

杂环酰胺类化合物、其可药用的盐及其制备方法和用途

技术领域

本发明涉及杂环酰胺类化合物及其可药用的盐、其制备方法和用途。

5

背景技术

近年来，免疫疗法的出现显示出改变癌症治疗方法的潜力。通过免疫检查点阻断释放抗肿瘤 T 细胞反应，在无法治疗的肿瘤中产生了显著的反应。扩大免疫治疗方法有效性的主要领域之一是要找到能够免疫免疫地转变“冷”到肿瘤“热”的方法，并因此克服局部免疫抑制机制，增加免疫检查等方法的有效性。这些类型的方法包括使用免疫刺激性单克隆抗体（例如抗-OX40，一种激动性单克隆抗体针对受体 OX40 或 BB1，靶向 CD74）直接刺激 T 细胞活性和溶瘤病毒，它可以选择性地和特异性地裂解肿瘤细胞，建立炎症微环境。局部免疫刺激的一个策略是激活 STING 通路，这是一个关键的传感系统，它允许先天免疫系统对感染和肿瘤生长做出反应，协调免疫反应。

15 在细胞质中，环 GMP-AMP 合成酶(cGAS)与来自病原体 or 宿主受损细胞的 dsDNA 结合，产生小分子配体，环 GMP-AMP (cGAMP)。cGAMP 与内质网(ER)上的 STING 二聚体结合后，STING 被 SER/THR 激酶--TANK-binding kinase 1 (TBK1)磷酸化。磷酸化的 STING 招募了一个转录因子，干扰素调节因子 3(IRF3)，并促进 TBK1 磷酸化 IRF3，导致 IRF3 二聚化。IRF3 二聚体后转移到细胞核，与 IFN- β 启动子结合，导致 IFN- β 和其他细胞因子的产生。

20 自 STING 被发现以来，其被发现在感染疾病，癌症以及自身免疫性疾病中扮演重要角色。因此，STING 逐步发展成为一个潜在的免疫疗法靶点。细菌 CDN 直接激活 STING 已通过 X 射线晶体学进行验证 (Burdette DL et al. Nature Immunolog, 2013(14): 19-26)。已发现新的 CDN 信号转导分子 cGAMP 可激活 STING，其与 STING 的相互作用也已经通过 X 射线晶体学进行验证 (Cai X et al. Molecular Cell, 2014(54):289-296)。合成具有良好成药性的 STING 激动剂可以用来作为佐剂，抗肿瘤药物或者其他免疫疗法制剂。

发明内容

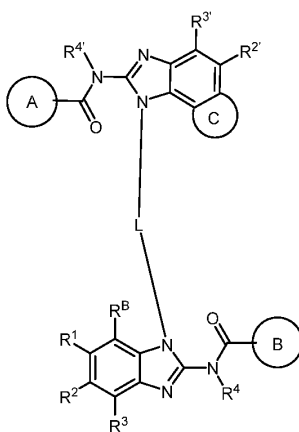
30 发明目的：本发明目的是提供一种结构新颖的杂环酰胺类化合物及其可药用的盐。

本发明另一目的是提供一种药物组合物。

本发明另一目的是提供所述杂环酰胺类化合物及其可药用的盐的制备方法。

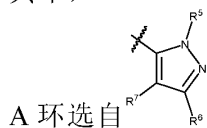
本发明最后一目的是提供所述杂环酰胺类化合物及其可药用的用途。

35 本发明第一方面，提供一种杂环酰胺类化合物、其可药用的盐，

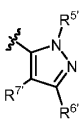


式I

其中，



A 环选自



B 环选自

C 选自被 0~4 个 R^i 任选取代的饱和或不饱和的 4~6 元碳环或杂环；

5 R^4 、 $R^{4'}$ 分别选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素；

R^5 、 $R^{5'}$ 分别选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基、 $C_3\sim C_6$ 炔烃基、 $C_3\sim C_6$ 烯烃基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基；

R^6 、 R^7 分别选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、硝基、卤素、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基，或者 R^6 、 R^7 及与 R^6 、 R^7 连接的原子三者之间环化成饱和或不饱和的 4~6 元碳环或杂环；

10 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 分别选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、硝基、卤素、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基，或者 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 及与 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 连接的原子三者之间环化成饱和或不饱和的 4~6 元碳环或杂环；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 分别选自氢、 $-OR^d$ 、 $-NR^dR^e$ 、卤素、CN、 $C(O)OR^d$ 、 $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $-SO_2NH_2$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ ；

R^a 、 R^b 、 R^d 、 R^e 分别选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

15 R^B 选自氢、卤素、被 0~4 个 R^h 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $-OR^f$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-CO_2R^f$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^fC(O)R^g$ 、 $-NR^fC(O)R$ ； R^B 、 R^1 以及与 R^B 、 R^1 连接的原子三者之间环化成饱和或不饱和的 4~6 元碳环或杂环；

R^f 、 R^g 分别选自氢、被 0~4 个 R^h 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元环烷基、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元杂环烷基；

20 R^h 选自卤素、 $-OR^j$ 、 $-NR^jR^k$ 、 $-C(O)R^j$ 、 $-CO_2R^k$ 、 $-C(O)NR^jR^k$ 、 $-NR^jC(O)R^k$ 、 $-NR^jC(O)R^k$ 、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元环烷基、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元杂环烷基；

R^i 选自卤素、羟基、氨基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $C_1\sim C_6$ 烷氨基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、氰基；

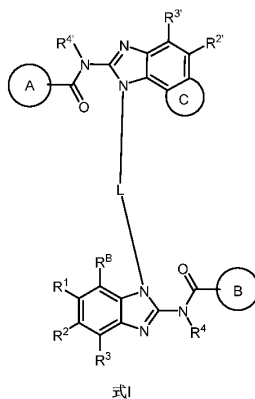
R^j 、 R^k 分别选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

L 选自被 0~4 个 R^n 取代的 $C_4\sim C_6$ 的亚烷基、被 0~4 个 R^n 取代的 $C_4\sim C_6$ 的亚烯基、被 0~4 个 R^n 取代的 $C_4\sim C_6$ 的亚炔基； $C_4\sim C_6$ 的亚烷基、 $C_4\sim C_6$ 的亚烯基、 $C_4\sim C_6$ 的亚炔基中的碳原子被 -O-、-S-、-NR^m- 取代；

R^m 选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

- 5 R^n 选自卤素、羟基、氨基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $C_1\sim C_6$ 烷氨基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基。

在另一优选例中，通式 (I) 的杂环酰胺类化合物、其可药用的盐具有如下特征：



其中，

- 10 A 环选自 ；B 环选自 ；C 选自被 0~4 个 R^i 取代的饱和或不饱和的 4~6 元碳环或杂环；

R^4 、 $R^{4'}$ 分别选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素；

R^5 、 $R^{5'}$ 各自独立地为分别选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基、 $C_3\sim C_6$ 炔烃基、 $C_3\sim C_6$ 烯烃基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_s-L_3$ ；其中，s 为 1、2 或 3， L_3 选自：

- 15 $C_3\sim C_6$ 环烷基、3-6 元杂环基；

R^6 、 R^7 分别选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、硝基、卤素、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基，或者 R^6 、 R^7 及与 R^6 、 R^7 连接的原子三者之间环化成饱和或不饱和的 4~6 元碳环或杂环；

$R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 分别选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、硝基、卤素、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基，或者 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 及与 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 连接的原子三者之间环化成饱和或不饱和的 4~6 元碳环或杂环；

- 20 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 分别选自氢、-OR^d、-NR^dR^e、卤素、CN、C(O)OR^d、 $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、-SO₂NH₂、-C(O)NR^aR^b、-L₁-L₂-C(O)NR^aR^b；

R^a 、 R^b 、 R^d 、 R^e 分别选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

L_1 选自：-(CH₂)_t-、-C(O)-、-SO₂-、-C(O)-；其中，t 为 0、1、2 或 3；

- 25 L_2 选自： $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_2\sim C_6$ 炔烃基、 $C_2\sim C_6$ 烯烃基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基、3-6 元杂环基；

R^B 选自氢、卤素、被 0~4 个 R^h 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、-OR^f、-NR^fR^g、-C(O)R^f、-

CO_2R^f 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ ；或者 R^b 、 R^1 以及与 R^b 、 R^1 连接的原子三者之间环化成饱和或不饱和的 4~6 元碳环或杂环；

R^f 、 R^g 分别选自氢、被 0~4 个 R^h 取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元环烷基、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元杂环烷基；

- 5 R^h 选自卤素、 $-\text{OR}^j$ 、 $-\text{NR}^j\text{R}^k$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^j$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^k$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^j\text{R}^k$ 、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元环烷基、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元杂环烷基；

R^i 选自卤素、羟基、氨基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基氨基、卤素取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、氰基；

R^j 、 R^k 分别选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基；

- 10 L 选自被 0~4 个 R^n 取代的 $\text{C}_4\sim\text{C}_6$ 的亚烷基、被 0~4 个 R^n 取代的 $\text{C}_4\sim\text{C}_6$ 的亚烯基、被 0~4 个 R^n 取代的 $\text{C}_4\sim\text{C}_6$ 的亚炔基；所述 $\text{C}_4\sim\text{C}_6$ 的亚烷基、 $\text{C}_4\sim\text{C}_6$ 的亚烯基、 $\text{C}_4\sim\text{C}_6$ 的亚炔基中的碳原子可以被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^m$ -取代；

R^m 选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基；

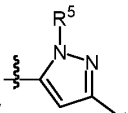
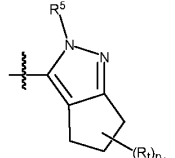
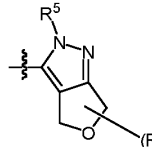
- 15 R^n 选自卤素、羟基、氨基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基氨基、卤素取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基。

在另一优选例中， R^5 、 $\text{R}^{5'}$ 各自独立地为氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 烯烃基、卤素取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{CH}_2\text{-C}_3\sim\text{C}_6$ 环烷基，更佳地 R^5 、 $\text{R}^{5'}$ 各自独立地为甲基、乙基、丙基、丁基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CF_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、烯丙基、。

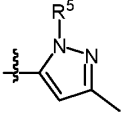
- 20 在另一优选例中，C 为被 0~4 个 R^i 取代的饱和或不饱和的呋喃基或四氢呋喃基，其中， R^i 选自：卤素、羟基、氨基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、卤素取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基。

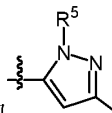
在另一优选例中，所述的式 I 杂环酰胺类化合物、其可药用的盐，其中，A 环与 B

环相同或不同，各自独立地为 、、，各 R_t 独立地选自： $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、卤素取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧基；p 为 0、1、2、3 或 4；

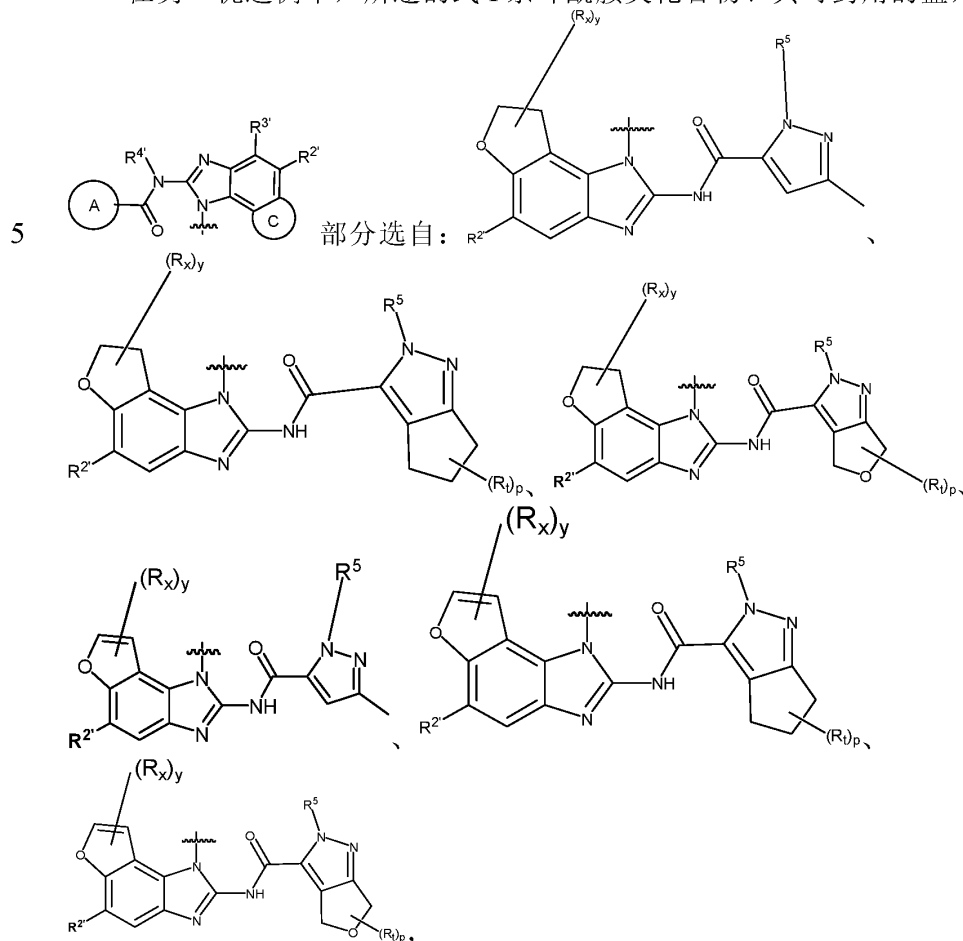
- 25 R^5 的定义如上所述。

在另一优选例中，所述的式 I 杂环酰胺类化合物、其可药用的盐，其中，A 环与 B

环相同，各自独立地为 ，其中， R^5 选自：氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 烯烃基、卤素取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基。

在另一优选例中，A环与B环相同，各自独立地为 ，其中，R⁵选自：甲基、乙基、丙基、丁基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₂F、CH₂CHF₂、CH₂CF₃、CH₂CH₂CH₂F、CH₂CH₂CHF₂、CH₂CH₂CF₃、烯丙基。

在另一优选例中，所述的式I杂环酰胺类化合物、其可药用的盐，其中，所述的



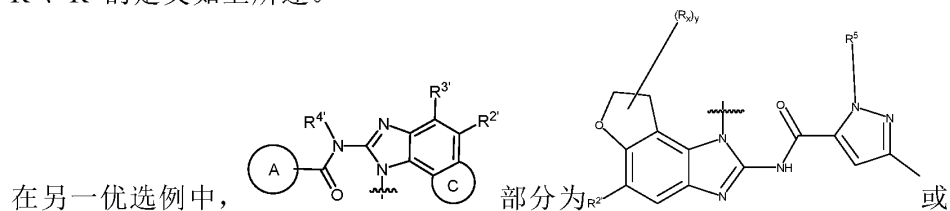
其中，y为0、1、2、3或4；

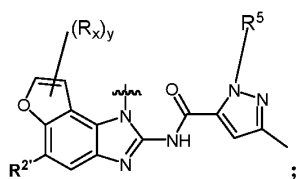
10 p为0、1、2、3或4；

各R_x独立地选自：卤素、羟基、氨基、C₁~C₆烷基、卤素取代的C₁~C₆烷基，

各R_i独立地选自：C₁~C₆烷基、卤素取代的C₁~C₆烷基、C₁~C₆烷氧基，

R⁵、R^{2'}的定义如上所述。





其中,

y 为 0、1、2、3 或 4;

各 R_x 独立地选自: 卤素、羟基、氨基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;

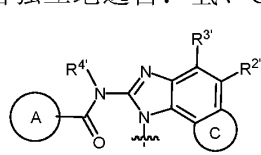
5 各 R_t 独立地选自: $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基;

R^5 选自: 氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_6$ 烯烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;

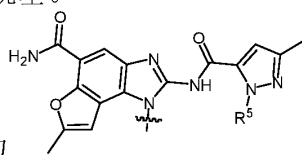
$R^{2'}$ 独立地选自: 氢、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$;

其中, R^a 、 R^b 各自独立地选自: 氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基。

在另一优选例中,



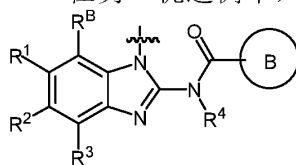
部分为



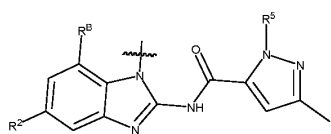
, 其中, R^5 选

10 自: 氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_6$ 烯烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基, 较佳地为甲基、乙基、丙基、丁基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CF_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、烯丙基。

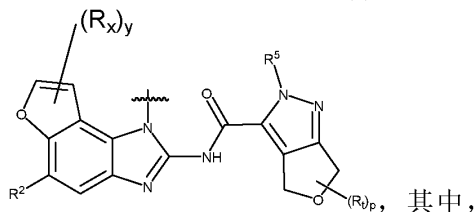
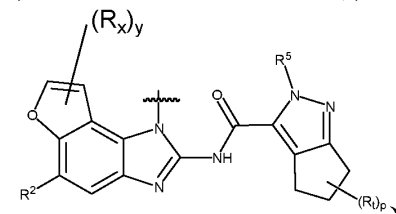
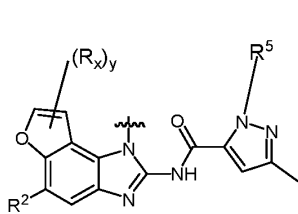
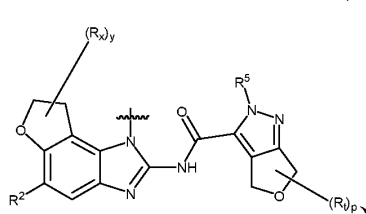
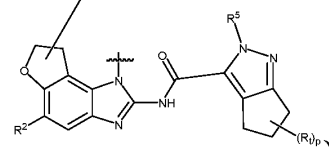
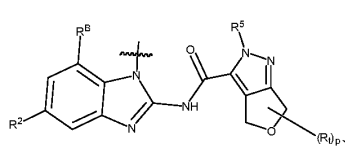
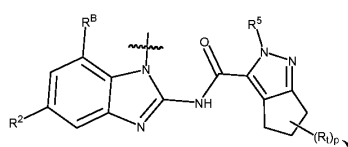
在另一优选例中, 所述的式 I 杂环酰胺类化合物、其可药用的盐, 其中,



部分选自:



15



其中,

y 为 0、1、2、3 或 4;

p 为 0、1、2、3 或 4;

各 R_x 独立地选自: 卤素、羟基、氨基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;

各 R_t 独立地选自: $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基;

R^5 选自: 氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_6$ 烯烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;

5 R^2 独立地选自: 氢、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$;

其中, R^a 、 R^b 各自独立地选自: 氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

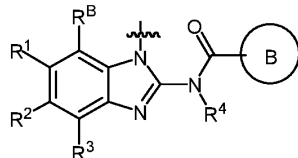
R^B 选自: 氢、 $-\text{OR}^f$;

R^f 自氢、被 0~4 个 R^h 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元环烷基、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元杂环烷基;

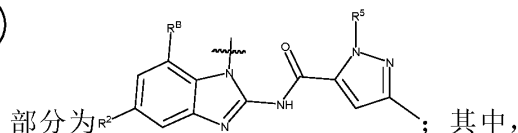
10 R^h 选自卤素、 $-\text{OR}^j$ 、 $-\text{NR}^j\text{R}^k$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^j$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^k$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^j\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{R}^k$ 、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元环烷基、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元杂环烷基;

R^i 选自卤素、羟基、氨基、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

R^j 、 R^k 分别独立地选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基。



在另一优选例中,



部分为 R^2 部分为 R^2 部分为 R^2 ; 其中,

15 R^5 选自: 氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_6$ 烯烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;

R^2 独立地选自: 氢、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$;

其中, R^a 、 R^b 各自独立地选自: 氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

R^B 选自: 氢、 $-\text{OR}^f$;

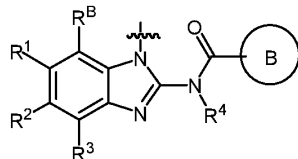
R^f 自氢、被 0~4 个 R^h 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元环烷基、被

20 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元杂环烷基;

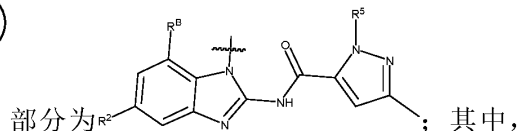
R^h 选自卤素、 $-\text{OR}^j$ 、 $-\text{NR}^j\text{R}^k$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^j$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^k$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^j\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{R}^k$ 、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元环烷基、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元杂环烷基;

R^i 选自卤素、羟基、氨基、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

R^j 、 R^k 分别独立地选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基。



在另一优选例中,



部分为 R^2 部分为 R^2 部分为 R^2 ; 其中,

R^2 独立地为 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

R^5 选自: 氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_6$ 烯烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基, 较佳地为甲基、乙基、丙基、丁基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CF_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、烯丙基;

30 R^B 选自: 氢、 $-\text{OR}^f$;

R^f 自氢、被 0~4 个 R^h 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元环烷基、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元杂环烷基；

R^h 选自卤素、 $-OR^j$ 、 $-NR^jR^k$ 、 $-C(O)R^j$ 、 $-CO_2R^k$ 、 $-C(O)NR^jR^k$ 、 $-NR^jC(O)R^k$ 、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元环烷基、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元杂环烷基；

5 Rⁱ选自卤素、羟基、氨基、C₁~C₆烷基;

R^j、R^k 分别独立地选自氢、C₁~C₆ 烷基。

在另一优选例中，



部分与



部分相同或不同。

10 在另一优选例中，部分与部分相同，各

[illegible]

在另一优选例中，L 选自：被 0~4 个 R^n 取代的 $C_4\sim C_6$ 的亚烯基、被 0~4 个 R^n 取代的 $C_4\sim C_6$ 的亚烷基，其中， R^n 选自：卤素、羟基、氨基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $C_1\sim C_6$ 烷氨基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基。

在另一优选例中，所述的具有通式（I）的杂环酰胺类化合物、其可药用的盐，其中， R^B 选自氢、 $-OR^f$ ；

R^f自氢、被 0~4 个 R^h 取代的 C₁~C₆ 烷基、被 0~4 个 Rⁱ 取代的 3~6 元环烷基、被 0~4 个 Rⁱ 取代的 3~6 元杂环烷基；

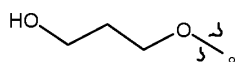
R^h 选自卤素、 $-OR^j$ 、 $-NR^jR^k$ 、 $-C(O)R^j$ 、 $-CO_2R^k$ 、 $-C(O)NR^jR^k$ 、 $-NR^jC(O)R^k$ 、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元环烷基、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元杂环烷基；

Rⁱ选自卤素、羟基、氨基、C₁~C₆烷基;

R^j、R^k 分别独立地选自氢、C₁~C₆ 烷基。

25 在另一优选例中，所述的式 I 杂环酰胺类化合物、其可药用的盐，其中， R^B 选

自：H、甲氧基、



在另一优选例中, R^4 、 $R^{4'}$ 分别为 H。

在另一优选例中, R^1 、 R^3 、 $R^{1'}$ 、 $R^{3'}$ 分别为氢。

在另一优选例中, R^4 、 $R^{4'}$ 分别为氢;

- 5 R^5 、 $R^{5'}$ 分别选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基、 $C_3\sim C_6$ 炔烃基、 $C_3\sim C_6$ 烯烃基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;

R^6 、 R^7 分别选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基, R^6 、 R^7 及与 R^6 、 R^7 连接的原子三者之间环化成饱和或不饱和的 4~6 元碳环或杂环;

- 10 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 分别选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基, $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 及与 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 连接的原子三者之间环化成饱和或不饱和的 4~6 元碳环或杂环;

R^1 、 R^3 、 $R^{3'}$ 分别选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $-OR^d$;

R^2 、 $R^{2'}$ 分别选自氢、 $-SO_2NH_2$ 、 $-C(O)NR^aR^b$;

R^a 、 R^b 分别选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

- 15 R^d 选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基、 $C_3\sim C_6$ 炔烃基、 $C_3\sim C_6$ 烯烃基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;

R^B 选自氢、被 0~4 个 R^h 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $-OR^f$;

R^f 自氢、被 0~4 个 R^h 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元环烷基、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元杂环烷基;

- 20 R^h 选自卤素、 $-OR^j$ 、 $-NR^jR^k$ 、 $-C(O)R^j$ 、 $-CO_2R^k$ 、 $-C(O)NR^jR^k$ 、 $-NR^jC(O)R^k$ 、 $-NR^jC(O)R^k$ 、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元环烷基、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元杂环烷基;

R^i 选自卤素、羟基、氨基、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

R^j 、 R^k 分别选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

L 选自 $C_4\sim C_6$ 的亚烯基、 $C_4\sim C_6$ 的亚烷基。

在另一优选例中, R^6 、 R^7 分别独立地选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

- 25 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 分别独立地选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

R^1 、 R^3 、 $R^{3'}$ 分别独立地选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

R^2 、 $R^{2'}$ 分别独立地选自氢、 $-SO_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$;

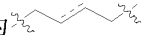
R^B 选自氢、 $-OR^f$;

- 30 R^f 自氢、被 0~4 个 R^h 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元环烷基、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元杂环烷基;

R^h 选自卤素、 $-OR^j$ 、 $-NR^jR^k$ 、 $-C(O)R^j$ 、 $-CO_2R^k$ 、 $-C(O)NR^jR^k$ 、 $-NR^jC(O)R^k$ 、 $-NR^jC(O)R^k$ 、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元环烷基、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元杂环烷基;

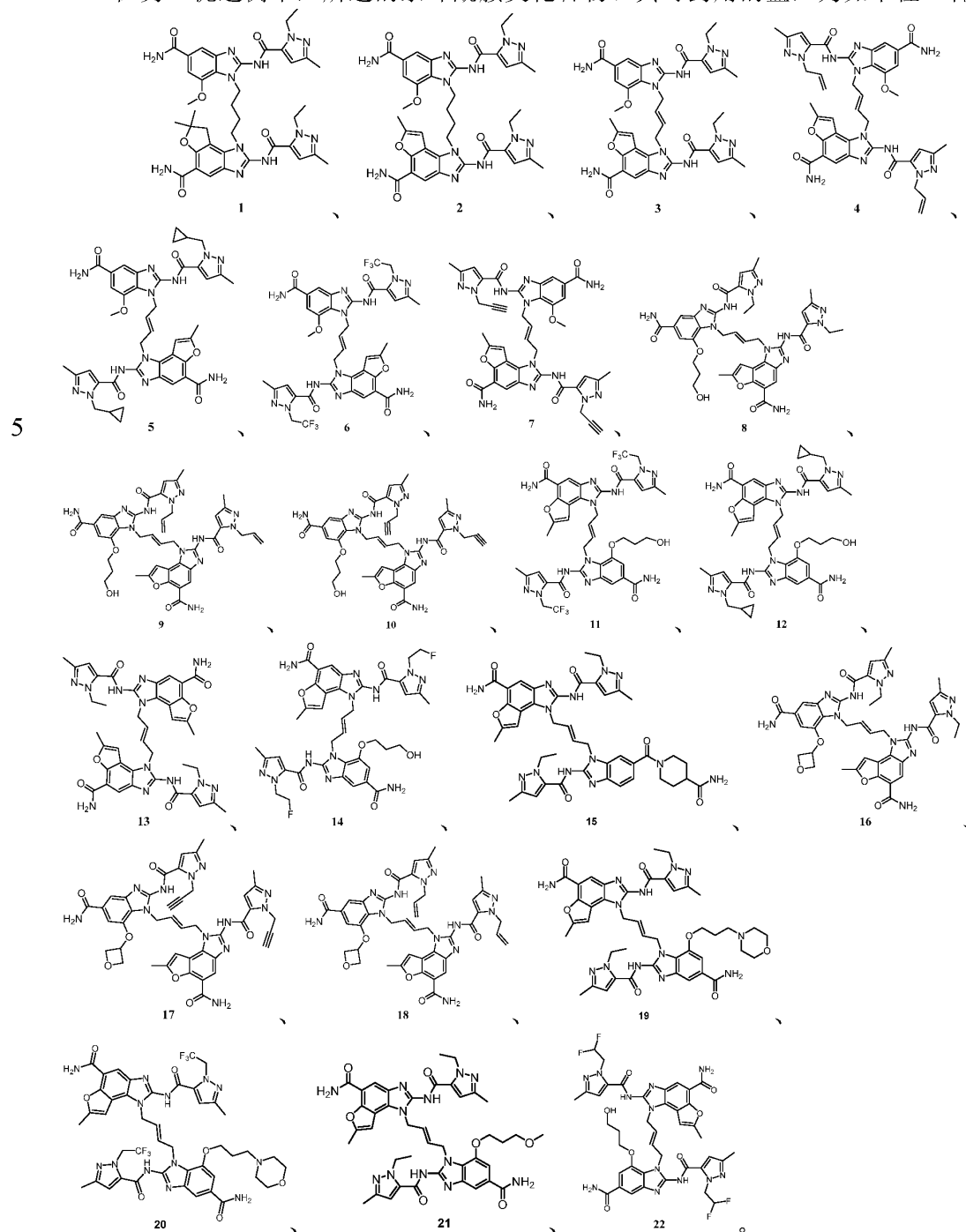
R^i 选自卤素、羟基、氨基、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

R^j 、 R^k 分别独立地选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基。

- 35 在另一优选例中, L 为 , 其中, --- 表示单键或双键。

在另一优选例中，A、B、C、L、R¹、R²、R³、R⁴、R^B、R^{2'}、R^{3'}、R^{4'}为实施例中的具体化合物相对应的具体基团。

在另一优选例中，所述的杂环酰胺类化合物、其可药用的盐，为如下任一种：



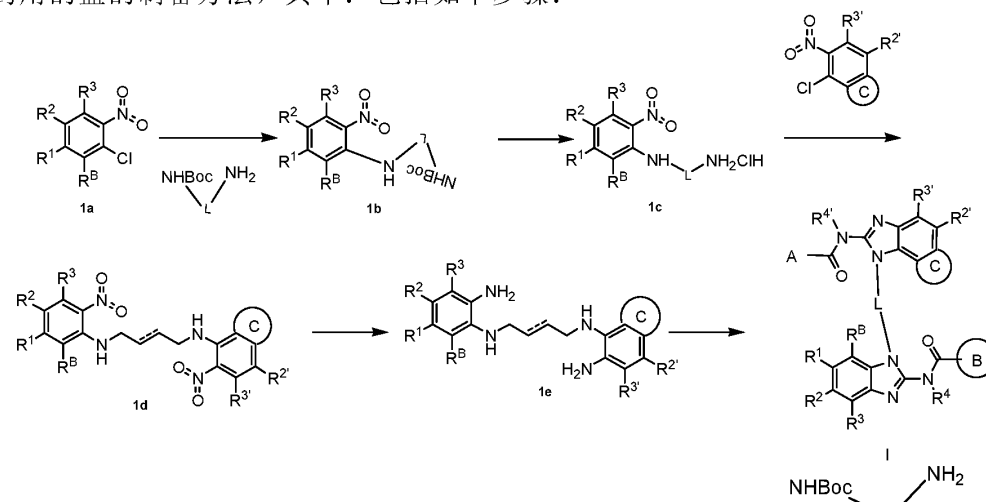
10 在另一优选例中，所述化合物为实施例中所示化合物。

本发明第二方面，提供一种药物组合物，其含有治疗有效量的一种或多种第一方

面所述具有通式 (I) 的的杂环酰胺类化合物、其可药用的盐, 及药学上可接受的载体。

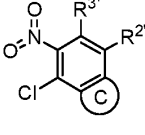
5 本发明第三方面, 提供一种药物组合物, 其含有治疗有效量的一种或多种第一方面所述的具有通式 (I) 的杂环酰胺类化合物、其可药用的盐, 及药学上可接受的辅料。

本发明第四方面, 提供一种第一方面所述具有通式 (I) 的杂环酰胺类化合物、其可药用的盐的制备方法, 其中: 包括如下步骤:

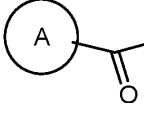
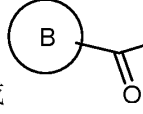


10 (i) 在惰性溶剂中, 碱存在下, 原料 1a 与单 Boc 保护的二胺发生亲核取代反应, 生成化合物 1b;

(ii) 在惰性溶剂中, 酸存在下, 化合物 1b 脱去 Boc 保护, 生成中间体 1c;

(iii) 在惰性溶剂中, 碱存在下, 中间体 1c 与  发生取代反应, 生成中间体 1d;

(iv) 在惰性溶剂中, 在还原剂存在下, 中间体 1d 生成化合物 1e;

15 (v) 在惰性溶剂中, 催化剂存在下, 化合物 1e 与  或  反应, 获得目标化合物 I;

式中, A、B、L、R¹、R²、R³、R⁴、R^B、R^{2'}、R^{3'}、R^{4'}的定义如上所述。

本发明第五方面, 提供一种第一方面所述的具有通式 (I) 的杂环酰胺类化合物、其可药用的盐在制备免疫佐剂中的用途。

20 本发明第六方面, 提供一种第一方面所述的具有通式 (I) 的杂环酰胺类化合物、其可药用的盐在制备激活 STIGN 药物中的用途。

本发明第七方面, 提供一种第一方面所述的具有通式 (I) 的杂环酰胺类化合物、其可药用的盐在制备治疗与 STIGN 活性相关的疾病的药物中的用途, 所述与 STIGN 活

性相关的疾病是与炎性、自身免疫性疾病、感染性疾病、癌症、癌前期综合征相关的疾病中的一种或几种。

在另一优选例中，STING 活性相关的疾病包括炎性、变应性和自身免疫性疾病、感染性疾病、癌症、癌前期综合征。

5 在另一优选例中，所述癌症选自下组：结肠癌、乳腺癌（如，浸润性导管癌、非浸润性导管癌、炎性乳腺癌）、肺癌（如，非小细胞肺癌、小细胞肺癌、恶性间皮瘤）和卵巢癌（如，卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞瘤、卵巢低度恶性潜能肿瘤）、脑癌、纤维肉瘤和鳞状细胞癌、黑素瘤、等癌症。

10 在另一优选例中，所述炎性疾病选自：寻常性痤疮、哮喘、腹腔疾病、慢性前列腺炎、肾小球肾炎、炎症性肠病、盆腔炎、再灌注损伤、类风湿性关节炎、结节病、血管炎、房尘螨引起的气道炎症和间质性膀胱炎。

在另一优选例中，所述感染性疾病是由病毒引起的感染性疾病，其中，所述病毒选自：乙肝病毒、人乳头瘤病毒、鼻咽癌相关 EB 病毒。

在另一优选例中，所述炎性疾病与所述自身免疫性疾病之间存在显著重叠。

15 在另一优选例中，所述炎性疾病为哮喘。

本发明第八方面，提供一种诱导受试者中的免疫反应的方法，所述方法包括将治疗有效量的第一方面所述的化合物或第二方面所述的药物组合物给药至所述受试者。

在另一优选例中，所述的受试者为哺乳动物，较佳地为人。

20 本发明第九方面，提供一种激活 STING 活性的方法，包括步骤：将本发明第一方面所述的化合物或其药学可接受的盐与体细胞(或组织)接触，从而激活 STING 活性。

在另一优选例中，所述的体细胞(或组织)来自啮齿动物(如小鼠、大鼠)、或灵长动物(如人)。

本发明第十方面，提供一种治疗 STING 活性相关的疾病的方法，包括向对其有需要的受试者施用治疗有效量的第一方面所述的化合物或第二方面所述的药物组合物。

25 本发明所定义的 STING 活性相关的疾病是 STING 在该疾病的病理发生中起作用的疾病。STING 活性相关的疾病包括炎性、变应性和自身免疫性疾病、感染性疾病、癌症、癌前期综合征等。

附图说明

30 图 1 示出了化合物 19 在 CT26 结肠癌模型中的体内抗肿瘤活性。

图 2 示出了化合物 19 在 EMT6 乳腺癌原位移植瘤模型中的体内抗肿瘤活性。

具体实施方式

35 本发明人经过广泛而深入的研究，首次意外地开发了一种结构新颖的杂环酰胺类化合物，并且实验结果表明，本发明化合物对 STING 具有较好的激活作用，能够用于

制备治疗与激活 STING 或与 STING 活性相关的疾病的药物。在此基础上完成了本发明。

术语

5 在本发明中，除非特别指出，所用术语具有本领域技术人员公知的一般含义。

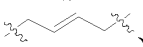
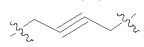
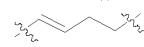
当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时，该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等价的取代基。举例而言， $-\text{CH}_2\text{O}-$ 等同于 $-\text{OCH}_2-$ 。

术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分，是指具有指定的碳原子数的直链或支链烃基(即，C1-C6 是指包含 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子)。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基及其类似烷基。本申请中，烷基还意在包含取代烷基，即烷基中的一个或多个位置被取代，尤其是 1-4 个取代基，可在任何位置上取代。

术语“烯基”表示含一个或多个双键且通常长度为 2 至 20 个碳原子(或 C2-C8)的直链或支链的烃基。例如，本发明中，“C2-C6 烯基”含有 2、3、4、5 或 6 个碳原子的烯基，“C3-C6 烯基”。烯基包括但不限于例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基等。本发明中，烯基包括取代的烯基。

术语“炔基”表示含一个或多个三键且通常长度为 2 至 20 个碳原子(或 C2-C8)的直链或支链的烃基。本发明中，“C2-6 炔基”是指具有 2、3、4、5 或 6 个碳原子的直链或支链的炔基，包括但不限于乙炔基、丙炔基或类似基团。本发明中，炔基还包括取代炔基，取代基可以为卤代、羟基、氰基、硝基等。

术语“烷氨基”指通过氨基连接于分子的其余部分的烷基，本发明中，“C₁~C₆ 烷氨基”具有式 C₁~C₆ 烷基-NH-。

术语“亚烷基”本身或作为另一取代基的一部分是指衍生自烷烃的二价基团，例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。烷基(或亚烷基)通常具有 1-24 个碳原子，其中本发明优选具有 10 个或更少碳原子的那些基团(如 C₄~C₆ 亚烷基)。类似地，“亚烯基”或“亚炔基”分别指具有双键或三键的不饱和形式的“亚烷基”。“亚烯基”或“亚炔基”的实例包括但不限于：亚乙烯基、亚并烯基、、、、等。

本发明中，“C₁-C₆ 烷氧基”是指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链或环状烷氧基(如 C₃-C₆ 环烷氧基)，代表性的例子包括(但不限于)：甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基等。优选为 C₁-C₃ 烷氧基。

术语“环烷基”是指包括饱和单环或双环(如，稠合双环或螺双环)或多环的环状烷基。本发明中，“3~6 元环烷基”指包括 3、4、5、6 个碳原子的环状烷基。本发明的代表性的环烷基包括但不限于：环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。应理解，取代或未取代的环烷基，例如支化环烷基(如 1-甲基环丙基和 2-甲基环丙基)，均包括

在“环烷基”的定义中。

术语“杂环烷基”是指是指含有一至五个选自 N、O 和 S 的杂原子的环烷基，其中氮和硫原子任选被氧化，且氮原子任选被季铵化。杂环烷基可以是单环、双环或多环体系。本发明中，“3~6 元杂环烷基”是指 C3~6 环烷基中的 1 或 2 个环 C 原子被选自 N、O 和 S 的杂原子取代的基团，杂环烷基的例子包括但不限于：吡咯烷、咪唑烷、吡啶烷、丁内酰胺、戊内酰胺、咪唑烷酮、乙内酰脲、二氧戊环、苯邻二甲酰亚胺、哌啶、1,4-二噁烷、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-S-氧化物、硫代吗啉-S,S-氧化物、哌嗪、吡喃、吡啶酮、3-吡咯啉、噻喃、吡喃酮、四氢呋喃、四氢噻吩、奎宁环等。杂环烷基可以经环碳或杂原子连接于分子的其余部分。

10 术语“杂环基”是指具有选自 N、S 和 O 的杂原子的饱和或部分饱和的环状基团，其可以是单环，也可以是双环形式，例如桥环或螺环形式。杂环基优选 3-8 元杂环基，更优选地为 4-6 元杂环基，更优选地为 5-6 元杂环基。杂环基的实例包括但不限于：氧杂环丁烷、氮杂环丁烷、四氢-2H-吡喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢呋喃基、吗啉基和吡咯烷基等。

15 术语“杂芳基”指具有 1-3 个原子为选自下组 N、S 和 O 的杂原子的环状芳香基，其可以是单环，也可以是稠环形式。本发明中，杂芳基优选地为 5-6 元杂芳基。杂芳基的实例包括但不限于：吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、(1,2,3)-三唑基以及(1,2,4)-三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异恶唑基、噻唑基、恶唑基等。

20 本发明中“碳环或杂环”单独或作为其他基团的一部分是指单环的或双环的饱和的、部分饱和的或芳族的碳环（例如，如上所述的环烷基、环烯基、苯基等），或者单环的或双环的饱和的、部分饱和的或芳族的杂环（例如，如上所述的杂烷基、杂环基、杂芳基等），其中，4~6 元碳环或杂环是指包含 4-6 个环原子的碳环或杂环，优选地为 5-6 元碳环或杂环。碳环或杂环的实例包括，但不限于：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环戊烯基、环己烯基、环戊二烯基、环己二烯基、氧杂环丁烷、氮杂环丁烷、四氢-2H-吡喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢呋喃基、吗啉基、吡咯烷基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、(1,2,3)-三唑基以及(1,2,4)-三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异恶唑基、噻唑基、恶唑基等。

30 在本发明中，“氨基”是指具有-N(R)(R')结构，R 和 R'可以独立的代表氢、烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、芳基或取代的芳基、杂环或取代的杂环，如上文所定义。R 和 R'在二烷基胺片段中可以相同或不同。

在本发明中，上述的烷基、烷氧基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、烯基、炔基、杂环、碳环、杂环基等中各基团可以是取代的或未取代的。

除非另外说明，假定任何不满价态的杂原子有足够的氢原子补充其价态。

35 在本发明中，术语“取代”指特定的基团上的一个或多个氢原子被特定的取代基所

取代。特定的取代基为在前文中相应描述的取代基，或各实施例中所出现的取代基。除非特别说明，某个取代的基团可以在该基团的任何可取代的位点上具有一个选自特定组的取代基，所述的取代基在各个位置上可以是相同或不同的。本领域技术人员应理解，本发明所预期的取代基的组合是那些稳定的或化学上可实现的组合。典型的取代基包括但不限于一个或多个以下基团：如氢、氘、卤素(例如，单卤素取代基或多卤素取代基，后者如三氟甲基或包含 Cl_3 的烷基)、氰基、硝基、氧代(如=O)、三氟甲基、三氟甲氧基、环烷基、烯基、炔基、杂环、芳环、 OR_a 、 SR_a 、 S(=O)R_e 、 $\text{S(=O)}_2\text{R}_e$ 、 $\text{P(=O)}_2\text{R}_e$ 、 $\text{S(=O)}_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P(=O)}_2\text{OR}_e$ 、 NR_bR_c 、 $\text{NR}_b\text{S(=O)}_2\text{R}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{P(=O)}_2\text{R}_e$ 、 $\text{S(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{P(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 C(=O)OR_d 、 C(=O)R_a 、 $\text{C(=O)NR}_b\text{R}_c$ 、 OC(=O)R_a 、 $\text{OC(=O)NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C(=O)OR}_e$ 、 $\text{NR}_d\text{C(=O)NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{P(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C(=O)R}_a$ 、或 $\text{NR}_b\text{P(=O)}_2\text{R}_e$ ，其中， R_a 可以独立表示氢、氘、烷基、环烷基、烯基、炔基、碳环或杂环， R_b 、 R_c 和 R_d 可以独立表示氢、氘、烷基、环烷基、碳环或杂环，或者 R_b 和 R_c 与 N 原子一起可以形成杂环； R_e 可以独立表示氢、烷基、环烷基、烯基、炔基、杂环或芳环。上述典型的取代基，如烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、碳环或杂环可以任选取代。所述取代基例如(但并不限于)：卤素、羟基、氰基、羧基($-\text{COOH}$)、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、3-12 元杂环基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_8 醛基、 C_2 - C_{10} 酰基、 C_2 - C_{10} 酯基、胺基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_{10} 磺酰基、及 C_1 - C_6 脲基等。

术语“卤代”或“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

术语“羟基”指 $-\text{OH}$ 。

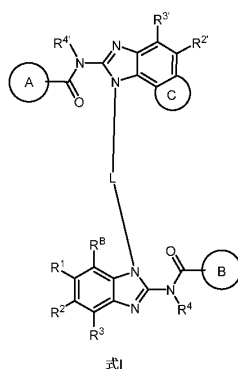
本发明中，“ R^6 、 R^7 以及 R^6 、 R^7 连接的原子三者之间环化成饱和或不饱和的 4~6 元碳环或杂环”中的“环化”是指 R^6 、 R^7 与其连接的 C 原子稠合形成并环，同理， $\text{R}^{6'}$ 和 $\text{R}^{7'}$ 、 R^B 和 R^1 中的环化具有相同含义。其中，所述的 4~6 元碳环或杂环上述定义，且意在包含取代或未取代的 4~6 元碳环或杂环，所述的取代是指被选自下组的一个或多个 (1、2、3、4) 取代基取代：卤素、羟基、氨基、 C_1 ~ C_6 烷基、 C_1 ~ C_6 烷氧基、 C_1 ~ C_6 烷氨基、卤素取代的 C_1 ~ C_6 烷基、氰基。

本发明中的 $-\text{C(O)NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C(O)OR}$ 、 $-\text{C(O)R}$ 、 $-\text{NRC(O)R}$ 的 $-\text{C(O)-}$ 表示由碳和氧两种原子通过双键链接而成的羰基 ($-\text{C=O}-$)。

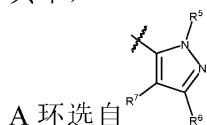
30 活性成分

如本文所用，“本发明化合物”指式 I 所示的化合物，并且还包括涉及式 I 化合物的立体异构体或光学异构体、药学上可接受的盐、前药或溶剂化物。

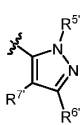
本发明的式 I 化合物具有如下结构



其中，



A 环选自



B 环选自

C 选自被 0~4 个 R^i 取代的饱和或不饱和的 4~6 元碳环或杂环；

5 R^4 、 $R^{4'}$ 分别选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素；

R^5 、 $R^{5'}$ 分别选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基、 $C_3\sim C_6$ 炔烃基、 $C_3\sim C_6$ 烯烃基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基；

R^6 、 R^7 分别选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、硝基、卤素、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基，或者， R^6 、 R^7 及与 R^6 、 R^7 连接的原子三者之间环化成饱和或不饱和的 4~6 元碳环或杂环；

10 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 分别选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、硝基、卤素、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基，或者， $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 及与 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 连接的原子三者之间环化成饱和或不饱和的 4~6 元碳环或杂环；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 分别选自氢、 $-OR^d$ 、 $-NR^dR^e$ 、卤素、CN、 $C(O)OR^d$ 、 $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $-SO_2NH_2$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ ；

R^a 、 R^b 、 R^d 、 R^e 分别选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

15 R^B 选自氢、卤素、被 0~4 个 R^h 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $-OR^f$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-CO_2R^f$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^fC(O)R^g$ ；或者 R^B 、 R^1 以及与 R^B 、 R^1 连接的原子三者之间环化成饱和或不饱和的 4~6 元碳环或杂环；

R^f 、 R^g 分别选自氢、被 0~4 个 R^h 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元环烷基、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元杂环烷基；

20 R^h 选自卤素、 $-OR^j$ 、 $-NR^jR^k$ 、 $-C(O)R^j$ 、 $-CO_2R^k$ 、 $-C(O)NR^jR^k$ 、 $-NR^jC(O)R^k$ 、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元环烷基、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元杂环烷基；

R^i 选自卤素、羟基、氨基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $C_1\sim C_6$ 烷氨基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、氰基；

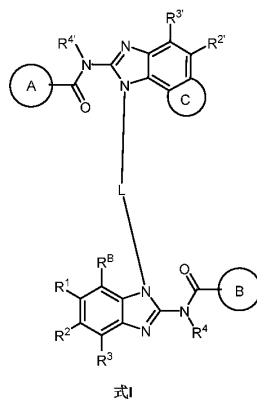
R^j 、 R^k 分别选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

25 L 选自被 0~4 个 R^n 取代的 $C_4\sim C_6$ 的亚烷基、被 0~4 个 R^n 取代的 $C_4\sim C_6$ 的亚烯基、被 0~4 个 R^n 取代的 $C_4\sim C_6$ 的亚炔基；所述 $C_4\sim C_6$ 的亚烷基、 $C_4\sim C_6$ 的亚烯基、 $C_4\sim C_6$ 的亚炔基中的碳原子可以被 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^m$ 取代；

R^m 选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

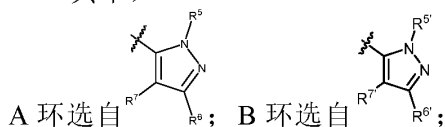
R^n 选自卤素、羟基、氨基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $C_1\sim C_6$ 烷基氨基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基。

本发明中，所述的式 I 化合物还可以具有如下结构：



5

其中，



R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 分别选自氢、 $-OR^d$ 、 $-NR^dR^e$ 、卤素、CN、 $C(O)OR^d$ 、 $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $-SO_2NH_2$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-L_1-L_2-C(O)NR^aR^b$ （新增化合物
10 15 不在原来范围内）；

R^a 、 R^b 、 R^d 、 R^e 分别选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

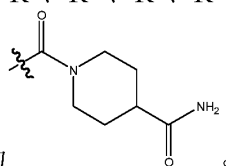
L_1 选自： $-(CH_2)_t-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(O)-$ ；其中， t 为 0、1、2 或 3；

L_2 选自： $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_2\sim C_6$ 炔烃基、 $C_2\sim C_6$ 烯烃基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基、3-6 元杂环基；

R^5 、 R^6 各自独立地为分别选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基、 $C_3\sim C_6$ 炔烃基、 $C_3\sim C_6$
15 烯烃基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_s-L_3$ ；其中， s 为 1、2 或 3， L_3 选自： $C_3\sim C_6$
环烷基、3-6 元杂环基；较佳地， R^5 、 R^6 各自独立地为氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_6$ 烯烃基、
卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $-CH_2-C_3\sim C_6$ 环烷基，更佳地 R^5 、 R^6 各自独立地为甲基、
乙基、丙基、丁基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_2F 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CF_3 、

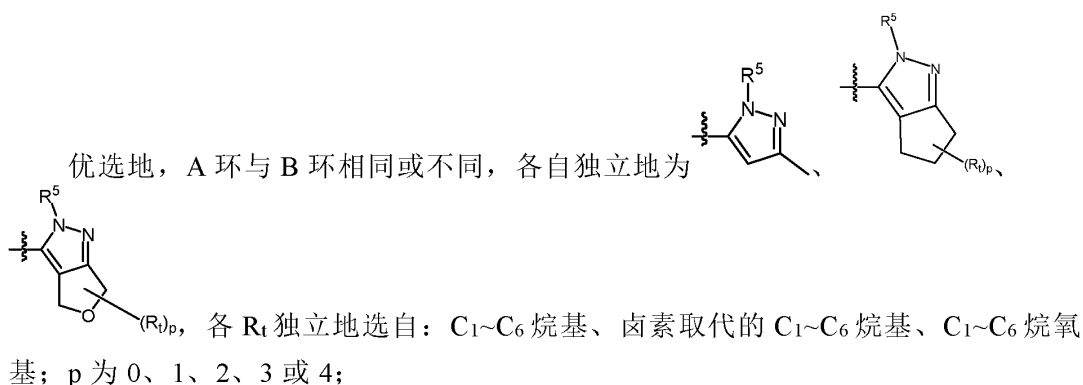
$CH_2CH_2CH_2F$ 、 $CH_2CH_2CHF_2$ 、 $CH_2CH_2CF_3$ 、烯丙基、

20 A、B、C、L、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 的定义如上所述。



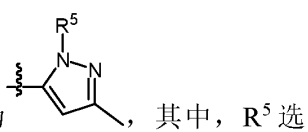
优选地， $-L_1-L_2-C(O)NR^aR^b$ 为

优选地，C 为被 0~4 个 R^i 取代的饱和或不饱和的咪唑基或四氢咪唑基，其中， R^i
选自：卤素、羟基、氨基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基。

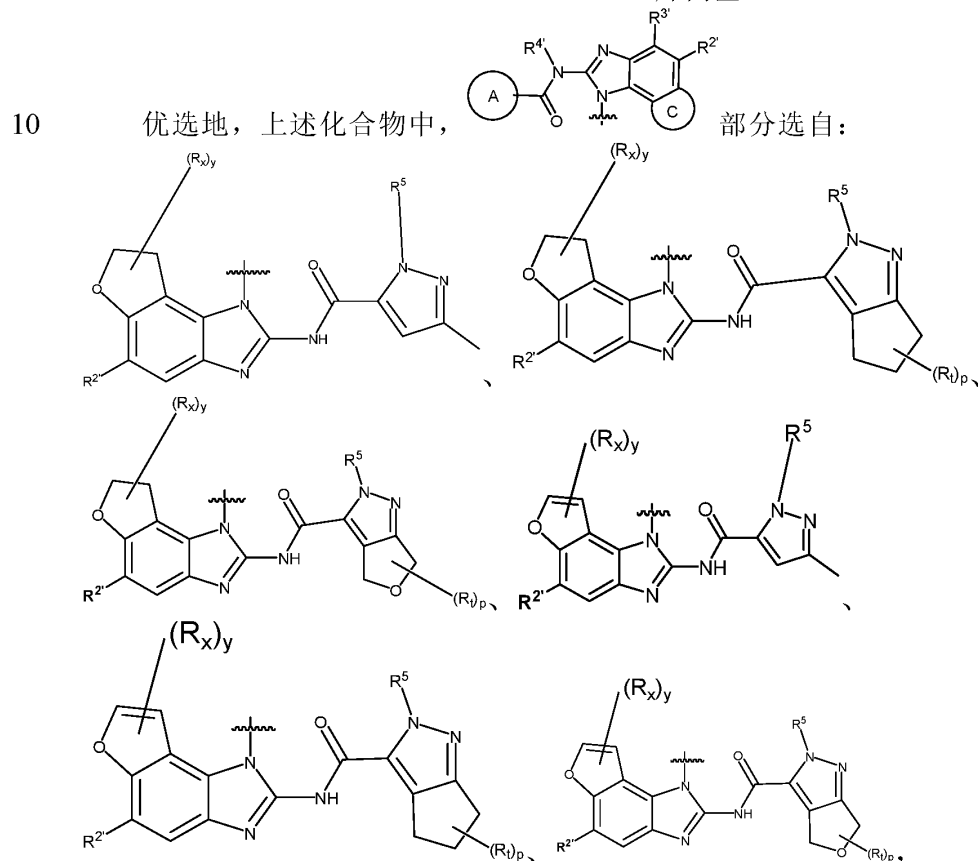


R^5 选自: 氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基、 $C_3\sim C_6$ 炔烃基、 $C_3\sim C_6$ 烯烃基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基。

优选地, 上述化合物中, A 环与 B 环相同, 各自独立地为



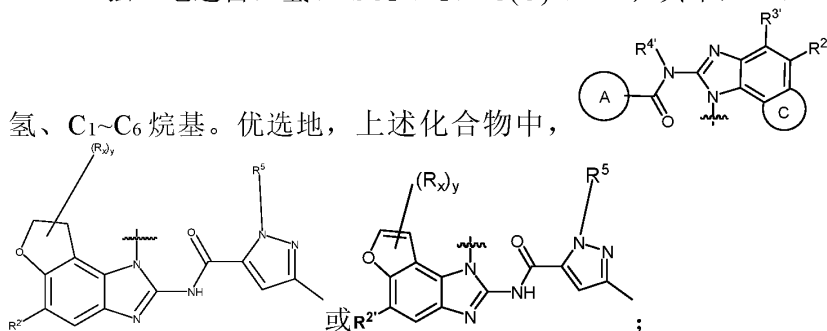
其中, R^5 选自: 氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_6$ 烯烃基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基, 较佳地, R^5 选自: 甲基、乙基、丙基、丁基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_2F 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CF_3 、 $CH_2CH_2CH_2F$ 、 $CH_2CH_2CHF_2$ 、 $CH_2CH_2CF_3$ 、烯丙基。



其中, y 为 0、1、2、3 或 4; p 为 0、1、2、3 或 4;

各 R_x 独立地选自：卤素、羟基、氨基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基，
 各 R_t 独立地选自： $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基，
 R^5 选自：氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_6$ 烯烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基；
 $R^{2'}$ 独立地选自：氢、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ；其中， R^a 、 R^b 各自独立地选自：

5 氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基。优选地，上述化合物中，



其中，

y 为 0、1、2、3 或 4；

各 R_x 独立地选自：卤素、羟基、氨基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基；

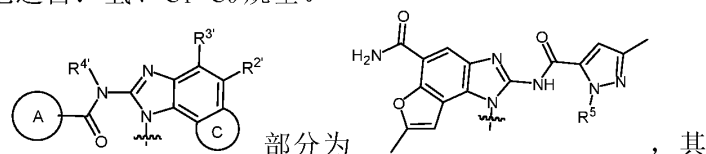
10 各 R_t 独立地选自： $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

R^5 选自：氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_6$ 烯烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基；

$R^{2'}$ 独立地选自：氢、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ；

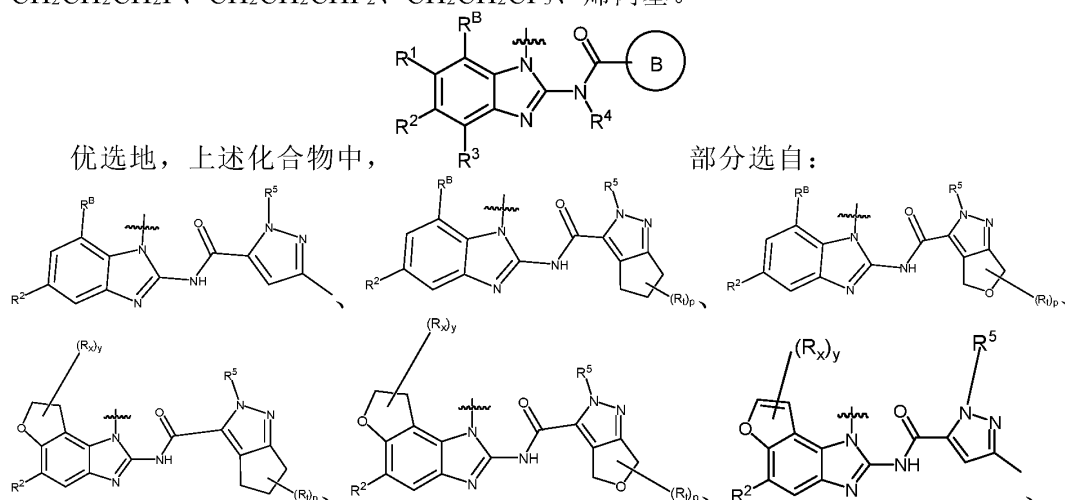
其中， R^a 、 R^b 各自独立地选自：氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基。

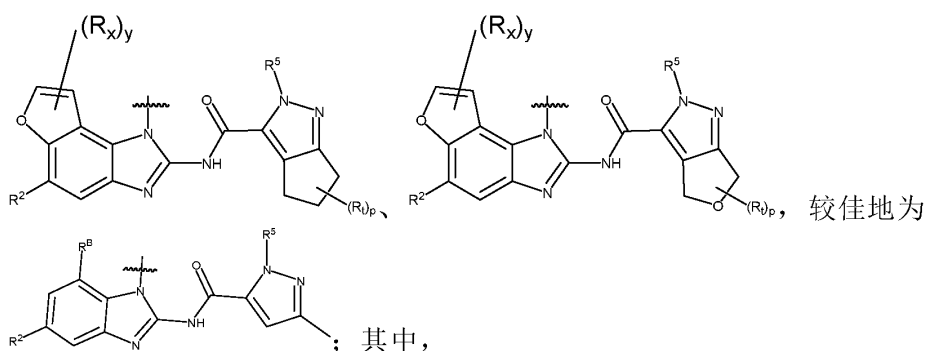
优选地，上述化合物中，



15 中， R^5 选自：氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_6$ 烯烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基，较佳地为甲基、乙基、丙基、丁基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CF_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、烯丙基。

优选地，上述化合物中，





y 为 0、1、2、3 或 4；

p 为 0、1、2、3 或 4；

5 各 R_x 独立地选自：卤素、羟基、氨基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基；

各 R_t 独立地选自： $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

R^5 选自：氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_6$ 烯基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基；较佳地为甲基、乙基、丙基、丁基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_2F 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CF_3 、 $CH_2CH_2CH_2F$ 、 $CH_2CH_2CHF_2$ 、 $CH_2CH_2CF_3$ 、烯丙基；

10 R^2 独立地选自：氢、 $-SO_2NH_2$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ ，较佳地为 $-C(O)NH_2$ ；

其中， R^a 、 R^b 各自独立地选自：氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

R^B 选自：氢、 $-OR^f$ ；

R^f 自氢、被 0~4 个 R^h 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元环烷基、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元杂环烷基；

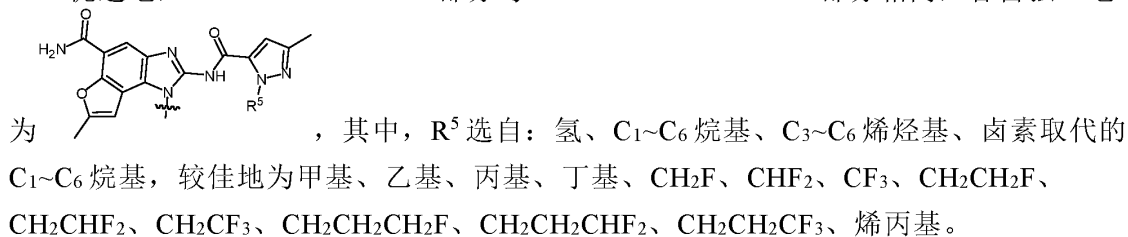
15 R^h 选自卤素、 $-OR^j$ 、 $-NR^jR^k$ 、 $-C(O)R^j$ 、 $-CO_2R^k$ 、 $-C(O)NR^jR^k$ 、 $-NR^jC(O)R^k$ 、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元环烷基、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元杂环烷基；

R^i 选自卤素、羟基、氨基、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

R^j 、 R^k 分别独立地选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基。



20 优选地，部分与部分相同，各自独立地



优选地, L 选自: 被 0~4 个 R^n 取代的 $C_4\sim C_6$ 的亚烯基、被 0~4 个 R^n 取代的 $C_4\sim C_6$ 的亚烷基, 其中, R^n 选自: 卤素、羟基、氨基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $C_1\sim C_6$ 烷基氨基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基。

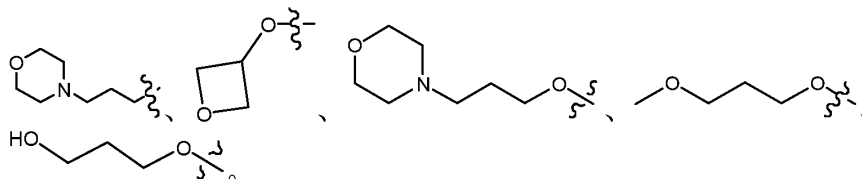
优选地, 上述化合物中, R^B 选自氢、 $-OR^f$;

- 5 R^f 自氢、被 0~4 个 R^h 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元环烷基、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元杂环烷基;

R^h 选自卤素、 $-OR^j$ 、 $-NR^jR^k$ 、 $-C(O)R^j$ 、 $-CO_2R^k$ 、 $-C(O)NR^jR^k$ 、 $-NR^jC(O)R^k$ 、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元环烷基、被 0~4 个 R^i 取代的 3~6 元杂环烷基;

R^i 选自卤素、羟基、氨基、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

- 10 R^j 、 R^k 分别独立地选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基; 更优选地, R^B 选自: H、甲氧基、



- 本发明中的化合物可能形成的盐也是属于本发明的范围。除非另有说明, 本发明中的化合物被理解为包括其盐类。在此使用的术语“盐”, 指用无机或有机酸和碱形成酸式或碱式的盐。此外, 当本发明中的化合物含一个碱性片段时, 它包括但不限于吡啶或咪唑, 含一个酸性片段时, 包括但不限于羧酸, 可能形成的两性离子(“内盐”)包含在术语“盐”的范围内。药学上可接受的(即无毒, 生理可接受的)盐是首选, 虽然其他盐类也有用, 例如可以用在制备过程中的分离或纯化步骤。本发明的化合物可能形成盐, 例如, 化合物 I 与一定量如等当量的酸或碱反应, 在介质中盐析出来, 或在水溶液中冷冻干燥得来。
- 20

- 本发明中的化合物含有的碱性片段, 包括但不限于胺或吡啶或咪唑环, 可能会和有机或无机酸形成盐。可以成盐的典型的酸包括醋酸盐(如用醋酸或三卤代醋酸, 如三氟乙酸)、己二酸盐、藻朊酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二甘醇酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、羟基乙磺酸盐(如, 2-羟基乙磺酸盐)、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐(如, 2-萘磺酸盐)、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、苯丙酸盐(如 3-苯丙酸盐)、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐, 水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐(如与硫酸形成的)、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐如甲苯磺酸盐、十二烷酸盐等等。
- 25
- 30

本发明的某些化合物可能含有的酸性片段, 包括但不限于羧酸, 可能会和各种有机或无机碱形成盐。典型的碱形成的盐包括铵盐、碱金属盐如钠、锂、钾盐, 碱土金属盐如钙、镁盐和有机碱形成的盐(如有机胺), 如苄星、二环己基胺、海巴胺(与 *N,N*-

二(去氢枞基)乙二胺形成的盐)、*N*-甲基-D-葡萄糖胺、*N*-甲基-D-葡萄糖酰胺、叔丁基胺,以及和氨基酸如精氨酸、赖氨酸等等形成的盐。碱性含氮基团可以与卤化物季铵盐,如小分子烷基卤化物(如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物及碘化物),二烷基硫酸盐(如,硫酸二甲酯、二乙酯,二丁酯和二戊酯),长链卤化物(如癸基、十二烷基、十四烷基和十四烷基的氯化物、溴化物及碘化物),芳烷基卤化物(如苄基和苯基溴化物)等等。

本发明中化合物的前药及溶剂合物也在涵盖的范围之内。此处术语“前药”是指一种化合物,在治疗相关疾病时,经过代谢或化学过程的化学转化而产生本发明中的化合物、盐、或溶剂合物。本发明的化合物包括溶剂合物,如水合物。

10 本发明中的化合物、盐或溶剂合物,可能存在的互变异构形式(例如酰胺和亚胺醚)。所有这些互变异构体都是本发明的一部分。

所有化合物的立体异构体(例如,那些由于对各种取代可能存在的不对称碳原子),包括其对映体形式和非对映形式,都属于本发明的设想范围。本发明中的化合物独立的立体异构体可能不与其他异构体同时存在(例如,作为一个纯的或者实质上是纯的光学异构体具有特殊的活性),或者也可能是混合物,如消旋体,或与所有其他立体异构体或其中的一部分形成的混合物。本发明的手性中心有 *S* 或 *R* 两种构型,由理论与应用化学国际联合会(IUPAC)1974 年建议定义。外消旋形式可通过物理方法解决,例如分步结晶,或通过衍生为非对映异构体分离结晶,或通过手性柱色谱法分离。单个的光学异构体可通过合适的方法由外消旋体得到,包括但不限于传统的方法,例如与光学活性酸成盐后再结晶。

20 本发明中的化合物,依次通过制备、分离纯化获得的该化合物其重量含量等于或大于 90%,例如,等于或大于 95%,等于或大于 99%(“非常纯”的化合物),在正文描述列出。此处这种“非常纯”本发明的化合物也作为本发明的一部分。

本发明的化合物所有的构型异构体都在涵盖的范围之内,无论是混合物、纯的或非常纯的形式。在本发明化合物的定义包含顺式(*Z*)和反式(*E*)两种烯烃异构体,以及碳环和杂环的顺式和反式异构体。

在整个说明书中,基团和取代基可以被选择以提供稳定的片段和化合物。

特定官能团和化学术语定义都详细介绍如下。对本发明来说,化学元素与 Periodic Table of the Elements, CAS version, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75th Ed.中定义的一致。特定官能团的定义也在其中描述。此外,有机化学的基本原则以及特定官能团和反应性在“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 也有说明,其全部内容纳入参考文献之列。

35 本发明的某些化合物可能存在于特定的几何或立体异构体形式。本发明涵盖所有的化合物,包括其顺式和反式异构体、*R* 和 *S* 对映异构体、非对映体、(*D*)型异构体、(*L*)型异构体、外消旋混合物和其它混合物。另外不对称碳原子可表示取代基,如烷

基。所有异构体以及它们的混合物，都包涵在本发明中。

按照本发明，同分异构体的混合物含有异构体的比率可以是多样的。例如，在只有两个异构体的混合物可以有以下组合：50:50，60:40，70:30，80:20，90:10，95:5，96:4，97:3，98:2，99:1，或100:0，异构体的所有比率都在本发明范围之内。本专业内一般技术人员容易理解的类似的比率，及为更复杂的异构体的混合物的比率也在本发明范围之内。

本发明还包括同位素标记的化合物，等同于原始化合物在此公开。不过实际上对一个或更多的原子被与其原子量或质量序数不同的原子取代通常会出现。可以列为本发明的化合物同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯同位素，分别如²H、³H、¹³C、¹¹C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F和³⁶Cl。本发明中的化合物，或对映体，非对映体，异构体，或药学上可接受的盐或溶剂化物，其中含有上述化合物的同位素或其他同位素原子都在本发明的范围之内。本发明中某些同位素标记化合物，例如³H和¹⁴C的放射性同位素也在其中，在药物和底物的组织分布实验中是有用的。氘，即³H和碳-14，即¹⁴C，它们的制备和检测比较容易。是同位素中的首选。此外，较重同位素取代如氘，即²H，由于其很好的代谢稳定性在某些疗法中有优势，例如在体内增加半衰期或减少用量，因此，在某些情况下可以优先考虑。同位素标记的化合物可以用一般的方法，通过用易得的同位素标记试剂替换为非同位素的试剂，用批露在示例中的方案可以制备。

如果要设计一个本发明的化合物特定的对映体的合成，它可以不对称合成制备，或用手性辅剂衍生化，将所产生的非对映混合物分离，再除去手性辅剂而得到纯的对映体。另外，如果分子中含有一个碱性官能团，如氨基酸，或酸性官能团，如羧基，可以用合适的光学活性的酸或碱的与之形成非对映异构体盐，再通过分离结晶或色谱等常规手段分离，然后就得到了纯的对映体。

如本文所述，本发明中的化合物可与任何数量取代基或官能团取而扩大其包涵范围。通常，术语“取代”不论在术语“可选”前面或后面出现，在本发明配方中包括取代基的通式，是指用指定结构取代基，代替氢自由基。当特定结构中的多个在位置被多个特定的取代基取代时，取代基每一个位置可以是相同或不同。本文中所使用的术语“取代”包括所有允许有机化合物取代。从广义上讲，允许的取代基包括非环状的、环状的、支链的非支链的、碳环的和杂环的，芳环的和非芳环的有机化合物。在本发明中，如杂原子氮可以有氢取代基或任何允许的上文所述的有机化合物来补充其价态。此外，本发明是无意以任何方式限制允许取代有机化合物。本发明认为取代基和可变基团的组合在以稳定化合物形式在疾病的治疗上是很好的。此处术语“稳定”是指具有稳定的化合物，在足够长的时间内检测足以维持化合物结构的完整性，最好是在足够长的时间内都在效，本文在此用于上述目的。

本申请所涉及的化合物及其药学可接受的盐的代谢产物，以及可以在体内转变为

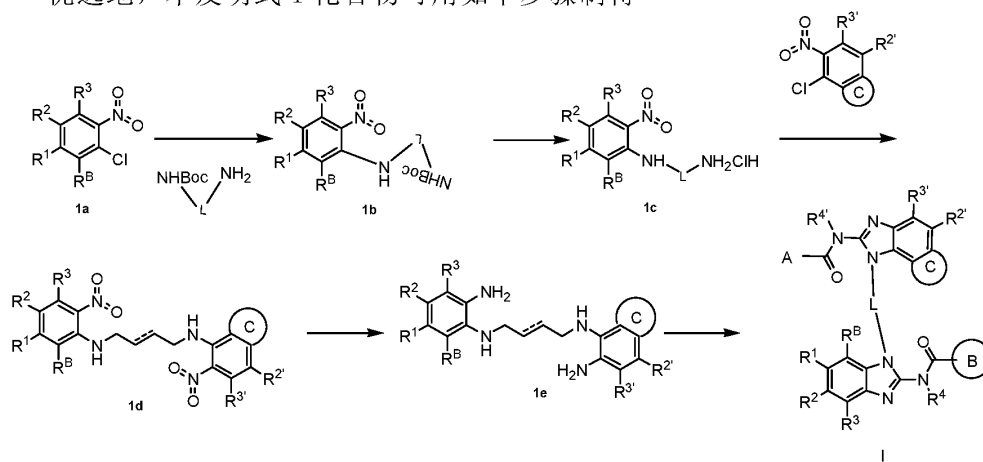
本申请所涉及的化合物及其药学可接受的盐的结构的前药，也包含在本申请的权利要求中。

化合物的制备方法

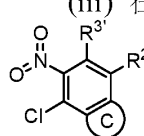
- 5 以下方案和实例中描述了制备式 I 的化合物的方法。原料和中间体从商业来源购买，由已知步骤制备，或以其他方式说明。在某些情况下，可以改变执行反应方案的步骤的顺序，以促进反应或避免不需要的副反应产物。

通常，在制备流程中，各反应通常在惰性溶剂中，在室温至回流温度(如 0℃～150℃，优选 10℃～100℃)下进行。反应时间通常为 0.1 小时-60 小时，较佳地为 0.5-48 小时。

优选地，本发明式 I 化合物可用如下步骤制得

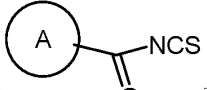
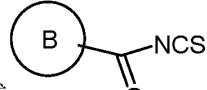


- (i) 在惰性溶剂(如正丁醇)中，碱(N,N-二异丙基乙胺)存在下，原料 1a 与单 Boc 保护的二胺 NH-Boc-L-NH_2 发生亲核取代反应，生成化合物 1b；
- 15 (ii) 在惰性溶剂(如乙酸乙酯)中，酸(盐酸)存在下，化合物 1b 脱去 Boc 保护，生成中间体 1c；

(iii) 在惰性溶剂(正丁醇)中，碱(N,N-二异丙基乙胺)存在下，中间体 1c 与  发生取代反应，生成中间体 1d；

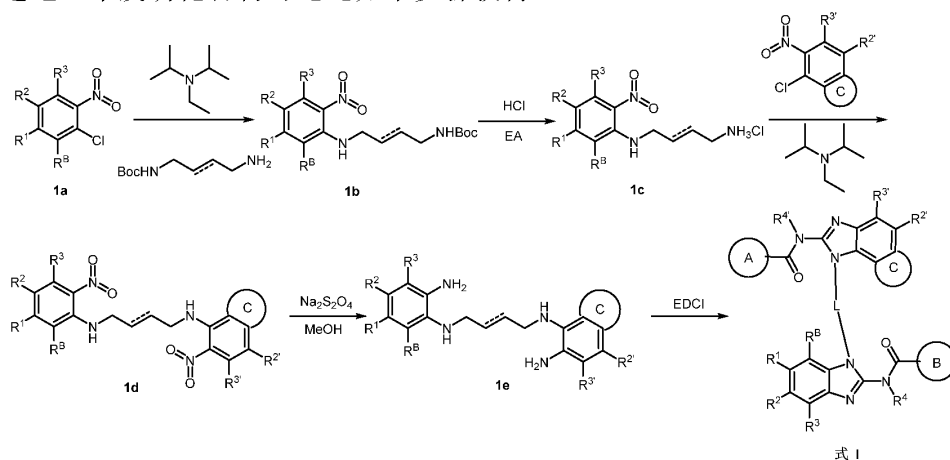
- (iv) 在惰性溶剂(甲醇)中，在还原剂(连二亚硫酸钠)存在下，中间体 1d 生成 20 化合物 1e；

(v) 在惰性溶剂(如 N,N-二甲基甲酰胺和/或二氧六环)中，催化剂(如 EDCI)存

在下，化合物 1e 与  或  反应，获得目标化合物 I；

式中，A、B、L、R¹、R²、R³、R⁴、R^B、R^{2'}、R^{3'}、R^{4'}的定义如上所述。

优选地，本发明化合物可通过如下步骤获得：



原料 **1a** 与单 **Boc** 保护的丁二胺或反式丁烯-1,4-二胺在正丁醇中 **N**, **N**-二异丙基乙胺存在下, 发生亲核取代反应生成化合物 **1b**, 在乙酸乙酯的盐酸溶液中脱去 **Boc** 保护

5 生成中间体 1c, 后在正丁醇中 N, N-二异丙基乙胺存在下与  发生取代反应生成中间体 1d, 中间体 1d 在甲醇中经连二亚硫酸钠还原生成化合物 1e, 然后与不

同的异硫氰酸酯（ 或 ）在 EDCI 条件下缩合获得目标化合物；

式中，L为, 其中， $\equiv$ 表示单键或双键；

10 A、B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^B 、C、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 的定义如上所述。

药物组合物和施用方法

由于本发明化合物具有优异的**STING**激酶的激动活性，因此本发明化合物或其立体异构体或光学异构体、药学上可接受的盐、前药或溶剂化物，以及含有本发明化合物为主要活性成分的药物组合物可用于预防和/或治疗(稳定、减轻或治愈)**STING**激酶相关疾病例如，炎症疾病（寻常性痤疮、哮喘、腹腔疾病、慢性前列腺炎、肾小球肾炎、炎症性肠病、盆腔炎、再灌注损伤、类风湿性关节炎、结节病、血管炎、房尘螨引起的气道炎症和间质性膀胱炎）、自身免疫性疾病、感染性疾病（如由乙肝病毒、人乳头瘤病毒、鼻咽癌相关**EB**病毒等引起的感染性疾病）、癌症（如结肠癌、脑癌、乳腺癌、纤维肉瘤和鳞状细胞癌、黑素瘤、乳腺癌、结肠癌、肺癌和卵巢癌等癌症）、癌前期综合征相关的疾病。

本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物及药学上可以接受的

赋形剂或载体。其中“安全有效量”指的是：化合物的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。通常，药物组合物含有1-2000mg本发明化合物/剂，更佳地，含有10-200mg本发明化合物/剂。较佳地，所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

“药学上可接受的载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，
5 它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低化合物的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制，代表性的施用方式包括(但不限于)：口服、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体
15 剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：(a) 填料或增容剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；(b) 粘合剂，例如，羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(c) 保湿剂，例如，甘油；(d) 崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠；(e) 缓溶剂，例如石蜡；(f) 吸收加速剂，例如，季胺化合物；(g) 润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h) 吸附剂，例如，高岭土；和(i) 润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合物中活性化合物或
25 化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物物质和蜡类物质。必要时，活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酞剂。除了活性化合物外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它
30 溶剂，增溶剂和乳化剂，例如，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

35 除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙

烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

5 本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的化合物(例如STING激动剂)联合给药。

联合给药时，所述药物组合物还包括与一种或多种(2种，3种，4种，或更多种)其他药学上可接受的化合物(例如STING激动剂)。该其他药学上可接受的化合物中的一种或多种(2种，3种，4种，或更多种)可与本发明的化合物同时、分开或顺序地用于预防
10 和/或治疗STING激酶的活性或表达量相关的疾病。

使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于60kg体重的人而言，日给药剂量通常为1~2000mg，优选20~500mg。当然，具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素，这些都是熟练医师技能范围内的。

15

本发明的主要优点在于：

1. 本发明的化合物结构新颖且具有优异的STING激酶激活作用；
2. 本发明的化合物可以制备STING激动剂，其具有较好的药效及药代动力学特性。
- 20 3. 在巨噬细胞，如 THP1-Dual 细胞、Raw-lucia 细胞等中，本发明制备的化合物对STING 的激活作用，相较于阳性对照（ADU-S100、GSK compound 3、GSK compound 1）更好或相当，为临床上筛选和/或制备与 STING 活性相关的疾病的药物提供了一种新的选择。

25 下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。

以下实施例中所用的实验材料和试剂如无特别说明均可从市售渠道获得。

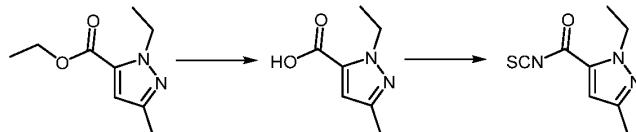
30

实施例

化合物的结构通过核磁共振（¹H-NMR）或质谱（MS）来确定。NMR测定是用BrukerAV-300型核磁共振仪，测定溶剂为氘代二甲亚砜（DMSO-D₆）或氘代氯仿（CDCl₃），TMS为内标。

本发明化合物的制备

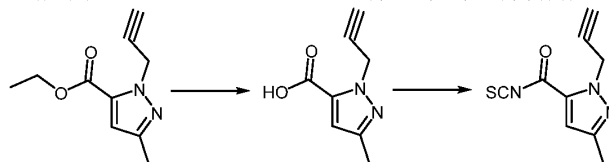
中间体化合物 1: 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧基异硫氰酸酯的合成



将 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (1 g, 5.49 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 和水 (5 mL) 的混合溶液中。室温搅拌十分钟后, 向上述反应液中加入氢氧化锂 (0.263 g, 10.98 mmol)。继续室温反应 3 小时, 减压蒸馏除去甲醇, 稀盐酸调 PH 至 5-6, 抽滤获得白色固体。未经纯化, 直接用于下一步反应。

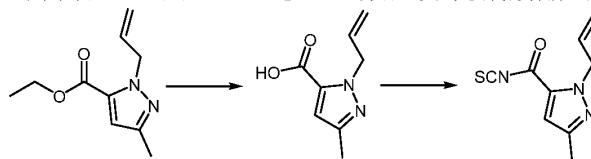
将 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸 (0.8 g, 5.19 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 溶液中, 滴入 3 滴 N,N-二甲基甲酰胺, 冰浴下搅拌十分钟后, 向上述反应液中缓慢滴入二氯甲烷 (5 mL) 稀释的草酰氯 (0.527 mL, 6.23 mmol)。冰浴下继续搅拌十分钟后, 移除冰浴, 室温反应两个小时。TLC 监测反应完全后, 减压蒸馏浓缩, 残留物用于下一步反应。将硫氰酸钾 (0.61 g, 6.26 mmol) 冰浴下溶于丙酮 (10 mL) 溶液中, 冰浴下搅拌十分钟, 缓慢向上述反应液中滴入丙酮 (5 mL) 稀释的残留物, 冰浴下继续反应 30 分钟。TLC 监测反应完成后, 向上述反应液中加入正己烷 (15 mL), 减压蒸馏浓缩溶液体积至 1/2, 再加入正己烷 (15 mL), 减压蒸馏浓缩溶液体积至 1/2, 减压抽滤, 收集滤液制砂, 经柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=6:1) 获得无色透明油状化合物为中间体化合物 1。MS (ESI) $m/z = 196[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.76 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.42 (s, 3H)。

中间体化合物 2: 1-炔丙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧基异硫氰酸酯的合成



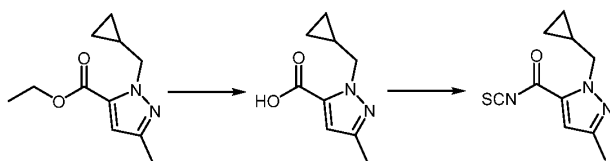
操作过程和反应条件同中间体化合物 1, 不同的原料是 1-炔丙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯, MS (ESI) $m/z = 206[M+H]^+$ 。

中间体化合物 3: 1-烯丙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧基异硫氰酸酯的合成



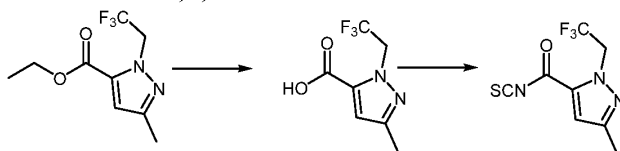
操作过程和反应条件同中间体化合物 1, 不同的原料是 1-烯丙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯, MS (ESI) $m/z = 208[M+H]^+$ 。

中间体化合物 4: 1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧基异硫氰酸酯的合成



操作过程和反应条件同中间体化合物 1, 不同的原料是 1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯, MS (ESI) $m/z = 222[M+H]^+$ 。

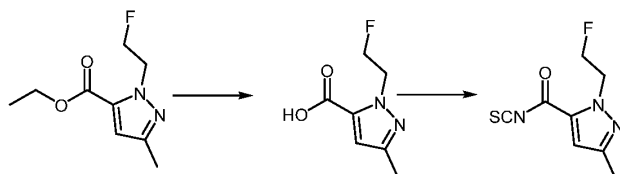
中间体化合物 5: 3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-羧基异硫氰酸酯的合成



5

操作过程和反应条件同中间体化合物 1, 不同的原料是 3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯, MS (ESI) $m/z = 250[M+H]^+$ 。

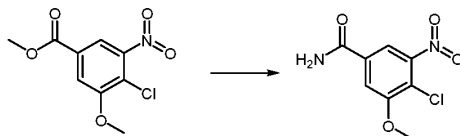
中间体化合物 6: 1-(2-氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧基异硫氰酸酯的合成



10

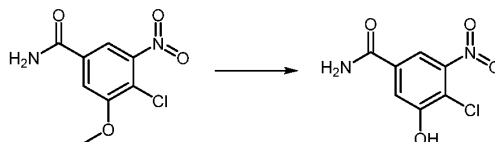
操作过程和反应条件同中间体化合物 1, 不同的原料是 1-(2-氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯, MS (ESI) $m/z = 214[M+H]^+$ 。

中间体化合物 7: 4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺的合成



15 将 4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯 (4 g, 16.3 mmol) 分散于氨水 (20 mL) 溶液中, 升温至 50 °C, 反应过夜。次日 TLC 监测反应完全后, 抽滤, 纯净水 (10 mL) 洗涤, 获得淡黄色固体为中间体化合物 7。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 21.0$ Hz, 2H), 4.02 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H)。

中间体化合物 8: 4-氯-3-羟基-5-硝基苯甲酰胺的合成

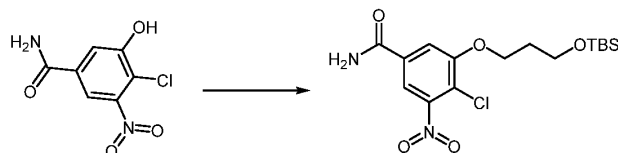


20

将 4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺 (4 g, 8.67 mmol) 分散于二氯甲烷 (30 mL) 溶液中, 室温搅拌十分钟, 缓慢向上述反应液中滴入 1M/L 的三溴化硼二氯甲烷溶液 (52 mL, 52 mmol), 继续室温搅拌过夜。TLC 监测反应完成后, 将上述反应液缓慢滴入冰水 (100 mL) 中, 滴完后, 继续搅拌两个小时, 抽滤获得灰白色固体为中间体化合物 8。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.51 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.72 (s,

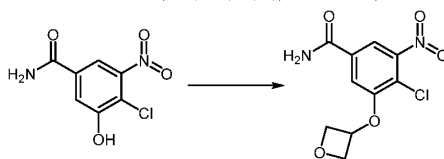
1H), 7.65 (s, 1H).

中间体化合物 9: 3-(3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酰胺的合成



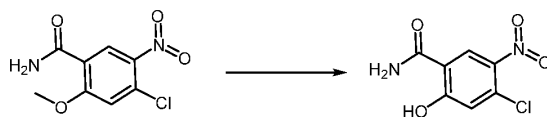
- 5 将 4-氯-3-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (1 g, 4.62 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液中, 然后向上述溶液中分别加入 (3-溴丙氧基) (叔丁基) 二甲基硅烷 (1.29 mL, 5.54 mmol) 和碳酸钾 (0.83 g, 6.0 mmol), 室温搅拌十分钟后, 转移至油浴升温至 80 °C, 反应过夜。TLC 监测反应完成后, 将上述反应液滴入水 (20 mL) 中, 加入乙酸乙酯 (20 mL), 分离有机相, 再次使用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取两次合并有机相, 无水硫酸钠干燥。减压蒸馏浓缩制砂, 经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 8:1-3:1) 分离纯化, 获得白色固体为中间体化合物 9。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.30 (s, 1H), 8.09 – 7.98 (m, 1H), 7.88 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.30 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.80 (dd, *J* = 7.8, 4.2 Hz, 2H), 1.97 (dd, *J* = 12.0, 6.0 Hz, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.07 – 0.04 (m, 6H).
- 10

中间体化合物 10: 4-氯-3-硝基-5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)苯甲酰胺的合成



- 15 将 4-氯-3-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (1 g, 4.62 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液中, 然后向上述溶液中分别加入 3-碘氧杂环丁烷 (0.48 mL, 5.54 mmol) 和碳酸钾 (1.28 g, 9.23 mmol), 室温搅拌十分钟后, 转移至油浴升温至 80 °C, 反应过夜。TLC 监测反应完成后, 将上述反应液滴入水 (20 mL) 中, 加入乙酸乙酯 (20 mL), 分离有机相, 再次使用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取两次合并有机相, 无水硫酸钠干燥。减压蒸馏浓缩制砂, 经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 8:1-3:1) 分离纯化, 获得黄色固体为中间体化合物 10。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.89 – 7.78 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.56 (dt, *J* = 10.3, 5.2 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 13.4, 7.4 Hz, 2H), 4.63 (dd, *J* = 7.4, 4.6 Hz, 2H).
- 20

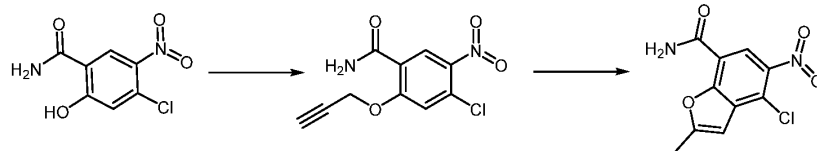
- 25 中间体化合物 11: 4-氯-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺的合成



将 4-氯-2-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺 (4 g, 8.67 mmol) 分散于二氯甲烷 (30 mL) 溶液中, 室温搅拌十分钟, 缓慢向上述反应液中滴入 1M/L 的三溴化硼二氯甲烷溶液 (52 mL, 52 mmol), 继续室温搅拌过夜。TLC 监测反应完成后, 将上述反应液缓慢滴

入冰水（100 mL）中，滴完后，继续搅拌两个小时，抽滤获得灰白色固体为中间体化合物 11。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 14.11 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.27 (s, 1H).

中间体化合物 12: 4-氯-2-甲基-5-硝基苯并呋喃-7-甲酰胺的合成



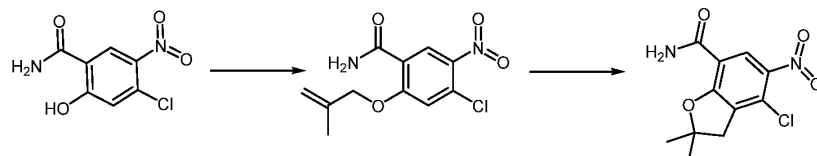
5

将 4-氯-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺（2.4 g, 11.08 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（10 mL）溶液中，室温搅拌，然后向上述反应液中加入 3-溴丙炔（1.04 mL, 13.3 mmol）和碳酸钾（3.06 g, 22.16 mmol），转移至油浴，升温至 80 °C，反应过夜。TLC 监测反应完全后，将反应液冷却至室温，加入水（50 mL）中，室温搅拌，抽滤获得淡黄色固体，用于下一步反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.42 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

将 2-(炔丙氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酰胺（0.7 g, 2.75 mmol）溶于 N,N-二乙基苯胺（10 mL）溶液中，加入氟化铯（0.63 g, 4.12 mmol），室温搅拌十分钟后，转移至油浴升温至 220 °C。反应 4 小时，TLC 监测反应完全后，将反应液冷却至室温，加入乙酸乙酯（30 mL）稀释反应液，然后用 1 M 的稀盐酸溶液多次洗涤，无水硫酸钠干燥。减压蒸馏，浓缩制砂，经柱层析（石油醚：乙酸乙酯 = 5:1 - 1:1）获得淡黄色固体为中间体化合物 12。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 2.57 (s, 3H).

15

中间体化合物 13: 4-氯-2-甲基-5-硝基苯并呋喃-7-甲酰胺的合成



20

将 4-氯-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺（2.4 g, 11.08 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（10 mL）溶液中，室温搅拌，然后向上述反应液中加入 3-溴-2-甲基丙烯（1.34 mL, 13.3 mmol）和碳酸钾（3.06 g, 22.16 mmol），转移至油浴，升温至 80 °C，反应过夜。TLC 监测反应完全后，将反应液冷却至室温，加入水（50 mL）中，室温搅拌，抽滤获得淡黄色固体，用于下一步反应。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.81 (s, 3H).

25

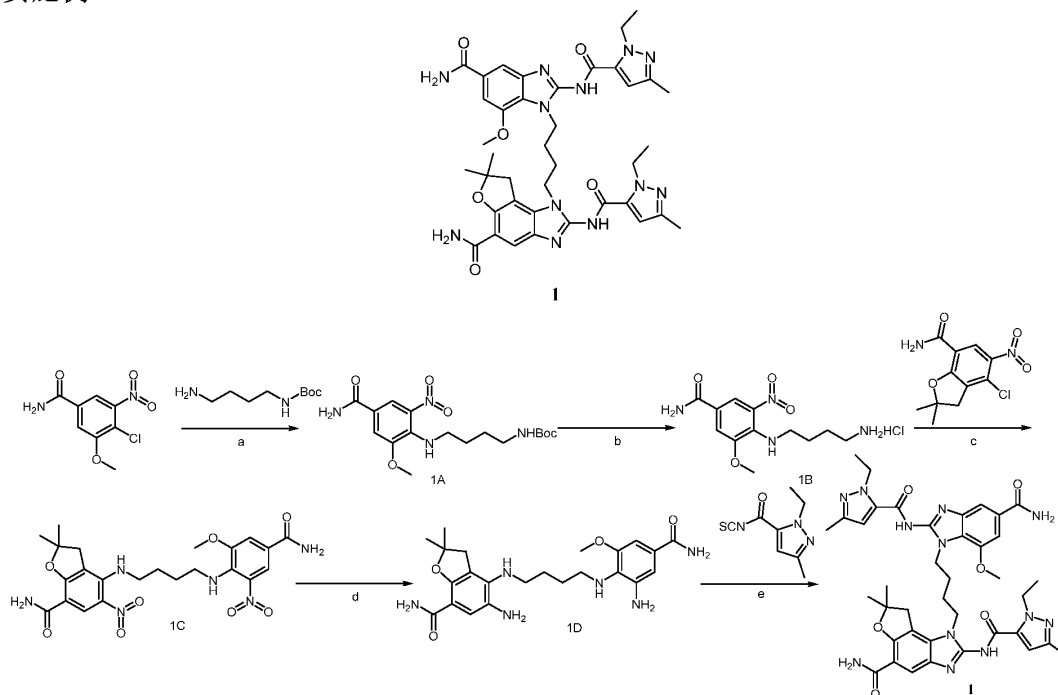
将 4-氯-2-((2-甲基烯丙基)氧基)-5-硝基苯甲酰胺（0.7 g, 2.59 mmol）溶于 N,N-二乙基苯胺（10 mL）溶液中，加入氟化铯（0.59 g, 3.88 mmol），室温搅拌十分钟后，转移至油浴升温至 220 °C。反应 4 小时，TLC 监测反应完全后，将反应液冷却至室温，加入乙酸乙酯（30 mL）稀释反应液，然后用 1 M 的稀盐酸溶液多次洗涤，无

30

水硫酸钠干燥。减压蒸馏，浓缩制砂，经柱层析（石油醚：乙酸乙酯 = 5:1 – 1:1）获得淡黄色固体为中间体化合物 13。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.52 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 3.81 – 3.72 (m, 3H), 2.89 (s, 2H), 1.49 (d, *J* = 1.8 Hz, 6H).

实施例 1

5



步骤 a: (4 - ((4-氨基甲酰基-2-甲氧基-6-硝基苯基)氨基)丁基)氨基甲酸叔丁酯的合成

将 4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺 (1 g, 4.34 mmol) 溶于正丁醇 (10 mL) 溶液
 10 中，室温搅拌，然后向上述反应液中加入 N-(叔丁氧羰基)-1,4-二氨基丁烷 (1.1 mL, 5.64 mmol) 和 N, N-二异丙基乙胺 (2.15 mL, 13.0 mmol)，封管中升温至 110 °C，反应 12 小时，次日抽滤，适量乙酸乙酯洗涤获得 (4 - ((4-氨基甲酰基-2-甲氧基-6-硝基苯基)氨基)丁基)氨基甲酸叔丁酯 (化合物 1A)，淡黄色固体，收率 89%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 – 8.17 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 3H), 3.46 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.49 (s, 4H), 1.37 – 1.32 (m, 9H).

步骤 b: 4 - ((4-氨基丁基)氨基)-3-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺盐酸盐的合成

将化合物 1A (2 g, 5.23 mmol) 分散于乙酸乙酯 (20 mL) 溶液中，置于冰浴下搅拌十分钟，向上述溶液中通入新制的 HCl 气体至饱和。继续冰浴反应 10 分钟后，移
 20 除冰浴，室温反应两个小时。TLC 监测反应完全后，减压蒸馏除去乙酸乙酯，向残留物中加入乙醚 (15 mL)，室温搅拌两个小时，抽滤获得 4 - ((4-氨基丁基)氨基) - 3-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺盐酸盐 (化合物 1B)，红褐色固体，收率 93%。¹H NMR

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (dd, $J = 3.9, 2.0$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 3.89 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 1.61 – 1.51 (m, 4H).

5 步骤 c: 4 - ((4 - ((4-氨基甲酰基-2-甲氧基-6-硝基苯基) 氨基) 丁基) 氨基) - 2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氢苯并呋喃-7-甲酰胺的合成

将化合物 4 - ((4-氨基丁基) 氨基) - 3-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺盐酸盐 (1 g, 3.14 mmol) 溶于正丁醇 (10 mL) 溶液中, 室温搅拌, 然后向上述反应液中加入 4-氯-2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氢苯并呋喃-7-甲酰胺 (1.02 g, 3.76 mmol) 和 N, N-二异丙基乙胺 (1.56 mL, 9.41 mmol), 封管中升温至 110°C, 反应 12 小时, 次日抽滤, 适量乙酸乙酯洗涤获得 4 - ((4 - ((4-氨基甲酰基-2-甲氧基-6-硝基苯基) 氨基) 丁基) 氨基) - 2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氢苯并呋喃-7-甲酰胺 (化合物 1C), 红褐色固体, 收率 81%。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.53 (s, 4H), 3.31 (s, 2H), 1.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.50 (s, 6H).

15 步骤 d: 5-氨基-4 - ((4 - ((2-氨基-4-氨基甲酰基-6-甲氧基苯基) 氨基) 丁基) 氨基) - 2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-7-甲酰胺的合成

将化合物 1C (1 g, 1.94 mmol) 分散于甲醇 (30 mL) 溶液中, 向上述反应液中分别加入连二亚硫酸钠 (3.37 g, 19.36 mmol) 和氨水 (2 mL), 室温搅拌十分钟后, 转移至油浴升温至 60°C, 反应 4 个小时。TLC 监测反应完全后, 抽滤, 甲醇洗涤滤饼, 合并收集滤液, 减压蒸馏浓缩制砂, 经柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 30:1 – 7:1) 分离纯化, 获得 5-氨基-4 - ((4 - ((2-氨基-4-氨基甲酰基-6-甲氧基苯基) 氨基) 丁基) 氨基) - 2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-7-甲酰胺 (化合物 1D), 淡黄色固体, 收率 63%。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.61 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 15.0$ Hz, 4H), 6.85 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 1.49 (s, 4H), 1.39 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H).

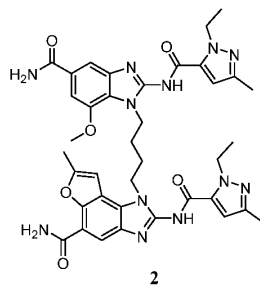
25 步骤 e: 1- (4- (5-氨基甲酰基-2- (1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰氨基) -7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基) 丁基) -2- (1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰氨基) -7,7-二甲基-7,8-二氢-1H-苯并呋喃并[4,5-d]咪唑-5-甲酰胺的合成

将化合物 1D (0.55 g, 1.2 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中, 加入 0.4M 的 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基异硫氰酸酯的二氧六环溶液 (4 mL, 1.6 mmol), 冰浴下搅拌十分钟后, 加入另一份 0.4M 的 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基异硫氰酸酯的二氧六环溶液 (1 mL, 0.4 mmol), 冰浴下搅拌十五分钟后, 加入最后一份 0.4M 的 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基异硫氰酸酯的二氧六环溶液 (1 mL, 0.4 mmol), 继续冰浴反应半个小时后, 加入 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (0.58 mg, 3.01 mmol) 和三乙胺 (1 mL, 7.23 mmol), 继续冰浴下搅拌十分钟后, 转

移至室温反应过夜。TLC 监测反应完成后，将反应液缓慢滴入到水（20 mL）中，有白色不溶物析出，抽滤，收集滤饼干燥，经柱层析（二氯甲烷：甲醇 = 20:1 – 5:1）分离纯化得 1-（4-（5-氨基甲酰基-2-（1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基）-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基）丁基）-2-（1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基）-7,7-二甲基-7,8-二氢-1H-苯并呋喃并[4,5-d]咪唑-5-甲酰胺（**实施例化合物 1**），灰白色固体，收率 78 %。ESI-MS (m/z): 779.37[M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.84 (s, 1H), 12.66 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.36 (s, 3H), 6.59 (s, 2H), 4.57 (s, 4H), 4.39 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.09 (s, 6H), 1.89 (s, 2H), 1.77 (s, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.30 (s, 6H)

10

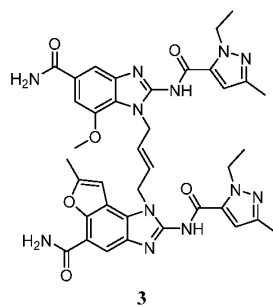
实施例 2

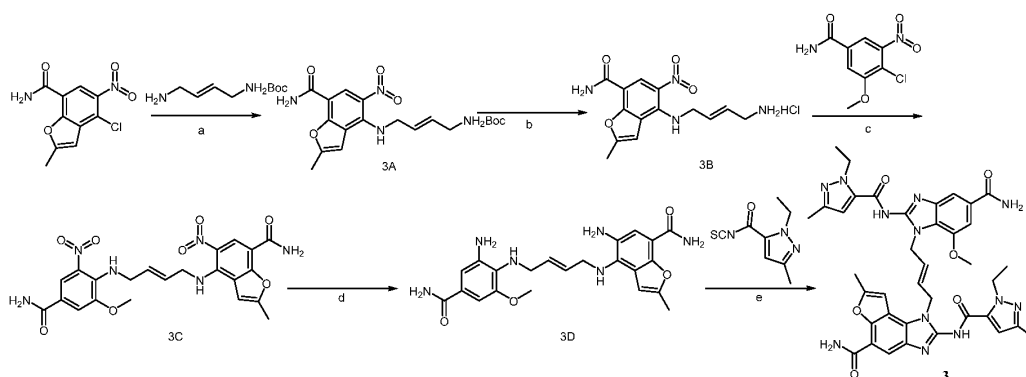


操作过程和反应条件同**实施例 1** 相同，不同的是步骤 c 中原料为 4-氯-2-甲基-5-硝基苯并呋喃-7-甲酰胺，淡黄色固体，收率 68 %。ESI-MS (m/z): 763.34[M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.85 (s, 1H), 12.70 (s, 1H), 7.98 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 7.82 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.56 (s, 4H), 4.39 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.10 (d, J = 10.4 Hz, 6H), 1.88 (s, 4H), 1.30 (d, J = 8.0 Hz, 6H).

20

实施例 3





步骤 a: (E) - (4 - ((7-氨基甲酰基-2-甲基-5-硝基苯并呋喃-4-基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

将化合物 4-氯-2-甲基-5-硝基苯并呋喃-7-甲酰胺 (1 g, 3.93 mmol) 溶于正丁醇 (10 mL) 溶液中, 室温搅拌, 然后向上述反应液中加入 (E) - (4-氨基丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.88 g, 4.71 mmol) 和 N, N-二异丙基乙胺 (2.06 mL, 11.78 mmol), 封管中升温至 110°C, 反应 12 小时, 次日抽滤, 适量乙酸乙酯洗涤获得 (E) - (4 - ((7-氨基甲酰基-2-甲基-5-硝基苯并呋喃-4-基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (化合物 3A), 红褐色固体, 收率 69%。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.08 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.63 (d, J = 52.0 Hz, 2H), 7.04 (s, 2H), 5.83 – 5.62 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

步骤 b: (E) - 4 - ((4-氨基丁-2-烯-1-基)氨基) - 2-甲基-5-硝基苯并呋喃-7-甲酰胺盐酸盐的合成

将化合物 1A (1.6 g, 3.93 mmol) 分散于乙酸乙酯 (20 mL) 溶液中, 置于冰浴下搅拌十分钟, 向上述溶液中通入新制的 HCl 气体至饱和。继续冰浴反应 10 分钟后, 移除冰浴, 室温反应两个小时。TLC 监测反应完全后, 减压蒸馏除去乙酸乙酯, 向残留物中加入乙醚 (15 mL), 室温搅拌两个小时, 抽滤获得 (E) - 4 - ((4-氨基丁-2-烯-1-基)氨基) - 2-甲基-5-硝基苯并呋喃-7-甲酰胺盐酸盐 (化合物 1B), 红褐色固体, 收率 93%。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.13 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.95 (s, 3H), 7.66 (d, J = 53.1 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.09 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.82 – 5.64 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.49 (s, 3H).

步骤 c: (E) - 4 - ((4 - ((4-氨基甲酰基-2-甲氧基-6-硝基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基) - 2-甲基-5-硝基苯并呋喃-7-甲酰胺的合成

将化合物 3B (1 g, 2.93 mmol) 溶于正丁醇 (10 mL) 溶液中, 室温搅拌, 然后向上述反应液中加入 4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺 (0.812 g, 3.52 mmol) 和 N, N-二异丙基乙胺 (1.54 mL, 8.8 mmol), 封管中升温至 110°C, 反应 12 小时, 次日抽滤, 适量乙酸乙酯洗涤获得 (E) - 4 - ((4 - ((4-氨基甲酰基-2-甲氧基-6-硝基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基) - 2-甲基-5-硝基苯并呋喃-7-甲酰胺 (化合物 3C), 红褐色固体,

收率 69%。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.06 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.81 – 5.73 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

步骤 d: (E)-5-氨基-4-(4-(2-氨基-4-氨基甲酰基-6-甲氧基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基)-2-甲基苯并呋喃-7-甲酰胺的合成

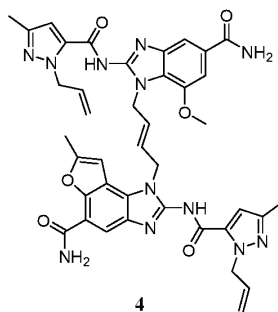
将化合物 3C (1 g, 2.01 mmol) 分散于甲醇 (30 mL) 溶液中, 向上述反应液中分别加入连二亚硫酸钠 (3.49 g, 20.06 mmol) 和氨水 (2 mL), 室温搅拌十分钟后, 转移至油浴升温至 60°C, 反应 4 个小时。TLC 监测反应完全后, 抽滤, 甲醇洗涤滤饼, 合并收集滤液, 减压蒸馏浓缩制砂, 经柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 30:1 – 7:1) 分离纯化, 获得 (E)-5-氨基-4-(4-(2-氨基-4-氨基甲酰基-6-甲氧基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基)-2-甲基苯并呋喃-7-甲酰胺 (化合物 3D), 淡黄色固体, 收率 62%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.62 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.08 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.10 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.37 (s, 1H), 2.38 (s, 3H).

步骤 e: (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲基-1H-苯并呋喃并[4,5-d]咪唑-5-甲酰胺的合成

操作过程和反应条件同实施例 1 步骤 e 相同, 不同的是原料为化合物 3D, 淡黄色固体, 收率 70 %。ESI-MS (m/z): 761.32[M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.91 (s, 1H), 12.82 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.52 (s, 4H), 3.60 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (d, $J = 13.0$ Hz, 6H), 1.26 (s, 6H).

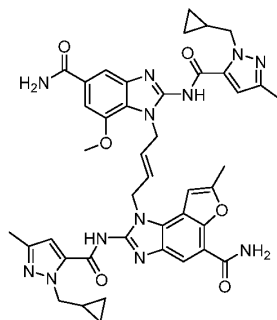
25 实施例 4



操作过程和反应条件同实施例 3 相同, 不同的原料是 1-烯丙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基异硫氰酸酯, 淡黄色固体, 收率 66 %。ESI-MS (m/z): 785.4[M+H]⁺; ¹H NMR (400

MHz, DMSO) δ 12.84 (d, $J = 37.3$ Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.66 (d, $J = 16.1$ Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.04 – 5.89 (m, 3H), 5.85 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 5.17 (dd, $J = 25.3, 4.2$ Hz, 4H), 5.01 (dd, $J = 10.5, 1.4$ Hz, 4H), 4.88 (s, 4H), 3.61 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

5 实施例 5

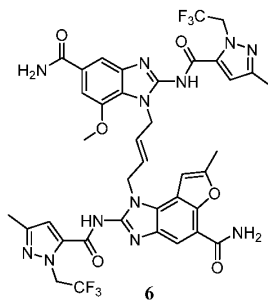


5

操作过程和反应条件同**实施例 3** 相同, 不同的原料是 1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基异硫氰酸酯, 淡黄色固体, 收率 55 %。ESI-MS (m/z): 813.5[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.84 (d, $J = 37.5$ Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.85 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.37 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.31 (dd, $J = 15.0, 6.7$ Hz, 2H), 0.38 (t, $J = 8.1$ Hz, 4H), 0.30 (dd, $J = 13.9, 4.1$ Hz, 4H).

15

实施例 6



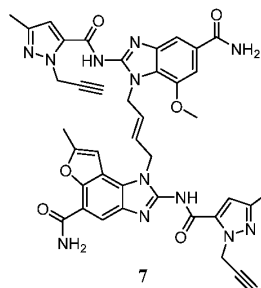
6

操作过程和反应条件同**实施例 3** 相同, 不同的原料是 3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-羰基异硫氰酸酯, 灰白色固体, 收率 72 %。ESI-MS (m/z): 867.3[M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.93 (s, 1H), 12.83 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.57 (s, 1H),

20

5.88 (s, 2H), 5.60 (dd, $J = 17.8, 8.8$ Hz, 2H), 5.56 – 5.48 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.89 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

实施例 7

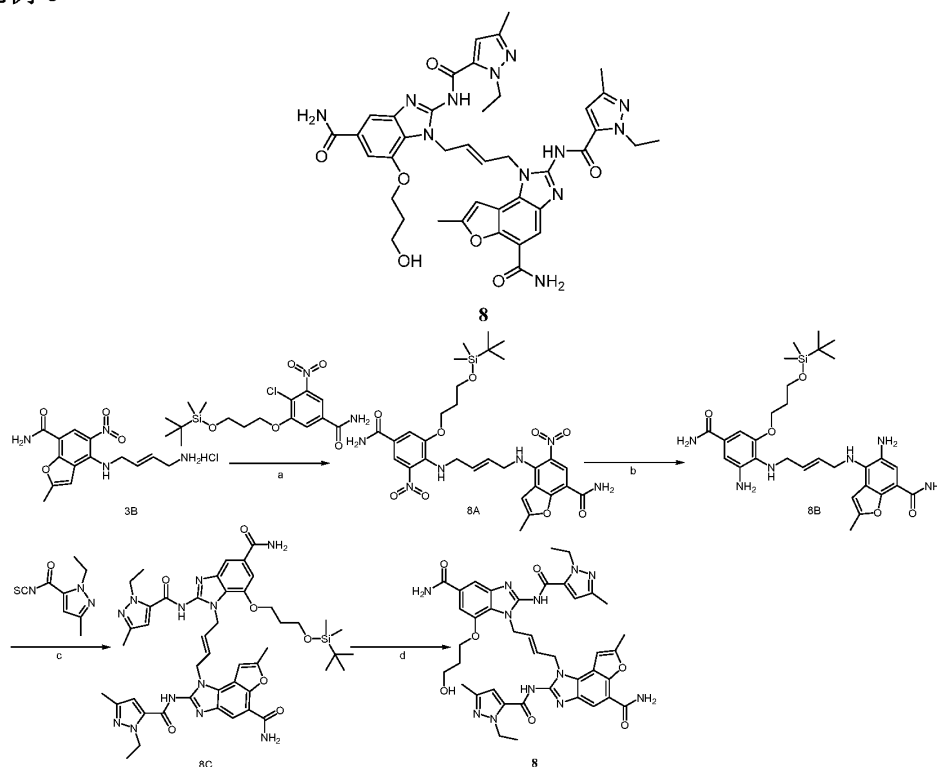


5

操作过程和反应条件同实施例 3 相同, 不同的原料是 1-炔丙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基异硫氰酸酯, 灰白色固体, 收率 71 %。ESI-MS (m/z): 782.4 [$M+H$] $^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.92 (d, $J = 27.5$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.43 (d, $J = 21.7$ Hz, 4H), 4.99 (d, $J = 36.9$ Hz, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.27 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

10

实施例 8



15

步骤 a: (E)-4-(4-(2-(3-(叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙氧基)-4-氨基甲酰基-6-硝基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基)-2-甲基-5-硝基苯并呋喃-7-甲酰胺的合成

将化合物 **3B** (1 g, 2.93 mmol) 溶于正丁醇 (10 mL) 溶液中, 室温搅拌, 然后向上述反应液中加入 3-(3-(叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酰胺 (1.37 g, 3.52 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (1.46 mL, 8.8 mmol), 封管中升温至 110°C, 反应 12 小时, 次日抽滤, 适量乙酸乙酯洗涤获得 (E)-4-(4-(2-(3-(叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙氧基)-4-氨基甲酰基-6-硝基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基)-2-甲基-5-硝基苯并呋喃-7-甲酰胺 (化合物 **8A**), 红褐色固体, 收率 66%。MS (ESI) $m/z = 657[M+H]^+$ 。

步骤 b: (E)-5-氨基-4-(4-(2-氨基-6-(3-(叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙氧基)-4-氨基甲酰基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基)-2-甲基苯并呋喃-7-甲酰胺的合成

将化合物 **8A** (1 g, 1.52 mmol) 分散于甲醇 (30 mL) 溶液中, 向上述反应液中分别加入连二亚硫酸钠 (2.65 g, 15.2 mmol) 和氨水 (2 mL), 室温搅拌十分钟后, 转移至油浴升温至 60°C, 反应 4 个小时。TLC 监测反应完全后, 抽滤, 甲醇洗涤滤饼, 合并收集滤液, 减压蒸馏浓缩制砂, 经柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 30:1 - 7:1) 分离纯化, 获得 (E)-5-氨基-4-(4-(2-氨基-6-(3-(叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙氧基)-4-氨基甲酰基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基)-2-甲基苯并呋喃-7-甲酰胺 (化合物 **8B**), 淡黄色固体, 收率 61%。MS (ESI) $m/z = 597[M+H]^+$ 。

步骤 c: ((E)-1-(4-(7-(3-(叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙氧基)-5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲基-1H-苯并呋喃并[4,5-d]咪唑-5-甲酰胺的合成

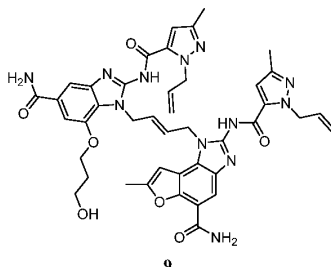
操作过程和反应条件同实施例 1 步骤 e 相同, 不同的原料是化合物 **8B**, 淡黄色固体, 收率 58%。MS (ESI) $m/z = 919[M+H]^+$

步骤 d: (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑哌嗪-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲基-1H-苯并呋喃并[4,5-d]咪唑-5-甲酰胺的合成

将化合物 **8C** (0.5 g, 0.54 mmol) 分散于 4M HCL 的二氧六环 (5 mL) 溶液中, 室温搅拌 30 分钟, TLC 监测反应完成后, 减压蒸馏除去溶剂, 加入乙醚 (5 mL) 室温搅拌 30 分钟后, 抽滤, 收集滤饼, 干燥得 (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑哌嗪-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲基-1H-苯并呋喃并[4,5-d]咪唑-5-甲酰胺 (实施例化合物 **8**), 灰白色固体, 收率 89%。ESI-MS (m/z): 805.4[M+H]⁺; ¹H

NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.02 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.61 – 4.46 (m, 6H), 3.89 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.58 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.59 – 1.54 (m, 2H), 1.33 – 1.28 (m, 6H).

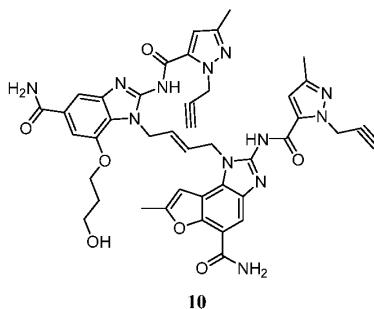
5 实施例 9



操作过程和反应条件同**实施例 8** 相同，不同的原料是 1-烯丙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基异硫氰酸酯，灰白色固体，收率 88%。ESI-MS (m/z): 829.5 [$M+H$] $^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.02 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.67 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.02 – 5.93 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 5.19 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 5.12 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 5.06 – 4.98 (m, 5H), 4.90 (d, J = 10.4 Hz, 5H), 3.89 (s, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.38 (d, J = 8.6 Hz, 5H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.59 – 1.52 (m, 2H).

15

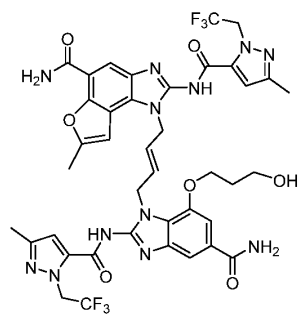
实施例 10



操作过程和反应条件同**实施例 8** 相同，不同的原料是 1-炔丙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基异硫氰酸酯，灰白色固体，收率 84%。ESI-MS (m/z): 825.4 [$M+H$] $^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.09 – 7.97 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.66 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.86 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.37 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.24 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.55 – 1.51 (m, 2H).

25

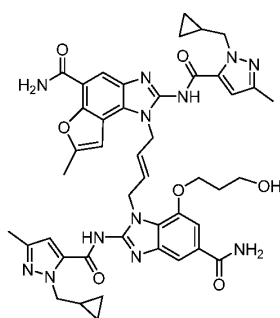
实施例 11



11

操作过程和反应条件同**实施例 8** 相同，不同的原料是 3-甲基-1-（2,2,2-三氟乙基）-1H-吡唑-5-羰基异硫氰酸酯，灰白色固体，收率 84 %。ESI-MS (*m/z*): 911.3[M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.85 (d, *J* = 41.7 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.63 – 5.46 (m, 4H), 4.99 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.58 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.85 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.51 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.58 – 1.48 (m, 2H).

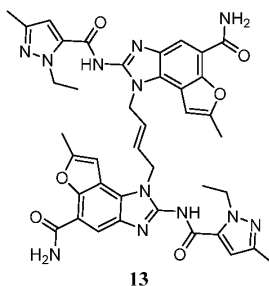
实施例 12



12

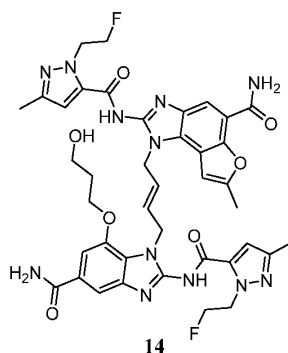
操作过程和反应条件同**实施例 8** 相同, 不同的原料是 1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基异硫氰酸酯, 灰白色固体, 收率 82 %。ESI-MS (m/z): 855.4[M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.83 (d, $J = 33.7$ Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.52 (d, $J = 21.5$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.86 (s, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.59 – 1.47 (m, 2H), 1.30 (dd, $J = 12.2, 7.3$ Hz, 2H), 0.39 (s, 4H), 0.31 (dd, $J = 9.6, 4.3$ Hz, 4H).

实施例 13



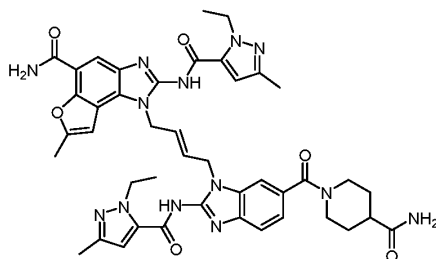
操作过程和反应条件同**实施例 3** 相同，不同的是步骤 c 中原料为 4-氯-2-甲基-5-硝基苯并咪唑-7-甲酰胺，灰白色固体，收率 61 %。ESI-MS (m/z): 785.4[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.91 (s, 2H), 7.91 (s, 2H), 7.79 (s, 2H), 7.53 (s, 2H), 6.56 (d, *J* = 3.3 Hz, 4H), 5.92 (s, 2H), 4.95 (s, 4H), 4.56 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H), 2.21 (s, 6H), 2.15 (s, 6H), 1.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 7H).

10 实施例 14



操作过程和反应条件同**实施例 8** 相同，不同的原料是 1-(2-氟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧基异硫氰酸酯，灰白色固体，收率 76 %。ESI-MS (m/z): 839.4[M-H]⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.01 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.66 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.85 (dd, *J* = 13.3, 9.0 Hz, 10H), 4.70 – 4.63 (m, 2H), 3.39 – 3.34 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.13 (d, *J* = 12.2 Hz, 6H), 1.53 (s, 2H).

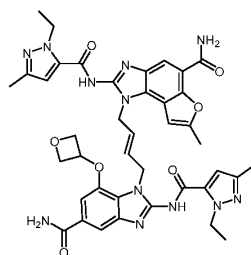
20 实施例 15



15

操作过程和反应条件同实施例 2 相同, 不同的原料是 1-(4-氯-3-硝基苯甲酰基) 哌啶-4-甲酰胺, 白色固体, 收率 78%。ESI-MS (m/z): 842.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.76 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.42 – 7.32 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.04 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 21.4$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.88 – 4.73 (m, 2H), 4.62 – 4.43 (m, 4H), 2.90 (s, 4H), 2.38 (d, $J = 16.7$ Hz, 3H), 2.14 (t, $J = 11.7$ Hz, 6H), 1.91 (s, 1H), 1.73 (s, 2H), 1.56 – 1.42 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 10.5$ Hz, 6H).

10 实施例 16

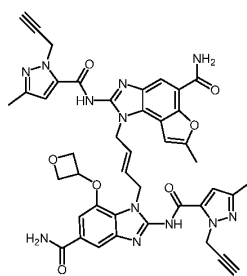


16

操作过程和反应条件同实施例 3 相同, 不同的是步骤 c 中原料为 4-氯-3-硝基-5-(氧杂环丁烷-3-基氧基) 苯甲酰胺, 灰白色固体, 收率 69%。ESI-MS (m/z): 803.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.88 (d, $J = 16.9$ Hz, 2H), 8.06 – 7.85 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.00 (t, $J = 21.9$ Hz, 4H), 4.77 – 4.63 (m, 2H), 4.53 (dq, $J = 14.6, 7.3$ Hz, 4H), 4.44 – 4.31 (m, 2H), 3.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.30 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.24 – 2.06 (m, 6H), 1.31 – 1.24 (m, 6H).

20

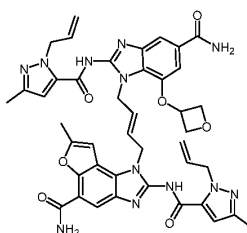
实施例 17



17

操作过程和反应条件同实施例 16 相同, 不同的原料是 3-甲基-1-(丙-2-炔-1-基)-1H-吡唑-5-羰基异硫氰酸酯, 淡黄色固体, 收率 82 %。ESI-MS (m/z): 823.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.90 (s, 2H), 7.93 (d, $J = 17.4$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 29.6$ Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.40 (d, $J = 20.5$ Hz, 4H), 5.01 (d, $J = 14.1$ Hz, 5H), 4.67 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.18 – 2.10 (m, 6H).

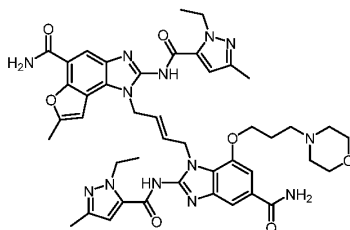
实施例 18



18

操作过程和反应条件同实施例 16 相同, 不同的原料是 1-烯丙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基异硫氰酸酯, 淡黄色固体, 收率 78 %。ESI-MS (m/z): 849.5 $[M+Na]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.87 (d, $J = 16.5$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 19.0$ Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.93 (d, $J = 20.1$ Hz, 4H), 5.18 (d, $J = 18.0$ Hz, 4H), 5.02 (d, $J = 15.5$ Hz, 5H), 4.91 (dd, $J = 25.2, 14.8$ Hz, 4H), 4.69 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (d, $J = 9.7$ Hz, 6H).

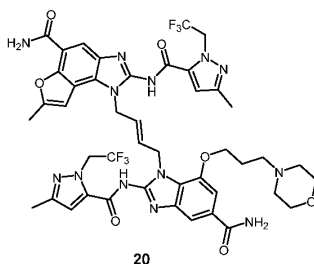
实施例 19



19

操作过程和反应条件同实施例 2 相同, 不同的原料是 4-氯-3-(3-吗啉丙氧基)-5-硝基苯甲酰胺, 白色固体, 收率 78 %。ESI-MS (m/z): 874.3450 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.90 (d, $J = 29.2$ Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.59 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.80 (d, $J = 22.4$ Hz, 2H), 4.96 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.56 (p, $J = 7.8$, 7.3 Hz, 4H), 3.71 (s, 4H), 3.61 – 3.49 (m, 2H), 3.07 (dt, $J = 13.3$, 5.9 Hz, 4H), 2.26 (s, 2H), 2.15 (d, $J = 5.1$ Hz, 9H), 1.31 (q, $J = 6.5$ Hz, 8H).

实施例 20

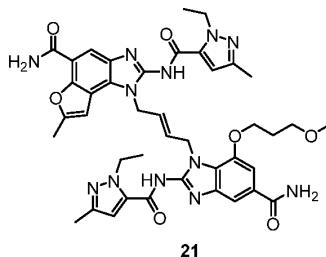


10

操作过程和反应条件同实施例 19 相同, 不同的原料是 3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-羧基异硫氰酸酯, 白色固体, 收率 78%。ESI-MS (m/z): 982.3543 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.93 (d, $J = 32.4$ Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.83 – 6.72 (m, 1H), 6.62 (s, 2H), 5.99 (s, 2H), 5.65 – 5.51 (m, 4H), 5.00 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.75 (s, 4H), 3.12 – 3.06 (m, 4H), 2.39 – 1.92 (m, 11H), 1.77 (s, 2H).

15

实施例 21

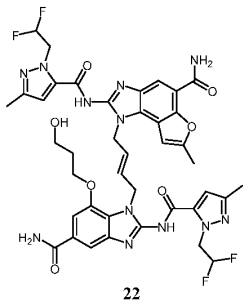


21

操作过程和反应条件同实施例 2 相同, 不同的原料是 4-氯-3-(3-甲氧基丙氧基)-5-硝基苯甲酰胺, 白色固体, 收率 78 %。ESI-MS (m/z): 819.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.87 (d, $J = 34.2$ Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.91 (dd, $J = 43.4$, 19.8 Hz, 4H), 4.54 (dq, $J = 14.8$, 7.7, 7.0 Hz, 4H), 3.80 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.20 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 6H), 1.71 – 1.53 (m, 2H), 1.29 (q, $J = 9.7$, 8.1 Hz, 6H).

25

实施例 22



22

操作过程和反应条件同实施例 8 相同，不同的原料是 1-(2, 2-二氟乙基)-3-甲基-5-1H-吡唑-5-羧基异硫氰酸酯，淡黄色固体，收率 78%。

实施例 23：化合物对人外周血单核细胞系 PBMC 细胞产生 I 型干扰素通路 (ISG) 的激活影响

本实验通过检测化合物刺激人外周血单核细胞系 PBMC 细胞 (AllCells, Cat#: PB005F) 产生的 I 型干扰素 IFN β 变化来评价 STING 激动剂的功能。使用前将低温保存的 PBMCs 在 RPMI1640 培养基中解冻复苏过夜后。将测试化合物溶解到 DMSO 中配制为浓度为 10mM 的母液。测试前，将化合物稀释至工作浓度的 100 倍(工作浓度分别为 30、10、3.33、1.11、0.370、0.123、0.0412、0.0137 μ M)。采集 PBMCs，调整至细胞浓度为 5×10^5 /ml 浓度。将 LPS 添加到 PBMCs 中，最终浓度为 10ng/ml。96 孔细胞培养板中，每孔加入 200ul PBMCs(每孔 1×10^5 个细胞)。然后每孔加入 2 ul 稀释后的化合物(复孔，每孔中 DMSO 最终浓度为 1%)。然后用移液管小心地将细胞和化合物混合均匀。阴性对照，加入 2ul DMSO(1%终浓度)。细胞在 37 $^{\circ}$ C 培养箱中培养过夜。收集细胞培养上清液检测 I 型干扰素 IFN β 浓度。通过固相抗体 R&D-MAB8144-100 和检测抗体 R&D-MAB8143-100 (Biotinylated) 的 ELISA 试剂盒来测定 IFN β 的浓度，根据标准曲线换算成 IP10 浓度，并用 GraphPad 5.0 拟合剂校曲线计算 EC₅₀ 值。本发明实施例化合物能强烈地刺激人 PBMCs 细胞释放 IFN β ，EC₅₀ 值小于 10 μ M。实验结果见表 1。

表 1 细胞实验结果一览表

实施例	EC ₅₀ (μ M)
1	0.3615
2	0.1033
3	0.004919

实验结果说明，本发明制备的化合物对 STING 具有激活作用，能够用于制备激活 STING 或与 STING 活性相关的疾病的药物。

实施例 24：化合物对人源 THP1-Dual 细胞中 I 型干扰素通路（ISG）的激活影响

本实验通过检测化合物刺激人外周血单核细胞系 THP1-Dual 细胞产生 IFN-β 的能力来评估其激活 STING 的能力。实验中 THP1-Dual 细胞购自 InvivoGen 公司。化合物用 DMSO 溶解成 10mM 的化合物。96 孔细胞培养板中的每孔加入 20 μL 用 DMSO/生理盐水稀释的化合物，化合物的浓度为 100μM，阳性对照 ADU-S100 浓度为 100μM。不加药对照组加 20 μl 含 1%DMSO 的生理盐水。各设 3 个重复孔。THP1-Dual 细胞计数，调整细胞浓度至 1×10⁶/ml，每孔加入 180 μl 的细胞进行孵育。因此，每个测试孔的终体积为 200 μl，DMSO 的含量为 0.1%，化合物的测试浓度为 10μM。阳性对照 ADU-S100 的终浓度为 10 μM，孵育 24 小时；另空白组加 200μl 培养液。24 小时后，每孔取 20 μl 的培养液至新的底部透光 96 孔板中，加入荧光素酶检测试剂 QUANTI-LucTM50 μl，立即测定荧光值。使用 (Nature . 2018Dec; 564(7736):439-443) 中报道的 compound 3 (W02019069275) 中报道的 compound 1 作为阳性参考化合物。数据采用化合物 LUM 与空白对照组 LUM 的比值描述。实验结果见表 2。

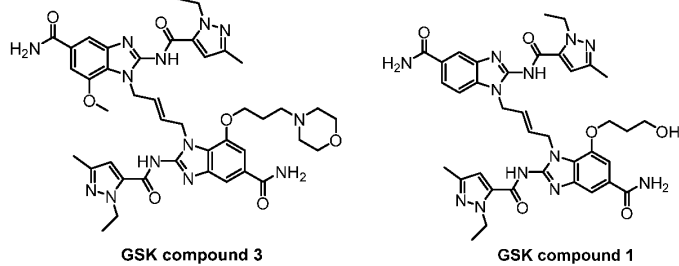


表 2 细胞实验结果一览表

实施例	Fold change (Ratio to control)
2	53.15
3	62.82
5	66.65
6	86.31
9	148.64
10	13.14
16	147.24
17	4.30
18	175.49
19	90.48
20	159.71

ADU-S100	49.93
GSK compound 3	70.83
GSK compound 1	80.54

实验结果说明，本发明制备的化合物对 STING 的激活作用，相较于阳性对照（ADU-S100、GSK compound 3、GSK compound 1）更好或相当，尤其是化合物 16、18、20，相较于阳性对照 ADU-S100，其对 STING 的激活作用是阳性对照的 2-3 倍或以上，相较于 GSK compound 3，其对 STING 的激活作用是阳性对照的 2 倍以上，因此，本发明化合物能够用于制备激活 STING 或与 STING 活性相关的疾病的药物。

实施例 25：本发明的化合物在 CT26 结肠癌皮下移植瘤模型中的药效研究

1、实验方法

本实验使用 4-6 周龄 Balb/C 雌性小鼠，每只小鼠腋皮下各注射 CT26 细胞（ 2.5×10^5 ）。观察小鼠肿瘤生长情况，待肿瘤体积长到 $50-100\text{mm}^3$ 时开始分组给予本发明的化合物 19 和阴性对照，分组后第 1, 4, 7 天给药本发明的化合物 19 和阴性对照，化合物 19 每组的给药剂量分别为 0.1mg/kg 和 0.3mg/kg 。实验结果以瘤体积（Tumor volume）生长曲线的形式评价，实验结果如图 1 所示。

2、实验结果

在 Balb/C 品系的 CT26 结肠癌肿瘤模型中，相较于阴性对照，本发明的化合物 19 具有显著的抗肿瘤效果。

实施例 26：本发明的化合物在 EMT6 乳腺癌原位移植瘤模型中的药效研究

1、实验方法

本实验使用 4-6 周龄 Balb/C 雌性小鼠，每只小鼠腋皮下各注射 EMT6 细胞（ 2.5×10^5 ）。观察小鼠肿瘤生长情况，待肿瘤体积长到 $50-100\text{mm}^3$ 时开始分组，并于第 1、4、9 天给予本发明的化合物 19 和阴性对照。本发明的化合物 19 给药剂量为 1mg/kg 。实验结果以瘤体积（Tumor volume）生长曲线的形式评价，实验结果如图 2 所示

2、实验结果

在 Balb/C 品系的 EMT6 乳腺癌原位移植瘤模型中，相较于阴性对照，本发明的化合物 19 具有显著的抗肿瘤效果。