

作为免疫调节剂的联苯类化合物及其制备方法和应用

本申请要求于 2021 年 2 月 1 日提交到中国国家知识产权局的发明名称为“作为免疫调节剂的联苯类化合物及其制备方法和应用”的中国专利申请 202110137428.0 的优先权，其内容通过引用以整体并入本文。

技术领域

本发明属于药物化学领域，具体涉及作为免疫调节剂的联苯类化合物及其制备方法和应用。

背景技术

肿瘤免疫治疗是一种通过激发人体的免疫系统，增强自身的抗肿瘤免疫力，从而抑制或杀死肿瘤细胞的新治疗方法。该方法经过百余年的努力取得了突破性进展。2013 年，《Science》杂志将肿瘤免疫治疗列为年度十大科学突破之首（Couzin-Frankel J., **2013**, *Science*, 342: 1432-1433），已成为最具前景的抗肿瘤治疗领域之一。

肿瘤细胞相比正常细胞，具有多种遗传学和表观遗传学的改变，免疫系统可利用肿瘤细胞产生的表面抗原将二者区分，进而引发抗肿瘤免疫反应。在 T 细胞抗肿瘤免疫过程中，其被 T 细胞受体（T cell receptor, TCR）介导的抗原识别信号激活后，通过共刺激和共抑制信号综合调节 T 细胞效应，包括细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4（Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4, CTLA4）、程序性死亡受体 1（Programmed death protein 1, PD-1）、T 细胞活化的免疫球蛋白抑制 V 型结构域（V-domain immunoglobulin suppressor of T-cell activation, VISTA）、T 细胞免疫球蛋白及黏蛋白结构域的分子 3（T cell immunoglobulin and mucin domain-containing-3, TIM3）、淋巴细胞活化基因 3（Lymphocyte activation gene 3, LAG3）等抑制信号的抑制性受体，及 CD28、CD134（OX40）、糖皮质激素诱导的 TNFR 相关蛋白（Glucocorticoid-induced TNFR-related protein, GITR）、CD137、CD27、HVEM 等刺激信号的活化性受体（Mellman I., Coukos G., Dranoff G., **2011**, *Nature*, 480: 480-489）。在正常生理条件下，免疫检查点一方面参与维持自身抗原的免疫耐受，避免自身免疫性疾病；另一方面避免免疫反应过度激活导致组织损伤。然而，在肿瘤细胞中，其可通过免疫检查点抑制 T 细胞激活而逃避免疫杀伤。因此，需要通过激活共刺激信号（踩“油门”）并抑制共抑制信号（松“刹车”）而重新激活 T 细胞攻击肿瘤细胞，进而实现肿瘤免疫治疗。

PD-1 表达于激活的 T 细胞、B 细胞及骨髓细胞中，属于 CD28 家族，是 T

细胞上的一种 1 型跨膜糖蛋白，由 288 个氨基酸组成。PD-1 的分子结构由具有免疫球蛋白 IgV 样（氨基酸 35-145）的胞外区、跨膜区、具有连接信号肽功能的胞质尾区构成，其上的胞外区与配体结合发挥重要功能（Cheng X., Veverka V., Radhakrishnan A., *et al.* **2013**, *J. Biol. Chem.*, 288: 11771-11785）。程序性死亡配体 1（Programmed death protein ligand 1, PD-L1）是 PD-1 的配体之一，属于 B7 家族，可持续性表达于多种肿瘤细胞、T 细胞、抗原呈递细胞（APC）及多种非造血细胞中，也为 1 型跨膜糖蛋白，它由 290 个氨基酸组成。PD-1 与 PD-L1 相互作用会抑制 T 细胞激活，这对于维持正常机体的免疫耐受至关重要，而在肿瘤细胞中和病毒感染时，T 细胞上的 PD-1 被诱导性高表达，PD-L1 的表达上调，导致 PD-1 信号通路持续激活而抑制 T 细胞增殖，造成肿瘤细胞和病原体的免疫逃逸（Fuller M.J., Callendret B., Zhu B., *et al.* **2013**, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 110: 15001-15006; Dolan D.E., Gupta S., **2014**, *Cancer Control*, 21: 231-237; Chen L., Han X., **2015**, *J. Clin. Invest.*, 125: 3384-3391; Postow M.A., Callahan M.K., Wolchok J.D., **2015**, *J. Clin. Oncol.*, 33: 1974-1982）。近年上市的 PD-1 和 PD-L1 的多个抗体药物充分证明了阻断 PD-1/PD-L1 相互作用在肿瘤的免疫治疗和免疫相关的其他多种疾病中是一种非常有效的治疗手段。

研究发现，PD-L1 能够与 CD80 发生相互作用并抑制 PD-L1 和 PD-1 结合，以及抑制 T 细胞激活的能力。因此，阻断 CD80/PD-L1 相互作用引起的免疫激活，也可能促进 T 细胞活性增强，进而为免疫相关的疾病提供了新的治疗机会（Sugiura D., Maruhashi T., Okazaki Il-mi, *et al.* **2019**, *Science*, 364: 558-566）。

至目前，靶向 PD-1/PD-L1 抗体药物取得了重要进展。然而，所有的抗体药物均须注射给药、具有多种 ADMET 问题、免疫系统相关的严重副作用等。与抗体药物相比，小分子的免疫调节剂具有一定优势，包括可口服、更具组织渗透性、可通过药理学特性调整使得最大限度降低副作用等。另外，小分子抑制剂将具有更低的价格优势，更好的用药依从性。

PD-1/PD-L1 抗体药物的临床研究表明，纳武利尤单抗 T1/2 为 25.2 天，给药频率为二周一次；帕博利珠单抗 T1/2 为 25 天，给药频率为三周一次；阿替利珠单抗 T1/2 为 27 天，给药频率为三周一次。上述药物的给药频率均短于药物半衰期，说明这类靶点药物在体内的持续暴露是获得理想临床疗效的关键。然而，已有的小分子免疫调节剂在体内暴露量偏低，持续暴露时间偏短，将影响临床疗效。因此，开发活性更高同时具有更优异口服吸收特征，特别是具有足够体内暴露量和持续暴露时间以及对肿瘤组织更具靶向性的新型小分子 PD-L1 免疫调节剂以满足尚未满足的临床需求具有重大意义。

发明内容

本发明的一个方面，涉及能够靶向 PD-L1 的一种小分子联苯类化合物，或其异构体、药学上可接受的盐、前体或代谢产物。

本发明另一方面涉及本文所述化合物的制备方法。

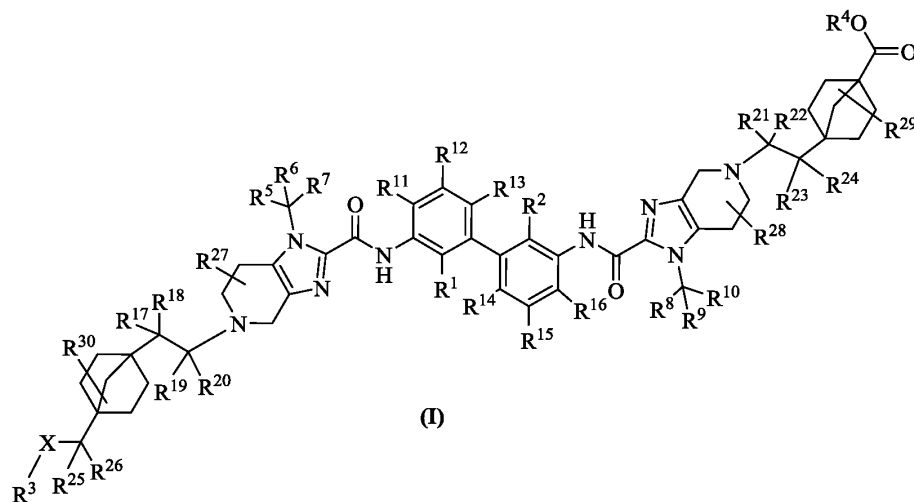
本发明的又一方面涉及包含本发明化合物作为活性成分的药物组合物，以及本发明化合物或药物组合物在制备用于治疗 and/或预防与靶点 PD-L1 相关的疾病的药物中的用途。

作为小分子的 PD-L1 抑制剂，相比于抗体类，需要从靶点结合强度以及体内持续暴露时间上优化，缩小双方在药效上可能存在的差距。因此，发明人期望开发活性更高同时具有更优异口服吸收特征，特别是具有足够体内暴露量和持续暴露时间以及对肿瘤组织更具有靶向性的新型小分子 PD-L1 的免疫调节剂以满足尚未满足的临床需求。

本发明克服了现有的 PD-1/PD-L1 抗体药物均需要注射给药的缺点，提供了一种具有优异的可口服吸收特征的新型小分子免疫调节剂，特别是本发明的化合物具有具有理想的体内暴露量和持续暴露时间，同时对肿瘤组织具有靶向性，可以在肿瘤组织富集并形成更高的肿瘤组织暴露浓度，有助于治疗中更好的发挥抗肿瘤活性，从而达到更优疗效。

本发明的上述目的是通过提供本发明的式 (I) 所示化合物、其异构体、药学上可接受的盐、前体或代谢产物来实现的。

为此，在第一方面，本发明涉及式 (I) 所示化合物，其异构体、药学上可接受的盐、前体或代谢产物，



其中，

R^1 和 R^2 相同或不同，选自 C_1 - C_6 烷基、氰基、卤素；

R^3 选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 炔基 C_1 - C_6 烷基、卤

代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基 C₁-C₆ 烷基、单 C₁-C₆ 烷基氨基 C₁-C₆ 烷基、双 C₁-C₆ 烷基氨基 C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₆ 烷氧基 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₄ 环烷基、3 元至 14 元杂环烷基、C₃-C₁₄ 环烷基-C₁-C₄ 烷基、3 元至 14 元杂环烷基-C₁-C₄ 烷基；

R⁴ 选自氢、C₁-C₆ 烷基，其中所述的 C₁-C₆ 烷基任选地被一个或多个选自羟基、羧基和卤素的取代基取代；

X 选自-O-、-S-；

R⁵-R²⁶ 选自氢原子；

R²⁷-R³⁰ 选自氢原子；

其中，上述 R¹-R³⁰ 定义中各基团中的至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代。

在一些实施方案中，R¹ 和 R² 可相同或不同，选自甲基、氰基、卤素；

在一些实施方案中，R¹ 和 R² 可相同或不同，选自甲基、氰基、氟、氯；

在一些实施方案中，R¹ 选自 C₁-C₆ 烷基、氰基、卤素；

在一些实施方案中，R² 选自 C₁-C₆ 烷基、卤素；

在一些实施方案中，R¹ 选自甲基、氰基、氟、氯；

在一些实施方案中，R² 选自甲基、氯；

在一些实施方案中，R³ 选自 C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₆ 烷基，这些取代基中的至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代；

在一些实施方案中，R³ 选自 C₁-C₆ 烷基、氟代 C₁-C₆ 烷基，这些取代基中的至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代；

在一些实施方案中，R³ 选自甲基、乙基、-CHF₂，这些取代基中的至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代；

在一些实施方案中，R⁴ 选自氢、C₁-C₆ 烷基；

在一些实施方案中，R⁴ 选自氢、甲基；

在一些实施方案中，X 选自-O-；

在一些实施方案中，R⁵-R²⁶ 选自氢原子，优选地其中至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代；

在一些实施方案中，R⁵-R²⁶ 均为氢原子；

在一些实施方案中，R⁵-R²⁶ 为氢原子，其中至少 1 个氢原子为氘 (D) 替代；

在一些实施方案中，R²⁷-R³⁰ 选自氢原子，或者选自氢原子且其中至少被 1 个氢原子被氘 (D) 替代，氘代位置可以在相应脂肪环和脂肪杂环上的任意位置；

在一些实施方案中，R²⁷-R³⁰ 选自氢原子；

在一些实施方案中，R²⁷-R³⁰ 选自氢原子且其中至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代，氘代位置可以在相应脂肪环和脂肪杂环上的任意位置；

在另一个方面，本发明涉及式 (I) 所示化合物，其异构体、药学上可接受

的盐、前体或代谢产物，

R^1 和 R^2 可相同或不同，选自甲基、甲基- d_3 (CD_3)、氰基、氟、氯、溴；

R^3 选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 炔基 C_1 - C_6 烷基、卤代 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、单 C_1 - C_6 烷基氨基 C_1 - C_6 烷基、双 C_1 - C_6 烷基氨基 C_1 - C_6 烷基、卤代 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{14} 环烷基、3 元至 14 元杂环烷基、 C_3 - C_{14} 环烷基- C_1 - C_4 烷基、3 元至 14 元杂环烷基- C_1 - C_4 烷基；

R^4 选自氢、 C_1 - C_6 烷基，其中所述的 C_1 - C_6 烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素的取代基取代；

X 选自 -O-；

R^5 - R^{26} 为氢原子且至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代；

R^{27} - R^{30} 选自氢原子，或者选自氢原子且其中至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代，氘代位置可以在相应脂肪环和脂肪杂环上的任意位置；

在一些实施方案中， R^1 和 R^2 可相同或不同，选自甲基、氰基、氟、氯；

在一些实施方案中， R^1 选自甲基、氰基、氟、氯；

在一些实施方案中， R^2 选自甲基、氯；

在一些实施方案中， R^3 选自 C_1 - C_6 烷基、卤代 C_1 - C_6 烷基；

在一些实施方案中， R^3 选自 C_1 - C_6 烷基、氟代 C_1 - C_6 烷基；

在一些实施方案中， R^3 选自甲基、乙基、 $-CHF_2$ ；

在一些实施方案中， R^4 选自氢、 C_1 - C_6 烷基；

在一些实施方案中， R^4 选自氢、甲基；

在一些实施方案中， R^{27} - R^{30} 选自氢原子，或者选自氢原子且其中至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代，氘代位置可以在相应脂肪环和脂肪杂环上的任意位置；

在一些实施方案中， R^{27} - R^{30} 选自氢原子；

在一些实施方案中， R^{27} - R^{30} 选自氢原子且其中至少 1 个氢原子被氘 (D) 取替代，氘代位置可以在相应脂肪环和脂肪杂环上的任意位置；

在另一个方面，本发明涉及式 (I) 所示化合物，其异构体、药学上可接受的盐、前体或代谢产物，

R^1 和 R^2 可相同或不同，选自甲基、甲基- d_3 (CD_3)、氰基、氟、氯、溴；

R^3 选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 炔基 C_1 - C_6 烷基、卤代 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、单 C_1 - C_6 烷基氨基 C_1 - C_6 烷基、双 C_1 - C_6 烷基氨基 C_1 - C_6 烷基、卤代 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{14} 环烷基、3 元至 14 元杂环烷基、 C_3 - C_{14} 环烷基- C_1 - C_4 烷基、3 元至 14 元杂环烷基- C_1 - C_4 烷基；

R^4 选自氢、 C_1 - C_6 烷基，其中所述的 C_1 - C_6 烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素的取代基取代；

X 选自 -O-;

R^5 - R^{26} 选自氢原子, 或者选自氢原子且其中至少 1 个氢原子被氘(D)替代;

R^{27} - R^{30} 选自氢原子且其中至少被 1 个氢原子被氘(D)替代, 氘代位置可以在相应脂肪环和脂肪杂环上的任意位置;

在一些实施方案中, R^1 和 R^2 可相同或不同, 选自甲基、氰基、氟、氯;

在一些实施方案中, R^1 选自甲基、氰基、氟、氯;

在一些实施方案中, R^2 选自甲基、氯;

在一些实施方案中, R^3 选自 C_1 - C_6 烷基、卤代 C_1 - C_6 烷基;

在一些实施方案中, R^3 选自 C_1 - C_6 烷基、氟代 C_1 - C_6 烷基;

在一些实施方案中, R^3 选自甲基、乙基、 $-CHF_2$;

在一些实施方案中, R^4 选自氢、 C_1 - C_6 烷基;

在一些实施方案中, R^4 选自氢、甲基;

在一些实施方案中, R^5 - R^{26} 选自氢原子, 或者选自氢原子且其中至少 1 个氢原子被氘(D)替代;

在一些实施方案中, R^5 - R^{26} 选自氢原子;

在一些实施方案中, R^5 - R^{26} 选自氢原子且其中至少 1 个氢原子被氘(D)替代;

在一个优选的方面, 本发明涉及式(I)所示的化合物, 其异构体、药学上可接受的盐、前体或代谢产物, 其中,

R^1 和 R^2 可相同或不同, 选自甲基、甲基- d_3 (CD_3)、氰基、氟、氯;

R^3 选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基 C_1 - C_6 烷基-、 C_2 - C_6 炔基 C_1 - C_6 烷基-、卤代 C_1 - C_6 烷基-、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基-、单 C_1 - C_6 烷基氨基 C_1 - C_6 烷基-、双 C_1 - C_6 烷基氨基 C_1 - C_6 烷基-、卤代 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基-、 C_3 - C_{14} 环烷基、3 元至 14 元杂环烷基, 这些基团中的至少 1 个氢原子被氘(D)替代;

R^4 选自氢、 C_1 - C_6 烷基, 其中所述的 C_1 - C_6 烷基任选地被卤素取代;

X 选自 -O-;

R^5 - R^{26} 选自氢原子, 或者选自氢原子且其中至少 1 个氢原子被氘(D)替代;

R^{27} - R^{30} 选自氢原子, 或者选自氢原子且其中至少被 1 个氢原子被氘(D)取代, 氘代位置可以在相应脂肪环和脂肪杂环上的任意位置;

在一些实施方案中, R^1 选自甲基、氰基、氟、氯;

在一些实施方案中, R^2 选自甲基、氯;

在一些实施方案中, R^3 选自 C_1 - C_6 烷基、卤代 C_1 - C_6 烷基, 这些取代基中的至少 1 个氢原子被氘(D)替代;

在一些实施方案中, R^3 选自 C_1 - C_6 烷基、氟代 C_1 - C_6 烷基, 这些取代基中的

至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代;

在一些实施方案中, R^3 选自甲基、乙基、 $-\text{CHF}_2$, 这些取代基中的至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代;

在一些实施方案中, R^4 选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;

在一些实施方案中, R^4 选自氢、甲基;

在一些实施方案中, R^5 - R^{26} 选自氢原子, 或者选自氢原子且其中至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代;

在一些实施方案中, R^5 - R^{26} 选自氢原子;

在一些实施方案中, R^5 - R^{26} 选自氢原子且其中至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代;

在一些实施方案中, R^{27} - R^{30} 选自氢原子, 或者选自氢原子且其中至少被 1 个氢原子被氘 (D) 替代, 氘代位置可以在相应脂肪环和脂肪杂环上的任意位置;

在一些实施方案中, R^{27} - R^{30} 选自氢原子;

在一些实施方案中, R^{27} - R^{30} 选自氢原子且其中至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代, 氘代位置可以在相应脂肪环和脂肪杂环上的任意位置;

在另一个优选的方面, 本发明涉及式 (I) 所示的化合物, 其异构体、药学上可接受的盐、前体或代谢产物, 其中,

R^1 和 R^2 可相同或不同, 选自甲基、甲基- d_3 (CD_3)、氰基、氟、氯;

R^3 选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基-、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基-、卤代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基-、卤代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基-;

R^4 选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 其中所述的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基任选地被卤素取代;

X 选自-O-;

R^5 - R^{26} 选自氢原子且其中至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代;

R^{27} - R^{30} 选自氢原子, 或者选自氢原子且其中至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代, 氘代位置可以在相应脂肪环和脂肪杂环上的任意位置;

在一些实施方案中, R^1 选自甲基、氰基、氟、氯;

在一些实施方案中, R^2 选自甲基、氯;

在一些实施方案中, R^3 选自 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、卤代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;

在一些实施方案中, R^3 选自 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、氟代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;

在一些实施方案中, R^3 选自甲基、乙基、 $-\text{CHF}_2$;

在一些实施方案中, R^4 选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;

在一些实施方案中, R^4 选自氢;

在一些实施方案中, R^{27} - R^{30} 全部选自氢原子, 或者选自氢原子且其中至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代, 氘代位置可以在相应脂肪环和脂肪杂环上的任意位

置;

在一些实施方案中, R^{27} - R^{30} 选自氢原子;

在一些实施方案中, R^{27} - R^{30} 选自氢原子且其中至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代, 氘代位置可以在相应脂肪环和脂肪杂环上的任意位置;

在另一个优选的方面, 本发明涉及式 (I) 所示的化合物, 其异构体、药学上可接受的盐、前体或代谢产物, 其中,

R^1 和 R^2 可相同或不同, 选自甲基、甲基- d_3 (CD_3)、氰基、氟、氯;

R^3 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基 C_1 - C_6 烷基-、 C_2 - C_6 炔基 C_1 - C_6 烷基-、卤代 C_1 - C_6 烷基-、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基-、卤代 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基-;

R^4 选自氢、 C_1 - C_6 烷基, 其中所述的 C_1 - C_6 烷基任选地被卤素取代;

X 选自-O-;

R^5 - R^{27} 选自氢原子, 或者选自氢原子且其中至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代;

R^{28} - R^{30} 选自氢原子且其中至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代, 氘代位置可以在相应脂肪环和脂肪杂环上的任意位置;

在一些实施方案中, R^1 选自甲基、氰基、氟、氯;

在一些实施方案中, R^2 选自甲基、氯;

在一些实施方案中, R^3 选自 C_1 - C_6 烷基、卤代 C_1 - C_6 烷基;

在一些实施方案中, R^3 选自 C_1 - C_6 烷基、氟代 C_1 - C_6 烷基;

在一些实施方案中, R^3 选自甲基、乙基、-CHF₂;

在一些实施方案中, R^4 选自氢、 C_1 - C_6 烷基;

在一些实施方案中, R^4 选自氢;

在一些实施方案中, R^5 - R^{26} 全部选自氢原子, 或者至少 1 个为氘 (D);

在一些实施方案中, R^5 - R^{26} 全部选自氢原子;

在一些实施方案中, R^5 - R^{26} 至少 1 个为氘 (D);

在一个尤其优选的方面, 本发明涉及式 (I) 所示的化合物, 其异构体、药学上可接受的盐、前体或代谢产物, 其中,

R^1 和 R^2 可相同或不同地选自甲基、甲基- d_3 (CD_3)、氰基、氟、氯;

R^3 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基 C_1 - C_6 烷基-、 C_2 - C_6 炔基 C_1 - C_6 烷基-、卤代 C_1 - C_6 烷基-、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基-、卤代 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基-, 这些基团中的至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代;

R^4 选自氢;

X 选自-O-;

R^5 - R^{27} 选自氢原子, 或者选自氢原子且其中至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代;

R^{28} - R^{30} 选自氢原子, 或者选自氢原子且其中至少 1 个氢原子被氘 (D) 替

代，氘代位置可以在相应脂肪环和脂肪杂环上的任意位置；

在一些实施方案中， R^1 选自甲基、氰基、氟、氯；

在一些实施方案中， R^2 选自甲基、氯；

在一些实施方案中， R^3 选自 C_1 - C_6 烷基、卤代 C_1 - C_6 烷基，这些取代基中的至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代；

在一些实施方案中， R^3 选自 C_1 - C_6 烷基、氟代 C_1 - C_6 烷基，这些取代基中的至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代；

在一些实施方案中， R^3 选自甲基、乙基、 $-CHF_2$ ，这些取代基中的至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代；

在一些实施方案中， R^5 - R^{26} 选自氢原子，或者选自氢原子且其中至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代；

在一些实施方案中， R^5 - R^{26} 选自氢原子；

在一些实施方案中， R^5 - R^{26} 选自氢原子且其中至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代；

在一些实施方案中， R^{27} - R^{30} 选自氢原子，或者选自氢原子且其中至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代，氘代位置可以在相应脂肪环和脂肪杂环上的任意位置；

在一些实施方案中， R^{27} - R^{30} 选自氢原子；

在一些实施方案中， R^{27} - R^{30} 选自氢原子且其中至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代，氘代位置可以在相应脂肪环和脂肪杂环上的任意位置。

在一些实施方案中， R^1 和 R^2 相同或不同，选自甲基、氰基、卤素；

R^3 选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基 C_1 - C_6 烷基-、 C_2 - C_6 炔基 C_1 - C_6 烷基-、卤代 C_1 - C_6 烷基-、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基-、卤代 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基-，这些基团中的至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代；

R^4 选自氢、 C_1 - C_6 烷基；

X 选自 -O-；

R^5 - R^{26} 选自氢原子；

R^{27} - R^{30} 选自氢原子。

在一些实施方案中， R^1 和 R^2 相同或不同，选自甲基、氰基、氟、氯；

在一些实施方案中， R^1 和 R^2 相同或不同，选自甲基、氟、氯；

在一些实施方案中， R^1 和 R^2 相同或不同，选自甲基、氯。

在一些实施方案中， R^3 选自氢、 C_1 - C_6 烷基、卤代 C_1 - C_6 烷基，这些基团中的至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代；

在一些实施方案中， R^3 选自 C_1 - C_6 烷基，其中至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代；

在一些实施方案中， R^3 选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基，其中至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代。

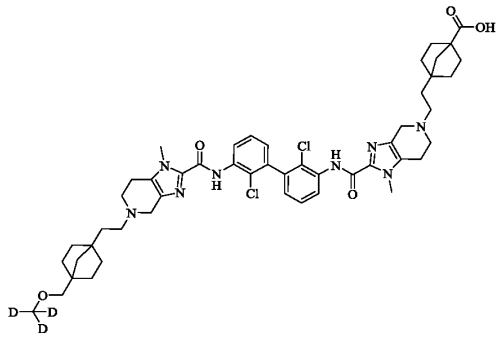
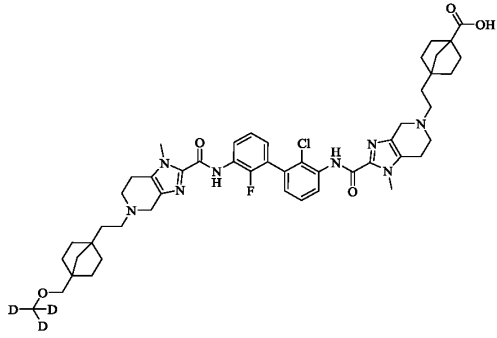
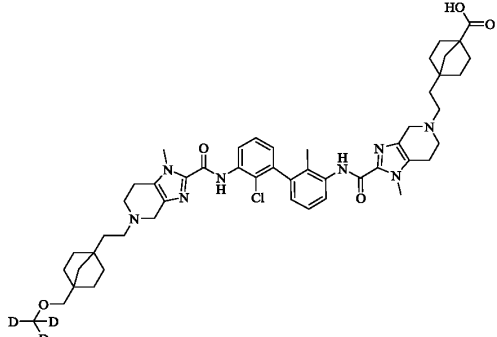
在一些实施方案中， R^3 定义基团中的 1-15 个氢原子被氘 (D) 替代；

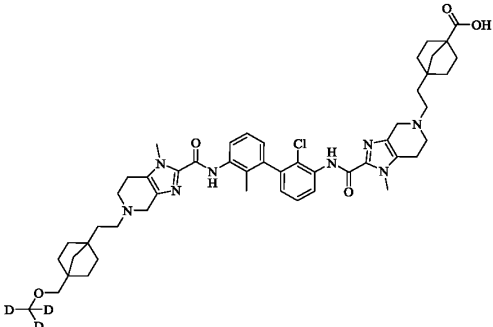
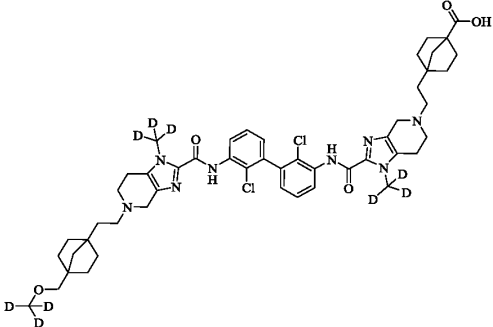
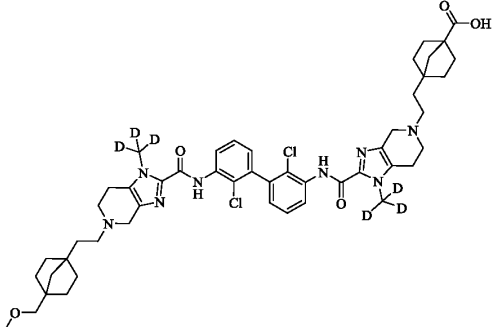
在一些实施方案中， R^3 定义基团中的 1-9 个氢原子被氘 (D) 替代。

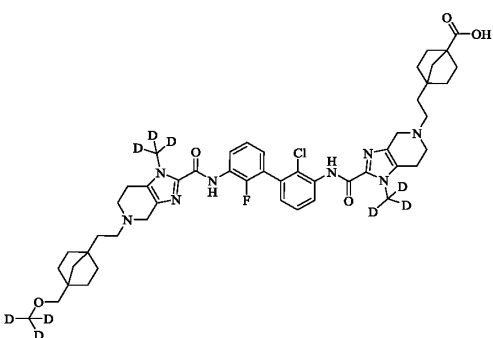
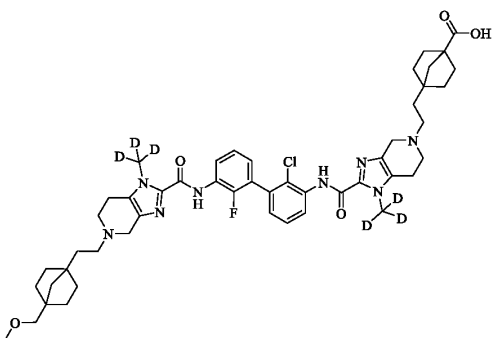
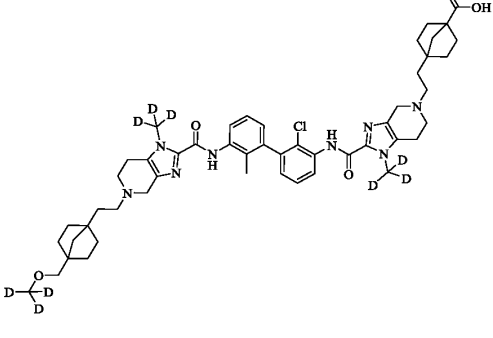
在一些实施方案中， R^4 选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基；

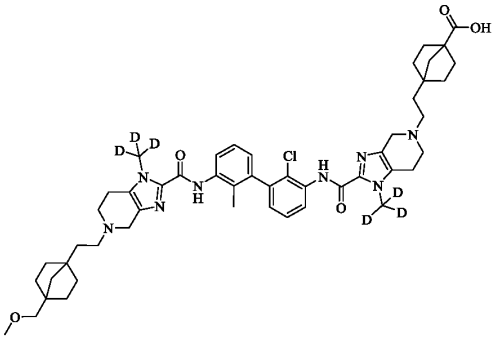
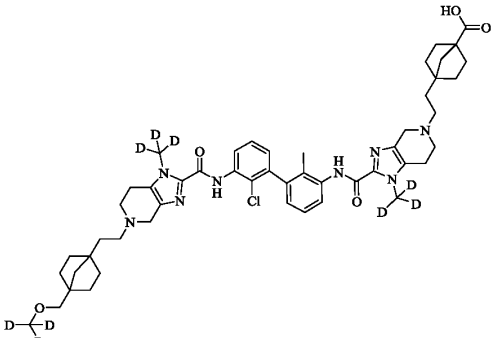
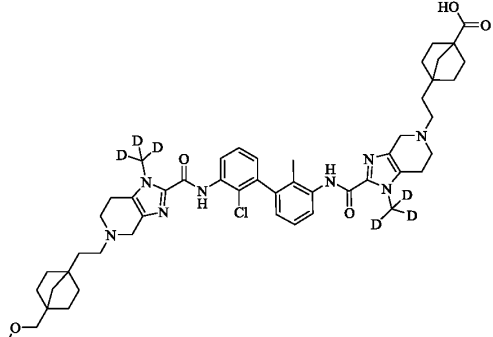
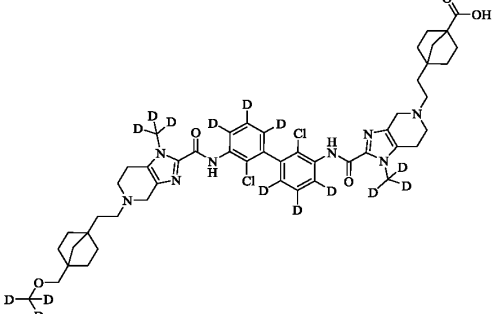
在一些实施方案中， R^4 选自氢。

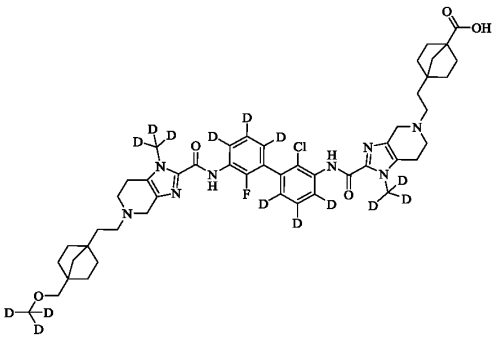
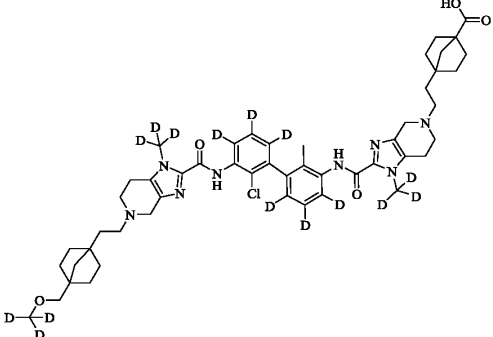
本发明涉及式的 (I) 所示的化合物，优选选自以下化合物：

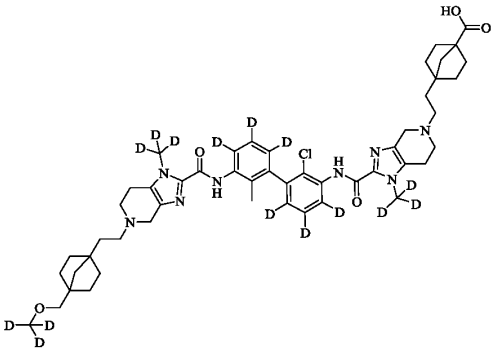
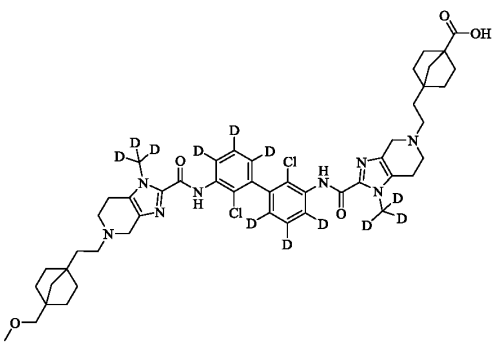
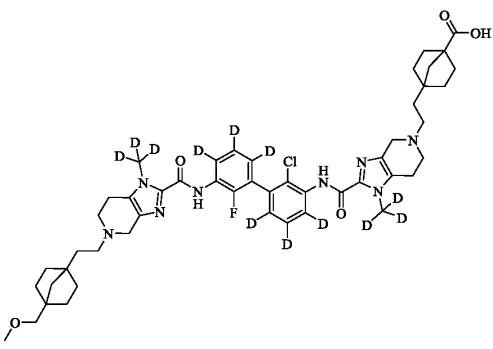
化合物结构式	化合物名称
	4-(2-(2-((2-氯-2'-(2,2,2-三氟乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-1-甲基-4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙酸
	4-(2-(2-((2-氯-2'-(2,2,2-三氟乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-1-甲基-4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙酸
	4-(2-(2-((2'-氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氮甲酰基)-1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)双环

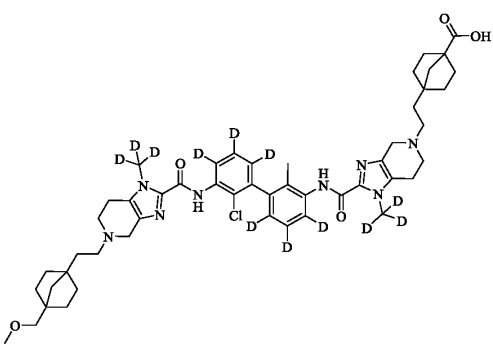
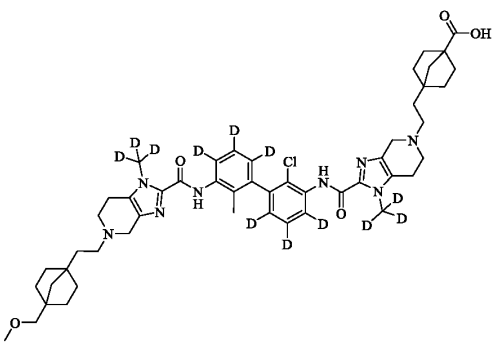
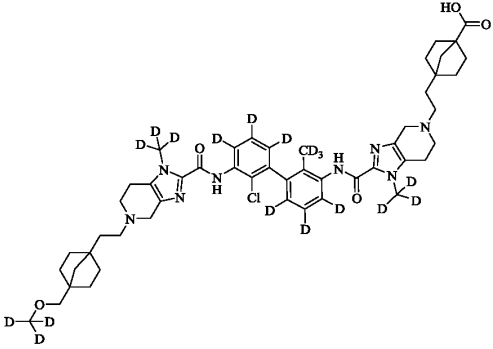
	[2.2.1]庚烷-1-羧酸 4-(2-(2-((2-氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基-<i>d</i>₃)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸
	4-(2-(2-((2, 2'-二氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基-<i>d</i>₃)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基-<i>d</i>₃)-4, 5, 6, 7-四氢-1<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基-<i>d</i>₃)-1, 4, 6, 7-四氢-5<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸
	4-(2-(2-((2, 2'-二氯-3'-(5-(2-(4-(甲氧基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基-<i>d</i>₃)-4, 5, 6, 7-四氢-1<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基-<i>d</i>₃)-1, 4, 6, 7-四氢-5<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸

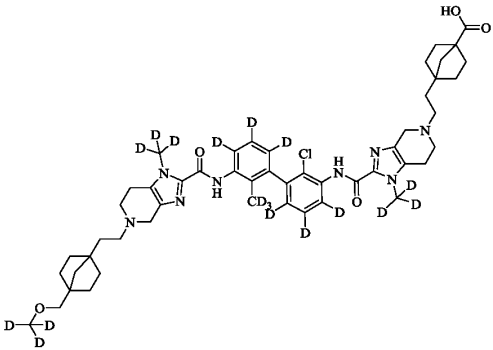
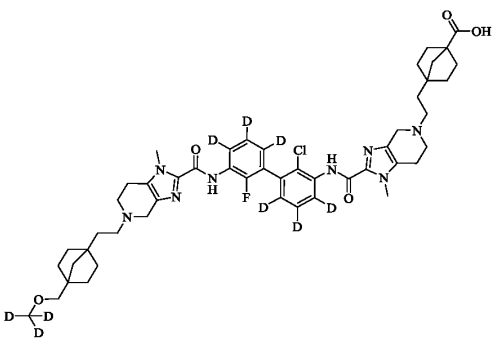
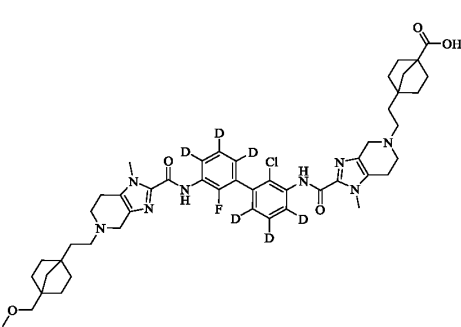
	4-(2-(2-((2- 氯 -2'- 氟 -3'-(5-(2-(4-((甲氧基-<i>d</i>₃)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基-<i>d</i>₃)-4, 5, 6, 7-四氢-1<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基)氮甲酰基)-1-(甲基-<i>d</i>₃)-1, 4, 6, 7-四氢-5<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸
	4-(2-(2-((2- 氯 -2'- 氟 -3'-(5-(2-(4-(甲氧甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基-<i>d</i>₃)-4, 5, 6, 7-四氢-1<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基)氮甲酰基)-1-(甲基-<i>d</i>₃)-1, 4, 6, 7-四氢-5<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸
	4-(2-(2-((2- 氯 -3'-(5-(2-(4-((甲氧基-<i>d</i>₃)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基-<i>d</i>₃)-4, 5, 6, 7-四氢-1<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氮甲酰基)-1-(甲基-<i>d</i>₃)-1, 4, 6, 7-四氢-5<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸

	4-(2-(2-((2'-氯-3'-(5-(2-(4-(甲氧基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基-d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基-d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸
	4-(2-(2-((2'-氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基-d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基-d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基-d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸
	4-(2-(2-((2'-氯-3'-(5-(2-(4-(甲氧基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基-d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基-d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸
	4-(2-(2-((2, 2'-二氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基-d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基-d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基)-4, 4', 5, 5', 6, 6'-d_6)氨甲酰基)-1-(甲基-d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸

	基)-1-(甲基-d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸
	4-(2-(2-((2-氯-2'-氟-3'-(5-(2-(4-((甲氧基-d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基-d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'-d_6)氨甲酰基)-1-(甲基-d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸
	4-(2-(2-((2'-氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基-d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基-d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-2-甲酰胺基)-2-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'-d_6)氨甲酰基)-1-(甲基-d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸

	4-(2-(2-((2- 氯 -3'-(5-(2-(4-((甲氧基-<i>d</i>₃)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基-<i>d</i>₃)-4, 5, 6, 7-四氢-1<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'-<i>d</i>₆)氨甲酰基)-1-(甲基-<i>d</i>₃)-1, 4, 6, 7-四氢-5<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸
	4-(2-(2-((2, 2'- 二 氯 -3'-(5-(2-(4-(甲氧甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基-<i>d</i>₃)-4, 5, 6, 7-四氢-1<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'-<i>d</i>₆)氨甲酰基)-1-(甲基-<i>d</i>₃)-1, 4, 6, 7-四氢-5<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸
	4-(2-(2-((2- 氯 -2'- 氟 -3'-(5-(2-(4-(甲氧甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基-<i>d</i>₃)-4, 5, 6, 7-四氢-1<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'-<i>d</i>₆)氨甲酰基)-1-(甲基-<i>d</i>₃)-1, 4, 6, 7-四氢-5<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸

	4-(2-(2-((2'-氯-3'-(5-(2-(4-(甲氧甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基-d_3)-4,5,6,7-四氢-1<i>H</i>-咪唑并[4,5-<i>c</i>]吡啶-2-甲酰胺基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基-4,4',5,5',6,6'-d_6)氨甲酰基)-1-(甲基-d_3)-1,4,6,7-四氢-5<i>H</i>-咪唑并[4,5-<i>c</i>]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸
	4-(2-(2-((2'-氯-3'-(5-(2-(4-(甲氧甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基-d_3)-4,5,6,7-四氢-1<i>H</i>-咪唑并[4,5-<i>c</i>]吡啶-2-甲酰胺基)-2-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基-4,4',5,5',6,6'-d_6)氨甲酰基)-1-(甲基-d_3)-1,4,6,7-四氢-5<i>H</i>-咪唑并[4,5-<i>c</i>]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸
	4-(2-(2-((2'-氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基-d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基-d_3)-4,5,6,7-四氢-1<i>H</i>-咪唑并[4,5-<i>c</i>]吡啶-2-甲酰胺基)-2-(甲基-d_3)-[1,1'-联苯基]-3-基-4,4',5,5',6,6'-d_6)氨甲酰基)-1-(甲基-d_3)-1,4,6,7-四氢-5<i>H</i>-咪唑并[4,5-<i>c</i>]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸

	4-(2-(2-((2- 氯 -3'-(5-(2-(4-((甲氧基-<i>d</i>₃)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基-<i>d</i>₃)-4, 5, 6, 7-四氢-1<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-(甲基-<i>d</i>₃)-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'-<i>d</i>₆)氨甲酰基)-1-(甲基-<i>d</i>₃)-1, 4, 6, 7-四氢-5<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸
	4-(2-(2-((2- 氯 -2'- 氟 -3'-(5-(2-(4-((甲氧基-<i>d</i>₃)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'-<i>d</i>₆)氨甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸
	4-(2-(2-((2- 氯 -2'- 氟 -3'-(5-(2-(4-(甲氧甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'-<i>d</i>₆)氨甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5<i>H</i>-咪唑并[4, 5-<i>c</i>]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸

各术语定义

在本说明书的各部分，本发明公开化合物的取代基按照基团种类或范围公开。特别指出，本发明包括这些基团种类和范围的各个成员的每一个独立的次级组合。

例如，术语“C₁-C₆ 烷基”特别指独立公开的甲基、乙基、C₃ 烷基、C₄ 烷基、C₅ 烷基和 C₆ 烷基，或者独立公开的“C₁-C₄ 烷基”，或者独立公开的“C₁-C₃ 烷基”。

本发明所述的“卤素”为氟、氯、溴或碘，优先为氟或氯或溴。

本发明所述的“烷基”，包括直链或支链的烷基。本发明中所述的 C₁-C₆ 烷基，是指碳原子数为 1-6 的烷基，优选为甲基、乙基、正丙基或异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。本发明化合物中的烷基可以是任选取代或未取代的，取代的取代基可以包括烷基、卤素、烷氧基、卤代烷基、氰基、羟基等。本发明烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基等。

本发明所述的“烯基”表示 2-12 个碳原子，或 2-8 个碳原子，或 2-6 个碳原子，或 2-4 个碳原子的直链或支链的一价烃基，其中至少一个位置为不饱和状态，即一个 C-C 为 sp² 双键，其中烯基基团可以独立且任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代，包括基团有“反”，“顺”或“E”，“Z”的定位，其中烯基可以为 C₂-C₆ 烯基，具体的实例包括，但不限于，乙烯基(-CH=CH₂)、烯丙基(-CH₂CH=CH₂)等等。

本发明所述的“炔基”表示 2-12 个碳原子，或 2-8 个碳原子，或 2-6 个碳原子，或 2-4 个碳原子的直链或支链的一价烃基，其中至少一个位置为不饱和状态，即一个 C-C 为 sp 三键，其中炔基基团可以独立且任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代，其中炔基可以为 C₂-C₆ 炔基，具体的实例包括，但不限于，乙炔基(-C≡CH)、炔丙基(-CH₂C≡CH)等等。

本发明所述的“烷氧基”，是指上述烷基与氧原子相连所形成的基团，其中，氧原子具有自由成键能力，如可以为“C₁-C₆ 烷氧基”，具体如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基、异丙氧基、叔丁氧基、环丙氧基等。

本发明所述的“烷基氨基”，是指上述烷基与氨基相连所形成的基团，如可以为“C₁-C₆ 烷基氨基”，具体如甲氨基、乙氨基、二甲氨基、甲基异丙基氨基等。

本发明所述的“卤代 C₁-C₆ 烷基”和“卤代 C₁-C₆ 烷氧基”，是指所述烷基和烷氧基中一个或多个氢原子被卤素原子，特别是氟或氯原子取代。在一些实施方案中，优选氟代，例如-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂ 或者 -OCH₂CF₃。

本发明所述的“环烷基”，是指具有指定环碳原子数目的烃基单环结构，其中不含有双键等不饱和键，包括 C₃-C₁₄ 环烷基，C₃-C₆ 环烷基，例如为环丙基、环丁基、环戊基、环己基。本发明化合物中的环烷基可以是任选取代或未取代的，取代基可以包括烷基、卤素、烷氧基、烃基、羟基等。

本发明所述的“杂环”是指含有一个或多个杂原子的未取代和取代的单环或多环非芳香环系，部分不饱和或完全饱和的环体系。优选的杂原子包括 N、O 和

S。单环杂环包括但不限于，吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。多环杂环基包括螺环、桥环、稠环的杂环基，所述的杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环。

从所有上述描述中，对本领域技术人员显而易见的是，其名称是复合名称的任意基团，例如“C₂-C₆ 烯基 C₁-C₆ 烷基-”，应该指的是常规地从其衍生的部分例如从被 C₂-C₆ 烯基取代的 C₁-C₆ 烷基来构建，其中 C₂-C₆ 烯基和 C₁-C₆ 烷基如上文所定义。其他类似的复合名称如“C₂-C₆ 炔基 C₁-C₆ 烷基-”、“C₃-C₁₄ 环烷基-C₁-C₄ 烷基-”可以参照前述内容进行理解。

除非另有具体定义，否则，本文所述的“取代的”指基团中的一个或多个氢原子能够独立地被相应数目的取代基取代。本领域的技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定（通过实验或理论）可能或不可能的取代位置。所述“取代的”所指的取代基是指包括但不限于：氰基、羧基、卤素、羟基、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 烷氧基、单 C₁-C₆ 烷基氨基 C₁-C₆ 烷基-、双 C₁-C₆ 烷基氨基 C₁-C₆ 烷基-、卤代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基 C₁-C₆ 烷基-、卤代 C₁-C₆ 烷氧基 C₁-C₆ 烷基-、C₃-C₁₄ 环烷基、3 元至 14 元杂环烷基、C₃-C₁₄ 环烷基-C₁-C₄ 烷基-、3 元至 14 元杂环烷基-C₁-C₄ 烷基-。

本文所述的化合物中的立体异构体，当以化学名称特别指定为(R)-或(S)-异构体时，应分别理解为主要构型为(R)-异构体或(S)-异构体。任何不对称碳原子可以存在于(R)-、(S)-或(R, S)-构型中，优选以(R)-或(S)-构型存在。

本发明所述的“药学可接受的盐”是指本发明化合物与药学上可接受的酸进行反应制得的酸加成盐，或者其中具有酸性基团的化合物和碱性化合物反应生成的盐。其中，所述的酸较佳的选自无机酸(如盐酸、硫酸、磷酸或氢溴酸等)，和有机酸(如草酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、赖氨酸、组氨酸、柠檬酸或苯甲酸等)；所述的碱性化合物较佳的选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、碳酸钠或碳酸氢钾等。上述药学上可接受的盐容易分离，可采用常规分离方法提纯，如溶剂萃取、稀释、重结晶、柱色谱和制备薄层色谱等。

除非特别指出，否则本文中所述的“氢原子”通常意指质量数为 1 的氢的同位素形式，即 ¹H。

本发明的另一方面还涉及药物组合物，所述药物组合物含有上述的化合物，或其异构体、药学上可接受的盐、前体或代谢产物作为活性成分。

本发明所述的化合物任选地可与其它一种或多种活性成分联合使用，其各自用量和比例可由本领域技术人员根据具体病症和患者具体情况以及临床需要等而进行调整。

本发明所述通式 (I) 的化合物，其异构体、药学上可接受的盐、前体或代

谢产物都能够被本领域的技术人员（经验或参考文献）制备得到。

当本发明所述通式 (I) 的化合物的结构式与中文名称不符时，以结构式为准。

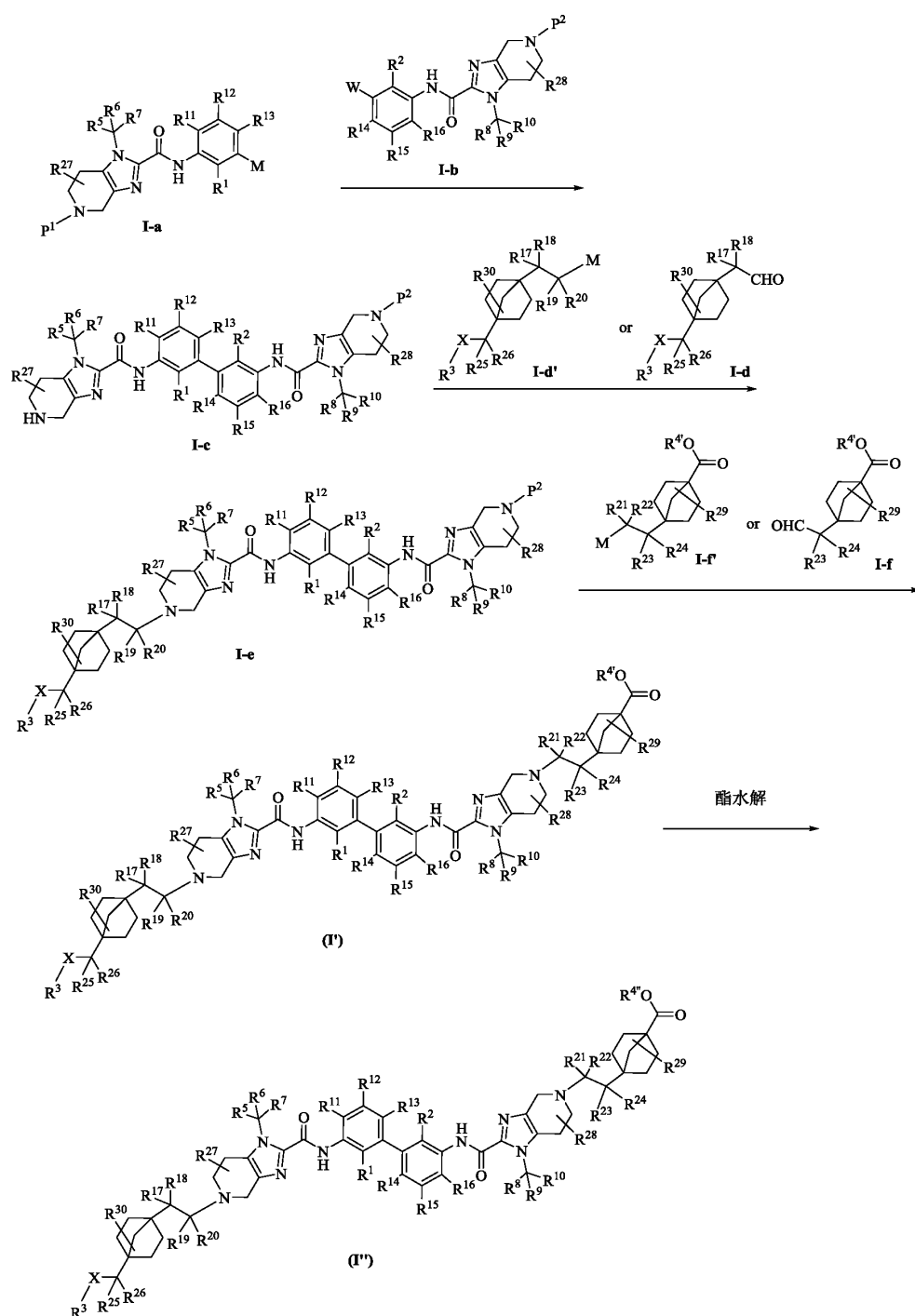
因此，本发明的另一个方面还提供了上述根据本发明的化合物的制备方法。

下面的合成路线描述了本发明的式 (I) 化合物的制备方法，如下合成示意图中所用原料、试剂、催化剂、溶剂等均可通过有机化学领域普通技术人员熟知的方法制备或者可商购得到。本发明的全部最终衍生物都可都过示意图中所描述的方法或其类似方法制得，这些方法都是有机化学领域普通技术人员熟知的。这些示意图中应用的全部可变因素如上下文定义。

制备方法

下面各变量的定义如前所述，而新变量定义如本部分内容所述。另外，通式 (I) 所述的化合物及涉及的中间体均可通过常见的分离方法进行纯化，如萃取、重结晶及硅胶柱层析分离等。所用 200-300 目的硅胶和薄层层析硅胶板均由青岛海洋化工厂生产。所用化学试剂为一般试剂的分析纯或化学纯市售商品，使用时未经进一步纯化。

本发明提供一种通式 (I) 所示化合物的制备方法，其包括如下步骤：



1) 使式 (I-a) 所示化合物在第一溶剂中经第一酸、第一碱或者催化氢解脱去保护基 P^1 , 所得产物未经分离纯化, 进一步与式 (I-b) 所示化合物在第二溶

剂中并且在第一催化剂和第二碱存在下发生 Suzuki 反应得到式 (I-c) 所示化合物;

2) 在第三溶剂中, 使式 (I-c) 所示化合物和式 (I-d) 所示化合物在第一还原剂存在下发生还原胺化反应得到式 (I-e) 所示化合物; 或者,

在第四溶剂中, 使式 (I-c) 所示化合物与式 (I-d') 所示化合物在第三碱存在下发生亲核取代反应得到式 (I-e) 所示化合物;

3) 在第五溶剂中, 使式 (I-e) 所示化合物和式 (I-f) 所示化合物在第二还原剂存在下发生还原胺化反应得到式 (I) 所示化合物; 或者,

在第六溶剂中, 使式 (I-e) 所示化合物与式 (I-f) 所示化合物在第四碱存在下发生亲核取代反应得到式 (I) 所示化合物;

任选地, 还包括 4) 在第五碱存在下, 使式 (I') 所示化合物经过酯水解反应得到式 (I'') 所示化合物;

如上所述, 式 (I') 所示化合物作为终产物 (I) 的一种形式。另外, 式 (I') 所示化合物还可进一步在碱性条件下经过酯水解反应得到式 (I'') 所示化合物, 所述式 (I'') 所示化合物也作为终产物 (I) 的一种形式;

其中:

X、R¹-R³⁰ 的定义如前所述;

R⁴除了不为氢以外, 其定义与 R⁴ 相同, R⁴ 的定义如前所述;

R^{4''}为氢;

M 选自硼酸酯或硼酸, 包括但不限于 4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂戊硼烷、联硼酸新戊二醇酯、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-八甲基-2, 2'-二(1, 3, 2-二氧杂环戊硼烷)B(OBu-*n*)₃、B(OPr-*i*)₃; 或者,

M 选自溴、碘、氯、氟、CF₃SO₃- (OTf);

W 选自硼酸酯或硼酸, 优选地选自 4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂戊硼烷、联硼酸新戊二醇酯、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-八甲基-2, 2'-二(1, 3, 2-二氧杂环戊硼烷)B(OBu-*n*)₃、B(OPr-*i*)₃; 或者,

W 选自溴、碘、氯、氟、CF₃SO₃- (OTf);

P¹ 和 P² 是保护基, 可相同或不同, 优选地选自 Boc (叔丁氧羰基)、Fmoc (9-芴甲氧羰基)、Cbz (N-苄氧羰基)、甲磺酰基、对甲苯磺酰基、乙酰基、甲氧羰基、乙氧羰基、((2-三甲基硅)乙氧)甲基 (SEM)、四氢-2H-吡喃-2-基 (THP)。

在一些实施方案中, 所述的第一酸优选地选自三氟乙酸 (TFA)、盐酸 (HCl)、醋酸 (HOAc)、氢溴酸 (HBr);

所述的第一碱优选地选自哌啶、二乙胺;

所述的第一溶剂优选地选自二氯甲烷 (DCM), 1, 2-二氯乙烷、甲醇 (MeOH)、

乙醇 (EtOH)、1, 4-二氧六环 (1, 4-dioxane)、四氢呋喃 (THF)、乙腈 (MeCN)、*N, N'*-二甲基甲酰胺 (DMF)。

在一些实施方案中, 所述第一催化剂优选地选自 1, 1'-双(二环己基膦基)二茂铁二氯化钯 (PdCl₂(dcypf))、醋酸钯 (Pd(OAc)₂)、二氯化钯 (PdCl₂)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (Pd₂(dba)₃)、[1, 1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (PdCl₂(dppf))、[1, 1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂)、四(三苯基膦)钯 (Pd(PPh₃)₄)、双(三环己基膦)二氯化钯 (PdCl₂(P(Cy)₃)₂)、2-二环己基膦-2', 6'-二甲氧基联苯 (SPhos)；

所述第二碱包括有机碱和无机碱类, 例如三乙胺 (TEA)、*N, N'*-二异丙基乙基胺 (DIPEA)、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基氨基锂、醋酸钾 (KOAc)、叔丁醇钠 (NaOBu-*t*)、叔丁醇钾 (KOBu-*t*)、氢化钠 (NaH)、磷酸钾 (K₃PO₄)、碳酸钠 (Na₂CO₃)、碳酸钾 (K₂CO₃)、氢氧化锂 (KOH)、氢氧化钠 (NaOH)；

所述第二溶剂优选地选自 1, 4-二氧六环 (1, 4-dioxane)、四氢呋喃 (THF)、乙腈 (MeCN)、*N, N'*-二甲基甲酰胺 (DMF), 以及这些溶剂与水以不同比例形成的混合溶剂。

在一些实施方案中, 所述第一还原剂和第二还原剂优选地选自醋酸硼氢化钠、硼氢化钠、氰基硼氢化钠；

所述第三溶剂和第五溶剂优选地选自二氯甲烷 (DCM), 1, 2-二氯乙烷、甲醇 (MeOH)、乙醇 (EtOH)、1, 4-二氧六环 (1, 4-dioxane)、四氢呋喃 (THF)、乙腈 (MeCN)、*N, N'*-二甲基甲酰胺 (DMF)。

在一些实施方案中, 所述第四溶剂和第六溶剂优选地选自二氯甲烷 (DCM), 1, 2-二氯乙烷、甲醇 (MeOH)、乙醇 (EtOH)、1, 4-二氧六环 (1, 4-dioxane)、四氢呋喃 (THF)、乙腈 (MeCN)、*N, N'*-二甲基甲酰胺 (DMF)、*N*-甲基吡咯烷酮 (NMP)、吡啶 (Py)；

所述的第三碱和第四碱优选地选自三乙胺 (TEA)、*N, N'*-二异丙基乙基胺 (DIPEA)、吡啶 (Py)、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基氨基锂、叔丁醇钠 (NaOBu-*t*)、叔丁醇钾 (KOBu-*t*)、氢化钠 (NaH)、碳酸钠 (Na₂CO₃)、碳酸钾 (K₂CO₃)、氢氧化锂 (KOH)、氢氧化钠 (NaOH)。

在一些实施方案中, 所述第五碱包括优选地选自氢氧化锂 (LiOH)、氢氧化钾 (KOH)、氢氧化钠 (NaOH)。

具体的, 式 (I-a) 所示化合物在适当的溶剂下经适当的酸、碱或者催化氢解脱去保护基 P¹, 所得产物未经分离纯化, 进一步与式 (I-b) 所示化合物在适当的碱性条件及溶剂下, 并在催化剂下经 Suzuki 反应得到式 (I-c) 所示化合物, 所述的脱保护的适当溶剂优选地选自二氯甲烷 (DCM), 1, 2-二氯乙烷、甲醇

(MeOH)、乙醇 (EtOH)、1, 4-二氧六环 (1, 4-dioxane)、四氢呋喃 (THF)、乙腈 (MeCN)、*N, N'*-二甲基甲酰胺 (DMF); 所述的酸优选地选自三氟乙酸 (TFA)、盐酸 (HCl)、醋酸 (HOAc)、氢溴酸 (HBr); 所述的碱优选地选自哌啶、二乙胺; 所述催化剂优选地选自 1, 1'-双(二环己基膦基)二茂铁二氯化钯 (PdCl₂(dcypf))、醋酸钯 (Pd(OAc)₂)、二氯化钯 (PdCl₂)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (Pd₂(dba)₃)、[1, 1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (PdCl₂(dppf))、[1, 1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂)、四(三苯基膦)钯 (Pd(PPh₃)₄)、双(三环己基膦)二氯化钯 (PdCl₂(P(Cy)₃)₂)、2-二环己基膦-2', 6'-二甲氧基联苯 (SPhos); 所述碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类, 优选地选自三乙胺 (TEA)、*N, N*-二异丙基乙基胺 (DIPEA)、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基氨基锂、醋酸钾 (KOAc)、叔丁醇钠 (NaOBu-*t*)、叔丁醇钾 (KOBu-*t*)、氢化钠 (NaH)、磷酸钾 (K₃PO₄)、碳酸钠 (Na₂CO₃)、碳酸钾 (K₂CO₃)、氢氧化锂 (KOH)、氢氧化钠 (NaOH); 所述发生 Suzuki 反应的溶剂优选地选自 1, 4-二氧六环 (1, 4-dioxane)、四氢呋喃 (THF)、乙腈 (MeCN)、*N, N'*-二甲基甲酰胺 (DMF), 以及这些溶剂与水以不同比例形成的混合溶剂;

式 (I-c) 所示化合物与式 (I-d) 所示化合物在适当的溶剂和还原剂存在下发生还原胺化反应得到式 (I-e) 所示化合物, 所述还原剂优选地选自醋酸硼氢化钠、硼氢化钠、氰基硼氢化钠; 所述溶剂包括但不限于二氯甲烷 (DCM), 1, 2-二氯乙烷、甲醇 (MeOH)、乙醇 (EtOH)、1, 4-二氧六环 (1, 4-dioxane)、四氢呋喃 (THF)、乙腈 (MeCN)、*N, N'*-二甲基甲酰胺 (DMF); 或者,

式 (I-c) 所示化合物与式 (I-d') 所示化合物在适当的溶剂和碱存在下发生亲核取代反应得到式 (I-e) 所示化合物, 所述碱优选地选自三乙胺 (TEA)、*N, N'*-二异丙基乙基胺 (DIPEA)、吡啶 (Py)、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基氨基锂、叔丁醇钠 (NaOBu-*t*)、叔丁醇钾 (KOBu-*t*)、氢化钠 (NaH)、碳酸钠 (Na₂CO₃)、碳酸钾 (K₂CO₃)、氢氧化锂 (KOH)、氢氧化钠 (NaOH); 所述溶剂包括但不限于二氯甲烷 (DCM), 1, 2-二氯乙烷、甲醇 (MeOH)、乙醇 (EtOH)、1, 4-二氧六环 (1, 4-dioxane)、四氢呋喃 (THF)、乙腈 (MeCN)、*N, N'*-二甲基甲酰胺 (DMF)、*N*-甲基吡咯烷酮 (NMP)、吡啶 (Py);

式 (I-e) 所示化合物在适当的溶剂下经适当的酸、碱或者催化氢解脱去保护基 P², 所得产物未经分离纯化, 进一步与式 (I-f) 所示化合物在适当的溶剂和还原剂存在下发生还原胺化反应得到式 (I') 所示化合物, 所述的酸优选地选自三氟乙酸 (TFA)、盐酸 (HCl)、醋酸 (HOAc)、氢溴酸 (HBr); 所述的碱包括但不限于哌啶、二乙胺; 所述还原剂优选地选自醋酸硼氢化钠、硼氢化钠、氰基硼氢化钠; 所述溶剂包括但不限于二氯甲烷 (DCM), 1, 2-二氯乙烷、甲醇

(MeOH)、乙醇 (EtOH)、1,4-二氧六环 (1,4-dioxane)、四氢呋喃 (THF)、乙腈 (MeCN)、*N,N'*-二甲基甲酰胺 (DMF); 或者,

式 (I-e) 所示化合物在适当的溶剂下经适当的酸、碱或者催化氢解脱去保护基 P^2 , 所得产物未经分离纯化, 进一步与式 (I-f) 所示化合物在适当的溶剂和碱存在下发生亲核取代反应得到式 (I') 所示化合物, 所述碱优选地选自三乙胺 (TEA)、*N,N'*-二异丙基乙基胺 (DIPEA)、吡啶 (Py)、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基氨基锂、叔丁醇钠 (NaOBu-*t*)、叔丁醇钾 (KOBU-*t*)、氢化钠 (NaH)、碳酸钠 (Na₂CO₃)、碳酸钾 (K₂CO₃)、氢氧化锂 (KOH)、氢氧化钠 (NaOH); 所述溶剂包括但不限于二氯甲烷 (DCM), 1,2-二氯乙烷、甲醇 (MeOH)、乙醇 (EtOH)、1,4-二氧六环 (1,4-dioxane)、四氢呋喃 (THF)、乙腈 (MeCN)、*N,N'*-二甲基甲酰胺 (DMF)、*N*-甲基吡咯烷酮 (NMP)、吡啶 (Py);

上述式 (I') 所示化合物作为终产物 (I) 的一种形式。另外, 式 (I') 所示化合物还可进一步在碱性条件下经过酯水解反应得到式 (I'') 所示化合物, 式 (I'') 所示化合物也作为终产物 (I) 的一种形式, 所述的碱优选地选自氢氧化锂 (LiOH)、氢氧化钾 (KOH)、氢氧化钠 (NaOH);

M 优选地选自硼酸酯或硼酸, 包括但不限于 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷、联硼酸新戊二醇酯、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)B(OBu-*n*)₃、B(OPr-*i*)₃; 或者,

M 优选地选自溴、碘、氯、氟、CF₃SO₃⁻ (OTf);

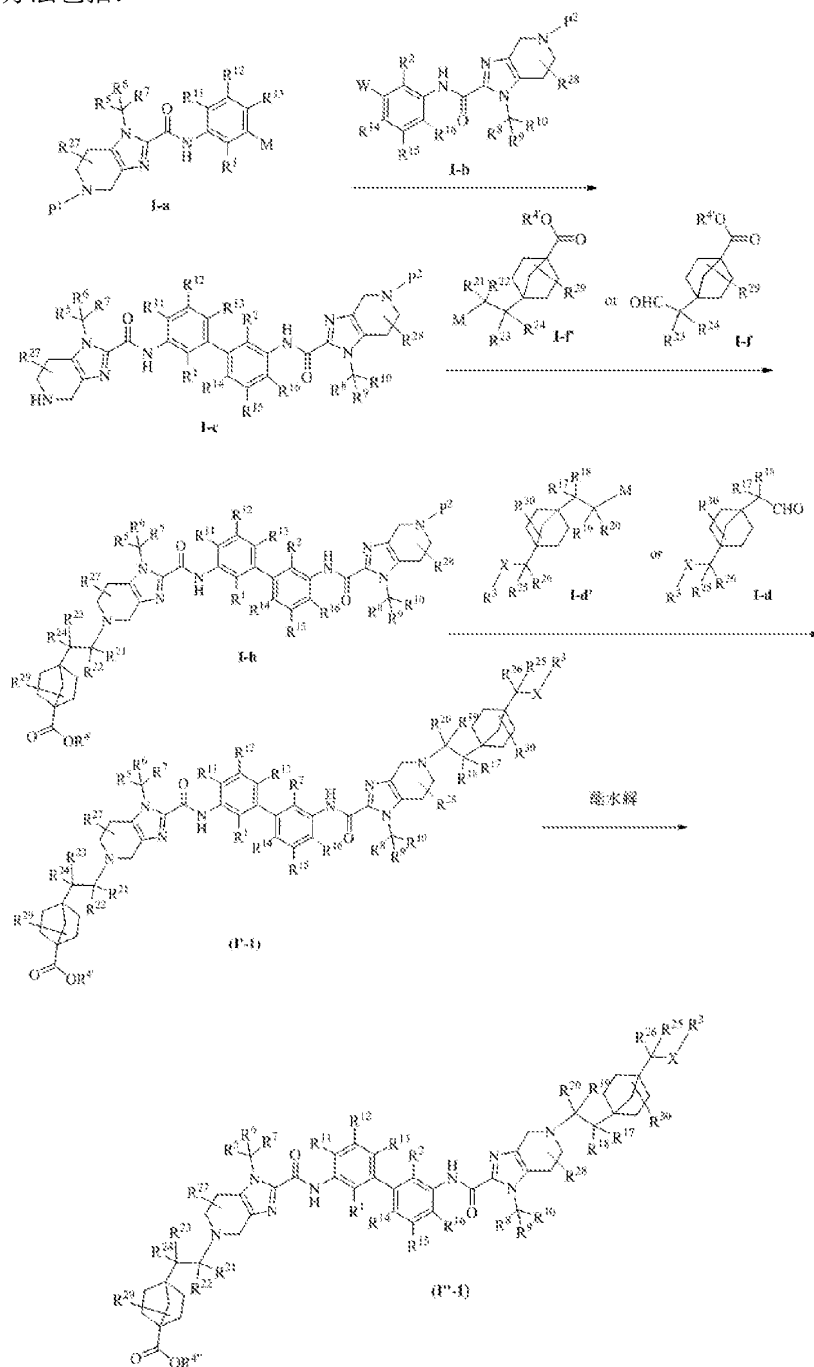
W 优选地选自硼酸酯或硼酸, 包括但不限于 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷、联硼酸新戊二醇酯、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)B(OBu-*n*)₃、B(OPr-*i*)₃; 或者,

W 优选地选自溴、碘、氯、氟、CF₃SO₃⁻ (OTf);

P¹ 和 P² 是保护基, 可相同或不同, 优选地选自 Boc (叔丁氧羰基)、Fmoc (9-芴甲氧羰基)、Cbz (*N*-苄氧羰基)、甲磺酰基、对甲苯磺酰基、乙酰基、甲氧羰基、乙氧羰基、((2-三甲基硅)乙氧)甲基 (SEM)、四氢-2*H*-吡喃-2-基 (THP)。

本发明的化合物制备方法还可通过式 (I-a) 所示化合物经脱去保护基 P¹, 所得产物未经分离纯化, 进一步与式 (I-b) 所示化合物发生如前所述的 Suzuki 反应得到式 (I-c) 所示化合物; 式 (I-c) 所示化合物先与式 (I-f) 所示化合物发生如上所述的还原胺化反应得到式 (I-h) 所示化合物; 或者通过式 (I-c) 所示化合物先与式 (I-f) 所示化合物发生如上所述的亲核取代反应得到式 (I-h) 所示化合物, 随后 (I-h) 所示化合物经脱保护后, 再与式 (I-d) 所示化合物发生如上所述的还原胺化反应得到式 (I') 所示化合物; 或者 (I-h) 所示化合物经脱保护后, 再与式 (I-d') 所示化合物发生如上所述的亲核取代反应得到式 (I'-1)

所示化合物, 或者进一步发生如上所述的酯水解反应得到式(I'-1)所示化合物, 该制备方法包括:

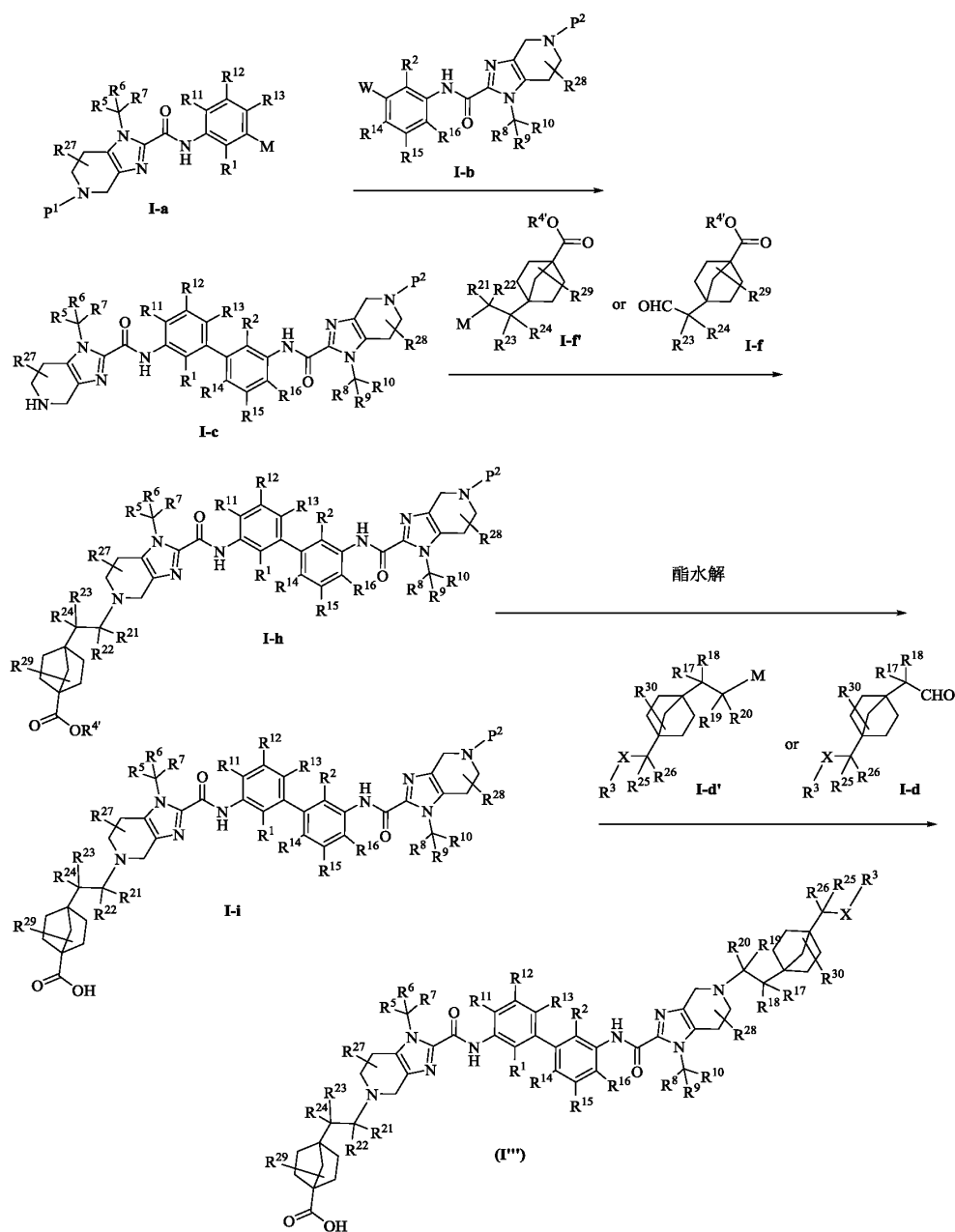


其中, 上述式 (I' -1) 所示化合物作为终产物 (I) 的一种形式。另外, 式 (I') 所示化合物还可进一步在碱性条件下经过酯水解反应得到式 (I'-1) 所示

化合物，式 (I''-1) 所示化合物也作为终产物 (I) 的一种形式；

其中，各取代基的定义如前所述。

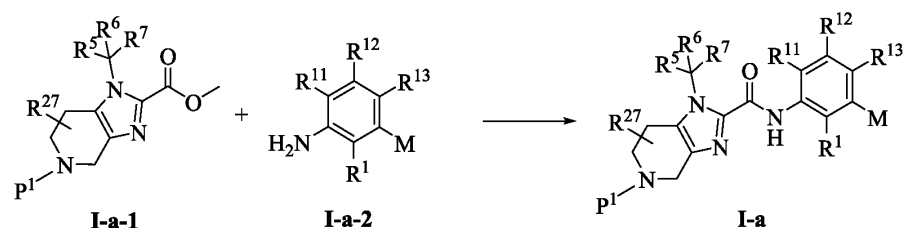
本发明的化合物制备方法还可通过式 (I-a) 所示化合物经脱去保护基 P^1 ，所得产物未经分离纯化，进一步与式 (I-b) 所示化合物发生如前所述的 Suzuki 反应得到式 (I-c) 所示化合物；式 (I-c) 所示化合物先与式 (I-f) 所示化合物发生如前所述的还原胺化反应得到式 (I-h) 所示化合物；或者通过式 (I-c) 所示化合物先与式 (I-f) 所示化合物发生如前所述的亲核取代反应得到式 (I-h) 所示化合物，随后式 (I-h) 所示化合物进一步发生如上所述的酯水解反应得到式 (I-i) 所示化合物，随后 (I-i) 所示化合物经脱保护后，再与式 (I-d) 所示化合物发生如上所述的还原胺化反应得到式 (I''') 所示化合物；或者 (I-i) 所示化合物经脱保护后，再与式 (I-d') 所示化合物发生如上所述的亲核取代反应得到式 (I''') 所示化合物，该制备方法包括：



其中, 上述式 (I''') 所示化合物可以作为终产物 (I);

其中，各取代基的定义如前所述。

在通式 (I) 所示化合物的制备过程中, 本发明还提供了所用到的式 (I-a) 的制备方法, 包括以下步骤:



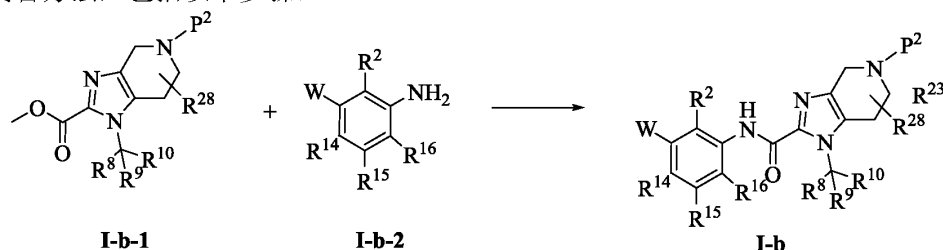
式(I-a-1)与式(I-a-2)在第六碱和第七溶剂作用下经过氨解反应得到式(I-a)所示化合物。

其中：各取代基的定义如前所述。

在一些实施方案中，所述的第六碱优选地选自叔丁醇钾(KOBu-*t*)、叔丁醇钠(NaOBu-*t*)、氢化钠(NaH)、正丁基锂、甲醇钠(MeONa)、乙醇钠(EtONa)；

在一些实施方案中，所述第七溶剂优选地选自无水四氢呋喃(THF)、无水1,4-二氧六环(1,4-dioxane)、无水乙腈(MeCN)。

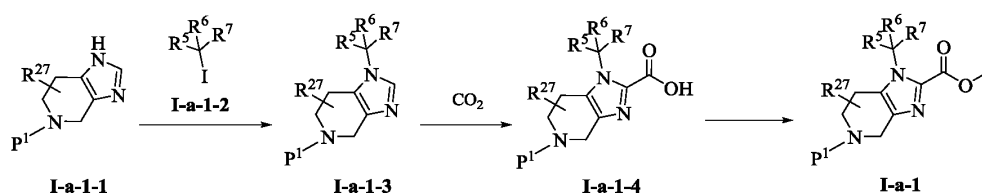
在通式(I)所示化合物的制备过程中，本发明还提供了所用到的式(I-b)的制备方法，包括以下步骤：



式(I-b)所示化合物的制备策略与上述的式(I-a)的制备策略相同。

其中：各取代基的定义如前所述。

在通式(I-a)所示化合物的制备过程中，本发明还提供了所用到的式(I-a-1)的制备方法，包括以下步骤：



1) 使式(I-a-1-1)所示化合物与式(I-a-1-2)所示化合物在第七碱的作用下得到式(I-a-1-3)所示化合物；

在一些实施方案中，所述的第七碱优选地选自叔丁醇钾(KOBu-*t*)、叔丁醇钠(NaOBu-*t*)、氢化钠(NaH)、正丁基锂、甲醇钠(MeONa)、乙醇钠(EtONa)；

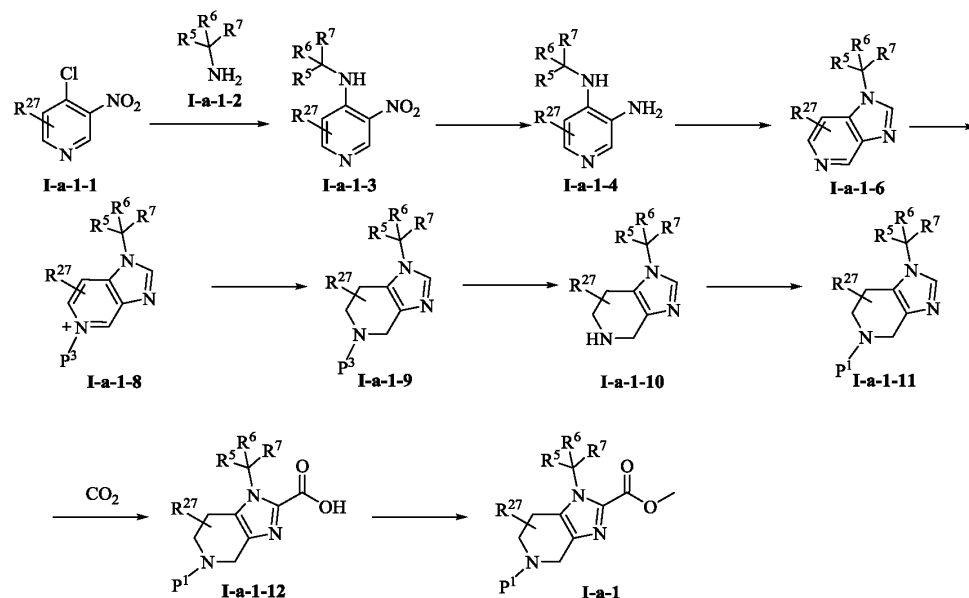
2) 使式(I-a-1-3)进一步经插羧反应得到(I-a-1-4)所示化合物；

3) 使式 (I-a-1-4) 经过酯化反应得到 (I-a-1) 所示化合物;

其中: 各取代基的定义如前所述。

更具体的, 使式 (I-a-1-1) 所示化合物与式 (I-a-1-2) 所示化合物在适当碱的作用下得到式 (I-a-1-3) 所示化合物。其中所述的碱优选地选自叔丁醇钾 (KO^{*t*}Bu)、叔丁醇钠 (NaOBu-*t*)、氢化钠 (NaH)、正丁基锂、甲醇钠 (MeONa)、乙醇钠 (EtONa); 随后使式 (I-a-1-3) 在正丁基锂的作用下与 CO₂ (干冰) 进一步发生插羧反应得到 (I-a-1-4) 所示化合物; 最后, 使式 (I-a-1-4) 经过酰氯的活化形式与甲醇 (MeOH) 反应, 或者在甲醇 (MeOH) /浓硫酸作用下得到得到 (I-a-1) 所示化合物。

在通式 (I-a) 所示化合物的制备过程中, 本发明还提供了所用到的式 (I-a-1) 的制备方法, 包括以下步骤:



1) 使式 (I-a-1-1) 所示化合物与式 (I-a-1-2) 所示化合物在第八碱的作用下得到式 (I-a-1-3) 所示化合物; 2) 使式 (I-a-1-3) 进一步在第三还原剂将硝基还原为氨基得到 (I-a-1-4) 所示化合物;

3) 使式 (I-a-1-4) 经成环反应得到 (I-a-1-6) 所示化合物;

4) 为了进一步发生还原反应, 将式 (I-a-1-6) 形成季铵盐得到 (I-a-1-8) 所示化合物;

5) 使式 (I-a-1-8) 在第四还原剂作用下将其还原得到式 (I-a-1-9) 所示化合物;

6) 使式 (I-a-1-9) 经脱去 P³ 得到式 (I-a-1-10) 所示化合物;

7) 使式 (I-a-1-10) 所示化合物再经进一步保护得到式 (I-a-1-11) 所示化

合物；

8) 使式 (I-a-1-11) 进一步经插羰反应得到 (I-a-1-12) 所示化合物；

9) 使式 (I-a-1-12) 经过酯化反应得到 (I-a-1) 所示化合物。

其中： P^3 是指为了促进下一步还原反应，同时能形成季铵盐的片段，包括但不限于苄基 (Bn)、对甲氧基苄基 (PMB)、对甲氧基羰基苄基、烯丙基；

其他各取代基的定义如权利要求 9 或 10 所述。

在一个实施方案中，所述第八碱优选地选自碳酸钾 (K_2CO_3)、叔丁醇钾 (KOBU-*t*)、叔丁醇钠 (NaOBU-*t*)、氢化钠 (NaH)、正丁基锂、甲醇钠 (MeONa)、乙醇钠 (EtONa)。

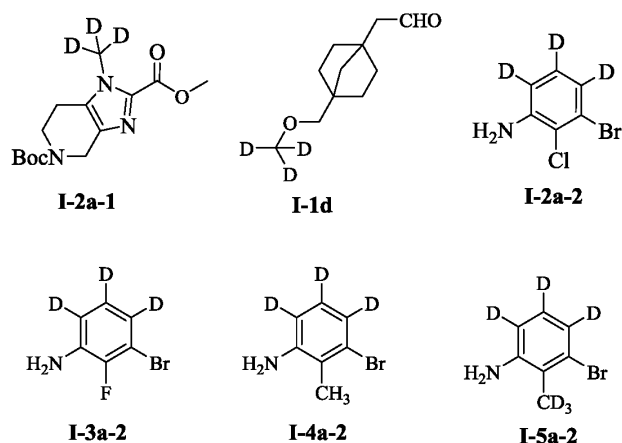
在一个实施方案中，所述第三还原剂优选地选自铁粉、锌粉、二氯化锡 ($SnCl_2$)、硫化钠 (Na_2S)、水合肼。

在一个实施方案中，所述第四还原剂优选地选自苄基 (Bn)、对甲氧基苄基 (PMB)、对甲氧基羰基苄基、烯丙基。

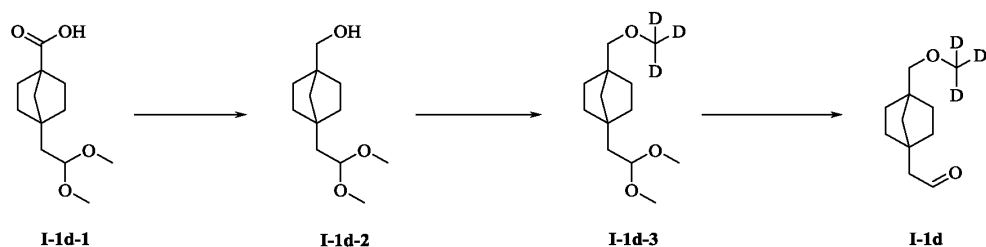
更具体的，使式 (I-a-1-1) 所示化合物与式 (I-a-1-2) 所示化合物在适当碱的作用下得到式 (I-a-1-3) 所示化合物，其中所述的碱优选地选自碳酸钾 (K_2CO_3)、叔丁醇钾 (KOBU-*t*)、叔丁醇钠 (NaOBU-*t*)、氢化钠 (NaH)、正丁基锂、甲醇钠 (MeONa)、乙醇钠 (EtONa)；随后式 (I-a-1-3) 在还原剂的作用下将硝基还原为氨基得到 (I-a-1-4) 所示化合物，其中所述的还原剂优选地选自铁粉、锌粉、二氯化锡 ($SnCl_2$)、硫化钠 (Na_2S)、水合肼。进一步地，将 (I-a-1-4) 经成环反应得到 (I-a-1-6) 所示化合物，随后形成季铵盐得到式 (I-a-1-8) 所示化合物，进而在还原剂的作用下得到式 (I-a-1-9) 所示化合物，其中所述的还原剂优选地选自苄基 (Bn)、对甲氧基苄基 (PMB)、对甲氧基羰基苄基、烯丙基；进一步地，脱去 P^3 得到式 (I-a-1-10) 所示化合物，随后经过 P^1 保护、插羰反应、酯化反应得到式 (I-a-1) 所示化合物。

在通式 (I-b) 所示化合物的制备过程中，本发明提供的所用到的式 (I-b-1) 的制备策略与上述的式 (I-a-1) 的制备策略相同。

本发明还提供一种制备通式 (I) 所示化合物中使用到的未公开报道的中间体 I-2a-1 (I-a-1)、I-1d (I-d)、I-2a-2 (I-a-2)、I-3a-2 (I-a-2)、I-4a-2 (I-a-2)、I-5a-2 (I-a-2)，这些中间体包括但不限于：



本发明提供了上述中间体 **I-1d** (**I-d**) 的制备方法, 包括以下步骤:



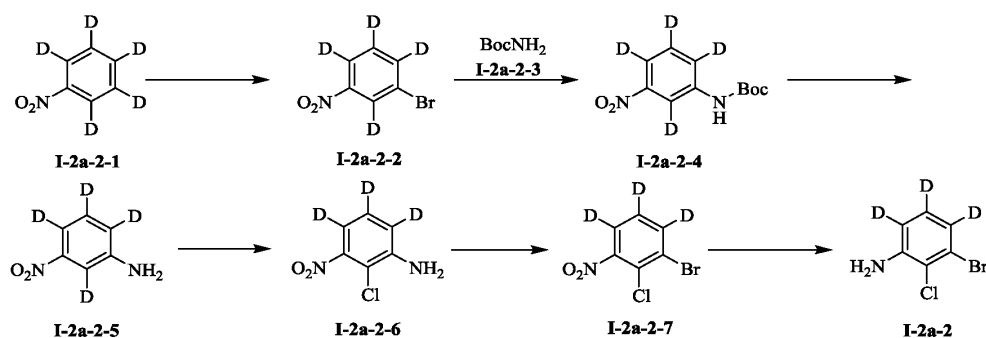
- 1) 将式 (**I-1d-1**) 用第五还原剂还原得到式 (**I-1d-2**);
- 2) 将式 (**I-1d-2**) 用氘代甲基化试剂经氘代甲基化反应得到式 (**I-1d-3**);
- 3) 使式 (**I-1d-3**) 最后在第二酸性条件下经脱保护得到式 (**I-1d**);

其中所述的第五还原剂优选地选自氢化铝锂 (LAH)、硼烷 (BH₃)、NaBH₄/AlCl₃;

其中所述的甲基化试剂优选地选自氘代碘甲烷 (CD₃I);

其中所述的第二酸优选地选自三氟乙酸 (TFA)、盐酸 (HCl)、醋酸 (HOAc)、氢溴酸 (HBr);

本发明提供了上述未知中间体 **I-2a-2** (**I-a-2**) 的制备方法, 包括以下步骤:



- 1) 使式 (I-2a-2-1) 在溴代试剂的作用下经溴代反应得到式 (I-2a-2-2);
- 2) 使式 (I-2a-2-2) 在第二催化剂作用下经 C-N 偶联反应得到式 (I-2a-2-4);
- 3) 使式 (I-2a-2-4) 在第三酸性条件下经脱保护得到式 (I-2a-2-5);
- 4) 使式 (I-2a-2-5) 在氯代试剂的作用下经氯代反应得到式 (I-2a-2-6);
- 5) 使式 (I-2a-2-6) 经重氮化反应得到式 (I-2a-2-7);
- 6) 使式 (I-2a-2-7) 在第六还原剂作用下进行硝基还原得到 (I-2a-2);

其中所述的溴代试剂优选地选自 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)、溴化钠(NaBr)、溴化钾(KBr)、溴酸钠(NaBrO₃)、溴酸钾(KBrO₃);

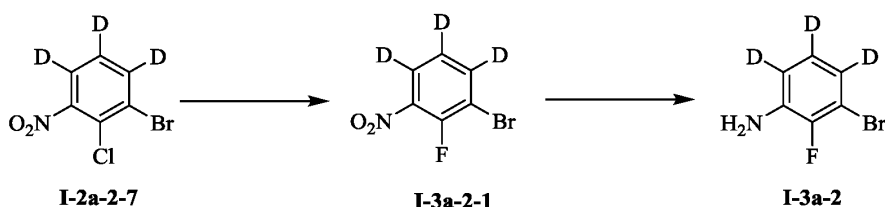
其中所述的第二催化剂优选地选自 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(Xantphos)、1, 1'-双(二环己基膦基)二茂铁二氯化钯(PdCl₂(dcypf))、醋酸钯(Pd(OAc)₂)、二氯化钯(PdCl₂)、三(二亚苄基丙酮)二钯(Pd₂(dba)₃)、[1, 1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(PdCl₂(dppf))、[1, 1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂)、四(三苯基膦)钯(Pd(PPh₃)₄)、双(三环己基膦)二氯化钯(PdCl₂(P(Cy)₃)₂)、2-二环己基膦-2', 6'-二甲氧基联苯(SPhos);

其中所述的第三酸优选地选自三氟乙酸(TFA)、盐酸(HCl)、醋酸(HOAc)、氢溴酸(HBr);

其中所述的氯代试剂优选地选自 *N*-氯代丁二酰亚胺(NCS);

其中所述的第六还原剂优选地选自铁粉、锌粉、二氯化锡(SnCl₂)、硫化钠(Na₂S)、水合肼。

本发明提供了上述未知中间体 I-3a-2 (I-a-2) 的制备方法, 包括以下步骤:

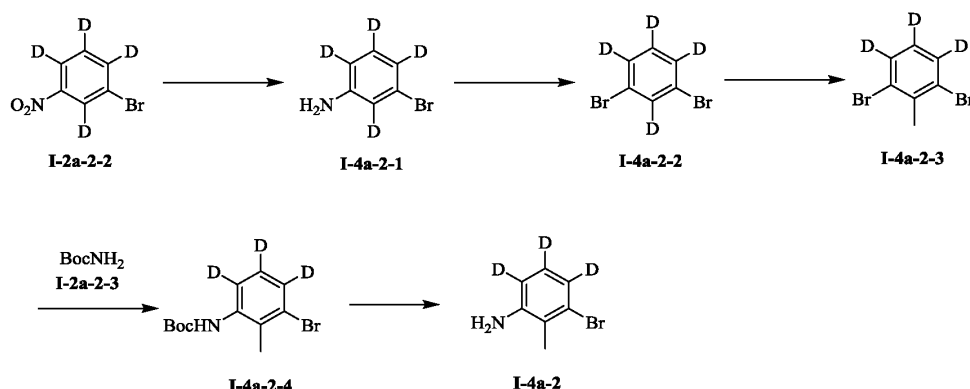


- 1) 使式 (I-2a-2-7) 在氟化试剂的作用下经氟化反应得到式 (I-3a-2-1);
- 2) 使式 (I-3a-2-1) 在第七还原剂的作用下将硝基还原得到 (I-3a-2);

其中所述的氟化试剂优选地选自氟化钾、氟化铯;

其中所述的第七还原剂优选地选自铁粉、锌粉、二氯化锡(SnCl₂)、硫化钠(Na₂S)、水合肼。

本发明提供了上述未知中间体 I-4a-2 (I-a-2) 的制备方法, 包括以下步骤:



- 1) 使式 (I-2a-2-2) 在第八还原剂作用下将硝基还原得到 (I-4a-2-1);
- 2) 使式 (I-4a-2-1) 经重氮化反应得到式 (I-4a-2-2);
- 3) 使式 (I-4a-2-2) 经亲电取代反应得到式 (I-4a-2-3);
- 4) 使式 (I-4a-2-3) 在第三催化剂作用下经 C-N 偶联反应得到式 (I-4a-2-4);
- 5) 使式 (I-4a-2-4) 在第四酸性条件下经脱保护得到式 (I-4a-2)。

其中所述的第八还原剂优选地选自铁粉、锌粉、二氯化锡 (SnCl_2)、硫化钠 (Na_2S)、水合肼;

其中所述的第三催化剂优选地选自 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (Xantphos)、1, 1'-双(二环己基膦基)二茂铁二氯化钯 ($\text{PdCl}_2(\text{dcypf})$)、醋酸钯 ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$)、二氯化钯 (PdCl_2)、三(二亚苄基丙酮)二钯 ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)、[1, 1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$)、[1, 1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 ($\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$)、四(三苯基膦)钯 ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、双(三环己基膦)二氯化钯 ($\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{Cy})_3)_2$)、2-二环己基膦-2', 6'-二甲氧基联苯 (SPhos);

其中所述的第四酸优选地选自三氟乙酸 (TFA)、盐酸 (HCl)、醋酸 (HOAc)、氢溴酸 (HBr)。

另外, 本发明提供了前述的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、前体或代谢产物或者前述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防与靶点 PD-L1 相关的疾病的药物中的用途, 或者

在制备用于抑制 PD-L1 活性的药物中的用途, 或者

在制备作为 PD-L1 抑制剂的药物中的用途, 或者

在制备作为靶向 PD-L1 信号通路的免疫调节剂的药物中的用途。

在一些实施方案中, 所述与靶点 PD-L1 相关的疾病包括肿瘤、癌症或者其他免疫相关疾病。

在另一个方面, 本发明提供了前述的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、前体或代谢产物或者前述的药物组合物, 其用于治疗 and/或预防与靶点 PD-L1 相关的疾病, 或者

用于抑制 PD-L1 活性，或者
作为 PD-L1 抑制剂，或者
作为靶向 PD-L1 信号通路的免疫调节剂。

在一些实施方案中，所述与靶点 PD-L1 相关的疾病包括肿瘤、癌症或者其他免疫相关疾病。

在另一个方面，本发明提供了治疗和/或预防与靶点 PD-L1 相关的疾病的方法，其包括给予有需要的受试者治疗和/或预防有效量的前述的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、前体或代谢产物或者前述的药物组合物。

本发明还提供了抑制 PD-L1 活性的方法，其包括给予细胞（例如哺乳动物细胞）有效量的前述的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、前体或代谢产物或者前述的药物组合物。

在一些实施方案中，所述与靶点 PD-L1 相关的疾病包括肿瘤、癌症或者免疫相关的其他疾病。

在本发明中，“受试者”指脊椎动物。在某些实施方案中，脊椎动物指哺乳动物。所述哺乳动物包括牛科动物、马科动物、羊科动物、猪科动物、犬科动物、猫科动物、啮齿类动物、灵长类动物，例如是人，猫，狗或猪。哺乳动物包括，但不限于，牲畜(诸如牛)、宠物(诸如猫、犬、和马)、灵长类动物、小鼠和大鼠。在某些实施方案中，哺乳动物指人。

本发明中，术语“治疗有效量”或“预防有效量”是指在合理的医学判断范围内，足以治疗或预防患者疾病但足够低地避免严重副作用（在合理的利益/风险比）的量。化合物的治疗有效量将根据所选择的具体化合物（例如考虑化合物的效力、有效性和半衰期）、所选择的给药途径、所治疗的疾病、所治疗的疾病的严重性、所治疗的患者的年龄、大小、体重和身体疾病、所治疗的患者的医疗史、治疗持续时间、并行疗法的性质、所需的治疗效果等因素发生变化，但仍可以由本领域技术人员常规确定。

另外需要指出，所述化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、前体或代谢产物针对不同患者的特定使用剂量和使用方法决定于诸多因素，包括患者的年龄，体重，性别，自然健康状况，营养状况，药物的活性强度，服用时间，代谢速率，病症的严重程度以及诊治医师的主观判断。这里优选使用剂量介于 0.001-1000mg/kg 体重/天。

本发明提供了一种新颖的具有优异可口服吸收特征的联苯类的小分子免疫抑制剂，用于治疗或预防与免疫相关的疾病。同时，这些化合物或者包含其作为活性成分的药物组合物等可在安全治疗窗口内能将对这些疾病的临床疗效达到最大化。

附图说明

图 1 表示 hPD1/ hPD-L1 小鼠给药 18 天后化合物 I-1 的组织分布(50 mg/kg, PO)。

图 2 表示化合物 I-1、Example17、化合物 14 (INCB086550) 及实施例 180 在小鼠体内相对血浆的组织分布。

具体实施方式

本发明中所提供的实施例和制备例进一步阐明并举例说明了本发明所述化合物及其制备方法。应当理解,下述制备例和实施例不以任何方式限制本发明的范围。

LC-MS 分析方法:

质谱条件: 仪器 Thermo MSQ Plus; 离子源 ESI (EA+ EA-); 锥孔电压 30 V; 毛细管电压 3.00 KV; 源温度 350 °C;

色谱条件: 仪器 Thermo U3000; 检测器 DAD-3000 (RS) (二极管阵列检测器); 色谱柱 岛津 Inertsil ODS-HL HP 3 μ m 3.0 $\times$ 100 mm; 流速 0.4 mL/min; 柱温 30 °C; 流动相 CH₃OH/H₂O/HCOOH (75/25/0.2)。

HPLC 分析方法 (一):

仪器 Thermo U3000; 检测器 VWD-3 $\times$ 00 (RS) (紫外检测器); 色谱柱 岛津 Shim-pack GIST C8 5 μ m 4.6 $\times$ 250 mm; 流速 1.0 mL/min; 柱温 30 °C; 流动相 CH₃OH/H₂O/TEA/HOAc (80/20/0.2/0.1)。

HPLC 分析方法 (二):

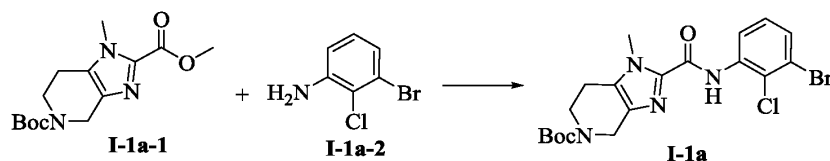
仪器 Thermo U3000; 检测器 VWD-3 $\times$ 00 (RS) (紫外检测器); 色谱柱 岛津 Shim-pack GIST C8 5 μ m 4.6 $\times$ 250 mm; 流速 1.0 mL/min; 柱温 30 °C; 流动相 CH₃OH/pH4.5 HCOONH₄ (85/15)。

¹H-NMR 分析方法:

¹H-NMR 在室温下采用 BRUKER AVANCE-400 MHz 型核磁共振波谱仪在 DMSO-*d*₆ 或 CDCl₃ 等中以 TMS 为内标物测定, 信号峰表示为 s (单峰), d (双峰), t (三重峰), q (四重峰), m (多重峰), dd (双二重峰)。耦合常数 (*J*) 的单位为赫兹 (Hz)。

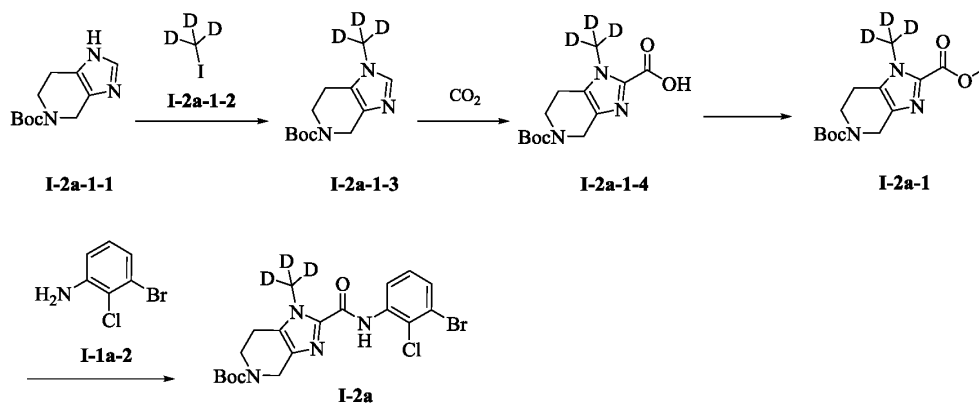
关键缩略语:

1, 4-dioxane	1, 4-二氧六环;	DCM	二氯甲烷
MeOH	甲醇;	EtOAc	乙酸乙酯
TEA	三乙胺	DIPEA	<i>N,N'</i> -二异丙基乙基胺



将 **I-1a-1** (16.02 g, 54.24 mmol, 1.0 eq) 和 **I-1a-2** (11.2 g, 54.24 mmol, 1.0 eq) 溶于无水 THF (30 mL) 中, 搅拌 5 min 后, 将 KO^tBu (18.26 g, 162.72 mmol, 3.0 eq) 的无水 THF (20 mL) 溶液加入其中, 环境温度下搅拌 1 h。用饱和食盐水 (200 mL) 淬灭反应, EtOAc (200 mL) 萃取 2 次。合并有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 粗品经硅胶柱 (*n*-Hep/EtOAc (v/v) = 3/1) 分离后得到浅黄色固体 **I-1a**。(23.70 g, 收率 93.0%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 469.1 [M+H]⁺。

中间体 2-((3-溴-2-氯苯基)氨甲酰基)-1-甲基-*d*₃-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-甲酸叔丁酯 **I-2a 的制备**



将市售的 **I-2a-1-1** (10.00 g, 44.8 mmol, 1.0 eq), NaH (2.69 g, 112.0 mmol, 2.5 eq), THF (40 mL) 在 0 °C 下搅拌 0.5 h, 加入 **I-2a-1-2** (10.00 g, 69.0 mmol, 1.5 eq) 继续搅拌 16 h。反应液用乙酸乙酯 (EtOAc, 60 mL) 稀释, 用饱和食盐水洗 1 次。有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩得到粗品, 经柱层析 (DCM/MeOH (v/v) = 98/2) 分离后, 得到淡黄色油状物 **I-2a-1-3**。(7.00 g, 收率 64.5%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 241.2[M+H]⁺。

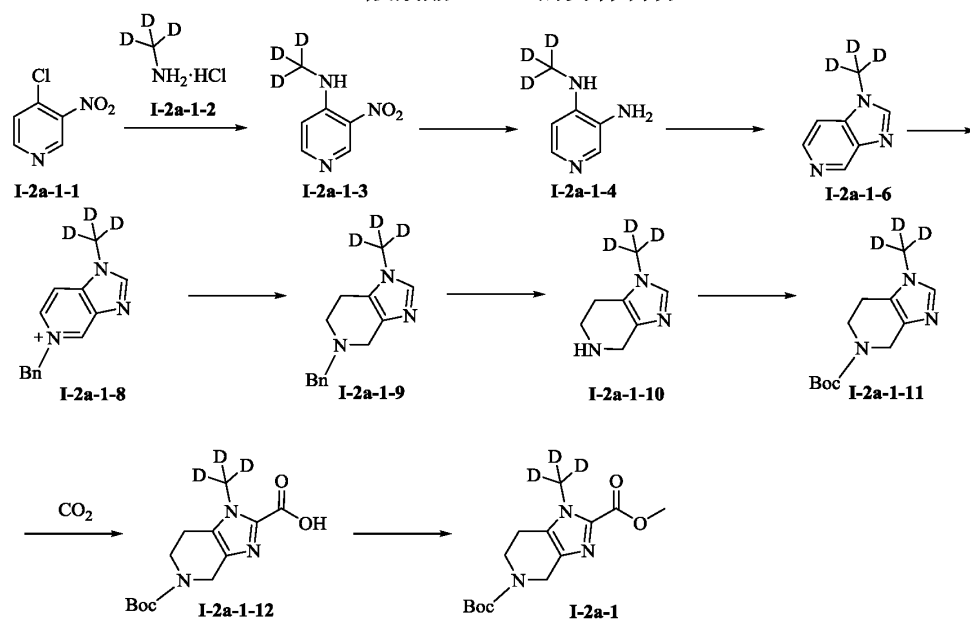
将自制的 **I-2a-1-3** (7.00 g, 28.9 mmol, 1.0 eq), 正丁基锂 (2.5 M, 13.9 mL, 1.2 eq), 无水 THF (80 mL) 在 -50 °C 以下搅拌 1 h, 通入 CO₂ 气体并同时继续搅拌 1 h。反应液升到室温, 加入水 (4 mL), 升温至 70 °C 搅拌 1 h。反应液浓缩得到粗品, 经柱层析 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1) 分离后, 得到黄色固体 **I-2a-1-4**。(6.50 g, 收率 79.2%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 285.2[M+H]⁺。

将自制的 **I-2a-1-4** (2.00 g, 7.03 mmol, 1.0 eq), 草酰氯 (1.07 g, 8.44 mmol, 1.2 eq), 催化量的 DMF, DCM (10 mL) 在室温下搅拌 1.5 h, 加入 MeOH (2 mL)。

反应液浓缩得到粗品，经柱层析（DCM/MeOH (v/v) = 98/2）分离后，得到黄色固体 **I-2a-1**。（700.00 mg，收率 33.4%）。LC-MS MS-ESI (m/z) 299.2[M+H]⁺。

将自制的 **I-2a-1**（700.00 mg，2.35 mmol，1.0 eq），**I-1a-2**（485.21 mg，2.35 mmol，1.0 eq），KOBu-*t*（659.18 mg，5.88 mmol，2.5 eq），THF（40 mL）在 0 °C 下搅拌 0.5 h 反应液用 EtOAc（60 mL）稀释，用饱和食盐水洗 1 次。有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥，浓缩得到粗品，经柱层析（PE/EtOAc (v/v) = 5/1）分离后，得到白色固体 **I-2a**。（300.00 mg，收率 27.0%）。LC-MS MS-ESI (m/z) 472.1[M+H]⁺。

中间体 5-(叔丁基) 2-甲基 1-甲基-*d*₃-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2, 5-二羧酸酯 **I-2a-1 的另种制备**



将市售的 **I-2a-1-1**（15.85 g，100.0 mmol，1.0 eq）溶解于异丙醇（150 mL），加入 K₂CO₃（41.46 g，300.0 mmol，3.0 eq），冰浴冷却，分批加入氘代甲胺盐酸盐 **I-2a-1-2**（10.57 g，150.0 mmol，1.5 eq），在室温下机械搅拌 2 h。反应液加水（150 mL）稀释，用 DCM 萃取（150 mL×3），饱和 NaHCO₃ 水洗 1 次。有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥，浓缩得到黄色固体 **I-2a-1-3**，直接用于下一步反应。（12.50 g，收率 80%）。LC-MS MS-ESI (m/z) 157.1[M+H]⁺。

将 **I-2a-1-3**（9.50 g，80.0 mmol，1.0 eq）溶解于甲醇（100 mL）和甲酸（20 mL）的混合溶液，室温下分批缓慢加入市售的还原铁粉（22.34 g，400.0 mmol，1.5 eq），机械搅拌 2 h，抽滤，滤液旋干，得到浅褐色固体 **I-2a-1-4**，直接用于下一步反应。（8.50 g，收率 84.2%）。LC-MS MS-ESI (m/z) 127.1[M+H]⁺。

将 **I-2a-1-4**（8.50 g，67.36 mmol，1.0 eq）悬浮于原甲酸三乙酯（100 mL），加入甲酸（1 mL），反应液加热至 100 °C 反应 3 h，浓缩反应液，粗品经硅胶柱层

析 (DCM/MeOH (v/v) = 20/1) 分离后, 得到浅黄色固体 **I-2a-1-6**。(6.40 g, 收率 69.7%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 137.1[M+H]⁺。

将 **I-2a-1-6** (6.40 g, 47.0 mmol, 1.0 eq) 溶解于 DCM (20 mL), 加入溴化苄 (BnBr) (8.04 g, 47.0 mmol, 1.0 eq), 室温反应 3 h 时, 浓缩反应液, 得到泡沫状固体 **I-2a-1-8**, 直接用于下一步反应。(15.50 g, 收率按 100% 计)。LC-MS MS-ESI (m/z) 227.1[M+H]⁺。

将 **I-2a-1-8** (15.50 g, 47.0 mmol, 1.0 eq) 溶解于甲醇 (50 mL), 缓慢加入 NaBH₄ (5.33 g, 141.0 mmol, 3.0 eq), 室温反应 2 h, 加水稀释 (100 mL), DCM 萃取 (100 mL), 浓缩有机相, 得到透明粘稠油状物 **I-2a-1-9**, 直接用于下一步反应。(16.20 g, 收率按 100% 计)。LC-MS MS-ESI (m/z) 231.1[M+H]⁺。

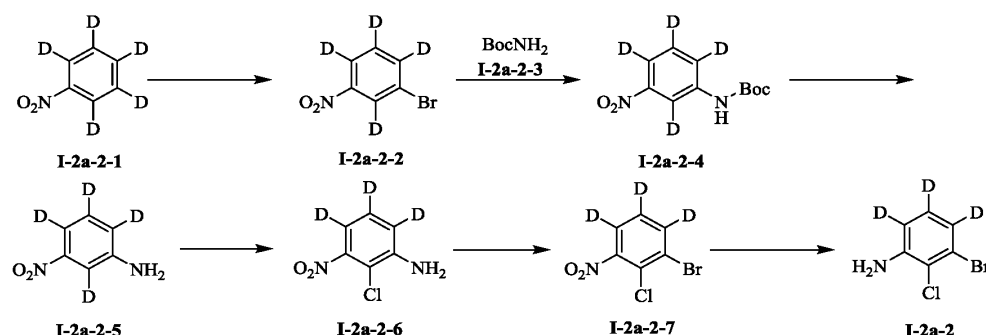
将 **I-2a-1-9** (16.20 g, 47.0 mmol, 1.0 eq) 溶解于甲醇 (100 mL), 加入甲酸铵 (29.64 g, 470.0 mmol, 10.0 eq) 和氢氧化钡 (20 wt %, 3.24 g), 反应液加热至 80 °C 反应 4 h, 冷却至室温, 抽滤, 滤液浓缩得到透明粘稠油状物 **I-2a-1-10**, 直接用于下一步反应。(14.50 g, 收率按 100% 计)。LC-MS MS-ESI (m/z) 141.1[M+H]⁺。

将 **I-2a-1-10** (14.50 g, 47.0 mmol, 1.0 eq) 溶解于 DCM (80 mL), 加入饱和 NaHCO₃ 溶液 (60 mL), 室温反应 16 h, 分液, 浓缩有机相, 粗品经硅胶柱层析 (DCM/MeOH (v/v) = 20/1) 分离后, 得到透明粘稠油状物 **I-2a-1-11**。(8.20 g, 收率 72.6%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 241.2[M+H]⁺。

将 **I-2a-1-11** (8.20 g, 34.1 mmol, 1.0 eq) 溶解于 THF (80 mL), 反应液用干冰/乙醇浴冷却至负七十度以下, 滴加正丁基锂 (2.5 M, 27.3 mL, 68.2 mmol, 2.0 eq), 滴加完毕, 维持温度继续搅拌 30 min, 向反应液通入 CO₂, 反应 30 min, 滴加水淬灭 (5 mL), 缓慢回至室温, 浓缩有机相, 粗品经硅胶柱层析 (DCM/MeOH (v/v) = 7/1) 分离后, 得到浅黄色固体 **I-2a-1-12**。(4.50 g, 收率 46.4%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 285.2[M+H]⁺。

将 **I-2a-1-12** (4.50 g, 15.8 mmol, 1.0 eq) 溶解于 DCM (80 mL), 反应液用冰浴冷却, 加入 DMF (0.1 mL), 滴加草酰氯 (4.01 g, 31.6 mmol, 2.0 eq), 滴加完毕, 室温继续搅拌 30 min, 再冰盐浴冷却至零度以下, 向反应液加入甲醇 (10 mL), 再加入 TEA (5 mL), 搅拌 10 min, 加水稀释, 分液, 浓缩有机相, 粗品经硅胶柱层析 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1) 分离后, 得到米白色固体 **I-2a-1**。(3.60 g, 收率 76.2%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 299.2[M+H]⁺。

中间体 3-溴-2-氯苯-4, 5, 6-*d*₃-胺 **I-2a-2** 的制备



将市售的**I-2a-2-1** (25.00 g, 195.0 mmol, 1.0 eq), NaBrO_3 (29.40 g, 195.0 mmol, 1.0 eq) 加入到浓硫酸 (100 mL) 和水 (100 mL) 的混合溶剂中, 并在 40-45 °C 下搅拌, 然后维持在该温度下缓慢加入 K_2SO_4 (241.00 mg, 1.39 mmol, 0.007 eq), 随后将该反应液继续在该温度下搅拌 16 h。HPLC 监测反应完全, 在 20 °C 下, 用 Na_2CO_3 将反应液的 pH 调到 7-8。反应液用 EtOAc 萃取 (3000 mL x 2), 合并有机相并用饱和食盐水洗 1 次。有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得到黄褐色固体 **I-2a-2-2**。(36.50 g, 收率 90.8%)。

将 **I-2a-2-2** (36.50 g, 177.0 mmol, 1.0 eq), Xantphos (10.30 g, 17.7 mmol, 0.1 eq), Cs_2CO_3 (115.00 g, 354.0 mmol, 2.0 eq), $\text{Pd}_2(\text{dppf})_3$ (9.73 g, 10.6 mmol, 0.06 eq), 市售的 **I-2a-2-3** (24.90 g, 213.0 mmol, 1.2 eq) 溶解于甲苯 (60 mL) 中, 并在 100 °C 下搅拌 16 h。LC-MS 监测反应完全, 将反应液降温至 25 °C, 并用水 (1500 mL) 稀释, 随后用 EtOAc 萃取 (1500 mL x 3), 合并有机相并用饱和食盐水洗 1 次。有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得到粗品, 经柱层析 (PE/ EtOAc (v/v) = 100/1-90/10) 分离后, 得到黄色固体 **I-2a-2-4**。(49.50 g, 粗品)。

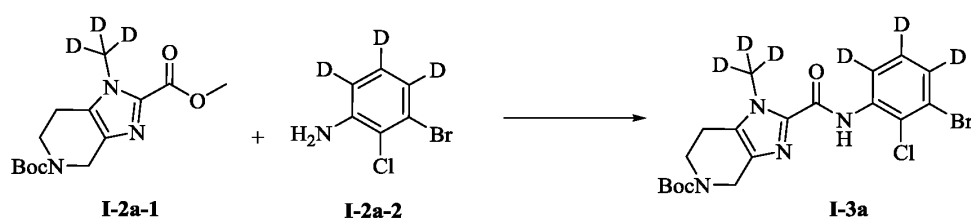
将 **I-2a-2-4** (49.50 g, 204.3 mmol, 1.0 eq) 溶解在 DCM 中, 随后加入 TFA (349.45 g, 3.06 mol, 15 eq), 该反应液在 40 °C 下搅拌 16 h。TLC 监测原料部分反应后, 用水淬灭反应, 而后用 1M NaOH 将反应液的 pH 调到 9。反应液用 EtOAc 萃取 (1000 mL x 2), 合并有机相并用饱和食盐水洗 1 次。有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得到粗品, 经柱层析 (PE/ EtOAc (v/v) = 100/1-92/8) 分离后, 得到黄色固体 **I-2a-2-5**。(18.00 g, 收率 61.9%)。

将 **I-2a-2-5** (18.00 g, 127.0 mmol, 1.0 eq) 加入到 *N*-氯代丁二酰亚胺 (NCS, 16.9 g, 127.0 mmol, 1.0 eq) 的 DMF (50 mL) 溶液中, 该反应液在 75 °C 下搅拌 1 h。TLC 监测反应完全, 用水淬灭反应, 随后反应液用 EtOAc 萃取 (100 mL), 合并有机相并用饱和食盐水洗。有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得到粗品, 经柱层析 (PE/EtOAc (v/v) = 100/1-90/1) 分离后, 得到黄色固体 **I-2a-2-6**。(15.50 g, 收率 69.7%)。

在 25 °C 下, 将亚硝酸叔丁酯 (12.8 g, 124.0 mmol, 1.5 eq) 加入到 CuBr₂ (22.2 g, 99.2 mmol, 1.2 eq) 的乙腈 (MeCN, 100 mL) 溶液中, 随后将该混合物升温至 65 °C, 将自制的 **I-2a-2-6** (14.5 g, 82.6 mmol, 1.0 eq) 的 MeCN (50 mL) 溶液加入其中, 该反应液继续在该温度下搅拌 1 h。TLC 监测反应完全, 将反应液降温至 25 °C, 用 NaHCO₃ (500 mL) 水溶液淬灭反应, 反应液用 EtOAc 萃取 (500 mL x 2), 合并有机相并用硫代硫酸钠水溶液 (300 mL) 和饱和食盐水 (500 mL) 洗涤。有机相用无水 MgSO₄ 干燥, 浓缩得到粗品, 经柱层析 (PE/ EtOAc (v/v) = 100/1) 分离后, 得到白色固体 **I-2a-2-7**。(9.30 g, 收率 47.0%)。

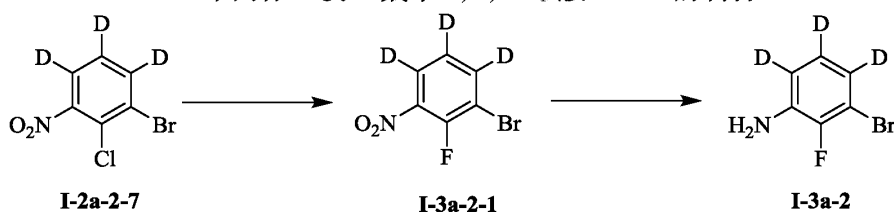
将 **I-2a-2-7** (9.88 g, 41.3 mmol, 1.0 eq) 溶解在乙醇 (EtOH, 90 mL) 和水 (30 mL) 的混合溶剂中, 向其中加入 Fe 粉 (6.91 g, 124 mmol, 3.0 eq) 和 HOAc (13.2 mL, 230 mmol, 5.6 eq), 该反应液在 30 °C 下搅拌 16 h。TLC 监测反应完全, 用 5M NaOH 将反应液的 pH 调到 7-8, 反应液再用水 (100 mL) 稀释, 随后用 EtOAc 萃取 (200 mL), 合并有机相并用饱和食盐水洗。有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩得黄褐色油 **I-2a-2**。(8.50 g, 收率 97.8%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 4.18 (s, 2H)。

中间体 2-((3-溴-2-氯苯基-4,5,6-d₃)氨甲酰基)-1-(甲基-d₃)-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯 **I-3a** 的制备



将前述制备的 **I-2a-2** (1.05 g, 5.0 mmol, 1.0 eq) 和 **I-2a-1** (1.49 g, 5.0 mmol, 1.0 eq) 溶解于无水 THF (50 mL), 加入 KO^tBu (1.12 g, 10.0 mmol, 2.0 eq), 在 N₂ 保护下室温搅拌 1 h, 用饱和食盐水 (100 mL) 淬灭反应, EtOAc (80 mL) 萃取 2 次。合并有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 粗品经硅胶柱层析 (EtOAc/hexane (v/v) = 1/3) 分离后, 得到白色固体 **I-3a**。(950.00 mg, 收率 39.9%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 475.1[M+H]⁺。

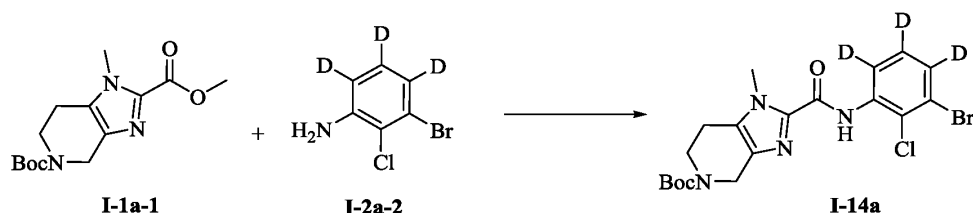
中间体 3-溴-2-氟苯-4,5,6-d₃-胺 **I-3a-2** 的制备



将前述制备的 **I-2a-2-7** (21.60 g, 89.8 mmol, 1.0 eq)、氟化钾 (10.40 g, 178.0 mmol, 2.0 eq) 和氟化铯 (13.60 g, 89.8 mmol, 1.0 eq) 溶解于 DMF (200 mL) 中, 反应液在 140 °C 下搅拌 5 h, LC-MS 监测反应完全, 随后将反应液冷却至 25 °C 并用水 (100 mL) 稀释, 用 EtOAc (150 mL x 2) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水洗 5 次有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩得到粗品, 经柱层析 (PE) 分离后, 浓缩后得到的化合物再进一步经过制备 HPLC (色谱柱型号: Welch Xtimate C18 10 μm 250×50 mm; 流动相: 水(千分之一的氨水+千分之一的碳酸氢胺)-乙腈; B%: 25%-65%, 23min) 分离后, 浓缩得到黄色液体 **I-3a-2-1**。(14.50 g, 收率 72.4%)。

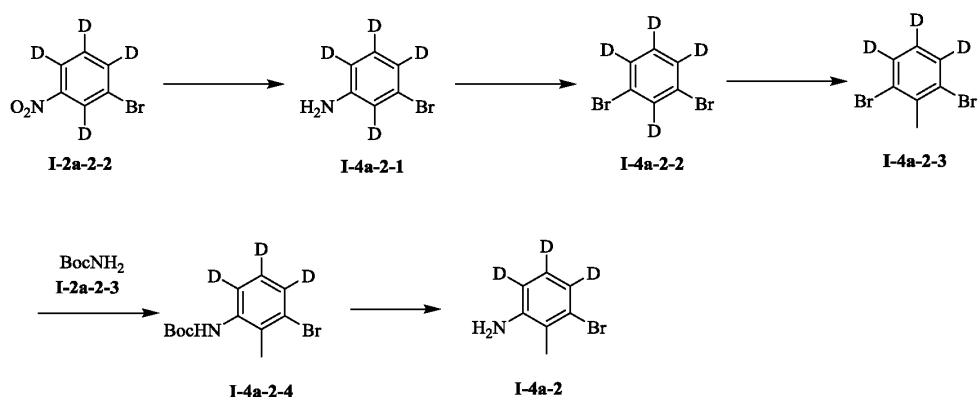
将 **I-3a-2-1** (13.00 g, 58.2 mmol, 1.0 eq) 溶解于 EtOH (120 mL) 和水 (40 mL) 的混合溶剂中, 向其中加入铁粉 (9.80 g, 174.0 mmol, 3.0 eq) 和 HOAc (19.60 g, 325.0 mmol, 5.6 eq), 反应液在 30 °C 下搅拌 16 h, LC-MS 监测反应完全, 抽滤, 浓缩, 随后将该混合物经柱层析 (PE/ EtOAc (v/v) = 100/1-90/10) 分离后, 浓缩后得到的化合物再进一步经过制备 HPLC (色谱柱型号: Phenomenex luna C18 10 μm 250×80 mm; 流动相: 水(千分之一的碳酸氢胺)-乙腈; B%: 20%-60%, 25min) 分离后, 浓缩得到黄色油状物 **I-3a-2**。(5.1 g, 收率 44.8%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO) δ ppm 7.11 (s, 2H).

中间体 2-((3-溴-2-氯苯基-4, 5, 6-*d*₃)氨甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-甲酸叔丁酯 **I-14a** 的制备



白色固体 **I-14a** 由市售的 **I-1a-1** (788.32 mg, 2.67 mmol, 1.0 eq) 和前述制备的 **I-2a-2** (560.00 mg, 2.67 mmol, 1.0 eq) 和 KO^{*t*}Bu (593.91 mg, 5.53 mmol, 2.0 eq) 按照中间体 **I-3a** 中的类似步骤制备而得。(780.00 mg, 收率 61.9%)。LC-MS MS-ESI (*m/z*) 472.1 [M+H]⁺。

中间体 3-溴-2-甲基苯-4, 5, 6-*d*₃-胺 **I-4a-2** 的制备



将前述制备的 **I-2a-2-2** (11.00 g, 53.3 mmol, 1.0 eq) 溶解于 EtOH (120 mL) 和水 (90 mL) 的混合溶剂中, 向其中加入铁粉 (17.80 g, 320.0 mmol, 6.0 eq) 和 NH_4Cl (17.10 g, 320.0 mmol, 6.0 eq), 反应液在 60 °C 下搅拌 16 h, TLC 监测反应完全, 抽滤, 浓缩, EtOAc 洗涤 (600 mL $\times$ 3), 随后再浓缩得到黄色油状物 **I-4a-2-1** (45.0 g, 收率 78.0%)。

将 **I-4a-2-1** (19.00 g, 107.0 mmol, 1.0 eq)、左旋樟脑磺酸 (30.00 g, 129.0 mmol, 1.2 eq)、亚硝酸叔丁酯 (13.3 g, 129.0 mmol, 1.2 eq) 加入到 TBAB (69.5 g, 215.0 mmol, 2.0 eq) 和 CuBr_2 (241.00 mg, 1.08 mmol, 0.01 eq) 的乙腈 (MeCN, 200 mL) 溶液中, 该反应混合物在 60 °C 下搅拌 3 h, HPLC 监测反应完全, 浓缩反应液, 用 NaHCO_3 (500 mL) 水溶液调节 pH 为 8, 反应液用 MTBE 萃取 (100 mL $\times$ 3), 合并有机相并用无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得到粗品, 经减压蒸馏 (146 °C, 油泵) 后, 得到黄色液体 **I-4a-2-2** (22.00 g, 收率 42.4%)。

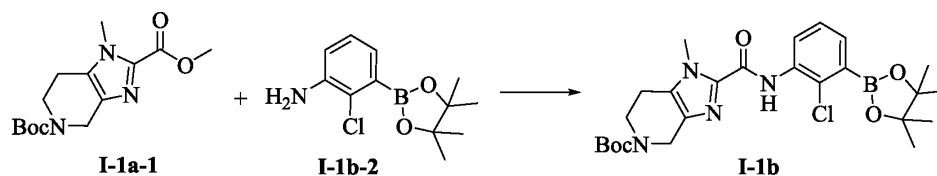
在一个三口瓶中, 将 **I-4a-2-2** (7.50 g, 31.2 mmol, 1.0 eq) 和 CH_3I (4.88 g, 34.3 mmol, 1.1 eq) 溶解于无水 THF 中, 氩气保护, 将该反应液冷却到 -78 °C, 并向其中缓慢加入 LDA (2M, 21.8 mL), 并维持在该温度下继续搅拌 1 h。HPLC 检测反应得到 71% 的产物后, 用中水淬灭反应, 随后用 EtOAc 萃取 (300 mL $\times$ 3), 无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得红色液体 **I-4a-2-3** (8.70 g, 粗品)。

将 **I-4a-2-3** (7.00 g, 27.6 mmol, 1.0 eq), Xantphos (1.60 g, 2.77 mmol, 0.1 eq), Cs_2CO_3 (18.00 g, 55.3 mmol, 2.0 eq), $\text{Pd}_2(\text{dppf})_3$ (1.52 g, 1.7 mmol, 0.06 eq) 和市售的 **I-2a-2-3** 溶解于甲苯 (60 mL) 中, 并在 100 °C 下搅拌 16 h。HPLC 监测反应完全, 将反应液降温至 25 °C, 并用水稀释, 随后用 EtOAc 萃取 (100 mL $\times$ 2), 合并有机相并用饱和食盐水洗 1 次。有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得到粗品, 经柱层析 (PE/EtOAc (v/v) = 98/1-2/1) 分离后, 得到黄色固体 **I-4a-2-4** (3.80 g, 47.4%)。

将 **I-4a-2-4** (3.80 g, 13.1 mmol, 1.0 eq) 溶解在 EtOAc (10 mL) 中, 随后加入 HCl/EtOAc (1.16 g, 13.1 mmol, 1.0 eq), 该反应液在 40 °C 下搅拌 24 h。HPLC

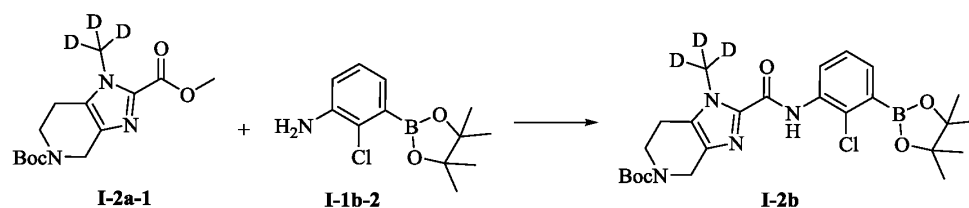
监测原料反应完全, 将反应液进行抽滤, 滤饼用 EtOA (10 mL) 洗涤, 浓缩得到白色固体 **I-4a-2** 的盐酸盐。(2.77 g, 收率 93.4%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 2.28 (s, 3H).

中间体 2-((2-氯-3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)氨甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5H-咪唑并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯 I-1b 的制备



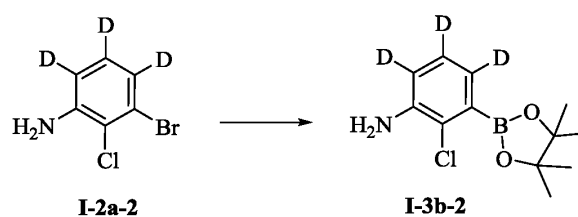
将市售的 **I-1a-1** (1.41 g, 4.77 mmol, 1.0 eq) 和市售的 **I-1b-2** (1.21 g, 4.77 mmol, 1.0 eq) 溶于无水 THF (30 mL) 中, 搅拌 5 min 后, 将 $\text{KOBu-}t$ (1.61 g, 14.31 mmol, 3.0 eq) 的无水 THF (20 mL) 溶液加入其中, 环境温度下搅拌 1 h。用饱和食盐水 (200 mL) 淬灭反应, EtOAc (200 mL) 萃取 2 次。合并有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 粗品经硅胶柱 ($n\text{-Hep/EtOAc}$ (v/v) = 3/1) 分离后得到白色固体 **I-1b**。(2.23 g, 收率 90.5%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 517.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中间体 2-((2-氯-3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)氨甲酰基)-1-甲基- d_3 -1, 4, 6, 7-四氢-5H-咪唑并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯 I-2b 的制备



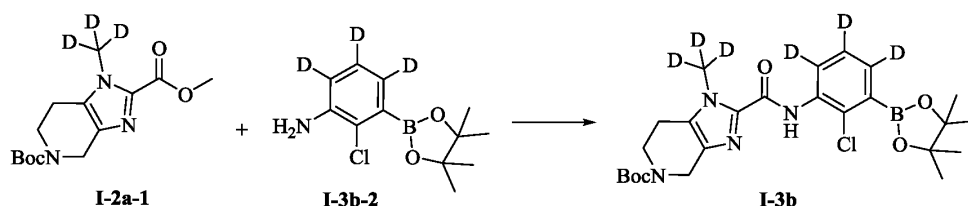
将前述制备的 **I-2a-1** (700.00 mg, 2.35 mmol, 1.0 eq), **I-1b-2** (595.73 mg, 2.35 mmol, 1.0 eq), $\text{KOBu-}t$ (659.18 mg, 5.88 mmol, 2.5 eq), THF (40 mL) 在 0°C 下搅拌 0.5 h 反应液用 EtOAc (60 mL) 稀释, 用饱和食盐水洗 1 次。有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得到粗品, 经柱层析 (PE/EtOAc (v/v) = 5/1) 分离后, 得到白色固体 **I-2b**。(460.00 mg, 收率 35.0%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 520.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中间体 2-氯-3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷-2-基)苯基-4, 5, 6- d_3 -胺 I-3b-2 的制备



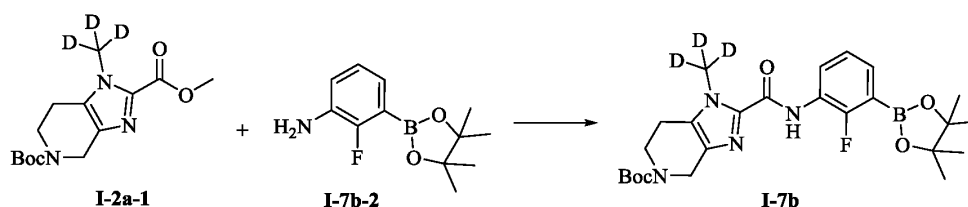
将前述制备的 **I-2a-2** (2.09 g, 10.0 mmol, 1.0 eq), 联硼酸频那醇酯 (3.81 g, 15.0 mmol, 1.5 eq), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (408.32 mg, 0.5 mmol, 0.05 eq), 无水乙酸钾 (2.94 g, 30.0 mmol, 3.0 eq) 和 1,4-二氧六环 (50 mL) 的混合液在 N₂ 保护下加热到 100 °C 并搅拌 3 h, 冷却至环境温度。浓缩反应液, 粗品经硅胶柱层析 (EtOAc/hexane (v/v) = 1/4) 分离后, 得到白色固体 **I-3b-2** (1.83 g, 收率 71.3%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 257.2[M+H]⁺。

中间体 2-((2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)氨基甲酰基)-1-(甲基-d₃)-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯 **I-3b 的制备**



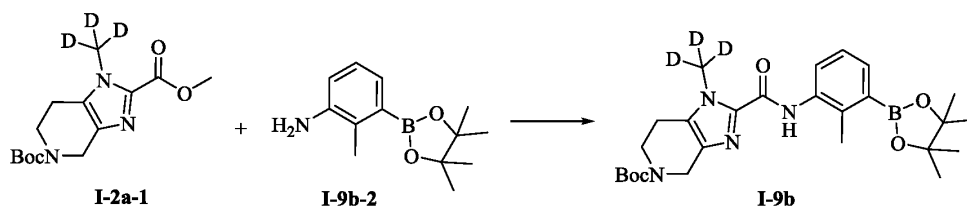
将前述制备的 **I-3b-2** (1.28 g, 5.0 mmol, 1.0 eq) 和 **I-2a-1** (1.49 g, 5.0 mmol, 1.0 eq) 溶解于无水 THF (50 mL), 加入 KOBu-*t* (1.12 g, 10.0 mmol, 2.0 eq), 在 N₂ 保护下室温搅拌 1 h, 用饱和食盐水 (100 mL) 淬灭反应, EtOAc (80 mL) 萃取 2 次。合并有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 粗品经硅胶柱层析 (EtOAc/hexane (v/v) = 1/3) 分离后, 得到灰白色固体 **I-3b** (660.00 mg, 收率 25.2%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 523.3[M+H]⁺。

中间体 2-((2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)氨基甲酰基)-1-(甲基-d₃)-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯 **I-7b 的制备**



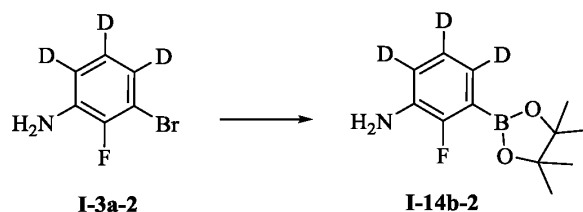
白色固体中间体 **I-7b** 是由市售的 **I-7b-2** (1.00 g, 4.20 mmol, 1.0 eq) 和前述制备的 **中间体 I-2a-1** (1.24 g, 4.20 mmol, 1.0 eq), KOBu-*t* (935.71 mg, 8.40 mmol, 2.0 eq) 按照 **中间体 I-3b** 中的类似步骤制备而得。 (1.00 g, 收率 47.2%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 504.3 [M+H]⁺。

中间体 1-(甲基-d₃)-2-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)氨基甲酰基)-1-(甲基-d₃)-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯 **I-9b 的制备**



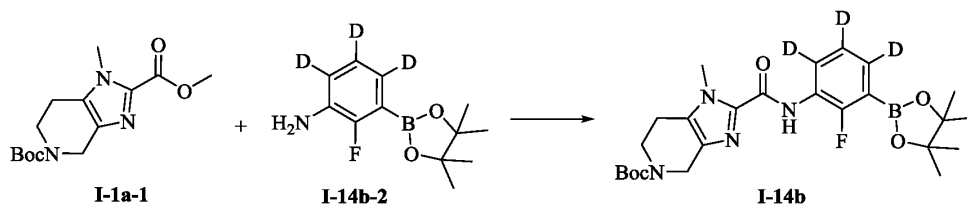
白色固体中间体 **I-9b** 是由市售的 **I-9b-2** (1.50 g, 6.44 mmol, 1.0 eq) 和前述制备的中间体 **I-2a-1** (1.90 g, 4.44 mmol, 1.0 eq), KOBu-*t* (1.44 g, 12.88 mmol, 2.0 eq) 按照中间体 **I-3b** 中的类似步骤制备而得。(1.80 g, 收率 56.0%)。LC-MS MS-ESI (*m/z*) 500.3 [*M*+H]⁺。

中间体 2-氟-3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷-2-基)苯基-4, 5, 6-*d*₃-胺
I-14b-2 的制备



白色固体中间体 **I-14b-2** 是由前述制备的 **I-3a-2** (1.00 g, 5.2 mmol, 1.0 eq), 联硼酸频那醇酯 (1.97 g, 7.77 mmol, 1.5 eq), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (409.11 mg, 0.5 mmol, 0.1 eq), 无水乙酸钾 (1.52 g, 30.2 mmol, 3.0 eq) 按照中间体 **I-3b-2** 中的类似步骤制备而得。(880.00 mg, 收率 70.5%)。LC-MS MS-ESI (*m/z*) 241.2 [*M*+H]⁺。

中间体 2-((2-氟-3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷-2-基)苯基-4, 5, 6-*d*₃) 氨甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-甲酸叔丁酯 I-14b 的制备



白色固体中间体 **I-14b** 是由前述制备的中间体 **I-14b-2** (880.00 mg, 3.65 mmol, 1.0 eq) 和市售的中间体 **I-1a-1** (1.08 g, 3.65 mmol, 1.0 eq), KOBu-*t* (813.66 mg, 7.30 mmol, 2.0 eq) 按照中间体 **I-3a** 中的类似步骤制备而得。(1.00 g, 收率 54.4%)。LC-MS MS-ESI (*m/z*) 504.3 [*M*+H]⁺。

中间体 2-(4-((甲氧基-*d*₃)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙醛 I-1d 的制备

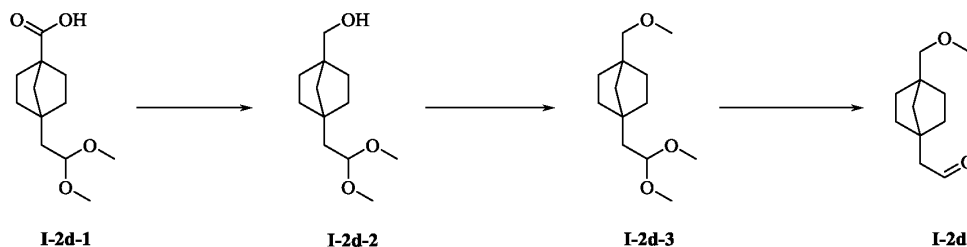
将市售的 **I-1d-1** (300.0 g, 1.31 mol, 1.0 eq) 溶于 THF (2.5 L) 中, 在氮气保护下将反应液降温至 0 °C, 滴加 BH₃-Me₂S (1.57 mol, 157.0 mL, 1.2 eq)。滴毕, 反

应液自然升温至 20 °C，并继续搅拌 16 h。TLC 显示反应结束。将反应液降温至 0 °C，滴加 MeOH (500 mL) 淬灭反应。滴毕，反应液直接浓缩干得无色油状物 **I-1d-2**。(280.00 g, 收率 99.4%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 4.48 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.32 (s, 6H), 1.81 (d, 2H), 1.32-1.58 (m, 10H)。

将 **I-1d-2** (20.00 g, 93.3 mmol, 1.0 eq) 溶于 DMF (150 mL) 中，加入氧化银 (Ag₂O, 64.88 g, 280.0 mmol, 3.0 eq) 和氘代碘甲烷 (CD₃I, 50.00 g, 344.9 mmol, 3.7 eq)，加毕，用气球套住，防止 CD₃I 逸出，20 °C 搅拌 32 h。气相监测原料反应有 30% 剩余，直接处理。反应液过滤除去不溶物，滤液加入水 (150 mL)，甲基叔丁基醚 (MTBE, 300 mLx2) 萃取，饱和食盐水 (100 mLx3) 洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压脱溶，粗品经硅胶柱柱层析 (*n*-Hep/ EtOAc (v/v)=100/1~30/1) 分离得到黄色油状物 **I-1d-3**。(14.00 g, 收率 64.8%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 4.47 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.31 (s, 6H), 1.81 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.22-1.60 (m, 10H)。

将 **I-1d-3** (14.00 g, 60.5 mmol, 1.0 eq) 溶于丙酮 (Acetone, 50 mL) 中，加入 3 M 盐酸 (60.52 mL, 3.0 eq)。反应液在 20 °C 搅拌 16 h。TLC 显示反应结束。浓缩除去 Acetone，再加入水后用 MTBE (100 mLx3) 萃取。有机相合并，饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸镁干燥。粗品经硅胶柱柱层析 (*n*-Hep/ EtOAc (v/v) = 100/1~30/1) 分离得无色液体 **I-1d**。(7.47 g, 66.6%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.81 (t, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.57 (d, 2H), 1.35-1.65 (m, 10H)。

中间体 2-(4-((甲氧基)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙醛 **I-2d** 的制备



将市售的 **I-2d-1** (300.00 g, 1.31 mol, 1.0 eq) 溶于 THF (2.5 L) 中，在氮气保护下将反应液降温至 0 °C，滴加硼烷的二甲硫醚络合物 (1.57 mol, 157 mL, 1.2 eq)。滴毕，反应液自然升温至 20 °C，并继续搅拌 16 h。TLC 显示反应结束。将反应液降温至 0 °C，滴加 MeOH (500 mL) 淬灭反应。滴毕，反应液直接浓缩干得无色油状物 **I-2d-2** (280.00 g, 收率 99.4%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 4.48 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.32 (s, 6H), 1.81 (d, 2H), 1.32-1.58 (m, 10H)。

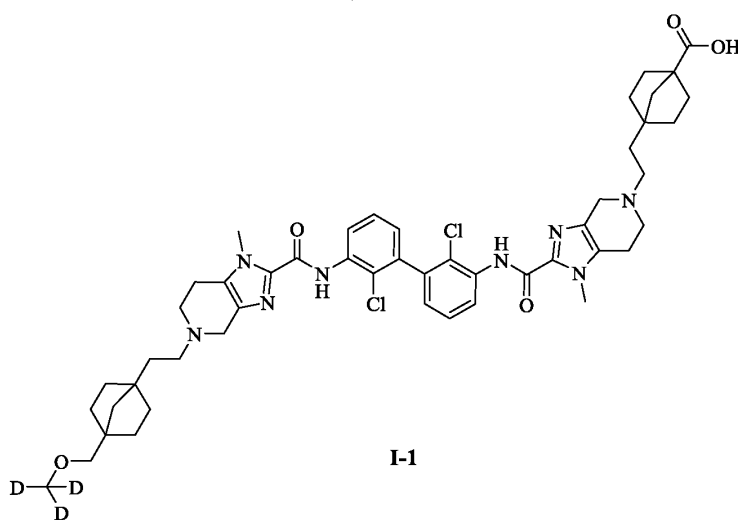
将 **I-2d-2** (5.00 g, 23.33 mmol, 1.0 eq) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中，依次加入碘甲烷 (33.12 g, 233.30 mmol, 10.0 eq) 和 Ag₂O (16.22 g, 70.00 mmol, 3.0

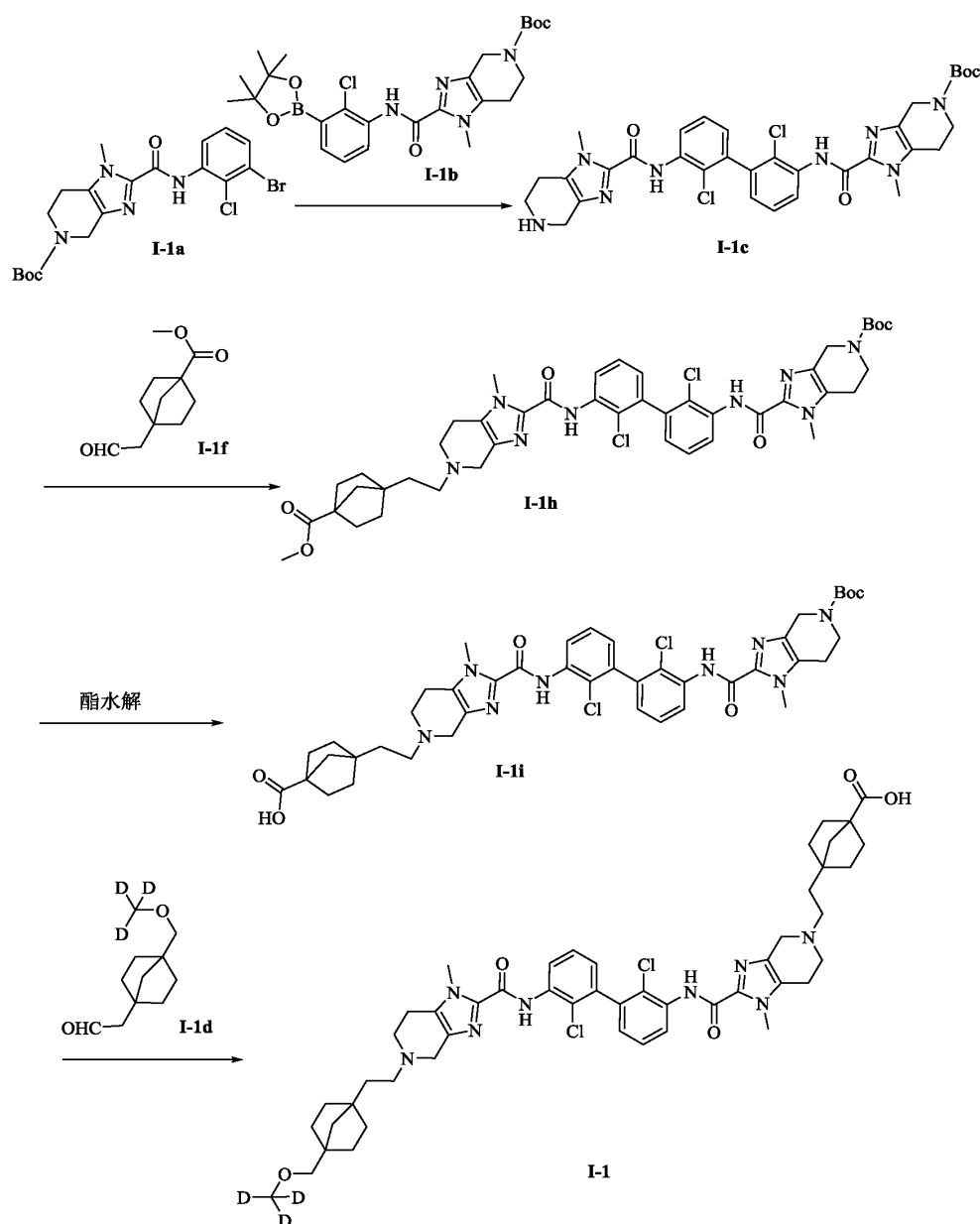
eq)。反应液在 20 °C 搅拌 16 h。TLC 显示有少量原料剩余，有主点生成。反应液倒入水（50 mL）中，MTBE（50 mLx3）萃取。有机相合并，饱和食盐水（30 mLx3）洗涤，无水硫酸镁干燥。粗品经硅胶柱柱层析（*n*-Hep/ EtOAc(v/v)=100/1~10/1）分离后，得无色油状物 **I-2d-3**（4.50 g，收率 84.5%）。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 4.47 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.30 (s, 6H), 1.82 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 1.22-1.60 (m, 10H)。

将 **I-2d-3**（4.50 g, 19.71 mmol, 1.0 eq）溶于 Acetone（40 mL）中，加入 2M 盐酸（29.56 mL, 3.0 eq）。反应液在 25 °C 搅拌 4 h。TLC 显示反应结束。浓缩除去丙酮，再加入水（30 mL），MTBE（20 mLx3）萃取。有机相合并，饱和食盐水（30 mL）洗涤，无水硫酸镁干燥。粗品经硅胶柱柱层析（*n*-Hep/ EtOAc (v/v)=100/1~10/1）分离后，得无色液体 **I-2d**（2.31 g，收率 64.3%）。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.81 (t, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.56 (d, 2H), 1.39-1.68 (m, 10H)。

实施例 1

4-(2-(2-((2, 2'-二氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基-*d*₃)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-1**





中间体：2-((2, 2'-二氯-3'-(1-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-甲酸叔丁酯 **I-1c** 的制备

将 2-((3-溴-2-氯苯基)氨甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-甲酸叔丁酯 **I-1a** (530.0 mg, 1.13 mmol, 1.0 eq) 溶于 DCM (10 mL) 中, 加入 TFA (10 mL), 在环境温度下搅拌 1 h。浓缩反应液, 将残余物溶解在 1, 4-二氧六环 (10 mL) 中, 加入 2-((2-氯-3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷-2-基)

苯基)氨甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-甲酸叔丁酯 **I-1b** (583.08 mg, 1.13 mmol, 1.0 eq), PdCl₂(dcpf) (83.05 mg, 0.11 mmol, 0.1 eq), 无水 Na₂CO₃ (359.34 mg, 3.39 mmol, 3.0 eq) 和水 (5 mL), 所得混合液用微波加热到 110 °C 并反应 1 h, 冷却至环境温度。用水 (100 mL) 淬灭反应, 用 DCM (100 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 浓缩。粗品经硅胶柱柱层析 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1) 分离后, 得到黄色固体 **I-1c**。 (363.0 mg, 收率 47.3%)。LC-MS MS-ESI (*m/z*) 679.2 [M+H]⁺。

中间体: 2-((2, 2'-二氯-3'-(5-(2-(4-(甲氧基羰基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-甲酸叔丁酯 **I-1h** 的制备

将 **I-1c** (2.40 g, 3.53 mmol, 1.0 eq) 溶于 DCM (60 mL) 中, 加入 TEA (3 mL) 和 4-(2-氧代乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸甲酯 **I-1f** (1.04 g, 5.29 mmol, 1.5 eq), 所得混合液在环境温度下搅拌 1 h 后, 加入 NaBH(OAc)₃ (4.49 g, 21.18 mmol, 6.0 eq) 并继续搅拌 16 h。反应液用饱和 NaHCO₃ 溶液淬灭, 用 DCM/MeOH (10/1, 300 mL 萃取 3 次)。合并有机相, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩。粗品经硅胶柱柱层析 (DCM/MeOH (v/v) = 20/1) 分离后, 得到黄色固体 **I-1h**。 (2.76 g, 收率 92.1%)。LC-MS MS-ESI (*m/z*) 859.3 [M+H]⁺。

中间体: 4-(2-(2-((3'-(5-(叔丁氧羰基)-1-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2, 2'-二氯-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-1i** 的制备

将中间体 **I-1h** (2.67 g, 3.11 mmol, 1.0 eq) 溶于 THF (300 mL) 中, 一次性加入氢氧化锂一水合物 (LiOH·H₂O, 2.61 g, 62.20 mmol, 20.0 eq) 的水 (300 mL) 溶液, 所得混合液在环境温度下搅拌 16 h。浓缩除去 THF, 用 1 M 稀盐酸调 pH 至 5-6。过滤收集固体, 烘干得到浅黄色固体 **I-1i**。 (1.84 g, 收率 69.9%)。LC-MS MS-ESI (*m/z*) 845.3 [M+H]⁺。

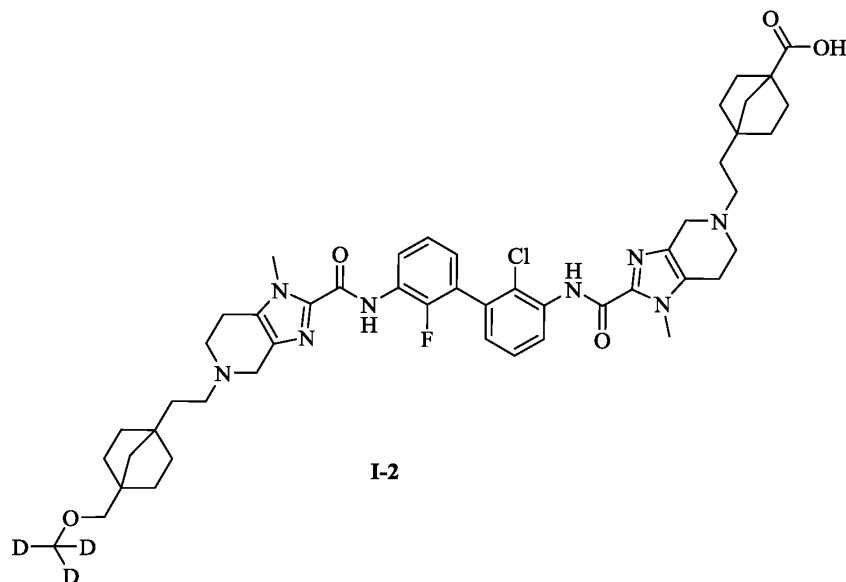
化合物: 4-(2-(2-((2, 2'-二氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基-*d*₃)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-1** 的制备

将中间体 **I-1i** (1.84 g, 2.17 mmol, 1.0 eq) 溶于 DCM (30 mL) 中, 加入 TFA (30 mL), 所得溶液在环境温度下搅拌 1 h。浓缩反应液, 将残余物溶解在 DCM (60 mL) 中, 再次浓缩, 得到的黄色固体直接用于下一阶段。将得到的三氟乙酸盐溶于 DCM (60 mL) 中, 加入 TEA (3 mL) 和 2-(4-((甲氧基-*d*₃)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙醛 **I-1d** (602.23 mg, 3.25 mmol, 1.5 eq)。所得混合液在环境温度下搅

拌 1 h 后, 加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.76 g, 13.02 mmol, 6.0 eq), 继续搅拌 16 h。反应液用饱和 NaHCO_3 溶液淬灭, 用 DCM/MeOH (10/1, 300 mL 萃取 3 次) 萃取 3 次。合并有机相, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。粗品经硅胶柱柱层析 (DCM/MeOH (v/v) = 15/1) 分离后, 得到类白色固体 **I-1**。(1.24 g, 收率 62.4%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 914.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H -NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.00 (s, 1H), 9.90 (s, 2H), 8.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.46-3.43 (m, 4H), 3.32 (s, 2H), 2.80 (s, 4H), 2.68 (s, 4H), 2.58 (s, 4H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.73-1.69 (m, 4H), 1.57-1.21 (m, 16H), 1.12 (s, 2H)。

实施例 2

4-(2-(2-((2-氯-2'-氟-3'-(5-(2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-2**



化合物: 4-(2-(2-((2-氯-2'-氟-3'-(5-(2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-2** 的制备

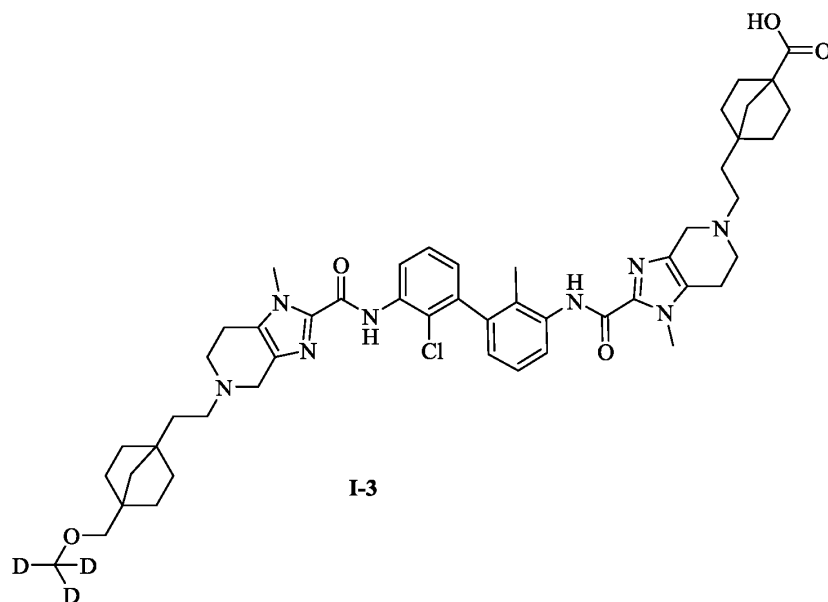
淡黄色固体 **I-2** 是由中间体 4-(2-(2-((3'-(5-(叔丁氧羰基)-1-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2-氯-2'-氟-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-2i** (400.00 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq, 合成参考中间体 **I-1i** 的制备方法), TFA (5 mL), TEA (1 mL), 2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙醛 **I-1d** (133.20 mg,

0.72 mmol, 1.5 eq) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (610.56 mg, 2.88 mmol, 6.0 eq) 按照化合物 **I-1** 中的类似步骤制备而得。(95.00 mg, 收率 22.0%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 898.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 9.93 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.41-3.39 (m, 4H), 3.32 (s, 2H), 2.78-2.71 (m, 4H), 2.68-2.60 (m, 4H), 2.56-2.51 (m, 4H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.72-1.69 (m, 4H), 1.59-1.19 (m, 16H), 1.11 (s, 2H)。

实施例 3

4-(2-(2-((2'-氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氮甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-

羧酸 **I-3**



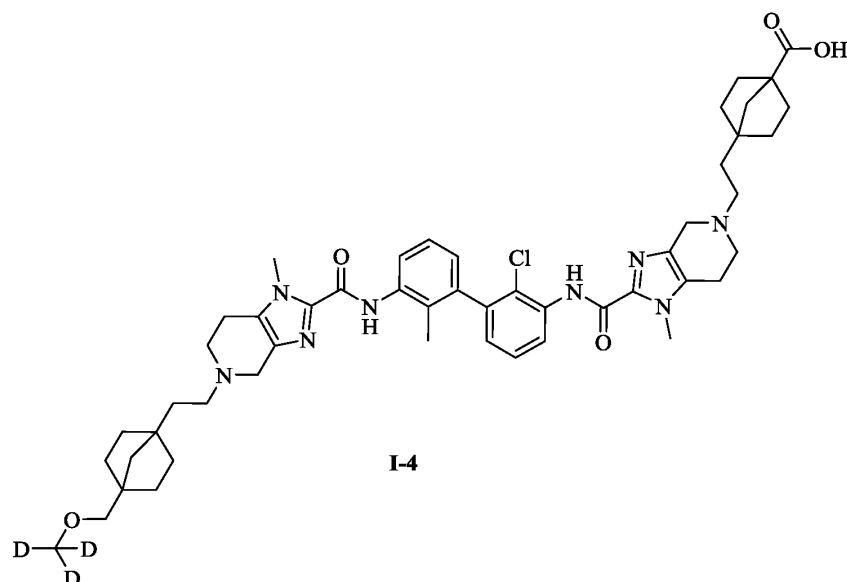
化合物: 4-(2-(2-((2'-氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氮甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-3** 的制备

淡黄色固体 **I-3** 是由中间体 4-(2-(2-((3'-(5-(叔丁氧羰基)-1-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-氯-2-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氮甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-3i** (400.00 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq, 合成参考中间体 **I-1i** 的制备方法), TFA (5 mL), TEA (1 mL), 2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙醛 **I-1d** (133.2

mg, 0.72 mmol, 1.5 eq) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (610.56 mg, 2.88 mmol, 6.0 eq) 按照化合物 **I-1** 中的类似步骤制备而得。(71.00 mg, 收率 16.5%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 894.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 9.90 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.40 (d, $J = 3.8$ Hz, 4H), 3.32 (s, 2H), 2.79-2.70 (m, 4H), 2.68-2.61 (m, 4H), 2.56-2.50 (m, 4H), 1.98 (s, 3H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 4H), 1.58-1.17 (m, 16H), 1.11 (s, 2H)。

实施例 4

4-(2-(2-((2-氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-4**



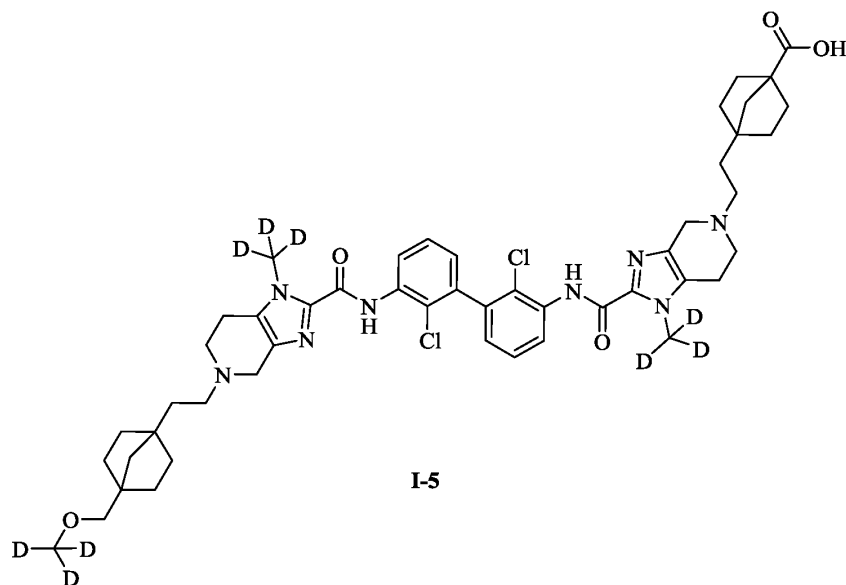
化合物：4-(2-(2-((2-氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-4** 的制备

淡黄色固体 **I-4** 是由中间体 4-(2-(2-((3'-(5-(叔丁氧羰基)-1-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2-氯-2'-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-4i** (400.00 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq, 合成参考中间体 **I-1i** 的制备方法), TFA (5 mL), TEA (1 mL), 2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙醛 **I-1d** (133.2

mg, 0.72 mmol, 1.5 eq) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (610.56 mg, 2.88 mmol, 6.0 eq) 按照化合物 **I-1** 中的类似步骤制备而得。(64.00 mg, 收率 14.9%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 894.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 9.90 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.35 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.40 (s, 4H), 3.32 (s, 2H), 2.78-2.70 (m, 4H), 2.69-2.60 (m, 4H), 2.56-2.50 (m, 4H), 1.98 (s, 3H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 4H), 1.58-1.19 (m, 16H), 1.12 (s, 2H)。

实施例 5

4-(2-(2-((2, 2'-二氯-3'-(5-(2-(4-((甲基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-5**



中间体: 2-((2, 2'-二氯-3'-(1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-甲酸叔丁酯 **I-2c** 的制备

将 2-((3-溴-2-氯苯基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-甲酸叔丁酯 **I-2a** (1.10 g, 2.33 mmol, 1.0 eq) 溶于 DCM (10 mL) 中, 加入 TFA (10 mL), 在环境温度下搅拌 30 min。浓缩反应液, 将残余物溶解在 1, 4-二氧六环 (10 mL) 中, 加入 2-((2-氯-3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-甲酸叔丁

酯 **I-2b** (950.00 mg, 1.82 mmol, 1.0 eq), PdCl₂(dcbp) (137.51 mg, 0.18 mmol, 0.1 eq), 无水 Na₂CO₃ (866.40 mg, 8.19 mmol, 4.5 eq) 和水 (5 mL) 按照中间体 **I-1c** 中的类似步骤制备而得白色固体 **I-2c**。(620.00 mg, 收率 49.7%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 685.4 [M+H]⁺。

中间体: 2-((2, 2'-二氯-3'-(5-(2-(4-(甲氧基羰基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基-d₃)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基-d₃)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯 **I-2h** 的制备

将 **I-2c** (620.00 mg, 0.89 mmol, 1.0 eq) 溶于 DCM (20 mL) 中, 加入 TEA (1 mL) 和 4-(2-氧代乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸甲酯 **I-1f** (350.80 mg, 1.78 mmol, 2.0 eq), 所得混合液在环境温度下搅拌 30 min 后, 加入 NaBH(OAc)₃ (954.00 mg, 4.50 mmol, 5.0 eq) 按照中间体 **I-1h** 中的类似步骤制备而得白色固体 **I-2h**。(490.00 mg, 收率 63.6%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 865.4 [M+H]⁺。

中间体: 4-(2-(2-((3'-(5-(叔丁氧羰基)-1-(甲基-d₃)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2, 2'-二氯-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基-d₃)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-2i** 的制备

称量 LiOH·H₂O (239.40 mg, 5.70 mmol), 溶解于水 (20 mL)。将中间体 **I-2h** (490.00 mg, 0.57 mmol, 1.0 eq) 溶于 THF (20 mL) 中, 再加入上述氢氧化锂溶液, 室温搅拌过夜。浓缩除去 THF, 用 1 M 稀盐酸调 pH 至 5-6, EtOAc (30 mL) 萃取 2 次。合并有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 得到中间体 **I-2i**。(300.00 mg, 收率 57.2%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 920.6 [M+H]⁺。

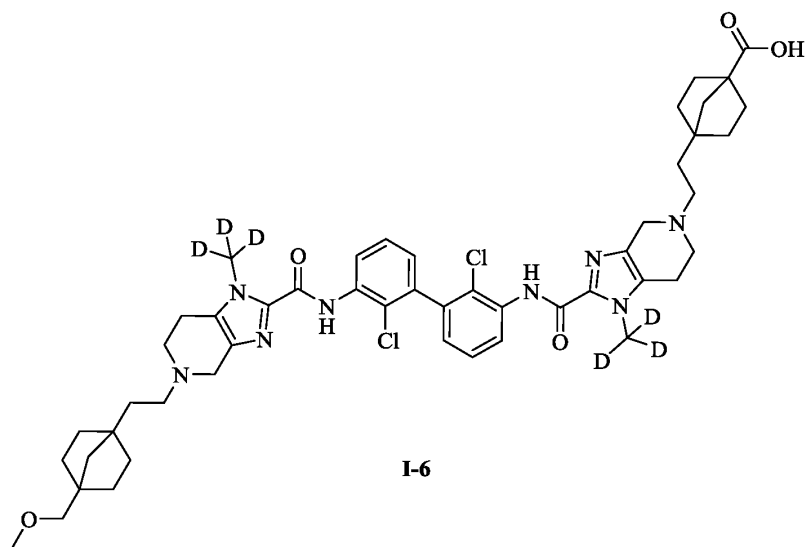
化合物: 4-(2-(2-((2, 2'-二氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基-d₃)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基-d₃)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基-d₃)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-5** 的制备

将中间体 **I-2i** (200.00 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq) 溶于 DCM (5 mL) 中, 加入 TFA (5 mL), 所得溶液在环境温度下搅拌 30 min。浓缩反应液, 将残余物溶解在 DCM 中, 再次浓缩, 得到的黄色固体直接用于下一阶段。将得到的三氟乙酸盐溶于 DCM 中, 加入 TEA (1 mL) 和 2-(4-((甲氧基-d₃)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙醛 **I-1d** (119.90 mg, 0.44 mmol, 2.0 eq)。所得混合液在环境温度下搅拌 1 h 后, 加入 NaBH(OAc)₃ (237.01 mg, 1.10 mmol, 5.0 eq), 继续搅拌 16 h。反应液用水淬灭, 分离有机相, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩。粗品经制备 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1) 分离后, 得到 **I-5**。(105.00 mg, 收率 51.8%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 920.5 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.89 (s, 2H), 8.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.14 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 2H), 3.46-3.38 (m, 4H),

3.32 (s, 2H), 2.77-2.71 (m, 4H), 2.69-2.59 (m, 4H), 2.56-2.51 (m, 4H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 4H), 1.57-1.18 (m, 16H), 1.12 (s, 2H).

实施例 6

4-(2-(2-((2, 2'-二氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-6**



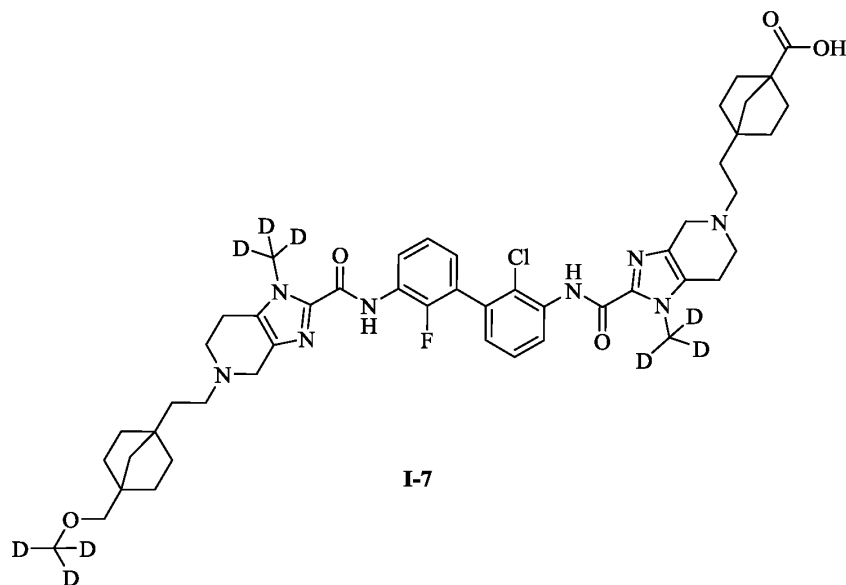
I-6

化合物：4-(2-(2-((2, 2'-二氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-6** 的制备

将中间体 **I-2i** (100.00 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq) 溶解于 DCM (5 mL), 一次性加入 TFA (5 mL), 室温下搅拌 30 min, 旋干反应液得到浅黄透明油状物; 将浅黄色透明油状物溶解于 DCM, 加入 TEA (1 mL) 和 2-(4-((甲氧基)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙醛 **I-2d** (60.00 mg, 0.22 mmol, 2eq), 室温搅拌 30 min; 加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (166.5 mg, 0.55 mmol, 5.0 eq) 按照化合物 **I-5** 中的类似步骤制备而得化合物 **I-6**。(50.00 mg, 收率 49.5%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 917.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。¹H-NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.89 (s, 2H), 8.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.38-3.43 (m, 4H), 3.32 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.79-2.70 (m, 4H), 2.69-2.59 (m, 4H), 2.56-2.51 (m, 4H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 4H), 1.57-1.20 (m, 16H), 1.11 (s, 2H).

实施例 7

4-(2-(2-((2-氯-2'-氟-3'-(5-(2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-7**



中间体: 2-((2'-氯-2-氟-3'-(1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-甲酸叔丁酯 **I-7c** 的制备

将 2-((3-溴-2-氯苯基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-甲酸叔丁酯 **I-2a** (718.7 mg, 1.52 mmol, 1.0 eq) 溶于 DCM (10 mL) 中, 加入 TFA (10 mL), 在环境温度下搅拌 30 min。浓缩反应液, 将残余物溶解在 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 加入自制的 2-((2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-甲酸叔丁酯 **I-7b** (766.54 mg, 1.52 mmol, 1.0 eq), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (114.59 mg, 0.152 mmol, 0.1 eq), 无水 Na_2CO_3 (722.00 mg, 6.80 mmol, 4.5 eq) 按照中间体 **I-1c** 中的类似步骤制备而得 **I-7c**。(625.00 mg, 收率 59.2%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 669.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中间体: 2-((2'-氯-2-氟-3'-(5-(2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-甲酸叔丁酯 **I-7h** 的制备

将 **I-7c** (625.00 mg, 0.94 mmol, 1.0 eq) 溶于 DCM (20 mL) 中, 加入 TEA (1 mL) 和 4-(2-氧代乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸甲酯 **I-1f** (370.50 mg, 1.88 mmol,

2.0 eq), 所得混合液在环境温度下搅拌 30 min 后, 加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (996.00 mg, 4.7 mmol, 5.0 eq) 按照中间体 **I-1h** 中的类似步骤制备而得黄色固体 **I-7h**。(600.00 mg, 收率 75.1%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 849.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中间体: 4-(2-(2-((3'-(5-(叔丁氧羰基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2-氯-2'-氟-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-7i** 的制备

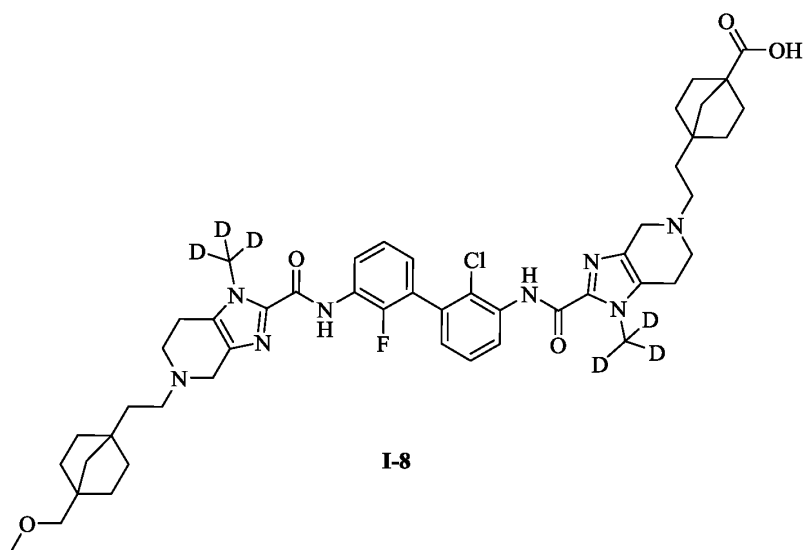
黄色中间体 **I-7i** 是由中间体 **I-7h** (600.00 mg, 0.71 mmol, 1.0 eq) 和 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (314.77 mg, 7.10 mmol) 按照中间体 **I-2i** 中的类似步骤制备而得。(450.00 mg, 收率 75.9%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 835.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物: 4-(2-(2-((2-氯-2'-氟-3'-(5-(2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-7** 的制备

白色化合物 **I-7** 是由中间体 **I-7i** (225 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq), TFA (5 mL), TEA (1 mL) 和 2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙醛 **I-1d** (147.15 mg, 0.54 mmol, 2.0 eq), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (290.88 mg, 1.35 mmol, 5.0 eq) 按照化合物 **I-5** 中的类似步骤制备而得。(120.00 mg, 收率 49.1%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 904.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.94 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.45-3.36 (m, 4H), 3.32 (s, 2H), 2.77-2.71 (m, 4H), 2.69-2.59 (m, 4H), 2.57-2.52 (m, 4H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 4H), 1.58-1.19 (m, 16H), 1.12 (s, 2H)。

实施例 8

4-(2-(2-((2-氯-2'-氟-3'-(5-(2-(4-(甲氧基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-8**

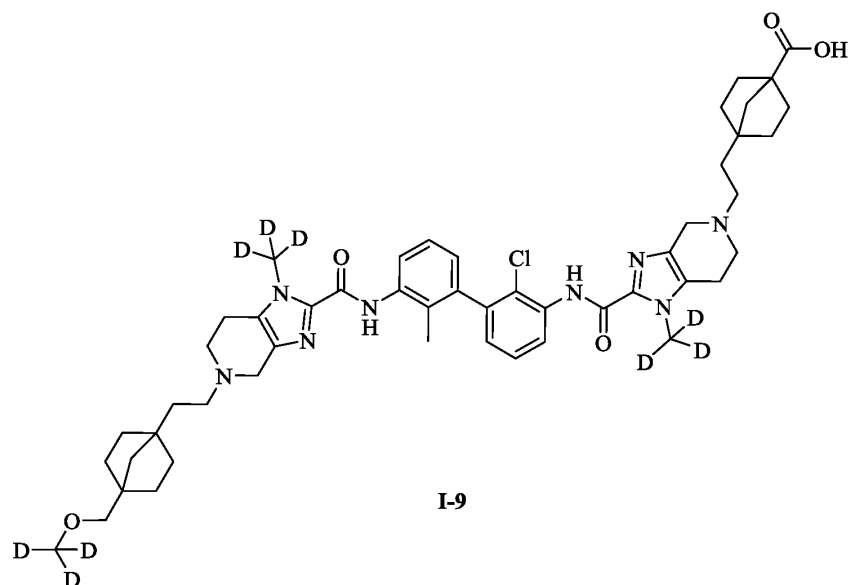


化合物： 4-(2-(2-((2-氯-2'-氟-3'-(5-(2-(4-(甲氧甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-8** 的制备

白色化合物 **I-8** 是由中间体 **I-7i** (225.00 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq), TFA (5 mL), TEA (1 mL) 和 2-(4-((甲氧基)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙醛 **I-2d** (143.05 mg, 0.54 mmol, 2.0 eq), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (290.88 mg, 1.35 mmol, 5.0 eq) 按照化合物 **I-5** 中的类似步骤制备而得。(120.00 mg, 收率 50.1%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 901.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 9.93 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.06 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.44-3.38 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.77-2.71 (m, 4H), 2.69-2.61 (m, 4H), 2.56-2.51 (m, 4H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 4H), 1.61-1.20 (m, 16H), 1.12 (s, 2H)。

实施例 9

4-(2-(2-((2-氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-9**



中间体: 2-((2'-氯-2-甲基-3'-(1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-甲酸叔丁酯 **I-9c** 的制备

黄色固体中间体 **I-9c** 是由 **I-2a** (1.34 g, 3.60 mmol, 1.0 eq), 中间体 **I-9b** (1.80 g, 3.60 mmol, 1.0 eq), $\text{PdCl}_2(\text{dcbp})$ (271.40 mg, 0.36 mmol, 0.1 eq), 无水 Na_2CO_3 (1.72 g, 16.2 mmol, 4.5 eq) 按照中间体 **I-1c** 中的类似步骤制备而得。(1.40 g, 收率 58.5%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 665.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中间体: 2-((2'-氯-3'-(5-(2-(4-(甲氧基羰基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-甲酸叔丁酯 **I-9h** 的制备

黄色中间体 **I-9h** 是由中间体 **I-9c** (700.00 mg, 1.05 mmol, 1.0 eq) 和 4-(2-(氧代乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸甲酯 **I-1f** (414.70 mg, 2.10 mmol, 2.0 eq), TEA (1 mL), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.12 g, 5.3 mmol, 5.0 eq) 按照中间体 **I-1h** 中的类似步骤制备而得。(650.00 mg, 收率 73.2%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 845.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中间体: 4-(2-(2-((3'-(5-(叔丁氧羰基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2-氯-2'-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-9i** 的制备

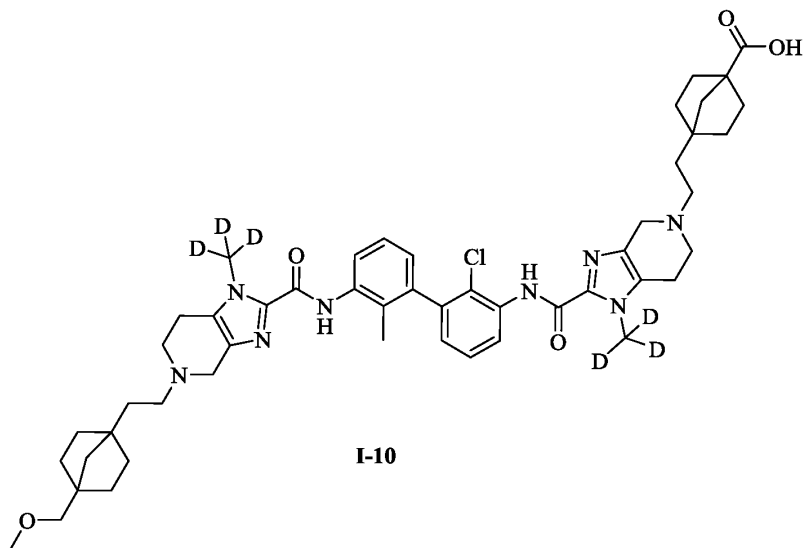
黄色中间体 **I-9i** 是由中间体 **I-9h** (650.00 mg, 0.77 mmol, 1.0 eq) 和 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (340.86 mg, 7.70 mmol) 按照中间体 **I-2i** 中的类似步骤制备而得。(460.00 mg, 收率 71.9%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 831.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物： 4-(2-(2-((2-氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-9** 的制备

白色化合物 **I-9** 是由中间体 **I-9i** (230.00 mg, 0.28 mmol, 1.0 eq), TFA (5 mL), TEA (1 mL) 和 2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙醛 **I-1d** (153.35 mg, 0.56 mmol, 2.0 eq), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (310.28 mg, 1.40 mmol, 5.0 eq) 按照化合物 **I-5** 中的类似步骤制备而得。(125.00 mg, 收率 49.6%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 900.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 9.90 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.34 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.42-3.38 (m, 4H), 3.32 (s, 2H), 2.77-2.70 (m, 4H), 2.68-2.60 (m, 4H), 2.55-2.50 (m, 4H), 1.98 (s, 3H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 4H), 1.57-1.21 (m, 16H), 1.12 (s, 2H)。

实施例 10

4-(2-(2-((2-氯-3'-(5-(2-(4-(甲氧基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-10**

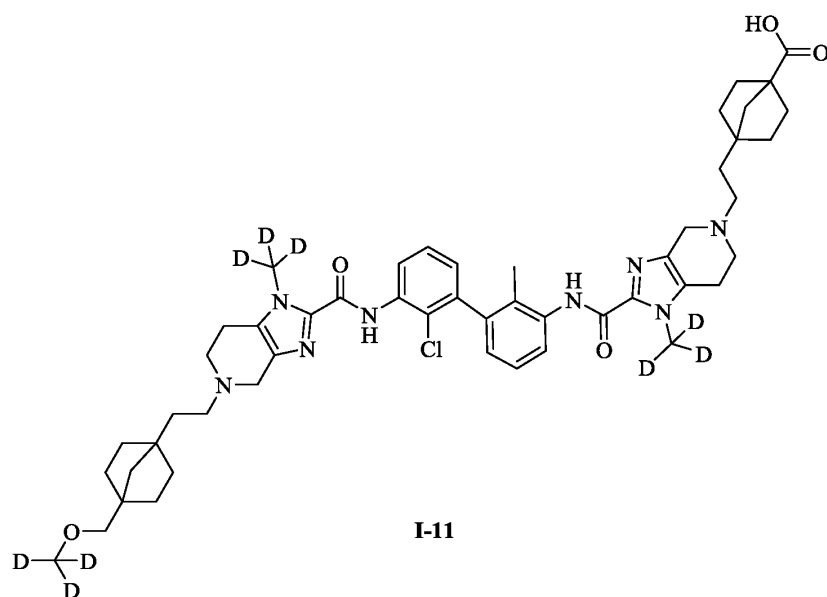


白色化合物 **I-10** 是由中间体 **I-9i** (230.00 mg, 0.28 mmol, 1.0 eq), TFA (5 mL), TEA (1 mL) 和 2-(4-((甲氧基)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙醛 **I-2d** (151.12 mg, 0.56 mmol, 2.0 eq), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (310.28 mg, 1.40 mmol, 5.0 eq) 按照化合物 **I-5** 中的类似步骤制备而得。(124.00 mg, 收率 49.3%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 897.5

$[M+H]^+$. 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.90 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.34 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.44-3.37 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.79-2.70 (m, 4H), 2.69-2.60 (m, 4H), 2.56-2.51 (m, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 4H), 1.57-1.21 (m, 16H), 1.12 (s, 2H).

实施例 11

4-(2-(2-((2'-氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-11**



中间体: 2-((2'-氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-甲叔丁酯 **I-11e** 的制备

将中间体 **I-9c** (350.00 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq) 和 2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙醛 **I-1d** (194.60 mg, 1.05 mmol, 2.0 eq) 溶解于 DCM (20 mL), 加入 TEA (1 mL), 室温搅拌 30 min; 加入 $NaBH(OAc)_3$ (560.00 mg, 2.7 mmol, 5.0 eq), 室温反应过夜。加水 (20 mL) 淬灭, 分离有机相, 干燥旋干, 粗品经硅胶柱层析 (DCM/MeOH (v/v) = 20/1) 分离后, 得到中间体 **I-9e**。(325.00 mg, 收率 74.2%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 834.5 $[M+H]^+$ 。

中间体: 4-(2-(2-((2'-氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸

基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸甲酯 **I'-11** 的制备

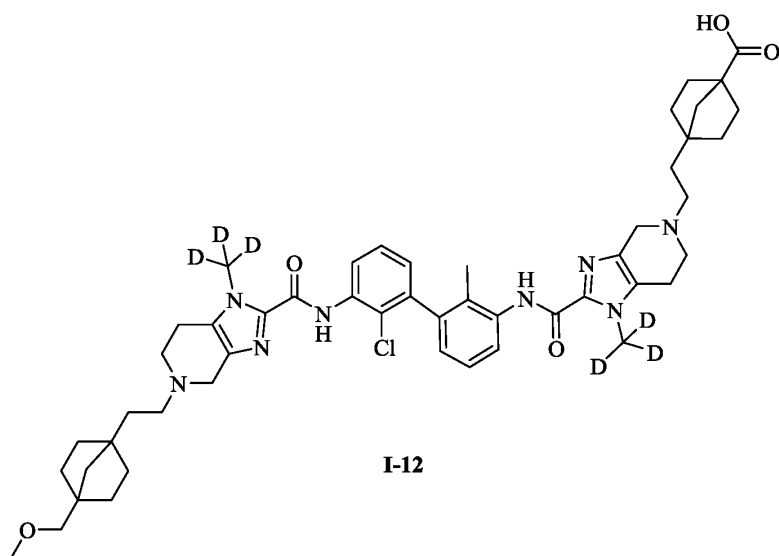
将中间体 **I-9e** (325.00 mg, 0.39 mmol, 1.0 eq) 溶解于 DCM (5 mL), 一次性加入 TFA (5 mL), 室温下搅拌 30 min, 旋干反应液得到浅黄透明油状物; 将浅黄色透明油状物溶解于 DCM, 加入 TEA (1 mL) 和 4-(2-氧代乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸甲酯 **I-1f** (212.55 mg, 0.77 mmol, 2.0 eq), 室温搅拌 30 min; 加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (420.14 mg, 1.95 mmol, 5.0 eq), 室温反应过夜。加水 (20 mL) 淬灭, 分离有机相, 干燥旋干, 粗品经制备 TLC (DCM/MeOH (v/v) = 10/1) 分离后, 得到中间体 **I'-11**。(210.00 mg, 收率 58.9%)。LC-MS MS-ESI (*m/z*) 914.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物: 4-(2-(2-((2'-氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-11** 的制备

称量 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (95.82 mg, 2.3 mmol), 溶解于水 (10 mL); 将中间体 **I'-11** (210.00 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq) 溶解于 THF (10 mL), 再加入上述 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 溶液, 室温搅拌过夜; 旋干 THF, 水相调节 pH 至弱酸性, EtOAc (30 mL) 萃取 2 次。合并有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 粗品经制备 TLC (DCM/MeOH (v/v) = 10/1) 分离后, 得到化合物 **I-11**。(122.00 mg, 收率 58.9%)。LC-MS MS-ESI (*m/z*) 900.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 9.90 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.43-3.37 (m, 4H), 3.32 (s, 2H), 2.79-2.70 (m, 4H), 2.70-2.61 (m, 4H), 2.56-2.51 (m, 4H), 1.98 (s, 3H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 4H), 1.59-1.20 (m, 16H), 1.12 (s, 2H)。

实施例 12

4-(2-(2-((2'-氯-3'-(5-(2-(4-(甲氧基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-12**



I-12

中间体: 2-((2'-氯-3'-(5-(2-(4-(甲氧甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-甲酸叔丁酯 **I-12e** 的制备

将中间体 **I-9c** (350.00 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq) 和 2-(4-(甲氧甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙醛 **I-2d** (191.12 mg, 1.05 mmol, 2.0 eq) 溶解于 DCM (20 mL), 加入 TEA (1 mL), 室温搅拌 30 min; 加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (560.00 mg, 2.7 mmol, 5.0 eq), 室温反应过夜。加水 (20 mL) 淬灭, 分离有机相, 干燥旋干, 粗品经硅胶柱层析 (DCM/MeOH (v/v) = 20/1) 分离后, 得到中间体 **I-12e**。(324.3 mg, 收率 72.6%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 831.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中间体: 4-(2-(2-((2'-氯-3'-(5-(2-(4-(甲氧甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸甲酯 **I'-12** 的制备

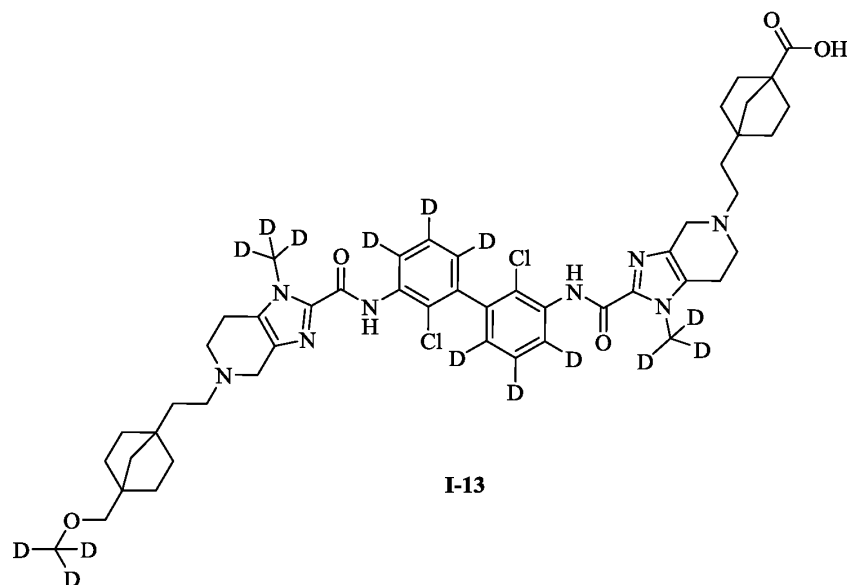
将中间体 **I-9e** (324.03 mg, 0.39 mmol, 1.0 eq) 溶解于 DCM (5 mL), 一次性加入 TFA (5 mL), 室温下搅拌 30 min, 旋干反应液得到浅黄透明油状物; 将浅黄色透明油状物溶解于 DCM, 加入 TEA (1 mL) 和 4-(2-氧代乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸甲酯 **I-1f** (212.55 mg, 0.77 mmol, 2.0 eq), 室温搅拌 30 min; 加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (420.14 mg, 1.95 mmol, 5.0 eq), 室温反应过夜。加水 (20 mL) 淬灭, 分离有机相, 干燥旋干, 粗品经制备 TLC (DCM/MeOH (v/v) = 10/1) 分离后, 得到中间体 **I'-12**。(208.00 mg, 收率 58.5%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 911.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物: 4-(2-(2-((2'-氯-3'-(5-(2-(4-(甲氧甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-12** 的制备

称量 LiOH·H₂O (100.85 mg, 2.43 mmol), 溶解于水 (10 mL); 将中间体 **I'-12** (215.00 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq) 溶解于 THF (10 mL), 再加入上述 LiOH·H₂O 溶液, 室温搅拌过夜; 旋干 THF, 水相调节 pH 至弱酸性, EtOAc (30 mL) 萃取 2 次。合并有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 粗品经制备 TLC (DCM/MeOH (v/v) = 10/1) 分离后, 得到化合物 **I-12**。(10.00 mg, 收率 4.64%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 897.5 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.98 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.44-3.38 (m, 4H), 3.32 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.78-2.70 (m, 4H), 2.68-2.62 (m, 4H), 2.55-2.51 (m, 4H), 1.98 (s, 3H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 4H), 1.56-1.19 (m, 16H), 1.11 (s, 2H)。

实施例 13

4-(2-(2-((2, 2'-二氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'- d_6)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-13**



中间体: 2-((2, 2'-二氯-3'-(1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'- d_6)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢

-5H-咪唑并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯 **I-13c** 的制备

将 2-((3-溴-2-氯苯基-4,5,6- d_3)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5H-咪唑并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯 **I-3a** (950.00 mg, 1.99 mmol, 1.0 eq) 溶于 DCM (10 mL) 中, 加入 TFA (10 mL), 在环境温度下搅拌 30 min。浓缩反应液, 将残余物溶解在 1, 4-二氧六环 (10 mL) 中, 加入 2-((2-氯-3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷-2-基)苯基-4,5,6- d_3)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5H-咪唑并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯 **I-3b** (660.00 mg, 1.26 mmol, 1.0 eq), $\text{PdCl}_2(\text{dcbp})$ (95.20 mg, 0.13 mmol, 0.1 eq), 无水 Na_2CO_3 (400.60 mg, 3.78 mmol, 3.0 eq) 和水 (5 mL), 所得混合液用微波加热到 110 °C 并反应 3 h, 冷却至环境温度。浓缩反应液, 粗品经硅胶柱柱层析 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1) 分离后, 得到白色固体 **I-13c**。

(420.00 mg, 收率 48.2%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 691.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中间体: 2-((2, 2'-二氯-3'-(5-(2-(4-(甲氧基羰基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1H-咪唑并[4, 5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'- d_6)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5H-咪唑并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯 **I-13h** 的制备

将 **I-13c** (420.00 mg, 0.60 mmol, 1.0 eq) 溶于 DCM (20 mL) 中, 加入 TEA (1 mL) 和 4-(2-氧代乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸甲酯 **I-1f** (130.10 mg, 0.66 mmol, 1.1 eq), 所得混合液在环境温度下搅拌 30 min 后, 加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (636.00 mg, 3.0 mmol, 5.0 eq), 室温反应过夜。加水 (20 mL) 淬灭, 分离有机相, 干燥旋干, 粗品经硅胶柱柱层析 (DCM/MeOH (v/v) = 20/1) 分离后, 得到黄色固体 **I-13h**。

(390.00 mg, 收率 73.7%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 871.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中间体: 4-(2-(2-((2, 2'-二氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1H-咪唑并[4, 5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'- d_6)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5H-咪唑并[4, 5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸甲酯 **I'-13** 的制备

将中间体 **I-13h** (390.00 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq) 溶解于 DCM (5 mL), 一次性加入 TFA (5 mL), 室温下搅拌 30 min, 旋干反应液得到浅黄透明油状物; 将浅黄色透明油状物溶解于 DCM/MeOH (v/v, 10/1), 加入 TEA (1 mL) 和 4-(2-氧代乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸甲酯 **I-1f** (99.45 mg, 0.53 mmol, 1.2 eq), 室温搅拌 30 min; 加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (474.13 mg, 2.23 mmol, 5.0 eq), 室温反应过夜。加水 (20 mL) 淬灭, 分离有机相, 干燥旋干, 粗品经制备 TLC (DCM/MeOH (v/v) = 20/1) 分离后, 得到中间体 **I'-13**。(140.00 mg, 收率 33.2%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 940.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

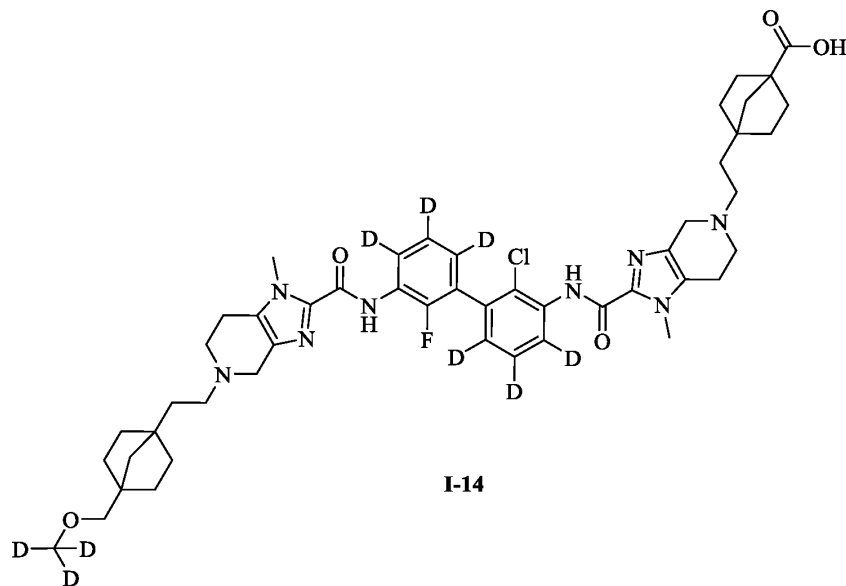
化合物: 4-(2-(2-((2, 2'-二氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1H-咪唑并[4, 5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'- d_6)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5H-咪唑并[4, 5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸甲酯 **I'-13** 的制备

基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'- d_6)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-13** 的制备

称量 LiOH·H₂O (210.00 mg, 5.00 mmol), 溶解于水 (50 mL), 配制成溶液; 将中间体 **I'-13** (140.00 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq) 溶解于 THF (20 mL), 再加入上述 LiOH·H₂O 的溶液 (20 mL), 室温搅拌过夜, 浓缩 THF, 水相调节 pH 至弱酸性, 析出白色固体, 抽滤, 烘干得到 **I-13**。(84.00 mg, 收率 60.9%)。LC-MS MS-ESI (*m/z*) 926.6 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.89 (s, 2H), 3.42-3.30 (m, 6H), 2.79-2.70 (m, 4H), 2.69-2.62 (m, 4H), 2.55-2.51 (m, 4H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 4H), 1.56-1.43 (m, 8H), 1.40 (s, 2H), 1.36-1.22 (m, 6H), 1.11 (s, 2H)。

实施例 14

4-(2-(2-((2'-氯-2'-氟-3'-(5-(2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'- d_6)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-14**



I-14

中间体: 2-((2'-氯-2'-氟-3'-(1-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'- d_6)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸叔丁酯 **I-14c** 的制备

黄色中间体 **I-14c** 是由中间体 **I-14a** (780.0 mg, 1.65 mmol, 1.0 eq), 中间体 **I-14b** (766.78 mg, 1.52 mmol, 1.0 eq), PdCl₂(dppf) (114.62 mg, 0.15 mmol, 0.1 eq), 无水 Na₂CO₃ (724.00 mg, 6.8 mmol, 4.5 eq) 按照中间体 **I-1c** 中的类似步骤制备

而得。(625.65 mg, 收率 59.2%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 669.3 [M+H]⁺。

中间体: 2-((2'-氯-2-氟-3'-(5-(2-(4-(甲氧基羰基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'-d₆)氨甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯 **I-14h**

黄色中间体 **I-14h** 是由中间体 **I-14c** (625.65 mg, 0.94 mmol, 1.0 eq) 和市售的 4-(2-氧代乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸甲酯 **I-1f** (370.80 mg, 1.88 mmol, 2.0 eq), TEA (1 mL), NaBH(OAc)₃ (996.7 mg, 4.7 mmol, 5.0 eq) 按照中间体 **I-1h** 中的类似步骤制备而得。(601.08 mg, 收率 75.1%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 849.4 [M+H]⁺。

中间体: 4-(2-(2-((3'-(5-(叔丁氧羰基)-1-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-2-氯-2'-氟-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'-d₆)氨甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-14i**

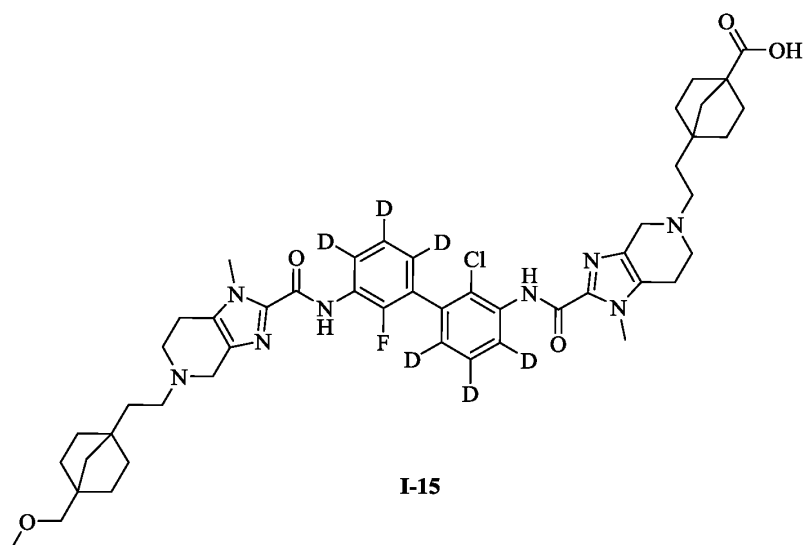
黄色中间体 **I-14i** 由中间体 **I-9h** (601.08 mg, 0.71 mmol, 1.0 eq) 和 LiOH·H₂O (315.86 mg, 7.10 mmol) 按照中间体 **I-2i** 中的类似步骤制备而得。(451.32 mg, 收率 75.9%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 835.4 [M+H]⁺。

化合物: 4-(2-(2-((2-氯-2'-氟-3'-(5-(2-(4-((甲氧基-d₃)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'-d₆)氨甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-14** 的制备

白色化合物 **I-14** 是由中间体 **I-14i** (225.00 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq), TFA (5 mL), TEA (1 mL) 和 2-(4-((甲氧基-d₃)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙醛 **I-1d** (147.15 mg, 0.54 mmol, 2.0 eq), NaBH(OAc)₃ (290.88 mg, 1.35 mmol, 5.0 eq) 按照化合物 **I-5** 中的类似步骤制备而得。(60.00 mg, 收率 24.6%)。LC-MS MS-ESI (m/z) 904.5 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.93 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.42-3.38 (m, 4H), 3.32 (s, 2H), 2.78-2.70 (m, 4H), 2.69-2.61 (m, 4H), 2.57-2.51 (m, 4H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 4H), 1.56-1.21 (m, 16H), 1.11 (s, 2H)。

实施例 15

4-(2-(2-((2-氯-2'-氟-3'-(5-(2-(4-(甲氧基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-c]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'-d₆)氨甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-c]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-15**



化合物：4-(2-(2-((2-氯-2'-氟-3'-(5-(2-(4-(甲氧甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'-*d*₆)氨甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 **I-15** 的制备

白色化合物 **I-15** 是由**中间体 I-14i** (225.00 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq), TFA (5 mL), TEA (1 mL) 和 2-(4-(甲氧甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙醛 **I-2d** (143.05 mg, 0.54 mmol, 2eq), NaBH(OAc)₃ (290.88 mg, 1.35 mmol, 5.0 eq) 按照化合物 **I-5** 中的类似步骤制备而得。(60.00 mg, 收率 25.0%)。LC-MS MS-ESI (*m/z*) 901.5 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.94 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.43-3.38 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.78-2.70 (m, 4H), 2.69-2.60 (m, 4H), 2.57-2.51 (m, 4H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 4H), 1.58-1.22 (m, 16H), 1.12 (s, 2H)。

体外生物学评价

本检测方法用于本发明所述化合物的体外生物学活性评价, 包括体外蛋白水平结合抑制活性评价方法和细胞水平生物学功能活性评价方法。

本检测的目的在于综合评价不同化合物对体外液相 PD-1 和 PD-L1 及 CD80 和 PD-L1 结合的抑制活性和对细胞模型上 PD-1 和 PD-L1 结合后抑制 T 细胞活化信号的阻断影响。

实施例 A 体外 PD-1 和 PD-L1 结合的抑制活性评价

实验主要原理

均相时间分辨荧光法 (HTRF): 本方法应用了融合表达 hFc 标签的重组人 PD-L1 蛋白及融合表达 His 标签的重组人 PD-1 蛋白, 二者为可相互作用的配体和受体。当分别使用含 Eu 元素螯合标记物的 anti-hFc 抗体和含 XL665 荧光素标

记的 anti-His 抗体与上述两个对应标签结合，且通过 320 nm 波长激光激发后，由于配体-受体结合使得能量能够从 Eu 元素转移到 XL665 荧光素上，激发后者发出 665 nm 波长的发射光。而当加入 PD-L1 与 PD-1 相互作用的抑制剂时，配体与受体的结合被破坏，使得 Eu 和 XL665 距离较远，能量不能转移，XL665 不会被激发。

实验材料与设备

带 His 标签的重组人 PD-1 蛋白 (His-PD-1 蛋白, Cat #: 10377-H08H-50)、重组人 PD-L1-Fc 融合蛋白 (PD-L1-Fc 融合蛋白, Cat #: 10084-H02H-100) 购自义翘神州公司 (Sino Biological Inc.)，anti-hFc-Eu³⁺ 抗体、anti-His-XL665 抗体购自 Cisbio 公司，其它相关试剂如稀释缓冲液 (Diluent buffer 5, Cat #: 62DL5DDC)、检测缓冲液 (PPI-Europium detection buffer, Cat #: 61DB9RDF) 等均从 Cisbio 公司购买。荧光检测仪器 Tecan (Spark 10M) 从瑞士 Tecan 公司购买。

实验主要过程

实验过程按照检测试剂使用说明书要求的流程进行。流程如下：

(1) 实验准备：用稀释缓冲液将测试化合物稀释成不同浓度梯度 (在 20 μ L 最终反应体系中最高终浓度为 10 μ M)，将 His-PD-1 蛋白稀释成 800 nM (在 20 μ L 最终反应体系中终浓度 100 nM)，PD-L1-Fc 融合蛋白稀释成 16 nM (终浓度为 2 nM)；用检测缓冲液分别按试剂要求将 anti-His-XL665 抗体和 anti-hFc-Eu³⁺ 抗体稀释 20 倍和 100 倍。

(2) 先将 5 μ L 测试化合物、2.5 μ L PD-L1-Fc 融合蛋白和 2.5 μ L His-PD-1 蛋白溶液混匀后，室温孵育 15 min；随后向该体系加入 5 μ L anti-His-XL665 抗体和 5 μ L anti-hFc-Eu³⁺ 抗体，继续孵育 3 h 后检测。

(3) 检测反应同时设置有对照组，包括未添加测试化合物的 0 %抑制阳性对照、未添加 PD-1 蛋白的 100 %抑制阴性对照。所有检测采用复孔。

(4) 使用荧光检测仪 Tecan (Spark 10M) 检测每孔的荧光信号，激发波长为 320 nm，检测的发射波长分别为 620 nm 和 665 nm。PD-1 和 PD-L1 相互结合的强度参照荧光信号比值 Em665/Em620。

(5) 测试化合物的结合抑制率计算公式：抑制率 (%) = [1 - (检测孔荧光信号比值 - 100 %抑制阴性对照荧光信号比值) / (0 %抑制阳性对照荧光信号比值 - 100 %抑制阴性对照荧光信号比值)] $\times$ 100 %。不同浓度梯度的测试化合物分别计算 PD-1/PD-L1 结合抑制率后，计算 50 %抑制浓度 (IC₅₀)。本发明代表性化合物体外抑制 PD-1 和 PD-L1 结合的 IC₅₀ 数据见下表 2：

表 2 本发明代表性化合物抑制体外 PD-1/PD-L1 结合的 IC₅₀ 数据

化合物 编号	IC ₅₀ (nM)	化合物 编号	IC ₅₀ (nM)	化合物 编号	IC ₅₀ (nM)
I-1	0.72	I-2	1.52	I-3	2.90
I-4	2.80	I-5	1.02	I-6	1.00
I-7	1.38	I-8	1.63	I-9	3.77
I-10	3.59	I-11	4.21	I-12	3.80
I-13	1.23	I-14	0.51		

由上述结果可见，本发明所述的化合物具有很好的抑制体外 PD-1/PD-L1 的活性，本发明所述的通式 (I) 的化合物同样具有抑制 PD-1/PD-L1 的活性。

实施例 B 体外 CD80 和 PD-L1 结合的抑制活性评价

实验主要原理

除 PD-1 外，PD-L1 也可通过与 CD80 结合，发挥免疫抑制活性。同样地，体外 CD80 与 PD-L1 结合或结合抑制实验也可通过均相时间分辨荧光法(HTRF)进行检测。当使用 anti-hFc-Eu³⁺抗体和 anti-His-XL665 抗体分别与融合表达于 PD-L1 的 hFc 标签及融合表达于 CD80 的 His 标签结合，且 320 nm 波长激光激发后，由于 PD-L1 与 CD80 的结合使得能量可以从 Eu 元素转移到 XL665 荧光素上，激发后者发光。当加入 PD-L1 与 CD80 相互作用的抑制剂时，二者的结合被破坏，使得 Eu 和 XL665 距离较远，能量不能转移，XL665 不会被激发。

实验材料与设备

带 His 标签的重组人 CD80 蛋白(His-CD80 蛋白, Cat #: 10698-H08H-100)、重组人 PD-L1-Fc 融合蛋白(PD-L1-Fc 融合蛋白, Cat #: 10084-H02H-100)购自义翘神州公司(Sino Biological Inc.)，anti-hFc-Eu³⁺抗体、anti-His-XL665 抗体购自 Cisbio 公司，其它相关试剂如稀释缓冲液(Diluent buffer 5, Cat #: 62DL5DDC)、检测缓冲液(PPI-Europium detection buffer, Cat #: 61DB9RDF)等均从 Cisbio 公司购买。荧光检测仪器 Tecan (Spark 10M) 从瑞士 Tecan 公司购买。

实验主要过程

实验过程按照检测试剂使用说明书要求的流程进行(Invitrogen)。流程如下：

(1) 实验准备：用稀释缓冲液将测试化合物稀释成不同浓度梯度(在 20 μL 最终反应体系中最高终浓度为 10 μM)，将 His-CD80 蛋白稀释成 800 nM (在 20 μL 最终反应体系中终浓度 100 nM)，PD-L1-Fc 融合蛋白稀释成 16 nM (终浓度为 2 nM)；用检测缓冲液分别按试剂要求将 anti-His-XL665 抗体和 anti-hFc-Eu³⁺抗体稀释 20 倍和 100 倍。

(2) 先将 5 μL 测试化合物、2.5 μL His-CD80 蛋白和 2.5 μL PD-1-Fc 融合蛋

白溶液混匀后，室温孵育 15 min；随后向该体系加入 5 μL anti-His-XL665 抗体和 5 μL anti-hFc-Eu³⁺抗体，继续孵育 3 h 后检测。

(3) 检测反应同时设置有对照组，包括未添加测试化合物的 0 %抑制阳性对照、未添加 CD80 蛋白的 100 %抑制阴性对照。所有检测采用复孔。

(4) 使用荧光检测仪 Tecan (Spark 10M) 检测每孔的荧光信号，激发波长为 320 nm，检测的发射波长分别为 620 nm 和 665 nm。CD80/PD-L1 相互结合的强度参照荧光信号比值 Em665/Em620。

(5) 测试化合物的结合抑制率计算公式：抑制率 (%) = [1- (检测孔荧光信号比值-100 %抑制阴性对照荧光信号比值)] / (0 %抑制阳性对照荧光信号比值-100 %抑制阴性对照荧光信号比值) × 100 %。不同浓度梯度的测试化合物分别计算 CD80/PD-L1 结合抑制率后，计算 50 %抑制浓度 (IC₅₀)。本发明代表性化合物体外抑制 CD80 和 PD-L1 结合的 IC₅₀ 数据见表 3：

表 3 本发明代表性化合物抑制体外 CD80/PD-L1 结合的 IC₅₀ 数据

化合物 编号	IC ₅₀ (nM)	化合物 编号	IC ₅₀ (nM)	化合物 编号	IC ₅₀ (nM)
I-1	0.58	I-2	1.09	I-3	1.78
I-4	1.75	I-5	1.12	I-6	0.95
I-7	1.94	I-8	1.77	I-9	3.42
I-10	4.26	I-11	3.21	I-12	2.94
I-13	1.44	I-14	0.37		

由上述结果可见，本发明所述的化合物具有很好的抑制体外 CD80/PD-L1 的活性，本发明所述的通式 (I) 的化合物同样具有抑制 CD80/PD-L1 的活性。

实施例 C 细胞水平免疫检查点 PD-1 和 PD-L1 介导的抑制 T 细胞活化信号的评价

作为免疫检查点分子，PD-1 主要表达于活化的 T 细胞表面，而其配体 PD-L1 则表达广泛。除了抗原递呈细胞如树突状细胞、巨噬细胞、B 细胞外，许多肿瘤细胞也可通过上调 PD-L1 的表达来实现抑制抗肿瘤免疫效应。对于正常免疫应答而言，抗原递呈细胞除了通过免疫共刺激分子激活 T 细胞外，还表达 PD-L1 配体分子等，与活化 T 细胞表面 PD-1 分子结合，从而抑制 T 细胞活化，避免了 T 细胞过度增殖活化而造成对周围正常组织的损伤。

实验主要原理

为了检测 PD-1 和 PD-L1 相互作用对免疫反应中 T 细胞活化信号的影响，构建稳定表达人 PD-L1 分子和抗 CD3 单链抗体 (ScFv) 的 CHO-PD-L1-CD3L 细胞以及稳定表达人 PD-1 分子和 NFAT 报告基因的 Jurkat-PD-1-NFAT 细胞。当两

种细胞共同孵育时, CHO 细胞表面抗 CD3ScFv 和 Jurkat 细胞的膜 CD3 分子结合, 会向 Jurkat 细胞内传递活化信号, 但由于同时有 CHO 细胞表面 PD-L1 和 Jurkat 细胞表面的 PD-1 分子结合而向内传递抑制活化信号, 使荧光素酶报告基因不能表达。当加入免疫检查点抗体或小分子抑制剂后, PD-1 与 PD-L1 的结合被阻断, CD3ScFv 抗体与 CD3 交联介导 T 细胞活化信号所激活的 NFAT 通路不再受到抑制信号的影响, 下游荧光素酶报告基因开始表达。通过加入催化底物可检测到与报告基因活化呈正比的化学发光信号。

实验材料与设备

表达人 PD-L1 分子和抗 CD3 单链抗体 (ScFv) 的 CHO-PD-L1-CD3L 细胞以及稳定表达人 PD-1 分子和 NFAT 报告基因的 Jurkat-PD-1-NFAT 细胞均由陈博博士(康诺亚生物医药科技(成都)有限公司)自主构建并赠送。用于转染细胞稳定培养的 Puromycin (Cat # 540411) 和 Hygromycin B (Cat # V900372) 购自 Sigma, PMA (Cat # P1585) 购自 Sigma 公司, 抗人 PD-L1 抗体 (Cat # GMP-A066) 购自 Novoprotein 公司。荧光素酶的底物液 (Cat # E6485) 和荧光素酶专用细胞裂解液 5×(Cat # E1531) 均购自 Promega 公司。荧光检测仪器 Tecan (Spark 10M) 购自瑞士 Tecan 公司。

实验主要过程

(1) 实验前一天, 在 96 孔细胞培养板接种 100 μ L 的 CHO-PD-L1-CD3L 细胞(约 4×10^4 个/孔), 培养基为含有 10 % FBS、8 μ g/mL Puromycin 和 200 μ g/mL Hygromycin B 的 DMEM/F12, 37 °C 培养过夜;

(2) 使用 0.1% PBST 先将测试化合物稀释成不同的浓度梯度, 加入 96 孔板中, 预先孵育 30 min; 并使用含有 10 % FBS、8 μ g/mL Puromycin 和 200 μ g/mL Hygromycin B 的 RPMI 1640 完全培养基将 Jurkat-PD-1-NFAT 细胞计数调整为 2×10^5 个/mL, 同时加入 100 ng/mL 的 PMA (使用 DMSO 配制储存液浓度为 10 mg/mL) 用于放大 T 细胞活化信号; 向 96 孔板中每孔加入上述 100 μ L 的 Jurkat-PD-1-NFAT 细胞, 进行共培养;

(3) 检测反应同时设置有对照组, 包括未添加测试化合物的溶剂对照和加入抗人 PD-1 抗体作为实验体系的阳性对照。所有检测采用复孔;

(4) 继续在 37 °C 孵育 6 h 后, 直接加入 40 μ L 的 5×细胞裂解液, 混匀后室温放置 10 min 以完全裂解细胞; 取 50 μ L 裂解后的细胞溶液转入荧光检测板, 并加入 30 μ L 荧光素酶底物液, 立即在荧光检测仪上选择化学发光检测程序进行测定。

(5) 测试化合物的细胞水平 T 细胞活化信号的抑制率计算公式: T 细胞活化信号的抑制率 (%) = (检测孔化学发光原始数值-溶剂对照)/(化合物检测孔中

测得的最高化学发光原始数值-溶剂对照) × 100 %。不同浓度梯度的测试化合物分别计算 T 细胞活化信号的抑制率后, 进一步计算 50 %抑制浓度 (EC₅₀)。本发明化合物阻断 PD-1 和 PD-L1 介导的 T 细胞活化抑制信号的 EC₅₀ 数据见表 4:

表 4 本发明化合物阻断 PD-1/PD-L1 介导的 T 细胞活化抑制信号的 EC₅₀

化合物编号	EC ₅₀ (nM)	化合物 编号	EC ₅₀ (nM)	化合物 编号	EC ₅₀ (nM)
I-1	13.8	I-2	19.8	I-3	10.6
I-4	9.72	I-5	12.5	I-6	12.5
I-7	19.6	I-8	45.1	I-9	28.1
I-10	29.9	I-11	58.4	I-12	47.9
I-13	26.2	I-14	15.1	I-15	18.9

由上述结果可见, 本发明所述的化合物具有在细胞水平有效阻断免疫检查点介导的 T 细胞活化抑制信号的活性, 本发明所述的通式 (I) 的化合物同样具有阻断 PD-1/PD-L1 介导的 T 细胞活化信号抑制活性。

实施例 D 药代动力学试验

取 24 只 6-8 周龄 B-hPD-1/hPD-L1 mice 雌小鼠, 购于百奥赛图江苏基因生物技术有限公司。随机分组 4 组, 每组 6 只, 将受试化合物配制于含 5% DMSO、60% PEG400 和 35%纯化水的溶媒中, 包括 **I-1** 和 3 个对照分子 **Example 17**、**化合物 14 (INCB086550)**、和**实施例 180**, 口服给予化合物 50 mg/kg, 1 次/天, 于第 18 天给药后通过眼底静脉丛交替采血, 取血时间点为 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 24 h 和 32h。收集血液约 0.1 mL 于离心管中 (肝素钠抗凝), 5000 rpm 离心 5 min, 分离血浆, 于-20 °C 冻存待测。血浆样品处理后, 利用液质联用仪 (LC-MS/MS) 测定血浆中化合物浓度。运用 Phoenix WinNonlin 7.0 计算药代动力学参数。数据总结见表 5。

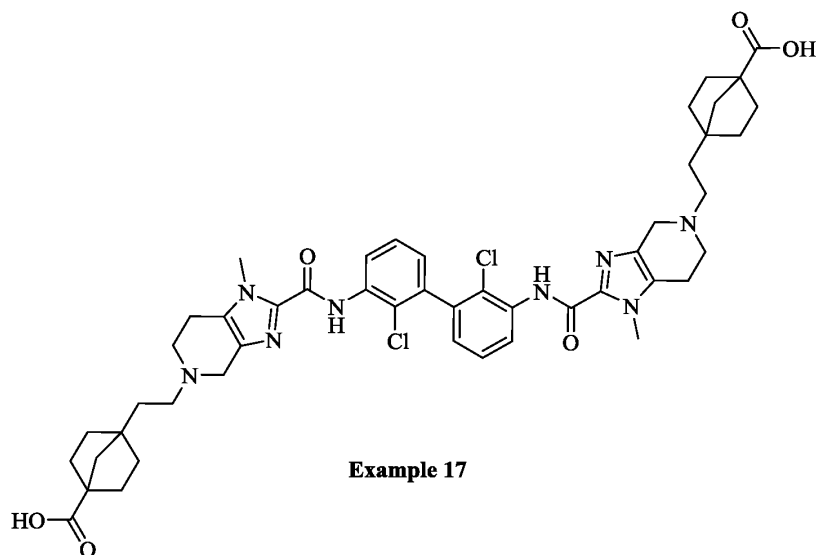
表 5 不同化合物重复给药后在人源化小鼠体内的药代参数特征

化合物	AUC ₍₀₋₁₂₎ (h*µg/mL)	T _{1/2} (h)	MRT (h)
I-1	122.6	10.3	13.5
^a Example 17	67.4	4.2	5.8
^b 化合物 14 (INCB086550)	15.8	3.9	5.1
^c 实施例 180	33.7	3.8	5.6

^a**Example 17** 是 Incyte 公司在专利 WO2019/217821 文件中的第 64 页公开的化合物, 发明人参考其中的合成方法合成了该化合物, 以用于作对照分子。**Example 17** 的化学结构经过了 LC-MS MS-ESI (m/z) 911.4 [M+H]⁺确认, 同时因

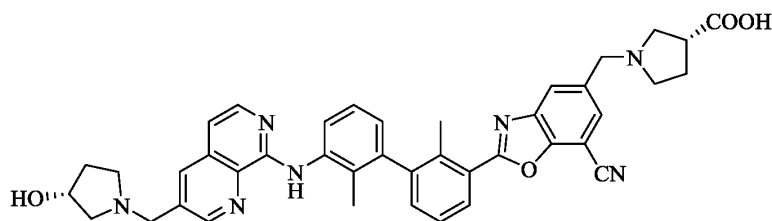
Example 17 的溶解度不佳,核磁样品中加入了助溶解的氢氧化钠溶液 (**Example 17** 与氢氧化钠的摩尔比为 1 比 2), 随后向其中加入 MeOD 用于结构确证。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.45 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.12-7.07 (m, 2H), 3.95 (d, $J = 14.4$ Hz, 6H), 3.55 (s, 4H), 2.96-2.84 (m, 4H), 2.72-2.82 (m, 4H), 2.70-2.62 (m, 4H), 2.00- 1.88 (m, 4H), 1.87-1.78 (m, 4H), 1.66-1.37 (m, 16H). 的结构确认, 该化合物的结构式如下:



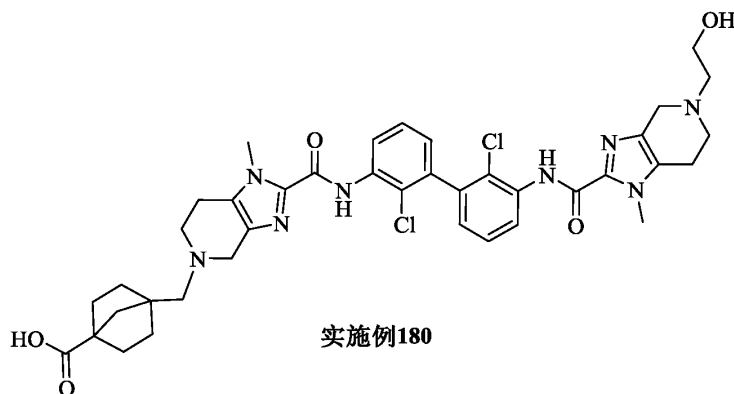
^b **化合物 14 (INCB086550)** 是 Incyte 公司在专利 CN110267953A 中的表 2 中公开的化合物, 发明人参考其中的合成方法合成了该化合物, 以用于作对照分子。**化合物 14 (INCB086550)** 是临床进展最快的一种小分子 PD-L1 抑制剂, 目前处于 2 期研究中。

化合物 14 (INCB086550) 化学结构经过了 LC-MS MS-ESI (m/z) 694.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 和 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ ppm 9.31 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.09-8.03 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.54 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.85-3.65 (m, 4H), 2.84-2.69 (m, 3H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.58-2.46 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (dd, $J = 9.6, 3.6$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 1H). 的结构确认, 该化合物的结构式如下:



化合物14 (INCB086550)

^c**实施例 180** 是 Incyte 公司在专利 CN110267953A 中公开的实施例, 发明人参考其中的合成方法合成了该化合物, 以用于作对照分子。**实施例 180** 化学结构经过了 LC-MS MS-ESI (m/z) 775.0 $[M+H]^+$ 和 1H -NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 9.90 (s, 2H), 8.38 (dd, $J = 7.6, 2.7$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.57 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.51-3.46 (m, 4H), 2.85-2.77 (m, 4H), 2.70-2.64 (m, 4H), 2.64-2.59 (m, 4H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.54-1.22 (m, 6H). 的结构确认, 该化合物的结构式如下:



实施例180

由上述结果可见, 本发明所述的代表性化合物在 50mg/kg 重复给药后, 小鼠体内血浆暴露量 (AUC_{0-4})、体内平均滞留时间 (MRT) 和半衰期 ($T_{1/2}$) 均显著高于 3 个对照分子。重复给药能更好体现临床治疗条件下的药代特征, 相比对照分子, 本发明所述化合物在重复给药后体内暴露量和持续暴露时间 ($AUC/T_{1/2}$) 均有预料不到的提高, 有助于临床治疗中更好地发挥抗肿瘤活性。

实施例 E 肿瘤组织分布试验

取 16 只 B-hPD-1/hPD-L1 mice 人源化雌小鼠, 6-8 周龄, 购于百奥赛图江苏基因生物技术有限公司, 适应 1 周后, 皮下接种 MC38-PD-L1 细胞, 2×10^6 个/部位, 待肿瘤生长到约 200mm³ 后, 分 4 组, 每组 4 只。将受试化合物配制于含 5% DMSO、60% PEG400 和 35% 纯化水的溶媒中, 包括 **1-1** 和 3 个对照分子 **Example 17**、**化合物 14 (INCB086550)**、和**实施例 180**, 口服给予化合物 50 mg/kg, 1 次/天, 于第 18 天给药 4h、24h 后取血和肿瘤组织。称取一定量的组织, 加磷

酸盐缓冲盐（PBS）溶液匀浆，经样品处理后，进 LC-MS/MS 分析，测定血浆和组织中化合物浓度。实验结果见表 6、图 1 和图 2。

表 6 不同化合物重复给药后在人源化小鼠体内肿瘤组织分布

肿瘤组织	时间	I-1	Example 17	化合物 14 (INCB086550)	实施例 180
平均浓度 (μg/g)	4 h	39.2	5.0	6.6	4.5
	24 h	27.2	1.0	3.6	0.9
I-1 与对照分子的比值	4 h	1.0	7.8	5.9	8.7
	24 h	1.0	27.2	7.6	30.2

由上述结果可见，在重复给药后，本发明所述的代表性化合物在肿瘤组织中的浓度明显高于血浆，即 4h 和 24h 的肿瘤组织浓度是血浆的 4-6 倍和 17-27 倍；同时在相同给药条件下，4h 和 24h 的肿瘤组织浓度是对照分子的 5-8 倍和 7-30 倍，说明本发明化合物表现出良好的肿瘤组织靶向性。与对照分子相比，本发明化合物在肿瘤组织上具有预料不到的富集和靶向效应。

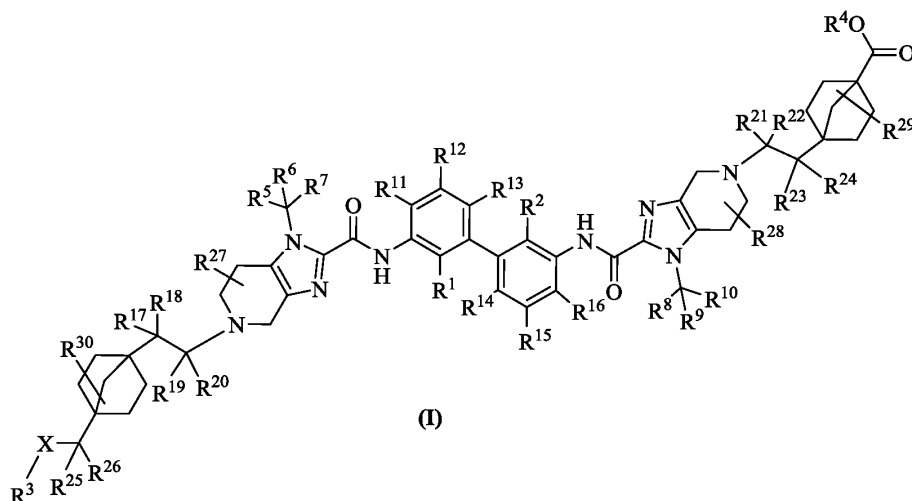
产业上的可应用性

本发明的联苯类化合物具有优异的 PD-L1 抑制活性，可成为治疗或预防与该作用相关的疾病的药物。

以上所述仅是本发明的优选实施方式，应当指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明原理的前提下，还可以做出若干改进和润饰，这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

权 利 要 求 书

1. 一种式 (I) 的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐、前体或代谢产物，



其中，

R^1 和 R^2 相同或不同，选自 C_1 - C_6 烷基、氰基、卤素；

R^3 选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 炔基 C_1 - C_6 烷基、卤代 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、单 C_1 - C_6 烷基氨基 C_1 - C_6 烷基、双 C_1 - C_6 烷基氨基 C_1 - C_6 烷基、卤代 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{14} 环烷基、3 元至 14 元杂环烷基、 C_3 - C_{14} 环烷基- C_1 - C_4 烷基、3 元至 14 元杂环烷基- C_1 - C_4 烷基；

R^4 选自氢、 C_1 - C_6 烷基，其中所述的 C_1 - C_6 烷基任选地被一个或多个选自羟基、羧基和卤素的取代基取代；

X 选自 -O-、-S-；

R^5 - R^{26} 选自氢原子；

R^{27} - R^{30} 选自氢原子；

其中，上述 R^1 - R^{30} 定义中各基团中的至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐、前体或代谢产物，

其中，

R^1 和 R^2 相同或不同，选自甲基、甲基- d_3 (CD_3)、氰基、氟、氯、溴；

R^3 选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基 C_1 - C_6 烷基-、 C_2 - C_6 炔基 C_1 - C_6 烷基-、卤代 C_1 - C_6 烷基-、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基-、单 C_1 - C_6 烷基氨基 C_1 - C_6 烷基-、双 C_1 - C_6 烷基氨基 C_1 - C_6 烷基-、卤代 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基-、 C_3 - C_{14} 环烷基-、3 元至 14 元杂环烷基-、 C_3 - C_{14} 环烷基- C_1 - C_4 烷基-、3 元至 14 元杂环烷基- C_1 - C_4 烷基-；

R^4 选自氢、 C_1 - C_6 烷基，其中所述的 C_1 - C_6 烷基任选地被一个或多个选自羟基和卤素的取代基取代；

X 选自-O-；

R^5 - R^{26} 选自氢原子，其中至少 1 个氢原子被氘（D）替代；

R^{27} - R^{30} 选自氢原子，优选地其中至少 1 个氢原子被氘（D）替代，氘代位置在相应脂肪环和脂肪杂环上的任意位置。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐、前体或代谢产物，

其中，

R^1 和 R^2 相同或不同，选自甲基、甲基- d_3 (CD_3)、氰基、氟、氯、溴；

R^3 选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基 C_1 - C_6 烷基-、 C_2 - C_6 炔基 C_1 - C_6 烷基-、卤代 C_1 - C_6 烷基-、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基-、单 C_1 - C_6 烷基氨基 C_1 - C_6 烷基-、双 C_1 - C_6 烷基氨基 C_1 - C_6 烷基-、卤代 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基-、 C_3 - C_{14} 环烷基、3 元至 14 元杂环烷基、 C_3 - C_{14} 环烷基- C_1 - C_4 烷基-、3 元至 14 元杂环烷基- C_1 - C_4 烷基-；

R^4 选自氢、 C_1 - C_6 烷基，其中所述的 C_1 - C_6 烷基任选地被一个或多个选自羟基和卤素的取代基取代；

X 选自-O-；

R^5 - R^{26} 选自氢原子，优选地其中至少 1 个氢原子被氘（D）替代；

R^{27} - R^{30} 选自氢原子，其中至少 1 个氢原子被氘（D）替代，氘代位置在相应脂肪环和脂肪杂环上的任意位置。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐、前体或代谢产物，

其中，

R^1 和 R^2 相同或不同，选自甲基、甲基- d_3 (CD_3)、氰基、氟、氯；

R^3 选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基 C_1 - C_6 烷基-、 C_2 - C_6 炔基 C_1 - C_6 烷基-、卤代 C_1 - C_6 烷基-、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基-、单 C_1 - C_6 烷基氨基 C_1 - C_6 烷基-、双 C_1 - C_6 烷基氨基 C_1 - C_6 烷基-、卤代 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基-、 C_3 - C_{14} 环烷基、3 元至 14 元杂环烷基，这些基团中的至少 1 个氢原子被氘（D）替代；

R^4 选自氢、 C_1 - C_6 烷基，其中所述的 C_1 - C_6 烷基任选地被卤素取代；

X 选自-O-；

R^5 - R^{26} 选自氢原子，优选地其中至少 1 个氢原子被氘（D）替代；

R^{27} - R^{30} 选自氢原子，优选地其中至少 1 个氢原子被氘（D）取代，氘代位置在相应脂肪环和脂肪杂环上的任意位置。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐、前体或

代谢产物，

其中，

R^1 和 R^2 相同或不同，选自甲基、甲基- d_3 (CD_3)、氰基、氟、氯；

R^3 选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基 C_1 - C_6 烷基-、 C_2 - C_6 炔基 C_1 - C_6 烷基-、卤代 C_1 - C_6 烷基-、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基-、卤代 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基-；

R^4 选自氢、 C_1 - C_6 烷基，其中所述的 C_1 - C_6 烷基任选地被卤素取代；

X 选自-O-；

R^5 - R^{26} 为氢原子且其中至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代；

R^{27} - R^{30} 选自氢原子，优选地其中至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代，氘代位置在相应脂肪环和脂肪杂环上的任意位置。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐、前体或代谢产物，

其中，

R^1 和 R^2 相同或不同，选自甲基、甲基- d_3 、氰基、氟、氯；

R^3 选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基 C_1 - C_6 烷基-、 C_2 - C_6 炔基 C_1 - C_6 烷基-、卤代 C_1 - C_6 烷基-、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基-、卤代 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基-；

R^4 选自氢、 C_1 - C_6 烷基，其中所述的 C_1 - C_6 烷基任选地被卤素取代；

X 选自-O-；

R^5 - R^{26} 选自氢原子，优选地其中至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代；

R^{27} - R^{30} 选自氢原子且其中至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代，氘代位置在相应脂肪环和脂肪杂环上的任意位置。

7. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐、前体或代谢产物，

其中，

R^1 和 R^2 相同或不同，选自甲基、甲基- d_3 (CD_3)、氰基、氟、氯；

R^3 选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基 C_1 - C_6 烷基-、 C_2 - C_6 炔基 C_1 - C_6 烷基-、卤代 C_1 - C_6 烷基-、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基-、卤代 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基-，这些基团中的至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代；

R^4 选自氢；

X 选自-O-；

R^5 - R^{26} 选自氢原子，优选地其中至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代；

R^{27} - R^{30} 选自氢原子，优选地其中至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代，氘代位置在相应脂肪环和脂肪杂环上的任意位置。

8. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐、前体或

代谢产物，

其中， R^1 和 R^2 相同或不同，选自甲基、氰基、卤素；

R^3 选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基 C_1 - C_6 烷基-、 C_2 - C_6 炔基 C_1 - C_6 烷基-、卤代 C_1 - C_6 烷基-、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基-、卤代 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基-，这些基团中的至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代；

R^4 选自氢、 C_1 - C_6 烷基；

X 选自 -O-；

R^5 - R^{26} 选自氢原子；

R^{27} - R^{30} 选自氢原子。

9. 根据权利要求 8 所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐、前体或代谢产物，

其中， R^1 和 R^2 相同或不同，选自甲基、氰基、氟、氯；

优选的， R^1 和 R^2 相同或不同，选自甲基、氟、氯；

优选的， R^1 和 R^2 相同或不同，选自甲基、氯。

10. 根据权利要求 8 所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐、前体或代谢产物，

其中， R^3 选自氢、 C_1 - C_6 烷基、卤代 C_1 - C_6 烷基，这些基团中的至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代；

优选的， R^3 选自 C_1 - C_6 烷基， C_1 - C_6 烷基中的至少 1 个氢原子被氘 (D) 替代；

优选的， R^3 选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基，这些基团中的至少 1 个氢原子被氘 (D) 取代。

11. 根据权利要求 10 所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐、前体或代谢产物，

其中， R^3 定义的基团中的 1-15 个氢原子被氘 (D) 替代，优选 1-9 个氢原子被氘 (D) 替代。

12. 根据权利要求 8 所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐、前体或代谢产物，

其中， R^4 选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基；

优选的， R^4 选自氢。

13. 根据权利要求 1-12 任一项所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐、前体或代谢产物，其中所述化合物选自：

4-(2-(2-((2, 2'-二氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基)氮甲酰

基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸;

4-(2-(2-((2-氯-2'-氟-3'-(5-(2-(4-((甲氧基-*d*₃)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基)氮甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸;

4-(2-(2-((2'-氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基-*d*₃)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氮甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸;

4-(2-(2-((2-氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基-*d*₃)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氮甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸;

4-(2-(2-((2, 2'-二氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基-*d*₃)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基-*d*₃)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基)氮甲酰基)-1-(甲基-*d*₃)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸;

4-(2-(2-((2, 2'-二氯-3'-(5-(2-(4-(甲氧基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基-*d*₃)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基)氮甲酰基)-1-(甲基-*d*₃)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸;

4-(2-(2-((2-氯-2'-氟-3'-(5-(2-(4-((甲氧基-*d*₃)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基-*d*₃)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基)氮甲酰基)-1-(甲基-*d*₃)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸;

4-(2-(2-((2-氯-2'-氟-3'-(5-(2-(4-(甲氧基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基-*d*₃)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基)氮甲酰基)-1-(甲基-*d*₃)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸;

4-(2-(2-((2-氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基-*d*₃)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基-*d*₃)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氮甲酰基)-1-(甲基-*d*₃)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸;

4-(2-(2-((2-氯-3'-(5-(2-(4-(甲氧甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸;

4-(2-(2-((2'-氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸;

4-(2-(2-((2'-氯-3'-(5-(2-(4-(甲氧甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸;

4-(2-(2-((2, 2'-二氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'- d_6)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸;

4-(2-(2-((2-氯-2'-氟-3'-(5-(2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'- d_6)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸;

4-(2-(2-((2'-氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'- d_6)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸;

4-(2-(2-((2-氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基- d_3)甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'- d_6)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸;

4-(2-(2-((2, 2'-二氯-3'-(5-(2-(4-(甲氧甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'- d_6)氨甲酰基)-1-(甲基- d_3)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基)乙基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸;

4-(2-(2-((2-氯-2'-氟-3'-(5-(2-(4-(甲氧甲基)双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙基)-1-(甲基- d_3)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5,

5', 6, 6'-*d*₆) 氨甲酰基)-1-(甲基-*d*₃)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基) 乙基) 双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸;

4-(2-(2-((2'-氯-3'-(5-(2-(4-(甲氧甲基) 双环[2.2.1]庚烷-1-基) 乙基)-1-(甲基-*d*₃)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'-*d*₆) 氨甲酰基)-1-(甲基-*d*₃)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基) 乙基) 双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸;

4-(2-(2-((2'-氯-3'-(5-(2-(4-(甲氧甲基) 双环[2.2.1]庚烷-1-基) 乙基)-1-(甲基-*d*₃)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-甲基-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'-*d*₆) 氨甲酰基)-1-(甲基-*d*₃)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基) 乙基) 双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸;

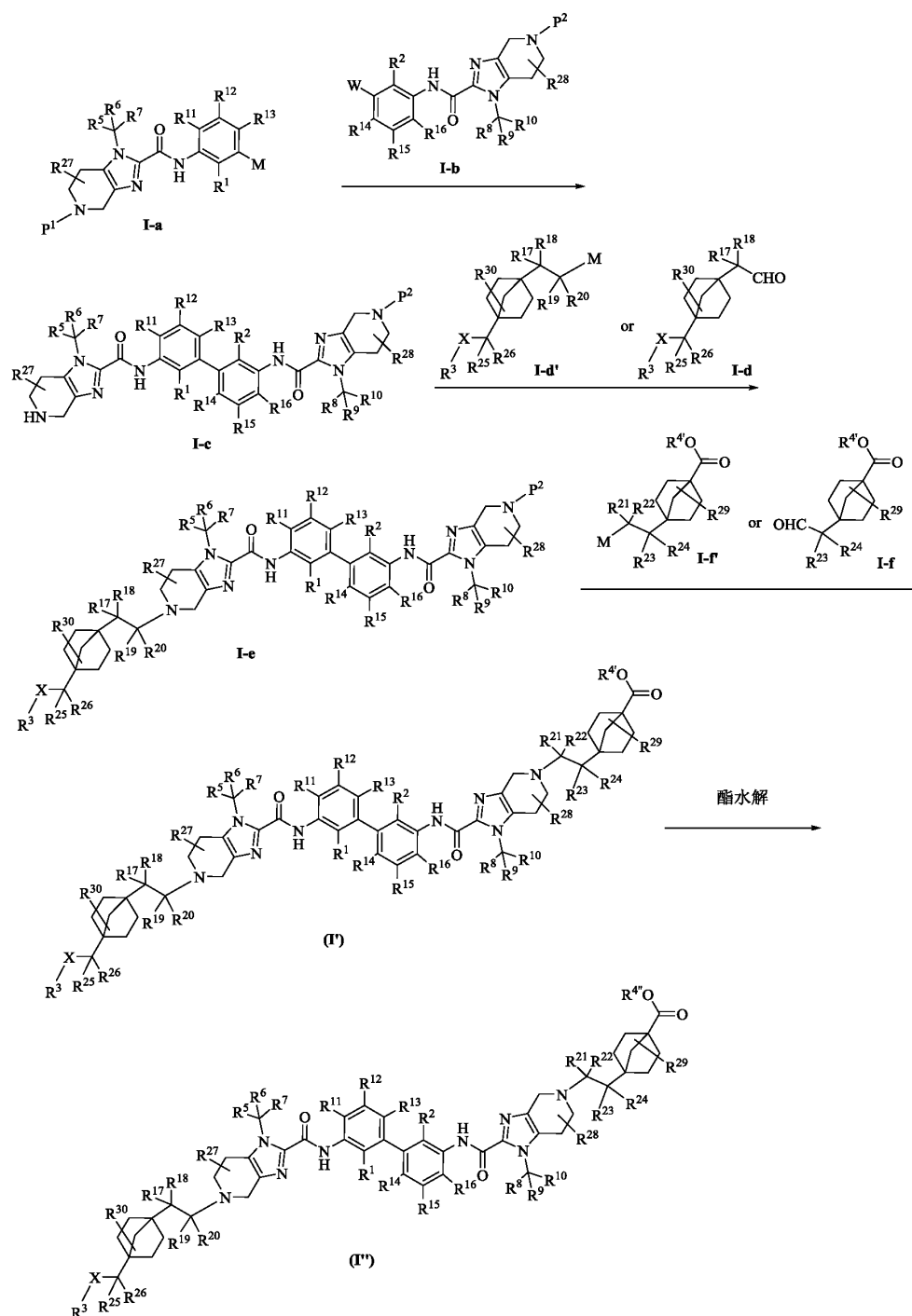
4-(2-(2-((2'-氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基-*d*₃) 甲基) 双环[2.2.1]庚烷-1-基) 乙基)-1-(甲基-*d*₃)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2-(甲基-*d*₃)-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'-*d*₆) 氨甲酰基)-1-(甲基-*d*₃)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基) 乙基) 双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸;

4-(2-(2-((2'-氯-3'-(5-(2-(4-((甲氧基-*d*₃) 甲基) 双环[2.2.1]庚烷-1-基) 乙基)-1-(甲基-*d*₃)-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-2'-(甲基-*d*₃)-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'-*d*₆) 氨甲酰基)-1-(甲基-*d*₃)-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基) 乙基) 双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸;

4-(2-(2-((2'-氯-2'-氟-3'-(5-(2-(4-((甲氧基-*d*₃) 甲基) 双环[2.2.1]庚烷-1-基) 乙基)-1-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'-*d*₆) 氨甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基) 乙基) 双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸;

4-(2-(2-((2'-氯-2'-氟-3'-(5-(2-(4-(甲氧甲基) 双环[2.2.1]庚烷-1-基) 乙基)-1-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-2-甲酰胺基)-[1, 1'-联苯基]-3-基-4, 4', 5, 5', 6, 6'-*d*₆) 氨甲酰基)-1-甲基-1, 4, 6, 7-四氢-5*H*-咪唑并[4, 5-*c*]吡啶-5-基) 乙基) 双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸。

14. 权利要求 1-13 任一项所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐、前体或代谢产物的制备方法, 包括以下步骤:



1) 使式 (I-a) 所示化合物在第一溶剂中经第一酸、第一碱或者催化氢解脱去保护基 P^1 , 所得产物未经分离纯化, 进一步与式 (I-b) 所示化合物在第二溶剂中并且在第一催化剂和第二碱存在下发生 Suzuki 反应得到式 (I-c) 所示化合物

物；

2) 在第三溶剂中，使式(I-c)所示化合物和式(I-d)所示化合物在第一还原剂存在下发生还原胺化反应得到式(I-e)所示化合物；或者，

在第四溶剂中，使式(I-c)所示化合物与式(I-d')所示化合物在第三碱存在下发生亲核取代反应得到式(I-e)所示化合物；

3) 在第五溶剂中，使式(I-e)所示化合物和式(I-f)所示化合物在第二还原剂存在下发生还原胺化反应得到作为式(I)所示化合物的式(I')所示化合物；或者，

在第六溶剂中，使式(I-e)所示化合物与式(I-f)所示化合物在第四碱存在下发生亲核取代反应得到作为式(I)所示化合物的式(I')所示化合物；

任选地，还包括

4) 在第五碱存在下，使式(I')所示化合物经过酯水解反应得到式(I'')所示化合物；

其中：

X、R¹-R³⁰的定义如权利要求1-13任一项所述；

R⁴除了不为氢以外，其定义与R⁴相同；

R^{4''}为氢；

M选自硼酸酯或硼酸，优选地选自4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷、联硼酸新戊二醇酯、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)B(OBu-*n*)₃、B(OPr-*i*)₃；或者，

M选自溴、碘、氯、氟、CF₃SO₃- (OTf)；

W选自硼酸酯或硼酸，优选地选自4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷、联硼酸新戊二醇酯、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)B(OBu-*n*)₃、B(OPr-*i*)₃；或者，

W选自溴、碘、氯、氟、CF₃SO₃- (OTf)；

P¹和P²是保护基，可相同或不同，优选地选自Boc(叔丁氧羰基)、Fmoc(9-芴甲氧羰基)、Cbz(*N*-苄氧羰基)、甲磺酰基、对甲苯磺酰基、乙酰基、甲氧羰基、乙氧羰基、((2-三甲基硅)乙氧)甲基(SEM)、四氢-2*H*-吡喃-2-基(THP)。

15. 根据权利要求14所述的制备方法，其中，

所述的第一酸优选地选自三氟乙酸(TFA)、盐酸(HCl)、醋酸(HOAc)、氢溴酸(HBr)；

所述的第一碱优选地选自哌啶、二乙胺；

所述的第一溶剂优选地选自二氯甲烷(DCM)、1,2-二氯乙烷、甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)、1,4-二氧六环(1,4-dioxane)、四氢呋喃(THF)、乙腈(MeCN)、

N,N'-二甲基甲酰胺 (DMF);

所述第一催化剂优选地选自 1, 1'-双(二环己基膦基)二茂铁二氯化钯 ($\text{PdCl}_2(\text{dcypf})$)、醋酸钯 ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$)、二氯化钯 (PdCl_2)、三(二亚苄基丙酮)二钯 ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)、[1, 1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$)、[1, 1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$)、四(三苯基膦)钯 ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、双(三环己基膦)二氯化钯 ($\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{Cy})_3)_2$)、2-二环己基膦-2', 6'-二甲氧基联苯 (SPhos);

所述第二碱优选地选自有机碱和无机碱类, 例如三乙胺 (TEA)、*N,N'*-二异丙基乙基胺 (DIPEA)、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基氨基锂、醋酸钾 (KOAc)、叔丁醇钠 ($\text{NaOBu-}t$)、叔丁醇钾 ($\text{KOBu-}t$)、氢化钠 (NaH)、磷酸钾 (K_3PO_4)、碳酸钠 (Na_2CO_3)、碳酸钾 (K_2CO_3)、氢氧化锂 (KOH)、氢氧化钠 (NaOH);

所述第二溶剂优选地选自 1, 4-二氧六环 (1, 4-dioxane)、四氢呋喃 (THF)、乙腈 (MeCN)、*N,N'*-二甲基甲酰胺 (DMF), 以及这些溶剂与水以不同比例形成的混合溶剂;

第一还原剂和第二还原剂优选地选自醋酸硼氢化钠、硼氢化钠、氰基硼氢化钠;

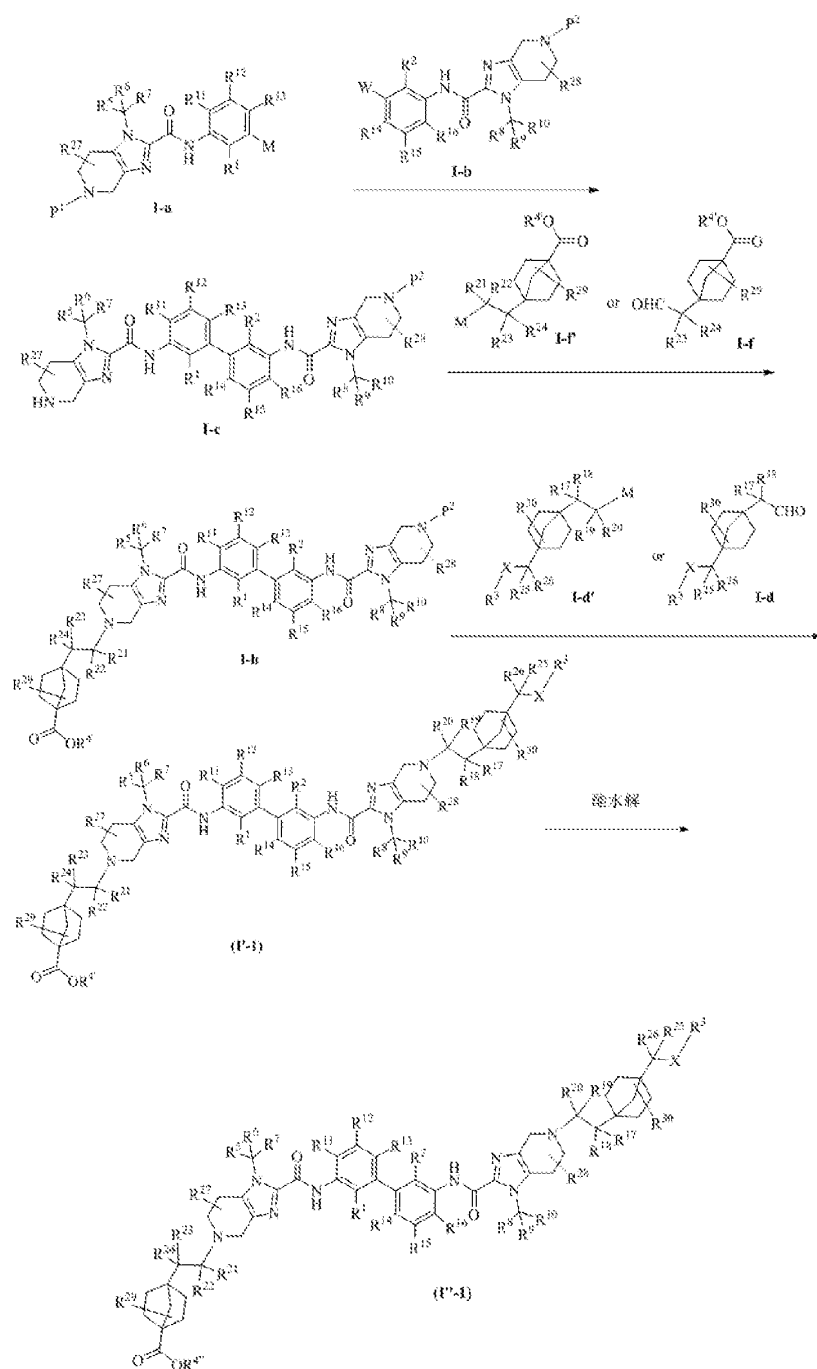
所述第三溶剂和第五溶剂优选地选自二氯甲烷 (DCM), 1, 2-二氯乙烷、甲醇 (MeOH)、乙醇 (EtOH)、1, 4-二氧六环 (1, 4-dioxane)、四氢呋喃 (THF)、乙腈 (MeCN)、*N,N'*-二甲基甲酰胺 (DMF);

所述第四溶剂和第六溶剂优选地选自二氯甲烷 (DCM), 1, 2-二氯乙烷、甲醇 (MeOH)、乙醇 (EtOH)、1, 4-二氧六环 (1, 4-dioxane)、四氢呋喃 (THF)、乙腈 (MeCN)、*N,N'*-二甲基甲酰胺 (DMF)、*N*-甲基吡咯烷酮 (NMP)、吡啶 (Py);

所述的第三碱和第四碱优选地选自三乙胺 (TEA)、*N,N'*-二异丙基乙基胺 (DIPEA)、吡啶 (Py)、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基氨基锂、叔丁醇钠 ($\text{NaOBu-}t$)、叔丁醇钾 ($\text{KOBu-}t$)、氢化钠 (NaH)、碳酸钠 (Na_2CO_3)、碳酸钾 (K_2CO_3)、氢氧化锂 (KOH)、氢氧化钠 (NaOH);

所述第五碱优选地选自氢氧化锂 (LiOH)、氢氧化钾 (KOH)、氢氧化钠 (NaOH)。

16. 权利要求 1-13 任一项所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐、前体或代谢产物的制备方法, 包括以下步骤:



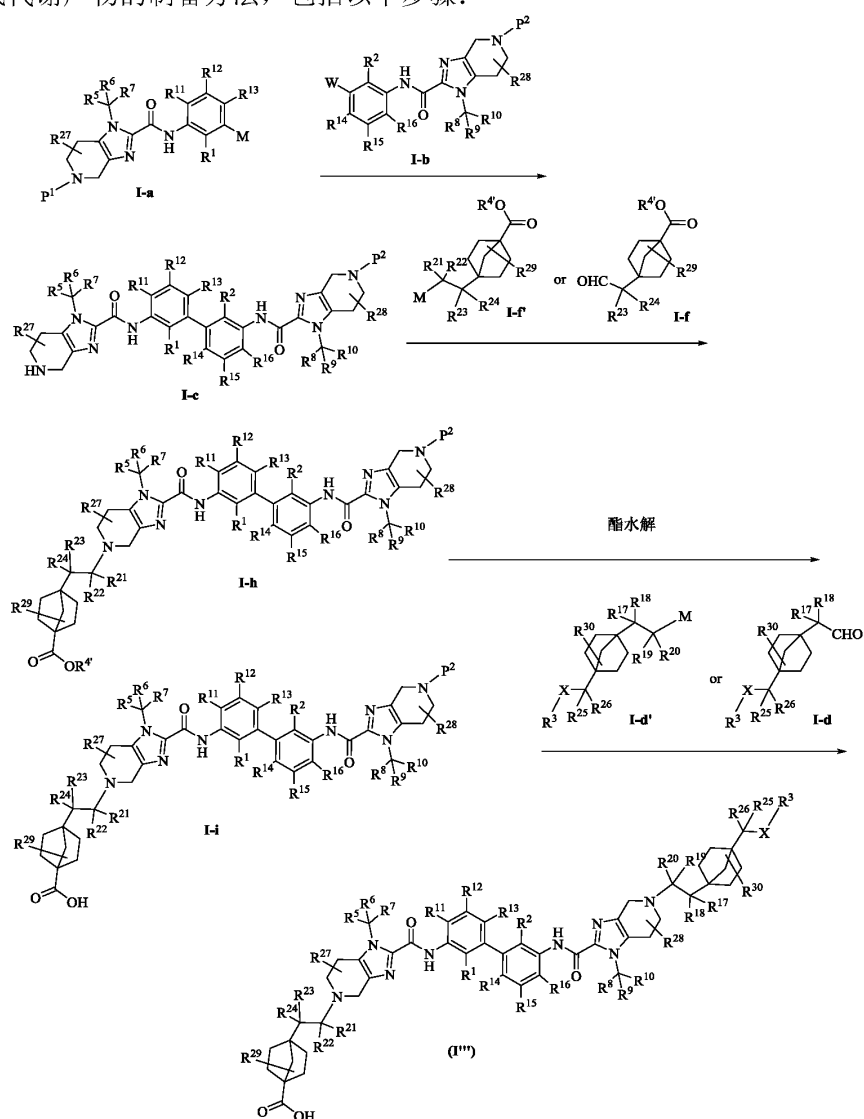
使式 (I-a) 所示化合物经脱去保护基 P^1 , 所得产物未经分离纯化进一步与式 (I-b) 所示化合物发生 Suzuki 反应得到式 (I-c) 所示化合物; 使式 (I-c) 所示化合物先与式 (I-f) 所示化合物发生还原胺化反应得到式 (I-h) 所示化合物; 或者通过使式 (I-c) 所示化合物先与式 (I-f) 所示化合物发生亲核取代反应得到式 (I-h) 所示化合物, 随后使 (I-h) 所示化合物经脱

保护后再与式 (I-d) 所示化合物发生还原胺化反应得到作为终产物 (I) 的式 (I'-1) 所示化合物；或者使 (I-h) 所示化合物经脱保护后再与式 (I-d') 所示化合物发生亲核取代反应得到作为终产物 (I) 的式 (I'-1) 所示化合物，任选地，式 (I'-1) 所示化合物进一步发生酯水解反应得到式 (I''-1) 所示化合物；

其中，各步骤所述的脱保护反应、Suzuki 反应、还原胺化反应、亲核取代反应、酯水解反应如权利要求 14 或 15 所述；

其中，各取代基的定义如权利要求 14 或 15 所述。

17. 权利要求 1-13 任一项所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐、前体或代谢产物的制备方法，包括以下步骤：



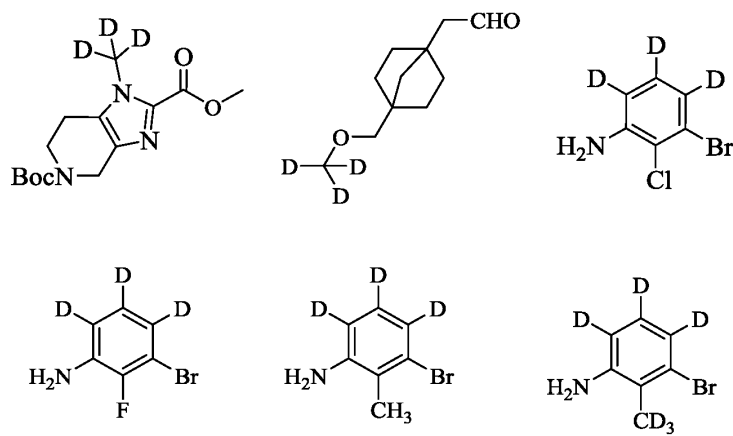
使式 (I-a) 所示化合物经脱去保护基 P¹，所得产物未经分离纯化进一步与

式 (I-b) 所示化合物发生 Suzuki 反应得到式 (I-c) 所示化合物；使式 (I-c) 所示化合物先与式 (I-f) 所示化合物发生还原胺化反应得到式 (I-h) 所示化合物；或者通过使式 (I-c) 所示化合物先与式 (I-f) 所示化合物发生亲核取代反应得到式 (I-h) 所示化合物，随后使式 (I-h) 所示化合物进一步发生酯水解反应得到式 (I-i) 所示化合物，随后使 (I-i) 所示化合物经脱保护后再与式 (I-d) 所示化合物发生如上所述的原胺化反应得到作为终产物 (I) 的式 (I'') 所示化合物；或者使 (I-i) 所示化合物经脱保护后再与式 (I-d') 所示化合物发生亲核取代反应得到作为终产物 (I) 的式 (I'') 所示化合物；

优选地，各步骤所述的脱保护反应、Suzuki 反应、还原胺化反应、亲核取代反应、酯水解反应的条件如权利要求 14 或 15 所述；

其中，各取代基的定义如权利要求 14 或 15 所述。

18. 化合物，选自，



19. 根据权利要求 18 所述的化合物在制备式 (I) 所示化合物中的应用。

20. 一种药物组合物，其包含权利要求 1-13 任一项所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐、前体或代谢产物，以及任选的可药用载体。

21. 权利要求 1-13 任一项所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐、前体或代谢产物或者权利要求 20 所述的药物组合物在制备用于治疗/或预防与靶点 PD-L1 相关的疾病的药物中的用途，或者

在制备用于抑制 PD-L1 活性的药物中的用途，或者

在制备作为 PD-L1 抑制剂的药物中的用途，或者

在制备作为靶向 PD-L1 信号通路的免疫调节剂的药物中的用途。

22. 根据权利要求 21 所述的用途，其中，所述与靶向 PD-L1 相关的疾病选自肿瘤、癌症或者其他免疫相关疾病。