



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I853806 B

(45) 公告日：中華民國 113 (2024) 年 09 月 01 日

(21) 申請案號：108110748

(22) 申請日：中華民國 108 (2019) 年 03 月 27 日

(51) Int. Cl. : C07C15/52 (2006.01)

A61K31/192 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61K31/395 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2018/12/24 中國大陸

2018115832047

(71) 申請人：大陸商上海再極醫藥科技有限公司 (中國大陸) SHANGHAI MAXINOVEL PHARMACEUTICALS CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72) 發明人：王 玉光 WANG, YUGUANG (US) ; 王 飛瀾 WANG, FEILAN (US) ; 張農 ZHANG, NONG (CN)

(74) 代理人：洪蘭心

審查人員：陳琬瑜

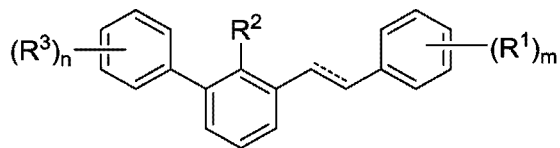
申請專利範圍項數：28 項 圖式數：4 共 127 頁

(54) 名稱

小分子 PD-1/PD-L1 抑制劑、其與 PD-L1 抗體的藥物組合物及其應用

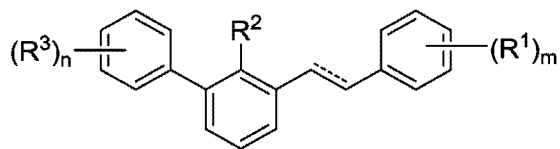
(57) 摘要

本發明公開了一種小分子 PD-1/PD-L1 抑制劑、其與 PD-L1 抗體的藥物組合物及其應用。其中，該小分子 PD-1/PD-L1 抑制劑例如通式 (I) 所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物，其可以用於治療癌症。



(I)

The present invention discloses a small molecule PD-1/PD-L1 inhibitor, a pharmaceutical composition thereof with a PD-L1 antibody, and applications thereof; wherein the small molecule PD-1/PD-L1 inhibitor is, for example, an aromatic vinyl or an aromatic ethyl derivative represented by the formula (I), which can be applied to cancer treatment.



(I)



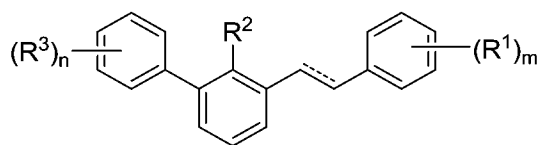
I853806

【發明摘要】

【中文發明名稱】小分子PD-1/PD-L1抑制劑、其與PD-L1抗體的藥物組合物及其應用

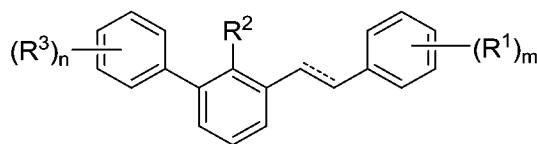
【英文發明名稱】 SMALL MOLECULE PD-1/PD-L1 INHIBITOR, PHARMACEUTICAL COMPOSITION THEREOF WITH PD-L1 ANTIBODY AND APPLICATION THEREOF

【中文】本發明公開了一種小分子PD-1/PD-L1抑制劑、其與PD-L1抗體的藥物組合物及其應用。其中，該小分子PD-1/PD-L1抑制劑例如通式（I）所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物，其可以用於治療癌症。



(I)

【英文】 The present invention discloses a small molecule PD-1/PD-L1 inhibitor, a pharmaceutical composition thereof with a PD-L1 antibody, and applications thereof; wherein the small molecule PD-1/PD-L1 inhibitor is, for example, an aromatic vinyl or an aromatic ethyl derivative represented by the formula (I), which can be applied to cancer treatment.



(I)

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】小分子PD-1/PD-L1抑制劑、其與PD-L1抗體的藥物組合物及其應用

【英文發明名稱】 SMALL MOLECULE PD-1/PD-L1 INHIBITOR, PHARMACEUTICAL COMPOSITION THEREOF WITH PD-L1 ANTIBODY AND APPLICATION THEREOF

【技術領域】

【0001】本發明涉及一種小分子PD-1/PD-L1抑制劑、其與PD-L1抗體的藥物組合物及其應用。

【先前技術】

【0002】人程序性死亡因子配體1（PD-L1），又稱B7-H1，屬於B7家族成員，廣泛分佈於外周組織和造血細胞。PD-L1q全長cDNA 870 bp，編碼一段含290個胺基酸的I型過膜蛋白，PD-L1主要表達於承受的CD4T細胞、CD8T細胞、B細胞、單核細胞、樹突狀細胞（Dendritic Cells, DCs）、巨噬細胞等造血細胞及一些非造血細胞，如內皮細胞、胰島細胞、肥大細胞等的膜表面。其中PD-L1在多種腫瘤中高表達，如肺癌、胃癌、多發性骨髓、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的主要受體，主要分佈於T細胞、B細胞和NK細胞等免疫相關細胞，在自身免疫病、腫瘤、感染、器官移植、過敏、免疫特權等等的免疫應答過程中都扮演著重要角色。

【0003】PD-L1通過與其受體程序性死亡因子1相互作用抑制T細胞的激活或誘導成熟T細胞凋亡，使得免疫反應受到抑制。腫瘤發展過程中，癌細胞會通過上調PD-L1表達，誘導T細胞的凋亡，避免免疫系統對其的清除。PD-L1靶向抗體藥物能夠通過特異性阻斷PD-1/PD-L1的相互作用打破腫瘤

免疫耐受，恢復腫瘤特異性T細胞對腫瘤細胞的殺傷功能，進而實現腫瘤的清除。目前有四個PD-L1抗體藥物上市，分別是：羅氏的Atezolizumab（阿特珠單抗，商品名：Tecentriq），適應症包括黑色素瘤、尿路上皮癌（膀胱癌）、轉移性非小細胞肺癌（IV期）；阿斯利康的Durvalumab（德瓦魯單抗，商品名：Imfinzi），適應症為晚期或轉移性尿路上皮癌（膀胱癌）；輝瑞和德國默克的Avelumab（商品名：Bavencio），適應症為罕見皮膚癌默克細胞癌（MCC）；再生元的Cemiplimab（商品名：Libtayo），適應症為治療轉移性或局部晚期皮膚鱗狀細胞癌。同時，還有許多正在研發的PD-L1抗體藥物，康寧傑瑞、基石藥業、恒瑞醫藥、邁博斯、百濟神州、科倫博泰和兆科藥業等企業研發的PD-L1抗體藥物已經開始了臨床研究。

【0004】隨著免疫治療在很多癌症以及臨床試驗取得的不錯療效，很多腫瘤患者獲益於PD-1/PD-L1單抗，但是研究發現，PD-1/PD-L1大分子抗體並非對所有的癌症都有較好的治療效果，臨床試驗數據顯示，PD-1/PD-L1抗體單抗藥物治療腫瘤的有效率僅有10-30%之間。

【0005】最近，中國科學院微生物研究所高福團隊通過結構免疫學平臺，成功解析了Durvalumab抗體與人PD-L1分子的複合物結構，闡明了PD-L1靶向性腫瘤治療抗體的作用機制（*Protein & Cell*, 2018, 9(1), 135-139）。研究發現，Durvalumab的重鏈和輕鏈都參與了與PD-L1的結合，結合所導致的空間結構的折疊阻止了PD-L1與PD-1的結合。通過對首個被FDA批准上市的PD-L1抗體Atezolizumab的晶體複合體的解析（*Oncotarget*, 2017, 8, 90215-90224）可以發現，Atezolizumab和PD-L1的結合涉及了大量的氫鍵、疏水的相互作用和 π - π 疊加作用或陽離子- π 的相互作用。此外，突變研究顯示PD-L1有二個熱點殘基（E58，R113）。總之，Atezolizumab與PD-1競爭PD-L1的相同表面結合位點。

【0006】前不久來自波蘭雅蓋隆大學的Tad A. Holak等人在雜誌（*J. Med. Chem.* 2017,60,5857-5867）上發表文章，揭示了作用於PD-1/PD-L1通路的

小分子抑制劑的作用機制——誘導PD-L1的二聚化，當配體小分子和PD-L1蛋白結合後會誘導PD-L1的二聚化。腫瘤細胞的PD-L1一旦二聚化則無法和PD-1正常結合。當腫瘤細胞的PD-L1無法和T細胞的PD-1結合時，腫瘤細胞將被活化的T細胞殺死。

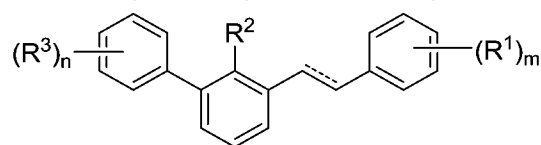
【0007】由於小分子藥物在批量生產和質量控制等方面的優勢，小分子PD-1/PD-L1抑制劑也在積極研發之中。WO2018006795公開了一種新的小分子PD-1/PD-L1抑制劑，在小鼠腫瘤模型中顯示出了抗腫瘤作用。

【0008】目前還未有PD-L1抗體和小分子PD-1/PD-L1抑制劑的聯合用藥的公開報道，如果這一聯合用藥策略能提高治療腫瘤療效的話，將對免疫治療腫瘤產生深遠的影響。

【發明內容】

【0009】本發明所要解決的技術問題是提供一種小分子PD-1/PD-L1抑制劑、其與PD-L1抗體的藥物組合物及其應用。

【0010】本發明提供了一種通式(I)所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物、其藥學上可接受的鹽、氘代物、代謝產物、代謝前體或藥物前體：



(I)

其中：

— 為單鍵或雙鍵；

每個R¹相同或不同，各自獨立地為氫、鹵素、取代或未取代的羥基、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；

或者相鄰的兩個R¹和與它們相連的兩個碳原子共同形成一個5-7元的碳環或碳雜環；所述碳雜環中，雜原子為氧和/或氮，雜原子數為1-4個；

R²為取代或未取代的烷基或鹵素；

每個 R^3 相同或不同，各自獨立地為氫、鹵素、取代或未取代的烷硫基、取代或未取代的羥基、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、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \end{array} \text{NH}_2$ 或 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \end{array} \text{OR}^{1a}$ ，其中， R^{1a} 為 C_1 - C_4 烷基，或者相鄰的兩個 R^3 和與它們相連的兩個碳原子共同形成一個5-7元的碳環或碳雜環；所述碳雜環中，雜原子為氧和/或氮，雜原子數為1-4個；

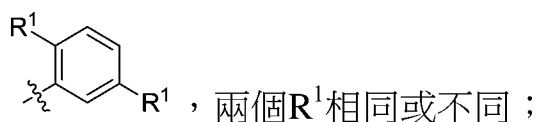
每個 R^1 或每個 R^3 中，所述的取代的烷基、所述的取代的烷氧基或所述的取代的烷硫基中的取代基選自下列基團中的一個或多個：鹵素、 C_{1-4} 的烷基、羥基、 $\begin{array}{c} R^a \\ | \\ \text{---} \text{N} \\ | \\ R^b \end{array}$ 、 C_{1-4} 的烷氧基、 C_{1-4} 的羧基、 C_{1-4} 的酯基和 C_{1-4} 醯胺基；當取代基為多個時，所述的取代基相同或不同； R^a 和 R^b 獨立地為氫、或、取代或未取代的烷基； R^a 或 R^b 中，所述的取代的烷基中的取代基選自下列基團中的一個或多個：鹵素、 C_1 - C_4 烷基、羥基、 $\begin{array}{c} R^{a1} \\ | \\ \text{---} \text{N} \\ | \\ R^{b1} \end{array}$ 、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 羧基、 C_1 - C_4 酯基或 C_1 - C_4 醯胺基； R^{a1} 和 R^{b1} 獨立地為氫或 C_1 - C_4 的烷基；

每個 R^1 或每個 R^3 中，所述的取代的羥基或所述的取代的氨基中的取代基選自下列基團中的一個或多個： 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} 醯胺基；

m 為1、2、3、4或5，優選1、2或3；

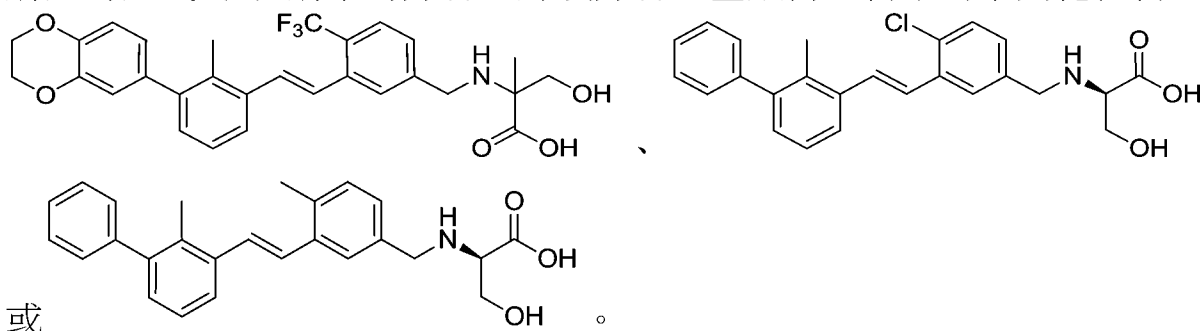
n 為0、1、2、3、4或5，優選0、1、2或3；

當 --- 為雙鍵， m 為2時，兩個 R^1 分別位於苯環的鄰位和間位，例如



當 --- 為雙鍵， m 為3時，兩個 R^1 相鄰，且相鄰的兩個 R^1 和與它們相連的兩個碳原子共同形成一個5-7元的碳雜環；

所述的通式 (I) 所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物不為下列化合物：



【0011】在本發明一優選實施方案中，每個 R^1 獨立地為鹵素、或、取代或未取代的烷基；或者相鄰的兩個 R^1 和與其相連的兩個碳原子共同形成一個5-7元的碳雜環。

【0012】在本發明一優選實施方案中，每個 R^1 獨立地為鹵素、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基。

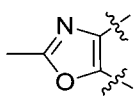
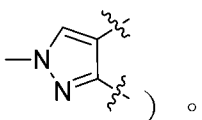
【0013】在本發明一優選實施方案中， R^2 為烷基或鹵素。

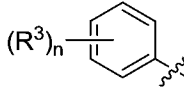
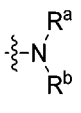
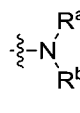
【0014】在本發明一優選實施方案中，每個 R^3 獨立地為鹵素、烷硫基或烷氧基；或相鄰的兩個 R^3 和與它們相連的兩個碳原子共同形成一個5-7元的碳雜環。

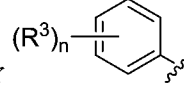
【0015】在本發明一優選實施方案中，每個 R^1 中，所述的取代的烷基中的取代基選自下列基團中的一個或多個：鹵素或 $\begin{matrix} R^a \\ \vdots \\ -N \\ \vdots \\ R^b \end{matrix}$ ； R^a 和 R^b 獨立地為氫、或、取代或未取代的烷基； R^a 或 R^b 中，所述的取代的烷基中的取代基選自下列基團中的一個或多個：羥基或 C_1 - C_4 羧基。

【0016】在本發明一優選實施方案中，每個 R^1 中，所述的取代的烷基、所述取代的烷氧基、所述取代的羥基或所述取代的氨基中的取代基是指被一個或多個鹵素取代，優選被一個或多個F取代。

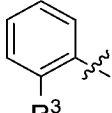
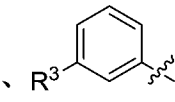
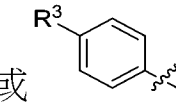
【0017】本發明一優選實施方案中，當兩個 R^3 相鄰，且相鄰的兩個 R^3 和與它們相連的兩個碳原子共同形成一個5-7元的碳環或碳雜環時，所述的碳環

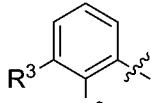
或碳雜環還可進一步被C₁₋₄的烷基中的一個或多個所取代（例如  或 ）。

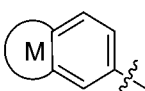
【0018】本發明一優選實施方案中， 還可替換為取代或未取代的雜芳環，所述的雜芳環中的雜原子選自N、O和S，雜原子數為1-4個，所述的取代的雜芳環中的取代基選自下列基團中的一個或多個：鹵素、C₁₋₄的烷基、羥基、、C₁₋₄的烷氧基、C₁₋₄的羧基、C₁₋₄的酯基和C₁₋₄醯胺基；當取代基為多個時，所述的取代基相同或不同；R^a和R^b獨立地為氫、或、取代或未取代的烷基；R^a或R^b中，所述的取代的烷基中的取代基選自下列基團中的一個或多個：鹵素、C₁₋₄烷基、羥基、、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄羧基、C₁₋₄酯基或C₁₋₄醯胺基；R^{a1}和R^{b1}獨立地為氫或C₁₋₄的烷基；所述的取代的雜芳環中的取代基優選選自C₁₋₄的烷基中的一個或多個。

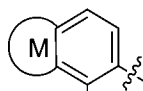
【0019】本發明一優選實施方案中，當  替換為取代或未取代的雜芳環時，所述的雜芳環中的雜原子選自N和O，雜原子數為1-3個。進一步優選地，當雜芳環為單環時，雜原子為N原子，雜原子數為1或2；當雜芳環為雙環雜芳基，雜原子為N時，雜原子數優選3個；當雜芳環為雙環雜芳基，雜原子選自N和O，雜原子數為2時；雜原子不相鄰。

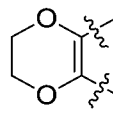

【0020】在本發明一優選實施方案中，n為0、1、2、3、4或5，優選0、1、2或3。當n為1時，R³優選為鹵素、烷硫基或烷氧基；且R³位於苯環的鄰位、

間位或對位，例如 、 或 。當n為2時，優選地，兩

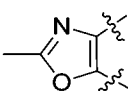
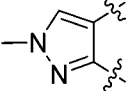
個R³位於苯環的鄰位和間位，例如 ，其中，兩個R³相同或不同；或者兩個R³相鄰，且相鄰的兩個R³和與它們相連的兩個碳原子共同形成一

個5-7元的碳雜環，例如 ，其中環M為5-7元的碳雜環。當n為3時，
 優選地，其中兩個R³相鄰，且相鄰的兩個R³和與它們相連的兩個碳原子共

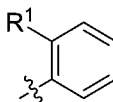
同形成一個5-7元的碳雜環，例如 ，其中環M為5-7元的碳雜環（例

如2,3-二氫-1,4-二氧六環 、噁唑環例如 、異噁唑環例如

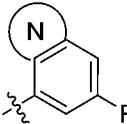
、吡唑環例如 )；環M還可進一步被C₁₋₄的烷基中的一個或

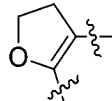
多個所取代（例如  或 ）。當n為4或5時，優選地，R³為氬；

在本發明一優選實施方案中，m為2或3。當m為2時，兩個R¹分別優選位於

苯環的鄰位和間位，例如 ，兩個R¹相同或不同。當m為3時，優


選地，其中兩個R¹相鄰，且相鄰的兩個R¹和與它們相連的兩個碳原子共同


形成一個5-7元的碳雜環，例如 ，其中環N為5-7元的碳雜環，例如

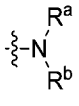
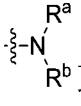
2,3-二氫呋喃環（）。

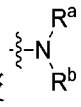
【0021】 在本發明一優選實施方案中，當m為2時，兩個R¹分別位於苯環的鄰位和間位，兩個R¹相同或不同；位於苯環的鄰位的R¹為F、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基。

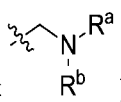
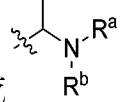
【0022】 在本發明一優選實施方案中，當m為2時，其中一個R¹（優選位於苯環鄰位）優選烷基或鹵素取代的烷基；另一個R¹（優選位於苯環間位）

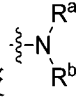
優選  取代的烷基；當m為3時，兩個R¹相鄰，且相鄰的兩個R¹和與它們

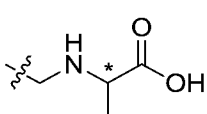
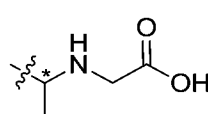
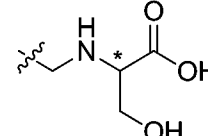
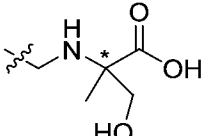
相連的兩個碳原子共同形成一個5-7元的碳雜環，第三個R¹為  取代的烷基；其中，所述的烷基優選C₁₋₄的烷基。所述的鹵素取代的烷基優選被一個

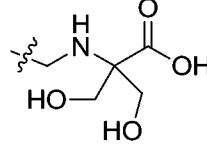
或多個鹵素取代的C₁-C₄的烷基，例如三氟甲基。所述的  取代的烷基優選被  取代的C₁-C₄的烷基。

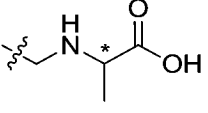
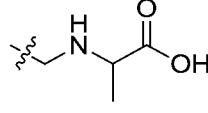
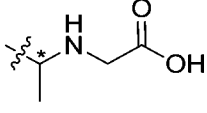
【0023】在本發明一優選實施方案中，所述的被  取代的C₁-C₄的烷基優

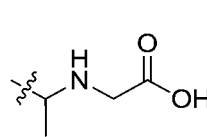
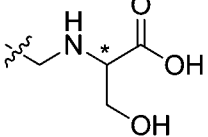
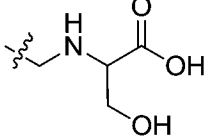
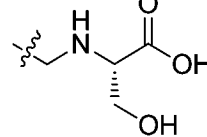
選  或 ，其中，R^a和R^b一個為H，另一個為被經基和/或羧基取代的烷基。

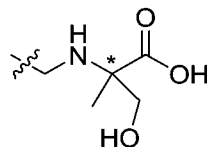
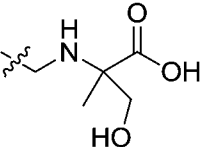
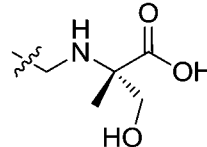
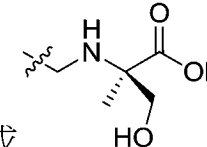
【0024】在本發明一優選實施方案中，所述的被  取代的C₁-C₄的烷基優

選 、、、 或

，其中，用*標注的碳為S構型手性碳、R構型手性碳或非手性

碳。其中， 優選為 。  優選為

。  優選為  或 。

 優選為 、 或 。

【0025】在本發明一優選實施方案中，

每個R¹獨立地為鹵素、或、取代或未取代的烷基；或者相鄰的兩個R¹和與其相連的兩個碳原子共同形成一個5-7元的碳雜環；

R²為烷基或鹵素；

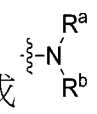
每個R³獨立地為氬、鹵素、烷硫基或烷氧基；或相鄰的兩個R³和與它們相連的兩個碳原子共同形成一個5-7元的碳雜環；

n 為0、1、2、3、4或5，優選為0、1、2或3；

和 m 為2。

【0026】在本發明一優選實施方案中，

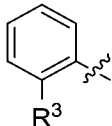
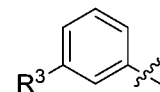
每個 R^1 獨立地為氫、或、取代或未取代的烷基；或者相鄰的兩個 R^1 和與其相連的兩個碳原子共同形成一個5-7元的碳雜環；所述的取代的烷基中的取

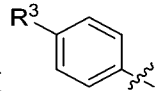
代基選自下列基團中的一個或多個：鹵素或 ； R^a 和 R^b 獨立地為氫、或、取代或未取代的烷基； R^a 或 R^b 中，所述的取代的烷基中的取代基選自下列基團中的一個或多個：羥基或 C_1 - C_4 羧基；

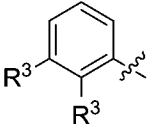
R^2 為烷基或鹵素；

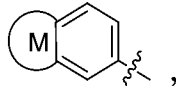
每個 R^3 獨立地為氫、鹵素、烷硫基或烷氧基；或相鄰的兩個 R^3 和與它們相連的兩個碳原子共同形成一個5-7元的碳雜環；

n 為0、1、2、3、4或5，優選0、1、2或3，當 n 為1時， R^3 優選為鹵素、烷硫

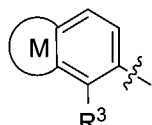
基或烷氧基；且 R^3 位於苯環的鄰位、間位或對位，例如 、、

或 ；當 n 為2時，優選地，兩個 R^3 位於苯環的鄰位和間位，例如

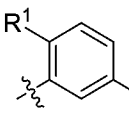
，其中，兩個 R^3 相同或不同；或者兩個 R^3 相鄰，且相鄰的兩個 R^3

和與它們相連的兩個碳原子共同形成一個5-7元的碳雜環；例如 ，

其中環 M 為5-7元的碳雜環；當 n 為3時，優選地，其中一個 R^3 為鹵素，另外兩個 R^3 相鄰，且相鄰的兩個 R^3 和與它們相連的兩個碳原子共同形成一個5-7

元的碳雜環，例如 ，其中環 M 為5-7元的碳雜環；

和 m 為2或3；當 m 為2時，兩個 R^1 分別優選位於苯環的鄰位和間位，例如

，位於苯環鄰位的 R^1 優選烷基或鹵素取代的烷基；位於苯環間位

的 R^1 優選 $\begin{array}{c} R^a \\ | \\ \text{---}N \\ | \\ R^b \end{array}$ 取代的烷基；當 m 為3時，其中兩個 R^1 相鄰，且相鄰的兩個 R^1 和與它們相連的兩個碳原子共同形成一個5-7元的碳雜環，第三個 R^1 為 $\begin{array}{c} R^a \\ | \\ \text{---}N \\ | \\ R^b \end{array}$ 取代的烷基；當 n 為4或5時， R^3 為氬。

【0027】在本發明一優選實施方案中，

每個 R^1 獨立地為鹵素、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基；

R^2 為取代或未取代的烷基或鹵素；

每個 R^3 獨立地為氬、鹵素、取代或未取代的烷硫基、取代或未取代的羥基、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、

$\begin{array}{c} O \\ || \\ \text{---}NH_2 \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} O \\ || \\ \text{---}OR^{1a} \end{array}$ ，其中， R^{1a} 為 C_1 - C_4 烷基；

每個 R^1 中，所述的取代的烷基、所述的取代的烷氧基、所述的取代的羥基或所述的取代的氨基中的取代基是指被一個或多個鹵素取代，優選被一個或多個F取代；

每個 R^2 和每個 R^3 中所述的取代的烷基、每個 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選自下列基團中的一個或多個：鹵素、 C_{1-4}

的烷基、羥基、 $\begin{array}{c} R^a \\ | \\ \text{---}N \\ | \\ R^b \end{array}$ 、 C_{1-4} 的烷氧基、 C_{1-4} 的羧基、 C_{1-4} 的酯基和 C_{1-4} 醯胺基；

當取代基為多個時，所述的取代基相同或不同； R^a 和 R^b 獨立地為氬、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選自下列

基團中的一個或多個：鹵素、 C_1 - C_4 烷基、羥基、 $\begin{array}{c} R^{a1} \\ | \\ \text{---}N \\ | \\ R^{b1} \end{array}$ 、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 羧基、 C_1 - C_4 酯基或 C_1 - C_4 醯胺基； R^{a1} 和 R^{b1} 獨立地為氬或 C_1 - C_4 的烷基；

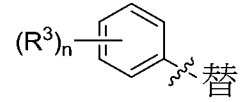
每個 R^3 中，所述的取代的羥基或所述的取代的氨基中的取代基選自下列基團中的一個或多個： C_{1-4} 的烷基、 C_{1-4} 的烷氧基、 C_{1-4} 的羧基、 C_{1-4} 的酯基和 C_{1-4} 醯胺基；

m 為2或3；

n 為0、1、2、3、4或5，優選0、1、2或3；

當 m 為2時，兩個 R^1 分別位於苯環的鄰位和間位，兩個 R^1 相同或不同；位於苯環的鄰位的 R^1 為F、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基；當 $==$ 為雙鍵， m 為3時，兩個 R^1 相鄰，且相鄰的兩個 R^1 和與它們相連的兩個碳原子共同形成一個5-7元的碳雜環；

或所述的通式 (I) 所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物中，

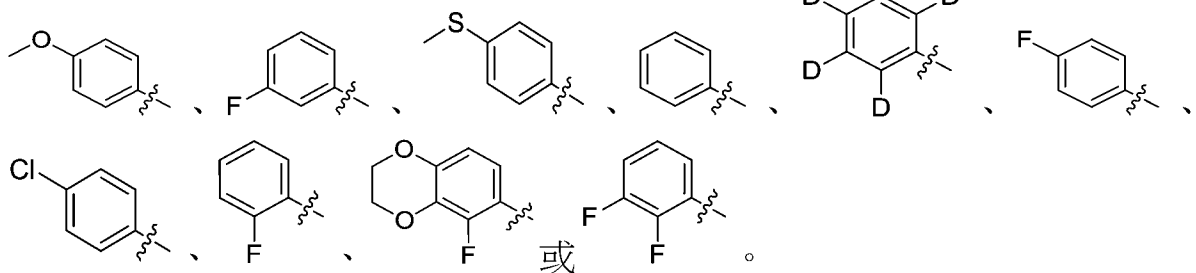
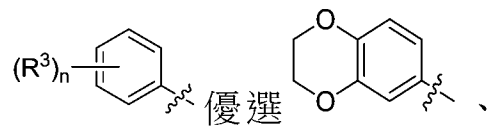


替換為取代或未取代的雜芳環，所述的雜芳環中的雜原子選自N、O和S，雜原子數為1-4個；所述的取代的雜芳環中的取代基選自下列基團中的一個或多個：

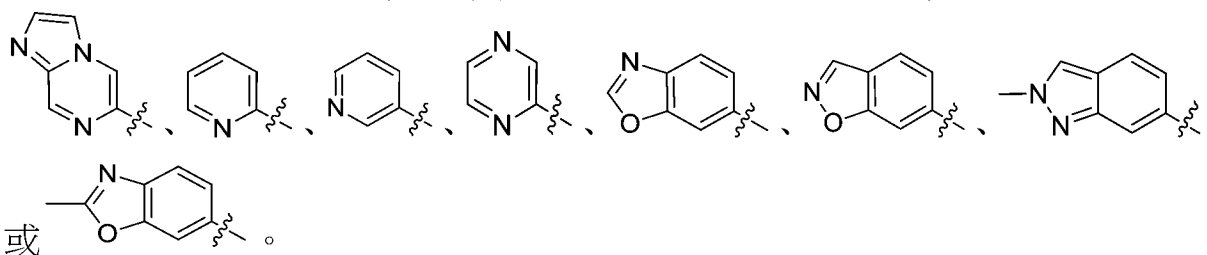
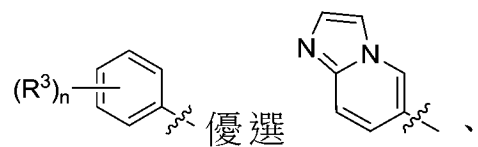
鹵素、 C_{1-4} 的烷基、羥基、 $\begin{matrix} R^a \\ | \\ \text{---}N \\ | \\ R^b \end{matrix}$ 、 C_{1-4} 的烷氧基、 C_{1-4} 的羧基、 C_{1-4} 的酯基和 C_{1-4} 醯胺基；當取代基為多個時，所述的取代基相同或不同； R^a 和 R^b 獨立地為氫、或、取代或未取代的烷基； R^a 或 R^b 中，所述的取代的烷基中

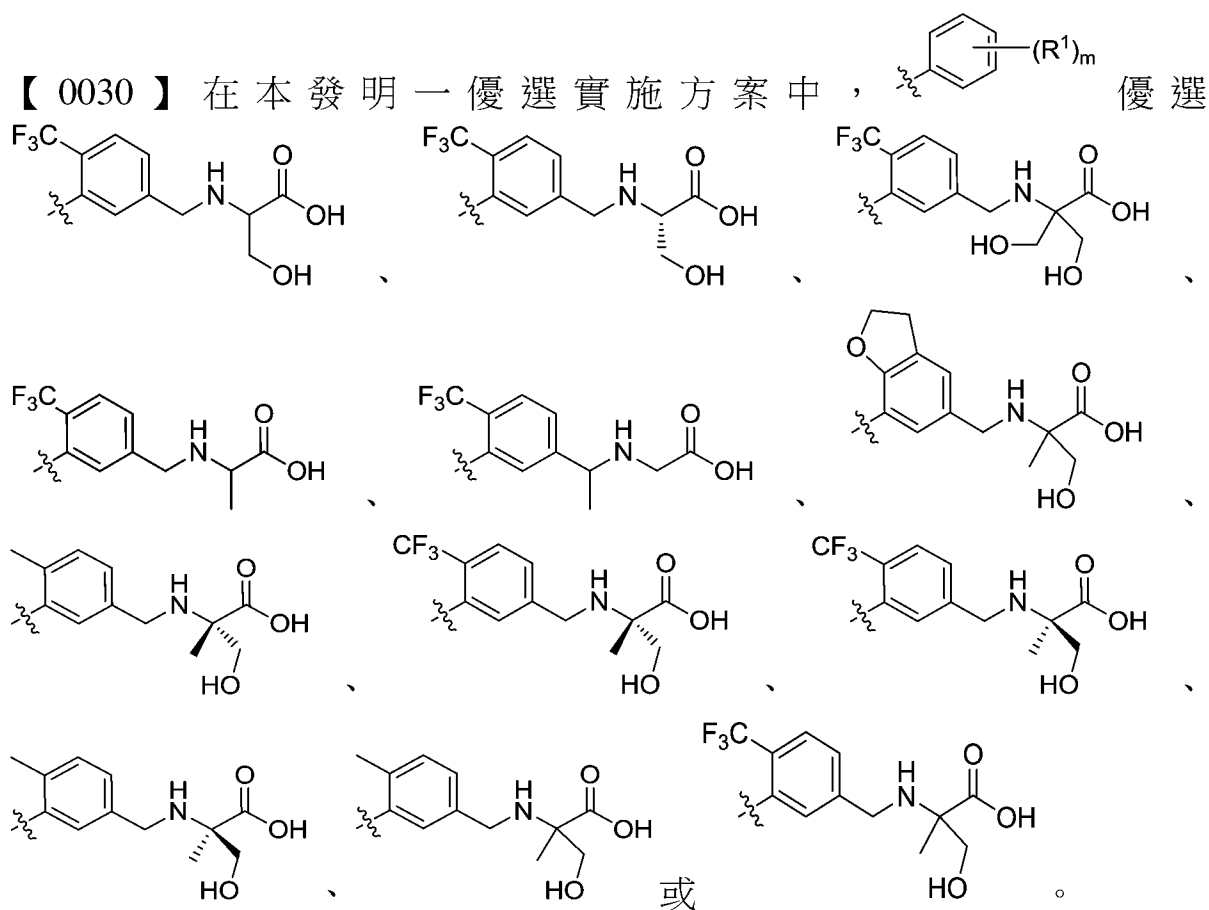
的取代基選自下列基團中的一個或多個：鹵素、 C_1 - C_4 烷基、羥基、 $\begin{matrix} R^{a1} \\ | \\ \text{---}N \\ | \\ R^{b1} \end{matrix}$ 、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 羧基、 C_1 - C_4 酯基或 C_1 - C_4 醯胺基； R^{a1} 和 R^{b1} 獨立地為氫或 C_1 - C_4 的烷基。

【0028】在本發明一優選實施方案中，



【0029】在本發明一優選實施方案中，



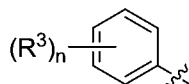


【0031】在本發明一優選實施方案中，當 n 為1， R^3 為鹵素或烷氧基， R^3 位於苯環對位時， m 為2或3，當 m 為2時，位於苯環鄰位的 R^1 優選鹵素取代的烷基。

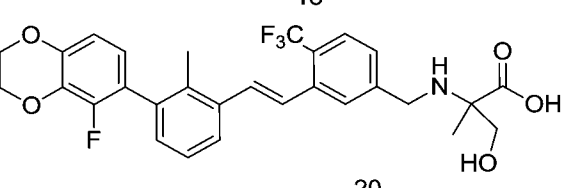
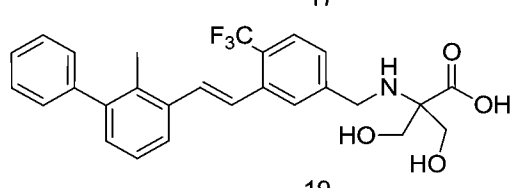
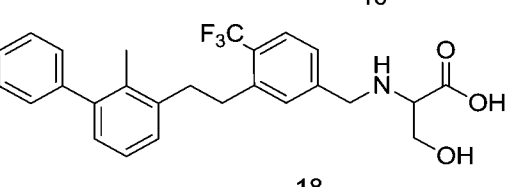
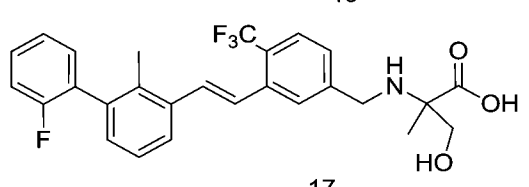
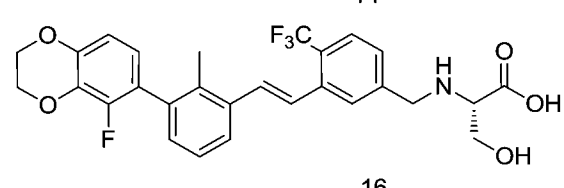
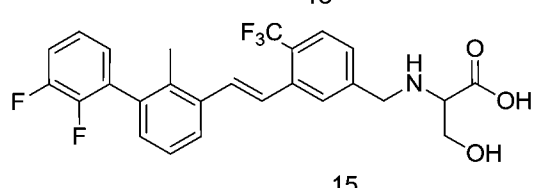
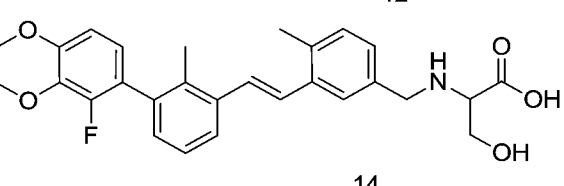
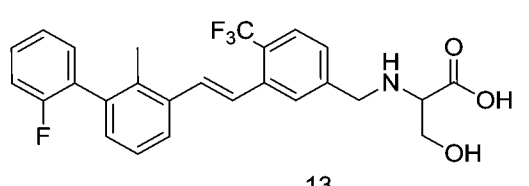
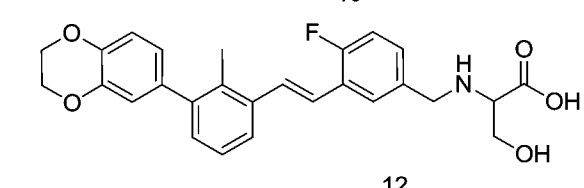
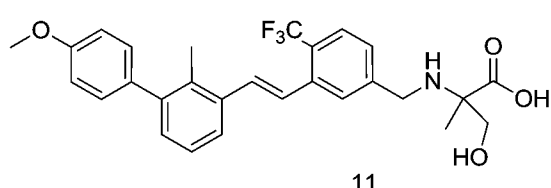
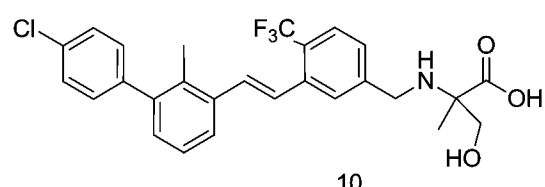
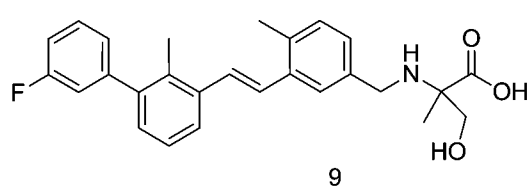
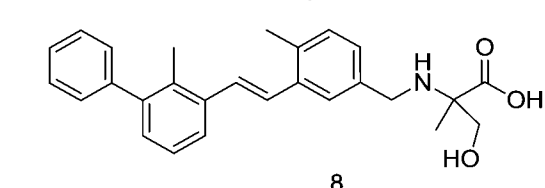
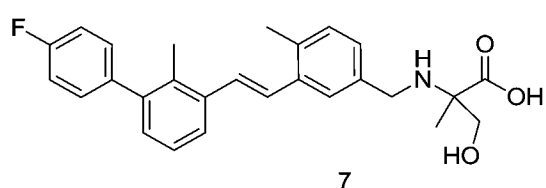
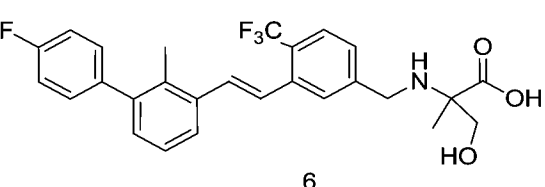
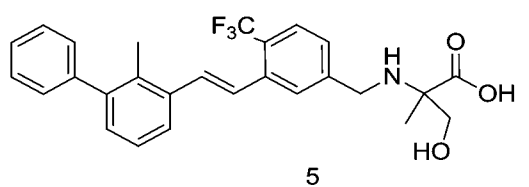
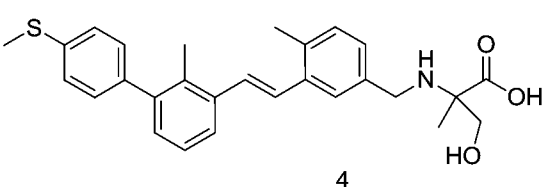
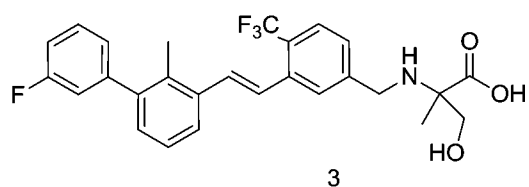
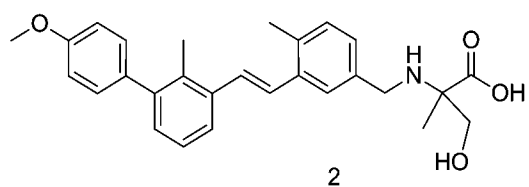
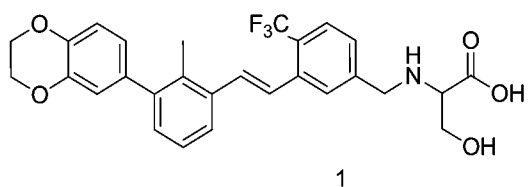
【0032】在本發明一優選實施方案中，當 n 為1， R^3 為鹵素時， R^3 優選F或Cl。當 R^3 為F時， R^3 優選位於苯環間位。

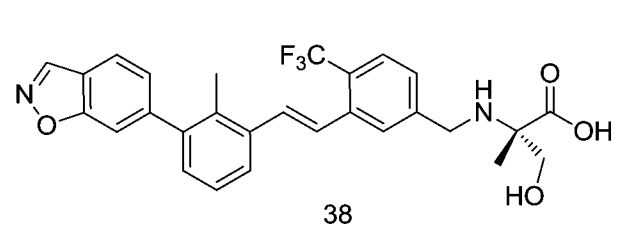
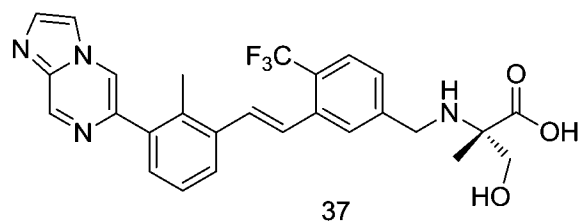
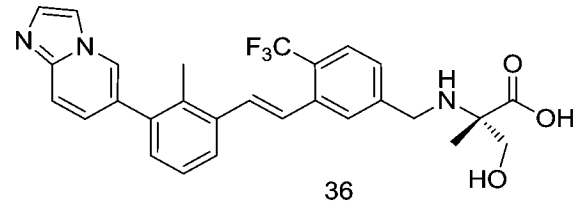
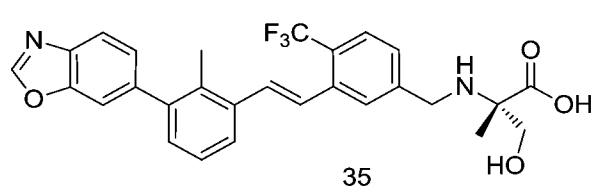
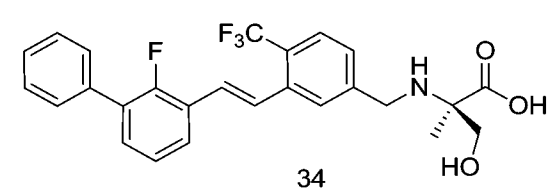
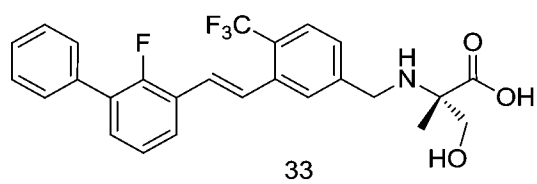
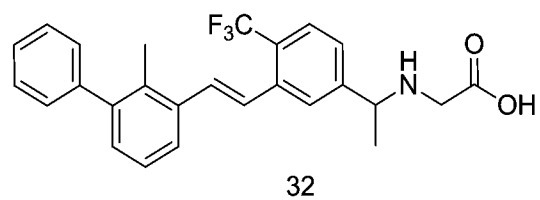
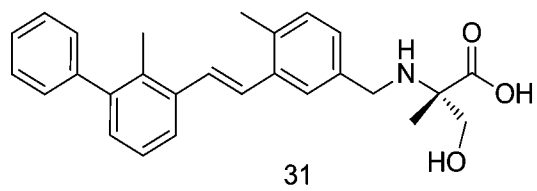
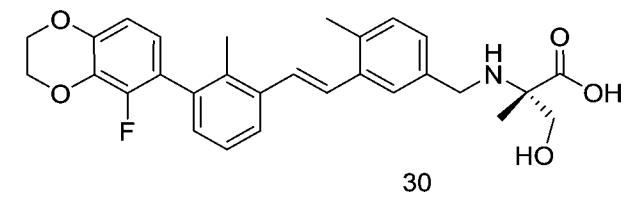
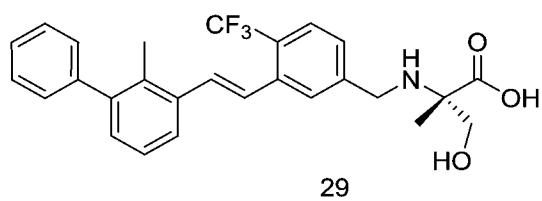
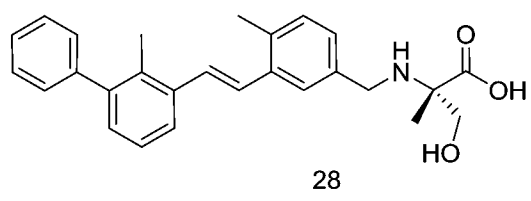
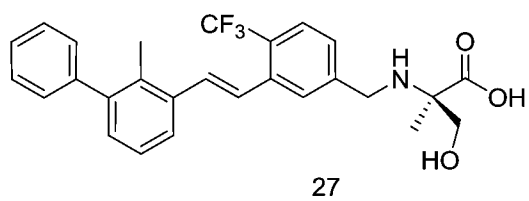
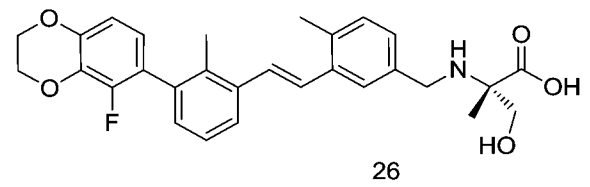
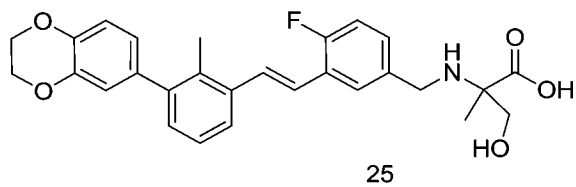
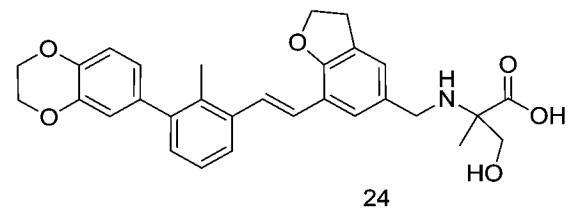
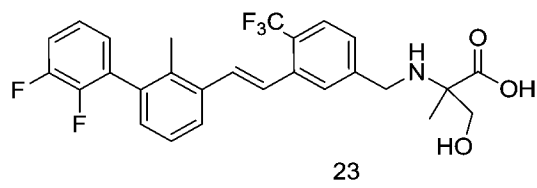
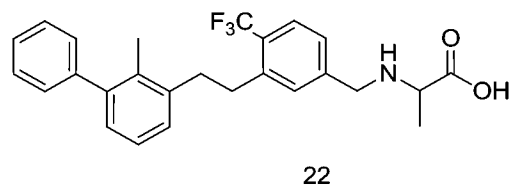
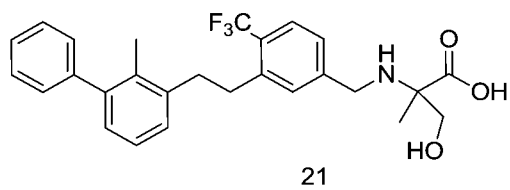
【0033】在本發明一優選實施方案中，當 n 為5， R^3 為氬。

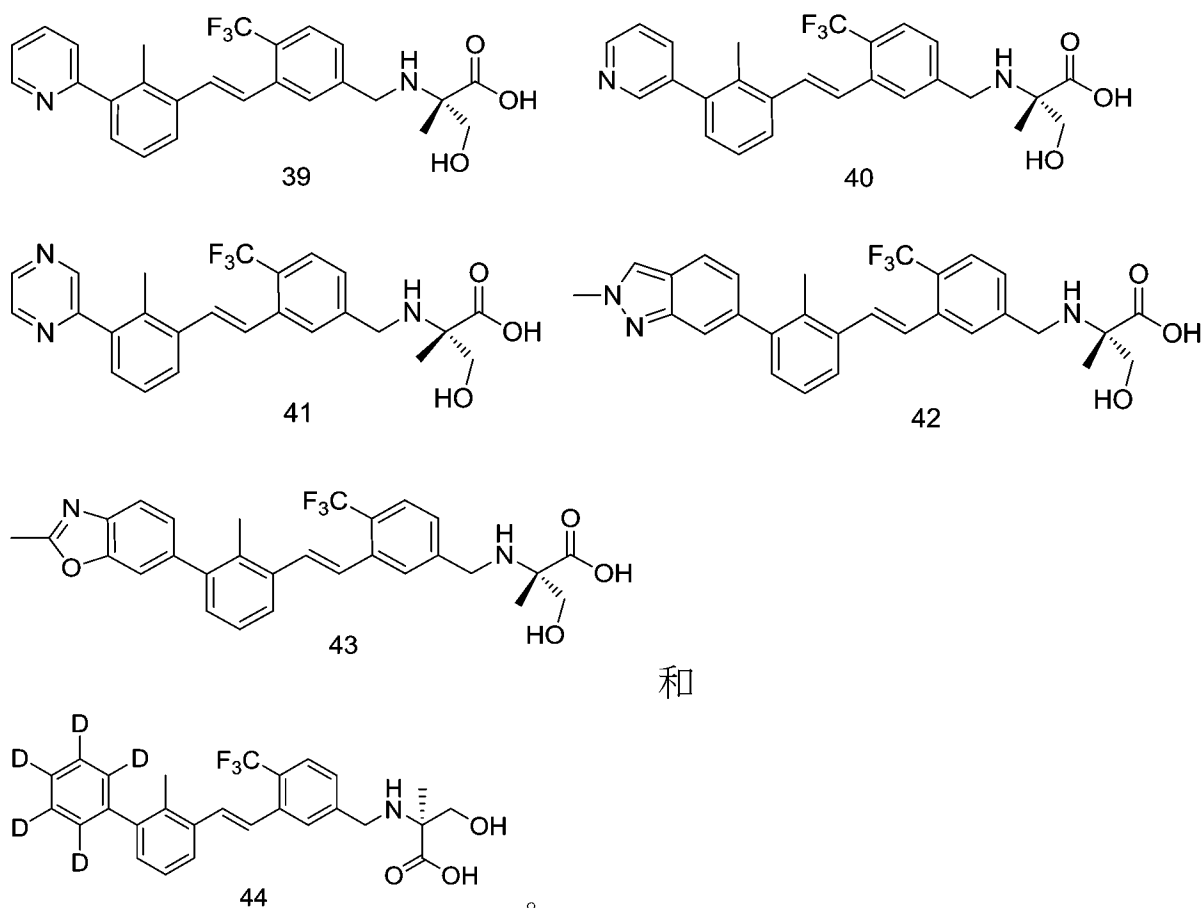
【0034】本發明一優選實施方案中，通式(I)所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物、其藥學上可接受的鹽、代謝產物、代謝前體或藥物前體中，

 可替換為取代或未取代的雜芳環，其他字母和基團定義均同前所述。

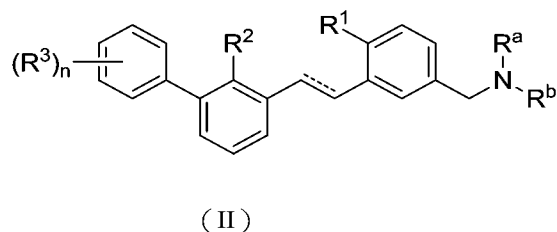
【0035】本發明中，所述的通式(I)所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物優選下列任一化合物：





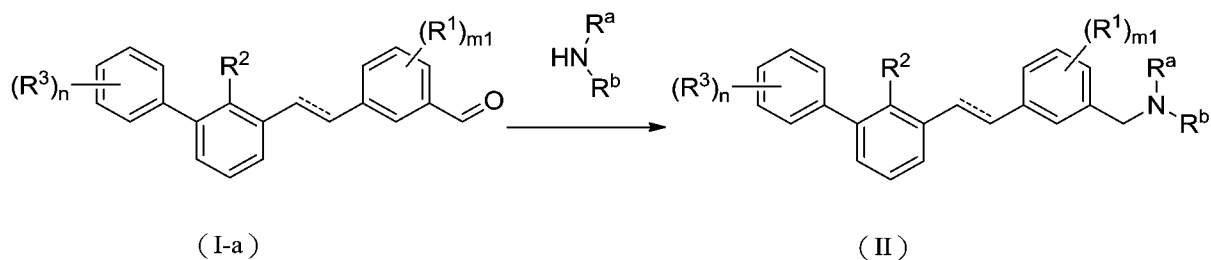


【0036】本發明一優選實施方案中，所述的通式 (I) 所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物優選通式 (II) 所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物：



其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 n 、 R^a 和 R^b 的定義均同前所述。

【0037】本發明還提供了所述的通式 (II) 所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物的製備方法，其包括下列步驟：將化合物 (I-a) 與 $\text{HN}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 進行如下所示的還原胺化反應，製得通式 (II) 所示的化合物：



上述通式化合物中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 n 、 R^a 和 R^b 的定義均同前所述， $m1$ 為0、1、2、3或4，優選0、1或2。所述的還原胺化反應的方法和條件可為本領域此類反應常規的方法和條件。

【0038】所述還原胺化反應中還可加入酸。所述酸優選無機酸和/或有機酸。所述的無機酸優選鹽酸和/或硫酸。所述的有機酸優選冰醋酸。所述酸與化合物(I-a)的莫耳比優選0.2:1-5:1(例如2:1)。

【0039】所述溶劑優選有機溶劑和/或水。所述有機溶劑可為本領域此類反應常用的有機溶劑，優選醇類溶劑、氯代烴類溶劑、醚類溶劑和醯胺類溶劑中的一種或多種。所述的醇類溶劑優選甲醇和/或乙醇。所述的氯代烴類溶劑優選二氯甲烷。所述的醚類溶劑優選1,4-二氧六環。所述的醯胺類溶劑優選N,N-二甲基甲醯胺。所述的溶劑優選醇類溶劑和氯代烴類溶劑的混合溶劑，例如甲醇和二氯甲烷的混合溶劑。所述醇類溶劑和氯代烴類溶劑的混合溶劑中，所述的醇類溶劑和所述的氯代烴類溶劑的體積比優選1:0.1-1:5(例如1:1)。所述的溶劑的用量可不作具體限定，只要不影響反應的進行即可，所述的溶劑與化合物(I-a)所示的化合物的體積質量比優選10mL/g-200mL/g。

【0040】所述還原劑可為此類還原胺化反應中常用的還原劑，優選氰基硼氫化鈉、醋酸硼氫化鈉、硼氫化鈉和硼氫化鋰中的一種或多種，優選氰基硼氫化鈉。所述還原劑與化合物(I-a)的莫耳比優選0.3:1-10:1(例如5:1)。

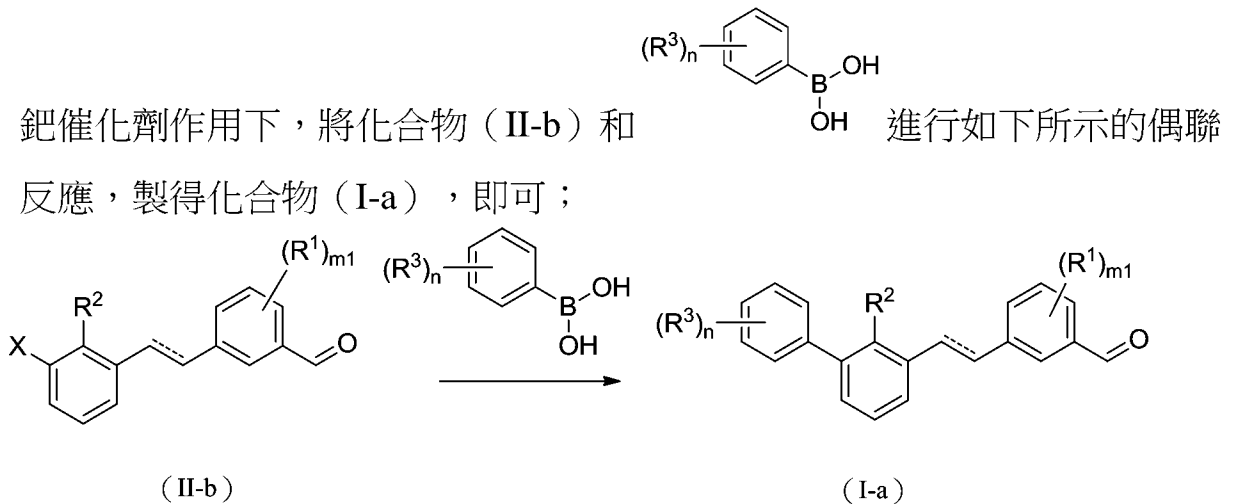
【0041】所述還原胺化反應中，化合物(I-a)和 $\begin{matrix} R^a \\ | \\ HN \\ | \\ R^b \end{matrix}$ 的莫耳比優選1:1-1:3(優選1:2)。

【0042】所述還原胺化反應的溫度優選0°C-120°C，更優選0°C-50°C，進一步優選室溫(10°C-30°C)。

【0043】所述還原胺化反應的進程可通過TLC或HPLC進行監測，一般以化合物(I-a)消失時作為反應的終點。

【0044】所述還原胺化反應結束時，可通過後處理進一步純化產物。所述後處理的方法優選包括如下方法：重結晶、矽膠薄層層析製備板純化（例如二氯甲烷:甲醇=15:1）、矽膠色譜柱純化和高效液相製備純化（流動相：水（10 mM碳酸氫銨）和乙腈；梯度：25%-55%）中的一種或多種。

【0045】所述的化合物（I-a）的製備方法優選包括下列步驟：溶劑中，在



其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 n 、 R^a 和 R^b 的定義均同前所述， X 為鹵素， m_1 為0、1、2、3或4，優選0、1或2。

【0046】所述的偶聯反應的方法和條件可為本領域此類反應常規的方法和條件。

【0047】在化合物（I-a）的製備方法中，所述偶聯反應還可加入鹼。所述鹼優選鹼金屬的碳酸鹽，更優選碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸銨。所述鹼與化合物（II-b）的莫耳比優選1:1-5:1。

【0048】在化合物（I-a）的製備方法中，所述溶劑優選有機溶劑和/或水。所述有機溶劑可為本領域此類反應常用的有機溶劑，優選醚類溶劑、芳烴類溶劑和醯胺類溶劑中的一種或多種。所述的醚類溶劑優選1,4-二氧六環和乙二醇二甲醚。所述的芳烴類溶劑優選甲苯。所述的醯胺類溶劑優選N,N-二甲基甲醯胺。所述的溶劑優選芳烴類溶劑。所述溶劑與所述化合物（II-b）的體積質量比優選10mL/g-110mL/g。

【0049】在化合物(I-a)製備方法中，所述鈀催化劑可為此類偶聯反應中常用的鈀催化劑，優選[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀、三(二亞苄基茛丙酮)二鈀、醋酸鈀和四(三苯基膦)鈀中的一種或多種。所述鈀催化劑與所述化合物(II-b)的莫耳比優選0.005:1-0.5:1，更優選0.01:1-0.10:1。

【0050】在化合物(I-a)的製備方法中，所述的偶聯反應優選在配體的作用下進行，所述的配體優選2-二環己基磷-2',4',6'-三異丙基聯苯。

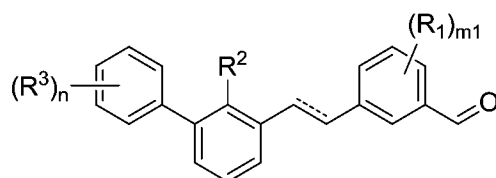
【0051】在化合物(I-a)的製備方法中，所述偶聯反應的溫度優選50°C-150°C(例如80-90°C)。

【0052】在化合物(I-a)的製備方法中，所述偶聯反應的進程可通過TLC或HPLC進行監測，一般以化合物(II-b)消失時作為反應的終點。

【0053】在化合物(I-a)的製備方法中，所述偶聯反應結束時，可通過後處理進一步純化產物。所述後處理的方法優選包括如下方法：重結晶、矽膠薄層層析製備板純化、矽膠色譜柱純化(洗脫劑=石油醚：乙酸乙酯)和高效液相製備純化中的一種或多種。

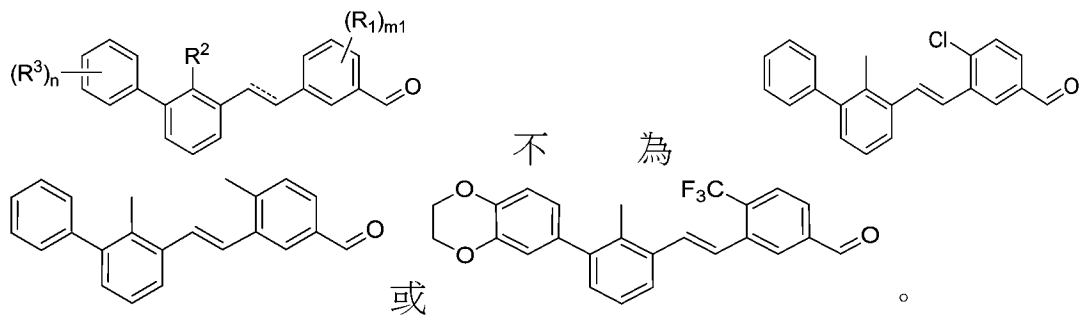
【0054】本領域人員應理解，在得知了本發明化合物的結構以後，可通過多種本領域熟知的方法、利用公知的原料，來獲得本發明的化合物，比如化學合成或從植物中提取的方法，這些方法均包含在本發明中。除非另外說明或提供製備方法，製備本發明的化合物或其中間體所用的原料均是本領域已知或可通過商購獲得的。

【0055】本發明還提供了化合物(I-a)：

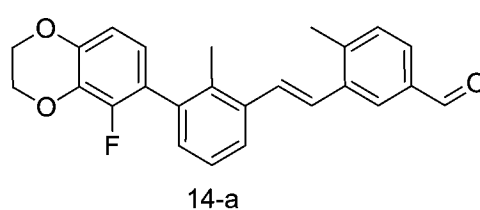
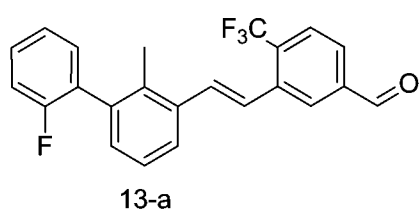
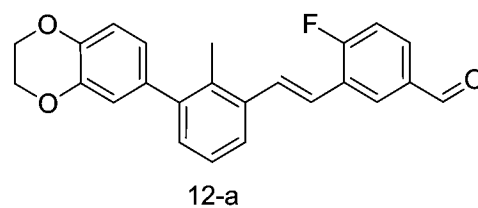
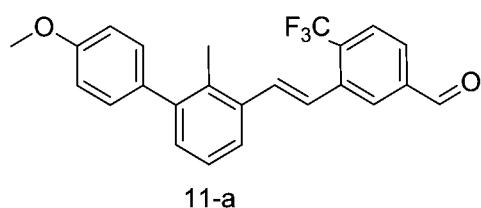
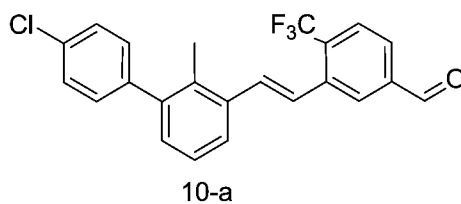
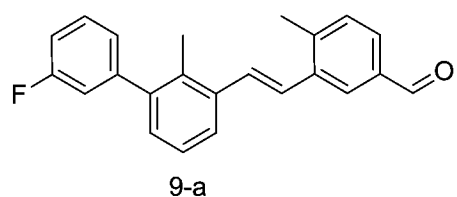
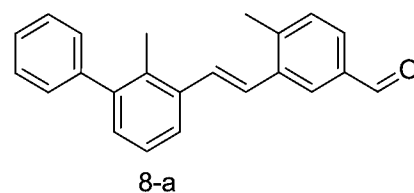
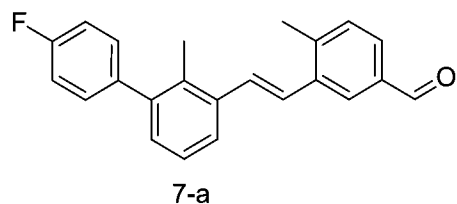
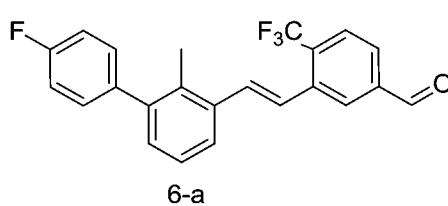
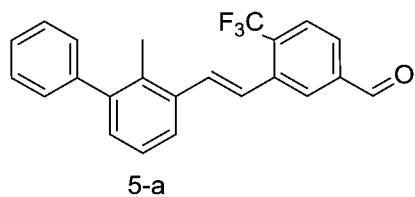
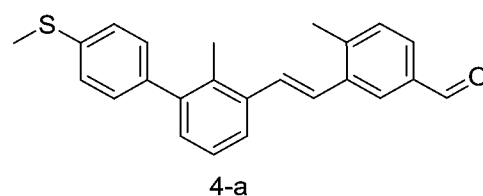
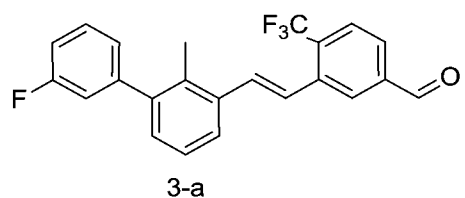
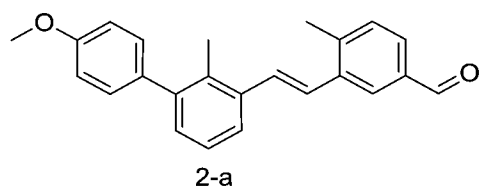


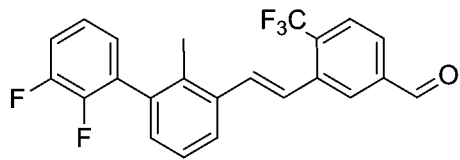
(I-a)

其中， R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 的定義均同前所述， $m1$ 為0、1或2；

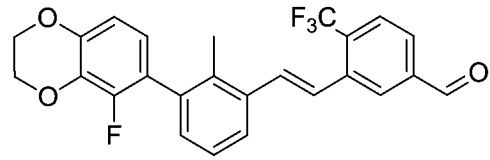


【0056】化合物(I-a)優選下列任一化合物：

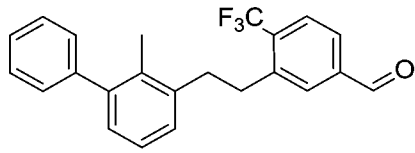




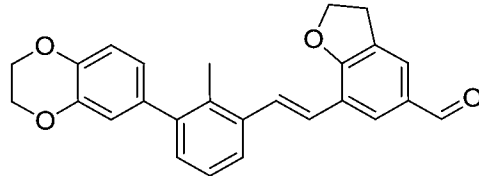
15-a



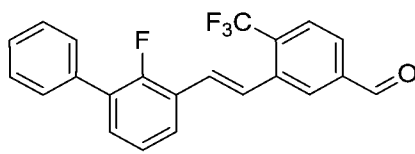
16-a



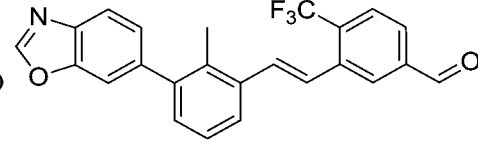
18-a



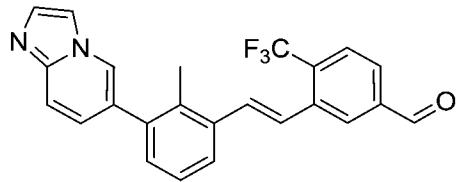
24-a



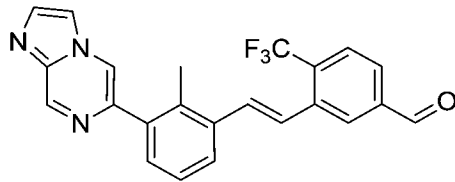
33-a



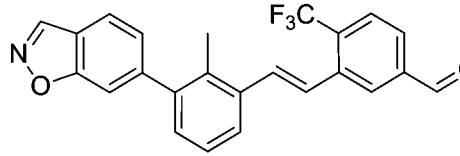
35-a



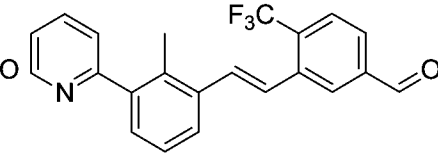
36-a



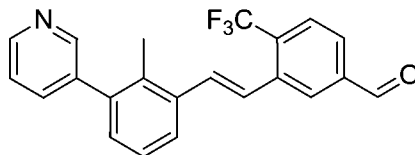
37-a



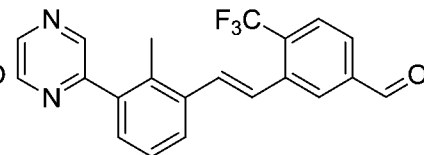
38-a



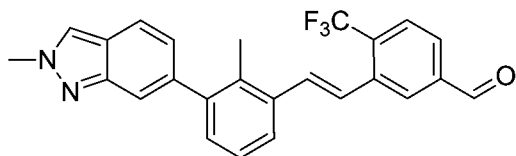
39-a



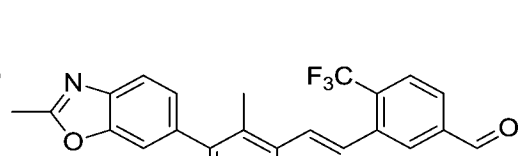
40-a



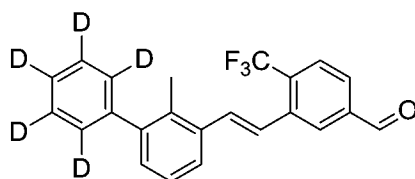
41-a



42-a



43-c



44-a

【0057】本發明還提供了所述的通式 (I) 所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物、其藥學上可接受的鹽、氬代物、代謝產物、代謝前體或藥物前體在製備PD-1抑制劑和/或PD-L1抑制劑中的應用。

【0058】本發明還提供了所述的通式 (I) 所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物、其藥學上可接受的鹽、氬代物、代謝產物、代謝前體或藥物前體在製備用於預防、緩解或治療癌症、感染、自身免疫性疾病或其相關疾病的藥物中的應用。

【0059】所述癌症優選肺癌、食管癌、胃癌、大腸癌、肝癌、鼻咽癌、腦腫瘤、乳腺癌、宮頸癌、血癌和骨癌中的一種或多種。

【0060】本發明還提供了一種藥物組合物，其包括治療和/或預防有效量的所述的通式 (I) 所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物、其藥學上可接受的鹽、氬代物、代謝產物、代謝前體或藥物前體，及藥學上可接受載體和/或稀釋劑。

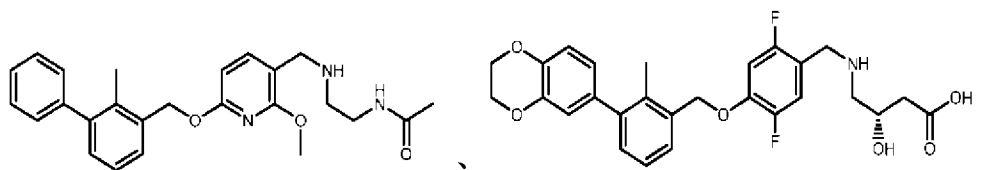
【0061】另一方面，本發明還提供了一種藥物組合物，其包含：
PD-L1抗體；和

小分子PD-1/PD-L1抑制劑或其藥學上可接受的鹽。

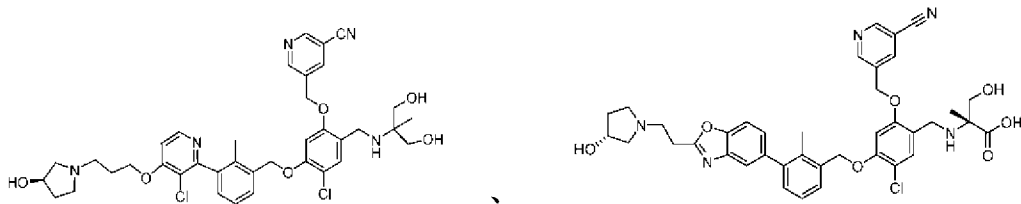
【0062】所述PD-L1抗體可以為Atezolizumab (阿特珠單抗)、Durvalumab、Avelumab、Cemiplimab、KN035、CS1001、MBS2311、BGB-A333、KL-A167、SHR-1316和STI-A1014中的一種或多種。

【0063】在一些實施方案中，所述PD-L1抗體為Durvalumab。

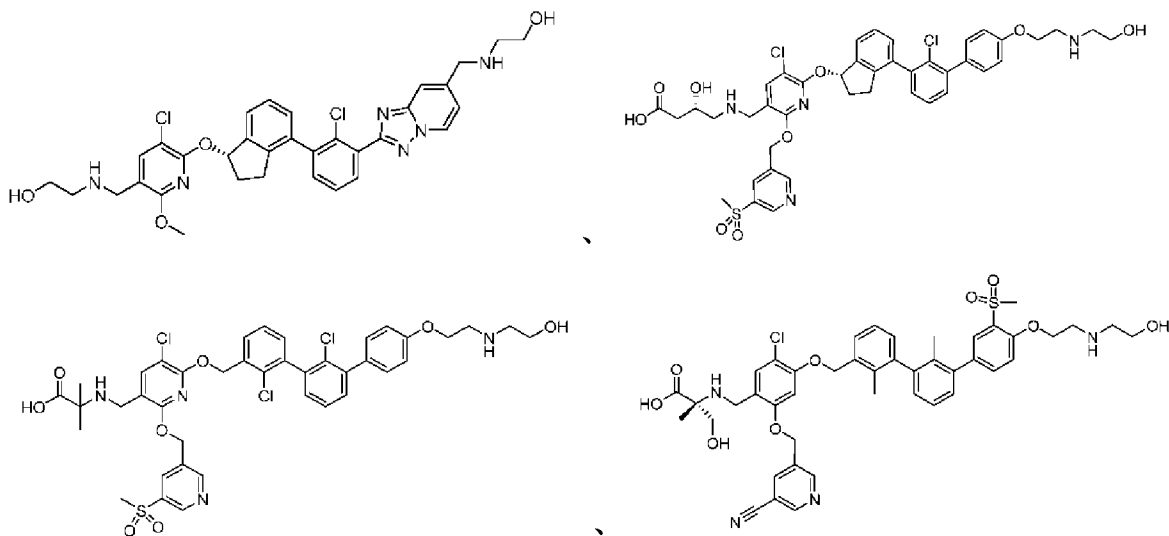
【0064】在本發明範圍內的小分子PD-1/PD-L1抑制劑包括WO2015034820 (其全文以引用的方式併入本文中) 公開的化合物，例如



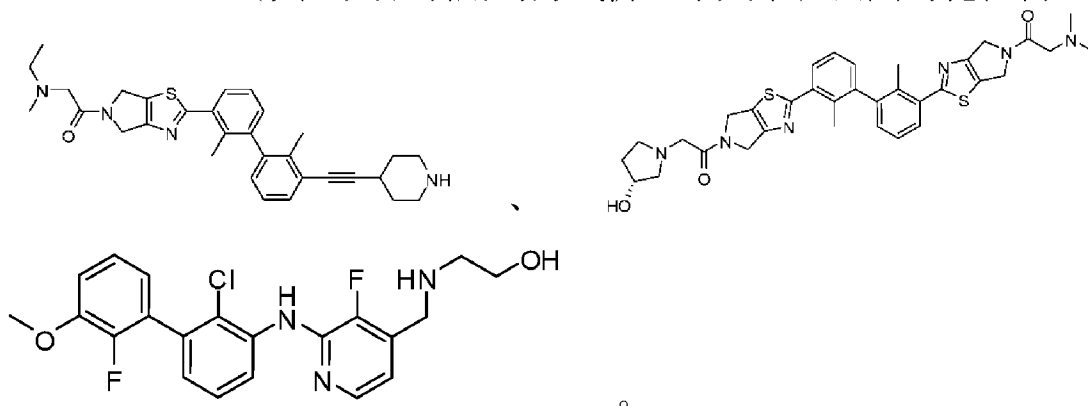
【0065】在本發明範圍內的小分子PD-1/PD-L1抑制劑還包括WO2018009505 (其全文以引用的方式併入本文中) 公開的化合物，例如



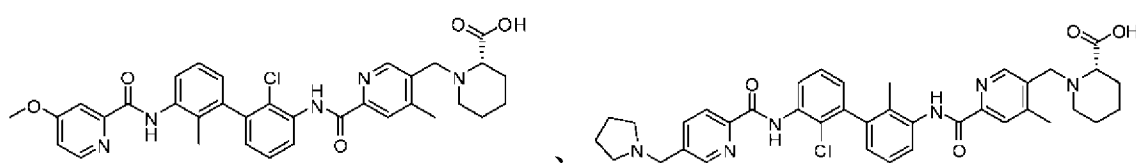
【0066】在本發明範圍內的小分子 PD-1/PD-L1 抑制劑還包括 WO2018195321（其全文以引用的方式併入本文中）公開的化合物，例如



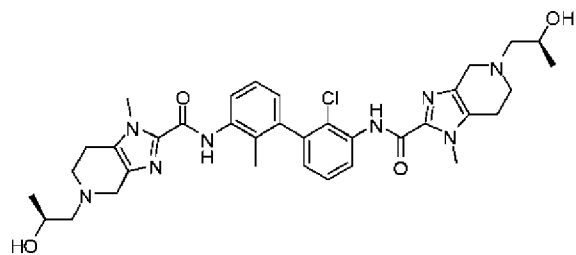
【0067】在本發明範圍內的小分子 PD-1/PD-L1 抑制劑還包括 WO2018119263（其全文以引用的方式併入本文中）公開的化合物，例如



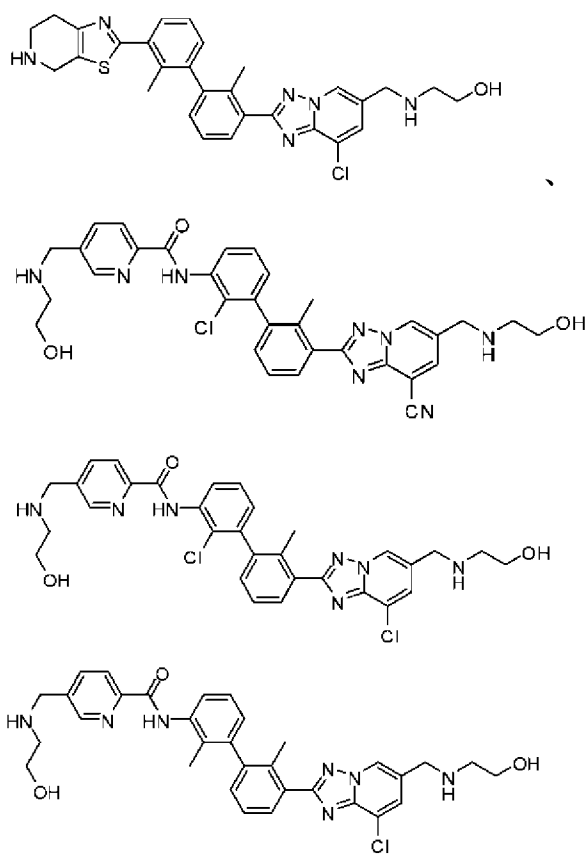
【0068】在本發明範圍內的小分子 PD-1/PD-L1 抑制劑還包括 WO2018119221（其全文以引用的方式併入本文中）公開的化合物，例如



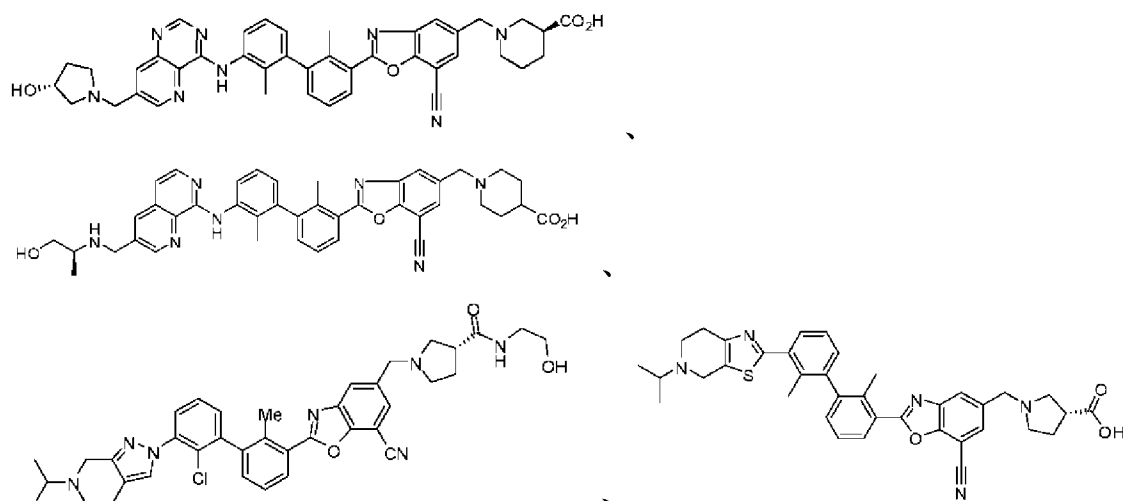
【 0069 】 在本發明範圍內的小分子 PD-1/PD-L1 抑制劑還包括 WO2018119224（其全文以引用的方式併入本文中）公開的化合物，例如



【 0070 】 在本發明範圍內的小分子 PD-1/PD-L1 抑制劑還包括 WO2018119236（其全文以引用的方式併入本文中）公開的化合物，例如

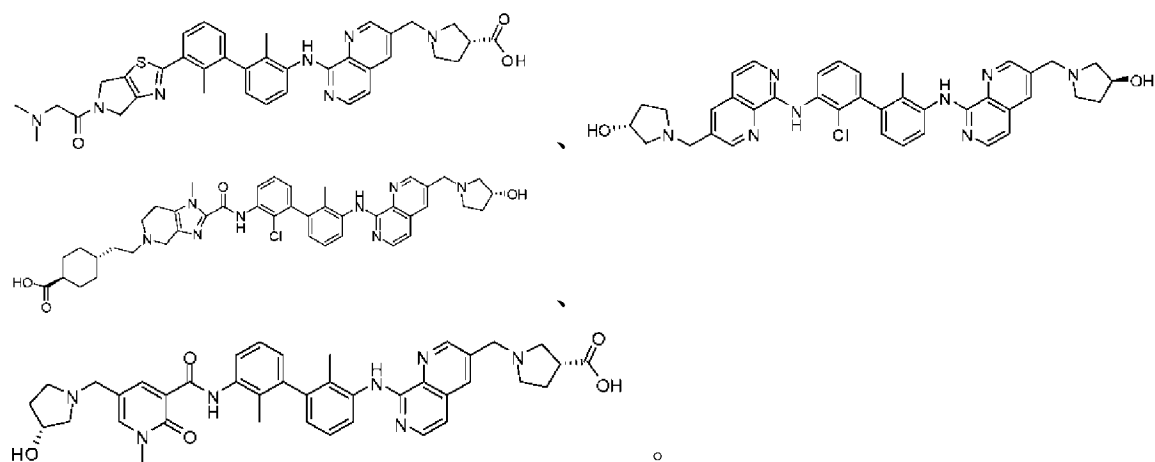


【 0071 】 在本發明範圍內的小分子 PD-1/PD-L1 抑制劑還包括 WO2018119266（其全文以引用的方式併入本文中）公開的化合物，例如



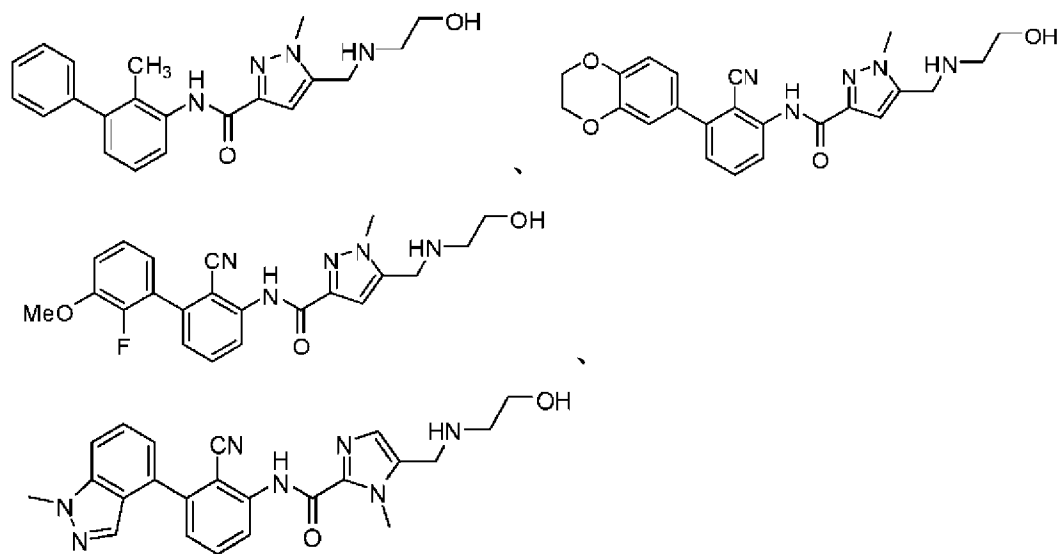
【0072】在本發明範圍內的小分子PD-1/PD-L1抑制劑還包括

WO2018119286（其全文以引用的方式併入本文中）公開的化合物，例如

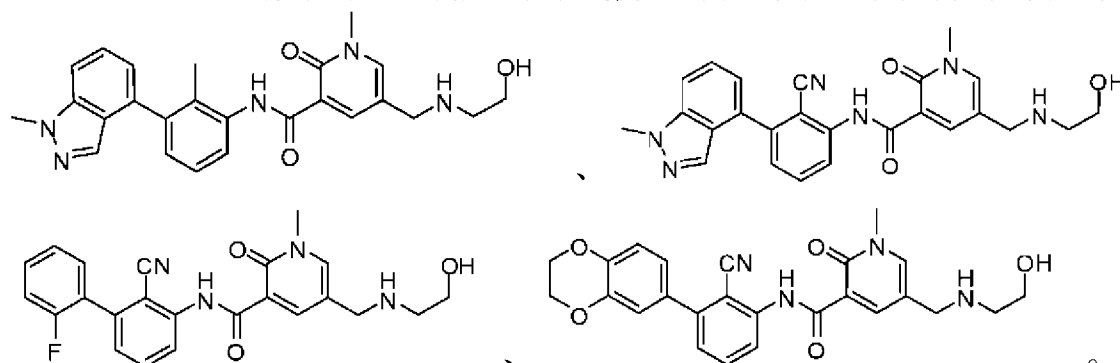


【0073】在本發明範圍內的小分子PD-1/PD-L1抑制劑還包括

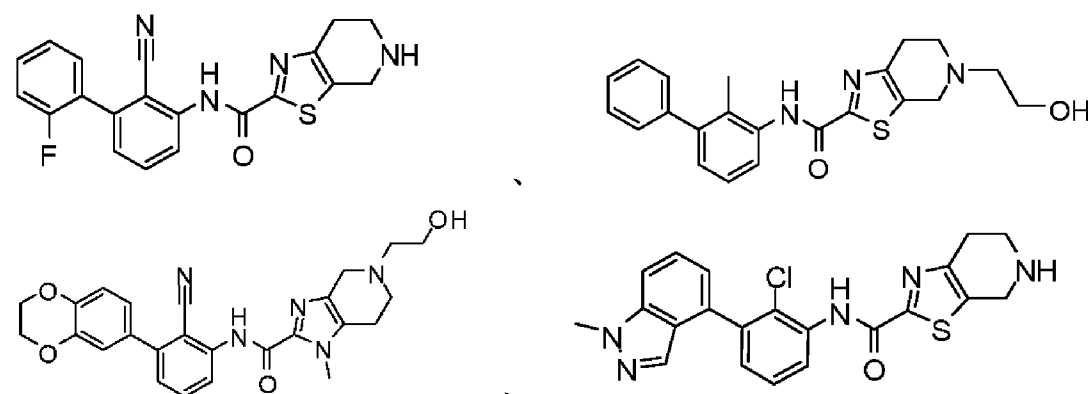
WO2018044783（其全文以引用的方式併入本文中）公開的化合物，例如



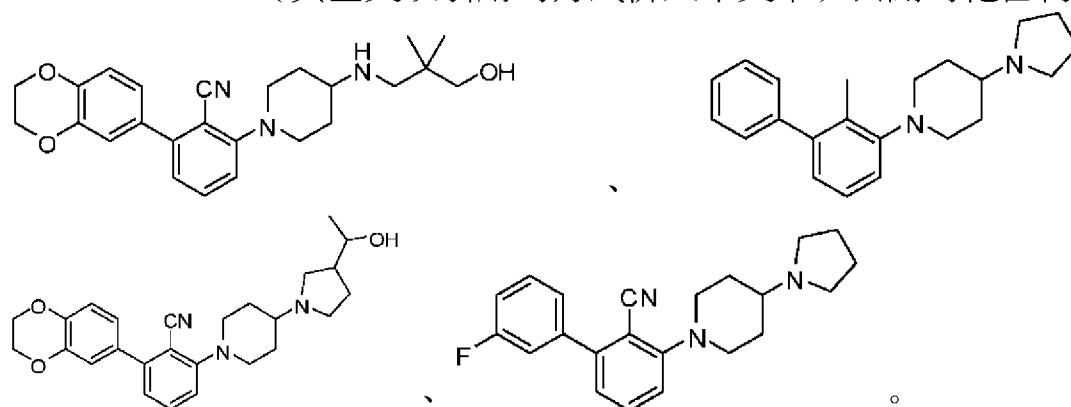
【0074】在本發明範圍內的小分子 PD-1/PD-L1 抑制劑還包括 WO2018013789（其全文以引用的方式併入本文中）公開的化合物，例如



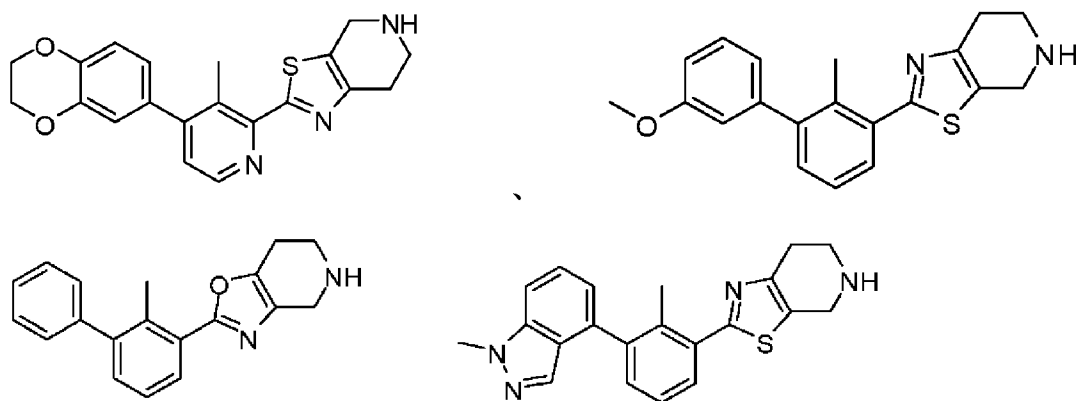
【0075】在本發明範圍內的小分子 PD-1/PD-L1 抑制劑還包括 WO2017222976（其全文以引用的方式併入本文中）公開的化合物，例如



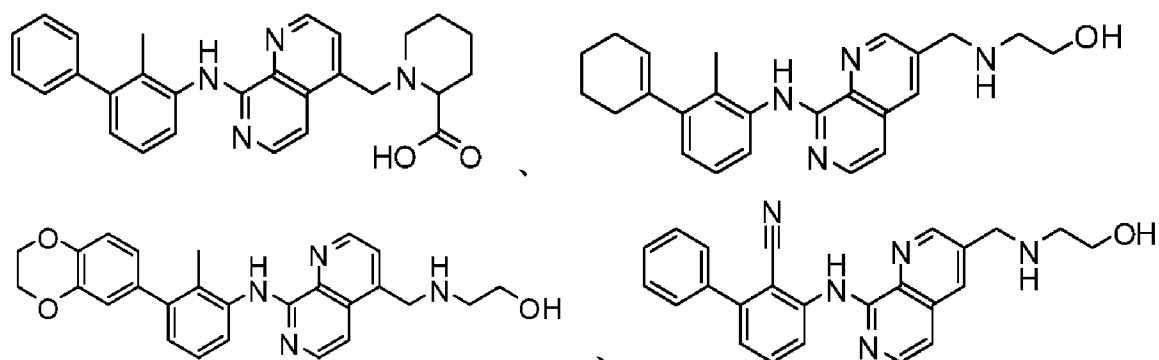
【0076】在本發明範圍內的小分子 PD-1/PD-L1 抑制劑還包括 WO2017205464（其全文以引用的方式併入本文中）公開的化合物，例如



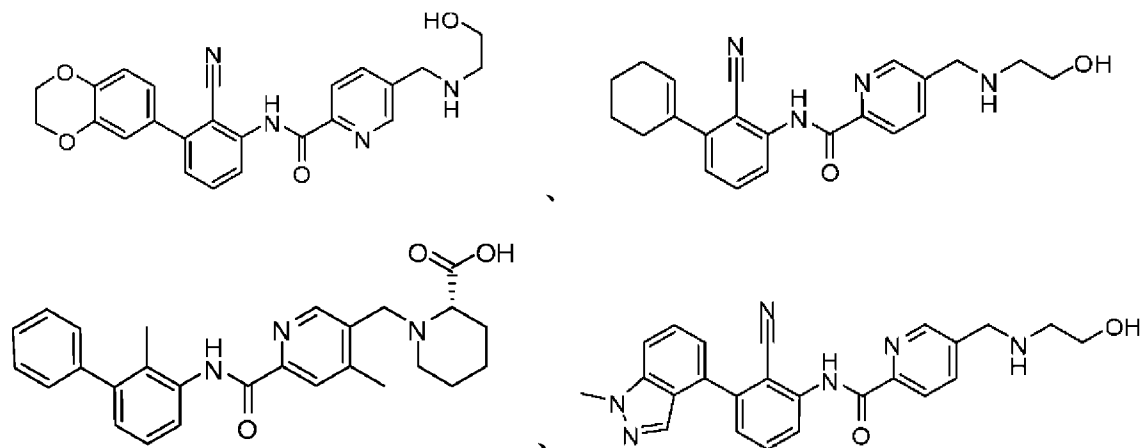
【0077】在本發明範圍內的小分子 PD-1/PD-L1 抑制劑還包括 WO2017192961（其全文以引用的方式併入本文中）公開的化合物，例如



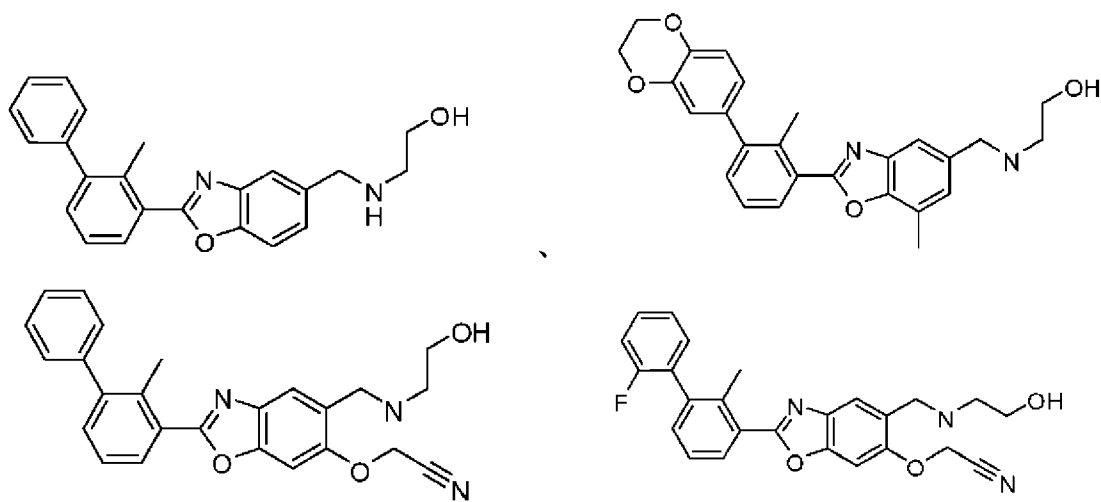
【0078】在本發明範圍內的小分子 PD-1/PD-L1 抑制劑還包括 WO2017112730（其全文以引用的方式併入本文中）公開的化合物，例如



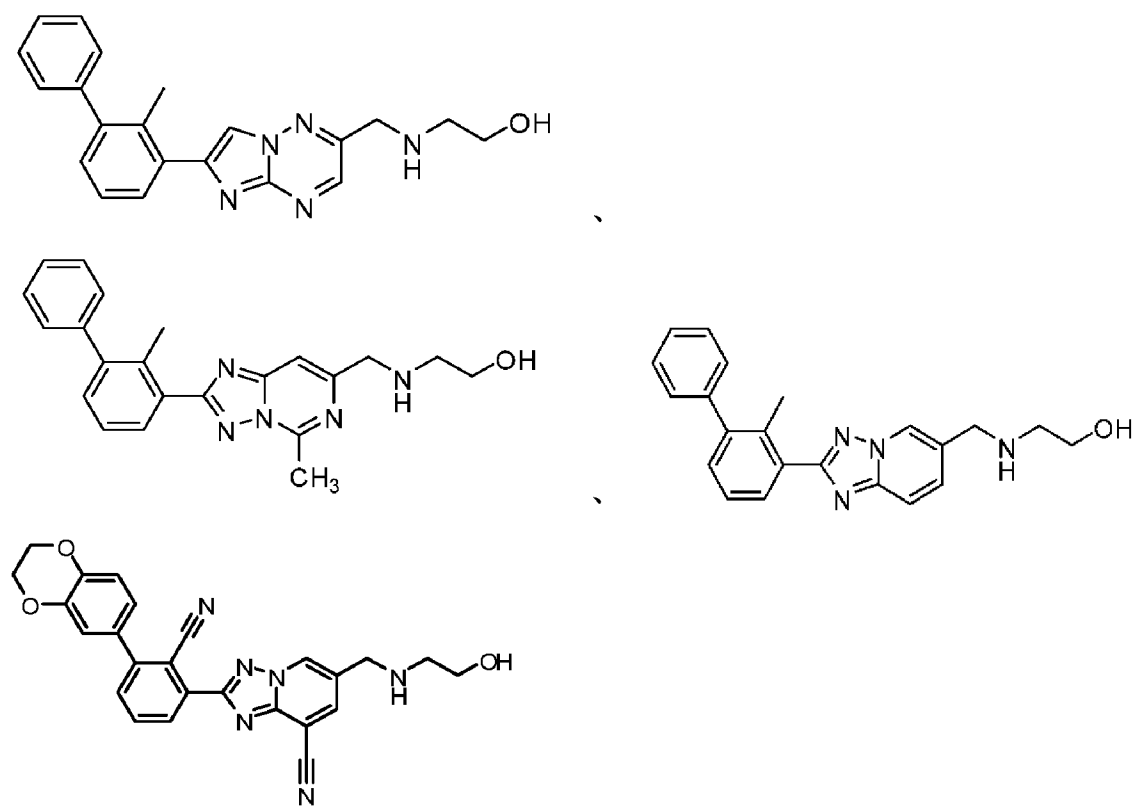
【0079】在本發明範圍內的小分子 PD-1/PD-L1 抑制劑還包括 WO2017106634（其全文以引用的方式併入本文中）公開的化合物，例如



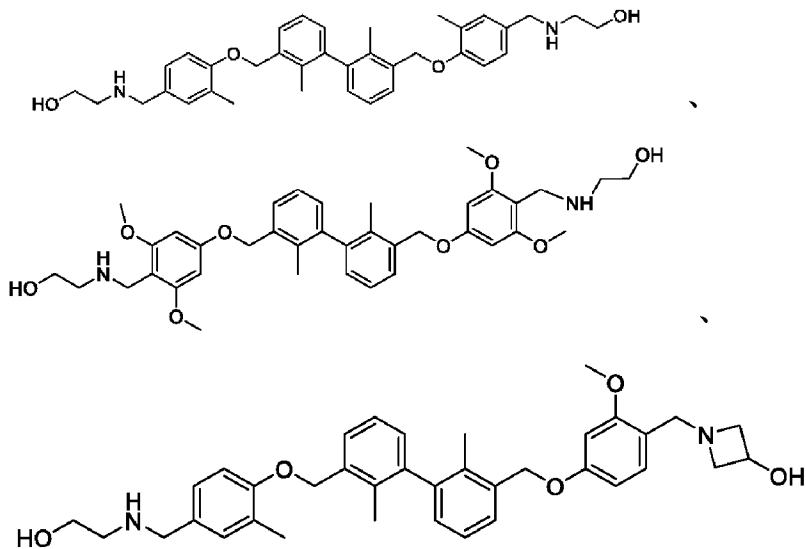
【0080】在本發明範圍內的小分子 PD-1/PD-L1 抑制劑還包括 WO2017087777（其全文以引用的方式併入本文中）公開的化合物，例如



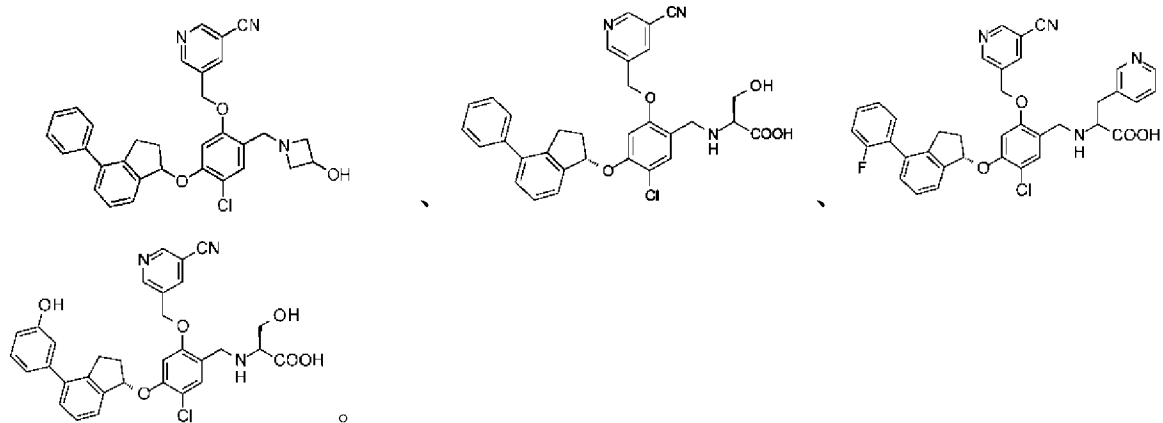
【0081】在本發明範圍內的小分子 PD-1/PD-L1 抑制劑還包括 WO2017070089（其全文以引用的方式併入本文中）公開的化合物，例如



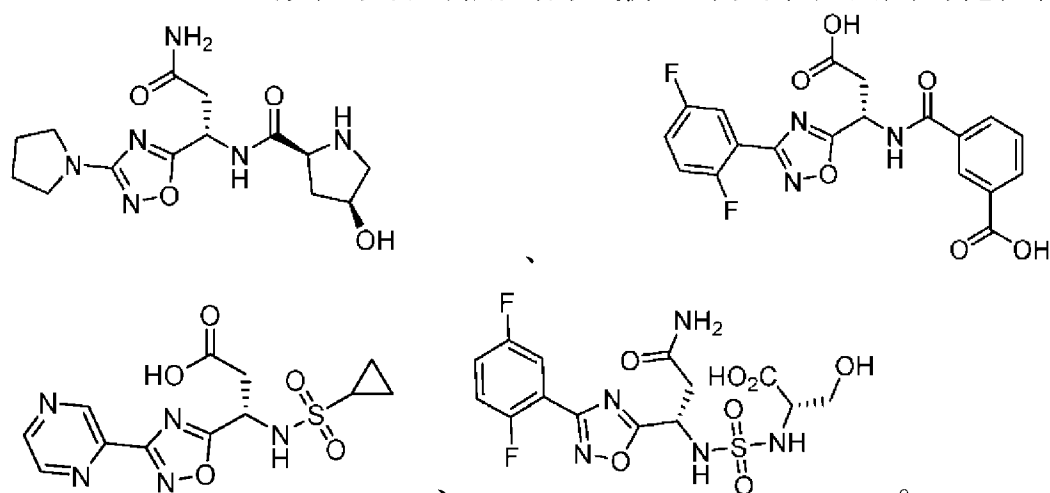
【0082】在本發明範圍內的小分子 PD-1/PD-L1 抑制劑還包括 WO2018026971（其全文以引用的方式併入本文中）公開的化合物，例如



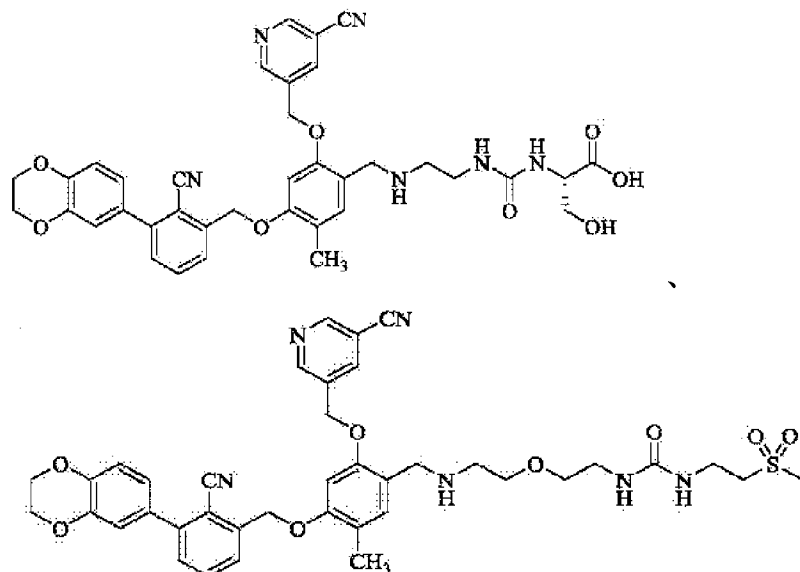
【0083】在本發明範圍內的小分子 PD-1/PD-L1 抑制劑還包括 WO2018005374（其全文以引用的方式併入本文中）公開的化合物，例如



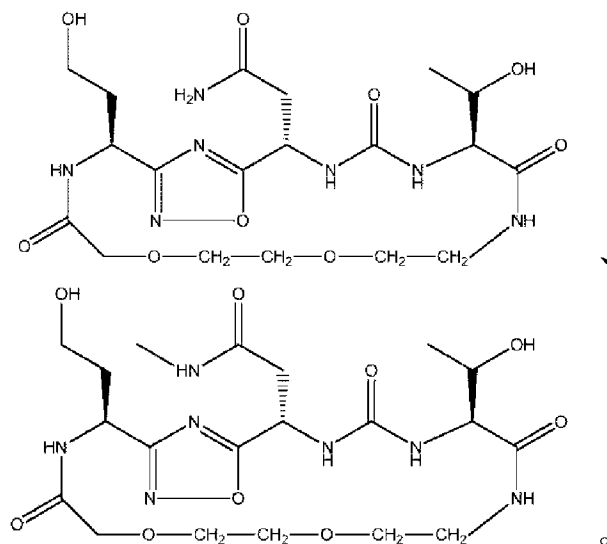
【0084】在本發明範圍內的小分子 PD-1/PD-L1 抑制劑還包括 WO2018051254（其全文以引用的方式併入本文中）公開的化合物，例如



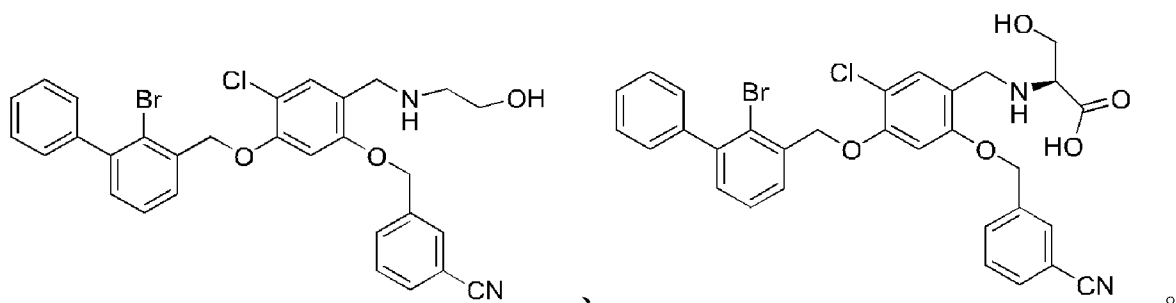
【0085】在本發明範圍內的小分子 PD-1/PD-L1 抑制劑還包括 CN201711445262.9（其全文以引用的方式併入本文中）記載的化合物，例如



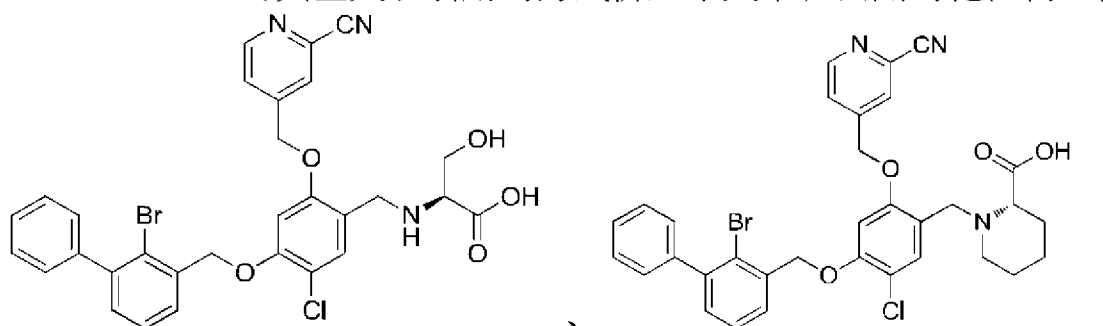
【0086】在本發明範圍內的小分子 PD-1/PD-L1 抑制劑還包括 CN201710064453.4（其全文以引用的方式併入本文中）記載的化合物，例如



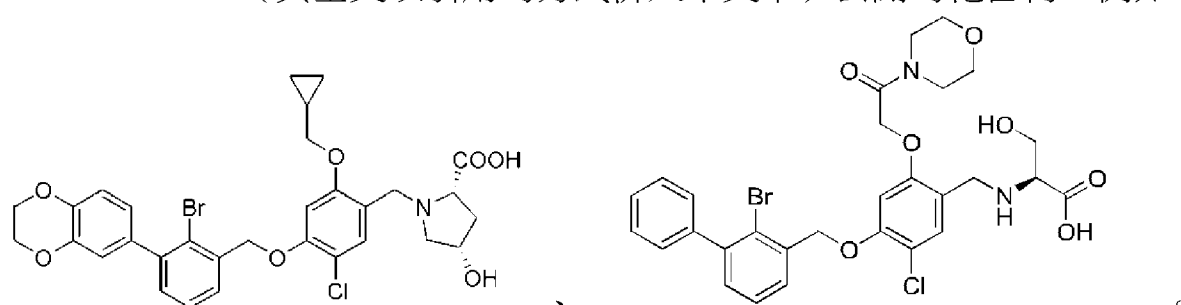
【0087】在本發明範圍內的小分子 PD-1/PD-L1 抑制劑還包括 WO2017202273（其全文以引用的方式併入本文中）公開的化合物，例如



【0088】在本發明範圍內的小分子 PD-1/PD-L1 抑制劑還包括 WO2017202275（其全文以引用的方式併入本文中）公開的化合物，例如

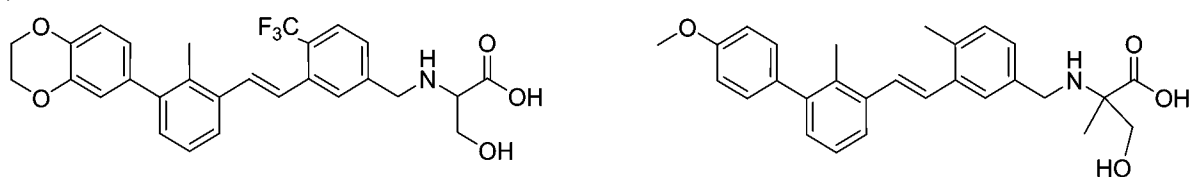


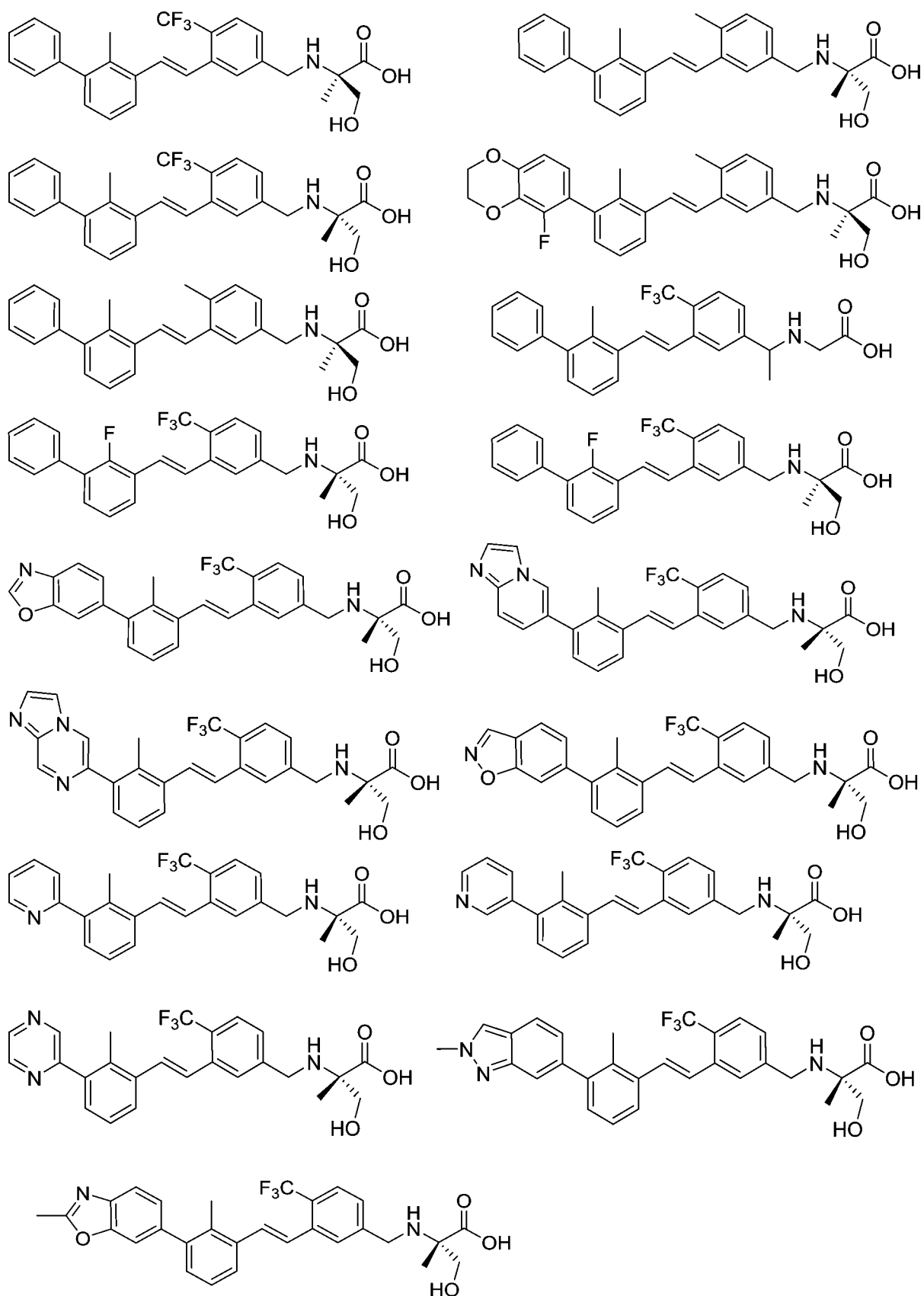
【0089】在本發明範圍內的小分子 PD-1/PD-L1 抑制劑還包括 WO2017202276（其全文以引用的方式併入本文中）公開的化合物，例如



【0090】在本發明範圍內的小分子 PD-1/PD-L1 抑制劑還包括 WO2018006795（其全文以引用的方式併入本文中）公開的化合物。

【0091】在本發明範圍內的小分子 PD-1/PD-L1 抑制劑還包括 CN201710539028.6（其全文以引用的方式併入本文中）公開的化合物，例如

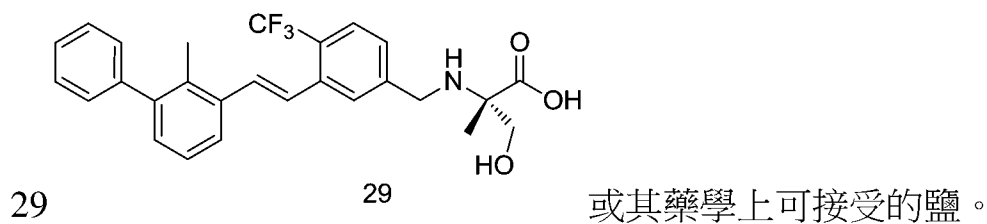




【0092】在一些實施方案中，所述小分子PD-1/PD-L1抑制劑還可以為如上所述的通式(I)所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物、其藥學上可接受的鹽、氘代物、代謝產物、代謝前體或藥物前體。

【0093】在一些實施方案中，所述小分子PD-1/PD-L1抑制劑為化合物29或其藥學上可接受的鹽。

【0094】在一些實施方案中，所述PD-L1抗體為Durvalumab；並且，所述小分子PD-1/PD-L1抑制劑為化合物



【0095】所述PD-L1抗體和小分子PD-1/PD-L1抑制劑可以存在於單一藥物組合物中，也可以分別存在於分開的單獨藥物組合物中。當PD-L1抗體和小分子PD-1/PD-L1抑制劑需要以不同的給藥途徑或不同的給藥間隔給藥時，優選PD-L1抗體和小分子PD-1/PD-L1抑制劑分別存在於分開的單獨藥物組合物中。

【0096】所述的藥物組合物還可以包含藥學上可接受的載體。

【0097】在一些實施方案中，所述藥物組合物包含：

PD-L1抗體；

小分子PD-1/PD-L1抑制劑或其藥學上可接受的鹽；和，

藥學上可接受的載體。

【0098】在一些實施方案中，所述藥物組合物包含：

第一藥物組合物，其包含PD-L1抗體和藥學上可接受的載體；

第二藥物組合物，其包含小分子PD-1/PD-L1抑制劑或其藥學上可接受的鹽以及藥學上可接受的載體。

【0099】所述的藥物組合物根據給藥方式不同可製成各種合適的劑型，包括經胃腸道給藥劑型（例如口服劑型）和非經胃腸道給藥劑型（例如注射

劑型)。其中PD-L1抗體和小分子PD-1/PD-L1抑制劑可以存在一個單獨的單位劑型中，也可以分別存在於不同的單位劑型中。當PD-L1抗體和小分子PD-1/PD-L1抑制劑的給藥途徑、給藥間隔不同時，優選PD-L1抗體和小分子PD-1/PD-L1抑制劑存在於不同的單位劑型中。

【0100】在一些實施方案中，所述PD-L1抗體為注射劑型，例如皮下注射劑型、肌肉注射劑型或靜脈注射劑型。

【0101】在一些實施方案中，所述PD-L1抗體為皮下注射劑型。

【0102】在一些實施方案中，所述PD-L1抗體為靜脈注射劑型。

【0103】在一些實施方案中，所述PD-L1抗體為Durvalumab，其為注射劑型。

【0104】在一些實施方案中，所述PD-L1抗體為Durvalumab，其為皮下注射劑型。

【0105】在一些實施方案中，所述PD-L1抗體為Durvalumab，其為靜脈注射劑型。

【0106】在一些實施方案中，所述小分子PD-1/PD-L1抑制劑為口服劑型，例如口服固體劑型（例如片劑、膠囊劑、丸劑、顆粒劑）和口服液體劑型（例如口服溶液劑、口服混懸劑或糖漿劑）。

【0107】在一些實施方案中，所述小分子PD-1/PD-L1抑制劑為口服液體劑型，例如口服混懸劑。

【0108】在一些實施方案中，所述小分子PD-1/PD-L1抑制劑為化合物29，其為口服液體劑型，例如口服混懸劑。

【0109】在一些實施方案中，所述小分子PD-1/PD-L1抑制劑為化合物29，其為10% (w/v) 聚氧乙烯氫化蓖麻油40 (Cremophor RH40)、20% (w/v) 磺丁基醚- β -環糊精 (SBE- β -CD) 和70% (w/v) 水的化合物29混懸液（即將一定量的化合物29混懸於由10% (w/v) 聚氧乙烯氫化蓖麻油40、20% 磺丁基醚- β -環糊精和70%水形成的混合液中）。

【0110】 在一些實施方案中，所述PD-L1抗體為Durvalumab；所述小分子PD-1/PD-L1抑制劑為化合物29或其藥學上可接受的鹽；其中，Durvalumab為注射劑型；化合物29為口服劑型。

【0111】 在一些實施方案中，所述PD-L1抗體為Durvalumab；所述小分子PD-1/PD-L1抑制劑為化合物29或其藥學上可接受的鹽；其中，Durvalumab為皮下注射劑型；化合物29為口服液體劑型。

【0112】 在一些實施方案中，所述PD-L1抗體為Durvalumab；所述小分子PD-1/PD-L1抑制劑為化合物29；其中，Durvalumab為靜脈注射劑型；化合物29為口服液體劑型。

【0113】 在一些實施方案中，所述PD-L1抗體為Durvalumab；所述小分子PD-1/PD-L1抑制劑為化合物29；其中，Durvalumab為皮下注射劑型；化合物29為10% (w/v)聚氧乙烯氫化蓖麻油40、20% (w/v)磺丁基醚- β -環糊精和70%水的化合物29混懸液。

【0114】 藥物組合物可以每單位劑量含預定量活性成分的單位劑型呈現。如本領域技術人員已知，每劑量的活性成分的量取決於所治療病症、施用途徑以及患者的年齡、體重和狀況。優選的單位劑量組合物含有活性成分的單次劑量、日劑量或亞劑量或其合適部分。此外，這種藥物組合物可通過製藥領域熟知的任何方法製備。

【0115】 在一些實施方案中，藥物組合物單位劑型中PD-L1抗體和小分子PD-1/PD-L1抑制劑的含量為治療有效量。

【0116】 所述藥物組合物單位劑型中PD-L1抗體和小分子PD-1/PD-L1抑制劑的含量比例可以為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。

【0117】 另一方面，本發明提供一種如本文所述的藥物組合物在製備治療癌症的藥物中的應用。

【0118】另一方面，本發明提供一種治療癌症的方法，其包括向有此需要的受試者給予治療有效量的如本文所述的藥物組合物。

【0119】在一些實施方案中，所述癌症為肺癌、胃癌、結直腸癌、宮頸癌、卵巢癌、前列腺癌、乳腺癌、胰腺癌、肝癌、膀胱癌、腎癌、骨癌、皮膚癌、黑色素瘤、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、白血病或淋巴瘤。

【0120】在一些實施方案中，所述癌症為肺癌、結直腸癌、乳腺癌、黑色素瘤、白血病或淋巴瘤。

【0121】在一些實施方案中，所述癌症為結直腸癌。

【0122】在一些實施方案中，所述癌症為結腸癌。

【0123】所述PD-L1抗體和小分子PD-1/PD-L1抑制劑的給藥方案（例如給藥途徑、給藥劑量、給藥間隔）可以由本領域技術人員根據需要進行調整，以提供最優的治療效果。

【0124】所述PD-L1抗體和小分子PD-1/PD-L1抑制劑可同時給藥或分開給藥（例如順序給藥）。所述“同時給藥”，指PD-L1抗體和小分子PD-1/PD-L1抑制劑可在含PD-L1抗體和小分子PD-1/PD-L1抑制劑的單一藥物組合物中同時施用而聯用。所述“分開給藥”，指PD-L1抗體和小分子PD-1/PD-L1抑制劑可在包含PD-L1抗體和小分子PD-1/PD-L1抑制劑之一的各自的單獨藥物組合物中以順序形式分開施用，例如PD-L1抗體或小分子PD-1/PD-L1抑制劑首先施用且另一個第二施用。這種順序施用可在時間上接近（如同時）或時間上距離較遠。

【0125】所述PD-L1抗體可以採用本領域中任何合適的途徑給藥，包括口服、注射（例如靜脈、肌肉、皮下）等。

【0126】在一些實施方案中，所述PD-L1抗體經注射給藥。

【0127】在一些實施方案中，所述PD-L1抗體經靜脈注射給藥。

【0128】在一些實施方案中，所述PD-L1抗體經皮下注射給藥。

【0129】在一些實施方案中，所述PD-L1抗體為Durvalumab，經注射給藥。

【0130】 在一些實施方案中，所述PD-L1抗體為Durvalumab，經靜脈注射給藥。

【0131】 在一些實施方案中，所述PD-L1抗體為Durvalumab，經皮下注射給藥。

【0132】 所述PD-L1抗體（例如Durvalumab）可根據受試者的體重來給藥，非限制性實例範圍可以為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。在一些實施方案中，PD-L1抗體的劑量為20 mg/kg。上述劑量可以QD（一天一次）、BID（一天二次）、TID（一天三次）、QOD（間隔一天）、QW（每週一次）、BIW（每週二次）或Q2W（每兩週一次）等頻次給藥。在一些實施方案中，所述PD-L1抗體按照BIW頻次給藥。在一些實施方案中，所述PD-L1抗體（例如Durvalumab）經注射（例如靜脈注射、皮下注射）按照上述劑量、頻次給藥。在一些實施方案中，所述PD-L1抗體為Durvalumab，通過注射（例如靜脈注射、皮下注射）以20 mg/kg的劑量按照BIW頻次給藥。

【0133】 所述PD-L1抗體（例如Durvalumab）也可以固定劑量施用於受試者，即給予受試者固定或預定量的劑量。

【0134】 所述小分子PD-1/PD-L1抑制劑可以採用本領域中任何合適的途徑給藥，包括口服、注射（例如靜脈、肌肉、皮下）等。

【0135】 在一些實施方案中，所述小分子PD-1/PD-L1抑制劑經口服給藥。

【0136】 在一些實施方案中，所述小分子PD-1/PD-L1抑制劑為化合物29，經口服給藥。

【0137】 所述小分子PD-1/PD-L1抑制劑的給藥方案可以根據需要進行調整，以提供最優的治療效果。

【0138】所述小分子PD-1/PD-L1抑制劑（例如化合物29）可根據受試者的體重來給藥，非限制性實例範圍可以為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。在一些實施方案中，小分子PD-1/PD-L1抑制劑的劑量為15-180 mg/kg，例如30-120 mg/kg，例如60-120 mg/kg。上述劑量可以QD（一天一次）、BID（一天二次）、TID（一天三次）、QOD（間隔一天）、QW（每週一次）、BIW（每週二次）或Q2W（每兩週一次）的頻次給藥。在一些實施方案中，小分子PD-1/PD-L1抑制劑按照BID頻次給藥。在一些實施方案中，所述小分子PD-1/PD-L1抑制劑（例如化合物29）經口服按照上述劑量、頻次給藥。在一些實施方案中，所述小分子PD-1/PD-L1抑制劑為化合物29，通過口服以60 mg/kg的劑量按照BID頻次給藥。

【0139】所述小分子PD-1/PD-L1抑制劑（例如化合物29）也可以固定劑量施用於受試者，即給予受試者固定或預定量的劑量。

【0140】在一些實施方案中，所述PD-L1抗體為Durvalumab，通過注射（例如靜脈注射、皮下注射）以20 mg/kg的劑量按照BIW頻次給藥；並且，所述小分子PD-1/PD-L1抑制劑為化合物29，通過口服以60 mg/kg的劑量按照BID頻次給藥。

【0141】當所述PD-L1抗體和小分子PD-1/PD-L1抑制劑分開給藥時，所述PD-L1抗體和小分子PD-1/PD-L1抑制劑可以按照各自的給藥週期連續給藥。所述PD-L1抗體和小分子PD-1/PD-L1抑制劑的給藥週期可以開始於同一時間或不同時間。例如，所述PD-L1抗體和小分子PD-1/PD-L1抑制劑可以在同一天開始按照各自的給藥週期連續給藥；或者，小分子PD-1/PD-L1抑制劑在PD-L1抗體開始給藥後的第二日或第三日或更多日後開始給藥，然後兩者按照各自的給藥週期連續給藥。

【0142】本文所述藥物組合物可以組合藥盒（或稱為成套藥盒）的形式呈現。所用術語“組合藥盒”或“成套藥盒”指用於施用所述PD-L1抗體和小分子PD-1/PD-L1抑制劑的一種或多種藥物組合物的容器。當所述PD-L1抗體和小分子PD-1/PD-L1抑制劑同時施用時，所述組合藥盒能包含處於單一藥物組合物或單獨藥物組合物的PD-L1抗體和小分子PD-1/PD-L1抑制劑。當PD-L1抗體和小分子PD-1/PD-L1抑制劑不是同時施用時，所述組合藥盒會包含分開的含PD-L1抗體的第一藥物組合物，和含小分子PD-1/PD-L1抑制劑的第二藥物組合物。

【0143】在一些實施方案中，所述組合藥盒包含：

PD-L1抗體；

小分子PD-1/PD-L1抑制劑；和，

藥學上可接受的載體；

其中PD-L1抗體和小分子PD-1/PD-L1抑制劑以適合同時施用和/或分開施用的形式提供。

【0144】在一些實施方案中，所述組合藥盒包含：

第一容器，其包含第一藥物組合物，所述第一藥物組合物包含PD-L1抗體以及藥學上可接受的載體；

第二容器，其包含第二藥物組合物，所述第二藥物組合物包含小分子PD-1/PD-L1抑制劑或其藥學上可接受的鹽以及藥學上可接受的載體。

【0145】本文所述藥物組合物可單獨使用或與一種或多種其它治療劑（例如免疫調節劑、其他抗腫瘤劑等等）聯用。因此，本文所述藥物組合物可以包括PD-L1抗體、小分子PD-1/PD-L1抑制劑以及可選的其它治療劑。這種藥劑組合可一起或分開施用，分開施用時，可同時或以在時間上接近和距離較遠的任何順序依序進行。

【0146】本文所述藥物組合物也可與癌症治療的其它治療方法（例如化療、手術和/或放射治療等）一起使用。

【0147】本文所用術語“小分子PD-1/PD-L1抑制劑”是指任何能夠直接或者間接降低或者抑制（部分或者完全）PD-L1/PD-1通路活性的小分子化合物，其可以表述為“小分子PD-1/PD-L1通路抑制劑”。小分子PD-1/PD-L1抑制劑可以抑制PD-1、PD-L1、和/或PD-1/PD-L1相互作用。其中，“小分子”應當被理解為與生物大分子相對的概念，即小分子不包括生物大分子藥物（如抗體），其不應當被理解為不清楚。

【0148】本文所用術語“抗體”意在包括完整分子以及含有抗原結合位點且能結合表位的片段。

【0149】本文所用術語“PD-L1”包括同種型，哺乳動物的，例如人PD-L1，人PD-L1的物種同源物，和包含至少一個與PD-L1的共同表位的類似物。PD-L1的胺基酸序列，例如人PD-L1，是本領域已知的。

【0150】本文所用術語“同源”是指兩個聚合分子之間的亞單位序列同一性，例如，兩個核酸分子之間，如兩個DNA分子或兩個RNA分子之間，或兩個多肽分子之間。當兩個分子在一個亞單位位置上被相同的單體亞單位佔據時，例如，如果兩個DNA分子的每個在一個位置上都被腺嘌呤佔據，那麼它們在該位置是同源或同一的。兩個序列之間的同源性是匹配或同源位置數量的直接函數；例如，如果兩個序列中的一半位置(例如，十個亞單位長的聚合物中的五個位置)是同源的，則兩個序列是50%同源；如果90%的位置(例如，10個中9個)是匹配或同源的，則兩個序列是90%同源的。

【0151】本文所用術語“PD-L1抗體”可以為多克隆或單克隆的。其中術語“單克隆抗體”是指對僅對單一特定抗原表位展現結合特異性和親和性的。單克隆抗體可以通過雜交瘤技術或不採用雜交瘤技術的方法(如重組方法)製備。

【0152】本文所述的PD-L1抗體可以為人源化的。其中術語“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)抗體形式，其可以是嵌合免疫球蛋白、免疫球蛋白鏈或其片段。

【0153】本文所述的PD-L1抗體還包括與其同源性在80%以上，優選在90%以上，更優選在91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%以上的抗體分子。

【0154】本文所用術語“治療”指治療性療法。涉及具體病症時，治療指：(1)緩解疾病或者病症的一種或多種生物學表現，(2)干擾(a)導致或引起病症的生物級聯中的一個或多個點或(b)病症的一種或多種生物學表現，(3)改善與病症相關的一種或多種症狀、影響或副作用，或者與病症或其治療相關的一種或多種症狀、影響或副作用，或(4)減緩病症或者病症的一種或多種生物學表現發展。

【0155】在某些實施例中，本發明的化合物作為預防措施給藥。如本文所用，“預防”或“正在預防”是指降低獲得給定疾病或病症的風險。在實施例的優選模式中，將指定化合物作為預防措施給予受試者，例如有癌症或自身免疫性疾病家族病史或傾向的受試者。

【0156】本文所用術語“治療有效量”是指在給予受試者時足以有效治療本文所述的疾病或病症的化合物的量。構成“治療有效量”的化合物的量將根據化合物、病症及其嚴重度、欲治療受試者的年齡、化合物劑型、給藥方式、給藥間隔等而變化，但可由本領域技術人員根據需要進行確定。

【0157】本文所用術語“給藥”指向受試者施用一種或多種物質（例如PD-L1抗體和/或PD-L1小分子抑制劑），其也可以表述為“施用”。

【0158】本文所用術語“藥物組合物”（pharmaceutical composition）也可以表述為“藥物組合”（pharmaceutical combination），兩者在本文中 can 相互替換。

【0159】除非另有說明，本文所用術語“劑量”是指單次給藥的量。

【0160】本文所用術語“容器”是指適用於儲存、運輸、分配和/或處理藥品的任何容器和封蓋。

【0161】本文所用術語“藥學上可接受的”，是指鹽、組合物、輔料等一般無毒、安全，並且適合於受試者使用，優選哺乳動物受試者，更優選為人受試者。

【0162】本文所用術語“受試者”或“患者”是指根據本發明的實施例，即將或已經接受了該化合物或組合物給藥的任何動物，哺乳動物為優，人類最優。如本文所用，術語“哺乳動物”包括任何哺乳動物。哺乳動物的實例包括但不限於牛、馬、羊、豬、貓、狗、小鼠、大鼠、家兔、豚鼠、猴、人等，以人類為最優。術語“受試者”和“患者”在本文中可互換使用。

【0163】本文所用術語“藥學上可接受的鹽”指藥學上可接受的有機或無機鹽。示例性鹽包括但不限於：硫酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異煙酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、單寧酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、gentisinate、富馬酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、糖酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、谷胺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽和雙羥萘酸鹽(即1-1-亞甲基-雙(2-羥基-3-萘甲酸鹽))。本發明中所用化合物可與各種胺基酸形成藥學上可接受的鹽。合適的鹼鹽包括但不限於鋁鹽、鈣鹽、鋰鹽、鎂鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽、銻和二乙醇胺鹽。藥學上可接受的鹽的綜述見Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, ed., Wiley-VCH, 2002)。

【0164】本文所用術語“鹵素”優選F、Cl、Br或I。

【0165】本文所用術語“取代或未取代的烷基”優選取代或未取代的C₁-C₄的烷基。所述的取代或未取代的C₁-C₄的烷基優選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、取代或未取代的異丙基、取

代或未取代的正丁基、取代或未取代的異丁基、或、取代或未取代的三級丁基。

【0166】本文所用術語“取代或未取代的烷氧基”優選取代或未取代的C₁-C₄的烷氧基。所述的取代或未取代的C₁-C₄的烷氧基優選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、取代或未取代的異丙氧基、取代或未取代的正丁氧基、取代或未取代的異丁氧基、或、取代或未取代的三級丁氧基。

【0167】本文所用術語“烷硫基”優選-S-R^s，其中，R^s為C₁-C₄的烷基。

【0168】本文所用術語“C₁₋₄的烷基”優選甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或三級丁基。

【0169】本文所用術語“C₁₋₄的烷氧基”優選甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基或三級丁氧基。

【0170】本文所用術語“C₁₋₄的羧基”優選 $\begin{array}{c} \text{---COOH} \\ | \\ \text{---} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{H}_2 \\ | \\ \text{---C---COOH} \\ | \\ \text{---} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{---C---COOH} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{CH}_2\text{---COOH} \\ | \\ \text{---} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{---CHCH}_2\text{---COOH} \\ | \\ \text{---} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{---C---COOH} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 。

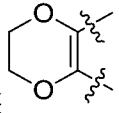
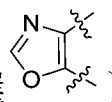
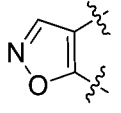
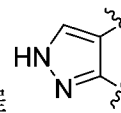
【0171】本文所用術語“C₁₋₄的酯基”優選 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---C---OR}^{2a} \\ | \\ \text{---} \end{array}$ ；其中，R^{2a}為C₁-C₄烷基。

【0172】本文所用術語“C₁₋₄醯胺基”優選 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---C---NHR}^{1b} \\ | \\ \text{---} \end{array}$ ；其中，R^{1b}為氫或C₁-C₄烷基。

【0173】本文所用術語“雜芳環”優選C₁-C₁₀的雜芳環，更優選吡啶環、呋啶環、噁啶環、咪啶環、吡啶環、吡咯環、吡嗪環、吡嗪環、二氫吡啶環、苯并三唑環、苯并咪唑環、呋喃環、噻吩環、異噻唑環、苯并噻吩環、二氫苯并噻吩環、苯并呋喃環、異苯并呋喃環、苯并噁唑環、苯并呋嗪環、苯并吡啶環、噁啶環、異噁啶環、噁啶環、噁二唑環、異噁二唑環、吡嗪環、吡嗪環、吡啶并吡啶環、四唑并吡啶環、咪唑并吡啶環、咪唑并吡嗪環、噁啶環、噁啶環、四唑

環、噻二唑環、噻唑環、噻吩環、三唑環、喹唑啉環、四氫喹啉環、二氫苯并咪唑環、二氫苯并呋喃環、二氫苯并𩶛唑環或二氫喹啉環。

【0174】本文所用術語“5-7元碳雜環”是指雜原子選自雜原子為氧和/或氮，雜原子數為1-4個的5-7元碳雜環。所述的5-7元碳雜環中環原子為5、6或7個。所述的5-7元碳雜環包括但不限於：氮雜環丁環、哌啶環、哌啉環、吡咯環、嗎福林環、硫代嗎福林環、1,4-二氧六環、吡喃環、二氫咪唑環、二氫異𩶛唑環、二氫異噻唑環、二氫𩶛二唑環、二氫𩶛唑環、二氫吡啶環、二氫吡唑環、二氫吡啶環、二氫嘧啶環、二氫吡咯環、二氫喹啉環、二氫四唑環、二氫噻二唑環、二氫噻唑環、二氫三唑環、二氫氮雜環丁環、咪唑環、吡唑環、吡咯環、呋喃環、噻吩環、異噻唑環、𩶛唑環、𩶛二唑環、異𩶛唑環、吡啶環、嗒吡啶環、吡啶環、嘧啶環、四唑環、噻二唑環、噻唑環、噻吩環和三唑環；所述的5-7元的碳雜環優選為2,3-二氫-1,4-二氧六環

環（優選 ）、𩶛唑環（優選 ）、異𩶛唑環（優選 ）或吡唑環（優選 ）。

【0175】本文所用術語“藥學上可接受的載體”是指能夠遞送活性物質、不干擾活性物質的生物活性並且對宿主或者患者無毒副作用的任何製劑或載體介質。

【0176】本發明中，根據治療目的，可將藥物組合物製成各種類型的給藥單位劑型，如片劑、丸劑、粉劑、液體、懸浮液、乳液、顆粒劑、膠囊、栓劑和針劑（溶液及懸浮液）等，優選液體、懸浮液、乳液、栓劑和針劑（溶液及懸浮液）等。

【0177】為了使片劑形式的藥物組合物成形，可使用本領域任何已知並廣泛使用的賦形劑。例如，載體，如乳糖、白糖、氯化鈉、葡萄糖、尿素、澱粉、碳酸鈣、高嶺土、結晶纖維素和矽酸等；粘合劑，如水、乙醇、丙醇、普通糖漿、葡萄糖溶液、澱粉溶液、明膠溶液，羧甲基纖維素、紫膠、

甲基纖維素和磷酸鉀、聚乙烯吡咯烷酮等；崩解劑，如乾澱粉、藻酸鈉、瓊脂粉和海帶粉，碳酸氫鈉、碳酸鈣、聚乙烯脫水山梨醇的脂肪酸酯、十二烷基硫酸鈉、硬脂酸單甘酯、澱粉和乳糖等；崩解抑制劑，如白糖、甘油三硬脂酸酯、椰子油和氫化油；吸附促進劑，如四級胺鹼和十二烷基硫酸鈉等；潤濕劑，如甘油、澱粉等；吸附劑，如澱粉、乳糖、高嶺土、膨潤土和膠體矽酸等；以及潤滑劑，如純淨的滑石，硬脂酸鹽、硼酸粉和聚乙二醇等。還可以根據需要選用通常的塗漬材料製成糖衣片劑、塗明膠膜片劑、腸衣片劑、塗膜片劑、雙層膜片劑及多層片劑。

【0178】 為了使丸劑形式的藥物組合物成形，可使用本領域任何已知的並廣泛使用的賦形劑，例如，載體，如乳糖，澱粉，椰子油，硬化植物油，高嶺土和滑石粉等；粘合劑，如阿拉伯樹膠粉，黃耆膠粉，明膠和乙醇等；崩解劑，如瓊脂和海帶粉等。

【0179】 為了使栓劑形式的藥物組合物成形，可使用本領域任何已知並廣泛使用的賦性劑，例如，聚乙二醇，椰子油，高級醇，高級醇的酯，明膠和半合成的甘油酯等。

【0180】 為了製備針劑形式的藥物組合物，可將溶液或懸浮液消毒後（最好加入適量的氯化鈉，葡萄糖或甘油等），製成與血液等滲壓的針劑。在製備針劑時，也可使用本領域內任何常用的載體。例如，水，乙醇，丙二醇，乙氧基化的異硬脂醇，聚氧基化的異硬脂醇和聚乙烯脫水山梨醇的脂肪酸酯等。此外，還可加入通常的溶解劑、緩衝劑和止痛劑等。

【0181】 所述藥物組合物中，所述稀釋劑可為本領域中常規的稀釋劑。

【0182】 所述藥物組合物可以是口服的形式，也可以是無菌注射水溶液形式，可按照本領域任何已知製備藥用組合物的方法製備口服或注射組合物。

【0183】 如本文所用，術語“藥物前體”是指包含生物反應官能團的化合物的衍生物，使得在生物條件下（體外或體內），生物反應官能團可從化合物上裂解或以其他方式發生反應以提供所述化合物。通常，藥物前體無活

性，或者至少比化合物本身活性低，使得直到將所述化合物從生物反應官能團上裂解後才能發揮其活性。生物反應官能團可在生物條件下水解或氧化以提供所述化合物。例如，藥物前體可包含可生物水解的基團。可生物水解的基團實例包括但不限於可生物水解的磷酸鹽、可生物水解的酯、可生物水解的醯胺、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醯脲。

【0184】 本發明的化合物可以含有一個或多個不對稱中心（“立體異構體”）。如本文所用，術語“立體異構體”是指順式-和反式-異構體、R-和S-對映體以及非對映體。這些立體異構體可以通過不對稱合成法或手性分離法（例如，分離、結晶、薄層色譜法、柱色譜法、氣相色譜法、高效液相色譜法）製備。這些立體異構體也可由對映體或外消旋物的混合物與適當的手性化合物反應的非對映體衍生，然後通過結晶或任何其它合適的常規方法得到。

【0185】 本發明所述的化合物還可以包括其代謝物。本文所用術語“代謝物”是指藥物分子在體內所經歷的化學結構的變化後產生的活性物質，該活性物質一般為前述藥物分子的衍生物，其還可被化學修飾。

【0186】 本發明所述的化合物還可以包括其晶型(polymorph)。本文所用術語“晶型”是指在結晶時，分子在晶格空間的排列不同而形成的一種或多種晶體結構。

【0187】 本發明所述的化合物還可以包括其溶劑化物。本文所用術語“溶劑化物”是指化合物、其藥學上可接受的鹽、晶型、共晶、立體異構體、同位素化合物、代謝物或前藥的一種晶體形式，它還包含一種或多種融入晶體結構中的溶劑分子。溶劑化物可包括化學計量量或非化學計量量的溶劑，並且溶劑中的溶劑分子可能以有序或非有序排列的形式存在。含有非化學計量量溶劑分子的溶劑化物可能是溶劑化物至少丟失一部分(但並非

全部)溶劑分子得到的。在一個特定實施例中，一種溶劑化物是一種水合物，意味著化合物的結晶形式進一步包括水分子。

【0188】 本發明所述的化合物還可以包括其前藥。本文所用術語“前藥”是指包含生物反應官能團的化合物的衍生物，使得在生物條件下(體外或體內)，生物反應官能團可從化合物上裂解或以其他方式發生反應以提供所述化合物。通常，前藥無活性，或者至少比化合物本身活性低，使得直到將所述化合物從生物反應官能團上裂解後才能發揮其活性。生物反應官能團可在生物條件下水解或氧化以提供所述化合物。例如，前藥可包含可生物水解的基團，可生物水解的基團實例包括但不限於可生物水解的磷酸鹽、可生物水解的酯、可生物水解的醯胺、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醯脲。有關前藥的綜述參見，例如，J. Rautio et al., *Nature Reviews Drug Discovery* (2008) 7, 255-270 and *Prodrugs: Challenges and Rewards* (V. Stella et al. ed., Springer, 2007)。

【0189】 本發明的化合物還可以包括其同位素衍生物。本文所用術語“同位素衍生物”是指該化合物中含有一個或多個天然或非天然豐度的原子同位素。非天然豐度的原子同位素包括但不限於氘(^2H 或D)、氚(^3H 或T)、碘-125(^{125}I)、磷-32(^{32}P)、碳-13(^{13}C)或碳-14(^{14}C)。本發明的化合物的所有同位素變體，無論是否具有放射性，都包括在本發明的範圍內。

【0190】 如無另外說明，本文所用術語的單數形式“一”、“一個”或“一種”也包括複數意義。

【0191】 本文所使用的化合物代號，例如KN035、CS1001、MBS2311、BGB-A333、KL-A167、SHR-1316、STI-A1014等，均為本領域所公知。

【0192】 本文提及的所有出版物、專利申請、專利和其他參考文獻都通過引用其全文併入本文中。

【0193】 在不違背本領域常識的基礎上，上述各優選條件，可任意組合，即得本發明各較佳實例。

【0194】本發明所用試劑和原料均市售可得。

【0195】本發明的積極進步效果在於：提供一種小分子PD-1/PD-L1抑制劑或其與PD-L1抗體的藥物組合物，其可以用於治療癌症。

【0196】為讓本發明之上述和其他目的、特徵和優點能更明顯易懂，下文特舉實施例，並配合所附圖式，作詳細說明如下。

【圖式簡單說明】

【0197】

圖1為效果實施例3中各組小鼠體重變化曲線圖。

圖2為效果實施例3中各組小鼠體重變化率曲線圖。

圖3為效果實施例3中各組小鼠腫瘤體積增長曲線圖。

圖4為效果實施例3中各組小鼠的抑瘤率曲線圖。

【實施方式】

【0198】下面通過實施例的方式進一步說明本發明，但並不因此將本發明限制在所述的實施例範圍之中。下列實施例中未注明具體條件的實驗方法，按照常規方法和條件，或按照商品說明書選擇。

【0199】下述實施例中，室溫是指10°C-30°C；回流是指溶劑回流溫度；過夜是指8-24小時，優選12-18小時。

【0200】化合物的結構由核磁共振（NMR）或質譜（MS）來確定，核磁共振譜是通過Bruker Avance-500儀器獲得，氘代二甲亞砜，氘代氯仿和氘代甲醇等為溶劑，四甲基矽烷（TMS）為內標。質譜是由液相色譜-質譜（LC-MS）聯用儀Agilent Technologies 6110獲得，採用ESI離子源。

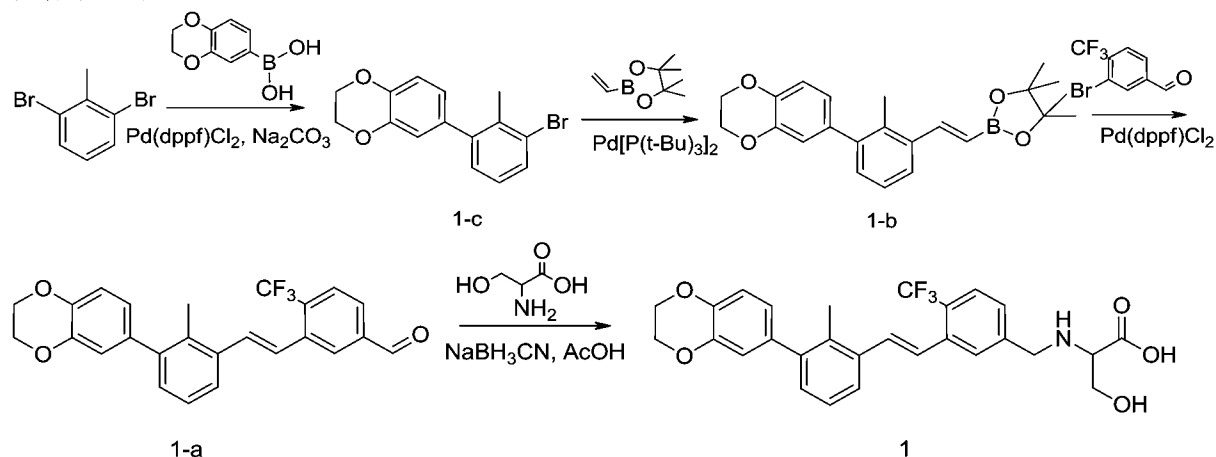
【0201】微波反應是在美國CEM公司生產的Explorer全自動微波合成儀中進行，磁控管頻率為2450MHz，連續微波輸出功率為300W。

【0202】高效液相製備所用的儀器是Gilson 281，所用的製備柱是Shimadazu Shim-Pack，PRC-ODS，20x250 mm，15 μm 。

【0203】實施例1

(*E*)-2-(3-(3-(2,3-二氫苯并[b][1,4]戴奧辛-6-基)-2-甲基苯乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羥基丙酸（化合物1）

合成路線：



化合物1-c的合成

將1,4-二氧六環-6-苯硼酸（3.60 g，20 mmol）和2,6-二溴甲苯（7.50 g，30 mmol）溶解在1,4-二氧六環（100 mL）和水（15 mL）的混合溶液中，加入[1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]二氯化鈣二氯甲烷絡合物（817 mg，1 mmol）和碳酸鈉（6.38 g，60 mmol）。反應體系用氮氣置換三次後，加熱到80 $^{\circ}\text{C}$ ，並攪拌16小時。將反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，剩餘物經制矽膠柱層析純化（石油醚）得到化合物1-c（2.70 g，產率：44%）。

【0204】化合物1-b的合成

將化合物1-c（915 mg，3 mmol）和乙烯基硼酸頻哪醇酯（924 mg，6 mmol）溶解在甲苯（10 mL）溶液中，加入二（三三級丁基磷）鈣（120 mg，0.24 mmol）和三乙胺（2.0 g，20 mmol）。反應體系用氮氣置換三次後，加熱到80 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌6小時。將反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化（石油醚：乙酸乙酯 = 10:1）得到化合物1-b（540 mg，產率：48%）。

【0205】化合物1-a的合成

將化合物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1,4-二氧六環 (20 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶液中，加入[1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]二氧化鈣 (90.8 mg, 0.105 mmol) 和碳酸鈉 (277.8 mg, 2.62 mmol)。反應體系用氬氣置換三次後，加熱到80°C 攪拌16小時。將反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，剩餘物用乙酸乙酯 (50 mL) 溶解，接著依次用水 (20 mL×3) 和飽和食鹽水 (20 mL) 洗，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1) 得到化合物1-a (366 mg, 產率: 80.4%)。

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

【0206】化合物1的合成

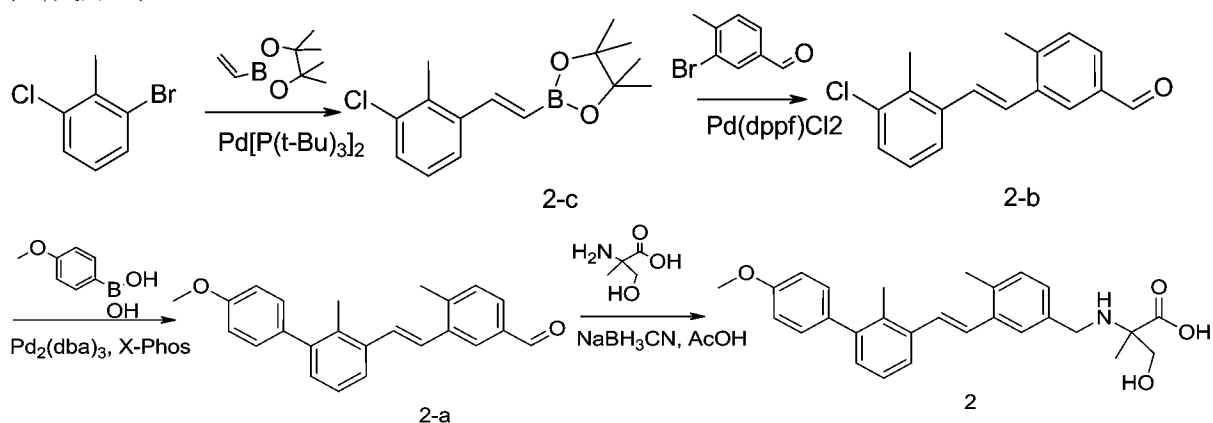
將化合物1-a (200 mg, 0.40 mmol) 和絲胺酸 (99 mg, 0.94 mmol) 溶解在甲醇 (15 mL) 和二氯甲烷 (15 mL) 的混合溶液中，加入冰醋酸 (0.05 mL, 0.94 mmol)。反應液在室溫下攪拌2小時後，加入氰基硼氫化鈉 (119 mg, 1.89 mmol) 並繼續攪拌12小時。反應液減壓濃縮，剩餘物用乙酸乙酯 (50 mL) 溶解，接著依次用水 (20 mL) 和飽和食鹽水 (20 mL) 洗，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經高效液相色譜法(流動相:水(10 mM 碳酸氫銨)，乙腈; 梯度: 15%-65% (初始流動相為15%水-85%的乙腈，結束時流動相為65%水-35%乙腈，其中%是指體積百分比)) 純化後得到化合物1 (12 mg, 產率: 5.8%)。LC-MS (ESI): $m/z = 514$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (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, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.80-6.75 (m, 2H), 4.28 (s, 4H), 4.09-4.06 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.96-3.93 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.69-3.62 (m, 2H), 3.20-3.18 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 2.29 (s, 3H) ppm。

【0207】實施例2

(*E*)-2-(3-(2-(4'-甲氧基-2-甲基聯苯-3-基)乙烯基)-4-甲基苄基氨基)-3-羥基-2-甲基丙酸 (化合物2)

合成路線：



化合物2-c的合成

在室溫條件下，往2-溴-6-氯甲苯（15.67 g，76.26 mmol）和乙烯基硼酸頻哪醇酯（14.30 g，91.51 mmol）的甲苯（300 mL）溶液中加入二（三三級丁基膦）鈰（2.73 g，5.34 mmol）和三乙胺（61.74 g，610.08 mmol），將反應液加熱至80°C，在氮氣條件下攪拌反應過夜。反應結束後，加入乙酸乙酯稀釋（100 mL），用水（100 mL）和飽和食鹽水（100 mL）洗滌。所得有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化（石油醚：乙酸乙酯 = 10：1）得化合物2-c（10.5 g，產率：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) ppm。

【0208】化合物2-b的合成

在室溫條件下，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1,4-二氧六環（40 mL）和水（2 mL）中加入[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈰（1.294 g，1.496 mmol）和碳酸鈉（3.963 g，37.39 mmol），將反應液加熱至80°C，在氮氣條件下攪拌反應過夜。反應結束後，

加入乙酸乙酯稀釋 (50 mL)，依次用水 (50 mL) 和飽和食鹽水 (50 mL) 洗滌。所得有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化 (石油醚：乙酸乙酯 = 40 : 1) 得到化合物2-b (3.31 g，產率：81.9%)。
 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.03 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.72-7.70 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.45 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.18-7.12 (m, 2H), 2.50 (s, 6H) ppm。

【0209】化合物2-a的合成

在室溫條件下，往對甲氧基苯硼酸 (202 mg，1.329 mmol) 和2-b (300 mg，1.108 mmol) 的甲苯 (20 mL) 溶液中加入三 (二亞苺基丙酮) 二鈣 (101.6 mg，0.111 mmol)，2-二環己基磷-2',4',6'-三異丙基聯苯 (211.7 mg，0.444 mmol) 和磷酸鉀 (705.6 mg，3.324 mmol)，將反應液加熱至90°C，在氬氣條件下攪拌反應過夜。反應結束後，加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋，依次用水 (50 mL) 和飽和食鹽水 (50 mL) 洗滌。所得有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化 (石油醚：乙酸乙酯 = 40 : 1) 得到化合物2-a (334 mg，產率：87.9%)。

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

【0210】化合物2的合成

在室溫條件下，往2-a (330 mg，0.964 mmol) 和2-甲基絲胺酸 (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)，反應液在室溫條件下攪拌1小時。然後，加入氰基硼氫化鈉 (302.9 mg，4.82 mmol) 攪拌16小時。反應結束後，將有機溶劑旋乾，殘留物用乙酸乙酯 (50 mL) 溶解後，依次用水 (50 mL) 和飽和食鹽水 (50 mL) 洗滌。所得有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物

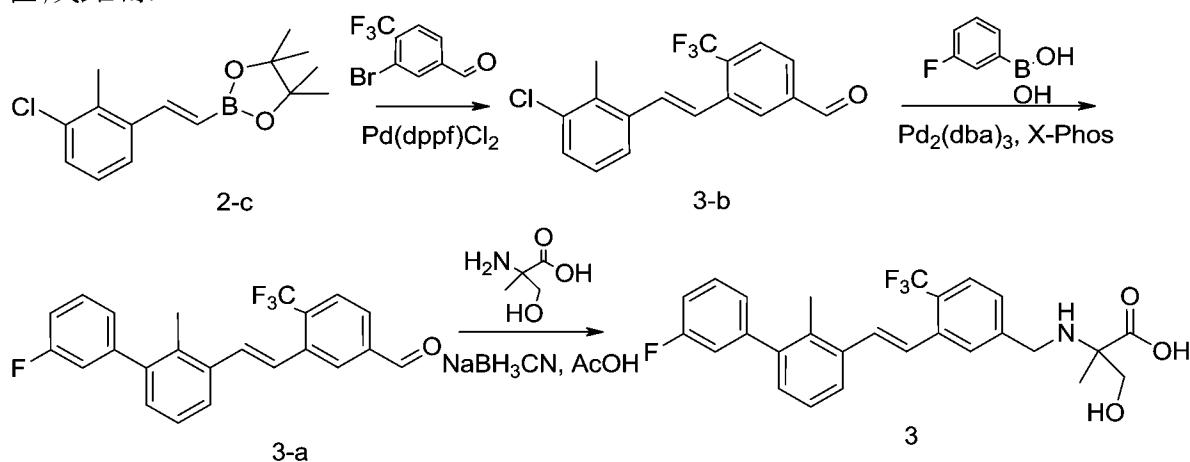
經矽膠薄層層析製備板純化(二氯甲烷:甲醇= 10:1)得到化合物2(85 mg, 產率: 19.8%)。LC-MS (ESI): $m/z = 444.0 [M-H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.79 (s, 1H), 7.67-7.65 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.37 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.23 (m, 6H), 7.14-7.13 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.03-7.01 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 4.01-3.94 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.68-3.66 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 3.60-3.58 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.31 (s, 3H) ppm。

【0211】實施例3

(*E*)-2-(3-(2-(3'-氟-2-甲基聯苯-3-基)乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羥基-2-甲基丙酸(化合物3)

合成路線:



化合物3-b的合成

在室溫條件下，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1,4-二氧六環(40 mL)和水(2 mL)的混合溶液中加入[1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]二氯化鈣(1.423 g, 1.645 mmol)和碳酸鈉(4.36 g, 41.13 mmol)，將反應液加熱至80°C，在氮氣條件下攪拌16小時。反應結束後，加入乙酸乙酯(50 mL)稀釋，依次用水(50 mL)和飽和食鹽水(50 mL)洗滌。所得有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化(石油醚:乙酸乙酯= 40:1)得到化合物3-b(4.16 g, 產率: 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) ppm。

【0212】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), 磷酸鉀 (590 mg, 2.78 mmol), 2-二環己基磷-2',4',6'-三異丙基聯苯 (66 mg, 0.132 mmol) 和三(二亞苄基丙酮)二鈾 (30 mg, 0.03 mmol)。反應體系用氮氣置換3次, 將反應液加熱到 90°C 並攪拌12小時。將反應液冷卻至室溫, 減壓濃縮, 剩餘物經矽膠柱層析純化(石油醚: 乙酸乙酯 = 100:1) 得到黃色固體3-a (240 mg, 產率: 68%)。LC-MS (ESI): $m/z = 385$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

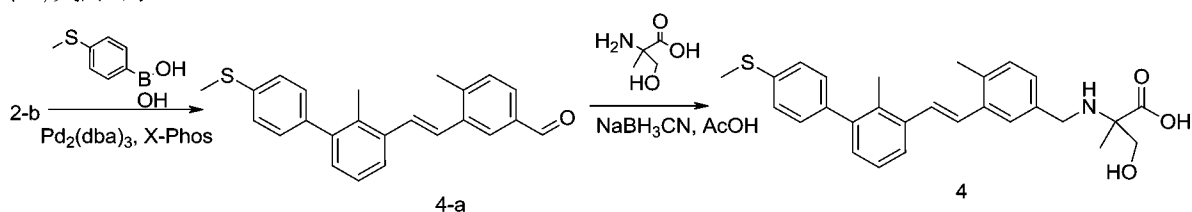
【0213】化合物3的合成

將化合物3-a (240 mg, 0.625 mmol) 和2-甲基絲胺酸 (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)。反應液在室溫下攪拌2小時後, 加入氰基硼氫化鈉 (157 mg, 2.5 mmol) 並繼續攪拌12小時。反應液減壓濃縮, 剩餘物用乙酸乙酯 (50 mL) 溶解, 接著依次用水 (20 mL) 和飽和食鹽水 (20 mL) 洗, 有機相用無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮, 剩餘物經高效液相色譜法(流動相: 水 (10 mM 碳酸氫銨), 乙腈; 梯度: 15%-65% (初始流動相為15%水-85%的乙腈, 結束時流動相為65%水-35%乙腈, 其中%是指體積百分比)) 純化後得到化合物3 (75 mg, 產率: 24.5%)。LC-MS (ESI): $m/z = 488$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 7.07-7.17(m, 5H), 3.99(s, 2H), 3.64-3.61(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.57-3.55(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 2.29(s, 3H), 1.27(s, 3H) ppm。

【0214】實施例4

(*E*)-2-(3-(2-(4'-甲硫基-2-甲基聯苯-3-基)乙烯基)-4-甲基苄基氨基)-3-羥基-2-甲基丙酸 (化合物4)

合成路線：



化合物4-a的合成

在室溫條件下，往對甲硫基苯硼酸 (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(二亞苄基丙酮)二鈣 (101.6 mg, 0.111 mmol), 2-二環己基磷-2',4',6'-三異丙基聯苯 (211.7 mg, 0.444 mmol) 和磷酸鉀 (705.6 mg, 3.324 mmol), 將反應液加熱至90°C, 在氬氣條件下攪拌反應過夜。反應結束後, 加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋, 依次用水 (50 mL) 和飽和食鹽水 (50 mL) 洗滌。所得有機相經無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮, 剩餘物經矽膠柱層析純化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 40:1) 得到化合物4-a (323 mg, 產率: 81.2%)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.03 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71-7.69 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.62 (m, 1H), 7.59-7.58 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 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。

【0215】化合物4的合成

在室溫條件下, 往4-a (323 mg, 0.901 mmol) 和2-甲基絲胺酸 (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), 反應液在室溫條件下攪拌1小時。然後, 加入氰基硼氫化鈉 (254.5 mg, 4.505 mmol) 攪拌16小時。反應結束後, 將有機溶劑旋乾, 殘留物用乙酸乙酯 (20 mL) 溶解後, 依次用水 (20 mL) 和飽和食鹽水 (20 mL) 洗滌。所得有機相經無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮, 剩

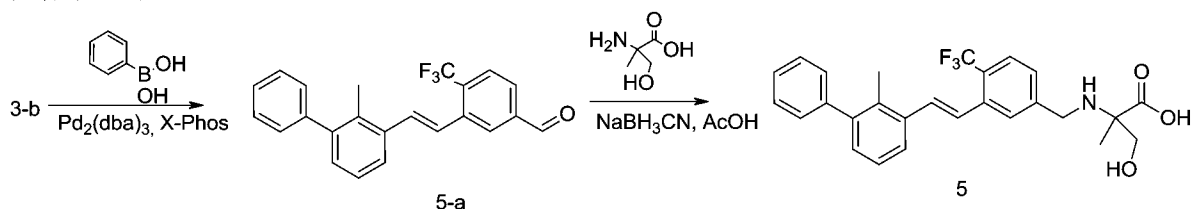
餘物經矽膠薄層層析製備板純化（二氯甲烷：甲醇= 10：1）得到化合物4（112 mg，產率：26.9%）。LC-MS (ESI): $m/z = 460.0 [M-H]^+$ 。

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

【0216】實施例5

(*E*)-2-(3-(2-(2-甲基聯苯-3-基)乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羥基-2-甲基丙酸（化合物5）

合成路線：



化合物5-a的合成

在室溫條件下，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（二亞苄基丙酮）二鈣（84.2 mg，0.092 mmol），2-二環己基磷-2',4',6'-三異丙基聯苯（175.4 mg，0.368 mmol）和磷酸鉀（588.4 mg，2.772 mmol），將反應液加熱至90°C，在氮氣條件下攪拌反應過夜。反應結束後，加入乙酸乙酯（50 mL）稀釋，依次用水（50 mL）和飽和食鹽水（50 mL）洗滌。所得有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化（石油醚：乙酸乙酯= 40：1）得到化合物5-a（254 mg，產率：74.9%）。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.60-7.59 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.50 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 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。

【0217】化合物5的合成

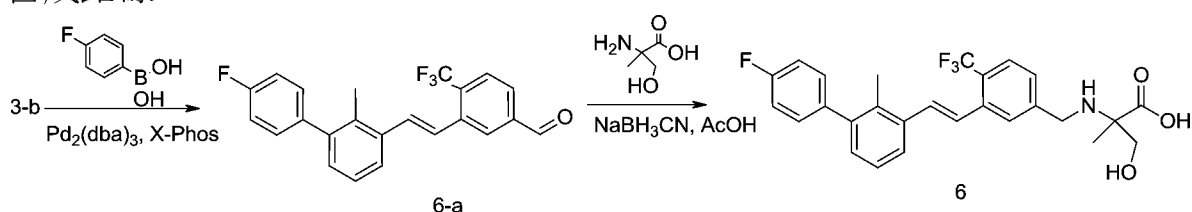
在室溫條件下，往5-a (254 mg, 0.693 mmol) 和2-甲基絲胺酸 (165.1 mg, 1.386 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (83.2 mg, 1.386 mmol)，反應液在室溫條件下攪拌1小時。然後，加入氰基硼氫化鈉 (254.5 mg, 4.505 mmol) 攪拌16小時。反應結束後，將有機溶劑旋乾，殘留物用乙酸乙酯 (20 mL) 溶解後，依次用水 (20 mL) 和飽和食鹽水 (20 mL) 洗滌。所得有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠薄層層析製備板純化 (二氯甲烷：甲醇= 10：1) 得到化合物5 (95 mg, 產率：29.2%)。LC-MS (ESI): $m/z = 468.0 [M-H]^+$ 。

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

【0218】實施例6

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

合成路線：



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)，磷酸鉀 (590 mg, 2.78 mmol)，2-二環己基磷-2',4',6'-三異丙基聯苯 (60 mg, 0.132 mmol) 和三(二亞苄基丙酮)二鈹 (30 mg, 0.03 mmol)。反應體系用氮氣置換3次，將反應液加熱到90°C並攪拌12小時。將反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化 (石

油醚：乙酸乙酯 = 100 : 1) 得到黃色固體6-a (240 mg, 產率：68%)。LC-MS (ESI): $m/z = 385 [M+H]^+$ 。

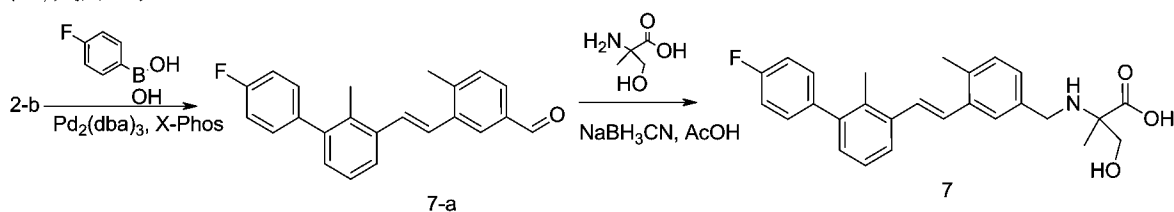
【0219】化合物6的合成

將化合物6-a (240 mg, 0.625 mmol) 和2-甲基絲胺酸 (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)。反應液在室溫下攪拌2小時後, 加入氰基硼氫化鈉 (157 mg, 2.5 mmol) 並繼續攪拌12小時。反應液減壓濃縮, 剩餘物用乙酸乙酯 (50 mL) 溶解, 接著依次用水 (20 mL) 和飽和食鹽水 (20 mL) 洗, 有機相用無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮, 剩餘物經高效液相色譜法 (流動相: 水 (10 mM 碳酸氫銨), 乙腈; 梯度: 15%-65% (初始流動相為15%水-85%的乙腈, 結束時流動相為65%水-35%乙腈, 其中%是指體積百分比)) 純化後得到化合物6 (65 mg, 產率: 21.3%)。LC-MS (ESI): $m/z = 488 [M+H]^+$ 。¹H 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, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.56-3.54 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.27 (s, 3H) ppm。

【0220】實施例7

(*E*)-2-(3-(2-(4'-氟-2-甲基聯苯-3-基)乙烯基)-4-甲基苄基氨基)-3-羥基-2-甲基丙酸 (化合物7)

合成路線：



化合物7-a的合成

往化合物2-b (300 mg, 1.11 mmol) 的甲苯 (20 mL) 溶液中加入對氟苯硼酸 (187 mg, 1.33 mmol), 磷酸鉀 (708 mg, 3.33 mmol), 2-二環己基磷-2',4',6'-三異丙基聯苯 (60 mg, 0.132 mmol) 和三(二亞苄基丙酮)二鈣 (30 mg,

0.03 mmol)。反應體系用氫氣置換3次，將反應液加熱到90°C並攪拌12小時。將反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化（石油醚：乙酸乙酯 = 100 : 1）得到黃色固體7-a（340 mg，產率：92%）。LC-MS (ESI): $m/z = 331 [M+H]^+$ 。

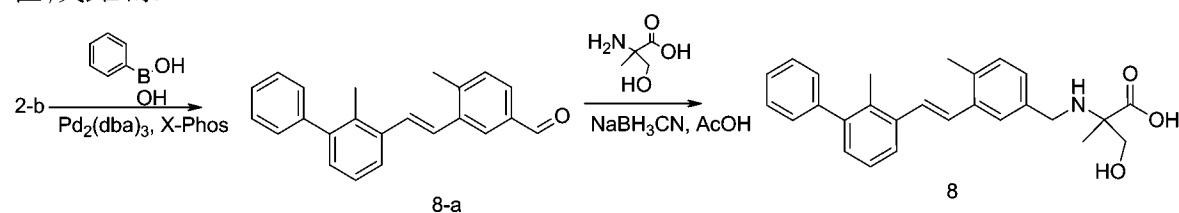
【0221】化合物7的合成

將化合物7-a（340 mg，1.15 mmol）和2-甲基絲胺酸（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）。反應液在室溫下攪拌2小時後，加入氰基硼氫化鈉（290 mg，4.6 mmol）並繼續攪拌12小時。反應液減壓濃縮，剩餘物用乙酸乙酯（50 mL）溶解，接著依次用水（20 mL）和飽和食鹽水（20 mL）洗，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經高效液相色譜法（流動相：水（10 mM碳酸氫銨），乙腈；梯度：15%-65%（初始流動相為15%水-85%的乙腈，結束時流動相為65%水-35%乙腈，其中%是指體積百分比））純化後得到化合物7（35 mg，產率：7%）。LC-MS (ESI): $m/z = 434 [M+H]^+$ 。¹H 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, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.58-3.56 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 2.41(s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.29 (s, 3H) ppm。

【0222】實施例8

(*E*)-2-(3-(2-(2-甲基聯苯-3-基)乙烯基)-4-甲基苄基氨基)-3-羥基-2-甲基丙酸（化合物8）

合成路線：



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), 磷酸鉀 (705.6 mg, 3.324 mmol), 2-二環己基磷-2',4',6'-三異丙基聯苯 (211.7 mg, 0.444 mmol) 和三 (二亞苄基丙酮) 二鈣 (101.6 mg, 0.111 mmol)。反應體系用氮氣置換3次, 將反應液加熱到90°C 並攪拌12小時。反應結束後, 加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋, 依次用水 (50 mL) 和飽和食鹽水 (50 mL) 洗滌。所得有機相經無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮, 剩餘物經矽膠柱層析純化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 40:1) 得到化合物8-a (323 mg, 產率: 93.1%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.03 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71-7.69 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.59 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 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。

【0223】化合物8的合成

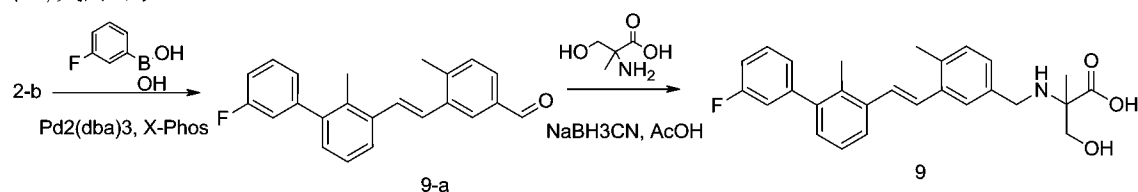
在室溫條件下, 往8-a (323 mg, 1.034 mmol) 和2-甲基絲胺酸 (246.3 mg, 2.068 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (124.2 mg, 2.068 mmol), 反應液在室溫條件下攪拌1小時。然後, 加入氰基硼氫化鈉 (324.9 mg, 5.17 mmol) 攪拌16小時。反應結束後, 將有機溶劑旋乾, 殘留物用乙酸乙酯 (20 mL) 溶解後, 依次用水 (20 mL) 和飽和食鹽水 (20 mL) 洗滌。所得有機相經無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮, 剩餘物經矽膠薄層層析製備板純化 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1) 得到化合物8 (95 mg, 產率: 22.1%)。LC-MS (ESI): $m/z = 414.0$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 7.87 (s, 1H), 7.64-7.63 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.48 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 5H), 7.16-7.15 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 4.23-4.15 (m, 2H), 4.00-3.98 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.84-3.81 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.54 (s, 3H) ppm。

【0224】實施例9

(*E*)-2-(3-(2-(3'-甲基-2-甲基聯苯-3-基)乙烯基)-4-甲基苄基氨基)-3-羥基-2-甲基丙酸 (化合物9)

合成路線：



化合物9-a的合成

往化合物2-b (300 mg, 1.11 mmol) 的甲苯 (20 mL) 溶液中加入3-氟苯硼酸 (187 mg, 1.33 mmol), 磷酸鉀 (708 mg, 3.33 mmol), 2-二環己基磷-2',4',6'-三異丙基聯苯 (60 mg, 0.132 mmol) 和三(二亞苄基丙酮)二鈣 (30 mg, 0.03 mmol)。反應體系用氮氣置換3次, 將反應液加熱到90°C 並攪拌12小時。將反應液冷卻至室溫, 減壓濃縮, 剩餘物經矽膠柱層析純化(石油醚: 乙酸乙酯 = 100:1) 得到黃色固體9-a (330 mg, 產率: 90%)。LC-MS (ESI): $m/z = 331 [M+H]^+$ 。

【0225】化合物9的合成

將化合物9-a (330 mg, 1.0 mmol) 和2-甲基絲胺酸 (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)。反應液在室溫下攪拌2小時後, 加入氰基硼氫化鈉 (251 mg, 4.0 mmol) 並繼續攪拌12小時。反應液減壓濃縮, 剩餘物用乙酸乙酯 (50 mL) 溶解, 接著依次用水 (20 mL) 和飽和食鹽水 (20 mL) 洗, 有機相用無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮, 剩餘物經高效液相色譜法(流動相: 水 (10 mM 碳酸氫銨), 乙腈; 梯度: 15%-65% (初始流動相為15%水-85%的乙腈, 結束時流動相為65%水-35%乙腈, 其中%是指體積百分比)) 純化後得到化合物9 (80 mg, 產率: 18.4%)。LC-MS (ESI): $m/z = 434 [M+H]^+$ 。

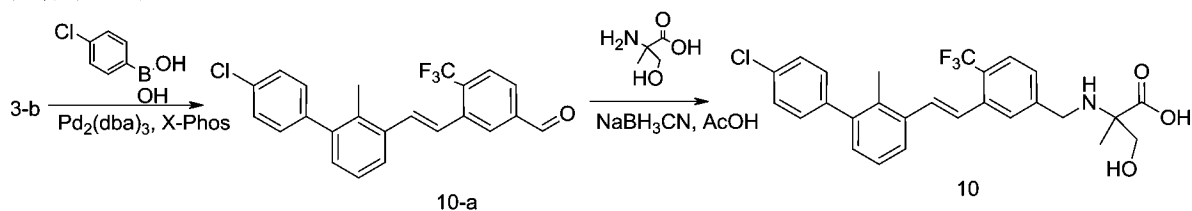
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.78(s, 1H), 7.72-7.71 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.39-7.36(m, 1H), 7.32-7.26(m, 3H), 7.22-7.16(m, 5H),

3.99-3.92 (m, 2H), 3.67-3.65 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.59-3.57 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.29(s,3H) ppm。

【0226】實施例10

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

合成路線：



化合物10-a的合成

在室溫條件下，往對氯苯硼酸(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(二亞苄基丙酮)二鈀(84.2 mg, 0.092 mmol)，2-二環己基磷-2',4',6'-三異丙基聯苯(175.4 mg, 0.368 mmol)和磷酸鉀(588.4 mg, 2.772 mmol)，將反應液加熱至90°C，在氮氣條件下攪拌反應過夜。反應結束後，加入乙酸乙酯(50 mL)稀釋，依次用水(50 mL)和飽和食鹽水(50 mL)洗滌。所得有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化(石油醚：乙酸乙酯=40：1)得到化合物10-a(144 mg, 產率：38.9%)。

【0227】化合物10的合成

在室溫條件下，往10-a(144 mg, 0.359 mmol)和2-甲基絲胺酸(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)，反應液在室溫條件下攪拌1小時。然後，加入氰基硼氫化鈉(112.8 mg, 1.795 mmol)攪拌16小時。反應結束後，將有機溶劑旋乾，殘留物用乙酸乙酯(20 mL)溶解後，依次用水(20 mL)和飽和食鹽水(20 mL)洗滌。所得有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘

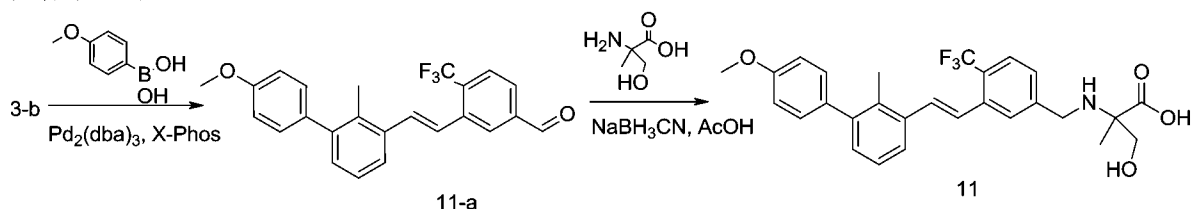
物經矽膠薄層層析製備板純化（二氯甲烷：甲醇= 10：1）得到化合物10（27 mg，產率：14.9%）。LC-MS (ESI): $m/z = 502.0 [M-H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ : 8.16 (s, 1H), 7.80-7.78 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 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, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.85-3.83 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.56 (s, 3H) ppm。

【0228】實施例11

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

合成路線：



化合物11-a的合成

在室溫條件下，往對甲氧基苯硼酸（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（二亞苄基丙酮）二鈣（84.2 mg，0.092 mmol），2-二環己基磷-2',4',6'-三異丙基聯苯（175.4 mg，0.368 mmol）和磷酸鉀（588.4 mg，2.772 mmol），將反應液加熱至 90°C ，在氮氣條件下攪拌反應過夜。冷卻至室溫後，加入乙酸乙酯（50 mL）稀釋，依次用水（50 mL）和飽和食鹽水（50 mL）洗滌。所得有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化（石油醚：乙酸乙酯 = 40：1）得到化合物11-a（325 mg，產率：74.9%）。

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

【0229】化合物11的合成

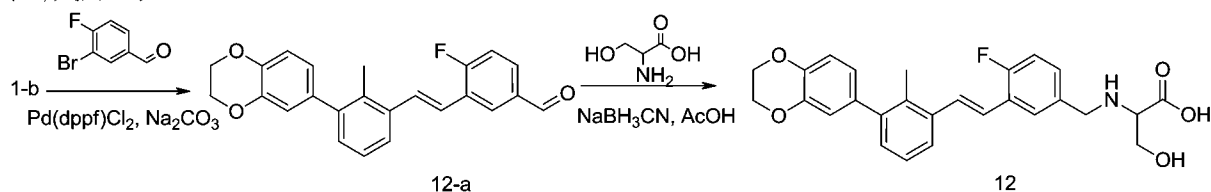
在室溫條件下，往11-a (325 mg, 0.82 mmol) 和2-甲基絲胺酸 (195.4 mg, 1.64 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (98.5 mg, 1.64 mmol)，反應液在室溫條件下攪拌1小時。然後，加入氰基硼氫化鈉 (571.8 mg, 9.1 mmol) 攪拌16小時。反應結束後，將有機溶劑旋乾，殘留物用乙酸乙酯 (20 mL) 溶解後，依次用水 (20 mL) 和飽和食鹽水 (20 mL) 洗滌。所得有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠薄層層析製備板純化 (二氯甲烷：甲醇= 10：1) 得到化合物11 (76 mg, 產率：24.6%)。LC-MS (ESI): $m/z = 498.0 [M-H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ : 8.16 (s, 1H), 7.80-7.78 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.54-7.53 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 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, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 3.85-3.83 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.55 (s, 3H) ppm。

【0230】實施例12

(*E*)-2-(3-(3-(2,3-二氫苯并[b][1,4]戴奧辛-6-基)-2-甲基苯乙烯基)-4-氟苄基氨基)-3-羥基丙酸 (化合物12)

合成路線：



化合物12-a的合成

在室溫條件下，往3-溴-4-氟苯甲醛 (161mg, 0.79 mmol) 和1-b (300mg, 0.79 mmol) 的1,4-二氧六環 (20 mL) 和水 (2 mL) 中加入[1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]二氯化鈾 (57.8mg, 0.079 mmol) 和碳酸鈉 (216.2 g, 2.4 mmol)，將反應液加熱至 80°C ，在氮氣條件下攪拌16小時。冷卻至室溫後，減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化 (石油醚：乙酸乙酯 = 15：1) 得到化合物12-a (140mg, 產率：47%)。

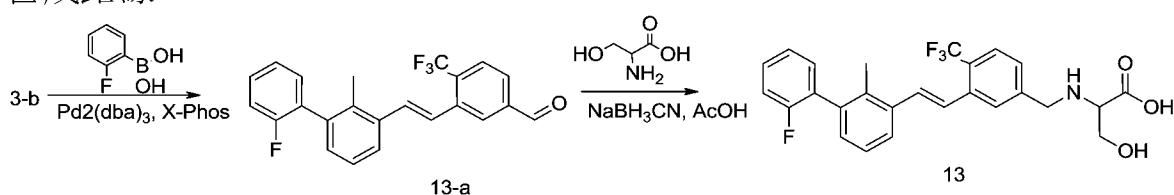
【0231】化合物12的合成

在室溫條件下，往12-a (140mg, 0.37 mmol) 和絲胺酸 (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)，反應液在室溫條件下攪拌6小時。然後，加入氰基硼氫化鈉 (70 mg, 1.1 mmol) 攪拌18小時。減壓濃縮，剩餘物經高效液相色譜法 (流動相：水 (10 mM 碳酸氫銨)，乙腈；梯度：30%-60% (初始流動相為30%水-70%的乙腈，結束時流動相為60%水-40%乙腈，其中%是指體積百分比)) 純化後得到化合物12 (18 mg, 產率：11%)。LC-MS (ESI): $m/z = 464 [M-H]^+$ 。¹H 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。

【0232】實施例13

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

合成路線：



化合物13-a的合成

在室溫條件下，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(二亞苄基丙酮)二鈾 (50 mg, 0.05 mmol)，2-二環己基磷-2',4',6'-三異丙基聯苯 (100 mg, 0.21 mmol) 和磷酸鉀 (983 mg, 4.63 mmol)，將反應液加熱至90°C，在氮氣條件下攪拌反應過夜。反應結束後，加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋，依次用水 (50 mL) 和飽和食鹽水 (50 mL) 洗滌。所得有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，

第 65 頁，共 109 頁(發明說明書)

剩餘物經矽膠柱層析純化（石油醚：乙酸乙酯 = 100 : 1）得到黃色固體13-a（250mg，產率：42%）。LC-MS (ESI): $m/z = 385 [M-H]^+$ 。

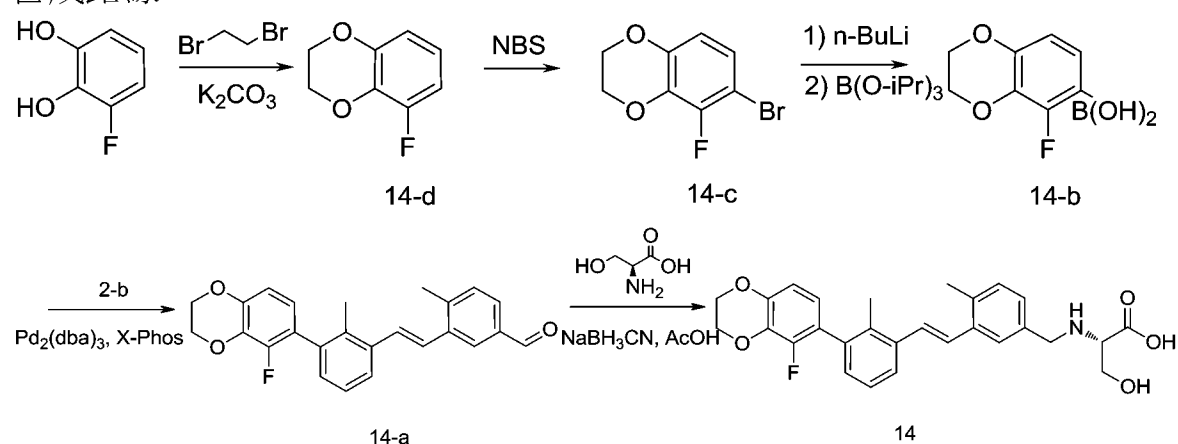
【0233】化合物13的合成

在室溫條件下，往13-a（125 mg, 0.33 mmol）和絲胺酸（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），反應液在室溫條件下攪拌2小時。然後，加入氰基硼氫化鈉（82 mg, 1.3 mmol）攪拌16小時。減壓濃縮，剩餘物經高效液相色譜法（流動相：水（10 mM碳酸氫銨），乙腈；梯度：40%-70%（初始流動相為40%水-60%的乙腈，結束時流動相為70%水-30%乙腈，其中%是指體積百分比））純化後得到化合物13（13 mg，產率：8.3%）。LC-MS (ESI): $m/z = 474 [M-H]^+$ 。¹H 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。

【0234】實施例14

(*S,E*)-2-(3-(3-(5-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]戴奧辛-6-基)-2-甲基苯乙烯基)-4-甲基苄基氨基)-3-羥基丙酸（化合物14）

合成路線：



化合物14-d的合成

將3-氟鄰苯二酚（2g，15.63mmol）溶於N,N-二甲基甲醯胺（10mL）中，加入無水碳酸鉀（6.5g，46.89mmol）和1,2-二溴乙烷（14.7g，78.15mmol）。

反應混合物加熱到80°C攪拌24小時。冷卻至室溫後，將反應混合物倒入冰水（100mL）中，用石油醚（100mL×2）萃取，有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到淺棕色的油狀物14-d（2.3g，產率：95.8%）。此產品無需進一步純化。

【0235】化合物14-c的合成

將化合物14-d（2.3g，14.93mmol）溶於N,N-二甲基甲醯胺（20mL）中，冷卻到0°C後，分10次加入N-溴代丁二醯亞胺（2.64g，14.93mmol）。反應混合物室溫攪拌16小時後倒入冰水（200mL）中，用乙酸乙酯（200mL×2）萃取，分離有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化（石油醚：乙酸乙酯 = 50：1）得到淺黃色固體14-c（2.5g，產率：73%）。

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

【0236】化合物14-b的合成

將化合物14-c（2.3g，10mmol）溶於無水四氫呋喃（30mL）中，冷卻到-70°C，滴加2.5 M的正丁基鋰正己烷溶液（6mL，15mmol）。反應液攪拌1小時後滴加硼酸三異丙酯（2.7g，15mmol），並繼續攪拌1小時。反應液升到室溫，加入2N鹽酸（20mL）後再攪拌30分鐘。乙酸乙酯（100mL）萃取，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，剩餘物加入石油醚（20mL）並強力攪拌得到白色固體14-b（1.2g，產率：61%）。

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

【0237】化合物14-a的合成

將化合物14-b（74mg，0.37mmol）溶於甲苯（5mL）中，加入2-b（100mg，0.31mmol），三(二亞苄基茚丙酮)二鈹（27mg，0.04mmol），2-二環己基磷-2,4,6-三異丙基聯苯（59mg，0.13mmol）和無水磷酸鉀（197mg，

0.93mmol)。反應混合物在氮氣保護下加熱至105°C攪拌16小時。冷卻至室溫後，反應混合物減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化（石油醚：乙酸乙酯 = 10：1）得到黃色固體14-a（60mg，產率：45%）。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ :10.12(s, 1H), 8.09 (d, $J=1\text{Hz}$, 1H), 7.69 (dd, $J=8\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$, 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。

【0238】化合物14的合成

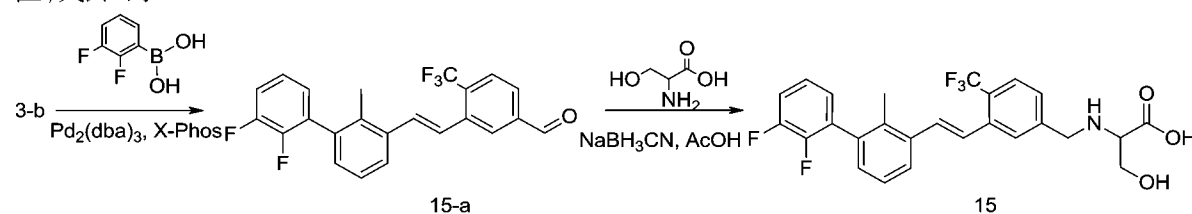
將化合物14-a（60 mg，0.14 mmol）和L-絲胺酸（29 mg，0.27 mmol）溶於四氫呋喃（3 mL），乙醇（3 mL）和水（3 mL）的混合溶液中，加入氫氧化鈉（22 mg，0.54 mmol），反應液在25°C條件下攪拌18小時。然後，加入硼氫化鈉（20 mg，0.53 mmol）攪拌半小時。減壓濃縮反應液，剩餘物用0.5 M鹽酸調節至pH=5，接著用乙酸乙酯（50 mL×2）萃取，有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠薄層層析製備板純化（二氯甲烷：甲醇= 10：1）得到化合物14（10 mg，產率：14%）。LC-MS (ESI): $m/z = 478$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (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。

【0239】實施例15

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

合成路線：



化合物15-a的合成

在室溫條件下，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 (二亞苄基丙酮) 二鈣 (183 mg, 0.2 mmol)，2-二環己基磷-2',4',6'-三異丙基聯苯 (200 mg, 0.42 mmol) 和磷酸鉀 (2120 mg, 10.0 mmol)，將反應液加熱至100°C，在氮氣條件下攪拌反應過夜。反應結束後，加入乙酸乙酯 (100 mL) 稀釋，依次用水 (100 mL) 和飽和食鹽水 (100 mL) 洗滌。所得有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化 (石油醚：乙酸乙酯 = 100：1) 得到淡黃色固體15-a (300 mg, 產率：37%)。

^1H 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。

【0240】化合物15的合成

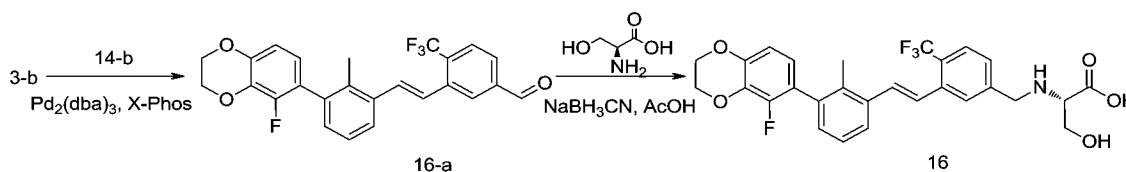
在室溫條件下，往15-a (120mg, 0.3 mmol) 和絲胺酸 (63 mg, 0.6 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (0.04 mL, 0.65 mmol)，反應液在室溫條件下攪拌2小時。然後，加入氰基硼氫化鈉 (56.7 mg, 0.9 mmol) 攪拌12小時。減壓濃縮，剩餘物經高效液相色譜法 (流動相：水 (10 mM 碳酸氫銨)，乙腈；梯度：40%-70% (初始流動相為40%水-60%的乙腈，結束時流動相為70%水-30%乙腈，其中%是指體積百分比)) 純化後得到化合物15 (26 mg, 產率：18%)。LC-MS (ESI): $m/z = 492$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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。

【0241】實施例16

(*S,E*)-2-(3-(3-(5-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]戴奧辛-6-基)-2-甲基苯乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羥基丙酸 (化合物16)

合成路線：



化合物16-a的合成

將化合物14-b (300mg, 1.48mmol) 溶於甲苯 (5mL) 中，加入化合物3-b (400mg, 1.24mmol)，三(二亞苄基茚丙酮)二鈀 (100mg, 0.11mmol)，2-二環己基磷-2,4,6-三異丙基聯苯 (100mg, 0.21mmol) 和無水磷酸鉀 (790mg, 3.72mmol)。反應混合物在氮氣保護下加熱到105°C攪拌24小時。冷卻至室溫後，反應混合物減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化 (石油醚：乙酸乙酯 = 10 : 1) 得到黃色固體16-a (360mg, 產率：66%)。

【0242】化合物16的合成

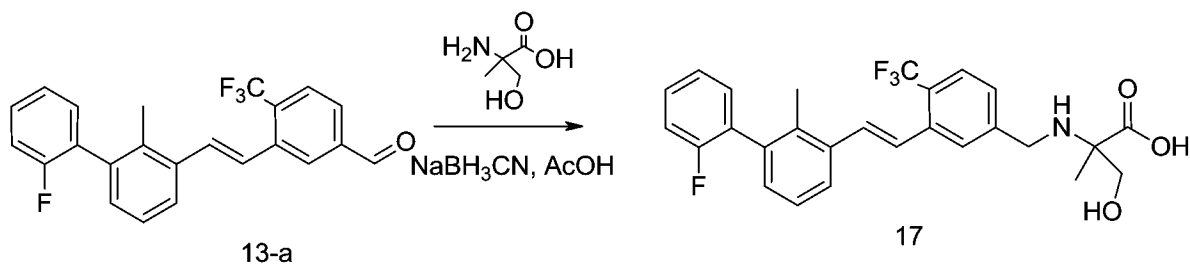
將化合物16-a (72 mg, 0.16 mmol) 和L-絲胺酸 (26 mg, 0.26 mmol) 溶於四氫呋喃 (2 mL)，乙醇 (2 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶液中，加入氫氧化鈉 (22 mg, 0.54 mmol)，反應液在25°C條件下攪拌18小時。然後，加入硼氫化鈉 (20 mg, 0.53 mmol) 攪拌半小時。減壓濃縮反應液，剩餘物用0.5 M鹽酸調節至pH=5，接著用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取，有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠薄層層析製備板純化 (二氯甲烷：甲醇 = 10 : 1) 得到化合物16 (8 mg, 產率：10%)。LC-MS (ESI): $m/z = 532$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 。

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

【0243】實施例17

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

合成路線：



化合物17的合成

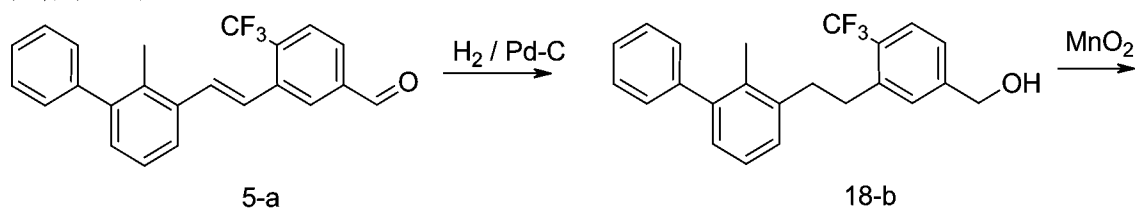
在室溫條件下，往13-a (100mg, 0.26 mmol) 和2-甲基絲胺酸 (62 mg, 0.52 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (0.03 mL, 0.52 mmol)，反應液在室溫條件下攪拌2小時。然後，加入氰基硼氫化鈉 (65 mg, 1.04 mmol) 攪拌16小時。減壓濃縮，剩餘物經高效液相色譜法 (流動相：水 (10 mM 碳酸氫銨)，乙腈；梯度：42%-72% (初始流動相為42%水-58%的乙腈，結束時流動相為72%水-28%乙腈，其中%是指體積百分比)) 純化後得到化合物17 (24 mg, 產率：19%)。LC-MS (ESI): $m/z = 486 [M-H]^+$ 。

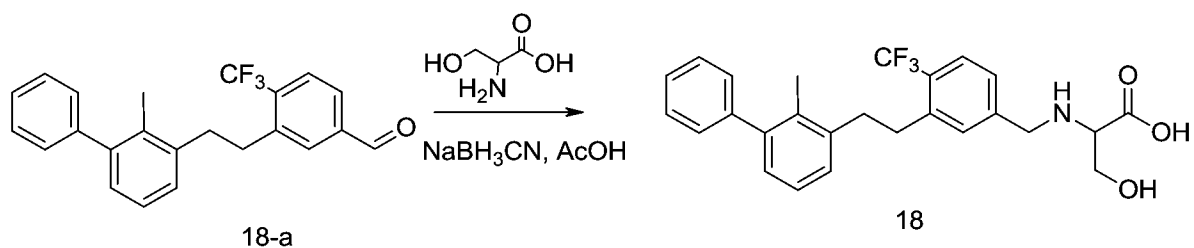
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.07 (s, 1H), 7.77-7.51 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.57 (m, 3H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.39-7.26 (m, 6H), 3.99 (s, 2H), 3.60-3.54 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.27 (s, 3H) ppm。

【0244】實施例18

2-(3-(2-(2-甲基聯苯-3-基)乙基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羥基丙酸 (化合物 18)

合成路線：





化合物18-b的合成

將化合物5-a (500mg, 1.37mmol) 溶於異丙醇 (10 mL) 和四氫呋喃 (20 mL) 混合溶液中，在室溫下向溶液中加入10%鈀-炭 (150 mg)，反應在氫氣氛 (1 atm) 下攪拌12小時。反應液過濾，濾液減壓濃縮得到白色固體18-b (600 mg)，產品無需進一步純化，直接用於下一步。LC-MS (ESI): $m/z = 371$ $[M+1]^+$ 。

【0245】化合物18-a的合成

將化合物18-b (600 mg, 1.62 mmol) 溶於二氧六環 (20 mL) 中，在室溫下加入活性二氧化錳 (2.1g, 24.3 mmol)。反應混合物在50°C下攪拌6小時。過濾，濾液減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化 (石油醚：乙酸乙酯 = 40 : 1) 得到黃色固體18-a (300 mg, 產率：50%)。LC-MS (ESI): $m/z = 369$ $[M+H]^+$ 。

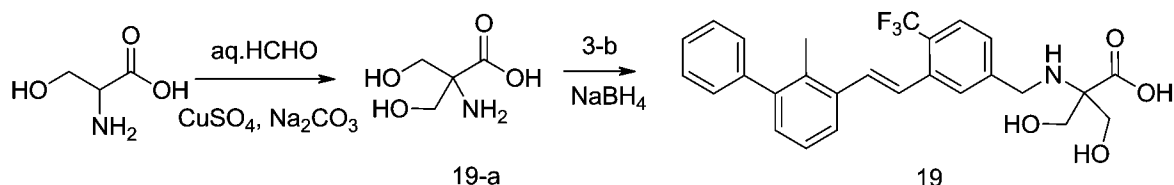
【0246】化合物18的合成

在室溫條件下，往18-a (100mg, 0.27 mmol) 和絲胺酸 (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)，反應液在室溫條件下攪拌2小時。然後，加入氰基硼氫化鈉 (68 mg, 1.08 mmol) 攪拌16小時。減壓濃縮，剩餘物經高效液相色譜法 (流動相：水 (10 mM碳酸氫銨)，乙腈；梯度：40%-70% (初始流動相為40%水-60%的乙腈，結束時流動相為70%水-30%乙腈，其中%是指體積百分比)) 純化後得到化合物18 (17 mg, 產率：13.8%)。LC-MS (ESI): $m/z = 456$ $[M-H]^+$ 。
 $^1\text{H NMR}$ (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, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.87-3.84 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.62-3.67 (m, 2H), 3.13-3.11 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 4H), 2.17 (s, 3H) ppm。

【0247】實施例19

(*E*)-2-(3-(2-(2-甲基聯苯-3-基)乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羥基-2-羥甲基丙酸 (化合物19)

合成路線：



化合物19-a的合成

向500毫升反應瓶中加入絲胺酸 (2.95 g, 28 mmol)，無水硫酸銅 (0.96 g, 6 mmol)，碳酸鈉 (11.9 g, 112 mmol)，37%的甲醛水溶液 (20 mL) 以及400毫升水。混合物加熱回流2小時，冷卻至室溫，過濾，濾液減壓濃縮，剩餘物加適量水溶解，以4M的鹽酸調節pH=3後，將此水溶液上Dowex-50X離子交換柱純化 (6.0 cm×40cm, 200~400目，氫型)。先以水淋洗，待流出液pH值由酸性轉至中性後，再用250毫升水淋洗充分，然後以2M的氨水洗脫產物，並用茚三酮顯色劑檢測。收集對茚三酮顯色的流出液，減壓濃縮。剩餘物加入無水乙醇 (10 mL) 並強力攪拌，過濾，濾餅經真空乾燥得到 α - (羥甲基) 絲胺酸 (2.2 g，產率：58%)。

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

【0248】化合物19的合成

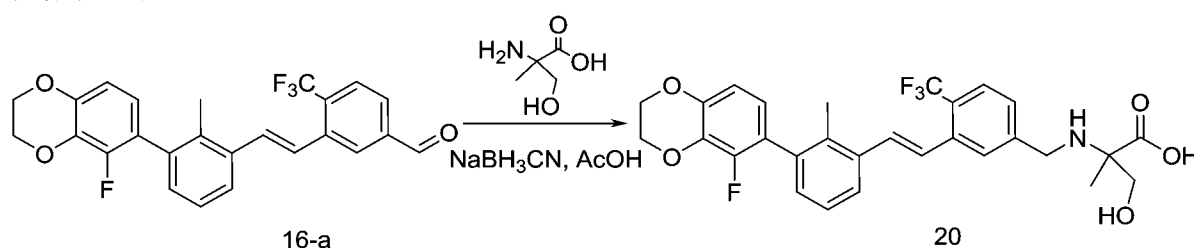
將 α - (羥甲基) 絲胺酸 (135 mg, 1 mmol) 溶於水 (3 mL) 和1M的氫氧化鈉 (2 mL) 的水溶液中，加入化合物3-b (110 mg, 0.3 mmol) 的四氫呋喃 (3 mL) 和乙醇 (5 mL) 的混合溶液中，並在室溫下攪拌16小時。反應液冷卻至 0°C ，加入硼氫化鈉 (38 mg, 1 mmol)，繼續攪拌1小時。減壓濃縮，剩餘物加水 (20 mL) 稀釋，用檸檬酸調節pH值至5，有固體析出，過濾，濾餅乾燥後得到粗產物，接著用乙酸乙酯 (10 mL) 重結晶得到白色固體19 (20 mg, 產率：14%)。LC-MS (ESI): $m/z = 486$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 。

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

【0249】實施例20

(*E*)-2-(3-(3-(5-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]戴奧辛-6-基)-2-甲基苯乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羥基-2-甲基丙酸 (化合物20)

合成路線：



化合物20的合成

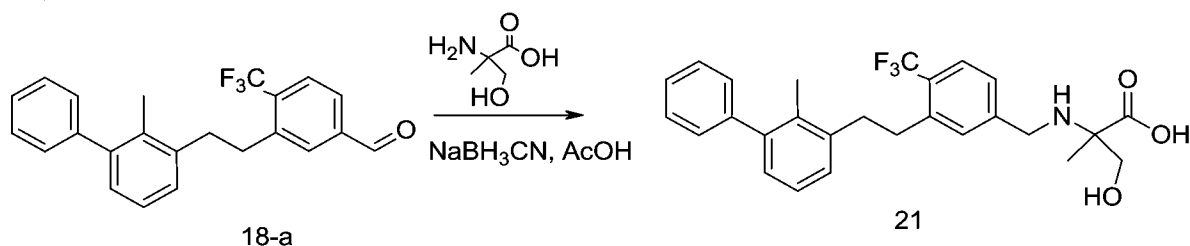
將化合物16-a (80 mg, 0.18 mmol) 和2-甲基絲胺酸 (33 mg, 0.27 mmol) 溶於四氫呋喃 (2 mL), 乙醇 (2 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶液中, 加入氫氧化鈉 (22 mg, 0.54 mmol), 反應液在 25°C 條件下攪拌18小時。然後, 加入硼氫化鈉 (20 mg, 0.53 mmol) 攪拌半小時。減壓濃縮反應液, 剩餘物用0.5 M鹽酸調節至 $\text{pH}=5$, 接著用乙酸乙酯 (50 mL \times 2) 萃取, 有機相經無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮, 剩餘物經矽膠薄層層析製備板純化 (二氯甲烷: 甲醇= 10:1) 得到化合物20 (12 mg, 產率: 10%)。LC-MS (ESI): $m/z = 546$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 。

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

【0250】實施例21

2-(3-(2-(2-甲基聯苯-3-基)乙基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羥基-2-甲基丙酸
(化合物21)

合成路線：



化合物21的合成

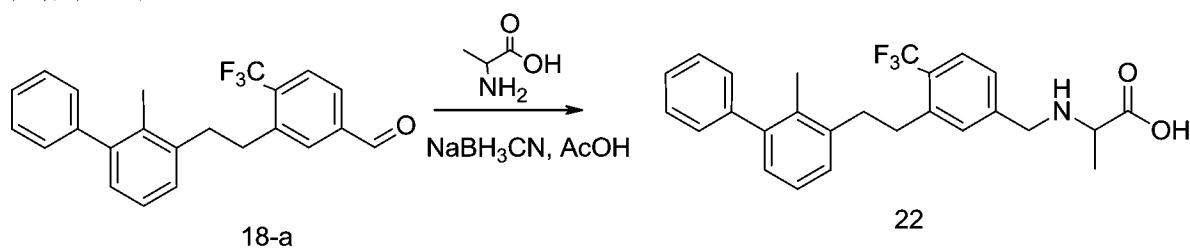
在室溫條件下，往18-a (100mg, 0.27 mmol) 和2-甲基絲胺酸 (65 mg, 0.54 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (0.03 mL, 0.54 mmol)，反應液在室溫條件下攪拌2小時。然後，加入氰基硼氫化鈉 (68 mg, 1.08 mmol) 攪拌16小時。減壓濃縮，剩餘物經高效液相色譜法 (流動相：水 (10 mM碳酸氫銨)，乙腈；梯度：40%-70% (初始流動相為40%水-60%的乙腈，結束時流動相為70%水-30%乙腈，其中%是指體積百分比)) 純化後得到化合物21 (27 mg, 產率：21.3%)。LC-MS (ESI): $m/z = 470[M-H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.69-7.68 (d, $J=6.4$ Hz, 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。

【0251】實施例22

2-(3-(2-(2-甲基聯苯-3-基)乙基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)丙酸 (化合物22)

合成路線：



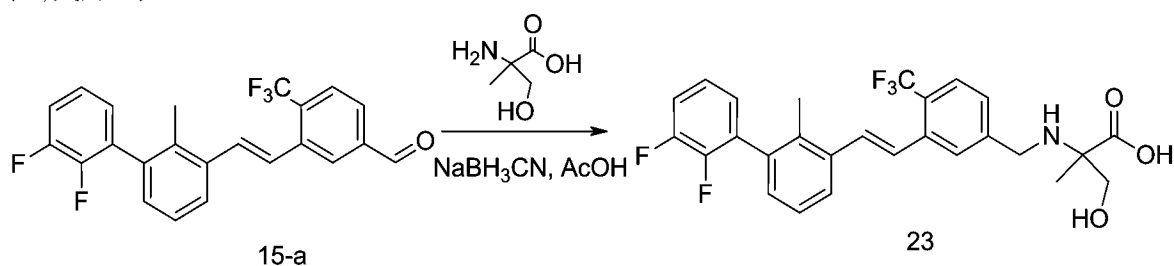
化合物22的合成

在室溫條件下，往18-a (100mg, 0.27 mmol) 和丙胺酸 (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)，反應液在室溫條件下攪拌2小時。然後，加入氰基硼氫化鈉 (68 mg, 1.08 mmol) 攪拌16小時。減壓濃縮，剩餘物經高效液相色譜法 (流動相：水 (10 mM碳酸氫銨)，乙腈；梯度：40%-70% (初始流動相為40%水-60%的乙腈，結束時流動相為70%水-30%乙腈，其中%是指體積百分比)) 純化後得到化合物21 (25 mg, 產率：21%)。LC-MS (ESI): $m/z = 440 [M-H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.68-7.67 (d, $J=6.4$ Hz, 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, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.85-3.83(d, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.17-3.15(m, 1H), 2.99-2.92(m, 4H), 2.17(s, 3H), 1.25-1.24(d, $J=5.6$ Hz, 3H) ppm。

【0252】實施例23

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

合成路線：



化合物23的合成

在室溫條件下，往15-a (120mg, 0.3 mmol) 和2-甲基絲胺酸 (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)，反應液在室溫條件下攪拌2小時。然後，加入氰基硼氫化鈉 (56.7 mg, 0.9 mmol) 攪拌12小時。減壓濃縮，剩餘物經高效液相色譜法 (流動相：水 (10 mM碳酸氫銨)，乙腈；梯度：42%-72% (初始流動

第 76 頁，共 109 頁(發明說明書)

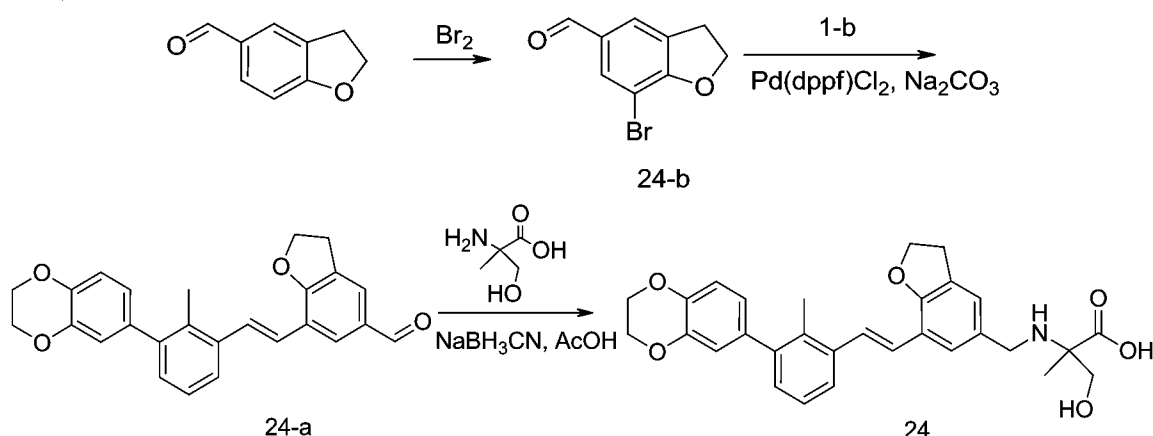
相為42%水-68%的乙腈，結束時流動相為72%水-28%乙腈，其中%是指體積百分比))純化後得到化合物23 (26 mg, 產率: 17%)。LC-MS (ESI): $m/z = 506 [M-H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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。

【0253】實施例24

(*E*)-2-((7-(3-(2,3-二氫苯并[b][1,4]戴奧辛-6-基)-2-甲基苯乙烯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲基氨基)-3-羥基-2-甲基丙酸 (化合物24)

合成路線：



化合物24-b的合成

將苯并二氫呋喃-5-甲醛 (2.96 g, 20 mmol) 溶於冰乙酸 (40 mL) 中，加入無水乙酸鈉 (2.1 g, 24 mmol)。反應混合物冷卻到 10°C ，滴加液溴 (6.39 g, 40 mmol)，然後升至室溫並攪拌 16 小時。將冰水 (100 mL) 加入到混合物中，用碳酸鉀調節 pH 至 9-10。用乙酸乙酯 (100 mL \times 2) 萃取，有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1) 得到黃色固體 24-b (3.8 g, 產率: 85%)。

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

【0254】 化合物24-a的合成

將化合物24-b (158 mg, 0.69 mmol) 溶於二氧六環 (5mL) 和水 (0.5 mL) 中，加入化合物1-b (370mg, 0.97 mmol)，1,1'-雙二苯基膦二茂鐵二氯化鈣 (59 mg, 0.07 mmol) 和碳酸鈉 (219 mg, 2.07 mmol)。反應混合物在氬氣保護下加熱到80°C 攪拌16小時。冷卻至室溫後，加入二氯甲烷 (50 mL) 和水 (50 mL)，有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化 (石油醚：乙酸乙酯 = 3：1) 得到黃色固體16-a (180 mg, 產率：65%)。

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

【0255】 化合物24的合成

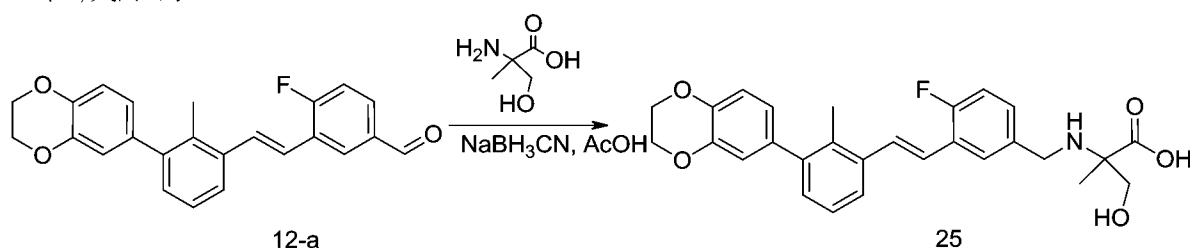
將化合物24-a (180 mg, 0.46 mmol) 和2-甲基絲胺酸 (54 mg, 0.92 mmol) 溶於四氫呋喃 (4 mL)，乙醇 (4 mL) 和水 (4 mL) 的混合溶液中，加入氫氧化鈉 (75 mg, 1.84 mmol)，反應液在25°C 條件下攪拌18小時。然後，加入硼氫化鈉 (70 mg, 1.84 mmol) 攪拌半小時。減壓濃縮反應液，剩餘物用0.5 M鹽酸調節至pH=5，接著用乙酸乙酯 (50 mL \times 2) 萃取，有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠薄層層析製備板純化 (二氯甲烷：甲醇= 10：1) 得到化合物24 (12 mg, 產率：6%)。LC-MS (ESI): m/z = 502 $[\text{M}-\text{H}]^+$ 。

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

【0256】 實施例25

(*E*)-2-(3-(3-(2,3-二氫苯并[b][1,4]戴奧辛-6-基)-2-甲基苯乙烯基)-4-氟苄基氨基)-3-羥基-2-甲基丙酸 (化合物25)

合成路線：



化合物25的合成

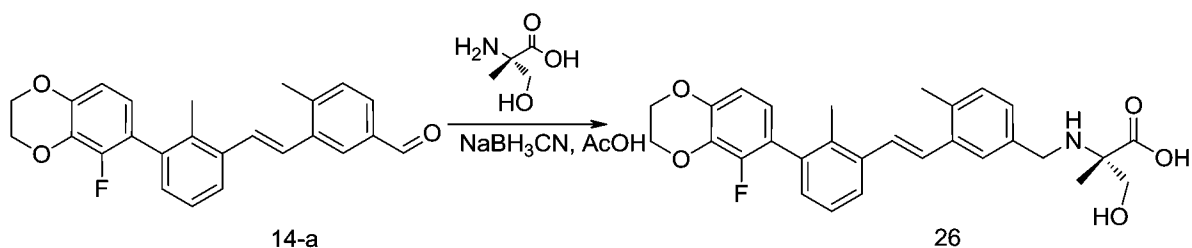
在室溫條件下，往12-a (186mg, 0.5 mmol) 和2-甲基絲胺酸 (119 mg, 1.0 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (0.04 mL, 0.65 mmol)，反應液在室溫條件下攪拌6小時。然後，加入氰基硼氫化鈉 (94.5 mg, 1.5 mmol) 攪拌18小時。減壓濃縮，剩餘物經高效液相色譜法 (流動相：水 (10 mM碳酸氫銨)，乙腈；梯度：35%-65% (初始流動相為35%水-65%的乙腈，結束時流動相為65%水-35%乙腈，其中%是指體積百分比)) 純化後得到化合物25 (29 mg, 產率：12.1%)。LC-MS (ESI): $m/z = 478 [M-H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (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。

【0257】實施例26

(*S,E*)-2-(3-(3-(5-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]戴奧辛-6-基)-2-甲基苯乙烯基)-4-甲基苄基氨基)-3-羥基-2-甲基丙酸 (化合物26)

合成路線：



化合物26的合成

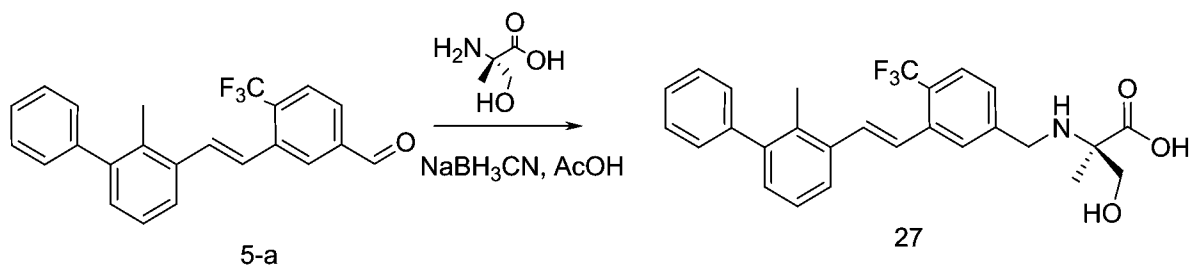
在室溫條件下，往14-a (100mg, 0.26 mmol) 和 (*S*)-2-甲基絲胺酸 (68 mg, 0.52 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (0.03 mL, 0.52 mmol)，反應液在室溫條件下攪拌2小時。然後，加入氰基硼氫化鈉 (65 mg, 1.03 mmol) 攪拌16小時。減壓濃縮，剩餘物經高效液相色譜法 (流動相：水 (10 mM 碳酸氫銨)，乙腈；梯度：40%-70% (初始流動相為40%水-60%的乙腈，結束時流動相為70%水-30%乙腈，其中%是指體積百分比)) 純化後得到化合物26 (20 mg，產率：15.6%)。LC-MS (ESI): $m/z = 490 [M-H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.78 (s, 1H), 7.72-7.03 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 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。

【0258】實施例27

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

合成路線：



化合物27的合成

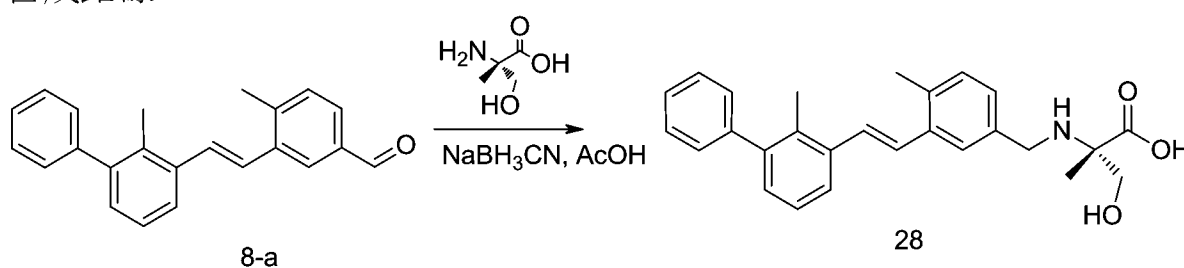
在室溫條件下，往5-a (100mg, 0.27 mmol) 和 (*R*)-2-甲基絲胺酸 (65 mg, 0.54 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (32.8 mg, 0.54 mmol)，反應液在室溫條件下攪拌1小時。然後，加入氰基硼氫化鈉 (85.8 mg, 1.36 mmol) 攪拌16小時。減壓濃縮反應液，剩餘物溶於乙酸乙酯 (50 mL) 中，用水 (20 mL) 和飽和食鹽水 (20 mL) 洗滌，有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠薄層層析製備板純化 (二氯甲烷：甲醇= 10：1) 得到化合物27 (24 mg，產率：18.7%)。LC-MS (ESI): $m/z = 468 [M-H]^+$ 。

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

【0259】實施例28

(*S,E*)-2-(3-(2-(2-甲基聯苯-3-基)乙烯基)-4-甲基苄基氨基)-3-羥基-2-甲基丙酸 (化合物28)

合成路線：



化合物28的合成

在室溫條件下，往8-a (120mg, 0.38 mmol) 和 (*S*)-2-甲基絲胺酸 (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)，反應液在室溫條件下攪拌2小時。然後，加入氰基硼氫化鈉 (97 mg, 1.53 mmol) 攪拌12小時。減壓濃縮，剩餘物經高效液相色譜法 (流動相：水 (10 mM 碳酸氫銨)，乙腈；梯度：40%-70% (初始流動相為40%水-60%的乙腈，結束時流動相為70%水-30%乙腈，其中%

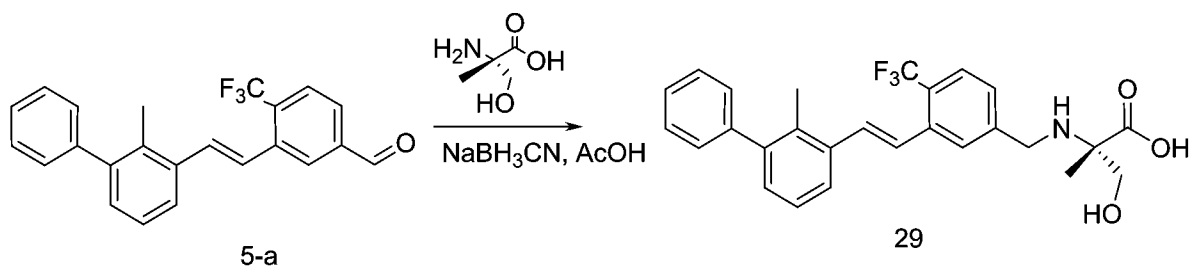
是指體積百分比)) 純化後得到化合物28 (50 mg, 產率: 31.7%)。LC-MS (ESI): $m/z = 414 [M-H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.78(s, 1H), 7.69-7.68 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 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。

【0260】實施例29

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

合成路線：



化合物29的合成

在室溫條件下，往5-a (100mg, 0.27 mmol) 和 (*S*)-2-甲基絲胺酸 (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)，反應液在室溫條件下攪拌1小時。然後，加入氰基硼氫化鈉 (85.8 mg, 1.36 mmol) 攪拌16小時。減壓濃縮反應液，剩餘物溶於乙酸乙酯 (50 mL) 中，用水 (20 mL) 和飽和食鹽水 (20 mL) 洗滌，有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠薄層層析製備板純化 (二氯甲烷: 甲醇= 10: 1) 得到化合物29 (42 mg, 產率: 32.8%)。LC-MS (ESI): $m/z = 468 [M-H]^+$ 。

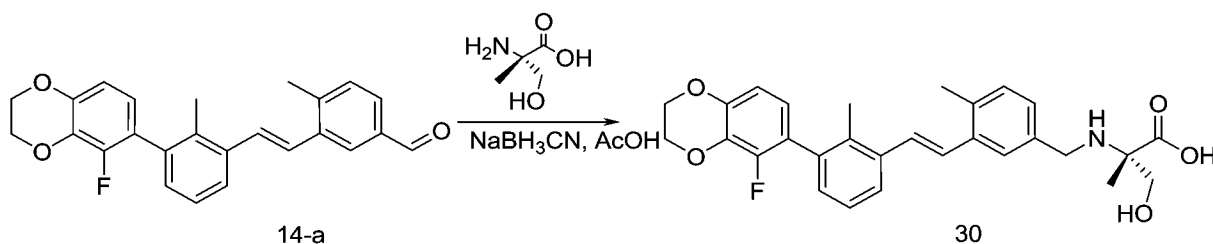
^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ : 8.05 (s, 1H), 7.68-7.67 (d, $J= 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.45-7.44 (d, $J= 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.27-7.16 (m,

5H), 7.08-7.07 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.24-4.15 (q, 2H), 3.90-3.88 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.74-3.71 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.45 (s, 3H) ppm。

【0261】實施例30

(*S,E*)-2-(3-(3-(5-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]戴奧辛-6-基)-2-甲基苯乙烯基)-4-甲基苄基氨基)-3-羥基-2-甲基丙酸 (化合物30)

合成路線：



化合物30的合成

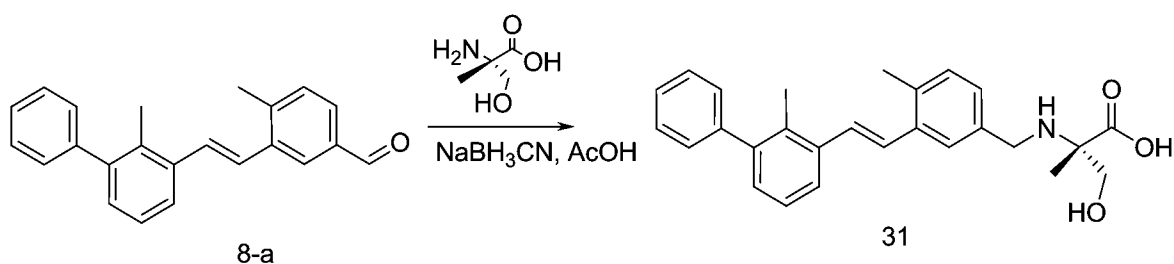
在室溫條件下，往14-a (100mg, 0.26 mmol) 和 (*S*)-2-甲基絲胺酸 (69 mg, 0.52 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (0.03 mL, 0.52 mmol)，反應液在室溫條件下攪拌2小時。然後，加入氰基硼氫化鈉 (65 mg, 1.03 mmol) 攪拌12小時。減壓濃縮，剩餘物經高效液相色譜法 (流動相：水 (10 mM碳酸氫銨)，乙腈；梯度：40%-70% (初始流動相為40%水-60%的乙腈，結束時流動相為70%水-30%乙腈，其中%是指體積百分比)) 純化後得到化合物30 (40 mg，產率：31.3%)。LC-MS (ESI): $m/z = 490 [M-H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.79 (s, 1H), 7.72-7.71 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 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。

【0262】實施例31

(*S,E*)-2-(3-(2-(2-甲基聯苯-3-基)乙烯基)-4-甲基苄基氨基)-3-羥基-2-甲基丙酸 (化合物31)

合成路線：



化合物31的合成

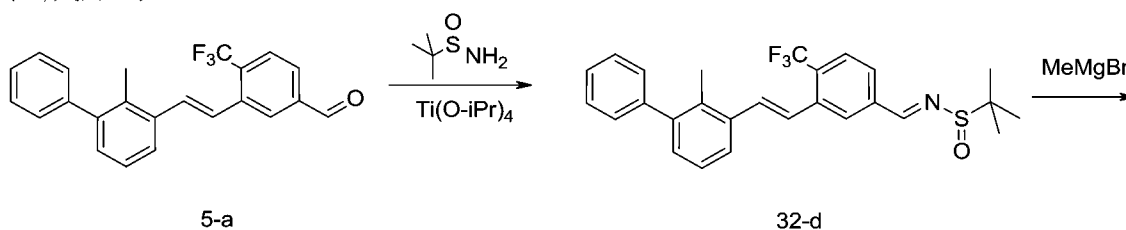
在室溫條件下，往8-a (120mg, 0.38 mmol) 和 (*S*)-2-甲基絲胺酸 (92 mg, 0.77 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (0.04 mL, 0.77 mmol)，反應液在室溫條件下攪拌2小時。然後，加入氰基硼氫化鈉 (97 mg, 1.53 mmol) 攪拌12小時。減壓濃縮，剩餘物經高效液相色譜法 (流動相：水 (10 mM碳酸氫銨)，乙腈；梯度：40%-70% (初始流動相為40%水-60%的乙腈，結束時流動相為70%水-30%乙腈，其中%是指體積百分比)) 純化後得到化合物31 (50 mg，產率：31.7%)。LC-MS (ESI): $m/z = 414 [M-H]^+$ 。

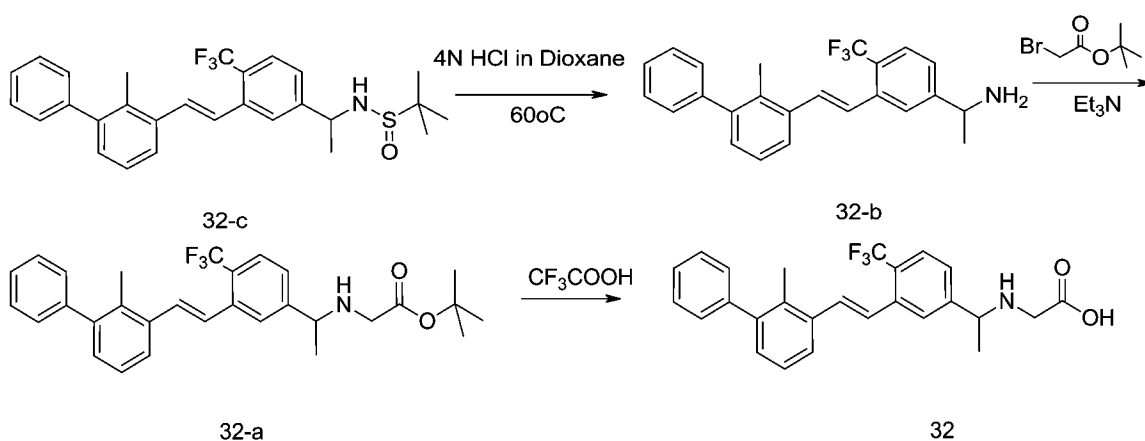
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.78 (s, 1H), 7.69-7.68 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.33-7.22(m, 6H), 7.15-7.14(m, 1H), 4.01-3.93(m, 2H), 3.67-3.65(m, 1H), 3.59-3.58(m, 1H), 2.41(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.29(s, 3H) ppm。

【0263】實施例32

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

合成路線：





化合物32-d的合成

將化合物5-a (500 mg, 1.37 mmol)和三級丁基亞磺醯胺 (248 mg, 2.05 mmol) 溶於四氫呋喃 (10 mL) 中，加入鈦酸四異丙酯 (773 mg, 2.74 mmol)。反應液加熱到60°C攪拌1小時後，冷卻至室溫。加入飽和氯化鈉溶液 (20 mL)，用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取，有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化 (石油醚：乙酸乙酯=5:1) 得到淺黃色固體32-d (610mg, 產率：95%)。

【0264】化合物32-c的合成

將化合物32-d (610mg, 1.3mmol) 溶於無水四氫呋喃 (10mL) 中，冷卻到0°C，滴加甲基溴化鎂的乙醚溶液 (3M, 0.9mL, 2.7 mmol)，滴加完後攪拌30分鐘。用飽和氯化銨溶液 (20mL) 淬滅反應，乙酸乙酯 (50mL) 萃取，有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，剩餘物用甲基三級丁基醚 (50mL) 洗滌得到白色固體32-c (410mg, 產率：65%)。產品無需進一步純化。LC-MS (ESI): $m/z = 485 [M+H]^+$ 。

【0265】化合物32-b的合成

將化合物32-c (410mg, 0.85mmol) 溶於甲醇 (5mL) 中，加入4N 氯化氫二氧六環溶液 (5mL)，反應液加熱到60°C攪拌2小時。冷卻至室溫後，反應液減壓濃縮，剩餘物用石油醚 (50mL) 洗滌得到白色固體32-b (320mg, 產率：91%)。產品無需進一步純化。LC-MS (ESI): $m/z = 382 [M+H]^+$ 。

【0266】化合物32-a的合成

將化合物32-b (180mg, 0.43mmol) 溶於乙腈 (5mL), 加入三乙胺 (1mL) 和溴乙酸三級丁酯 (92mg, 0.48mmol), 反應液加熱到80 °C 攪拌3小時。冷卻至室溫後, 減壓濃縮, 剩餘物經矽膠柱層析純化 (石油醚: 乙酸乙酯 =3:1) 得到黃色固體32-a (60mg, 產率: 28%)。

【0267】化合物32的合成

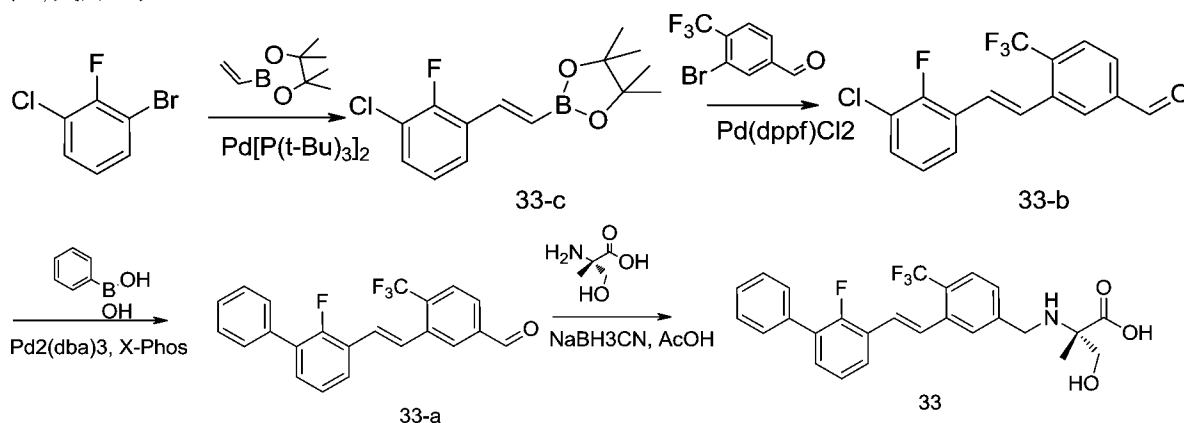
將化合物32-a (60 mg, 0.12 mmol) 溶於二氯甲烷 (3 mL) 中, 加入三氟乙酸 (3 mL)。反應液在室溫下攪拌3小時後, 減壓濃縮, 剩餘物用飽和碳酸氫鈉水溶液調節pH至5-6。用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 有機相經無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 減壓濃縮, 剩餘物經矽膠薄層層析製備板純化 (二氯甲烷: 甲醇=10:1) 得到白色固體32 (25 mg, 產率: 47%)。LC-MS (ESI): $m/z = 440 [M+H]^+$ 。

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

【0268】實施例33

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

合成路線:



化合物33-c的合成

在室溫條件下，往1-溴-3-氯-2-氟苯（5.0 g，23.87 mmol）和乙烯基硼酸頻哪醇酯（4.47 g，28.65 mmol）的甲苯（100 mL）溶液中加入二（三三級丁基磷）鈣（853.9mg，1.67 mmol）和三乙胺（19.32 g，190.9 mmol），將反應液加熱至80°C，在氮氣條件下攪拌反應過夜。反應結束後，加入乙酸乙酯稀釋（50 mL），用水（50 mL）和飽和食鹽水（50 mL）洗滌。所得有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化（石油醚：乙酸乙酯 = 10：1）得化合物33-c（3.45 g，產率：51.1%）。

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

【0269】化合物33-b的合成

在室溫條件下，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1,4-二氧六環（40 mL）和水（2 mL）中加入[1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]二氯化鈣（880mg，1.64 mmol）和碳酸鈉（2.69 g，25.44 mmol），將反應液加熱至80°C，在氮氣條件下攪拌反應過夜。反應結束後，加入乙酸乙酯稀釋（50 mL），依次用水（50 mL）和飽和食鹽水（50 mL）洗滌。所得有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化（石油醚：乙酸乙酯 = 40：1）得到化合物33-b（1.62 g，產率：48.5%）。

^1H 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, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H) ppm。

【0270】化合物33-a的合成

在室溫條件下，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（二亞苄基丙酮）二鈣（226.2 mg，0.24 mmol），2-二環己基磷-2',4',6'-三異丙基聯苯（470 mg，0.98 mmol）和磷酸鉀（3.14g，14.79 mmol），將反應液加熱至90°C，在氮氣條件下攪

拌反應過夜。反應結束後，加入乙酸乙酯（50 mL）稀釋，依次用水（50 mL）和飽和食鹽水（50 mL）洗滌。所得有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化（石油醚：乙酸乙酯 = 40：1）得到化合物33-a（1.56g，產率：85.2%）。

^1H 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。

【0271】化合物33的合成

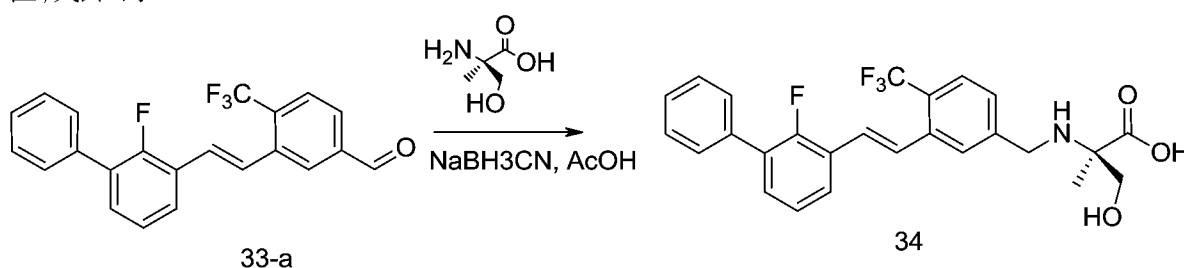
在室溫條件下，往33-a（100 mg，0.27 mmol）和(S)-2-甲基絲胺酸（64.3 mg，0.54 mmol）的甲醇（10 mL）和二氯甲烷（10 mL）混合溶液中加入冰醋酸（32.4 mg，0.54 mmol），反應液在室溫條件下攪拌1小時。然後，加入氰基硼氫化鈉（84.8 mg，1.35 mmol）攪拌16小時。反應結束後，將有機溶劑旋乾，殘留物用乙酸乙酯（50 mL）溶解後，依次用水（50 mL）和飽和食鹽水（50 mL）洗滌。所得有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠薄層層析製備板純化（二氯甲烷：甲醇= 10：1）得到化合物33（30 mg，產率：23.6%）。LC-MS (ESI): $m/z = 472$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 。

^1H 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, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.84-3.81 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 1.55 (s, 3H) ppm。

【0272】實施例34

(R,E)-2-(3-(2-(2-氟聯苯-3-基)乙烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羥基-2-甲基丙酸（化合物34）

合成路線：



化合物34的合成

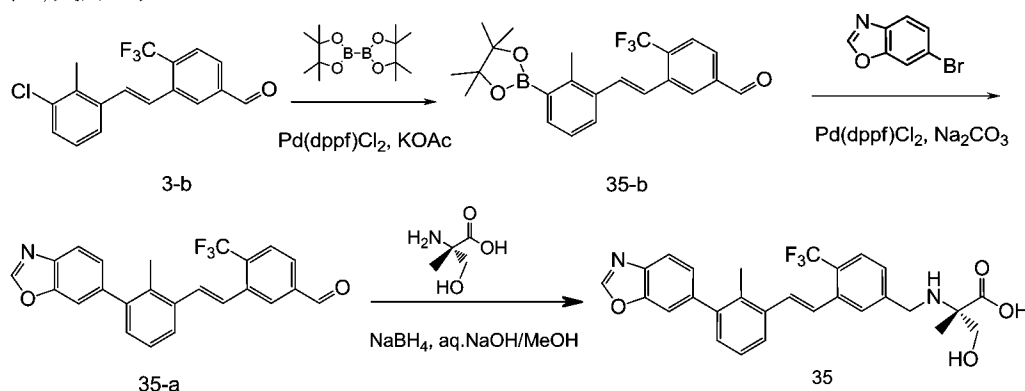
在室溫條件下，往33-a (100 mg, 0.27 mmol) 和(*R*)-2-甲基絲胺酸 (64.3 mg, 0.54 mmol) 的甲醇 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合溶液中加入冰醋酸 (32.4 mg, 0.54 mmol)，反應液在室溫條件下攪拌1小時。然後，加入氰基硼氫化鈉 (84.8 mg, 1.35 mmol) 攪拌16小時。反應結束後，將有機溶劑旋乾，殘留物用乙酸乙酯 (50 mL) 溶解後，依次用水 (50 mL) 和飽和食鹽水 (50 mL) 洗滌。所得有機相經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經矽膠薄層層析製備板純化 (二氯甲烷：甲醇= 10：1) 得到化合物34 (24 mg, 產率：18.9%)。LC-MS (ESI): $m/z = 472 [M-H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (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, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.84-3.81 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 1.55 (s, 3H) ppm。

【0273】實施例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-羥基-2-甲基丙酸 (化合物35)

合成路線：



化合物35-b的合成

向100毫升反應瓶中加入3-b (3.24 g, 10 mmol)，聯硼酸頻哪醇酯(3.05 g, 12 mmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈾(458 mg, 0.5 mmol)，2-二環己基磷-2',4',6'-

三異丙基聯苯 (952 mg, 2.0 mmol), 醋酸鉀(3.00 g, 112 mmol)以及80毫升甲苯。混合物於90 °C 氮氣條件下攪拌16小時。冷卻至室溫, 過濾, 濾液於旋轉蒸發儀上旋乾。所得的剩餘物經矽膠柱層析純化(石油醚: 乙酸乙酯 = 25:1)得到化合物35-b(3.06 g, 產率: 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。

【0274】化合物35-a的合成

向6-溴-苯并[d]嘔唑 (600 mg, 3.0 mmol) 和35-b (1.00 g, 2.4 mmol) 的1,4-二氧六環 (20 mL) 的混合物中加入水 (3 mL)、[1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]二氯化鈮 (180 mg, 0.24 mmol) 和碳酸鈉 (636 mg, 6.0 mmol), 將反應液加熱至80°C, 在氮氣條件下攪拌16小時。減壓濃縮, 剩餘物經矽膠柱層析純化(石油醚: 乙酸乙酯 = 25:1) 得到化合物35-a (700 mg, 產率: 72%)。

【0275】化合物35的合成

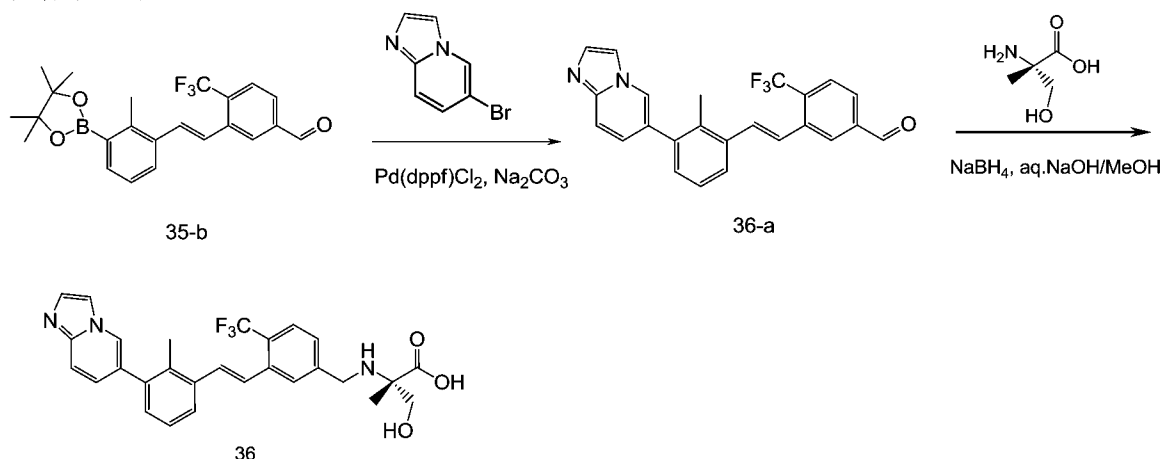
向50毫升單口瓶中加入溶有(S)-2-甲基絲胺酸(119 mg, 1 mmol)的3毫升水溶液以及2毫升1M的氫氧化鈉水溶液。加畢, 向此溶液中加入35-a (194 mg, 0.5 mmol) 溶於3毫升四氫呋喃的溶液, 並加入5毫升甲醇使混合物為均相。室溫攪拌16小時後, 於冰水浴冷卻下, 加入硼氫化鈉 (38 mg, 1 mmol)。加畢, 冰水浴下繼續攪拌1小時。減壓旋除溶劑, 殘留物加水稀釋, 用檸檬酸調節PH值至5~6。過濾, 收集固體, 乾燥, 得到粗產物。向粗產品中加入10毫升乙酸乙酯, 加熱回流數分鐘, 冷卻至室溫, 過濾, 收集固體, 乾燥, 得到白色固體產物化合物35 (44mg, 17%)。LC-MS (ESI): m/z = 511 (M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 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, $J=12.5$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.36(s, 3H), 1.57(s, 3H) ppm。

【0276】實施例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-羥基-2-甲基丙酸 (化合物36)

合成路線：



化合物36-a的合成

在室溫條件下，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1,4-二氧六環 (20 mL) 溶液中，加入水 (3 mL)、[1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]二氯化鈣 (73 mg, 0.1 mmol) 和碳酸鈉 (318 mg, 3.0 mmol)。將反應液加熱至80°C，在氮氣條件下攪拌16小時。減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化 (石油醚：乙酸乙酯 = 3 : 1) 得到化合物36-a (280 mg, 產率：69%)。

【0277】化合物36的合成

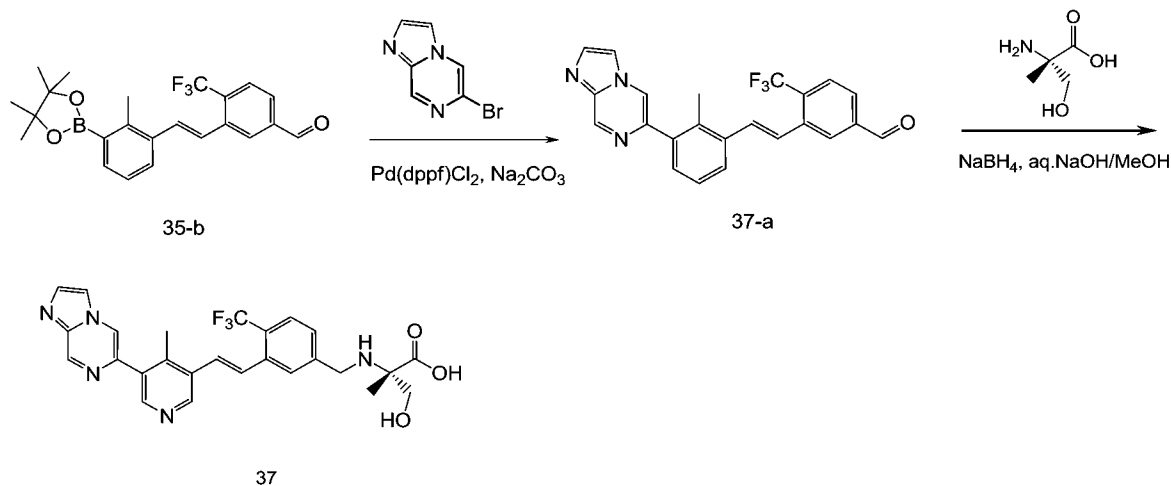
攪拌下，向(S)-2-甲基絲胺酸(238 mg, 2.0 mmol)以及 36-a (203 mg, 0.5 mmol) 的30毫升甲醇懸浮液中，加入氫氧化鈉(80 mg, 2.0 mmol)溶於6毫升水的溶液。混合物變為澄清的均相體系。室溫攪拌3小時，然後冷卻至0°C。於0°C下加入硼氫化鈉(38 mg, 1.0 mmol)，加畢，自然升溫至室溫，繼續攪拌2小時。減壓旋除甲醇，殘留物加水10毫升稀釋，用檸檬酸調節PH值至7。

加入10毫升乙酸乙酯，攪拌10分鐘。過濾，收集固體，乾燥，得到產物36 (68mg, 26%)。LC-MS (ESI): $m/z = 510 (M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (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, $J=10\text{Hz}$, 1H), 4.24 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 3.97 (d, $J=11\text{Hz}$, 1H), 3.83 (d, $J=11\text{Hz}$, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.54 (s, 3H) ppm。

【0278】實施例37

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



化合物37-a的合成

在室溫條件下，往6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啞 (198 mg, 1.0 mmol) 和35-b (416 mg, 1.0 mmol) 的1,4-二氧六環 (20 mL) 溶液中加入水 (3 mL)、[1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]二氯化鈣 (73 mg, 0.1 mmol) 和碳酸鈉 (270 mg, 2.5 mmol)。反應混合物加熱至80°C，在氮氣條件下攪拌16小時。減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化 (石油醚：乙酸乙酯 = 6 : 1) 得到化合物37-a (95 mg, 產率：23%)。LC-MS (ESI): $m/z = 408 (M+H)^+$ 。

【0279】化合物37的合成

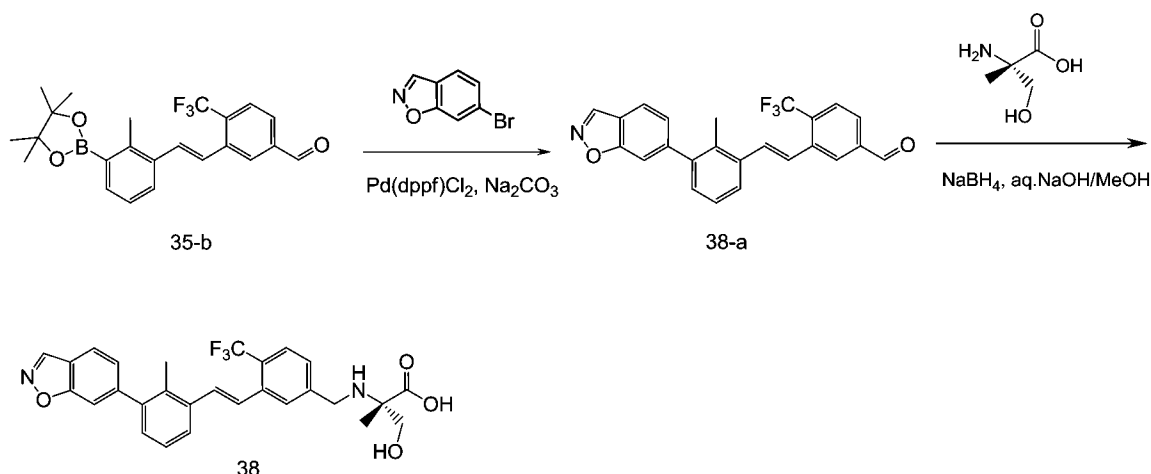
攪拌下，向(S)-2-甲基絲胺酸(119 mg, 1.0 mmol)以及37-a (81 mg, 0.2 mmol) 的20毫升甲醇懸浮液中，加入氫氧化鈉(40 mg, 1.0 mmol)溶於5毫升水的溶

液。混合物變為澄清的均相體系。室溫攪拌3小時，然後冷卻至0°C。於0°C下加入硼氫化鈉(19 mg, 0.5 mmol)，加畢，自然升溫至室溫，繼續攪拌2小時。減壓旋除甲醇，殘留物加水10毫升稀釋，用檸檬酸調節PH值至7。加入10毫升乙酸乙酯，攪拌10分鐘。過濾，收集固體，乾燥，得到產物37(33 mg, 產率：32%)。LC-MS (ESI): $m/z = 511 (M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (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, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.71 (m, 3H), 7.34-7.43 (m, 3H), 4.37 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 4.31 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 4.02(d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 3.86(d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 2.43(s, 3H), 1.58(s, 3H) ppm。

【0280】實施例38

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



化合物38-a的合成

在室溫條件下，往6-溴-苯并[d]異噁唑(198 mg, 1.0 mmol)和35-b(416 mg, 1.0 mmol)的1,4-二氧六環(20 mL)溶液中加入水(3 mL)、[1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]二氯化鈣(73 mg, 0.1 mmol)和碳酸鈉(270 mg, 2.5 mmol)。反應混合物加熱至80°C，在氮氣條件下攪拌16小時。減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化(石油醚：乙酸乙酯=6：1)得到化合物37-a(86 mg, 產率：21%)。LC-MS (ESI): $m/z = 408 (M+H)^+$ 。

【0281】化合物38的合成

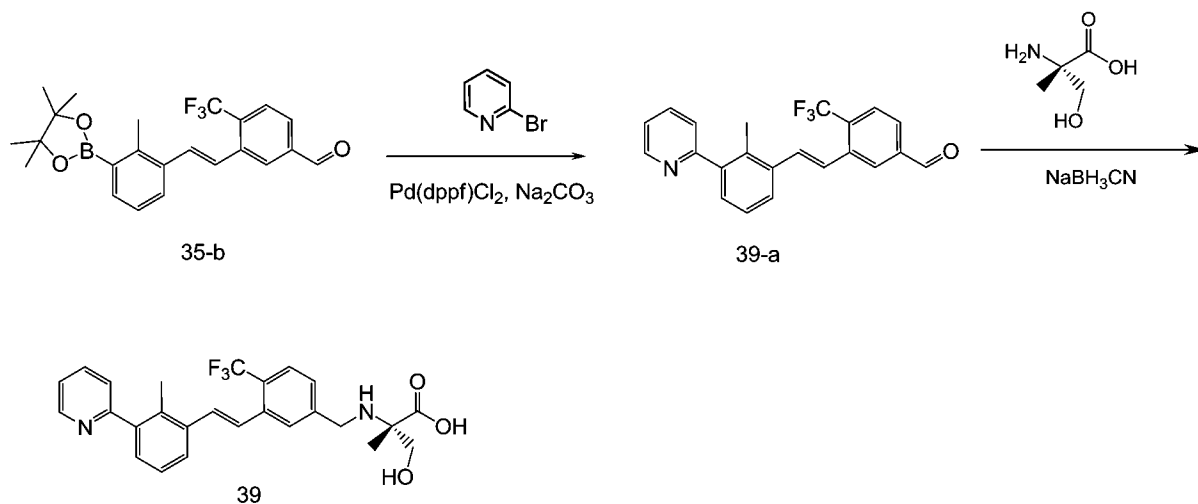
第 93 頁，共 109 頁(發明說明書)

攪拌下，向 (S)-2-甲基絲胺酸(48 mg, 0.4mmol)以及 38-a (82 mg, 0.2 mmol) 的20毫升甲醇懸浮液中，加入氫氧化鈉(20 mg, 0.5 mmol)溶於4毫升水的溶液。混合物變為澄清的均相體系。室溫攪拌3小時，然後冷卻至0°C。於0°C下加入硼氫化鈉(23 mg, 0.6 mmol)，加畢，自然升溫至室溫，繼續攪拌2小時。減壓旋除甲醇，殘留物加水10毫升稀釋，用檸檬酸調節PH值至5~6。加入10毫升乙酸乙酯，攪拌10分鐘。過濾，收集固體，乾燥，得到產物38(12 mg, 產率：12%)。LC-MS (ESI): $m/z = 511 (M+H)^+$ 。

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

【0282】實施例39

(S,E)-3-羥基-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)



化合物39-a的合成

將2-溴吡啶 (158 mg, 1.00 mmol) 和35-b (500.0 mg, 1.20 mmol) 溶於1,4-二氧六環和水的混合液中 (20 mL, 1,4-二氧六環和水的體積比20:1)，加入[1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]二氯化鈾(86.5 mg, 0.10 mmol)和碳酸鈉(814.6 mg, 2.50 mmol)，將反應液加熱至80°C，在氮氣條件下攪拌反應過夜。反

應結束後，加入乙酸乙酯稀釋，用水洗滌三次，飽和食鹽水洗滌一次。所得有機相經無水硫酸鈉乾燥，旋乾後得到粗品化合物，經製備板純化(PE/EA = 5:1)後得到目標化合物39-a (90 mg, 產率: 24%)。

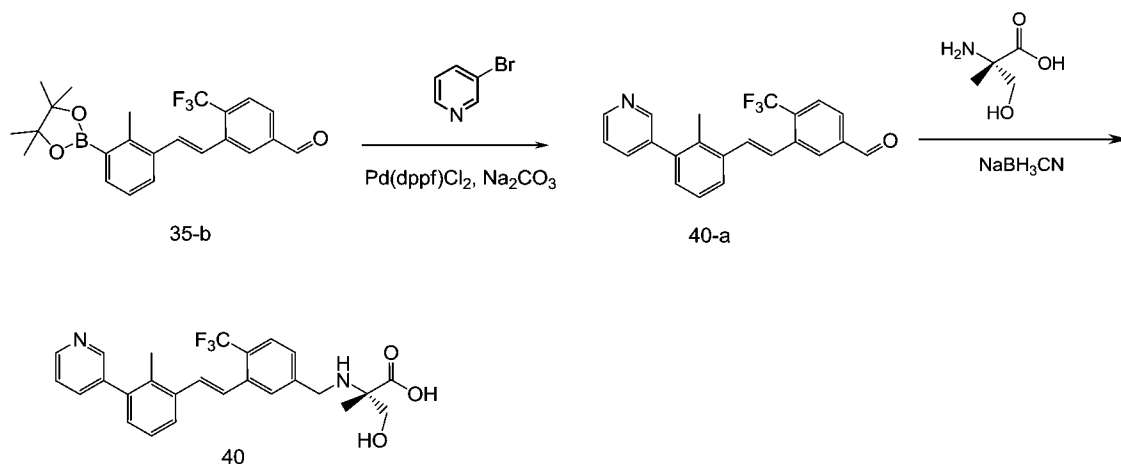
【0283】化合物39的合成

往39-a (105 mg, 0.29 mmol) 和(S)-2-甲基絲胺酸 (68 mg, 0.57 mmol) 溶於甲醇和二氯甲烷 (10 mL, 甲醇和二氯甲烷的體積比1:1) 混合溶液中，加入冰醋酸 (34 mg, 0.57 mmol)，反應液在常溫條件下攪拌1小時。然後，加入氰基硼氫化鈉 (90 mg, 1.43 mmol) 攪拌反應過夜。反應結束後，將溶劑旋乾後得到粗品化合物，經製備板純化(DCM:MeOH = 15:1)後得到目標化合物39 (34mg, 產率: 25%)。LC-MS (ESI): $m/z = 471.0 [M+H]^+$ 。

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

【0284】實施例40

(S,E)-3-羥基-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)



化合物40-a的合成

在常溫條件下，往3-溴吡啶（63.2 mg，0.40 mmol）和35-b（200.0 mg，0.48 mmol）的1,4-二氧六環和水的混合溶液（20 mL, 1,4-二氧六環和水的體積比20:1）中加入[1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]二氧化鈮（34.6 mg，0.04 mmol）和碳酸鈉（106 mg，1.0 mmol），將反應液加熱至80°C，在氮氣條件下攪拌反應過夜。反應結束後，加入乙酸乙酯稀釋，用水洗滌三次，飽和食鹽水洗滌一次。所得有機相經無水硫酸鈉乾燥，旋乾後得到粗品化合物，經製備板純化(PE/EA = 10:1~5:1)後得到目標化合物40-a（57 mg，產率：39%）
LC-MS (ESI): $m/z = 368.0 [M+H]^+$ 。

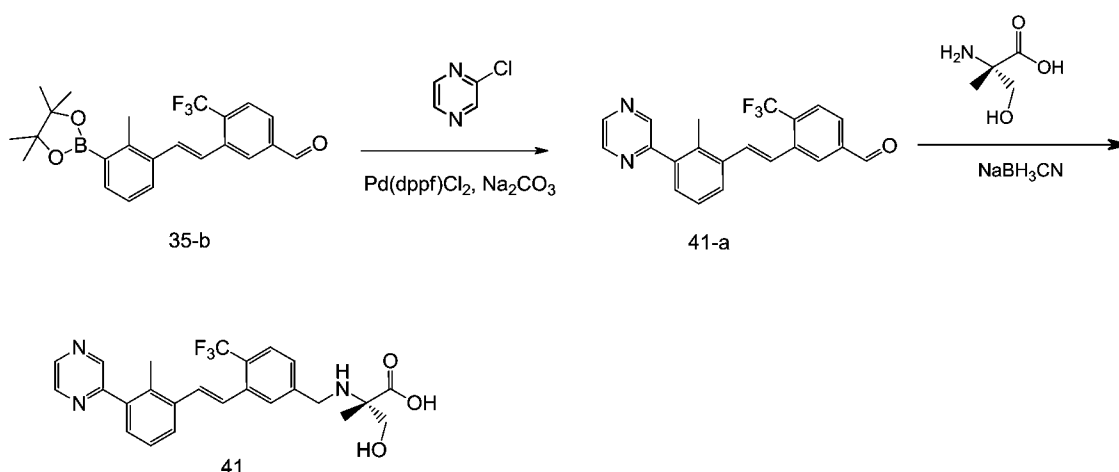
【0285】化合物40的合成

往40-a（57 mg，0.155 mmol）和(S)-2-甲基絲胺酸（37 mg，0.31 mmol）溶於甲醇和二氯甲烷的混合溶液中（10 mL，甲醇和二氯甲烷的體積比1:1），加入冰醋酸（19 mg，0.31 mmol），反應液在常溫條件下攪拌1小時。然後，加入氰基硼氫化鈉（49 mg，0.78 mmol）攪拌反應過夜。反應結束後，將溶劑旋乾後得到粗品化合物，經製備板純化(DCM:MeOH = 15:1)後得到目標化合物40（19 mg，產率：26%）。LC-MS (ESI): $m/z = 471.0 [M-H]^+$ 。

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

【0286】實施例41

(S,E)-3-羥基-2-甲基-2-(3-(2-甲基-3-(吡啶-2-基)-苯烯基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-丙酸（化合物41）



化合物41-a的合成

往2-氯吡啶 (180mg, 1.57mmol) 和35-b (985mg, 2.37mmol) 溶於1,4-二氧六環(5mL) 的溶液中加入水 (2mL), 無水碳酸鈉 (500mg, 4.71mmol) 和1,1'-雙二苯基膦二茂鐵二氯化鈣 (87mg, 0.11mmol), 氮氣保護下加熱到80°C反應過夜。減壓濃縮, 剩餘物經矽膠柱層析純化 (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 得到淺黃色固體41-a (75mg, 產率: 13%)。LC-MS (ESI): $m/z = 369$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

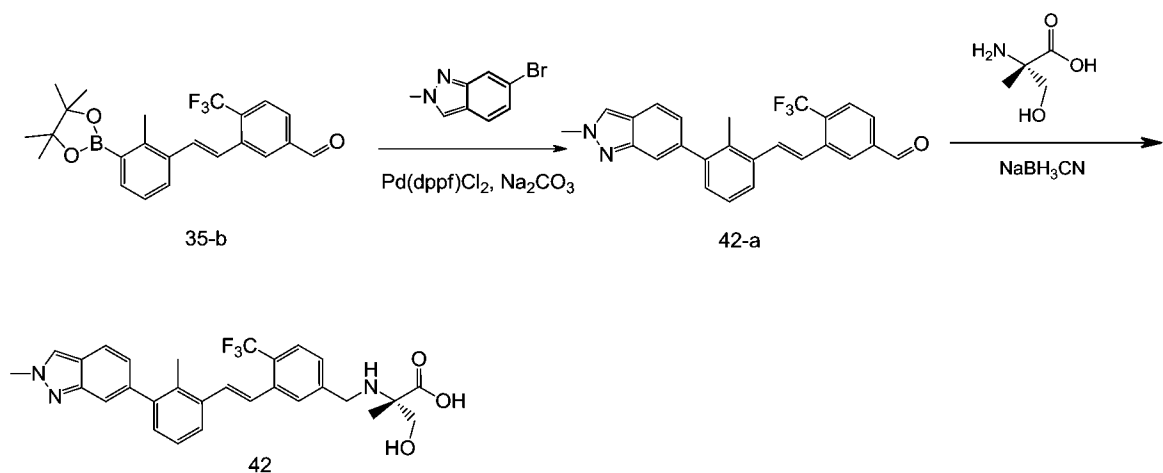
【0287】化合物41的合成

往41-a (75mg, 0.21mmol) 溶於二氯甲烷 (5mL) 和甲醇 (5mL) 的混合溶液中, 加入(S)-2-甲基絲胺酸 (49mg, 0.41mmol) 和冰乙酸 (1滴)。室溫攪拌3小時後加入氰基硼氫化鈉 (20mg, 0.32 mmol)。室溫下攪拌過夜, 濃縮乾後薄層層析矽膠板純化 (二氯甲烷: 甲醇=10:1) 得到類白色固體41 (46mg, 產率: 40%)。LC-MS (ESI): $m/z = 572$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

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

【0288】實施例42

(S,E)-3-羥基-2-甲基-2-(3-(2-甲基-3-(2-甲基-2H-吡啶-6-基)-苯乙炔基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-丙酸 (化合物42)



化合物42-a的合成

將6-溴-2-甲基-2H-咪唑（210mg，1.0mmol）和35-b（560mg，1.35mmol）溶於1,4-二氧六環（5mL），加入水（2mL），無水碳酸鈉（191mg，3.0mmol）和1,1'-雙二苯基膦二茂鐵二氯化鈣（100mg，0.1mmol），氮氣保護下加熱到80°C反應過夜。減壓濃縮，剩餘物經矽膠柱層析純化（石油醚：乙酸乙酯=10:1）得到淺黃色固體42-a（150mg，產率：36%）。LC-MS (ESI): $m/z = 421 [M+H]^+$ 。

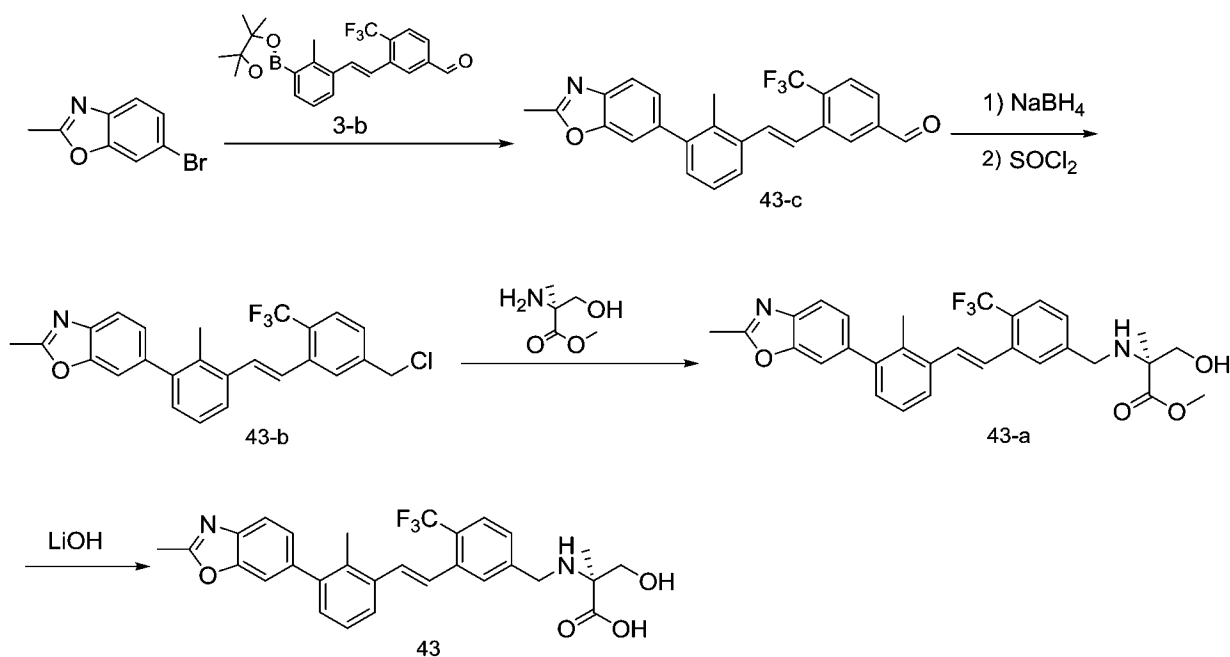
【0289】化合物42的合成

往42-a（150mg，0.36mmol）溶於二氯甲烷（5mL）和甲醇（5mL）的混合溶液中，加入(S)-2-甲基絲胺酸（85mg，0.72mmol）和冰乙酸（1滴）。室溫攪拌3小時後加入氰基硼氫化鈉（67mg，1.08 mmol）。室溫下攪拌過夜，濃縮乾後薄層層析矽膠板純化（二氯甲烷：甲醇=10：1）得到類白色固體42（56mg，產率：30%）。LC-MS (ESI): $m/z = 524 [M+H]^+$ 。

¹H-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, $J=9$ Hz, 1H), 4.28 (m, 5H), 3.99 (d, $J=12$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J=12$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.54 (s, 3H) ppm。

【0290】實施例43

(S,E)-3-羥基-2-甲基-2-(3-(2-甲基-3-(2-甲基苯并[d]咪唑-6-基)-苯乙炔基)-4-(三氟甲基)苄基氨基)-3-羥基-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]-^{1H}咪唑 (400mg, 1.89mmol) 和 3-b (1104mg, 2.65mmol) 溶於 1,4-二氧六環 (15mL) 溶液中，加入水 (3mL)，無水碳酸鈉 (600mg, 5.66mmol) 和 1,1'-雙二苯基膦二茂鐵二氯化鈾 (164mg, 0.21mmol)，氮氣保護下加熱到 80°C 反應過夜。減壓濃縮後經矽膠柱層析純化 (石油醚：乙酸乙酯=5:1) 得到淺黃色固體 43-c (510mg, 產率：64%)。LC-MS (ESI): $m/z = 422 [M+H]^+$ 。

【0291】化合物43-b的合成

43-c (510mg, 1.21mmol) 溶於乙醇 (10mL) 中，加入硼氫化鈉 (92mg, 2.42mmol)。室溫攪拌 2 小時後濃縮乾，殘留物用乙酸乙酯 (50mL) 和水 (50mL) 分液。有機相分出後乾燥，過濾，濃縮乾後重新溶於二氯甲烷 (20mL)。加入 DMF (1滴) 和氯化亞砷 (3mL)，室溫攪拌 2 小時。殘留物濃縮乾後得到 43-b 直接用於下一步反應。

【0292】化合物43-a的合成

43-b (360mg, 0.82mmol) 和 L-2-甲基絲胺酸甲酯鹽酸鹽 (127mg, 0.82mmol) 溶於乙腈 (10mL) 中，加入碳酸鉀 (339mg, 2.46mmol) 和碘化鈉 (125mg, 0.82mmol)。混合物加熱到 85°C 反應 8 小時，濃縮乾後殘留物用乙酸乙酯

(50mL) 和水 (50mL) 分液，有機相分出後，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮乾過柱 (石油醚：乙酸乙酯=1:1) 得到淺黃色油43-a (150mg，產率：34%)。LC-MS (ESI): $m/z = 539 [M+H]^+$ 。

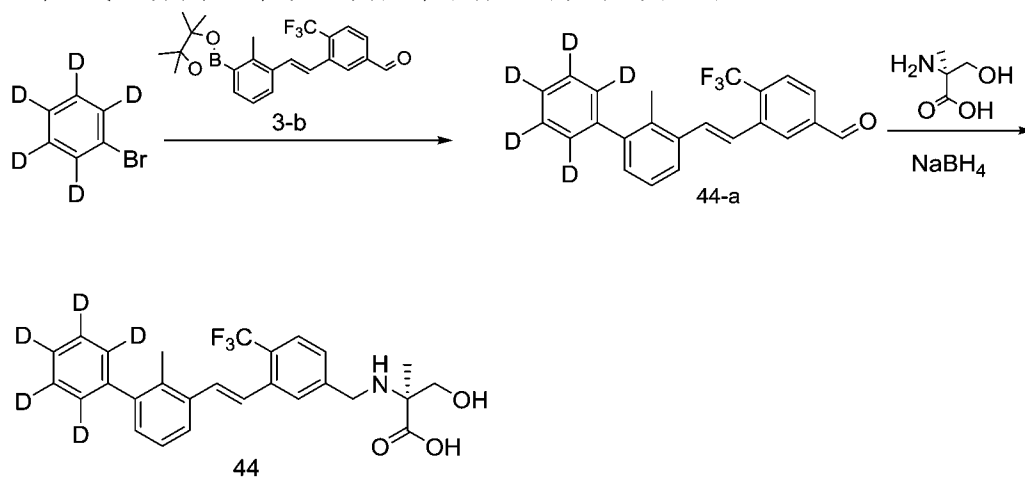
【0293】化合物43的合成

往43-a (150mg, 0.28mmol) 溶於甲醇 (2mL) 和水 (2mL) 的混合溶液中，加入氫氧化鋰 (18mg, 0.42mmol)。室溫攪拌過夜，濃縮乾後殘留物用水稀釋，酸化後pH=3~4.過濾，水洗，乾燥得到淺黃色固體43 (67mg，產率：46%)。LC-MS (ESI): $m/z = 525 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (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, $J=12\text{Hz}$, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.53 (s, 3H) ppm。

【0294】實施例44

(S,E)-3-羥基-2-甲基-2-(3-(2-(2',3',4',5',6'-五氫代-2-甲基聯苯-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

向五氫代溴苯 (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'-雙(二苯基磷)二茂鐵] 二氯化鈣 (73 mg, 0.1 mmol)，磷酸鉀 (424 mg, 2.0 mmol) 和氟化鉀 (116 mg, 2.0 mmol)，在氮氣條件下將反應液加熱至80°C，攪拌6小時。減壓濃縮，剩餘物經矽膠

柱層析純化（石油醚：乙酸乙酯 = 100：1）得到化合物44-a（190 mg，產率：50%）。

【0295】化合物44的合成

向50毫升單口瓶中加入溶有(S)-2-甲基絲胺酸(119 mg, 1 mmol)的3毫升水以及2毫升1M的氫氧化鈉水溶液。加畢，向此溶液中加入44-a (185 mg, 0.5 mmol)溶於4毫升四氫呋喃的溶液，並加入10毫升甲醇調節混合物為均相。室溫攪拌16小時後，於冰水浴冷卻下，加入硼氫化鈉（38 mg, 1 mmol）。加畢，冰水浴下繼續攪拌1小時。減壓旋除溶劑，殘留物加水稀釋，用檸檬酸調節PH值至5~6。過濾，收集固體，乾燥，得到粗產物。向粗產品中加入10毫升乙酸乙酯，加熱回流數分鐘，冷卻至室溫，過濾，收集固體，乾燥，得到白色固體產物44 (50mg, 產率：20%)。LC-MS (ESI): $m/z = 475(M+H)^+$ 。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 8.16 (s, 1H), 7.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.31~7.35 (m, 1H), 7.28 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J=13$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J=13$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J=12$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J=12$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.55 (s, 3H) ppm。

【0296】效果實施例1

【0297】用均相時間分辨螢光（Homogenous Time-Resolved Fluorescence, HTRF）結合試驗來檢測本發明的化合物對PD-1/PD-L1的結合能力。

【0298】購買來的試劑盒（CisBio, #64CUS000C-1）中包含有PD-1、PD-L1、anti-tag1-Eu、Anti-tag2-XL665、Dilute Buffer和Detection Buffer等實驗所需的試劑。

【0299】實驗步驟

1. 將化合物用100%DMSO配置成濃度梯度為3倍的10個濃度。
2. 將化合物的DMSO溶液加入到稀釋緩衝溶液（Dilute Buffer）中，混合均勻後轉移到96孔板中。

3. 將PD-L1用稀釋緩衝溶液 (Dilute Buffer) 稀釋，然後加入到上述96孔板中。
4. 將PD-1用稀釋緩衝溶液 (Dilute Buffer) 稀釋，然後加入到上述96孔板中，並在室溫下培養30分鐘。
5. 將一份 anti-tag1-Eu 和一份 Anti-tag2-XL665 加入到檢測緩衝溶液 (Detection Buffer) 中，混合均勻後轉移到上述96孔板中。
6. 此96孔板中的混合液在室溫下培養1到24小時。
7. 用Envision讀取HTRF數值。

【0300】實驗結果

本發明化合物的生物學活性通過以上的試驗進行測定，測得的結果如下(表1)：

表 1 本發明部分化合物對 PD-1/PD-L1 結合的 IC₅₀ 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

【0301】 效果實施例2：小鼠藥代動力學實驗

【0302】 分析用內標格列吡嗪（Glipizide，分子式 $C_{21}H_{27}N_5O_4S$ ，分子量為445.5 g/mol，分析純）購自Sigma-Aldrich公司（美國）。甲醇，乙腈、甲酸（HPLC級）均購自Sigma-Aldrich公司（美國），純水購自杭州娃哈哈集團有限公司（中國杭州）。其他化學試劑均為分析純。

【0303】 CD1雄性小鼠每組6隻，6-7周齡，29-31 g，購自LC Laboratory Animal Co. LTD公司。試驗前，動物應至少飼養3天以適應環境。整個試驗中，動物需禁食過夜，期間自由飲水，存活動物給藥後4小時恢復給食。

【0304】 實驗步驟

1. 將化合物用10% DMSO + 10% Solutol HS 15+ 80% Saline配製成0.4mg/mL濃度的溶液。
2. 將上述配好的溶液以尾靜脈注射的方式（化合物用量為2 mg/kg）給到3隻小鼠，同時以口服灌胃的方式（化合物用量為10 mg/kg）給到另3隻小鼠。
3. 分別在給藥後5、15、30分鐘以及1、2、4、8和24小時的時候採集上述6隻小鼠的血液每隻大約30 μ L置於EDTA-K2抗凝管中（置於濕冰上），並馬上將其中20 μ L血液用60 μ L水稀釋，然後放於-70°C冰箱長期保存直至樣品分析。

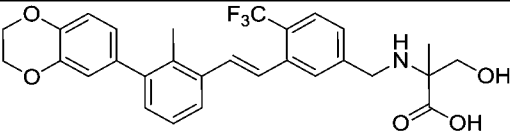
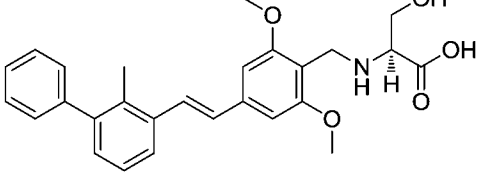
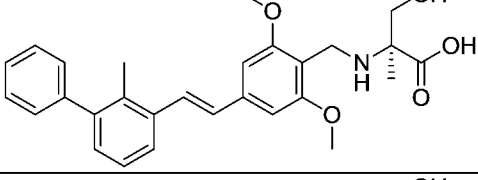
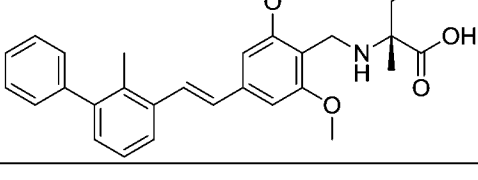
4. 取20 μL 上述溶液置於96孔深孔提樣板中，加入150 μL 格列吡嗪內標乙腈溶液（濃度為100ng/ml）渦旋10 min，58rpm離心10min。取上清液1 μL 進行LCMSMS分析。

5. 根據藥物濃度-時間數據，採用WinNonlin 6.4軟件（美國）按非房室模型計算化合物的藥動學參數。

【0305】實驗結果

本發明化合物的小鼠藥代動力學的結果如下（表2）：

表2 本發明部分化合物的小鼠藥代動力學的口服生物利用度

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%

【0306】效果實施例3：PD-L1抗體Durvalumab和化合物29在hPD-1敲入小鼠結腸癌MC-38-hPD-L1模型中，單用或二者聯用的體內藥效學研究

【0307】1. 實驗所需的材料

抗體：PD-L1抗體Imfinzi (Durvalumab)，規格120 mg/2.4 mL (50 mg/mL)，Lot: 041E17C。生產商：AstraZeneca，購自香港名創大藥坊有限公司，儲存於2-8°C。

實驗動物：人源PD-1轉基因小鼠，品系：C57BL/6-hPD-1小鼠，6-8周，體重18-21克，雌性，120隻，購自江蘇集萃藥康生物科技有限公司。

製劑原料：Cremophor RH40 (CAS: 61788-85-0, Lot:29761847G0, 供應商: 上海協泰化工有限公司)；SBE-β-CD (CAS: 128446-35-5, Lot:R1804474, 供應商:上海韶遠試劑有限公司)；DMEM (CAS: 11995-065, Lot: 2025378, 供應商：Gibco)；青鏈黴素雙抗 (CAS: 15140-122, Lot: 1953101, 供應商：Hyclone)；胎牛血清 (CAS：10099-141, Lot: 1966174C, 供應商：Gibco)；hygromycinB (CAS：10687010, Lot：HY069-L12, 供應商：Invitrogen)。

【0308】2. 腫瘤模型的建立

人源PD-L1基因敲入MC-38細胞 (MC-38-hPD-L1細胞) 體外貼壁培養，培養條件為DMEM培養基中加10%熱滅活胎牛血清，並加入hygromycinB (終濃度100μL/mL)，37°C 5%CO₂培養。一週三次傳代處理。當細胞呈指數生長期時，收取細胞，計數。將100 μL 1×10⁶ MC-38-hPD-L1細胞混懸液接種於C57BL/6-hPD-1小鼠右背側皮下。接種6天後選移植瘤體積在31.49 mm³-110.26 mm³範圍的60隻荷瘤鼠，按實驗方案把荷瘤鼠隨機分為6組，每組10隻，並於當天開始給藥。

【0309】3. 供試品配製

溶媒的配製：量取800 mL的無菌用水加入容量瓶中，開啟磁力攪拌，使液面有漩渦產生，將100 g的Cremophor RH40用藥勺緩慢加入漩渦之中，持續攪拌待溶液澄清，再緩慢加入200 g的SBE-β-CD，持續攪拌至溶液澄清，最後定容至1000 mL，即得含10% (w/v) Cremophor RH40 + 20% (w/v) SBE-β-CD的水溶液。

化合物29混懸液的配製：稱取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（以下簡稱溶媒），渦旋2分鐘使其充分混勻，超聲30分鐘，即獲得濃度為12.0 mg/mL的混懸溶液。吸取5.0 mL濃度為12.0 mg/mL的化合物29混懸溶液，加入5.0 mL的溶媒溶液，渦旋1分鐘使其充分混勻，超聲5分鐘，即獲得濃度為6.0 mg/mL的混懸溶液。吸取2.0 mL濃度為12.0 mg/mL的化合物29混懸溶液，加入6.0 mL的溶媒溶液，渦旋1分鐘使其充分混勻，超聲5分鐘，即獲得濃度為3.0 mg/mL的混懸溶液。化合物29的混懸液每日配製一次。

PD-L1抗體的配製：吸取0.12 mL Durvalumab原液（濃度: 50 mg/mL），分裝6份於5 mL無菌離心管中，每份含量6.0 mg，分裝後放置於4°C冰箱備用。給藥前取一份含0.12 mL，濃度50 mg/mL原液，加入2.88 mL 0.9%的氯化鈉溶液，輕微震盪渦旋，使溶液完全混勻，獲得終濃度為2 mg/mL的Durvalumab溶液3 mL。

【0310】4. 實驗步驟

- 1) 將溶媒對照組小鼠按編號分別放在電子天平中稱重並記錄，按小鼠體重每天二次灌胃給溶媒，容量0.1mL/10g，每隻小鼠用時約20秒，每組10隻共用時約5分鐘。
- 2) 將化合物29（30 mg/kg）組小鼠按編號分別放在電子天平中稱重並記錄，按小鼠體重每天二次灌胃給配製好的化合物29混懸液，按30 mg/kg給藥，給藥容量0.1mL/10g，每隻小鼠用時約20秒，每組10隻共用時約5分鐘。
- 3) 將化合物29（60 mg/kg）組小鼠按編號分別放在電子天平中稱重並記錄，按小鼠體重每天二次灌胃給配製好的化合物29混懸液，按60 mg/kg給藥，給藥容量0.1mL/10g，每隻小鼠用時約20秒，每組10隻共用時約5分鐘。

- 4) 將化合物29 (120 mg/kg) 組小鼠按編號分別放在電子天平中稱重並記錄，按小鼠體重每天二次灌胃給配製好的化合物29混懸液，按120 mg/kg 給藥，給藥容量0.1mL/10g，每隻小鼠用時約20秒，每組10只共用時約5分鐘。
- 5) 將聯合用藥 (化合物29：60 mg/kg；Durvalumab：20 mg/kg) 組小鼠按編號分別放在電子天平中稱重並記錄，按小鼠體重先每天二次灌胃給配製好的化合物29混懸液，按60 mg/kg給藥，給藥容量0.1mL/10g，每隻小鼠用時約20秒，每組10隻共用時約5分鐘。
- 6) 將Durvalumab (20 mg/kg) 組小鼠按編號分別放在電子天平中稱重並記錄，按小鼠體重腹腔注射配製好的Durvalumab，按20 mg/kg每週二次給藥，給藥容量0.1mL/10g，每隻小鼠用時約20秒，每組10隻共用時約5分鐘。
- 7) 將聯合用藥 (化合物29：60 mg/kg；Durvalumab：20 mg/kg) 組小鼠按編號分別放在電子天平中稱重並記錄，按小鼠體重腹腔注射配製好的Durvalumab，按20 mg/kg每週二次給藥，給藥容量0.1mL/10g，每隻小鼠用時約20秒，每組10隻共用時約5分鐘。

【0311】5. 數據採集及實驗終點

- 1) 每週三次用數顯遊標卡尺測量腫瘤並計算出腫瘤體積。當瘤體積超過 $2,000 \text{ mm}^3$ ，或動物有嚴重疾病，或疼痛，或不能自由取食和飲水，須處以安樂死。當對照組瘤體積平均值達到 $2,000 \text{ mm}^3$ ，實驗終止。
- 2) 每天用電子天平稱取動物體重。當動物明顯消瘦，體重降低大於20%時，須處以安樂死。
- 3) 實驗在化合物29給藥19天後結束。

【0312】6. 數據分析及結果

圖 1 為各組小鼠體重變化曲線圖，由每組小鼠在實驗期間每日測得體重的平均值繪製而成。圖 2 為各組小鼠體重相對變化率曲線圖，由每組小鼠在

實驗期間每日體重變化率的平均值繪製而成。圖 3 為各組小鼠腫瘤體積增長曲線圖，由每組小鼠在實驗期間每次測得腫瘤體積的平均值繪製而成。圖 4 為各組小鼠的抑瘤率曲線圖，由每組小鼠在實驗期間每次計算所得抑瘤率的平均值繪製而成。抑瘤率計算公式為 $TGI (\%) = (1 - (\text{給藥組當天腫瘤體積} - \text{給藥組第一天腫瘤體積}) / (\text{空白組當天腫瘤體積} - \text{空白組第一天腫瘤體積})) * 100\%$ 。

【0313】採用GraphPad Prism 5.0軟件作圖，小鼠腫瘤體積變化採用Two-way ANOVA分析，並依Bonferroni posttests法和溶媒對照組進行比較， $P < 0.05$ 認為有顯著性差異。實驗結果如表3所示。

表3：hPD-1敲入小鼠結腸癌MC-38-hPD-L1模型中單藥或聯合用藥體內藥效學結果

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

	BIW			
--	-----	--	--	--

註： a. Mean \pm SEM。

b. *P* 值根據腫瘤體積計算（與溶劑對照組相比）。

實驗結果顯示：至給藥19天，與溶媒對照組相比，組2（PD-L1抗體Durvalumab）的抑瘤率為48.17%，化合物29的最大抑瘤率為51.21%，聯合用藥組的抑瘤率為62.82%，由此可以得出以下結論：聯合用藥組對結腸癌（MC-38-hPD-L1）細胞的抑制效果明顯優於單一組分化合物29或者PD-L1抗體，可以顯著性提高小鼠腫瘤抑制率，並有統計學意義。

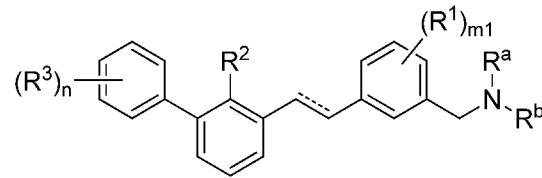
【0314】雖然本發明已以實施例揭露如上，然其並非用以限定本發明，本發明所屬技術領域中具有通常知識者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作些許之更動與潤飾，因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

【符號說明】

【0315】無

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種通式 (II) 所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物、其藥學上可接受的鹽或氘代物，

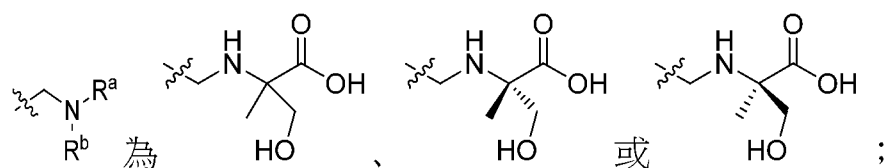


(II)

其中：

==== 為單鍵或雙鍵；

R^1 為氫、鹵素、取代或未取代的 C_{1-4} 的烷基、或取代或未取代的 C_{1-4} 的烷氧基；



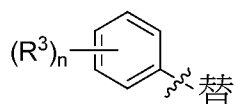
R^2 為 C_{1-4} 的烷基或鹵素；

每個 R^3 相同或不同，各自獨立地為氫、鹵素、取代或未取代的 C_{1-4} 的烷硫基、取代或未取代的 C_{1-4} 的烷基、取代或未取代的 C_{1-4} 的烷氧基；

R^1 和每個 R^3 中所述的取代的 C_{1-4} 的烷基、 R^1 和每個 R^3 中所述的取代的 C_{1-4} 的烷氧基，和每個 R^3 中所述的取代的 C_{1-4} 的烷硫基中的取代基選自下列基團中的一個或多個：鹵素、 C_{1-4} 的烷基、羥基、 C_{1-4} 的烷氧基；當取代基為多個時，所述的取代基相同或不同；

m_1 為 1；

n 為 0、1、2、3、4 或 5；當====為雙鍵， R^1 位於苯環的鄰位；

或所述的通式 (II) 所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物中，替換為取代或未取代的雜芳環，所述的雜芳環為苯并呋唑環、苯并吡唑環、吡啶環、咪唑并吡啶環、吡啶環；所述的取代的雜芳環中的取代基選自下列基團中的一個或多個：鹵素、C₁₋₄的烷基、羥基、C₁₋₄的烷氧基；當取代基為多個時，所述的取代基相同或不同。

【第2項】 如申請專利範圍第1項所述的通式 (II) 所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物、其藥學上可接受的鹽或氘代物，其特徵在於，

當 R¹和每個 R³中所述的取代的 C₁₋₄的烷基、R¹和每個 R³中所述的取代的 C₁₋₄的烷氧基、每個 R³中所述的取代的 C₁₋₄的烷硫基和所述的雜芳環中的取代基選自鹵素時，所述的鹵素為 F、Cl、Br 或 I；

和/或，當 R¹和每個 R³中所述的取代的 C₁₋₄的烷基，R¹和每個 R³中所述的取代的 C₁₋₄的烷氧基、每個 R³中所述的取代的 C₁₋₄的烷硫基、所述的取代的雜芳環中的取代基選自 C₁₋₄的烷基時，所述的 C₁₋₄的烷基為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或三級丁基；

和/或，當 R¹和每個 R³中所述的取代的 C₁₋₄的烷基、R¹和每個 R³中所述的取代的 C₁₋₄的烷氧基、每個 R³中所述的取代的 C₁₋₄的烷硫基和所述的取代的雜芳環中的取代基選自 C₁₋₄的烷氧基時，所述的 C₁₋₄的烷氧基為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基或三級丁氧基。

【第3項】 如申請專利範圍第1項所述的通式 (II) 所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物、其藥學上可接受的鹽或氘代物，其特徵在於，

R^1 、 R^2 和每個 R^3 中，所述的鹵素為 F、Cl、Br 或 I；

和/或， R^1 和每個 R^3 中，所述的取代或未取代的 C_{1-4} 的烷基為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、取代或未取代的異丙基、取代或未取代的正丁基、取代或未取代的異丁基、或、取代或未取代的三級丁基；

和/或， R^1 和每個 R^3 中，所述的取代或未取代的 C_{1-4} 的烷氧基為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、取代或未取代的異丙氧基、取代或未取代的正丁氧基、取代或未取代的異丁氧基、或、取代或未取代的三級丁氧基；

和/或，每個 R^3 中，所述的取代或未取代的 C_{1-4} 的烷硫基為-S- R^s ，其中， R^s 為取代或未取代的 C_1-C_4 的烷基；所述的取代或未取代的 C_1-C_4 的烷基為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、取代或未取代的異丙基、取代或未取代的正丁基、取代或未取代的異丁基、或、取代或未取代的三級丁基。

【第4項】如申請專利範圍第1-3任一項所述的通式（II）所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物、其藥學上可接受的鹽或氘代物，其特徵在於，

R^1 獨立地為鹵素、或、取代或未取代的 C_{1-4} 的烷基、取代或未取代的 C_{1-4} 的烷氧基；

和/或，每個 R^3 獨立地為氘、鹵素、 C_{1-4} 的烷硫基或 C_{1-4} 的烷氧基。

【第5項】如申請專利範圍第4項所述的通式（II）所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物、其藥學上可接受的鹽或氘代物，其特徵在於，

R^1 中，所述的取代的 C_{1-4} 的烷基、所述取代的 C_{1-4} 的烷氧基中的取代基是指被一個或多個鹵素取代；

和/或，當 n 為 1 時， R^3 為鹵素、 C_{1-4} 的烷硫基或 C_{1-4} 的烷氧基；且 R^3 位於苯環的鄰位、間位或對位；

和/或，當 n 為 2 時，兩個 R^3 位於苯環的鄰位和間位，兩個 R^3 相同或不同；

和/或，當 n 為 4 或 5 時， R^3 為氬；

和/或，位於苯環鄰位的 R^1 為 C_{1-4} 的烷基或鹵素取代的 C_{1-4} 的烷基；

和/或，位於苯環的鄰位的 R^1 為 F、取代或未取代的 C_{1-4} 的烷基、或取代或未取代的 C_{1-4} 的烷氧基。

【第6項】如申請專利範圍第4項所述的通式 (II) 所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物、其藥學上可接受的鹽或氬代物，其特徵在於，

R^1 中，所述的取代的 C_{1-4} 的烷基、所述取代的 C_{1-4} 的烷氧基中的取代基是指被一個或多個 F 取代。

【第7項】如申請專利範圍第5項所述的通式 (II) 所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物、其藥學上可接受的鹽或氬代物，其特徵在於，

所述的位於苯環鄰位的 R^1 為 C_{1-4} 的烷基或被一個或多個鹵素取代的 C_1-C_4 的烷基。

【第8項】如申請專利範圍第7項所述的通式 (II) 所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物、其藥學上可接受的鹽或氬代物，其特徵在於，所述的位於苯環鄰位的 R^1 為三氟甲基。

【第9項】如申請專利範圍第1-3任一項所述的通式 (II) 所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物、其藥學上可接受的鹽或氬代物，其特徵在於，

R^1 獨立地為取代或未取代的 C_{1-4} 的烷基；所述的取代的 C_{1-4} 的烷基中的取代基選自下列基團：鹵素；

R^2 為 C_{1-4} 的烷基或鹵素；

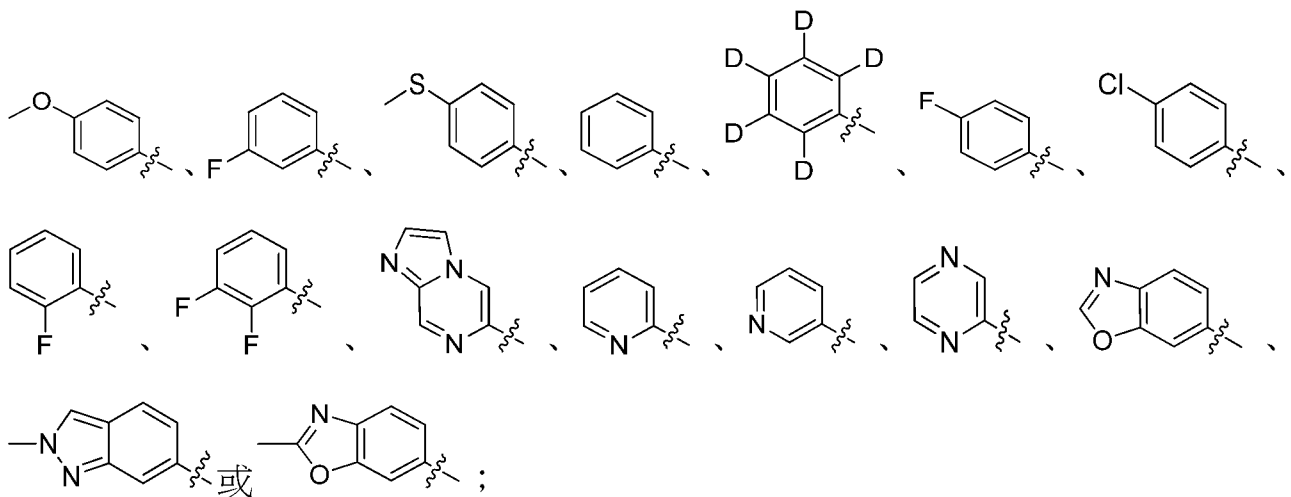
每個 R^3 獨立地為鹵素、 C_{1-4} 的烷硫基或 C_{1-4} 的烷氧基；

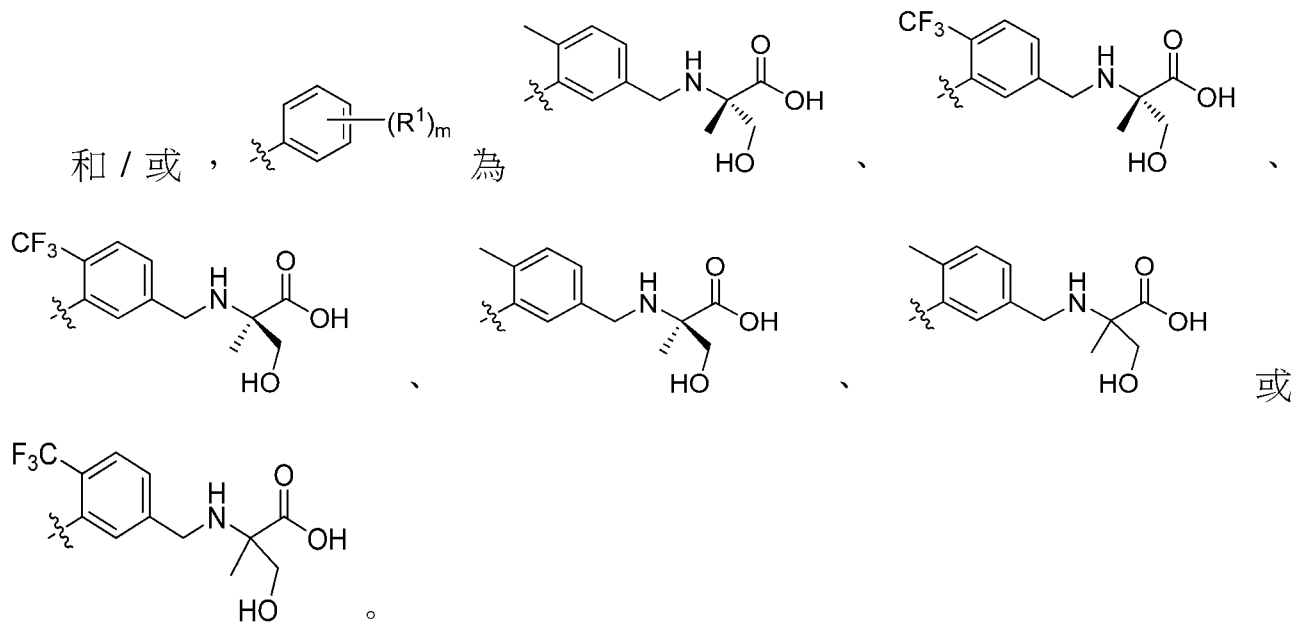
n 為 0、1、2、3、4 或 5；當 n 為 1 時， R^3 為鹵素、 C_{1-4} 的烷硫基或 C_{1-4} 的烷氧基；且 R^3 位於苯環的鄰位、間位或對位；當 n 為 2 時，兩個 R^3 位於苯環的鄰位和間位，其中，兩個 R^3 相同或不同；當 n 為 3 時，其中一個 R^3 為鹵素；當 n 為 4 或 5 時， R^3 為氬；

位於苯環鄰位的 R^1 為 C_{1-4} 的烷基或鹵素取代的 C_{1-4} 的烷基。

【第10項】如申請專利範圍第1-3任一項所述的通式 (II) 所示的芳香乙烯或

芳香乙基類衍生物、其藥學上可接受的鹽或氬代物，其特徵在於， 為





【第11項】如申請專利範圍1所述的通式(II)所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物、其藥學上可接受的鹽或氘代物，其特徵在於，

R^1 獨立地為鹵素、取代或未取代的 C_{1-4} 的烷基、或取代或未取代的 C_{1-4} 的烷氧基；

R^2 為 C_{1-4} 的烷基或鹵素；

每個 R^3 獨立地為氘、鹵素、取代或未取代的 C_{1-4} 的烷硫基、取代或未取代的 C_{1-4} 的烷基、取代或未取代的 C_{1-4} 的烷氧基；

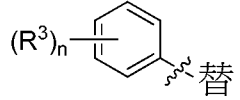
R^1 中，所述的取代的 C_{1-4} 的烷基、所述的取代的 C_{1-4} 的烷氧基中的取代基是指被一個或多個鹵素取代；

每個 R^3 中所述的取代的 C_{1-4} 的烷基、每個 R^3 中所述的取代的 C_{1-4} 的烷氧基和所述的取代的 C_{1-4} 的烷硫基中的取代基選自下列基團中的一個或多個：鹵素、 C_{1-4} 的烷基、羥基、 C_{1-4} 的烷氧基；當取代基為多個時，所述的取代基相同或不同；

m1 為 1；

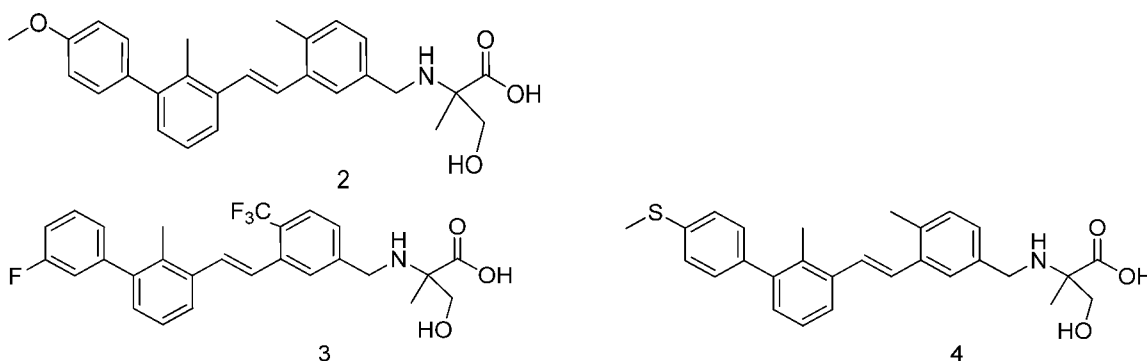
n 為 0、1、2、3、4 或 5；

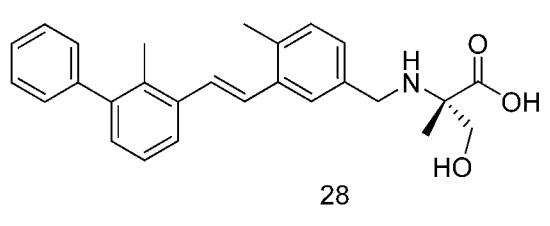
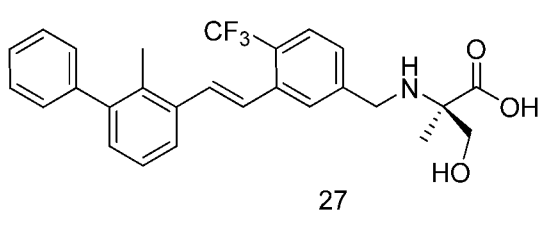
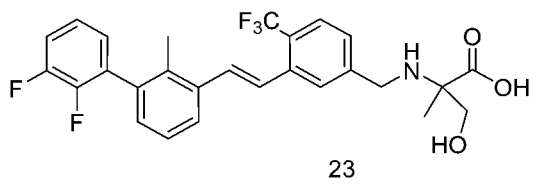
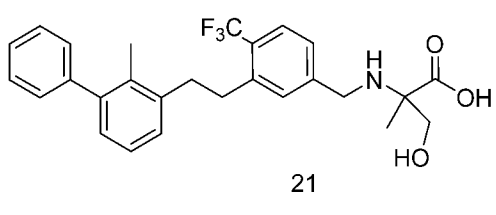
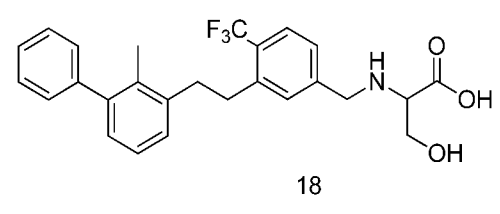
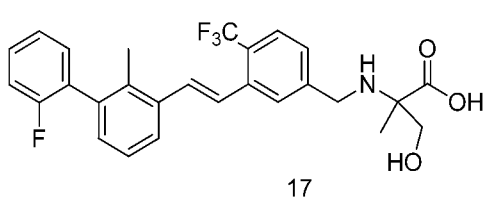
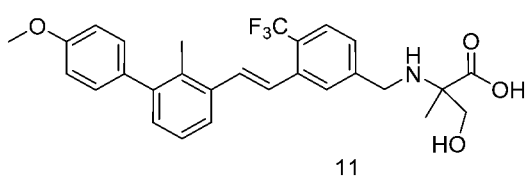
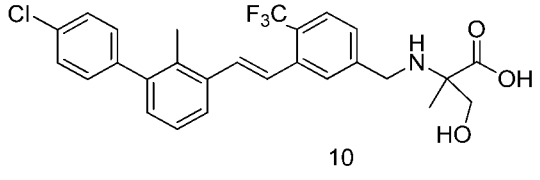
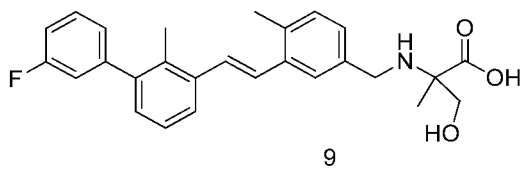
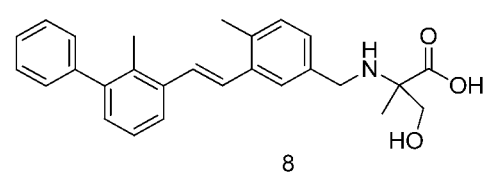
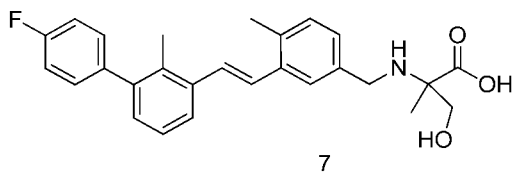
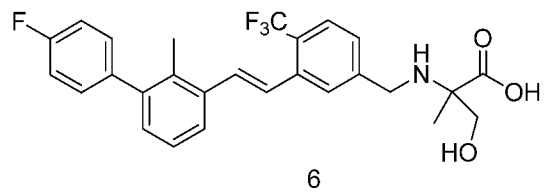
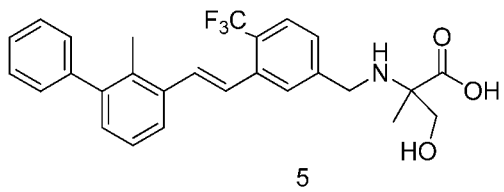
R^1 位於苯環的鄰位；位於苯環的鄰位的 R^1 為 F、取代或未取代的 C_{1-4} 的烷基、或取代或未取代的 C_{1-4} 的烷氧基；

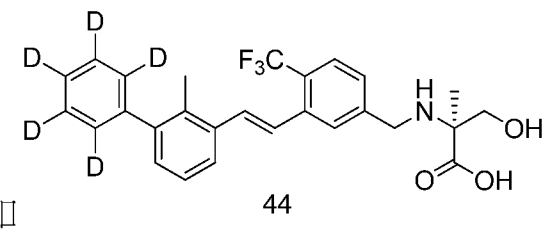
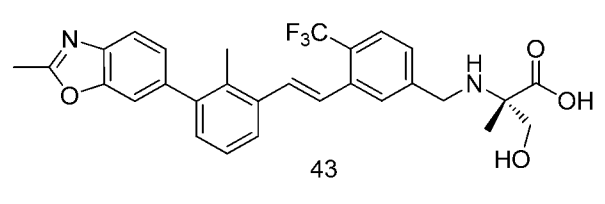
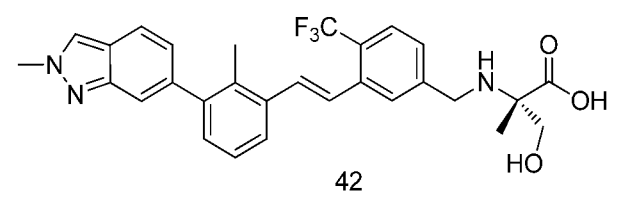
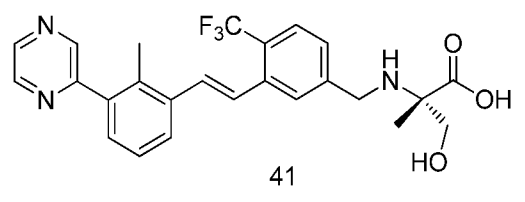
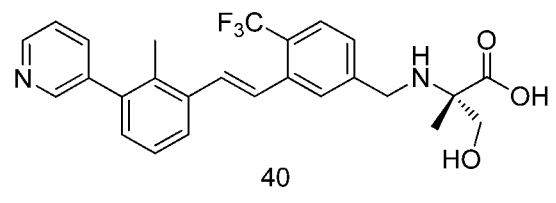
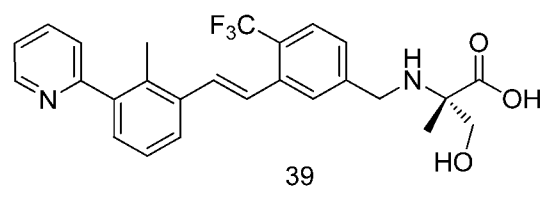
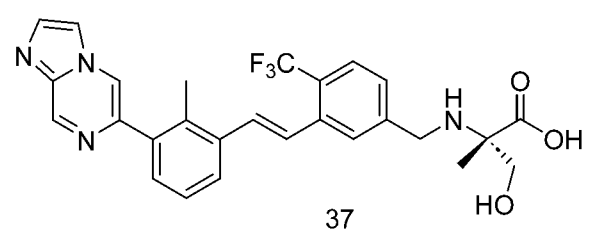
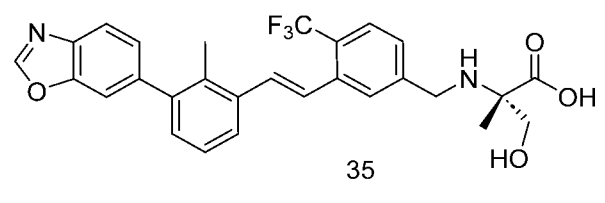
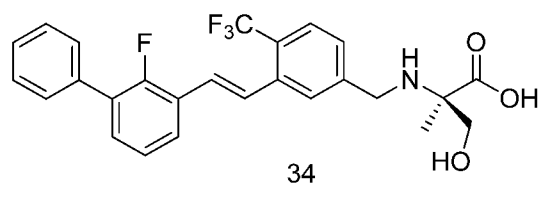
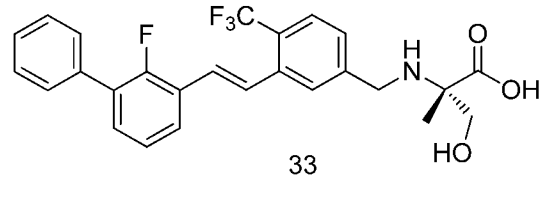
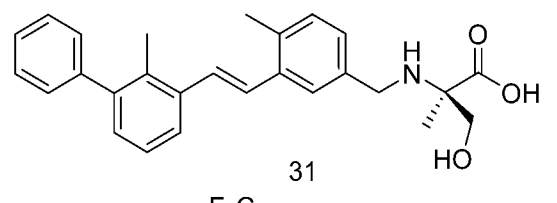
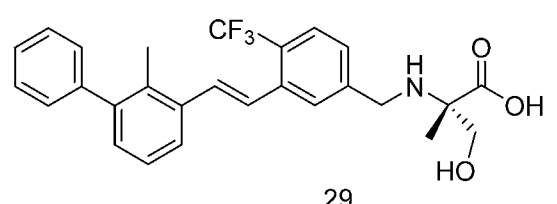
或所述的通式 (II) 所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物中， 替換為取代或未取代的雜芳環，所述的雜芳環為苯并呋啶環、苯并吡啶環、吡啶環、咪唑并吡啶環、吡啶環；所述的取代的雜芳環中的取代基選自下列基團中的一個或多個：鹵素、 C_{1-4} 的烷基、羥基、 C_{1-4} 的烷氧基。

【第12項】如申請專利範圍第11項所述的通式 (II) 所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物、其藥學上可接受的鹽或氘代物，其特徵在於， R^1 中，所述的取代的 C_{1-4} 的烷基、所述的取代的 C_{1-4} 的烷氧基中的取代基是指被一個或多個 F 取代。

【第13項】如申請專利範圍第1-3任一項所述的通式 (II) 所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物、其藥學上可接受的鹽或氘代物，其特徵在於，所述的通式 (II) 所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物為下列任一化合物：



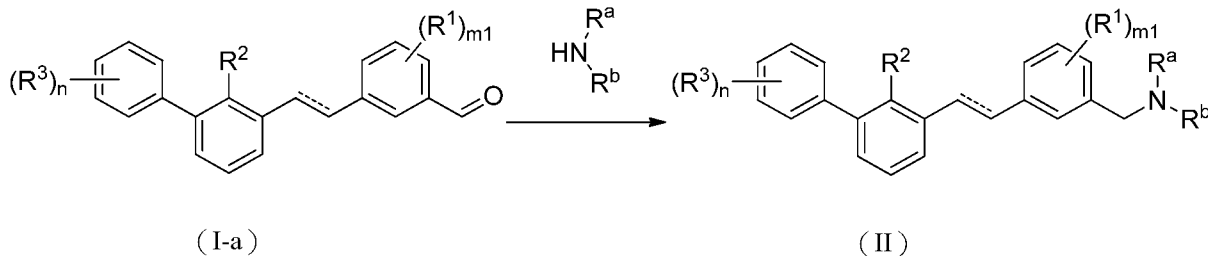




和

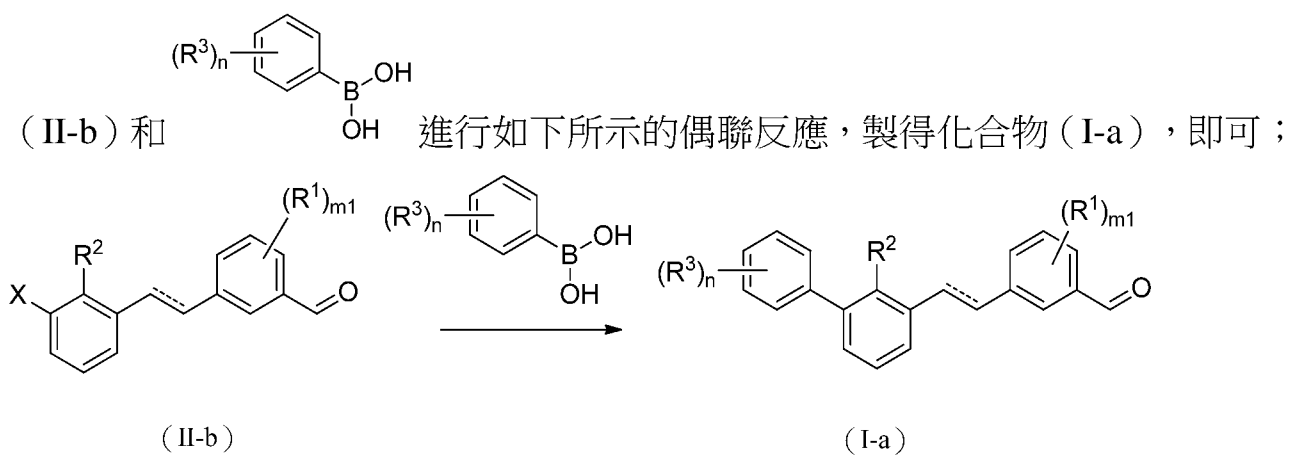
【第14項】一種如申請專利範圍第1-13任一項所述的通式 (II) 所示的芳香

乙烯或芳香乙基類衍生物的製備方法，其包括下列步驟：將化合物 (I-a) 與 $\text{HN}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 進行如下所示的還原胺化反應，製得通式 (II) 所示的化合物；



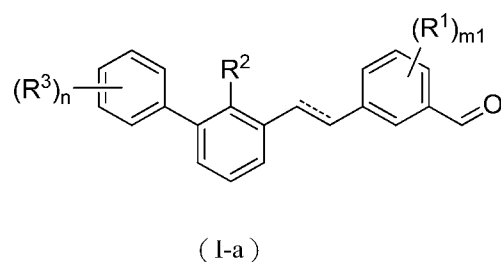
上述通式化合物中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 n 、 m_1 、 R^a 和 R^b 的定義均同申請專利範圍第 1-13 任一項所述。

【第15項】如申請專利範圍第14項所述的製備方法，其特徵在於，所述的化合物 (I-a) 的製備方法包括下列步驟：溶劑中，在鈀催化劑作用下，將化合物



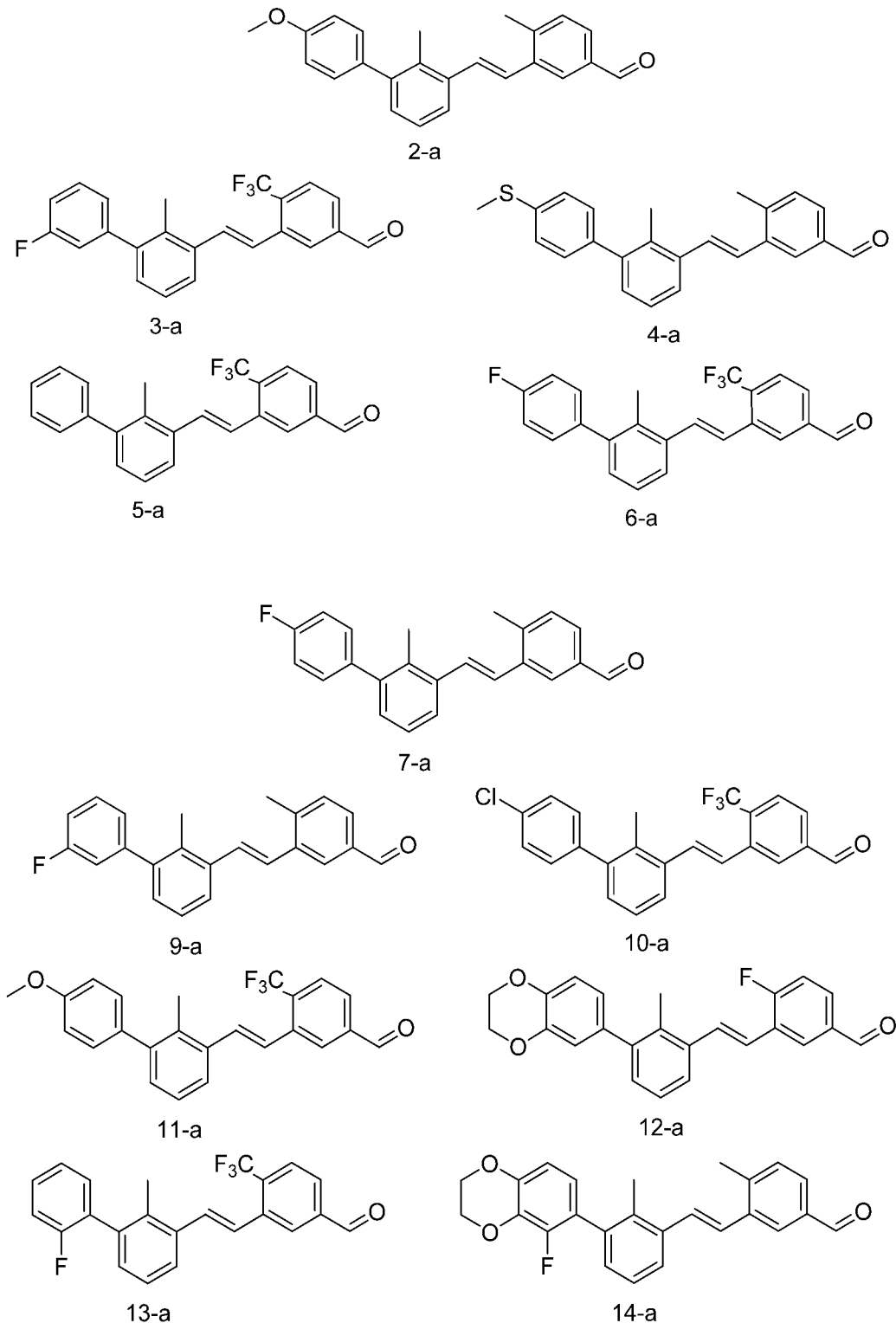
其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 n 、 m_1 、 R^a 和 R^b 的定義均同申請專利範圍第 14 項所述， X 為鹵素。

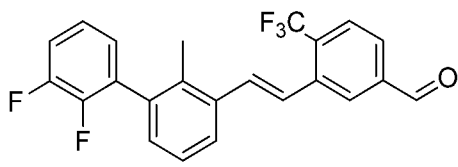
【第16項】一種如式 (I-a) 所示的化合物，



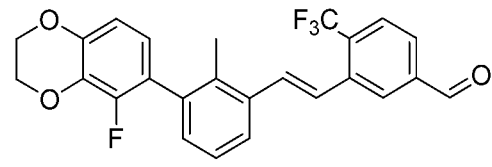
其中， R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 的定義均同申請專利範圍第 1-13 任一項所述， $m1$ 為 1。

【第17項】如申請專利範圍第16項所述的如式 (I-a) 所示的化合物，其為下列任一化合物：

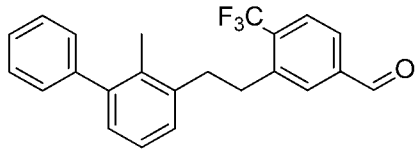




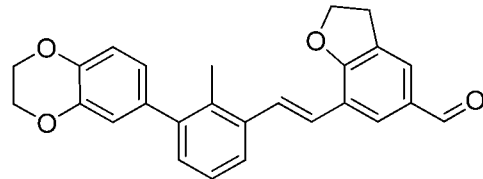
15-a



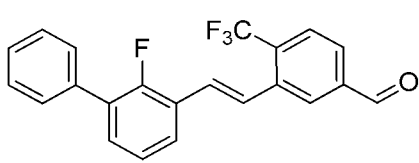
16-a



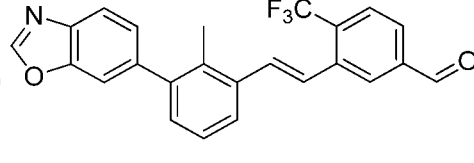
18-a



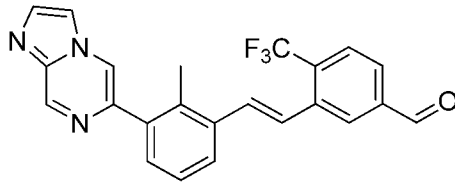
24-a



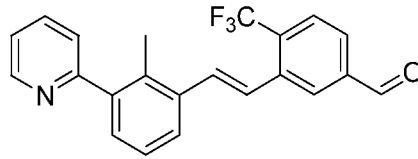
33-a



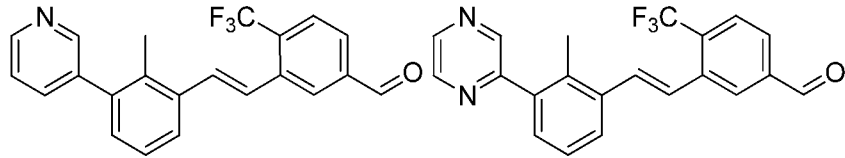
35-a



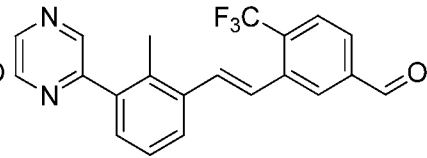
37-a



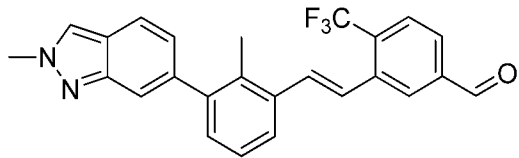
39-a



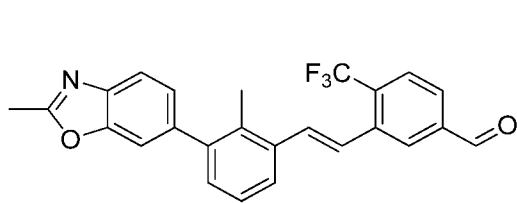
40-a



41-a

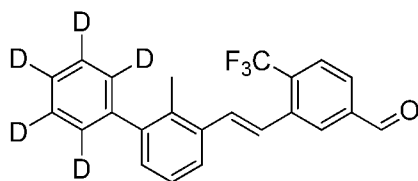


42-a



43-c

和



44-a

。

【第18項】一種如申請專利範圍第1-13任一項所述的通式（II）所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物、其藥學上可接受的鹽或氘代物在製備PD-1抑制劑和/或PD-L1抑制劑中的應用或者在製備用於預防、緩解或治療癌症、感染、自身免疫性疾病或其相關疾病的藥物中的應用。

【第19項】如申請專利範圍第18項所述的通式（II）所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物、其藥學上可接受的鹽或氘代物在製備PD-1抑制劑和/或PD-L1抑制劑中的應用或者在製備用於預防、緩解或治療癌症、感染、自身免疫性疾病或其相關疾病的藥物中的應用；所述癌症為肺癌、食管癌、胃癌、大腸癌、肝癌、鼻咽癌、腦腫瘤、乳腺癌、宮頸癌、血癌和骨癌中的一種或多種。

【第20項】一種藥物組合物，其包括治療和/或預防有效量的如申請專利範圍第1-13任一項所述的通式（II）所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物、其藥學上可接受的鹽或氘代物，及藥學上可接受載體和/或稀釋劑。

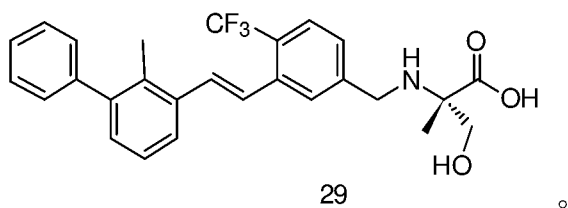
【第21項】一種藥物組合物，其包含：

PD-L1 抗體；和，

小分子 PD-1/PD-L1 抑制劑或其藥學上可接受的鹽，所述小分子 PD-1/PD-L1 抑制劑為如申請專利範圍第 1-13 任一項所述的通式（II）所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物、其藥學上可接受的鹽或氘代物，所述 PD-L1 抗體為 Atezolizumab、Durvalumab、Avelumab、Cemiplimab、KN035、CS1001、MBS2311、BGB-A333、KL-A167、SHR-1316 和 STI-A1014 中的一種或多種。

【第22項】如申請專利範圍第21項所述的藥物組合物，其特徵在於：所述 PD-L1抗體為Durvalumab。

【第23項】如申請專利範圍第21項所述的藥物組合物，其特徵在於：所述的通式（II）所示的芳香乙烯或芳香乙基類衍生物為化合物 29



【第24項】如申請專利範圍第23項所述的藥物組合物，其特徵在於：化合物 29為口服劑型；

和/或，PD-L1抗體為Durvalumab，其為注射劑型。

【第25項】如申請專利範圍第21-24中任一項所述的藥物組合物，其特徵在於：所述藥物組合物還包含藥學上可接受的載體；

和/或，所述 PD-L1 抗體和小分子 PD-1/PD-L1 抑制劑存在於單一藥物組合物中，或者分別存在於分開的單獨藥物組合物中。

【第26項】一種如申請專利範圍第21-25中任一項所述的藥物組合物在製備治療癌症的藥物中的應用。

【第27項】如申請專利範圍第26項所述的應用，其特徵在於：所述癌症為肺癌、胃癌、結直腸癌、宮頸癌、卵巢癌、前列腺癌、乳腺癌、胰腺癌、肝癌、膀胱癌、腎癌、骨癌、皮膚癌、黑色素瘤、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、白血病或淋巴瘤；

和/或，PD-L1抗體和小分子PD-1/PD-L1抑制劑同時給藥或分開給藥；

和/或，PD-L1抗體經注射給藥；

和/或，小分子PD-1/PD-L1抑制劑經口服給藥。

【第28項】 如申請專利範圍第26項所述的應用，其特徵在於：所述癌症為結腸癌。

【發明圖式】

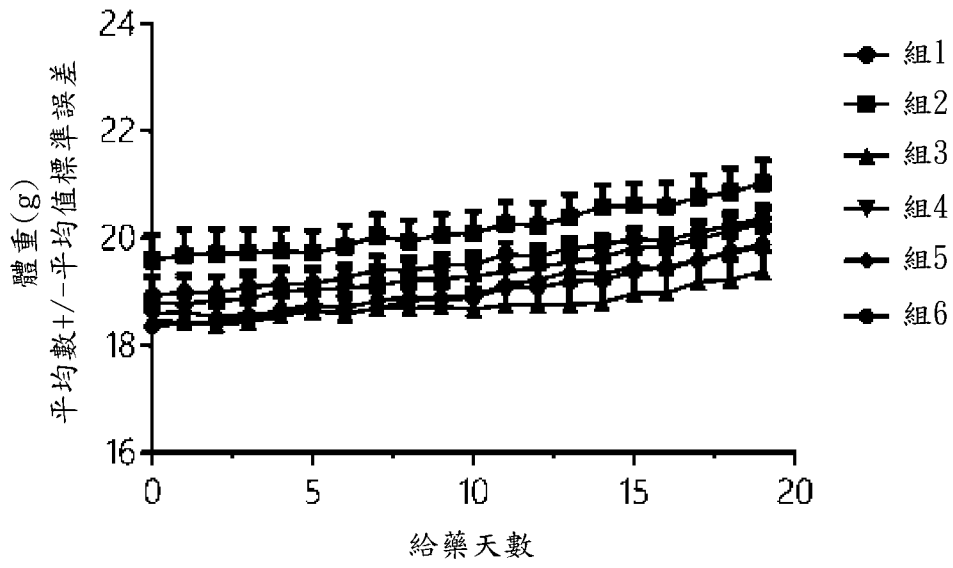


圖1

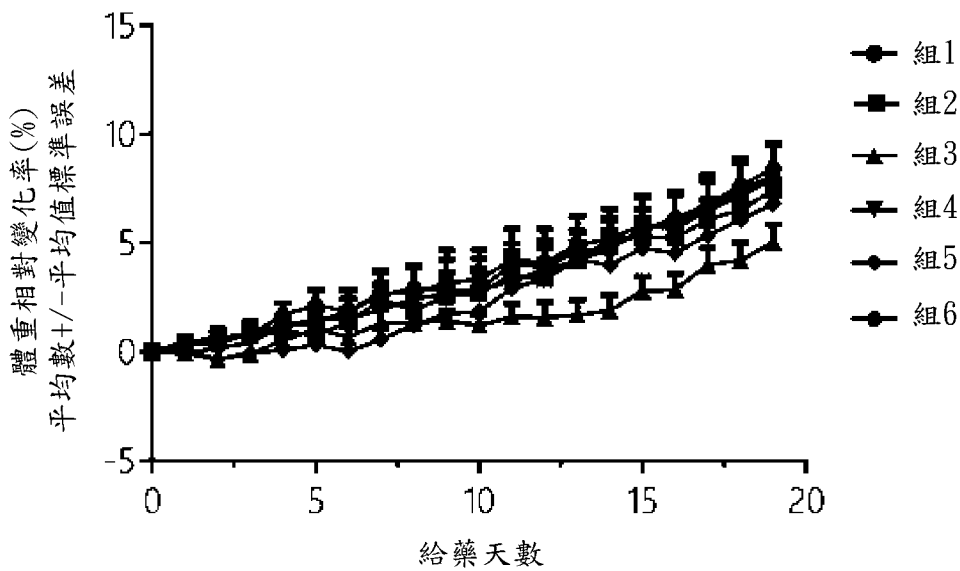


圖2

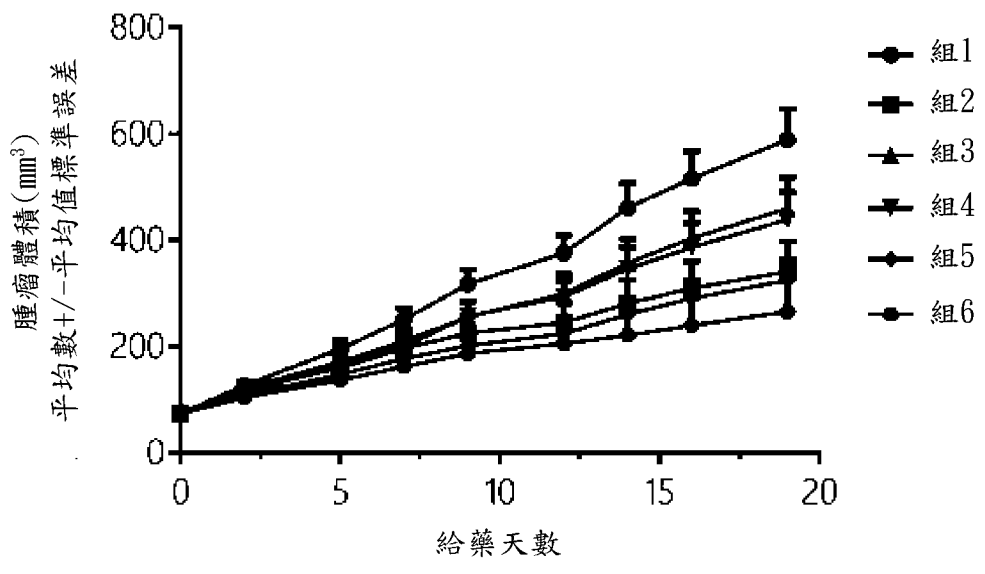


圖3

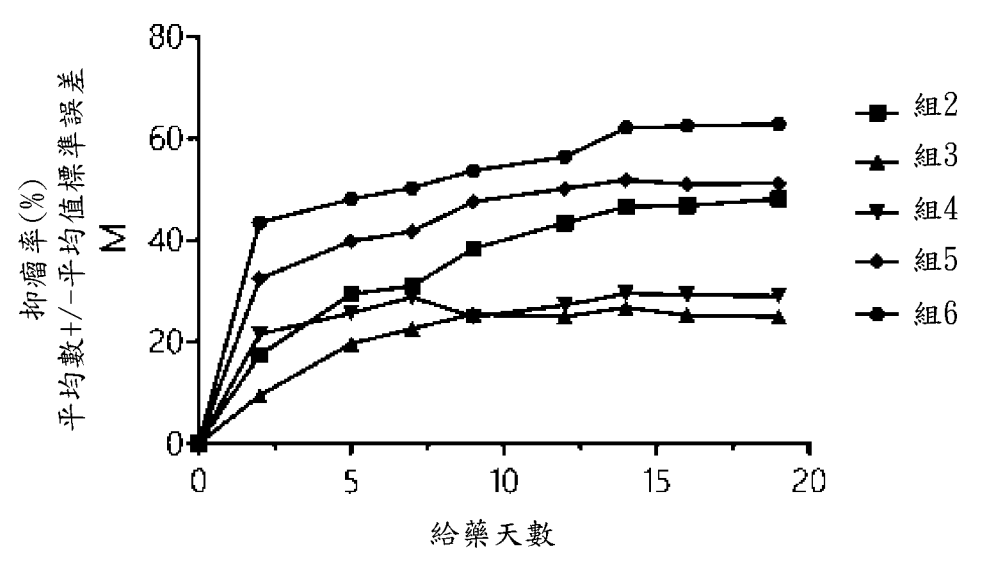


圖4