⁺157.0。

步骤 4: 将中间体 1.3 (18.9 g, 121 mmol) 和化合物 1.4A (46.8 g, 121 mmol) 的甲苯 (400 mL)

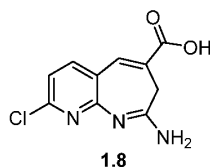
溶液回流搅拌过夜。减压浓缩除去溶剂，残留物用乙醇（150 mL）重结晶，过滤，滤饼真空干燥后得中间体 1.4（13.1 g，产率：41%）为黄色固体。m/z: $[M+H]^+$ 266.0。

步骤 5：将中间体 1.4（6.6 g，24.9 mmol）的氯化氢的乙醇溶液（80 mL，2 M）在 30°C 下搅拌两天。减压浓缩除掉溶剂，残留物用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH=7~8，用二氯甲烷/甲醇的混合溶剂（10/1）萃取水相，有机相分别用水和饱和食盐水洗涤，分离有机相用无水硫酸钠干燥，过滤、滤液减压浓缩得中间体 1.5（6.5 g，产率：98%）为黄色固体。m/z: $[M+H]^+$ 266.0; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.39 (br. s, 2H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.98 (s, 2H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

步骤 6：向中间体 1.5（6.5 g，24.5 mmol）的二氯甲烷（130 mL）溶液中加入 $(\text{Boc})_2\text{O}$ （13.4 g，61.2 mmol）。将反应体系在室温下搅拌 5 天后再加二氯甲烷（100 mL）稀释，有机相分别用柠檬酸水溶液（2 M）、饱和的碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤。分离有机相用无水硫酸钠干燥，过滤、滤液减压浓缩，残留物用 Flash 柱层析（石油醚/乙酸乙酯=100~1/1）纯化得到中间体 1.6（8.6 g，产率：78%）为黄色固体。

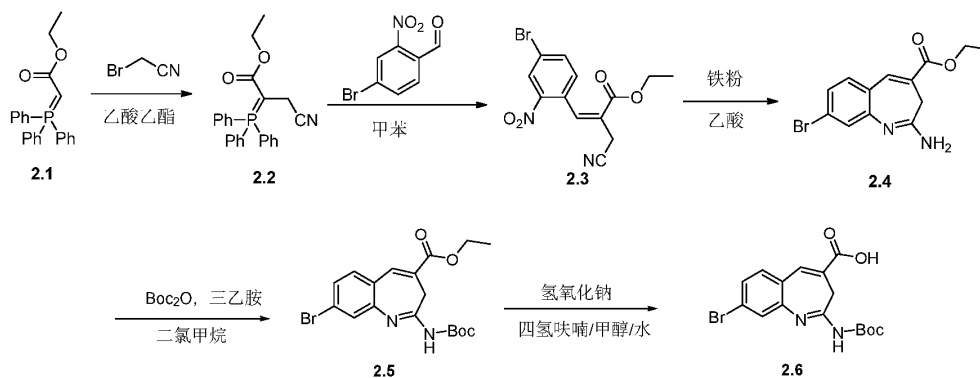
步骤 7：向中间体 1.6（4 g，10.9 mmol）的四氢呋喃（21 mL）、乙醇（14 mL）和水（7 mL）的混合溶液中加入一水合氢氧化锂（1.38 g，32.8 mmol）。反应体系在室温下搅拌过夜后倒入水中，然后用柠檬酸水溶液（2 M）调节 pH=4，过滤，滤饼分别用水和甲基叔丁基醚洗涤，有机相减压浓缩得到中间体 1.7（2.97 g，产率：80%）为土黄色固体。

8-氨基-2-氯-7H-吡啶并[2,3-b]氮杂卓-6-甲酸（中间体 1.8）的合成



利用中间体 1.7 步骤 7 的合成方法，用中间体 1.5 反应得到中间体 1.8。

8-溴-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3H-苯并[b]氮杂卓-4-甲酸（中间体 2.6）的合成



步骤 1：将中间体 2.1（20 g，57.4 mmol）和溴乙腈（6.9 g，57.4 mmol）的乙酸乙酯（200 mL）溶液回流搅拌 3 小时，过滤除去固体，滤饼用乙酸乙酯洗涤。滤液减压浓缩得中间体 2.2（17 g，产

率：76%) 为淡黄色油状物。

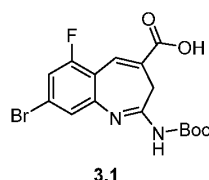
步骤 2：将 4-溴-2-硝基苯甲醛 (10 g, 43.9 mmol) 和中间体 2.2 (17 g, 43.9 mmol) 的甲苯 (170 mL) 溶液回流搅拌 2 小时，混合物冷却至室温后用短的硅胶柱过滤，用 25% 的乙酸乙酯石油醚溶液洗脱，减压浓缩除去大部分洗脱液，将剩余溶液置于 -18°C，放置 16 小时。有固体析出，过滤、滤饼真空干燥后得中间体 2.3 (8.2 g, 产率：55%) 为类白色固体。

步骤 3：将中间体 2.3 (4.2 g, 12.4 mmol) 的乙酸 (80 mL) 溶液加热到 80°C 后，15 分钟内向上述溶液中分批加入铁粉 (4.1 g, 74.3 mmol)，保持内温不超过 90°C，加毕，继续搅拌 3 小时。将反应体系冷却至室温，用硅藻土过滤，用乙酸乙酯淋洗。滤液减压浓缩，残留物用冷水稀释后用饱和的碳酸氢钠水溶液调节 pH>8，水相用乙酸乙酯萃取，合并有机相并用饱和食盐水洗涤，分离有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤、滤液减压浓缩，残留物用 10% 的乙酸乙酯石油醚溶液打浆，过滤，滤饼真空干燥后得中间体 2.4 (3 g, 产率：78%) 为类白色固体。

步骤 4：向中间体 2.4 (3 g, 9.7 mmol) 和三乙胺 (1.47 g, 14.6 mmol) 的二氯甲烷 (50 mL) 溶液中加入 (BOC)₂O (3.2 g, 14.6 mmol)。将反应体系在室温下搅拌 2 天后用二氯甲烷稀释，有机相分别用盐酸 (3 M)、饱和的碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤，分离有机相用无水硫酸钠干燥，过滤、滤液减压浓缩，残留物用 10% 的乙酸乙酯石油醚溶液打浆，过滤，滤饼干燥后得中间体 2.5 (1.6 g, 产率：40%) 为类白色固体。

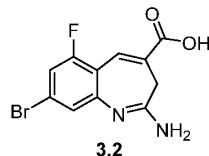
步骤 5：冰浴条件下，向中间体 2.5 (1.6 g, 3.91 mmol) 的四氢呋喃 (50 mL) 溶液中加入氢氧化钠水溶液 (1.0 M, 5.9 mL)。反应体系在室温下搅拌 16 小时，然后用盐酸 (0.5 M) 调节 pH=6，水相用乙酸乙酯萃取，合并有机相用饱和食盐水洗涤，分离有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤、滤液减压浓缩得中间体 2.6 (1.1 g, 产率：74%) 为淡黄色泡沫状固体。

8-溴-2-((叔丁氧羰基)氨基)-6-氟-3H-苯并[b]氮杂卓-4-甲酸 (中间体 3.1) 的合成



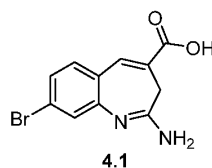
利用中间体 2.6 的合成方法，将步骤 2 中的 4-溴-2-硝基苯甲醛替换为 4-溴-2-氟-6-硝基苯甲醛得到中间体 3.1。

2-氨基-8-溴-6-氟-3H-苯并[b]氮杂卓-4-甲酸 (中间体 3.2) 的合成



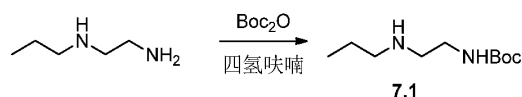
利用中间体 2.6 步骤 5 的合成方法，用 2-氨基-8-溴-6-氟-3H-苯并[b]氮杂卓-4-甲酸乙酯反应得到中间体 3.2。

2-氨基-8-溴-3H-苯并[b]氮杂卓-4-甲酸(中间体 4.1)的合成



利用中间体 2.6 步骤 5 的合成方法, 用中间体 2.4 反应得到中间体 4.1。

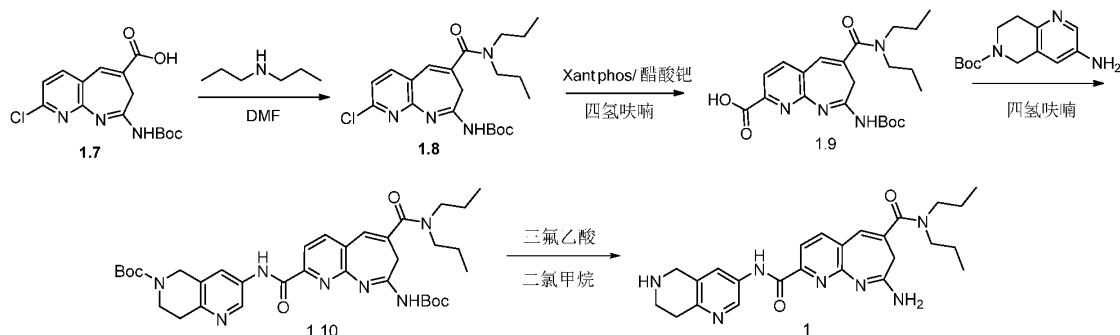
(2-(丙基氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(中间体 7.1)的合成



冰浴条件下, 向 *N*-丙基亚乙基二胺 (3.40 g, 33.3 mmol) 的四氢呋喃 (40 mL) 溶液中滴加二碳酸二叔丁酯 (2.2 g, 10.1 mmol) 的四氢呋喃 (30 mL) 溶液, 30 分钟滴加完后, 反应体系在室温下搅拌过夜。然后减压浓缩, 加入饱和食盐水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取, 合并有机相后用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤、减压浓缩, 将残留物用正戊烷 (30 mL) 溶解置于冰箱中静置过夜, 过滤收集析出的固体得到中间体 7.1 (1.26 g, 产率: 61%), 室温放置下为无色油状物。 $m/z: [M+H]^+ 203.2$ 。

化合物的合成

实施例 1: 8-氨基- N^6, N^6 -二正丙基- N^2 -(5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基)-7H-吡啶并[2,3-*b*]氮杂卓-2,6-二甲酰胺(化合物 1)的合成



步骤 1: -70°C 下, 往 DMF (30 mL) 中依次加入化合物 1.7 (2.97 g, 8.8 mmol)、DIPEA (2.84 g, 22 mmol)、二正丙基胺 (2.22 g, 22 mmol) 和 HATU (7.13 g, 22 mmol)。加毕, 反应体系在 0°C 下搅拌 20 分钟, 将反应液倒入水中, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 分离有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤、滤液减压浓缩, 残留物用 Flash 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化得到化合物 1.8 (1.2 g, 产率: 32%) 为黄色油状物。 $m/z: [M+H]^+ 421.0$ 。

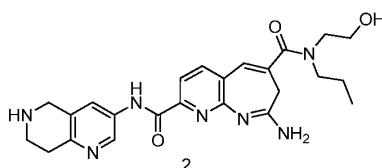
步骤 2: 将化合物 1.8 (1 g, 2.38 mmol)、Xantphos (69 mg, 0.12 mmol)、醋酸钾 (53 mg, 0.24 mmol) 和磷酸三钾 (1.51 g) 的四氢呋喃 (10 mL) 和水 (10 mL) 的混合溶液分别用氮气和一氧化碳置换三次后, 在一氧化碳气氛下 70°C 搅拌 6 小时。反应体系冷却至室温, 过滤, 滤饼用甲醇洗涤,

滤液减压浓缩后直接用 *prep*-HPLC (分离条件 2) 纯化得到化合物 1.9 (220 mg, 产率: 22%) 为棕色固体。m/z: $[M+H]^+$ 431.2。

步骤 3: -78℃ 条件下, 向化合物 1.9 (100 mg, 0.23 mmol) 和 N-甲基吗啉 (28 mg, 0.28 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中加入氯甲酸异丁酯 (38 mg, 0.28 mmol), 反应液在 -78℃ 下搅拌 1 小时, 然后将 3-氨基-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-羧酸叔丁酯 (69 mg, 0.28 mmol) 加入到上述反应液中, 反应体系继续在此温度下搅拌 1 小时, 然后升至室温继续搅拌 1 小时。加水淬灭反应, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相并减压浓缩。残留物用 *prep*-TLC (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到化合物 1.10 (100 mg, 产率: 65%) 为棕色油状物。m/z: $[M+H]^+$ 662.4。

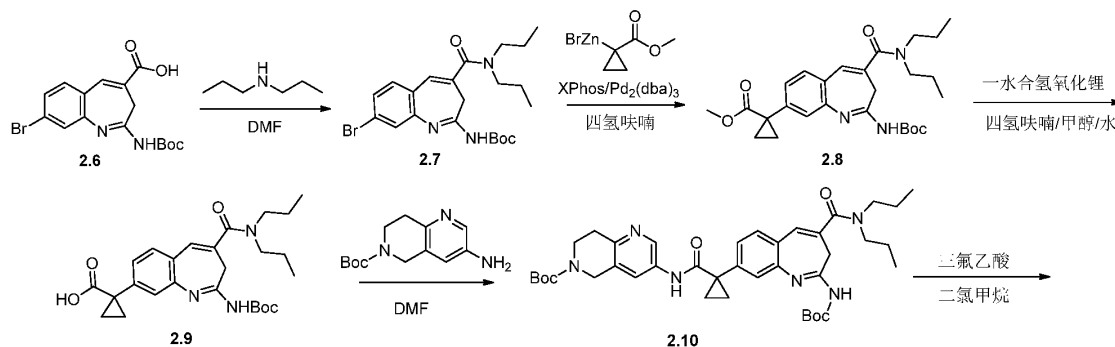
步骤 4: 将化合物 1.10 (100 mg, 0.15 mmol) 和三氟乙酸 (1 mL) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液在室温下搅拌 2 小时, 直接减压浓缩, 残留物用 *prep*-HPLC (分离条件 2) 纯化得到化合物 1 (24.7 mg, 产率: 35%) 为白色固体。m/z: $[M+H]^+$ 462.3; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.49 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07-7.89 (m, 2H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 21.2 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.34-3.25 (m, 5H), 3.03 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.75 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.68-1.46 (m, 4H), 1.02-0.59 (m, 6H)。

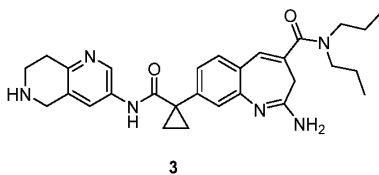
实施例 2: 8-氨基-N⁶-(2-羟基乙基)-N⁶-正丙基-N²-(5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基)-7H-吡啶并[2,3-b]氮杂卓-2,6-二甲酰胺 (化合物 2) 的合成



利用化合物 1 的合成方法, 将步骤 1 中的二正丙基胺替换为 2-(丙氨基)乙醇得到化合物 2 为白色固体。m/z: $[M+H]^+$ 464.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.48 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02-7.89 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.63-3.50 (m, 3H), 3.44 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 3.02 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.85 (s, 2H), 2.74 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.64-1.51 (m, 2H), 0.93-0.77 (m, 3H)。

实施例 3: 2-氨基-N,N-二正丙基-8-(1-((5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基)氨基甲酰基)环丙基)-3H-苯并[b]氮杂卓-4-甲酰胺 (化合物 3) 的合成





步骤 1: 将化合物 2.6 (1.1 g, 2.8 mmol)、HATU (1.6 g, 4.33 mmol)、二正丙基胺 (580 mg, 22 mmol) 和 DIPEA (560 mg, 4.37 mmol) 的 DMF (10 mL) 溶液在室温下搅拌 3 小时。将反应体系用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释后分别用水和饱和食盐水洗涤, 分离有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤、滤液减压浓缩, 残留物用 Flash 柱层析 (甲醇/二氯甲烷=1/20) 纯化得化合物 2.7 (500 mg, 产率: 39%) 为淡黄色固体。

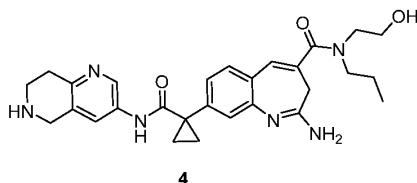
步骤 2: 化合物 2.7 (2 g, 4.31 mmol)、Xphos (0.2 g)、Pd₂(dba)₃ (0.2 g) 溶于新制的(1-(甲氧羰基)环丙基)溴化锌的四氢呋喃溶液 (1eq, 30 mL) (参考 WO2018/138356A1), 反应系统用氮气置换三次, 然后在 75°C, 氮气保护下搅拌 2 小时, 冷却至室温后, 加入冰水淬灭反应, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液减压浓缩, 残留物用 Flash 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=3/1) 纯化得化合物 2.8 (500 mg, 产率: 24%) 为淡黄色固体。m/z: [M+H]⁺484.2。

步骤 3: 向化合物 2.8 (500 mg, 1.03 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL)、甲醇 (0.5 mL) 和水 (0.5 mL) 的混合溶液中加入一水合氢氧化锂 (130 mg, 3.1 mmol), 反应体系在室温下搅拌 16 小时, 然后将反应液用盐酸 (1 M) 中和, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液减压浓缩得到化合物 2.9 (400 mg, 产率: 82%) 为类白色固体。m/z: [M+H]⁺470.2。

步骤 4: 向化合物 2.9 (100 mg, 0.21 mmol) 的 DMF (1 mL) 溶液中依次加入 3-氨基-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-羧酸叔丁酯 (64 mg, 0.25 mmol)、HATU (97 mg, 0.25 mmol) 和 DIPEA (55 mg, 0.42 mmol), 反应液在室温下搅拌 4 小时。然后直接用 Flash 柱层析 (10 mM 碳酸氢铵水溶液/乙腈=15/85) 纯化得到化合物 2.10 (28 mg, 产率: 19%) 为白色固体。m/z: [M+H]⁺701.3。

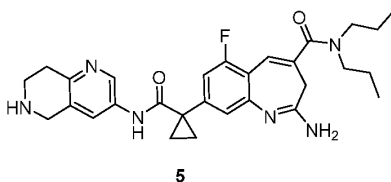
步骤 5: 向化合物 2.10 (28 mg, 0.04 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1 mL), 反应液在室温下搅拌 2 小时后直接减压浓缩, 残留物用氨甲醇溶液 (7 M) 中和后用 Flash 柱层析 (10 mM 碳酸氢铵水溶液/乙腈=40/60) 纯化得到化合物 3 (17 mg, 产率: 85%) 为白色固体。m/z: [M+H]⁺501.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.19 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.6Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.97 (br. s, 2H), 2.63 (s, 6H), 1.55-0.74 (m, 17H)。

实施例 4: 2-氨基-N-(2-羟基乙基)-N-正丙基-8-(1-((5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基)氨基甲酰基)环丙基)-3H-苯并[b]氮杂卓-4-甲酰胺 (化合物 4) 的合成



利用化合物 3 的合成方法, 将步骤 1 中的二正丙基胺替换为 2-(丙氨基)乙醇得到化合物 4 为白色固体。 m/z : $[M+H]^+$ 503.3。

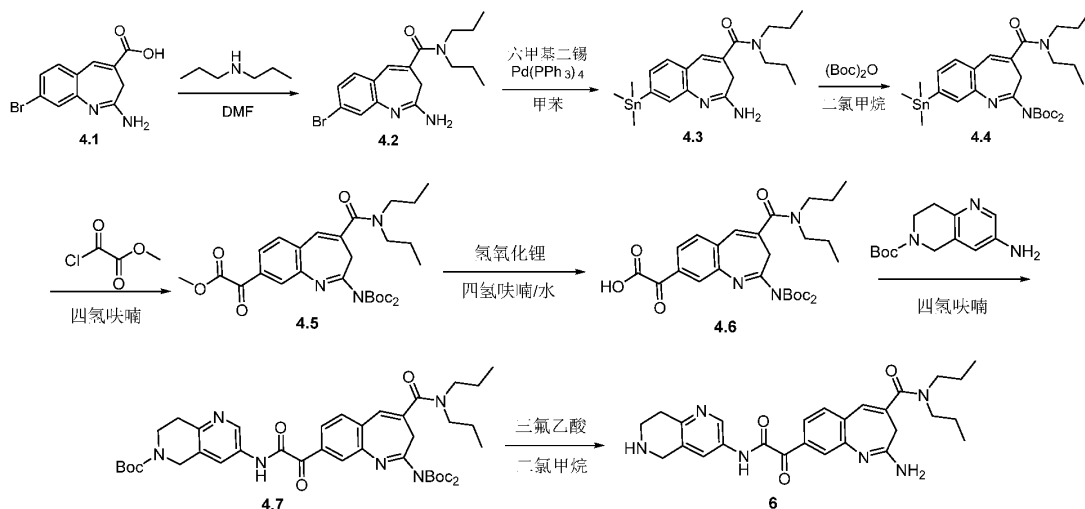
实施例 5: 2-氨基-6-氟-N,N-二正丙基-8-(1-((5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基)氨基甲酰基)环丙基)-3H-苯并[b]氮杂卓-4-甲酰胺 (化合物 5) 的合成



5

利用化合物 3 的合成方法, 将步骤 1 中的中间体 2.6 替换为中间体 3.1 得到化合物 5 为白色固体。 m/z : $[M+H]^+$ 519.1。

实施例 6: 2-氨基-8-(2-氧代-2-((5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基)氨基)乙酰基)-N,N-二正丙基-3H-苯并[b]氮杂卓-4-甲酰胺 (化合物 6) 的合成



步骤 1: 利用化合物 2.7 的合成方法, 用化合物 4.1 反应得到化合物 4.2。

步骤 2: 将化合物 4.2 (2 g, 5.49 mmol)、六甲基二锡 (1.89 g, 5.76 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (127 mg, 0.11 mmol) 的甲苯 (25 mL) 混合物用氮气置换三次, 反应体系在氮气保护下, 100℃ 下搅拌 6 小时。然后将反应体系冷却至室温, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用 Flash 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化得到化合物 4.3 (1.45 g, 产率: 59%) 为浅褐色固体。 m/z : $[M+H]^+$ 450.2。

步骤 3: 向化合物 4.3 (1.45 g, 3.24 mmol) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液中分别加入三乙胺 (0.98 g, 9.71 mmol)、4-二甲氨基吡啶 (79 mg, 0.65 mmol) 和 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (2.12 g, 9.71 mmol)。反应液在室温下搅拌过夜, 然后直接减压浓缩, 残留物用 Flash 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 纯化得到化合物 4.4 (1.2 g, 产率: 57%) 为浅黄色固体。 m/z : $[M+H]^+$ 650.0。

步骤 4: 冰浴条件下, 向化合物 4.4 (400 mg, 0.62 mmol)、DIPEA (120 mg, 0.92 mmol) 和碳

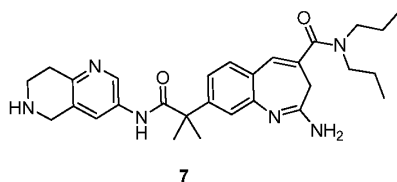
酸钾 (17 mg, 0.12 mmol) 的无水四氢呋喃 (6 mL) 溶液中加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (33 mg, 0.06 mmol), 反应体系用氮气置换三次, 然后向体系中滴加草酰氯单甲酯 (113 mg, 0.92 mmol) 的四氢呋喃 (1 mL) 溶液。加毕, 将反应体系升至室温并搅拌过夜, 加水淬灭反应, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相并减压浓缩, 残留物用 Flash 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 纯化得到化合物 4.5 (145 mg, 产率: 41%) 为浅黄色固体。m/z: $[\text{M}+\text{Na}]^+ 594.3$ 。

步骤 5: 冰浴条件下, 向化合物 4.5 (145 mg, 0.25 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中加入一水合氢氧化锂 (289 mg, 0.88 mmol) 的水溶液 (2 mL)。反应体系在 0℃ 下搅拌 1 小时。然后, 用盐酸 (1 M) 调节 pH=7, 混合物直接用 Flash 柱层析 (MeCN/ NH_4HCO_3 (10mM)=85/15) 纯化得到化合物 4.6 (90 mg, 产率: 65%) 为浅褐色固体。m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ 558.3$ 。

步骤 6: 向化合物 4.6 (80mg, 0.14 mmol) 的 DMF (4 mL) 溶液中依次加入 3-氨基-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-羧酸叔丁酯 (43mg, 0.17 mmol)、HATU (65mg, 0.17mmol) 和 DIPEA (22 mg, 0.17 mmol), 反应液在 50℃ 下微波反应 1 小时。然后加水淬灭反应, 水相用乙酸乙酯萃取。合并有机相并减压浓缩, 残留物用 *prep*-TLC (石油醚/乙酸乙酯=1/2) 纯化得到化合物 4.7 (39 mg, 产率: 34%) 为浅黄色固体。m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ 789.5$ 。

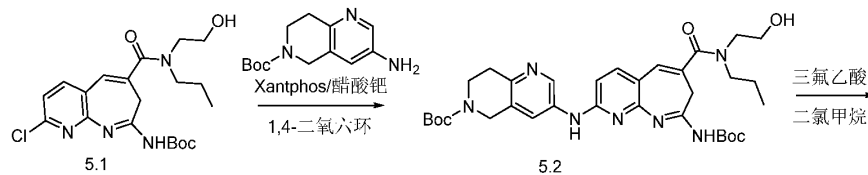
步骤 7: 向化合物 4.7 (39 mg, 0.05 mmol) 的二氯甲烷 (4 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (2 mL), 反应液在室温下搅拌 2 小时后直接减压浓缩, 残留物用氨甲醇溶液 (7M) 中和后用 Flash 柱层析 (10 mM 碳酸氢铵水溶液/乙腈=40/60) 纯化得到化合物 6 (15 mg, 产率: 62%) 为黄色固体。m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ 489.3$ 。

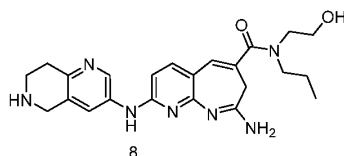
实施例 7: 2-氨基-8-(2-甲基-1-氧代-1-((5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基)氨基)丙-2-基)-N,N-二正丙基-3H-苯并[b]氮杂卓-4-甲酰胺 (化合物 7) 的合成



利用化合物 3 的合成方法, 将步骤 2 中的(1-(甲氧羰基)环丙基)溴化锌替换为(1-甲氧基-2-甲基-1-氧代丙-2-基)溴化锌得到化合物 7 为白色固体。m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ 503.3$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.45 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1 H), 7.31 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.44-3.37 (m, 4H), 3.19-3.14 (m, 2H), 2.94-2.73 (m, 4H), 1.75-1.56 (m, 10H), 1.05-0.78 (m, 6H)。

实施例 8: 8-氨基-N-(2-羟基乙基)-N-正丙基-2-((5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基)氨基)-7H-吡啶并[2,3-b]氮杂卓-6-甲酰胺 (化合物 8) 的合成

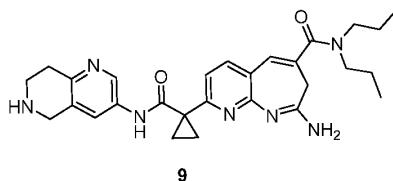




步骤 1: 将化合物 5.1 (利用化合物 2.7 的合成方法, 用中间体 1.7 和 2-(丙氨基)乙醇反应得到) (200 mg, 0.47 mmol), 3-氨基-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-羧酸叔丁酯 (142 mg, 0.57 mmol), 碳酸铯 (170 mg, 0.52 mmol), 醋酸铯 (32 mg, 0.14 mmol) 和 Xantphos (82 mg, 0.14 mmol) 的 1,4-二氧六环 (6 mL) 混合物用氮气置换三次, 反应体系在氮气保护下, 90℃ 下搅拌 4 小时。加水淬灭反应, 水相用乙酸乙酯萃取。合并有机相后减压浓缩, 残留物经 *prep*-TLC (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得化合物 5.2 (200 mg, 产率: 67%) 为浅褐色固体。

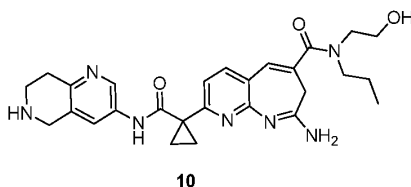
步骤 2: 向化合物 5.2 (200 mg, 0.31 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (2 mL)。反应体系在室温下搅拌 2 小时。减压浓缩, 残留物经 *prep*-HPLC (分离条件 3) 纯化得化合物 8 (31 mg, 产率: 23%) 为浅黄色固体。m/z: $[M+H]^+$ 436.2; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.08 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.09 (br. s, 1H), 6.87 (br. s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.44 (d, J = 8.4Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.30-3.61 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 5H), 3.00 (t, J = 6.0Hz, 2H), 2.82-2.62 (m, 4H), 1.65-1.47 (m, 2H), 0.81 (br. s, 3H)。

实施例 9: 8-氨基-N,N-二正丙基-2-(1-((5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基)氨基甲酰基)环丙基)-7H-吡啶并[2,3-b]氮杂卓-6-甲酰胺 (化合物 9) 的合成



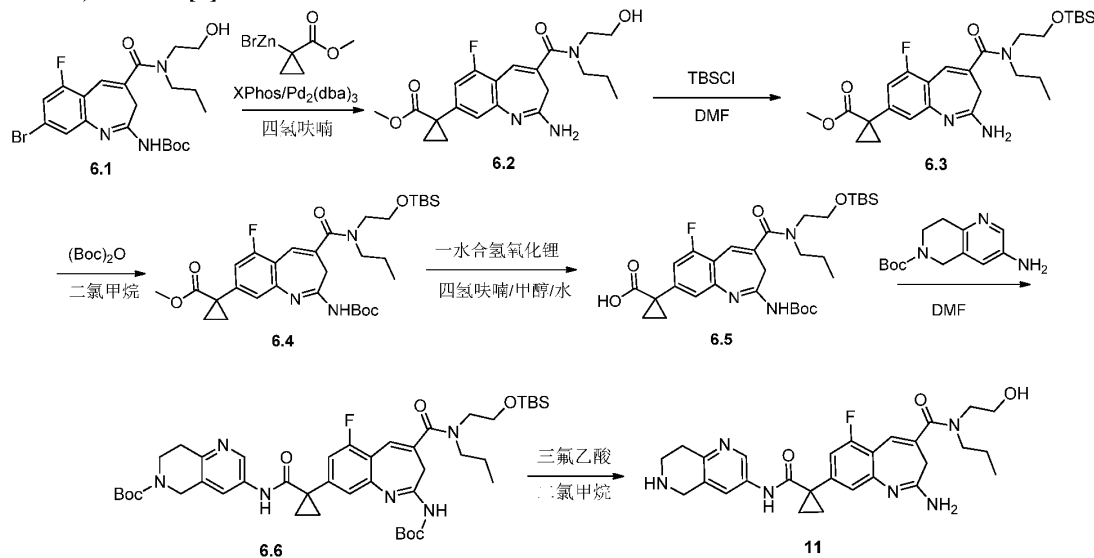
利用化合物 3 的合成方法, 将步骤 1 中的中间体 2.6 替换为中间体 1.8 得到化合物 9 为白色固体。m/z: $[M+H]^+$ 502.4; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.43 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.80 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.29-3.19 (m, 5H), 3.01 (t, J = 6.0Hz, 2H), 2.85-2.66 (m, 4H), 1.67-1.48 (m, 6H), 1.40 (q, J = 3.6Hz, 2H), 0.82 (s, 6H)。

实施例 10: 8-氨基-N-(2-羟基乙基)-N-正丙基-2-(1-((5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基)氨基甲酰基)环丙基)-7H-吡啶并[2,3-b]氮杂卓-6-甲酰胺 (化合物 10) 的合成



利用化合物 3 的合成方法, 用 1.7 和 2-(丙氨基)乙醇为起始原料合成化合物 10 为白色固体。m/z: $[M+H]^+$ 504.2。

实施例 11: 2-氨基-6-氟-N-(2-羟基乙基)-N-正丙基-8-(1-((5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基)氨基甲酰基)环丙基)-3H-苯并[b]氮杂卓-4-甲酰胺 (化合物 11) 的合成



步骤 1: 化合物 6.1 (利用化合物 2.7 的合成方法, 用中间体 3.1 和 2-(丙氨基)乙醇反应得到) (1 g, 2.06 mmol)、Xphos (0.1 g)、 $Pd_2(dba)_3$ (0.2 g) 溶于新制的(1-(甲氧羰基)环丙基)溴化锌的四氢呋喃溶液 (35 mL), 反应系统用氮气置换三次, 然后在 75°C, 氮气保护下搅拌 2 小时, 冷却至室温后, 加入氯化氢甲醇溶液 (1 mL, 4 M) 淬灭反应后直接用 Flash 柱层析纯化 (10 mM 碳酸氢铵水溶液/乙腈=0~7/3) 纯化得化合物 6.2 (600 mg, 产率: 72%) 为类白色固体。m/z: $[M+H]^+$ 404.2。

步骤 2: 向化合物 6.2 (500 mg, 1.24 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液中依次加入咪唑 (422 mg, 6.2 mmol) 和 TBSCl (561 mg, 3.72 mmol), 反应体系在室温下搅拌 3 小时后直接用 Flash 柱层析 (10 mM 碳酸氢铵水溶液/乙腈=0~4/1) 纯化得化合物 6.3 (510 mg, 产率: 79%) 为白色固体。m/z: $[M+H]^+$ 518.2。

步骤 3: 向化合物 6.3 (500 mg, 0.97 mmol) 的二氯甲烷 (15 mL) 溶液中依次加入三乙胺 (220 mg, 2.18 mmol) 和 $(Boc)_2O$ (285 mg, 1.31 mmol), 反应体系在室温下搅拌 12 小时。加水淬灭反应, 水相用二氯甲烷萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经 Flash 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 纯化得化合物 6.4 (510 mg, 产率: 85%) 为类白色固体。m/z: $[M+H]^+$ 618.3。

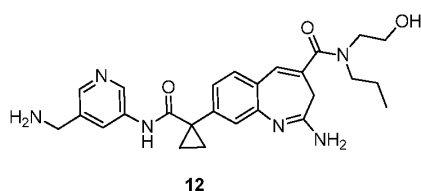
步骤 4: 向化合物 6.4 (500 mg, 0.81 mmol) 的四氢呋喃 (2 mL)、甲醇 (1 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶液中加入一水合氢氧化锂 (102 mg, 2.43 mmol), 反应体系在室温下搅拌 3 小时, 然后将反应液用盐酸 (1M) 调节 pH=6 后直接用 Flash 柱层析 (10 mM 碳酸氢铵水溶液/乙腈=0~1/1) 纯化得到化合物 6.5 (330 mg, 产率: 68%) 为白色固体。m/z: $[M+H]^+$ 604.3。

步骤 5: 向化合物 6.5 (50 mg, 0.08 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液中依次加入 HATU (46 mg, 0.12

mmol) 和 DIPEA (31 mg, 0.24 mmol), 反应液在室温下搅拌 30 分钟, 然后加入 3-氨基-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-羧酸叔丁酯 (25 mg, 0.1 mmol)。得到的反应液在室温下继续搅拌 16 小时后直接用 Flash 柱层析 (10 mM 碳酸氢铵水溶液/乙腈=1/20~3/1) 纯化得到化合物 6.6 (35 mg, 产率: 52%) 为白色固体。m/z: $[M+H]^+$ 835.4。

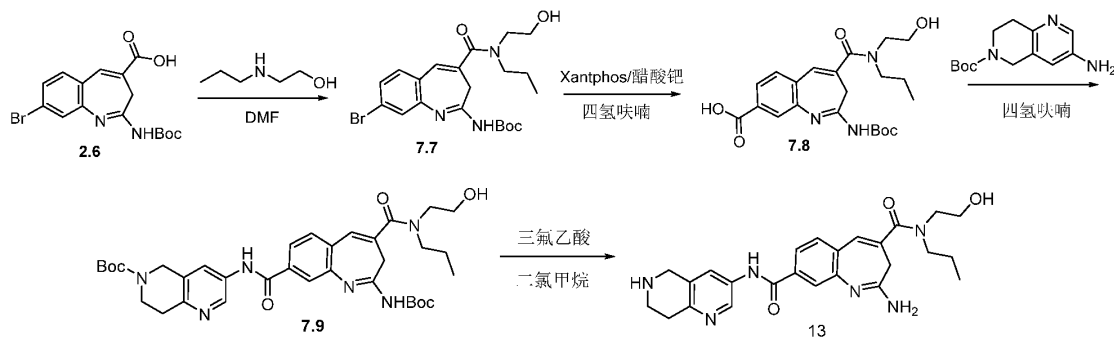
步骤 6: 向化合物 6.6 (30 mg, 0.04 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1 mL)。反应体系在室温下搅拌 1 小时, 将反应液减压浓缩后加入氨甲醇 (1 mL, 7M) 溶液, 然后直接用 Flash 柱层析 (10 mM 碳酸氢铵水溶液/乙腈=0~2/1) 纯化得化合物 11 (12 mg, 产率: 58%) 为白色固体。m/z: $[M+H]^+$ 521.3。

实施例 12: 2-氨基-8-(1-((5-(氨基甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸酯基)环丙基)-N-(2-羟基乙基)-N-正丙基-3H-苯并[b]氮杂卓-4-甲酰胺 (化合物 12) 的合成



利用化合物 3 的合成方法, 将步骤 1 中的二正丙基胺替换为 2-(丙氨基)乙醇, 步骤 3 中的 3-氨基-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-羧酸叔丁酯替换为((5-氨基吡啶-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯得到化合物 12 为白色固体。m/z: $[M+H]^+$ 477.3。

实施例 13: 2-氨基-N⁴-(2-羟基乙基)-N⁴-正丙基-N⁸-(5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基)-3H-苯并[b]氮杂卓-4,8-二甲酰胺 (化合物 13) 的合成



步骤 1: 向化合物 2.6 (8.8 g, 23.1 mmol) 的 DMF (100 mL) 溶液中依次按顺序加入 DIPEA (8.9 g, 69.2 mmol)、2-(丙氨基)乙醇 (2.9g, 27.7mmol) 和 HATU (13.2g, 34.63mmol)。加毕, 该反应体系在室温下搅拌 2 小时, 然后加水淬灭反应, 水相用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 分离有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤、浓缩, 残留物用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化得到化合物 7.7 (10 g, 产率: 93%) 为类白色固体。m/z: $[M+H]^+$ 466.2。

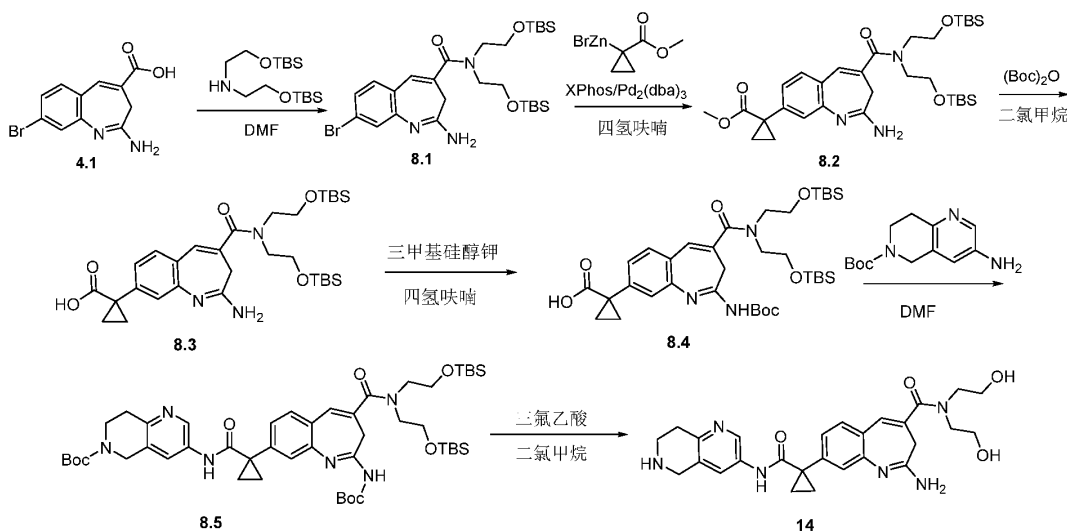
步骤 2: 将化合物 7.7 (600 mg, 1.29 mmol), 磷酸钾 (820 mg, 3.86 mmol), 醋酸钾 (29 mg, 0.13 mmol) 和 Xantphos (37 mg, 0.06 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 和水 (5 mL) 的混合溶液分别用氮气

和一氧化碳置换三次后,在一氧化碳气氛下 70℃搅拌 4 小时。反应体系冷却至室温后减压浓缩,粗品分散到甲醇中,过滤,滤饼用甲醇洗涤,滤液减压浓缩后直接用 Flash 柱层析(10 mM 碳酸氢铵水溶液/乙腈=30/70)纯化得到化合物 7.8 (100 mg, 产率: 18%) 为浅褐色固体。m/z: $[M+H]^+$ 432.2。

步骤 3: 向化合物 7.8 (50 mg, 0.11 mmol)、HATU (49 mg, 0.13 mmol) 和 DIPEA (17 mg, 0.13 mmol) 的 DMF (3 mL) 溶液中加入 3-氨基-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-羧酸叔丁酯 (32 mg, 0.13 mmol), 反应液在室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中淬灭反应,水相用乙酸乙酯萃取,合并有机相并减压浓缩。残留物用 Flash 柱层析(10 mM 碳酸氢铵水溶液/乙腈=30/70)纯化得到化合物 7.9 (25 mg, 产率: 32%) 为浅褐色固体。m/z: $[M+H]^+$ 663.2。

步骤 4: 将化合物 7.9 (25 mg, 0.04 mmol) 和三氟乙酸 (2 mL) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液在室温下搅拌 2 小时,直接减压浓缩,残留物用 *prep*-HPLC (分离条件 2) 制备得到化合物 13 (16 mg, 产率: 94%) 为白色固体。m/z: $[M+H]^+$ 463.2; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.36 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99-6.76 (m, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.55 (br.s, 4H), 3.38 (m, 5H), 3.17 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.83 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.73 (s, 2H), 1.67-1.43 (m, 2H), 0.86 (s, 3H)。

实施例 14: 2-氨基-N,N-二(2-羟基乙基)-8-(1-((5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基)氨基甲酰基)环丙基)-3H-苯并[b]氮杂卓-4-甲酰胺 (化合物 14) 的合成



步骤 1: 将化合物 4.1 (3 g, 10.7 mmol)、HATU (5.36 g, 14.1 mmol)、二(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)乙基)胺 (3.76 g, 11.3 mmol) 和 DIPEA (3.64 g, 28.2 mmol) 的 DMF (30 mL) 溶液在室温下搅拌过夜。将反应体系用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释后分别用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤,分离有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤、滤液减压浓缩,残留物用 Flash 柱层析(甲醇/二氯甲烷=1/20)纯化得化合物 8.1 (6.6 g, 产率: 100%) 为黄色固体。m/z: $[M+H]^+$ 596.2。

步骤 2: 化合物 8.1 (6.5 g, 10.9 mmol)、Xphos (0.5 g, 1 mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.5 g, 0.54 mmol) 溶于新制的(1-(甲氧羰基)环丙基)溴化锌的四氢呋喃溶液 (1 eq, 160 mL), 反应系统用氮气置换三次,

然后在 75°C, 氮气保护下搅拌 5 小时, 冷却至室温后, 加入冰水淬灭反应, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液减压浓缩, 残留物用 Flash 柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化得化合物 8.2 (4.23 g, 产率: 63%) 为黄色固体。m/z: $[M+H]^+$ 616.4。

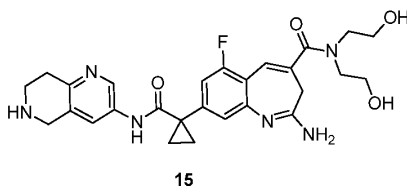
步骤 3: 向化合物 8.2 (4.23 g, 6.87 mmol) 和三乙胺 (1.74 g, 17.2 mmol) 的二氯甲烷 (50 mL) 溶液中加入 $(\text{BOC})_2\text{O}$ (2.25 g, 10.3 mmol)。将反应体系在室温下搅拌过夜, 有机相分别用饱和的碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 分离有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤、滤液减压浓缩, 残留物用 Flash 柱层析(石油醚/乙酸乙酯=2/1)纯化得化合物 8.3 (1.24 g, 产率: 25%) 为黄色固体。m/z: $[M+H]^+$ 716.4。

步骤 4: 向化合物 8.3 (1.23 g, 1.72 mmol) 的四氢呋喃 (2.55 mL)、甲醇 (0.5 mL) 和水 (0.5 mL) 的混合溶液中加入三甲基硅醇钾 (0.88 g, 6.88 mmol), 反应体系在室温下搅拌 1 小时, 然后冰浴条件下, 向反应液中加入饱和的氯化铵水溶液, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液减压浓缩, 残留物用 Flash 柱层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化得到化合物 8.4 (400 mg, 产率: 83%) 为黄色固体。m/z: $[M+H]^+$ 702.4。

步骤 5: 向化合物 8.4 (200 mg, 0.28 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液中依次加入 3-氨基-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-羧酸叔丁酯 (84 mg, 0.34 mmol)、HATU (160 mg, 0.42 mmol) 和 DIPEA (109 mg, 0.84 mmol), 反应液在室温下搅拌过夜。向反应液中加入饱和的碳酸氢钠水溶液, 水相用乙酸乙酯萃取, 有机相减压浓缩, 残留物用 *prep*-TLC (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到化合物 8.5 (229 mg, 产率: 88%) 为黄色固体。m/z: $[M+H]^+$ 993.4。

步骤 6: 向化合物 8.5 (200 mg, 0.21 mmol) 的二氯甲烷 (4 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1 mL), 反应液在室温下搅拌 1 小时后直接减压浓缩后直接用 *prep*-HPLC 纯化得到化合物 14 (23 mg, 产率: 21%) 为白色固体。m/z: $[M+H]^+$ 505.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.38 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.17- 7.11 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.86-3.69 (m, 4H), 3.69-3.57 (m, 4H), 3.18-3.11 (m, 2H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 3H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.26-1.19 (m, 2H)。

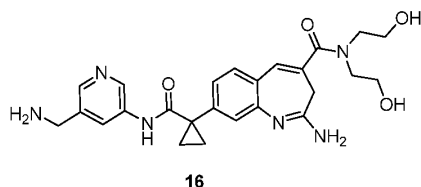
实施例 15: 2-氨基-6-氟-N,N-二(2-羟基乙基)-8-(1-((5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基)氨基甲酰基)环丙基)-3H-苯并[b]氮杂卓-4-甲酰胺 (化合物 15) 的合成



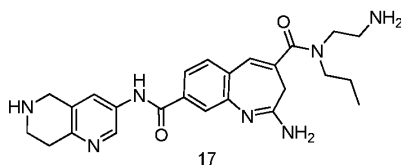
利用化合物 14 的合成方法, 用中间体 3.2 为起始原料得到化合物 15 为白色固体。m/z: $[M+H]^+$ 523.1; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.42 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.92 (dd, $J = 1.2, 10.8\text{Hz}$, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.68-3.81 (m, 8H), 3.32-3.34 (m, 2H), 3.17-3.20 (m, 2H), 2.88-2.91 (m, 2H), 1.60- 1.62 (m, 2H), 1.23-1.26 (m, 2H)。

实施例 16: 2-氨基-8-(1-((5-(氨基甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)环丙基)-N,N-二(2-羟基乙基)-3H-苯

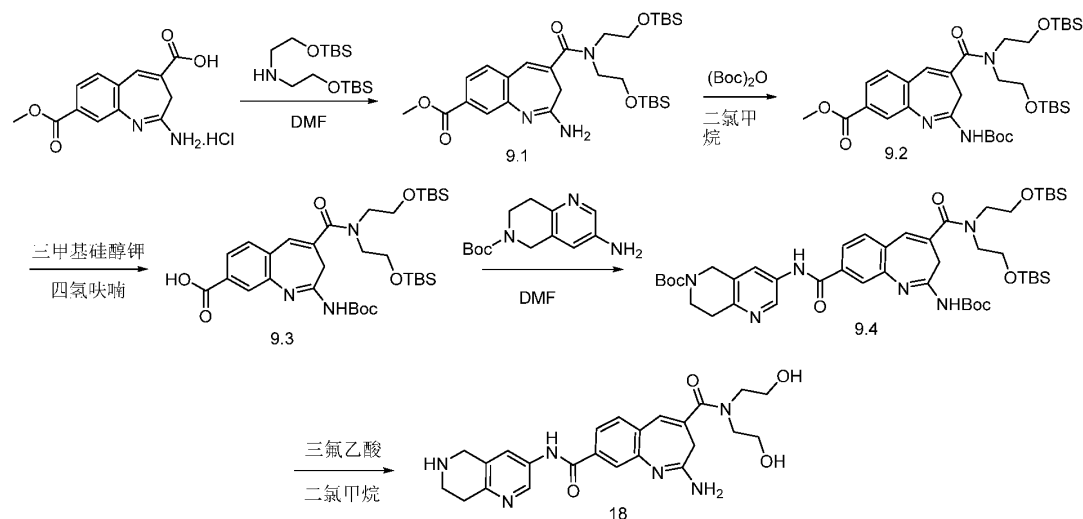
并[b]氮杂卓-4-甲酰胺(化合物 16)的合成



利用化合物 14 的合成方法, 将步骤 5 中的 3-氨基-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-羧酸叔丁酯替换为((5-氨基吡啶-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯得到化合物 16 为白色固体。 m/z : $[M+H]^+$ 479.2; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.53 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.93 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 1.8, 8.0$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.79-3.61 (m, 8H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.27-1.19 (m, 2H)。

实施例 17: 2-氨基- N^4 -(2-氨基乙基)- N^4 -正丙基- N^8 -(5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基)-3H-苯并[b]氮杂卓-4,8-二甲酰胺(化合物 17)的合成

利用化合物 13 的合成方法, 用中间体 2.6 和 7.1 为起始原料得到化合物 17 为白色固体。 m/z : $[M+H]^+$ 462.2; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.81 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.59-3.44 (m, 4H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.26-3.19 (m, 3H), 3.17-3.05 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H), 1.73-1.57 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 18: 2-氨基- N^4 , N^4 -二(2-羟基乙基)- N^8 -(5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基)-3H-苯并[b]氮杂卓-4,8-二甲酰胺(化合物 18)的合成

步骤 1: 利用化合物 14 步骤 1 的合成方法, 用 2-氨基-8-(甲氧基羰基)-3H-苯并[b]氮杂卓-4-甲酸盐酸盐反应得到化合物 9.1 为淡黄色固体。m/z:[M+H]⁺ 640.1。

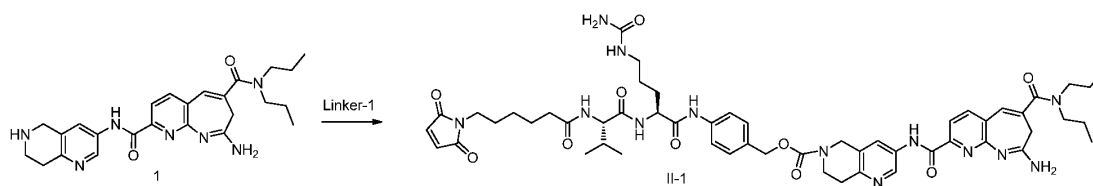
步骤 2~5: 利用化合物 14 步骤 3~6 的合成方法, 用化合物 9.1 反应得到得到化合物 18 为白色固体。m/z:[M+H]⁺ 465.2。

实施例 1~18 的中间体结构和鉴定数据如下所示:

中间体编号	结构	数据
17.1		m/z: [M+H] ⁺ 486.2
17.2		m/z: [M+H] ⁺ 472.2
17.3		m/z: [M+H] ⁺ 703.4
10.1		m/z: [M+H] ⁺ 502.1
10.2		m/z: [M+H] ⁺ 488.1
10.3		m/z: [M+H] ⁺ 719.0
11.1		m/z: [M+H] ⁺ 486.2
11.2		m/z: [M+H] ⁺ 472.2

中间体编号	结构	数据
15.3		m/z: [M+H] ⁺ 720.4
15.4		m/z: [M+H] ⁺ 951.3
16.1		m/z: [M+H] ⁺ 907.3
9.2		m/z: [M+H] ⁺ 676.3
9.3		m/z: [M+H] ⁺ 640.1
9.4		m/z: [M+H] ⁺ 893.4

实施例 19：化合物 II-1 的合成



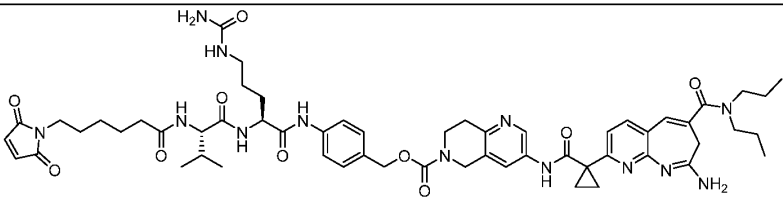
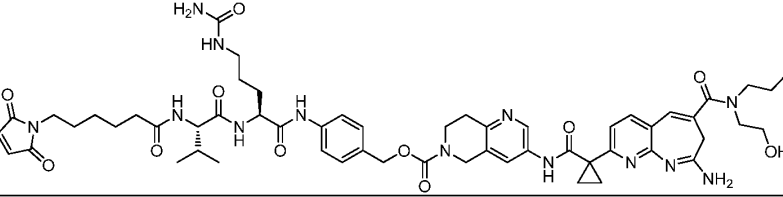
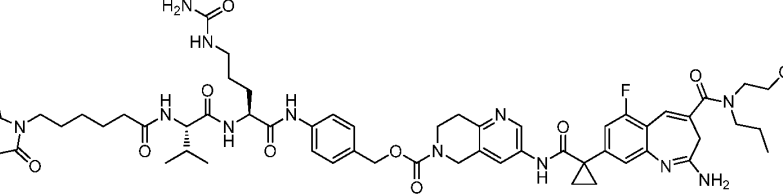
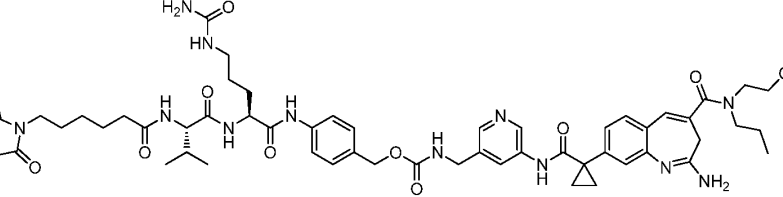
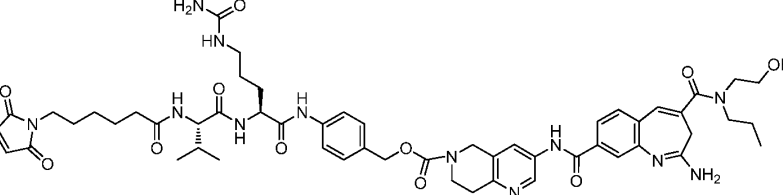
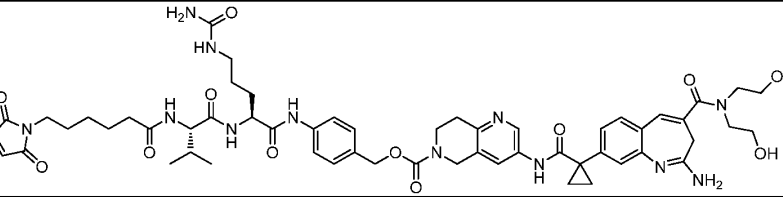
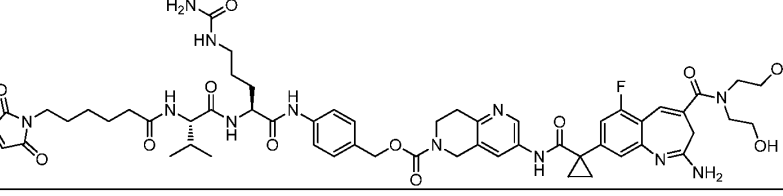
将化合物 1 (20 mg, 0.04 mmol)、Linker-1 (32 mg, 0.04 mmol) 和 DIPEA (11 mg, 0.09 mmol) 的 DMF (3 mL) 溶液在室温下搅拌 2 小时, 然后将反应液直接用 *prep*-HPLC (分离条件 2) 纯化得到化合物 II-1 (24.4 mg, 产率: 53%) 为白色固体。m/z: [M+H]⁺ 1060.6。

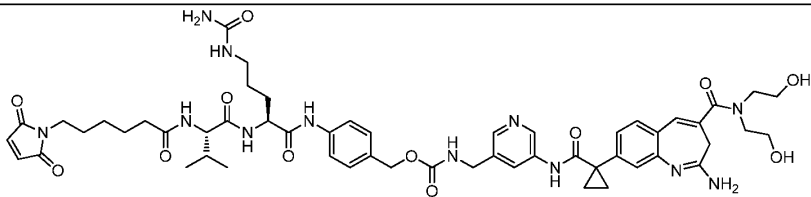
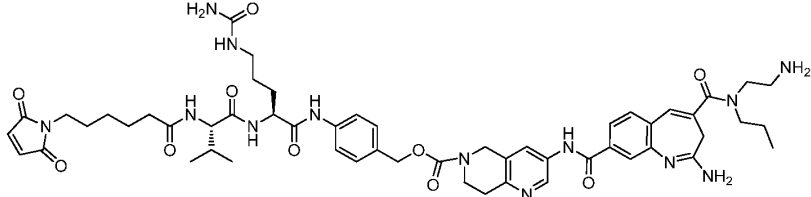
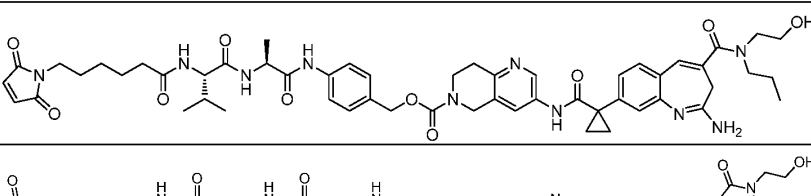
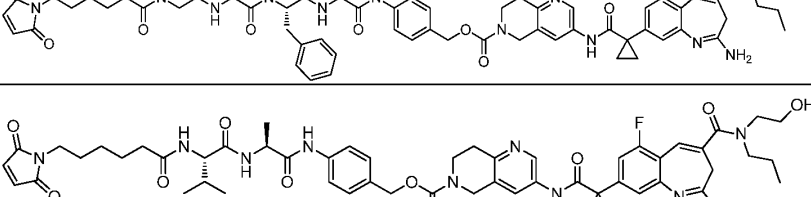
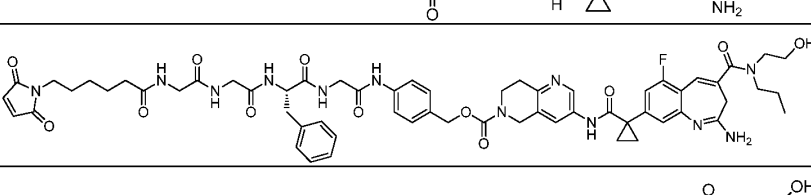
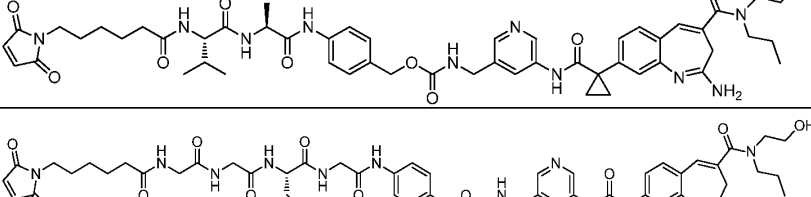
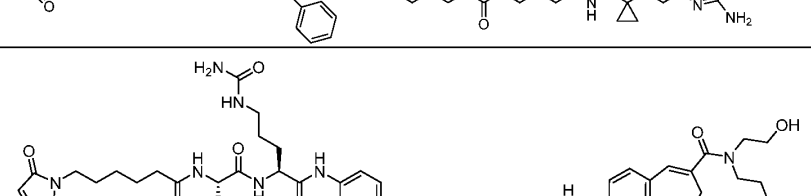
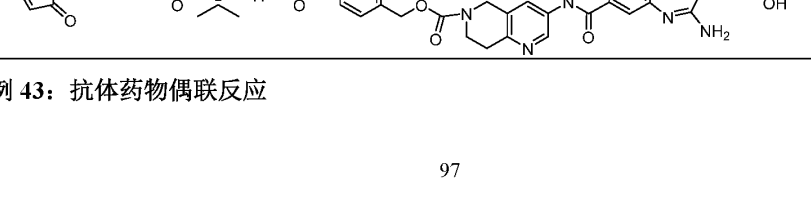
实施例 20~42：化合物 II-2~II-24 的合成

利用化合物 II-1 的合成方法, 分别用化合物 2~18 反应得到化合物 II-2~II-24:

表 2:

编号	结构	m/z: [M+H] ⁺
II-2		1062.5
II-3		1099.6
II-4		1101.6
II-5		1117.2
II-6		1087.7
II-7		1101.7
II-8		1034.3

编号	结构	m/z: [M+H] ⁺
II-9		1100.5
II-10		1102.5
II-11		1119.6
II-12		1075.7
II-13		1061.7
II-14		1103.4
II-15		1121.5

编号	结构	m/z: [M+H] ⁺
II-16		1077.2
II-17		1060.5
II-18		1015.2
II-19		1163.2
II-20		1033.2
II-21		1181.1
II-22		989.2
II-23		1137.3
II-24		1063.4

实施例 43: 抗体药物偶联反应

一、抗体药物偶联反应通用方法：

1) **抗体浓度测定**：使用紫外/可见分光光度计 (Nanodrop ONE)，利用朗伯比尔定律 ($A = \epsilon cl$) 测定抗体的浓度。

2) **抗体还原**：在 Amicon Ultra-15 (30,000MWCO, Millipore Corporation) 的容器内，放入抗体溶液 2mL (10.4mg/mL)，使用离心机进行离心操作 (以 3800G 离心 5 分钟)，将抗体溶液浓缩。利用抗体的浓度测定方法测定抗体溶液浓度 25 mg/mL。用含有氯化钠 (50mM) 及 EDTA (2mM) 的磷酸缓冲液 (50mM, pH6.5；称为 PBS6.5/EDTA) 平衡 Sephadex G-25 载体的 NAP-25 色谱柱 (5 mL/12 mL)。针对一根该 NAP-25 柱，装填 1.27 mL 的抗体水溶液，然后分离获取用 PBS6.5/EDTA 洗脱的组分。利用抗体的浓度测定方法测定抗体溶液浓度为 13 mg/mL，然后使用 PBS6.5/EDTA，将抗体浓度调整为 10 mg/mL。取本溶液至 15mL 试管中，添加 TCEP (74μL, 2mg/mL, sigma-aldrich) 水溶液后 (相对于一分子抗体，5 当量)，于 25℃ 孵育 2 小时。

3) **抗体偶联**：还原反应结束后，使用 PBS6.5/EDTA 溶液 3mL，将还原后抗体浓度调整为 5mg/mL。添加 N,N-二甲基乙酰胺 (DMA) 179 μL，然后添加如式 II 所示化合物 (Linker-payload) 的二甲基亚砜溶液 121μL (10 mg/mL；相对于一分子抗体，10 当量)，最终 DMA 的比例控制在 10% 左右。该溶液在室温条件下继续搅拌 60 分钟，使药物接头与抗体偶联。

4) **抗体偶联样品纯化**：用磷酸缓冲液 (PB 7.4) 平衡 NAP-25 色谱柱，针对一根该 NAP-25 柱，装填 6.6mL 的抗体-药物偶联物水溶液，然后分离获取用 PB7.4 洗脱的组分。反复重复 2-3 次此操作后，收集洗脱组分，使用 Amicon Ultra-15 (30000MWCO, Millipore Corporation) 对偶联溶液进行换液浓缩后，除菌过滤。使用抗体-药物偶联物浓度测定方法测定样品浓度。

二：抗体-药物偶联物中抗体浓度的测定

抗体-药物偶联物中的连接药物浓度可通过以下方式算出：测定抗体-药物偶联物水溶液在 280nm 波长下的 UV 吸光度，然后进行下述计算，由此算出。

由于某一波长下的总吸光度等于存在于体系内的所有吸收化学物质种类的吸光度的和 (吸光度的加成性)，所以，假设在抗体与药物偶联前后，抗体及药物的摩尔吸光系数不发生变化时，抗体-药物偶联物中的抗体浓度及药物浓度如下述的关系式所示。

$$A_{280} = A_{Drug, 280} + A_{ab, 280} = \epsilon_{Drug}^{280} \times c_{Drug} + \epsilon_{ab}^{280} \times c_{ab} = \epsilon_{Drug}^{280} \times c_{ab} \times DAR + \epsilon_{ab}^{280} \times c_{ab}$$

$$c_{ab} = \frac{A_{280}}{(\epsilon_{ab}^{280} + \epsilon_{Drug}^{280} \times DAR)}$$

因此，抗体-免疫刺激偶联物浓度

其中， $\epsilon_{Drug}^{280} = 4741$ ，DAR (抗体-免疫刺激偶联物中的每一分子抗体的药物平均连接数) 的测定

见共通操作三。

三：抗体-药物偶联物中的每一分子抗体的药物平均连接数 (DAR) 的测定

对于抗体-药物偶联物中的每一分子抗体的药物平均连接数而言，可通过使用了以下的方法的高效液相色谱法 (HPLC) 分析求出。

1): 分析用样品的前处理

将样品稀释到 5mg/mL, 加入到进样瓶中。

2): HPLC 分析

HPLC 仪器: Waters /Waters e2695

流动相 A: 1.5M (NH₄)₂SO₄ + 50mM 磷酸钾盐(pH 7.0)

流动相 B: 50mM 磷酸钠盐(pH 7.0)/异丙醇 (75:25 V/V)

分析柱: Thermo MabPac™ HIC-Butyl 5μm 4.6×100mm, PN. 088558

进样体积: 5μL

流速: 1 mL/min

柱温: 30°C

检测器: PDA 检测器

检测波长: 280 nm

洗脱梯度:

时间	流动相 A/%	流动相 B/%
0.00	100	0
2.00	80	20
22.00	20	80
24.00	0	100
26.00	100	0
30.00	100	0

3): 数据分析

疏水作用色谱可用于测定抗体偶联药物中药物抗体偶联比率 (DAR), 未偶联的抗体药物疏水性最弱, 最先被洗脱; 连接 8 个药物的抗体疏水性最强, 最后被洗脱。峰面积百分比代表特定药物数量连接的 ADC 的相对分布, 通过峰面积百分比和偶联药物个数计算加权平均 $DAR = \sum(\text{相对峰面积} \times \text{药物连接数}) / \text{总的峰面积}$ 。

四: 抗体-免疫刺激偶联物分子大小异质性 (SEC) 的分析

1): 分析用样品的前处理

样品用流动相 A 稀释至约 2.0 mg/ml, 取适量稀释液 12000rpm 离心 5min, 取上清进样分析。

2): HPLC 分析

HPLC 仪器: Waters Acquity Arc

流动相: 100 mM PB + 200 mM Arg·HCl + 5% IPA, pH 6.8

分析柱: TOSOH TSKgel G3000 SWxl, 7.8*300mm, 5 μm, 450 Å, PN0008541

进样体积: 10 μL

流速: 0.6 mL/min

柱温: 30°C

检测器：PDA 检测器

检测波长：280 nm

梯度：等度洗脱

3)：数据分析

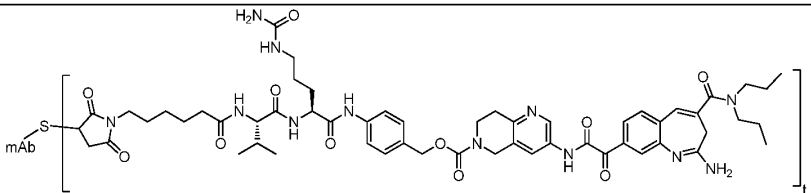
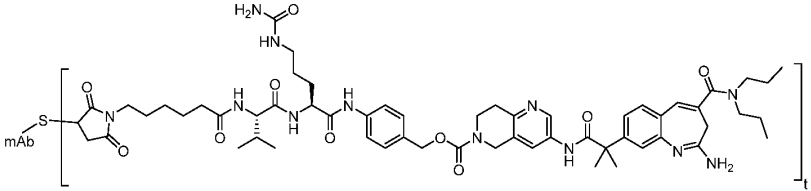
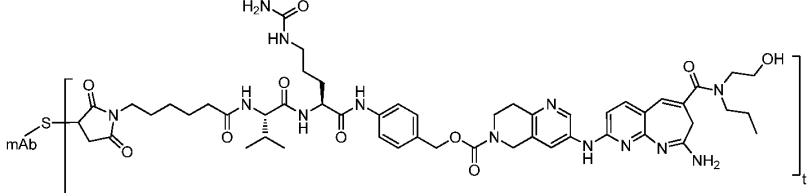
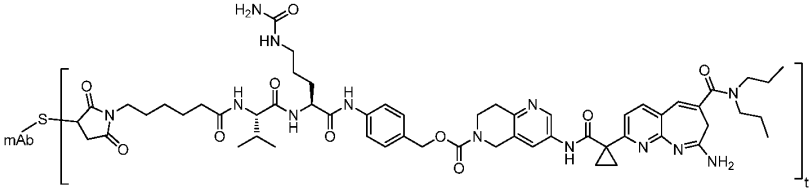
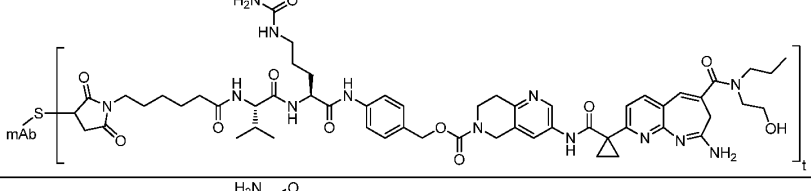
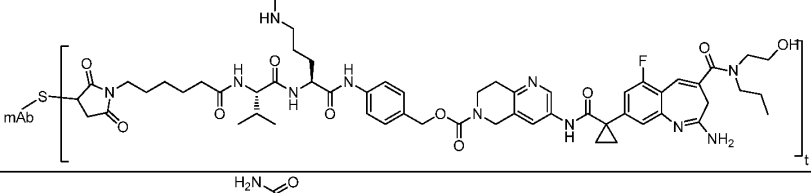
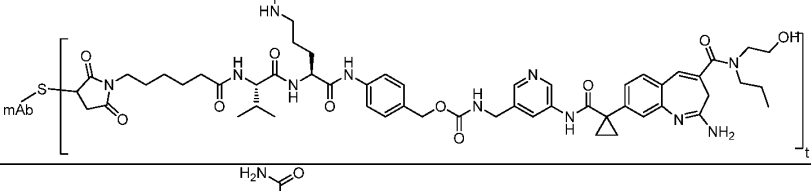
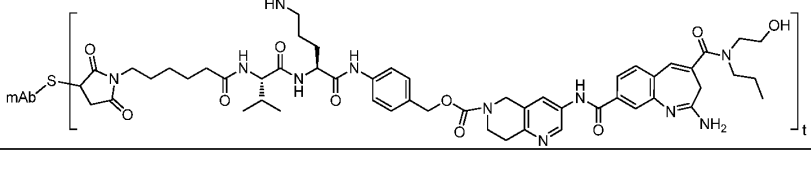
通过与空白缓冲液的谱图比对，对色谱图进行积分，采用峰面积归一法分别计算单体、聚体和低分子量杂质的峰面积百分比。

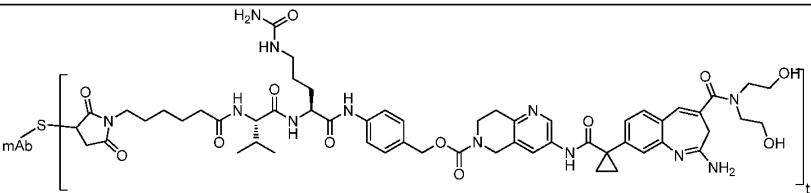
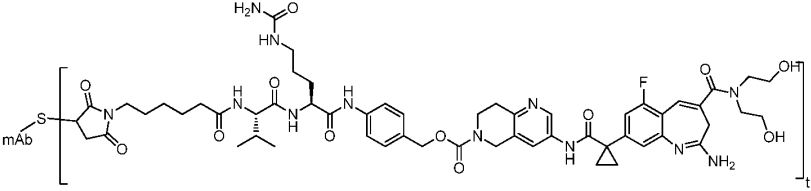
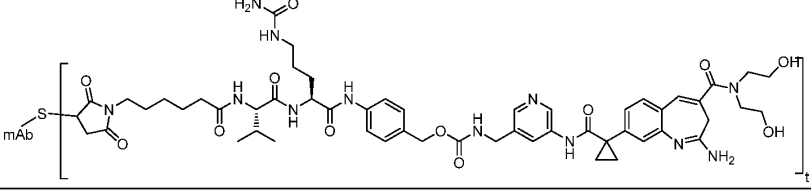
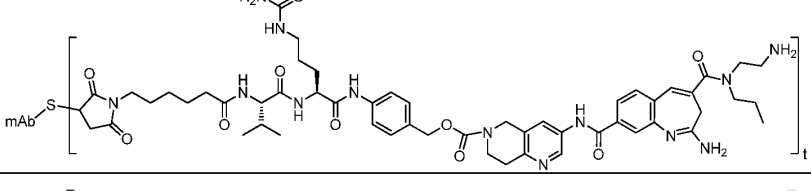
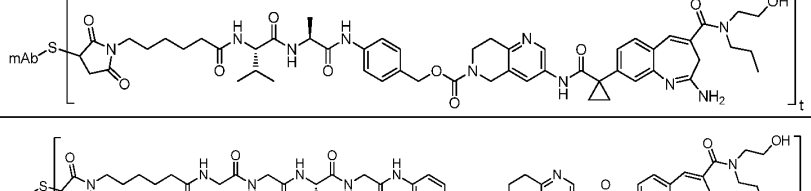
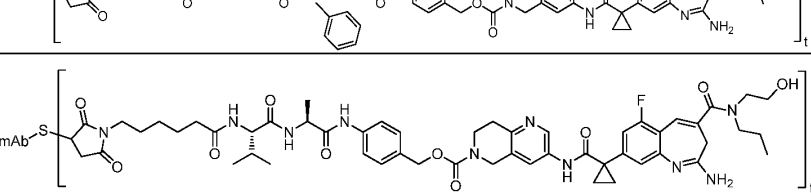
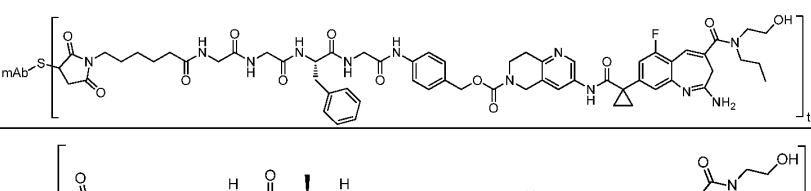
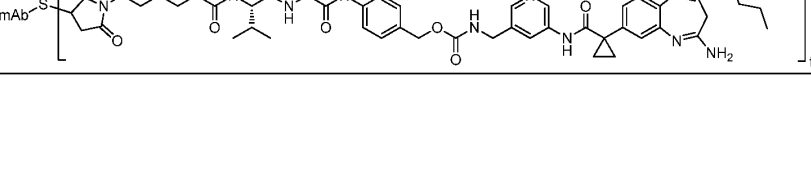
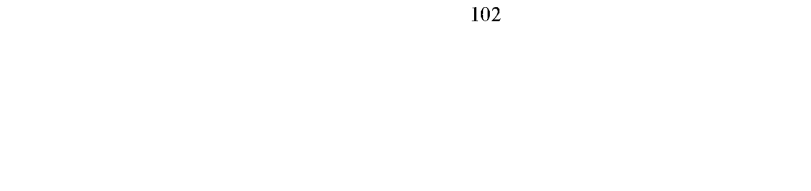
实施例 44~66：III-1~III-23 的制备

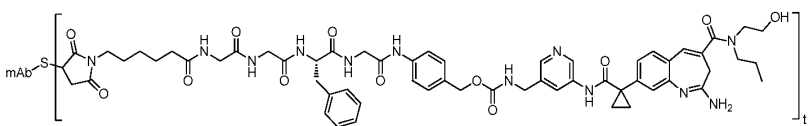
利用实施例 43 通用制备方法，用抗体 (Trastuzumab, 上海罗氏制药有限公司) 和化合物 II-1~II-23 制备得到 III-1~III-23。

表 3:

编号	结构	DAR	SEC
III-1		4.27	100%
III-2		4.39	100%
III-3		4.14	100%
III-4		4.57	100%
III-5		4.14	100%

编号	结构	DAR	SEC
III-6		4.23	98.2%
III-7		4.29	96.1%
III-8		4.04	100%
III-9		4.16	99.2%
III-10		4.28	98.9%
III-11		3.93	99.0%
III-12		4.72	99.3%
III-13		4.61	100%

编号	结构	DAR	SEC
III-14		4.45	99.4%
III-15		4.39	99.5%
III-16		4.35	99.5%
III-17		3.21	100%
III-18		4.03	99.4%
III-19		3.86	99.5%
III-20		3.98	99.5%
III-21		4.03	99.5%
III-22		4.12	99.6%

编号	结构	DAR	SEC
III-23		4.06	99.5%

实施例 67: III-24 的合成

利用实施例 43 通用制备方法, 用抗体 (Trastuzumab-LALA, B801901, 上海百英生物科技有限公司) 和化合物 II-4 制备得到 III-24, DAR 值为 4.53。

实施例 68: Ref.A 的合成

利用实施例 43 通用制备方法, 用抗体 (Trastuzumab, 上海罗氏制药有限公司) 和化合物 A (CN110612104A 化合物 2.14) 制备得到 Ref.A, DAR 值为 3.21。

效果实施例 1: TLR7 和 TLR8 的细胞活性检测

在此项实验中, 如式 I 所示化合物的 TLR7 和 TLR8 生物活性测定采用细胞测试进行检测。该法在表达有 TLR 家族成员如 TLR4、TLR7、TLR8 或 TLR9 的人胚胎肾细胞 (HEK293) 中进行, TLR 激动剂激活 TLR 后, 引起下游 NF- κ B 活化, 进而激活分泌型胚胎碱性磷酸酶 (secreted embryonic alkaline phosphatase, SEAP) 报告基因, 采用 Quanti-Blue (InvivoGen) 试剂检测 SEAP 活性, 从而反映 TLR7 和 TLR8 激动剂的活性。

详细的实验方法如下:

HEK-BLUE-hTLR7 和 HEK-BLUE-hTLR8 细胞株购自 Invivogen 公司, 在含 4.5 g/L 葡萄糖 (Sigma-Aldrich) 和 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基中培养, 培养条件为温度 37°C、湿度 95% 和 5% CO₂。

化合物试验浓度为 0.5 nM 至 15 μ M 共 10 个浓度梯度。加入已知活性的 TLR7 或 TLR8 激动剂作为阳性对照, 及 1 μ L DMSO 作为阴性对照。

细胞处理如下: 将细胞从培养皿中移出并离心去除培养基, 用 10 mL 预热的 PBS 重悬于 T-150 瓶, 加入 12mL 预热的培养基, 上下轻轻吹打, 显微镜下计数。立即用培养基配成 200,000 个/mL 单细胞悬液, 200 μ L/孔 (40,000 个/孔) 加到 96 孔板。DMSO 终浓度为 0.5%。

加入化合物, 并在 37°C、5% CO₂ 培养箱中培养 24 小时。

吸取 20 μ L/孔上清至 180 μ L 37°C 预热的 Quanti-Blue 中, 在 37°C 孵育 1.5 小时, 用分光光度计在 650 nm 检测吸光度 (OD 值)。激动效应计算公式如下:

效应% = (给药组 OD 平均值 - DMSO 组 OD 平均值) / (阳性药组 OD 平均值 - DMSO 组 OD 平均值) $\times$ 100

用 Graphpad 软件拟合浓度-效应曲线, 并计算出 EC₅₀。测试结果如表 4 所示 (A 表示 <100nM、B 表示 100nM-250nM、C 表示 250nM-1 μ M、D 表示 >2 μ M、/表示未测试), 除表 4 中的化合物外, 其余的如式 I 所示化合物也均具有较佳的活性:

表 4:

化合物编号	TLR8 EC ₅₀	TLR7 EC ₅₀
1	C	/
3	B	D
4	C	D
5	A	D
11	C	D
12	B	/
13	C	D

效果实施例 2：hPBMC 体系中的活性筛选

冻存的人外周血单核细胞 (Allcells) 于 37°C 水浴锅中快速解冻后, 加入 9 mL 含有 10% 胎牛血清 (Fetal bovine serum), 100 U/mL 青霉素 (Penicillin), 100 µg/mL 链霉素 (Streptomycin), 1mM 丙酮酸钠 (Sodium Pyruvate) 的 RPMI 1640 培养基中 (均来自 Gibco)。室温 400 × g 离心 5 分钟, 弃掉上清, 用培养基重悬, 调整细胞密度到 4 × 10⁶/mL。加入到 96 孔平底板 (Corning) 中, 每孔 50 µL。向培养体系中, 加入 50µL 培养基。

用培养基配制 3 倍工作浓度的待测样品稀释液, 加入到细胞悬液中, 每孔 50 µL。总体积 150 µL, 如式 I 化合物终浓度为 400 nM。向空白对照中补充 50 µL 培养基, 在 37°C, 5%CO₂ 培养箱中孵育 20 小时。室温 500 × g 离心 5 分钟, 收集上清。TNF-α 的浓度均用 HTRF(Cisbio) 和 Infinite M1000 PRO (TECAN) 检测分析。结果显示: 化合物 6、7、9 和 10 在人外周血单核细胞体系中, 400nM 浓度下 TNF-α 分泌值在 500-2500pg/mL 之间; 其余如式 I 所示化合物也均具有较佳的安全性, 如 TNF-α 分泌值在 0-10000pg/mL 之间。

效果实施例 3：hPBMC 和 BT474 共培养体系中的活性筛选

冻存的人外周血单核细胞 (Allcells) 于 37°C 水浴锅中快速解冻后, 加入 9 mL 含有 10% 胎牛血清 (Fetal bovine serum), 100U/mL 青霉素 (Penicillin), 100 µg/mL 链霉素 (Streptomycin), 1mM 丙酮酸钠 (Sodium Pyruvate) 的 RPMI 1640 培养基中 (均来自 Gibco)。室温 400 × g 离心 5 分钟, 弃掉上清, 用培养基重悬, 调整细胞密度到 4 × 10⁶/mL。加入到 96 孔平底板 (Corning) 中, 每孔 50 µL。收集正常生长状态的人乳腺癌上皮细胞 BT474 (南京科佰生物科技有限公司), 重悬于 RPMI 1640 完全培养基中, 调整密度到 4 × 10⁵/mL。加入到 96 孔板中, 每孔 50µL, 和 hPBMC 混匀。

用培养基配制 3 倍工作浓度的待测样品稀释液, 加入到细胞悬液中, 每孔 50µL。总体积 150 µL, 如式 III 化合物终浓度为 500nM。向空白对照中补充 50µL 培养基, 在 37°C, 5%CO₂ 培养箱中孵育 20 小时。室温 500 x g 离心 5 分钟, 收集上清。TNF-α 和 IFN-γ 的浓度均用 HTRF(Cisbio) 和 Infinite M1000 PRO (TECAN) 检测分析。结果显示: 化合物 III-6、III-7、III-9 和 III-10 在人外周血单核细胞和 BT474 共培养体系体系中, 500nM 浓度下 TNF-α 分泌值在 5000-6000pg/mL 之间; 其余如式 III 所示化合物也均具有较佳的活性, 如 TNF-α 分泌值在 0-10000pg/mL (但不包括 0 pg/mL) 之间。

效果实施例 4：hPBMC 体系中的活性检测

冻存的人外周血单核细胞 (Allcells) 于 37°C 水浴锅中快速解冻后, 加入 9 mL 含有 10% 胎牛血清 (Fetal bovine serum), 100 U/mL 青霉素 (Penicillin), 100 µg/mL 链霉素 (Streptomycin), 1mM 丙酮酸钠 (Sodium Pyruvate) 的 RPMI 1640 培养基中 (均来自 Gibco)。室温 400 × g 离心 5 分钟, 弃掉上清, 用培养基重悬, 调整细胞密度到 4×10^6 /mL。加入到 96 孔平底板 (Corning) 中, 每孔 50 µL。向培养体系中, 加入 50µL 培养基。

用培养基配制 3 倍工作浓度的待测样品稀释液, 加入到细胞悬液中, 每孔 50 µL。总体积 150 µL, 如式 III 化合物终浓度为 100 nM ~ 0.032 nM (6 个梯度), 如式 I 化合物终浓度为 400 nM ~ 0.128 nM (6 个梯度)。向空白对照中补充 50 µL 培养基, 在 37°C, 5%CO₂ 培养箱中孵育 20 小时。室温 500 × g 离心 5 分钟, 收集上清。TNF-α 和 IFN-γ 的浓度均用 HTRF(Cisbio) 和 Infinite M1000 PRO (TECAN) 检测分析。TNF-α 的测试结果如表 5 所示 (D 表示 >400nM)。

效果实施例 5: hPBMC 和 BT474 共培养体系中的活性检测

冻存的人外周血单核细胞 (Allcells) 于 37°C 水浴锅中快速解冻后, 加入 9 mL 含有 10% 胎牛血清 (Fetal bovine serum), 100U/mL 青霉素 (Penicillin), 100 µg/mL 链霉素 (Streptomycin), 1mM 丙酮酸钠 (Sodium Pyruvate) 的 RPMI 1640 培养基中 (均来自 Gibco)。室温 400 × g 离心 5 分钟, 弃掉上清, 用培养基重悬, 调整细胞密度到 4×10^6 /mL。加入到 96 孔平底板 (Corning) 中, 每孔 50 µL。收集正常生长状态的人乳腺癌上皮细胞 BT474 (南京科佰生物科技有限公司), 重悬于 RPMI 1640 完全培养基中, 调整密度到 4×10^5 /mL。加入到 96 孔板中, 每孔 50µL, 和 hPBMC 混匀。

用培养基配制 3 倍工作浓度的待测样品稀释液, 加入到细胞悬液中, 每孔 50µL。总体积 150 µL, 如式 III 化合物终浓度为 100 nM ~ 0.032 nM (6 个梯度)。向空白对照中补充 50µL 培养基, 在 37°C, 5%CO₂ 培养箱中孵育 20 小时。室温 500 x g 离心 5 分钟, 收集上清。TNF-α 和 IFN-γ 的浓度均用 HTRF(Cisbio) 和 Infinite M1000 PRO (TECAN) 检测分析。TNF-α 测试结果如表 5 所示 (A 表示 <1nM、B 表示 1-10nM、C 表示 >10nM)：

表 5:

编号	TNF-α (BT474/hPBMC) EC ₅₀	TNF-α (hPBMC) EC ₅₀
III-2	B	D
III-3	B	D
III-4	A	D
III-11	A	D
III-12	A	D
III-13	A	D

效果实施例 6: PK 总抗体浓度检测

目的: PK 检测两种 ISAC 化合物和曲妥珠单抗的总抗体浓度 (小鼠腹腔注射 20mg/kg)。

步骤: 用山羊抗人 IgG 抗体包被 96 孔板, 冰箱 4°C 过夜, 次日 PBS/0.05%Tween20 清洗三次后, 使用 PBS/0.05%Tween20/1%BSA 封闭平板, 37°C 孵育 1-2 小时, 清洗三次, 并向孔中加入稀释后的标

准品和待测样品，室温孵育 2 小时，清洗三次，随后加入缓冲液稀释的 HRP 标记的抗人 IgG 抗体，室温孵育 1 小时。最后加入显色液，室温孵育 10 分钟后终止反应，在 450nm 吸光度下读取 OD 值，实验结果见表 6：

表 6：

样品	总抗体		
	C _{max} (mcg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC (h*mcg/mL)
Trastuzumab (20mg/kg)	505	86	52201
III-4 (20mg/kg)	406	62	29371
Ref.A (20mg/kg)	335	51	19757

结论：小鼠腹腔给药 20mg/kg 后，III-4 的 AUC (总抗)和 C_{max} 比 Ref.A 高。III-4 的 t_{1/2} 比 Ref.A 的长。曲妥珠单抗的 AUC、C_{max} 和 AUC，均高于 III-4 和 Ref.A。

效果实施例 7：MC38-HER2 小鼠结肠癌细胞小鼠皮下移植瘤模型体内药效实验

细胞培养：小鼠结肠癌 MC38-HER2 细胞在含有 10%胎牛血清和 4ug/ml 嘌呤霉素的 DMEM 培养基中于 37°C 含有 5%CO₂ 的恒温培养箱中维持单层培养。肿瘤细胞每周传代培养 2 次。收取指数生长期的细胞并计数，以供接种。

实验动物：B6-hTLR8-HO 小鼠，6-8 周，18-22 g。

对于 Vehicle、III-11、III-12、III-24 和 Ref.A 共设置 5 个实验组，如下表 7：

表 7：

组别	小鼠数量	受试化合物	剂量	给药方式	给药计划
1	6	Vehicle	--	i.p.	单次给药
2	6	III-11	20 mg/kg	i.p.	单次给药
3	6	III-12	20 mg/kg	i.p.	单次给药
4	6	III-24	20 mg/kg	i.p.	单次给药
5	6	Ref.A	20 mg/kg	i.p.	单次给药

注：i.p.：腹腔给药

实验方法：将 MC38-HER2 细胞株 (5.0×10^6 个/只) 接种于实验小鼠右侧背部皮下，每只小鼠接种量是 0.1 mL，定期观察肿瘤的生长情况，待肿瘤生长至约 100 mm³ 左右时根据肿瘤大小和小鼠体重随机分组，按照表 7 所示给药计划给药，整个实验过程中，每周测量 2 次小鼠体重和肿瘤大小。

肿瘤大小计算公式：肿瘤体积 (mm³) = $0.5 \times (\text{肿瘤长径} \times \text{肿瘤短径}^2)$ 。

实验结果见表 8 和图 1：

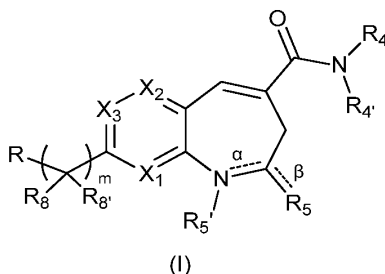
表 8：

组别	肿瘤体积 (6 天, mm ³)	肿瘤体积 (19 天, mm ³)	TGI (%)	T/C(%)	P 值
1	125.74±10.14	1430.28±271.54	N/A	N/A	N/A

2	125.60±10.10	128.93±71.83	90.98	9.02	0.0004
3	126.12±10.79	133.86±133.86	90.64	9.36	0.0008
4	125.92±10.41	142.16±53.43	90.06	9.94	0.0004
5	125.77±10.96	293.43±185.79	79.48	20.52	0.0039

权利要求

1. 一种如式 I 所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物；



其中，

α 和 β 独立地为单键或双键；并且， α 和 β 至少有一个为单键；

m 为 0 或 1；

X_1 为 N 或 CR_2 ， X_2 为 N 或 CR_3 ， X_3 为 N 或 CR_1 ；

R 为 $-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-O-L_1-R_7$ 、 $-S(O)_2-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-CH=CH-L_1-R_7$ 或 $-S(O)_2-L_1-R_7$ ；

R_1 、 R_2 和 R_3 分别独立地为氢、氘、卤素、羟基、氨基、氰基、烷基、卤代烷基、 $-L_2-OR_a$ 或 $-L_2-NR_aR_b$ ；

R_4 和 $R_{4'}$ 分别独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基烷基或杂芳基烷基；所述 R_4 或 $R_{4'}$ 为未取代，或者选择性地被一个或多个选自卤素、氰基、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-OC(O)R_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-L_2-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置；或者， R_4 和 $R_{4'}$ 与它们共同连接的 N 原子一起形成 3-8 元杂环烷基；所述 3-8 元杂环烷基为未取代或者进一步被 1~3 个选自卤素、氰基、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-OC(O)R_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-L_2-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置；

R_5 为 $=O$ 、 $=NR_a$ 、 $-OR_a$ 或 $-NR_aR_b$ ；

$R_{5'}$ 不存在，或者 $R_{5'}$ 为 $-R_c$ 、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 或 $-L_2-C(O)OR_b$ ；

R_7 为苯基、5-6 元杂芳基、3-8 元杂环烷基或 8-12 元并环基团；所述 R_7 为未取代，或者选择性被一个或多个选自 $-L_3-W$ 、 $-R_c$ 、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和烷氨基的取代基取代在任意位置；

R_8 和 $R_{8'}$ 分别独立地为氢、卤素或烷基，所述 R_8 或 $R_{8'}$ 为未取代，或者选择性被一个或多个选自 $-L_3-W$ 、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和烷氨基的取代基取代在任意位置； R_8 和 $R_{8'}$ 分别为独立取代基，或者， R_8 和 $R_{8'}$ 与其共同连接的碳原子一起形成氧代基、硫代基、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{3-10} 环烷基或 3-10 元杂环烷基；所述 C_{1-6} 亚烷基、 C_{3-10} 环烷基或 3-10 元杂环烷基为未取代，或者选择性被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、烷基、卤

代烷基、 $-L_2-OR_a$ 和 $-L_2-NR_aR_b$ 的取代基取代在任意位置；

R_9 为氢、烷基、卤代烷基、 $-L_2-OR_a$ 或 $-L_2-NR_aR_b$ ；

W 为 Cy^1 、 $-SR_d$ 、 $-OR_d$ 、 $-OC(O)R_e$ 、 $-OC(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-C(O)OR_e$ 、 $-C(O)R_e$ 、 $-C(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-C(O)NR_eS(O)_2R_e$ 、 $-NR_dR_e$ 、 $-NR_dC(O)R_e$ 、 $-N(R_d)C(O)OR_e$ 、 $-N(R_d)C(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-NR_dS(O)_2R_e$ 、 $-NR_dS(O)_2NR_eR_{e'}$ 、 $-S(O)_{1-2}R_e$ 、 $-S(O)_2NR_eR_{e'}$ 、 $-S(O)(=NR_d)R_e$ 、 $-S(O)_2N(R_e)C(O)R_{e'}$ 、 $-P(O)(OR_e)_2$ 、 $-P(O)(OR_e)R_{e'}$ 、 $-OP(O)(OR_e)_2$ 或 $-B(OR_e)_2$ ；

Cy^1 为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；所述 Cy^1 为未取代，或者选择性地被一个或多个选自卤素、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、氰基、 $-R_c$ 、 $-L_4-SR_d$ 、 $-L_4-OC(O)R_e$ 、 $-L_4-C(O)OR_e$ 、 $-L_4-C(O)R_e$ 、 $-L_4-C(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-L_4-NR_dC(O)R_e$ 、 $-L_4-NR_dS(O)_2R_e$ 、 $-L_4-S(O)_{1-2}R_e$ 、 $-L_4-S(O)_2NR_eR_{e'}$ 、 $-L_4-OR_d$ 和 $-L_4-NR_eR_{e'}$ 的取代基取代在任意位置；

L_1 、 L_2 、 L_3 和 L_4 分别独立地为连接键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基；所述 L_1 、 L_2 、 L_3 或 L_4 为未取代，或者选择性地被一个或多个选自氧代基、羟基、氨基、卤素、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代在任意位置；

每个 R_a 、 R_b 、 R_d 、 R_e 和 $R_{e'}$ 分别独立地为 $-R_c$ 、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基 C_{1-6} 烷基、3-10 元杂环烷基 C_{1-6} 烷基、苯基 C_{1-6} 烷基或 5-10 元杂芳基 C_{1-6} 烷基；所述 R_a 、 R_b 、 R_d 、 R_e 或 $R_{e'}$ 为未取代或者选择性地被 1~3 个选自 $-OR_f$ 、 $-OC(O)-L_4-R_f$ 、 $-NR_fR_{f'}$ 、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代在任意位置；

每个 R_f 和 $R_{f'}$ 分别独立地为 $-R_c$ 、 $-NHR_c$ 或 C_{1-6} 烷基；

每个 R_c 分别独立地为氢；

且如式 I 所示化合物满足下列条件中的 1 个、2 个、3 个或 4 个：

(1) m 为 1；

(2) R 为 $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-O-L_1-R_7$ 、 $-S(O)_2-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-CH=CH-L_1-R_7$ 或 $-S(O)_2-L_1-R_7$ ；

(3) X_1 、 X_2 和 X_3 中至少一个为 N；

(4) R_4 和 R_4' 中的至少一个被一个或多个选自卤素、氰基、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-OC(O)R_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-L_2-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置。

2. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述的如式 I 所示化合物满足以下条件中的一个或多个：

a) R_7 中，所述的 8-12 元并环基团为环 A 并环 B，所述的环 A 为 5~6 元杂芳基，环 B 为 5~6 元杂烯环；所述的 5~6 元杂芳基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子的数量为 1 个、2 个或 3 个；所述的 5~6 元杂烯环中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子的数量为 1 个、2 个或 3 个；

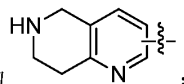
b) R_7 中，所述的 5-6 元杂芳基里，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子的数量为 1 个、2 个或 3 个；

- c) L_3 中, C_{1-6} 亚烷基为 C_{1-3} 亚烷基;
- d) R_8 和 R_8' 中, 所述的烷基为 C_{1-6} 烷基;
- e) R_8 和 R_8' 与其共同连接的碳原子一起形成的 C_{3-10} 环烷基为饱和单环基团;
- f) R_8 和 R_8' 与其共同连接的碳原子一起形成的 C_{3-10} 环烷基为 C_{3-6} 环烷基;
- g) R_1 、 R_2 和 R_3 中, 所述的卤素为氟、氯、溴或碘;
- h) R_4 和 R_4' 中, 所述的烷基为 C_{1-6} 烷基。

3. 如权利要求 2 所述的如式 I 所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物, 其特征在于, 所述的如式 I 所示化合物满足以下条件中的一个或多个:

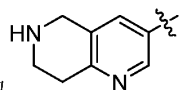
- i) R_7 中, 所述的 8-12 元并环基团为环 A 并环 B, 所述的环 A 为 5~6 元杂芳基, 环 B 为 5~6 元杂烯环, 其通过所述的环 A 与所述的 L_1 连接; 所述的 5~6 元杂芳基中, 杂原子为 N, 杂原子的数量为 1 个或 2 个; 所述的 5~6 元杂烯环中, 杂原子为 N, 杂原子的数量为 1 个或 2 个;
- j) R_7 中, 所述的 5-6 元杂芳基里, 杂原子为 N, 杂原子的数量为 1 个或 2 个;
- k) L_3 中, C_{1-6} 亚烷基为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2CH_2-$;
- l) R_8 和 R_8' 中, 所述的烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;
- m) R_8 和 R_8' 与其共同连接的碳原子一起形成的 C_{3-10} 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基;
- n) R_1 、 R_2 和 R_3 中, 所述的卤素为氟;
- o) R_4 和 R_4' 中, 所述的烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

4. 如权利要求 3 所述的如式 I 所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物, 其特征在于, 所述的如式 I 所示化合物满足以下条件中的一个或多个:

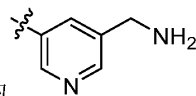


- p) R_7 中, 所述的 8-12 元并环基团为
- q) R_7 中, 所述的 5-6 元杂芳基为吡啶基;
- r) R_4 为 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$;
- s) R_4' 为 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$ 。

5. 如权利要求 4 所述的如式 I 所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物, 其特征在于, 所述的如式 I 所示化合物满足以下条件中的一个或多个:



- t) R_7 中, 所述的 8-12 元并环基团为



u) R_7 中, 所述的被一个 $-L_3-W$ 取代的 5-6 元杂芳基为

v) R_4 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; R_4' 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

6. 如权利要求 1~5 中至少一项所述的如式 I 所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物, 其特征在于, 所述的如式 I 所示化合物满足以下条件中的一个或多个:

w) m 为 1, R_8 和 R_8' 分别独立地为未取代的烷基; 或者, R_8 和 R_8' 与其共同连接的碳原子一起形成氧代基或未取代的 C_{3-10} 环烷基;

x) R 为 $-\text{C}(\text{S})-\text{NR}_9-\text{L}_1-\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_9-\text{L}_1-\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_9-\text{C}(\text{O})-\text{L}_1-\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_9-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_9-\text{L}_1-\text{R}_7$ 、 $-\text{O}-\text{L}_1-\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}_9-\text{L}_1-\text{R}_7$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{L}_1-\text{R}_7$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{L}_1-\text{R}_7$;

y) X_1 、 X_2 和 X_3 中至少一个为 N;

z) R_4 和 R_4' 中的至少一个被一个或多个选自卤素、氰基、 $-\text{L}_2-\text{OR}_a$ 、 $-\text{L}_2-\text{OC}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{L}_2-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{L}_2-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{L}_2-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{L}_2-\text{NR}_b\text{C}(\text{NR}_b)\text{NR}_a\text{R}_b$ 和 $-\text{L}_2-\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 的取代基取代在任意位置。

7. 如权利要求 6 所述的如式 I 所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物, 其特征在于, 所述的如式 I 所示化合物满足以下条件中的一个或多个:

aa) R 为 $-\text{C}(\text{S})-\text{NR}_9-\text{L}_1-\text{R}_7$ 或 $-\text{NR}_9-\text{L}_1-\text{R}_7$;

bb) X_1 为 N;

cc) R_4 和 R_4' 中的至少一个被一个或多个选自 $-\text{L}_2-\text{OR}_a$ 和 $-\text{L}_2-\text{NR}_a\text{R}_b$ 的取代基取代在任意位置。

8. 如权利要求 7 所述的如式 I 所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物, 其特征在于, 所述的如式 I 所示化合物满足以下条件中的一个或多个:

dd) R 为 $-\text{NR}_9-\text{L}_1-\text{R}_7$;

ee) X_1 为 N, X_2 和 X_3 为 CH;

ff) R_4 和 R_4' 分别独立地为烷基; 所述 R_4 或 R_4' 中的至少一个被一个或多个选自 $-\text{L}_2-\text{OR}_a$ 和 $-\text{L}_2-\text{NR}_a\text{R}_b$ 的取代基取代在任意位置。

9. 如权利要求 1~5 中至少一项所述的如式 I 所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物, 其特征在于, 所述的如式 I 所示化合物满足以下条件中的一个或多个:

gg) R 为 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_9-\text{L}_1-\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{NR}_9-\text{L}_1-\text{R}_7$ 或 $-\text{NR}_9-\text{L}_1-\text{R}_7$; R_9 为氢, L_1 为连接键, R_7 为未取代的 8-12 元并环基团或者被一个 $-L_3-W$ 取代的 5-6 元杂芳基; L_3 为 C_{1-6} 亚烷基, W 为 $-\text{NR}_d\text{R}_e$; R_d 和 R_e 为 $-\text{R}_c$, R_c 为氢;

hh) m 为 0 或 1; R_8 和 R_8' 分别独立地为未取代的烷基; 或者, R_8 和 R_8' 与其共同连接的碳原子一起形成氧代基或未取代的 C_{3-10} 环烷基;

ii) X_1 为 N 或 CR_2 , X_2 为 N 或 CR_3 , X_3 为 N 或 CR_1 ; R_1 、 R_2 和 R_3 分别独立地为氢、氧、卤素或氰基;

jj) α 为双键, R_5 不存在; β 为单键, R_5 为 $-NR_aR_b$; R_a 和 R_b 为 $-R_c$, R_c 为氢;

kk) R_4 和 R_4' 分别独立地为烷基; 所述 R_4 和 R_4' 分别独立地为未取代, 或者选择性地被一个或多个选自 $-L_2-OR_a$ 和 $-L_2-NR_aR_b$ 的取代基取代在任意位置; L_2 为连接键; R_a 和 R_b 为 $-R_c$, R_c 为氢。

10. 如权利要求 1~5 中至少一项所述的如式 I 所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物, 其特征在于, 所述的如式 I 所示化合物的定义如下述任一方案所述:

方案 10-1:

R 为 $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$ 或 $-NR_9-L_1-R_7$; R_9 为氢, L_1 为连接键, R_7 为未取代的 8-12 元并环基团或者被一个 $-L_3-W$ 取代的 5-6 元杂芳基; L_3 为 C_{1-6} 亚烷基, W 为 $-NR_dR_e$;

m 为 0 或 1; R_8 和 R_8' 分别独立地为未取代的烷基; 或者, R_8 和 R_8' 与其共同连接的碳原子一起形成氧代基或未取代的 C_{3-10} 环烷基;

X_1 为 N 或 CR_2 , X_2 为 N 或 CR_3 , X_3 为 N 或 CR_1 ; R_1 、 R_2 和 R_3 分别独立地为氢、氘、卤素或氰基;

α 为双键, R_5 不存在; β 为单键, R_5 为 $-NR_aR_b$;

R_4 和 R_4' 分别独立地为烷基; 所述 R_4 和 R_4' 分别独立地为未取代, 或者选择性地被一个或多个选自 $-L_2-OR_a$ 和 $-L_2-NR_aR_b$ 的取代基取代在任意位置; L_2 为连接键;

R_a 、 R_b 、 R_d 和 R_e 为 $-R_c$, R_c 为氢;

且如式 I 所示化合物满足下列条件中的 1 个、2 个、3 个或 4 个:

(1) m 为 1;

(2) R 为 $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$ 或 $-NR_9-L_1-R_7$;

(3) X_1 、 X_2 和 X_3 中至少一个为 N;

(4) R_4 和 R_4' 中的至少一个被一个或多个选自 $-L_2-OR_a$ 和 $-L_2-NR_aR_b$ 的取代基取代在任意位置;

方案 10-2:

α 和 β 独立地为单键或双键; 并且, α 和 β 至少有一个为单键;

m 为 0 或 1;

X_1 为 N 或 CR_2 , X_2 为 N 或 CR_3 , X_3 为 N 或 CR_1 ; 并且, X_1 为 CR_2 , X_2 为 CR_3 和 X_3 为 CR_1 时, m 为 1;

R 为 $-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-O-L_1-R_7$ 、 $-S(O)_2-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-CH=CH-L_1-R_7$ 或 $-S(O)_2-L_1-R_7$;

R_1 、 R_2 和 R_3 分别独立地为氢、氘、卤素、羟基、氨基、氰基、烷基、卤代烷基、 $-L_2-OR_a$ 或 $-L_2-NR_aR_b$;

R_4 和 R_4' 分别独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基烷基或杂芳基烷基; 所述 R_4 或 R_4' 为未取代, 或者选择性地被一个或多个选自卤素、氰基、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-OC(O)R_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-L_2-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置; 或者, R_4 和 R_4' 与它们共同连接的 N 原子一起形成 3-8 元

杂环烷基；所述 3-8 元杂环烷基为未取代或者进一步被 1~3 个选自卤素、氰基、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-OC(O)R_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-L_2-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置；

R_5 为 $=O$ 、 $=NR_a$ 、 $-OR_a$ 或 $-NR_aR_b$ ；

$R_{5'}$ 不存在，或者 $R_{5'}$ 为 $-R_c$ 、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 或 $-L_2-C(O)OR_b$ ；

R_7 为苯基、5-6 元杂芳基、3-8 元杂环烷基或 8-12 元并环基团；所述 R_7 为未取代，或者选择性被一个或多个选自 $-L_3-W$ 、 $-R_c$ 、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和烷氨基的取代基取代在任意位置；

R_8 和 $R_{8'}$ 分别独立地为氢、卤素或烷基，所述 R_8 或 $R_{8'}$ 为未取代，或者选择性被一个或多个选自 $-L_3-W$ 、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和烷氨基的取代基取代在任意位置； R_8 和 $R_{8'}$ 分别为独立取代基，或者， R_8 和 $R_{8'}$ 与其共同连接的碳原子一起形成氧代基、硫代基、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{3-10} 环烷基或 3-10 元杂环烷基；所述 C_{1-6} 亚烷基、 C_{3-10} 环烷基或 3-10 元杂环烷基为未取代，或者选择性被一个或多个选自氧、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、烷基、卤代烷基、 $-L_2-OR_a$ 和 $-L_2-NR_aR_b$ 的取代基取代在任意位置；

R_9 为氢、烷基、卤代烷基、 $-L_2-OR_a$ 或 $-L_2-NR_aR_b$ ；

W 为 Cy^1 、 $-SR_d$ 、 $-OR_d$ 、 $-OC(O)R_e$ 、 $-OC(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-C(O)OR_e$ 、 $-C(O)R_e$ 、 $-C(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-C(O)NR_eS(O)_2R_e$ 、 $-NR_dR_e$ 、 $-NR_dC(O)R_e$ 、 $-N(R_d)C(O)OR_e$ 、 $-N(R_d)C(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-NR_dS(O)_2R_e$ 、 $-NR_dS(O)_2NR_eR_{e'}$ 、 $-S(O)_{1-2}R_e$ 、 $-S(O)_2NR_eR_{e'}$ 、 $-S(O)(=NR_d)R_e$ 、 $-S(O)_2N(R_e)C(O)R_{e'}$ 、 $-P(O)(OR_e)_2$ 、 $-P(O)(OR_e)R_{e'}$ 、 $-OP(O)(OR_e)_2$ 或 $-B(OR_e)_2$ ；

Cy^1 为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；所述 Cy^1 为未取代，或者选择性地被一个或多个选自卤素、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、氰基、 $-R_c$ 、 $-L_4-SR_d$ 、 $-L_4-OC(O)R_e$ 、 $-L_4-C(O)OR_e$ 、 $-L_4-C(O)R_e$ 、 $-L_4-C(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-L_4-NR_dC(O)R_e$ 、 $-L_4-NR_dS(O)_2R_e$ 、 $-L_4-S(O)_{1-2}R_e$ 、 $-L_4-S(O)_2NR_eR_{e'}$ 、 $-L_4-OR_d$ 和 $-L_4-NR_eR_{e'}$ 的取代基取代在任意位置；

L_1 、 L_2 、 L_3 和 L_4 分别独立地为连接键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基；所述 L_1 、 L_2 、 L_3 或 L_4 为未取代，或者选择性被一个或多个选自氧代基、羟基、氨基、卤素、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代在任意位置；

每个 R_a 、 R_b 、 R_d 、 R_e 和 $R_{e'}$ 分别独立地为 $-R_c$ 、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基 C_{1-6} 烷基、3-10 元杂环烷基 C_{1-6} 烷基、苯基 C_{1-6} 烷基或 5-10 元杂芳基 C_{1-6} 烷基；所述 R_a 、 R_b 、 R_d 、 R_e 或 $R_{e'}$ 为未取代或者选择性地被 1~3 个选自 $-OR_f$ 、 $-OC(O)-L_4-R_f$ 、 $-NR_fR_{f'}$ 、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代在任意位置；

每个 R_f 和 $R_{f'}$ 分别独立地为 $-R_c$ 、 $-NHR_c$ 或 C_{1-6} 烷基；

每个 R_c 分别独立地为氢；

方案 10-3:

α 和 β 独立地为单键或双键; 并且, α 和 β 至少有一个为单键;

m 为 0 或 1;

X_1 为 N 或 CR_2 , X_2 为 N 或 CR_3 , X_3 为 N 或 CR_1 ; 并且, X_1 为 CR_2 , X_2 为 CR_3 和 X_3 为 CR_1 时, m 为 1;

R 为 $-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-O-L_1-R_7$ 、 $-S(O)_2-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-CH=CH-L_1-R_7$ 或 $-S(O)_2-L_1-R_7$;

R_1 、 R_2 和 R_3 分别独立地为氢、氘、卤素、羟基、氨基、氰基、烷基、卤代烷基、 $-L_2-OR_a$ 或 $-L_2-NR_aR_b$;

R_4 和 $R_{4'}$ 分别独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基烷基或杂芳基烷基; 所述 R_4 或 $R_{4'}$ 为未取代, 或者选择性地被一个或多个选自卤素、氰基、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-L_2-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置; 或者, R_4 和 $R_{4'}$ 与它们共同连接的 N 原子一起形成 3-8 元杂环烷基; 所述 3-8 元杂环烷基为未取代或者进一步被 1~3 个选自卤素、氰基、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-L_2-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置;

R_5 为 $=O$ 、 $=NR_a$ 、 $-OR_a$ 或 $-NR_aR_b$;

$R_{5'}$ 不存在, 或者 $R_{5'}$ 为 $-R_c$ 、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 或 $-L_2-C(O)OR_b$;

R_7 为苯基、5-6 元杂芳基、3-8 元杂环烷基或 8-12 元并环基团; 所述 R_7 为未取代, 或者选择性被一个或多个选自 $-L_3-W$ 、 $-R_c$ 、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和烷氨基的取代基取代在任意位置;

R_8 和 $R_{8'}$ 分别独立地为氢、卤素或烷基, 所述 R_8 或 $R_{8'}$ 为未取代, 或者选择性被一个或多个选自 $-L_3-W$ 、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和烷氨基的取代基取代在任意位置; R_8 和 $R_{8'}$ 分别为独立取代基, 或者, R_8 和 $R_{8'}$ 与其共同连接的碳原子一起形成氧代基、硫代基、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{3-10} 环烷基或 3-10 元杂环烷基; 所述 C_{1-6} 亚烷基、 C_{3-10} 环烷基或 3-10 元杂环烷基为未取代, 或者选择性被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、烷基、卤代烷基、 $-L_2-OR_a$ 和 $-L_2-NR_aR_b$ 的取代基取代在任意位置;

R_9 为氢、烷基、卤代烷基、 $-L_2-OR_a$ 或 $-L_2-NR_aR_b$;

W 为 Cy^1 、 $-SR_d$ 、 $-OR_d$ 、 $-OC(O)R_e$ 、 $-OC(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-C(O)OR_e$ 、 $-C(O)R_e$ 、 $-C(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-C(O)NR_eS(O)_2R_e$ 、 $-NR_dR_e$ 、 $-NR_dC(O)R_e$ 、 $-N(R_d)C(O)OR_e$ 、 $-N(R_d)C(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-NR_dS(O)_2R_e$ 、 $-NR_dS(O)_2NR_eR_{e'}$ 、 $-S(O)_{1-2}R_e$ 、 $-S(O)_2NR_eR_{e'}$ 、 $-S(O)(=NR_d)R_e$ 、 $-S(O)_2N(R_e)C(O)R_{e'}$ 、 $-P(O)(OR_e)_2$ 、 $-P(O)(OR_e)R_{e'}$ 、 $-OP(O)(OR_e)_2$ 或 $-B(OR_e)_2$;

Cy^1 为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 所述 Cy^1 为未取代, 或者选择性地被一个或多个选自卤素、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、氰基、 $-R_c$ 、 $-L_4-SR_d$ 、 $-L_4-OC(O)R_e$ 、 $-L_4-C(O)OR_e$ 、 $-L_4-C(O)R_e$ 、 $-L_4-C(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-L_4-NR_dC(O)R_e$ 、 $-L_4-NR_dS(O)_2R_e$ 、 $-L_4-S(O)_{1-2}R_e$ 、 $-L_4-S(O)_2NR_eR_{e'}$ 、 $-L_4-OR_d$

和-L₄-NR_eR_e′的取代基取代在任意位置；

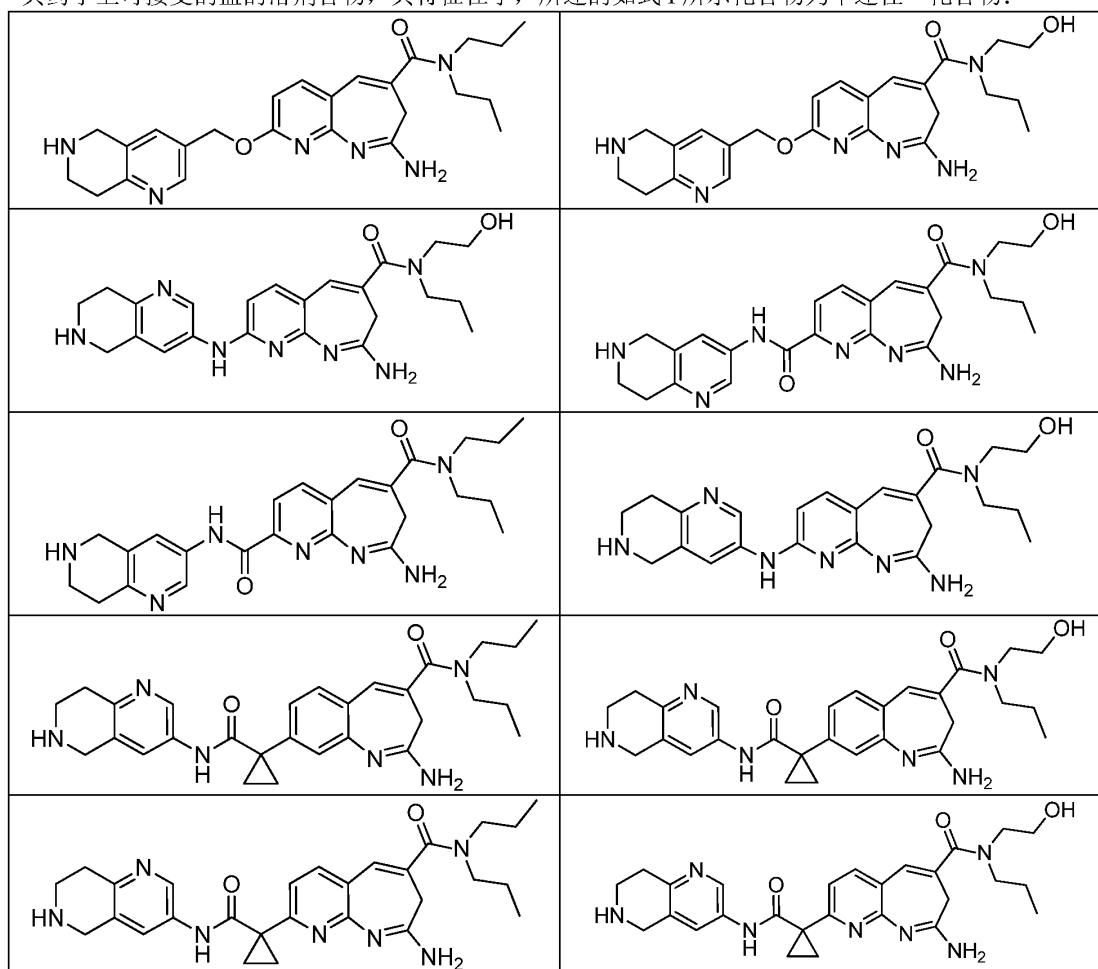
L₁、L₂、L₃和L₄分别独立地为连接键、C₁₋₆亚烷基、C₂₋₆亚烯基或C₂₋₆亚炔基；所述L₁、L₂、L₃或L₄为未取代，或者选择性被一个或多个选自氧代基、羟基、氨基、卤素、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代在任意位置；

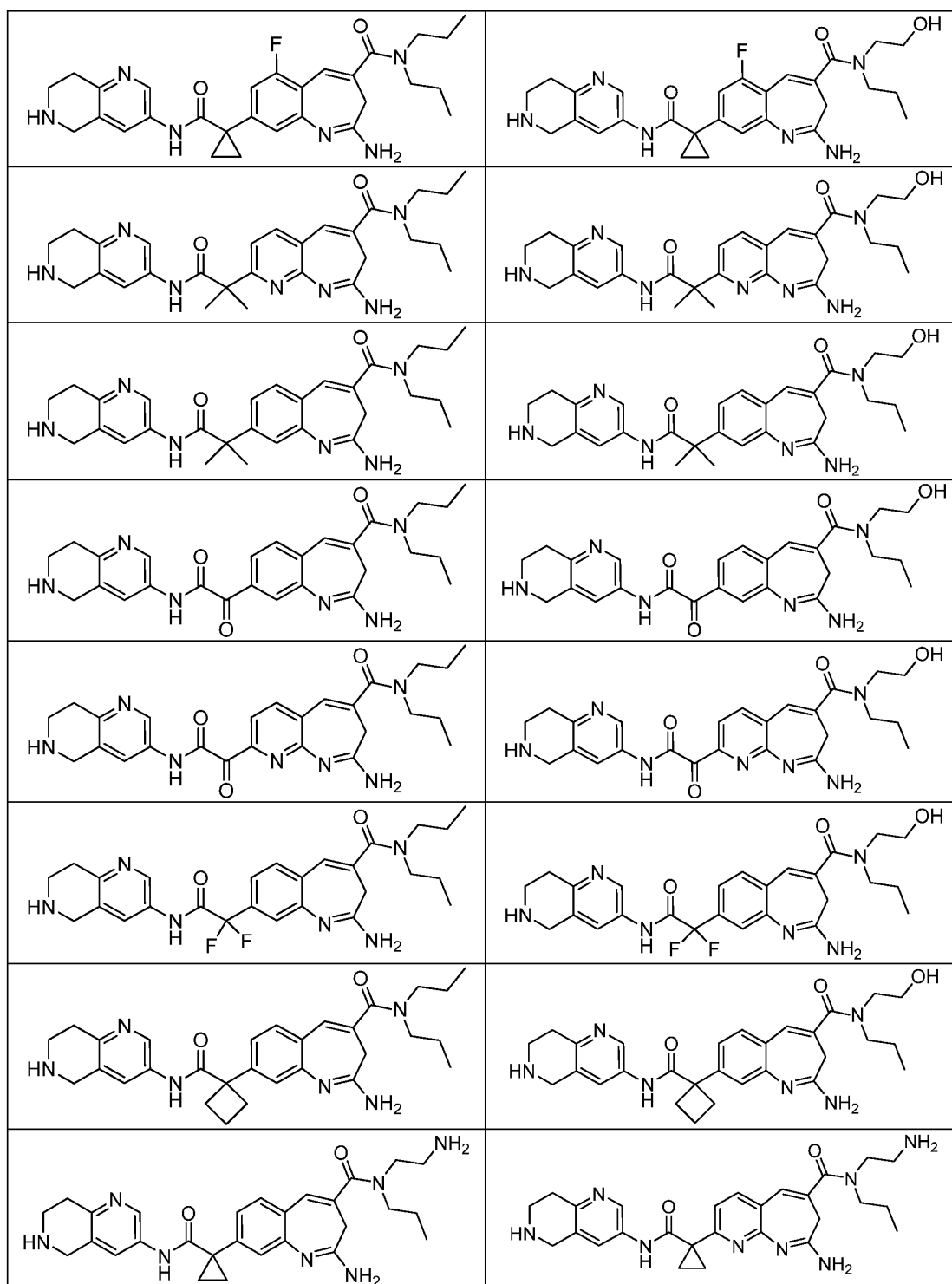
每个R_a、R_b、R_d、R_e和R_e′分别独立地为-R_c、氨基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基C₁₋₆烷基、3-10元杂环烷基C₁₋₆烷基、苯基C₁₋₆烷基或5-10元杂芳基C₁₋₆烷基；所述R_a、R_b、R_d、R_e或R_e′为未取代或者选择性地被1~3个选自-OR_f、-NR_fR_f′、卤素、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代在任意位置；

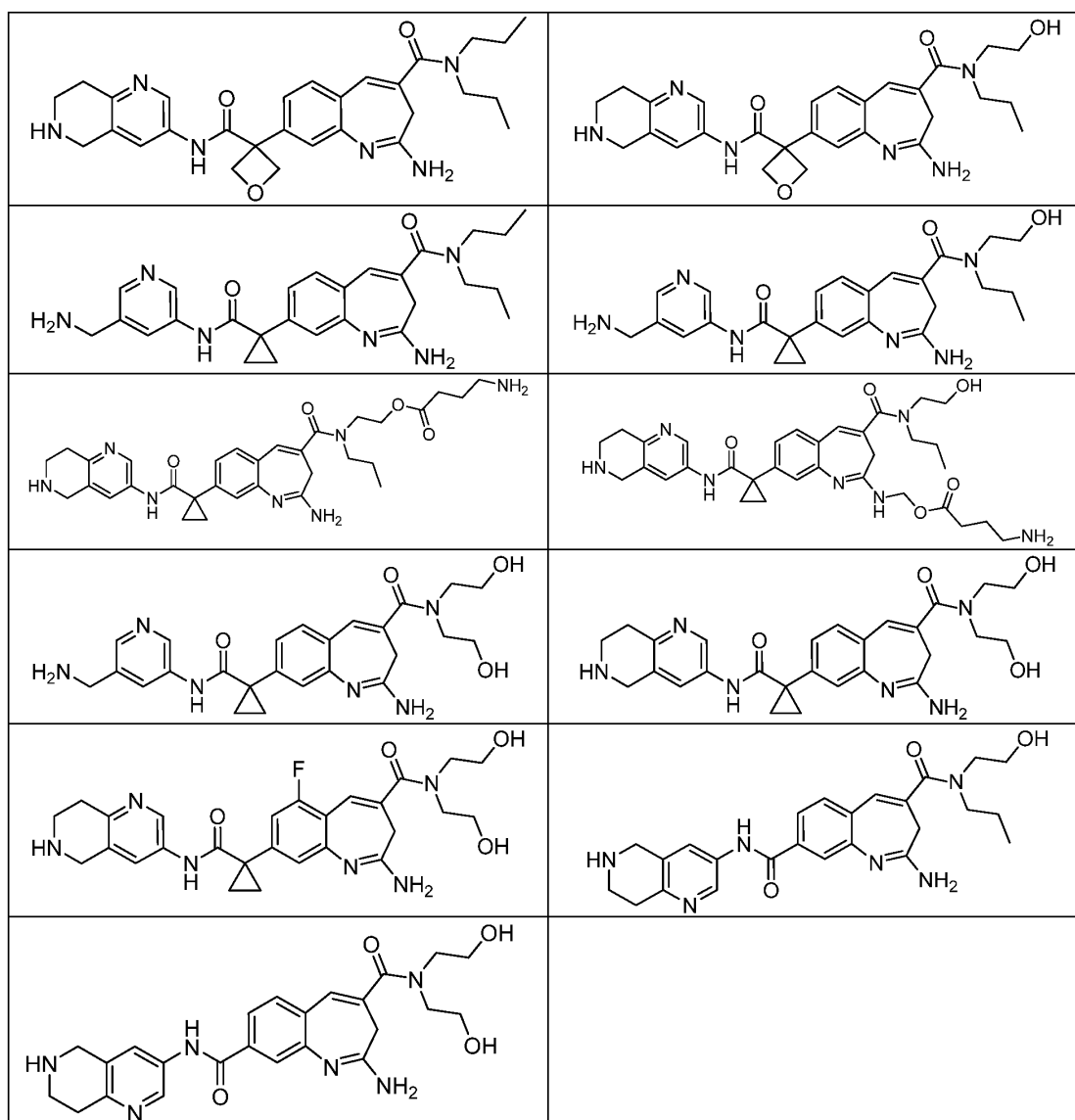
每个R_f和R_f′分别独立地为-R_c、-NHR_c或C₁₋₆烷基；

每个R_c分别独立地为氢。

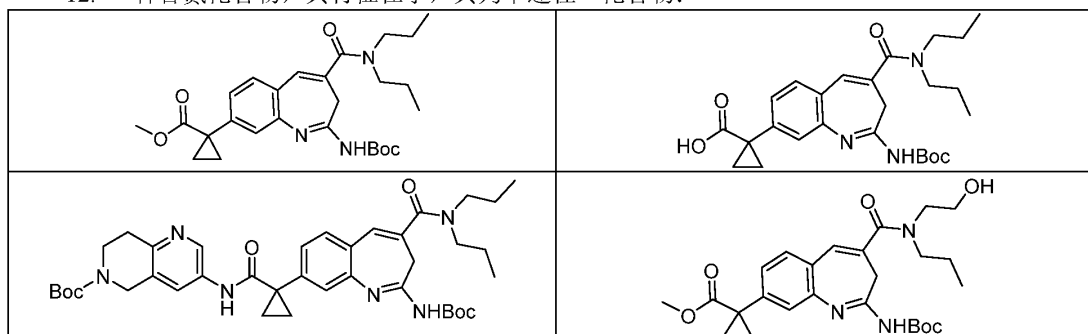
11. 如权利要求1~5中至少一项所述的如式I所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述的如式I所示化合物为下述任一化合物：

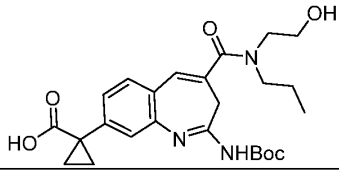
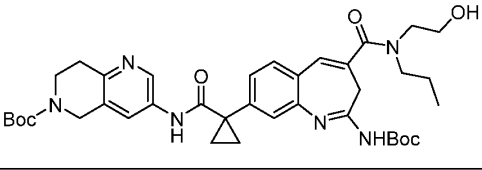
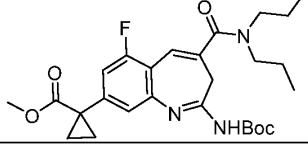
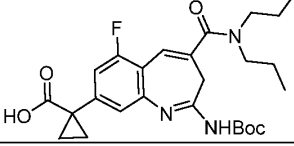
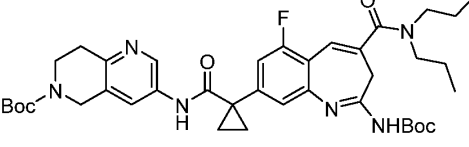
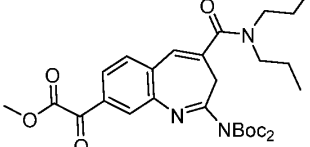
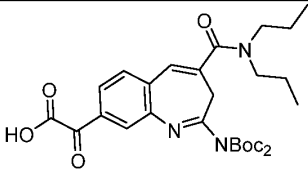
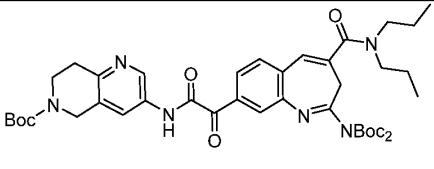
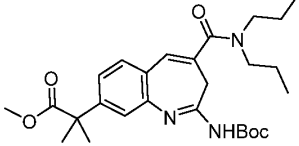
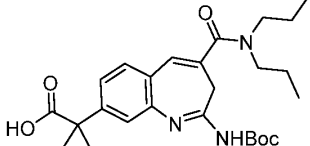
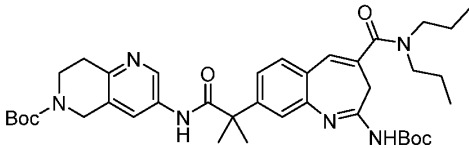
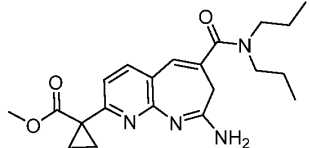
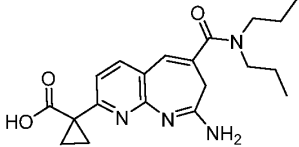
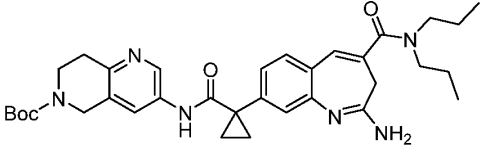
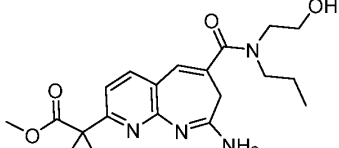
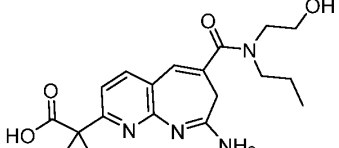
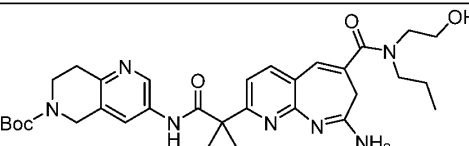
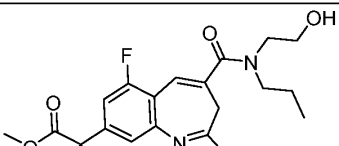


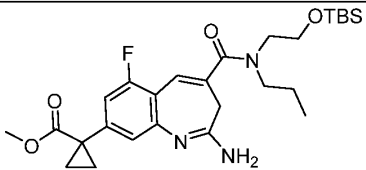
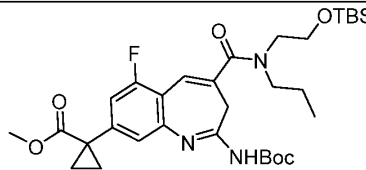
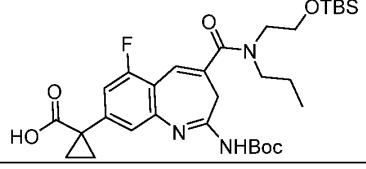
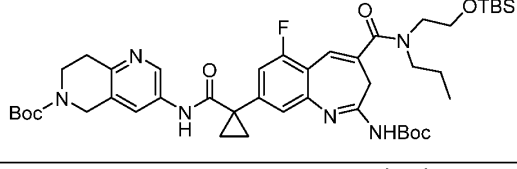
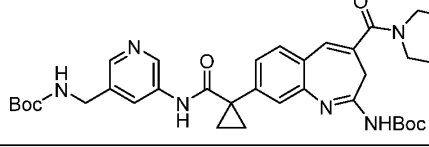
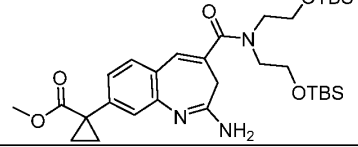
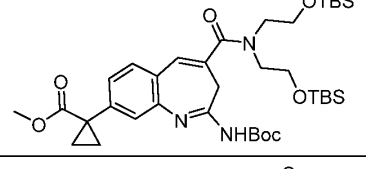
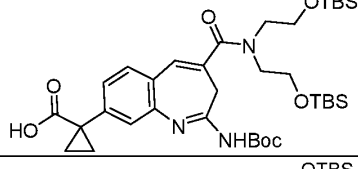
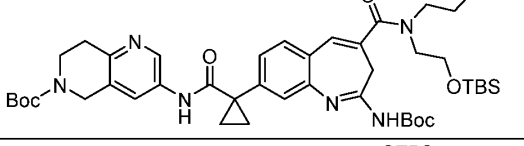
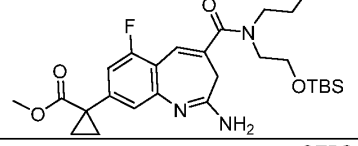
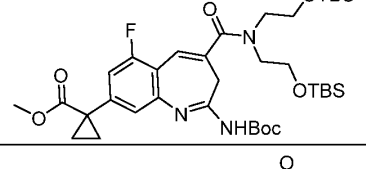
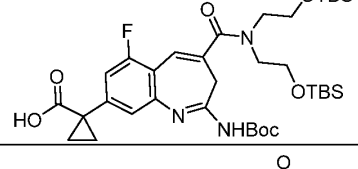
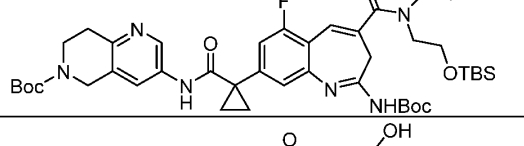
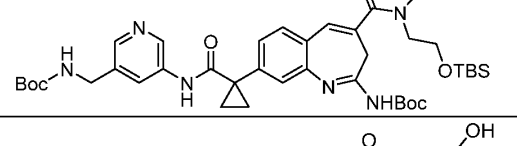
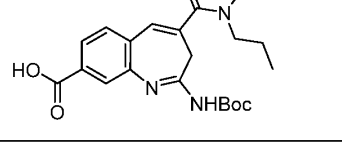
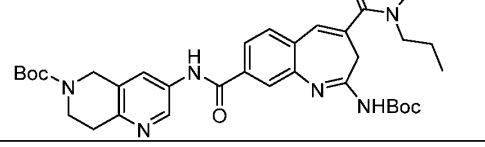
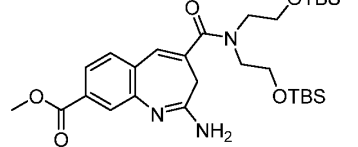
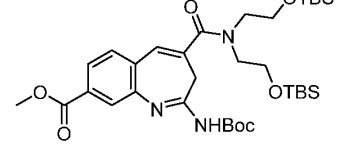


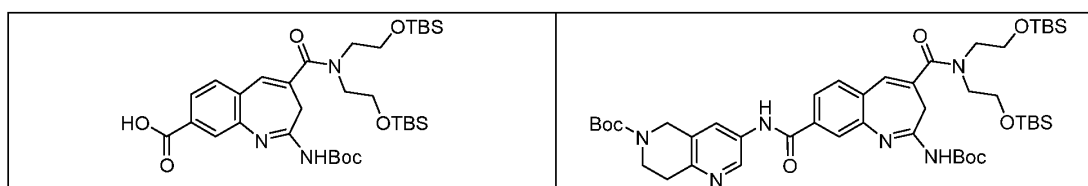


12. 一种含氮化合物，其特征在于，其为下述任一化合物：



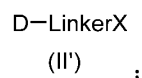
	
	
	
	
	
	
	
	
	



。

13. 一种如式 II' 所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物，



D 为如权利要求 1~11 中至少一项所述的如式 I 所示化合物失去一个氢原子所形成的基团；

LinkerX 为连接体 2。

14. 如权利要求 13 所述的如式 II' 所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述的如式 II' 所示化合物满足以下条件中的一个或多个：

ll) 所述的 D 为所述的如式 I 所示化合物在基团 R_7 处失去一个氢原子所形成的基团；

mm) 所述的 LinkerX 为可降解连接体或不可降解连接体。

15. 如权利要求 14 所述的如式 II' 所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述的如式 II' 所示化合物满足以下条件中的一个或多个：

nn) 所述的 D 为所述的如式 I 所示化合物在基团 R_7 的仲胺或伯胺处失去一个氢原子所形成的基团；

oo) 所述的 LinkerX 为可被溶酶体酶降解的连接体。

16. 如权利要求 15 所述的如式 II' 所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述的如式 II' 所示化合物满足以下条件中的一个或多个：

pp) 所述的 D 通过 的 a 端与所述的 LinkerX 连接；

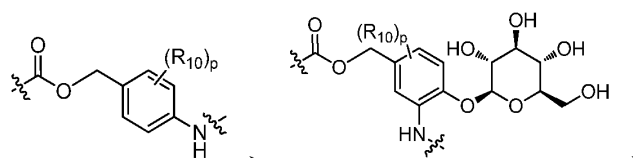
qq) 所述的 LinkerX 为 $-\xi-(L_5)_x-(Z)_u-(T)_w-M'$ ；

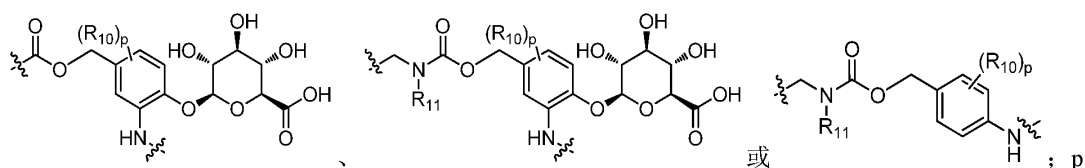
x 为 0、1、2 或 3；

u 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

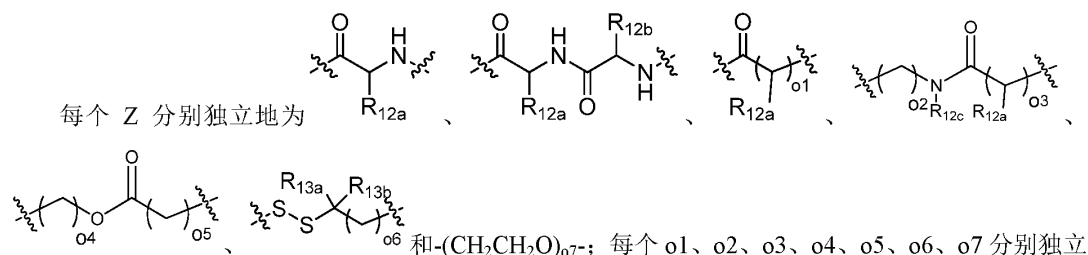
w 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

每个 L_5 分别独立地为

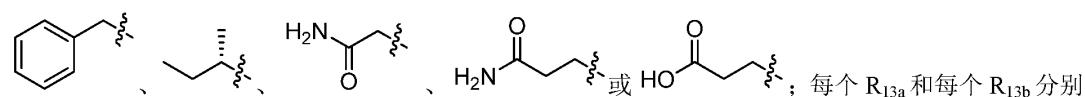
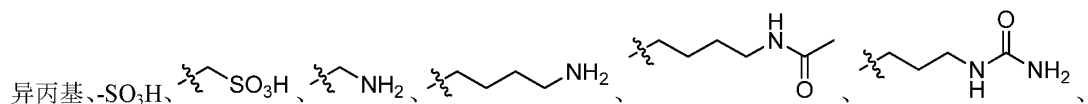




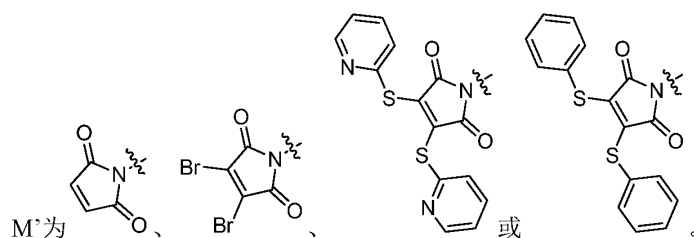
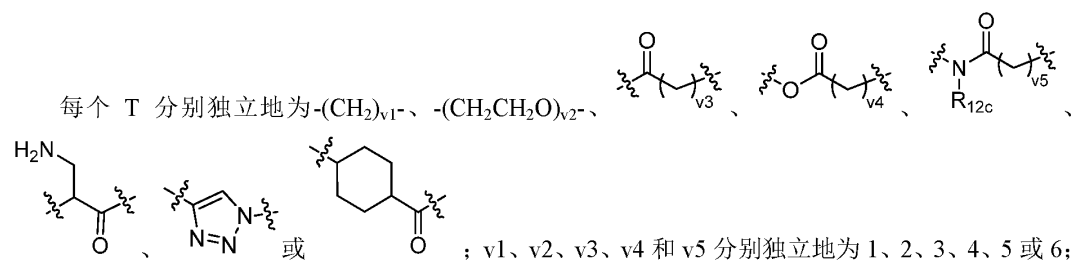
为 1、2 或 3；每个 R₁₀ 分别独立地为氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氨基、-OC(O)R₁₁ 或 -C(O)N(R₁₁)₂；R₁₁ 为氢、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氨基 C₁₋₆ 烷基；



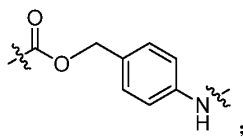
地为 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8；每个 R_{12a} 、 R_{12b} 和 R_{12c} 分别独立地为氢、甲基、乙基、正丙基、



独立地为氢或甲基:



17. 如权利要求 16 所述的如式 II'所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物, 其特征在于, 所述的如式 II'所示化合物满足以下条件中的一个或多个:



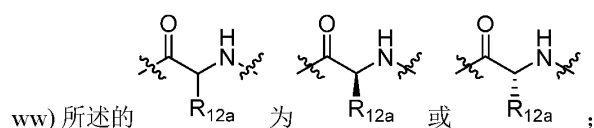
rr) 所述的 L_5 为

ss) 所述的 L_5 的羰基端与所述的 D 连接;

tt) 所述的 Z 为氨基酸;

uu) 所述的 $-\text{Z}-$ 为肽链;

vv) 所述的 $-\text{Z}-$ 的羰基端与所述的 L_5 的氨基端连接;



xx) 所述的 T 的羰基端与所述的 $-\text{Z}-$ 的氨基端连接;

yy) 所述的 M' 的氨基端与所述的 T 的非羰基端连接。

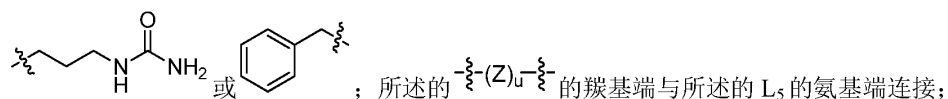
18. 如权利要求 17 所述的如式 II' 所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可

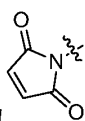
接受的盐的溶剂合物, 其特征在于, 所述的 LinkerX 为 $-\text{Z}-\text{L}_5-\text{Z}-\text{T}-M'$

x 为 1;

u 为 1、2、3、4、5 或 6;

w 为 1;

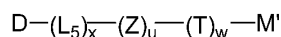




M'为 , 所述的 M' 的氨基端与所述的 T 的非羰基端连接。

19. 如权利要求 13~18 中至少一项所述的如式 II'所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物, 其特征在于, 所述的如式 II'所示化合物的定义如下述任一方案所述:

方案 19-1:



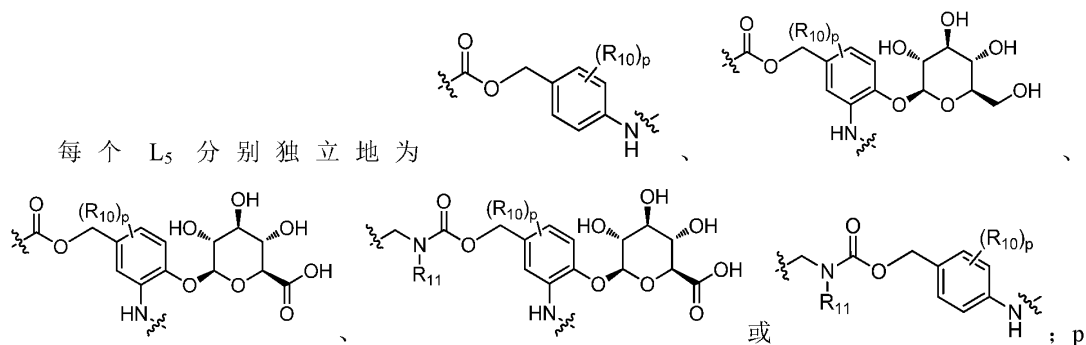
所述的如式 II'所示化合物为 (II) :

D 为所述的的如式 I 所示化合物失去一个氢原子所形成的基团;

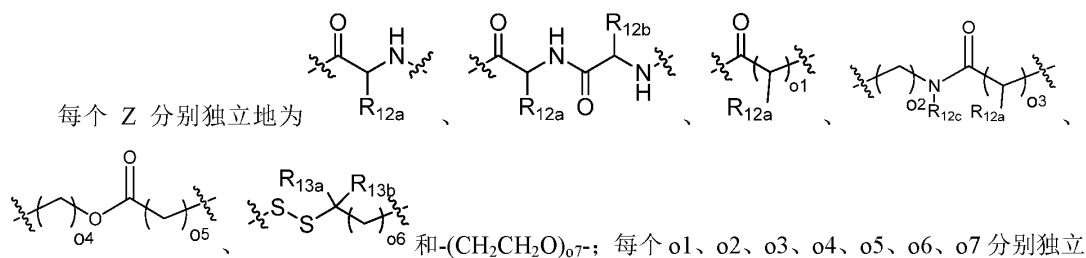
x 为 0、1、2 或 3:

u 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

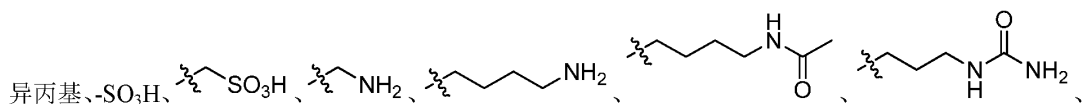
w 为 0、1、2、3、4、5 或 6:

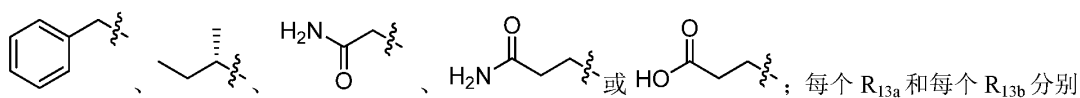


为 1、2 或 3；每个 R₁₀ 分别独立地为氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氨基、-OC(O)R₁₁ 或 -C(O)N(R₁₁)₂；R₁₁ 为氢、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氨基 C₁₋₆ 烷基；

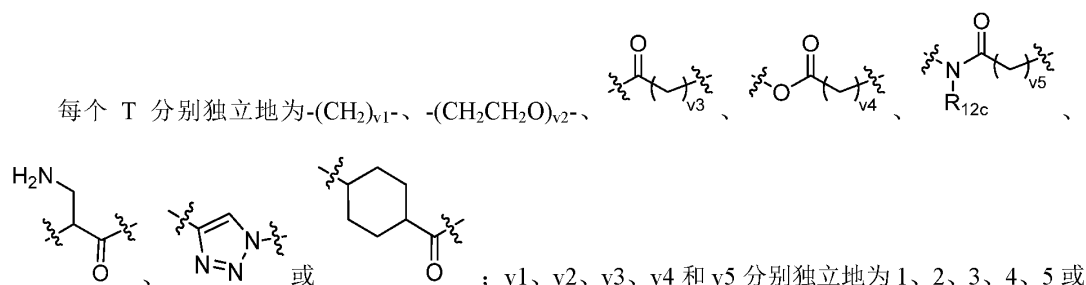


地为 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8；每个 R_{12a} 、 R_{12b} 和 R_{12c} 分别独立地为氢、甲基、乙基、正丙基、

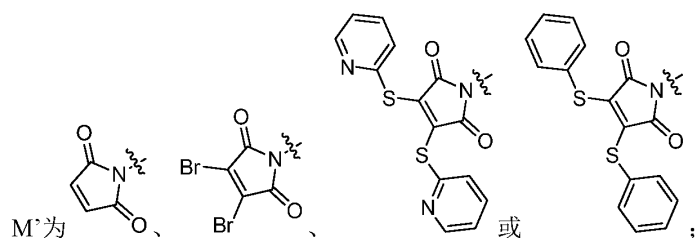




独立地为氢或甲基；

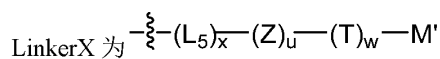


6；



方案 19-2:

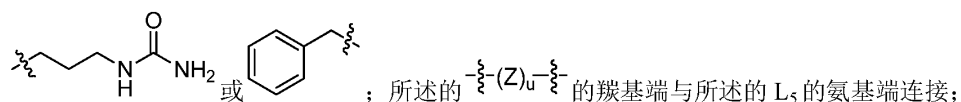
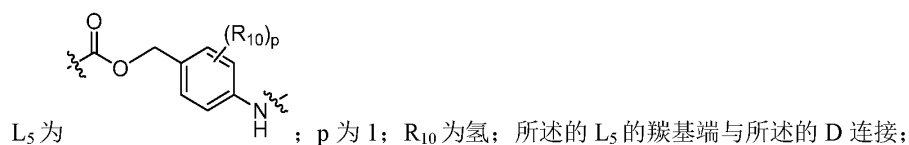
所述的 D 为所述的如式 I 所示化合物在基团 R_7 处失去一个氢原子所形成的基团；

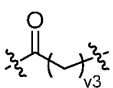


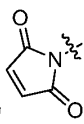
x 为 1；

u 为 1、2、3、4、5 或 6；

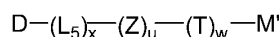
w 为 1；



T 为 ; v3 为 1、2、3、4、5 或 6; 所述的 T 的羰基端与所述的 $-\frac{z}{z}-(Z)_u-\frac{z}{z}-$ 的氨基端连接;

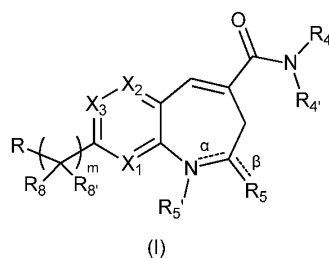
M' 为 , 所述的 M' 的氨基端与所述的 T 的非羰基端连接;

方案 19-3:



所述的如式 II' 所示化合物为 (II) ;

其中, D 为所述的如式 I 所示化合物,



α 和 β 独立地为单键或双键; 并且, α 和 β 至少有一个为单键;

m 为 0 或 1;

X_1 为 N 或 CR_2 , X_2 为 N 或 CR_3 , X_3 为 N 或 CR_1 ; 并且, X_1 为 CR_2 , X_2 为 CR_3 和 X_3 为 CR_1 时, m 为 1;

R 为 $-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-O-L_1-R_7$ 、 $-S(O)_2-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-CH=CH-L_1-R_7$ 或 $-S(O)_2-L_1-R_7$;

R_1 、 R_2 和 R_3 分别独立地为氢、氘、卤素、羟基、氨基、氰基、烷基、卤代烷基、 $-L_2-OR_a$ 或 $-L_2-NR_aR_b$;

R_4 和 $R_{4'}$ 分别独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基烷基或杂芳基烷基; 所述 R_4 或 $R_{4'}$ 为未取代或者选择性地被一个或多个选自卤素、氰基、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-OC(O)R_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-L_2-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置; 或者, R_4 和 $R_{4'}$ 与它们共同连接的 N 原子一起形成 3-8 元杂环烷基; 所述 3-8 元杂环烷基为未取代或者进一步被 1~3 个选自卤素、氰基、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-OC(O)R_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-L_2-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置;

R_5 为 $=O$ 、 $=NR_a$ 、 $-OR_a$ 或 $-NR_aR_b$;

R_6 不存在, 或者 R_6 为 $-R_c$ 、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 或 $-L_2-C(O)OR_b$;

R_7 为苯基、5-6 元杂芳基、3-8 元杂环烷基或 8-12 元并环基团; 所述 R_7 为未取代, 或者选择性被

一个或多个选自-L₃-W、-R_c、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和烷氨基的取代基取代在任意位置；

R₈和R_{8'}分别独立地为氢、卤素或烷基，所述R₈或R_{8'}为未取代，或者选择性被一个或多个选自-L₃-W、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和烷氨基的取代基取代在任意位置；R₈和R_{8'}分别为独立取代基，或者，R₈和R_{8'}与其共同连接的碳原子一起形成氧代基、硫代基、C₁₋₆亚烷基、C₃₋₁₀环烷基或3-10元杂环烷基；所述C₁₋₆亚烷基、C₃₋₁₀环烷基或3-10元杂环烷基为未取代，或者选择性被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、烷基、卤代烷基、-L₂-OR_a和-L₂-NR_aR_b的取代基取代在任意位置；

R₉为氢、烷基、卤代烷基、-L₂-OR_a或-L₂-NR_aR_b；

W为Cy¹、-SR_d、-OR_d、-OC(O)R_e、-OC(O)NR_eR_{e'}、-C(O)OR_e、-C(O)R_e、-C(O)NR_eR_{e'}、-C(O)NR_eS(O)₂R_e、-NR_dR_e、-NR_dC(O)R_e、-N(R_d)C(O)OR_e、-N(R_d)C(O)NR_eR_{e'}、-NR_dS(O)₂R_e、-NR_dS(O)₂NR_eR_{e'}、-S(O)₁₋₂R_e、-S(O)₂NR_eR_{e'}、-S(O)(=NR_d)R_e、-S(O)₂N(R_e)C(O)R_e、-P(O)(OR_e)₂、-P(O)(OR_e)R_{e'}、-OP(O)(OR_e)₂或-B(OR_e)₂；

Cy¹为环烷基、杂环烷基、芳基或者杂芳基；所述Cy¹为未取代，或者选择性地被一个或多个选自卤素、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、氰基、-R_c、-L₄-SR_d、-L₄-OC(O)R_e、-L₄-C(O)OR_e、-L₄-C(O)R_e、-L₄-C(O)NR_eR_{e'}、-L₄-NR_dC(O)R_e、-L₄-NR_dS(O)₂R_e、-L₄-S(O)₁₋₂R_e、-L₄-S(O)₂NR_eR_{e'}、-L₄-OR_d和-L₄-NR_eR_{e'}的取代基取代在任意位置；

L₁、L₂、L₃和L₄分别独立地为连接键、C₁₋₆亚烷基、C₂₋₆亚烯基或C₂₋₆亚炔基；所述L₁、L₂、L₃或L₄为未取代，或者选择性被一个或多个选自氧代基、羟基、氨基、卤素、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代在任意位置；

每个R_a、R_b、R_d、R_e和R_{e'}分别独立地为-R_c、氨基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基C₁₋₆烷基、3-10元杂环烷基C₁₋₆烷基、苯基C₁₋₆烷基或5-10元杂芳基C₁₋₆烷基；所述R_a、R_b、R_d、R_e或R_{e'}为未取代，或者选择性地被1~3个选自-OR_f、-OC(O)-L₄-R_f、-NR_fR_{f'}、卤素、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代在任意位置；

每个R_f和R_{f'}分别独立地为-R_c、-NHR_c或C₁₋₆烷基；

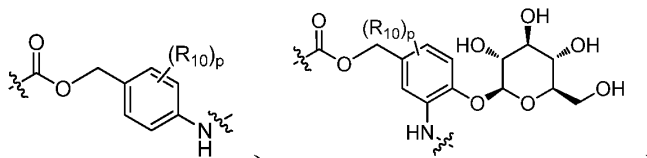
每个R_c分别独立地为氢或连接键；并且D中至少有一个R_c为连接键；

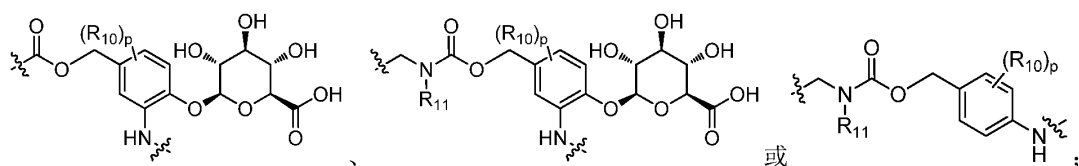
x为0、1、2或3；

u为0、1、2、3、4、5或6；

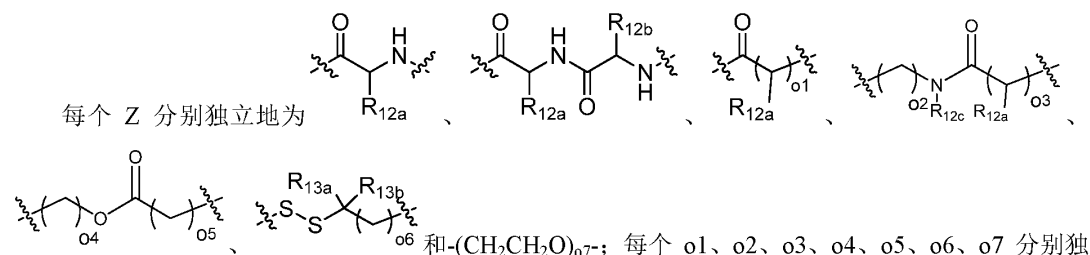
w为0、1、2、3、4、5或6；

每个L₅分别独立地为

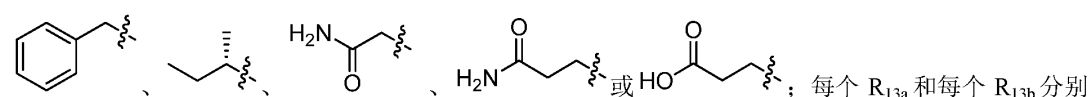
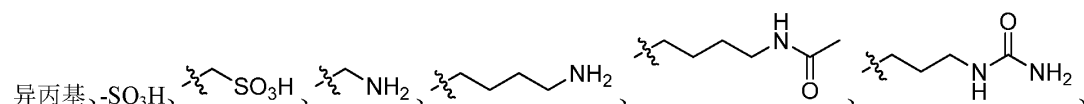




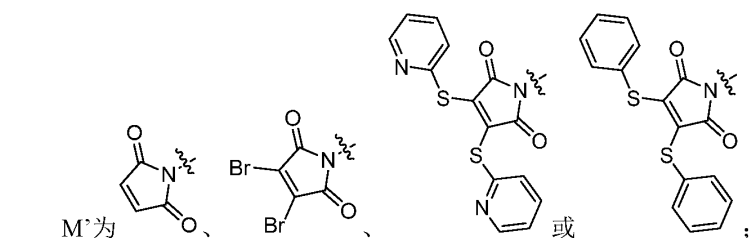
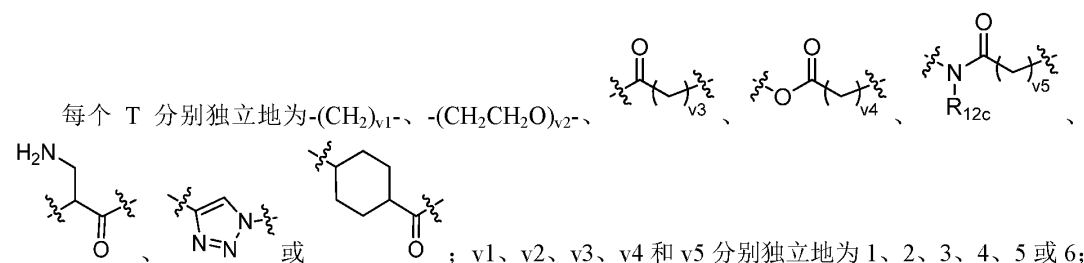
p 为 1、2 或 3；每个 R_{10} 分别独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氨基、 $-OC(O)R_{11}$ 或 $-C(O)N(R_{11})_2$ ； R_{11} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氨基 C_{1-6} 烷基；



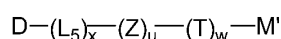
立地为 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8；每个 R_{12a} 、 R_{12b} 和 R_{12c} 分别独立地为氢、甲基、乙基、正丙基、



独立地为氢或甲基；

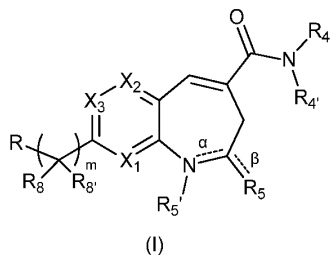


方案 19-4：



所述的如式 II' 所示化合物为 (II) ；

其中, D 为所述的如式 I 所示化合物,



α 和 β 独立地为单键或双键; 并且, α 和 β 至少有一个为单键;

m 为 0 或 1;

X_1 为 N 或 CR_2 , X_2 为 N 或 CR_3 , X_3 为 N 或 CR_1 ; 并且, X_1 为 CR_2 , X_2 为 CR_3 和 X_3 为 CR_1 时, m 为 1;

R 为 $-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-O-L_1-R_7$ 、 $-S(O)_2-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-CH=CH-L_1-R_7$ 或 $-S(O)_2-L_1-R_7$;

R_1 、 R_2 和 R_3 分别独立地为氢、氘、卤素、羟基、氨基、氰基、烷基、卤代烷基、 $-L_2-OR_a$ 或 $-L_2-NR_aR_b$;

R_4 和 $R_{4'}$ 分别独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基烷基或杂芳基烷基; 所述 R_4 或 $R_{4'}$ 为未取代或者选择性地被一个或多个选自卤素、氰基、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-L_2-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置; 或者, R_4 和 $R_{4'}$ 与它们共同连接的 N 原子一起形成 3-8 元杂环烷基; 所述 3-8 元杂环烷基为未取代或者进一步被 1~3 个选自卤素、氰基、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-L_2-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置;

R_5 为 $=O$ 、 $=NR_a$ 、 $-OR_a$ 或 $-NR_aR_b$;

R_5' 不存在, 或者 R_5' 为 $-R_c$ 、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 或 $-L_2-C(O)OR_b$;

R_7 为苯基、5-6 元杂芳基、3-8 元杂环烷基或 8-12 元并环基团; 所述 R_7 为未取代, 或者选择性被一个或多个选自 $-L_3-W$ 、 $-R_c$ 、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和烷氨基的取代基取代在任意位置;

R_8 和 $R_{8'}$ 分别独立地为氢、卤素或烷基, 所述 R_8 或 $R_{8'}$ 为未取代, 或者选择性被一个或多个选自 $-L_3-W$ 、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和烷氨基的取代基取代在任意位置; R_8 和 $R_{8'}$ 分别为独立取代基, 或者, R_8 和 $R_{8'}$ 与其共同连接的碳原子一起形成氧代基、硫代基、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{3-10} 环烷基或 3-10 元杂环烷基; 所述 C_{1-6} 亚烷基、 C_{3-10} 环烷基或 3-10 元杂环烷基为未取代, 或者选择性被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、烷基、卤代烷基、 $-L_2-OR_a$ 和 $-L_2-NR_aR_b$ 的取代基取代在任意位置;

R_9 为氢、烷基、卤代烷基、 $-L_2-OR_a$ 或 $-L_2-NR_aR_b$;

W 为 Cy^1 、 $-SR_d$ 、 $-OR_d$ 、 $-OC(O)R_e$ 、 $-OC(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-C(O)OR_e$ 、 $-C(O)R_e$ 、 $-C(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-C(O)NR_eS(O)_2R_e$ 、 $-NR_dR_e$ 、 $-NR_dC(O)R_e$ 、 $-N(R_d)C(O)OR_e$ 、 $-N(R_d)C(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-NR_dS(O)_2R_e$ 、 $-NR_dS(O)_2NR_eR_{e'}$ 、 $-S(O)_{1-2}R_e$ 、

Cy¹ 为环烷基、杂环烷基、芳基或者杂芳基；所述 Cy¹ 为未取代，或者选择性地被一个或多个选自卤素、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、氰基、-R_c、-L₄-SR_d、-L₄-OC(O)R_e、-L₄-C(O)OR_e、-L₄-C(O)R_e、-L₄-C(O)NR_eR_{e'}、-L₄-NR_dC(O)R_e、-L₄-NR_dS(O)₂R_e、-L₄-S(O)₁₋₂R_e、-L₄-S(O)₂NR_eR_{e'}、-L₄-OR_d和-L₄-NR_eR_{e'}的取代基取代在任意位置；

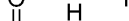
每个 R_a、R_b、R_d、R_e 和 R_e' 分别独立地为-R_e、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₃₋₁₀ 环烷基 C₁₋₆ 烷基、3-10 元杂环烷基 C₁₋₆ 烷基、苯基 C₁₋₆ 烷基或 5-10 元杂芳基 C₁₋₆ 烷基；所述 R_a、R_b、R_d、R_e 或 R_e' 为未取代，或者选择性地被 1~3 个选自-OR_f、-NR_fR_f'、卤素、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基的取代基取代在任意位置；

w 为 0、1、2、3、4、5 或 6:

每个 L_5 分别独立地为

或

每个 Z 分别独立地为

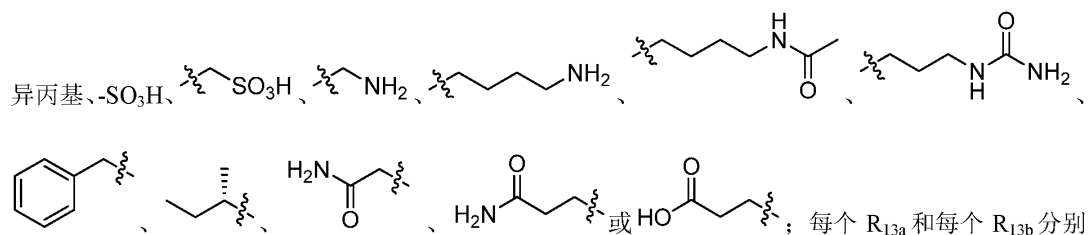




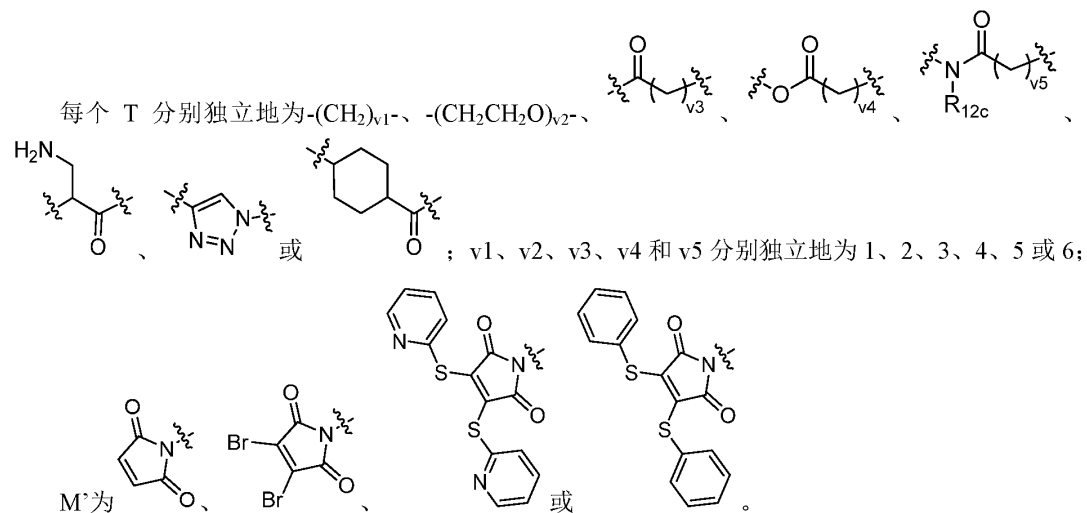



和 $-(CH_2CH_2O)_n-$ ，每个 o_1 、 o_2 、 o_3 、 o_4 、 o_5 、 o_6 、 o_7 分别独立地为 1 或 2。

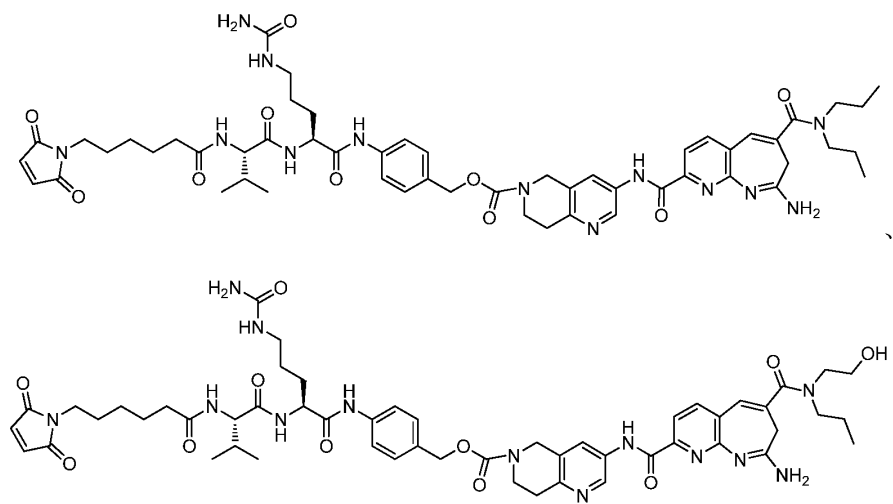
129



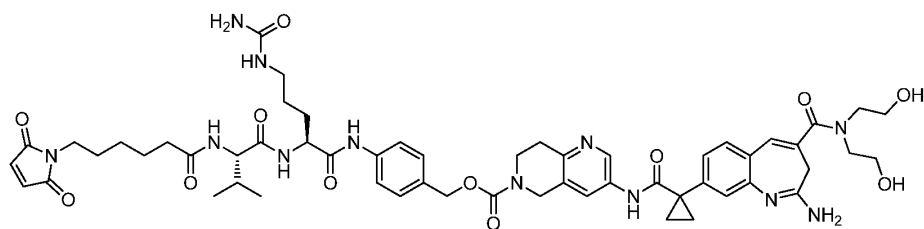
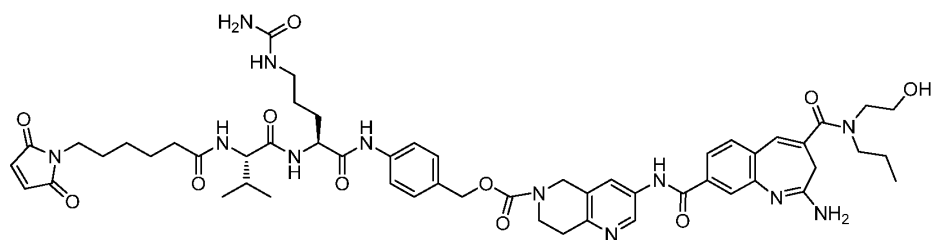
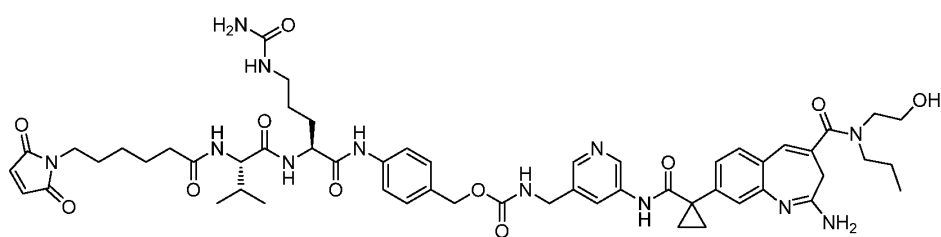
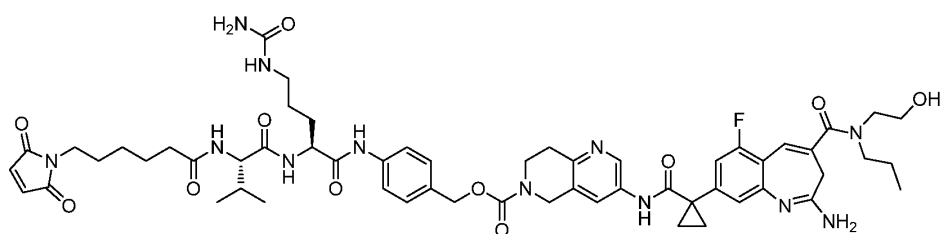
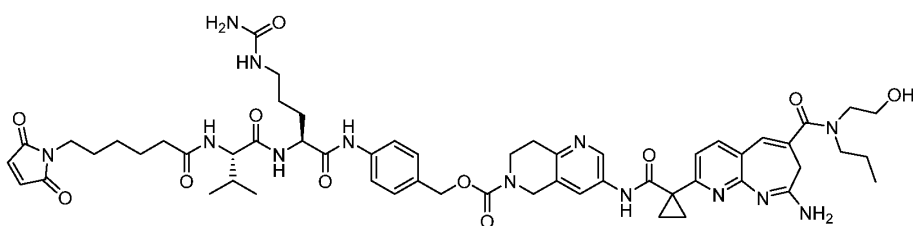
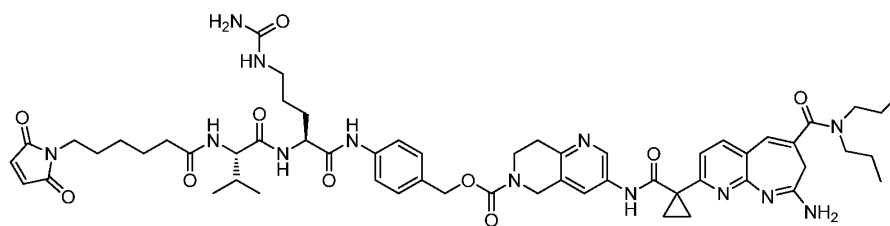
独立地为氢或甲基；

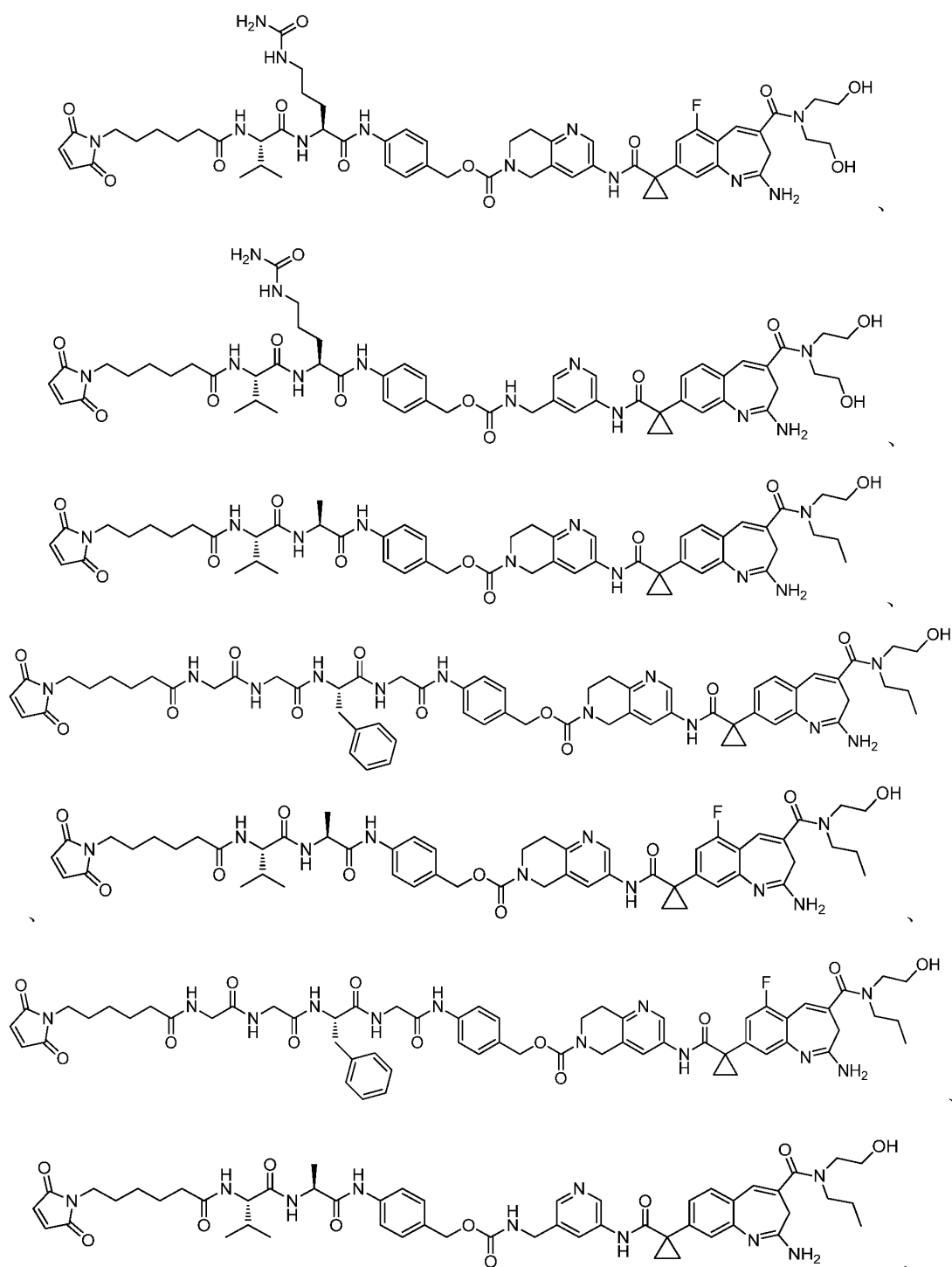


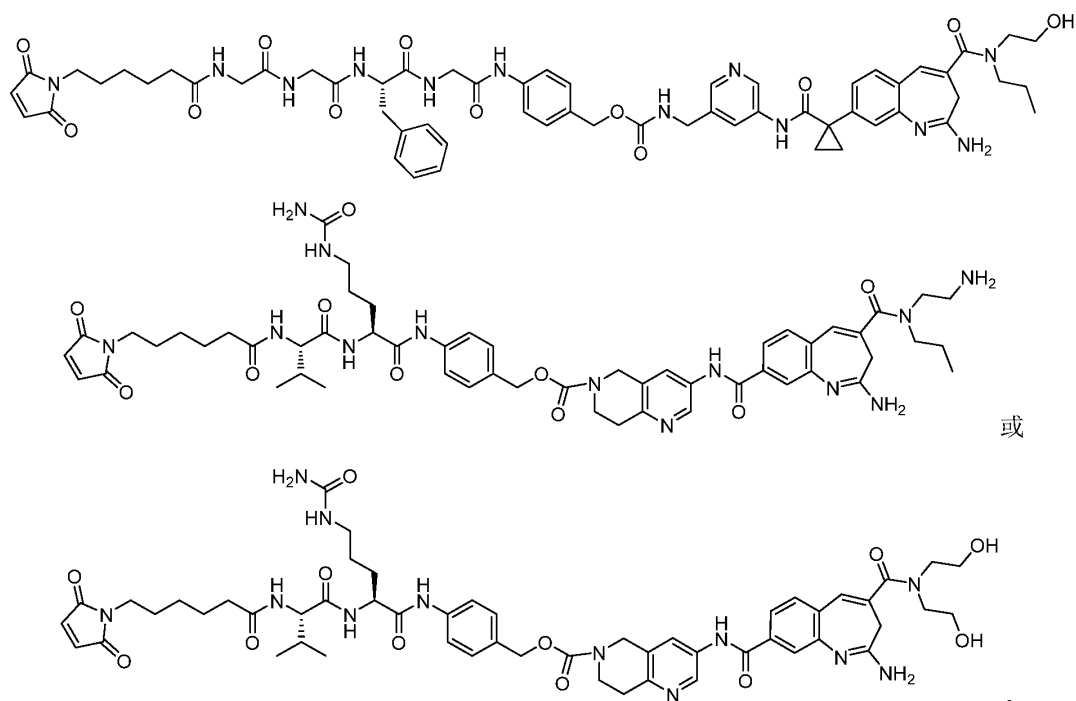
20. 如权利要求 13~18 中至少一项所述的如式 II' 所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述的如式 II' 所示化合物为如下任一化合物：



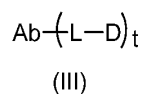








21. 一种如式 III 所示抗体-免疫刺激偶联物或其药学上可接受的盐,



其中, Ab 为抗体;

L 为连接 Ab 和 D 的连接体;

D 为如权利要求 1~11 中至少一项所述的如式 I 所示化合物失去一个氢原子所形成的基团;

t 为 1~8 的任意数值。

22. 如权利要求 21 所述的如式 III 所示抗体-免疫刺激偶联物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 如式 III 所示抗体-免疫刺激偶联物满足以下条件中的一个或多个:

zz) 所述的抗体包含一个或多个可以跟抗原结合的抗原结合域;

aaa) 所述的抗体包含一个 Fc 端;

bbb) 所述的抗体为单克隆抗体;

ccc) 所述的 D 为所述的如式 I 所示化合物在基团 R₇ 处失去一个氢原子所形成的基团;

ddd) 所述的 L 为可降解连接体或不可降解连接体;

eee) 所述的 t 为 2~5 的任意数值。

23. 如权利要求 22 所述的如式 III 所示抗体-免疫刺激偶联物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 如式 III 所示抗体-免疫刺激偶联物满足以下条件中的一个或多个:

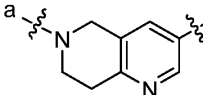
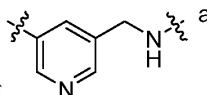
fff) 所述的抗体包含一个或两个可以跟抗原结合的抗原结合域;

ggg)所述的D为所述的如式I所示化合物在基团R₇的仲胺或伯胺处失去一个氢原子所形成的基团;

hhh)所述的L为可被溶酶体酶降解的连接体。

24. 如权利要求23所述的如式III所示抗体-免疫刺激偶联物或其药学上可接受的盐,其特征在于,如式III所示抗体-免疫刺激偶联物满足以下条件中的一个或多个:

iii) 所述的抗体为抗HER2抗体;

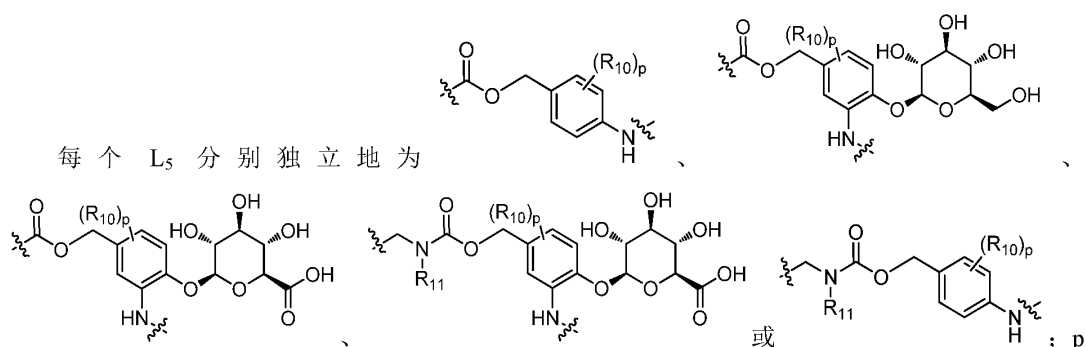
jjj) 所述的D通过  或  的a端与所述的Linker连接;

kkk)所述的L为 $\text{---}(\text{L}_5)_x\text{---}(\text{Z})_u\text{---}(\text{T})_w\text{---M---}$;

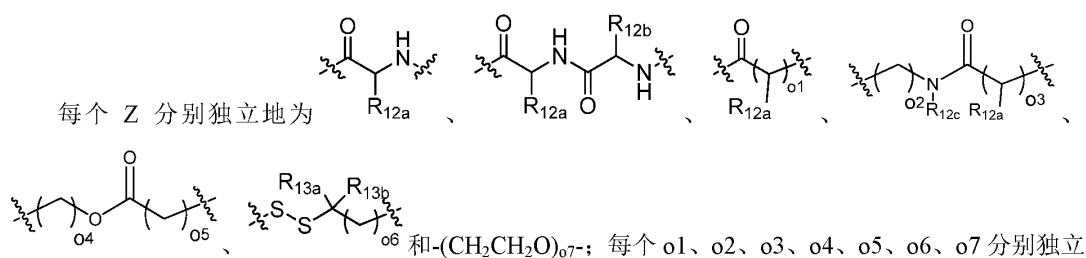
x为0、1、2或3;

u为0、1、2、3、4、5或6;

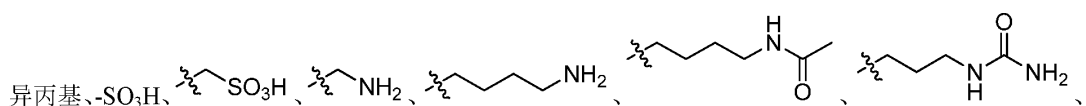
w为0、1、2、3、4、5或6;

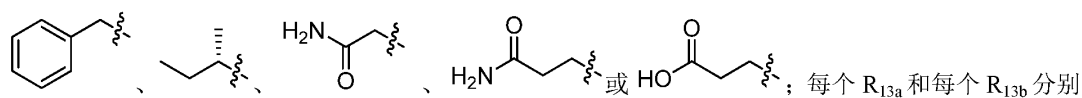


为1、2或3; 每个R₁₀分别独立地为氢、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、硝基、氰基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氨基、-OC(O)R₁₁或-C(O)N(R₁₁)₂; R₁₁为氢、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氨基C₁₋₆烷基;

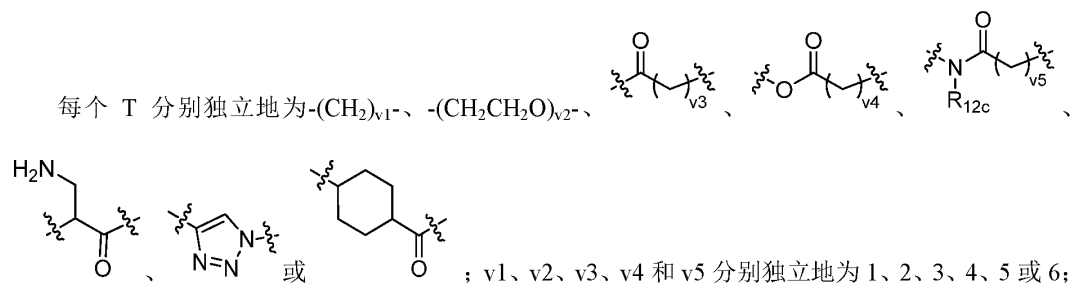


地为0、1、2、3、4、5、6、7或8; 每个R_{12a}、R_{12b}和R_{12c}分别独立地为氢、甲基、乙基、正丙基、





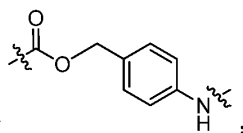
独立地为氢或甲基；



M 为连接键或连接头。

25. 如权利要求 24 所述的如式 III 所示抗体-免疫刺激偶联物或其药学上可接受的盐,其特征在于,如式 III 所示抗体-免疫刺激偶联物满足以下条件中的一个或多个:

III) 所述的抗体为 Trastuzumab;

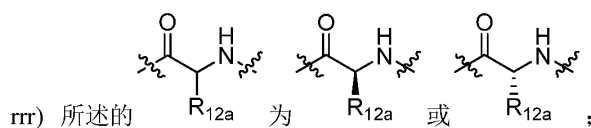


nnn) 所述的 L_5 的羰基端与所述的 D 连接;

ooo) 所述的 Z 为氨基酸;

ppp) 所述的 $-(Z)_u-$ 为肽链;

qqq) 所述的 $-(Z)_u-$ 的羰基端与所述的 L_5 的氨基端连接;



sss) 所述的 T 的羰基端与所述的 $-(Z)_u-$ 的氨基端连接;

ttt) 所述的 M 的氨基端与所述的 T 的非羰基端连接。

26. 如权利要求 25 所述的如式 III 所示抗体-免疫刺激偶联物或其药学上可接受的盐,其特征在于,

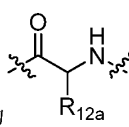
所述的 L 为 $-(L_5)_x-(Z)_u-M-$

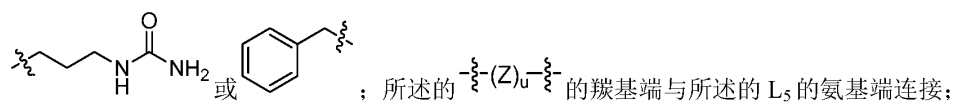
x 为 1;

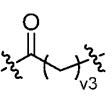
u 为 1、2、3、4、5 或 6;

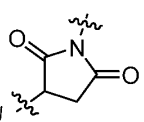
w 为 1;



每个 Z 分别独立地为 ; 每个 R_{12a} 分别独立地为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、



T 为 ; v₃ 为 1、2、3、4、5 或 6; 所述的 T 的羰基端与所述的 $-\xi-(Z)_u-\xi-$ 的氨基端连接;

M 为 , 所述的 M 的氨基端与所述的 T 的非羰基端连接。

27. 如权利要求 21~26 中至少一项所述的如式 III 所示抗体-免疫刺激偶联物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 如式 III 所示抗体-免疫刺激偶联物的定义如下述任一方案所述:

方案 27-1:

Ab 为抗体;

L 为连接 Ab 和 D 的连接体;

D 为所述的如式 I 所示化合物失去一个氢原子所形成的基团;

t 为 1~8 的任意数值;

方案 27-2:

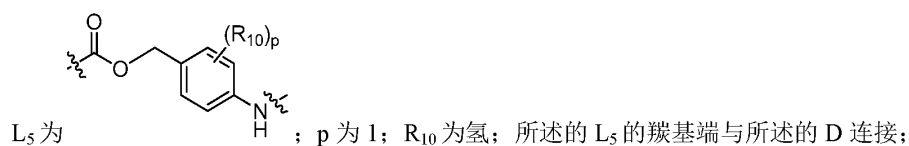
Ab 为抗 HER2 单克隆抗体;

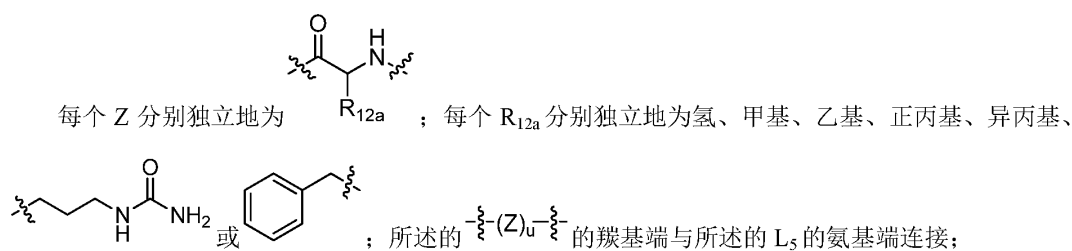
L 为 $-\xi-(L_5)_x-(Z)_u-(T)_w-M-\xi-$

x 为 1;

u 为 1、2、3、4、5 或 6;

w 为 1;





所述的 D 为所述的如式 I 所示化合物在基团 R₇ 处失去一个氢原子所形成的基团;

t 为 1~8 的任意数值;

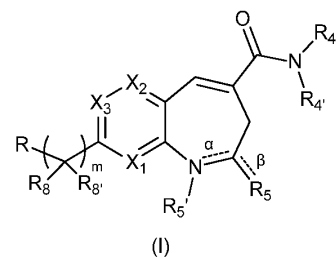
方案 27-3:

Ab 为抗体;

L 为连接 Ab 和 D 的连接体;

t 为 1~8 的任意数值;

D 为所述的如式 I 所示化合物;



α 和 β 独立地为单键或双键; 并且, α 和 β 至少有一个为单键;

m 为 0 或 1;

X₁ 为 N 或 CR₂, X₂ 为 N 或 CR₃, X₃ 为 N 或 CR₁; 并且, X₁ 为 CR₂, X₂ 为 CR₃ 和 X₃ 为 CR₁ 时, m 为 1;

R 为 -C(O)-L₁-R₇、-C(O)-NR₉-L₁-R₇、-C(S)-NR₉-L₁-R₇、-NR₉-L₁-R₇、-NR₉-C(O)-L₁-R₇、-NR₉-C(O)-NR₉-L₁-R₇、-O-L₁-R₇、-S(O)₂-NR₉-L₁-R₇、-CH=CH-L₁-R₇ 或 -S(O)₂-L₁-R₇;

R₁、R₂ 和 R₃ 分别独立地为氢、氘、卤素、羟基、氨基、氰基、烷基、卤代烷基、-L₂-OR_a 或 -L₂-NR_aR_b;

R₄ 和 R_{4'} 分别独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基烷基或杂芳基烷基; 所述 R₄ 或 R_{4'} 为未取代, 或者选择性地被一个或多个选自卤素、氰基、-L₂-OR_a、-L₂-OC(O)R_a、-L₂-NR_aR_b、-L₂-NR_aC(O)OR_b、-L₂-NR_aC(O)NR_aR_b、-L₂-NR_bC(NR_b)NR_aR_b

和-L₂-C(O)OR_b的取代基取代在任意位置；或者，R₄和R₄'与它们共同连接的N原子一起形成3-8元杂环烷基；所述3-8元杂环烷基为未取代或者进一步被1~3个选自卤素、氰基、-L₂-OR_a、-L₂-OC(O)R_a、-L₂-NR_aR_b、-L₂-NR_aC(O)OR_b、-L₂-NR_aC(O)NR_aR_b、-L₂-NR_bC(NR_b)NR_aR_b和-L₂-C(O)OR_b的取代基取代在任意位置；

R₅为=O、=NR_a、-OR_a或-NR_aR_b；

R₅'不存在，或者R₅'为-R_c、-L₂-OR_a、-L₂-NR_aR_b、-L₂-NR_aC(O)OR_b、-L₂-NR_aC(O)NR_aR_b、-L₂-NR_bC(NR_b)NR_aR_b或-L₂-C(O)OR_b；

R₇为苯基、5-6元杂芳基、3-8元杂环烷基或8-12元并环基团；所述R₇为未取代，或者选择性被一个或多个选自-L₃-W、-R_c、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和烷氨基的取代基取代在任意位置；

R₈和R₈'分别独立地为氢、卤素或烷基，所述R₈或R₈'为未取代，或者选择性被一个或多个选自-L₃-W、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和烷氨基的取代基取代在任意位置；R₈和R₈'分别为独立取代基，或者，R₈和R₈'与其共同连接的碳原子一起形成氧代基、硫代基、C₁₋₆亚烷基、C₃₋₁₀环烷基或3-10元杂环烷基；所述C₁₋₆亚烷基、C₃₋₁₀环烷基或3-10元杂环烷基为未取代，或者选择性被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、烷基、卤代烷基、-L₂-OR_a和-L₂-NR_aR_b的取代基取代在任意位置；

R₉为氢、烷基、卤代烷基、-L₂-OR_a或-L₂-NR_aR_b；

W为Cy¹、-SR_d、-OR_d、-OC(O)R_e、-OC(O)NR_eR_e'、-C(O)OR_e、-C(O)R_e、-C(O)NR_eR_e'、-C(O)NR_eS(O)₂R_e、-NR_dR_e、-NR_dC(O)R_e、-N(R_d)C(O)OR_e、-N(R_d)C(O)NR_eR_e'、-NR_dS(O)₂R_e、-NR_dS(O)₂NR_eR_e'、-S(O)₁₋₂R_e、-S(O)₂NR_eR_e'、-S(O)(=NR_d)R_e、-S(O)₂N(R_e)C(O)R_e'、-P(O)(OR_e)₂、-P(O)(OR_e)R_e'、-OP(O)(OR_e)₂或-B(OR_e)₂；

Cy¹为环烷基、杂环烷基、芳基或者杂芳基；所述Cy¹为未取代，或者选择性地被一个或多个选自卤素、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、氰基、-R_c、-L₄-SR_d、-L₄-OC(O)R_e、-L₄-C(O)OR_e、-L₄-C(O)R_e、-L₄-C(O)NR_eR_e'、-L₄-NR_dC(O)R_e、-L₄-NR_dS(O)₂R_e、-L₄-S(O)₁₋₂R_e、-L₄-S(O)₂NR_eR_e'、-L₄-OR_d和-L₄-NR_eR_e的取代基取代在任意位置；

L₁、L₂、L₃和L₄分别独立地为连接键、C₁₋₆亚烷基、C₂₋₆亚烯基或C₂₋₆亚炔基；所述L₁、L₂、L₃或L₄为未取代，或者选择性被一个或多个选自氧代基、羟基、氨基、卤素、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代在任意位置

每个R_a、R_b、R_d、R_e和R_e'分别独立地为-R_c、氨基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基C₁₋₆烷基、3-10元杂环烷基C₁₋₆烷基、苯基C₁₋₆烷基或5-10元杂芳基C₁₋₆烷基；所述R_a、R_b、R_d、R_e或R_e'为未取代或者选择性地被1~3个选自-OR_f、-OC(O)-L₄-R_f、-NR_fR_f'、卤素、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基的取代基取代在任意位置；

每个R_f和R_f'分别独立地为-R_c、-NHR_c或C₁₋₆烷基；

每个R_c分别独立地为氢或与L连接的连接键；并且D中至少有一个R_c为与L连接的连接键；

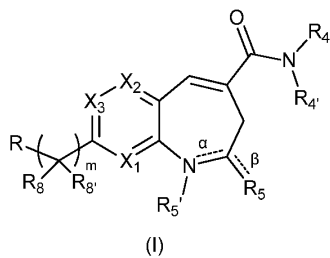
方案 27-4:

Ab 为抗体;

L 为连接 Ab 和 D 的连接体;

t 为 1~8 的任意数值;

D 为所述的如式 I 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:



α 和 β 独立地为单键或双键; 并且, α 和 β 至少有一个为单键;

m 为 0 或 1;

X_1 为 N 或 CR_2 , X_2 为 N 或 CR_3 , X_3 为 N 或 CR_1 ; 并且, X_1 为 CR_2 , X_2 为 CR_3 和 X_3 为 CR_1 时, m 为 1;

R 为 $-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-C(O)-L_1-R_7$ 、 $-NR_9-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-O-L_1-R_7$ 、 $-S(O)_2-NR_9-L_1-R_7$ 、 $-CH=CH-L_1-R_7$ 或 $-S(O)_2-L_1-R_7$;

R_1 、 R_2 和 R_3 分别独立地为氢、氘、卤素、羟基、氨基、氰基、烷基、卤代烷基、 $-L_2-OR_a$ 或 $-L_2-NR_aR_b$;

R_4 和 $R_{4'}$ 分别独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基烷基或杂芳基烷基; 所述 R_4 或 $R_{4'}$ 为未取代, 或者选择性地被一个或多个选自卤素、氰基、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-L_2-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置; 或者, R_4 和 $R_{4'}$ 与它们共同连接的 N 原子一起形成 3-8 元杂环烷基; 所述 3-8 元杂环烷基为未取代或者进一步被 1~3 个选自卤素、氰基、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 和 $-L_2-C(O)OR_b$ 的取代基取代在任意位置;

R_5 为 $=O$ 、 $=NR_a$ 、 $-OR_a$ 或 $-NR_aR_b$;

$R_{5'}$ 不存在, 或者 $R_{5'}$ 为 $-R_c$ 、 $-L_2-OR_a$ 、 $-L_2-NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$ 、 $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ 或 $-L_2-C(O)OR_b$;

R_7 为苯基、5-6 元杂芳基、3-8 元杂环烷基或 8-12 元并环基团; 所述 R_7 为未取代, 或者选择性被一个或多个选自 $-L_3-W$ 、 $-R_c$ 、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和烷氨基的取代基取代在任意位置;

R_8 和 $R_{8'}$ 分别独立地为氢、卤素或烷基, 所述 R_8 或 $R_{8'}$ 为未取代, 或者选择性被一个或多个选自 $-L_3-W$ 、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和烷氨基的取代基取代在任意位置; R_8 和 $R_{8'}$ 分别为独立取代基, 或者, R_8 和 $R_{8'}$ 与其共同连接的碳原子一起形成氧代基、硫代基、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{3-10} 环烷基或 3-10 元杂环烷基; 所述 C_{1-6} 亚烷基、 C_{3-10} 环烷基或 3-10 元杂环烷基为未取代, 或者选择性被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、烷基、卤

代烷基、 $-L_2-OR_a$ 和 $-L_2-NR_aR_b$ 的取代基取代在任意位置；

R_9 为氢、烷基、卤代烷基、 $-L_2-OR_a$ 或 $-L_2-NR_aR_b$ ；

W 为 Cy^1 、 $-SR_d$ 、 $-OR_d$ 、 $-OC(O)R_e$ 、 $-OC(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-C(O)OR_e$ 、 $-C(O)R_e$ 、 $-C(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-C(O)NR_eS(O)_2R_e$ 、 $-NR_dR_e$ 、 $-NR_dC(O)R_e$ 、 $-N(R_d)C(O)OR_e$ 、 $-N(R_d)C(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-NR_dS(O)_2R_e$ 、 $-NR_dS(O)_2NR_eR_{e'}$ 、 $-S(O)_{1-2}R_e$ 、 $-S(O)_2NR_eR_{e'}$ 、 $-S(O)(=NR_d)R_e$ 、 $-S(O)_2N(R_e)C(O)R_{e'}$ 、 $-P(O)(OR_e)_2$ 、 $-P(O)(OR_e)R_{e'}$ 、 $-OP(O)(OR_e)_2$ 或 $-B(OR_e)_2$ ；

Cy^1 为环烷基、杂环烷基、芳基或者杂芳基；所述 Cy^1 为未取代，或者选择性地被一个或多个选自卤素、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、氰基、 $-R_c$ 、 $-L_4-SR_d$ 、 $-L_4-OC(O)R_e$ 、 $-L_4-C(O)OR_e$ 、 $-L_4-C(O)R_e$ 、 $-L_4-C(O)NR_eR_{e'}$ 、 $-L_4-NR_dC(O)R_e$ 、 $-L_4-NR_dS(O)_2R_e$ 、 $-L_4-S(O)_{1-2}R_e$ 、 $-L_4-S(O)_2NR_eR_{e'}$ 、 $-L_4-OR_d$ 和 $-L_4-NR_eR_{e'}$ 的取代基取代在任意位置；

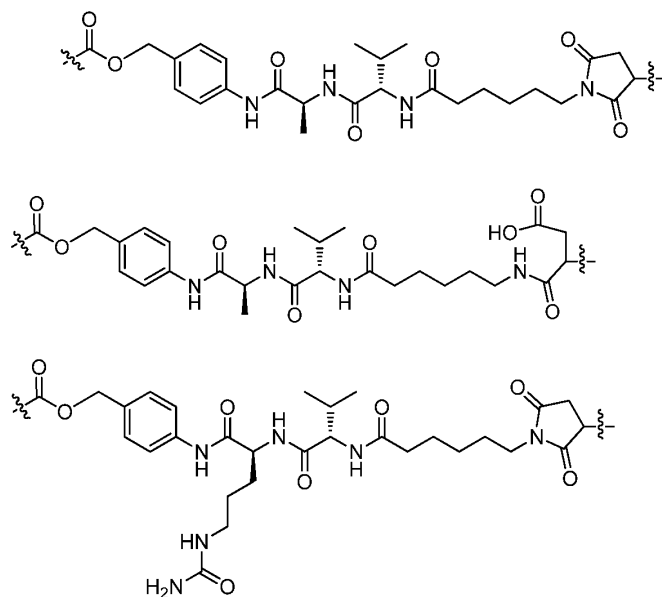
L_1 、 L_2 、 L_3 和 L_4 分别独立地为连接键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基；所述 L_1 、 L_2 、 L_3 或 L_4 为未取代，或者选择性被一个或多个选自氧代基、羟基、氨基、卤素、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代在任意位置

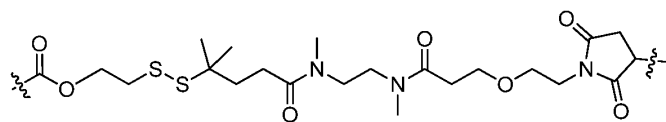
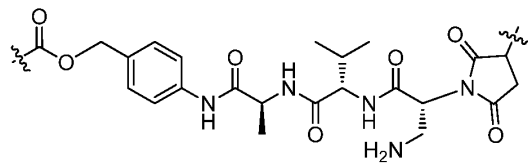
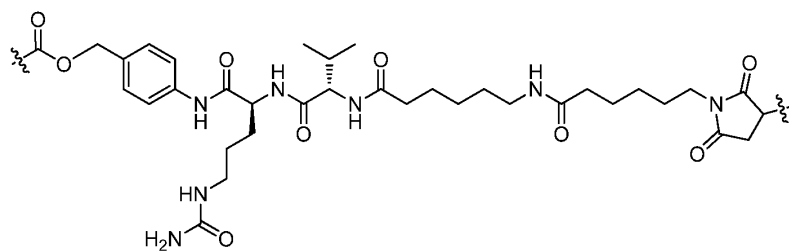
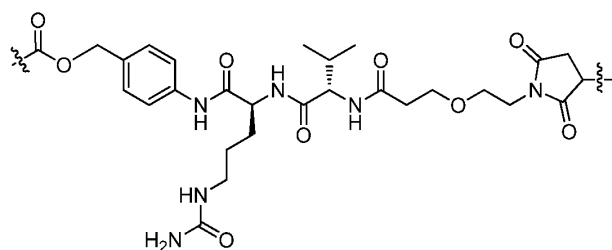
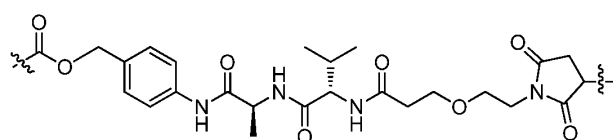
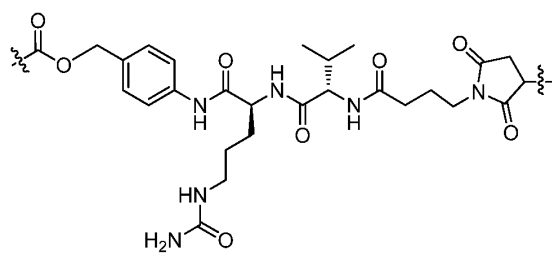
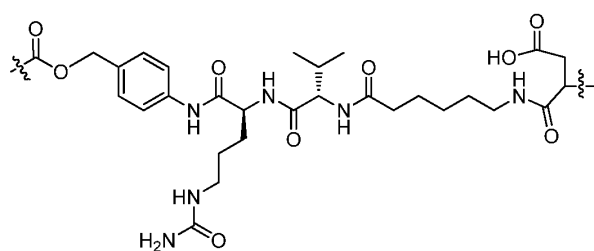
每个 R_a 、 R_b 、 R_d 、 R_e 和 $R_{e'}$ 分别独立地为 $-R_c$ 、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基 C_{1-6} 烷基、3-10 元杂环烷基 C_{1-6} 烷基、苯基 C_{1-6} 烷基或 5-10 元杂芳基 C_{1-6} 烷基；所述 R_a 、 R_b 、 R_d 、 R_e 或 $R_{e'}$ 为未取代或者选择性地被 1~3 个选自 $-OR_f$ 、 $-NR_fR_{f'}$ 、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代在任意位置；

每个 R_f 和 $R_{f'}$ 分别独立地为 $-R_c$ 、 $-NHR_c$ 或 C_{1-6} 烷基；

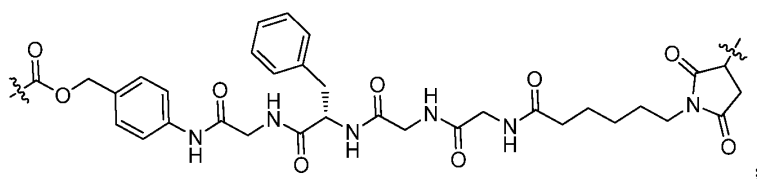
每个 R_c 分别独立地为氢或与 L 连接的连接键；并且 D 中至少有一个 R_c 为与 L 连接的连接键。

28. 如权利要求 21~26 中至少一项所述的如式 III 所示抗体-免疫刺激偶联物或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述 Linker 为以下任一结构：



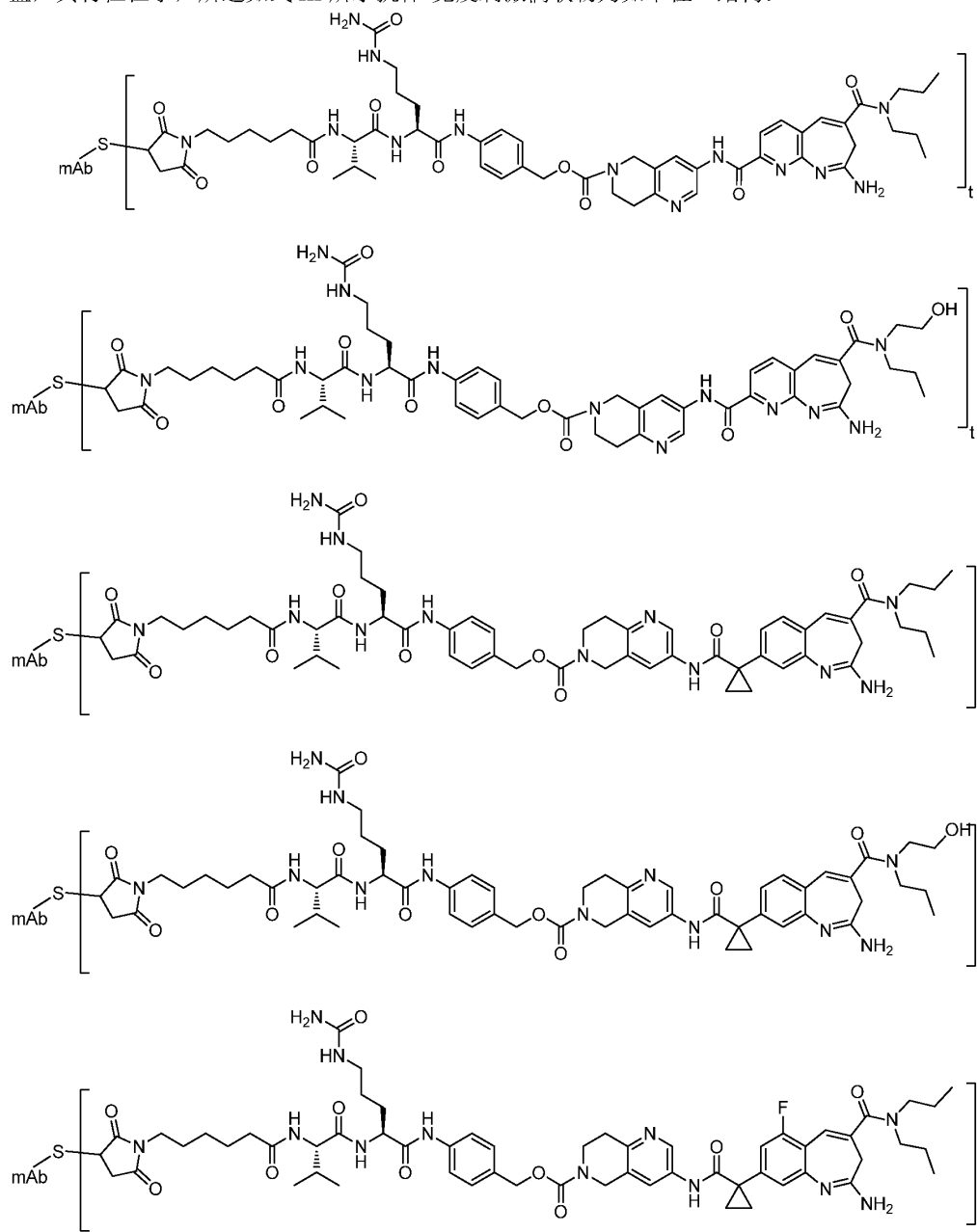


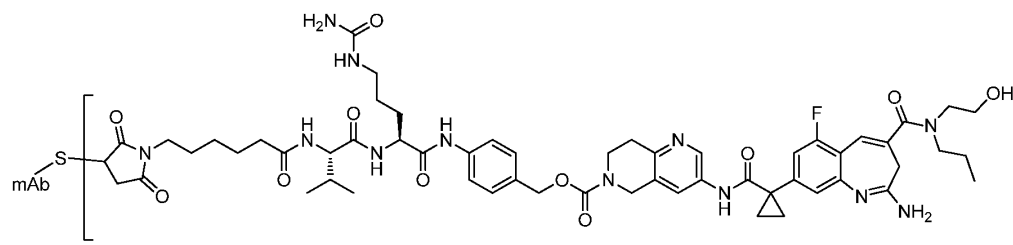
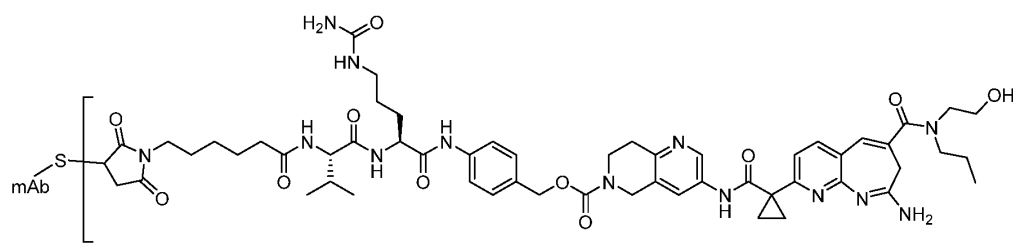
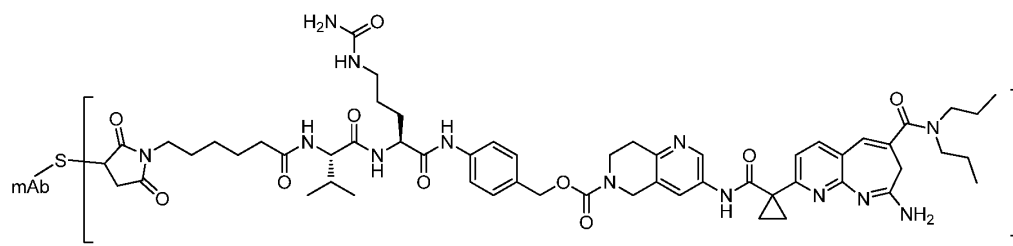
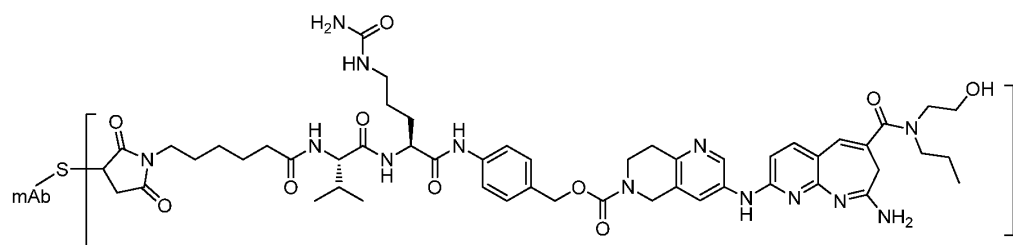
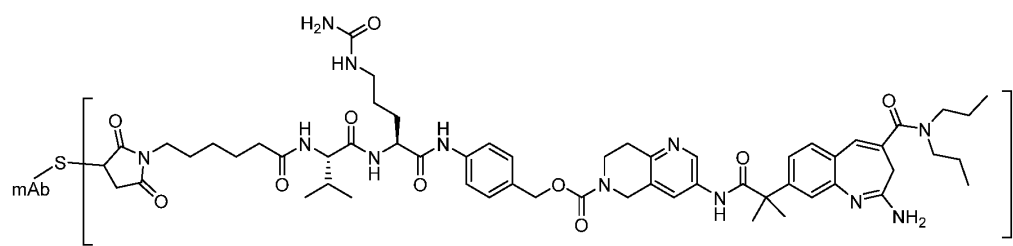
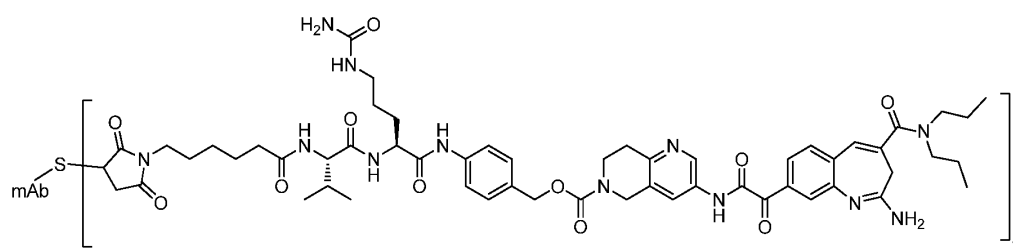
或

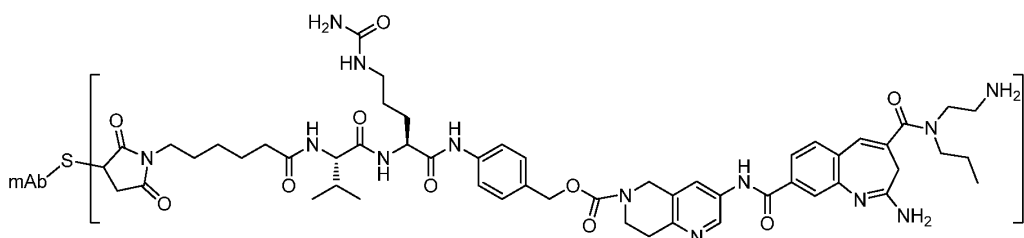
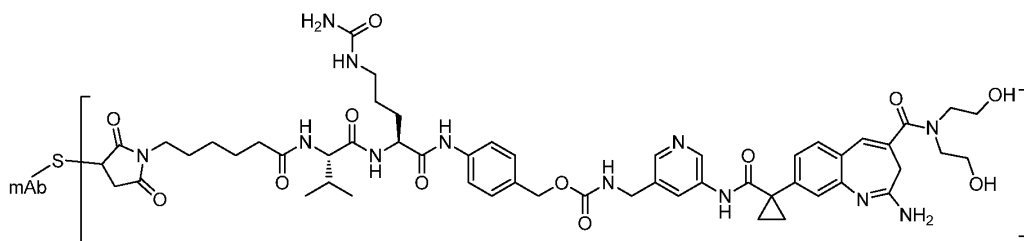
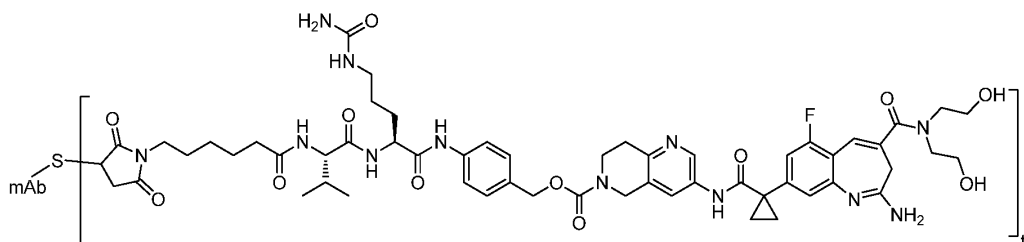
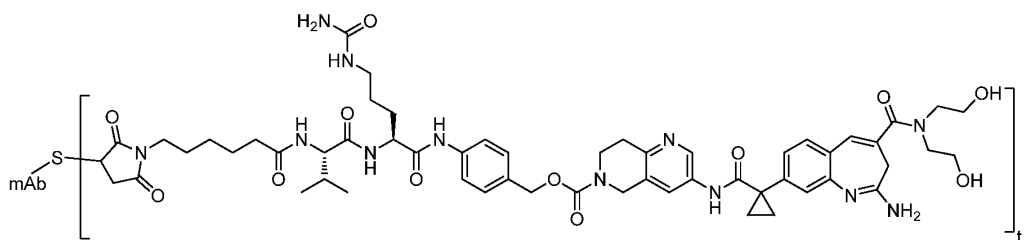
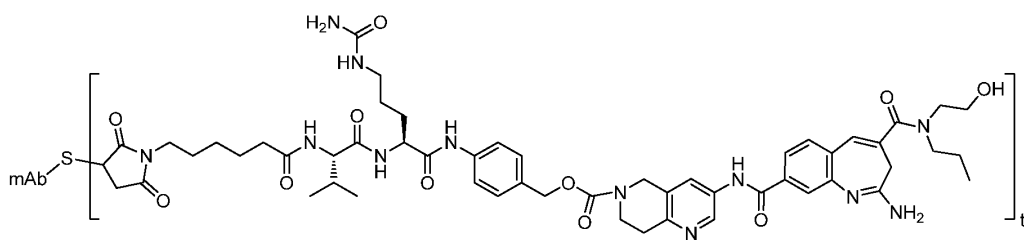
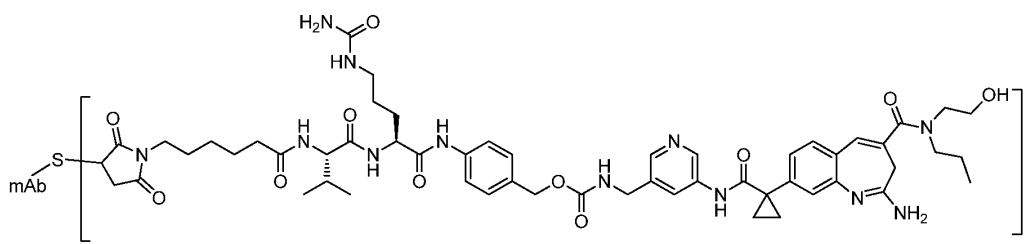


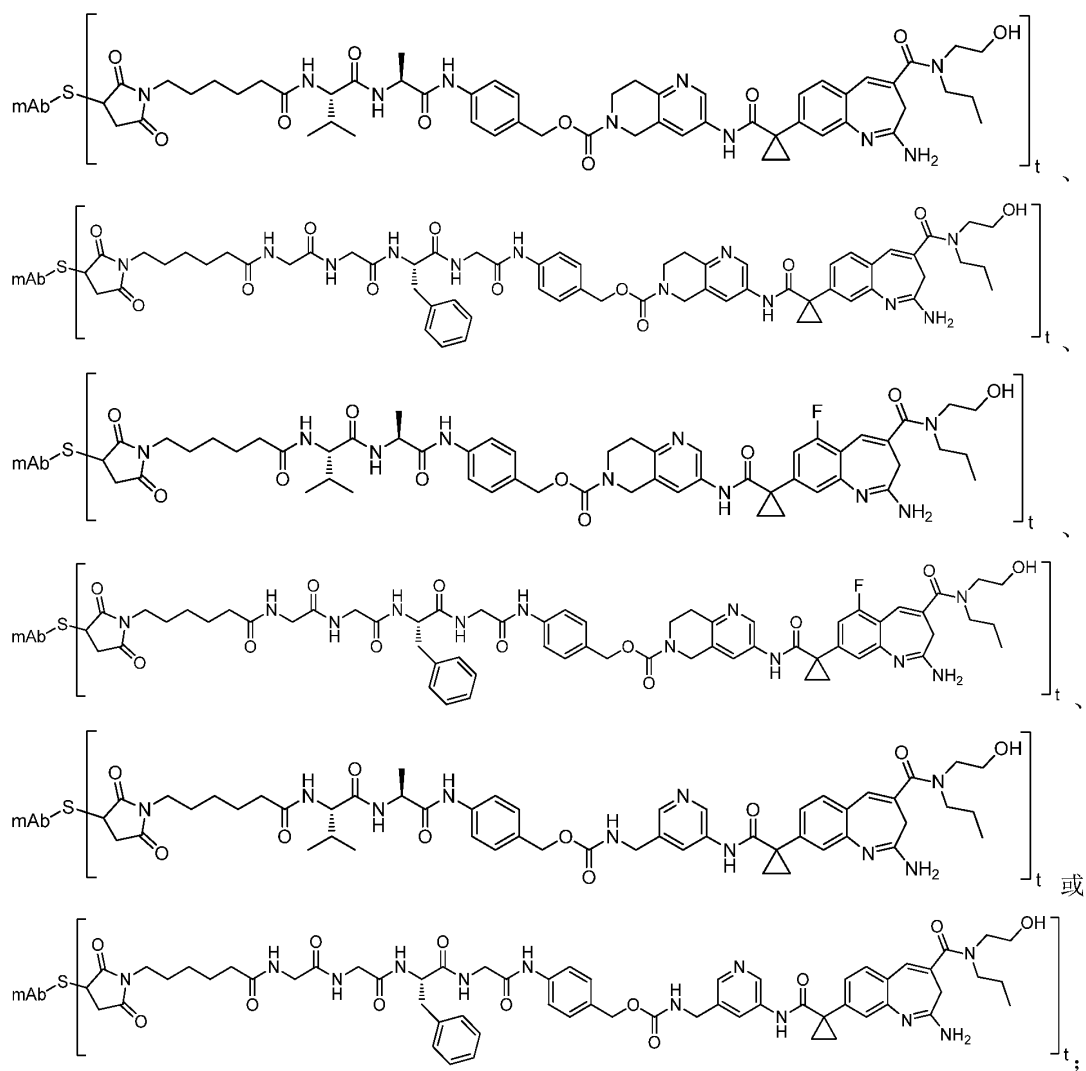
其羰基端与所述的 D 连接。

29. 如权利要求 21~26 中至少一项所述的如式 III 所示抗体-免疫刺激偶联物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 所述如式 III 所示抗体-免疫刺激偶联物为如下任一结构:









例如

结构	t
	4.27
	4.39

结构	t
	4.14
	4.57
	4.14
	4.23
	4.29
	4.04
	4.16

结构	t
	4.28
	3.93
	4.72
	4.61
	4.45
	4.39
	4.35

uuu)所述的物质 K 为所述的如式 I 所示化合物或药学上可接受的盐、如式 II 所示化合物或其药学上可接受的盐或如式 III 所示的抗体-免疫刺激偶联物或其药学上可接受的盐;

vvv)所述的物质 K 的用量为治疗有效量;

www) 所述药学上可接受的辅料包括药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂;

xxx)所述的药物组合物通过以下途径进行: 肌内、腹膜内、静脉内、皮下、皮内或局部给药。

32. 一种物质 K 或如权利要求 30 或 31 所述的药物组合物在制备药物中的应用;

所述的物质 K 为物质 K-1、物质 K-2 或物质 K-3;

所述的物质 K-1 为如权利要求 1~11 所述的如式 I 所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物;

所述的物质 K-2 为如权利要求 13~20 所述的如式 II'所示化合物、其溶剂合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的溶剂合物;

所述的物质 K-3 为如权利要求 21~29 所述的如式 III 所示抗体-免疫刺激偶联物或其药学上可接受的盐;

所述的药物为 1)调节 T 细胞及其它免疫细胞药物、2)治疗和/或缓解肿瘤或病毒感染性疾病药物或 3)治疗、缓解和/或预防 TLR8 介导的相关疾病的药物。

33. 如权利要求 32 所述的应用, 其特征在于, 其满足以下条件中的一个或多个:

yyy)所述的物质 K 为所述的如式 I 所示化合物或药学上可接受的盐、如式 II 所示化合物或其药学上可接受的盐或如式 III 所示的抗体-免疫刺激偶联物或其药学上可接受的盐;

zzz)所述的物质 K 的用量为治疗有效量;

aaaa) 所述的 TLR8 介导的相关疾病是指肿瘤或病毒感染性疾病;

bbbb) 所述的肿瘤为恶性肿瘤。