

一种苯并[b]噻吩类 STING 调控剂、其制备方法及应用

技术领域

本发明涉及化学医药领域，具体涉及一类苯并[b]噻吩衍生物、其药学上可接受的盐、以及在医药上的应用。

背景技术

癌症免疫疗法通过调用人体自身免疫系统攻击、清除肿瘤细胞来达到治疗癌症的目的。免疫疗法的出现为治愈肿瘤提供了卓越的治疗效果以及全新的研究思路，被《科学》杂志评为 2013 年最重要的科学突破 (*Science*. **2015**, 348, 56-61)。其中免疫检查点阻断 (immune check point blockade) 疗法以及嵌合抗原受体 T 细胞疗法为癌症病人提供了强有力的治疗手段并受到了广泛的关注 (*Drug Discov Today*. **2020**, 25, 230-237)。

近年来，cGAS-STING 通路被认为是肿瘤免疫治疗的重要潜在靶点。首先，cGAS-STING 通路属于模式识别受体 (pattern recognition receptors)，是体内固有免疫调节的重要组成部分 (*Nature*. **2016**, 535, 65-74)。它通过捕捉、识别细胞质异常 DNA 来激活下游信号通路，调控 I 型干扰素表达等发挥免疫应答的作用。该信号通路由环 GMP-AMP 合成酶 (cyclic GMP-AMP synthase) 的激活启动。cGAS 是细胞内一种 DNA 感受器，与细胞质 DNA 结合能诱导 cGAS 蛋白变构，催化 ATP 与 GTP 环合成环鸟腺苷酸 (2'-3' cGAMP) (*Nat. Immunol.* **2016**, 17, 1142-1149)。而 cGAMP 作为一种第二信使，结合在内质网受体 STING (stimulator of interferon genes) 并激活 STING。随之 STING 受体蛋白会发生一系列的变构、位移，最终在高尔基体上募集 TBK1 激酶，使下游细胞因子 IRF3 以及 NF- κ B 磷酸化 (*Curr. Opin. Cell Biol.* **2019**, 59, 1-7)。而磷酸化的细胞因子可以入核调控下游 I 型干扰素基因的表达与 I 型干扰素的分泌，进而调控免疫应答 (*Nature*. **2019**, 567, 394-398)。

作为体内免疫应答的重要调控通路，cGAS-STING 通路与诸多疾病密切相关。在前期研究中，cGAS-STING 通路的过度激活被认为是多种慢性炎症、自身免疫病的诱因之一 (*Cell Mol. Immunol.* **2019**, 16, 236-241)。而另一方面，基于 cGAS-STING 对免疫应答强力的调控能力，激动该通路被认为是肿瘤免疫疗法的重要靶点 (*J. Hematol. Oncol.* **2019**, 12, 35)。而在 cGAS-STING 通路中，跨膜受体 STING 则是调控该通路最为关键的节点。因此，开发能够激动 STING 受体的新一代药物对提升现有肿瘤免疫疗法疗效具有重要作用。在临床前小鼠肿瘤

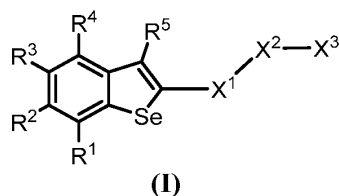
模型中, STING 激动剂显示出高效的抗肿瘤活性, 能够完全抑制肿瘤生长, 使肿瘤完全清除 (*Nature*. **2018**, 564, 439-443; *Science*. **2020**, 369, eaba6098; *Science*. **2020**, 369, 993-999)。

到目前为止, 多家制药公司对 STING 激动剂进行了开发, 其中包括诺华公司的 ADU-S100, 默克公司的 MK-1454 等多个 STING 激动剂先后进入临床试验。STING 激动剂的临床开发目前处于起步阶段, 我们希望开发新一代高效低毒的 STING 调控剂, 表现出优异的效果与作用以及优良的药代吸收活性。

发明内容

本发明旨在寻找结构新颖、活性高、副作用小以及具有良好药物代谢性质的抗肿瘤候选化合物。这些化合物通过单用或与其他抗肿瘤药物联用, 从而达到提高现有抗肿瘤药物疗效并降低剂量和毒性的作用。

本发明公开了通式(I)的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐。



其中

R^1 选自氢原子、卤素、氰基、硝基、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 卤代烷基、被 OR^6 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基或被 $N(R^6)_2$ 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;

R^2 选自氢原子、卤素、氰基、硝基、 OR^6 、 SR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 卤代烷基、被 OR^6 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、被 $N(R^6)_2$ 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_2\sim C_6$ 烯基、 $C_2\sim C_6$ 卤代烯基、 $C_2\sim C_6$ 炔基、 $C_2\sim C_6$ 卤代炔基或 $C_3\sim C_6$ 环烷基;

R^3 选自氢原子、卤素、氰基、硝基、 OR^6 、 SR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 卤代烷基、被 OR^6 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、被 $N(R^6)_2$ 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_2\sim C_6$ 烯基、 $C_2\sim C_6$ 卤代烯基、 $C_2\sim C_6$ 炔基、 $C_2\sim C_6$ 卤代炔基或 $C_3\sim C_6$ 环烷基;

或者 R^2 和 R^3 与所连接的原子一起形成包括 1 至 2 个选自 O、S 或 N 环成员的 5 或 6 元杂环。

R^4 选自氢原子、卤素、氰基、硝基、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 卤代烷基、被 OR^6 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基或被 $N(R^6)_2$ 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;

R^5 选自氢原子、卤素、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 卤代烷基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基；

同一原子上的 R^6 相同或不相同，不同原子上的 R^6 相同或不相同，各 R^6 独立地选自氢原子、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 卤代烷基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基、 $C_3\sim C_8$ 杂环基或 $C_5\sim C_{10}$ 芳基；

X^1 是 $C(O)$ ；

X^2 是 $(C(R^7)_2)_{(1\sim 3)}$ ；

同一原子上的 R^7 相同或不相同，不同原子上的 R^7 相同或不相同，各 R^7 独立地选自氢原子、卤素、CN、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 卤代烷基、被 OR^6 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基或 $C_3\sim C_6$ 环烷基；

或者不同碳原子上的 2 个 R^7 可以与所连接的原子一起形成 3 至 6 元环；

或者单个碳原子上的 2 个 R^7 可以与所连接的原子一起形成 3 至 6 元环；

X^3 选自 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 SO_2R^6 、 $S(O)NR^6$ 或 $C(CF_3)_2OR^6$ 。

在本发明的一个优选实施方案中，其中：

R^1 选自氢原子、氟原子、 $C_1\sim C_3$ 烷基或 $C_1\sim C_3$ 卤代烷基，优选氢原子、氟原子；

R^2 选自氢原子、卤素、 $C_1\sim C_3$ 烷基、 $C_1\sim C_3$ 卤代烷基、 $OC_1\sim C_3$ 烷基、 $OC_1\sim C_3$ 卤代烷基或 $-OH$ ，优选氢原子、氟原子、氯原子、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 或 $OCHF_2$ ；

R^3 选自氢原子、卤素、 $C_1\sim C_3$ 烷基、 $C_1\sim C_3$ 卤代烷基、 $OC_1\sim C_3$ 烷基、 $OC_1\sim C_3$ 卤代烷基或 $-OH$ ，优选氢原子、 $-OH$ 、氟原子、氯原子、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 或 $OCHF_2$ ；

R^4 选自氢原子、氟原子、 $C_1\sim C_3$ 烷基或 $C_1\sim C_3$ 卤代烷基，优选氢原子、氟原子；

R^5 选自氢原子、卤素、 $C_1\sim C_3$ 烷基或 $C_1\sim C_3$ 卤代烷基，优选氢原子；

X^1 是 $C(O)$ ；

X^2 是 CH_2CHR^7 ；

X^3 选自 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 SO_2R^6 、 $S(O)NR^6$ 或 $C(CF_3)_2OR^6$ ，优选 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 、 $COOCH_2CH_3$ 、 $C(O)NHOH$ ；

各 R^6 独立地选自氢原子、 $C_1\sim C_3$ 烷基、 $C_1\sim C_3$ 卤代烷基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基、 $C_3\sim C_8$ 杂环基或 $C_5\sim C_{10}$ 芳基；

各 R^7 独立地选自氢原子、氟原子、 $C_1\sim C_4$ 烷基、 $C_1\sim C_4$ 卤代烷基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基或被 $OC_1\sim C_3$ 取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基，优选氢原子、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2OCH_3 或环丙基。

在本发明的第二个优选实施方案中, 其中:

R^1 选自氢原子、氟原子、 $C_1\sim C_3$ 烷基或 $C_1\sim C_3$ 卤代烷基, 优选氢原子、氟原子;

R^2 选自氢原子、卤素、 $C_1\sim C_3$ 烷基、 $C_1\sim C_3$ 卤代烷基、 $OC_1\sim C_3$ 烷基、 $OC_1\sim C_3$ 卤代烷基或 OH, 优选氟原子、氯原子、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 或 $OCHF_2$;

R^3 选自氢原子、卤素、 $C_1\sim C_3$ 烷基、 $C_1\sim C_3$ 卤代烷基、 $OC_1\sim C_3$ 烷基、 $OC_1\sim C_3$ 卤代烷基或 OH, 优选氟原子、氯原子、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 或 $OCHF_2$;

R^4 选自氢原子、氟原子、 $C_1\sim C_3$ 烷基或 $C_1\sim C_3$ 卤代烷基, 优选氢原子、氟原子;

R^5 选自氢原子、卤素、 $C_1\sim C_3$ 烷基或 $C_1\sim C_3$ 卤代烷基, 优选氢原子;

X^1 是 $C(O)$;

X^2 是 CHR^7CHR^7 ;

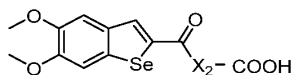
X^3 选自 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 SO_2R^6 、 $S(O)NR^6$ 或 $C(CF_3)_2OR^6$; 优选 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 、 $COOCH_2CH_3$ 、 $C(O)NHOH$;

各 R^6 独立地选自氢原子、 $C_1\sim C_3$ 烷基、 $C_1\sim C_3$ 卤代烷基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基、 $C_3\sim C_8$ 杂环基或 $C_5\sim C_{10}$ 芳基;

各 R^7 独立地选自氢原子、氟原子、 $C_1\sim C_4$ 烷基、 $C_1\sim C_4$ 卤代烷基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基或被 $OC_1\sim C_3$ 取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基, 或者 2 个 R^7 与所连接的原子一起形成 3 至 6 元环。

在一些具体的实例中, R^1 、 R^4 和 R^5 均为氢原子。

在一些具体的实例中, 本发明还提供如式 I-1 所示的化合物:



(I-1)

其中: X^2 是 CHR^7CHR^7 ;

R^7 相同或不相同, 各 R^7 独立地选自氢原子、卤素、CN、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 卤代烷基、被 OR^6 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基; 或者不同碳原子上的 2 个 R^7 可以与所连接的原子一起形成 3 至 6 元环; R^6 独立地选自氢原子、 $C_1\sim C_3$ 烷基、 $C_1\sim C_3$ 卤代烷基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基、 $C_3\sim C_8$ 杂环基或 $C_5\sim C_{10}$ 芳基。

本发明所述的通式(I)的化合物的药学上可接受的盐, 是指通式(I)的化合物与药学上可接受的无毒碱包括无机碱或有机碱制备的盐。得自无机碱的盐包括铝盐、铵盐、钙盐、锂盐、镁盐、钾盐、钠盐、锌盐等。特别优选铵盐、钙盐、镁盐、钾盐和钠盐。得自药学上可接受

的有机无毒碱的盐，所述碱包括伯胺、仲胺和叔胺的盐，取代的胺包括天然存在的取代胺、环状胺及碱性离子交换树脂例如甜菜碱、咖啡因、胆碱、N-乙基哌啶、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二甲基氨基乙醇、精氨酸、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、2-二乙基氨基乙醇、氨基葡萄糖、组氨酸、氨基乙醇、羟钴胺、赖氨酸、吗啉、哌嗪、哌啶、呱吨、多胺树脂、三乙胺、三甲胺、三丙胺、异丙基胺、氨基丁三醇等。

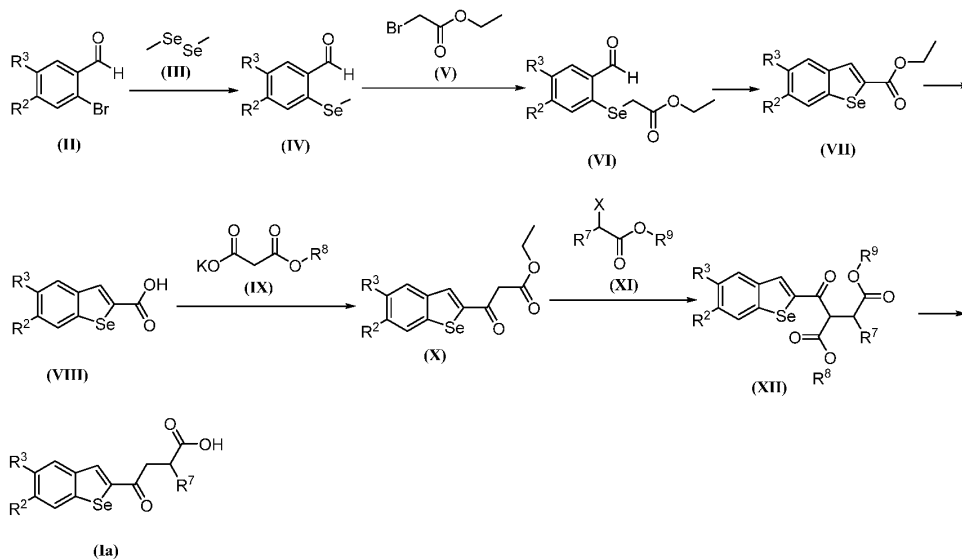
本发明还提供如下任一所示的具体化合物或其药学上可接受的盐：

代号	结构式	代号	结构式
I-1		I-2	
I-3		I-4	
I-5		I-6	
I-7		I-8	
I-9		I-10	
I-11		I-12	
I-13		I-14	

I-15		I-16	
I-17		I-18	
I-19		I-20	
I-21		I-22	
I-23		I-24	

本发明的另一个目的在于提供通式(I)所示化合物的制备方法, 包括:

当其为通式(Ia)所示化合物时, 其合成路线如下:



其中, R^2 、 R^3 和 R^7 如前所述, R^8 可以是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, R^9 可以是 CH_3 、 CH_2CH_3 , X 可以是 Cl, Br, I.

在一些更具体的实例中,其中, R^2 和 R^3 各自独立地选自氟原子、氯原子、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$, R^3 可以是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $C(CH_3)_3$, R^7 可以是氢原子、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2OCH_3 和环丙基, R^5 可以是 CH_3 、 CH_2CH_3 ,X可以是Cl, Br, I。

在一些更具体的实例中,由化合物(II)制备化合物(IV)的过程,反应物为二甲基二硒醚(III),反应试剂可以是DTT、巯基乙醇、碳酸钾和DBU,溶剂可以为四氢呋喃和DMF。

在一些更具体的实例中,由化合物(IV)制备化合物(VI)的过程,反应物为2-溴乙酸乙酯(V),反应试剂可以是DMF。

在一些更具体的实例中,由化合物(VI)制备化合物(VII)的过程,反应试剂可以是碳酸钾、碳酸钠和氢氧化钠,反应溶剂可以是DMF和乙腈。

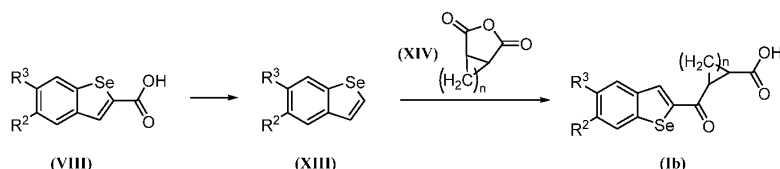
在一些更具体的实例中,由化合物(VII)制备化合物(VIII)的过程,反应试剂可以是碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化锂,反应溶剂可以是水、甲醇和四氢呋喃。

在一些更具体的实例中,由化合物(VIII)制备化合物(X)的过程,反应物为丙二酸酯单钾盐(IX),反应试剂可以是CDI、 $MgCl_2$,反应溶剂可以是四氢呋喃和DMF。

在一些更具体的实例中,由化合物(X)制备化合物(XII)的过程,反应物为卤代酸酯(XI),反应试剂可以是碳酸钾、乙醇钠和氢化钠,反应溶剂可以是反应溶剂可以是四氢呋喃和DMF。

在一些更具体的实例中,由化合物(XII)制备通式化合物(Ia)的过程,反应试剂可以是碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化锂,反应溶剂可以是盐酸、醋酸、水、四氢呋喃。

当其为通式(Ib)所示化合物时,其合成路线如下:



其中, R^2 和 R^3 如前所述,n代表1、2、3或4;在一种更具体的实例中, R^2 和 R^3 各自独立地选自氟原子、氯原子、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$,n代表1、2、3、4。

在一些更具体的实例中,由化合物(VIII)制备化合物XIII的过程,反应试剂为铜粉,反应溶剂为喹啉。

在一些更具体的实例中,由化合物XIII制备通式化合物(Ib)的过程,反应物为含不同取代的丁二酸酐(XIV),反应试剂为三氯化铝、氯化锌和四氯化钛,反应溶剂为二氯甲烷。

本发明提供了一种药物组合物，其包括药物有效量的活性组分和药学上可接受的辅料；所述活性组分包括通式(I)化合物、其药学上可接受的盐中的一种或多种。所述药物组合物中，所述辅料包括药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂。

根据治疗目的可将药物组合物制成各种类型的给药单位剂型，如片剂、丸剂、粉剂、液体、悬浮液、乳液、颗粒剂、胶囊和针剂(溶液或悬浮液)等，优选片剂、胶囊、液体、悬浮液和针剂(溶液或悬浮液)。

本发明所述化合物在临床上的给药方式可采用口服、注射等方式。

本发明还提供了通式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的药物组合物在制备激活 cGAS-STING 通路类药物中的用途。

本发明还提供了通式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物为用于治疗与 STING 通路活性相关的疾病。

本发明还提供了通式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的药物组合物在制备治疗自身免疫病、感染性疾病、癌症和癌前期综合征的药物中的用途。其中癌症包括黑色素瘤、结肠癌、乳腺癌、肺癌和鳞状细胞癌。

本发明还提供了通式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的药物组合物在制备免疫佐剂中的用途。

除非另外说明，在说明书和权利要求书中使用的以下术语具有下面讨论的含义：

术语“烷基”是指具有指定范围内碳原子数的一价直链或支链饱和脂肪族烃基。烷基可以是取代的或未取代的。当是取代的烷基时，该取代基优选是一或多个，更优选 1-3 个，最优选 1 或 2 个取代基。

术语“烯基”是指直链、支链或环状的，主链含有指定个数碳原子及至少一个碳-碳双键的非芳香烃基。烯基包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、2-甲基丁烯基和环己烯基等。烯基的直链、支链或环状部分可含有双键且如果指明了取代的烯基则此部分可被取代。

术语“炔基”指直链、支链或环状的，主链含有指定个数碳原子及至少一个碳-碳三键的非芳香烃基。炔基包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、3-甲基丁炔基等。炔基的直链、支链或环状部分可含有三键且如果指明了取代的炔基则此部分可被取代。

术语“卤素”表示氟、氯、溴或碘，优选为氟、氯、溴。

术语“卤代烷基”是指如上定义的烷基，其中一个或多个氢原子已被卤素替代。

术语“卤代烯基”是指如上定义的烯基，其中一个或多个氢原子已被卤素替代。

术语“卤代炔基”是指如上定义的炔基，其中一个或多个氢原子已被卤素替代。

术语“环烷基”表示全部为碳的单环或耦合的环(“耦合”环意味着系统中的每个环与系统中的其它环共享毗邻的一对碳原子)基团，其中一个或多个环不具有完全连接的 π 电子系统，环烷基的实例(不局限于)为环丙烷、环丁烷、环戊烷、环戊烯、环己烷、金刚烷、环己二烯、环庚烷和环庚三烯。环烷基可为取代的和未取代的。

术语“稠环”是指由直链或支链烷烃中不同的原子上的取代基形成的环状基团、或指由另一个环中不同原子上的取代基形成的环状基团。

术语“杂环基”表示 3 到 8 个环原子的饱和环状基团，其中一个或两个环原子是选自 N、O 或 S(O)_m(其中 m 是 0 至 2 的整数)的杂原子，其余环原子是 C，其中一个或两个 C 原子可以可选地被羰基代替。

术语“芳基”表示 5 至 10 个碳原子的全碳单环或耦合多环基团，具有完全共轭的 π 电子系统。芳基的非限制性实例有苯基、萘基和蒽基。芳基可以是取代的或未取代的。

本发明包括所有可能的异构体、以及它们的外消旋物、对映异构体、非对映异构体、互变异构体和混合物的盐、溶剂化物和溶剂化盐。

具体实施方式

为了进一步阐释本发明，下面给出一系列实施例，这些实施例完全是例证性的，它们仅用来对本发明具体描述，不应当理解为对本发明的限制。

本发明具体实施方式中使用的原料、设备均为已知产品，通过购买市售产品获得。

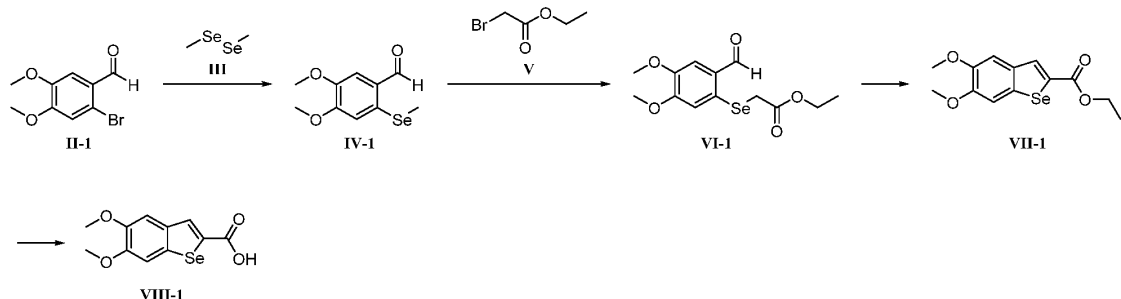
缩写

DTT	DL-二硫苏糖醇
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
¹ H NMR	质子核磁共振光谱
¹³ C NMR	¹³ C 核磁共振光谱
HRMS	高分辨质谱
DMSO	二甲基亚砷
CDCl ₃	氘代氯仿
TLC	薄层色谱
DMF	N,N-二甲基甲酰胺

CDI

N,N-羰基二咪唑

实施例 1



步骤 1: 4,5-二甲氧基-2-(甲基硒基)苯甲醛(IV-1)的制备

将 3.14 g DTT (20.4 mmol)、2.56 g 二甲基二硒醚(III, 13.6 mmol)和 50 mL DMF 加入到 250 mL 单口瓶中,并在氮气保护下室温搅拌 1 h。随后向反应瓶内加 2-溴-4,5-二甲氧基苯甲醛(II-1) 5.0 g (20.4 mmol)和 DBU 7.76 g (51 mmol),并在氮气保护下于室温搅拌过夜。TLC 监测反应,待反应物 II-1 反应完全后停止反应。将反应液倒入 200 mL 冰水中,固体析出。抽滤,滤饼经水洗、干燥后得到淡黄色固体 4.46 g, 收率 84%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.19 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.32 (s, 3H) ppm. HRMS (ESI⁺): C₁₀H₁₃O₃Se (M + H)⁺, 261.0024; found, 261.0021.

步骤 2: 2-((2-甲酰基-4,5-二甲氧基苯基)硒基)乙酸乙酯(VI-1)的制备

将 4.0 g 化合物 IV-1 (15.4 mmol)、8.5 mL 溴乙酸乙酯(77 mmol)加入到 100 mL 单口瓶中,并在 170 °C 下搅拌 4 h。TLC 监测反应物 IV-1 完全反应后停止反应。冷却至室温,反应液加入 30 mL 水稀释,并用 50 mL 乙酸乙酯萃取两次。合并有机层,用 50 mL 水洗、30 mL 饱和食盐水洗,有机层经无水硫酸钠干燥,抽滤,滤液减压蒸除溶剂得棕色油状物,不经额外纯化直接进入下步反应。HRMS (ESI⁺): C₁₃H₁₇O₅Se (M + H)⁺, 333.0236; found, 333.0233.

步骤 3: 5,6-二甲氧基苯并[*b*]硒吩-2-甲酸乙酯(VII-1)的制备

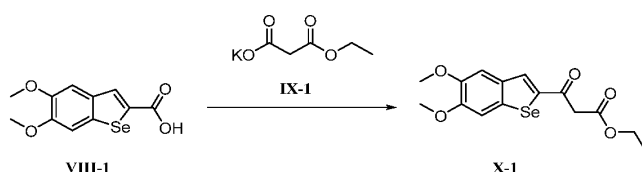
将前一步骤所得化合物 VI-1 加入到 100 mL 单口瓶中,并加入 7.6 g 碳酸钾(55 mmol)和 25 mL 乙腈。回流反应 6 h。TLC 检测原料完全反应后停止加热。将反应液抽滤,减压蒸除溶剂,加入 50 mL 水,并用 40 mL 乙酸乙酯萃取两次。合并有机层,经水洗、饱和食盐水洗、无水硫酸钠干燥后抽滤,浓缩。粗品经硅胶柱层析纯化得土黄色固体 3.2 g, 两步总收率 46%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.17 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₃H₁₄O₄Se (M +

H)⁺ 315.0130; found, 315.0124.

步骤 4: 5,6-二甲氧基苯并[b]硒吩-2-甲酸(VIII-1)的制备

将 3.2 g 化合物 VII-1、35 mL 四氢呋喃、35 mL 甲醇加入到 250 mL 反应瓶中。于室温下向其中加入 2 N 氢氧化钠水溶液共 15 mL，并于 60 °C 下搅拌反应 3 h。经 TLC 检测反应完毕后，将反应液浓缩，使用 1 N 盐酸调节 pH 至 3~4，固体析出。经抽滤，滤饼水洗、干燥得淡黄色固体 2.9 g，收率 98%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.28 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H) ppm. HRMS (ESI⁺): C₁₁H₉O₄Se (M - H)⁻, 284.9672; found, 284.9674.

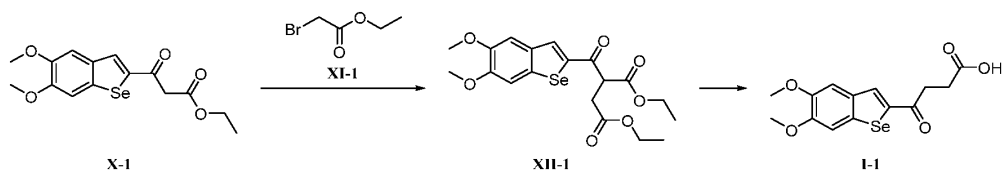
实施例 2



3-(5,6-二甲氧基苯并[b]硒吩-2-基)-3-氧代丙酸乙酯(X-1)的制备

将 2.9 g 化合物 VIII-1 (10.1 mmol)、5.1 g CDI (31.6 mmol) 和 50 mL 无水四氢呋喃加入到 100 mL 反应瓶中，并在室温下搅拌 1 h。向上述反应液中加入 5.4 g 丙二酸单乙酯钾盐(31.6 mmol)和 3.0 g 氯化镁(31.6 mmol)，并在室温下继续搅拌 4 h。经 TLC 检测反应完毕后，加入 50 mL 水稀释反应液，并使用 40 mL 乙酸乙酯萃取两次。有机层合并后，经水洗、饱和食盐水洗、无水硫酸钠干燥、抽滤、浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化得黄色固体 3.0 g，收率 84%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.09 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.98 (s, 5H), 3.94 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. HRMS (ESI⁺): C₁₅H₁₇O₅Se (M + H)⁺, 357.0236; found, 357.0231.

实施例 3



步骤 1: 2-(5,6-二甲氧基苯并[b]硒吩-2-基)-2-氧代丙酸二乙酯的(XII-1)制备

将 0.17 g 化合物 X-1 (0.5 mmol)、0.14 g 碳酸钾(1 mmol)和 5 mL DMF 加入到 100 mL 反应瓶中，并在室温下搅拌 30 min。向上述反应液中加入 0.13 g 2-溴乙酸乙酯(0.75 mmol)和 8 mg

碘化钾(0.05 mmol), 并在室温下搅拌反应 4 h。TLC 监测反应完毕后, 向反应液中加入 20 mL 水, 并用 20 mL 乙酸乙酯萃取两次。有机层合并后, 经水洗、饱和食盐水洗、无水硫酸钠干燥、抽滤、浓缩得黄色油状物, 不经额外纯化直接进行下步反应。HRMS (ESI⁺): C₁₉H₂₃O₇Se (M + H)⁺, 443.0604; found, 443.0600.

步骤 2: 4-(5,6-二甲氧基苯并[b]硒吩-2-基)-4-氧代丁酸(I-1)的制备

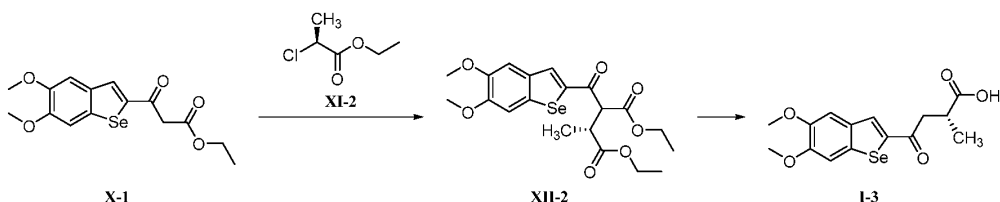
将前一步骤所得化合物 **XII-1**、2 mL 浓盐酸和 2 mL 醋酸加入到 100 mL 反应瓶中, 并在 100 °C 下搅拌反应 3 h。经 TLC 监测反应物 **XII-1** 反应完全后, 将反应液冷却至室温, 加入 20 mL 水稀释, 并用 20 mL 乙酸乙酯分别萃取两次。有机层合并后, 经水洗、饱和食盐水洗、无水硫酸钠干燥、抽滤、浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化得白色固体 45 mg, 两步总收率 26%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.42 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.24 (sbr, 2H), 2.57 (sbr, 2H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 193.99, 174.14, 150.77, 148.81, 145.06, 137.15, 135.46, 134.61, 109.36, 108.37, 56.24, 56.01, 32.98, 28.49 ppm. HRMS (ESI⁺): C₁₄H₁₃O₅Se (M - H)⁺, 340.9934; found, 340.9933.

实施例 4

4-(5,6-二甲氧基苯并[b]硒吩-2-基)-2-甲基-4-氧代-丁酸(I-2)的制备

参照实施例 3 所述制备方法, 用 2-溴丙酸乙酯代替 2-溴乙酸乙酯, 以相同的合成方法制备得到化合物 **I-2**。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.19 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 192.78, 181.10, 150.67, 148.70, 145.30, 138.00, 135.02, 133.08, 108.21, 107.02, 56.17, 56.03, 41.25, 35.18, 17.10 ppm. HRMS (ESI⁺): C₁₅H₁₅O₅Se (M - H)⁺, 355.0090; found, 355.0091.

实施例 5



步骤 1: (3*R*)-2-(5,6-二甲氧基苯并[b]硒吩-2-甲酰基)-3-甲基丁二酸二乙酯(XII-2)的制备

将 0.17 g 化合物 **X-1** (0.5 mmol)、0.14 g 碳酸钾(1 mmol)和 5 mL DMF 加入到 100 mL 反

应瓶中,并在室温下搅拌 30 min。向上述反应液中加入 0.14 g *S*-2-氯丙酸乙酯(1 mmol),并在 55 °C 下搅拌过夜。TLC 监测反应。向反应液中加入 20 mL 水,并用 20 mL 乙酸乙酯萃取两次。有机层合并后,经水洗、饱和食盐水洗、无水硫酸钠干燥、抽滤、浓缩得黄色油状物,不经额外纯化直接进行下步反应。HRMS (ESI⁺): C₂₀H₂₅O₇Se (M + H)⁺, 457.0760; found, 457.0758.

步骤 2: *R*-4-(5,6-二甲氧基苯并[*b*]硒吩-2-基)-2-甲基-4-氧代-丁酸(**I-3**)的制备

将前一步骤所得化合物 **XII-2**、2 mL 浓盐酸和 2 mL 醋酸加入到 100 mL 反应瓶中,并在 100 °C 下搅拌反应 3 h。经 TLC 监测反应物 **XII-2** 反应完全后,将反应液冷却至室温,加入 20 mL 水稀释,并用 20 mL 乙酸乙酯分别萃取两次。有机层合并后,经水洗、饱和食盐水洗、无水硫酸钠干燥、抽滤、浓缩得粗品。粗品经手性制备纯化得淡黄色固体 15 mg, 95% ee, 两步总收率 9%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.20 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 191.59, 180.78, 151.88, 147.46, 145.55, 138.37, 134.62, 132.20, 108.17, 107.76, 56.19, 55.96, 41.19, 34.84 17.06 ppm. HRMS (ESI⁻): C₁₅H₁₅O₅Se (M - H)⁻, 355.0090; found, 355.0088.

实施例 6

S-4-(5,6-二甲氧基苯并[*b*]硒吩-2-基)-2-甲基-4-氧代-丁酸(**I-4**)的制备

参照实施例 5 所述制备方法,化合物 **X-1** 为原料,用 *R*-2-氯丙酸乙酯代替 *S*-2-氯丙酸乙酯,以相同的合成方法制备得到化合物 **I-4**, 19 mg, 95% ee, 两步总收率 11%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.12 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 1H), 1.19 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 192.30, 181.22, 150.92, 147.69, 145.17, 137.61, 135.08, 133.27, 109.03, 107.21, 56.25, 56.08, 42.67, 34.44, 17.25 ppm. HRMS (ESI⁻): C₁₅H₁₅O₅Se (M - H)⁻, 355.0090; found, 355.0089.

实施例 7

4-(5-甲氧基苯并[*b*]硒吩-2-基)-2-甲基-4-氧代-丁酸(**I-5**)的制备

参照实施例 1-3 所述制备方法,以 2-溴-5-甲氧基苯甲醛代替 2-溴-4,5-二甲氧基苯甲醛为起始原料,以 2-溴丙酸乙酯代替 2-溴乙酸乙酯为反应物,以相同的合成方法制备得到目标化

合物 **I-5**。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.22 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.48-3.39 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 1.20 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 194.52, 175.23, 150.69, 146.38, 144.21, 138.17, 135.45, 133.80, 109.24, 107.26, 56.07, 42.31, 37.16, 17.47 ppm. HRMS (ESI⁺): C₁₄H₁₃O₄Se (M - H)⁺, 324.9985; found, 324.9981.

实施例 8

4-(6-甲氧基苯并[*b*]硒吩-2-基)-2-甲基-4-氧代-丁酸(**I-6**)的制备

参照实施例 1-3 所述制备方法, 以 2-溴-4-甲氧基苯甲醛代替 2-溴-4,5-二甲氧基苯甲醛为起始原料, 以 2-溴丙酸乙酯代替 2-溴乙酸乙酯为反应物, 以相同的合成方法制备得到目标化合物 **I-6**。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.19 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.09 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.3 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.45-3.33 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 193.37, 173.79, 150.51, 146.26, 143.35, 138.01, 135.14, 133.06, 110.20, 106.93, 56.15, 41.29, 35.05, 17.20 ppm. HRMS (ESI⁺): C₁₄H₁₃O₄Se (M - H)⁺, 324.9985; found, 324.9984.

实施例 9

4-(5-羟基-6-甲氧基苯并[*b*]硒吩-2-基)-2-甲基-4-氧代-丁酸(**I-7**)的制备

参照实施例 1-3 所述制备方法, 用 2-溴-5-羟基-4-甲氧基苯甲醛代替 2-溴-4,5-二甲氧基苯甲醛为起始原料, 以 2-溴丙酸乙酯代替 2-溴乙酸乙酯为反应物, 以相同的合成方法制备得到目标化合物 **I-7**。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.17 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.93-2.81 (m, 1H), 1.18 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 194.42, 174.41, 150.85, 149.87, 147.25, 136.47, 135.91, 133.23, 107.67, 107.05, 56.20, 42.29, 35.83, 18.93 ppm. HRMS (ESI⁺): C₁₄H₁₃O₅Se (M - H)⁺, 340.9934; found, 340.9932.

实施例 10

2-甲基-4-氧代-4-(硒吩[2',3':4,5]苯并[1,2-*d*][1,3]二氧-6-基)丁酸(**I-8**)的制备

参照实施例 1-3 所述制备方法, 用 6-溴苯并[1,2-*d*][1,3]二氧杂环戊烯-5-甲醛代替 2-溴-4,5-二甲氧基苯甲醛为起始原料, 以 2-溴丙酸乙酯代替 2-溴乙酸乙酯为反应物, 以相同的合成方

法制备得到目标化合物 **I-8**。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 12.21 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.14 (s, 2H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.94-2.82 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 193.66, 178.84, 150.75, 146.34, 144.29, 139.23, 135.11, 132.97, 109.24, 107.14, 100.42, 42.81, 34.38, 16.81 ppm. HRMS (ESI $^+$): $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_5\text{Se}$ (M - H) $^+$, 338.9777; found, 338.9775.

实施例 11

4-(5-乙氧基-6-甲氧基苯并[b]硒吩-2-基)-2-甲基-4-氧代-丁酸(**I-9**)的制备

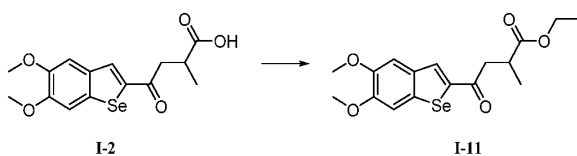
参照实施例 1-3 所述制备方法, 用 2-溴-5-乙氧基-4-甲氧基苯甲醛代替 2-溴-4,5-二甲氧基苯甲醛为起始原料, 以 2-溴丙酸乙酯代替 2-溴乙酸乙酯为反应物, 以相同的合成方法制备得到目标化合物 **I-9**。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 12.20 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.09 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 193.43, 176.68, 150.50, 147.53, 144.77, 136.75, 135.07, 134.41, 109.84, 108.01, 63.82, 55.79, 40.88, 34.85, 17.10, 14.69 ppm. HRMS (ESI $^+$): $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{Se}$ (M - H) $^+$, 369.0247; found, 369.0244.

实施例 12

4-(5-异丙氧基-6-甲氧基苯并[b]硒吩-2-基)-2-甲基-4-氧代-丁酸(**I-10**)的制备

参照实施例 1-3 所述制备方法, 用 2-溴-5-异丙氧基-4-甲氧基苯甲醛代替 2-溴-4,5-二甲氧基苯甲醛为起始原料, 以 2-溴丙酸乙酯代替 2-溴乙酸乙酯为反应物, 以相同的合成方法制备得到目标化合物 **I-10**。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 12.17 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.61-4.53 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.19 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 193.87, 177.07, 151.93, 146.60, 145.18, 137.40, 135.58, 134.86, 113.04, 108.82, 71.01, 56.26, 41.32, 35.29, 22.22, 17.51 ppm. HRMS (ESI $^+$): $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{Se}$ (M - H) $^+$, 383.0403; found, 383.0401.

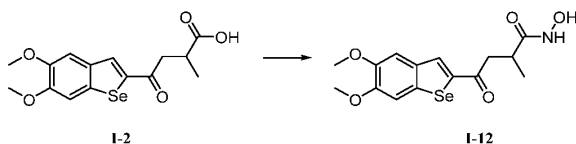
实施例 13



4-(5,6-二甲氧基苯并[b]硒吩-2-基)-2-甲基-4-氧代-丁酸乙酯(**I-11**)的制备

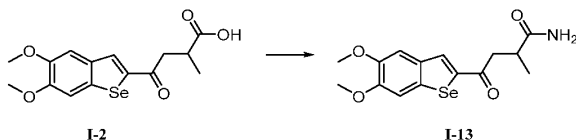
将 36 mg 化合物 **I-2** (0.1 mmol) 溶于 10 mL 乙醇中, 并于冰浴下向反应液中滴加 24 mg 氯化亚砷(0.2 mmol)。随后将反应液升温至回流并继续反应 4 h。TLC 检测反应完全后, 减压蒸除溶剂, 加入 10 mL 水稀释, 并使用 10 mL 乙酸乙酯萃取两次。有机层合并后, 经水洗、饱和食盐水洗、无水硫酸钠干燥、抽滤、浓缩。粗品经硅胶柱层析纯化得目标化合物 **I-11** 34 mg, 收率 89%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.43 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.08 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 1.20-1.13 (m, 6H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 192.97, 176.42, 151.13, 146.92, 145.19, 137.61, 135.09, 133.78, 109.95, 107.10, 62.32, 56.12, 55.81, 42.76, 35.28, 17.27, 16.84 ppm. HRMS (ESI⁺): C₁₇H₂₁O₅Se (M + H)⁺, 385.0549; found, 385.0548.

实施例 14

4-(5,6-二甲氧基苯并[b]硒吩-2-基)-*N*-羟基-2-甲基-4-氧代-丁酰胺(**I-12**)的制备

将 177 mg 化合物 **I-2** (0.5 mmol) 溶于 10 mL 无水四氢呋喃, 加入 160 mg CDI (1 mmol), 并于室温下搅拌 1 h。随后向反应液中加入 69 mg 盐酸羟胺(1 mmol), 并继续在室温下搅拌过夜。TLC 检测反应完毕后, 加入 10 mL 水稀释, 并使用 15 mL 乙酸乙酯萃取两次。有机层合并后, 经水洗、饱和食盐水洗、无水硫酸钠干燥、抽滤、浓缩。粗品经制备 TLC 纯化得目标化合物 **I-12** 68 mg, 收率 37%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.38 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.97-2.88 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 193.16, 175.48, 150.63, 149.07, 145.72, 137.40, 136.67, 132.81, 107.77, 107.38, 56.15, 56.01, 43.79, 36.94, 19.22 ppm. HRMS (ESI⁻): C₁₅H₁₈NO₅Se (M - H)⁻, 370.0199; found, 370.0196.

实施例 15



4-(5,6-二甲氧基苯并[*b*]硒吩-2-基)-2-甲基-4-氧代-丁酰胺(**I-13**)的制备

将 36 mg 化合物 **I-2** (0.1 mmol)、15 mg *N*-甲基吗啉(0.15 mmol)溶于 10 mL 四氢呋喃中,并于冰浴下滴加 21 mg 氯甲酸异丁酯(0.15 mmol)。滴加完毕后将反应液升温至室温并搅拌反应 1 h。随后将反应液再次置于冰浴中,滴加 0.1 mL 氨水。随后反应液于室温反应 4 h。TLC 检测反应完毕后,加入 10 mL 水稀释,并使用 15 mL 乙酸乙酯萃取两次。有机层合并后,经水洗、饱和食盐水洗、无水硫酸钠干燥、抽滤、浓缩。粗品经硅胶柱层析纯化得目标化合物 **I-13** 27 mg, 收率 76%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.40 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.39-3.31 (m, 1H), 2.95-2.82 (m, 2H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 193.87, 176.78, 150.33, 148.36, 145.24, 136.76, 135.09, 134.24, 108.28, 107.95, 55.81, 55.59, 41.11, 35.46, 18.20 ppm. HRMS (ESI⁺): C₁₅H₁₈NO₄Se (M + H)⁺, 356.0369; found, 356.0366.

实施例 16

4-(5,6-二甲氧基苯并[*b*]硒吩-2-基)-2-乙基-4-氧代-丁酸(**I-14**)的制备

参照实施例 3 所述制备方法,以化合物 **X-1** 为原料,除用 2-溴丁酸乙酯代替 2-溴乙酸乙酯外,以相同的合成方法制备得到化合物 **I-14**。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.19 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 192.94, 180.36, 150.71, 148.75, 145.37, 138.04, 135.06, 133.04, 108.27, 107.07, 56.19, 56.05, 41.79, 39.20, 24.95, 11.50 ppm. HRMS (ESI⁻): C₁₆H₁₇O₅Se (M - H)⁻, 369.0247; found, 369.0246.

实施例 17

R-4-(5,6-二甲氧基苯并[*b*]硒吩-2-基)-2-乙基-4-氧代-丁酸(**I-15**)的制备

参照实施例 5 所述制备方法,以化合物 **X-1** 为原料,除用 *S*-2-氯丁酸乙酯代替 *S*-2-氯丙酸乙酯为反应物外,以相同的合成方法制备得到目标化合物 **I-15**, 95% ee。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.20 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 3.4 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.83-2.74 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 193.34, 180.67, 151.50, 149.27, 144.99, 138.72, 135.18, 132.03, 108.60, 107.63, 57.23, 56.11, 41.59, 38.81, 25.39, 11.05 ppm. HRMS (ESI⁻): C₁₆H₁₇O₅Se

(M - H)⁺, 369.0247; found, 369.0244.

实施例 18

S-4-(5,6-二甲氧基苯并[*b*]硒吩-2-基)-2-乙基-4-氧代-丁酸(**I-16**)的制备

参照实施例 5 所述制备方法, 以化合物 **X-1** 为原料, 除用 *R*-2-氯丁酸乙酯代替 *S*-2-氯丙酸乙酯为反应物外, 以相同的合成方法制备得到目标化合物 **I-16**, 95% ee. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.19 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 1.66-1.55 (m, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 192.24, 181.62, 151.74, 148.57, 144.55, 137.85, 136.49, 133.13, 109.40, 107.23, 56.17, 55.99, 42.28, 39.79, 25.01, 11.84 ppm. HRMS (ESI⁺): C₁₆H₁₇O₅Se (M - H)⁺, 369.0247; found, 369.0246.

实施例 19

4-(5,6-二甲氧基苯并[*b*]硒吩-2-基)-2-异丙基-4-氧代-丁酸(**I-17**)的制备

参照实施例 3 所述制备方法, 化合物 **X-1** 为原料, 除用 2-溴丙酸乙酯代替 2-溴乙酸乙酯为反应物外, 以相同的合成方法制备得到化合物 **I-17**, 95% ee. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.13 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.05 (dd, *J*₁ = 6.8 Hz, *J*₂ = 2.6 Hz, 6H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 192.98, 180.89, 150.86, 149.61, 145.85, 138.32, 134.69, 132.20, 108.11, 106.90, 56.25, 56.07, 48.72, 40.68, 25.81, 22.57 ppm. HRMS (ESI⁺): C₁₇H₁₉O₅Se (M - H)⁺, 383.0403; found, 383.0401.

实施例 20

2-环丙基-4-(5,6-二甲氧基苯并[*b*]硒吩-2-基)-4-氧代丁酸(**I-18**)的制备

参照实施例 3 所述制备方法, 以化合物 **X-1** 为原料, 除用 2-溴-2-环丙基乙酸乙酯代替 2-溴乙酸乙酯外, 以相同的合成方法制备得到化合物 **I-18**. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.28 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.10-3.02 (m, 2H), 1.12-1.04 (m, 1H), 0.57-0.49 (m, 2H), 0.21-0.14 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 194.07, 176.11, 149.78, 147.75, 146.69, 138.73, 135.03, 133.12, 107.38, 107.55, 56.10, 55.74, 47.71, 40.95, 5.10 ppm. HRMS (ESI⁺): C₁₇H₁₇O₅Se (M - H)⁺, 381.0247; found, 381.0245.

实施例 21

4-(5,6-二甲氧基苯并[b]硒吩-2-基)-2-(甲氧基甲基)-4-氧代-丁酸(**I-19**)的制备

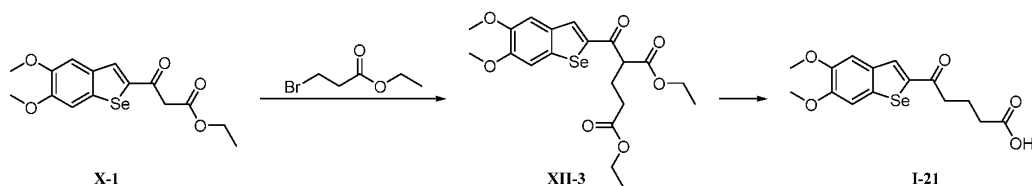
参照实施例 3 所述制备方法,以化合物 **X-1** 为原料,除用 2-溴-3-甲氧基丙酸甲酯代替 2-溴乙酸乙酯外,以相同的合成方法制备得到化合物 **I-19**。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.34 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.14-3.07 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 192.87, 179.61, 150.43, 149.39, 144.87, 138.76, 134.66, 134.09, 108.16, 107.55, 80.16, 60.98, 56.30, 56.08, 39.62, 39.04 ppm. HRMS (ESI⁺): C₁₆H₁₇O₆Se (M - H)⁺, 385.0196; found, 385.0195.

实施例 22

2-(2-(5,6-二甲氧基苯并[b]硒吩-2-基)-2 氧代乙基)己酸(**I-20**)的制备

参照实施例 3 所述制备方法,以化合物 **X-1** 为原料,除用 2-溴己酸乙酯代替 2-溴乙酸乙酯外,以相同的合成方法制备得到化合物 **I-20**。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.10 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.49-3.39 (m, 1H), 3.13-3.07 (m, 2H), 1.80-1.57 (m, 2H), 1.37-1.32 (m, 4H), 0.93 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 193.85, 179.54, 150.62, 147.88, 145.47, 138.62, 136.00, 132.97, 108.83, 107.06, 56.24, 56.05, 43.93, 42.73, 35.03, 30.10, 24.75, 14.48 ppm. HRMS (ESI⁺): C₁₈H₂₁O₅Se (M - H)⁺, 397.0560; found, 397.0558.

实施例 23

步骤 1: 2-(5,6-二甲氧基苯并[b]硒吩-2-甲酰基)戊二酸二乙酯(**XII-3**)的制备

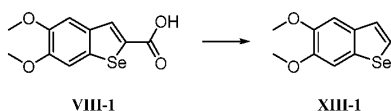
将 0.17 g 化合物 **X-1** (0.5 mmol)、0.14 g 碳酸钾(1 mmol)和 5 mL DMF 加入到 100 mL 反应瓶中,并在室温下搅拌 30 min。向上述反应液中加入 0.14 g 3-溴丙酸乙酯(0.75 mmol)和 8 mg 碘化钾(0.05 mmol),并在 55 °C 下搅拌反应 8 h。TLC 监测反应完毕后,向反应液中加入 20 mL 水,并用 20 mL 乙酸乙酯萃取两次。有机层合并后,经水洗、饱和食盐水洗、无水硫酸钠干燥、抽滤、浓缩得黄色油状物,不经额外纯化直接进行下步反应。HRMS (ESI⁺): C₂₀H₂₅O₇Se (M

+ H)⁺, 457.0760; found, 457.0757

步骤 2: 5-(5,6-二甲氧基苯并[b]硒吩-2-基)-5-氧代-戊酸(I-21)的制备

将前一步骤所得化合物 **XII-3**、2 mL 浓盐酸和 2 mL 醋酸加入到 100 mL 反应瓶中, 并在 100 °C 下搅拌反应 3 h。经 TLC 监测反应物 **XII-3** 反应完全后, 将反应液冷却至室温, 加入 20 mL 水稀释, 并用 20 mL 乙酸乙酯分别萃取两次。有机层合并后, 经水洗、饱和食盐水洗、无水硫酸钠干燥、抽滤、浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化得白色固体 65 mg, 两步总收率 37%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.01 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 193.29, 178.96, 150.56, 148.61, 146.46, 137.80, 136.19, 134.02, 109.54, 108.49, 56.25, 55.98, 42.97, 31.17, 18.41 ppm. HRMS (ESI⁺): C₁₅H₁₅O₅Se (M - H)⁺, 355.0090; found, 355.0088.

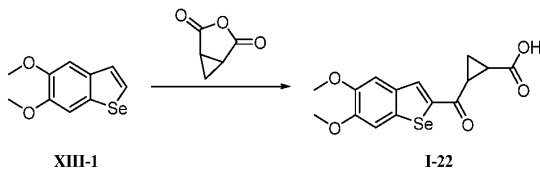
实施例 24



5,6-二甲氧基苯并[b]硒吩(XIII-1)的制备

将 0.86 g 化合物 **VIII-1** (3 mmol)、0.96 g 200 目铜粉(15 mmol)和 12 mL 喹啉加入到 100 mL 反应瓶中, 并回流反应 4 h。TLC 监测反应完毕后, 抽滤, 取滤液加入 6 N 盐酸 20 mL, 并在室温下搅拌 10 min, 随后使用 30 mL 乙酸乙酯萃取两次。有机层合并后, 经水洗、饱和食盐水洗、无水硫酸钠干燥、抽滤、浓缩得粗品, 再经硅胶柱层析纯化后得化合物, 白色固体 0.59 g, 收率 81%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.54 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H) ppm.

实施例 25



2-(5-(5,6-二甲氧基苯并[b]硒吩-2-基)-5-氧代-戊酸(I-22)的制备

将 0.24 g 化合物(1 mmol)、0.28 g 3-氧杂二环[3.1.0]己烷-2,4-二酮(2.5 mmol)和 5 mL 二氯

甲烷加入到 100 mL 反应瓶中，并在 0 °C 下搅拌 1 h。随后向反应液中加入 0.2 g 三氯化铝(1.5 mmol)，并于室温下搅拌过夜。TLC 监测反应完毕后，向反应液中加入 1 N 盐酸 10 mL，并使用 20 mL 乙酸乙酯萃取两次。有机层合并后，经水洗、饱和食盐水洗、无水硫酸钠干燥、抽滤、浓缩得粗品，再经硅胶柱层析纯化后得化合物 **I-22**，淡黄色固体 102 mg，收率 29%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.24 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.07 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.30 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.17-2.01 (m, 1H), 1.56-1.50 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 194.01, 176.93, 150.61, 147.58, 145.89, 138.82, 135.66, 131.91, 108.20, 107.44, 56.30, 56.11, 27.92, 19.82, 11.53 ppm. HRMS (ESI⁺): C₁₅H₁₃O₅Se (M - H)⁺, 352.9934; found, 352.9931。

实施例 26

2-(5,6-二甲氧基苯并[*b*]硒吩-2-甲酰基)环丁烷-1-甲酸(**I-23**)的制备

参照实施例 25 所述的制备方法，以化合物 **XIII-1** 为原料，除用环丁烷-1,4-二甲酸酐代替 3-氧杂二环[3.1.0]己烷-2,4-二酮为反应物外，以相同的合成方法制备得到目标化合物 **I-23**，淡黄色固体 58 mg，收率 32%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.92 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.58-3.50 (m, 1H), 2.54-2.44 (m, 2H), 2.41-2.26 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 193.91, 177.88, 150.59, 148.67, 144.65, 138.01, 135.06, 132.57, 108.26, 107.07, 56.19, 56.04, 44.40, 40.79, 23.13, 22.27 ppm. HRMS (ESI⁺): C₁₆H₁₅O₅Se (M - H)⁺, 367.0090; found, 367.0089.

实施例 27

2-(5,6-二甲氧基苯并[*b*]硒吩-2-甲酰基)环己烷-1-甲酸(**I-24**)的制备

参照实施例 25 所述的制备方法，以化合物 **XIII-1** 为原料，除用 1,2-环己二酸酐代替 3-氧杂二环[3.1.0]己烷-2,4-二酮为反应物外，以相同的合成方法制备得到目标化合物 **I-24**，淡黄色固体 37 mg，收率 19%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.20 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 1.85-1.56 (m, 4H), 1.49-1.30 (m, 4H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 193.76, 176.12, 150.56, 148.95, 145.01, 137.94, 135.13, 132.29, 109.16, 107.13, 56.24, 56.06, 48.22, 42.50, 26.26, 26.07, 25.87, 23.71 ppm. HRMS (ESI⁺): C₁₈H₁₉O₅Se (M - H)⁺, 395.0403; found, 395.0400.

实施例 28 基于 THP1-Lucia、RAW-Lucia 荧光素酶报告基因实验

将 THP1-dualTM (Invivogen: thpd-nfis)细胞或 RAW-LuciaTM (Invivogen: rawl-isc)细胞使用培养基稀释并吸取 180 μL 细胞悬液接种于 96 孔板, 使得每孔含有 1×10⁵ 个细胞。随后将待测化合物 20 μL 加入到 96 孔板中(化合物终浓度为 10 μM, 每孔终体积为 200 μL)并于 37 °C 下孵育 24 h。随后吸取 10 μL 上清液至新的 96 孔白板中, 并加入 50 μL QUANT-Luc 试剂。充分混匀后立刻使用酶标仪进行测定。实验设置 3 个复孔。测试结果以激动倍数(fold)表示, 通过(测试孔-空白孔)/(阴性孔-空白孔)计算得到。测试结果如下表所示, 以 2',3'-cGAMP 作为阳性对照, 其中***表示激动倍数在 20 倍以上, **表示激动倍数在 10~20 倍, *表示激动倍数在 1~10 倍。

表 1 本发明代表化合物在荧光素酶报告基因实验激动活性

代号	THP1-dual	RAW-Lucia	代号	THP1-dual	RAW-Luica
I-1	***	***	I-13	*	*
I-2	***	***	I-14	***	***
I-3	***	***	I-15	***	***
I-4	***	***	I-16	***	***
I-5	*	*	I-17	***	**
I-6	*	*	I-18	***	**
I-7	**	*	I-19	**	**
I-8	*	*	I-20	**	**
I-9	**	**	I-21	*	*
I-10	**	**	I-22	**	**
I-11	*	**	I-23	***	***
I-12	*	*	I-24	**	**

由表 1 可见, 本发明化合物对 cGAS-STING 通路具有较好的激动活性。

实施例 29 基于 THP1 细胞的干扰素 β 诱导实验

分泌细胞因子 IFNβ 通过酶联免疫实验 (ELISA) 测定。将 THP1 细胞接种于 96 孔板中 (RPMI 1640 培养基不含血清), 使每孔细胞数量为 5~7×10⁵ 个。待测化合物配制成 10 mM DMSO 储存液, 并用培养基稀释至目标浓度加入到含有细胞的 96 孔板中(使化合物终浓度为

20 μM , 每孔终体积为 200 μL), 并在 37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2 环境中孵育 3.5 h。随后收集细胞于 4 $^{\circ}\text{C}$, 1000 rpm 离心 20 分钟, 收集上清液进行 ELISA 测定。实验设置 3 个复孔。结果如下表所示, 以 2',3'-cGAMP 作为阳性对照, 测试结果以相对于 20 μM 浓度的 2',3'-cGAMP 的活性百分比表示。

表 2 本发明部分化合物对 THP1 细胞中 $\text{IFN}\beta$ 诱导分泌

代号	20 μM 下相对于 2',3'-cGAMP 效果(%)	代号	20 μM 下相对于 2',3'-cGAMP 效果(%)
I-1	259	I-13	6
I-2	245	I-14	260
I-3	234	I-15	2
I-4	201	I-16	281
I-5	59	I-17	293
I-6	15	I-18	277
I-7	75	I-19	107
I-8	20	I-20	132
I-9	96	I-21	12
I-10	91	I-22	115
I-11	9	I-23	273
I-12	11	I-24	142

由表 2 可见, 本发明代表化合物对诱导 THP1 细胞分泌 $\text{IFN}\beta$ 具有较好活性。

实施例 30 本发明部分化合物 ADMET 性质评价

本实施例对部分优选化合物的 ADMET 性质进行了评价, 其中包括水溶性、LogP、2 小时鼠肝微粒体稳定性、24 小时人血浆稳定性、THP1 细胞生长抑制活性和预测透膜性。测试结果如下表所示, 以 MSA2 (Science. 2020, 369, eaba6098)作为参比化合物。

表 3 本发明部分化合物 ADMET 性质

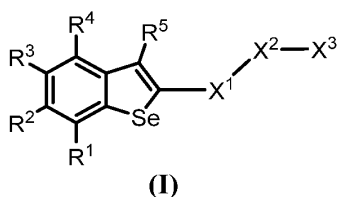
代号	水溶性		LogP	RLM @ 2h (%)	hPlasma @ 24h (%)	THP1 IC ₅₀ (μM)	Predict Mem. Perm. (10^{-6})
	水 ($\mu\text{g/mL}$)	PBS (mg/mL)					

I-1	36	1.9	2.5	>90	>90	>100	6.8
I-2	30	1.0	2.4	>90	>90	>100	5.9
I-14	28	0.7	2.7	>90	>90	>100	5.3
MSA2	6	0.4	1.5	>90	>90	>100	5.0

由表 3 可见，本发明代表化合物具有较好的 ADMET 性质。

权 利 要 求 书

1. 一种如通式(I)所示的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐：



其中

R^1 选自氢原子、卤素、氰基、硝基、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 卤代烷基、被 OR^6 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基或被 $N(R^6)_2$ 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基；

R^2 选自氢原子、卤素、氰基、硝基、 OR^6 、 SR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 卤代烷基、被 OR^6 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、被 $N(R^6)_2$ 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_2\sim C_6$ 烯基、 $C_2\sim C_6$ 卤代烯基、 $C_2\sim C_6$ 烯炔基、 $C_2\sim C_6$ 卤代炔烯基或 $C_3\sim C_6$ 环烷基；

R^3 选自氢原子、卤素、氰基、硝基、 OR^6 、 SR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 卤代烷基、被 OR^6 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基和被 $N(R^6)_2$ 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_2\sim C_6$ 烯基、 $C_2\sim C_6$ 卤代烯基、 $C_2\sim C_6$ 炔基、 $C_2\sim C_6$ 卤代炔烯基或 $C_3\sim C_6$ 环烷基；

或者 R^2 和 R^3 可以与所连接的原子一起形成包括 1 至 2 个选自 O、S 或 N 环成员的 5 或 6 元杂环。

R^4 选自氢原子、卤素、氰基、硝基、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 卤代烷基、被 OR^6 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基或被 $N(R^6)_2$ 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基；

R^5 选自氢原子、卤素、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 卤代烷基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基；

同一原子上的 R^6 相同或不相同，不同原子上的 R^6 相同或不相同，各 R^6 独立地选自氢原子、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 卤代烷基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基、 $C_3\sim C_8$ 杂环基或 $C_5\sim C_{10}$ 芳基；

X^1 是 $C(O)$ ；

X^2 是 $(C(R^7)_2)_{(1\sim 3)}$ ；

同一原子上的 R^7 相同或不相同，不同原子上的 R^7 相同或不相同，各 R^7 独立地选自氢原子、卤素、CN、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 卤代烷基、被 OR^6 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基或 $C_3\sim C_6$ 环烷基；

或者不同碳原子上的 2 个 R^7 可以与所连接的原子一起形成 3 至 6 元环；

或者单个碳原子上的 2 个 R^7 可以与所连接的原子一起形成 3 至 6 元环；

X^3 选自 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 SO_2R^6 、 $S(O)NR^6$ 或 $C(CF_3)_2OR^6$ 。

2. 根据权利要求1所述的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于：

R^1 选自氢原子、氟原子、 $C_1\sim C_3$ 烷基或 $C_1\sim C_3$ 卤代烷基，优选氢原子、氟原子；

R^2 选自氢原子、卤素、 $C_1\sim C_3$ 烷基、 $C_1\sim C_3$ 卤代烷基、 $OC_1\sim C_3$ 烷基、 $OC_1\sim C_3$ 卤代烷基或 -OH，优选氢原子、氟原子、氯原子、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 或 $OCHF_2$ ；

R^3 选自氢原子、卤素、 $C_1\sim C_3$ 烷基、 $C_1\sim C_3$ 卤代烷基、 $OC_1\sim C_3$ 烷基、 $OC_1\sim C_3$ 卤代烷基或 -OH，优选氢原子、-OH、氟原子、氯原子、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 或 $OCHF_2$ ；

R^4 自择氢原子、氟原子、 $C_1\sim C_3$ 烷基或 $C_1\sim C_3$ 卤代烷基，优选氢原子、氟原子；

R^5 选自氢原子、卤素、 $C_1\sim C_3$ 烷基或 $C_1\sim C_3$ 卤代烷基，优选氢原子；

X^1 是 C(O)；

X^2 是 CH_2CHR^7 ；

X^3 选自 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 SO_2R^6 、 $S(O)NR^6$ 或 $C(CF_3)_2OR^6$ ，优选 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 、 $COOCH_2CH_3$ 、 $C(O)NHOH$ ；

各 R^6 独立地选自氢原子、 $C_1\sim C_3$ 烷基、 $C_1\sim C_3$ 卤代烷基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基、 $C_3\sim C_8$ 杂环基或 $C_5\sim C_{10}$ 芳基；

各 R^7 独立地选自氢原子、氟原子、 $C_1\sim C_4$ 烷基、 $C_1\sim C_4$ 卤代烷基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基或被 $OC_1\sim C_3$ 取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基，优选氢原子、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2OCH_3 或环丙基。

3. 根据权利要求1所述化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐，其中：

R^1 选自氢原子、氟原子、 $C_1\sim C_3$ 烷基或 $C_1\sim C_3$ 卤代烷基，优选氢原子、氟原子；

R^2 选自氢原子、卤素、 $C_1\sim C_3$ 烷基、 $C_1\sim C_3$ 卤代烷基、 $OC_1\sim C_3$ 烷基、 $OC_1\sim C_3$ 卤代烷基、OH，优选氟原子、氯原子、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 或 $OCHF_2$ ；

R^3 选自氢原子、卤素、 $C_1\sim C_3$ 烷基、 $C_1\sim C_3$ 卤代烷基、 $OC_1\sim C_3$ 烷基、 $OC_1\sim C_3$ 卤代烷基、OH，优选氟原子、氯原子、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 或 $OCHF_2$ ；

R^4 选自氢原子、氟原子、 $C_1\sim C_3$ 烷基、 $C_1\sim C_3$ 卤代烷基，优选氢原子、氟原子；

R^5 选自氢原子、卤素、 $C_1\sim C_3$ 烷基、 $C_1\sim C_3$ 卤代烷基，优选氢原子；

X^1 是 C(O)；

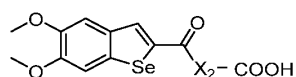
X^2 是 CHR^7CHR^7 ；

X^3 选自 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 SO_2R^6 、 $S(O)NR^6$ 或 $C(CF_3)_2OR^6$ 。

各 R^6 独立地选自氢原子、 $C_1\sim C_3$ 烷基、 $C_1\sim C_3$ 卤代烷基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基、 $C_3\sim C_8$ 杂环基或 $C_5\sim C_{10}$ 芳基；

各 R^7 独立地选自氢原子、氟原子、 $C_1\sim C_4$ 烷基、 $C_1\sim C_4$ 卤代烷基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基或被 $OC_1\sim C_3$ 取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基，或者 2 个 R^7 与所连接的原子一起形成 3 至 6 元环。

4. 一种如通式(I-1)所示的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐：



(I-1)

其中： X^2 是 CHR^7CHR^7 ；

R^7 相同或不相同，各 R^7 独立地选自氢原子、卤素、CN、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 卤代烷基、被 OR^6 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基；或者不同碳原子上的 2 个 R^7 可以与所连接的原子一起形成 3 至 6 元环； R^6 独立地选自氢原子、 $C_1\sim C_3$ 烷基、 $C_1\sim C_3$ 卤代烷基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基、 $C_3\sim C_8$ 杂环基或 $C_5\sim C_{10}$ 芳基。

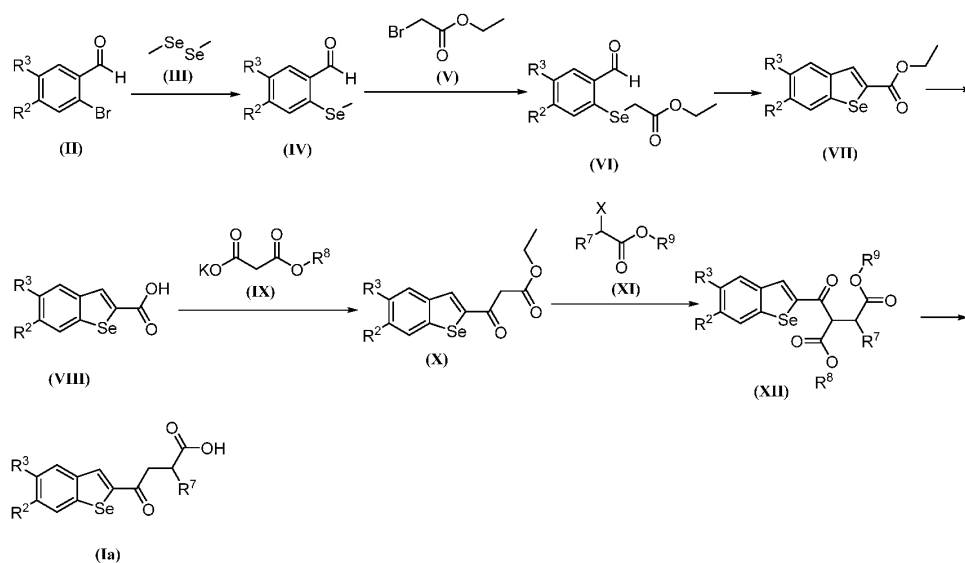
5. 如下化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐：

代号	结构式	代号	结构式
I-1		I-2	
I-3		I-4	
I-5		I-6	
I-7		I-8	
I-9		I-10	

I-11		I-12	
I-13		I-14	
I-15		I-16	
I-17		I-18	
I-19		I-20	
I-21		I-22	
I-23		I-24	

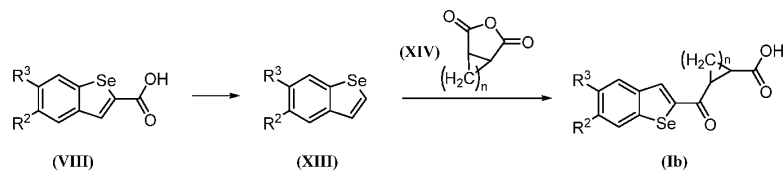
6. 权利要求 1 所述化合物的制备方法，其特征在于：

当其为通式(Ia)所示化合物时，由通式(II)化合物与化合物(III)在碱性条件下经取代反应制得通式(IV)化合物，化合物(IV)与化合物(V)经取代反应得到化合物(VI)，化合物(VI)在碱性条件下经分子内缩合反应制得化合物(VII)，化合物(VII)经水解反应制得化合物(VIII)，化合物(VIII)与化合物(IX)经缩合反应制得化合物(X)，化合物(X)与化合物(XI)经亲核取代反应制得化合物(XII)，化合物(XII)经水解脱羧反应制得通式化合物(Ia)，其合成路线如下：



其中, R^2 、 R^3 和 R^7 如权利要求 1 所述, R^8 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, R^9 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 , X 选自 Cl, Br, I;

当其为通式(Ib)所示化合物时, 由通式(VIII)所示化合物脱羧反应制得化合物(XIII), 化合物(XIII)与化合物(XIV)经傅克酰基化反应制得通式化合物(Ib), 其合成路线如下:



其中: R^2 和 R^3 如权利要求 1 所述, n 代表 1、2、3 或 4。

7. 一种药物组合物, 其特征在于包括药物有效量的活性成分和药学上可接受的辅料; 所述活性成分包括权利要求 1 至 5 任一项所述的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐中的一种或多种。

8. 权利要求 1 至 5 任一项所述化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐或权利要求 7 所述的药物组合物在制备激活 cGAS-STING 通路类药物中的用途。

9. 权利要求 1 至 5 任一项所述化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐或权利要求 7 所述的药物组合物在制备药物中的用途, 所述药物为用于治疗与 STING 通路活性相关的疾病; 优选的, 与 STING 通路活性相关的疾病是自身免疫病、感染性疾病、癌症和癌前期综合征相关的疾病中的一种或几种。

10. 权利要求 1 至 5 任一项所述化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐或权利要求 7

所述的药物组合物在制备免疫佐剂中的用途。