(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2020 年 3 月 26 日 (26.03.2020)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2020/057546 A1

(51) 国际专利分类号:
C07H 21/02 (2006.01) *A61K 31/708* (2006.01)
C07H 19/207 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07H 17/02 (2006.01) *A61P 31/12* (2006.01)
A61K 31/7084 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/106425

(22) 国际申请日: 2019 年 9 月 18 日 (18.09.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

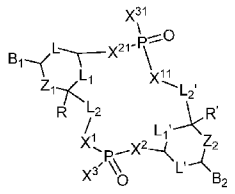
(30) 优先权:
201811105973.6 2018年9月21日 (21.09.2018) CN
201811276297.9 2018年10月30日 (30.10.2018) CN
201910042984.2 2019年1月17日 (17.01.2019) CN
201910287528.4 2019年4月11日 (11.04.2019) CN

(71) 申请人: 上海迪诺医药科技有限公司(SHANGHAI DE NOVO PHARMATECH CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区李冰路576号5号楼, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 仝朝龙(TONG, Zhaolong); 中国上海市浦东新区张江高科技园区李冰路576号5号楼, Shanghai 201203 (CN)。 秦平(QIN, Ping); 中国上海市浦东新区张江高科技园区李冰路576号5号楼, Shanghai 201203 (CN)。 刘凤涛(LIU, Fengtao); 中国上海市浦东新区张江高科技园区李冰路576号5号楼, Shanghai 201203 (CN)。 王景录(WANG, Jinglu); 中国上海市浦东新区张江高科技园区李冰路576号5号楼, Shanghai 201203 (CN)。 邓晓磊(DENG, Xiaolei); 中国上海市浦东

(54) **Title:** CYCLIC DINUCLEOTIDE ANALOGUE, PHARMACEUTICAL COMPOSITION THEREOF, AND APPLICATION

(54) **发明名称:** 环状二核苷酸类似物、其药物组合物及应用



(I)

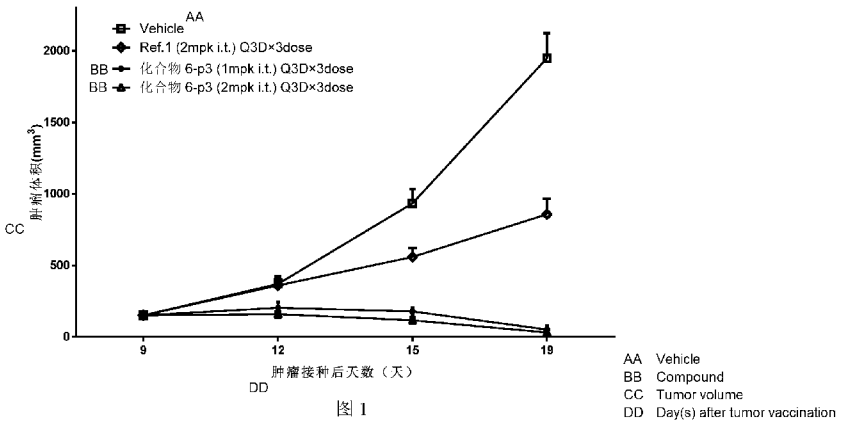


图 1

(57) **Abstract:** A cyclic dinucleotide analogue, a pharmaceutical composition thereof, and application. A cyclic dinucleotide analogue (I), an isomer thereof, a prodrug, a stable isotope derivative, or a pharmaceutically acceptable salt has the following structure. The cyclic dinucleotide analogue can be used as a regulator of a stimulator of interferon genes (STING) and a related signal path thereof, and can effectively treat and/or relieve multiple types of diseases, including but not limited to malignant tumors, inflammations, autoimmune diseases, and infectious diseases. In addition, the STING regulator can also be used as a vaccine adjuvant.

WO 2020/057546 A1

[见续页]

新区张江高科技园区李冰路576号5号楼, Shanghai 201203 (CN)。 **郭洪利(GUO, Hongli)**; 中国上海市浦东新区张江高科技园区李冰路576号5号楼, Shanghai 201203 (CN)。 **陈大为(CHEN, Dawei)**; 中国上海市浦东新区张江高科技园区李冰路576号5号楼, Shanghai 201203 (CN)。 **高大新(GAO, Daxin)**; 中国上海市浦东新区张江高科技园区李冰路576号5号楼, Shanghai 201203 (CN)。

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

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

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

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

本国际公布:
- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(57) **摘要**: 一种环状二核苷酸类似物、其药物组合物及应用。环状二核苷酸类似物(I)、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐具有如下结构。环状二核苷酸类似物可用作干扰素基因刺激因子STING及其相关信号通路的调节剂，可有效治疗和/或缓解多种类型的疾病，包括且不限于恶性肿瘤，炎症、自身免疫性疾病、传染性疾病。另外，STING调节剂还可以作为疫苗佐剂。

环状二核苷酸类似物、其药物组合物及应用

本申请要求申请日为2018年9月21日的中国专利申请CN201811105973.6、申请日为2018年10月30日的中国专利申请CN201811276297.9、申请日为2019年1月17日的中国专利申请CN201910042984.2、申请日为2019年4月11日的中国专利申请CN201910287528.4的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及一种环状二核苷酸类似物、其药物组合物及其作为STING激动剂及活化STING通路的应用。

背景技术

干扰素基因刺激因子STING（Stimulator of Interferon Genes），又被称为T1MEM173，MITA，MPYS和ERIS，是先天免疫信号中的重要信号分子，该基因编码的蛋白含有5次跨膜结构，在与病毒或细菌感染相关的免疫应答过程中发挥着重要的调节作用。STING作为模式识别受体，能够检测识别细胞质中的外源核酸，并激活与I型干扰素反应相关的信号转导通路。此外，有研究表明STING通过与II型主要组织相容复合物（MHCII）发生相互作用，参与细胞凋亡信号的调节。针对具有自发性T细胞浸润的人体肿瘤进行的研究表明，CD8+ T细胞浸润与I型干扰素的转录特征密切相关(Harlin et al, Cancer Res, 2009; 69(7):OF1)。在小鼠模型上开展的机制研究显示：在I型干扰素信号缺陷的实验动物中，针对肿瘤相关抗原的T细胞激活过程呈现异常(Diamond et al, J. Exp. Med., 2011; 208(10):1989; Fuerte et al, J. Exp. Med., 2011; 208(10):2005)。针对先天免疫系统在体内肿瘤识别过程，以及针对该过程中因肿瘤引发的、由抗原呈递细胞（APC）介导的IFN表达等相关信号通路的进一步研究揭示出STING信号通路可被胞浆中的DNA所激活，这些外源性的核酸可被cyclic-GMP-AMP 合成酶 (cGAS)所识别，并进而催化生成环化的核酸物质，如 cyclic GMP-AMP (cGAMP)，这些环化的核酸物质可作为内源性的配体激活STING信号(Sun et al, Science, 2013; 339(15): 786)。活化的STING随后可诱发TBK1激酶的自磷酸化和干扰素调节因子3（IRF-3）的磷酸化，磷酸化的IRF3可进一步激活I型干扰素的基因转录过程，调节 I 型干扰素的合成和分泌，进而引起免疫应答反应。综上所述，已有的研究表明，STING信号通路在先天免疫系统参与的肿瘤识别过程中发挥着极其重要的作用，该信号通路在抗原呈递细胞上的激活直接关系到针对肿瘤相关抗原的 T 细胞激活过程。基于其在肿瘤免疫识别中的作用，可以预期借由药物或其他药理学方法激活STING信号能够增强IFN的表达，并对肿瘤治疗产生积极效果。因此，开发用于治疗肿瘤疾病的STING信号激动剂已成为了研究热点。

另外，有研究表明刺激STING信号通路的激活也有助于抗病毒应答。在细胞或生物

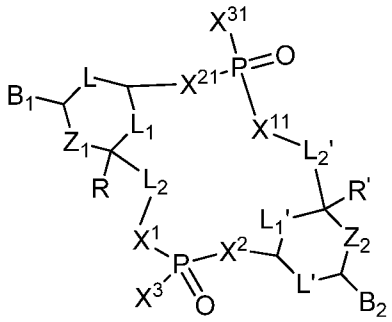
体水平上丧失功能性应答，证明在没有 STING 的情况下是不能控制病毒载量的。STING 信号通路的激活触发免疫反应导致抗血管和促炎细胞因子对抗病毒，并动员先天性免疫和获得性免疫系统。因此，对 STING 信号通路具有激动作用的小分子化合物具有治疗慢性病毒感染的潜力，例如可以用于治疗 HBV。

目前，已有多篇对 STING 信号通路具有激动作用的环状二核苷酸类似物公开（WO2014/093936，WO2014/189805，WO2014/189806，WO2016/120305，WO2016/145102，WO2017/027645，WO2017/075477，WO2017/093933，WO2017/123657，WO2017/123669，WO2017/161349，WO2017/186711，WO2018/009466，WO2018/009648，WO2018/009652，WO2018/045204，WO2018/060323，WO2018/065360，WO2018/098203，WO2018/100558），但目前还未有 STING 激动剂作为药物上市。

发明内容

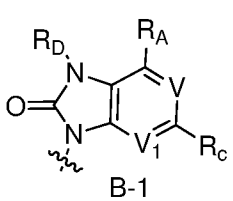
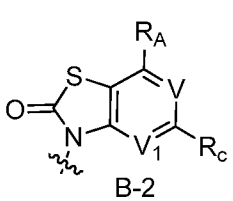
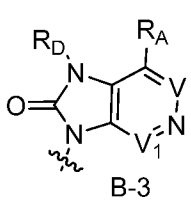
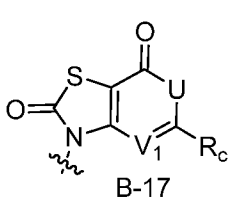
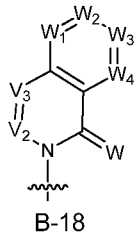
本发明所要解决的技术问题在于，提供了一种新型环状二核苷酸类似物、其药物组合物及应用。本发明的环状二核苷酸类似物具有良好的 STING 调节作用，可以有效治疗、缓解和/或预防由于免疫抑制所引起的各种相关疾病，例如肿瘤、传染性疾病、神经退行性疾病、精神障碍性疾病或自身免疫类疾病等。

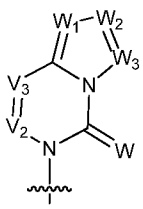
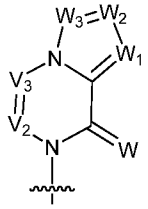
本发明提供了一种环状二核苷酸类似物（I）、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐；

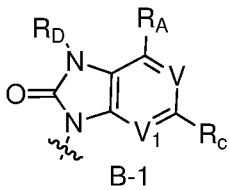
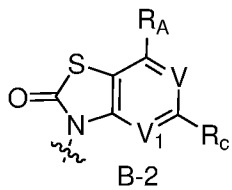
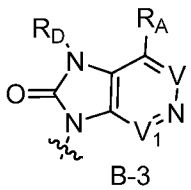
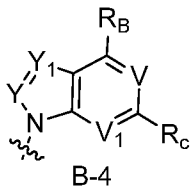
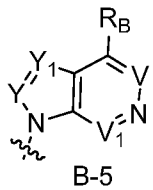


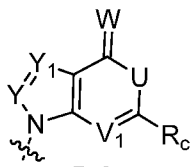
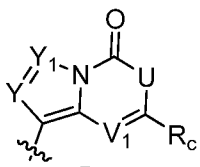
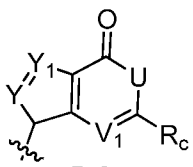
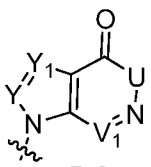
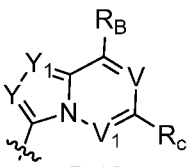
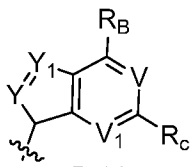
(I)

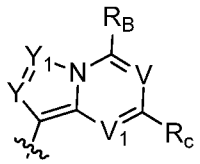
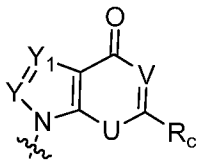
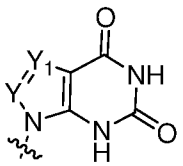
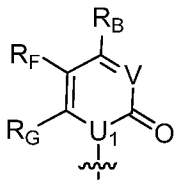
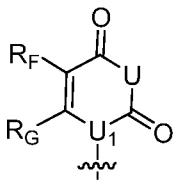
其中，Z_1、Z_2 分别独立地为 O、S、SO_2、CH_2、CF_2 或 Se；

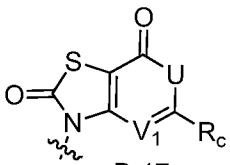
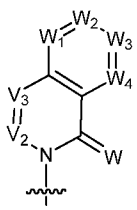
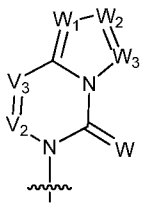
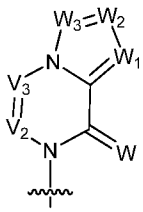
B_1 为  B-1、 B-2、 B-3、 B-17、 B-18、


B-19 或 
B-20 ；

B_2 为 
B-1 、 
B-2 、 
B-3 、 
B-4 、 
B-5 、


B-6 、 
B-7 、 
B-8 、 
B-9 、 
B-10 、 
B-11 、


B-12 、 
B-13 、 
B-14 、 
B-15 、 
B-16 、


B-17 、 
B-18 、 
B-19 或 
B-20 ；

L 和 L_1 分别独立地为连接键或 CR^1R^2；

L’和 L_1’分别独立地为连接键或 $CR^{11}R^{21}$；

L_2 为 O、S 或 CR^3R^4；L_2’为 O、S 或 $CR^{31}R^{41}$；

X^1 为 O、S 或 CR^5R^6；X^{11} 为 O、S 或 $CR^{51}R^{61}$；

X^2 为 O、S 或 CR^7R^8；和 X^{21} 为 O、S 或 $CR^{71}R^{81}$；

X^3 和 X^{31} 分别独立地为 OH、SH 或 BH_3^-；

R 和 R’分别独立地为氢、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基或 C_{1-6}烷基；所述 C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基或 C_{1-6}烷基为未取代或选择性的被 1~3 个选自卤素、羟基、氨基、叠氮基和氰基的取代基取代在任意位置；

R^1 和 R^2 分别独立地为氢、卤素、氰基、羟基、巯基、氨基、叠氮基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷基、卤代 C_{1-6}烷基、卤代 C_{1-6}烷氧基、卤代 C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}烷氨基、$OC(O)R^a$ 或 OR^a；所述 C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基或 C_{1-6}烷基为未取代或选择性的被 1~3 个选自卤素、羟基、氨基、叠氮基和氰基的取代基取代在任意位置；

R^{11} 和 R^{21} 分别独立地为氢、卤素、氰基、羟基、巯基、氨基、叠氮基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷基、卤代 C_{1-6}烷基、卤代 C_{1-6}烷氧基、卤代 C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}烷氨基、$OC(O)R^a$ 或 OR^a；所述 C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基或 C_{1-6}烷基为未取代或选择性的被 1~3 个选自卤素、羟基、氨基、叠氮基和氰基的取代基取代在任意位置；

或者，R^1 和 R^2 一起形成羰基；

或者，R^{11} 和 R^{21} 一起形成羰基；

或者，R 为-CH_2-，R^1 为-O-，R 与 R^1 相互连接形成杂环烷基；

或者，R’为-CH_2-，R^{11} 为-O-，R’与 R^{11} 相互连接形成杂环烷基；

R^3 和 R^4 分别独立地为氢、氘、卤素或 C_{1-6}烷基；

R^{31} 和 R^{41} 分别独立地为氢、氘、卤素或 C_{1-6}烷基；

R^5 和 R^6 分别独立地为氢、氘、卤素或 C_{1-6}烷基；

R^{51} 和 R^{61} 分别独立地为氢、氘、卤素或 C_{1-6}烷基；

R^7 和 R^8 分别独立地为氢、氘、卤素或 C_{1-6}烷基；

R^{71} 和 R^{81} 分别独立地为氢、氘、卤素或 C_{1-6}烷基；

Y 和 Y_1 分别独立地为 CR_E 或 N；

U 为 CHR_E’或 NR_D’；

U_1 为 CH 或 N；

V、V_1、V_2 和 V_3 分别独立地为 CR_E’’或 N；

W 为 O 或 S；

W_1、W_2、W_3 和 W_4 分别独立地为 N 或 CR_F’；

每个 R_A、R_B、R_C、R_E、R_E’、R_E’’、R_F、R_F’和 R_G 分别独立地为 H、卤素、-CN、-NO_2、

$-N_3$、R^c、$-SR^c$、$-OR^c$、$-OC(O)R^c$、$-OC(O)OR^c$、$-OC(O)NR^bR^c$、$-C(O)OR^c$、$-C(O)R^c$、$-C(O)NR^bR^c$、$-NR^bR^c$、$-NR^bC(O)R^c$、$-N(R^b)C(O)OR^c$、$-N(R^a)C(O)NR^bR^c$、$-NR^bS(O)_2R^c$、$-NR^bC(=NH)R^c$、$-NR^bC(=NR^c)NH_2$、$-S(O)_{1-2}R^c$、$-S(O)_2NR^bR^c$ 或$-NR^aS(O)_2NR^bR^c$；

每个 R_D 和 R_D’分别独立地为 H 或 R^c；

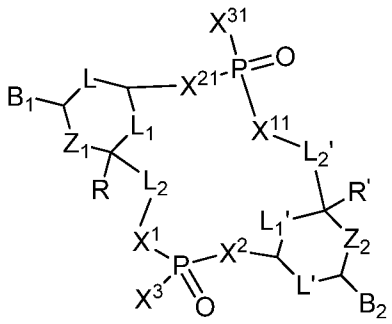
每个 R^a 和 R^b 分别独立地为 H、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基 C_{1-6} 烷基、杂芳基 C_{1-6} 烷基、环烷基 C_{1-6} 烷基或杂环烷基 C_{1-6} 烷基；

每个 R^c 独立地为 H、取代或未取代的 C_{1-10} 烷基、取代或未取代的 C_{2-8} 烯基、取代或未取代的 C_{2-8} 炔基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 3-10 元杂环烷基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 3-10 元杂环烷基 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基 C_{1-6} 烷基；所述 C_{1-10} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-10} 环烷基、C_{6-10} 芳基、3-10 元杂环烷基、5-10 元杂芳基、C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、C_{3-10} 环烷基 C_{1-6} 烷基、3-10 元杂环烷基 C_{1-6} 烷基或 5-10 元杂芳基 C_{1-6} 烷基为未取代，或者选择性被一个或多个 R^d 取代在任意位置；

每个 R^d 独立地为卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、-CN、$-N_3$、$-SR^e$、$-OR^e$、$-C(O)R^e$、$-NR^eR^{e'}$、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基或取代或未取代的 3-10 元杂环烷基；所述 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、C_{3-10} 环烷基或 3-10 元杂环烷基为未取代，或者选择性被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷氨基和卤代 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代在任意位置；

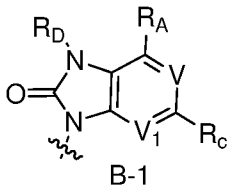
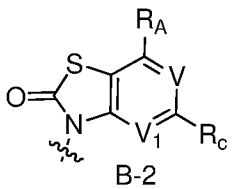
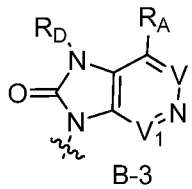
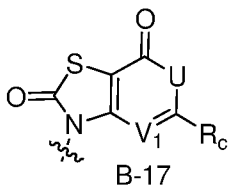
每个 R^e 和 $R^{e'}$ 分别独立地为 C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基 C_{1-6} 烷基、杂芳基 C_{1-6} 烷基、环烷基 C_{1-6} 烷基或杂环烷基 C_{1-6} 烷基。

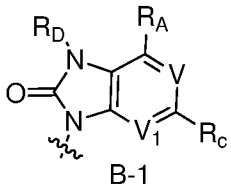
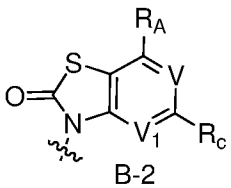
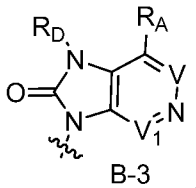
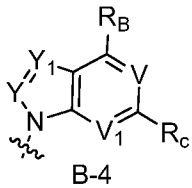
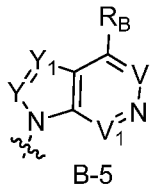
在一些实施方案中，所述环状二核苷酸类似物（I）、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，其结构通式为：

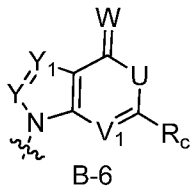
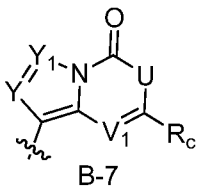
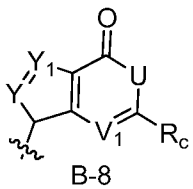
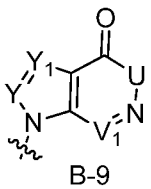
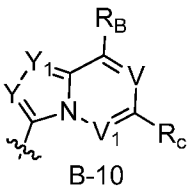
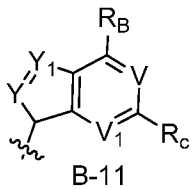


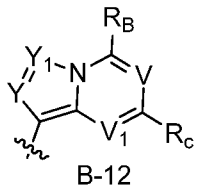
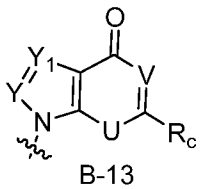
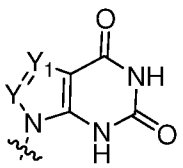
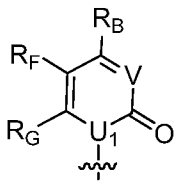
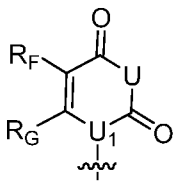
(I)

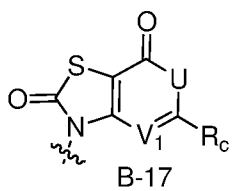
其中，Z_1、Z_2 分别独立地为 O、S、SO_2、CH_2、CF_2 或 Se；

B_1 为  B-1、 B-2、 B-3 或  B-17；

B_2 为  B-1、 B-2、 B-3、 B-4、 B-5、

 B-6、 B-7、 B-8、 B-9、 B-10、 B-11、

 B-12、 B-13、 B-14、 B-15、 B-16 或

 B-17；

L 和 L_1 分别独立地为连接键或 CR^1R^2；

L'和 L_1'分别独立地为连接键或 $CR^{11}R^{21}$；

L_2 为 O、S 或 CR^3R^4；L_2'为 O、S 或 $CR^{31}R^{41}$；

X^1 为 O、S 或 CR^5R^6；X^{11} 为 O、S 或 $CR^{51}R^{61}$；

X^2 为 O、S 或 CR^7R^8；和 X^{21} 为 O、S 或 $CR^{71}R^{81}$；

X^3 和 X^{31} 分别独立地为 OH、SH 或 BH_3^-；

R 和 R'分别独立地为氢、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 烷基；所述 C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 烷基为未取代或选择性的被 1~3 个选自卤素、羟基、氨基、叠氮基和氰基的取代基取代在任意位置；

R^1 和 R^2 分别独立地为氢、卤素、氰基、羟基、巯基、氨基、叠氮基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 烷氨基、$OC(O)R^a$ 或 OR^a；所述 C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 烷基为未取代或选择性的被 1~3 个选自卤素、羟基、氨基、叠氮基和氰基的取代基取代在任意位置；

R^{11} 和 R^{21} 分别独立地为氢、卤素、氰基、羟基、巯基、氨基、叠氮基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 烷氨基、$OC(O)R^a$ 或 OR^a；所述 C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 烷基为未取代或选择性的被 1~3 个选自卤素、羟基、氨基、叠氮基和氰基的取代基取代在任意位置；

或者，R^1 和 R^2 一起形成羰基；

或者，R^{11} 和 R^{21} 一起形成羰基；

或者，R 为-CH_2-，R^1 为-O-，R 与 R^1 相互连接形成杂环烷基；

或者，R'为-CH_2-，R^{11} 为-O-，R'与 R^{11} 相互连接形成杂环烷基；

R^3 和 R^4 分别独立地为氢、氘、卤素或 C_{1-6} 烷基；

R^{31} 和 R^{41} 分别独立地为氢、氘、卤素或 C_{1-6} 烷基；

R^5 和 R^6 分别独立地为氢、氘、卤素或 C_{1-6} 烷基；

R^{51} 和 R^{61} 分别独立地为氢、氘、卤素或 C_{1-6} 烷基；

R^7 和 R^8 分别独立地为氢、氘、卤素或 C_{1-6} 烷基；

R^{71} 和 R^{81} 分别独立地为氢、氘、卤素或 C_{1-6} 烷基；

Y 和 Y_1 分别独立地为 CR_E 或 N；

U 为 CHR_E'或 NR_D'；

U_1 为 CH 或 N；

V 和 V_1 分别独立地为 CR_E''或 N；

W 为 O 或 S；

每个 R_A、R_B、R_C、R_E、R_E'、R_E''、R_F 和 R_G 分别独立地为 H、卤素、-CN、-NO_2、-N_3、R^c、-SR^c、-OR^c、-OC(O)R^c、-OC(O)OR^c、-OC(O)NR^bR^c、-C(O)OR^c、-C(O)R^c、-C(O)NR^bR^c、-NR^bR^c、-$NR^bC(O)R^c$、-N(R^b)C(O)OR^c、-N(R^a)C(O)NR^bR^c、-$NR^bS(O)_2R^c$、-$NR^bC(=NH)R^c$、-$NR^bC(=NR^c)NH_2$、-$S(O)_{1-2}R^c$、-$S(O)_2NR^bR^c$ 或-$NR^aS(O)_2NR^bR^c$；

每个 R_D 和 R_D'分别独立地为 H 或 R^c；

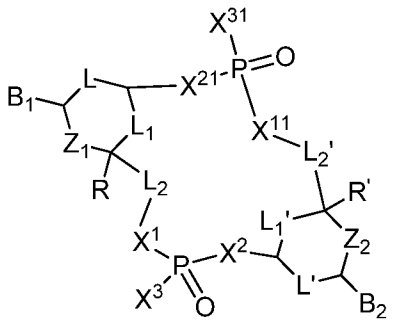
每个 R^a 和 R^b 分别独立地为 H、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基 C_{1-6} 烷基、杂芳基 C_{1-6} 烷基、环烷基 C_{1-6} 烷基或杂环烷基 C_{1-6} 烷基；

每个 R^c 独立地为 H、取代或未取代的 C_{1-10} 烷基、取代或未取代的 C_{2-8} 烯基、取代或未取代的 C_{2-8} 炔基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 3-10 元杂环烷基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 3-10 元杂环烷基 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基 C_{1-6} 烷基；所述 C_{1-10} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-10} 环烷基、C_{6-10} 芳基、3-10 元杂环烷基、5-10 元杂芳基、C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、C_{3-10} 环烷基 C_{1-6} 烷基、3-10 元杂环烷基 C_{1-6} 烷基或 5-10 元杂芳基 C_{1-6} 烷基为未取代，或者选择性被一个或多个 R^d 取代在任意位置；

每个 R^d 独立地为卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、-CN、-N_3、-SR^e、-OR^e、-C(O)R^e、-$NR^eR^{e'}$、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基或取代或未取代的 3-10 元杂环烷基；所述 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、C_{3-10} 环烷基或 3-10 元杂环烷基为未取代，或者选择性被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷氨基和卤代 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代在任意位置；

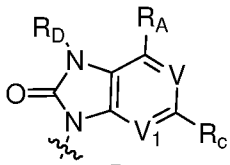
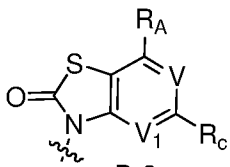
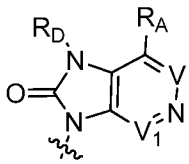
每个 R^e 和 $R^{e'}$ 分别独立地为 C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基 C_{1-6} 烷基、杂芳基 C_{1-6} 烷基、环烷基 C_{1-6} 烷基或杂环烷基 C_{1-6} 烷基。

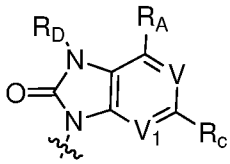
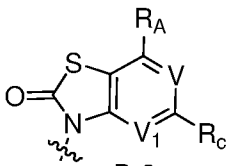
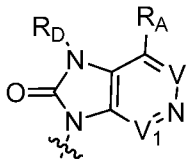
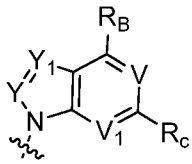
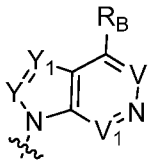
在一些实施方案中，所述环状二核苷酸类似物（I）、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，其结构通式为：

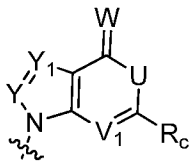
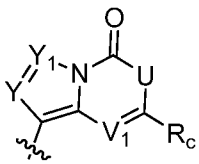
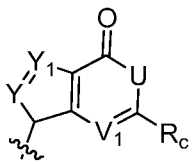
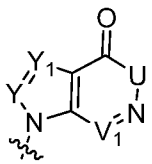
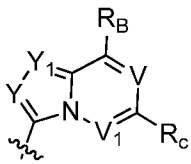
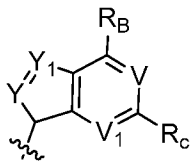


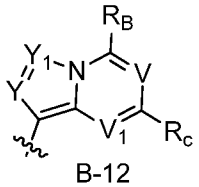
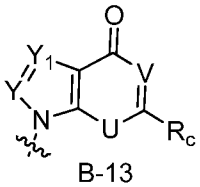
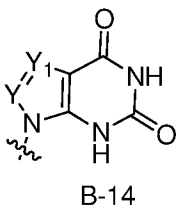
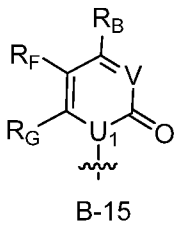
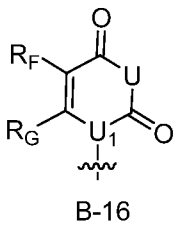
(I)

其中，Z_1、Z_2 分别独立地为 O、S、SO_2、CH_2、CF_2 或 Se；

B_1 为  B-1、 B-2 或  B-3

B_2 为  B-1、 B-2、 B-3、 B-4、 B-5、

 B-6、 B-7、 B-8、 B-9、 B-10、 B-11、

 B-12、 B-13、 B-14、 B-15 或  B-16；

L 和 L_1 分别独立地为连接键或 CR^1R^2；

L'和 L_1'分别独立地为连接键或 $CR^{11}R^{21}$；

L_2 为 O、S 或 CR^3R^4；L_2'为 O、S 或 $CR^{31}R^{41}$；

X^1 为 O、S 或 CR^5R^6；X^{11} 为 O、S 或 $CR^{51}R^{61}$；

X^2 为 O、S 或 CR^7R^8；和 X^{21} 为 O、S 或 $CR^{71}R^{81}$；

X^3 和 X^{31} 分别独立地为 OH、SH 或 BH_3^-；

R 和 R’分别独立地为氢、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 烷基；所述 C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 烷基为未取代或选择性的被 1~3 个选自卤素、羟基、氨基、叠氮基和氰基的取代基取代在任意位置；

R^1 和 R^2 分别独立地为氢、卤素、氰基、羟基、巯基、氨基、叠氮基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 烷氨基、$OC(O)R^a$ 或 OR^a；所述 C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 烷基为未取代或选择性的被 1~3 个选自卤素、羟基、氨基、叠氮基和氰基的取代基取代在任意位置；

R^{11} 和 R^{21} 分别独立地为氢、卤素、氰基、羟基、巯基、氨基、叠氮基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 烷氨基、$OC(O)R^a$ 或 OR^a；所述 C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 烷基为未取代或选择性的被 1~3 个选自卤素、羟基、氨基、叠氮基和氰基的取代基取代在任意位置；

或者，R^1 和 R^2 一起形成羰基；

或者，R^{11} 和 R^{21} 一起形成羰基；

或者，R 为-CH_2-，R^1 为-O-，R 与 R^1 相互连接形成杂环烷基；

或者，R’为-CH_2-，R^{11} 为-O-，R’与 R^{11} 相互连接形成杂环烷基；

R^3 和 R^4 分别独立地为氢、氘、卤素或 C_{1-6} 烷基；

R^{31} 和 R^{41} 分别独立地为氢、氘、卤素或 C_{1-6} 烷基；

R^5 和 R^6 分别独立地为氢、氘、卤素或 C_{1-6} 烷基；

R^{51} 和 R^{61} 分别独立地为氢、氘、卤素或 C_{1-6} 烷基；

R^7 和 R^8 分别独立地为氢、氘、卤素或 C_{1-6} 烷基；

R^{71} 和 R^{81} 分别独立地为氢、氘、卤素或 C_{1-6} 烷基；

Y 和 Y_1 分别独立地为 CR_E 或 N；

U 为 CHR_E’或 NR_D’；

U_1 为 CH 或 N；

V 和 V_1 分别独立地为 CR_E”或 N；

W 为 O 或 S；

每个 R_A、R_B、R_C、R_E、R_E'、R_E''、R_F 和 R_G 分别独立地为 H、卤素、-CN、-NO_2、-N_3、R^c、-SR^c、-OR^c、-$OC(O)R^c$、-$OC(O)OR^c$、-$OC(O)NR^bR^c$、-$C(O)OR^c$、-$C(O)R^c$、-$C(O)NR^bR^c$、-NR^bR^c、-$NR^bC(O)R^c$、-$N(R^b)C(O)OR^c$、-$N(R^a)C(O)NR^bR^c$、-$NR^bS(O)_2R^c$、-$NR^bC(=NH)R^c$、-$NR^bC(=NR^c)NH_2$、-$S(O)_{1-2}R^c$、-$S(O)_2NR^bR^c$ 或-$NR^aS(O)_2NR^bR^c$；

每个 R_D 和 R_D' 分别独立地为 H 或 R^c；

每个 R^a 和 R^b 分别独立地为 H、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基 C_{1-6} 烷基、杂芳基 C_{1-6} 烷基、环烷基 C_{1-6} 烷基或杂环烷基 C_{1-6} 烷基；

每个 R^c 独立地为 H、取代或未取代的 C_{1-10} 烷基、取代或未取代的 C_{2-8} 烯基、取代或未取代的 C_{2-8} 炔基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 3-10 元杂环烷基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 3-10 元杂环烷基 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基 C_{1-6} 烷基；所述 C_{1-10} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-10} 环烷基、C_{6-10} 芳基、3-10 元杂环烷基、5-10 元杂芳基、C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、C_{3-10} 环烷基 C_{1-6} 烷基、3-10 元杂环烷基 C_{1-6} 烷基或 5-10 元杂芳基 C_{1-6} 烷基为未取代，或者选择性被一个或多个 R^d 取代在任意位置；

每个 R^d 独立地为卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、-CN、-N_3、-SR^e、-OR^e、-$C(O)R^e$、-$NR^eR^{e'}$、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基或取代或未取代的 3-10 元杂环烷基；所述 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、C_{3-10} 环烷基或 3-10 元杂环烷基为未取代，或者选择性被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷氨基和卤代 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代在任意位置；

每个 R^e 和 $R^{e'}$ 分别独立地为 C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基 C_{1-6} 烷基、杂芳基 C_{1-6} 烷基、环烷基 C_{1-6} 烷基或杂环烷基 C_{1-6} 烷基。

在一些实施方案中，每个 R^c 独立为 H、取代或未取代的 C_{1-10} 烷基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 3-10 元杂环烷基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 3-10 元杂环烷基 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基 C_{1-6} 烷基；所述 C_{1-10} 烷基、C_{3-10} 环烷基、C_{6-10} 芳基、3-10 元杂环烷基、5-10 元杂芳基、C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、C_{3-10} 环烷基 C_{1-6} 烷基、3-10 元杂环烷基 C_{1-6} 烷基或 5-10 元杂芳基 C_{1-6} 烷基为未取代，或者选择性被一个或多个 R^d 取代在任意位置；R^d 的定义如上所述。

R^c 中，所述取代或未取代的 C_{1-10} 烷基优选为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基，例如取代或

未取代的以下基团：甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、正丁基；

R^c 中，所述取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基优选为取代或未取代的以下基团：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、2,3-二氢-1*H*-茚-1-基、2,3-二氢-1*H*-茚-2-基；

R^c 中，所述取代或未取代的 C_{6-10} 芳基优选为取代或未取代的苯基；

R^c 中，所述取代或未取代的 3-10 元杂环烷基优选为取代或未取代的以下基团：四氢呋喃-3-基、四氢-2*H*-吡喃-3-基、四氢-2*H*-吡喃-4-基、吡咯烷-3-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基；

R^c 中，所述取代或未取代的 5-10 元杂芳基优选为取代或未取代的 5-6 元杂芳基。

在一些实施方案中，每个 R^c 独立为 H、C_{1-4} 烷基或卤代 C_{1-4} 烷基。

在一些实施方案中，每个 R^b 独立为 H 或 C_{1-4} 烷基。

在一些实施方案中，所述 Z_1 为 O。

在一些实施方案中，所述 Z_2 为 O。

在一些实施方案中，所述 B-4~B-16 中，所述 Y 为 N。

在一些实施方案中，所述 B-4~B-16 中，所述 Y 为 CR_E，R_E 优选为 H、F、Cl、$-CF_3$、$-CH_3$、-CN、$-NH_2$。

在一些实施方案中，所述 B-4~B-16 中，所述 Y_1 为 N。

在一些实施方案中，所述 B-4~B-16 中，所述 Y_1 为 CR_E，R_E 优选为 H、F、Cl、$-CF_3$、$-CH_3$、-CN 或$-NH_2$。

在一些实施方案中，所述 B-6~B-9、B-13、B-16~B-17 中，所述 U 为 NR_D'，R_D'为 H 或$-CH_3$。

在一些实施方案中，所述 B-1~B-5、B-10~B-13、B-15 中，所述 V 为 N 或 CH。

在一些实施方案中，所述 B-1~B-12、B-17 中，所述 V_1 为 N 或 CH。

在一些实施方案中，所述 B-1~B-3 中，所述 R_A 为 H、卤素、$-OR^c$、$-NR^bR^c$；其中，R^b 和 R^c 的定义如上所述。

在一些实施方案中，所述 B-4、B-5、B-10~B-12、B-15 中，所述 R_B 为 H、卤素、$-OR^c$、$-NR^bR^c$；其中，R^b 和 R^c 的定义如上所述。

在一些实施方案中，所述 B-1、B-2、B-4、B-6~B-8、B-10~B-13、B-17 中，所述 R_C 为 H、F、Cl、$-OR^c$、$-SR^c$、$-NR^bR^c$ 或 R^c；其中，R^c 的定义如上所述。

在一些实施方案中，所述 B-15、B-16 中，所述 R_G 为 H。

在一些实施方案中，所述 B-15、B-16 中，所述 R_F 为 H。

在一些实施方案中，所述 B-18~B-20 中，所述 V_3 为 N 或 CH。

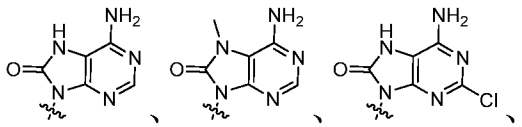
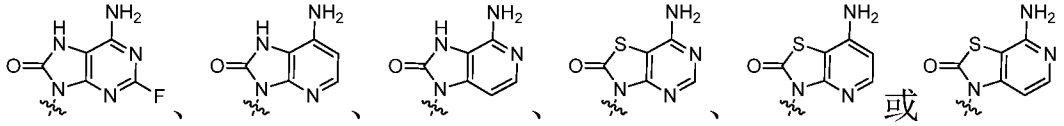
在一些实施方案中，所述 B-18~B-20 中，所述 V_2 为 CH。

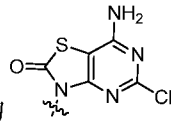
在一些实施方案中，所述 B-18~B-20 中，所述 W_1 为 N 或 CH。

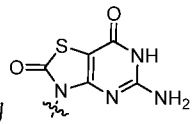
在一些实施方案中，所述 B-18~B-20 中，所述 W_2 为 CR_F'；其中，R_F'为 H 或-NH_2。

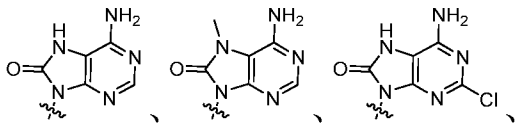
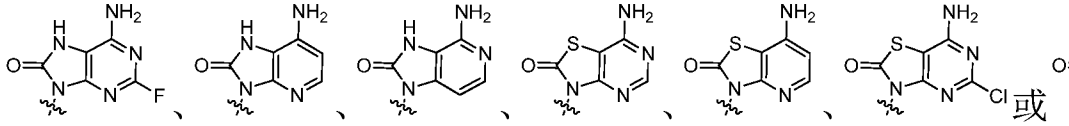
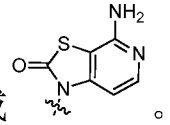
在一些实施方案中，所述 B-18~B-20 中，所述 W_3 为 CH。

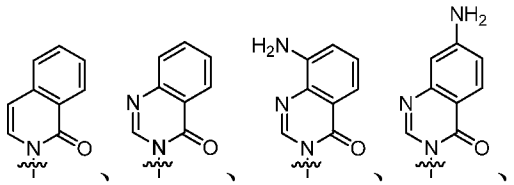
在一些实施方案中，所述 B-18 中，所述 W_4 为 CH。

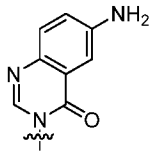
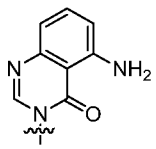
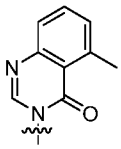
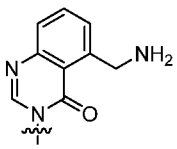
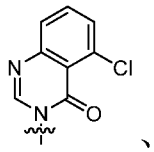
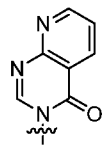
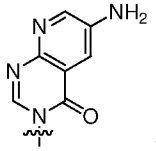
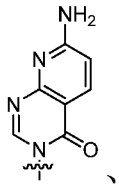
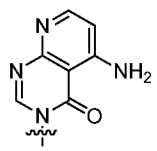
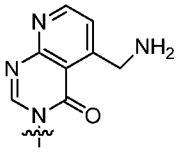
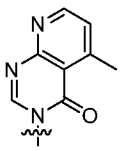
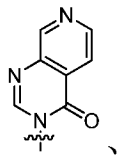
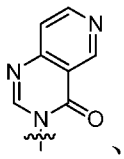
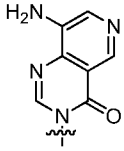
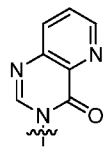
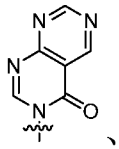
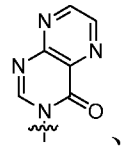
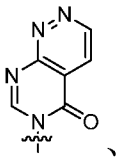
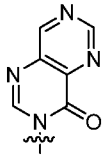
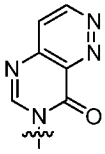
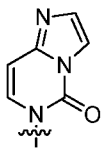
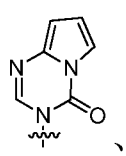
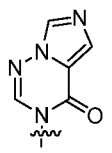
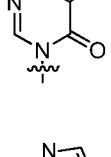
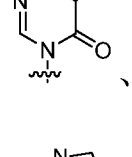
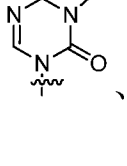
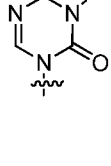
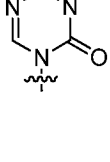
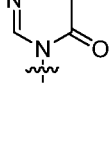
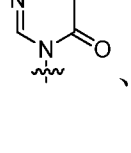
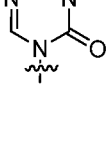
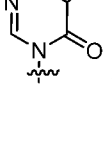
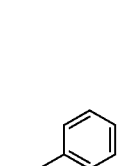
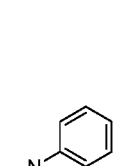
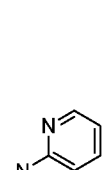
在一些实施方案中，所述 B_1 为以下任一结构：、或。

在一些实施方案中，所述 B_1 为。

在一些实施方案中，所述 B_1 为。

在一些实施方案中，所述 B_1 为以下任一结构：、或。

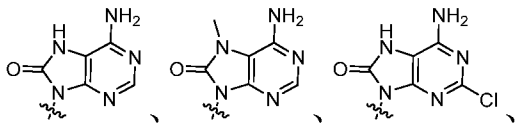
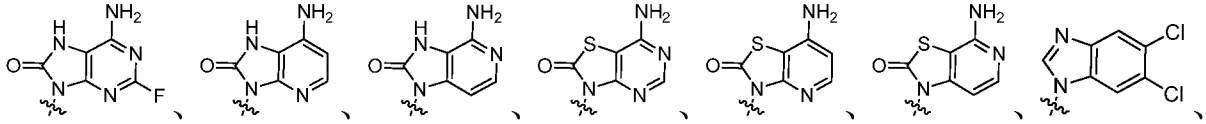
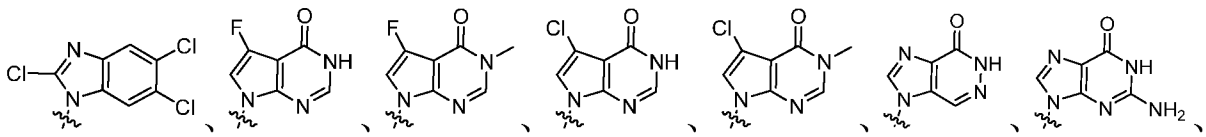
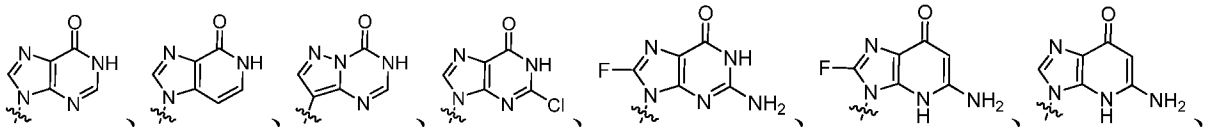
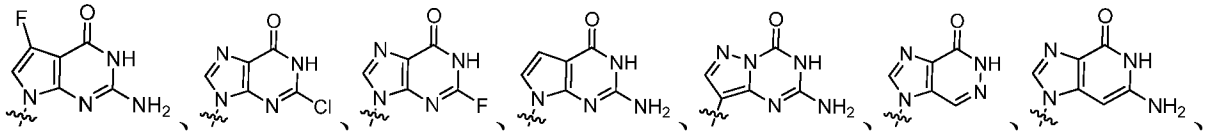
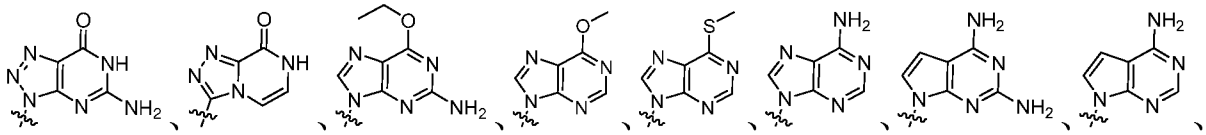
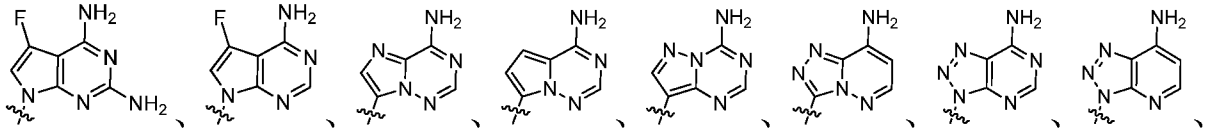
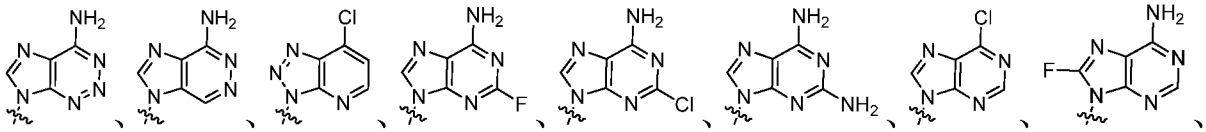
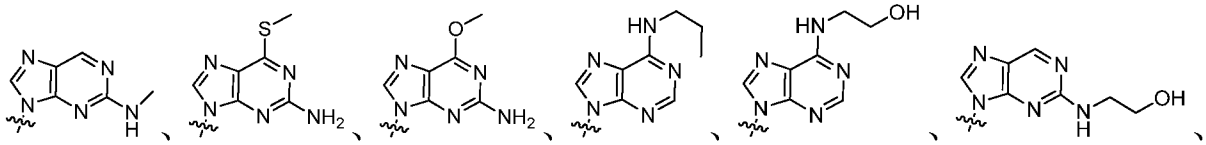
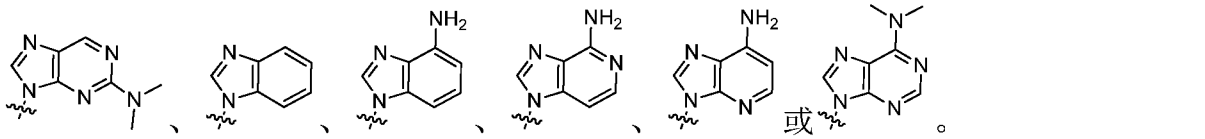
在一些实施方案中，所述 B_1 为以下任一结构：、

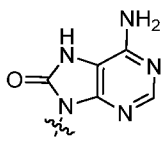
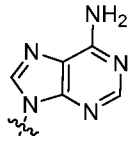
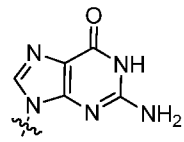
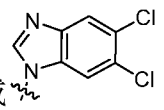
、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、或。

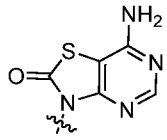
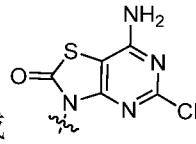
在一些实施方案中，所述 B_1 为以下任一结构：、、或。

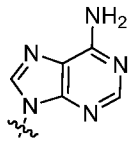
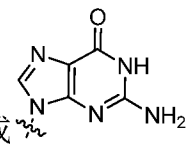
在一些实施方案中，所述 B_1 为以下任一结构：、、、、、、、、、、或。

在一些实施方案中，所述 B_1 为以下任一结构：。

在一些实施方案中，所述 B_2 为以下任一结构：、、、、、、、、、、、、或。

在一些实施方案中，所述 B_2 为：、、或。

在一些实施方案中，所述 B_2 为：或。

在一些实施方案中，所述 B_2 为：或。

在一些实施方案中，所述 L 为连接键时，L_1 为 CR^1R^2；R^1 和 R^2 的定义如前所述。

在一些实施方案中，所述 L 为 CR^1R^2 时，L_1 为连接键；R^1 和 R^2 的定义如前所述。

在一些实施方案中，所述 L’为连接键时，L_1’为 $CR^{11}R^{21}$；R^{11} 和 R^{21} 的定义如前所述。

在一些实施方案中，所述 L’为 $CR^{11}R^{21}$ 时，L_1’为连接键；R^{11} 和 R^{21} 的定义如前所述。

在一些实施方案中，所述 L_2 为 CH_2。

在一些实施方案中，所述 L_2’为 CH_2。

在一些实施方案中，X^1 为 O。

在一些实施方案中，X^{11} 为 O。

在一些实施方案中，X^2 为 O。

在一些实施方案中，X^{21} 为 O。

在一些实施方案中，R^a 为 C_{1-4} 烷基或卤代 C_{1-4} 烷基。

在一些实施方案中，R^a 为 C_{1-4} 烷基。

在一些实施方案中，R^1 和 R^2 分别独立地为氢、卤素、羟基或 OR^a；R^a 的定义如前所述。

在一些实施方案中，R^{11} 和 R^{21} 分别独立地为氢、卤素、羟基或 OR^a；R^a 的定义如前所述。

在一些实施方案中，R^1 为氢。

在一些实施方案中，R^2 为氢、氟、羟基或甲氧基。

在一些实施方案中，R^{11} 为氢。

在一些实施方案中，R^{21} 为氢、氟、羟基或甲氧基。

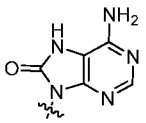
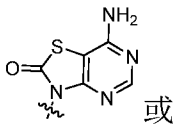
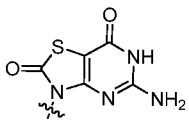
在一些实施方案中，R 为氢。

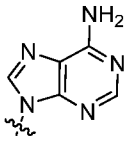
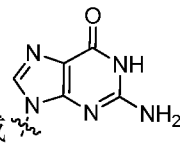
在一些实施方案中，R’为氢。

在一些实施方案中，所述的如式 I 所述的化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐里某些基团的定义可如下所述，未描述的基团可如上任一方案所述：

Z_1 为 O；

Z_2 为 O；

B_1 为 、或；

B_2 为 或；

L 和 L_1 分别独立地为连接键或 CR^1R^2；

L’和 L_1’分别独立地为连接键或 $CR^{11}R^{21}$；并且，L、L_1、L’和 L_1’为如下组合：

1）L 为连接键，L_1 为 CR^1R^2，L’为 $CR^{11}R^{21}$，L_1’为连接键，或

2）L 为 CR^1R^2，L_1 为连接键，L’为连接键，L_1’为 $CR^{11}R^{21}$；

L_2 为 CH_2；

L_2’为 CH_2；

X^1 为 O；

X^{11} 为 O；

X^2 为 O；

X^{21} 为 O；

X^3 和 X^{31} 分别独立地为 OH 或 SH；

R 和 R’分别独立地为氢；

R^1 和 R^2 分别独立地为氢、卤素、羟基或 OR^a；

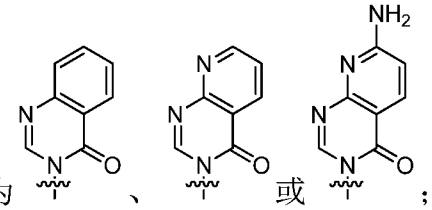
R^{11} 和 R^{21} 分别独立地为氢、卤素、羟基或 OR^a；

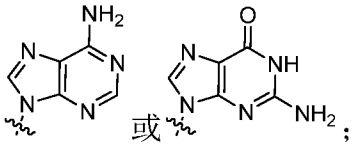
每个 R^a 分别独立地为 C_{1-4} 烷基或卤代 C_{1-4} 烷基。

在一些实施方案中，所述的如式 I 所述的化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐里某些基团的定义可如下所述，未描述的基团可如上任一方案所述：

Z_1 为 O；

Z_2 为 O；

B_1 为 ；

B_2 为 ；

L 和 L_1 分别独立地为连接键或 CR^1R^2；

L’和 L_1’分别独立地为连接键或 $CR^{11}R^{21}$；并且，L、L_1、L’和 L_1’为如下组合：

1）L 为连接键，L_1 为 CR^1R^2，L’为 $CR^{11}R^{21}$，L_1’为连接键，或

2）L 为 CR^1R^2，L_1 为连接键，L’为连接键，L_1’为 $CR^{11}R^{21}$；

L_2 为 CH_2；

L_2’为 CH_2；

X^1 为 O；

X^{11} 为 O；

X^2 为 O；

X^{21} 为 O；

X^3 和 X^{31} 分别独立地为 OH 或 SH；

R 和 R’分别独立地为氢；

R^1 和 R^2 分别独立地为氢、卤素、羟基或 OR^a；

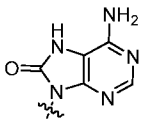
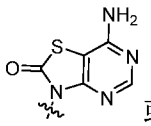
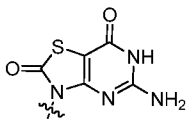
R^{11} 和 R^{21} 分别独立地为氢、卤素、羟基或 OR^a；

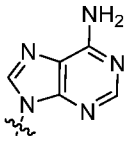
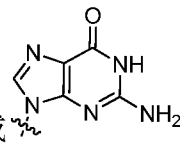
每个 R^a 分别独立地为 C_{1-4} 烷基或卤代 C_{1-4} 烷基。

在一些实施方案中，所述的如式 I 所述的化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐里某些基团的定义可如下所述，未描述的基团可如上任一方案所述：

Z_1 为 O；

Z_2 为 O；

B_1 为 、或；

B_2 为 或；

L 和 L_1 分别独立地为连接键或 CR^1R^2；

L’和 L_1’分别独立地为连接键或 $CR^{11}R^{21}$；并且，L、L_1、L’和 L_1’为如下组合：

1）L 为连接键，L_1 为 CR^1R^2，L’为 $CR^{11}R^{21}$，L_1’为连接键，或

2）L 为 CR^1R^2，L_1 为连接键，L’为连接键，L_1’为 $CR^{11}R^{21}$；

L_2 为 CH_2；

L_2’为 CH_2；

X^1 为 O；

X^{11} 为 O；

X^2 为 O；

X^{21} 为 O；

X^3 和 X^{31} 分别独立地为 SH；

R 和 R’分别独立地为氢；

R^1 为氢；

R^2 为氢、卤素、羟基或 OR^a；

R^{11} 为氢；

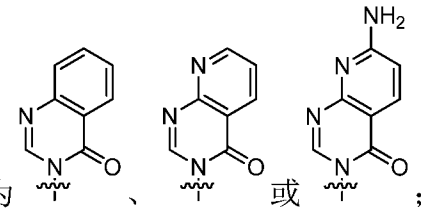
R^{21} 为氢、卤素、羟基或 OR^a；

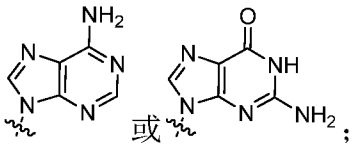
每个 R^a 分别独立地为 C_{1-4} 烷基。

在一些实施方案中，所述的如式 I 所述的化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐里某些基团的定义可如下所述，未描述的基团可如上任一方案所述：

Z_1 为 O；

Z_2 为 O；

B_1 为 ；

B_2 为 ；

L 和 L_1 分别独立地为连接键或 CR^1R^2；

L’和 L_1’分别独立地为连接键或 $CR^{11}R^{21}$；并且，L、L_1、L’和 L_1’为如下组合：

1）L 为连接键，L_1 为 CR^1R^2，L’为 $CR^{11}R^{21}$，L_1’为连接键，或

2）L 为 CR^1R^2，L_1 为连接键，L’为连接键，L_1’为 $CR^{11}R^{21}$；

L_2 为 CH_2；

L_2’为 CH_2；

X^1 为 O；

X^{11} 为 O；

X^2 为 O；

X^{21} 为 O；

X^3 和 X^{31} 分别独立地为 SH；

R 和 R’分别独立地为氢；

R^1 为氢；

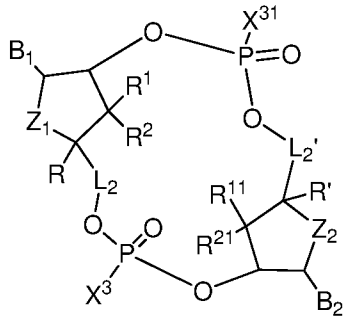
R^2 为氢、卤素、羟基或 OR^a；

R^{11} 为氢；

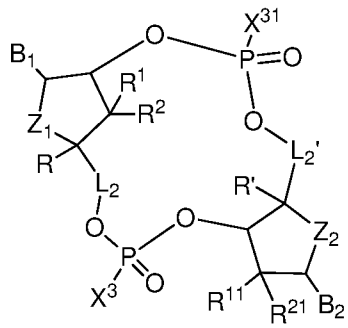
R^{21} 为氢、卤素、羟基或 OR^a；

每个 R^a 分别独立地为 C_{1-4} 烷基。

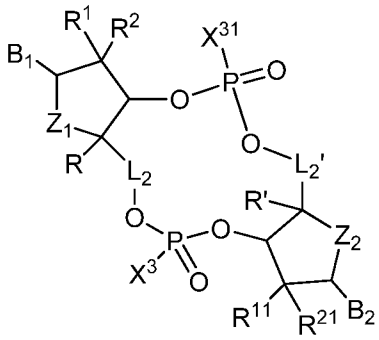
在一些实施方案中，所述的如式 I 所述的化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，为如式 II、III、IV 或 V 所示化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐：



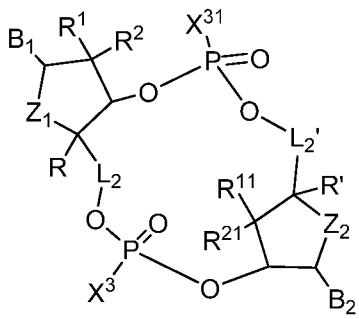
(II)



(III)



(IV)



(V)

其中，B_1、B_2、Z_1、Z_2、R、R’、R^1、R^2、R^{11}、R^{21}、X^3、X^{31}、L_2 和 L_2’的定义前所述。

如式 I 所述的包括任何 B_1、B_2、Z_1、Z_2、R、R’、R^1、R^2、R^{11}、R^{21}、X^3、X^{31}、L_2 和 L_2’实施方案的组合均包含在本发明如式 II、III、IV 或 V 所示的结构式的范围中。

以下所述的如式 II、III、IV 或 V 所述的所有实施方案均包含在本发明如式 II、III、

IV 或 V 所示的结构式的范围中。

在如式 II、III、IV 或 V 的一些优选实施例中，R^1 为 H；R^2 为-OH、F、$-N_3$、$-SCF_3$ 或$-OCH_3$。

在如式 II、III、IV 或 V 的一些优选实施例中，R^{11} 为 H；R^{21} 为-OH、F、$-N_3$、$-SCF_3$ 或$-OCH_3$。

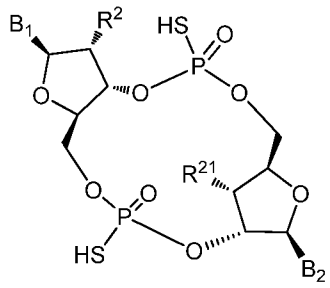
在如式 II、III、IV 或 V 的一些优选实施例中，R 为$-CH_2-$，R^1 为-O-，R 与 R^1 相互连接形成杂环烷基。

在如式 II、III、IV 或 V 的一些优选实施例中，R'为$-CH_2-$，R^{11} 为-O-，R'与 R^{11} 相互连接形成杂环烷基。

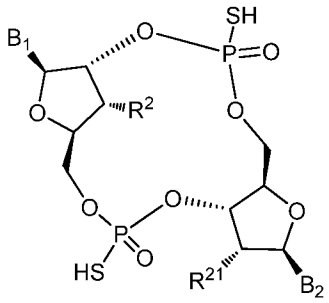
在如式 II、III、IV 或 V 的一些优选实施例中，Z_1 为 O；Z_2 为 O。

在如式 II、III、IV 或 V 的一些优选实施例中，L_2 为$-CH_2-$；L_2'为$-CH_2-$。

在一些实施方案中，所述的如式 I 所述的化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，优选为如式 VI 或 VII 所示化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐：



(VI)



(VII)

其中，B_1、B_2、R^2 和 R^{21} 的定义如前所述。

如式 I 所述的包括任何 B_1、B_2、R^2 和 R^{21} 实施方案的组合均包含在本发明如式 VI 或 VII 所示的结构式的范围中。

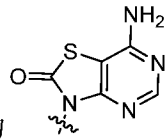
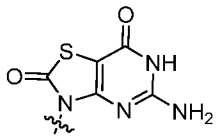
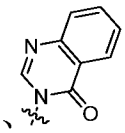
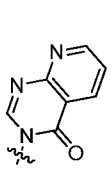
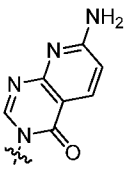
以下所述的如式 VI 或 VII 所述的所有实施方案均包含在本发明如式 VI 或 VII 所示的结构式的范围中。

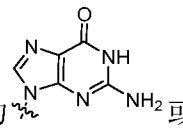
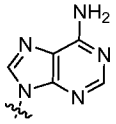
在如式 VI 或 VII 的一些优选实施例中，R^2 为-OH。

在如式 VI 或 VII 的一些优选实施例中，R^2 为 F。

在如式 VI 或 VII 的一些优选实施例中，R^{21} 为-OH。

在如式 VI 或 VII 的一些优选实施例中，R^{21} 为 F。

在如式 VI 或 VII 的一些优选实施例中，B_1 为 、、、或。

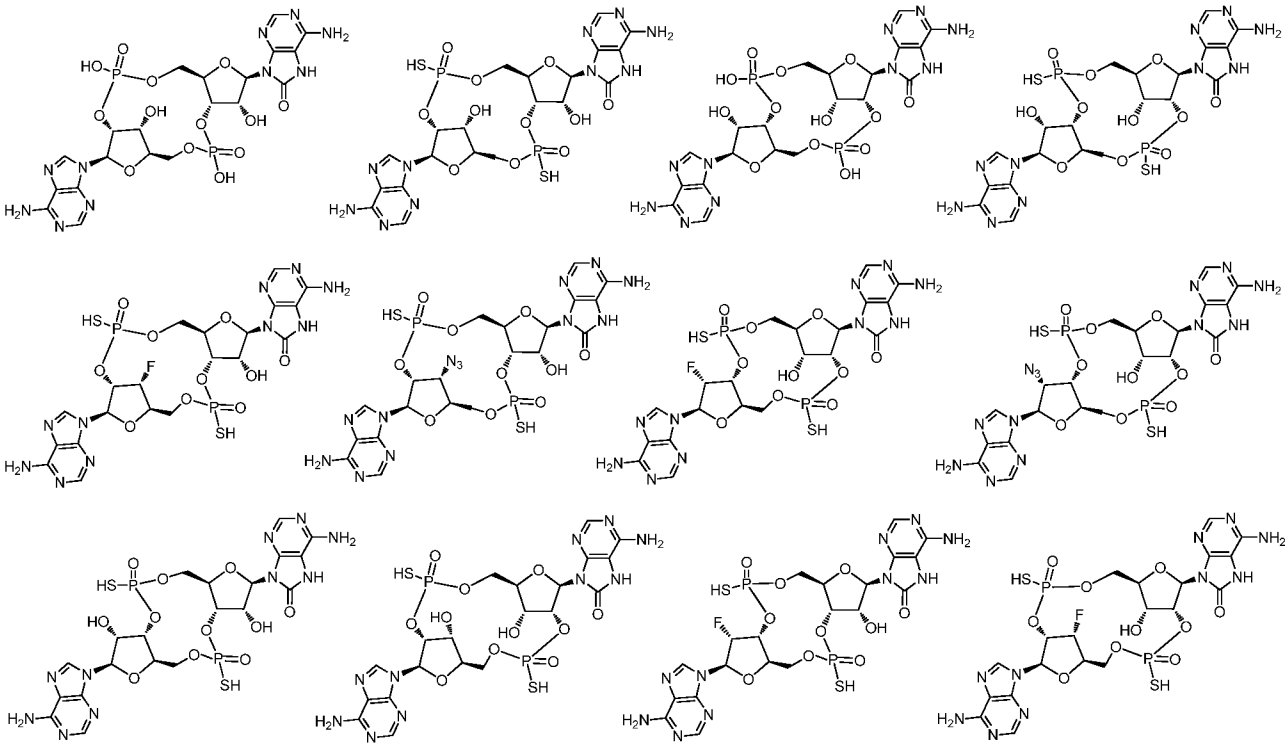
在如式 VI 或 VII 的一些优选实施例中，B_2 为或。

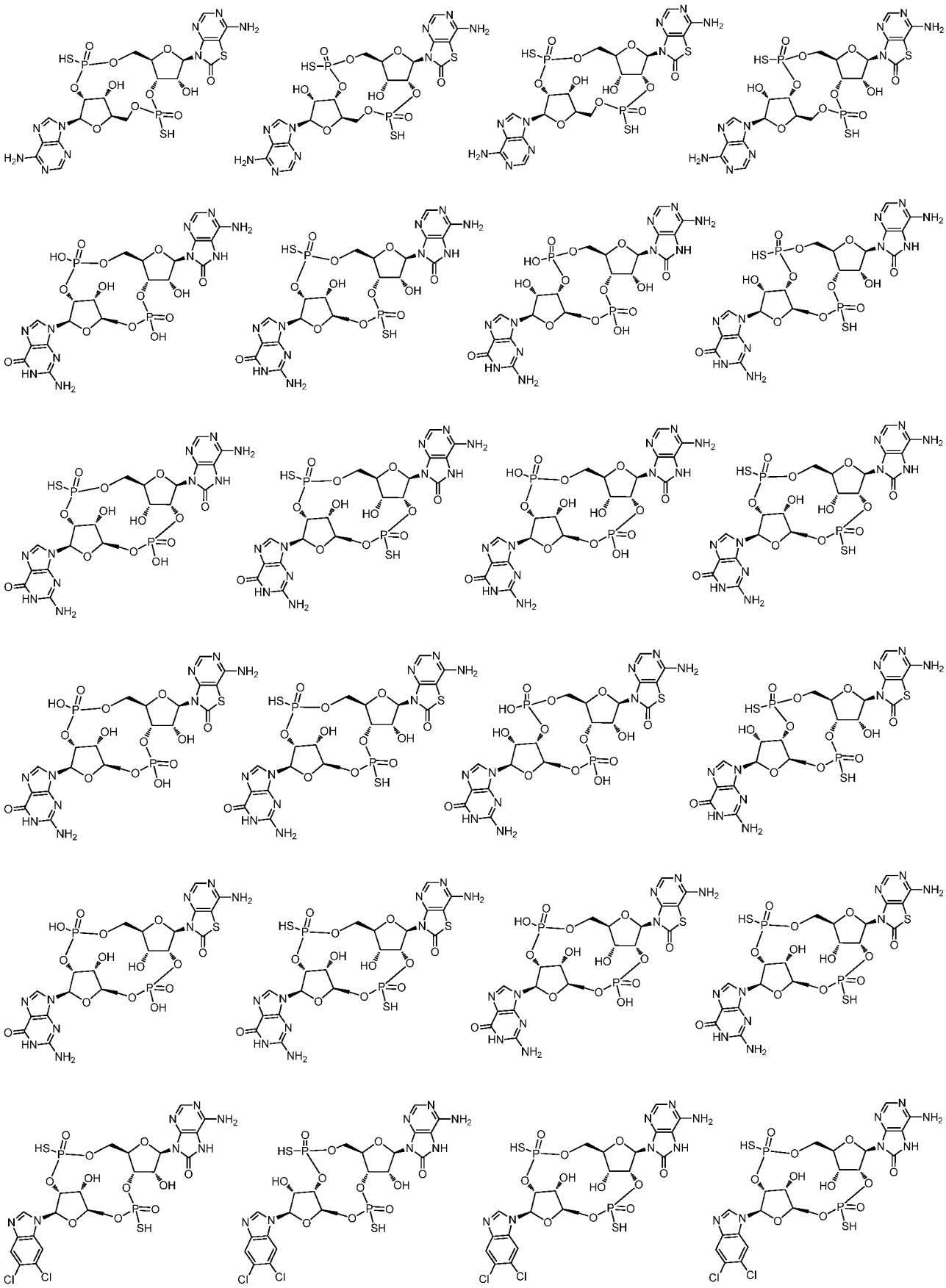
在如式 VI 或 VII 的一些优选实施例中，立体构型为（Sp，Sp）、（Sp，Rp）、（Rp，Rp）或（Rp，Sp）。

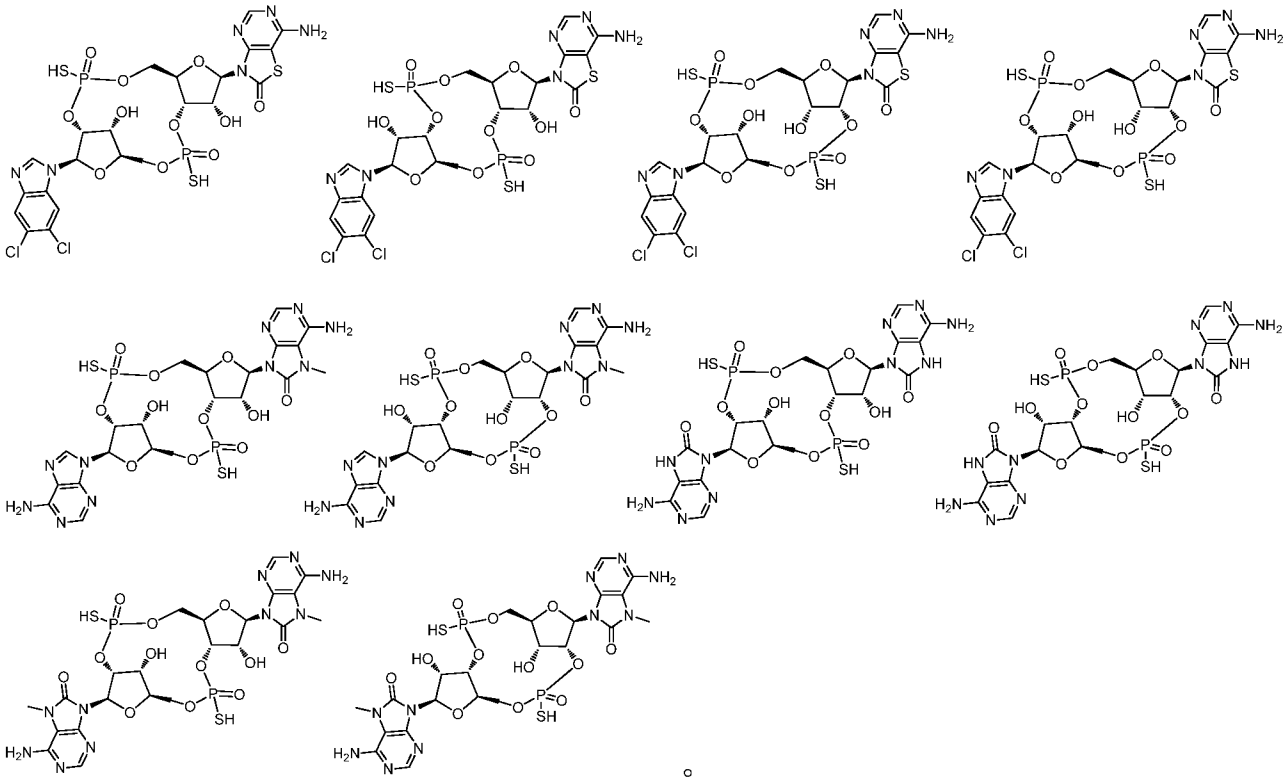
在如式 VI 的一些优选实施例中，R^2 为-OH；R^{21} 为-OH。

在如式 VII 的一些优选实施例中，R^2 为-OH 或-OCH_3；R^{21} 为-OH 或 F。

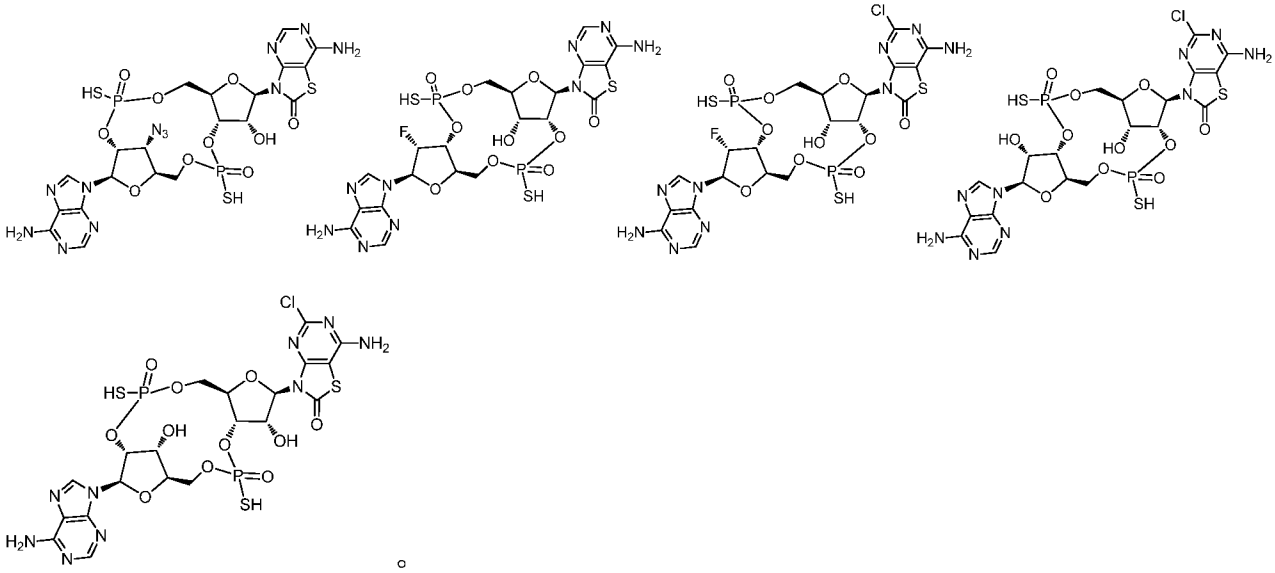
在一些实施方案中，所述如式 I 所示化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐为如下任一结构：



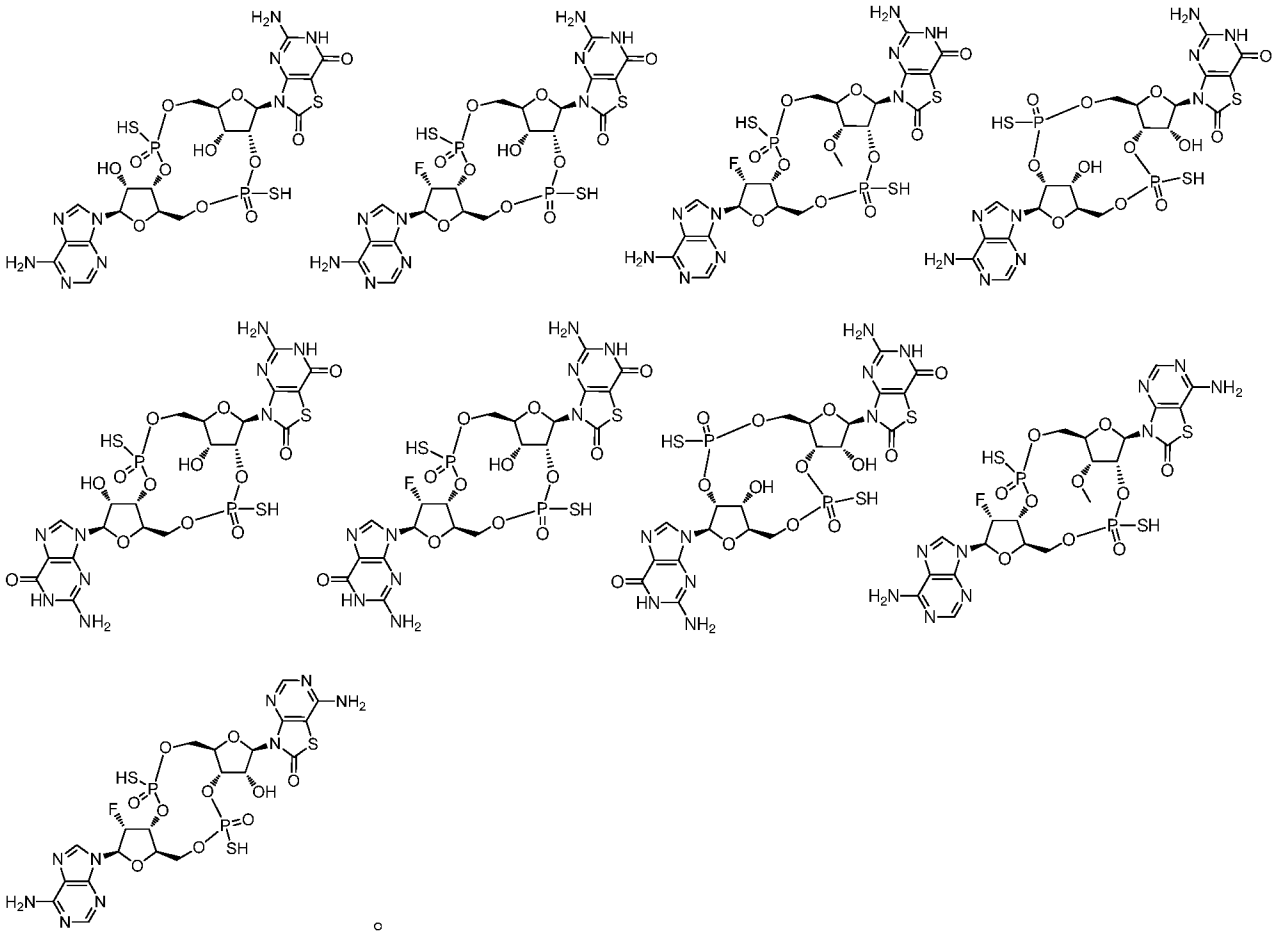




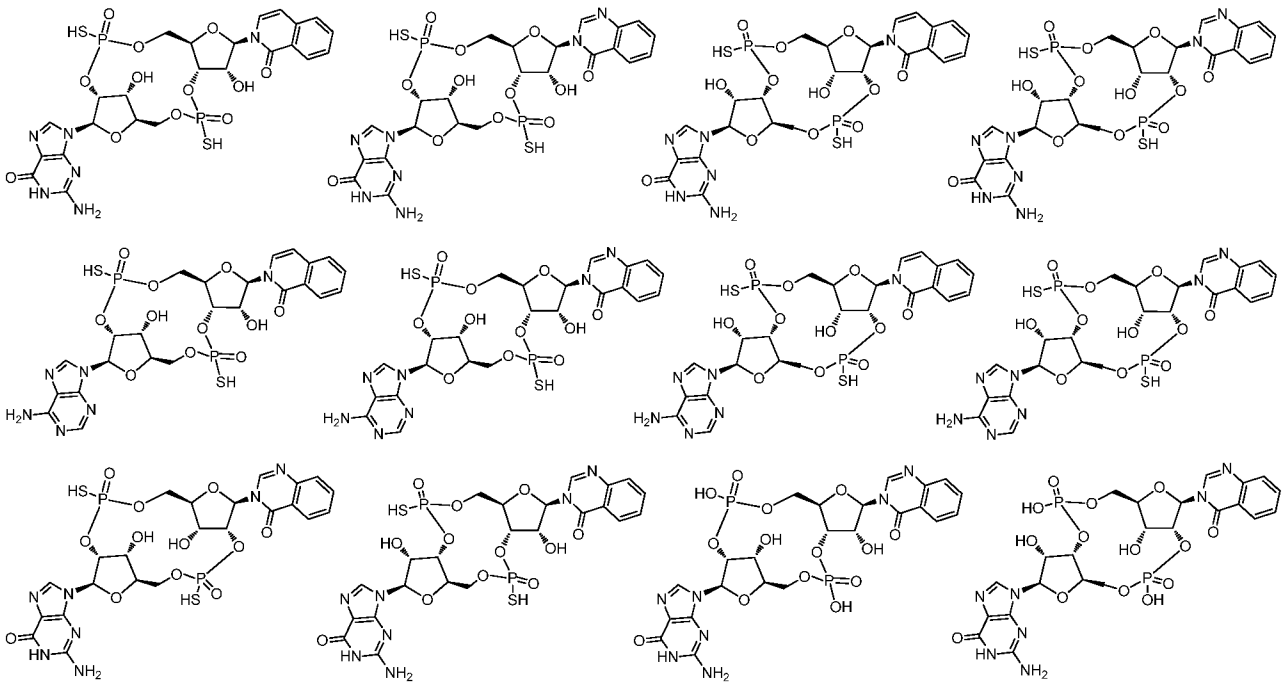
在一些实施方案中，所述如式 I 所示化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐为如下任一结构：

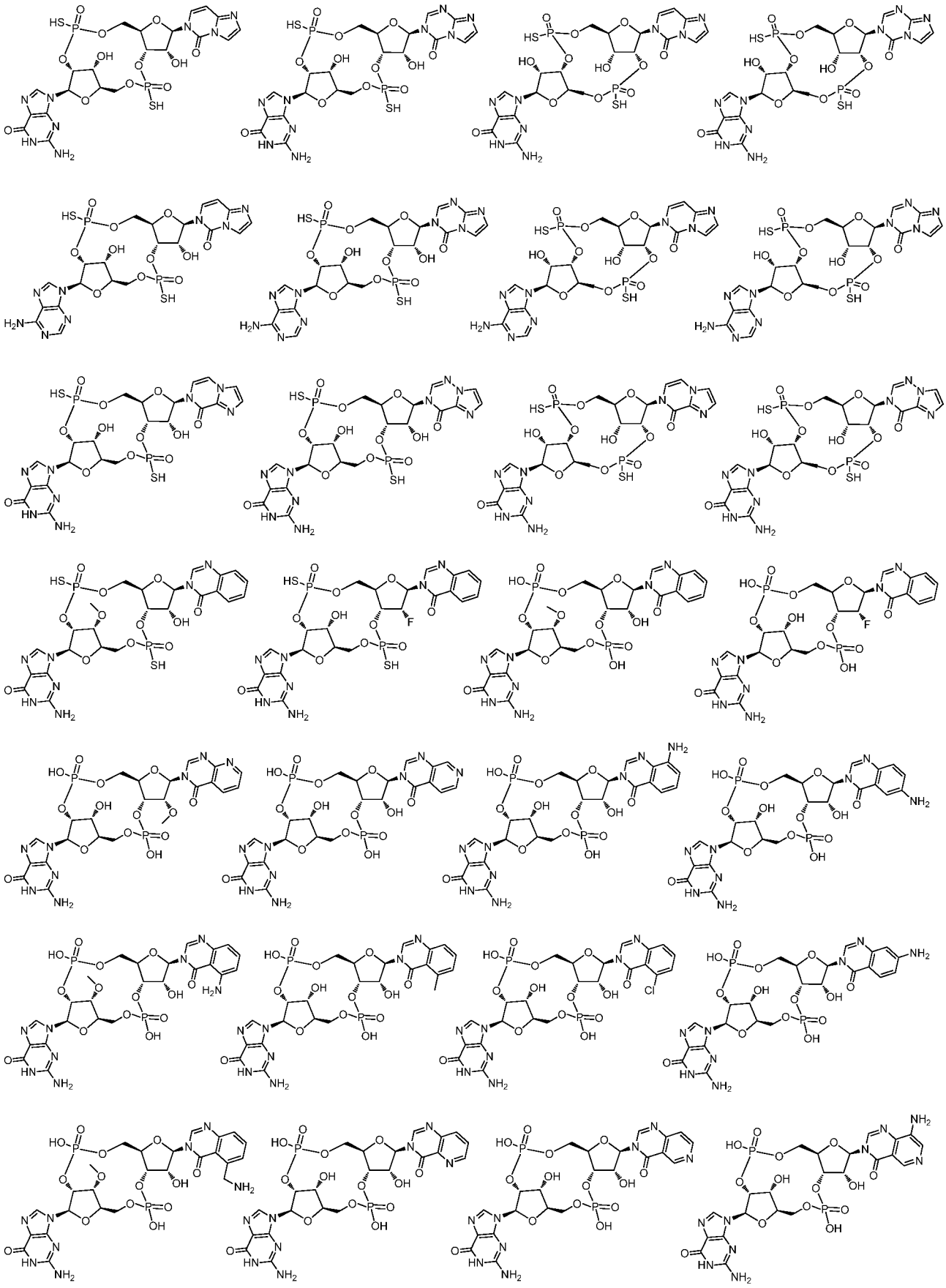


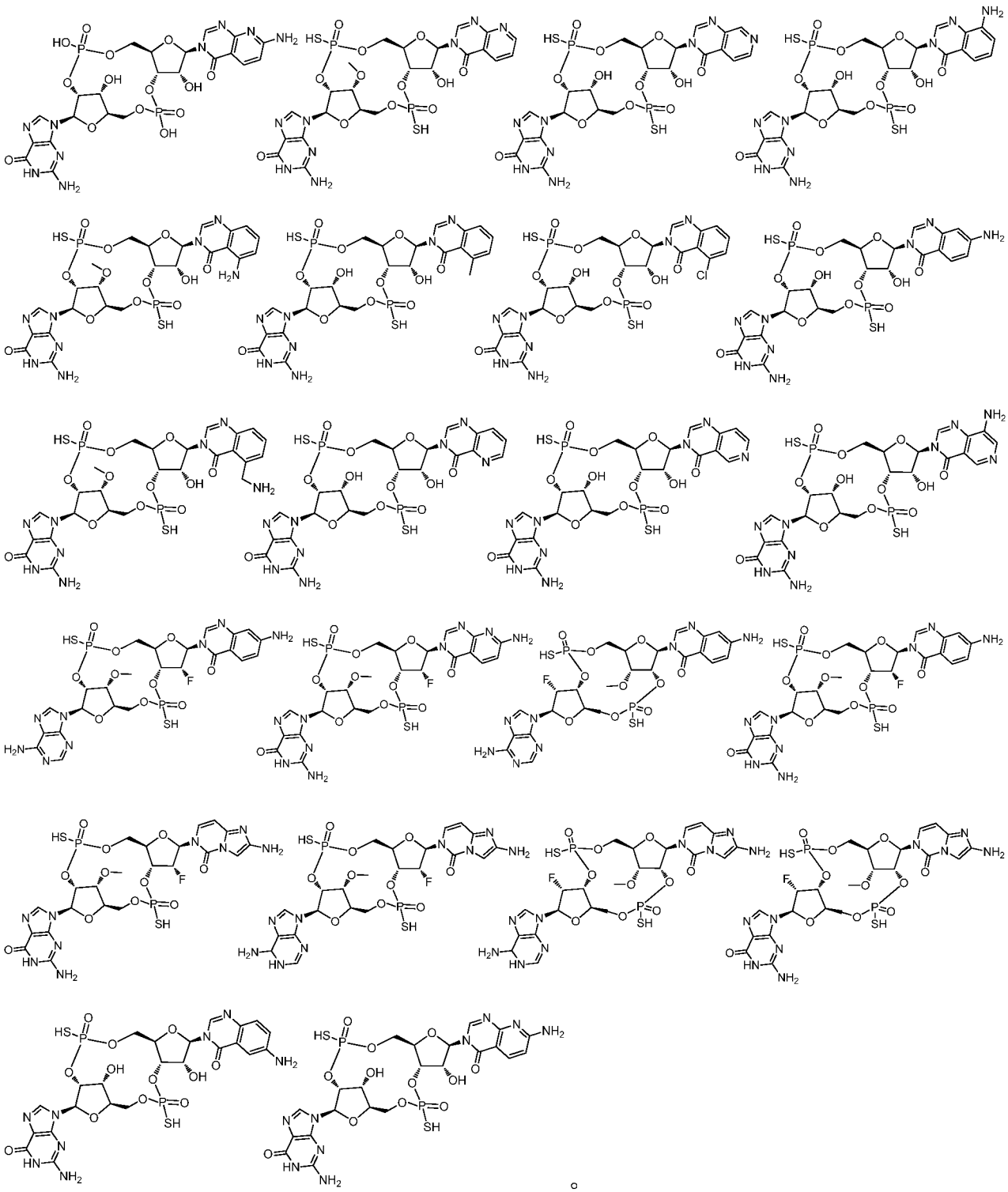
在一些实施方案中，所述如式 I 所示化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐为如下任一结构：



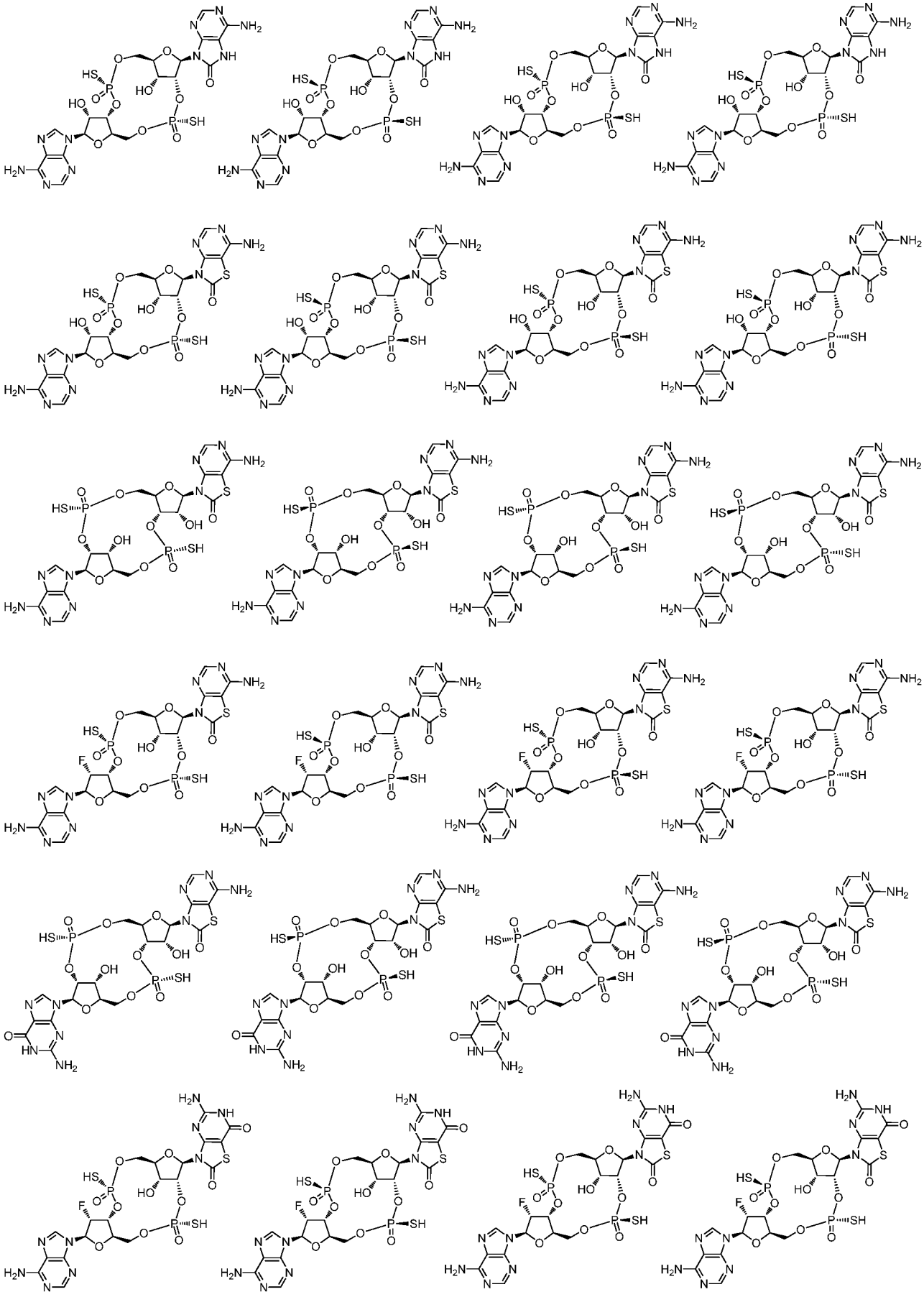
所述如式 I 所示化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐最佳地为如下任一结构：

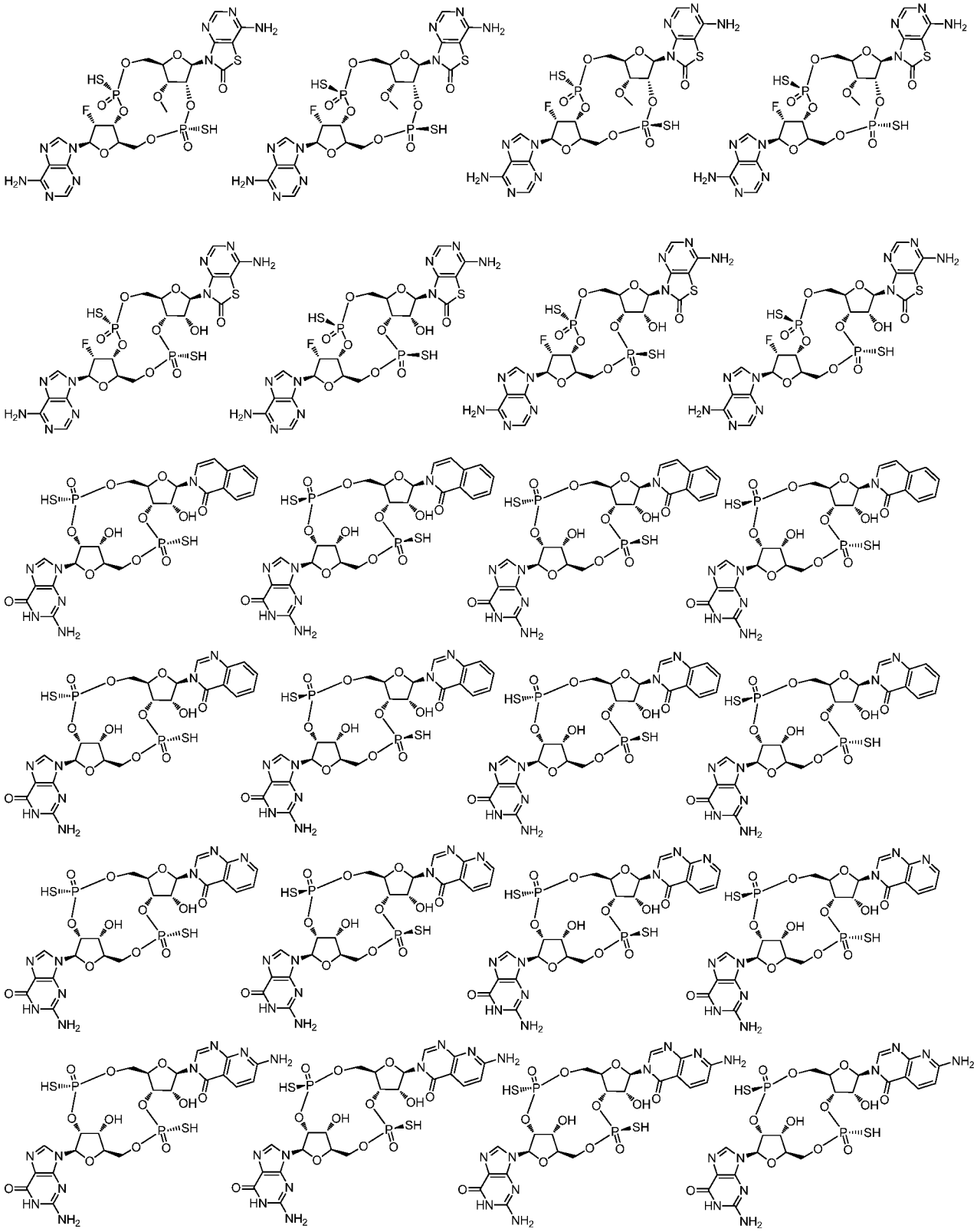


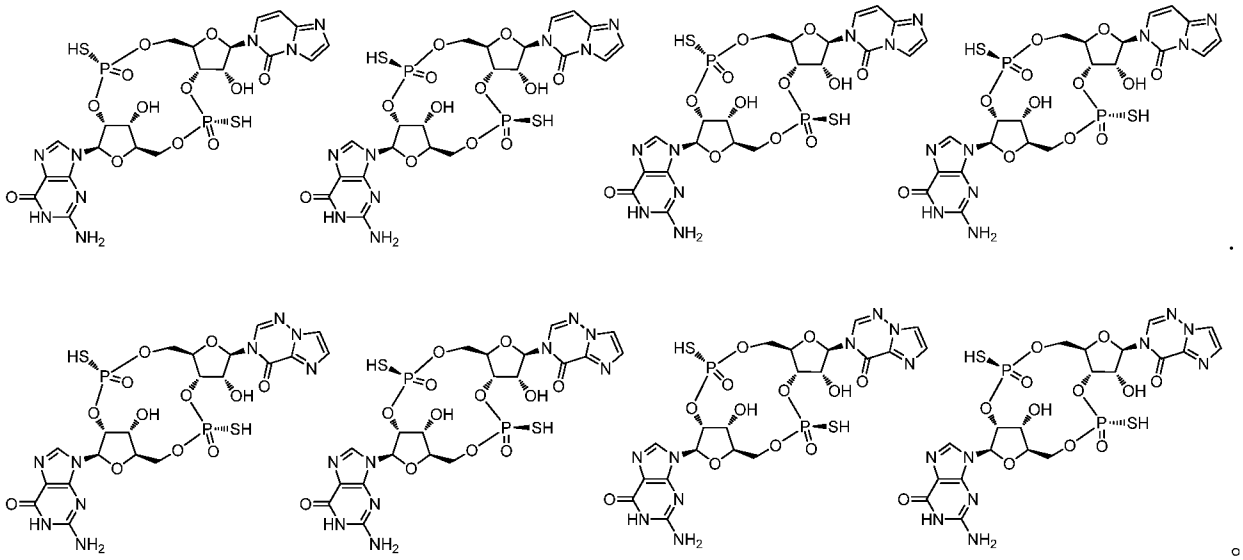




在一些实施方案中，所述如式 I 所示化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐为如下任一结构：







所述如式（I）所示化合物，其药学上可接受的盐可通过一般的化学方法合成。

一般情况下，盐的制备可以通过游离碱或酸与等化学当量或者过量酸（无机酸或有机酸）或碱（无机碱或有机碱）在合适的溶剂或溶剂组合物中反应制得。

本发明还提供了一种药物组合物，其包括治疗有效量的活性组分以及药学上可接受的辅料；所述活性组分包括环状二核苷酸类似物（I）、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物和药学上可接受的盐中的一种或多种。

所述药物组合物中，所述活性组分还可包括病毒感染或其它传染性疾病（例如：HIV、HBV、HCV 感染等）、自身免疫性疾病（例如：类风湿性关节炎、红斑狼疮、银屑病等）或恶性肿瘤的其它治疗剂。

所述药物组合物中，所述药学上可接受的辅料可包括药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂。

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

为了使片剂形式的药物组合物成形，可使用本领域任何已知并广泛使用的赋形剂。例如，载体，如乳糖、白糖、氯化钠、葡萄糖、尿素、淀粉、碳酸钙、高岭土、结晶纤维素和硅酸等；粘合剂，如水、乙醇、丙醇、普通糖浆、葡萄糖溶液、淀粉溶液、明胶溶液，羧甲基纤维素、紫胶、甲基纤维素和磷酸钾、聚乙烯吡咯烷酮等；崩解剂，如干淀粉、藻酸钠、琼脂粉和海带粉，碳酸氢钠、碳酸钙、聚乙烯脱水山梨醇的脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠、硬脂酸单甘酯、淀粉和乳糖等；崩解抑制剂，如白糖、甘油三硬脂酸酯、椰子油和氢化油；吸附促进剂，如季胺碱和十二烷基硫酸钠等；润湿剂，如甘油、淀粉等；吸附剂，

如淀粉、乳糖、高岭土、膨润土和胶体硅酸等；以及润滑剂，如纯净的滑石，硬脂酸盐、硼酸粉和聚乙二醇等。还可以根据需要选用通常的涂渍材料制成糖衣片剂、涂明胶膜片剂、肠衣片剂、涂膜片剂、双层膜片剂及多层片剂。

为了使丸剂形式的药物组合物成形，可使用本领域任何已知的并广泛使用的赋形剂，例如，载体，如乳糖，淀粉，椰子油，硬化植物油，高岭土和滑石粉等；粘合剂，如阿拉伯树胶粉，黄蓍胶粉，明胶和乙醇等；崩解剂，如琼脂和海带粉等。

为了使栓剂形式的药物组合物成形，可使用本领域任何已知并广泛使用的赋性剂，例如，聚乙二醇，椰子油，高级醇，高级醇的酯，明胶和半合成的甘油酯等。

为了制备针剂形式的药物组合物，可将溶液或悬浮液消毒后（最好加入适量的氯化钠，葡萄糖或甘油等），制成与血液等渗压的针剂。在制备针剂时，也可使用本领域内任何常用的载体。例如，水，乙醇，丙二醇，乙氧基化的异硬脂醇，聚氧基化的异硬脂醇和聚乙烯脱水山梨醇的脂肪酸酯等。此外，还可加入通常的溶解剂、缓冲剂和止痛剂等。

本发明中，所述的组合物在药物组合物中的含量无特殊限制，可在很宽的范围内进行选择，通常可为质量百分比的 5~95%，较佳的为质量百分比 30~80%。

本发明中，所述药物组合物的给药方法没有特殊限制。可根据病人年龄、性别和其它条件及症状，选择各种剂型的制剂给药。例如，片剂、丸剂、溶液、悬浮液、乳液、颗粒剂或胶囊口服给药；针剂可以单独给药，或者和注射用输送液（如葡萄糖溶液及氨基酸溶液）混合进行静脉注射；栓剂为给药到直肠。

本发明还提供了所述环状二核苷酸类似物（I）、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，或所述药物组合物在制备干扰素基因刺激因子 STING 调节剂中的应用。所述干扰素基因刺激因子 STING 调节剂优选为干扰素基因刺激因子 STING 激动剂。所述的 STING 激动剂指的是能够激活 STING 信号的如式（I）所示化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，或所述药物组合物。

本发明还提供了所述环状二核苷酸类似物（I）、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，或所述药物组合物在制备用于调节 T 细胞或其他免疫细胞增殖的药物中的应用。

本发明还提供了所述环状二核苷酸类似物（I）、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，或所述药物组合物在制备疫苗佐剂中的应用。

本发明还提供了所述环状二核苷酸类似物（I）、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，或所述药物组合物在制备治疗和/或缓解由 STING 介导的相关的肿瘤疾病和非肿瘤疾病的药物中的应用。所述的 STING 介导的相关疾病指的是由 STING 信号导致的免疫抑制或过度激活所引起的疾病。所述相关疾病种类包括但不限于：

病毒感染或其他传染性疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤。

本发明优选用所述环状二核苷酸类似物（I）、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，或所述药物组合物在制备治疗和/或缓解由免疫抑制引起的恶性肿瘤药物中的应用。

本发明还进一步提供了用所述环状二核苷酸类似物（I）、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，或所述药物组合物治疗病毒感染或其他传染性疾病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病的方法，包括：给予哺乳动物治疗所需剂量的如式（I）所述化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，或药物组合物。

所述哺乳动物，优选人。

本发明优选提供了如式（I）所示化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，或所述药物组合物在制备治疗和/或缓解由 STING 介导的相关疾病的药物中的应用；所述的 STING 介导的相关疾病是指由 STING 介导的免疫抑制而引起的疾病，所述的疾病可包括：病毒感染或其他传染性疾病（例如：HIV、HBV、HCV 感染等）、自身免疫性疾病（例如：类风湿性关节炎、红斑狼疮、银屑病等）或恶性肿瘤。

本发明还进一步提供了所述如式（I）所示化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，或所述药物组合物在制备治疗和/或缓解恶性肿瘤药物中的应用。

本发明还进一步提供了所述如式（I）所示化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，或所述药物组合物在制备治疗和/或缓解病毒或其它感染的药物中的应用。

本发明还进一步提供了所述如式（I）所示化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，或所述药物组合物在制备治疗和/或缓解自身免疫性疾病的药物中的应用。

本发明还进一步提供了所述环状二核苷酸类似物（I）、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，或所述药物组合物还可和一种或多种其它种类的治疗剂和/或治疗方法联合用于治疗、缓解和/或预防由 STING 介导的相关疾病。所述的 STING 介导的相关疾病是指由 STING 介导的免疫抑制而引起的疾病，所述的疾病可包括：病毒或其它感染（例如：HIV、HBV、HCV 感染等）、自身免疫性疾病（例如：类风湿性关节炎、红斑狼疮、银屑病等）或癌症。

本发明优选用所述环状二核苷酸类似物（I）、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，或所述药物组合物还可和一种或多种其它种类的治疗剂和/或治疗方法联合用于治疗和/或缓解癌症。

本发明优选用所述环状二核苷酸类似物（I）、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，或所述药物组合物还可和一种或多种其它种类的治疗剂和/或治疗方法联合用于治疗和/或缓解由 STING 介导的癌症。

本发明中，所述其它种类的治疗剂（例如：用于治疗癌症的其它种类的治疗剂）可以和所述的环状二核苷酸类似物（I）做成单一给药的治疗剂型，或者分别先后给药的治疗剂型。

本发明还进一步提供一种联合制剂，包括如式（I）所示化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，或所述药物组合物和其它种类的用于治疗癌症的治疗剂和/或治疗方法合用。

本发明中，所述其它种类的用于治疗癌症的治疗剂可包括但不限于：微管蛋白抑制剂、烷化剂、拓扑酶 I/II 抑制剂、铂类化合物、抗代谢类药物、激素和激素类似物、信号转导通路抑制剂、血管生成抑制剂、靶向治疗剂（例如：特殊的激酶抑制剂）、免疫治疗剂、促凋亡剂和细胞周期信号通路抑制剂中的一种或多种。

本发明中，所述其它种类的用于治疗癌症的治疗方法可包括但不限于：肿瘤免疫疗法和放疗中的一种或多种。

本发明中，所述其它种类的用于治疗癌症的治疗剂优选为免疫治疗剂。

本发明中，所述微管蛋白抑制剂可选自但不限于：长春碱系列（例如：长春碱、长春新碱、长春瑞滨、长春地辛）、紫杉烷类（多西他赛、紫杉醇）和甲磺酸艾日布林中的一种或多种。

本发明中，所述烷化剂可选自但不限于：氮芥、盐酸 N-氧化-氮芥、环丁酸氮芥、尿嘧啶氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、噻替派、卡波醌、三亚胺醌、甲苯磺酸英丙舒凡、甘露舒凡、曲奥舒凡、白消安、盐酸尼莫司汀、二溴甘露醇、美法仑、达卡巴嗪、雷莫司汀、卡莫司汀、洛莫司汀、链脲霉素、替莫唑胺、丙卡巴肼、乙烯亚胺衍生物、甲烷磺酸酯类、亚硝脲类、三氮烯类中的一种或多种。

本发明中，所述拓扑酶 I/II 抑制剂可选自但不限于：多柔比星、柔红霉素、表柔比星、依达比星、伊立替康、拓扑替康、鲁比替康、贝洛替康、依托泊苷、提尼泊苷、阿霉素和右雷佐生、喜树碱中的一种或多种。

本发明中，所述铂类化合物可选自但不限于：顺铂、卡铂、奥沙利铂和奈达铂中的一种或多种。

本发明中，所述抗代谢类药物可选自但不限于：叶酸拮抗剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物、腺苷脱氨酶抑制剂，例如：甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、氟脲苷、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨、喷司他丁和吉西他滨中的一种或多种。

本发明中，所述免疫治疗剂可选自但不限于：免疫调节剂、肿瘤微环境调节剂和抗血管生成因子中的一种或多种。所述的免疫调节剂可包括但不限于：1）抑制 T 细胞活性的蛋白拮抗剂（例如：免疫检查点抑制剂）：CTLA4（例如：ipilimumab、tremelimumab、abatacept、belatacept 、BMS-986249 、BMS-986218 、AGEN-1884 和 KN-046 中的一种或多种）、PD-1（例如：camrelizumab、toripalimab 、sintilimab 、cemiplimab 、pembrolizumab 、nivolumab、tislelizumab 、spartalizumab 、dostarlimab 、genolimzumab 、cetrelimab 、HLX-10 、BCD-100、AK-105、MEDI-0680、CS-1003、BAT-1306、HX-008、sasanlimab 、AGEN-2034 、BI-754091 、GLS-010、MGA-012 、AK-104 和 AK-103 中的一种或多种）、PD-L1（例如：durvalumab、avelumab、atezolizumab、envafolimab 、cosibelimab 、CS1001 、SHR-1316 、lazertinib 、bintrafusp alfa 、TQB-2450 、CA-170 、CX-072 、BGB-A333 、BMS-936559 、GEN-1046 、KL-A167 和 IO-103 中的一种或多种）、LAG3 和 TIM3 中的一种或多种；2）刺激 T 细胞活性的蛋白激动剂：GITR、OX40、OX40L、4-1BB (CD137)、CD27 和 CD40 中的一种或多种；3）TLR2 激动剂、TLR4 激动剂、TLR5 激动剂、TLR7 激动剂、TLR8 激动剂和 TLR9 激动剂中的一种或多种；4）IDO 抑制剂、CD73 抑制剂。

本发明中，所述信号转导通路抑制剂（STI）可选自但不限于：BCR/ABL 激酶抑制剂、表皮生长因子受体抑制剂、her-2/neu 受体抑制剂、AKT 家族激酶抑制剂、PI3K 信号通路抑制剂和细胞周期检查点抑制剂中的一种或多种。

本发明中，所述血管生成抑制剂可选自但不限于：VEGF/VEGFR 信号通路抑制剂、Src 家族激酶抑制剂、Src 信号通路抑制剂和 c-Fes 激酶抑制剂中的一种或多种。

本发明中，所述的靶向治疗剂可选自但不限于：厄洛替尼、伊马替尼、阿帕替尼、尼洛替尼、克唑替尼、达沙替尼、帕唑帕尼、瑞格菲尼、鲁索利替尼、索拉菲尼、苏尼替尼、凡德他尼、维罗非尼、博舒替尼、吉非替尼、阿法替尼、阿昔替尼、达拉菲尼、达克替尼、尼达尼布、乐伐替尼、马赛替尼、米哚妥林、来那替尼、帕纳替尼、雷多替尼、曲美替尼、丙氨酸布立尼布、西地尼布、苹果酸卡博替尼、依鲁替尼、埃克替尼、西帕替尼、考比替尼、艾代拉利司、普纳替尼、alisertib、dinaciclib、linsitinib、orantinib、rigosertib、tipifarnib、tivozanib、pimasertib、buparlisib 和 fedratinib 中的一种或多种。

本发明中，所述肿瘤免疫疗法可选自但不限于：抗肿瘤疫苗（例如：合成肽、DNA 疫苗和重组病毒）、溶瘤病毒、细胞因子治疗（例如：IL2 和 GM-CSF）和嵌合抗原受体 T 细胞治疗法（CAR-T）中的一种或多种。

本发明中，所述病毒及其它感染可包括：由流感、乙型肝炎病毒（HBV）、丙型肝炎病毒(HCV)、人类乳头状瘤病毒(HPV)、巨细胞病毒(CMV)、爱泼斯坦-巴尔病毒(EBV)、脊髓灰质炎病毒、水痘-带状疱疹病毒、柯萨奇病毒或人类免疫缺陷病毒（HIV）等病毒引起的感染。

本发明中，所述的恶性肿瘤包括转移性的和非转移性的癌症，也包括家族遗传性的

和偶发性的癌症，还可包括固体肿瘤和非固体肿瘤。

本发明中，所述固体肿瘤的具体例子可包括但不限于：眼、骨、肺、胃、胰腺、乳腺、前列腺、脑（包括胶质母细胞瘤和髓母细胞瘤）、卵巢（包括那些从上皮细胞产生的基质细胞，生殖细胞和间质细胞）、膀胱、睾丸、脊髓、肾脏（包括腺癌、肾母细胞瘤）、口、唇、咽喉、口腔（包括鳞状细胞癌）、鼻腔、小肠、结肠、直肠、甲状旁腺、胆囊、胆管、宫颈、心、咽下腺、支气管、肝、输尿管、阴道、肛门、喉腺、甲状腺（包括甲状腺癌和髓样癌），食道、鼻咽腺垂体、唾液腺、肾上腺、头颈部上皮内瘤样病变（包括 Bowen 病和 Paget 氏病），肉瘤（包括平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、骨肉瘤）、皮肤（包括黑色素瘤、卡波氏肉瘤、basocellular 癌和鳞状细胞癌）等相关的肿瘤。

本发明中，所述固体肿瘤优选为人的眼癌、骨癌、肺癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、脑癌（包括但不限于噁性胶质瘤、成神经管细胞瘤）、卵巢癌、膀胱癌、子宫颈癌、睾丸癌、肾癌（包括但不限于腺癌、肾母细胞癌）、口腔癌（包括鳞状细胞癌）、舌癌、喉癌、鼻咽癌、头颈癌、结肠癌、小肠癌、直肠癌、甲状旁腺癌、甲状腺癌、食管癌、胆囊癌、胆管癌、宫颈癌、肝癌、肺癌（包括但不限于小细胞肺癌、非小细胞肺癌）、绒毛上皮癌、骨肉瘤、尤文瘤、软组织肉瘤和皮肤癌中的一种或多种。

本发明中，所述非固体肿瘤（包括血液学肿瘤）的具体例子可包括但不限于：淋巴性白血病（包括急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、慢性淋巴细胞白血病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、T 细胞慢性淋巴性白血病、B 细胞慢性淋巴性白血病）、髓性相关的白血病（包括急性髓性白血病、慢性髓性白血病）和 AIDs 相关的白血病中的一种或多种。

本发明中，所述的自身免疫性疾病可包括但不限于：类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、混合性结缔组织病（MCTD）、系统硬皮病（包括：CREST 综合症）、皮肌炎、结节性脉管炎、肾病（包括：肺出血肾炎综合症、急性肾小球肾炎、原发性膜增殖性肾小球肾炎等）、内分泌相关疾病（包括：I 型糖尿病、性腺机能不全、恶性贫血、甲状腺机能亢进等）、肝病（包括：原发性胆汁性肝硬化、自身免疫性胆管炎、自身免疫性肝炎、原发性硬化性胆管炎等）和由于感染引起的自身免疫反应（例如：艾滋病、疟疾等）中的一种或多种。

除非另有说明，在本发明说明书和权利要求书中出现的以下术语具有下述含义：

术语“烷基”是指包含 1-20 个碳原子的饱和直链或支链烃基，优选 1-10 个碳原子，更优选 1-8，1-6，1-4，1-3 个碳原子，烷基的代表性例子包括但不限于：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、异丁基、正戊基、正己基、正庚基、辛基、壬基、癸基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊

基、4-甲基戊基、4,4-二甲基戊基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、2,2,4-三甲基戊基、十一烷基、十二烷基，及它们的各种异构体等。

术语“环烷基”是指包含 3-20 个碳原子的饱和或部分不饱和（包含 1 或 2 个双键）的单环或多环基团。“单环环烷基”优选 3-10 元单环烷基，更优选 3-8 元单环烷基，例如：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸基、环十二烷基、环己烯基。“多环环烷基”包括“桥环基”、“稠合环烷基”和“螺环烷基”。单环环烷基或多环环烷基可以通过环上任意的碳原子链接到母体分子上。

术语“杂环烷基”指由碳原子以及选自氮、氧或硫等杂原子组成的饱和或部分不饱和（包含 1 或 2 个双键）的非芳香环状基团，此环状基团可为单环或多环基团，在本发明中，杂环烷基中杂原子个数优选 1、2、3 或 4，杂环烷基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化。氮原子可任选进一步被其他基团取代而形成叔胺或季铵盐。“单环杂环烷基”优选 3-10 元单环杂环烷基，更优选 3-8 元单环杂环烷基。例如：氮丙啶基、四氢呋喃-2-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-4-基、硫代吗啉-S-氧化物-4-基、哌啶-1-基、N-烷基哌啶-4-基、吡咯烷-1-基、N-烷基吡咯烷-2-基、哌嗪-1-基、4-烷基哌嗪-1-基等。“多环杂环烷基”包括“稠合杂环烷基”、“螺杂环基”和“桥杂环烷基”。单环杂环烷基和多环杂环烷基可以通过环上任意的环原子链接到母体分子上。上述环原子特指组成环骨架的碳原子和/或氮原子。

术语“环烷基烷基”是指环烷基与母核结构之间通过烷基连接。由此，“环烷基烷基”包含上述烷基和环烷基的定义。

术语“杂环烷基烷基”是指杂环烷基与母核结构之间通过烷基连接。由此，“杂环烷基烷基”包含上述烷基和杂环烷基的定义。

术语“烷氧基”指通过氧桥连接的具有所述碳原子数目的环状或者非环状烷基，包含烷基氧基、环烷基氧基和杂环烷基氧基。由此，“烷氧基”包含上述烷基、杂环烷基和环烷基的定义。

术语“烯基”指含有至少 1 个碳碳双键的直链、支链或者环状非芳香烃基。其中可以存在 1-3 个碳碳双键，优选存在 1 个碳碳双键。术语“C_{2-4} 烯基”是指具有 2-4 个碳原子的烯基，术语“C_{2-6} 烯基”是指具有 2-6 个碳原子的烯基，包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、2-甲基丁烯基和环己烯基。所述的烯基可以被取代。

术语“炔基”是指含有至少 1 个碳碳三键的直链、支链或者环状烃基。其中可以存在 1-3 个碳碳三键，优选存在 1 个碳碳三键。术语“C_{2-6} 炔基”是指具有 2-6 个碳原子的炔基，包括乙炔基、丙炔基、丁炔基和 3-甲基丁炔基。

术语“芳基”是指任何稳定的 6-10 元单环或双环芳香族基团，例如：苯基、萘基、

四氢萘基、2,3-二氢化茚基或联苯基等。

术语“杂芳基”是指至少 1 个环上的碳原子被选自氮、氧或硫的杂原子置换所形成的芳香环基团，其可为 5-7 元单环结构或 7-12 元双环结构，优选 5-6 元杂芳基。在本发明中，杂原子个数优选 1、2 或 3，包括: 吡啶基、嘧啶基、哒嗪-3(*2H*)-酮基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、恶唑基、异恶唑基、1,2,5-恶二唑基、1,2,4-恶二唑基、1,2,4-三氮唑基、1,2,3-三氮唑基、四氮唑基、吲唑基、异吲唑基、吲哚基、异吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并[d][1,3]二氧戊环基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基等。

术语“芳基烷基”是指芳基与母核结构之间通过烷基连接。由此，“芳基烷基”包含上述烷基和芳基的定义。

术语“杂芳基烷基”是指杂环烷基与母核结构之间通过烷基连接。由此，“杂芳基烷基”包含上述烷基和杂芳基的定义。

术语“卤素”表示氟、氯、溴或碘。

术语“卤代烷基”是指被卤素任意取代的烷基。由此，“卤代烷基”包含以上卤素和烷基的定义。

术语“卤代烷氧基”是指被卤素任意取代的烷氧基。由此，“卤代烷氧基”包含以上卤素和烷氧基的定义。

术语“氨基”是指-NH_2，术语“烷氨基”是指氨基上至少一个氢原子被烷基所取代，包括但不限于：-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$NHCH_2CH_3$、-$N(CH_2CH_3)_2$。

术语“硝基”是指-NO_2。

术语“氰基”是指-CN。

术语“叠氮基”是指-N_3。

本发明所述“室温”是指 15-30℃。

所述的同位素取代类似物包括：式（I）中任意的氢原子被 1-5 个氘原子取代得到的同位素取代类似物、式（I）中任意的碳原子被 1-3 个碳 14 原子取代得到的同位素取代类似物或式（I）中任意的氧原子被 1-3 个氧 18 原子取代得到的同位素取代类似物。

所述的“前药”是指化合物在体内代谢后转换成原始活性化合物。代表性地讲，前药为非活性物质，或者比活性母体化合物活性小，但可以提供方便的操作、给药或者改善代谢特性。

本发明所述的“药学上可接受的盐”在 Berge，et al.，“Pharmaceutically acceptable salts”，

J. Pharm. Sci., 66, 1-19(1977)中有讨论，并对药物化学家来说是显而易见，所述的盐是基本上无毒性的，并能提供所需的药代动力学性质、适口性、吸收、分布、代谢或排泄等。本发明所述化合物可以具有酸性基团、碱性基团或两性基团，典型的药学上可接受的盐包括通过本发明化合物和酸反应制备得到的盐，例如：盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、硝酸盐、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、甲酸盐、丙烯酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、（D，L）-酒石酸，柠檬酸，马来酸，（D，L）-苹果酸，富马酸，丁二酸、琥珀酸盐、乳酸盐、三氟甲磺酸盐、萘-1-磺酸盐、扁桃酸盐、丙酮酸盐、硬脂酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐。当本发明化合物含有酸性基团时，其药学上可接受的盐还可以包括：碱金属盐，例如锂、钠或钾盐；碱土金属盐，例如锌、钙或镁盐；有机碱盐，例如和氨、烷基氨类（包括但不限于：甲胺、三乙胺）、羟基烷基氨类、氨基酸（包括但不限于：赖氨酸、精氨酸）、N-甲基葡糖胺等形成的盐。

本发明所述“异构体”是指本发明的式（I）化合物可以有不对称中心和外消旋体、外消旋混合物和单个非对映异构体，所有这些异构体，包括立体异构体、几何异构体均包含在本发明中。在本发明中，式（I）化合物或其盐以立体异构的形式（例如，其含有一个或多个不对称碳原子和/或磷原子）存在时，单独的立体异构体（对映异构体和非对映异构体）以及它们的混合物包括在本发明的范围内。本发明还包括式（I）表示的化合物或盐的单独异构体，以及与其中一个或多个手性中心反转的异构体的混合物。本发明的范围包括：立体异构体的混合物，以及纯化的对映异构体或对映异构体/非对映异构体富集的混合物。本发明包括所有对映异构体及非对应异构体所有可能的不同组合的立体异构体的混合物。本发明包括上文定义的所有具体基团的立体异构体的全部组合和子集。本发明如式（I）所述化合物中包含手性 P 原子，具有 Rp 或 Sp 构型，因此，单独的立体构型为（Sp，Sp）、（Sp，Rp）、（Rp，Rp）或（Rp，Sp）的化合物以及它们的任意混合物均包括在本发明的范围内。

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。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

附图说明

图 1 是化合物 6-p3（1mg/kg，2mg/kg，i.t.）和 Ref.1（2mg/kg，i.t.）在小鼠结肠癌 CT26 皮下移植瘤模型中的肿瘤体积变化曲线。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施

例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

本发明所有化合物的结构可通过核磁共振（^{1}H NMR）和/或质谱检测（MS）鉴定。

^{1}H NMR 化学位移（δ）以 PPM 记录（10^{-6}）。NMR 通过 Bruker AVANCE-400 光谱仪进行。合适的溶剂是氘代氯仿（$CDCl_3$），氘代甲醇（CD_3OD），氘代二甲亚砜（DMSO-d_6），四甲基硅烷作为内标（TMS）。

液质联用（LCMS）由 Agilent 1200HPLC/6120 质谱仪测定，使用色谱柱：Xtimate C18, 3.0×50mm，3μm，柱温 40ºC；或由 ThermoUltiMate3000HPLC/MSQPLUS 质谱仪测定，使用色谱柱 XBridge C18，3.0×50 mm，3.5μm，柱温 30ºC。Agilent 梯度洗脱条件一：95-5%溶剂 A_1 和 5-95%溶剂 B_1（0-2.0 分钟），然后 95%溶剂 B_1 和 5%溶剂 A_1（保持 1.1 分钟），百分数为某一溶剂占总溶剂体积的体积百分数。溶剂 A_1：0.01%三氟乙酸（TFA）的水溶液；溶剂 B_1：0.01%三氟乙酸的乙腈溶液；百分数为溶质占溶液的体积百分数。Thermo 梯度洗脱条件二：95-5%溶剂 A_2 和 5-95%溶剂 B_2（0-2 分钟），然后 95%溶剂 B_2 和 5%溶剂 A_2（保持 1.8 分钟），百分数为某一溶剂占总溶剂体积的体积百分数。溶剂 A_2：10 mM 的碳酸氢铵的水溶液；溶剂 B_2：乙腈。

本发明所有化合物可通过制备高效液相色谱仪或快速柱层析进行分离。

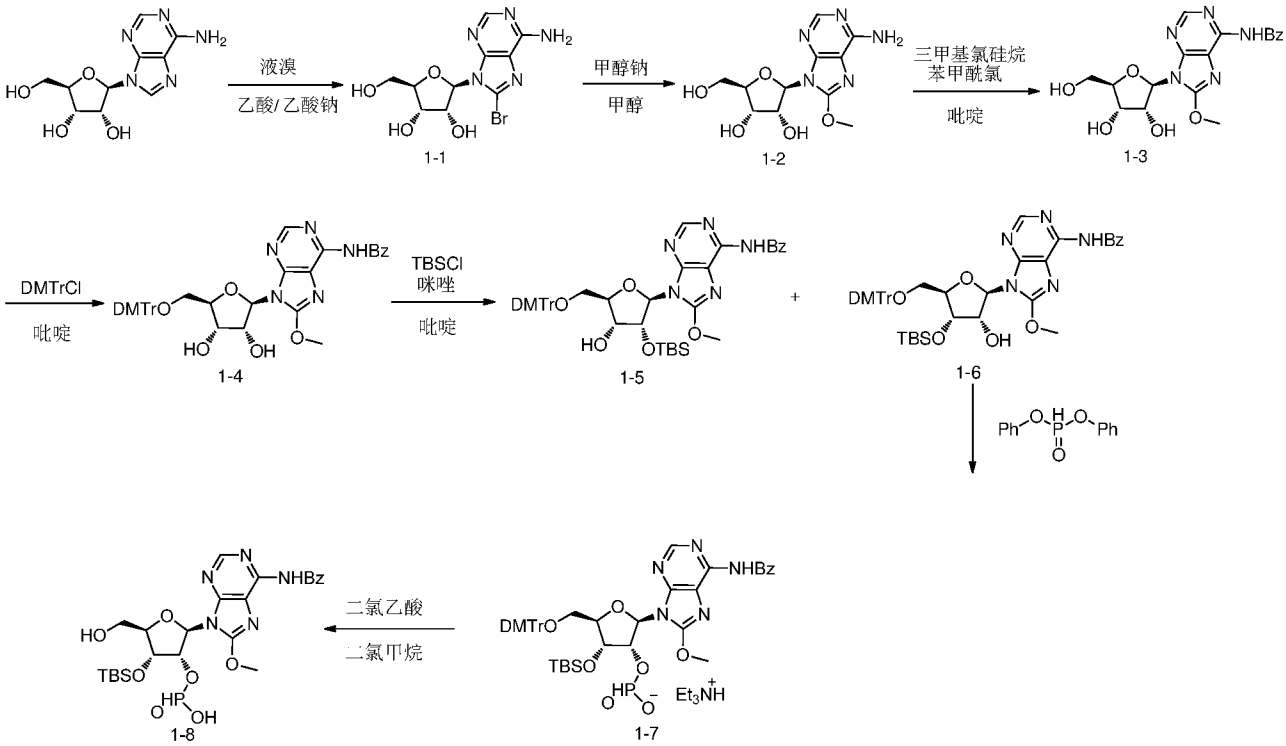
制备高效液相色谱仪（*prep*-HPLC）使用岛津 LC-20 制备液相色谱，色谱柱为：waters xbridge Pre C18，10um，19mmx250mm。分离条件 1（酸法）：流动相 A：0.05%三氟乙酸水溶液，流动相 B：乙腈；流动相 B 为 40%，洗脱时间：20 分钟。分离条件 2（碱法）：流动相 A：10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液，流动相 B：乙腈；梯度洗脱流动相 B 从 10%到 80%，洗脱时间 30 分钟。分离条件 3（碱法）：流动相 A：10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液，流动相 B：乙腈；梯度洗脱流动相 B 从 0%到 15%，洗脱时间 30 分钟。分离条件 4（碱法）：流动相 A：10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液，流动相 B：乙腈；梯度洗脱流动相 B 从 0%到 4%，洗脱时间 10 分钟；梯度洗脱流动相 B 从 4%到 8%，洗脱时间 15 分钟。分离条件 5（碱法）：流动相 A：10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液，流动相 B：乙腈；梯度洗脱流动相 B 从 0%到 5%，洗脱时间 10 分钟；梯度洗脱流动相 B 从 5%到 10%，洗脱时间 15 分钟；分离条件 6（碱法）：流动相 A：10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液，流动相 B：乙腈；梯度洗脱流动相 B 从 10%到 30%，洗脱时间 5 分钟；梯度洗脱流动相 B 从 30%到 75%，洗脱时间 20 分钟；分离条件 7（碱法）：流动相 A：10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液，流动相 B：乙腈；梯度洗脱流动相 B 从 0%到 10%，洗脱时间 7 分钟；梯度洗脱流动相 B 从 10%到 40%，洗脱时间 18 分钟。检测波长：214nm&254nm；流速：15.0 mL/分钟。

快速柱层析（Flash 柱层析）（flash system/CheetahTM）使用的是 Agela Technologies MP200，配套使用的正相分离柱为 Flash columm Silica-CS（25g、40g、80g、120g 或 330g），天津博纳艾杰尔，洗脱体系为乙酸乙酯/石油醚，或二氯甲烷/甲醇；反相分离柱为 C18 反

相柱（12g、20g 或 40g），常州三泰科技，洗脱体系为乙腈/碳酸氢铵水溶液（10 mmol/L）。

本发明所有化合物可通过高效液相色谱仪进行分析，高效液相色谱仪（HPLC）使用 Waters e2695，2498 UV/VIS Detector，色谱柱为：Waters Xselect CHS C18 (4.6*150mm) 5μm，流动相 A：乙腈，流动相 B：10mm 乙酸三乙胺缓冲液用醋酸调 pH 值至 5.0。梯度洗脱流动相 B 从 95%到 15%，洗脱时间 30 分钟。检测波长：214nm&254nm；柱温：35°C。

实施例 1：中间体 1-8 的合成



步骤 1：将腺苷（50 g，187 mmol）悬浮于乙酸/乙酸钠（pH =4.0，0.5M，1 L）的缓冲液中，缓慢滴加液溴（60 g，374 mmol），保持体系温度小于 10°C，加毕，反应体系在室温下搅拌 48 小时。向反应液中加入饱和的亚硫酸氢钠水溶液，除去过量的溴之后，用氢氧化钠水溶液（1M）调 pH 至中性，冰水浴冷却下，搅拌 2 小时，析出固体，过滤，收集固体，经真空干燥后得到中间体 1-1（29 g）。m/z: $[M+H]^+$346.0/348.0。

步骤 2：中间体 1-1（10 g，28.9 mmol）悬浮于甲醇（100 mL）中，加入甲醇钠（9.36 g，173 mmol），反应体系回流搅拌 5 小时，减压浓缩除去甲醇，残留物溶于甲醇/二氯甲烷（1/10）混合溶剂中，在布氏漏斗中加入一层硅胶，过滤，滤液减压浓缩后得中间体 1-2（3.8 g）。m/z: $[M+H]^+$ 298.2。

步骤 3：氮气保护，0°C 下，把三甲基氯硅烷（16 mL，121 mmol）加入到中间体 1-2（10 g，336 mmol）的吡啶（40 mL）溶液中，然后，反应体系室温搅拌 2 小时后，把苯甲酰氯（9.4 mL，80.7 mmol）缓慢加入到上述反应体系中，得到的反应液在室温下

搅拌过夜。然后加入氨水（25-28%），搅拌 30 分钟。减压浓缩除去溶剂，残留物经 Flash 柱层析（0-10%甲醇/二氯甲烷）纯化得中间体 1-3（7.3 g）为白色固体。m/z: $[M+H]^+$ 402.2。

步骤 4：氮气保护，0ºC 下，把 4,4'-二甲氧基三苯基氯甲烷（DMTrCl，5.9 g，17.4 mmol）分批加入到中间体 1-3（7 g，17.4 mmol）的干燥的吡啶（40 mL）溶液中，反应体系室温搅拌 3 小时后，向其中加入水（1mL）淬灭反应，减压浓缩除去溶剂，残留物经 Flash 柱层析（0-10%甲醇/二氯甲烷）纯化得到中间体 1-4（7.4g）为黄色固体。m/z: $[M+H]^+$ 704.2。

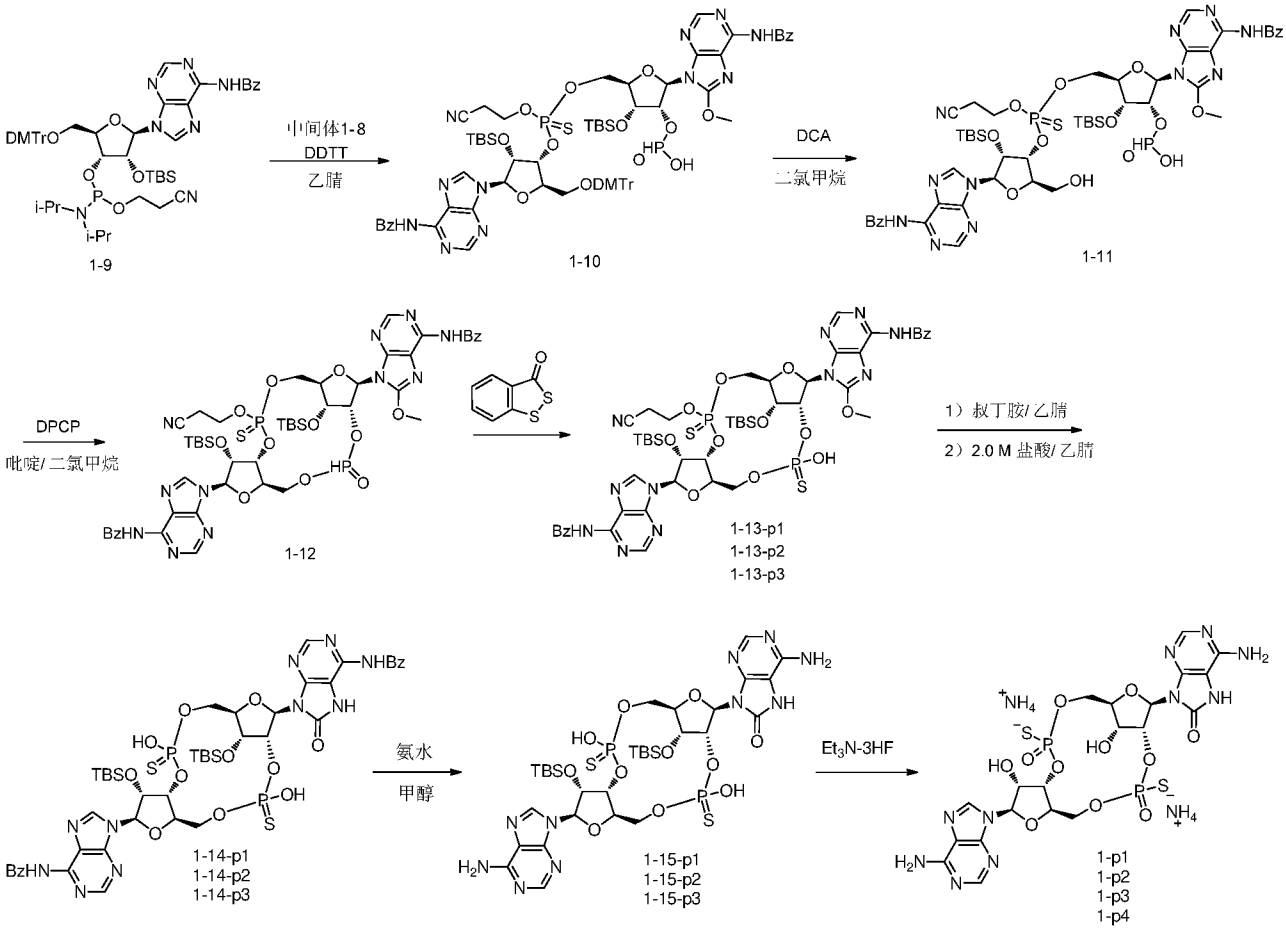
步骤 5：氮气保护，0ºC 下，把叔丁基二甲基氯硅烷（TBSCl，0.31 g，2.05 mmol）和咪唑（0.29 g，4.30 mmol）加入到中间体 1-4（1.2 g，1.70 mmol）的吡啶（5 mL）溶液中，将反应体系在室温下搅拌 16 小时。然后用冰水浴冷却反应体系，加水（10 mL）和乙酸乙酯（50 mL）稀释，有机相用饱和食盐水（50 mL×2）洗涤，分离有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤、减压浓缩，残留物经 Flash 柱层析（0-60%乙酸乙酯/石油醚）纯化得中间体 1-5（极性小，276 mg，白色固体）和 1-6（极性大，670 mg，类白色固体）。中间体 1-5：m/z：$[M+H]^+$ 818.3;TLC R_f=0.42 (DCM/MeOH =15/1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.00 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.62 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.29 - 7.16 (m, 7H), 6.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 5.90 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.08 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 9.6, 5.2 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 3.27-2.23 (m, 1H), 3.14-3.10 (m, 1H), 0.74 (s, 9H), 0.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。中间体 1-6：m/z:$[M+H]^+$ 818.3;TLC R_f = 0.23 (DCM/MeOH =10/1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.00 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.26 -7.16 (m, 7H), 6.82 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 4H), 5.83 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.59 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 3.35-3.33(m, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 3.09-3.01 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 6H)。

步骤 6：把亚磷酸二苯酯（460 mg，1.92 mmol）加入到中间体 1-6（400 mg，0.48 mmol）的吡啶（4 mL）溶液中，室温搅拌 30 分钟，再把三乙胺（0.4 mL）和水（0.4 mL）分别加入到反应液中，搅拌 30 分钟。然后，将二氯甲烷（5 mL）和碳酸氢钠水溶液（5 mL，5%）分别加入到上述反应液中，有机相用水洗，分离有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤、浓缩，残留物经 Flash 柱层析（0-10%甲醇/二氯甲烷）纯化得中间体 1-7（三乙胺盐，600 mg）为白色固体。m/z：$[M+H]^+$ 882.3。

步骤 7：0ºC 下，把二氯乙酸（DCA）的二氯甲烷（0.6 M，23.7 mL）溶液加入到中间体 1-7（2.8 g，2.85 mmol）的二氯甲烷（20 mL）和水（0.3 mL）的混合溶液中，室温搅拌 1 小时后，再向反应液中加入吡啶（20 mL），得到的混合物在室温下继续搅

拌 10 分钟后，减压浓缩除去溶剂得到中间体 1-8（吡啶盐，粗品）。m/z: $[M+H]^+$ 580.1。

实施例 2：化合物 1-p1，1-p2，1-p3 和 1-p4 的合成



步骤 1：中间体 1-8（2.85 mmol）溶于干燥的乙腈（15 mL）内，减压浓缩除去溶剂，重复上述操作两次，最后一次剩余 10 mL 乙腈，加入 4 号分子筛（0.8 g）。将化合物 1-9（CASNo:104992-55-4，3.3 g，3.42 mmol）溶于干燥的乙腈内（15mL），然后减压浓缩除去溶剂，重复两次后，最后一次剩余 5 mL 乙腈。0ºC 下，将化合物 1-9 的乙腈溶液，缓慢滴加至化合物 1-8 的乙腈溶液中，得到的反应体系在室温下搅拌 0.5 小时，然后将 *N,N*-二甲基-*N'*-(3-硫代-3*H*-1,2,4-二噻唑-5-基)甲脒（DDTT，697 mg，3.42 mmol）加入到反应液中，搅拌 40 分钟后。过滤除去分子筛，滤液减压浓缩得到化合物 1-10（7.5 g）。m/z: $[M+H]^+$ 1499.3。

步骤 2：将化合物 1-10（3.7 g，2.35 mmol）溶解在二氯甲烷（35 mL）和水（0.7 mL）中，室温滴加 DCA 的二氯甲烷溶液（0.6 M，31 mL，18.8 mmol）。然后，反应体系室温搅拌 2 小时。滴加三乙基硅烷（20 mL）后，反应液室温搅拌 1 小时。滴加吡

啶（10 mL）后，反应液减压浓缩，残留物用 *prep*-HPLC 纯化得到化合物 1-11 （400 mg）为白色固体。m/z: $[M+H]^+$ 1196.2。

步骤 3&4：-40ºC 下，将氯磷酸二苯酯（DPCP，1 g，3.8 mmol）缓慢滴加到吡啶（5 mL）中，化合物 1-11（230 mg，0.19 mmol）溶解在无水二氯甲烷（5 mL）中，在-40ºC 下慢慢滴加到上述溶液中，然后在此温度下搅拌 30 分钟，得到的包含化合物 1-12 的反应液，将 3*H*-1,2-苯并二磺酚-3-酮（64 mg，0.38 mmol）直接加入到化合物 1-12 的反应液中，室温搅拌 1 小时，加入水（68 mg，3.8 mmol）搅拌 1 小时。反应液用乙酸乙酯稀释，然后用碳酸氢钠水溶液（2.7%，30 mL）洗涤，分离有机相，有机相浓缩得到化合物 1-13。将化合物 1-13 经 *prep*-HPLC（分离条件 2）分离得到三个异构体：1-13-p1（60 mg）为黄色固体，1-13-p2（30 mg）为白色固体，1-13-p3（40 mg）为白色固体。

步骤 5：向化合物 1-13-p1（80 mg，0.066 mmol）的乙腈（2mL）溶液中，加入叔丁胺（2 mL），反应体系在室温下搅拌 0.5 小时，减压浓缩除去溶剂，残留物溶于甲醇（4 mL）中，加入的盐酸甲醇溶液（2 M，4mL），反应液在 45ºC 下搅拌 1 小时，然后减压浓缩除去溶剂得化合物 1-14-p1（100 mg）为黄色固体。m/z: $[M+H]^+$ 1143.1。

步骤 6：向化合物 1-14-p1（100 mg）的甲醇（6 mL）溶液中加入氨水（6 mL），反应体系在 45ºC 下搅拌过夜，减压浓缩除去溶剂，残留液体经冷冻干燥后得化合物 1-15-p1（100 mg，粗品）为黄色固体。m/z: $[M+H]^+$ 935.2。

步骤 7：化合物 1-15-p1（45 mg）在干燥吡啶溶液（10mL）中，共沸干燥 3 次，然后，加入吡啶（2mL）溶解，氮气保护下，加入三乙胺（0.66 mL）和三乙胺三氟化氢（387 mg），所得反应液在 45ºC 下搅拌 3 小时。减压浓缩除去溶剂，残留物经 *prep*-HPLC（分离条件 3）纯化得到化合物 1-p1（0.34 mg，m/z: $[M+H]^+$ 706.8，HPLC-RT: 8.584 min）和 1-p2（0.30 mg， m/z: $[M+H]^+$ 706.8，HPLC-RT: 8.662 min），均为白色固体。

化合物 1-p3 的合成：

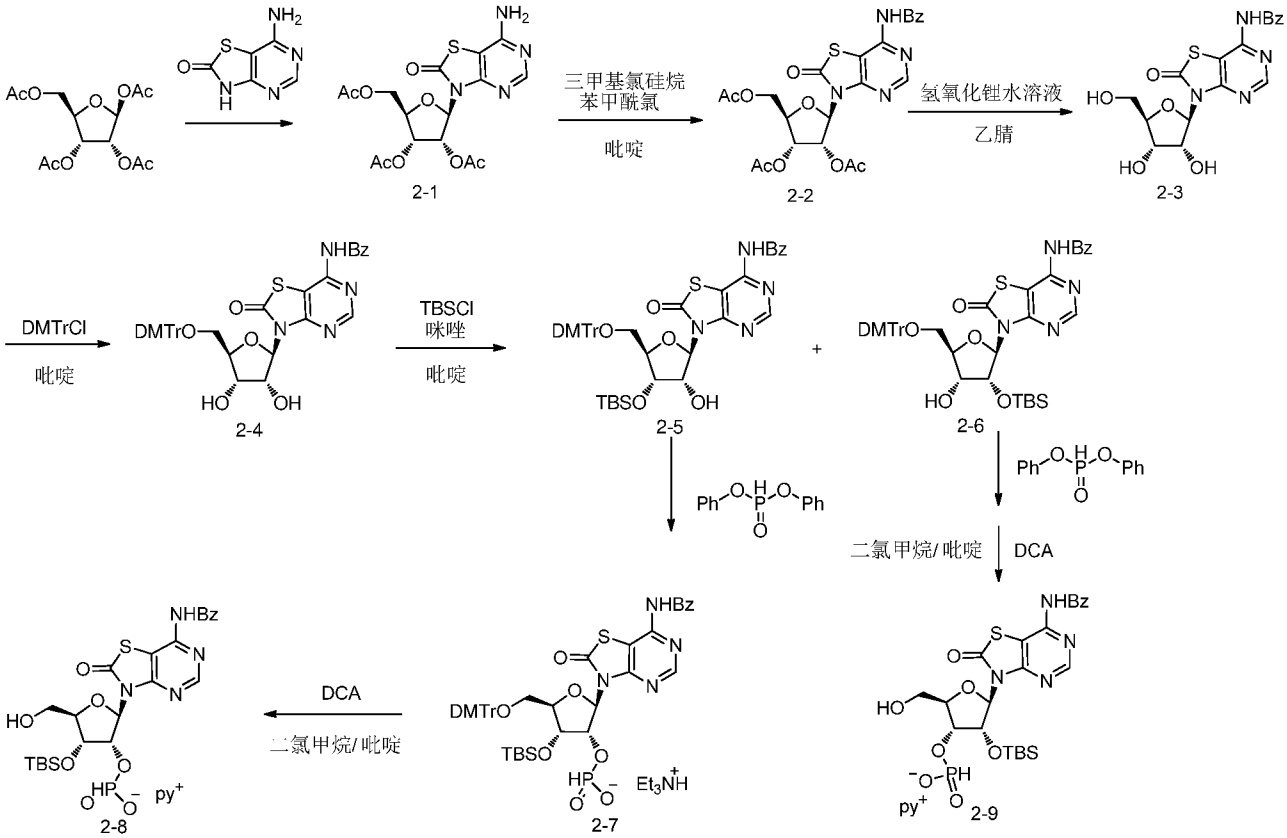
用同样的方法，向化合物 1-13-p2（50 mg，0.041 mmol）的乙腈（2.0 mL）溶液中，加入叔丁胺（2 mL），室温下，搅拌 0.5 小时，减压浓缩除去溶剂，残留物溶于甲醇（1 mL）中，加入的盐酸甲醇溶液（2mL，2M），反应液在 40ºC 下搅拌 4 小时，然后，减压浓缩除去溶剂，残留物溶于甲醇（1 mL）溶液中，加入氨水（1 mL），50ºC 下搅拌 16 小时，向反应液中鼓吹氮气，除去大部分氨，减压浓缩除去溶剂，残留液体冷冻干燥，得到的粗品溶于干燥吡啶（10mL）溶液中，共沸干燥 3 次，然后，加入吡啶（2mL）溶解，氮气保护下，加入三乙胺（0.66 mL）和三乙胺三氟化氢（0.36 mL），所得反应液在 50ºC 下搅拌 2 小时。减压浓缩除去溶剂，残留物经 *prep*-HPLC（分离条件 3）纯化得到化合物 1-p3（0.40 mg，m/z: $[M+H]^+$ 706.8，HPLC-RT: 9.789

min）为类白色固体。

化合物 1-p4 的合成:

利用化合物 1-p3 的合成方法，用化合物 1-13-p3（40 mg，0.033 mmol）反应得到化合物 1-p4（2.4 mg，m/z: $[M+H]^+$ 706.8，HPLC-RT: 9.960 min）为白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O): δ 8.37(s, 1H), 8.16(s,1 H), 7.97(s, 1H), 5.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 8.0, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.06 (m,1H); ^{31}P NMR (161 MHz, DMSO-d_6+D_2O): δ 58.47, 46.58。

实施例 3：中间体 2-8 和 2-9 的合成



步骤 1：氮气保护下，将 *N,O*-双三甲硅基乙酰胺（BSA，13.6 g，116 mmol）加到 7-氨基噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2(3*H*)-酮（合成方法参照 *J.* Med. Chem. 1990, 33, 407-415 化合物 28）（6.5g，38.7mmol）和四乙酰基核糖（11g，46.4mmol）的乙腈（120mL）溶液中，回流 1 小时。待反应液冷却至室温，把三氟甲磺酸三甲基硅酯（TMSOTf，17.2g，77.4mmol）加入到上述反应液中，继续回流搅拌 48 小时。待反应液冷却至室温，把饱和的碳酸氢钠水溶液缓慢加入到上述反应液中，乙酸乙酯（150mL×3）萃取，合并有机相并用水洗，分离有机相用无水硫酸钠干燥，过滤、浓缩，残留物用 Flash 柱层析（乙酸乙酯/石油醚= 3/4）纯化得中间体 2-1（4.3 g）为浅黄色固体。m/z: $[M+H]^+$ 427.0。

步骤 2：氮气保护，0ºC 下，把三甲基氯硅烷（0.07mL，0.58 mmol）加入到中间体 2-1（0.5g，1.17mmol）的吡啶（5mL）溶液中，搅拌 5 分钟后，把苯甲酰氯（0.32mL，2.81mmol）加入到上述反应液中，反应体系在室温下搅拌过夜。向反应液中加入水（50mL）淬灭反应，水相用乙酸乙酯（50mL×2）萃取，合并有机相并用水洗涤，分离有机相用无水硫酸钠干燥，过滤、浓缩，残留物用 Flash 柱层析（乙酸乙酯/石油醚=9/10）纯化得中间体 2-2（0.45g）为浅黄色固体。m/z:$[M+H]^+$ 634.8。

步骤 3：把氢氧化锂水溶液（47 mL，1M）加入到中间体 2-2（3 g，4.7 mmol）的乙腈（150 mL）溶液中，反应体系室温搅拌 15 分钟，然后用盐酸（2M）中和反应液至 pH=6，将反应液浓缩至总体积的 1/3，有固体析出，过滤，滤饼用水洗 3 次，真空干燥后得到中间体 2-3（1 g）为黄色固体。m/z:$[M+H]^+$405.0。

步骤 4：氮气保护下，把 DMTrCl（9.5 g，28.5 mmol）加入到中间体 2-3（7.6 g，18.8 mmol）的吡啶（95 mL）溶液中，反应体系室温下搅拌过夜。减压浓缩除溶剂后，残留物用 Flash 柱层析（甲醇/二氯甲烷=1/25）纯化得中间体 2-4（8.3 g）为类白色固体。m/z:$[M+H]^+$706.8。

步骤 5：氮气保护，0ºC 下，把 TBSCl（2.1 g，14 mmol）加入到中间体 2-4（8.3 g，11.7 mmol）和咪唑（2 g，29.3 mmol）的吡啶（60mL）溶液中，反应体系室温搅拌过夜。加入水（200mL）和饱和碳酸氢钠水溶液（100mL）淬灭反应，乙酸乙酯（200mL×2）萃取，合并有机相并用水洗，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤、浓缩，残留物用 Flash 柱层析（甲醇/二氯甲烷=1/50~1/20）纯化得到中间体 2-5（4 g，类白色固体，LCMS-RT (Thermo): 2.813 min）和 2-6（2g，类白色固体，LCMS-RT (Thermo): 2.763 min）。中间体 2-5：m/z:$[M+H]^+$821.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 11.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.05 - 8.03 (m, 2H), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 7H), 6.84 - 6.82 (m, 4H), 6.05 - 6.04 (m, 1H), 5.29 - 5.28 (m, 1H), 4.88 - 4.84 (m, 1H), 4.53 - 4.50 (m, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.35 - 3.27 (m, 1H), 3.08 - 3.04 (m, 1H), 0.82 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); 中间体 2-6：m/z:$[M+H]^+$821.1;^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 11.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.06 - 8.04 (m, 2H), 7.68 - 7.65 (m, 1H), 7.57 - 7.53(m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 7H), 6.85 - 6.82(m, 4H), 6.09 - 6.08 (m, 1H), 5.00 - 4.95 (m, 2H), 4.31 - 4.27 (m, 1H), 4.05 - 4.03 (m, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.23 - 3.16 (m, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。

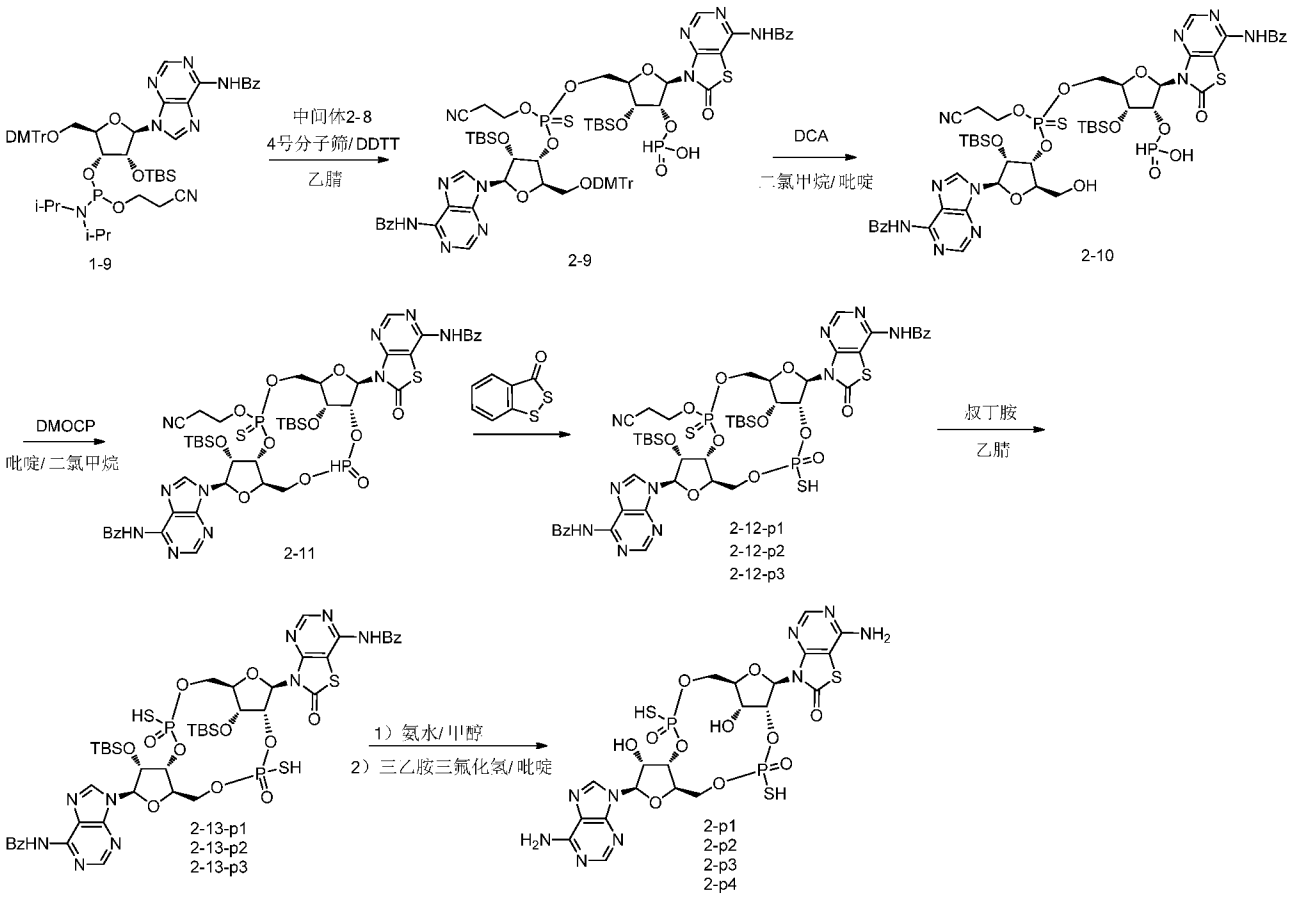
步骤 6：氮气保护，0ºC 下，把亚磷酸二苯酯（0.57g，1.43mmol）加入到中间体 2-5（0.5g，0.61mmol）的吡啶（5mL）溶液中，反应体系搅拌 1 小时后，加入三乙胺（0.6mL）和水（0.6mL），得到的混合物室温搅拌 5 分钟，用水（50mL）稀释，水相用二氯甲烷萃取（30mL×2），合并有机相并用水洗，分离有机相用无水硫酸钠干燥，过滤、浓缩，残留物用 Flash 柱层析（甲醇/二氯甲烷=1/10）纯化得中间体 2-7（0.6g，三乙胺盐）为类白

色固体。m/z: $[M+H]^+$884.5。

步骤 7：氮气保护，把 DCA 的二氯甲烷溶液（0.6 M，9.1 mL）加入到中间体 2-7（0.6g，0.61mmol）的二氯甲烷（10mL）和水（1mL）的混合溶液中。反应体系搅拌 0.5 小时后，加入吡啶（1mL），减压浓缩得中间体 2-8（粗品，吡啶盐）。m/z:$[M+H]^+$582.9。

化合物 2-9 的合成：利用中间体 2-8 的合成步骤，用中间体 2-6 反应得到中间体 2-9（吡啶盐）。m/z:$[M+H]^+$583.0。

实施例 4：化合物 2-p1，2-p2，2-p3 和 2-p4 的合成



步骤 1：中间体 2-8（0.68mmol）和 1-9（0.81g，0.82mmol）分别与乙腈（10mL）共沸浓缩，重复两次，再分别溶于乙腈（5mL）中，待用；氮气保护，0ºC 下，把中间体 1-9 的乙腈溶液缓慢加入到含有 4 号分子筛的化合物 2-8 的乙腈溶液中，得到的混合物搅拌 1 小时后，把 DDTT（0.16 g，0.79mmol）加入到上述反应体系中，继续搅拌 1 小时后，过滤除去分子筛，滤液减压浓缩得化合物 2-9（1 g）。m/z: $[M+H]^+$ 1501.5。

步骤 2：氮气保护下，把 DCA 的二氯甲烷溶液（0.6 M，2.93mL）加入到化合物 2-9（0.33g，0.22mmol）的二氯甲烷（3mL）和水（0.3mL）的混合溶液中。反应体系搅拌 0.5 小时后。加入吡啶（1mL），减压浓缩，残留物用 Flash 柱层析（乙腈/碳酸氢铵水溶液(10 mmol/L) =60%）纯化得化合物 2-10（0.25g，吡啶盐）为白色固体。m/z:$[M+H]^+$1199.6。

步骤 3&4：化合物 2-10（250 mg，0.21 mmol）和吡啶（1 mL）共沸浓缩，重复三次，然后再溶解在吡啶（2mL）和二氯甲烷（2mL）的混合溶剂中，将 5,5-二甲基-2-氯-1,3,2-二氧磷杂己内酰磷酸酯（DMOCP）（775 mg，4.2mmol）加入到上述反应体系中，混合物室温搅拌 10 分钟，得到包含有化合物 2-11 的反应液；将水（756 mg，42 mmol）和 3*H*-1,2-苯并二磺酚-3-酮（71 mg，0.42 mmol）直接加入到上述 2-11 的反应液中，室温搅拌 20 分钟，然后加入碳酸氢钠水溶液（2.7%，50 mL），水相用乙酸乙酯萃取，分离有机相并浓缩。残留物用 Flash 柱层析（乙腈/碳酸氢铵水溶液(10 mmol/L) =10-80%）纯化得到化合物 2-12-p1（30 mg，LCMS-RT(Thermo): 2.147 min），2-12-p2（35 mg，LCMS-RT(Thermo): 2.247 min），2-12-p3（50mg，LCMS- RT(Thermo): 2.327min）均为白色固体。

步骤 5：向化合物 2-12-p1（30 mg，0.01mmol）的乙腈（2mL）溶液中，加入叔丁胺（2mL），反应体系室温下搅拌 0.5 小时，直接浓缩得到化合物 2-13-p1（30 mg，粗品）。m/z: $[M+H]^+$ 1159.9。

步骤 6：向化合物 2-13-p1（30 mg，粗品）的甲醇（2mL）溶液中，加入氨水（2mL），反应体系在封管中 45ºC 搅拌过夜，然后将反应液直接减压浓缩，将残留物溶解在干燥吡啶（2mL）中，共沸干燥 3 次，然后加入吡啶（2mL）溶解，氮气保护下，将三乙胺（0.35 g，3.5 mmol）和三乙胺三氟化氢（0.28g，1.75 mmol）加入到上述反应体系中，得到的混合物在 45ºC 下搅拌 6 小时。减压浓缩除去溶剂，残留物用碳酸氢铵水溶液（1M）调节 pH=8 后直接通过 *prep*-HPLC（分离条件 3）纯化得到化合物 2-p1（二铵盐，2 mg，m/z: $[M+H]^+$ 723.8，HPLC-RT: 8.116 min）和 2-p2（二铵盐，2 mg，m/z: $[M+H]^+$ 723.8，HPLC-RT: 10.121 min）均为白色固体。

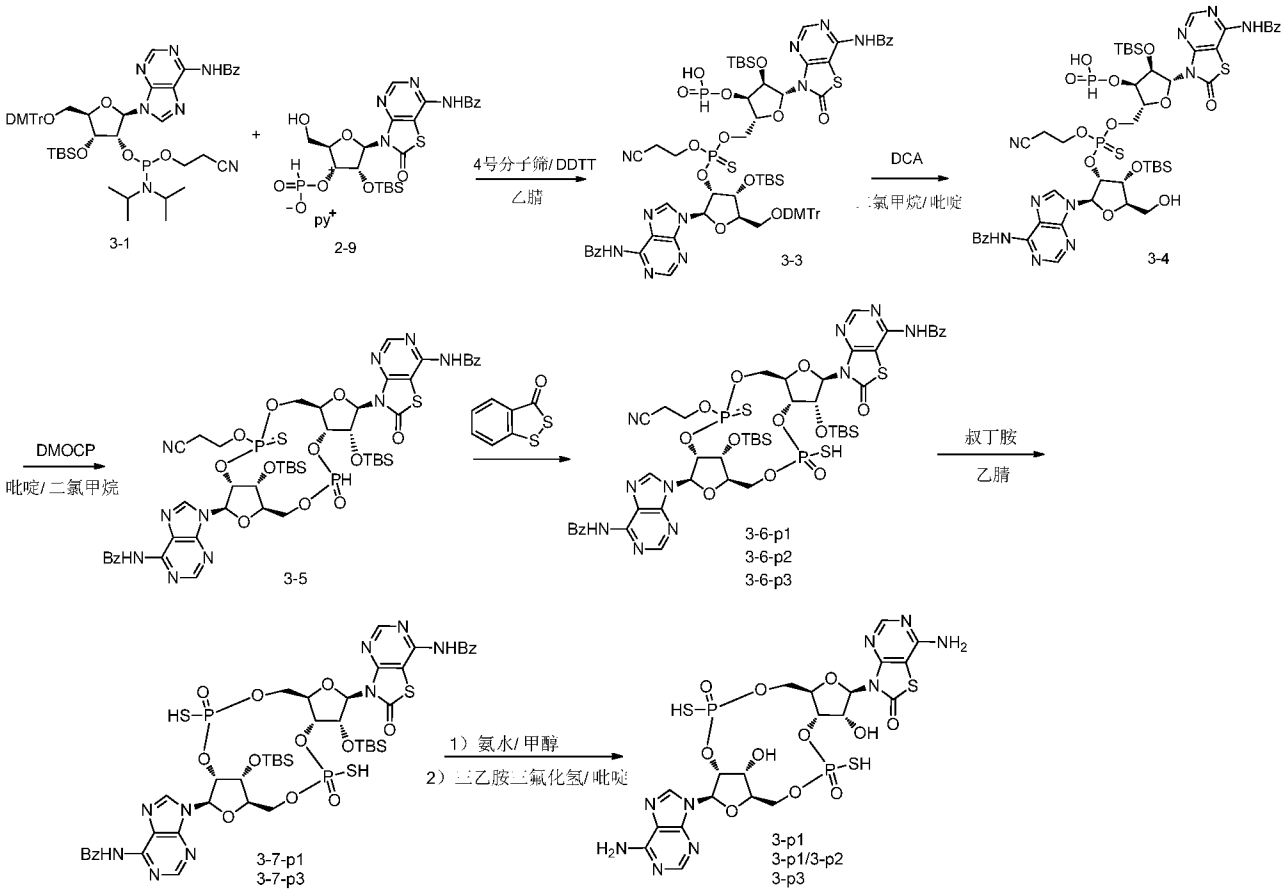
化合物 2-p3 的合成：

向化合物 2-12-p2（30 mg，0.01mmol）的乙腈（2mL）溶液中，加入叔丁胺（2mL），反应体系室温下搅拌 0.5 小时，直接浓缩得到化合物 2-13-p2。向化合物 2-13-p2 的甲醇（2mL）溶液中，加入氨水（2mL），反应体系在封管中 45ºC 搅拌过夜，然后将反应液直接减压浓缩，将残留物溶解在干燥吡啶（2mL）中，共沸干燥 3 次，然后加入吡啶（2mL）溶解，氮气保护下，将三乙胺（0.35 g，3.5 mmol）和三乙胺三氟化氢（0.28g，1.75 mmol）加入到上述反应体系中，得到的混合物在 45ºC 下搅拌 6 小时。减压浓缩除去溶剂，残留物用碳酸氢铵水溶液（1M）调节 pH=8 后经 *prep*-HPLC（分离条件 3）纯化得到化合物 2-p3（二铵盐，0.3 mg，m/z: $[M+H]^+$ 723.7，HPLC-RT: 10.121 min）为白色固体。

化合物 2-p4 的合成：

利用化合物 2-p3 的合成方法，用化合物 2-12-p3（17 mg，0.01 mmol）反应得到化合物 2-p4（二铵盐，0.4 mg，m/z: $[M+H]^+$ 723.7，HPLC-RT: 9.632 min）为白色固体。

实施例 5：化合物 3-p1，3-p1/3-p2 和 3-p3 的合成



步骤 1：化合物 3-1（CASNo.: 129451-95-8）（2.36g，2.4mmol）和中间体 2-9（1.05g，2mmol）分别与乙腈（10mL）共沸浓缩，重复两次，再分别溶于乙腈（5mL）中，待用；氮气保护，0ºC 下，把化合物 3-1 的乙腈溶液缓慢加入到含有 4 号分子筛的化合物 2-9 的乙腈溶液中，得到的混合物搅拌 1 小时后，把 DDTT（0.49g，2.4mmol）加入到上述反应体系中，继续搅拌 1 小时后，过滤除去分子筛，滤液减压浓缩得化合物 3-3（1.3g）。m/z: $[M+H]^+$ 1501.5。

步骤 2：氮气保护下，把 DCA 的二氯甲烷溶液（0.6 M，10mL）加入到化合物 3-3（1g，0.66mmol）的二氯甲烷（3mL）和水（0.3mL）的混合溶液中。反应体系搅拌 0.5 小时后。加入吡啶（3mL），减压浓缩，残留物用 Flash 柱层析（乙腈/碳酸氢铵水溶液(10 mmol/L) =60%）纯化得化合物 3-4（390mg，吡啶盐）为白色固体。m/z:$[M+H]^+$1199.6。

步骤 3&4：化合物 3-4（250 mg，0.21 mmol）和吡啶（1 mL）共沸浓缩，重复三次，然后溶解在吡啶（2mL）和二氯甲烷（2mL）的混合溶剂中，将 DMOCP（775 mg，4.2mmol）加入到上述反应体系中，混合物室温搅拌 10 分钟，得到包含有化合物 3-5 的反应；将水（756 mg，42 mmol）和 3*H*-1,2-苯并二磺酚-3-酮（71 mg，0.42 mmol）直接加入到上述 3-5 的反应液中，室温搅拌 20 分钟，然后加入碳酸氢钠水溶液（2.7%，50 mL），水相用乙酸乙酯萃取，分离有机相并浓缩。残留物用 Flash 柱层析（乙腈/碳酸氢铵水溶液(10 mmol/L) =10-80%）纯化得到化合物 3-6-p1（50 mg，LCMS-RT(Thermo): 2.143 min），3-

6-p2（15 mg，LCMS-RT(Thermo): 2.230 min），3-6-p3（18mg，LCMS- RT(Thermo): 2.320min）均为白色固体。

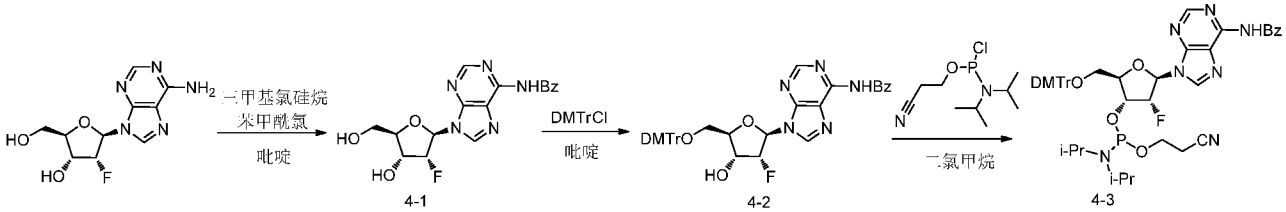
步骤 5：向化合物 3-6-p1（20 mg，0.02mmol）的乙腈（2mL）溶液中，加入叔丁胺（2mL），反应体系室在温下搅拌 0.5 小时，然后直接浓缩得到化合物 3-7-p1（25 mg，粗品）。m/z: $[M+H]^+$ 1159.9。

步骤 6：向化合物 3-7-p1（25 mg，粗品）的甲醇（2mL）溶液中，加入氨水（2mL），反应体系在封管中 45ºC 搅拌过夜，然后将反应液直接减压浓缩，将残留物溶解在干燥吡啶（2mL）中，共沸干燥 3 次，然后加入吡啶（2mL）溶解，氮气保护下，将三乙胺（0.35 g，3.5 mmol）和三乙胺三氟化氢（0.28g，1.75 mmol）加入到上述反应体系中，得到的混合物在 50ºC 下搅拌 6 小时。减压浓缩除去溶剂，残留物用碳酸氢铵水溶液（1M）调节 pH=8 后直接通过 *prep*-HPLC（分离条件 3）纯化得到化合物 3-p1（二铵盐，0.7 mg， m/z: $[M+H]^+$ 723.8， HPLC-RT: 9.726 min）和 3-p1/3-p2 混合物（二铵盐，1.1mg，m/z: $[M+H]^+$723.8，HPLC-RT: 9.726 min 和 11.161min）。

化合物 3-p3 的合成：

向化合物 3-6-p3（50 mg，0.04mmol）的乙腈（2mL）溶液中，加入叔丁胺（2mL），反应体系室温下搅拌 0.5 小时，直接浓缩得到化合物 3-7-p3。向化合物 3-7-p3 的甲醇（2mL）溶液中，加入氨水（2mL），反应体系在封管中 45ºC 搅拌过夜，然后将反应液直接减压浓缩，将残留物溶解在干燥吡啶（2mL）中，共沸干燥 3 次，然后加入吡啶（2mL）溶解，氮气保护下，将三乙胺（0.35 g，3.5 mmol）和三乙胺三氟化氢（0.28g，1.75 mmol）加入到上述反应体系中，得到的混合物在 45ºC 下搅拌 6 小时。减压浓缩除去溶剂，残留物用碳酸氢铵水溶液（1M）调节 pH=8 后经 *prep*-HPLC（分离条件 3）纯化得到化合物 3-p3（二铵盐，2.2 mg，m/z: $[M+H]^+$ 723.7，HPLC-RT: 11.76min）为白色固体。

实施例 6：中间体 4-3 的合成



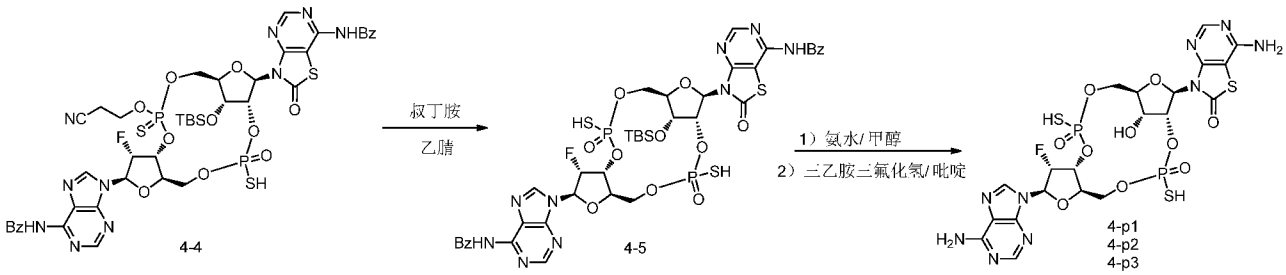
步骤 1：氮气保护，0ºC 下，把三甲基氯硅烷（23.5 g，216 mmol）加入到 2'-氟-2'-脱氧腺苷（CAS No.: 64183-27-3）（9.7 g，36.0 mmol）的吡啶（110 mL）溶液中，搅拌 2 小时后，加入苯甲酰氯（7.6 g，54 mmol），得到的混合物在室温下搅拌过夜。向反应液中加入水（40 mL）并搅拌 1 小时，再加入氨水（40 mL）再搅拌 2 小时。再加入水（500 mL），混合物用乙酸乙酯（500mL×2）萃取，合并有机相并用无水硫酸钠干燥，然后浓

缩至 1/5 体积，过滤，滤饼真空干燥得中间体 4-1（10 g）为白色固体。m/z:[M+H]$^+$ 374.0。

步骤 2：氮气保护下，把 DMTrCl（1.6 g，4.8 mmol）加入到中间体 4-1（1.2 g，3.2 mmol）的吡啶（15 mL）溶液中，室温搅拌过夜。向反应液中加入水（50mL），混合物用乙酸乙酯（40mL×3）萃取，合并有机相并用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物用 Flash 柱层析（2%甲醇/二氯甲烷）纯化得中间体 4-2（1.9 g）为淡黄色固体。m/z:[M+H]$^+$676.0。

步骤 3：氮气保护，0ºC 下，把 *N,N*-二异丙基乙胺（1.1 mL，6 mmol）和 2-氰乙基 *N,N*-二异丙基氯代亚磷酰胺（947 mg，4 mmol）加入到中间体 4-2（1.35 g，2 mmol）的二氯甲烷（10 mL）溶液中，得到的混合物在室温下搅拌 2 小时。向反应液中加入水（50mL）和饱和碳酸氢钠水溶液（20mL），混合物用乙酸乙酯（50mL×3）萃取，合并有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤、滤液减压浓缩，残留物用 Flash 柱层析（3%甲醇/二氯甲烷）纯化得中间体 4-3（1.2 g）为黄色固体。m/z: [M+H]$^+$ 876.1。

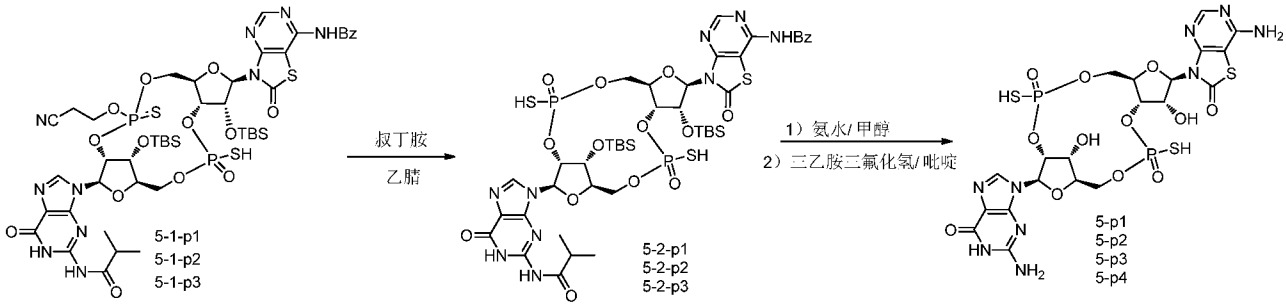
实施例 7：化合物 4-p1，4-p2 和 4-p3 的合成



步骤 1：向中间体 4-4（利用实施例 4 步骤 1~4 的合成方法，用中间体 4-3 和 2-8 为起始原料得到 4-4 为立体异构体混合物）（50 mg，0.05 mmol）的乙腈（2mL）溶液中，加入叔丁胺（2mL），得到的混合物在室温下搅拌 0.5 小时，减压浓缩，残留物用 Flash 柱层析（乙腈/碳酸氢铵水溶液(10 mmol/L) =10-80%）纯化得到化合物 4-5（15mg）为白色固体。m/z: [M+H]$^+$ 1047.8。

步骤 2：向化合物 4-5（30 mg，0.03mmol）的甲醇（2mL）溶液中加入氨水（2mL），反应液在封管中 45ºC 搅拌过夜，减压浓缩除去溶剂，残留物在干燥吡啶（2mL）溶液中共沸干燥 3 次，然后，加入吡啶（1 mL）溶解，氮气保护下，加入三乙胺（0.91 g，9 mmol）和三乙胺三氟化氢（0.58g，3.6 mmol），得到的混合物在 50ºC 下搅拌 6 小时。减压浓缩除去溶剂，残留物用氨水中和并调节 pH=8 后直接用 *prep*-HPLC（分离条件 3）纯化得到化合物 4-p1（二铵盐，0.76 mg，m/z: [M+H]$^+$ 725.8，HPLC-RT: 9.04min），4-p2（二铵盐，0.82 mg，m/z: [M+H]$^+$ 725.8，HPLC-RT: 10.45 min）和化合物 4-p3（二铵盐，0.97 mg，m/z: [M+H]$^+$ 725.8，HPLC-RT:10.35 min），均为白色固体。

实施例 8：化合物 5-p1，5-p2、5-p3 和 5-p4 的合成



步骤 1：向化合物 5-1-p1（利用实施例 4 步骤 1~4 的合成方法，用中间体 3-2 和 3'-TBDMS-IBU-RG 亚磷酰胺单体（CASNo: 1445905-51-0）为起始原料得到 5-1-p1、5-2-p2 和 5-3-p3，对应 LCMS- RT(Thermo)保留时间: 2.11min，2.14min，2.31min）（30 mg，0.03 mmol）的乙腈（2mL）溶液中，加入叔丁胺（2mL），得到的混合物在室温下搅拌 0.5 小时，减压浓缩得到化合物 5-2-p1（30mg，粗品）。m/z: $[M+H]^+$ 1141.6。

步骤 2：向化合物 5-2-p1（30 mg，粗品）的甲醇（2mL）溶液中加氨水（2mL），反应液在封管中 45°C 搅拌过夜，减压浓缩除去溶剂，残留物在干燥吡啶（2mL）溶液中共沸干燥 3 次，然后，加入吡啶（1 mL）溶解，氮气保护下，加入三乙胺（0.35 g，3.5 mmol）和三乙胺三氟化氢（0.28g，1.75 mmol），得到的混合物在 50°C 下搅拌 6 小时。减压浓缩除去溶剂，残留物用氨水中和并调节 pH=8 后直接用 *prep*-HPLC（分离条件 3）纯化得到化合物 5-p1（二铵盐，0.89 mg，m/z: $[M+H]^+$ 739.8，HPLC-RT: 6.495min）为白色固体。

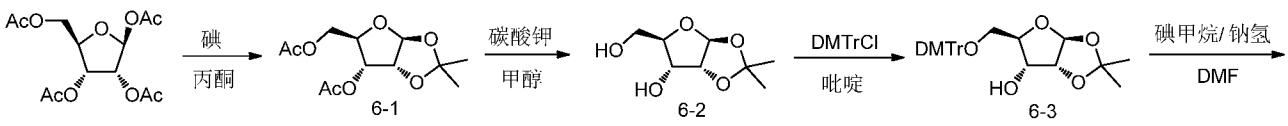
化合物 5-p2 和 5-p3 的合成：

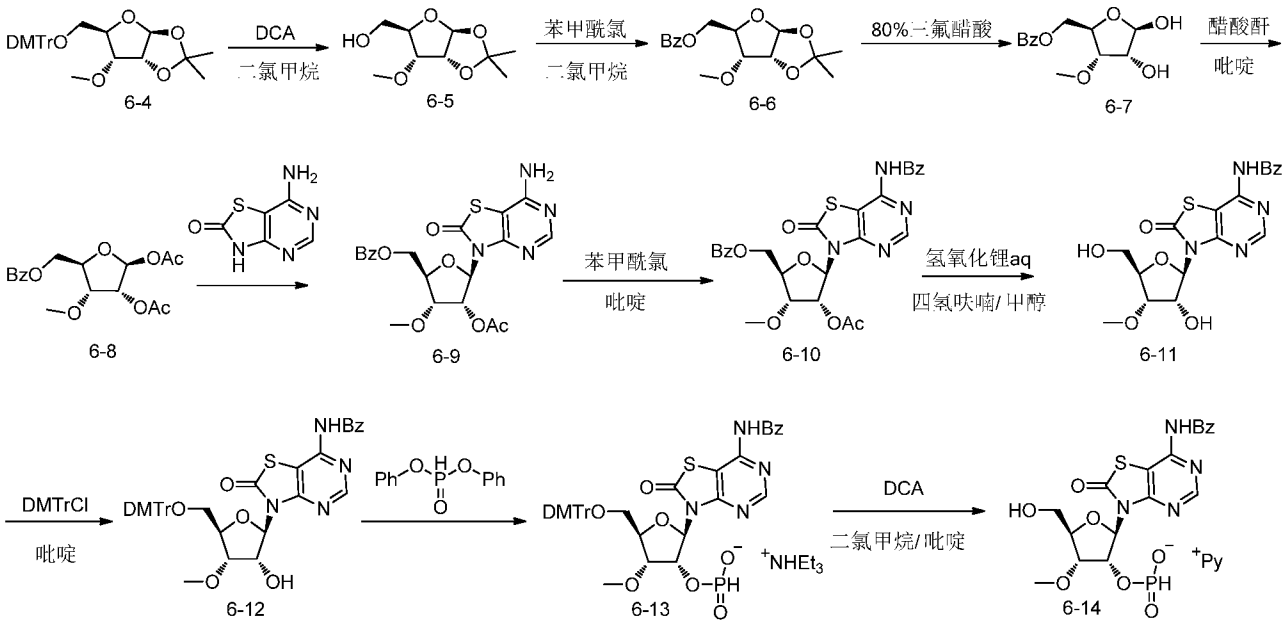
利用化合物 5-p1 的合成方法，用化合物 5-1-p2（76.5 mg，粗品）反应得到化合物 5-p2（二铵盐，13 mg，m/z: $[M+H]^+$ 739.8，HPLC-RT: 10.666 min，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O): δ 8.22 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.34-5.28 (m, 1H), 5.21-5.25 (m, 1H), 5.12-5.16 (m, 1H), 4.43-4.31 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 4.08-4.06 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.66 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.59-3.55 (m, 1H); ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6): δ 59.36, 57.52）和 5-p3（二铵盐，0.7 mg，m/z: $[M+H]^+$ 739.9，HPLC-RT: 10.663 min），均为白色固体。

化合物 5-p4 的合成：

利用化合物 5-p1 的合成方法，用化合物 5-1-p3（100 mg，粗品）反应得到化合物 5-p4（二铵盐，1.41 mg，m/z: $[M+H]^+$ 739.9，HPLC-RT: 11.973 min）为白色固体。

实施例 9：中间体 6-14 的合成





步骤 1：将四乙酰核糖（150 g，472 mmol）溶于丙酮（1L）中，0ºC 下缓慢加入碘（11.9g，47.2 mmol），加毕，反应体系在室温下搅拌 12 小时。向反应液中加入饱和的亚硫酸氢钠水溶液，除去过量的碘后，用乙酸乙酯（500mL×3）萃取，合并有机相并用饱和食盐水洗涤，分离有机相并用无水硫酸钠干燥，滤液减压浓缩，残留物经 Flash 柱层析（0-60%乙酸乙酯/石油醚）纯化得中间体 6-1（100g）为黄色油状物。m/z: $[M+H]^+$275.0。

步骤 2：中间体 6-1（100g，365 mmol）悬浮于甲醇（100 mL）中，加入碳酸钾（150 g，1.09 mol），反应体系室温搅拌 12 小时，过滤，滤液减压浓缩，残留物经 Flash 柱层析（0-10%甲醇/二氯甲烷）纯化得中间体 6-2（60.3 g）为白色固体。m/z: $[M+H]^+$ 191.0。

步骤 3：氮气保护，0ºC 下，把 DMTrCl（128 g，379mmol）分批加入到中间体 6-2（60 g，316mmol）干燥的吡啶（300mL）溶液中，反应体系室温搅拌 12 小时后，向其中加入水（100mL）淬灭反应，减压浓缩除去溶剂，残留物经 Flash 柱层析（0-50%石油醚/乙酸乙酯）纯化得到中间体 6-3（150.3g）为白色固体。

步骤 4：氮气保护，0ºC 下，把钠氢（18.3 g，458 mmol，60%）加入到中间体 6-3（150 g，305 mmol）的 DMF（500 mL）溶液中，反应体系在 0ºC 下搅拌 0.5 小时。然后将碘甲烷（56.3g，396mmol）加入到上述反应体系中，室温搅拌 3 小时，然后 0ºC 下缓慢加水（100 mL）和乙酸乙酯（300×3 mL）稀释，有机相用饱和食盐水（50 mL×2）洗涤，分离有机相并用无水硫酸钠干燥，有机相减压浓缩得到中间体 6-4（150g）为白色固体。m/z：$[M+H]^+$507.1。

步骤 5：0ºC 下，把 DCA（344 g，2.67 mol）加入到中间体 6-4（150 g，296 mmol）的二氯甲烷（500 mL）溶液中，反应体系在 0ºC 下搅拌 3 小时。然后反应液用饱和碳酸钠水溶液淬灭，水相用二氯甲烷（300 mL×3）萃取，合并有机相用饱和食盐水（150 mL×2）

洗涤，分离有机相并用无水硫酸钠干燥，有机相减压浓缩，残留物经 Flash 柱层析（0-10%甲醇/二氯甲烷）纯化得中间体 6-5（50.2g）为白色固体。m/z：$[M+H]^+$ 205.0。

步骤 6：0ºC 下，把苯甲酰氯（41.2 g，294 mmol）加入到中间体 6-5（50 g，245mmol）的二氯甲烷（500 mL）溶液中，反应体系在室温下搅拌 12 小时。然后加水淬灭反应，水相用二氯甲烷（150 mL×3）萃取，合并有机相用饱和食盐水（150 mL×2）洗涤，分离有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤、减压浓缩，残留物经 Flash 柱层析（0-70%石油醚/乙酸乙酯）纯化得中间体 6-6（65.3g）为黄色固体。m/z：$[M+H]^+$ 309.0。

步骤 7：0ºC 下，把中间体 6-6（65 g，211mmol）溶于三氟醋酸水溶液（150mL，80%）中，反应体系在室温下搅拌 5 小时。减压浓缩除去大部分溶剂，然后反应液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，水相用二氯甲烷（100 mL×3）萃取，有机相用饱和盐水（150 mL×2）洗涤，分离有机相并用无水硫酸钠干燥，有机相减压浓缩得中间体 6-7（50.2g）为类白色固体。

步骤 8：向中间体 6-7（50 g，187mmol）的吡啶（150mL）溶液中缓慢加入醋酸酐（114g，1.11mol），反应体系在室温下搅拌 12 小时。减压浓缩除去大部分溶剂，然后反应液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，水相用乙酸乙酯（100 mL×3）萃取，合并有机相用饱和食盐水（100 mL×2）洗涤，分离有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤、有机相减压浓缩，残留物经 Flash 柱层析（0-70%石油醚/乙酸乙酯）纯化得中间体 6-8（60.2g）为类白色固体。

步骤 9：氮气保护下，将 BSA（13.6 g，116mmol）加到 7-氨基噻唑并[4,5-d]嘧啶-2(3*H*)-酮（6.5g，38.7mmol）和中间体 6-8（16.3g，46.4mmol）的乙腈（120mL）溶液中，反应体系回流搅拌 1 小时。待反应液降至室温，把 TMSOTf（17.2g，77.4mmol）加入到上述反应液中，继续回流搅拌 72 小时。待反应液降至室温，把碳酸氢钠水溶液缓慢加入到上述反应液中，水相用乙酸乙酯（150mL×3）萃取，合并有机相并用水洗，分离有机相用无水硫酸钠干燥，过滤、浓缩，残留物用 Flash 柱层析（乙酸乙酯/石油醚= 3/4）纯化得中间体 6-9（5g）为浅黄色固体。m/z: [M+H]+ 461.0。

步骤 10：0ºC 下，将苯甲酰氯（5.3g，38mmol）加入到中间体 6-9（5g，10.9mmol）的吡啶（5mL）溶液中，反应体系在室温下搅拌过夜。向反应液中加入水（50mL）淬灭反应，水相用乙酸乙酯（150mL×3）萃取，合并有机相并用水洗涤，分离有机相用无水硫酸钠干燥，过滤、浓缩，残留物用 Flash 柱层析（乙酸乙酯/石油醚= 1/1）纯化得中间体 6-10（6.8g）为浅黄色固体。m/z:$[M+H]^+$ 669.1。

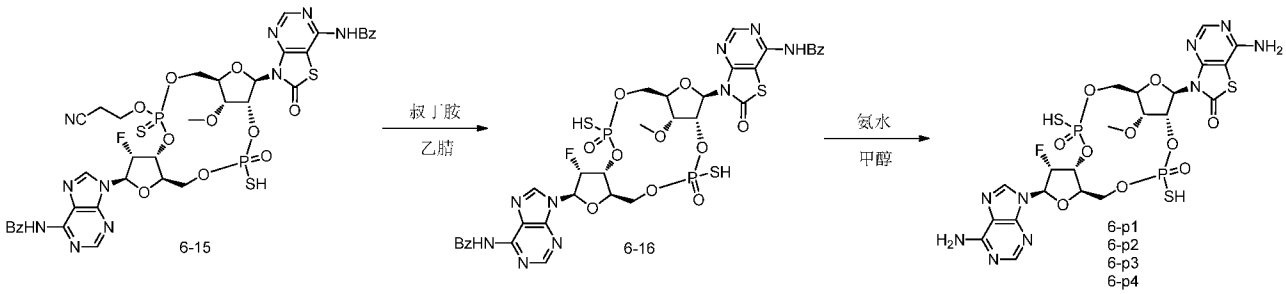
步骤 11：0ºC 下，把氢氧化锂水溶液（36 mL，1M）加入到中间体 6-10（6.8 g，10.1 mmol）的四氢呋喃/甲醇（60/20 mL）混合溶液中，反应体系 0ºC 下搅拌 2 小时，然后用醋酸中和反应液至 pH=6，将反应液浓缩至总体积的 1/3，有固体析出，过滤，滤饼用水洗 3 次，真空干燥后得到中间体 6-11（3.8 g）为黄色固体。m/z:$[M+H]^+$419.0。

步骤 12：氮气保护下，把 DMTrCl（3.6 g，10.9 mmol）加入到中间体 6-11（3.8 g，9.09 mmol）的吡啶（60 mL）溶液中，反应体系室温下搅拌过夜。减压浓缩除去溶剂后，残留物用 Flash 柱层析（石油醚/乙酸乙酯=1/1）纯化得中间体 6-12（6 g）为淡黄色固体。

步骤 13：亚磷酸二苯酯（4.9g，20.8mmol）加入到中间体 6-12（5g，6.94mmol）的吡啶（5mL）溶液中，反应液室温搅拌 1 小时后，加入三乙胺（2mL）和水（2mL），反应液室温搅拌 5 分钟，用水（50mL）稀释，用二氯甲烷萃取（60mL×3），合并有机相用碳酸氢钠水溶液（5%）洗涤，分离有机相用无水硫酸钠干燥，过滤、浓缩，残留物用 Flash 柱层析（甲醇/二氯甲烷=1/10）纯化得中间体 6-13（5.1g，三乙胺盐）为类白色固体。m/z: $[M+H]^+$886.3。

步骤 14：0ºC 下，把 DCA 的二氯甲烷溶液（0.6 M，50 mL）加入到中间体 6-13（3 g，3.39 mmol）的二氯甲烷（20 mL）溶液中，室温搅拌 1 小时后，再向反应液中加入三乙基硅烷（1mL）和吡啶（3 mL），得到的混合物在室温下继续搅拌 10 分钟后，减压浓缩除去溶剂得到中间体 6-14（2.5g，吡啶盐）。

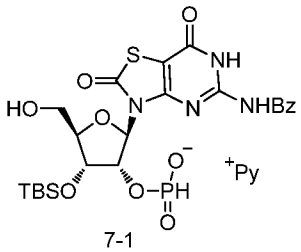
实施例 10：化合物 6-p1，6-p2、6-p3 和 6-p4 的合成



步骤 1：向化合物 6-15（利用实施例 4 步骤 1~4 的合成方法，用中间体 6-14 和 4-3 为起始原料得到 6-15，为立体异构体混合物）（50 mg，0.05mmol）的乙腈（2mL）溶液中，加入叔丁胺（2mL），得到的混合物在室温下搅拌 0.5 小时，减压浓缩得到化合物 6-16（40mg）。m/z: $[M+H]^+$ 948.0。

步骤 2：向化合物 6-16（40 mg，粗品）的甲醇（1mL）溶液中加入氨水（1mL），在封管中 50ºC 搅拌 5 小时，反应液冷却至室温后用醋酸淬灭反应，直接冻干，残留物用 *prep*-HPLC（分离条件 4）纯化得到化合物 6-p1（二铵盐，3.6 mg，m/z: $[M+H]^+$ 740.0，HPLC-RT: 10.814min），6-p2（二铵盐，3.2 mg，m/z: $[M+H]^+$ 740.0，HPLC-RT: 11.380 min），6-p3（二铵盐，3.9 mg，m/z: $[M+H]^+$ 740.0; HPLC-RT: 10.370 min; ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O): δ 8.36 (s, 2H), 8.12(s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.39 (d, J = 51.6 Hz, 1H),4.93-5.02 (m, 1H), 4.36-4.48 (m, 3H), 3.84-4.03(m, 4H),3.51 (s, 3 H); ^{31}P NMR (162 MHz, D_2O): δ 56.49, 51.13; ^{19}F NMR (162 MHz, D_2O): δ -202.92.）和 6-p4（二铵盐，2.3 mg，m/z: $[M+H]^+$ 740.0，HPLC-RT:11.650 min），均为白色固体。

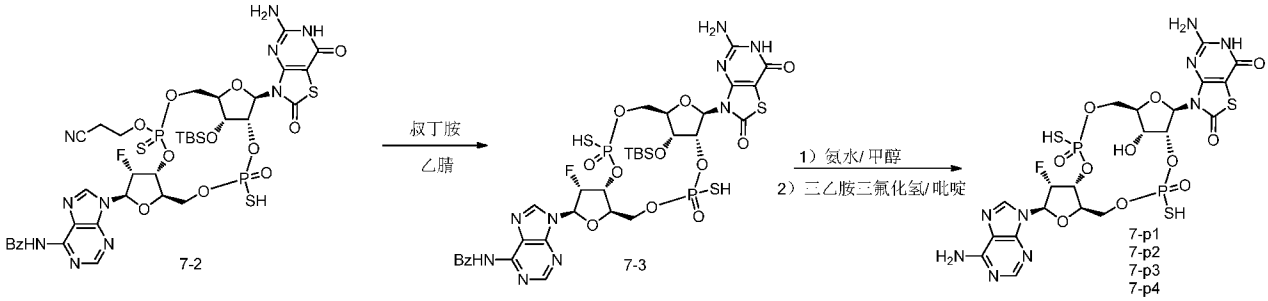
实施例 11：中间体 7-1 的合成



7-1

利用实施例 3 中间体 2-8 的合成方法，用四乙酰核糖和 5-氨基噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7(3*H*, 6*H*)-二酮（合成方法参照 *J*. Med. Chem. 1990, 33, 407-415 化合物 4）反应得到中间体 7-1 为黄色固体。m/z: $[M+H]^+$ 599.1。

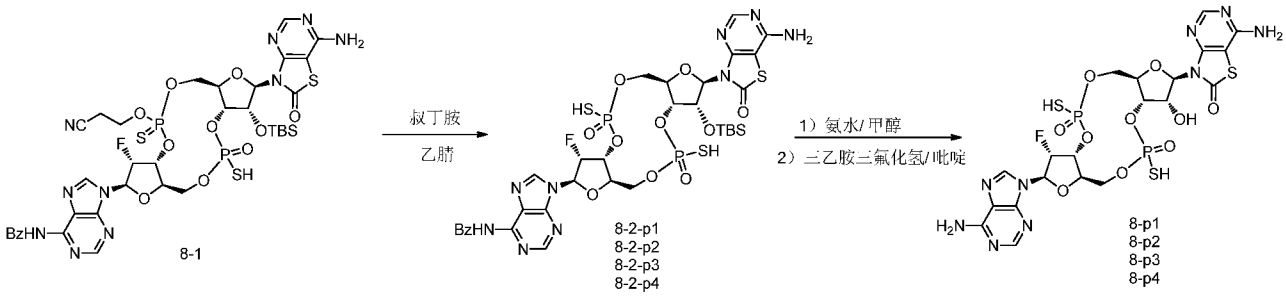
实施例 12：化合物 7-p1，7-p2、7-p3 和 7-p4 的合成



步骤 1：向化合物 7-2（利用实施例 4 步骤 1~4 的合成方法，用中间体 7-1 和 4-3 为起始原料得到 7-2，为立体异构体混合物）（330 mg，0.3mmol）的乙腈（2mL）溶液中，加入叔丁胺（2mL），得到的混合物在室温下搅拌 1 小时，减压浓缩，残留物用 Flash 柱层析（乙腈/碳酸氢铵水溶液(10 mmol/L) =0~60%）纯化得到化合物 7-3（100mg）为白色固体。m/z: $[M+H]^+$ 1063.8。

步骤 2：向化合物 7-3（100 mg，94μmol）的甲醇（2mL）溶液中加入氨水（2mL），反应液在封管中 55ºC 搅拌 5 小时，减压浓缩除去溶剂，残留物在干燥吡啶（2mL）溶液中共沸干燥 3 次，然后，加入吡啶（1 mL）溶解，氮气保护下，加入三乙胺（1mL）和三乙胺三氟化氢（0.5mL），得到的混合物在 50ºC 下搅拌 3 小时。减压浓缩除去溶剂，残留物用氨水调节 pH 至中性后直接用 *prep*-HPLC（分离条件 5）纯化得到化合物 7-p1（二铵盐，1.29 mg，m/z: $[M+H]^+$ 741.3，HPLC-RT: 9.058min），7-p2（二铵盐，4.41 mg，m/z: $[M+H]^+$ 741.3，HPLC-RT: 9.590 min），7-p3（二铵盐，2.3 mg，m/z: $[M+H]^+$ 741.3，HPLC-RT: 10.438 min）和化合物 7-p4（二铵盐，24 mg，m/z: $[M+H]^+$ 741.7，HPLC-RT:10.929 min），均为白色固体。

实施例 13：化合物 8-p1，8-p2、8-p3 和 8-p4 的合成



步骤 1：向化合物 8-1（利用实施例 4 步骤 1~4 的合成方法，用中间体 2-9 和 4-3 为起始原料得到 8-1，为立体异构体混合物）（618 mg，0.61 mmol）的乙腈（3 mL）溶液中，加入叔丁胺（3 mL），得到的混合物在室温下搅拌 1 小时，减压浓缩，残留物用 Flash 柱层析（乙腈/碳酸氢铵水溶液(10 mmol/L)=10~80%）纯化得到化合物 8-2-p1（67 mg）、8-2-p2（40mg）、8-2-p3（40mg）、8-2-p4（87mg），均为白色固体。m/z: $[M+H]^+$ 1047.7。

步骤 2：向化合物 8-2-p1（50 mg，52μmol）的甲醇（1mL）溶液中加入氨水（1mL），反应液在封管中 50ºC 搅拌 4 小时，减压浓缩除去溶剂，残留物在干燥吡啶（1mL）溶液中共沸干燥 3 次，然后，加入吡啶（1 mL）溶解，氮气保护下，加入三乙胺（1mL）和三乙胺三氟化氢（0.5mL），得到的混合物在 55ºC 下搅拌 4 小时。减压浓缩除去溶剂，残留物用氨水调节 pH 至中性后直接用 *prep*-HPLC（分离条件 5）纯化得到化合物 8-p1（二铵盐，7 mg，m/z: $[M+H]^+$ 725.5，HPLC-RT: 11.702min）为白色固体。

化合物 8-p2 的合成：

利用化合物 8-p1 的合成方法，用化合物 8-2-p2（40 mg，0.04mmol）反应得到化合物 8-p2（二铵盐，1.98 mg，m/z: $[M+H]^+$ 725.6，HPLC-RT: 10.602 min）为白色固体。

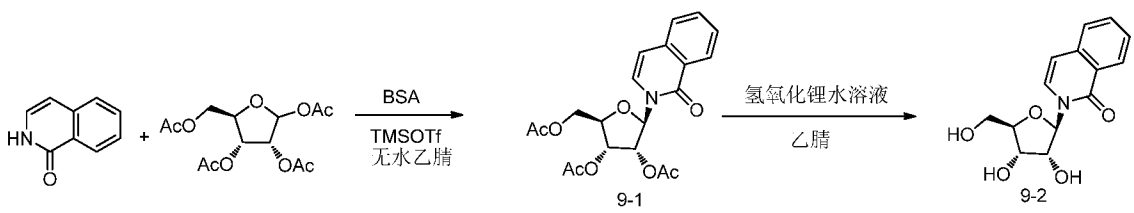
化合物 8-p3 的合成：

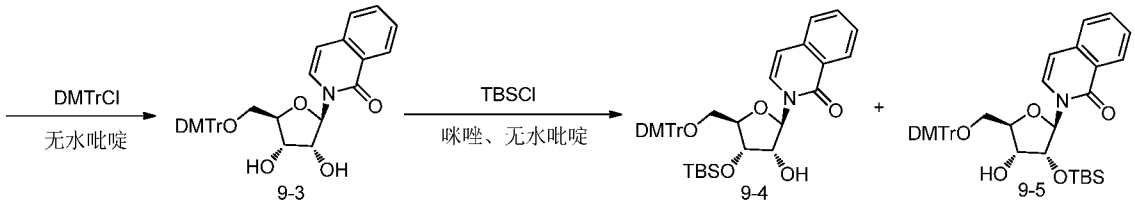
利用化合物 8-p1 的合成方法，用化合物 8-2-p3（40 mg，0.04mmol）反应得到化合物 8-p3（二铵盐，1.1 mg，m/z: $[M+H]^+$ 726.1，HPLC-RT: 10.556 min）为白色固体。

化合物 8-p4 的合成：

利用化合物 8-p1 的合成方法，用化合物 8-2-p4（80 mg，0.08mmol）反应得到化合物 8-p4（二铵盐，7.5 mg，m/z: $[M+H]^+$ 725.6，HPLC-RT: 12.102 min）为白色固体。

实施例 14：中间体 9-4 和 9-5 的合成





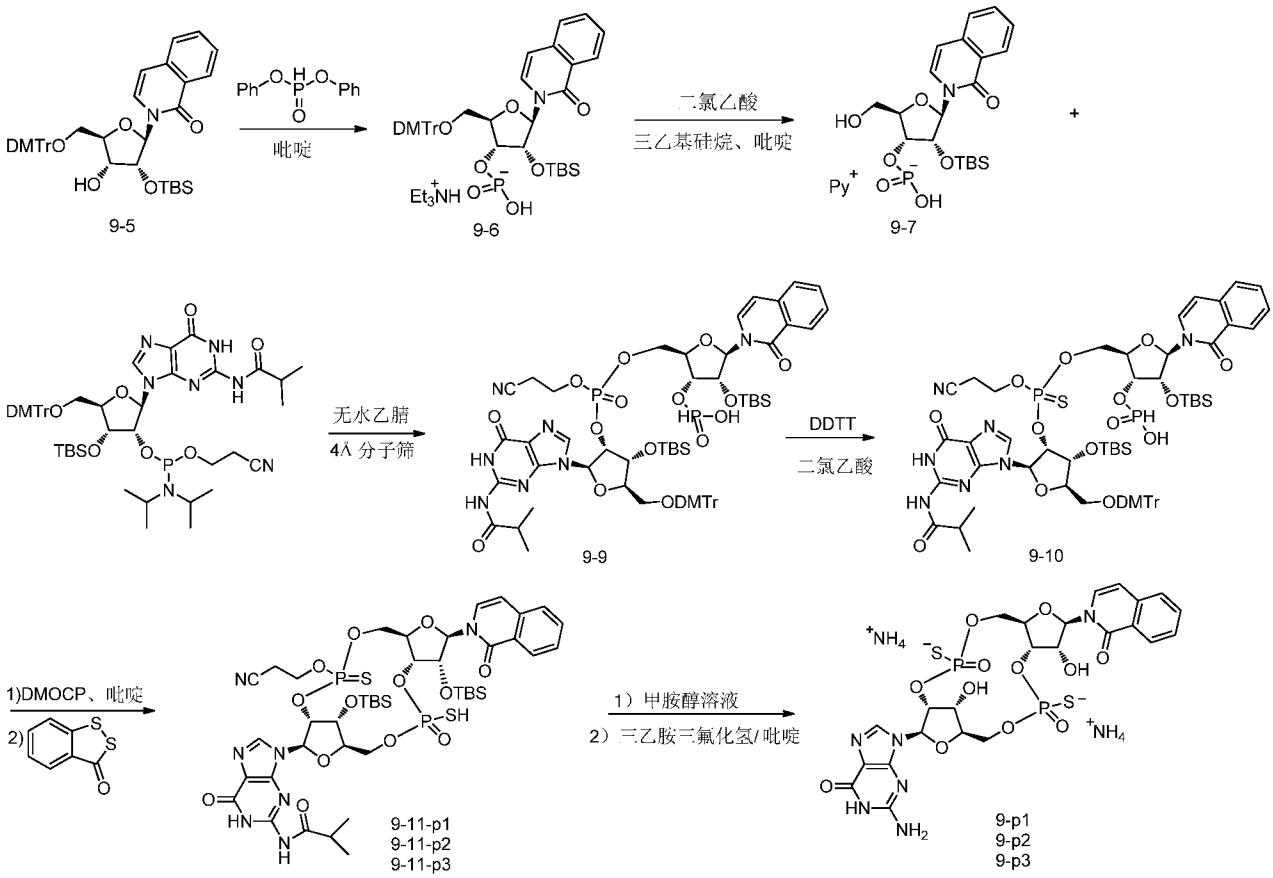
步骤 1：氮气保护下，将 1-羟基异喹啉（25 g，172 mmol），四乙酰基核糖（137 g，431 mmol）和 BSA（105g，517 mmol）加入到无水乙腈（200mL）溶液中，回流 1 小时。待反应液降至室温，把 TMSOTf（62 mL，344mmol）加入到上述反应液中，继续回流搅拌 5 小时。待反应液降至 0ºC，把饱和的碳酸氢钠水溶液缓慢加入到上述反应液中，调节 pH 到 7 左右，水相用乙酸乙酯（150mL×3）萃取，合并有机相并用水洗，分离有机相用无水硫酸钠干燥，过滤、浓缩，残留物用 Flash 柱层析（石油醚/乙酸乙酯= 2/1）纯化得中间体 9-1（41.1g）为橘黄色油状物。m/z: $[M+H]^+$404.0。

步骤 2：0ºC 下，把氢氧化锂水溶液（510 mL，1M）加入到中间体 9-1（41.1 g，102 mmol）的乙腈（300 mL）溶液中，反应体系室温搅拌 1.5 小时。有大量白色固体析出，过滤，滤饼用水洗 3 次，真空干燥后得到中间体 9-2（18.5 g）为白色固体。m/z:$[M+H]^+$278.0。

步骤 3：氮气保护下，中间体 9-2（17.5 g, 63.1 mmol）与吡啶共沸干燥 3 次，然后溶解在无水吡啶中（100 mL）。0ºC 下，把 DMTrCl 的吡啶（22.5 g，66.3 mmol，50 mL）溶液加入到上述溶液中，且在该温度下搅拌 3 小时。加水（50 mL）淬灭反应，乙酸乙酯萃取（100mL×2），合并有机相并减压浓缩，残留物用 Flash 柱层析（石油醚/乙酸乙酯=1/1）纯化得中间体 9-3（32.6 g）为类白色固体。m/z:$[M+Na]^+$ 602.0。

步骤 4：氮气保护下，化合物 9-3（12 g，20.7 mmol）和咪唑（4.9 g，72.5 mmol）与吡啶共沸干燥 3 次，然后溶解在无水吡啶（50 mL）中。0ºC 下，把 TBSCl（3.4 g，22.8 mmol）加入到上述溶液中，反应体系室温搅拌过夜。加入水（50mL），乙酸乙酯（100mL×2）萃取，合并有机相并用水洗，无水硫酸钠干燥，过滤、浓缩，残留物用 Flash 柱层析（石油醚/乙酸乙酯=10/1~6/1）纯化得到化合物 9-4（4.3 g，类白色固体，极性小）和 9-5（3.5g，类白色固体，极性大）。9-4：m/z:$[M+Na]^+$716.0;^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.36 - 7.32 (m, 6H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 6.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.26 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 4.14-4.20(m, 1H), 4.05 - 4.00 (m, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.37-3.35 (m, 1H), 0.82 (m, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.01 (s, 3H);9-5：m/z:$[M+Na]^+$716.0;^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.66 - 7.64 (m, 1H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.43 (m, 2H), 7.35 - 7.25 (m, 7H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 6.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.26 (m, 1H), 4.05-4.00(m, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.46-3.44 (m, 1H), 3.22-3.18 (m, 1H), 0.78 (m, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.01 (s, 3H)。

实施例 15：化合物 9-p1，9-p2 和 9-p3 的合成



步骤 1：氮气保护，0ºC 下，把亚磷酸二苯酯（3.1 g，13.4 mmol）加入到化合物 9-5（3.1 g，4.47 mmol）的吡啶（20mL）溶液中，反应体系搅拌 0.5 小时后，加入三乙胺（3mL）和水（3mL），得到的混合物室温搅拌 5 分钟，用水（50mL）稀释，用异丙醇/氯仿萃取（30mL×2），合并有机相用水洗，分离有机相用无水硫酸钠干燥，过滤、浓缩，残留物用 Flash 柱层析（二氯甲烷/甲醇/三乙胺=100/5/1）纯化得化合物 9-6（4.5g，三乙胺盐）为类白色固体。m/z: $[M-H]^-$756.0。

步骤 2：室温下，把 DCA 的二氯甲烷溶液（0.6 M，46.5 mL）加入到化合物 9-6（3 g，3.49 mmol）的二氯甲烷（28 mL）和水（1 mL）的混合溶液中，室温搅拌 30 分钟后，再向反应液中加入三乙基硅烷（28 mL）继续搅拌 1 小时，反应液颜色由棕色变为无色，然后再加入吡啶（28 mL），减压浓缩除去溶剂得到化合物 9-7（3g，吡啶盐，粗品）。m/z: $[M+H]^+$ 445.0。

步骤 3&4：将化合物 9-7（3g，粗品）溶于干燥的乙腈（15 mL）内，减压浓缩，该操作重复三次后加入乙腈（50 mL）溶解，再加入 4A 分子筛（1 g）。将 3’-TBDMS-ibu-rG 亚磷酰胺单体（CASNo.: 1445905-51-0，3.4 g，3.49 mmol）溶于干燥的乙腈（15mL）中，减压浓缩，该操作重复三次后加入乙腈（20 mL）溶解，再加入 4A 分子筛（2 g）。0ºC 下，将 3’-TBDMS-ibu-rG 亚磷酰胺单体的乙腈溶液，缓慢滴加至化合物 9-7 的乙腈溶

液中，得到的混合物在室温下搅拌 0.5 小时后，将 DDTT（0.72 g，3.49 mmol）加入到上述反应液中，室温搅拌 3 小时后过滤，滤除分子筛，再向其反应混合物中加入水（1 mL），然后缓慢滴加 DCA（3.6 g，27.9 mmol），得到的混合物室温搅拌 2 小时。向其反应体系中滴加三乙基硅烷（28 mL），继续搅拌 1 小时，加入吡啶（28 mL）后，反应液减压浓缩，残留物用 Flash 柱层析（乙腈/碳酸氢铵水溶液(10 mmol/L) =50%）纯化得到化合物 9-10（680 mg）为白色固体。m/z: $[M+H]^+$ 1053.9。

步骤 5：将 DMOCP（0.7g，3.8 mmol）一次性加入到化合物 9-10（200 mg，0.19 mmol）的无水吡啶（8 mL）溶液中，反应混合物室温下搅拌 0.5 小时。将 3*H*-1,2-苯并二磺酚-3-酮（38 mg，0.23 mmol）直接加入到上述反应液中，室温搅拌 0.5 小时，加入碳酸氢钠水溶液（2.7%）淬灭反应。反应混合物用乙酸乙酯（50 mL×2）萃取，合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物用 *prep*-HPLC（分离条件 5）纯化得到化合物 9-11-p1（13.5 mg，LCMS-RT (Thermo): 2.023 min），9-11-p2（30.2 mg，LCMS-RT (Thermo): 2.157 min）和 9-11-p3（38.0 mg，LCMS-RT (Thermo): 2.300 min）均为白色固体。m/z: $[M+H]^+$ 1067.9。

步骤 6：将化合物 9-11-p1（10 mg，0.094 mmol）溶于甲胺醇溶液（1 mL，30%）中，室温搅拌 1 小时后直接减压浓缩，残留物溶于吡啶（0.5mL）中，加入三乙胺（0.5 mL）和三乙胺三氟化氢（0.25 mL），反应体系在 50ºC 下搅拌 5 小时后减压浓缩，残留物用甲醇稀释，缓慢滴加浓氨水调 pH 至 8~9。所得混合物经 *prep*-HPLC（分离条件 5）纯化得到化合物 9-p1（4.07 mg, HPLC-RT: 11.311 min;m/z: $[M+H]^+$ 716.8;^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.26 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.51-6.47 (m, 2H), 6.22 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.90-5.82 (m, 2H), 5.52-5.51 (m, 1H), 5.08-5.06 (m, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 4.88-4.86 (m, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 4.57-4.55 (m, 1H), 4.40-4.36 (m, 2H), 4.25-4.19 (m, 2H), 4.10-3.99 (m, 2H), 3.94-3.87 (m, 2H); ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6): δ 56.49, 54.10.）为白色固体。

化合物 9-p2 的合成：

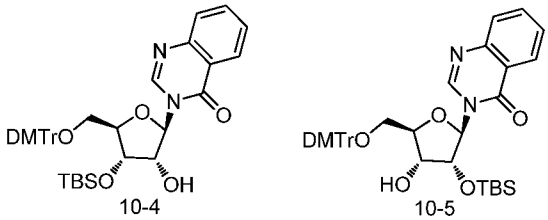
用化合物 9-p1 的合成方法，用化合物 9-11-p2 反应后经 *prep*-HPLC（分离条件 5）纯化得到化合物 9-p2（4.45 mg,HPLC-RT: 11.389 min; m/z: $[M+H]^+$ 706.8; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91-6.34 (m, 4H), 5.87-5.85 (m, 1H), 5.37-5.19 (m, 2H), 4.38-4.37 (m, 1H), 4.21-4.19 (m, 1H), 4.11-4.05 (m, 2H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.01-2.99 (m, 8H); ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6): δ 59.18, 56.65, 54.32, 47.74.）为白色固体。

化合物 9-p3 的合成：

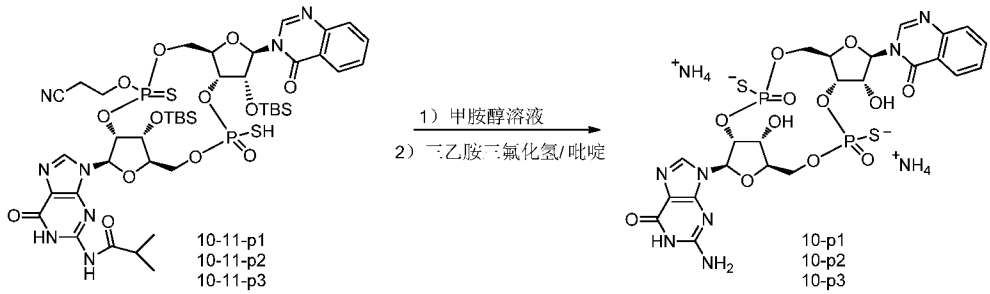
用化合物 9-p1 的合成方法，用化合物 9-11-p3 反应后经 *prep*-HPLC（分离条件 5）纯化得到化合物 9-p3（7.0 mg,HPLC-RT: 10.912 min; m/z: $[M+H]^+$ 716.8; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.56-6.52 (m, 1H), 6.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.27-5.23 (m, 1H), 5.06-5.04 (m, 2H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.22-4.18 (m, 1H), 4.12-4.08 (m, 2H), 3.96-3.92 (m, 2H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.01-2.95 (m, 4H); ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6): δ 57.77, 50.27.）为白色固体。

实施例 16：化合物 10-p1，10-p2 和 10-p3 的合成

中间体 10-4 和 10-5 的合成：



利用化合物 9-4 和 9-5 的合成方法，用喹唑啉-4(3*H*)-酮为起始原料反应得到化合物 10-4（2.0g，极性大）和 10-5（3.4g，极性小），均为白色固体。m/z：$[M+H]^+$ 695.0；10-4：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.50 (s, 1H), 8.16 (d,*J* = 8.0 Hz，2H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 7H), 6.89 - 6.87 (m, 4H), 6.09 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.36 (m, 1H), 4.13 - 4.09 (m, 2H), 3.72 (s, 6H), 0.81 (s, 9H), 0.01-0.00 (s, 6H)；10-5：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.53 (s, 1H), 8.15 (d,*J* = 8.0 Hz，1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.41 - 7.39 (m,2H), 7.30 - 7.19 (m, 7H), 6.85 (d, *J* = 8.0 Hz,4H), 6.06 - 6.05 (m, 1H), 5.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.31 - 4.26 (m, 2H), 4.02 - 4.00 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 0.79 (s, 9H), 0.02 - 0.00 (s, 6H)。



化合物 10-11-p1，10-11-p2 和 10-11-p3 的合成：利用实施例 15 步骤 1~5 的合成方法，用化合物 10-5 为起始原料反应后经 *prep*-HPLC（分离条件 6）纯化得到化合物 10-11-p1（7.0mg，LCMS-RT (Thermo):2.020min），10-11-p2（26mg，LCMS-RT (Thermo):2.170min）和 10-11-p3（19mg，LCMS-RT (Thermo):2.350min），均为白色固体。m/z: $[M+H]^+$ 1068.9。

化合物 10-p1 的合成：

向化合物 10-11-p1（7.0 mg，0.006 mmol）中加入甲胺醇溶液（1 mL，30%），反应体系在室温下搅拌 1 小时，减压浓缩，将残留物溶于干燥吡啶溶液（0.5mL）中，在氮气保护下，加入三乙胺（0.5 mL）和三乙胺三氟化氢（0.25 mL），所得反应液在 50°C 下搅拌 1 小时。减压浓缩除去溶剂，残留物用甲醇稀释，缓慢滴加浓氨水调节 pH 至 8~9。然后经 *prep*-HPLC（分离条件 4）纯化得到化合物 10-p1（0.73 mg，HPLC-RT: 10.671 min，m/z: $[M+H]^+$717.8）为白色固体。

化合物 10-p2 的合成：

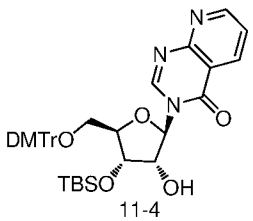
用化合物 10-p1 的合成方法，用化合物 10-11-p2 反应后经 *prep*-HPLC（分离条件 4）纯化得到化合物 10-p2（7.10 mg,HPLC-RT: 10.826 min;m/z: $[M+H]^+$717.8;^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.41 (s, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.72-6.69 (m, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 6.52 - 6.48 (m, 2H), 6.07 - 6.00 (m, 1H), 5.91 - 5.79 (m, 1H), 0.56 (s, 1H), 5.34 - 5.30 (m, 1H), 5.20 - 5.19 (m, 1H), 5.09 - 5.01 (m, 1H), 4.70 - 4.64 (m, 1H), 4.36 - 4.33 (m, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 2H), 3.95 - 3.70 (m, 3H), 1.24 (s, 2H).）为白色固体。

化合物 10-p3 的合成：

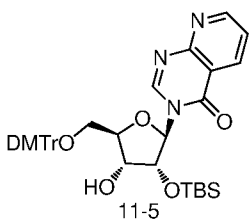
用化合物 10-p1 的合成方法，用化合物 10-11-p3 反应后经 *prep*-HPLC（分离条件 4）纯化得到化合物 10-p3（5.46 mg,HPLC-RT:10.925 min;m/z: $[M+H]^+$717.8;^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.44 (s, 1H), 8.22 - 8.20 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.68 (d,*J* = 8.0 Hz,1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 6.56 (s, 2H), 6.09 (d, *J* = 4.0 Hz,2H), 5.83 (d, *J* = 8.0 Hz,1 H), 5.34 - 5.32 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.71 - 4.68 (m, 1H), 4.46 - 4.45 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.14 - 3.95 (m, 5H), 3.79 - 3.76 (m,1H), 1.24 (s, 2H).）为白色固体。

实施例 17：化合物 11-p1，11-p2，11-p3 和 11-p4 的合成

中间体 11-4 和 11-5 的合成：



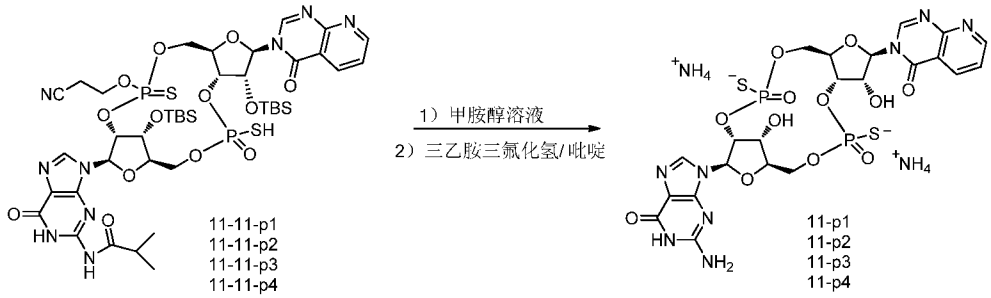
11-4



11-5

利用化合物 9-4 和 9-5 的合成方法，用吡啶并[2,3-d]嘧啶-4(3*H*)-酮为起始原料反应得到化合物 11-4（650mg，极性大）和 11-5（610mg，极性小），均为白色固体。m/z：$[M+H]^+$ 696.0；11-4：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.97 (d, *J* = 4.0 Hz,1H), 8.74 (s, 1H), 8.56 (d,

J = 8.0 Hz,1H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz,2H), 7.31-7.20 (m,1H), 6.88 (d, *J* = 12.0 Hz,4H), 6.02 (s, 1H), 5.40 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H),4.30 - 4.29 (m, 2H), 4.01 - 3.98 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.40 -3.37 (m, 1H), 3.21 - 3.18 (m, 1H), 0.74 (s,9H),0.00 (s, 6H)；11-5：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8.94 (d, *J* = 4.0 Hz,1H), 8.67 (s, 1H), 8.55(d, *J* = 8.0 Hz,1H), 7.56 - 7.53 (m, 1H), 7.41(d, *J* = 8.0 Hz,2H), 7.29-7.25 (m,1H), 6.86(d, *J* = 8.0 Hz,4H), 6.00 (s, 1H), 5.13 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H),4.13 - 4.08 (m, 2H), 4.00 - 3.98 (m, 1H), 3.39 (s, 6H), 3.36 -3.32 (m, 1H), 3.27 - 3.25 (m, 1H), 0.79 (s,9H),0.00 (s, 6H)。



化合物 11-11-p1，11-11-p2，11-11-p3 和 11-11-p4 的合成：利用实施例 15 步骤 1~5 的合成方法，用化合物 11-5 为起始原料反应后经 *prep*-HPLC（分离条件 6）纯化得到化合物 11-11-p1（27mg），11-11-p2（15mg），11-11-p3（19mg）和 11-11-p4（36mg），均为白色固体。

化合物 11-p1 的合成：

向化合物 11-11-p1（20 mg，0.019 mmol）中加入甲胺醇溶液（2 mL，30%），反应体系在室温下搅拌 10 小时，减压浓缩，将残留物溶于干燥吡啶溶液（0.5mL）中，在氮气保护下，加入三乙胺（0.5 mL）和三乙胺三氟化氢（0.25 mL），所得反应液在 50ºC 下搅拌 1 小时。减压浓缩除去溶剂，残留物用甲醇稀释，缓慢滴加浓氨水调节 pH 至 8~9。然后经 *prep*-HPLC（分离条件 7）纯化得到化合物 11-p1（2.45 mg，HPLC-RT: 8.963 min，m/z: $[M+H]^+$718.8）为白色固体。

化合物 11-p2 的合成：

用化合物 11-p1 的合成方法，用化合物 11-11-p2 反应后经 *prep*-HPLC（分离条件 5）纯化得到化合物 11-p2（3.07 mg，HPLC-RT: 8.527 min，m/z: $[M+H]^+$718.7）为白色固体。

化合物 11-p3 的合成：

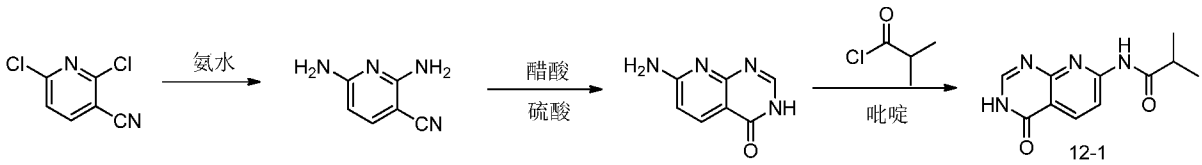
用化合物 11-p1 的合成方法，用化合物 11-11-p3 反应后经 *prep*-HPLC（分离条件 5）纯化得到化合物 11-p3（1.28 mg，HPLC-RT:9.103 min，m/z: $[M+H]^+$719.1）为白色固体。

化合物 11-p4 的合成：

用化合物 11-p1 的合成方法，用化合物 11-11-p4 反应后经 *prep*-HPLC（分离条件 5）

纯化得到化合物 11-p4（3.03 mg，HPLC-RT:9.403 min，m/z: $[M+H]^+$718.6）为白色固体。

实施例 18：中间体 12-1 的的合成



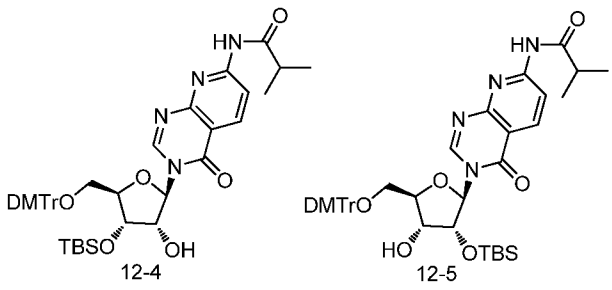
步骤 1：将 2,6-二氯烟腈（25g，145 mmol）和氨水（250 mL）加入到封管中。反应体系在 120ºC 下密封搅拌 48 小时后冷却至 10ºC，所得固体过滤，用冷水洗涤，滤饼真空干燥后得到 2,6-二氨基烟腈（12.5g）为淡黄色固体。m/z: $[M+H]^+$135.0。

步骤 2：向 2,6-二氨基烟腈（12.5g，93.2 mmol）的醋酸（120 mL）溶液中缓慢加入浓硫酸（3 mL），反应体系回流搅拌 9 小时后冷却至室温，减压浓缩，残留物中加入浓氨水打浆，所得固体过滤，滤饼用冷水洗涤，滤饼真空干燥后得到 7-氨基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮（15.1g）为淡黄色固体。m/z: $[M+H]^+$163.0。

步骤 3：将 7-氨基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮（15.1g，93.1 mmol）溶解到吡啶（1.5 L）中。向反应中缓慢加入异丁酰氯（29.7g，279 mmol），反应体系在室温下搅拌 18 小时后加入水（1.5L），反应液用氯仿/异丙醇（1.5 L）萃取，有机相减压浓缩，残留物经 Flash 柱层析（0-6.2%甲醇/二氯甲烷）纯化得到化合物 12-1（11.9g）为白色固体。m/z: $[M+H]^+$233.1。

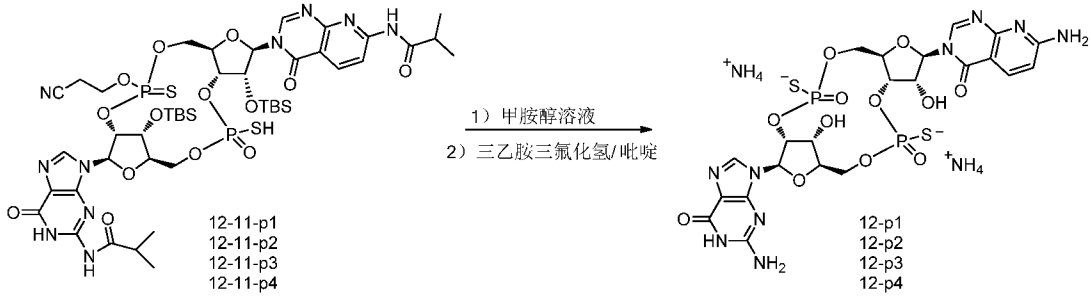
实施例 19：化合物 12-p1，12-p2，12-p3 和 12-p4 的合成

中间体 12-4 和 12-5 的合成：



利用中间体 9-4 和 9-5 的合成方法，用化合物 12-1 为起始原料反应得到中间体 12-4（1.73g，极性大）和 12-5（1.1g，极性小），均为白色固体。m/z：$[M+H]^+$781.0；12-4：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.15 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 6.03 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.05 - 4.02 (m, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 3.25 - 3.22 (m, 1H), 2.83 - 2.79 (m, 1H),

1.12 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.77 (s, 9H), 0.03 (s, 3H),-0.04 (s, 3H)；12-5：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 11.13 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 6.04 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.40 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.43 - 3.40 (m, 1H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 2.82 - 2.79 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。



12-11-p1
12-11-p2
12-11-p3
12-11-p4

12-p1
12-p2
12-p3
12-p4

化合物 12-11-p1，12-11-p2，12-11-p3 和 12-11-p4 的合成：利用实施例 15 步骤 1~5 的合成方法，用中间体 12-5 为起始原料反应后经 *prep*-HPLC（分离条件 6）纯化得到化合物 12-11-p1（25mg），12-11-p2（7mg），12-11-p3（40mg）和 12-11-p4（32mg），均为白色固体。

化合物 12-p1 的合成：

向化合物 12-11-p1（25 mg，19 μmol）中加入甲胺醇溶液（2 mL，30%），反应体系在室温下搅拌 3 小时，减压浓缩，将残留物溶于干燥吡啶（0.5mL）溶液中，氮气保护下，加入三乙胺（0.5 mL）和三乙胺三氟化氢（0.25 mL），所得反应液在 50ºC 下搅拌 1 小时。减压浓缩除去溶剂，残留物用甲醇稀释，缓慢滴加浓氨水调节 pH 至 8~9。然后经 *prep*-HPLC（分离条件 4）纯化得到化合物 12-p1（0.9 mg，HPLC-RT: 8.891min，m/z: $[M+H]^+$733.7）为白色固体。

化合物 12-p2 的合成：

用化合物 12-p1 的合成方法，用化合物 12-11-p2 反应后经 *prep*-HPLC（分离条件 4）纯化得到化合物 12-p2（0.5 mg，HPLC-RT: 8.571 min，m/z: $[M+H]^+$733.7）为白色固体。

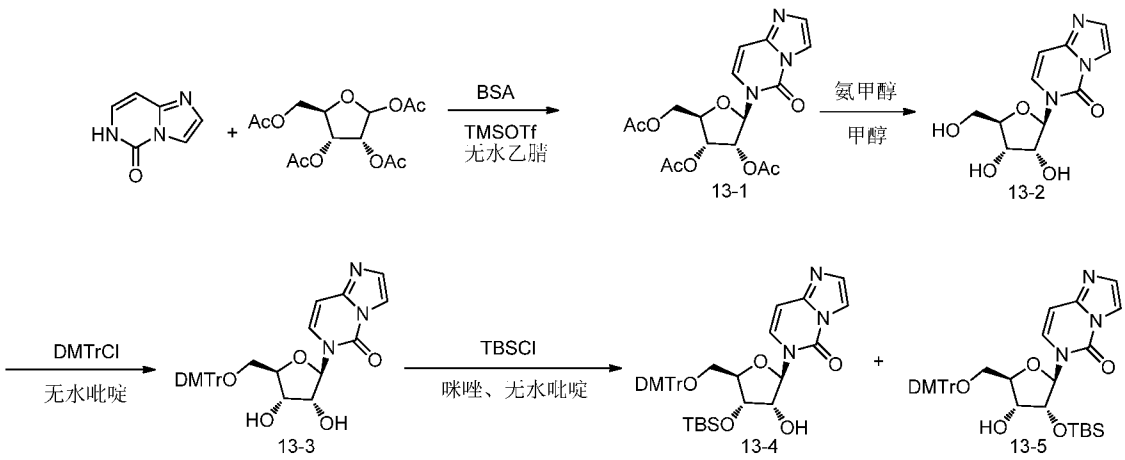
化合物 12-p3 的合成：

用化合物 12-p1 的合成方法，用化合物 12-11-p3 反应后经 *prep*-HPLC（分离条件 4）纯化得到化合物 12-p3（1.5 mg，HPLC-RT:10.020 min，m/z: $[M+H]^+$733.8）为白色固体。

化合物 12-p4 的合成：

用化合物 12-p1 的合成方法，用化合物 12-11-p4 反应后经 *prep*-HPLC（分离条件 4）纯化得到化合物 12-p4（3.07 mg，HPLC-RT:9.468 min，m/z: $[M+H]^+$733.8）为白色固体。

实施例 20：中间体 13-4 和 13-5 的合成



咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5(6*H*)-酮的合成：将 4-氨基嘧啶-2(1*H*)-酮（18 g，0.16 mol），氯乙醛水溶液（63.6 g，0.32 mol，40%）和醋酸钠（32.8 g，0.40 mol）悬浮在水（180 mL）中。反应体系在 80ºC 下搅拌 3 小时后冷却至 10ºC，所得固体过滤，用冷水洗涤，滤饼真空干燥后得到咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5(6*H*)-酮（17.8 g）为棕色固体。m/z: $[M+H]^+$ 136.0。

步骤 1：咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5(6*H*)-酮（17.8 g，0.13 mol），四乙酰基核糖（46.1 g，0.14 mol）和 BSA（39.7 g，0.19 mol）悬浮于乙腈（200 mL）中，0ºC 下缓慢滴加 TMSOTf（43.3 g，0.19 mol）。反应体系 60ºC 下搅拌 3 小时，减压浓缩后得化合物 13-1（100 g，粗品）为棕色油状物。m/z: $[M+H]^+$ 394.0。

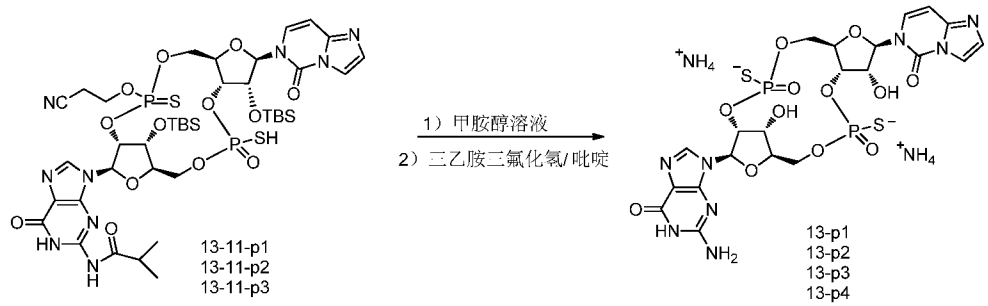
步骤 2：将化合物 13-1（45 g，粗品）溶解在甲醇（100mL）中，缓慢加入氨甲醇（81.7 mL，7M）。反应体系室温搅拌过夜，所得固体过滤，滤饼用甲醇洗涤，滤饼真空干燥后得到化合物 13-2（8 g）为棕色固体。m/z: $[M+H]^+$ 268.0。

步骤 3：将化合物 13-2（12.5 g，5.76 mmol）溶解在干燥的吡啶（20 mL）溶液中共沸干燥三次后再次溶解在吡啶（100 mL）溶液中，氮气保护、0~5ºC 下，把 DMTrCl（19.52 g，5.76 mmol）分批加入到上述反应中。该体系室温搅拌过夜后，减压浓缩除去溶剂，残留物用氯仿（100 mL）稀释，有机相用饱和碳酸氢钠水溶液（30 mL×2）洗涤，分离有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物经 Flash 柱层析（甲醇/二氯甲烷=0-3%）纯化得到化合物 13-3（16.65 g）为棕色固体。m/z: $[M+H]^+$ 570.0。

步骤 4：将化合物 13-3（5.38 g，9.44 mmol）溶解在干燥的吡啶（20 mL）溶液中，共沸干燥，此操作重复三次后再次溶解在吡啶（60 mL）溶液中，氮气保护，0ºC 下，把 TBSCl（2.13 g，14.2 mmol）和咪唑（2.25 g，33.1 mmol）依次加入到上述反应溶液中。该反应体系室温搅拌过夜，减压浓缩除去溶剂，用氯仿（100 mL）稀释，有机相用饱和的碳酸氢钠水溶液（30 mL×2）洗涤，分离有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压

浓缩，残留物经 Flash 柱层析（0-3%甲醇/二氯甲烷）纯化得到化合物 13-4（1.32 g，极性小）和化合物 13-5（3.68 g，极性大），均为白色泡沫状固体。m/z：$[M+H]^+$ 684.0；13-4：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.88 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 9H), 6.92-6.90 (m, 4H), 6.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.15-4.14 (m, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.28 - 3.26 (m, 2H), 0.77 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.12 (s, 3H)。13-5：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.36 - 7.21 (m, 9H), 6.88-6.86 (m, 4H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.40-4.35 (m, 2H), 4.27 (t, J = 4.8 Hz, 1H),4.06-4.04 (m, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.20-3.16 (m, 1H), 0.80 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), -0.01 (s, 3H)。

实施例 21：化合物 13-p1，13-p2，13-p3 和 13-p4 的合成



化合物 13-11-p1，13-11-p2 和 13-11-p3 的合成：利用实施例 15 步骤 1~5 的合成方法，用化合物 13-5 为起始原料反应后经 Flash 柱层析（乙腈/碳酸氢铵水溶液(10 mmol/L) =40%）纯化得到化合物 13-11-p1（55mg，LCMS-RT (Thermo):1.874, 1.944min），13-11-p2（25mg，LCMS-RT (Thermo):2.030min）和 13-11-p3（11mg，LCMS-RT (Thermo):2.170min）。m/z: $[M+H]^+$ 1057.9。

化合物 13-p1 和 13-p2 的合成：

将化合物 13-11-p1（43 mg，0.04 mmol）溶于甲胺醇溶液（3 mL，30%）中，室温搅拌 3 小时后减压浓缩，残留物溶于干燥吡啶溶液（0.5mL）中，加入三乙胺（0.5 mL）和三乙胺三氟化氢（0.25 mL），反应体系在 50°C 下搅拌 3 小时后减压浓缩，甲醇稀释，缓慢滴加浓氨水并调节 pH 至 8~9。所得混合物经 *prep*-HPLC（分离条件 5）纯化得到化合物 13-p1（2.28 mg，HPLC-RT: 6.048 min，m/z: $[M+H]^+$ 706.8）和 13-p2（0.68 mg，HPLC-RT: 7.781 min，m/z: $[M+H]^+$ 706.8），均为白色固体。

化合物 13-p3 的合成：

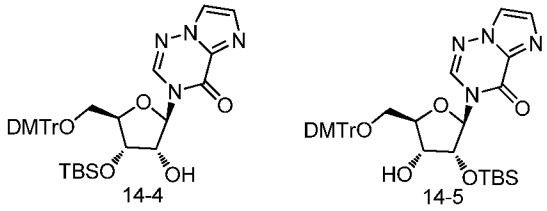
用化合物 13-p1/13-p2 的合成方法，用化合物 13-11-p2 反应后经 *prep*-HPLC（分离条件 4）纯化得到化合物 13-p3（3.82 mg，HPLC-RT: 6.445 min，m/z: $[M+H]^+$ 706.8）为白色固体。

化合物 13-p4 的合成：

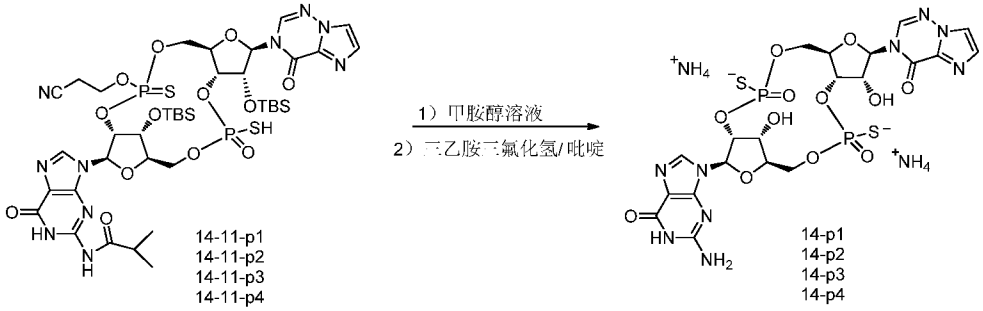
用化合物 13-p1/13-p2 的合成方法，用化合物 13-11-p3 反应后经 *prep*-HPLC（分离条件 5）纯化得到化合物 13-p4（4.03 mg，HPLC-RT: 10.395 min，m/z: $[M+H]^+$ 706.8）为白色固体。

实施例 22：化合物 14-p1，14-p2，14-p3 和 14-p4 的合成

中间体 14-4 和 14-5 的合成：



利用化合物 13-4 和 13-5 的合成方法，用咪唑并[5,1-*f*][1,2,4]三嗪-4(3*H*)-酮（CASNo.: 865444-76-4）为起始原料反应得到化合物 14-4（1.3g，极性大）和 14-5（0.56g，极性小），均为白色固体。m/z：$[M+H]^+$ 685.0。



化合物 14-11-p1，14-11-p2，14-11-p3 和 14-11-p4 的合成：利用实施例 15 步骤 1~5 的合成方法，用化合物 14-5 为起始原料反应后经 *prep*-HPLC（分离条件 7）纯化得到化合物 14-11-p1（5mg，LCMS-RT (Thermo):1.850min），14-11-p2（17mg，LCMS-RT (Thermo):1.880min），14-11-p3（22mg，LCMS-RT (Thermo):2.020min）和 14-11-p4（18mg，LCMS-RT (Thermo):2.140min），均为白色固体。m/z: $[M+H]^+$ 1059.0。

化合物 14-p1 的合成：

向化合物 14-11-p1（5.0 mg，0.05 mmol）中加入甲胺醇溶液（3.0 mL，30%），反应体系在室温下搅拌 3 小时，减压浓缩，将残留物溶于干燥吡啶溶液（0.5mL）中，在氮气保护下，加入三乙胺（0.5 mL）和三乙胺三氟化氢（0.3 mL），所得反应液在 50°C 下搅拌 2 小时。减压浓缩除去溶剂，残留物用甲醇稀释，缓慢滴加浓氨水调节 pH 至 8~9。然后经 *prep*-HPLC（分离条件 5）纯化得到化合物 14-p1（3.65 mg，HPLC-RT: 1.914 min，m/z: $[M+H]^+$707.5）为白色固体。

化合物 14-p2 的合成：

用化合物 14-p1 的合成方法，用化合物 14-11-p2 反应后经 *prep*-HPLC（分离条件 4）纯化得到化合物 14-p2（17.5 mg，HPLC-RT: 3.123 min，m/z: $[M+H]^+$707.5）为白色固体。

化合物 14-p3 的合成：

用化合物 14-p1 的合成方法，用化合物 14-11-p3 反应后经 *prep*-HPLC（分离条件 4）纯化得到化合物 14-p3（1.04 mg，HPLC-RT:3.193 min，m/z: $[M+H]^+$707.5）为白色固体。

化合物 14-p4 的合成：

用化合物 14-p1 的合成方法，用化合物 14-11-p4 反应后经 *prep*-HPLC（分离条件 4）纯化得到化合物 14-p4（1.04 mg，HPLC-RT:6.036 min，m/z: $[M+H]^+$707.5）为白色固体。

生物测试实施例

实施例 1：I 型干扰素的激活水平试验

将 THP-1 dual 细胞（购于 Invivogen）以 100000 个细胞/孔，接种至 96 孔板中，并加入终浓度为 30ng/ml 的 phorbol 12-myristate 13-acetate（PMA），诱导 24 小时。24 小时后，弃去上清，用新鲜培养基润洗细胞两次。之后，细胞中加入由 PB 缓冲液（50mM HEPES, 100mM KCl, 3mM $MgCl_2$, 0.1mM DTT, 85mM sucrose, 1mM ATP, 0.1mM GTP, 0.2% bovine serum albumin 和 5ug/ml digitonin）所配制的 3 倍浓度梯度稀释的待测化合物，其中化合物的最高终浓度为 10uM，最低终浓度为 0.0015uM。将细胞放回培养箱中孵育 30 分钟后，弃去上清，再次用新鲜培养基润洗细胞两次，并加入新鲜培养基，放回培养箱中继续培养 24 小时。24 小时后，每孔取 10ul 上清至新的 96 孔板中，并加入 50ul/孔 QUANTI-Luc 试剂（购于 Invivogen），立即用 TECAN M1000 读取 Luciferase 读值。I 型干扰素的激活水平与检测到的荧光素强度正相关。采用 Graphpad Prism 软件绘制剂量响应曲线，并分析待测化合物的 EC_{50}。

化合物编号	EC_{50} (μM)	化合物编号	EC_{50} (μM)
1-p1	>10	8-p3	99.53
1-p2	>10	8-p4	38.80
1-p3	>10	9-p1	>100
1-p4	25.615	9-p2	>100
2-p1	45.755	9-p3	4.865
2-p2	>100	10-p1	70.69
2-p3	97.411	10-p2	118.8
2-p4	2.077	10-p3	0.494
4-p1	6.834	11-p1	60.81

4-p2	0.625	11-p2	9.805
4-p3	0.417	11-p3	17.50
5-p1	>10	11-p4	0.421
5-p2	51.981	12-p1	>100
5-p3	58.238	12-p2	19.01
5-p4	3.223	12-p3	8.628
6-p1	2.273	12-p4	0.565
6-p2	1.063	13-p1	188.1
6-p3	0.429	13-p2	351.6
6-p4	0.311	13-p3	176.0
7-p1	3.464	13-p4	4.991
7-p2	40.62	14-p1	>100
7-p3	0.275	14-p2	>100
7-p4	2.307	14-p3	40.35
8-p1	>100	14-p4	21.52
8-p2	>100	Ref.1	2.942

实施例 2：STING 干扰素 β 分泌实验

将 THP-1 细胞（购于 ATCC）以 16000 个细胞/孔，接种至 96 孔板（购于 corning，货号 3596）中体积为 40ul。细胞中加入由缓冲液（RPMI1640+2mM L-glutamine + 1x non-essential amino acids + 1mM sodium pyruvate + 0.5% Fetal bovine serum）所配制的 3 倍浓度梯度稀释的待测化合物，其中化合物的最高终浓度为 100uM，最低终浓度为 1.23uM。将细胞放回培养箱中孵育 5 小时后，每孔取 2ul 上清至新的 384 孔板（购于 Greiner，货号 784075）中，并使用 AllphaLISA IFN-β 检测试剂盒（购于 PerkinElmer，货号 AL577C），使用 10x 缓冲液配制 1x 缓冲液，向 384 孔板中加入 4ul 使用 1x 缓冲液配置的 20 μg/mL Anti-pIFNβ AlphaLISA 受体珠，室温孵育 30 分钟，再加入 4ul 使用 1x 缓冲液配置的 2nM biotinylated Anti-pIFNβ 抗体，4℃孵育过夜，然后加入 10ul 使用 1x 缓冲液配置的 40ug/ml Streptavidin (SA) 受体珠，室温孵育 30 分钟后使用 TECAN 读数。IFN-β 的激活水平与检测到的荧光素强度正相关。采用 Graphpad Prism 软件绘制剂量响应曲线，并分析待测化合物的 EC_{50}。

化合物	EC_{50} (μM)
2-p4	47.64
4-p2	36.22
4-p3	94.39
6-p2	58.09

6-p3	9.84
6-p4	9.40

实施例 3：小鼠结肠癌 CT26 皮下移植瘤模型体内药效实验

细胞培养：小鼠结肠癌 CT26 细胞（购于 ATCC）在含有 10%胎牛血清的 RPMI-1640 培养基中于 37ºC 含有 5%CO_2 的恒温培养箱中维持单层。用胰蛋白酶-EDTA 处理后每周传代培养 2 次。收取指数生长期的细胞并计数，以供接种。

实验动物：BALB/c 裸鼠，6-8 周，19-22g，购于北京维通利华实验动物技术有限公司。

设置 4 个实验组，如下表：

组别	裸鼠数量	受试化合物	剂量	给药方式	给药计划
1	8	Vehicle	--	i.t.	Q3D x 3 doses
2	8	Ref.1	2 mg/kg	i.t.	Q3D x 3 doses
3	8	化合物 6-p3	1 mg/kg	i.t.	Q3D x 3 doses
4	8	化合物 6-p3	2 mg/kg	i.t.	Q3D x 3 doses

注：i.t.：瘤内注射，Q3D：1 次/3 天

实验方法：将 CT26 细胞株（1.5×10^5 个/只）接种于实验小鼠右侧背部皮下，每只小鼠接种量是 0.1mL，定期观察肿瘤的生长情况，待肿瘤生长至 150mm^3 左右时根据肿瘤大小和小鼠体重随机分组，按照给药计划给药，整个实验过程中，每周测量 2~3 次小鼠体重和肿瘤大小。

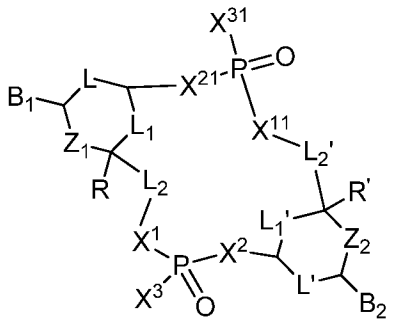
肿瘤大小计算公式：肿瘤体积（mm^3）=0.5×（肿瘤长径×肿瘤短径 ^{2}）。

四个实验组肿瘤体积变化曲线见附图 1，结果表明：相较于阳性对照 Ref.1，本发明化合物在小鼠结肠癌 CT26 皮下移植瘤模型上能够显示出更好的药效。

注：生物实施例 1 和 3 中，Ref.1 为 MLRR-CDA(ammonia salt)，CASNo: 1638750-96-5，合成方法可参考 PCT 专利申请 WO2014/189805A1 化合物 22。

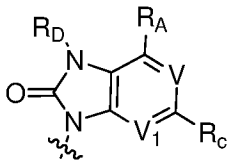
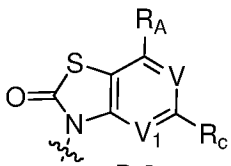
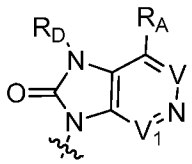
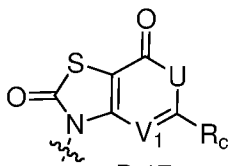
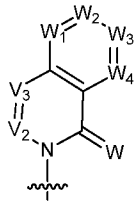
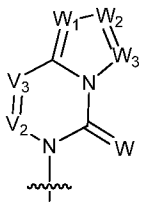
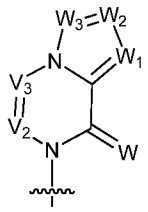
权利要求

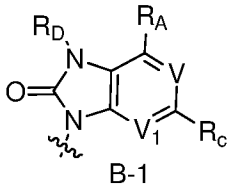
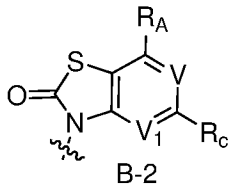
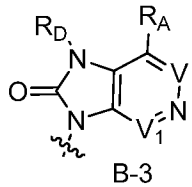
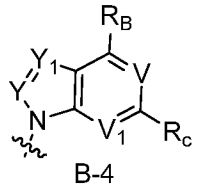
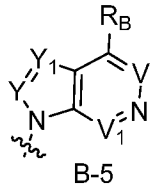
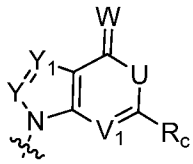
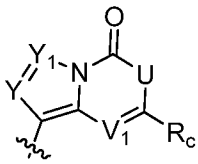
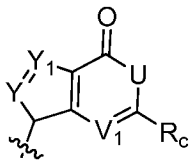
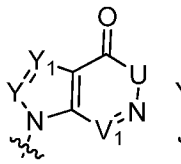
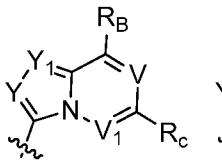
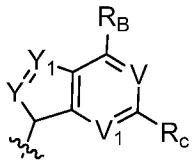
1. 一种环状二核苷酸类似物（I）、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐；

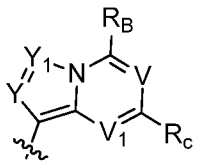
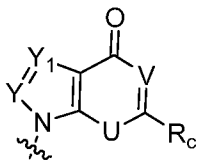
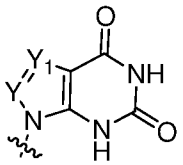
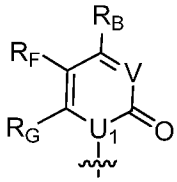
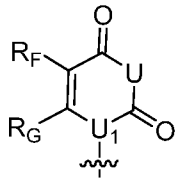
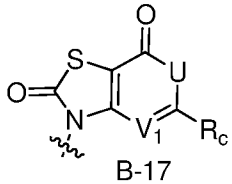
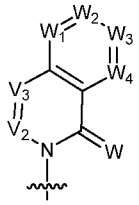
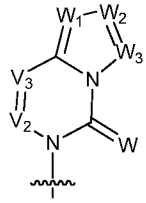
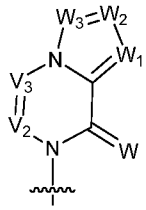


(I)

其中，Z_1、Z_2 分别独立地为 O、S、SO_2、CH_2、CF_2 或 Se；

B_1 为  B-1、 B-2、 B-3、 B-17、 B-18、 B-19 或  B-20；

B_2 为  B-1、 B-2、 B-3、 B-4、 B-5、 B-6、 B-7、 B-8、 B-9、 B-10、 B-11、


B-12、

B-13、

B-14、

B-15、

B-16、

B-17、

B-18、

B-19 或

B-20；

L 和 L_1 分别独立地为连接键或 CR^1R^2；

L'和 L_1'分别独立地为连接键或 $CR^{11}R^{21}$；

L_2 为 O、S 或 CR^3R^4；L_2'为 O、S 或 $CR^{31}R^{41}$；

X^1 为 O、S 或 CR^5R^6；X^{11} 为 O、S 或 $CR^{51}R^{61}$；

X^2 为 O、S 或 CR^7R^8；和 X^{21} 为 O、S 或 $CR^{71}R^{81}$；

X^3 和 X^{31} 分别独立地为 OH、SH 或 BH_3^-；

R 和 R'分别独立地为氢、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 烷基；所述 C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 烷基为未取代或选择性的被 1~3 个选自卤素、羟基、氨基、叠氮基和氰基的取代基取代在任意位置；

R^1 和 R^2 分别独立地为氢、卤素、氰基、羟基、巯基、氨基、叠氮基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 烷氨基、$OC(O)R^a$ 或 OR^a；所述 C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 烷基为未取代或选择性的被 1~3 个选自卤素、羟基、氨基、叠氮基和氰基的取代基取代在任意位置；

R^{11} 和 R^{21} 分别独立地为氢、卤素、氰基、羟基、巯基、氨基、叠氮基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 烷氨基、$OC(O)R^a$ 或 OR^a；所述 C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 烷基为未取代或选择性的被 1~3 个选自卤素、羟基、氨基、叠氮基和氰基的取代基取代在任意位置；

或者，R^1 和 R^2 一起形成羰基；

或者，R^{11} 和 R^{21} 一起形成羰基；

或者，R 为-CH_2-，R^1 为-O-，R 与 R^1 相互连接形成杂环烷基；

或者，R'为-CH_2-，R^{11}为-O-，R'与R^{11}相互连接形成杂环烷基；

R^3和R^4分别独立地为氢、氘、卤素或C_{1-6}烷基；

R^{31}和R^{41}分别独立地为氢、氘、卤素或C_{1-6}烷基；

R^5和R^6分别独立地为氢、氘、卤素或C_{1-6}烷基；

R^{51}和R^{61}分别独立地为氢、氘、卤素或C_{1-6}烷基；

R^7和R^8分别独立地为氢、氘、卤素或C_{1-6}烷基；

R^{71}和R^{81}分别独立地为氢、氘、卤素或C_{1-6}烷基；

Y和Y_1分别独立地为CR_E或N；

U为CHR_E'或NR_D'；

U_1为CH或N；

V、V_1、V_2和V_3分别独立地为CR_E''或N；

W为O或S；

W_1、W_2、W_3和W_4分别独立地为N或CR_F'；

每个R_A、R_B、R_C、R_E、R_E'、R_E''、R_F、R_F'和R_G分别独立地为H、卤素、-CN、-NO_2、-N_3、R^c、-SR^c、-OR^c、-OC(O)R^c、-OC(O)OR^c、-OC(O)NR^bR^c、-C(O)OR^c、-C(O)R^c、-C(O)NR^bR^c、-NR^bR^c、-$NR^bC(O)R^c$、-N(R^b)C(O)OR^c、-N(R^a)C(O)NR^bR^c、-$NR^bS(O)_2R^c$、-$NR^bC(=NH)R^c$、-$NR^bC(=NR^c)NH_2$、-$S(O)_{1-2}R^c$、-$S(O)_2NR^bR^c$或-$NR^aS(O)_2NR^bR^c$；

每个R_D和R_D'分别独立地为H或R^c；

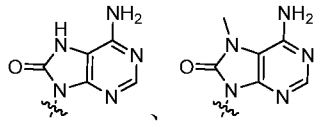
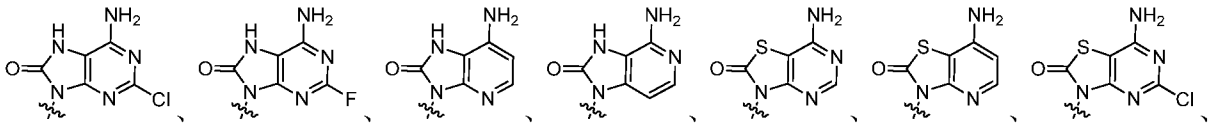
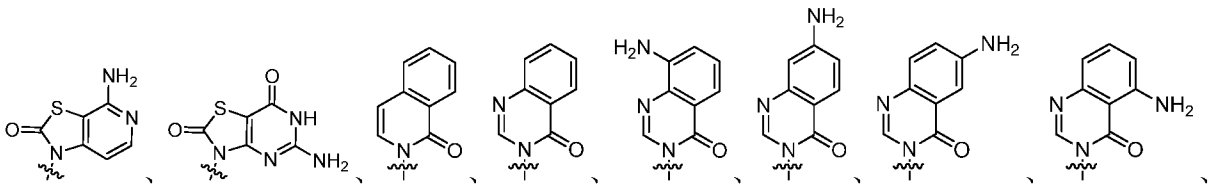
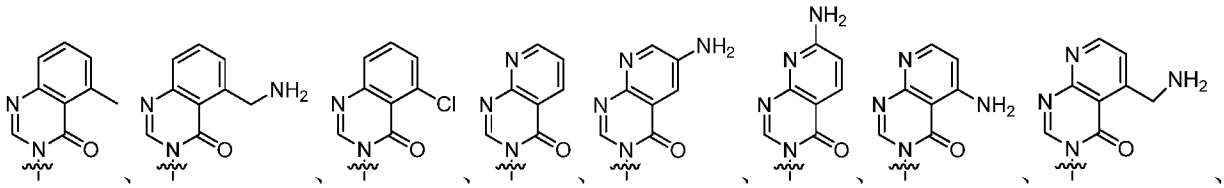
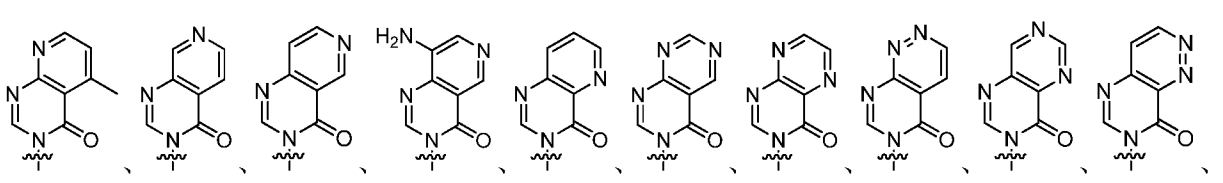
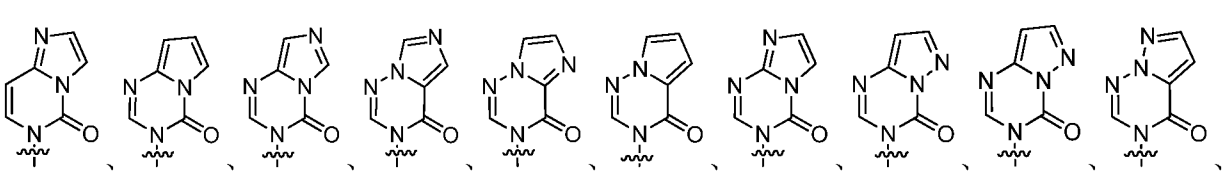
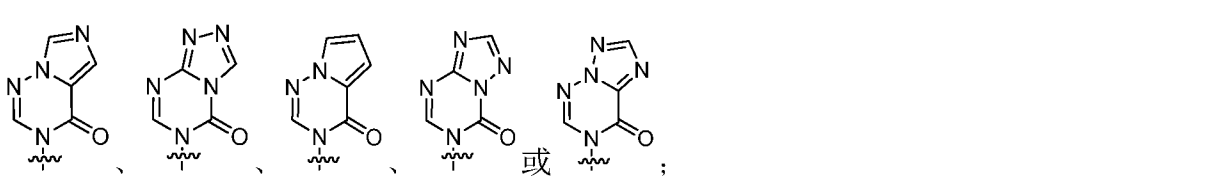
每个R^a和R^b分别独立地为H、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-10}烷基、卤代C_{1-6}烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基C_{1-6}烷基、杂芳基C_{1-6}烷基、环烷基C_{1-6}烷基或杂环烷基C_{1-6}烷基；

每个R^c独立地为H、取代或未取代的C_{1-10}烷基、取代或未取代的C_{2-8}烯基、取代或未取代的C_{2-8}炔基、取代或未取代的C_{3-10}环烷基、取代或未取代的C_{6-10}芳基、取代或未取代的3-10元杂环烷基、取代或未取代的5-10元杂芳基、取代或未取代的C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{3-10}环烷基C_{1-6}烷基、取代或未取代的3-10元杂环烷基C_{1-6}烷基、取代或未取代的5-10元杂芳基C_{1-6}烷基；所述C_{1-10}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、3-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基C_{1-6}烷基、3-10元杂环烷基C_{1-6}烷基或5-10元杂芳基C_{1-6}烷基为未取代，或者选择性被一个或多个R^d取代在任意位置；

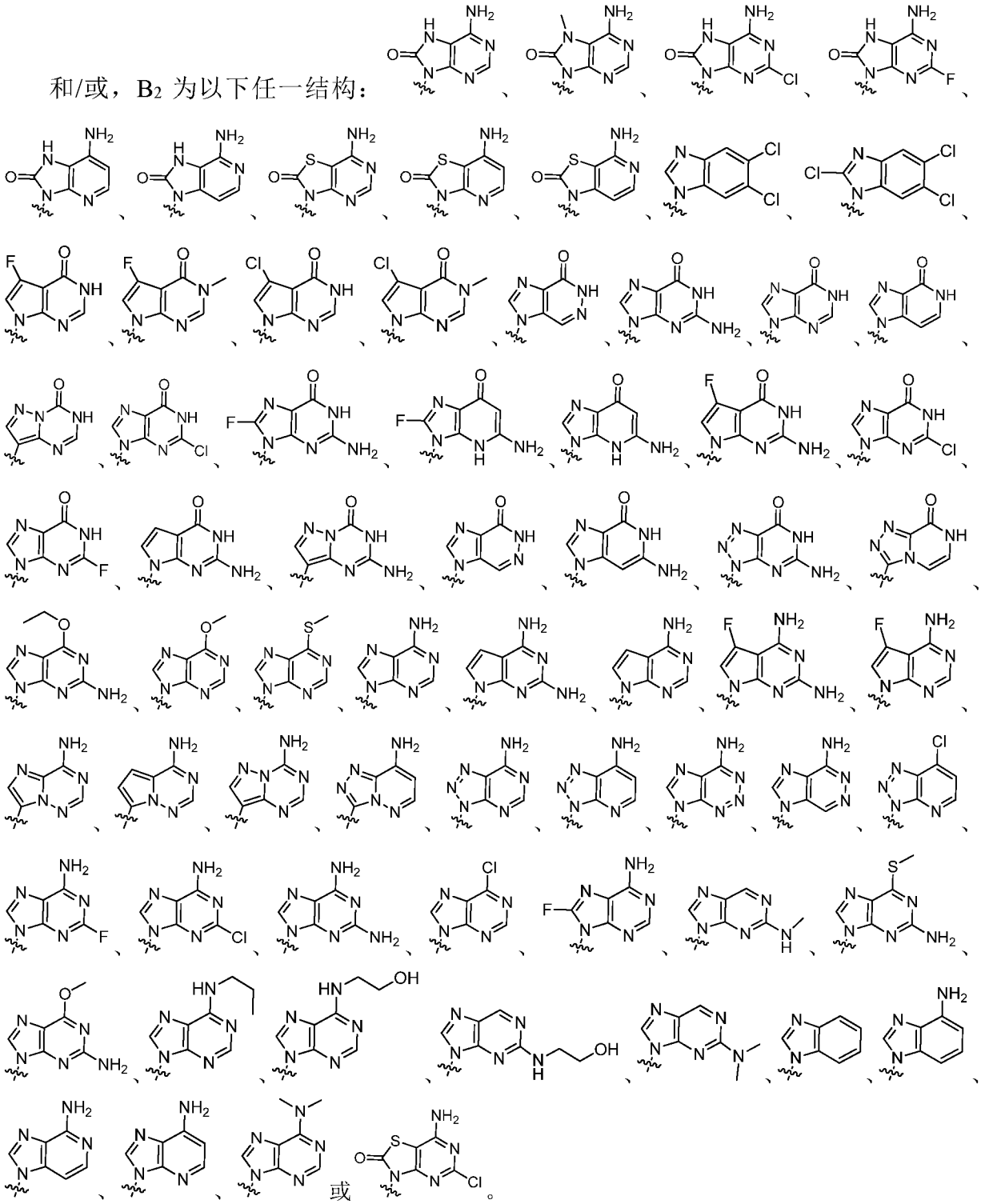
每个 R^d 独立地为卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、-CN、-N_3、-SR^e、-OR^e、-$C(O)R^e$、-$NR^eR^{e'}$、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基或取代或未取代的 3-10 元杂环烷基；所述 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、C_{3-10} 环烷基或 3-10 元杂环烷基为未取代，或者选择性被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷胺基和卤代 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代在任意位置；

每个 R^e 和 $R^{e'}$ 分别独立地为 C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基 C_{1-6} 烷基、杂芳基 C_{1-6} 烷基、环烷基 C_{1-6} 烷基或杂环烷基 C_{1-6} 烷基。

2. 如权利要求 1 所述的环状二核苷酸类似物（I）、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐；其特征在于，B_1 为以下任一结构：

或 ；

和/或，B_2 为以下任一结构：

3. 如权利要求 1 所述的环状二核苷酸类似物（I）、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，其特征在于，L_2 为 CH_2；

和/或，L_2'为 CH_2；

和/或，X^1 为 O；

和/或，X^{11} 为 O；

和/或，X^{2} 为 O；

和/或，X^{21} 为 O；

和/或，L、L_1、L’和 L_1’为如下组合：

1）L 为连接键，L_1 为 CR^1R^2，L’为 $CR^{11}R^{21}$，L_1’为连接键，或

2）L 为 CR^1R^2，L_1 为连接键，L’为连接键，L_1’为 $CR^{11}R^{21}$。

4. 如权利要求 1 所述的环状二核苷酸类似物（I）、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，其特征在于，R 和 R’分别独立地为氢；

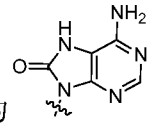
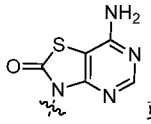
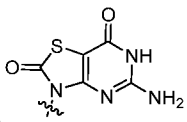
和/或，R^1 和 R^2 分别独立地为氢、卤素、羟基或 OR^a；

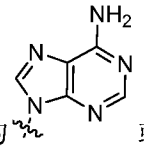
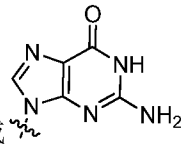
和/或，R^{11} 和 R^{21} 分别独立地为氢、卤素、羟基或 OR^a；

和/或，每个 R^a 分别独立地为 C_{1-4} 烷基或卤代 C_{1-4} 烷基。

5. 如权利要求 1 所述的环状二核苷酸类似物（I）、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，其特征在于，Z_1 为 O；

Z_2 为 O；

B_1 为 、或；

B_2 为或；

L 和 L_1 分别独立地为连接键或 CR^1R^2；

L’和 L_1’分别独立地为连接键或 $CR^{11}R^{21}$；并且，L、L_1、L’和 L_1’为如下组合：

1）L 为连接键，L_1 为 CR^1R^2，L’为 $CR^{11}R^{21}$，L_1’为连接键，或

2）L 为 CR^1R^2，L_1 为连接键，L’为连接键，L_1’为 $CR^{11}R^{21}$；

L_2 为 CH_2；

L_2’为 CH_2；

X^1 为 O；

X^{11} 为 O；

X^{2} 为 O；

X^{21} 为 O；

X^{3} 和 X^{31} 分别独立地为 OH 或 SH；

R 和 R’分别独立地为氢；

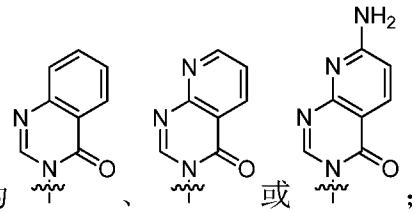
R^{1} 和 R^{2} 分别独立地为氢、卤素、羟基或 OR^{a}；

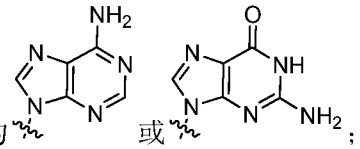
R^{11} 和 R^{21} 分别独立地为氢、卤素、羟基或 OR^{a}；

每个 R^{a} 分别独立地为 C_{1-4} 烷基或卤代 C_{1-4} 烷基。

6. 如权利要求 1 所述的环状二核苷酸类似物（I）、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，其特征在于，Z_1 为 O；

Z_2 为 O；

B_1 为 ；

B_2 为 ；

L 和 L_1 分别独立地为连接键或 $CR^{1}R^{2}$；

L’和 L_1’分别独立地为连接键或 $CR^{11}R^{21}$；并且，L、L_1、L’和 L_1’为如下组合：

1）L 为连接键，L_1 为 $CR^{1}R^{2}$，L’为 $CR^{11}R^{21}$，L_1’为连接键，或

2）L 为 $CR^{1}R^{2}$，L_1 为连接键，L’为连接键，L_1’为 $CR^{11}R^{21}$；

L_2 为 CH_2；

L_2’为 CH_2；

X^{1} 为 O；

X^{11} 为 O；

X^{2} 为 O；

X^{21} 为 O；

X^3 和 X^{31} 分别独立地为 OH 或 SH；

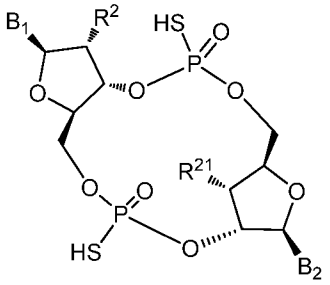
R 和 R’分别独立地为氢；

R^1 和 R^2 分别独立地为氢、卤素、羟基或 OR^a；

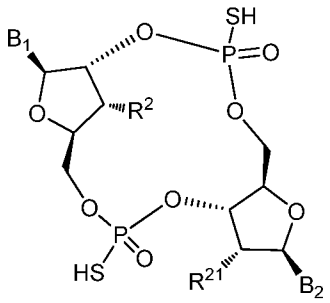
R^{11} 和 R^{21} 分别独立地为氢、卤素、羟基或 OR^a；

每个 R^a 分别独立地为 C_{1-4} 烷基或卤代 C_{1-4} 烷基。

7. 如权利要求 1~6 任一项所述的环状二核苷酸类似物（I）、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，其中，其为通式（VI）或（VII）所示化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐：



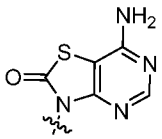
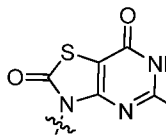
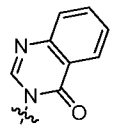
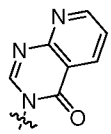
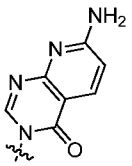
(VI)

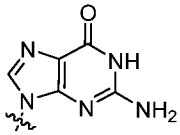
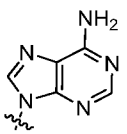


(VII)

B_1、B_2、R^2 和 R^{21} 的定义如权利要求 1~6 任一项所述。

8. 如权利要求 7 所述的环状二核苷酸类似物（I）、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，其特征在于，P 立体构型为（Sp，Sp）、（Sp，Rp）、（Rp，Rp）或（Rp，Sp）。

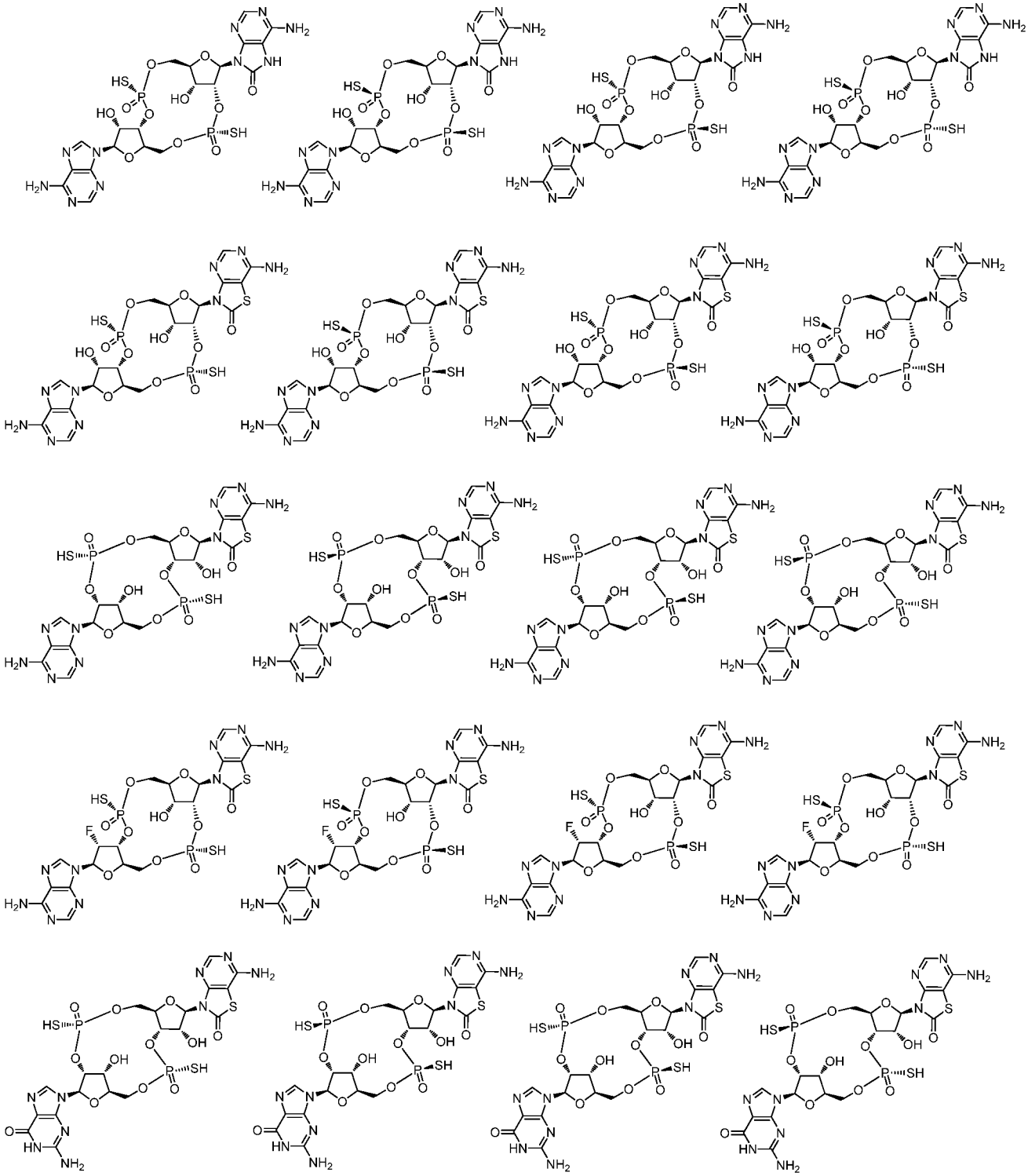
9. 如权利要求 7 所述的环状二核苷酸类似物（I）、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，其特征在于，B_1 为 、、、或；

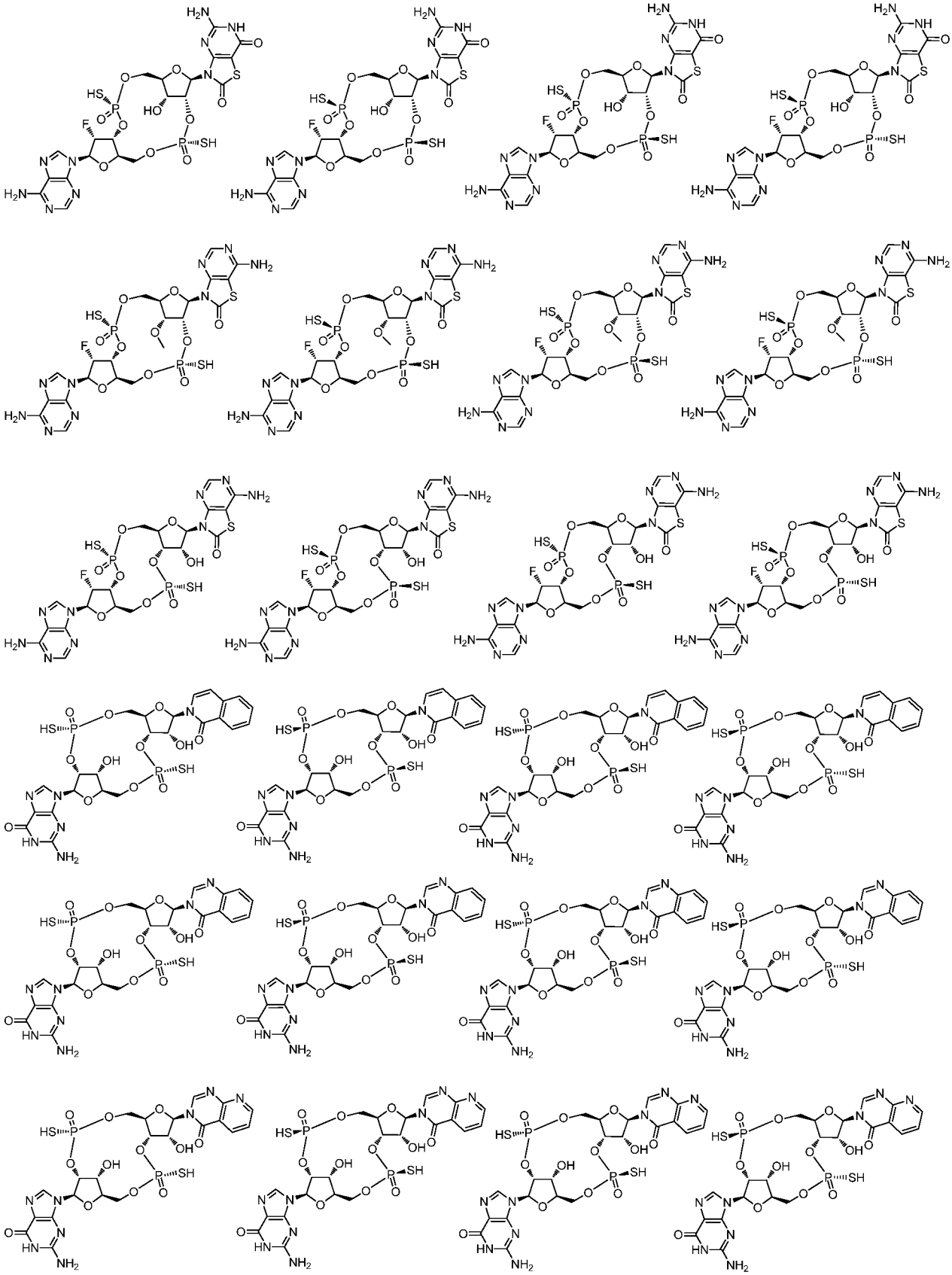
和/或，B_2 为或；

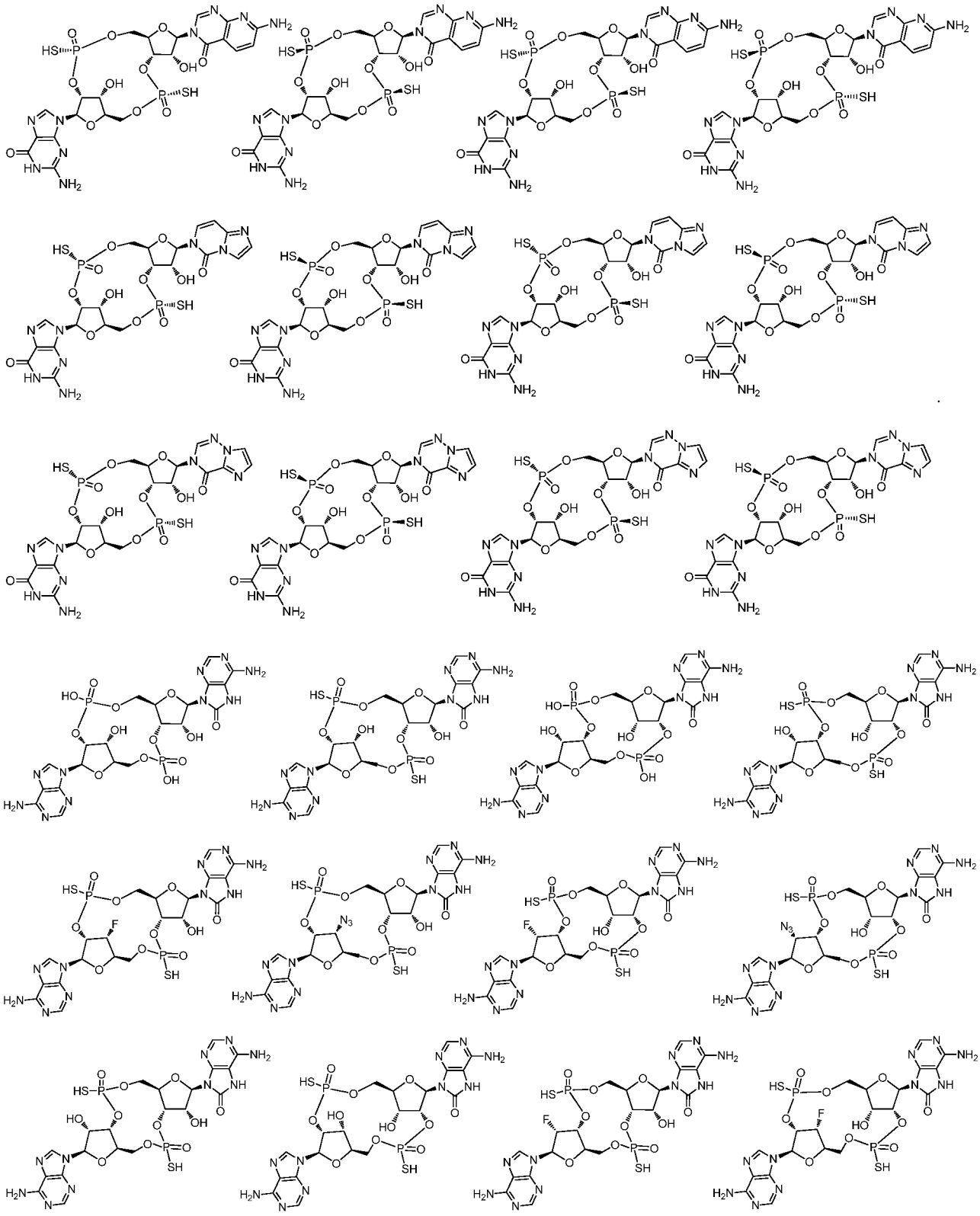
VI 中，R^2 为-OH；R^{21} 为-OH；

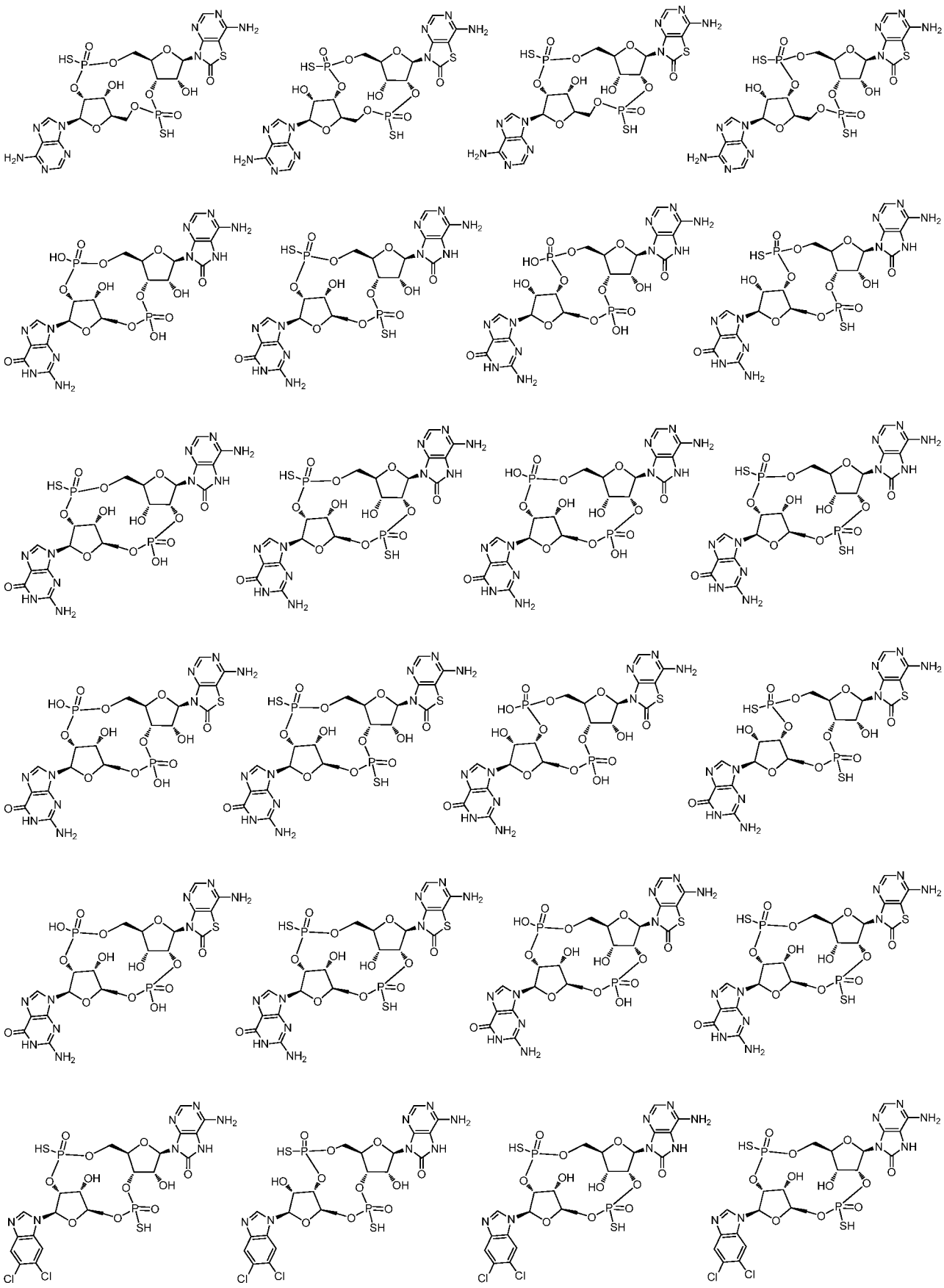
VII 中，R^2 为-OH 或-OCH_3；R^{21} 为-OH 或 F。

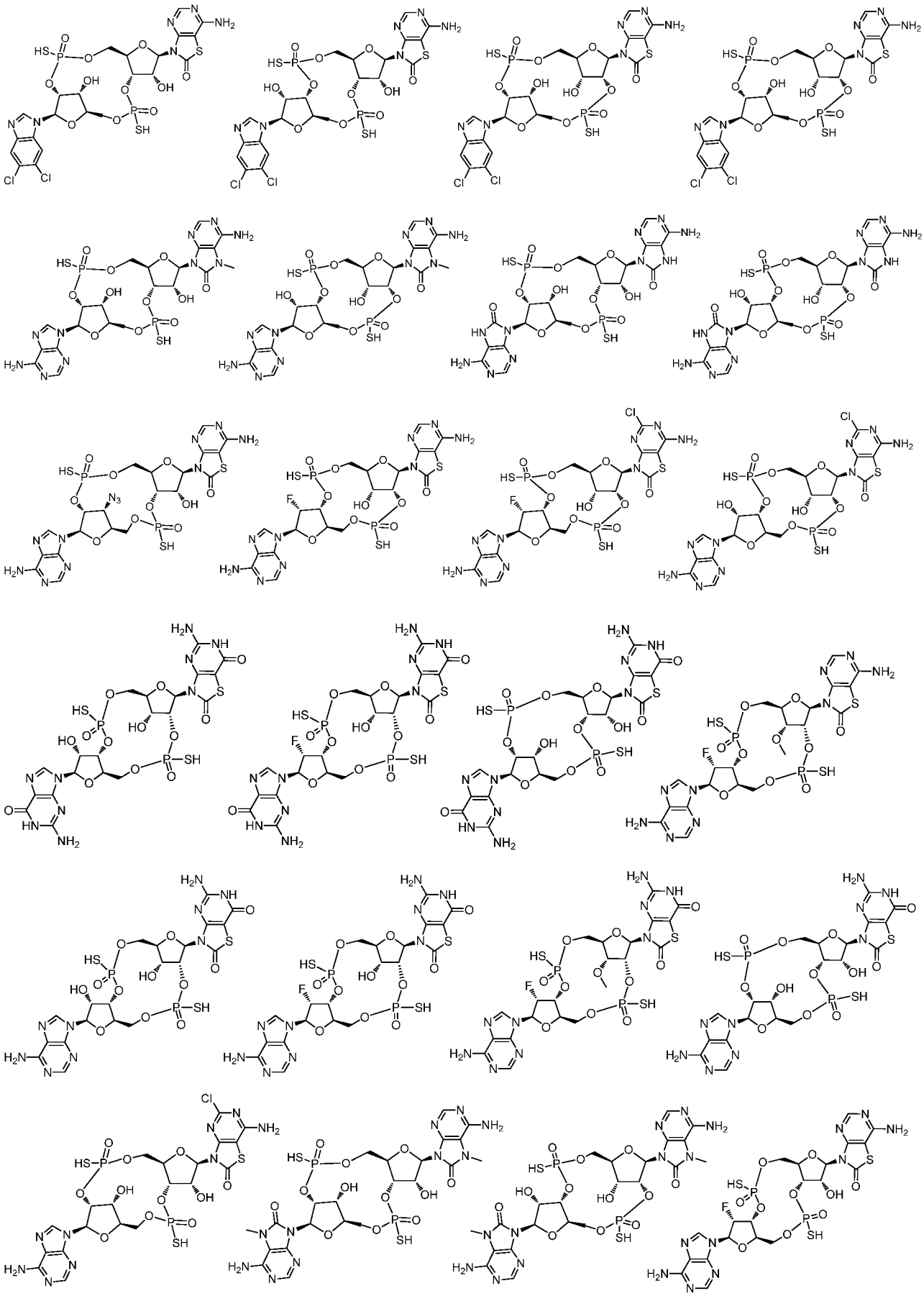
10. 如权利要求 1 所述的环状二核苷酸类似物（I）、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，其为如下任一结构：

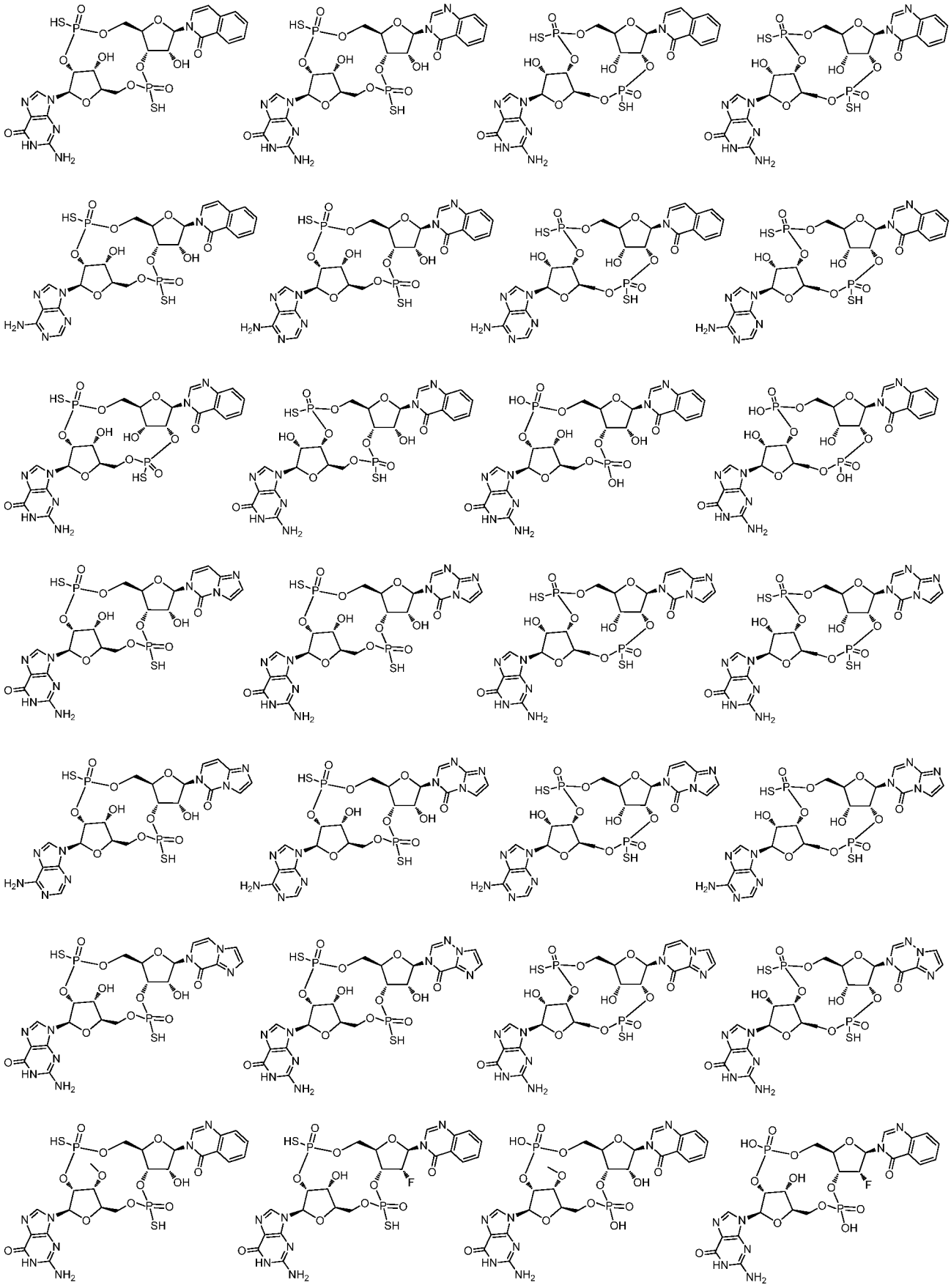


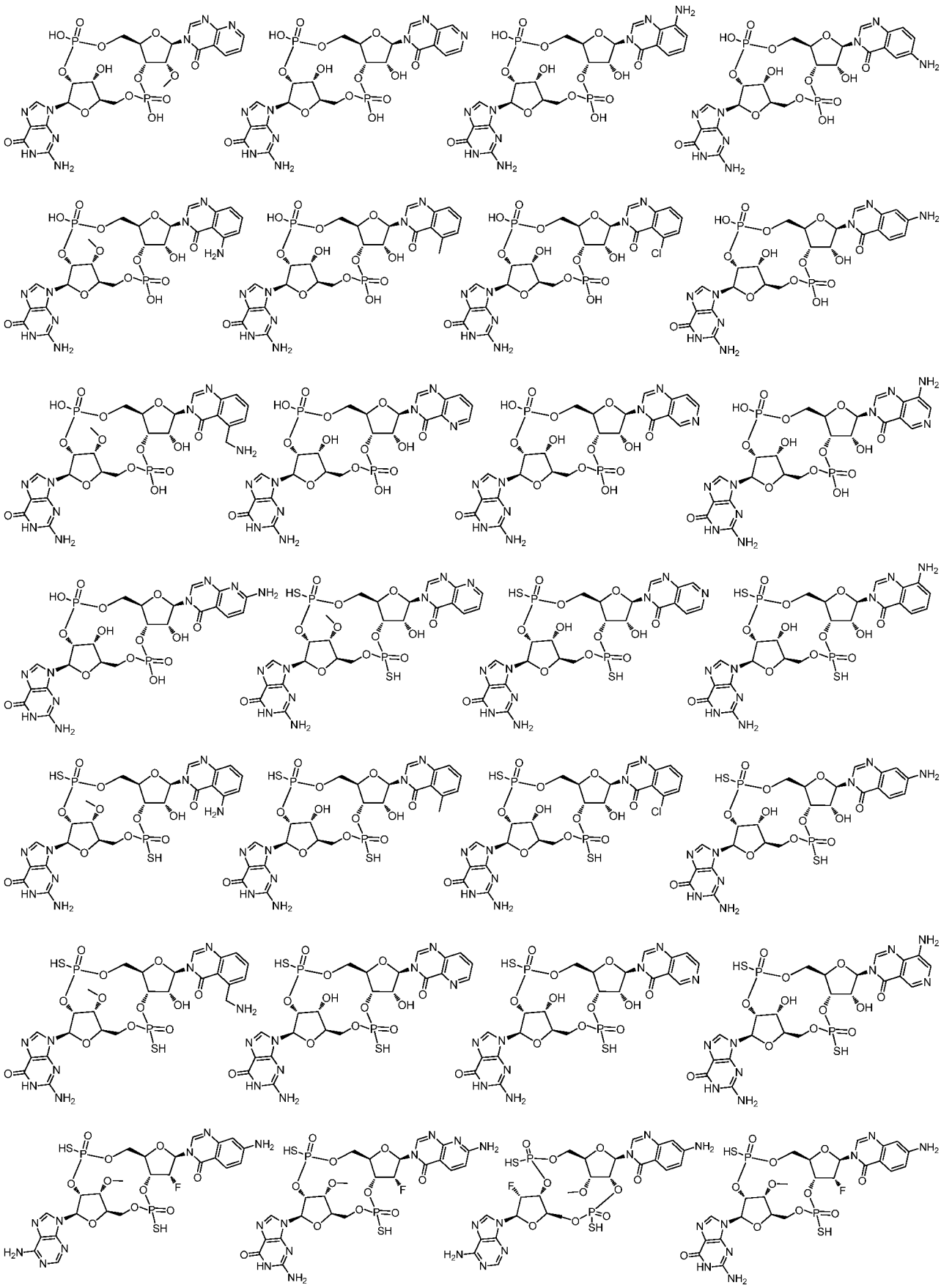


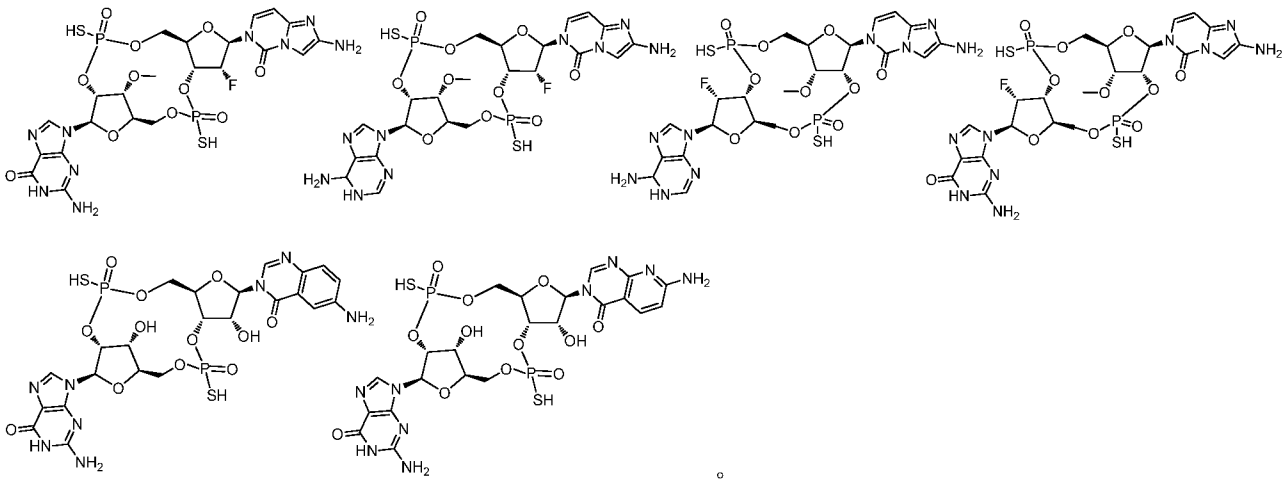












11. 一种药物组合物，其包括治疗有效量的如权利要求 1~10 中至少一项所述的如式（I）所述化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐以及药学上可接受的辅料。

12. 一种如权利要求 1~10 中至少一项所述的如式（I）所示化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐或如权利要求 11 所述的药物组合物在制备 STING 调节剂中的应用。

13. 如权利要求 12 所述的应用，其中，所述 STING 调节剂为 STING 激动剂。

14. 一种如权利要求 1~10 中至少一项所述的如式（I）所示化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐或如权利要求 11 所述的药物组合物在制备治疗、缓解和/或预防由 STING 介导的相关疾病的药物中的应用。

15. 如权利要求 14 所述的应用，其中，所述 STING 介导的相关疾病为病毒感染或其他传染性疾病、自身免疫性疾病或恶性肿瘤。

16. 一种如权利要求 1~10 中至少一项所述的如式（I）所示化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐或如权利要求 11 所述的药物组合物在制备用于调节 T 细胞或其他免疫细胞增殖的药物中的应用。

17. 一种如权利要求 1~10 中至少一项所述的如式（I）所示化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐或如权利要求 11 所述的药物组合物在制备治疗和/或缓解恶性肿瘤药物中的应用。

18. 一种如权利要求 1~10 中至少一项所述的如式（I）所示化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐或如权利要求 11 所述的药物组合物在制备疫苗佐剂中的应用。

19. 一种联合制剂，其特征在于，是将权利要求 1~10 中至少一项所述的如式（I）所

示化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，或如权利要求 11 所述的药物组合物和其它种类的用于治疗癌症的治疗剂和/或治疗方法合用。

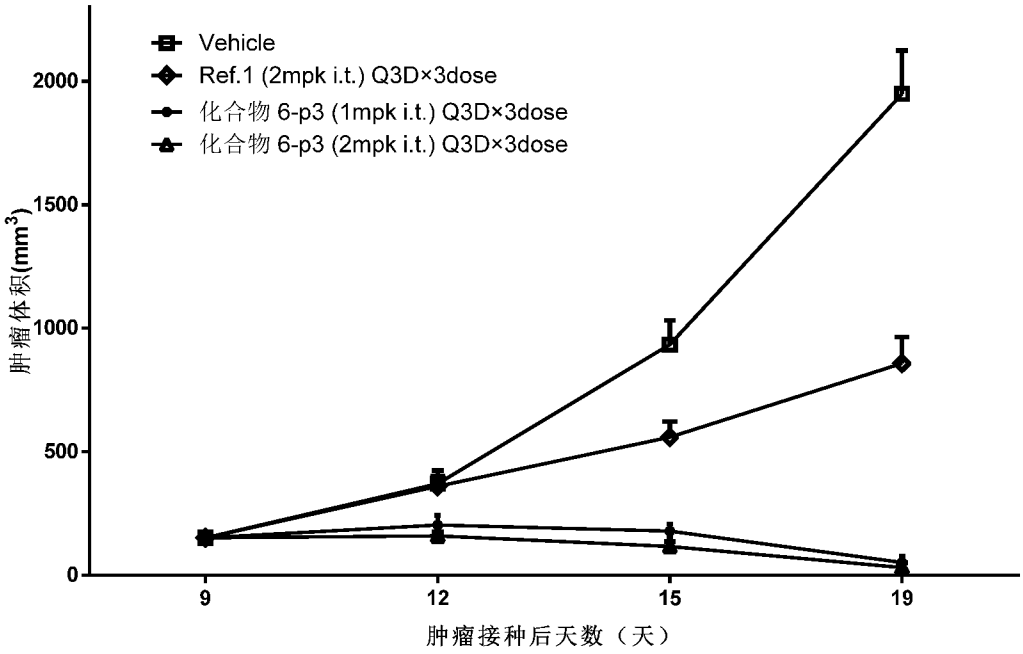

Vehicle
Ref.1 (2mpk i.t.) Q3D×3dose
化合物 6-p3 (1mpk i.t.) Q3D×3dose
化合物 6-p3 (2mpk i.t.) Q3D×3dose
肿瘤体积(mm3)
2000
1500
1000
500
0
9
12
15
19
肿瘤接种后天数（天）

图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2019/106425

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07H 21/02(2006.01)i; C07H 19/207(2006.01)i; C07H 17/02(2006.01)i; A61K 31/7084(2006.01)i; A61K 31/7068(2006.01)i; A61K 31/708(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07H/-; A61K/-; A61P/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNTXT, SIPOABS, DWPI, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), 百度, BAIDU, CNKI: 上海迪诺医药, 仝朝龙, 秦平, 刘凤涛, 王景录, 邓晓磊, 郭洪利, 陈大为, 高大新, 二核苷酸, 环, 干扰素基因, 核糖, 脱氧核糖, 磷酸酯, 碱基, cyclic, di-nucleotide, STING, ribose, deoxyribose, phosphate, nucleobase, search based on chemical structure

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 108137641 A (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 08 June 2018 (2018-06-08) claims 1 and 22, and description, paragraphs 0096-0097 and 0128-0134	1-19
X	WO 2015077354 A1 (UNIV. CHICAGO) 28 May 2015 (2015-05-28) claim 23, and description, paragraphs 0008-0012 and 00138-00140	1-15, 17, 19
X	WO 2017161349 A1 (IMMUNE SENSOR LLC et al.) 21 September 2017 (2017-09-21) claims 1-80	1-19
X	CN 106459131 A (GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED) 22 February 2017 (2017-02-22) abstract, and claims 1-19	1-15, 17, 19
X	LIOUS, T. et al. "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Cyclic Adenosine −Inosine Monophosphate (cAIMP) Analogs That Activate Stimulator of Interferon Genes (STING)" *Journal of Medicinal Chemistry,* Vol. vol. 59, 26 October 2016 (2016-10-26), pages 10253-10267	1-10

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
03 December 2019	**19 December 2019**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088** **China**	Authorized officer
Facsimile No. **(86-10)62019451**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2019/106425

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZHANG, Xu et al. "Cyclic GMP-AMP Containing Mixed Phosphodiester Linkages Is An Endogenous High-Affinity Ligand for STING" *Molecular Cell*, Vol. vol. 51, 25 July 2013 (2013-07-25), pages 226-235	1-10
A	WO 2018065360 A1 (BIOLOG LIFE SCIENCE INST. FORSCHUNGSLABOR UND BIOCHEMICA VERTRIEB GMBH) 12 April 2018 (2018-04-12) entire document	1-19
A	WO 2018119117 A1 (UNIV. CALIFORNIA) 28 June 2018 (2018-06-28) entire document	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2019/106425

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	108137641	A	08 June 2018	US	2018237469	A1	23 August 2018
				US	10106574	B2	23 October 2018
				AU	2016304899	B2	08 November 2018
				US	2018244712	A1	30 August 2018
				CA	2995365	A1	16 February 2017
				JP	2018522914	A	16 August 2018
				EP	3344644	A4	27 February 2019
				PE	6882018	A1	23 April 2018
				US	2018230178	A1	16 August 2018
				EA	201890450	A1	31 July 2018
				KR	20180030926	A	26 March 2018
				CR	01.01.2018	A	12 April 2018
				EP	3334745	A1	20 June 2018
				TW	201718619	A	01 June 2017
				PH	12018500299	A1	29 August 2018
				EP	3344644	A1	11 July 2018
				DO	P2018000046	A	15 April 2018
				US	2017044206	A1	16 February 2017
				CL	2018000385	A1	17 August 2018
				AU	2016304899	A1	01 February 2018
				ZA	201800442	B	19 December 2018
				MX	2018001814	A	07 May 2018
				JP	6596146	B2	23 October 2019
				WO	2017027646	A1	16 February 2017
				SV	2018005632	A	19 October 2018
				IL	257142	D0	29 March 2018
				WO	2017027645	A1	16 February 2017
WO	2015077354	A1	28 May 2015	JP	2016538344	A	08 December 2016
				EP	3071209	A1	28 September 2016
				US	2016287623	A1	06 October 2016
				US	2018028553	A1	01 February 2018
				EP	3071209	A4	16 August 2017
WO	2017161349	A1	21 September 2017	SG	11201807660Q	A	30 October 2018
				EP	3429596	A1	23 January 2019
				US	2018230177	A1	16 August 2018
				CN	109475570	A	15 March 2019
				BR	112018068748	A2	22 January 2019
				AU	2017233068	A1	04 October 2018
				KR	20190018408	A	22 February 2019
				JP	2019509339	A	04 April 2019
				CA	3017524	A1	21 September 2017
CN	106459131	A	22 February 2017	WO	2015185565	A1	10 December 2015
				CA	2950033	A1	10 December 2015
				CN	106459131	B	12 April 2019
				AU	2015270640	A1	01 December 2016
				DO	P2016000316	A	31 March 2017
				US	2018186828	A1	05 July 2018
				US	10450341	B2	22 October 2019
				EA	029856	B9	31 August 2018
				KR	20170015353	A	08 February 2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2019/106425

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		EP 3152217 B1	01 August 2018
		JP 6462006 B2	30 January 2019
		CL 2016003056 A1	05 May 2017
		PE 01982017 A1	08 April 2017
		EA 201692119 A1	30 June 2017
		PH 12016502318 A1	06 February 2017
		IL 248604 D0	29 December 2016
		SG 11201609021Q A	29 November 2016
		MX 2016015928 A	20 March 2017
		CR 20160564 A	20 January 2017
		AU 2015270640 B2	26 October 2017
		EP 3152217 A1	12 April 2017
		ES 2692226 T3	30 November 2018
		JP 2017518302 A	06 July 2017
		EA 029856 B1	31 May 2018
WO 2018065360 A1	12 April 2018	EP 3523314 A1	14 August 2019
WO 2018119117 A1	28 June 2018	None	

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2019/106425

A. 主题的分类

C07H 21/02(2006.01)i; C07H 19/207(2006.01)i; C07H 17/02(2006.01)i; A61K 31/7084(2006.01)i; A61K 31/7068(2006.01)i; A61K 31/708(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07H/-; A61K/-; A61P/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNABS, CNTXT, SIPOABS, DWPI, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), 百度，CNKI：上海迪诺医药、仝朝龙、秦平、刘凤涛、王景录、邓晓磊、郭洪利、陈大为、高大新、二核苷酸、环、干扰素基因、核糖、脱氧核糖、磷酸酯、碱基、cyclic, di-nucleotide, STING, ribose, deoxyribose, phosphate, nucleobase, 基于化学结构的检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 108137641 A (默沙东公司) 2018年 6月 8日 (2018-06-08) 权利要求1、22，说明书第0096-0097、0128-0134段	1-19
X	WO 2015077354 A1 (UNIV. CHICAGO) 2015年 5月 28日 (2015-05-28) 权利要求23、说明书第0008-0012、00138-00140段	1-15、17、19
X	WO 2017161349 A1 (IMMUNE SENSOR LLC等) 2017年 9月 21日 (2017-09-21) 权利要求1-80	1-19
X	CN 106459131 A (葛兰素史克知识产权开发有限公司) 2017年 2月 22日 (2017-02-22) 摘要、权利要求1-19	1-15、17、19
X	LIOUS, Thierry等. "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Cyclic Adenosine-Inosine Monophosphate (cAIMP) Analogs That Activate Stimulator of Interferon Genes (STING)" Journal of Medicinal Chemistry, 第59卷，2016年 10月 26日 (2016-10-26), 第10253-10267页	1-10

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"D" 申请人在国际申请中引证的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2019年 12月 3日	2019年 12月 19日

ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	刘军政
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (86-10)53961911

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2019/106425

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	ZHANG, Xu等. "Cyclic GMP-AMP Containing Mixed Phosphodiester Linkages Is An Endogenous High-Affinity Ligand for STING" Molecular Cell, 第51卷, 2013年 7月 25日 (2013-07-25), 第226-235页	1-10
A	WO 2018065360 A1 (BIOLOG LIFE SCIENCE INST. FORSCHUNGSLABOR UND BIOCHEMICA VERTRIEB GMBH) 2018年 4月 12日 (2018-04-12) 全文	1-19
A	WO 2018119117 A1 (UNIV. CALIFORNIA) 2018年 6月 28日 (2018-06-28) 全文	1-19

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2019/106425

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	108137641	A	2018年 6月 8日	US	2018237469	A1	2018年 8月 23日
				US	10106574	B2	2018年 10月 23日
				AU	2016304899	B2	2018年 11月 8日
				US	2018244712	A1	2018年 8月 30日
				CA	2995365	A1	2017年 2月 16日
				JP	2018522914	A	2018年 8月 16日
				EP	3344644	A4	2019年 2月 27日
				PE	6882018	A1	2018年 4月 23日
				US	2018230178	A1	2018年 8月 16日
				EA	201890450	A1	2018年 7月 31日
				KR	20180030926	A	2018年 3月 26日
				CR	20180101	A	2018年 4月 12日
				EP	3334745	A1	2018年 6月 20日
				TW	201718619	A	2017年 6月 1日
				PH	12018500299	A1	2018年 8月 29日
				EP	3344644	A1	2018年 7月 11日
				DO	P2018000046	A	2018年 4月 15日
				US	2017044206	A1	2017年 2月 16日
				CL	2018000385	A1	2018年 8月 17日
				AU	2016304899	A1	2018年 2月 1日
				ZA	201800442	B	2018年 12月 19日
				MX	2018001814	A	2018年 5月 7日
				JP	6596146	B2	2019年 10月 23日
				WO	2017027646	A1	2017年 2月 16日
				SV	2018005632	A	2018年 10月 19日
				IL	257142	D0	2018年 3月 29日
				WO	2017027645	A1	2017年 2月 16日
WO	2015077354	A1	2015年 5月 28日	JP	2016538344	A	2016年 12月 8日
				EP	3071209	A1	2016年 9月 28日
				US	2016287623	A1	2016年 10月 6日
				US	2018028553	A1	2018年 2月 1日
				EP	3071209	A4	2017年 8月 16日
WO	2017161349	A1	2017年 9月 21日	SG	112018076600	A	2018年 10月 30日
				EP	3429596	A1	2019年 1月 23日
				US	2018230177	A1	2018年 8月 16日
				CN	109475570	A	2019年 3月 15日
				BR	112018068748	A2	2019年 1月 22日
				AU	2017233068	A1	2018年 10月 4日
				KR	20190018408	A	2019年 2月 22日
				JP	2019509339	A	2019年 4月 4日
				CA	3017524	A1	2017年 9月 21日
CN	106459131	A	2017年 2月 22日	WO	2015185565	A1	2015年 12月 10日
				CA	2950033	A1	2015年 12月 10日
				CN	106459131	B	2019年 4月 12日
				AU	2015270640	A1	2016年 12月 1日
				DO	P2016000316	A	2017年 3月 31日
				US	2018186828	A1	2018年 7月 5日
				US	10450341	B2	2019年 10月 22日
				EA	029856	B9	2018年 8月 31日
				KR	20170015353	A	2017年 2月 8日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2019/106425

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				EP	3152217	B1	2018年 8月 1日
				JP	6462006	B2	2019年 1月 30日
				CL	2016003056	A1	2017年 5月 5日
				PE	01982017	A1	2017年 4月 8日
				EA	201692119	A1	2017年 6月 30日
				PH	12016502318	A1	2017年 2月 6日
				IL	248604	D0	2016年 12月 29日
				SG	11201609021Q	A	2016年 11月 29日
				MX	2016015928	A	2017年 3月 20日
				CR	20160564	A	2017年 1月 20日
				AU	2015270640	B2	2017年 10月 26日
				EP	3152217	A1	2017年 4月 12日
				ES	2692226	T3	2018年 11月 30日
				JP	2017518302	A	2017年 7月 6日
				EA	029856	B1	2018年 5月 31日
WO	2018065360	A1	2018年 4月 12日	EP	3523314	A1	2019年 8月 14日
WO	2018119117	A1	2018年 6月 28日		无		