

一种联芳基衍生物、其制备方法和在药学上的应用

技术领域

本发明属于药物合成领域，具体涉及一种联芳基衍生物、其制备方法和在药学上的应用。

技术背景

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

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

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

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

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

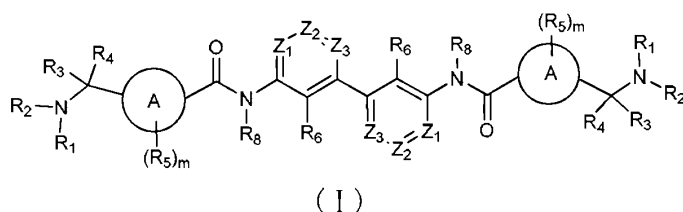
应, 包括在长期感染环境下, 对于治疗性疫苗的反应。

综上所述, 除了已有的单克隆抗体之外, 如果能开发阻断 PD1-PDL1 蛋白与蛋白相互作用的化合物, 将可以作为一种可以阻断 PD-1/PDL1 介导的抑制信号通路的有效治疗手段来增强或者复原 T 细胞的功能。因此, 靶向阻断 PD-1/PD-L1 相互作用的化合物将会在多种癌症的免疫治疗以及其他和免疫相关的疾病中具有很好的疗效。

发明内容

本发明的目的在于提供阻断 PD-1/PD-L1 相互作用的化合物, 从而有望开发出新一代 PD-1/PD-L1 抑制剂。

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



其中, 环 A 选自 5-7 元芳环或 5-7 元杂芳环;

Z₁、Z₂、Z₃ 各自独立地选自 C(R₁₁)或 N;

R₁、R₂ 各自独立地选自氢、氘、羟基、C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 链烯基、C₂₋₁₀ 链炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烷基 C₁₋₈ 烷基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环基 C₁₋₈ 烷基、C₅₋₁₀ 芳基、C₅₋₁₀ 芳基 C₁₋₈ 烷基或 5-10 元杂芳基, 或者, R₁ 与 R₂ 和其直接相连的氮原子一起形成 3-10 元杂环基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 链烯基、C₂₋₁₀ 链炔基、卤取代 C₁₋₁₀ 烷基、氘取代 C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₅₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、=O、-C₀₋₈-S(O)(=N-R₇)R₉、-C₀₋₈-N=S(O)R₉R₁₀、-C₀₋₈-N=SR₉R₁₀、-C₀₋₈-P(O)(OH)R₁₂、-C₀₋₈-SF₅、-C₀₋₈-O-S(O)₂R₁₂、-C₀₋₈-S(O)_rR₁₂、-C₀₋₈-O-R₁₃、-C₀₋₈-C(O)OR₁₃、-C₀₋₈-C(O)R₁₄、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₄、-C₀₋₈-NR₁₅R₁₆、-C₀₋₈-C(=NR₁₅)R₁₄、-C₀₋₈-N(R₁₅)-C(=NR₁₆)R₁₄、-C₀₋₈-C(O)NR₁₅R₁₆ 或 -C₀₋₈-N(R₁₅)-C(O)R₁₄ 的取代基所取代;

R₃、R₄ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 链烯基、C₂₋₁₀ 链炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₅₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、-C₀₋₈-S(O)_rR₁₂、-C₀₋₈-O-R₁₃、-C₀₋₈-C(O)OR₁₃、-C₀₋₈-C(O)R₁₄、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₄、-C₀₋₈-NR₁₅R₁₆、-C₀₋₈-C(=NR₁₅)R₁₄、-C₀₋₈-N(R₁₅)-C(=NR₁₆)R₁₄、-C₀₋₈-C(O)NR₁₅R₁₆ 或 -C₀₋₈-N(R₁₅)-C(O)R₁₄, 或者, R₃ 与 R₄ 和其直接相连的碳原子一起形成 3-10 元环烷基或 3-10 元杂环基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 链烯基、C₂₋₁₀ 链炔基、卤取代 C₁₋₁₀ 烷基、氘取代 C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₅₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、-C₀₋₈-S(O)_rR₁₂、-C₀₋₈-O-R₁₃、-C₀₋₈-C(O)OR₁₃、-C₀₋₈-C(O)R₁₄、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₄、-C₀₋₈-NR₁₅R₁₆、-C₀₋₈-C(=NR₁₅)R₁₄、-C₀₋₈-N(R₁₅)-C(=NR₁₆)R₁₄、-C₀₋₈-C(O)NR₁₅R₁₆ 或 -C₀₋₈-N(R₁₅)-C(O)R₁₄ 的取代基所取代;

R₅选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀链烯基、C₂₋₁₀链炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₅₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、-C₀₋₈-S(O)(=N-R₇)R₉、-C₀₋₈-N=S(O)R₉R₁₀、-C₀₋₈-N=SR₉R₁₀、-C₀₋₈-P(O)(OH)R₁₂、-C₀₋₈-SF₅、-C₀₋₈-O-S(O)₂R₁₂、-C₀₋₈-S(O)_rR₁₂、-C₀₋₈-O-R₁₃、-C₀₋₈-C(O)OR₁₃、-C₀₋₈-C(O)R₁₄、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₄、-C₀₋₈-NR₁₅R₁₆、-C₀₋₈-C(=NR₁₅)R₁₄、-C₀₋₈-N(R₁₅)-C(=NR₁₆)R₁₄、-C₀₋₈-C(O)NR₁₅R₁₆或-C₀₋₈-N(R₁₅)-C(O)R₁₄，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀链烯基、C₂₋₁₀链炔基、卤取代C₁₋₁₀烷基、氘取代C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₅₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、-C₀₋₈-S(O)_rR₁₂、-C₀₋₈-O-R₁₃、-C₀₋₈-C(O)OR₁₃、-C₀₋₈-C(O)R₁₄、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₄、-C₀₋₈-NR₁₅R₁₆、-C₀₋₈-C(=NR₁₅)R₁₄、-C₀₋₈-N(R₁₅)-C(=NR₁₆)R₁₄、-C₀₋₈-C(O)NR₁₅R₁₆或-C₀₋₈-N(R₁₅)-C(O)R₁₄的取代基所取代，上述基团再任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀链烯基、C₂₋₁₀链炔基、卤取代C₁₋₁₀烷基、氘取代C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₅₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、-C₀₋₈-S(O)_rR₁₂、-C₀₋₈-O-R₁₃、-C₀₋₈-C(O)OR₁₃、-C₀₋₈-C(O)R₁₄、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₄、-C₀₋₈-NR₁₅R₁₆、-C₀₋₈-C(=NR₁₅)R₁₄、-C₀₋₈-N(R₁₅)-C(=NR₁₆)R₁₄、-C₀₋₈-C(O)NR₁₅R₁₆或-C₀₋₈-N(R₁₅)-C(O)R₁₄的取代基所取代；

R₆选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀链烯基、C₂₋₁₀链炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₅₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、-C₀₋₈-S(O)_rR₁₂、-C₀₋₈-O-R₁₃、-C₀₋₈-C(O)OR₁₃、-C₀₋₈-C(O)R₁₄、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₄、-C₀₋₈-NR₁₅R₁₆、-C₀₋₈-C(=NR₁₅)R₁₄、-C₀₋₈-N(R₁₅)-C(=NR₁₆)R₁₄、-C₀₋₈-C(O)NR₁₅R₁₆或-C₀₋₈-N(R₁₅)-C(O)R₁₄，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀链烯基、C₂₋₁₀链炔基、卤取代C₁₋₁₀烷基、氘取代C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₅₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、-C₀₋₈-S(O)_rR₁₂、-C₀₋₈-O-R₁₃、-C₀₋₈-C(O)OR₁₃、-C₀₋₈-C(O)R₁₄、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₄、-C₀₋₈-NR₁₅R₁₆、-C₀₋₈-C(=NR₁₅)R₁₄、-C₀₋₈-N(R₁₅)-C(=NR₁₆)R₁₄、-C₀₋₈-C(O)NR₁₅R₁₆或-C₀₋₈-N(R₁₅)-C(O)R₁₄的取代基所取代；

R₇选自氢、氘、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀链烯基、C₂₋₁₀链炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₅₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、-C₀₋₈-S(O)_rR₁₂、-C₀₋₈-C(O)OR₁₃、-C₀₋₈-C(O)R₁₄或-C₀₋₈-C(O)NR₁₅R₁₆，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀链烯基、C₂₋₁₀链炔基、卤取代C₁₋₁₀烷基、氘取代C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₅₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、-C₀₋₈-S(O)_rR₁₂、-C₀₋₈-O-R₁₃、-C₀₋₈-C(O)OR₁₃、-C₀₋₈-C(O)R₁₄、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₄、-C₀₋₈-NR₁₅R₁₆、-C₀₋₈-C(=NR₁₅)R₁₄、-C₀₋₈-N(R₁₅)-C(=NR₁₆)R₁₄、-C₀₋₈-C(O)NR₁₅R₁₆或-C₀₋₈-N(R₁₅)-C(O)R₁₄的取代基所取代；

每个R₈各自独立地选自氢、氘、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀链烯基、C₂₋₁₀链炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₅₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、-C₀₋₈-S(O)_rR₁₂、-C₀₋₈-C(O)OR₁₃、-C₀₋₈-C(O)R₁₄或-C₀₋₈-C(O)NR₁₅R₁₆，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀链烯基、C₂₋₁₀链炔基、卤取代C₁₋₁₀烷基、氘取代C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₅₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、-C₀₋₈-S(O)_rR₁₂、-C₀₋₈-O-R₁₃、

-C₀₋₈-C(O)OR₁₃、-C₀₋₈-C(O)R₁₄、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₄、-C₀₋₈-NR₁₅R₁₆、-C₀₋₈-C(=NR₁₅)R₁₄、
-C₀₋₈-N(R₁₅)-C(=NR₁₆)R₁₄、-C₀₋₈-C(O)NR₁₅R₁₆或-C₀₋₈-N(R₁₅)-C(O)R₁₄的取代基所取代；

R₉、R₁₀各自独立地选自氢、氘、羟基、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀链烯基、C₂₋₁₀链炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₅₋₁₀芳基或5-10元杂芳基，或者，R₉与R₁₀和其直接相连的硫原子一起形成3-10元杂环基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀链烯基、C₂₋₁₀链炔基、卤取代C₁₋₁₀烷基、氘取代C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₅₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、-C₀₋₈-S(O)_rR₁₂、-C₀₋₈-O-R₁₃、-C₀₋₈-C(O)OR₁₃、-C₀₋₈-C(O)R₁₄、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₄、-C₀₋₈-NR₁₅R₁₆、-C₀₋₈-C(=NR₁₅)R₁₄、
-C₀₋₈-N(R₁₅)-C(=NR₁₆)R₁₄、-C₀₋₈-C(O)NR₁₅R₁₆或-C₀₋₈-N(R₁₅)-C(O)R₁₄的取代基所取代；

每个R₁₁各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀链烯基、C₂₋₁₀链炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₅₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、-C₀₋₈-S(O)_rR₁₂、-C₀₋₈-O-R₁₃、-C₀₋₈-C(O)OR₁₃、-C₀₋₈-C(O)R₁₄、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₄、-C₀₋₈-NR₁₅R₁₆、
-C₀₋₈-C(=NR₁₅)R₁₄、-C₀₋₈-N(R₁₅)-C(=NR₁₆)R₁₄、-C₀₋₈-C(O)NR₁₅R₁₆或-C₀₋₈-N(R₁₅)-C(O)R₁₄，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀链烯基、C₂₋₁₀链炔基、卤取代C₁₋₁₀烷基、氘取代C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₅₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、-C₀₋₈-S(O)_rR₁₂、-C₀₋₈-O-R₁₃、-C₀₋₈-C(O)OR₁₃、-C₀₋₈-C(O)R₁₄、
-C₀₋₈-O-C(O)R₁₄、-C₀₋₈-NR₁₅R₁₆、-C₀₋₈-C(=NR₁₅)R₁₄、-C₀₋₈-N(R₁₅)-C(=NR₁₆)R₁₄、
-C₀₋₈-C(O)NR₁₅R₁₆或-C₀₋₈-N(R₁₅)-C(O)R₁₄的取代基所取代；

每个R₁₂各自独立地选自氢、氘、羟基、卤素、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₂₋₁₀链烯基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、C₅₋₁₀芳基、C₅₋₁₀芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基或-NR₁₅R₁₆，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、羰基、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、C₅₋₁₀芳基、C₅₋₁₀芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基或-NR₁₅R₁₆的取代基所取代；

每个R₁₃各自独立地选自氢、氘、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀链烯基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₅₋₁₀芳基或5-10元杂芳基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、羰基、氰基、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、C₅₋₁₀芳基、C₅₋₁₀芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基或-NR₁₅R₁₆的取代基所取代；

每个R₁₄各自独立地选自氢、氘、羟基、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₂₋₁₀链烯基、C₂₋₁₀链炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、C₅₋₁₀芳基、C₅₋₁₀芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基或-NR₁₅R₁₆，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氰基、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、C₅₋₁₀芳基、C₅₋₁₀芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基或-NR₁₅R₁₆的取代基所取代；

每个R₁₅、R₁₆各自独立地选自氢、氘、羟基、C₁₋₁₀烷氧基、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀链烯基、C₂₋₁₀链炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₅₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、亚磺酰基、磺酰

基、甲磺酰基、异丙磺酰基、环丙基磺酰基、对甲苯磺酰基、氨基磺酰基、二甲氨基磺酰基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或 C₁₋₁₀ 烷酰基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 链烯基、C₂₋₁₀ 链炔基、卤取代 C₁₋₁₀ 烷基、氘取代 C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烷氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环氧基、C₅₋₁₀ 芳基、C₅₋₁₀ 芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或 C₁₋₁₀ 烷酰基的取代基所取代；

或者，R₁₅、R₁₆ 和其直接相连的氮原子一起形成 4-10 元杂环基或 4-10 元杂芳基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 链烯基、C₂₋₁₀ 链炔基、卤取代 C₁₋₁₀ 烷基、氘取代 C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烷氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环氧基、C₅₋₁₀ 芳基、C₅₋₁₀ 芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或 C₁₋₁₀ 烷酰基的取代基所取代；

各 m 独立地为 0、1、2 或 3；

各 r 独立地为 0、1 或 2。

作为优选的方案，所述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐中 Z₁、Z₂、Z₃ 各自独立地选自 C(R₁₁)或 N；

每个 R₁₁ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 链烯基、C₂₋₄ 链炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₅₋₈ 芳基、5-8 元杂芳基、-C₀₋₄-S(O)_rR₁₂、-C₀₋₄-O-R₁₃、-C₀₋₄-C(O)OR₁₃、-C₀₋₄-C(O)R₁₄、-C₀₋₄-O-C(O)R₁₄、-C₀₋₄-NR₁₅R₁₆、-C₀₋₄-C(=NR₁₅)R₁₄、-C₀₋₄-N(R₁₅)-C(=NR₁₆)R₁₄、-C₀₋₄-C(O)NR₁₅R₁₆ 或 -C₀₋₄-N(R₁₅)-C(O)R₁₄，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 链烯基、C₂₋₄ 链炔基、卤取代 C₁₋₄ 烷基、氘取代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₅₋₈ 芳基、5-8 元杂芳基、-C₀₋₄-S(O)_rR₁₂、-C₀₋₄-O-R₁₃、-C₀₋₄-C(O)OR₁₃、-C₀₋₄-C(O)R₁₄、-C₀₋₄-O-C(O)R₁₄、-C₀₋₄-NR₁₅R₁₆、-C₀₋₄-C(=NR₁₅)R₁₄、-C₀₋₄-N(R₁₅)-C(=NR₁₆)R₁₄、-C₀₋₄-C(O)NR₁₅R₁₆ 或 -C₀₋₄-N(R₁₅)-C(O)R₁₄ 的取代基所取代，R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、r 如式(I)化合物所述。

作为进一步优选的方案，所述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐中 Z₁、Z₂、Z₃ 各自独立地选自 C(R₁₁)或 N；每个 R₁₁ 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、异丙基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、环丙基、3-氧杂环丁基、3-氮杂环丁基、苯基、吡啶基、二氮唑、三氮唑、甲磺酰基、氨基磺酰基、甲氧基、甲氧酰基、乙酰基、乙酰氧基、氨基、二甲基氨基、氨基酰基或乙酰氨基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、环丙基、苯基、吡啶基、甲磺酰基、甲氧基或氨基的取代基所取代。

作为更进一步优选的方案，所述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐中 Z₁、Z₂、Z₃ 各自独立地选自 C(R₁₁)或 N；每个 R₁₁ 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、环丙基、苯基、吡啶基、二氮唑、三氮唑或甲氧基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、环丙基、苯基、吡啶基、甲磺酰基、甲氧基或氨基的取代基所取代。

作为优选的方案,所述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐中 R_6 选自氢、氘、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{5-8} 芳基、5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{12}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{13}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-C(=NR_{15})R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-N(R_{15})-C(=NR_{16})R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{15}R_{16}$ 或 $-C_{0-4}-N(R_{15})-C(O)R_{14}$, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{5-8} 芳基、5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{12}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{13}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-C(=NR_{15})R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-N(R_{15})-C(=NR_{16})R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{15}R_{16}$ 或 $-C_{0-4}-N(R_{15})-C(O)R_{14}$ 的取代基所取代, R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 r 如式(I)化合物所述。

作为进一步优选的方案,所述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐中 R_6 选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、异丙基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、环丙基、环丁基、3-氧杂环丁基、3-氮杂环丁基、苯基、吡啶基、二氮唑、三氮唑、甲磺酰基、氨基磺酰基、甲氧基、甲氧酰基、乙酰基、乙酰氧基、氨基、二甲基氨基、氨基酰基或乙酰氨基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、环丙基、苯基、吡啶基、甲磺酰基、甲氧基或氨基的取代基所取代。

作为更进一步优选的方案,所述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐中 R_6 选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、三氟甲基、二氟甲基、氰甲基、氨基、环丙基、甲氧基、乙烯基、乙炔基、环丙基、环丁基、3-氧杂环丁基、3-氮杂环丁基、甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

作为优选的方案,所述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐中 R_3 、 R_4 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{5-8} 芳基、5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{12}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{13}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-C(=NR_{15})R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-N(R_{15})-C(=NR_{16})R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{15}R_{16}$ 或 $-C_{0-4}-N(R_{15})-C(O)R_{14}$, 或者, R_3 与 R_4 和其直接相连的碳原子一起形成 3-8 元环烷基或 3-8 元杂环基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{5-8} 芳基、5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{12}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{13}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-C(=NR_{15})R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-N(R_{15})-C(=NR_{16})R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{15}R_{16}$ 或 $-C_{0-4}-N(R_{15})-C(O)R_{14}$ 的取代基所取代, R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 r 如式(I)化合物所述。

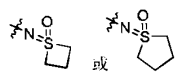
作为进一步优选的方案,所述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐中 R_3 、 R_4 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、异丙基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、环丙基、3-氧杂环丁基、3-氮杂环丁基、苯基、吡啶基、二氮唑、三氮唑、甲磺酰基、氨基磺酰基、甲氧基、甲氧酰基、乙酰基、乙酰氧基、氨基、二甲基氨基、氨基酰基或乙酰氨基, 或者, R_3 与 R_4 和其直接相连的碳原子一起形成 3-6 元环烷基或 3-6 元

杂环基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、环丙基、苯基、吡啶基、甲磺酰基、甲氧基或氨基的取代基所取代。

作为更进一步优选的方案, 所述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐中 R_3 、 R_4 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、环丙基、苯基、吡啶基、二氮唑、三氮唑或甲氧基, 或者, R_3 与 R_4 和其直接相连的碳原子一起形成环丙基、环丁基、3-氧杂环丁基或 3-氮杂环丁基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、环丙基、苯基、吡啶基、甲磺酰基、甲氧基或氨基的取代基所取代。

作为优选的方案, 所述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐中 R_5 选自氢、氘、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{5-8} 芳基、5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)(=N-R_7)R_9$ 、 $-C_{0-4}-N=S(O)R_9R_{10}$ 、 $-C_{0-4}-N=SR_9R_{10}$ 、 $-C_{0-4}-P(O)(OH)R_{12}$ 、 $-C_{0-4}-SF_5$ 、 $-C_{0-4}-O-S(O)_2R_{12}$ 、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{12}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{13}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-C(=NR_{15})R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-N(R_{15})-C(=NR_{16})R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{15}R_{16}$ 或 $-C_{0-4}-N(R_{15})-C(O)R_{14}$, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{5-8} 芳基、5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{12}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{13}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-C(=NR_{15})R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-N(R_{15})-C(=NR_{16})R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{15}R_{16}$ 或 $-C_{0-4}-N(R_{15})-C(O)R_{14}$ 的取代基所取代, 上述基团再任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、卤取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{5-8} 芳基、5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{12}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{13}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-C(=NR_{15})R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-N(R_{15})-C(=NR_{16})R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{15}R_{16}$ 或 $-C_{0-4}-N(R_{15})-C(O)R_{14}$ 的取代基所取代, R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 r 如式(I)化合物所述。

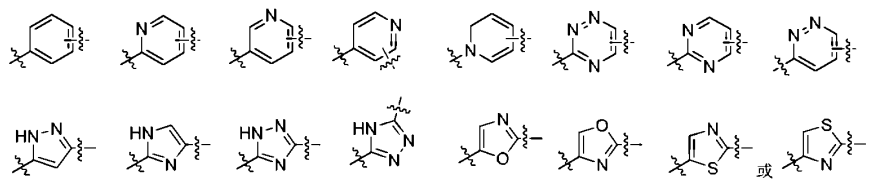
作为进一步优选的方案, 所述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐中 R_5 选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基、异丙基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、环丙基、环丁基、3-氧杂环丁基、3-氮杂环丁基、苯基、吡啶基、二氮唑、三氮唑、 $-SF_5$ 、 $-S(O)(=NH)CH_3$ 、 $-N=S(O)(CH_3)_2$ 、 $-N=S(CH_3)_2$ 、 $-C_{0-4}-P(O)(OH)F$ 、 $-O-S(O)_2F$ 、氟磺酰基、甲磺酰基、氨基磺酰基、甲氧基、甲氧酰基、乙酰基、乙酰氧基、氨基、二甲基氨基、

氨基酰基、乙酰氨基或如下结构:  或 , 上述基团任选进一步被一个或多个选

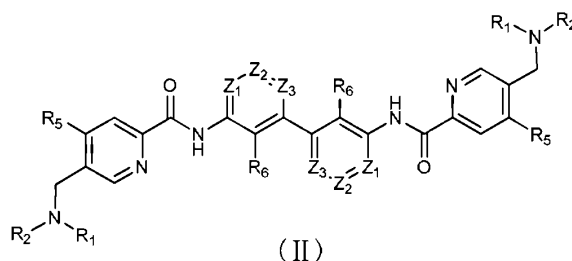
自氘、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、环丙基、苯基、吡啶基、二氮唑、三氮唑、甲磺酰基、氨基磺酰基、甲氧基或氨基的取代基所取代, 上述基团再任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、环丙基、苯基、吡啶基、甲磺酰基、氨基磺酰基、甲氧基或氨基的取代基所取代。

作为进一步优选的方案,所述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐中环 A 选自 5-6 元芳环或 5-6 元杂芳环。

作为更进一步优选的方案,所述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐中环 A 选自如下基团:



作为更进一步优选的方案,所述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐中所述式(I)化合物具有如下式(II)化合物结构:



其中, Z_1 、 Z_2 、 Z_3 各自独立地选自 C(R₁₁):

R_5 选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基、异丙基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、环丙基、环丁基、3-氧杂环丁基、3-氮杂环丁基、苯基、吡啶基、二氮唑、三氮唑、-SF₅、-S(O)(=NH)CH₃、-N=S(O)(CH₃)₂、-N=S(CH₃)₂、-C₀₋₄-P(O)(OH)F、-O-S(O)₂F、氟磺酰基、甲磺酰基、氨基磺酰基、甲氧基、甲氧酰基、乙酰基、乙酰氧基、氨基、二甲基氨基、

氨基酰基、乙酰氨基或如下结构: 或 , 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、环丙基、苯基、吡啶基、二氮唑、三氮唑、甲磺酰基、氨基磺酰基、甲氧基或氨基的取代基所取代, 上述基团再任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、环丙基、苯基、吡啶基、甲磺酰基、氨基磺酰基、甲氧基或氨基的取代基所取代;

R_6 选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基、异丙基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、环丙基、环丁基、3-氧杂环丁基、3-氮杂环丁基、苯基、吡啶基、二氮唑、三氮唑、甲磺酰基、氨基磺酰基、甲氧基、甲氧酰基、乙酰基、乙酰氧基、氨基、二甲基氨基、氨基酰基或乙酰氨基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、环丙基、苯基、吡啶基、甲磺酰基、甲氧基或氨基的取代基所取代;

每个 R_{11} 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、异丙基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、环丙基、3-氧杂环丁基、3-氮杂环丁基、苯基、吡啶基、二氮唑、三氮唑、甲磺酰基、氨基磺酰基、甲氧基、甲氧酰基、乙酰基、乙酰氧基、氨基、二甲基氨基、氨基

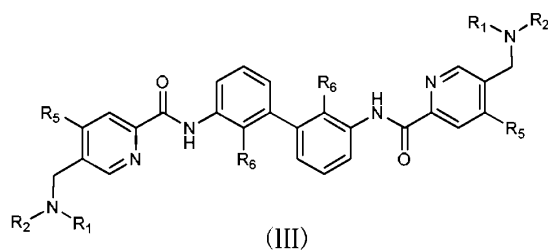
酰基或乙酰氨基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、环丙基、苯基、吡啶基、甲磺酰基、甲氧基或氨基的取代基所取代;

各 R_1 、各 R_2 如前所述。

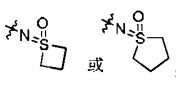
作为更进一步优选的方案, 所述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐中 R_6 选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基、异丙基、三氘甲基、三氟甲基、二氟甲基、氰甲基、氨基、环丙甲基、甲氧甲基、乙烯基、乙炔基、环丙基、环丁基、3-氧杂环丁基、3-氮杂环丁基、甲氧基、三氘甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基;

每个 R_{11} 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、环丙基、苯基、吡啶基、二氮唑、三氮唑或甲氧基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、环丙基、苯基、吡啶基、甲磺酰基、甲氧基或氨基的取代基所取代。

作为更进一步优选的方案, 所述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐中所述式(I)化合物具有如下式(III)化合物结构:

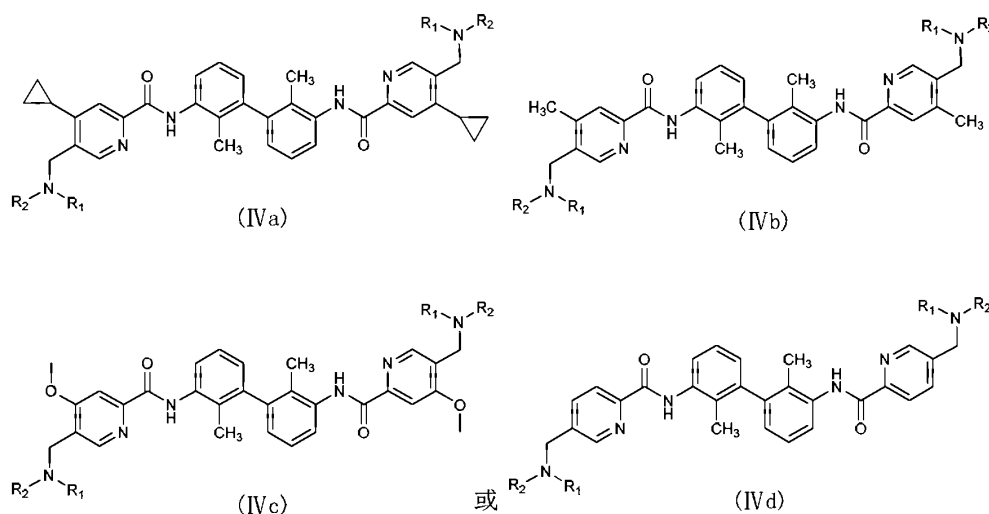


其中, R_6 选自氘、氯、氟、甲基、氰基、三氘甲基、氰甲基、氨基、环丙甲基、甲氧甲基或环丙基; R_5 选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基、异丙基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、环丙基、环丁基、3-氧杂环丁基、3-氮杂环丁基、苯基、吡啶基、二氮唑、三氮唑、 $-SF_5$ 、 $-S(O)(=NH)CH_3$ 、 $-N=S(O)(CH_3)_2$ 、 $-P(O)(OH)F$ 、 $-O-S(O)_2F$ 、 $-N=S(CH_3)_2$ 、氟磺酰基、甲磺酰基、氨基磺酰基、甲氧基、甲氧酰基、乙酰基、乙酰氧基、氨基、二

甲基氨基、氨基酰基、乙酰氨基或如下结构: , 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、环丙基、苯基、吡啶基、二氮唑、三氮唑、甲磺酰基、氨基磺酰基、甲氧基或氨基的取代基所取代, 上述基团再任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、环丙基、苯基、吡啶基、甲磺酰基、氨基磺酰基、甲氧基或氨基的取代基所取代;

R_1 、 R_2 如式(I)化合物所述。

作为更进一步优选的方案, 所述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐中所述式(I)化合物具有如下式(IVa)化合物、式(IVb)化合物、式(IVc)化合物或式(IVd)化合物结构:



其中, 每个 R_1 、 R_2 各自独立地如式(I)化合物所述。

作为更进一步优选的方案, 所述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐中 R_1 、 R_2 各自独立地选自氢、氘、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-4} 烷基、3-8 元杂环基、 C_{5-8} 芳基或 5-8 元杂芳基, 或者, R_1 与 R_2 和其直接相连的氮原子一起形成 3-8 元杂环基, 所述杂环基中杂原子选自 N、O、S 和/或 Si, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{5-8} 芳基、5-8 元杂芳基、 $=O$ 、 $-S(O)(=N-R_7)R_9$ 、 $-N=S(O)R_9R_{10}$ 、 $-N=SR_9R_{10}$ 、 $-P(O)(OH)R_{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-O-S(O)_2R_{12}$ 、 $-S(O)_rR_{12}$ 、 $-O-R_{13}$ 、 $-C(O)OR_{13}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-O-C(O)R_{14}$ 、 $-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C(=NR_{15})R_{14}$ 、 $-N(R_{15})-C(=NR_{16})R_{14}$ 、 $-C(O)NR_{15}R_{16}$ 或 $-N(R_{15})-C(O)R_{14}$ 的取代基所取代;

R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 r 如式(I)化合物所述。

作为更进一步优选的方案, 所述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐中 R_1 选自氢、氘或甲基; R_2 选自氢、氘、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-4} 烷基、3-8 元杂环基、 C_{5-8} 芳基或 5-8 元杂芳基, 或者, R_1 与 R_2 和其直接相连的氮原子一起形成 3-8 元杂环基, 所述杂环基中杂原子选自 N、O、S 和/或 Si, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{5-8} 芳基、5-8 元杂芳基、 $=O$ 、 $-S(O)(=N-R_7)R_9$ 、 $-N=S(O)R_9R_{10}$ 、 $-N=SR_9R_{10}$ 、 $-P(O)(OH)R_{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-O-S(O)_2R_{12}$ 、 $-S(O)_rR_{12}$ 、 $-O-R_{13}$ 、 $-C(O)OR_{13}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-O-C(O)R_{14}$ 、 $-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C(=NR_{15})R_{14}$ 、 $-N(R_{15})-C(=NR_{16})R_{14}$ 、 $-C(O)NR_{15}R_{16}$ 或 $-N(R_{15})-C(O)R_{14}$ 的取代基所取代;

R_7 选自氢、氘、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-8 元杂芳基、甲磺酰基或乙酰基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、氰基、羟基、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、三氘甲基、二氘甲基、环丙基、苯基、二氮

唑、三氮唑、甲氧基、乙氧基、羧基、甲氧羰基、乙氧羰基、乙酰基、乙酰氧基、氨基或二甲氨基的取代基所取代；

R₉、R₁₀各自独立地选自氢、氘、羟基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄链烯基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基、苯基或5-8元杂芳基，或者，R₉与R₁₀和其直接相连的硫原子一起形成3-6元杂环基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、氰基、羟基、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲基、环丙基、苯基、二氮唑、三氮唑、甲氧基、乙氧基、羧基、甲氧羰基、乙氧羰基、乙酰基、乙酰氧基、氨基或二甲氨基的取代基所取代；

每个R₁₂各自独立地选自氢、氘、羟基、卤素、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基、苯基、5-8元杂芳基或-NR₁₅R₁₆，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、羟基、羰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、3-6元杂环基、苯基、5-8元杂芳基、氨基或二甲氨基的取代基所取代；

每个R₁₃各自独立地选自氢、氘、C₁₋₄烷基、C₂₋₄链烯基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基、苯基或5-8元杂芳基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、羰基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基、苯基、苯氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基或-NR₁₅R₁₆的取代基所取代；

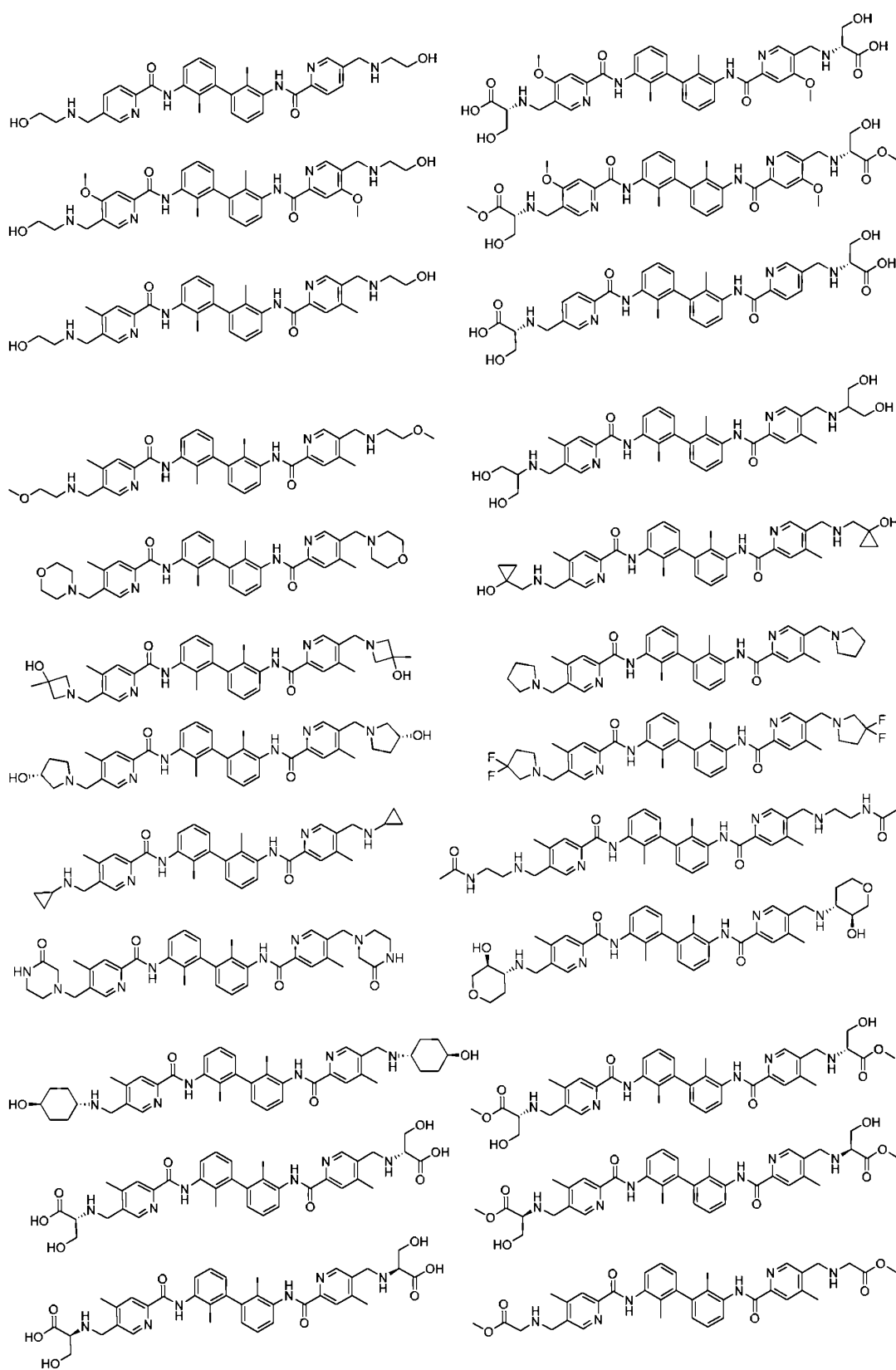
每个R₁₄各自独立地选自氢、氘、羟基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₂₋₄链烯基、C₂₋₄链炔基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基、苯基、苯氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基或-NR₁₅R₁₆，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基、苯基、苯氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基或-NR₁₅R₁₆的取代基所取代；

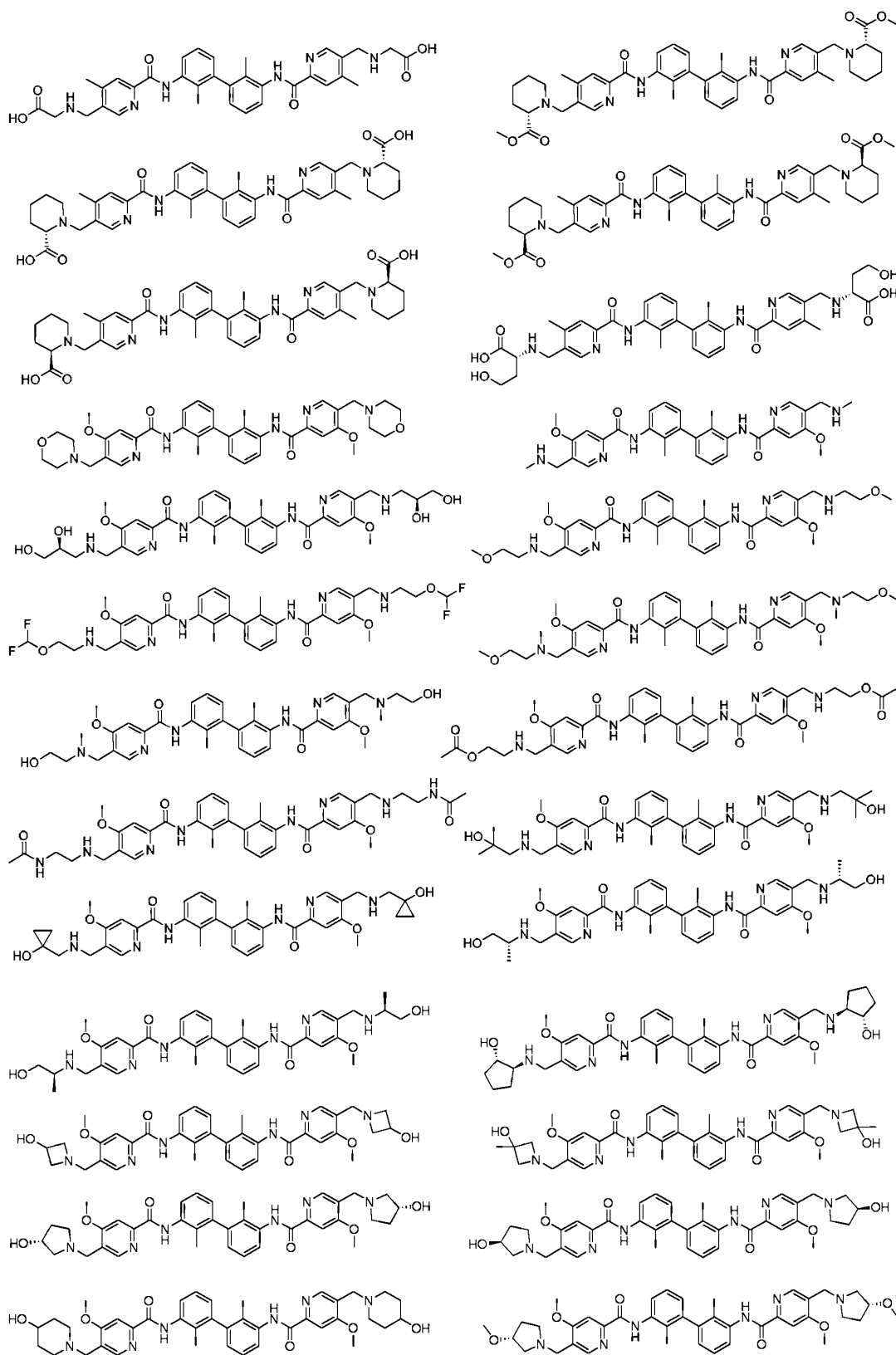
每个R₁₅、R₁₆各自独立地选自氢、氘、羟基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄链烯基、C₂₋₄链炔基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基、苯基、5-8元杂芳基、亚磺酰基、磺酰基、甲磺酰基、异丙磺酰基、环丙基磺酰基、对甲苯磺酰基、氨基磺酰基、二甲氨基磺酰基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或C₁₋₄烷酰基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄链烯基、C₂₋₄链炔基、卤取代C₁₋₄烷基、氘取代C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基、苯基、苯氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或C₁₋₄烷酰基的取代基所取代；

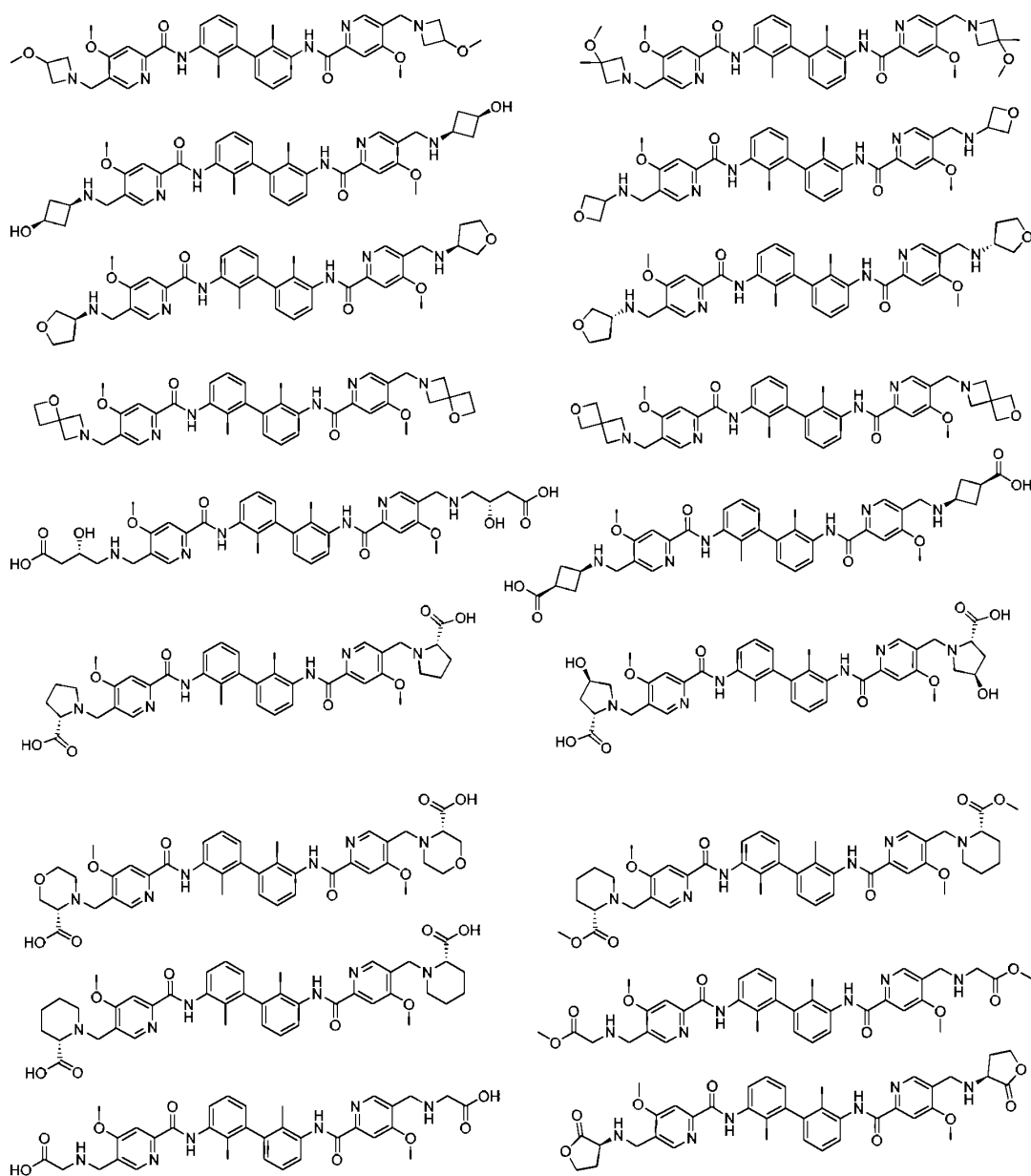
或者，R₁₅、R₁₆和其直接相连的氮原子一起形成4-6元杂环基或4-6元杂芳基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄链烯基、C₂₋₄链炔基、卤取代C₁₋₄烷基、氘取代C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基、苯基、苯氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或C₁₋₄烷酰基的取代基所取代；

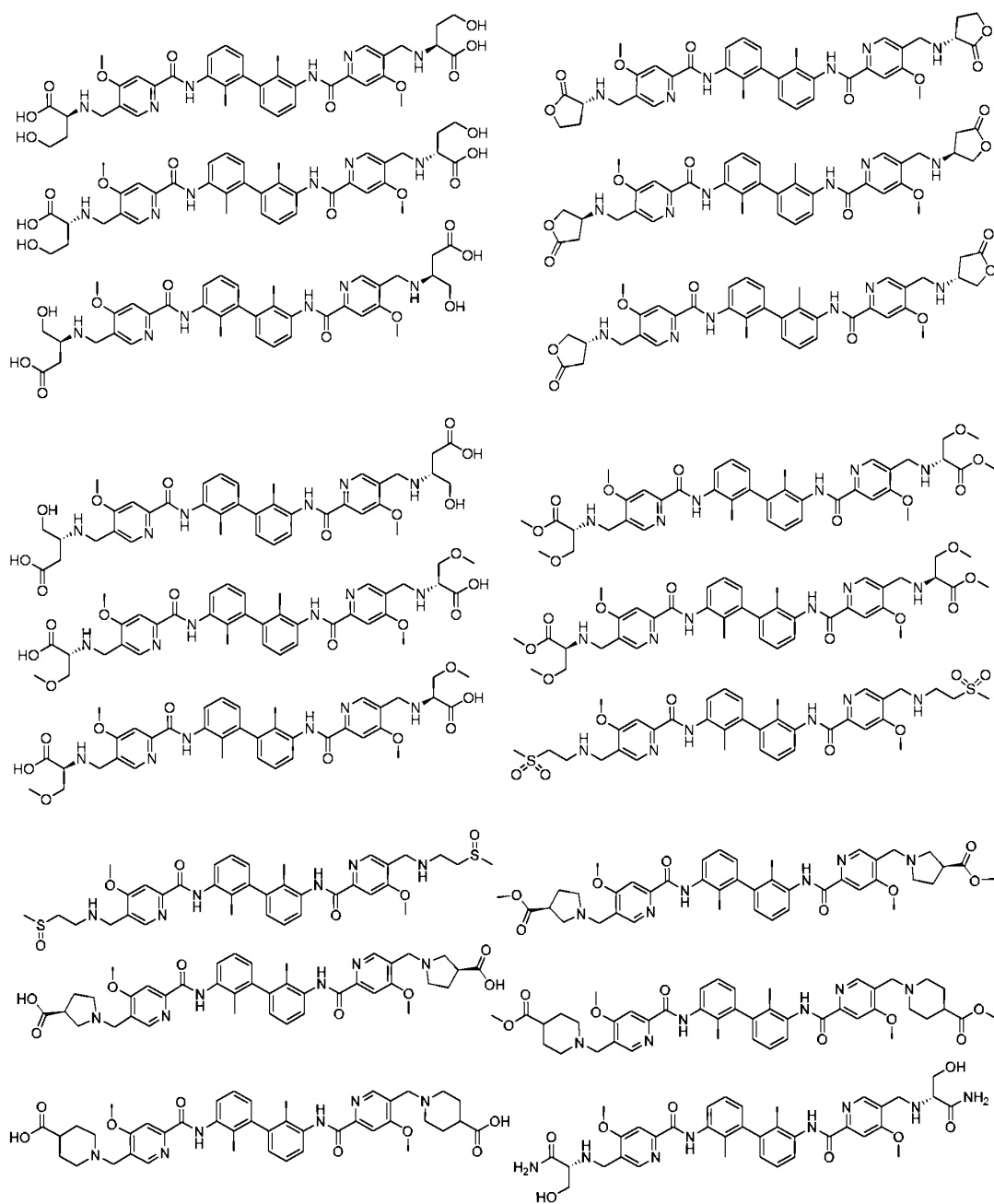
r独立地为0、1或2。

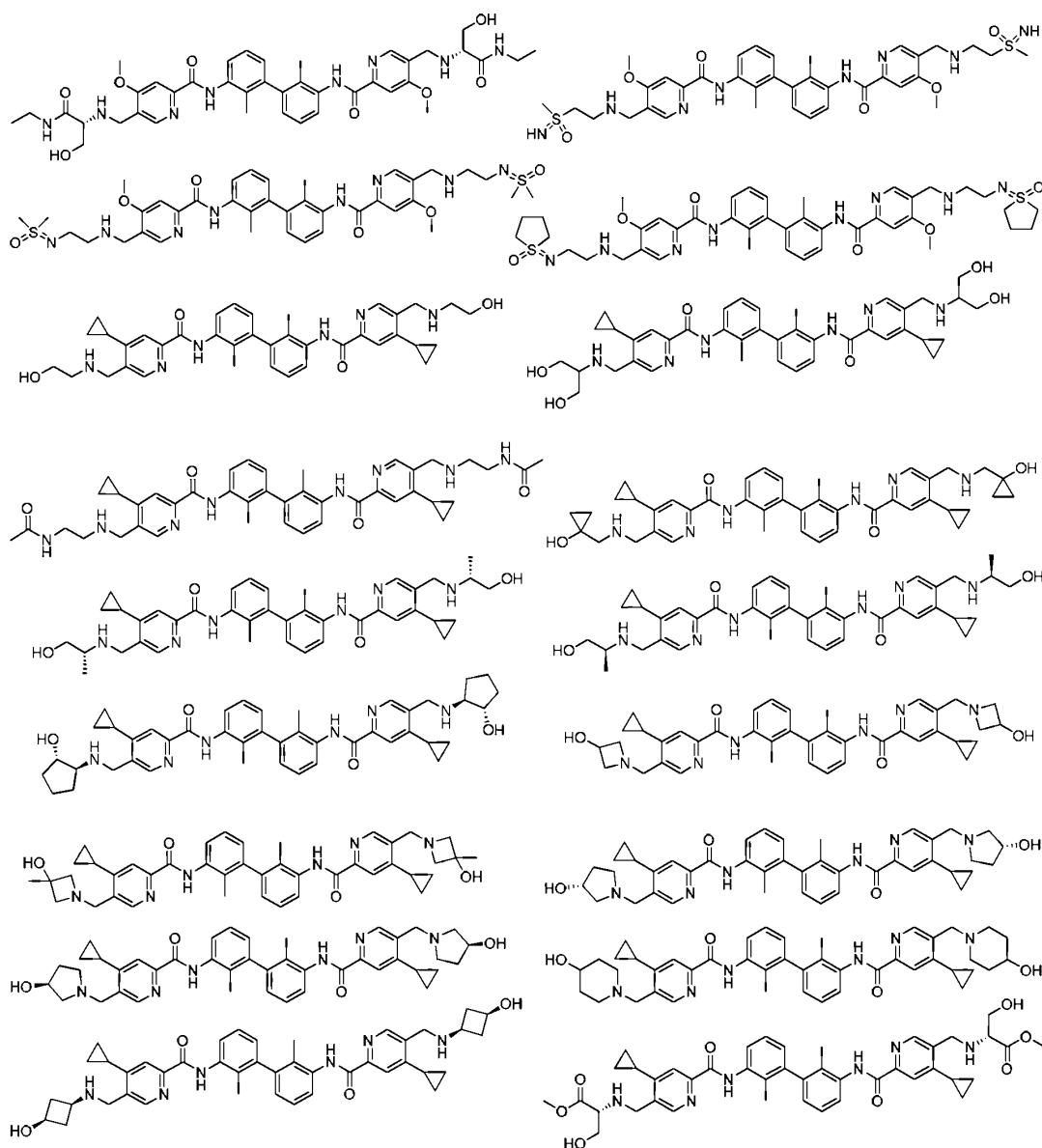
作为最优选的方案，所述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐包括但不限于如下化合物：

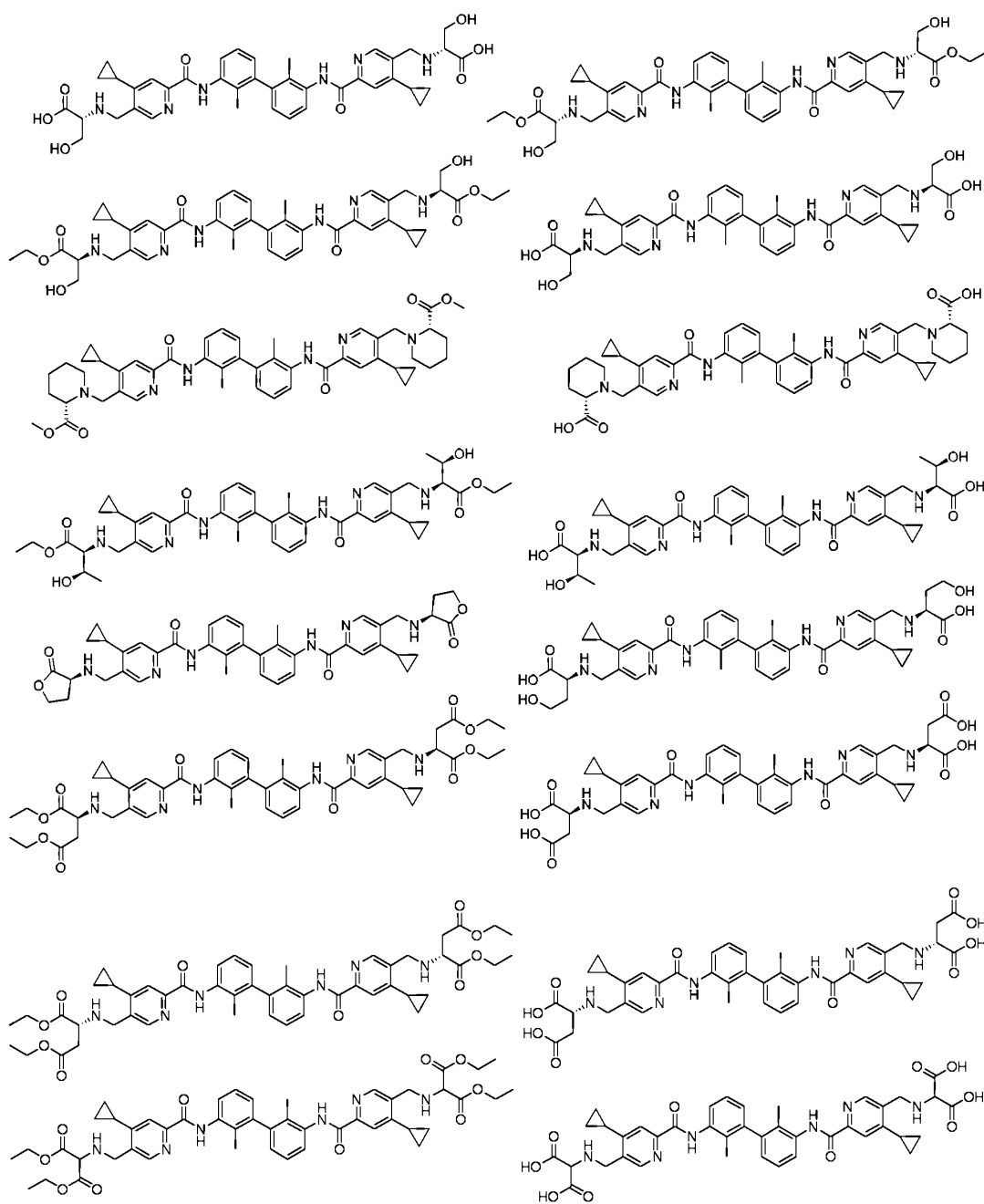


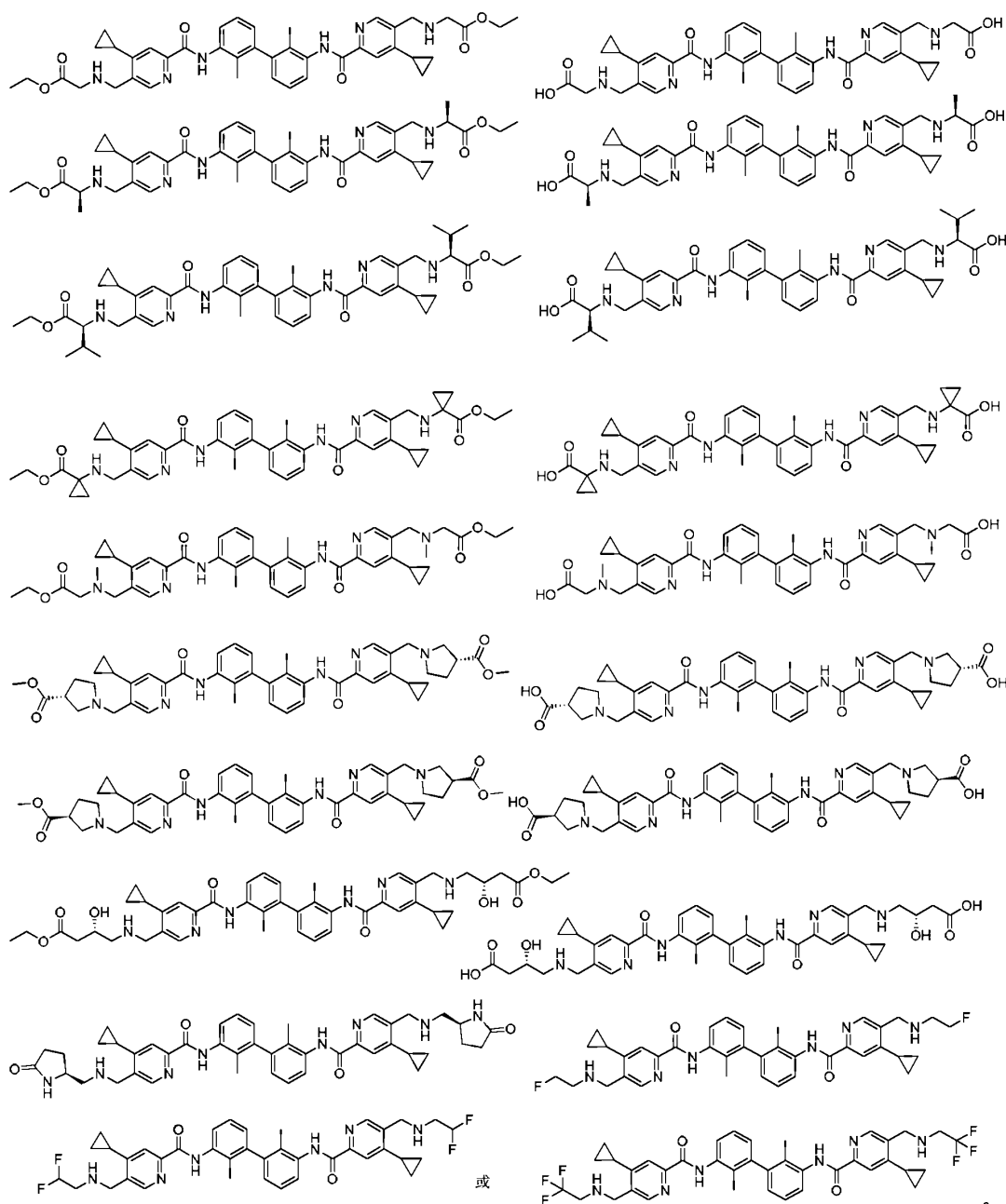




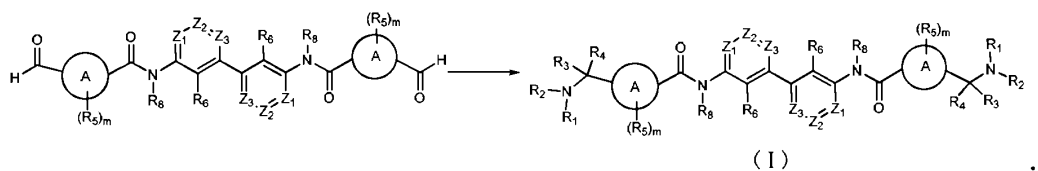








本发明第二方面提供一种所述的式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐的制备方法，包括如下步骤：



其中，环 A、Z₁、Z₂、Z₃、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₈、m 如式(I)化合物所述。

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

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

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

作为进一步优选的方案，前述感染性疾病选自细菌性传染病、病毒性传染病或真菌性传染病。

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

作为进一步优选的方案，前述免疫相关疾病及紊乱选自风湿性关节炎、肾衰竭、红斑狼疮、哮喘、牛皮癣、溃疡性结肠炎、胰腺炎、过敏、纤维化、贫血纤维肌痛症、阿尔茨海默病、充血性心力衰竭、中风、主动脉瓣狭窄、动脉硬化、骨质疏松症、帕金森病、感染、克隆氏病、溃疡性结肠炎、过敏性接触性皮炎和湿疹、系统性硬化症和多发性硬化症。

作为进一步优选的方案，前述传染性疾病或感染性疾病选自脓毒症、肝脏感染、HIV、甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎、疱疹病毒、乳头瘤病毒或流感。

作为进一步优选的方案，前述代谢性疾病选自糖尿病、糖尿病酮症酸中毒、高血糖高渗综合征、低血糖症、痛风、营养不良症、维生素 A 缺乏病、坏血病、维生素 D 缺乏病或骨质疏松症。

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

本发明第六方面提供一种预防和/或治疗由 PD-1/PD-L1 信号通路介导的癌症或肿瘤、免疫相关疾病及紊乱、传染性疾病、感染性疾病或代谢性疾病的方法，包括对患者施用前述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐，或前述药物组合物。

本发明第七方面提供一种增强、刺激、调节和/或增加在需要的受试者中的由 PD-1/PD-L1 信号通路介导的免疫应答的方法，包括对患者施用前述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐，或前述药物组合物。

本发明第八方面提供一种抑制肿瘤细胞生长、增殖或转移的方法，包括对患者施用前述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐，或前述药物组合物。

本发明第九方面提供一种治疗由 PD-1/PD-L1 信号通路介导的传染性疾病、感染性疾病、代谢性疾病或紊乱疾病的方法，包括对患者施用前述式(I)化合物、其立体异构体、前药或其药学上可接受盐，或前述药物组合物。

具体实施方式

本申请的发明人经过广泛而深入地研究，首次研发出一种整体对称下局部结构差异化的如通式(I)结构系列化合物，尤其是全对称化合物。该系列化合物是具有抑制 PD-1/PD-L1 的相互作用的联芳基衍生物、其制备方法和在药学上的应用。本发明系列化合物对 PD-1/PD-L1 的相互作用具有很强的抑制作用，可广泛应用于制备预防和/或治疗由 PD-1/PD-L1 信号通路介导的癌症或肿瘤、免疫相关疾病及紊乱、传染性疾病、感染性疾病或代谢性疾病的药物，有望开发成新一代 PD-1/PD-L1 抑制剂。在此基础上，完成了本发明。

详细说明：除非有相反陈述，下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

“烷基”指直链或含支链的饱和脂族烃基团，例如，“C₁₋₁₀烷基”指包括 1 至 10 个碳原子的直链烷基和含支链烷基，包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1, 1-二甲基丙基、1, 2-二甲基丙基、2, 2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1, 1, 2-三甲基丙基、1, 1-二甲基丁基、1, 2-二甲基丁基、2, 2-二甲基丁基、1, 3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2, 3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2, 3-二甲基戊基、2, 4-二甲基

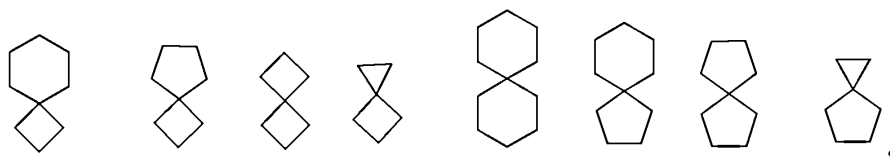
戊基、2, 2-二甲基戊基、3, 3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2, 3-二甲基己基、2, 4-二甲基己基、2, 5-二甲基己基、2, 2-二甲基己基、3, 3-二甲基己基、4, 4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基或其各种支链异构体等。

烷基可以是任选取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{5-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{12}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{15})R_{14}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{15})-C(=NR_{16})R_{14}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{15}R_{16}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{15})-C(O)R_{14}$ 的取代基所取代。

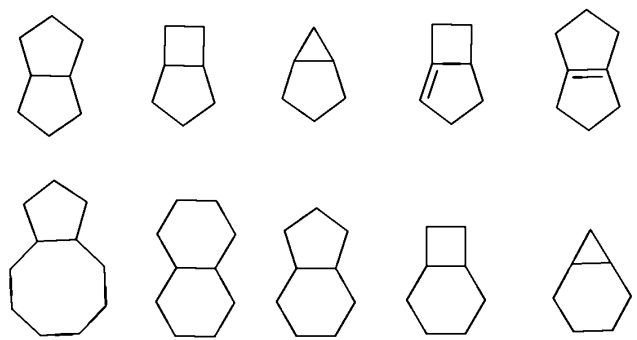
“环烷基”或“碳环”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基, 例如, “ C_{3-10} 环烷基”指包括 3 至 10 个碳原子的环烷基, 分为单环环烷基、多环环烷基, 其中:

单环环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等。

多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。“螺环烷基”指单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团, 这些可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基, 螺环烷基包括但不限于:



“稠环烷基”指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团, 其中一个或多个环可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基, 稠环烷基包括但不限于:



“桥环烷基”指任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团, 这些可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基, 桥环烷基包括但不限于:



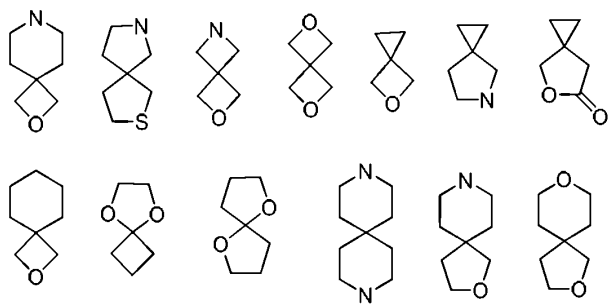
所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，包括但不限于茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。

环烷基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 链烯基、C₂₋₁₀ 链炔基、卤取代 C₁₋₁₀ 烷基、氘取代 C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₅₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、-C₀₋₈-S(O)_rR₁₂、-C₀₋₈-O-R₁₃、-C₀₋₈-C(O)OR₁₃、-C₀₋₈-C(O)R₁₃、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₄、-C₀₋₈-NR₁₅R₁₆、-C₀₋₈-C(=NR₁₅)R₁₄、-C₀₋₈-N(R₁₅)-C(=NR₁₆)R₁₄、-C₀₋₈-C(O)NR₁₅R₁₆ 或 -C₀₋₈-N(R₁₅)-C(O)R₁₄ 的取代基所取代。

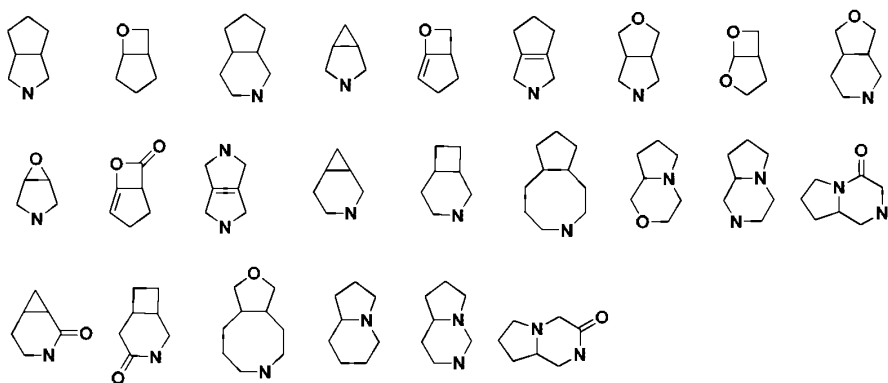
“杂环基”或“杂环”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其中一个或多个环原子选自氮、氧、硅或 S(O)_r (其中 r 是整数 0、1、2) 的杂原子，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的环部分，其余环原子为碳。例如，“4-10 元杂环基”指包含 4 至 10 个环原子的环基，“3-6 元杂环基”指包含 3 至 6 个环原子的环基。

单环杂环基包括但不限于吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。

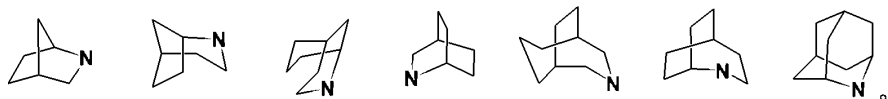
多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。“螺杂环基”指单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子选自氮、氧、硅或 S(O)_r (其中 r 是整数 0、1、2) 的杂原子，其余环原子为碳。这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基。螺杂环基包括但不限于：



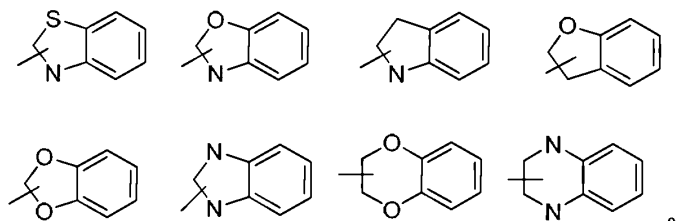
“稠杂环基”指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧、硅或 S(O)_r (其中 r 是整数 0、1、2) 的杂原子，其余环原子为碳。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环烷基，稠杂环基包括但不限于：



“桥杂环基”指任意两个环共用两个不直接连接的原子或多环杂环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧、硅或 $S(O)_r$ (其中 r 是整数 0、1、2) 的杂原子，其余环原子为碳。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，桥杂环基包括但不限于：

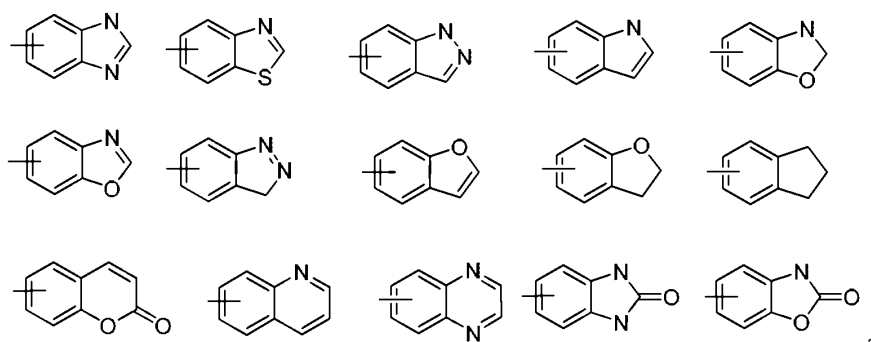


所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，包括但不限于：



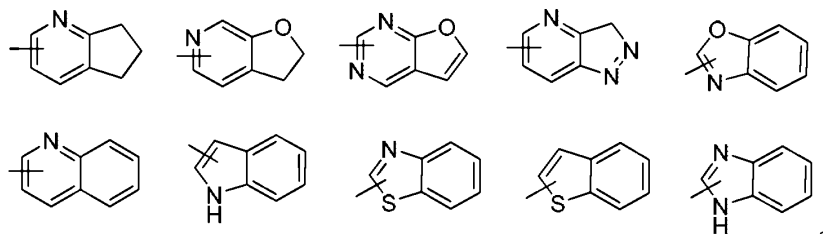
杂环基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{5-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{12}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{15})R_{14}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{15})-C(=NR_{16})R_{14}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{15}R_{16}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{15})-C(O)R_{14}$ 的取代基所取代。

“芳基”或“芳环”指全碳单环或稠合多环（也就是共享毗邻碳原子对的环）基团，具有共轭的 π 电子体系的多环（即其带有相邻对碳原子的环）基团，例如，“ C_{5-10} 芳基”指含有 5-10 个碳的全碳芳基，“5-10 元芳基”指含有 5-10 个碳的全碳芳基，包括但不限于苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，包括但不限于：



芳基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{5-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{12}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{15})R_{14}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{15})-C(=NR_{16})R_{14}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{15}R_{16}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{15})-C(O)R_{14}$ 的取代基所取代。

“杂芳基”或“杂芳环”指包含1至4个杂原子的杂芳族体系，所述杂原子包括氮、氧和 $S(O)_r$ （其中 r 是整数0、1、2）的杂原子，例如，5-10元杂芳基指含有5-10个环原子的杂芳族体系，5-8元杂芳基指含有5-8个环原子的杂芳族体系，包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、 N -烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，包括但不限于：



杂芳基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{5-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{12}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{15})R_{14}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{15})-C(=NR_{16})R_{14}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{15}R_{16}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{15})-C(O)R_{14}$ 的取代基所取代。

“烯基”指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上述定义的烷基，例如， C_{2-10} 链烯基指含有 2-10 个碳的直链或含支链烯基。包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-，2-或 3-丁烯基等。

烯基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、卤

取代 C₁₋₁₀ 烷基、氘取代 C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₅₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、-C₀₋₈-S(O)_rR₁₂、-C₀₋₈-O-R₁₃、-C₀₋₈-C(O)OR₁₃、-C₀₋₈-C(O)R₁₃、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₄、-C₀₋₈-NR₁₅R₁₆、-C₀₋₈-C(=NR₁₅)R₁₄、-C₀₋₈-N(R₁₅)-C(=NR₁₆)R₁₄、-C₀₋₈-C(O)NR₁₅R₁₆ 或 -C₀₋₈-N(R₁₅)-C(O)R₁₄ 的取代基所取代。

“炔基”指至少两个碳原子和至少一个碳-碳三键组成的如上所定义的烷基，例如，C₂₋₁₀ 链炔基指含有 2-10 个碳的直链或含支链炔基。包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-, 2-或 3-丁炔基等。

炔基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 链烯基、C₂₋₁₀ 链炔基、卤取代 C₁₋₁₀ 烷基、氘取代 C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₅₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、-C₀₋₈-S(O)_rR₁₂、-C₀₋₈-O-R₁₃、-C₀₋₈-C(O)OR₁₃、-C₀₋₈-C(O)R₁₃、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₄、-C₀₋₈-NR₁₅R₁₆、-C₀₋₈-C(=NR₁₅)R₁₄、-C₀₋₈-N(R₁₅)-C(=NR₁₆)R₁₄、-C₀₋₈-C(O)NR₁₅R₁₆ 或 -C₀₋₈-N(R₁₅)-C(O)R₁₄ 的取代基所取代。

“烷氧基”指-O-(烷基)，其中烷基的定义如上所述，例如，“C₁₋₁₀ 烷氧基”指含 1-10 个碳的烷基氧基，包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。

烷氧基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基，优选为一个或多个以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 链烯基、C₂₋₁₀ 链炔基、卤取代 C₁₋₁₀ 烷基、氘取代 C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₅₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、-C₀₋₈-S(O)_rR₁₂、-C₀₋₈-O-R₁₃、-C₀₋₈-C(O)OR₁₃、-C₀₋₈-C(O)R₁₃、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₄、-C₀₋₈-NR₁₅R₁₆、-C₀₋₈-C(=NR₁₅)R₁₄、-C₀₋₈-N(R₁₅)-C(=NR₁₆)R₁₄、-C₀₋₈-C(O)NR₁₅R₁₆ 或 -C₀₋₈-N(R₁₅)-C(O)R₁₄ 的取代基所取代。

“环烷氧基”指-O-环烷基，其中环烷基的定义如上所述，例如，“C₃₋₁₀ 环烷氧基”指含 3-10 个碳的环烷基氧基，包括但不限于环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。

环烷氧基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 链烯基、C₂₋₁₀ 链炔基、卤取代 C₁₋₁₀ 烷基、氘取代 C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₅₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、-C₀₋₈-S(O)_rR₁₂、-C₀₋₈-O-R₁₃、-C₀₋₈-C(O)OR₁₃、-C₀₋₈-C(O)R₁₃、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₄、-C₀₋₈-NR₁₅R₁₆、-C₀₋₈-C(=NR₁₅)R₁₄、-C₀₋₈-N(R₁₅)-C(=NR₁₆)R₁₄、-C₀₋₈-C(O)NR₁₅R₁₆ 或 -C₀₋₈-N(R₁₅)-C(O)R₁₄ 的取代基所取代。

“杂环氧基”指-O-杂环基，其中杂环基的定义如上所述，例如，“C₃₋₁₀ 杂环氧基”指含 3-10 个碳的杂环基氧基，包括但不限于氮杂环丁基氧基、氧杂环丁基氧基、氮杂环戊基氧基、氮、氧杂环己基氧基等。

杂环氧基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 链烯基、C₂₋₁₀ 链炔基、卤取代 C₁₋₁₀ 烷基、氘取代 C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₅₋₁₀ 芳基、

5-10 元杂芳基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{12}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{15}R_{16}$ 、 $-C_{0-8}-C(=NR_{15})R_{14}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{15})-C(=NR_{16})R_{14}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{15}R_{16}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{15})-C(O)R_{14}$ 的取代基所取代。

“ C_{1-10} 烷基”指 C_{1-10} 烷基酸去掉羟基后剩下的一价原子团，通常也表示为“ $C_{0-9}-C(O)-$ ”，例如，“ $C_1-C(O)-$ ”是指乙酰基；“ $C_2-C(O)-$ ”是指丙酰基；“ $C_3-C(O)-$ ”是指丁酰基或异丁酰基。

“ $-C_{0-8}-S(O)_rR_{12}$ ”指 $-S(O)_rR_{12}$ 中的硫原子连接在 C_{0-8} 烷基上，其中 C_0 烷基是指键， C_{1-8} 烷基的定义如上所述。

“ $-C_{0-8}-O-R_{13}$ ”指 $-O-R_{13}$ 中的氧原子连接在 C_{0-8} 烷基上，其中 C_0 烷基是指键， C_{1-8} 烷基的定义如上所述。

“ $-C_{0-8}-C(O)OR_{13}$ ”指 $-C(O)OR_{13}$ 中的羰基连接在 C_{0-8} 烷基上，其中 C_0 烷基是指键， C_{1-8} 烷基的定义如上所述。

“ $-C_{0-8}-C(O)R_{14}$ ”指 $-C(O)R_{14}$ 中的羰基连接在 C_{0-8} 烷基上，其中 C_0 烷基是指键， C_{1-8} 烷基的定义如上所述。

“ $-C_{0-8}-O-C(O)R_{14}$ ”指 $-O-C(O)R_{14}$ 中的氧原子连接在 C_{0-8} 烷基上，其中 C_0 烷基是指键， C_{1-8} 烷基的定义如上所述。

“ $-C_{0-8}-NR_{15}R_{16}$ ”指 $-NR_{15}R_{16}$ 中的氮原子连接在 C_{0-8} 烷基上，其中 C_0 烷基是指键， C_{1-8} 烷基的定义如上所述。

“ $-C_{0-8}-C(=NR_{15})R_{14}$ ”指 $-C(=NR_{15})R_{14}$ 中的氮原子连接在 C_{0-8} 烷基上，其中 C_0 烷基是指键， C_{1-8} 烷基的定义如上所述。

“ $-C_{0-8}-N(R_{15})-C(=NR_{16})R_{14}$ ”指 $-N(R_{15})-C(=NR_{16})R_{14}$ 中的氮原子连接在 C_{0-8} 烷基上，其中 C_0 烷基是指键， C_{1-8} 烷基的定义如上所述。

“ $-C_{0-8}-C(O)NR_{15}R_{16}$ ”指 $-C(O)NR_{15}R_{16}$ 中的羰基连接在 C_{0-8} 烷基上，其中 C_0 烷基是指键， C_{1-8} 烷基的定义如上所述。

“ $-C_{0-8}-N(R_{15})-C(O)R_{14}$ ”指 $-N(R_{15})-C(O)R_{14}$ 中的氮原子连接在 C_{0-8} 烷基上，其中 C_0 烷基是指键， C_{1-8} 烷基的定义如上所述。

“卤取代 C_{1-10} 烷基”指烷基上的氢任选的被氟、氯、溴、碘原子取代的 1-10 个碳烷基基团，包括但不限于二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基等。

“卤取代 C_{1-10} 烷氧基”指烷基上的氢任选的被氟、氯、溴、碘原子取代的 1-10 个碳烷氧基基团。包括但不限于二氟甲氧基、二氯甲氧基、二溴甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、三溴甲氧基等。

“氘取代 C_{1-10} 烷基”指烷基上的氢任选的被氘原子取代的 1-10 个碳烷基基团。包括但不限于一氘甲基、二氘甲基、三氘甲基等。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“DCM”是指二氯甲烷，“PE”是指石油醚，“EtOAc”/“EA”是指乙酸乙酯，“MeOH”是

指甲醇,“DMF”是指 N,N-二甲基甲酰胺,“THF”是指四氢呋喃,“DIPEA”是指 N,N-二异丙基乙胺,“DMP”是指戴斯-马丁氧化剂,化学名称(1,1,1-三乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮,“HATU”是指 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯,“LiAlH₄”是指氢化铝锂,“NaBH₄”是指硼氢化钠,“K₂CO₃”是指碳酸钾,“Na₂CO₃”是指碳酸钠,“NaHCO₃”是指碳酸氢钠,“NaOH”是指氢氧化钠,“KOAc”是指醋酸钾,“K₃PO₄”是指磷酸钾,“HOAc”是指醋酸,“CaCl₂”是指氯化钙,“NBS”是指 N-溴代琥珀酰亚胺,“PhI(OAc)₂”是指二乙酸碘苯,“Raney-Ni”是指雷尼镍,“NaIO₄”是指高碘酸钠,“KMnO₄”是指高锰酸钾,“NaBH₃CN”是指氰基硼氢化钠,“Pd(dppf)Cl₂”是指[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物,“SPhos-Pd-G2”是指氯(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)。

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

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

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

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

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

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

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板,TLC 采用的规格是 0.15 mm~0.20 mm,薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

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

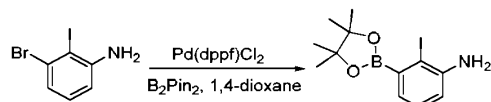
在无特殊说明的情况下,本发明的所有反应均在连续的磁力搅拌下,在干燥氮气或

氮气氛围下进行，溶剂为干燥溶剂，反应温度单位为摄氏度（℃）。

一、中间体化合物的制备

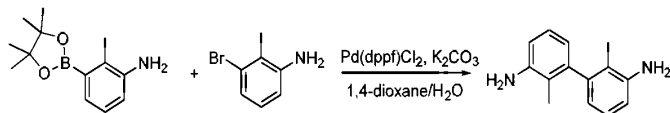
1、N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-甲酰基-2-吡啶酰胺)的制备

第一步：2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯胺的合成



化合物 3-溴-2-甲基苯胺 (2.0 g, 10.75 mmol) 和连频哪醇硼酸酯 (4.097 g, 16.13 mmol) 溶入 1,4-二氧六环 (30 mL)，然后加入 KOAc (3.161 g, 32.26 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (0.786 g, 1.08 mmol)，抽换气，氮气保护。加热 80℃ 反应 16 小时，反应完全。反应液不需进一步纯化直接用于下一步反应。MS m/z (ESI): 234 [M+H]⁺。

第二步：2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二胺的合成



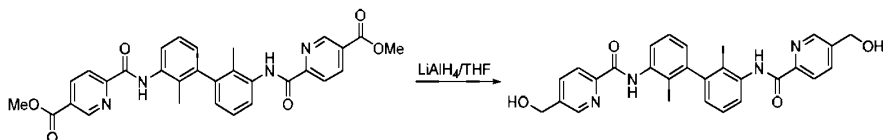
化合物 3-溴-2-甲基苯胺 (1.667 g, 8.96 mmol) 加入上述反应液，补加 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (8 mL)，再加入 K₂CO₃ (3.71g, 26.89 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (0.655 g, 0.90 mmol)。抽换气，氮气保护。加热至 95℃ 反应 2 小时。反应完全，反应液在减压下浓缩。所得粗产品经快速硅胶柱层析分离 (PE/EA 2:1) 得 2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二胺 (1.8 g, 收率: 95%)。MS m/z (ESI): 213 [M+H]⁺。

第三步：二甲基 6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二尼古丁酸酯的合成



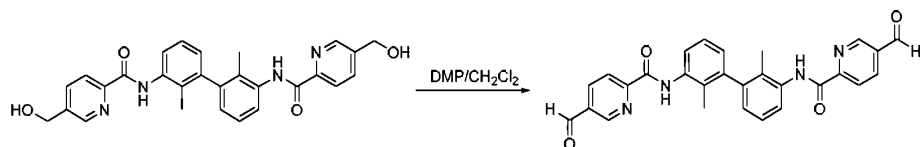
化合物 2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二胺 (2.0 g, 9.42 mmol) 和 5-(甲氧羰基)-2-吡啶甲酸 (4.268 g, 23.55 mmol) 溶于 DMF (20 mL)，然后加入 DIPEA (6.076 g, 47.10 mmol) 和 HATU (10.74 g, 28.26 mmol)。室温搅拌反应半小时。反应结束后过滤，滤饼干燥后得 6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二尼古丁酸酯 (1.0 g, 收率: 20%)。MS m/z (ESI): 539 [M+H]⁺。

第四步：N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-(羟甲基)-2-吡啶酰胺)的合成



化合物 6,6'-((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基)二尼古丁酸酯 (1.0 g, 1.86 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL), 分批加入 LiAlH_4 (0.353 g, 9.28 mmol)。加完后室温搅拌反应 2 小时。反应结束后加十水硫酸钠淬灭。过滤, 滤液浓缩。粗产品经快速硅胶柱层析分离 (PE/EA 1:1) 得 N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-(羟甲基)-2-吡啶酰胺) (0.35 g, 收率: 42%)。MS m/z (ESI): 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

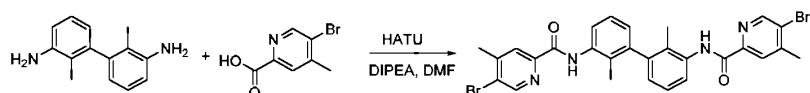
第五步: N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-甲酰基-2-吡啶酰胺)的合成



化合物 N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-(羟甲基)-2-吡啶酰胺) (350 mg, 0.73 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 然后加入 NaHCO_3 (366 mg, 4.35 mmol) 和 DMP (769 mg, 1.81 mmol)。室温搅拌反应 1 小时。反应结束后过滤, 滤液浓缩。粗产品经快速硅胶柱层析分离 (PE/EA 1:1) 得 N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-甲酰基-2-吡啶酰胺) (280 mg, 收率: 81%)。MS m/z (ESI): 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

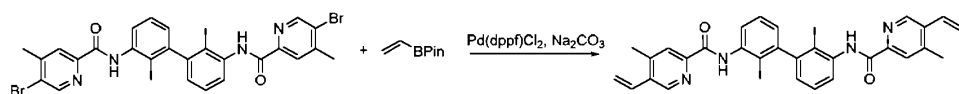
2、N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-甲酰基-4-甲基-2-吡啶酰胺)的制备

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



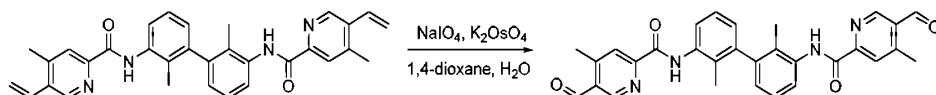
化合物 2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二胺 (491 mg, 2.32 mmol) 溶于 DMF (15 mL), 然后加入 5-溴-4-甲基邻吡啶甲酸 (1000 mg, 4.63 mmol)、DIPEA (1492 mg, 11.56 mmol) 和 HATU (2637 mg, 6.94 mmol), 室温下搅拌反应 1 小时。反应液过滤, 滤出固体用乙酸乙酯洗涤, 干燥后得 N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-溴-4-甲基-2-吡啶酰胺) (366 mg, 收率: 26%)。MS m/z (ESI): 609 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

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



化合物 N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-溴-4-甲基-2-吡啶酰胺) (336 mg, 0.60 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (2 mL), 然后加入乙烯基频哪醇硼酸酯 (927 mg, 6.02 mmol)、 Na_2CO_3 (191 mg, 1.81 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (44 mg, 0.06 mmol), 氮气保护。加热 95°C 反应 2 小时。反应结束后, 反应液在减压下浓缩。粗产品经硅胶柱层析分离 (PE/EA 2:1) 得 N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-甲基-5-乙烯基-2-吡啶酰胺) (260 mg, 收率: 86%)。MS m/z (ESI): 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

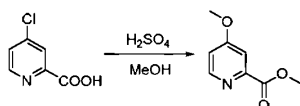
第三步: N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-甲酰基-4-甲基-2-吡啶酰胺)的合成



化合物 N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-甲基-5-乙烯基-2-吡啶酰胺) (310 mg, 0.62 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (3 mL), 然后加入高碘酸钠 (396 mg, 1.85 mmol) 和二水合钨酸钾 (23 mg, 0.062 mmol), 室温下搅拌反应 2 小时。反应结束后加水稀释, 二氯甲烷萃取三次。合并有机相, 依次用水洗, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩, 粗品用快速硅胶柱层析分离得 N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-甲酰基-4-甲基-2-吡啶酰胺) (46 mg, 收率: 15%)。MS m/z (ESI): 507 [M+H]⁺。

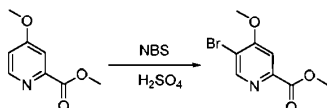
3、N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-甲酰基-4-甲氧基-2-吡啶酰胺)的制备

第一步: 甲基 4-甲氧基甲基吡啶酸酯的合成



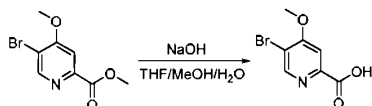
将 4-氯邻吡啶甲酸 (100 g, 0.64 mol) 置于甲醇 (500 mL), 再加入浓硫酸 (4 mL), 加热 80 度搅拌反应 60 小时。反应完全后浓缩, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 乙酸乙酯萃取。有机相依次水洗, 饱和食盐水洗, 硫酸钠干燥。有机相过滤后浓缩。粗产品经硅胶柱层析分离[洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯]得到甲基 4-甲氧基甲基吡啶酸酯 (55.6 g, 收率: 52%)。MS m/z (ESI): 168 [M+H]⁺。

第二步: 甲基 5-溴-4-甲氧基甲基吡啶酸酯的合成



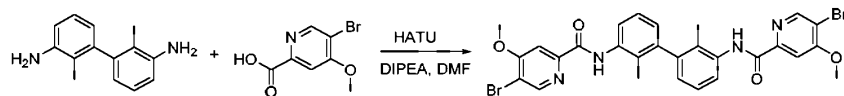
将甲基 4-甲氧基甲基吡啶酸酯 (20 g, 0.12 mol) 置于浓硫酸 (150 mL), 加 NBS (38.3 g, 0.22 mol), 在室温下搅拌反应 16 小时。反应完全后依次加入水、碳酸氢钠水溶液, 乙酸乙酯萃取。混合的有机相依次水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。有机相过滤后浓缩。粗产品经硅胶柱层析分离得到甲基 5-溴-4-甲氧基甲基吡啶酸酯 (22.5 g, 收率: 77%)。MS m/z (ESI): 246/248 [M+H]⁺。

第三步: 5-溴-4-甲氧基邻吡啶甲酸的合成



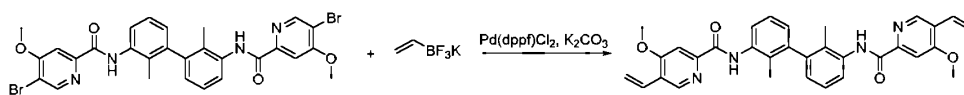
将甲基 5-溴-4-甲氧基甲基吡啶酸酯 (22.5 g, 91.4 mmol) 溶于四氢呋喃 (80 mL)、甲醇 (80 mL) 和水 (32 mL) 的混合溶剂中, 然后加入 NaOH (9.1 g, 0.23 mol), 室温下搅拌反应半小时。反应完全后浓缩, 加入 1N HCl 溶液中和, 再加入二氯甲烷: 甲醇 (12:1) 溶液萃取。混合的有机相依次用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。有机相过滤后浓缩, 得到 5-溴-4-甲氧基邻吡啶甲酸 (19.1 g, 收率: 90%)。MS m/z (ESI): 232.2/234.2 [M+H]⁺。

第四步：N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-溴-4-甲氧基-2-吡啶酰胺)的合成



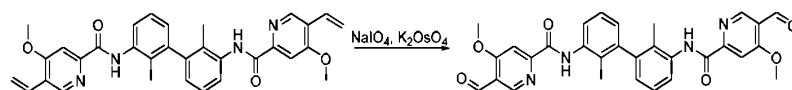
将 2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二胺 (1.73 g, 8.2 mmol) 和 5-溴-4-甲氧基邻吡啶甲酸 (3.98 g, 17.2 mmol) 溶于 DMF (30 mL), 再加入 N, N-二异丙基乙胺 (5.27 g, 40.7 mmol) 和 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸 (9.30 g, 24.5 mmol), 室温下搅拌反应 12 小时。反应完全后出现的固体通过过滤收集, 滤饼用乙酸乙酯洗, 干燥得到 N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-溴-4-甲氧基-2-吡啶酰胺) (4.35 g, 收率: 83%)。MS m/z (ESI): 641.2 [M+H]⁺。

第五步：N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-甲氧基-5-乙烯基-2-吡啶酰胺)的合成



将 N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-溴-4-甲氧基-2-吡啶酰胺) (4.35 g, 6.8 mmol) 置于 1,4-二氧六环 (50 mL) 和水 (10 mL), 依次加入碳酸钾 (2.82 g, 20.4 mmol)、乙烯基三氟硼酸钾 (9.1 g, 68.0 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (500 mg, 0.68 mmol)。在氮气保护下加热 100 度搅拌反应 5 小时。反应完全后加入水, 乙酸乙酯萃取。混合的有机相依次水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。有机相过滤后浓缩, 粗产品经硅胶柱层析分离[洗脱剂: 二氯甲烷: 甲醇]得到化合物 N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-甲氧基-5-乙烯基-2-吡啶酰胺) (3.63 g, 收率: 100%)。MS m/z (ESI): 535.4 [M+H]⁺。

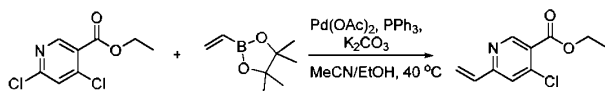
第六步：N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-甲酰基-4-甲氧基-2-吡啶酰胺)的合成



将 N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-甲氧基-5-乙烯基-2-吡啶酰胺) (3.63 g, 6.8 mmol) 置于 1,4-二氧六环 (60 mL) 和水 (18 mL), 依次加入高碘酸钠 (8.71 g, 40.7 mmol) 和钨酸钾二水物 (500 mg, 1.36 mmol), 室温下搅拌反应半小时。反应完后加入水和二氯甲烷, 萃取, 混合的有机相用无水硫酸钠干燥。有机相过滤后浓缩, 粗产品经硅胶残留物柱层析分离[洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯]得到化合物 N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-甲酰基-4-甲氧基-2-吡啶酰胺) (1.51 g, 收率: 41%)。MS m/z (ESI): 539.2 [M+H]⁺。

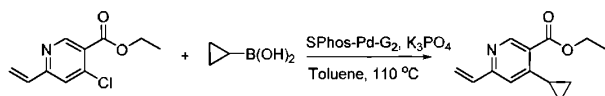
4、N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-环丙基-5-甲酰基-2-吡啶酰胺)的制备

第一步：乙基 4-氯-6-乙烯基尼古丁酸酯的合成



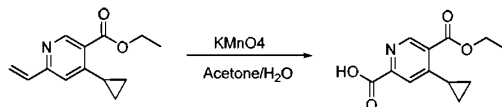
4,6-二氯尼古丁酸乙酯 (10 g, 45.45 mmol)、乙烯基片呐醇硼酸酯 (7.7 g, 50 mmol)、醋酸钯 (0.51 g, 2.27 mmol)、三苯基膦 (1.19 g, 4.55 mmol) 和碳酸钾 (12.54 g, 90.9 mmol) 溶于乙腈和乙醇的混合溶剂 (300 mL, 2:1)。抽换气, 氮气保护。加热 40 度, 搅拌反应过夜。反应完全后过滤, 乙酸乙酯洗涤滤饼, 滤液浓缩。粗产品经硅胶柱层析 (PE/EA=10/1) 分离得到乙基 4-氯-6-乙炔基尼古丁酸酯 (8.64 g, 收率: 90%)。MS m/z (ESI): 212 [M+H]⁺。

第二步: 乙基 4-环丙基-6-乙炔基尼古丁酸酯的合成



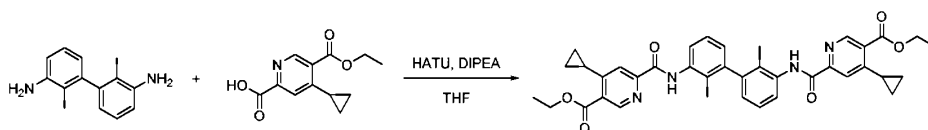
乙基 4-氯-6-乙炔基尼古丁酸酯 (5.0 g, 23.7 mmol)、环丙基硼酸 (6.1 g, 71.1 mmol)、SPhos-Pd-G2 (0.85 g, 1.185 mmol) 和 K₃PO₄ (10 g, 47.4 mmol) 溶于甲苯 (100 mL), 抽换气, 氮气保护。加热至 110 度, 搅拌反应过夜。反应完全浓缩。粗产品经硅胶柱层析 (PE/EA=10/1) 分离得到乙基 4-环丙基-6-乙炔基尼古丁酸酯 (2.5 g, 收率: 48%)。MS m/z (ESI): 218 [M+H]⁺。

第三步: 4-环丙基-5-乙氧羰基-2-吡啶甲酸的合成



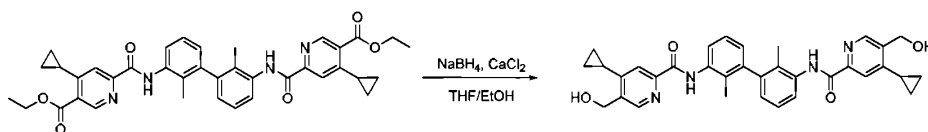
乙基 4-环丙基-6-乙炔基尼古丁酸酯 (2.5 g, 11.52 mmol) 溶于丙酮和水的混合溶剂 (60 mL/30 mL), 加入 KMnO₄ (5.46 g, 34.56 mmol), 室温搅拌反应 48 小时, LCMS 监测反应完全。过滤, 用适量丙酮洗涤。滤液浓缩, 硅胶柱层析分离得到 4-环丙基-5-乙氧羰基-2-吡啶甲酸 (1.86 g, 收率: 69%)。MS m/z (ESI): 256 [M+H]⁺。

第四步: 二乙基 6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-环丙基尼古丁酸酯)的合成

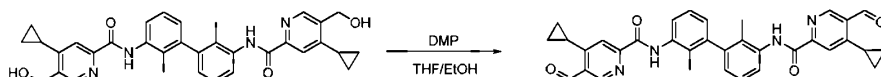


4-环丙基-5-乙氧羰基-2-吡啶甲酸 (1.86 g, 7.91 mmol) 和 2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二胺 (0.84 g, 3.96 mmol) 溶于 THF (150 mL), 基本溶解后加入 HATU (4.51 g, 11.87 mmol) 和 DIPEA (1.53 g, 11.87 mmol), 室温搅拌反应过夜。反应完全直接加入硅胶拌样, 硅胶柱层析 (PE/EA=5/1) 分离得到产品二乙基 6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-环丙基尼古丁酸酯) (2.1 g, 收率: 75%)。MS m/z (ESI): 324 [1/2M+H]⁺; 647 [M+H]⁺。

第五步: N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-环丙基-5-(羟甲基)-2-吡啶酰胺)的合成



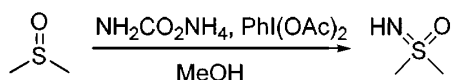
二乙基 6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-环丙基尼咕丁酸酯) (1.0 g, 1.55 mmol) 溶于乙醇和四氢呋喃混合溶剂 (25 mL/50 mL), 加入无水 CaCl_2 (1.0 g, 9.30 mmol) 搅拌 5 分钟, 然后加入 NaBH_4 (0.35 g, 9.30 mmol)。室温搅拌 4 至 6 小时, 直到反应完全。加入 HOAc 淬灭, 搅拌半小时, 过滤, 四氢呋喃洗涤。滤液浓缩, 得到粗产品 N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-环丙基-5-(羟甲基)-2-吡啶酰胺) (1.2 g), 直接用于下一步。MS m/z (ESI): 282 $[1/2M+H]^+$; 563 $[M+H]^+$ 。
第六步: N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-环丙基-5-甲酰基-2-吡啶酰胺)的合成



N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-环丙基-5-(羟甲基)-2-吡啶酰胺) (1.2 g, 1.55 mmol) 溶于二氯甲烷和四氢呋喃, 然后加入戴斯-马丁氧化剂 (1.97 g, 4.65 mmol), 室温搅拌 2 小时, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL), 二氯甲烷萃取, 有机相用硫酸钠干燥。过滤, 浓缩, 硅胶柱层析 (5% MeOH/DCM) 分离得到 N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-环丙基-5-甲酰基-2-吡啶酰胺) (1.1 g, 两步收率: 定量)。MS m/z (ESI): 280 $[1/2M+H]^+$; 559 $[M+H]^+$ 。

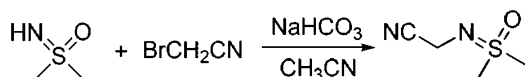
5、((2-氨基乙基)亚氨基)二甲基-6-硫烷酮的制备

第一步: 亚氨基二甲基-6-硫烷酮的合成



将二甲基亚砷 (1.0 g, 12.8 mmol) 加入甲醇 (50 mL), 再加入 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (12.4 g, 38.4 mmol) 和氨基甲酸铵 (4.0 g, 51.2 mmol)。室温搅拌反应 1 小时。反应完全后浓缩, 残留物柱层析分离 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇) 得到化合物亚氨基二甲基-6-硫烷酮 (1.01 g, 收率: 85%)。

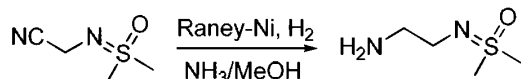
第二步: 2-((二甲基羰基-6-硫烷亚基)氨基)乙腈的合成



亚氨基二甲基-6-硫烷酮 (374 mg, 4.02 mmol) 溶于乙腈 (15 mL), 然后加入溴乙腈 (576 mg, 4.82 mmol) 和 NaHCO_3 (506 mg, 6.0 mmol), 加热至 88 度反应 16 小时。反应完后过滤, 滤液浓缩。残留物柱层析分离 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇) 得到化合物 2-((二

甲基羰基-6-硫烷亚基)氨基)乙酰脒 (212 mg, 收率: 40%)。MS m/z (ESI): 133 [M+H]⁺; 265 [2M+H]⁺。

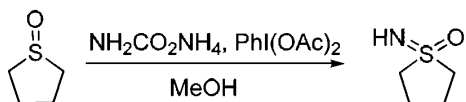
第三步: ((2-氨基乙基)亚氨基)二甲基-6-硫烷酮的合成



2-((二甲基羰基-6-硫烷亚基)氨基)乙酰脒 (257 mg, 1.94 mmol) 溶于 2 M 氨气/甲醇溶液 (15 mL), 加入 Raney-Ni (20 mg), 接上氢气球, 室温搅拌反应 16 小时。反应完后过滤, 滤液浓缩得到化合物((2-氨基乙基)亚氨基)二甲基-6-硫烷酮 (267 mg, 收率: 100%)。MS m/z (ESI): 137.2 [M+H]⁺。

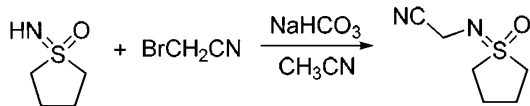
6、1-((2-氨基乙基)亚氨基)四氢-1H-6-噻吩-1-氧化的制备

第一步: 1-亚氨基四氢-1H-6-噻吩-1-氧化的合成



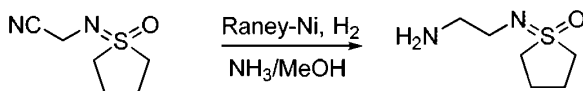
四氢噻吩-1-氧化 (500 mg, 4.8 mmol) 加入甲醇 (20 mL), 然后加入 PhI(OAc)₂ (4.64 g, 14.4 mmol) 和氨基甲酸铵 (1.5 g, 19.2 mmol), 室温搅拌反应 1 小时。反应完后浓缩, 残留物柱层析分离 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇) 得到化合物 1-亚氨基四氢-1H-6-噻吩-1-氧化 (385 mg, 收率: 67%)。MS m/z (ESI): 102.2 [M+H]⁺。

第二步: 2-((1-羟基四氢-6-噻吩-1-亚基)氨基)乙酰脒的合成



1-亚氨基四氢-1H-6-噻吩-1-氧化 (385 mg, 3.23 mmol) 溶于乙腈 (15 mL), 再加入溴乙腈 (463 mg, 3.87 mmol) 和 NaHCO₃ (407 mg, 4.84 mmol), 加热至 88 度搅拌反应 16 小时。反应完后过滤, 滤液浓缩。残留物柱层析分离 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇) 得到化合物 2-((1-羟基四氢-6-噻吩-1-亚基)氨基)乙酰脒 (281 mg, 收率: 55%)。MS m/z (ESI): 159 [M+H]⁺。

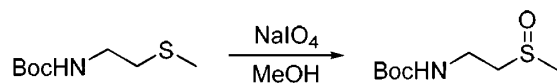
第三步: 1-((2-氨基乙基)亚氨基)四氢-1H-6-噻吩-1-氧化的合成



2-((1-羟基四氢-6-噻吩-1-亚基)氨基)乙酰脒 (281 mg, 1.78 mmol) 溶于 2 M 氨气/甲醇溶液 (15 mL), 加入 Raney-Ni (20 mg), 接上氢气球, 室温搅拌反应 16 小时。反应完后过滤, 滤液浓缩得到化合物 1-((2-氨基乙基)亚氨基)四氢-1H-6-噻吩-1-氧化 (248 mg, 收率: 86%)。MS m/z (ESI): 163.2 [M+H]⁺。

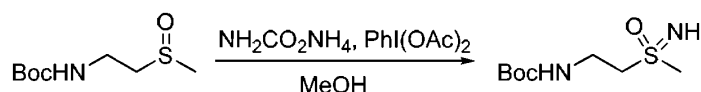
7、2-(氨基乙基)(亚氨基)(甲基)-6-硫烷酮盐酸盐的制备

第一步：叔丁基 (2-(甲基亚硫酸基)乙基)氨基甲酸酯的合成



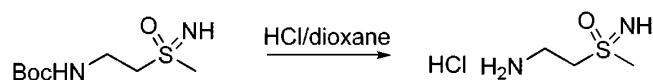
叔丁基 (2-(甲基亚硫酸基)乙基)氨基甲酸酯 (1.0 g, 5.23 mmol) 溶于甲醇 (20 mL) 和水 (20 mL) 中, 冰水浴冷却下加入 NaIO_4 (1.12 g, 5.23 mmol)。室温下搅拌反应 16 小时。反应完后加入水, 乙酸乙酯萃取, 混合的有机相依次水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。有机相过滤后浓缩, 残留物柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯) 得到化合物叔丁基 (2-(甲基亚硫酸基)乙基)氨基甲酸酯 (1.06g, 收率: 98%)。MS m/z (ESI): 208.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步：叔丁基 (2-(S-甲基磺亚胺酰基)乙基)氨基甲酸酯的合成



叔丁基 (2-(甲基亚硫酸基)乙基)氨基甲酸酯 (1.06 g, 5.11 mmol) 溶于甲醇 (25 mL), 然后加入 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (4.94 g, 15.3 mmol) 和氨基甲酸铵 (1.6g, 20.45 mmol), 室温下搅拌反应 1 小时。反应完后浓缩, 残留物柱层析分离 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇) 得到化合物叔丁基 (2-(S-甲基磺亚胺酰基)乙基)氨基甲酸酯 (827mg, 收率: 73%)。MS m/z (ESI): 223.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

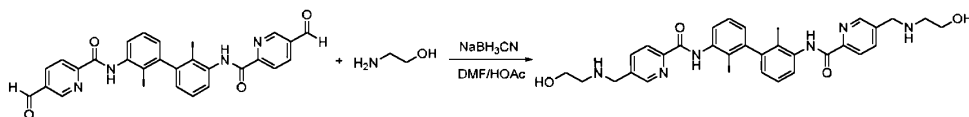
第三步：2-(氨基乙基)(亚氨基)(甲基)-6-硫烷酮盐酸盐的合成



叔丁基 (2-(S-甲基磺亚胺酰基)乙基)氨基甲酸酯 (370 mg, 1.66 mmol) 溶于 4 M 盐酸 /1,4-二氧六环溶液 (10mL), 室温下搅拌反应 1 小时。反应完后过滤, 滤液浓缩得到化合物 2-(氨基乙基)(亚氨基)(甲基)-6-硫烷酮盐酸盐 (325 mg, 收率: 100%)。MS m/z (ESI): 105.2 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ 。

二、具体实施例化合物的制备

实施例 1 N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-2-吡啶酰胺)的制备

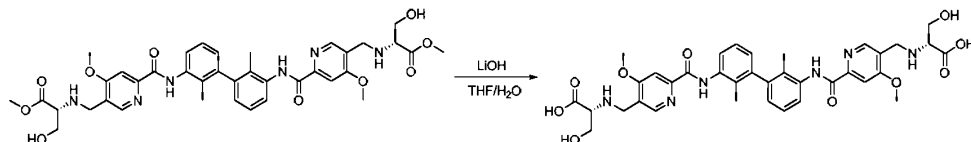


化合物 N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-甲酰基-2-吡啶酰胺) (50 mg, 0.104 mmol) 溶于 DMF (3 mL), 然后加入 2-氨基乙烷-1-醇 (64 mg, 1.045 mmol) 和醋酸 (0.5 mL), 室温下搅拌反应 2 小时; 再加入 NaBH_3CN (66 mg, 1.045 mmol), 室温搅拌反应过夜。反应结束后用反向柱层析分离得 N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二

基)二(5-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-2-吡啶酰胺) (7.7 mg, 收率: 13%)。MS m/z (ESI): 569 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 2H), 8.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 8.26 – 8.03 (m, 4H), 7.85 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (dd, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 2H), 4.05 (s, 4H), 3.56 (t, $J = 5.5$ Hz, 4H), 2.76 (t, $J = 5.6$ Hz, 4H), 2.02 (s, 6H)。

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



将二甲基 2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲氧基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))(2R,2'R)-二(3-羟基丙酸酯) (54 mg, 0.073 mmol)溶于四氢呋喃(1.6 mL)和水(0.4 mL),再加入氢氧化锂(24 mg, 0.58 mmol),在室温下搅拌反应1小时。反应完全后浓缩,然后用1N HCl酸化,调节pH=2-3。溶液直接反相柱层析分离得到 (2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲氧基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))二(3-羟基丙酸) (28.7 mg, 收率: 56%)。MS m/z (ESI): 717.6 $[M+H]^+$; 359.4 $[1/2M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 2H), 8.54 (s, 2H), 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.97 – 3.76 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 3.06 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.01 (s, 6H)。

实施例 3~141 化合物的制备可以参照实施例 1 或 2 的合成方法得到:

实施例编号	化合物结构	化合物名称	MS: m/z $[M+1]^+$
3		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-4-甲氧基-2-吡啶酰胺)	629
4		二甲基 2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲氧基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))(2R,2'R)-二(3-羟基丙酸酯)	745
5		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-4-甲氧基-2-吡啶酰胺)	597

6		(2R,2'R)-2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))二(3-羟基丙酸)	657
7		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-(((2-甲氧基乙基)氨基)甲基)-4-甲基-2-吡啶酰胺)	625
8		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-(((1,3-二羟基丙烷-2-基)氨基)甲基)-4-甲基-2-吡啶酰胺)	657
9		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-甲基-5-(吗啉代甲基)-2-吡啶酰胺)	649
10		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-(((1-羟基环丙基)甲基)氨基)甲基)-4-甲基-2-吡啶酰胺)	649
11		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-((3-羟基-3-甲基吡啶-1-基)甲基)-4-甲基-2-吡啶酰胺)	649
12		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-甲基-5-(吡咯烷-1-基)甲基)-2-吡啶酰胺)	617
13		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-(((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-4-甲基-2-吡啶酰胺)	649
14		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-((3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基)-4-甲基-2-吡啶酰胺)	689
15		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-((环丙基氨基)甲基)-4-甲基-2-吡啶酰胺)	589
16		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-(((2-乙酰氨基乙基)氨基)甲基)-4-甲基-2-吡啶酰胺)	679
17		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-甲基-5-((3-羰基哌嗪-1-基)甲基)-2-吡啶酰胺)	675
18		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)-4-甲基-2-吡啶酰胺)	709

19		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-((((1R,4R)-4-羟基环己基)氨基)甲基)-4-甲基-2-吡啶酰胺)	705
20		二甲基 2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基)二(氮杂烷二基))(2R,2'R)-二(3-羟基丙酸酯)	713
21		(2R,2'R)-2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基)二(氮杂烷二基))二(3-羟基丙酸)	685
22		二甲基 2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基)二(氮杂烷二基))(2S,2'S)-二(3-羟基丙酸酯)	713
23		(2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基)二(氮杂烷二基))二(3-羟基丙酸)	685
24		二甲基 2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基)二(氮杂烷二基))二乙酸酯	653
25		2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基)二(氮杂烷二基))二乙酸	625
26		二甲基 1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))(2S,2'S)-二(哌啶-2-羧酸酯)	761
27		(2S,2'S)-1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(哌啶-2-羧酸)	733

28		二甲基 1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))(2R,2'R)-二(哌啶-2-羧酸酯)	761
29		(2R,2'R)-1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(哌啶-2-羧酸)	733
30		(2R,2'R)-2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))二(4-羟基丁酸)	713
31		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-甲氧基-5-(吗啉代甲基)-2-吡啶酰胺)	681
32		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-甲氧基-5-((甲基氨基)甲基)-2-吡啶酰胺)	569
33		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-(((S)-2,3-二羟基丙基)氨基)甲基)-4-甲氧基-2-吡啶酰胺)	689
34		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-甲氧基-5-(((2-甲氧基乙基)氨基)甲基)-2-吡啶酰胺)	657
35		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-(((2-(二氟甲氧基)乙基)氨基)甲基)-4-甲氧基-2-吡啶酰胺)	729
36		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-甲氧基-5-(((2-甲氧基乙基)氨基)甲基)-2-吡啶酰胺)	685
37		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-4-甲氧基-2-吡啶酰胺)	657
38		((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲氧基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))二(乙烷-2,1-二基)二乙酸酯	713
39		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-(((2-乙酰氨基乙基)氨基)甲基)-4-甲氧基-2-吡啶酰胺)	711

40		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-(((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)甲基)-4-甲氧基-2-吡啶酰胺)	685
41		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-(((1-羟基环丙基)甲基)氨基)甲基)-4-甲氧基-2-吡啶酰胺)	681
42		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-(((R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)甲基)-4-甲氧基-2-吡啶酰胺)	657
43		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-(((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)甲基)-4-甲氧基-2-吡啶酰胺)	657
44		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-(((1S,2S)-2-羟基环戊基)氨基)甲基)-4-甲氧基-2-吡啶酰胺)	709
45		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-((3-羟基吡丁啶-1-基)甲基)-4-甲氧基-2-吡啶酰胺)	653
46		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-((3-羟基-3-甲基吡丁啶-1-基)甲基)-4-甲氧基-2-吡啶酰胺)	681
47		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-(((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-4-甲氧基-2-吡啶酰胺)	681
48		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-(((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-4-甲氧基-2-吡啶酰胺)	681
49		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-((4-羟基哌啶-1-基)甲基)-4-甲氧基-2-吡啶酰胺)	709
50		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-甲氧基-5-(((R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)-2-吡啶酰胺)	709
51		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-甲氧基-5-((3-甲氧基吡丁啶-1-基)甲基)-2-吡啶酰胺)	681
52		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-甲氧基-5-((3-甲氧基-3-甲基吡丁啶-1-基)甲基)-2-吡啶酰胺)	709
53		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-(((1S,3S)-3-羟基环丁基)氨基)甲基)-4-甲氧基-2-吡啶酰胺)	681

54		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-甲氧基-5-((噁丁环-3-基氨基)甲基)-2-吡啶酰胺)	653
55		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-甲氧基-5-((((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)-2-吡啶酰胺)	681
56		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-甲氧基-5-((((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)-2-吡啶酰胺)	681
57		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-((1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-4-甲氧基-2-吡啶酰胺)	705
58		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-((2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-4-甲氧基-2-吡啶酰胺)	705
59		(3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羧基))二(4-甲氧基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))二(3-羟基丁酸)	745
60		(1S,1'S,3S,3'S)-3,3'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羧基))二(4-甲氧基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))二(环丁烷-1-羧酸)	737
61		(2'S)-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羧基))二(4-甲氧基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(L-脯氨酸)	737
62		(2S,2'S,4R,4'R)-1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羧基))二(4-甲氧基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(4-羟基吡咯烷-2-羧酸)	769
63		(3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羧基))二(4-甲氧基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(吗啉-3-羧酸)	769

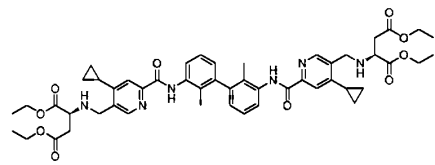
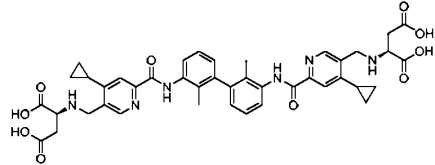
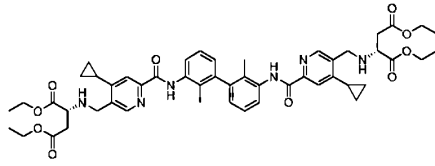
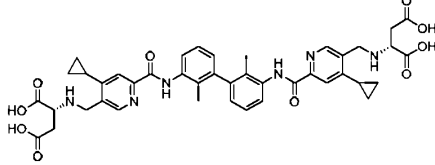
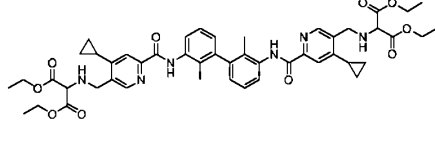
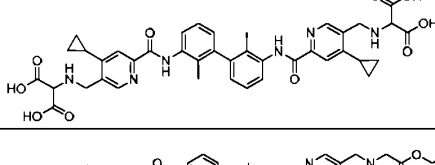
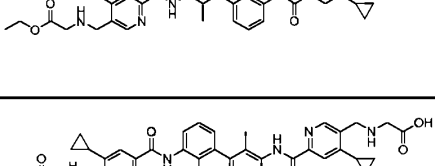
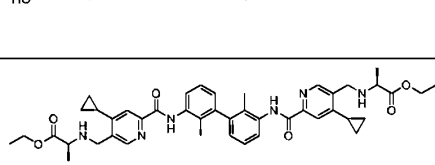
64		二甲基 1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲氧基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))(2S,2'S)-二(哌啶-2-羧酸酯)	793
65		(2S,2'S)-1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲氧基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(哌啶-2-羧酸)	765
66		二甲基 2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲氧基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))二乙酸酯	685
67		2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲氧基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))二乙酸	657
68		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-甲氧基-5-((((S)-2-羰基四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)-2-吡啶酰胺)	709
69		(2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲氧基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))二(4-羟基丁酸)	745
70		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-甲氧基-5-((((R)-2-羰基四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)-2-吡啶酰胺)	709
71		(2R,2'R)-2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲氧基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))二(4-羟基丁酸)	745
72		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-甲氧基-5-((((S)-5-羰基四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)-2-吡啶酰胺)	709

73		(3S,3'S)-3,3'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲氧基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基)二(氮杂烷二基)二(4-羟基丁酸)	745
74		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-甲氧基-5-((((R)-5-羰基四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)-2-吡啶酰胺)	709
75		(3R,3'R)-3,3'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲氧基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基)二(氮杂烷二基)二(4-羟基丁酸)	745
76		二甲基 2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲氧基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基)二(氮杂烷二基))(2R,2'R)-二(3-甲氧基丙酸酯)	773
77		(2R,2'R)-2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲氧基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基)二(氮杂烷二基)二(3-甲氧基丙酸)	745
78		二甲基 2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲氧基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基)二(氮杂烷二基))(2S,2'S)-二(3-甲氧基丙酸酯)	773
79		(2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲氧基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基)二(氮杂烷二基)二(3-甲氧基丙酸)	745
80		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-甲氧基-5-(((2-(甲磺酰)乙基)氨基)甲基)-2-吡啶酰胺)	753
81		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-甲氧基-5-(((2-(甲基亚磺酰基)乙基)氨基)甲基)-2-吡啶酰胺)	721

82		二甲基 1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲氧基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))(3S,3'S)-二(吡咯烷-3-羧酸酯)	765
83		(3S,3'S)-1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲氧基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(吡咯烷-3-羧酸)	737
84		二甲基 1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲氧基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(哌啶-4-羧酸酯)	793
85		1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-甲氧基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(哌啶-4-羧酸)	765
86		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-((((R)-1-氨基-3-羟基-1-羰基丙烷-2-基)氨基)甲基)-4-甲氧基-2-吡啶酰胺)	715
87		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-((((R)-1-(乙胺基)-3-羟基-1-羰基丙烷-2-基)氨基)甲基)-4-甲氧基-2-吡啶酰胺)	771
88		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-甲氧基-5-(((2-(S-甲基磺基胺酰基)乙基)氨基)甲基)-2-吡啶酰胺)	751
89		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-(((2-((二甲基(羰基)-16-硫烷亚基)氨基)乙基)氨基)甲基)-4-甲氧基-2-吡啶酰胺)	779
90		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-甲氧基-5-(((2-((1-羟基四氢-1H-噻吩-1-亚基)氨基)乙基)氨基)甲基)-2-吡啶酰胺)	831
91		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-环丙基-5-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-2-吡啶酰胺)	649
92		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-环丙基-5-(((1,3-二羟基丙烷-2-基)氨基)甲基)-2-吡啶酰胺)	709

93		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-(((2-乙酰氨基乙基)氨基)甲基)-4-环丙基-2-吡啶酰胺)	731
94		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-环丙基-5-(((1-羟基环丙基)氨基)甲基)-2-吡啶酰胺)	701
95		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-环丙基-5-(((R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)甲基)-2-吡啶酰胺)	677
96		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-环丙基-5-(((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)甲基)-2-吡啶酰胺)	677
97		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-环丙基-5-(((1S,2S)-2-羟基环戊基)氨基)甲基)-2-吡啶酰胺)	729
98		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-环丙基-5-((3-羟基吡啶-1-基)甲基)-2-吡啶酰胺)	673
99		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-环丙基-5-((3-羟基-3-甲基吡啶-1-基)甲基)-2-吡啶酰胺)	701
100		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-环丙基-5-(((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-2-吡啶酰胺)	701
101		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-环丙基-5-(((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-2-吡啶酰胺)	701
102		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-环丙基-5-((4-羟基哌啶-1-基)甲基)-2-吡啶酰胺)	729
103		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-环丙基-5-(((1S,3S)-3-羟基环丁基)氨基)甲基)-2-吡啶酰胺)	701
104		二甲基 2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))(2R,2'R)-二(3-羟基丙酸酯)	765
105		(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))二(3-羟基	737

		丙酸)	
106		二乙基 2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羧基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))(2R,2'R)-二(3-羟基丙酸酯)	793
107		二乙基 2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羧基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))(2S,2'S)-二(3-羟基丙酸酯)	793
108		(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羧基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))二(3-羟基丙酸)	737
109		二甲基 1,1'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羧基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))(2S,2'S)-二(哌啶-2-羧酸酯)	813
110		(2S,2'S)-1,1'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羧基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(哌啶-2-羧酸)	785
111		二乙基 2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羧基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))(2S,2'S,3R,3'R)-二(3-羟基丁酸酯)	821
112		(2S,2'S,3R,3'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羧基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))二(3-羟基丁酸)	765
113		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-环丙基-5-((((S)-2-羧基四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)-2-吡啶酰胺)	729
114		(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羧基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))二(4-羟基丁酸)	765

115		四乙基 2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羧基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))(2S,2'S)-二琥珀酸酯	905
116		(2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羧基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))二琥珀酸	793
117		四乙基 2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羧基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))(2R,2'R)-二琥珀酸酯	905
118		(2R,2'R)-2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羧基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))二琥珀酸	793
119		四乙基 2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羧基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))二丙二酸酯	877
120		2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羧基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))二缩苹果酸	765
121		二乙基 2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羧基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))二乙酸酯	733
122		2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羧基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))二乙酸	677
123		二乙基 2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羧基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))(2S,2'S)-二丙酸盐	761

124		(2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基)二(氮杂烷二基)二丙酸	705
125		二乙基 2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基)二(氮杂烷二基))(2S,2'S)-二(3-甲基丁酸酯)	817
126		(2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基)二(氮杂烷二基))二(3-甲基丁酸)	761
127		二乙基 1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基)二(氮杂烷二基))二(环丙烷-1-羧酸酯)	785
128		1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基)二(氮杂烷二基))二(环丙烷-1-羧酸)	729
129		二乙基 2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基)二(甲基氮杂烷二基))二乙酸酯	761
130		2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基)二(甲基氮杂烷二基))二乙酸	705
131		二甲基 1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))(3R,3'R)-二(吡咯烷-3-羧酸酯)	785
132		(3R,3'R)-1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羰基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基)二(吡咯烷-3-羧酸)	757

133		二甲基 1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羧基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))(3S,3'S)-二(吡咯烷-3-羧酸酯)	785
134		(3S,3'S)-1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羧基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(吡咯烷-3-羧酸)	757
135		二乙基 4,4'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羧基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))(3S,3'S)-二(3-羟基丁酸酯)	821
136		(3S,3'S)-4,4'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(氮杂烷二基))二(羧基))二(4-环丙基吡啶-6,3-二基))二(亚甲基))二(氮杂烷二基))二(3-羟基丁酸)	765
137		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-环丙基-5-((((S)-5-羧基吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-2-吡啶酰胺	755
138		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-环丙基-5-(((2-氟乙基)氨基)甲基)-2-吡啶酰胺)	653
139		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-环丙基-5-(((2,2-二氟乙基)氨基)甲基)-2-吡啶酰胺)	689
140		N,N'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(4-环丙基-5-(((2,2,2-三氟乙基)氨基)甲基)-2-吡啶酰胺)	725
141		N,N'-(2-氯-2'-甲基-[1,1'-联苯基]-3,3'-二基)二(5-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-4-甲氧基-2-吡啶酰胺)	649

上述实施例制备得到的化合物核磁数据如下:

实施例编号	¹ H-NMR
3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.39 (s, 2H), 8.54 (s, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 4.00 (s, 6H), 3.85 (s, 4H), 3.51 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 4H), 2.65 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 4H), 2.02 (s, 6H).
4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.37 (s, 2H), 8.52 (s, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 4.87 (brs, 2H), 3.98 (s, 6H), 3.85 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 2H), 3.72 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 2H), 3.59 (s, 6H), 3.58 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 4H), 3.30 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.02 (s, 6H).

5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.34 (s, 2H), 8.58 (s, 2H), 7.98 (s, 2H), 7.94 – 7.86 (m, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 4.54 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 4H), 3.49 (q, <i>J</i> = 5.6 Hz, 4H), 2.62 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 4H), 2.45 (s, 6H), 2.02 (s, 6H).
7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.33 (s, 2H), 8.57 (s, 2H), 7.98 (s, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 3.82 (s, 4H), 3.43 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 4H), 3.25 (s, 6H), 2.71 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 4H), 2.44 (s, 6H), 2.02 (s, 6H).
8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.23 (s, 2H), 8.52 (s, 2H), 7.88 (s, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.23 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.89 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 3.80 (s, 4H), 3.54 – 3.42 (m, 4H), 3.35 (dd, <i>J</i> = 10.8, 5.6 Hz, 2H), 3.29 (dd, <i>J</i> = 10.8, 5.5 Hz, 2H), 2.93 (brs, 2H), 2.48 (p, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.36 (s, 6H), 1.92 (s, 6H).
10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.33 (s, 2H), 8.61 (s, 2H), 7.98 (s, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.88 (s, 4H), 2.66 (s, 4H), 2.45 (s, 6H), 2.02 (s, 6H), 0.60 – 0.52 (m, 4H), 0.49 – 0.40 (m, 4H).
11	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.31 (s, 2H), 8.49 (s, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.70 (s, 4H), 3.21 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 4H), 2.97 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 4H), 2.43 (s, 6H), 2.02 (s, 6H), 1.37 (s, 6H).
13	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.33 (s, 2H), 8.53 (s, 2H), 8.00 (s, 2H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 4.72 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 4.25 – 4.16 (m, 2H), 3.72 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 3.65 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 2.70 (dd, <i>J</i> = 9.6, 6.1 Hz, 2H), 2.63 (q, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.45 – 2.40 (m, 2H), 2.36 (dd, <i>J</i> = 9.6, 3.6 Hz, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 1.62 – 1.51 (m, 2H).
14	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.34 (s, 2H), 8.54 (s, 2H), 8.02 (s, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 4H), 2.92 (t, <i>J</i> = 13.2 Hz, 4H), 2.74 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 4H), 2.47 (s, 6H), 2.27 (tt, <i>J</i> = 14.9, 6.9 Hz, 4H), 2.02 (s, 6H).
15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.33 (s, 2H), 8.55 (s, 2H), 7.98 (s, 2H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.2 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 4H), 2.45 (s, 6H), 2.10 (tt, <i>J</i> = 6.7, 3.6 Hz, 2H), 2.02 (s, 6H), 0.38 (dt, <i>J</i> = 6.1, 3.0 Hz, 4H), 0.31 – 0.19 (m, 4H).
16	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.33 (s, 2H), 8.57 (s, 2H), 7.98 (s, 2H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.2 Hz, 2H), 7.82 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 3.80 (s, 4H), 3.16 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 4H), 2.59 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 4H), 2.45 (s, 6H), 2.02 (s, 6H), 1.79 (s, 6H).
17	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.35 (s, 2H), 8.54 (s, 2H), 8.03 (s, 2H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.2 Hz, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 3.67 (s, 4H), 3.14 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 4H), 2.98 (s, 4H), 2.58 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 4H), 2.49 (s, 6H), 2.02 (s, 6H).
18	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.34 (s, 2H), 8.62 (s, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 3.93 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 2H), 3.84 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 2H), 3.76 (ddd, <i>J</i> = 20.6, 9.8, 4.3 Hz, 4H), 3.26 (ddd, <i>J</i> = 11.2, 8.1, 3.2 Hz, 4H), 2.96 (t, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.02 (s, 6H), 2.00 – 1.91 (m, 2H), 1.28 (qd, <i>J</i> = 12.6, 4.4 Hz, 2H).
19	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.33 (s, 2H), 8.57 (s, 2H), 7.97 (s, 2H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.3 Hz, 2H), 7.32 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 3.81 (s, 4H), 3.37 (dq, <i>J</i> = 10.0, 4.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 6H), 2.42 – 2.36 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.91 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 4H), 1.80 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 4H), 1.24 – 1.01 (m, 8H).
20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.33 (s, 2H), 8.56 (s, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 4.87 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.91 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 2H), 3.74 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 2H), 3.64 (s, 6H), 3.60 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 4H), 2.45 (s, 6H), 2.02 (s, 6H).
21	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.33 (s, 2H), 8.60 (s, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.97 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 2H), 3.82 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 2H), 3.56 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 4H), 3.09 (brs, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.01 (s, 6H).
22	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.33 (s, 2H), 8.56 (s, 2H), 7.98 (s, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 4.88 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.91 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 2H), 3.74 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 2H), 3.64 (s, 6H), 3.61 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 4H), 2.45 (s, 6H), 2.02 (s, 6H).
23	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.34 (s, 2H), 8.61 (s, 2H), 8.00 (s, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 4.01 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 2H), 3.86 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 2H), 3.63 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 3.21 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.02 (s, 6H).
24	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.33 (s, 2H), 8.55 (s, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz,

	2H), 7.33 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.84 (s, 4H), 3.64 (s, 6H), 3.41 (s, 4H), 2.45 (s, 6H), 2.02 (s, 6H).
25	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 2H), 8.62 (s, 2H), 8.01 (s, 2H), 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.97 (s, 4H), 3.27 (s, 4H), 2.48 (s, 6H), 2.02 (s, 6H).
27	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 2H), 8.54 (s, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.89 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 3.60 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J = 4.3$ Hz, 2H), 2.89 – 2.76 (m, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.29 – 2.18 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.76 (brs, 4H), 1.44 (brs, 8H).
28	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 2H), 8.51 (s, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.81 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.59 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 2.84 – 2.76 (m, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.30 – 2.21 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.00 – 1.94 (m, 2H), 1.82 – 1.71 (m, 4H), 1.48 – 1.41 (m, 8H).
29	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 2H), 8.54 (s, 2H), 7.97 (s, 2H), 7.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.91 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 3.56 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 3.12 (brs, 2H), 2.89 – 2.78 (m, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.26 – 2.14 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.78 – 1.73 (m, 4H), 1.48 – 1.40 (m, 8H).
30	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 2H), 8.67 (s, 2H), 8.01 (s, 2H), 7.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 9.4$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.05 (d, $J = 15.8$ Hz, 2H), 3.92 (d, $J = 15.7$ Hz, 2H), 3.62 – 3.49 (m, 4H), 2.50 (s, 6H), 2.02 (s, 6H), 1.85 (brs, 4H).
31	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 2H), 8.50 (s, 2H), 7.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.58 (t, $J = 4.6$ Hz, 8H), 3.57 (s, 4H), 2.42 (t, $J = 4.6$ Hz, 8H), 2.02 (s, 6H).
32	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (s, 2H), 8.50 (s, 2H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.76 (s, 4H), 2.32 (s, 6H), 2.02 (s, 6H).
33	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 2H), 8.52 (s, 2H), 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.00 (s, 6H), 3.82 (s, 4H), 3.60 – 3.55 (m, 2H), 3.35 – 3.25 (m, 4H), 2.65 (dd, $J = 11.9, 4.2$ Hz, 2H), 2.50 – 2.45 (m, 2H), 2.03 (s, 6H).
34	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 2H), 8.51 (s, 2H), 7.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.80 (s, 4H), 3.40 (m, 4H), 3.24 (s, 6H), 2.69 (t, $J = 5.6$ Hz, 4H), 2.02 (s, 6H).
35	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 2H), 8.51 (s, 2H), 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.33 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.67 (t, $J = 76.4$ Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.89 (t, $J = 5.7$ Hz, 4H), 3.79 (s, 4H), 2.75 (t, $J = 5.7$ Hz, 4H), 2.02 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -82.13.
36	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 2H), 8.49 (s, 2H), 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.97 (s, 6H), 3.61 (s, 4H), 3.23 (s, 6H), 2.57 (t, $J = 6.0$ Hz, 4H), 2.22 (s, 6H), 2.01 (s, 6H).
37	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (s, 2H), 8.55 (s, 2H), 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.34 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.61 (s, 4H), 3.53 (t, $J = 6.3$ Hz, 4H), 2.48 (t, $J = 6.3$ Hz, 4H), 2.22 (s, 6H), 2.03 (s, 6H).
38	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 2H), 8.52 (s, 2H), 7.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.07 (t, $J = 5.8$ Hz, 4H), 3.99 (s, 6H), 3.79 (s, 4H), 2.74 (t, $J = 5.8$ Hz, 4H), 2.03 (s, 6H), 2.01 (s, 6H).
39	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 2H), 8.52 (s, 2H), 7.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.88 – 7.84 (m, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.00 (s, 6H), 3.83 (s, 4H), 3.17 (q, $J = 6.2$ Hz, 4H), 2.62 (t, $J = 6.4$ Hz, 4H), 2.02 (s, 6H), 1.80 (s, 6H).
40	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (3, 2H), 8.56 (s, 2H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.01 (s, 6H), 3.92 (s, 4H), 2.02 (s, 6H), 1.12 (s, 12H).
41	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (s, 2H), 8.57 (s, 2H), 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.01 (s, 6H), 3.91 (s, 4H), 2.69 (s, 4H), 2.03 (s, 6H), 0.62 – 0.52 (m, 4H), 0.50 – 0.41 (m, 4H).
42	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 2H), 8.54 (s, 2H), 7.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.88 (d, $J = 14.7$ Hz, 2H), 3.81 (d, $J = 14.7$ Hz, 2H), 3.35 – 3.18 (m, 4H), 2.65 (q, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.02 (s, 6H), 0.98 (d, J

	= 6.3 Hz, 6H).
43	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.37 (s, 2H), 8.54 (s, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.86 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 2H), 3.79 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 2H), 3.29 (qd, <i>J</i> = 10.6, 5.8 Hz, 4H), 2.62 (dq, <i>J</i> = 13.0, 6.6 Hz, 2H), 2.03 (s, 6H), 0.97 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 6H).
44	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.37 (s, 2H), 8.52 (s, 2H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.79 (brs, 6H), 2.78 – 2.69 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 1.94 – 1.72 (m, 4H), 1.66 – 1.51 (m, 4H), 1.40 (dq, <i>J</i> = 12.7, 6.0 Hz, 2H), 1.30 (dq, <i>J</i> = 13.8, 7.3 Hz, 2H).
45	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.36 (s, 2H), 8.41 (s, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 4.21 (p, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.98 (s, 6H), 3.64 (s, 4H), 3.57 (td, <i>J</i> = 6.1, 2.1 Hz, 4H), 2.86 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 4H), 2.02 (s, 6H).
46	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.35 (s, 2H), 8.41 (s, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 6H), 3.65 (s, 4H), 3.25 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 4H), 2.96 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 4H), 2.02 (s, 6H), 1.37 (s, 6H).
47	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.37 (s, 2H), 8.49 (s, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 4.20 (tt, <i>J</i> = 7.1, 3.5 Hz, 2H), 3.98 (s, 6H), 3.72 – 3.66 (m, 4H), 2.79 – 2.61 (m, 4H), 2.40 (dd, <i>J</i> = 9.7, 3.5 Hz, 4H), 2.08 – 1.91 (m, 8H), 1.55 (qd, <i>J</i> = 8.1, 3.7 Hz, 2H).
48	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.37 (s, 2H), 8.49 (s, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 4.20 (tt, <i>J</i> = 7.0, 3.5 Hz, 2H), 3.98 (s, 6H), 3.71 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 2H), 3.65 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 2H), 2.81 – 2.60 (m, 4H), 2.41 (dd, <i>J</i> = 9.8, 3.5 Hz, 4H), 2.08 – 1.91 (m, 8H), 1.60 – 1.51 (m, 2H).
49	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.37 (s, 2H), 8.47 (s, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 6H), 3.54 (s, 4H), 2.70 (dd, <i>J</i> = 10.8, 5.5 Hz, 4H), 2.12 (t, <i>J</i> = 10.5 Hz, 4H), 2.03 (s, 6H), 1.80 – 1.64 (m, 4H), 1.50 – 1.31 (m, 4H).
50	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.37 (s, 2H), 8.47 (s, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.94 – 3.84 (m, 2H), 3.68 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 2H), 3.64 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 2H), 3.15 (s, 6H), 2.72 (dd, <i>J</i> = 10.0, 6.2 Hz, 2H), 2.60 (q, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 2.49 – 2.42 (m, 4H), 2.02 (s, 6H), 2.01 – 1.91 (m, 2H), 1.71 – 1.60 (m, 2H).
51	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.36 (s, 2H), 8.41 (s, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 6H), 3.64 (s, 4H), 3.53 (dd, <i>J</i> = 7.9, 5.9 Hz, 4H), 3.15 (s, 6H), 2.91 (dd, <i>J</i> = 7.7, 5.6 Hz, 4H), 2.02 (s, 6H).
52	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.35 (s, 2H), 8.42 (s, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 4.00 – 3.96 (m, 8H), 3.66 (s, 4H), 3.20 – 3.15 (m, 4H), 3.10 (s, 6H), 3.08 – 2.98 (m, 4H), 2.02 (s, 6H), 1.39 (s, 6H).
53	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.37 (s, 2H), 8.48 (s, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.73 (s, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.79 – 3.64 (m, 6H), 2.43 – 2.35 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.61 – 1.44 (m, 4H), 1.19 – 0.95 (m, 4H).
54	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.38 (s, 2H), 8.48 (s, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 4.57 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 4H), 4.28 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 4H), 4.00 (s, 6H), 3.90 (p, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 4H), 2.02 (s, 6H).
55	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.37 (s, 2H), 8.52 (s, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.82 – 3.59 (m, 10H), 3.46 – 3.44 (m, 2H), 3.33 – 3.23 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.02 – 1.88 (m, 2H), 1.76 – 1.63 (m, 2H).
56	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.37 (s, 2H), 8.52 (s, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.81 – 3.61 (m, 10H), 3.46 – 3.44 (m, 2H), 3.34 – 3.23 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.02 – 1.88 (m, 2H), 1.77 – 1.63 (m, 2H).
57	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.36 (s, 2H), 8.48 (s, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 4.85 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 4H), 4.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 4H), 4.00 (s, 6H), 3.86 (s, 4H), 3.06 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4H), 2.31 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4H), 2.02 (s, 6H).
58	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.35 (s, 2H), 8.39 (s, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 4.61 (s, 8H), 3.98 (s, 6H), 3.56 (s, 4H), 2.02 (s, 6H).
59	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.38 (s, 2H), 8.52 (s, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.75 (s,

	2H), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.96 – 3.87 (m, 2H), 3.87 – 3.75 (m, 4H), 2.58 – 2.51 (m, 4H), 2.40 (dd, $J = 15.2, 5.2$ Hz, 2H), 2.23 (dd, $J = 15.1, 7.3$ Hz, 2H), 2.02 (s, 6H).
60	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 2H), 8.49 (s, 2H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.73 (s, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.69 (s, 4H), 3.09 (p, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.59 (dt, $J = 16.9, 8.0$ Hz, 2H), 2.34 – 2.20 (m, 4H), 2.02 (s, 6H), 1.89 – 1.71 (m, 4H).
61	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 2H), 8.57 (s, 2H), 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.34 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.07 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H), 3.98 (s, 6H), 3.85 (d, $J = 14.5$ Hz, 2H), 3.28 – 3.19 (m, 2H), 3.11 – 3.02 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.95 – 1.79 (m, 2H), 1.80 – 1.65 (m, 4H).
62	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 2H), 8.55 (s, 2H), 7.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.21 (brs, 2H), 3.99 (d, $J = 14.7$ Hz, 2H), 3.98 (s, 6H), 3.83 (d, $J = 14.7$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 2.31 (brd, $J = 10.1$ Hz, 2H), 2.03 (brs, 8H), 1.90 – 1.88 (m, 2H).
63	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 2H), 8.59 (s, 2H), 7.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.97 (s, 6H), 3.85 – 3.70 (m, 4H), 3.65 – 3.55 (m, 4H), 3.19 (brs, 2H), 2.99 (brs, 2H), 2.32 – 2.24 (m, 2H), 2.03 (s, 6H).
64	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 2H), 8.51 (s, 2H), 7.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.78 – 3.58 (m, 10H), 2.91 (dt, $J = 11.3, 5.5$ Hz, 2H), 2.30 (dt, $J = 11.4, 5.4$ Hz, 2H), 2.03 (s, 6H), 1.76 (dt, $J = 13.0, 6.1$ Hz, 4H), 1.55 – 1.45 (m, 4H), 1.45 – 1.35 (m, 4H).
65	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 2H), 8.58 (s, 2H), 7.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.73 (s, 2H), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.97 (s, 6H), 3.83 (d, $J = 15.3$ Hz, 2H), 3.68 (d, $J = 15.3$ Hz, 2H), 3.11 (brs, 2H), 2.97 – 2.89 (m, 2H), 2.23 (brs, 2H), 2.04 (s, 6H), 1.76 (brs, 4H), 1.50 (brs, 6H), 1.36 (brs, 2H).
66	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 2H), 8.50 (s, 2H), 7.90 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 2H), 3.98 (s, 6H), 3.79 (s, 4H), 3.62 (s, 6H), 3.38 (s, 4H), 2.02 (s, 6H).
67	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (s, 2H), 7.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.78 (s, 2H), 7.34 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.01 (s, 10H), 3.19 (s, 4H), 2.02 (s, 6H).
68	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 2H), 8.55 (s, 2H), 7.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.33 (td, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 2H), 4.16 (td, $J = 9.2, 6.2$ Hz, 2H), 4.01 (s, 6H), 3.98 – 3.85 (m, 4H), 3.58 (dd, $J = 9.9, 8.1$ Hz, 2H), 2.49 – 2.38 (m, 2H), 2.11 – 1.94 (m, 8H).
69	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 2H), 8.54 (s, 2H), 7.88 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.34 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.99 – 3.93 (m, 2H), 3.83 (d, $J = 15.0$ Hz, 2H), 3.23 – 3.15 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.80 (brs, 2H), 1.71 (brs, 2H).
70	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 2H), 8.54 (s, 2H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.32 (td, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 2H), 4.15 (td, $J = 9.3, 6.3$ Hz, 2H), 4.00 (s, 6H), 3.98 – 3.85 (m, 4H), 3.57 (t, $J = 9.1$ Hz, 2H), 2.48 – 2.39 (m, 2H), 2.05 – 2.95 (m, 8H).
71	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 2H), 8.54 (s, 2H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.93 (d, $J = 14.6$ Hz, 2H), 3.80 (d, $J = 14.8$ Hz, 2H), 3.63 – 3.47 (m, 4H), 3.26 – 3.22 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.90 – 1.75 (m, 2H), 1.75 – 1.62 (m, 2H).
72	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 2H), 8.51 (s, 2H), 7.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.29 (dd, $J = 9.4, 5.2$ Hz, 2H), 4.13 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.00 (s, 6H), 3.86 – 3.70 (m, 4H), 3.51 – 3.48 (m, 2H), 2.72 (dd, $J = 17.4, 6.8$ Hz, 2H), 2.34 (d, $J = 16.9$ Hz, 2H), 2.02 (s, 6H).
73	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 2H), 8.54 (s, 2H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.97 – 3.78 (m, 4H), 2.94 – 2.88 (m, 4H), 2.28 (tt, $J = 15.8, 8.3$ Hz, 4H), 2.02 (s, 6H).
74	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 2H), 8.51 (s, 2H), 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.30 (dd, $J = 9.4, 5.3$ Hz, 2H), 4.13 (dd, $J = 9.3, 2.7$ Hz, 2H), 4.00 (s, 6H), 3.84 – 3.69 (m, 4H), 3.55 – 3.25 (m), 2.72 (dd, $J = 17.3, 6.8$ Hz, 2H), 2.34 (dd, $J = 17.3, 3.0$ Hz, 2H), 2.02 (s, 6H).
75	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 2H), 8.54 (s, 2H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.75 (s,

	2H), 7.33 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.95 – 3.81 (m, 4H), 3.49 – 3.30 (m), 2.89 (brs, 2H), 2.27 (t, $J = 7.7$ Hz, 4H), 2.02 (s, 6H).
76	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 2H), 8.50 (s, 2H), 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.73 (s, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.98 (s, 6H), 3.85 (d, $J = 14.9$ Hz, 2H), 3.73 (d, $J = 14.9$ Hz, 2H), 3.59 (s, 6H), 3.56 – 3.50 (m, 4H), 3.49 – 3.43 (m, 2H), 3.23 (s, 6H), 2.02 (s, 6H).
77	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 2H), 8.53 (s, 2H), 7.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.33 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.98 – 3.80 (m, 4H), 3.56 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.02 (s, 6H).
78	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 2H), 8.50 (s, 2H), 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.73 (s, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.98 (s, 6H), 3.85 (d, $J = 14.9$ Hz, 2H), 3.79 – 3.63 (m, 4H), 3.59 (s, 6H), 3.59 – 3.42 (m, 4H), 3.23 (s, 6H), 2.84 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.02 (s, 6H).
79	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 2H), 8.54 (s, 2H), 7.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.00 (s, 6H), 3.98 – 3.83 (m, 4H), 3.57 (d, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.24 (s, 6H), 2.02 (s, 6H).
80	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 2H), 8.51 (s, 2H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.79 (s, 4H), 3.27 (t, $J = 6.6$ Hz, 4H), 3.02 (s, 6H), 2.93 (t, $J = 6.6$ Hz, 4H), 2.02 (s, 6H).
82	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 2H), 8.38 (s, 2H), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.23 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.60 – 3.35 (m), 3.00 – 2.88 (m, 2H), 2.68 – 2.56 (m, 4H), 2.47 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H), 1.92 (s, 6H), 1.91 – 1.76 (m, 4H).
83	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 2H), 8.48 (s, 2H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.98 (s, 6H), 3.77 – 3.63 (m), 2.98 – 2.79 (m, 2H), 2.79 – 2.64 (m, 4H), 2.56 (brs, 4H), 2.02 (s, 6H), 1.95 (q, $J = 7.8, 7.4$ Hz, 4H).
84	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 2H), 8.47 (s, 2H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.98 (s, 6H), 3.59 (s, 6H), 3.56 (s, 4H), 2.79 (d, $J = 11.6$ Hz, 4H), 2.38 – 2.24 (m, 2H), 2.09 (t, $J = 11.4$ Hz, 4H), 2.03 (s, 6H), 1.85 – 1.74 (m, 4H), 1.66 – 1.51 (m, 4H).
86	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 2H), 8.56 (s, 2H), 7.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.41 – 7.28 (m, 4H), 7.11 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.91 – 3.58 (m), 3.55 (dd, $J = 10.7, 4.7$ Hz, 2H), 3.44 (dd, $J = 10.7, 6.7$ Hz, 2H), 3.03 (dd, $J = 6.7, 4.7$ Hz, 2H), 2.03 (s, 6H).
87	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 2H), 8.54 (s, 2H), 7.91 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.86 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.81 – 3.67 (m, 4H), 3.53 (dd, $J = 10.7, 4.9$ Hz, 4H), 3.17 – 2.99 (m, 8H), 2.03 (s, 6H), 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).
88	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 2H), 8.51 (s, 2H), 7.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.78 (s, 4H), 3.26 – 3.10 (m, 6H), 2.94 (s, 6H), 2.97 – 2.90 (m, 2H), 2.02 (s, 6H).
89	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 2H), 8.51 (s, 2H), 7.91 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.77 (s, 4H), 3.04 (t, $J = 6.2$ Hz, 4H), 2.98 (s, 12H), 2.59 (t, $J = 6.2$ Hz, 4H), 2.03 (s, 6H).
90	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 2H), 8.52 (s, 2H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.83 (s, 4H), 3.13 (dt, $J = 13.0, 6.6$ Hz, 4H), 3.08 (t, $J = 6.1$ Hz, 4H), 2.90 (dt, $J = 13.2, 6.8$ Hz, 4H), 2.66 (t, $J = 6.2$ Hz, 4H), 2.16 – 2.05 (m, 4H), 2.02 (s, 6H), 2.05 – 1.94 (m, 4H).
91	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 2H), 8.57 (s, 2H), 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.50 (t, $J = 5.7$ Hz, 4H), 2.65 (t, $J = 5.8$ Hz, 4H), 2.28 (td, $J = 8.2, 4.2$ Hz, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.19 – 1.08 (m, 4H), 0.89 – 0.80 (m, 4H).
92	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 2H), 8.60 (s, 2H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.50 – 3.35 (m, 8H), 2.61 (p, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.29 (tq, $J = 8.8, 4.4, 3.5$ Hz, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.16 – 1.10 (m, 4H), 0.86 (q, $J = 5.4$ Hz, 4H).
93	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 2H), 8.56 (s, 2H), 7.89 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 2H), 7.81 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 2H),

	3.95 (s, 4H), 3.17 (q, $J = 6.2$ Hz, 4H), 2.62 (t, $J = 6.5$ Hz, 4H), 2.28 (ddd, $J = 13.7, 8.4, 5.2$ Hz, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.79 (s, 6H), 1.17 – 1.07 (m, 4H), 0.89 – 0.79 (m, 4H).
94	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 2H), 8.59 (s, 2H), 7.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.04 (s, 4H), 2.69 (s, 4H), 2.33 – 2.27 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.16 – 1.09 (m, 4H), 0.89 – 0.81 (m, 4H), 0.61 – 0.52 (m, 4H), 0.49 – 0.37 (m, 4H).
95	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 2H), 8.57 (s, 2H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.00 (s, 4H), 3.74 (q, $J = 5.9$ Hz, 4H), 2.53 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 2.27 (td, $J = 8.4, 4.3$ Hz, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.17 – 1.08 (m, 4H), 1.05 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H), 0.90 – 0.80 (m, 4H).
96	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 2H), 8.58 (s, 2H), 7.88 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 2H), 4.03 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 3.95 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 3.36 – 3.24 (m, 4H), 2.69 (h, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.29 (ddd, $J = 13.5, 8.4, 5.1$ Hz, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.17 – 1.08 (m, 4H), 1.00 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 0.91 – 0.79 (m, 4H).
97	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 2H), 8.57 (s, 2H), 7.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.96 (s, 4H), 3.82 (q, $J = 4.9$ Hz, 2H), 2.82 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.28 (td, $J = 8.3, 4.1$ Hz, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.91 – 1.77 (m, 4H), 1.62 – 1.52 (m, 4H), 1.46 – 1.38 (m, 2H), 1.38 – 1.28 (m, 2H), 1.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 0.85 (d, $J = 5.1$ Hz, 4H).
98	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 2H), 8.47 (s, 2H), 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 2H), 4.22 (p, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.82 (s, 4H), 3.54 (td, $J = 6.1, 2.1$ Hz, 4H), 2.91 – 2.83 (m, 4H), 2.31 – 2.21 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.17 – 1.09 (m, 4H), 0.90 – 0.81 (m, 4H).
99	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 2H), 8.48 (s, 2H), 7.88 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 2H), 3.85 (s, 4H), 3.27 – 3.20 (m, 4H), 2.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 2.31 – 2.22 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.38 (s, 6H), 1.18 – 1.09 (m, 4H), 0.88 – 0.81 (m, 4H).
100	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 2H), 8.52 (s, 2H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.21 (brs, 2H), 3.86 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 3.80 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 2.75 (dd, $J = 9.6, 6.3$ Hz, 2H), 2.66 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.49 – 2.45 (m, 2H), 2.43 – 2.30 (m, 4H), 2.01 (s, 6H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 1.61 – 1.51 (m, 2H), 1.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 0.85 (d, $J = 5.1$ Hz, 4H).
101	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 2H), 8.52 (s, 2H), 7.88 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.97 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 2H), 4.21 (dp, $J = 9.7, 3.5$ Hz, 2H), 3.82 (q, $J = 13.5$ Hz, 4H), 2.75 (dd, $J = 9.6, 6.1$ Hz, 2H), 2.66 (q, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.47 (dd, $J = 8.4, 5.5$ Hz, 2H), 2.39 (dd, $J = 9.6, 3.6$ Hz, 2H), 2.34 (tt, $J = 8.3, 5.2$ Hz, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.60 – 1.51 (m, 2H), 1.17 – 1.08 (m, 4H), 0.89 – 0.79 (m, 4H).
102	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 2H), 8.48 (s, 2H), 7.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.68 (s, 4H), 3.48 (brs, 2H), 3.09 – 3.03 (m, 2H), 2.75 – 2.67 (m, 4H), 2.38 – 2.31 (m, 2H), 2.18 – 2.10 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.82 – 1.75 (m, 2H), 1.74 – 1.67 (m, 2H), 1.47 – 1.35 (m, 4H), 1.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H), 0.85 (d, $J = 6.1$ Hz, 4H).
103	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 2H), 8.60 (s, 2H), 7.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.39 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.93 (s, 4H), 3.87 – 3.77 (m, 2H), 2.77 (ddd, $J = 15.5, 8.2, 6.3$ Hz, 2H), 2.56 – 2.47 (m, 4H), 2.36 (td, $J = 8.4, 4.3$ Hz, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.64 (qd, $J = 8.3, 2.9$ Hz, 4H), 1.24 – 1.16 (m, 4H), 0.96 – 0.87 (m, 4H).
104	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 2H), 8.54 (s, 2H), 7.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 2H), 4.05 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 3.88 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 3.64 (s, 6H), 3.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 4H), 3.38 – 3.35 (m, 2H), 2.29 (ddd, $J = 13.6, 8.5, 5.2$ Hz, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.13 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 4H), 0.91 – 0.78 (m, 4H).
105	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 2H), 8.58 (s, 2H), 7.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.31 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.10 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 3.94 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 3.52 (d, $J = 5.9$ Hz, 4H), 3.04 – 2.96 (m, 2H), 2.32 (brs, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.12 (brs, 4H), 0.85 (brs, 4H).
106	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 2H), 8.54 (s, 2H), 7.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 2H), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 4.05 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 3.89 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 3.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 4H), 3.33 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.34

	- 2.25 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.12 (dd, $J = 8.3$, 2.0 Hz, 4H), 0.89 - 0.79 (m, 4H).
107	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 2H), 8.54 (s, 2H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.87 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 4.05 (dd, $J = 13.5$, 5.0 Hz, 2H), 3.89 (dd, $J = 13.7$, 6.4 Hz, 2H), 3.61 (t, $J = 5.5$ Hz, 4H), 2.54 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.30 (ddd, $J = 13.6$, 8.5, 5.2 Hz, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H), 0.85 (brs, 4H).
108 (TFA 盐)	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 2H), 8.72 (s, 2H), 7.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.46 (s, 4H), 4.05 (brs, 2H), 4.00 - 3.94 (m, 2H), 3.91 (dd, $J = 11.8$, 4.0 Hz, 2H), 2.35 (ddd, $J = 13.6$, 8.4, 5.1 Hz, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.21 - 1.12 (m, 4H), 0.95 - 0.85 (m, 4H).
109	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 2H), 8.49 (s, 2H), 7.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.95 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 3.70 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.35 - 3.30 (m, 2H), 2.88 - 2.77 (m, 2H), 2.45 - 2.38 (m, 2H), 2.32 - 2.22 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.76 (brs, 4H), 1.45 (brs, 8H), 1.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H), 0.94 - 0.85 (m, 2H), 0.83 - 0.74 (m, 2H).
110 (TFA 盐)	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 2H), 8.59 (s, 2H), 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 50.0$ Hz, 4H), 6.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.40 - 3.00 (m), 2.46 - 2.38 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 2.00 - 1.95 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 2H), 1.64 - 1.58 (brs, 6H), 1.50 - 1.42 (brs, 2H), 1.20 - 1.12 (m, 4H), 1.02 - 0.92 (brs, 2H), 0.87 - 0.77 (brs, 2H).
112 (TFA 盐)	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 2H), 8.66 (s, 2H), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.34 (brs, 2H), 4.03 (brs, 2H), 3.60 - 3.20 (m), 2.32 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 1.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 0.90 (brs, 4H).
113	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 2H), 8.58 (s, 2H), 7.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (dd, $J = 7.7$, 1.3 Hz, 2H), 4.32 (td, $J = 8.6$, 2.5 Hz, 2H), 4.23 - 4.11 (m, 4H), 4.06 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J = 9.1$ Hz, 2H), 2.47 - 2.39 (m, 2H), 2.31 (ddd, $J = 13.4$, 8.2, 5.1 Hz, 2H), 2.07 - 2.01 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.17 - 1.08 (m, 4H), 0.90 - 0.79 (m, 4H).
114 (TFA 盐)	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 2H), 8.62 (s, 2H), 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.47 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.35 - 4.20 (m, 4H), 3.65 - 3.55 (m, 4H), 2.35 - 2.28 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.95 - 1.80 (m, 4H), 1.16 (d, $J = 8.9$ Hz, 4H), 0.95 - 0.84 (m, 4H).
115	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 2H), 8.51 (s, 2H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 4.09 - 3.97 (m, 6H), 3.90 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 3.61 (q, $J = 7.0$, 6.4 Hz, 2H), 2.83 (brs, 2H), 2.71 (dd, $J = 15.7$, 6.3 Hz, 2H), 2.60 (dd, $J = 15.7$, 7.3 Hz, 2H), 2.26 (td, $J = 8.4$, 4.3 Hz, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H), 0.89 - 0.79 (m, 4H).
116 (TFA 盐)	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 2H), 8.66 (s, 2H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.48 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.15 (brs, 2H), 2.88 (brs, 4H), 2.40 - 2.27 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H), 0.99 - 0.81 (m, 4H).
117	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 2H), 8.51 (s, 2H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (dd, $J = 7.7$, 1.3 Hz, 2H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 4.10 - 3.98 (m, 6H), 3.90 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 3.61 (brs, 2H), 2.71 (dd, $J = 15.7$, 6.3 Hz, 2H), 2.60 (dd, $J = 15.7$, 7.3 Hz, 2H), 2.27 (ddd, $J = 11.0$, 8.5, 5.3 Hz, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.15 - 1.07 (m, 4H), 0.89 - 0.78 (m, 4H).
118 (TFA 盐)	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 2H), 8.60 (s, 2H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.31 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 4.17 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 3.83 (brs, 2H), 2.77 (dd, $J = 16.5$, 6.3 Hz, 2H), 2.67 (dd, $J = 16.5$, 6.3 Hz, 2H), 2.32 (tt, $J = 8.4$, 4.9 Hz, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.19 - 1.09 (m, 4H), 0.93 - 0.83 (m, 4H).
119	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 2H), 8.53 (s, 2H), 7.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.22 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 4.21 - 4.07 (m, 8H), 4.03 (d, $J = 6.2$ Hz, 4H), 3.07 (dt, $J = 9.8$, 6.3 Hz, 2H), 2.29 (td, $J = 8.3$, 4.2 Hz, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 12H), 1.16 - 1.08 (m, 4H), 0.85 (q, $J = 5.1$ Hz, 4H).
120 (Li 盐)	^1H NMR (500 MHz, D $_2$ O) δ 8.51 (s, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.44 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.93 (s, 4H), 3.78 (s, 2H), 2.26 - 2.17 (m, 2H), 1.98 (s, 6H),

	1.21 (q, $J = 5.9, 5.4$ Hz, 4H), 0.91 (q, $J = 5.4$ Hz, 4H).
121 (TFA 盐)	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (s, 2H), 8.69 (s, 2H), 7.77 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.01 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 2H), 4.49 (s, 4H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 4.12 (s, 4H), 2.32 (td, $J = 8.4, 4.3$ Hz, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.23 – 1.16 (m, 4H), 0.94 (q, $J = 5.1$ Hz, 4H).
122 (TFA 盐)	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (s, 2H), 8.70 (s, 2H), 7.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.51 (s, 4H), 4.03 (s, 4H), 2.38 – 2.28 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.23 – 1.11 (m, 4H), 0.98 – 0.87 (m, 4H).
123	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 2H), 8.53 (s, 2H), 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 2H), 4.10 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H), 3.99 (dd, $J = 14.0, 4.9$ Hz, 2H), 3.87 (dd, $J = 13.8, 5.8$ Hz, 2H), 2.65 – 2.55 (m, 2H), 2.30 (ddd, $J = 10.8, 8.5, 5.2$ Hz, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H), 0.91 – 0.78 (m, 4H).
124 (TFA 盐)	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 2H), 8.71 (s, 2H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.66 (s, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.52 (s, 4H), 4.24 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.33 (ddd, $J = 13.5, 8.5, 5.4$ Hz, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.23 – 1.15 (m, 4H), 1.01 – 0.86 (m, 4H).
125	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 2H), 8.51 (s, 2H), 7.86 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 2H), 4.19 – 4.07 (m, 4H), 4.02 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 3.80 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 2.95 (brs, 2H), 2.30 (td, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.86 (h, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.12 (d, $J = 9.0$ Hz, 4H), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 0.86 – 0.82 (m, 4H).
126 (TFA 盐)	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 2H), 8.69 (s, 2H), 7.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.40 (s, 4H), 2.38 – 2.24 (m, 4H), 2.00 (s, 6H), 1.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 0.96 – 0.88 (m, 4H).
127	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 2H), 8.50 (s, 2H), 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 4.07 (s, 4H), 2.37 – 2.29 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.18 – 1.16 (m, 4H), 1.16 – 1.09 (m, 4H), 0.99 (q, $J = 3.8$ Hz, 4H), 0.89 – 0.81 (m, 4H).
128 (TFA 盐)	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 2H), 8.61 (s, 2H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.41 (brs, 4H), 2.39 – 2.30 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.43 – 1.26 (m, 8H), 1.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 4H), 0.91 (brs, 4H).
129	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 2H), 8.49 (s, 2H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 2H), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.89 (s, 4H), 3.37 (s, 4H), 2.44 (tt, $J = 8.4, 5.3$ Hz, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.00 (s, 6H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.17 – 1.11 (m, 4H), 0.89 – 0.81 (m, 4H).
130 (TFA 盐)	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 2H), 8.68 (s, 2H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.50 (s, 4H), 3.99 (s, 4H), 2.73 (s, 6H), 2.43 (ddd, $J = 13.4, 8.6, 5.2$ Hz, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.21 (brd, $J = 8.1$ Hz, 4H), 0.95 (brd, $J = 4.4$ Hz, 4H).
131	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 2H), 8.52 (s, 2H), 7.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.9$ Hz, 3H), 6.98 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.87 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 3.60 (s, 6H), 3.11 – 3.01 (m, 2H), 2.78 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.70 (dd, $J = 9.2, 6.3$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 2.38 – 2.29 (m, 2H), 2.06 – 1.93 (m, 4H), 2.00 (s, 6H), 1.16 – 1.09 (m, 4H), 0.89 – 0.82 (m, 4H).
132	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 2H), 8.52 (s, 2H), 7.87 (dd, $J = 8.0, 3.7$ Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.83 (q, $J = 13.6$ Hz, 4H), 2.95 – 2.83 (m, 2H), 2.79 – 2.71 (m, 2H), 2.69 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.57 (q, $J = 7.8$ Hz, 4H), 2.39 – 2.29 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 2.00 – 1.89 (m, 4H), 1.17 – 1.09 (m, 4H), 0.90 – 0.80 (m, 4H).
134 (TFA 盐)	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (s, 2H), 8.75 (s, 2H), 7.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.01 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 2H), 4.76 (brs, 4H), 3.76 (brs, 4H), 3.62 – 3.40 (m, 6H), 2.43 – 2.35 (m, 2H), 2.26 (brs, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 1.02 – 0.91 (m, 4H).
136	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 2H), 8.57 (s, 2H), 7.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.94 – 3.89 (m, 2H), 2.62 –

	2.53 (m, 2H), 2.34 (dd, $J = 14.8, 4.9$ Hz, 2H), 2.31 – 2.23 (m, 2H), 2.23 – 2.14 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.12 (brd, $J = 8.6$ Hz, 4H), 0.85 (brd, $J = 5.2$ Hz, 4H).
137	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 2H), 8.57 (s, 2H), 7.88 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.99 (d, $J = 14.1$ Hz, 2H), 3.95 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H), 3.69 – 3.59 (m, 2H), 2.58 (d, $J = 6.0$ Hz, 4H), 2.28 (ddd, $J = 13.6, 8.4, 5.2$ Hz, 2H), 2.15 – 2.03 (m, 6H), 2.00 (s, 6H), 1.75 – 1.63 (m, 2H), 1.17 – 1.09 (m, 4H), 0.87 – 0.81 (m, 4H).
138	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 2H), 8.57 (s, 2H), 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.52 (dt, $J = 47.7, 5.0$ Hz, 4H), 4.00 (s, 4H), 2.87 (dt, $J = 27.6, 5.0$ Hz, 4H), 2.32 – 2.25 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.18 – 1.08 (m, 4H), 0.88 – 0.82 (m, 4H).
139	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 2H), 8.57 (s, 2H), 7.87 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 2H), 6.07 (tt, $J = 56.3, 4.2$ Hz, 2H), 4.03 (s, 4H), 2.96 (td, $J = 15.9, 4.3$ Hz, 4H), 2.27 (tt, $J = 8.3, 5.2$ Hz, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.16 – 1.09 (m, 4H), 0.89 – 0.81 (m, 4H).
140	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 2H), 8.56 (s, 2H), 7.87 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 2H), 4.07 (d, $J = 6.0$ Hz, 4H), 3.05 – 2.97 (m, 2H), 2.26 (tt, $J = 8.4, 5.2$ Hz, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.17 – 1.09 (m, 4H), 0.90 – 0.81 (m, 4H).
141	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.81 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.56 – 8.49 (m, 3H), 7.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.78 (s, 4H), 3.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.58 (t, $J = 5.7$ Hz, 4H), 2.06 (s, 3H).
阳性化合物	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 7.08 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 4.51 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.49 (q, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

生物学测试评价

一、PD1-PDL1 HTRF 结合活性测试

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

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

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

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

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

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

二、Jurkat 报告基因细胞活性测试

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

简言之,就是将 NF- κ B-luc 的报告基因质粒和人体 PD-1 的质粒转染到 Jurkat 细胞中,建立同时稳定表达 PD-1 和 NF- κ B-Luc 报告基因的稳转细胞株,采用流式细胞术鉴定 PD-1 的表面表达水平,用 OKT-3 以及 Raji 细胞刺激之后报告基因的反应来鉴定报告基因的表达水平。

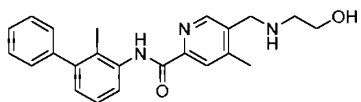
另外,将人体 PD-L1 的表达质粒转染到 Raji 细胞中得到稳定表达 PD-L1 的细胞株。然后通过 Jurkat/NF- κ B-luc/PD1 细胞和 Raji-PD-L1 细胞共培养,并用 OKT-3 刺激,在此基础上加入化合物,通过报告基因反应的读数来反映化合物对 PD-1/PD-L1 相互作用的抑制作用对于 T 细胞活化信号通路的增强。具体实验方法如下:

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

表 1: 生物学测试结果

实施例 编号	PD1-PDL1 HTRF 结合活性 IC ₅₀ /nM	细胞活性 EC ₅₀ /nM	实施例 编号	PD1-PDL1 HTRF 结合活性 IC ₅₀ /nM	细胞活性 EC ₅₀ /nM
1	0.17	137	72	0.48	1563
2	0.18	109	73	0.29	812
3	0.20	37	74	0.14	303
4	0.064	1336	75	0.36	782
5	0.36	64	76	7.80	3064
6	0.79	658	77	0.41	297
7	0.096	139	78	10.9	2913
8	0.41	186	79	0.65	171
9	3.8	> 10000	80	0.082	3742
10	0.28	50	81	0.43	900
11	0.60	134	82	1.90	566
12	1.9	594	83	1.04	309
13	0.13	109	84	1.36	603
14	227	NT	85	0.45	341
15	0.83	511	86	1.34	406
16	0.14	310	87	1.08	800
17	1.5	> 10000	88	0.41	182

18	0.34	209	89	0.87	427
19	0.15	86	90	0.36	131
20	0.36	4216	91	0.16	39
21	0.66	83	92	0.87	54.7
22	0.28	5170	93	1.49	104
23	0.31	249	94	4.75	566
24	3.20	1047	95	2.02	125
25	0.37	124	96	1.44	87
26	65.3	NT	97	3.38	221
27	0.28	128	98	3.78	241
28	9.55	> 10000	99	1.43	260
29	0.36	1464	100	1.51	121.7
30	1.24	448	101	1.09	267
31	1.0	2083	102	3.61	194
32	0.27	53	103	4.11	206
33	0.65	109	104	1.57	296
34	0.21	111	105	0.27	14.1
35	1.11	257	106	22.5	1263
36	0.74	456	107	15.2	752.9
37	0.040	118	108 (TFA 盐)	0.84	42.3
38	0.83	6998	109	375	> 10000
39	0.86	225	110 (TFA 盐)	0.67	51
40	0.29	172	111	79.4	5948
41	0.032	74	112 (TFA 盐)	1.02	34.6
42	0.28	60	113	6.77	979
43	0.29	11	114 (TFA 盐)	5.2	89
44	0.24	55	115	> 400	> 10000
45	0.22	41	116 (TFA 盐)	0.94	1340
46	0.25	64	117	> 400	> 10000
47	0.27	46	118 (TFA 盐)	1.17	1042
48	0.31	102	119	> 400	> 10000
49	0.33	104	120 (Li 盐)	1.43	1761
50	0.33	229	121 (TFA 盐)	16.6	1341
51	0.22	288	122 (TFA 盐)	1.14	19
52	0.40	508	123	22.0	2409

53	0.15	52	124 (TFA 盐)	1.09	14.7
54	0.21	4768	125	> 2000	> 10000
55	0.40	82	126 (TFA 盐)	1.11	64
56	0.64	172	127	112.7	> 10000
57	0.36	>10000	128 (TFA 盐)	1.32	77.8
58	0.22	625	129	101.5	> 10000
59	0.31	70	130 (TFA 盐)	0.99	600
60	0.034	580	131	21.8	2579
61	0.18	319	132	0.20	23.1
62	0.25	639	133	11.8	1899
63	0.25	4600	134 (TFA 盐)	0.82	21.0
64	10.7	1862	136	0.32	27.4
65	0.12	132	137	2.07	108
66	0.64	691	138	5.03	581
67	0.51	349	139	119.7	> 10000
68	0.31	261	140	15.1	2711
69	0.39	105	141	0.75	74
70	0.54	2200	阳性化 合物	2.4	> 10000
71	0.33	756			
备注	1、“NT”是“Not Tested”缩写，指暂未检测。 2、阳性化合物为专利 WO2017106634 实施例 33 化合物，化学结构如下： 				

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

三、小鼠药代动力学测定

1. 研究目的

本试验目的为研究本发明部分化合物的药代动力学行为，给药方式分别为：ICR 小鼠经单次口服（PO）：

1) 10 mg/kg：实施例 1、实施例 3、实施例 5、实施例 8、实施例 46、实施例 104 和实施例 141 化合物。

2) 30 mg/kg：实施例 4、实施例 26 和实施例 64 化合物。

2. 试验方案

2.1 试验药品

本试验用化合物来自本发明具体实施例化合物。

2.2 试验动物

ICR 小鼠 雄性 N=3 原始来源：上海西普尔-必凯实验动物有限公司。

2.3 药物配制与给药

称取化合物分别溶于 0.5% SDS+0.5%CMCNa 的溶媒中，摇匀、超声，配成无色澄清溶液。9 只小鼠，禁食一夜后口服。给药剂量为 10 mg/kg（或 30 mg/kg）。

2.4 样品采集：

约 90 μ L/时间点经颌下静脉取血，肝素钠抗凝，采集后放置冰上，并于 1 小时之内离心分离血浆（离心条件：8000 转/分钟，6 分钟，2-8 度）。采血时间点为 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 小时。样品放于负 20 度冰箱保存。

血浆样品 40 μ L，加入 160 μ L 含有内标的冰冷乙腈，涡旋 3 分钟，11000 转/分钟离心 5 分钟。取上清液 100 μ L 加入到 100 μ L 水中，取 5 μ L 进样到 LC/MS/MS 进行分析。对实施例 1、实施例 3、实施例 5、实施例 8、实施例 46 和实施例 141 仅分析原形化合物（结果见表 2）；实施例 4、实施例 26、实施例 64 和实施例 104 同时分析原形化合物酯和可能的酯水解产物，分别为实施例 2、实施例 27、实施例 65 和实施例 105（结果见表 3）。

2.5 测试结果：

表 2 小鼠单次口服（PO）10 mg/kg 化合物 PK 结果

化合物编号	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	T _{1/2} (h)	MRT (h)
实施例 1	*	1	+	2.4	3.3
实施例 3	**	0.5	+++	12.9	16.7
实施例 5	**	2	1685	8.3	10.2
实施例 8	319	2	++	3	5.4
实施例 46	*	4	++	10.7	15.5
实施例 141	BQL	NA	NA	NA	NA

表 3：小鼠单次口服（PO）化合物 PK 结果

化合物编号	检测化合物	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	T _{1/2} (h)	MRT (h)
实施例 4	实施例 4	BQL	NA	NA	NA	NA
	实施例 2	6480	0.5	8901	1.6	1.6
实施例 26	实施例 26	***	6	+++	3.6	7
	实施例 27	BQL	NA	NA	NA	NA
实施例 64	实施例 64	***	2	+++	3.7	4.6

	实施例 65	BQL	NA	NA	NA	NA
实施例 104*	实施例 104	BQL	NA	NA	NA	NA
	实施例 105	1813	0.5	3968	20	17

备注：*实施例 104 给药剂量为 10 mpk。表 2 和表 3 中：

- 1、“BQL”是指低于仪器检测限。“NA”是指无效的或没有。
- 2、“+++”是指 $2000 < \text{AUC}_{\text{last}} (\text{hr} \cdot \text{ng/mL})$ ；“++”是指 $500 < \text{AUC}_{\text{last}} (\text{hr} \cdot \text{ng/mL}) \leq 2000$ ；
“+”是指 $\text{AUC}_{\text{last}} (\text{hr} \cdot \text{ng/mL}) \leq 500$ 。
- 3、“***”是指 $500 < \text{C}_{\text{max}} (\text{ng/mL})$ ；“**”是指 $100 < \text{C}_{\text{max}} (\text{ng/mL}) \leq 500$ ；
“*”是指 $\text{C}_{\text{max}} (\text{ng/mL}) \leq 100$ 。

实施例 4 和实施例 104 经口服吸收进入小鼠体内，快速发生酯水解生成相应的酸（实施例 2 和实施例 105）。与实施例 2 相比，实施例 105 在体内代谢明显变慢，半衰期由 1.6 小时增加为 20 小时。哌啶酸甲酯化合物（实施例 26 和实施例 64）经口服进入体内，几乎只有原形化合物存在，未检测到酯水解产物。

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