小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂、其与 PD-L1 抗体的药物组合物及其应用

本申请要求申请日为 2019/03/22 的中国专利申请 201910222624.0 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及一种小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂、其与 PD-L1 抗体的药物组合物及其应用。

背景技术

人程序性死亡因子配体 1（PD-L1），又称 B7-H1，属于 B7 家族成员，广泛分布于外周组织和造血细胞。PD-L1q 全长 cDNA 870 bp，编码一段含 290 个氨基酸的 I 型过膜蛋白，PD-L1 主要表达于承受的 CD4T 细胞、CD8T 细胞、B 细胞、单核细胞、树突状细胞（Dendritic Cells, DCs）、巨噬细胞等造血细胞及一些非造血细胞，如内皮细胞、胰岛细胞、肥大细胞等的膜表面。其中 PD-L1 在多种肿瘤中高表达，如肺癌、胃癌、多发性骨髓、黑色素瘤和乳腺癌等。程序性死亡因子 1（programmed death-1, PD-1）是 PD-L1 的主要受体，主要分布于 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞等免疫相关细胞，在自身免疫病、肿瘤、感染、器官移植、过敏、免疫特权等等的免疫应答过程中都扮演着重要角色。

PD-L1 通过与其受体程序性死亡因子 1 相互作用抑制 T 细胞的激活或诱导成熟 T 细胞凋亡，使得免疫反应受到抑制。肿瘤发展过程中，癌细胞会通过上调 PD-L1 表达，诱导 T 细胞的凋亡，避免免疫系统对其的清除。PD-L1 靶向抗体药物能够通过特异性阻断 PD-1/PD-L1 的相互作用打破肿瘤免疫耐受，恢复肿瘤特异性 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤功能，进而实现肿瘤的清除。目前有四个 PD-L1 抗体药物上市，分别是：罗氏的 Atezolizumab（阿特珠单抗，商品名：Tecentriq），适应症包括黑色素瘤、尿路上皮癌（膀胱癌）、转移性非小细胞肺癌（IV 期）；阿斯利康的 Durvalumab（德瓦鲁单抗，商品名：Imfinzi），适应症为晚期或转移性尿路上皮癌（膀胱癌）；辉瑞和德国默克的 Avelumab（商品名：Bavencio），适应症为罕见皮肤癌默克細胞癌（MCC）；再生元的 Cemiplimab（商品名：Libtayo），适应症为治疗转移性或局部晚期皮肤鳞状细胞癌。同时，还有许多正在研发的 PD-L1 抗体药物，康宁杰瑞、基石药业、恒瑞医药、迈博斯、百济神州、科伦博泰和兆科药业等企业研发的 PD-L1 抗体药物已经开始了临床研究。

随着免疫治疗在很多癌症以及临床试验取得的不错疗效，很多肿瘤患者获益于 PD-1/PD-L1 单抗，但是研究发现，PD-1/PD-L1 大分子抗体并非对所有的癌症都有较好的治

疗效果，临床试验数据显示，PD-1/PD-L1 抗体单抗药物治疗肿瘤的有效率仅有 10-30%之间。

最近，中国科学院微生物研究所高福团队通过结构免疫学平台，成功解析了Durvalumab抗体与人PD-L1分子的复合物结构，阐明了PD-L1靶向性肿瘤治疗抗体的作用机制（*Protein & Cell*, 2018, 9(1), 135-139）。研究发现，Durvalumab的重链和轻链都参与了与PD-L1的结合，结合所导致的空间结构的折叠阻止了PD-L1与PD-1的结合。通过对首个被FDA批准上市的PD-L1抗体Atezolizumab的晶体复合体的解析（*Oncotarget*, 2017, 8, 90215-90224）可以发现，Atezolizumab和PD-L1的结合涉及了大量的氢键、疏水的相互作用和π-π叠加作用或阳离子-π的相互作用。此外，突变研究显示PD-L1有二个热点残基（E58，R113）。总之，Atezolizumab与PD-1竞争PD-L1的相同表面结合位点。

前不久来自波兰雅盖隆大学的 Tad A. Holak 等人在杂志（*J. Med. Chem.* 2017, 60, 5857-5867）上发表文章，揭示了作用于 PD-1/PD-L1 通路的小分子抑制剂的作用机制——诱导 PD-L1 的二聚化，当配体小分子和 PD-L1 蛋白结合后会诱导 PD-L1 的二聚化。肿瘤细胞的 PD-L1 一旦二聚化则无法和 PD-1 正常结合。当肿瘤细胞的 PD-L1 无法和 T 细胞的 PD-1 结合时，肿瘤细胞将被活化的 T 细胞杀死。

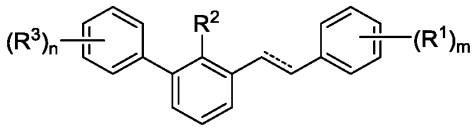
由于小分子药物在批量生产和质量控制等方面的优势，小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂也在积极研发之中。WO2018006795 公开了一种新的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂，在小鼠肿瘤模型中显示出了抗肿瘤作用。

目前还未有 PD-L1 抗体和小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂的联合用药的公开报道，如果这一联合用药策略能提高治疗肿瘤疗效的话，将对免疫治疗肿瘤产生深远的影响。

发明内容

本发明所要解决的技术问题是提供一种小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂、其与 PD-L1 抗体的药物组合物及其应用。

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



（I）

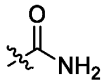
其中：

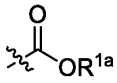
-----为单键或双键；

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

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

R^2 为取代或未取代的烷基或卤素；

每个 R^3 相同或不同，各自独立地为氘、卤素、取代或未取代的烷硫基、取代或未取代的羟基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、

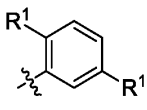
或，其中，R^{1a} 为 C_1-C_4 烷基，或者相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳环或碳杂环；所述碳杂环中，杂原子为氧和/或氮，杂原子数为 1-4 个；

每个 R^1 或每个 R^3 中，所述的取代的烷基、所述的取代的烷氧基或所述的取代的烷硫基中的取代基选自下列基团中的一个或多个：卤素、C_{1-4} 的烷基、羟基、、C_{1-4} 的烷氧基、C_{1-4} 的羧基、C_{1-4} 的酯基和 C_{1-4} 酰胺基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；R^a 和 R^b 独立地为氢、或、取代或未取代的烷基；R^a 或 R^b 中，所述的取代的烷基中的取代基选自下列基团中的一个或多个：卤素、C_1-C_4 烷基、羟基、、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 羧基、C_1-C_4 酯基或 C_1-C_4 酰胺基；R^{a1} 和 R^{b1} 独立地为氢或 C_1-C_4 的烷基；

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

m 为 1、2、3、4 或 5，优选 1、2 或 3；

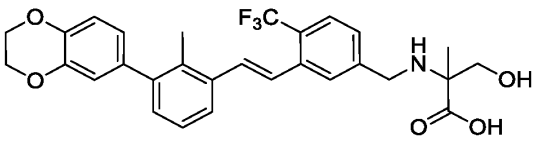
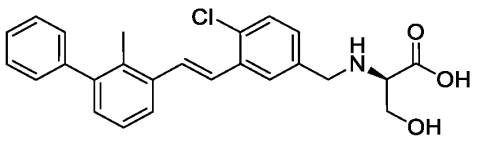
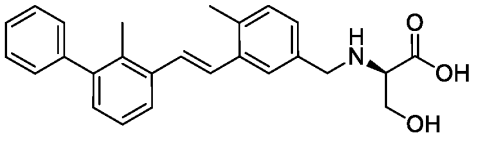
n 为 0、1、2、3、4 或 5，优选 0、1、2 或 3；

当-----为双键，m 为 2 时，两个 R^1 分别位于苯环的邻位和间位，例如 ，

两个 R^1 相同或不同；

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

所述的通式（I）所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物不为下列化合物：


、

或

。

在本发明一优选实施方案中，每个 R^1 独立地为卤素、或、取代或未取代的烷基；或者相邻的两个 R^1 和与其相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环。

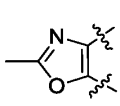
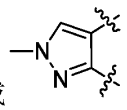
在本发明一优选实施方案中，每个 R^1 独立地为卤素、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基。

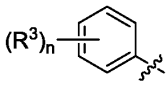
在本发明一优选实施方案中，R^2 为烷基或卤素。

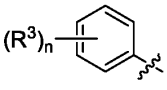
在本发明一优选实施方案中，每个 R^3 独立地为卤素、烷硫基或烷氧基；或相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环。

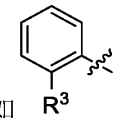
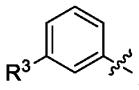
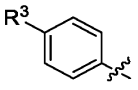
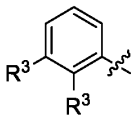
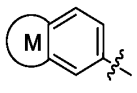
在本发明一优选实施方案中，每个 R^1 中，所述的取代的烷基中的取代基选自下列基团中的一个或多个：卤素或 ；R^a 和 R^b 独立地为氢、或、取代或未取代的烷基；R^a 或 R^b 中，所述的取代的烷基中的取代基选自下列基团中的一个或多个：羟基或 C_1-C_4 羧基。

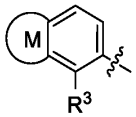
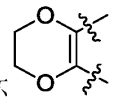
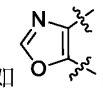
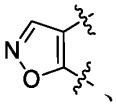
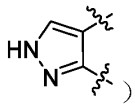
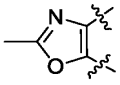
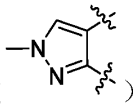
在本发明一优选实施方案中，每个 R^1 中，所述的取代的烷基、所述取代的烷氧基、所述取代的羟基或所述取代的氨基中的取代基是指被一个或多个卤素取代，优选被一个或多个 F 取代。

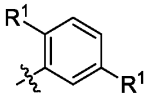
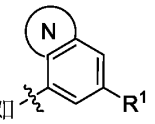
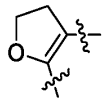
本发明一优选实施方案中，当两个 R^3 相邻，且相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳环或碳杂环时，所述的碳环或碳杂环还可进一步被 C_{1-4} 的烷基中的一个或多个所取代（例如  或 ）。

本发明一优选实施方案中，还可替换为取代或未取代的杂芳环，所述的杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S，杂原子数为 1-4 个，所述的取代的杂芳环中的取代基选自下列基团中的一个或多个：卤素、C_{1-4} 的烷基、羟基、、C_{1-4} 的烷氧基、C_{1-4} 的羧基、C_{1-4} 的酯基和 C_{1-4} 酰胺基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；R^a 和 R^b 独立地为氢、或、取代或未取代的烷基；R^a 或 R^b 中，所述的取代的烷基中的取代基选自下列基团中的一个或多个：卤素、C_1-C_4 烷基、羟基、、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 羧基、C_1-C_4 酯基或 C_1-C_4 酰胺基；R^{a1} 和 R^{b1} 独立地为氢或 C_1-C_4 的烷基；所述的取代的杂芳环中的取代基优选选自 C_{1-4} 的烷基中的一个或多个。

本发明一优选实施方案中，当替换为取代或未取代的杂芳环时，所述的杂芳环中的杂原子选自 N 和 O，杂原子数为 1-3 个。进一步优选地，当杂芳环为单环时，杂原子为 N 原子，杂原子数为 1 或 2；当杂芳环为双环杂芳基，杂原子为 N 时，杂原子数优选 3 个；当杂芳环为双环杂芳基，杂原子选自 N 和 O，杂原子数为 2 时；杂原子不相邻。

在本发明一优选实施方案中，n 为 0、1、2、3、4 或 5，优选 0、1、2 或 3。当 n 为 1 时，R^3 优选为卤素、烷硫基或烷氧基；且 R^3 位于苯环的邻位、间位或对位，例如、或。当 n 为 2 时，优选地，两个 R^3 位于苯环的邻位和间位，例如，其中，两个 R^3 相同或不同；或者两个 R^3 相邻，且相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环，例如，其中环 M 为 5-7 元

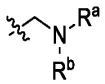
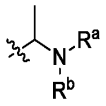
的碳杂环。当 n 为 3 时，优选地，其中两个 R^3 相邻，且相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环，例如 ，其中环 M 为 5-7 元的碳杂环（例如 2,3-二氢-1,4-二氧六环 、噁唑环例如 、异噁唑环例如 、吡唑环例如 ）；环 M 还可进一步被 C_{1-4} 的烷基中的一个或多个所取代（例如 或 ）。当 n 为 4 或 5 时，优选地，R^3 为氘；

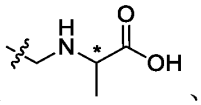
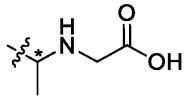
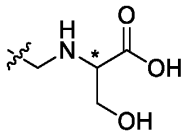
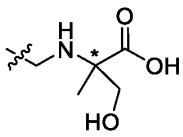
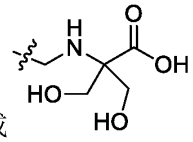
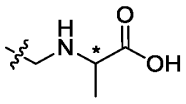
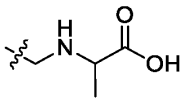
在本发明一优选实施方案中，m 为 2 或 3。当 m 为 2 时，两个 R^1 分别优选位于苯环的邻位和间位，例如 ，两个 R^1 相同或不同。当 m 为 3 时，优选地，其中两个 R^1 相邻，且相邻的两个 R^1 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环，例如 ，其中环 N 为 5-7 元的碳杂环，例如 2,3-二氢呋喃环（ ）。

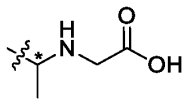
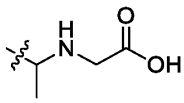
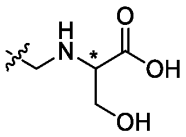
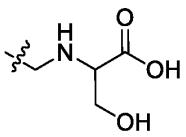
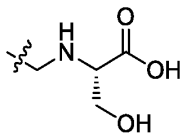
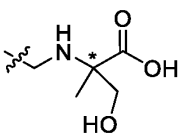
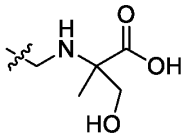
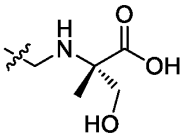
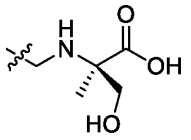
在本发明一优选实施方案中，当 m 为 2 时，两个 R^1 分别位于苯环的邻位和间位，两个 R^1 相同或不同；位于苯环的邻位的 R^1 为 F、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基。

在本发明一优选实施方案中，当 m 为 2 时，其中一个 R^1（优选位于苯环邻位）优选烷基或卤素取代的烷基；另一个 R^1（优选位于苯环间位）优选 取代的烷基；当 m 为 3 时，两个 R^1 相邻，且相邻的两个 R^1 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环，第三个 R^1 为 取代的烷基；其中，所述的烷基优选 C_{1-4} 的烷基。所述的卤素取代的烷基优选被一个或多个卤素取代的 C_1-C_4 的烷基，例如三氟甲基。所述的 取

代的烷基优选被  取代的 C_1-C_4 的烷基。

在本发明一优选实施方案中，所述的被  取代的 C_1-C_4 的烷基优选  或  ，其中，R^a 和 R^b 一个为 H，另一个为被羟基和/或羧基取代的烷基。

在本发明一优选实施方案中，所述的被  取代的 C_1-C_4 的烷基优选  、 、 、 或  ，其中，用*标注的碳为 S 构型手性碳、R 构型手性碳或非手性碳。其中，  优选为  。

 优选为  。  优选为  或  。  优选为  、 或  。

在本发明一优选实施方案中，

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

R^2 为烷基或卤素；

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

n 为 0、1、2、3、4 或 5，优选为 0、1、2 或 3；

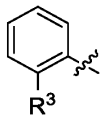
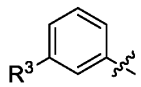
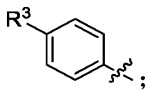
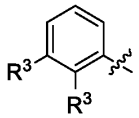
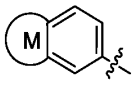
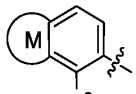
和 m 为 2。

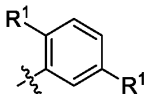
在本发明一优选实施方案中，

每个 R^1 独立地为氘、或、取代或未取代的烷基；或者相邻的两个 R^1 和与其相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环；所述的取代的烷基中的取代基选自下列基团中的一个或多个：卤素或；R^a 和 R^b 独立地为氢、或、取代或未取代的烷基；R^a 或 R^b 中，所述的取代的烷基中的取代基选自下列基团中的一个或多个：羟基或 C_1-C_4 羧基；

R^2 为烷基或卤素；

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

n 为 0、1、2、3、4 或 5，优选 0、1、2 或 3，当 n 为 1 时，R^3 优选为卤素、烷硫基或烷氧基；且 R^3 位于苯环的邻位、间位或对位，例如、或；当 n 为 2 时，优选地，两个 R^3 位于苯环的邻位和间位，例如，其中，两个 R^3 相同或不同；或者两个 R^3 相邻，且相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环；例如，其中环 M 为 5-7 元的碳杂环；当 n 为 3 时，优选地，其中一个 R^3 为卤素，另外两个 R^3 相邻，且相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环，例如，其中环 M 为 5-7 元的碳杂环；

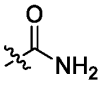
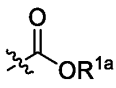
和 m 为 2 或 3；当 m 为 2 时，两个 R^1 分别优选位于苯环的邻位和间位，例如，位于苯环邻位的 R^1 优选烷基或卤素取代的烷基；位于苯环间位的 R^1 优选取代的烷基；当 m 为 3 时，其中两个 R^1 相邻，且相邻的两个 R^1 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环，第三个 R^1 为取代的烷基；当 n 为 4 或 5

时，R^3 为氘。

在本发一优选实方案中，

每个 R^1 独立地为卤素、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基；

R^2 为取代或未取代的烷基或卤素；

每个 R^3 独立地为氘、卤素、取代或未取代的烷硫基、取代或未取代的羟基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、或，其中，R^{1a} 为 C_1-C_4 烷基；

每个 R^1 中，所述的取代的烷基、所述的取代的烷氧基、所述的取代的羟基或所述的取代的氨基中的取代基是指被一个或多个卤素取代，优选被一个或多个 F 取代；

每个 R^2 和每个 R^3 中所述的取代的烷基、每个 R^3 中所述的取代的烷氧基和所述的取代的烷硫基中的取代基选自下列基团中的一个或多个：卤素、C_{1-4} 的烷基、羟基、、C_{1-4} 的烷氧基、C_{1-4} 的羧基、C_{1-4} 的酯基和 C_{1-4} 酰胺基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；R^a 和 R^b 独立地为氢、或、取代或未取代的烷基；R^a 或 R^b 中，所述的取代的烷基中的取代基选自下列基团中的一个或多个：卤素、C_1-C_4 烷基、羟基、、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 羧基、C_1-C_4 酯基或 C_1-C_4 酰胺基；R^{a1} 和 R^{b1} 独立地为氢或 C_1-C_4 的烷基；

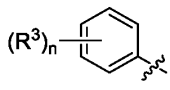
每个 R^3 中，所述的取代的羟基或所述的取代的氨基中的取代基选自下列基团中的一个或多个：C_{1-4} 的烷基、C_{1-4} 的烷氧基、C_{1-4} 的羧基、C_{1-4} 的酯基和 C_{1-4} 酰胺基；

m 为 2 或 3；

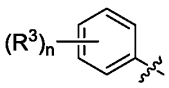
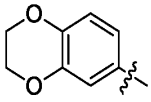
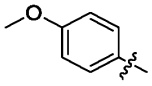
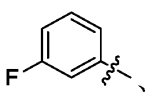
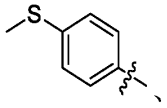
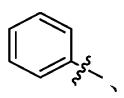
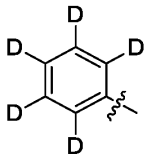
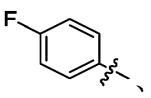
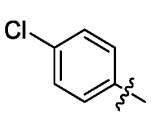
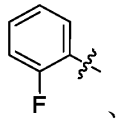
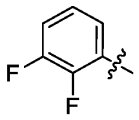
n 为 0、1、2、3、4 或 5，优选 0、1、2 或 3；

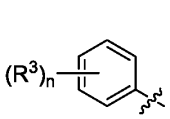
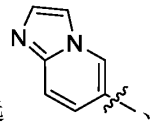
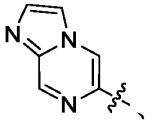
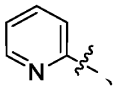
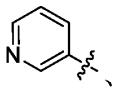
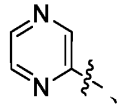
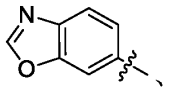
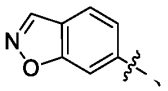
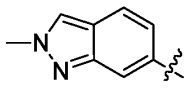
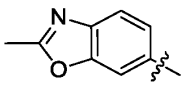
当 m 为 2 时，两个 R^1 分别位于苯环的邻位和间位，两个 R^1 相同或不同；位于苯环的邻位的 R^1 为 F、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基；

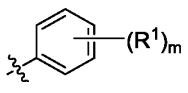
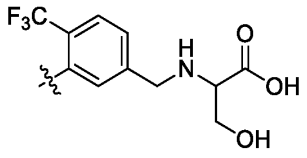
当 ----- 为双键，m 为 3 时，两个 R^1 相邻，且相邻的两个 R^1 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环；

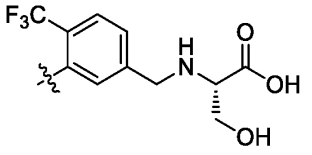
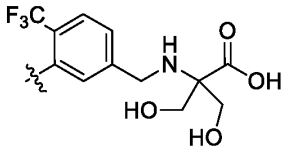
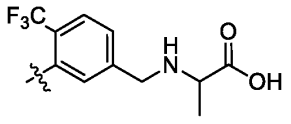
或所述的通式（I）所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物中，替换为取

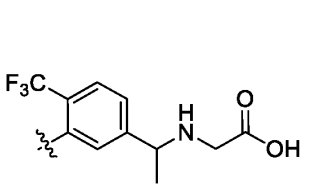
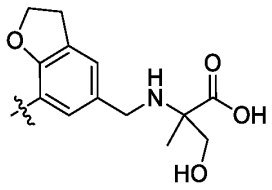
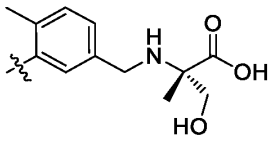
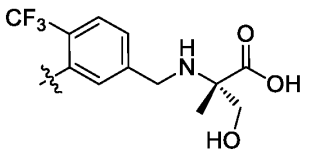
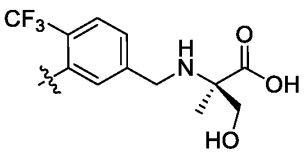
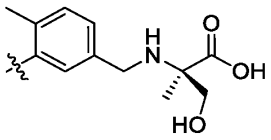
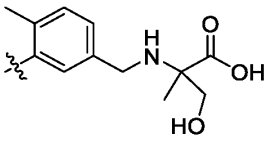
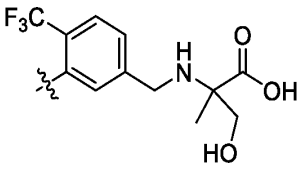
代或未取代的杂芳环，所述的杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S，杂原子数为 1-4 个；所述的取代的杂芳环中的取代基选自下列基团中的一个或多个：卤素、C_{1-4} 的烷基、羟基、、C_{1-4} 的烷氧基、C_{1-4} 的羧基、C_{1-4} 的酯基和 C_{1-4} 酰胺基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；R^a 和 R^b 独立地为氢、或、取代或未取代的烷基；R^a 或 R^b 中，所述的取代的烷基中的取代基选自下列基团中的一个或多个：卤素、C_1-C_4 烷基、羟基、、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 羧基、C_1-C_4 酯基或 C_1-C_4 酰胺基；R^{a1} 和 R^{b1} 独立地为氢或 C_1-C_4 的烷基。

在本发明一优选实施方案中，优选、、、、、、、、、、或。

在本发明一优选实施方案中，优选、、、、、、、或。

在本发明一优选实施方案中，优选、

、、、

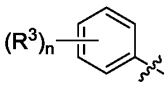

、
、
、
、
、
、

或。

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

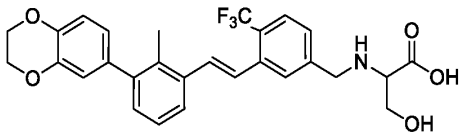
在本发明一优选实施方案中，当 n 为 1，R^3 为卤素时，R^3 优选 F 或 Cl。当 R^3 为 F 时，R^3 优选位于苯环间位。

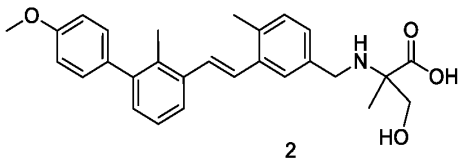
在本发明一优选实施方案中，当 n 为 5，R^3 为氘。

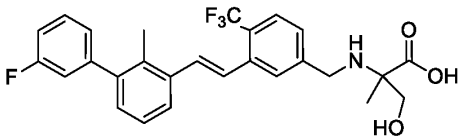
本发明一优选实施方案中，通式（I）所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物、其药学上可接受的盐、代谢产物、代谢前体或药物前体中，

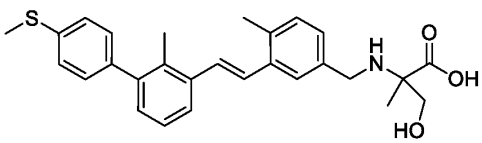
可替换为取代或未取代的杂芳环，其他字母和基团定义均同前所述。

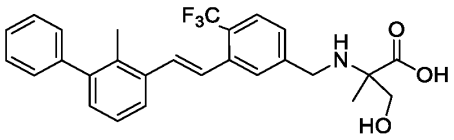
本发明中，所述的通式（I）所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物优选下列任一化合物：


1

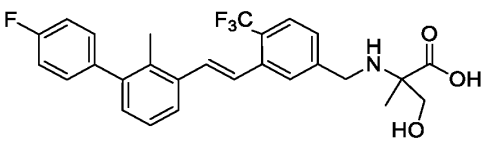

2


3

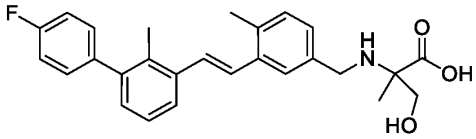

4



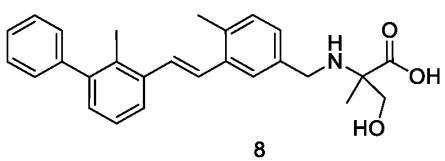
5



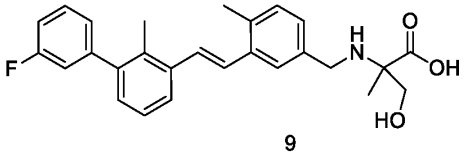
6



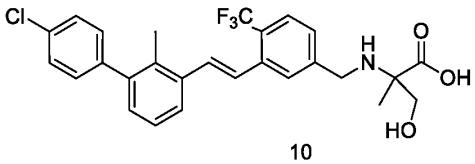
7



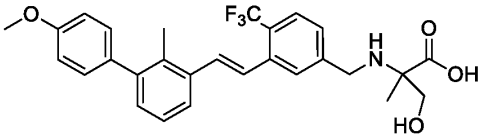
8



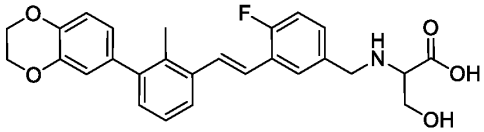
9



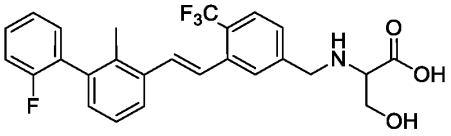
10



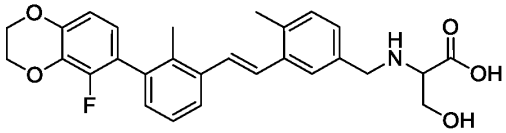
11



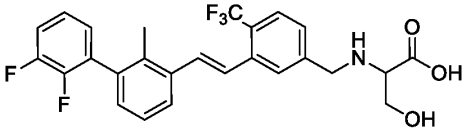
12



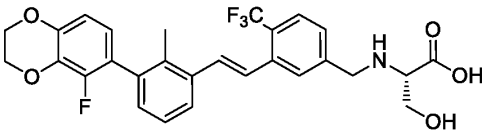
13



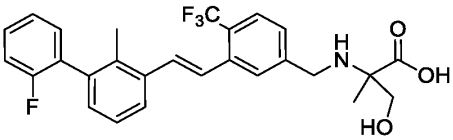
14



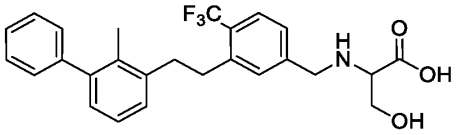
15



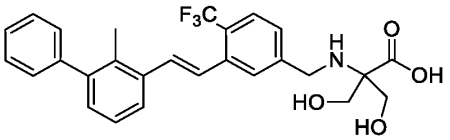
16



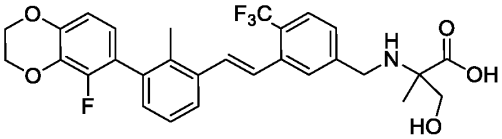
17



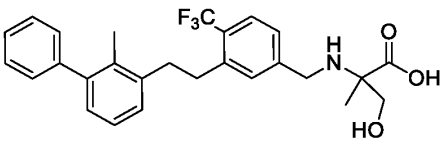
18



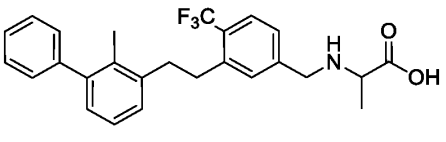
19



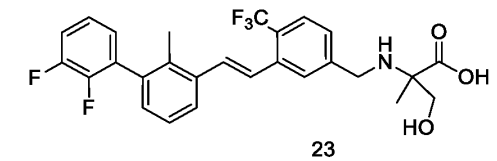
20

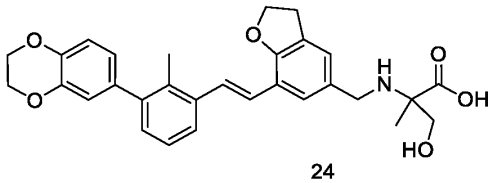


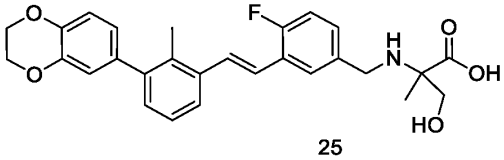
21

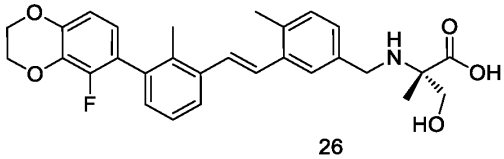


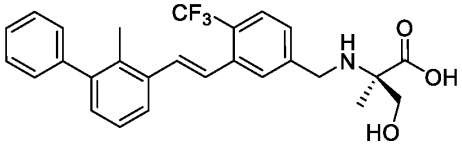
22

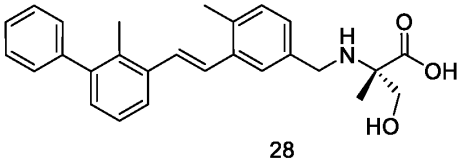

23

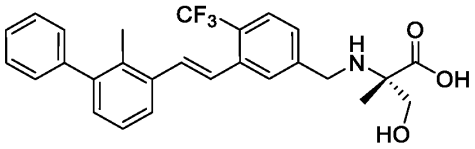

24

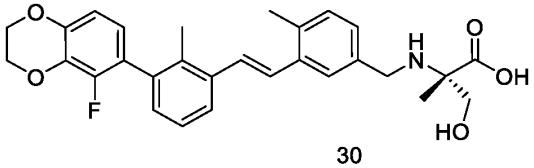

25

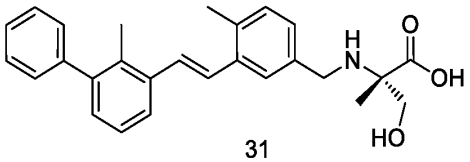

26

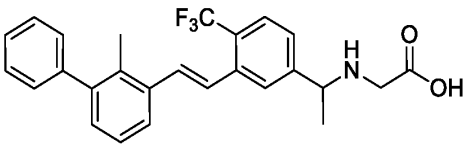

27

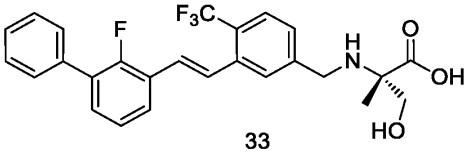

28

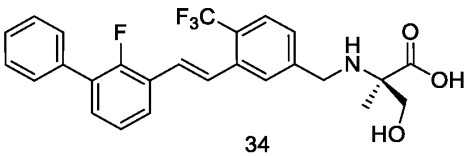

29

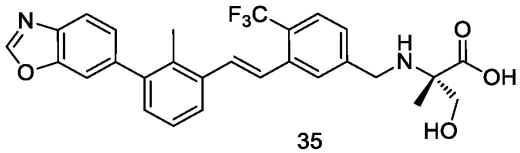

30

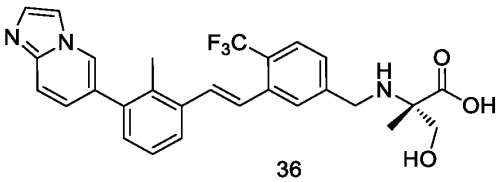

31

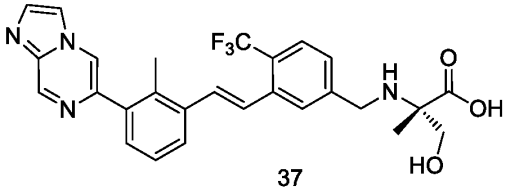

32

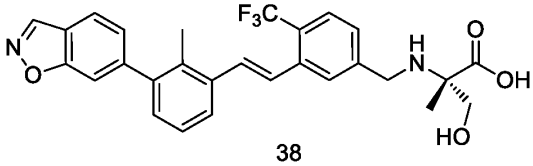

33

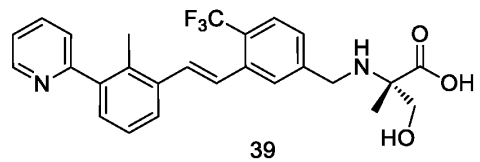

34


35

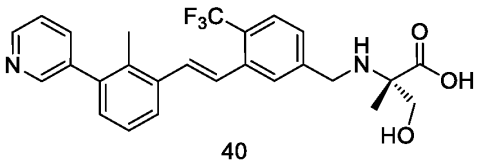

36


37

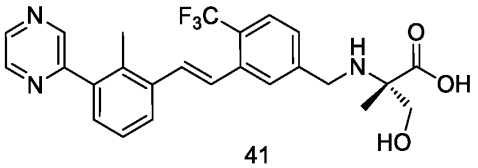

38



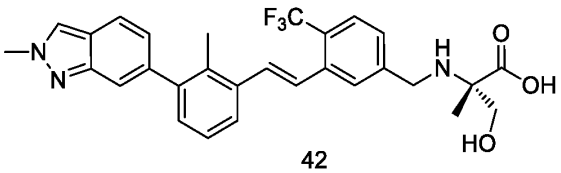
39



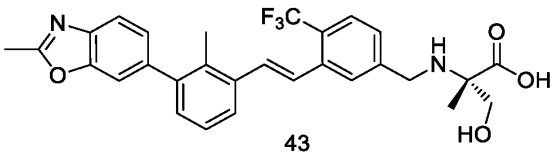
40



41

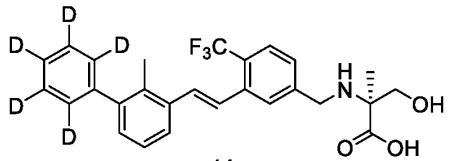


42



43

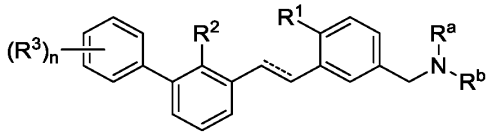
和



44

。

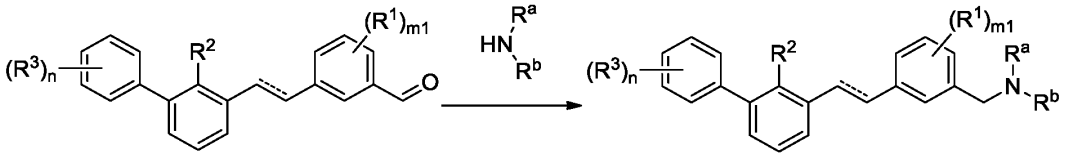
本发明一优选实施方案中，所述的通式（I）所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物优选通式（II）所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物：



（II）

其中，R^1、R^2、R^3、n、R^a 和 R^b 的定义均同前所述。

本发明还提供了所述的通式（II）所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物的制备方法，其包括下列步骤：将化合物（I-a）与  进行如下所示的还原胺化反应，制得通式（II）所示的化合物；



（I-a） （II）

上述通式化合物中，R^1、R^2、R^3、n、R^a 和 R^b 的定义均同前所述，m1 为 0、1、2、3 或 4，优选 0、1 或 2。所述的还原胺化反应的方法和条件可为本领域此类反应常规的方法和条件。

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

所述溶剂优选有机溶剂和/或水。所述有机溶剂可为本领域此类反应常用的有机溶剂，优选醇类溶剂、氯代烃类溶剂、醚类溶剂和酰胺类溶剂中的一种或多种。所述的醇类溶剂优选甲醇和/或乙醇。所述的卤代烃类溶剂优选二氯甲烷。所述的醚类溶剂优选 1,4-二氧六环。所述的酰胺类溶剂优选 N,N-二甲基甲酰胺。所述的溶剂优选醇类溶剂和氯代烃类溶剂的混合溶剂，例如甲醇和二氯甲烷的混合溶剂。所述醇类溶剂和氯代烃类溶剂的混合溶剂中，所述的醇类溶剂和所述的氯代烃类溶剂的体积比优选 1:0.1-1:5（例如 1:1）。所述的溶剂的用量可不作具体限定，只要不影响反应的进行即可，所述的溶剂与化合物（I-a）所示的化合物的体积质量比优选 10mL/g-200mL/g。

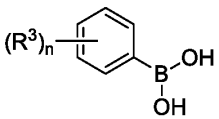
所述还原剂可为此类还原胺化反应中常用的还原剂，优选氰基硼氢化钠、醋酸硼氢化钠、硼氢化钠和硼氢化锂中的一种或多种，优选氰基硼氢化钠。所述还原剂与化合物（I-a）的摩尔比优选 0.3:1-10:1（例如 5:1）。

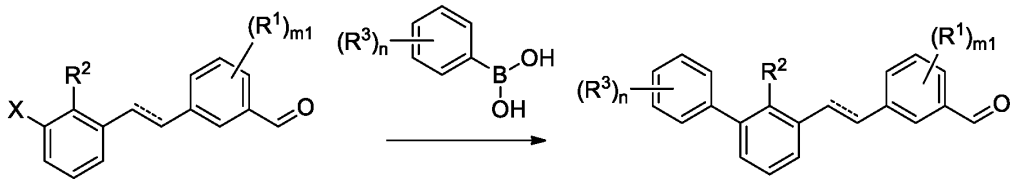
所述还原胺化反应中，化合物（I-a）和  的摩尔比优选 1:1-1:3（优选 1:2）。

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

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

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

所述的化合物（I-a）的制备方法优选包括下列步骤：溶剂中，在钯催化剂作用下，将化合物（II-b）和  进行如下所示的偶联反应，制得化合物（I-a），即可；



（II-b） （I-a）

其中，R^1、R^2、R^3、n、R^a 和 R^b 的定义均同前所述，X 为卤素，m1 为 0、1、2、3 或 4，优选 0、1 或 2。

所述的偶联反应的方法和条件可为本领域此类反应常规的方法和条件。

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

在化合物（I-a）的制备方法中，所述溶剂优选有机溶剂和/或水。所述有机溶剂可为本领域此类反应常用的有机溶剂，优选醚类溶剂、芳烃类溶剂和酰胺类溶剂中的一种或多种。所述的醚类溶剂优选 1,4-二氧六环和乙二醇二甲醚。所述的芳烃类溶剂优选甲苯。所述的酰胺类溶剂优选 N,N-二甲基甲酰胺。所述的溶剂优选芳烃类溶剂。所述溶剂与所述化合物（II-b）的体积质量比优选 10mL/g-110mL/g。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

另一方面，本发明还提供了一种药物组合物，其包含：

PD-L1 抗体；和

小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂或其药学上可接受的盐。

所述 PD-L1 抗体可以为 Atezolizumab（阿特珠单抗）、Durvalumab、Avelumab、Cemiplimab、KN035、CS1001、MBS2311、BGB-A333、KL-A167、SHR-1316 和 STI-A1014 中的一种或多种。

在一些实施方案中，所述 PD-L1 抗体为 Durvalumab。

在一些实施方案中，所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂为芳香乙烯或芳香乙基类衍生物、其药学上可接受的盐、氘代物、代谢产物、代谢前体或药物前体。

在一些实施方案中，所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂的分子量小于 1500 道尔顿，例如小于 1400、1300、1200、1100、1000、900、800、700、600 或 500 道尔顿。

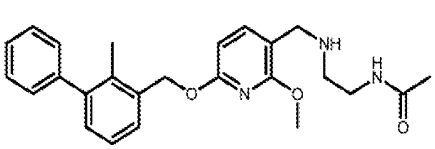
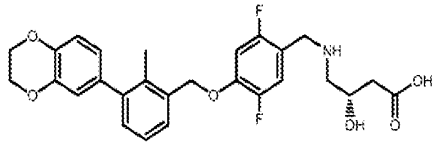
在一些实施方案中，所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂在 PD-1/PD-L1 结合实验（例如本文效果实施例 1 中的 PD-1/PD-L1 结合实验）中具有小于 100 nM 的 IC_{50} 值，例如小于 90 nM、80 nM、70 nM、60 nM、50 nM、40 nM、30 nM、20 nM、10 nM 或 1 nM 的 IC_{50} 值。

在一些实施方案中，所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂与 PD-L1 结合。在一些实施方案中，所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂与 PD-1 结合。

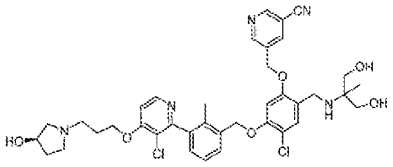
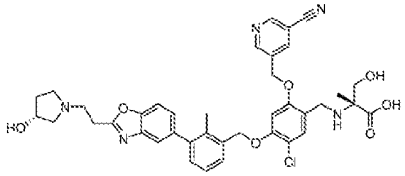
在一些实施方案中，所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂为 PD-L1 抑制剂。在一些实施方案中，所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂为 PD-1 抑制剂。

在本发明范围内的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂包括 WO2015034820（其全文以引用的

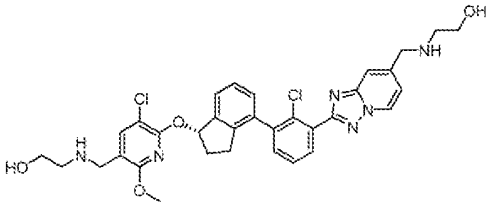
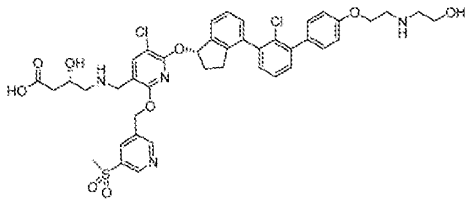
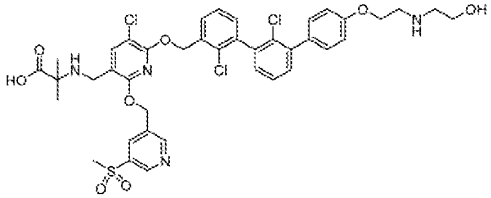
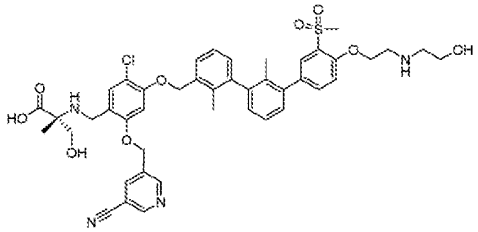
方式并入本文中）公开的化合物，例如


、

。

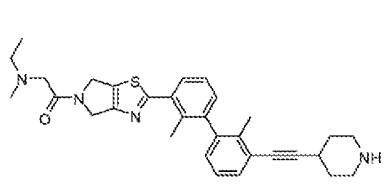
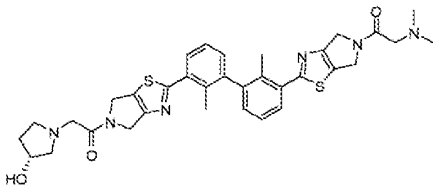
在本发明范围内的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂还包括 WO2018009505（其全文以引用的方式并入本文中）公开的化合物，例如

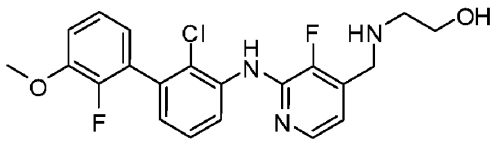

、

。

在本发明范围内的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂还包括 WO2018195321（其全文以引用的方式并入本文中）公开的化合物，例如


、

、

、

。

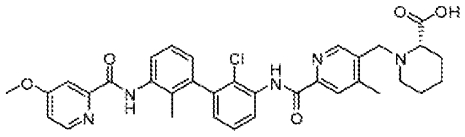
在本发明范围内的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂还包括 WO2018119263（其全文以引用的方式并入本文中）公开的化合物，例如


、

、

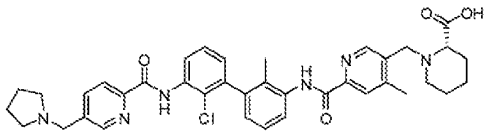


。

在本发明范围内的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂还包括 WO2018119221（其全文以引用的方式并入本文中）公开的化合物，例如

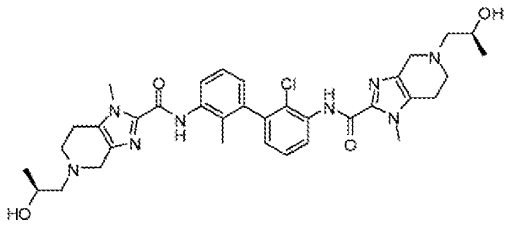


、



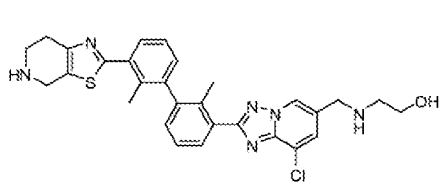
。

在本发明范围内的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂还包括 WO2018119224（其全文以引用的方式并入本文中）公开的化合物，例如

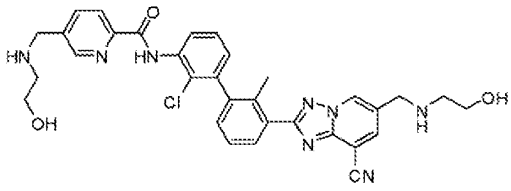


。

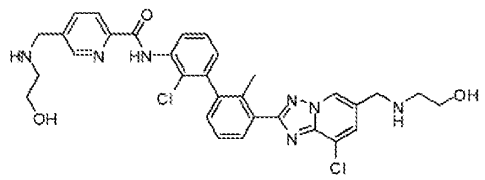
在本发明范围内的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂还包括 WO2018119236（其全文以引用的方式并入本文中）公开的化合物，例如



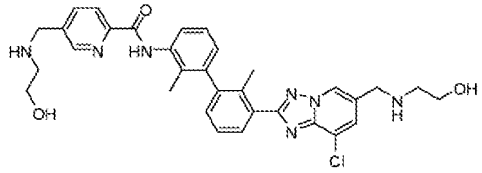
、



、

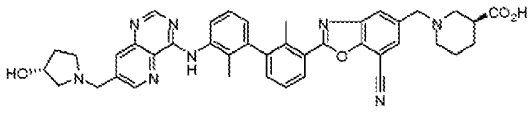
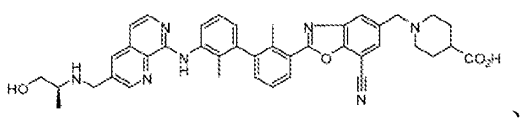
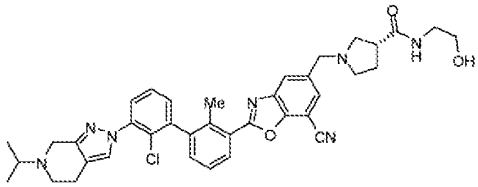
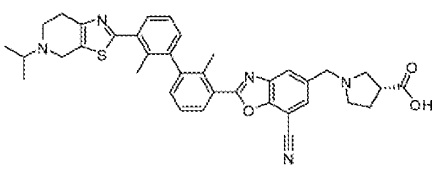


、

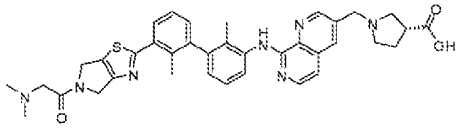
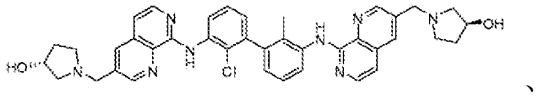
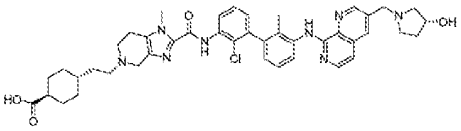
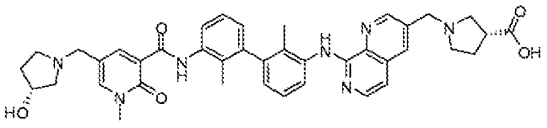


。

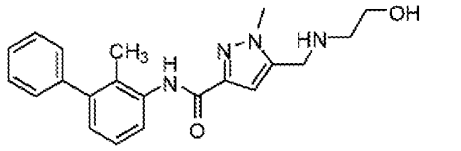
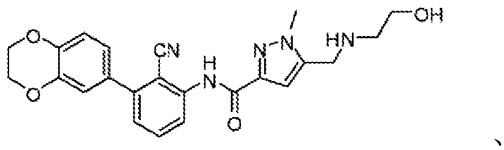
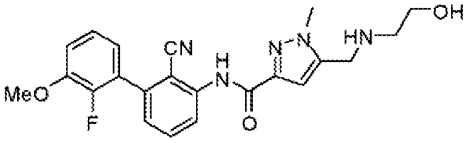
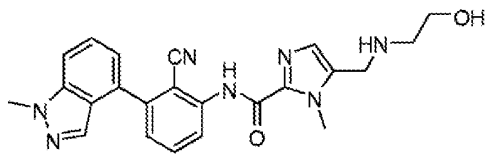
在本发明范围内的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂还包括 WO2018119266（其全文以引用的方式并入本文中）公开的化合物，例如


、

、

、

。

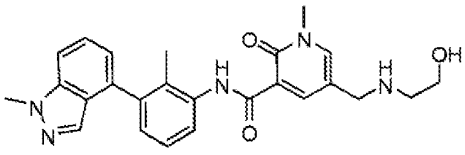
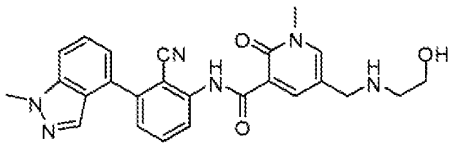
在本发明范围内的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂还包括 WO2018119286（其全文以引用的方式并入本文中）公开的化合物，例如

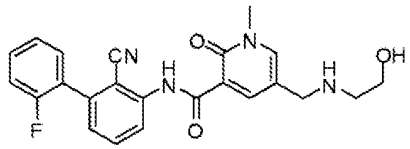
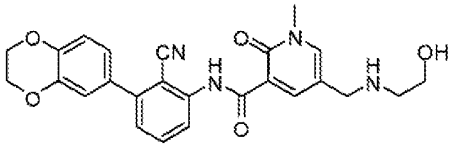

、

、

、

。

在本发明范围内的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂还包括 WO2018044783（其全文以引用的方式并入本文中）公开的化合物，例如

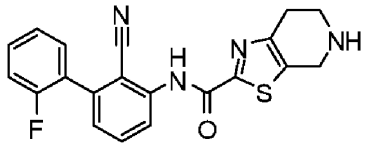
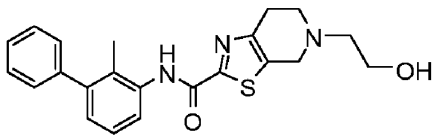
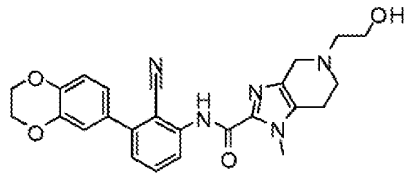
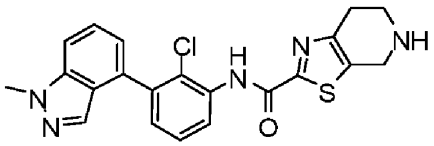

、

、

、

。

在本发明范围内的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂还包括 WO2018013789（其全文以引用的方式并入本文中）公开的化合物，例如

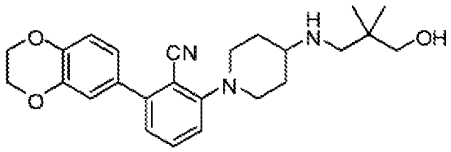
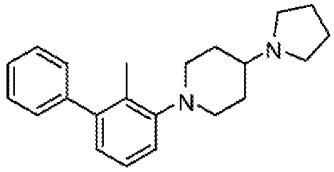
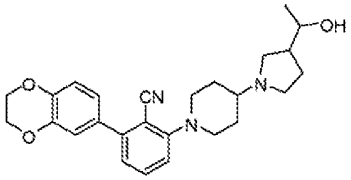
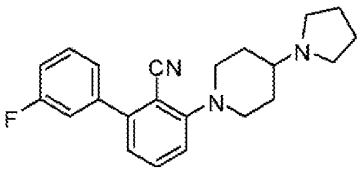

、

、


、

。

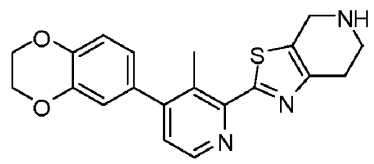
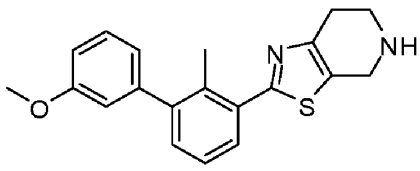
在本发明范围内的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂还包括 WO2017222976（其全文以引用的方式并入本文中）公开的化合物，例如

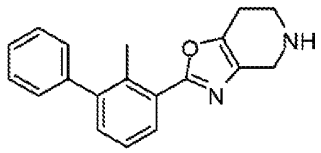
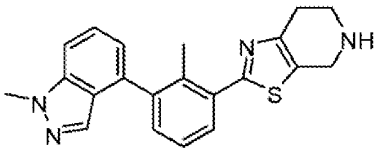

、

、

、

。

在本发明范围内的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂还包括 WO2017205464（其全文以引用的方式并入本文中）公开的化合物，例如

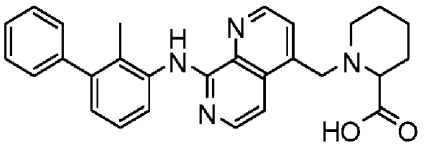
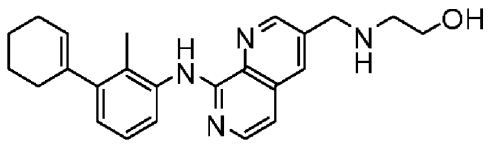
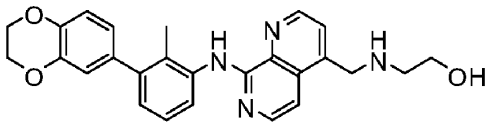
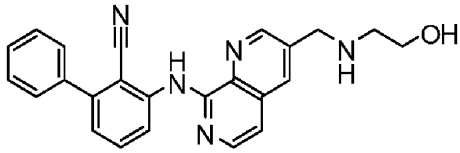

、

、

、

。

在本发明范围内的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂还包括 WO2017192961（其全文以引用的方式并入本文中）公开的化合物，例如

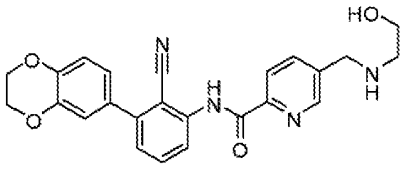
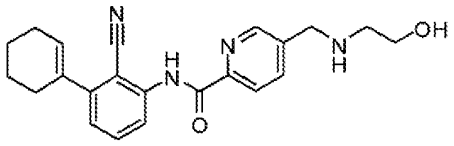
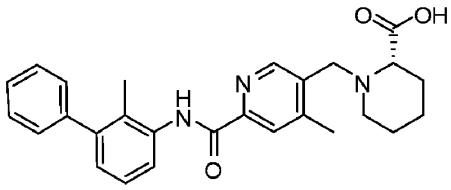
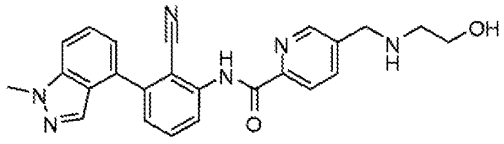

、

、


、

。

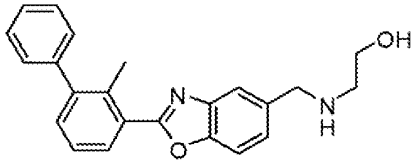
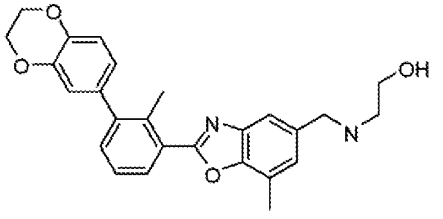
在本发明范围内的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂还包括 WO2017112730（其全文以引用的方式并入本文中）公开的化合物，例如

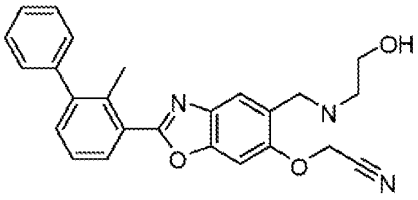
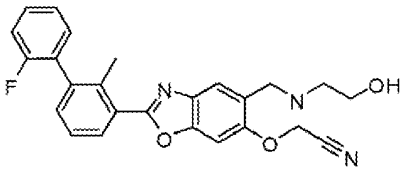

、

、

、

。

在本发明范围内的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂还包括 WO2017106634（其全文以引用的方式并入本文中）公开的化合物，例如

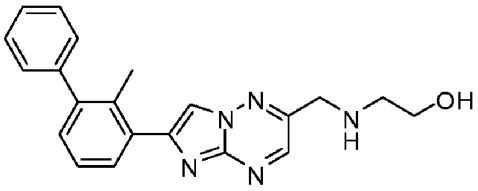
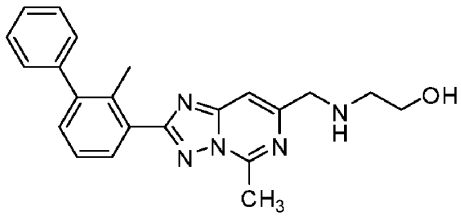
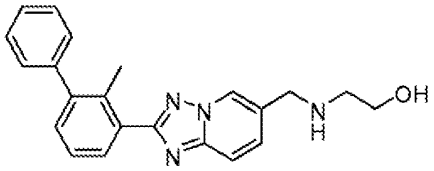
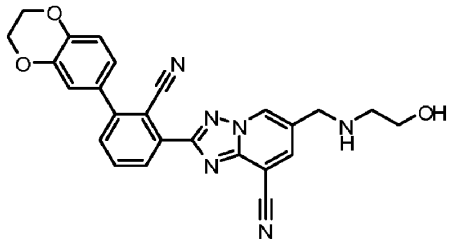

、

、

、

。

在本发明范围内的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂还包括 WO2017087777（其全文以引用的方式并入本文中）公开的化合物，例如

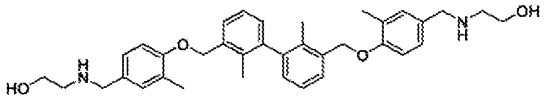
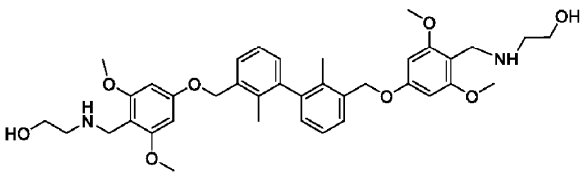
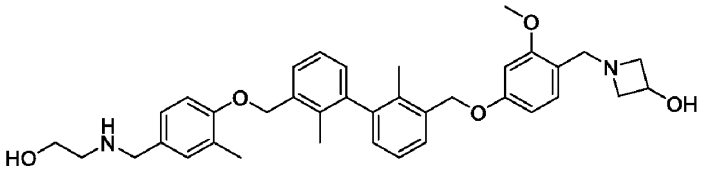

、

、


、

。

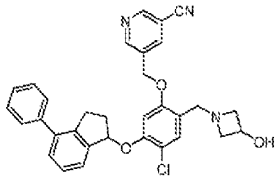
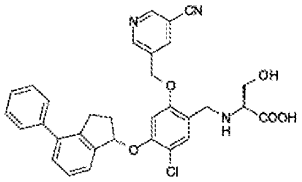
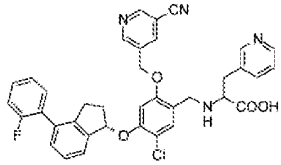
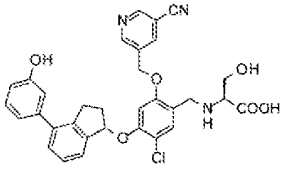
在本发明范围内的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂还包括 WO2017070089（其全文以引用的方式并入本文中）公开的化合物，例如


、

、

、

。

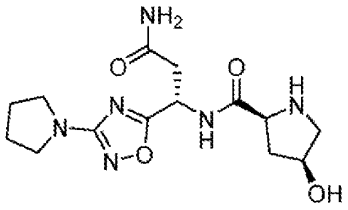
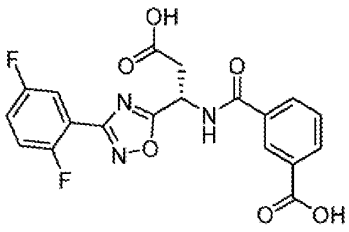
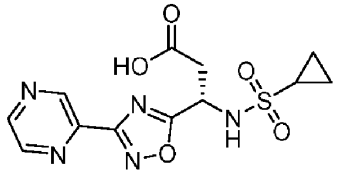
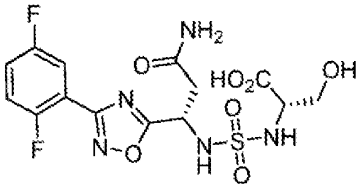
在本发明范围内的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂还包括 WO2018026971（其全文以引用的方式并入本文中）公开的化合物，例如


、

、

。

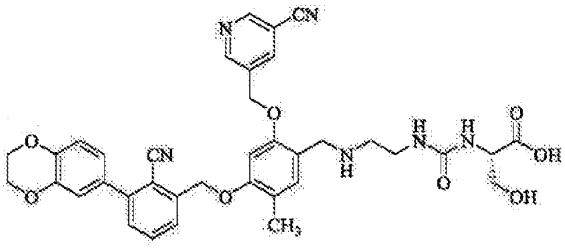
在本发明范围内的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂还包括 WO2018005374（其全文以引用的方式并入本文中）公开的化合物，例如

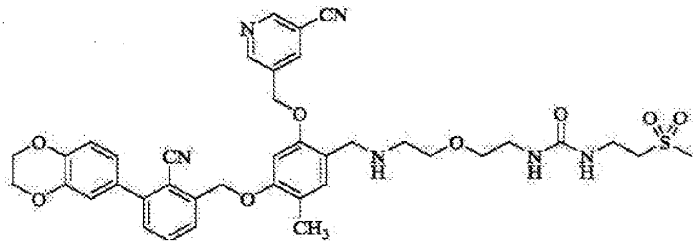

、

、

、

。

在本发明范围内的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂还包括 WO2018051254（其全文以引用的方式并入本文中）公开的化合物，例如

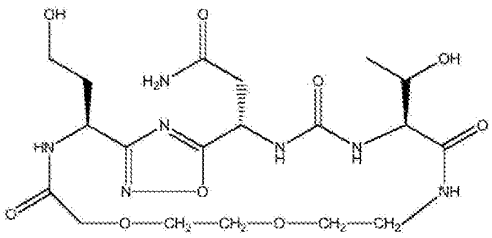
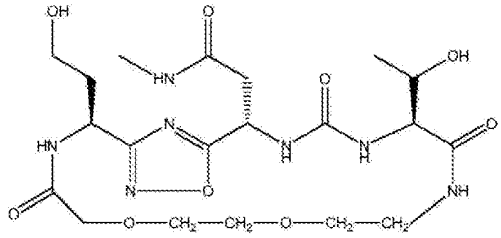

、

、

、

。

在本发明范围内的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂还包括 CN201711445262.9（其全文以引用的方式并入本文中）记载的化合物，例如

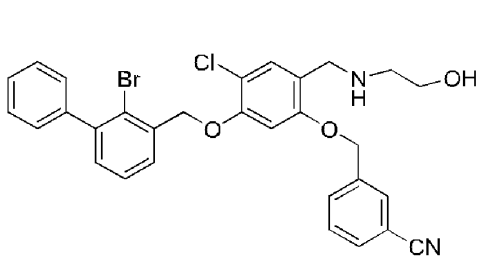
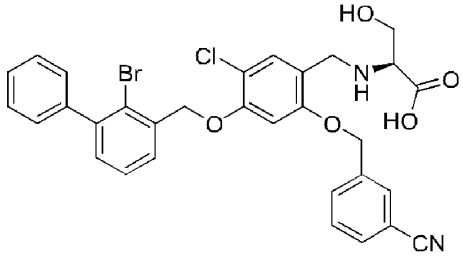

、



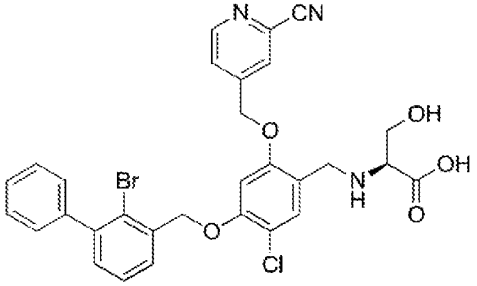
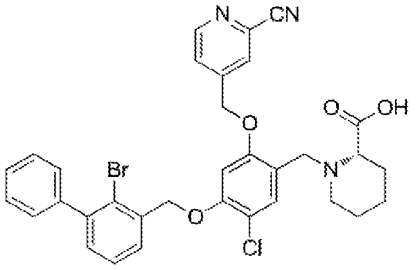
在本发明范围内的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂还包括 CN201710064453.4（其全文以引用的方式并入本文中）记载的化合物，例如


、

。

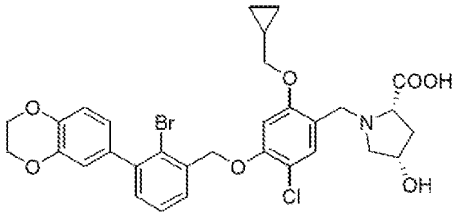
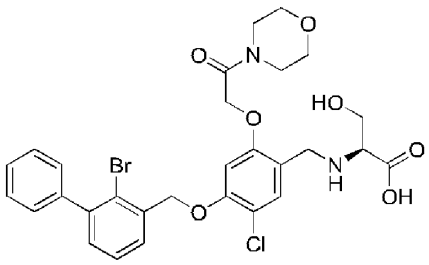
在本发明范围内的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂还包括 WO2017202273（其全文以引用的方式并入本文中）公开的化合物，例如


、

。

在本发明范围内的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂还包括 WO2017202275（其全文以引用的方式并入本文中）公开的化合物，例如

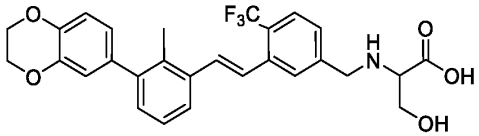
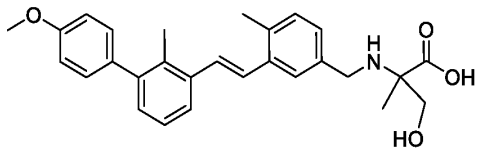
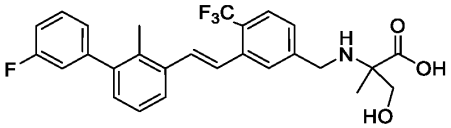
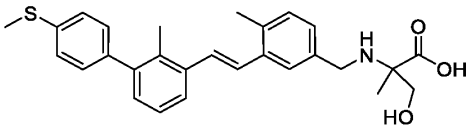
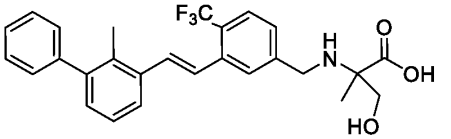
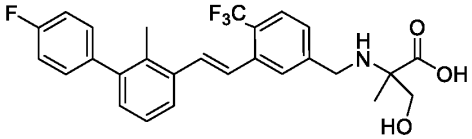
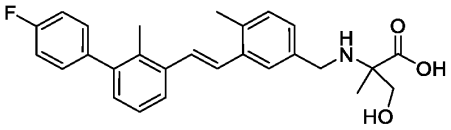
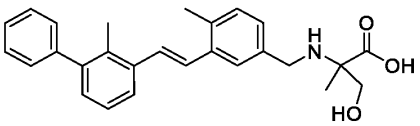
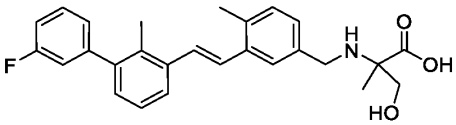
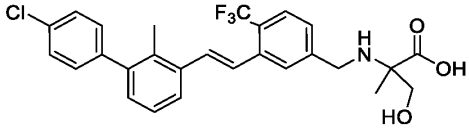
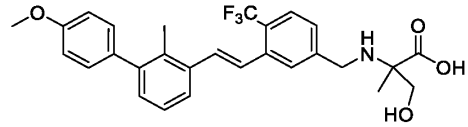
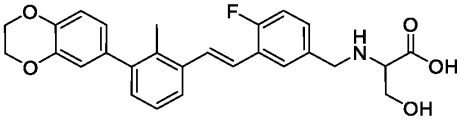
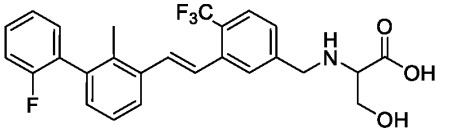
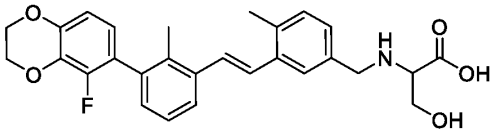
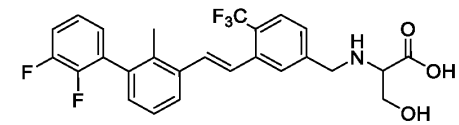
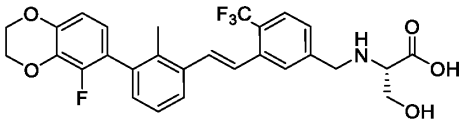

、

。

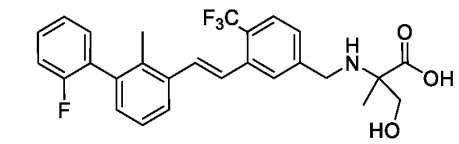
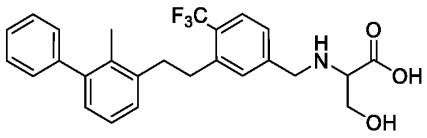
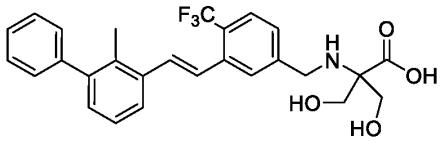
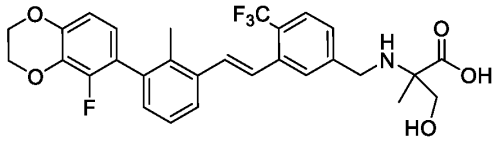
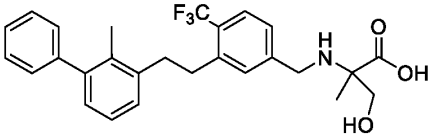
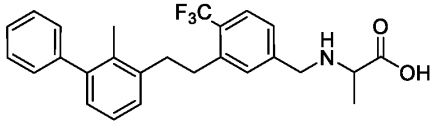
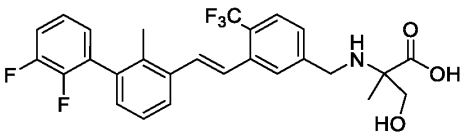
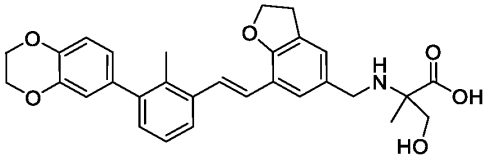
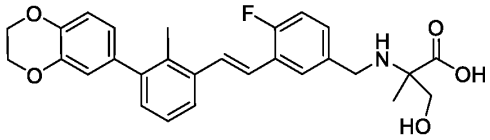
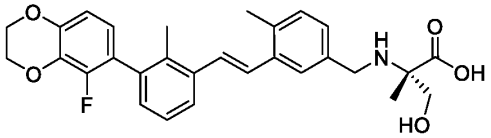
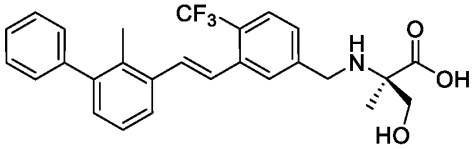
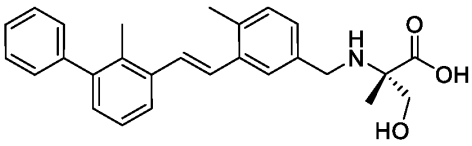
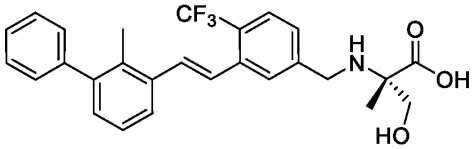
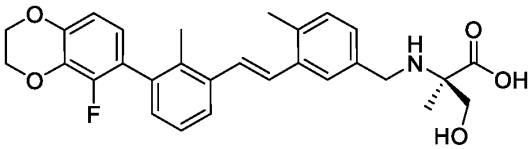
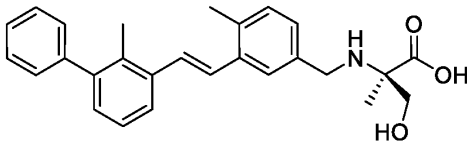
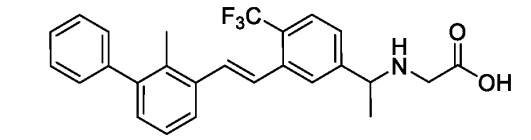
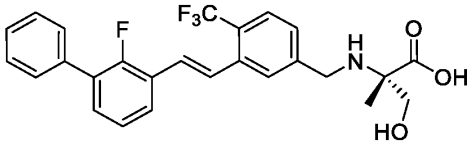
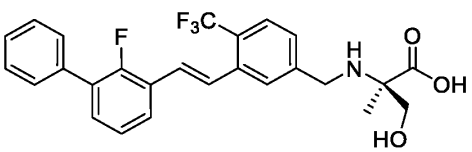
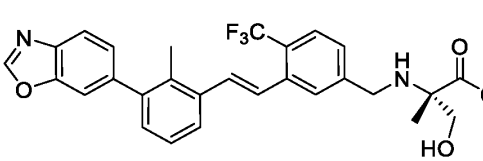
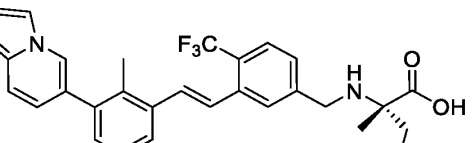
在本发明范围内的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂还包括 WO2017202276（其全文以引用的方式并入本文中）公开的化合物，例如

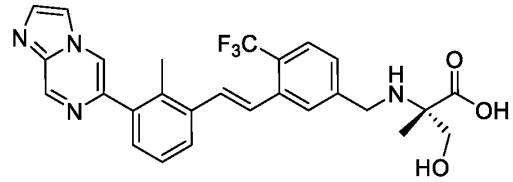
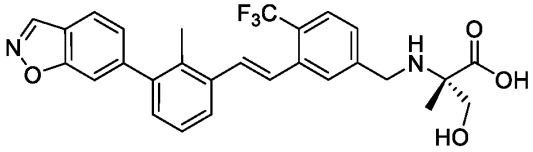
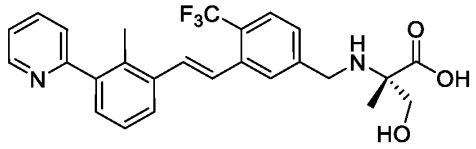
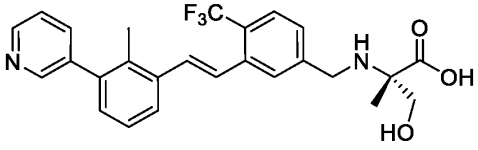
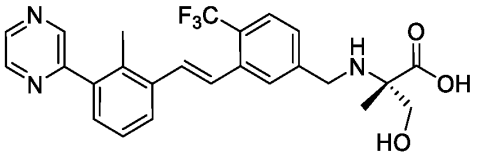
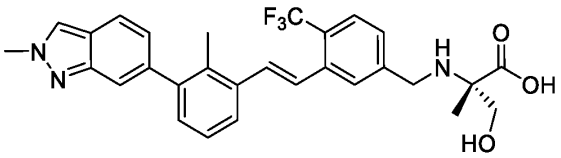
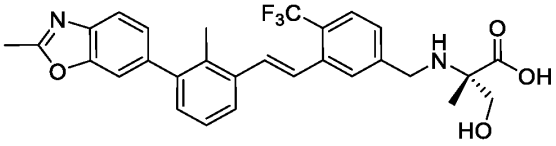
在本发明范围内的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂还包括 WO2018006795（其全文以引用的方式并入本文中）公开的化合物。

在本发明范围内的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂还包括 CN201710539028.6（其全文以引用的方式并入本文中）公开的化合物，例如



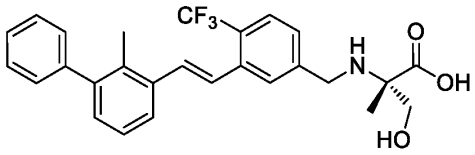








和 。

在一些实施方案中，所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂还可以为如上所述的通式（I）所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物、其药学上可接受的盐、氘代物、代谢产物、代谢前体或药物前体。

在一些实施方案中，所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂为化合物 29 或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，所述 PD-L1 抗体为 Durvalumab；并且，



29

所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂为化合物 29 或其药学上可接受的盐。

所述 PD-L1 抗体和小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂可以存在于单一药物组合物中，也可以分别存在于分开的单独药物组合物中。当 PD-L1 抗体和小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂需要以不同的给药途径或不同的给药间隔给药时，优选 PD-L1 抗体和小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂分别存在于分开的单独药物组合物中。

所述的药物组合物还可以包含药学上可接受的载体。

在一些实施方案中，所述药物组合物包含：

PD-L1 抗体；

小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂或其药学上可接受的盐；和，

药学上可接受的载体。

在一些实施方案中，所述药物组合物包含：

第一药物组合物，其包含 PD-L1 抗体和药学上可接受的载体；

第二药物组合物，其包含小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

所述的药物组合物根据给药方式不同可制成各种合适的剂型，包括经胃肠道给药剂型（例如口服剂型）和非经胃肠道给药剂型（例如注射剂型）。其中 PD-L1 抗体和小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂可以存在一个单独的单位剂型中，也可以分别存在于不同的单位剂型中。当 PD-L1 抗体和小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂的给药途径、给药间隔不同时，优选 PD-L1 抗体和小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂存在于不同的单位剂型中。

在一些实施方案中，所述 PD-L1 抗体为注射剂型，例如皮下注射剂型、肌肉注射剂型或静脉注射剂型。

在一些实施方案中，所述 PD-L1 抗体为皮下注射剂型。

在一些实施方案中，所述 PD-L1 抗体为静脉注射剂型。

在一些实施方案中，所述 PD-L1 抗体为 Durvalumab，其为注射剂型。

在一些实施方案中，所述 PD-L1 抗体为 Durvalumab，其为皮下注射剂型。

在一些实施方案中，所述 PD-L1 抗体为 Durvalumab，其为静脉注射剂型。

在一些实施方案中，所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂为口服剂型，例如口服固体剂型（例如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂）和口服液体剂型（例如口服溶液剂、口服混悬剂或糖浆剂）。

在一些实施方案中，所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂为口服液体剂型，例如口服混悬剂。

在一些实施方案中，所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂为化合物 29，其为口服液体剂型，例如口服混悬剂。

在一些实施方案中，所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂为化合物 29，其为 10%（w/v）聚氧乙烯氢化蓖麻油 40（Cremophor RH40）、20%（w/v）磺丁基醚-β-环糊精（SBE-β-CD）和 70%（w/v）水的化合物 29 混悬液（即将一定量的化合物 29 混悬于由 10%（w/v）聚氧乙烯氢化蓖麻油 40、20%磺丁基醚-β-环糊精和 70%水形成的混合液中）。

在一些实施方案中，所述 PD-L1 抗体为 Durvalumab；所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制

剂为化合物 29 或其药学上可接受的盐；

其中，Durvalumab 为注射剂型；化合物 29 为口服剂型。

在一些实施方案中，所述 PD-L1 抗体为 Durvalumab；所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂为化合物 29 或其药学上可接受的盐；

其中，Durvalumab 为皮下注射剂型；化合物 29 为口服液体剂型。

在一些实施方案中，所述 PD-L1 抗体为 Durvalumab；所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂为化合物 29；

其中，Durvalumab 为静脉注射剂型；化合物 29 为口服液体剂型。

在一些实施方案中，所述 PD-L1 抗体为 Durvalumab；所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂为化合物 29；

其中，Durvalumab 为皮下注射剂型；化合物 29 为 10% (w/v)聚氧乙烯氢化蓖麻油 40、20% (w/v)磺丁基醚-β-环糊精和 70%水的化合物 29 混悬液。

药物组合物可以每单位剂量含预定量活性成分的单位剂型呈现。如本领域技术人员已知，每剂量的活性成分的量取决于所治疗病症、施用途径以及患者的年龄、体重和状况。优选的单位剂量组合物含有活性成分的单次剂量、日剂量或亚剂量或其合适部分。此外，这种药物组合物可通过制药领域熟知的任何方法制备。

在一些实施方案中，药物组合物单位剂型中 PD-L1 抗体和小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂的含量为治疗有效量。

所述药物组合物单位剂型中 PD-L1 抗体和小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂的含量比例可以为 1:1-1:9，例如 1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8 或 1:9。

另一方面，本发明提供一种如本文所述的药物组合物在制备治疗癌症的药物中的应用。

另一方面，本发明提供一种治疗癌症的方法，其包括向有此需要的受试者给予治疗有效量的如本文所述的药物组合物。

在一些实施方案中，所述癌症为肺癌、胃癌、结直肠癌、宫颈癌、卵巢癌、前列腺癌、乳腺癌、胰腺癌、肝癌、膀胱癌、肾癌、骨癌、皮肤癌、黑色素瘤、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、白血病或淋巴瘤。

在一些实施方案中，所述癌症为肺癌、结直肠癌、乳腺癌、黑色素瘤、白血病或淋巴瘤。

在一些实施方案中，所述癌症为结直肠癌。

在一些实施方案中，所述癌症为结肠癌。

所述 PD-L1 抗体和小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂的给药方案（例如给药途径、给药剂量、给药间隔）可以由本领域技术人员根据需要进行调整，以提供最优的治疗效果。

所述 PD-L1 抗体和小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂可同时给药或分开给药（例如顺序给药）。所述“同时给药”，指 PD-L1 抗体和小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂可在含 PD-L1 抗体和小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂的单一药物组合物中同时施用而联用。所述“分开给药”，指 PD-L1 抗体和小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂可在包含 PD-L1 抗体和小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂之一的各自的单独药物组合物中以顺序形式分开施用，例如 PD-L1 抗体或小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂首先施用且另一个第二施用。这种顺序施用可在时间上接近(如同时)或时间上距离较远。

所述 PD-L1 抗体可以采用本领域中任何合适的途径给药，包括口服、注射（例如静脉、肌肉、皮下）等。

在一些实施方案中，所述 PD-L1 抗体经注射给药。

在一些实施方案中，所述 PD-L1 抗体经静脉注射给药。

在一些实施方案中，所述 PD-L1 抗体经皮下注射给药。

在一些实施方案中，所述 PD-L1 抗体为 Durvalumab，经注射给药。

在一些实施方案中，所述 PD-L1 抗体为 Durvalumab，经静脉注射给药。

在一些实施方案中，所述 PD-L1 抗体为 Durvalumab，经皮下注射给药。

所述 PD-L1 抗体（例如 Durvalumab）可根据受试者的体重来给药，非限制性实例范围可以为 1.0-1000 mg/kg，例如 10-150 mg/kg，例如 5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、30 mg/kg、40 mg/kg、50 mg/kg、60 mg/kg、70 mg/kg、80 mg/kg、90 mg/kg、100 mg/kg、110 mg/kg、120 mg/kg 或 150 mg/kg。在一些实施方案中，PD-L1 抗体的剂量为 20 mg/kg。上述剂量可以 QD（一天一次）、BID（一天二次）、TID（一天三次）、QOD（间隔一天）、QW（每周一次）、BIW（每周二次）或 Q2W（每两周一次）等频次给药。在一些实施方案中，所述 PD-L1 抗体按照 BIW 频次给药。在一些实施方案中，所述 PD-L1 抗体（例如 Durvalumab）经注射（例如静脉注射、皮下注射）按照上述剂量、频次给药。在一些实施方案中，所述 PD-L1 抗体为 Durvalumab，通过注射（例如静脉注射、皮下注射）以 20 mg/kg 的剂量按照 BIW 频次给药。

所述 PD-L1 抗体（例如 Durvalumab）也可以固定剂量施用于受试者，即给予受试者固定或预定量的剂量。

所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂可以采用本领域中任何合适的途径给药，包括口服、注射（例如静脉、肌肉、皮下）等。

在一些实施方案中，所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂经口服给药。

在一些实施方案中，所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂为化合物 29，经口服给药。

所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂的给药方案可以根据需要进行调整，以提供最优的治疗效果。

所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂（例如化合物 29）可根据受试者的体重来给药，非限制性实例范围可以为 1.0-1000 mg/kg，例如 5-180 mg/kg，例如 5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、30 mg/kg、40 mg/kg、50 mg/kg、60 mg/kg、70 mg/kg、80 mg/kg、90 mg/kg、100 mg/kg、110 mg/kg、120 mg/kg 或 150 mg/kg。在一些实施方案中，小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂的剂量为 15-180 mg/kg，例如 30-120 mg/kg，例如 60-120 mg/kg。上述剂量可以 QD（一天一次）、BID（一天二次）、TID（一天三次）、QOD（间隔一天）、QW（每周一次）、BIW（每周二次）或 Q2W（每两周一次）的频次给药。在一些实施方案中，小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂按照 BID 频次给药。在一些实施方案中，所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂（例如化合物 29）经口服按照上述剂量、频次给药。在一些实施方案中，所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂为化合物 29，通过口服以 60 mg/kg 的剂量按照 BID 频次给药。

所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂（例如化合物 29）也可以固定剂量施用于受试者，即给予受试者固定或预定量的剂量。

在一些实施方案中，所述 PD-L1 抗体为 Durvalumab，通过注射（例如静脉注射、皮下注射）以 20 mg/kg 的剂量按照 BIW 频次给药；并且，

所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂为化合物 29，通过口服以 60 mg/kg 的剂量按照 BID 频次给药。

当所述 PD-L1 抗体和小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂分开给药时，所述 PD-L1 抗体和小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂可以按照各自的给药周期连续给药。所述 PD-L1 抗体和小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂的给药周期可以开始于同一时间或不同时间。例如，所述 PD-L1 抗体和小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂可以在同一天开始按照各自的给药周期连续给药；或者，小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂在 PD-L1 抗体开始给药后的第二日或第三日或更多日后开始给药，然后两者按照各自的给药周期连续给药。

本文所述药物组合物可以组合药盒（或称为成套药盒）的形式呈现。所用术语“组合药盒”或“成套药盒”指用于施用所述 PD-L1 抗体和小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂的一种或多种药物组合物的容器。当所述 PD-L1 抗体和小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂同时施用时，所述组合药盒能包含处于单一药物组合物或单独药物组合物的 PD-L1 抗体和小分子 PD-

1/PD-L1 抑制剂。当 PD-L1 抗体和小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂不是同时施用时，所述组合药盒会包含分开的含 PD-L1 抗体的第一药物组合物，和含小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂的第二药物组合物。

在一些实施方案中，所述组合药盒包含：

PD-L1 抗体；

小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂；和，

药学上可接受的载体；

其中 PD-L1 抗体和小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂以适合同时施用和/或分开施用的形式提供。

在一些实施方案中，所述组合药盒包含：

第一容器，其包含第一药物组合物，所述第一药物组合物包含 PD-L1 抗体以及药学上可接受的载体；

第二容器，其包含第二药物组合物，所述第二药物组合物包含小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

本文所述药物组合物可单独使用或与一种或多种其它治疗剂（例如免疫调节剂、其他抗肿瘤剂等等）联用。因此，本文所述药物组合物可以包括 PD-L1 抗体、小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂以及可选的其它治疗剂。这种药剂组合可一起或分开施用，分开施用时，可同时或以在时间上接近和距离较远的任何顺序依序进行。

本文所述药物组合物也可与癌症治疗的其它治疗方法（例如化疗、手术和/或放射治疗等）一起使用。

本文所用术语“小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂”是指任何能够直接或者间接降低或者抑制（部分或者完全）PD-L1/PD-1 通路活性的小分子化合物，其可以表述为“小分子 PD-1/PD-L1 通路抑制剂”。小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂可以抑制 PD-1、PD-L1、和/或 PD-1/PD-L1 相互作用。其中，“小分子”应当被理解为与生物大分子相对的概念，即小分子不包括生物大分子药物（如抗体），其不应当被理解为不清楚。

本文所用术语“抗体”意在包括完整分子以及含有抗原结合位点且能结合表位的片段。

本文所用术语“PD-L1”包括同种型，哺乳动物的，例如人 PD-L1，人 PD-L1 的物种同源物，和包含至少一个与 PD-L1 的共同表位的类似物。PD-L1 的氨基酸序列，例如人 PD-L1，是本领域已知的。

本文所用术语“同源”是指两个聚合分子之间的亚单位序列同一性，例如，两个核酸

分子之间，如两个 DNA 分子或两个 RNA 分子之间，或两个多肽分子之间。当两个分子在一个亚单位位置上被相同的单体亚单位占据时，例如，如果两个 DNA 分子的每个在一个位置上都被腺嘌呤占据，那么它们在该位置是同源或同一的。两个序列之间的同源性是匹配或同源位置数量的直接函数；例如，如果两个序列中的一半位置(例如，十个亚单位长的聚合物中的五个位置)是同源的，则两个序列是 50%同源；如果 90%的位置(例如，10 个中 9 个)是匹配或同源的，则两个序列是 90%同源的。

本文所用术语“PD-L1 抗体”可以为多克隆或单克隆的。其中术语“单克隆抗体”是指对仅对单一特定抗原表位展现结合特异性和亲和性的。单克隆抗体可以通过杂交瘤技术或不采用杂交瘤技术的方法(如重组方法)制备。

本文所述的 PD-L1 抗体可以为人源化的。其中术语“人源化”是指含有源自非人免疫球蛋白的最小序列的非人(例如，鼠)抗体形式，其可以是嵌合免疫球蛋白、免疫球蛋白链或其片段。

本文所述的 PD-L1 抗体还包括与其同源性在 80%以上，优选在 90%以上，更优选在 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%以上的抗体分子。

本文所用术语“治疗”指治疗性疗法。涉及具体病症时，治疗指：(1)缓解疾病或者病症的一种或多种生物学表现，(2)干扰(a)导致或引起病症的生物级联中的一个或多个点或(b)病症的一种或多种生物学表现，(3)改善与病症相关的一种或多种症状、影响或副作用，或者与病症或其治疗相关的一种或多种症状、影响或副作用，或(4)减缓病症或者病症的一种或多种生物学表现发展。

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

本文所用术语“治疗有效量”是指在给予受试者时足以有效治疗本文所述的疾病或病症的化合物的量。构成“治疗有效量”的化合物的量将根据化合物、病症及其严重度、欲治疗受试者的年龄、化合物剂型、给药方式、给药间隔等而变化，但可由本领域技术人员根据需要进行确定。

本文所用术语“给药”指向受试者施用一种或多种物质（例如 PD-L1 抗体和/或 PD-L1 小分子抑制剂），其也可以表述为“施用”。

本文所用术语“药物组合物”（pharmaceutical composition）也可以表述为“药物组合”（pharmaceutical combination），两者在本文中可以相互替换。

除非另有说明，本文所用术语“剂量”是指单次给药的量。

本文所用术语“容器”是指适用于储存、运输、分配和/或处理药品的任何容器和封盖。

本文所用术语“药学上可接受的”，是指盐、组合物、辅料等一般无毒、安全，并且适合于受试者使用，优选哺乳动物受试者，更优选为人受试者。

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

本文所用术语“药学上可接受的盐”指药学上可接受的有机或无机盐。示例性盐包括但不限于：硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、单宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、gentisinate、富马酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲烷磺酸盐、乙烷磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐(即 1-1-亚甲基-双(2-羟基-3-萘甲酸盐))。本发明中所用化合物可与各种氨基酸形成药学上可接受的盐。合适的碱盐包括但不限于铝盐、钙盐、锂盐、镁盐、钾盐、钠盐、锌盐、铋和二乙醇胺盐。药学上可接受的盐的综述见 Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, ed., Wiley-VCH, **2002**)。

本文所用术语“卤素”优选 F、Cl、Br 或 I。

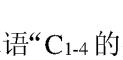
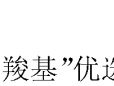
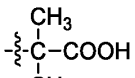
本文所用术语“取代或未取代的烷基”优选取代或未取代的 C_1-C_4 的烷基。所述的取代或未取代的 C_1-C_4 的烷基优选取代或未取代的甲基、取代或未取代的乙基、取代或未取代的正丙基、取代或未取代的异丙基、取代或未取代的正丁基、取代或未取代的异丁基、或、取代或未取代的叔丁基。

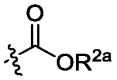
本文所用术语“取代或未取代的烷氧基”优选取代或未取代的 C_1-C_4 的烷氧基。所述的取代或未取代的 C_1-C_4 的烷氧基优选取代或未取代的甲氧基、取代或未取代的乙氧基、取代或未取代的正丙氧基、取代或未取代的异丙氧基、取代或未取代的正丁氧基、取代或未取代的异丁氧基、或、取代或未取代的叔丁氧基。

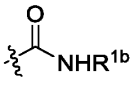
本文所用术语“烷硫基”优选-S-R^s，其中，R^s 为 C_1-C_4 的烷基。

本文所用术语“C_{1-4} 的烷基”优选甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。

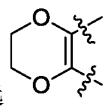
本文所用术语“C_{1-4}的烷氧基”优选甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基。

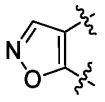
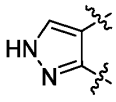
本文所用术语“C_{1-4}的羧基”优选、、、、、或。

本文所用术语“C_{1-4}的酯基”优选；其中，R^{2a}为C_1-C_4烷基。

本文所用术语“C_{1-4}酰胺基”优选；其中，R^{1b}为氢或C_1-C_4烷基。

本文所用术语“杂芳环”优选C_1-C_{10}的杂芳环，更优选吖啶环、咔唑环、噌啉环、咔啉环、喹喔啉环、咪唑环、吡唑环、吡咯环、吲哚环、二氢吲哚环、苯并三唑环、苯并咪唑环、呋喃环、噻吩环、异噻唑环、苯并噻吩环、二氢苯并噻吩环、苯并呋喃环、异苯并呋喃环、苯并噁唑环、苯并呋咱环、苯并吡唑环、喹啉环、异氮杂茚环、异喹啉环、噁唑环、噁二唑环、异噁唑环、吲哚环、吡嗪环、吡啶并吡啶环、四唑并吡啶环、咪唑并吡啶环、咪唑并吡嗪环、哒嗪环、吡啶环、萘啶啶环、嘧啶环、四唑环、噻二唑环、噻唑环、噻吩环、三唑环、喹唑啉环、四氢喹啉环、二氢苯并咪唑环、二氢苯并呋喃环、二氢苯并噁唑环或二氢喹啉环。

本文所用术语“5-7元碳杂环”是指杂原子选自杂原子为氧和/或氮，杂原子数为1-4个的5-7元碳杂环。所述的5-7元碳杂环中环原子为5、6或7个。所述的5-7元碳杂环包括但不限于：氮杂环丁环、哌嗪环、哌啶环、吡咯环、吗啉环、硫代吗啉环、1,4-二氧六环、吡喃环、二氢咪唑环、二氢异噁唑环、二氢异噻唑环、二氢噁二唑环、二氢噁唑环、二氢吡嗪环、二氢吡唑环、二氢吡啶环、二氢嘧啶环、二氢吡咯环、二氢喹啉环、二氢四唑环、二氢噻二唑环、二氢噻唑环、二氢三唑环、二氢氮杂环丁环、咪唑环、吡唑环、吡咯环、呋喃环、噻吩环、异噻唑环、噁唑环、噁二唑环、异噁唑环、吡嗪环、哒嗪环、吡啶环、嘧啶环、四唑环、噻二唑环、噻唑环、噻吩环和三唑环；所述的5-7元的碳杂环优选为2,3-二氢-1,4-二氧六环（优选）、噁唑环（优选）、异噁唑环（优选

）或吡唑环（优选）。

本文所用术语“药学上可接受的载体”是指能够递送活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂或载体介质。

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

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

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

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

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

所述药物组合物中，所述稀释剂可为本领域中常规的稀释剂。

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

如本文所用，术语“药物前体”是指包含生物反应官能团的化合物的衍生物，使得在生物条件下（体外或体内），生物反应官能团可从化合物上裂解或以其他方式发生反应以提

供所述化合物。通常，药物前体无活性，或者至少比化合物本身活性低，使得直到将所述化合物从生物反应官能团上裂解后才能发挥其活性。生物反应官能团可在生物条件下水解或氧化以提供所述化合物。例如，药物前体可包含可生物水解的基团。可生物水解的基团实例包括但不限于可生物水解的磷酸盐、可生物水解的酯、可生物水解的酰胺、可生物水解的碳酸酯、可生物水解的氨基甲酸酯和可生物水解的酰脲。

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

本发明所述的化合物还可以包括其代谢物。本文所用术语“代谢物”是指药物分子在体内所经历的化学结构的变化后产生的活性物质，该活性物质一般为前述药物分子的衍生物，其还可被化学修饰。

本发明所述的化合物还可以包括其晶型(polymorph)。本文所用术语“晶型”是指在结晶时，分子在晶格空间的排列不同而形成的一种或多种晶体结构。

本发明所述的化合物还可以包括其溶剂化物。本文所用术语“溶剂化物”是指化合物、其药学上可接受的盐、晶型、共晶、立体异构体、同位素化合物、代谢物或前药的一种晶体形式，它还包含一种或多种融入晶体结构中的溶剂分子。溶剂化物可包括化学计量量或非化学计量量的溶剂，并且溶剂中的溶剂分子可能以有序或非有序排列的形式存在。含有非化学计量量溶剂分子的溶剂化物可能是溶剂化物至少丢失一部分(但并非全部)溶剂分子得到的。在一个特定实施例中，一种溶剂化物是一种水合物，意味着化合物的结晶形式进一步包括水分子。

本发明所述的化合物还可以包括其前药。本文所用术语“前药”是指包含生物反应官能团的化合物的衍生物，使得在生物条件下(体外或体内)，生物反应官能团可从化合物上裂解或以其他方式发生反应以提供所述化合物。通常，前药无活性，或者至少比化合物本身活性低，使得直到将所述化合物从生物反应官能团上裂解后才能发挥其活性。生物反应官能团可在生物条件下水解或氧化以提供所述化合物。例如，前药可包含可生物水解的基团，可生物水解的基团实例包括但不限于可生物水解的磷酸盐、可生物水解的酯、可生物水解的酰胺、可生物水解的碳酸酯、可生物水解的氨基甲酸酯和可生物水解的酰脲。有关前药的综述参见，例如，J. Rautio et al., *Nature Reviews Drug Discovery* (**2008**) 7, 255-270 and Prodrugs: Challenges 和 Rewards (V. Stella et al. ed., Springer, **2007**)。

本发明的化合物还可以包括其同位素衍生物。本文所用术语“同位素衍生物”是指该化合物中含有一个或多个天然或非天然丰度的原子同位素。非天然丰度的原子同位素包括但不限于氘(^{2}H 或 D)、氚(^{3}H 或 T)、碘-125(^{125}I)、磷-32(^{32}P)、碳-13(^{13}C)或碳-14(^{14}C)。本发明的化合物的所有同位素变体，无论是否具有放射性，都包括在本发明的范围内。

如无另外说明，本文所用术语的单数形式“一”、“一个”或“一种”也包括复数意义。

本文所使用的化合物代号，例如 KN035、CS1001、MBS2311、BGB-A333、KL-A167、SHR-1316、STI-A1014 等，均为本领域所公知。

本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献都通过引用其全文并入本文中。

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

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：提供一种小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂或其与 PD-L1 抗体的药物组合物，其可以用于治疗癌症。

附图说明

图 1 为效果实施例 3 中各组小鼠体重变化曲线图。

图 2 为效果实施例 3 中各组小鼠体重变化率曲线图。

图 3 为效果实施例 3 中各组小鼠肿瘤体积增长曲线图。

图 4 为效果实施例 3 中各组小鼠的抑瘤率曲线图。

具体实施方式

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

下述实施例中，室温是指 10℃-30℃；回流是指溶剂回流温度；过夜是指 8-24 小时，优选 12-18 小时。

化合物的结构由核磁共振（NMR）或质谱(MS)来确定，核磁共振谱是通过 Bruker Avance-500 仪器获得，氘代二甲亚砜，氘代氯仿和氘代甲醇等为溶剂，四甲基硅烷（TMS）为内标。质谱是由液相色谱-质谱(LC-MS)联用仪 Agilent Technologies 6110 获得，采用 ESI

离子源。

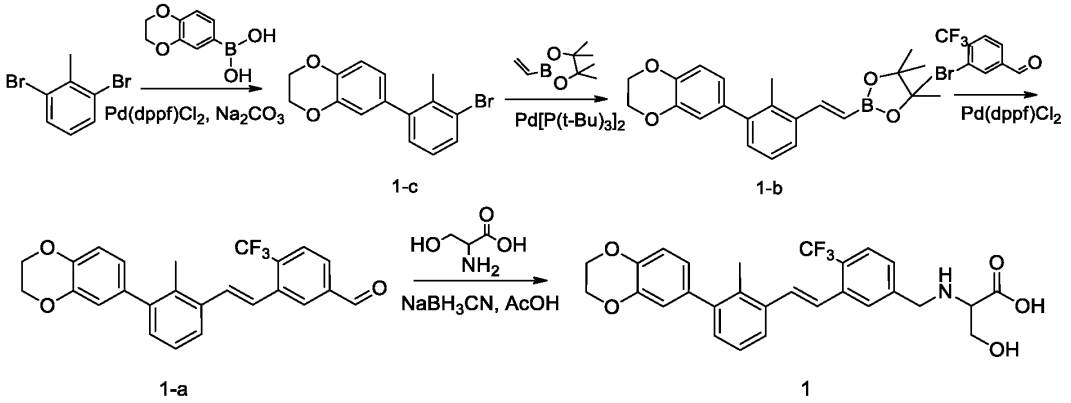
微波反应是在美国 CEM 公司生产的 Explorer 全自动微波合成仪中进行，磁控管频率为 2450MHz，连续微波输出功率为 300W。

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

实施例 1

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

合成路线：



化合物 **1-c** 的合成

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

化合物 **1-b** 的合成

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

化合物 **1-a** 的合成

将化合物 **1-b**（475 mg，1.26 mmol）和 3-溴-4-三氟甲基苯甲醛（265.7 mg，1.05 mmol）

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

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 10.15 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.57-7.55 (d, *J*=7.5Hz, 1H), 7.52-7.49 (d, *J*=16.0Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.22-7.21 (m, 1H), 6.93-6.91 (d, *J*=8.5Hz, 1H), 6.84-6.83 (m, 1H), 6.79-6.77 (m, 1H), 4.31 (s, 4H), 2.35 (s, 3H) ppm

化合物 **1** 的合成

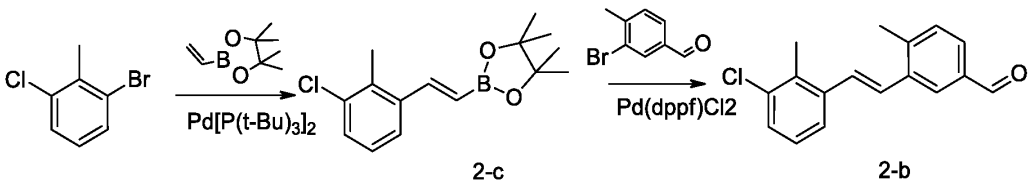
将化合物 **1-a**（200 mg，0.40 mmol）和丝氨酸（99 mg，0.94 mmol）溶解在甲醇（15 mL）和二氯甲烷（15 mL）的混合溶液中，加入冰醋酸（0.05 mL, 0.94 mmol）。反应液在室温下搅拌 2 小时后，加入氰基硼氢化钠（119 mg，1.89 mmol）并继续搅拌 12 小时。反应液减压浓缩，剩余物用乙酸乙酯（50 mL）溶解，接着依次用水（20 mL）和饱和食盐水（20 mL）洗，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物经高效液相色谱法（流动相：水（10 mM 碳酸氢铵），乙腈；梯度：15%-65%（初始流动相为 15%水-85%的乙腈，结束时流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

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

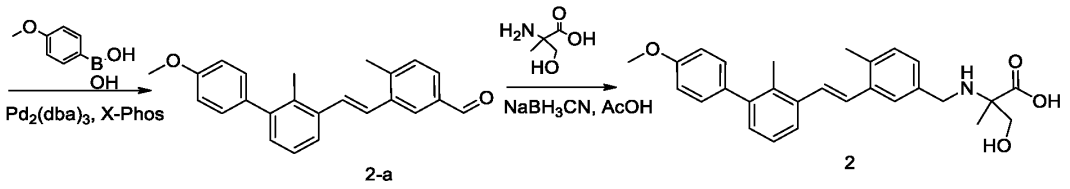
实施例 2

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

合成路线：



2-c 2-b



2-a 2

化合物 **2-c** 的合成

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

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

化合物 **2-b** 的合成

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

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

化合物 **2-a** 的合成

在室温条件下，往对甲氧基苯硼酸（202 mg，1.329 mmol）和 **2-b**（300 mg，1.108 mmol）的甲苯（20 mL）溶液中加入三（二亚苄基丙酮）二钯（101.6 mg，0.111 mmol），2-二环已基磷-2',4',6'-三异丙基联苯（211.7 mg，0.444 mmol）和磷酸钾（705.6 mg，3.324 mmol），将反应液加热至 90°C，在氮气条件下搅拌反应过夜。反应结束后，加入乙酸乙酯（50 mL）稀释，依次用水（50 mL）和饱和食盐水（50 mL）洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物经硅胶柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯 = 40：1）得到化合物 **2-a**（334 mg，产率：87.9%）。

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

化合物 **2** 的合成

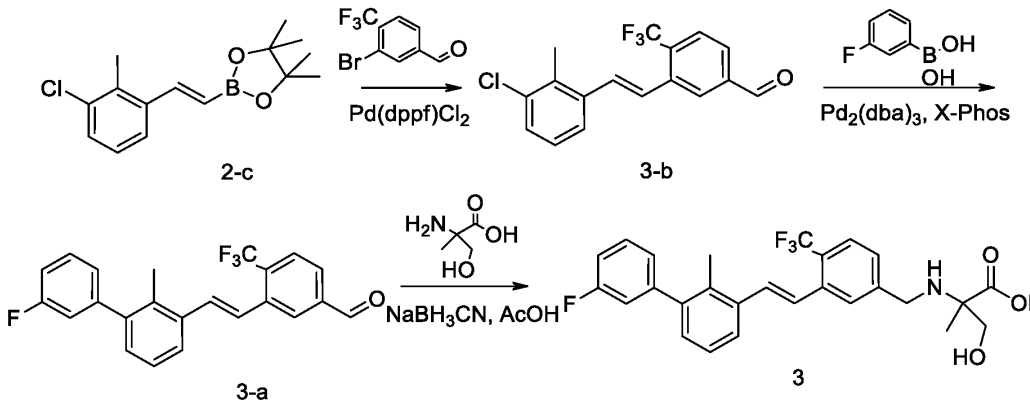
在室温条件下，往 **2-a**（330 mg，0.964 mmol）和 2-甲基丝氨酸（229.9 mg，1.93 mmol）的甲醇（10 mL）和二氯甲烷（10 mL）混合溶液中加入冰醋酸（115.9 mg，1.93 mmol），反应液在室温条件下搅拌 1 小时。然后，加入氰基硼氢化钠（302.9 mg，4.82 mmol）搅拌 16 小时。反应结束后，将有机溶剂旋干，残留物用乙酸乙酯（50 mL）溶解后，依次用水（50 mL）和饱和食盐水（50 mL）洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物经硅胶薄层层析制备板纯化（二氯甲烷：甲醇= 10：1）得到化合物 **2**（85 mg，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

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ: 7.79 (s, 1H), 7.67-7.65 (d, *J*=7.5Hz,1H), 7.40-7.37 (d, *J*=16.5Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 6H), 7.14-7.13 (d, *J*=7.5Hz, 1H), 7.03-7.01 (d, *J*= 9.0Hz,2H), 4.01-3.94 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.68-3.66 (d, *J*=11.5Hz, 1H), 3.60-3.58 (d, *J*=11.0Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.31 (s, 3H) ppm

实施例 3

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

合成路线：



化合物 **3-b** 的合成

在室温条件下，往 3-溴-4-三氟甲基苯甲醛（4.16 g，16.45 mmol）和化合物 **2-c**（5.5 g，19.74 mmol）的 1,4-二氧六环（40 mL）和水（2 mL）的混合溶液中加入[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯（1.423 g，1.645 mmol）和碳酸钠（4.36 g，41.13 mmol），将反应

液加热至 80°C，在氮气条件下搅拌 16 小时。反应结束后，加入乙酸乙酯（50 mL）稀释，依次用水（50 mL）和饱和食盐水（50 mL）洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物经硅胶柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯 =40：1）得到化合物 **3-b**（4.16 g，产率：78%）

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

化合物 **3-a** 的合成

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

化合物 **3** 的合成

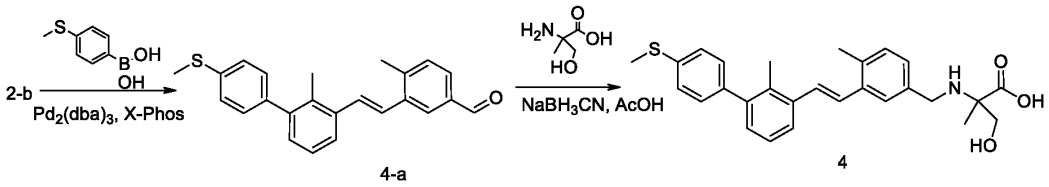
将化合物 **3-a**（240 mg，0.625 mmol）和 2-甲基丝氨酸（150 mg，1.25 mmol）溶解在甲醇（15 mL）和二氯甲烷（15 mL）的混合溶液中，加入冰醋酸（0.07 mL, 1.25 mmol）。反应液在室温下搅拌 2 小时后，加入氰基硼氢化钠（157 mg，2.5 mmol）并继续搅拌 12 小时。反应液减压浓缩，剩余物用乙酸乙酯（50 mL）溶解，接着依次用水（20 mL）和饱和食盐水（20 mL）洗，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物经高效液相色谱法（流动相：水（10 mM 碳酸氢铵），乙腈；梯度：15%-65%（初始流动相为 15%水-85%的乙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

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ: 8.06(s, 1H),7.76-7.74(d,*J*=6.4 Hz, 1H), 7.61-7.56 (m, 3H), 7.53-7.48(m, 1H), 7.36-7.32(t, *J*=12.4Hz, 1H), 7.07-7.17(m, 5H), 3.99(s, 2H), 3.64-3.61(d,*J*=8.8Hz, 1H),3.57-3.55(d,*J*=8.8Hz, 1H), 2.29(s, 3H), 1.27(s,3H) ppm

实施例 4

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

合成路线：



化合物 **4-a** 的合成

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

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

化合物 **4** 的合成

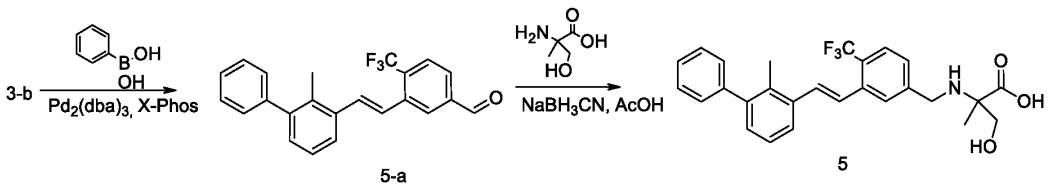
在室温条件下，往 **4-a**（323 mg，0.901 mmol）和 2-甲基丝氨酸（214.7 mg，1.802 mmol）的甲醇（10 mL）和二氯甲烷（10 mL）混合溶液中加入冰醋酸（108.2 mg，1.802 mmol），反应液在室温条件下搅拌 1 小时。然后，加入氰基硼氢化钠（254.5 mg，4.505 mmol）搅拌 16 小时。反应结束后，将有机溶剂旋干，残留物用乙酸乙酯（20 mL）溶解后，依次用水（20 mL）和饱和食盐水（20 mL）洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物经硅胶薄层层析制备板纯化（二氯甲烷：甲醇= 10：1）得到化合物 **4**（112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

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

实施例 5

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

合成路线：



化合物 **5-a** 的合成

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

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

化合物 **5** 的合成

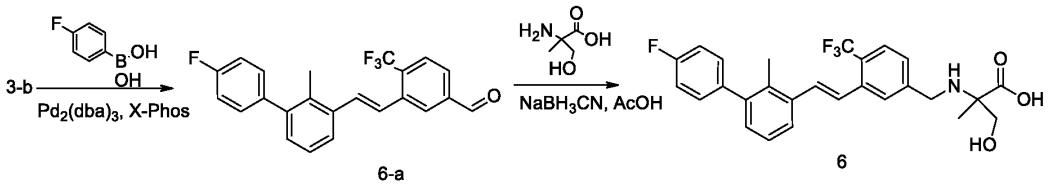
在室温条件下，往 **5-a**（254 mg，0.693 mmol）和 2-甲基丝氨酸（165.1 mg，1.386 mmol）的甲醇（10 mL）和二氯甲烷（10 mL）混合溶液中加入冰醋酸（83.2 mg，1.386 mmol），反应液在室温条件下搅拌 1 小时。然后，加入氰基硼氢化钠（254.5 mg，4.505 mmol）搅拌 16 小时。反应结束后，将有机溶剂旋干，残留物用乙酸乙酯（20 mL）溶解后，依次用水（20 mL）和饱和食盐水（20 mL）洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物经硅胶薄层层析制备板纯化（二氯甲烷：甲醇= 10：1）得到化合物 **5**（95 mg，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

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

实施例 6

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

合成路线：



化合物 **6-a** 的合成

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

化合物 **6** 的合成

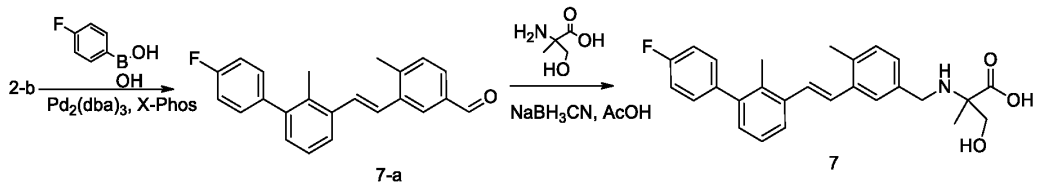
将化合物 **6-a**（240 mg，0.625 mmol）和 2-甲基丝氨酸（150 mg，1.25 mmol）溶解在甲醇（15 mL）和二氯甲烷（15 mL）的混合溶液中，加入冰醋酸（0.07 mL, 1.25 mmol）。反应液在室温下搅拌 2 小时后，加入氰基硼氢化钠（157 mg，2.5 mmol）并继续搅拌 12 小时。反应液减压浓缩，剩余物用乙酸乙酯（50 mL）溶解，接着依次用水（20 mL）和饱和食盐水（20 mL）洗，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物经高效液相色谱法（流动相：水（10 mM 碳酸氢铵），乙腈；梯度：15%-65%（初始流动相为 15%水-85%的乙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

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

实施例 7

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

合成路线：



化合物 **7-a** 的合成

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

化合物 **7** 的合成

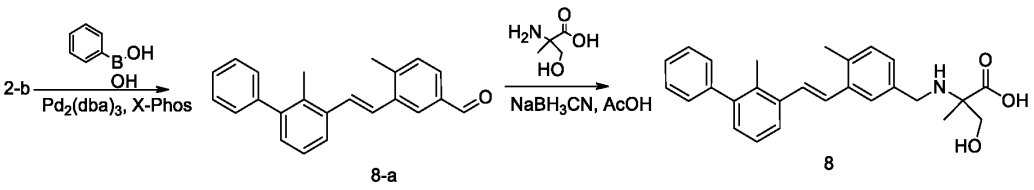
将化合物 **7-a**（340 mg，1.15 mmol）和 2-甲基丝氨酸（274 mg，2.3 mmol）溶解在甲醇（15 mL）和二氯甲烷（15 mL）的混合溶液中，加入冰醋酸（0.07 mL, 1.25 mmol）。反应液在室温下搅拌 2 小时后，加入氰基硼氢化钠（290 mg，4.6 mmol）并继续搅拌 12 小时。反应液减压浓缩，剩余物用乙酸乙酯（50 mL）溶解，接着依次用水（20 mL）和饱和食盐水（20 mL）洗，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物经高效液相色谱法（流动相：水（10 mM 碳酸氢铵），乙腈；梯度：15%-65%（初始流动相为 15%水-85%的乙腈，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

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.77 (s, 1H), 7.70-7.68 (d, *J*=6 Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 3H), 7.31-7.23 (m, 6H), 7.15-7.14 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.67-3.64 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 3.58-3.56 (d, *J*=9..2Hz, 1H), 2.41(s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.29 (s, 3H) ppm

实施例 8

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

合成路线：



化合物 **8-a** 的合成

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

mg，产率：93.1%）。

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

化合物 **8** 的合成

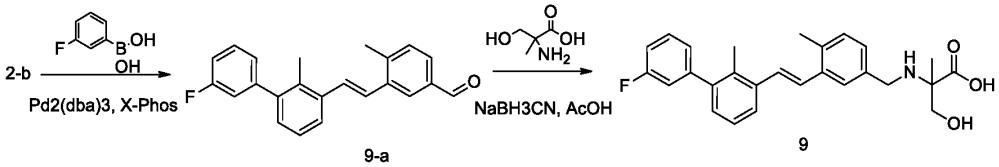
在室温条件下，往 **8-a**（323 mg，1.034 mmol）和 2-甲基丝氨酸（246.3 mg，2.068 mmol）的甲醇（10 mL）和二氯甲烷（10 mL）混合溶液中加入冰醋酸（124.2 mg，2.068 mmol），反应液在室温条件下搅拌 1 小时。然后，加入氰基硼氢化钠（324.9 mg，5.17 mmol）搅拌 16 小时。反应结束后，将有机溶剂旋干，残留物用乙酸乙酯（20 mL）溶解后，依次用水（20 mL）和饱和食盐水（20 mL）洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物经硅胶薄层层析制备板纯化（二氯甲烷：甲醇= 10：1）得到化合物 **8**（95 mg，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

^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ: 7.87 (s, 1H), 7.64-7.63 (d, *J*=7.5Hz, 1H), 7.52-7.48 (d, *J*=16.0Hz, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 5H), 7.16-7.15 (d, *J*=6.5Hz, 1H), 4.23-4.15 (m, 2H), 4.00-3.98 (d, *J*=12.0Hz, 1H), 3.84-3.81 (d, *J*=12.0Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.54 (s, 3H) ppm

实施例 9

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

合成路线：



化合物 **9-a** 的合成

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

化合物 **9** 的合成

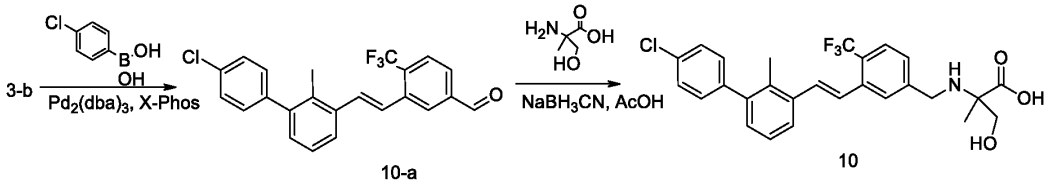
将化合物 **9-a**（330 mg，1.0 mmol）和 2-甲基丝氨酸（238 mg，2.0 mmol）溶解在甲醇（15 mL）和二氯甲烷（15 mL）的混合溶液中，加入冰醋酸（0.1 mL, 2.3 mmol）。反应液在室温下搅拌 2 小时后，加入氰基硼氢化钠（251 mg，4.0 mmol）并继续搅拌 12 小时。反应液减压浓缩，剩余物用乙酸乙酯（50 mL）溶解，接着依次用水（20 mL）和饱和食盐水（20 mL）洗，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物经高效液相色谱法（流动相：水（10 mM 碳酸氢铵），乙腈；梯度：15%-65%（初始流动相为 15%水-85%的乙腈，结束时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

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

实施例 10

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

合成路线：



化合物 **10-a** 的合成

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

化合物 **10** 的合成

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

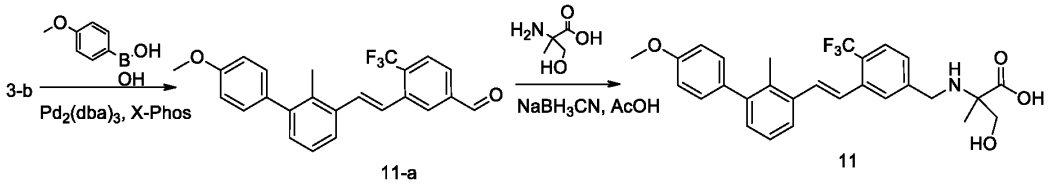
后，依次用水（20 mL）和饱和食盐水（20 mL）洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物经硅胶薄层层析制备板纯化（二氯甲烷：甲醇= 10：1）得到化合物 **10**（27 mg，产率：14.9%）。LC-MS (ESI): m/z = 502.0 $[M-H]^+$.

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

实施例 11

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

合成路线：



化合物 **11-a** 的合成

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

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

化合物 **11** 的合成

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

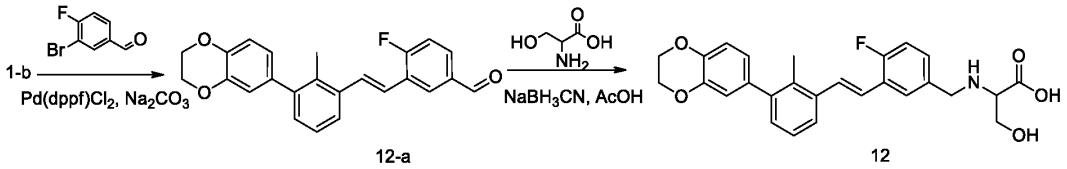
余物经硅胶薄层层析制备板纯化（二氯甲烷：甲醇= 10：1）得到化合物 **11**（76 mg，产率：24.6%）。LC-MS (ESI): m/z = 498.0 $[M-H]^+$.

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

实施例 12

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

合成路线：



化合物 **12-a** 的合成

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

化合物 **12** 的合成

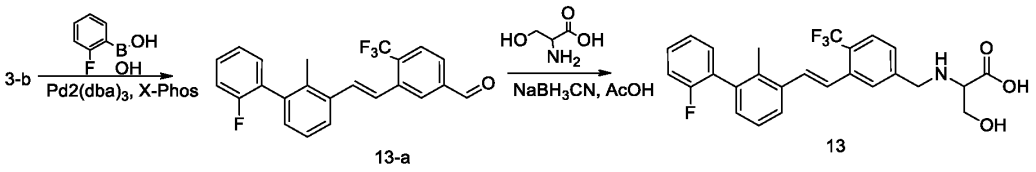
在室温条件下，往 **12-a**（140mg, 0.37 mmol）和丝氨酸（77.7 mg, 0.74 mmol）的甲醇（5 mL）和二氯甲烷（5 mL）混合溶液中加入冰醋酸（0.04 mL, 0.65 mmol），反应液在室温条件下搅拌 6 小时。然后，加入氰基硼氢化钠（70 mg,1.1 mmol）搅拌 18 小时。减压浓缩，剩余物经高效液相色谱法（流动相：水（10 mM 碳酸氢铵），乙腈；梯度：30%-60%（初始流动相为 30%水-70%的乙腈，结束时流动相为 60%水-40%乙腈，其中%是指体积百分比））纯化后得到化合物 **12**（18 mg，产率：11%）。LC-MS (ESI):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

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

实施例 13

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

合成路线：



化合物 **13-a** 的合成

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

化合物 **13** 的合成

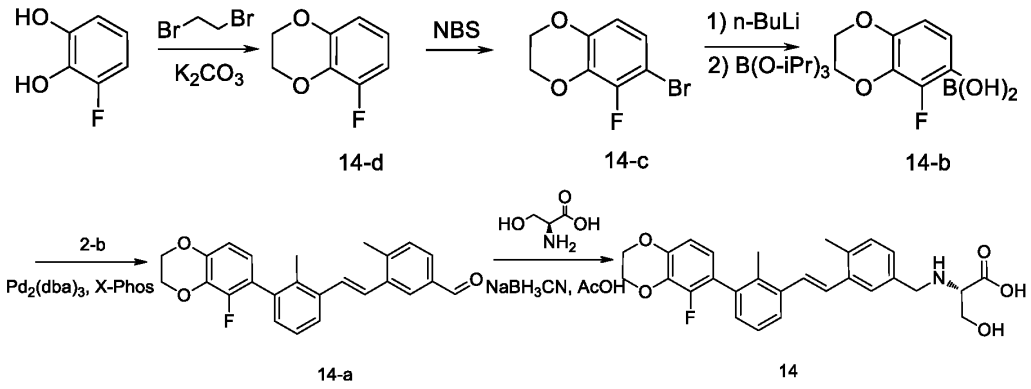
在室温条件下，往 **13-a**（125 mg, 0.33 mmol）和丝氨酸（68 mg, 0.65 mmol）的甲醇（10 mL）和二氯甲烷（10 mL）混合溶液中加入冰醋酸（0.04 mL, 0.65 mmol），反应液在室温条件下搅拌 2 小时。然后，加入氰基硼氢化钠（82 mg,1.3 mmol）搅拌 16 小时。减压浓缩，剩余物经高效液相色谱法（流动相：水（10 mM 碳酸氢铵），乙腈；梯度：40%-70%（初始流动相为 40%水-60%的乙腈，结束时流动相为 70%水-30%乙腈，其中%是指体积百分比））纯化后得到化合物 **13**（13 mg，产率：8.3%）。LC-MS (ESI):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

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

实施例 14

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

合成路线：



化合物 **14-d** 的合成

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

化合物 **14-c** 的合成

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

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

化合物 **14-b** 的合成

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

^{1}HNMR (500MHz, DMSO-d_6) δ:7.97 (s，2H), 6.99 (m，1H), 6.65(m，1H), 4.27 (m, 4H) ppm

化合物 **14-a** 的合成

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

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

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

化合物 **14** 的合成

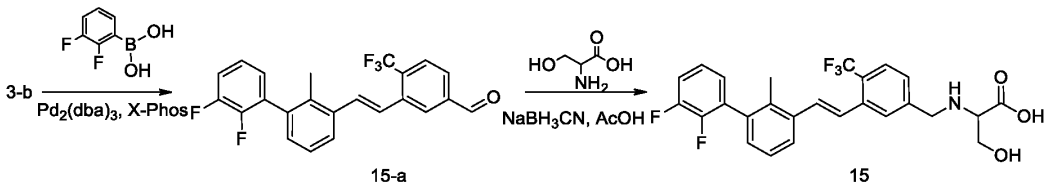
将化合物 **14-a**（60 mg，0.14 mmol）和 L-丝氨酸（29 mg，0.27 mmol）溶于四氢呋喃（3 mL），乙醇（3 mL）和水（3 mL）的混合溶液中，加入氢氧化钠（22 mg，0.54 mmol），反应液在 25°C 条件下搅拌 18 小时。然后，加入硼氢化钠（20 mg，0.53 mmol）搅拌半小时。减压浓缩反应液，剩余物用 0.5 M 盐酸调节至 pH=5，接着用乙酸乙酯（50 mL×2）萃取，有机相经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物经硅胶薄层层析制备板纯化（二氯甲烷：甲醇= 10：1）得到化合物 **14**（10 mg，产率：14%）。LC-MS (ESI):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

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

实施例 15

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

合成路线：



化合物 **15-a** 的合成

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

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

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

化合物 **15** 的合成

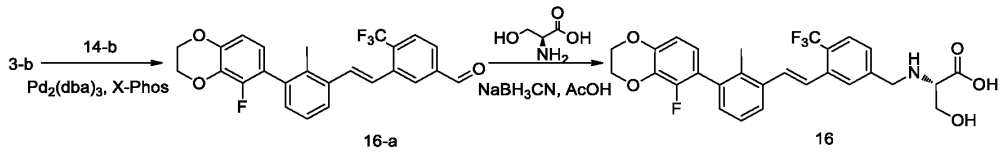
在室温条件下，往 **15-a**（120mg, 0.3 mmol）和丝氨酸（63 mg, 0.6 mmol）的甲醇（10 mL）和二氯甲烷（10 mL）混合溶液中加入冰醋酸（0.04 mL, 0.65 mmol），反应液在室温条件下搅拌 2 小时。然后，加入氰基硼氢化钠（56.7 mg,0.9 mmol）搅拌 12 小时。减压浓缩，剩余物经高效液相色谱法（流动相：水（10 mM 碳酸氢铵），乙腈；梯度：40%-70%（初始流动相为 40%水-60%的乙腈，结束时流动相为 70%水-30%乙腈，其中%是指体积百分比））纯化后得到化合物 **15**（26 mg，产率：18%）。LC-MS (ESI):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

^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ: 8.04 (s, 1H), 7.71 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.37 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 3H), 7.19-7.16 (m, 1H), 4.00 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.88 (d, *J*= 12.0 Hz, 1H), 3.55-3.49 (m, 2H), 2.94 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H) ppm

实施例 16

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

合成路线：



化合物 **16-a** 的合成

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

化合物 **16** 的合成

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

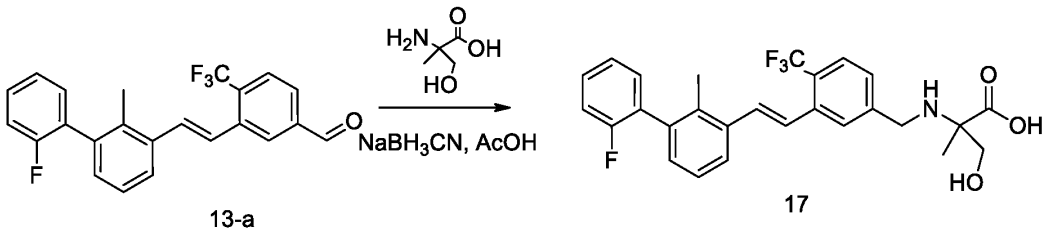
萃取，有机相经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物经硅胶薄层层析制备板纯化（二氯甲烷：甲醇= 10：1）得到化合物 **16**（8 mg，产率：10%）。LC-MS (ESI): m/z = 532 $[M-H]^+$.

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

实施例 17

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

合成路线：



化合物 **17** 的合成

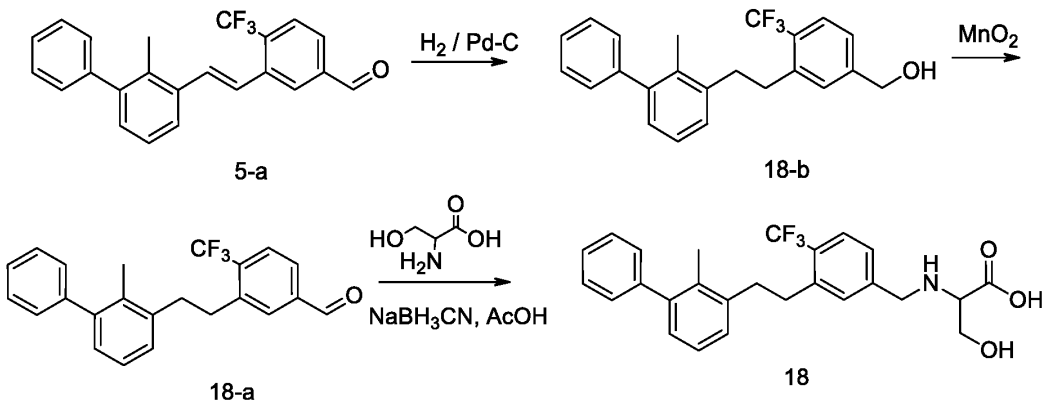
在室温条件下，往 **13-a**（100mg, 0.26 mmol）和 2-甲基丝氨酸（62 mg, 0.52 mmol）的甲醇（10 mL）和二氯甲烷（10 mL）混合溶液中加入冰醋酸（0.03 mL, 0.52 mmol），反应液在室温条件下搅拌 2 小时。然后，加入氰基硼氢化钠（65 mg,1.04 mmol）搅拌 16 小时。减压浓缩，剩余物经高效液相色谱法（流动相：水（10 mM 碳酸氢铵），乙腈；梯度：42%-72%（初始流动相为 42%水-58%的乙腈，结束时流动相为 72%水-28%乙腈，其中%是指体积百分比））纯化后得到化合物 **17**（24 mg，产率：19%）。LC-MS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

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

实施例 18

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

合成路线：



化合物 **18-b** 的合成

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

化合物 **18-a** 的合成

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

化合物 **18** 的合成

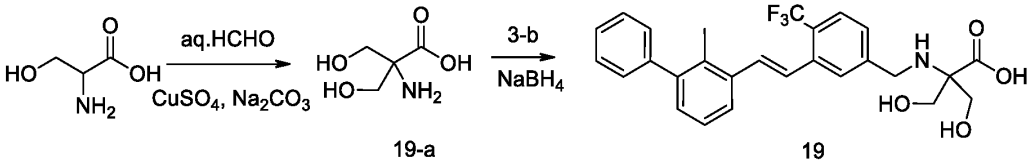
在室温条件下，往 **18-a**（100mg, 0.27 mmol）和丝氨酸（57 mg, 0.54 mmol）的甲醇（10 mL）和二氯甲烷（10 mL）混合溶液中加入冰醋酸（0.03 mL, 0.54 mmol），反应液在室温条件下搅拌 2 小时。然后，加入氰基硼氢化钠（68 mg,1.08 mmol）搅拌 16 小时。减压浓缩，剩余物经高效液相色谱法（流动相：水（10 mM 碳酸氢铵），乙腈；梯度：40%-70%（初始流动相为 40%水-60%的乙腈，结束时流动相为 70%水-30%乙腈，其中%是指体积百分比））纯化后得到化合物 **18**（17 mg，产率：13.8%）。LC-MS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

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

实施例 19

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

合成路线：



化合物 **19-a** 的合成

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

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

化合物 **19** 的合成

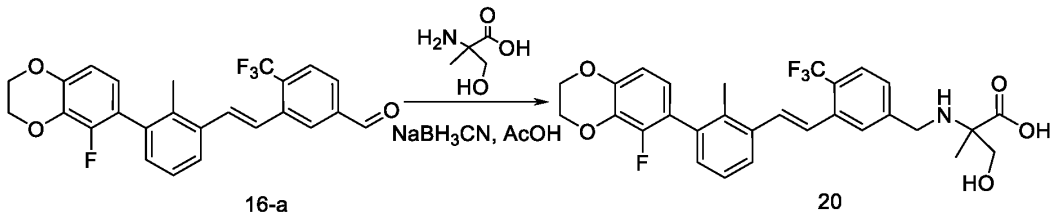
将 α-（羟甲基）丝氨酸（135 mg, 1 mmol）溶于水（3 mL）和 1M 的氢氧化钠（2 mL）的水溶液中，加入化合物 **3-b**（110 mg, 0.3 mmol）的四氢呋喃（3 mL）和乙醇（5 mL）的混合溶液中，并在室温下搅拌 16 小时。反应液冷却至 0ºC，加入硼氢化钠（38 mg, 1 mmol)，继续搅拌 1 小时。减压浓缩，剩余物加水（20 mL）稀释，用柠檬酸调节 pH 值至 5，有固体析出，过滤，滤饼干燥后得到粗产物，接着用乙酸乙酯（10 mL）重结晶得到白色固体 **19** (20 mg, 产率：14%)。LC-MS (ESI): m/z = 486 $[M-H]^+$.

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

实施例 20

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

合成路线：



16-a 20

化合物 **20** 的合成

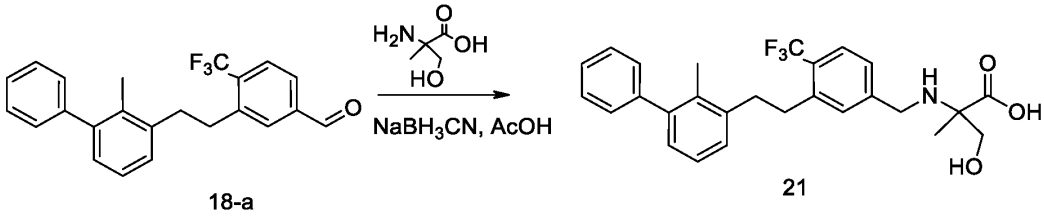
将化合物 **16-a**（80 mg，0.18 mmol）和 2-甲基丝氨酸（33 mg，0.27 mmol）溶于四氢呋喃（2 mL），乙醇（2 mL）和水（2 mL）的混合溶液中，加入氢氧化钠（22 mg，0.54 mmol），反应液在 25°C 条件下搅拌 18 小时。然后，加入硼氢化钠（20 mg，0.53 mmol）搅拌半小时。减压浓缩反应液，剩余物用 0.5 M 盐酸调节至 pH=5，接着用乙酸乙酯（50 mL×2）萃取，有机相经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物经硅胶薄层层析制备板纯化（二氯甲烷：甲醇= 10：1）得到化合物 **20**（12 mg，产率：10%）。LC-MS (ESI):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

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

实施例 21

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

合成路线：



18-a 21

化合物 **21** 的合成

在室温条件下，往 **18-a**（100mg, 0.27 mmol）和 2-甲基丝氨酸（65 mg, 0.54 mmol）的甲醇（10 mL）和二氯甲烷（10 mL）混合溶液中加入冰醋酸（0.03 mL, 0.54 mmol），反应液在室温条件下搅拌 2 小时。然后，加入氰基硼氢化钠（68 mg,1.08 mmol）搅拌 16 小时。减压浓缩，剩余物经高效液相色谱法（流动相：水（10 mM 碳酸氢铵），乙腈；梯度：40%-70%（初始流动相为 40%水-60%的乙腈，结束时流动相为 70%水-30%乙腈，其中%是指体积百分比））纯化后得到化合物 **21**（27 mg，产率：21.3%）。LC-MS (ESI): m/z =

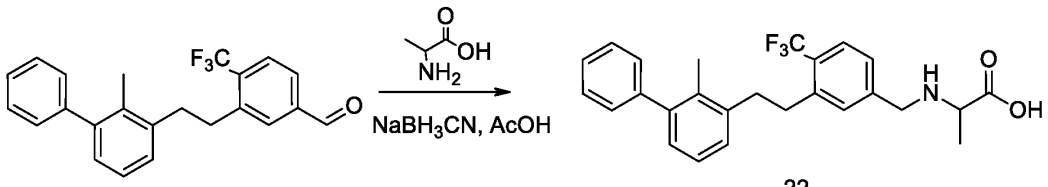
470[M-H]$^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ:7.69-7.68 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 3H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H),7.07-7.05 (m, 1H),3.94-3.90 (m, 2H), 3.61-3.52 (m, 2H), 2.99-2.92 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.24 (s, 3H) ppm

实施例 22

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

合成路线：



18-a **22**

化合物 **22** 的合成

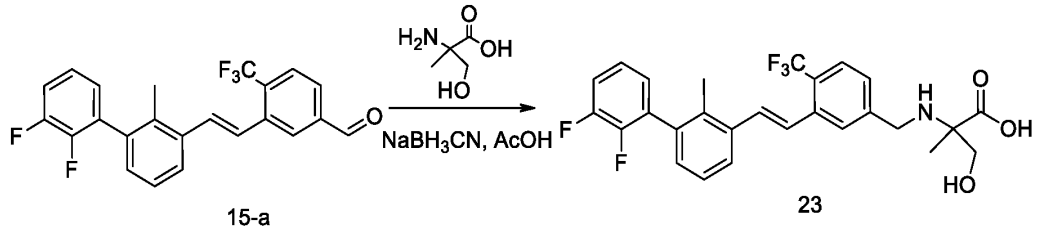
在室温条件下，往 **18-a**（100mg, 0.27 mmol）和丙氨酸（44 mg, 0.54 mmol）的甲醇（10 mL）和二氯甲烷（10 mL）混合溶液中加入冰醋酸（0.03 mL, 0.54mmol），反应液在室温条件下搅拌 2 小时。然后，加入氰基硼氢化钠（68 mg,1.08 mmol）搅拌 16 小时。减压浓缩，剩余物经高效液相色谱法（流动相：水（10 mM 碳酸氢铵），乙腈；梯度：40%-70%（初始流动相为 40%水-60%的乙腈，结束时流动相为 70%水-30%乙腈，其中%是指体积百分比））纯化后得到化合物 **21**（25 mg，产率：21%）。LC-MS (ESI):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

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ:7.68-7.67 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.59(s, 1H),7.46-7.43 (m, 3H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.30-7.29(m, 2H), 7.22-7.19(m, 2H),7.07-7.15(m, 1H),3.98-3.95(d, J=11.2Hz, 1H), 3.85-3.83(d, J=11.2Hz, 1H),3.17-3.15(m, 1H), 2.99-2.92(m, 4H), 2.17(s, 3H),1.25-1.24(d, J=5.6Hz, 3H) ppm

实施例 23

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

合成路线：



15-a 23

化合物 **23** 的合成

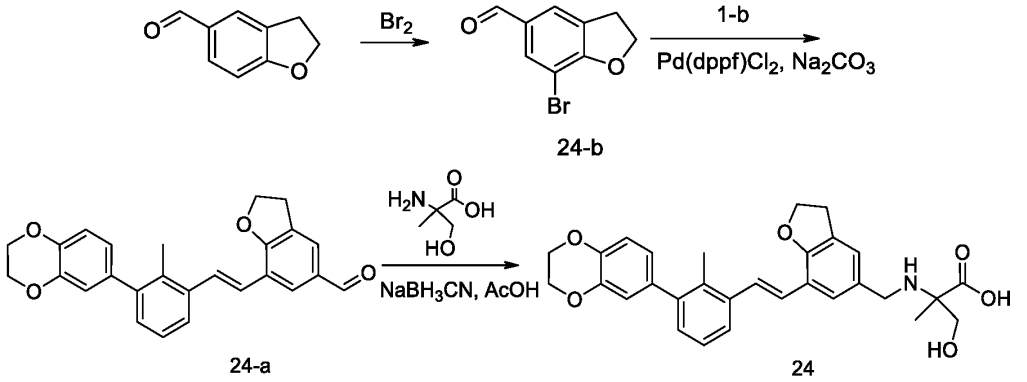
在室温条件下，往 **15-a**（120mg, 0.3 mmol）和 2-甲基丝氨酸（71.4 mg, 0.6 mmol）的甲醇（5 mL）和二氯甲烷（5 mL）混合溶液中加入冰醋酸（0.04 mL, 0.65 mmol），反应液在室温条件下搅拌 2 小时。然后，加入氰基硼氢化钠（56.7 mg, 0.9 mmol）搅拌 12 小时。减压浓缩，剩余物经高效液相色谱法（流动相：水（10 mM 碳酸氢铵），乙腈；梯度：42%-72%（初始流动相为 42%水-68%的乙腈，结束时流动相为 72%水-28%乙腈，其中%是指体积百分比））纯化后得到化合物 **23**（26 mg，产率：17%）。LC-MS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

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

实施例 24

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

合成路线：



24-b 24-a 24

化合物 **24-b** 的合成

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

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

^{1}HNMR (500MHz, $CDCl_3$) δ:9.78(s, 1H), 7.82 (d, *J*=1Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=1Hz, 1H), 4.79 (t, *J*=9Hz, 2H), 3.38 (d, *J*=9Hz, 2H) ppm

化合物 **24-a** 的合成

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

^{1}HNMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 9.89 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66(d, *J*=10Hz, 1H), 7.57(d, *J*=8Hz, 1H), 7.24(m, 1H), 7.15 (d, *J*=7Hz, 1H), 7.04 (d, *J*=11Hz, 1H), 6.91(d, *J*=8Hz,1H), 6.83(d, *J*=2Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 4.80 (t, *J*=9Hz, 2H), 4.31 (s, 4H), 3.31 (d, *J*=9Hz, 2H), 2.32(s,3H) ppm

化合物 **24** 的合成

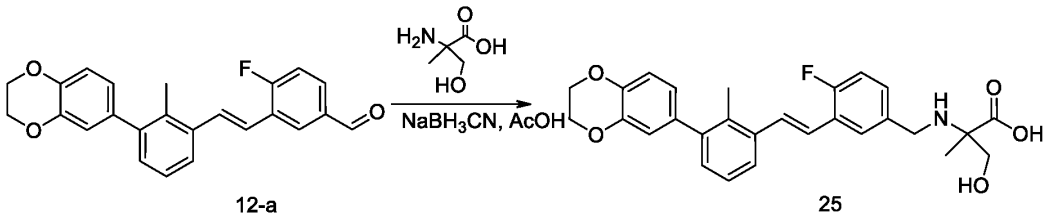
将化合物 **24-a**（180 mg，0.46 mmol）和 2-甲基丝氨酸（54 mg，0.92 mmol）溶于四氢呋喃（4 mL），乙醇（4 mL）和水（4 mL）的混合溶液中，加入氢氧化钠（75 mg，1.84 mmol），反应液在 25°C 条件下搅拌 18 小时。然后，加入硼氢化钠（70 mg，1.84 mmol）搅拌半小时。减压浓缩反应液，剩余物用 0.5 M 盐酸调节至 pH=5，接着用乙酸乙酯（50 mL×2）萃取，有机相经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物经硅胶薄层层析制备板纯化（二氯甲烷：甲醇= 10：1）得到化合物 **24**（12 mg，产率：6%）。LC-MS (ESI):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

^{1}HNMR (500MHz, CD_3OD) δ: 7.74(d, *J*=16Hz，1H), 7.56 (m，1H), 7.48(m, 1H), 7.29(m, 1H), 7.21(m,1H), 7.08 (m, 1H), 7.03 (m, *J*=11Hz, 1H), 6.88(m,1H), 6.76 (m, 1H), 4.78 (t, *J*=9Hz, 2H), 4.29 (s, 4H), 4.12 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.32 (t, *J*=9Hz, 2H), 2.29(s,3H), 1.49 (s, 3H) ppm

实施例 25

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

合成路线：



12-a 25

化合物 **25** 的合成

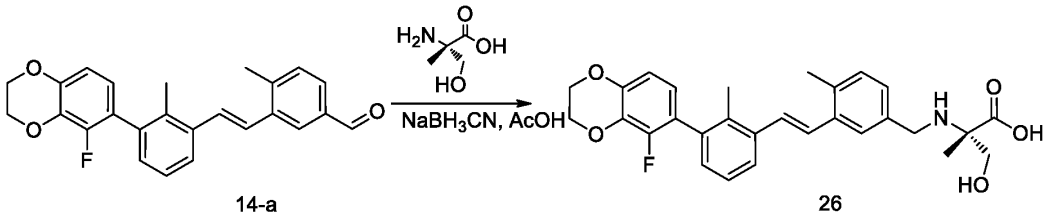
在室温条件下，往 **12-a**（186mg, 0.5 mmol）和 2-甲基丝氨酸（119 mg, 1.0 mmol）的甲醇（10 mL）和二氯甲烷（10 mL）混合溶液中加入冰醋酸（0.04 mL, 0.65 mmol），反应液在室温条件下搅拌 6 小时。然后，加入氰基硼氢化钠（94.5 mg,1.5 mmol）搅拌 18 小时。减压浓缩，剩余物经高效液相色谱法（流动相：水（10 mM 碳酸氢铵），乙腈；梯度：35%-65%（初始流动相为 35%水-65%的乙腈，结束时流动相为 65%水-35%乙腈，其中%是指体积百分比））纯化后得到化合物 **25**（29 mg，产率：12.1%）。LC-MS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

^{1}H NMR (400 MHz,CD3OD)δ: 7.98 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.26-7.13 (m, 4H), 6.89 (d, *J*= 6.4 Hz, 1H), 6.77-6.73 (m, 2H), 4.29 (s, 4H), 4.26-4.18 (q, 2H),3.99(d, *J*=10 Hz, 1H), 3.83(d, *J*=10 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.55 (s, 3H) ppm

实施例 26

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

合成路线：



14-a 26

化合物 **26** 的合成

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

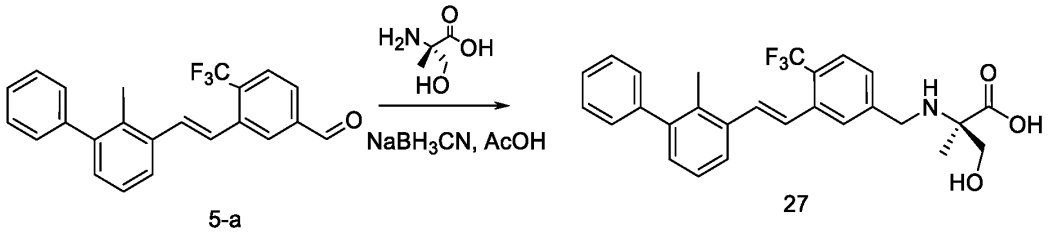
$[M-H]^+$.

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

实施例 27

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

合成路线：



5-a 27

化合物 **27** 的合成

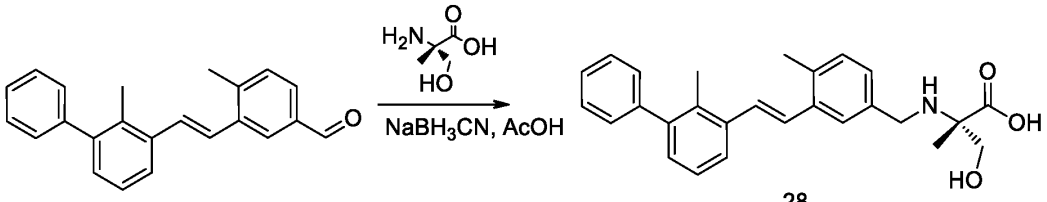
在室温条件下，往 **5-a**（100mg, 0.27 mmol）和（*R*）-2-甲基丝氨酸（65 mg, 0.54 mmol）的甲醇（10 mL）和二氯甲烷（10 mL）混合溶液中加入冰醋酸（32.8 mg, 0.54 mmol），反应液在室温条件下搅拌 1 小时。然后，加入氰基硼氢化钠（85.8 mg,1.36 mmol）搅拌 16 小时。减压浓缩反应液，剩余物溶于乙酸乙酯（50 mL）中，用水（20 mL）和饱和食盐水（20 mL）洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物经硅胶薄层层析制备板纯化（二氯甲烷：甲醇= 10：1）得到化合物 **27**（24 mg，产率：18.7%）。LC-MS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

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

实施例 28

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

合成路线：



8-a 28

化合物 **28** 的合成

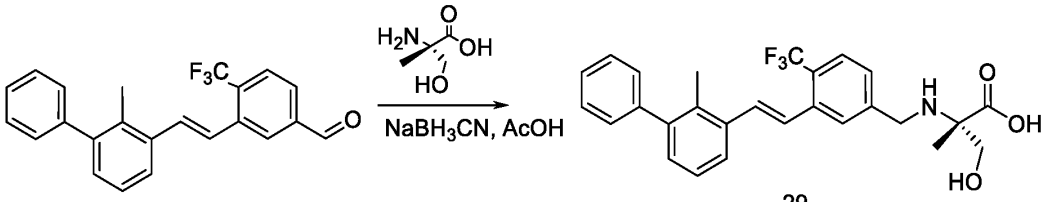
在室温条件下，往 **8-a**（120mg, 0.38 mmol）和（*S*）-2-甲基丝氨酸（92 mg, 0.77 mmol）的甲醇（10 mL）和二氯甲烷（10 mL）混合溶液中加入冰醋酸（0.034 mL, 0.77 mmol），反应液在室温条件下搅拌 2 小时。然后，加入氰基硼氢化钠（97 mg,1.53 mmol）搅拌 12 小时。减压浓缩，剩余物经高效液相色谱法（流动相：水（10 mM 碳酸氢铵），乙腈；梯度：40%-70%（初始流动相为 40%水-60%的乙腈，结束时流动相为 70%水-30%乙腈，其中%是指体积百分比））纯化后得到化合物 **28**（50 mg，产率：31.7%）。LC-MS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

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

实施例 29

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

合成路线：



5-a 29

化合物 **29** 的合成

在室温条件下，往 **5-a**（100mg, 0.27 mmol）和（*S*）-2-甲基丝氨酸（65 mg, 0.54 mmol）的甲醇（10 mL）和二氯甲烷（10 mL）混合溶液中加入冰醋酸（32.8 mg, 0.54 mmol），反应液在室温条件下搅拌 1 小时。然后，加入氰基硼氢化钠（85.8 mg,1.36 mmol）搅拌 16 小时。减压浓缩反应液，剩余物溶于乙酸乙酯（50 mL）中，用水（20 mL）和饱和食盐水（20 mL）洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物经硅胶薄层层析制备板

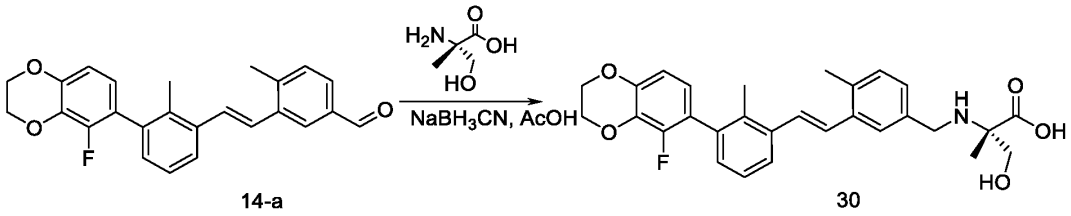
纯化（二氯甲烷：甲醇= 10：1）得到化合物 **29**（42 mg，产率：32.8%）。LC-MS (ESI): m/z = 468 $[M-H]^+$

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

实施例 30

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

合成路线：



化合物 **30** 的合成

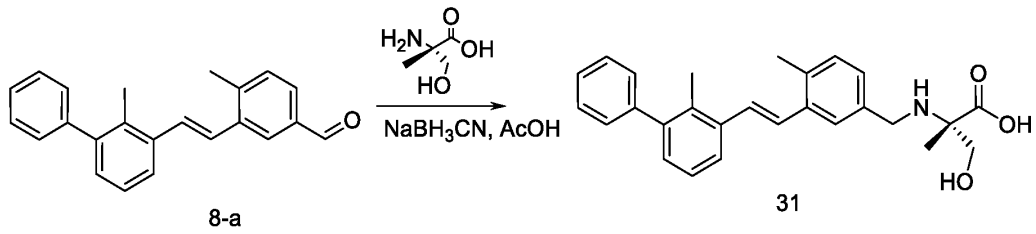
在室温条件下，往 **14-a**（100mg, 0.26 mmol）和（*S*）-2-甲基丝氨酸（69 mg, 0.52 mmol）的甲醇（10 mL）和二氯甲烷（10 mL）混合溶液中加入冰醋酸（0.03 mL, 0.52 mmol），反应液在室温条件下搅拌 2 小时。然后，加入氰基硼氢化钠（65 mg,1.03 mmol）搅拌 12 小时。减压浓缩，剩余物经高效液相色谱法（流动相：水（10 mM 碳酸氢铵），乙腈；梯度：40%-70%（初始流动相为 40%水-60%的乙腈，结束时流动相为 70%水-30%乙腈，其中%是指体积百分比））纯化后得到化合物 **30**（40 mg，产率：31.3%）。LC-MS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

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

实施例 31

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

合成路线：



8-a 31

化合物 **31** 的合成

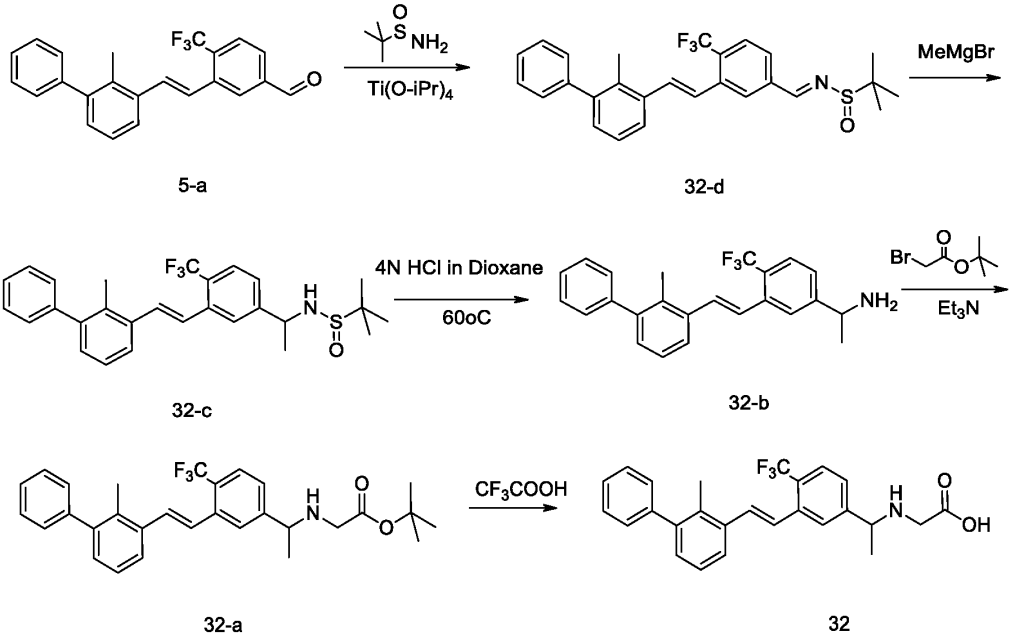
在室温条件下，往 **8-a**（120mg, 0.38 mmol）和（*S*）-2-甲基丝氨酸（92 mg, 0.77 mmol）的甲醇（10 mL）和二氯甲烷（10 mL）混合溶液中加入冰醋酸（0.04 mL, 0.77 mmol），反应液在室温条件下搅拌 2 小时。然后，加入氰基硼氢化钠（97 mg,1.53 mmol）搅拌 12 小时。减压浓缩，剩余物经高效液相色谱法（流动相：水（10 mM 碳酸氢铵），乙腈；梯度：40%-70%（初始流动相为 40%水-60%的乙腈，结束时流动相为 70%水-30%乙腈，其中%是指体积百分比））纯化后得到化合物 **31**（50 mg，产率：31.7%）。LC-MS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

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

实施例 32

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

合成路线：



5-a 32-d 32-c 32-b 32-a 32

化合物 **32-d** 的合成

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

化合物 **32-c** 的合成

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

化合物 **32-b** 的合成

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

化合物 **32-a** 的合成

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

化合物 **32** 的合成

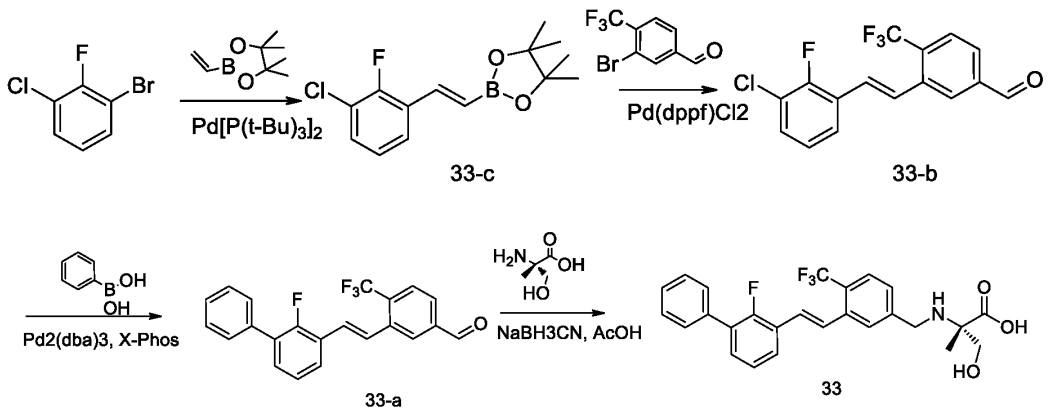
将化合物 **32-a**（60 mg，0.12 mmol）溶于二氯甲烷（3 mL）中，加入三氟乙酸（3 mL）。反应液在室温下搅拌 3 小时后，减压浓缩，剩余物用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 5-6。用乙酸乙酯（50 mL）萃取，有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，剩余物经硅胶薄层层析制备板纯化（二氯甲烷：甲醇=10:1）得到白色固体 **32**（25 mg，产率：47%）。LC-MS (ESI): m/z = 440 $[M+H]^+$.

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

实施例 33

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

合成路线：



化合物 **33-c** 的合成

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

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

化合物 **33-b** 的合成

在室温条件下，往 3-溴-4-三氟甲基苯甲醛（2.57 g，10.18 mmol）和 **33-c**（3.45 g，12.21 mmol）的 1,4-二氧六环（40 mL）和水（2 mL）中加入[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯（880mg，1.64 mmol）和碳酸钠（2.69 g，25.44 mmol），将反应液加热至 80°C，在氮气条件下搅拌反应过夜。反应结束后，加入乙酸乙酯稀释（50 mL），依次用水（50 mL）和饱和食盐水（50 mL）洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物经硅胶柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯 =40：1）得到化合物 **33-b**（1.62 g，产率：48.5%）。

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

化合物 **33-a** 的合成

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

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

化合物 **33** 的合成

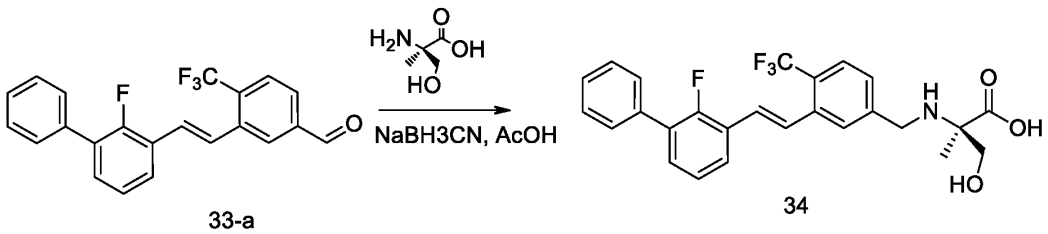
在室温条件下，往 **33-a**（100 mg，0.27 mmol）和(*S*)-2-甲基丝氨酸（64.3 mg，0.54 mmol）的甲醇（10 mL）和二氯甲烷（10 mL）混合溶液中加入冰醋酸（32.4 mg，0.54 mmol），反应液在室温条件下搅拌 1 小时。然后，加入氰基硼氢化钠（84.8 mg，1.35 mmol）搅拌 16 小时。反应结束后，将有机溶剂旋干，残留物用乙酸乙酯（50 mL）溶解后，依次用水（50 mL）和饱和食盐水（50 mL）洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物经硅胶薄层层析制备板纯化（二氯甲烷：甲醇= 10：1）得到化合物 **33**（30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

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

实施例 34

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

合成路线：



33-a 34

化合物 **34** 的合成

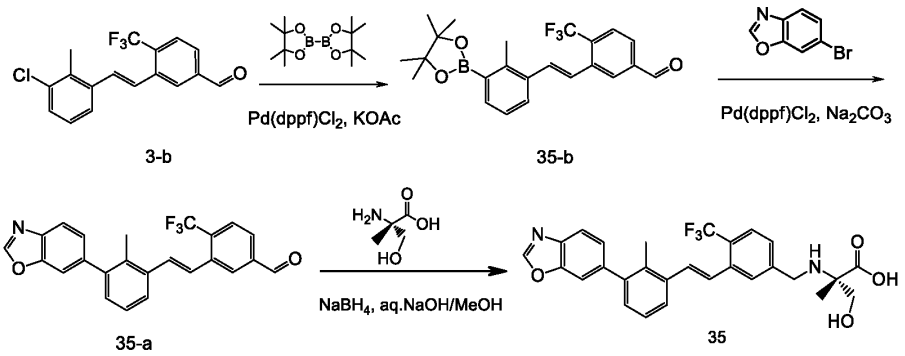
在室温条件下，往 **33-a**（100 mg，0.27 mmol）和(*R*)-2-甲基丝氨酸（64.3 mg，0.54 mmol)的甲醇(10 mL)和二氯甲烷(10 mL)混合溶液中加入冰醋酸(32.4 mg，0.54 mmol)，反应液在室温条件下搅拌 1 小时。然后，加入氰基硼氢化钠（84.8 mg，1.35 mmol）搅拌 16 小时。反应结束后，将有机溶剂旋干，残留物用乙酸乙酯（50 mL）溶解后，依次用水（50 mL）和饱和食盐水（50 mL）洗涤。所得有机相经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物经硅胶薄层层析制备板纯化（二氯甲烷：甲醇= 10：1）得到化合物 **34**（24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

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

实施例 35

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

合成路线：



化合物 35-b 的合成

向 100 毫升反应瓶中加入 3-b (3.24 g, 10 mmol)，联硼酸频哪醇酯(3.05 g, 12 mmol)，三（二亚苄基丙酮）二钯 (458 mg, 0.5 mmol)，2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯（952 mg，2.0 mmol)，醋酸钾(3.00 g, 112 mmol)以及 80 毫升甲苯。混合物于 90 oC 氮气条件下搅拌 16 小时。冷却至室温，过滤，滤液于旋转蒸发仪上旋干。所得的剩余物经硅胶柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯 =25：1）得到化合物 35-b（3.06 g，产率：82%）。1H NMR (500 MHz, CD3Cl) δ: 10.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.62 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.50(d, J=18Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.23 (d, J=7.5Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.37 (s, 12H) ppm

化合物 35-a 的合成

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

化合物 35 的合成

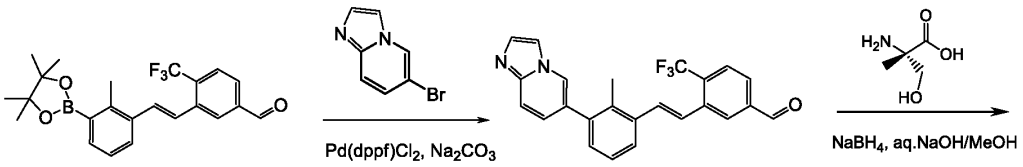
向 50 毫升单口瓶中加入溶有(S)-2-甲基丝氨酸(119 mg, 1 mmol)的 3 毫升水溶液以及 2 毫升 1M 的氢氧化钠水溶液。加毕，向此溶液中加入 35-a (194 mg, 0.5 mmol) 溶于 3 毫升四氢呋喃的溶液，并加入 5 毫升甲醇使混合物为均相。室温搅拌 16 小时后，于冰水浴冷却下，加入硼氢化钠（38 mg, 1 mmol)。加毕，冰水浴下继续搅拌 1 小时。减压旋除溶剂，残留物加水稀释，用柠檬酸调节 PH 值至 5~6。过滤，收集固体，干燥，得到粗产物。向粗产品中加入 10 毫升乙酸乙酯，加热回流数分钟，冷却至室温，过滤，收集固体，干燥，得到白色固体产物化合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

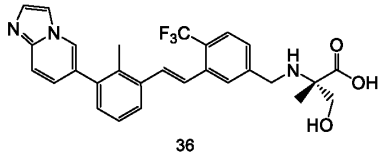
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ:8.54 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.83 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=18.0Hz, 1H), 7.61-7.63 (m, 3H), 7.33-7.41 (m, 3H), 7.27 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.36 (d, *J*=12.5Hz, 1H), 4.30 (d, *J*=12.5Hz, 1H), 4.02 (d, *J*=11.5Hz, 1H), 3.84 (d, *J*=11.5Hz, 1H),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

实施例 36

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

合成路线：





化合物 36-a 的合成

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

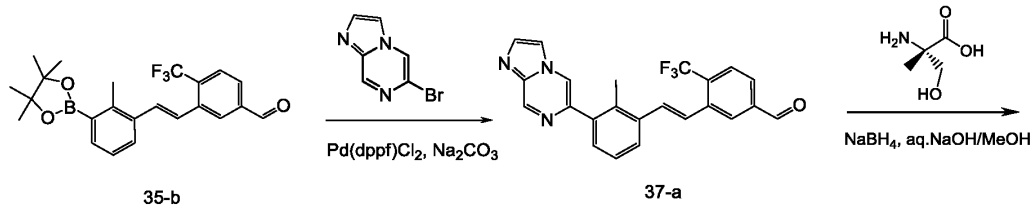
化合物 36 的合成

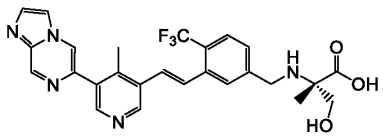
搅拌下，向 (S)-2-甲基丝氨酸(238 mg, 2.0 mmol)以及 36-a (203 mg, 0.5 mmol)的 30 毫升甲醇悬浮液中，加入氢氧化钠(80 mg, 2.0 mmol)溶于 6 毫升水的溶液。混合物变为澄清的均相体系。室温搅拌 3 小时，然后冷却至 0 oC。于 0 oC 下加入硼氢化钠(38 mg, 1.0 mmol)，加毕，自然升温至室温，继续搅拌 2 小时。减压旋除甲醇，残留物加水 10 毫升稀释，用柠檬酸调节 PH 值至 7。加入 10 毫升乙酸乙酯，搅拌 10 分钟。过滤，收集固体，干燥，得到产物 36 (68mg, 26%)。LC-MS (ESI): m/z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

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

实施例 37

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





37

化合物 37-a 的合成

在室温条件下，往 6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶（198 mg，1.0 mmol）和 35-b（416 mg，1.0 mmol）的 1,4-二氧六环（20 mL）溶液中加入水（3 mL）、[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯（73 mg，0.1 mmol）和碳酸钠（270 mg，2.5 mmol）。反应混合物加热至 80oC，在氮气条件下搅拌 16 小时。减压浓缩，剩余物经硅胶柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯 =6：

1）得到化合物 37-a（95 mg，产率：23%）。LC-MS (ESI): m/z = 408 (M+H)+.

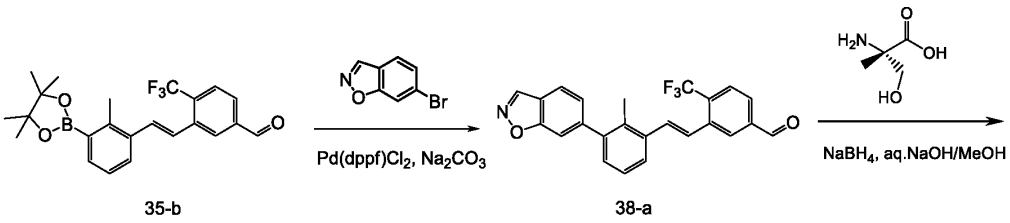
化合物 37 的合成

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

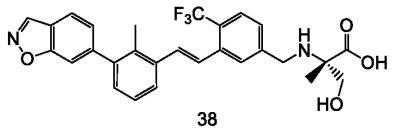
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ:9.10 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.64-7.71 (m, 3H), 7.34-7.43 (m, 3H), 4.37 (d, *J*=12Hz, 1H), 4.31 (d, *J*=12Hz, 1H), 4.02(d, *J*=12Hz, 1H), 3.86(d, *J*=12Hz, 1H), 2.43(s, 3H), 1.58(s, 3H) ppm

实施例 38

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



35-b 38-a



38

化合物 38-a 的合成

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

化合物 38 的合成

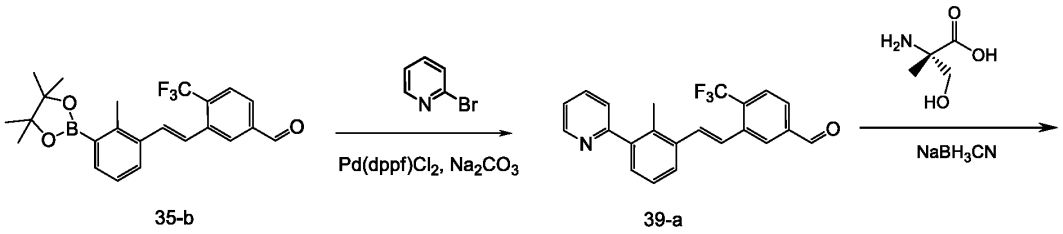
搅拌下，向 (S)-2-甲基丝氨酸(48 mg, 0.4mmol)以及 38-a (82 mg, 0.2 mmol)的 20 毫升甲醇悬浮液中，加入氢氧化钠(20 mg, 0.5 mmol)溶于 4 毫升水的溶液。混合物变为澄清

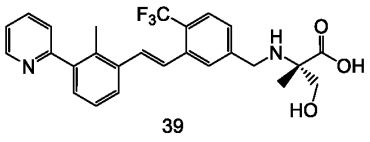
的均相体系。室温搅拌 3 小时，然后冷却至 0 oC。于 0 oC 下加入硼氢化钠(23 mg, 0.6 mmol)，加毕，自然升温至室温，继续搅拌 2 小时。减压旋除甲醇，残留物加水 10 毫升稀释，用柠檬酸调节 PH 值至 5~6。加入 10 毫升乙酸乙酯，搅拌 10 分钟。过滤，收集固体，干燥，得到产物 38(12 mg, 产率：12%)。LC-MS (ESI): m/z = 511 (M+H)+.

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

实施例 39

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





39

化合物 39-a 的合成

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

化合物 39 的合成

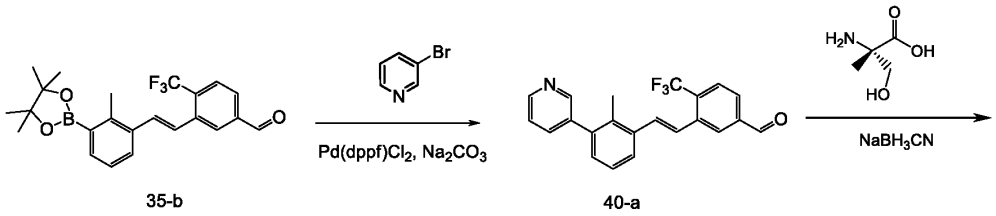
往 39-a（105 mg，0.29 mmol）和(S)-2-甲基丝氨酸（68 mg，0.57 mmol）溶于甲醇和二氯甲烷（10 mL，甲醇和二氯甲烷的体积比 1:1）混合溶液中，加入冰醋酸（34 mg，0.57 mmol），反应液在常温条件下搅拌 1 小时。然后，加入氰基硼氢化钠（90 mg，1.43 mmol）搅拌反应过夜。反应结束后，将溶剂旋干后得到粗品化合物，经制备板纯化(DCM:MeOH

= 15:1)后得到目标化合物 39（34mg，产率：25%）。LC-MS (ESI): m/z = 471.0 [M+H]+.

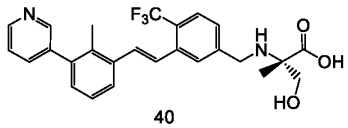
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ:8.64-8.63 (d, *J* = 5.0Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.82-7.80 (d, *J* = 7.5Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 3H), 7.54 (d, *J* = 7.0Hz, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 3H), 4.37(d, *J* = 12Hz, 1H), 4.29(d, *J* = 12Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 12Hz, 1H), 3.85(d, *J* = 12Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.57 (s, 3H) ppm

实施例 40

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



35-b 40-a



40

化合物 40-a 的合成

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

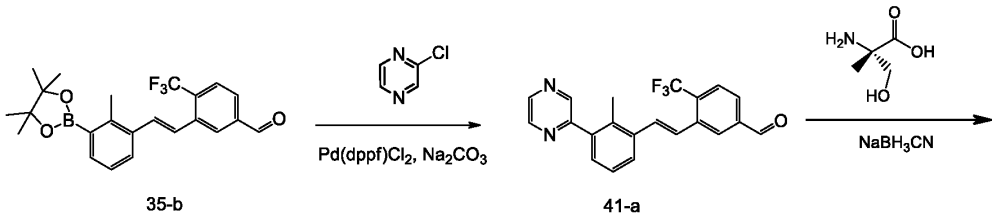
化合物 40 的合成

往 40-a（57 mg，0.155 mmol）和(S)-2-甲基丝氨酸（37 mg，0.31 mmol）溶于甲醇和二氯甲烷的混合溶液中（10 mL，甲醇和二氯甲烷的体积比 1:1），加入冰醋酸（19 mg，0.31 mmol），反应液在常温条件下搅拌 1 小时。然后，加入氰基硼氢化钠（49 mg，0.78 mmol）搅拌反应过夜。反应结束后，将溶剂旋干后得到粗品化合物，经制备板纯化(DCM:MeOH = 15:1)后得到目标化合物 40（19 mg，产率： 26%）。LC-MS (ESI): m/z = 471.0 [M-H]+.

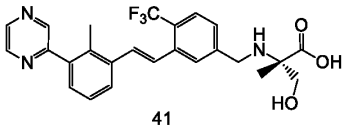
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ:8.58 (dd, *J* = 2.0Hz, *J* = 5.5Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.81(d, *J* = 7.5Hz, 1H), 7.69-7.64 (m, 3H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 12Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 12Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 12Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 12Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.57 (s, 3H) ppm.

实施例 41

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



35-b 41-a



41

化合物 41-a 的合成

往 2-氯吡嗪（180mg，1.57mmol）和 35-b（985mg，2.37mmol）溶于 1,4-二氧六环 (5mL) 的溶液中加入水（2mL），无水碳酸钠（500mg，4.71mmol）和 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯（87mg，0.11mmol），氮气保护下加热到 80℃反应过夜。减压浓缩，剩余物经硅胶柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯=3:1）得到浅黄色固体 41-a（75mg，产率：13%）。LC-MS (ESI): m/z = 369 [M+H]+.

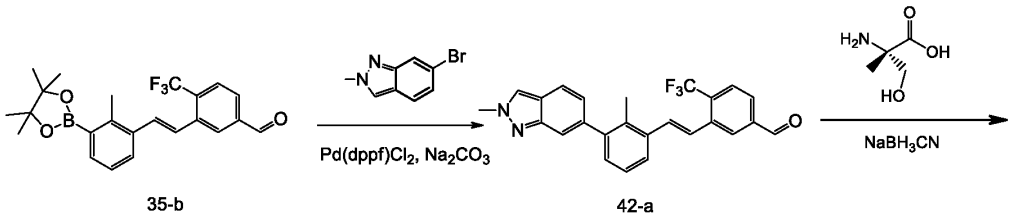
化合物 41 的合成

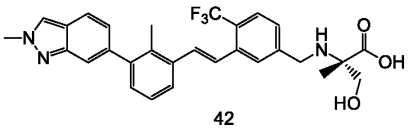
往 41-a（75mg，0.21mmol）溶于二氯甲烷（5mL）和甲醇（5mL）的混合溶液中，加入(S)-2-甲基丝氨酸（49mg，0.41mmol）和冰乙酸（1 滴）。室温搅拌 3 小时后加入氰基硼氢化钠（20mg，0.32 mmol）。室温下搅拌过夜，浓缩干后薄层层析硅胶板纯化（二氯甲烷：甲醇=10：1）得到类白色固体 41（46mg，产率：40%）。LC-MS (ESI): m/z = 572 [M+H]+.

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

实施例 42

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





42

化合物 42-a 的合成

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

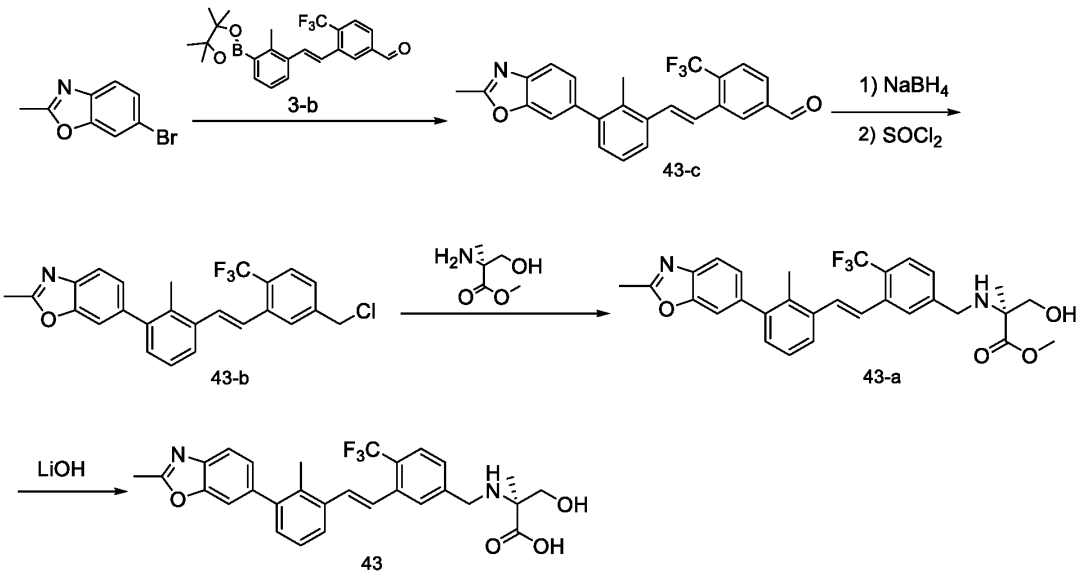
化合物 42 的合成

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

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

实施例 43

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



化合物 43-c 的合成

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

化合物 43-b 的合成

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

化合物 43-a 的合成

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

化合物 43 的合成

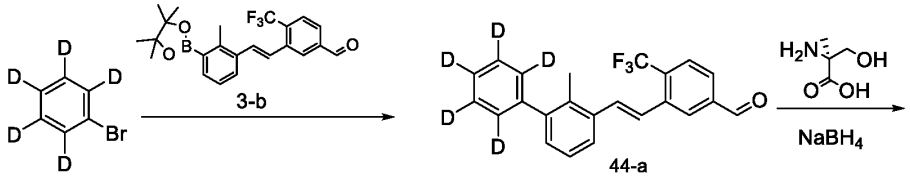
往 43-a（150mg，0.28mmol）溶于甲醇（2mL）和水（2mL）的混合溶液中，加入氢

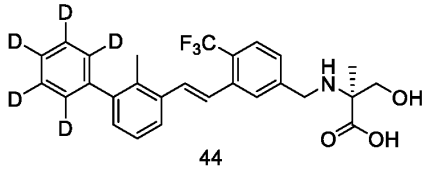
氧化锂（18mg，0.42mmol）。室温搅拌过夜，浓缩干后残留物用水稀释，酸化后 pH=3~4. 过滤，水洗，干燥得到浅黄色固体 43（67mg，产率：46%）。LC-MS (ESI): m/z = 525 [M+H]+.

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

实施例 44

(S,E)-3-羟基-2-甲基-2-(3-(2 -（2',3',4',5',6'-五氘代-2-甲基联苯-3-基）乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-丙酸（化合物 44）





化合物 44-a 的合成

向五氘代溴苯（162 mg，1.0 mmol）和 3-b（416 mg，1.0 mmol）的乙二醇二甲醚（15 mL）的混合物中加入 [1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯（73 mg，0.1 mmol），磷酸钾（424 mg，2.0 mmol）和氟化钾（116 mg，2.0 mmol），在氮气条件下将反应液加热至 80°C，搅拌 6 小时。减压浓缩，剩余物经硅胶柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯 =100：1）得到化合物 44-a（190 mg，产率：50%）。

化合物 44 的合成

向 50 毫升单口瓶中加入溶有(S)-2-甲基丝氨酸(119 mg, 1 mmol)的 3 毫升水以及 2 毫升 1M 的氢氧化钠水溶液。加毕，向此溶液中加入 44-a (185 mg, 0.5 mmol) 溶于 4 毫升四氢呋喃的溶液，并加入 10 毫升甲醇调节混合物为均相。室温搅拌 16 小时后，于冰水浴冷却下，加入硼氢化钠（38 mg, 1 mmol)。加毕，冰水浴下继续搅拌 1 小时。减压旋除溶剂，残留物加水稀释，用柠檬酸调节 PH 值至 5~6。过滤，收集固体，干燥，得到粗产物。向粗产品中加入 10 毫升乙酸乙酯，加热回流数分钟，冷却至室温，过滤，收集固体，干燥，得到白色固体产物 44 (50mg, 产率：20%)。LC-MS (ESI): m/z = 475(M+H)$^+$;

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ: 8.16 (s, 1H), 7.77 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=18.0Hz,

1H), 7.61(d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.31~7.35（m, 1H）, 7.28(t, *J*=8.0Hz, 1H), 7.17(d, *J*=8.0Hz, 1H), J=4.33 (d, *J*=13Hz, 1H), 4.27 (d, *J*=13Hz, 1H), 3.99 (d, *J*=12Hz, 1H), 3.82 (d, *J*=12Hz, 1H), 2.32(s, 3H), 1.55(s, 3H) ppm.

效果实施例 1

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

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

实验步骤

1. 将化合物用 100%DMSO 配置成浓度梯度为 3 倍的 10 个浓度。

2. 将化合物的 DMSO 溶液加入到稀释缓冲溶液（Dilute Buffer）中，混合均匀后转移到 96 孔板中。

3. 将 PD-L1 用稀释缓冲溶液（Dilute Buffer）稀释，然后加入到上述 96 孔板中。

4. 将 PD-1 用稀释缓冲溶液（Dilute Buffer）稀释，然后加入到上述 96 孔板中，并在室温下培养 30 分钟。

5. 将一份 anti-tag1-Eu 和一份 Anti-tag2-XL665 加入到检测缓冲溶液（Detection Buffer）中，混合均匀后转移到上述 96 孔板中。

6. 此 96 孔板中的混合液在室温下培养 1 到 24 小时。

7. 用 Envision 读取 HTRF 数值。

实验结果

本发明化合物的生物学活性通过以上的试验进行测定，测得的结果如下（表 1）：

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

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

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

效果实施例 2：小鼠药代动力学实验

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

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

实验步骤

1. 将化合物用 10% DMSO + 10% Solutol HS 15+ 80% Saline 配制成 0.4mg/mL 浓度的溶液。

2. 将上述配好的溶液以尾静脉注射的方式（化合物用量为 2 mg/kg）给到 3 只小鼠，同时以口服灌胃的方式（化合物用量为 10 mg/kg）给到另 3 只小鼠。

3. 分别在给药后 5、15、30 分钟以及 1、2、4、8 和 24 小时的时候采集上述 6 只小鼠的血液每只大约 30 μL 置于 EDTA-K2 抗凝管中（置于湿冰上），并马上将其中 20 μL 血液用 60 μL 水稀释，然后放于-70℃冰箱长期保存直至样品分析。

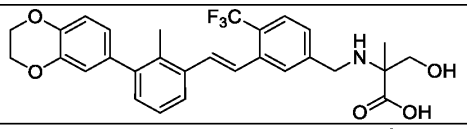
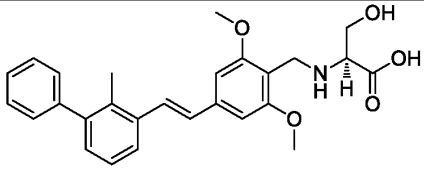
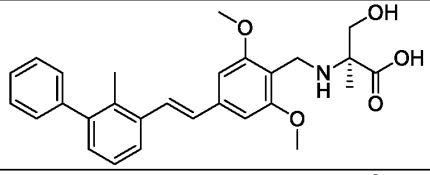
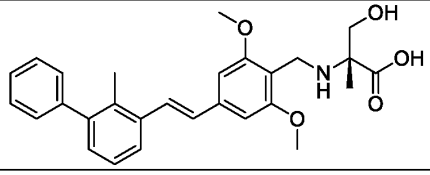
4. 取 20 μL 上述溶液置于 96 孔深孔提样板中，加入 150μL 格列吡嗪内标乙腈溶液（浓度为 100ng/ml）涡旋 10 min，58rpm 离心 10min。取上清液 1 μL 进行 LCMSMS 分析。

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

实验结果

本发明化合物的小鼠药代动力学的结果如下（表 2）：

表 2 本发明部分化合物的小鼠药代动力学的口服生物利用度

化合物	口服生物利用度
13	16.1%
27	52.3%
29	38.2%
	5.98%
	3.08%
	3.89%
	4.42%

。

效果实施例 3：PD-L1 抗体 Durvalumab 和化合物 29 在 hPD-1 敲入小鼠结肠癌 MC-38-hPD-Ll 模型中，单用或二者联用的体内药效学研究

1. 实验所需的材料

抗体：PD-L1 抗体 Imfinzi（Durvalumab），规格 120 mg/2.4 mL（50 mg/mL），Lot: 041E17C。生产商：AstraZeneca，购自香港名创大药坊有限公司，储存于 2-8ºC。

实验动物：人源 PD-1 转基因小鼠，品系：C57BL/6-hPD-1 小鼠，6-8 周，体重 18-21 克，雌性，120 只，购自江苏集萃药康生物科技有限公司。

制剂原料：Cremophor RH40（CAS: 61788-85-0，Lot:29761847G0，供应商:上海协泰化工有限公司）；SBE-β-CD（CAS: 128446-35-5，Lot:R1804474，供应商:上海韶远试剂有

限公司）；DMEM（CAS: 11995-065，Lot: 2025378，供应商：Gibco）；青链霉素双抗（CAS: 15140-122, Lot: 1953101，供应商：Hyclone）；胎牛血清（CAS：10099-141，Lot: 1966174C, 供应商：Gibco）；hygromycinB（CAS：10687010，Lot：HY069-L12，供应商：Invitrogen）。

2. 肿瘤模型的建立

人源 PD-L1 基因敲入 MC-38 细胞（MC-38-hPD-Ll 细胞）体外贴壁培养，培养条件为 DMEM 培养基中加 10%热灭活胎牛血清，并加入 hygromycinB（终浓度 100μL/mL），37℃ 5%CO_2 培养。一周三次传代处理。当细胞呈指数生长期时，收取细胞，计数。将 100 μL 1×106 MC-38-hPD-Ll 细胞混悬液接种于 C57BL/6-hPD-1 小鼠右背侧皮下。接种 6 天后选移植瘤体积在 31.49 mm^3-110.26 mm^3 范围的 60 只荷瘤鼠，按实验方案把荷瘤鼠随机分为 6 组，每组 10 只，并于当天开始给药。

3. 供试品配制

溶媒的配制：量取 800 mL 的无菌用水加入容量瓶中，开启磁力搅拌，使液面有漩涡产生，将 100 g 的 Cremophor RH40 用药勺缓慢加入漩涡之中，持续搅拌待溶液澄清，再缓慢加入 200 g 的 SBE-β-CD，持续搅拌至溶液澄清，最后定容至 1000 mL，即得含 10% (w/v) Cremophor RH40 + 20% (w/v) SBE-β-CD 的水溶液。

化合物 29 混悬液的配制：称取 150.92 mg 化合物 29，加入 12.5 mL 含 10% (w/v) Cremophor RH40 + 20% (w/v) SBE-β-CD 的水溶液（以下简称溶媒），涡旋 2 分钟使其充分混匀，超声 30 分钟，即获得浓度为 12.0 mg/mL 的混悬溶液。吸取 5.0 mL 浓度为 12.0 mg/mL 的化合物 29 混悬溶液，加入 5.0 mL 的溶媒溶液，涡旋 1 分钟使其充分混匀，超声 5 分钟，即获得浓度为 6.0 mg/mL 的混悬溶液。吸取 2.0 mL 浓度为 12.0 mg/mL 的化合物 29 混悬溶液，加入 6.0 mL 的溶媒溶液，涡旋 1 分钟使其充分混匀，超声 5 分钟，即获得浓度为 3.0 mg/mL 的混悬溶液。化合物 29 的混悬液每日配制一次。

PD-L1 抗体的配制：吸取 0.12 mL Durvalumab 原液（浓度: 50 mg/mL），分装 6 份于 5 mL 无菌离心管中，每份含量 6.0 mg，分装后放置于 4℃冰箱备用。给药前取一份含 0.12 mL, 浓度 50 mg/mL 原液，加入 2.88 mL 0.9% 的氯化钠溶液，轻微震荡涡旋，使溶液完全混匀，获得终浓度为 2 mg/mL 的 Durvalumab 溶液 3 mL。

4. 实验步骤

1） 将溶媒对照组小鼠按编号分别放在电子天平中称重并记录，按小鼠体重每天二次灌胃给溶媒，容量 0.1mL/10g，每只小鼠用时约 20 秒，每组 10 只共用时约 5 分钟。

2） 将化合物 29（30 mg/kg）组小鼠按编号分别放在电子天平中称重并记录，按小鼠体重每天二次灌胃给配制好的化合物 29 混悬液，按 30 mg/kg 给药，给药容量

0.1mL/10g，每只小鼠用时约 20 秒，每组 10 只共用时约 5 分钟。

3） 将化合物 29（60 mg/kg）组小鼠按编号分别放在电子天平中称重并记录，按小鼠体重每天二次灌胃给配制好的化合物 29 混悬液，按 60 mg/kg 给药，给药容量 0.1 mL/10g，每只小鼠用时约 20 秒，每组 10 只共用时约 5 分钟。

4） 将化合物 29（120 mg/kg）组小鼠按编号分别放在电子天平中称重并记录，按小鼠体重每天二次灌胃给配制好的化合物 29 混悬液，按 120 mg/kg 给药，给药容量 0.1 mL/10g，每只小鼠用时约 20 秒，每组 10 只共用时约 5 分钟。

5） 将联合用药（化合物 29：60 mg/kg；Durvalumab：20 mg/kg）组小鼠按编号分别放在电子天平中称重并记录，按小鼠体重先每天二次灌胃给配制好的化合物 29 混悬液，按 60 mg/kg 给药，给药容量 0.1mL/10g，每只小鼠用时约 20 秒，每组 10 只共用时约 5 分钟。

6） 将 Durvalumab（20 mg/kg）组小鼠按编号分别放在电子天平中称重并记录，按小鼠体重腹腔注射配制好的 Durvalumab，按 20 mg/kg 每周二次给药，给药容量 0.1mL/10g，每只小鼠用时约 20 秒，每组 10 只共用时约 5 分钟。

7） 将联合用药（化合物 29：60 mg/kg；Durvalumab：20 mg/kg）组小鼠按编号分别放在电子天平中称重并记录，按小鼠体重腹腔注射配制好的 Durvalumab，按 20 mg/kg 每周二次给药，给药容量 0.1mL/10g，每只小鼠用时约 20 秒，每组 10 只共用时约 5 分钟。

5. 数据采集及实验终点

1） 每周三次用数显游标卡尺测量肿瘤并计算出肿瘤体积。当瘤体积超过 2,000 mm^3，或动物有严重疾病，或疼痛，或不能自由取食和饮水，须处以安乐死。当对照组瘤体积平均值达到 2000 mm^3，实验终止。

2） 每天用电子天平称取动物体重。当动物明显消瘦，体重降低大于 20%时，须处以安乐死。

3） 实验在化合物 29 给药 19 天后结束。

6. 数据分析及结果

图 1 为各组小鼠体重变化曲线图，由每组小鼠在实验期间每日测得体重的平均值绘制而成。图 2 为各组小鼠体重相对变化率曲线图，由每组小鼠在实验期间每日体重变化率的平均值绘制而成。图 3 为各组小鼠肿瘤体积增长曲线图，由每组小鼠在实验期间每次测得肿瘤体积的平均值绘制而成。图 4 为各组小鼠的抑瘤率曲线图，由每组小鼠在实验期间每次计算所得抑瘤率的平均值绘制而成。抑瘤率计算公式为 TGI（%）=（1-（给

药组当天肿瘤体积-给药组第一天肿瘤体积）/（空白组当天肿瘤体积-空白组第一天肿瘤体积））*100%。

采用 GraphPad Prism 5.0 软件作图，小鼠肿瘤体积变化采用 Two-way ANOVA 分析，并依 Bonferroni posttests 法和溶媒对照组进行比较，$P < 0.05$ 认为有显著性差异。实验结果如表 3 所示。

表 3：hPD-1 敲入小鼠结肠癌 MC-38-hPD-Ll 模型中单药或联合用药体内药效学结果

	供试品	肿瘤体积 (mm^3)[a]	TGI (%)	*P* 值[b]
组 1	Vehicle Control	588.68 ± 58.56 /D19	--	--
组 2	Durvalumab, 20mg/kg, IP, BIW	341.19 ± 56.59 /D19	48.17 /D19	<0.0001
组 3	化合物 29, 30mg/kg, PO, BID	459.82 ± 58.24 /D19	24.95 /D19	<0.0001
组 4	化合物 29, 60mg/kg, PO, BID	439.04 ± 51.23 /D19	29.06 /D19	<0.0001
组 5	化合物 29, 120mg/kg, PO, BID	325.23 ± 38.59 /D19	51.21 /D19	<0.0001
组 6	化合物 29, 60mg/kg, PO, BID + Durvalumab (anti-hPD-L1), 20mg/kg, IP, BIW	265.55 ± 64.11 /D19	62.82 /D19	<0.0001

注： a. Mean ± SEM。

b. *P* 值根据肿瘤体积计算（与溶剂对照组相比）。

实验结果显示：至给药 19 天，与溶媒对照组相比，组 2（PD-L1 抗体 Durvalumab）的抑瘤率为 48.17%，化合物 29 的最大抑瘤率为 51.21%，联合用药组的抑瘤率为 62.82%，由此可以得出以下结论：联合用药组对结肠癌（MC-38-hPD-L1）细胞的抑制效果明显优于单一组分化合物 29 或者 PD-L1 抗体，可以显著性提高小鼠肿瘤抑制率，并有统计学意义。

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

权利要求

1. 一种药物组合物，其包含：

PD-L1 抗体；和，

小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂或其药学上可接受的盐。

2. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于：所述 PD-L1 抗体为 Atezolizumab、Durvalumab、Avelumab、Cemiplimab、KN035、CS1001、MBS2311、BGB-A333、KL-A167、SHR-1316 和 STI-A1014 中的一种或多种。

3. 如权利要求 2 所述的药物组合物，其特征在于：所述 PD-L1 抗体为 Durvalumab。

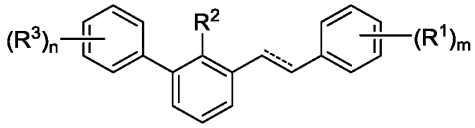
4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的药物组合物，其特征在于：所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂为芳香乙烯或芳香乙基类衍生物、其药学上可接受的盐、氘代物、代谢产物、代谢前体或药物前体；

和/或，所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂的分子量小于 1500 道尔顿；

和/或，所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂在 PD-1/PD-L1 结合实验中具有小于 100 nM 的 IC_{50} 值；

和/或，所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂与 PD-L1 结合。

5. 如权利要求 1-4 中任一项所述的药物组合物，其特征在于：所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂为通式（I）所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物、其药学上可接受的盐、氘代物、代谢产物、代谢前体或药物前体：



（I）

其中：

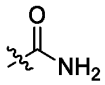
-----为单键或双键；

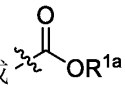
每个 R^1 相同或不同，各自独立地为氘、卤素、取代或未取代的羟基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基；

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

R^2 为取代或未取代的烷基或卤素；

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

代的羟基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、

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

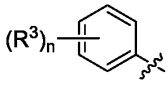
每个 R^1、R^2 和每个 R^3 中所述的取代的烷基、每个 R^1 和每个 R^3 中所述的取代的烷氧基，和每个 R^3 中所述的取代的烷硫基中的取代基选自下列基团中的一个或多个：卤素、C_{1-4} 的烷基、羟基、、C_{1-4} 的烷氧基、C_{1-4} 的羧基、C_{1-4} 的酯基和 C_{1-4} 酰胺基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；R^a 和 R^b 独立地为氢、或、取代或未取代的烷基；R^a 或 R^b 中，所述的取代的烷基中的取代基选自下列基团中的一个或多个：卤素、C_1-C_4 烷基、羟基、、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 羧基、C_1-C_4 酯基或 C_1-C_4 酰胺基；R^{a1} 和 R^{b1} 独立地为氢或 C_1-C_4 的烷基；

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

m 为 1、2、3、4 或 5；

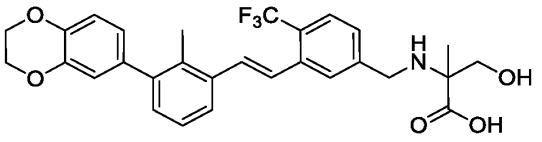
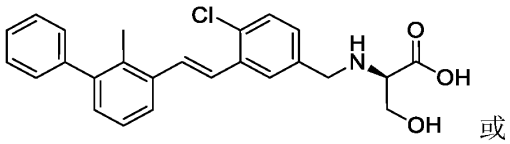
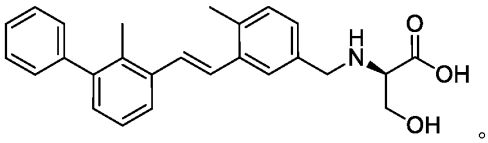
n 为 0、1、2、3、4 或 5；当 ----- 为双键，m 为 2 时，两个 R^1 分别位于苯环的邻位和间位，两个 R^1 相同或不同；

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

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

、C_{1-4}的烷氧基、C_{1-4}的羧基、C_{1-4}的酯基和C_{1-4}酰胺基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；R^a和R^b独立地为氢、或、取代或未取代的烷基；R^a或R^b中，所述的取代的烷基中的取代基选自下列基团中的一个或多个：卤素、C_1-C_4烷基、羟基、、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4羧基、C_1-C_4酯基或C_1-C_4酰胺基；R^{a1}和R^{b1}独立地为氢或C_1-C_4的烷基；

所述的通式（I）所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物不为下列化合物：

、或。

6. 如权利要求5所述的药物组合物，其特征在于，

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

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

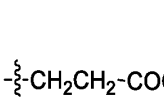
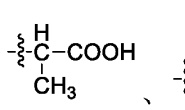
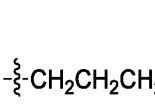
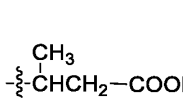
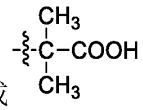
和/或，当每个R^1、R^2和每个R^3中所述的取代的烷基、每个R^1和每个R^3中所述的取代的烷氧基、每个 R^3 中所述的取代的烷硫基和所述的取代的杂芳环中的取代基选自，R^a或R^b为卤素时，所述的卤素为F、Cl、Br或I；

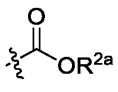
和/或，当每个R^1、R^2和每个R^3中所述的取代的烷基、每个R^1和每个R^3中所述的取代的烷氧基、每个 R^3 中所述的取代的烷硫基和所述的取代的杂芳环中的取代基选自

，R^a 或 R^b 为 C_{1-4} 的烷基时，所述的 C_{1-4} 的烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基；

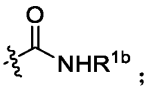
和/或，当每个 R^1、R^2 和每个 R^3 中所述的取代的烷基、每个 R^1 和每个 R^3 中所述的取代的烷氧基、每个 R^3 中所述的取代的烷硫基和所述的取代的杂芳环中的取代基选自 ，R^a 或 R^b 为 ，R^{a1} 或 R^{b1} 为 C_1-C_4 的烷基时，所述的 C_{1-4} 的烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基；

和/或，当每个 R^1、R^2 和每个 R^3 中所述的取代的烷基、每个 R^1 和每个 R^3 中所述的取代的烷氧基、每个 R^3 中所述的取代的烷硫基和所述的取代的杂芳环中的取代基选自 ，R^a 或 R^b 为 C_1-C_4 烷氧基时，所述的 C_{1-4} 的烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基；

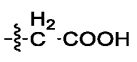
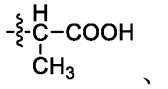
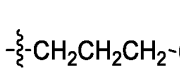
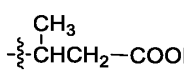
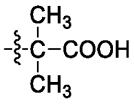
和/或，当每个 R^1、R^2 和每个 R^3 中所述的取代的烷基、每个 R^1 和每个 R^3 中所述的取代的烷氧基、每个 R^3 中所述的取代的烷硫基和所述的取代的杂芳环中的取代基选自 ，R^a 或 R^b 为 C_1-C_4 羧基时，所述的 C_1-C_4 羧基为 、、、、、或 ；

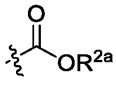
和/或，当每个 R^1、R^2 和每个 R^3 中所述的取代的烷基、每个 R^1 和每个 R^3 中所述的取代的烷氧基、每个 R^3 中所述的取代的烷硫基和所述的取代的杂芳环中的取代基选自 ，R^a 或 R^b 为 C_1-C_4 酯基时，所述的 C_1-C_4 酯基为 ；R^{2a} 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基；

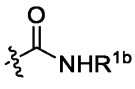
和/或，当每个 R^1、R^2 和每个 R^3 中所述的取代的烷基、每个 R^1 和每个 R^3 中所述的取代的烷氧基、每个 R^3 中所述的取代的烷硫基和所述的取代的杂芳环中的取代基选自

，R^a 或 R^b 为 C_1-C_4 酰胺基时，所述的 C_1-C_4 酰胺基为；R^{1b} 为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基；

和/或，当每个 R^1、R^2 和每个 R^3 中所述的取代的烷基、每个 R^1 和每个 R^3 中所述的取代的烷氧基、所述的取代的羟基或所述的取代的氨基、每个 R^3 中所述的取代的烷硫基和所述的取代的杂芳环中的取代基选自 C_1-C_4 烷氧基时，所述的 C_{1-4} 的烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基；

和/或，当每个 R^1、R^2 和每个 R^3 中所述的取代的烷基、每个 R^1 和每个 R^3 中所述的取代的烷氧基、所述的取代的羟基或所述的取代的氨基、每个 R^3 中所述的取代的烷硫基和所述的取代的杂芳环中的取代基选自 C_{1-4} 的羧基时，所述的 C_1-C_4 羧基为、、、、、或；

和/或，当每个 R^1、R^2 和每个 R^3 中所述的取代的烷基、每个 R^1 和每个 R^3 中所述的取代的烷氧基、所述的取代的羟基或所述的取代的氨基、每个 R^3 中所述的取代的烷硫基和所述的取代的杂芳环中的取代基选自 C_1-C_4 酯基时，所述的 C_1-C_4 酯基为；R^{2a} 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基；

和/或，当每个 R^1、R^2 和每个 R^3 中所述的取代的烷基、每个 R^1 和每个 R^3 中所述的取代的烷氧基、所述的取代的羟基或所述的取代的氨基、每个 R^3 中所述的取代的烷硫基和所述的取代的杂芳环中的取代基选自 C_1-C_4 酰胺基时，所述的 C_1-C_4 酰胺基为；R^{1b} 为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。

7. 如权利要求 5 所述的药物组合物，其特征在于，

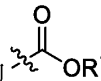
每个 R^1、R^2 和每个 R^3 中，所述的卤素为 F、Cl、Br 或 I；

和/或，每个 R^1、R^2 和每个 R^3 中，所述的取代或未取代的烷基为取代或未取代的 C_1-

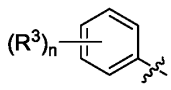
C_4 的烷基；所述的取代或未取代的 C_1-C_4 的烷基优选取代或未取代的甲基、取代或未取代的乙基、取代或未取代的正丙基、取代或未取代的异丙基、取代或未取代的正丁基、取代或未取代的异丁基、或、取代或未取代的叔丁基；

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

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

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

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

和/或，当替换为取代或未取代的杂芳环时，所述的杂芳环为 C_1-C_{10} 的杂芳环，所述的杂芳环中的杂原子优选选自 N 和 O，杂原子数为 1-3 个，所述的杂芳环进一步优选吖啶环、咔唑环、噌啉环、咔啉环、喹喔啉环、咪唑环、吡唑环、吡咯环、吲哚环、二氢吲哚环、苯并三唑环、苯并咪唑环、呋喃环、噻吩环、异噻唑环、苯并噻吩环、二氢苯并噻吩环、苯并呋喃环、异苯并呋喃环、苯并噁唑环、苯并呋咱环、苯并吡唑环、喹啉环、异氮杂茚环、异喹啉环、噁唑环、噁二唑环、异噁唑环、吲哚环、吡嗪环、吡啶并吡啶环、四唑并吡啶环、咪唑并吡啶环、咪唑并吡嗪环、哒嗪环、吡啶环、萘嘧啶环、嘧啶环、四唑环、噻二唑环、噻唑环、噻吩环、三唑环、喹唑啉环、四氢喹啉环、二氢苯

并咪唑环、二氢苯并呋喃环、二氢苯并噁唑环或二氢喹啉环。

8. 如权利要求 5-7 中任一项所述的药物组合物，其特征在于，

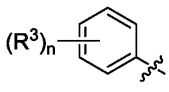
每个 R^1 独立地为卤素、或、取代或未取代的烷基；或者相邻的两个 R^1 和与其相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环；或者每个 R^1 独立地为卤素、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基；

和/或，R^2 为烷基或卤素；

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

和/或，n 为 0、1、2、3、4 或 5；

和/或，m 为 2 或 3；优选 m 为 2；

和/或，还可替换为取代或未取代的杂芳环。

9. 如权利要求 8 所述的药物组合物，其特征在于，

当 R^1 为取代的烷基时，所述的取代的烷基中的取代基选自下列基团中的一个或多个：卤素或；R^a 和 R^b 独立地为氢、或、取代或未取代的烷基；R^a 或 R^b 中，所述的取代的烷基中的取代基选自下列基团中的一个或多个：羟基或 C_1-C_4 羧基；

和/或，R^1 中，所述的取代的烷基、所述取代的烷氧基、所述取代的羟基或所述取代的氨基中的取代基是指被一个或多个卤素取代，优选被一个或多个 F 取代；

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

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

和/或，当 n 为 3 时，其中两个 R^3 相邻，且相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环；当两个 R^3 相邻，且相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个

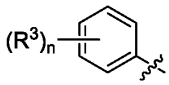
碳原子共同形成一个 5-7 元的碳环或碳杂环时，所述的碳环或碳杂环还可进一步被 C_{1-4} 的烷基中的一个或多个所取代；所述的 5-7 元的碳杂环优选 2,3-二氢-1,4-二氧六环、噁唑环、异噁唑环或吡唑环；

和/或，当 n 为 4 或 5 时，R^3 为氘；

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

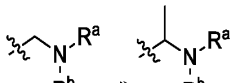
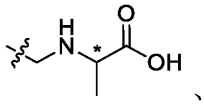
和/或，当 m 为 2 时，两个 R^1 分别位于苯环的邻位和间位，两个 R^1 相同或不同；位于苯环的邻位的 R^1 为 F、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基；

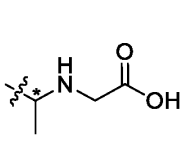
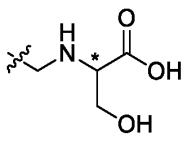
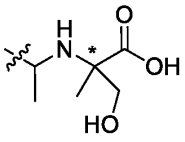
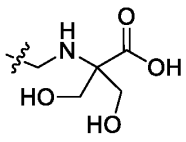
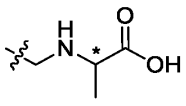
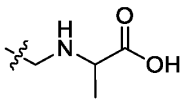
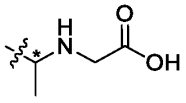
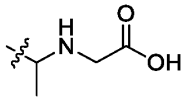
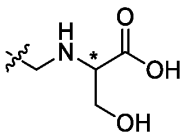
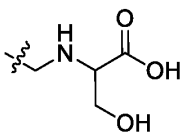
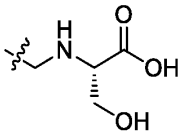
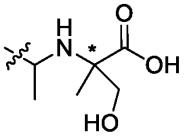
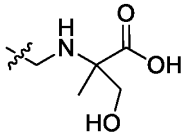
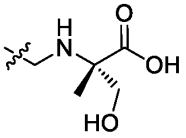
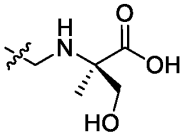
和/或，当 m 为 3 时，其中两个 R^1 相邻，且相邻的两个 R^1 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环，第三个 R^1 为  取代的烷基；

和/或，当  替换为取代或未取代的杂芳环时，所述的杂芳环中的杂原子选自 N 和 O，杂原子数为 1-3 个；进一步优选地，当杂芳环为单环时，杂原子为 N 原子，杂原子数为 1 或 2；当杂芳环为双环杂芳基，杂原子为 N 时，杂原子数为 3 个；当杂芳环为双环杂芳基，杂原子选自 N 和 O，杂原子数为 2 时；杂原子不相邻。

10. 如权利要求 9 所述的药物组合物，其特征在于，

所述的位于苯环邻位的 R^1 为 C_{1-4} 的烷基或被一个或多个卤素取代的 C_1-C_4 的烷基，例如三氟甲基；

和/或，所述的  取代的烷基为被  取代的 C_1-C_4 的烷基；所述的被  取代的 C_1-C_4 的烷基优选  或 ，其中，R^a 和 R^b 一个为 H，另一个为被羟基和/或羧基取代的烷基；所述的被  取代的 C_1-C_4 的烷基更优选为 、

、、或，其中，用*标注的碳为 S 构型手性碳、R 构型手性碳或非手性碳；其中，优选为；优选为；优选为或；优选为、或。

11. 如权利要求 5-10 中任一项所述的药物组合物，其特征在于，

每个 R^1 独立地为 H、或、取代或未取代的烷基；或者相邻的两个 R^1 和与其相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环；所述的取代的烷基中的取代基选自下列基团中的一个或多个：卤素或；R^a 和 R^b 独立地为氢、或、取代或未取代的烷基；R^a 或 R^b 中，所述的取代的烷基中的取代基选自下列基团中的一个或多个：羟基或 C_1-C_4 羧基；

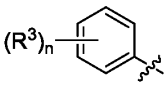
R^2 为烷基或卤素；

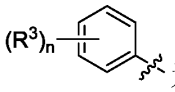
每个 R^3 独立地为 H、卤素、烷硫基或烷氧基；或相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环；

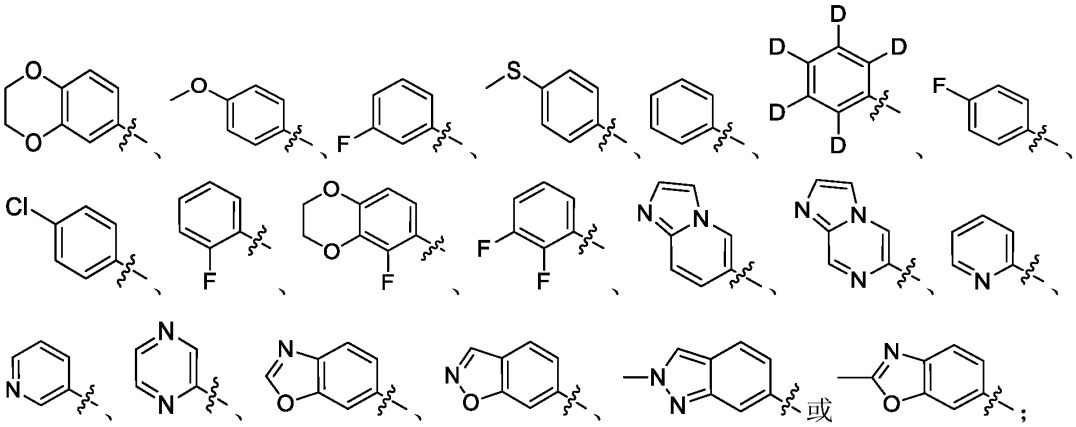
n 为 0、1、2、3、4 或 5；当 n 为 1 时，R^3 为卤素、烷硫基或烷氧基；且 R^3 位于苯环的邻位、间位或对位；当 n 为 2 时，两个 R^3 位于苯环的邻位和间位，其中，两个 R^3 相同或不同；或者两个 R^3 相邻，且相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环；当 n 为 3 时，其中一个 R^3 为卤素，另外两个 R^3 相邻，且相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环；当两个 R^3 相邻，且相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳环或碳杂环时，所述的碳环或碳杂环还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

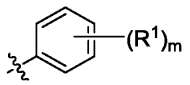
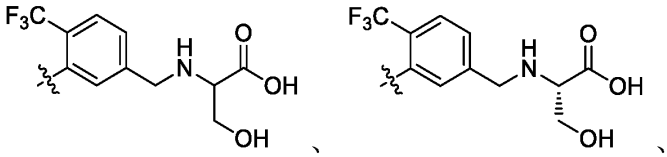
m 为 2 或 3；当 m 为 2 时，两个 R^1 分别位于苯环的邻位和间位，位于苯环邻位的 R^1

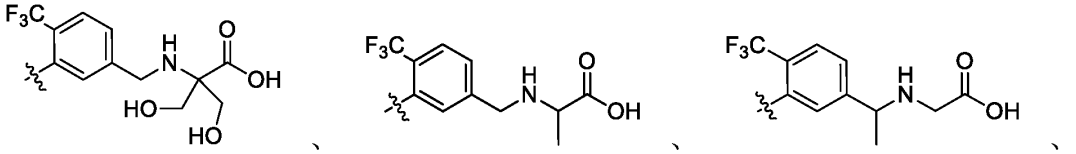
为烷基或卤素取代的烷基；位于苯环间位的 R^1 为  取代的烷基；当 m 为 3 时，两个 R^3 相邻，且相邻的两个 R^3 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环，第三个 R^3 为  取代的烷基；

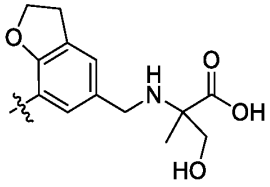
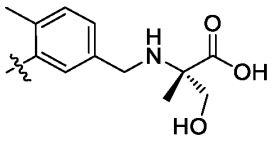
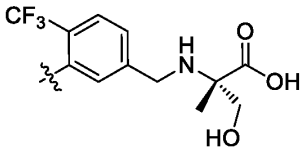
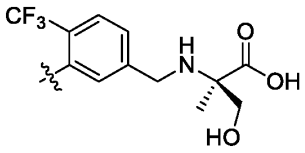
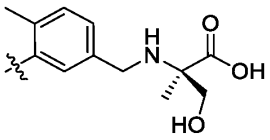
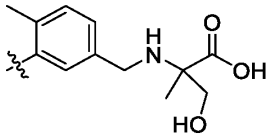
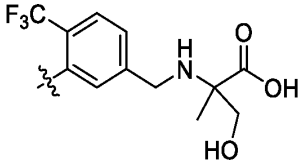
和  还可替换为取代或未取代的杂芳环，所述的杂芳环中的杂原子选自 N 和 O，杂原子数为 1-3 个；进一步优选地，当杂芳环为单环时，杂原子为 N 原子，杂原子数为 1 或 2；当杂芳环为双环杂芳基，杂原子为 N 时，杂原子数为 3 个；当杂芳环为双环杂芳基，杂原子选自 N 和 O，杂原子数为 2 时；杂原子不相邻。

12. 如权利要求 5-11 中任一项所述的药物组合物，其特征在于，  为



和 / 或，  为 

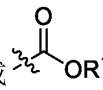


、、、、、或。

13. 如权利要求 5 所述的药物组合物，其特征在于，

每个 R^1 独立地为卤素、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基；

R^2 为取代或未取代的烷基或卤素；

每个 R^3 独立地为氘、卤素、取代或未取代的烷硫基、取代或未取代的羟基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、或，其中，R^{1a} 为 C_1-C_4 烷基；

每个 R^1 中，所述的取代的烷基、所述的取代的烷氧基、所述的取代的羟基或所述的取代的氨基中的取代基是指被一个或多个卤素取代，优选被一个或多个 F 取代；

每个 R^2 和每个 R^3 中所述的取代的烷基、每个 R^3 中所述的取代的烷氧基和所述的取代的烷硫基中的取代基选自下列基团中的一个或多个：卤素、C_{1-4} 的烷基、羟基、、C_{1-4} 的烷氧基、C_{1-4} 的羧基、C_{1-4} 的酯基和 C_{1-4} 酰胺基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；R^a 和 R^b 独立地为氢、或、取代或未取代的烷基；R^a 或 R^b 中，所述的取代的烷基中的取代基选自下列基团中的一个或多个：卤素、C_1-C_4 烷基、羟基、、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 羧基、C_1-C_4 酯基或 C_1-C_4 酰胺基；R^{a1} 和 R^{b1} 独立地为氢或 C_1-C_4 的烷基；

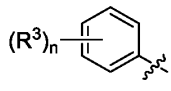
每个 R^3 中，所述的取代的羟基或所述的取代的氨基中的取代基选自下列基团中的一个或多个：C_{1-4} 的烷基、C_{1-4} 的烷氧基、C_{1-4} 的羧基、C_{1-4} 的酯基和 C_{1-4} 酰胺基；

m 为 2 或 3；

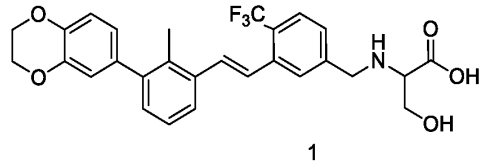
n 为 0、1、2、3、4 或 5；

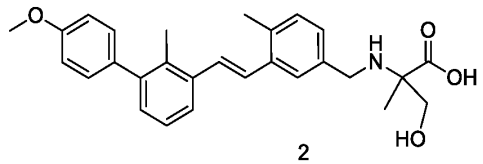
当 m 为 2 时，两个 R^1 分别位于苯环的邻位和间位，两个 R^1 相同或不同；位于苯环的邻位的 R^1 为 F、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基；

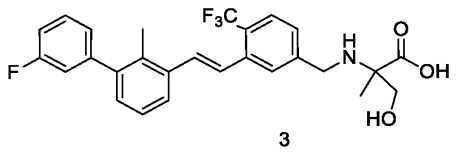
当 ----- 为双键，m 为 3 时，两个 R^1 相邻，且相邻的两个 R^1 和与它们相连的两个碳原子共同形成一个 5-7 元的碳杂环；

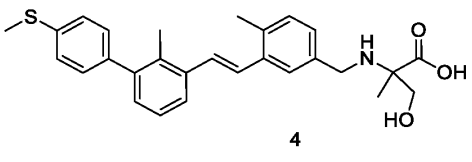
或所述的通式（I）所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物中，替换为取代或未取代的杂芳环，所述的杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S，杂原子数为 1-4 个；所述的取代的杂芳环中的取代基选自下列基团中的一个或多个：卤素、C_{1-4} 的烷基、羟基、、C_{1-4} 的烷氧基、C_{1-4} 的羧基、C_{1-4} 的酯基和 C_{1-4} 酰胺基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；R^a 和 R^b 独立地为氢、或、取代或未取代的烷基；R^a 或 R^b 中，所述的取代的烷基中的取代基选自下列基团中的一个或多个：卤素、C_1-C_4 烷基、羟基、、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 羧基、C_1-C_4 酯基或 C_1-C_4 酰胺基；R^{a1} 和 R^{b1} 独立地为氢或 C_1-C_4 的烷基。

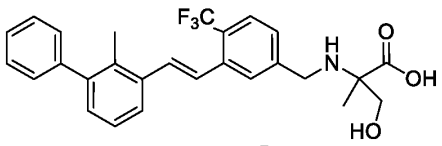
14. 如权利要求 5-13 中任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述的通式（I）所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物为下列任一化合物：


1

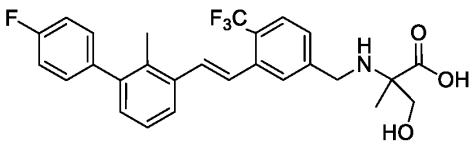

2


3

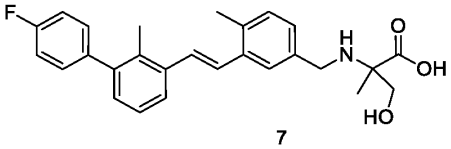

4



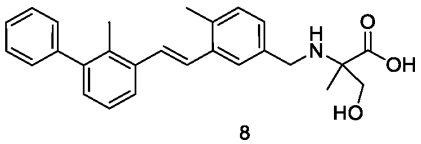
5



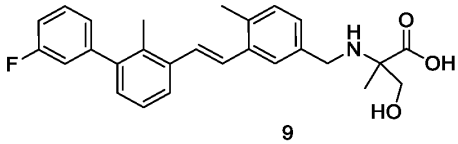
6



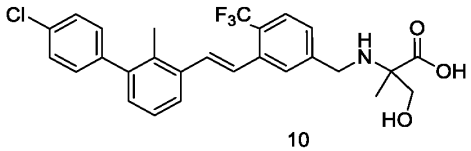
7



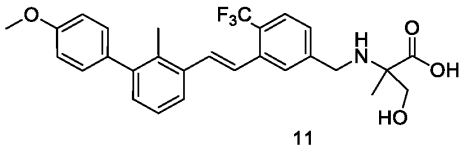
8



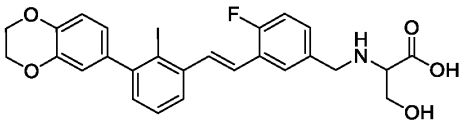
9



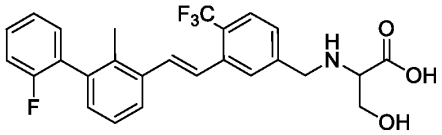
10



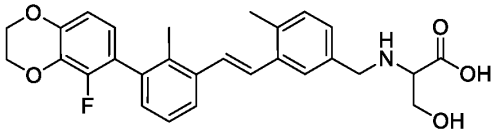
11



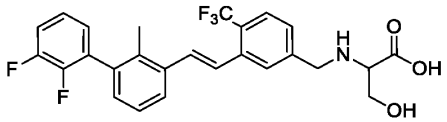
12



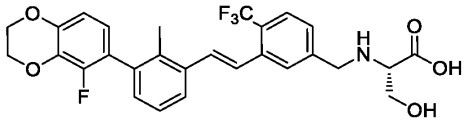
13



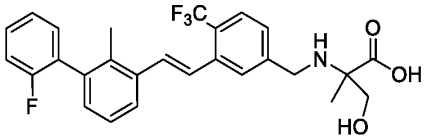
14



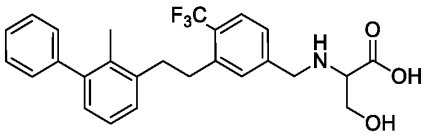
15



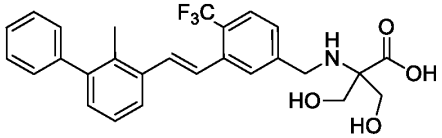
16



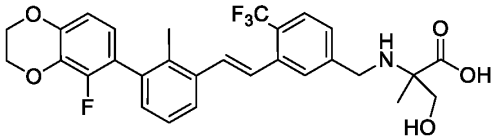
17



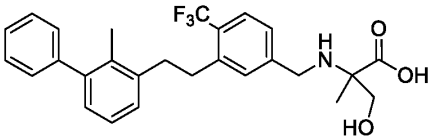
18



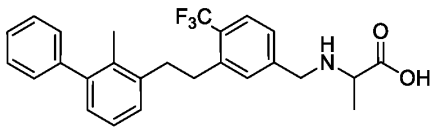
19



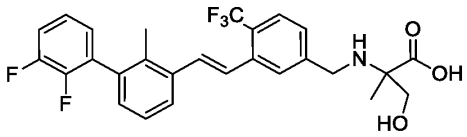
20

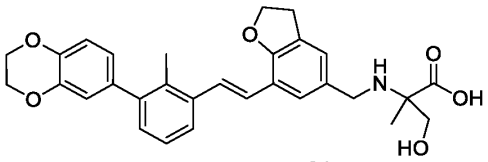


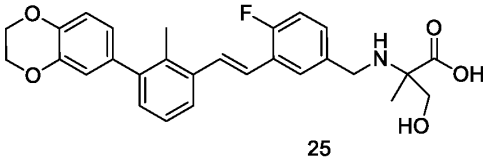
21

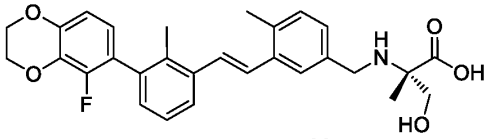


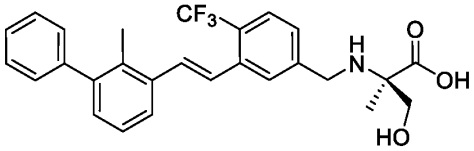
22

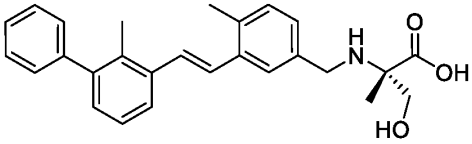

23

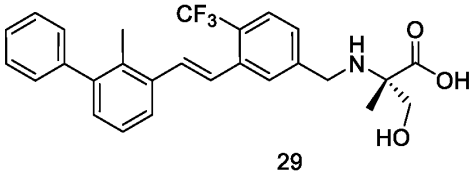

24

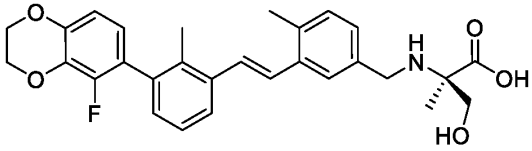

25

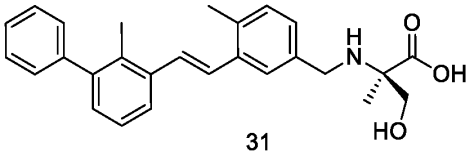

26

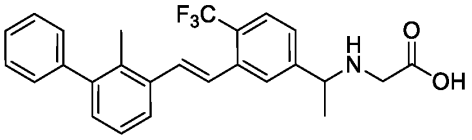

27

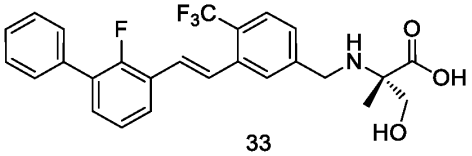

28

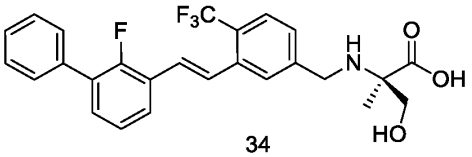

29

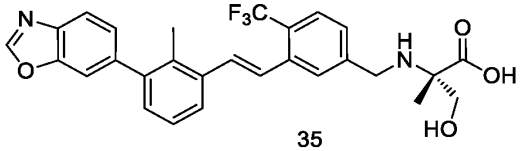

30

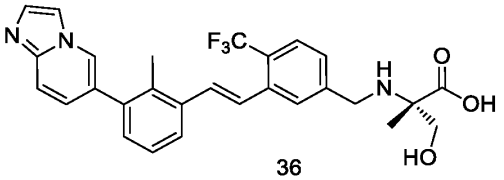

31

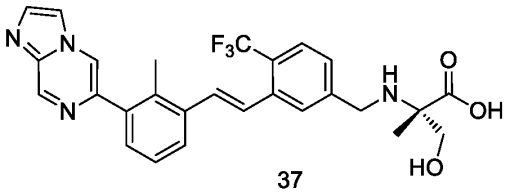

32

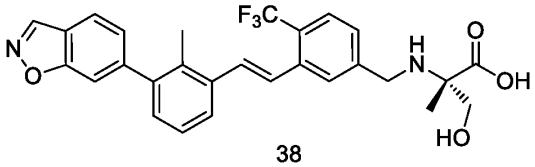

33

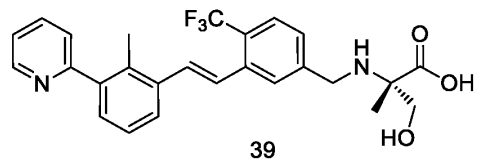

34


35

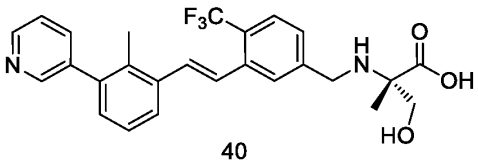

36


37

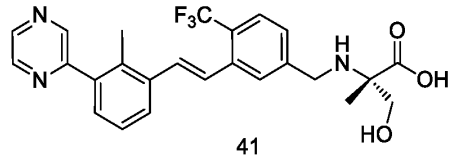

38



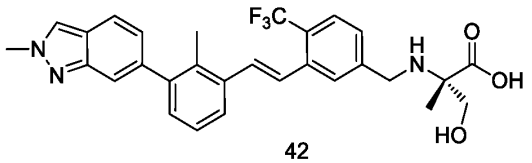
39



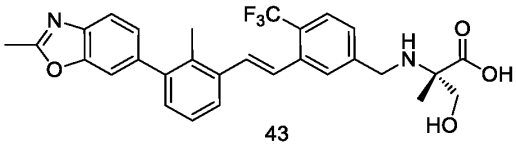
40



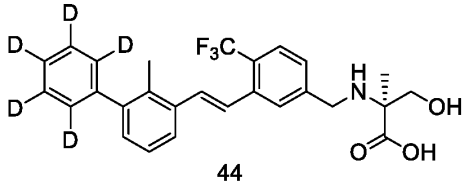
41



42



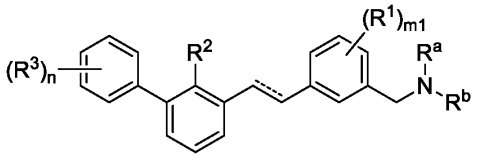
43



44

和 。

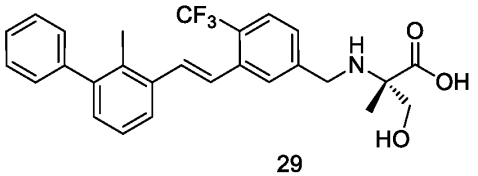
15. 如权利要求 5-14 中任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述的通式（I）所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物为通式（II）所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物：



（II）

其中，R^1、R^2、R^3、n、R^a 和 R^b 的定义均同权利要求 5 所述，m1 为 0、1 或 2。

16. 如权利要求 5-15 中任一项所述的药物组合物，其特征在于：所述的通式（I）所示的芳香乙烯或芳香乙基类衍生物为化合物 29

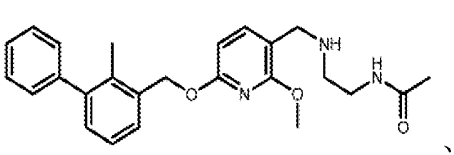


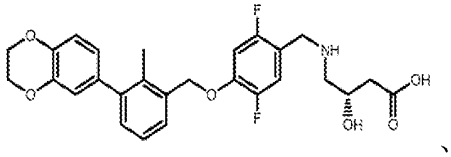
29 。

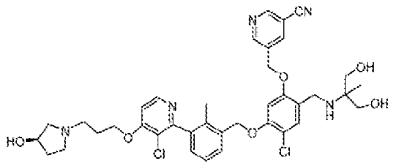
17. 如权利要求 16 所述的药物组合物，其特征在于：化合物 29 为口服剂型；

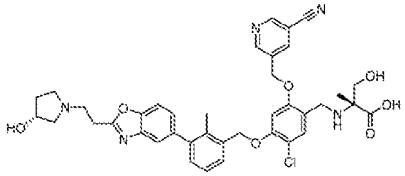
和/或，PD-L1 抗体为 Durvalumab，其为注射剂型。

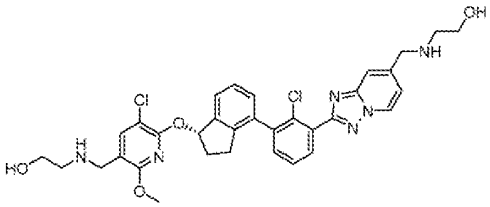
18. 如权利要求 1-4 中任一项所述的药物组合物，其特征在于：所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂为如下任一化合物或其药学上可接受的盐：

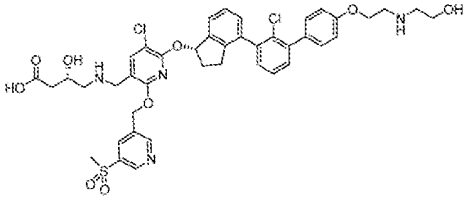


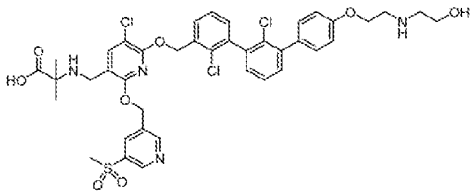


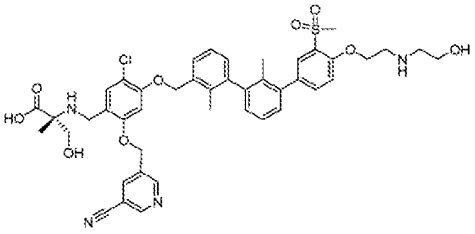


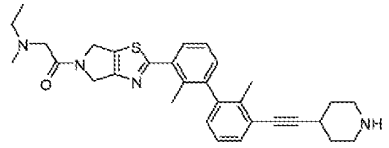


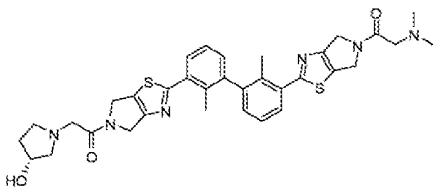


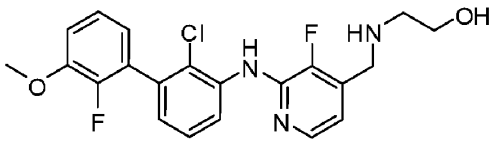


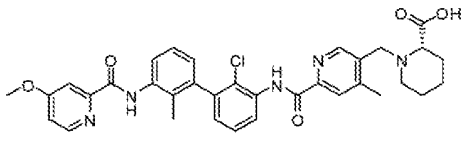


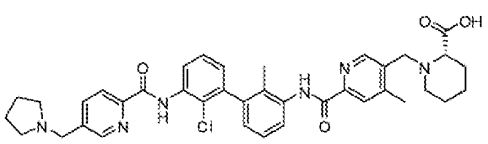


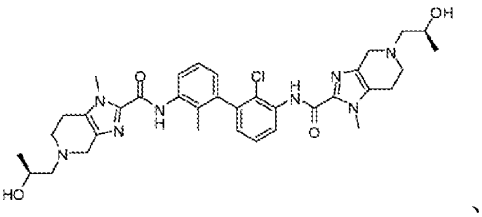


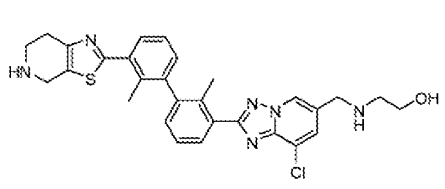


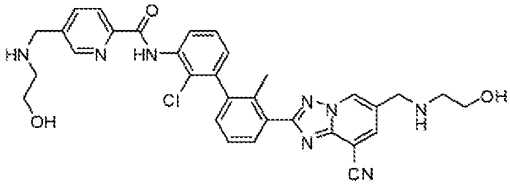


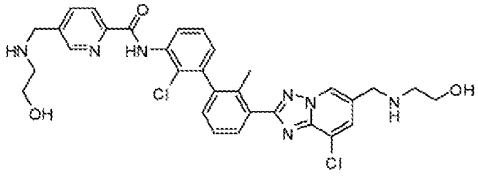


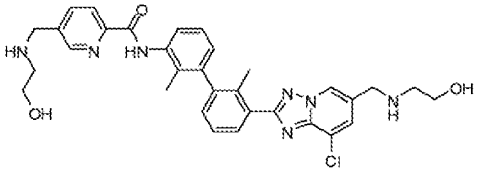


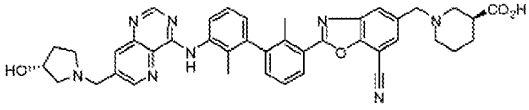


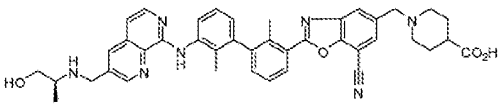


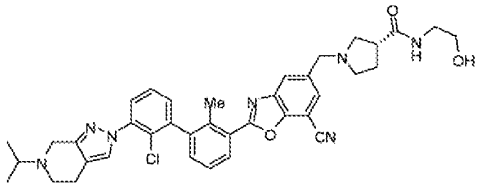


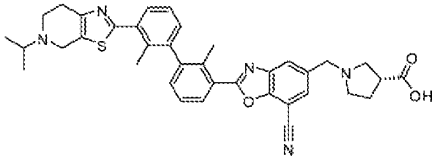


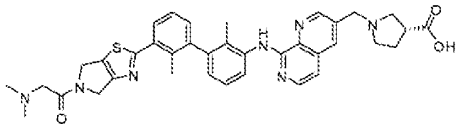


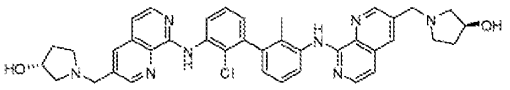


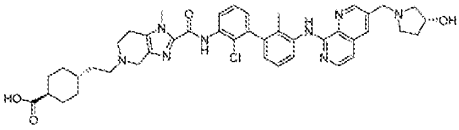


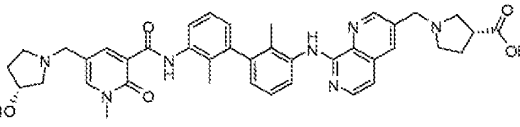


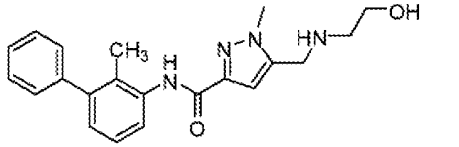


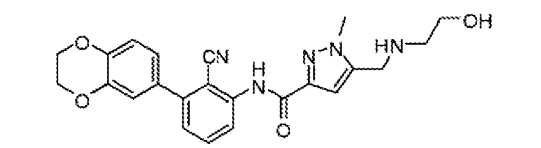


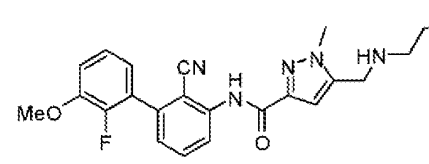


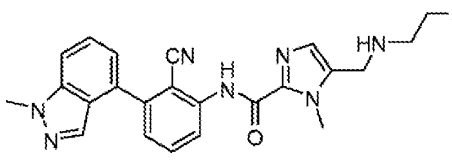




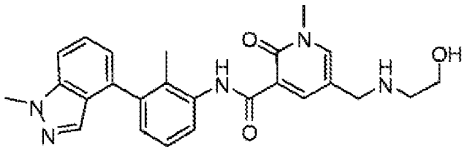


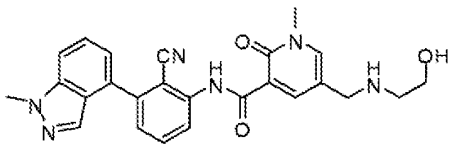


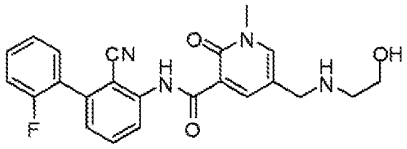


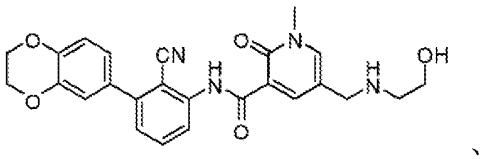


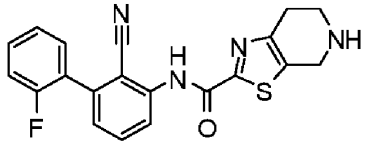


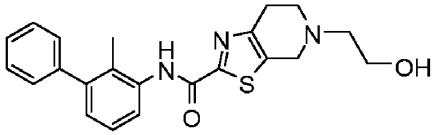


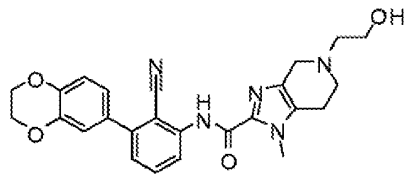


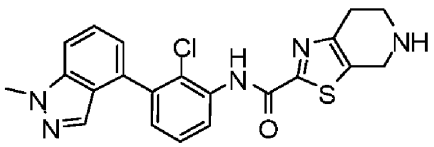


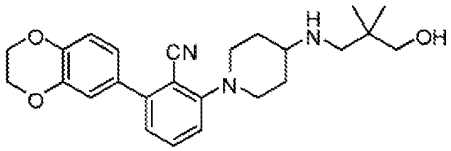


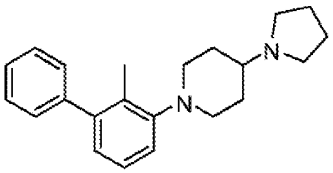


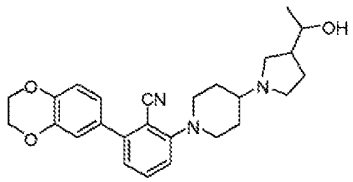


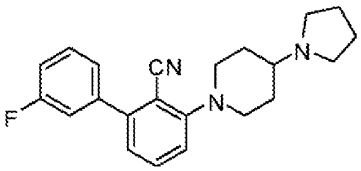


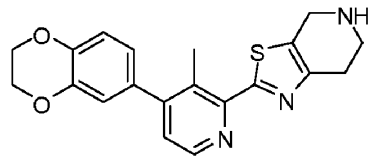


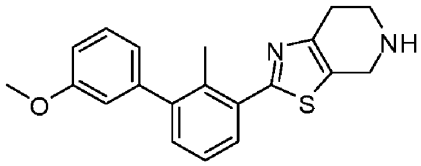


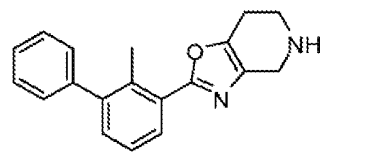


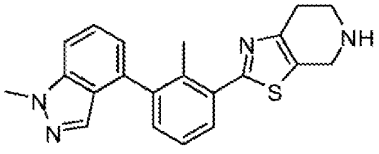


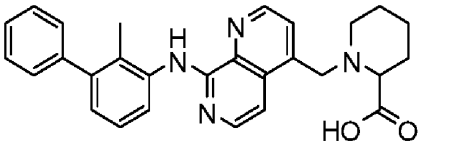


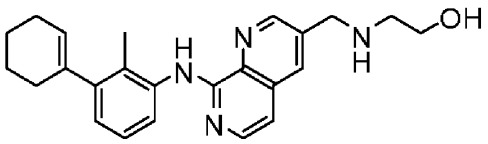


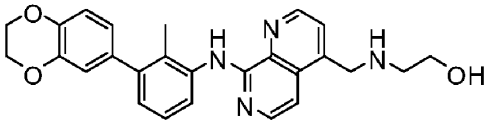


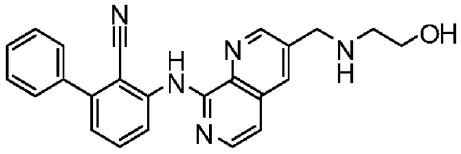


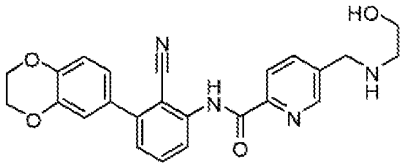


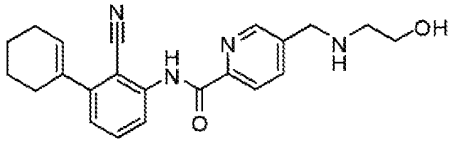


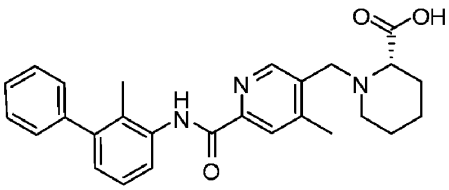


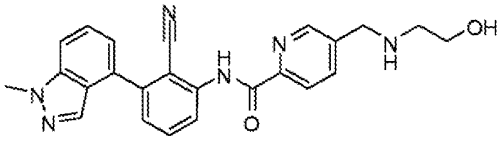


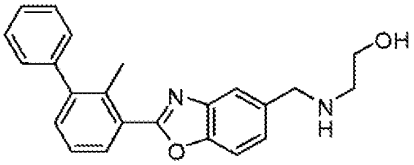


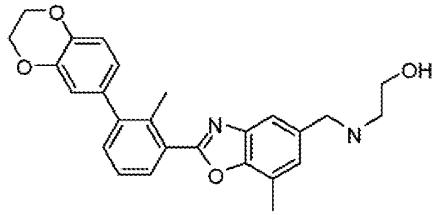


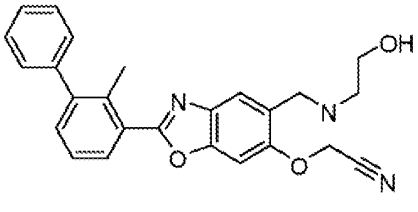


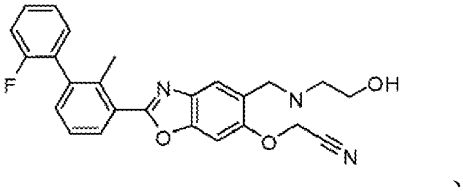


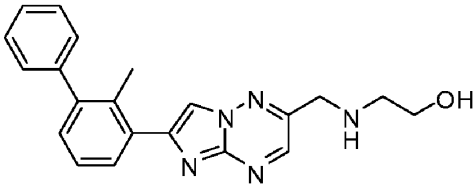


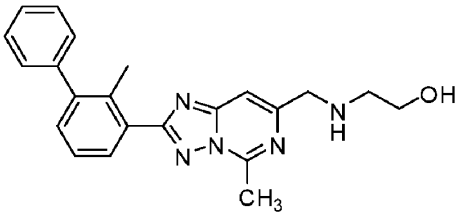


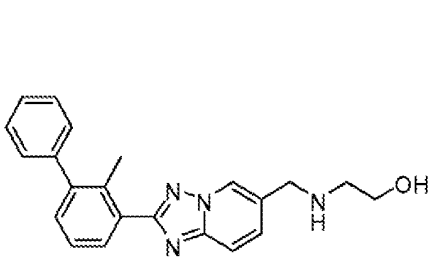


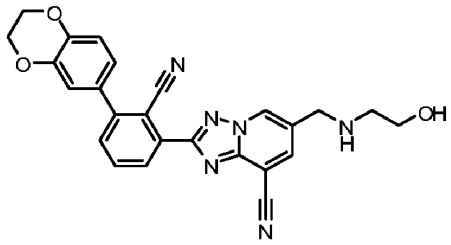


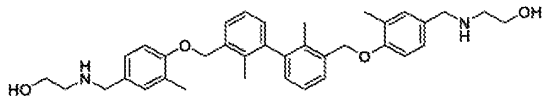


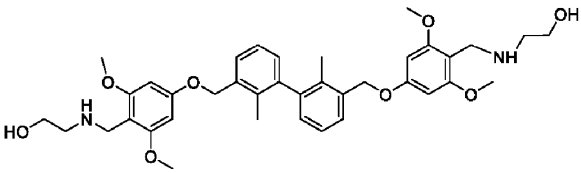


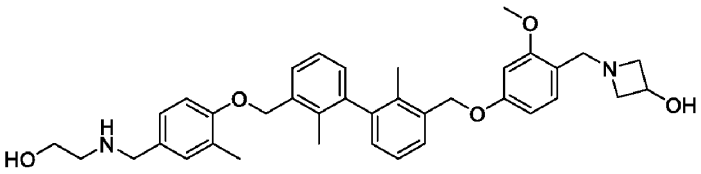


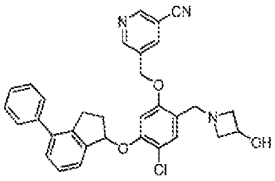


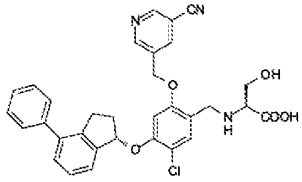


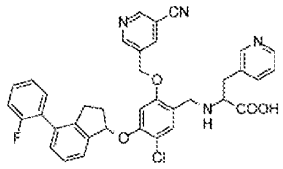


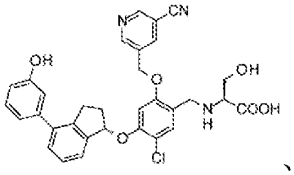


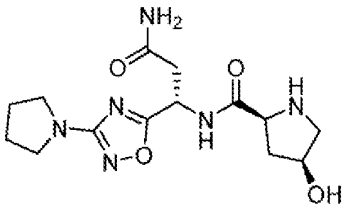


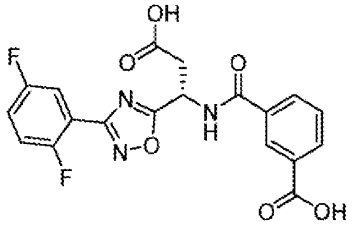


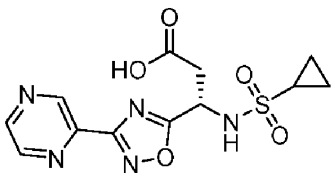


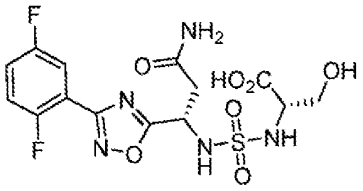


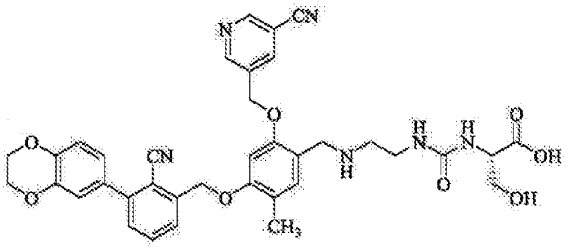


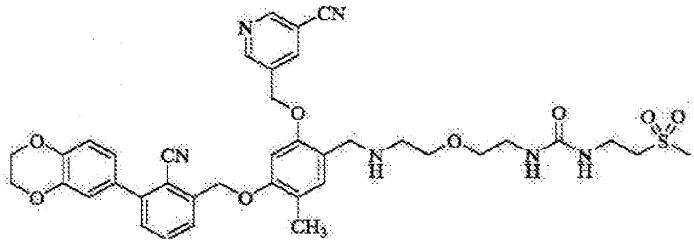


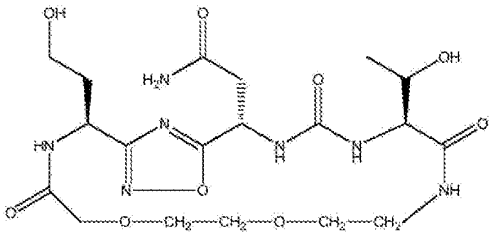


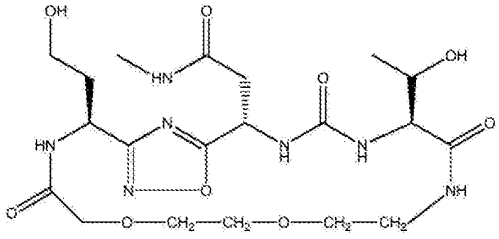


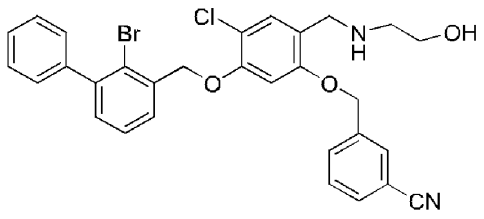


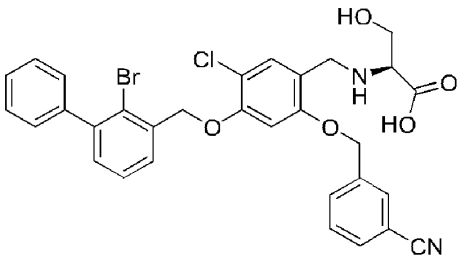


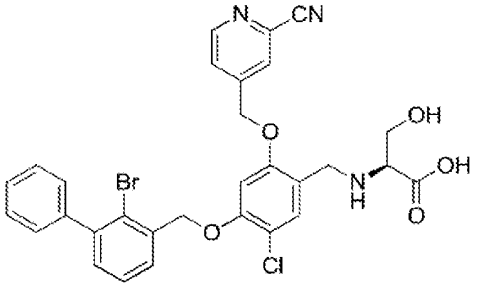


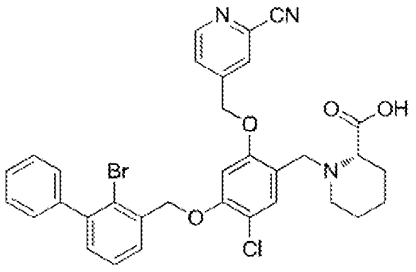


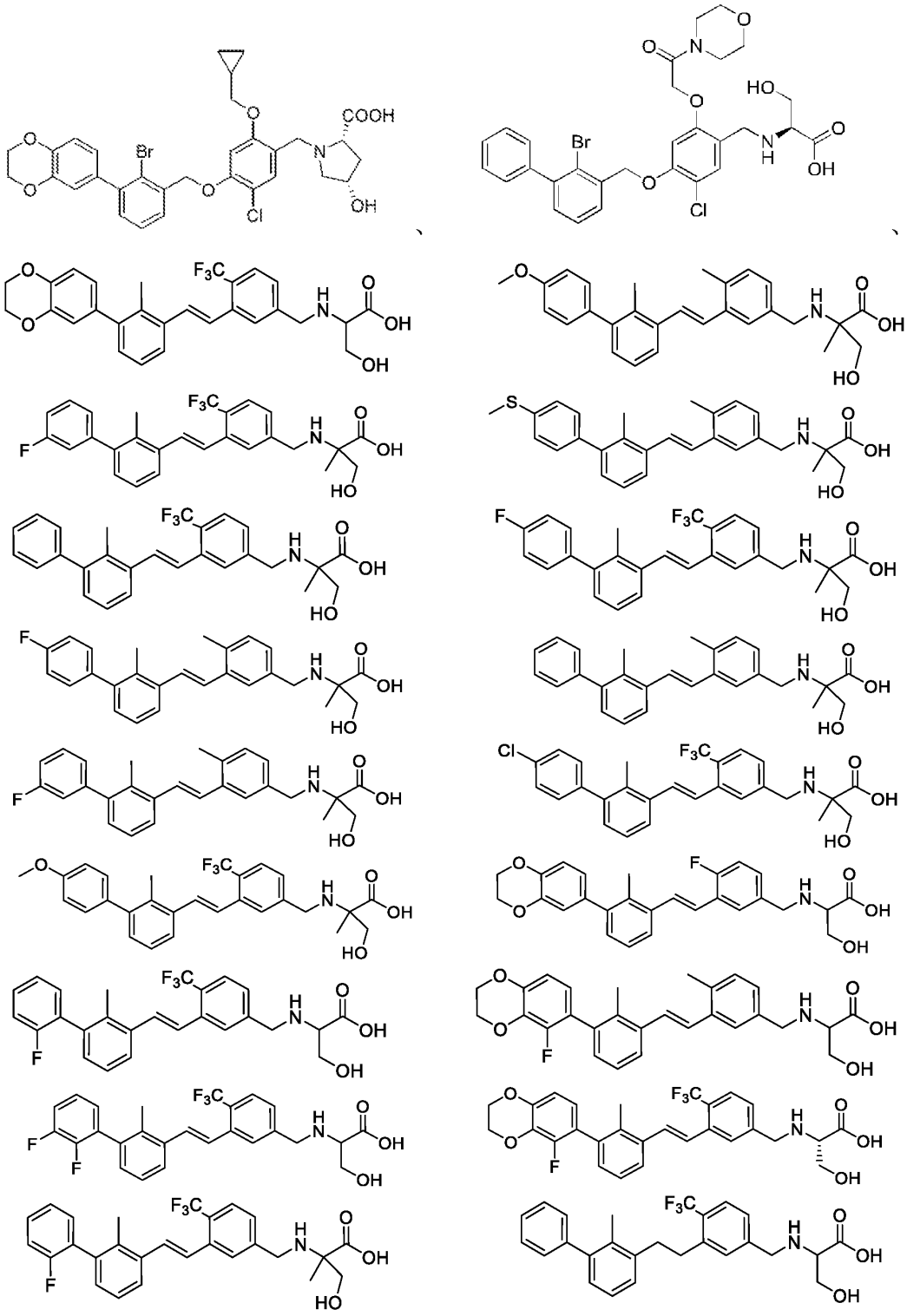


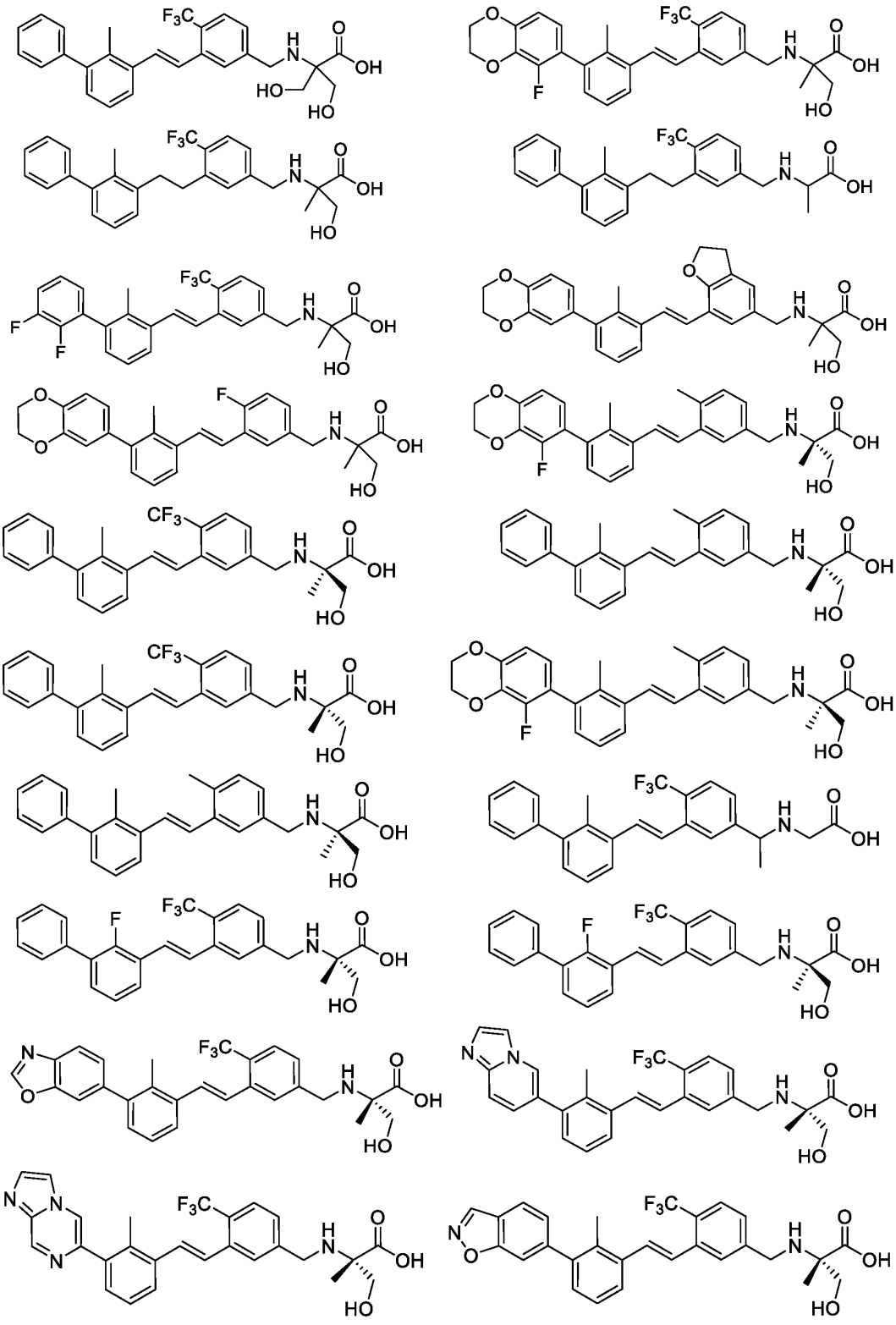


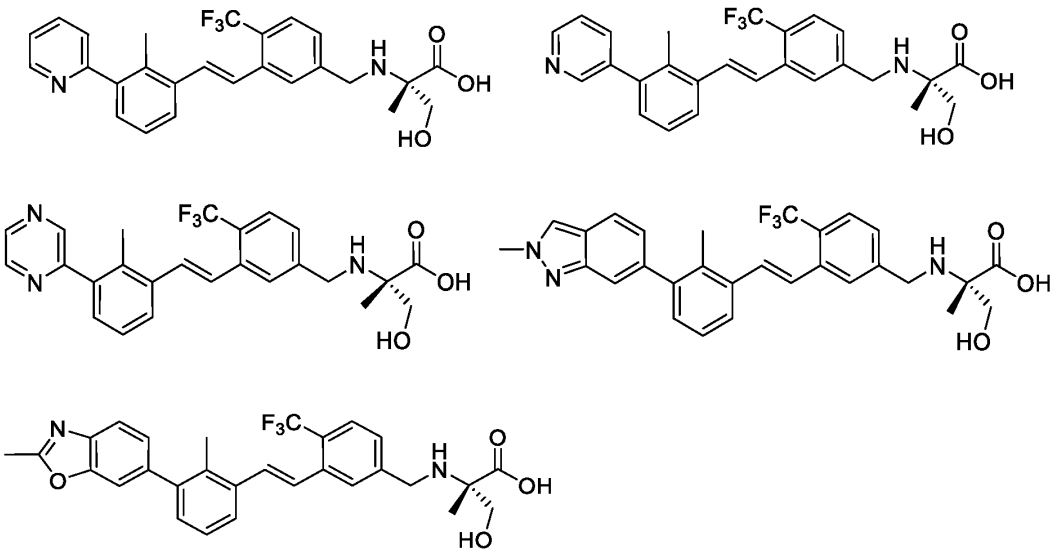












。

19. 如权利要求 1-18 中任一项所述的药物组合物，其特征在于：所述药物组合物还包含药学上可接受的载体；

和/或，所述 PD-L1 抗体和小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂存在于单一药物组合物中，或者分别存在于分开的单独药物组合物中。

20. 一种如权利要求 1-19 中任一项所述的药物组合物在制备治疗癌症的药物中的应用。

21. 如权利要求 20 所述的应用，其特征在于：所述癌症为肺癌、胃癌、结直肠癌、宫颈癌、卵巢癌、前列腺癌、乳腺癌、胰腺癌、肝癌、膀胱癌、肾癌、骨癌、皮肤癌、黑色素瘤、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、白血病或淋巴瘤，例如结直肠癌，例如结肠癌；

和/或，PD-L1 抗体和小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂同时给药或分开给药；

和/或，PD-L1 抗体经注射给药；

和/或，小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂经口服给药。