

联苯类化合物、其中间体、制备方法、药物组合物及应用

本申请要求申请日为 2018/11/2 的中国专利申请 201811301041.9 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本公开涉及一种联苯类化合物、其中间体、制备方法、药物组合物及应用。

背景技术

PD-1 (programmed death 1) 程序性死亡受体 1, 是一种重要的免疫抑制分子。其为 CD28 超家族成员, 最初是从凋亡的小鼠 T 细胞杂交瘤 2B4.11 克隆出来。以 PD-1 为靶点的免疫调节对抗肿瘤、抗感染、抗自身免疫性疾病及器官移植存活等均有重要的意义。其配体 PD-L1 也可作为靶点, 相应的抗体也可以起到相同的作用。

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

目前已经上市的 PD-1/PD-L1 抗体抑制剂有 BMS 的 Nivolumab (2014)、Merck 的 Lambrolizumab (2014) 和罗氏的 Atezolizumab (2016)。在研的 PD-1/PD-L1 抗体抑制剂有 Cure Tech 的 Pidilizumab、GSK 的 AMP-224 和阿斯利康 MEDI-4736。以上这些都是生物大分子, 而小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂目前还处于前期研发阶段, Curis 多肽类的 PD-L1 小分子抑制剂 AC-170 (WO2012168944, WO2015033299, WO2015033301,

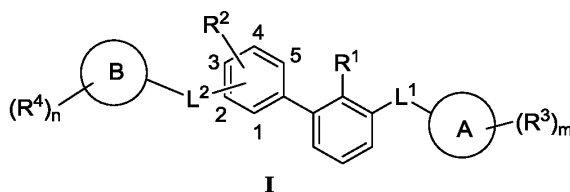
WO2015036927, WO2015044900)刚进入临床 I 期, BMS 苄基苯基醚类的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂 (WO2015034820, WO2015160641, WO2017066227, WO2018009505, WO2018044963, WO2018118848)还在临床前研究阶段, Incyte 也做了一系列的小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂 (WO2017070089, WO2017087777, WO2017106634, WO2017112730, WO2017192961, WO2017205464, WO2017222976, WO2018013789, WO2018044783, WO2018119221, WO2018119224, WO2018119263, WO2018219266, WO2018119286) 还处在临床前研究。相较于生物大分子, 小分子化合物能够穿过细胞膜作用于细胞内靶点, 所以应用范围广泛。其次, 小分子经化学修饰后往往具有良好的生物利用度和依从性, 有效避免消化肠道中酶类的分解失活。最后, 在生产工艺、剂型设计和给药方式等多种层面, 小分子的研究也颇为成熟。

目前现有技术中还未出现联苯类化合物作为小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂成功上市, 该现状亟待解决。

发明内容

本公开的目的是为了提供一种与现有技术完全不同的联苯类化合物、其中间体、制备方法、药物组合物及应用。本公开的联苯类化合物对 PD-1 和/或 PD-L1 具有明显抑制作用, 能够有效缓解或治疗癌症等相关疾病。

本公开提供了一种通式 I 所示的联苯类化合物、其药学上可接受的盐、互变异构体、内消旋体、外消旋体、立体异构体或药物前体:



其中,

环 A 和环 B 独立地为芳环或杂芳环;

L^1 和 L^2 独立地为化学键、炔基、 $-C(R^5)=C(R^6)-$ 或 $-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$ 、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基;

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 分别独立地为氢、氘、卤素、氰基、或取代或未取代的烷基;

R^1 和 R^2 独立地为氘、卤素、氰基或取代或未取代的烷基;

每个 R^3 和每个 R^4 独立地为氢、氘、羟基、 $-SR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、卤素、氰基、取代或未

取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COR}^{14}$ 、 $-\text{COOR}^{15}$ 或 $-\text{OCOR}^{16}$ ； R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地为氢、 C_1 - C_4 烷基、取代的 C_1 - C_4 烷基或 $-\text{COR}^a$ ， R^a 为氢、羟基、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷氧基；

R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 独立地为氢、 C_1 - C_4 烷基或取代的 C_1 - C_4 烷基；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 中，所述取代的 C_1 - C_4 烷基中的取代是指被 C_6 - C_{14} 芳基、取代的 C_6 - C_{14} 芳基、 C_1 - C_{10} 杂芳基和取代的 C_1 - C_{10} 杂芳基中的一个或多个取代；

L^1 和 L^2 中所述的取代的环烷基、所述的取代的杂环烷基、所述的取代的芳基、所述的取代的杂芳基、 R^1 和 R^2 中所述的取代的烷基、每个 R^3 和每个 R^4 中所述的取代的烷基

或所述的取代的烷氧基中的取代基选自卤素、氰基、 C_1 - C_4 烷基、羟基、、 C_6 - C_{14} 芳基、取代的 C_6 - C_{14} 芳基、 C_1 - C_{10} 杂芳基、取代的 C_1 - C_{10} 杂芳基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 羧基、 C_1 - C_4 酯基和 C_1 - C_4 酰胺基中的一个或多个；

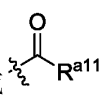
中， R^{17} 和 R^{18} 独立地为氢、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{14} 芳基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、或取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基；或者 R^{17} 、 R^{18} 和与它们相连接的氮原子一起形成一个取代或未取代的5-7元碳杂环；所述碳杂环中，杂原子为N，或N和O，杂原子数为1-4个；每个 R^{17} 和每个 R^{18} 相同或不同；

R^{17} 和 R^{18} 中所述的取代的 C_1 - C_4 烷基、所述的取代的 C_6 - C_{14} 芳基、所述的取代的 C_3 - C_6 环烷基、所述取代的 C_1 - C_4 烷氧基和所述的取代的5-7元碳杂环中的取代基选自卤素、氰基、 C_1 - C_4 烷基、取代的 C_1 - C_4 烷基、 C_6 - C_{14} 芳基、取代的 C_6 - C_{14} 芳基、 C_1 - C_{10} 杂芳基、

取代的 C_1 - C_{10} 杂芳基、羟基、、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 羧基、 C_1 - C_4 酯基和 C_1 - C_4 酰胺基中的一个或多个；

R^{17} 和 R^{18} 中，当所述的取代的 C_1 - C_4 烷基、所述的取代的 C_6 - C_{14} 芳基、所述的取代的 C_3 - C_6 环烷基、所述取代的 C_1 - C_4 烷氧基和所述的取代的5-7元碳杂环中的取代基为取代的 C_1 - C_4 烷基时，取代基中，所述的取代的 C_1 - C_4 烷基中的取代基选自卤素、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_6 - C_{14} 芳基、取代的 C_6 - C_{14} 芳基、 C_1 - C_{10} 杂芳基、取代的 C_1 - C_{10} 杂芳基、羟基、

、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 羧基、 C_1 - C_4 酯基和 C_1 - C_4 酰胺基中的一个或多个；

中, R^{a1} 和 R^{b1} 独立地为氢、C₁-C₄ 的烷基或 , R^{a11} 为 C₁-C₄ 的烷基;

上述所有 C₁-C₁₀ 杂芳基是指杂原子选自 N、O 和 S, 杂原子数为 1-4 个的 C₁-C₁₀ 杂芳基;

上述所有取代的 C₆-C₁₄ 芳基和取代的 C₁-C₁₀ 杂芳基中的取代基选自氰基、卤素、羟基、C₁-C₄ 烷基和 C₁-C₄ 烷氧基中的一个或多个;

当取代基为多个时, 所述的取代基相同或不同;

m 为 1、2 或 3;

n 为 1、2 或 3。

本公开中, 所有术语芳环是指任何稳定的在各环中可高达 7 个原子的单环或者双环碳环, 其中至少一个环是芳香环。所有术语芳环优选 C₆-C₂₀ 芳环, 更优选 C₆-C₁₄ 芳环, 最优选 C₆-C₁₀ 芳环。芳环的实例包括但不限于苯、萘、四氢萘、2,3-二氢化茚、联苯、菲、蒽或茚。

本公开中, 所有术语杂芳环是指表示各环中可高达 7 个原子的稳定单环或者二环, 其中至少一个环是芳香环并且含有 1-4 个选自 O、N、和 S 的杂原子。本公开中“杂芳环”优选是指杂原子选自 O、N 和 S, 杂原子个数为 1、2、3 或 4 个的 C₁-C₁₀ 的杂芳环, 进一步优选杂原子选自 O、N 和 S, 杂原子个数为 1、2、3 或 4 个的 C₁-C₈ 的杂芳环, 更优选杂原子选自 O、N 和 S, 杂原子个数为 1、2、3 或 4 个的 C₁-C₆ 的杂芳环。杂芳环的实例包括但不限于: 吡啶、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、吡咯、吡啶、二氢吡啶、苯并三唑、苯并咪唑、呋喃、噻吩、异噻唑、苯并噻吩、二氢苯并噻吩、苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并吡啶、噻吩、异氮杂茚、异噻吩、噻二唑、异噻唑、吡啶、吡嗪、吡啶并吡啶、四唑并吡啶、哒嗪、吡啶、萘啶、嘧啶、吡咯、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三唑、喹啉、四氢喹啉、二氢苯并咪唑、二氢苯并呋喃、二氢苯并噻唑和二氢噻吩。

本公开中, 所有术语环烷基优选 C₃-C₂₀ 环烷基, 更优选 C₃-C₁₀ 环烷基, 最优选 C₃-C₆ 环烷基。环烷基的实例包括但不限于: 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸烷和环十二烷基和环己烯基。

本公开中, 所有术语杂环烷基是指杂原子选自 O、N 和 S, 杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 C₂-C₁₀ 的非芳香环。本公开中, 杂环烷基优选杂原子选自 O、N 和 S, 杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 C₂-C₈ 的杂环烷基, 进一步优选杂原子选自 O、N 和 S, 杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 C₂-C₆ 的杂环烷基。杂环烷基的实例包括但不限于: 四氢吡喃基、氮杂环

丁烷基、1,4-二噁烷基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢呋喃基、二氢咪唑基、二氢吡啶基、二氢异噁唑基、二氢异噻唑基、二氢噁二唑基、二氢噻二唑基、二氢吡嗪基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢喹啉基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢氮杂环丁烷基、亚甲基二氧基苯甲酰基、四氢呋喃基、四氢噻吩基及其N-氧化物。

本公开中，所有术语芳基优选C₆-C₂₀芳基，更优选C₆-C₁₄芳基，最优选C₆-C₁₀芳基。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茚基、联苯基、菲基、蒽基和茚基（acenaphthyl）。

本公开中，所有术语杂芳基优选杂原子选自O、N和S，杂原子个数为1、2、3或4个的C₁-C₁₀的杂芳基，进一步优选杂原子选自O、N和S，杂原子个数为1、2、3或4个的C₁-C₈的杂芳基，更优选杂原子选自O、N和S，杂原子个数为1、2、3或4个的C₁-C₆的杂芳基。杂芳基的实例包括但不限于苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、呋唑基、呋啉基、噻吩基、咪唑基、二氢吡啶基、吡啶基、吡唑基、异苯并呋喃基、异氮杂茚基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、萘啶基、噁二唑基、噁唑基、噁唑啉、异噁唑啉、氧环丁基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并吡啶基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、四唑基、四唑并吡啶基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基和三唑基。

本公开中，所有术语卤素优选氟、氯、溴或碘。

本公开中，所有术语烷基包括1-20个碳原子的支链和直链的饱和脂肪族基，优选1-10个碳原子，更优选1-8个碳原子。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、4,4-二甲基戊基、2,2,4-三甲基戊基、十一烷基、十二烷基，及它们的各种异构体。本公开中烷基优选C₁-C₄烷基，更优选甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。

本公开中，所有术语烷氧基表示通过氧桥连接的具有所述碳原子数目的环状或者非环状烷基。由此，烷氧基包含以上烷基和环烷基的定义。本公开中烷氧基优选C₁-C₄烷氧基，更优选甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基或叔丁氧基。

本公开中，所有术语5-7元碳杂环是指杂原子选自O、N和S，杂原子数为1、2、3或4个，碳原子数为1、2、3、4、5或6个的5-7元碳杂环。所述的5-7元碳杂环中环原子为5、6或7个。本公开中，所述的5-7元碳杂环包括但不限于：氮杂环丁烷基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢咪唑基、二氢吡啶基、二氢异噁唑基、二氢异噻唑基、二氢噁二唑基、二氢噻二唑基、二氢吡嗪基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、二

氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢喹啉基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢三唑基和二氢氮杂环丁烷基。

在一优选实施方案中， L^1 为炔基、 $-C(R^5)=C(R^6)-$ 、 $-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$ 、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基，优选炔基、 $-C(R^5)=C(R^6)-$ 或 $-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$ ，更优选 $-C(R^5)=C(R^6)-$ ，最优选 $-CH=CH-$ 。

在一优选实施方案中， L^2 为炔基、 $-C(R^5)=C(R^6)-$ 、 $-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$ 、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基，优选炔基、 $-C(R^5)=C(R^6)-$ 或 $-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$ ，更优选 $-C(R^5)=C(R^6)-$ ，最优选 $-CH=CH-$ 。

在一优选实施方案中， L^2 不存在。

在一优选实施方案中， R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 分别独立地为氢或氘。

在一优选实施方案中， R^1 为卤素，例如 F、Cl、Br 或 I。

在一优选实施方案中， R^1 为氰基。

在一优选实施方案中， R^1 为烷基，优选 C_1 - C_4 烷基，更优选甲基。

在一优选实施方案中， R^1 为取代的烷基。所述的取代的烷基中的取代基优选卤素或羟基。 R^1 优选被卤素取代的烷基，所述的被卤素取代的烷基优选被 F、Cl、Br 和 I 中的一个或多个取代的 C_1 - C_4 烷基，更优选 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$ 。

在一优选实施方案中， R^2 为氘。

在一优选实施方案中， R^2 为卤素，例如 F、Cl、Br 或 I。

在一优选实施方案中， R^2 为氰基。

在一优选实施方案中， R^2 为烷基，优选 C_1 - C_4 烷基，更优选甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。

在一优选实施方案中， R^2 为取代的烷基，优选取代的 C_1 - C_4 烷基。所述的取代的烷基中的取代基优选卤素、氰基、 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 酯基和 C_1 - C_4 酰胺基中的一个或多个，当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同。所述的被卤素取代的烷基优选被 F、Cl、Br 和 I 中的一个或多个取代的 C_1 - C_4 烷基，更优选 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$ 。

在一优选实施方案中， R^2 在苯环 1 位。

在一优选实施方案中， R^3 和 R^4 优选独立地为氘、卤素、氰基、 $-SR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基。

在一优选实施方案中， R^3 和 R^4 优选独立地为氘、卤素、氰基、 $-SR^{11}$ 、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基。

在一优选实施方案中， R^3 和 R^4 优选 $-SR^{11}$ ， R^{11} 为取代的 C_1 - C_4 烷基。

在一优选实施方案中， R^3 和 R^4 优选卤素。

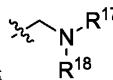
在一优选实施方案中， R^3 和 R^4 优选取代或未取代的烷基。所述的取代的烷基中的取

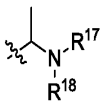
代基优选被卤素、氰基、羟基、、 C_6 - C_{14} 芳基、取代的 C_6 - C_{14} 芳基、 C_1 - C_{10} 杂芳基、取代的 C_1 - C_{10} 杂芳基、 C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 羧基中的一个或多个取代。当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同。

在一优选实施方案中， R^3 和 R^4 优选取代的烷基。所述的取代的烷基中的取代基优选

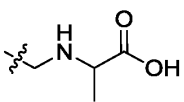
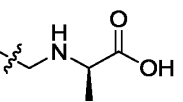
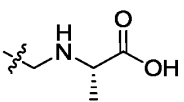
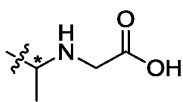
被卤素、、取代的 C_6 - C_{14} 芳基和取代的 C_1 - C_{10} 杂芳基中的一个或多个取代。当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同。

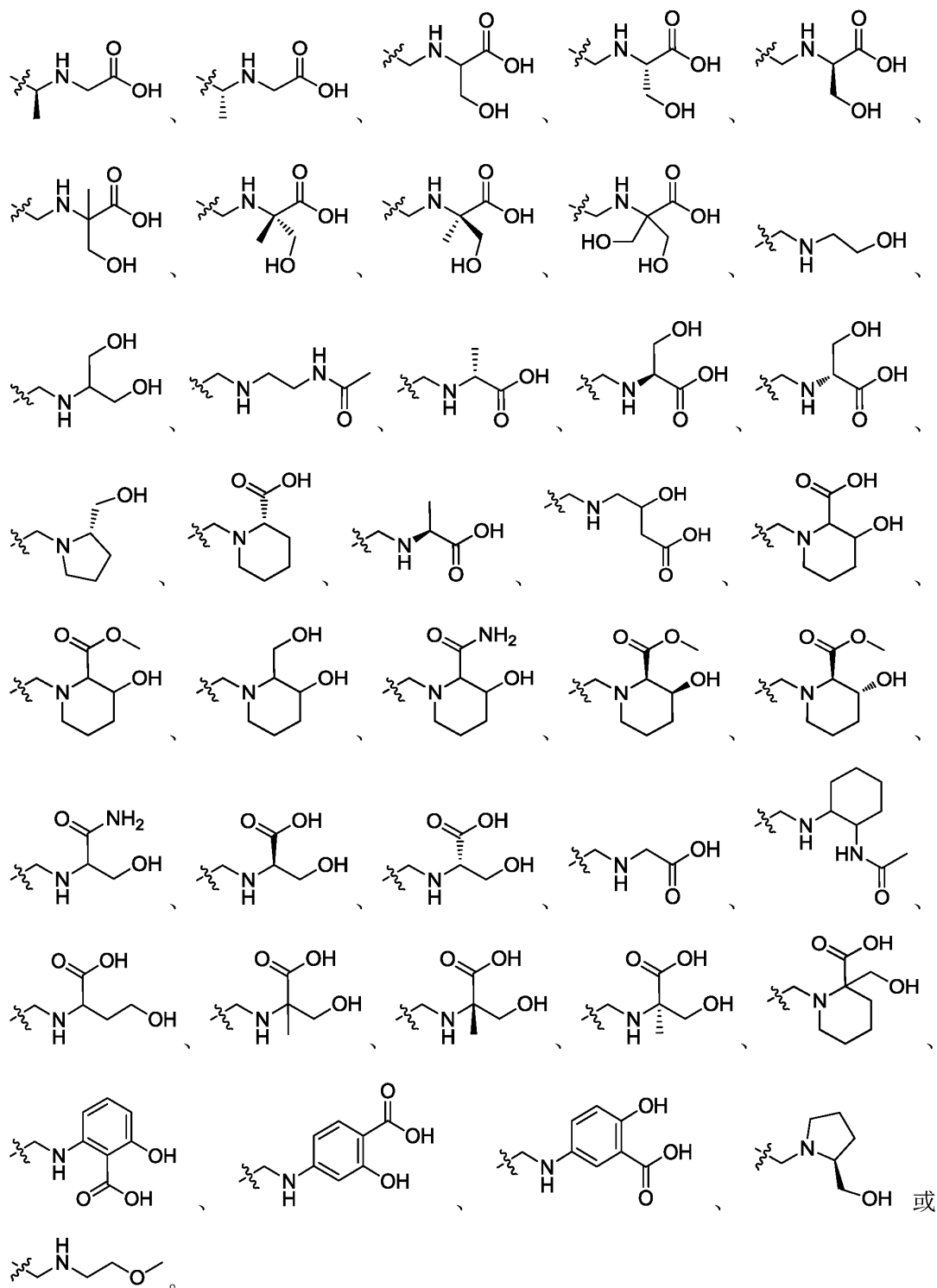
在一优选实施方案中， R^3 和 R^4 优选被卤素取代的烷基。所述的被卤素取代的烷基优选被 F、Cl、Br 和 I 中的一个或多个取代的 C_1 - C_4 烷基，优选 $-CF_3$ 。

在一优选实施方案中， R^3 和 R^4 优选被取代的烷基。所述的被取代的烷基优选被取代的 C_1 - C_4 的烷基。所述的被取代的 C_1 - C_4 的烷基优选

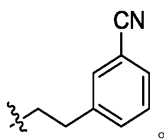
或，其中， R^{17} 和 R^{18} 一个为 H，另一个为被羟基和/或羧基取代的烷基。

在一优选实施方式中， R^{17} 和 R^{18} 一个为 H，另一个为被 C_1 - C_4 烷氧基、羟基和羧基中的一个或多个取代的烷基。

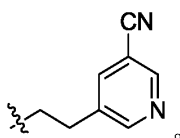
在一优选实施方案中，当 R^3 和 R^4 为被取代的烷基时，所述的被取代的烷基优选、、、、



在一优选实施方案中， R^3 或 R^4 优选被取代的 C_6-C_{14} 芳基取代的烷基，更优选



在一优选实施方案中， R^3 或 R^4 优选被取代的 C_1 - C_{10} 杂芳基取代的烷基，更优选



在一优选实施方式中，当 R^3 为取代或未取代的烷基（被  取代的烷基）时， R^3 位于环 A 上与 L^1 相连的原子的间位或对位。

在一优选实施方式中，当 R^4 为取代或未取代的烷基（例如被  取代的烷基）时， R^4 位于环 B 上与 L^2 相连的原子的间位或对位。

在一优选实施方式中，当 R^3 为取代或未取代的烷基（例如被  取代的烷基）时，环 A 上还可有 0、1 或 2 个取代基。当还可有 1 个取代基时，该取代基位于取代或未取代的烷基（例如被  取代的烷基）的对位、间位或邻位。

在一优选实施方式中，当 R^4 为取代或未取代的烷基（例如被  取代的烷基）时，环 B 上还可有 0、1 或 2 个取代基。当还可有 1 个取代基时，该取代基位于取代或未取代的烷基（例如被  取代的烷基）的对位、间位或邻位。

在一优选实施方案中， R^3 和 R^4 为取代或未取代的烷氧基。所述的取代的烷氧基中的

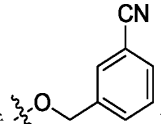
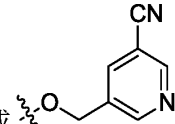
取代基优选被卤素、氰基、羟基、、 C_6 - C_{14} 芳基、取代的 C_6 - C_{14} 芳基、 C_1 - C_{10} 杂芳

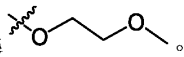
基和取代的 C₁-C₁₀ 杂芳基中的一个或多个取代。当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同。

在一优选实施方案中，R³ 和 R⁴ 为取代或未取代的烷氧基。所述的取代的烷氧基中的

取代基优选被卤素、氰基、羟基、、C₆-C₁₄ 芳基、取代的 C₆-C₁₄ 芳基、C₁-C₁₀ 杂芳基、取代的 C₁-C₁₀ 杂芳基和 C₁-C₄ 烷氧基中的一个或多个取代。当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同。

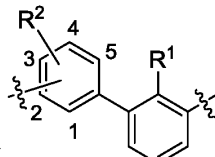
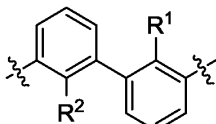
在一优选实施方案中，R³ 和 R⁴ 为取代的烷氧基，所述的取代的烷氧基中的取代基优选被 C₁-C₁₀ 杂芳基和取代的 C₁-C₁₀ 杂芳基中的一个或多个取代，当取代基为多个时，所

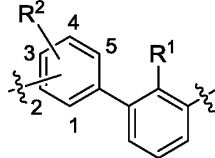
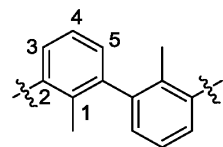
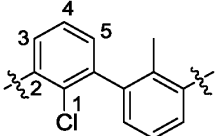
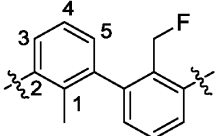
述的取代基相同或不同。所述的取代的烷氧基优选  或 .

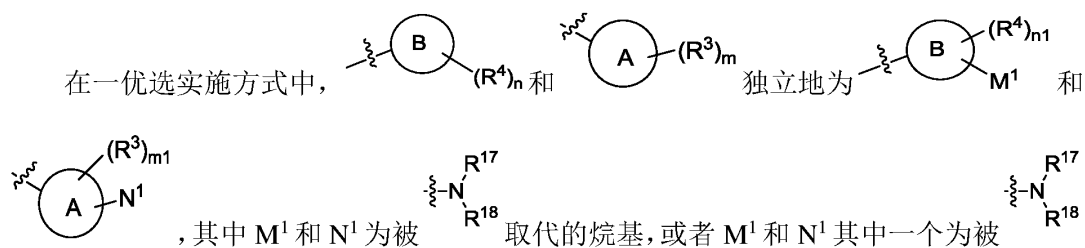
在一优选实施方案中，R³ 和 R⁴ 优选取代的烷氧基，所述的取代的烷氧基中的取代基优选被 C₁-C₄ 烷氧基取代。所述的取代的烷氧基优选 .

在一优选实施方式中，当 R³ 为取代或未取代的烷氧基时，R³ 位于环 A 上与 L¹ 相连的原子的邻位或间位。

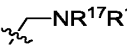
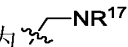
在一优选实施方式中，当 R⁴ 为取代或未取代的烷氧基时，R⁴ 位于环 B 上与 L² 相连的原子的邻位或间位。

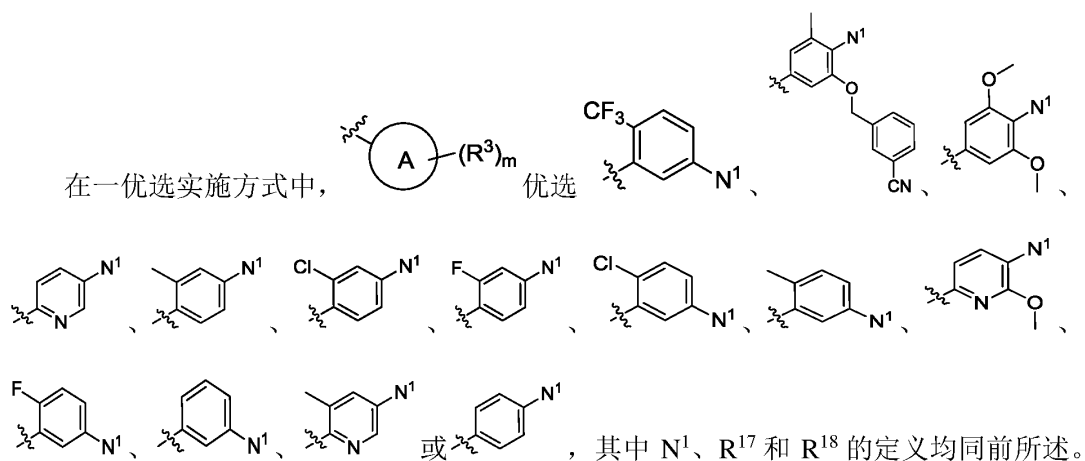
在一优选实施方式中，基团  优选 ，其中，R¹ 和 R² 的定义均同前所述。

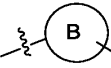
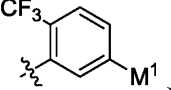
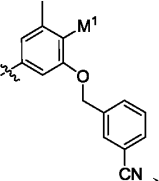
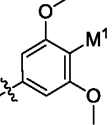
在一优选实施方式中，基团  优选 、 或 .

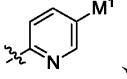
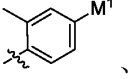
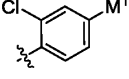
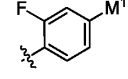
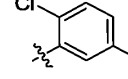
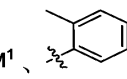
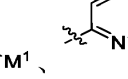
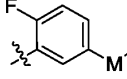
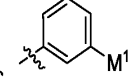
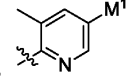
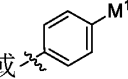


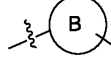
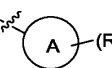
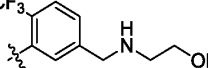
优选地，M¹ 和 N¹ 为，或者 M¹ 和 N¹ 其中一个为，另一个为被 C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₁₀ 杂芳基和取代的 C₁-C₁₀ 杂芳基中的一个或多个取代的烷氧基；R³ 和 R⁴ 优选氢、卤素、烷基、被卤素取代的烷基、烷氧基或取代的烷氧基，所述的取代的烷氧基中的取代基优选被 C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₁₀ 杂芳基和取代的 C₁-C₁₀ 杂芳基中的一个或多个取代；R¹⁷ 和 R¹⁸ 的定义均同前所述。

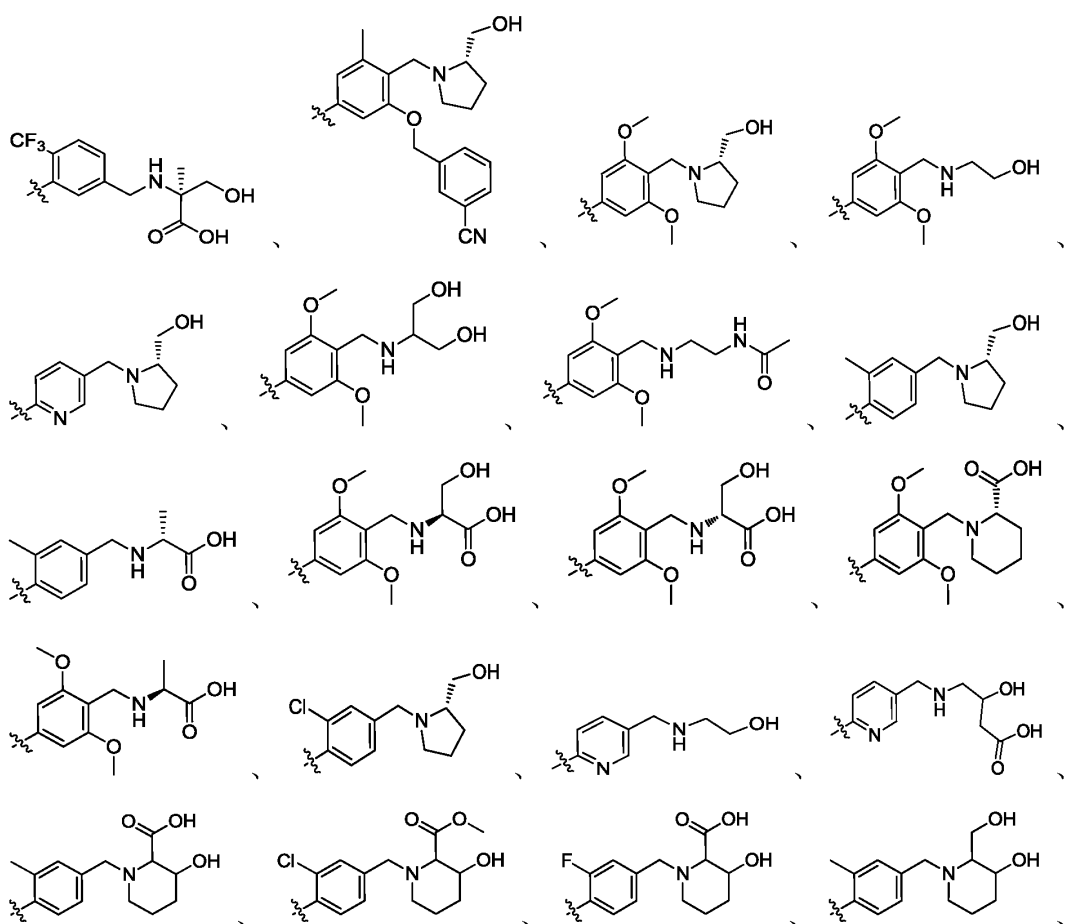
更优选地，M¹ 和 N¹ 为，或者 M¹ 和 N¹ 其中一个为，另一个为被 C₁-C₄ 烷氧基取代的烷氧基；R³ 和 R⁴ 优选卤素、烷基、被卤素取代的烷基、烷氧基或被 C₁-C₄ 烷氧基取代的烷氧基；R¹⁷ 和 R¹⁸ 的定义均同前所述。

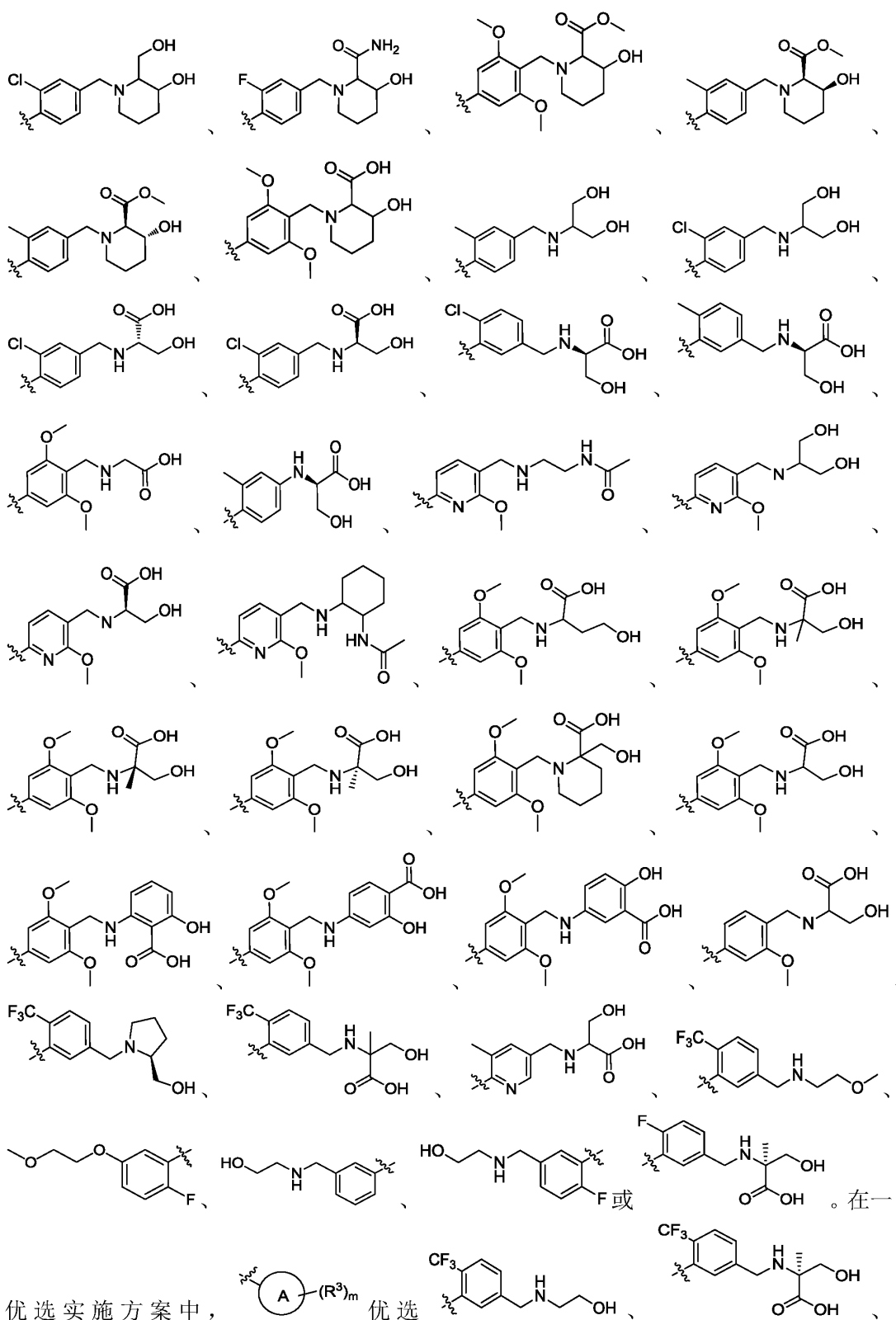


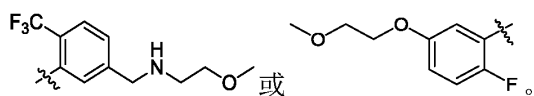
在一优选实施方式中， (R⁴)_n 优选 、、、

、、、、、、、
、、 或 ，其中 M¹、R¹⁷ 和 R¹⁸ 的定义均同前所述。

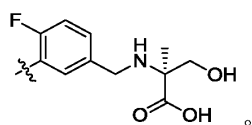
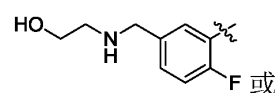
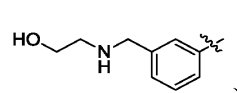
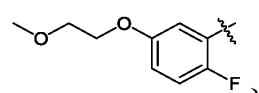
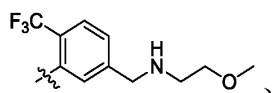
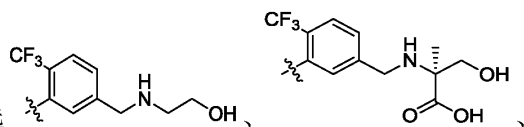
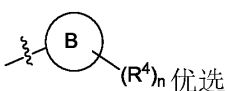
在一优选实施方式中， (R⁴)_n 和  (R³)_m 独立地优选 、



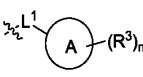
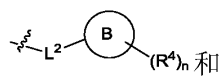




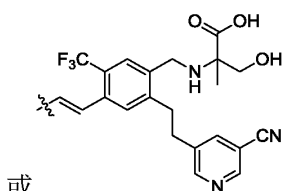
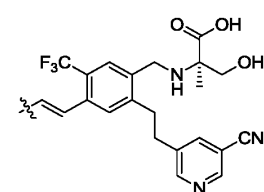
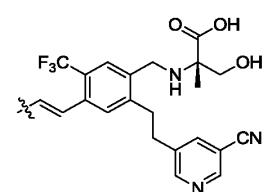
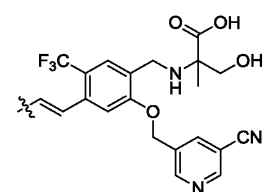
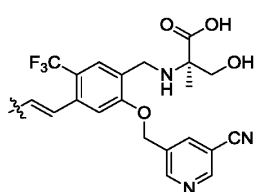
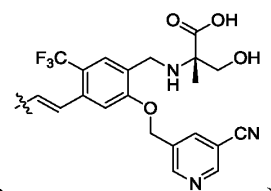
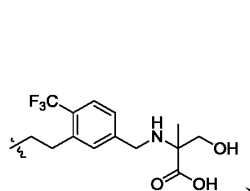
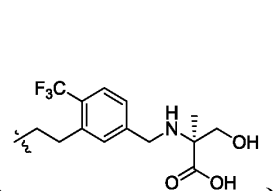
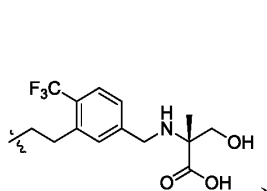
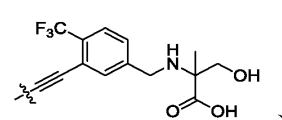
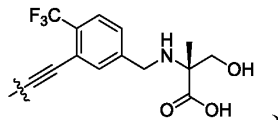
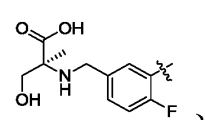
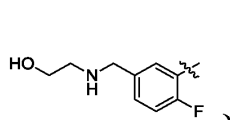
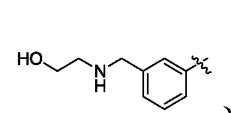
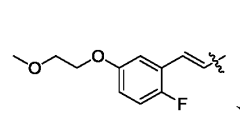
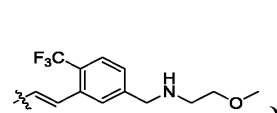
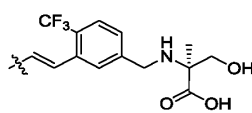
在一优选实施方式中,



在一优选实施方式中,



独立地优选



在一优选实施方案中,

L^1 为炔基、 $-C(R^5)=C(R^6)-$ 或 $-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$,

L^2 为炔基、 $-C(R^5)=C(R^6)-$ 、 $-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$ 或不存在,

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 分别独立地为氢或氘,

R^1 为卤素、或取代或未取代的烷基,

R^2 为卤素、或取代或未取代的烷基, 和

R^3 和 R^4 独立地为氘、卤素、氰基、 $-SR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基。

在一优选实施方案中,

L^1 为炔基、 $-C(R^5)=C(R^6)-$ 或 $-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$,

L^2 为炔基、 $-C(R^5)=C(R^6)-$ 、 $-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$ 或不存在,

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 分别独立地为氢或氘,

R^1 为卤素、或取代或未取代的烷基,

R^2 为卤素、或取代或未取代的烷基, 和

R^3 和 R^4 独立地为卤素、 $-SR^{11}$ 、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基; R^{11}

为取代的 C_1 - C_4 烷基; 所述的取代的烷基中的取代基为被卤素、氰基、羟基、、 C_6 - C_{14} 芳基、取代的 C_6 - C_{14} 芳基、 C_1 - C_{10} 杂芳基、取代的 C_1 - C_{10} 杂芳基、 C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 羧基中的一个或多个取代; 所述的取代的烷氧基中的取代基为被卤素、氰基、羟基、

、 C_6 - C_{14} 芳基、取代的 C_6 - C_{14} 芳基、 C_1 - C_{10} 杂芳基和取代的 C_1 - C_{10} 杂芳基中的一个或多个取代; 当取代基为多个时, 所述的取代基相同或不同。

在一优选实施方案中,

L^1 为炔基、 $-C(R^5)=C(R^6)-$ 或 $-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$,

L^2 为炔基、 $-C(R^5)=C(R^6)-$ 、 $-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$ 或不存在,

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 分别独立地为氢或氘;

R^1 为卤素、取代或未取代的烷基;

R^2 为卤素或烷基,

R^3 和 R^4 独立地为卤素、 $-SR^{11}$ 、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基; R^{11}

为取代的 C_1 - C_4 烷基; 所述的取代的烷基中的取代基为被卤素、、取代的 C_6 - C_{14} 芳

基和取代的 C₁-C₁₀ 杂芳基中的一个或多个取代；所述的取代的烷氧基中的取代基优选被 C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₁₀ 杂芳基和取代的 C₁-C₁₀ 杂芳基中的一个或多个取代；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同。

在一优选实施方案中，

L¹ 为 -C(R⁵)=C(R⁶)- (优选 -CH=CH-),

L² 为 -C(R⁵)=C(R⁶)- 或不存在 (优选 -CH=CH-),

R⁵ 和 R⁶ 独立地为氢或氘，

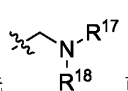
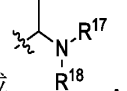
R¹ 为卤素、烷基 (优选 C₁-C₄ 烷基，更优选甲基)、或被卤素取代的烷基，

R² 为卤素或烷基 (优选 C₁-C₄ 烷基，更优选甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基)，

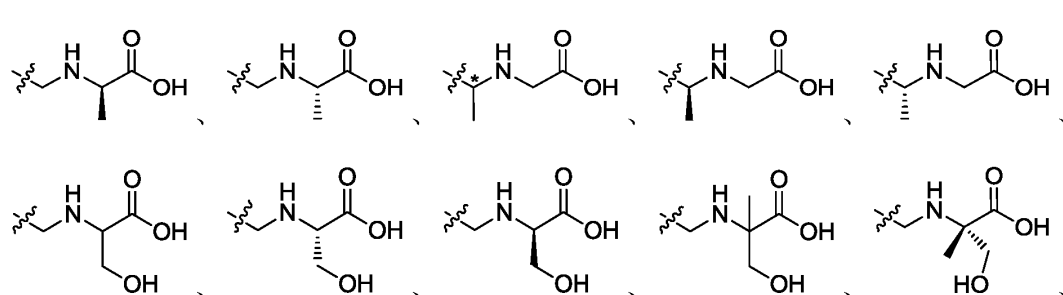
R³ 和 R⁴ 独立地为卤素、-SR¹¹、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基；R¹¹

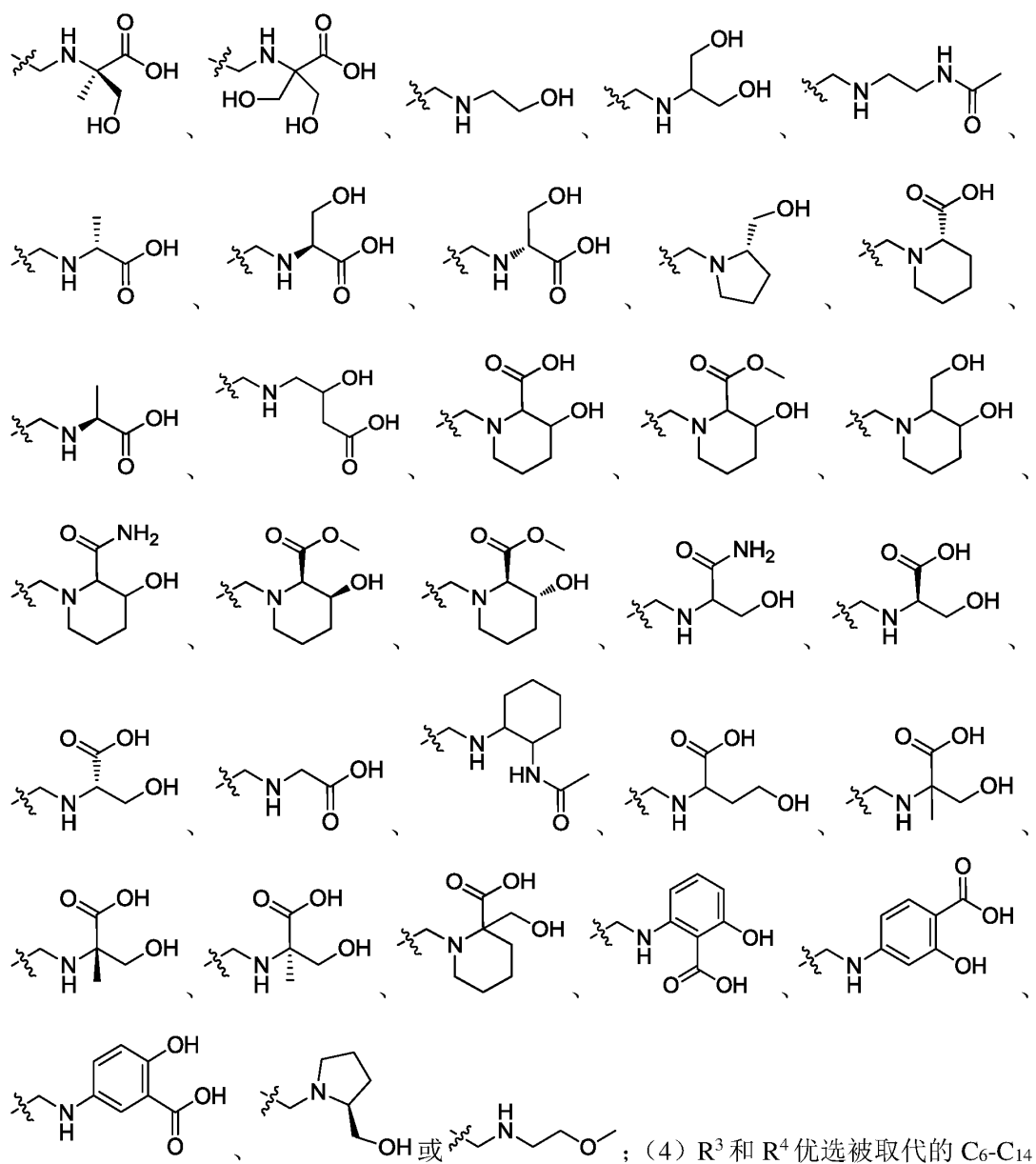
为取代的 C₁-C₄ 烷基；所述的取代的烷基中的取代基优选被卤素、、取代的 C₆-C₁₄ 芳基和取代的 C₁-C₁₀ 杂芳基中的一个或多个取代 (进一步地 R³ 和 R⁴ 定义如下: (1) R³ 和 R⁴ 优选 -SR¹¹, R¹¹ 为取代的 C₁-C₄ 烷基; (2) R³ 和 R⁴ 优选被卤素取代的烷基; 所述的被卤素取代的烷基优选被 F、Cl、Br 和 I 中的一个或多个取代的 C₁-C₄ 烷基, 优选 -CF₃;

(3) R³ 和 R⁴ 优选被  取代的烷基; 所述的被  取代的烷基优选被  取代

的 C₁-C₄ 的烷基; 所述的被  取代的 C₁-C₄ 的烷基优选  或  , 其中, R¹⁷ 和 R¹⁸ 一个为 H, 另一个为被 C₁-C₄ 烷氧基、羟基和羧基中的一个或多个取代的烷基;

当 R³ 和 R⁴ 为被  取代的烷基时, 所述的被  取代的烷基优选

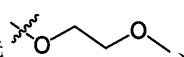
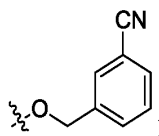
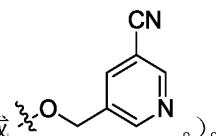




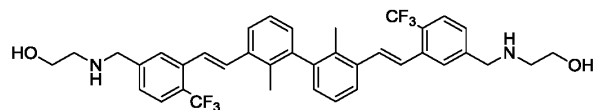
芳基取代的烷基，更优选 ；(5) R³ 和 R⁴ 优选被取代的 C₁-C₁₀ 杂芳基取代的

烷基，更优选 ；(6) R³ 和 R⁴ 优选取代的烷氧基，所述的取代的烷氧基中的

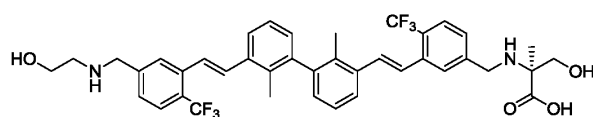
取代基优选被 C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₁₀ 杂芳基和取代的 C₁-C₁₀ 杂芳基中的一个或多个取代，

所述的取代的烷氧基优选 、 或 。

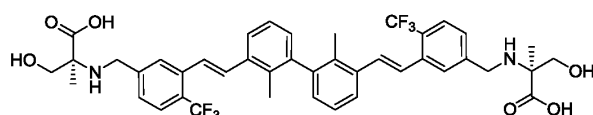
本公开中所述的通式 I 所示的联苯类化合物优选选自下列任一化合物：



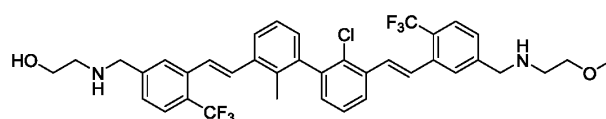
1



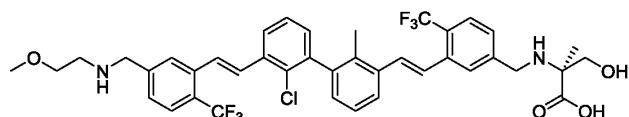
2



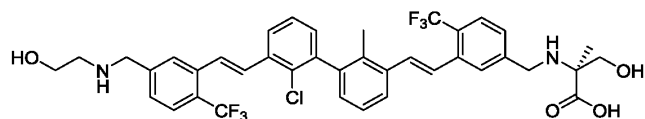
3



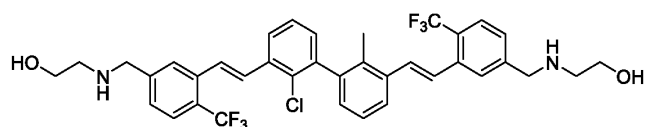
4



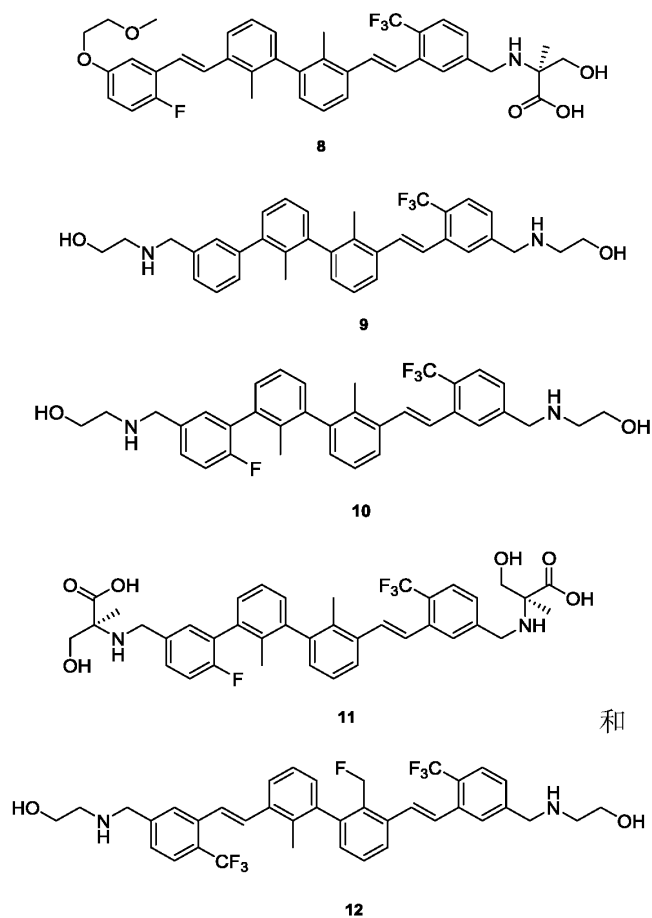
5



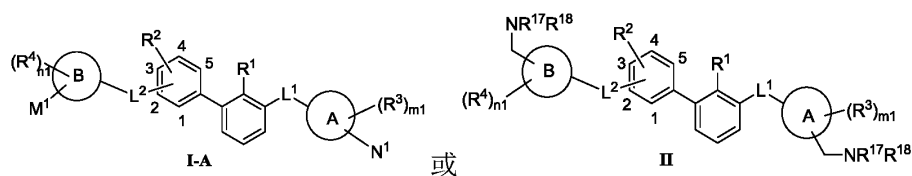
6



7



在一优选实施方案中，所述的通式 I 所示的联苯类化合物优选通式 I-A 或 II 所示的联苯类化合物：

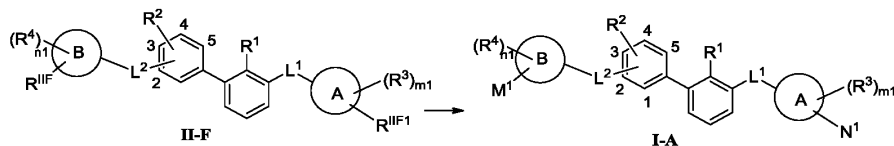


其中，环 A、环 B、L₁、L₂、R¹、R²、R³、R⁴、M¹、N¹、R¹⁷ 和 R¹⁸ 的定义均同前所述，n₁ 为 0、1 或 2，m₁ 为 0、1 或 2。

本公开中，通式 II 所示的联苯类化合物中，环 A 中的 和环 B 中的 可相同或也可不同。

本公开还提供了一种所述的通式 I-A 或 II 所示的联苯类化合物的制备方法，
通式 I-A 所示的化合物中，当 M¹ 和 N¹ 中含有 -NH- 或 -COOH 时，其采用下列方法制

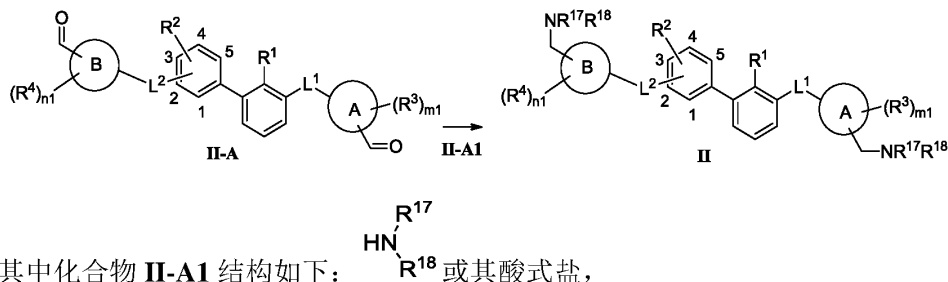
备：所述方法包括下列步骤：将通式 **II-F** 所示的化合物进行如下所示脱保护反应，制得所述的通式 **I-A** 所示的联苯类化合物，



其中环 A、环 B、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 M^1 和 N^1 的定义均同前所述， n_1 为 0、1 或 2， m_1 为 0、1 或 2， R^{III-F} 为 M^1 对应的含有氨基或羧基保护基的基团， R^{III-F} 与 N^1 相同；或者， R^{III-F} 和 M^1 相同， R^{III-F} 为 N^1 对应的含有氨基或羧基保护基的基团；或者 R^{III-F} 为 M^1 对应的含有氨基或羧基保护基的基团， R^{III-F} 为 N^1 对应的含有氨基或羧基保护基的基团；

通式 **II** 所示的联苯类化合物的制备方法采用下列任一方法：

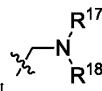
(1) 方法一包括下列步骤：将通式 **II-A** 所示的化合物和化合物 **II-A1** 进行如下所示的反应，制得所述的通式 **II** 所示的联苯类化合物，



其中化合物 **II-A1** 结构如下：

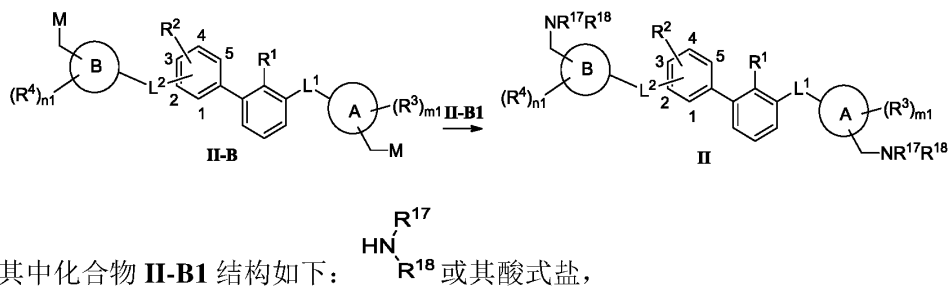
环 A、环 B、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{17} 和 R^{18} 的定义均同前所述， n_1 为 0、1 或

2， m_1 为 0、1 或 2；在此方法中，环 A 和环 B 中的



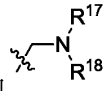
相同；

(2) 方法二包括下列步骤：将通式 **II-B** 所示的化合物和化合物 **II-B1** 进行如下所示的反应，制得所述的通式 **II** 所示的联苯类化合物，

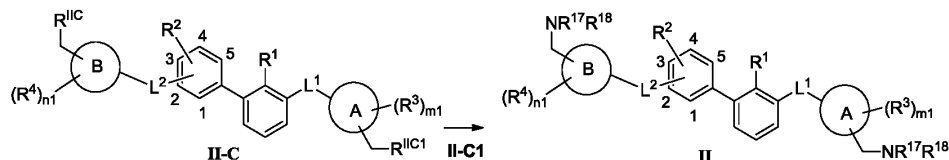


其中化合物 **II-B1** 结构如下：

环 A、环 B、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{17} 和 R^{18} 的定义均同前所述, n_1 为 0、1 或

2, m_1 为 0、1 或 2, M 为卤素; 在此方法中, 环 A 和环 B 中的  相同;

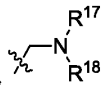
(3) 方法三包括下列步骤: 将通式 **II-C** 所示的化合物和化合物 **II-C1** 进行如下所示的反应, 制得所述的通式 **II** 所示的联苯类化合物,



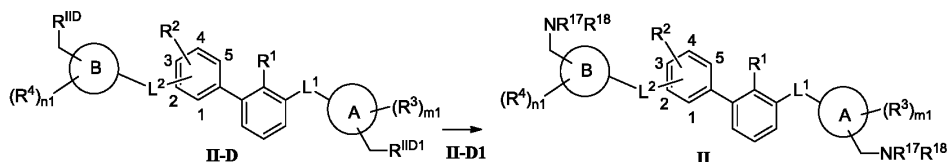
其中化合物 **II-C1** 结构如下:  或其酸式盐,

环 A、环 B、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{17} 和 R^{18} 的定义均同前所述, n_1 为 0、1 或

2, m_1 为 0、1 或 2; R^{11C} 和 R^{11C1} 其中一个为 , 另一个为 , 在此方法中, 环 A

和环 B 中的  相同或不同;

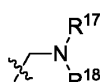
(4) 方法四包括下列步骤: 将通式 **II-D** 所示的化合物和化合物 **II-D1** 进行如下所示的反应, 制得所述的通式 **II** 所示的联苯类化合物,



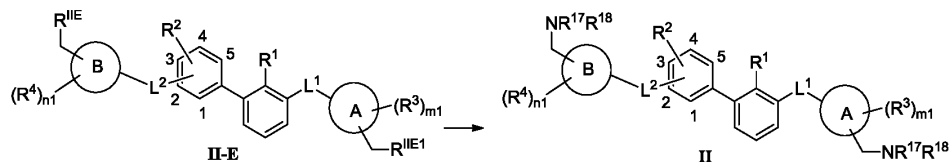
其中化合物 **II-D1** 结构如下:  或其酸式盐,

环 A、环 B、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{17} 和 R^{18} 的定义均同前所述, n_1 为 0、1 或

2, m_1 为 0、1 或 2, R^{11D} 和 R^{11D1} 其中一个为 , 另一个为卤素, 在此方法中, 环 A

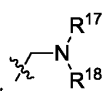
和环 B 中的  相同或不同；

(5) 方法五包括下列步骤：将通式 **II-E** 所示的化合物进行如下所示脱保护反应，制得所述的通式 **II** 所示的联苯类化合物，通式 **II** 所示的化合物中 R^{17} 或 R^{18} 中含有羧基；

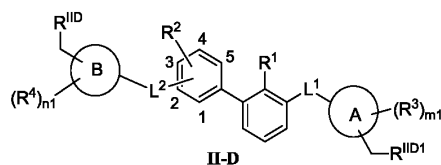
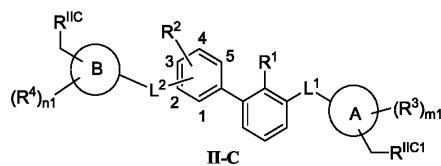
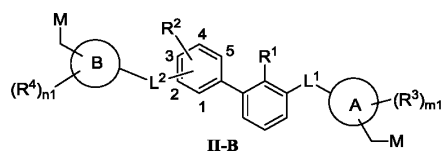
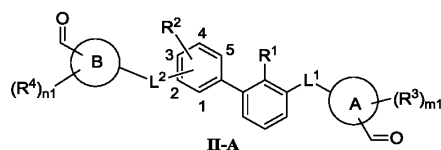


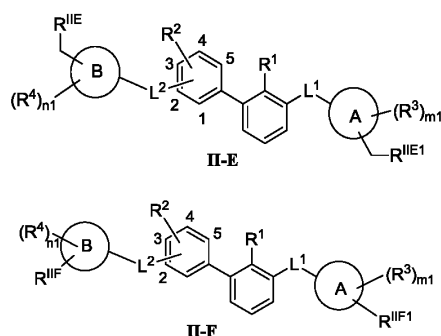
其中环 A、环 B、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{17} 和 R^{18} 的定义均同前所述， n_1 为 0、

1 或 2， m_1 为 0、1 或 2， R^{IE} 和 R^{IE1} 为 ，每个 $R^{17'}$ 和每个 $R^{18'}$ 相同或不同，且至少有一个有羧基保护基，不含羧基保护基的 $R^{17'}$ 和 $R^{18'}$ 分别与通式 **II** 中对应的 R^{17} 和 R^{18} 相

同；此方法中，环 A 和环 B 中的  相同或不同。

本公开还提供了通式 **II-A**、**II-B**、**II-C**、**II-D**、**II-E** 和 **II-F** 所示的化合物：



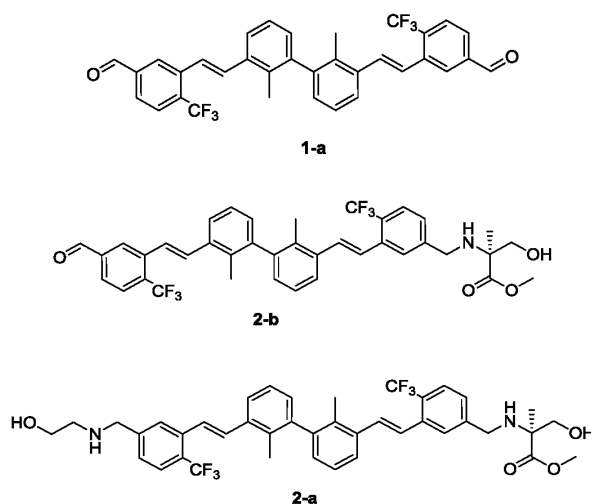


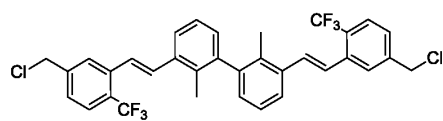
环 A、环 B、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 M^1 、 N^1 、 R^{17} 和 R^{18} 的定义均同前所述， $n1$

为 0、1 或 2， $m1$ 为 0、1 或 2； M 为卤素， R^{IIC} 和 R^{IIC1} 其中一个为 $\begin{smallmatrix} R^{17} \\ | \\ -\frac{1}{2}N \\ | \\ R^{18} \end{smallmatrix}$ ，另一个为 $\begin{smallmatrix} \\ | \\ -\frac{1}{2}C=O \end{smallmatrix}$ ，

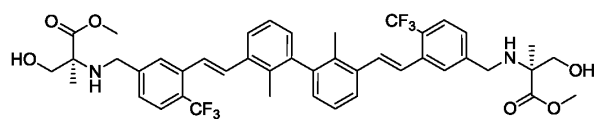
R^{IID} 和 R^{IID1} 其中一个为 $\begin{smallmatrix} R^{17} \\ | \\ -\frac{1}{2}N \\ | \\ R^{18} \end{smallmatrix}$ ，另一个为卤素， R^{IIE} 和 R^{IIE1} 为 $\begin{smallmatrix} R^{17'} \\ | \\ -\frac{1}{2}N \\ | \\ R^{18'} \end{smallmatrix}$ ，每个 $R^{17'}$ 和每个 $R^{18'}$ 相同或不同，且至少有一个有羧基保护基，不含羧基保护基的 $R^{17'}$ 和 $R^{18'}$ 分别与通式 **II** 中对应的 R^{17} 和 R^{18} 相同； R^{IIF} 为 M^1 对应的含有氨基或羧基保护基的基团， R^{IIF1} 与 N^1 相同；或者， R^{IIF} 和 M^1 相同， R^{IIF1} 为 N^1 对应的含有氨基或羧基保护基的基团；或者 R^{IIF} 为 M^1 对应的含有氨基或羧基保护基的基团， R^{IIF1} 为 N^1 对应的含有氨基或羧基保护基的基团。

本公开还提供了如下所示的化合物：

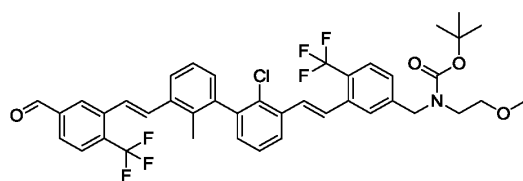




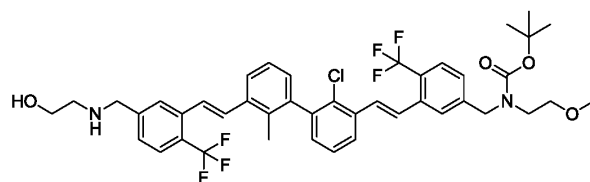
3-b



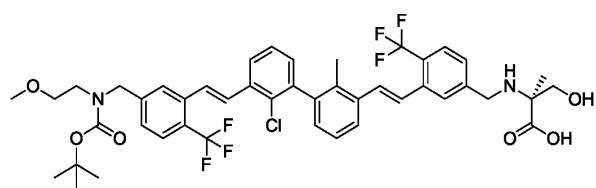
3-a



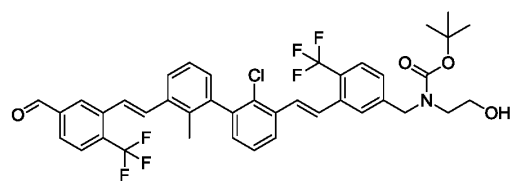
4-b



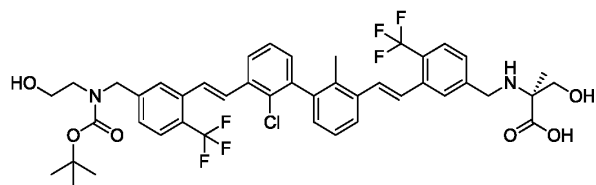
4-a



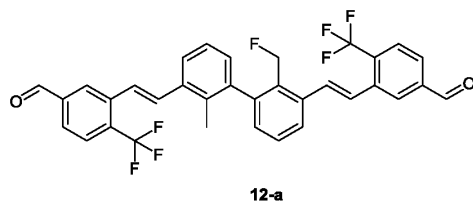
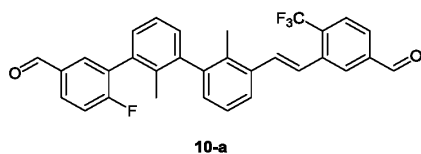
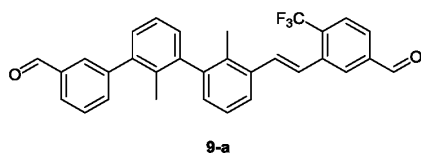
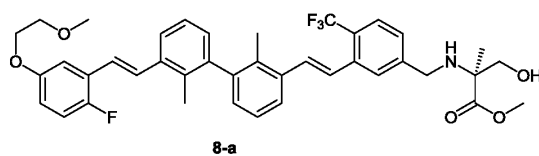
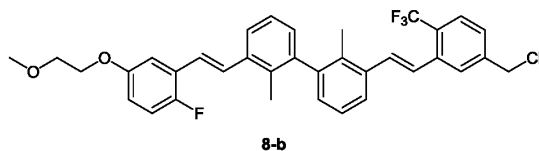
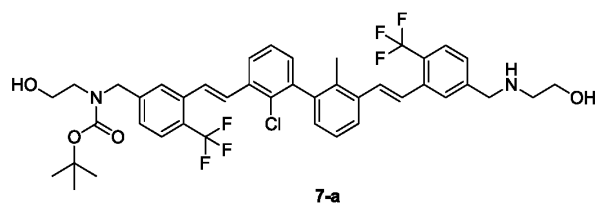
5-a



6-b



6-a



本公开还提供了所述的通式 **I** 所示的联苯类化合物、其药学上可接受的盐、互变异构体、内消旋体、外消旋体、立体异构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。

本公开还提供了所述的通式 **I** 所示的联苯类化合物、其药学上可接受的盐、互变异构体、内消旋体、外消旋体、立体异构体、代谢产物、代谢前体和药物前体中的一种或多种在制备用于预防、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。

本公开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 所示的联苯类化合物、其药学上可接受的盐、互变异构体、内消旋体、外消旋体、立体异构体、代谢产物、代谢前体或药物前体，及药学上可接受载体和/或稀释剂。

本公开中，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。

除非另有说明，在本公开说明书和权利要求书中出现的以下所有术语具有下述含义：

所有术语环烷基（包括单独使用及包含在其它基团中时）包含饱和或部分不饱和（包含 1 或 2 个双键）的包含 1-3 个环的环状碳氢基团，其包括单环烷基、双环烷基以及三

环烷基。

所有术语烷氧基表示通过氧桥连接的具有所述碳原子数目的环状或者非环状烷基。由此，烷氧基包含以上烷基和环烷基的定义。

所有术语烯基是指含有指定数目碳原子和至少一个碳碳双键的直链、支链或者环状非芳香烃基。优选存在一个碳碳双键，并且可以存在高达四个非芳香碳碳双键。烯基优选为 C₂₋₁₂ 烯基，进一步优选为 C₂₋₆ 烯基。由此，C₂₋₁₂ 烯基是指具有 2-12 个碳原子的烯基。C₂₋₆ 烯基是指具有 2-6 个碳原子的烯基，包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、2-甲基丁烯基和环己烯基。烯基的直链、支链或者环部分可以含有双键，并且如果表明为取代烯基，那么可以被取代。

所有术语炔基是指含有指定数目碳原子和至少一个碳碳三键的直链、支链或者环状烃基。其中可以存在高达三个碳碳三键。炔基优选为 C₂₋₁₂ 炔基，进一步优选为 C₂₋₆ 炔基。由此，C₂₋₁₂ 炔基是指具有 2-12 个碳原子的炔基。C₂₋₆ 炔基是指具有 2-6 个碳原子的炔基，包括乙炔基、丙炔基、丁炔基和 3-甲基丁炔基等等。

所有术语羟基表示 $\text{-}\overset{\text{H}}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}\text{-}$ 。

所有术语氨基表示 $\text{-}\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}\text{-}$ 。

所有术语氰基表示 -CN。

所有术语羧基表示 -COOH，其中 C₁₋₄ 羧基是指 -(CH₂)_nCOOH，n 为 0、1、2 或 3。

所有术语 C₁₋₄ 羧基优选 $\text{-}\overset{\text{H}}{\underset{\text{COOH}}{\text{C}}}\text{-}$ 、 $\text{-}\overset{\text{H}_2}{\underset{\text{COOH}}{\text{C}}}\text{-}$ 、 $\text{-}\overset{\text{H}}{\underset{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}}{\text{C}}}\text{-}$ 、 $\text{-}\overset{\text{H}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}\text{-COOH}$ 、 $\text{-}\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}}{\text{C}}}\text{-}$ 、 $\text{-}\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CHCH}_2\text{COOH}}{\text{C}}}\text{-}$ 或 $\text{-}\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}\text{-COOH}$ 。

所有术语酯基表示 -COO-，其中 C₁₋₄ 酯基是指 -COOR^x，R^x 为 C₁₋₄ 烷基。

所有术语酰胺基表示“-CONR^{x1}R^{x2}”或“-NR^{x3}COR^{x4}”，R^{x1}、R^{x2}、R^{x3} 和 R^{x4} 独立地为 H 或 C₁₋₄ 烷基。

所有术语杂芳环还应当理解为包括任何含氮杂芳环的 N-氧化物衍生物。在其中杂芳基取代基是二环取代基并且一个环是非芳香环或者不包含杂原子的情况下，可以理解，连接分别通过芳环或者通过包含环的杂原子进行。

所有术语治疗有效量是指在给予受试者时足以有效治疗本文所述的疾病或病症的化合物的量。虽然构成“治疗有效量”的化合物的量将根据化合物、病症及其严重度、以及欲

治疗受试者的年龄而变化，但可由本领域技术人员以常规方式确定。

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

所有术语药学上可接受的盐指本公开化合物的药学上可接受的有机或无机盐。示例性盐包括但不限于：硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、单宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐(gentisinate)、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、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))。

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

本公开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，所有术语“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。

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

在某些实施例中，治疗或正在治疗是指疾病或病症或其至少一个可辨别症状的改善、预防或逆转。在另一些实施例中，治疗或正在治疗是指正在治疗的疾病或病症的至少一个可测量身体参数的改善、预防或逆转，可能并未在哺乳动物中识别所述疾病或病症。

然而在另一个实施例中，治疗或正在治疗是指减慢疾病或病症的进展，或者是身体上的，例如可辨别症状的稳定，或生理学上的，例如，身体参数的稳定，或两者兼而有之。在另一些实施例中，治疗或正在治疗是指延迟疾病或病症的发作。

在某些实施例中，本公开的化合物可作为预防措施给药。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。

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，即得本公开各较佳实例。

本公开所用试剂和原料均市售可得。

本公开的积极进步效果在于：本公开的联苯类化合物对 PD-1 和 PD-L1 具有明显抑制作用，能够有效缓解或治疗癌症等相关疾病。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本公开，但并不因此将本公开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。

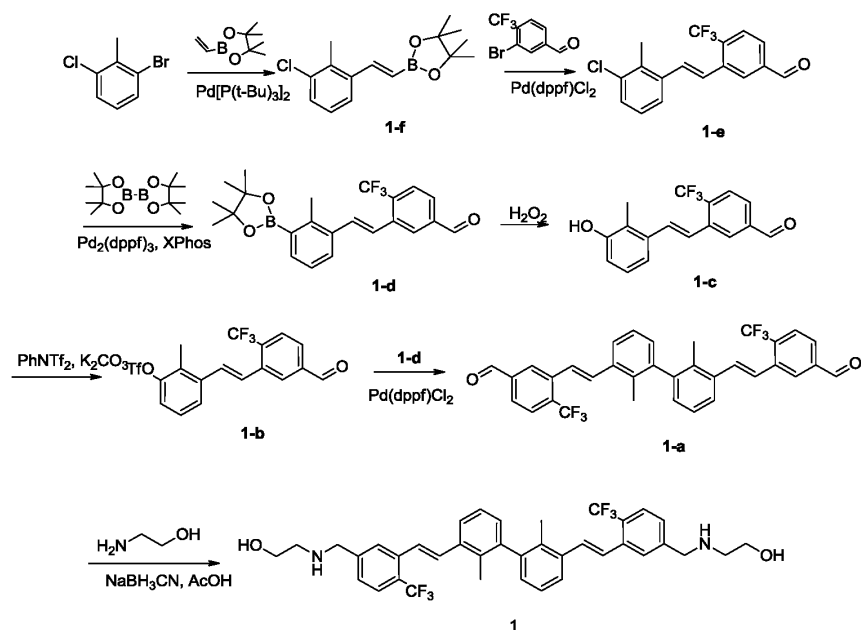
化合物的结构由核磁共振（NMR）或质谱(MS)来确定，核磁共振谱是通过 Bruker Avance-500 仪器获得，氘代二甲亚砜，氘代氯仿和氘代甲醇等为溶剂，四甲基硅烷(TMS)为内标。质谱是由液相色谱-质谱(LC-MS)联用仪 Agilent Technologies 6110 获得，采用 ESI 离子源。

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

2-[(3-[(E)-2-(3-{3-[(E)-2-(5-{(2-羟乙基)氨基}甲基)-2-(三氟甲基)苯基)乙烯基]-2-甲基苯基}-2-甲基苯基)乙烯基]-4-(三氟甲基)苯基)氨基]-1-乙醇 1



化合物 **1-f** 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 **1-f** (10.5 g, 产率: 49.4%)。

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

化合物 **1-e** 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 **1-f** (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(二苯基膦)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 **1-e** (4.16 g, 产率: 78%)。

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

化合物 **1-d** 的合成

向 100 毫升反应瓶中加入化合物 **1-e** (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 (3.0 g, 112 mmol) 以及甲苯 (80 mL)。混合物于 90°C , 氮气保护下反应 16 小时。冷却至室温, 过滤, 滤液减压浓缩, 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 **1-d** (3.06 g, 产率: 82%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 10.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.62 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.23 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.37 (s, 12H).

化合物 **1-c** 的合成

室温下, 往化合物 **1-d** (416.24 mg, 1.0 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液中加入双氧水 (30%, 1 mL), 反应液在常温条件下搅拌 16 小时。反应液减压浓缩, 剩余物用乙酸乙酯 (20 mL) 溶解后, 用饱和硫代硫酸钠水 (20 mL) 洗涤两次, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤一次。有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得的剩余物经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1) 得化合物 **1-c** (220 mg, 产率: 71.9%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.17 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.48-7.45 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.23-7.21 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.13 (t, 1H), 6.82-6.80 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.90 (s, 1H), 2.38 (s, 3H).

化合物 **1-b** 的合成

室温下, 往化合物 **1-c** (529 mg, 1.73 mmol) 和苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (618 mg, 1.73 mmol) 的丙酮 (20 mL) 溶液中加入碳酸钾 (358 mg, 2.59 mmol), 反应液在常温条件下搅拌 16 小时。反应液减压浓缩, 剩余物用乙酸乙酯 (20 mL) 溶解后, 用饱和硫代硫酸钠水溶液 (20 mL) 洗涤两次, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤一次。有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得的剩余物经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯 = 40:1~20:1) 得化合物 **1-b** (391 mg, 产率: 51.7%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.08 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.54-7.52 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.19-7.18 (m, 1H), 2.39 (t, 3H).

化合物 **1-a** 的合成

氮气保护下, 往化合物 **1-b** (391 mg, 0.892 mmol) 和化合物 **1-d** (445.4 mg, 1.070

mmol) 的 1,4-二氧六环 (20 mL) 和水 (1 mL) 混合溶液中加入 [1,1'-双(二苯基磷)二茂铁] 二氯化钯 (77.2 mg, 0.0892 mmol) 和碳酸钠 (236.4 mg, 2.23 mmol)。反应液加热至 80℃, 并搅拌 16 小时。反应液冷却至室温, 加乙酸乙酯溶液 (20 mL) 稀释后, 用水 (20 mL) 洗涤三次, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤一次。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 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1) 得化合物 **1-a** (116 mg, 产率: 22.5%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.07 (s, 2H), 8.22 (s, 2H), 7.80 (s, 4H), 7.57-7.55 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.46-7.43 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 2H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.08-7.07 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.11 (s, 6H)。

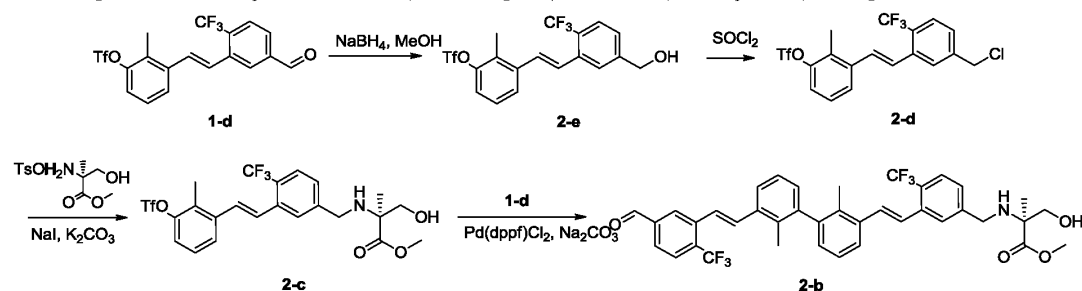
化合物 **1** 的合成

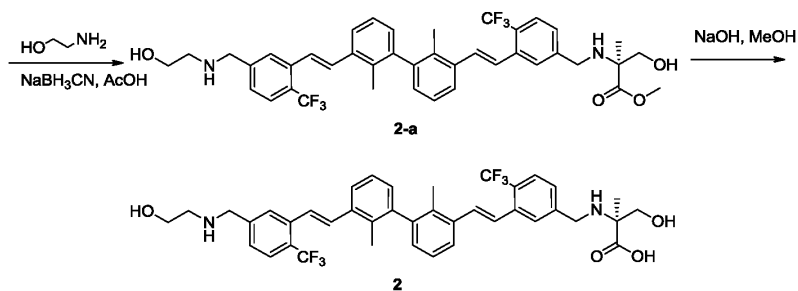
室温下, 往化合物 **1-a** (100 mg, 0.27 mmol) 和氨基乙醇 (64.3 mg, 0.54 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (32.4 mg, 0.54 mmol), 反应液在室温下搅拌 1 小时。然后, 加入氰基硼氢化钠 (84.8 mg, 1.35 mmol) 搅拌 16 小时。反应液减压浓缩, 剩余物用乙酸乙酯 (20 mL) 溶解后, 用水 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 各洗涤一次。有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶薄层层析制备板纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1) 得化合物 **1** (24 mg, 产率: 18.9%)。LC-MS (ESI): $m/z = 669.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.15 (s, 2H), 7.84-7.83 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.67-7.59 (m, 6H), 7.41-7.33 (m, 4H), 7.14-7.13 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 4.41 (s, 4H), 3.88-3.86 (m, 4H), 3.25-3.23 (m, 4H), 2.20 (s, 6H)。

实施例 2

(2*S*)-3-羟基-2-[(3-[(*E*)-2-(3-{3-[(*E*)-2-(5-{[(2-羟乙基)氨基]甲基}-2-(三氟甲基)苯基)乙烯基]-2-甲基苯基}-2-甲基苯基)乙基]-4-(三氟甲基)苯基)甲基)氨基]-2-甲基丙酸 **2**





化合物 **2-e** 的合成

在室温下，往化合物 **1-b** (559 mg, 1.275 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 和甲醇 (10 mL) 混合溶液中加入硼氢化钠 (96.5 mg, 2.551 mmol)，反应液搅拌 16 小时。反应液减压浓缩，剩余物用乙酸乙酯 (20 mL) 溶解后，用水 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 各洗涤一次。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-e** (517 mg, 产率: 92.5%)。

化合物 **2-d** 的合成

在室温下，往化合物 **2-e** (517 mg, 1.174 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中加入氯化亚砷 (698.4 mg, 5.87 mmol) 和 2 滴 *N,N*-二甲基甲酰胺，反应液搅拌 16 小时。反应液减压浓缩，所得油状物用乙酸乙酯 (20 mL) 溶解，经饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 洗涤两次，饱和食盐水 (20 mL) 洗涤一次，所得有机相经无水硫酸钠干燥，减压浓缩得化合物 **2-d** (500 mg, 产率: 92.9%)，直接用于下一步反应。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.78 (s, 1H), 7.73-7.71 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.60 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.45 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 2.47 (m, 3H).

化合物 **2-c** 的合成

往化合物 **2-d** (500 mg, 1.09 mmol) 和 (*S*)-2-甲基丝氨酸甲酯对甲苯磺酸盐 (332.8 mg, 1.09 mmol) 的乙腈 (20 mL) 溶液中加入碘化钠 (32.7 mg, 0.218 mmol) 和碳酸钾 (753.2 mg, 5.45 mmol)，反应液加热至 80℃，在氮气保护下搅拌 16 小时。反应液冷却至室温，加乙酸乙酯 (20 mL) 稀释后，用水 (20 mL) 用饱和硫代硫酸钠水溶液 (20 mL) 洗涤两次，饱和食盐水 (20 mL) 洗涤一次。有机相经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，所得的剩余物经硅胶薄层层析制备板纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 5:1) 得化合物 **2-c** (471 mg, 产率: 77.7%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.74 (s, 1H), 7.68-7.67 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.60 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.42 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.35-7.31 (t, 1H), 7.28-7.24 (m,

2H), 3.84-3.83 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.79-3.77 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 3.68-3.66 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).

化合物 2-b 的合成

往化合物 2-c (471 mg, 0.848 mmol) 和化合物 1-d (423.3 mg, 1.017 mmol) 的 1,4-二氧六环 (20 mL) 和水 (1 mL) 混合溶液中加入 [1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯 (73.4 mg, 0.0848 mmol) 和碳酸钠 (224.7 mg, 2.12 mmol), 反应液在氮气保护下加热至 80℃, 并搅拌 16 小时。反应液冷却至室温, 加乙酸乙酯溶液 (20 mL) 稀释后, 用水 (20 mL) 洗涤三次, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤一次。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 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1) 得化合物 2-b (459 mg, 产率: 77.9%)。LC-MS (ESI): $m/z = 696.0 [M+H]^+$.

化合物 2-a 的合成

在室温下, 往化合物 2-b (459 mg, 0.66 mmol) 和氨基乙醇 (80.6 mg, 1.32 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (79.3 mg, 1.32 mmol), 反应液搅拌 1 小时后加入氰基硼氢化钠 (207.4 mg, 3.30 mmol), 搅拌 16 小时。反应液减压浓缩, 剩余物用乙酸乙酯 (20 mL) 溶解后, 用水 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 各洗涤一次。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) 得化合物 2-a (32 mg, 产率: 6.6%)。LC-MS (ESI): $m/z = 741.0 [M+H]^+$.

化合物 2 的合成

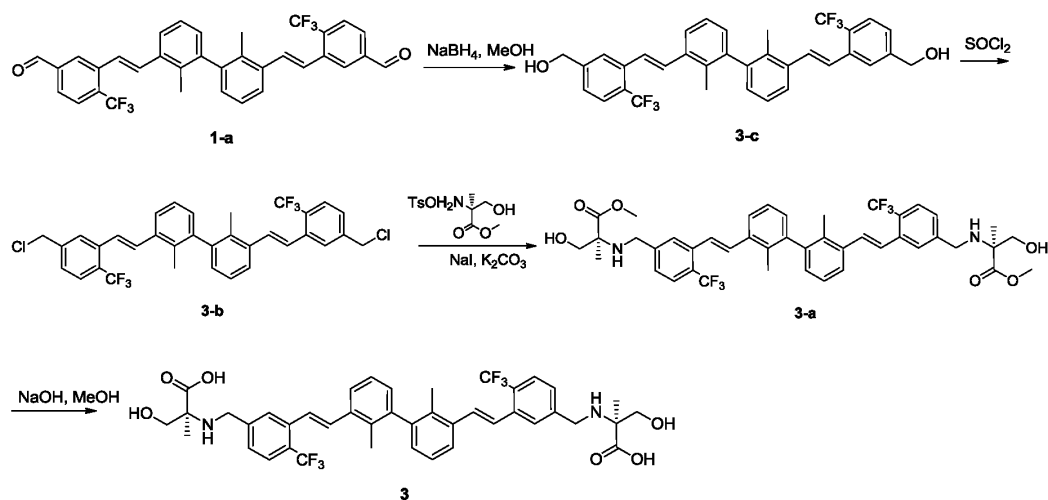
在室温下, 往化合物 2-a (100 mg, 0.27 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和水 (10 mL) 混合溶液中加入氢氧化钠 (32.4 mg, 0.54 mmol), 并继续搅拌 16 小时。反应液减压浓缩, 剩余物用水 (20 mL) 稀释, 用稀盐酸 (1.0 M) 调节 pH 至 4~5, 有白色沉淀析出。过滤, 滤饼用水 (5 mL) 洗后, 经真空干燥后得到化合物 2 (30 mg, 产率: 98%)。LC-MS (ESI): $m/z = 727.0 [M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.20-8.16 (d, $J=19.0\text{Hz}$, 2H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.69-7.59 (m, 6H), 7.42-7.33 (m, 4H), 7.15-7.12 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.39-4.30 (m, 2H), 4.05-4.02 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 3.88-3.85 (m, 3H), 3.25-3.23 (m, 2H), 2.21- 2.20 (d, $J= 4.0\text{Hz}$, 6H), 1.59 (s, 3H).

实施例 3

(2S)-2-[(3-[(E)-2-(3-{3-[(E)-2-[5-([(1S)-1-羧基-2-羟基-1-甲基乙基]氨基}甲基)-2-(三氟甲基)苯基]乙烯基)-2-甲基苯基]-2-甲基苯基]乙烯基)-4-(三氟甲基)苯基]甲基]氨基]-

3-羟基-2-甲基丙酸 3



化合物 3-c 的合成

室温下，往化合物 **1-a** (381 mg, 0.659 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 和甲醇 (10 mL) 的混合溶液中加入硼氢化钠 (124.6 mg, 3.293 mmol)，反应液在室温下搅拌 16 小时。反应液减压浓缩，剩余物用乙酸乙酯 (20 mL) 溶解后，用水 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 各洗涤一次。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 = 10:1~5:1) 得化合物 **3-c** (367 mg, 产率: 96.3%)。

化合物 3-b 的合成

在室温下，往化合物 **3-b** (367 mg, 0.63 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中加入氯化亚砷 (374.7 mg, 3.15 mmol) 和 2 滴 N,N -二甲基甲酰胺，反应液搅拌 16 小时。反应液减压浓缩，所得油状物用乙酸乙酯 (20 mL) 溶解，经饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 洗涤两次，饱和食盐水 (20 mL) 洗涤一次，所得有机相经无水硫酸钠干燥，减压浓缩得化合物 **3-b** (333 mg, 产率: 85.4%)，直接用于下一步反应。

化合物 3-a 的合成

往化合物 **3-b** (333 mg, 0.538 mmol) 和 (S)-2-甲基丝氨酸甲酯对甲苯磺酸盐 (328.3 mg, 1.075 mmol) 的乙腈 (20 mL) 溶液中加入碳酸钾 (743.6 mg, 5.38 mmol) 和碘化钠 (40.3 mg, 0.269 mmol)，反应液加热至 80°C ，在氮气保护下搅拌 16 小时。反应液冷却至室温，加乙酸乙酯 (20 mL) 稀释后，用水 (20 mL) 用饱和硫代硫酸钠水溶液 (20 mL $\times$ 2) 洗涤，饱和食盐水 (20 mL) 洗涤一次。有机相经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，所得的剩余物经硅胶薄层层析制备板纯化 (二氯甲烷:甲醇 = 15:1) 得化合物 **3-a** (360 mg, 产率: 82.6%)。LC-MS (ESI): $m/z = 813.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

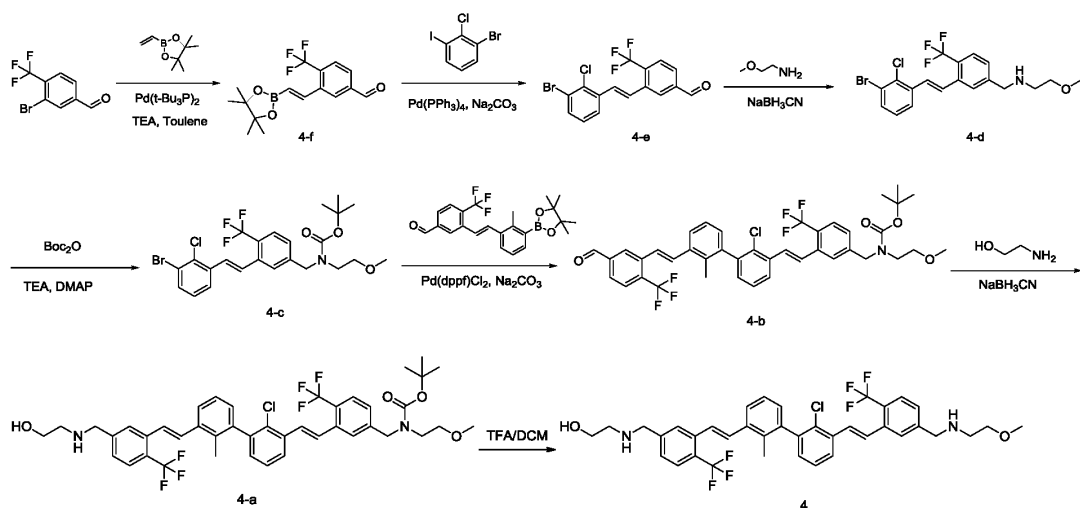
化合物 3 的合成

在室温下, 往化合物 **3-a** (360 mg, 0.443 mmol) 的甲醇 (20 mL) 和水 (2 mL) 混合溶液中加入氢氧化钠 (88.6 mg, 2.215 mmol), 并继续搅拌 16 小时。反应液减压浓缩, 剩余物用水 (20 mL) 稀释, 用稀盐酸 (1.0 M) 调节 pH 至 4~5, 有白色沉淀析出。过滤, 滤饼用水 (5 mL) 洗后, 经真空干燥后得到化合物 **3** (264 mg, 产率: 74.8%)。LC-MS (ESI): $m/z = 785.0 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.19 (s, 2H), 7.82-7.81 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.69-7.61 (m, 6H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.14-7.13 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.39-4.31 (m, 4H), 4.06-4.03 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 3.88-3.86 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.60 (s, 6H)。

实施例 4

2-[(3-[(*E*)-2-(3-{3-[(*E*)-2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}-2-(三氟甲基)苯基)乙烯基]-2-氯苯基}-2-甲基苯基)乙烯基]-4-(三氟甲基)苯基)氨基]-1-乙醇 **4**



化合物 4-f 的合成

将3-溴-4-三氟甲基苯甲醛 (4.0 g, 15.8 mmol) 和乙烯硼酸酯 (2.92 g, 18.9 mmol) 溶于甲苯 (100 mL) 中, 向溶液中加入二(三叔丁基磷)化钯 (807 mg, 1.58 mmol) 和三乙胺 (4.78 g, 47.4 mmol)。反应液在氮气保护下于80℃搅拌5小时, 薄层层析监测原料反应完全。减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 50-10:1), 得到棕色粘稠物**4-f** (300 mg, 产率: 58%)。

化合物 4-e 的合成

将化合物1-溴-2-氯-3-碘苯 (2.0 g, 8.2 mmol) 和化合物**4-f** (3.0 g, 9 mmol) 溶于二氧六环和水的混合溶液 (50 mL/5 mL) 中, 向溶液中加入四(三苯基磷)钯 (947 mg, 0.82

mmol)，碳酸钠（2.60 g, 24.6 mmol）。反应液在氮气保护下于70℃搅拌12小时，薄层层析监测原料反应完全。减压浓缩，剩余物经硅胶柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯 = 100-10:1），得到白色固体**4-e**（1.15 g，产率：36%）。

化合物 **4-d** 的合成

将化合物**4-e**（760 mg, 2.0 mmol）和2-甲氧基乙胺（450 mg, 6.0 mmol）溶于二氯甲烷（30 ml）和MeOH（10 ml）的混合溶液中，在常温下向反应液加入冰醋酸（360 mg, 6.0 mmol），反应液搅拌2小时后，向反应液中加入氰基硼氢化钠（152 mg, 4.0 mmol），继续搅拌18个小时，薄层层析监测原料反应完全。减压浓缩，剩余物溶于二氯甲烷（80 mL）中，用水（50 mL）和饱和食盐水（30 mL）洗涤，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 = 20-5:1），得到褐色固体**4-d**（700 mg，产率：78%）。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.79 (s, 1H), 7.66-7.60 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.19 (t, J=6.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.56 (t, J=4.0 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.86 (t, J=4.0 Hz, 2H).

化合物 **4-c** 的合成

将化合物**4-d**（350 mg, 0.78 mmol）和二碳酸二叔丁酯（340 mg, 1.56 mmol）溶于二氯甲烷（30 ml），依次加入三乙胺（315.1 mg, 3.12 mmol）和4-二甲氨基吡啶（9.5 mg, 0.078 mmol），反应液在常温下搅拌过夜。向反应体系加入二氯甲烷（60 mL）稀释，依次用水（50 ml）和饱和食盐水（40 ml）洗涤，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 = 20-10:1），得到黄色油状物**4-c**（400 mg，产率：93%）。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.69-7.60 (m, 4H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.19 (t, J=6.4 Hz, 1H), 4.62 (d, J=9.2 Hz, 2H), 3.57-3.40 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 1.54-1.39 (m, 9H).

化合物 **4-b** 的合成

将化合物**4-c**（165 mg, 0.3 mmol）和**1-d**（137 mg, 0.33 mmol）溶于二氧六环和水的混合溶液（40 mL/4 mL）中，向溶液中加入[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯（44 mg, 0.06 mmol），碳酸钠（127 mg, 1.2 mmol）。反应液在氮气保护下于85℃下搅拌12小时。减压浓缩，剩余物经硅胶柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯 = 20-5:1），得到黄色固体**4-b**（150 mg，产率：66%）。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 10.17(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76-7.65 (m, 4H), 7.60-7.34 (m, 6H), 7.25-7.18 (m, 3H), 4.62 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.56-3.39 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.45-1.39 (m, 9H).

化合物 4-a 的合成

将化合物**4-b** (130 mg, 0.17 mmol) 和乙醇胺(52 mg, 0.85 mmol)溶于二氯甲烷 (10 mL) 和甲醇 (3 mL)的混合溶液中,下向反应液加入1滴冰醋酸。反应混合物于室温搅拌2小时后,向反应液中加入氰基硼氢化钠 (21 mg, 0.33 mmol), 加毕,室温继续反应12小时。减压浓缩,剩余物经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇 = 20-10:1), 得到黄色油状物**4-a** (130 mg, 产率: 94%)。

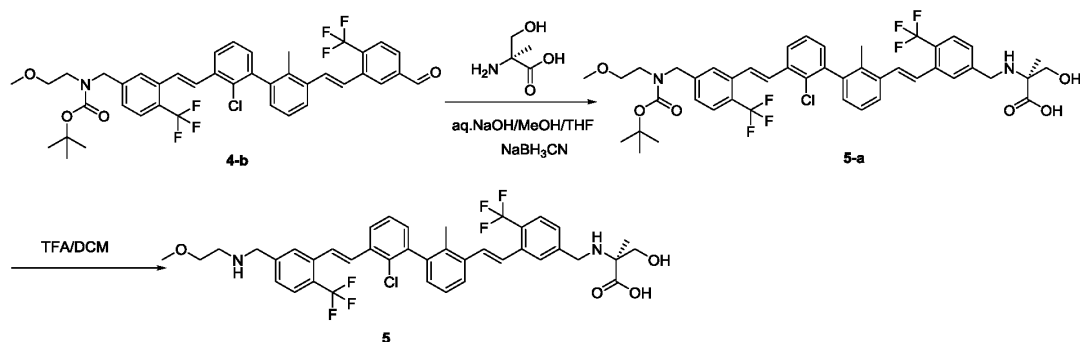
化合物 4 的合成

将化合物**4-a** (130 mg, 0.16 mmol) 溶解于二氯甲烷 (20 mL) 中, 滴加三氟乙酸 (1 mL) 保温至30°C下搅拌5小时。减压浓缩, 所得剩余物经高效液相制备纯化得到白色固体 **4** (65 mg, 产率: 58%)。LC-MS (ESI): $m/z=703.2[\text{M}-1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.14 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.87-7.74 (m, 4H), 7.66-7.47 (m, 6H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.30 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.87-3.85 (m, 2H), 3.71-3.69 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.33-3.30 (m, 2H), 3.24-3.22 (m, 2H), 2.23 (s, 3H).

实施例 5

(2S)-3-羟基-2-[(3-[(E)-2-(3-{3-[(E)-2-(5-{(2-甲氧基乙基)氨基}甲基)-2-(三氟甲基)苯基)乙烯基]-2-氯苯基}-2-甲基苯基)乙烯基]-4-(三氟甲基)苯基}甲基)氨基]-2-甲基丙酸 **5**



化合物 5-a 的合成

将化合物(S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酸 (72 mg, 0.60 mmol) 加到甲醇 (20 ml) 中, 在室温搅拌下, 慢慢滴加氢氧化钠 (24 mg, 0.6 mmol) 水溶液 (5 mL), 反应体系逐渐澄清。继续搅拌1小时后, 向反应体系里滴加化合物**4-b** (150 mg, 0.2 mmol) 的 THF (5 ml)

溶液。滴加完毕后，继续搅拌过夜。向体系加入氰基硼氢化钠（25.2 mg, 0.4 mmol），搅拌2小时。减压浓缩，剩余物用水（3 mL）洗涤，得到粗产物**5-a**（160 mg）。直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): $m/z = 861[M+H]^+$ 。

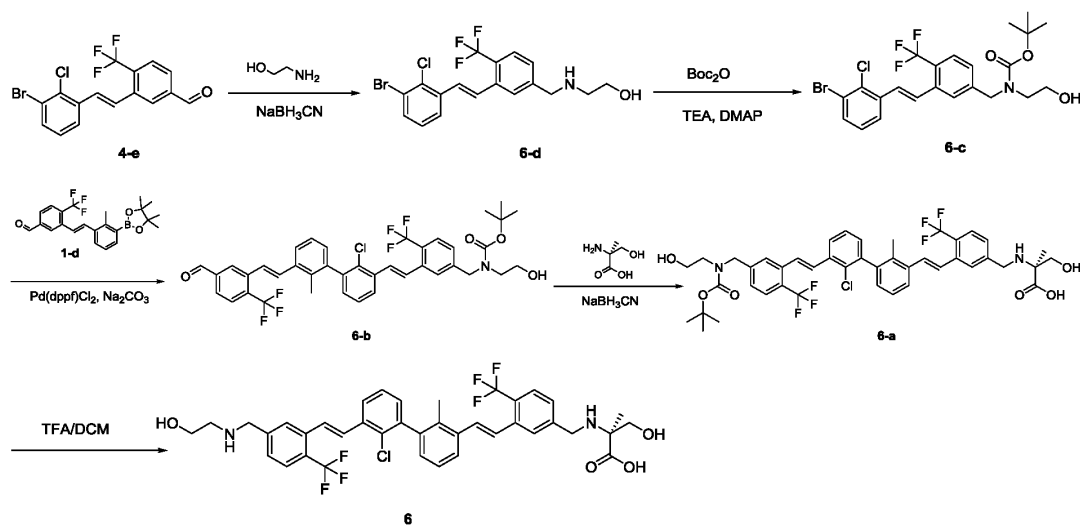
化合物 **5** 的合成

将化合物**5-a**（160 mg）溶解于二氯甲烷（15 mL）中，滴加三氟乙酸（1 mL），于30°C下搅拌5小时。TCL监测原料反应完全。减压浓缩，剩余物经高效液相制备纯化得白色固体**5**（31 mg，产率：20%）。LC-MS (ESI): $m/z = 761.2[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.17 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80-7.61 (m, 7H), 7.53-7.33 (m, 5H), 7.27 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.30-4.22 (q, 2H), 3.98-3.96 (m, 3H), 3.82 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.56 (t, $J=4.4$ Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.85 (t, $J=4.4$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.53(s, 3H).

实施例 6

(2*S*)-3-羟基-2-[(3-[(*E*)-2-(3-{3-[(*E*)-2-(5-{[(2-羟基乙基)氨基]甲基}-2-(三氟甲基)苯基)乙烯基]-2-氯苯基}-2-甲基苯基)乙烯基]-4-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]-2-甲基丙酸 **6**



化合物 **6-d** 的合成

将化合物**4-e**（450 mg, 1.15 mmol）和2-氨基乙醇（211 mg, 3.47 mmol）溶于二氯甲烷（30 mL）和甲醇（10 mL）的混合溶液中，加入冰醋酸（0.1 mL），反应混合物于室温搅拌2小时后，加入氰基硼氢化钠（114 mg, 2.30 mmol），加毕，继续搅拌反应18个小时。减压浓缩，剩余物溶于二氯甲烷（50 mL），依次用水（50 mL）和饱和食盐水（30 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥。减压浓缩，剩余物经硅胶柱层析纯化（甲醇：乙酸乙酯 = 1-20:100），得到白色固体**6-d**（430 mg，产率：86%）。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.77 (s, 1H), 7.67-7.60 (m, 3H), 7.52-7.38 (m, 3H), 7.19 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.74 (t, $J=4.0$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J=4.0$ Hz, 2H).

化合物 6-c 的合成

将化合物**6-d** (430 mg, 1.0 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (436 mg, 2.0 mmol)溶于二氯甲烷 (40 mL), 依次加入三乙胺 (404 mg, 4.0 mmol)和4-N,N-二甲基吡啶 (122 mg, 1.0 mmol), 反应液于室温搅拌过夜。向反应体系加入二氯甲烷 (60 mL) 稀释, 依次用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 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 = 50-15:1), 得到黄色油状物**6-c** (100 mg, 产率: 18%)。LC-MS (ESI): $m/z = 536.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

化合物 6-b 的合成

将化合物**6-c** (100 mg, 0.2 mmol) 和**1-d** (100 mg, 0.24 mmol) 溶于二氧六环和水的混合溶液 (20 mL/ 2 mL) 中, 向溶液中加入[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钡 (29.2 mg, 0.04 mmol), 碳酸钠 (63.6 mg, 0.6 mmol)。反应液在85°C下搅拌10小时。减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10-2:1), 得到透明油状产物**6-b** (100 mg, 产率: 66%)。LC-MS (ESI): $m/z = 744.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

化合物 6-a 的合成

将化合物(S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酸(47.6 mg, 0.40 mmol) 加到甲醇 (10 ml) 中, 在室温搅拌下, 慢慢滴加氢氧化钠 (16 mg, 0.4 mmol) 水溶液 (3 ml), 反应体系逐渐澄清, 继续搅拌1小时后, 慢慢滴加**6-b** (100 mg, 0.13 mmol) 的 THF (4 mL) 溶液。滴加完毕后, 继续搅拌过夜。向体系中加入氰基硼氢化钠 (12.6 mg, 0.2 mmol), 搅拌2小时。减压浓缩, 所得物用水 (3 mL) 洗涤, 得到粗产物**6-a** (160 mg)。直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): $m/z = 861.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

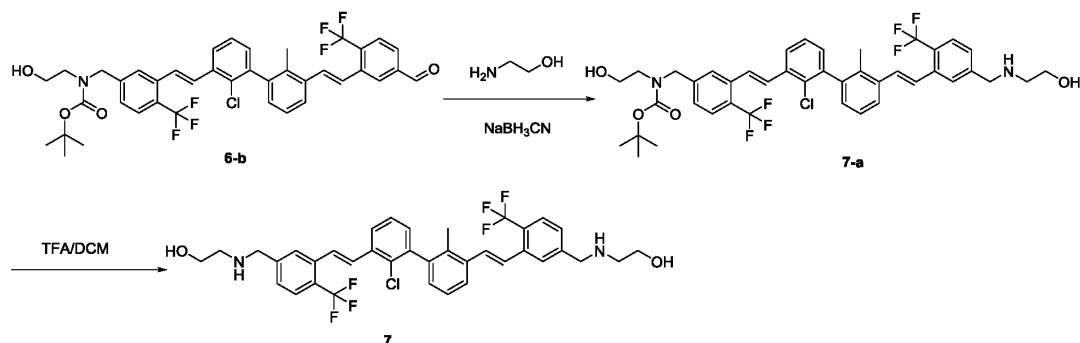
化合物 6 的合成

将化合物**6-a** (160 mg) 溶解于二氯甲烷 (10 mL) 中, 滴加三氟乙酸 (1 mL), 于30°C下搅拌5小时。薄层层析监测原料反应完全。减压浓缩, 剩余物经高效液相制备纯化得到白色固体产物**6** (9 mg, 产率: 10%)。LC-MS (ESI): $m/z = 374.2$ $[\text{M}/2+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87-7.74 (m, 4H), 7.67-7.63 (m, 4H), 7.55-7.34 (m, 4H), 7.30 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.1 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.42-4.38 (m, 4H), 4.10 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.87-3.85 (m, 2H), 3.24-3.22 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.64(s, 3H).

实施例 7

2-[(3-[(*E*)-2-(3-{3-[(*E*)-2-(5-[(2-羟基乙基)氨基]甲基)-2-(三氟甲基)苯基]乙烯基]-2-氯苯基)-2-甲基苯基]乙烯基]-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]-1-乙醇 **7**



化合物 **7-a** 的合成

将化合物**6-b** (168 mg, 0.2 mmol) 和2-氨基乙醇(35 mg, 0.6 mmol)溶于二氯甲烷 (20 ml) 和MeOH (5 ml)的混合溶液中,向反应液加入冰醋酸 (0.1 mL), 于室温搅拌2小时后, 加入氰基硼氢化钠 (25 mg, 0.4 mmol), 加毕, 继续搅拌反应18个小时。减压浓缩, 残余物溶于二氯甲烷 (50 mL), 依次用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (甲醇: 乙酸乙酯 = 1-20:100), 得到无色粘稠物**7-a** (120 mg, 产率: 67%)。LC-MS (ESI): $m/z = 789.2[M+H]^+$ 。

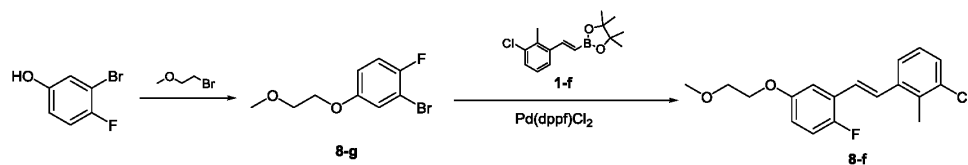
化合物 **6** 的合成

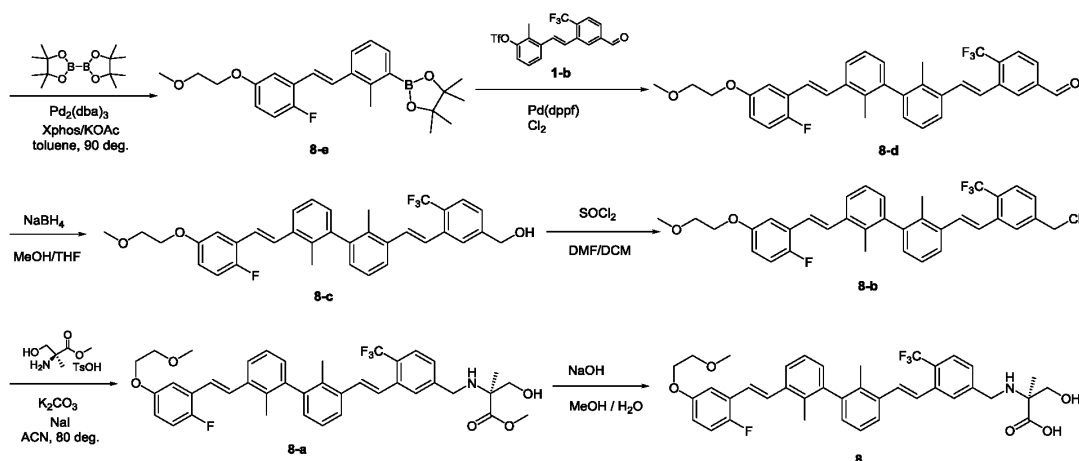
将化合物**7-a** (120 mg, 0.13 mmol) 溶解于二氯甲烷 (10 mL) 中, 滴加三氟乙酸 (1 mL), 于30°C下搅拌5小时。减压浓缩, 所得物经高效液相制备纯化得到白色固体产物**7** (40 mg, 产率: 43%)。LC-MS (ESI): $m/z = 689.3[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.98 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.72-7.31 (m, 8H), 7.53-7.33 (m, 5H), 7.27 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, J 6.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 4H), 3.72-3.70 (m, 4H), 2.79-2.70 (m, 4H), 2.22 (s, 3H)。

实施例 8

(2*S*)-3-羟基-2-[(3-[(*E*)-2-[3-(3- (*E*)-{2-[2-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基]乙烯基]-2-甲基苯基)-2-甲基苯基]乙烯基]-4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]-2-甲基丙酸 **8**





化合物 **8-g** 的合成

在常温条件下, 往 3-溴-4-氟苯酚 (1.0 g, 5.24 mmol) 和 1-溴-2-甲氧基乙烷 (800 mg, 5.76 mmol) 的 DMF (20 mL) 溶液中加入碘化钠 (157 mg, 1.05 mmol) 和碳酸钾 (3.62 g, 26.2 mmol), 反应混合物于 80 °C 条件下搅拌过夜。反应结束后, 反应液用乙酸乙酯稀释, 水洗 (100 mL), 饱和食盐水洗 (100 mL)。所得有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经硅胶柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 50:1~10:1), 得到 **8-g** (1.263 g, 产率: 96.9%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.14-7.12 (1H, dd, $J = .0$ Hz, $J = .5$ Hz), 7.07-7.03 (1H, dd, $J = .5$ Hz, $J = 9.5$ Hz), 6.88-6.85 (1H, m), 4.10-4.08 (2H, m), 3.76-3.75 (2H, m), 3.47 (3H, s).

化合物 **8-f** 的合成

往 **8-g** (1.263 g, 5.07 mmol) 和 **1-f** (1.694 g, 6.08 mmol) 的 1, 4-二氧六环 (20 mL) 和水 (1 mL) 混合溶液中加入 [1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯 (438 mg, 0.507 mmol) 和碳酸钠 (1.344 g, 12.67 mmol), 反应液加热至 80 °C, 在氮气保护下搅拌反应过夜。减压浓缩, 剩余物经硅胶柱纯化 (PE:EA = 50:1~10:1), 得到 **8-f** (1.20 g, 产率: 73.9%)。

化合物 **8-e** 的合成

往 **8-g** (1.20 g, 3.74 mmol) 和联硼酸频哪醇酯 (1.14 g, 4.49 mmol) 的甲苯 (20 mL) 溶液中加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (171 mg, 0.187 mmol), 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯 (356.6 mg, 0.748 mmol) 和醋酸钾 (1.101 g, 11.22 mmol), 反应液加热至 90 °C, 在氮气保护下搅拌反应过夜。减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 50:1~10:1), 得到 **8-e** (336 mg, 产率: 21.7%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.74-7.72 (d, $J = .5$ Hz, 1H), 7.68-7.67 (d, $J = .5$ Hz, 1H), 7.49-7.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.08-7.05 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.02-6.99 (t,

$J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.81-6.79 (m, 1H), 4.17-4.14 (m, 2H), 3.80-3.78 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.64 (3H, s), 1.39 (s, 12H).

化合物 8-d 的合成

往 **8-e** (336 mg, 0.815 mmol) 和 **1-b** (297 mg, 0.679 mmol) 的乙二醇二甲醚 (10 mL) 溶液中加入 [1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯 (58 mg, 0.068 mmol) 和氟化铯 (258 mg, 1.70 mmol), 反应液在氮气保护下于 80℃ 搅拌过夜。减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 20:1~5:1), 得到 **8-d** (100 mg, 产率: 25.6%)。

化合物 8-c 的合成

往 **8-d** (100 mg, 0.174 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 和甲醇 (5 mL) 混合溶液中加入硼氢化钠 (13 mg, 0.348 mmol), 反应液在室温下搅拌过夜。减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 10:1~3:1), 得到 **8-c** (80 mg, 产率: 80%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.71 (s, 1H), 7.59-7.52 (m, 3H), 7.39-7.36 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.28-7.27 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.11-7.00 (m, 4H), 6.93-6.89 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.72-6.70 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.69-3.67 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

化合物 8-b 的合成

往 **8-c** (80 mg, 0.139 mmol) 的二氯甲烷 (50 mL) 溶液中加入氯化亚砷 (82 mg, 0.694 mmol), 反应液搅拌过夜。反应结束后, 将有机溶剂旋干, 剩余物用油泵抽干后, 得到 **8-b** (82 mg, 产率: 99%), 直接用于下一步反应。

化合物 8-a 的合成

往 **8-b** (82 mg, 0.138 mmol) 和 (S)-2-甲基丝氨酸甲酯对甲苯磺酸盐 (84 mg, 0.28 mmol) 的乙腈 (10 mL) 溶液中加入碘化钠 (10 mg, 0.068 mmol) 和 K_2CO_3 (191 mg, 1.38 mmol), 反应液在氮气保护下于 80℃ 搅拌过夜。反应结束后, 旋干溶剂, 残留物用乙酸乙酯溶解 (100 mL), 依次用饱和硫代硫酸钠水溶液 (100 mL $\times$ 2), 饱和食盐水 (100 mL $\times$ 1) 洗涤。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 (石油醚:乙酸乙酯 = 2:1) 后得到目标化合物 **8-a** (23 mg, 产率: 24.2%)。LC-MS (ESI): m/z = 692.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

化合物 8 的合成

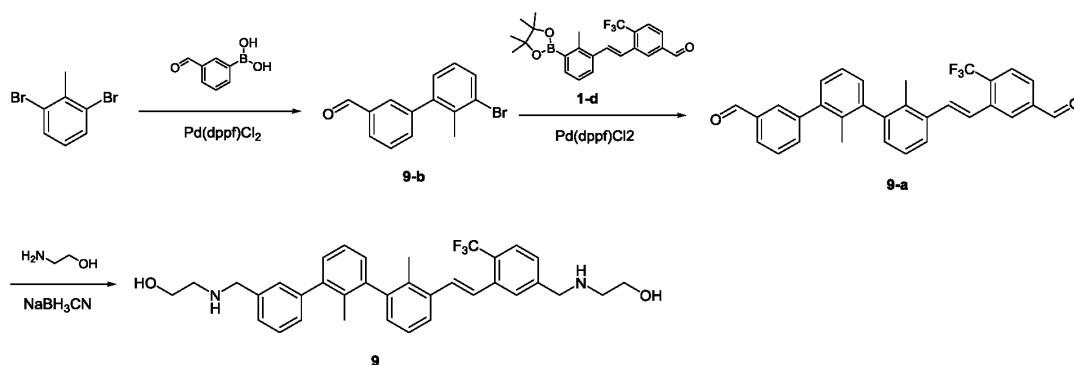
往 **8-a** (23 mg, 0.033 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和水 (1 mL) 混合溶液中加入氢氧化钠 (6 mg, 0.15 mmol), 室温搅拌过夜。反应结束后, 将溶剂旋干, 剩余物加水稀释后, 用稀盐酸 (1M) 调节溶液 pH=4~5, 沉淀析出白色固体。过滤, 干燥, 得到 **8** (20 mg)。

LC-MS (ESI): $m/z = 678.0 [M+H]^+$.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.22 (1H, s), 7.84-7.82 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.56 (m, 5H), 7.41-7.25 (m, 4H), 7.17-7.03 (m, 4H), 6.89-6.87 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.16-4.10 (m, 4H), 3.77-3.76 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.69 (s, 3H).

实施例 9

2-(((3-(*E*)-2-{3-[3-(3-{[(2-羟基乙基)氨基]甲基}苯基)-2-甲基苯基]-2-甲基苯基}乙烯基)-4-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基)-1-乙醇 **9**



化合物 **9-b** 的合成

往 3-甲酰基苯硼酸 (1.0 g, 6.67 mmol) 和 2,6-二溴甲苯 (2.5 g, 10.0 mmol) 的 1,4-二氧六环 (30 mL) 和水的 (1.5 mL) 混合溶液中加入 [1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯 (577 mg, 0.667 mmol) 和碳酸钠 (1.768 g, 16.675 mmol), 反应液在氮气保护下加热于 80°C 搅拌过夜。减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 50:1~10:1) 得到目标化合物 **9-b** (1.106 g, 产率: 60.1%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 10.0 (s, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.55-7.47 (m, 3H), 7.11-7.09 (dd, $J=1.0\text{ Hz}$, $J=7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.06-7.03 (t, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 2.23 (s, 3H).

化合物 **9-a** 的合成

往 **9-b** (1.106 g, 4.02 mmol) 和 **1-d** (2.00 g, 4.8 mmol) 的乙二醇二甲醚 (20 mL) 溶液中加入 [1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯 (348 mg, 0.402 mmol) 和氯化铯 (1.527 g, 10.05 mmol), 反应液, 在氮气保护下于 80°C 搅拌过夜。减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 10:1~3:1) 得到 **9-a** (1.69 g, 产率: 86.7%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 10.07 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.83-7.79 (m, 4H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.46-7.43 (d, $J=15.5\text{ Hz}$, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.11-7.10 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.87 (s, 3H).

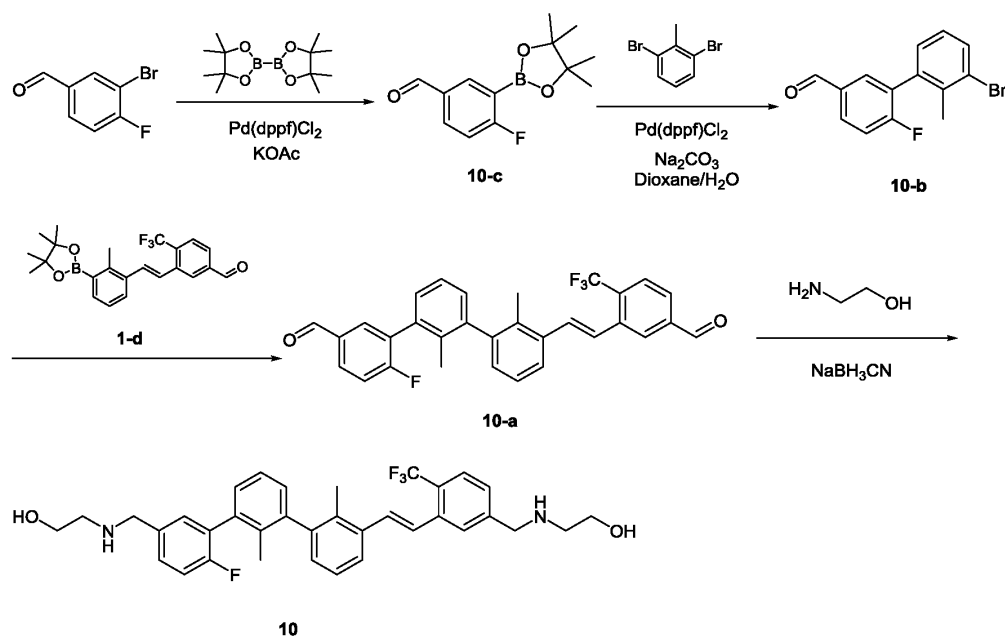
化合物 9 的合成

在常温条件下, 往 **9-a** (100 mg, 0.206 mmol) 和乙醇胺 (25 mg, 0.41 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (25 mg, 0.41 mmol), 反应混合物搅拌 1 小时, 然后加入氰基硼氢化钠 (63 mg, 1.0 mmol), 室温搅拌过夜。旋干溶剂, 剩余物经高效液相制备纯化得到目标化合物 **9** (54 mg, 产率: 45%)。LC-MS (ESI): $m/z = 575.0 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.14 (s, 1H), 7.85-7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.66-7.47 (m, 7H), 7.41-7.33 (m, 3H), 7.28-7.26 (dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.88-3.84 (m, 4H), 3.24-3.22 (m, 2H), 3.20-3.18 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。

实施例 10

2-([[(3-*E*)-2-{3-[3-(5-{[(2-羟基乙基)氨基]甲基}-2-氟-苯基)-2-甲基苯基]-2-甲基苯基}乙烯基)-4-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基)-1-乙醇 **10**



化合物 10-c 的合成

往 3-溴-4-氟苯甲醛 (1.0 g, 4.93 mmol) 和联硼酸频哪醇酯 (1.5 g, 5.91 mmol) 的甲苯 (30 mL) 溶液中加入 [1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯 (426 mg, 0.493 mmol) 和醋酸钾 (1.452 g, 14.79 mmol), 反应液, 在氮气保护下于 80°C 搅拌过夜。减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 50:1~10:1), 得到 **10-c** (1.1 g, 产率: 90.2%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 10.00 (s, 1H), 8.32-8.31 (m, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.22-

7.19 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 1.40 (s, 12H).

化合物 10-b 的合成

往 **10-c** (1.11 g, 4.439 mmol) 和 2,6-二溴甲苯 (1.664 g, 6.658 mmol) 的 1, 4-二氧六环 (30 mL) 和水的 (1.5 mL) 混合溶液中加入 [1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯 (384 mg, 0.444 mmol) 和碳酸钠 (1.177 g, 11.1 mmol), 反应液加热至 80℃, 在氮气保护下搅拌反应过夜。减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 50:1~10:1), 得到目标化合物 **10-b** (605 mg, 产率: 46.5%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.94 (s, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.74-7.73 (m, 1H), 7.58-7.56 (dd, $J=2.0$ Hz, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.26-7.23 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 2.18 (s, 3H).

化合物 10-a 的合成

往 **10-b** (0.605 g, 2.064 mmol) 和 **1-d** (1.031 g, 2.477 mmol) 的乙二醇二甲醚 (20 mL) 溶液中加入 [1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯 (178.2 mg, 0.206 mmol) 和氟化铯 (784 mg, 5.16 mmol), 反应液加热至 80℃, 在氮气保护下搅拌反应过夜。减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 20:1~3:1), 得到目标化合物 **10-a** (0.587 g, 产率: 56.4%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 10.08 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88-7.80 (m, 4H), 7.56-7.55 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.46-7.43 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 3H), 7.16-7.11 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.82 (s, 3H).

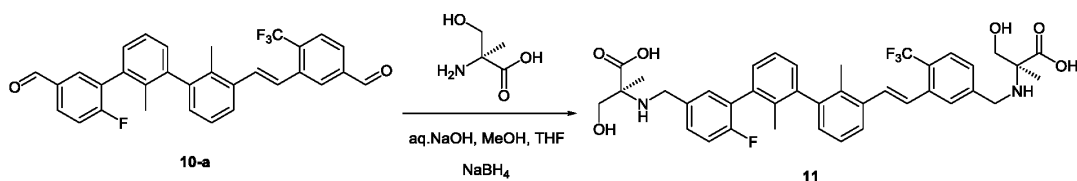
化合物 10 的合成

往 **10-a** (100 mg, 0.199 mmol) 和乙醇胺 (24.3 mg, 0.398 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (23.9 mg, 0.398 mmol), 反应混合物搅拌 1 小时, 然后加入氰基硼氢化钠 (62.5 mg, 0.995 mmol), 搅拌过夜。反应结束后, 将溶剂旋干, 剩余物用高效液相制备纯化得到目标化合物 **10** (112 mg, 产率: 95%)。LC-MS (ESI): $m/z = 593.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.15 (s, 1H), 7.84-7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.67-7.55 (m, 5H), 7.41-7.27 (m, 5H), 7.22-7.15 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.88-3.84 (m, 4H), 3.24-3.19 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).

实施例 11

(2S)-2-[(3-[(E)-2-(3-{3-[5-({[(1S)-1-羧基-2-羟基-1-甲基乙基]氨基}甲基)-2-氟苯基]-2-甲基苯基)-2-甲基苯基]乙烯基]-4-(三氟甲基)苯基]氨基]-3-羟基-2-甲基丙酸 **11**



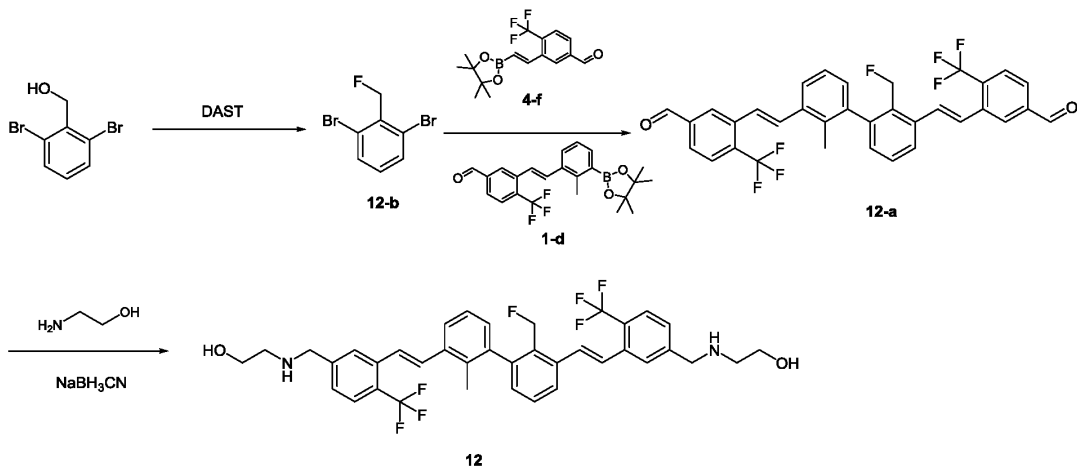
化合物 **11** 的合成

将(S)-2-氨基-3-羟基丁酸(189.6 mg, 1.592 mmol)悬浮于甲醇(5 mL)中,慢慢滴加氢氧化钠(63.7 mg, 1.592 mmol)溶于5 mL水的溶液。反应液搅拌至澄清,然后加入**10-a**(100 mg, 0.199 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液,反应搅拌过夜后,加入硼氢化钠(3 mg, 1.0 mmol),继续搅拌半小时。用LC/MS监测反应进程,反应结束后,将溶剂旋干,剩余物用高效液相制备纯化得到化合物**11**(48 mg, 产率: 34.1%)。LC-MS (ESI): $m/z = 709.0 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.18 (s, 1H), 7.85-7.83 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.67-7.57 (m, 5H), 7.42-7.29 (m, 5H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.44-4.38 (dd, $J=12.5$ Hz, $J=4.5$ Hz, 2H), 4.37-4.31 (dd, $J=13.0$ Hz, $J=4.5$ Hz, 2H), 4.15-4.10 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 3.94-3.90 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.66 (s, 3H)。

实施例 12

2-[(3-[(*E*)-2-(3-{3-[(*E*)-2-(5-{[(2-羟乙基)氨基]甲基}-2-(三氟甲基)苯基)乙烯基]-2-(氟甲基)苯基}-2-甲基苯基)乙烯基]-4-(三氟甲基)苯基)甲基)氨基]-1-乙醇**12**



化合物 **12-b** 的合成

将2,6-二溴苯甲醇(2.40 g, 9.06 mmol)悬浮于干燥二氯甲烷(60 mL)中,于-78℃慢慢滴加二乙胺基三氟化硫(1.90 mg, 11.8 mmol),加毕,于-78℃下继续搅拌1小时。

TLC 监测反应完全。将反应液慢慢加入到饱和碳酸氢钠水溶液中 (150 mL), 分出有机相, 水相用二氯甲烷萃取 (30 mL×2)。合并有机相, 饱和食盐水洗 (30 mL), 无水硫酸钠干燥。减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚), 得到白色固体产物 **12-b** (1.86 g, 产率: 78%)。

化合物 **12-a** 的合成

向 100 毫升三口烧瓶中加入 **12-b** (268 mg, 1.0 mmol), **4-f** (391mg, 1.2 mmol), **1-d** (541 mg, 1.3 mmol), 氟化铯 (600 mg, 4.0 mmol), 磷酸钾 (848 mg, 4.0 mmol), [1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钡 (120 mg, 0.16 mmol) 以及甲苯 (25 mL)。反应混合物在氮气保护于 80℃ 下搅拌反应 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 = 100:1~8:1), 得到浅黄色固体 **12-a** (306 mg, 产率: 44%)。

化合物 **12** 的合成

向 **12-a** (150 mg, 0.25 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中, 加入乙醇胺 (61 mg, 1.0 mmol), 甲醇 (10 mL), 冰醋酸 (20 mg, 0.34 mmol)。反应混合物搅拌 1 小时后, 加入氰基硼氢化钠 (63 mg, 1.0 mmol)。加毕, 继续搅拌 16 小时。减压旋除溶剂, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷 : 7N 氨的甲醇溶液 = 15:1), 得到类白色固体 **12** (54 mg, 产率: 31%)。LC-MS (ESI): $m/z = 687 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.98 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.69-7.72(m, 3H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.45~7.48 (m, 2H), 7.37~7.42(m, 1H), 7.31~7.35(m, 1H), 7.22(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.15(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 5.36~5.45 (m, 1H), 5.24~5.33 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.71 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 2.76-2.79 (m, 4H), 2.19 (s, 3H)。

效果实施例

采用均相时间分辨荧光 (Homogenous Time-Resolved Fluorescence, HTRF) 结合试验来检测本公开的化合物对 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

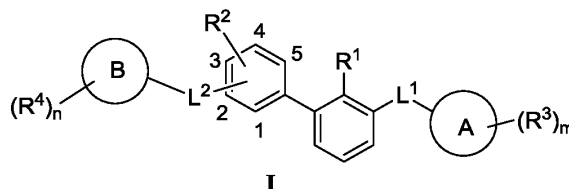
本公开化合物的生物学活性通过以上的试验进行测定, 测得的结果如下 (表 1):

表 1 本公开部分化合物对 PD-1/PD-L1 结合的 IC₅₀ 值

化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)
1	0.0061	2	0.0044
3	0.0032	4	0.0043
5	0.0023	6	0.0028
7	0.0026	8	0.510
9	0.0075	10	0.014
11	0.0087	12	0.0047

权利要求

1. 一种通式 I 所示的联苯类化合物、其药学上可接受的盐、互变异构体、内消旋体、外消旋体、立体异构体或药物前体：



其中，

环 A 和环 B 独立地为芳环或杂芳环；

L^1 为化学键、炔基、 $-C(R^5)=C(R^6)-$ 或 $-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$ 、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基； L^2 为化学键、炔基、 $-C(R^5)=C(R^6)-$ 或 $-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$ 、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基或不存在；

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 分别独立地为氢、氘、卤素、氰基、或取代或未取代的烷基；

R^1 和 R^2 独立地为氘、卤素、氰基或取代或未取代的烷基；

每个 R^3 和每个 R^4 独立地为氢、氘、羟基、 $-SR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、卤素、氰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、 $-CONH_2$ 、 $-COR^{14}$ 、 $-COOR^{15}$ 或 $-OCOR^{16}$ ； R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地为氢、 C_1 - C_4 烷基、取代的 C_1 - C_4 烷基或 $-COR^a$ ， R^a 为氢、羟基、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷氧基；

R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 独立地为氢、 C_1 - C_4 烷基或取代的 C_1 - C_4 烷基；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 中，所述取代的 C_1 - C_4 烷基中的取代是指被 C_6 - C_{14} 芳基、取代的 C_6 - C_{14} 芳基、 C_1 - C_{10} 杂芳基和取代的 C_1 - C_{10} 杂芳基中的一个或多个取代；

L^1 和 L^2 中所述的取代的环烷基、所述的取代的杂环烷基、所述的取代的芳基、所述的取代的杂芳基、 R^1 和 R^2 中所述的取代的烷基、每个 R^3 和每个 R^4 中所述的取代的烷基

或所述的取代的烷氧基中的取代基选自卤素、氰基、 C_1 - C_4 烷基、羟基、 C_6 - C_{14} 芳基、取代的 C_6 - C_{14} 芳基、 C_1 - C_{10} 杂芳基、取代的 C_1 - C_{10} 杂芳基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 羧基、 C_1 - C_4 酯基和 C_1 - C_4 酰胺基中的一个或多个；

中， R^{17} 和 R^{18} 独立地为氢、取代

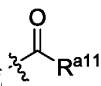
或未取代的 C₁-C₄ 烷基、取代或未取代的 C₆-C₁₄ 芳基、取代或未取代的 C₃-C₆ 环烷基、或取代或未取代的 C₁-C₄ 烷氧基；或者 R¹⁷、R¹⁸ 和与它们相连接的氮原子一起形成一个取代或未取代的 5-7 元碳杂环；所述碳杂环中，杂原子为 N，或 N 和 O，杂原子数为 1-4 个；每个 R¹⁷ 和每个 R¹⁸ 相同或不同；

R¹⁷ 和 R¹⁸ 中所述的取代的 C₁-C₄ 烷基、所述的取代的 C₆-C₁₄ 芳基、所述的取代的 C₃-C₆ 环烷基、所述取代的 C₁-C₄ 烷氧基和所述的取代的 5-7 元碳杂环中的取代基选自卤素、氰基、C₁-C₄ 烷基、取代的 C₁-C₄ 烷基、C₆-C₁₄ 芳基、取代的 C₆-C₁₄ 芳基、C₁-C₁₀ 杂芳基、

取代的 C₁-C₁₀ 杂芳基、羟基、、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 羧基、C₁-C₄ 酯基和 C₁-C₄ 酰胺基中的一个或多个；

R¹⁷ 和 R¹⁸ 中，当所述的取代的 C₁-C₄ 烷基、所述的取代的 C₆-C₁₄ 芳基、所述的取代的 C₃-C₆ 环烷基、所述取代的 C₁-C₄ 烷氧基和所述的取代的 5-7 元碳杂环中的取代基为取代的 C₁-C₄ 烷基时，取代基中，所述的取代的 C₁-C₄ 烷基中的取代基选自卤素、氰基、C₁-C₄ 烷基、C₆-C₁₄ 芳基、取代的 C₆-C₁₄ 芳基、C₁-C₁₀ 杂芳基、取代的 C₁-C₁₀ 杂芳基、羟基、

、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 羧基、C₁-C₄ 酯基和 C₁-C₄ 酰胺基中的一个或多个；

中，R^{a1} 和 R^{b1} 独立地为氢、C₁-C₄ 的烷基或  R^{a11}，R^{a11} 为 C₁-C₄ 的烷基；

上述所有 C₁-C₁₀ 杂芳基是指杂原子选自 N、O 和 S，杂原子数为 1-4 个的 C₁-C₁₀ 杂芳基；

上述所有取代的 C₆-C₁₄ 芳基和取代的 C₁-C₁₀ 杂芳基中的取代基选自氰基、卤素、羟基、C₁-C₄ 烷基和 C₁-C₄ 烷氧基中的一个或多个；

当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

m 为 1、2 或 3；

n 为 1、2 或 3。

2. 如权利要求 1 所述的通式 I 所示的联苯类化合物、其药学上可接受的盐、互变异构体、内消旋体、外消旋体、立体异构体或药物前体，其特征在于，

所述芳环为 C₆-C₂₀ 芳环，优选 C₆-C₁₄ 芳环，更优选 C₆-C₁₀ 芳环，最优先苯、萘、四氢萘、2,3-二氢化茚、联苯、菲、蒽或蒽；

和/或, 所述的杂芳环是指杂原子选自 O、N 和 S, 杂原子个数为 1、2、3 或 4 个的 C₁-C₁₀ 的杂芳环, 优选杂原子选自 O、N 和 S, 杂原子个数为 1、2、3 或 4 个的 C₁-C₈ 的杂芳环, 更优选杂原子选自 O、N 和 S, 杂原子个数为 1、2、3 或 4 个的 C₁-C₆ 的杂芳环, 最优选吡啶、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、吡咯、吡啶、二氢吡啶、苯并三唑、苯并咪唑、呋喃、噻吩、异噻唑、苯并噻吩、二氢苯并噻吩、苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻唑、苯并呋喃、苯并吡唑、噻吩、异氮杂茛、异噻唑、噻二唑、异噻唑、吡啶、吡啶并吡啶、四唑并吡啶、哒嗪、吡啶、萘啶、噻啶、吡咯、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三唑、噻唑啉、四氢噻唑、二氢苯并咪唑、二氢苯并呋喃、二氢苯并噻唑或二氢噻唑;

和/或, 所述的环烷基为 C₃-C₂₀ 环烷基, 优选 C₃-C₁₀ 环烷基, 更优选 C₃-C₆ 环烷基, 最优选环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸烷和环十二烷基或环己烯基;

和/或, 所述的杂环烷基是指杂原子选自 O、N 和 S, 杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 C₂-C₁₀ 的非芳香环, 优选杂原子选自 O、N 和 S, 杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 C₂-C₈ 的杂环烷基, 进一步优选杂原子选自 O、N 和 S, 杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 C₂-C₆ 的杂环烷基, 最优选四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、1,4-二噻烷基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢呋喃基、二氢咪唑基、二氢吡啶基、二氢异噻唑基、二氢异噻唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢吡嗪基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、二氢噻啶基、二氢吡咯基、二氢噻唑基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢氮杂环丁烷基、亚甲基二氧基苯甲酰基、四氢呋喃基、四氢噻吩基或其 N-氧化物;

和/或, 所述的芳基为 C₆-C₂₀ 芳基, 优选 C₆-C₁₄ 芳基, 更优选 C₆-C₁₀ 芳基, 最优选苯基、萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茛基、联苯基、菲基、蒽基或茚基,

和/或, 所述的杂芳基是指杂原子选自 O、N 和 S, 杂原子个数为 1、2、3 或 4 个的 C₁-C₁₀ 的杂芳基, 进一步优选杂原子选自 O、N 和 S, 杂原子个数为 1、2、3 或 4 个的 C₁-C₈ 的杂芳基, 更优选杂原子选自 O、N 和 S, 杂原子个数为 1、2、3 或 4 个的 C₁-C₆ 的杂芳基, 最优选苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、呋喃基、咪唑基、噻吩基、二氢吡啶基、吡啶基、吡啶基、异苯并呋喃基、异氮杂茛基、异噻唑基、异噻唑基、萘啶基、噻二唑基、噻唑基、噻唑啉、异噻唑啉、氧环丁基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并吡啶基、哒嗪基、吡啶基、噻啶基、吡咯基、噻唑啉基、噻唑基、噻唑啉基、四唑基、

四唑并吡啶基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基或三唑基；

和/或，所述的卤素为氟、氯、溴或碘；

和/或，所述的烷基是指包括 1-20 个碳原子的支链和直链的饱和脂族烃基，优选 1-10 个碳原子，更优选 1-8 个碳原子，最优选甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、4,4-二甲基戊基、2,2,4-三甲基戊基、十一烷基、十二烷基，及它们的各种异构体；

和/或，所述的烷氧基表示通过氧桥连接的具有所述碳原子数目的环状或者非环状烷基，优选 C₁-C₄ 烷氧基，更优选甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基或叔丁氧基；

和/或，所述的 5-7 元碳杂环是指杂原子选自 O、N 和 S，杂原子数为 1、2、3 或 4 个，碳原子数为 1、2、3、4、5 或 6 个的 5-7 元碳杂环，优选氮杂环丁烷基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢咪唑基、二氢吡啶基、二氢异噁唑基、二氢异噻唑基、二氢噁二唑基、二氢噻唑基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢喹啉基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢三唑基或二氢氮杂环丁烷基。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的通式 I 所示的联苯类化合物、其药学上可接受的盐、互变异构体、内消旋体、外消旋体、立体异构体或药物前体，其特征在于，

L¹ 为炔基、-C(R⁵)=C(R⁶)-、-CR⁷R⁸-CR⁹R¹⁰-、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基，优选炔基、-C(R⁵)=C(R⁶)-或 -CR⁷R⁸-CR⁹R¹⁰-，更优选 -C(R⁵)=C(R⁶)-，最优选 -CH=CH-；

和/或，L² 为炔基、-C(R⁵)=C(R⁶)-、-CR⁷R⁸-CR⁹R¹⁰-、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基或不存在，优选炔基、-C(R⁵)=C(R⁶)-、-CR⁷R⁸-CR⁹R¹⁰-或不存在，更优选 -C(R⁵)=C(R⁶)-或不存在，最优选 -CH=CH-或不存在；

和/或，R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹ 和 R¹⁰ 分别独立地为氢或氘；

和/或，R¹ 为卤素、氰基、取代或未取代的烷基，所述的烷基优选 C₁-C₄ 烷基，更优选甲基；所述的取代的烷基中的取代基优选卤素或羟基；

和/或，R² 为氘、卤素、氰基、取代或未取代的烷基，所述的烷基优选 C₁-C₄ 烷基，更优选甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基，所述的取代的烷基中的取代基优选卤素、氰基、C₁-C₄ 烷基、羟基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 羧基、C₁-C₄ 酯基和 C₁-C₄ 酰胺基中的一个或多个；

和/或，R³ 和 R⁴ 独立地为氘、卤素、氰基、-SR¹¹、-NR¹²R¹³、取代或未取代的烷基、

或取代或未取代的烷氧基；优选独立地为氘、卤素、氰基、-SR¹¹、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基。

4. 如权利要求 1-3 中至少一项所述的通式 I 所示的联苯类化合物、其药学上可接受的盐、互变异构体、内消旋体、外消旋体、立体异构体或药物前体，其特征在于，

R¹ 和 R² 独立地为卤素、烷基或被卤素取代的烷基；

或者，R³ 和 R⁴ 为卤素；

或者，R³ 和 R⁴ 为取代或未取代的烷基，所述的取代的烷基中的取代基为被卤素、氰

基、羟基、、C₆-C₁₄ 芳基、取代的 C₆-C₁₄ 芳基、C₁-C₁₀ 杂芳基、取代的 C₁-C₁₀ 杂芳

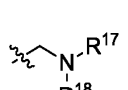
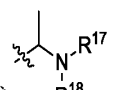
基、C₁-C₄ 烷氧基和 C₁-C₄ 羧基中的一个或多个取代，优选被卤素、、取代的 C₆-C₁₄ 芳基和取代的 C₁-C₁₀ 杂芳基中的一个或多个取代，当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同，

或者，R³ 和 R⁴ 为取代或未取代的烷氧基，所述的取代的烷氧基中的取代基为被卤素、

氰基、羟基、、C₆-C₁₄ 芳基、取代的 C₆-C₁₄ 芳基、C₁-C₁₀ 杂芳基、取代的 C₁-C₁₀ 杂芳基和 C₁-C₄ 烷氧基中的一个或多个取代，优选被 C₁-C₁₀ 杂芳基、取代的 C₁-C₁₀ 杂芳基和 C₁-C₄ 烷氧基中的一个或多个取代，最优选被 C₁-C₄ 烷氧基取代；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同。

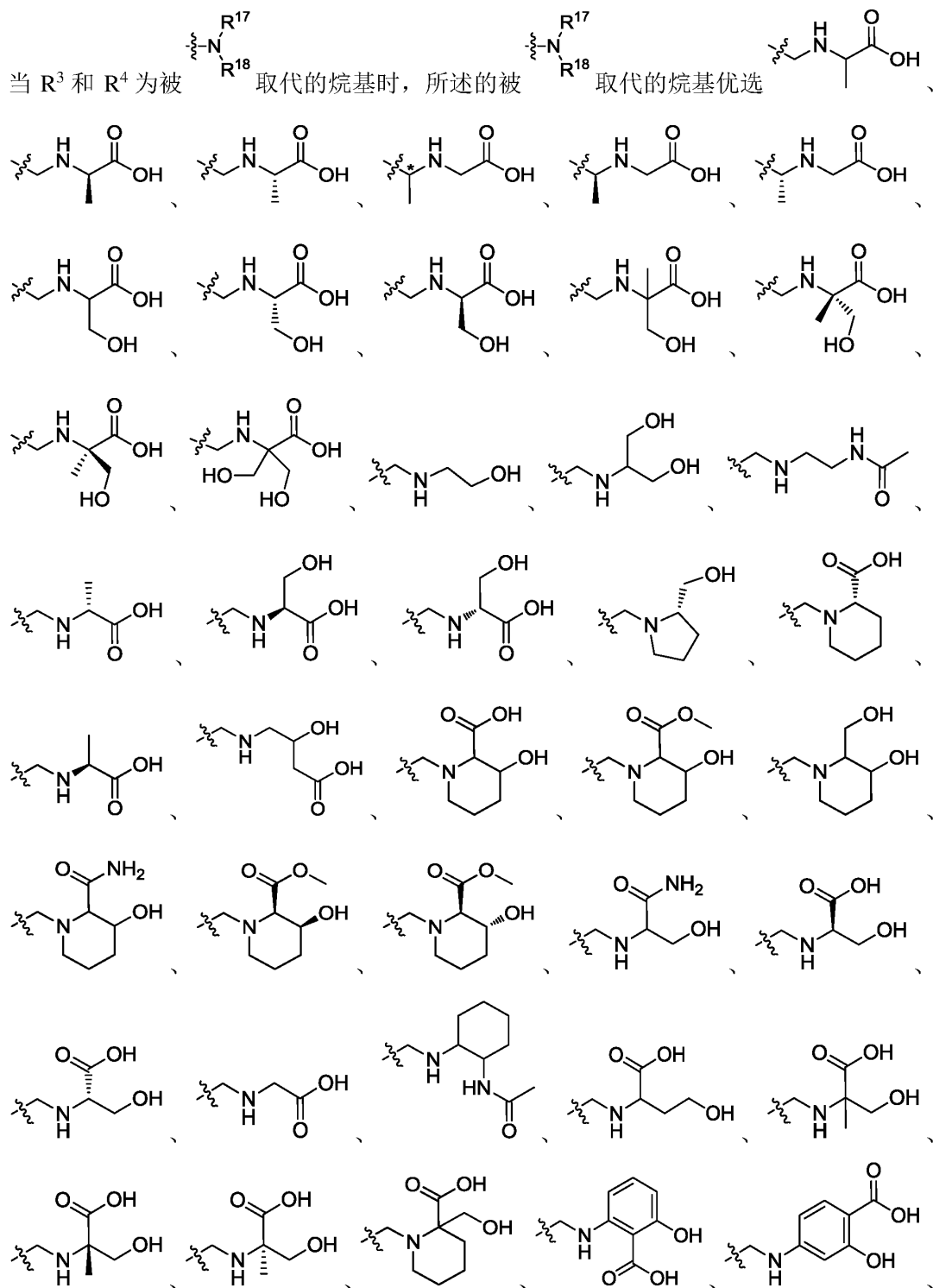
5. 如权利要求 1-4 中至少一项所述的通式 I 所示的联苯类化合物、其药学上可接受的盐、互变异构体、内消旋体、外消旋体、立体异构体或药物前体，其特征在于，

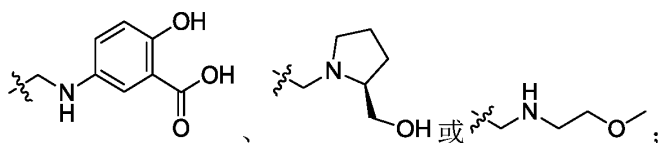
R¹ 和 R² 独立地为卤素、C₁-C₄ 烷基或被 F、Cl、Br 和 I 中的一个或多个取代的 C₁-C₄ 烷基（例如-CH₂F、-CHF₂或-CF₃）；或者，R³ 和 R⁴ 为被卤素取代的烷基，所述的被卤素取代的烷基优选被 F、Cl、Br 和 I 中的一个或多个取代的 C₁-C₄ 烷基，优选-CF₃，

或者，R³ 和 R⁴ 为被取代的烷基，所述的被取代的烷基优选被取代的 C₁-C₄ 的烷基，所述的被取代的 C₁-C₄ 的烷基优选或，其中，

R^{17} 和 R^{18} 一个为 H, 另一个为被 C₁-C₄ 烷氧基、羟基和羧基中的一个或多个取代的烷基,

当 R^3 和 R^4 为被  取代的烷基时, 所述的被  取代的烷基优选





或者, R^3 和 R^4 为被取代的 C_6-C_{14} 芳基取代的烷基, 优选 ;

或者, R^3 和 R^4 为被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基取代的烷基, 优选 ;

或者, 当 R^3 为取代或未取代的烷基时, R^3 位于环 A 上与 L^1 相连的原子的间位或对位;

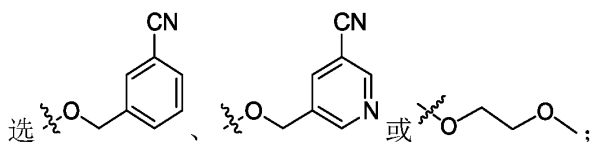
或者, 当 R^4 为取代或未取代的烷基时, R^4 位于环 B 上与 L^2 相连的原子的间位或对位;

或者, 当 R^3 为取代或未取代的烷基时, 环 A 上还可有 0、1 或 2 个取代基, 当还可有 1 个取代基时, 该取代基位于取代或未取代的烷基的对位、间位或邻位;

或者, 当 R^4 为取代或未取代的烷基时, 环 B 上还可有 0、1 或 2 个取代基, 当还可有 1 个取代基时, 该取代基位于取代或未取代的烷基的对位、间位或邻位;

或者, R^3 和 R^4 为取代或未取代的烷氧基, 所述的取代的烷氧基中的取代基为被卤素、

氰基、羟基、、 C_6-C_{14} 芳基、取代的 C_6-C_{14} 芳基、 C_1-C_{10} 杂芳基、取代的 C_1-C_{10} 杂芳基和 C_1-C_4 烷氧基中的一个或多个取代; 优选地, R^3 和 R^4 为取代的烷氧基, 所述的取代的烷氧基中的取代基为被 C_1-C_{10} 杂芳基、取代的 C_1-C_{10} 杂芳基和 C_1-C_4 烷氧基中的一个或多个取代, 当取代基为多个时, 所述的取代基相同或不同; 所述的取代的烷氧基优

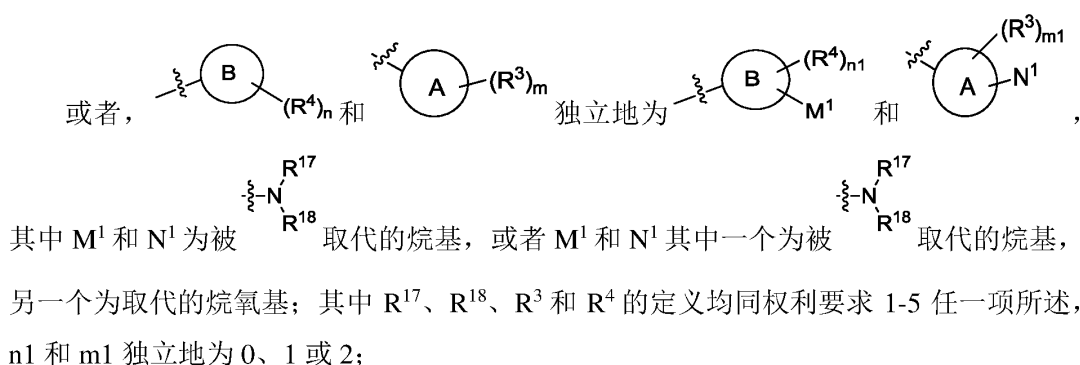
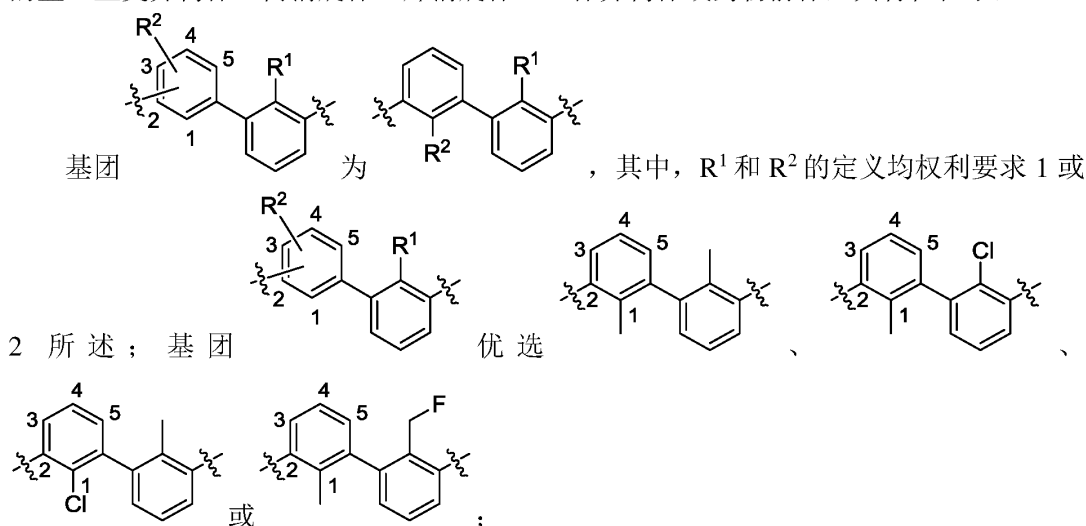


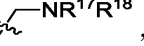
或者, 当 R^3 为取代或未取代的烷氧基时, R^3 位于环 A 上与 L^1 相连的原子的邻位或间位;

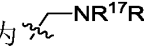
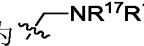
或者, 当 R^4 为取代或未取代的烷氧基时, R^4 位于环 B 上与 L^2 相连的原子的邻位或

间位。

6. 如权利要求 1-5 中至少一项所述的通式 I 所示的联苯类化合物、其药学上可接受的盐、互变异构体、内消旋体、外消旋体、立体异构体或药物前体，其特征在于，

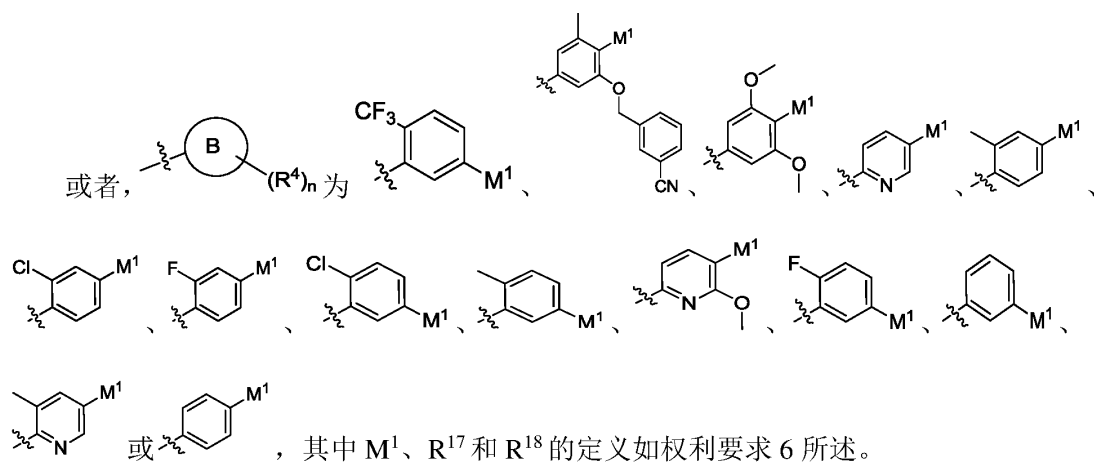
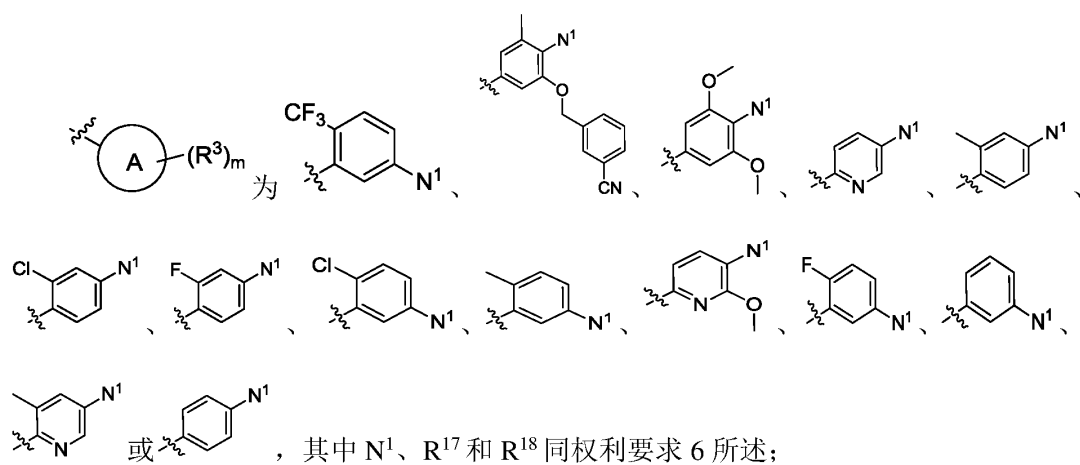


优选地，M¹ 和 N¹ 为 ，或者 M¹ 和 N¹ 其中一个为 ，另一个为被 C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₁₀ 杂芳基和取代的 C₁-C₁₀ 杂芳基中的一个或多个取代的烷氧基；R³ 和 R⁴ 为氢、卤素、烷基、被卤素取代的烷基、烷氧基或取代的烷氧基，所述的取代的烷氧基中的取代基优选被 C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₁₀ 杂芳基和取代的 C₁-C₁₀ 杂芳基中的一个或多个取代；R¹⁷ 和 R¹⁸ 的定义均同权利要求 1-5 任一项所述；

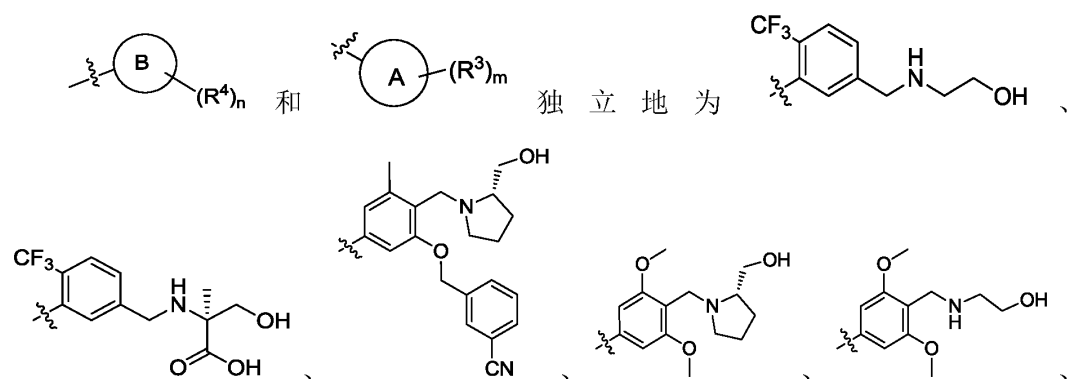
更优选地，M¹ 和 N¹ 为 ，或者 M¹ 和 N¹ 其中一个为 ，另一个为被 C₁-C₄ 烷氧基取代的烷氧基；R³ 和 R⁴ 优选卤素、烷基、被卤素取代的烷基、烷氧基或被 C₁-C₄ 烷氧基取代的烷氧基；R¹⁷ 和 R¹⁸ 的定义均同权利要求 1-5 任一项所述。

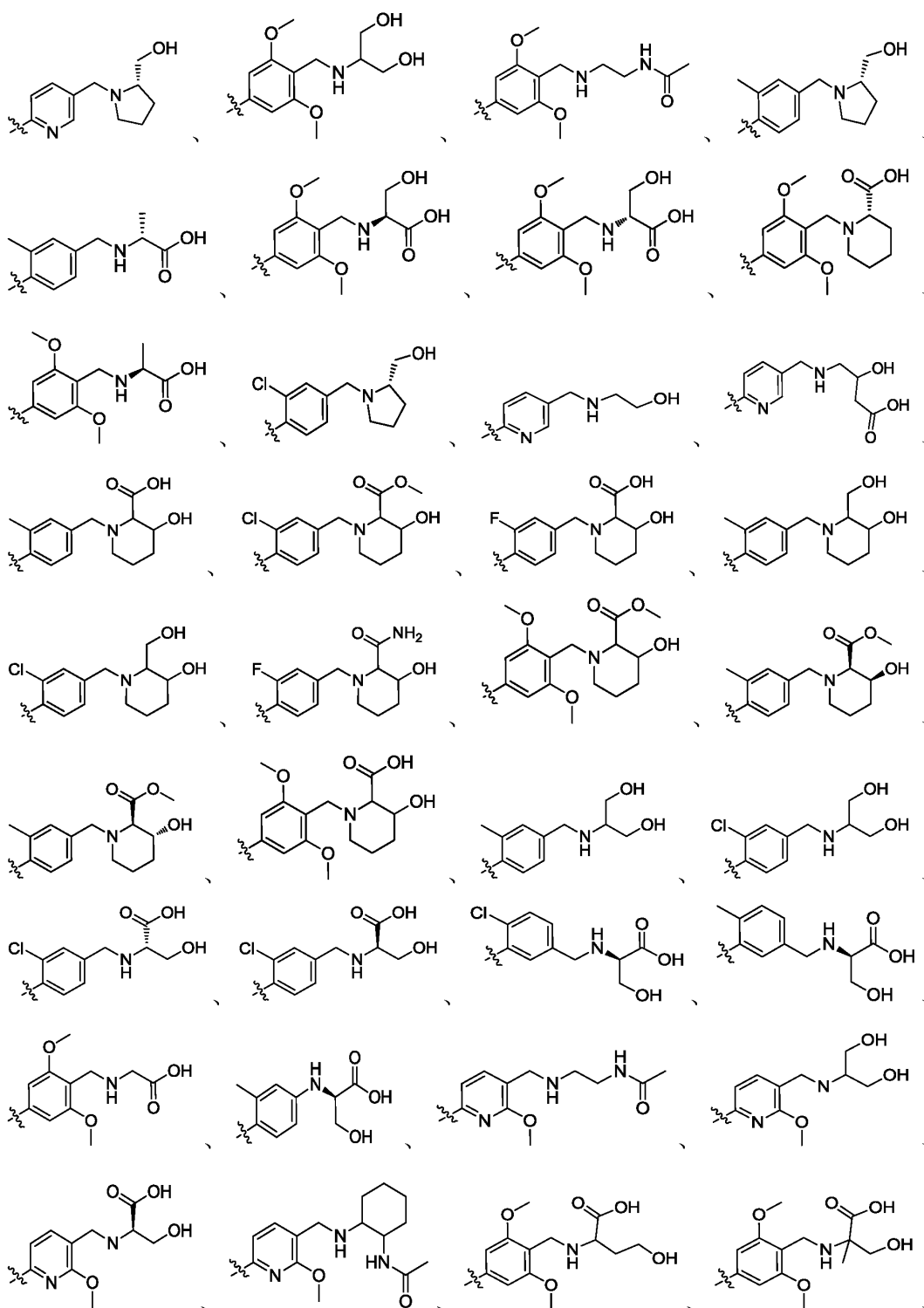
7. 如权利要求 6 所述的通式 I 所示的联苯类化合物、其药学上可接受的盐、互变异

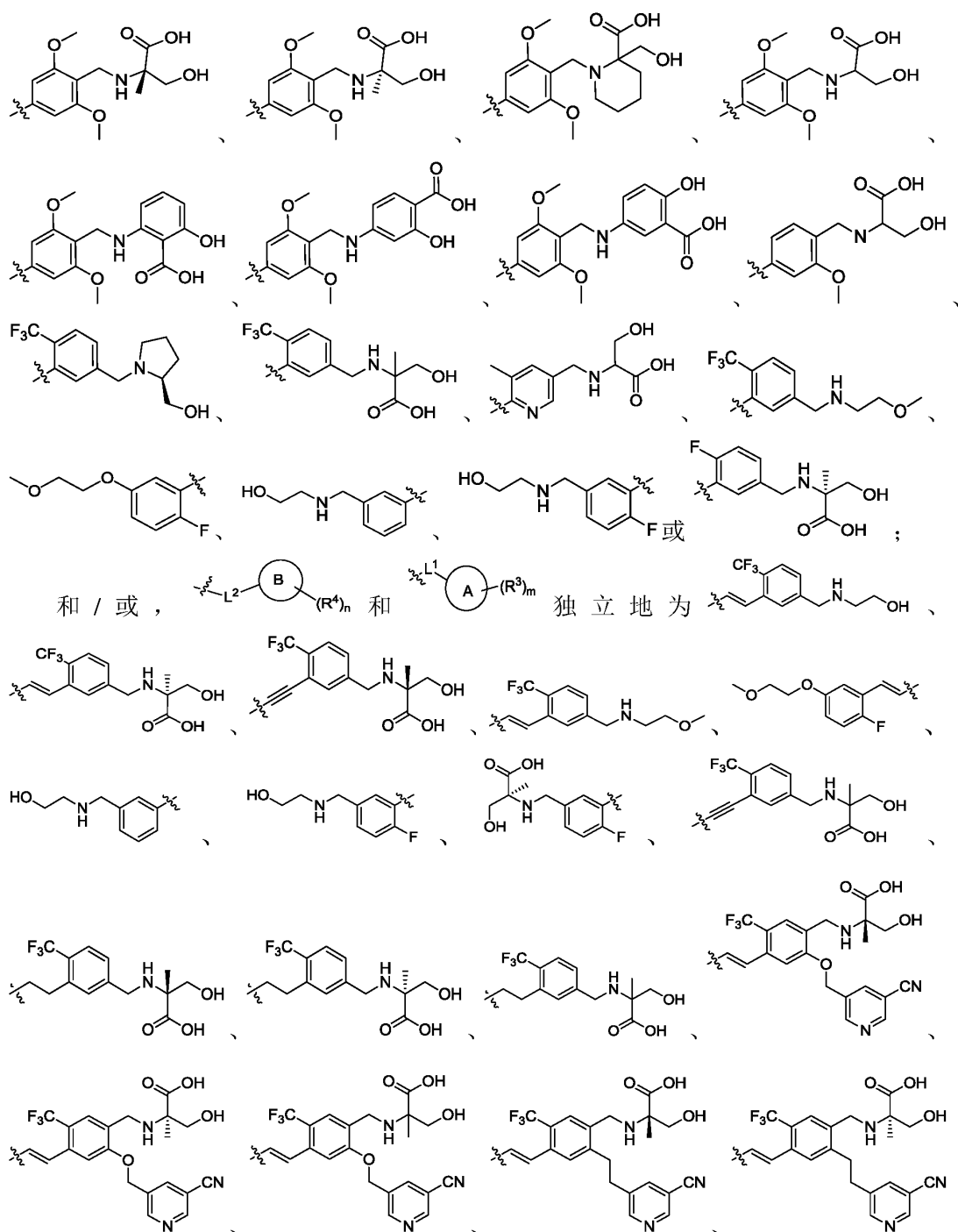
构体、内消旋体、外消旋体、立体异构体或药物前体，其特征在于，

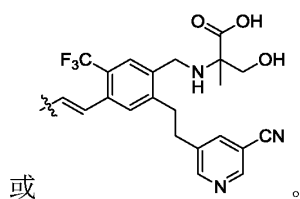


8. 如权利要求 1-7 中至少一项所述的通式 I 所示的联苯类化合物、其药学上可接受的盐、互变异构体、内消旋体、外消旋体、立体异构体或药物前体，其特征在于，

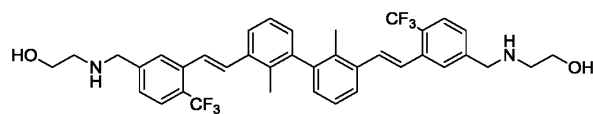




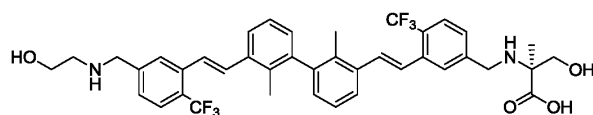




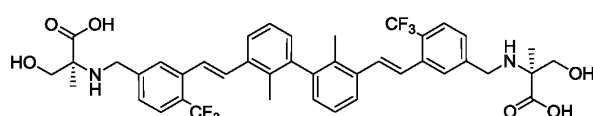
9. 如权利要求 1-8 中至少一项所述的通式 I 所示的联苯类化合物、其药学上可接受的盐、互变异构体、内消旋体、外消旋体、立体异构体或药物前体，其特征在于，所述的通式 I 所示的联苯类化合物选自下列任一化合物：



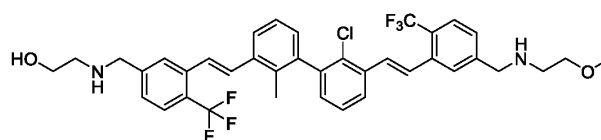
1



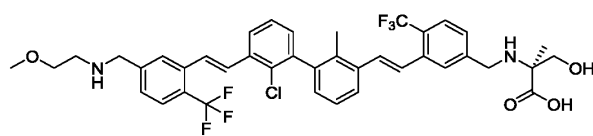
2



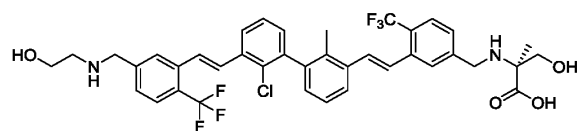
3



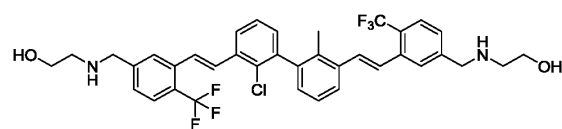
4



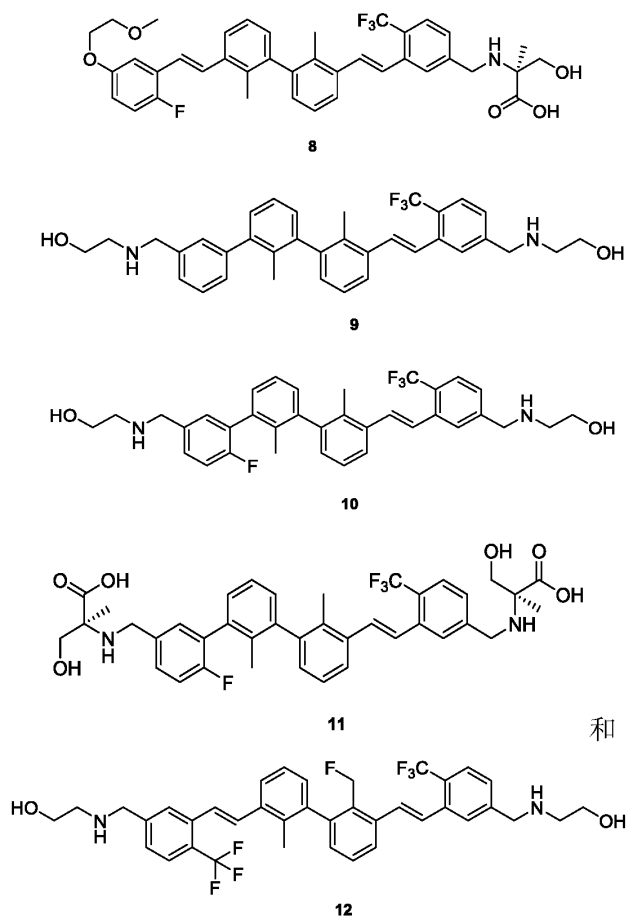
5



6



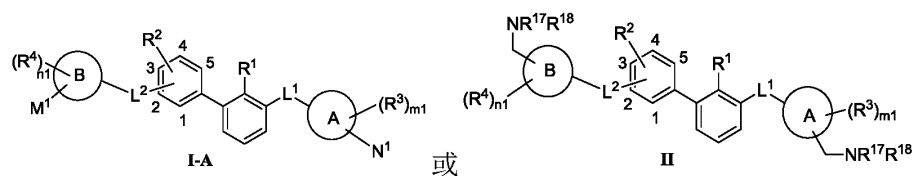
7



和

。

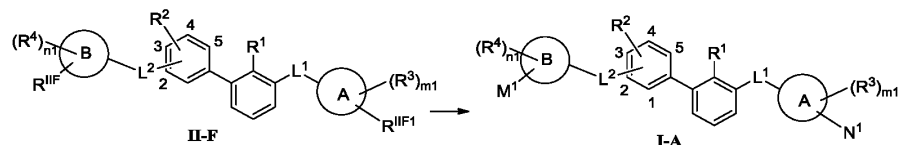
10. 如权利要求 1-9 中至少一项所述的通式 **I** 所示的联苯类化合物、其药学上可接受的盐、互变异构体、内消旋体、外消旋体、立体异构体或药物前体，其特征在于，所述的通式 **I** 所示的联苯类化合物为通式 **I-A** 或 **II** 所示的联苯类化合物：



其中，环 A、环 B、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 M^1 、 N^1 、 R^{17} 和 R^{18} 的定义均同权利要求 1-9 任一项所述， n_1 为 0、1 或 2， m_1 为 0、1 或 2。

11. 一种如权利要求 10 所述的通式 **I-A** 或 **II** 所示的联苯类化合物的制备方法，其特征在于，

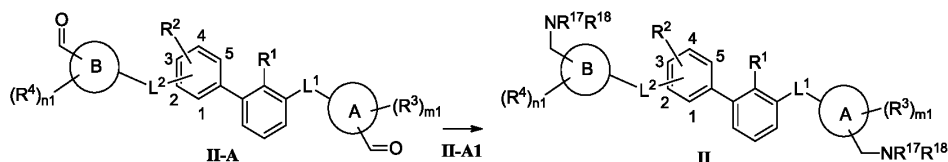
通式 **I-A** 所示的化合物中，当 M^1 和 N^1 中含有 -NH- 或 -COOH 时，其采用下列方法制备：所述方法包括下列步骤：将通式 **II-F** 所示的化合物进行如下所示脱保护反应，制得所述的通式 **I-A** 所示的联苯类化合物，



其中环 A、环 B、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 M^1 和 N^1 的定义均同权利要求 10 所述， $n1$ 为 0、1 或 2， $m1$ 为 0、1 或 2， R^{IIF} 为 M^1 对应的含有氨基或羧基保护基的基团， R^{IIF1} 与 N^1 相同；或者， R^{IIF} 和 M^1 相同， R^{IIF1} 为 N^1 对应的含有氨基或羧基保护基的基团；或者 R^{IIF} 为 M^1 对应的含有氨基或羧基保护基的基团， R^{IIF1} 为 N^1 对应的含有氨基或羧基保护基的基团；

通式 II 所示的联苯类化合物的制备方法采用下列任一方法：

(1) 方法一包括下列步骤：将通式 II-A 所示的化合物和化合物 II-A1 进行如下所示的反应，制得所述的通式 II 所示的联苯类化合物，

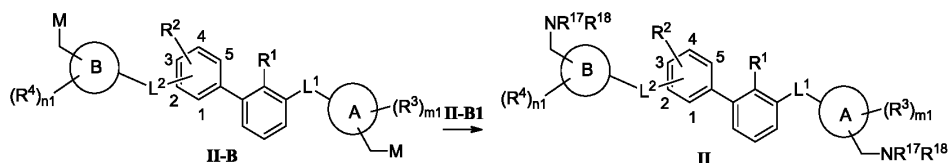


其中化合物 II-A1 结构如下： $\text{HN}(\text{R}^{17})(\text{R}^{18})$ 或其酸式盐，

环 A、环 B、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{17} 和 R^{18} 的定义均同权利要求 10 所述， $n1$

为 0、1 或 2， $m1$ 为 0、1 或 2；在此方法中，环 A 和环 B 中的 $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 相同；

(2) 方法二包括下列步骤：将通式 II-B 所示的化合物和化合物 II-B1 进行如下所示的反应，制得所述的通式 II 所示的联苯类化合物，

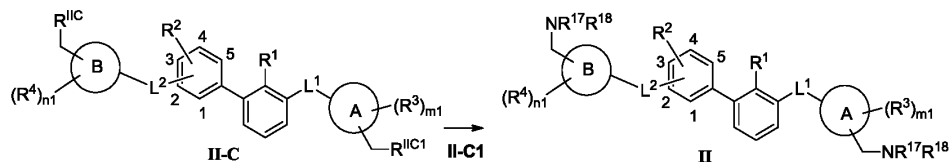


其中化合物 II-B1 结构如下： $\text{HN}(\text{R}^{17})(\text{R}^{18})$ 或其酸式盐，

环 A、环 B、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{17} 和 R^{18} 的定义均同权利要求 10 所述， $n1$

为 0、1 或 2, m_1 为 0、1 或 2, M 为卤素; 在此方法中, 环 A 和环 B 中的  相同;

(3) 方法三包括下列步骤: 将通式 **II-C** 所示的化合物和化合物 **II-C1** 进行如下所示的反应, 制得所述的通式 **II** 所示的联苯类化合物,



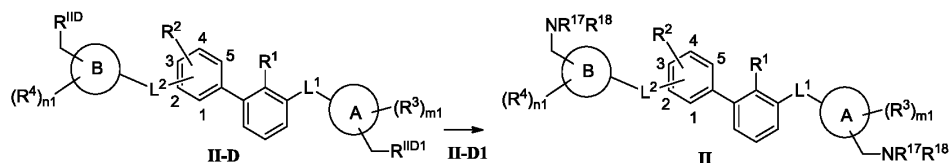
其中化合物 **II-C1** 结构如下:  或其酸式盐,

环 A、环 B、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{17} 和 R^{18} 的定义均同权利要求 10 所述, n_1

为 0、1 或 2, m_1 为 0、1 或 2; R^{11C} 和 R^{11C1} 其中一个为 , 另一个为 , 在此方法

中, 环 A 和环 B 中的  相同或不同;

(4) 方法四包括下列步骤: 将通式 **II-D** 所示的化合物和化合物 **II-D1** 进行如下所示的反应, 制得所述的通式 **II** 所示的联苯类化合物,



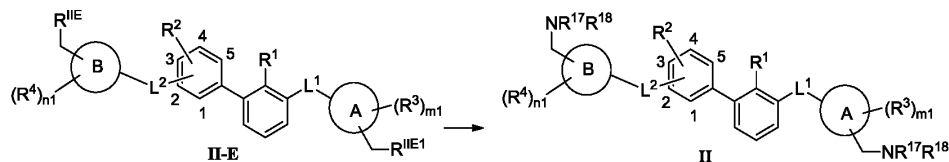
其中化合物 **II-D1** 结构如下:  或其酸式盐,

环 A、环 B、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{17} 和 R^{18} 的定义均同权利要求 10 所述,

n_1 为 0、1 或 2, m_1 为 0、1 或 2, R^{11D} 和 R^{11D1} 其中一个为 , 另一个为卤素, 在此

方法中, 环 A 和环 B 中的  相同或不同;

(5) 方法五包括下列步骤：将通式 **II-E** 所示的化合物进行如下所示脱保护反应，制得所述的通式 **II** 所示的联苯类化合物，通式 **II** 所示的化合物中 R^{17} 或 R^{18} 中含有羧基；

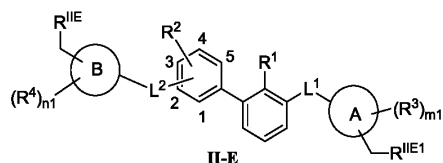
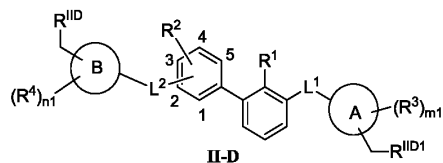
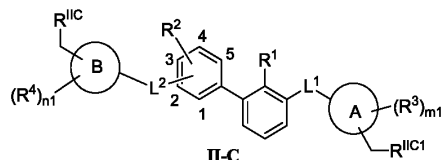
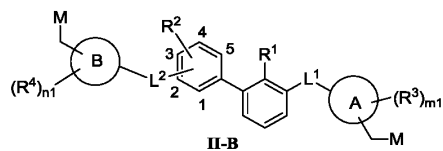
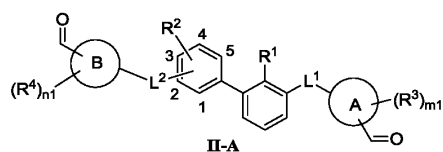


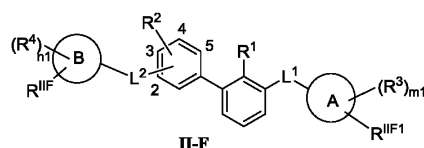
其中环 A、环 B、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{17} 和 R^{18} 的定义均同权利要求 10 所述，

n_1 为 0、1 或 2， m_1 为 0、1 或 2， R^{IE} 和 R^{IE1} 为 $\begin{matrix} R^{17} \\ | \\ -\frac{1}{2}-N- \\ | \\ R^{18} \end{matrix}$ ，每个 R^{17} 和每个 R^{18} 相同或不同，且至少有一个有羧基保护基，不含羧基保护基的 R^{17} 和 R^{18} 分别与通式 **II** 中对应的

R^{17} 和 R^{18} 相同；此方法中，环 A 和环 B 中的 $\begin{matrix} R^{17} \\ | \\ -\frac{1}{2}-N- \\ | \\ R^{18} \end{matrix}$ 相同或不同。

12. 一种通式 **II-A**、**II-B**、**II-C**、**II-D**、**II-E** 和 **II-F** 所示的化合物：





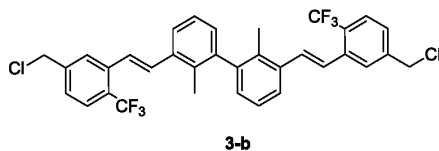
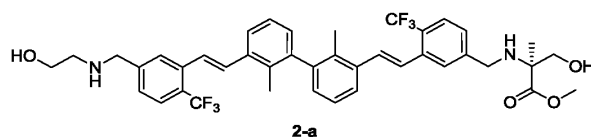
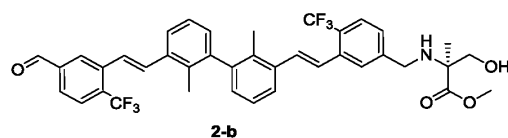
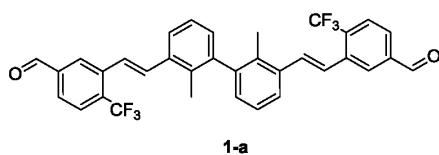
环 A、环 B、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 M^1 、 N^1 、 R^{17} 和 R^{18} 的定义均同权利要求 1-9 中至少一项所述， n_1 为 0、1 或 2， m_1 为 0、1 或 2；M 为卤素， R^{IIC} 和 R^{IIC1} 其中一个

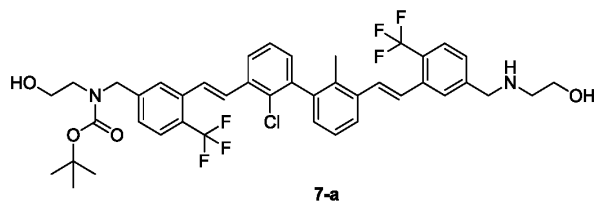
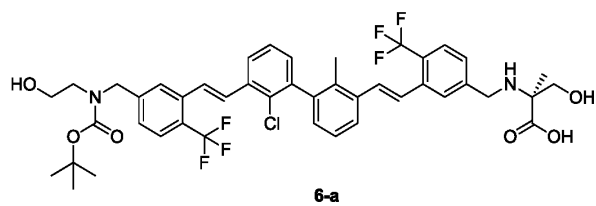
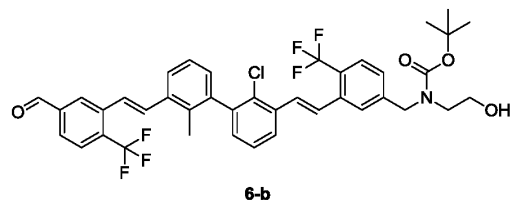
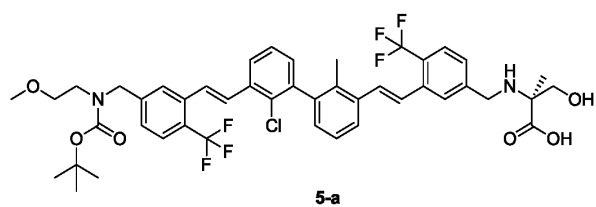
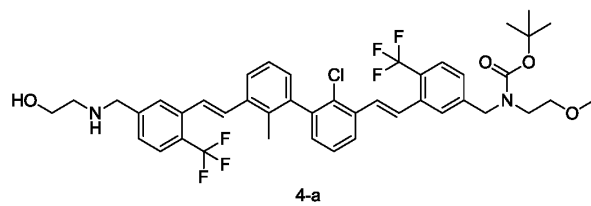
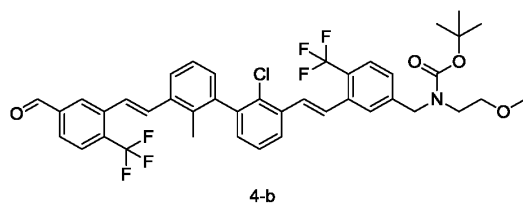
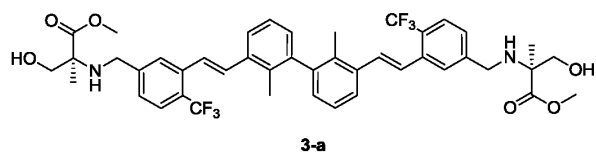
为 $\begin{array}{c} R^{17} \\ | \\ -N- \\ | \\ R^{18} \end{array}$ ，另一个为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -C- \end{array}$ ， R^{IID} 和 R^{IID1} 其中一个为 $\begin{array}{c} R^{17} \\ | \\ -N- \\ | \\ R^{18} \end{array}$ ，另一个为卤素， R^{IIE} 和 R^{IIE1} 为

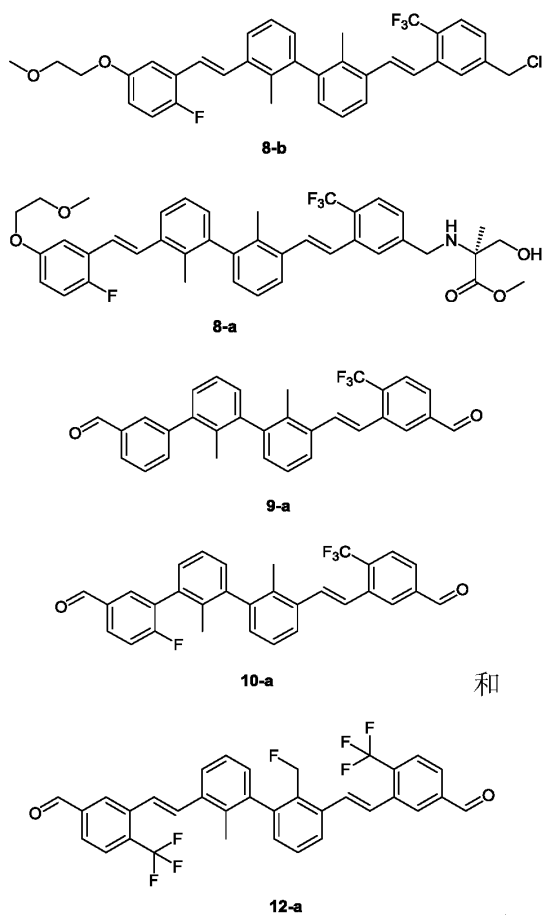
$\begin{array}{c} R^{17} \\ | \\ -N- \\ | \\ R^{18} \end{array}$ ，每个 R^{17} 和每个 R^{18} 相同或不同，且至少有一个有羧基保护基，不含羧基保护基

的 R^{17} 和 R^{18} 分别与通式 II 中对应的 R^{17} 和 R^{18} 相同； R^{IIF} 为 M^1 对应的含有氨基或羧基保护基的基团， R^{IIF1} 与 N^1 相同；或者， R^{IIF} 和 M^1 相同， R^{IIF1} 为 N^1 对应的含有氨基或羧基保护基的基团；或者 R^{IIF} 为 M^1 对应的含有氨基或羧基保护基的基团， R^{IIF1} 为 N^1 对应的含有氨基或羧基保护基的基团。

13. 一种如下所示的化合物：







14. 一种如权利要求 1-9 中至少一项所述的通式 **I** 所示的联苯类化合物、其药学上可接受的盐、互变异构体、内消旋体、外消旋体、立体异构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。

15. 一种如权利要求 1-9 中至少一项所述的通式 **I** 所示的联苯类化合物、其药学上可接受的盐、互变异构体、内消旋体、外消旋体、立体异构体、代谢产物、代谢前体和药物前体中的一种或多种在制备用于预防、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。

16. 一种药物组合物，其包括治疗和/或预防有效量的如权利要求 1-9 中至少一项所述的通式 **I** 所示的联苯类化合物、其药学上可接受的盐、互变异构体、内消旋体、外消旋体、立体异构体、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。