

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2021年1月28日 (28.01.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/013250 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 403/14 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/104506

(22) 国际申请日: 2020年7月24日 (24.07.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201910676596.X 2019年7月25日 (25.07.2019) CN
202010695694.0 2020年7月17日 (17.07.2020) CN

(71) 申请人: 上海济煜医药科技有限公司(SHANGHAI JEMINCARE PHARMACEUTICALS CO., LTD) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区自由贸易试验区哈雷路1118号1幢1楼, Shanghai 201203 (CN)。江西济民可信集团有限公司(JIANGXI JEMINCARE GROUP CO., LTD) [CN/CN]; 中国江西省南昌市南昌高新技术产业开发区艾溪湖北路688号中兴南昌软件园产业园14栋, Jiangxi 330096 (CN)。

(72) 发明人: 彭建彪(PENG, Jianbiao); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区哈雷路1118号1幢1楼, Shanghai 201203 (CN)。郭淑春(GUO, Shuchun); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区哈雷路1118号1幢1楼, Shanghai 201203 (CN)。刘洋(LIU, Yang); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区哈雷路1118号1幢1楼, Shanghai 201203 (CN)。郭海兵(GUO, Haibing); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区哈雷路1118号1幢1楼, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所(SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

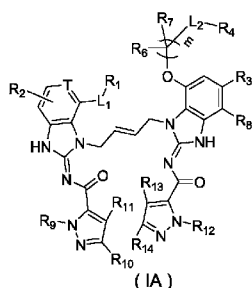
- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: HETEROCYCLIC AMIDE COMPOUND, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 杂环酰胺类化合物及其制备方法和应用

(57) Abstract: Disclosed in the present invention are a compound shown in formula (IA), an optical isomer thereof and a pharmaceutically acceptable salt thereof, and the use of the compound as a STING agonist.

(57) 摘要: 本发明公开了式(IA)所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 以及该化合物作为STING激动剂的应用。



WO 2021/013250 A1

杂环酰胺类化合物及其制备方法和应用

本申请主张如下优先权：

CN 201910676596.X，申请日：2019 年 07 月 25 日；

5 CN 202010695694.0，申请日：2020 年 07 月 17 日。

技术领域

本发明涉及式 (IA) 所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，以及该化合物作为 STING 激动剂的应用。

背景技术

10 长久以来，科研人员一直试图通过激活病人的免疫系统，使他们自身的免疫系统能够有效地对抗肿瘤，完全清除肿瘤细胞。但肿瘤自发缓解的概率极低，因此绝大多数病人也无法因此获益。上世纪六七十年代，出现了通过卡介苗注射，非特异性的强化免疫系统功能等治疗方法。八十年代，能够活化 T 细胞以及 NK 细胞的干扰素和 IL-2 也被尝试应用于癌症的治疗，但这些方法依然有非常多的局限性，诸如外源细胞因子在血液中的半寿期非常短，这必须采用频繁给药和高剂量予以补偿。非特异性
15 活化免疫系统导致正常组织的炎症反应，细胞因子风暴等，因此很多疗法的毒副作用非常强。作为在体中触发具有特异性治疗有益性细胞因子产生的免疫调节剂，以 STING 为靶标的疗法为解决这一困境带来了曙光。

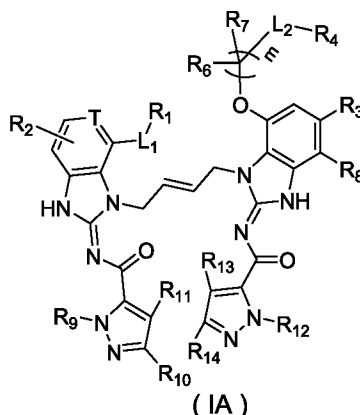
目前已知人 STING 以三种方式激活：1) 通过结合正在侵入的细菌或古细菌释放的外源 (3', 3') 环状二核苷酸 (c-diGMP、c-diAMP 和 c-GAMP) 激活，这显示了 STING 具有在抗感染中先天免疫活化的作用；2) 通过结合 (2'3') 环状鸟苷单磷酸腺苷单磷酸酯 (2',3'-c-GAMP) 激活，它是由环状 GMP-AMP 二核苷酸合成酶 (cGAS) 在外源双链 DNA (例如由正在侵入的细菌、病毒或原虫释放的) 或哺乳动物中的自我 DNA 存在时诱导产生的内源环状二核苷酸，这显示了 STING 具有受内源或外源 DNA 诱导活化先天免疫的作用；3) 通过结合合成性配体活化。

25 STING 作为细胞质中 DNA 的感受器，它的活化可导致下游 IRF3 和 NF-κB 两条通路的激活以激活免疫系统。NF-κB 通路激活导致下游一系列致炎症细胞因子的活化，而 IRF3 通路的激活，导致了一型干扰素 (IFN-α/β) 的激活，树突状细胞，细胞毒性细胞，NK 细胞等的活化，从而发挥出抗肿瘤作用。

人体内的 DNA 通常不会激活 STING 蛋白，因为正常情况下 DNA 仅能够存在于细胞核之内 (线粒体 DNA 除外)。但如果 DNA 泄漏到胞浆之中，则会活化 STING，引发免疫反应。最近发现放疗以及化疗同样能够激活 STING，这可能也是由于死亡的肿瘤细胞内的 DNA 泄漏导致 STING 被激活。

30 发明内容

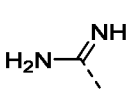
在本发明的一方面，本发明提出了式 (IA) 所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，



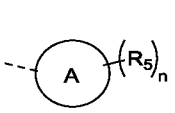
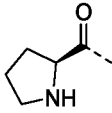
其中，

L₁选自-O-、-NH-和单键；

R₁选自H和C₁₋₆烷基，所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个R取代；


R₂、R₃分别独立地选自H、、、C₃₋₆环烷基、5~6元杂环烷基和5~6元杂芳基，所述C₃₋₆环烷基、5~6元杂环烷基或5~6元杂芳基任选被1、2或3个R取代；

5 L₂选自单键、-O-、-S-、-NH-和-NHC(=O)-；


R₄选自、和C₁₋₆烷基-C(=O)-，所述C₁₋₆烷基-C(=O)-任选被1、2或3个R取代；
环A选自4~10元杂环烷基和C₃₋₁₀环烷基；


n选自0、1、2、3、4、5和6；

m选自1、2、3、4、5和6；

10 R₅分别独立地选自卤素、N₃、OH、SH、NH₂、CN、、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷氨基和5~6元杂环烷基-L₃-，所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基或C₁₋₆烷氨基任选被1、2或3个R取代，所述5~6元杂环烷基-L₃-任选被1、2、3或4个R取代；

L₃选自-O-、-S-、-NH-和-CH₂-；

15 R₆、R₇分别独立地选自H、卤素、N₃、OH、SH、NH₂、CN、、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基和C₁₋₆烷氨基，所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基或C₁₋₆烷氨基任选被1、2或3个R取代；

R₈选自H、卤素、N₃、OH、SH、NH₂、CN、和C₁₋₆烷基，所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个R取代；




或者，R₃与R₈连接在一起，形成一个5~6元杂环；

R₉、R₁₂分别独立地选自H和C₁₋₆烷基，所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个R取代；

20 R₁₀、R₁₁、R₁₃、R₁₄分别独立地选自H、卤素、N₃、OH、SH、NH₂、CN和C₁₋₆烷基，所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个R取代；

或者，R₉与R₁₃连接在一起，形成一个含3~7个碳原子的碳链；

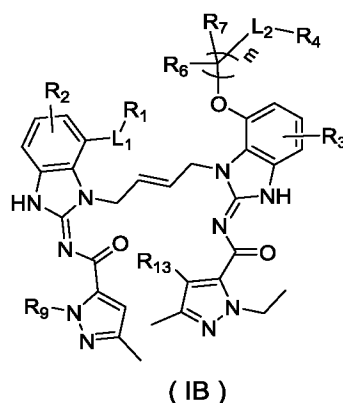
T选自N或CH；

25 R分别独立地选自H、卤素、N₃、OH、SH、NH₂、CN、、、、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷氨基、5~6元杂环烷基、苯基和5~10元杂芳基，所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷氨基、5~6元杂环烷基、苯基或5~10元杂芳基任选被1、2或3个R'取代；

R'选自H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂和CH₃；

所述5~6元杂环烷基、5~6元杂芳基、5~10元杂环烷基或5~10元杂芳基包含1、2或3个独立选自-O-、-NH-、-S-和N的杂原子或杂原子团。

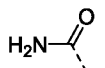
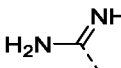
30 在本发明的一些方案中，上述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其选自

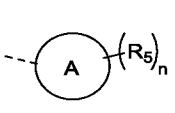
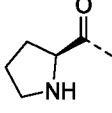


其中,

L₁选自-O-、-NH-和单键;

R₁选自H和C₁₋₆烷基,所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个R取代;


- 5 R₂、R₃分别独立地选自H、、、C₃₋₆环烷基、5~6元杂环烷基和5~6元杂芳基,所述C₃₋₆环烷基、5~6元杂环烷基或5~6元杂芳基任选被1、2或3个R取代;
- L₂选自单键、-O-、-S-、-NH-和-NHC(=O)-;

R₄选自、和C₁₋₆烷基-C(=O)-,所述C₁₋₆烷基-C(=O)-任选被1、2或3个R取代;


环A选自5~10元杂环烷基和C₃₋₁₀环烷基;

10 n选自0、1、2、3、4、5和6;

m选自1、2、3、4、5和6;

R₅分别独立地选自卤素、N₃、OH、SH、NH₂、CN、、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷氨基和5~6元杂环烷基-L₃-,所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷氨基任选被1、2或3个R取代,所述5~6元杂环烷基-L₃-任选被1、2、3或4个R取代;



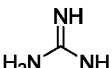
15 L₃选自-O-、-S-、-NH-和-CH₂-;

R₆、R₇分别独立地选自H、卤素、N₃、OH、SH、NH₂、CN、、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基和C₁₋₆烷氨基,所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基或C₁₋₆烷氨基任选被1、2或3个R取代;

R₉分别独立地选自H和C₁₋₆烷基,所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个R取代;

20 R₁₃分别独立地选自H、卤素、N₃、OH、SH、NH₂、CN和C₁₋₆烷基,所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个R取代;

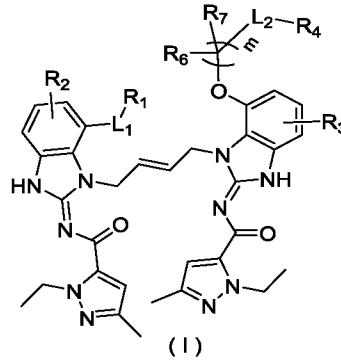
或者,R₉与R₁₃连接在一起,形成一个含3~7个碳原子的碳链;

R分别独立地选自H、卤素、N₃、OH、SH、NH₂、CN、、、、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷氨基、5~6元杂环烷基、苯基和5~10元杂芳基,所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷氨基、5~6元杂环烷基、苯基或5~10元杂芳基任选被1、2或3个R'取代;

25 R'选自H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂和CH₃;

所述5~6元杂环烷基、5~6元杂芳基、5~10元杂环烷基或5~10元杂芳基包含1、2或3个独立选自-O-、-NH-、-S-和N的杂原子或杂原子团。

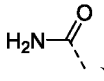
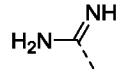
在本发明的一些方案中，上述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其选自



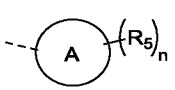

其中，

L₁ 选自 -O-、-NH- 和单键；

5 R₁ 选自 H 和 C₁₋₆ 烷基，所述 C₁₋₆ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₂、R₃ 分别独立地选自 H、、、C₃₋₆ 环烷基、5~6 元杂环烷基和 5~6 元杂芳基，所述 C₃₋₆ 环烷基、5~6 元杂环烷基或 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；


L₂ 选自单键、-O-、-S-、-NH- 和 -NHC(=O)-；

R₄ 选自 、 和 C₁₋₆ 烷基-C(=O)-，所述 C₁₋₆ 烷基-C(=O)- 任选被 1、2 或 3 个 R 取代；


10 环 A 选自 5~10 元杂环烷基和 C₃₋₁₀ 环烷基；




n 选自 0、1、2、3、4、5 和 6；

m 选自 1、2、3、4、5 和 6；

R₅ 分别独立地选自卤素、N₃、OH、SH、NH₂、CN、、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷氨基和 5~6 元杂环烷基-L₃-，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷氨基任选被 1、2 或 3 个 R 取代，所述 5~6 元杂环烷基-L₃- 任选被 1、2、3 或 4 个 R 取代；




L₃ 选自 -O-、-S-、-NH- 和 -CH₂-；

R₆、R₇ 分别独立地选自 H、卤素、N₃、OH、SH、NH₂、CN、、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基和 C₁₋₆ 烷氨基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基或 C₁₋₆ 烷氨基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R 分别独立地选自 H、卤素、N₃、OH、SH、NH₂、CN、、、、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷氨基、5~6 元杂环烷基、苯基和 5~10 元杂芳基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷氨基、5~6 元杂环烷基、苯基或 5~10 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代；

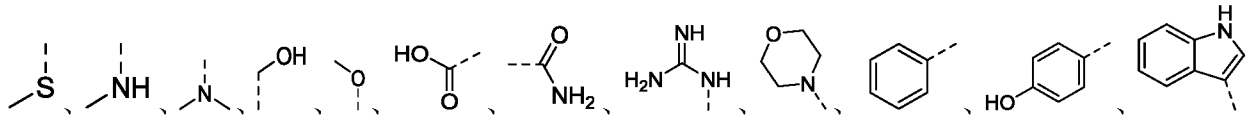
R' 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂ 和 CH₃；

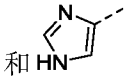
所述 5~6 元杂环烷基、5~6 元杂芳基、5~10 元杂环烷基或 5~10 元杂芳基包含 1、2 或 3 个独立选自 -O-、-NH-、-S- 和 N 的杂原子或杂原子团。



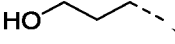

25 在本发明的一些方案中，上述 R 分别独立地选自 H、卤素、N₃、OH、SH、NH₂、CN、、、、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 烷氨基、吗啉基、苯基、咪唑基和吡

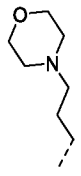
噁基, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 烷基氨基、吗啉基、苯基、咪唑基或吡啶基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代, 其他变量如本发明所定义。

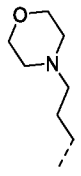
在本发明的一些方案中, 上述 R 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、N₃、OH、SH、NH₂、CN、Me、




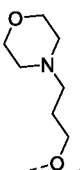


5 和 , 其他变量如本发明所定义。


在本发明的一些方案中, 上述 R₁ 选自 H、Me、、、、 和



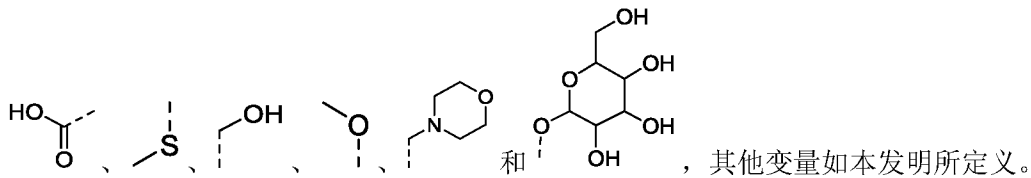
, 其他变量如本发明所定义。

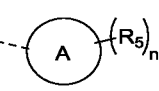
在本发明的一些方案中, 上述结构单元  选自 H、、 和 , 其他变量如本发明所定义。

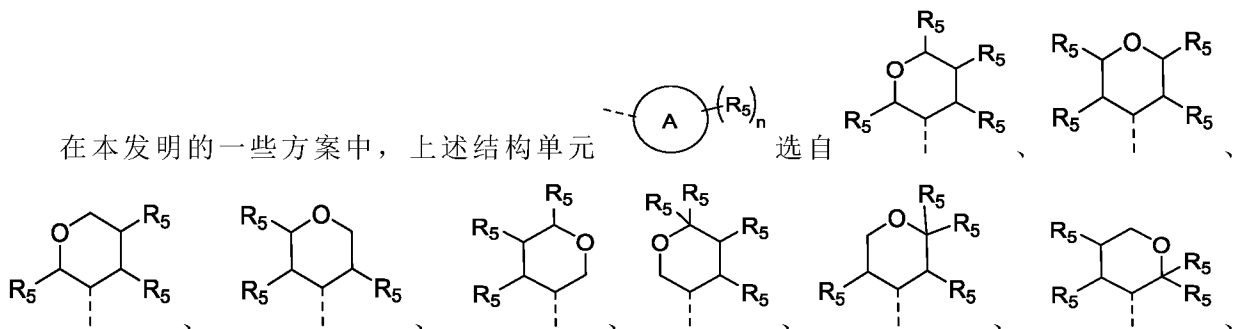
10 在本发明的一些方案中, 上述环 A 选自四氢-2H-吡喃基、四氢呋喃基、吗啉基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷基和 2-氧杂 6-氮杂螺[3.3]庚烷基, 其他变量如本发明所定义。

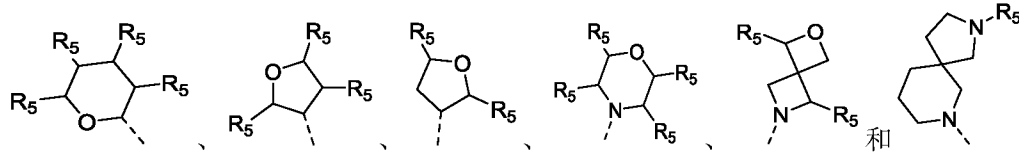
在本发明的一些方案中, 上述 R₅ 分别独立地选自卤素、N₃、OH、SH、NH₂、CN、、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 烷基氨基、吗啉基-L₃和四氢-2H-吡喃基-L₃-，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基或 C₁₋₃ 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 所述吗啉基-L₃-或四氢-2H-吡喃基-L₃-任选被 1、2、3 或 4 个 R 取代, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R₅ 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、N₃、OH、SH、NH₂、CN、-CH₂NH₂、



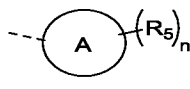
在本发明的一些方案中, 上述结构单元  选自



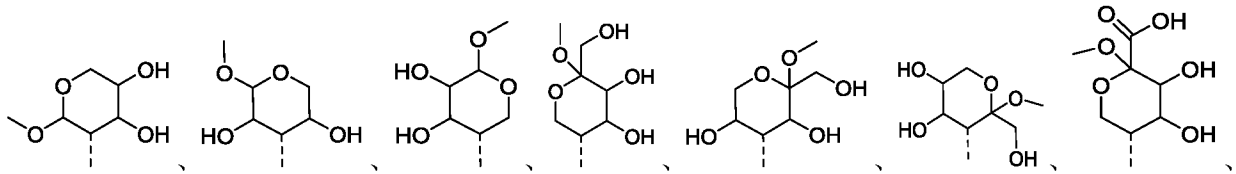
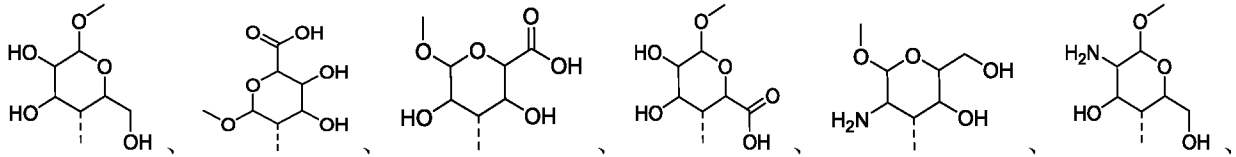
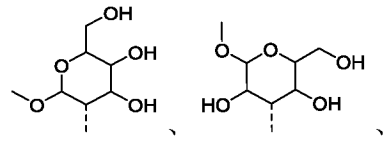


和 ，其他变量如本发
明所定义。

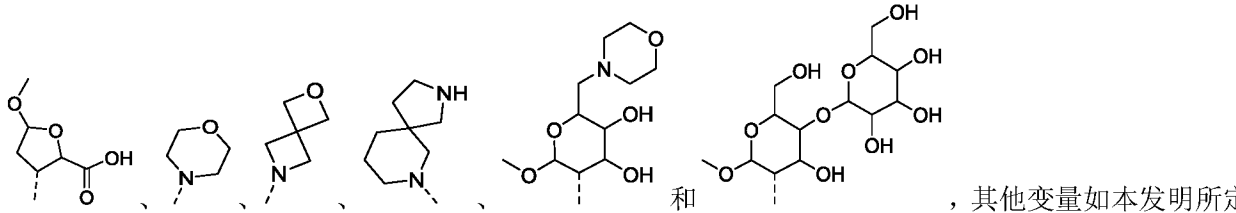
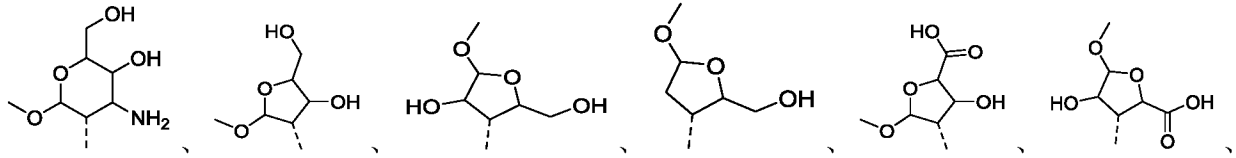
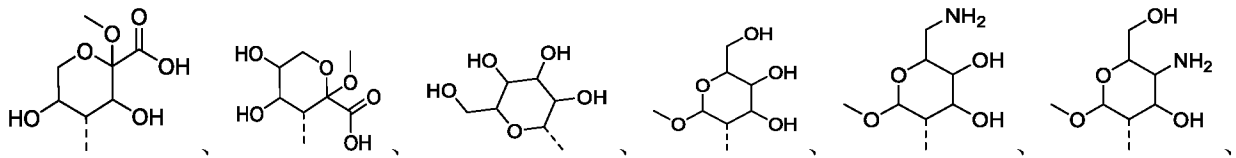
在本发明的一些方案中，上述结构单元



选自

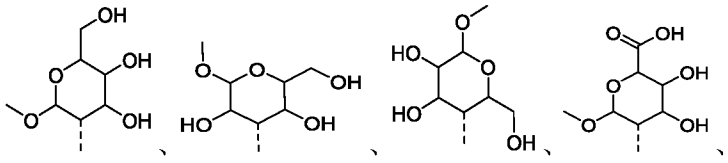


5

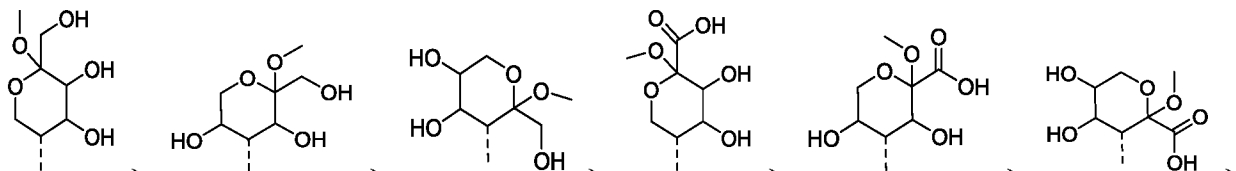
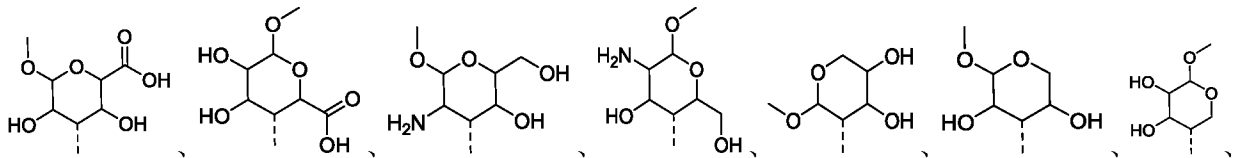


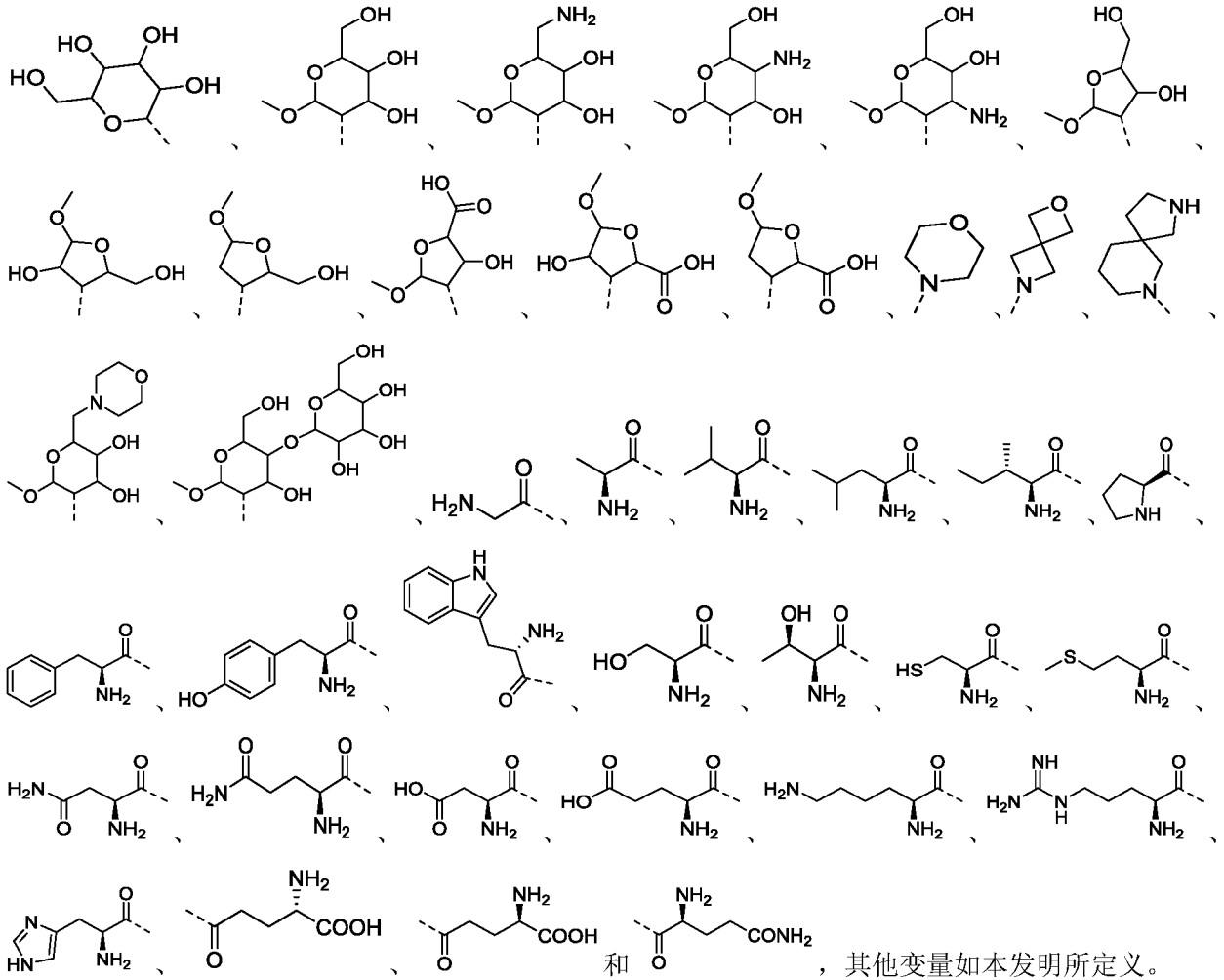
和 ，其他变量如本发明所定
义。


在本发明的一些方案中，上述 R4 选自







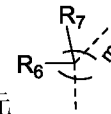
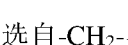
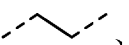
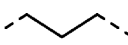
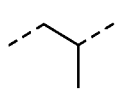
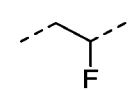
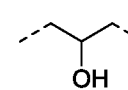
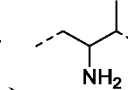
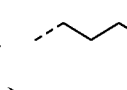
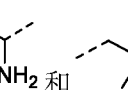
10



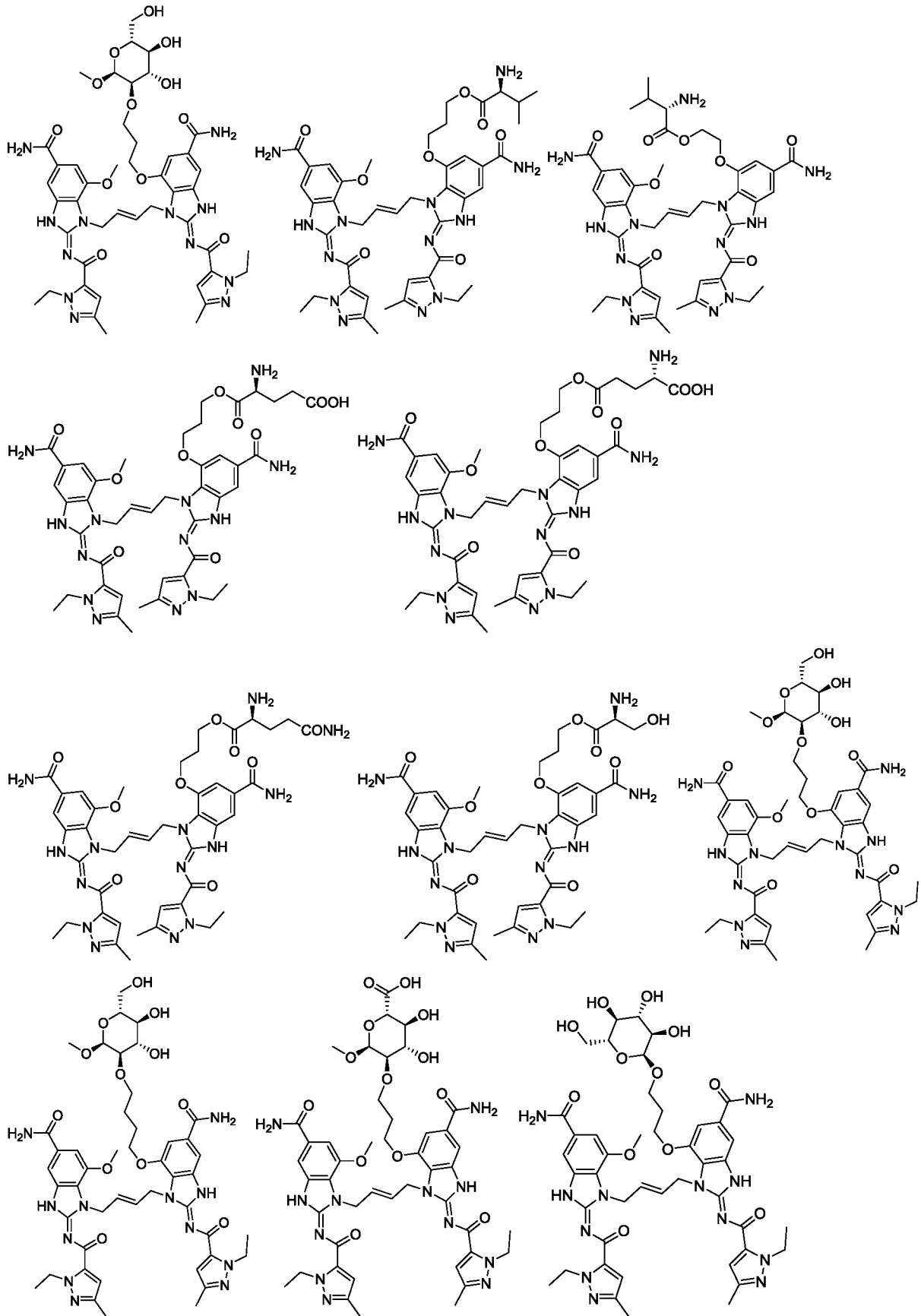


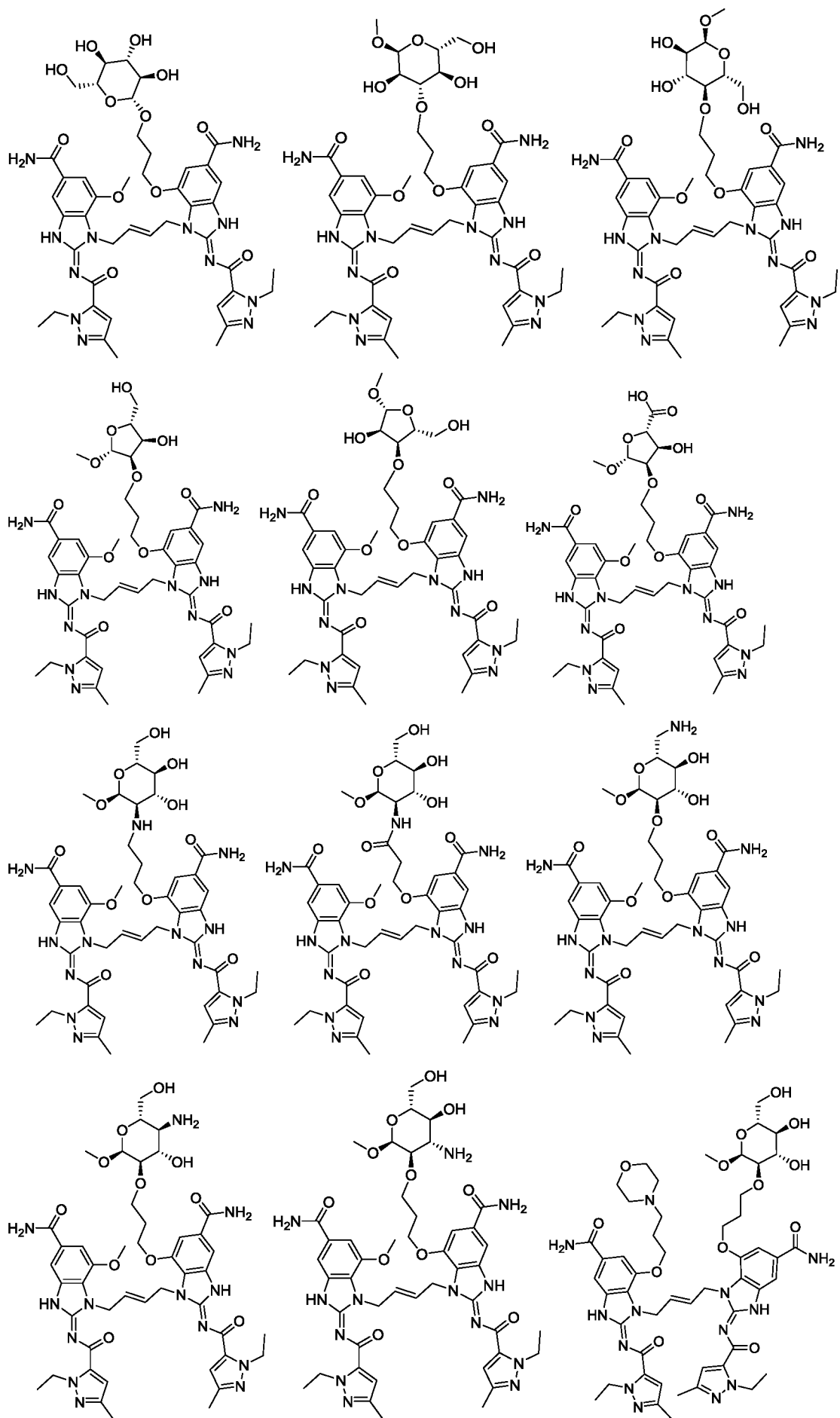
在本发明的一些方案中，上述 R₆、R₇ 分别独立地选自 H、卤素、N₃、OH、SH、NH₂、CN、、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基和 C₁₋₃ 烷氨基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基或 C₁₋₃ 烷氨基任选被 1、2 或 3 个 R 取代，其他变量如本发明所定义。

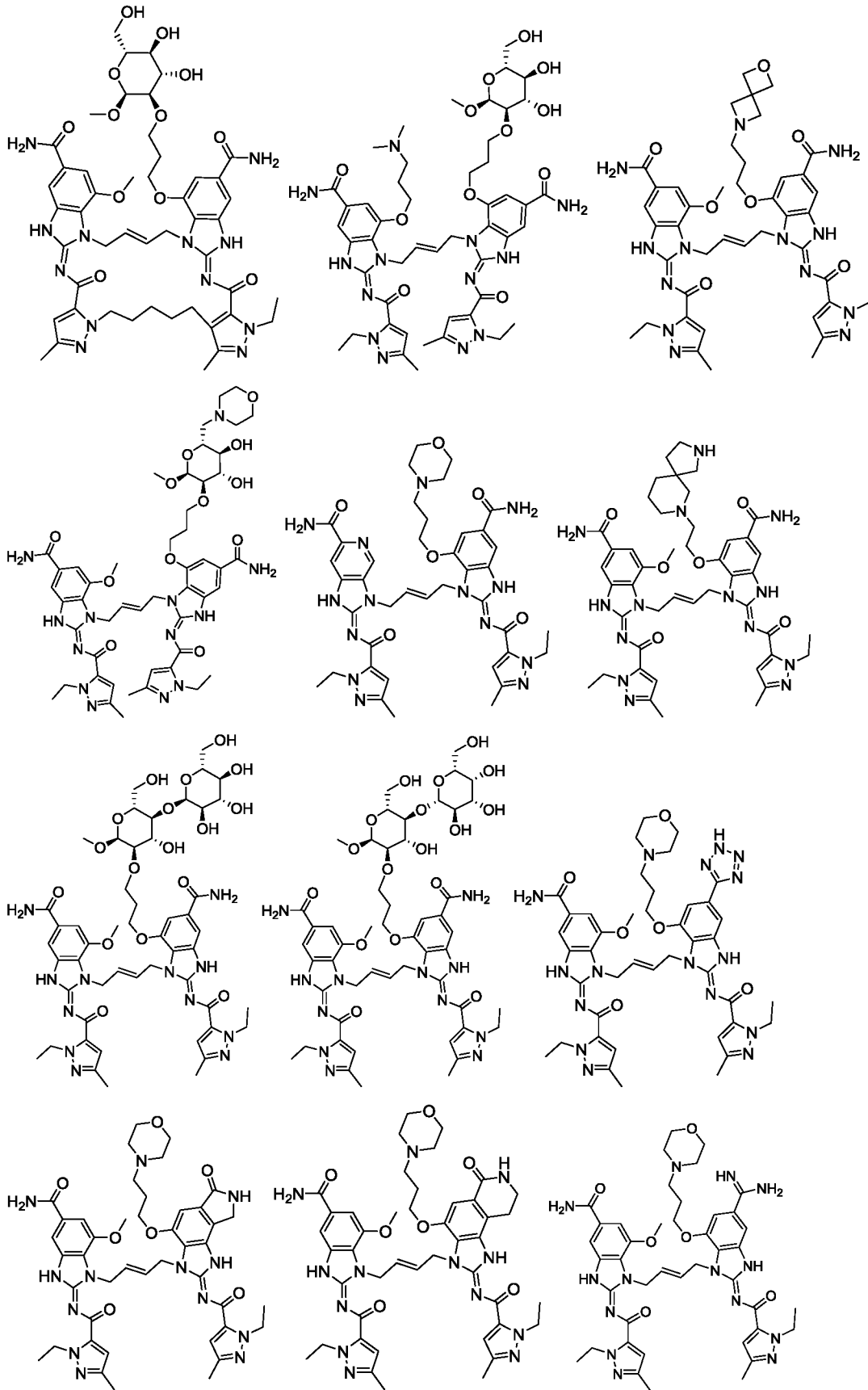
10 在本发明的一些方案中，上述 R₆、R₇ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、N₃、OH、SH、NH₂、CN、、、 和 ，其他变量如本发明所定义。

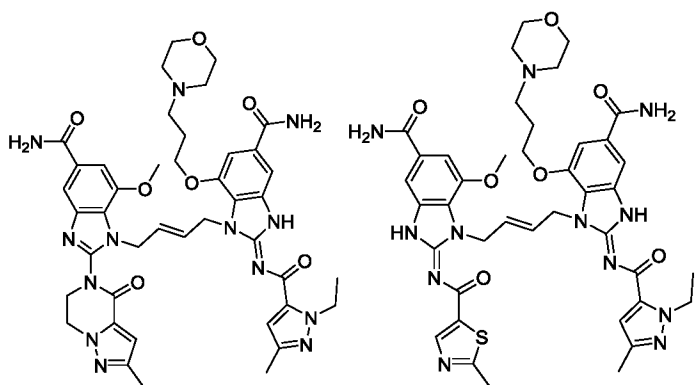
在本发明的一些方案中，上述结构单元  选自 -CH₂-、、、、、、、、 和 ，其他变量如本发明所定义。

15 在本发明的另一方面，本发明还提出了下式化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其选自









在本发明的再一方面，本发明还提出了一种药物组合物。在本发明的一些方案中，上述药物组合物包含如前面所述化合物或其药学上可药用盐。

在本发明的一些方案中，上述药物组合物进一步包含一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

在本发明的再一方面，本发明还提出了根据前面所述化合物或其可药用盐或根据前面所述的药物组合物在制备用于预防或治疗 STING 介导的疾病的药物的用途。

在本发明的一些方案中，上述 STING 介导的疾病包括选自癌症、炎症、感染性疾病或免疫相关疾病。

在本发明的一些方案中，上述癌症选自肾上腺皮质癌、肛门癌、肛门直肠癌、肛管癌、阑尾癌、小脑星形细胞瘤、脑星形细胞瘤、基底细胞癌、皮肤癌(非黑色素瘤)、胆道癌、肝外胆管癌、肝内胆管癌、膀胱癌、骨关节癌、骨肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、脑癌、脑肿瘤、脑干胶质瘤、室管膜瘤、成神经管细胞瘤、视觉通路和下丘脑神经胶质瘤、乳腺癌、支气管腺瘤、神经系统癌、神经系统淋巴瘤、中枢神经系统癌、中枢神经系统淋巴瘤、宫颈癌、慢性淋巴细胞白血病、慢性粒细胞白血病、慢性骨髓增生性疾病、结肠癌、结直肠癌、皮肤 T 细胞淋巴瘤、淋巴肿瘤、蕈样真菌病、Sezary 综合征、子宫内膜癌、食管癌、颅外生殖细胞肿瘤、性腺外生殖细胞肿瘤、眼癌、眼内黑色素瘤、视网膜母细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠道类癌、胃肠道间质瘤(GIST)、生殖细胞肿瘤、卵巢生殖细胞瘤、头颈癌、肝细胞癌、霍奇金淋巴瘤、胰岛细胞瘤、卡波西肉瘤、肾癌、喉癌、急性淋巴细胞白血病、急性髓性白血病、毛细胞白血病、唇和口腔癌、肝癌、肺癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、Waldenstrom 巨球蛋白血症、黑色素瘤、间皮瘤、转移性鳞癌、舌癌、多发性内分泌肿瘤综合征、骨髓增生异常综合征、多发性骨髓瘤、鼻咽癌、神经母细胞瘤、口咽癌、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢低恶性潜能肿瘤、胰腺癌、胰岛细胞胰腺癌、鼻窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、嗜铬细胞瘤、松果体瘤、垂体瘤、浆细胞肿瘤、胸膜肺母细胞瘤、前列腺癌、直肠癌、肾盂和输尿管移行细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、尤文家族肉瘤、卡波西肉瘤、滑膜肉瘤、子宫癌、子宫肉瘤、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、幕上原始神经外胚层肿瘤、睾丸癌、咽喉癌、胸腺瘤、尿道癌、子宫内膜异位症、阴道癌、外阴癌、恶性胸水或威尔姆氏肿瘤。

在本发明的一些方案中，上述 STING 介导的疾病选自头颈癌。

在本发明的一些方案中，上述 STING 介导的疾病选自乳腺癌。

在本发明的一些方案中，上述 STING 介导的疾病选自结直肠癌。

在本发明的一些方案中，上述 STING 介导的疾病选自黑色素瘤。

在本发明的一些方案中，上述 STING 介导的疾病选自淋巴瘤。

在本发明的一些方案中，上述 STING 介导的疾病选自膀胱癌。

在本发明的一些方案中，上述 STING 介导的疾病选自皮肤鳞状细胞癌。

在本发明的一些方案中，上述 STING 介导的疾病选自卵巢癌。

在本发明的一些方案中，上述 STING 介导的疾病选自胃癌。

在本发明的一些方案中，上述 STING 介导的疾病选自食道癌。

在本发明的一些方案中，上述 STING 介导的疾病选自前列腺癌。

5 在本发明的再一方面，本发明还提出了根据前面所述化合物或其可药用盐或根据前面所述的药物组合物在制备用于预防或治疗 STING 介导的肿瘤并发症的药物的用途。

在本发明的一些方案中，上述 STING 介导的肿瘤并发症选自恶性胸水。

在本发明的一些方案中，上述 STING 介导的肿瘤并发症选自腹水。

10 在本发明的再一方面，本发明还提出了一种治疗 STING 介导的疾病的方法。在本发明的一些方案中，上述方法包含对患有 STING 介导的疾病的患者施用治疗有效量的前面所述化合物或其可药用盐或治疗有效量的前面所述的药物组合物。

定义和说明











15 除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

20 术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

30 本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。

35 本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)和(+)对映体、(R)和(S)对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围之内。

40 除非另有说明，用楔形实线键（）和楔形虚线键（）表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键（）和直形虚线键（）表示立体中心的相对构型，用波浪线（）表示楔形实线键（）或楔形虚线键（），或用波浪线（）表示直形实线键（）和直形虚线键（）。

本发明的化合物可以存在特定的。除非另有说明，术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指在室

温下，不同官能团异构体处于动态平衡，并能很快的相互转化。若互变异构体是可能的（如在溶液中），则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体 (proton tautomer) (也称质子转移互变异构体 (prototropic tautomer)) 包括通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键异构体 (valence tautomer) 包括一些成键电子的重组来进行的相互转化。其中酮-烯醇互变异构化的具体实例是戊烷-2,4-二酮与 4-羟基戊-3-烯-2-酮两个互变异构体之间的互变。

除非另有说明，术语“富含一种异构体”、“异构体富集”、“富含一种对映体”或者“对映体富集”指其中一种异构体或对映体的含量小于 100%，并且，该异构体或对映体的含量大于等于 60%，或者大于等于 70%，或者大于等于 80%，或者大于等于 90%，或者大于等于 95%，或者大于等于 96%，或者大于等于 97%，或者大于等于 98%，或者大于等于 99%，或者大于等于 99.5%，或者大于等于 99.6%，或者大于等于 99.7%，或者大于等于 99.8%，或者大于等于 99.9%。

除非另有说明，术语“异构体过量”或“对映体过量”指两种异构体或两种对映体相对百分数之间的差值。例如，其中一种异构体或对映体的含量为 90%，另一种异构体或对映体的含量为 10%，则异构体或对映体过量 (ee 值) 为 80%。

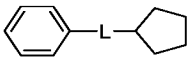
可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合（例如由胺生成氨基甲酸盐）。本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚 (^3H)，碘-125 (^{125}I) 或 C-14 (^{14}C)。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘化药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

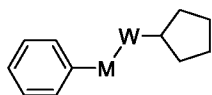
术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

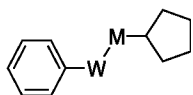
当一个连接基团的数量为 0 时，比如-(CRR)0-，表示该连接基团为单键。

当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

当所列举的连接基团没有指明其连接方向，其连接方向是任意的，例如， 中连接基团 L 为 -M-W-，此时 -M-W- 既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接苯环和环戊烷构成



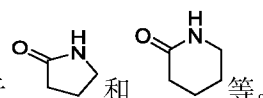
，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接苯环和环戊烷构成



。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

5 除非另有规定，环上原子的数目通常被定义为环的元数，例如，“5-6 元环”是指环绕排列 5-6 个原子的“环”。

除非另有规定，“5~6 元杂环”其表示由 5 至 6 个环原子组成的饱和或者不饱和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“5-6 元杂环”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所



10 述 5-6 元杂环包括 5 元和 6 元杂环。5-6 元杂环的实例包括但不限于

除非另有规定，术语“C₁₋₆ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 6 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₆ 烷基包括 C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆ 和 C₅ 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₆ 烷基的实例包括但不限于甲基（Me）、乙基（Et）、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）、丁基（包括 *n*-丁基，异丁基，*s*-丁基和 *t*-丁基）、戊基（包括 *n*-戊基，异戊基和新戊基）、己基等。

15 除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 3 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₃ 烷基包括 C₁₋₂ 和 C₂₋₃ 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₃ 烷基的实例包括但不限于甲基（Me）、乙基（Et）、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）等。

20 除非另有规定，术语“C₁₋₆ 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 6 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₆ 烷氧基包括 C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄ 和 C₃ 烷氧基等。C₁₋₆ 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基（包括正丙氧基和异丙氧基）、丁氧基（包括 *n*-丁氧基、异丁氧基、*s*-丁氧基和 *t*-丁氧基）、戊氧基（包括 *n*-戊氧基、异戊氧基和新戊氧基）、己氧基等。

25 除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₃ 烷氧基包括 C₁₋₂、C₂₋₃、C₃ 和 C₂ 烷氧基等。C₁₋₃ 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基（包括正丙氧基和异丙氧基）等。

30 除非另有规定，术语“C₁₋₆ 烷氨基”表示通过氨基连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 6 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₆ 烷氨基包括 C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄、C₃ 和 C₂ 烷氨基等。C₁₋₆ 烷氨基的实例包括但不限于 -NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(CH₂CH₃)(CH₂CH₃)、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH₂(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂CH₂CH₃ 等。

35 除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷氨基”表示通过氨基连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₃ 烷氨基包括 C₁₋₂、C₃ 和 C₂ 烷氨基等。C₁₋₃ 烷氨基的实例包括但不限于 -NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₃、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH₂(CH₃)₂ 等。

除非另有规定，术语“C₁₋₆ 烷硫基”表示通过硫原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 6 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₆ 烷硫基包括 C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄、C₃ 和 C₂ 烷硫基等。C₁₋₆ 烷硫基的实例包括但不限于 -SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH₂CH₂CH₃、-SCH₂(CH₃)₂ 等等。

除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷硫基”表示通过硫原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₃ 烷硫基包括 C₁₋₃、C₁₋₂ 和 C₃ 烷硫基等。C₁₋₃ 烷硫基的实例包括但不限于 -SCH₃、

-SCH₂CH₃、-SCH₂CH₂CH₃、-SCH₂(CH₃)₂等。

除非另有规定，术语“C₁₋₆烷基”表示通过氨基连接到分子的其余部分的那些包含1至6个碳原子的烷基基团。所述C₁₋₆烷基包括C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄、C₃和C₂烷基等。C₁₋₆烷基的实例包括但不限于-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(CH₂CH₃)(CH₂CH₃)、
5 -NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH₂(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂CH₂CH₃等。

除非另有规定，术语“C₁₋₄烷基”表示通过氨基连接到分子的其余部分的那些包含1至4个碳原子的烷基基团。所述C₁₋₄烷基包括C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₄、C₄、C₃和C₂烷基等。C₁₋₄烷基的实例包括但不限于-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(CH₂CH₃)(CH₂CH₃)、-NHCH₂CH₂CH₃、
10 -NHCH₂(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂CH₂CH₃等。

除非另有规定，术语“C₁₋₃烷基”表示通过氨基连接到分子的其余部分的那些包含1至3个碳原子的烷基基团。所述C₁₋₃烷基包括C₁₋₂、C₃和C₂烷基等。C₁₋₃烷基的实例包括但不限于-NHCH₃、
15 -N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₃、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH₂(CH₃)₂等。

除非另有规定，术语“5-6元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由5至6个环原子组成的饱和环状基团，其1、2、3或4个环原子为独立选自O、S和N的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子
15 任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即NO和S(O)_p，p是1或2）。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“5-6元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述5-6元杂环烷基包括5元和6元杂环烷基。5-6元杂环烷基的实例包括但不限于吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基（包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等）、四氢
20 呋喃基（包括四氢呋喃-2-基等）、四氢吡喃基、哌啶基（包括1-哌啶基、2-哌啶基和3-哌啶基等）、哌嗪基（包括1-哌嗪基和2-哌嗪基等）、吗啉基（包括3-吗啉基和4-吗啉基等）、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基或高哌啶基等。

除非另有规定，本发明术语“C₆₋₁₀芳环”和“C₆₋₁₀芳基”可以互换使用，术语“C₆₋₁₀芳环”或“C₆₋₁₀芳基”表示由6至10个碳原子组成的具有共轭π电子体系的环状碳氢基团，它可以是单环、稠合双环或稠合
25 C₆芳基等。C₆₋₁₀芳基的实例包括但不限于苯基、萘基（包括1-萘基和2-萘基等）。

除非另有规定，本发明术语“5-10元杂芳环”和“5-10元杂芳基”可以互换使用，术语“5-10元杂芳基”是表示由5至10个环原子组成的具有共轭π电子体系的环状基团，其1、2、3或4个环原子为独立选自O、S和N的杂原子，其余为碳原子。其可以是单环、稠合双环或稠合三环体系，其中各个环均为芳香性的。其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即NO和S(O)_p，p是1或2）。5-
30 10元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述5-10元杂芳基包括5-8元、5-7元、5-6元、5元和6元杂芳基等。所述5-10元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基（包括N-吡咯基、2-吡咯基和3-吡咯基等）、吡唑基（包括2-吡唑基和3-吡唑基等）、咪唑基（包括N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和5-咪唑基等）、噁唑基（包括2-噁唑基、4-噁唑基和5-噁唑基等）、三唑基（1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基和4H-1,2,4-三唑基等）、四唑基、异噁唑基（3-异噁唑基、4-异噁唑基和5-异噁
35 唑基等）、噻唑基（包括2-噻唑基、4-噻唑基和5-噻唑基等）、呋喃基（包括2-呋喃基和3-呋喃基等）、噻吩基（包括2-噻吩基和3-噻吩基等）、吡啶基（包括2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基等）、吡嗪基、嘧啶基（包括2-嘧啶基和4-嘧啶基等）、苯并噻唑基（包括5-苯并噻唑基等）、嘌呤基、苯并咪唑基（包括2-苯并咪唑基等）、苯并噁唑基、吡啶基（包括5-吡啶基等）、异喹啉基（包括1-异喹啉基和5-异喹啉基等）、喹啉基（包括2-喹啉基和5-喹啉基等）或喹啉基（包括3-喹啉基和6-喹啉基等）。

除非另有规定，C_{n-n+m}或C_n-C_{n+m}包括n至n+m个碳的任何一种具体情况，例如C₁₋₆包括C₁、C₂、
40 C₃、C₄、C₅和C₆，也包括n至n+m中的任何一个范围，例如C₁₋₆包括C₁₋₃、C₁₋₆、C₁₋₄、C₃₋₆、C₃₋₅、C₂

5 和 C₁₋₅ 等；同理，n 元至 n+m 元表示环上原子数为 n 至 n+m 个，例如 5-6 元环包括 5 元环和 6 元环。

本发明所用的术语“治疗”指给患有疾病或者具有所述疾病的症状的个体施用一种或多种药物物质、特别是本文所述的式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐，用以治愈、缓解、减轻、改变、医治、改善、改进或影响所述疾病或者所述疾病的症状。本文所用的术语“预防”指给具有易患所述疾病的体质的个体施用一种或多种药物物质、特别是本文所述的式(IA)或式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐，用以防止个体罹患该疾病。当涉及化学反应时，术语“处理”、“接触”和“反应”指在适当的条件下加入或混合两种或更多种试剂，以产生所示的和/或所需的产物。应当理解的是，产生所示的和/或所需的产物的反应可能不一定直接来自最初加入的两种试剂的组合，即，在混合物中可能存在生成的一个或多个中间体，这些中间体最终导致了所示的和/或所需的产物的形成。

10 本发明所用的术语“有效量”指通常足以对个体产生有益效果的量。可以通过常规方法(例如建模、剂量递增研究或临床试验)结合常规影响因素(例如给药方式、化合物的药代动力学、疾病的严重程度和病程、个体的病史、个体的健康状况、个体对药物的响应程度等)来确定本发明的化合物的有效量。

15 本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明采用下述缩略词：aq 代表水；CDCl₃ 代表氘代氯仿；CD₃OD 代表氘代甲醇；DMSO-*d*₆ 代表氘代二甲亚砜；Bz 代表苯甲酰基；TBS 代表叔丁基二甲基硅基。

附图说明

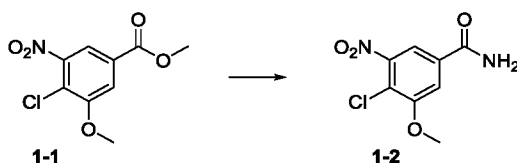
图 1 为化合物 1 对 CT-26 结肠癌同系小鼠模型的药效评价结果图。

20 具体实施方式

下面通过实施例对本申请进行详细描述，但并不意味着存在对本申请而言任何不利的限制。本文已经详细地描述了本申请，其中也公开了其具体实施方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本申请精神和范围的情况下针对本申请具体实施方式进行各种变化和改进行将是显而易见的。

实施例 1：化合物 1 的制备

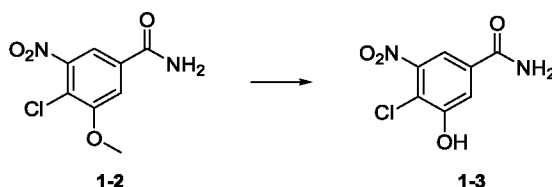
25 步骤 1：化合物 1-2 的制备



化合物 1-1 (8 g, 32.57 mmol)溶于氨的甲醇溶液(7 M, 70.00 mL)中，体系于封管中加热至 50 °C 搅拌反应 20 h。反应液过滤，所得固体用石油醚洗涤，真空干燥，得粗品 1-2，不经进一步纯化直接用于下一步反应。

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.30 (br s, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (br s, 1H), 4.02 (s, 3H).

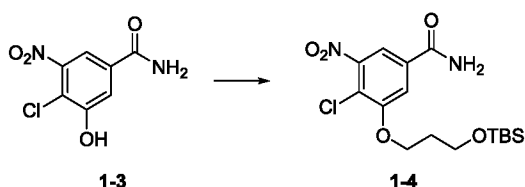
步骤 2：化合物 1-3 的制备



15 °C, 氮气保护条件下, 化合物 1-2 (7.5 g, 32.52 mmol) 溶于二氯甲烷(100 mL)中, 体系中滴加入三溴化硼的二氯甲烷溶液(40.74 g, 162.62 mmol, 15.67 mL) (1.0 M 的二氯甲烷溶液), 加毕, 搅拌反应 24 h。反应体系倾入冰水(1200 mL)中, 搅拌 30 min, 过滤, 固体真空干燥得粗品 1-3, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.19 (br s, 1H), 7.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H).

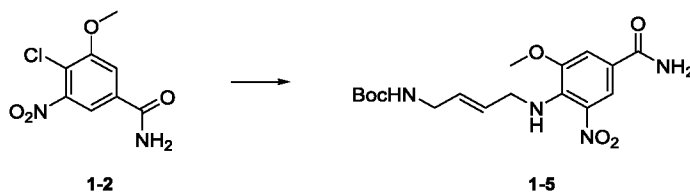
步骤 3: 化合物 1-4 的制备



- 10 化合物 1-3 (1.5 g, 6.93 mmol) 和(3-溴丙氧基)-叔丁基二甲基硅烷(2.28 g, 9.00 mmol)溶于 N, N-二甲基甲酰胺(20 mL)中, 加入碳酸钾(1.91 g, 13.85 mmol)。反应升温至 100 °C 搅拌 2 h。反应体系倾入水(150 mL)中, 过滤收集固体, 固体粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1/0 ~ 1/1), 得化合物 1-4。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 4.31 - 4.28 (m, 2H), 3.81 - 3.78 (m, 2H), 1.99 - 1.96 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

步骤 4: 化合物 1-5 的制备

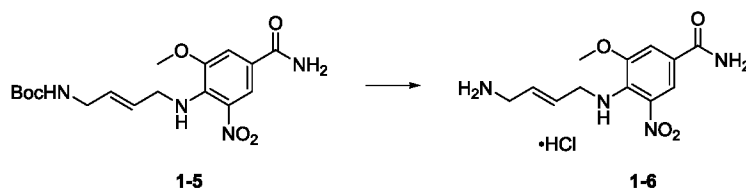


- 15 化合物 1-2 (2 g, 8.67 mmol) 溶于乙醇(15 mL)中, 依次加入反式-(4-氨基-2-丁烯基)氨基甲酸叔丁酯(1.94 g, 10.41 mmol)和二异丙基乙基胺(3.36 g, 26.02 mmol, 4.53 mL)。反应于封管中升温至 100 °C 搅拌 24 h。反应体系过滤, 固体真空干燥得粗品 1-5, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 676.2.

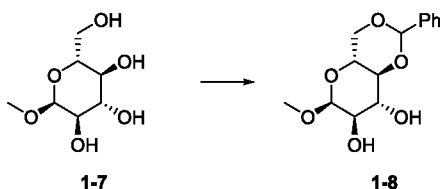
- 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.15 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 1.31 (s, 9H).

步骤 5: 化合物 1-6 的制备



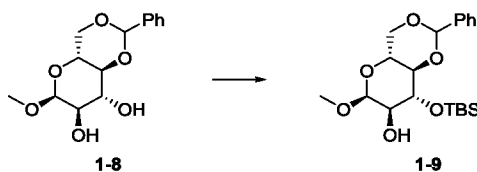
- 25 化合物 1-5 (2.8 g, 7.36 mmol) 溶于 1, 4-二氧六环(30 mL)中, 加入氯化氢的 1, 4-二氧六环溶液(4.0 M, 20 mL)。反应于 15 °C 搅拌 2 h。反应体系减压浓缩, 得粗品 1-6, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

步骤 6: 化合物 1-8 的制备



化合物 1-7 (5 g, 25.75 mmol), 苯甲醛缩二甲醇(7.05 g, 46.35 mmol, 6.98 mL)溶于 N, N-二甲基甲酰胺(50 mL)中, 加入对甲苯磺酸(644 mg, 2.58 mmol), 反应于 45 °C 搅拌 2 h。加入三乙胺调节溶液 pH = 8, 反应体系减压浓缩得粗品, 固体粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1/0 ~ 0/1), 得化合物 1-8。

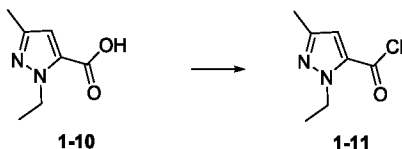
步骤 7: 化合物 1-9 的制备



0 °C 条件下, 化合物 1-8 (5.6 g, 15.87 mmol)溶于 N, N-二甲基甲酰胺(60 mL)中, 依次加入咪唑(1.62 g, 23.81 mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(2.87 g, 19.04 mmol)。升温至 15 °C 搅拌 16 h。加水(200 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(80 mL x 3)萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 固体粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1/0 ~ 4/1), 得化合物 1-9。

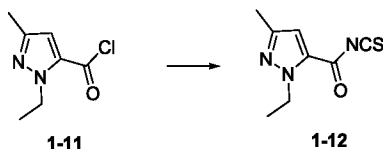
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 - 7.45 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 3H), 5.51 (s, 1H), 4.81 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 4.0, 9.6 Hz, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 2H), 3.60 (dt, *J* = 4.0, 8.4 Hz, 1H), 3.50 - 3.36 (m, 4H), 2.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.03 (s, 3H)

步骤 8: 化合物 1-11 的制备



化合物 1-10 (1 g, 6.49 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 依次加入 N, N-二甲基甲酰胺(0.1 mL)和草酰氯(906 mg, 7.14 mmol, 624 μL)。反应于 15 °C 搅拌 1 h。体系减压浓缩, 得粗品 1-11。不经进一步纯化直接用于下一步反应。

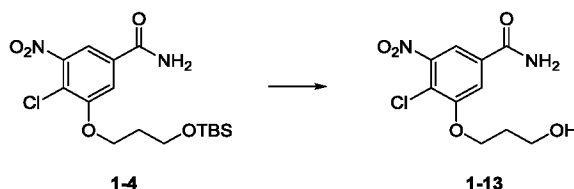
步骤 9: 化合物 1-12 的制备



0 °C 条件下, 化合物 1-11 (1.12 g, 6.49 mmol)溶于丙酮(10 mL)中, 加入硫氰化钾(693 mg, 7.14 mmol)的丙酮(25 mL)溶液, 该温度下搅拌 1 h。加入石油醚(30 mL), 减压浓缩至 1/3 体积。重复该过程 3 次, 过滤除去溶剂, 固体用石油醚洗涤, 然后经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1/0 ~ 9/1), 得化合物 1-12。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.71 (s, 1H), 4.50 - 4.45 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.40 - 1.36 (m, 3H).

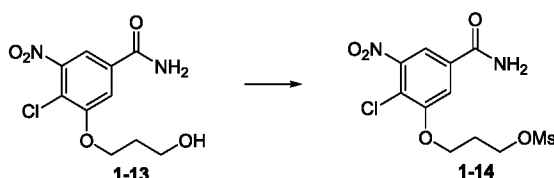
步骤 10: 化合物 1-13 的制备



5 化合物 1-4 (300 mg, 771.37 μmol)溶于四氢呋喃(4 mL)中, 加入四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液(1.0 M, 1.54 mL)。反应于 15 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 h。体系中加入乙酸乙酯(100 mL)稀释, 用饱和食盐水(50 mL x 3)洗涤, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 1/0 ~ 9/1), 得化合物 1-13。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.31 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.65 - 4.62 (m, 1H), 4.32 - 4.29 (m, 2H), 3.63 - 3.59 (m, 2H), 1.96 - 1.93 (m, 2H).

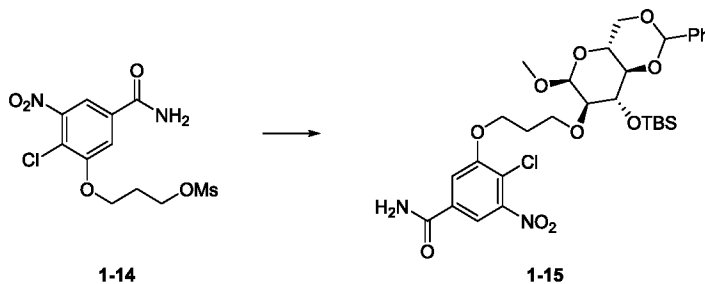
步骤 11: 化合物 1-14 的制备



10 化合物 1-13 (0.2 g, 728.18 μmol)溶于四氢呋喃(2 mL)中, 依次加入三乙胺(221 mg, 2.18 mmol, 304.06 μL)和甲烷磺酰氯(209 mg, 1.82 mmol, 141 μL)。反应于 15 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 0.5 h。体系中加入水(1 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(100 mL)稀释, 用饱和食盐水(50 mL x 3)洗涤, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得粗品 1-14, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.30 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.42 - 4.39 (m, 2H), 4.35 - 4.32 (m, 2H), 3.19 (s, 1H), 2.24 - 2.21 (m, 2H).

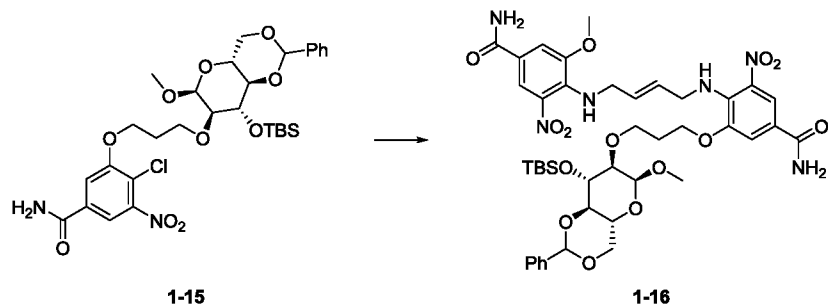
步骤 12: 化合物 1-15 的制备



20 化合物 1-14 (1.5 g, 3.78 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(40 mL)中, 依次加入氢氧化钠(756.46 mg, 18.91 mmol, 60% 纯度)、化合物 1-9 (1.40 g, 3.97 mmol)。反应于 15 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 2 h。体系中加入甲醇(10 mL)淬灭反应, 加乙酸乙酯(100 mL)稀释, 用饱和食盐水(30 mL x 3)洗涤, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 1/0 ~ 50/3), 得化合物 1-15。

MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 675.1.

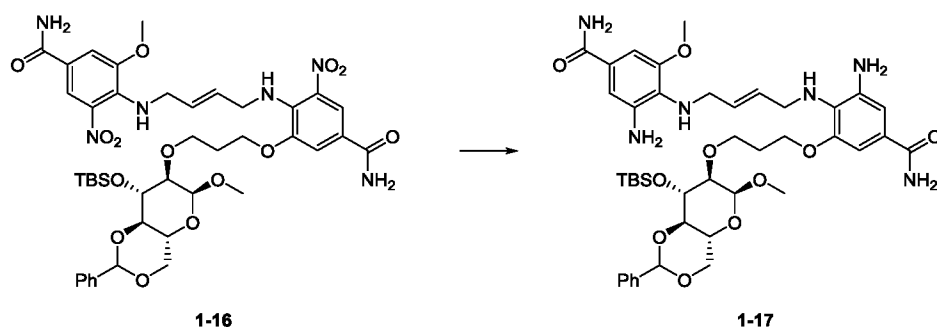
步骤 13: 化合物 1-16 的制备



化合物 1-15 (240 mg, 367 μmol)溶于乙醇(4 mL)中,依次加入化合物 1-6 (206 mg, 735 μmol)、二异丙基乙基胺(475 mg, 3.67 mmol, 610 μL)和碳酸氢钠(62 mg, 734.85 μmol)。反应于 150 $^{\circ}\text{C}$ 微波条件下搅拌 3 h。反应液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 1/0 ~ 5/1),得化合物 1-16。

5 MS (ESI) m/z (M+H) $^{+}$ = 897.4.

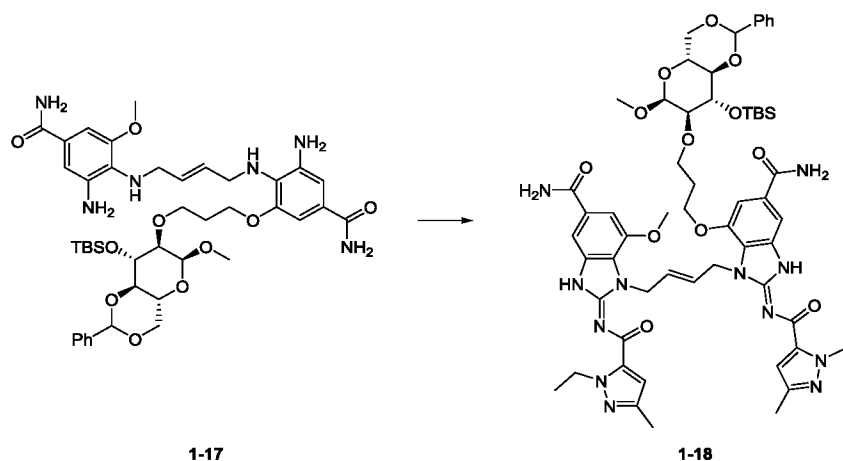
步骤 14: 化合物 1-17 的制备



0 $^{\circ}\text{C}$ 条件下,化合物 1-16 (220 mg, 245.26 μmol)溶于甲醇(4 mL)中,加入连二亚硫酸钠(427.01 mg, 2.45 mmol)的水溶液(1 mL),然后加入氨水(910.00 mg, 7.01 mmol, 1 mL, 27%水溶液),反应升温至 15 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 h。体系中加入甲醇(10 mL)和乙酸乙酯(100 mL)稀释。用饱和食盐水(30 mL x 3)洗涤,有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得粗品 1-17,不经进一步纯化直接用于下一步反应。

10 MS (ESI) m/z (M+H) $^{+}$ = 837.3.

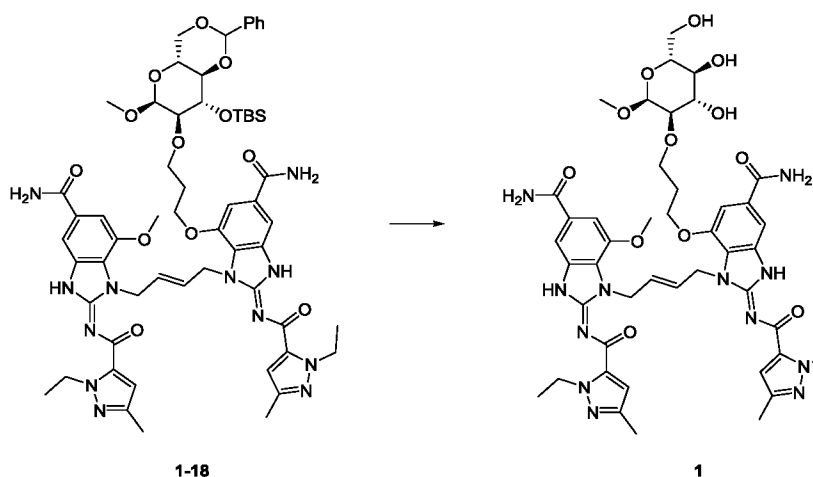
步骤 15: 化合物 1-18 的制备



15 0 $^{\circ}\text{C}$ 条件下,化合物 1-17 (408 mg, 250.88 μmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(4 mL)中,滴加入化合物 1-12 (0.4 M 的 1,4-二氧六环溶液, 1.57 mL),然后加 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(120 mg, 627.21 μmol)和三乙胺(127 mg, 1.25 mmol),反应升温至 15 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 16 h。体系中加入水(2 mL)淬灭,加乙酸乙酯(100 mL)稀释。用饱和食盐水(30 mL x 4)洗涤,有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,粗品经高效制备硅胶板层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10/1),得化合物 1-18。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 580.5.

步骤 16: 化合物 1 的制备



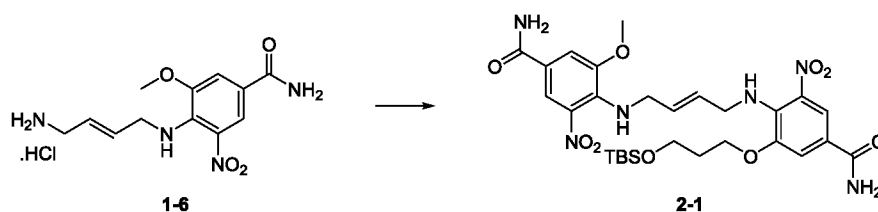
0 °C条件下, 化合物 1-18 (120 mg, 103.51 μmol)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 加入三氟乙酸(1.23 g, 10.80 mmol, 800 μL) (80%水溶液), 反应升温至 15 °C搅拌 2 h。体系减压浓缩, 粗品经高效制备液相分离 (分离条件: 色谱柱: Boston Green ODS 150*30 mm*5 μm ; 流动相: [水 (0.075%的三氟乙酸溶液)-乙腈]; 乙腈%: 18% - 48%), 得化合物 1(HPLC 保留时间 8.53 min)。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 957.1

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.83 (br s, 2H), 7.97 (br s, 2H), 7.64 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.36 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.25 - 6.91 (m, 2H), 6.52 (s, 2H), 5.82 (br d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.92 (br d, J = 10.2 Hz, 4H), 4.65 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.52 (br d, J = 7.2 Hz, 4H), 4.08 (br s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.27 (br d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.18 (s, 4H), 3.11 - 2.92 (m, 3H), 2.11 (d, J = 1.6 Hz, 6H),

实施例 2: 化合物 2 的制备

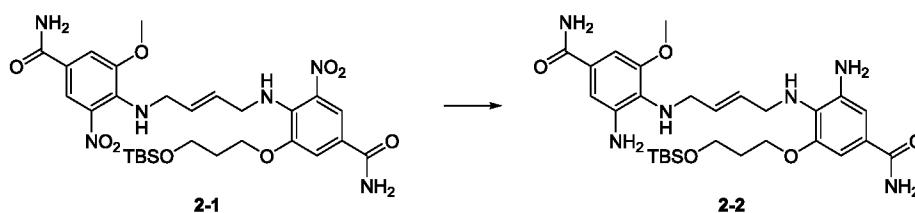
步骤 1: 化合物 2-1 的制备



化合物 1-6 (1.5 g, 4.74 mmol)和化合物 1-4 (2.03 g, 5.21 mmol)溶于正丁醇(20 mL)中, 加入二异丙基乙基胺(1.84 g, 14.21 mmol, 2.5 mL), 反应于封管中升温至 120 °C搅拌 24 h。反应液过滤, 滤饼干燥, 粗品经高效制备硅胶板层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 1/0 ~ 10/1), 得化合物 2-1。

MS (ESI) m/z (M+Na)⁺ = 655.1.

步骤 2: 化合物 2-2 的制备

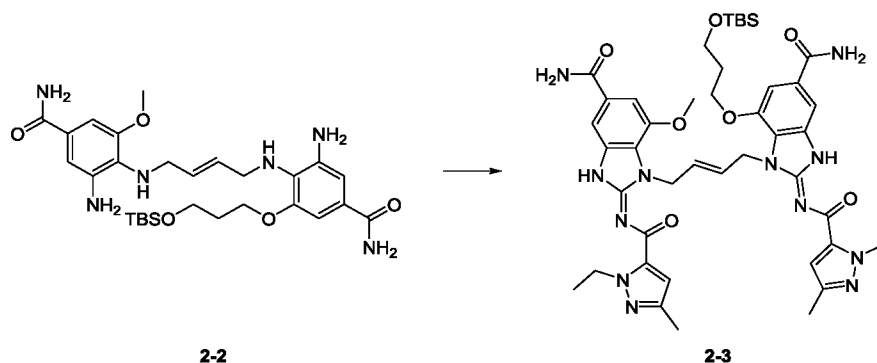


0 °C条件下, 化合物 2-1 (680 mg, 1.07 mmol)溶于甲醇(10 mL)和四氢呋喃(5 mL)中, 加入连二硫酸

钠(1.87 g, 10.75 mmol)的水溶液(5 mL), 然后加入氨水(3.36 g, 26.87 mmol, 3.7 mL, 28 % 的水溶液), 体系升温至 15 °C 搅拌 1 h。反应液滤除固体, 滤液加水(50 mL)稀释, 用乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品 2-2, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 573.1.

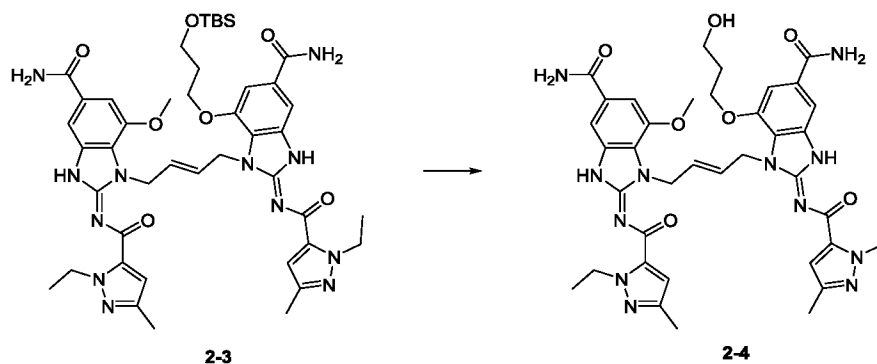
5 步骤 3: 化合物 2-3 的制备



0 °C 条件下, 化合物 2-2 (600 mg, 963.41 μmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺(15 mL)中, 30 min 内滴加入化合物 1-12 (0.4 M 的 1, 4-二氧六环溶液, 6.02 mL), 然后加入 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺酸盐(461 mg, 2.41 mmol)和三乙胺(487 mg, 4.82 mmol, 670 μL), 反应升温至 15 °C 搅拌 16 h。体系中加水(10 mL)淬灭, 减压浓缩除去溶剂, 残渣溶于二氯甲烷(180 mL)和甲醇(20 mL)混合溶液中, 用饱和食盐水(50 mL x 3)洗涤, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经高效制备硅胶板层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20/1), 得化合物 2-3。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 895.4.

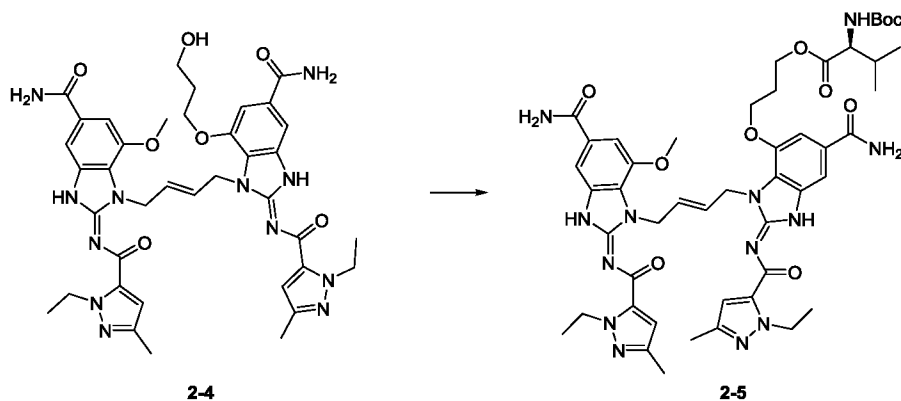
步骤 4: 化合物 2-4 的制备



化合物 2-3 (550 mg, 614.46 μmol) 溶于四氢呋喃(8 mL)中, 依次加入乙酸(554 mg, 9.22 mmol, 527.14 μL)和四丁基氟化铵(1.0 M 的四氢呋喃溶液, 3.69 mL)。反应升温至 20 °C 搅拌 20 h。过滤除去固体, 滤液加水(50 mL)稀释, 用二氯甲烷和甲醇混合溶液(二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10/1, 60 mL x 4)萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经快速硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 1/0 ~ 10/1), 得化合物 2-4。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 781.3.

步骤 5: 化合物 2-5 的制备



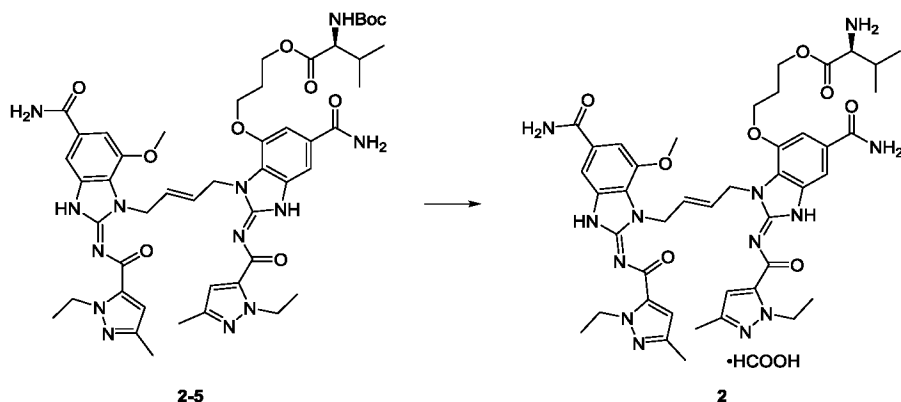
2-4

2-5

0 °C条件下, 化合物 2-4 (36 mg, 166.49 μmol)溶于二氯甲烷(6 mL)中, 依次加入 N-Boc-L-缬氨酸(65 mg, 83.24 μmol)、1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(24 mg, 124.87 μmol)和 N, N-二甲氨基吡啶(2 mg, 16.65 μmol), 反应升温至 15 °C搅拌 20 h。体系中加乙酸乙酯(100 mL)稀释, 有机相用饱和食盐水(20 mL x 2)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经快速硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 1/0 ~ 5/1), 得化合物 2-5。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 980.6.

步骤 6: 化合物 2 的制备



2-5

2

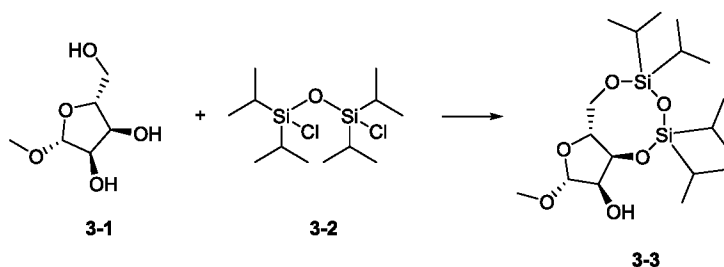
10 化合物 2-5 (85 mg, 42.25 μmol)溶于 1, 4-二氧六环(2 mL)中, 加入氯化氢的 1, 4-二氧六环溶液(4.0 M, 528.17 μL), 反应于 15 °C搅拌 1 h。体系减压浓缩, 粗品经高效制备液相分离 (分离条件: 色谱柱: Xtimate C18 150*40 mm*10 μm ; 流动相: [水 (0.2 %的三氟乙酸溶液)-乙腈]; 乙腈%: 20 % - 50%), 得化合物 2(HPLC 保留时间 6.98 min)。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 880.2.

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.51 (s, 0.3H), 7.59 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.86 - 5.83 (m, 2H), 5.04 - 5.00 (m, 4H), 4.62 - 4.56 (m, 4H), 4.21 - 4.20 (m, 2H), 4.05 - 4.02 (m, 2H), 3.76 (s, 1H), 3.52 - 3.51 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.07 - 2.05 (m, 1H), 1.97 - 1.94 (m, 1H), 1.36 - 1.31 (m, 6H), 0.96 - 0.94 (m, 3H), 0.92 - 0.90 (m, 3H).

实施例 3: 化合物 3 的制备

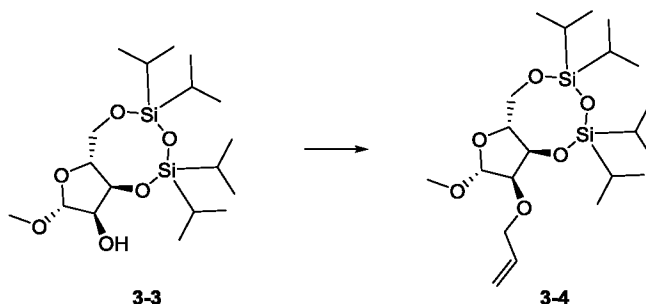
20 步骤 1: 化合物 3-3 的制备



化合物 3-1 (10 g, 60.9 mmol)溶于吡啶(30 mL)中, 加入 3-2 (23 g, 73.1 mmol), 室温搅拌 3 h。体系中加乙酸乙酯(800 mL)稀释, 有机相用饱和食盐水(400 mL x 2)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经快速硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1/0 ~ 1/9), 得化合物 3-3。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.82 (s, 1H), 4.50 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.09 – 3.98 (m, 3H), 3.75 (dd, $J = 10.5, 8.7$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.97 (s, 1H), 1.09 – 1.02 (m, 28H).

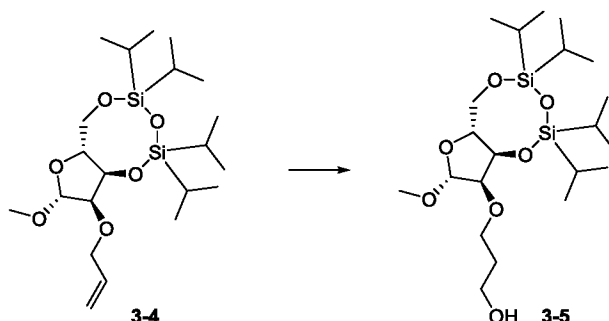
步骤 2: 化合物 3-4 的制备



- 10 氮气保护条件下, 化合物 3-3 (11 g, 27.1 mmol)溶于四氢呋喃(150 mL)中, 依次加入烯丙基甲基碳酸酯(4.72 g, 40.65 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(1.24 g, 1.36 mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(2.31 g, 5.42 mmol), 反应升温至 80 °C 并搅拌 3 h, 反应体系冷至室温, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 粗品经快速硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1/0 ~ 9/1), 得化合物 3-4。

- 15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.92 (ddt, $J = 16.6, 10.8, 5.4$ Hz, 1H), 5.35 – 5.24 (m, 1H), 5.18 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.46 (dd, $J = 7.8, 4.2$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 13.1, 5.2$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 13.2, 5.8$ Hz, 1H), 4.07 – 3.97 (m, 2H), 3.87 (dd, $J = 11.9, 5.7$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.13 – 0.99 (m, 28H).

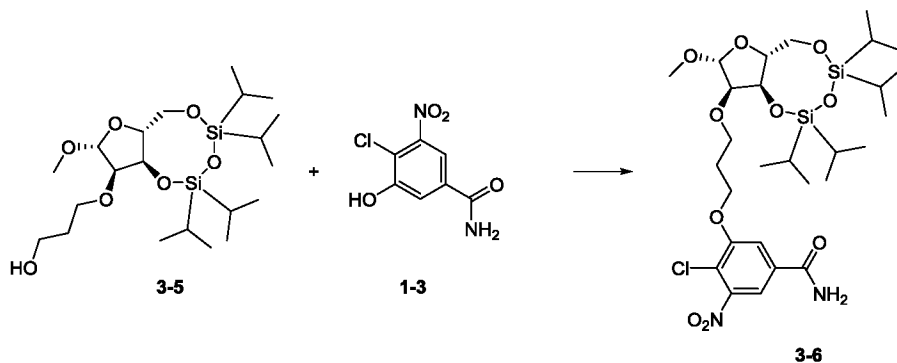
步骤 3: 化合物 3-5 的制备



- 20 氮气保护条件下, 化合物 3-4 (2.0 g, 4.48 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)中, 加入 9-硼双环[3.3.1]壬烷 (26.9 mL, 0.5 mol/L)。室温下搅拌 16 h, 降温至 0 °C, 加入 1.0 M 的氢氧化钠水溶液(28 mL), 缓慢滴加过氧化氢溶液(28 mL, 30% 的水溶液), 体系升温至室温搅拌 3 h。加入饱和硫代硫酸钠溶液(50 mL)淬灭反应, 二氯甲烷(300 mL)萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 粗品经快速硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1/0 ~ 3/2), 得化合物 3-5。

- 25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.77 (s, 1H), 4.48 (dd, $J = 7.7, 4.5$ Hz, 1H), 4.01 – 3.72 (m, 8H), 3.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.95 – 1.86 (m, 1H), 1.78 – 1.65 (m, 1H), 1.10 – 1.03 (m, 28H).

步骤 4: 化合物 3-6 的制备

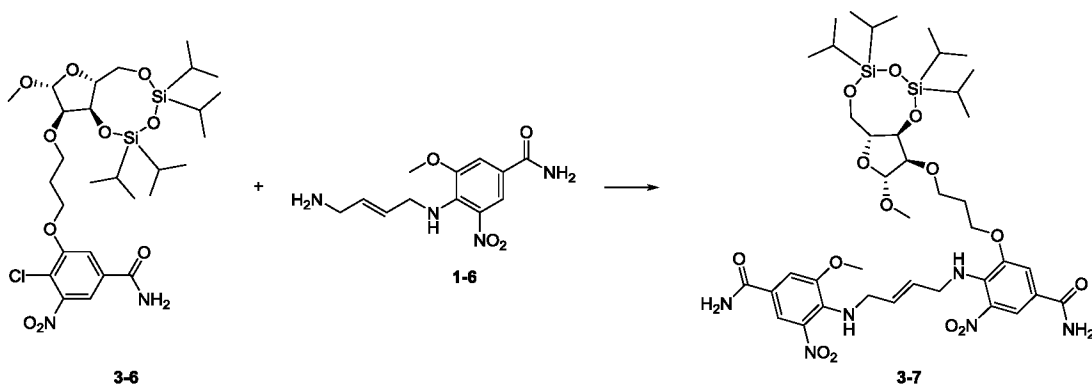


氮气保护条件下, 化合物 3-5 (859 mg, 1.85 mmol)、1-3 (440 mg, 2.03 mmol)、三苯基磷(630 mg, 2.4 mmol)溶于二氯甲烷(45 mL)中, 滴加入偶氮二甲酸二异丙酯(486 mg, 2.4 mmol), 反应于室温搅拌 2 h。体系中加入饱和氯化铵溶液(100 mL)淬灭, 经二氯甲烷(200 mL)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 粗品经快速硅胶柱层析纯化(石油醚/二氯甲烷 (v/v) = 1/0 ~ 7/3), 得化合物 3-6。

MS (ESI) m/z (M-31)⁺ = 631.4

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.47 (dd, J = 7.6, 4.3 Hz, 1H), 4.31 (td, J = 6.2, 1.7 Hz, 2H), 4.09 – 3.94 (m, 3H), 3.87 – 3.76 (m, 2H), 3.71 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.18 – 2.13 (m, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.51 – 1.41 (m, 1H), 1.40 – 1.21 (m, 4H), 1.11 – 0.96 (m, 28H)。

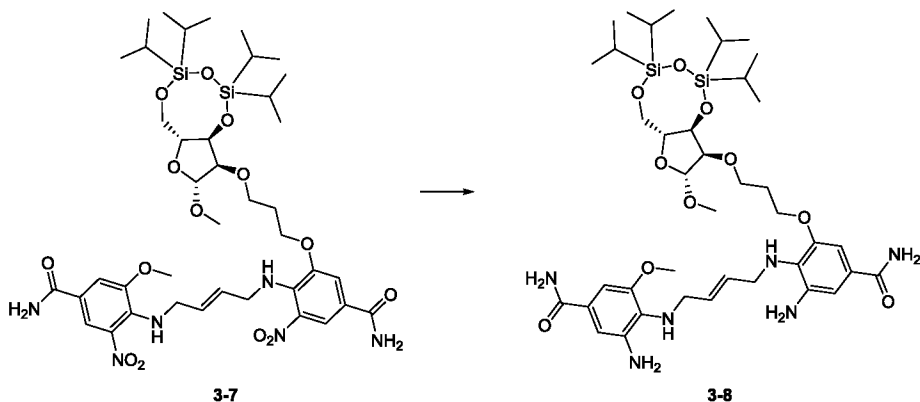
步骤 5: 化合物 3-7 的制备



氮气保护条件下, 化合物 3-6 (510 mg, 0.77 mmol)、化合物 1-6 (414 mg, 1.31 mmol)溶于正丁醇(6 mL)中, 依次加入碳酸氢钠(123 mg, 1.46 mmol)、N, N-二异丙基乙胺(995 mg, 7.70 mmol), 反应于微波管中加热至 140 °C微波反应 4 h。体系冷至室温, 减压浓缩除去溶剂, 粗品经快速硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 1/0 ~ 9/1), 得化合物 3-7。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 907.6

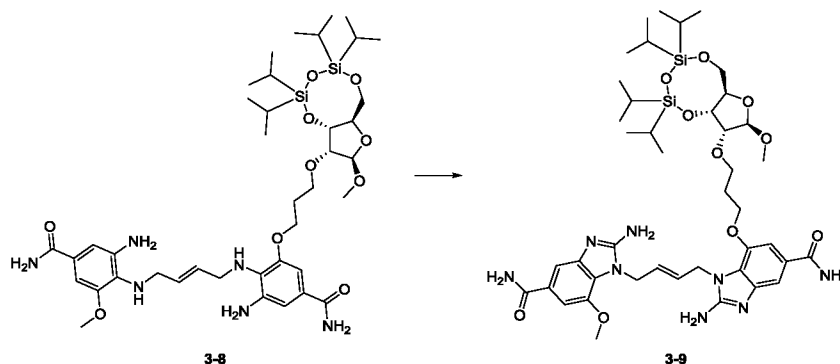
步骤 6: 化合物 3-8 的制备



0 °C条件下, 化合物 3-7 (220 mg, 0.24 mmol)溶于四氢呋喃和甲醇的混合溶液(16 mL, 5/1 v/v)中, 依次滴加入连二亚硫酸钠(1.06 g, 6.07 mmol)的水(4.0 mL)溶液和 28 %的氨水溶液(1.58 g, 12.14 mmol), 该温度下搅拌 3 min, 升温至 22 °C搅拌 2 h。体系中加入饱和氯化钠溶液(30 mL), 经乙酸乙酯(100 mL)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 粗品经快速硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 1/0 ~ 9/1), 得化合物 3-8。

MS(ESI) m/z (M+H)⁺ = 847.4

步骤 7: 化合物 3-9 的制备

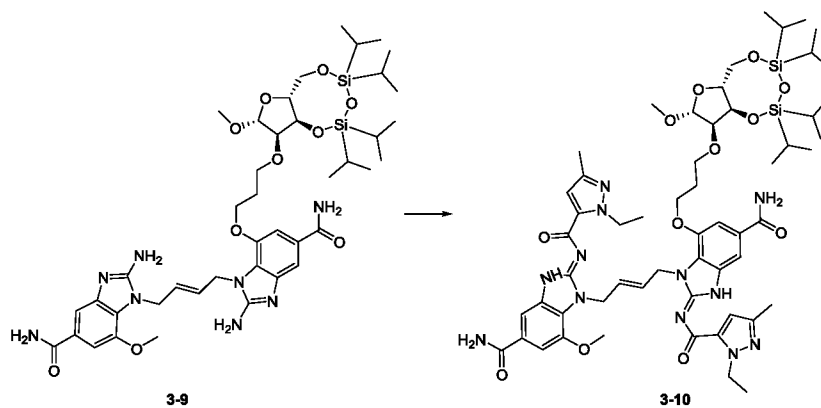


化合物 3-8 (80 mg, 0.094 mmol)溶于甲醇(10 mL)中, 加入溴化氰(10 mg, 0.094 mmol), 室温下搅拌

16 h。体系减压浓缩得粗品 3-9。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 897.4

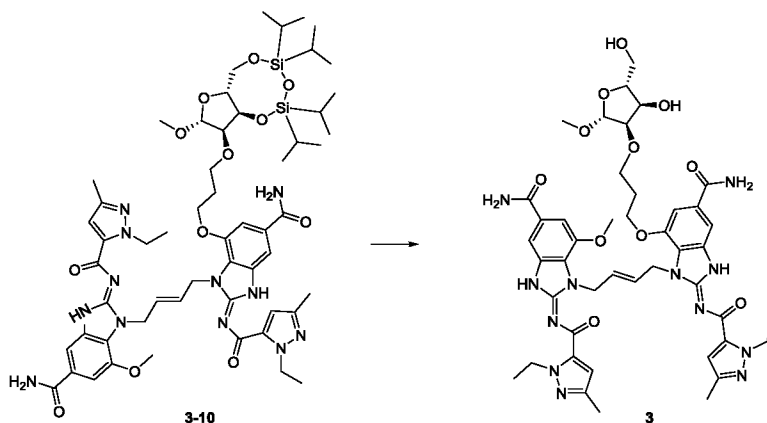
步骤 8: 化合物 3-10 的制备



化合物 3-9 (100 mg, 0.11 mmol)溶于 N-甲基吡咯烷酮(10 mL)中, 依次加入 1-乙基-3-甲基吡唑-5-羧酸(86 mg, 0.56 mmol)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(53.5 mg, 0.28 mmol)、1-羟基苯并三唑(38 mg, 0.28 mmol)和三乙胺(113 mg, 1.12 mmol), 室温下搅拌 65 h。体系加入水(20 mL)淬灭反应, 经二氯甲烷(60 mL)萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 粗品经快速硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 1/0 ~ 9/1), 得化合物 3-10。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 1169

步骤 9: 化合物 3 的制备



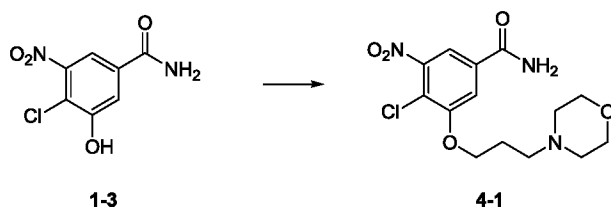
化合物 3-10 (73 mg, 0.062 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中, 加入四丁基氟化铵(1.0 mL, 1.0 mol/L 的四氢呋喃溶液), 室温下搅拌 2 h。体系减压浓缩至干, 粗品经高效液相色谱纯化(分离条件: 色谱柱: Xtimate® C18 250 * 21.2 mm 10 μm; 流动相: [水(10 mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 流速: 30 mL/min), 得化合物 3(HPLC 保留时间 3.76 min)。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 927.4

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.79 (s, 2H), 7.96 (s, 2H), 7.63 (dd, *J* = 3.5, 1.2 Hz, 2H), 7.39 – 7.22 (m, 4H), 6.50 (s, 2H), 5.87 – 5.76 (m, 2H), 4.91 (dd, *J* = 10.1, 4.2 Hz, 4H), 4.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.62 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.51 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 4.08 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.93 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.77 – 3.71 (m, 4H), 3.67 – 3.43 (m, 5H), 3.19 (s, 3H), 2.10 (d, *J* = 1.3 Hz, 6H), 1.82 – 1.81 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H)。

实施例 4: 化合物 4 的制备

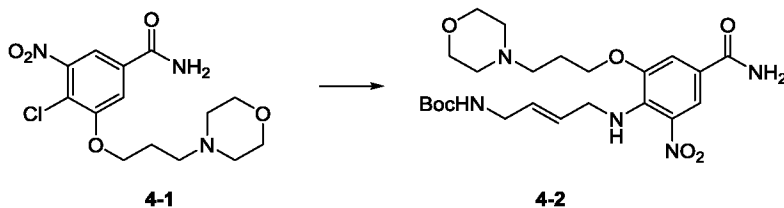
步骤 1: 化合物 4-1 的制备



0 °C 条件下, 化合物 1-3 (2.6 g, 12.0 mmol)、3-(4-吗啉)-1-丙醇(2.44 g, 16.8 mmol)、三苯基磷(4.72 g, 18.0 mmol)溶于二氯甲烷(50 mL)中, 滴加偶氮二甲酸二异丙酯(3.64 g, 16.8 mmol), 反应升温至室温搅拌 4 h。体系中加入水(100 mL)淬灭, 经二氯甲烷(200 mL)萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 粗品经快速硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 1/0 ~ 9/1), 得化合物 3-10。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 344.0

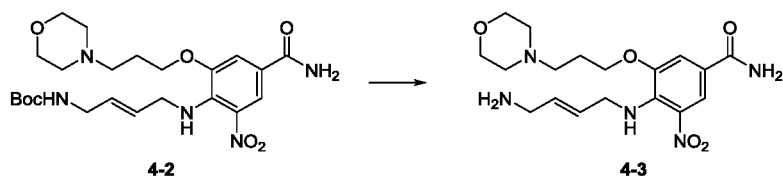
步骤 2: 化合物 4-2 的制备



化合物 4-1 (1.6 g, 4.66 mmol)、(4-氨基丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.06 g, 5.69 mmol)、N, N-二异丙基乙胺(1.57 g, 12.12 mmol)溶于乙醇(20 mL)中, 反应于封管中加热至 120 °C 搅拌 42 h。体系冷至室温, 减压浓缩除去溶剂, 粗品经快速硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 1/0 ~ 9/1), 得化合物 3-10。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 494.2

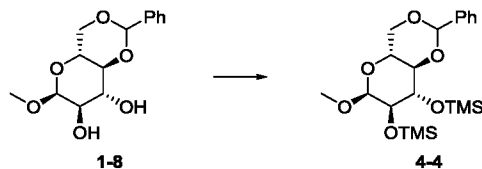
步骤 3: 化合物 4-3 的制备



化合物 4-2 (1.6 g, 3.24 mmol)溶于甲醇(18 mL)中, 加入氯化氢的二氧六环溶液(5 mL, 4.0 mol/L), 反应于室温下搅拌 2 h。体系减压浓缩除去溶剂, 依次加入甲醇(10 mL)、石油醚(100 mL), 搅拌 10 min, 过滤, 滤饼干燥得化合物 4-3。

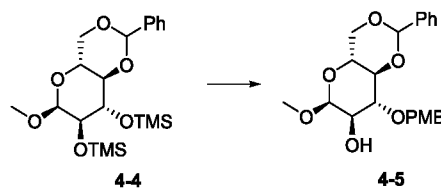
5 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 394.0

步骤 4: 化合物 4-4 的制备



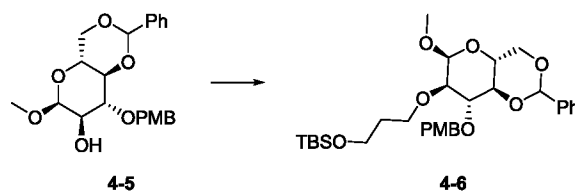
氮气保护条件下, 化合物 1-8 (40 g, 141.6 mmol)溶于乙腈(800 mL)中, 依次加入三乙胺(200 mL, 1.42 mol)和三甲基氯硅烷(50 mL, 394.0 mmol), 室温搅拌 3 h。体系过滤, 滤液减压浓缩至干, 加入正庚烷(800 mL), 搅拌 30 min, 过滤, 滤液浓缩至干, 得粗品 4-4, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

步骤 5: 化合物 4-5 的制备



化合物 4-4 (5.0 g, 11.7 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)中, 依次加入 4A 分子筛(5.0 g)、对茴香醛(1.91 g, 14.0 mmol)和三乙基硅烷(1.64 g, 14.1 mmol), 室温搅拌 30 min, 然后反应降温至 -78 °C, 滴加入三氟甲磺酸三甲基硅酯(0.78 g, 3.51 mmol), 搅拌 6 h, 滴加入 1.0 M 四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液(14.1 mL, 14.1 mmol), 反应于室温搅拌 8 h。体系过滤, 滤液经饱和食盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经甲醇(35 mL)和水(25 mL)混合溶剂打浆纯化, 得化合物 4-5, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

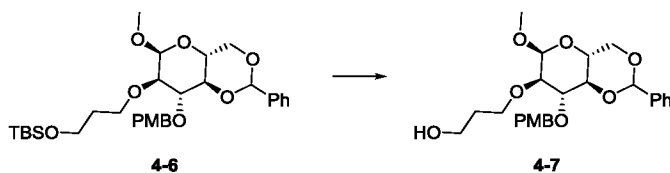
步骤 6: 化合物 4-6 的制备



0 °C, 氮气保护条件下, 化合物 4-5 (1.0 g, 2.48 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 加入氢氧化钠 (149 mg, 3.73 mmol, 60%), 搅拌 0.5 h, 加入(3-溴丙氧基)-叔丁基二甲基硅烷(1.88 g, 7.42 mmol), 升温至室温继续搅拌 8 h。体系中加入水(20 mL)淬灭, 加入正庚烷(30 mL)稀释, 分液, 有机相经水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得化合物 4-6, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

25 MS (ESI) m/z (M+Na)⁺ = 597.3

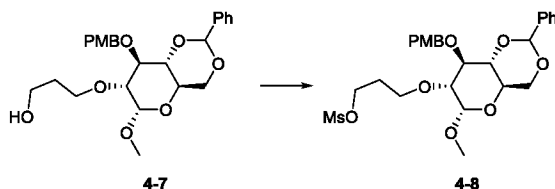
步骤 7: 化合物 4-7 的制备



氮气保护条件下, 化合物 4-6 (1.92 g, 3.34 mmol) 溶于 1.0 M 四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液(5 mL)中, 室温搅拌 1 h。体系减压浓缩除去溶剂, 加入水(20 mL), 过滤, 滤饼加入到甲醇(8 mL)和水(16 mL)的混合溶剂中打浆, 过滤, 滤饼干燥得 4-7, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

5 MS (ESI) m/z (M+Na)⁺ = 483.3

步骤 8: 化合物 4-8 的制备

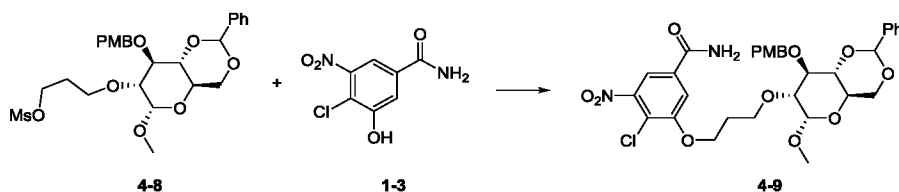


化合物 4-7 (2.0 g, 4.34 mmol) 溶于四氢呋喃(40 mL)中, 依次加入三乙胺(1.32 g, 13.0 mmol)、甲基磺酰氯(995 mg, 8.69 mmol), 室温下搅拌 2 h。体系加水(20 mL)淬灭, 经乙酸乙酯(40 mL)萃取, 有机相经饱和食盐水(40 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品 4-8。

10

MS (ESI) m/z (M+18)⁺ = 556.0

步骤 9: 化合物 4-9 的制备

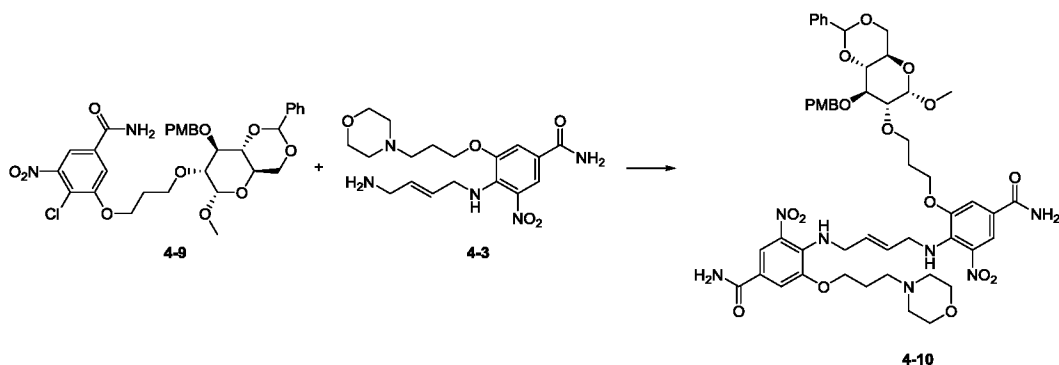


化合物 4-8 (2.5 g, 4.65 mmol) 和化合物 1-3 (1.08 g, 5.02 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺(30 mL)中, 加入碳酸钾(1.28 g, 9.3 mmol), 反应升温至 60 °C 搅拌 2 h。体系冷至室温, 加水(30 mL)淬灭, 经乙酸乙酯(60 mL)萃取, 有机相经饱和食盐水(40 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经快速硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1/0 ~ 4/1), 得化合物 4-9。

15

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 659.0

步骤 10: 化合物 4-10 的制备

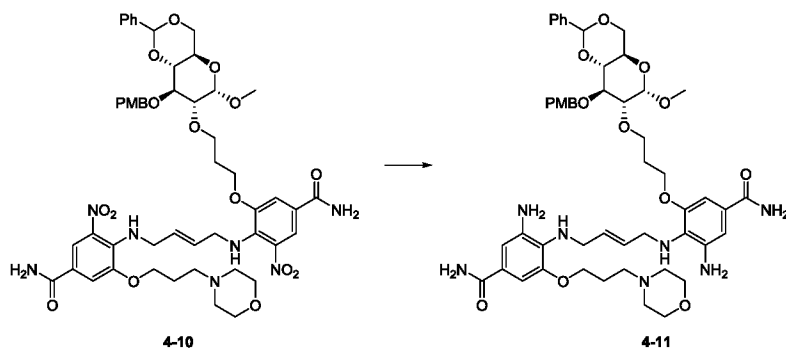


20

氮气保护条件下, 化合物 4-9 (400 mg, 0.61 mmol) 和化合物 4-3 (495 mg, 1.15 mmol) 溶于正丁醇(7 mL)中, 依次加入碳酸氢钠(107 mg, 1.27 mmol)、N,N-二异丙基乙胺(784 mg, 6.07 mmol), 反应微波加热至 140 °C 搅拌 4 h。体系冷却至室温, 减压浓缩除去溶剂, 粗品经快速硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 1/0 ~ 9/1), 得化合物 4-10。

25 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 1016.4

步骤 11: 化合物 4-11 的制备

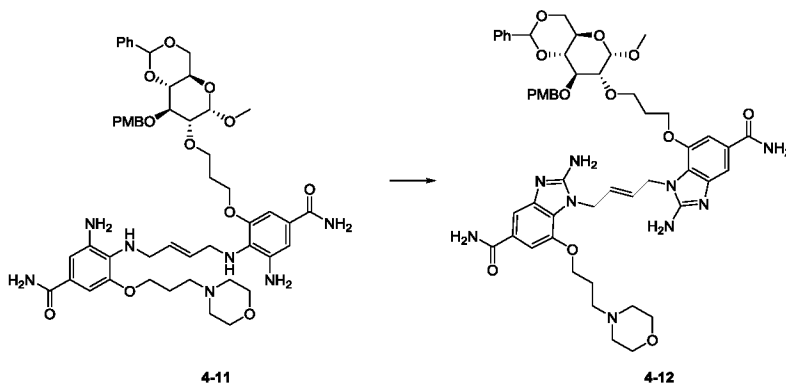


0℃条件下, 化合物 4-10 (195 mg, 0.192 mmol)和 28 %的氨水(997 mg, 7.68 mmol)溶于四氢呋喃/甲醇溶液(12 mL, 4/1 v/v)中, 加入连二亚硫酸钠(669 mg, 3.84 mmol)的水(3 mL)溶液, 0℃下搅拌 30 min。

- 5 升温至室温继续搅拌 2 h。体系中加入水(30 mL), 经乙酸乙酯(120 mL)萃取, 有机相经饱和食盐水(60 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经快速硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 1/0 ~ 4/1), 得化合物 4-11。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 956.4

步骤 12: 化合物 4-12 的制备

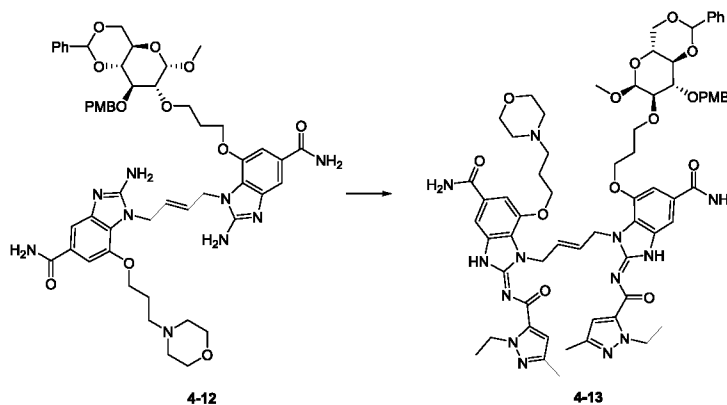


10

化合物 4-11 (40 mg, 0.04 mmol)溶于甲醇(10 mL)中, 加入溴化氰(4.2 mg, 0.04 mmol), 室温下搅拌 3 h, 减压浓缩除去溶剂, 得粗品 4-12。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 1006.4

步骤 13: 化合物 4-13 的制备



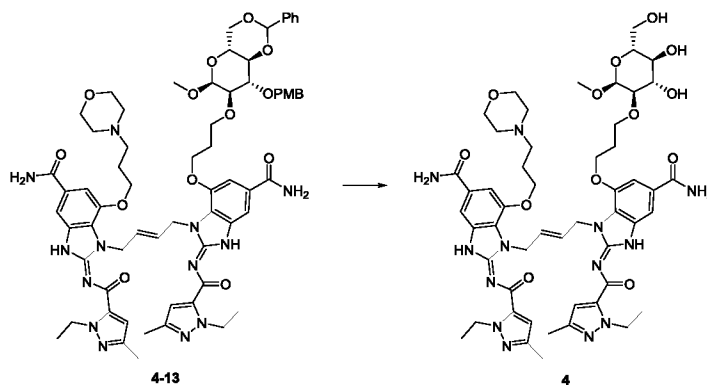
15

化合物 4-12 (53 mg, 0.053 mmol)溶于 N-甲基吡咯烷酮(3 mL)中, 依次加入 1-乙基-3-甲基吡唑-5-羧酸(49 mg, 0.32 mmol)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(25 mg, 0.13 mmol)、1-羟基苯并三唑(18 mg, 0.13 mol)和三乙胺(64 mg, 0.64 mmol), 室温下搅拌 42 h。体系加水(20 mL)淬灭, 经二氯甲烷(60 mL)萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经快速硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲

醇 (v/v) = 1/0 ~ 17/3), 得化合物 4-13。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 1278.6

步骤 14: 化合物 4 的制备



5 化合物 4-13 (10 mg, 0.008 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)中, 加入三氟乙酸(0.2 mL), 室温下搅拌 2 h。减压浓缩除去溶剂, 粗品经高效液相色谱纯化(分离条件: 色谱柱: Xtimate® C18 250*21.2 mm 10 μm; 流动相: [水(10 mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 流速: 30 mL/min), 得化合物 4(HPLC 保留时间 3.53 min)。

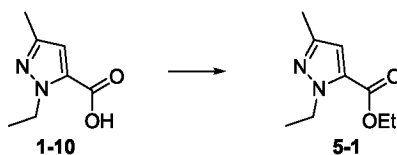
HPLC 分析: 色谱柱: Waters XBridge 4.6 * 100 mm, 3.5 μm; 流动相: [水(10 mM 碳酸氢铵)-乙腈]; B%: 5% - 95%, 7 min)

10 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 1070.4

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.81 (s, 2H), 7.95 (s, 2H), 7.66 – 7.61 (m, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.26 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.94 – 4.91 (s, 6H), 4.62 – 4.61 (m, 1H), 4.58 – 4.43 (m, 5H), 3.99 (s, 2H), 3.90 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.63 – 3.60 (m, 2H), 3.46 – 3.44 (m, 5H), 3.17 – 3.15 (m, 2H), 3.15 – 2.54 (m, 3H), 2.54 – 2.11 (m, 11H), 1.73 – 1.53 (m, 5H), 1.32 -1.26 (m, 6H)。

15 实施例 5: 化合物 5 的制备

步骤 1: 化合物 5-1 的制备

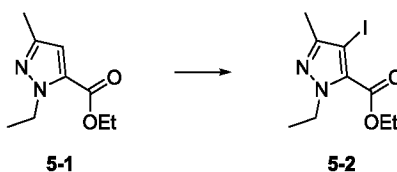


20 化合物 1-10 (10 g, 64.9 mmol)溶于二氯甲烷(80 mL)中, 依次加入草酰氯(16.5 g, 129.7 mmol, 11.0 mL)和 2 滴 N,N-二甲基甲酰胺, 室温下搅拌 2 h, 减压浓缩除去溶剂, 所得粗品溶于乙醇(80 g, 1.75 mol, 103 mL)中, 室温搅拌 1 h。体系减压浓缩, 加入乙酸乙酯(400 mL)溶解, 有机相经饱和食盐水(100 mL x 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品 5-1, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 183.0.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.59 (s, 1H), 4.53 - 4.49 (m, 2H), 4.39 - 4.22 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.47 - 1.28 (m, 6H)。

25 步骤 2: 化合物 5-2 的制备



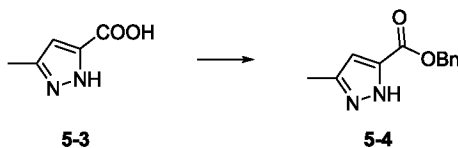
氮气保护条件下, 化合物 5-1 (10.9 g, 59.8 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(200 mL)中, 加入碘代丁二酰亚胺(16.0 g, 71.8 mmol), 反应升温至 90 °C 搅拌 72 h。体系冷至室温, 加入乙酸乙酯(400 mL)稀释, 有机相经饱和碘代硫酸钠溶液(100 mL x 2)、饱和食盐水(100 mL x 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤

液减压浓缩，粗品经快速硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1/0 ~ 7/3)，得化合物 5-2。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 308.9.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.53 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.66 - 1.38 (m, 6H).

5 步骤 3: 化合物 5-4 的制备

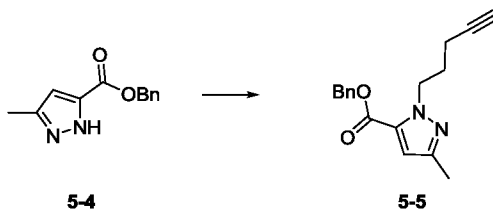


化合物 5-3 (20 g, 158.6 mmol)溶于二甲亚砜(800 mL)中，加入碳酸氢钾(19.1 g, 190.3 mmol)，搅拌 30 min，加入溴化苄(27.1 g, 158.6 mmol, 18.8 mL)，继续搅拌 4 h。体系中加入乙酸乙酯(1000 mL)稀释，有机相经饱和碳酸氢钠溶液(300 mL x 2)、饱和食盐水(300 mL x 2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经打浆纯化(石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 20/1, 120 mL)，得化合物 5-4。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 216.9.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.26 (br s, 1H), 8.23 - 7.95 (m, 5H), 7.91 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 2.98 (s, 3H).

步骤 4: 化合物 5-5 的制备

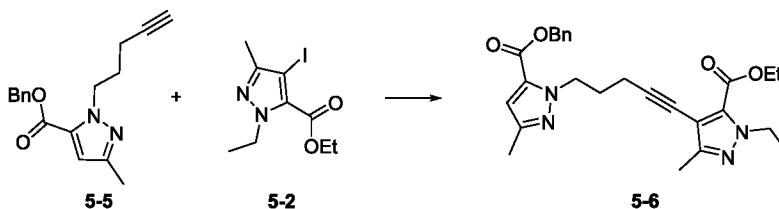


15 0 °C 条件下，偶氮二甲酸二异丙酯(11.2 g, 55.5 mmol, 11.0 mL)和三苯基膦(14.6 g, 55.5 mmol)溶于四氢呋喃(250 mL)中，搅拌 30 min，加入 4-戊炔-1-醇(4.67 g, 55.5 mmol)，继续搅拌 30 min，加入化合物 5-4 (10 g, 46.3 mmol)，反应升温至室温搅拌 16 h。体系经乙酸乙酯(500 mL)稀释，有机相依次经饱和碳酸氢钠溶液(100 mL x 2)、饱和食盐水(100 mL x 2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经快速硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1/0 ~ 7/3)，得化合物 5-5。

20 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 283.0.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.50 - 7.31 (m, 5H), 6.66 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.21 - 2.19 (m, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.96 (t, J = 2.4 Hz, 1H).

步骤 5: 化合物 5-6 的制备



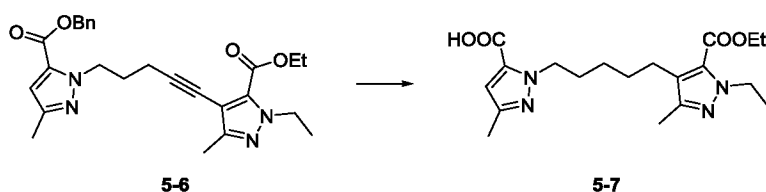
25 氮气保护条件下，化合物 5-5 (6 g, 21.3 mmol)和化合物(7.86 g, 25.5 mmol)溶于甲苯(60 mL)中，依次加入氯化亚铜(105 mg, 1.06 mmol)、三邻甲苯基膦钯(304 mg, 0.42 mmol)、1,10-邻菲咯啉(1.15 g, 6.38 mmol)和碳酸铯(13.9 g, 42.5 mmol)，反应于 100 °C 搅拌 16 h。体系经乙酸乙酯(500 mL)稀释，有机相依次经饱和饱和和食盐水(100 mL x 3)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经快速硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1/0 ~ 7/3)，得化合物 5-6。

30 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 463.1.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.50 - 7.33 (m, 5H), 6.66 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.64 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.55 - 4.43 (m, 2H), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.48 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H),

1.40 - 1.37 (m, 6H).

步骤 6: 化合物 5-7 的制备



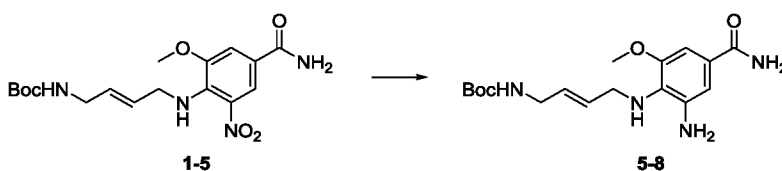
化合物 5-6 (7.2 g, 15.6 mmol) 溶于乙醇 (130 mL) 中, 加入钯炭 (740 mg, 10% 湿), 反应于氢气氛 (15 psi)

5 下搅拌 18 h。滤除催化剂, 减压浓缩除去溶剂得粗品 5-7, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 377.1.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.70 (s, 1H), 4.50 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (br t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.85 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.58 - 1.44 (m, 2H), 1.40 - 1.34 (m, 8H).

步骤 7: 化合物 5-8 的制备

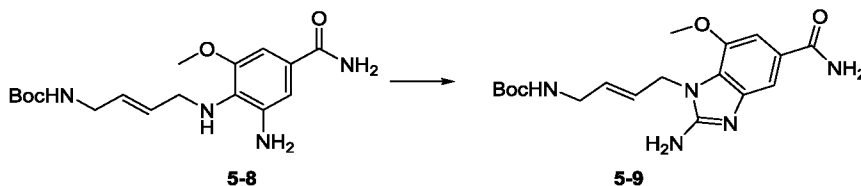


10

化合物 1-5 (3.5 g, 9.2 mmol) 溶于乙酸 (30 ml) 中, 加入锌粉 (3.01 g, 46.0 mmol), 反应升温至 40 °C 搅拌 4 h。体系冷至至室温, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 加入水 (5 ml) 溶解, 加入饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 7~8, 乙酸乙酯萃取 (600 mL) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经快速硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 1/0 ~ 23/2), 得化合物 5-8。

15 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 351.2

步骤 8: 化合物 5-9 的制备

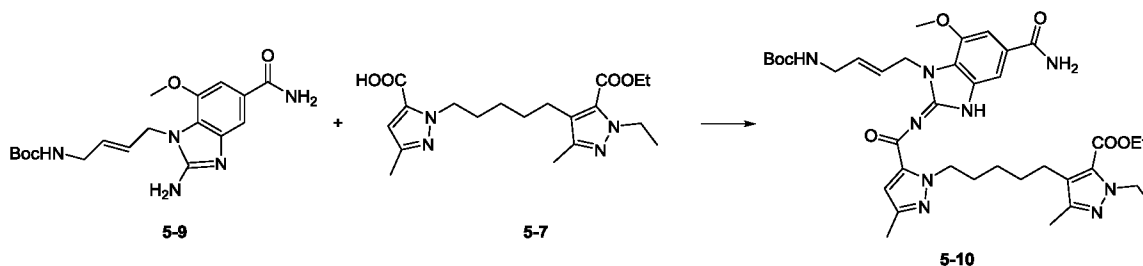


20

化合物 5-8 (2.08 g, 5.94 mmol) 溶于甲醇 (25 mL) 中, 加入溴化氰 (629 mg, 5.94 mmol)。室温下搅拌 62 h。过滤, 滤饼用石油醚 (100 mL) 打浆纯化, 过滤, 滤饼真空干燥, 得化粗品 5-9, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 376.2

步骤 9: 化合物 5-10 的制备



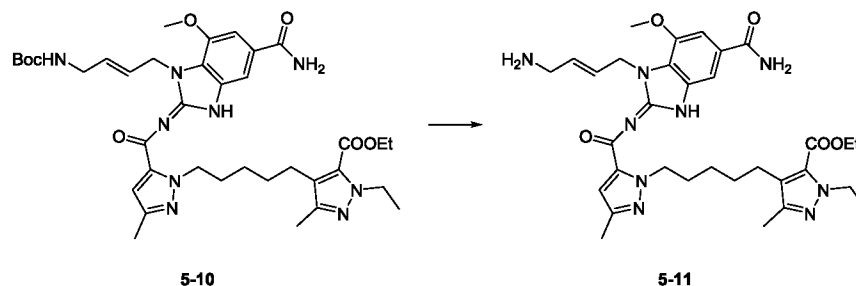
25

化合物 5-9 (2.3 g, 6.13 mmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (30 mL) 中, 依次加入化合物 5-7 (2.19 g, 5.82 mmol)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (1.75 g, 9.19 mmol)、1-羟基苯并三唑 (1.49 g, 11.0 mmol) 和三乙胺 (3.1 g, 30.6 mmol), 室温下搅拌 60 h。体系加入乙酸乙酯 (800 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (400 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经快速硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v)

= 1/0 ~ 93/7), 得化合物 5-10。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 734.6

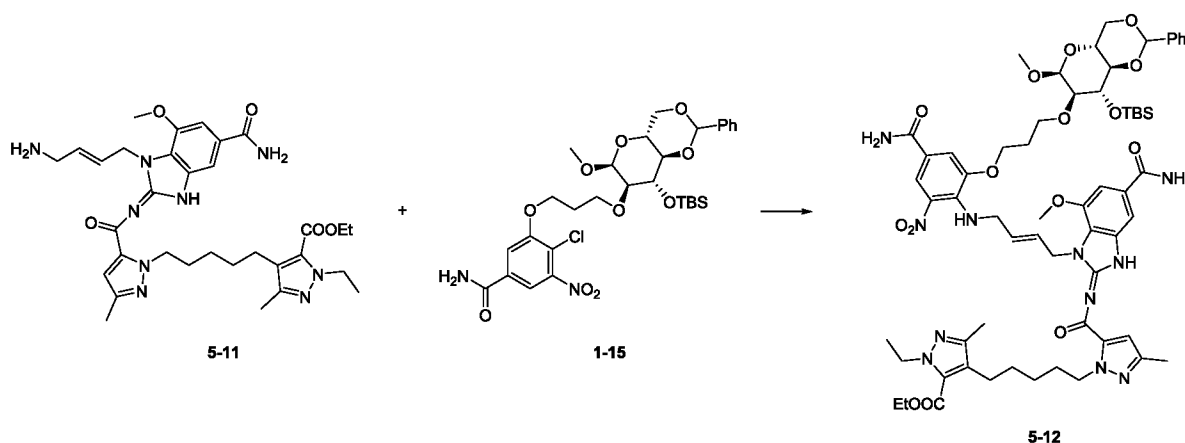
步骤 10: 化合物 5-11 的制备



5 化合物 5-10 (3.2 g, 4.36 mmol) 溶于甲醇 (20 mL) 中, 加入氯化氢的甲醇溶液 (10 mL, 4.0 mol/L), 室温下搅拌 2 h。减压浓缩除去溶剂, 得粗品 5-11。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 634.5

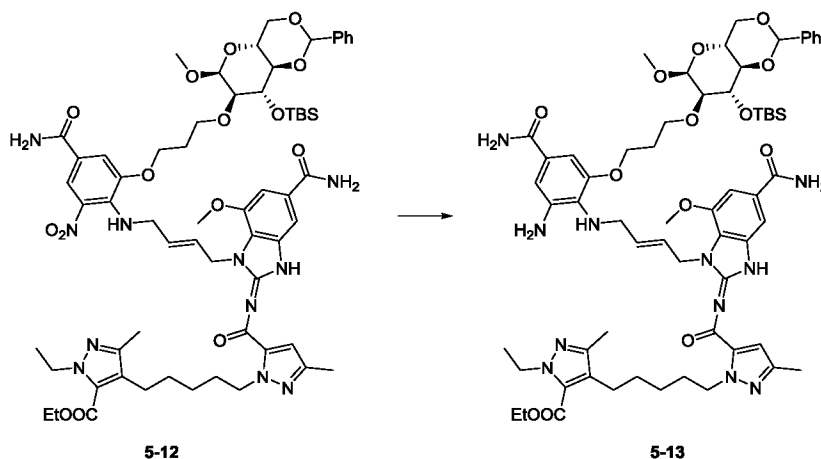
步骤 11: 化合物 5-12 的制备



10 氮气保护条件下, 化合物 1-5 (350 mg, 0.54 mmol) 和化合物 5-11 (646 mg, 0.96 mmol) 溶于正丁醇 (3.0 mL) 中, 依次加入碳酸氢钠 (86 mg, 1.02 mmol) 和 N, N-二异丙基乙胺 (693 mg, 5.36 mmol), 反应升温至 140 °C 微波反应 4 h。体系冷却至室温, 减压浓缩除去溶剂, 粗品经快速硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 1/0 ~ 9/1), 得化合物 5-12。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 1250.5

15 步骤 11: 化合物 5-13 的制备

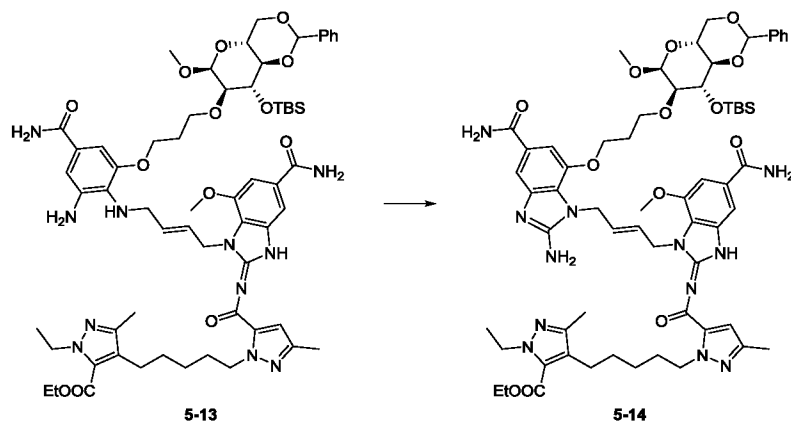


0 °C 条件下, 化合物 5-12 (1.02 g, 0.82 mmol) 溶于甲醇 (20 mL) 中, 依次加入连二亚硫酸钠 (1.71 g, 9.80 mmol) 的水 (4.0 mL) 溶液和 28 % 的氨水 (3.18 g, 24.5 mmol), 反应于室温下搅拌 3 h。体系中加入水 (50 mL),

经乙酸乙酯(200 mL)萃取,有机相经饱和食盐水(100 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,粗品经快速硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 1/0 ~ 9/1),得化合物 5-13。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 1220.8

步骤 12: 化合物 5-14 的制备

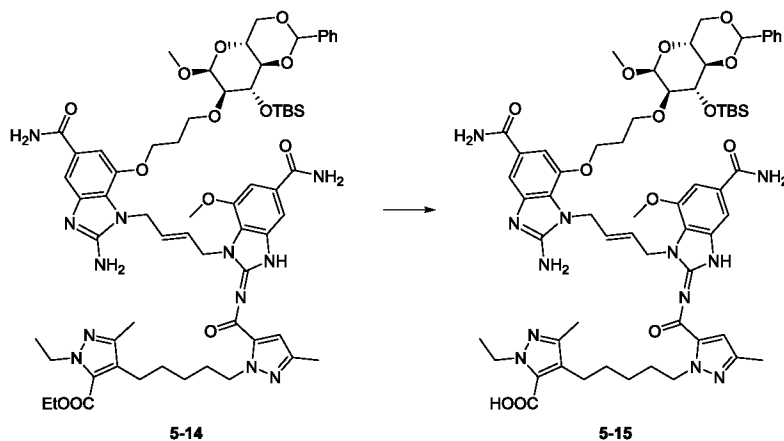


5

化合物 5-13 (445 mg, 0.36 mmol)溶于甲醇(15 mL)中,加入溴化氰(38.7 mg, 0.36 mmol)。室温下搅拌 16 h。减压浓缩除去溶剂,得粗品 5-14。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 1245.8

步骤 13: 化合物 5-15 的制备

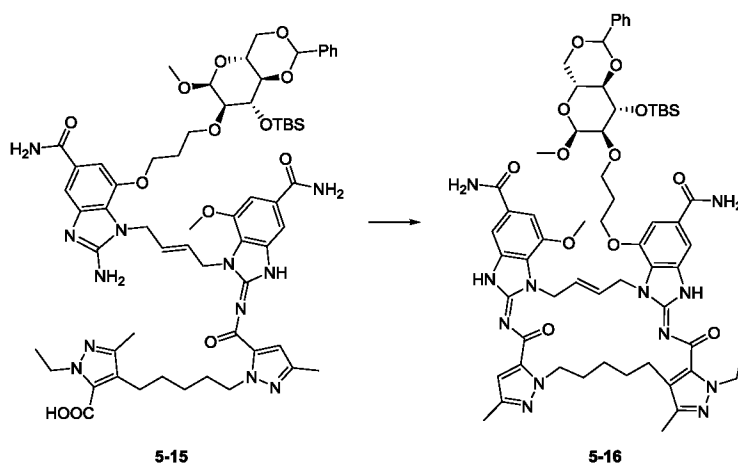


10

化合物 5-14 (339 mg, 0.27 mmol)溶于甲醇(6.0 mL)中,滴加氢氧化钠溶液(2.0 mL, 2.0 mol/L),室温下搅拌 16 h。体系用稀盐酸(1.0 mol/L)将 pH 调节至 5.0,经乙酸乙酯(90 mL)萃取,有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩得粗品 5-15。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 1217.8

15 步骤 14: 化合物 5-16 的制备



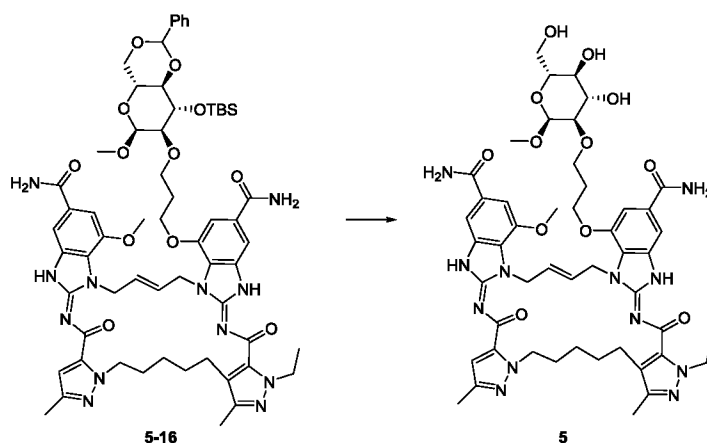
5-15

5-16

化合物 5-15 (307 mg, 0.25 mmol)溶于 N-甲基吡咯烷酮(12 mL)中, 依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(72.2 mg, 0.38 mmol)、1-羟基苯并三唑(61.3 mg, 0.45 mol)和三乙胺(128 mg, 1.26 mmol), 反应于室温下搅拌 24 h。体系减压浓缩除去溶剂, 粗品经快速硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 1/0 ~ 9/1), 得化合物 5-16。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 1200.2

步骤 15: 化合物 5 的制备



5-16

5

化合物 5-16 (207 mg, 0.17 mmol)溶于二氯甲烷(6 mL)中, 加入三氟乙酸(1.0 mL), 室温下搅拌 2 h。体系减压浓缩除去溶剂, 粗品经高效液相色谱纯化(分离条件: 色谱柱: Xtimate® C18 250 * 21.2 mm 10 μm; 流动相: [水(10 mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 流速: 30 mL/min), 得化合物 5 (HPLC 保留时间 3.74 min)。

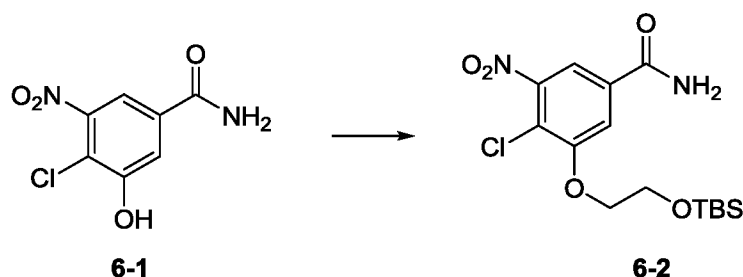
HPLC 分析: 色谱柱: Waters XBridge 4.6*100mm, 3.5μm; 流动相: [水(10 mM 碳酸氢铵)-乙腈]; B%: 5% - 95%, 7 min;

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 996.8

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.89 (s, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.66 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 7.45 - 7.24 (m, 4H), 6.50 (s, 1H), 5.68 - 5.66 (m, 2H), 4.96 - 4.81 (m, 6H), 4.64 - 4.63 (m, 3H), 4.46 - 4.42 (m, 3H), 3.99 (s, 2H), 3.48 - 3.41 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.08 - 2.95 (m, 2H), 2.71 - 2.69 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.76 - 1.74 (m, 6H), 1.49 - 1.47 (m, 4H), 1.33 - 1.27 (m, 6H)。

实施例 6: 化合物 6 的制备

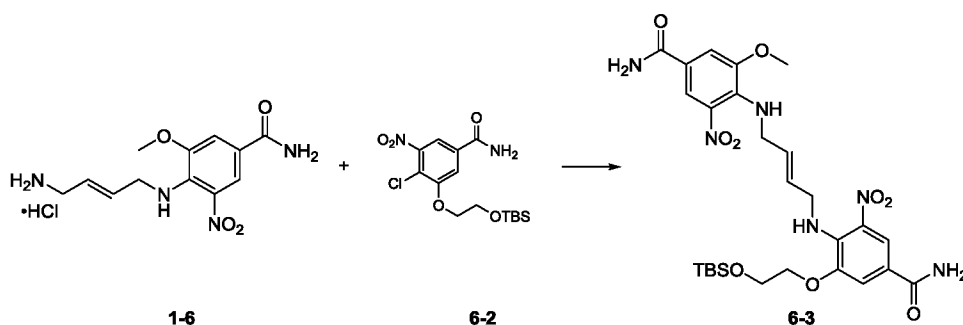
步骤 1: 化合物 6-1 的制备



5 氮气保护条件下，化合物 6-1 (2.9 g, 12.1 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(40 mL)中，依次加入 (2-溴乙氧基)-特丁基二甲基硅烷(2 g, 9.2 mmol)、碳酸钾(2.6 g, 18.5 mmol)，反应升温至 100 °C 搅拌 3 h。反应体系加入乙酸乙酯(50 mL)稀释，经水(30 mL x 3)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经快速硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0/1 ~ 2/5)，得化合物 6-2。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 375.1

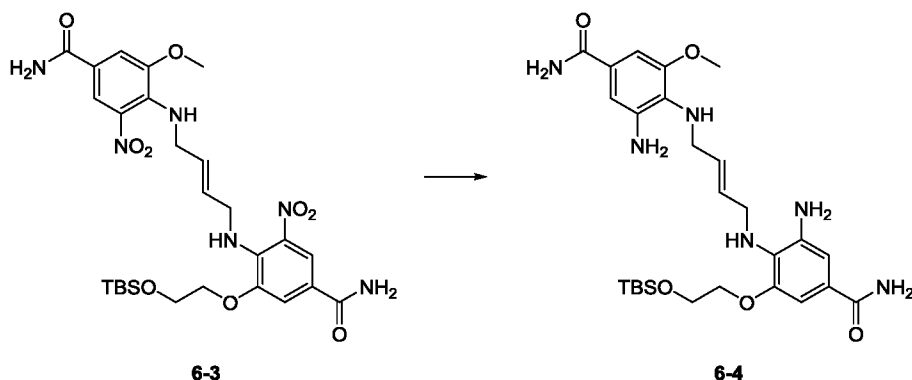
步骤 2: 化合物 6-3 的制备



10 化合物 1-6 (1.5 g, 4.7 mmol)溶于丁醇(25 mL)中，加入碳酸氢钠(1 g, 11.9 mmol)、二异丙基乙胺(4.5 mL, 25.84 mmol)，搅拌 10 min，然后加入化合物 6-2 (2.3 g, 6.1 mmol)，反应于封管中升温至 120 °C 搅拌 48 h。反应体系冷至室温，过滤，滤渣用乙醇(3 mL)洗涤，粗品于乙酸乙酯(10 mL)中搅拌 10 min，过滤，固体经乙酸乙酯(5 mL)、乙醇(2 mL)洗涤，真空干燥，得化合物 6-3，不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 619.3

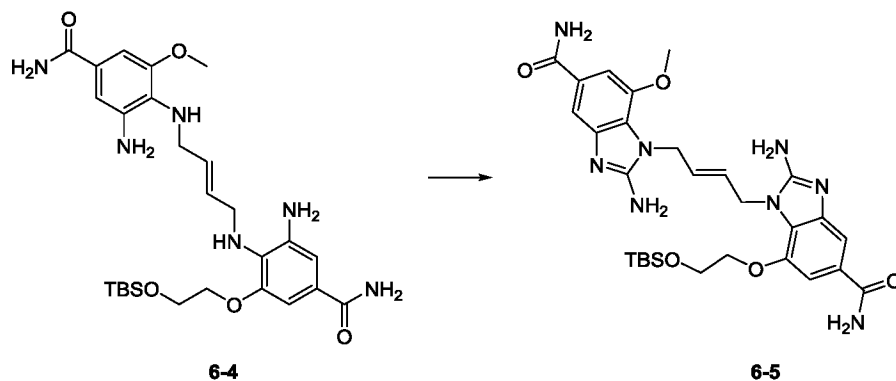
15 步骤 3: 化合物 6-4 的制备



20 0 °C 条件下，化合物 6-3 (1.93 g, 2.5 mmol)溶于甲醇(20 mL)和四氢呋喃(20 mL)中，依次加入连二亚硫酸钠(4.3 g, 24.6 mmol)的水(10.0 ml)溶液和 28 %的氨水(8.5 mL, 61.6 mmol)，反应于室温下搅拌 20 min。体系中加入水(100 mL)，经乙酸乙酯(50 mL x 5)萃取，合并有机相，经饱和食盐水(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得粗品 6-4，不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 559.4

步骤4: 化合物 6-5 的制备

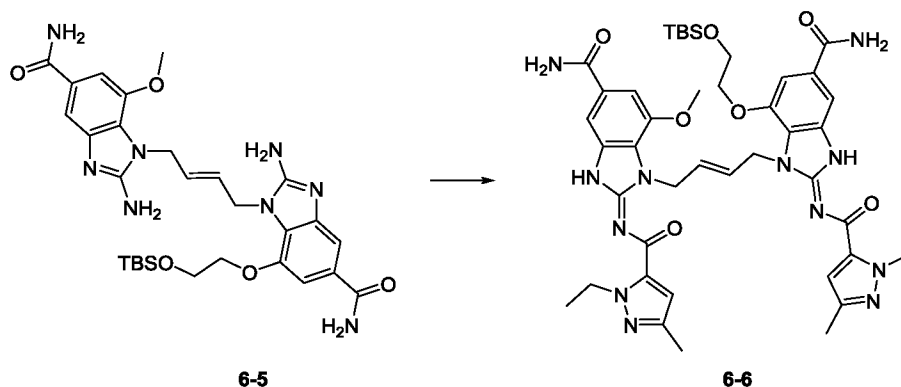


化合物 6-4 (1.9 g, 2.9 mmol)溶于甲醇(100 mL)中, 加入溴化氰(1.5 g, 14.2 mmol)。15 °C条件下搅拌 2 h。体系过滤, 收集固体, 经甲醇/乙酸乙酯(v/v = 1: 1, 5 mL x 4)洗涤, 得粗品 6-5, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 609.4

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.72 (br s, 4H), 8.13 (br s, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 4H), 5.98 - 5.69 (m, 2H), 5.03 - 4.81 (m, 4H), 4.17 - 4.08 (m, 2H), 3.82 - 3.71 (m, 5H), 0.84 - 0.76 (m, 9H), -0.01 - -0.08 (m, 6H).

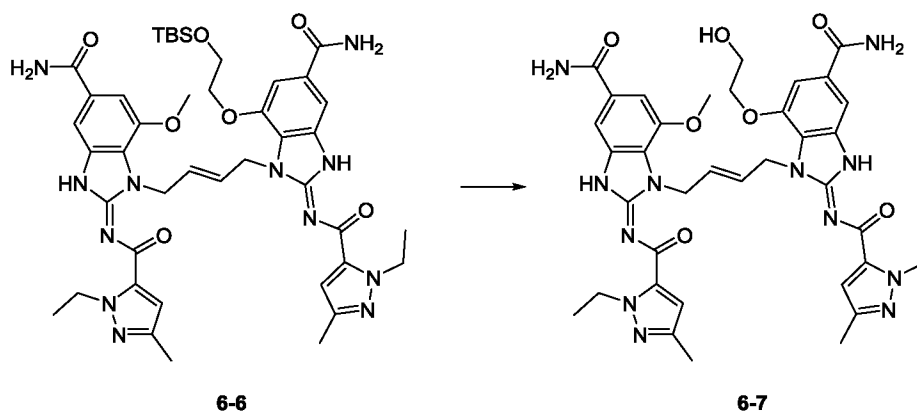
10 步骤5: 化合物 6-6 的制备



化合物 6-5 (1.1 g, 7.2 mmol)溶于 N, N-二甲基甲酰胺(15 mL)中, 加入三乙胺(1.2 mL, 8.9 mmol)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(2.8 g, 7.2 mmol), 搅拌 1 h, 加入 1-乙基-3-甲基吡唑-5-羧酸(1.25 g, 1.8 mmol), 继续搅拌 12 h。体系加氢氧化钠水溶液(5 M, 10 mL, 50 mmol)淬灭, 搅拌 3 h, 减压浓缩除去溶剂, 加入乙酸乙酯(50 mL)和水(50 mL), 滤除固体, 有机相经水(15 mL x 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经快速硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 1/0 ~ 5/1), 得化合物 6-6。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 881.4

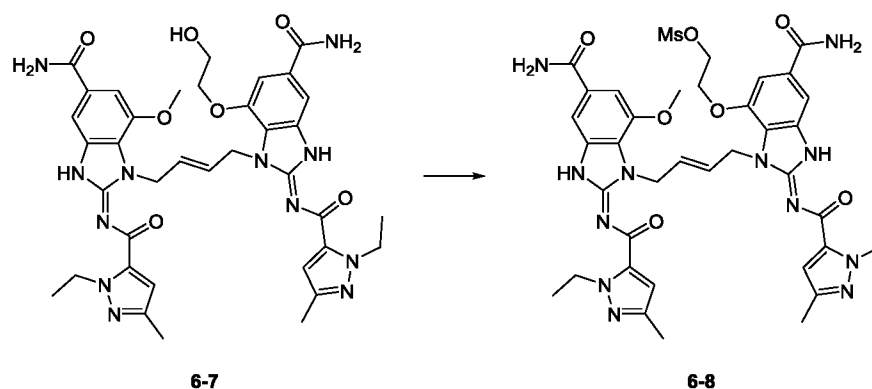
步骤6: 化合物 6-7 的制备



化合物 6-6 (0.4 g, 454 μmol)溶于四氢呋喃(3 mL)中, 加入四丁基氟化铵(1 M 的四氢呋喃溶液, 1.6 mL, 1.6 mmol)和乙酸(0.1 mL, 1.8 mmol)。15 $^{\circ}\text{C}$ 条件下搅拌 18 h。体系过滤, 收集固体, 经乙酸乙酯(3 mL x 3)洗涤, 得粗品 6-7, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

5 **MS (ESI) m/z (M+H) $^{+}$ = 767.3**

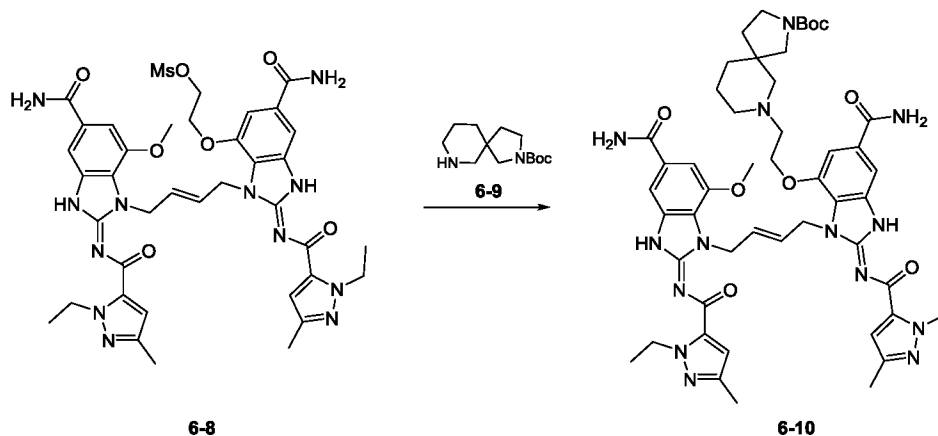
步骤 7: 化合物 6-8 的制备



化合物 6-7 (265 mg, 345.6 μmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(15 mL)和四氢呋喃(15 mL)中, 加入三乙胺 (150 μL , 1.1 mmol), 搅拌 10 min, 继续加入甲磺酰氯(80 μL , 1.0 mmol), 反应于 15 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 2 h。反应体系加入水(80 mL)淬灭, 经二氯甲烷/甲醇(v/v = 10: 1, 30 mL x 4)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经乙腈/异丙醚(v/v = 1/1, 6 mL)打浆纯化, 得化合物 6-8。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 - 7.89 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 17.4$ Hz, 2H), 7.42 - 7.27 (m, 4H), 6.49 (d, $J = 16.6$ Hz, 2H), 5.87 - 5.75 (m, 2H), 5.11 - 4.86 (m, 4H), 4.55 - 4.41 (m, 8H), 4.35 - 4.29 (m, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.10 - 2.07 (m, 6H), 1.28 - 1.21 (m, 6H).

15 步骤 8: 化合物 6-10 的制备



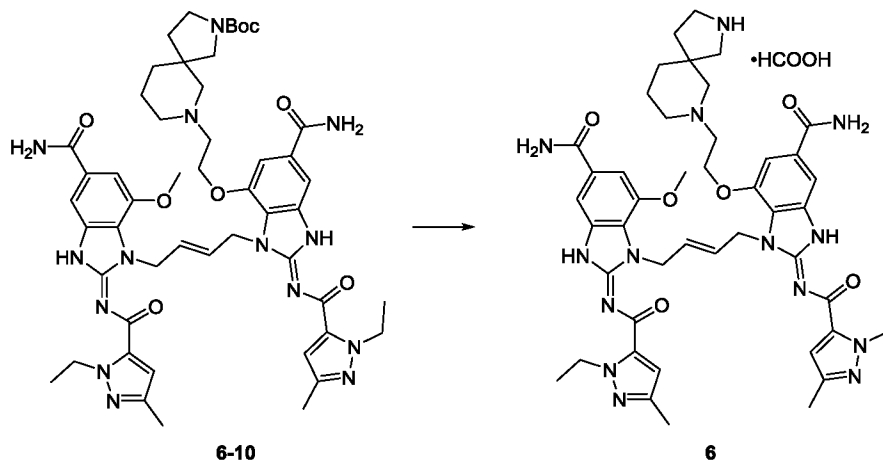
化合物 6-8 (110 mg, 130.2 μmol)溶于乙腈(5 mL)中, 加入碳酸钾(84.6 mg, 612.2 μmol)、碘化钾(42.3 mg, 254.9 μmol)和化合物 6-9 (143.9 mg, 598.5 μmol), 反应升温至 60 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 h, 然后升温至 80 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 8 h。反应体系冷至室温, 加入乙酸乙酯(30 mL)和水(30 mL), 分液, 水相经乙酸乙酯(30 mL x 3)萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得粗品 6-10, 不经进一步纯化直接用于下一步

5

反应。

MS (ESI) m/z (M+H) $^{+}$ = 989.5

步骤 9: 化合物 6 的制备



化合物 6-10 (0.2 g, 202.2 μmol)溶于乙酸乙酯(5 mL)中, 加入氯化氢的乙酸乙酯溶液(4 M, 8 mL, 32 mmol), 室温下搅拌 1.5 h。体系减压浓缩除去溶剂, 粗品经高效液相色谱纯化(分离条件: 色谱柱: Xtimate[®] C18 150 x 40 mm x 10 μm ; 流动相: [水(0.225 %三氟乙酸溶液)-乙腈], B %: 10 % - 40 %; 流速: 30 mL/min), 得化合物 5 (HPLC 保留时间 8.22 min)。

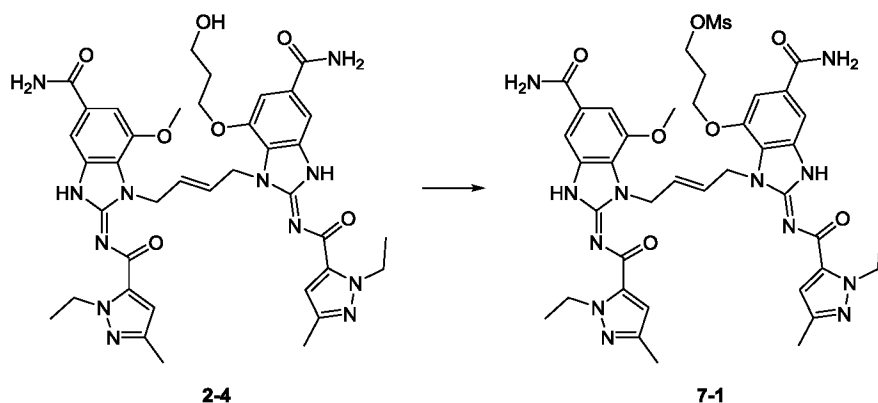
HPLC 分析: 色谱柱: YMCpack-ODS AQ 150 * 4.6 MM 5 μm ; 流动相: [水(0.225 %三氟乙酸溶液)-乙腈]; B%: 5% - 95%)

15 **MS (ESI) m/z (M+H) $^{+}$ = 889.2**

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.89 - 5.78 (m, 2H), 5.02 - 4.95 (m, 4H), 4.66 - 4.51 (m, 4H), 4.03 - 3.90 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 3.00 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.52 - 2.35 (m, 3H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.16 - 1.98 (m, 2H), 1.90 - 1.69 (m, 2H), 1.61 - 1.39 (m, 4H), 1.39 - 1.27 (m, 6H).

20 实施例 6: 化合物 7 的制备

步骤 1: 化合物 7-1 的制备

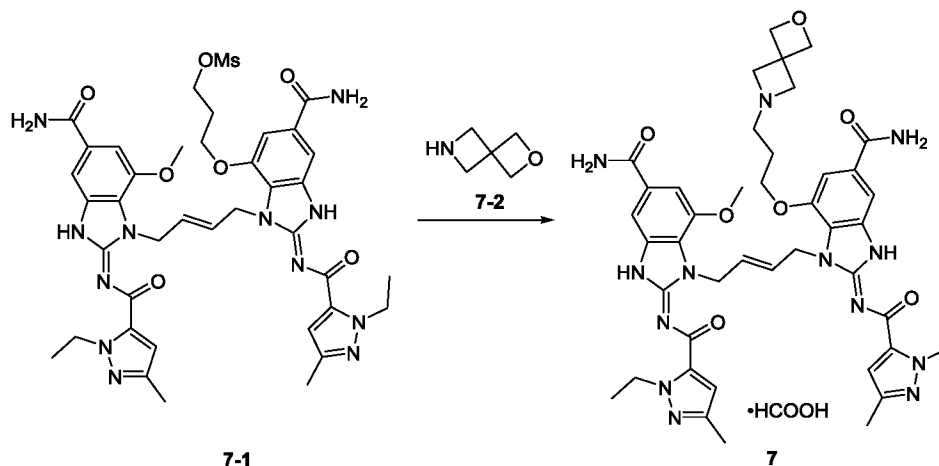


化合物 2-4 (100 mg, 128.07 μmol)溶于四氢呋喃(15 mL)中, 加入三乙胺(155 mg, 1.54 mmol, 214 μL),

甲磺酰氯(147 mg, 1.28 mmol, 99 μ L), 反应于 15 $^{\circ}$ C 搅拌 1 h。反应体系加入水(0.5 mL)淬灭, 减压浓缩除去溶剂, 残渣溶于水(10 mL)中, 经二氯甲烷/甲醇(v/v = 10: 1, 50 mL x 4)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经乙酸乙酯(3 mL)打浆纯化, 得化合物 7-1。

MS (ESI) m/z (M+H) $^{+}$ = 859.4.

5 步骤 2: 化合物 7-2 的制备



化合物 7-1 (60 mg, 69.86 μ mol)溶于乙腈(1 mL)中, 加入化合物 7-2 (80 mg, 419.13 μ mol)、碳酸钾(77 mg, 558.84 μ mol)、碘化钾(1 mg, 6.99 μ mol), 反应升温至 50 $^{\circ}$ C 搅拌 1 h, 然后升温至 60 $^{\circ}$ C 搅拌 2 h。反应体系冷至室温, 滤除固体, 滤液加水(30 mL)稀释, 经乙酸乙酯(50 mL x 3)和二氯甲烷/甲醇(v/v = 10: 1, 50 mL x 3)萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经高效液相色谱纯化(分离条件: 色谱柱: Boston Green ODS 150 * 30 mm * 5 μ m; 流动相: [水(0.2%三氟乙酸溶液)-乙腈], B%: 18% - 48%; 流速: 35 mL/min), 得化合物 5 (HPLC 保留时间 7.00 min)。

HPLC 分析: 色谱柱: YMCpack-ODS AQ 150 * 4.6 MM 5 μ m; 流动相: [水(0.225%三氟乙酸溶液)-乙腈]; B%: 5% - 95%)

15 **MS (ESI) m/z (M+H) $^{+}$ = 781.3.**

1 H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 8.46 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.99 (s, 4H), 4.68 (s, 4H), 4.66 - 4.54 (m, 4H), 3.96 - 3.80 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.46 (s, 4H), 2.63 - 2.48 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.64 - 1.49 (m, 2H), 1.41 - 1.23 (m, 6H).

实验例 1: STING 体外结合测试实验

20 荧光偏振测试法 (fluorescence polarization assay, FP assay) 被用于检测化合物对人 STING 蛋白的亲合力。反应体系中有一定量的荧光素标记的 c-di-GMP 和不同浓度的待测化合物, 当加入重组人 STING 的 C 端蛋白, 两种小分子与蛋白竞争性结合。结合态的荧光素标记的 c-di-GMP 在液相中转动较慢, 此时检测到的荧光偏振程度也较高。荧光偏振程度与待测化合物浓度, 亲合力呈反比关系。我们通过检测反应系中偏振光的大小, 就可以精确地得知待测化合物对人 STING 的亲合力。

25 实验中用到的可溶性人 STING 蛋白序列是截取自人野生型内质网结合蛋白 STING 的 C 端部分, 从 140 氨基酸至 379 氨基酸。人 STING 蛋白有多种序列差异的等位基因, 不同等位基因对 CDN 亲合力不同(Yi, et. al., "Single Nucleotide Polymorphisms of Human STING can affect innate immune response to cyclic dinucleotides" PLOS ONE. 2013, 8(10), e77846)。野生型 STING 序列 (G230, R232, R293) 约占了总体的 57.9%。重组 STING 蛋白的 N 端是 6His-SUMO 序列, 以利于蛋白正确折叠及纯化, 经蛋白酶切除, C 端 STING 用于 FP 测试。

30 FP 测试使用 384 孔板, 在每孔 10 μ L 反应体系中加入有终浓度 30nM 的荧光素标记的 c-di-GMP, 10 μ M 的人 STING 蛋白, 和不同浓度的参照化合物或待测化合物。1000g 离心 1 分钟, 室温避光孵育 30 分钟,

用 Envision 读板。

如上所述的 STING 体外结合测定实验结果如表 1 所示。

表 1

化合物编号	FP 亲和力测试 IC ₅₀ (μM)
ML RR-S2 CDA (ADU-S100)	4.2
化合物 1	0.4
化合物 2	1.7
化合物 3	3.7
化合物 4	1.6
化合物 5	1.5
化合物 6	2.2
化合物 7	3.8

结论：在 FP 亲和力测试中，本发明化合物显示了高于内源性 2'3'-cGAMP 的对人野生型 STING 蛋白的亲和力。

实验例 2：THP-dual 体外结合测试实验

测试所用 THP1-Dual™ 细胞(InvivoGen 目录代码：thpd-nfis)，是通过在人单核细胞系 THP1 中稳定整合两个诱导型报告基因构建。分泌型胚胎碱性磷酸酶 (SEAP) 报告基因的启动子序列组成包括一个 IFN-β 的基本启动子和上游的 5 个拷贝的 NF-κB 共表达转录应答元件(NF-κB consensus transcriptional response element) 和 3 个拷贝的 c-Rel 结合位点。分泌性萤光素酶 (Lucia) 报告基因由 5 个干扰素刺激反应元件 (interferon (IFN)-stimulated response elements) 和一个 ISG54 的基本启动子驱动。从而使得同时研究 STING 的两个主要下游信号传导途径成为可能：通过检测 SEAP 活性研究 NFκB 途径；和通过评估 Lucia 萤光素酶的活性研究 IRF 途径。

向 96 孔板的每个孔添加 20μL 参照或待测化合物，随后添加 180μl 含 THP1-Dual™ 细胞的无 FBS 的 RPMI-1640 培养液液(大约 90,000 个细胞 / 孔)。将平板在 37 °C 在 5%CO₂ 下孵育 30 分钟后，1000rpm 离心 10 分钟，弃上清，用 200μl/孔 RPMI-1640 洗两次，添加 200μl/孔 RPMI-1640 培养 18 小时。使用根据制造商的说明制备及使用的 QUANTI-Luc™ 定量 IFN-α / β 的活性。

如上所述的 THP-dual 体外结合测定结果如表 2 所示。

表 2

化合物编号	EC ₅₀ (μM)
ML RR-S2 CDA (ADU-S100)	18.2
化合物 1	0.021
化合物 2	0.008
化合物 3	0.04
化合物 4	0.52
化合物 5	0.06
化合物 6	2.10
化合物 7	0.08

结论：在人单核细胞系 THP-1 中，本发明化合物具有很强的促 β 干扰素激活的能力。

实验例 3：药效评价实验

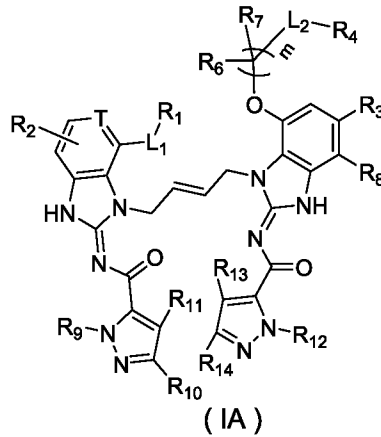
本实验通过 CT-26 结肠癌同系小鼠模型进行化合物药效评价。将 3E5 个 CT-26 结肠癌细胞(ATCC-

CRL-2638) 接种于 6-8 周龄的 Balb/C 小鼠 (上海灵畅生物) 皮下, 当肿瘤体积达到 100mm^3 后随机分组, 每组 6 只。分组后的第 1 天进行瘤内给药。化合物 1 每组的给药剂量分别为 $1\ \mu\text{g}$ 每只小鼠, $0.1\ \mu\text{g}$ 每只小鼠和 $0.01\ \mu\text{g}$ 每只小鼠。开始给药后进行肿瘤体积的测量, 一周三次。肿瘤体积的计算公式为: $V = 0.5a \times b^2$, a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。每个点为肿瘤体积的平均值和标准误 (SEM)。对
5 对照组 (生理盐水) 与给药组的组间差异采用 two-way ANOVA 进行统计学分析 (第 15 天的统计学差异如, Prism8, **** $p < 0.0001$)。

结论: 与对照组相比, 给药组小鼠肿瘤增长速度明显变慢。化合物 1 对小鼠肿瘤生长的抑制作用呈现出剂量依赖性。

权利要求

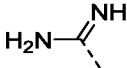
1.式(I A)所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,



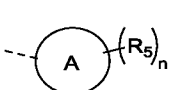
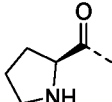
其中,


5 L₁选自-O-、-NH-和单键;

R₁选自H和C₁₋₆烷基,所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个R取代;

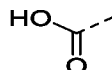
R₂、R₃分别独立地选自H、、、C₃₋₆环烷基、5~6元杂环烷基和5~6元杂芳基,所述C₃₋₆环烷基、5~6元杂环烷基或5~6元杂芳基任选被1、2或3个R取代;

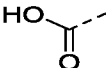
L₂选自单键、-O-、-S-、-NH-和-NHC(=O)-;

10 R₄选自、和C₁₋₆烷基-C(=O)-,所述C₁₋₆烷基-C(=O)-任选被1、2或3个R取代;
环A选自4~10元杂环烷基和C₃₋₁₀环烷基;
n选自0、1、2、3、4、5和6;
m选自1、2、3、4、5和6;

15 R₅分别独立地选自卤素、N₃、OH、SH、NH₂、CN、、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷氨基和5~6元杂环烷基-L₃-;所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基或C₁₋₆烷氨基任选被1、2或3个R取代,所述5~6元杂环烷基-L₃-任选被1、2、3或4个R取代;

L₃选自-O-、-S-、-NH-和-CH₂-;

R₆、R₇分别独立地选自H、卤素、N₃、OH、SH、NH₂、CN、、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基和C₁₋₆烷氨基,所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基或C₁₋₆烷氨基任选被1、2或3个R取代;

20 R₈选自H、卤素、N₃、OH、SH、NH₂、CN、和C₁₋₆烷基,所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个R取代;



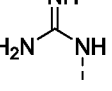
或者,R₃与R₈连接在一起,形成一个5~6元杂环;

R₉、R₁₂分别独立地选自H和C₁₋₆烷基,所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个R取代;

25 R₁₀、R₁₁、R₁₃、R₁₄分别独立地选自H、卤素、N₃、OH、SH、NH₂、CN和C₁₋₆烷基,所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个R取代;

或者,R₉与R₁₃连接在一起,形成一个含3~7个碳原子的碳链;

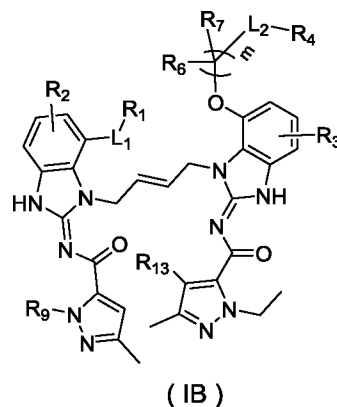
T 选自 N 或 CH;

R 分别独立地选自 H、卤素、N₃、OH、SH、NH₂、CN、、、、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷氨基、5~6元杂环烷基、苯基和5~10元杂芳基，所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷氨基、5~6元杂环烷基、苯基或5~10元杂芳基任选被1、2或3个R'取代;

5 R'选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂和CH₃;

所述5~6元杂环烷基、5~6元杂芳基、5~10元杂环烷基或5~10元杂芳基包含1、2或3个独立选自-O-、-NH-、-S-和N的杂原子或杂原子团。



2.根据权利要求1所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其选自



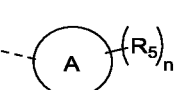
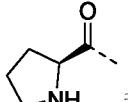
10 其中,

L₁选自-O-、-NH-和单键;

R₁选自 H 和 C₁₋₆烷基, 所述 C₁₋₆烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R₂、R₃ 分别独立地选自 H、、、C₃₋₆环烷基、5~6元杂环烷基和5~6元杂芳基, 所述C₃₋₆环烷基、5~6元杂环烷基或5~6元杂芳基任选被1、2或3个R取代;


15 L₂选自单键、-O-、-S-、-NH-和-NHC(=O)-;

R₄选自 、 和 C₁₋₆烷基-C(=O)-, 所述 C₁₋₆烷基-C(=O)-任选被 1、2 或 3 个 R 取代;


环 A 选自 5~10 元杂环烷基和 C₃₋₁₀环烷基;

n 选自 0、1、2、3、4、5 和 6;

20 m 选自 1、2、3、4、5 和 6;

R₅分别独立地选自卤素、N₃、OH、SH、NH₂、CN、、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷氨基和5~6元杂环烷基-L₃-; 所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷氨基任选被1、2或3个R取代, 所述5~6元杂环烷基-L₃-任选被1、2、3或4个R取代;

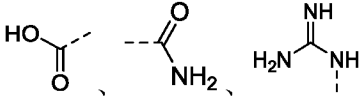
L₃选自-O-、-S-、-NH-和-CH₂-;

25 R₆、R₇分别独立地选自 H、卤素、N₃、OH、SH、NH₂、CN、、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基和 C₁₋₆烷氨基, 所述 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基或 C₁₋₆烷氨基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R₉分别独立地选自H和C₁₋₆烷基,所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个R取代;

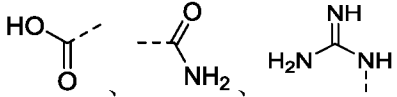
R₁₃分别独立地选自H、卤素、N₃、OH、SH、NH₂、CN和C₁₋₆烷基,所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个R取代;

或者,R₉与R₁₃连接在一起,形成一个含3~7个碳原子的碳链;

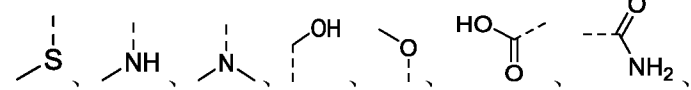
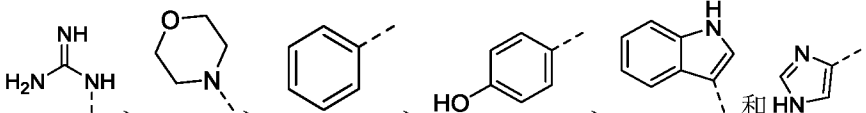

- 5 R分别独立地选自H、卤素、N₃、OH、SH、NH₂、CN、、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷氨基、5~6元杂环烷基、苯基和5~10元杂芳基,所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷氨基、5~6元杂环烷基、苯基或5~10元杂芳基任选被1、2或3个R'取代; R'选自H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂和CH₃;

所述5~6元杂环烷基、5~6元杂芳基、5~10元杂环烷基或5~10元杂芳基包含1、2或3个独立选自-O-、-NH-、-S-和N的杂原子或杂原子团。

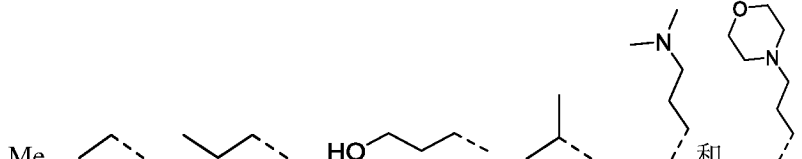
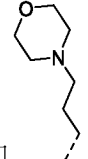
3.根据权利要求1或2所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,其中,R分别独立地选自H、


卤素、N₃、OH、SH、NH₂、CN、、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基、C₁₋₃烷氨基、吗啉基、苯基、咪唑基和吡咪基,所述C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基、C₁₋₃烷氨基、吗啉基、苯基、咪唑基或吡咪基任选被1、2或3个R'取代。

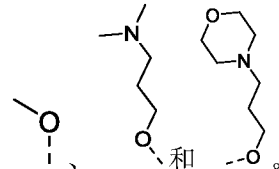
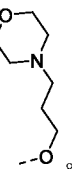
15 4.根据权利要求3所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,其中,R分别独立地选自H、F、

Cl、Br、I、N₃、OH、SH、NH₂、CN、Me、、和。

5.根据权利要求1或2任意一项所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,其中,R₁选自H、


和。

20 6.根据权利要求5所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,其中,结构单元选自H、

和。

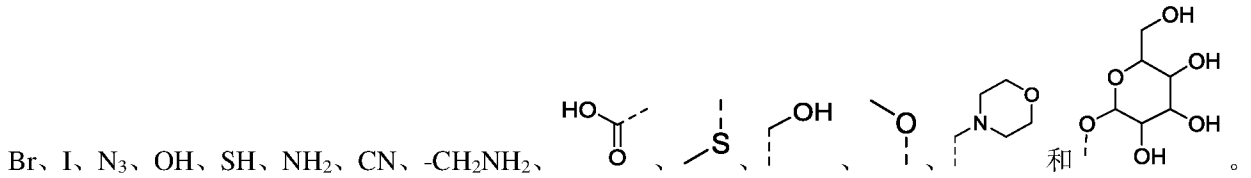
7.根据权利要求1或2所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,其中,环A选自四氢-2H-吡喃基、四氢呋喃基、吗啉基、2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷基和2-氧杂6-氮杂螺[3.3]庚烷基。

8.根据权利要求1或2所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,其中,R₅分别独立地选自卤

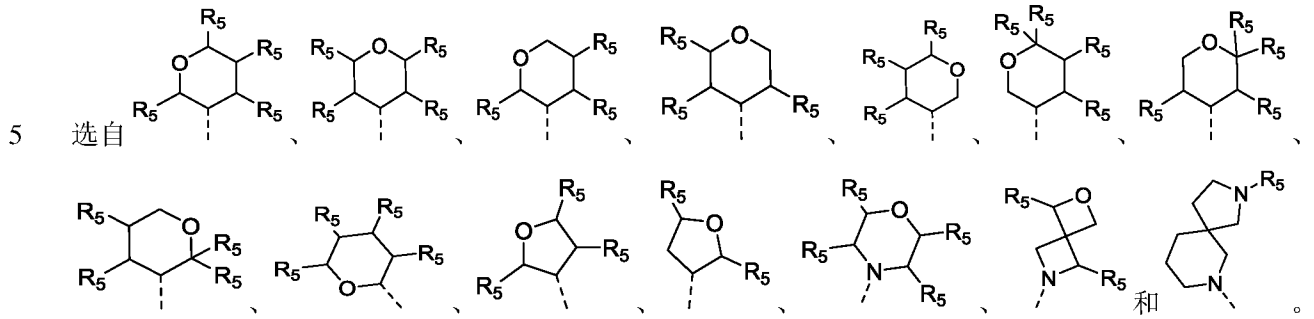
25 素、N₃、OH、SH、NH₂、CN、、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基、C₁₋₃烷氨基、吗啉基-L₃-和四氢-2H-吡喃基-L₃-,所述C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基或C₁₋₃烷氨基任选被1、2或3个R取

代，所述吗啉基-L₃-或四氢-2H-吡喃基-L₃-任选被 1、2、3 或 4 个 R 取代。

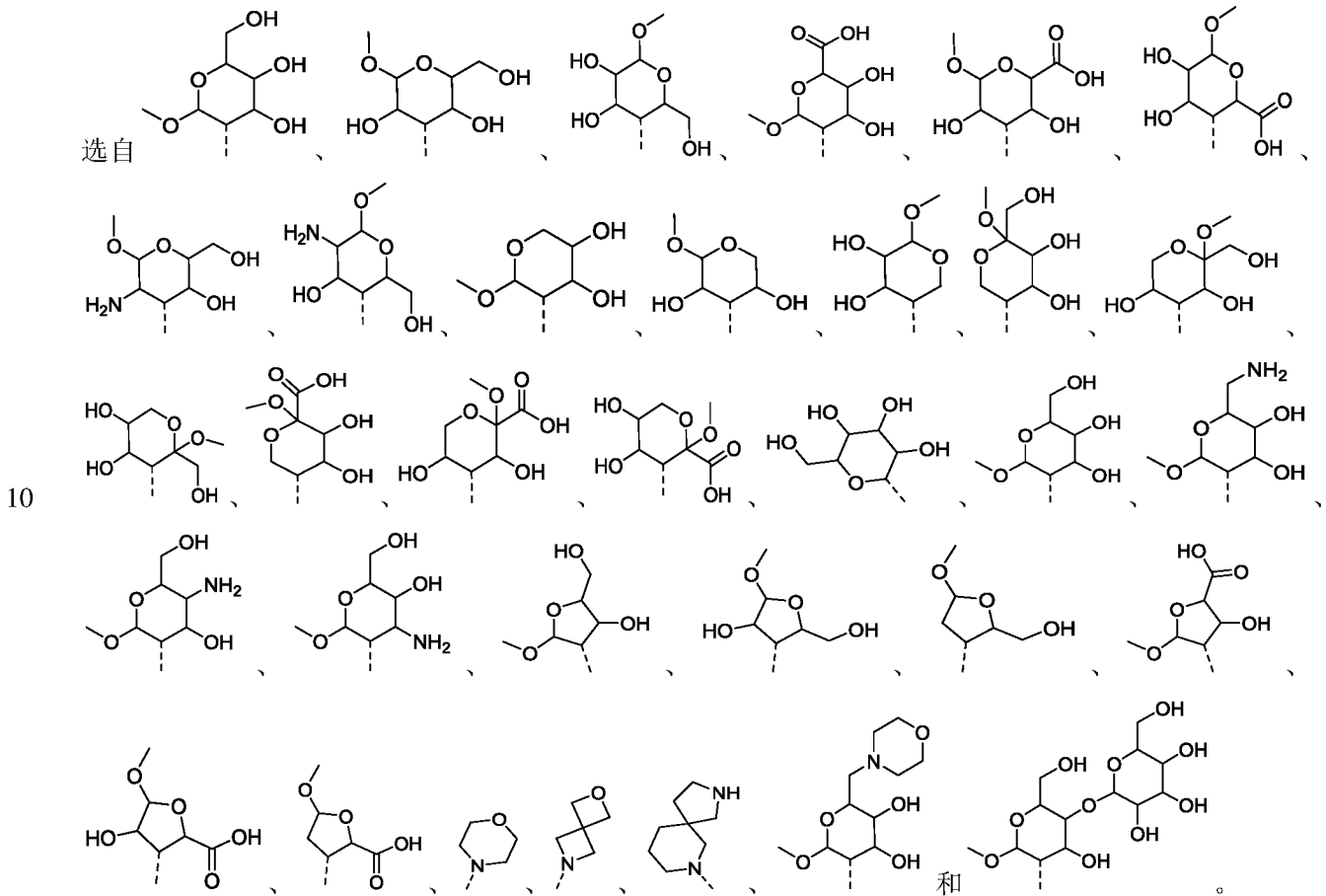
9. 根据权利要求 8 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其中，R₅ 分别独立地选自 F、Cl、



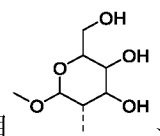
10. 根据权利要求 9 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其中，结构单元

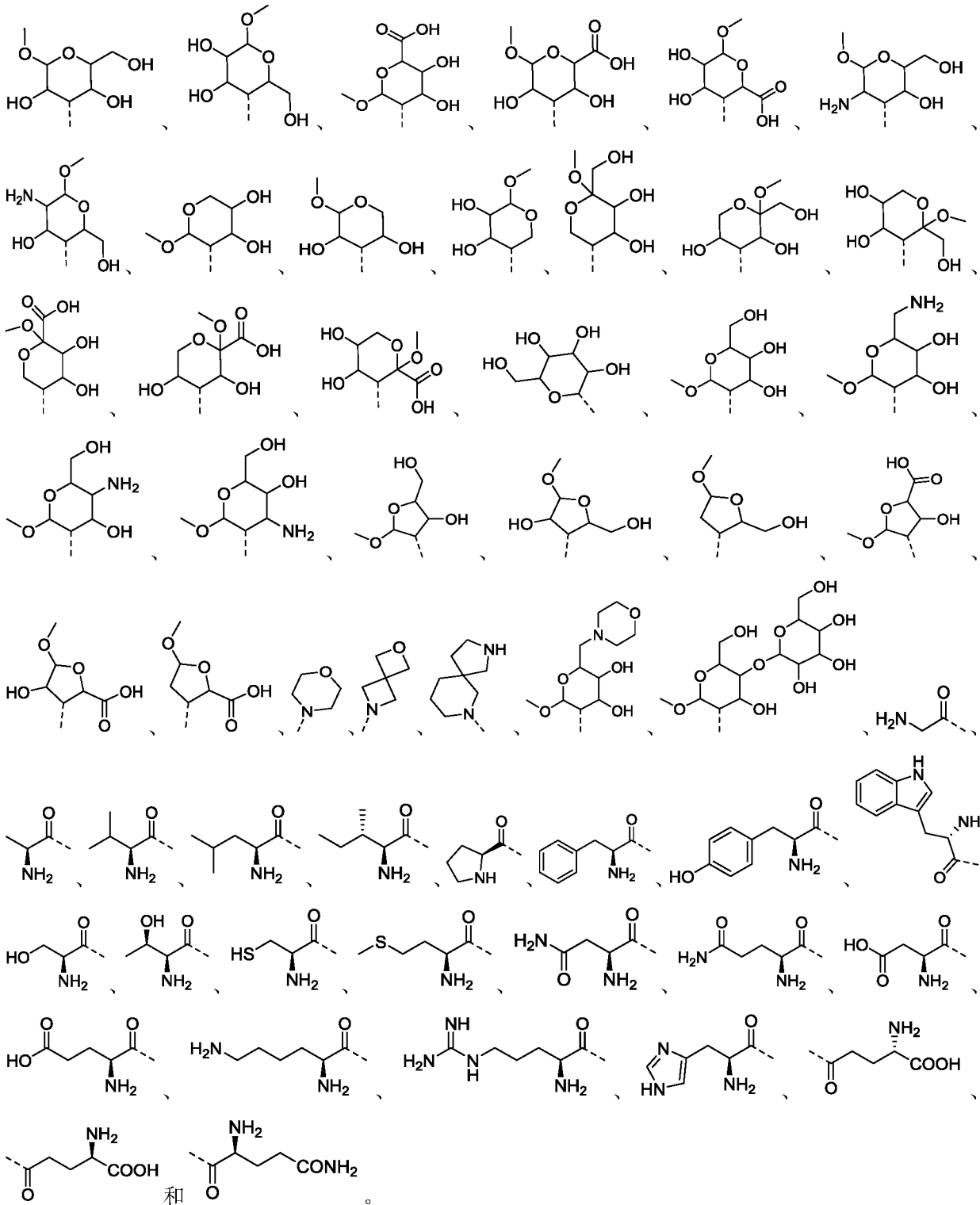


11. 根据权利要求 10 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其中，结构单元




12. 根据权利要求 1、2 或 11 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其中，R₄ 选自









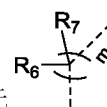
5

10 13. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其中，R₆、R₇ 分别独立地

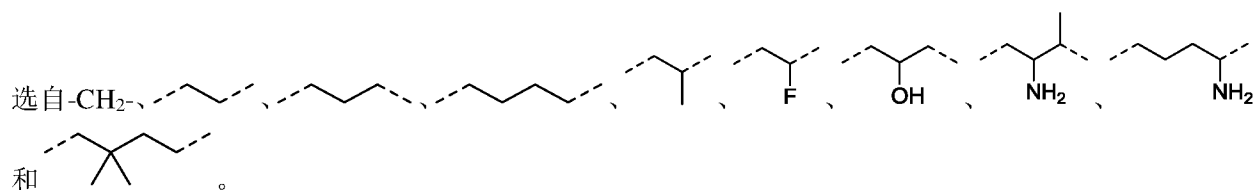
选自 H、卤素、N₃、OH、SH、NH₂、CN、、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基和 C₁₋₃ 烷氨基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基或 C₁₋₃ 烷氨基任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

14. 根据权利要求 13 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其中，R₆、R₇ 分别独立地选自

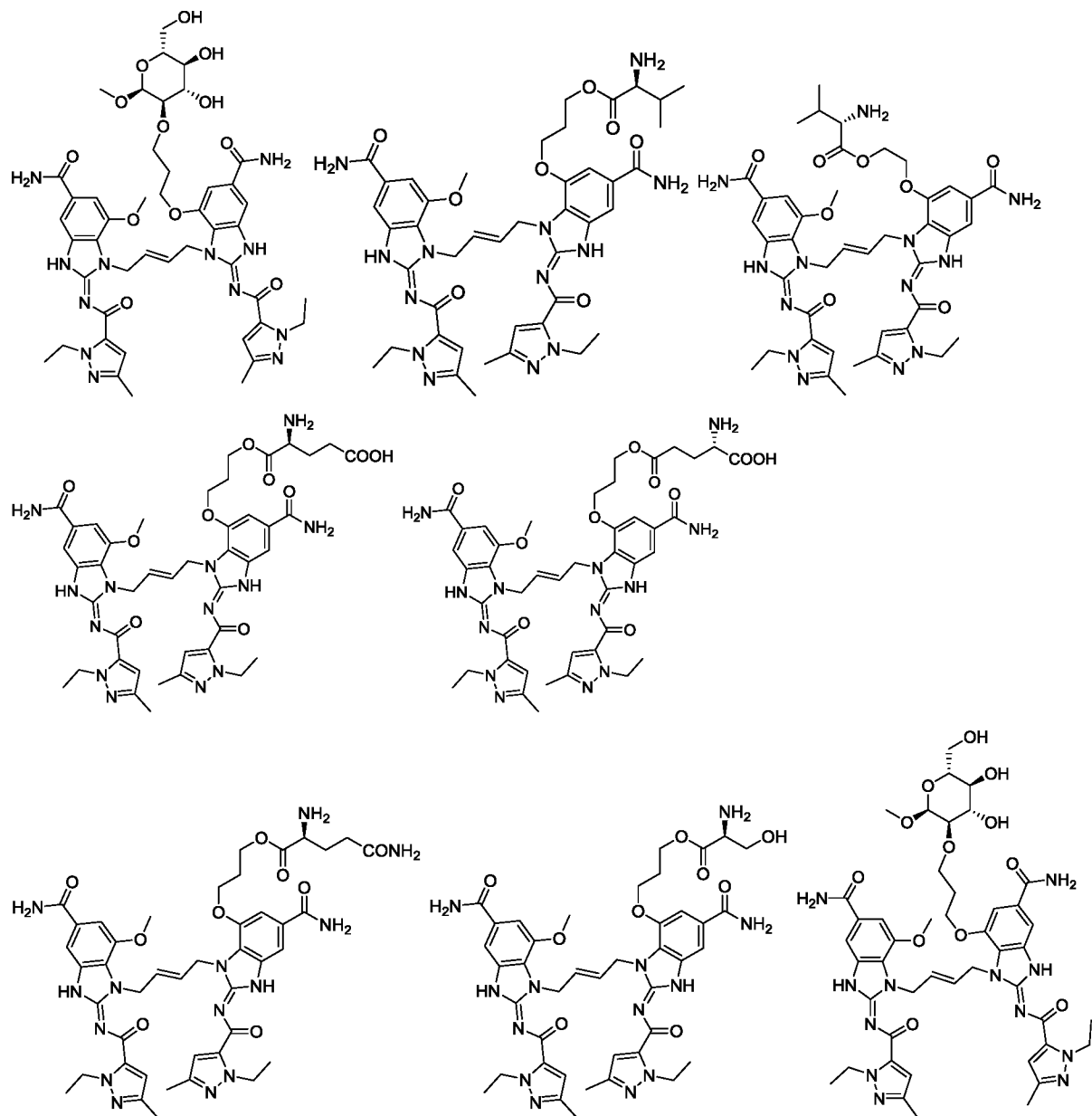
15 H、F、Cl、Br、I、N₃、OH、SH、NH₂、CN、Me、、、 和 。

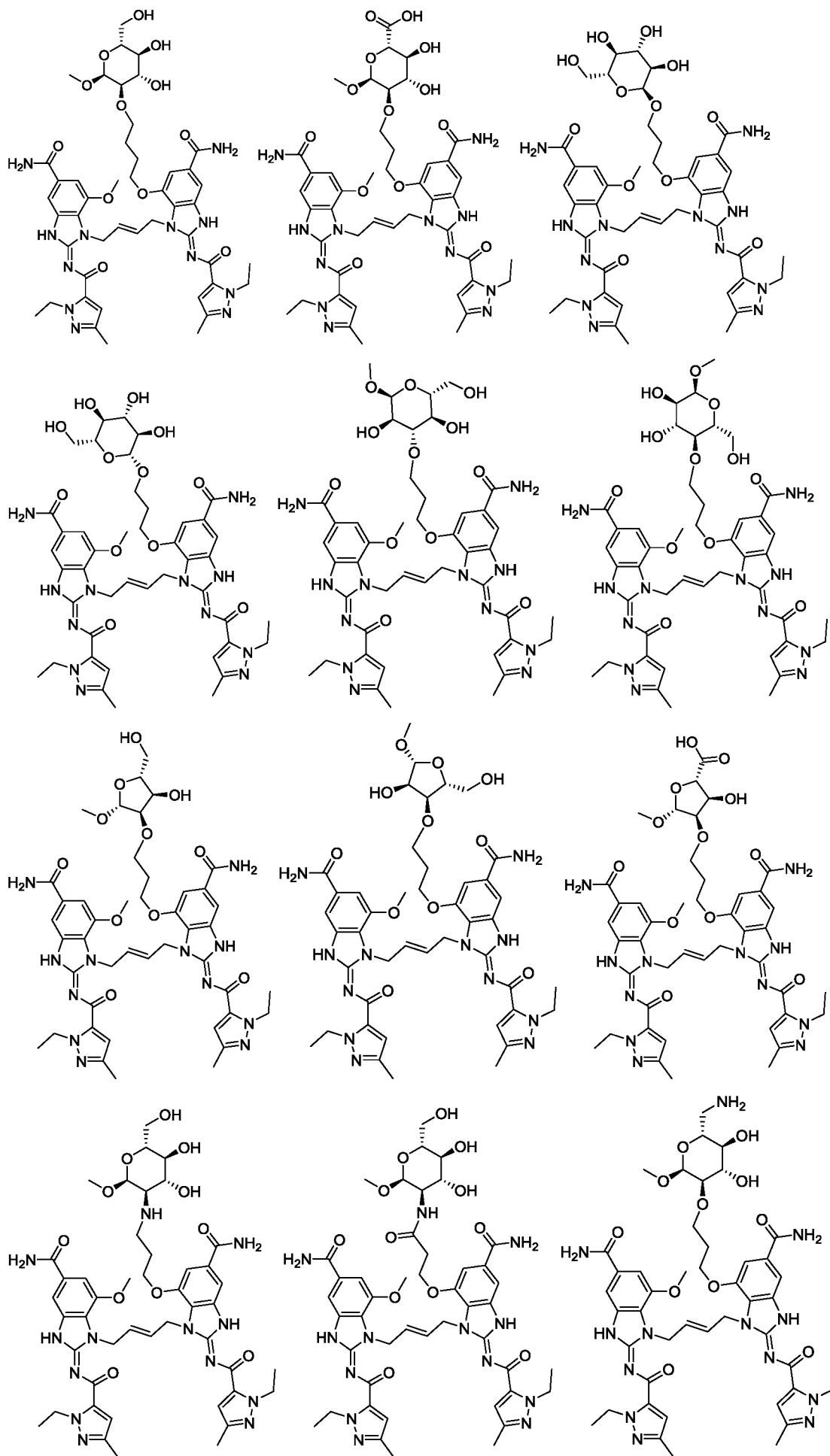


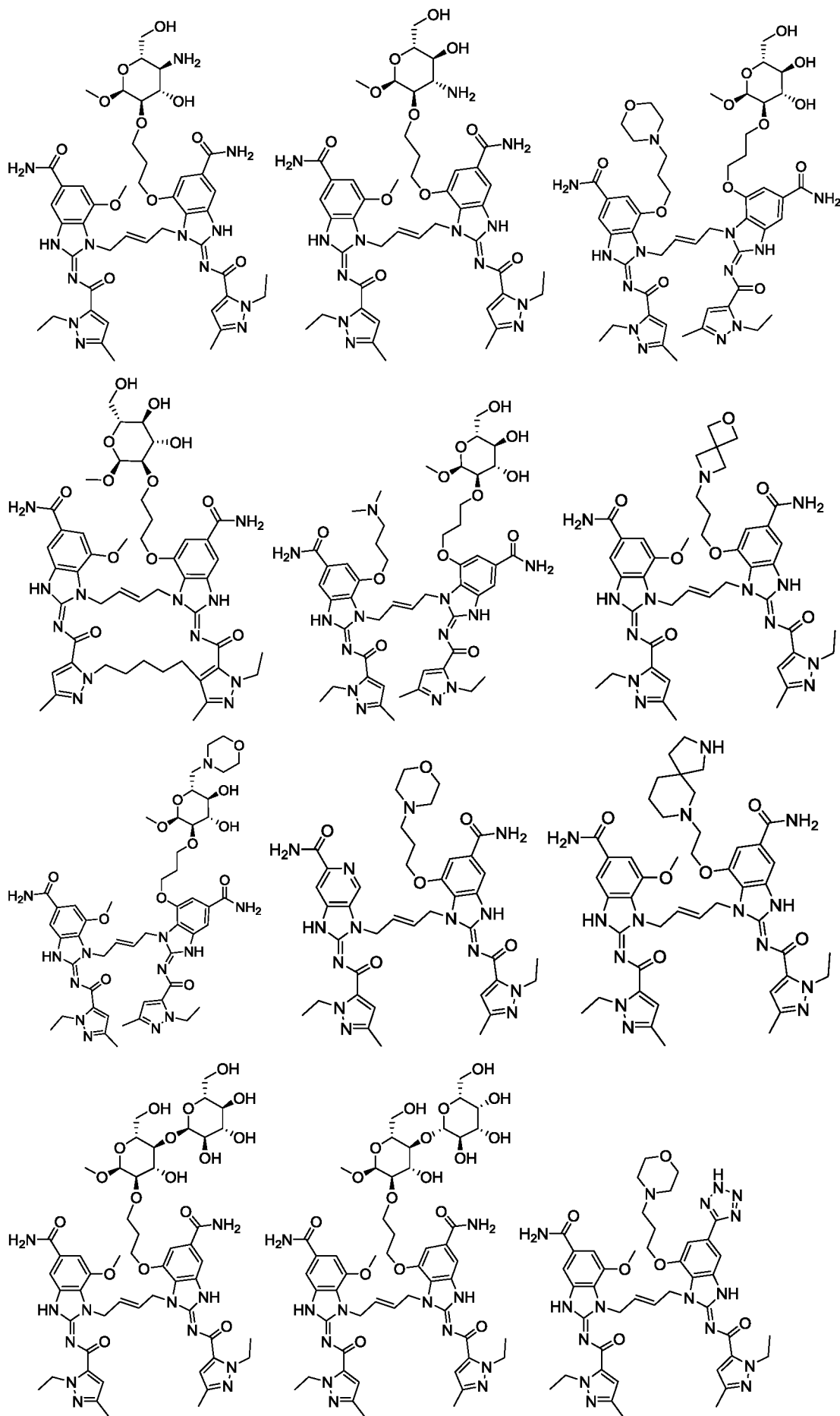
15. 根据权利要求 1 或 13 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其中，结构单元

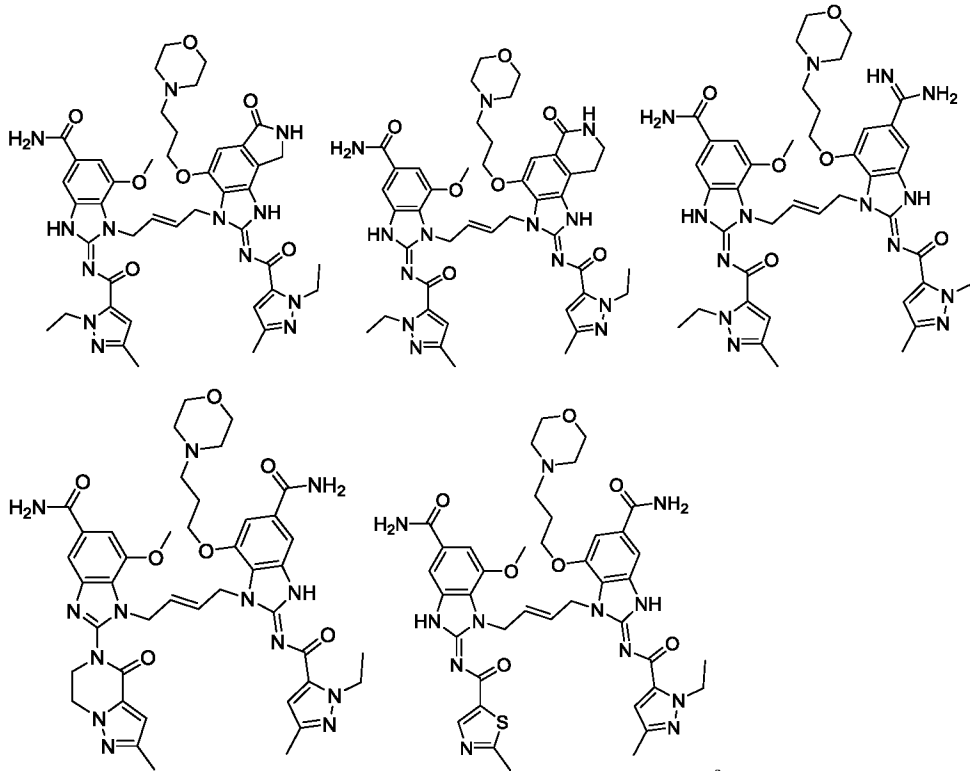


16. 下式化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其选自









17.一种药物组合物,其中,所述药物组合物包含如权利要求 1~16 任意一项所述化合物或其药学上可药用盐。

5 18. 根据权利要求 17 所述的药物组合物,其中,所述药物组合物进一步包含一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

19.根据权利要求 1~16 任意一项所述化合物或其可药用盐或根据权利要求 17 或 18 所述的药物组合物在制备用于预防或治疗 STING 介导的疾病的药物的用途。

10 20.根据权利要求 19 所述的用途,其中,所述 STING 介导的疾病包括选自癌症、炎症、感染性疾病或免疫相关疾病。

21.根据权利要求 20 所述用途,其中,所述癌症选自肾上腺皮质癌、肛门癌、肛门直肠癌、肛管癌、阑尾癌、小脑星形细胞瘤、脑星形细胞瘤、基底细胞癌、皮肤癌(非黑色素瘤)、胆道癌、肝外胆管癌、肝内胆管癌、膀胱癌、骨关节癌、骨肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、脑癌、脑肿瘤、脑干胶质瘤、室管膜瘤、成神经管细胞瘤、视觉通路和下丘脑神经胶质瘤、乳腺癌、支气管腺瘤、神经系统癌、神经系统淋巴瘤、中枢神经系统癌、中枢神经系统淋巴瘤、宫颈癌、慢性淋巴细胞白血病、慢性粒细胞白血病白血病、慢性骨髓增生性疾病、结肠癌、结直肠癌、皮肤 T 细胞淋巴瘤、淋巴瘤、蕈样真菌病、Sezary 综合征、子宫内膜癌、食管癌、颅外生殖细胞肿瘤、性腺外生殖细胞肿瘤、眼癌、眼内黑色素瘤、视网膜母细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠道类癌、胃肠道间质瘤(GIST)、生殖细胞肿瘤、卵巢生殖细胞瘤、头颈癌、肝细胞癌、霍奇金淋巴瘤、胰岛细胞瘤、卡波西肉瘤、肾癌、喉癌、急性淋巴细胞白血病、急性髓性白血病、毛细胞白血病、唇和口腔腔癌、肝癌、肺癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、Waldenstroem 巨球蛋白血症、黑色素瘤、间皮瘤、转移性鳞癌、舌癌、多发性内分泌肿瘤综合征、骨髓增生异常综合征、多发性骨髓瘤、鼻咽癌、神经母细胞瘤、口咽癌、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢低恶性潜能肿瘤、胰腺癌、胰岛细胞胰腺癌、鼻窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、嗜铬细胞瘤、松果体瘤、垂体瘤、浆细胞肿瘤、胸膜肺母细胞瘤、前列腺癌、直肠癌、肾盂和输尿管移行细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、尤文家族肉瘤、卡波西肉瘤、滑膜肉瘤、子宫癌、子宫肉瘤、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、幕上原始神经外胚层肿瘤、睾丸癌、咽喉癌、

25

胸腺瘤、尿道癌、子宫内膜异位症、阴道癌、外阴癌、恶性胸水或威尔姆氏肿瘤。

- 22.根据权利要求 19 所述用途，其中，所述 STING 介导的疾病选自头颈癌。
- 23.根据权利要求 19 所述用途，其中，所述 STING 介导的疾病选自乳腺癌。
- 24.根据权利要求 19 所述用途，其中，所述 STING 介导的疾病选自结直肠癌。
- 5 25.根据权利要求 19 所述用途，其中，所述 STING 介导的疾病选自黑色素瘤。
- 26.根据权利要求 19 所述用途，其中，所述 STING 介导的疾病选自淋巴瘤。
- 27.根据权利要求 19 所述用途，其中，所述 STING 介导的疾病选自膀胱癌。
- 28.根据权利要求 19 所述用途，其中，所述 STING 介导的疾病选自皮肤鳞状细胞癌。
- 29.根据权利要求 19 所述用途，其中，所述 STING 介导的疾病选自卵巢癌。
- 10 30.根据权利要求 19 所述用途，其中，所述 STING 介导的疾病选自胃癌。
- 31.根据权利要求 19 所述用途，其中，所述 STING 介导的疾病选自食道癌。
- 32.根据权利要求 19 所述用途，其中，所述 STING 介导的疾病选自前列腺癌。
- 33.根据权利要求 1~16 任意一项所述化合物或其可药用盐或根据权利要求 17 或 18 所述的药物组合物在制备用于预防或治疗 STING 介导的肿瘤并发症的药物的用途。
- 15 34.根据权利要求 33 所述的用途，所述 STING 介导的肿瘤并发症选自恶性胸水。
- 35.根据权利要求 33 所述的用途，所述 STING 介导的肿瘤并发症选自腹水。

附图

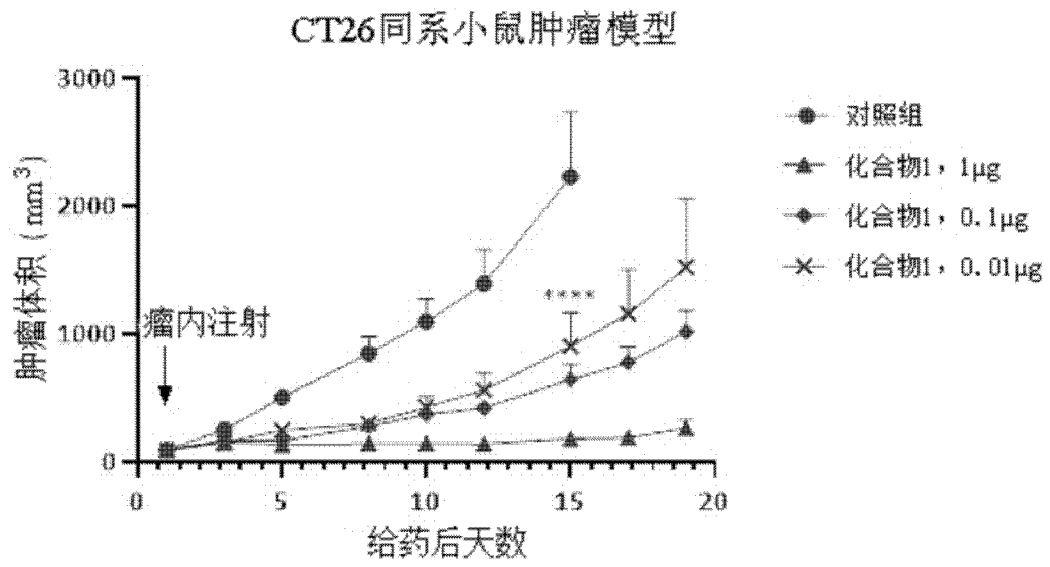


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/104506

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 403/14(2006.01)i; C07D 403/12(2006.01)i; A61K 31/4184(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 31/00(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D403/-,A61K31/-		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS, CNKI, VEN, STN(REG, CAPLUS): 苯并咪唑, 吡唑, 丁烯, STING, benzo, imidazole, pyrazole, buten, sub-structure search according to formula (IA) in claim 1		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019069275 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP DEV LTD) 11 April 2019 (2019-04-11) pages 30-34, 40-47, embodiments 3, 4	1-35
X	WO 2017175147 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP DEV LTD) 12 October 2017 (2017-10-12) embodiments 13, 14, 43, 44, 46, claims 16, 18, description pages 96-107	1-35
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 September 2020		Date of mailing of the international search report 28 September 2020
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/104506

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2019069275	A1	11 April 2019	CN	111194214	A	22 May 2020
				CA	3078309	A1	11 April 2019
WO	2017175147	A1	12 October 2017	IL	261482	D0	31 October 2018
				CA	3019630	A1	12 October 2017
				TW	201920161	A	01 June 2019
				US	2018105514	A1	19 April 2018
				TW	201738235	A	01 November 2017
				US	10189820	B2	29 January 2019
				AU	2020200692	A1	20 February 2020
				SG	11201808621T	A	30 October 2018
				PH	12018502202	A1	22 June 2020
				CR	20200044	A	11 March 2020
				AU	2018229497	A1	04 October 2018
				SG	10201900628R	A	27 February 2019
				EP	3440076	A1	13 February 2019
				AU	2018229498	A1	04 October 2018
				KR	20180132806	A	12 December 2018
				PH	12018502151	A1	08 July 2019
				UY	37195	A	31 October 2017
				CL	2018003290	A1	01 February 2019
				JP	2019510796	A	18 April 2019
				CL	2018003291	A1	01 February 2019
				MX	2018012333	A	07 March 2019
				BR	112018070655	A2	05 February 2019
				PH	12018502179	A1	15 June 2020
				PE	20181919	A1	11 December 2018
				AU	2017247798	A1	27 September 2018
				CN	109071514	A	21 December 2018
				PE	20181920	A1	11 December 2018
				JP	2020100646	A	02 July 2020
				CR	20200045	A	11 March 2020
				SG	10201900629V	A	27 February 2019
				BR	122018070838	A2	10 September 2019
				IL	261657	D0	31 October 2018
AU	2018229497	B2	27 June 2019				
KR	20180124149	A	20 November 2018				
AU	2018229498	B2	27 June 2019				
CO	2018010727	A2	22 October 2018				
AU	2017247798	B2	31 October 2019				
PE	20181884	A1	07 December 2018				
BR	122018070836	A2	10 September 2019				
CN	109608443	A	12 April 2019				
CL	2018002850	A1	14 December 2018				

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/104506

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 403/14(2006.01)i; C07D 403/12(2006.01)i; A61K 31/4184(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 31/00(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>											
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D403/-, A61K31/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNABS, CNKI, VEN, STN(REG, CAPLUS): 苯并咪唑, 吡唑, 丁烯, STING, benzo, imidazole, pyrazole, buten, 根据权利要求1中式(IA)进行了子结构检索</p>											
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2019069275 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP DEV LTD) 2019年 4月 11日 (2019 - 04 - 11) 第30-34、40-47页, 实施例3、4</td> <td>1-35</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2017175147 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP DEV LTD) 2017年 10月 12日 (2017 - 10 - 12) 实施例13、14、43、44、46, 权利要求16、18, 说明书第96-107页</td> <td>1-35</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	WO 2019069275 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP DEV LTD) 2019年 4月 11日 (2019 - 04 - 11) 第30-34、40-47页, 实施例3、4	1-35	X	WO 2017175147 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP DEV LTD) 2017年 10月 12日 (2017 - 10 - 12) 实施例13、14、43、44、46, 权利要求16、18, 说明书第96-107页	1-35
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求									
X	WO 2019069275 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP DEV LTD) 2019年 4月 11日 (2019 - 04 - 11) 第30-34、40-47页, 实施例3、4	1-35									
X	WO 2017175147 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP DEV LTD) 2017年 10月 12日 (2017 - 10 - 12) 实施例13、14、43、44、46, 权利要求16、18, 说明书第96-107页	1-35									
<input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。		<input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。									
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p>		<p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>									
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2020年 9月 17日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2020年 9月 28日</p>									
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>杨轶</p> <p>电话号码 86-(010)-62086352</p>									

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/104506

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2019069275	A1	2019年 4月 11日	CN	111194214	A	2020年 5月 22日
				CA	3078309	A1	2019年 4月 11日
WO	2017175147	A1	2017年 10月 12日	IL	261482	D0	2018年 10月 31日
				CA	3019630	A1	2017年 10月 12日
				TW	201920161	A	2019年 6月 1日
				US	2018105514	A1	2018年 4月 19日
				TW	201738235	A	2017年 11月 1日
				US	10189820	B2	2019年 1月 29日
				AU	2020200692	A1	2020年 2月 20日
				SG	11201808621T	A	2018年 10月 30日
				PH	12018502202	A1	2020年 6月 22日
				CR	20200044	A	2020年 3月 11日
				AU	2018229497	A1	2018年 10月 4日
				SG	10201900628R	A	2019年 2月 27日
				EP	3440076	A1	2019年 2月 13日
				AU	2018229498	A1	2018年 10月 4日
				KR	20180132806	A	2018年 12月 12日
				PH	12018502151	A1	2019年 7月 8日
				UY	37195	A	2017年 10月 31日
				CL	2018003290	A1	2019年 2月 1日
				JP	2019510796	A	2019年 4月 18日
				CL	2018003291	A1	2019年 2月 1日
				MX	2018012333	A	2019年 3月 7日
				BR	112018070655	A2	2019年 2月 5日
				PH	12018502179	A1	2020年 6月 15日
				PE	20181919	A1	2018年 12月 11日
				AU	2017247798	A1	2018年 9月 27日
				CN	109071514	A	2018年 12月 21日
				PE	20181920	A1	2018年 12月 11日
				JP	2020100646	A	2020年 7月 2日
				CR	20200045	A	2020年 3月 11日
				SG	10201900629V	A	2019年 2月 27日
				BR	122018070838	A2	2019年 9月 10日
				IL	261657	D0	2018年 10月 31日
				AU	2018229497	B2	2019年 6月 27日
				KR	20180124149	A	2018年 11月 20日
				AU	2018229498	B2	2019年 6月 27日
				CO	2018010727	A2	2018年 10月 22日
				AU	2017247798	B2	2019年 10月 31日
				PE	20181884	A1	2018年 12月 7日
				BR	122018070836	A2	2019年 9月 10日
				CN	109608443	A	2019年 4月 12日
				CL	2018002850	A1	2018年 12月 14日