

(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 4 月 16 日 (16.04.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/074004 A1

(51) 国际专利分类号:
C07H 19/213 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/7084 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/110800

(22) 国际申请日: 2019 年 10 月 12 日 (12.10.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201811188184.3 2018 年 10 月 12 日 (12.10.2018) CN
201811301854.8 2018 年 11 月 2 日 (02.11.2018) CN
201811367721.0 2018 年 11 月 16 日 (16.11.2018) CN
201910129734.2 2019 年 2 月 21 日 (21.02.2019) CN
201910463705.X 2019 年 5 月 30 日 (30.05.2019) CN

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

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

海市浦东新区自由贸易试验区哈雷路 1118 号 1 幢 1 楼, Shanghai 201203 (CN)。

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

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, 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:

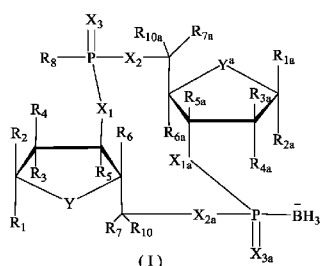
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则 4.17(ii))
- 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则 4.17(iii))
- 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: CYCLIC DINUCLEOTIDE COMPOUND AND USES THEREOF

(54) 发明名称: 环二核苷酸类化合物及其应用



(57) Abstract: Provided are a compound of formula (I), an optical isomer thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, uses of said compoung acting as a STING agonist.

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

WO 2020/074004 A1

环二核苷酸类化合物及其应用

本申请主张如下优先权：

CN201811188184.3，申请日 2018 年 10 月 12 日；

CN201811301854.8，申请日 2018 年 11 月 2 日；

CN201811367721.0，申请日 2018 年 11 月 16 日；

CN201910129734.2，申请日 2019 年 2 月 21 日；

CN201910463705.X，申请日 2019 年 5 月 30 日。

技术领域

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

背景技术

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

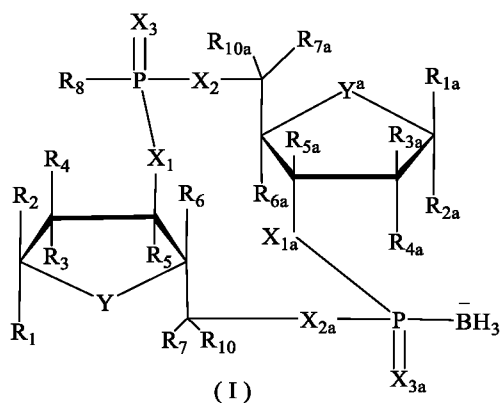
目前已知人 STING 以三种方式激活：1) 通过结合正在侵入的细菌或古细菌释放的外源 (3', 3') 环状二核苷酸 (c-diGMP、c-diAMP 和 c-GAMP) 激活，这显示了 STING 具有在抗感染中先天免疫活化的作用；2) 通过结合 (2'3') 环状鸟苷单磷酸腺苷单磷酸酯 (2',3'-c-GAMP) 激活，它是由环状 GMP-AMP 二核苷酸合成酶 (cGAS) 在外源双链 DNA (例如由正在侵入的细菌、病毒或原虫释放的) 或哺乳动物中的自我 DNA 存在时诱导产生的内源环状二核苷酸，这显示了 STING 具有受内源或外源 DNA 诱导活化先天免疫的作用；3) 通过结合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

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

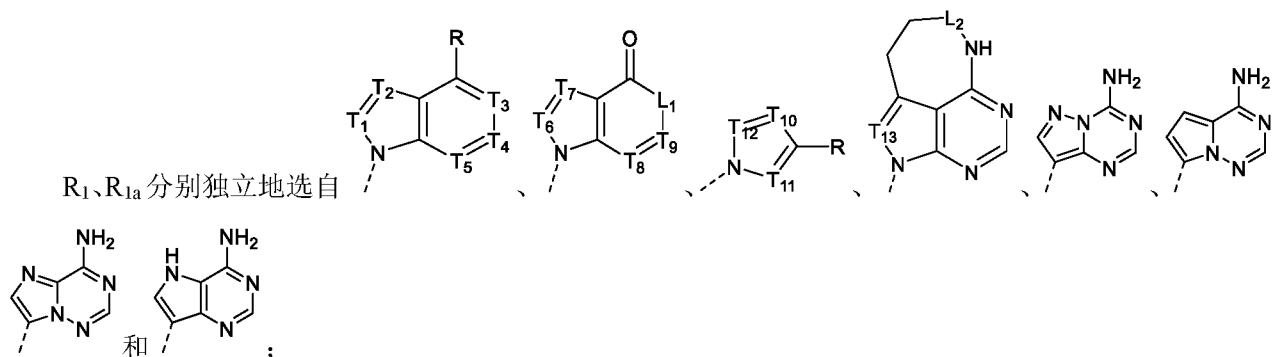
人体内的 DNA 通常不会激活 STING 蛋白，因为正常情况下 DNA 仅能够存在于细胞核之内 (线粒体 DNA 除外)。但如果 DNA 泄漏到胞浆之中，则会活化 STING，引发免疫反应。最近发现放疗以及化疗同样能够激活 STING，这可能也是由于死亡的肿瘤细胞内的 DNA 泄漏导致 STING 被激活。

发明内容

本发明提供了式 (I) 所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，



其中,



$T_1, T_2, T_3, T_4, T_5, T_6, T_7, T_8, T_9, T_{10}, T_{11}, T_{12}, T_{13}$ 分别独立地选自 $-C(R)-$ 和 $-N-$;

L_1, L_2 分别独立地选自 $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(RR)-$ 和 $-C(=O)-$;

R 分别独立地选自 H 、卤素、 OH 、 NH_2 、 CN 、 $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-NH_2 \end{array}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基和 C_{1-6} 烷基氨基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基和 C_{1-6} 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

R' 选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 NH_2 和 CH_3 ;

R_2, R_{2a} 分别独立地选自 H 、卤素、 OH 、 NH_2 、 CN 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{2-6} 炔基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{2-6} 炔基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_3, R_{3a} 分别独立地选自 H 、卤素、 OH 、 NH_2 、 CN 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{2-6} 炔基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{2-6} 炔基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_4, R_{4a} 分别独立地选自 H 、卤素、 OH 、 NH_2 、 CN 、 N_3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{2-6} 炔基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{2-6} 炔基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_5, R_{5a} 分别独立地选自 H 、卤素、 OH 、 NH_2 、 CN 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{2-6} 炔基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{2-6} 炔基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_6, R_{6a} 分别独立地选自 H 、卤素、 OH 、 NH_2 、 CN 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{2-6} 炔基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基和 C_{1-6} 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_7, R_{7a} 分别独立地选自 H 、卤素、 OH 、 NH_2 、 CN 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基和 C_{1-6} 烷基氨基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基和 C_{1-6} 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_{10}, R_{10a} 分别独立地选自 H 、卤素、 OH 、 NH_2 、 CN 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基和 C_{1-6} 烷基氨基

基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基和 C_{1-6} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

或者, R_7 和 R_{10} 连接在一起, 形成一个 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环稀基或 C_{3-6} 环炔基, 所述 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环稀基或 C_{3-6} 环炔基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_{7a} 和 R_{10a} 连接在一起, 形成一个 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环稀基或 C_{3-6} 环炔基, 所述 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环稀基或 C_{3-6} 环炔基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_8 选自 BH_3^- 和 $-S(R_9)$;

R_9 选自 H、 $CH_2OC(=O)R_{11}$ 、 $CH_2OC(=O)OR_{11}$ 、 $CH_2CH_2SC(=O)R_{11}$ 和 $CH_2CH_2SSCH_2R_{11}$;

R_{11} 选自 C_{6-10} 芳基、5~10 元杂芳基、 C_{1-6} 杂环烷基和 C_{1-20} 烷基, 所述 C_{1-20} 烷基任选被 1、2、3、4 或 5 个 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、OH 和 F 取代;

或者, R_4 与 R_6 或 R_{4a} 与 R_{6a} 连接在一起形成一个 5~6 元杂环烷基;

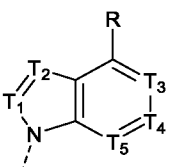
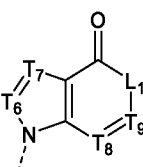
X_1 、 X_{1a} 分别独立地选自 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 和 $-CH_2-$;

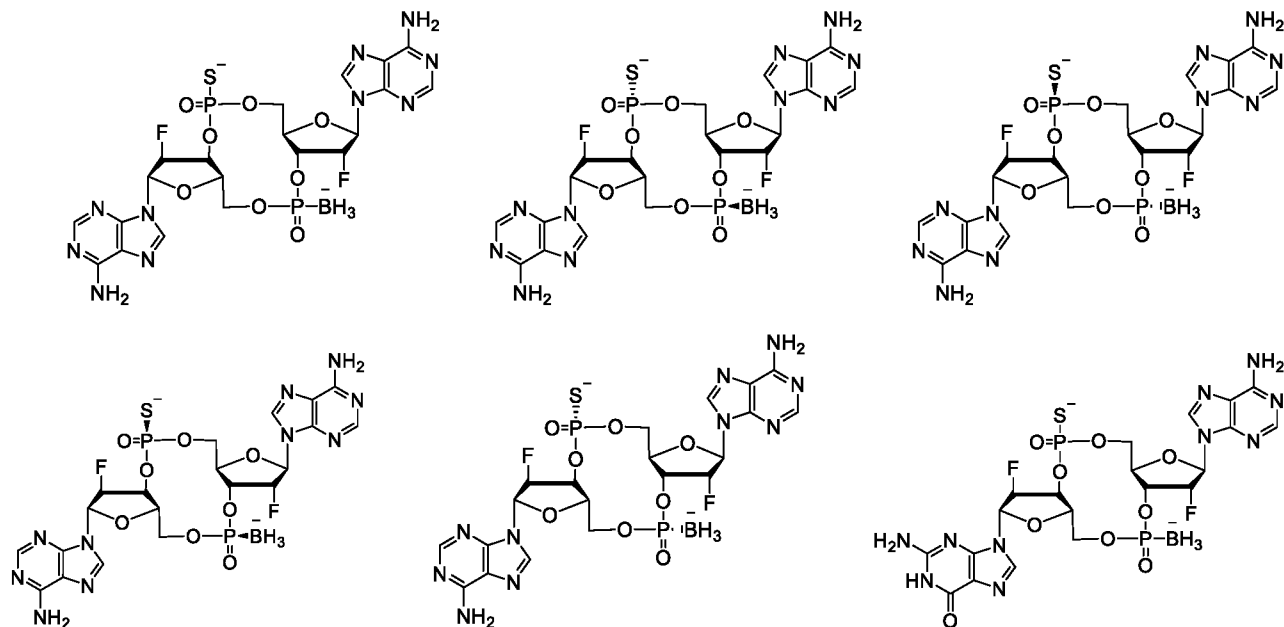
X_2 、 X_{2a} 分别独立地选自 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 和 $-CH_2-$;

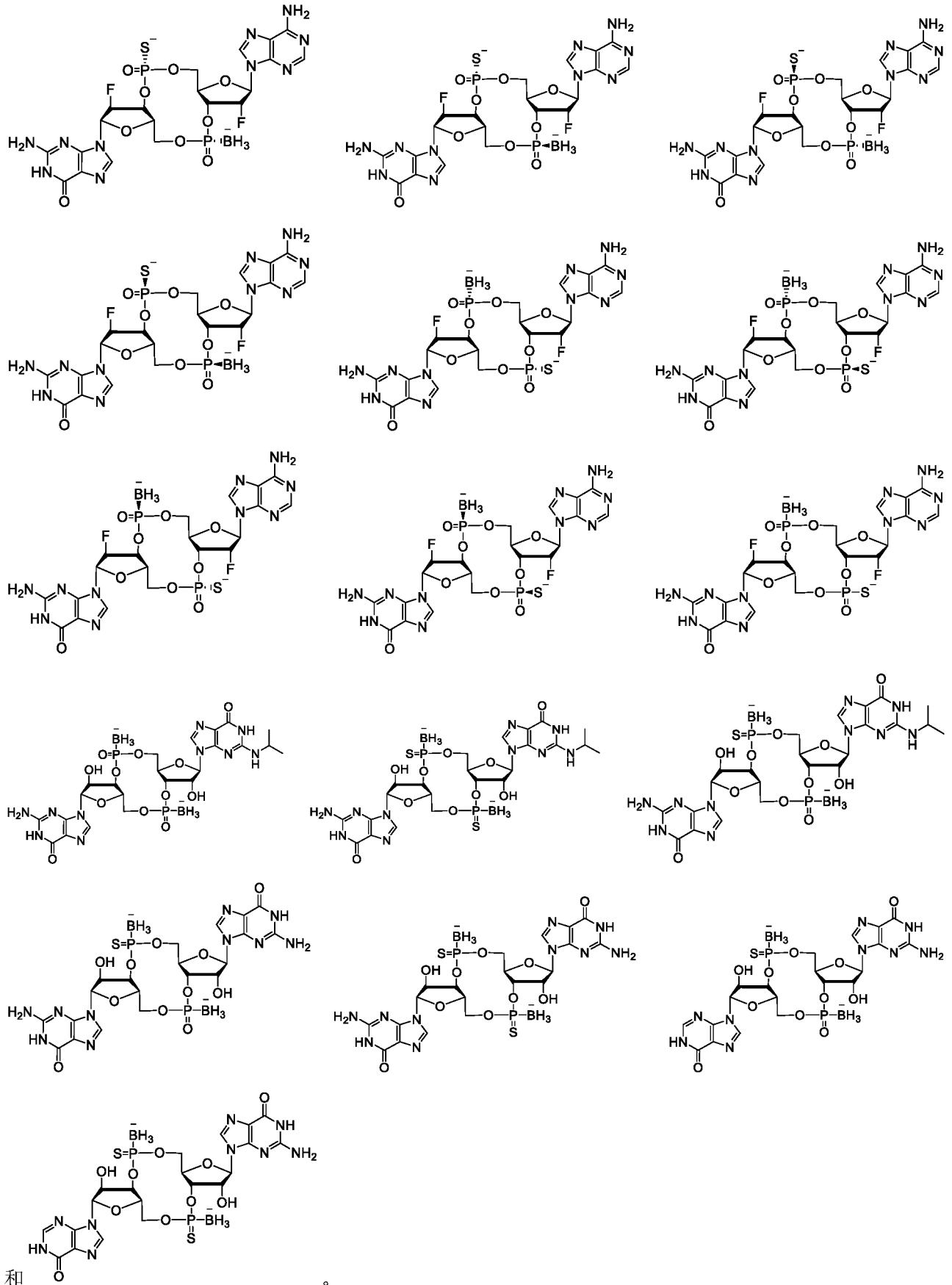
X_3 、 X_{3a} 分别独立地选自 $-O-$ 和 $-S-$;

Y 、 Y_a 分别独立地选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 和 $-C(=CH_2)-$;

所述 5~6 元杂环烷基、5~10 元杂芳基或 C_{1-6} 杂环烷基包含 1、2 或 3 个独立选自 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 和 N 的杂原子或杂原子团;

且, 当 R_1 或 R_{1a} 选自 、 时, 式 (I) 所示的化合物不选自



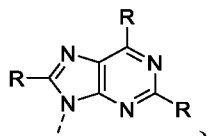
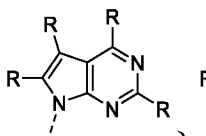
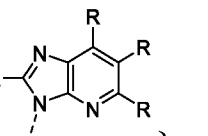
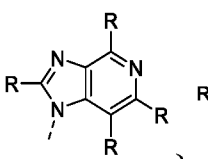
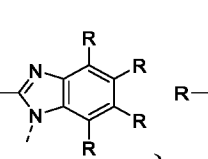
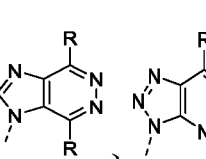
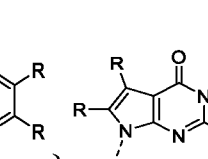
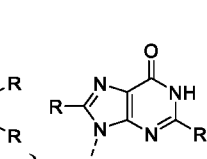
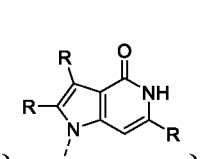
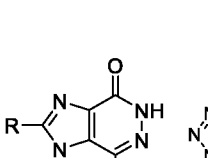
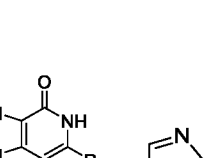
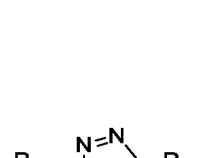
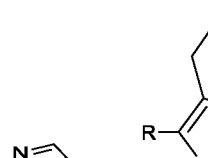
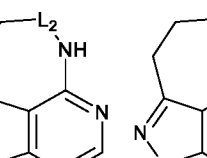
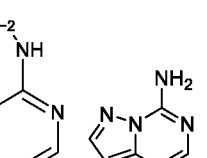
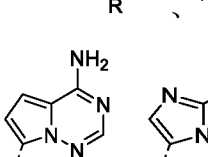
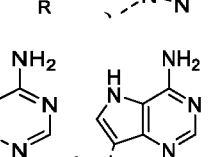
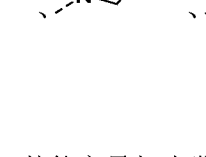
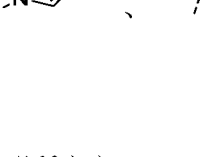


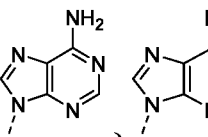
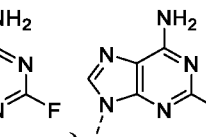
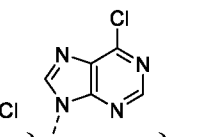
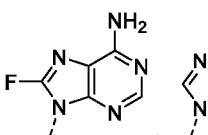
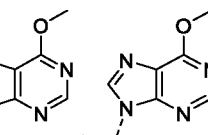
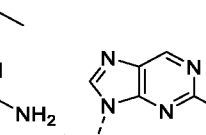
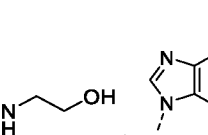
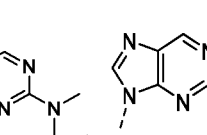
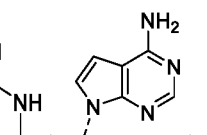
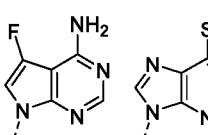
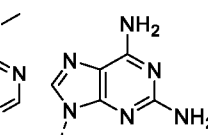
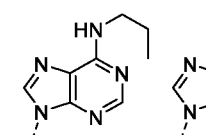
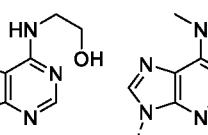
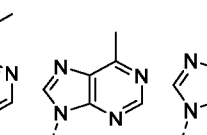
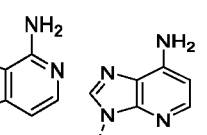
本发明的一些方案中，上述当 R_8 选自 BH_3^- 时， R_4 和 R_{4a} 其中一个选自 F、Cl 和 Br，另一个选自 F、Cl、Br、OH、 OCH_3 或 N_3 ，其他变量如本发明所定义。

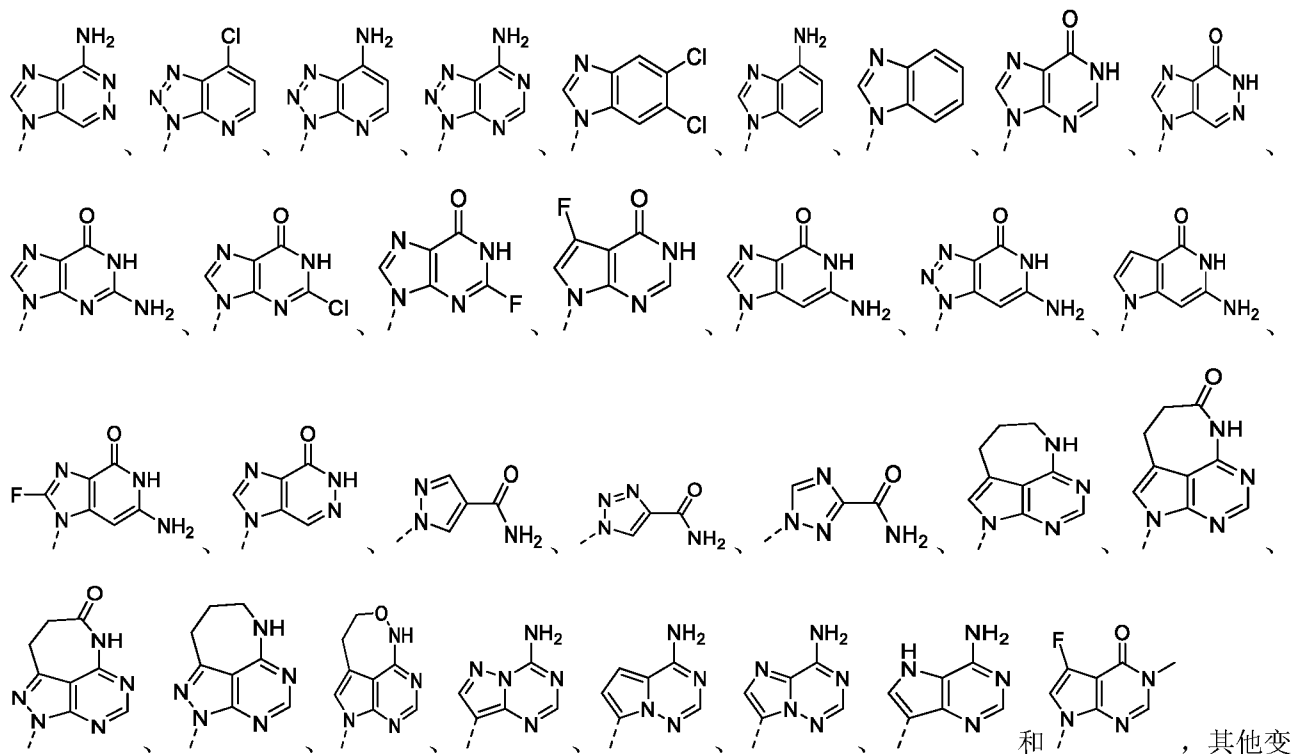
本发明的一些方案中, 上述 R 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基和 C₁₋₃ 烷氨基, 其中 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基和 C₁₋₃ 烷氨基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、Me、、、、、、 和 , 其中 Me、、、、、 和  任选被 1、2 或 3 个 R' 取代, 其他变量如本发明所定义。

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

本发明的一些方案中, 上述 R₁、R_{1a} 分别独立地选自 、、、、、、、、、、、、、、、、、 和 , 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R₁、R_{1a} 分别独立地选自 、、、、、、、、、、、、、、、、、 和 , 其他变量如本发明所定义。



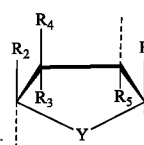
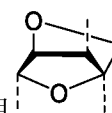
量如本发明所定义。

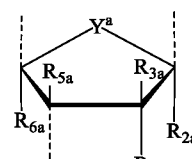
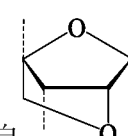
本发明的一些方案中，上述 R_2 、 R_{2a} 、 R_3 、 R_{3a} 、 R_5 和 R_{5a} 、 R_6 和 R_{6a} 分别独立地选自 H，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_6 和 R_{6a} 分别独立地选自 H 和甲基，其他变量如本发明所定义。

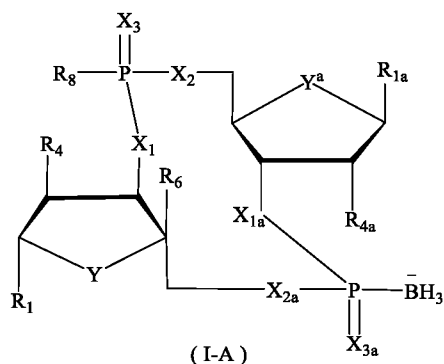
本发明的一些方案中，上述 R_4 、 R_{4a} 分别独立地选自 F、OH、 NH_2 、 N_3 和 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_7 、 R_{7a} 分别独立地选自 H 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

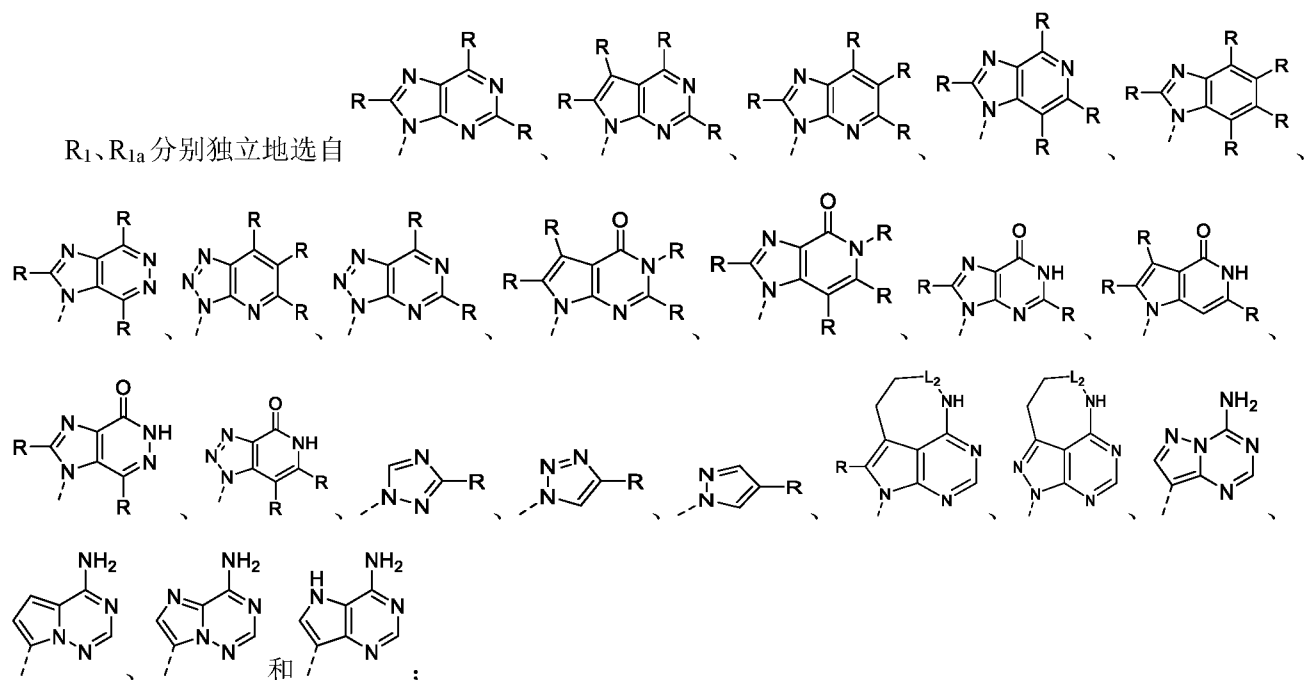
本发明的一些方案中，上述 R_4 与 R_6 连接在一起，结构单元  选自 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_{4a} 与 R_{6a} 连接在一起，结构单元  选自 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述化合物、其光学异构体及其药学上可接受的盐，其选自



其中,



R_4 、 R_{4a} 分别独立地选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、 N_3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{2-6} 炔基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{2-6} 炔基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_6 选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{2-6} 炔基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基和 C_{1-6} 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

或者, R_4 与 R_6 连接在一起形成一个 5~6 元杂环烷基;

R_8 选自 BH_3^- 和 $-S(R_9)$;

R_9 选自 H、 $CH_2OC(=O)R_{11}$ 、 $CH_2OC(=O)OR_{11}$ 、 $CH_2CH_2SC(=O)R_{11}$ 和 $CH_2CH_2SSCH_2R_{11}$;

R_{11} 选自 C_{6-10} 芳基、5~10 元杂芳基、 C_{1-6} 杂环烷基和 C_{1-20} 烷基, 所述 C_{1-20} 烷基任选被 1、2、3、4 或 5 个 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、OH 和 F 取代;

X_1 、 X_{1a} 分别独立地选自 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 和 $-CH_2-$;

X_2 、 X_{2a} 分别独立地选自 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 和 $-CH_2-$;

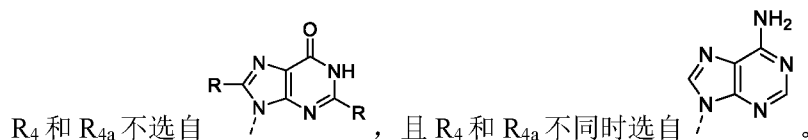
X_3 、 X_{3a} 分别独立地选自 $-O-$ 和 $-S-$;

Y、 Y_a 分别独立地选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 和 $-C(=CH_2)-$;

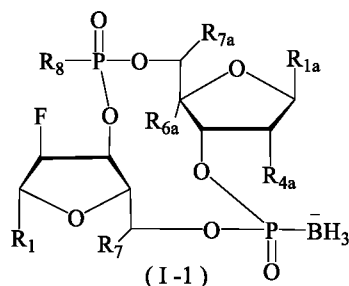
当 R_8 选自 BH_3^- 时, R_4 和 R_{4a} 其中一个选自 F、Cl 和 Br, 另一个选自 F、Cl、Br、OH、 OCH_3 或 N_3 ;

当 R_8 选自 $-S(R_9)$ 时, R_4 和 R_{4a} 其中一个选自 F、Cl 和 Br, 另一个选自 OH、 OCH_3 或 N_3 ;

或者, 当 R_8 选自 $-S(R_9)$, 且 R_4 和 R_{4a} 其中一个选自 F、Cl 和 Br, 另一个不选自 OH、 OCH_3 或 N_3 时,

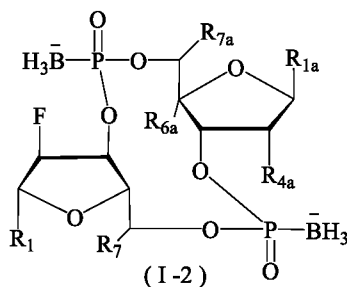


本发明的一些方案中, 上述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其选自



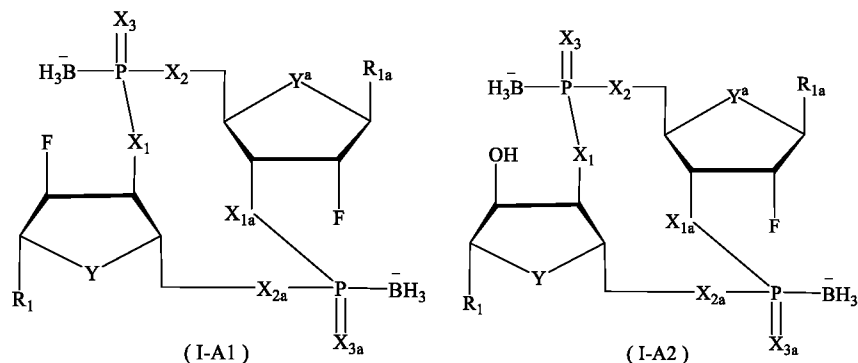
其中, R_1 、 R_{1a} 、 R_{4a} 、 R_7 、 R_{7a} 、 R_8 、 R_{9a} 如上述所定义。

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

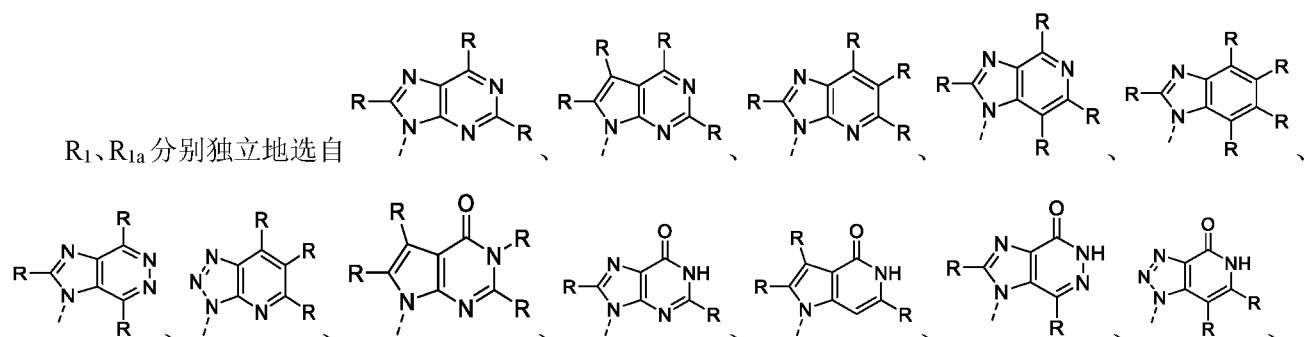


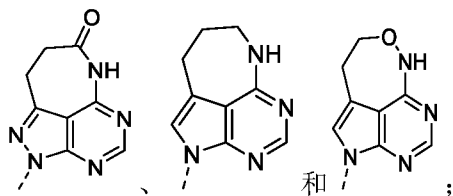
, 其各个变量如本发明所定义。

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



其中,





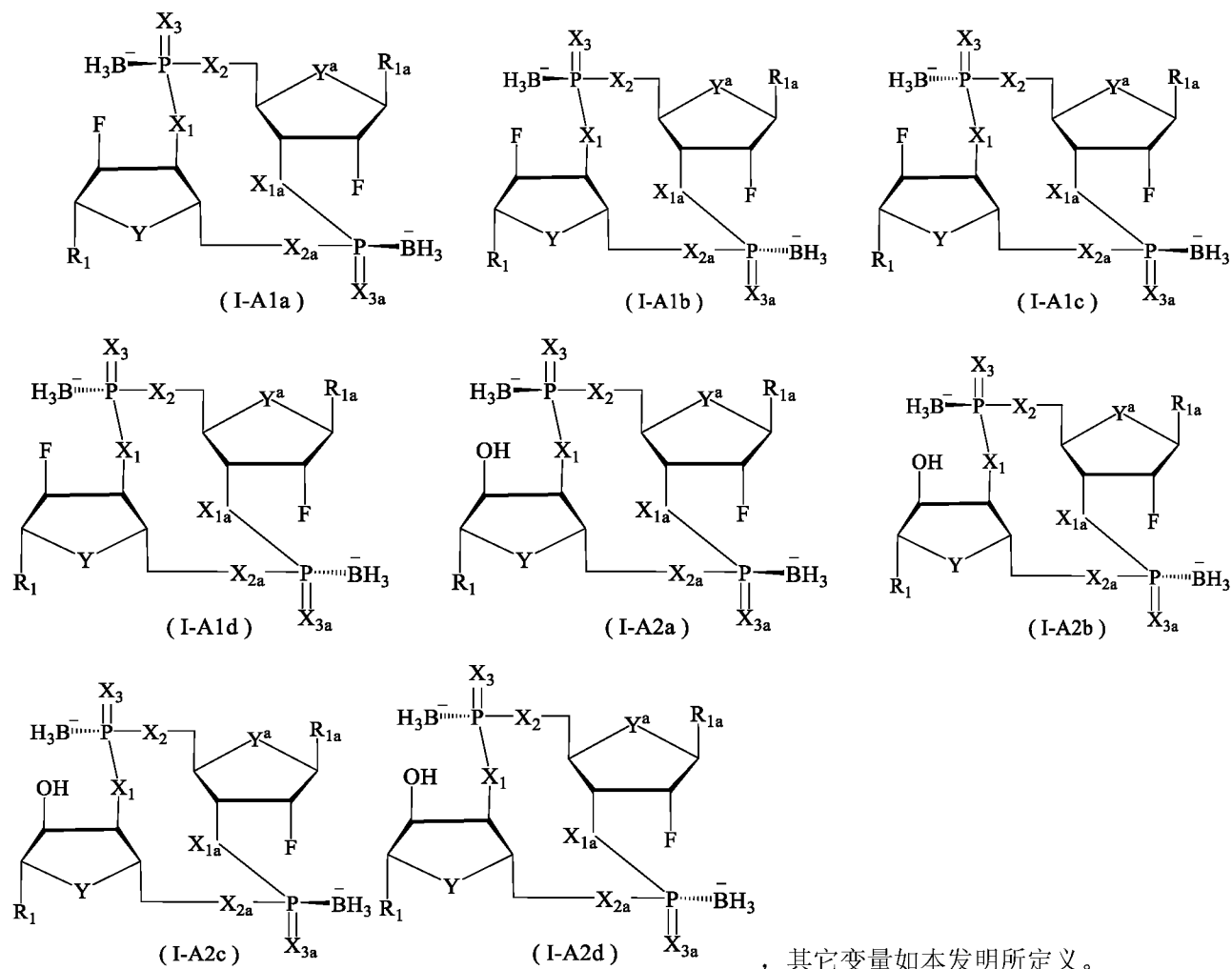
X_1 、 X_{1a} 分别独立地选自-NH-、-O-、-S-和-CH₂-;

X_2 、 X_{2a} 分别独立地选自-NH-、-O-、-S-和-CH₂-;

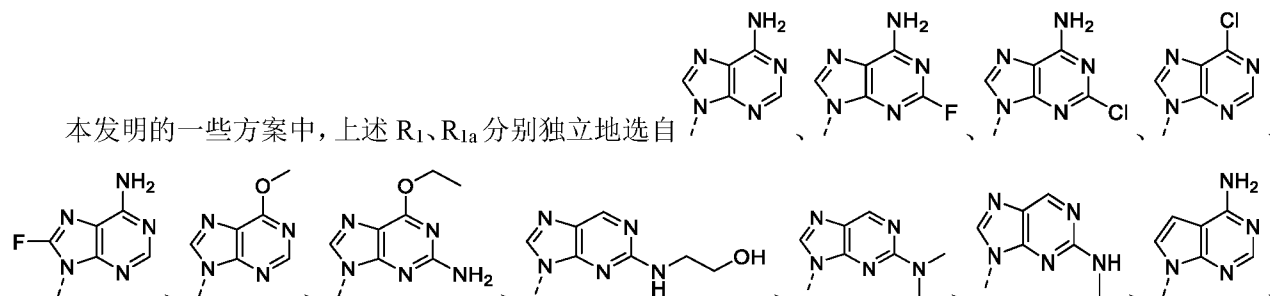
X_3 、 X_{3a} 分别独立地选自-O-和-S-;

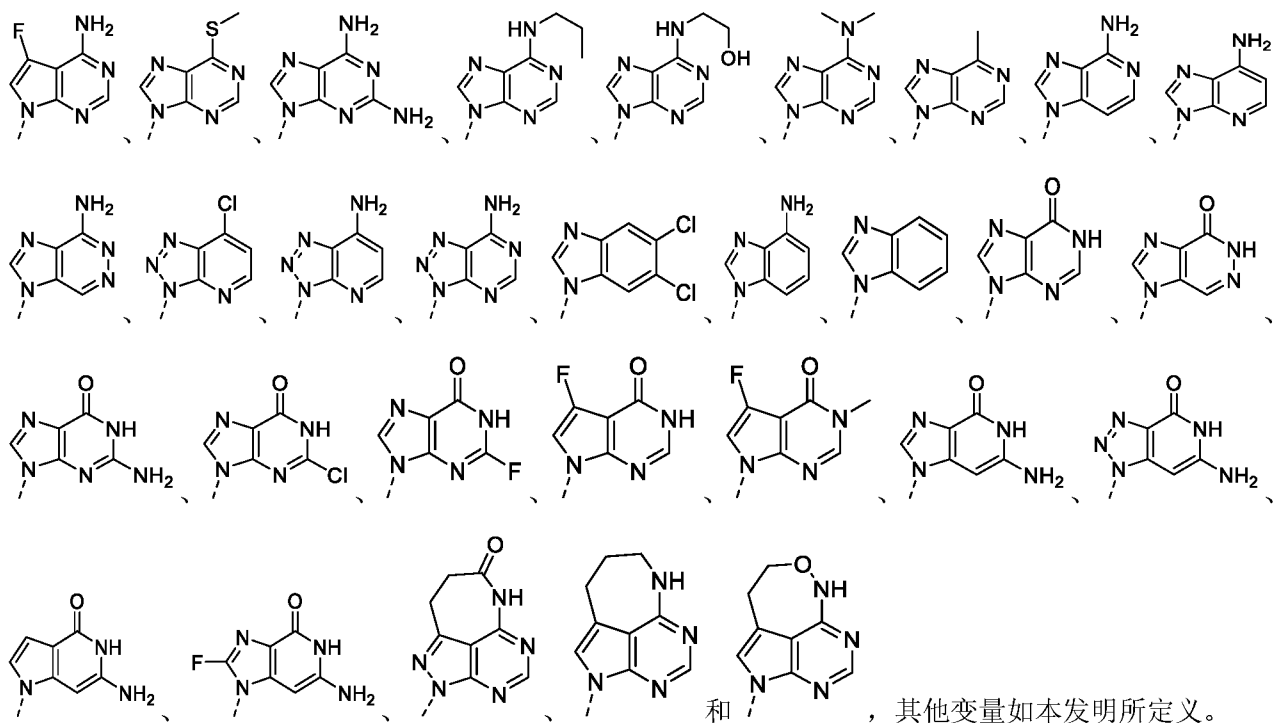
Y、Y_a 分别独立地选自-O-、-S-、-CH₂-和-C(=CH₂)-。

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



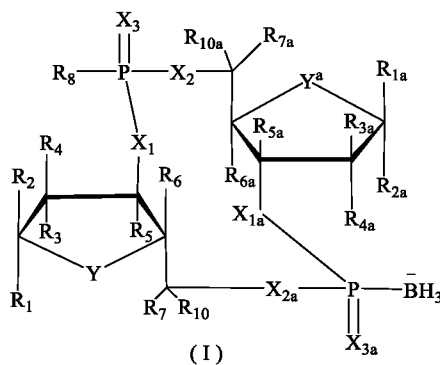
本发明的一些方案中, 上述 R_1 、 R_{1a} 分别独立地选自



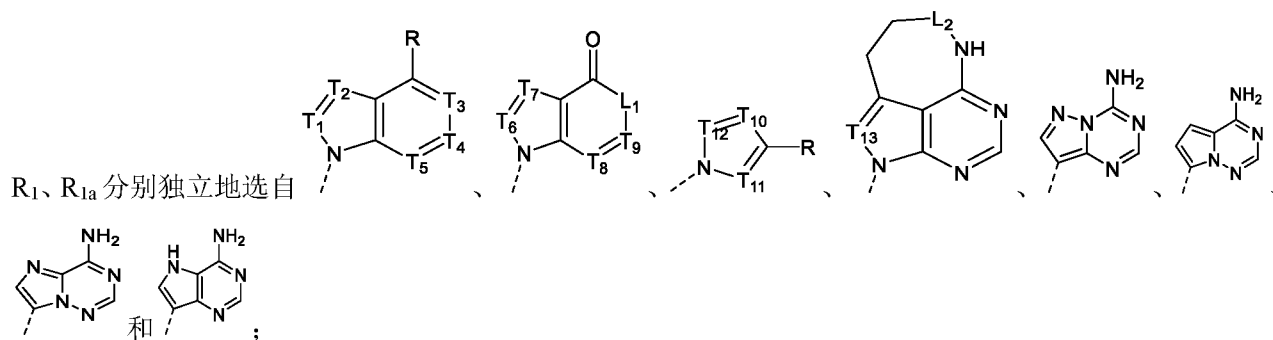


，其他变量如本发明所定义。

本发明提供了式 (I) 所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，

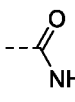


其中，



T_1 、 T_2 、 T_3 、 T_4 、 T_5 、 T_6 、 T_7 、 T_8 、 T_9 、 T_{10} 、 T_{11} 、 T_{12} 、 T_{13} 分别独立地选自 -C(R)- 和 -N-；

L_1 、 L_2 分别独立地选自 -O-、-N(R)-、-C(RR)- 和 -C(=O)-；

R 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基和 C₁₋₆ 烷基氨基，其中 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基和 C₁₋₆ 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代；R' 选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂ 和 CH₃；

R₂、R_{2a} 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷氨基和 C₂₋₆ 炔基，其中 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷氨基和 C₂₋₆ 炔基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₃、R_{3a} 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷氨基和 C₂₋₆ 炔基，其中 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷氨基和 C₂₋₆ 炔基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₄、R_{4a} 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、N₃、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷氨基和 C₂₋₆ 炔基，其中 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷氨基和 C₂₋₆ 炔基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₅、R_{5a} 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷氨基和 C₂₋₆ 炔基，其中 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷氨基和 C₂₋₆ 炔基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₆、R_{6a} 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷氨基和 C₂₋₆ 炔基，其中 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基和 C₁₋₆ 烷氨基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₇、R_{7a} 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基和 C₁₋₆ 烷氨基，其中 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基和 C₁₋₆ 烷氨基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₁₀、R_{10a} 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基和 C₁₋₆ 烷氨基，其中 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基和 C₁₋₆ 烷氨基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

或者，R₇ 和 R₁₀ 连接在一起，形成一个 C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环稀基或 C₃₋₆ 环炔基，所述 C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环稀基或 C₃₋₆ 环炔基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R_{7a} 和 R_{10a} 连接在一起，形成一个 C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环稀基或 C₃₋₆ 环炔基，所述 C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环稀基或 C₃₋₆ 环炔基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₈ 选自 BH₃⁻ 和 -S(R₉)；

R₉ 选自 H、CH₂OC(=O)R₁₁、CH₂OC(=O)OR₁₁、CH₂CH₂SC(=O)R₁₁ 和 CH₂CH₂SSCH₂R₁₁；

R₁₁ 选自 C₆₋₁₀ 芳基、5~10 元杂芳基、C₁₋₆ 杂环烷基和 C₁₋₂₀ 烷基，所述 C₁₋₂₀ 烷基任选被 1、2、3、4 或 5 个 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 环烷基、OH 和 F 取代；

或者，R₄ 与 R₆ 或 R_{4a} 与 R_{6a} 连接在一起形成一个 5~6 元杂环烷基；

X₁、X_{1a} 分别独立地选自 -NH-、-O-、-S- 和 -CH₂-；

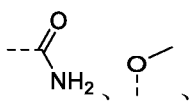
X₂、X_{2a} 分别独立地选自 -NH-、-O-、-S- 和 -CH₂-；

X₃、X_{3a} 分别独立地选自 -O- 和 -S-；

Y、Y_a 分别独立地选自 -O-、-S-、-CH₂- 和 -C(=CH₂)-；

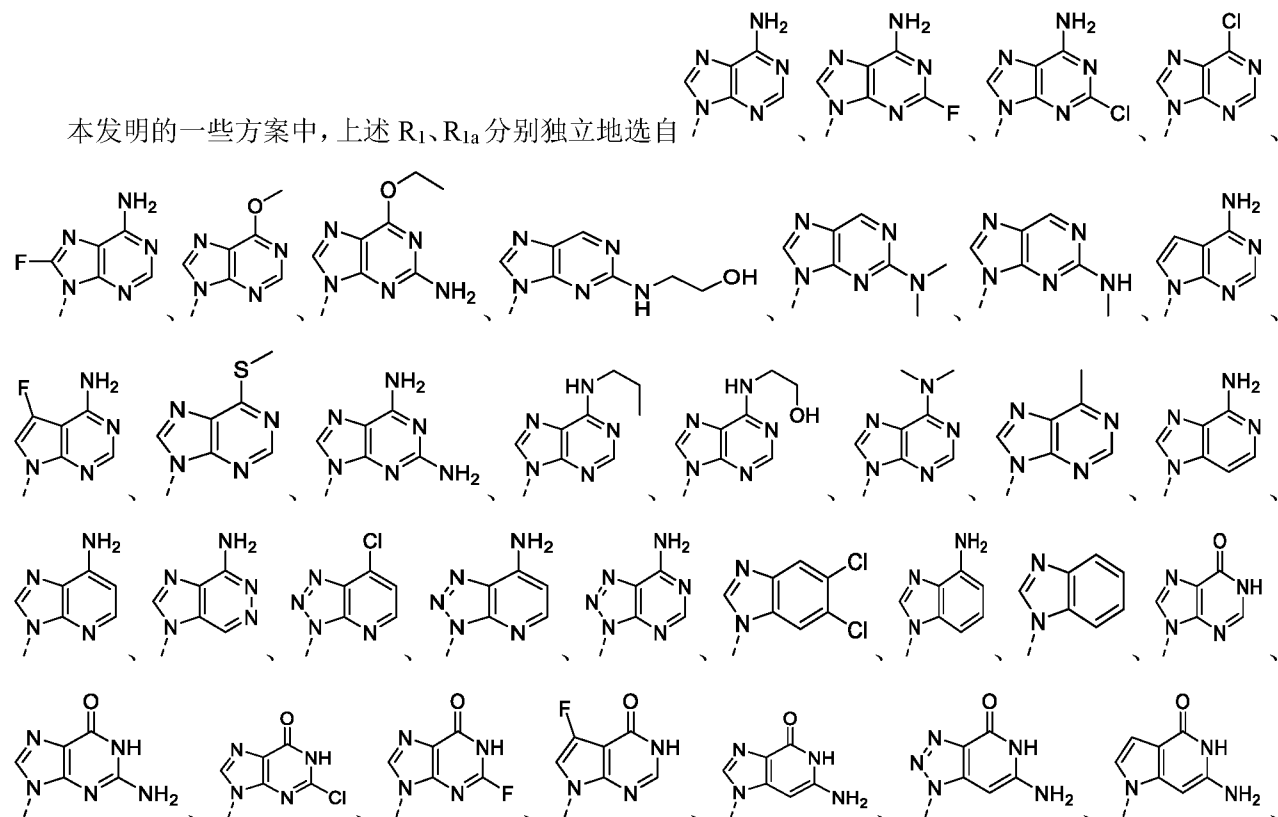
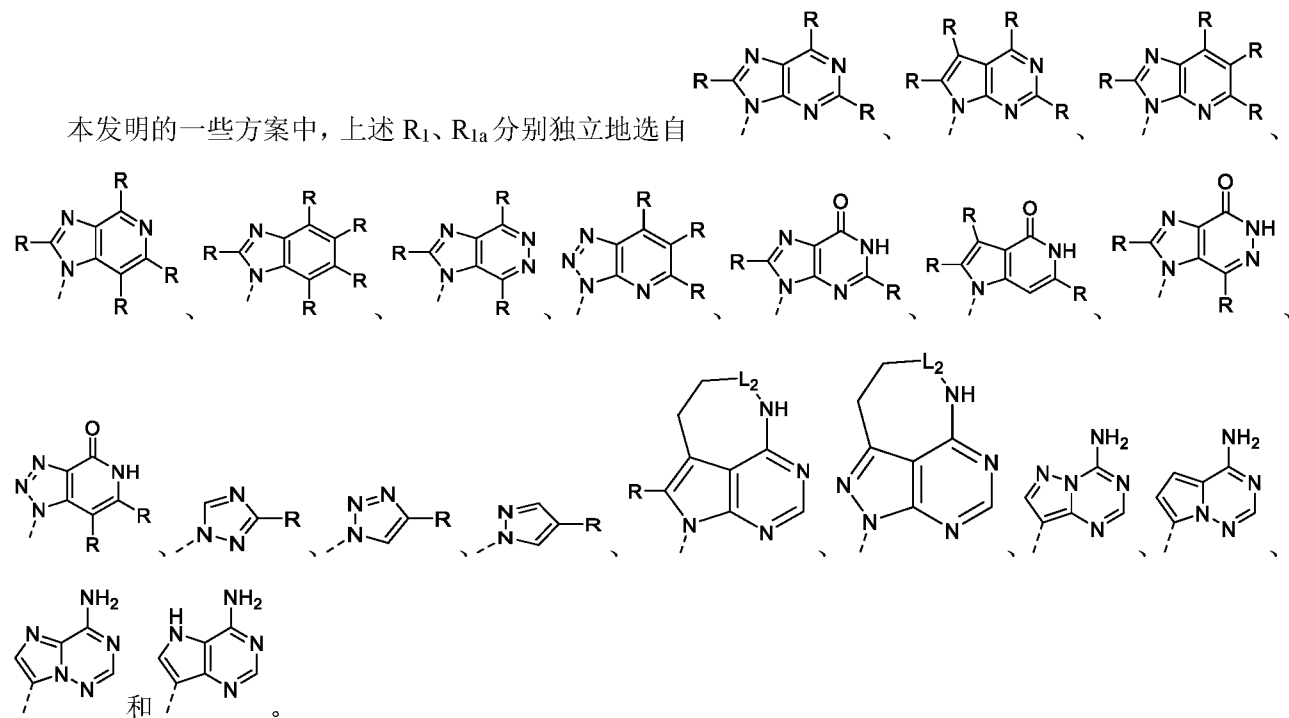
所述 5~6 元杂环烷基、5~10 元杂芳基或 C₁₋₆ 杂环烷基包含 1、2 或 3 个独立选自 -O-、-NH-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂- 和 N 的杂原子或杂原子团。

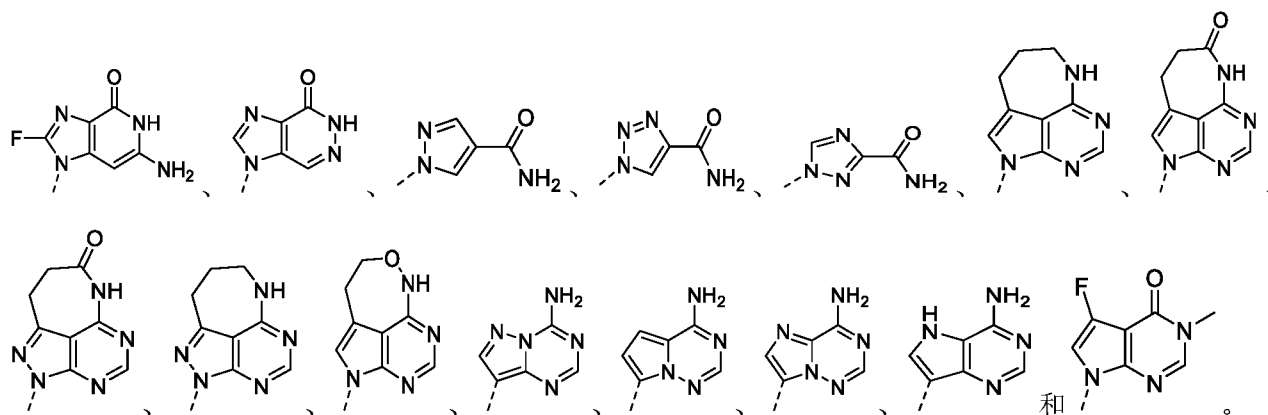
本发明的一些方案中，上述 R 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基和 C₁₋₃ 烷氨基，其中 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基和 C₁₋₃ 烷氨基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代。

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

S- 、 O- 、 -NH- 、 HN- 和 HN- ，其中 Me- 、 O- 、 S- 、 O- 、 -NH- 、 HN- 和 HN- 任选被 1、2 或 3 个 R' 取代。

本发明的一些方案中，上述 R 分别独立地选自 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 NH_2 、 CN 、 Me- 、 -C(=O)NH_2 、 -O- 、 S- 、 O- 、 HN- 、 $\text{HN-CH}_2\text{OH}$ 、 -N- 和 -NH- 。





本发明的一些方案中, 上述 R_2 、 R_{2a} 、 R_3 、 R_{3a} 、 R_5 、 R_{5a} 、 R_6 和 R_{6a} 分别独立地选自 H。

本发明的一些方案中, 上述 R_4 、 R_{4a} 分别独立地选自 F、OH、 NH_2 、 N_3 和 $\text{O}-$ 。

本发明的一些方案中, 上述 R_7 、 R_{7a} 分别独立地选自 H 和 CH_3 。

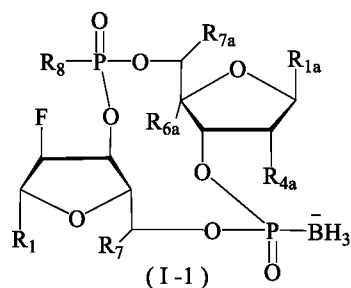
本发明的一些方案中, 上述 R_4 与 R_6 连接在一起, 结构单元

选自

本发明的一些方案中, 上述 R_{4a} 与 R_{6a} 连接在一起, 结构单元

选自

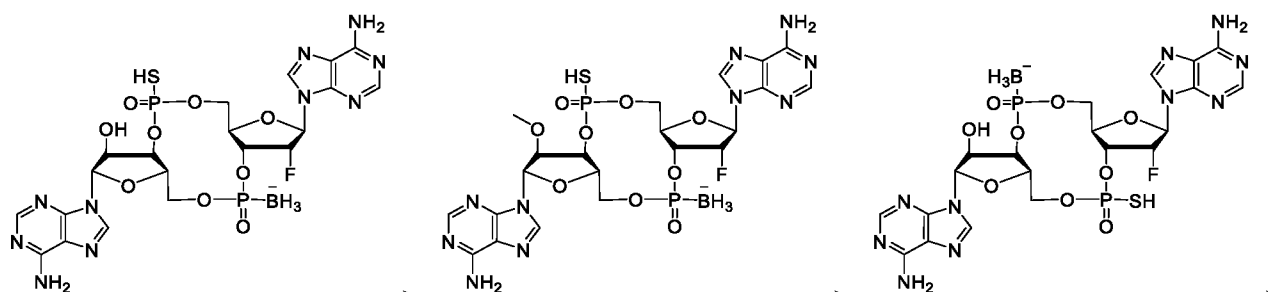
本发明的一些方案中, 上述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其选自

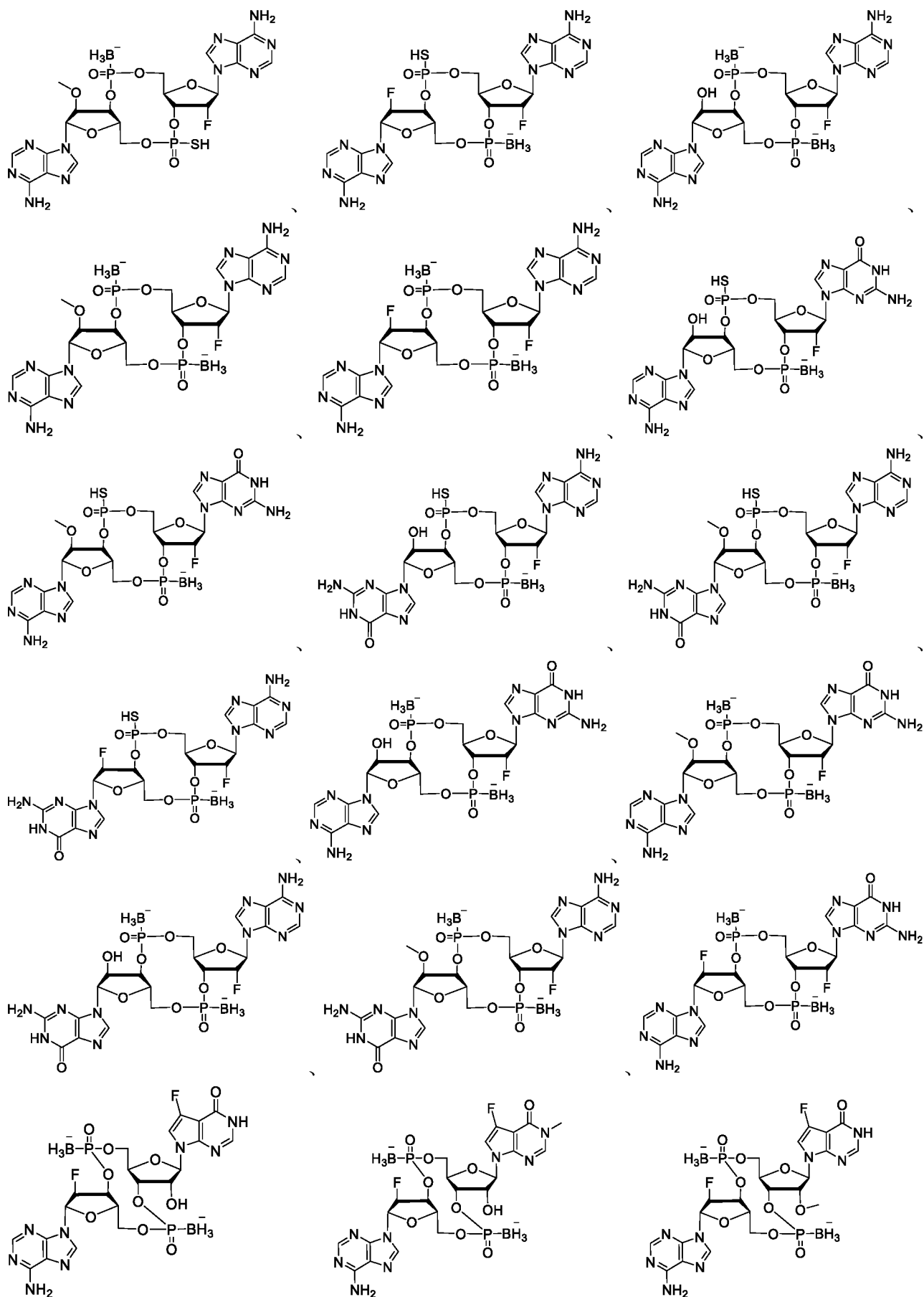


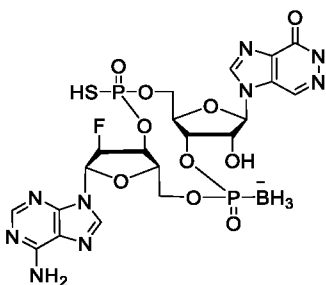
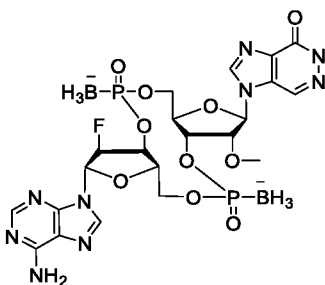
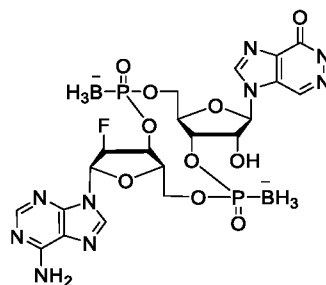
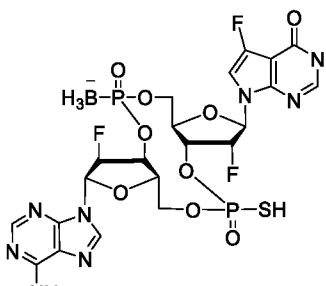
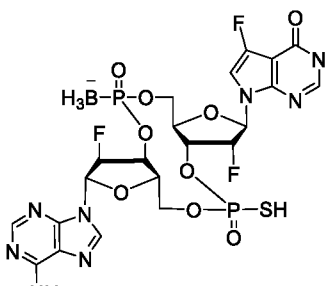
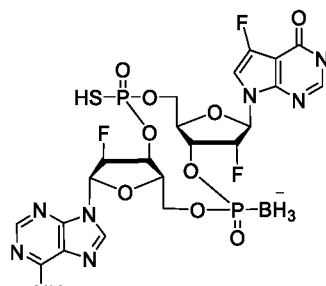
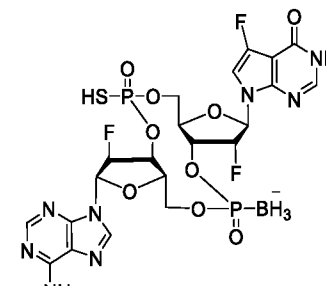
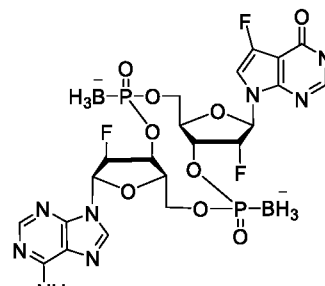
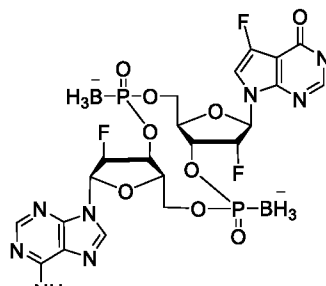
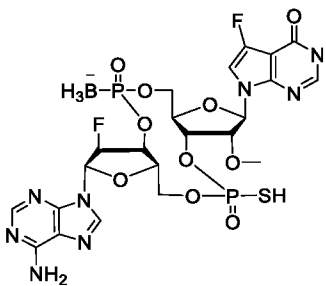
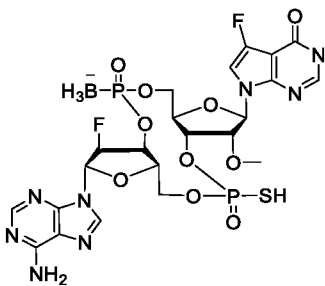
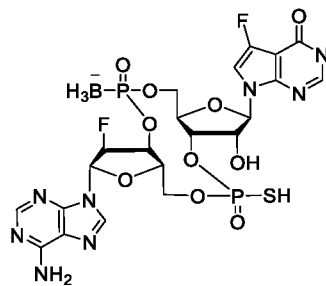
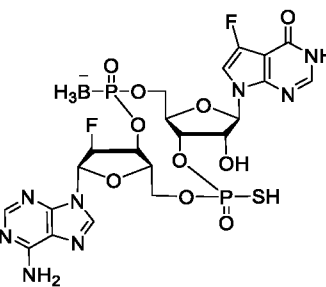
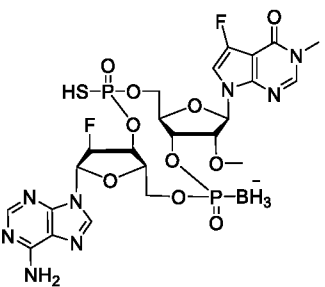
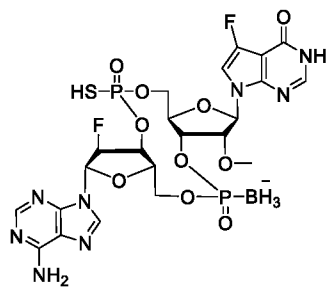
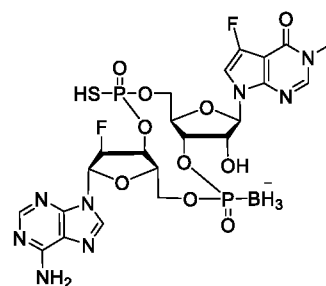
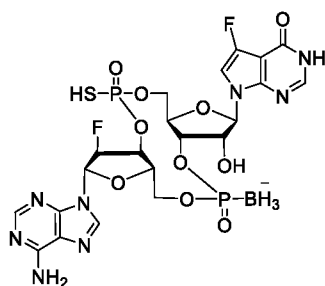
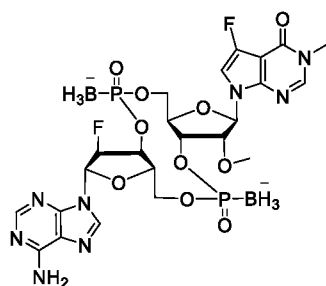
其中,

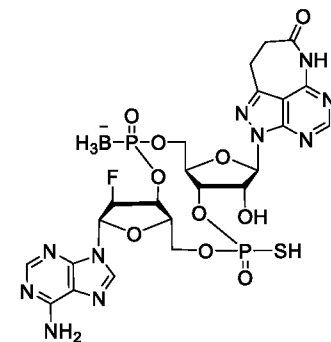
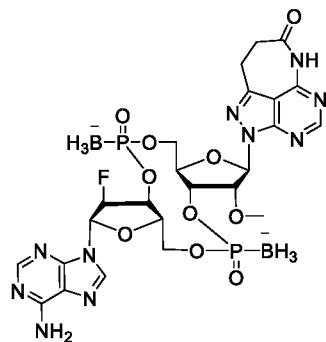
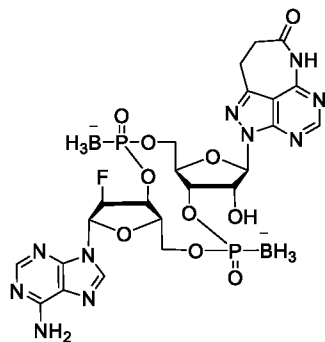
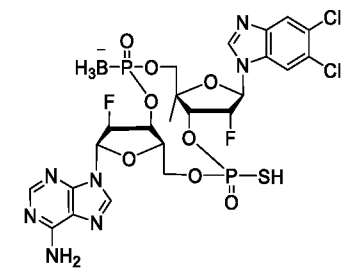
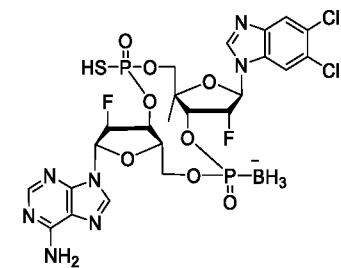
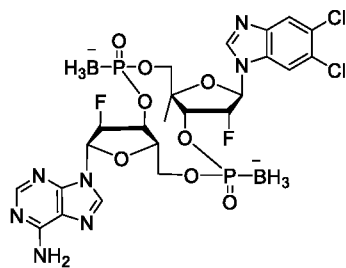
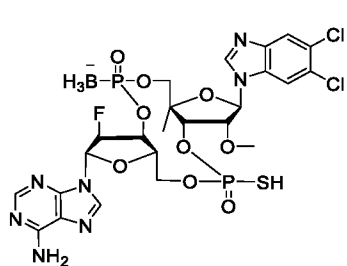
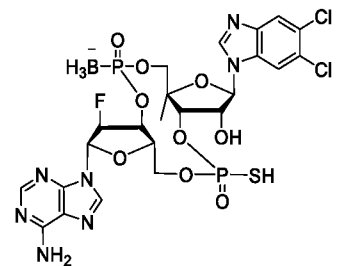
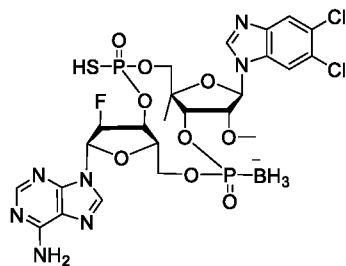
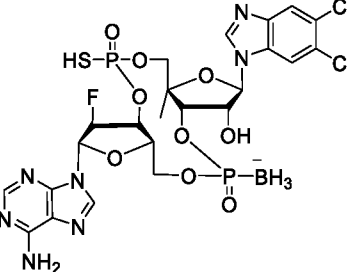
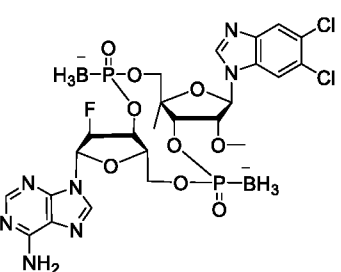
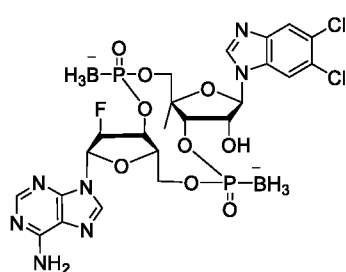
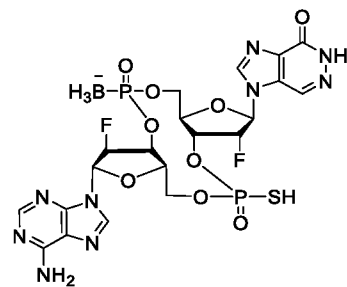
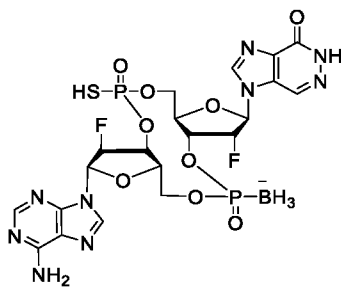
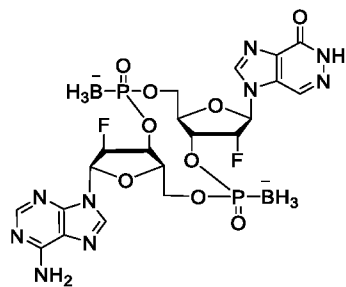
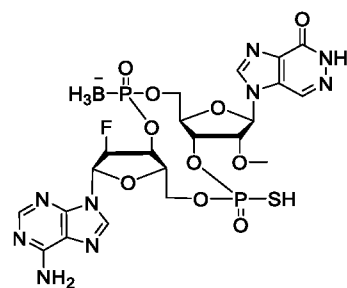
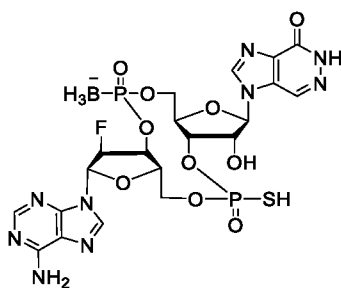
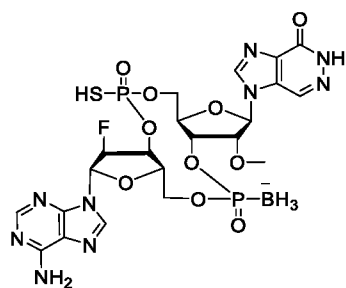
R_1 、 R_{1a} 、 R_{4a} 、 R_7 、 R_{7a} 、 R_8 和 R_{6a} 如上述所定义。

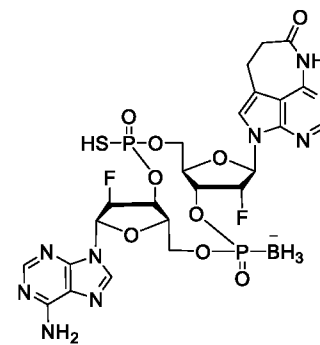
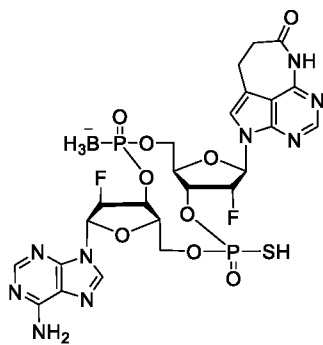
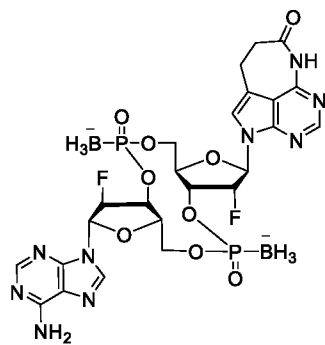
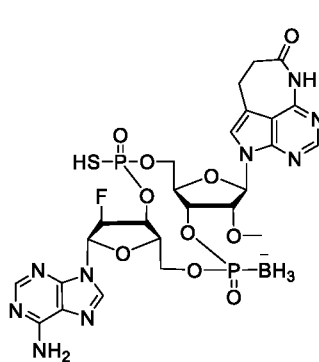
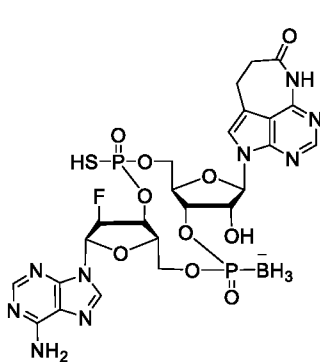
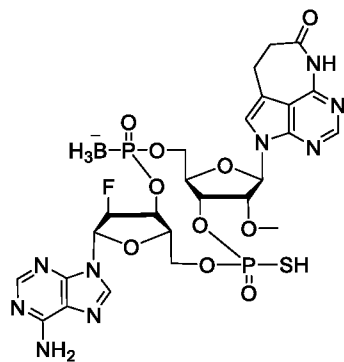
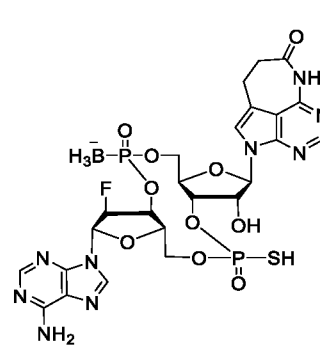
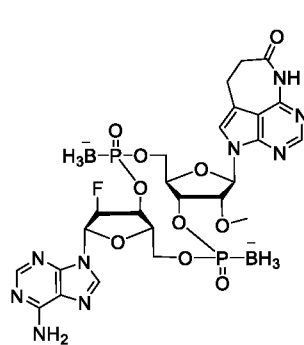
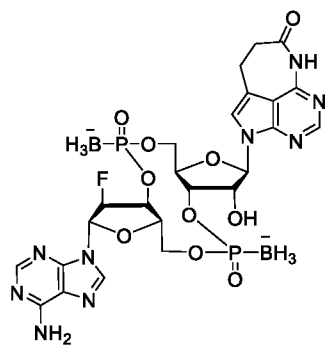
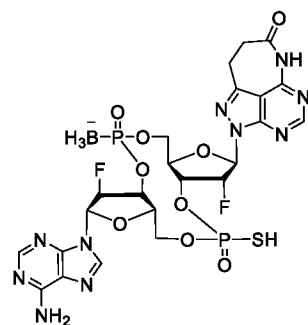
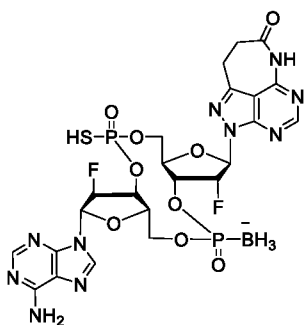
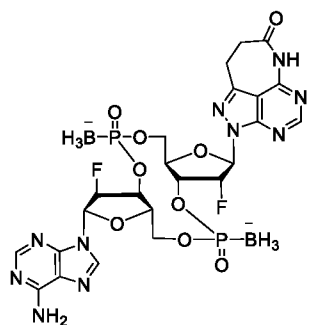
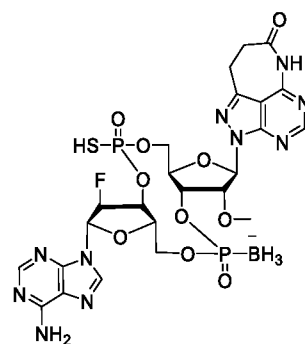
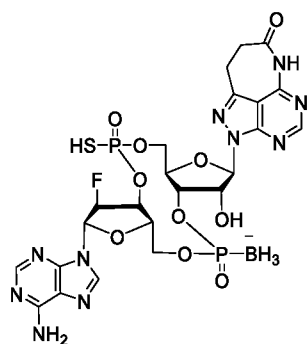
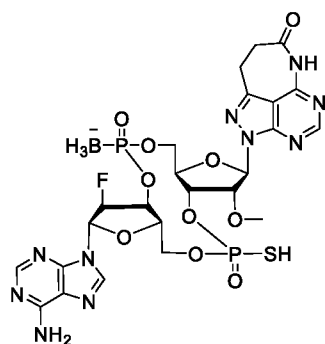
本发明还提供了下式化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其选自

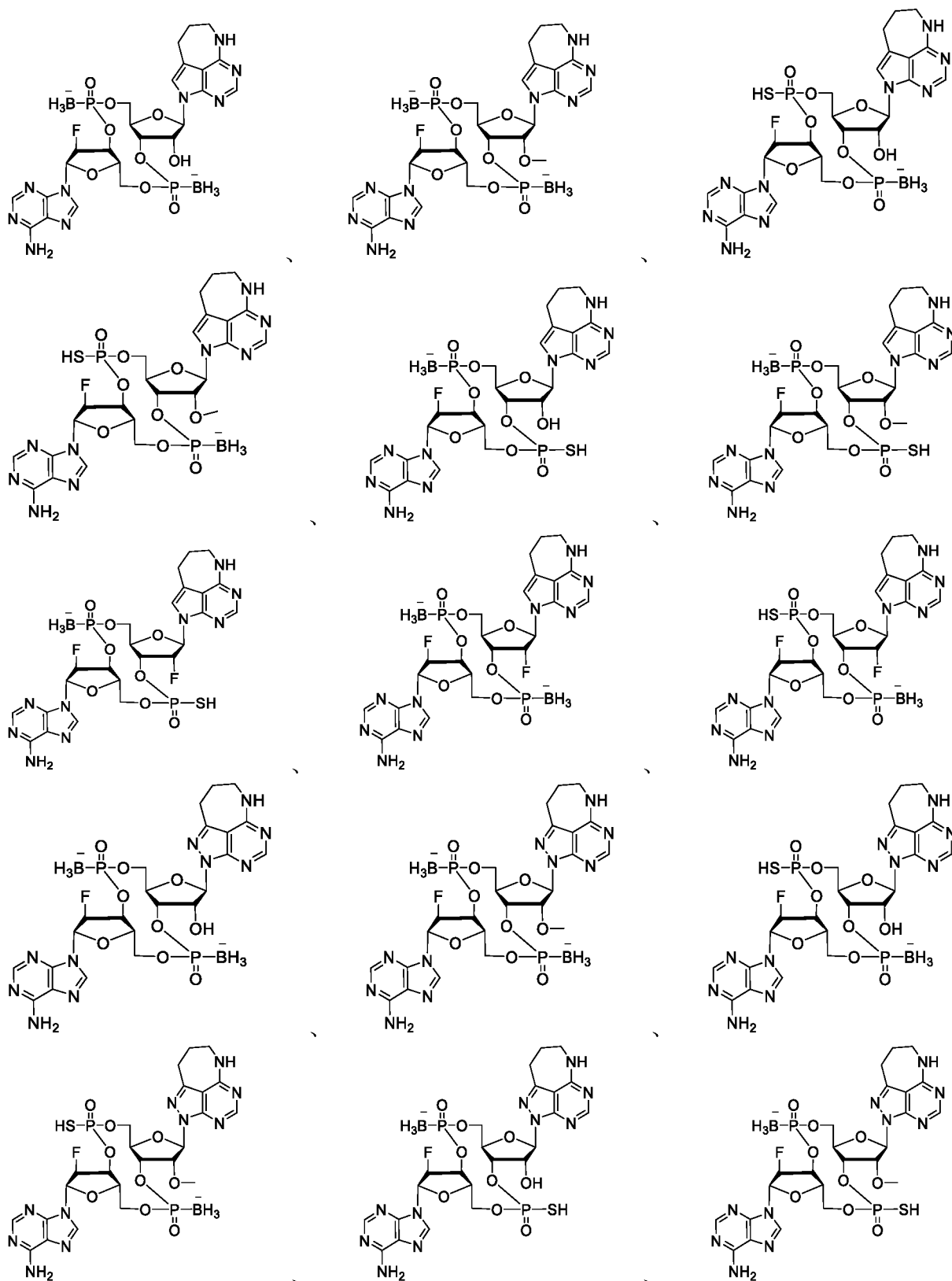


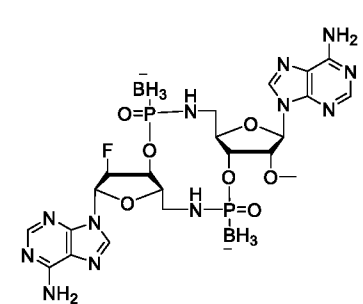
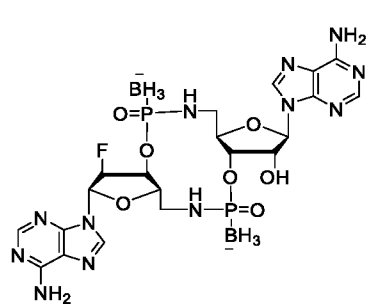
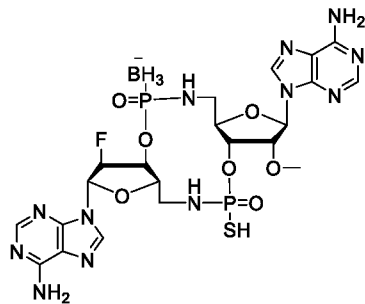
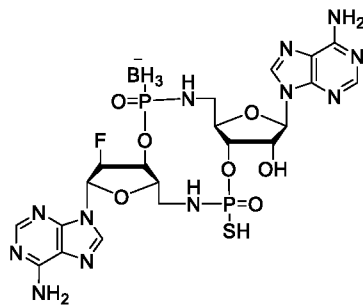
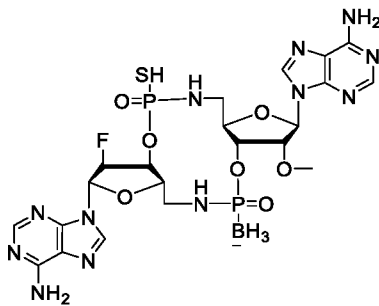
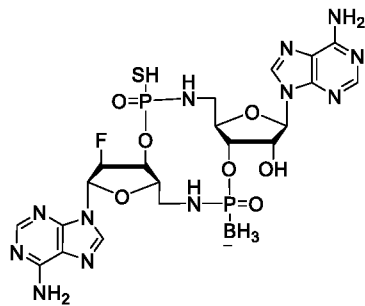
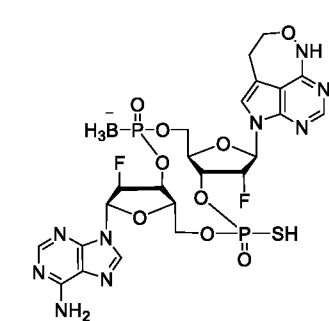
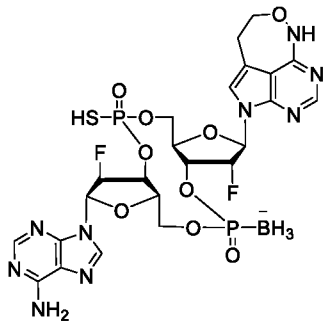
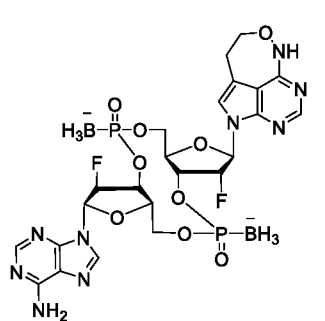
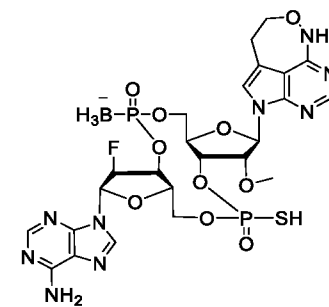
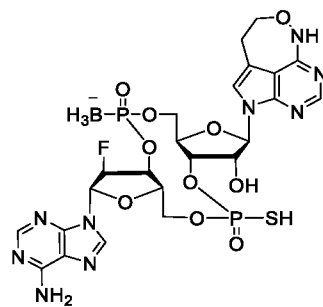
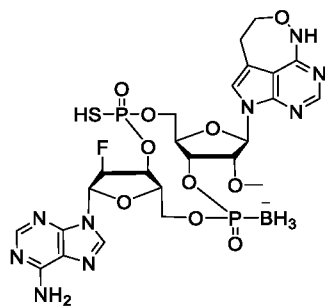
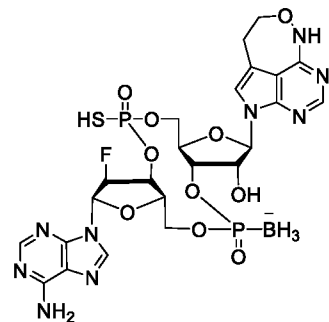
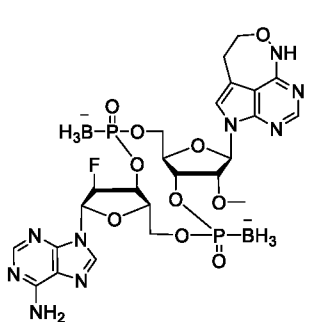
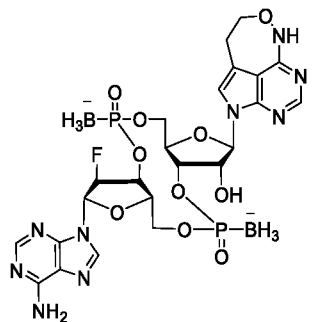
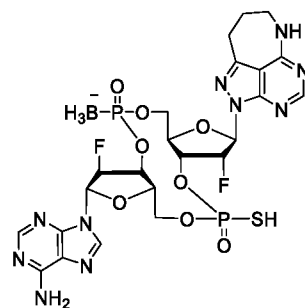
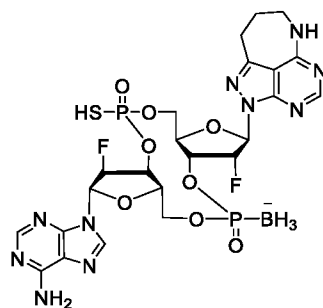
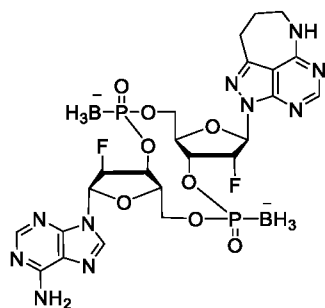


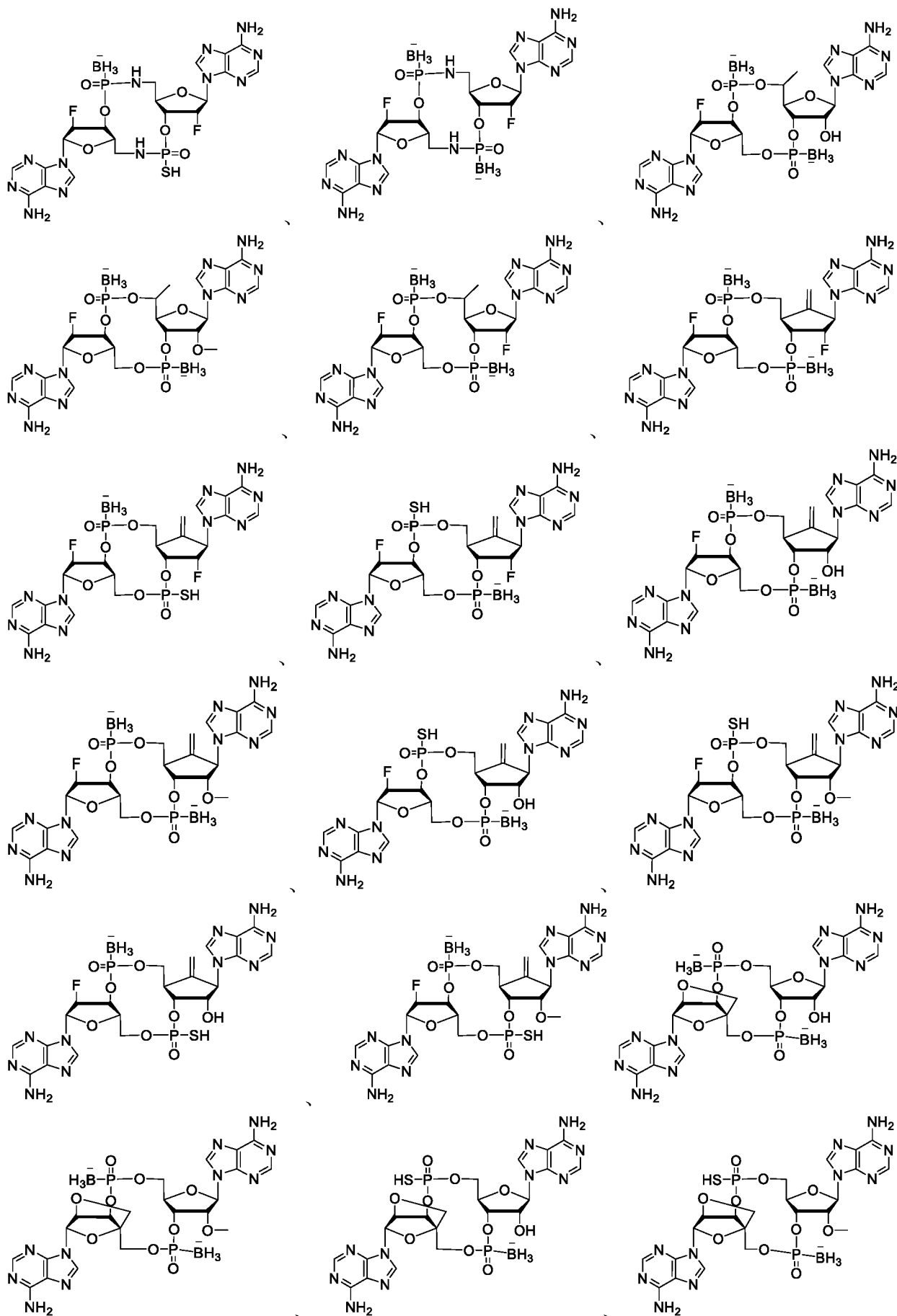


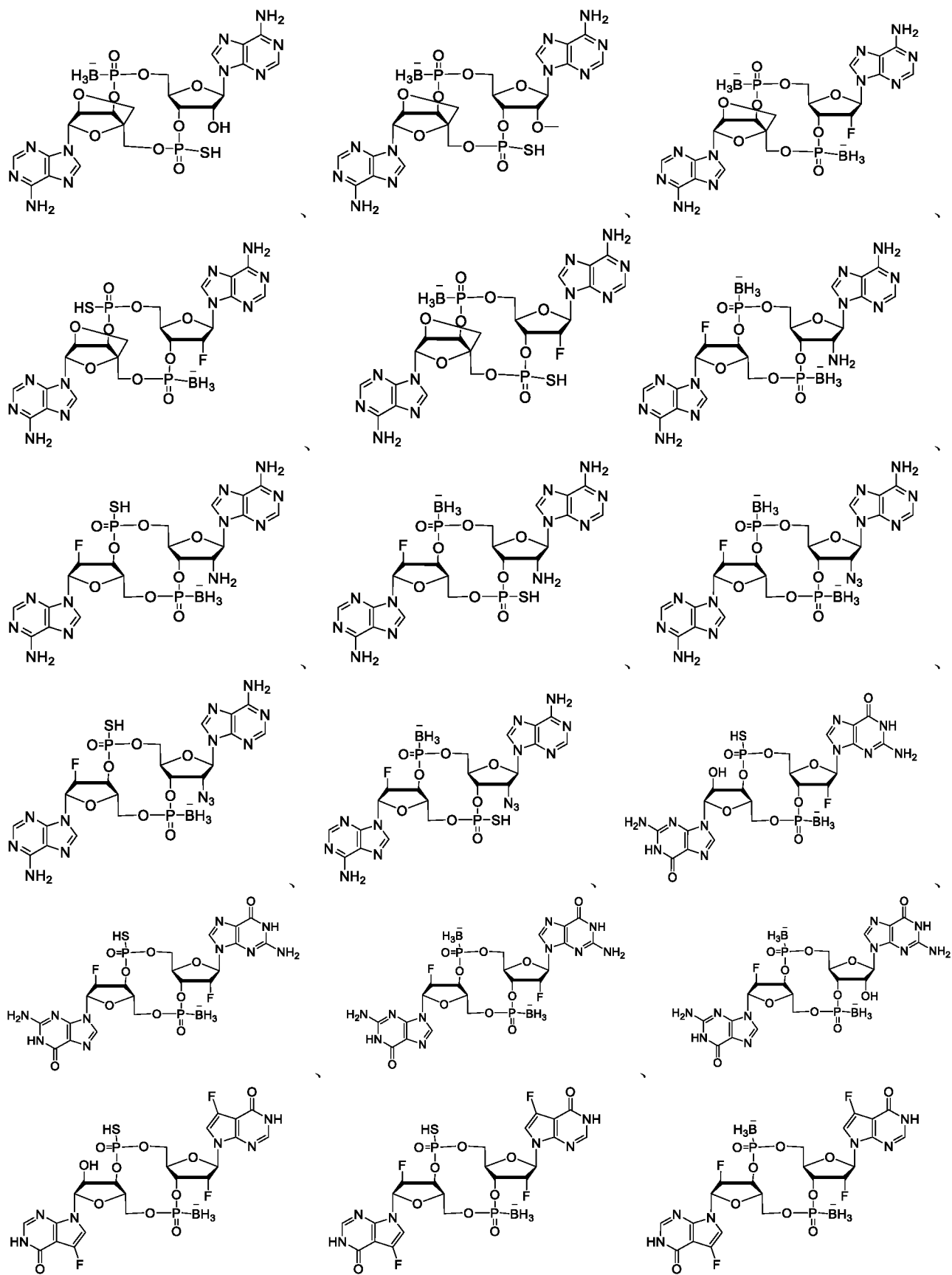


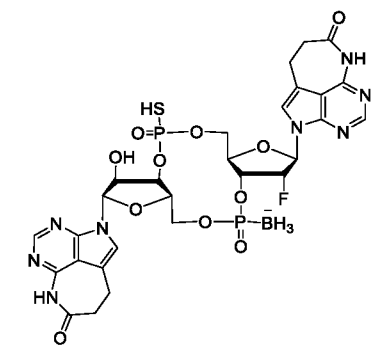
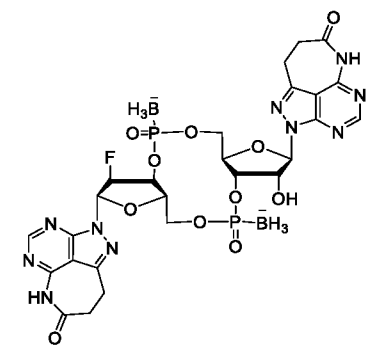
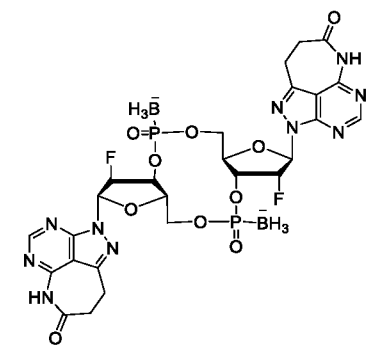
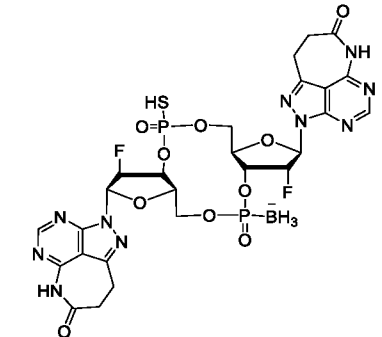
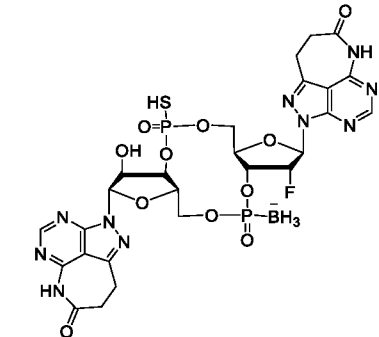
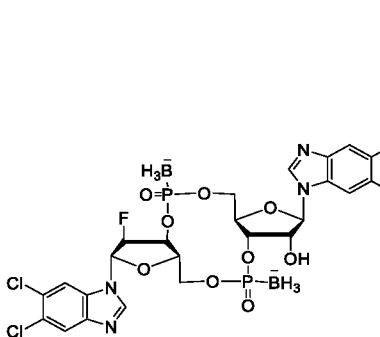
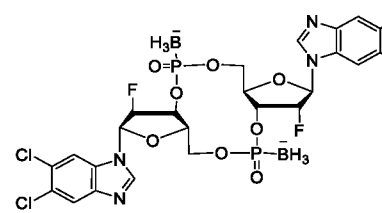
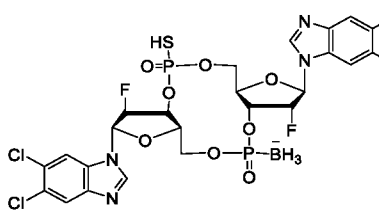
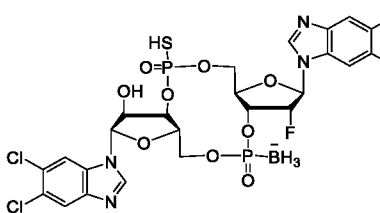
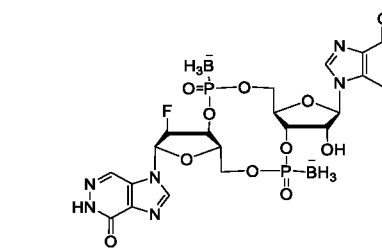
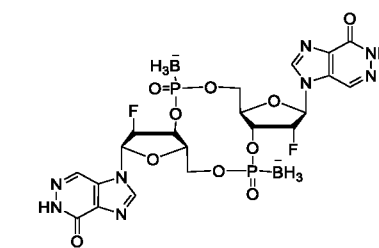
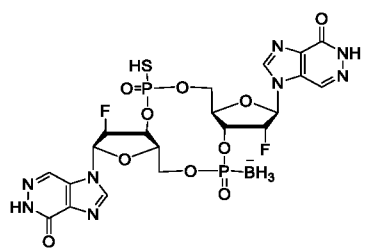
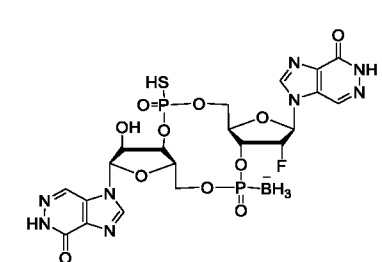
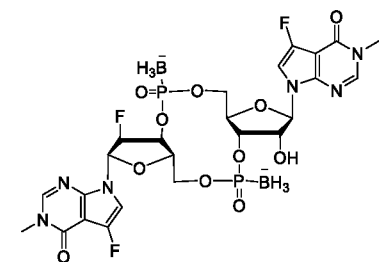
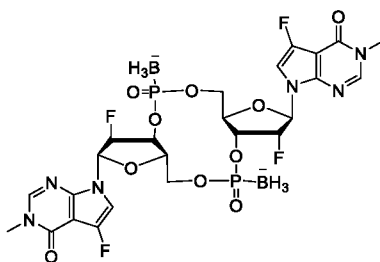
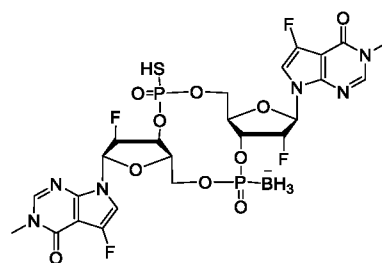
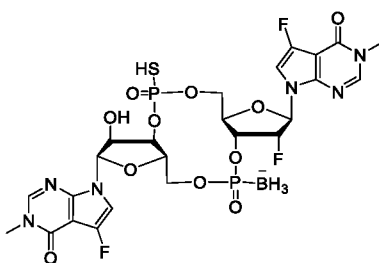
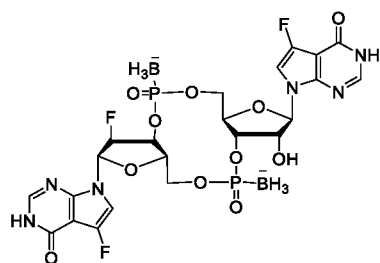


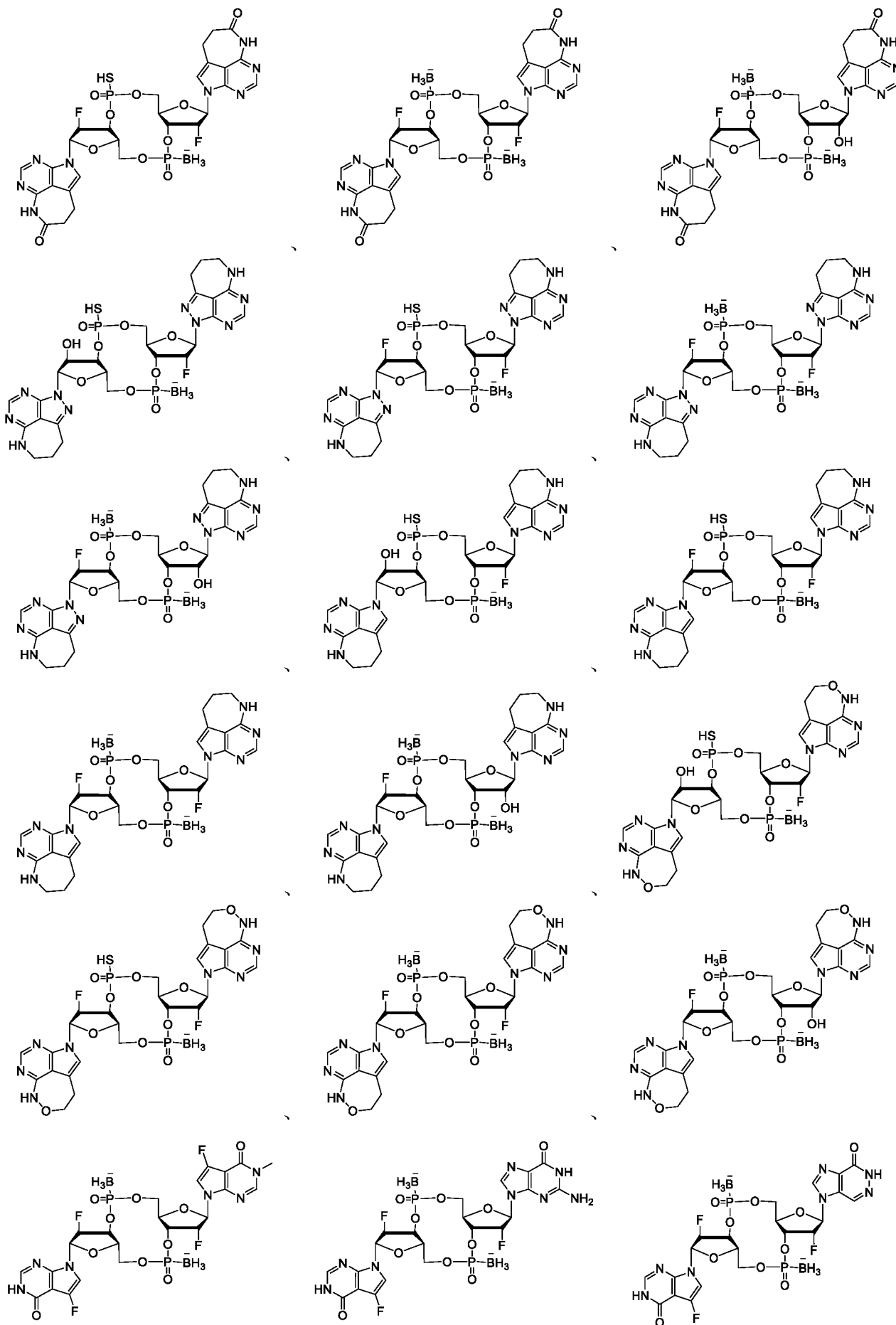


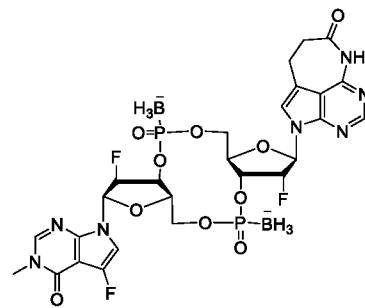
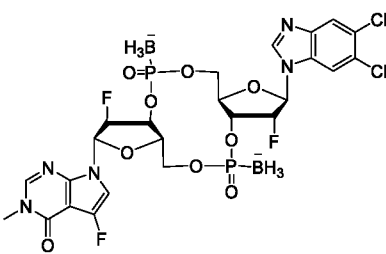
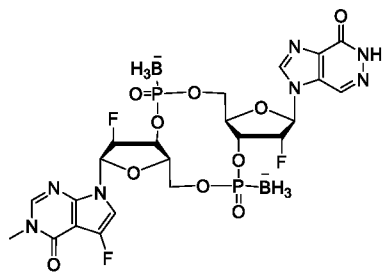
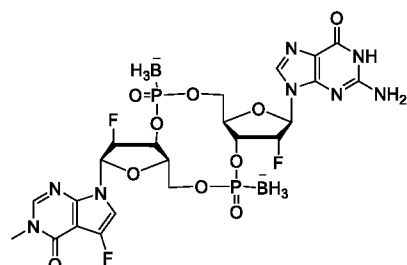
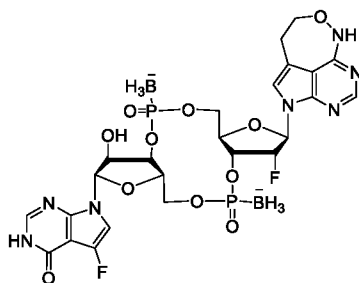
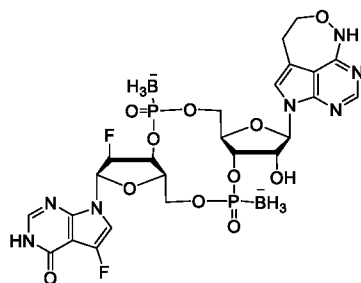
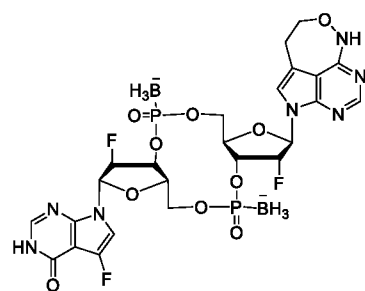
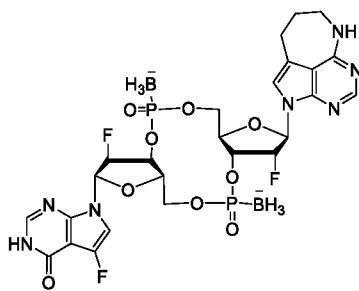
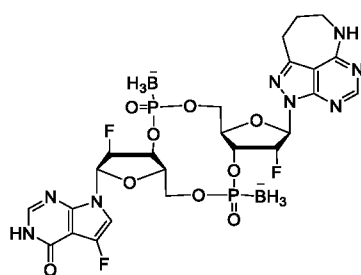
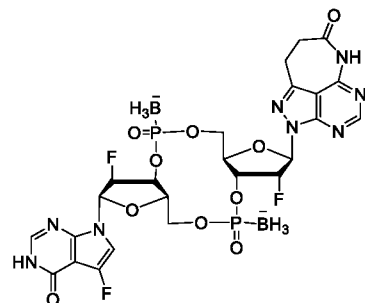
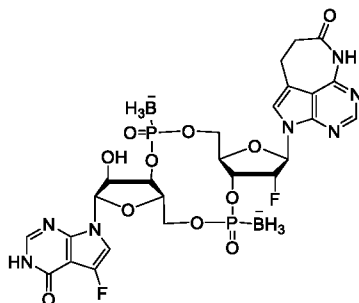
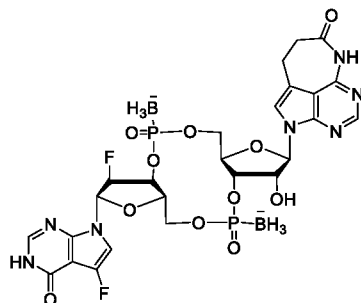
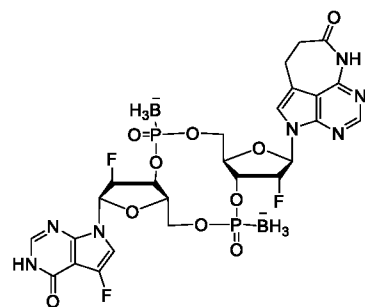
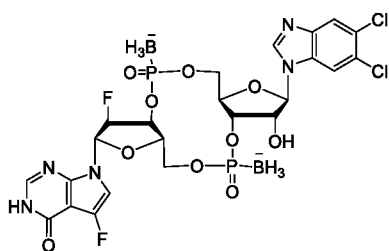
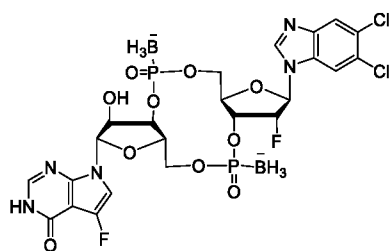
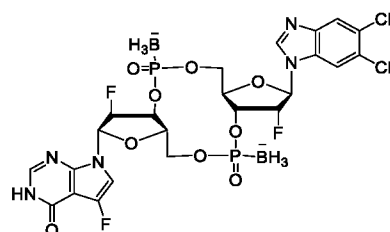
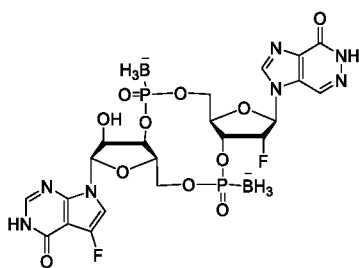
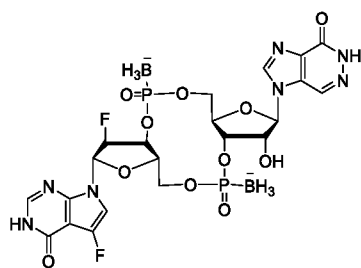


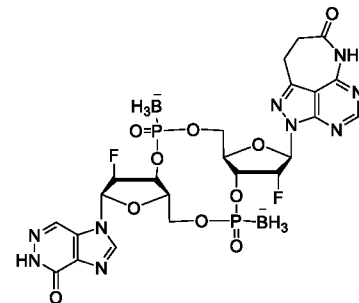
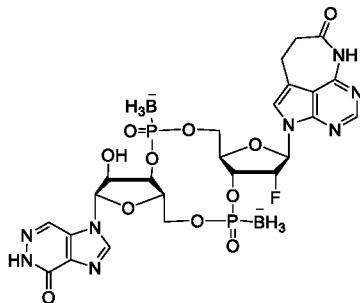
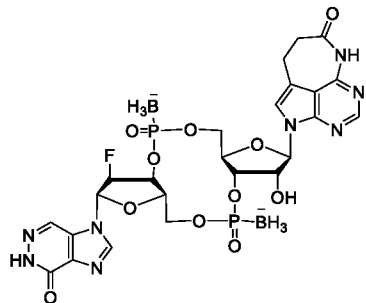
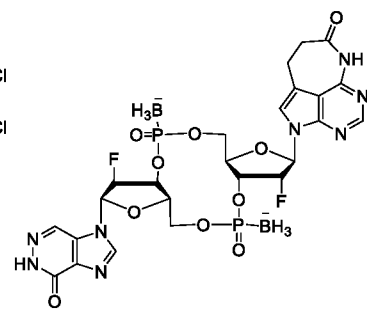
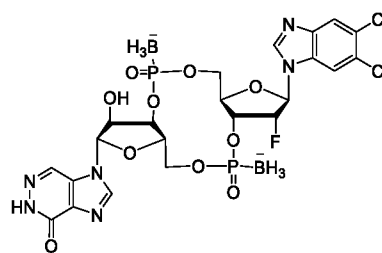
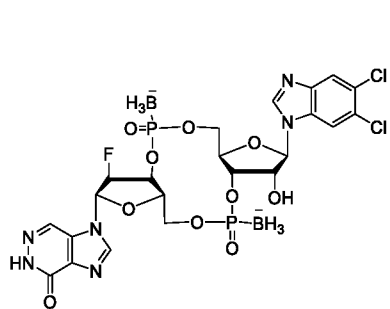
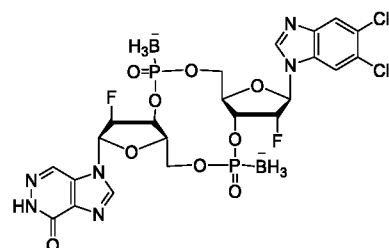
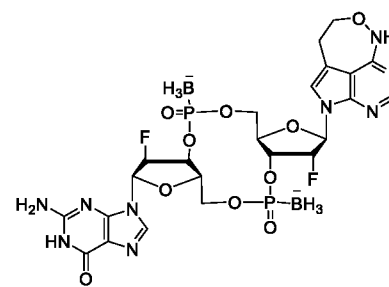
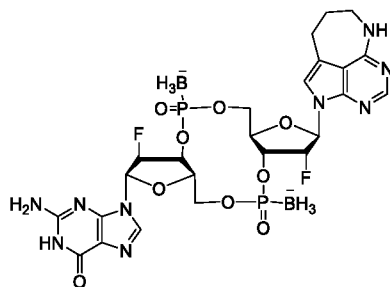
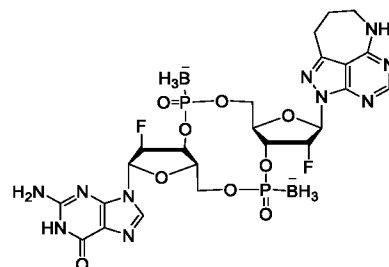
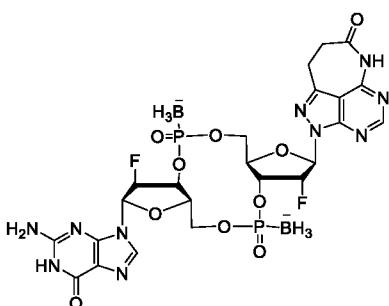
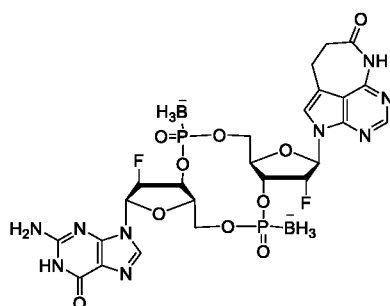
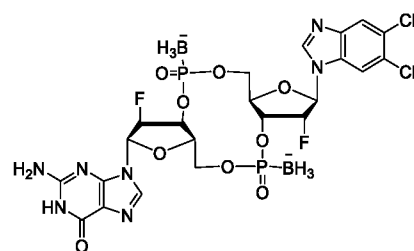
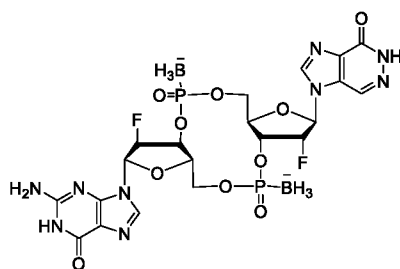
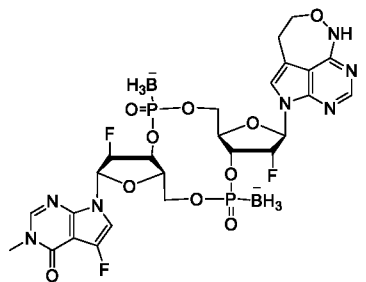
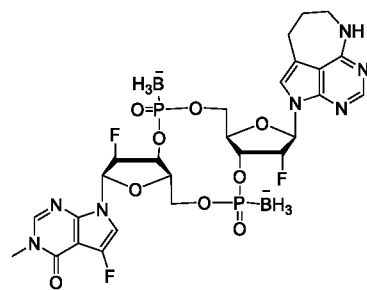
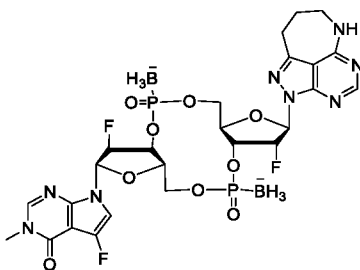
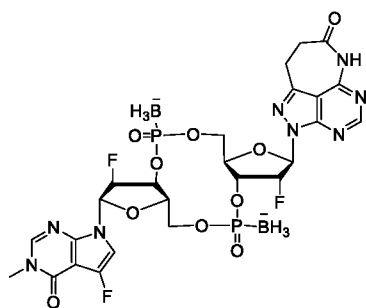


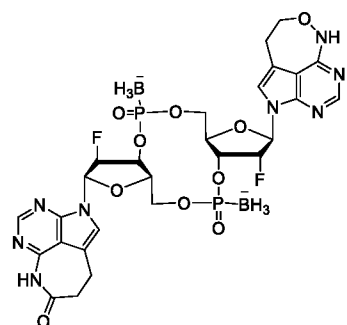
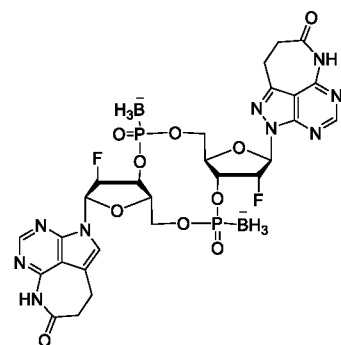
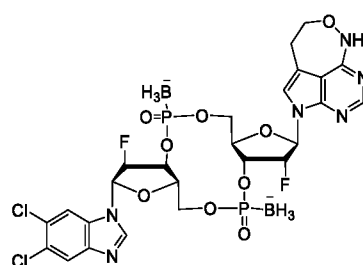
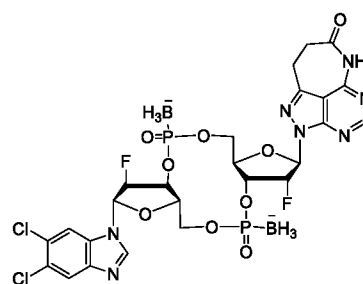
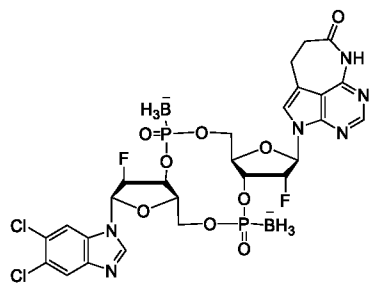
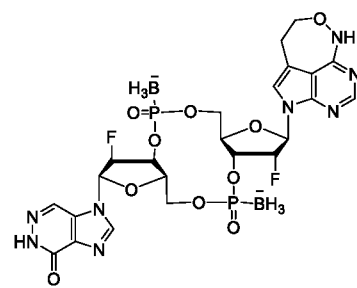


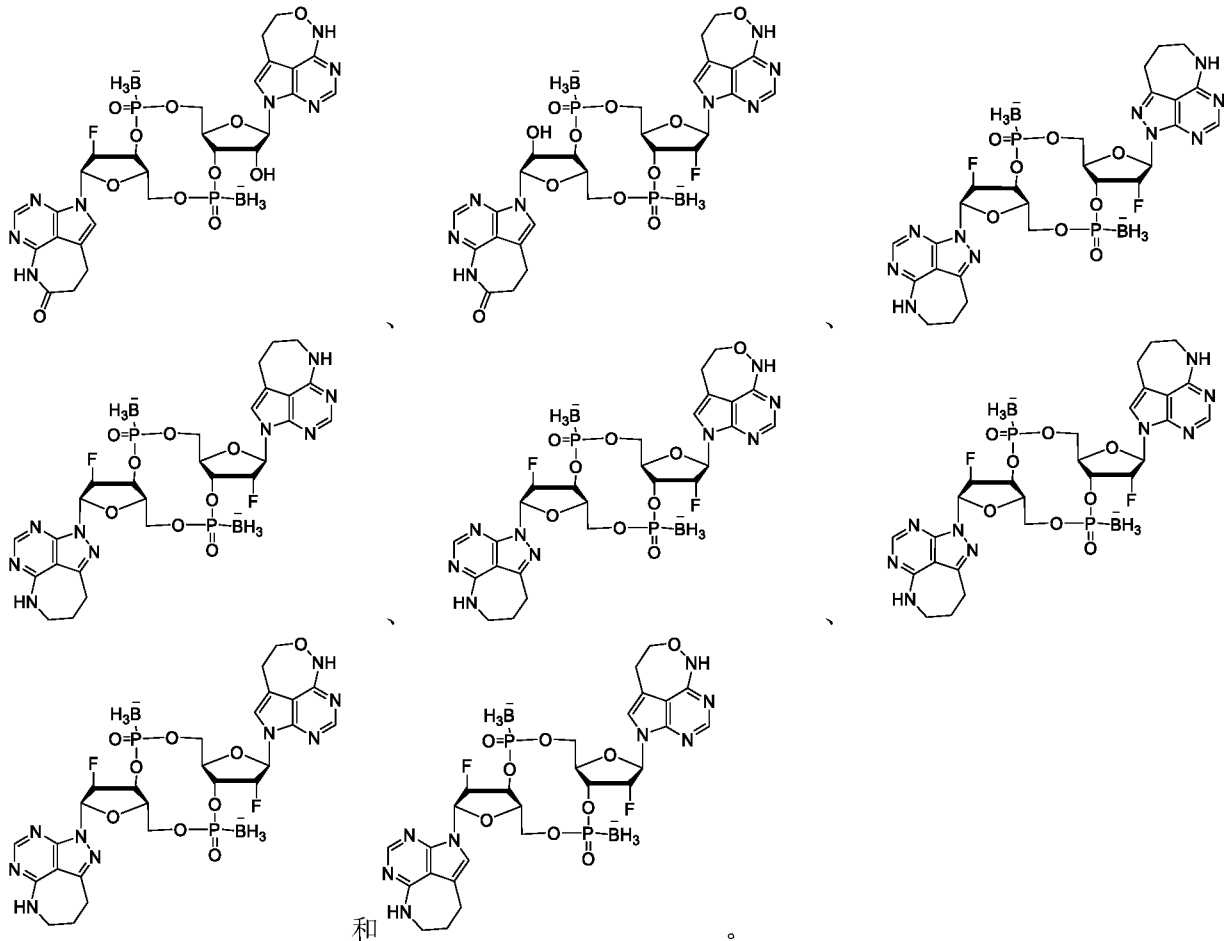












定义和说明

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

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

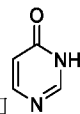
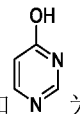
术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸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

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

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

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

本发明的化合物可以存在特定的。除非另有说明，术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指在室温下，不同官能团异构体处于动态平衡，并能很快的相互转化。若互变异构体是可能的（如在溶液中），则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体（proton tautomer）（也称质子转移互变异构体（prototropic tautomer））包括通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键异构体（valence tautomer）包括一些成键电子的重组来进行的相互转化。其中酮-烯醇互变异构化的具体实例

是戊烷-2,4-二酮与 4-羟基戊-3-烯-2-酮两个互变异构体之间的互变，或例如  和  为互变异构体。

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

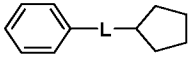
除非另有说明，术语“异构体过量”或“对映体过量”指两种异构体或两种对映体相对百分数之间的差值。例如，其中一种异构体或对映体的含量为 90%，另一种异构体或对映体的含量为 10%，则异构体或对映体过量（ee 值）为 80%。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合（例如由胺生成氨基甲酸盐）。本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚（³H），碘-125（¹²⁵I）或 C-14（¹⁴C）。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘化药

物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

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

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

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



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

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

除非另有规定，“5-6 元环”表示由 5 至 6 个环原子组成的环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基、芳基或杂芳基。所述的环包括单环，也包括螺环、并环和桥环等双环体系。除非另有规定，该环任选地包含 1、2 或 3 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子。所述 5-6 元环包括 5 元、6 元环等。“5-6 元环”包括例如苯基、吡啶基和哌啶基等；另一方面，术语“5-6 元杂环烷基”包括哌啶基等，但不包括苯基。术语“环”还包括含有至少一个环的环系，其中的每一个“环”均独立地符合上述定义。

除非另有规定，术语“C₁₋₂₀ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 20 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₂₀ 烷基包括 C₁₋₁₀、C₁₋₉、C₁₋₈、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₁₆、C₂₋₄、C₁₀、C₈、C₇、C₆ 和 C₅ 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₂₀ 烷基的实例包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基(包括 *n*-丙基和异丙基)、丁基 (包括 *n*-丁基，异丁基，*s*-丁基和 *t*-丁基)、戊基 (包括 *n*-戊基，异戊基和新戊基)、己基、庚基、辛基等。

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

除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 3 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₃ 烷基包括 C₁₋₂ 和 C₂₋₃ 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋

烷基的实例包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基 (包括 *n*-丙基和异丙基) 等。

术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合,表示由一定数目碳原子和至少一个杂原子或杂原子团组成的,稳定的直链或支链的烷基原子团或其组合物。在一些实施方案中,杂原子选自 B、O、N 和 S,其中氮和硫原子任选地被氧化,氮杂原子任选地被季铵化。在另一些实施方案中,杂原子团选自 -C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-S(=O)₂N(H)-和 -S(=O)N(H)-。在一些实施方案中,所述杂烷基为 C₁₋₆ 杂烷基;在另一些实施方案中,所述杂烷基为 C₁₋₃ 杂烷基。杂原子或杂原子团可以位于杂烷基的任何内部位置,包括该烷基与分子其余部分的连接位置,但术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”(或硫代烷氧基)属于惯用表达,是指分别通过一个氧原子、氨基或硫原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。杂烷基的实例包括但不限于 -OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH₂(CH₃)₂、-CH₂-CH₂-O-CH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)(CH₂CH₃)、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH₂CH₂CH₃、-SCH₂(CH₃)₂、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(=O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(=O)₂-CH₃、和。至多两个杂原子可以是连续的,例如 -CH₂-NH-OCH₃。

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

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

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

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

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

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

除非另有规定,“C₂₋₆ 炔基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳三键的由 2 至 6 个碳原子组成的碳氢基团,碳-碳三键可以位于该基团的任何位置上。所述 C₂₋₆ 炔基包括 C₂₋₄、C₂₋₃、C₄、C₃ 和 C₂ 炔基等。其可以是一价、二价或者多价。C₂₋₆ 炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基等。

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

除非另有规定，本发明术语“C₆₋₁₀ 芳环”和“C₆₋₁₀ 芳基”可以互换使用，术语“C₆₋₁₀ 芳环”或“C₆₋₁₀ 芳基”表示由 6 至 10 个碳原子组成的具有共轭 π 电子体系的环状碳氢基团，它可以是单环、稠合双环或稠合三环体系，其中各个环均为芳香性的。其可以是一价、二价或者多价，C₆₋₁₀ 芳基包括 C₆₋₉、C₉、C₁₀ 和 C₆ 芳基等。C₆₋₁₀ 芳基的实例包括但不限于苯基、萘基（包括 1-萘基和 2-萘基等）。

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

除非另有规定，C_{n-n+m} 或 C_n-C_{n+m} 包括 n 至 n+m 个碳的任何一种具体情况，例如 C₁₋₆ 包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 和 C₆，也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围，例如 C₁₋₆ 包括 C₁₋₃、C₁₋₆、C₁₋₄、C₃₋₆、C₃₋₅、C₂₋₅ 和 C₁₋₅ 等；同理，n 元至 n+m 元表示环上原子数为 n 至 n+m 个，例如 5-6 元环包括 5 元环和 6 元环。

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

本发明 HPLC 检测条件主要如下：色谱柱：YMC-Pack ODS-A 150*4.6mm, 5 μ m，流动相：水(0.06875 % 三氟乙酸)-乙腈 (0.0625 %三氟乙酸)；流速：1.0 mL/min；检测波长：UV 220 nm & 215 nm & 254 nm；柱

温: 40 °C。

本发明采用下述缩略词: aq 代表水; CDCl_3 代表氘代氯仿; CD_3OD 代表氘代甲醇; $\text{DMSO}-d_6$ 代表氘代二甲亚砜; DMF 代表 N, N-二甲基甲酰胺; Bz 代表苯甲酰基; TBS 代表叔丁基二甲基硅基; DMTr 代表 4,4'-双甲氧基三苯甲基; CE 代表氰乙基; *i*-Pr 代表异丙基; DMTrCl 代表 4,4'-双甲氧基三苯甲基氯; DDTT 代表(E)-N,N-二甲基-N'-(3-硫代-3H-1,2,4-二硫唑-5-基)甲脒; DCA 代表 2,2-二氯乙酸; BSA 代表 N,O-双三甲硅基乙酰胺, ug 或 μg 代表微克。

附图说明:

图 1: 4T1 乳腺癌同系小鼠模型药效实验结果;

图 2: CT-26 结肠癌同系小鼠模型药效实验结果;

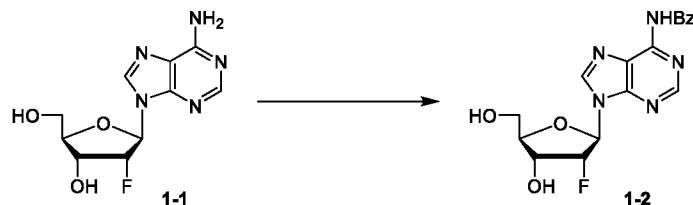
图 3: MC38 结肠癌同系小鼠模型药效实验结果。

具体实施方式

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

实施例 1: 化合物 1A、1B、1C 和 1D 的制备

步骤 1: 化合物 1-2 的制备

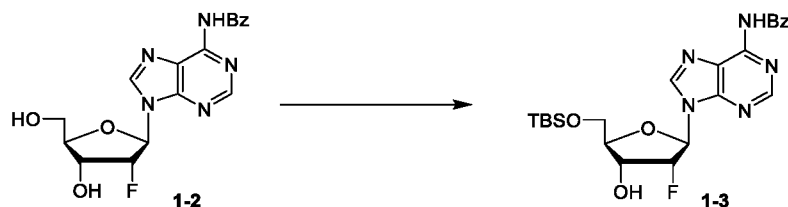


氮气保护下,向化合物 1-1 (1 g, 3.71 mmol)的吡啶(20 mL)溶液中滴加三甲基氯硅烷(1.61 g, 14.86 mmol, 1.89 mL), 0 °C反应 30 min 后,将苯甲酰氯 (605 mg, 4.30 mmol, 500.00 μL)加入反应体系,升温至 15 °C反应 3 h。停止反应,降温至 0 °C,依次加入水(10 mL)、氨水(5 mL)淬灭反应,搅拌 10 min,反应混合物用乙酸乙酯(25 mL x 3)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 9/1),得化合物 1-2。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 374.1.

¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.26 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.39 (dd, J = 2.3, 17.3 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.64 - 5.39 (m, 1H), 5.18 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.63 - 4.45 (m, 1H), 4.08 - 3.93 (m, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 1H).

步骤 2: 化合物 1-3 的制备



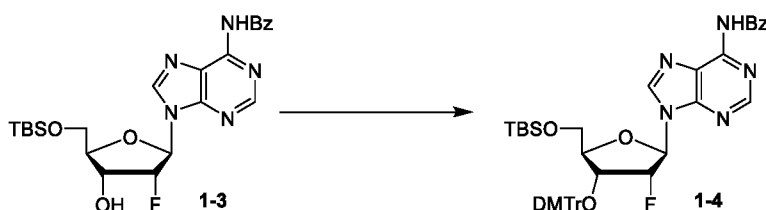
将化合物 1-2 (1.5 g, 4.02 mmol)溶于吡啶(15 mL)中,依次加入硝酸银(2.73 g, 16.07 mmol)、叔丁基二甲基氯硅烷(636 mg, 4.22 mmol, 517.07 μL),反应体系室温搅拌 4 h。反应加水(50 mL)淬灭,乙酸乙酯(40 mL

x 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 4/1), 得化合物 1-3。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 488.1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.29 (br s, 1H), 8.73 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.01 (br d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.66 - 7.36 (m, 3H), 6.39 (br d, J = 18.6 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.66 - 5.39 (m, 1H), 4.73 - 4.50 (m, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 1H), 3.85 - 3.80 (m, 1H), 0.83 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

步骤 3: 化合物 1-4 的制备

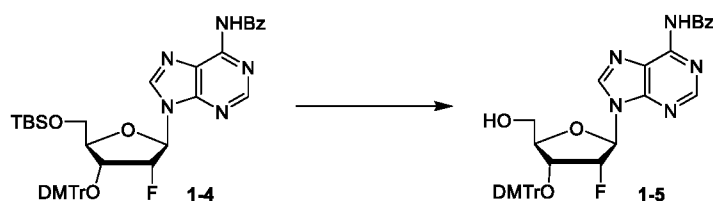


将化合物 1-3 (1.8 g, 3.69 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 依次加入 2, 4, 6-三甲基吡啶(3.30 g, 27.24 mmol, 3.60 mL)、4, 4'-双甲氧基三苯甲基氯(3.75 g, 11.07 mmol), 反应体系室温搅拌 16 h。反应加水(20 mL)淬灭, 乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 7/3), 得化合物 1-4。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 790.4.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.04 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 4H), 7.49 - 7.43 (m, 4H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 6.86 - 6.83 (m, 4H), 6.37 (dd, J = 2.9, 15.2 Hz, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 4.54 - 4.40 (m, 1H), 4.14 (br s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79 - 3.70 (m, 1H), 3.49 (dd, J = 3.2, 11.7 Hz, 1H), 0.83 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

步骤 4: 化合物 1-5 的制备

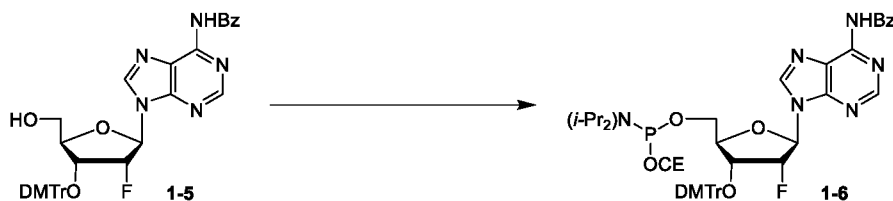


0 °C条件下, 将氟化四丁基铵的四氢呋喃溶液(1 M, 3.06 mL)加入化合物 1-4 (2.2 g, 2.78 mmol)的四氢呋喃(20 mL)溶液中, 加毕, 反应升温至室温搅拌反应 3 h。反应体系倾入乙酸乙酯(100 mL)和水(100 mL)组成的混合体系中, 有机相依次用水(50 mL x 3), 饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 9/1), 得化合物 1-5。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 676.2.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 4H), 7.47 - 7.39 (m, 4H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 6.31 (dd, J = 7.0, 11.4 Hz, 1H), 5.72 - 5.51 (m, 1H), 5.46 - 5.34 (m, 1H), 4.69 (br d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.03 (br t, J = 12.1 Hz, 1H).

步骤 5: 化合物 1-6 的制备



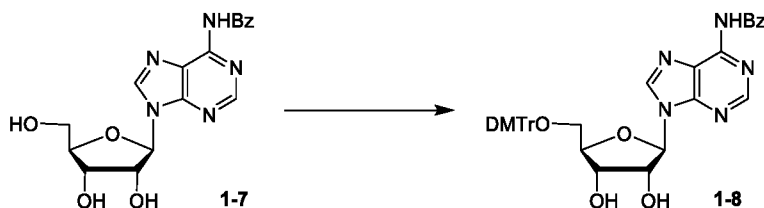
氮气保护下, 将 2-氰乙基-N,N-二异丙基氯代亚磷酰胺(525 mg, 2.22 mmol)滴加入化合物 1-5 (1 g, 1.48 mmol)和二异丙基乙基胺(742.00 mg, 5.74 mmol, 1.00 mL)的乙腈(10 mL)溶液中, 加毕, 反应体系室温搅拌反应 2 h。停止反应, 加入乙酸乙酯(100 mL)稀释, 碳酸氢钠饱和溶液(50 mL x 3)洗涤, 有机相用饱和食盐水(50 mL x 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 化合物 1-6。

MS (ESI) $m/z = 793.4$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.04 (br d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 8.01 (br d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 4H), 7.44 - 7.37 (m, 4H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 6.83 - 6.77 (m, 4H), 6.44 - 6.19 (m, 1H), 4.64 - 4.50 (m, 1H), 4.31 - 4.00 (m, 2H), 3.76 (dd, $J = 3.7$, 8.1 Hz, 6H), 3.65 - 3.29 (m, 5H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.53 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.13 (dd, $J = 3.4$, 6.6 Hz, 6H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 148.91, 148.74.

步骤 6: 化合物 1-8 的制备

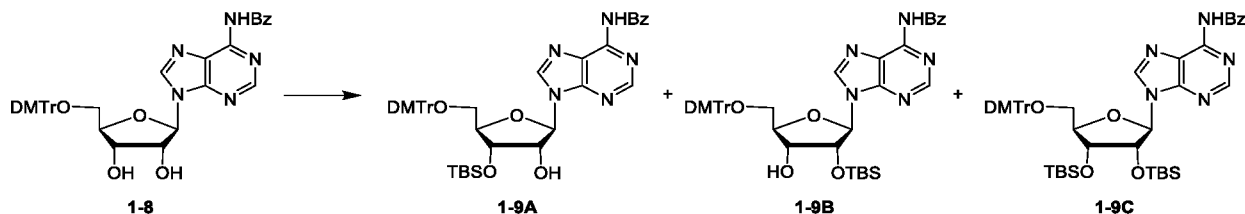


将化合物 1-7 (10 g, 26.93 mmol)溶于吡啶(150 mL)中, 滴加入 4,4'-双甲氧基三苯甲基氯(11.86 g, 35.01 mmol), 室温反应 16 h。反应加水(100 mL)淬灭, 体系加入二氯甲烷(200 mL), 滤除固体, 分出有机相, 水(100 mL x 4)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得固体经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 20/1 ~ 10/1; 二氯甲烷/甲醇(v/v) = 1/0 ~ 10/1), 得粗品, 粗品溶于二氯甲烷(50 mL)中, 然后溶液滴加入甲基叔丁基醚(200 mL)中, 滤出固体, 真空干燥, 得化合物 1-8。

MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 674.3$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.25 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.69 - 7.59 (m, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.28 - 7.15 (m, 7H), 6.88 - 6.76 (m, 4H), 6.07 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.67 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.84 - 4.72 (m, 1H), 4.40 - 4.47 (m, 1H), 3.71 (d, $J = 1.2$ Hz, 6H), 3.23 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H).

步骤 7: 化合物 1-9B 的制备



在氮气保护下, 将化合物 1-8 (15 g, 22.26 mmol)和咪唑(4.55 g, 66.79 mmol)溶于吡啶(60 mL)中, 加入叔

丁基二甲基氯硅烷(5.03 g, 33.40 mmol, 4.09 mL), 反应体系室温搅拌 4 h。体系中加入乙酸乙酯(200 mL)稀释, 滤除白色固体, 溶液浓缩至干, 复溶于乙酸乙酯(200 mL)中, 饱和食盐水(100 mL x 4)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 1/0 ~ 5/3), 得化合物 1-9A (6.00 g, 产率: 29.3 %, 第三个峰), 化合物 1-9B (4.00 g, 产率: 22.3 %, 第二个峰), 化合物 1-9C (5.60 g, 产率: 31.4 %, 第一个峰)。

化合物 1-9A:

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 788.4.

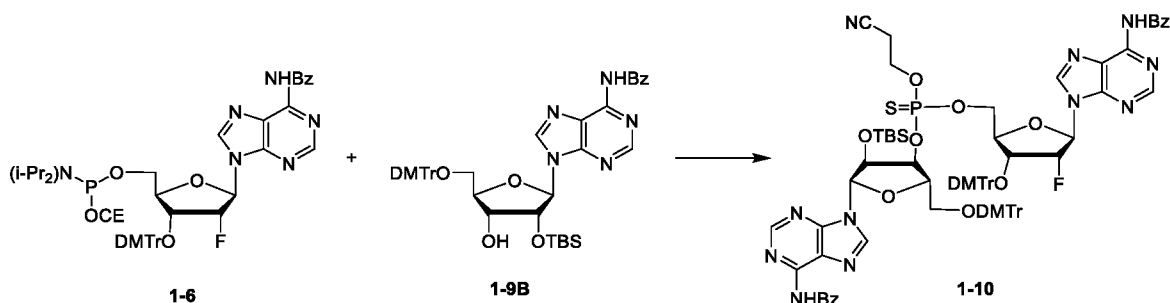
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (br s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (br d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.37 (br d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.30 - 7.16 (m, 8H), 7.20 - 7.11 (m, 1H), 6.78 (br d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.06 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.78 - 4.74 (m, 1H), 4.62 - 4.55 (m, 1H), 4.18 (br d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.51 (dd, J = 3.3, 10.6 Hz, 1H), 3.29 - 3.16 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

化合物 1-9B:

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 788.4.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.23 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (br d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.79 - 7.70 (m, 1H), 7.67 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.59 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (br d, J = 8.6 Hz, 4H), 7.44 - 7.30 (m, 4H), 6.96 (br d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.19 - 5.11 (m, 1H), 4.55 - 4.47 (m, 1H), 4.40 - 4.45 (m, 1H), 3.92 (s, 6H), 3.73 - 3.64 (m, 1H), 3.52-3.55 (m, 1H), 2.87 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

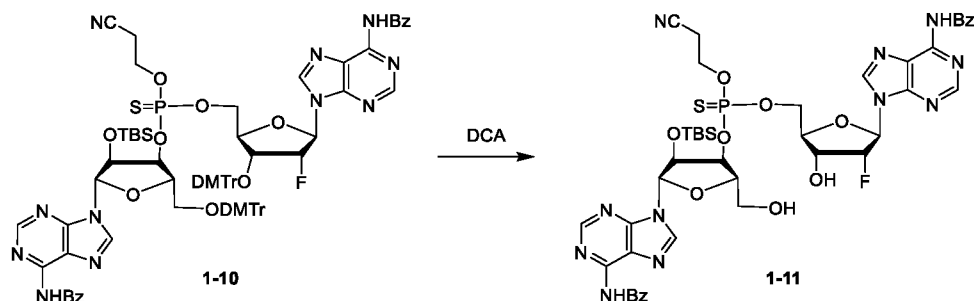
步骤 8: 化合物 1-10 的制备



氮气保护下, 将化合物 1-6 (1.3 g, 1.48 mmol) 的乙腈(5 mL)溶液滴加入化合物 1-9B (1.16 g, 1.47 mmol)、四氮唑(0.45 M 的乙腈溶液, 32.98 mL)和 4Å 分子筛(2 g)的乙腈(20 mL)溶液中, 室温反应, 4 h 后, 加入(E)-N,N-二甲基-N'-(3-硫代-3H-1,2,4-二硫唑-5-基)甲脒(1 g, 4.87 mmol), 继续搅拌 1 h。反应体系过滤, 滤液用乙酸乙酯(100 mL)稀释, 有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液(50 mL x 3)、饱和食盐水(50 mL x 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/乙酸乙酯(v/v) = 9/1), 得化合物 1-10。

MS (ESI) m/z (M/2+H)⁺ = 798.4.

步骤 9: 化合物 1-11 的制备



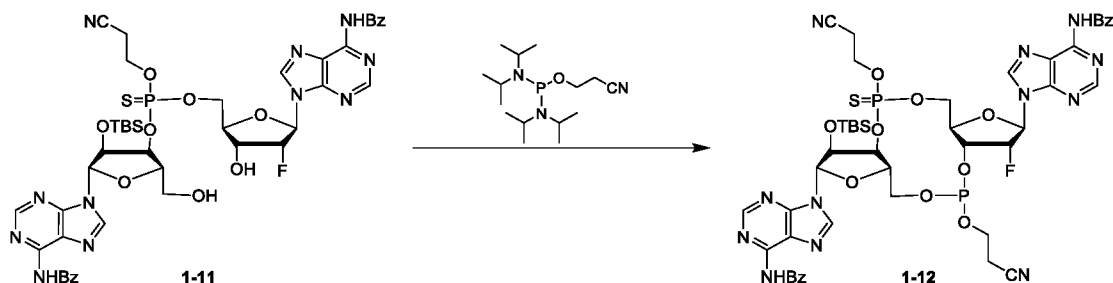
将化合物 1-10 (2.1 g, 1.32 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 滴加入二氯乙酸(24.04 g, 5.27 mmol, 18 mL, 5%的二氯甲烷溶液)和三乙基硅烷(10.92 g, 93.91 mmol, 15 mL), 反应体系室温搅拌反应 1.5 h。反应体系加入二氯甲烷(100 mL), 依次用水(100 mL)、饱和碳酸氢钠(100 mL x 2)、饱和食盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得固体经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1), 得化合物 1-11。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 990.3.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.24 (br s, 1H), 8.84 - 8.74 (m, 2H), 8.32 - 8.19 (m, 2H), 8.07 - 7.99 (m, 3H), 7.89 - 7.84 (m, 1H), 7.66 - 7.47 (m, 6H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 6.39 - 6.26 (m, 1H), 5.98 (d, J = 7.6 Hz, 0.5H), 5.79 (d, J = 7.8 Hz, 0.5H), 5.73 (t, J = 5.3 Hz, 0.5H), 5.60 (t, J = 5.3 Hz, 0.5H), 5.25 - 4.94 (m, 3H), 4.63 - 4.21 (m, 6H), 4.03 - 3.92 (m, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 3H), 0.69 (d, J = 2.4 Hz, 9H), -0.11 - -0.21 (m, 3H), -0.32 - -0.45 (m, 3H).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 68.00, 67.97.

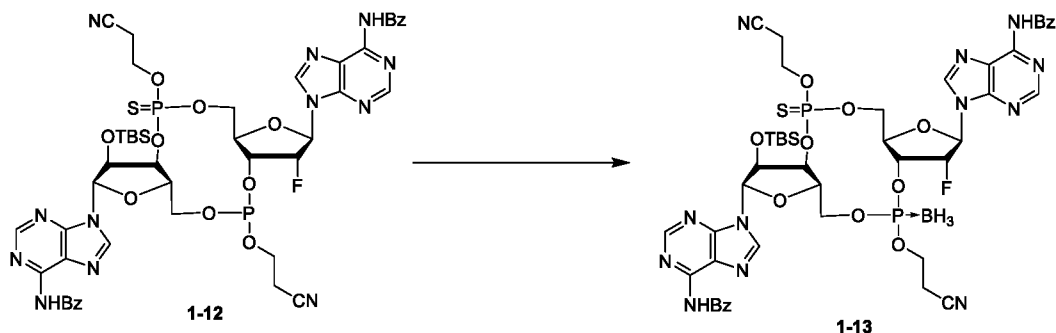
步骤 10: 化合物 1-12 的制备



氮气保护下, 将化合物 1-11 (1 g, 1.01 mmol)、4Å 分子筛(2 g)和四氢唑(0.45 M 的乙腈溶液, 58 mL)与乙腈(15 mL)混合, 反应体系滴加入 2-氰乙基 N,N,N',N'-四异丙基亚磷酰二胺(431.36 mg, 1.43 mmol, 454.55 μ L)的乙腈(10 mL)溶液, 30 min 加完, 反应体系室温搅拌反应 1 h。停止反应, 过滤, 滤液中加入乙酸乙酯(150 mL)稀释, 有机相依次用碳酸氢钠饱和溶液(100 mL x 3)、饱和食盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得固体经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/3), 得化合物 1-12。

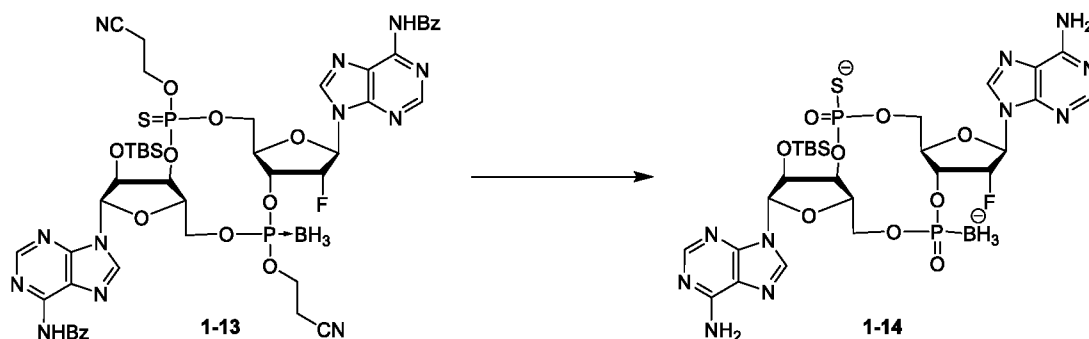
MS (ESI) m/z (M/2+H)⁺ = 545.6.

步骤 11: 化合物 1-13 的制备



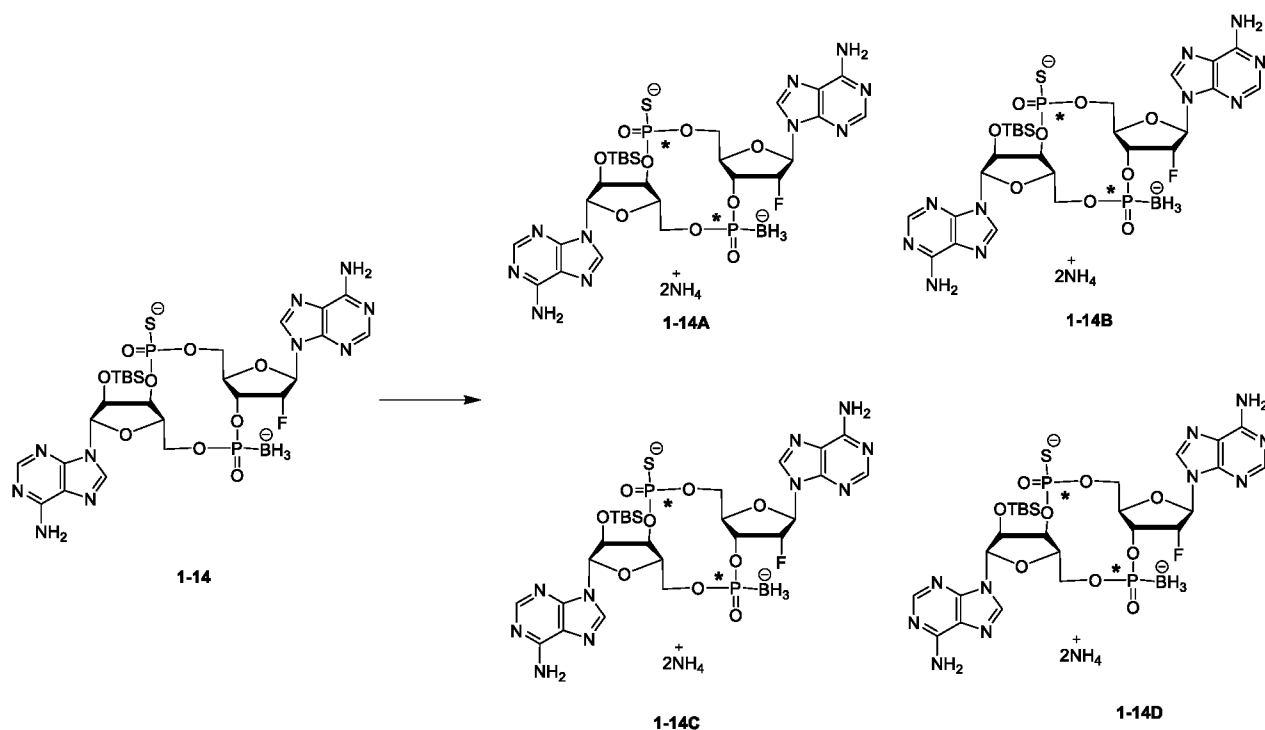
氮气保护、0 °C条件下, 将硼烷二甲硫醚(2 M 的二氯甲烷溶液, 1.00 mL)滴加入化合物 1-12 (500 mg, 459.11 μ mol)、4Å 分子筛(500 mg)的二氯甲烷(15 mL)溶液中, 加毕升温至 15 °C反应 20 min。停止反应, 加水(5 mL)淬灭反应, 二氯甲烷(40 mL)稀释, 过滤, 滤液用水(30 mL x 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得化合物 1-13, 无需进一步纯化直接用于下一步反应。

步骤 12: 化合物 1-14 的制备



将化合物 1-13 (480 mg, 435.22 μmol)溶于 30%的甲胺乙醇溶液(15 mL)中, 反应室温搅拌反应 12 h。反应体系减压浓缩, 所得固体溶于水(20 mL)中, 用乙酸乙酯(10 mL)萃取, 水相冻干得化合物 1-14。

步骤 13: 化合物 1-14A、1-14B、1-14C 和 1-14D 的制备



化合物 1-14 粗品溶于水(10 mL)中, 高效制备液相分离(分离条件: 色谱柱: Xbridge 150*30 mm*10 μm ; 流动相: [水(10 mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 12%-32%, 流速: 25 mL/min, 7 min)。

化合物 1-14A (HPLC 保留时间 3.283 min)

化合物 1-14B (HPLC 保留时间 3.654 min)

化合物 1-14C (HPLC 保留时间 4.282 min)

化合物 1-14D (HPLC 保留时间 4.866 min)

化合物 1-14A:

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 789.2.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.64 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 - 7.41 (m, 4H), 6.37 - 6.27 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.25 - 5.02 (m, 1H), 4.98 - 4.62 (m, 3H), 4.41 - 4.18 (m, 4H), 3.98 - 3.80 (m, 2H), 0.94 (m, 9H), 0.51 - -0.16 (m, 9H).

^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 92.31-89.90, 52.80.

^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -201.02.

- 3.93 (m, 2H), 0.10 (br s, 3H).

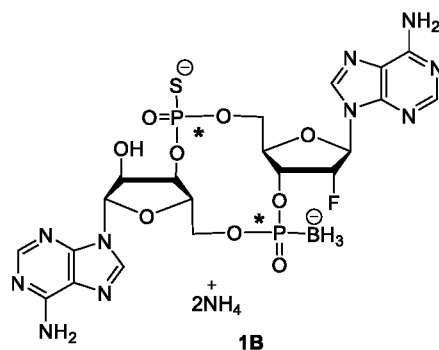
^{31}P NMR (162 MHz, D_2O) δ 93.99 - 91.82, 54.64.

^{19}F NMR (376 MHz, D_2O) δ -202.66.

步骤 15: 化合物 1B, 1C, 1D 的制备

其他光活性纯异构体 1B, 1C, 1D 可分别由化合物 1-14B, 1-14C, 1-14D 参考化合物 1A 制备方法制得。

化合物 1B:



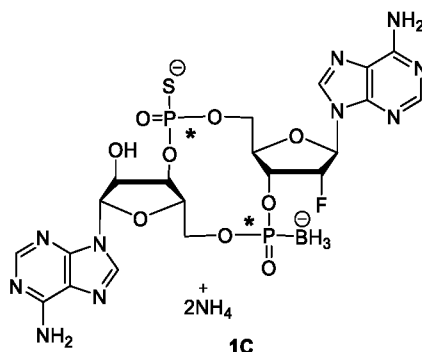
MS (ESI) m/z (M-H) $^-$ = 672.9.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.10 (br s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 6.34 - 6.16 (m, 1H), 5.91 (br d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.54 - 5.25 (m, 1H), 4.55 - 4.34 (m, 5H), 4.29 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.18 (br d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.92 - 3.80 (m, 2H), 0.08 (br s, 3H).

^{31}P NMR (162 MHz, D_2O) δ 93.84 - 92.90, 53.89.

^{19}F NMR (376 MHz, D_2O) δ -203.40.

化合物 1C:



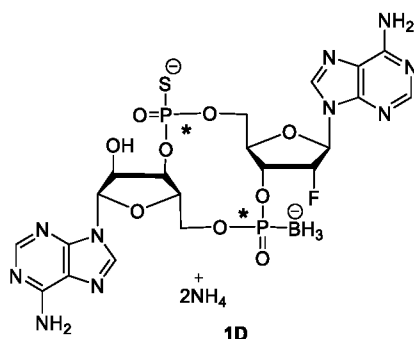
MS (ESI) m/z (M-H) $^-$ = 672.9.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) 8.30 - 7.95 (m, 3H), 7.75 (br s, 1H), 6.24 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.35 - 5.06 (m, 1H), 4.97 (br d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.57 - 4.28 (m, 6H), 4.02 - 3.87 (m, 2H), 0.32 (br s, 3H).

^{31}P NMR (162 MHz, D_2O) δ 95.59 - 93.68, 53.85.

^{19}F NMR (376 MHz, D_2O) δ -202.82.

化合物 1D:



MS (ESI) m/z (M-H)⁻ = 672.9.

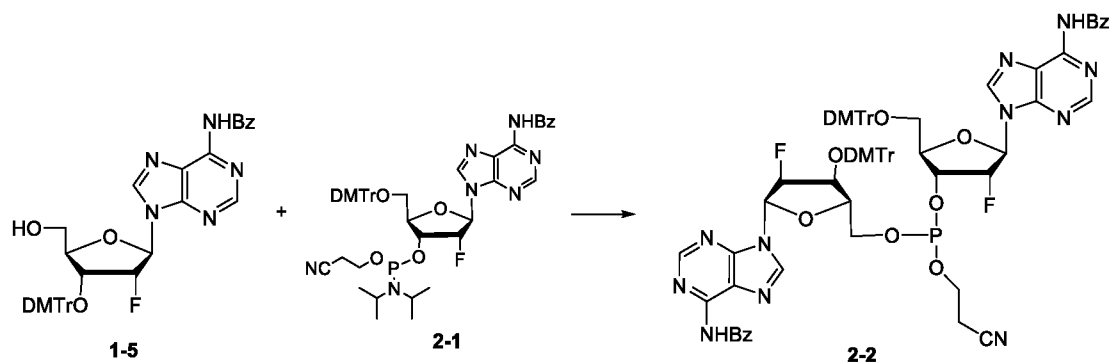
¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.97 (br s, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 3H), 6.23 (br d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.94 (br s, 1H), 5.24 - 4.97 (m, 1H), 4.44 - 4.17 (m, 7H), 3.75 (br s, 2H), 0.18 (br s, 3H).

³¹P NMR (162 MHz, D₂O) δ 94.34 - 93.26, 53.47.

¹⁹F NMR (376 MHz, D₂O) δ -203.12.

实施例 2: 化合物 2A、2B 的制备

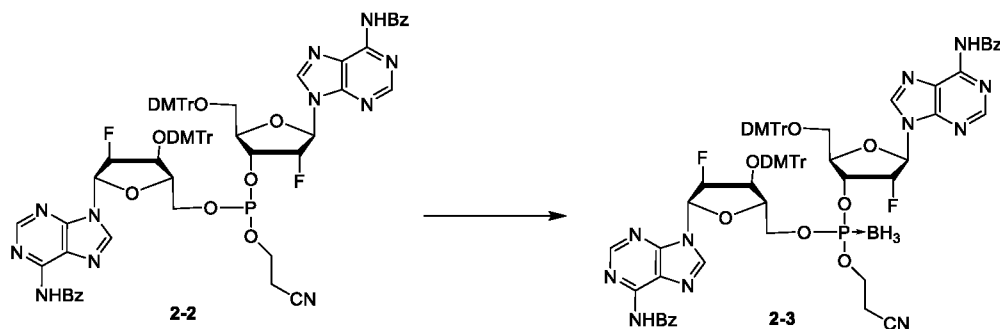
步骤 1: 化合物 2-2 的制备



氩气保护下, 将化合物 1-5 (1.8 g, 2.66 mmol)、4Å 分子筛(2 g)和四氮唑(0.45 M 乙腈溶液, 88.80 mL)分散于乙腈(10 mL)中。室温搅拌 10 分钟后加入化合物 2-1 (2.33 g, 2.66 mmol) 的乙腈(10 mL) 溶液。反应室温搅拌 1 小时, 反应液用乙酸乙酯(50 mL)稀释后过滤。滤液用饱和碳酸氢钠溶液 (40 mL x 3)和饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥后, 真空浓缩旋干得到化合物 2-2。

MS (ESI) m/z (M/2+H)⁺ = 725.8.

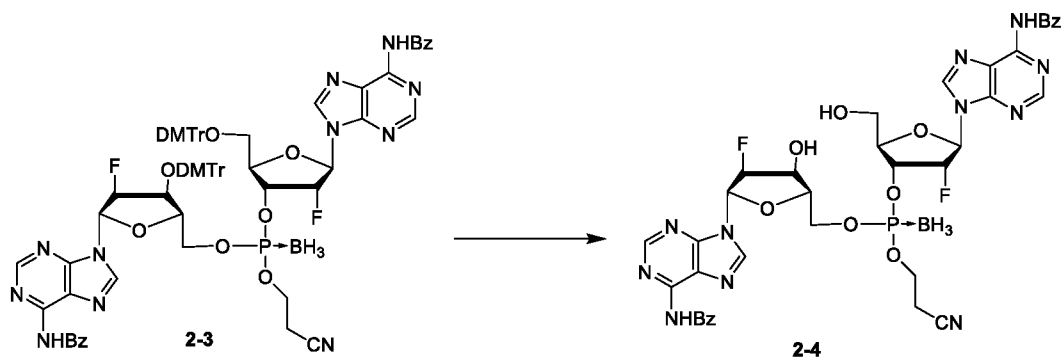
步骤 2: 化合物 2-3 的制备



在 0 °C 下, 将 BH₃-Me₂S (2 M 的四氢呋喃溶液, 3.31 mL) 慢慢加入到化合物 2-2 (3.2 g, 2.21 mmol)、4Å 分子筛(3 g)和二氯甲烷(35 mL)的混合溶液中。反应室温搅拌 40 min 后过滤。滤饼用乙酸乙酯(50 mL)洗涤。水(20 mL)加入到滤液中, 然后用乙酸乙酯(20 mL x 3) 萃取。合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓

缩得到化合物 2-3，粗品直接用到下一步反应。

步骤 3：化合物 2-4 的制备



将化合物 2-3 (3.2 g, 2.19 mmol) 溶解在乙腈(9 mL) 和乙酸(80%的水溶液, 27 mL)的混合溶液中, 反应液室温搅拌 18 小时。加入乙酸乙酯(20 mL)稀释后, 用饱和碳酸氢钠(10 mL x 3)和饱和食盐水(5 mL)洗涤。有机相用硫酸钠干燥, 过滤, 滤液真空浓缩, 残留物用柱层析分离(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 0~100%, 然后二氯甲烷/甲醇 = 0~10%)纯化得到化合物 2-4。

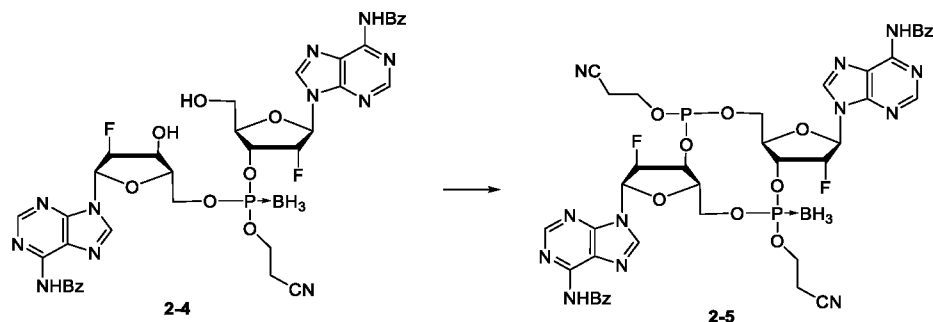
MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 860.3.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.25 (s, H), 11.23 (s, 1H), 8.73 - 8.66 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.08 - 7.96 (m, 4H), 7.72 - 7.43 (m, 6H), 6.50 - 6.32 (m, 2H), 6.06 - 5.77 (m, 2H), 5.70 - 5.23 (m, 3H), 4.90 - 4.66 (m, 1H), 4.52 - 4.30 (m, 2H), 4.26 - 4.06 (m, 4H), 3.73 - 3.52 (m, 2H), 2.99 - 2.79 (m, 2H), 0.68 - 0.15 (br, 3H).

³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 114.2 - 115.2

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -201.38 - -201.75, -204.16 - -204.3

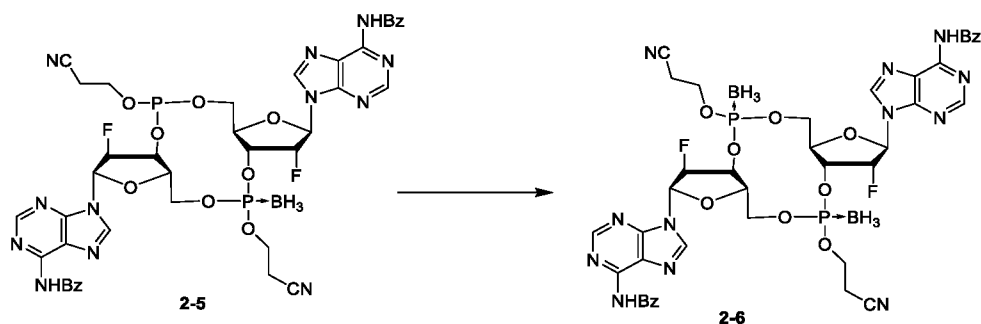
步骤 4：化合物 2-5 的制备



氩气保护下, 将 4 Å 分子筛(0.5 g)加入到化合物 2-4 (200 mg, 232.68 μmol)的乙腈(1 mL)溶液中, 在室温下加入四氢唑(0.45 M 乙腈溶液, 7.76 mL)。混合物室温搅拌 15 min 后逐批加入 2-氰乙基 N,N,N',N'-四异丙基亚磷酰二胺(105.20 mg, 349.02 μmol)。反应液在室温条件下搅拌 1 小时。过滤除去分子筛, 滤饼用乙酸乙酯(5 mL)洗涤三次。滤液用饱和碳酸氢钠溶液 (5 mL x 3) 和饱和食盐水(5 mL)洗涤后用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩旋干得到化合物 2-5。产物不经纯化, 直接用于下一步反应。

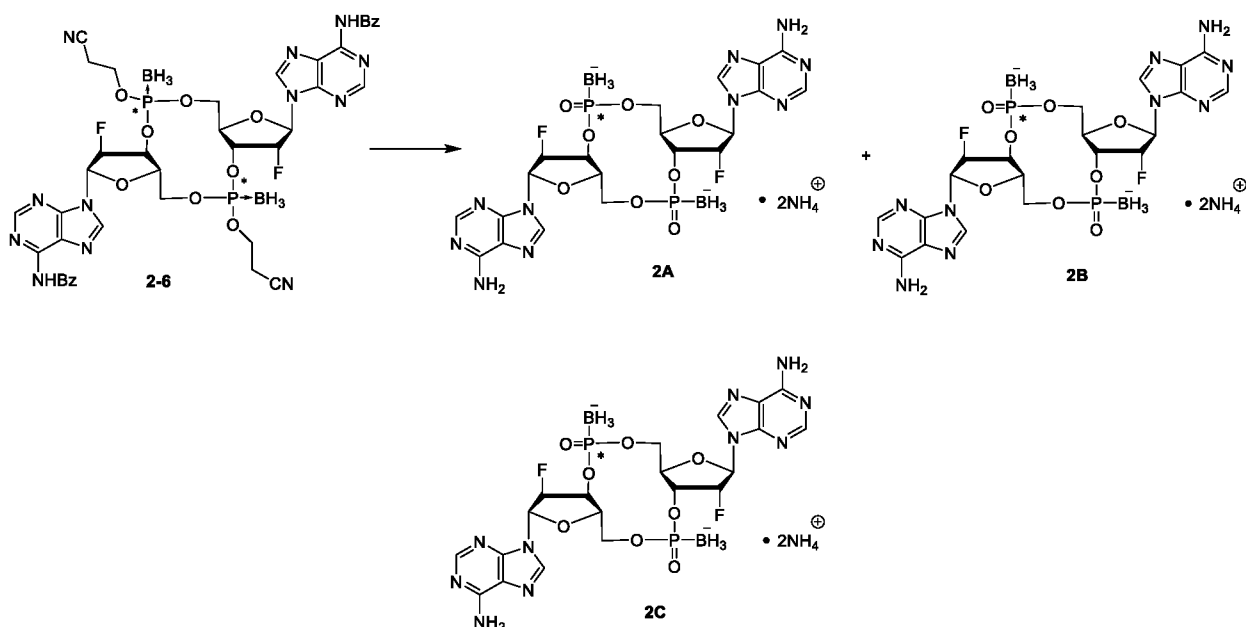
MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 959.4.

步骤 5：化合物 2-6 的制备



在 0℃下, 硼烷二甲硫醚(2 M 的四氢呋喃溶液, 344.26 μ L) 逐滴加入到化合物 2-5 (220 mg, 229.51 μ mol) 的二氯甲烷(6 mL)溶液中。反应液在 0℃下搅拌 20 分钟, 加入水(2 mL)淬灭。继续搅拌 10 分钟后用二氯甲烷(5 mL x 3)萃取。有机相用饱和食盐水(5 mL)洗涤后, 无水硫酸钠干燥, 真空旋干得到化合物 2-6。产物不经纯化, 直接用于下一步反应。

步骤 6: 化合物 2A, 2B 和 2C 的制备



将化合物 2-6 (0.5 g, 0.502 mol)溶于 30%的甲胺乙醇溶液(20 mL)中, 反应于 35℃搅拌反应 72 h。反应体系减压浓缩, 所得固体经高效制备液相分离(分离条件: 色谱柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*30 mm*10 μ m; 流动相: [水(10 mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 20% - 90%, 流速: 25 mL/min, 20 min)。

化合物 2A (HPLC 保留时间: $t = 9.2$ min)。

MS (ESI) m/z (M-H)⁻ = 657.3.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.21 (s, 2H), 7.88 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.89 - 4.73 (m, 2H), 4.38-4.35 (m, 2H), 4.18-4.15 (m, 2H), 3.92-3.85 (m, 2H), 0.45 - -0.2 (br, 6 H).

³¹P NMR (162 MHz, D₂O) δ 93.43-92.29

¹⁹F NMR (376 MHz, D₂O) δ -203.09,

化合物 2B (HPLC 保留时间: $t = 11.1$ min)。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 659.2.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.62-7.75 (m, 1H), 6.35-6.30 (m, 1H), 6.18-6.14 (m, 2H), 5.42-5.25 (m, 2H), 5.19-5.07 (m, 2H), 4.48-4.35 (m, 2H), 4.36 - 4.26 (m, 2H), 4.26-4.17 (m, 2H), 3.85-3.81 (m, 2H), 0.55- -0.15 (br, 6 H)

³¹P NMR (162 MHz, D₂O) δ 92.77-90.51

¹⁹F NMR (376 MHz, D₂O) δ -202.63

化合物 2C (HPLC 保留时间: t = 17.0 min)。

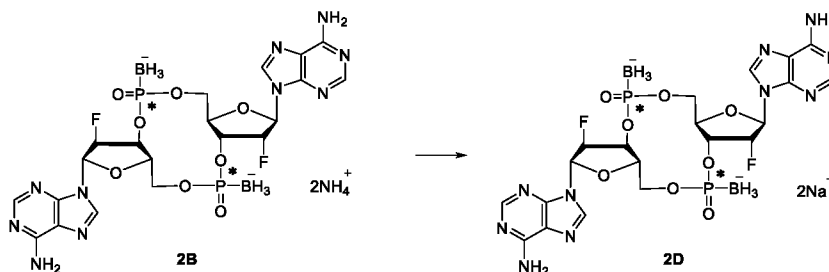
MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 659.4.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.12 (s, 2H), 7.84 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.42-5.26 (m, 2H), 5.09-5.03 (m, 2H), 4.35-4.28 (m, 4H), 3.89-3.84 (m, 2H), 0.55- -0.1 (br, 6 H)

³¹P NMR (162 MHz, D₂O) δ 95.02-92.41

¹⁹F NMR (376 MHz, D₂O) δ -201.85

步骤 7: 化合物 2D 的制备



Dowex-50W 离子交换树脂(20 g)置于烧杯中, 用去离子水(10 mL)洗涤, 然后加入硫酸(15%的去离子水溶液), 搅拌 5 min, 倾出液体, 将树脂转移至色谱柱中, 依次用硫酸(15%的去离子水溶液, 4 CV)和去离子水冲洗至 pH = 7.0。处理后的树脂移入烧杯中, 加入氢氧化钠(15%的去离子水溶液), 搅拌 5 min, 倾出液体, 树脂转入色谱柱, 依次用氢氧化钠(15%的去离子水溶液)和水冲洗至 pH = 7.0。化合物 2B (140 mg, 202.28 umol, 2NH₄)溶于水(2 mL)中, 经上述所得色谱柱纯化得化合物 2D。

MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 659.3.

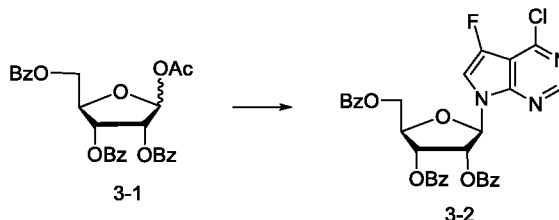
¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.27 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.33-6.25 (m, 2H), 5.55-5.42 (m, 2H), 5.05-4.90 (m, 2H), 4.44-4.36 (m, 3H), 4.29-4.25 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 2H), 0.55- -0.2 (br, 6 H).

³¹P NMR (162 MHz, D₂O) δ 93.43-92.29

¹⁹F NMR (376 MHz, D₂O) δ -203.09

实施例 3: 化合物 3A、3B、3C、3D 的制备

步骤 1: 化合物 3-2 的制备



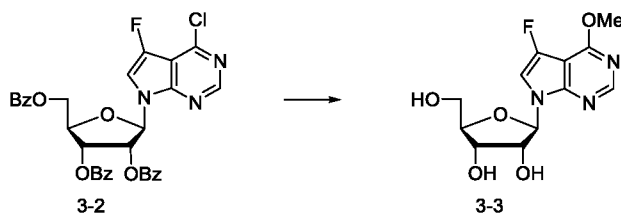
氩气保护下, 化合物 4-氯-5-氟-7H-吡咯并[2,3-D]-嘧啶(1.03 g, 6.0 mmol)溶于乙腈(40 mL)溶液中, 加入 BSA (1.76 mL, 7.2 mmol), 反应体系搅拌 5 min 后依次加入 3-1 (3.0 g, 6.0 mmol)和三氟甲磺酸三甲基硅酯 (1.32 mL, 7.2 mmol)。25 °C 反应 30 min 后升温至 80 °C 反应 3 h。加入水(100 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(100

mL x 3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 5/1), 得化合物 3-2.

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 616.1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 - 7.38 (m, 9H), 7.18 (s, 1H), 6.69 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.15 - 6.07 (m, 2H), 4.91 - 4.66 (m, 3H).

步骤 2: 化合物 3-3 的制备

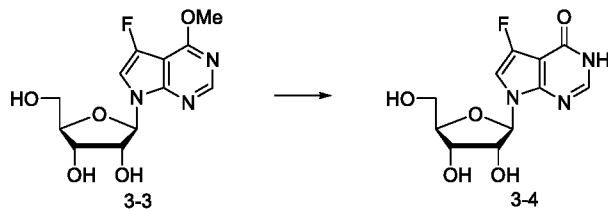


氩气保护下, 化合物 3-2 (200 mg, 0.32 mmol) 加入到甲醇钠的甲醇溶液(4 mL, 0.5 mol/L, 1.92 mmol)中。25 °C 反应 1 h。反应体系加入醋酸调节 pH 到 7.0, 浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 10/1), 得化合物 3-3.

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 300.1

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.45 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.18 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.10 - 5.06 (m, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 1H), 4.11 - 4.09 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.92 - 3.88 (m, 1H), 3.65 - 3.51 (m, 2H).

步骤 3: 化合物 3-4 的制备

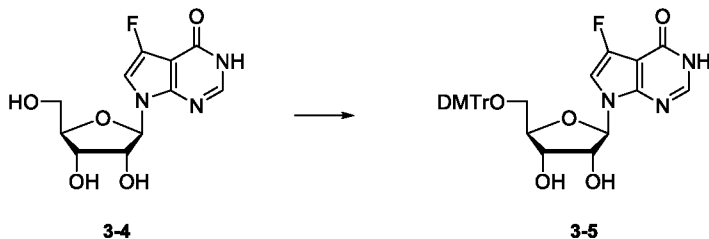


氩气保护下, 化合物 3-3 (100 mg, 0.34 mmol) 溶于乙腈(10 mL)中, 依次加入碘化钠(250 mg, 1.68 mmol)和三甲基碘硅烷(0.2 mL, 1.56 mmol)。25 °C 反应搅拌 3 h, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 8/1), 得化合物 3-4.

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 286.0

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.1 (s, 1H), 7.92 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.06 (dd, J = 8.0 Hz, 3.2 Hz, 1H), 5.35 - 5.02 (m, 3H), 4.23 (s, 1H), 4.06 - 4.04 (m, 1H), 3.88 - 3.86 (m, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 2H).

步骤 4: 化合物 3-5 的制备



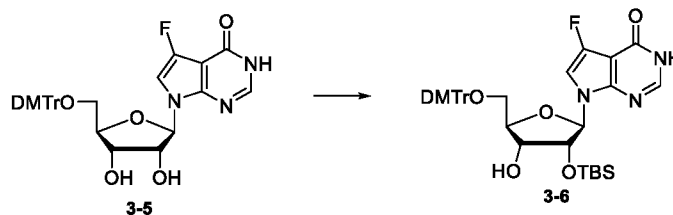
氮气保护下, DMTrCl (2.57 g, 7.57 mmol) 缓慢加入到化合物 3-4 (1.8 g, 6.31 mmol) 的吡啶(10 mL)溶液中, 反应体系 25 °C 搅拌反应 12 h。减压浓缩至干, 复溶于乙酸乙酯(50 mL)中, 有机相用饱和食盐水(20

mL x 5)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 20/1), 得化合物 3-5.

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 588.3.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 12.15 (br s, 1H), 7.93 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.14 (m, 8H), 6.86 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 4H), 6.08 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 4.12 (q, J = 5.1 Hz, 2H), 3.99 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 6H).

步骤 5: 化合物 3-6 的制备

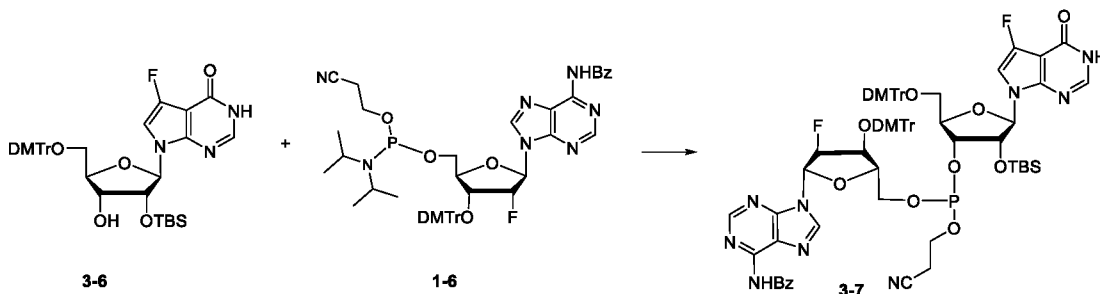


氮气保护下, 化合物 3-5 (0.85 g, 1.45 mmol)溶于吡啶(8 mL)中, 依次加入咪唑(200 mg, 2.94 mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(265 mg, 1.76 mmol), 反应体系 25 °C搅拌反应 12 h. 减压除去大部分溶剂, 反应液倒入乙酸乙酯(30 mL)中, 有机相用饱和食盐水(10 mL x 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 2/1), 得化合物 3-6.

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 702.3.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 12.14 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.39 (br s, 2H), 7.33 - 7.21 (m, 7H), 7.13 (br s, 1H), 6.88 (br s, 4H), 6.11 (br s, 1H), 5.10 (br s, 1H), 4.40 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.16 - 3.94 (m, 3H), 3.78 - 3.68 (m, 6H), 3.23 (br d, J = 9.3 Hz, 1H), 0.79 - 0.70 (m, 9H), -0.03 (br d, J = 2.2 Hz, 3H), -0.10 - -0.17 (m, 3H).

步骤 6: 化合物 3-7 的制备

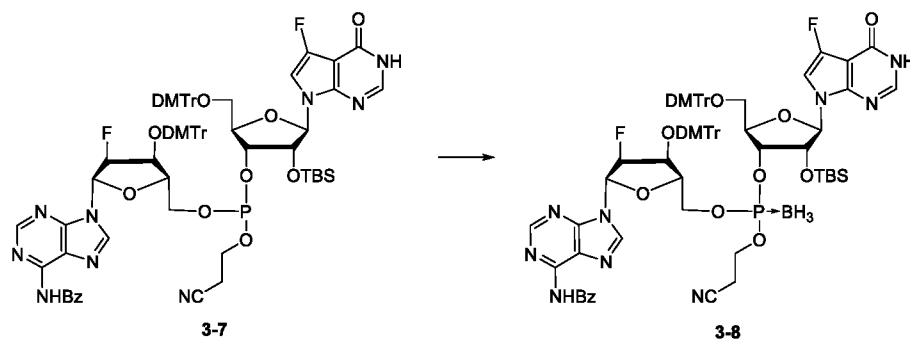


化合物 1-6 (0.7 g, 997.36 μmol)溶于四氢呋喃(4 mL)中, 依次加入 4Å 分子筛(1 g)和四氮唑(0.45 M 的乙腈溶液, 33.25 mL), 然后 25 °C氮气保护条件下, 向反应体系中滴加入化合物 3-6 (1.05 g, 1.20 mmol)的乙腈(6 mL)溶液, 搅拌反应 1 h. 反应液用乙酸乙酯(50 mL)稀释, 过滤, 滤液依次用碳酸氢钠饱和溶液(50 mL x 3)和饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经快速柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 10/1), 得化合物 3-7.

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 138.84, 138.40.

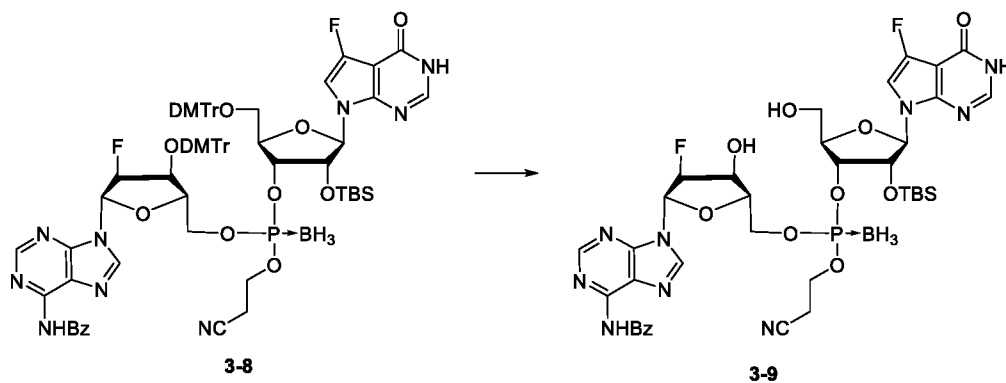
¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -163.24, -196.85 - -198.69.

步骤 7: 化合物 3-8 的制备



0 °C, 氩气保护下, 化合物 3-7 (1.8 g, 1.22 mmol)溶于二氯甲烷(30 mL)中, 依次加入 4Å 分子筛(2 g)和硼烷二甲硫醚络合物(2 M 的四氢呋喃溶液, 2.44 mL), 升温至 20 °C搅拌反应 30 min。反应用水(5 mL)淬灭, 二氯甲烷(40 mL)稀释, 过滤, 滤液用水(30 mL x 3)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得粗品 3-8, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

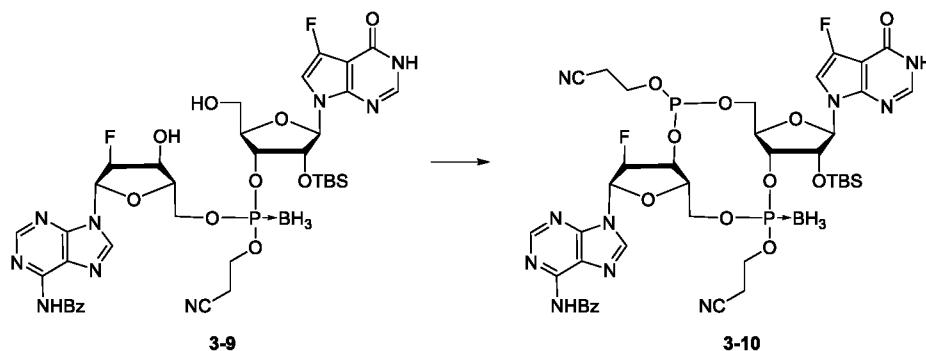
步骤 8: 化合物 3-9 的制备



化合物 3-8 (1.6 g, 1.07 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 依次加入 2, 2-二氯乙酸(1.23 g, 5.37 mmol, 5%的二氯甲烷溶液)和三乙基硅烷(14.56 g, 125.22 mmol, 20 mL), 加毕, 反应体系 25 °C搅拌反应 1 h。反应加二氯甲烷(50 mL)稀释, 有机相依次用水(50 mL)、饱和碳酸氢钠溶液(50 mL x 2)和饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品依次经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 9/1), 高效制备液相分离 (分离条件: 色谱柱: Xbridge Prep OBD C18 150*30 mm 5 μm; 流动相: [水(10 mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 45% - 45%, 流速: 25 mL/min, 8 min), 得化合物 3-9 (HPLC 保留时间 3.488 min)。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 886.2

步骤 8: 化合物 3-10 的制备



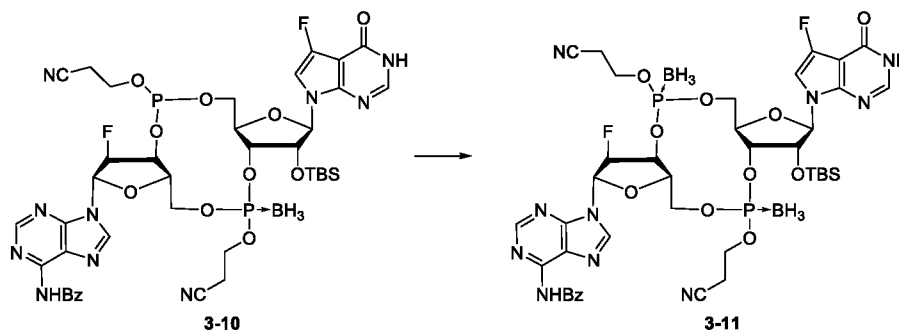
20 °C, 氩气保护条件下, 化合物 3-9 (180 mg, 203.23 μmol)溶于乙腈(2 mL)中, 依次加入 4Å 分子筛

(0.5 g)和 1H-四氮唑的乙腈溶液(0.45 M, 9.03 mL), 滴加入 2-氰乙基 N,N,N',N'-四异丙基亚磷酰二胺(91.88 mg, 304.85 μ mol, 96.82 μ L), 反应体系搅拌反应 1 h。过滤, 滤液用乙酸乙酯(30 mL)稀释, 有机相用饱和碳酸氢钠溶液(20 mL x 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 15/1), 得化合物 3-10。

^{31}P NMR (162 MHz, CD_3CN) δ 139.33, 138.84, 137.41, 136.85.

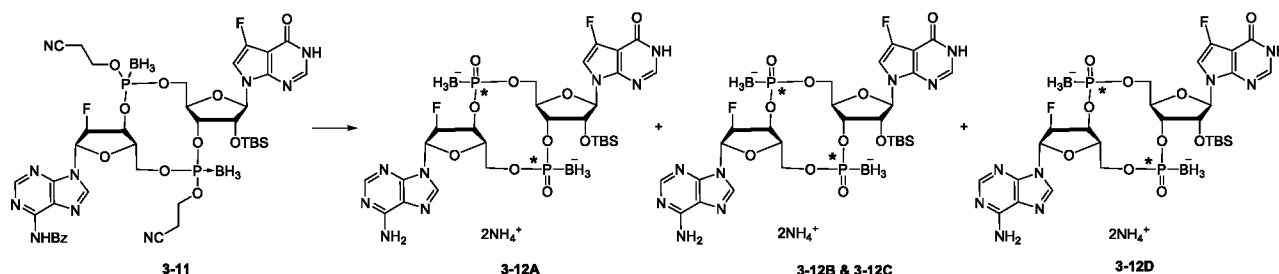
^{19}F NMR (376 MHz, CD_3CN) δ -165.95, 166.02, -199.48 - -201.40.

步骤 9: 化合物 3-11 的制备



0 °C, 氩气保护条件下, 硼烷二甲硫醚络合物(2 M 的四氢呋喃溶液, 243.72 μ L)滴加入化合物 3-10 (160 mg, 162.48 μ mol)和 4 A 分子筛(200 mg)的二氯甲烷 (5 mL)溶液中, 加毕, 反应体系 15 °C条件下搅拌 30 min。加水(5 mL)淬灭反应, 加二氯甲烷(40 mL)稀释, 过滤, 滤液用水(30 mL)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 得粗品 3-11, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

步骤 10: 化合物 3-12A, 3-12B, 3-12C, 3-12D 的制备



将化合物 3-11 (140 mg, 140.20 μ mol)溶于 30%的甲胺乙醇溶液(5 mL)中, 反应 20 °C条件下搅拌反应 72 h。反应体系减压浓缩, 所得残渣溶于水(10 mL)中, 乙酸乙酯(10 mL)反萃, 水相冻干, 所得粗品经高效制备液相分离 (分离条件: 色谱柱: Xbridge Prep OBD C18 150*30 mm 5 μ m; 流动相: [水(0.04 %氨水 + 10 mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 5%-45%, 流速: 25 mL/min, 7 min)。得:

化合物 3-12A (HPLC 保留时间 2.143 min)

化合物 3-12B 和 3-12C 的混合物 (HPLC 保留时间 2.304 min)

化合物 3-12D (HPLC 保留时间 2.596 min)

化合物 3-12A:

MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 789.3.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.40 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.62 - 5.40 (m, 1H), 5.31 - 5.08 (m, 1H), 4.55 - 4.24 (m, 6H), 4.03 - 3.97 (m, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.83 - -0.35 (m, 12H).

³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 93.38 - 90.01.

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -165.43, -200.43 - -200.57.

化合物 3-12B 和 3-12C 的混合物:

MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 789.3.

³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 93.82 - 90.37.

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -164.75, -165.44, -199.67 - -200.85.

化合物 3-12D:

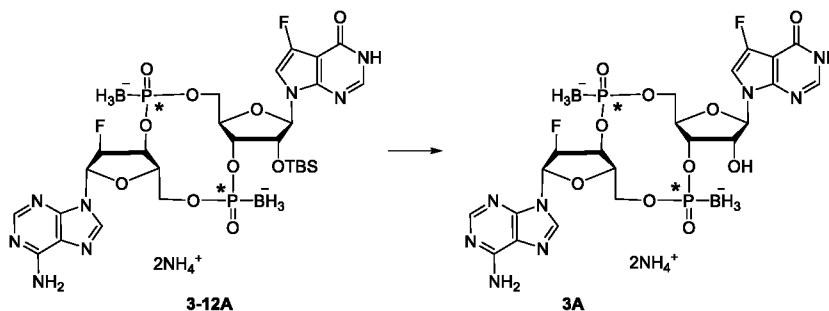
MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 789.3.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.62 (br s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.86 - 7.61 (m, 1H), 7.42 (br s, 1H), 6.37 (br d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 6.07 (br s, 1H), 5.58 - 5.32 (m, 1H), 5.28 - 5.08 (m, 1H), 4.59 - 4.26 (m, 6H), 4.02 - 3.80 (m, 2H), 1.07 - 0.85 (m, 9H), 0.73 - 0.05 (m, 12H).

³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 94.76 - 91.59.

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -165.15, -200.66 - -200.94.

步骤 11: 化合物 3A 的制备



化合物 3-12A (10 mg, 12.69 μmol) 溶于吡啶 (1 mL) 中, 依次加入三乙胺 (73.83 mg, 729.59 μmol, 101.55 μL) 和三乙胺三氟化氢盐 (49.01 mg, 304.00 μmol, 49.55 μL), 反应升温至 50 °C 搅拌反应 48 h。体系冷至 25 °C, 然后加入异丙氧基三甲基硅烷 (193.01 mg, 1.46 mmol, 259.08 μL), 反应体系 25 °C 搅拌 4 h。减压浓缩, 残渣溶于水 (3 mL) 中, 乙酸乙酯 (3 mL) 反萃, 收集水相, 经高效制备液相分离 (分离条件: 色谱柱: Xbridge Prep OBD C18 150*30 mm 5 μm; 流动相: [水 (10 mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 0 % - 30 %, 流速: 25 mL/min, 7 min)。得化合物 3A。

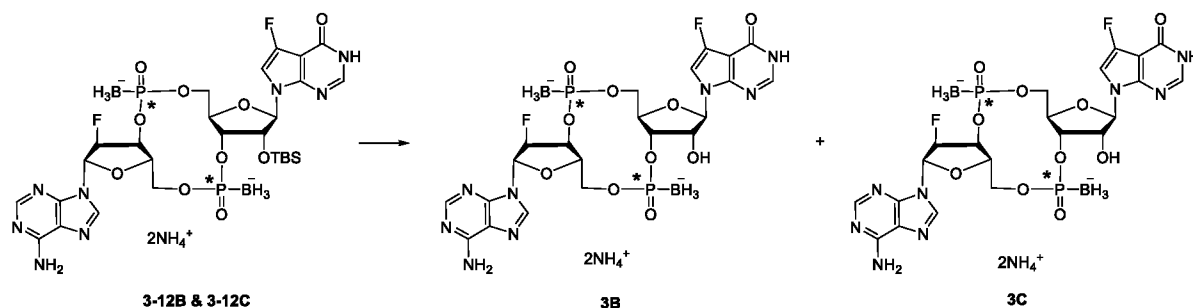
MS (ESI) *m/z* (M-H)⁺ = 672.8.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.23 (br s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.08 (br s, 1H), 6.23 (br d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.05 (br s, 1H), 5.64 - 5.36 (m, 1H), 5.01 - 4.74 (m, 1H), 4.57 (br s, 1H), 4.44 - 4.30 (m, 2H), 4.20 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 2H), 3.84 (t, *J* = 12.2 Hz, 2H), 0.02 (br s, 6H).

³¹P NMR (162 MHz, D₂O) δ 94.63 - 92.15.

¹⁹F NMR (376 MHz, D₂O) δ -165.60, -203.17 - -203.42.

步骤 12: 化合物 3B 和 3C 的制备



化合物 3-12B 和 3-12C 的混合物(20 mg, 24.32 μmol , 2NH_4^+)溶于吡啶(1 mL)中, 依次加入三乙胺(147.65 mg, 1.46 mmol, 203.10 μL)和三乙胺三氟化氢盐(117.62 mg, 729.59 μmol , 118.92 μL), 反应升温至 50 $^\circ\text{C}$ 搅拌反应 48 h。体系冷至 25 $^\circ\text{C}$, 然后加入异丙氧基三甲基硅烷(386.03 mg, 2.92 mmol, 518.16 μL), 反应体系 25 $^\circ\text{C}$ 搅拌 4 h。减压浓缩, 残渣溶于水(3 mL)中, 乙酸乙酯(3 mL)反萃, 收集水相, 经高效制备液相分离 (分离条件: 色谱柱: Xbridge Prep OBD C18 150*30 mm 5 μm ; 流动相: [水(0.04 %氨水 + 10 mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 0 % - 30 %, 流速: 25 mL/min, 7 min)。得化合物 3B (HPLC 保留时间 6.24 min)和化合物 3C (HPLC 保留时间 6.27 min)。

化合物 3B:

MS (ESI) m/z (M-H) $^-$ = 672.9.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.29 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.42 - 5.17 (m, 1H), 5.14 - 4.97 (m, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 2H), 4.13 (br d, J = 10.0 Hz, 3H), 3.86 (dd, J = 5.3, 12.0 Hz, 1H), 3.78 (br dd, J = 5.1, 11.2 Hz, 1H), 0.00 (br s, 3H), -0.17 (br s, 3H).

^{31}P NMR (162 MHz, D_2O) δ 94.34 - 93.23.

^{19}F NMR (376 MHz, D_2O) δ -164.48, -201.40.

化合物 3C:

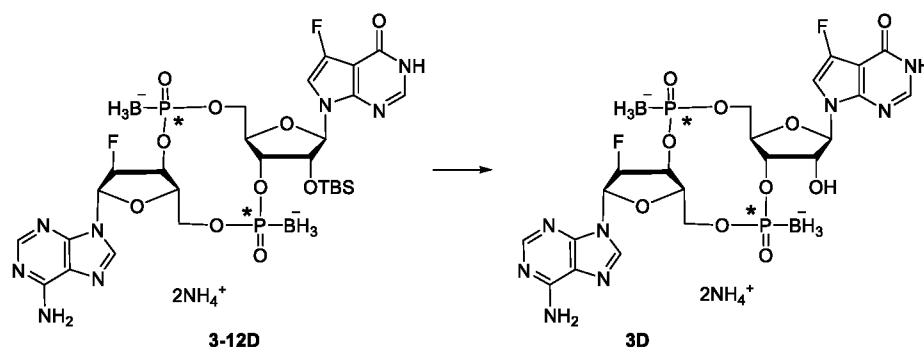
MS (ESI) m/z (M-H) $^-$ = 672.9.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.30 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.12 (br s, 1H), 6.27 (br d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.09 (br s, 1H), 5.62 - 5.23 (m, 1H), 4.92 - 4.69 (m, 3H), 4.40 - 4.23 (m, 3H), 4.18 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.07 (br d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.86 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 0.06 (br s, 6H).

^{31}P NMR (162 MHz, D_2O) δ 93.82 - 89.83.

^{19}F NMR (376 MHz, D_2O) δ -165.87, -202.61 - -203.31.

步骤 13: 化合物 3D 的制备



化合物 3-12D (10 mg, 12.16 μmol , 2NH_4^+)溶于吡啶(1 mL)中, 依次加入三乙胺(73.83 mg, 729.59 μmol , 101.55 μL)和三乙胺三氟化氢盐(49.01 mg, 304.00 μmol , 49.55 μL), 反应升温至 50 $^\circ\text{C}$ 搅拌反应 48 h。体系冷

至 25 °C, 然后加入异丙氧基三甲基硅烷(193.01 mg, 1.46 mmol, 259.08 μ L), 反应体系 25 °C 搅拌 4 h。减压浓缩, 残渣溶于水(3 mL)中, 乙酸乙酯(3 mL)反萃, 收集水相, 经高效制备液相分离 (分离条件: 色谱柱: Xbridge Prep OBD C18 150*30 mm 5 μ m; 流动相: [水(0.04 % 氨水 + 10 mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 0 % - 30 %, 流速: 25 mL/min, 7 min)。得化合物 3D。

MS (ESI) m/z (M-H)⁻ = 672.8.

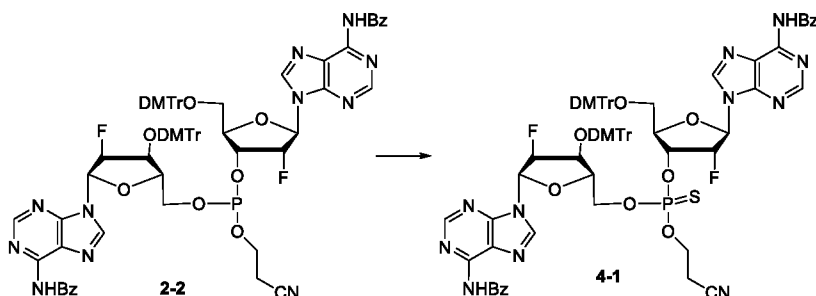
¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.30 (br s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.15 (br s, 1H), 6.29 (br dd, J = 3.3, 16.1 Hz, 1H), 6.04 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.76 - 5.50 (m, 1H), 5.24 - 5.09 (m, 1H), 4.97 - 4.92 (m, 1H), 4.49 - 4.43 (m, 2H), 4.40 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.31 (br d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.02 - 3.85 (m, 2H), 0.29 (br s, 6H).

³¹P NMR (162 MHz, D₂O) δ 94.73 - 93.43.

¹⁹F NMR (376 MHz, D₂O) δ -164.94, -201.79.

实施例 4: 化合物 4A、4B、4C、4D 的制备

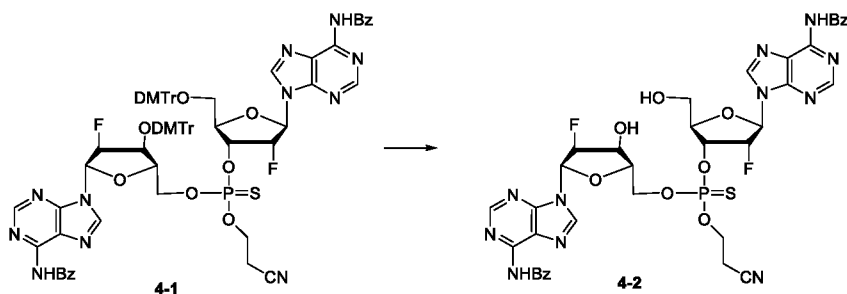
步骤 1: 化合物 4-1 的制备



氩气保护, 15 °C 条件下, 化合物 2-2 (2.3 g, 1.59 mmol) 溶于吡啶中, 然后加入 DDTT (976.77 mg, 4.76 mmol), 加毕反应体系搅拌 2 h。所得棕色反应液用乙酸乙酯(200 mL)稀释, 依次用饱和碳酸氢钠溶液(50 x 3 mL)和饱和食盐水洗涤, 分离有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1/0 ~ 1/4), 得化合物 4-1。

MS (ESI) m/z (M/2+H)⁺ = 742.1

步骤 2: 化合物 4-2 的制备



化合物 4-1 (2 g, 1.21 mmol) 加入到 80% 的乙酸(36 mL) 和乙腈(10 mL)混合溶液中, 40 °C 条件下搅拌反应 20 h, 反应液用乙酸乙酯(300 mL)稀释, 小心地加入饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 9.0, 分离有机相, 用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用乙酸乙酯(10 mL)打浆, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯(2 x 2 mL)洗涤, 真空干燥得化合物 4-2。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 878.3.

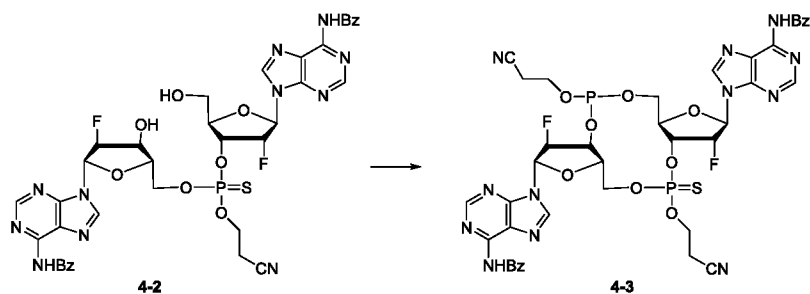
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.74 - 8.25 (m, 4H), 8.08 - 8.02 (m, 5H), 7.57 - 7.48 (m, 7H), 6.44 - 6.37 (m, 2H), 5.82 - 5.69 (m, 1H), 5.56 - 5.51 (m, 2H), 5.05 - 4.95 (m, 1H), 4.55 - 4.43 (m, 2H), 4.35 - 4.25 (m, 4H), 3.84 -

3.64 (m, 2H), 2.88 - 2.84 (m, 2H).

^{31}P NMR (162 MHz, DMSO- d_6) δ 69.59 - 67.63

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -203 - -207

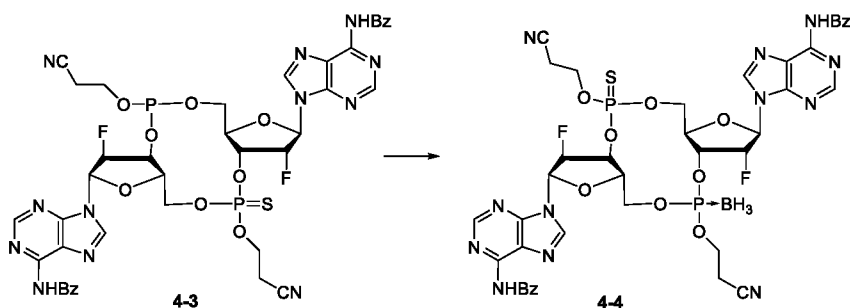
步骤3: 化合物 4-3 的制备



化合物 4-2 (400 mg, 455.70 μmol) 溶于乙腈(2 mL)中, 依次加入 4 A 分子筛(0.3 g)和四氮唑(0.45 M 的乙腈溶液, 10.13 mL), 所得反应混合物用氩气鼓泡 4 min, 然后滴加入 2-氰乙基 N,N,N',N'-四异丙基亚磷酰二胺(206.03 mg, 683.55 μmol), 反应体系搅拌反应 1 h。乙酸乙酯(60 mL)稀释, 过滤, 有机相依次用饱和碳酸氢钠(20 mL x 3)和饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得粗品 4-3。

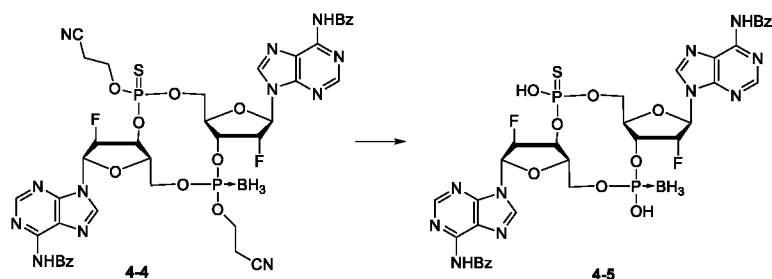
MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 977.2.

步骤4: 化合物 4-4 的制备



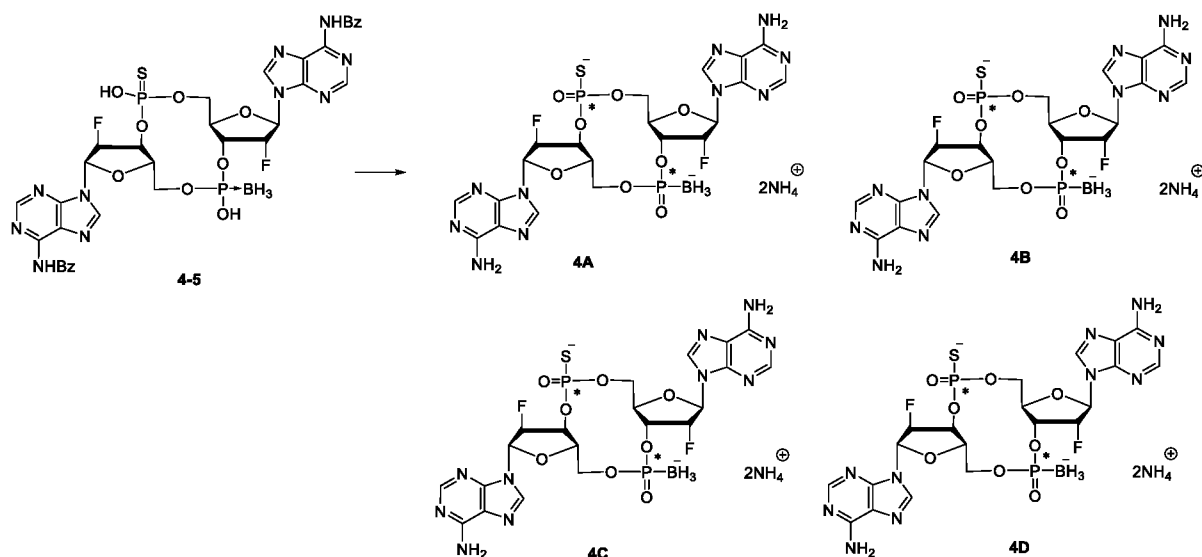
化合物 4-3 (0.43 g, 440.21 μmol)溶于二氯甲烷(30 mL)中, 所得混合物用氩气鼓泡 4 min, 15 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 10 min 后冷至 0 $^{\circ}\text{C}$, 滴加入硼烷二甲硫醚络合物(2 M 的四氢呋喃溶液, 660.32 μL)加毕反应体系升温至 15 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 30 min。加水(20 mL)淬灭反应, 加二氯甲烷(50 mL)稀释, 室温搅拌 30 min 后分液, 有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得粗品 4-4, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

步骤5: 化合物 4-5 的制备



将化合物 4-4 (420 mg, 423.97 μmol)溶于乙醇(3 mL)和乙腈(3 mL)的混合溶液中, 加入叔丁胺(6 mL), 反应室温搅拌 3 h。反应体系减压浓缩, 得粗品 4-5, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

步骤6: 化合物 4A, 4B, 4C 和 4D 的制备



将化合物 4-5 (350 mg, 395.70 μmol)溶于 30%的甲胺乙醇溶液(40 mL)中, 反应室温搅拌反应 24 h。反应体系减压浓缩, 残渣溶于水(10 mL)中, 乙酸乙酯(5 mL x 3)反萃, 水相减压浓缩后经高效制备液相分离(分离条件: 色谱柱: Xbridge Prep OBD C18 150*30 mm 10 μm ; 流动相: [水(10 mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 0% - 30%, 流速: 25 mL/min, 20 min)。得:

化合物 4A (HPLC 保留时间 5.4 min)

化合物 4B (HPLC 保留时间 5.9 min)

化合物 4C (HPLC 保留时间 6.7 min)

化合物 4D (HPLC 保留时间 7.4 min)

化合物 4A:

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 677.2.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.36 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.29 - 6.23 (m, 2H), 5.80 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 4.85 - 4.72 (m, 2H), 4.38 - 4.32 (m, 2H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 3.91 - 3.87 (m, 2H), 0.50 - -0.20 (br, 3H).

³¹P NMR (162 MHz, D₂O) δ 96.2 - 91.9, 54.5.

¹⁹F NMR (376 MHz, D₂O) δ -202.7 - -203.0.

化合物 4B:

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 677.2.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.01 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 6.37 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 5.38 - 5.07 (m, 2H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 0.25 - -0.30 (br, 3H).

³¹P NMR (162 MHz, D₂O) δ 94.7 - 91.5, 54.062.

¹⁹F NMR (376 MHz, D₂O) δ -202.5 - -204.1.

化合物 4C:

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 677.2.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.20 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.16 - 6.08 (m, 2H), 5.81 (d, J = 50.8 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 5.03 - 4.81 (m, 2H), 4.38 - 4.28 (m, 4H), 3.96 - 3.88 (m, 2H), 0.50 - -0.20 (br, 3H).

³¹P NMR (162 MHz, D₂O) δ 94.3 - 91.1, 54.033.

¹⁹F NMR (376 MHz, D₂O) δ -201.377- -202.447.

化合物 4D:

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 677.1.

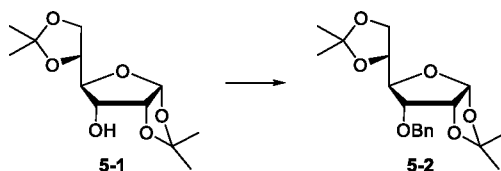
¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.01 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.77 (s, 2H), 6.19 - 6.16 (m, 2H), 5.31 - 5.18 (m, 2H), 4.81 - 4.72 (m, 2H), 4.38 - 4.27 (m, 4H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 0.50 - -0.10 (br, 3H).

³¹P NMR (162 MHz, D₂O) δ 94.8 - 91.5, 54.011.

¹⁹F NMR (376 MHz, D₂O) δ -202.724 - -202.889.

实施例 5: 化合物 5A、5B、5C、5D 的制备

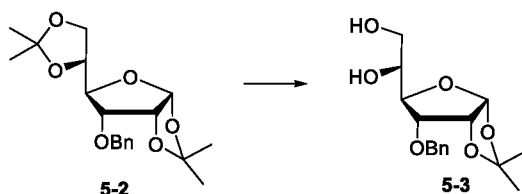
步骤 1: 化合物 5-2 的制备



0 °C 条件下, 化合物 5-1 (20 g, 76.84 mmol) 溶于乙腈(300 mL)中, 加入氢化钠(4.61 g, 115.26 mmol, 60 %), 搅拌 0.5 h 后, 加入苄基溴(13.14 g, 76.84 mmol), 升温至 20 °C 搅拌反应 3 h。加入甲醇淬灭反应, 同时加入水(100 mL)和乙酸乙酯(150 mL), 分出有机相, 经无水硫酸钠干燥, 滤除固体, 滤液浓缩, 粗品用石油醚打浆, 分离出固体得化合物 5-2。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 - 7.30 (m, 5H), 5.74 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.60 - 4.55 (m, 2H), 4.35 (dt, J = 3.2, 7.0 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.92 (m, 2H), 3.87 (dd, J = 4.6, 8.8 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.35 (d, J = 4.4 Hz, 6H)

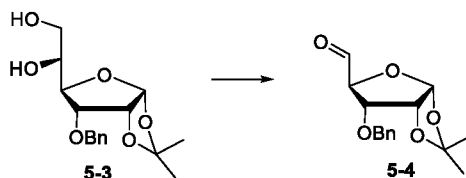
步骤 2: 化合物 5-3 的制备



化合物 5-2 (51 g, 145.55 mmol) 溶于水(42 mL)和乙酸(179.55 g, 2.99 mol, 171 mL)中, 反应于 20 °C 搅拌反应 72 h。反应液用 1.0 M 的氢氧化钠溶液中和, 乙酸乙酯(300 mL x 3)萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 滤除固体, 滤液浓缩得粗品 5-3, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 - 7.32 (m, 5H), 5.74 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 3.91 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 2H), 2.56 (br s, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

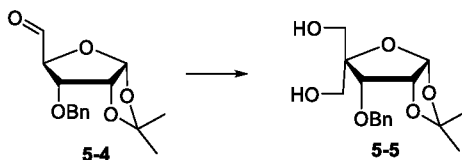
步骤 3: 化合物 5-4 的制备



化合物 5-3 (20 g, 64.45 mmol) 的水(200 mL)溶液加入到高碘酸钠(15.99 g, 74.76 mmol)的水(100 mL)溶液中, 反应于 0 °C 搅拌反应 1 h。然后加入乙二醇(2.60 g, 41.89 mmol, 2.34 mL)继续搅拌 20 min, 反应液用乙酸乙酯(170 mL x 3)萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 滤除固体, 滤液浓缩得粗品 5-4, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.60 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 5H), 5.80 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.76 - 4.70 (m, 1H), 4.65 - 4.60 (m, 1H), 4.58 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 9.4, 4.4 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).

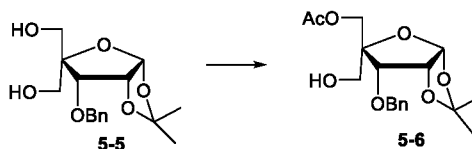
步骤 4: 化合物 5-5 的制备



0 °C 条件下, 化合物 5-4 (17.94 g, 64.46 mmol) 溶于二氧六环(45 mL)和水(40 mL)中, 加入福尔马林(36 mL, 483.54 mmol, 37% 的水溶液)和氢氧化钠(1 M 的水溶液, 176 mL), 反应升温到 20 °C 搅拌反应 48 h。反应液用乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 滤除固体, 滤液浓缩得粗品 5-5, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 - 7.31 (m, 5H), 5.78 - 5.72 (m, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 1H), 4.66 - 4.61 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 2H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 2.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.88 (dd, *J* = 3.7, 9.6 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

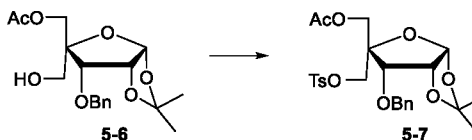
步骤 5: 化合物 5-6 的制备



化合物 5-5 (19 g, 61.22 mmol) 溶于二异丙醚(350 mL)中, 加入脂肪酶 Novozyme-435 (1.5 g, 61.22 mmol) 和乙酸乙烯酯(5.27 g, 61.22 mmol, 5.67 mL), 反应升温到 50 °C 搅拌反应 16 h。反应液用乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 滤除固体, 滤液浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1/0 ~ 0/1), 得化合物 5-6。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (m, 5H), 5.75 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 4.00 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.93 (br d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.36 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.01 - 1.97 (m, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

步骤 6: 化合物 5-7 的制备

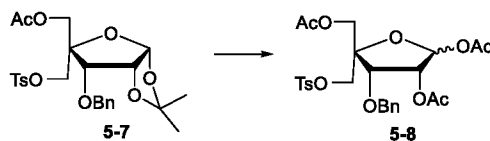


化合物 5-6 (5 g, 14.19 mmol) 溶于吡啶(21 mL)和二氯甲烷(83 mL)中, 加入对甲苯磺酰氯(2.98 g, 15.61 mmol), 反应于 15 °C 搅拌反应 24 h。反应液用 10 % 的盐酸溶液淬灭, 二氯甲烷(40 mL x 3)萃取, 合并有

机相,经无水硫酸钠干燥,滤除固体,滤液浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 (v/v)=1/0~1/1),得化合物 5-7.

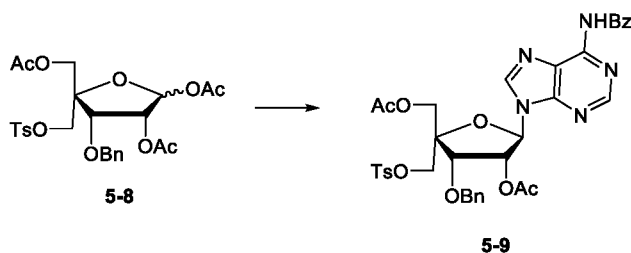
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (br d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 7H), 5.68 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.69 (br d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.56 (br t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 2H), 4.33 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

步骤 7: 化合物 5-8 的制备



0 °C 条件下, 化合物 5-7 (20 g, 40.61 mmol) 溶于乙酸(200 mL)中, 加入乙酸酐(38.03 mL, 406.06 mmol)和硫酸(216.44 μL , 4.06 mmol), 反应升温至 20 °C 搅拌反应 6 h。反应液倾入水(600 mL)中, 用氢氧化钠溶液中和至 pH=7, 乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水(200 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 滤除固体, 滤液浓缩得粗品 5-8, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

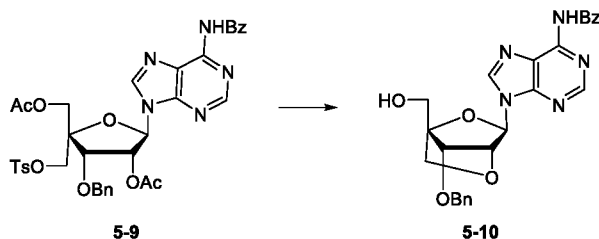
步骤 8: 化合物 5-9 的制备



化合物 N-(5H-嘌呤-6-基)苯甲酰胺(5.87 g, 24.52 mmol)溶于二氯乙烷(200 mL)中, 加入 N,O-双三甲硅基乙酰胺(16.16 mL, 65.39 mmol), 升温至 80 °C 搅拌 0.5 h, 冷至 0 °C, 然后加入化合物 5-8 (9.0 g, 16.35 mmol)和三氟甲磺酸三甲基硅酯(4.73 mL, 26.15 mmol), 升温至 80 °C 搅拌反应 1 h。反应液冷至室温, 倾入饱和碳酸氢钠溶液(200 mL)中, 乙酸乙酯(200 mL x 2)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤(200 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 (v/v)=1/0~0/1), 得化合物 5-9.

MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 730.3.

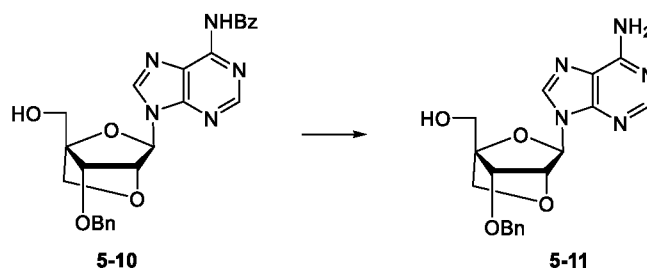
步骤 9: 化合物 5-10 的制备



化合物 5-9 (11 g, 10.85 mmol) 溶于水(24 mL)和二氧六环(24 mL)中, 加入氨水(33.44 mL, 217.06 mmol, 25-28%) 和 2.0 M 的氢氧化钠水溶液(31.68 mL), 反应于 25 °C 搅拌 18 h。反应液倾入水(100 mL)中, 乙酸乙酯(40 mL x 3)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤(50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (v/v)=1/0~10/1), 得化合物 5-10.

MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 474.1.

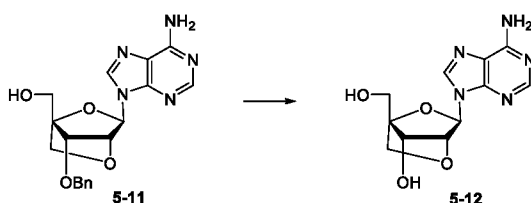
步骤 10: 化合物 5-11 的制备



化合物 5-10 (1.68 g, 3.38 mmol)溶于氨水(19.31 mL)中, 反应于 30 °C 搅拌 24 h。反应液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 1/0 ~ 10/1), 得化合物 5-11。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 370.2

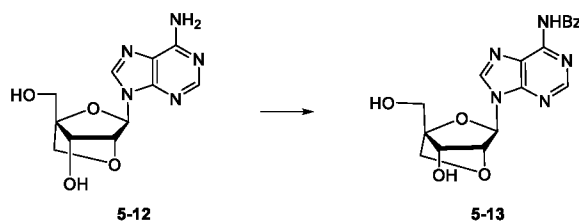
步骤 11: 化合物 5-12 的制备



化合物 5-11 (1.4 g, 3.79 mmol)溶于甲醇(140 mL)中, 加入氢氧化钡/碳(0.45 g, 640.84 μmol, 20%湿), 反应于 60 °C 氢气气氛条件下搅拌 2 h, 然后加入甲酸铵(1.91 g, 30.32 mmol), 继续搅拌反应 15 h。反应液过滤除去催化剂, 滤液减压浓缩得粗品 5-12。不经进一步纯化直接用于下一步反应。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.93 – 3.91 (m, 1H), 3.81 – 3.74 (m, 4H)

步骤 12: 化合物 5-13 的制备

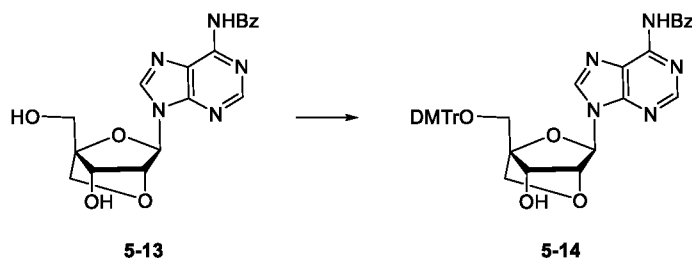


0 °C, 氮气保护条件下, 化合物 5-12 (1 g, 3.58 mmol)溶于吡啶(20 mL)和 N, N-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 加入三甲基氯硅烷(1.97 g, 18.12 mmol, 2.3 mL), 搅拌 30 min 后, 加入苯甲酰氯(968.00 mg, 6.89 mmol, 0.8 mL), 反应于 20 °C 搅拌 3 h。反应液用水(10 mL)和氨水(10 mL)淬灭, 搅拌 30 min 后用乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/甲醇(v/v) = 20/3), 得化合物 5-13。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 384.0

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.24 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.99 (br d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.68 – 4.62 (m, 2H), 4.09 – 4.05 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H).

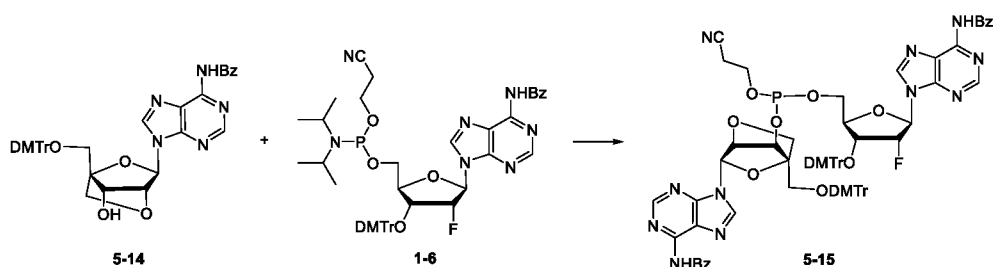
步骤 13: 化合物 5-14 的制备



20 °C, 氩气保护条件下, 化合物 5-13 (500 mg, 1.30 mmol)溶于吡啶(10 mL)中, 加入 DMTTrCl (530 mg, 1.56 mmol), 搅拌 16 h, 反应液用甲醇(10 mL)淬灭, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 20/1 ~ 10/1), 得化合物 5-14.

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 686.2

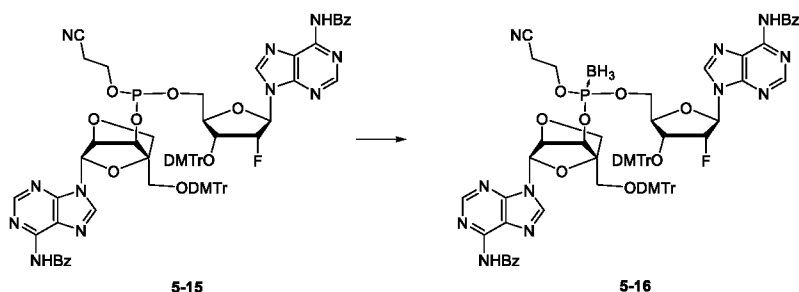
步骤 14: 化合物 5-15 的制备



20 °C, 氩气保护条件下, 化合物 5-14 (500 mg, 729.16 μmol)、四氮唑(0.45 M 的乙腈溶液, 25.00 mL)和 4Å 分子筛分散于乙腈(4 mL)中, 加入化合物 1-6 (836.68 mg, 955.20 μmol)的乙腈(2 mL)溶液, 反应搅拌 1 h, 反应液滤除分子筛, 加乙酸乙酯(50 mL)稀释, 有机相依次用饱和碳酸氢钠水溶液(50 mL x 2), 饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 100/3), 得化合物 5-15.

MS (ESI) m/z (M/2+H)⁺ = 731.0.

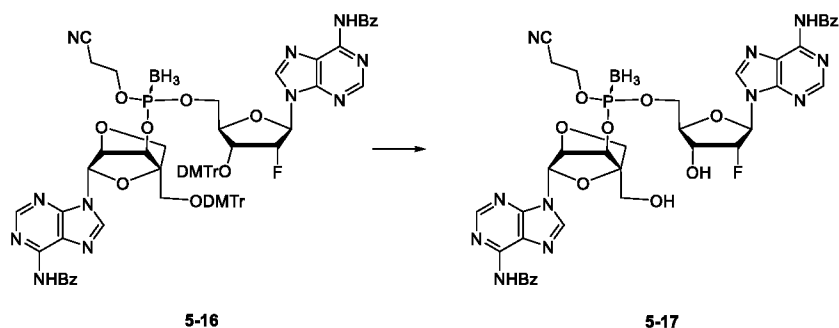
步骤 15: 化合物 5-16 的制备



0 °C, 氩气保护条件下, 化合物 5-15 (1.3 g, 890.13 μmol)、4Å 分子筛(300 mg)分散于二氯甲烷(30 mL)中, 滴加入硼烷二甲硫醚(2 M 的四氢呋喃溶液, 1.34 mL), 反应于 0 °C 搅拌 15 min。反应液加二氯甲烷(50 mL)稀释, 滤除分子筛, 滤液依次用水(50 mL)、饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/乙酸乙酯(v/v) = 1/1), 得化合物 5-16.

步骤 16: 化合物 5-17 的制备

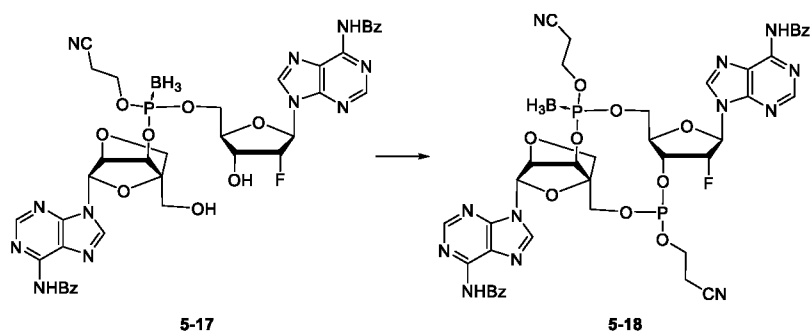
58



化合物 5-16 (850 mg, 576.55 μmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中,加入 2,2-二氯乙酸的二氯甲烷(10.53 g, 2.31 mmol, 2 mL, 5%),搅拌反应 0.5 h,加入二氯甲烷(50 mL)稀释,有机相用饱和碳酸氢钠溶液(20 mL x 2)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,粗品经薄层色谱 (二氯甲烷/甲醇(v/v)=10/1)分离纯化,得化合物 5-17。

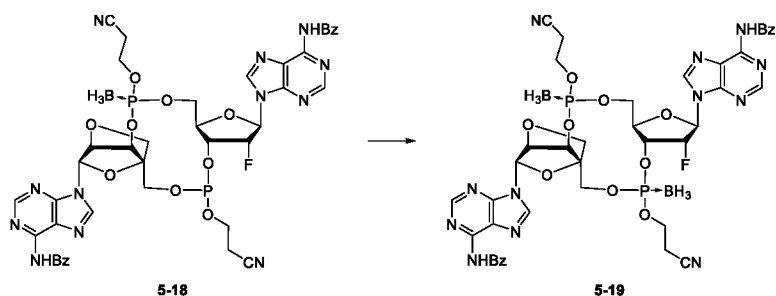
MS (ESI) m/z ($M-14+H$)⁺ = 856.4.

步骤 17: 化合物 5-18 的制备



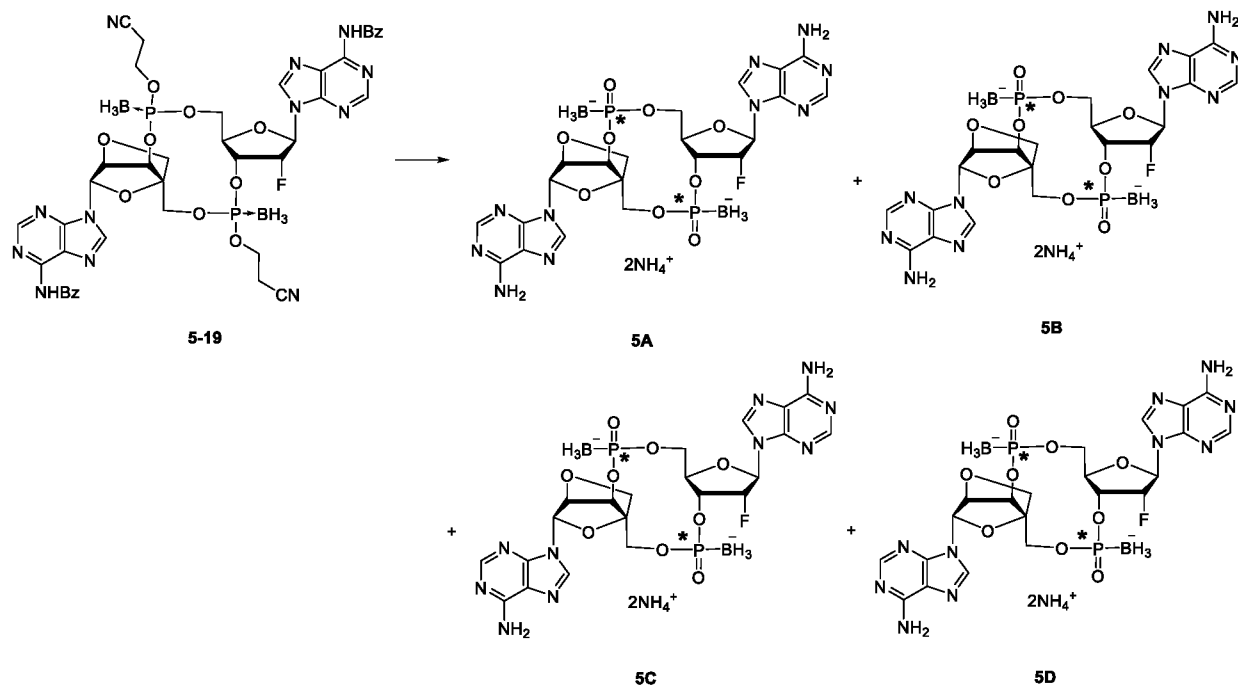
氩气保护, 20 °C 条件下, 化合物 5-17 (400 mg, 467.44 μmol)、4Å 分子筛(1 g)和四氢唑(0.45 M 的乙腈溶液, 16 mL)分散于乙腈(2 mL)和四氢呋喃(3 mL)中,滴加入 2-氰乙基 N,N,N',N'-四异丙基亚磷酰二胺(189.80 mg, 629.71 μmol , 0.2 mL)的乙腈(0.5 mL)溶液,搅拌反应 1 h。反应液滤除分子筛,滤液用乙酸乙酯(20 mL)稀释,有机相依次用饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL x 2)和饱和食盐水(20 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,粗品经薄层色谱 (二氯甲烷/甲醇(v/v)=15/1)分离纯化,得化合物 5-18。

步骤 18: 化合物 5-19 的制备



0 °C, 氩气保护条件下, 化合物 5-18 (230 mg, 237.46 μmol)、4Å 分子筛(100 mg)分散于四氢呋喃(3 mL)和二氯甲烷(2 mL)中,滴加入硼烷二甲硫醚(2 M 的四氢呋喃溶液, 460.00 μL),反应升至 15 °C 搅拌 10 min。反应液用二氯甲烷(20 mL)稀释,过滤,滤液用水(30 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩得粗品 5-19,不经进一步纯化直接用于下一步反应。

步骤 19: 化合物 5A, 5B, 5C 和 5D 的制备



化合物 5-19 (200 mg, 203.58 μmol)溶于甲胺的水溶液(10 mL, 33%)中, 20 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 24 h, 反应液用乙酸乙酯(30 mL)萃取, 水相冻干, 粗品经高效制备液相分离(分离条件: 色谱柱: Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm 10 μm ; 流动相: [水(10 mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 0 % - 20 %, 流速: 25 mL/min, 25 min)。得:

化合物 5A (HPLC 保留时间 5.59 min)

化合物 5B (HPLC 保留时间 5.87 min)

化合物 5C (HPLC 保留时间 6.16 min)

化合物 5D (HPLC 保留时间 7.44 min)

化合物 5A:

MS (ESI) m/z (M-H) $^-$ = 666.8

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.11 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.27 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.58 - 5.42 (m, 1H), 4.84 - 4.72 (m, 1H), 4.67 (br s, 1H), 4.46 (br d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.35 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 2H), 4.07 - 3.88 (m, 4H), 0.52 - -0.57 (m, 6H).

^{19}F NMR (376 MHz, D_2O) -202.51 - -202.65.

^{31}P NMR (162 MHz, D_2O) δ 94.12 - 90.98.

化合物 5B:

MS (ESI) m/z (M-H) $^-$ = 667.1

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.26 (s, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.30 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.48 - 5.42 (m, 0.5H), 5.33 (br s, 0.5H), 5.02 - 4.86 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.51 (br d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.33 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.23 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.15 (br d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.04 (br d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.95 - 4.02 (m, 2H), 3.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 0.46 - -0.33 (m, 6H).

^{19}F NMR (376 MHz, D_2O) -201.02 - -201.20.

^{31}P NMR (162 MHz, D_2O) δ 94.86 - 93.72.

化合物 5C:

MS (ESI) m/z (M-H) $^-$ = 666.8.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.40 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 6.29 (br d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.59 - 5.23 (m, 1H), 4.73 (br s, 1H), 4.71 - 4.68 (m, 2H), 4.39 - 4.28 (m, 2H), 4.21 - 4.08 (m, 1H), 4.07 - 3.90 (m, 3H), 3.88 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 0.18 (br s, 6H).

¹⁹F NMR (376 MHz, D₂O) -204.17 - -204.48.

³¹P NMR (162 MHz, D₂O) δ 96.82 - 89.33.

化合物 5D:

MS (ESI) *m/z* (M-H)⁻ = 666.8.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.45 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 6.46 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.64 - 5.39 (m, 1H), 5.18 - 5.05 (m, 1H), 4.98 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 3H), 4.19 - 4.14 (m, 2H), 4.10 (br dd, *J* = 5.6, 12.0 Hz, 1H), 4.02 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 0.61 - 0.11 (m, 6H).

¹⁹F NMR (376 MHz, D₂O) -201.73 - -202.52.

³¹P NMR (162 MHz, D₂O) δ 95.28 - 93.68.

实施例 6: 化合物 6A、6B、6C、6D 的制备

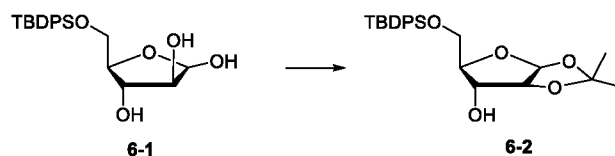
步骤 1: 化合物 6-1 的制备



20 °C 条件下, 化合物 *D*-阿拉伯糖(25 g, 166.5 mmol)溶于 DMF (250 mL)中, 加入咪唑(17 g, 249.8 mmol)和叔丁基二苯基氯硅烷(45.8 g, 166.5 mmol), 搅拌 2 h。溶液倾入水(2.5 L)中, 加乙酸乙酯(1000 mL)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品 6-1, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) *m/z* (M+Na)⁺ = 411.2.

步骤 2: 化合物 6-2 的制备

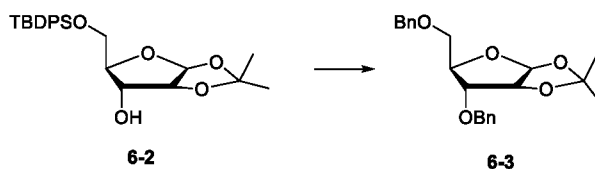


化合物 6-1 (17.5 g, 45.0 mmol)溶于无水丙酮(150 mL, 2.04 mol)中, 依次加入无水硫酸铜(20 g, 125.3 mmol)和硫酸(0.8 mL, 98%), 反应混合物于 20 °C 搅拌 17 h。过滤, 滤液用氢氧化钙中和, 再次过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 1/0 ~ 7/3), 得化合物 6-2。

MS (ESI) *m/z* (M+Na)⁺ = 451.2.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.70 - 7.65 (m, 4H), 7.45 - 7.37 (m, 6H), 5.89 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.44 (m, 1H), 4.09 - 4.04 (m, 1H), 3.85 - 3.81 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.07 (s, 9H).

步骤 3: 化合物 6-3 的制备

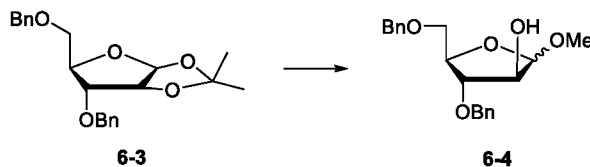


氮气保护下, 化合物 6-2 (27 g, 63.0 mmol) 溶于四氢呋喃(300 mL)中, 依次加入溴化苄(44 mL, 370.8 mmol)和氢氧化钾(31.8 g, 565.9 mmol), 反应混合物加热至 70 °C 搅拌 17 h。冷至室温, 过滤, 滤渣用四氢呋喃(20 mL x 3)洗涤, 合并滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 1/0 ~ 9/1), 得化合物 6-3。

MS (ESI) m/z (M+Na)⁺ = 393.1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.38 - 7.28 (m, 10H), 5.92 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.62 - 4.55 (m, 4H), 4.29-4.28 (m, 1H), 4.04 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

步骤 4: 化合物 6-4 的制备



化合物 6-3 (33.5 g, 90.4 mmol) 溶于甲醇(250 mL)中, 加入 *D*-樟脑磺酸(0.1 g, 399.5 μmol), 反应混合物加热至 70 °C 搅拌 12 h。冷至室温, 滴加入 30 滴三乙胺, 反应液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 1/0 ~ 7/3), 得化合物 6-4。

MS (ESI) m/z (M+Na)⁺ = 367.0.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.39 - 7.23 (m, 10H), 4.92 (s, 0.6H), 4.87 (d, J = 4.6 Hz, 0.4H), 4.79 - 4.44 (m, 4H), 4.28 (q, J = 2.2 Hz, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.66 - 3.65 (m, 0.6H), 3.54 (d, J = 5.6 Hz, 0.7H), 3.45 - 3.44 (m, 0.4H), 3.44 - 3.41 (s, 3H), 3.37 - 3.36 (m, 0.6H), 2.61 - 2.59 (m, 0.3H).

步骤 5: 化合物 6-5 的制备



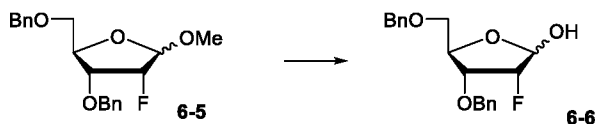
0 °C 条件下, 化合物 6-4 (1.24 g, 3.6 mmol) 溶于二氯甲烷(40 mL)中, 依次加入吡啶(2.7 mL 33.5 mmol)和三氟甲磺酸酐(0.8 mL, 4.9 mmol), 20 min 后, 加水(10 mL)淬灭反应, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品, 粗品溶于四氢呋喃(25 mL)中, 冷至 0 °C, 体系中加入四丁基氟化铵(1 M 的四氢呋喃溶液, 18 mL), 升温至 20 °C 搅拌 12 h, 反应液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 1/0 ~ 9/1), 得化合物 6-5。

MS (ESI) m/z (M+Na)⁺ = 369.2.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.40 - 7.28 (m, 10H), 5.05 - 4.99 (m, 1H), 4.74 - 4.47 (m, 5H), 4.32 (m, 1H), 4.16 - 4.04 (m, 1H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 3.34 (s, 3H).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) -209.4.

步骤 6: 化合物 6-6 的制备



20 °C 条件下, 化合物 6-5 (8.4 g, 24.2 mmol) 溶于三氟乙酸(90 mL, 1.2 mol)和水(10 mL, 555.1 mmol)中, 搅拌 12 h 后, 加水(150 mL)和二氯甲烷(200 mL)于溶液中, 水相用 10 M 的氢氧化钠调节至 pH = 7.0, 分出

有机相, 水相用二氯甲烷(50 mL x 2)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 1/0 ~ 7/3), 得化合物 6-6.

MS (ESI) m/z (M+Na)⁺ = 355.0.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) -206.8.

步骤 7: 化合物 6-7 的制备



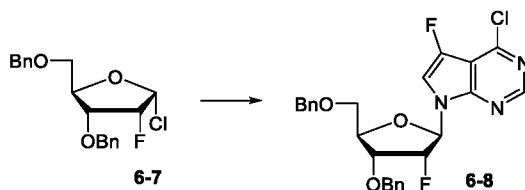
-50 °C, 氩气保护条件下, 化合物 6-6 (5.9 g, 17.8 mmol) 和四氯化碳 (7.7 mL 80.3 mmol) 溶于甲苯 (70 mL) 中, 滴加入三(二甲氨基)膦 (3.49 g, 21.41 mmol, 3.89 mL) 的甲苯 (5 mL) 溶液, 反应升温至 0 °C 搅拌 3 h, 然后冷至 -20 °C, 加入冷的甲苯 (30 mL) 稀释, 滴加入冷的饱和食盐水 (30 mL) 淬灭反应, 分出有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品 6-7, 粗品不经进一步纯化直接用于下一步反应.

MS (ESI) m/z (M+NH₄)⁺ = 369.1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.27 - 7.26 (m, 10H), 6.30 - 6.29 (m, 1H), 5.16 - 4.95 (m, 1H), 4.89 - 4.85 (m, 1H), 4.72 - 4.43 (m, 4H), 4.12 - 4.11 (m, 1H), 3.80 - 3.50 (m, 2H).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) -200.5 - -200.6.

步骤 8: 化合物 6-8 的制备



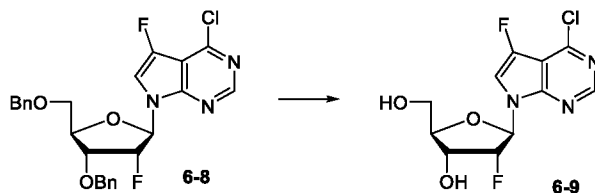
20 °C, 氩气保护条件下, 化合物 6-7 (6.5 g, 18.5 mmol)、4-氯-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (3.2 g, 18.5 mmol) 溶于乙腈 (100 mL) 中, 依次加入氢氧化钾 (3.1 g, 55.6 mmol) 和三(3, 6-二氧杂庚基)胺 (599.3 mg, 1.9 mmol), 搅拌反应 12 h 后, 反应液浓缩, 粗品溶于乙酸乙酯 (150 mL) 和水 (60 mL) 中, 分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 1/0 ~ 4/1), 得化合物 6-8.

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 486.1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.61 (s, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 11H), 6.67 - 6.60 (m, 1H), 4.81 - 4.74 (m, 1H), 4.65 - 4.50 (m, 4H), 4.43 - 4.33 (m, 2H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.68 - 3.65 (m, 1H).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) -165.8 - -165.9, -203.8 - -204.5.

步骤 9: 化合物 6-9 的制备

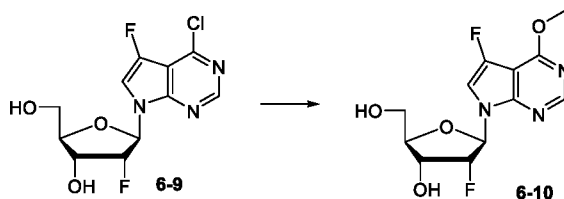


-70 °C, 氮气保护条件下, 化合物 6-8 (0.1 g, 179.1 μ mol) 溶于二氯甲烷(5 mL)中, 滴加入三氯化硼(1 M 的正庚烷溶液, 0.9 mL), 该温度下搅拌反应 1 h。缓慢加入甲醇(15 mL)淬灭反应, 升至室温, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 1/0 ~ 20/1), 得化合物 6-9。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.73 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.35 - 5.16 (m, 2H), 4.44 - 4.30 (m, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.80 - 3.55 (m, 2H).

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) -169.15, -204.15 - -204.64.

步骤 10: 化合物 6-10 的制备



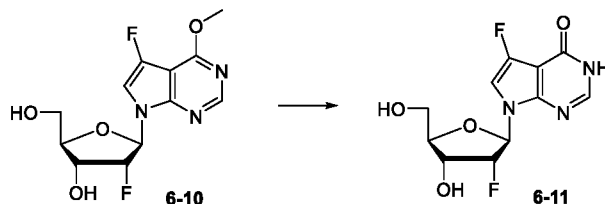
10 °C条件下, 化合物 6-9 (0.33 g, 1.1 mmol) 溶于甲醇钠的甲醇溶液(0.5 M, 16.5 mL)中, 该温度下搅拌反应 12 h。减压浓缩除去溶剂, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 1/0 ~ 20/1), 得化合物 6-10。

MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 302.0.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.48 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.50 - 6.43 (m, 1H), 5.73 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.32 - 5.28 (m, 0.5H), 5.17 (t, *J* = 5.3 Hz, 1.5H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 4.10 - 4.04 (m, 3H), 3.95 - 3.94 (m, 1H), 3.72 - 3.70 (m, 1H), 3.60 - 3.55 (m, 1H).

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) -166.9, -204.8.

步骤 11: 化合物 6-11 的制备



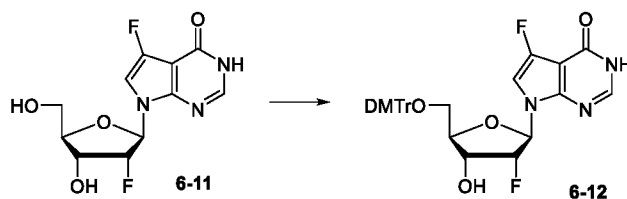
20 °C, 氩气保护条件下, 化合物 6-10 (0.22 g, 730.3 μ mol) 溶于乙腈(20 mL)中, 依次加入碘化钠(547.3 mg, 3.6 mmol)和三甲基氯硅烷(463 μ L 3.6 mmol), 该温度下搅拌反应 3 h。冷至 0 °C, 加入甲醇(3 mL)淬灭反应, 搅拌反应 5 min 后, 减压浓缩除去溶剂, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 1/0 ~ 10/1), 得化合物 6-11。

MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 288.0.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 12.19 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.34 - 6.31 (m, 1H), 5.70 (br s, 1H), 5.25 - 5.18 (m, 1H), 5.11 - 5.05 (m, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.75 - 3.53 (m, 2H).

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) -165.3, -204.8 - -205.0.

步骤 12: 化合物 6-12 的制备



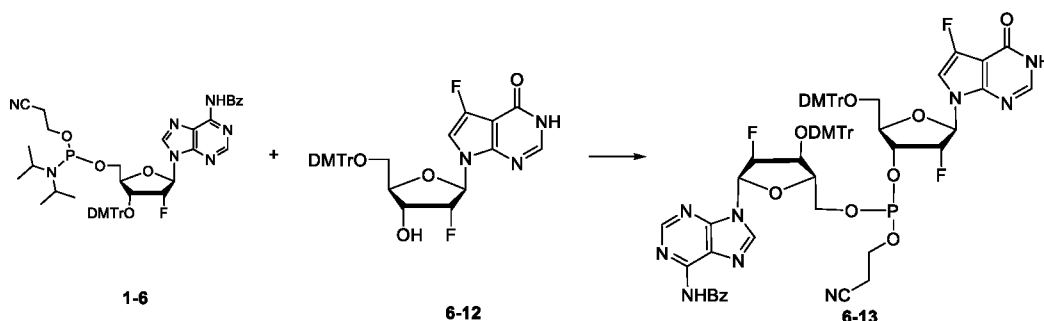
20 °C, 氩气保护条件下, 化合物 6-11 (0.36 g, 1.25 mmol) 溶于吡啶(8 mL)中, 加入 DMTrCl (0.26 g, 767.4 μmol), 该温度下搅拌反应 4 h。加入甲醇(3 mL)淬灭反应, 搅拌 5 min 后, 减压浓缩除去溶剂, 粗品溶于乙酸乙酯(60 mL)中, 有机相用饱和食盐水(15 mL x 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 1/0 ~ 20/1), 得化合物 6-12。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 592.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 12.23 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.39 - 7.18 (m, 10H), 6.86 - 6.83 (m, 4H), 6.37 - 6.32 (m, 1H), 5.70 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.36 - 5.17 (m, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.29 - 3.19 (m, 2H).

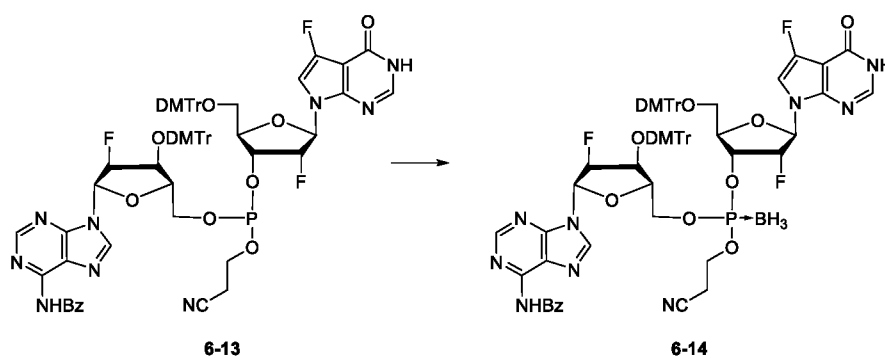
¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) -165.4, -201.9.

步骤 13: 化合物 6-13 的制备



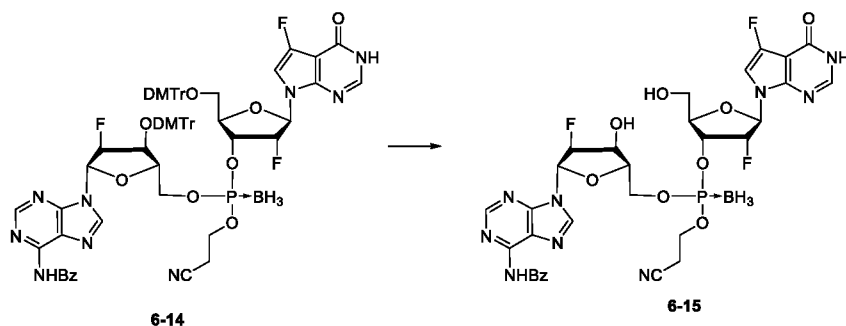
20 °C, 氩气保护条件下, 化合物 6-12 (0.25 g, 424.0 μmol) 溶于乙腈(5 mL)中, 依次加入四氮唑(0.45 M 的乙腈溶液, 10 mL)和 4Å 分子筛(0.6 g), 搅拌 10 min 后, 加入 1-6 (0.65 g, 742.1 μmol) 的乙腈溶液, 继续搅拌反应 50 min 后, 混合物倾入乙酸乙酯(30 mL)中, 过滤, 滤液依次用饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL), 饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 1/0 ~ 20/1), 得化合物 6-13。

步骤 14: 化合物 6-14 的制备



氩气保护, 25 °C 条件下, 化合物 6-13 (0.68 g, 498.4 μmol) 溶于二氯甲烷(5 mL)中, 加入 4Å 分子筛(0.6 g), 搅拌 30 min 后, 体系滴加入硼烷二甲硫醚络合物(2 M 的四氢呋喃溶液, 747.63 μL), 加毕反应体系 25 °C 条件下搅拌 20 min。反应液用二氯甲烷(40 mL)稀释, 过滤, 滤液依次用水(10 mL)、饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得粗品 6-14, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

步骤 15: 化合物 6-15 的制备



化合物 6-14 (0.73 g, 529.7 μmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 加入 2, 2-二氯乙酸(5 mL, 2.6 mmol, 5 %的二氯甲烷溶液), 20 $^{\circ}\text{C}$ 条件下搅拌反应 30 min, 体系中加入三乙基硅烷(5 mL, 31.3 mmol), 继续搅拌反应 30 min。反应液倾入二氯甲烷(60 mL), 然后依次用饱和碳酸氢钠溶液(10 mL x 2)、饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 1/0 ~ 20/1), 得化合物 6-15。

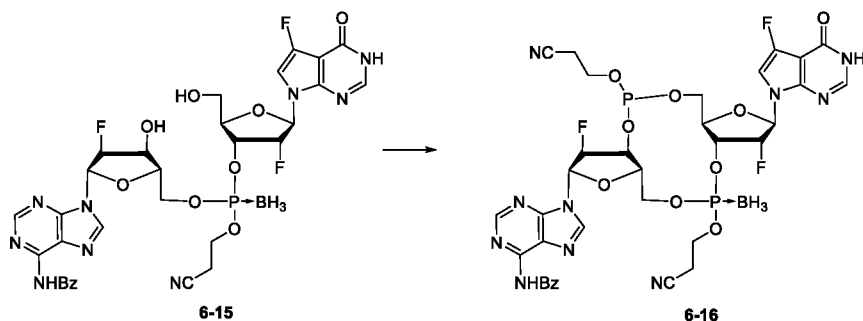
MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 774.3.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 12.26 (s, 1H), 11.25 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.58 - 8.57 (m, 1H), 8.03 - 8.02 (m, 2H), 7.95 - 7.94 (m, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.35 - 7.34 (m, 1H), 6.49 - 6.31 (m, 2H), 6.01 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.67 - 5.66 (m, 1H), 5.61 - 5.52 (m, 1H), 5.45 - 5.44 (m, 1H), 5.36 - 5.35 (m, 1H), 5.09 - 5.08 (m, 1H), 4.85 - 4.69 (m, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 4.27 - 4.10 (m, 4H), 3.56 - 3.55 (m, 2H), 2.89 - 2.88 (m, 2H)..

^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) -164.8, -201.3, -206.9.

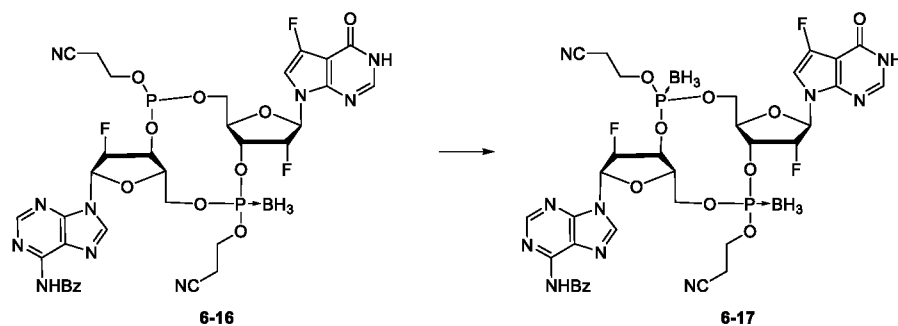
^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 115.0 - 115.1.

步骤 16: 化合物 6-16 的制备



氩气保护, 20 $^{\circ}\text{C}$ 条件下, 化合物 6-15 (0.22 g, 284.5 μmol)、4 $\text{\AA}$ 分子筛(1 g)和四氮唑(0.45 M 的乙腈溶液, 10 mL, 4.5 mmol)分散在乙腈(2 mL)和四氢呋喃(5 mL)的混合溶液中, 滴加入 2-氰乙基 $\text{N}_2\text{N}_2'\text{N}'$ -四异丙基亚磷酰二胺(120 μL , 377.8 μmol)的乙腈(0.5 mL)溶液, 反应体系搅拌反应 1 h。反应液用乙酸乙酯(50 mL)稀释, 过滤, 滤液用水(20 mL x 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层层析色谱(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 10/1)分离纯化, 得化合物 6-16。

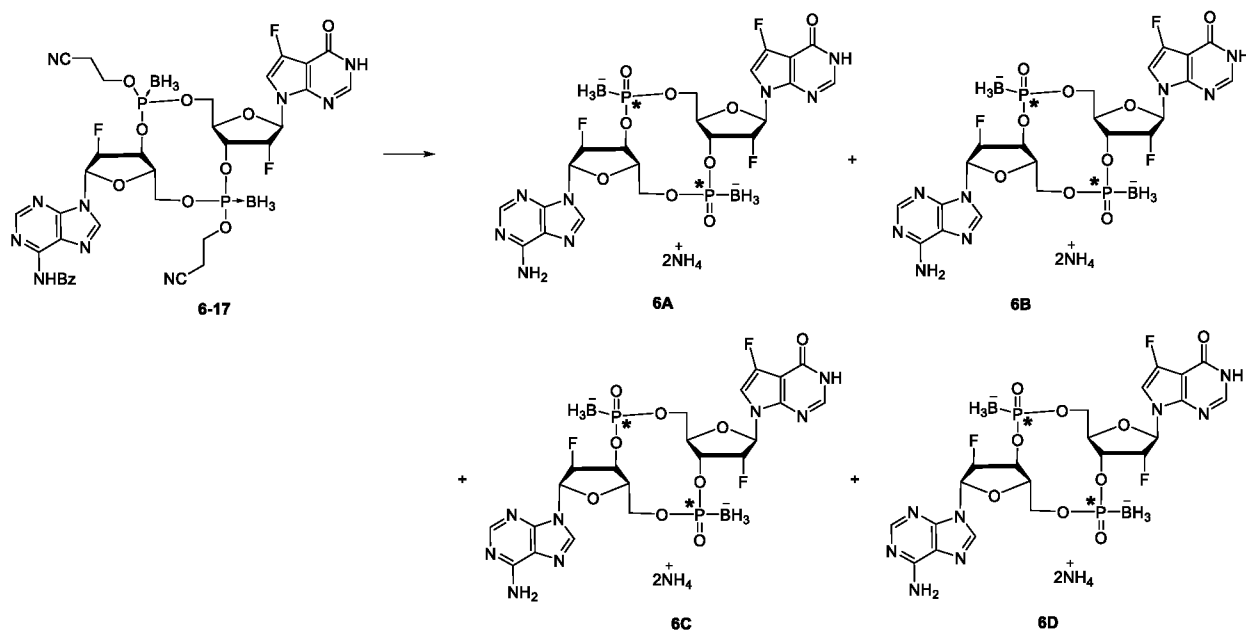
步骤 17: 化合物 6-17 的制备



氩气保护，0 °C条件下，硼烷二甲硫醚络合物(2 M 的四氢呋喃溶液, 0.2 mL, 0.4 mmol)滴加入化合物 6-16 (0.1 g, 114.6 μmol)和 4Å 分子筛(0.5 g)的四氢呋喃(5 mL)溶液中，加毕反应体系于 15 °C条件下搅拌 30 min。加乙酸乙酯(40 mL)稀释，过滤，滤液用水(15 mL x 3)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得粗品 6-17，不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 887.2

步骤 18: 化合物 6A, 6B, 6C 和 6D 的制备



将化合物 6-17 (0.11 g, 124.1 μmol)溶于 33 %的甲胺乙醇溶液(3 mL)中，反应 15 °C条件下搅拌反应 18 h。反应体系减压浓缩，残渣溶于水(10 mL)中，用乙酸乙酯(30 mL)反萃，水相冻干，所得粗品经高效制备液相分离 (分离条件: 色谱柱: Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm 10 μm ; 流动相: [水(0.05 %氢氧化铵)-乙腈]; 乙腈%: 0 % - 30 %, 流速: 25 mL/min, 20 min)。得:

化合物 6A (HPLC 保留时间 6.05 min)

化合物 6B (HPLC 保留时间 6.47 min)

化合物 6C (HPLC 保留时间 6.39 min)

化合物 6D (HPLC 保留时间 7.47 min)

化合物 6A:

MS (ESI) m/z (M-H)⁻ = 674.7

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.43 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.49 - 6.38 (m, 2H), 5.87 - 5.70 (m, 1H), 5.38 - 5.19 (m, 1H), 5.19 - 5.03 (m, 1H), 4.86 - 4.81 (m, 1H), 4.55 - 4.37 (m, 2H), 4.32 - 4.18 (m, 2H),

4.07 - 3.94 (m, 2H), 0.62 - -0.39 (m, 6H).

¹⁹F NMR (376 MHz, D₂O) -165.05, -201.16 - -201.51, -203.00 - -203.35.

³¹P NMR (162 MHz, D₂O) δ 95.50 - 90.45.

化合物 6B:

MS (ESI) *m/z* (M-H)⁻ = 674.8

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.50 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.56 - 6.37 (m, 2H), 5.63 - 5.40 (m, 1H), 5.39 - 5.14 (m, 2H), 4.53 - 4.35 (m, 3H), 4.35 - 4.23 (m, 2H), 4.10 - 3.91 (m, 2H), 0.28 (br s, 6H).

¹⁹F NMR (376 MHz, D₂O) -164.19, -199.92 - -200.68, -201.18 - -202.10.

³¹P NMR (162 MHz, D₂O) δ 95.93 - 91.70.

化合物 6C:

MS (ESI) *m/z* (M-H)⁻ = 674.7

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 - 7.83 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.53 - 6.35 (m, 2H), 5.71 - 5.49 (m, 1H), 5.37 - 5.16 (m, 1H), 5.13 - 4.90 (m, 2H), 4.55 - 4.36 (m, 3H), 4.31 - 4.18 (m, 1H), 4.10 - 3.96 (m, 2H), 0.36 (br s., 6H).

¹⁹F NMR (376 MHz, D₂O) -165.35, -199.73 - -200.19, -202.31 - -202.91.

³¹P NMR (162 MHz, D₂O) δ 96.82 - 90.33.

化合物 6D:

MS (ESI) *m/z* (M-H)⁻ = 674.7

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.25 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.29 - 6.15 (m, 2H), 5.75 - 5.56 (m, 1H), 5.42 - 5.23 (m, 1H), 5.23 - 5.01 (m, 2H), 4.52 - 4.35 (m, 4H), 4.04 - 3.93 (m, 2H), 0.34 (br s, 6H).

¹⁹F NMR (376 MHz, D₂O) -164.82, -200.86, -202.28.

³¹P NMR (162 MHz, D₂O) δ 96.94 - 91.91.

生物活性测试实验

实验例 1: STING 体外结合测试实验

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

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

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

如上所述的 STING 体外结合测定实验结果如表 1 所示。

表 1

化合物编号	FP 亲和力测试 IC ₅₀ (μM)
2',3'-cGAMP	6.66
1A	13.96
1B	3.21
1C	3.73
1D	5.61
2A	3.58
2B	2.00
3A	5.91
3B	4.35
3C	2.93
3D	2.70
4A	2.76
4B	2.26
4C	1.44
4D	2.86
5A	2.81
5B	5.47
5C	4.97
5D	5.14
6A	2.39
6B	1.76
6C	2.40
6D	2.53

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

实验例 2：THP1-dual 报告基因活性测试实验

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

用 PB buffer（50 mM HEPES, 100 mM KCl, 3 mM MgCl₂, 0.1 mM DTT, 85 mM Sucrose, 1 mM ATP, 0.1 mM GTP, 0.2%BSA）稀释好化合物。向 96 孔板中每孔添加 20 μL 参照或待测化合物，随后添加 180 μL 用 PB buffer 悬浮的 THP1-Dual 细胞（大约 100,000 个细胞 / 孔）。将平板在 37 °C，5%CO₂ 条件下孵育 30 分钟后，1000 rpm 离心 10 分钟，弃上清，用 200 μL/孔 RPMI-1640 洗两次，添加 200 μL 每孔的 RPMI-1640 培养 18 小时。收集上清，根据制造商的说明使用 QUANTI-Luc™ 定量 IRF3 途径的激活。

如上所述的 THP1-dual 体外结合测定结果如表 2 所示。

表 2

化合物编号	EC ₅₀ (μ M)
2',3'-cGAMP	20.19
ADU-S100	23.39
1A	74.69
1B	7.38
1C	16.76
1D	7.48
2A	1.75
2B	3.39
3B	42.21
3C	47.17
3D	26.13
4A	3.06
4B	3.68
4C	10.18
4D	48.20
5A	6.20
5B	11.42
5C	5.13
5D	12.6
6A	1.36
6B	9.31
6C	2.31
6D	12.30

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

实验例 3：Raw-Dual 报告基因活性测试实验

测试所用 RAW-Dual™ 细胞(InvivoGen 目录代码: rawd-ismip)，是通过在小鼠巨噬细胞系 RAW264.7 中稳定整合两个诱导型报告基因构建：通过检测 SEAP 活性研究 NF-KB 途径，和通过评估 Lucia 荧光素酶的活性研究 IRF3 途径。按每孔 200 μ L 将细胞（每孔 50000 细胞）悬液加入 96 孔板（康宁 3599 平底板），37°C 培养箱中培养 18~24 小时。第二天弃去培液，每孔加入 200 μ L 预先用培养基配置好的化合物溶液，室温孵育 30 分钟，吸去处理液，用无血清培养液洗两次，然后每孔加入 200 μ L 培养液，37°C 培养箱中培养 18~24 小时。第三天每孔取 20 μ L 上清液，根据制造商的说明使用 QUANTI-Luc™ 定量 IRF3 途径的激活。

如上所述的 RAW 细胞活性测定的结果如表 3 所示

表 3

化合物编号	Raw, EC50 (μM)
ADU-S100	47.08
1B	15.8
1C	41.4
1D	24.4
2A	23.4
2B	2.1
3C	9.4
3D	10.0
4B	2.6
4C	6.3
4D	21.0
5B	54.8
5C	28.2
5D	31.6
6B	5.4
6C	1.1
6D	9.5

结论：测试中发现，在小鼠巨噬细胞系 RAW 报告基因测试实验中，本发明化合物具有很强的激活 STING 的能力。

实验例 4：体内药效实验 1

本实验通过 4T1 乳腺癌同系小鼠模型进行化合物药效评价。将 1E5 个 4T1 乳腺癌细胞（上海中科院细胞所）接种于 6-8 周龄的 Balb/C 小鼠（维通利华）皮下，当肿瘤体积达到 100mm³ 后随机分组，每组 8 只。分组后的第 1，第 4，第 8 天依次进行瘤内给药。单次瘤内给药（IT）为分组后第 1 天。ADU-S100 剂量组为 100ug 每只小鼠（单次）和 30ug 每只小鼠（三次）。化合物 2B 剂量组为 30ug 每只小鼠（单次），100ug 每只小鼠（单次）和 30ug 每只小鼠（三次）。开始给药后进行肿瘤体积的测量，一周两次。肿瘤体积的计算公式为： $V=0.5a \times b^2$ ， a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。每个点为肿瘤体积的平均值和标准误（SEM）。组间差异采用 two-way ANOVA 进行统计学分析（第 25 天的统计学差异如图，Prism7, **** $p<0.0001$ ）。给药组肿瘤体积显著小于对照组。化合物 2B 100ug(单次) 和 30ug(三次) 组肿瘤全部消失，肿瘤抑制效果优于同剂量的 ADU-100。结果如图 1 所示。

实验例 5：体内药效实验 2

本实验通过 CT-26 结肠癌同系小鼠模型进行化合物药效评价。将 3E5 个 CT-26 结肠癌细胞(ATCC-CRL-2638) 接种于 6-8 周龄的 Balb/C 小鼠（上海灵畅生物）皮下，当肿瘤体积达到 100mm³ 后随机分组，每组 8 只。分组后的第 1，第 4，第 8 天依次进行瘤内给药，共三次。化合物 2B 每组的给药剂量分别为 1ug 每只小鼠，3ug 每只小鼠，9 ug 每只小鼠，和 18 μg 每只小鼠。化合物 ADU-S100 给药剂量为 125μg 每只

小鼠。开始给药后进行肿瘤体积的测量，一周三次。肿瘤体积的计算公式为： $V = 0.5a \times b^2$ ， a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。每个点为肿瘤体积的平均值和标准误（SEM）。对照组与给药组的组间差异采用 two-way ANOVA 进行统计学分析（第 11 天的统计学差异如图，Prism7, **** $p < 0.0001$ ）。

与对照组相比，给药组小鼠肿瘤增长速度明显变慢。化合物 2B 对小鼠肿瘤生长的抑制作用呈现出剂量依赖性。化合物 2B 18 μg 每只小鼠跟化合物 ADU-S100 125 μg 每只小鼠产生的肿瘤抑制作用相当。结果如图 2 所示。

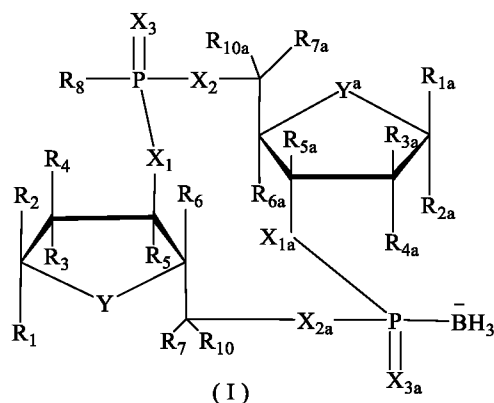
实验例 6：体内药效实验 3

本实验通过 MC38 结肠癌同系小鼠模型进行化合物药效评价。将 3E5 个 MC38 结肠癌细胞(南京科佰)接种于 6-8 周龄的 C57BL/6 小鼠 (上海必凯) 皮下，当肿瘤体积达到 100mm³ 左右后随机分组，每组 5-6 只。分组后的第 1，第 4，第 8 天依次进行瘤内给药。单次瘤内给药为分组后第 1 天。ADU-S100 剂量组为 100 μg 每只小鼠（单次）。化合物 2B 剂量组为 100 μg 每只小鼠（单次），30 μg 每只小鼠（三次）和 10 μg 每只小鼠（三次）。化合物 6C 剂量组为 30 μg 每只小鼠（三次）。开始给药后进行肿瘤体积的测量，一周两次。肿瘤体积的计算公式为： $V = 0.5a \times b^2$ ， a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。每个点为肿瘤体积的平均值和标准误（SEM）。对照组与给药组的组间差异采用 two-way ANOVA 进行统计学分析（第 28 天的统计学差异如图，Prism7, **** $p < 0.0001$ ）。

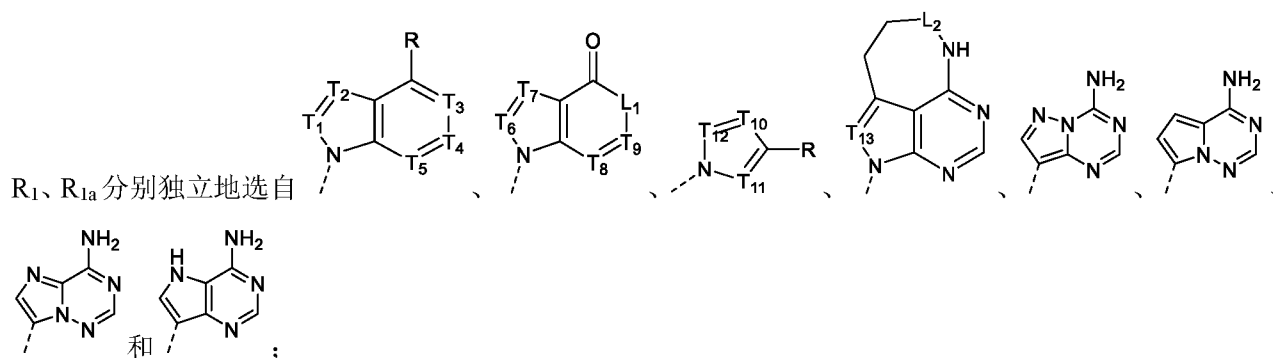
与对照组相比，给药组小鼠肿瘤生长明显受到抑制。化合物 2B 30 μg （三次）和 10 μg （三次）以及化合物 6C 30 μg （三次）组小鼠肿瘤全部消失。结果如图 3 所示。

权利要求

1. 式 (I) 所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,

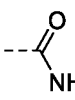


其中,



T_1 、 T_2 、 T_3 、 T_4 、 T_5 、 T_6 、 T_7 、 T_8 、 T_9 、 T_{10} 、 T_{11} 、 T_{12} 、 T_{13} 分别独立地选自 -C(R)- 和 -N-;

L_1 、 L_2 分别独立地选自 -O-、-N(R)-、-C(RR)- 和 -C(=O)-;

R 分别独立地选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基和 C_{1-6} 烷基氨基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基和 C_{1-6} 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

R' 选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 和 CH_3 ;

R_2 、 R_{2a} 分别独立地选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{2-6} 炔基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{2-6} 炔基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_3 、 R_{3a} 分别独立地选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{2-6} 炔基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{2-6} 炔基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_4 、 R_{4a} 分别独立地选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、 N_3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{2-6} 炔基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{2-6} 炔基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_5 、 R_{5a} 分别独立地选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{2-6} 炔基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{2-6} 炔基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_6 、 R_{6a} 分别独立地选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{2-6} 炔基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基和 C_{1-6} 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_7 、 R_{7a} 分别独立地选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基和 C_{1-6} 烷基氨基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基和 C_{1-6} 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_{10} 、 R_{10a} 分别独立地选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基和 C_{1-6} 烷基氨基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基和 C_{1-6} 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

或者， R_7 和 R_{10} 连接在一起，形成一个 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基或 C_{3-6} 环炔基，所述 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基或 C_{3-6} 环炔基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R_{7a} 和 R_{10a} 连接在一起，形成一个 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基或 C_{3-6} 环炔基，所述 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基或 C_{3-6} 环炔基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R_8 选自 BH_3^- 和 $-S(R_9)$ ；

R_9 选自 H、 $CH_2OC(=O)R_{11}$ 、 $CH_2OC(=O)OR_{11}$ 、 $CH_2CH_2SC(=O)R_{11}$ 和 $CH_2CH_2SSCH_2R_{11}$ ；

R_{11} 选自 C_{6-10} 芳基、5~10 元杂芳基、 C_{1-6} 杂环烷基和 C_{1-20} 烷基，所述 C_{1-20} 烷基任选被 1、2、3、4 或 5 个 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、OH 和 F 取代；

或者， R_4 与 R_6 或 R_{4a} 与 R_{6a} 连接在一起形成一个 5~6 元杂环烷基；

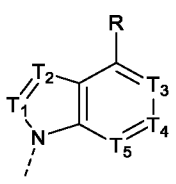
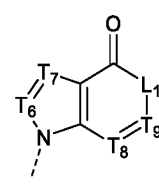
X_1 、 X_{1a} 分别独立地选自 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 和 $-CH_2-$ ；

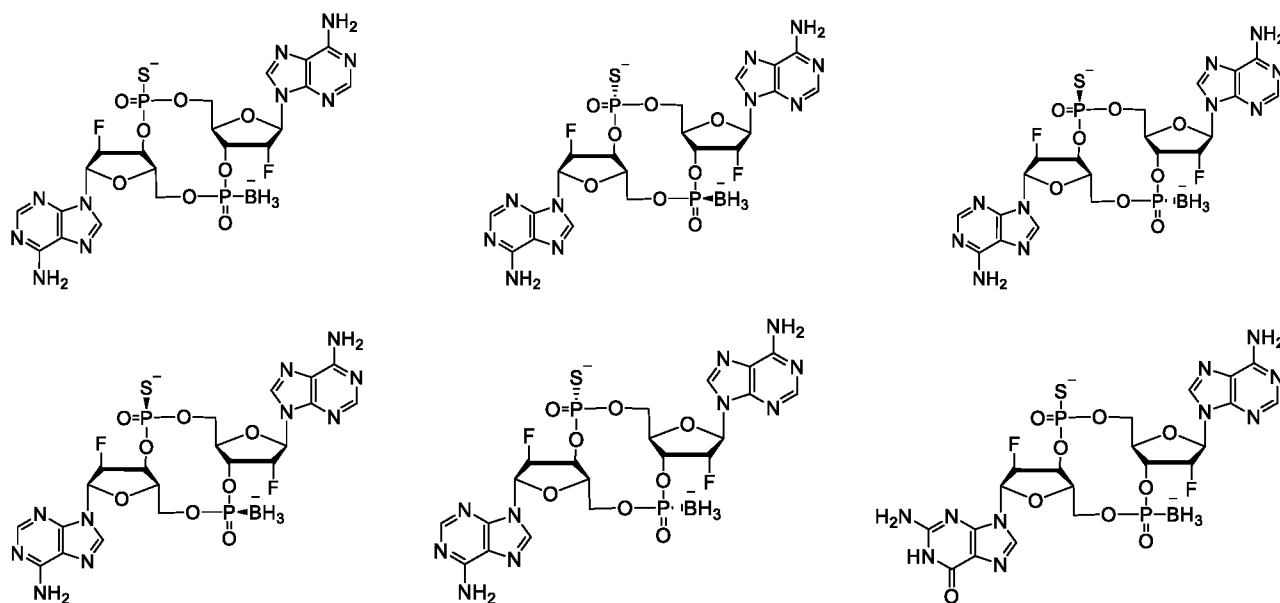
X_2 、 X_{2a} 分别独立地选自 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 和 $-CH_2-$ ；

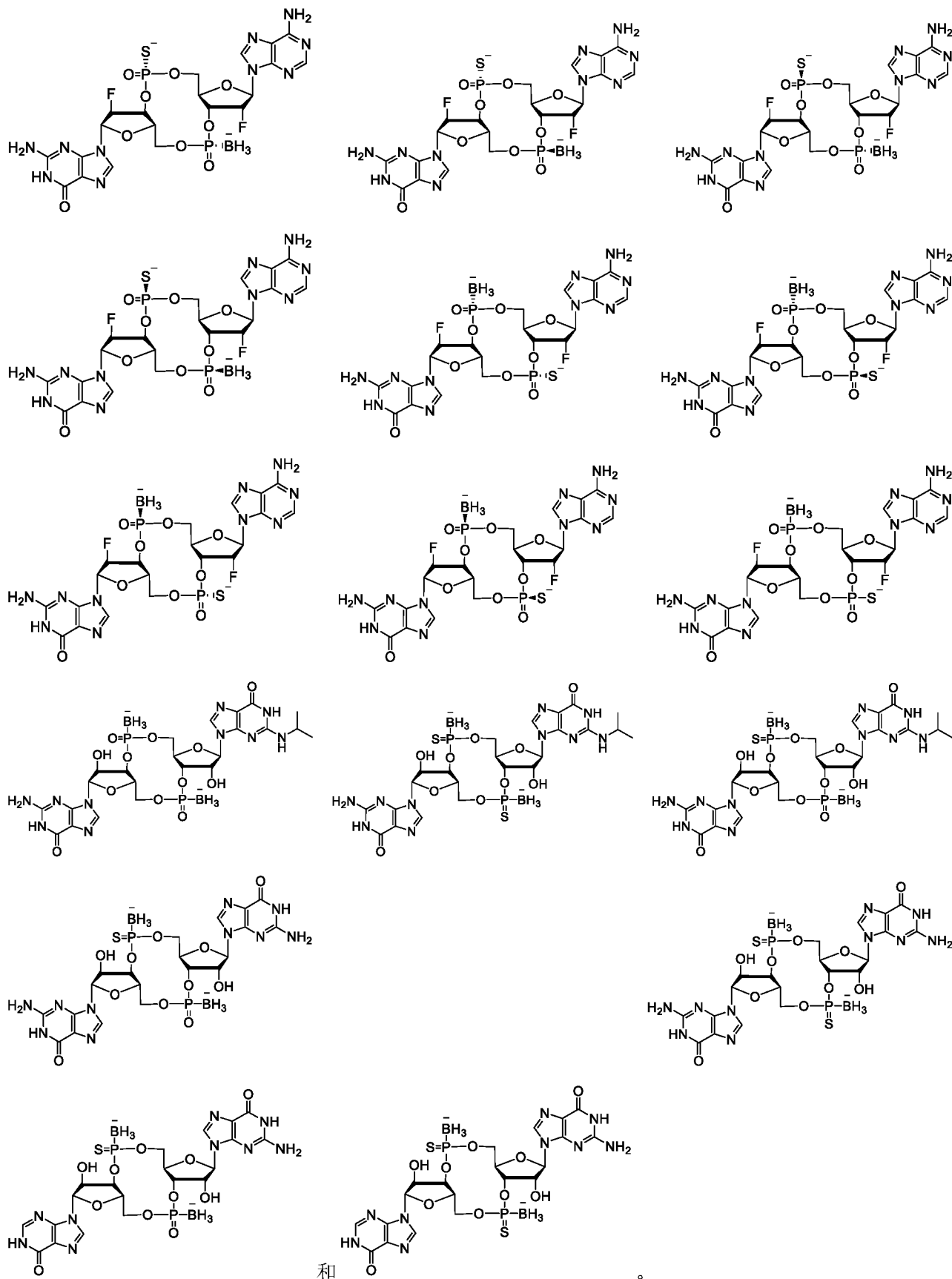
X_3 、 X_{3a} 分别独立地选自 $-O-$ 和 $-S-$ ；

Y 、 Y_a 分别独立地选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 和 $-C(=CH_2)-$ ；

所述 5~6 元杂环烷基、5~10 元杂芳基或 C_{1-6} 杂环烷基包含 1、2 或 3 个独立选自 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 和 N 的杂原子或杂原子团；

且，当 R_1 或 R_{1a} 选自 、 时，式 (I) 所示的化合物不选自





2. 根据权利要求 1 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其中，当 R_8 选自 BH_3 时， R_4 和 R_{4a} 其中一个选自 F、Cl 和 Br，另一个选自 F、Cl、Br、OH、 OCH_3 或 N_3 。

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

OH、NH₂、CN、、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基和 C₁₋₃ 烷基氨基，其中 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基和 C₁₋₃ 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代。

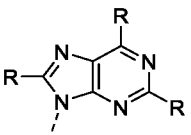
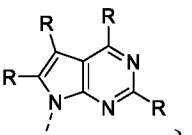
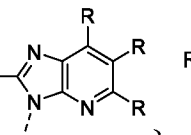
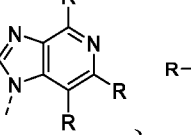
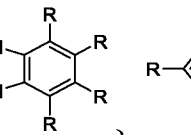
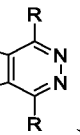
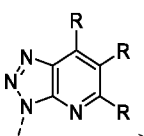
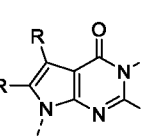
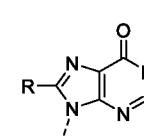
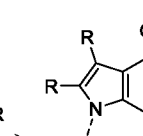
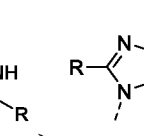
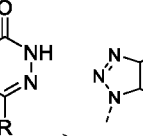
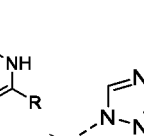
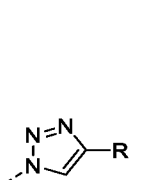
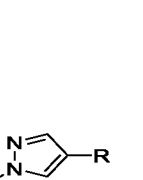
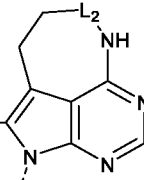
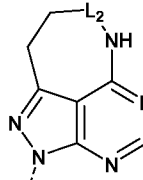
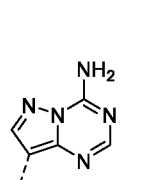
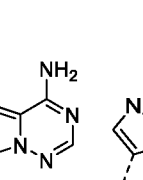
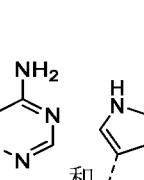
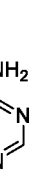
4. 根据权利要求 3 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其中，R 分别独立地选自 H、F、Cl、

Br、I、OH、NH₂、CN、Me、、、、、、 和 ，其中 Me、、、、、 和  任选被 1、2 或 3 个 R' 取代。

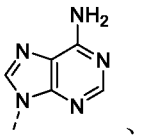
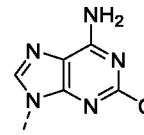
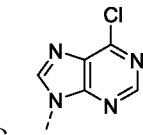
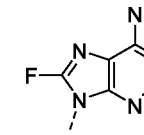
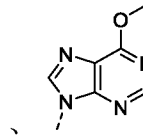
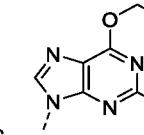
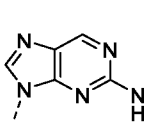
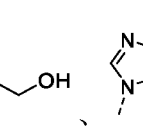
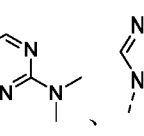
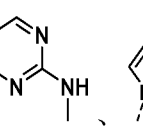
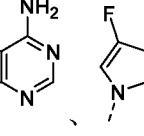
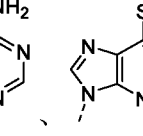
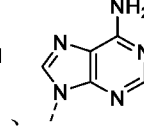
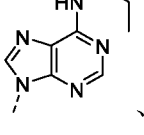
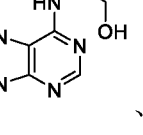
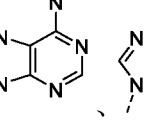
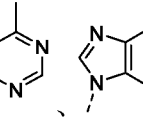
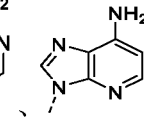
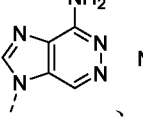
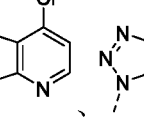
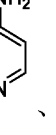
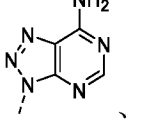
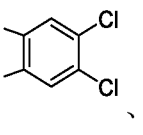
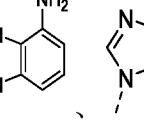
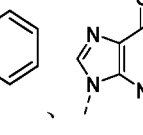
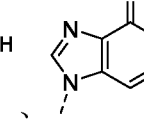
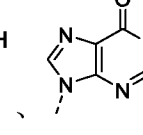
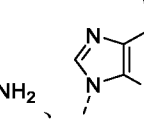
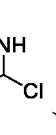
5. 根据权利要求 4 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其中，R 分别独立地选自 H、F、

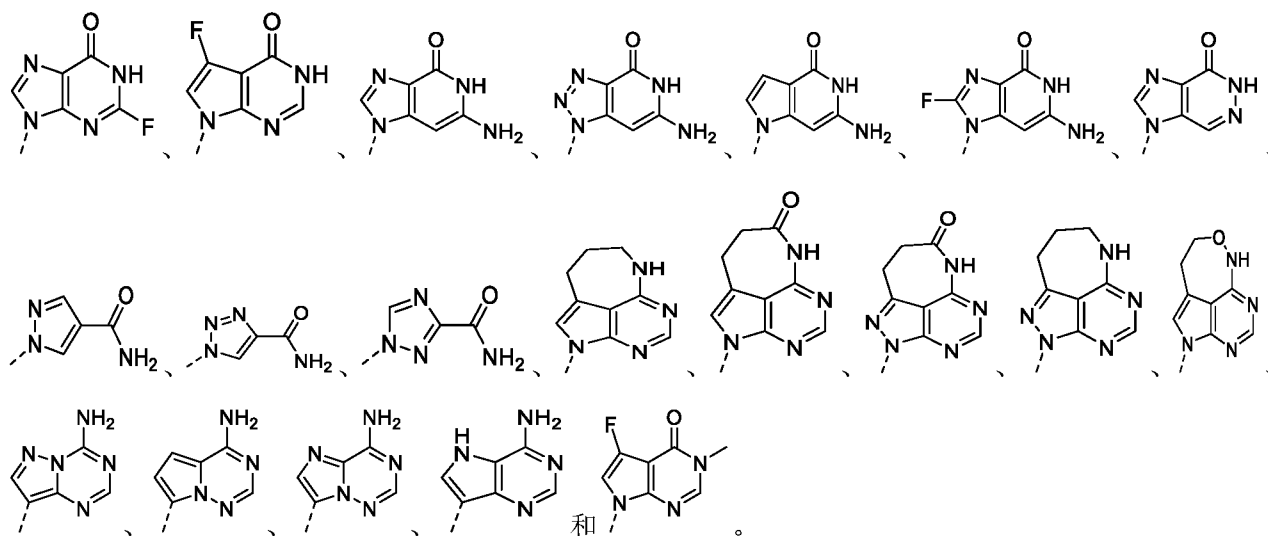
Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、Me、、、、、、、、 和 。

6. 根据权利要求 1~5 任意一项所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其中，R₁、R_{1a} 分别独立

地选自 、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、 和 。

7. 根据权利要求 6 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其中，R₁、R_{1a} 分别独立地选自

、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、。



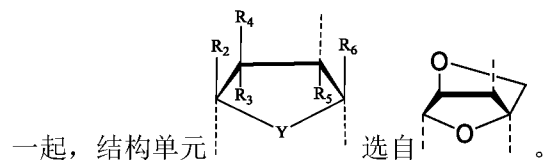
8. 根据权利要求 1~5 任意一项所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, R₂、R_{2a}、R₃、R_{3a}、R₅ 和 R_{5a}、R₆ 和 R_{6a} 分别独立地选自 H;

任选地, R₆ 和 R_{6a} 分别独立地选自 H 和甲基。

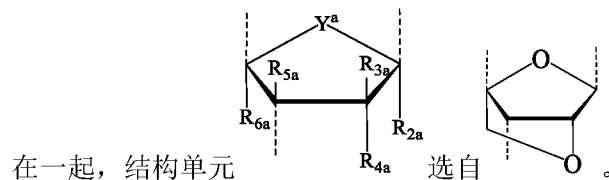
9. 根据权利要求 1~5 任意一项所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, R₄、R_{4a} 分别独立地选自 F、OH、NH₂、N₃ 和

10. 根据权利要求 1~5 任意一项所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, R₇、R_{7a} 分别独立地选自 H 和 CH₃。

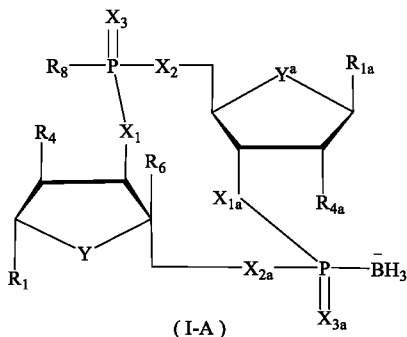
11. 根据权利要求 1~5 任意一项所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, R₄ 与 R₆ 连接在



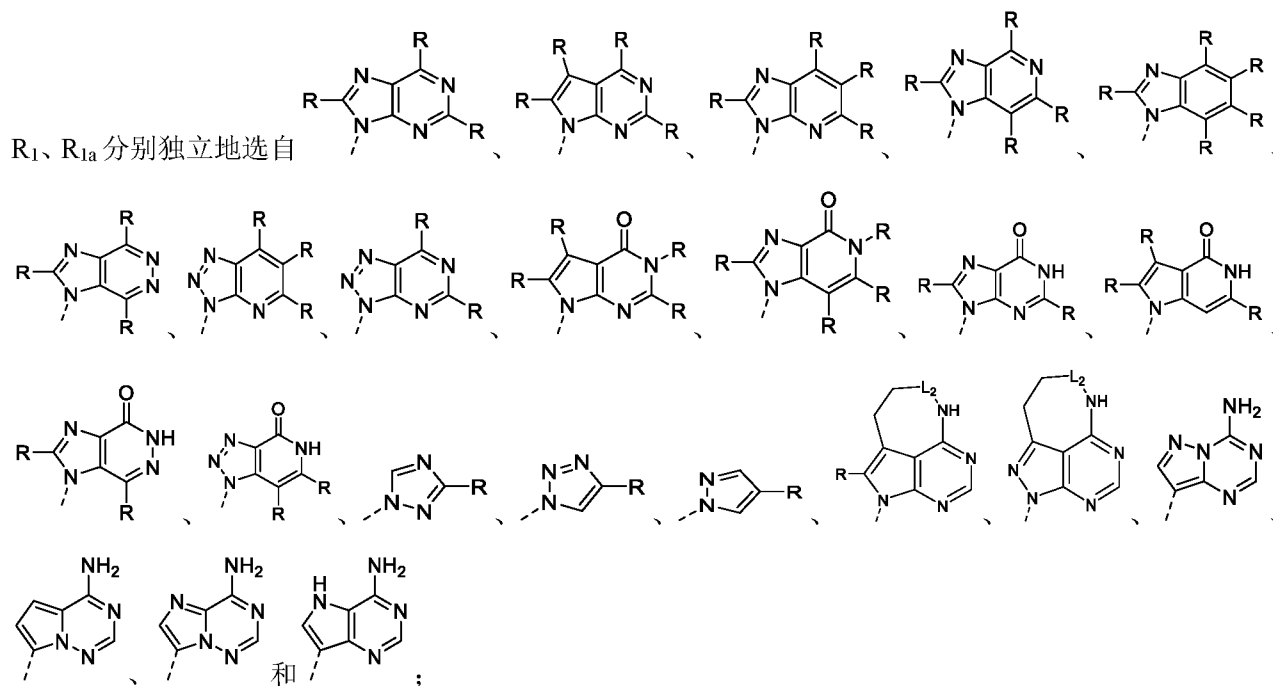
12. 根据权利要求 1~5 任意一项所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, R_{4a} 与 R_{6a} 连接



13. 根据权利要求 1 所述化合物、其光学异构体及其药学上可接受的盐, 其选自



其中,



R₄、R_{4a} 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、N₃、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基氨基和 C₂₋₆ 炔基，其中 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基氨基和 C₂₋₆ 炔基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₆ 选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基氨基和 C₂₋₆ 炔基，其中 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基和 C₁₋₆ 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

或者，R₄ 与 R₆ 连接在一起形成一个 5~6 元杂环烷基；

R₈ 选自 BH₃ 和 -S(R₉)；

R₉ 选自 H、CH₂OC(=O)R₁₁、CH₂OC(=O)OR₁₁、CH₂CH₂SC(=O)R₁₁ 和 CH₂CH₂SSCH₂R₁₁；

R₁₁ 选自 C₆₋₁₀ 芳基、5~10 元杂芳基、C₁₋₆ 杂环烷基和 C₁₋₂₀ 烷基，所述 C₁₋₂₀ 烷基任选被 1、2、3、4 或 5 个 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 环烷基、OH 和 F 取代；

X₁、X_{1a} 分别独立地选自 -NH-、-O-、-S- 和 -CH₂-；

X₂、X_{2a} 分别独立地选自 -NH-、-O-、-S- 和 -CH₂-；

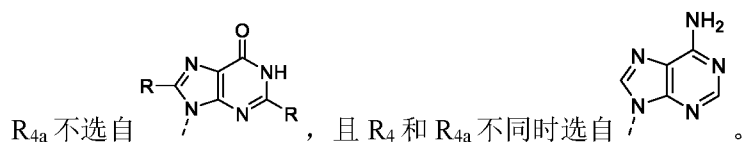
X₃、X_{3a} 分别独立地选自 -O- 和 -S-；

Y、Y_a 分别独立地选自 -O-、-S-、-CH₂- 和 -C(=CH₂)-；

当 R₈ 选自 BH₃ 时，R₄ 和 R_{4a} 其中一个选自 F、Cl 和 Br，另一个选自 F、Cl、Br、OH、OCH₃ 或 N₃；

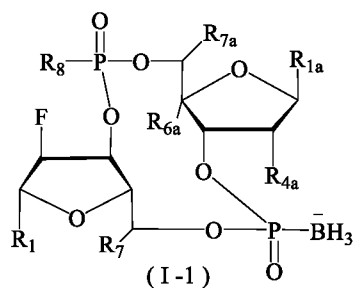
当 R₈ 选自 -S(R₉) 时，R₄ 和 R_{4a} 其中一个选自 F、Cl 和 Br，另一个选自 OH、OCH₃ 或 N₃；

或者，当 R₈ 选自 -S(R₉)，且 R₄ 和 R_{4a} 其中一个选自 F、Cl 和 Br，另一个不选自 OH、OCH₃ 或 N₃ 时，R₄ 和



14. 根据权利要求 1~7、9 或 10 任意一项所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其选自

78



其中,

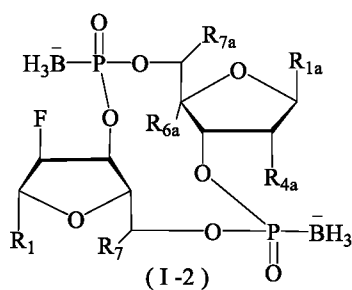
R₁、R_{1a} 如权利要求 1~7 所定义;

R_{4a} 分别如权利要求 1 或 9 所定义;

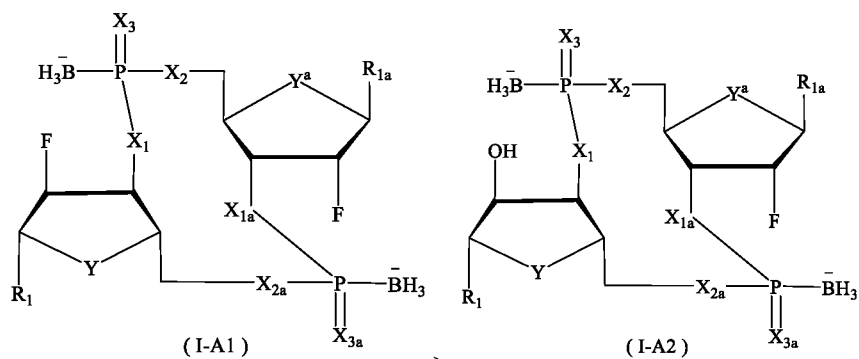
R₇、R_{7a} 分别如权利要求 1 或 10 所定义;

R₈、R_{6a} 如权利要求 1 所定义。

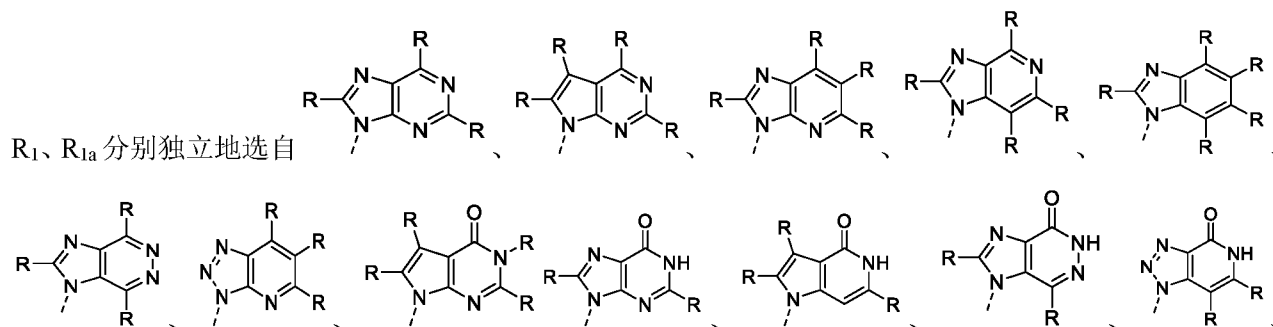
15. 根据权利要求 14 述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其选自

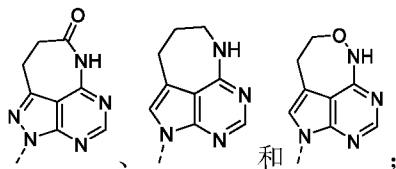


16. 根据权利要求 1 所述化合物、其光学异构体及其药学上可接受的盐, 其选自



其中,





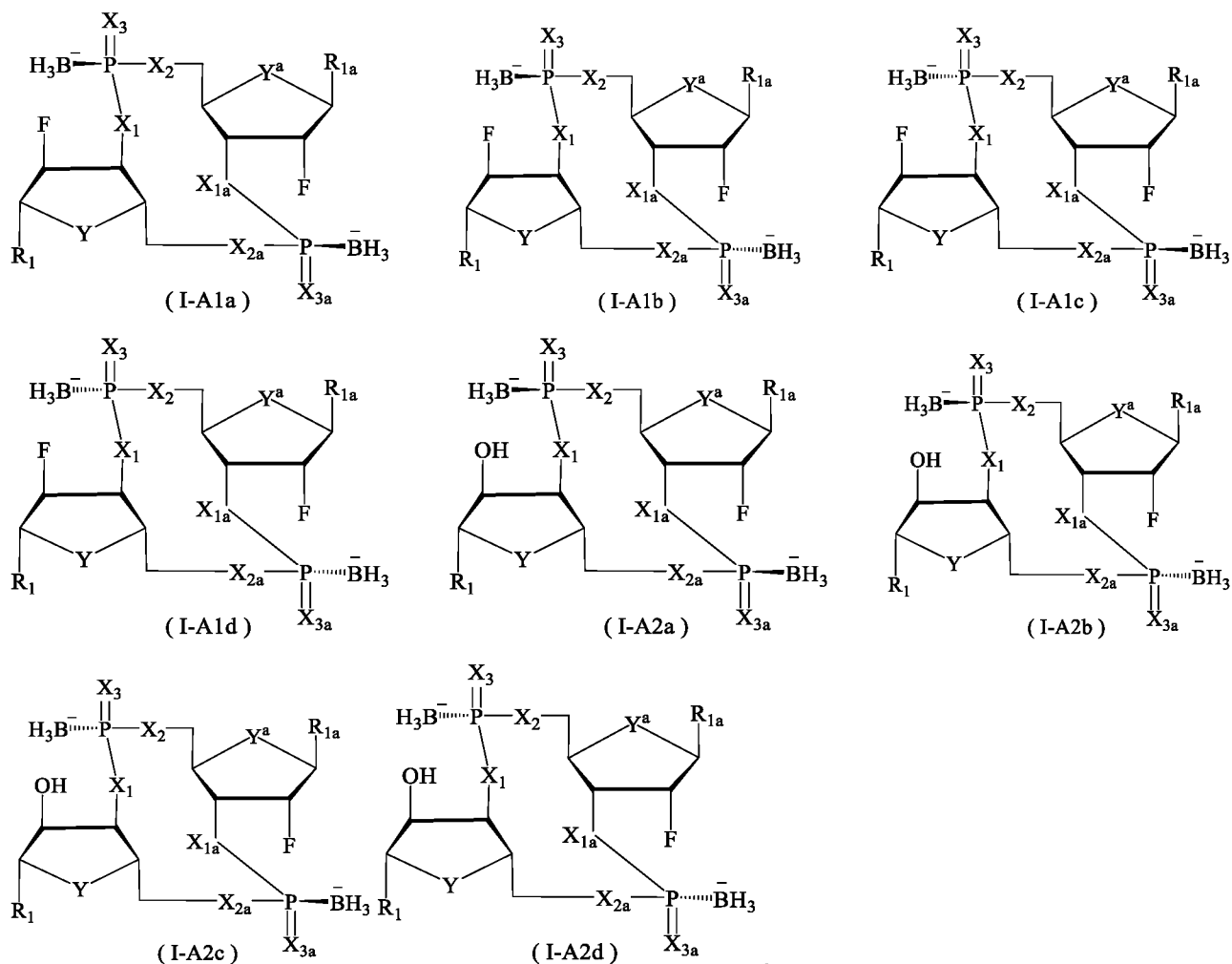
X_1 、 X_{1a} 分别独立地选自 -NH-、-O-、-S- 和 -CH₂-;

X_2 、 X_{2a} 分别独立地选自 -NH-、-O-、-S- 和 -CH₂-;

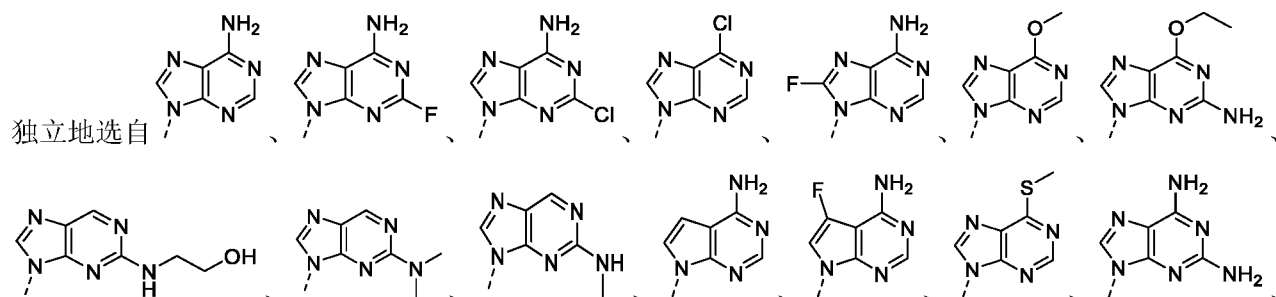
X_3 、 X_{3a} 分别独立地选自 -O- 和 -S-;

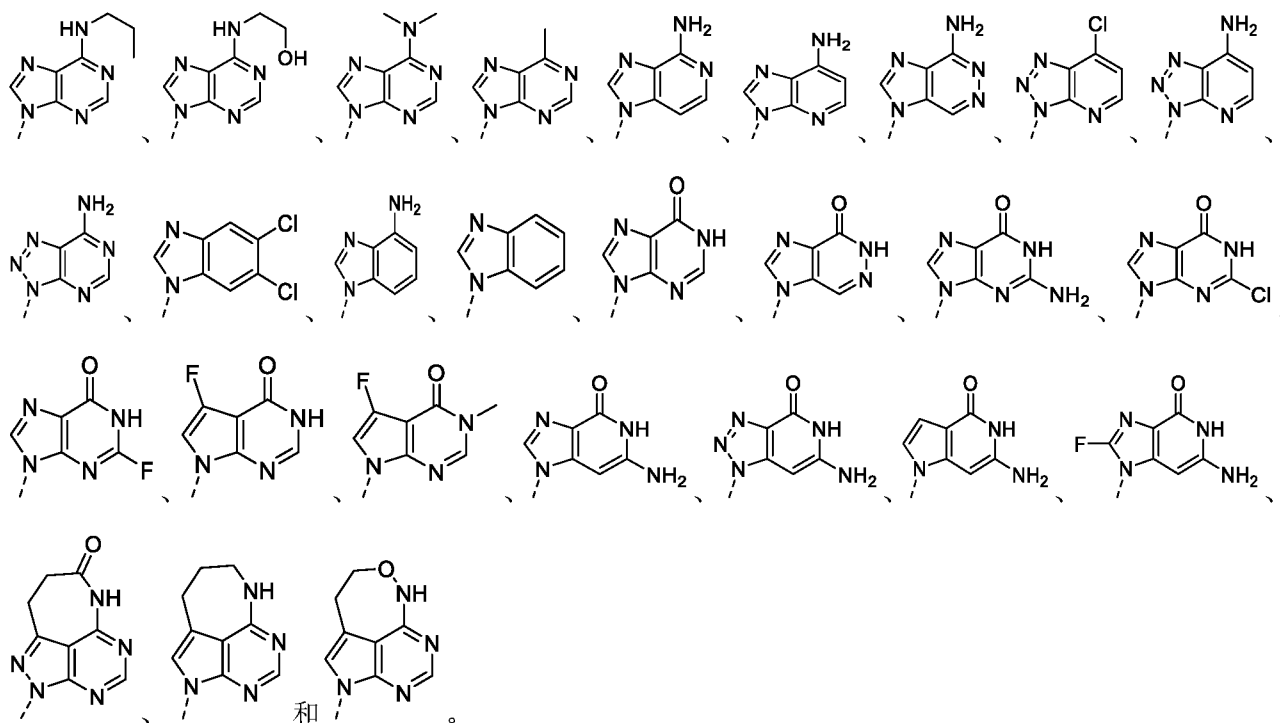
Y 、 Y_a 分别独立地选自 -O-、-S-、-CH₂- 和 -C(=CH₂)-。

17. 根据权利要求 16 所述化合物、其光学异构体及其药学上可接受的盐, 其选自

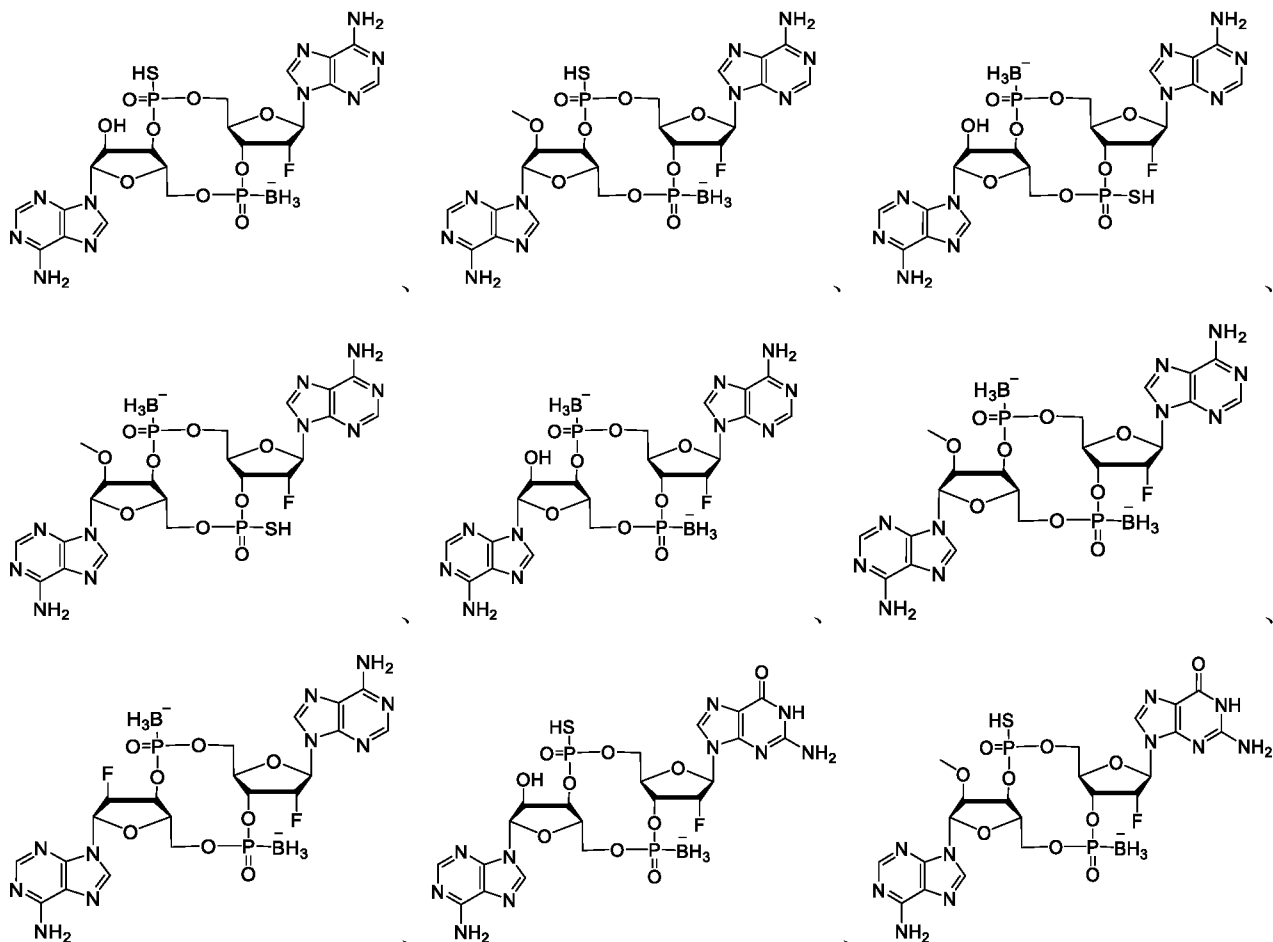


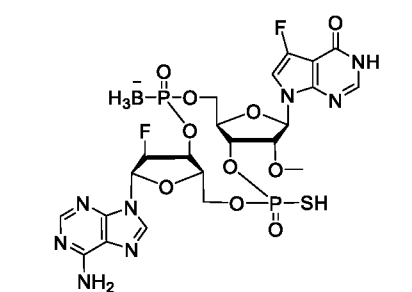
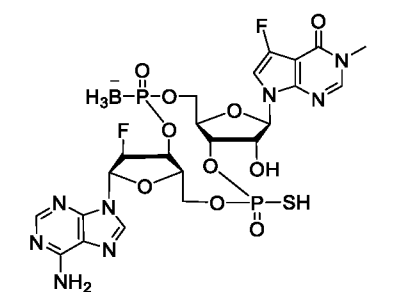
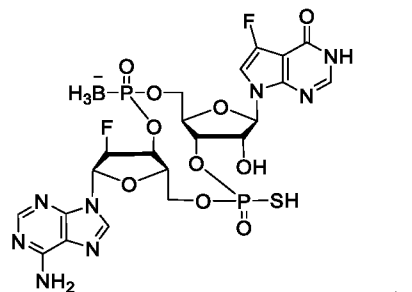
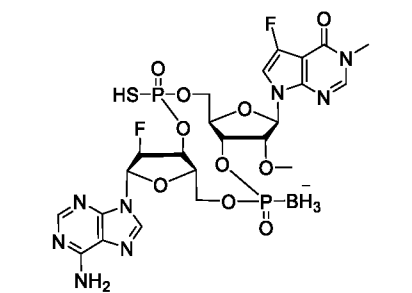
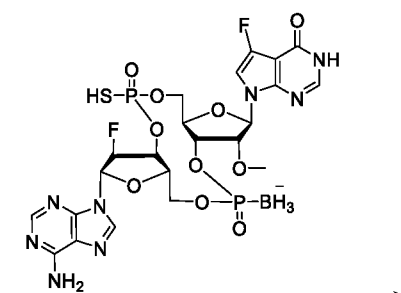
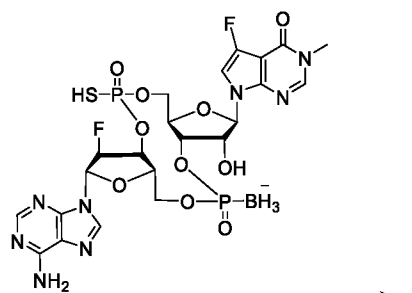
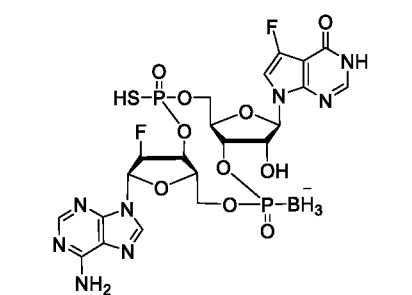
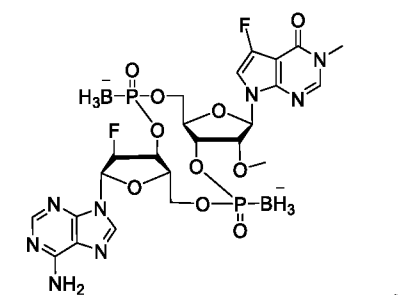
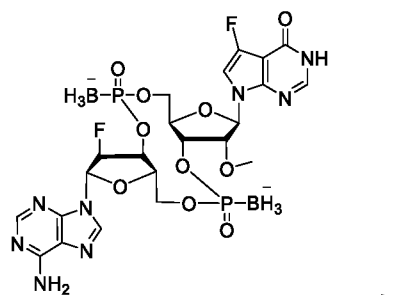
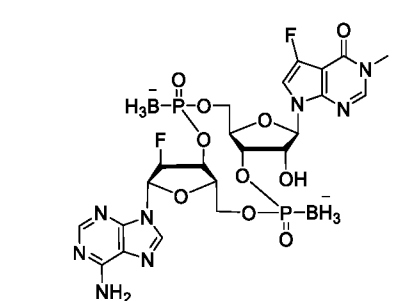
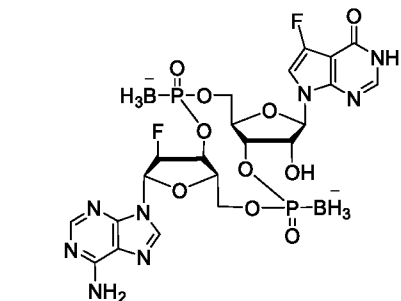
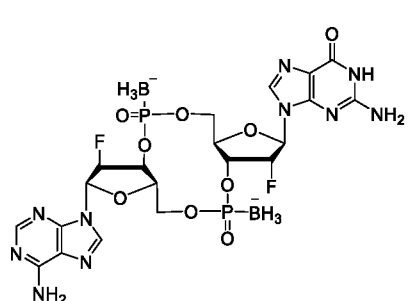
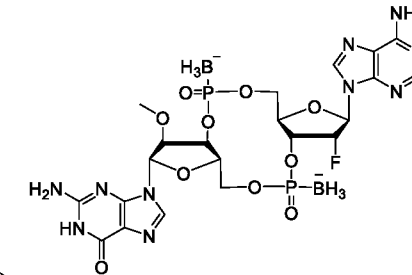
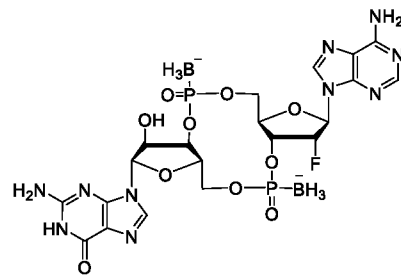
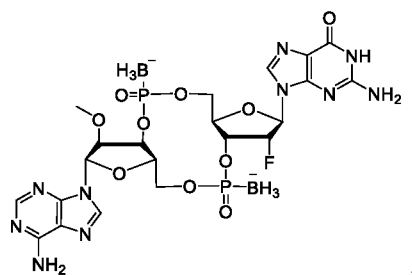
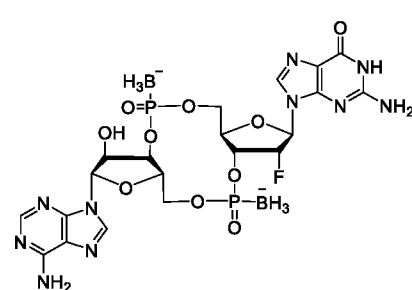
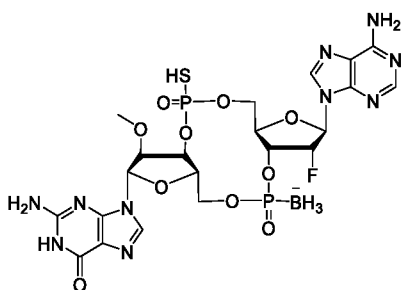
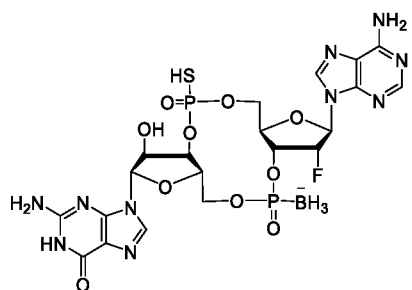
18. 根据权利要求 13~17 任意一项所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, R_1 、 R_{1a} 分别

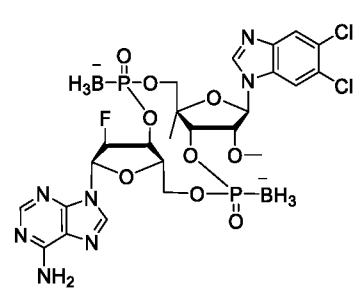
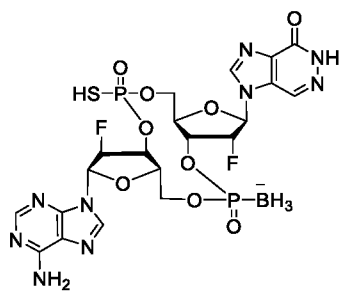
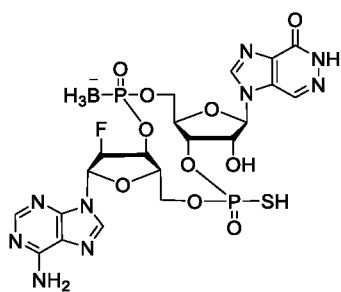
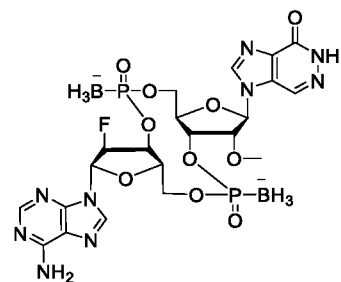
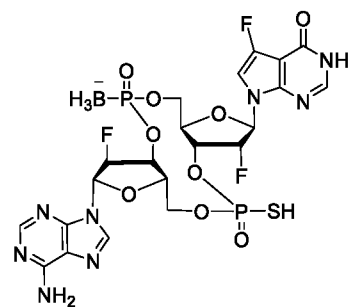
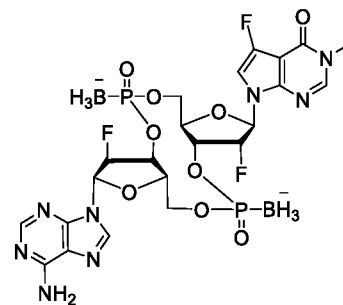


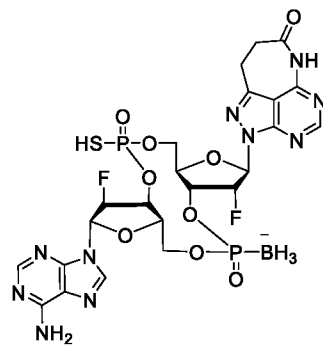
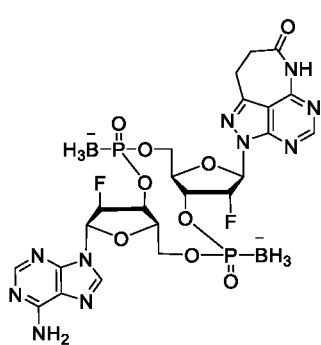
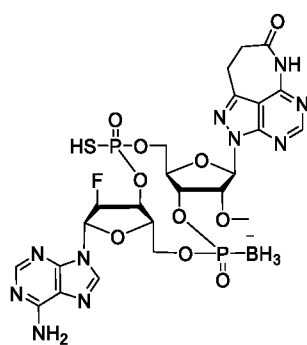
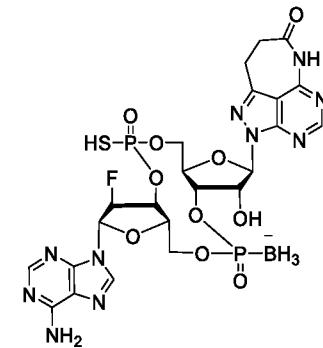
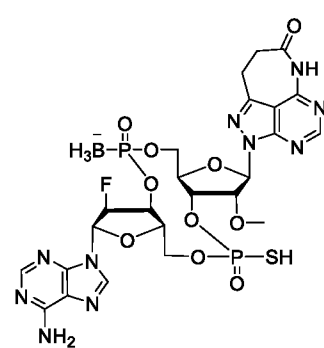
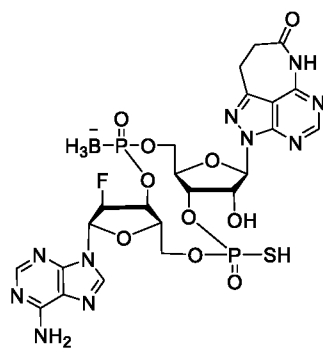
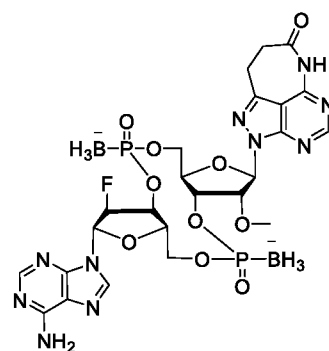
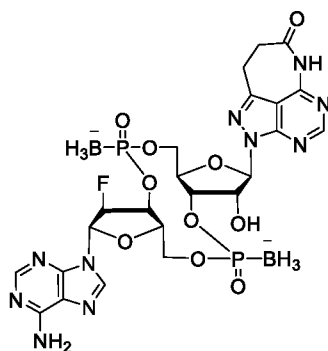
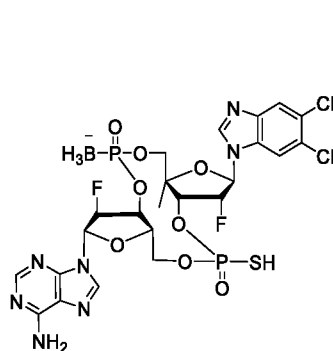
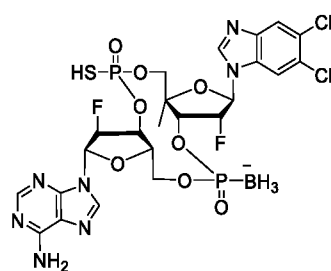
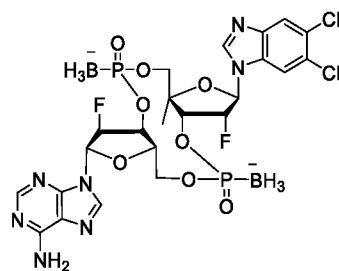
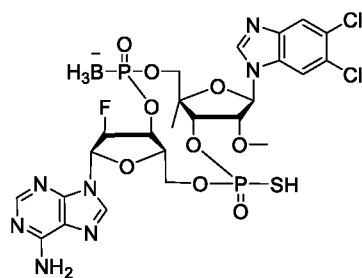
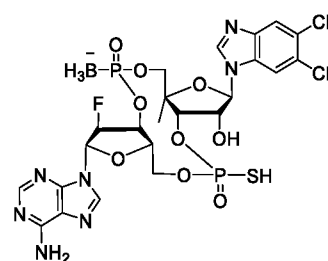
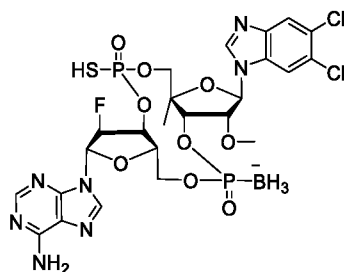
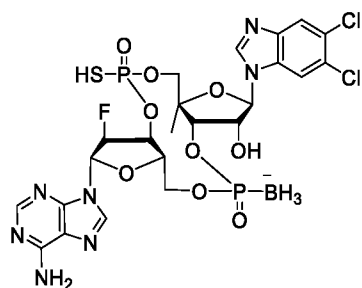


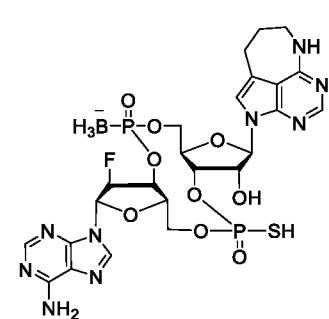
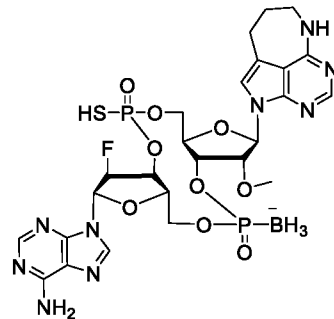
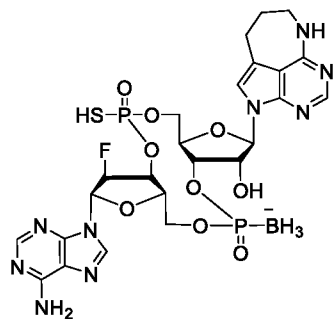
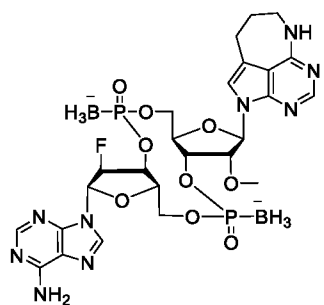
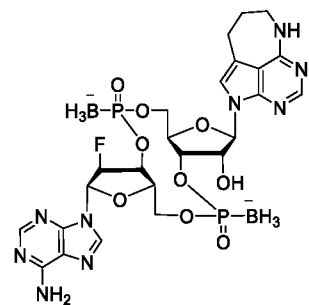
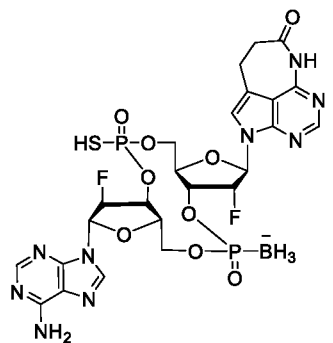
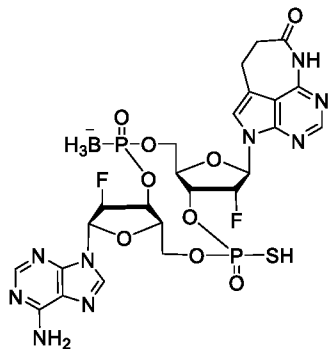
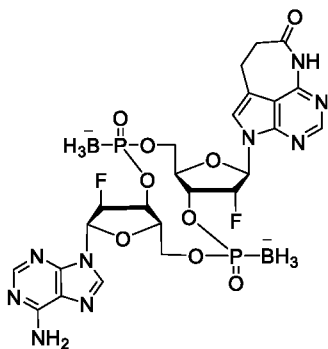
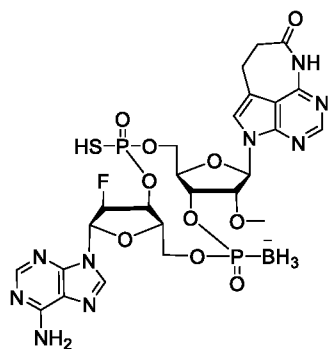
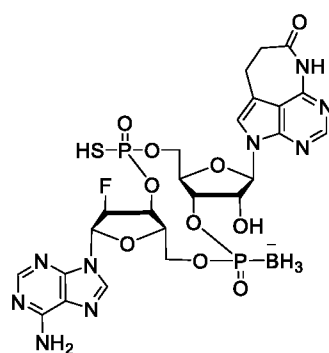
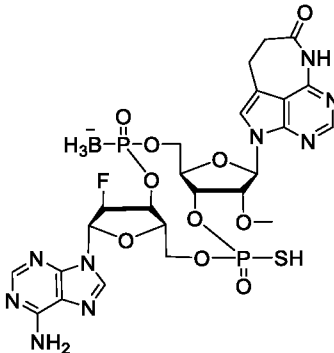
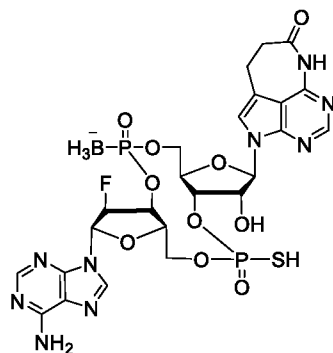
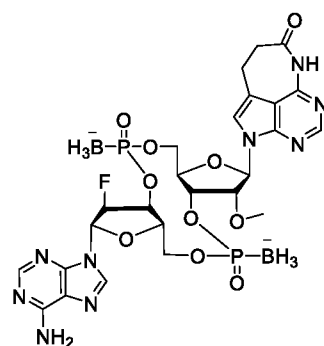
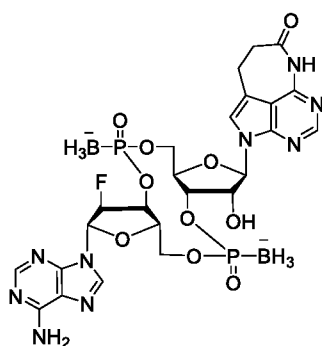
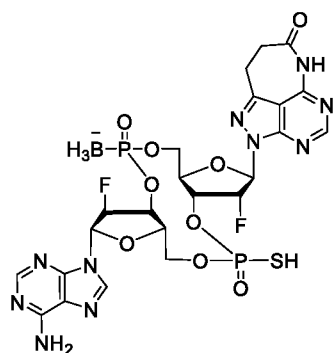
19. 下式化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其选自

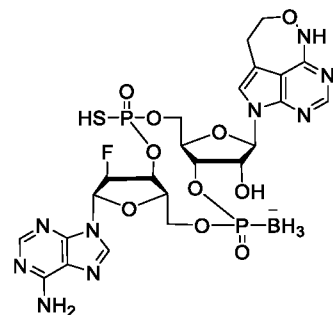
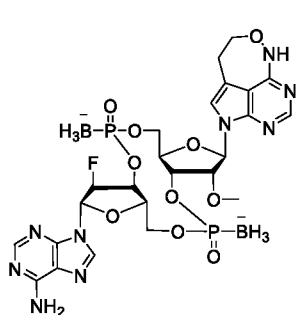
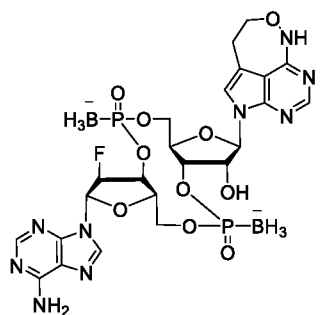
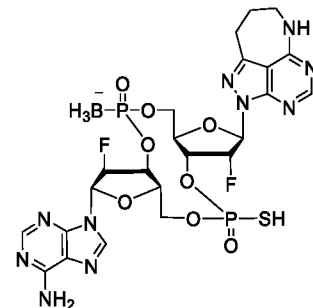
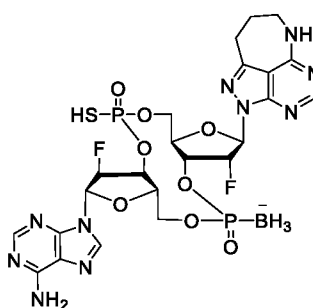
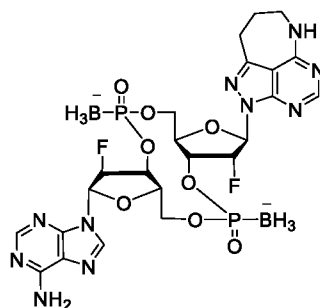
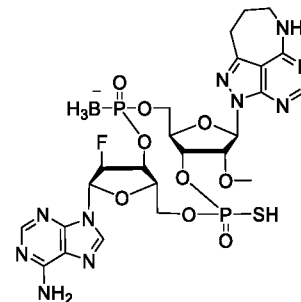
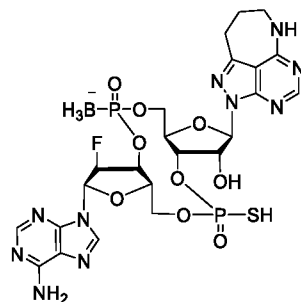
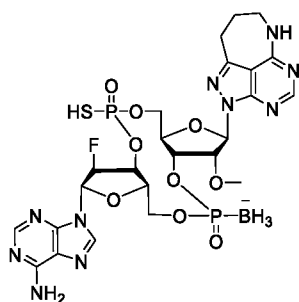
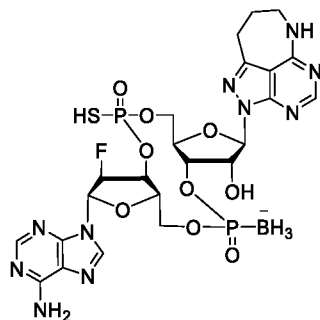
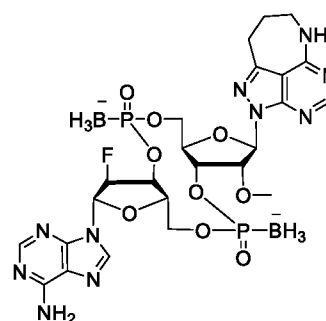
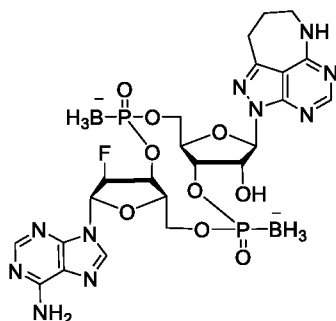
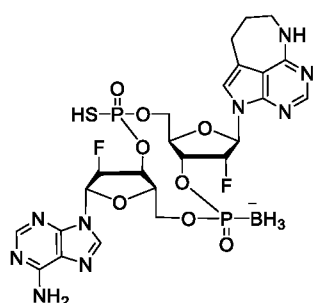
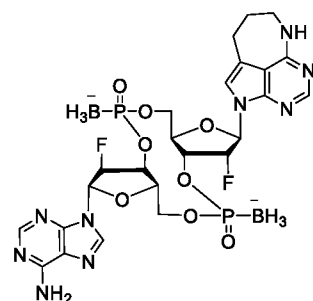
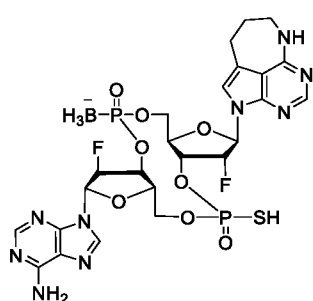
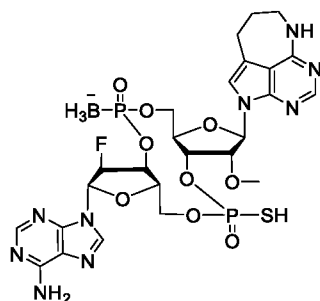


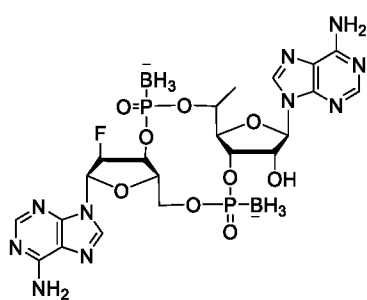
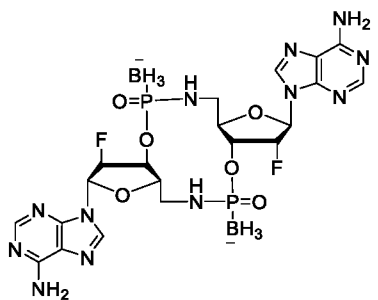
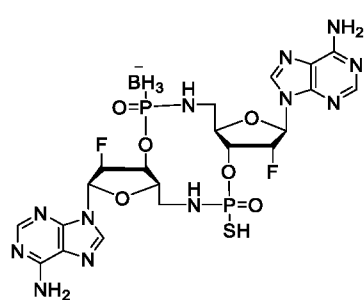
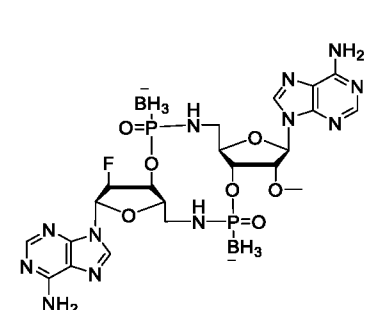
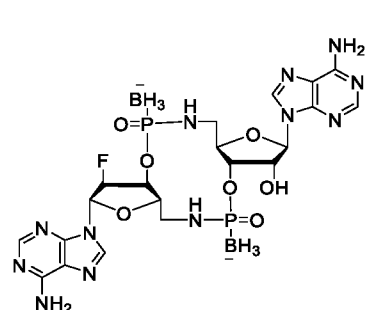
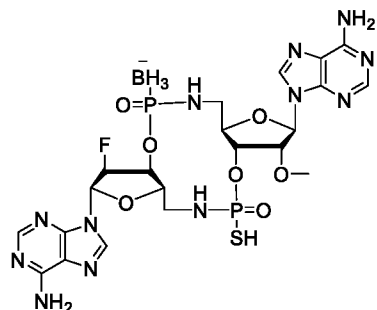
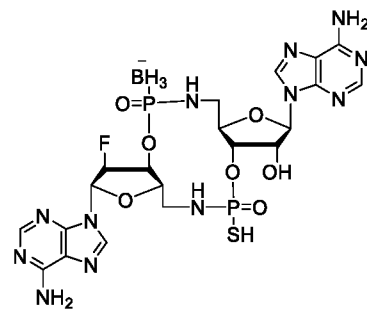
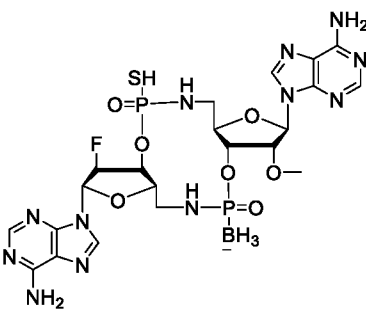
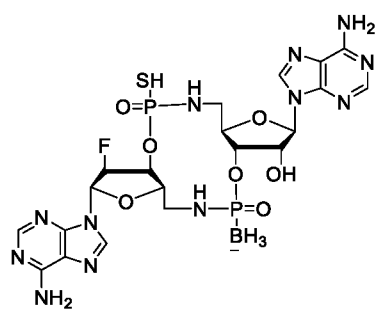
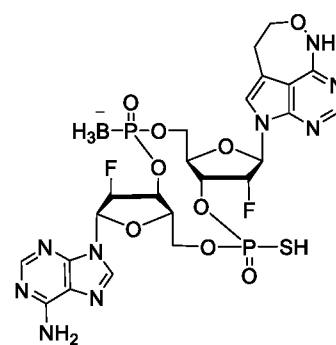
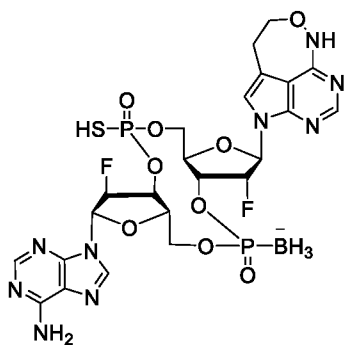
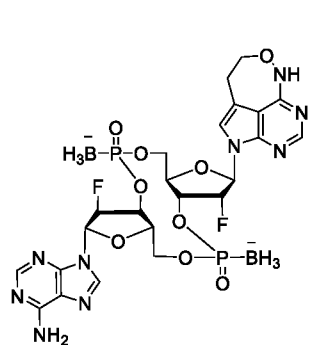
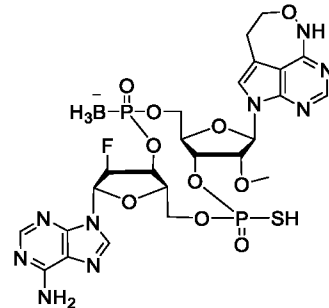
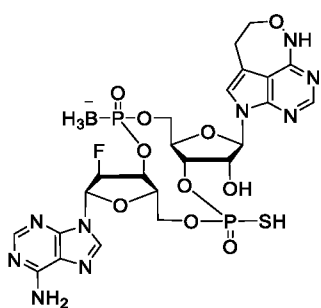
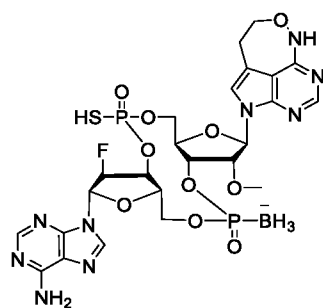


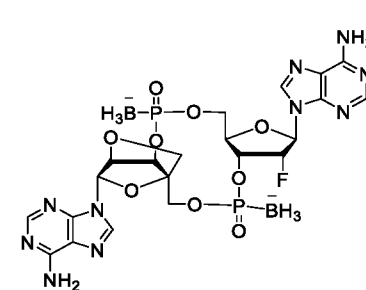
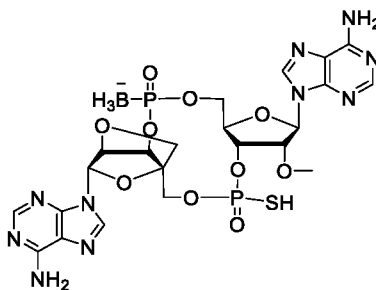
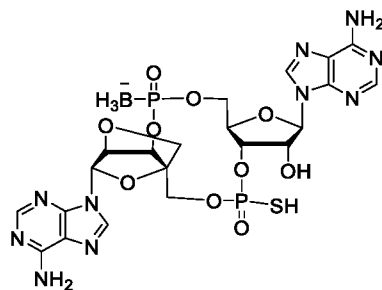
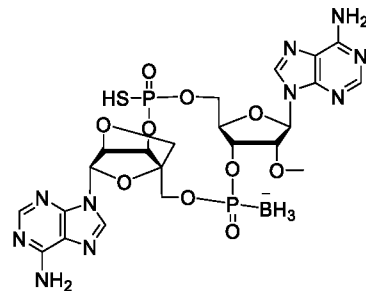
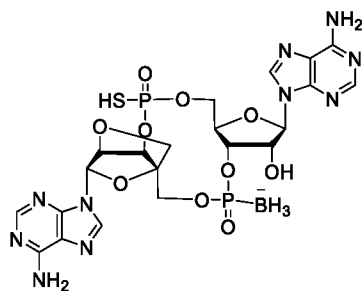
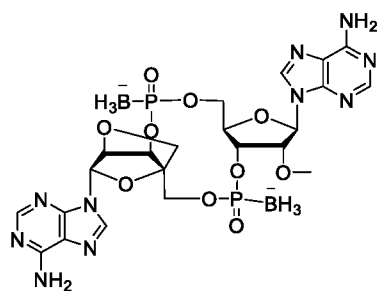
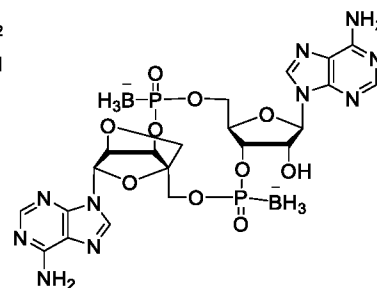
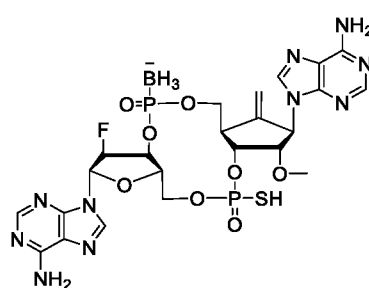
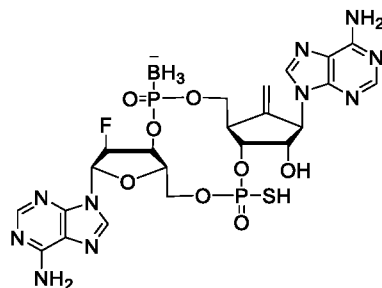
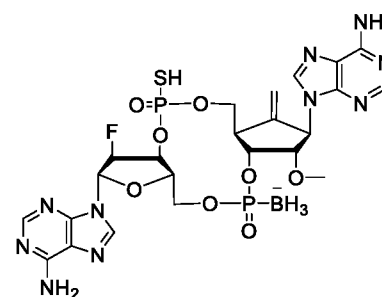
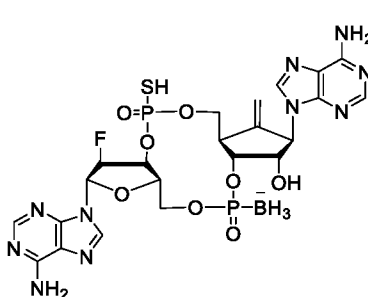
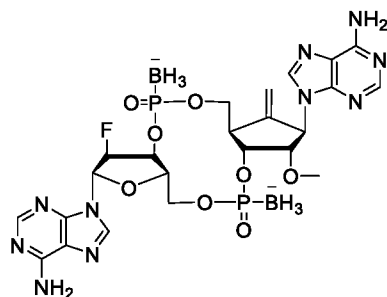
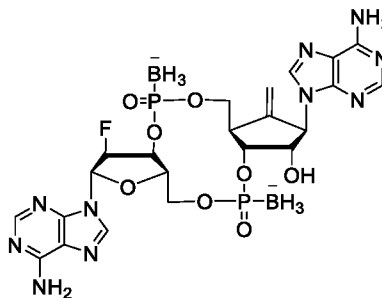
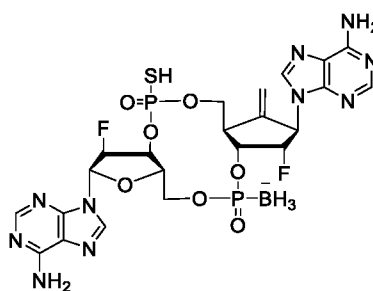
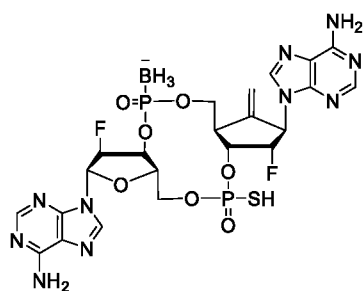
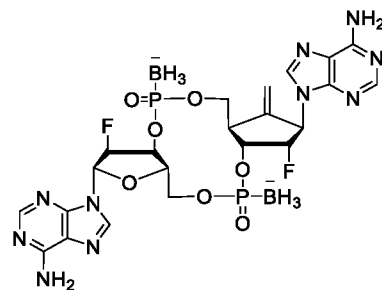
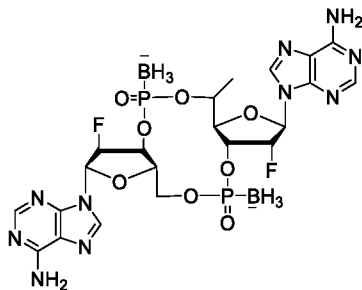
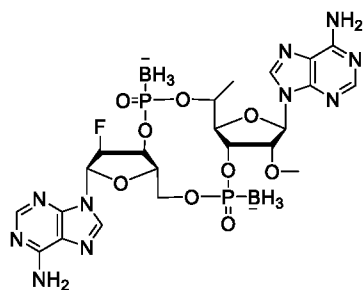


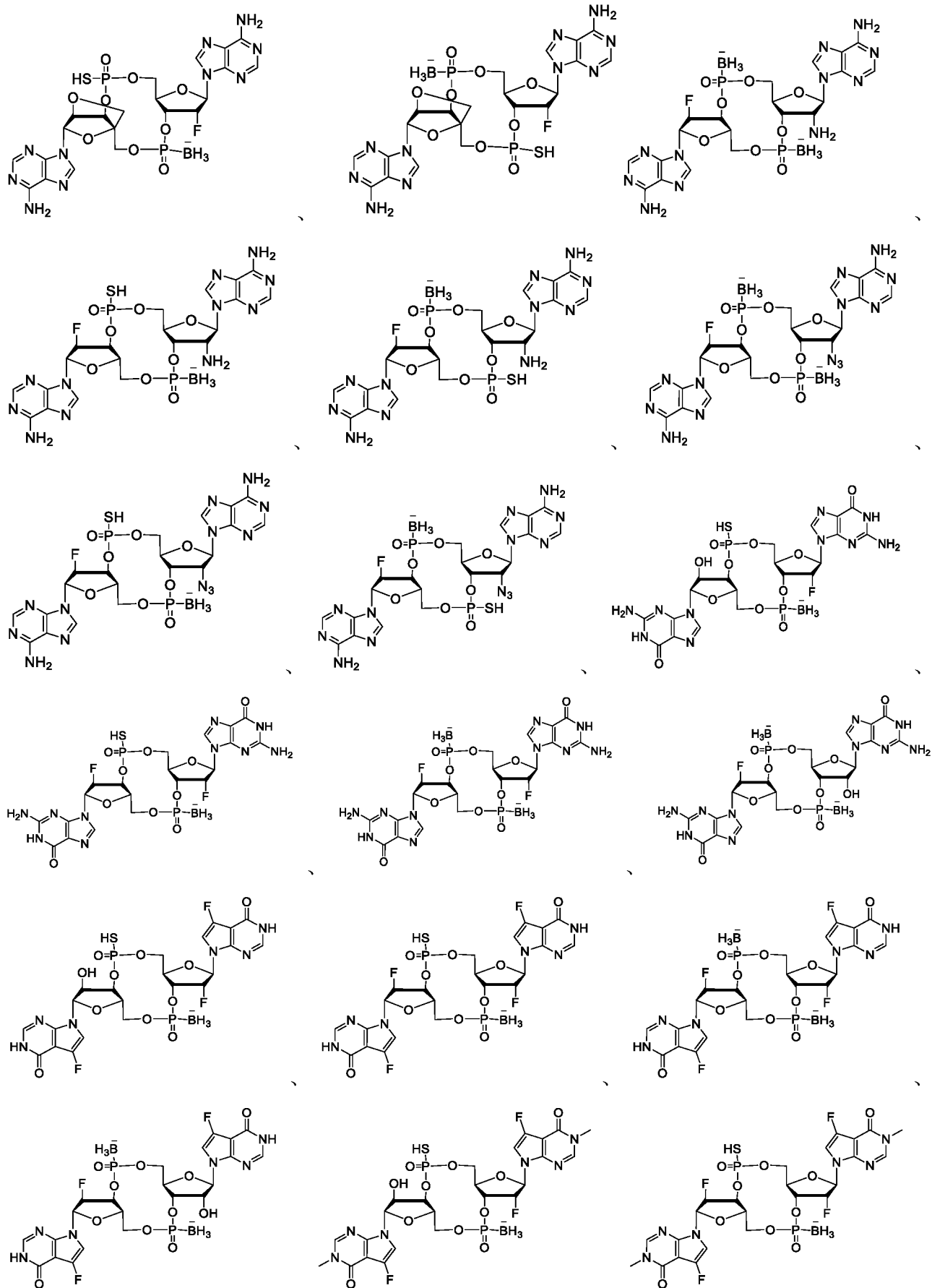


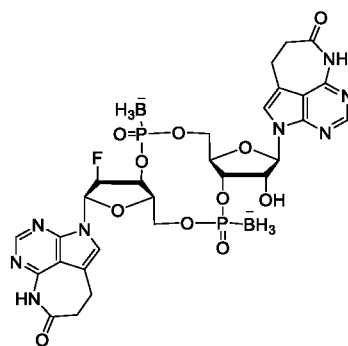
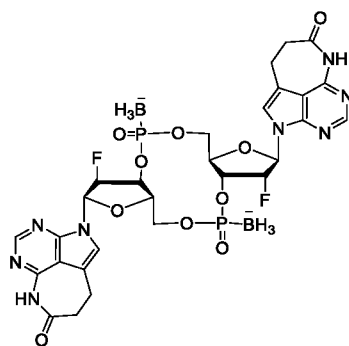
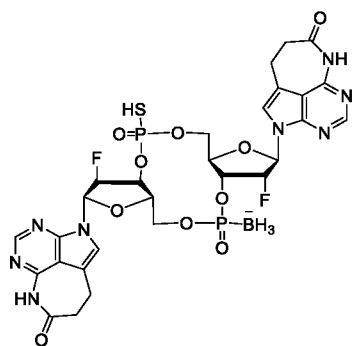
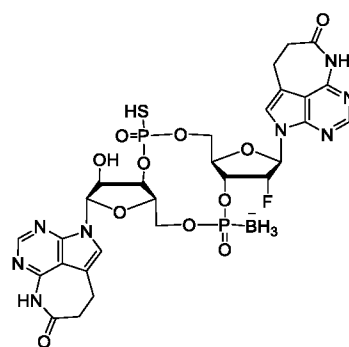
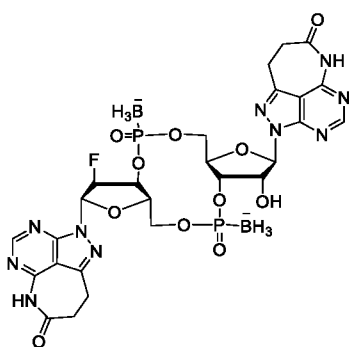
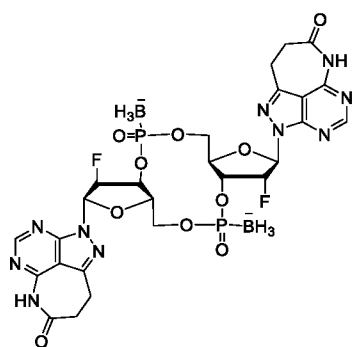
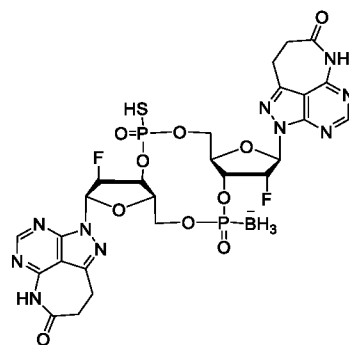
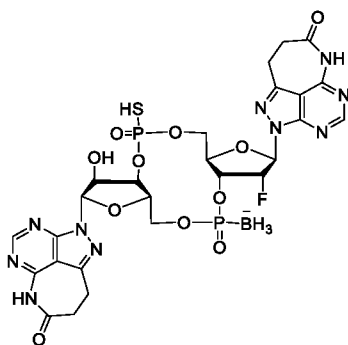
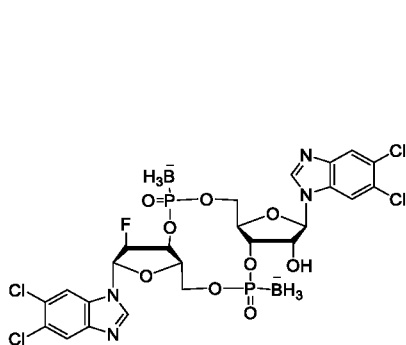
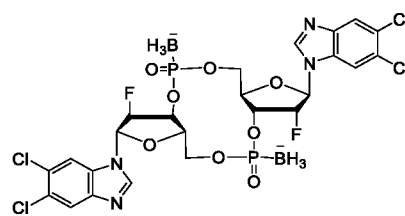
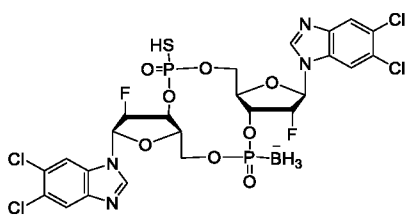
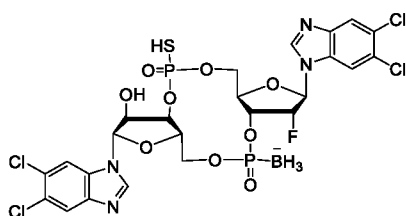
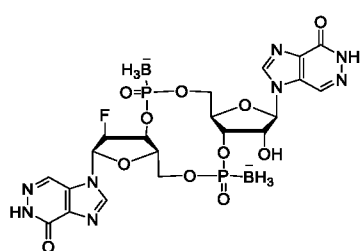
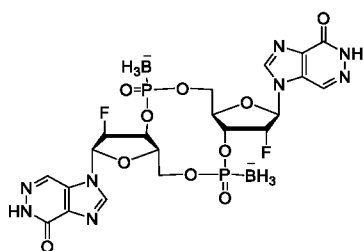
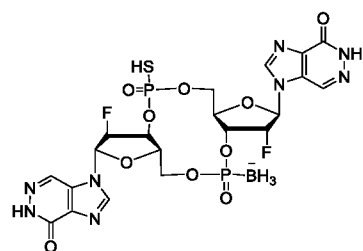
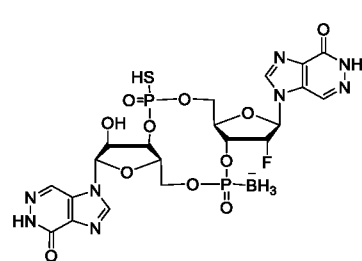
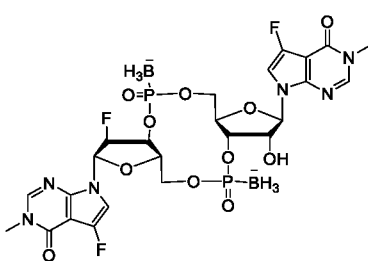
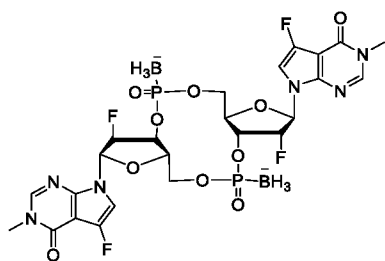


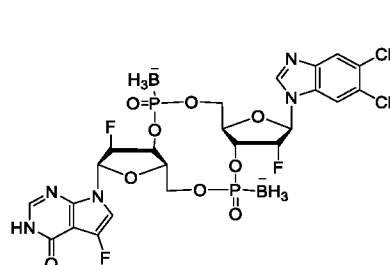
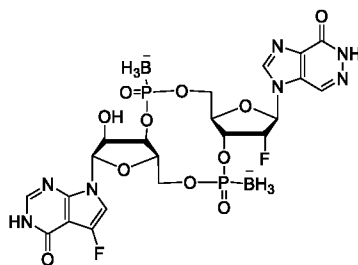
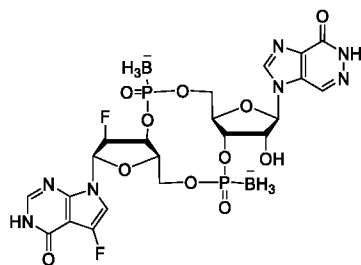
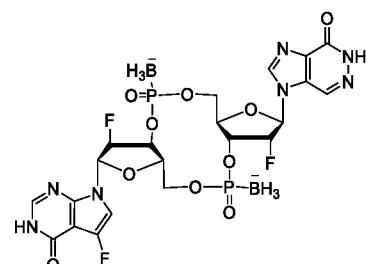
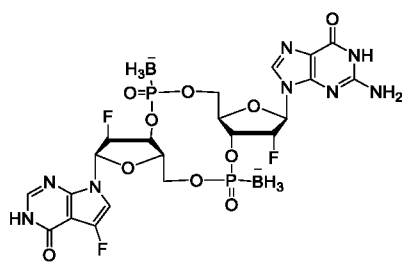
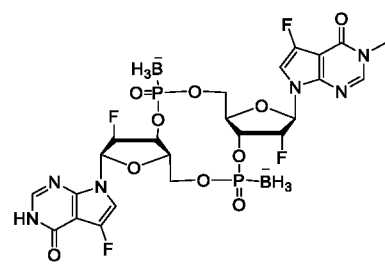
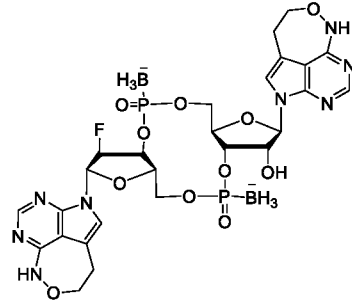
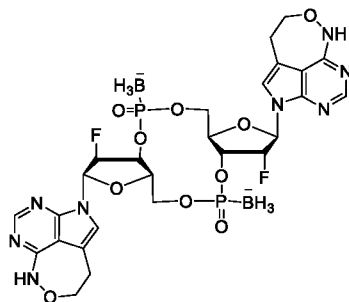
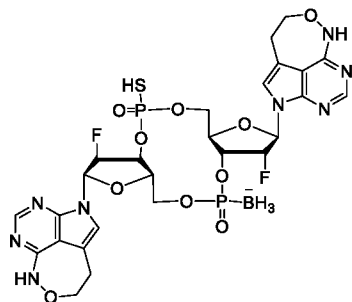
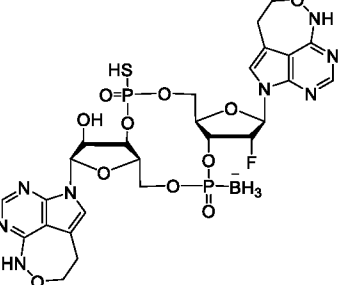
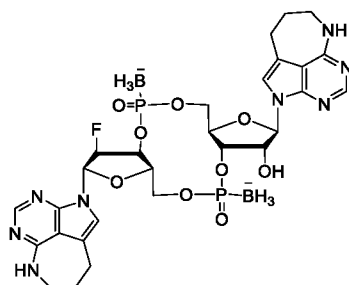
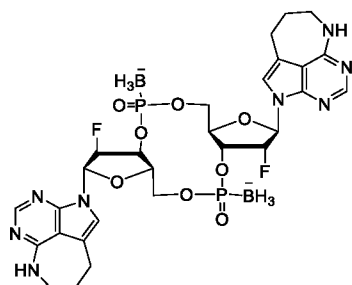
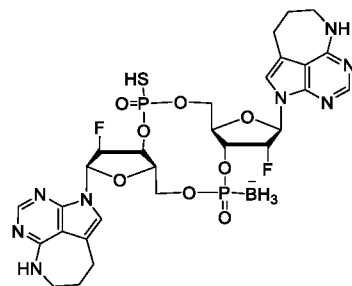
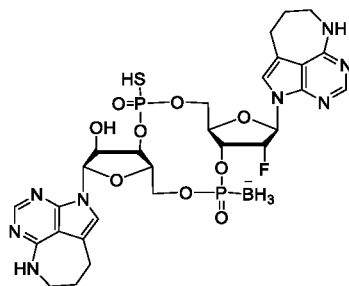
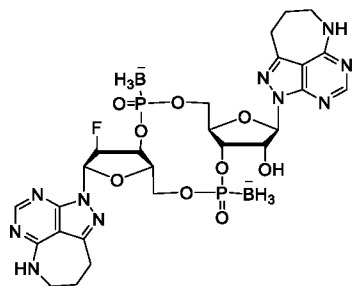
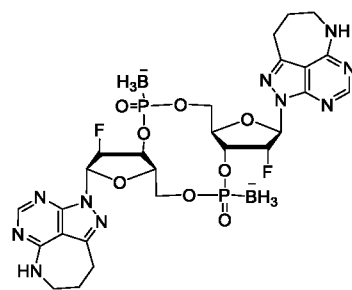
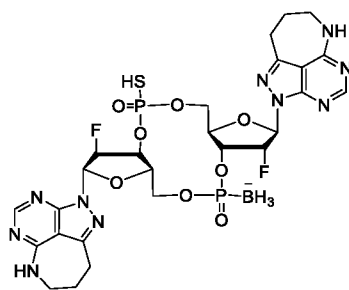
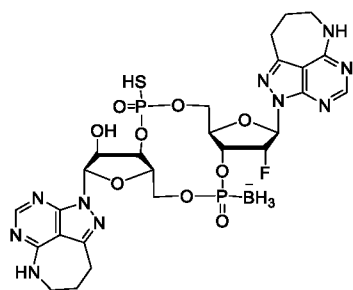


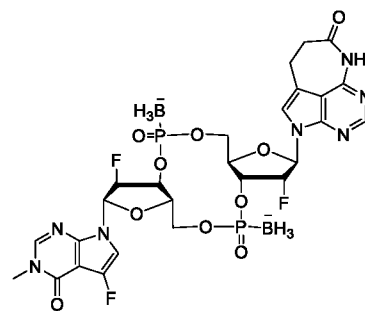
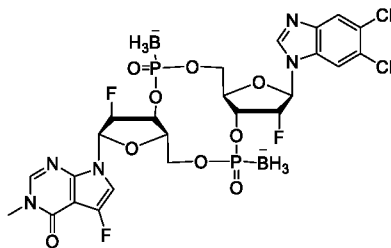
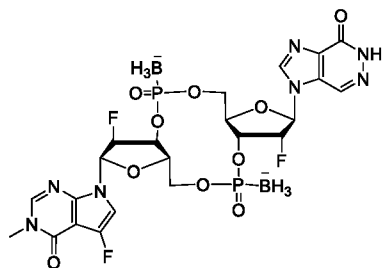
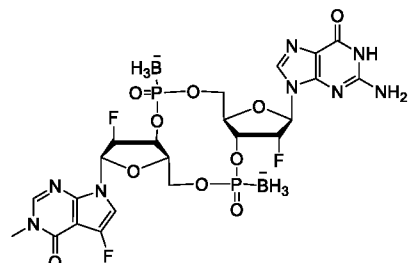
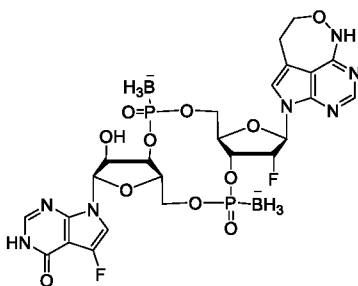
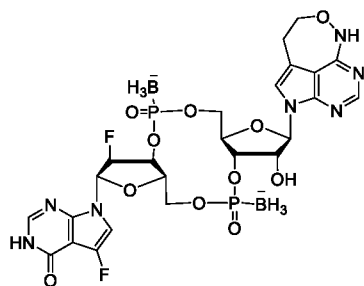
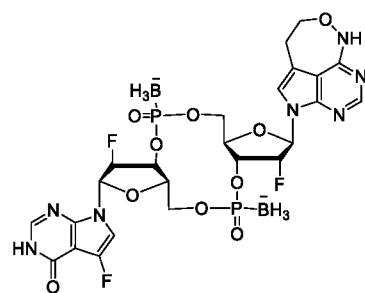
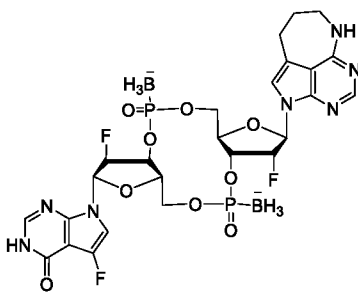
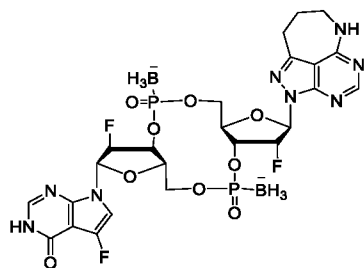
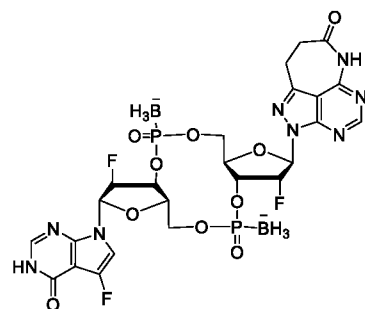
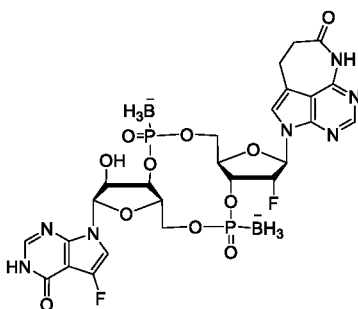
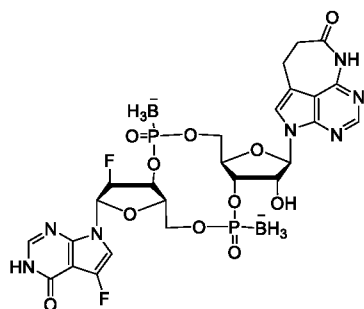
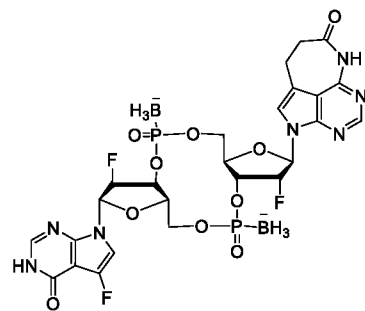
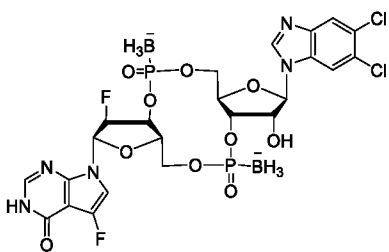
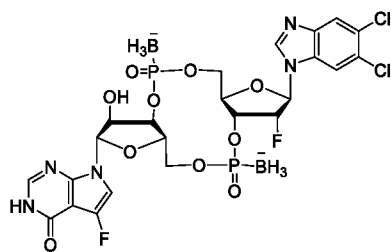


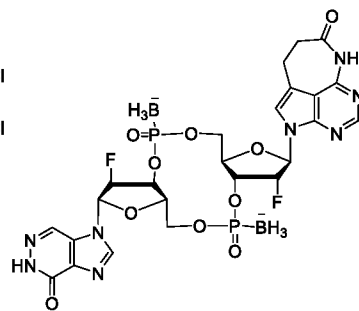
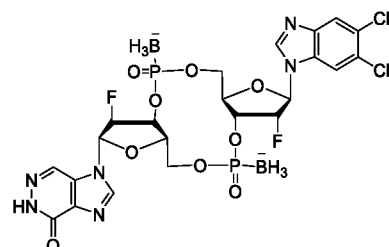
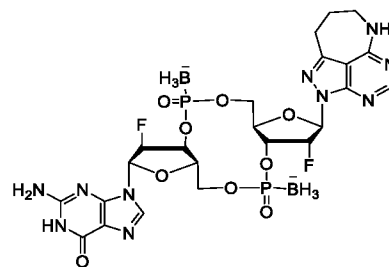
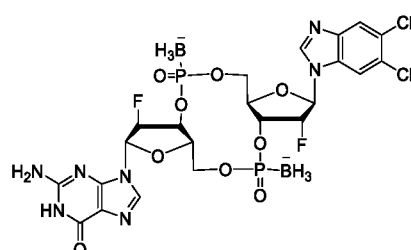
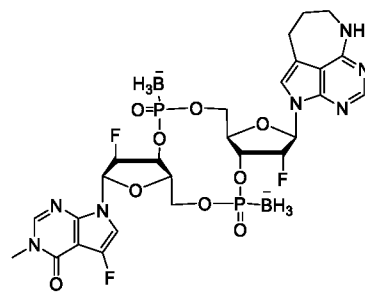


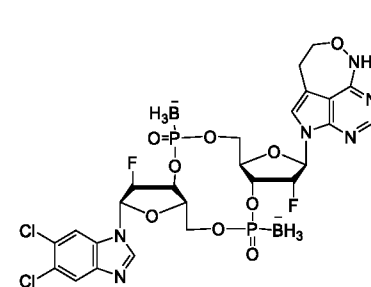
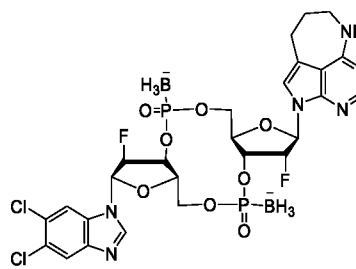
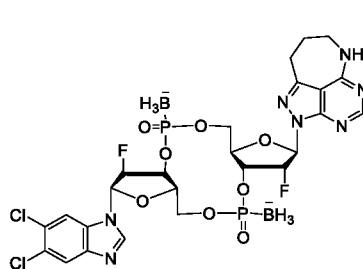
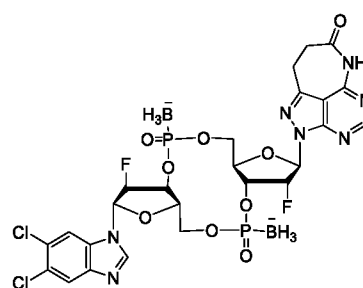
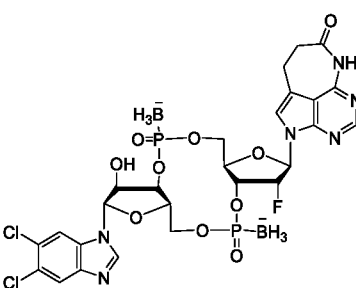
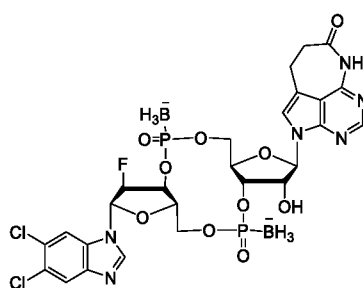
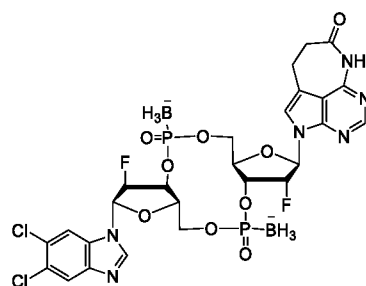
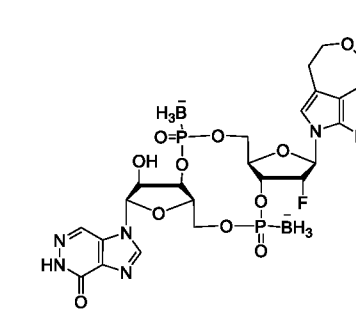
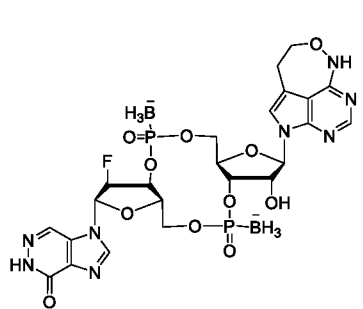
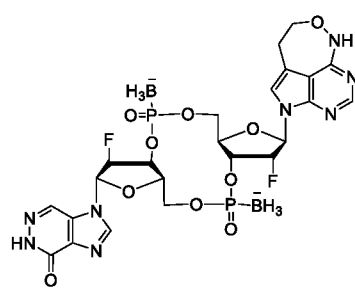
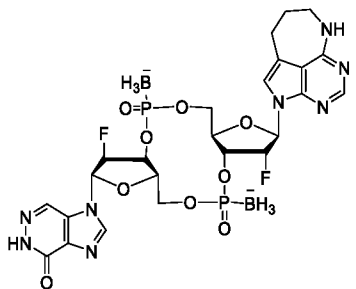
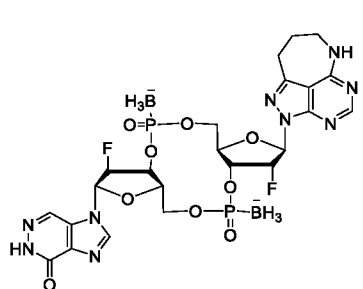
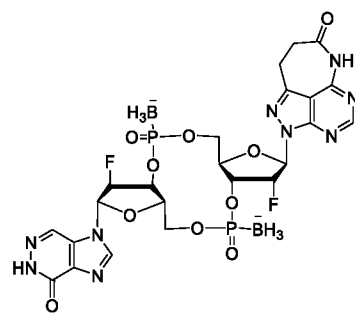
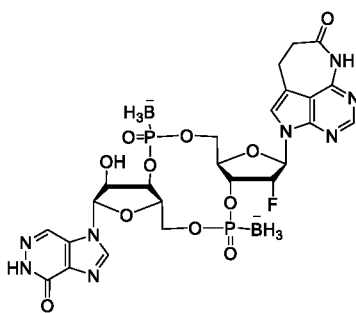
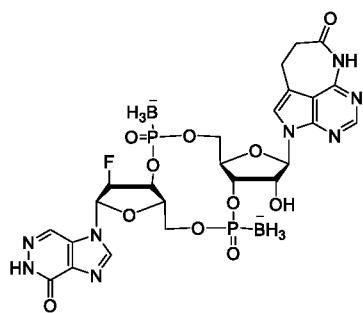


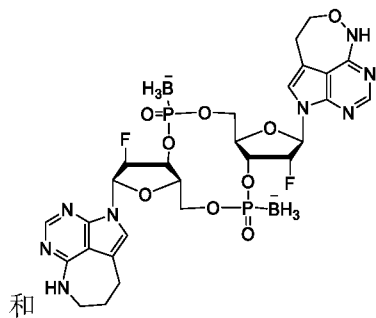
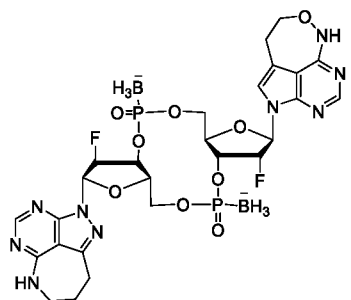
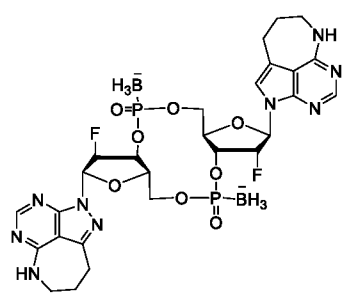
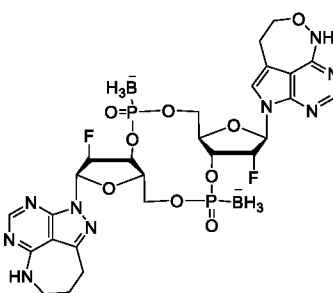
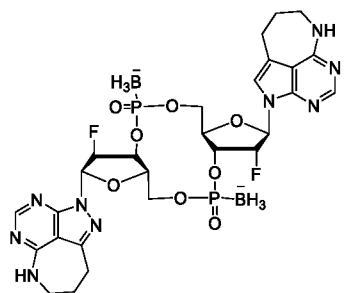
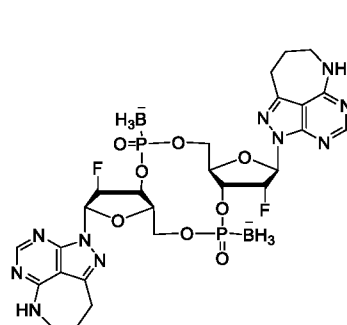
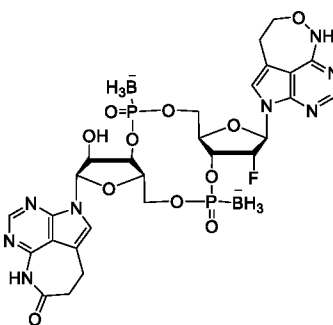
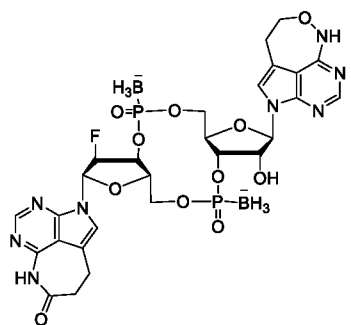
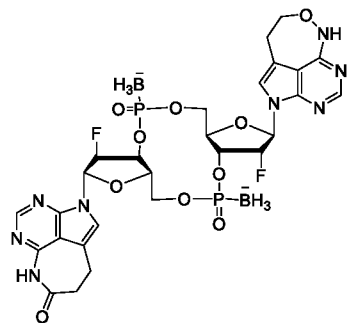
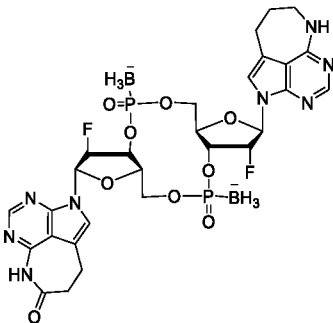
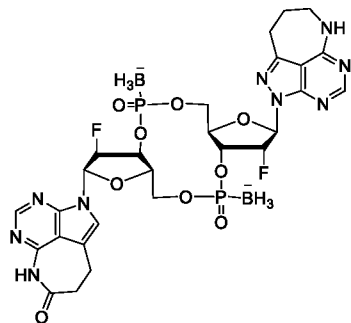
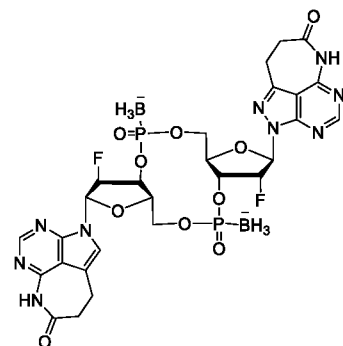
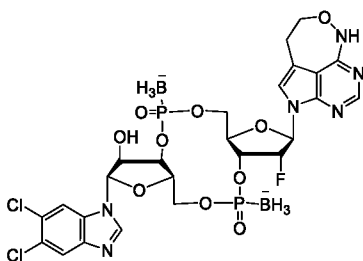
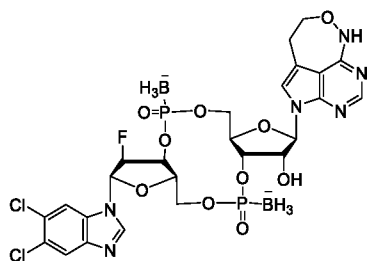












和

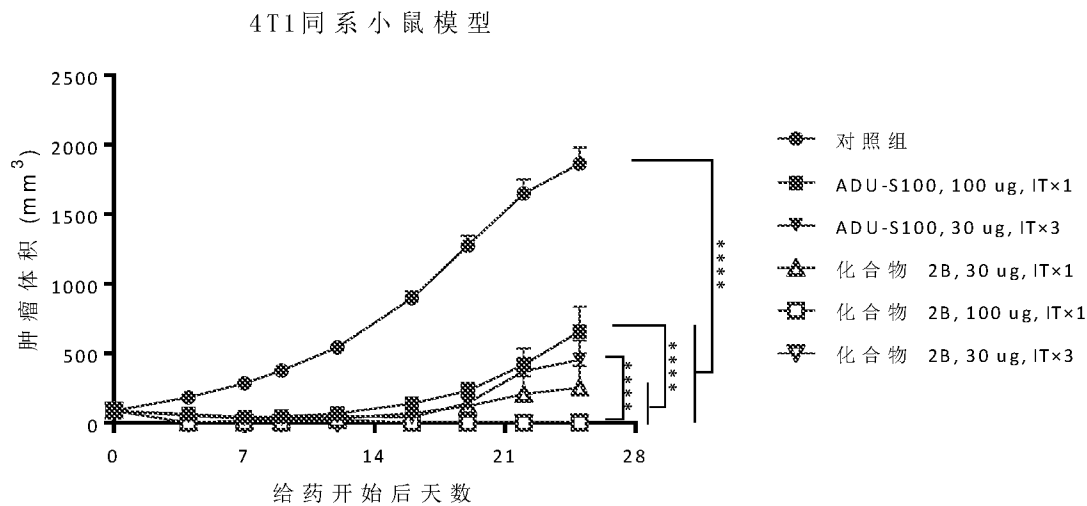


图 1

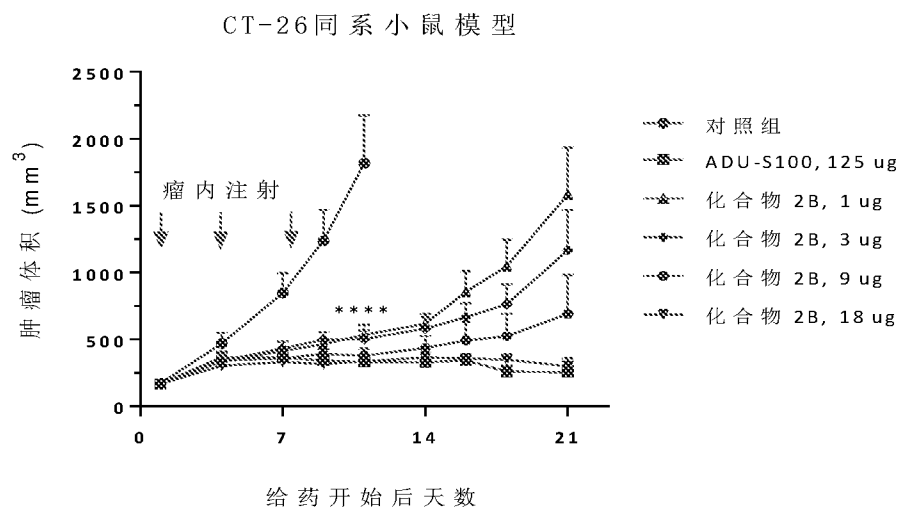


图 2

MC38同系小鼠模型

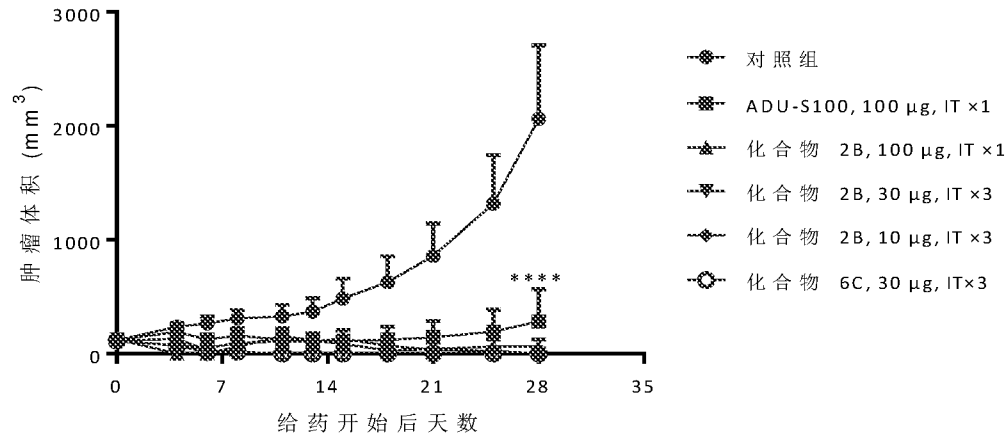


图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/110800

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07H 19/213(2006.01)i; A61K 31/7084(2006.01)i; A61P 35/00(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, DWPI, SIPOABS, CNKI, Caplus(STN),Registry(STN): 上海济煜医药科技有限公司, 郭淑春, 刘洋, 彭建彪, 郭海兵, 核苷, 核苷酸, 环二核苷酸, 干扰素刺激基因, 癌症, cyclic dinucleotide, cancer, STING

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017161349 A1 (IMMUNE SENSOR, LLC et al.) 21 September 2017 (2017-09-21) claims 3, 22, and 65	1-19
X	WO 2018065360 A1 (BIOLOG LIFE SCIENCE INSTITUTE FORSCHUNGSLABOR UND BIOCHEMICA-VER-TRIEB GMBH) 12 April 2018 (2018-04-12) description, p. 45, compounds 130 and 131, and claim 1	1-19
X	CN 102199183 A (PEKING UNIVERSITY) 28 September 2011 (2011-09-28) claims 1 and 3	1-19
PX	WO 2019043634 A2 (BEIJING XUANYI PHARMASCIENCES CO., LTD. et al.) 07 March 2019 (2019-03-07) claims 1, 67, and 76	1-19
A	WO 2017123657 A1 (GLICK, G. et al.) 20 July 2017 (2017-07-20) entire document	1-19



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

18 December 2019

Date of mailing of the international search report

06 January 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/110800

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
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
WO	2018065360	A1	12 April 2018	EP	3523314	A1	14 August 2019
CN	102199183	A	28 September 2011	CN	102199183	B	18 December 2013
WO	2019043634	A2	07 March 2019	WO	2019043634	A3	11 April 2019
				TW	201919650	A	01 June 2019
WO	2017123657	A1	20 July 2017	US	2019031708	A1	31 January 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/110800

A. 主题的分类

C07H 19/213(2006.01)i; A61K 31/7084(2006.01)i; A61P 35/00(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, DWPI, SIPOABS, CNKI, Caplus (STN), Registry (STN); 上海济煜医药科技有限公司, 郭淑春, 刘洋, 彭建彪, 郭海兵, 核苷, 核苷酸, 环二核苷酸, 干扰素刺激基因, 癌症, cyclic dinucleotide, cancer, STING

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	WO 2017161349 A1 (IMMUNE SENSOR, LLC 等) 2017年 9月 21日 (2017 - 09 - 21) 权利要求3、22、65	1-19
X	WO 2018065360 A1 (BIOLOG LIFE SCIENCE INSTITUTE FORSCHUNGSLABOR UND BIOCHE-MICA-VER-TRIEB GMBH) 2018年 4月 12日 (2018 - 04 - 12) 说明书第45页 化合物130、131, 权利要求1	1-19
X	CN 102199183 A (北京大学) 2011年 9月 28日 (2011 - 09 - 28) 权利要求1、3	1-19
PX	WO 2019043634 A2 (BEIJING XUANYI PHARMASCIENCES CO., LTD. 等) 2019年 3月 7日 (2019 - 03 - 07) 权利要求1、67、76	1-19
A	WO 2017123657 A1 (GLICK, GARY 等) 2017年 7月 20日 (2017 - 07 - 20) 全文	1-19

☐ 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

“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

2019年 12月 18日

国际检索报告邮寄日期

2020年 1月 6日

ISA/CN的名称和邮寄地址

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

传真号 (86-10)62019451

受权官员

杨杰

电话号码 86-(10)-53962314

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/110800

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2017161349	A1	2017年 9月 21日	SG	11201807660Q	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
WO	2018065360	A1	2018年 4月 12日	EP	3523314	A1	2019年 8月 14日
CN	102199183	A	2011年 9月 28日	CN	102199183	B	2013年 12月 18日
WO	2019043634	A2	2019年 3月 7日	WO	2019043634	A3	2019年 4月 11日
				TW	201919650	A	2019年 6月 1日
WO	2017123657	A1	2017年 7月 20日	US	2019031708	A1	2019年 1月 31日