



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112898286 A

(43) 申请公布日 2021.06.04

(21) 申请号 202110117453.2	A61K 31/381 (2006.01)
(22) 申请日 2021.01.28	A61K 31/5377 (2006.01)
(71) 申请人 中国药科大学	A61K 31/4245 (2006.01)
地址 211198 江苏省南京市江宁区龙眠大道639号	A61K 31/433 (2006.01)
	A61P 35/00 (2006.01)
	A61P 31/00 (2006.01)
(72) 发明人 蒋晟 肖易倍 郝海平 张阔军 张婉衡 卢之瑀	A61P 37/02 (2006.01)
(74) 专利代理机构 南京苏高专利商标事务所 (普通合伙) 32204	
代理人 冒艳	

(51) Int. Cl.

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 333/56 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

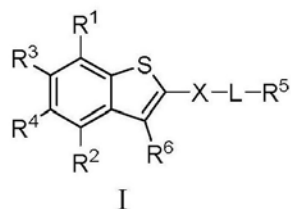
权利要求书21页 说明书52页

## (54) 发明名称

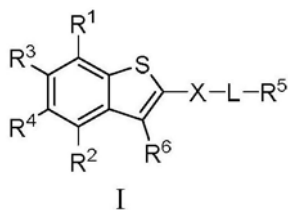
苯并噻吩类化合物或其可药用的盐、异构体及其制备方法、药物组合物和用途

## (57) 摘要

本发明公开了具有通式I所示结构的苯并噻吩类化合物或其可药用的盐、异构体及其制备方法、药物组合物和用途。本发明克服现有的干扰素基因刺激蛋白小分子激动剂缺乏、核苷酸类干扰素基因刺激蛋白激动剂成药性差等缺陷,对干扰素基因刺激蛋白具有很好的激动活性,且对肿瘤和感染性疾病有良好的治疗作用。



1. 具有通式I所示结构的苯并噻吩类化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物，其结构如下：



其中， $R^1$ 和 $R^2$ 独立地选自氢、氘、卤素、未取代或 $R^{1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $-NR^{1-2}R^{1-3}$ 、 $-(C=O)NR^{1-4}R^{1-5}$ 或 $-(C=O)OR^{1-6}$ ；

$R^{1-1}$ 为卤素、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基或 $-NR^{1-1-1}R^{1-1-2}$

$R^{1-1-1}$ 和 $R^{1-1-2}$ 独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基；

$R^{1-2} \sim R^{1-6}$ 独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基；

$R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氰基、未取代或 $R^{3-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $(C_{3-10}$ 环烷基)-氧基、 $(C_{3-10}$ 环烷基)-( $C_{1-6}$ 烷氧基)、杂环烷基、杂环烷基-氧基、杂环烷基-( $C_{1-6}$ 烷氧基)、 $C_{6-10}$ 芳基、 $(C_{6-10}$ 芳基)-氧基、 $(C_{6-10}$ 芳基)-( $C_{1-6}$ 烷氧基)、杂芳基、杂芳基-氧基、杂芳基-( $C_{1-6}$ 烷氧基)、 $-NR^{3-2}R^{3-3}$ 、 $-(C=O)R^{3-4}$ 、 $-(C=O)NR^{3-5}R^{3-6}$ 、 $-(C=O)OR^{3-7}$ 、 $-S(=O)_2NR^{3-8}R^{3-9}$ 、或 $R^3$ 和 $R^4$ 与它们相连的碳原子一起组成4~20元杂环烷氧基；所述的杂环烷基为“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-3个的”4~10元杂环烷基；所述的杂芳基为“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基；

$R^{3-1}$ 为卤素、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、或 $-NR^{3-1-1}R^{3-1-2}$ ；

$R^{3-1-1}$ 和 $R^{3-1-2}$ 独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基；

$R^{3-2} \sim R^{3-9}$ 独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基；

$R^5$ 为 $-(C=O)OR^{5-1}$ 、 $-(C=O)SR^{5-2}$ 、未取代或 $R^{5-3}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基、 $-(C=O)NR^{5-4}(S=O)_2R^{5-5}$ 或 $-(C=O)NR^7R^8$ ；

$R^{5-1}$ 和 $R^{5-2}$ 独立地选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $(C_{1-6}$ 烷氧基)-( $C_{1-6}$ 烷基)-、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基或“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-3个的”4~10元杂环烷基；

$R^{5-3}$ 选自卤素、羟基、氨基、氰基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、或 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基；

$R^{5-4}$ 和 $R^{5-5}$ 独立地选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基或 $C_{3-10}$ 环烷基；

$R^7$ 为氢、磺酸基、磷酸基、未取代或 $R^{7-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $(C_{3-10}$ 环烷基)- $C_{1-6}$ 烷基、杂环烷基、杂环烷基- $C_{1-6}$ 烷基、未取代或 $R^{7-2}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基、未取代或 $R^{7-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基、未取代或 $R^{7-4}$ 取代的杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基或未取代或 $R^{7-5}$ 取代的杂芳基；所述的杂环烷基为“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-3个的”4~10元杂环烷基；所述的杂芳基为“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基；

$R^{7-1}$ 为卤素、羧基、羟基、 $-NR^{7-1-1}R^{7-1-2}$ 、氰基或 $C_{1-4}$ 烷基；

$R^{7-1-1}$ 和 $R^{7-1-2}$ 独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基；

$R^{7-2} \sim R^{7-5}$ 独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、未取代或 $R^{7-2-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、未取代

或 $R^{7-2-2}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $-NR^{7-2-3}R^{7-2-4}$ 、 $-(C=O)R^{7-2-5}$ 、 $-(C=O)NR^{7-2-6}R^{7-2-7}$ 、 $-(C=O)OR^{7-2-8}$ 或 $-S(=O)_2NR^{7-2-9}R^{7-2-10}$ ;

$R^{7-2-1}$ 和 $R^{7-2-2}$ 为卤素、羟基、氰基或 $-NR^{7-2-1-1}R^{7-2-1-2}$

$R^{7-2-1-1}$ 和 $R^{7-2-1-2}$ 独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

$R^{7-2-3}R^{7-2-10}$ 独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

$R^8$ 为氢、氰基、 $R^{8-1}O-$ 、 $-NR^{8-2}R^{8-3}$ 、 $R^{8-4}S-$ 、未取代或 $R^{8-5}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{3-10}$ 环烷基、( $C_{3-10}$ 环烷基)- $C_{1-6}$ 烷基、杂环烷基、杂环烷基- $C_{1-6}$ 烷基、未取代或 $R^{8-6}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基、未取代或 $R^{8-7}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基、未取代或 $R^{8-8}$ 取代的杂芳基、未取代或 $R^{8-9}$ 取代的杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基;所述的杂环烷基为“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”4~10元杂环烷基;所述的杂芳基为“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基;

$R^{8-1} \sim R^{8-4}$ 独立地选自磷酰基、未取代或 $R^{8-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{3-10}$ 环烷基、( $C_{3-10}$ 环烷基)- $C_{1-6}$ 烷基、杂环烷基- $C_{1-6}$ 烷基、未取代或 $R^{8-1-2}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基、未取代或 $R^{8-1-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基、未取代或 $R^{8-1-4}$ 取代的杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基、未取代或 $R^{8-1-5}$ 取代的杂芳基、或 $-(S=O)_2OR^{8-1-6}$ ;所述的杂环烷基为“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”4~10元杂环烷基;所述的杂芳基为“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基;

$R^{8-1-1}$ 为卤素、羟基、氰基、 $-NR^{8-1-1-1}R^{8-1-1-2}$ 或 $C_{1-4}$ 烷基;

$R^{8-1-1-1}$ 和 $R^{8-1-1-2}$ 独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

$R^{8-1-2}R^{8-1-5}$ 独立地选自卤素、羟基、氰基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-NR^{8-1-2-1}R^{8-1-2-2}$ 、 $-(C=O)R^{8-1-2-3}$ 、 $-(C=O)NR^{8-1-2-4}R^{8-1-2-5}$ 、 $-(C=O)OR^{8-1-2-6}$ 、 $-S(=O)_2NR^{8-1-2-7}R^{8-1-2-8}$ 、或 $-S(=O)_2R^{8-1-2-9}$ ;

$R^{8-1-6}$ 为氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基或 $C_{3-10}$ 环烷基;

$R^{8-1-2-1}R^{8-1-2-9}$ 独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

$R^{8-5}$ 为卤素、羧基、羟基、 $-NR^{8-5-1}R^{8-5-2}$ 、氰基或 $C_{1-4}$ 烷基;

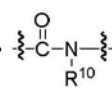
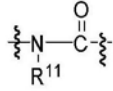
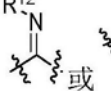
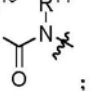
$R^{8-5-1}$ 和 $R^{8-5-2}$ 独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

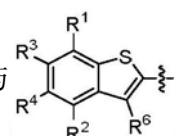
$R^{8-6} \sim R^{8-9}$ 独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、羧基、硝基、未取代或 $R^{8-6-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、未取代或 $R^{8-6-2}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $-NR^{8-6-3}R^{8-6-4}$ 、 $-(C=O)R^{8-6-5}$ 、 $-(C=O)NR^{8-6-6}R^{8-6-7}$ 、 $-(C=O)OR^{8-6-8}$ 、或 $-S(=O)_2NR^{8-6-9}R^{8-6-10}$

$R^{8-6-1}$ 和 $R^{8-6-2}$ 为卤素、羟基、氰基或 $-NR^{8-6-1-1}R^{8-6-1-2}$ ;

$R^{8-6-1-1}$ 和 $R^{8-6-1-2}$ 独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

$R^{8-6-3}R^{8-6-10}$ 独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

X为O、C=O、 $NR^9$ 、、、或;

X的左端与相连,右端与L相连;

$R^9 \sim R^{11}$ 独立地选自氢或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R^{12}$ 为羟基、氰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $-O(C=O)R^{12-1}$ 、 $-(S=O)_2R^{12-2}$ 、 $-(S=O)R^{12-3}$ 或 $-NR^{12-4}R^{12-5}$ ;

$R^{12-1} \sim R^{12-3}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基;

$R^{12-4}$ 和 $R^{12-5}$ 独立地选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基或 $-(C=O)R^{12-4-1}$ ;

$R^{12-4-1}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基;

$R^{13}$ 和 $R^{14}$ 独立地选自氢或 $C_{1-6}$ 烷基;

X和 $R^5$ 选自以下任一组合:

当X为  $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{R}^{10} \\ \parallel \quad | \\ \text{---C---N---} \\ \diagup \quad \diagdown \end{array}$  时,  $R^5$ 为 $-(C=O)NR^{5-4}(S=O)_2R^{5-5}$ 或 $-(C=O)NR^7R^8$ ;

当X为C=O时,  $R^5$ 为 $-(C=O)NR^{5-4}(S=O)_2R^{5-5}$ 或未取代或 $R^{5-3}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基;

当X为O、 $NR^9$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---N---C---} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^{11} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{R}^{12} \\ \parallel \\ \text{---N---} \\ \diagup \quad \diagdown \end{array}$ 或  $\begin{array}{c} \text{R}^{13} \quad \text{R}^{14} \\ | \quad | \\ \text{---N---C---} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$  对,  $R^5$ 为 $-(C=O)OR^{5-1}$ 、 $-(C=O)SR^{5-2}$ 、未取代或

$R^{5-3}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基、 $-(C=O)NR^{5-4}(S=O)_2R^{5-5}$ 或 $-(C=O)NR^7R^8$ ;

$R^6$ 选自氢、氘、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $-(C=O)NR^{6-1}R^{6-2}$ 、 $-(C=O)OR^{6-3}$ 或 $NR^{6-4}R^{6-5}$ ;

$R^{6-1} \sim R^{6-5}$ 独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

L为 $(C(R^{15}R^{16}))_n$ ;

$R^{15}$ 和 $R^{16}$ 独立地选自氢、卤素、氰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $NR^{15-1}R^{15-2}$ 或 $R^{15}$ 和 $R^{16}$ 与它们相连的碳原子环合成 $C_{3-10}$ 环烷基;

$R^{15-1}$ 和 $R^{15-2}$ 独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

n为1、2或3的整数。

2. 根据权利要求1所述的具有通式I所示结构的苯并噻吩类化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物,其特征在于:当 $R^1$ 和 $R^2$ 独立地选自卤素时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘;

和/或,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自卤素时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘;

和/或,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷氧基时,所述的 $C_{1-6}$ 烷氧基为 $C_{1-4}$ 烷氧基;

和/或,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基时,所述的 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基为 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基;

和/或,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自 $C_{2-6}$ 烯基时,所述的 $C_{2-6}$ 烯基为 $C_{2-4}$ 烯基;

和/或,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自 $(C_{3-10}$ 环烷基)-氧基时,所述的 $(C_{3-10}$ 环烷基)-氧基为 $(C_{3-6}$ 环烷基)-氧基;

和/或,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自 $(C_{3-10}$ 环烷基)-(C<sub>1-6</sub>烷氧基)时,所述的 $(C_{3-10}$ 环烷基)-(C<sub>1-6</sub>烷氧基)为 $(C_{3-6}$ 环烷基)-(C<sub>1-4</sub>烷氧基);

和/或,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”4~10元杂环烷基-(C<sub>1-6</sub>烷氧基)时,所述的4~10元杂环烷基-(C<sub>1-6</sub>烷氧基)为4~6元杂环烷基-(C<sub>1-4</sub>烷氧基);

和/或,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自 $(C_{6-10}$ 芳基)-氧基时,所述的 $(C_{6-10}$ 芳基)-氧基为苯氧基;

和/或,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自(C<sub>6-10</sub>芳基)-(C<sub>1-6</sub>烷氧基)时,所述的(C<sub>6-10</sub>芳基)-(C<sub>1-6</sub>烷氧基)为苯-(C<sub>1-4</sub>烷氧基);

和/或,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基-氧基时,所述的5~10元杂芳基-氧基为5-6元杂芳基-氧基;

和/或,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基-(C<sub>1-6</sub>烷氧基)时,所述的5~10元杂芳基-(C<sub>1-6</sub>烷氧基)为5-6元杂芳基-(C<sub>1-4</sub>烷氧基);

和/或,当 $R^{3-2}$ 和 $R^{3-3}$ 独立地选自C<sub>1-4</sub>烷基时,所述的C<sub>1-4</sub>烷基为甲基、乙基、丙基或异丙基;

和/或,当 $R^3$ 和 $R^4$ 与它们相连的碳原子一起组成“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”4-20元杂环烷氧基时,所述的4-20元杂环烷基为5-12元杂环烷氧基;

和/或,当 $R^{5-1}$ 为C<sub>1-6</sub>烷基时,所述的C<sub>1-6</sub>烷基为C<sub>1-4</sub>烷基;

和/或,当 $R^{5-1}$ 为(C<sub>1-6</sub>烷氧基)-(C<sub>1-6</sub>烷基)-时,所述的(C<sub>1-6</sub>烷氧基)-(C<sub>1-6</sub>烷基)-为(C<sub>1-4</sub>烷氧基)-(C<sub>1-4</sub>烷基)-;

和/或,当 $R^{5-1}$ 为C<sub>3-10</sub>环烷基时,所述的C<sub>3-10</sub>环烷基为C<sub>3-6</sub>环烷基;

和/或,当 $R^5$ 为未取代或 $R^{5-3}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基时,所述的 $R^{5-3}$ 个数为一个或多个,当存在多个 $R^{5-3}$ 时,所述的 $R^{5-3}$ 可相同或不同;

和/或,当 $R^5$ 为未取代或 $R^{5-3}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基时,所述的5~10元杂芳基为5~6元杂芳基;

和/或,当 $R^{5-4}$ 和 $R^{5-5}$ 独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基时,所述的C<sub>1-6</sub>烷基为C<sub>1-4</sub>烷基;

和/或,当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-1}$ 取代的C<sub>1-6</sub>烷基时,所述的 $R^{7-1}$ 的个数为一个或多个,当存在多个 $R^{7-1}$ 时,所述的 $R^{7-1}$ 可相同或不同;

和/或,当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-1}$ 取代的C<sub>1-6</sub>烷基时,所述的C<sub>1-6</sub>烷基为C<sub>1-4</sub>烷基;

和/或,当 $R^7$ 为C<sub>2-6</sub>烯基时,所述的C<sub>2-6</sub>烯基为C<sub>2-4</sub>烯基;

和/或,当 $R^7$ 为C<sub>3-10</sub>环烷基时,所述的C<sub>3-10</sub>环烷基为C<sub>3-6</sub>环烷基;

和/或,当 $R^7$ 为(C<sub>3-10</sub>环烷基)-C<sub>1-6</sub>烷基时,所述的(C<sub>3-10</sub>环烷基)-C<sub>1-6</sub>烷基为(C<sub>3-6</sub>环烷基)-C<sub>1-4</sub>烷基;

和/或,当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-2}$ 取代的C<sub>6-10</sub>芳基时,所述的 $R^{7-2}$ 的个数为一个或多个,当存在多个 $R^{7-2}$ 时,所述的 $R^{7-2}$ 可相同或不同;

和/或,当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-2}$ 取代的C<sub>6-10</sub>芳基时,所述的C<sub>6-10</sub>芳基为苯基;

和/或,当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-3}$ 取代的C<sub>6-10</sub>芳基-C<sub>1-6</sub>烷基时,所述的 $R^{7-3}$ 的个数为一个或多个,当存在多个 $R^{7-3}$ 时,所述的 $R^{7-3}$ 可相同或不同;

和/或,当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-3}$ 取代的C<sub>6-10</sub>芳基-C<sub>1-6</sub>烷基时,所述的C<sub>6-10</sub>芳基-C<sub>1-6</sub>烷基为苯基-C<sub>1-4</sub>烷基;

和/或,当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-4}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基-C<sub>1-6</sub>烷基时,所述的 $R^{7-4}$ 的个数为一个或多个,当存在多个 $R^{7-4}$ 时,所述的 $R^{7-4}$ 可相同或不同;

和/或,当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-4}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3

个的”5~10元杂芳基-C<sub>1-6</sub>烷基时,所述的5~10元杂芳基-C<sub>1-6</sub>烷基为5~6元杂芳基-C<sub>1-4</sub>烷基;

和/或,当R<sup>7-1</sup>为卤素时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘;

和/或,当R<sup>7-1</sup>为C<sub>1-4</sub>烷基时,所述的C<sub>1-4</sub>烷基为甲基、乙基或丙基;

和/或,当R<sup>7-2</sup>~R<sup>7-4</sup>独立地选自卤素时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘;

和/或,当R<sup>7-2</sup>~R<sup>7-4</sup>独立地选自未取代或R<sup>7-2-1</sup>取代的C<sub>1-4</sub>烷基时,所述的R<sup>7-2-1</sup>的个数为一个或多个,当存在多个R<sup>7-2-1</sup>时,所述的R<sup>7-2-1</sup>可相同或不同;

和/或,当R<sup>7-2</sup>~R<sup>7-4</sup>独立地选自未取代或R<sup>7-2-1</sup>取代的C<sub>1-4</sub>烷基时,所述的C<sub>1-4</sub>烷基为甲基、乙基、丙基或异丙基;

和/或,当R<sup>7-2</sup>~R<sup>7-4</sup>独立地选自未取代或R<sup>7-2-2</sup>取代的C<sub>1-4</sub>烷氧基时,所述的R<sup>7-2-2</sup>的个数为一个或多个,当存在多个R<sup>7-2-2</sup>时,所述的R<sup>7-2-2</sup>可相同或不同;

和/或,当R<sup>7-2</sup>~R<sup>7-4</sup>独立地选自未取代或R<sup>7-2-2</sup>取代的C<sub>1-4</sub>烷氧基时,所述的C<sub>1-4</sub>烷氧基为甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基;

和/或,当R<sup>7-2-3</sup>R<sup>7-2-10</sup>独立地选自C<sub>1-4</sub>烷基,所述的C<sub>1-4</sub>烷基为甲基、乙基、丙基或异丙基;

和/或,当R<sup>8-1</sup>独立地选自未取代或R<sup>8-1-1</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基时,所述的R<sup>8-1-1</sup>的个数为一个或多个,当存在多个R<sup>8-1-1</sup>时,所述的R<sup>8-1-1</sup>可相同或不同;

和/或,当R<sup>8-1</sup>为未取代或R<sup>8-1-1</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基时,所述的C<sub>1-6</sub>烷基为C<sub>1-4</sub>烷基;

和/或,当R<sup>8-1</sup>为C<sub>2-6</sub>烯基时,所述的C<sub>2-6</sub>烯基为C<sub>2-4</sub>烯基;

和/或,当R<sup>8-1</sup>为C<sub>3-10</sub>环烷基时,所述的C<sub>3-10</sub>环烷基为C<sub>3-6</sub>环烷基;

和/或,当R<sup>8-1</sup>为(C<sub>3-10</sub>环烷基)-C<sub>1-6</sub>烷基时,所述的(C<sub>3-10</sub>环烷基)-C<sub>1-6</sub>烷基为(C<sub>3-6</sub>环烷基)-C<sub>1-4</sub>烷基;

和/或,当R<sup>8-1</sup>为未取代或R<sup>8-1-3</sup>取代的C<sub>6-10</sub>芳基-C<sub>1-6</sub>烷基时,所述的R<sup>8-1-3</sup>的个数为一个或多个,当存在多个R<sup>8-1-3</sup>时,所述的R<sup>8-1-3</sup>可相同或不同;

和/或,当R<sup>8-1</sup>为未取代或R<sup>8-1-3</sup>取代的C<sub>6-10</sub>芳基-C<sub>1-6</sub>烷基时,所述的C<sub>6-10</sub>芳基-C<sub>1-6</sub>烷基为苯基-C<sub>1-4</sub>烷基;

和/或,当R<sup>8-1</sup>为未取代或R<sup>8-1-4</sup>取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基-C<sub>1-6</sub>烷基时,所述的R<sup>8-1-4</sup>的个数为一个或多个,当存在多个R<sup>8-1-4</sup>时,所述的R<sup>8-1-4</sup>可相同或不同;

和/或,当R<sup>8-1</sup>为未取代或R<sup>8-1-4</sup>取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基-C<sub>1-6</sub>烷基时,所述的5~10元杂芳基-C<sub>1-6</sub>烷基为5~6元杂芳基-C<sub>1-4</sub>烷基;

和/或,当R<sup>8-1-1</sup>为卤素时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘;

和/或,当R<sup>8-1-3</sup>为卤素时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘;

和/或,当R<sup>8-1-4</sup>为卤素时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘;

和/或,当R<sup>8-1-6</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基时,所述的C<sub>1-6</sub>烷基为C<sub>1-4</sub>烷基;

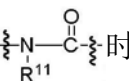
和/或,当R<sup>8-1-3</sup>为卤素时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘;


和/或,当R<sup>8-1-4</sup>为卤素时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘;

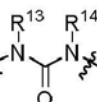
和/或,当R<sup>9</sup>~R<sup>11</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基时,所述的C<sub>1-6</sub>烷基为C<sub>1-4</sub>烷基;

和/或,当R<sup>12</sup>为C<sub>1-6</sub>烷氧基时,所述的C<sub>1-6</sub>烷氧基为C<sub>1-4</sub>烷氧基;

和/或,当 $R^{12-1} \sim R^{12-5}$ 独立选自 $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $C_{1-6}$ 烷基为 $C_{1-4}$ 烷基;

和/或,当X为时, $R^5$ 为 $-(C=O)OR^{5-1}$ 、 $-(C=O)NR^{5-4}(S=O)_2R^{5-5}$ 或 $-(C=O)NR^7R^8$ ;

或者,当X为时, $R^5$ 为 $-(C=O)OR^{5-1}$ 、 $-(C=O)NR^{5-4}(S=O)_2R^{5-5}$ 或 $-(C=O)NR^7R^8$ ;

或者,当X为时, $R^5$ 独立地选自 $-(C=O)OR^{5-1}$ ;

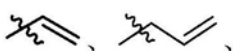
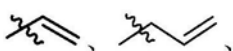
和/或,当 $R^{15}$ 和 $R^{16}$ 独立地选自卤素时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘;

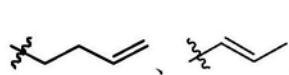

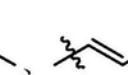
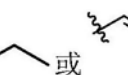

和/或,当 $R^{15}$ 和 $R^{16}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $C_{1-6}$ 烷基为 $C_{1-4}$ 烷基;

和/或, $n$ 为1或2整数。

3. 根据权利要求1所述的具有通式I所示结构的苯并噻吩类化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物,其特征在于:当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷氧基时,所述的 $C_{1-6}$ 烷氧基为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基;

和/或,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基时,所述的 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基为三氟甲氧基;

和/或,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自 $C_{2-6}$ 烯基时,所述的 $C_{2-6}$ 烯基为、、

、、、或;

和/或,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自 $(C_{3-10}$ 环烷基)-氧基时,所述的 $(C_{3-10}$ 环烷基)-氧基为环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基或环己氧基;

和/或,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自 $(C_{3-10}$ 环烷基)-(C<sub>1-6</sub>烷氧基)时,所述的 $(C_{3-10}$ 环烷基)-(C<sub>1-6</sub>烷氧基)为环丙甲氧基、环丙乙氧基、环丙丙氧基、环丙丁氧基、环丁甲氧基、环丁乙氧基、环戊甲氧基、环戊乙氧基、环己甲氧基或环己乙氧基;

和/或,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”4~10元杂环烷基-(C<sub>1-6</sub>烷氧基)时,所述的4~10元杂环烷基-(C<sub>1-6</sub>烷氧基)为哌啶甲基、哌啶乙基、哌啶丙基、哌啶丁基、吗啉甲基、吗啉乙基、吗啉丙基、吗啉丁基、氮杂环丁烷甲基、氮杂环丁烷乙基、氮杂环丁烷丙基、氮杂环丁烷丁基、哌嗪甲基、哌嗪乙基、哌嗪丙基、哌嗪丁基、吡咯烷基甲基、吡咯烷基乙基、吡咯烷基丙基或吡咯烷基丁基;

和/或,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自 $(C_{6-10}$ 芳基)-(C<sub>1-6</sub>烷氧基)时,所述的 $(C_{6-10}$ 芳基)-(C<sub>1-6</sub>烷氧基)为苄氧基、苄乙氧基、苄丙氧基或苄丁氧基;

和/或,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基-氧基时,所述的5~10元杂芳基-氧基为吡啶氧基、噻啶氧基、吡嗪氧基、哒嗪氧基、吡咯氧基、咪唑氧基或吡唑氧基;

和/或,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基-(C<sub>1-6</sub>烷氧基)时,所述的5~10元杂芳基-(C<sub>1-6</sub>烷氧基)为吡啶甲氧基、吡啶乙氧基、噻啶甲氧基、吡嗪甲氧基、哒嗪甲氧基、吡咯甲氧基、咪唑甲氧基或吡唑甲氧基;

和/或,当 $R^3$ 和 $R^4$ 与它们相连的碳原子一起组成4-20元杂环烷氧基时,所述的4-20元杂

环烷基为二噁戊烷基、二噁己烷基、12-冠醚-4、15-冠醚-5或18冠醚-6；

和/或，当 $R^{5-1}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基时，所述的 $C_{1-6}$ 烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；

和/或，当 $R^{5-1}$ 为 $(C_{1-6} \text{烷氧基}) - (C_{1-6} \text{烷基}) -$ 时，所述的 $(C_{1-6} \text{烷氧基}) - (C_{1-6} \text{烷基}) -$ 为甲氧基-甲基-、乙氧基-甲基-、丙氧基-甲基-、异丙氧基-甲基-、正丁氧基-甲基-、异丁基氧基-甲基-、仲丁氧基-甲基或叔丁氧基-甲基-；

和/或，当 $R^{5-1}$ 为 $C_{3-10}$ 环烷基时，所述的 $C_{3-10}$ 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

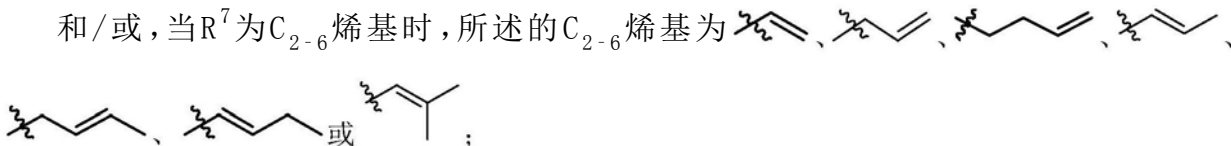
和/或，当 $R^5$ 为未取代或 $R^{5-3}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基时，所述的 $R^{5-3}$ 的个数为1个、2个或3个；

和/或，当 $R^5$ 为未取代或 $R^{5-3}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基时，所述的5~10元杂芳基为吡唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基、或1,2,4-噻二唑基；

和/或，当 $R^{5-4}$ 和 $R^{5-5}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基时，所述的 $C_{1-6}$ 烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；

和/或，当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基时，所述的 $R^{7-1}$ 的个数为1个、2个或3个；

和/或，当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基时，所述的 $C_{1-6}$ 烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；

和/或，当 $R^7$ 为 $C_{2-6}$ 烯基时，所述的 $C_{2-6}$ 烯基为  ；

和/或，当 $R^7$ 为 $C_{3-10}$ 环烷基时，所述的 $C_{3-10}$ 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

和/或，当 $R^7$ 为 $(C_{3-10} \text{环烷基}) - C_{1-6} \text{烷基}$ 时，所述的 $(C_{3-10} \text{环烷基}) - C_{1-6} \text{烷基}$ 为环丙甲基、环丁甲基、环戊甲基或环己甲基；

和/或，当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-2}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基时，所述的 $R^{7-2}$ 的个数为1个、2个或3个；

和/或，当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基时，所述的 $R^{7-3}$ 的个数为1个、2个或3个；

和/或，当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基时，所述的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基为苜基；

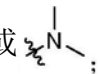
和/或，当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-4}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基时，所述的 $R^{7-4}$ 的个数为1个、2个或3个；


和/或，当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-4}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基时，所述的5~10元杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基为吡啶甲基、嘧啶甲基、吡嗪甲基、哒嗪甲基、吡唑甲基、吡咯甲基、噻吩甲基、呋喃甲基、噻唑甲基或咪唑甲基；

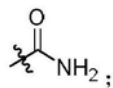
和/或，当 $R^{7-2} \sim R^{7-4}$ 独立地选自未取代或 $R^{7-2-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基时，所述的 $R^{7-2-1}$ 的个数为1个、2个或3个；

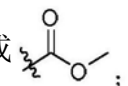
和/或，当 $R^{7-2} \sim R^{7-4}$ 独立地选自未取代或 $R^{7-2-2}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基时，所述的 $R^{7-2-2}$ 的个数为1个、2个或3个；

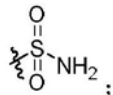


和/或,当 $R^{7-2} \sim R^{7-4}$ 独立地选自 $-NR^{7-2-3}R^{7-2-4}$ 时,所述的 $-NR^{7-2-3}R^{7-2-4}$ 为 $-NH_2$ 或 ;

和/或,当 $R^{7-2} \sim R^{7-4}$ 独立地选自 $-(C=O)R^{7-2-5}$ 时,所述的 $-(C=O)R^{7-2-5}$ 为 ;


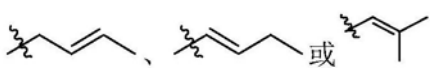

和/或,当 $R^{7-2} \sim R^{7-4}$ 独立地选自 $-(C=O)NR^{7-2-6}R^{7-2-7}$ 时,所述的 $-(C=O)NR^{7-2-6}R^{7-2-7}$ 为 ;

和/或,当 $R^{7-2}R^{7-4}$ 独立地选自 $-(C=O)OR^{7-2-8}$ 时,所述的 $-(C=O)OR^{7-2-8}$ 为 $-COOH$ 或 ;

和/或,当 $R^{7-2} \sim R^{7-4}$ 独立地选自 $-S(=O)_2NR^{7-2-9}R^{7-2-10}$ 时,所述的 $-S(=O)_2NR^{7-2-9}R^{7-2-10}$ 为 ;

和/或,当 $R^{8-1}$ 为未取代或 $R^{8-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $R^{8-1-1}$ 的个数为1个、2个或3个;

和/或,当 $R^{8-1}$ 为未取代或 $R^{8-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $C_{1-6}$ 烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

和/或,当 $R^{8-1}$ 为 $C_{2-6}$ 烯基时,所述的 $C_{2-6}$ 烯基为 、  
或 ;

和/或,当 $R^{8-1}$ 为 $C_{3-10}$ 环烷基时,所述的 $C_{3-10}$ 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基;

和/或,当 $R^{8-1}$ 为 $(C_{3-10}$ 环烷基)- $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $(C_{3-10}$ 环烷基)- $C_{1-6}$ 烷基为环丙甲基、环丁甲基、环戊甲基或环己甲基;

和/或,当 $R^{8-1}$ 为未取代或 $R^{8-1-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $R^{8-1-3}$ 的个数为1个、2个或3个;

和/或,当 $R^{8-1}$ 为未取代或 $R^{8-1-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基为苄基或苯乙基;

和/或,当 $R^{8-1}$ 为未取代或 $R^{8-1-4}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $R^{8-1-4}$ 的个数为1个、2个或3个;

和/或,当 $R^{8-1}$ 为未取代或 $R^{8-1-4}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基时,所述的5~10元杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基为吡啶甲基、嘧啶甲基、吡嗪甲基、哒嗪甲基、吡唑甲基、吡咯甲基、噻吩甲基、呋喃甲基、噻唑甲基或咪唑甲基;

和/或,当 $R^{8-1-6}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $C_{1-6}$ 烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

和/或,当 $R^9 \sim R^{11}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $C_{1-6}$ 烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

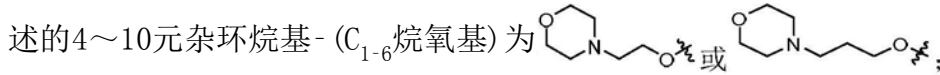
和/或,当 $R^{12}$ 为 $C_{1-6}$ 烷氧基时,所述的 $C_{1-6}$ 烷氧基为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基;

和/或,当 $R^{12-1} \sim R^{12-5}$ 独立选自 $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $C_{1-6}$ 烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、

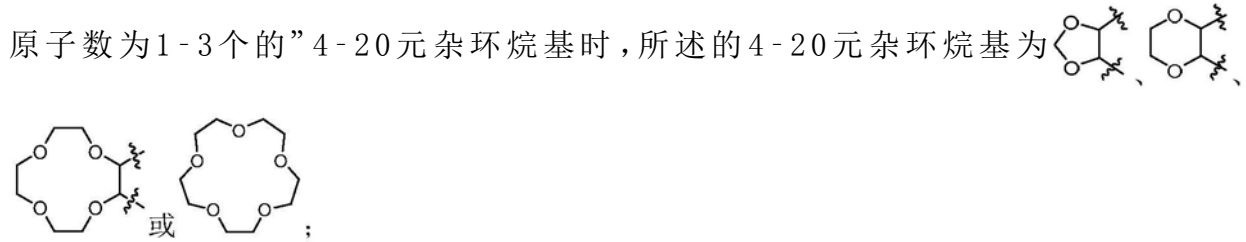
正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；

和/或，当 $R^{15}$ 和 $R^{16}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基时，所述的 $C_{1-6}$ 烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

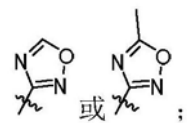
4. 根据权利要求1所述的具有通式I所示结构的苯并噻吩类化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物，其特征在于，当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-3个的”4~10元杂环烷基- ( $C_{1-6}$ 烷氧基)时，所述的4~10元杂环烷基- ( $C_{1-6}$ 烷氧基)为



和/或，当 $R^3$ 和 $R^4$ 与它们相连的碳原子一起组成“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-3个的”4-20元杂环烷基时，所述的4-20元杂环烷基为

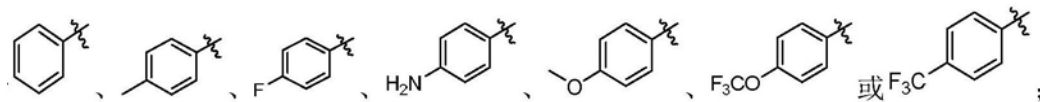


和/或，当 $R^5$ 为未取代或 $R^{5-3}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基时，所述的未取代或 $R^{5-3}$ 取代的杂芳基为

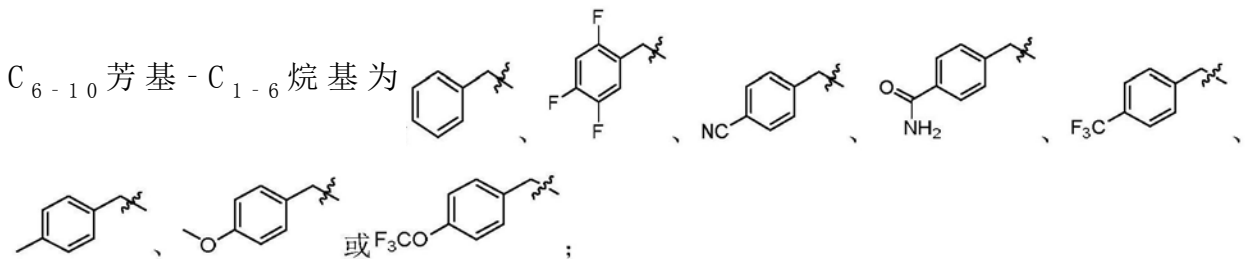


和/或，当 $R^7$ 为 $R^{7-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基时，所述的 $R^{7-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基为三氟甲基、二氟甲基、

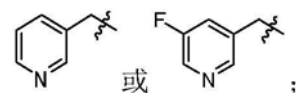
和/或，当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-2}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基时，所述的未取代或 $R^{7-2}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基为




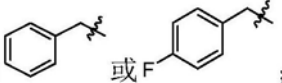
和/或，当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基时，所述的未取代或 $R^{7-3}$ 取代的



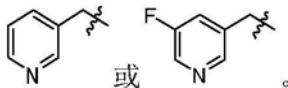
和/或，当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-4}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基时，所述的未取代或 $R^{7-4}$ 取代的杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基为



和/或,当 $R^{8-1}$ 为 $R^{8-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $R^{8-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基为  ;

和/或,当 $R^{8-1}$ 为未取代或 $R^{8-1-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基时,所述的未取代或 $R^{8-1-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基为  ;

和/或,当 $R^{8-1}$ 为未取代或 $R^{8-1-4}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基时,所述的未取代或 $R^{8-1-4}$ 取代的杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基为



5. 根据权利要求1所述的具有通式I所示结构的苯并噻吩类化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物,其特征在于:

$R^1$ 为氢;

和/或, $R^2$ 为氢、或、卤素;

和/或, $R^3$ 为卤素、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、或 $-NR^{3-2}R^{3-3}$ ;

和/或, $R^4$ 为卤素、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-6}$ 烯基、杂环烷基- ( $C_{1-6}$ 烷氧基)、 $-NR^{3-2}R^{3-3}$ 、或 $R^3$ 和 $R^4$ 与它们相连的碳原子一起组成4~20元杂环烷氧基;

和/或, $R^{3-2}$ 为氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

和/或, $R^{3-3}$ 为氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

和/或, $R^5$ 为 $-(C=O)OR^{5-1}$ 、未取代或 $R^{5-3}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基、 $-(C=O)NR^{5-4}(S=O)_2R^{5-5}$ 、或 $-(C=O)NR^7R^8$ ;

和/或, $R^{5-1}$ 为氢、 $C_{1-6}$ 烷基、( $C_{1-6}$ 烷氧基)- ( $C_{1-6}$ 烷基)-、或 $C_{3-10}$ 环烷基;

和/或, $R^{5-4}$ 为氢;

和/或, $R^{5-5}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基;

和/或, $R^7$ 为氢、未取代或 $R^{7-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{3-10}$ 环烷基、未取代或 $R^{7-2}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基、未取代或 $R^{7-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基、或未取代或 $R^{7-4}$ 取代的杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基;

和/或, $R^{7-1}$ 为卤素、羧基、羟基或氰基;

和/或, $R^{7-2}$ 为卤素、未取代或 $R^{7-2-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、未取代或 $R^{7-2-2}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基、或 $-NR^{7-2-3}R^{7-2-4}$ ;

和/或, $R^{7-3}$ 为卤素、氰基、未取代或 $R^{7-2-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、未取代或 $R^{7-2-2}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基、或 $-(C=O)NR^{7-2-6}R^{7-2-7}$ ;

和/或, $R^{7-4}$ 为卤素;

和/或, $R^{7-2-1}$ 为卤素;

和/或, $R^{7-2-2}$ 为卤素;

和/或, $R^{7-2-3}$ 为氢;

和/或, $R^{7-2-4}$ 为氢;

和/或, $R^{7-2-6}$ 为氢;

和/或, $R^{7-2-7}$ 为氢;

和/或, $R^8$ 为氢、氰基、 $R^{8-1}O-$ 、或、 $-NR^{8-2}R^{8-3}$ ;

和/或, $R^{8-1}$ 为氢、未取代或 $R^{8-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、未取代或 $R^{8-1-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷

基、未取代或 $R^{8-1-4}$ 取代的杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基、或 $-(S=O)_2OR^{8-1-6}$ ;

和/或, $R^{8-1-1}$ 为羟基;

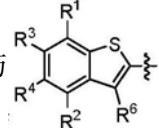
和/或, $R^{8-1-3}$ 为卤素;

和/或, $R^{8-1-4}$ 为卤素;

和/或, $R^{8-1-6}$ 为氢或 $C_{1-6}$ 烷基;

和/或, $R^{8-2}$ 为氢或 $C_{1-6}$ 烷基;

和/或, $R^{8-3}$ 为氢或 $C_{1-6}$ 烷基;

和/或, X为 $C=O$ 、 $\begin{array}{c} O \\ || \\ \text{---}C\text{---}N\text{---} \\ | \\ R^{10} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{---}N\text{---}C\text{---} \\ || \\ O \\ | \\ R^{11} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} R^{12} \\ | \\ \text{---}N\text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} R^{13} \quad R^{14} \\ | \quad | \\ \text{---}N\text{---}C\text{---}N\text{---} \\ || \\ O \end{array}$ ; 其中, X的左端与  相连,

右端与L相连;

和/或, $R^{10}$ 为氢;

和/或, $R^{11}$ 为氢;

和/或, $R^{12}$ 为羟基、氰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $-O(C=O)R^{12-1}$ 、 $-(S=O)_2R^{12-2}$ 或 $-NR^{12-4}R^{12-5}$ ;

和/或, $R^{12-1}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基;

和/或, $R^{12-2}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基;

和/或, $R^{12-4}$ 为氢;

和/或, $R^{12-5}$ 为氢;

和/或, $R^{13}$ 为氢;

和/或, $R^{14}$ 为氢;

和/或,当X为 $\begin{array}{c} O \\ || \\ \text{---}N\text{---}C\text{---} \\ | \\ R^{11} \end{array}$ 时, $R^5$ 为 $-(C=O)OR^{5-1}$ 、 $-(C=O)NR^{5-4}$ 、 $(S=O)_2R^{5-5}$ 或 $-(C=O)NR^7R^8$ ;

或者,当X为 $\begin{array}{c} R^{12} \\ | \\ \text{---}N\text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array}$ 时, $R^5$ 为 $-(C=O)OR^{5-1}$ 、 $-(C=O)NR^{5-4}$ 、 $(S=O)_2R^{5-5}$ 或 $-(C=O)NR^7R^8$ ;

或者,当X为 $\begin{array}{c} R^{13} \quad R^{14} \\ | \quad | \\ \text{---}N\text{---}C\text{---}N\text{---} \\ || \\ O \end{array}$ 时, $R^5$ 独立地选自 $-(C=O)OR^{5-1}$ ;

和/或, $R^6$ 为氢;

和/或, $R^{15}$ 为氢、卤素、或、 $C_{1-6}$ 烷基;

和/或, $R^{16}$ 为氢、卤素、或、 $C_{1-6}$ 烷基。

6. 根据权利要求1所述的具有通式I所示结构的苯并噻吩类化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物,其特征在于:

$R^1$ 为氢;

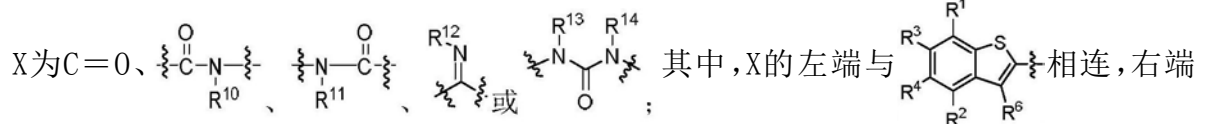
$R^2$ 为氢、或、卤素;

$R^3$ 为卤素、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、或 $-NR^{3-2}R^{3-3}$ ;

$R^4$ 为卤素、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-6}$ 烯基、杂环烷基- $(C_{1-6}$ 烷氧基)、 $-NR^{3-2}R^{3-3}$ 或 $R^3$ 和 $R^4$ 与它们相连的碳原子一起组成4~20元杂环烷氧基;

$R^{3-2}$ 为氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

- $R^{3-3}$ 为氢或 $C_{1-4}$ 烷基；  
 $R^5$ 为 $-(C=O)OR^{5-1}$ 、未取代或 $R^{5-3}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基、 $-(C=O)NR^{5-4}(S=O)_2R^{5-5}$ 或 $-(C=O)NR^7R^8$ ；  
 $R^{5-1}$ 为氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $(C_{1-6}$ 烷氧基)- $(C_{1-6}$ 烷基)-或 $C_{3-10}$ 环烷基；  
 $R^{5-3}$ 为 $C_{1-4}$ 烷基；  
 $R^{5-4}$ 为氢；  
 $R^{5-5}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基；  
 $R^7$ 为氢、未取代或 $R^{7-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{3-10}$ 环烷基、未取代或 $R^{7-2}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基、未取代或 $R^{7-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基或未取代或 $R^{7-4}$ 取代的杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基；  
 $R^{7-1}$ 为卤素、羧基、羟基或氰基；  
 $R^{7-2}$ 为卤素、未取代或 $R^{7-2-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、未取代或 $R^{7-2-2}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基或 $-NR^{7-2-3}R^{7-2-4}$ ；  
 $R^{7-3}$ 为卤素、氰基、未取代或 $R^{7-2-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、未取代或 $R^{7-2-2}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基、或、 $-(C=O)NR^{7-2-6}R^{7-2-7}$ ；  
 $R^{7-4}$ 为卤素；  
 $R^{7-2-1}$ 为卤素；  
 $R^{7-2-2}$ 为卤素；  
 $R^{7-2-3}$ 为氢；  
 $R^{7-2-4}$ 为氢；  
 $R^{7-2-6}$ 为氢；  
 $R^{7-2-7}$ 为氢；  
 $R^8$ 为氢、氰基、 $R^{8-1}O-$ 、或、 $-NR^{8-2}R^{8-3}$ ；  
 $R^{8-1}$ 为氢、未取代或 $R^{8-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、未取代或 $R^{8-1-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基、未取代或 $R^{8-1-4}$ 取代的杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基或 $-(S=O)_2OR^{8-1-6}$ ；  
 $R^{8-1-1}$ 为羟基；  
 $R^{8-1-6}$ 为氢或 $C_{1-6}$ 烷基；  
 $R^{8-1-2-3}$ 为 $C_{1-4}$ 烷基；  
 $R^{8-1-2-4}$ 为氢；  
 $R^{8-1-2-5}$ 为氢；  
 $R^{8-1-3}$ 为卤素；  
 $R^{8-1-4}$ 为卤素；  
 $R^{8-2}$ 为氢或 $C_{1-6}$ 烷基；  
 $R^{8-3}$ 为氢或 $C_{1-6}$ 烷基；



与L相连；

$R^{10}$ 为氢；

$R^{11}$ 为氢；

$R^{12}$ 为羟基、氰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $-O(C=O)R^{12-1}$ 、 $-(S=O)_2R^{12-2}$ 或 $-NR^{12-4}R^{12-5}$ ;

$R^{12-1}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基;

$R^{12-2}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基;

$R^{12-4}$ 为氢;

$R^{12-5}$ 为氢;

$R^{13}$ 为氢;

$R^{14}$ 为氢;

X和 $R^5$ 选自以下任一组合:

当X为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C---N---} \\ \text{R}^{10} \end{array}$ 时, $R^5$ 为 $-(C=O)NR^{5-4}(S=O)_2R^{5-5}$ 或 $-(C=O)NR^7R^8$ ;

当X为C=O时, $R^5$ 为 $-(C=O)NR^{5-4}(S=O)_2R^{5-5}$ 或未取代或 $R^{5-3}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基;

当X为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---N---C---} \\ \text{R}^{11} \end{array}$ 时, $R^5$ 为 $-(C=O)OR^{5-1}$ 、 $-(C=O)NR^{5-4}(S=O)_2R^{5-5}$ 或 $-(C=O)NR^7R^8$ ;

当X为 $\begin{array}{c} \text{R}^{12} \\ \parallel \\ \text{---N---} \\ \text{C} \end{array}$ 时, $R^5$ 为 $-(C=O)OR^{5-1}$ 、 $-(C=O)NR^{5-4}(S=O)_2R^{5-5}$ 或 $-(C=O)NR^7R^8$ ;

当X为 $\begin{array}{c} \text{R}^{13} \quad \text{R}^{14} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{---N---C---} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 时, $R^5$ 独立地选自 $-(C=O)OR^{5-1}$ ;

$R^6$ 为氢;

$R^{15}$ 为氢、卤素或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R^{16}$ 为氢、卤素或 $C_{1-6}$ 烷基。

7. 根据权利要求1所述的具有通式I所示结构的苯并噻吩类化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物,其特征在于:

$R^1$ 为氢;

$R^2$ 为氢或卤素;

$R^3$ 为 $C_{1-6}$ 烷氧基;

$R^4$ 为 $C_{1-6}$ 烷氧基、杂环烷基- $(C_{1-6}$ 烷氧基)或 $R^3$ 和 $R^4$ 与它们相连的碳原子一起组成4~20元杂环烷氧基;

$R^5$ 为 $-(C=O)OR^{5-1}$ 、未取代或 $R^{5-3}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基、 $-(C=O)NR^{5-4}(S=O)_2R^{5-5}$ 或 $-(C=O)NR^7R^8$ ;

$R^{5-1}$ 为氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $(C_{1-6}$ 烷氧基)- $(C_{1-6}$ 烷基)-或 $C_{3-10}$ 环烷基;

$R^{5-3}$ 为 $C_{1-4}$ 烷基;

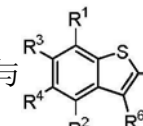
$R^{5-4}$ 为氢;

$R^{5-5}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基;

$R^7$ 为氢、未取代或 $R^{7-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、未取代或 $R^{7-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基或未取代或 $R^{7-4}$ 取代的杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基;

$R^{7-1}$ 为卤素、羟基或氰基;

$R^{7-3}$ 为卤素、氰基或未取代或 $R^{7-2-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基  
 $R^{7-4}$ 为卤素；  
 $R^{7-2-1}$ 为卤素；  
 $R^8$ 为氢、氰基、 $R^{8-1}O-$ 、或、 $-NR^{8-2}R^{8-3}$ ；  
 $R^{8-1}$ 为氢、未取代或 $R^{8-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、未取代或 $R^{8-1-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基、或、未取代或 $R^{8-1-4}$ 取代的杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基；  
 $R^{8-1-1}$ 为羟基；  
 $R^{8-1-3}$ 为卤素；  
 $R^{8-1-4}$ 为卤素；

$X$ 为 $C=O$ 、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---}C-N\text{---} \\ | \\ R^{10} \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---}N-C\text{---} \\ | \\ R^{11} \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} R^{12} \\ | \\ N \\ | \\ \text{---} \end{matrix}$ 或 $\begin{matrix} R^{13} & R^{14} \\ | & | \\ N & -N- \\ | & | \\ \text{---} & C=O \\ & | \\ & \text{---} \end{matrix}$ ；其中， $X$ 的左端与相连，右端

与L相连；

$R^{10}$ 为氢；  
 $R^{11}$ 为氢；  
 $R^{12}$ 为羟基、氰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $-O(C=O)R^{12-1}$ 、 $-(S=O)_2R^{12-2}$ 或 $-NR^{12-4}R^{12-5}$ ；  
 $R^{12-1}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基；  
 $R^{12-2}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基；  
 $R^{12-4}$ 为氢；  
 $R^{12-5}$ 为氢；  
 $R^{13}$ 为氢；  
 $R^{14}$ 为氢；

$X$ 和 $R^5$ 选自以下任一组合：

当 $X$ 为 $\begin{matrix} O & R^{10} \\ || & | \\ \text{---}C-N\text{---} \\ & | \\ & R^{10} \end{matrix}$ 时， $R^5$ 为 $-(C=O)NR^{5-4}(S=O)_2R^{5-5}$ 或 $-(C=O)NR^7R^8$ ；

当 $X$ 为 $C=O$ 时， $R^5$ 为 $-(C=O)NR^{5-4}(S=O)_2R^{5-5}$ 或未取代或 $R^{5-3}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基；

当 $X$ 为 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---}N-C\text{---} \\ | \\ R^{11} \end{matrix}$ 时， $R^5$ 为 $-(C=O)OR^{5-1}$ 、 $-(C=O)NR^{5-4}(S=O)_2R^{5-5}$ 或 $-(C=O)NR^7R^8$ ；

当 $X$ 为 $\begin{matrix} R^{12} \\ | \\ N \\ | \\ \text{---} \end{matrix}$ 时， $R^5$ 为 $-(C=O)OR^{5-1}$ 、 $-(C=O)NR^{5-4}(S=O)_2R^{5-5}$ 或 $-(C=O)NR^7R^8$ ；

当 $X$ 为 $\begin{matrix} R^{13} & R^{14} \\ | & | \\ N & -N- \\ | & | \\ \text{---} & C=O \\ & | \\ & \text{---} \end{matrix}$ 时， $R^5$ 独立地选自 $-(C=O)OR^{5-1}$ ；

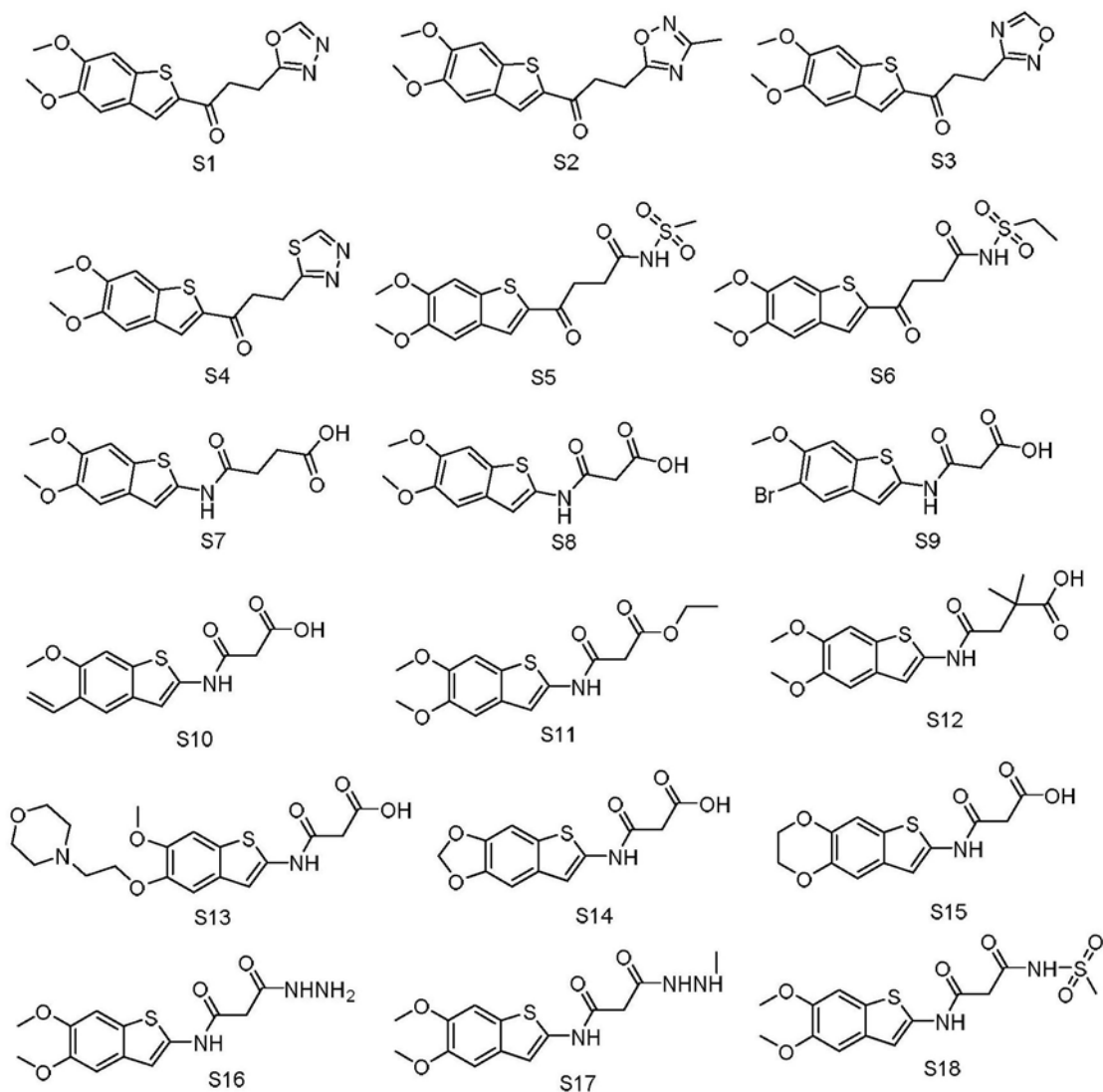
$R^6$ 为氢；

$R^{15}$ 为氢、卤素或 $C_{1-6}$ 烷基；

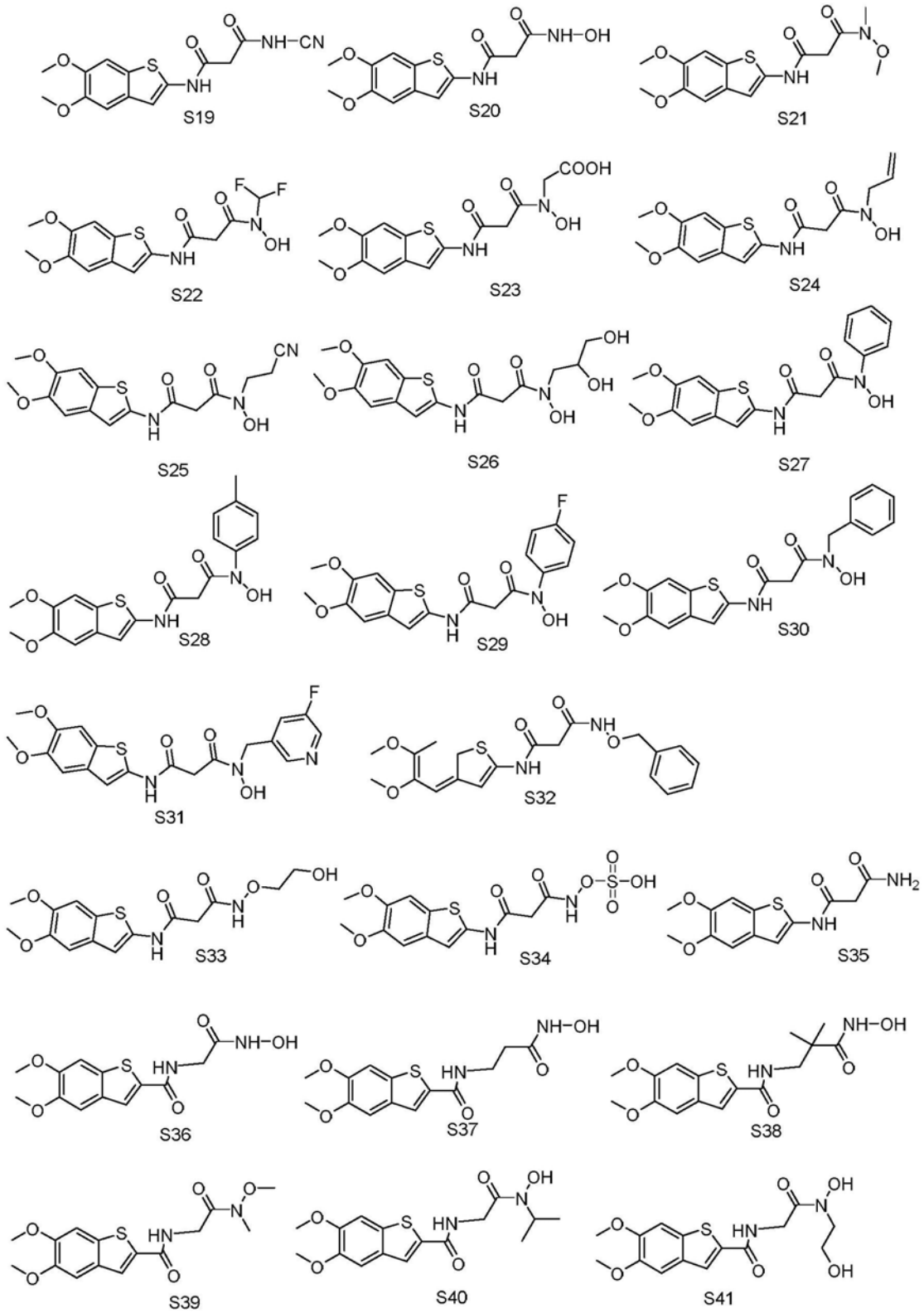
$R^{16}$ 为氢、卤素或 $C_{1-6}$ 烷基。

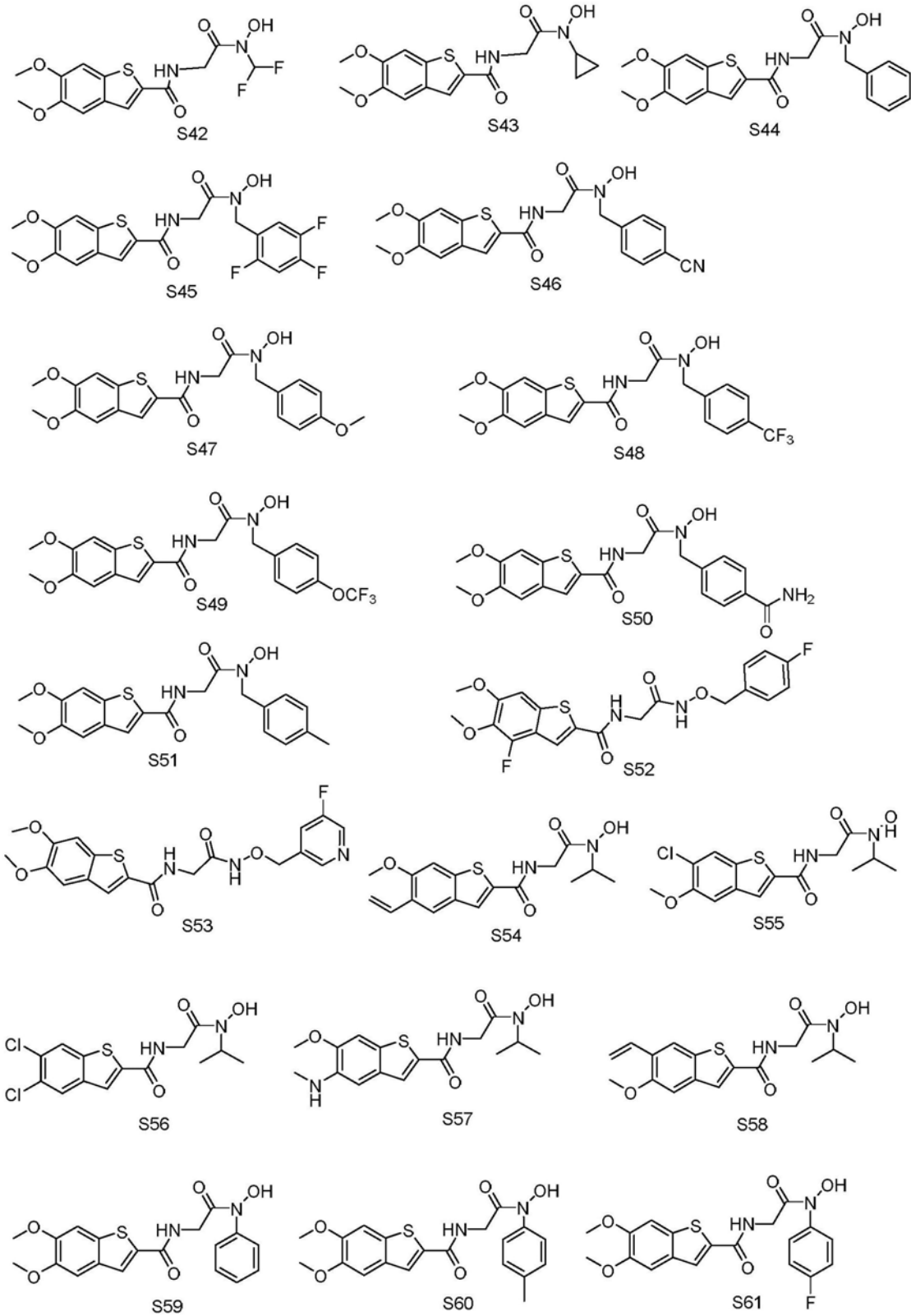
8. 根据权利要求1所述的具有通式I所示结构的苯并噻吩类化合物、或其药学上可接受

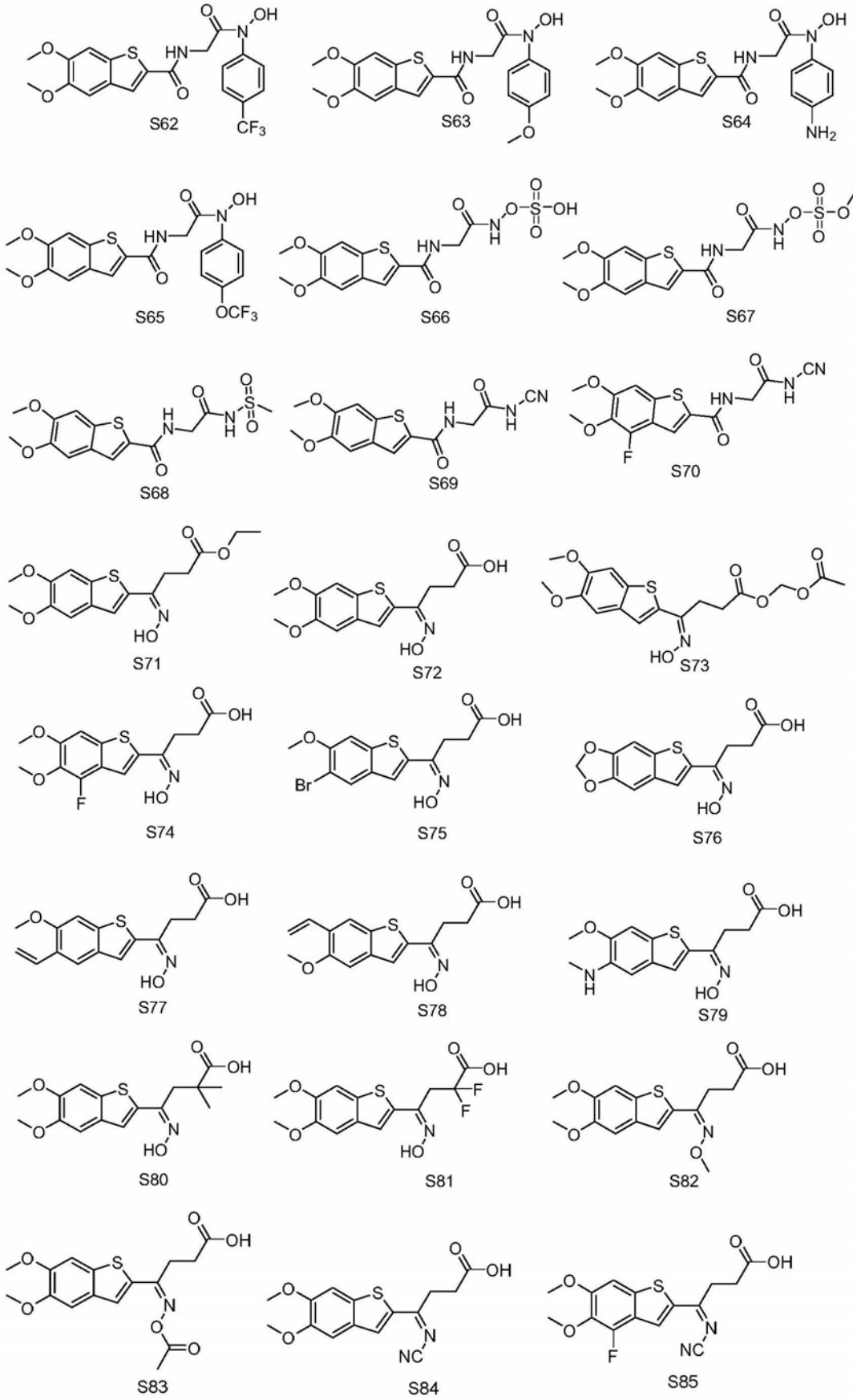
的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物,其特征在于:所述的如式I所示化合物为以下任一化合物:

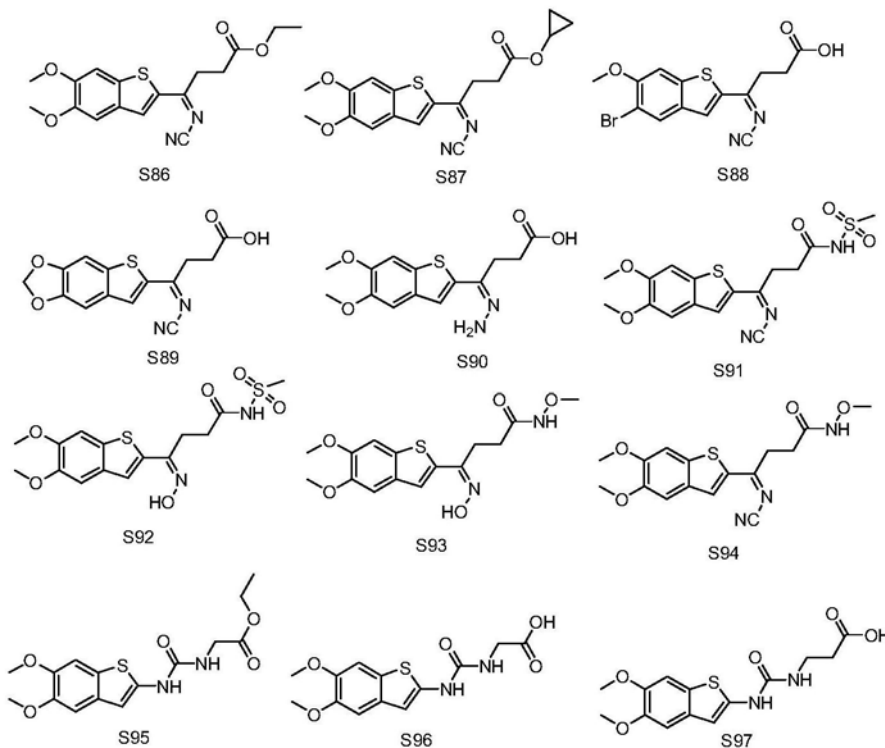






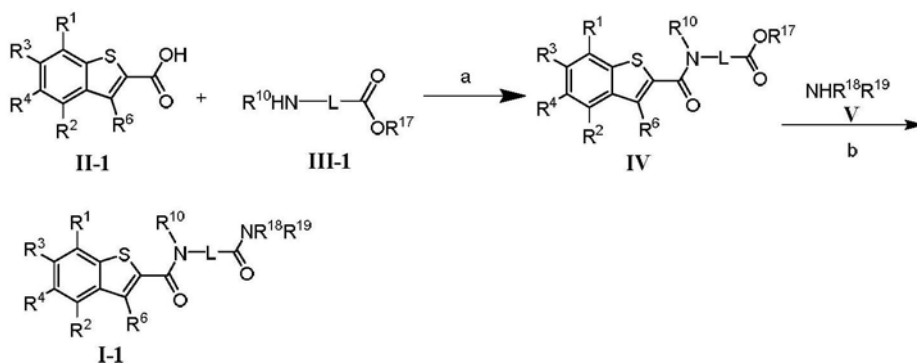






9. 如权利要求1所述具有通式I所示结构的苯并噻吩类化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物的制备方法,其特征在于:包括以下方法:

方法一,包括步骤:



其中,

$R_{17}$ 为氢或 $C_{1-6}$ 烷基;

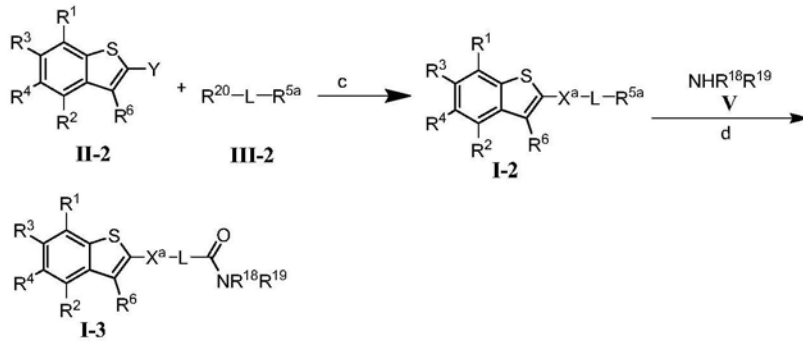
$R^{18}$ 为 $R^7$ , $R^{19}$ 为 $R^8$ ;或者, $R^{18}$ 为 $R^{5-4}$ , $R^{19}$ 为 $R^{5-5}$ ;

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5-4}$ 、 $R^{5-5}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 和L的定义如权利要求1所限定;

步骤a:在溶剂中,化合物II-1和化合物III-1发生反应生成IV;

步骤b:在溶剂中,化合物IV和化合物V发生反应生成化合物I-1;

方法二,包括步骤:

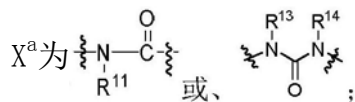


其中,

Y为-NHR<sup>11</sup>、或、-NHR<sup>13</sup>;

R<sup>18</sup>为R<sup>7</sup>, R<sup>19</sup>为R<sup>8</sup>;或者, R<sup>18</sup>为R<sup>5-4</sup>, R<sup>19</sup>为R<sup>5-5</sup>;

R<sup>20</sup>为-COOH、或、-NHR<sup>14</sup>;



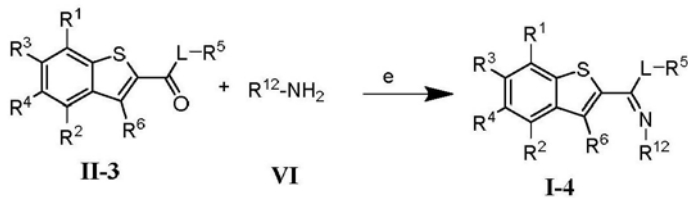
R<sup>5a</sup>为-(C=O)OR<sup>5-1</sup>、-(C=O)SR<sup>5-2</sup>、或、未取代或R<sup>5-3</sup>取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基;

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>5-1</sup>、R<sup>5-2</sup>、R<sup>5-3</sup>、R<sup>5-4</sup>、R<sup>5-5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>和L的定义如权利要求1所限定;

步骤c:在溶剂中,化合物II-2和化合物III-2发生反应生成化合物I-2;

步骤d:在溶剂中,化合物I-2与化合物V反应生成化合物I-3;

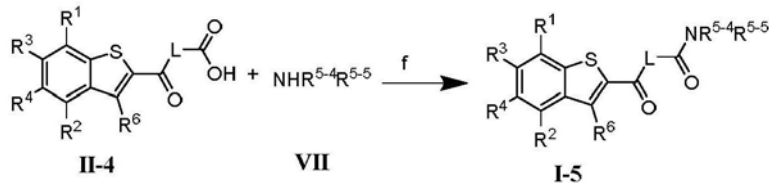
方法三,包括步骤:



其中,R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>12</sup>和L的定义如权利要求1所限定;

步骤e:在溶剂中,化合物II-3与化合物VI进行反应生成化合物I-4;

方法四,包括步骤:



其中,R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5-4</sup>、R<sup>5-5</sup>、R<sup>6</sup>和L的定义如权利要求1所限定;

步骤f:在溶剂中,化合物II-4与化合物VII进行反应生成化合物I-5。

10. 一种药物组合物,其含有治疗有效量的一种或多种如权利要求1-8中任一项所述的具有通式I所示结构的苯并噻吩类化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物,及药用辅料或载体。

11. 权利要求1-8中任一项所述的具有通式I所示结构的苯并噻吩类化合物、或其药学

上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物、或权利要求10所述的药物组合物在制备预防和/或治疗肿瘤或感染性疾病的药物中的用途。

12. 权利要求1-8中任一项所述的具有通式I所示结构的苯并噻吩类化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物、或权利要求10所述的药物组合物在制备疫苗佐剂中的用途,所述的疫苗佐剂为用于预防和/或治疗肿瘤或感染性疾病的疫苗佐剂。

13. 权利要求1-8中任一项所述的具有通式I所示结构的苯并噻吩类化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物、或权利要求10所述的药物组合物在制备干扰素基因刺激蛋白激动剂中的用途。

## 苯并噻吩类化合物或其可药用的盐、异构体及其制备方法、药物组合物和用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及化学医药领域,特别涉及苯并噻吩类化合物或其可药用的盐、异构体及其制备方法、药物组合物和用途。

### 背景技术

[0002] 先天性免疫是防御入侵病原体以及组织损伤的第一道防线。模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别来自病原体的病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)或者来自机体自身的损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs),启动级联反应,诱导干扰素(interferons, IFNs)、趋化因子和炎症因子等基因的表达。这种先天性免疫应答不仅可以在早期抑制病原体的增殖与扩散,并且可以诱导后天性免疫应答最终清除感染。另外,这种先天性免疫应答监测肿瘤的发生与侵袭。目前,已经发现了多种PRRs,比如与膜结合的toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)、C型凝集素受体(C-type lectin receptors, CLR),不结合的细胞内核苷酸结合寡聚结构域样受体(nucleotide-binding oligomerization-domain (NOD)-like receptors, NLRs)、视黄酸样受体(retinoic acid-like receptors, RLRs)和细胞质DNA感受器等。

[0003] 病原体DNA以及机体细胞核或线粒体泄漏到细胞质的DNA是一种免疫刺激分子,而细胞质中存在许多DNA感受器,比如黑色素瘤缺乏因子2(absent in melanoma 2, AIM2),干扰素诱导蛋白16(interferon-inducible protein 16, IFI16),RNA聚合酶III和环化GMP-AMP合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)等。位于细胞质内质网的干扰素基因刺激蛋白(STimulator of INterferon Genes, STING)是这些DNA感受器的汇聚点,控制DNA这种免疫刺激分子所介导的先天性免疫应答。研究表明,cGAS识别细胞质内双链DNA,催化GTP和ATP生成2'3'-cGAMP。2'3'-cGAMP作为第二信使与干扰素基因刺激蛋白结合,诱导干扰素基因刺激蛋白发生二聚且从内质网膜转移至细胞核周围囊泡,募集TBK1进而使得自身发生磷酸化,从而使得IRF3靠近干扰素基因刺激蛋白。然后,TBK1使得IRF3磷酸化,后者转移至细胞核从而诱导I型干扰素(interferon, IFN)和其他炎症因子的表达。I型干扰素促进树突细胞(dendritic cell, DC)成熟,选择性刺激抗原的交叉呈递,募集CD8<sup>+</sup>T细胞,从而激活后天性免疫系统杀死肿瘤细胞或者抵抗病原体感染。因此,干扰素基因刺激蛋白在肿瘤和病原体感染中的先天性和后天性免疫应答中发挥重要作用。

[0004] 鉴于干扰素基因刺激蛋白在机体免疫应答中发挥的关键作用,干扰素基因刺激蛋白激动剂应用于多种疾病的免疫治疗备受关注。比如,瘤内注射2'3'-cGAMP导致小鼠模型中的肿瘤细胞退化,并且能够抑制远端肿瘤细胞的生长,诱导长期的免疫记忆。干扰素基因刺激蛋白激动剂去免疫检查点抑制剂联用,增加免疫检查点抑制剂的疗效。另外,干扰素基因刺激蛋白激动剂诱导的机体免疫应答可以有效控制甲型流感病毒、乙型肝炎病毒、单纯疱疹病毒和HIV等病毒感染。因此,干扰素基因刺激蛋白激动剂的研究与发展对于癌症和感

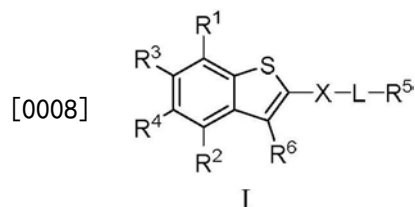
染性疾病的免疫治疗具有重要意义。但是,目前报道的干扰素基因刺激蛋白激动剂多为环状二核苷酸类似物,但是体内代谢不稳定性、膜透过性差,只能瘤内给药等缺陷极大地限制了干扰素基因刺激蛋白激动剂的应用,因此干扰素基因刺激蛋白小分子激动剂的研究与开发具有重要意义。

### 发明内容

[0005] 发明目的:本发明目的是克服现有干扰素基因刺激蛋白小分子激动剂结构单一的缺陷,而提供了一种苯并噻吩类化合物、其制备方法、药物组合物及用途。本发明的苯并噻吩类化合物对干扰素基因刺激蛋白具有很好的激动活性,且对肿瘤具有良好的治疗作用。

[0006] 技术方案:

[0007] 本发明的第一方面,具有通式I所示结构的苯并噻吩类化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物,其结构如下:



[0009] 其中, $R^1$ 和 $R^2$ 独立地选自氢、氘、卤素、未取代或 $R^{1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $-NR^{1-2}R^{1-3}$ 、 $-(C=O)NR^{1-4}R^{1-5}$ 或 $-(C=O)OR^{1-6}$ ;

[0010]  $R^{1-1}$ 为卤素、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基或 $-NR^{1-1-1}R^{1-1-2}$ ;

[0011]  $R^{1-1-1}$ 和 $R^{1-1-2}$ 独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0012]  $R^{1-2} \sim R^{1-6}$ 独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0013]  $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氰基、未取代或 $R^{3-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $(C_{3-10}$ 环烷基)-氧基、 $(C_{3-10}$ 环烷基)-(C<sub>1-6</sub>烷氧基)、杂环烷基、杂环烷基-氧基、杂环烷基-(C<sub>1-6</sub>烷氧基)、 $C_{6-10}$ 芳基、 $(C_{6-10}$ 芳基)-氧基、 $(C_{6-10}$ 芳基)-(C<sub>1-6</sub>烷氧基)、杂芳基、杂芳基-氧基、杂芳基-(C<sub>1-6</sub>烷氧基)、 $-NR^{3-2}R^{3-3}$ 、 $-(C=O)R^{3-4}$ 、 $-(C=O)NR^{3-5}R^{3-6}$ 、 $-(C=O)OR^{3-7}$ 、 $-S(=O)_2NR^{3-8}R^{3-9}$ 、或 $R^3$ 和 $R^4$ 与它们相连的碳原子一起组成4~20元杂环烷氧基;所述的杂环烷基为“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”4~10元杂环烷基;所述的杂芳基为“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基;

[0014]  $R^{3-1}$ 为卤素、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、或 $-NR^{3-1-1}R^{3-1-2}$ ;

[0015]  $R^{3-1-1}$ 和 $R^{3-1-2}$ 独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0016]  $R^{3-2} \sim R^{3-9}$ 独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0017]  $R^5$ 为 $-(C=O)OR^{5-1}$ 、 $-(C=O)SR^{5-2}$ 、未取代或 $R^{5-3}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基、 $-(C=O)NR^{5-4}(S=O)_2R^{5-5}$ 或 $-(C=O)NR^7R^8$ ;

[0018]  $R^{5-1}$ 和 $R^{5-2}$ 独立地选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $(C_{1-6}$ 烷氧基)-(C<sub>1-6</sub>烷基)-、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基或“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”4~10元杂环烷基;



[0019]  $R^{5-3}$ 选自卤素、羟基、氨基、氰基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、或 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基；

[0020]  $R^{5-4}$ 和 $R^{5-5}$ 独立地选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基或 $C_{3-10}$ 环烷基；

[0021]  $R^7$ 为氢、磺酸基、磷酰基、未取代或 $R^{7-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{3-10}$ 环烷基、( $C_{3-10}$ 环烷基)- $C_{1-6}$ 烷基、杂环烷基、杂环烷基- $C_{1-6}$ 烷基、未取代或 $R^{7-2}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基、未取代或 $R^{7-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基、未取代或 $R^{7-4}$ 取代的杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基或未取代或 $R^{7-5}$ 取代的杂芳基；所述的杂环烷基为“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-3个的”4~10元杂环烷基；所述的杂芳基为“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基；

[0022]  $R^{7-1}$ 为卤素、羧基、羟基、- $NR^{7-1-1}R^{7-1-2}$ 、氰基或 $C_{1-4}$ 烷基；

[0023]  $R^{7-1-1}$ 和 $R^{7-1-2}$ 独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基；

[0024]  $R^{7-2} \sim R^{7-5}$ 独立地选自氖、卤素、羟基、氰基、硝基、未取代或 $R^{7-2-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、未取代或 $R^{7-2-2}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基、- $NR^{7-2-3}R^{7-2-4}$ 、-(C=O) $R^{7-2-5}$ 、-(C=O) $NR^{7-2-6}R^{7-2-7}$ 、-(C=O) $OR^{7-2-8}$ 或-S(=O) $_2NR^{7-2-9}R^{7-2-10}$ ；

[0025]  $R^{7-2-1}$ 和 $R^{7-2-2}$ 为卤素、羟基、氰基或- $NR^{7-2-1-1}R^{7-2-1-2}$ ；

[0026]  $R^{7-2-1-1}$ 和 $R^{7-2-1-2}$ 独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基；

[0027]  $R^{7-2-3} \sim R^{7-2-10}$ 独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基；

[0028]  $R^8$ 为氢、氰基、 $R^{8-1}O$ -、- $NR^{8-2}R^{8-3}$ 、 $R^{8-4}S$ -、未取代或 $R^{8-5}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{3-10}$ 环烷基、( $C_{3-10}$ 环烷基)- $C_{1-6}$ 烷基、杂环烷基、杂环烷基- $C_{1-6}$ 烷基、未取代或 $R^{8-6}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基、未取代或 $R^{8-7}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基、未取代或 $R^{8-8}$ 取代的杂芳基、未取代或 $R^{8-9}$ 取代的杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基；所述的杂环烷基为“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-3个的”4~10元杂环烷基；所述的杂芳基为“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基；

[0029]  $R^{8-1} \sim R^{8-4}$ 独立地选自磷酰基、未取代或 $R^{8-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{3-10}$ 环烷基、( $C_{3-10}$ 环烷基)- $C_{1-6}$ 烷基、杂环烷基- $C_{1-6}$ 烷基、未取代或 $R^{8-1-2}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基、未取代或 $R^{8-1-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基、未取代或 $R^{8-1-4}$ 取代的杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基、未取代或 $R^{8-1-5}$ 取代的杂芳基、或-(S=O) $_2OR^{8-1-6}$ ；所述的杂环烷基为“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-3个的”4~10元杂环烷基；所述的杂芳基为“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基；

[0030]  $R^{8-1-1}$ 为卤素、羟基、氰基、- $NR^{8-1-1-1}R^{8-1-1-2}$ 或 $C_{1-4}$ 烷基；

[0031]  $R^{8-1-1-1}$ 和 $R^{8-1-1-2}$ 独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基；

[0032]  $R^{8-1-2} \sim R^{8-1-5}$ 独立地选自卤素、羟基、氰基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、- $NR^{8-1-2-1}R^{8-1-2-2}$ 、-(C=O) $R^{8-1-2-3}$ 、-(C=O) $NR^{8-1-2-4}R^{8-1-2-5}$ 、-(C=O) $OR^{8-1-2-6}$ 、-S(=O) $_2NR^{8-1-2-7}R^{8-1-2-8}$ 、或-S(=O) $_2R^{8-1-2-9}$ ；

[0033]  $R^{8-1-6}$ 为氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基或 $C_{3-10}$ 环烷基；

[0034]  $R^{8-1-2-1} \sim R^{8-1-2-9}$ 独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基；

[0035]  $R^{8-5}$ 为卤素、羧基、羟基、- $NR^{8-5-1}R^{8-5-2}$ 、氰基或 $C_{1-4}$ 烷基；

[0036]  $R^{8-5-1}$ 和 $R^{8-5-2}$ 独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基；

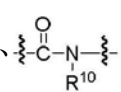
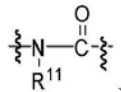
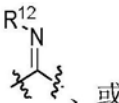
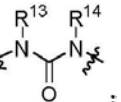
[0037]  $R^{8-6} \sim R^{8-9}$ 独立地选自氖、卤素、羟基、氰基、羧基、硝基、未取代或 $R^{8-6-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷

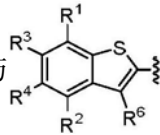
基、未取代或 $R^{8-6-2}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $-NR^{8-6-3}R^{8-6-4}$ 、 $-(C=O)R^{8-6-5}$ 、 $-(C=O)NR^{8-6-6}R^{8-6-7}$ 、 $-(C=O)OR^{8-6-8}$ 、或 $-S(=O)_2NR^{8-6-9}R^{8-6-10}$ ;

[0038]  $R^{8-6-1}$ 和 $R^{8-6-2}$ 为卤素、羟基、氰基或 $-NR^{8-6-1-1}R^{8-6-1-2}$ ;

[0039]  $R^{8-6-1-1}$ 和 $R^{8-6-1-2}$ 独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0040]  $R^{8-6-3} \sim R^{8-6-10}$ 独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0041] X为O、C=O、 $NR^9$ 、、、、或 ;

[0042] X的左端与  相连,右端与L相连;

[0043]  $R^9 \sim R^{11}$ 独立地选自氢或 $C_{1-6}$ 烷基;

[0044]  $R^{12}$ 为羟基、氰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $-O(C=O)R^{12-1}$ 、 $-(S=O)_2R^{12-2}$ 、 $-(S=O)R^{12-3}$ 或 $-NR^{12-4}R^{12-5}$ ;

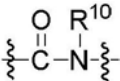
[0045]  $R^{12-1} \sim R^{12-3}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基;

[0046]  $R^{12-4}$ 和 $R^{12-5}$ 独立地选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基或 $-(C=O)R^{12-4-1}$ ;

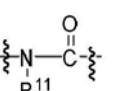
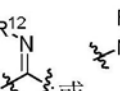
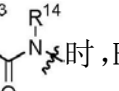
[0047]  $R^{12-4-1}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基;

[0048]  $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 独立地选自氢或 $C_{1-6}$ 烷基;

[0049] X和 $R^5$ 选自以下任一组合:

[0050] 当X为  时, $R^5$ 为 $-(C=O)NR^{5-4}(S=O)_2R^{5-5}$ 或 $-(C=O)NR^7R^8$ ;

[0051] 当X为C=O时, $R^5$ 为 $-(C=O)NR^{5-4}(S=O)_2R^{5-5}$ 或未取代或 $R^{5-3}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基;

[0052] 当X为O、 $NR^9$ 、、、或  时, $R^5$ 为 $-(C=O)OR^{5-1}$ 、 $-(C=O)SR^{5-2}$ 、未取代或 $R^{5-3}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基、 $-(C=O)NR^{5-4}(S=O)_2R^{5-5}$ 或 $-(C=O)NR^7R^8$ ;

[0053]  $R^6$ 选自氢、氘、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $-(C=O)NR^{6-1}R^{6-2}$ 、 $-(C=O)OR^{6-3}$ 或 $-NR^{6-4}R^{6-5}$ ;

[0054]  $R^{6-1} \sim R^{6-5}$ 独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0055] L为 $(C(R^{15}R^{16}))_n$ ;

[0056]  $R^{15}$ 和 $R^{16}$ 独立地选自氢、卤素、氰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-NR^{15-1}R^{15-2}$ 或 $R^{15}$ 和 $R^{16}$ 与它们相连的碳原子环合成 $C_{3-10}$ 环烷基;

[0057]  $R^{15-1}$ 和 $R^{15-2}$ 独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0058] n为1、2或3的整数。

[0059] 在本发明某一实施方案中,某些基团的定义如下,未定义的基团同前任一方案所述,以下简称“在本发明某一实施方案中”,当 $R^1$ 和 $R^2$ 独立地选自卤素时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘;

[0060] 在本发明某一实施方案中,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自卤素时,所述的卤素为氟、氯、溴或

碘。

[0061] 在本发明某一实施方案中,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷氧基时,所述的 $C_{1-6}$ 烷氧基为 $C_{1-4}$ 烷氧基。

[0062] 在本发明某一实施方案中,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基时,所述的 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基为 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基。

[0063] 在本发明某一实施方案中,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自 $C_{2-6}$ 烯基时,所述的 $C_{2-6}$ 烯基为 $C_{2-4}$ 烯基。

[0064] 在本发明某一实施方案中,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自 $(C_{3-10}$ 环烷基)-氧基时,所述的 $(C_{3-10}$ 环烷基)-氧基为 $(C_{3-6}$ 环烷基)-氧基。

[0065] 在本发明某一实施方案中,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自 $(C_{3-10}$ 环烷基)-( $C_{1-6}$ 烷氧基)时,所述的 $(C_{3-10}$ 环烷基)-( $C_{1-6}$ 烷氧基)为 $(C_{3-6}$ 环烷基)-( $C_{1-4}$ 烷氧基)。

[0066] 在本发明某一实施方案中,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”4~10元杂环烷基-( $C_{1-6}$ 烷氧基)时,所述的4~10元杂环烷基-( $C_{1-6}$ 烷氧基)为4~6元杂环烷基-( $C_{1-4}$ 烷氧基)。

[0067] 在本发明某一实施方案中,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自 $(C_{6-10}$ 芳基)-氧基时,所述的 $(C_{6-10}$ 芳基)-氧基为苯氧基。

[0068] 在本发明某一实施方案中,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自 $(C_{6-10}$ 芳基)-( $C_{1-6}$ 烷氧基)时,所述的 $(C_{6-10}$ 芳基)-( $C_{1-6}$ 烷氧基)为苯-( $C_{1-4}$ 烷氧基)。

[0069] 在本发明某一实施方案中,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基-氧基时,所述的5~10元杂芳基-氧基为5-6元杂芳基-氧基。

[0070] 在本发明某一实施方案中,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基-( $C_{1-6}$ 烷氧基)时,所述的5~10元杂芳基-( $C_{1-6}$ 烷氧基)为5-6元杂芳基-( $C_{1-4}$ 烷氧基)。

[0071] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{3-2} \sim R^{3-9}$ 为 $C_{1-4}$ 烷基时,所述的 $C_{1-4}$ 烷基为甲基、乙基、丙基、或异丙基。

[0072] 在本发明某一实施方案中,当 $R^3$ 和 $R^4$ 与它们相连的碳原子一起组成“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”4-20元杂环烷氧基时,所述的4-20元杂环烷氧基为5-12元杂环烷氧基。

[0073] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{5-1}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $C_{1-6}$ 烷基为 $C_{1-4}$ 烷基。

[0074] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{5-1}$ 为 $(C_{1-6}$ 烷氧基)-( $C_{1-6}$ 烷基)-时,所述的 $(C_{1-6}$ 烷氧基)-( $C_{1-6}$ 烷基)-为 $(C_{1-4}$ 烷氧基)-( $C_{1-4}$ 烷基)-。

[0075] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{5-1}$ 为 $C_{3-10}$ 环烷基时,所述的 $C_{3-10}$ 环烷基为 $C_{3-6}$ 环烷基。

[0076] 在本发明某一实施方案中,当 $R^5$ 为未取代或 $R^{5-3}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基时,所述的 $R^{5-3}$ 个数为一个或多个,当存在多个 $R^{5-3}$ 时,所述的 $R^{5-3}$ 可相同或不同。

[0077] 在本发明某一实施方案中,当 $R^5$ 为未取代或 $R^{5-3}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基时,所述的5~10元杂芳基为5~6元杂芳基。

[0078] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{5-4}$ 和 $R^{5-5}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $C_{1-6}$ 烷基为 $C_{1-4}$ 烷基。

[0079] 在本发明某一实施方案中,当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $R^{7-1}$ 的个数为一个或多个,当存在多个 $R^{7-1}$ 时,所述的 $R^{7-1}$ 可相同或不同。

[0080] 在本发明某一实施方案中,当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $C_{1-6}$ 烷基为 $C_{1-4}$ 烷基。

[0081] 在本发明某一实施方案中,当 $R^7$ 为 $C_{2-6}$ 烯基时,所述的 $C_{2-6}$ 烯基为 $C_{2-4}$ 烯基。

[0082] 在本发明某一实施方案中,当 $R^7$ 为 $C_{3-10}$ 环烷基时,所述的 $C_{3-10}$ 环烷基为 $C_{3-6}$ 环烷基。

[0083] 在本发明某一实施方案中,当 $R^7$ 为( $C_{3-10}$ 环烷基)- $C_{1-6}$ 烷基时,所述的( $C_{3-10}$ 环烷基)- $C_{1-6}$ 烷基为( $C_{3-6}$ 环烷基)- $C_{1-4}$ 烷基。

[0084] 在本发明某一实施方案中,当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-2}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基时,所述的 $R^{7-2}$ 的个数为一个或多个,当存在多个 $R^{7-2}$ 时,所述的 $R^{7-2}$ 可相同或不同。

[0085] 在本发明某一实施方案中,当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-2}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基时,所述的 $C_{6-10}$ 芳基为苯基。

[0086] 在本发明某一实施方案中,当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $R^{7-3}$ 的个数为一个或多个,当存在多个 $R^{7-3}$ 时,所述的 $R^{7-3}$ 可相同或不同。

[0087] 在本发明某一实施方案中,当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基为苯基- $C_{1-4}$ 烷基。

[0088] 在本发明某一实施方案中,当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-4}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $R^{7-4}$ 的个数为一个或多个,当存在多个 $R^{7-4}$ 时,所述的 $R^{7-4}$ 可相同或不同。

[0089] 在本发明某一实施方案中,当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-4}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基时,所述的5~10元杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基为5~6元杂芳基- $C_{1-4}$ 烷基。

[0090] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{7-1}$ 为卤素时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘。

[0091] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{7-1}$ 为 $C_{1-4}$ 烷基时,所述的 $C_{1-4}$ 烷基为甲基、乙基或丙基。

[0092] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{7-2} \sim R^{7-4}$ 独立地选自卤素时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘。

[0093] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{7-2} \sim R^{7-4}$ 独立地选自未取代或 $R^{7-2-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基时,所述的 $R^{7-2-1}$ 的个数为一个或多个,当存在多个 $R^{7-2-1}$ 时,所述的 $R^{7-2-1}$ 可相同或不同。

[0094] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{7-2} \sim R^{7-4}$ 独立地选自未取代或 $R^{7-2-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基时,所述的 $C_{1-4}$ 烷基为甲基、乙基、丙基或异丙基。

[0095] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{7-2} \sim R^{7-4}$ 独立地选自未取代或 $R^{7-2-2}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基时,所述的 $R^{7-2-2}$ 的个数为一个或多个,当存在多个 $R^{7-2-2}$ 时,所述的 $R^{7-2-2}$ 可相同或不同。

[0096] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{7-2} \sim R^{7-4}$ 独立地选自未取代或 $R^{7-2-2}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基时,所述的 $C_{1-4}$ 烷氧基为甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基。

[0097] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{7-2-3} \sim R^{7-2-10}$ 独立地选自 $C_{1-4}$ 烷基,所述的 $C_{1-4}$ 烷基为甲基、乙基、丙基或异丙基。

[0098] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{8-1}$ 为未取代或 $R^{8-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $R^{8-1-1}$ 的个数为一个或多个,当存在多个 $R^{8-1-1}$ 时,所述的 $R^{8-1-1}$ 可相同或不同。

[0099] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{8-1}$ 为未取代或 $R^{8-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $C_{1-6}$ 烷基为 $C_{1-4}$ 烷基。

[0100] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{8-1}$ 为 $C_{2-6}$ 烯基时,所述的 $C_{2-6}$ 烯基为 $C_{2-4}$ 烯基。

[0101] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{8-1}$ 为 $C_{3-10}$ 环烷基时,所述的 $C_{3-10}$ 环烷基为 $C_{3-6}$ 环烷基。

[0102] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{8-1}$ 为( $C_{3-10}$ 环烷基)- $C_{1-6}$ 烷基时,所述的( $C_{3-10}$ 环烷基)- $C_{1-6}$ 烷基为( $C_{3-6}$ 环烷基)- $C_{1-4}$ 烷基。

[0103] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{8-1}$ 为未取代或 $R^{8-1-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $R^{8-1-3}$ 的个数为一个或多个,当存在多个 $R^{8-1-3}$ 时,所述的 $R^{8-1-3}$ 可相同或不同。

[0104] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{8-1}$ 为未取代或 $R^{8-1-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基为苯基- $C_{1-4}$ 烷基。

[0105] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{8-1}$ 为未取代或 $R^{8-1-4}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $R^{8-1-4}$ 的个数为一个或多个,当存在多个 $R^{8-1-4}$ 时,所述的 $R^{8-1-4}$ 可相同或不同。

[0106] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{8-1}$ 为未取代或 $R^{8-1-4}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基时,所述的5~10元杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基为5~6元杂芳基- $C_{1-4}$ 烷基。

[0107] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{8-1-1}$ 为卤素时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘。

[0108] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{8-1-3}$ 为卤素时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘。

[0109] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{8-1-4}$ 为卤素时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘。

[0110] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{8-1-6}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $C_{1-6}$ 烷基为 $C_{1-4}$ 烷基。

[0111] 在本发明某一实施方案中,当 $R^9 \sim R^{11}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $C_{1-6}$ 烷基为 $C_{1-4}$ 烷基。

[0112] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{12}$ 为 $C_{1-6}$ 烷氧基时,所述的 $C_{1-6}$ 烷氧基为 $C_{1-4}$ 烷氧基。

[0113] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{12-1} \sim R^{12-5}$ 独立选自 $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $C_{1-6}$ 烷基为 $C_{1-4}$ 烷基。

[0114] 在本发明某一实施方案中,当X为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}^{11} \end{array}$ 时, $R^5$ 为-(C=O)OR<sup>5-1</sup>、-(C=O)NR<sup>5-4</sup>(S=O)<sub>2</sub>R<sup>5-5</sup>、或、-(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>。

[0115] 在本发明某一实施方案中,当X为 $\begin{array}{c} \text{R}^{12} \\ \parallel \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}^5 \end{array}$ 时, $R^5$ 为-(C=O)OR<sup>5-1</sup>、-(C=O)NR<sup>5-4</sup>(S=O)<sub>2</sub>R<sup>5-5</sup>、或、-(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>。

[0116] 在本发明某一实施方案中,当X为 $\begin{array}{c} \text{R}^{13} \quad \text{R}^{14} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \quad \text{N} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 时, $R^5$ 独立地选自-(C=O)OR<sup>5-1</sup>。

[0117] 在本发明某一实施方案中, $R^{15}$ 和 $R^{16}$ 独立地选自卤素时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘。

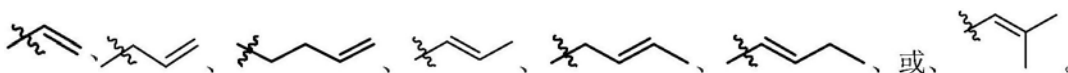
[0118] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{15}$ 和 $R^{16}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $C_{1-6}$ 烷基为 $C_{1-4}$ 烷基。

[0119] 在本发明某一实施方案中, $n$ 为1或2整数。

[0120] 在本发明某一实施方案中,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷氧基时,所述的 $C_{1-6}$ 烷氧基为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基。

[0121] 在本发明某一实施方案中,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基时,所述的 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基为三氟甲氧基。

[0122] 在本发明某一实施方案中,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自 $C_{2-6}$ 烯基时,所述的 $C_{2-6}$ 烯基为



[0123] 在本发明某一实施方案中,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自 $(C_{3-10}$ 环烷基)-氧基时,所述的 $(C_{3-10}$ 环烷基)-氧基为环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基或环己氧基。

[0124] 在本发明某一实施方案中,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自 $(C_{3-10}$ 环烷基)-( $C_{1-6}$ 烷氧基)时,所述的 $(C_{3-10}$ 环烷基)-( $C_{1-6}$ 烷氧基)为环丙甲氧基、环丙乙氧基、环丙丙氧基、环丙丁氧基、环丁甲氧基、环丁乙氧基、环戊甲氧基、环戊乙氧基、环己甲氧基、或、环己乙氧基。

[0125] 在本发明某一实施方案中,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”4~10元杂环烷基-( $C_{1-6}$ 烷氧基)时,所述的4~10元杂环烷基-( $C_{1-6}$ 烷氧基)为哌啶甲基、哌啶乙基、哌啶丙基、哌啶丁基、吗啉甲基、吗啉乙基、吗啉丙基、吗啉丁基、氮杂环丁烷甲基、氮杂环丁烷乙基、氮杂环丁烷丙基、氮杂环丁烷丁基、哌嗪甲基、哌嗪乙基、哌嗪丙基、哌嗪丁基、吡咯烷基甲基、吡咯烷基乙基、吡咯烷基丙基、或、吡咯烷基丁基。

[0126] 在本发明某一实施方案中,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自 $(C_{6-10}$ 芳基)-( $C_{1-6}$ 烷氧基)时,所述的 $(C_{6-10}$ 芳基)-( $C_{1-6}$ 烷氧基)为苄氧基、苯乙基氧基、苯丙基氧基、或、苯丁基氧基。

[0127] 在本发明某一实施方案中,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基-氧基时,所述的5~10元杂芳基-氧基为吡啶氧基、嘧啶氧基、吡嗪氧基、哒嗪氧基、吡咯氧基、咪唑氧基或吡唑氧基。

[0128] 在本发明某一实施方案中,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基-( $C_{1-6}$ 烷氧基)时,所述的5~10元杂芳基-( $C_{1-6}$ 烷氧基)为吡啶甲氧基、吡啶乙氧基、嘧啶甲氧基、吡嗪甲氧基、哒嗪甲氧基、吡咯甲氧基、咪唑甲氧基或吡唑甲氧基。

[0129] 在本发明某一实施方案中,当 $R^3$ 和 $R^4$ 与它们相连的碳原子一起组成4-20元杂环烷氧基时,所述的4-20元杂环烷基为二噁戊烷基、二噁己烷基、12-冠醚-4、15-冠醚-5、或、18冠醚-6。

[0130] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{5-1}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $C_{1-6}$ 烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

[0131] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{5-1}$ 为 $(C_{1-6}$ 烷氧基)-( $C_{1-6}$ 烷基)-时,所述的 $(C_{1-6}$ 烷氧基)-( $C_{1-6}$ 烷基)-为甲氧基-甲基-、乙氧基-甲基-、丙氧基-甲基-、异丙氧基-甲基-、正丁氧基-甲基-、异丁氧基-甲基-、仲丁氧基-甲基-、或、叔丁氧基-甲基-。

[0132] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{5-1}$ 为 $C_{3-10}$ 环烷基时,所述的 $C_{3-10}$ 环烷基为环丙基、环

丁基、环戊基或环己基。

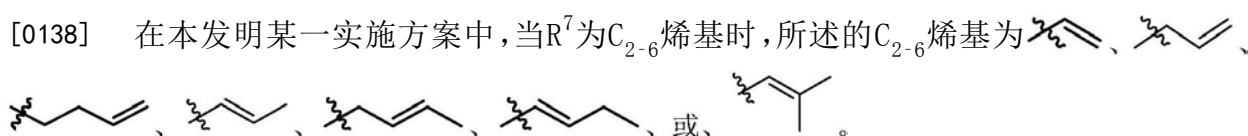
[0133] 在本发明某一实施方案中,当 $R^5$ 为未取代或 $R^{5-3}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基时,所述的 $R^{5-3}$ 的个数为1个、2个或3个。

[0134] 在本发明某一实施方案中,当 $R^5$ 为未取代或 $R^{5-3}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基时,所述的5~10元杂芳基为吡啶基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基、或、1,2,4-噻二唑基。

[0135] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{5-4}$ 和 $R^{5-5}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $C_{1-6}$ 烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

[0136] 在本发明某一实施方案中,当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $R^{7-1}$ 的个数为1个、2个或3个。

[0137] 在本发明某一实施方案中,当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $C_{1-6}$ 烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

[0138] 在本发明某一实施方案中,当 $R^7$ 为 $C_{2-6}$ 烯基时,所述的 $C_{2-6}$ 烯基为。

[0139] 在本发明某一实施方案中,当 $R^7$ 为 $C_{3-10}$ 环烷基时,所述的 $C_{3-10}$ 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0140] 在本发明某一实施方案中,当 $R^7$ 为( $C_{3-10}$ 环烷基)- $C_{1-6}$ 烷基时,所述的( $C_{3-10}$ 环烷基)- $C_{1-6}$ 烷基为环丙甲基、环丁甲基、环戊甲基或环己甲基。

[0141] 在本发明某一实施方案中,当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-2}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基时,所述的 $R^{7-2}$ 的个数为1个、2个或3个。

[0142] 在本发明某一实施方案中,当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $R^{7-3}$ 的个数为1个、2个或3个。


[0143] 在本发明某一实施方案中,当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基为苄基。

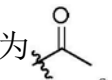
[0144] 在本发明某一实施方案中,当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-4}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $R^{7-4}$ 的个数为1个、2个或3个。

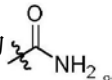
[0145] 在本发明某一实施方案中,当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-4}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基时,所述的5~10元杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基为吡啶甲基、噻啶甲基、吡嗪甲基、哒嗪甲基、吡唑甲基、吡咯甲基、噻吩甲基、咪唑甲基、噻唑甲基或咪唑甲基。

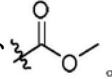
[0146] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{7-2} \sim R^{7-4}$ 独立地选自未取代或 $R^{7-2-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基时,所述的 $R^{7-2-1}$ 的个数为1个、2个或3个。

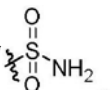
[0147] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{7-2} \sim R^{7-4}$ 独立地选自未取代或 $R^{7-2-2}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基时,所述的 $R^{7-2-2}$ 的个数为为1个、2个或3个。

[0148] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{7-2} \sim R^{7-4}$ 独立地选自 $-NR^{7-2-3}R^{7-2-4}$ 时,所述的 $-NR^{7-2-3}R^{7-2-4}$ 为 $-NH_2$ 、或、。

[0149] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{7-2} \sim R^{7-4}$ 独立地选自 $-(C=O)R^{7-2-5}$ 时,所述的 $-(C=O)R^{7-2-5}$ 为 

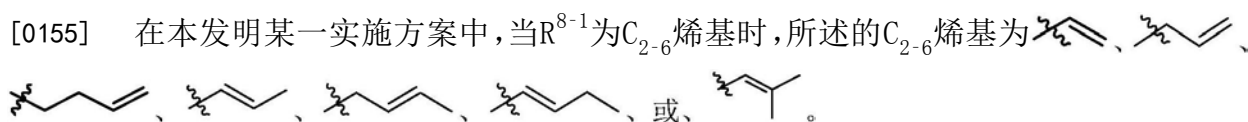
[0150] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{7-2} \sim R^{7-4}$ 独立地选自 $-(C=O)NR^{7-2-6}R^{7-2-7}$ 时,所述的 $-(C=O)NR^{7-2-6}R^{7-2-7}$ 为 

[0151] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{7-2} \sim R^{7-4}$ 独立地选自 $-(C=O)OR^{7-2-8}$ 时,所述的 $-(C=O)OR^{7-2-8}$ 为 $-\text{COOH}$ 、或 

[0152] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{7-2} \sim R^{7-4}$ 独立地选自 $-\text{S}(=O)_2NR^{7-2-9}R^{7-2-10}$ 时,所述的 $-\text{S}(=O)_2NR^{7-2-9}R^{7-2-10}$ 为 

[0153] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{8-1}$ 为未取代或 $R^{8-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $R^{8-1-1}$ 的个数为1个、2个或3个。

[0154] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{8-1}$ 为未取代或 $R^{8-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $C_{1-6}$ 烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

[0155] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{8-1}$ 为 $C_{2-6}$ 烯基时,所述的 $C_{2-6}$ 烯基为 

[0156] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{8-1}$ 为 $C_{3-10}$ 环烷基时,所述的 $C_{3-10}$ 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0157] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{8-1}$ 为 $(C_{3-10}$ 环烷基)- $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $(C_{3-10}$ 环烷基)- $C_{1-6}$ 烷基为环丙甲基、环丁甲基、环戊甲基、或、环己甲基。

[0158] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{8-1}$ 为未取代或 $R^{8-1-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $R^{8-1-3}$ 的个数为1个、2个或3个。

[0159] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{8-1}$ 为未取代或 $R^{8-1-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基为苄基或苯乙基。

[0160] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{8-1}$ 为未取代或 $R^{8-1-4}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $R^{8-1-4}$ 的个数为1个、2个或3个。

[0161] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{8-1}$ 为未取代或 $R^{8-1-4}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基时,所述的5~10元杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基为吡啶甲基、嘧啶甲基、吡嗪甲基、哒嗪甲基、吡唑甲基、吡咯甲基、噻吩甲基、呋喃甲基、噻唑甲基或咪唑甲基。

[0162] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{8-1-6}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $C_{1-6}$ 烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

[0163] 在本发明某一实施方案中,当 $R^9 \sim R^{11}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $C_{1-6}$ 烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

[0164] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{12}$ 为 $C_{1-6}$ 烷氧基时,所述的 $C_{1-6}$ 烷氧基为甲氧基、乙氧

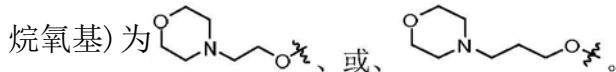


基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基。

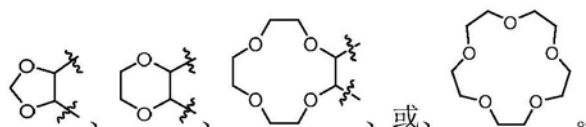
[0165] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{12-1} \sim R^{12-5}$ 独立选自 $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $C_{1-6}$ 烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

[0166] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{15}$ 和 $R^{16}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $C_{1-6}$ 烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

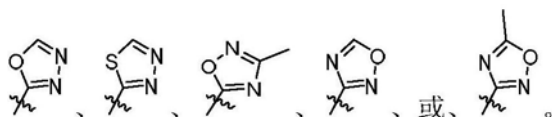
[0167] 在本发明某一实施方案中,当 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”4~10元杂环烷基-( $C_{1-6}$ 烷氧基)时,所述的4~10元杂环烷基-( $C_{1-6}$ 烷氧基)为



[0168] 在本发明某一实施方案中,当 $R^3$ 和 $R^4$ 与它们相连的碳原子一起组成“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”4-20元杂环烷基时,所述的4-20元杂环烷基为

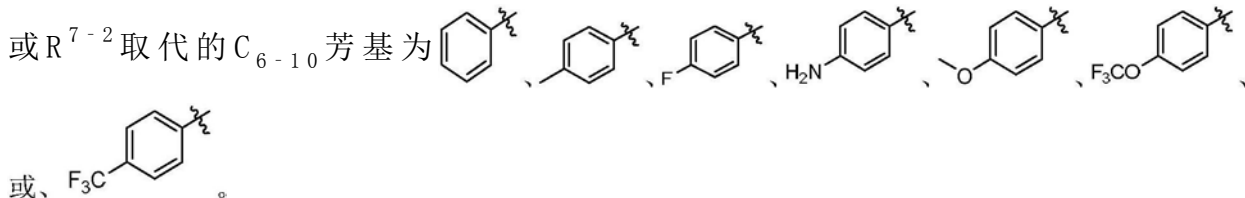


[0169] 在本发明某一实施方案中,当 $R^5$ 为未取代或 $R^{5-3}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基时,所述的未取代或 $R^{5-3}$ 取代的杂芳基为

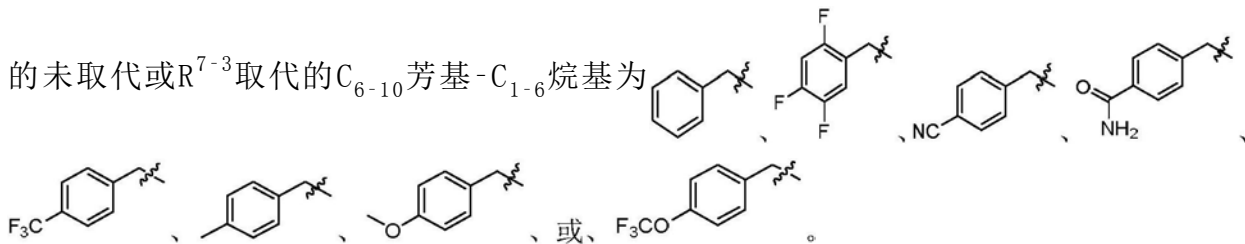


[0170] 在本发明某一实施方案中,当 $R^7$ 为 $R^{7-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $R^{7-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基为三氟甲基、二氟甲基、、、或、。

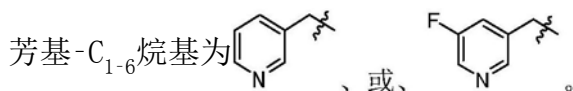
[0171] 在本发明某一实施方案中,当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-2}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基时,所述的未取代或 $R^{7-2}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基为




[0172] 在本发明某一实施方案中,当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基时,所述的未取代或 $R^{7-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基为



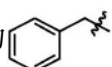
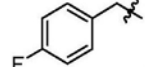
[0173] 在本发明某一实施方案中,当 $R^7$ 为未取代或 $R^{7-4}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基时,所述的未取代或 $R^{7-4}$ 取代的杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基为



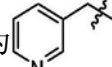
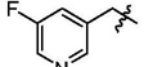
[0174] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{8-4}$ 为 $R^{8-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基时,所述的 $R^{8-1-1}$ 取代的

$C_{1-6}$ 烷基为 。

[0175] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{8-1}$ 为未取代或 $R^{8-1-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基时,所

述的未取代或 $R^{8-1-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基为 、或、。

[0176] 在本发明某一实施方案中,当 $R^{8-1}$ 为未取代或 $R^{8-1-4}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基时,所述的未取代或 $R^{8-1-4}$ 取代的

杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基为 、或、。

[0177] 在本发明某一实施方案中, $R^1$ 为氢。

[0178] 在本发明某一实施方案中, $R^2$ 为氢、或、卤素。

[0179] 在本发明某一实施方案中, $R^3$ 为卤素、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、或、 $-NR^{3-2}R^{3-3}$ 。

[0180] 在本发明某一实施方案中, $R^4$ 为卤素、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-6}$ 烯基、杂环烷基-( $C_{1-6}$ 烷氧基)、或、 $-NR^{3-2}R^{3-3}$ 。

[0181] 在本发明某一实施方案中, $R^3$ 和 $R^4$ 与它们相连的碳原子一起组成4~20元杂环烷氧基。

[0182] 在本发明某一实施方案中, $R^{3-2}$ 为氢或 $C_{1-4}$ 烷基。

[0183] 在本发明某一实施方案中, $R^{3-3}$ 为氢或 $C_{1-4}$ 烷基。

[0184] 在本发明某一实施方案中, $R^5$ 为-(C=O)OR<sup>5-1</sup>、未取代或 $R^{5-3}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基、-(C=O)NR<sup>5-4</sup>(S=O)<sub>2</sub>R<sup>5-5</sup>、或、-(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>。

[0185] 在本发明某一实施方案中, $R^{5-1}$ 为氢、 $C_{1-6}$ 烷基、( $C_{1-6}$ 烷氧基)-( $C_{1-6}$ 烷基)-、或、 $C_{3-10}$ 环烷基。

[0186] 在本发明某一实施方案中, $R^{5-4}$ 为氢。

[0187] 在本发明某一实施方案中, $R^{5-5}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基。

[0188] 在本发明某一实施方案中, $R^7$ 为氢、未取代或 $R^{7-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{3-10}$ 环烷基、未取代或 $R^{7-2}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基、未取代或 $R^{7-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基、或、未取代或 $R^{7-4}$ 取代的杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基。

[0189] 在本发明某一实施方案中, $R^{7-1}$ 为卤素、羧基、羟基、或、氰基。

[0190] 在本发明某一实施方案中, $R^{7-2}$ 为卤素、未取代或 $R^{7-2-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、未取代或 $R^{7-2-2}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基、或、 $-NR^{7-2-3}R^{7-2-4}$ 。

[0191] 在本发明某一实施方案中, $R^{7-3}$ 为卤素、氰基、未取代或 $R^{7-2-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、未取代或 $R^{7-2-2}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基、或、-(C=O)NR<sup>7-2-6</sup>R<sup>7-2-7</sup>。

[0192] 在本发明某一实施方案中, $R^{7-4}$ 为卤素。

[0193] 在本发明某一实施方案中, $R^{7-2-1}$ 为卤素。

[0194] 在本发明某一实施方案中, $R^{7-2-2}$ 为卤素。

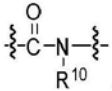
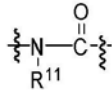
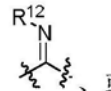
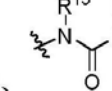
[0195] 在本发明某一实施方案中, $R^{7-2-3}$ 为氢。

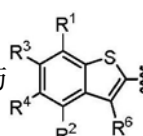
[0196] 在本发明某一实施方案中, $R^{7-2-4}$ 为氢。

[0197] 在本发明某一实施方案中, $R^{7-2-6}$ 为氢。

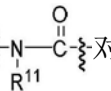
[0198] 在本发明某一实施方案中, $R^{7-2-7}$ 为氢。

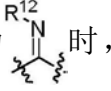
- [0199] 在本发明某一实施方案中, R<sup>8</sup>为氢、氰基、R<sup>8-1</sup>O-、或、-NR<sup>8-2</sup>R<sup>8-3</sup>。
- [0200] 在本发明某一实施方案中, R<sup>8-1</sup>为氢、未取代或R<sup>8-1-3</sup>取代的C<sub>6-10</sub>芳基-C<sub>1-6</sub>烷基、未取代或R<sup>8-1-4</sup>取代的杂芳基-C<sub>1-6</sub>烷基、或、-(S=O)<sub>2</sub>OR<sup>8-1-6</sup>。
- [0201] 在本发明某一实施方案中, R<sup>8-1-1</sup>为羟基。
- [0202] 在本发明某一实施方案中, R<sup>8-1-3</sup>为卤素。
- [0203] 在本发明某一实施方案中, R<sup>8-1-4</sup>为卤素。
- [0204] 在本发明某一实施方案中, R<sup>8-1-6</sup>为氢或C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0205] 在本发明某一实施方案中, R<sup>8-2</sup>为氢或C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0206] 在本发明某一实施方案中, R<sup>8-3</sup>为氢或C<sub>1-6</sub>烷基。

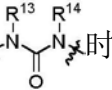
[0207] 在本发明某一实施方案中, X为C=O、、、、或、 其

中, X的左端与相连, 右端与L相连。

- [0208] 在本发明某一实施方案中, R<sup>10</sup>为氢。
- [0209] 在本发明某一实施方案中, R<sup>11</sup>为氢。
- [0210] 在本发明某一实施方案中, R<sup>12</sup>为羟基、氰基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、-O(C=O)R<sup>12-1</sup>、-(S=O)<sub>2</sub>R<sup>12-2</sup>、或、-NR<sup>12-4</sup>R<sup>12-5</sup>。
- [0211] 在本发明某一实施方案中, R<sup>12-1</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0212] 在本发明某一实施方案中, R<sup>12-2</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0213] 在本发明某一实施方案中, R<sup>12-4</sup>为氢。
- [0214] 在本发明某一实施方案中, R<sup>12-5</sup>为氢。
- [0215] 在本发明某一实施方案中, R<sup>13</sup>为氢。
- [0216] 在本发明某一实施方案中, R<sup>14</sup>为氢。

[0217] 在本发明某一实施方案中, 当X为对, R<sup>5</sup>为-(C=O)OR<sup>5-1</sup>、-(C=O)NR<sup>5-4</sup>(S=O)<sub>2</sub>R<sup>5-5</sup>、或、-(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>。

[0218] 在本发明某一实施方案中, 当X为时, R<sup>5</sup>为-(C=O)OR<sup>5-1</sup>、-(C=O)NR<sup>5-4</sup>(S=O)<sub>2</sub>R<sup>5-5</sup>、或、-(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>。

[0219] 在本发明某一实施方案中, 当X为时, R<sup>5</sup>独立地选自-(C=O)OR<sup>5-1</sup>。

- [0220] 在本发明某一实施方案中, R<sup>6</sup>为氢。
- [0221] 在本发明某一实施方案中, R<sup>15</sup>为氢、卤素、或、C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0222] 在本发明某一实施方案中, R<sup>16</sup>为氢、卤素、或、C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0223] 在本发明某一实施方案中,
- [0224] R<sup>1</sup>为氢;
- [0225] R<sup>2</sup>为氢、或、卤素;

- [0226]  $R^3$ 为卤素、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、或、 $-NR^{3-2}R^{3-3}$ ;
- [0227]  $R^4$ 为卤素、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-6}$ 烯基、杂环烷基- ( $C_{1-6}$ 烷氧基)、 $-NR^{3-2}R^{3-3}$ 、或、 $R^3$ 和 $R^4$ 与它们相连的碳原子一起组成4~20元杂环烷氧基;
- [0228]  $R^{3-2}$ 为氢或 $C_{1-4}$ 烷基;
- [0229]  $R^{3-3}$ 为氢或 $C_{1-4}$ 烷基;
- [0230]  $R^5$ 为- (C=O)OR<sup>5-1</sup>、未取代或 $R^{5-3}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基、- (C=O)NR<sup>5-4</sup>(S=O)<sub>2</sub>R<sup>5-5</sup>、或、- (C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;
- [0231]  $R^{5-1}$ 为氢、 $C_{1-6}$ 烷基、( $C_{1-6}$ 烷氧基)- ( $C_{1-6}$ 烷基)-、或、 $C_{3-10}$ 环烷基;
- [0232]  $R^{5-3}$ 为 $C_{1-4}$ 烷基;
- [0233]  $R^{5-4}$ 为氢;
- [0234]  $R^{5-5}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基;
- [0235]  $R^7$ 为氢、未取代或 $R^{7-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{3-10}$ 环烷基、未取代或 $R^{7-2}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基、未取代或 $R^{7-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基、或、未取代或 $R^{7-4}$ 取代的杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基;
- [0236]  $R^{7-1}$ 为卤素、羧基、羟基、或、氰基;
- [0237]  $R^{7-2}$ 为卤素、未取代或 $R^{7-2-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、未取代或 $R^{7-2-2}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基、或、 $-NR^{7-2-3}R^{7-2-4}$ ;
- [0238]  $R^{7-3}$ 为卤素、氰基、未取代或 $R^{7-2-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、未取代或 $R^{7-2-2}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基、或、- (C=O)NR<sup>7-2-6</sup>R<sup>7-2-7</sup>;
- [0239]  $R^{7-4}$ 为卤素;
- [0240]  $R^{7-2-1}$ 为卤素;
- [0241]  $R^{7-2-2}$ 为卤素;
- [0242]  $R^{7-2-3}$ 为氢;
- [0243]  $R^{7-2-4}$ 为氢;
- [0244]  $R^{7-2-6}$ 为氢;
- [0245]  $R^{7-2-7}$ 为氢;
- [0246]  $R^8$ 为氢、氰基、 $R^{8-1}O$ -、或、 $-NR^{8-2}R^{8-3}$ ;
- [0247]  $R^{8-1}$ 为氢、未取代或 $R^{8-1-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基、未取代或 $R^{8-1-4}$ 取代的杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基、或、- (S=O)<sub>2</sub>OR<sup>8-1-6</sup>;
- [0248]  $R^{8-1-1}$ 为羟基;
- [0249]  $R^{8-1-3}$ 为卤素;
- [0250]  $R^{8-1-4}$ 为卤素;
- [0251]  $R^{8-1-6}$ 为氢或 $C_{1-6}$ 烷基;
- [0252]  $R^{8-1-2-3}$ 为 $C_{1-4}$ 烷基;
- [0253]  $R^{8-1-2-4}$ 为氢;
- [0254]  $R^{8-1-2-5}$ 为氢;
- [0255]  $R^{8-2}$ 为氢或 $C_{1-6}$ 烷基;
- [0256]  $R^{8-3}$ 为氢或 $C_{1-6}$ 烷基;

[0257] X为 $C=O$ 、 $\begin{array}{c} O \\ || \\ \text{---}C\text{---}N\text{---} \\ | \\ R^{10} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} O \\ || \\ \text{---}N\text{---}C\text{---} \\ | \\ R^{11} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} R^{12} \\ | \\ \text{---}N\text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array}$ 、或、 $\begin{array}{c} R^{13} \quad R^{14} \\ | \quad | \\ \text{---}N\text{---}C\text{---}N\text{---} \\ || \\ O \end{array}$ ；其中，X的左端与



右端与L相连；

[0258]  $R^{10}$ 为氢；

[0259]  $R^{11}$ 为氢；

[0260]  $R^{12}$ 为羟基、氰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $-O(C=O)R^{12-1}$ 、 $-(S=O)_2R^{12-2}$ 、或、 $-NR^{12-4}R^{12-5}$ ；

[0261]  $R^{12-1}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基；

[0262]  $R^{12-2}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基；

[0263]  $R^{12-4}$ 为氢；

[0264]  $R^{12-5}$ 为氢；

[0265]  $R^{13}$ 为氢；

[0266]  $R^{14}$ 为氢；

[0267] X和 $R^5$ 选自以下任一组合：

[0268] 当X为 $\begin{array}{c} O \quad R^{10} \\ || \quad | \\ \text{---}C\text{---}N\text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array}$ 时， $R^5$ 为 $-(C=O)NR^{5-4}(S=O)_2R^{5-5}$ 、或、 $-(C=O)NR^7R^8$ ；

[0269] 当X为 $C=O$ 时， $R^5$ 为 $-(C=O)NR^{5-4}(S=O)_2R^{5-5}$ 、或、未取代或 $R^{5-3}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基；

[0270] 当X为 $\begin{array}{c} O \\ || \\ \text{---}N\text{---}C\text{---} \\ | \\ R^{11} \end{array}$ 时， $R^5$ 为 $-(C=O)OR^{5-1}$ 、 $-(C=O)NR^{5-4}(S=O)_2R^{5-5}$ 、或、 $-(C=O)NR^7R^8$ ；

[0271] 当X为 $\begin{array}{c} R^{12} \\ | \\ \text{---}N\text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array}$ 时， $R^5$ 为 $-(C=O)OR^{5-1}$ 、 $-(C=O)NR^{5-4}(S=O)_2R^{5-5}$ 、或、 $-(C=O)NR^7R^8$ ；

[0272] 当X为 $\begin{array}{c} R^{13} \quad R^{14} \\ | \quad | \\ \text{---}N\text{---}C\text{---}N\text{---} \\ || \\ O \end{array}$ 时， $R^5$ 独立地选自 $-(C=O)OR^{5-1}$ ；

[0273]  $R^6$ 为氢；

[0274]  $R^{15}$ 为氢、卤素、或、 $C_{1-6}$ 烷基；

[0275]  $R^{16}$ 为氢、卤素、或、 $C_{1-6}$ 烷基。

[0276] 在本发明某一实施方案中，

[0277]  $R^1$ 为氢；

[0278]  $R^2$ 为氢、或、卤素；

[0279]  $R^3$ 为 $C_{1-6}$ 烷氧基；

[0280]  $R^4$ 为 $C_{1-6}$ 烷氧基、杂环烷基- $(C_{1-6}$ 烷氧基)、或、 $R^3$ 和 $R^4$ 与它们相连的碳原子一起组成4~20元杂环烷氧基；

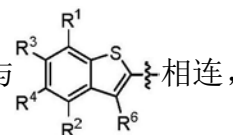
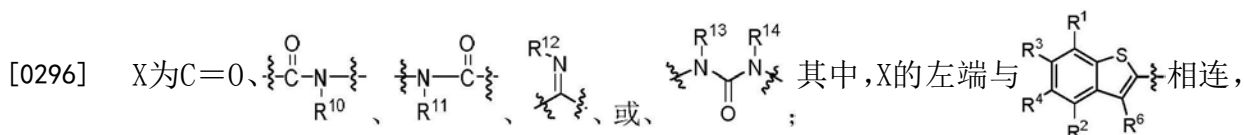
[0281]  $R^5$ 为 $-(C=O)OR^{5-1}$ 、未取代或 $R^{5-3}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基、 $-(C=O)NR^{5-4}(S=O)_2R^{5-5}$ 、或、 $-(C=O)NR^7R^8$ ；

[0282]  $R^{5-1}$ 为氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $(C_{1-6}$ 烷氧基)- $(C_{1-6}$ 烷基)-、或、 $C_{3-10}$ 环烷基；

[0283]  $R^{5-3}$ 为 $C_{1-4}$ 烷基；

[0284]  $R^{5-4}$ 为氢；

- [0285]  $R^{5-5}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基；  
 [0286]  $R^7$ 为氢、未取代或 $R^{7-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、未取代或 $R^{7-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基、或、未取代或 $R^{7-4}$ 取代的杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基；  
 [0287]  $R^{7-1}$ 为卤素、羟基、或、氰基；  
 [0288]  $R^{7-3}$ 为卤素、氰基、或、未取代或 $R^{7-2-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基  
 [0289]  $R^{7-4}$ 为卤素；  
 [0290]  $R^{7-2-1}$ 为卤素；  
 [0291]  $R^8$ 为氢、氰基、 $R^{8-1}O-$ 、或、 $-NR^{8-2}R^{8-3}$ ；  
 [0292]  $R^{8-1}$ 为氢、未取代或 $R^{8-1-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-6}$ 烷基、或、未取代或 $R^{8-1-4}$ 取代的杂芳基- $C_{1-6}$ 烷基；  
 [0293]  $R^{8-1-1}$ 为羟基；  
 [0294]  $R^{8-1-3}$ 为卤素；  
 [0295]  $R^{8-1-4}$ 为卤素；



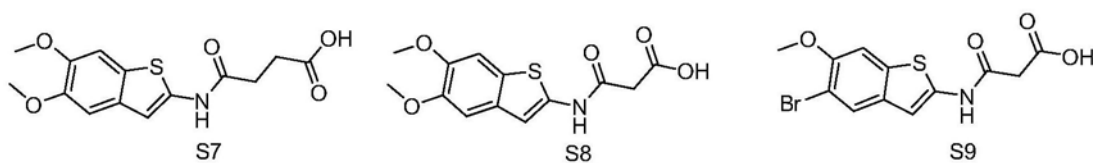
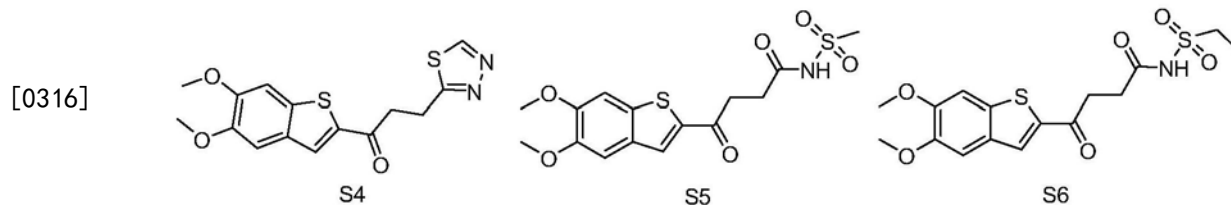
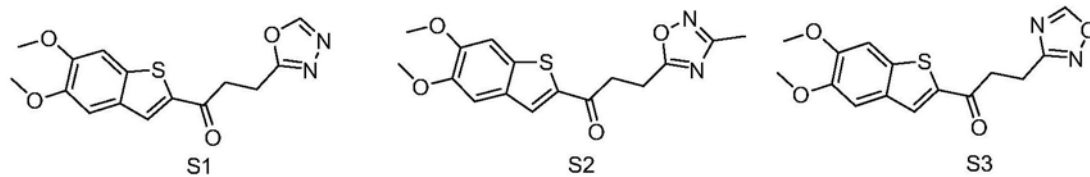
右端与L相连；

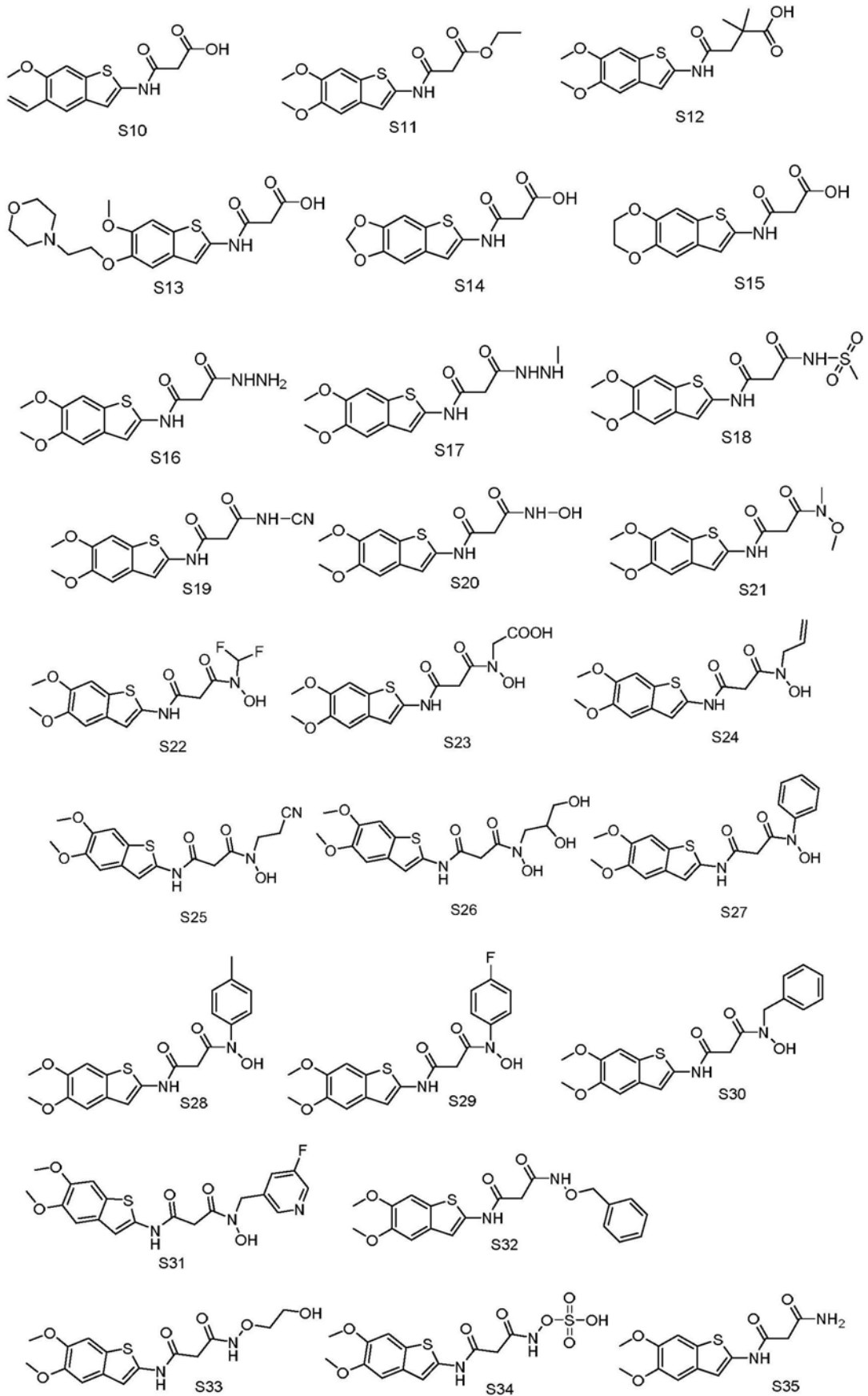
- [0297]  $R^{10}$ 为氢；  
 [0298]  $R^{11}$ 为氢；  
 [0299]  $R^{12}$ 为羟基、氰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $-O(C=O)R^{12-1}$ 、 $-(S=O)_2R^{12-2}$ 、或、 $-NR^{12-4}R^{12-5}$ ；  
 [0300]  $R^{12-1}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基；  
 [0301]  $R^{12-2}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基；  
 [0302]  $R^{12-4}$ 为氢；  
 [0303]  $R^{12-5}$ 为氢；  
 [0304]  $R^{13}$ 为氢；  
 [0305]  $R^{14}$ 为氢；  
 [0306] X和 $R^5$ 选自以下任一组合：  
 [0307] 当X为 $\begin{array}{c} O \quad R^{10} \\ || \quad | \\ \text{---}C-N\text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array}$ 时， $R^5$ 为 $-(C=O)NR^{5-4}$ 、 $(S=O)_2R^{5-5}$ 、或、 $-(C=O)NR^7R^8$ ；  
 [0308] 当X为 $C=O$ 时， $R^5$ 为 $-(C=O)NR^{5-4}$ 、 $(S=O)_2R^{5-5}$ 、或、未取代或 $R^{5-3}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基；  
 [0309] 当X为 $\begin{array}{c} O \\ || \\ \text{---}N-C\text{---} \\ | \\ R^{11} \end{array}$ 时， $R^5$ 为 $-(C=O)OR^{5-1}$ 、 $-(C=O)NR^{5-4}$ 、 $(S=O)_2R^{5-5}$ 、或、 $-(C=O)NR^7R^8$ ；  
 [0310] 当X为 $\begin{array}{c} R^{12} \\ | \\ N \\ | \\ \text{---} \end{array}$ 时， $R^5$ 为 $-(C=O)OR^{5-1}$ 、 $-(C=O)NR^{5-4}$ 、 $(S=O)_2R^{5-5}$ 、或、 $-(C=O)NR^7R^8$ ；  
 [0311] 当X为 $\begin{array}{c} R^{13} \quad R^{14} \\ | \quad | \\ N \quad N \\ | \quad | \\ \text{---} \quad \text{---} \\ || \\ O \end{array}$ 时， $R^5$ 独立地选自 $-(C=O)OR^{5-1}$ ；  
 [0312]  $R^6$ 为氢；

[0313]  $R^{15}$ 为氢、卤素、或、 $C_{1-6}$ 烷基；

[0314]  $R^{16}$ 为氢、卤素、或、 $C_{1-6}$ 烷基。

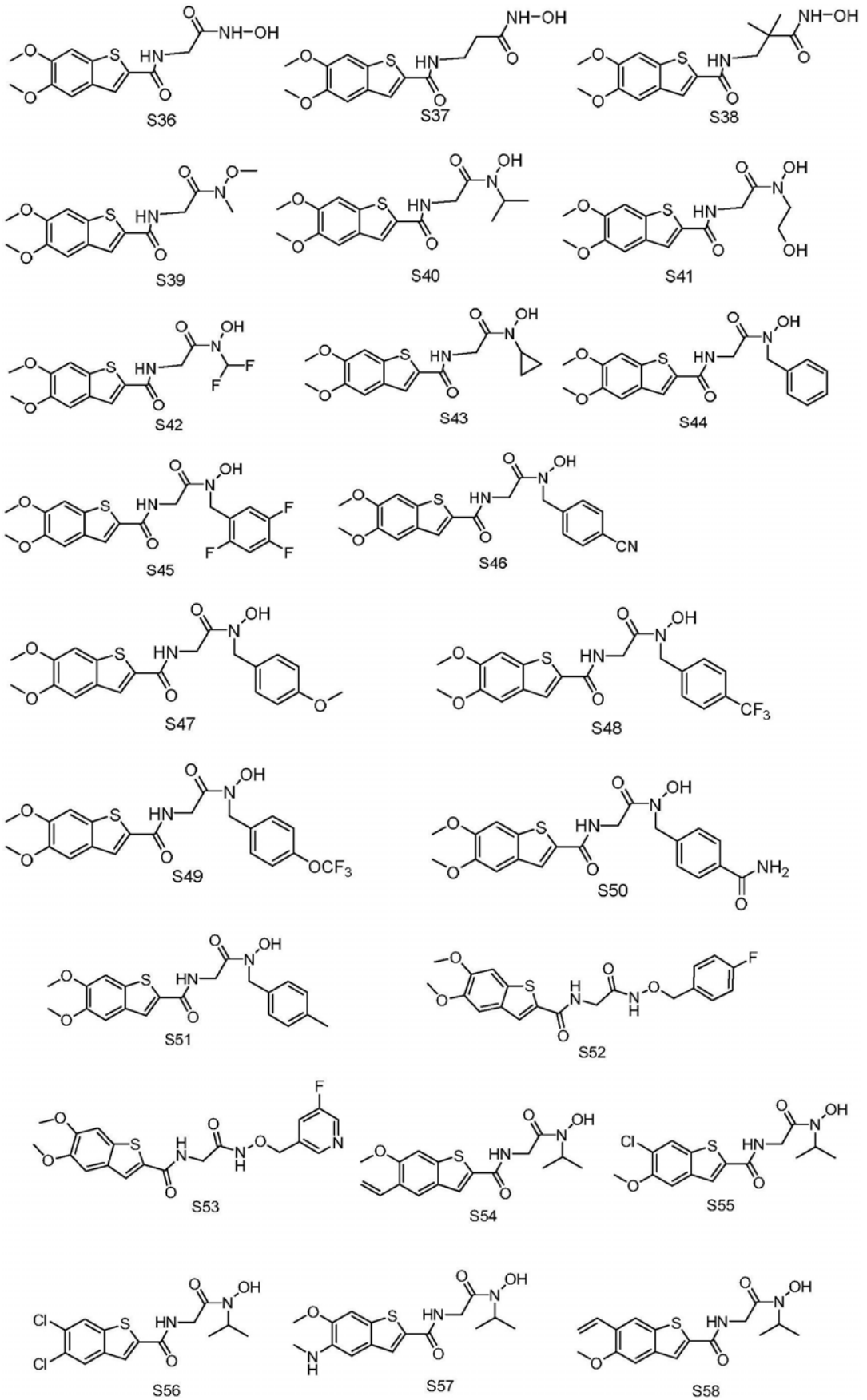
[0315] 在本发明某一实施方案中,所述的式I所示化合物可为以下任一结构:

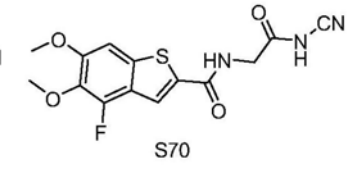
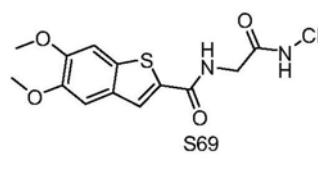
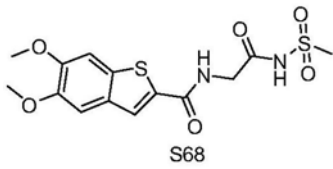
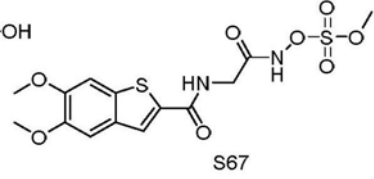
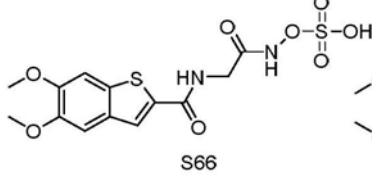
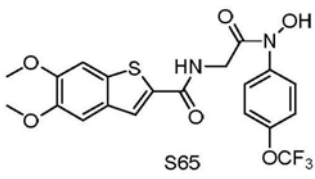
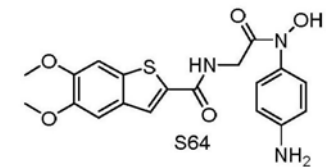
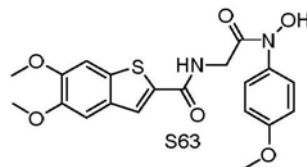
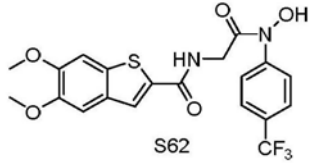
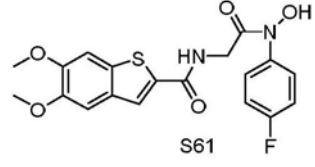
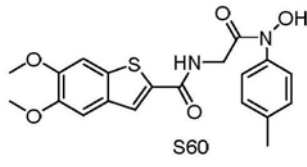
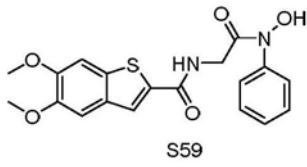




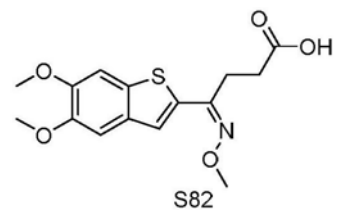
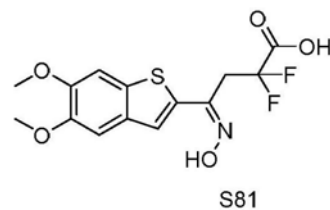
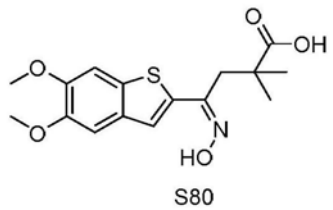
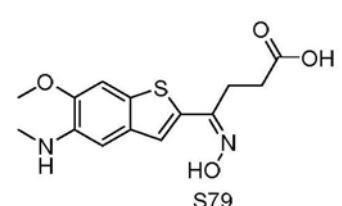
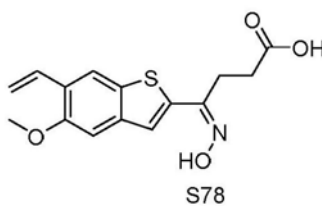
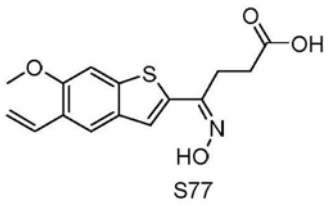
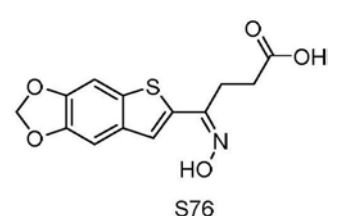
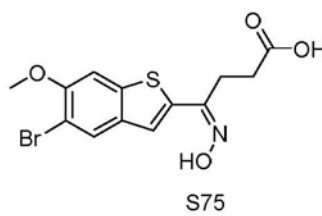
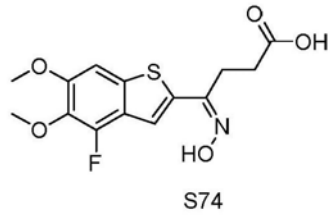
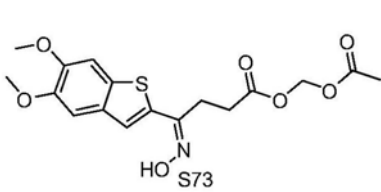
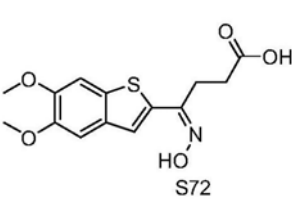
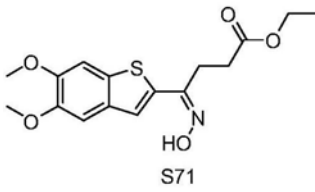
[0317]

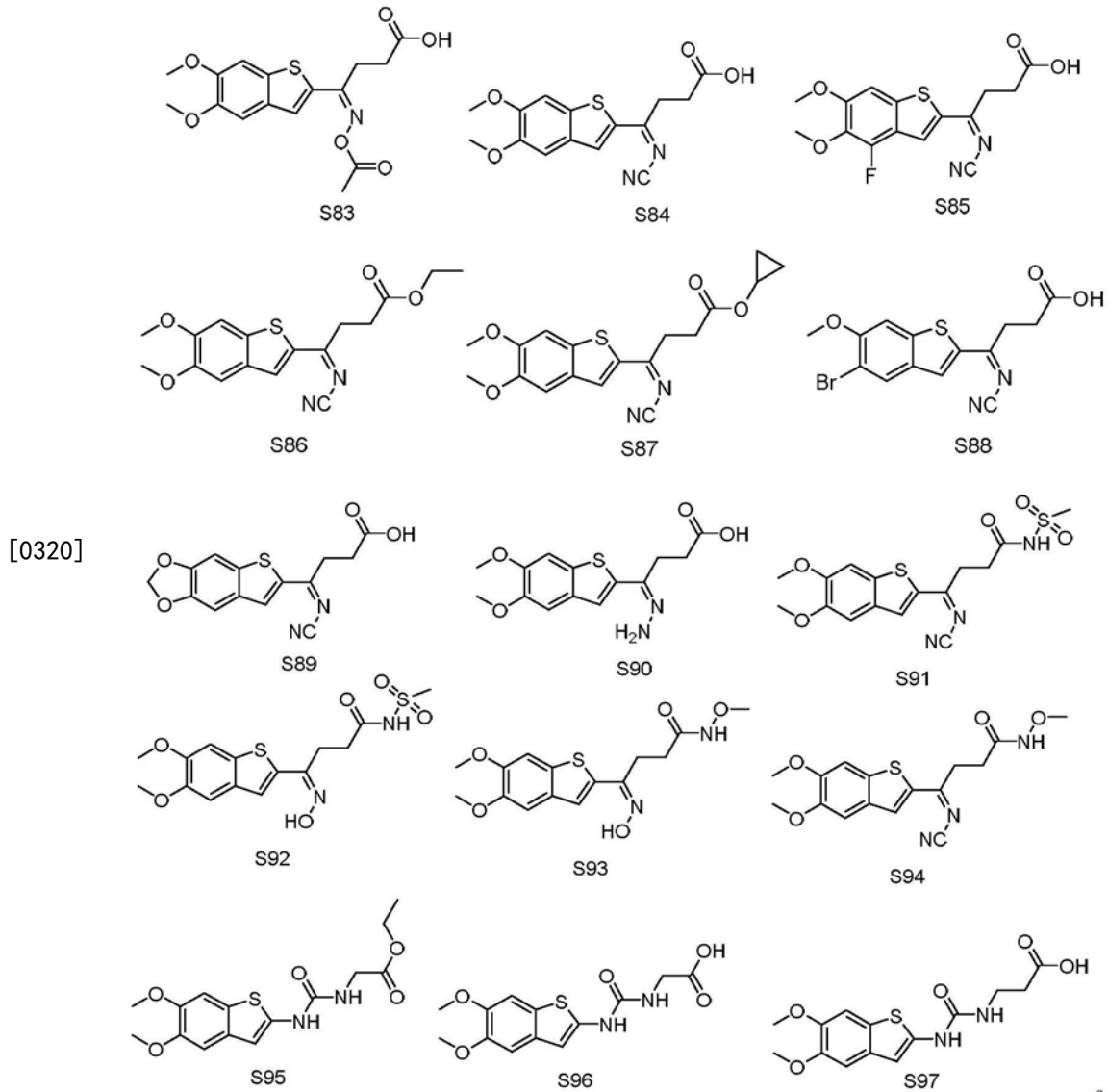






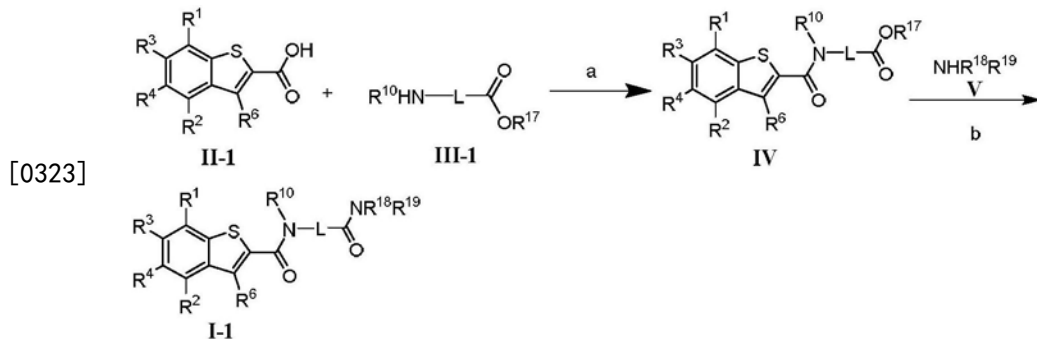
[0319]





[0321] 本发明的第二方面,提供一种本发明第一方面所述化合物的制备方法,其包括以下步骤:

[0322] (1) 当X为  $\begin{matrix} \text{O} & \text{R}^{10} \\ \parallel & | \\ \text{C} & - \text{N} \\ \text{---} & \end{matrix}$  时,  $\text{R}^5$  为  $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、或、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{5-4}(\text{S}=\text{O})_2\text{R}^{5-5}$  时,



[0324] 其中,

[0325]  $\text{R}_{17}$  为氢或  $\text{C}_{1-6}$  烷基;

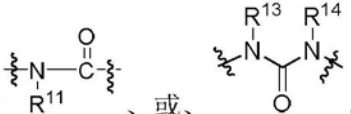
[0326]  $\text{R}^{18}$  为  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^{19}$  为  $\text{R}^8$ ; 或者,  $\text{R}^{18}$  为  $\text{R}^{5-4}$ ,  $\text{R}^{19}$  为  $\text{R}^{5-5}$ ;

[0327]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5-4}$ 、 $R^{5-5}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 和L的定义本发明第一方面所限定；

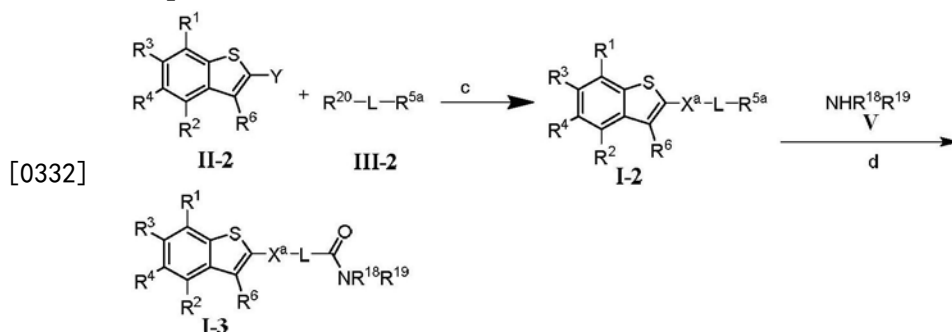
[0328] 步骤a:在溶剂中,化合物II-1和化合物III-1发生反应生成IV；

[0329] 步骤b:在溶剂中,化合物IV和化合物V发生反应生成化合物I-1；

[0330] 方法二,包括步骤:

[0331] (2) 当X为 、或、  
 $R^5$ 为  $-(C=O)OR^{5-1}$ 、 $-(C=O)SR^{5-2}$ 、未取代或 $R^{5-3}$

取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基、 $-(C=O)NR^{5-4}$  ( $S=O$ ) $_2R^{5-5}$ 、或、 $-(C=O)NR^7R^8$ 时,

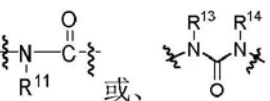


[0333] 其中,

[0334] Y为  $-NHR^{11}$ 、或、 $-NHR^{13}$ ；

[0335]  $R^{18}$ 为 $R^7$ ,  $R^{19}$ 为 $R^8$ ；或者,  $R^{18}$ 为 $R^{5-4}$ ,  $R^{19}$ 为 $R^{5-5}$ ；

[0336]  $R^{20}$ 为  $-COOH$ 、或、 $-NHR^{14}$ ；


[0337]  $X^a$ 为 、或、  
 $R^{5a}$ 为  $-(C=O)OR^{5-1}$ 、 $-(C=O)SR^{5-2}$ 、或、未取代或 $R^{5-3}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基；

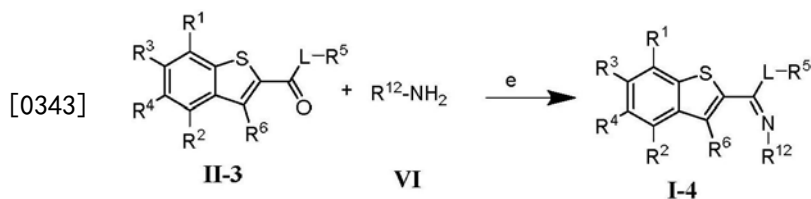
[0338]  $R^{5a}$ 为  $-(C=O)OR^{5-1}$ 、 $-(C=O)SR^{5-2}$ 、或、未取代或 $R^{5-3}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基；

[0339]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^{5-1}$ 、 $R^{5-2}$ 、 $R^{5-3}$ 、 $R^{5-4}$ 、 $R^{5-5}$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 和L的定义如本发明第一方面所限定；

[0340] 步骤c:在溶剂中,化合物II-2和化合物III-2发生反应生成化合物I-2；

[0341] 步骤d:在溶剂中,化合物I-2与化合物V反应生成化合物I-3；

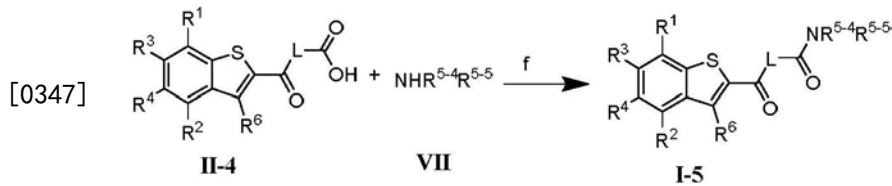
[0342] (3) 当X为 、  
 $R^5$ 为  $-(C=O)OR^{5-1}$ 、 $-(C=O)SR^{5-2}$ 、未取代或 $R^{5-3}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的”5~10元杂芳基、 $-(C=O)NR^{5-4}$  ( $S=O$ ) $_2R^{5-5}$ 、或、 $-(C=O)NR^7R^8$ 时,



[0344] 其中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{12}$ 和L的定义如本发明第一方面所限定；

[0345] 步骤e:在溶剂中,化合物II-3与化合物VI进行反应生成化合物I-4；

[0346] (4) 当X为C=O时,  $R^5$ 为  $-(C=O)NR^{5-4}(S=O)_2R^{5-5}$ 时,



[0348] 其中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^{5-4}$ 、 $R^{5-5}$ 和L的定义如本发明第一方面所限定;

[0349] 步骤f:在溶剂中,化合物II-4与化合物VII进行反应生成化合物I-5。

[0350] 本发明的第三方面,提供了一种药物组合物,其含有本发明第一方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物,及药用辅料或载体。

[0351] 进一步地,在上述药物组合物中,本发明第一方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物的用量为治疗有效量。

[0352] 进一步地,在上述药物组合物中,还包含一种或多种第二治疗剂,所述第二治疗剂为预防和/或治疗肿瘤的药物。

[0353] 进一步地,所述第二治疗剂为传统细胞毒化疗药物、致DNA损伤剂或其他抗肿瘤免疫药物。

[0354] 本发明的第四方面,提供一种本发明第一方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物、或、本发明第三方面所述的药物组合物在制备药物中的用途。

[0355] 进一步地,所述的药物为预防和/或治疗肿瘤或感染性疾病的药物。

[0356] 本发明的第五方面,提供一种本发明第一方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物、或、本发明第三方面所述的药物组合物在制备疫苗佐剂中的用途。

[0357] 进一步地,所述的疫苗佐剂为用于治疗肿瘤或感染性疾病的疫苗佐剂。

[0358] 本发明的第六方面,提供一种本发明第一方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物、或、本发明第三方面所述的药物组合物在制备干扰素基因刺激蛋白激动剂中的用途。

[0359] 本发明的第七方面,提供了一种药物组合,其包括:本发明第一方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物和,免疫检查点抑制剂或致DNA损伤剂。所述的免疫检查点抑制剂为LAG-3抑制剂、TIM3抑制剂、PD-1/PD-L1抑制剂、IDO1抑制剂、CTLA-4抑制剂、TIGIT抑制剂或VISTA抑制剂,优选PD-1/PD-L1抑制剂、IDO1抑制剂、或CTLA-4抑制剂。所述的致DNA损伤剂为PARP抑制剂。本发明第一方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物,和免疫检查点抑制剂可同时施用或分别施用;本发明第一方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物,和DNA损伤剂可同时施用或分别施用。

[0360] 本发明的第八方面,提供了一种本发明第六方面所述的药物组合在用于治疗肿瘤的药物中的用途。

[0361] 本发明的第九方面,提供了本发明第一方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物在制备治疗肿瘤的药物中的应用,本发明第

一方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物与免疫检查点抑制剂联用。本发明第一方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物和,免疫检查点抑制剂可同时施用或分别施用。

[0362] 本发明的第十方面,提供了一种本发明第一方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物在制备治疗肿瘤的药物中的应用,本发明第一方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物与致DNA损伤剂联用。本发明第一方面所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物,和致DNA损伤剂可同时施用或分别施用。

[0363] 本发明中,所述的肿瘤包括但不限于非小细胞肺癌、肝癌、胃癌、白血病、黑色素瘤、结肠癌、神经胶质瘤、肾癌、卵巢癌、胰腺癌、乳腺癌、头颈癌、前列腺癌、多发性骨髓瘤或宫颈癌。

[0364] 术语“免疫检查点抑制剂”是指抑制共抑制受体活性,阻断负向调控信号,使T细胞恢复活性,从而增强免疫应答的物质。

[0365] 术语“LAG-3抑制剂”是指抑制LAG-3活性,使T细胞恢复活性,从而增强免疫应答的物质。

[0366] 术语“TIM3抑制剂”是指抑制TIM3活性,使T细胞恢复活性,从而增强免疫应答的物质。

[0367] 术语“PD-1/PD-L1抑制剂”是指可以阻断PD-1与PD-L1的结合,阻断负向调控信号,使T细胞恢复活性,从而增强免疫应答的物质。

[0368] 术语“IDO1抑制剂”是指抑制IDO1活性,使T细胞恢复活性,从而增强免疫应答的物质。

[0369] 术语“CTLA-4抑制剂”是指阻断CTLA-4所介导的负向调控信号,使T细胞恢复活性,从而增强免疫应答的物质。

[0370] 术语“VISTA抑制剂”是指抑制VISTA活性,使T细胞恢复活性,从而增强免疫应答的物质。

[0371] 术语“TIGIT抑制剂”是指抑制TIGIT活性,使T细胞恢复活性,从而增强免疫应答的物质。

[0372] 术语“致DNA损伤剂”是指诱导DNA损伤的物质。

[0373] 术语“同时施用”是指在同一时间点施用,例如,施用同时包含具有通式I所示结构的苯并噻吩类化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物,和免疫检查点抑制剂的单独的药物组合物;或者,在相同的时间点施用“包含具有通式I所示结构的苯并噻吩类化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物的单独的药物组合物”和“包含免疫检查点抑制剂的单独的药物组合物”。

[0374] 术语“分开施用”是指在不同时间点给药,例如,在不同的时间点施用“包含具有通式I所示结构的苯并噻吩类化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物药物组合物”和“包含免疫检查点抑制剂的单独的药物组合物”;或者,例如,先施用“包含具有通式I所示结构的苯并噻吩类化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物的单独的药物组合物”和“包含免疫检查点抑制剂的单独的药物组合物”中的一种,然后再施用另一种。分开施用可以在时间上接近或间隔很久,但

需确保如具有通式I所示结构的苯并噻吩类化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物,和免疫检查点抑制剂可以共同起作用以提供所需的治疗效果。例如,在施用免疫检查点抑制剂之前(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1星期、2星期、3星期、4星期、5星期、6星期、8星期、或12星期之前)优先施用,或在施用免疫检查点抑制剂之后(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1星期、2星期、3星期、4星期、5星期、6星期、8星期、或12星期之后)施用具有通式I所示结构的苯并噻吩类化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物、前药、溶剂合物或水合物。

[0375] 所述的药用辅料可为药物生产领域中广泛采用的那些辅料。辅料主要用于提供一个安全、稳定和功能的药物组合物,还可以提供方法,使受试者接受给药后活性成分以所期望速率溶出,或促进受试者接受组合物给药后活性成分得到有效吸收。所述的药用辅料可以是惰性填充剂,或者提供某种功能,例如稳定该组合物的整体pH值或防止组合物活性成分的降解。所述的药用辅料可以包括下列辅料中的一种或多种:粘合剂、助悬剂、乳化剂、稀释剂、填充剂、成粒剂、胶粘剂、崩解剂、润滑剂、抗粘着剂、助流剂、润湿剂、胶凝剂、吸收延迟剂、溶解抑制剂、增强剂、吸附剂、缓冲剂、螯合剂、防腐剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

[0376] 本发明的药物组合物可根据公开的内容使用本领域技术人员已知的任何方法来制备。例如,常规混合、溶解、造粒、乳化、磨细、包封、包埋或冻干工艺。

[0377] 本发明所述的药物组合物可以任何形式给药,包括注射(静脉内)、粘膜、口服(固体和液体制剂)、吸入、眼部、直肠、局部或胃肠外(输注、注射、植入、皮下、静脉内、动脉内、肌内)给药。本发明的药物组合物还可以是控释或延迟释放剂型(例如脂质体或微球)。固体口服制剂的实例包括但不限于粉末、胶囊、囊片、软胶囊剂和片剂。口服或粘膜给药的液体制剂实例包括但不限于悬浮液、乳液、酞剂和溶液。局部用制剂的实例包括但不限于乳剂、凝胶剂、软膏剂、乳膏剂、贴剂、糊剂、泡沫剂、洗剂、滴剂或血清制剂。胃肠外给药的制剂实例包括但不限于注射用溶液、可以溶解或悬浮在药学上可接受载体中的干制剂、注射用悬浮液和注射用乳剂。所述的药物组合物的其它合适制剂的实例包括但不限于滴眼液和其他眼科制剂;气雾剂:如鼻腔喷雾剂或吸入剂;适于胃肠外给药的液体剂型;栓剂以及锭剂。

[0378] 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游离体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、有机氨或镁盐或类似的盐。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游离体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(形成碳酸盐或碳酸氢盐)、磷酸(形成磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、硫酸(形成硫酸盐或硫酸氢盐)、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;有机酸盐还包括氨基酸(如精氨酸等)的盐,以及如葡萄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。优选地,以常规方式使盐与碱或酸接触,再分离母体化合物,由此再生化合物的游离体形式。化合物的游离体形式与其各种盐的形式不同之处在于某些物理性质,例如在极性溶剂中的溶解度不同。

[0379] 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。一般地,优选醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水介质。

[0380] 术语“异构体”是指具有相同化学式而有不同的原子排列的化合物。

[0381] 术语“代谢产物”是指式I所示化合物或其盐通过体内代谢产生的药学活性产物。这种产物可以从例如所给药的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺、酯化、脱酯、葡糖醛酸化、酶促裂解等产生。因此,本发明包括本发明的化合物的代谢产物,包括使本发明的化合物与哺乳动物接触足够得到其代谢产物的一段时间的方法而产生的化合物。

[0382] 代谢产物的鉴定典型地通过制备本发明化合物的放射性标记的同位素、将其以可检测的剂量(例如,大于约0.5mg/kg)非肠道给予动物,例如大鼠、小鼠、豚鼠、猴、或人,允许充分的时间以发生代谢(典型地约30秒到30小时)和从尿、血液或其它生物样本分离其转化产物。这些产物容易分离,因为它们是被标记的(其它通过利用能够结合存在于代谢物中的抗原表位的抗体分离)。以常规的方式确定代谢物结构,例如,通过MS,LC/MS或NMR分析。通常,代谢物的分析是以与本领域技术人员公知的常规药物代谢研究相同的方法进行的。只要代谢物产物不是以其它方式在体内不能被发现,否则它们可用于本发明化合物的治疗剂量给药的检定测定法。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( $^3\text{H}$ ),碘-125( $^{125}\text{I}$ )或C-14( $^{14}\text{C}$ )。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。

[0383] 除了盐的形式,本发明所提供的化合物还存在前药形式。本文所描述的化合物的前药容易地在生理条件下发生化学变化从而转化成本发明的化合物。可在体内转化以提供生物活性物质(即式I所示化合物)的任何化合物是在本发明的范围和主旨内的前药。例如,含有羧基的化合物可形成生理上可水解的酯,其通过在体内水解以得到式I所示化合物本身而充当前药。所述前药优选口服给药,这是因为水解在许多情况下主要在消化酶的影响下发生。当酯本身具有活性或水解发生在血液中时,可使用肠胃外给药。

[0384] 术语“活性成分”、“治疗剂”、或“活性物质”是指一种化学实体,它可以有效地治疗目标紊乱、疾病或病症。

[0385] 当所列举的连接基团没有指明其连接方向,其连接方向按与从左往右的读取顺序相同的方向连接。

[0386] 本领域技术人员可以理解,根据本领域中使用的惯例,本申请描述基团的结构式中所使用的“ $\text{---}\text{X}\text{---}$ ”是指,相应的基团通过该位点与式I所示化合物中的其它片段、基团进行连接。

[0387] 在不违背本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

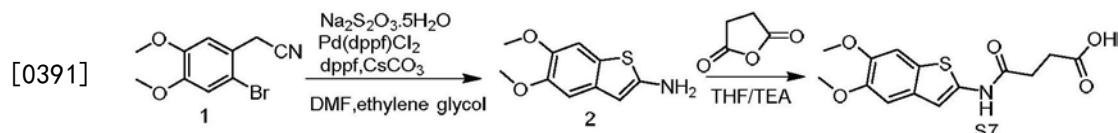
[0388] 本发明所用试剂和原料均市售可得。



[0389] 有益效果:本发明的苯并噻吩类化合物克服现有的干扰素基因刺激蛋白小分子激动剂缺乏、核苷酸类干扰素基因刺激蛋白激动剂成药性差等缺陷。本发明的噻啉并五元杂环类化合物对于干扰素基因刺激蛋白具有很好的激动活性,且对肿瘤和感染性疾病有良好的治疗作用。

### 具体实施方式

[0390] 实施例1:化合物S7的合成



[0392] 步骤一:化合物2的合成

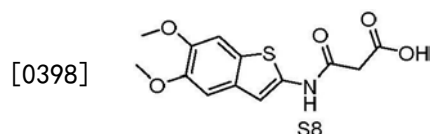
[0393] 氮气保护下,化合物1 (10g, 39.2mmol) 与 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (48.6g, 196.1mmol), Pd(dppf)  $\text{Cl}_2$  (2.9g, 3.92mmol), dppf (3.3g, 5.88mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (38.3g, 117.6mmol) 溶于DMF (300mL) 和乙二醇 (16mL) 中,升温至140°C,过夜反应。待反应完成后,冷却至室温,加入水 (20mL) 稀释反应液,乙酸乙酯萃取 (100mL  $\times$  3),合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤、浓缩,柱层析纯化得到化合物2 (2.9g, 35%)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  7.07 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 2H)。

[0394] 步骤二:化合物S7的合成

[0395] 将化合物2 (100mg, 0.48mmol) 和丁二酸酐 (96mg, 0.96mmol) 溶于无水THF (3mL) 中,加入三乙胺,室温下搅拌反应6h。待反应完成后,减压蒸掉溶剂。向反应残渣中加入水 (3mL),乙酸乙酯溶解萃取 (10mL  $\times$  3),合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤、浓缩,柱层析纯化得到化合物S7 (118mg, 80%)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.8 (br, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.69 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 3.89 (d,  $J=17.6\text{Hz}$ , 6H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 2H)。

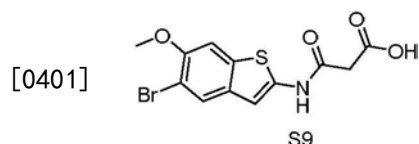
[0396] 以下实施例2~实施例9中的化合物S8~S15的合成均可参照实施例1的合成方法,只需更换相应的原料即可。

[0397] 实施例2:化合物S8的合成



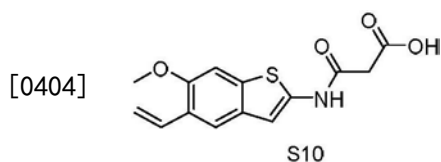
[0399]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.8 (br, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.69 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.45 (s, 2H)。

[0400] 实施例3:化合物S9的合成



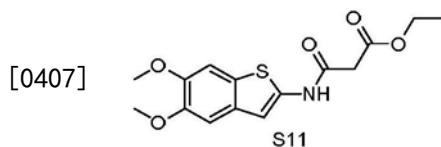
[0402]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.8 (br, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.79 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.24 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.44 (s, 2H)。

[0403] 实施例4:化合物S10的合成



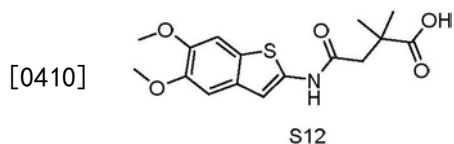
[0405]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 13.8 (br, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.81 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (s, 1H), 6.84 (t,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H), 5.70 (dd,  $J=9.3, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 5.47 (dd,  $J=9.2, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 3.87 (s, 3H), 3.45 (s, 2H).

[0406] 实施例5:化合物S11的合成



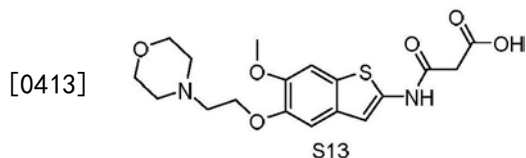
[0408]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 13.8 (br, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.69 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 4.14 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.89 (d,  $J=17.6\text{Hz}$ , 5H), 3.54 (s, 2H), 1.26 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H).

[0409] 实施例6:化合物S12的合成



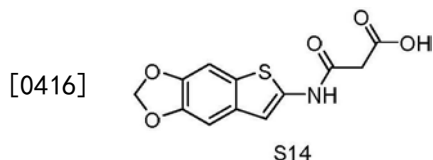
[0411]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 13.8 (br, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.69 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

[0412] 实施例7:化合物S13的合成



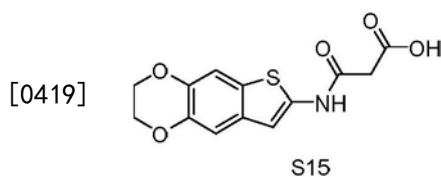
[0414]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 13.8 (br, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.71 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.37 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.24 (s, 1H), 4.27 (t,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 3.90 (s, 3H), 3.68-3.57 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 2.73 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 2.58-2.44 (m, 4H).

[0415] 实施例8:化合物S14的合成



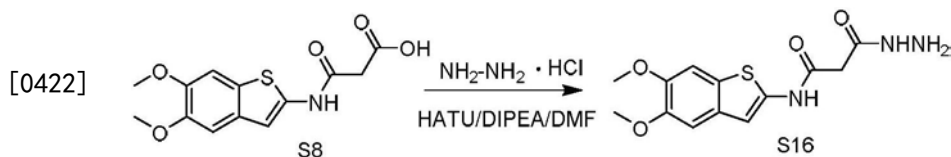
[0417]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 13.8 (br, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 6.00 (s, 2H), 3.45 (s, 2H).

[0418] 实施例9:化合物S15的合成



[0420]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 13.8 (br, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.30-4.21 (m, 4H), 3.45 (s, 2H).

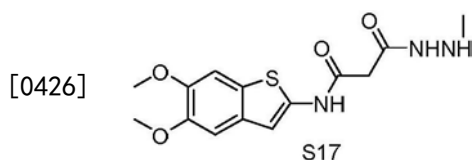
[0421] 实施例10: 化合物S16的合成



[0423] 将化合物S8 (100mg, 0.34mmol) 和胍盐酸盐 (24mg, 0.34mmol) 溶于无水DMF (5mL) 中, 向上述溶液中加入HATU (193.2mg, 0.51mmol) 和DIPEA (132mg, 1.02mmol), 室温下过夜反应。待反应完成后, 将反应液倒入冰水中, 乙酸乙酯萃取 (10mL  $\times$  3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析纯化得到化合物S16 (86mg, 82%)。  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.78 (s, 1H), 9.06 (t,  $J=3.7\text{Hz}$ , 1H), 7.69 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 4.01 (d,  $J=3.7\text{Hz}$ , 2H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.34 (s, 2H).

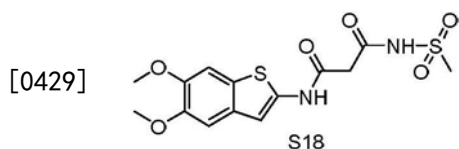
[0424] 以下实施例11~实施例29中的化合物S17~S35的合成均可参照实施例10的合成方法, 只需更换相应的原料即可。

[0425] 实施例11: 化合物S17的合成



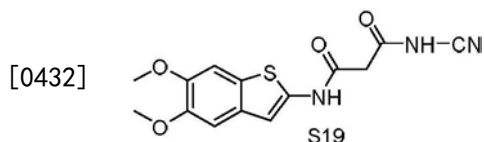
[0427]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.78 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.56 (m, 1H).

[0428] 实施例12: 化合物S18的合成



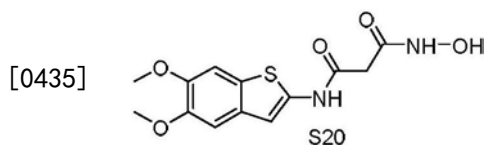
[0430]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.88 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.71 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 3.89 (d,  $J=17.6\text{Hz}$ , 6H), 3.43 (s, 2H), 3.12 (s, 3H).

[0431] 实施例13: 化合物S19的合成



[0433]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.88 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.69 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 3.89 (d,  $J=17.6\text{Hz}$ , 6H), 3.41 (s, 2H).

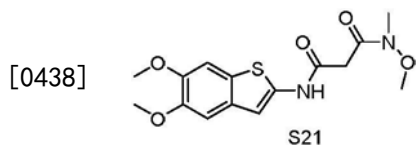
[0434] 实施例14: 化合物S20的合成



[0436]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.86 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51 (s, 1H),

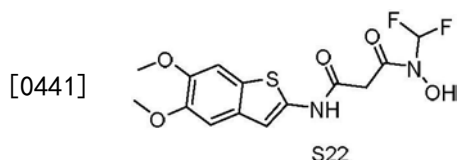
7.39 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.37 (s, 2H).

[0437] 实施例15: 化合物S21的合成



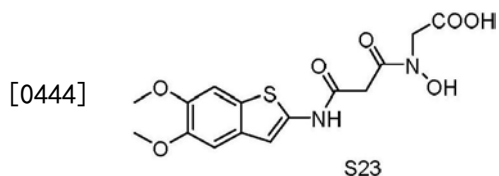
[0439]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.83 (s, 1H), 7.69 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.18 (s, 3H).

[0440] 实施例16: 化合物S22的合成



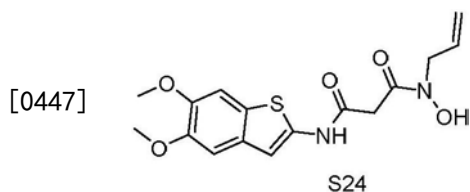
[0442]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.83 (s, 1H), 7.71 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.89 (d,  $J=17.6\text{Hz}$ , 5H), 3.46 (s, 2H).

[0443] 实施例17: 化合物S23的合成



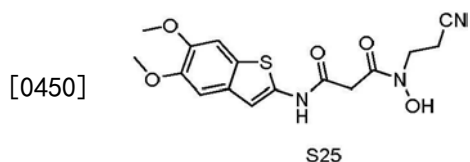
[0445]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.83 (s, 1H), 7.70 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 6.73 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.89 (d,  $J=17.6\text{Hz}$ , 6H), 3.42 (s, 2H).

[0446] 实施例18: 化合物S24的合成



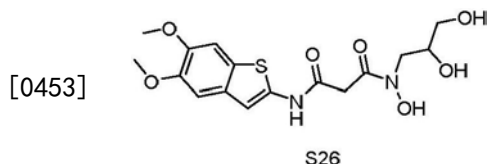
[0448]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.83 (s, 1H), 7.70 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.89 (tt,  $J=13.8, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 5.21 (dt,  $J=13.9, 1.0\text{Hz}$ , 2H), 3.93-3.85 (m, 6H), 3.40 (s, 2H).

[0449] 实施例19: 化合物S25的合成



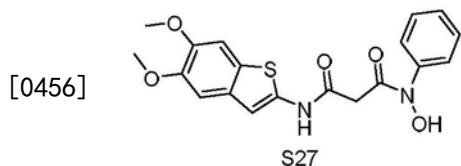
[0451]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.88 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.70 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.37 (s, 1H), 7.29 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.09 (s, 1H), 3.89 (d,  $J=17.6\text{Hz}$ , 5H), 3.60 (t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 2H), 3.43 (s, 2H), 2.80 (t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 2H).

[0452] 实施例20: 化合物S26的合成



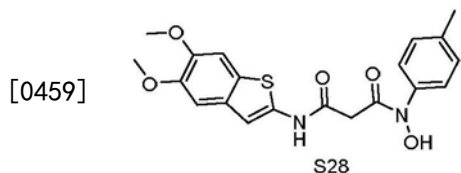
[0454]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.88 (s, 1H), 7.70 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 4.80 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 4.13 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.88 (d,  $J=15.9\text{Hz}$ , 6H), 3.77-3.67 (m, 2H), 3.51-3.41 (m, 2H), 3.37-3.29 (m, 2H).

[0455] 实施例21:化合物S27的合成



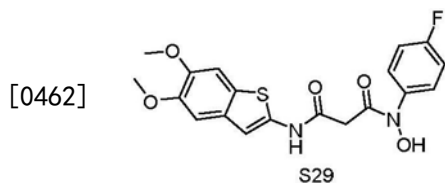
[0457]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.88 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.72-7.64 (m, 3H), 7.44-7.36 (m, 4H), 7.18 (tt,  $J=7.2, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 3.89 (d,  $J=16.7\text{Hz}$ , 6H), 3.55 (s, 2H).

[0458] 实施例22:化合物S28的合成



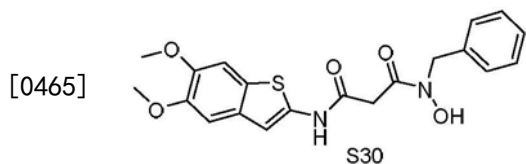
[0460]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.88 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.72 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 2H), 3.89 (d,  $J=17.6\text{Hz}$ , 6H), 3.55 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

[0461] 实施例23:化合物S29的合成



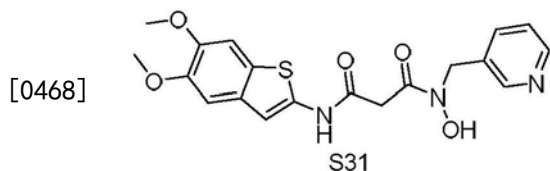
[0463]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.88 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.72 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 2H), 3.89 (d,  $J=17.6\text{Hz}$ , 6H), 3.56 (s, 2H).

[0464] 实施例24:化合物S30的合成



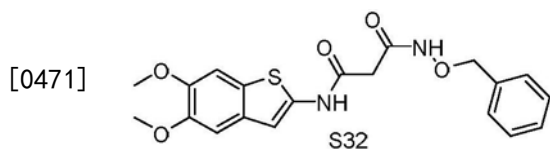
[0466]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.88 (s, 1H), 7.72 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 3H), 7.33-7.23 (m, 3H), 6.04 (s, 1H), 4.63 (t,  $J=1.0\text{Hz}$ , 2H), 3.89 (d,  $J=17.6\text{Hz}$ , 6H), 3.42 (s, 2H).

[0467] 实施例25:化合物S31的合成



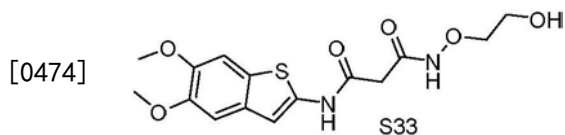
[0469]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.88 (s, 1H), 8.73 (t,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H), 8.47-8.40 (m, 1H), 7.70 (dt,  $J=9.9, 2.1\text{Hz}$ , 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.25 (dd,  $J=7.9, 3.5\text{Hz}$ , 1H), 7.06 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.89 (d,  $J=17.6\text{Hz}$ , 6H), 3.46 (s, 2H).

[0470] 实施例26: 化合物S32的合成



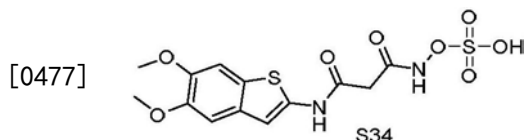
[0472]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.88 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.72 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.40-7.27 (m, 7H), 4.66 (t,  $J=1.0\text{Hz}$ , 2H), 3.89 (d,  $J=17.6\text{Hz}$ , 6H), 3.35 (s, 2H).

[0473] 实施例27: 化合物S33的合成



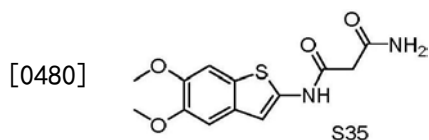
[0475]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.88 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.74 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.89 (d,  $J=17.6\text{Hz}$ , 6H), 3.81-3.72 (m, 4H), 3.33 (s, 2H).

[0476] 实施例28: 化合物S34的合成



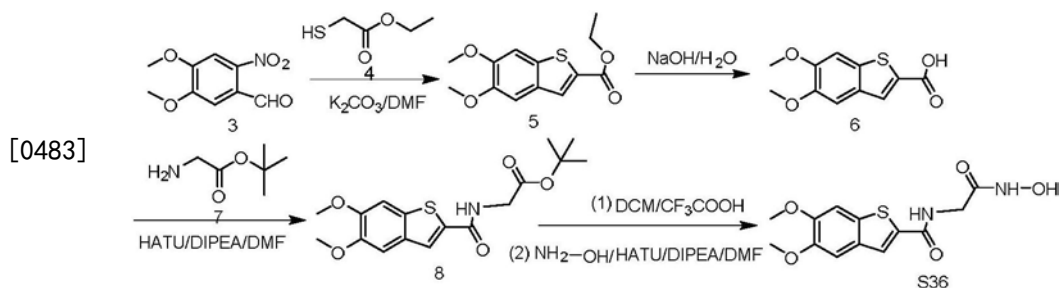
[0478]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.88 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 7.70 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 3.88 (d,  $J=15.4\text{Hz}$ , 6H), 3.36 (s, 2H).

[0479] 实施例29: 化合物S35的合成



[0481]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.88 (s, 1H), 7.69 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.32 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.20 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.25 (s, 2H).

[0482] 实施例30: 化合物S36的合成



[0484] 步骤一:化合物5的合成

[0485] 氮气保护下,化合物3 (10g, 47.4mmol) 溶于无水DMF中,加入无水碳酸钾(13g, 94.8mmol),置于0℃下,将化合物4 (6.9g, 57.8mmol) 滴加至上述混悬液中,0℃下搅拌30min。然后,升温至80℃,过夜反应。待反应完全后,冷却至室温,减压蒸掉DMF,加入水,DCM萃取(100mL×3),合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱层析纯化得到化合物5 (9.1g, 72%)。

[0486] 步骤二:化合物6的生成

[0487] 将化合物5溶于THF中,0℃下,加入2MNaOH水溶液,转移至室温,搅拌反应2h。待反应完全后,加入2M稀盐酸调节pH至2~3,白色沉淀析出,抽滤,THF洗涤滤饼,收集滤饼、干燥得到化合物6,直接投入下一步反应。

[0488] 步骤三:化合物8的生成

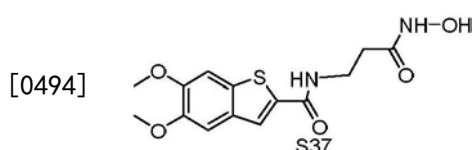
[0489] 将化合物6 (5g, 21mmol) 溶于无水DMF (20mL) 中,依次加入HATU (12g, 31.5mmol), DIPEA (8.1g, 63mmol) 和化合物7 (2.8g, 21mmol)。室温下过夜反应。待反应完全后,减压蒸掉DMF。向反应残渣中加入水 (10mL), 乙酸乙酯萃取 (20mL×3), 合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱层析纯化得到化合物8 (6.3g, 85%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ8.28-8.18 (m, 2H), 7.51 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.09 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.89 (d, J=14.6Hz, 6H), 1.42 (s, 9H)。

[0490] 步骤四:化合物S36的合成

[0491] 将化合物8 (600mg, 1.7mmol) 溶于DCM (5mL) 中,置于0℃下,加入CF<sub>3</sub>COOH (1mL)。转移至室温,搅拌反应2h。待反应完全后,减压蒸掉溶剂和多余的CF<sub>3</sub>COOH。然后将所得到的产物溶于无水DMF (5mL) 中,依次加入盐酸羟胺 (120mg, 1.7mmol), HATU (970mg, 2.6mmol) 和 DIPEA (1.1g, 8.5mmol)。室温下搅拌反应6h,待反应完成后,减压蒸掉DMF。向反应残渣中加入水 (20mL), 乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱层析纯化得到化合物S36 (421mg, 80%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.50 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.25 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.12 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.73 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.57 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.96-3.86 (m, 8H)。

[0492] 以下实施例31~实施例64中的化合物S37~S70的合成均可参照实施例30的合成方法,只需更换相应的原料即可。

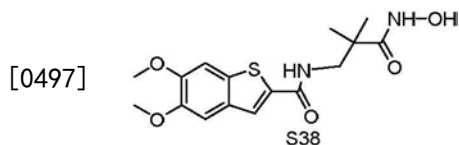
[0493] 实施例31:化合物S37的合成



[0495] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.83 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.07 (t,

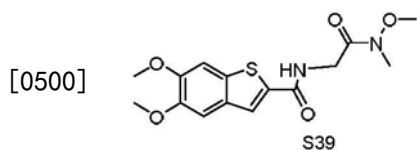
$J=4.4\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.44 (s, 1H), 3.90 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 6H), 3.37 (td,  $J=6.2, 4.4\text{Hz}$ , 2H), 2.74 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H) .

[0496] 实施例32:化合物S38的合成



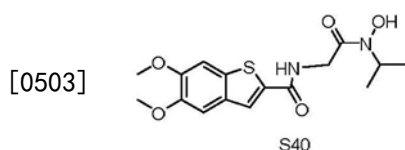
[0498]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.28 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 8.18-8.10 (m, 2H), 7.65 (t,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 7.54 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.44 (s, 1H), 3.89 (d,  $J=14.6\text{Hz}$ , 6H), 3.59 (d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 2H), 1.20 (s, 6H) .

[0499] 实施例33:化合物S39的合成



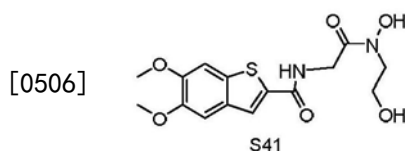
[0501]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.15 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.44 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (s, 1H), 4.01 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 2H), 3.89 (d,  $J=14.6\text{Hz}$ , 6H), 3.58 (s, 3H), 3.15 (s, 3H) .

[0502] 实施例34:化合物S40的合成



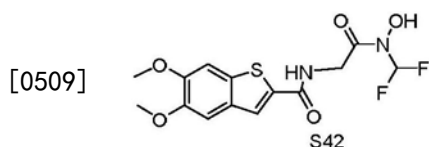
[0504]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.24 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.18 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 4.06-3.95 (m, 2H), 3.97-3.80 (m, 7H), 1.24 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 6H) .

[0505] 实施例35:化合物S41的合成



[0507]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.22 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.41 (d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 2H), 7.35 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 4.57 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 4.04 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.93-3.83 (m, 8H), 3.42 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H) .

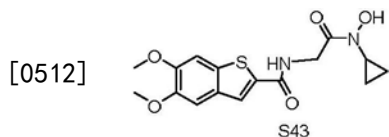
[0508] 实施例36:化合物S42的合成



[0510]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.25-8.15 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.09 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 2H), 3.89 (d,  $J=13.7\text{Hz}$ , 6H) .

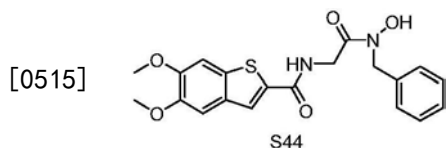
[0511] 实施例37:化合物S43的合成





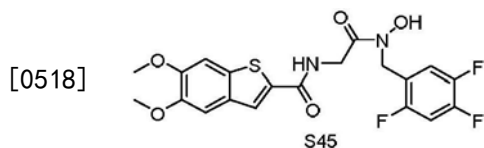
[0513]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.24 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.18 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.49 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.09-3.94 (m, 2H), 3.89 (d,  $J=14.8\text{Hz}$ , 6H), 2.39 (p,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 1.41 (ddd,  $J=10.4, 9.7, 5.7\text{Hz}$ , 2H), 1.04 (ddd,  $J=10.7, 9.7, 5.6\text{Hz}$ , 2H).

[0514] 实施例38: 化合物S44的合成



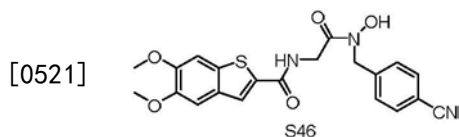
[0516]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.27 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (ddt,  $J=7.5, 2.6, 1.1\text{Hz}$ , 2H), 7.34-7.22 (m, 3H), 4.64 (t,  $J=1.0\text{Hz}$ , 2H), 4.08 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.89 (d,  $J=14.3\text{Hz}$ , 6H).

[0517] 实施例39: 化合物S45的合成



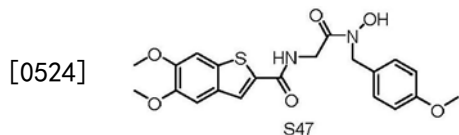
[0519]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.27 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (s, 1H), 7.17 (dtt,  $J=8.0, 4.9, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.11 (s, 1H), 6.97 (td,  $J=8.1, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 4.69 (d,  $J=1.1\text{Hz}$ , 2H), 4.10 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.88 (d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 6H).

[0520] 实施例40: 化合物S46的合成



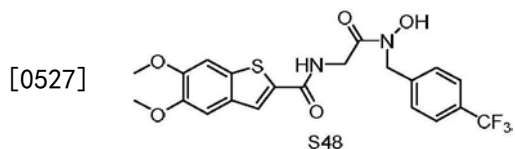
[0522]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.27 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.57-7.48 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 4.65 (t,  $J=1.0\text{Hz}$ , 2H), 4.10 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 2H), 3.89 (d,  $J=15.0\text{Hz}$ , 6H).

[0523] 实施例41: 化合物S47的合成



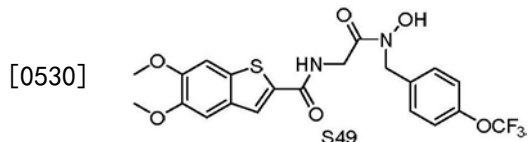
[0525]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.27 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (dt,  $J=8.4, 1.0\text{Hz}$ , 2H), 7.15 (s, 1H), 6.85-6.78 (m, 2H), 4.63 (t,  $J=1.0\text{Hz}$ , 2H), 4.05 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.89 (d,  $J=15.2\text{Hz}$ , 6H), 3.78 (s, 3H).

[0526] 实施例42: 化合物S48的合成



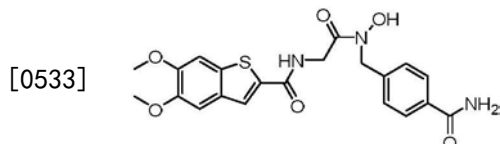
[0528]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.27 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62-7.54 (m, 3H), 7.48-7.40 (m, 3H), 4.65 (t,  $J=1.0\text{Hz}$ , 2H), 4.12 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.88 (d,  $J=13.6\text{Hz}$ , 6H).

[0529] 实施例43: 化合物S49的合成



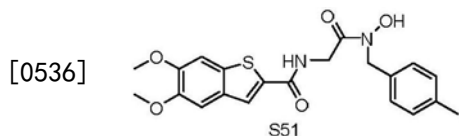
[0531]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.26 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.15-7.09 (m, 2H), 4.63 (t,  $J=1.0\text{Hz}$ , 2H), 4.04 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.88 (d,  $J=11.4\text{Hz}$ , 6H).

[0532] 实施例44: 化合物S50的合成



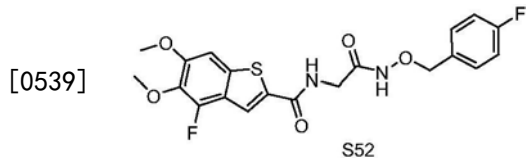
[0534]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.27 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 6.99 (s, 2H), 4.65 (t,  $J=1.0\text{Hz}$ , 2H), 4.12 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.89 (d,  $J=12.6\text{Hz}$ , 6H).

[0535] 实施例45: 化合物S51的合成



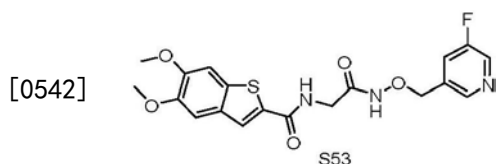
[0537]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.26 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (dt,  $J=8.4, 1.1\text{Hz}$ , 2H), 7.11 (dp,  $J=8.2, 0.9\text{Hz}$ , 2H), 4.65 (t,  $J=1.0\text{Hz}$ , 2H), 4.09 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.89 (d,  $J=15.2\text{Hz}$ , 6H), 2.33 (d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 3H).

[0538] 实施例46: 化合物S52的合成



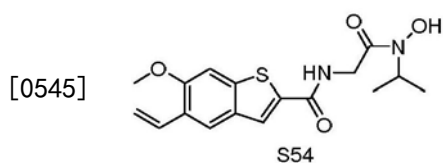
[0540]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.38 (s, 1H), 8.30 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 8.23 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (ddt,  $J=8.3, 4.9, 1.0\text{Hz}$ , 2H), 7.25 (s, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 4.67 (t,  $J=1.0\text{Hz}$ , 2H), 3.94 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.89 (d,  $J=10.6\text{Hz}$ , 6H).

[0541] 实施例47: 化合物S53的合成



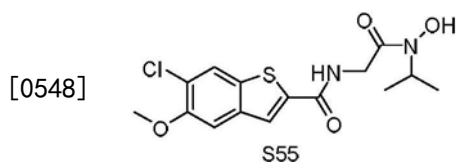
[0543]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.40 (dd,  $J=8.0, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 8.18-8.10 (m, 2H), 7.57 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.94 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 2H), 3.89 (d,  $J=15.2\text{Hz}$ , 6H).

[0544] 实施例48:化合物S54的合成



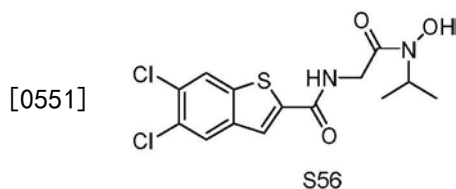
[0546]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.30 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.98 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.37 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.91 (t,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 5.71 (dd,  $J=9.3, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 5.49 (dd,  $J=9.3, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 3.99 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (p,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H), 1.24 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 6H).

[0547] 实施例49:化合物S55的合成



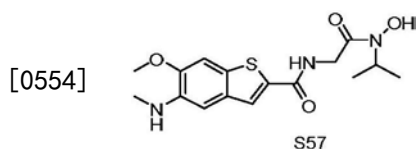
[0549]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.15 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.44 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 6.43 (s, 1H), 4.06-3.92 (m, 2H), 3.92-3.80 (m, 4H), 1.23 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 6H).

[0550] 实施例50:化合物S56的合成



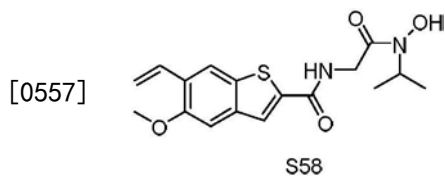
[0552]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.31 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 8.12 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 8.06-8.00 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 3.99 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.86 (p,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H), 1.24 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 6H).

[0553] 实施例51:化合物S57的合成



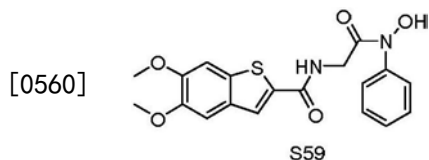
[0555]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.25 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.13 (s, 1H), 6.18 (q,  $J=4.6\text{Hz}$ , 1H), 3.99 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.86 (s, 3H), 3.86 (p,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H), 2.97 (d,  $J=4.6\text{Hz}$ , 3H), 1.24 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H).

[0556] 实施例52:化合物S58的合成



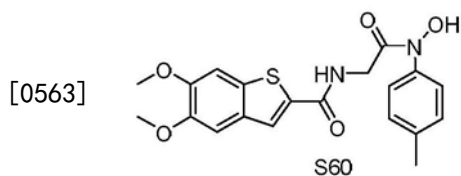
[0558]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 8.15 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.12 (s, 1H), 6.87 (t,  $J=13.5\text{Hz}$ , 1H), 5.69 (dd,  $J=13.5$ , 1.9Hz, 1H), 5.47 (dd,  $J=13.5$ , 1.9Hz, 1H), 3.98 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (p,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H), 1.24 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H).

[0559] 实施例53: 化合物S59的合成



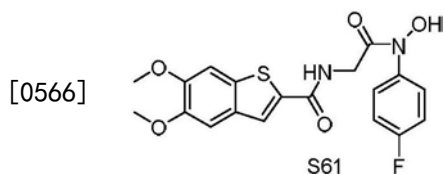
[0561]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 8.29-8.19 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 3H), 7.44-7.36 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (tt,  $J=7.3$ , 1.5Hz, 1H), 4.14 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 2H), 3.89 (d,  $J=12.1\text{Hz}$ , 6H).

[0562] 实施例54: 化合物S60的合成



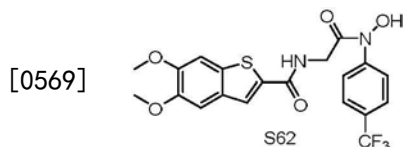
[0564]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 8.23 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.60-7.53 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 5.67 (s, 1H), 4.15 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.89 (d,  $J=14.3\text{Hz}$ , 6H), 2.33 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 3H).

[0565] 实施例55: 化合物S61的合成



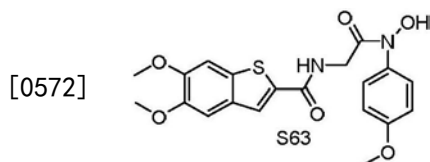
[0567]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 8.29 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.23 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (s, 1H), 7.57 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.49-7.42 (m, 3H), 7.21-7.13 (m, 2H), 4.12 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.89 (d,  $J=13.6\text{Hz}$ , 6H).

[0568] 实施例56: 化合物S62的合成



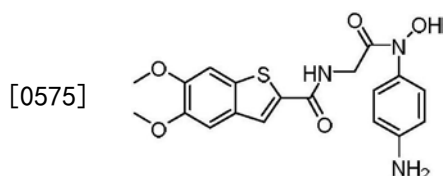
[0570]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 8.31-8.24 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.54-7.47 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 4.16 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.88 (d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 6H).

[0571] 实施例57: 化合物S63的合成



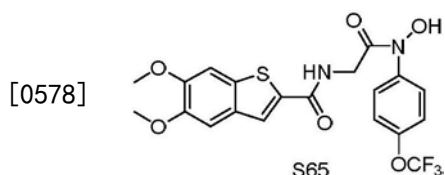
[0573]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.29-8.20 (m, 2H) , 8.11 (s, 1H) , 7.54 (d, J=2.1Hz, 1H) , 7.43-7.37 (m, 3H) , 6.99-6.93 (m, 2H) , 4.15 (d, J=5.9Hz, 2H) , 3.89 (d, J=15.2Hz, 6H) , 3.81 (s, 3H) .

[0574] 实施例58:化合物S64的合成



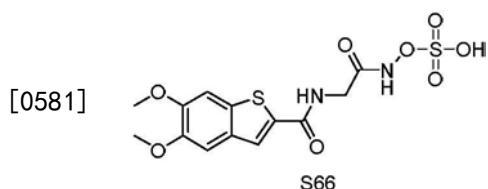
[0576]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.27-8.19 (m, 2H) , 7.72 (s, 1H) , 7.52 (d, J=2.1Hz, 1H) , 7.38 (s, 1H) , 7.25-7.18 (m, 2H) , 6.79-6.73 (m, 2H) , 5.01 (s, 2H) , 4.15 (d, J=5.9Hz, 2H) , 3.89 (d, J=13.5Hz, 6H) .

[0577] 实施例59:化合物S65的合成



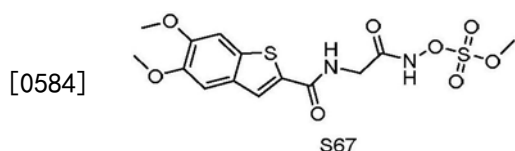
[0579]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.31-8.22 (m, 1H) , 8.12 (s, 1H) , 7.46-7.39 (m, 4H) , 7.23-7.16 (m, 3H) , 4.19 (d, J=5.7Hz, 2H) , 3.88 (d, J=13.6Hz, 6H) .

[0580] 实施例60:化合物S66的合成



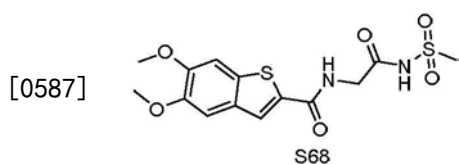
[0582]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.16 (s, 1H) , 8.27-8.20 (m, 2H) , 7.46 (d, J=2.1Hz, 1H) , 7.41 (s, 1H) , 3.96 (d, J=5.7Hz, 2H) , 3.89 (d, J=12.6Hz, 6H) .

[0583] 实施例61:化合物S67的合成



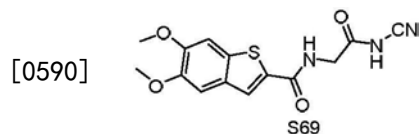
[0585]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.69 (s, 1H) , 8.27-8.18 (m, 2H) , 7.45-7.38 (m, 2H) , 4.00-3.94 (m, 5H) , 3.89 (d, J=9.5Hz, 6H) .

[0586] 实施例62:化合物S68的合成



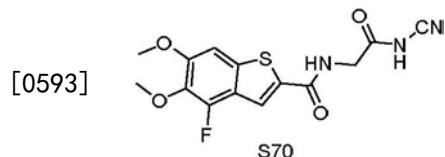
[0588]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.59 (s, 1H), 8.28 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 8.20 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 3.99 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 2H), 3.89 (d,  $J=13.7\text{Hz}$ , 6H), 3.11 (s, 3H).

[0589] 实施例63: 化合物S69的合成



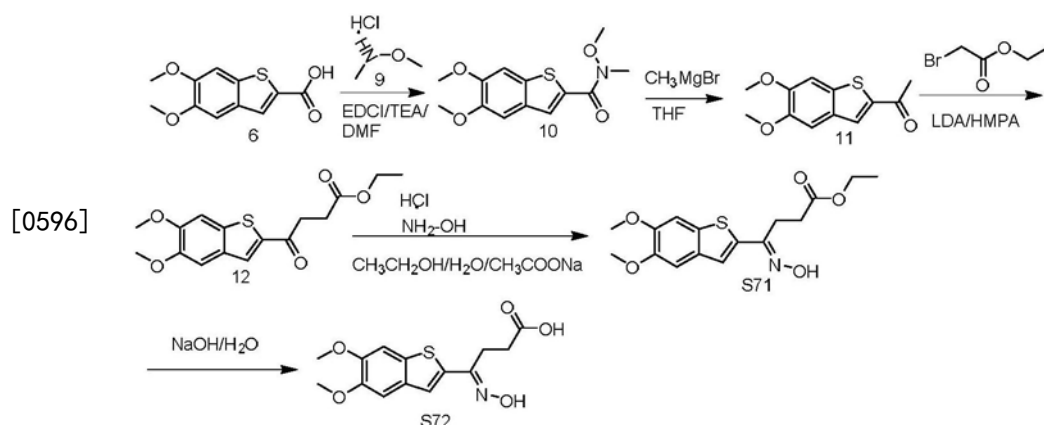
[0591]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.31-8.22 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 3.99 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 2H), 3.90 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 6H).

[0592] 实施例64: 化合物S70的合成



[0594]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.43 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 8.26 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.99 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

[0595] 实施例65: 化合物S71和S72的合成



[0597] 步骤一: 化合物10的合成

[0598] 将化合物6 (10g, 42mmol) 溶于无水DMF (80mL) 中, 依次加入化合物9 (4.9g, 50.4mmol)、EDCI (13.7g, 71.4mmol) 和TEA (29mL, 210mmol)。室温下过夜反应, 待反应完成后, 减压蒸掉溶剂。向反应残渣中加入水 (20mL), 乙酸乙酯萃取 (50mL  $\times$  3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析纯化得到化合物10 (10g, 87%)。

[0599] 步骤二: 化合物11的合成

[0600] 氮气保护下, 将化合物10 (10g, 35.1mmol) 溶于无水THF (80mL) 中, 置于0 $^{\circ}\text{C}$ 下, 将甲基溴化镁的四氢呋喃溶液 (1M, 36mL, 35.1mmol) 缓慢滴加至上述溶液中, 滴加完毕后, 转移至室温, 搅拌反应4h。待反应完全后, 置于0 $^{\circ}\text{C}$ 下, 缓慢滴加稀盐酸, 直至无气泡产生。减压蒸掉溶剂, 乙酸乙酯萃取 (50mL  $\times$  3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析纯化得到化合物11 (7.3g, 88%)。

[0601] 步骤三: 化合物12的合成

[0602] 氮气保护下, 将化合物11 (7g, 30mmol) 溶于无水THF (100mL) 中, 加入HMPA (3.2mL, 18mmol), 置于-78 $^{\circ}\text{C}$ 下冷却, 然后向上述溶液中缓慢滴加LDA的THF溶液 (1M, 36mL, 36mmol),

保持此温度反应30min。然后,将溴乙酸乙酯缓慢滴加至上述溶液中,滴加完毕,转移至室温,过夜反应。待反应完全后,置于0℃下,缓慢滴加饱和氯化铵溶液,直至无气泡产生。减压旋掉溶剂,乙酸乙酯萃取(50mL×3),合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱层析纯化得到化合物12(6.8g,70%)。

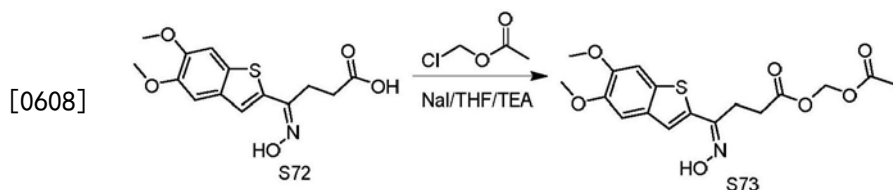
[0603] 步骤四:化合物S71的合成

[0604] 将盐酸羟胺(13g,186mmol)于乙醇/水的混合溶液(1:1,60mL),室温下搅拌,待完全溶解后,将原料12(6g,18.6mmol)加入到上述溶液中,加热至回流,过夜反应。待反应完全后,减压蒸掉乙醇和水,柱层析分离纯化得到化合物S71(6.3g,45%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.52(s,1H),7.58(s,1H),7.49(s,1H),7.37(s,1H),4.08(q,J=7.1Hz,2H),3.85(s,3H),3.83(s,3H),3.00(t,J=7.9,Hz,2H),2.60(t,J=7.9Hz,2H),1.19(t,J=7.1Hz,3H)。

[0605] 步骤五:化合物S72的合成

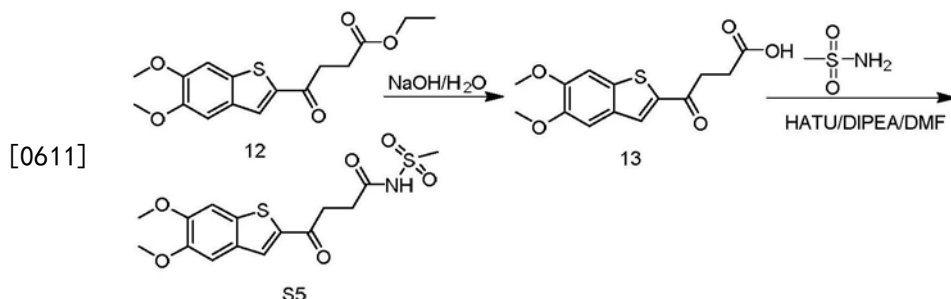
[0606] 将化合物S71(100mg,0.3mmol)溶于THF(2mL)中,置于0℃下,缓慢滴加氢氧化钠水溶液(1M,0.6mL,0.6mmol),转移至室温,反应2h。待反应完成后,转移至0℃下,加入稀盐酸(1M),调节pH至中性,冷冻干燥得到化合物S72(93mg,95%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.52(s,1H),7.58(s,1H),7.49(s,1H),7.37(s,1H),3.85(s,3H),3.83(s,3H),3.00(t,J=7.9,Hz,2H),2.60(t,J=7.9Hz,2H)。

[0607] 实施例66:化合物S73的合成



[0609] 将原料S72(100mg,0.32mmol)溶于THF(5mL)中,向上述反应液中加入乙酸氯甲酯(139mg,1.28mmol)KI(212mg,1.28mmol)和碳酸铯(209mg,0.64mmol),室温下反应5h。待反应完全后,抽滤,滤液浓缩,加入水(2mL),乙酸乙酯萃取(5mL×3),合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱层析纯化得到化合物S73。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.52(s,1H),7.44-7.35(m,1H),7.49(s,1H),7.37(s,1H),5.96(s,2H),3.89(s,3H),3.83(s,3H),3.12(t,J=8.4Hz,2H),2.60(t,J=8.5Hz,2H),2.10(s,3H)。

[0610] 实施例67:化合物S5的合成



[0612] 步骤一:化合物13的合成

[0613] 将化合物12(200mg,0.62mmol)溶于甲醇(2mL)中,置于0℃下,加入NaOH水溶液(1M,1.2mL,1.2mmol),室温下搅拌反应2h。待反应完全后,置于0℃下,加入稀盐酸调节pH至

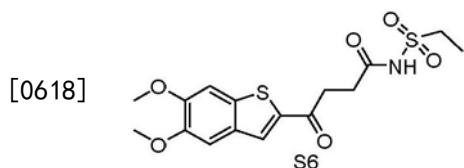
2~3, 沉淀析出, 抽滤, 甲醇洗涤滤饼, 收集滤饼、干燥得到化合物13 (164mg, 90%), 直接投入下一步反应。

[0614] 步骤二: 化合物S5的合成

[0615] 将化合物13 (100mg, 0.34mmol) 溶于无水DMF (5mL) 中, 依次加入HATU (194mg, 0.51mmol), DIPEA (219mg, 1.7mmol) 和甲磺酰胺 (36mg, 0.37mmol)。室温下搅拌, 过夜反应。待反应完全后, 减压旋掉DMF, 加入水 (1mL), 乙酸乙酯萃取 (5mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离纯化得到化合物S5 (71mg, 56%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.08 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.52 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.89 (d, J=11.9Hz, 6H), 3.54 (t, J=8.4Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.62 (t, J=8.5Hz, 2H)。

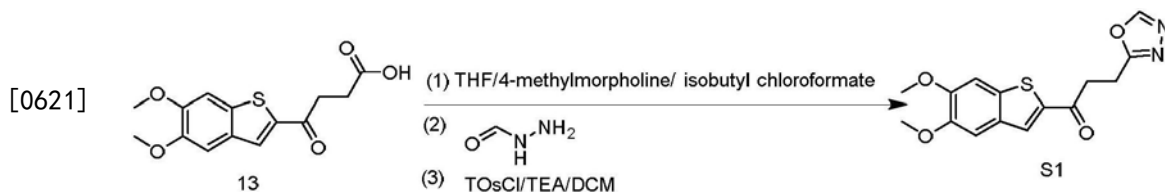
[0616] 实施例68: 化合物S6的合成

[0617] 合成参照实施例67的合成方法, 只需更换相应的原料即可。



[0619] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.08 (d, J=2.0Hz, 2H), 7.48 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.89 (d, J=11.0Hz, 6H), 3.55 (t, J=8.4Hz, 2H), 3.22-3.03 (m, 2H), 2.62 (t, J=8.4Hz, 2H), 1.35 (t, J=6.9Hz, 3H)。

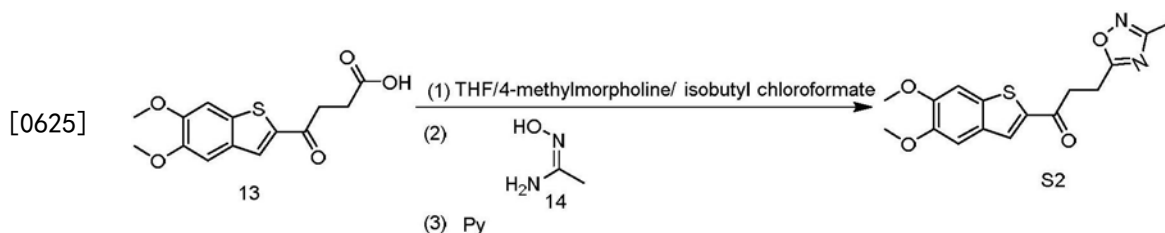
[0620] 实施例69: 化合物S1的合成



[0622] 将化合物13 (200mg, 0.68mmol) 和N-甲基吗啉 (0.22mL, 2.04mmol) 溶于无水THF (5mL) 中, 置于-78℃下, 将氯甲基异丁酯 (97μL, 0.75mmol) 滴加至上述溶液中, 保持此温度下搅拌反应15min。然后将甲酰肼 (41mg, 0.68mmol) 加入到上述溶液中, 缓慢升温至室温, 室温下搅拌反应1h。待反应完全后, 加入水淬灭反应, 减压蒸掉溶剂, 乙酸乙酯萃取 (5mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到残渣直接投入下一步反应。

[0623] 将上一步得到的反应残渣溶于DCM中, 加入TEA (0.29mL, 2.04mmol), 向上述溶液中加入对甲苯磺酰氯 (195mg, 1.02mmol), 室温下搅拌反应12h。待反应完全后, 加入水淬灭反应, DCM萃取 (5mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离纯化得到化合物S1 (97mg, 45%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.08 (d, J=2.2Hz, 2H), 7.44-7.36 (m, 2H), 3.90 (d, J=12.1Hz, 6H), 3.54 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.19 (t, J=7.8Hz, 2H)。

[0624] 实施例70: 化合物S2的合成

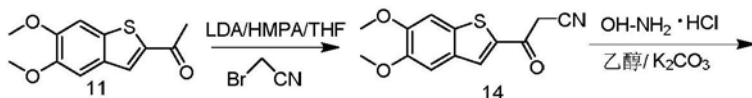




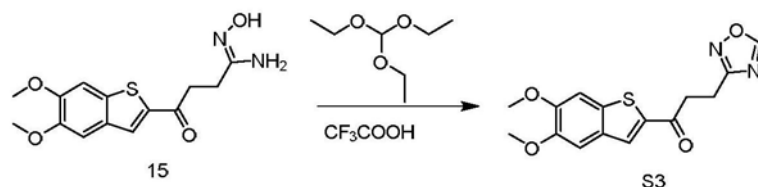
[0626] 将化合物13 (200mg, 0.68mmol) 和N-甲基吗啉 (0.22mL, 2.04mmol) 溶于无水THF (5mL) 中, 置于-78℃下, 将氯甲基异丁酯 (97μL, 0.75mmol) 滴加至上述溶液中, 保持此温度下搅拌反应15min。然后将化合物14 (51mg, 0.68mmol) 加入到上述溶液中, 缓慢升温至室温, 室温下搅拌反应1h。待反应完全后, 加入水淬灭反应, 减压蒸掉溶剂, 乙酸乙酯萃取 (5mL × 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到残渣直接投入下一步反应。

[0627] 将上述反应残渣溶于吡啶中, 加热回流, 过夜反应。待反应完全后, 冷却至室温, 加入水淬灭反应。减压蒸掉溶剂, 乙酸乙酯萃取 (5mL × 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离纯化制得化合物S2 (90mg, 40%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.09 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 3.89 (d, J = 14.1Hz, 6H), 3.62-3.54 (m, 3H), 3.44-3.37 (m, 2H), 2.39 (s, 2H)。

[0628] 实施例71: 化合物S3的合成



[0629]



[0630] 步骤一: 化合物14的合成

[0631] 氮气保护下, 将化合物11 (2g, 8.5mmol) 溶于无水THF (10mL) 中, 加入HMPA (0.9mL, 5.0mmol), 置于-78℃下冷却, 然后向上述溶液中缓慢滴加LDA的THF溶液 (1M, 9.5mL, 9.4mmol), 保持此温度反应30min。然后, 将溴乙腈缓慢滴加至上述溶液中, 滴加完毕, 转移至室温, 过夜反应。待反应完全后, 置于0℃下, 缓慢滴加饱和氯化铵溶液, 直至无气泡产生。减压旋掉溶剂, 乙酸乙酯萃取 (10mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析纯化得到化合物14 (1.1g, 50%)。

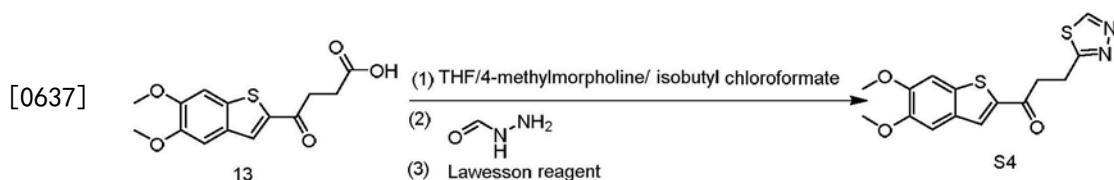
[0632] 步骤二: 化合物15的合成

[0633] 将化合物14 (1g, 3.83mmol) 溶于乙醇 (10mL) 中, 加入碳酸钾 (1.6g, 11.5mmol) 和盐酸羟胺 (798mg, 11.5mmol), 加热回流, 过夜反应。待反应完全后, 减压蒸掉溶剂, 加入水, 乙酸乙酯萃取 (10mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析纯化得到化合物15 (943mg, 80%)。

[0634] 步骤三: 化合物S3的合成

[0635] 将化合物15 (200mg, 0.65mmol) 加入到原甲酸三乙酯 (5mL) 中, 加入催化量的三氟乙酸, 室温下搅拌10min, 然后升温至60℃, 搅拌反应30min。待反应完全后, 冷却至室温, 减压浓缩, 加入水, 乙酸乙酯萃取 (10mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析纯化得到化合物S3 (103mg, 50%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.33 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (d, J = 2.2Hz, 1H), 3.90 (d, J = 12.1Hz, 6H), 3.41 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.96 (t, J = 7.8Hz, 2H)。

[0636] 实施例72: 化合物S4的合成

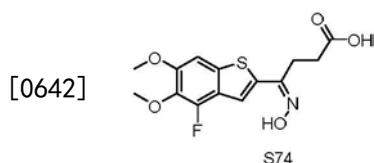


[0638] 将化合物13 (200mg, 0.68mmol) 和N-甲基吗啉 (0.22mL, 2.04mmol) 溶于无水THF (5mL) 中, 置于-78℃下, 将氯甲基异丁酯 (97μL, 0.75mmol) 滴加至上述溶液中, 保持此温度下搅拌反应15min。然后将甲酰肼 (41mg, 0.68mmol) 加入到上述溶液中, 缓慢升温至室温, 室温下搅拌反应1h。待反应完全后, 加入水淬灭反应, 减压蒸掉溶剂, 乙酸乙酯萃取 (5mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到残渣直接投入下一步反应。

[0639] 将上述反应残渣溶于甲苯 (5mL) 中, 加入劳森试剂 (412mg, 1.02mmol), 加热回流, 过夜反应。待反应完全后, 减压蒸掉溶剂, 柱层析分离纯化制得化合物S4 (73mg, 32%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.90 (s, 1H), 8.10 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 3.90 (d, J=11.5Hz, 6H), 3.45 (dd, J=8.2, 7.5Hz, 2H), 3.30-3.23 (m, 2H)。

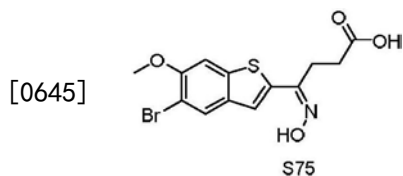
[0640] 以下实施例73~实施例89中的化合物S74~S90的合成参照实施例65的合成方法, 只需更换相应的原料即可。

[0641] 实施例73: 化合物S74的合成



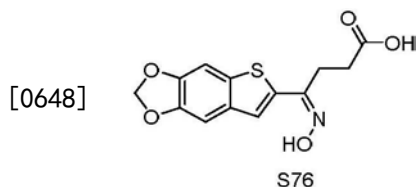
[0643] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.88 (br, 1H), 11.52 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (d, J=4.9Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.11 (t, J=8.5Hz, 2H), 2.56 (t, J=8.5Hz, 2H)。

[0644] 实施例74: 化合物S75的合成



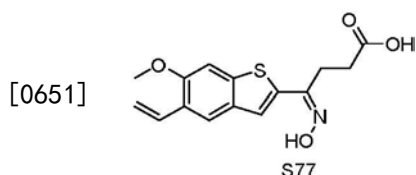
[0646] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.88 (br, 1H), 11.52 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.35 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.09 (t, J=8.5Hz, 2H), 2.57 (t, J=8.5Hz, 2H)。

[0647] 实施例75: 化合物S76的合成



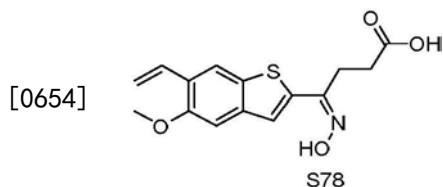
[0649] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.88 (br, 1H), 11.52 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 7.30-7.24 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.07 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.56 (t, J=8.4Hz, 2H)。

[0650] 实施例76: 化合物S77的合成



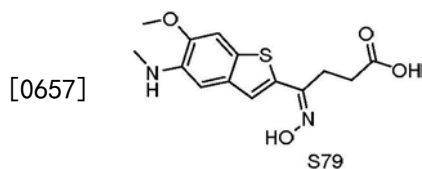
[0652]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.88 (br, 1H), 11.52 (s, 1H), 7.93 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.27 (s, 1H), 6.86 (t,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 5.68 (dd,  $J=9.3, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 5.46 (dd,  $J=9.3, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 3.87 (s, 3H), 3.17 (t,  $J=8-5\text{Hz}$ , 2H), 2.57 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

[0653] 实施例77: 化合物S78的合成



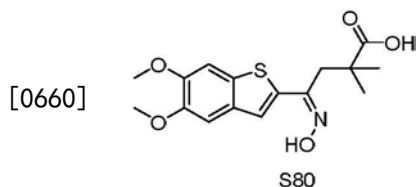
[0655]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.88 (br, 1H), 11.52 (s, 1H), 7.92 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.27 (s, 1H), 6.86 (t,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 5.68 (dd,  $J=9.3, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 5.46 (dd,  $J=9.3, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 3.87 (s, 3H), 3.17 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 2.57 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

[0656] 实施例78: 化合物S79的合成



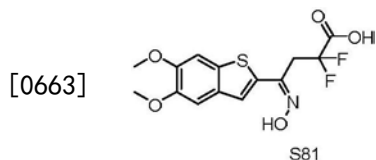
[0658]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.88 (br, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.34 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 6.11 (q,  $J=4.5\text{Hz}$ , 1H), 3.86 (s, 3H), 3.16 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 2.97 (d,  $J=4.6\text{Hz}$ , 3H), 2.57 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

[0659] 实施例79: 化合物S80的合成



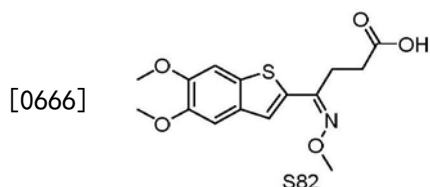
[0661]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.88 (br, 1H), 11.26 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 3.89 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 6H), 3.15 (s, 2H), 1.31 (s, 6H).

[0662] 实施例80: 化合物S81的合成



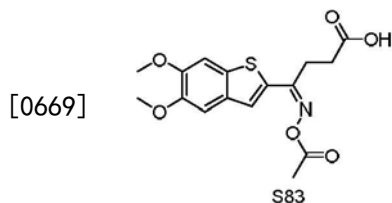
[0664]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.88 (br, 1H), 10.65 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.37 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 3.89 (d,  $J=9.7\text{Hz}$ , 6H), 3.37-3.29 (m, 1H).

[0665] 实施例81: 化合物S82的合成



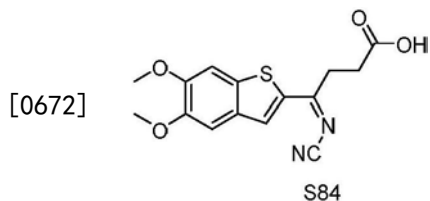
[0667]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.88 (br, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.00 (t,  $J=7.9$ Hz, 2H), 2.60 (t,  $J=7.9$ Hz, 2H).

[0668] 实施例82: 化合物S83的合成



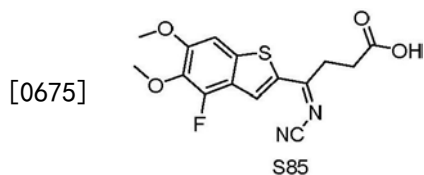
[0670]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.88 (br, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.32 (d,  $J=2.2$ Hz, 1H), 3.89 (d,  $J=9.9$ Hz, 6H), 3.21 (t,  $J=8.4$ Hz, 2H), 2.59 (t,  $J=8.4$ Hz, 2H), 2.13 (s, 2H).

[0671] 实施例83: 化合物S84的合成



[0673]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.88 (br, 1H), 7.46 (d,  $J=2.1$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 3.89 (d,  $J=5.3$ Hz, 6H), 3.04 (t,  $J=8.5$ Hz, 2H), 2.57 (t,  $J=8.4$ Hz, 2H).

[0674] 实施例84: 化合物S85的合成



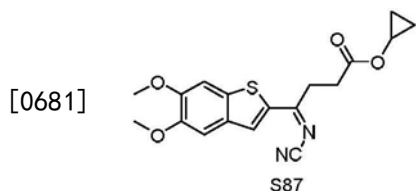
[0676]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.88 (br, 1H), 7.52 (d,  $J=5.0$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.06 (t,  $J=8.4$ Hz, 2H), 2.60 (t,  $J=8.5$ Hz, 2H).

[0677] 实施例85: 化合物S86的合成



[0679]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 7.48 (d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 4.10 (q,  $J=7.0$ Hz, 2H), 3.89 (d,  $J=9.0$ Hz, 6H), 3.04 (t,  $J=8.5$ Hz, 2H), 2.61 (t,  $J=8.5$ Hz, 2H), 1.26 (t,  $J=7.0$ Hz, 3H).

[0680] 实施例86: 化合物S87的合成



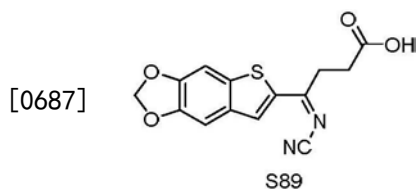
[0682]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.49 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 3.89 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 6H), 3.65 (p,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 3.01 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 2.59 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 1.60 (dd,  $J=5.5, 2.3\text{Hz}$ , 4H).

[0683] 实施例87: 化合物S88的合成



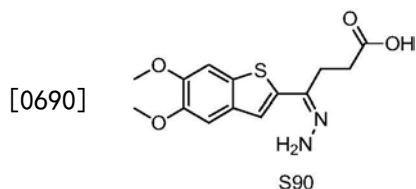
[0685]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.88 (br, 1H), 7.89 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.05 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 2.55 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

[0686] 实施例88: 化合物S89的合成



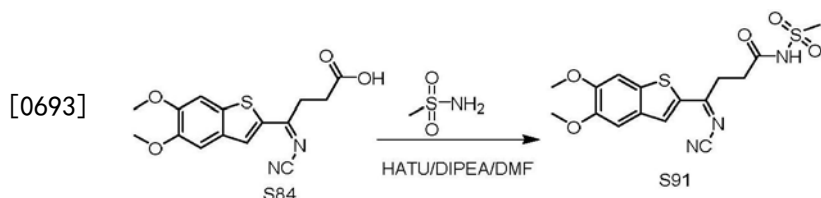
[0688]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.88 (br, 1H), 7.38 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.01 (s, 2H), 3.04 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 2.59 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

[0689] 实施例89: 化合物S90的合成



[0691]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.88 (br, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.34 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 5.26 (s, 2H), 3.89 (d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 6H), 3.06 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 2.53 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

[0692] 实施例90: 化合物S91的合成

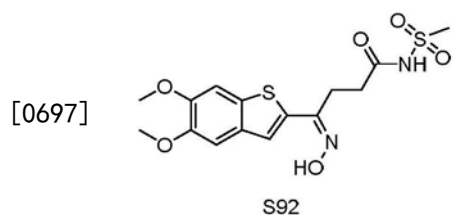


[0694] 将化合物S84 (100mg, 0.31mmol) 溶于无水DMF (5mL) 中, 依次加入HATU (179mg, 0.47mmol)、甲磺酰胺 (32mg, 0.33mmol) 和DIPEA (120mg, 0.93mmol), 室温下搅拌反应5h。待反应完全后, 加入水淬灭反应, 减压蒸掉DMF, 乙酸乙酯萃取 (5mL  $\times$  3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析纯化得到化合物S91 (55mg, 45%)。  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.58 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.74

(s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.95 (t, J=8.5Hz, 2H), 2.57 (t, J=8.4Hz, 2H) .

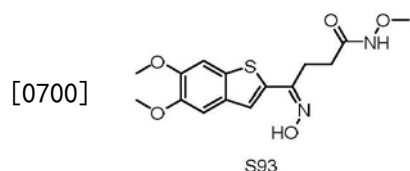
[0695] 以下实施例91~实施例93中的S92~S94的合成均可参照实施90中的合成方法, 只需更换相应的原料即可。

[0696] 实施例91: 化合物S92的合成



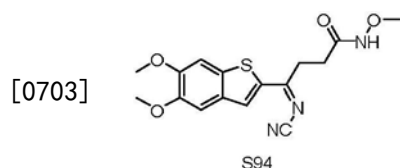
[0698]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.52 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.00 (t, J=7.9, Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.60 (t, J=7.9Hz, 2H) .

[0699] 实施例92: 化合物S93的合成



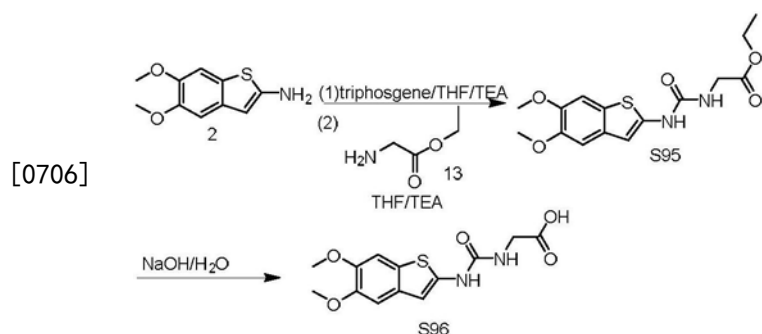
[0701]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.52 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 3.89 (d, J=8.2Hz, 6H), 3.63 (s, 3H), 3.06 (t, J=8.5Hz, 2H), 2.48 (t, J=8.5Hz, 2H) .

[0702] 实施例93: 化合物S94的合成



[0704]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.01 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (dd, J=17.4, 2.0Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.89 (d, J=9.0Hz, 6H), 3.63 (s, 3H), 2.99 (t, J=8.5Hz, 2H), 2.43 (t, J=8.5Hz, 2H) .

[0705] 实施例94: 化合物S95和S96的合成



[0707] 步骤一: 化合物S95的合成

[0708] 将化合物2 (200mg, 0.96mmol) 溶于无水THF (2mL) 中, 置于0℃下, 将三光气 (142mg, 0.48mmol) 的无水THF (2mL) 溶液缓慢滴加至上述溶液中, 然后加入三乙胺 (0.2mL, 1.5mmol), 加热回流, 过夜反应。待反应完全后, 冷却至室温, 抽滤, 无水THF洗涤滤饼, 滤液浓缩, 干燥。将干燥得到的残渣重新溶解在2mL无水THF中, 置于0℃下, 将化合物13的无水

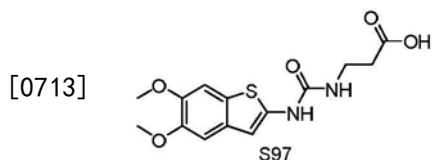
THF (2mL) 溶液缓慢滴加至上述溶液中,滴加完毕,加热回流反应4h。待反应完成后,冷却至室温,减压蒸掉溶剂,加入水 (2mL),乙酸乙酯萃取 (5mL×3),合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱层析纯化得到化合物S95 (169mg, 52%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.69 (s, 1H), 7.69 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 6.71 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.16 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.98-3.89 (m, 6H), 3.87 (s, 2H), 1.24 (t, J=6.9Hz, 3H)。

[0709] 步骤二:化合物S96的合成

[0710] 将化合物S95 (100mg, 0.30mmol) 溶于甲醇 (2mL) 中,将NaOH水溶液 (1M, 0.6mL, 0.6mmol) 滴加至上述溶液中,室温下搅拌反应2h。待反应完全后,稀盐酸调节pH至2~3,沉淀析出,抽滤,甲醇洗涤滤饼,收集滤饼、干燥制得化合物S96 (84mg, 90%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.88 (br, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.69 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.15 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.00 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.89 (d, J=17.9Hz, 6H)。

[0711] 实施例95:化合物S97的合成

[0712] 合成参照实施例90中的合成方法,只需更换相应的原料即可。



[0714] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.88 (br, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.70 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.08 (t, J=4.3Hz, 1H), 3.89 (d, J=17.9Hz, 6H), 3.47 (td, J=6.2, 4.4Hz, 2H), 2.62 (t, J=6.2Hz, 2H)。

[0715] 实施例96:化合物对人源干扰素基因刺激蛋白蛋白结合力的测试

[0716] 干扰素基因刺激蛋白竞争性结合测试实验的具体步骤根据CISBIO公司的试剂盒。基本的原理:特定的Anti 6His-Tb<sup>3+</sup>抗体作为给体,其与6His标记的h干扰素基因刺激蛋白蛋白结合, d2标记的干扰素基因刺激蛋白配体作为受体 (CISBIO, catalogue no. 64BDSTGPEG), 化合物溶于DMSO中设置10个浓度点,与上述的配体和受体共孵育,检测待测化合物与体系中的配体竞争性结合干扰素基因刺激蛋白的IC<sub>50</sub>。

[0717] 具体的实验操作步骤如下

[0718] ①实验设置阴性对照孔、标准品孔、化合物孔,分别向阴性对照孔、标准品孔、化合物孔中加入5μL阴性对照品、不同浓度的标准品cGAMP和不同浓度的待测样品;

[0719] ②向阴性对照孔中加入5μL 1X detection buffer,向标准品和化合物孔中加入5μL 1X 6His标记的h干扰素基因刺激蛋白蛋白;

[0720] ③向所有的孔中加入10μL 1X干扰素基因刺激蛋白配体-d2和1X Anti 6His-Tb<sup>3+</sup>混合工作液;

[0721] ④用膜将板封好,室温孵育4小时;

[0722] ⑤撕掉膜,使用HTRF compatible reader分别在616nm和665nm处读取吸光度值。

[0723] ⑥计算受体和供体发射信号的比值:Ratio=Signal 665nm/Signal 616nm X 10<sup>4</sup>

[0724] ⑦利用Ratio值计算得出IC<sub>50</sub>值,再通过标准品cGAMP对化合物的IC<sub>50</sub>值进行换算。

[0725] 实验结果如下表1所示,C: IC<sub>50</sub>>100nM; B: IC<sub>50</sub>=100nM-10nM; A: IC<sub>50</sub><10nM;

[0726] 表1待测化合物对人源干扰素基因刺激蛋白蛋白结合力

[0727]

化合物编号	IC <sub>50</sub> (nM)	化合物编号	IC <sub>50</sub> (nM)
S1	A	S50	B
S2	A	S51	A
S3	A	S52	A
S4	A	S53	A
S5	A	S54	B
S6	A	S55	B
S7	A	S56	C
S8	A	S57	B
S9	B	S58	B
S10	B	S59	B
S11	A	S60	B
S12	A	S61	B
S13	A	S62	B
S14	A	S63	B
S15	A	S64	B
S16	A	S65	B
S17	A	S66	B
S18	A	S67	B
S19	A	S68	B
S20	A	S69	A
S21	B	S70	A
S22	B	S71	A
S23	B	S72	A
S24	B	S73	A
S25	A	S74	A
S26	A	S75	B
S27	B	S76	A
S28	B	S77	B
S29	B	S78	B
S30	A	S79	B
S31	A	S80	A
S32	A	S81	A
S33	A	S82	A
S34	B	S83	A



[0728]	S35	A	S84	A
	S36	A	S85	A
	S37	A	S86	A
	S38	B	S87	A
	S39	A	S88	B
	S40	A	S89	A
	S41	A	S90	B
	S42	A	S91	B
	S43	A	S92	A
	S44	A	S93	A
	S45	A	S94	A
	S46	A	S95	A
	S47	B	S96	A
	S48	A	S97	A
	S49	B	cGAMP	A

[0729] 实施例97: IFN $\beta$ 释放量的测试

[0730] 实验操作步骤: 将THP-1细胞铺板 ( $1 \times 10^5$ 个/well), 次日, 将细胞换液后, 不同浓度的待测化合物与THP-1细胞共孵育24h, 随后收集培养基上清, 按如下步骤进行ELISA检测IFN- $\beta$ 含量。

[0731] ①标准品的加样: 设置标准品孔和样本孔, 标准品孔各加不同浓度(0、25、50、100、200、400pg/ml)的标准品50 $\mu$ L。

[0732] ②加样: 分别设空白孔(空白对照孔不加样品及酶标试剂, 其余各步操作相同)、待测样品孔。在酶标包被板上待测样品孔中先加样品稀释液40 $\mu$ L, 然后再加待测样品10 $\mu$ L(样品最终稀释度为5倍)。加样将样品加于酶标板孔底部, 尽量不触及孔壁, 轻轻晃动混匀。

[0733] ③加酶: 每孔加入酶标试剂100 $\mu$ L, 空白孔除外。

[0734] ④温育: 用封板膜封板后置37 $^{\circ}$ C温育60分钟。

[0735] ⑤配液: 将20倍浓缩洗涤液用蒸馏水20倍稀释后备用。

[0736] ⑥洗涤: 小心揭掉封板膜, 弃去液体, 甩干, 每孔加满洗涤液, 静置30秒后弃去, 如此重复5次, 拍干。

[0737] ⑦显色: 每孔先加入显色剂A50 $\mu$ L, 再加入显色剂B50 $\mu$ L, 轻轻震荡混匀, 37 $^{\circ}$ C避光显色15分钟。

[0738] ⑧终止: 每孔加终止液50 $\mu$ L, 终止反应(此时蓝色立转黄色)。

[0739] ⑨测定: 以空白孔调零, 450nm波长依序测量各孔的吸光度(OD值)。测定应在加终止液后15分钟以内进行。

[0740] ⑩计算: 通过标准品得出标准曲线后计算各样品中IFN- $\beta$ 含量, 根据不同浓度下待测化合物诱导产生的IFN- $\beta$ 含量计算EC $_{50}$ 值。

[0741] 干扰素基因刺激蛋白蛋白激活后, 诱导IFN $\beta$ 的表达从而发挥抗肿瘤或抗感染的效果。IFN $\beta$ 的生成量是干扰素基因刺激蛋白蛋白激活程度的重要指标。本实验采用ELISA的方

法探究了不同浓度的待测化合物与THP-1细胞共孵育后IFN $\beta$ 的生成量的情况,结果如下表2所示。C:EC<sub>50</sub>>10 $\mu$ M;B:EC<sub>50</sub>=10 $\mu$ M-1 $\mu$ M;A:EC<sub>50</sub><1 $\mu$ M。

[0742] 表2不同浓度的待测化合物与THP-1细胞共孵育后IFN $\beta$ 的生成量的情况

[0743]

化合物编号	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	化合物编号	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
S1	B	S37	A
S2	B	S38	A
S3	B	S39	A
S5	B	S45	B
S6	A	S53	A
S7	A	S68	A
S8	A	S69	A
S12	A	S70	A
S13	B	S71	A
S14	A	S72	A
S16	B	S73	A
S18	A	S74	A
S19	A	S76	A
S20	A	S80	A
S21	A	S81	A
S22	B	S82	B
S26	B	S83	A
S30	A	S84	A
S31	B	S85	A
S32	B	S86	A
S33	A	S89	A
S35	A	S92	B
S36	A	cGAMP	A