



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109475570 B

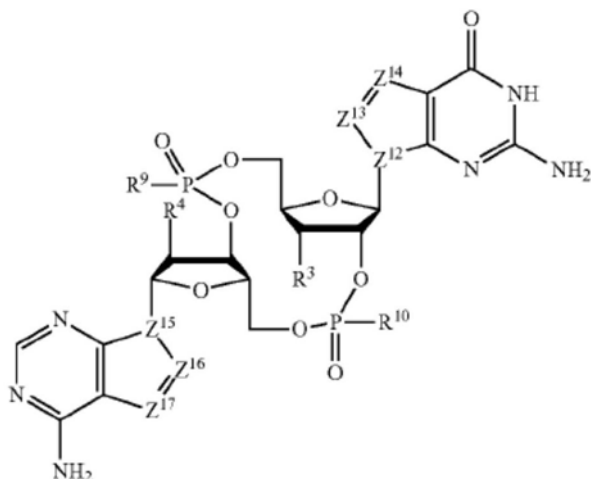
(45) 授权公告日 2022. 04. 01

(21) 申请号 201780030376.9	(73) 专利权人 免疫传感器公司
(22) 申请日 2017.03.17	地址 美国德克萨斯州
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 109475570 A	专利权人 德克萨斯系统大学评议委员会
(43) 申请公布日 2019.03.15	(72) 发明人 钟博宇 孙立军 魏奇 戴元伟 陈绰 陈志坚 石和平
(30) 优先权数据 62/310,364 2016.03.18 US 62/355,382 2016.06.28 US 62/396,140 2016.09.17 US	(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所 有限公司 11038 代理人 袁志明
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2018.11.16	(51) Int.Cl. A61K 31/7064 (2006.01) A61K 31/7068 (2006.01) A61K 31/708 (2006.01) C07H 19/11 (2006.01) C07H 19/213 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/US2017/023093 2017.03.17	审查员 李圩田
(87) PCT国际申请的公布数据 W02017/161349 EN 2017.09.21	权利要求书2页 说明书218页

(54) 发明名称
环二核苷酸化合物及使用方法

(57) 摘要
公开了环二核苷酸cGAMP类似物、合成该化合物的方法、包含该化合物的药物组合物以及化合物和组合物在医学治疗中的用途。

1. 化合物, 该化合物是式Ic的化合物或其药学上可接受的盐:



式 Ic

其中

Z^{12} 和 Z^{15} 是N;

Z^{13} 和 Z^{16} 是CH;

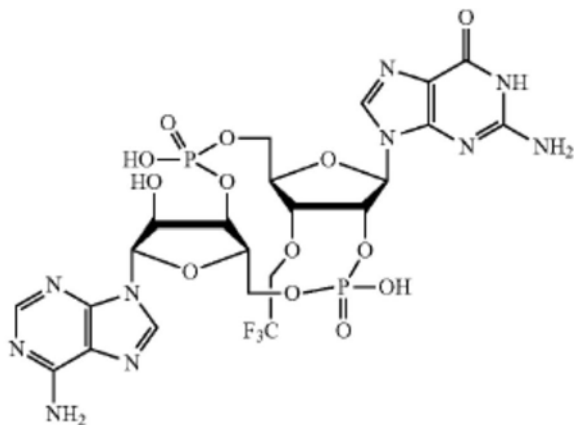
Z^{14} 和 Z^{17} 独立地是CH或N;

R^3 是2,2,2-三氟乙基-O-;

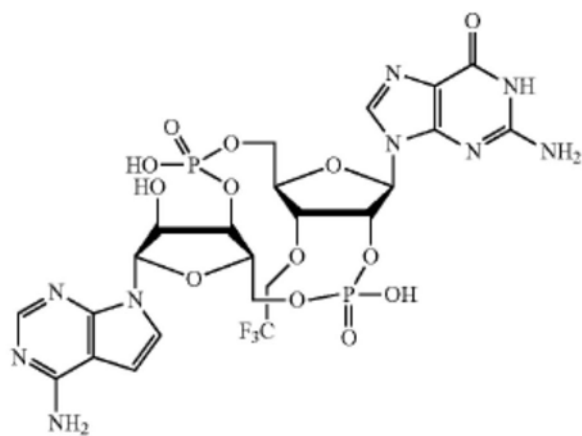
R^4 是羟基;

R^9 和 R^{10} 是羟基。

2. 权利要求1所述的化合物, 其为具有以下结构的化合物或其药学上可接受的盐:



3. 权利要求1所述的化合物, 其为具有以下结构的化合物或其药学上可接受的盐:



4. 一种药物组合物,其包含权利要求1~3中任意一项所述的化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

5. 权利要求4所述的药物组合物,其中所述的化合物是权利要求2的化合物或其药学上可接受的盐。

6. 权利要求4或5所述的药物组合物,该药物组合物被配制成胶囊,片剂,粉末,颗粒,水性或非水性液体中的溶液或悬浮液,可食用的泡沫或起泡物,或水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。

7. 权利要求4或5所述的药物组合物,该药物组合物以剂量单位形式提供。

8. 权利要求7所述的药物组合物,其中所述的剂量单位形式包含0.01毫克至1克预定量的所述化合物,按游离化合物计算。

9. 权利要求1~3中任意一项所述的化合物在制备用于治疗有需要的患者的癌症的药物中的用途,其中所述的癌症选自胃癌、肺癌、结肠癌、肝癌、前列腺癌、胰腺癌和黑素瘤中一种或多种的组合。

10. 权利要求9所述的用途,其中所述的化合物是权利要求2的化合物或其药学上可接受的盐。

11. 权利要求9所述的用途,其中所制备的药物与至少一种免疫检查点抑制剂联合给药。

12. 权利要求11所述的用途,其中所述的免疫检查点抑制剂是抗PD-1、PD-L1和CTLA4的抗体。

13. 权利要求9~12中任意一项所述的用途,其中所述的患者是人。

环二核苷酸化合物及使用方法

[0001] 相关申请的交叉援引

[0002] 本申请要求了2016年3月18日提交的美国临时申请号62/310,364、2016年6月28日提交的美国临时申请号62/355,382和2016年9月17日提交的美国临时申请号62/396,140的优先权,每篇申请的全部内容均通过引用的方式并入本文。

技术领域

[0003] 本发明提供了新型环二核苷酸cGAMP类似物、其药物组合物、它们的合成方法以及它们在医学疗法中的用途。特别地,本发明的化合物通过活化STING(干扰素基因刺激因子)增强身体免疫应答,并可用于癌症、感染性疾病和免疫病症的免疫疗法。所述化合物还可用于开发针对癌症和感染性疾病的疫苗的佐剂。

[0004] 背景

[0005] 细胞溶质DNA诱导I型干扰素和其他细胞因子,其对于抵抗微生物感染和恶性细胞的免疫防御是重要的,但是也能导致自身免疫。这种DNA信号传导通路需要衔接体蛋白STING(干扰素基因刺激因子)和转录因子IRF3,但DNA传感机理直到最近都是不明确的。德克萨斯大学的WO 2014099824公开了哺乳动物细胞溶质提取物在DNA但不在RNA的存在下由ATP和GTP体外合成环-GMP-AMP(cGAMP)。哺乳动物细胞的DNA转染或DNA病毒感染还触发了cGAMP产生。cGAMP与STING结合,导致激活IRF3并诱导I型干扰素,包括 β 干扰素(IFN- β)。因此,cGAMP代表复细胞动物中的第一个环二核苷酸,并且其功能为作为内源性第二信使触发响应于细胞溶质DNA的干扰素产生。

[0006] 通过生物化学分级和定量质谱,WO 2014099824的发明人也鉴定了一种cGAMP合酶(cGAS),其属于核苷酸转移酶家族。cGAS的过表达激活转录因子IRF3并以STING-依赖性方式诱导IFN。cGAS的敲低(Knockdown)通过DNA转染或DNA病毒感染抑制IRF3激活和IFN诱导。cGAS与细胞质中的DNA结合并催化cGAMP合成。这些结果表明cGAS是细胞溶质DNA传感器,其通过产生第二信使cGAMP诱导干扰素。WO 2014099824的发明人还确定了他们分离和合成的第二信使cGAMP含有两个磷酸二酯键,一个在GMP的2'-OH和AMP的5'-磷酸酯之间,另一个在AMP的3'-OH和GMP的5'-磷酸酯之间;该分子称为2' 3'-cGAMP。

[0007] 此后,该领域的其他几项专利申请已公开:

[0008] Aduro Biotech的US20140205653和US 20140341976分别公开了激活和抑制STING的环二核苷酸(CDN)化合物。具体地,该发明的CDN以包含一种或多种环状嘌呤二核苷酸的组合物的形式提供,所述环状嘌呤二核苷酸激活或抑制STING依赖性TBK1激活以及导致的I型干扰素的产生。

[0009] 芝加哥大学的WO 2015077354 A1公开了通过肿瘤内施用干扰素基因刺激因子(STING)激动剂来治疗癌症的方法和组合物。在一些实施方案中,提供了关于治疗受试者癌症的方法的组合物和方法,包括向受试者施用有效量的干扰素基因刺激因子(STING)激动剂,其中STING激动剂通过肿瘤内施用。

[0010] 复旦大学的WO 2015161762公开了环二核苷酸cGAMP用于制备抗肿瘤药物的用途,

其中肿瘤是胃癌、肺癌、结肠癌、肝癌、前列腺癌或胰腺癌。显示cGAMP在缺乏免疫的小鼠中抑制人肿瘤细胞系的生长。

[0011] 葛兰素史克(GlaxoSmithKline)的W0 2015185565公开了一类环二核苷酸化合物或其药学上可接受的盐和互变异构体、含有所述化合物的组合物、组合和药物以及它们的制备方法。该发明还涉及所述化合物、组合、组合物和药物在治疗其中调节STING是有益的疾病和病况(例如炎症、过敏和自身免疫疾病、感染性疾病、癌症)中的用途以及作为疫苗佐剂的用途。

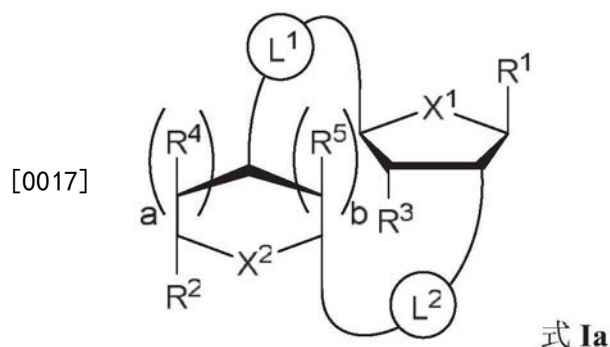
[0012] Memorial Sloan Kettering Cancer Center的W0 2014179335公开了与cGAMP的异构体的用途和/或开发有关的组合物、方法、试剂盒和测定以及酶cGAS的结构。

[0013] 仍然需要发现和开发用于医学治疗的新的环二核苷酸cGAMP类似物。具体而言,仍需要比内源性cGAMP具有更好的效力、稳定性和特异性的cGAMP类似物。尚未开发出在在人类疾病(包括癌症和感染性疾病)的动物模型中具有卓越的安全性和有效性的cGAMP类似物。

[0014] 发明概述

[0015] 式I包括式Ia-Ii。

[0016] 在一个方面,本发明提供了式Ia的化合物或其药学上可接受的盐:

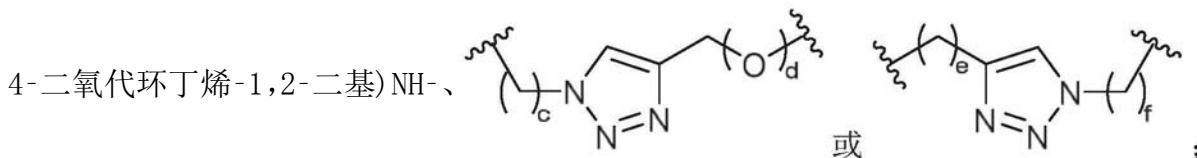


[0018] 其中:

[0019] a和b独立地为0或1且a+b=1,当a为1时,b为0,并且R⁵不存在;并且当a为0时,b为1,并且R⁴不存在;

[0020] X¹和X²在五元环中独立地为O、S或Se;

[0021] 从X¹的α碳开始的L¹和从X²的α碳开始的L²独立地为-CH₂O-P(O)R⁶-O-、-CH₂O-P(S)R⁶-O-、-C(Y¹)(Y²)O-P(O)R⁶-C(Y³)(Y⁴)-、-CH₂NHSO₂NH-、-CH₂NHC(O)NH-、-CH₂NHC(S)NH-、-CH₂NHC(NH)NH-、-CH₂NHC(O)CH₂-、-CH₂NHSO₂CH₂-、-CH₂CH₂C(O)NH-、-CH₂CH₂SO₂NH-、-CH₂NH(3,



[0022] c是0、1或2;

[0023] d、e和f独立地为0或1;

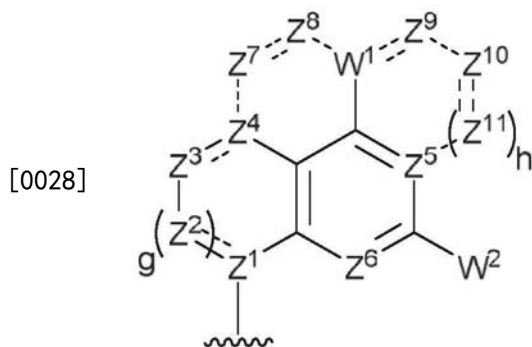
[0024] Y¹、Y²、Y³和Y⁴独立地为H或F;

[0025] R⁶是羟基,巯基,C₁₋₆烷基,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰

基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷氧基， C_{3-5} 烯基-0-， C_{3-5} 炔基-0-，低聚(乙二醇)，聚(乙二醇)，硼烷根基(borano) ($-BH_3$) 或 $-NR^7R^8$ ；

[0026] R^7 和 R^8 独立地为氢， C_{1-6} 烷基，选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基官能化的 C_{1-6} 烷基，环- (C_{1-6} 烷基) -，选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基或二(C_{1-6} 烷基)氨基基团官能化的环- (C_{1-6} 烷基) -，环- (C_{1-6} 氧杂烷基) -，或选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基或二(C_{1-6} 烷基)氨基基团官能化的环- (C_{1-6} 氧杂烷基) -；

[0027] R^1 和 R^2 独立地为具有以下通式的芳香环或杂芳香环，包括其互变异构形式：



[0029] g 和 h 独立地为0或1；

[0030] W^1 和 W^2 独立地为氢，卤素，羟基， C_{1-6} 烷基，选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷氧基， C_{3-5} 烯基-0-， C_{3-5} 炔基-0-，低聚(乙二醇)，聚(乙二醇)，叠氮基或 $-NR^7R^8$ ；

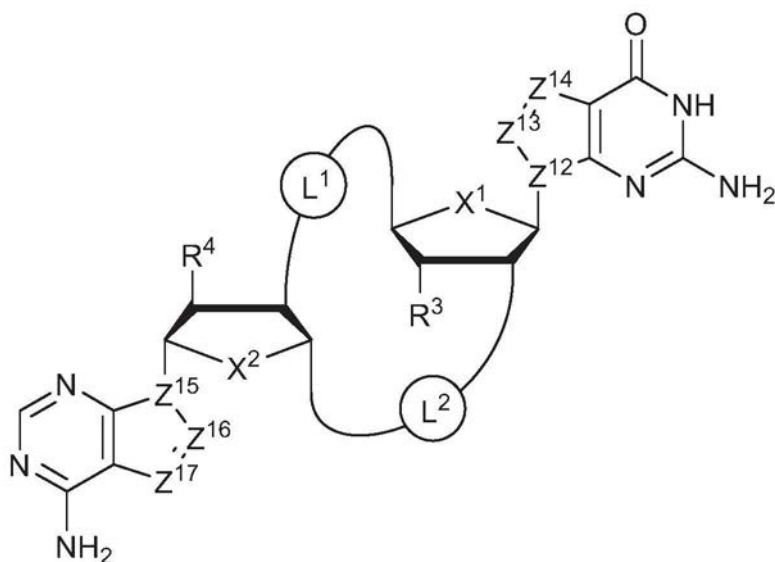
[0031] Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 和 Z^6 独立地为CH或N；

[0032] 如果存在， Z^7 、 Z^8 、 Z^9 、 Z^{10} 和 Z^{11} 独立地为CH或N，则 W^1 为CH或N；并且

[0033] R^3 、 R^4 和 R^5 独立地为氢，卤素，羟基，氨基， C_{1-6} 烷基，选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷氧基， C_{3-5} 烯基-0-， C_{3-5} 炔基-0-，低聚(乙二醇)，聚(乙二醇)，叠氮基或 $-NR^7R^8$ 。

[0034] 在一个实施方案中，本发明提供式Ib的化合物或其药学上可接受的盐：

[0035]

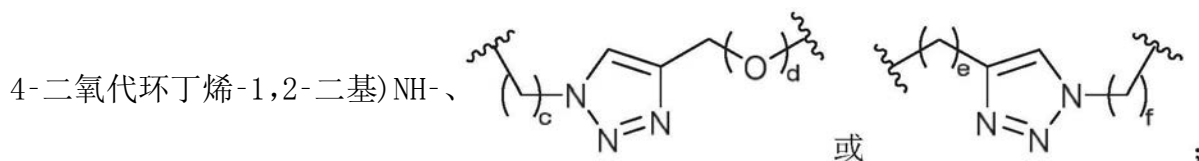


式 Ib

[0036] 其中:

[0037] X^1 和 X^2 独立地为O、S或Se;[0038] Z^{12} 、 Z^{13} 、 Z^{14} 、 Z^{15} 、 Z^{16} 和 Z^{17} 独立地为CH或N;

[0039] 从 X^1 的 α 碳开始的 L^1 和从 X^2 的 α 碳开始的 L^2 独立地为 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{P}(\text{O})\text{R}^6-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{P}(\text{S})\text{R}^6-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{Y}^1)(\text{Y}^2)\text{O}-\text{P}(\text{O})\text{R}^6-\text{C}(\text{Y}^3)(\text{Y}^4)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}(3,$

[0040] c 是0、1或2;[0041] d 、 e 和 f 独立地为0或1;[0042] Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 独立地为H或F;

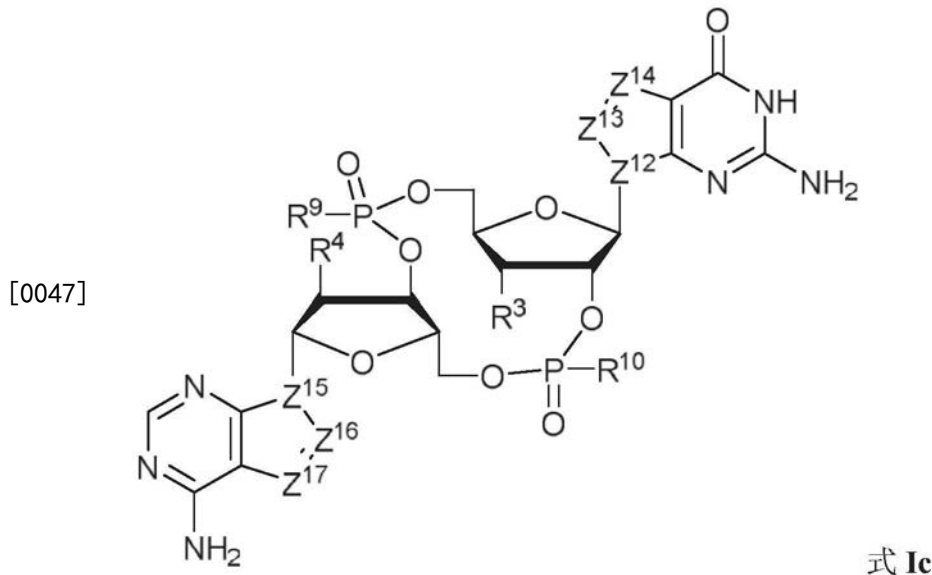
[0043] R^6 是羟基, 巯基, C_{1-6} 烷基, 选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷氧基, C_{3-5} 烯基- $\text{O}-$, C_{3-5} 炔基- $\text{O}-$, 低聚(乙二醇), 聚(乙二醇), 硼烷根基($-\text{BH}_3$)或 $-\text{NR}^7\text{R}^8$;

[0044] R^7 和 R^8 独立地为氢, C_{1-6} 烷基, 选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基, 环- (C_{1-6} 烷基) -, 选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基或二(C_{1-6} 烷基)氨基基团官能化的环- (C_{1-6} 烷基) -, 环- (C_{1-6} 氧杂烷基) -, 或选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基或二(C_{1-6} 烷基)氨基基团官能化的环- (C_{1-6} 氧杂烷基) -; 并且

[0045] R^3 和 R^4 独立地为氢, 卤素, 羟基, 氨基, C_{1-6} 烷基, 选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)

氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷氧基, C_{3-5} 烯基-0-, C_{3-5} 炔基-0-,低聚(乙二醇),聚(乙二醇),叠氮基或- NR^7R^8 。

[0046] 在另一个实施方案中,本发明提供了式Ic的化合物或其药学上可接受的盐:



[0048] 其中:

[0049] Z^{12} 、 Z^{13} 、 Z^{14} 、 Z^{15} 、 Z^{16} 和 Z^{17} 独立地为CH或N;

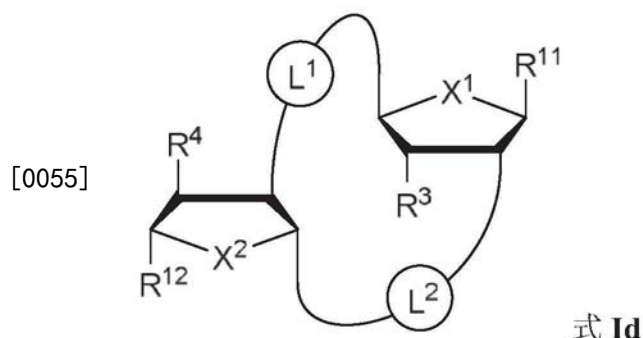
[0050] R^3 和 R^4 独立地为氢,卤素,羟基,氨基, C_{1-6} 烷基,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷氧基, C_{3-5} 烯基-0-, C_{3-5} 炔基-0-,低聚(乙二醇),聚(乙二醇),叠氮基或- NR^7R^8 ;

[0051] R^7 和 R^8 独立地为氢, C_{1-6} 烷基,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基,环- (C_{1-6} 烷基) -,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基或二(C_{1-6} 烷基)氨基基团官能化的环- (C_{1-6} 烷基) -,环- (C_{1-6} 氧杂烷基) -,或选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基或二(C_{1-6} 烷基)氨基基团官能化的环- (C_{1-6} 氧杂烷基) -;并且

[0052] R^9 和 R^{10} 独立地为羟基,巯基, C_{1-6} 烷基,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷氧基, C_{3-5} 烯基-0-, C_{3-5} 炔基-0-,低聚(乙二醇),聚(乙二醇),硼烷根基(- BH_3)或- NR^7R^8 。

[0053] 在另一个实施方案中,式Ic的一个或两个四氢呋喃环中的氧原子被硫或硒原子置换。

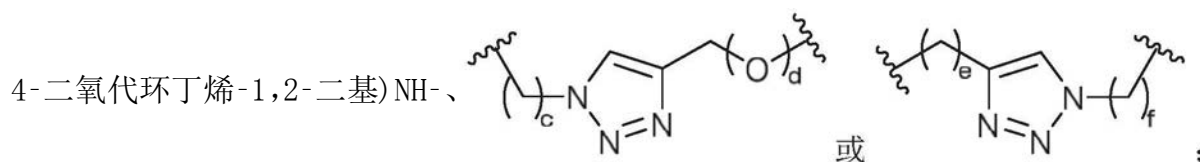
[0054] 在另一个实施方案中,本发明提供了式Id的化合物或其药学上可接受的盐:



[0056] 其中:

[0057] X^1 和 X^2 独立地为O、S或Se;

[0058] 从 X^1 的 α 碳开始的 L^1 和从 X^2 的 α 碳开始的 L^2 独立地为 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{P}(\text{O})\text{R}^6-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{P}(\text{S})\text{R}^6-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{Y}^1)(\text{Y}^2)\text{O}-\text{P}(\text{O})\text{R}^6-\text{C}(\text{Y}^3)(\text{Y}^4)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}(3,$



[0059] c 是0、1或2;

[0060] d 、 e 和 f 独立地为0或1;

[0061] Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 独立地为H或F;

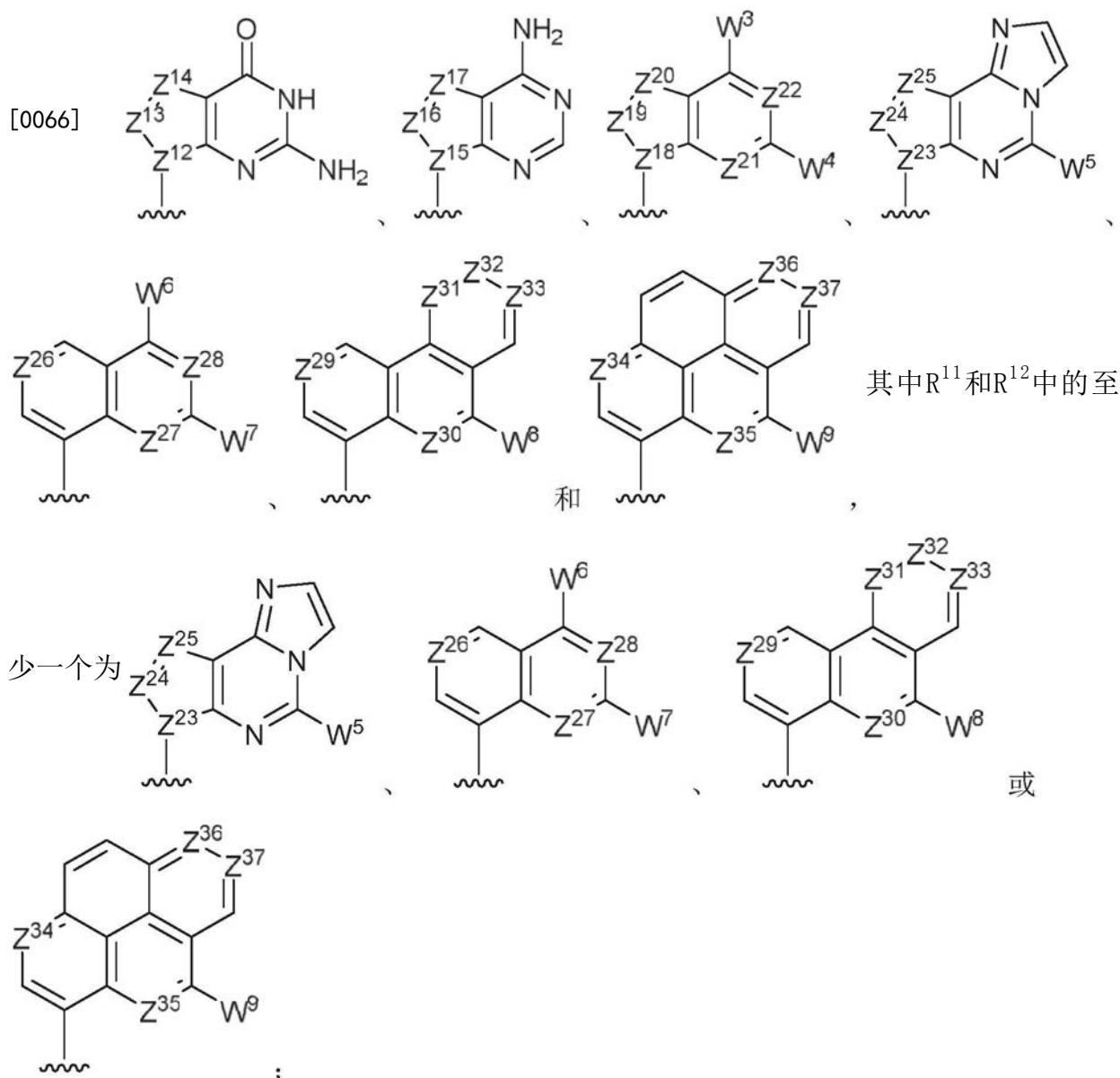
[0062] R^6 是羟基,巯基, C_{1-6} 烷基,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷氧基, C_{3-5} 烯基- $\text{O}-$ 、 C_{3-5} 炔基- $\text{O}-$ 、低聚(乙二醇),聚(乙二醇),硼烷根基($-\text{BH}_3^-$)或 $-\text{NR}^7\text{R}^8$;

[0063] R^7 和 R^8 独立地为氢, C_{1-6} 烷基,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基,环-(C_{1-6} 烷基)-,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基或二(C_{1-6} 烷基)氨基基团官能化的环-(C_{1-6} 烷基)-,环-(C_{1-6} 氧杂烷基)-,或选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基或二(C_{1-6} 烷基)氨基基团官能化的环-(C_{1-6} 氧杂烷基)-;

[0064] R^3 和 R^4 独立地为氢,卤素,羟基,氨基, C_{1-6} 烷基,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷氧基, C_{3-5} 烯基- $\text{O}-$ 、 C_{3-5} 炔基- $\text{O}-$ 、低聚(乙二醇),聚(乙二醇),叠氮基或-

NR^7R^8 ;

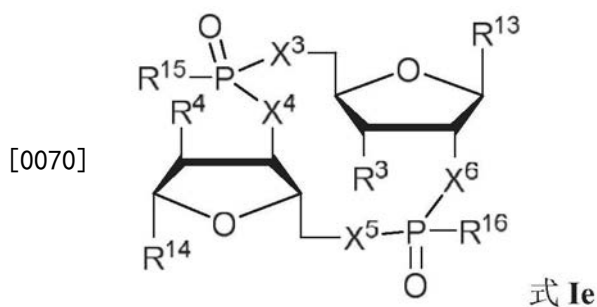
[0065] R^{11} 和 R^{12} 独立地选自:



[0067] Z^{12} 、 Z^{13} 、 Z^{14} 、 Z^{15} 、 Z^{16} 、 Z^{17} 、 Z^{18} 、 Z^{19} 、 Z^{20} 、 Z^{21} 、 Z^{22} 、 Z^{23} 、 Z^{24} 、 Z^{25} 、 Z^{26} 、 Z^{27} 、 Z^{28} 、 Z^{29} 、 Z^{30} 、 Z^{31} 、 Z^{32} 、 Z^{33} 、 Z^{34} 、 Z^{35} 、 Z^{36} 和 Z^{37} 各自独立地为CH或N;并且

[0068] W^3 、 W^4 、 W^5 、 W^6 、 W^7 、 W^8 和 W^9 独立地为氢,卤素,羟基, C_{1-6} 烷基,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷氧基, C_{3-5} 烯基-0-, C_{3-5} 炔基-0-,低聚(乙二醇),聚(乙二醇),叠氮基或 NR^7R^8 。

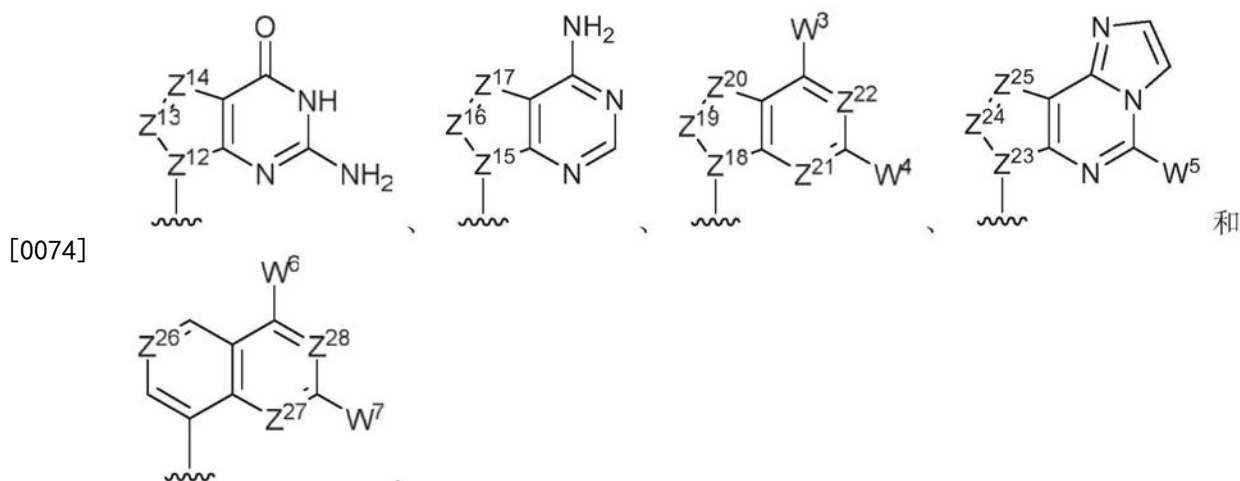
[0069] 在另一个实施方案中,本发明提供了式Ie的化合物或其药学上可接受的盐:



[0071] 其中：

[0072] X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 独立地为O、NH、 CH_2 、CHF或 CF_2 ；

[0073] R^{13} 和 R^{14} 独立地选自：



[0075] Z^{12} 、 Z^{13} 、 Z^{14} 、 Z^{15} 、 Z^{16} 、 Z^{17} 、 Z^{18} 、 Z^{19} 、 Z^{20} 、 Z^{21} 、 Z^{22} 、 Z^{23} 、 Z^{24} 、 Z^{25} 、 Z^{26} 、 Z^{27} 和 Z^{28} 各自独立地为CH或N；并且

[0076] W^3 、 W^4 、 W^5 、 W^6 和 W^7 独立地为氢，卤素，羟基， C_{1-6} 烷基，选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷氧基， C_{3-5} 烯基-O-， C_{3-5} 炔基-O-，低聚(乙二醇)，聚(乙二醇)，叠氮基或-NR⁷R⁸；

[0077] R^7 和 R^8 独立地为氢， C_{1-6} 烷基，选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基，环-(C_{1-6} 烷基)-，选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基或二(C_{1-6} 烷基)氨基基团官能化的环-(C_{1-6} 烷基)-，环-(C_{1-6} 氧杂烷基)-，或选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基或二(C_{1-6} 烷基)氨基基团官能化的环-(C_{1-6} 氧杂烷基)-；

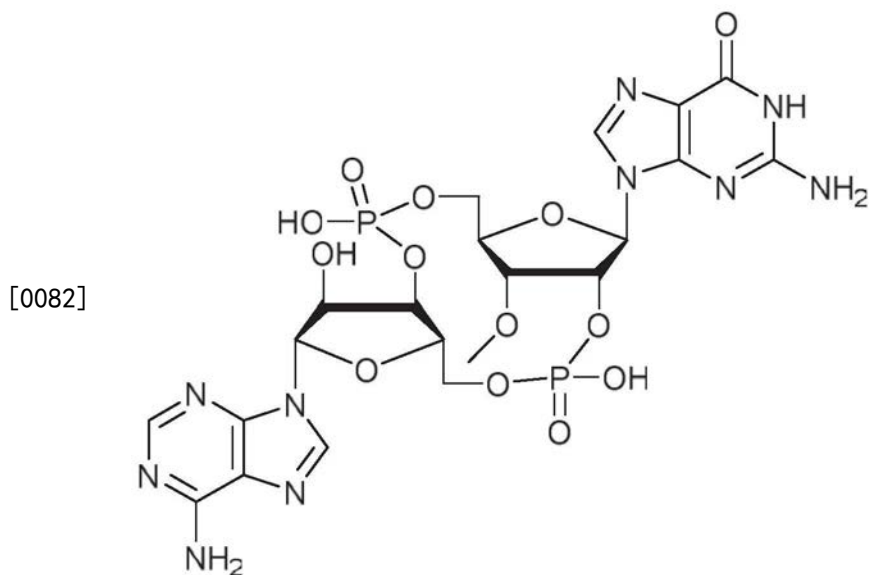
[0078] R^3 和 R^4 独立地为氢，卤素，羟基，氨基， C_{1-6} 烷基，选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团

官能化的 C_{1-6} 烷氧基, C_{3-5} 烯基-0-, C_{3-5} 炔基-0-,低聚(乙二醇),聚(乙二醇),叠氮基或- NR^7R^8 ;并且

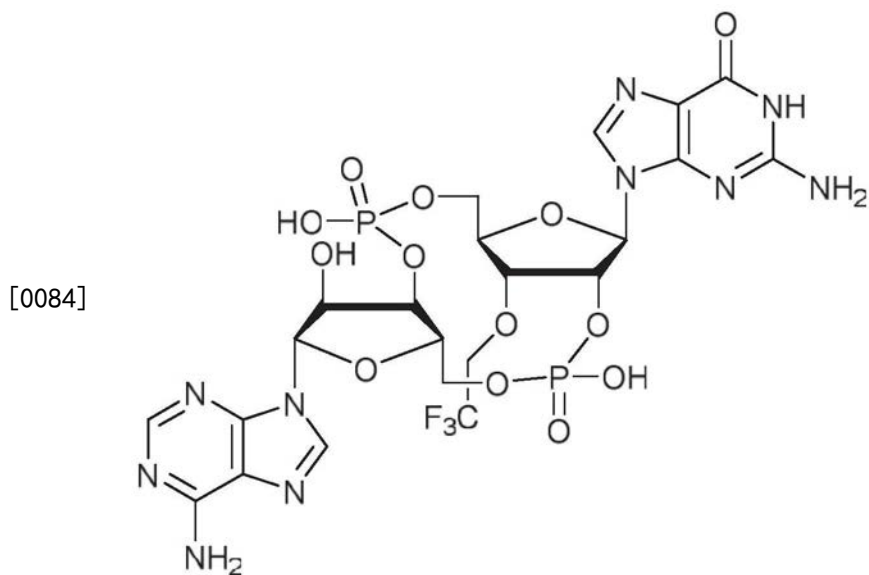
[0079] R^{15} 和 R^{16} 独立地为羟基、巯基、甲氧基、乙氧基、氨基、N-甲基氨基、N,N-二甲基氨基、N-乙基氨基、N,N-二乙基氨基、N-吗啉基或硼烷根基($-BH_3$)。

[0080] 在另一个实施方案中,式Ie的一个或两个四氢呋喃环中的氧原子被硫或硒原子置换。

[0081] 在另一个实施方案中,化合物是:

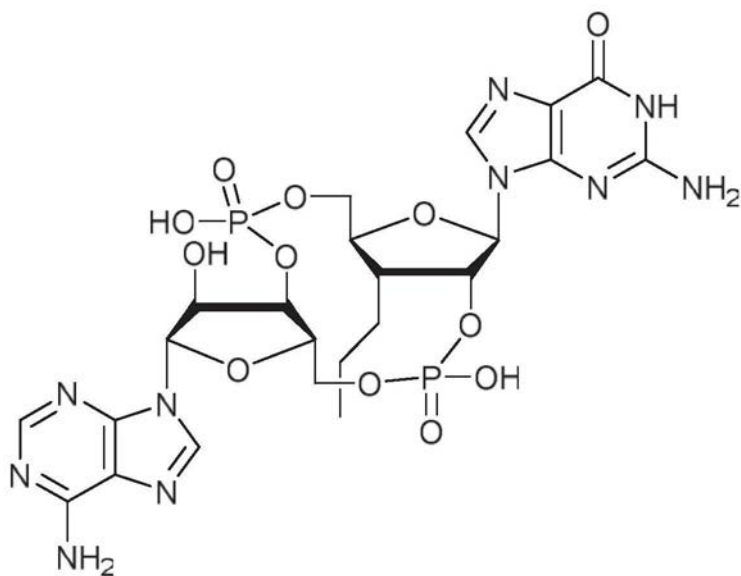


[0083] 在另一个实施方案中,化合物是:



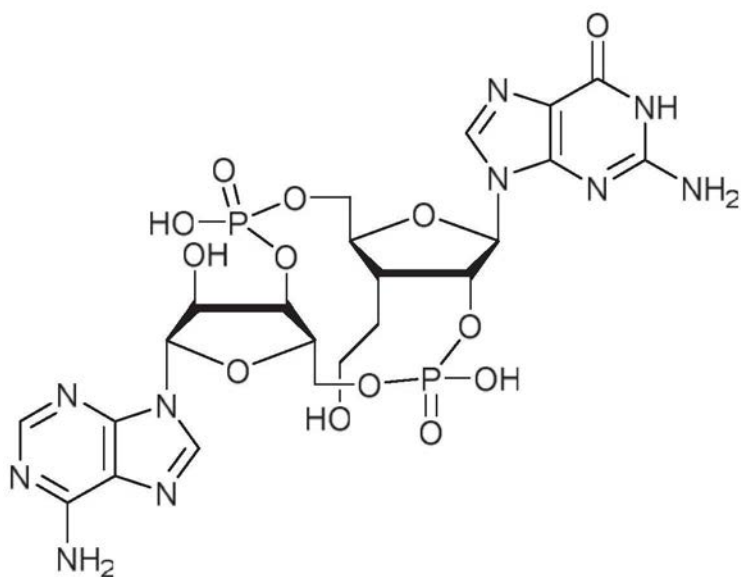
[0085] 在另一个实施方案中,化合物是:

[0086]



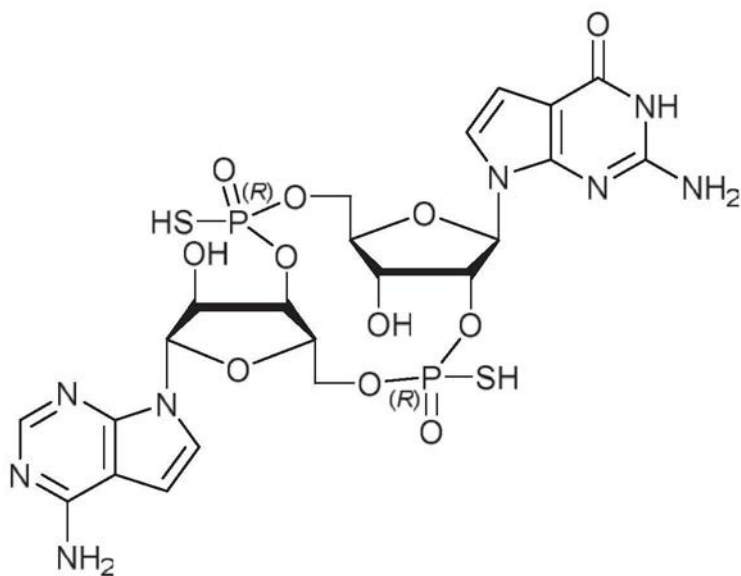
[0087] 在另一个实施方案中,化合物是:

[0088]



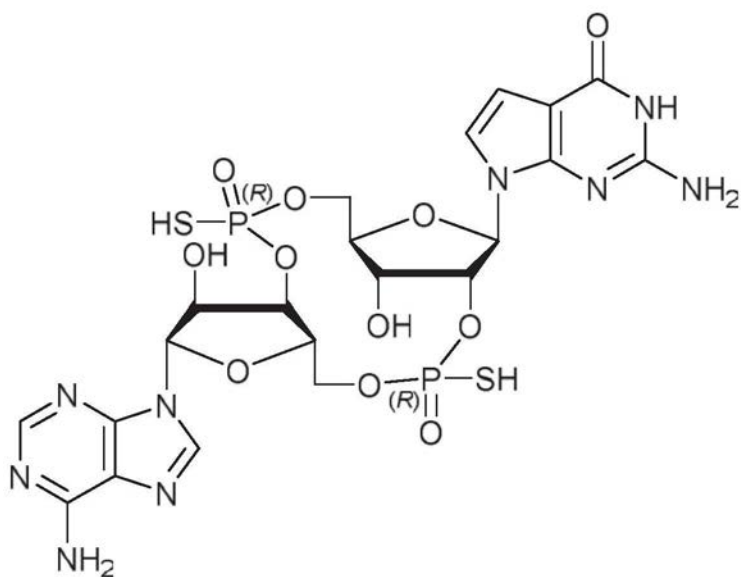
[0089] 在另一个实施方案中,化合物是:

[0090]



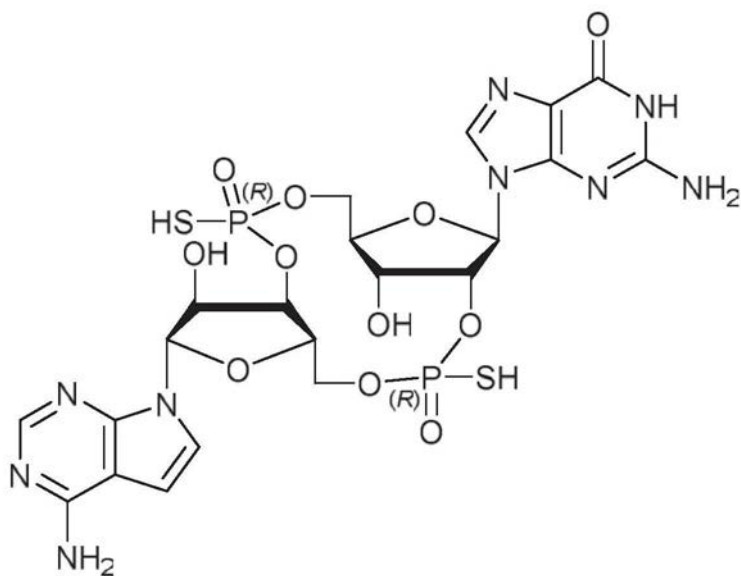
[0091] 在另一个实施方案中,化合物是:

[0092]



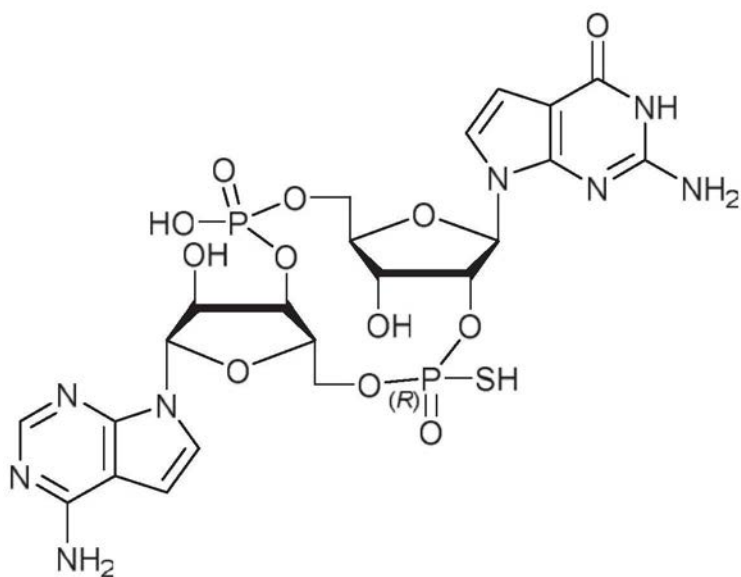
[0093] 在另一个实施方案中,化合物是:

[0094]



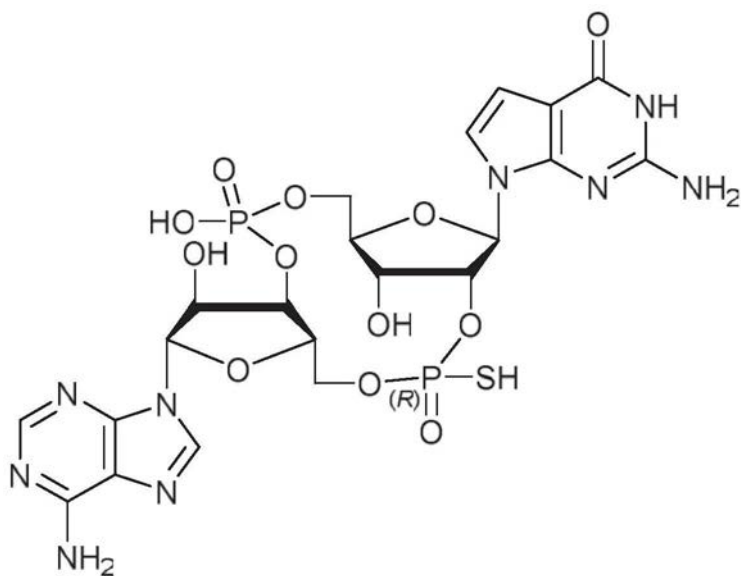
[0095] 在另一个实施方案中,化合物是:

[0096]



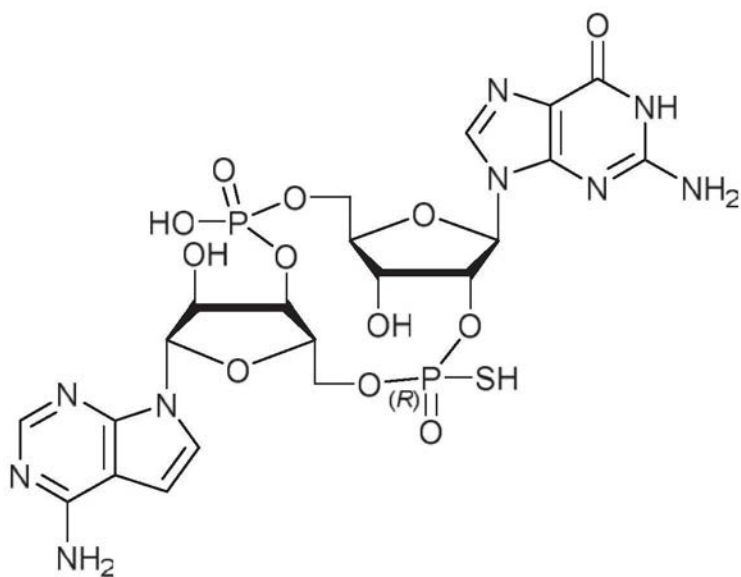
[0097] 在另一个实施方案中,化合物是:

[0098]



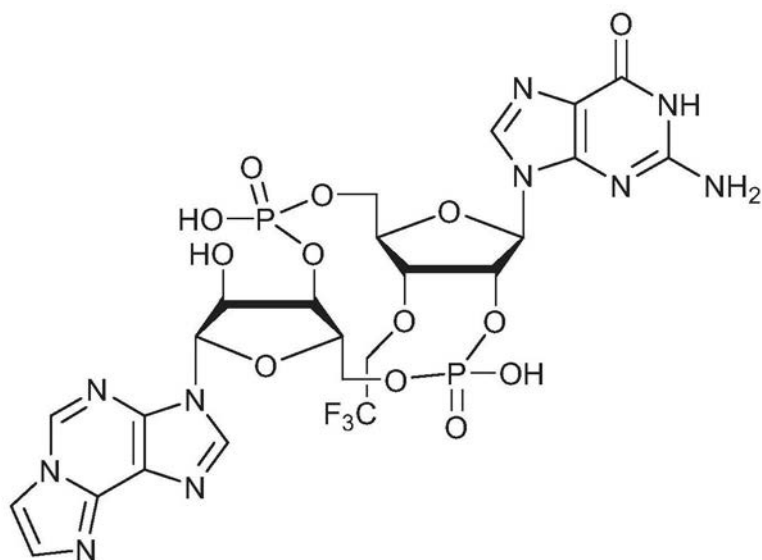
[0099] 在另一个实施方案中,化合物是:

[0100]



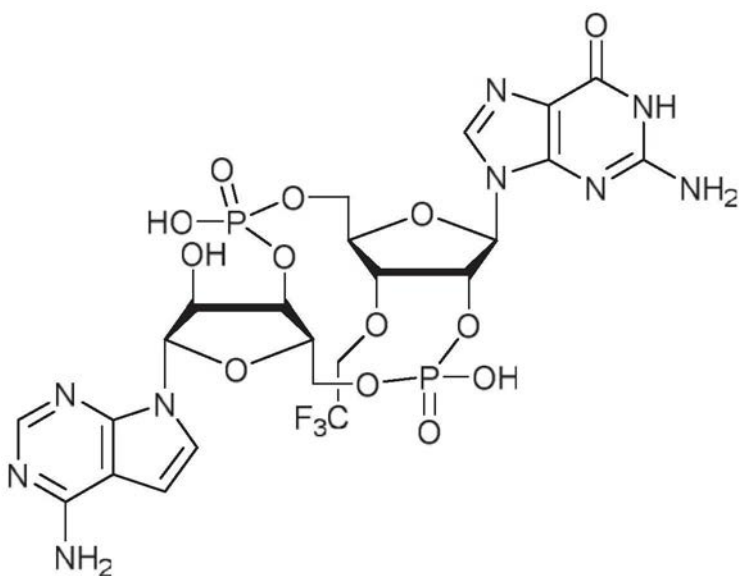
[0101] 在另一个实施方案中,化合物是:

[0102]



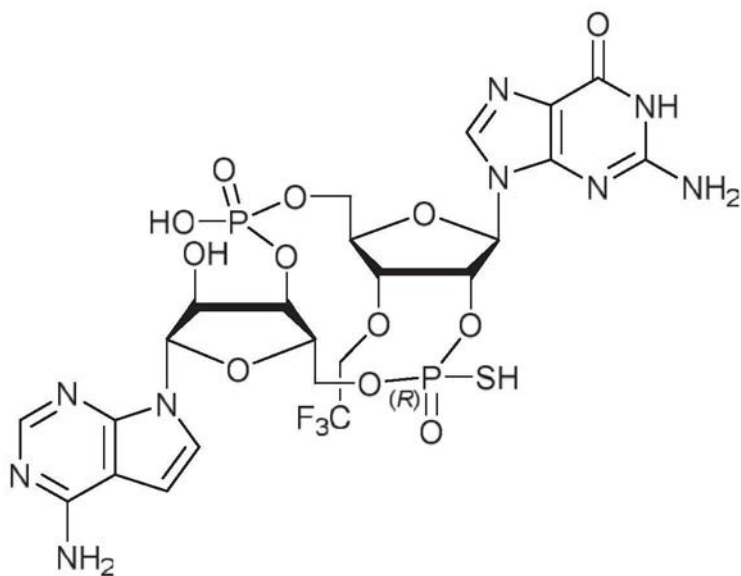
[0103] 在另一个实施方案中,化合物是:

[0104]



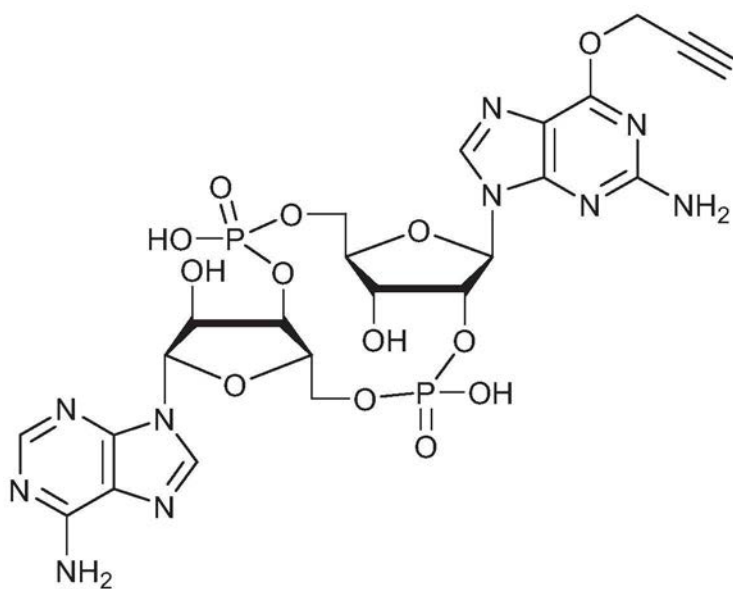
[0105] 在另一个实施方案中,化合物是:

[0106]

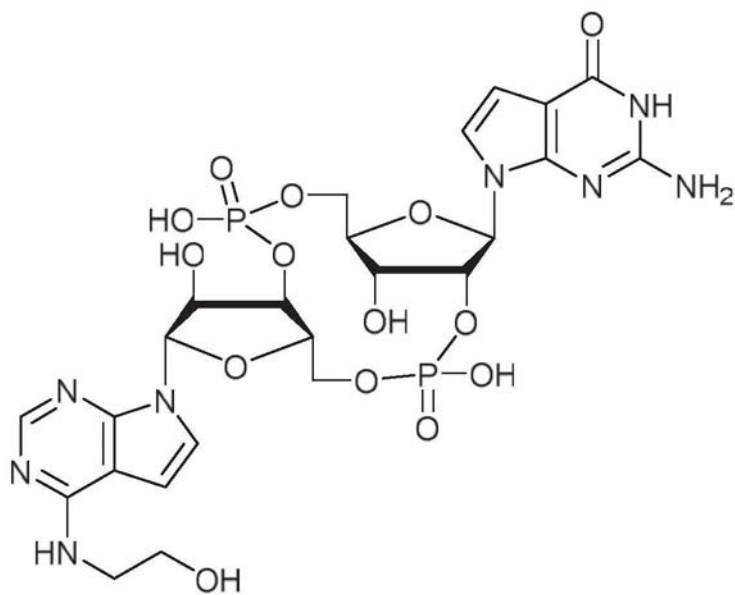


[0107] 在另一个实施方案中,化合物是:

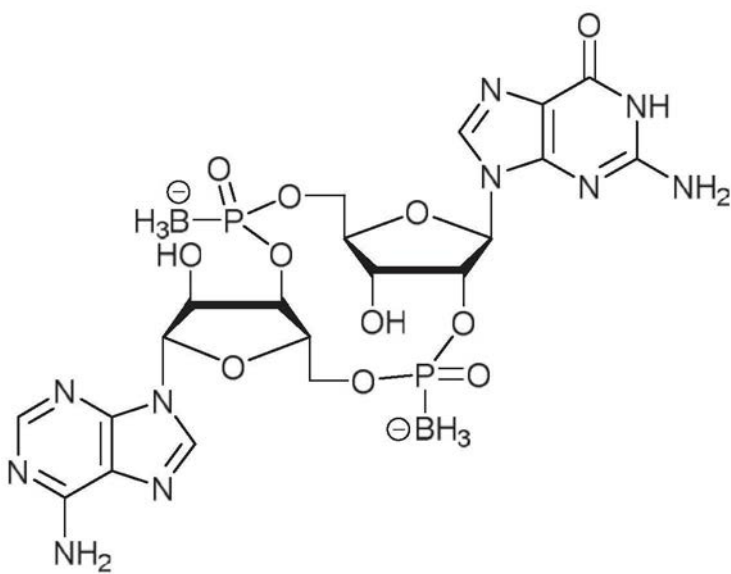
[0108]



[0109] 在另一个实施方案中,化合物是:

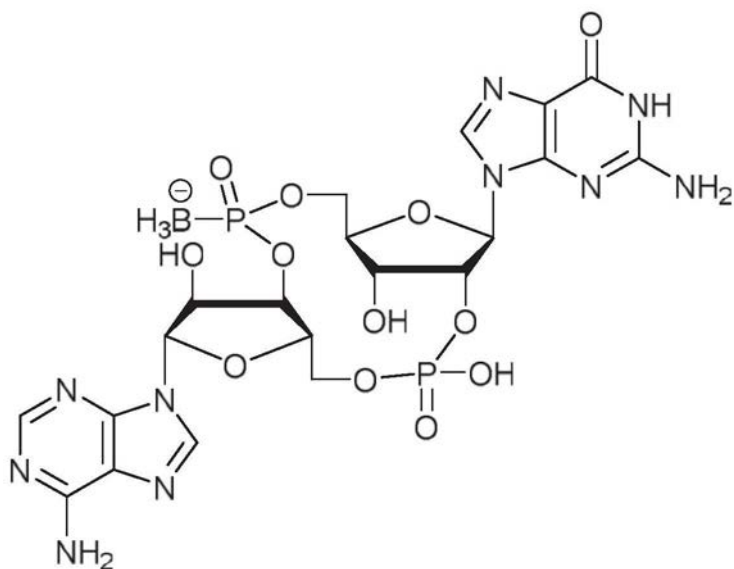


C



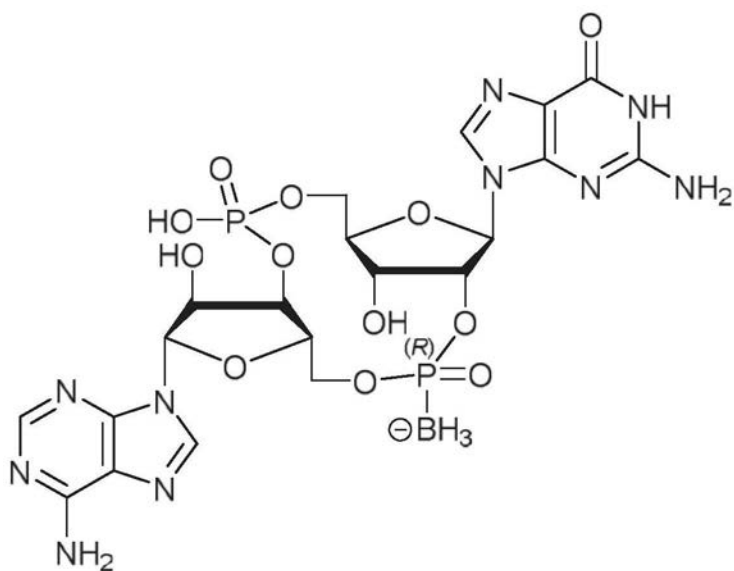
9

[0114]



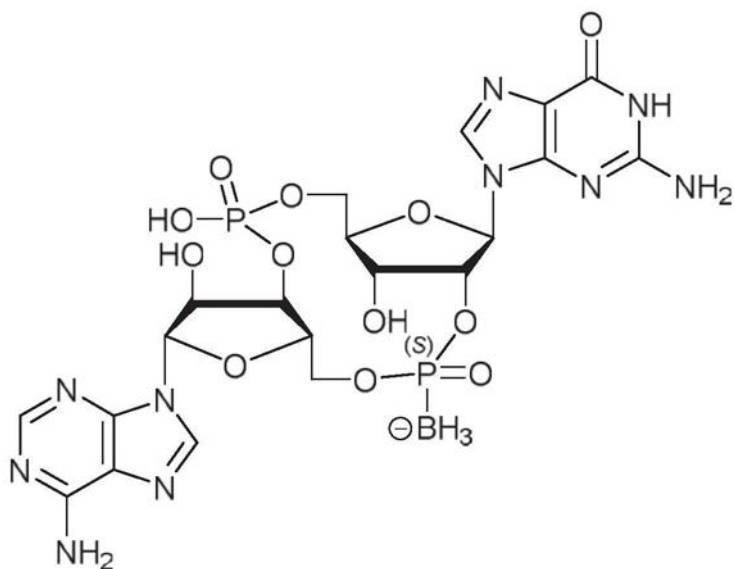
[0115] 在另一个实施方案中,化合物是:

[0116]



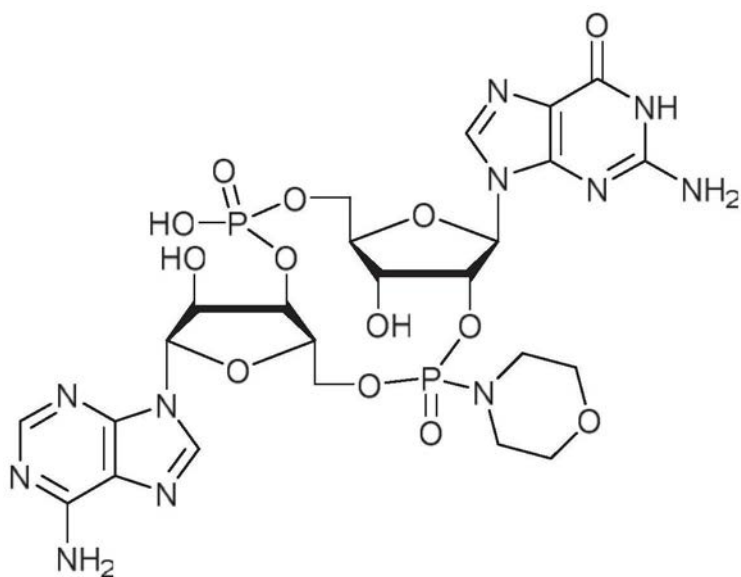
[0117] 在另一个实施方案中,化合物是:

[0118]



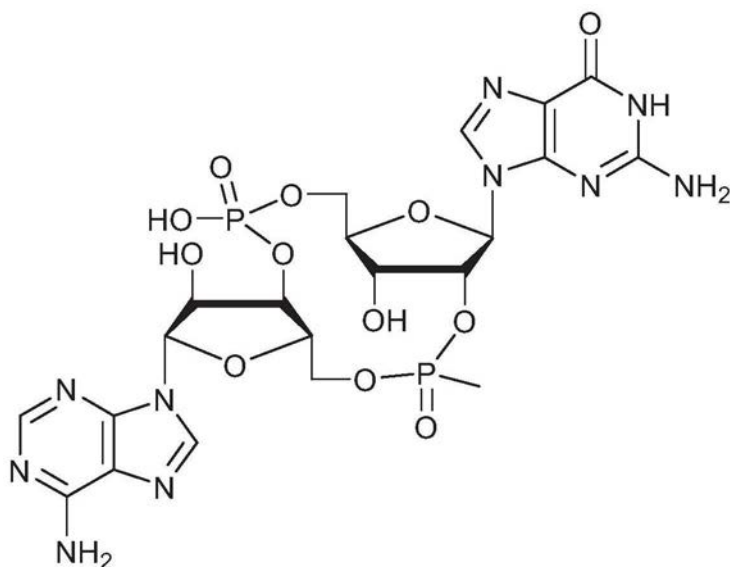
[0119] 在另一个实施方案中,化合物是:

[0120]



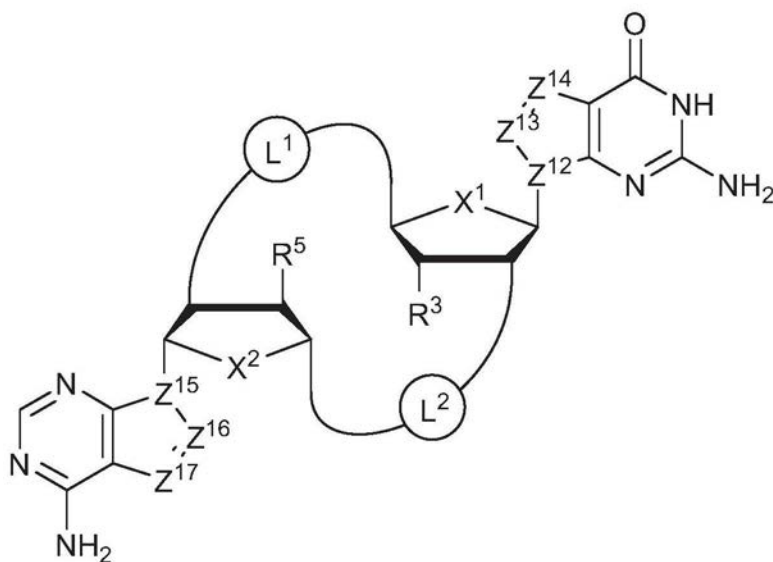
[0121] 在另一个实施方案中,化合物是:

[0122]



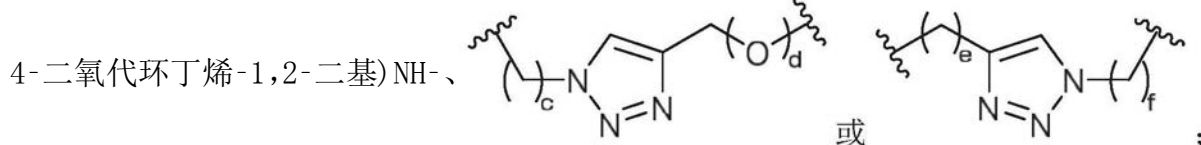
[0123] 在一个实施方案中,本发明提供了式If的化合物或其药学上可接受的盐:

[0124]



式 If

[0125] 其中:

[0126] X^1 和 X^2 独立地为O、S或Se;[0127] Z^{12} 、 Z^{13} 、 Z^{14} 、 Z^{15} 、 Z^{16} 和 Z^{17} 独立地为CH或N;[0128] 从 X^1 的 α 碳开始的 L^1 和从 X^2 的 α 碳开始的 L^2 独立地为 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{P}(\text{O})\text{R}^6-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{P}(\text{S})\text{R}^6-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{Y}^1)(\text{Y}^2)\text{O}-\text{P}(\text{O})\text{R}^6-\text{C}(\text{Y}^3)(\text{Y}^4)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}(3,$ 

[0129] c是0、1或2;

[0130] d、e和f独立地为0或1;

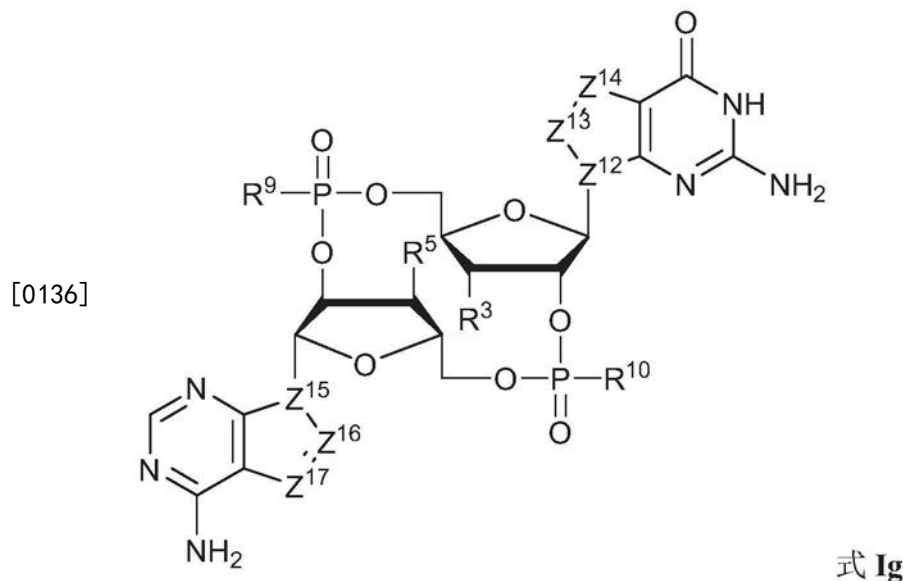
[0131] Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 独立地为H或F;

[0132] R^6 是羟基, 巯基, C_{1-6} 烷基, 选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷氧基, C_{3-5} 烯基-0-, C_{3-5} 炔基-0-, 低聚(乙二醇), 聚(乙二醇), 硼烷根基($-BH_3^-$)或 $-NR^7R^8$;

[0133] R^7 和 R^8 独立地为氢, C_{1-6} 烷基, 选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基, 环- (C_{1-6} 烷基) -, 选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基或二(C_{1-6} 烷基)氨基基团官能化的环- (C_{1-6} 烷基) -, 环- (C_{1-6} 氧杂烷基) -, 或选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基或二(C_{1-6} 烷基)氨基基团官能化的环- (C_{1-6} 氧杂烷基) -; 并且

[0134] R^3 和 R^5 独立地为氢, 卤素, 羟基, 氨基, C_{1-6} 烷基, 选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷氧基, C_{3-5} 烯基-0-, C_{3-5} 炔基-0-, 低聚(乙二醇), 聚(乙二醇), 叠氮基或 $-NR^7R^8$ 。

[0135] 在一个实施方案中, 本发明提供了式Ig的化合物或其药学上可接受的盐:



[0137] 其中:

[0138] Z^{12} 、 Z^{13} 、 Z^{14} 、 Z^{15} 、 Z^{16} 和 Z^{17} 独立地为CH或N;

[0139] R^3 和 R^5 独立地为氢, 卤素, 羟基, 氨基, C_{1-6} 烷基, 选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷氧基, C_{3-5} 烯基-0-, C_{3-5} 炔基-0-, 低聚(乙二醇), 聚(乙二醇), 叠氮基或-

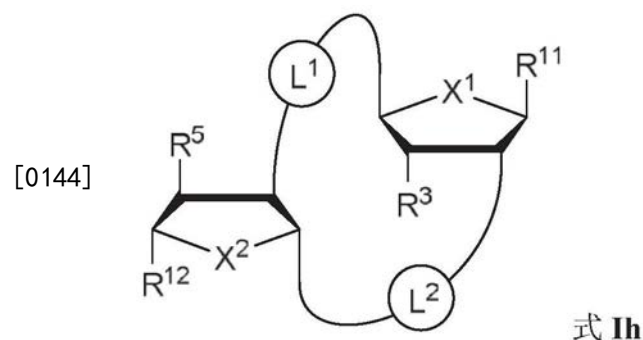
NR^7R^8 ;

[0140] R^7 和 R^8 独立地为氢, C_{1-6} 烷基,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基,环-(C_{1-6} 烷基)-,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基或二(C_{1-6} 烷基)氨基基团官能化的环-(C_{1-6} 烷基)-,环-(C_{1-6} 氧杂烷基)-,或选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基或二(C_{1-6} 烷基)氨基基团官能化的环-(C_{1-6} 氧杂烷基)-;并且

[0141] R^9 和 R^{10} 独立地为羟基,巯基, C_{1-6} 烷基,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷氧基, C_{3-5} 烯基-0-, C_{3-5} 炔基-0-,低聚(乙二醇),聚(乙二醇),硼烷根基($-\text{BH}_3$)或 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 。

[0142] 在另一个实施方案中,式Ig的一个或两个四氢呋喃环中的氧原子被硫或硒原子置换。

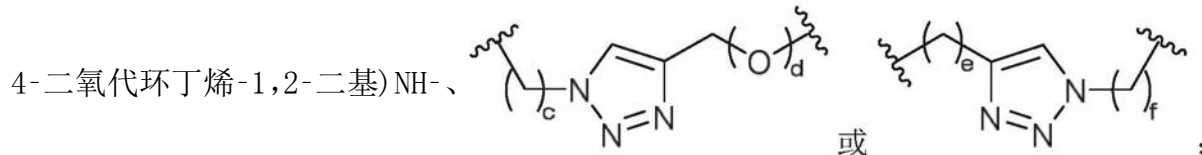
[0143] 在另一个实施方案中,本发明提供了式Ih的化合物或其药学上可接受的盐:



[0145] 其中:

[0146] X^1 和 X^2 独立地为O、S或Se;

[0147] 从 X^1 的 α 碳开始的 L^1 和从 X^2 的 α 碳开始的 L^2 独立地为 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{P}(\text{O})\text{R}^6-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{P}(\text{S})\text{R}^6-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{Y}^1)(\text{Y}^2)\text{O}-\text{P}(\text{O})\text{R}^6-\text{C}(\text{Y}^3)(\text{Y}^4)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}(3,$



[0148] c 是0、1或2;

[0149] d 、 e 和 f 独立地为0或1;

[0150] Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 独立地为H或F;

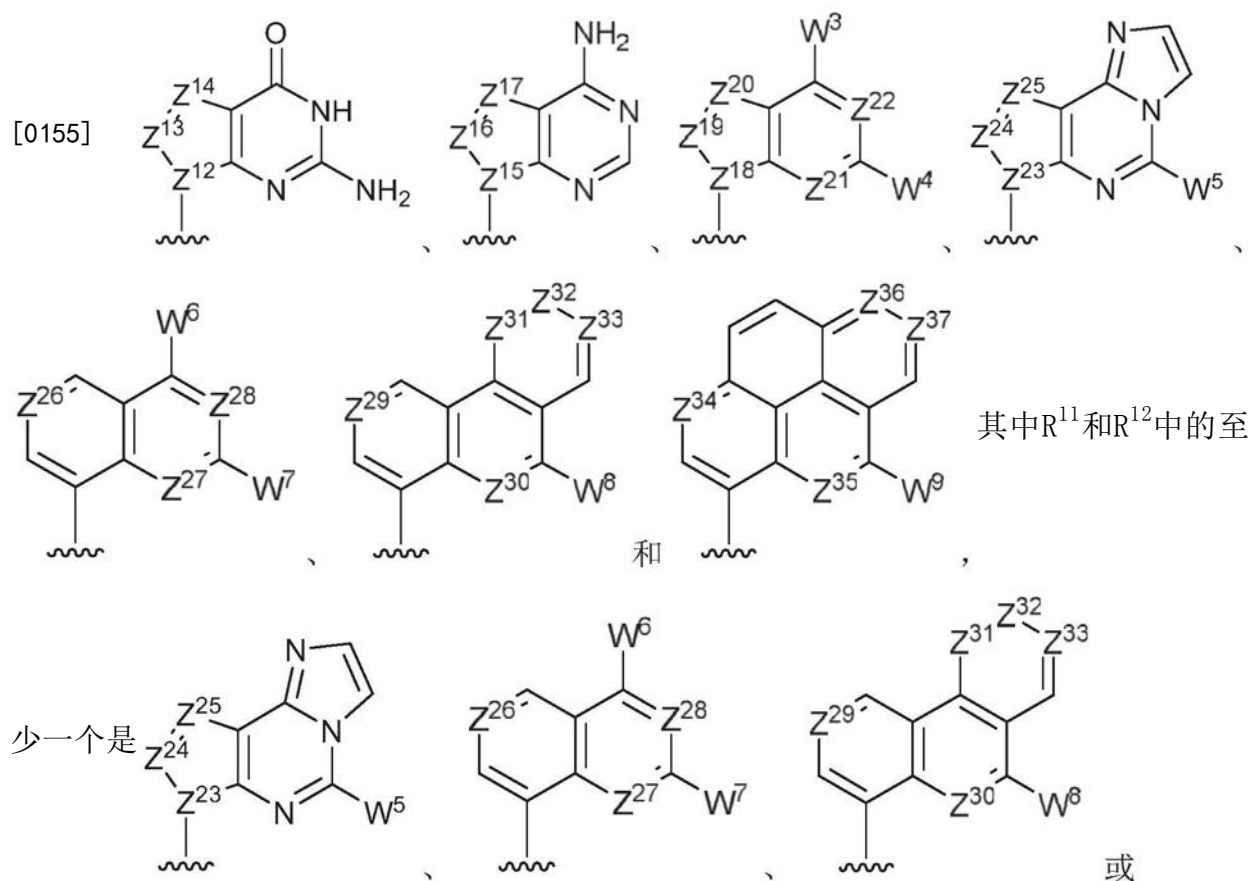
[0151] R^6 是羟基,巯基, C_{1-6} 烷基,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧

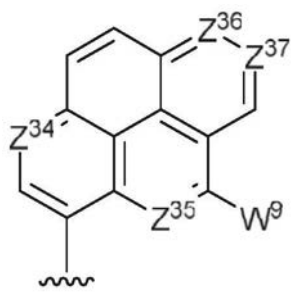
基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-5} 烯基-0-、 C_{3-5} 炔基-0-、低聚(乙二醇)、聚(乙二醇)、硼烷根基($-BH_3$)或 $-NR^7R^8$;

[0152] R^7 和 R^8 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基,环- (C_{1-6} 烷基)-,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基或二(C_{1-6} 烷基)氨基基团官能化的环- (C_{1-6} 烷基)-,环- (C_{1-6} 氧杂烷基)-,或选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基或二(C_{1-6} 烷基)氨基基团官能化的环- (C_{1-6} 氧杂烷基)-;

[0153] R^3 和 R^5 独立地为氢,卤素,羟基,氨基, C_{1-6} 烷基,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷氧基, C_{3-5} 烯基-0-、 C_{3-5} 炔基-0-、低聚(乙二醇)、聚(乙二醇)、叠氮基或 $-NR^7R^8$;

[0154] R^{11} 和 R^{12} 独立地选自:

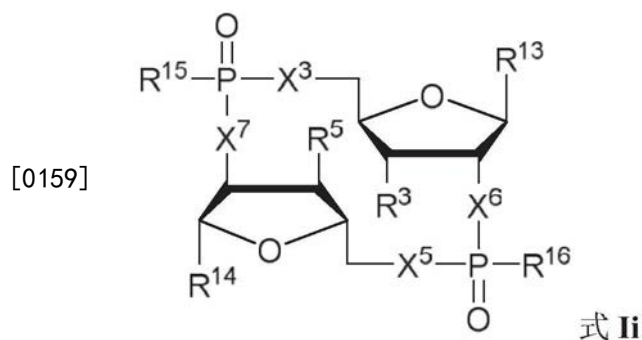




[0156] Z^{12} 、 Z^{13} 、 Z^{14} 、 Z^{15} 、 Z^{16} 、 Z^{17} 、 Z^{18} 、 Z^{19} 、 Z^{20} 、 Z^{21} 、 Z^{22} 、 Z^{23} 、 Z^{24} 、 Z^{25} 、 Z^{26} 、 Z^{27} 、 Z^{28} 、 Z^{29} 、 Z^{30} 、 Z^{31} 、 Z^{32} 、 Z^{33} 、 Z^{34} 、 Z^{35} 、 Z^{36} 和 Z^{37} 各自独立地为CH或N；并且

[0157] W^3 、 W^4 、 W^5 、 W^6 、 W^7 、 W^8 和 W^9 独立地为氢，卤素，羟基， C_{1-6} 烷基，选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷氧基， C_{3-5} 烯基-0-， C_{3-5} 炔基-0-，低聚(乙二醇)，聚(乙二醇)，叠氮基或- NR^7R^8 。

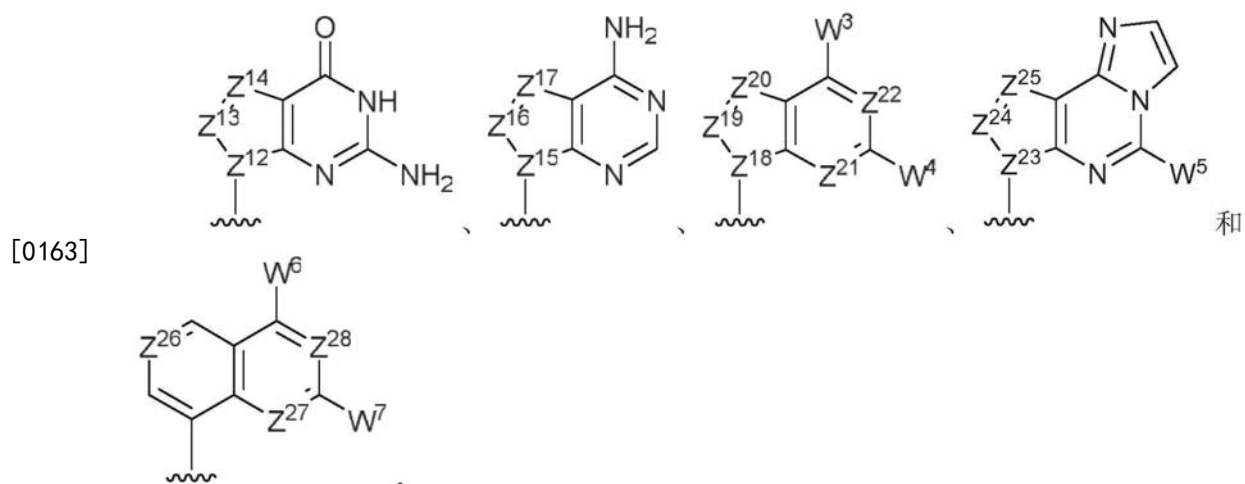
[0158] 在另一个实施方案中，本发明提供了式II的化合物或其药学上可接受的盐：



[0160] 其中：

[0161] X^3 、 X^5 、 X^6 和 X^7 独立地为O、NH、 CH_2 、CHF或 CF_2 ；

[0162] R^{13} 和 R^{14} 独立地选自：



[0164] Z^{12} 、 Z^{13} 、 Z^{14} 、 Z^{15} 、 Z^{16} 、 Z^{17} 、 Z^{18} 、 Z^{19} 、 Z^{20} 、 Z^{21} 、 Z^{22} 、 Z^{23} 、 Z^{24} 、 Z^{25} 、 Z^{26} 、 Z^{27} 和 Z^{28} 各自独立地为CH或N；并且

[0165] W^3 、 W^4 、 W^5 、 W^6 和 W^7 独立地为氢,卤素,羟基, C_{1-6} 烷基,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷氧基, C_{3-5} 烯基-0-, C_{3-5} 炔基-0-,低聚(乙二醇),聚(乙二醇),叠氮基或- NR^7R^8 ;

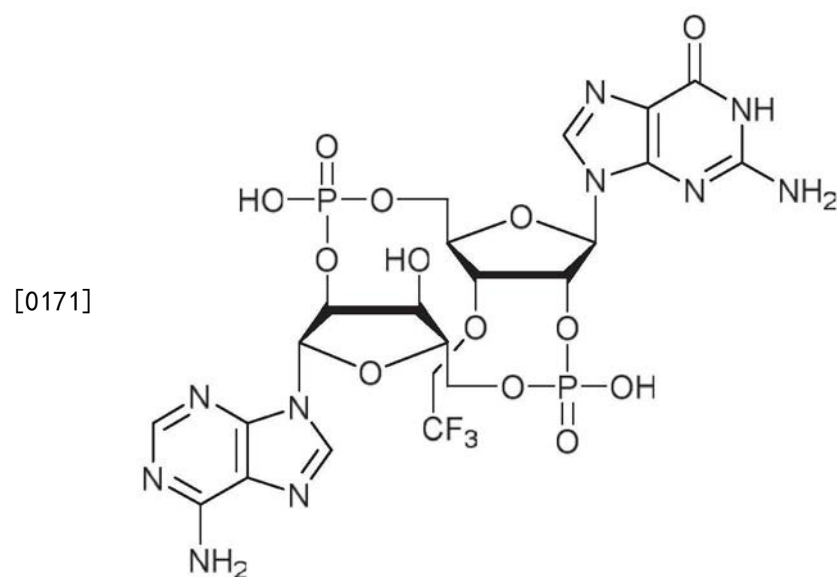
[0166] R^7 和 R^8 独立地为氢, C_{1-6} 烷基,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基,环- (C_{1-6} 烷基) -,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基或二(C_{1-6} 烷基)氨基基团官能化的环- (C_{1-6} 烷基) -,环- (C_{1-6} 氧杂烷基) -,或选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基或二(C_{1-6} 烷基)氨基基团官能化的环- (C_{1-6} 氧杂烷基) -;

[0167] R^3 和 R^5 独立地为氢,卤素,羟基,氨基, C_{1-6} 烷基,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基,选择性地被一个或多个卤素、巯基、羟基、羰基、羧基、羰基氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或叠氮基基团官能化的 C_{1-6} 烷氧基, C_{3-5} 烯基-0-, C_{3-5} 炔基-0-,低聚(乙二醇),聚(乙二醇),叠氮基或- NR^7R^8 ;并且

[0168] R^{15} 和 R^{16} 独立地为羟基、巯基、甲氧基、乙氧基、氨基、N-甲基氨基、N,N-二甲基氨基、N-乙基氨基、N,N-二乙基氨基、N-吗啉基或硼烷根基($-BH_3$)。

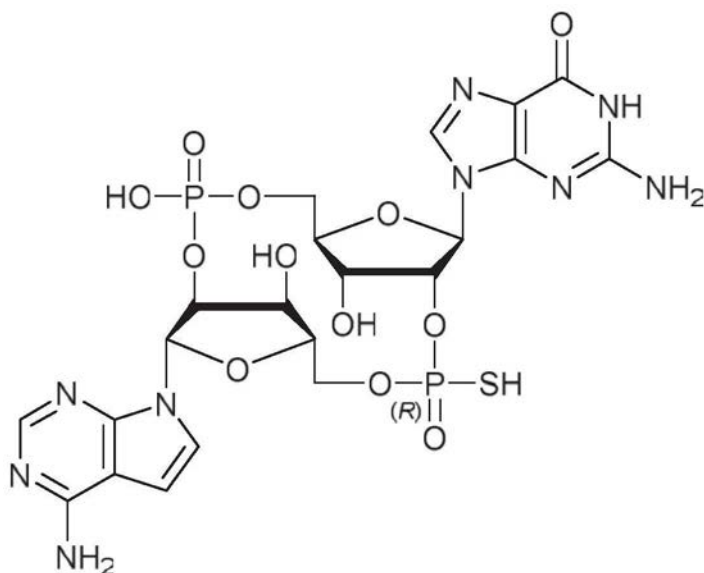
[0169] 在另一个实施方案中,式Ii的一个或两个四氢呋喃环中的氧原子被硫或硒原子置换。

[0170] 在另一个实施方案中,化合物是:



[0172] 在另一个实施方案中,化合物是:

[0173]



[0174] 另一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0175] 另一方面,本发明提供一种治疗其中通过调节STING获益的疾病或病况的方法,包括:向有需要的患者施用式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0176] 另一方面,本发明提供一种式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗其中通过调节STING获益的疾病或病况。

[0177] 另一方面,本发明提供式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗。

[0178] 另一方面,本发明提供式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗癌症。

[0179] 另一方面,本发明提供式I的化合物或其药学上可接受的盐,或其药学组合物,例如纳米颗粒或递送载体,其增强用于治疗癌症的式I的化合物的细胞摄取、稳定性和功效。

[0180] 另一方面,本发明提供一种治疗癌症的方法,包括:向有需要的患者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0181] 另一方面,本发明提供式I的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0182] 另一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含:式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种其他治疗剂。

[0183] 另一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含:式I的化合物或其药学上可接受的盐、至少一种其他治疗剂和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0184] 另一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含:式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种其他治疗剂,其用于治疗。

[0185] 另一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含:式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种其他治疗剂,其用于治疗其中通过调节STING获益的疾病或病况。

[0186] 另一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含:式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种其他治疗剂,其用于治疗癌症。

[0187] 另一方面,本发明提供一种治疗其中通过调节STING获益的疾病或病症的方法,包括:向有需要的患者施用治疗有效量的组合,该组合包含式I的化合物或药学上可接受的盐

和至少一种其他治疗剂。

[0188] 另一方面,本发明提供一种治疗癌症的方法,包括:向有需要的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含:式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种其他治疗剂。

[0189] 另一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含:式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种其他治疗剂,其用于治疗癌症。该治疗剂包括但不限于免疫检查点抑制剂,如抗PD1、PD-L1、CTLA4和阻断有效抗肿瘤免疫应答的其他分子的人源化抗体。

[0190] 另一方面,本发明提供一种治疗癌症的方法,包括:向有需要的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含:式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种其他治疗剂。该治疗剂包括但不限于免疫检查点抑制剂,如抗PD1、PD-L1、CTLA4和阻断有效抗肿瘤免疫应答的其他分子的人源化抗体。

[0191] 另一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含:式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种其他治疗剂,其用于治疗癌症。该治疗剂包括放射,如高剂量放射,其直接杀死肿瘤细胞,增强肿瘤抗原的呈递并激活STING途径。

[0192] 另一方面,本发明提供一种治疗癌症的方法,包括:向有需要的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含:式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种其他治疗剂。该治疗剂包括放射,例如高剂量放射,其直接杀死肿瘤细胞,增强肿瘤抗原的呈递并激活STING途径。

[0193] 另一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含:式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种其他治疗剂,其用于治疗癌症。该治疗剂包括另一种化疗剂,其选择性地杀死肿瘤细胞并增强肿瘤抗原的呈递。

[0194] 另一方面,本发明提供一种治疗癌症的方法,包括:向有需要的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含:式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种其他治疗剂。该治疗剂包括另一种化疗剂,其选择性地杀死肿瘤细胞并增强肿瘤抗原的呈递。

[0195] 另一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含:式I的化合物或其药学上可接受的盐、包括纳米颗粒的药物制剂,和至少一种其他治疗剂,其用于治疗癌症。该治疗剂包括放射和/或另一种化疗剂。

[0196] 另一方面,本发明提供一种治疗癌症的方法,包括:向有需要的患者施用治疗有效量的药物组合物,该药物组合物包含:式I的化合物或其药学上可接受的盐、包括纳米颗粒的药物制剂,和至少一种其他治疗剂,其用于治疗癌症。该治疗剂包括放射和/或另一种化疗剂。

[0197] 另一方面,本发明提供一种治疗癌症的方法,包括:向有需要的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含:式I的化合物或其药学上可接受的盐、包括纳米颗粒的药物制剂,和至少一种其他治疗剂,其用于治疗癌症。式I的化合物可以直接注射到肿瘤或全身性注射,包括注射到肌肉(肌内)、皮肤(皮下和皮内)、腹膜(腹膜内)、淋巴结(淋巴管内)或静脉(静脉内)中。

[0198] 另一方面,本发明提供式I的化合物或其药学上可接受的盐,用作疫苗佐剂。

[0199] 另一方面,本发明提供式I的化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物,如

增强式I的化合物的细胞摄取、稳定性和功效的纳米颗粒或递送载体,其用作疫苗佐剂。

[0200] 在一个实施方案中,药物组合物是疫苗。

[0201] 在另一个实施方案中,本发明提供一种诱导或促进免疫应答的方法,包括:向有需要的患者施用治疗有效量的药物组合物,该药物组合物包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,其作为佐剂和肿瘤抗原。

[0202] 在另一个实施方案中,本发明提供一种诱导或促进免疫应答的方法,包括:向有需要的患者施用治疗有效量的包含式I的化合物的药物组合物,或其药物组合物作为佐剂、肿瘤抗原,或其药物组合物,如增强佐剂和肿瘤抗原的细胞摄取的纳米颗粒或递送载体。

[0203] 另一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含:式I的化合物或其药学上可接受的盐,作为佐剂和靶病原体的免疫原。

[0204] 另一方面,本发明提供式I的化合物或其药学上可接受的盐,用作疫苗佐剂。

[0205] 在另一个实施方案中,本发明提供一种诱导或促进免疫应答的方法,包括:向有需要的患者施用治疗有效量的药物组合物,该药物组合物包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,其作为佐剂和靶病原体的免疫原。

[0206] 另一方面,本发明提供一种疫苗佐剂,其包含:式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0207] 另一方面,本发明提供一种免疫原性组合物,其包含:抗原或抗原组合物和式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0208] 另一方面,本发明提供一种免疫原性组合物,其包含:抗原或抗原组合物和式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗或预防疾病,包括癌症和感染性疾病。

[0209] 另一方面,本发明提供式I的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防疾病(包括癌症和感染性疾病)的包含抗原或抗原组合物的免疫原性组合物中的用途。

[0210] 另一方面,本发明提供一种治疗或预防疾病的方法,包括:向患有或易患该疾病的患者施用免疫原性组合物,该免疫原性组合物包含抗原或抗原组合物和式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0211] 另一方面,本发明提供一种疫苗组合物,其包含:抗原或抗原组合物和式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗或预防疾病,包括癌症和感染性疾病。

[0212] 另一方面,本发明提供式I的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防疾病(包括癌症和感染性疾病)的疫苗组合物中的用途,所述疫苗组合物包含抗原或抗原组合物。

[0213] 另一方面,本发明提供一种治疗或预防疾病的方法,包括向患有或易患该疾病的患者施用疫苗组合物,该疫苗组合物包含抗原或抗原组合物和式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0214] 另一方面,本发明提供式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗免疫病症,包括自身免疫疾病和自身炎症疾病。

[0215] 另一方面,本发明提供式I的化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物,如增强式I的化合物的细胞摄取、稳定性和功效的纳米颗粒或递送载体,其用于治疗免疫病症,包括自身免疫疾病和自身炎症疾病。

[0216] 另一方面,本发明提供一种治疗免疫病症的方法,包括:向有需要的患者施用治疗

有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0217] 另一方面,本发明提供式I的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗免疫病症(包括自身免疫疾病和自身炎症疾病)的药物中的用途。

[0218] 应当理解,以上方面/实施方案的所有组合以及本文其他地方公开的其他方面/实施方案是可以预期的并且是本发明的进一步实施方案。

[0219] 发明详述

[0220] 本发明提供了新的cGAMP类似物、其药物组合物及其在治疗中的用途。2'3'-cGAMP是由哺乳动物细胞产生的内源性第二信使。它是STING的高亲和力配体,诱导其中的构象变化,并且是I型干扰素的有效诱导物。cGAS和cGAS-cGAMP途径对于触发对自身和外源DNA的炎症反应是非常重要的。因此,cGAS对于抵抗含有DNA并在其生命周期中需要DNA的微生物病原体的免疫防御是重要的。这些病原体包括DNA病毒、逆转录病毒(包括HIV)、细菌(包括结核分枝杆菌(*mycobacterium tuberculosis*))、真菌和寄生虫。cGAS还可以检测肿瘤DNA,并且对于身体抵抗恶性细胞的内在免疫力是重要的。cGAS-cGAMP-STING途径的激活对于癌症免疫疗法是重要的。

[0221] 作为I型干扰素的有效诱导剂,cGAMP(以及因此本发明的cGAMP类似物)提供了合理的免疫佐剂。因此,式I的化合物或其药学上可接受的盐可以用作疫苗佐剂,特别是与粘膜疫苗一起使用,并且可以与免疫原一起配制和递送,如已经作为疫苗佐剂的环-二-GMP和c-二-AMP那样(参见,例如,Pedersen,et al.PLoS ONE,Nov 2011,6,11,e26973;Ebensen et al.,Vaccine 29,2011,5210-5220;Chen et al.,Vaccine 28,2010,3080-3085)。实际上,这种佐剂常常是更有效的,因为cGAMP(和本发明的cGAMP类似物)在诱导干扰素中比c-二-GMP更有效。

[0222] 在一个方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗癌症。在一个实施方案中,药物组合物是式I的化合物。在另一个实施方案中,药物组合物是药物制剂形式的式I的化合物,该药物制剂包括纳米颗粒或另一种递送载体。在另一个实施方案中,药物组合物是式I的化合物与至少一种其他治疗剂的组合,该其他治疗剂包括但不限于免疫检查点抑制剂,如抗PD-1、PD-L1或CTLA-4的抗体。与式I的化合物组合使用的治疗剂还包括对肿瘤的辐射或靶向肿瘤细胞的化疗剂。

[0223] 另一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,其作为佐剂和靶病原体的免疫原。在一个实施方案中,药物组合物是疫苗。在另一个实施方案中,本发明提供诱导或促进免疫应答的方法,包括:向有需要的患者施用有效量的药物组合物,该药物组合物包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,其作为佐剂和靶病原体的免疫原。

[0224] 如本文所用:

[0225] 术语“卤代”和“卤素”,单独地或与其他基团组合,是指氟-、氯-、溴-和碘-。

[0226] 术语“C₁₋₆烷基”,单独地或与其他基团组合,是指含有1至6个碳原子的一价直链或支链烷基。示例性的C₁₋₆烷基包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基和叔丁基。更优选的是C₁₋₄烷基。

[0227] 术语“C₁₋₆烷氧基”,单独地或与其他基团组合,是指R'-O-,其中R'是C₁₋₆烷基。

[0228] 术语“卤代C₁₋₆烷基”,单独地或与其他基团组合,是指被一个或多个卤代取代基取

代的C₁₋₆烷基,例如CF₃和CH₂CF₃。

[0229] 除非另有说明,术语“本发明的化合物”或“式I的化合物”包括式I的化合物及其盐的所有溶剂化物、复合物、多晶型物、放射性标记的衍生物、互变异构体、立体异构体和光学异构体。

[0230] 术语“有效量”是指药物或药剂的量,其将引起例如研究人员或临床医生正在寻求的组织、系统、动物或人的生物或医学反应。

[0231] 术语“治疗有效量”是指与未接受此量的相应受试者相比引起疾病、病症或副作用的改善的治疗、愈合、预防或改善,或者疾病或病症的进展速度降低的任何量。该术语在其范围内还包括有效增强正常生理功能的量。

[0232] 术语“预防 (prophylaxis)”包括预防 (prevention),并且是指预防而不是治愈或治疗疾病的措施或程序。预防是指降低获得或发展某种疾病导致该疾病的至少一种临床症状的风险,而不是发现可能暴露于致病物质的受试者或在疾病发作之前易患该疾病的受试者。

[0233] 术语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内,适合用于与人类和动物的组织接触而无过多的毒性、刺激性或其他问题或并发症,与合理的利益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和剂型。

[0234] 术语“药学上可接受的赋形剂”包括与本发明化合物一起施用的药物制剂的所有稀释剂、载体、粘合剂、助流剂和其他组分。

[0235] 本发明的化合物可以以固体或液体形式存在。在固体形式中,本发明的化合物可以以完全无定形到完全结晶的连续固体状态存在。

[0236] 术语“无定形”是指一种状态,在该状态下材料在分子水平上缺乏长程有序,并且取决于温度,可以表现出固体或液体的物理性质。通常,这种材料不能提供独特的X射线衍射图谱,并且虽然表现出固体的性质,但更正式地描述为液体。在加热时,发生从固体到液体性质的变化,其特征不在于状态的变化,通常是二级(second order) (“玻璃化转变”)。

[0237] 术语“结晶”是指固相,其中材料在分子水平上具有规则有序的内部结构,并且给出具有规定峰的独特X射线衍射图谱。当充分加热时,这种材料也将表现出液体的性质,但是从固体到液体的变化的特征在于相变,通常为一级 (“熔点”)。

[0238] 本发明的化合物可以具有以多于一种的形式结晶的能力,一种被称为多晶型现象的特征,并且应理解这种多晶型 (“多晶型物”) 在本发明的范围内。多晶型通常可以作为对温度或压力或这两者的变化的响应而发生,并且还可以由结晶过程的变化引起。多晶型物可以通过本领域已知的各种物理特征来区分,如x射线衍射图谱、溶解度和熔点。

[0239] 式I的化合物可以以溶剂化和非溶剂化形式存在。如本文所用,术语“溶剂化物”是指由溶质 (在本发明中,式I的化合物或盐) 和溶剂形成的可变化学计量的复合物。用于本发明目的的这些溶剂可能不会干扰溶质的生物活性。本领域技术人员将理解,对于结晶化合物可以形成药学上可接受的溶剂化物,其中溶剂分子在结晶过程中并入到结晶晶格中。并入的溶剂分子可以是水分子或非水分子,如乙醇、异丙醇、DMSO、乙酸,乙醇胺和乙酸乙酯分子。并入有水分子的结晶晶格通常被称为“水合物”。水合物包括化学计量的水合物以及含有可变量的水的组合物。本发明包括所有这些溶剂化物。

[0240] 还注意到一些化合物可以形成互变异构体。“互变异构体”是指具体化合物结构的

可互换形式的化合物,以及氢原子和电子的位移改变的化合物。因此,两种结构可以通过 π 电子和原子(常为H)的运动而处于平衡。例如,烯醇和酮是互变异构体,因为它们通过用酸或碱处理而快速地相互转化。应理解,本发明化合物的所有互变异构体和互变异构体的混合物都包括在本发明化合物的范围内。

[0241] 式I的化合物可以为盐形式。通常,本发明的盐是药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的盐”中涵盖的盐是指本发明化合物的无毒盐。关于合适的盐的综述,参见例如 Berge et al, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19。合适的药学上可接受的盐可包括酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐可通过式I的化合物与合适的无机酸或有机酸(如氢溴酸、盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、萘磺酸如2-萘磺酸)任选地在合适的溶剂如有机溶剂中反应以给出盐而形成,所述盐常常例如通过结晶和过滤进行分离。式I的化合物的药学上可接受的酸加成盐可以是例如氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐或萘磺酸盐(例如2-萘磺酸盐)。其他非药学上可接受的盐(例如,三氟乙酸盐)可以用于例如本发明化合物的分离,并且包括在本发明的范围内。

[0242] 本发明在其范围内包括式I的化合物的所有可能的化学计量和非化学计量形式。

[0243] 虽然为用于治疗,本发明的化合物可以作为原料化学品施用,但是本发明化合物作为活性成分存在于药物组合物中也是可以的。这种组合物可以以药学领域熟知的方式制备,并包含至少一种活性化合物。因此,本发明还提供包含本发明化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。赋形剂在与组合物的其他成分相容并且对其接受者无害的意义上必须是可接受的。根据本发明的另一个方面,还提供了制备药物组合物的方法,所述药物组合物包括该物质或其药学上可接受的盐与一种或多种药学上可接受的赋形剂。该药物组合物可用于治疗和/或预防本文描述的任何病况。

[0244] 通常,本发明化合物以药学上有效量施用。实际施用的化合物的量通常由医生根据相关情况确定,包括待治疗的病况、所选择的施用途径、施用的实际化合物、个体患者的年龄、体重和反应、患者症状的严重程度等。药物组合物可以以每单位剂量含有预定量活性成分的单位剂型存在。术语“单位剂型”是指适合作为人类受试者和其他哺乳动物的单位剂量的物理上离散的单位,每个单位含有经计算可产生所需的治疗效果的预定量的活性物质以及合适的药物赋形剂、载体(vehicle)或载体(carrier)。典型的单位剂型包括液体组合物的预填充的、预测量的安瓿或注射器,或者在固体组合物的情况下包括丸剂、片剂、胶囊等。

[0245] 优选的单位剂量组合物是含有活性成分的日剂量或亚剂量或其适当部分的那些。因此,此类单位剂量可以每天施用一次或多于一次。此类药物组合物可以通过制药领域熟知的任何方法制备。

[0246] 药物组合物可以适于通过任何适当途径施用,例如通过经口(包括口腔或舌下)、直肠、吸入、鼻内、局部(包括口腔、舌下或透皮)、阴道或肠胃外(包括皮下、肌肉内、静脉内或皮内)途径。此类组合物可以通过制药领域中已知的任何方法制备,例如通过使活性成分与(一种或多种)载体或(一种或多种)赋形剂结合。

[0247] 适于经口施用的药物组合物可以作为以下形式存在:离散单元,如胶囊或片剂;粉末或颗粒;在水性或非水性液体中的溶液或悬浮液;可食用的泡沫或起泡物(whip);或水包

油液体乳剂或油包水液体乳剂。

[0248] 例如,对于片剂或胶囊形式的经口施用,活性药物组分可与经口、无毒的药学上可接受的惰性赋形剂如乙醇、甘油、水等组合。通过将化合物减小至合适的精细尺寸并与类似制备的药物赋形剂如可食用的碳水化合物(例如淀粉或甘露醇)混合来制备粉剂。还可以存在调味剂、防腐剂、分散剂和着色剂。

[0249] 通过如上所述制备粉末混合物并填充形成的明胶鞘来制备胶囊。在填充操作之前,可以向粉末混合物中加入赋形剂,包括助流剂和润滑剂,如胶体二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体聚乙二醇。还可加入崩解剂或增溶剂如琼脂、碳酸钙或碳酸钠,以改善胶囊摄入时药物的利用度。

[0250] 而且,在需要或必要时,也可将赋形剂(包括合适的粘合剂、助流剂、润滑剂、甜味剂、风味剂、崩解剂和着色剂)并入到混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树胶如阿拉伯树胶、黄蓍胶或海藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。这些剂型中使用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。片剂例如通过制备粉末混合物,制粒或冲压(slugging),添加润滑剂和崩解剂并压制成片剂来配制。粉末混合物通过将适当粉碎的化合物与如上所述的稀释剂或碱、并任选地与粘合剂(如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶或聚乙烯吡咯烷酮)、溶剂阻滞剂(如石蜡)、再吸收促进剂(如季盐)和/或吸收剂(如膨润土、高岭土或磷酸二钙)混合来制备。粉末混合物可通过用粘合剂如糖浆、淀粉糊、阿卡迪亚粘液(acacia mucilage)或纤维素或聚合物材料的溶液润湿并施加力过筛来制粒。作为制粒的替代方案,粉末混合物可以运行通过压片机,结果是不完全形成的块状物破碎成颗粒。可以通过添加硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油来润滑颗粒以防止粘附到片剂成形模具上。然后将润滑的混合物压制成片剂。本发明化合物也可与自由流动的惰性载体组合,并直接压制成片剂,无需经过制粒或冲压步骤。可提供透明或不透明的保护涂层,其由虫胶密封涂层、糖或聚合物材料的涂层和蜡的抛光涂层组成。可将染料添加到这些涂层中以区分不同的单位剂量。

[0251] 经口流体如溶液、悬浮液、糖浆和酏剂可以剂量单位形式制备,使得给定量含有预定量的化合物。糖浆可通过将化合物溶解在适当调味的水溶液中来制备,而酏剂通过使用无毒的醇载体制备。悬浮液可通过将化合物分散在无毒的载体中来配制。还可加入增溶剂和乳化剂如乙氧基化的异硬脂醇和聚氧乙烯山梨醇醚、防腐剂、风味添加剂如薄荷油或天然甜味剂或糖精或其他人造甜味剂等。

[0252] 适当时,可以将用于经口施用的剂量单位组合物微囊化。还可以例如通过在聚合物、蜡等中涂覆或包埋颗粒材料来制备组合物以延长或维持释放。

[0253] 本发明化合物还可以以脂质体递送系统的形式给药,如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡。脂质体可由多种磷脂形成,如胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱。适于透皮施用的药物组合物可以作为离散的贴剂存在,该贴剂旨在与接受者的表皮保持长时间的紧密接触。

[0254] 适于局部施用的药物组合物可以配制成软膏、乳膏、悬浮液、洗剂、粉末、溶液、糊剂、凝胶、喷雾剂、气溶胶或油。

[0255] 对于眼睛或其他外部组织(例如口腔和皮肤)的治疗,组合物优选作为局部用软膏

或乳膏涂敷。在配制软膏时,活性成分可以与石蜡或水混溶的软膏基质一起使用。或者,可以将活性成分与水包油乳膏基质或油包水基质一起配制乳膏。

[0256] 适于局部施用于眼的药物组合物包括滴眼剂,其中活性成分溶解或悬浮在合适的载体中,尤其是水性溶剂中。

[0257] 适于在口中局部施用的药物组合物包括锭剂、糖果锭剂和漱口剂。

[0258] 适于直肠施用的药物组合物可以以栓剂或灌肠剂形式存在。

[0259] 用于鼻腔或吸入施用的剂型可以方便地配制成气溶胶、溶液、悬浮液滴剂、凝胶或干粉。

[0260] 用于鼻内施用的组合物包括通过滴剂或通过加压泵施用于鼻子的水性组合物。合适的组合物含有水作为用于此目的稀释剂或载体。用于施用于肺或鼻子的组合物可以含有一种或多种赋形剂,例如一种或多种助悬剂、一种或多种防腐剂、一种或多种表面活性剂、一种或多种张力调节剂、一种或多种共溶剂,并且可以包括控制组合物pH的组分,例如缓冲系统。此外,组合物可以含有其他赋形剂,如抗氧化剂,例如焦亚硫酸钠;和掩味剂。还可以通过雾化将组合物施用于鼻子或呼吸道的其他区域。鼻内组合物可以允许式I的化合物或其药学上可接受的盐被递送至鼻腔的所有区域(靶组织),并且进一步地可以允许式I的化合物或其药学上可接受的盐与靶组织保持更长时间的接触。用于鼻内组合物的合适剂量方案是患者在鼻腔清理干净后通过鼻子缓慢吸入。在吸入期间,将组合物施用于一个鼻孔,而另一个鼻孔用手压住。然后对另一个鼻孔重复该程序。通常,每天一次、两次或三次,理想的是每天一次,通过上述方法对每个鼻孔施用一次或两次喷雾剂。特别感兴趣的是适合每日一次施用的鼻内组合物。

[0261] 助悬剂(如果包括的话)通常以基于组合物总重量的0.1至5% (w/w)、如1.5%至2.4% (w/w)的量存在。药学上可接受的助悬剂的实例包括但不限于Avicel(微晶纤维素和羧甲基纤维素钠)、羧甲基纤维素钠、硅酸镁铝(veegum)、黄蓍胶、膨润土、甲基纤维素、黄原胶、卡波姆和聚乙二醇。

[0262] 用于施用于肺或鼻子的组合物可以含有一种或多种赋形剂,可以通过包含一种或多种防腐剂来保护其免受微生物或真菌污染和生长。药学上可接受的抗微生物剂或防腐剂的实例包括但不限于季铵化合物(例如苯扎氯铵、苄索氯铵、西曲溴铵、氯化十六烷基吡啶、劳拉氯铵和氯化肉豆蔻基吡啶)、汞剂(例如硝酸苯汞、醋酸苯汞和硫柳汞)、醇剂(例如氯丁醇、苯乙醇和苯甲醇)、抗菌酯(例如对羟基苯甲酸的酯)、螯合剂如乙二胺四乙酸二钠(EDTA)和其他抗菌剂如氯己定、氯甲酚、山梨酸及其盐(如山梨酸钾)和多粘菌素。药学上可接受的抗真菌剂或防腐剂的实例包括但不限于苯甲酸钠、山梨酸、丙酸钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸丁酯。防腐剂(如果包括的话)可以以基于组合物总重量的0.001至1% (w/w)、如0.015%至0.5% (w/w)的量存在。组合物(例如其中至少一种化合物处于悬浮液中)可以包括一种或多种表面活性剂,其用于促进药物颗粒在组合物的水相中的溶解。例如,所用表面活性剂的量是在混合过程中不会引起发泡的量。药学上可接受的表面活性剂的实例包括脂肪醇、酯和醚,如聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单油酸酯(聚山梨酯80)、聚乙二醇醚和泊洛沙姆。基于组合物的总重量,表面活性剂可以以约0.01至10% (w/w)、如0.01至0.75% (w/w)、例如约0.5% (w/w)的量存在。

[0263] 可以包括一种或多种张力调节剂以实现体液(例如鼻腔液)的张力,导致刺激性水

平降低。药学上可接受的张力调节剂的实例包括但不限于氯化钠、右旋糖、木糖醇、氯化钙、葡萄糖、甘油和山梨醇。如果存在,可以以基于组合物总重量的0.1至10% (w/w)、如4.5至5.5% (w/w)、例如约5.0% (w/w) 的量包括张力调节剂。

[0264] 本发明的组合物可以通过加入合适的缓冲剂如柠檬酸钠、柠檬酸、氨丁三醇、磷酸盐如磷酸二钠(例如十二水合物、七水合物、二水合物和无水形式)或磷酸钠及其混合物来缓冲。

[0265] 如果存在,可以以基于组合物总重量的0.1至5% (w/w)、例如1至3% (w/w) 的量包括缓冲剂。

[0266] 掩味剂的实例包括三氯蔗糖、蔗糖、糖精或其盐、果糖、右旋糖、甘油、玉米糖浆、阿斯巴甜、安赛蜜-K、木糖醇、山梨醇、赤藓糖醇、甘草酸铵、索马甜(thaumatin)、纽甜、甘露醇、薄荷醇、桉树油、樟脑、天然调味剂、人造调味剂及其组合。

[0267] 可以包括一种或多种共溶剂以帮助药物化合物和/或其他赋形剂溶解。药学上可接受的共溶剂的实例包括但不限于丙二醇、二丙二醇、乙二醇、甘油、乙醇、聚乙二醇(例如PEG300或PEG400)和甲醇。在一个实施方案中,共溶剂是丙二醇。

[0268] 如果存在,可以以基于组合物总重量的0.05至30% (w/w)、如1至25% (w/w)、例如1至10% (w/w) 的量包括共溶剂。

[0269] 用于吸入施用的组合物包括通过加压泵或吸入器(例如,储库干粉吸入器、单位剂量干粉吸入器、预先计量的多剂量干粉吸入器、鼻吸入器或加压气溶胶吸入器、雾化器或吹入器)施用于呼吸道的水性、有机或水性/有机混合物、干粉或结晶组合物。合适的组合物含有水作为用于此目的的稀释剂或载体,并且可以提供有常规赋形剂,如缓冲剂、张力调节剂等。还可以通过雾化将水性组合物施用于鼻子和呼吸道的其他区域。此类组合物可以是在使用合适的液化推进剂的情况下从加压包装(例如计量剂量吸入器)递送的水性溶液或悬浮液或气溶胶。

[0270] 用于局部施用于鼻子(例如,用于治疗鼻炎)或肺的组合物包括通过加压泵递送至鼻腔的加压气溶胶组合物和水性组合物。非加压且适合局部施用于鼻腔的组合物是特别感兴趣的。合适的组合物含有水作为用于此目的的稀释剂或载体。用于施用于肺或鼻子的水性组合物可以提供有常规赋形剂,如缓冲剂、张力调节剂等。还可以通过雾化将水性组合物施用于鼻子。

[0271] 流体分配器通常可以用于将流体组合物递送至鼻腔。流体组合物可以是水性或非水性的,但通常是水性的。这种流体分配器可以具有分配喷嘴或分配孔,在将使用者施加的力施加到流体分配器的泵机构上时,通过该分配喷嘴或分配孔分配计量剂量的流体组合物。这种流体分配器通常设置有多个计量剂量的流体组合物的储存器,这些剂量在相继的泵致动后是可分配的。分配喷嘴或分配孔可以配置用于插入到使用者的鼻孔中,以将流体组合物喷雾分配到鼻腔中。

[0272] 用于通过吸入局部递送至肺的干粉组合物可以例如呈现在例如明胶的胶囊和药筒中或例如层压铝箔的泡罩中,用于吸入器或吹入器中。粉末混合物组合物通常含有式I的化合物或其药学上可接受的盐和合适的粉末基质(载体/稀释剂/赋形剂物质)(如单糖、二糖或多糖(例如乳糖或淀粉))的吸入用粉末混合物。除了药物和载体之外,干粉组合物还可以包括另外的赋形剂(例如三元物质,如糖酯,例如八乙酸纤维二糖酯、硬脂酸钙或硬脂酸

镁。

[0273] 适于肠胃外施用的药物组合物包括水性和非水性无菌注射溶液,其可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质,其使组合物与预期接受者的血液等渗;水性和非水性无菌悬浮液,其可以包括助悬剂和增稠剂。组合物可以呈现在单位剂量或多剂量容器中,例如密封的安瓿和小瓶,并且可以在冷冻干燥(冻干)的条件下储存,仅需要在即将使用之前添加无菌液体载体,例如注射用水。临时注射溶液和悬浮液可以由无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0274] 应当理解,除了上面特别提到的成分之外,组合物可以包括本领域中关于所讨论的制剂类型常用的其他试剂,例如,适合经口施用的那些可以包括调味剂。

[0275] 式I的化合物及其药学上可接受的盐也可以与其他佐剂一起配制以调节它们的活性。此类组合物可以含有抗体或抗体片段或抗原组分,包括但不限于蛋白质、DNA、活细菌或死细菌和/或病毒或病毒样颗粒;以及一种或多种具有佐剂活性的组分,包括但不限于铝盐、油和水乳剂、热休克蛋白、脂质A制剂和衍生物、糖脂、其他TLR激动剂如CpG DNA或类似物质、细胞因子如GM-CSF或IL-12或类似物质。

[0276] 药剂的治疗有效量将取决于许多因素,包括例如受试者的年龄和体重、需要治疗的精确病况及其严重程度、制剂的性质和施用途径,并且最终将由主治医生或兽医酌情决定。特别地,待治疗的受试者是哺乳动物,特别是人。

[0277] 药剂可以以每日剂量施用。该量可以以每天单次剂量给予,或者更通常地,以每天若干(例如,二、三、四、五或六次)亚剂量给予,使得总日剂量相同。

[0278] 合适地,根据本发明施用的本发明化合物的量将是选自每天约0.01mg至约1g(按游离的或未成盐的化合物计算)的量。

[0279] 式I的化合物及其药学上可接受的盐可以单独使用或与其他治疗剂组合使用。式I的化合物及其药学上可接受的盐和其他药物活性剂可以一起或分开施用,当分开施用时,施用可以同时或以任何顺序依次地通过任何方便的途径以单独或组合的药物组合物施用。选择式I的化合物或其药学上可接受的盐和其他药物活性剂的量以及相关的施用时机,以实现所需的组合治疗效果。式I的化合物或其药学上可接受的盐和其他治疗剂可以通过在包括这两种化合物的单位药物组合物中同时施用而组合使用。或者,所述组合可以在不同的药物组合物中分开施用,每种药物组合物以顺序方式包括一种化合物,其中例如首先施用本发明的化合物,然后施用第二种化合物,反之亦然。这种顺序施用可以是时间接近的(例如同时)或者时间间隔较远的。此外,化合物是否以相同的剂型施用是没有关系的,例如,一种化合物可以局部施用,另一种化合物可以经口施用。合适地,这两种化合物都是经口施用。

[0280] 组合可以呈现为组合试剂盒。本文所用的术语“组合试剂盒”或“试剂盒”是指用于施用本发明组合的一种或多种药物组合物。当两种化合物同时施用时,组合试剂盒可在单一药物组合物(如片剂)中或者在不同的药物组合物中含有这两种化合物。当化合物不同时施用时,组合试剂盒将在单一包装中的不同的药物组合物中或者在不同包装的不同药物组合物中含有每种化合物。组合试剂盒还可以提供有说明,如剂量和施用说明。这样的剂量和施用说明可以是提供给医生的那种,例如通过药品标签,或者它们可以由医生提供的那种,如提供给患者的说明。

[0281] 当组合以顺序方式分开施用时,其中首先施用一种,然后施用另一种,反之亦然,

这种顺序施用可以是时间接近或时间间隔较远的。例如,包括在第一药剂施用后几分钟至几十分钟施用另一种药剂,以及在施用第一药剂后数小时至数天施用另一种药剂,其中经过的时间不受限制。例如,一种药剂可以一天施用一次,而另一种药剂可以一天施用2或3次,或者一种药剂可以一周施用一次,而另一种药剂可以一天施用一次等。本领域技术人员将清楚,适当时,其他治疗成分可以以盐的形式使用,例如作为碱金属或胺盐或者作为酸加成盐,或前药,或者作为酯,例如低级烷基酯,或者作为溶剂化物,例如水合物,以优化治疗成分的活性和/或稳定性和/或物理特性,如溶解度。还将清楚,适当时,治疗成分可以以光学纯形式使用。

[0282] 当在相同的组合物中组合时,将理解,这两种化合物必须是稳定的,彼此之间以及与组合物的其他组分是相容的,并且可以配制用于施用。当单独配制时,它们可以以任何方便的组合物提供,方便地以本领域中对此类化合物已知的方式提供。

[0283] 当式I的化合物与针对相同疾病、病况或病症有活性的第二治疗剂组合使用时,每种化合物的剂量可以不同于单独使用该化合物时的剂量。本领域技术人员将容易理解适当的剂量。

[0284] 在一个实施方案中,本发明的方法和用途中的患者是哺乳动物。在另一个实施方案中,患者是人。本发明化合物可用于治疗其中通过调节STING获益的疾病和病况,包括癌症。作为免疫应答的调节剂,式I的化合物及其药学上可接受的盐也可以单独地、组合地或作为佐剂用于治疗其中通过调节STING获益的疾病和病况。

[0285] 在一个方面,待治疗的疾病或病况是癌症。其中式I的化合物或其药学上可接受的盐可以具有潜在有益的抗肿瘤作用的癌症疾病和病况的实例包括肺、骨、胰腺、皮肤、头、颈、子宫、卵巢、胃、结肠、乳、食道、小肠、肠、内分泌系统、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺、尿道、前列腺、阴茎、睾丸、输尿管、膀胱、肾脏或肝脏的癌症;直肠癌;肛门区域的癌症;输卵管、子宫内膜、子宫颈、阴道、外阴、肾盂、肾细胞的癌症;软组织肉瘤;粘液瘤;横纹肌瘤;纤维瘤;脂肪瘤;畸胎瘤;胆管癌;肝母细胞瘤;血管肉瘤;血管瘤;肝癌;纤维肉瘤;软骨肉瘤;骨髓瘤;慢性或急性白血病;淋巴细胞淋巴瘤;原发性CNS淋巴瘤;CNS肿瘤;脊柱轴肿瘤;鳞状细胞癌;滑膜肉瘤;恶性胸膜间皮瘤;脑干胶质瘤;垂体腺瘤;支气管腺瘤;软骨瘤性错构瘤(chondromatous hamartoma);间皮瘤;霍奇金病;或一种或多种前述癌症的组合。

[0286] 另一方面,本发明提供式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗癌症。

[0287] 又一方面,本发明提供一种治疗癌症的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0288] 又一方面,本发明提供式I的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0289] 本发明化合物可以与癌症治疗的其他治疗方法一起使用,例如,在抗肿瘤治疗中,与免疫检查点抑制剂、其他化疗剂、激素、抗体剂以及手术和/或放射治疗的组合法。

[0290] 免疫检查点抑制剂,如抗PD-1、PD-L1和CTLA4的人源化抗体,最近已被表明在治疗几种类型的转移性癌症方面非常成功,包括黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌和膀胱癌(Sharma和Allison,2015,Science 348,56)。然而,仍然只有一小部分癌症患者受益于检查点抑制剂治疗,部分是因为产生和/或浸润到肿瘤中的抗肿瘤免疫细胞(如CD8 T细胞)的数量不足。cGAS-STING途径的激活激活抗肿瘤免疫,包括肿瘤特异性CD8 T细胞的产生和浸

润。因此,期望cGAMP类似物与免疫检查点抑制剂协同起作用,并且组合疗法可能为更大百分比的癌症患者带来治疗益处。

[0291] 又一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种免疫检查点抑制剂。

[0292] 又一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种免疫检查点抑制剂,其用于治疗。

[0293] 又一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种免疫检查点抑制剂,其用于治疗癌症。

[0294] 又一方面,本发明提供药物组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途,所述药物组合物包含式I的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种免疫检查点抑制剂。

[0295] 又一方面,本发明提供一种治疗癌症的方法,包括:向有需要的患者施用治疗有效量的药物组合物,该药物组合物包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少免疫检查点抑制剂。

[0296] 又一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐、至少一种免疫检查点抑制剂和一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂。

[0297] 对肿瘤的辐射,尤其是高剂量辐射,如体部立体定向放射疗法(stereotatic body radiation therapy, SBRT),高度精确地杀死肿瘤细胞。死亡的肿瘤细胞不仅提供肿瘤抗原以产生肿瘤特异性细胞毒性T细胞,而且还将肿瘤DNA释放到抗原呈递细胞中以激活cGAS-STING途径(Deng et al., 2014, Immunity 41, 843)。因此,期望cGAMP类似物与放射疗法协同起作用以使更大百分比的癌症患者受益。

[0298] 又一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,其与放射疗法如SBRT组合。

[0299] 又一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,其与放射疗法如SBRT组合,用于治疗癌症。

[0300] 又一方面,本发明提供药物组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途,所述药物组合物包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,其与放射疗法如SBRT组合。

[0301] 又一方面,本发明提供一种治疗癌症的方法,包括:向有需要的患者施用治疗有效量的药物组合物与放射疗法如SBRT的组合,该药物组合物包含式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0302] 又一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,和一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂,其与放射疗法SBRT组合,用于治疗癌症。

[0303] 抗肿瘤剂包括通过抑制细胞周期、信号转导、DNA代谢和血管生成和/或通过促进DNA损伤、细胞凋亡和坏死来杀死肿瘤细胞的化学化合物和抗体。这些药剂包含目前用于癌症治疗的最大一类分子。抗肿瘤剂选择性地杀死肿瘤细胞,尽管它们中的许多也会杀死正常细胞,从而产生严重的副作用。通过抗原呈递细胞处理死亡的肿瘤细胞相关抗原导致肿瘤特异性细胞毒性T细胞的产生。这一过程可被cGAMP类似物增强。因此,cGAMP类似物与抗肿瘤剂的组合可能产生协同效应,使更大百分比的患者受益。

[0304] 又一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的

盐和至少一种抗肿瘤剂。

[0305] 又一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种抗肿瘤剂,其用于治疗。

[0306] 又一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种抗肿瘤剂,其用于治疗癌症。

[0307] 又一方面,本发明提供药物组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途,所述药物组合物包含式I的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种抗肿瘤剂。

[0308] 又一方面,本发明提供一种治疗癌症的方法,包括:向有需要的患者施用治疗有效量的药物组合物,该药物组合物包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种抗肿瘤剂。

[0309] 又一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐、至少一种抗肿瘤剂和一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂。

[0310] 可以在组合中使用相对于被治疗的易感肿瘤具有活性的任何抗肿瘤剂。可用的典型抗肿瘤剂包括抗微管剂,如二萜类化合物和长春花生物碱;铂配位络合物;烷基化剂,如氮芥、噻唑磷、烷基磺酸酯、亚硝基脲和三氮烯;抗生素剂,如蒽环类、放线菌素和博来霉素;拓扑异构酶II抑制剂,如表鬼臼毒素;抗代谢物如嘌呤和嘧啶类似物和抗叶酸化合物;拓扑异构酶I抑制剂,如喜树碱;激素和激素类似物;信号转导途径抑制剂;非受体酪氨酸血管生成抑制剂;免疫治疗剂;促凋亡剂;和细胞周期信号传导抑制剂。

[0311] 抗微管剂或抗有丝分裂剂是在细胞周期的M或有丝分裂期对肿瘤细胞的微管有活性的周期特异性剂。抗微管剂的实例包括二萜类化合物和长春花生物碱。

[0312] 来源于天然来源的二萜类化合物是在细胞周期的G₂/M期起作用的周期特异性抗癌剂。据信二萜类化合物通过与该蛋白质结合而稳定微管的 β -微管蛋白亚基。然后抑制该蛋白质的分解,并停止有丝分裂,随后细胞死亡。二萜类化合物的实例包括紫杉醇及其类似物多西他赛。

[0313] 长春花生物碱是来源于长春花植物的周期特异性抗肿瘤剂。长春花生物碱通过特异性结合微管蛋白而在细胞周期的M期(有丝分裂)起作用。因此,结合的微管蛋白分子不能聚合成微管。据信有丝分裂在中期停止,随后细胞死亡。长春花生物碱的实例包括长春碱、长春新碱和长春瑞滨。

[0314] 铂配位络合物是非周期特异性抗癌剂,其与DNA相互作用。铂络合物进入肿瘤细胞,经历,水合并与DNA形成链内和链间交联,引起对肿瘤产生不利的生物学效应。铂配位络合物的实例包括奥沙利铂、顺铂和卡铂。

[0315] 烷基化剂是非周期抗癌特异性剂和强亲电子体。通常,烷基化剂通过烷基化通过DNA分子的亲核部分(如磷酸根、氨基、巯基、羟基、羧基和咪唑基团)与DNA形成共价连接。这种烷基化破坏核酸功能,导致细胞死亡。烷基化剂的实例包括氮芥,如环磷酰胺、美法仑和苯丁酸氮芥;烷基磺酸酯如白消安;亚硝基脲如卡莫司汀;和三氮烯如达卡巴嗪。

[0316] 抗生素抗肿瘤药是非周期特异性剂,其与DNA结合或插入。通常,这种作用导致稳定的DNA复合物或链断裂,这破坏核酸的普通功能,导致细胞死亡。抗生素抗肿瘤剂的实例包括放线菌素如放线菌素D、蒽环霉素如柔红霉素和多柔比星;和博来霉素。

[0317] 拓扑异构酶II抑制剂包括表鬼臼毒素。表鬼臼毒素是来源于曼陀罗植物的周期特

异性抗肿瘤剂。表鬼臼毒素通常通过与拓扑异构酶II和DNA形成三元复合物导致DNA链断裂而影响处于细胞周期的S期和G₂期的细胞。链断裂累积,随后细胞死亡。表鬼臼毒素的实例包括依托泊苷和替尼泊苷。

[0318] 抗代谢物抗肿瘤剂是周期特异性抗肿瘤剂,其通过抑制DNA合成或通过抑制嘌呤或嘧啶碱基合成从而限制DNA合成而在细胞周期的S期(DNA合成)起作用。因此,S期不再继续进行,随后细胞死亡。抗代谢物抗肿瘤剂的实例包括氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、巯嘌呤、硫鸟嘌呤和吉西他滨。

[0319] 喜树碱类包括喜树碱和喜树碱衍生物可作为拓扑异构酶I抑制剂获得或正在开发中。据信喜树碱类细胞毒活性与其拓扑异构酶I抑制活性有关。喜树碱类的实例包括但不限于伊立替康、拓扑替康和下述的各种光学形式的7-(4-甲基哌嗪-亚甲基)-10,11-亚乙基二氧基-20-喜树碱。

[0320] 激素和激素类似物是可用于治疗癌症的化合物,其中激素与癌症的生长和/或缺乏生长之间存在关系。可用于癌症治疗的激素和激素类似物的实例包括肾上腺皮质激素类如泼尼松和泼尼松龙,其可用于治疗儿童的恶性淋巴瘤和急性白血病;氨鲁米特和其他芳香酶抑制剂,如阿那曲唑、来曲唑(letrozole)、伏氯唑(vorazole)和依西美坦,可用于治疗肾上腺皮质癌和含有雌激素受体的激素依赖性乳腺癌;孕激素(progestrin)如醋酸甲地孕酮,可用于治疗激素依赖性乳腺癌和子宫内膜癌;雌激素和抗雌激素如氟维司群、氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、醋酸环丙孕酮和5 α -还原酶如非那雄胺和度他雄胺,可用于治疗前列腺癌和良性前列腺肥大;抗雌激素如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、艾多昔芬(idoxifyfene),以及选择性雌激素受体调节剂(SERMS),可用于治疗激素依赖性乳腺癌和其他易感癌症;以及促性腺激素释放激素(GnRH)及其类似物,其刺激用于治疗前列腺癌的黄体化激素(LH)和/或促卵泡激素(FSH)的释放,例如LHRH激动剂和拮抗剂如醋酸戈舍瑞林和亮丙瑞林(luprolide)。

[0321] 信号转导途径抑制剂是阻断或抑制引起细胞内变化的化学过程的那些抑制剂。如本文所用,这种变化是细胞增殖或分化。可用于本发明的信号转导抑制剂包括以下的抑制剂:受体酪氨酸激酶、非受体酪氨酸激酶、SH2/SH3结构域阻断剂、丝氨酸/苏氨酸激酶、磷脂酰肌醇-3激酶、肌醇信号传导和Ras癌基因。

[0322] 几种蛋白质酪氨酸激酶催化参与细胞生长调节的各种蛋白质中特定酪氨酸残基的磷酸化。这些蛋白质酪氨酸激酶可宽泛地分类为受体或非受体激酶。

[0323] 受体酪氨酸激酶是具有细胞外配体结合域、跨膜结构域和酪氨酸激酶结构域的跨膜蛋白。受体酪氨酸激酶参与细胞生长的调节,通常被称为生长因子受体。这些激酶中的许多激酶的不适当或不受控制的激活,即异常激酶生长因子受体活性,例如通过过表达或突变,已经显示导致不受控制的细胞生长。因此,这些激酶的异常活性与恶性组织生长相关。因此,这些激酶的抑制剂可以提供癌症治疗方法。生长因子受体包括例如表皮生长因子受体(EGFr)、血小板衍生生长因子受体(PDGFr)、erbB2、erbB4、ret、血管内皮生长因子受体(VEGFr)、具有免疫球蛋白样和表皮生长因子同源结构域(TIE-2)的酪氨酸激酶、胰岛素生长因子-I(IGFI)受体、巨噬细胞集落刺激因子(cfms)、BTK、ckit、cmet、成纤维细胞生长因子(FGF)受体、Trk受体(TrkA、TrkB和TrkC)、ephrin(eph)受体和RET原癌基因。几种生长受体抑制剂正在开发中,包括配体拮抗剂、抗体、酪氨酸激酶抑制剂和反义寡核苷酸。生长因

子受体和抑制生长因子受体功能的药剂描述于例如Kath, John C, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10 (6) :803-818; Shawver et al. DDT Vol 2, No. 2, 1997年2月; 和Lofts, F.J. et al in "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, 编辑Workman, Paul和Kerr, David, CRC出版社1994, 伦敦。

[0324] 不是生长因子受体激酶的酪氨酸激酶被称为非受体酪氨酸激酶。可用于本发明的非受体酪氨酸激酶是抗癌药物的靶标或潜在靶标, 包括cSrc、Lck、Fyn、Yes、Jak、cAbl、FAK (黏着斑激酶)、Brutons酪氨酸激酶和Bcr-Abl。这种非受体激酶和抑制非受体酪氨酸激酶功能的药剂描述于例如Sinh, S. 和Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5) :465-80; 和Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15:371-404。

[0325] SH2/SH3结构域阻断剂是破坏多种酶或衔接体蛋白中的SH2或SH3结构域结合的药剂, 包括PI3-K p85亚基、Src家族激酶、衔接体分子 (She、Crk、Nek、Grb2) 和Ras-GAP。SH2/SH3结构域作为抗癌药物的靶标在以下文献中论述: Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34 (3) 125-32。

[0326] 丝氨酸/苏氨酸激酶的抑制剂包括MAP激酶级联阻断剂, 其包括Raf激酶 (rafk)、有丝分裂原或细胞外调节激酶 (MEK) 和细胞外调节激酶 (ERK) 的阻断剂; 和蛋白激酶C家族成员阻断剂, 包括PKC (α 、 β 、 γ 、 ϵ 、 μ 、 λ 、 ι 、 ζ)、I κ B激酶家族 (I κ Ka、I κ Kb)、PKB家族激酶、akt激酶家族成员和TGF β 受体激酶的阻断剂。这些丝氨酸/苏氨酸激酶及其抑制剂描述于例如Yamamoto, T. et al., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803; Brodt, P et al. (2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1101-1107; Massague, J., 和Weis-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27:41-64; Philip, P.A. 和Harris, A.L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78:3-27; Lackey, K. et al Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226; 美国专利号6,268,391; 和Martinez-lacaci, L, et al., Int. J. Cancer (2000), 88 (1), 44-52。

[0327] 磷脂酰肌醇-3激酶家族成员的抑制剂包括PI3-激酶、ATM、DNA-PK和Ku的阻断剂也可用于本发明。这些激酶例如在以下文献中论述: Abraham, R.T. (1996), Current Opinion in Immunology. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), Oncogene 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 29 (7) :935-8; 和Zhong, H. et al. Cancer Res., (2000) 60 (6), 1541-1545。

[0328] 还可用于本发明的是Myo-肌醇信号传导抑制剂, 如磷脂酶C阻断剂和Myo肌醇类似物。此类信号抑制剂描述于例如Powis, G., 和Kozikowski A., (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy 编辑Paul Workman和David Kerr, CRC出版社1994, 伦敦。

[0329] 另一组信号转导途径抑制剂是Ras癌基因的抑制剂。此类抑制剂包括法呢基转移酶、香叶基-香叶基转移酶和CAAX蛋白酶的抑制剂以及反义寡核苷酸、核糖酶和免疫疗法。已经表明此类抑制剂在含有野生型突变体ras的细胞中阻断ras激活, 从而起到抗增殖剂的作用。Ras癌基因抑制在以下文献中予以论述: Scharovsky, O.G., et al. (2000), Journal of Biomedical Science. 7 (4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), Current Opinion in Lipidology. 9 (2) 99-102; 和BioChim. Biophys. Acta, (1989) 1423 (3) :19-30。

[0330] 受体激酶配体结合的抗体拮抗剂也可以用作信号转导抑制剂。该组信号转导途径抑制剂包括将人源化抗体用于受体酪氨酸激酶的细胞外配体结合域。实例包括Imclone C225EGFR特异性抗体(参见Green,M.C.et al,Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors,Cancer Treat.Rev.,(2000),26(4),269-286);Herceptin®erbB2抗体(参见Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases,Breast cancer Res.,2000,2(3),176-183);和2CB VEGFR2特异性抗体(参见Brekken,R.A.et al,Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice,Cancer Res.(2000)60,5117-5124)。

[0331] 抗血管生成剂如非受体MEK血管生成抑制剂也可以是可用的,以及抑制血管内皮生长因子作用的那些(例如,抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗[Avastin™])和通过其他机制起作用的化合物(例如,利诺胺、整合蛋白 $\alpha v \beta 3$ 功能的抑制剂、内皮抑素和血管抑素)。

[0332] 在一个方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种抗肿瘤剂,该抗肿瘤剂是抗微管剂、铂配位复合物、烷基化剂、抗生素剂、拓扑异构酶II抑制剂、抗代谢物、拓扑异构酶I抑制剂、激素和激素类似物、信号转导途径抑制剂、非受体酪氨酸MEK血管生成抑制剂、免疫治疗剂、促凋亡剂或细胞周期信号传导抑制剂。

[0333] 另一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种选自二萜类化合物和长春花生物碱的抗肿瘤剂。

[0334] 另一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种抗肿瘤剂,该抗肿瘤剂是铂配位复合物。在一个实施方案中,至少一种抗肿瘤剂是紫杉醇、卡铂或长春瑞滨。

[0335] 另一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种抗肿瘤剂,该抗肿瘤剂是信号转导途径抑制剂。在一个实施方案中,信号转导途径抑制剂是生长因子受体激酶VEGFR2、TIE2、PDGFR、BTK、erbB2、EGFr、IGFR-1、TrkA、TrkB、TrkC或c-fms的抑制剂。在另一个实施方案中,信号转导途径抑制剂是丝氨酸/苏氨酸激酶rafk、akt或PKC- ζ 的抑制剂。在另一个实施方案中,信号转导途径抑制剂是选自src激酶家族的非受体酪氨酸激酶的抑制剂。在另一个实施方案中,信号转导途径抑制剂是c-src的抑制剂。在另一个实施方案中,信号转导途径抑制剂是Ras癌基因的抑制剂,其选自法呢基转移酶和香叶基香叶基转移酶的抑制剂。在另一个实施方案中,信号转导途径抑制剂是选自PI3K的丝氨酸/苏氨酸激酶的抑制剂。在另一个实施方案中,信号转导途径抑制剂是双重EGFr/erbB2抑制剂,例如N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹啉胺。

[0336] 另一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种抗肿瘤剂,该抗肿瘤剂是细胞周期信号传导抑制剂。在一个实施方案中,细胞周期信号传导抑制剂是CDK2、CDK4或CDK6的抑制剂。

[0337] 式I的化合物可以通过有机合成领域中已知的方法制备,如下文的方案和/或下文描述的具体实施例中所述。在所有这些方法中,充分理解,根据化学的一般原理,必要时可

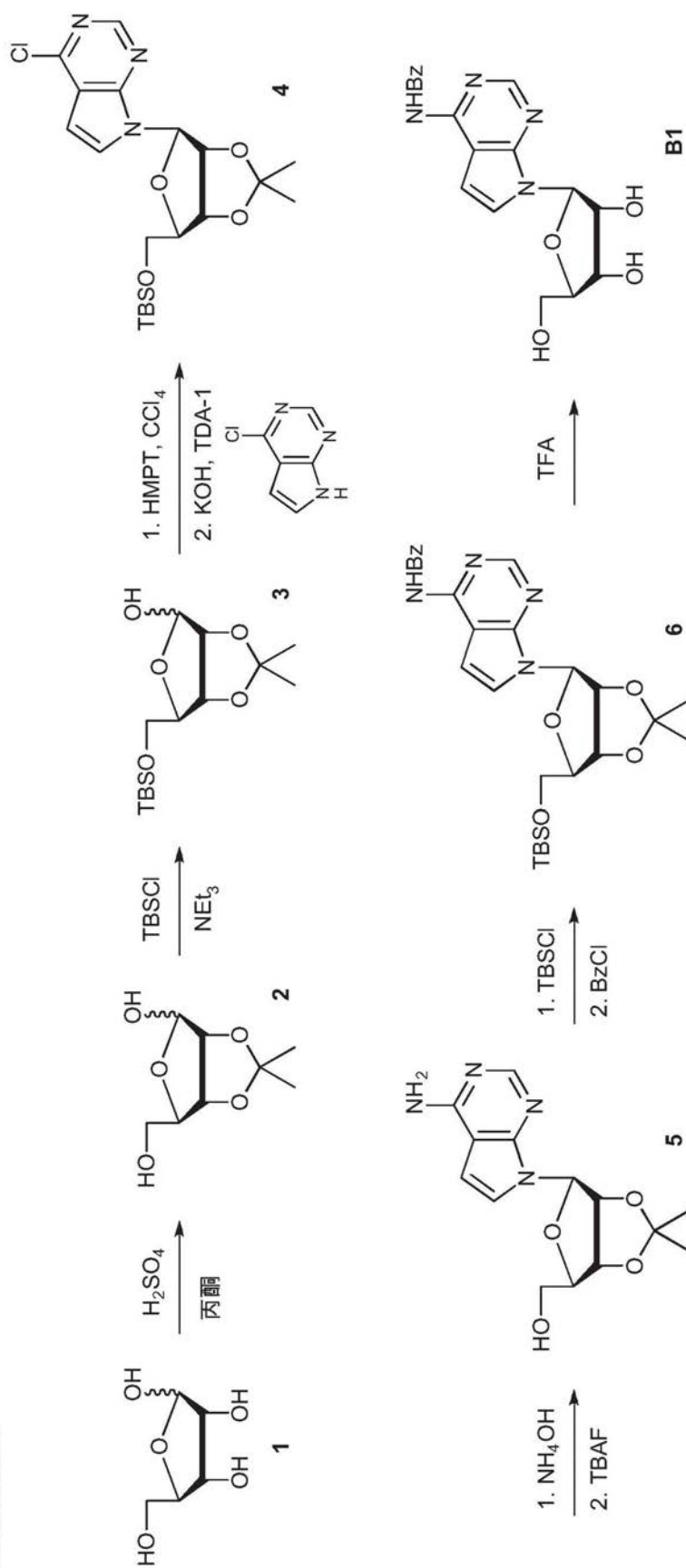
以对敏感或反应性基团使用保护基团。根据有机合成的标准方法操控保护基团 (T.W.Green 和 P.G.M.Wuts (1999) *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, John Wiley & Sons)。使用对本领域技术人员而言显而易见的方法, 在化合物合成的适宜阶段除去这些基团。方法的选择以及反应条件和它们的实施顺序应当与式 I 的化合物的制备一致。

[0338] 应当理解, 本文描述的实施例和实施方案仅用于说明目的, 并且将暗示本领域技术人员鉴于其的各种修改或改变, 并且这些修改或改变包括在本申请的精神和范围内以及随附权利要求的范围内。

[0339] 以下列表提供了本文使用的某些缩写的定义。应当理解, 该列表不是详尽的, 但是下文未定义的那些缩写的含义对于本领域技术人员来说是显而易见的: Ac 是乙酰基; AcOH 是乙酸; Ac₂O 是乙酸酐; AIBN 是 2,2'-偶氮二异丁腈; Bn 是苄基; BSA 是 N,0-双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺; BSTFA 是 N,0-双(三甲基甲硅烷基)三氟乙酰胺; Bu 是丁基; Bz 是苯甲酰基; CAN 是硝酸铈铵; CE 是 2-氰基乙基; DCA 是二氯乙酸; DCM 是二氯甲烷; DDTT 是 1,2,4-二噻唑-5-硫酮; DEAD 是偶氮二羧酸二乙酯; DIAD 是偶氮二羧酸二异丙酯; DIPEA 是 N,N'-二异丙基乙胺; DMAP 是 4-(二甲基氨基)吡啶; DMF 是 N,N'-二甲基甲酰胺; DMOCP 是 2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧磷杂环己烷 2-氧化物; DMSO 是二甲基亚砷; DMTr 是 4,4'-二甲氧基三苯甲基; EtOAc 是乙酸乙酯; EtOH 是乙醇; HMPT 是六甲基亚磷酰三胺; HPLC 是高效液相色谱法; ibu 是异丁酰基; IBX 是 2-碘酰基苯甲酸; Imid 是咪唑; ⁱPr 是异丙基; KOH 是氢氧化钾; Me 是甲基; MeCN 是乙腈; MeOH 是甲醇; MTBE 是甲基叔丁基醚; Ms 是甲磺酰基; Pd/C 是活性炭载钯; NIS 是 N-碘代琥珀酰亚胺; NPE 是 2-(4-硝基苯基)乙基; PE 是石油醚; Ph 是苯基; PMB 是对甲氧基苄基; PPh₃ 是三苯基膦; Py 是吡啶; TBAF 是四正丁基氟化铵; TBAI 是四丁基碘化铵; TBDPS 是叔丁基二苯基甲硅烷基; TBHP 是叔丁基过氧化氢; TBS 是叔丁基二甲基甲硅烷基; TCDI 是 1,1'-硫代羰基二咪唑; TDA-1 是三[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]胺; TEA 是三乙胺; Tf 是三氟甲磺酰基; TFA 是三氟乙酸; TFE 是 2,2,2-三氟乙基; THF 是四氢呋喃; TIPS 是三异丙基甲硅烷基; TLC 是薄层色谱; TMS 是三甲基甲硅烷基; TMSOTf 是三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯; Tol 是对甲苯酰基; Tr 是三苯甲基。

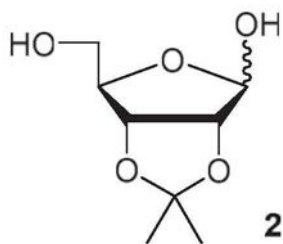
[0340] 中间体制备

[0341]

B1的制备:

[0342] 步骤1: 缩酮2

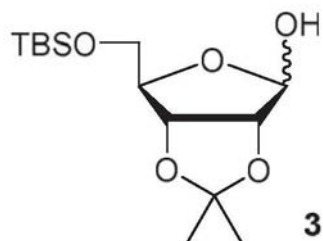
[0343]



[0344] 在27℃下向D-核糖(1)(160g,1.07mol)在丙酮(2.0L)中的混悬液逐滴加入浓硫酸(10.7g,107mmol,5.8mL)。搅拌12小时后,加入固体碳酸氢钠(100g)。然后过滤混合物,并浓缩滤液得到粗化合物2(215.0g)。

[0345] 步骤2:甲硅烷基醚3

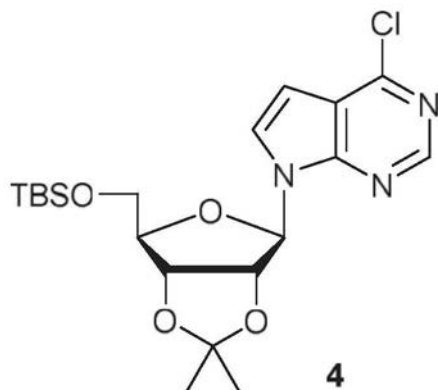
[0346]



[0347] 在0℃下向粗化合物2(215g,1.13mol)在DCM(1.5L)中的溶液加入TBSCl(170g,1.13mol)和TEA(172g,1.69mol)。在27℃下搅拌12小时后,将混合物过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法(EA/PE=1/100至1/50)纯化,得到3,为无色油状物(285g,83%收率)。

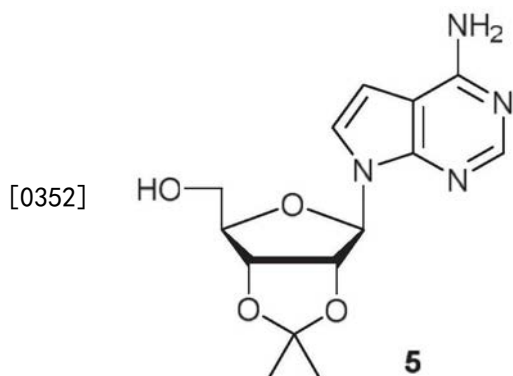
[0348] 步骤3:脱氮嘌呤4

[0349]



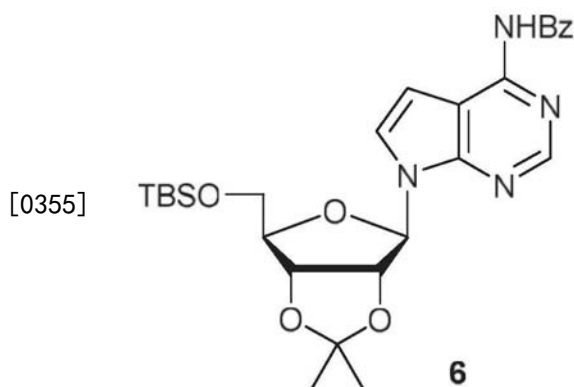
[0350] 在-78℃下向3(60.0g,197.08mmol)和四氯化碳(67.3g,438mmol,42mL)在THF(1.2L)中的溶液逐滴加入HMPT(63.0g,386mmol,70mL)并在27℃下搅拌2小时。在27℃下向6-氯-7-脱氮嘌呤(24.2g,158mmol)和KOH(16.6g,296mmol)在MeCN(1.2L)中的另一溶液加入TDA-1(6.37g,19.7mmol),然后加入上面得到的THF溶液。在27℃下搅拌12小时后,将反应混合物过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法(EA/PE=1/50至1/10)纯化,得到4,为黄色油状物(15.3g,18%收率)。

[0351] 步骤4:腺嘌呤5



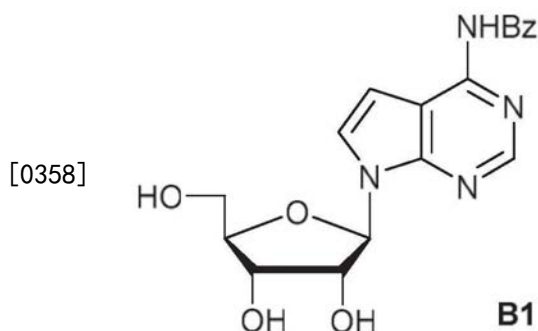
[0353] 在密封的高压釜中在120℃下将4 (28.6g, 64.9mmol) 在二氧六环 (150mL) 和氢氧化铵水溶液 (500mL) 中的溶液搅拌30小时。然后除去挥发物, 并将水溶液用EA (300mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA/DCM=1/1) 部分纯化, 得到黄色泡沫 (9.65g)。然后将该残余物溶解于THF (50mL) 中, 并在27℃下用TBAF三水合物 (10.9g, 34.4mmol) 处理。搅拌2小时后, 将混合物浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA/DCM=1/1至7/1) 纯化, 得到5 (5.56g, 79%收率), 为黄色固体。

[0354] 步骤5: 苯甲酸酯6



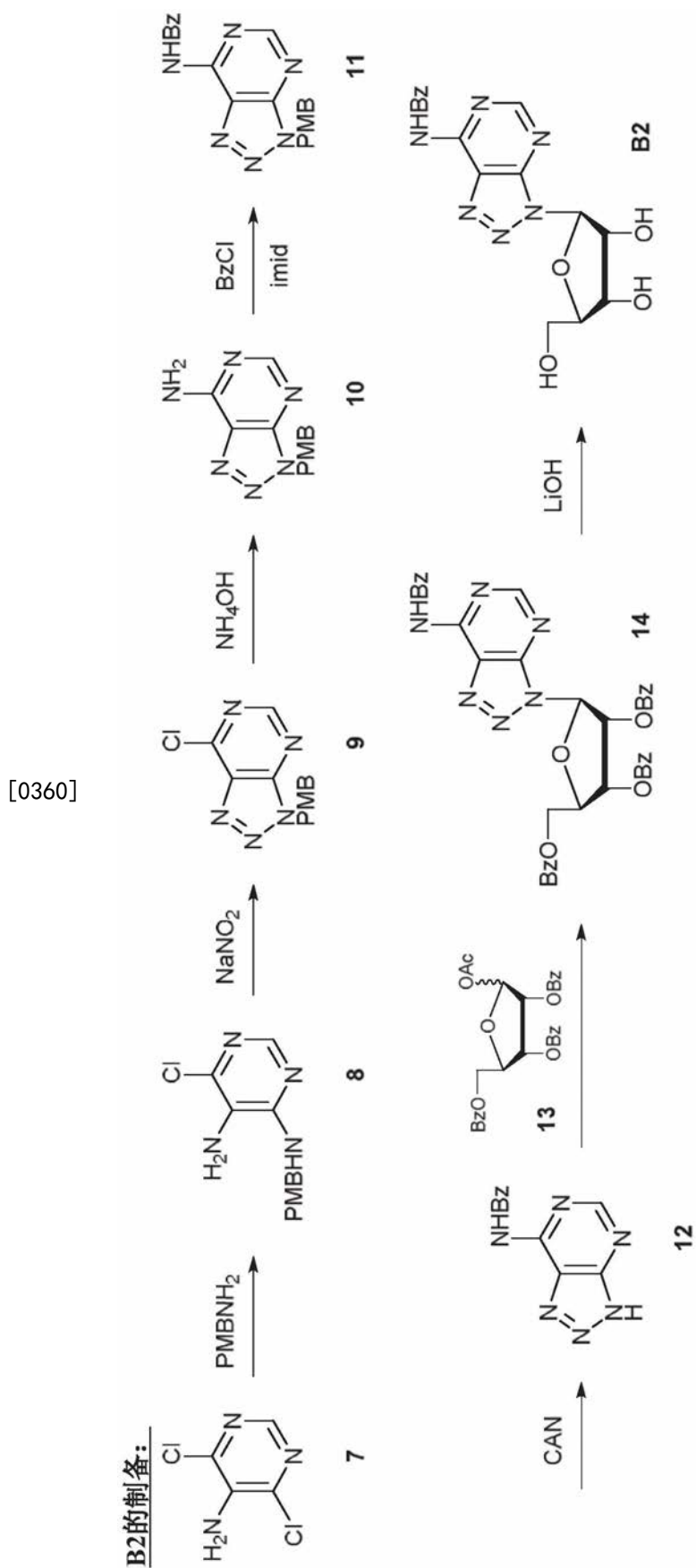
[0356] 在27℃下向5 (7.26g, 23.7mmol) 在DCM (60mL) 中的溶液加入Imid (4.84g, 71.1mmol) 和TBSCl (5.36g, 35.6mmol)。在27℃下搅拌1.5小时后, 加入水 (100mL), 并将混合物用DCM (200mL) 萃取。将有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗TBS-5。在27℃下向上面得到的粗TBS-5在DCM (100mL) 中的溶液加入苯甲酰氯 (5.14g, 36.6mmol)。搅拌12小时后, 加入水 (200mL), 混合物用DCM (500mL) 萃取。有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA/PE=1/50至1/10) 纯化, 得到6, 为黄色泡沫 (8.12g, 64%收率)。

[0357] 步骤6: B1

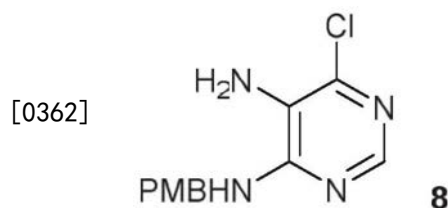


[0359] 在27℃下将6 (15.2g, 28.9mmol) 在TFA (90mL) 和DCM (20mL) 中的溶液搅拌12小时。

然后除去挥发物,并将残余物通过硅胶柱色谱法(MeOH/DCM=1/100至1/10)纯化得到B1,为黄色固体(10.16g,95%收率)。

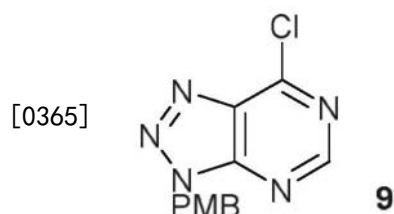


[0361] 步骤1: 苯胺8



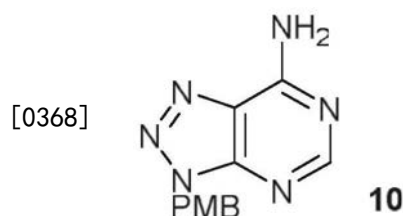
[0363] 向5-氨基-4,6-二氯嘧啶 (63.0g, 384mmol) 在n-BuOH (300.0mL) 中的溶液加入对甲氧基苄胺 (58.0g, 423mmol, 55mL) 和DIPEA (99.3g, 768mmol, 134mL)。在100-110℃下搅拌15小时后, 除去挥发物, 然后加入MTBE (100mL)。通过过滤收集固体, 并用EA洗涤, 得到8, 为灰白色固体 (55.0g, 54% 收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 265.0)

[0364] 步骤2: 氮杂嘌呤9



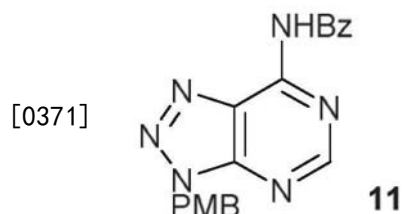
[0366] 在0℃下向8 (10.0g, 37.8mmol) 在DCM (200mL)、AcOH (100mL) 和水 (100mL) 的混合物中的溶液加入亚硝酸钠 (2.87g, 41.6mmol, 2.3mL)。在0-25℃下搅拌1小时后, 加入DCM (30mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (30mL)。然后分离层, 并将水相用DCM (150mL × 3) 萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA/PE = 1/3) 纯化, 得到9, 为淡黄色固体 (6.0g, 88% 收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 276.0)

[0367] 步骤3: 氮杂腺嘌呤10



[0369] 向9 (6.0g, 21.8mmol) 在1,4-二氧六环 (30mL) 中的溶液加入氢氧化铵水溶液 (30mL)。在30-40℃下搅拌5小时后, 通过过滤收集固体, 得到10, 为白色固体 (4.0g, 70% 收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 257.1)

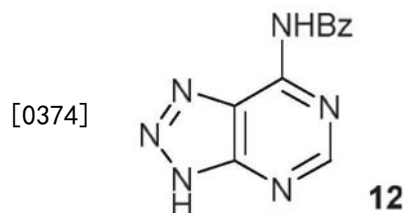
[0370] 步骤4: 氮杂腺嘌呤11



[0372] 向10 (17.0g, 66.3mmol) 在Py (100mL) 中的溶液加入DMAP (8.92g, 73.0mmol)、Imid (13.6g, 199mmol) 和苯甲酰氯 (14.0g, 99.5mmol, 11.6mL)。在110-120℃下搅拌18小时后, 除去挥发物, 并加入DCM (300mL) 和水 (300mL)。分离层, 并将有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤,

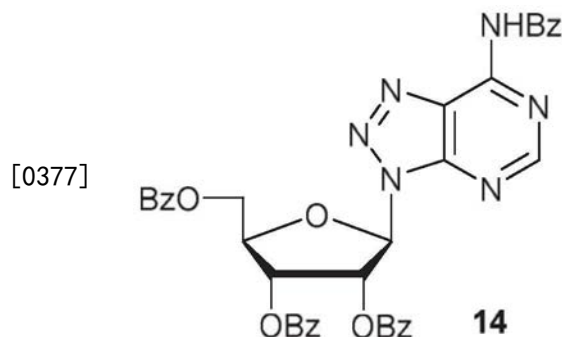
浓缩,并通过硅胶柱色谱法(EA/PE=1:1)纯化得到11,为灰白色固体(17.0g,68%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 361.2)

[0373] 步骤5:氮杂腺嘌呤12



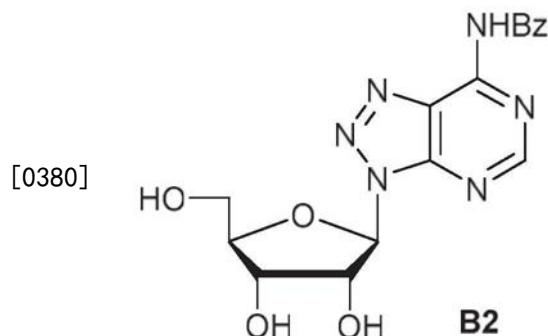
[0375] 在0℃下向11(6.40g,17.8mmol)在MeCN(60mL)中的混悬液加入CAN(29.2g,53.3mmol)和碳酸氢钠(1.49g,17.76mmol)在水(60mL)中的溶液。在0-25℃下搅拌12小时后,将混合物用碳酸氢钠中和至~pH 7。通过过滤收集固体,得到12(2.6g,57%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 241.1)

[0376] 步骤6:氮杂腺苷14



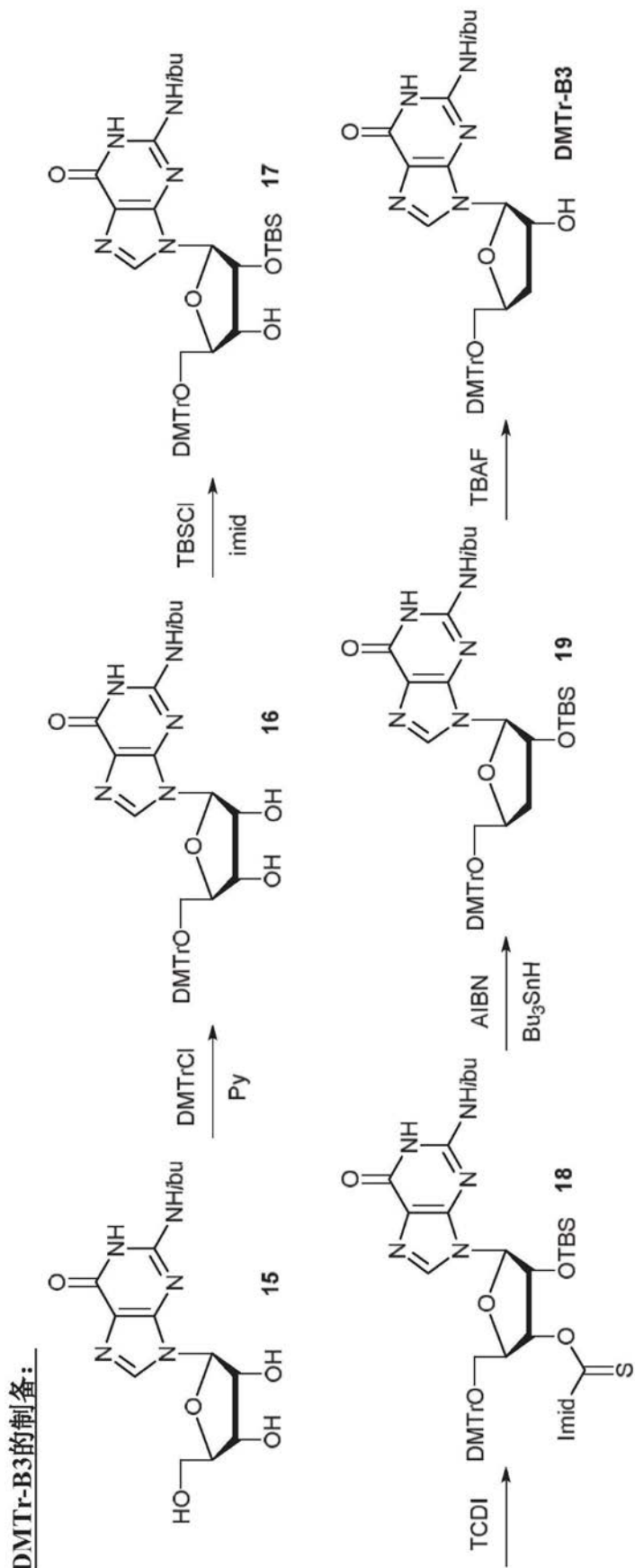
[0378] 在0℃下向12(9.30g,38.7mmol)和13(20.5g,40.7mmol)在MeCN(350mL)中的溶液加入氯化锡(IV)(30.3g,116mmol,13.6mL)。在0-25℃下搅拌24小时后,将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液(300mL)。滤出固体,并用水(100mL)洗涤。将滤液用DCM(150mL×4)萃取,并将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法(EA/DCM=1/10)纯化得到14,为灰白色胶状物(6.10g,21%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 684.9)

[0379] 步骤7:B2



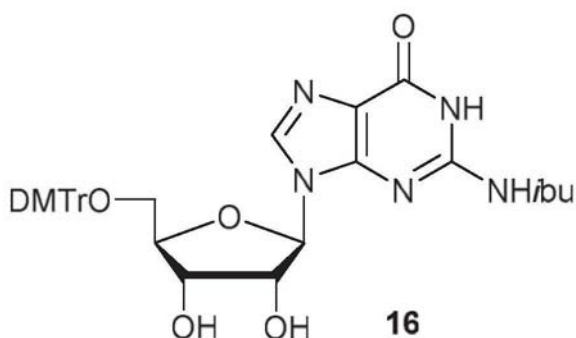
[0381] 在0℃下向14(6.1g,8.9mmol)在THF(35mL)和MeOH(28mL)的混合物中的溶液加入氢氧化锂水溶液(1M,16.0mL)。在0-25℃下搅拌3小时后,将混合物用柠檬酸水溶液(1M)中和至~pH 7,然后浓缩,并通过硅胶柱色谱法(MeOH/DCM=1/20)纯化得到B2,为灰白色固体(2.9g,87%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 373.1)

[0382]



[0383] 步骤1: 二醇16

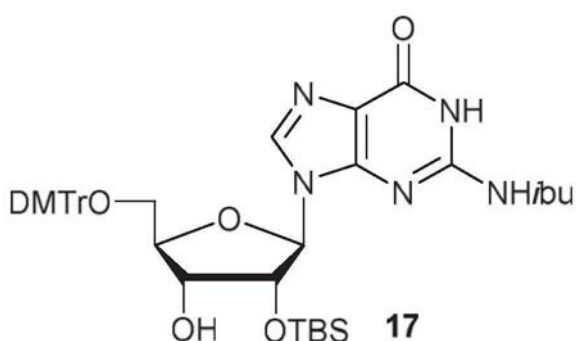
[0384]



[0385] 向15 (880mg, 2.5mmol) 在Py (10mL) 中的溶液加入DMTrCl (940mg, 2.6mmol) 在Py (5mL) 中的溶液。搅拌3小时后,将混合物浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (MeOH/DCM=1/20至1/10) 纯化得到16,为白色泡沫 (1.23g, 75%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 656.2)

[0386] 步骤2:醇17

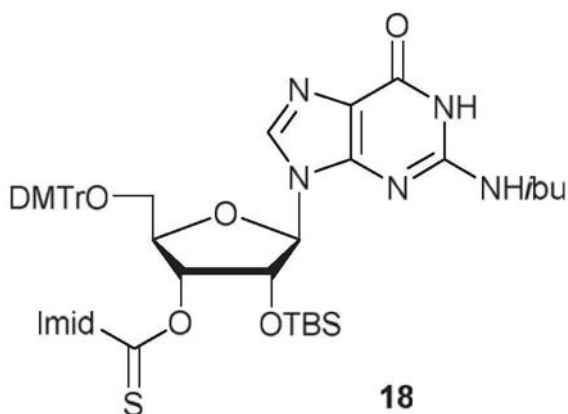
[0387]



[0388] 向16 (900mg, 1.4mmol) 和Imid (280mg, 4.15mmol) 在Py (15mL) 中的溶液加入TBSCl (310mg, 2.05mmol)。搅拌4小时后,除去挥发物,并将残余物溶解于DCM (50mL) 中,用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (EA/甲苯=1/3至2/3) 纯化给出17,为白色固体 (480mg, 45%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 770.2)

[0389] 步骤3:硫代氨基甲酸酯18

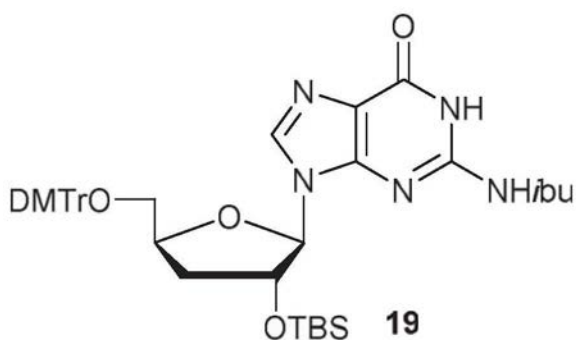
[0390]



[0391] 向17 (500mg, 0.65mmol) 在DMF (6mL) 中的溶液加入TCDI (350mg, 1.94mmol)。搅拌2天后,加入EA (40mL) 和水 (25mL),并分层。将水层用乙酸乙酯 (25mL × 3) 萃取。将合并的有机层用水 (20mL)、盐水 (20mL × 2) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩得到粗化合物18。(MS: $[M+H]^+$ 880.2)

[0392] 步骤4:甲硅烷基醚19

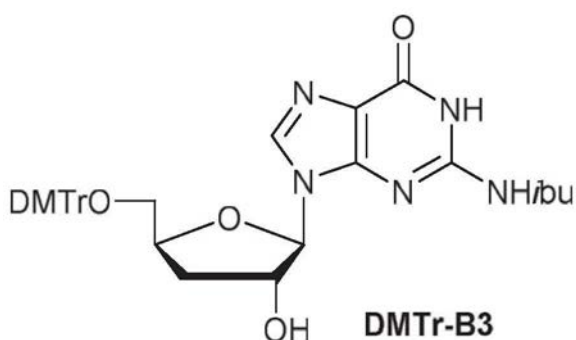
[0393]



[0394] 历经30分钟向110℃下的粗化合物18在甲苯(10mL)中的脱气溶液加入AIBN(57mg, 0.34mmol)、三丁基氢化锡(0.51mL, 1.94mmol)在甲苯(3mL)中的脱气溶液。在110℃下搅拌6小时后,将混合物冷却至室温,浓缩,并通过硅胶柱色谱法(EA/己烷=1/5至2/1)纯化得到19,为黄色油状物(195mg,两步收率为40%)。(MS: $[M+H]^+$ 754.2)

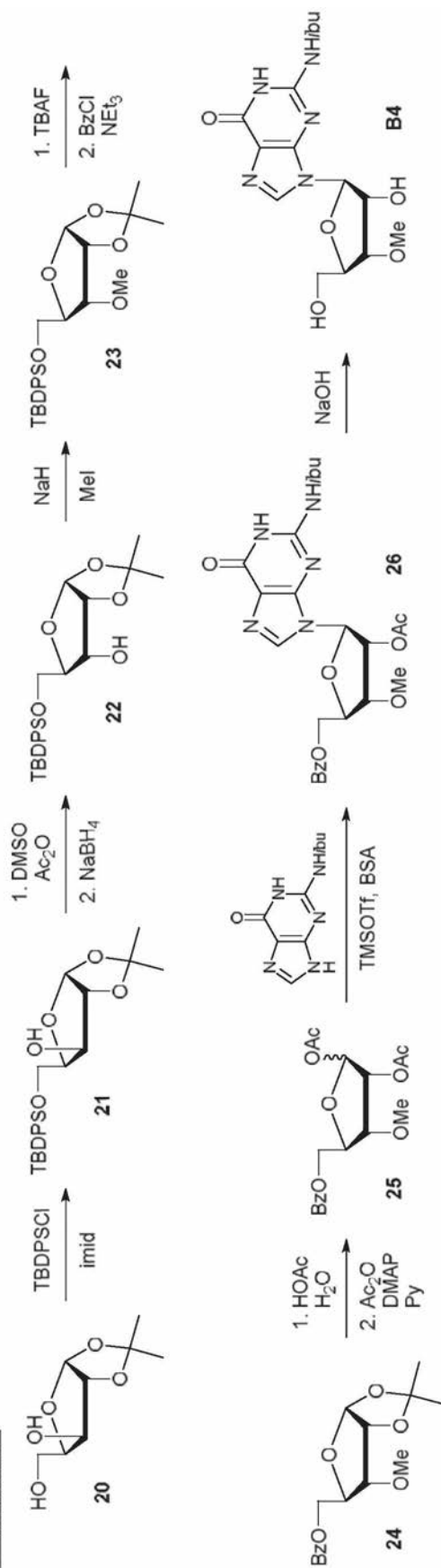
[0395] 步骤5:DMTr-B3

[0396]



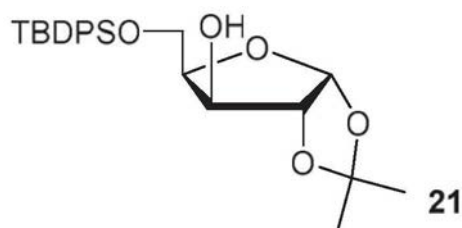
[0397] 向19(190mg, 0.252mmol)在THF(5mL)中的溶液加入TBAF(1M于THF中, 0.50mL)。在室温下搅拌2小时后,加入水(5mL),并将混合物用EA(8mL×3)萃取,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过硅胶柱色谱法(MeOH/DCM=1/20)纯化得到DMTr-B3,为白色固体(132mg, 82%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 640.2)

B4的制备:



54

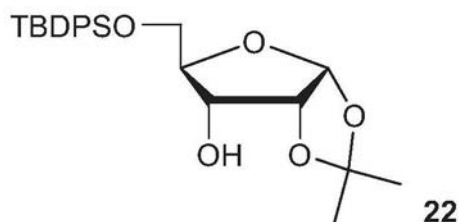
[0400]



[0401] 向20 (12.8g, 67.0mmol) 在Py (300mL) 中的溶液加入TBDPSCl (21.0mL, 80.4mmol)。搅拌3h后, 加入MeOH (25mL), 并浓缩混合物。将残余物溶解于乙醚 (200mL), 用碳酸氢钠水溶液 (10%, 100mL) 和水 (100mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (乙醚/PE=1/2) 纯化得到21, 为白色固体 (27.2g, 95%收率)。(MS: $[M+Na]^+$ 451.2)

[0402] 步骤2: 醇22

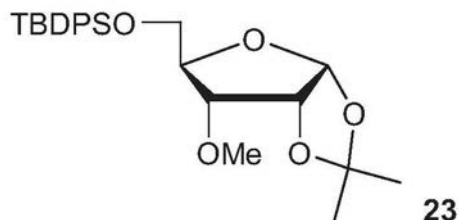
[0403]



[0404] 将21 (27.2g, 63.7mmol) 在DMSO (200mL) 和Ac₂O (50mL) 中的溶液搅拌16小时, 然后倒入到冰水 (200mL) 中。将混合物用乙醚 (100mL × 3) 萃取, 并将合并的有机层用碳酸氢钠水溶液 (10%, 100mL) 和水 (100mL) 洗涤, 并浓缩。然后在0℃下将残余物溶解于MeOH (250mL) 和DCM (250mL) 中, 随后分10份加入硼氢化钠 (12.0g)。搅拌5分钟后, 加入水 (100mL), 并分层。然后将有机层浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (乙醚/PE=1/2) 纯化得到22, 为白色固体 (20.4g, 两步收率为75%)。(MS: $[M+Na]^+$ 451.2)

[0405] 步骤3: 甲基醚23

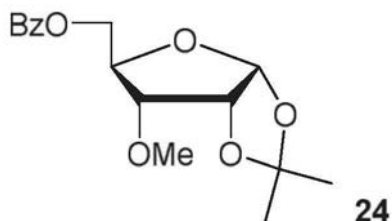
[0406]



[0407] 在0℃下向22 (4.0g, 9.33mmol) 在DMF (45mL) 中的溶液加入氢化钠 (484mg, 12.1mmol), 并搅拌30分钟, 然后缓慢加入碘甲烷 (0.64mL, 10.3mmol)。搅拌3小时后, 加入水 (3mL), 并除去挥发物, 并通过硅胶柱色谱法 (EA/PE=1/10) 纯化得到23, 为白色固体 (3.8g, 92%收率)。(MS: $[M+Na]^+$ 465.2)

[0408] 步骤4: 苯甲酸酯24

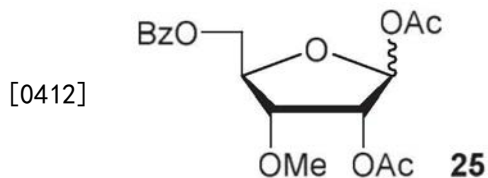
[0409]



[0410] 在0℃下向23 (3.1g, 7.0mmol) 在THF (50mL) 中的溶液加入TBAF (8.4mL, 8.4mmol)。

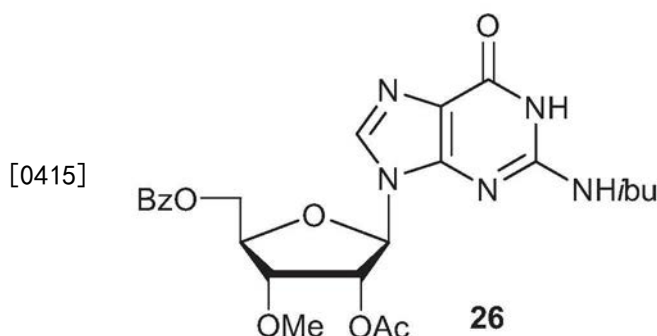
在室温下搅拌4h后,加入水(5mL)和EA。分层,并将有机层用水和盐水洗涤,浓缩,并将得到的残余物溶解于DCM,随后加入TEA(4.9mL,35mmol)和苯甲酰氯(0.98mL,8.4mmol)。搅拌1小时后,加入水(3mL),并除去挥发物。将残余物通过硅胶柱色谱法(EA/PE=1/5)纯化得到24,为白色固体(1.9g,88%收率)。(MS: $[M+Na]^+$ 331.0)

[0411] 步骤5:乙酸酯25



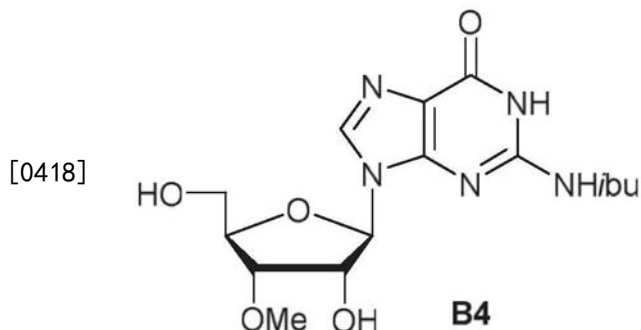
[0413] 将24(0.71g,2.3mmol)在HOAc(14mL)和水(6mL)中的溶液回流加热30分钟。冷却至室温后,将混合物与甲苯(10mL×4)共蒸发,然后将得到的残余物溶解于Py/Ac₂O(10/1 v/v,10mL),随后加入DMAP(50mg,0.46mmol)。搅拌4小时后,将混合物浓缩,并通过硅胶柱色谱法(EA/PE=1/3)纯化得到25,为白色固体(0.75g,92%收率)。(MS: $[M+Na]^+$ 375.0)

[0414] 步骤6:鸟苷27



[0416] 向80℃下的25(500mg,1.42mmol)和N²-异丁酰鸟嘌呤(500mg,2.13mmol)在DCM(20mL)中的混悬液加入BSA(1.8mL,7.4mmol),并搅拌1小时,然后加入TMSOTf(0.77mL,4.26mmol)。在80℃下搅拌3小时后,将混合物冷却至室温,然后加入碳酸氢钠水溶液(50mL)。然后将混合物用DCM(50mL×3)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过硅胶柱色谱法(MeOH/DCM=1/20至1/10)纯化得到26,为白色粉末(624mg,85%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 514.2)

[0417] 步骤7:B4

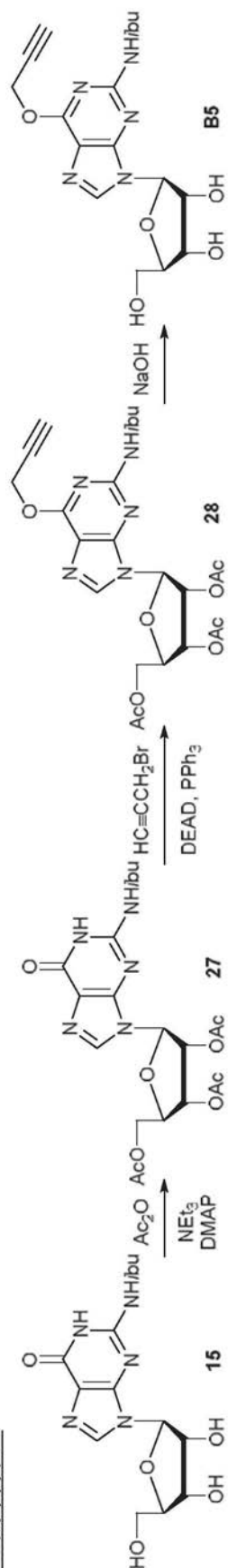


[0419] 在0℃下向27(0.49g,0.96mmol)在MeOH/THF/水(4/5/1 v/v/v,20mL)中的溶液加入氢氧化钠水溶液(10M,0.25mL,2.5mmol)。搅拌30分钟后,加入HOAc,并将混合物浓缩,通过硅胶柱色谱法(MeOH/DCM=1/10至1/5)纯化得到B4,为油状物(322mg,92%收率)。(MS: $[M$

+H]⁺368.2)

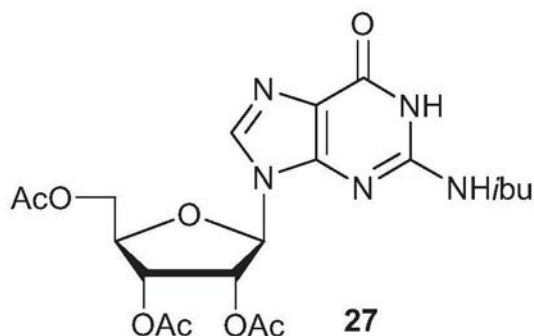
[0420]

B5的制备:



[0421] 步骤1: 乙酸酯28

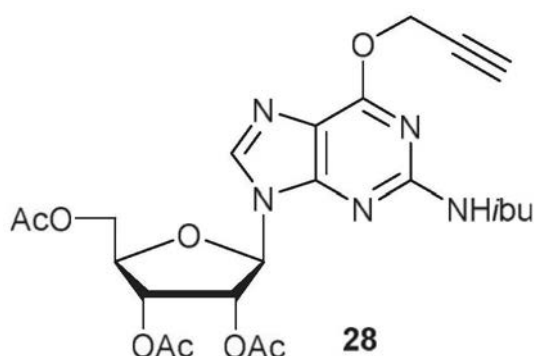
[0422]



[0423] 在0℃下向15 (7.0g, 20mmol) 在MeCN (100mL) 中的溶液加入DMAP (1.2g, 10mmol) 和 Ac_2O (7.5mL, 80mmol)。在室温下搅拌过夜后, 将混合物浓缩, 并通过硅胶快速色谱法 (MeOH/DCM=1/20至1/10) 纯化得到27, 为白色固体 (8.77g, 92%收率)。 (MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 480.0)

[0424] 步骤2: 炔丙基醚29

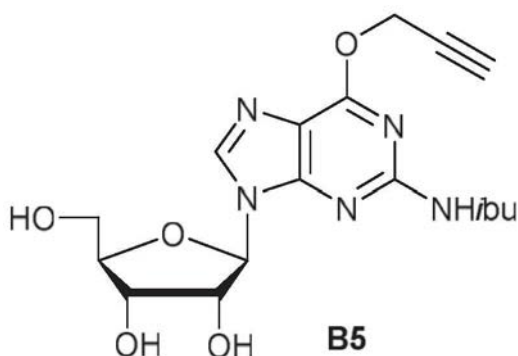
[0425]



[0426] 在0℃下向27 (480mg, 1.0mmol) 在1,4-二氧六环 (1mL) 中的溶液加入 PPh_3 (656mg, 2.5mmol)、炔丙基溴 (0.15mL, 2mmol) 和DEAD (0.49mL, 2.5mmol) 在二氧六环 (1mL) 中的溶液。搅拌2小时后, 将混合物浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH/DCM=1/50至1/20) 纯化得到28, 为白色固体 (440mg, 47%收率)。 (MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 518.2)

[0427] 步骤3: B5

[0428]

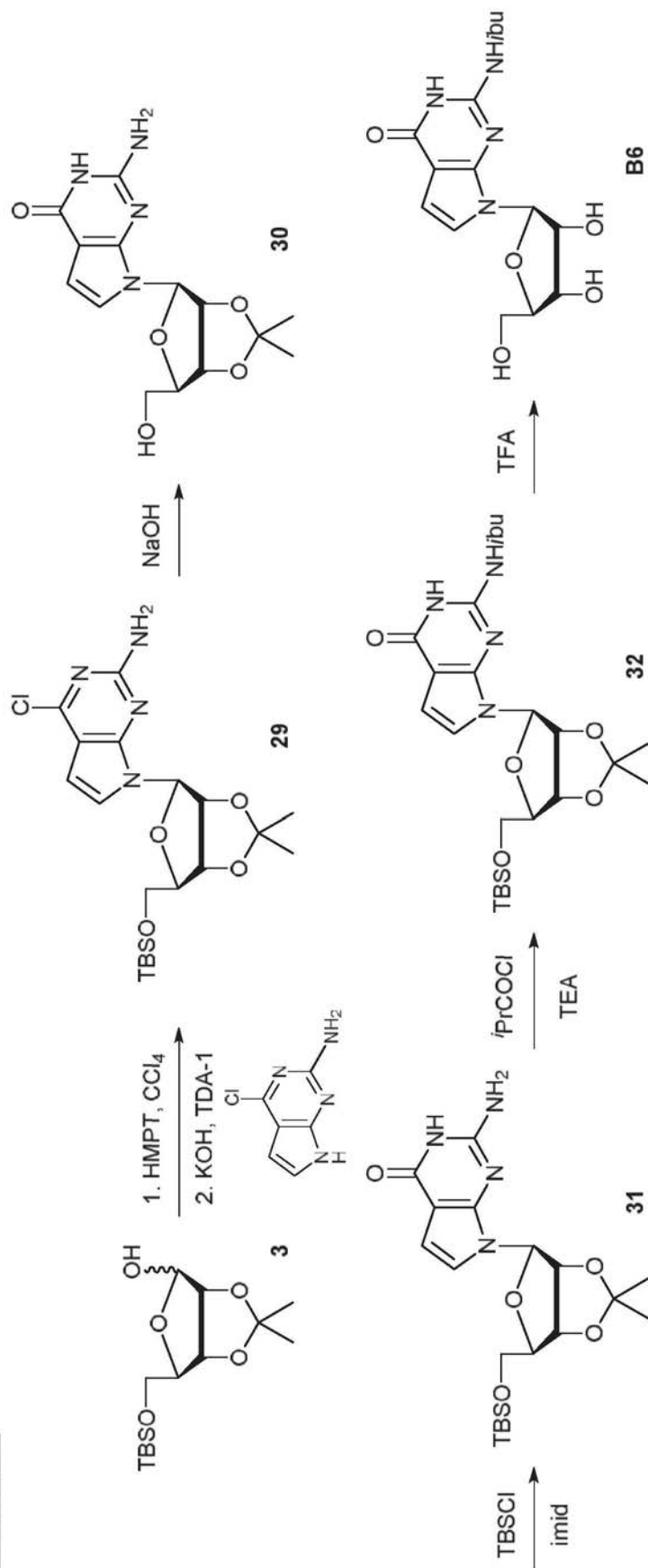


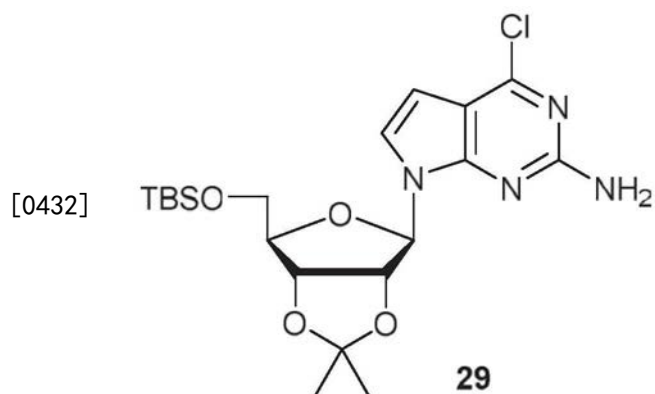
[0429] 在0℃下向28 (150mg, 0.17mmol) 在THF (4.5mL) 和MeOH (0.5mL) 中的溶液加入氢氧化钠水溶液 (1M, 0.5mL)。搅拌1小时后, 加入HOAc (0.1mL), 并将混合物浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH/DCM=1/20至1/10) 纯化得到B5, 为白色固体 (40mg, 64%收率)。 (MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 392.0)

[0430]

B6的制备:

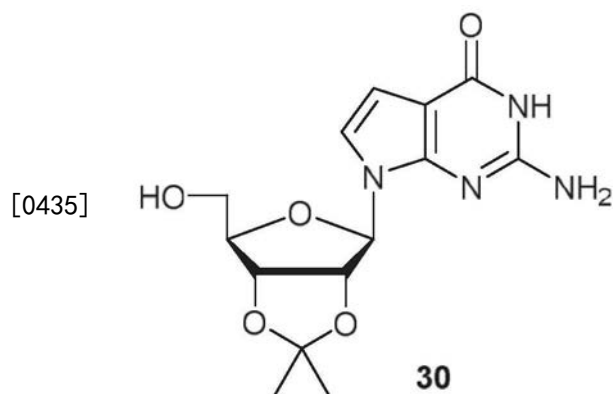
[0431] 步骤1:脱氮嘌呤29





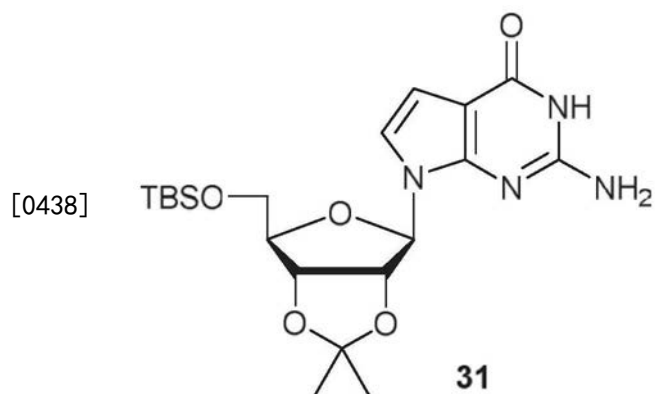
[0433] 历经15min向-78℃下的3 (40.0g, 131mmol) 和四氯化碳 (33.6g, 218mmol, 21mL) 在 THF (500mL) 中的溶液加入HMPT (22.5g, 138mmol, 25mL)。搅拌2小时后并温和加温短时间以防止凝胶形成, 将混合物浓缩至约70mL。向KOH (25.8g, 460mmol) 在MeCN (600mL) 中的混悬液加入TDA-1 (4.25g, 13.14mmol, 4.2mL)。在25℃下搅拌10分钟后, 加入2-氨基-6-氯-7-脱氮嘌呤 (22.2g, 131mmol)。将混合物再搅拌10分钟, 然后加入上面获得的THF溶液。搅拌2小时后, 将混合物过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA/PE=3/17) 纯化得到29 (9.20g, 15% 收率)。(MS: $[M+H]^+$ 455.3)

[0434] 步骤2: 醇30



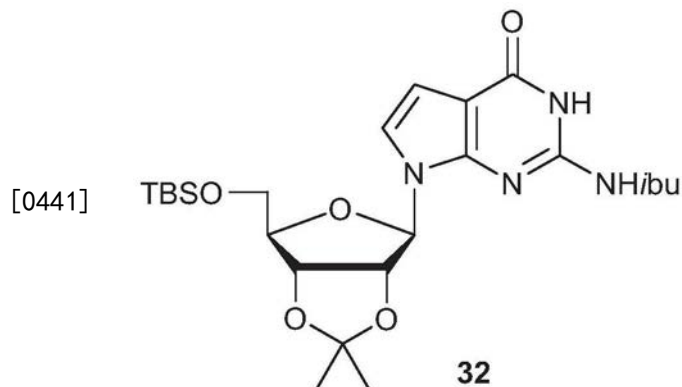
[0436] 在25℃下向29 (13.7g, 30.1mmol) 在二氧六环 (10mL) 中的混合物加入氢氧化钠 (11.7g, 291mmol) 在水 (100mL) 中的溶液。在80℃下搅拌64小时后, 将混合物冷却至0℃, 用AcOH中和至~pH 7, 并用EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到粗化合物30。(MS: $[M+1]^+$ 323.1)

[0437] 步骤3: 甲硅烷基醚31



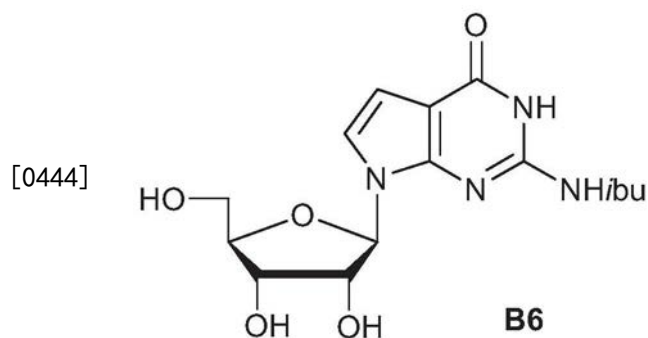
[0439] 在25℃下向粗化合物30 (9.7g, 30.1mmol) 和Imid (4.1g, 60.3mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液加入TBSCl (9.08g, 60.3mmol)。搅拌16小时后, 将混合物用DCM (100mL) 稀释, 用盐水 (80mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA/PE=1/4至1/1, 然后为MeOH/DCM=1/50) 纯化得到31 (9.0g, 68%收率), 为固体。(MS: $[M+H]^+$ 437.2)

[0440] 步骤4: 异丁酸酯32



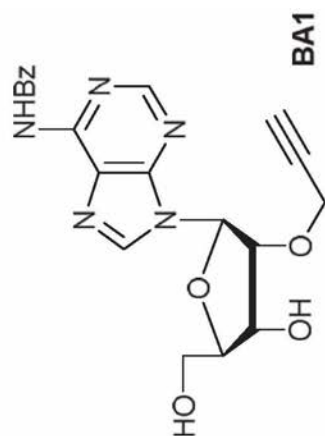
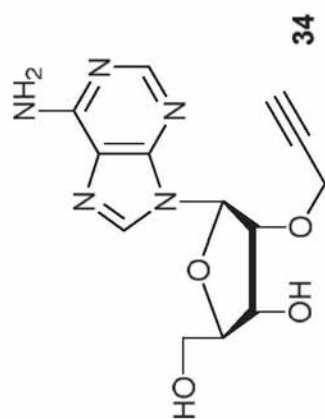
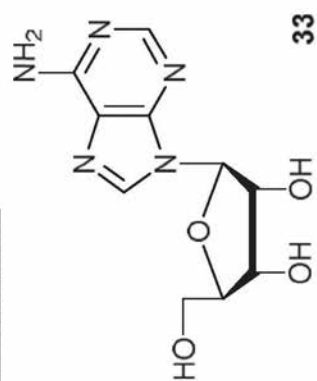
[0442] 在0℃下向31 (9.0g, 20.6mmol) 和TEA (4.2g, 41.2mmol) 在DCM (80mL) 中的溶液加入异丁酰氯 (3.29g, 30.9mmol)。在25℃下搅拌16小时后, 将混合物用DCM (100mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL×2) 和盐水 (50mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA/PE=1/5至1/2) 纯化得到32, 为白色固体 (4.2g, 40%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 507.2)

[0443] 步骤5: B6

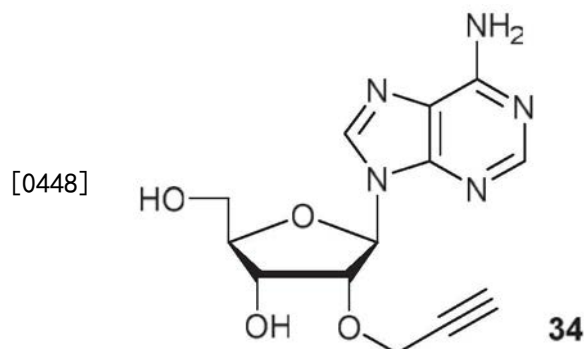


[0445] 将32 (4.2g, 8.29mmol) 在DCM (6mL) 和TFA (24mL) 中的溶液在浓缩前在25℃下搅拌1小时。然后在0℃下将残余物用氯化氢 (4M MeOH溶液, 10mL) 处理。在25℃下搅拌10分钟后, 将混合物浓缩, 得到粗化合物B6, 为白色固体 (2.92g, 99%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 353.0)

[0446]

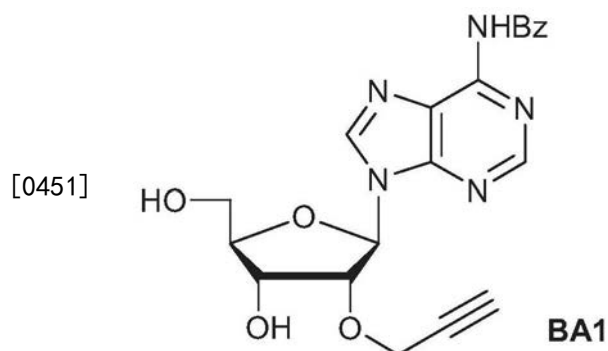
BA1的制备:

[0447] 步骤1: 炔丙基醚34



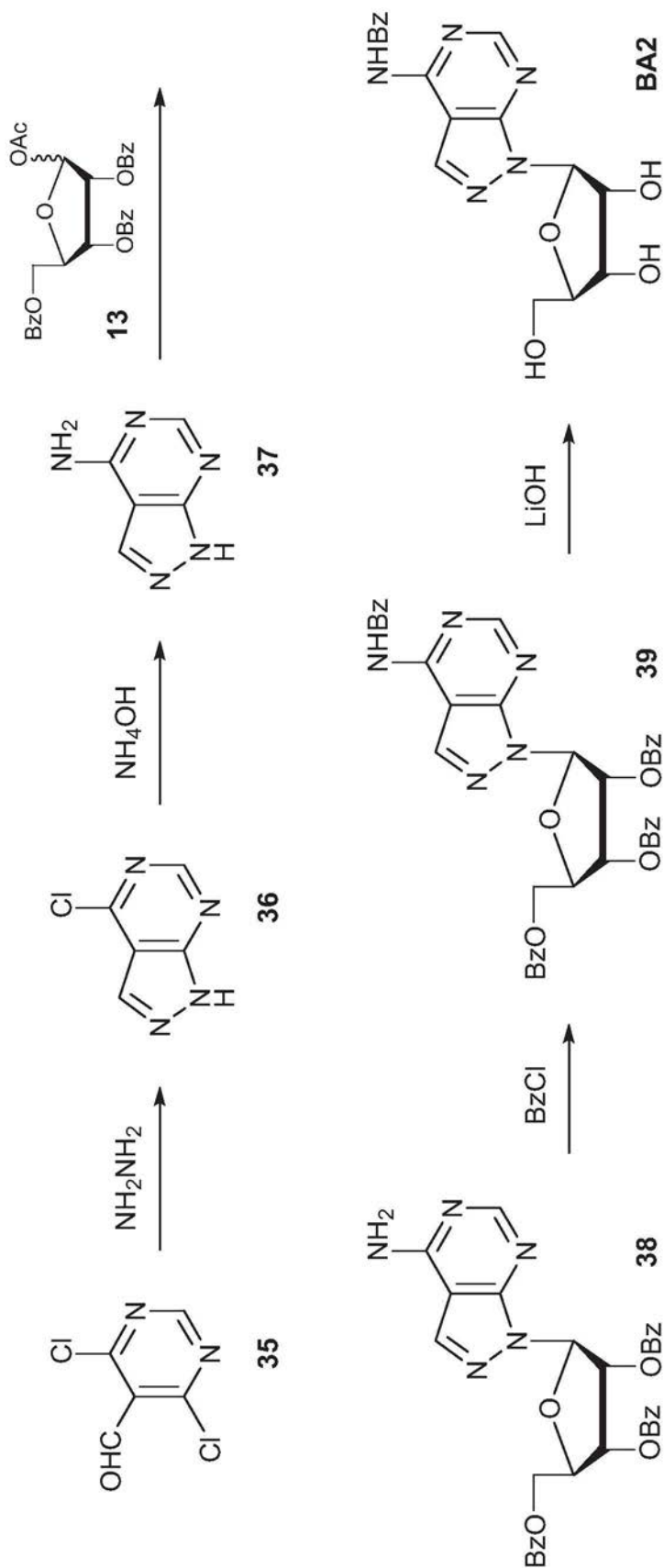
[0449] 向0℃下的腺苷(33)(5.0g,18.7mmol)在DMF(200mL)中的溶液加入氢化钠(60%分散在矿物油中,1.0g,25mmol),随后加入TBAI(1.5g,4.06mmol)和炔丙基溴(2.12mL,20.9mmol)。在55℃下搅拌2天后,将混合物通过硅胶柱色谱法(MeOH/DCM=7/93)纯化,随后从乙醇中重结晶,得到34,为淡黄色固体(2.56g,45%)。

[0450] 步骤2:BA1



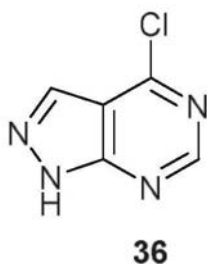
[0452] 向34(1.4g,4.59mmol,与Py共蒸发两次)在Py(20mL)中的溶液加入TMSCl(2.4mL,18.9mmol)。搅拌30分钟后,加入苯甲酰氯(0.7mL,6.0mmol),并将混合物搅拌3小时,然后在0℃下加入水(10mL)和氢氧化铵水溶液(15mL)。在室温下搅拌20分钟后,混合物用DCM(25mL×3)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过硅胶柱色谱法(MeOH/DCM=5:95)纯化得到BA1,为白色泡沫(1.73g,92%)。(MS:[M+H]⁺410.2)

[0453]

BA2的制备:

[0454] 步骤1: 吡唑并嘧啶36

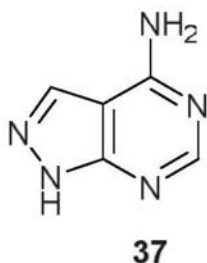
[0455]



[0456] 向35 (10.0g, 56.5mmol) 在THF (80mL) 中的溶液加入DIPEA (7.3g, 56.5mmol, 9.9mL)。在0℃下搅拌10分钟后, 加入胍 (1.81g, 56.5mmol, 2.0mL) 在THF (20mL) 中的溶液。然后将混合物在20℃下搅拌2小时, 然后浓缩。向残余物加入DCM (100mL) 和H₂O (100mL) 后, 分层, 水层用DCM (100mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤 (100mL), 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA/PE=1/15至1/8) 纯化得到36, 为黄色固体 (3.10g, 35%收率)。(MS: [M+H]⁺155.1)

[0457] 步骤2: 吡唑并嘧啶37

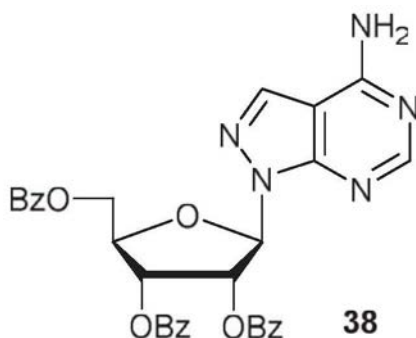
[0458]



[0459] 向36 (200mg, 1.29mmol) 在THF (2.0mL) 中的溶液加入氢氧化铵 (2.0mL)。在20-30℃下搅拌2小时后, 浓缩混合物, 用MeCN (0.5mL) 研磨, 并通过过滤收集, 得到37, 为红色固体 (100mg, 57%收率)。

[0460] 步骤3: 三苯甲酸酯38

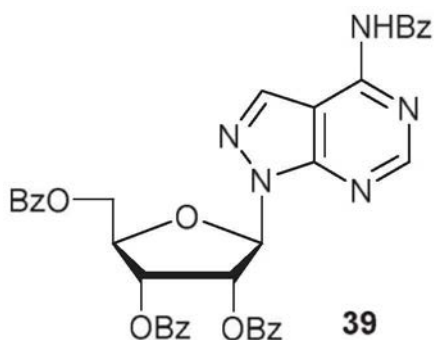
[0461]



[0462] 向37 (20.0g, 148mmol) 和13 (101g, 200mmol) 在MeCN (1.2L) 中的混悬液加入三氟化硼乙醚 (30.5g, 215mmol, 26.5mL)。在75-85℃下搅拌2小时后, 将混合物浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA/PE=1/5至2/1) 纯化得到38, 为黄色固体 (35.0g, 40%收率)。(MS: [M+H]⁺580.3)

[0463] 步骤4: 苯甲酰胺39

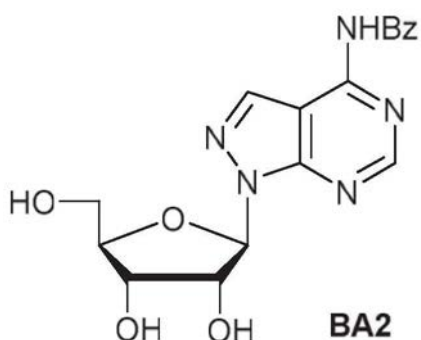
[0464]



[0465] 向38 (10.0g, 17.3mmol) 在DCM (100mL) 中的溶液逐滴加入DMAP (421mg, 3.45mmol) 和TEA (5.24g, 51.8mmol, 7.2mL), 然后逐滴加入苯甲酰氯 (2.91g, 20.7mmol, 2.4mL)。在20-25℃下搅拌8小时后, 将混合物浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA/PE=1/5至11/) 纯化得到39, 为白色固体 (9.0g, 76%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 684.1)

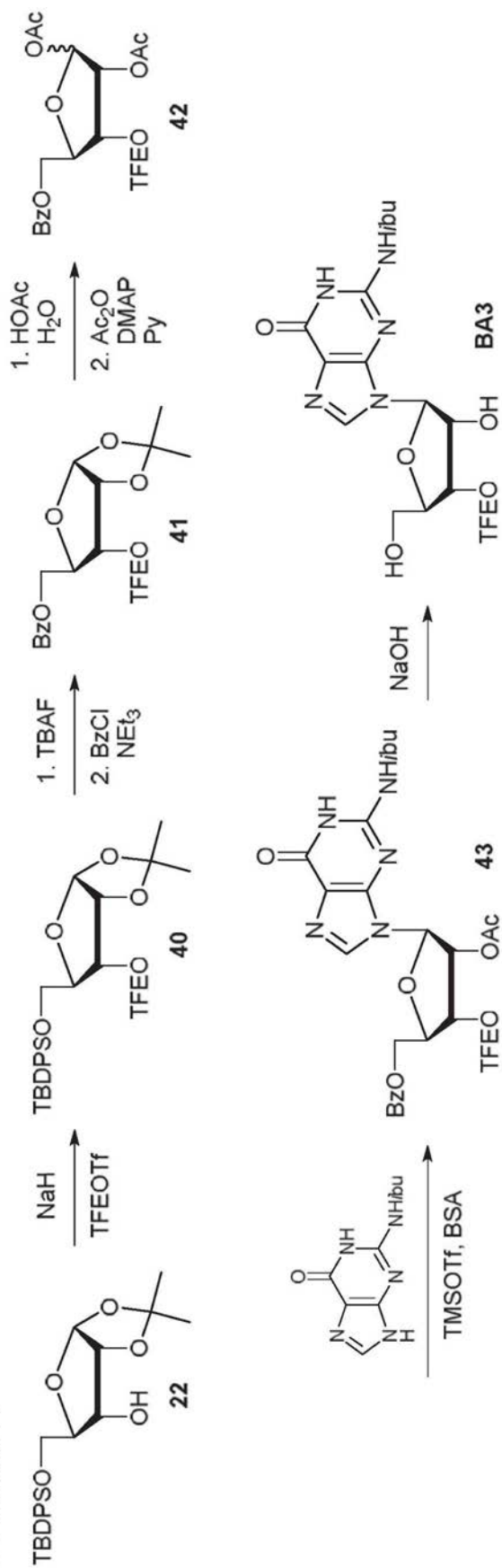
[0466] 步骤5: BA2

[0467]



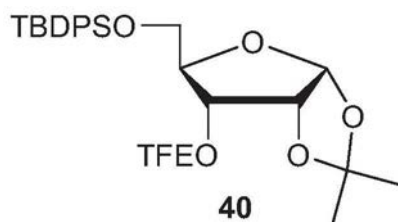
[0468] 向39 (1.0g, 1.46mmol) 在THF (1.5mL)、MeOH (1.2mL) 和H₂O (0.3mL) 中的溶液加入氢氧化锂水溶液 (5M, 0.53mL)。在0-25℃下搅拌2小时后, 将混合物用柠檬酸 (1M) 中和至~pH 7, 然后除去挥发物。然后通过过滤收集水溶液中的固体, 得到BA2, 为灰白色固体 (300mg, 54%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 372.2)

[0469]

BA3的制备:

[0470] 步骤1:三氟乙醚40

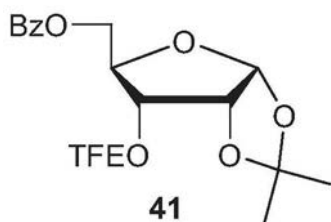
[0471]



[0472] 在0℃下向22 (0.4g, 0.93mmol) 在DMF (8mL) 中的溶液加入氢化钠 (48mg, 1.12mmol), 然后将混合物搅拌30分钟, 然后缓慢加入2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯 (0.165mL, 1.12mmol)。在0℃下搅拌3小时后, 加入水 (3mL), 浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (EA/己烷=1/10) 纯化得到40, 为白色固体 (218mg, 46%收率)。

[0473] 步骤2: 苯甲酸酯41

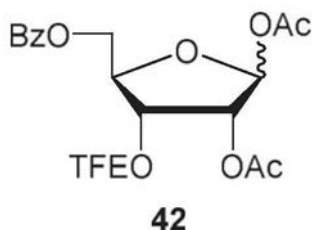
[0474]



[0475] 在0℃下向40 (1.4g, 2.74mmol) 在THF (25mL) 中的溶液加入TBAF (3.3mL, 3.3mmol)。在室温下搅拌4小时后, 加入水 (2mL), 将混合物用EA萃取。有机层用水和盐水洗涤, 并浓缩。然后将残余物溶解于DCM, 随后加入TEA (1.92mL, 13.8mmol) 和苯甲酰氯 (0.42mL, 3.6mmol)。搅拌1小时后, 加入水 (1mL), 浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (EA/PE=1/5) 纯化得到41, 为白色固体 (0.795g, 77%收率)。

[0476] 步骤3: 乙酸酯42

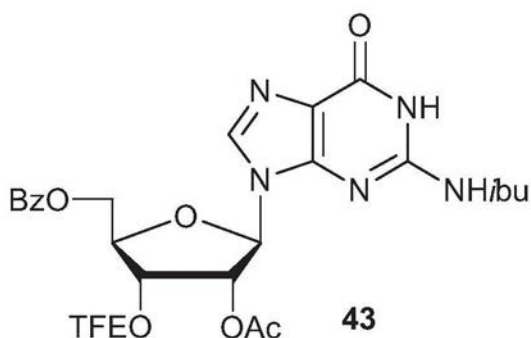
[0477]



[0478] 将41 (0.79g, 2.1mmol) 在HOAc (17.5mL) 和水 (7.5mL) 中的溶液回流搅拌30分钟, 然后冷却至室温, 并与甲苯 (10mL×4) 共蒸发。然后将残余物溶解于Py (12mL), 随后加入Ac₂O (0.8mL, 8.4mmol)。搅拌6小时后, 浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (EA/PE=1/4) 纯化得到42, 为白色固体 (0.82g, 91%收率)。

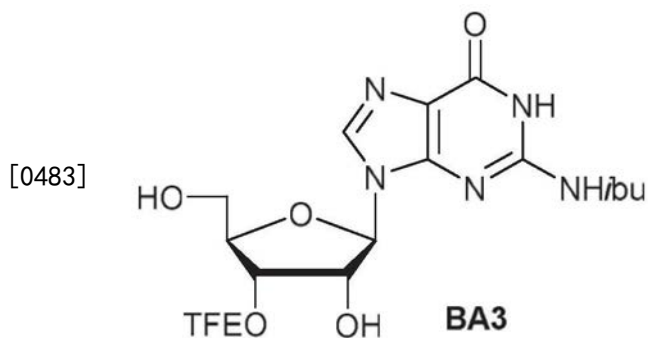
[0479] 步骤4: 鸟苷43

[0480]



[0481] 向80℃下的42 (800mg, 1.9mmol) 和N²-异丁酰鸟嘌呤 (633mg, 2.86mmol) 在二氯乙烷 (25mL) 中的混悬液加入BSA (2.74mL, 10.1mmol), 并搅拌1小时, 然后加入TMSOTf (1.03mL, 5.7mmol)。在100℃下搅拌3小时后, 将混合物倒入到碳酸氢钠水溶液 (60mL) 中并用DCM (60mL×3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH/DCM=1/20至1/10) 纯化得到43, 为白色固体 (938mg, 85%收率)。

[0482] 步骤5: BA3

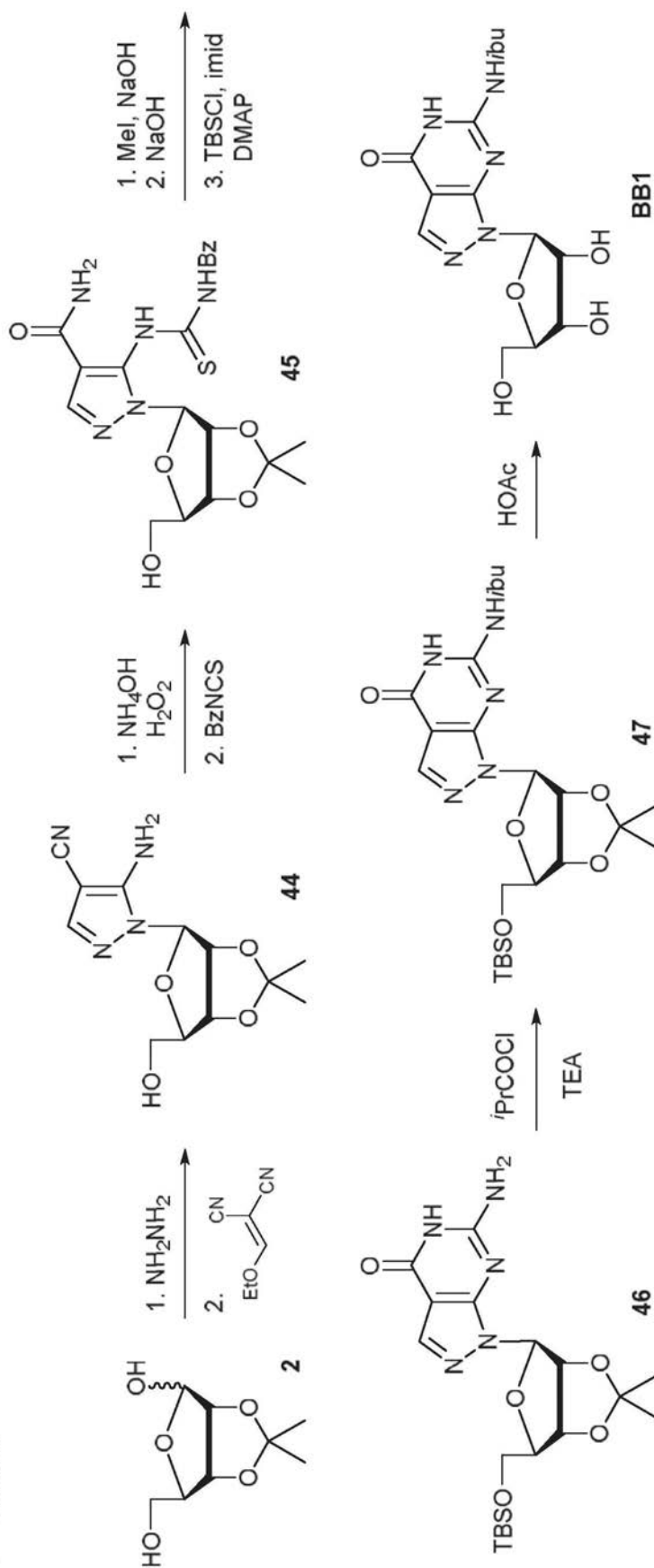


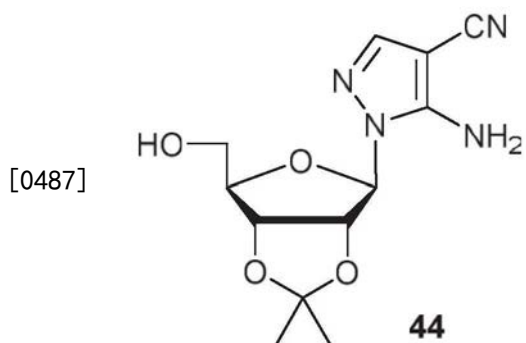
[0484] 在0℃下向43 (0.5g, 0.86mmol) 在MeOH (8mL)、THF (10mL) 和水 (2mL) 中的溶液加入氢氧化钠水溶液 (10M, 0.34mL)。搅拌30分钟后, 加入HOAc, 浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH/DCM=1/10至1/5) 纯化得到BA3, 为油状物 (348mg, 93%收率)。

[0485]

BB1 的制备

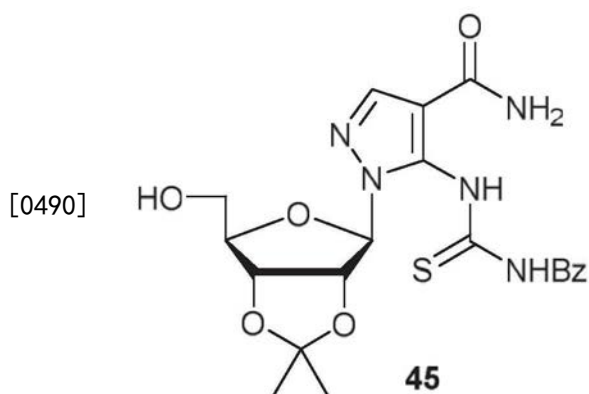
[0486] 步骤1: 吡唑44





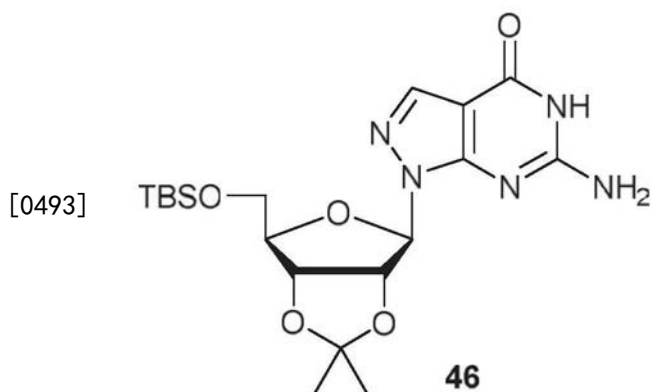
[0488] 在25℃下向2 (75g, 395mmol) 在MeOH (600mL) 中的溶液加入水合肼 (120mL)。搅拌2小时后, 浓缩混合物, 并将残余物溶解于EtOH (600mL), 然后加入 (乙氧基亚甲基) 丙二腈 (110g, 901mmol)。在78℃下搅拌30分钟后, 浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (EA/PE=1/20 至1/15) 纯化, 得到44, 为淡黄色固体 (42g, 38%收率)。

[0489] 步骤2: 硫脲45



[0491] 向44 (16.0g, 57mmol) 在MeOH (75mL) 和水 (25mL) 中的溶液加入氢氧化铵 (280mL) 和过氧化氢 (150mL)。在25℃下搅拌16小时后, 将混合物倒入亚硫酸钠水溶液 (2L) 中, 然后用EA (700mL × 3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。然后将残余物溶解于丙酮 (90mL), 然后在25℃下加入苯甲酰基异硫氰酸酯 (6.96g, 42.7mmol, 5.75mL)。在60℃下搅拌4小时后, 浓缩混合物得到粗化合物45, 为黄色固体。

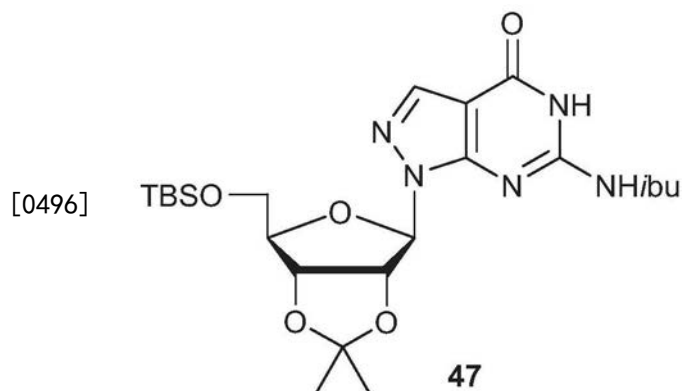
[0492] 步骤3: 吡唑并嘧啶酮46



[0494] 向上面得到的粗化合物45在MeOH (150mL) 中的溶液加入氢氧化钠水溶液 (0.7M, 80mL), 然后加入碘甲烷 (6.8g, 47.9mmol, 3.0mL)。在20℃下搅拌2小时后, 将混合物用H₂OAc中和至~pH 6, 然后加入水 (80mL), 并用EA (100mL × 3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干

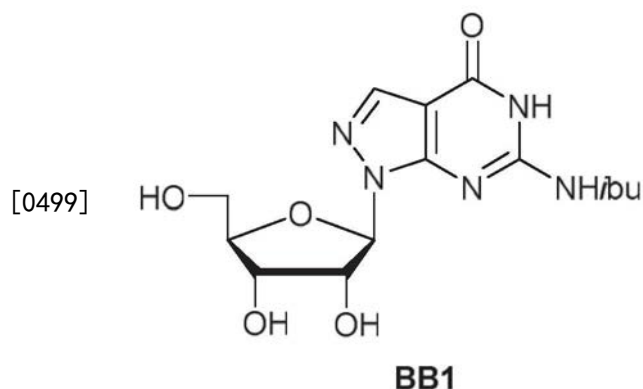
干燥,过滤,并浓缩。然后将残余物溶解于MeOH (30mL),并加入氢氧化钠水溶液 (1.4M,250mL)。在100℃下搅拌2小时后,浓缩混合物,并将残余物与甲苯 (200mL×3) 共蒸发,并溶解于DCM (500mL)。然后加入Imid (18.5g,271mmol)、DMAP (1.66g,13.6mmol) 和TBSCl (40.9g,271mmol)。在25℃下搅拌18小时后,加入饱和碳酸氢钠水溶液 (1L),并将混合物用EA (500mL×3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (MeOH/DCM=1/60至1/30) 纯化得到46,为白色固体 (8.50g,五步收率为34%)。

[0495] 步骤4:异丁酸酯47



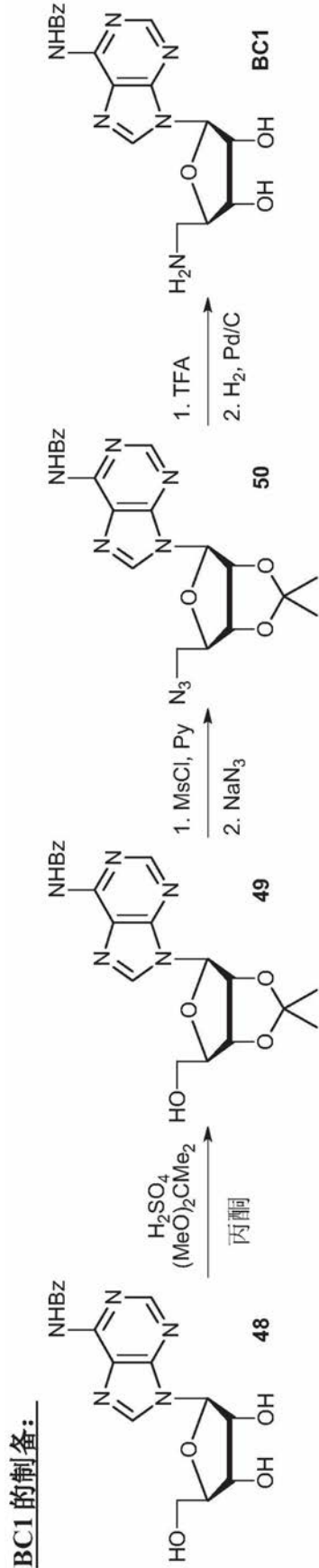
[0497] 在25℃下向46 (23.4g,53.5mmol) 在Py (120mL) 中的溶液加入异丁酰氯 (11.4g,107mmol,11.2mL)。在25℃下搅拌16小时后,加入氢氧化铵 (0.5mL),并将混合物搅拌30分钟,然后浓缩。然后将残余物溶解于EtOAc (1.5L),用饱和氢氧化铵水溶液 (500mL×3) 和盐水 (500mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (EA/PE=1/10至1/3) 纯化得到47,为浅黄色固体 (24.0g,88%收率)。(MS: [M+Na]⁺530.1)

[0498] 步骤5:BB1

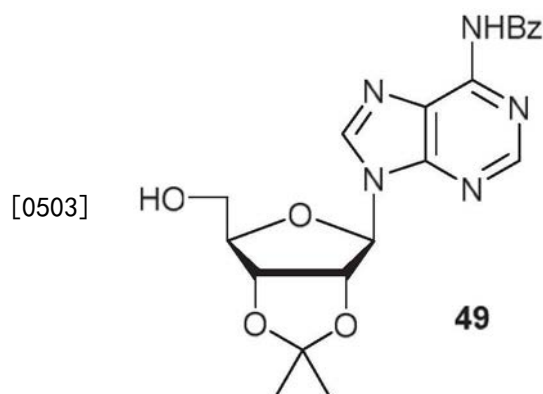


[0500] 将47 (10.0g,19.7mmol) 在HOAc (6mL) 和水 (3mL) 中的溶液在65℃下搅拌5小时。然后浓缩反应混合物,并用DCM (15mL) 研磨。通过过滤收集固体,得到粗化合物BB1,为白色固体 (4.0g)。(MS: [M+H]⁺354.0)

[0501]

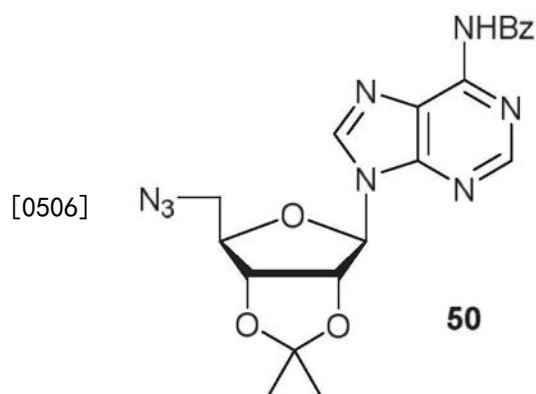


[0502] 步骤1: 缩酮49



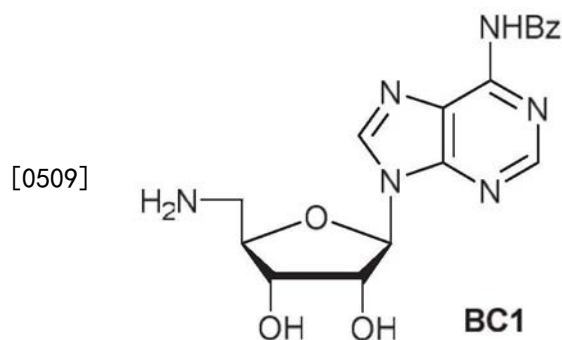
[0504] 向48 (50g, 135mmol) 在丙酮 (500mL) 中的溶液加入2,2-二甲氧基丙烷 (85g, 816mmol, 100mL) 和浓硫酸 (1.32g, 13.5mmol, 0.72mL)。在25℃下搅拌30分钟后,加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30mL)。将溶液过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (MeOH/DCM=1/200至1/50) 纯化得到49,为白色固体 (35g, 63%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 412.1)

[0505] 步骤2:叠氮化物50



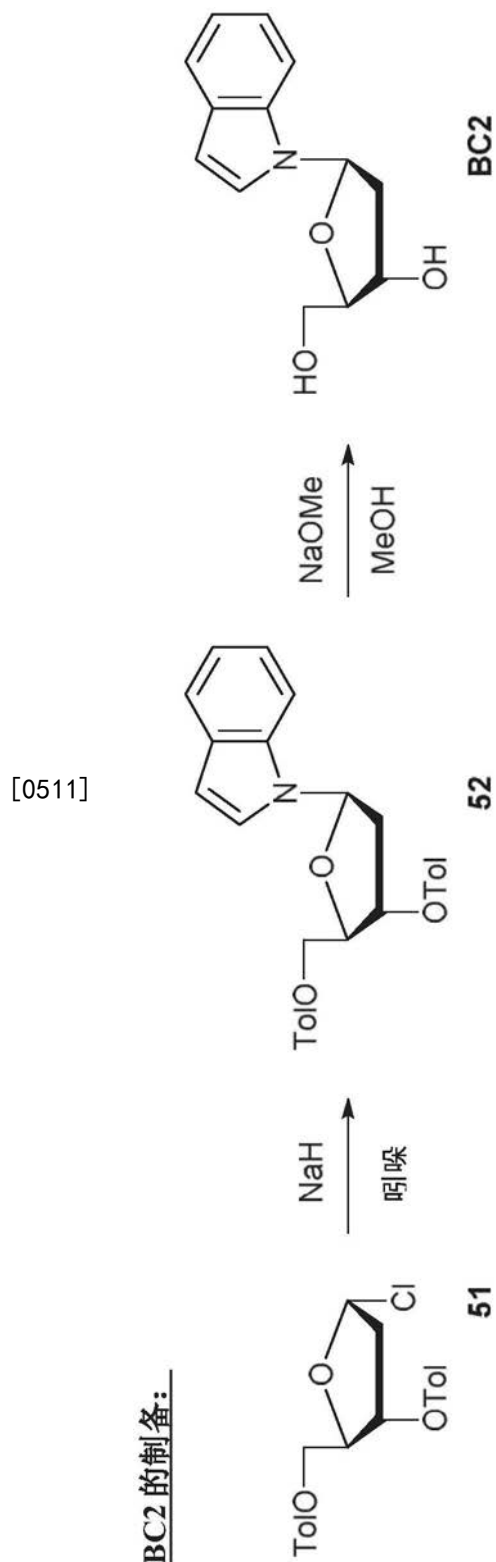
[0507] 在0℃下向49 (5.0g, 12.2mmol) 在Py (50mL) 中的溶液加入甲磺酰氯 (2.1g, 18mmol, 1.4mL)。在25℃下搅拌1小时后,加入DCM (200mL),并将溶液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,然后用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。然后将残余物溶解于DMF (50mL),然后加入叠氮化钠 (3.4g, 52.3mmol)。在50℃下搅拌16小时后,加入DCM (400mL)。将混合物用水 (300mL)、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (EA/PE=1/1) 纯化得到50,为浅黄色固体 (4.0g)。(MS: $[M+H]^+$ 437.1)

[0508] 步骤3:BC1

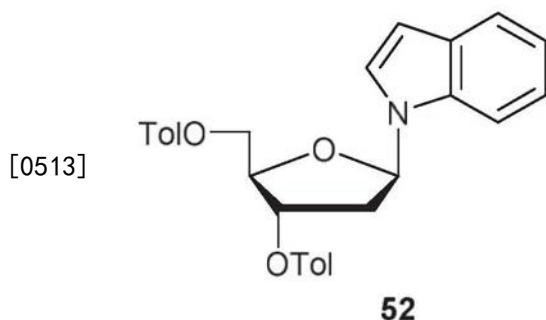


[0510] 将50 (50g, 115mmol) 在TFA (125mL) 和水 (125mL) 中的溶液在25℃下搅拌5小时,然后浓缩,与甲苯共蒸发两次,并溶解于MeOH (50mL)。然后将混合物用碳酸氢钠水溶液 (1%)

中和,并用MTBE研磨。收集固体,用MTBE洗涤,干燥,并溶解于DMF (400mL)。然后加入Pd/C (10%w/w,10g),并将混合物在25℃、氢气气氛 (15psi) 下搅拌6小时,然后过滤并浓缩,得到粗化合物BC1,为黄色油状物 (39g)。(MS: $[M+H]^+$ 371.1)

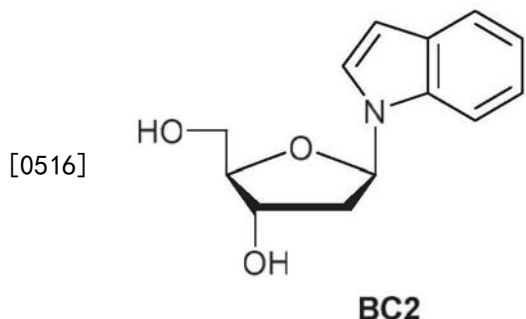


[0512] 步骤1: 吡啶52



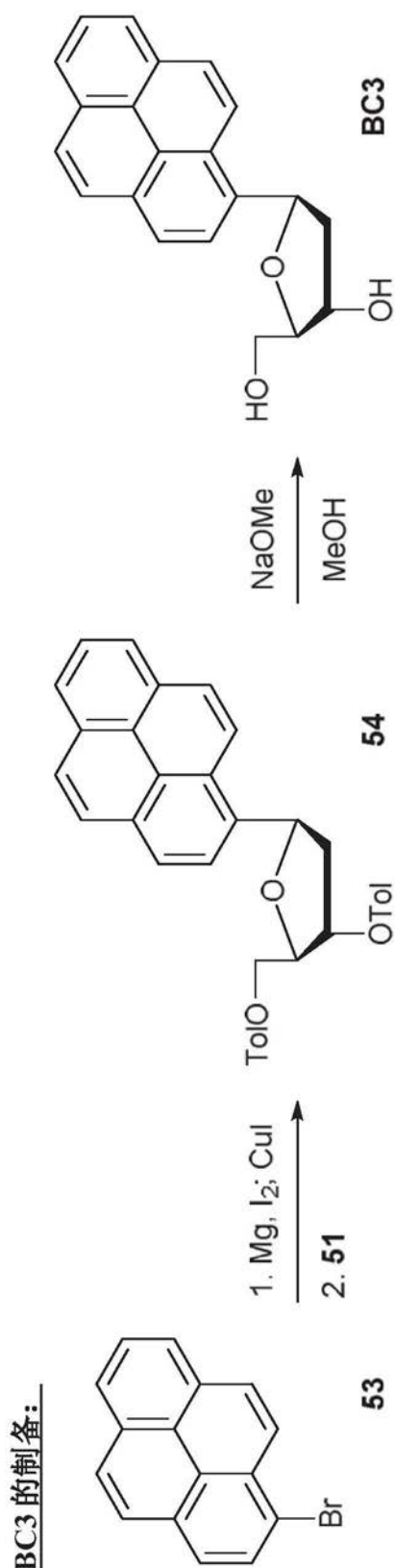
[0514] 在0℃下向吲哚 (305mg, 2.6mmol) 在MeCN (10mL) 中的溶液加入氢化钠 (160mg, 4.0mmol), 并搅拌30分钟, 然后加入51 (1.0g, 2.6mmol)。搅拌1小时后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (5mL), 并将混合物用EA (20mL×3) 萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA/己烷=1/4) 纯化得到52, 为黄色油状物 (886mg, 71%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 470.2)

[0515] 步骤2:BC2

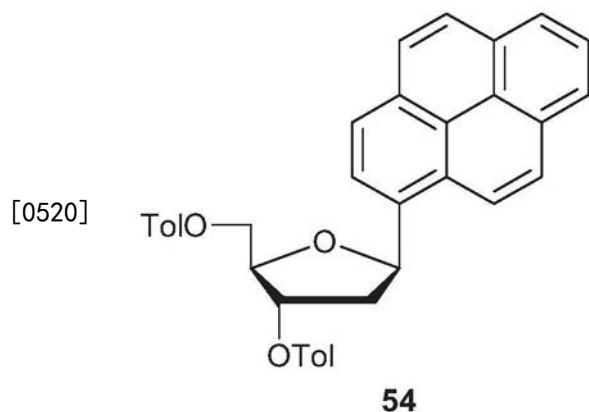


[0517] 向52 (610mg, 1.3mmol) 在MeOH (9mL) 中的溶液加入甲醇钠 (5.4M于甲醇中, 0.54mL)。搅拌1小时后, 在0℃下加入盐酸 (5M, 0.5mL), 并将溶液搅拌10分钟, 然后浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH/DCM=1/9) 纯化得到期望产物, 为白色固体 (197mg, 92%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 234.1)

[0518]

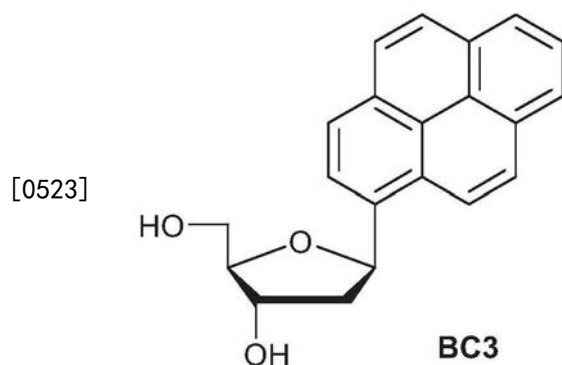


[0519] 步骤1: 茈54



[0521] 向53 (560mg, 2mmol) 在THF中的溶液加入镁 (54mg, 2.3mmol), 然后加入少量的碘。在55℃下搅拌3小时后, 在0℃下加入碘化铜(I) (213mg, 1.1mmol)。将混合物在室温下搅拌45分钟, 然后在40℃下加入51 (367mg, 0.98mmol)。搅拌2小时后, 加入饱和氯化铵水溶液 (2mL) 和DCM (20mL)。分层, 并将有机层通过饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 经硫酸钠脱水物干燥, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA/己烷=1/10至1/5) 纯化得到54, 为白色固体 (52mg, 10%)。

[0522] 步骤2: BC3

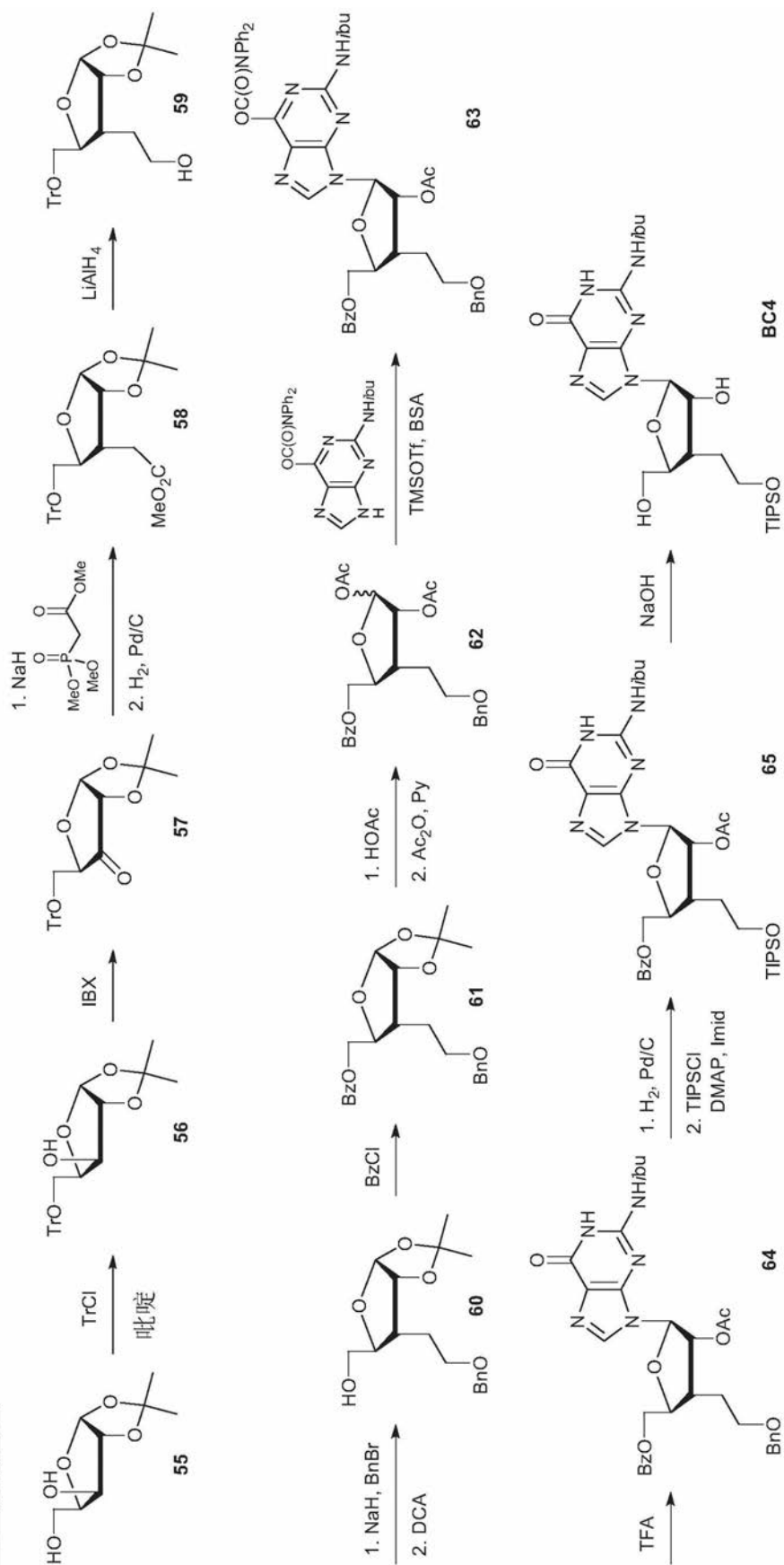


[0524] 在室温下向54 (230mg, 0.4mmol) 在MeOH (5mL) 中的溶液加入甲醇钠 (30% 于MeOH 中, 0.23mL, 1.2mmol)。搅拌1小时后, 加入饱和氯化铵 (5mL), 并将混合物用EA (10mL×3) 萃取。有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩, 得到粗化合物BC3, 为白色固体 (150mg)。

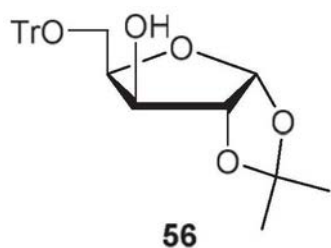
[0525]

BC4 的制备:

[0526] 步骤1: 醇56



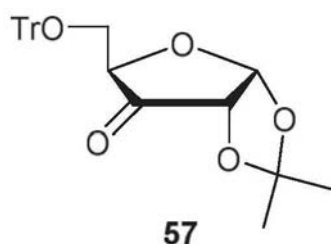
[0527]



[0528] 向55 (91.4g, 481mmol) 在Py (600mL) 中的溶液加入三苯甲基氯 (160.7g, 577mmol)。在60℃下搅拌16小时后, 将混合物浓缩, 并与甲苯共蒸发三次。将残余物在DCM (400mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (750mL) 之间分配。分层, 并将水相用DCM (400mL × 2) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA/PE=1/10至1/5) 纯化得到56, 为白色固体 (180.5g, 87% 收率)。(MS: $[M+Na]^+$ 455.0)

[0529] 步骤2: 酮57

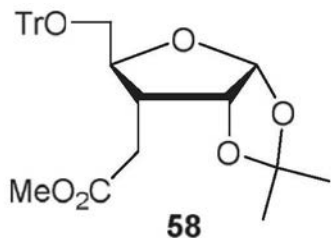
[0530]



[0531] 向56 (176g, 407mmol) 在MeCN (1.0L) 中的溶液加入IBX (228g, 814mmol)。在90℃下搅拌6小时后, 过滤混合物并浓缩得到粗化合物57, 为浅黄色油状物 (175g)。(MS: $[M+Na]^+$ 453.0)

[0532] 步骤3: 酯58

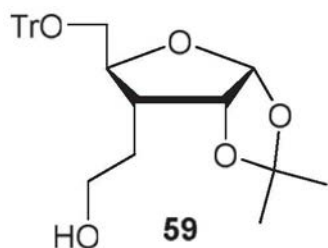
[0533]



[0534] 在0℃下历经15分钟向氢化钠 (20.1g, 502mmol) 在THF (1.0L) 中的溶液逐滴加入2-二甲氧基磷酰基乙酸甲酯 (96.3g, 529mmol, 76.5mL)。搅拌60分钟后, 在0℃下逐滴加入在THF (500mL) 中的上面获得的粗化合物57 (175g)。在25℃下搅拌16小时后, 在0℃下加入水 (50mL), 并除去挥发物, 并加入盐水 (500mL)。然后将混合物用DCM (500mL × 3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。然后将残余物 (上面获得的216g中的198g) 溶解于EA (500mL), 并加入Pd/C (10% w/w, 10g)。在25℃、氢气气氛 (20psi) 下搅拌16小时后, 过滤混合物, 并浓缩滤液, 并通过硅胶柱色谱法 (EA/PE=1/15至1/10) 纯化得到58, 为白色固体 (120g, 66% 收率)。(MS: $[M+Na]^+$ 511.1)

[0535] 步骤4: 醇59

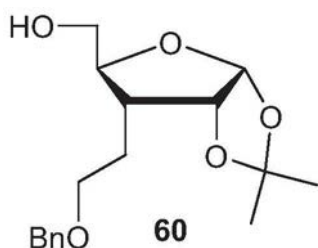
[0536]



[0537] 在0℃下向氢化铝锂(6.21g, 164mmol)在THF(200mL)中的溶液缓慢加入在THF(50mL)中的58(20.0g, 40.9mmol)。在25℃下搅拌16小时后,通过依次加入水(6.2mL)、氢氧化钠水溶液(15%, 6.2mL)和水(18.6mL)淬灭反应。然后将混合物经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法(EA/PE=1/10至1/4)纯化得到59,为白色固体。(MS: $[M+Na]^+$ 483.2)

[0538] 步骤5:醇60

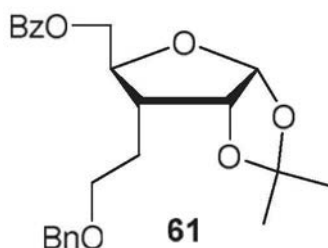
[0539]



[0540] 在-20℃下历经5分钟向氢化钠(60%w/w, 6.95g, 174mmol)在THF(200mL)中的溶液加入在THF(80mL)中的59(20.0g, 43.4mmol)。在25℃下搅拌2小时后,逐滴加入苄基溴(22.3g, 130mmol, 15.5mL),并将混合物在80℃下搅拌16小时,然后在0℃下加入水(2mL)。将混合物用水(200mL)稀释,并用DCM(200mL×3)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。然后将残余物溶解于DCM(200mL),并加入DCA(5.48g, 42.5mmol, 12.0mL)。在25℃下搅拌3小时后,在0℃下加入饱和碳酸氢钠水溶液。然后将混合物用DCM(150mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法(EA/PE=1/5至1/2)纯化得到60,为黄色油状物(12.1g, 90%收率)。

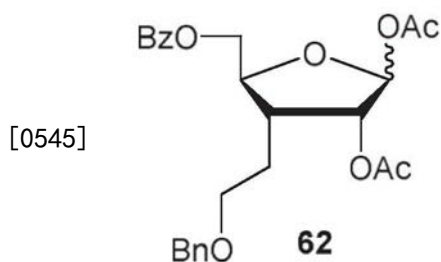
[0541] 步骤6:苯甲酸酯61

[0542]



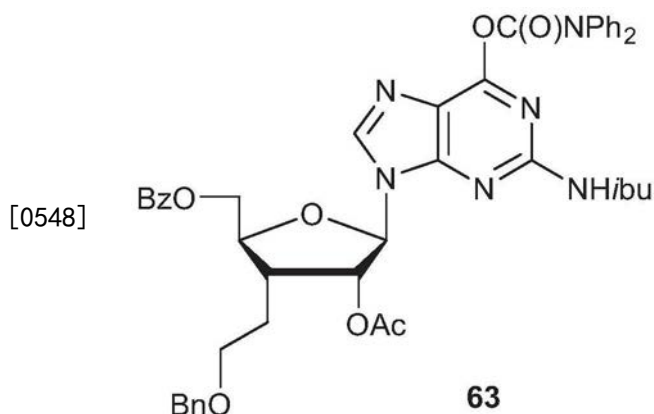
[0543] 向60(24.0g, 78mmol)在DCM(500mL)中的溶液加入苯甲酰氯(16.4g, 116.7mmol, 13.6mL)和TEA(23.6g, 233.5mmol, 32.4mL)。在25℃下搅拌16小时后,浓缩混合物,并通过硅胶柱色谱法(EA/PE=1/15至1/10)纯化得到61,为浅黄色油状物(30.0g, 93%收率)。(MS: $[M+Na]^+$ 435.1)

[0544] 步骤7:乙酸酯62



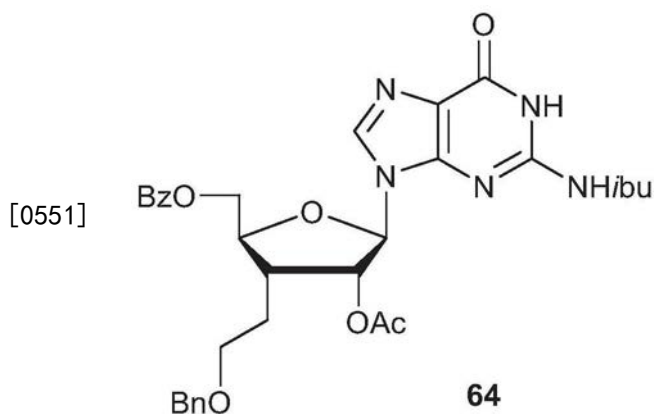
[0546] 将61 (29.0g, 70.3mmol) 和水 (3.0mL) 在HOAc (220mL) 中的混合物在70℃下搅拌16小时, 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液。然后将混合物用DCM (400mL×3) 萃取。浓缩合并的有机层, 并将残余物溶解于Py (30mL), 随后加入Ac₂O (28.5g, 280mmol, 26mL)。在20℃下搅拌16小时后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 然后将混合物用DCM (500mL×3) 萃取。浓缩合并的有机层, 并通过硅胶柱色谱法 (EA/PE=1/10至1/5) 纯化得到62, 为白色固体 (31.1g, 97%收率)。(MS: [M+Na]⁺ 479.1)

[0547] 步骤8: 嘌呤63



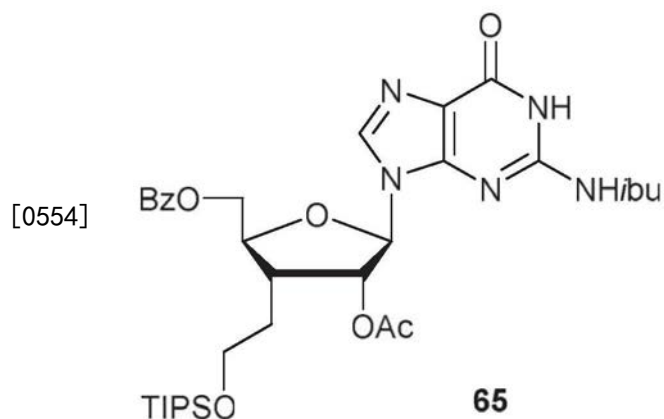
[0549] 在20℃下向0⁶-二苯基氨基甲酰基-N²-异丁酰鸟嘌呤 (5.47g, 13.1mmol) 在MeCN (150mL) 中的混悬液加入BSA (11.6g, 57.0mmol, 14.1mL)。在63℃下搅拌30分钟后, 除去挥发物, 并将残余物溶解于MeCN (200mL), 然后在-15℃下加入在MeCN (50mL) 和TMSOTf (3.65g, 16.4mmol, 3.0mL) 中的62 (5.00g, 11.0mmol)。在63℃下搅拌50分钟后, 将混合物冷却至0℃, 倒入到饱和碳酸氢钠水溶液, 并用EA (150mL×3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 并浓缩, 并通过硅胶快速色谱法 (EA/PE=1/3至1/1) 纯化得到63, 为白色固体。(MS: [M+H]⁺ 813.1)

[0550] 步骤9: 鸟苷64



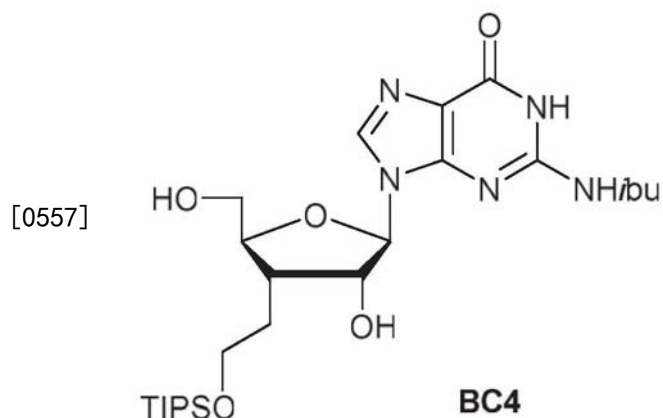
[0552] 将63 (16.2g, 19.9mmol) 在90%TFA水溶液 (60mL) 中的溶液在20℃下搅拌30分钟, 然后在0℃下倒入到饱和碳酸氢钠水溶液, 并用EA (100mL×4) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 并通过硅胶快速色谱法 (EA/PE=1/1至1/0) 纯化得到64, 为白色固体 (11.4g, 93%收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 618.1)

[0553] 步骤10: 甲硅烷基醚65



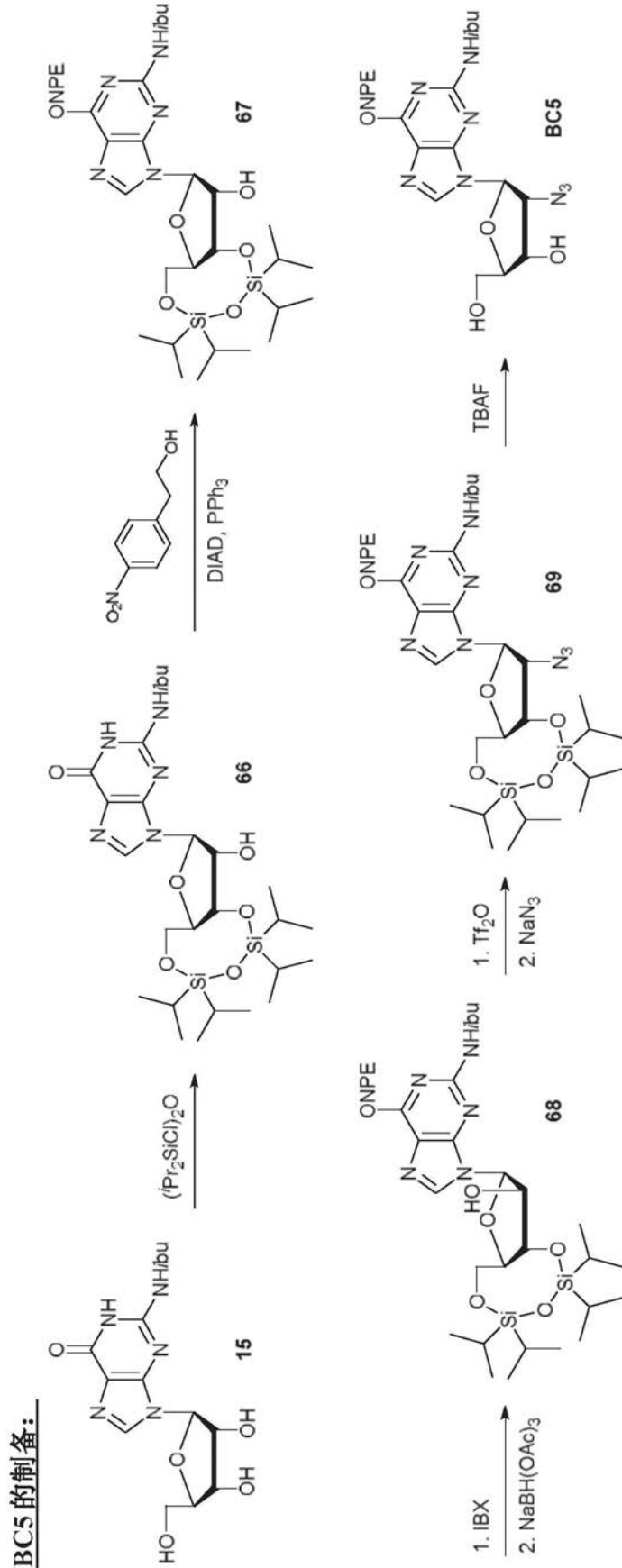
[0555] 向64 (15.0g, 24.3mmol) 在EtOH (500mL) 中的溶液加入Pd/C (10%w/w, 2.0g) 和浓盐酸 (10滴)。在50℃、氢气气氛 (45psi) 下搅拌15小时后, 过滤混合物, 并将固体用EtOH (100mL×3) 洗涤。浓缩滤液, 并将三分之一的残余物溶解于DMF (60mL), 随后加入Imid (1.57g, 23.0mmol)、DMAP (46.9mg, 0.38mmol) 和三异丙基氯硅烷 (2.22g, 11.5mmol, 2.5mL)。在20℃下搅拌16小时后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 和水 (100mL)。然后将混合物用EA (100mL×2) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA/PE=1/5至2/1) 纯化得到65, 为白色固体 (4.52g, 86%收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 684.4)

[0556] 步骤11: BC4



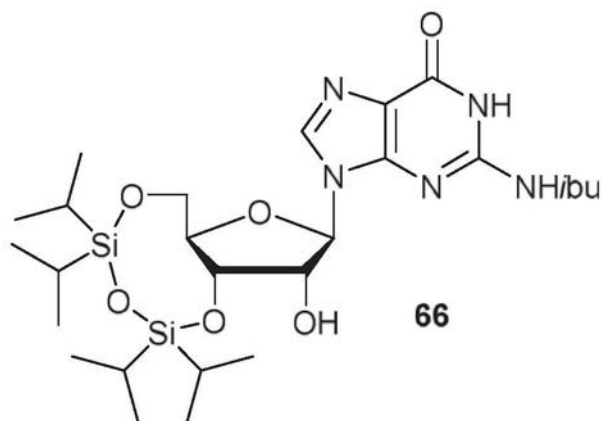
[0558] 在0℃下向65 (3.0g, 4.4mmol) 在EtOH (30mL) 中的溶液加入氢氧化钠水溶液 (2M, 31mL)。在0℃下搅拌30分钟后, 通过在0℃下加入盐酸溶液 (1N) 和HOAc来中和混合物。然后加入甲苯 (30mL), 并浓缩混合物, 得到粗化合物BC4, 为白色固体 (3.0g)。 (MS: $[M+H]^+$ 538.2)

[0559]



[0560] 步骤1:醇66

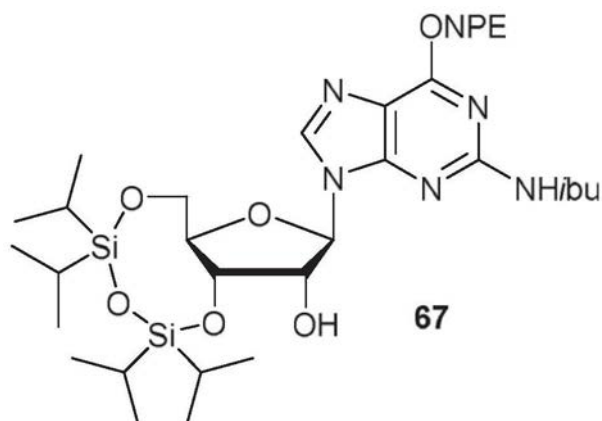
[0561]



[0562] 向0℃下的15 (2.0g, 5.66mmol) 在Py (56mL) 中的溶液缓慢加入1,3-二氯-1,1,3,3-四异丙基二硅氧烷 (1.79g, 5.66mmol, 1.8mL)。在0℃下搅拌30分钟以及在25℃下搅拌12小时后, 浓缩溶液, 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH/DCM=1/20) 纯化得到66 (1.6g, 47%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 596.3)

[0563] 步骤2: 嘌呤67

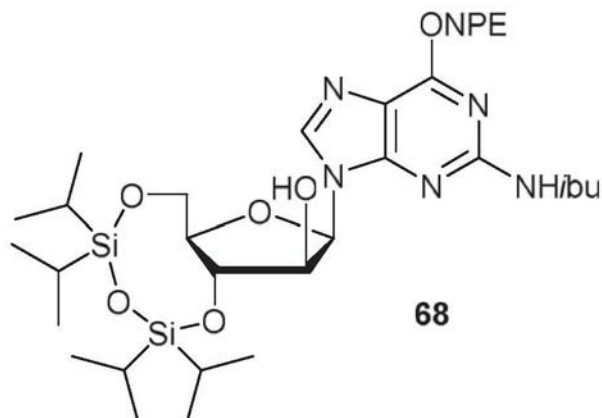
[0564]



[0565] 在25℃下向66 (8.0g, 13.5mmol) 和2-(4-硝基苯基)乙醇 (3.37g, 20.2mmol) 在THF (100mL) 中的溶液缓慢加入DIAD (6.81g, 33.7mmol, 6.6mL) 和PPh₃ (8.83g, 33.7mmol)。在25℃下搅拌12小时后, 加入水 (5mL), 浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH/DCM=1/20) 纯化得到67, 为淡黄色固体 (4.5g, 44%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 745.3)

[0566] 步骤3: 醇68

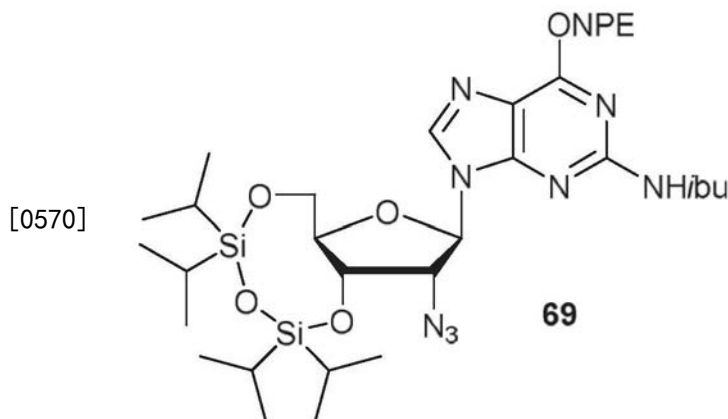
[0567]



[0568] 向25℃下的67 (4.20g, 5.64mmol) 在MeCN (40mL) 中的溶液加入IBX (3.16g,

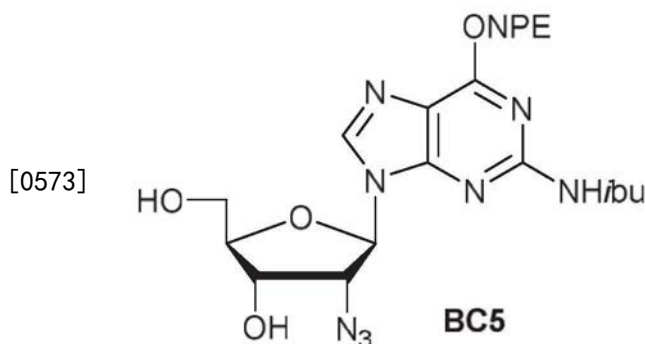
11.3mmol)。在80℃下搅拌12小时后,将混合物过滤并浓缩,并溶解于THF (50mL)。然后在0℃下缓慢加入三乙酰氧基硼氢化钠(5.7g,27.0mmol)。在25℃下搅拌6小时后,加入水(5mL),并浓缩混合物,通过硅胶柱色谱法(MeOH/DCM=1/20)纯化得到68,为淡黄色油状物(1.0g,33%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 745.3)

[0569] 步骤4:叠氮化物69



[0571] 在0℃下向68(2.2g,2.95mmol)和DMAP(1.44g,11.8mmol)在DCM(140mL)和Py(10mL)中的溶液缓慢加入三氟甲磺酸酐(1.33g,4.72mmol,0.78mL)。在0℃下搅拌1.5小时后,浓缩混合物。然后将残余物溶解于DMF(10mL),并加入叠氮化钠(0.49g,7.53mmol)。在60℃下搅拌6小时后,浓缩溶液,并通过制备型HPLC(MeOH/含有0.1% HCOOH 的水:40-100%)纯化得到69,为淡黄色固体(1.50g,79%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 770.4)

[0572] 步骤5:BC5

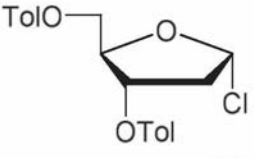
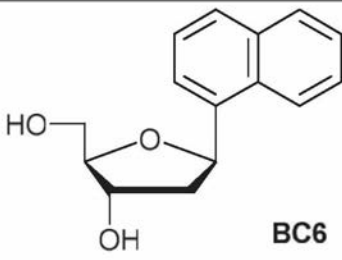
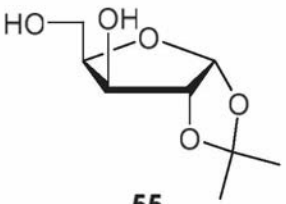
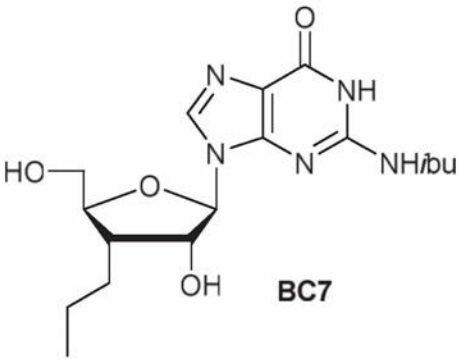


[0574] 在15℃下向69(2.50g,3.25mmol)在THF(12mL)中的溶液缓慢加入TBAF(13.1g,50.1mmol)和 HOAc (1.50g,25.0mmol,1.43mL)。在15℃下搅拌12小时后,浓缩混合物。然后将残余物溶解于DCM(20mL),用水(5mL \times 2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并通过硅胶柱色谱法(MeOH/DCM=1/20)纯化得到BC5,为淡黄色固体(900mg,53%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 528.2)

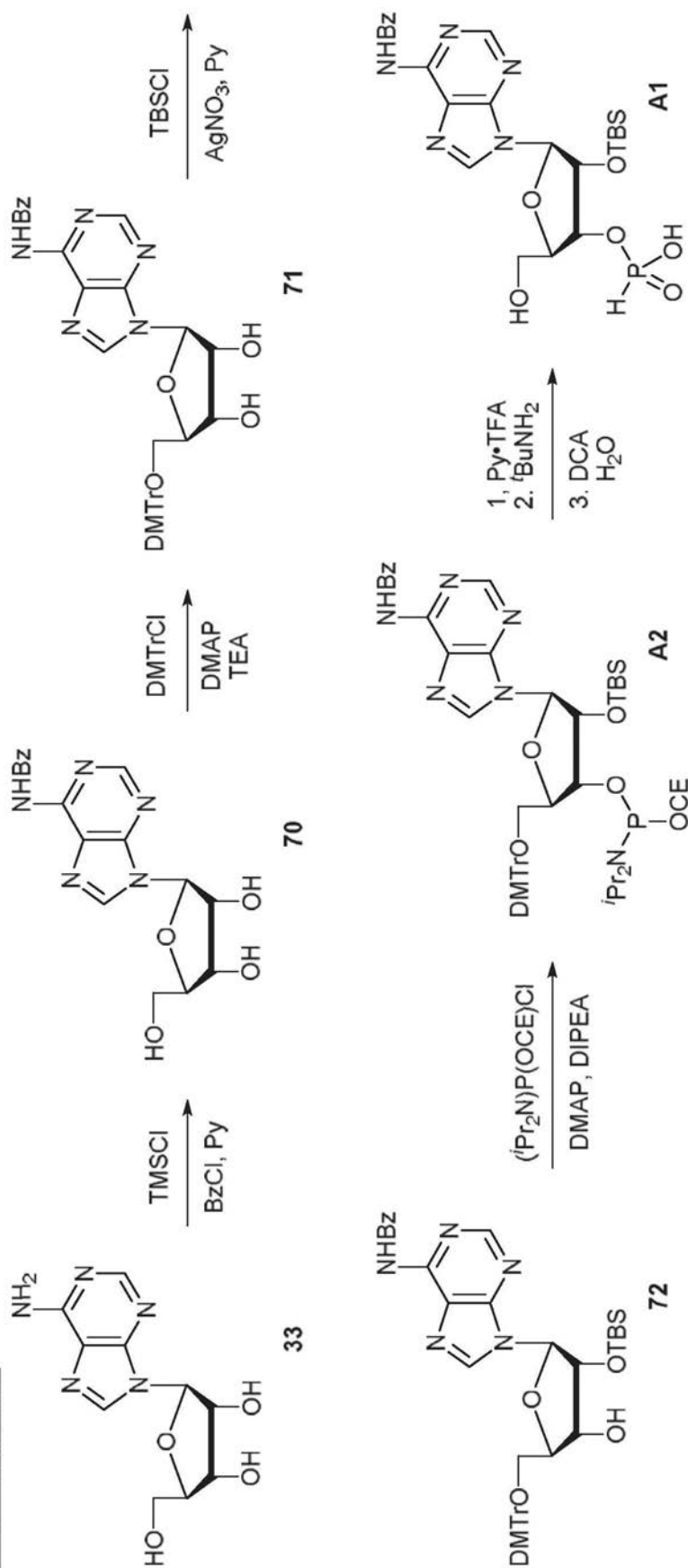
[0575] 以下化合物基本上通过上文用于中间体BC3和BC4的方法来制备。

[0576] 表1. 中间体BC6和BC7

[0577]

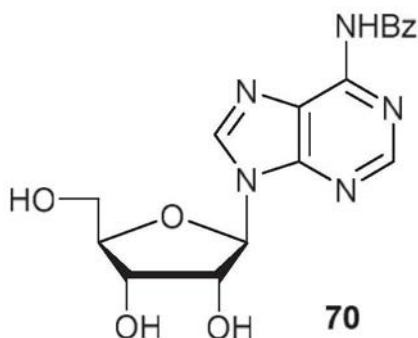
起始材料	产物	制备参考
 51	 BC6	BC3
 55	 BC7	BC4

[0578]

A1和A2的制备:

[0579] 步骤1: 苯甲酸酯70

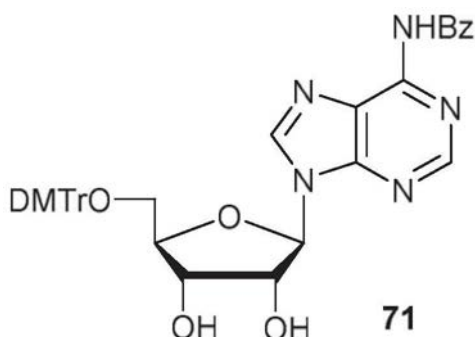
[0580]



[0581] 向33 (120g, 449mmol) 在Py (1.0L) 中的溶液加入TMSCl (390g, 3.59mol, 454mL)。在0℃下搅拌2小时后, 逐滴加入苯甲酰氯 (316g, 2.25mol, 261mL), 并将混合物在25℃下搅拌14小时, 然后冷却至0℃。然后加入水 (240mL), 并将混合物在25℃下搅拌30分钟, 然后在0℃下加入氢氧化铵 (460mL)。搅拌2小时后, 浓缩混合物得到70, 为白色固体 (150g, 90%收率)。

[0582] 步骤2: 二醇71

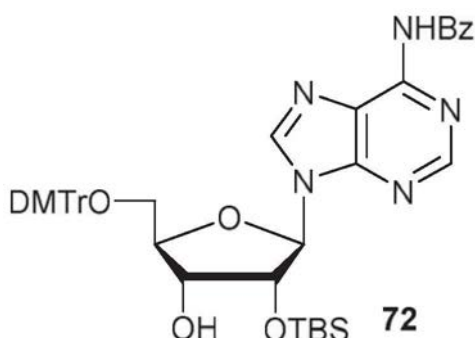
[0583]



[0584] 在0℃下向70 (150g, 404mmol) 在Py (500mL) 中的溶液加入DMTrCl (274g, 808mmol)、TEA (81.8g, 808mmol, 112mL) 和DMAP (4.93g, 40.4mmol)。在25℃下搅拌16小时后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (1L), 并将混合物用EtOAc (600mL × 3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA/PE 1/4至1/2, 然后MeOH/DCM 1/100至1/20) 纯化得到71, 为白色固体 (65.0g, 24%收率)。

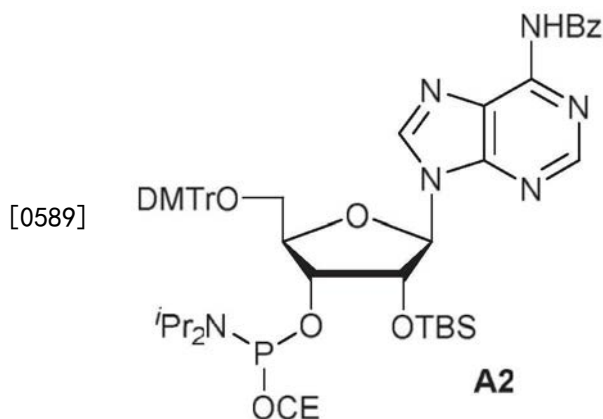
[0585] 步骤3: 甲硅烷基醚72

[0586]



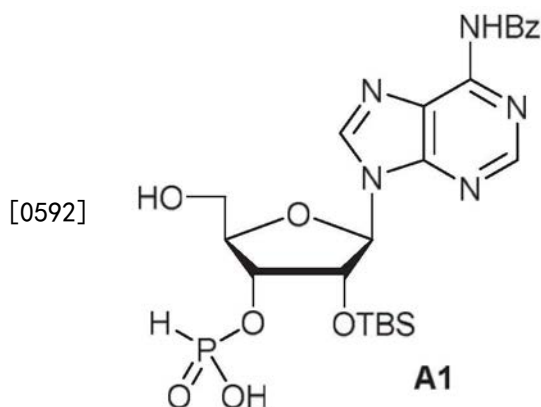
[0587] 在25℃下向71 (65.0g, 96.5mmol) 在Py (500mL) 中的溶液加入硝酸银 (32.8g, 193mmol) 和TBSCl (29.1g, 193mmol)。在25℃下搅拌1小时后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (1L), 并将混合物用EtOAc (600mL × 3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA/PE=1/4至1/1) 纯化得到72, 为白色固体 (20.0g, 26%收率)。

[0588] 步骤4: A2



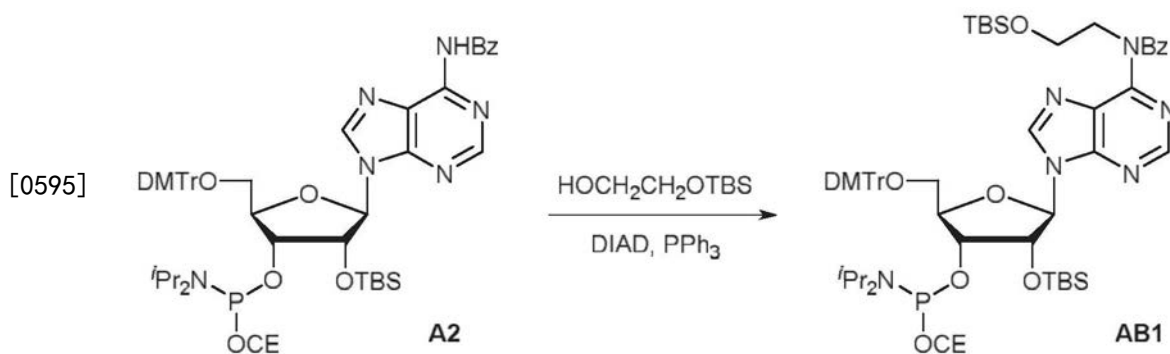
[0590] 在25℃下向72 (12.0g, 15.2mmol) 在DIPEA (15mL) 和DCM (30mL) 中的溶液加入DMAP (744mg, 6.09mmol) 和2-氰基乙基N,N-二异丙基氯代亚磷酰胺 (5.41g, 22.9mmol)。搅拌2小时后, 将混合物直接通过碱性硅胶柱色谱法 (EA/PE=1/4至1/1) 纯化得到A2, 为白色固体 (13.0g, 86% 收率)。

[0591] 步骤5:A1



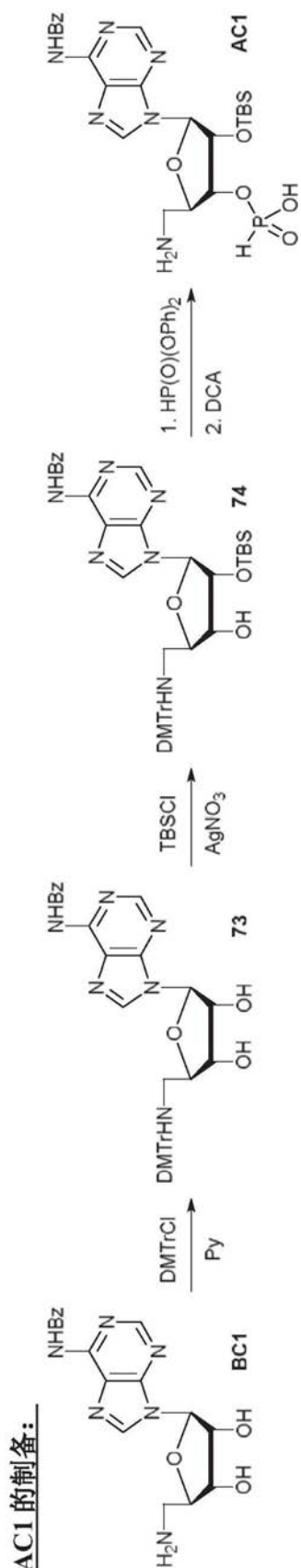
[0593] 在25℃下向A2 (3.8g, 3.9mmol) 在MeCN (20mL) 中的溶液加入水 (0.1mL) 和三氟乙酸吡啶鎓 (1.1g, 5.8mmol), 并搅拌5分钟, 然后加入叔丁胺 (14.0g, 0.19mmol)。搅拌15分钟后, 除去挥发物, 并将残余物溶解于DCM (20mL)。然后加入DCA (1.9g, 14.6mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液。搅拌30分钟后, 加入TEA (3mL), 并浓缩混合物, 并通过反相硅胶柱色谱法 (含0.1% TEA的MeCN/水=0%至100%) 纯化得到A1 • TEA盐, 为白色固体 (1.5g, 71% 收率)。(MS: [M+H]⁺549.2)

[0594] AB1的制备:



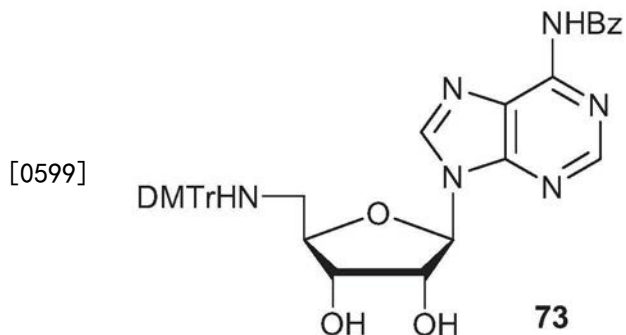
[0596] 向A2 (494mg, 0.5mmol) 和三苯基膦 (197mg, 0.75mmol) 和2-(叔丁基二甲基甲硅烷

氧基)乙醇(132mg,0.75mmol)在THF(5mL)中的溶液加入DIAD(0.15mL,0.75mmol)。在室温下搅拌5小时后,将混合物浓缩,并通过硅胶柱色谱法(EA/己烷=1/9至1/4)纯化得到AB1,为白色固体(230mg,40%收率)。



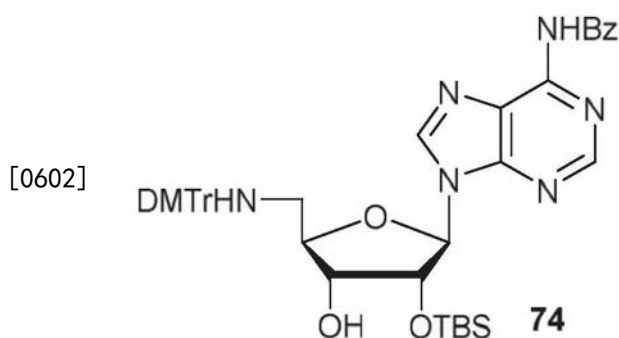
[0597]

[0598] 步骤1: 二醇73



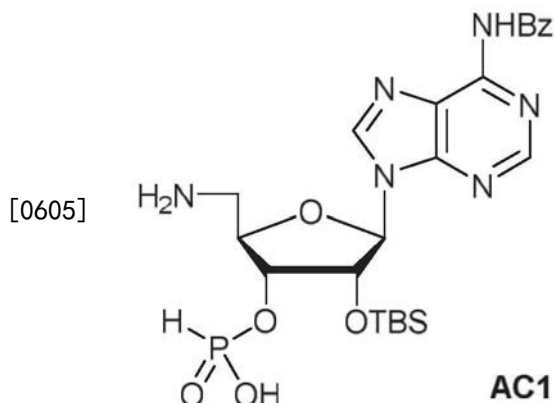
[0600] 在0℃下向粗BC1 (39g) 在Py (40mL) 中的溶液加入DMTrCl (35.9g, 106mmol)。在25℃下搅拌16小时后, 加入MeOH (50mL), 然后浓缩混合物。然后将残余物溶解于DCM (600mL), 用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH/DCM=1/100至1/50) 纯化得到73, 为淡黄色固体 (34.0g, 两步收率为48%)。(MS: $[M+H]^+$ 673.2)

[0601] 步骤2: 甲硅烷基醚74



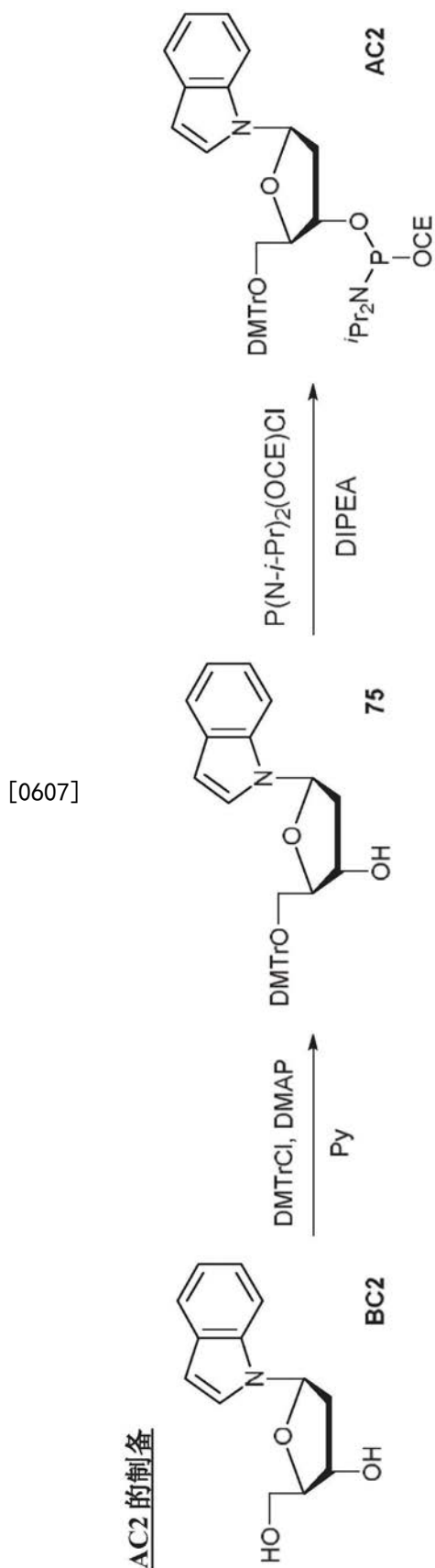
[0603] 在0℃下向73 (1.0g, 1.49mmol) 在Py (10mL) 中的溶液加入硝酸银 (380mg, 2.24mmol, 0.38mL)。搅拌15分钟后, 加入TBSCl (270mg, 1.79mmol), 并将混合物在25℃下搅拌2小时, 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液。然后将混合物用EA (10mL) 萃取, 有机层用盐水洗涤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (EA/PE=1/5) 纯化得到74, 为淡黄色固体 (400mg, 34%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 787.3)

[0604] 步骤3: AC1

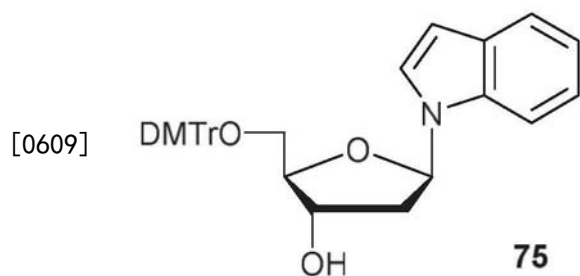


[0606] 向74 (1.0g, 1.27mmol) 在Py (10mL) 中的溶液加入亚磷酸二苯酯 (80%, 744mg, 2.54mmol, 0.61mL)。在20℃下搅拌1小时后, 加入EA (2mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (2mL), 并将混合物搅拌1小时。分层, 并浓缩有机层。然后将残余物溶解于DCM (1.0mL), 并加入DCA

(164mg, 1.27mmol, 0.1mL)。在25℃下搅拌30分钟后,加入TEA (1mL),浓缩滤液,并通过反相硅胶柱色谱法(含0.1% TEA的MeCN/水=0%至100%)纯化得到AC1,为白色固体(500mg, 72%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 549.2)

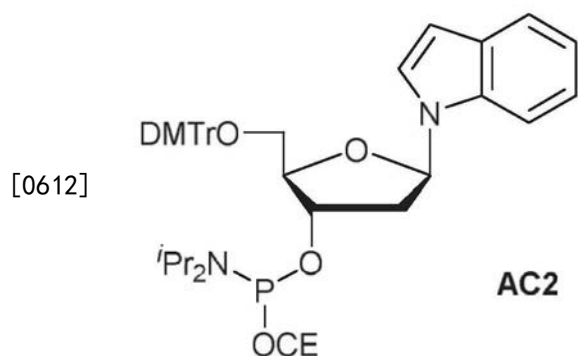


[0608] 步骤1:醇75



[0610] 向BC2 (348mg, 1.49mmol) 在Py (15mL) 中的溶液加入DMAP (18mg, 0.15mmol) 和DMTrCl (0.66g, 1.94mmol)。搅拌过夜后, 加入MeOH (3mL), 浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (EA/己烷=1/4) 纯化得到75 (662mg, 83%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 536.2)

[0611] 步骤2:AC2

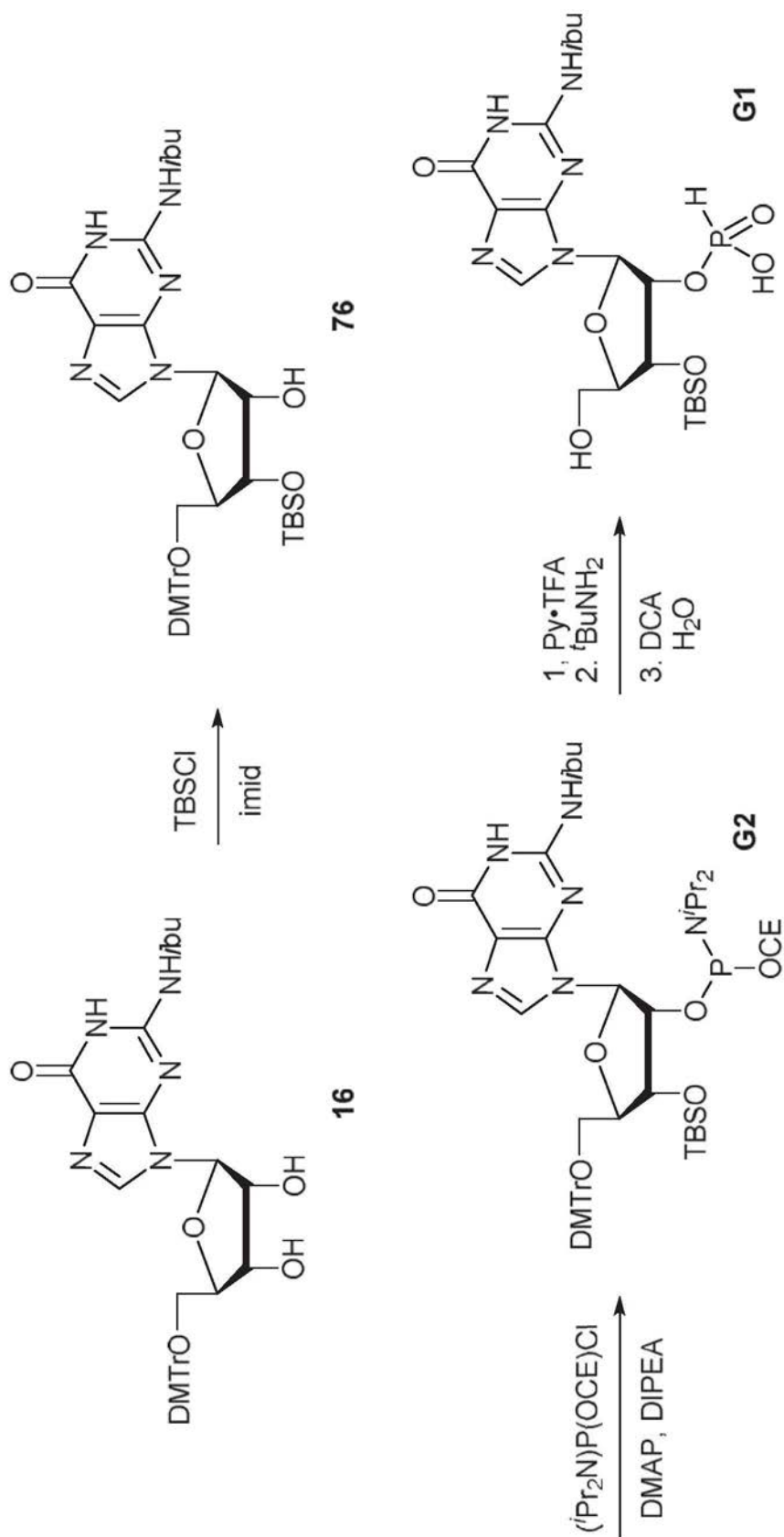


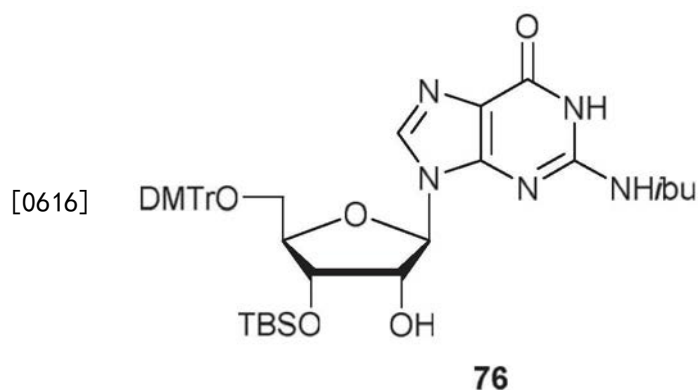
[0613] 向75 (0.2g, 0.37mmol) 在DCM (4mL) 中的溶液加入DIEPA (0.15g, 1.2mmol, 0.2mL) 和2-氰基乙基N,N-二异丙基氯代亚磷酰胺 (0.14g, 0.56mmol, 0.13mL)。搅拌4小时后, 浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (EA/含有1% TEA的己烷=1/4) 纯化得到AC2 (232mg, 85%收率)。(MS: $[M-N^iPr_2+H_2O]^+$ 653.2)

[0614]

G1和G2的制备:

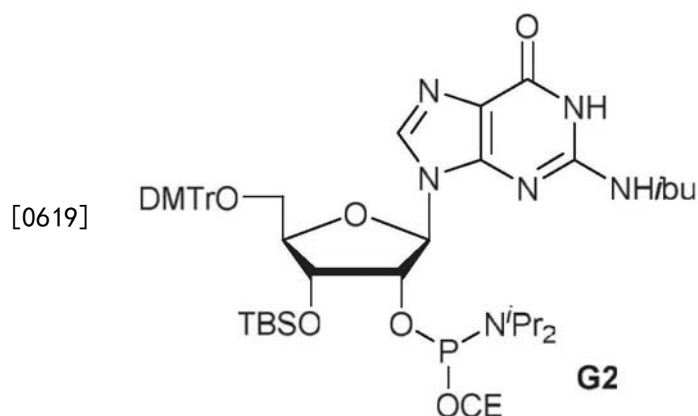
[0615] 步骤1: 甲硅烷基醚76





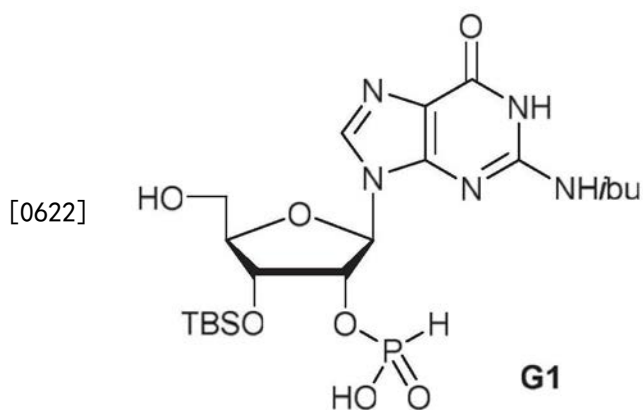
[0617] 向16 (11.0g, 16.8mmol) 在DCM (80mL) 中的溶液加入TBSCl (7.59g, 50.3mmol) 和 Imid (3.43g, 50.3mmol)。在25℃下搅拌16小时后,加入碳酸氢钠水溶液 (5%, 30mL), 并将混合物用DCM (60mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤 (100mL), 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过碱性硅胶柱色谱法 (EA/PE = 1/5至1/1) 纯化得到76, 为白色固体 (2.1g, 16%收率)。

[0618] 步骤2:G2



[0620] 在0℃下向76 (900mg, 1.17mmol) 在THF (4.0mL) 和DIEPA (4.0mL) 中的溶液逐滴加入 DMAP (14.3mg, 0.12mmol), 随后逐滴加入2-氰基乙基N,N-二异丙基氯代亚磷酰胺 (415mg, 1.76mmol)。在20-25℃下搅拌2小时后,在0℃下加入碳酸氢钠水溶液 (5%, 15mL)。然后将混合物用水 (15mL) 稀释, 并用EA (15mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (丙酮/PE = 1/10至1/3) 纯化得到G2, 为白色固体 (600mg, 53%收率)。

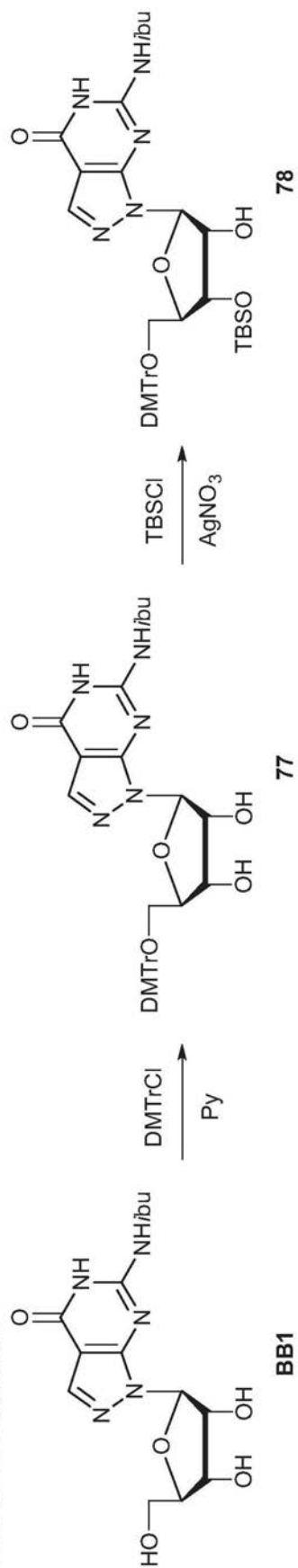
[0621] 步骤3:G1



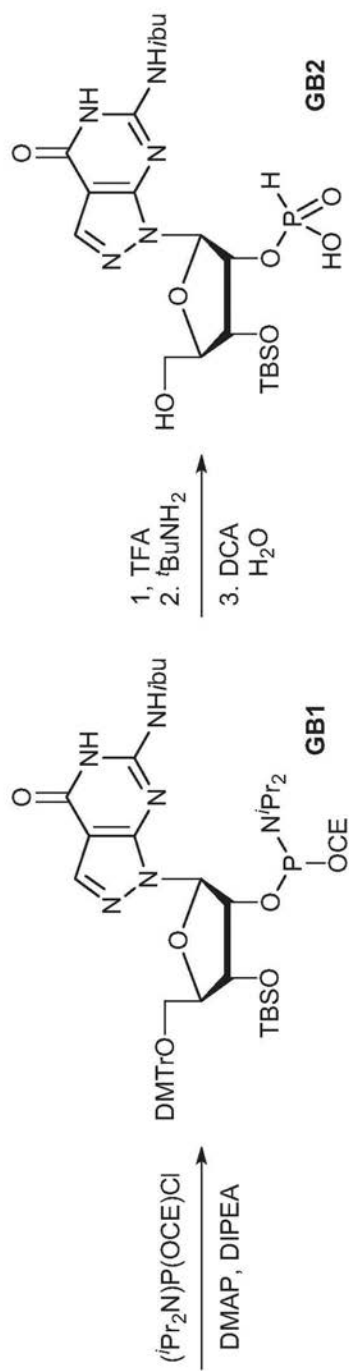
[0623] 在25℃下向G1 (7.0g, 7.22mmol) 在MeCN (30mL) 中的溶液加入水 (0.11mL) 和三氟乙酸吡啶鎓 (4.18g, 21.7mmol)。在25℃下搅拌15分钟后, 加入叔丁胺 (37mL), 并将混合物在25℃下搅拌45分钟, 然后浓缩。然后将残余物溶解于DCM (30mL), 并逐滴加入DCA在DCM (6% v/v, 30mL) 中的溶液。在20-25℃下搅拌30分钟后, 加入DCM (30mL) 和TEA (4mL)。然后将混合物浓缩, 溶解于MeCN (5mL) 和水 (5mL) 的混合物中, 并通过C18反相中压液相色谱法 (含0.1% TEA的MeCN/水=0%至60%) 纯化得到G1 • TEA盐, 为黄色固体 (2.30g, 56%收率)。(MS: [M+H]⁺532.3)

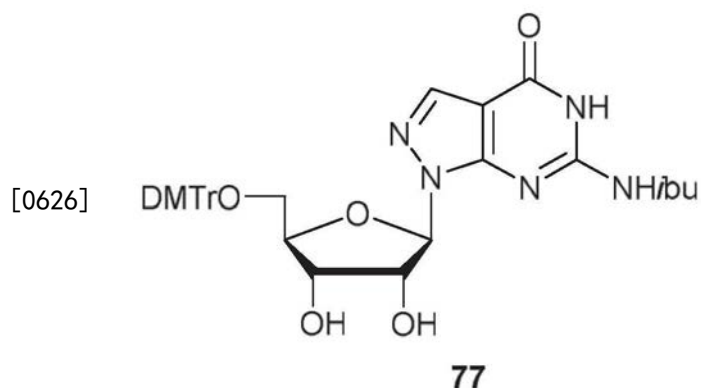
[0624]

GB1 和 GB2 的制备:



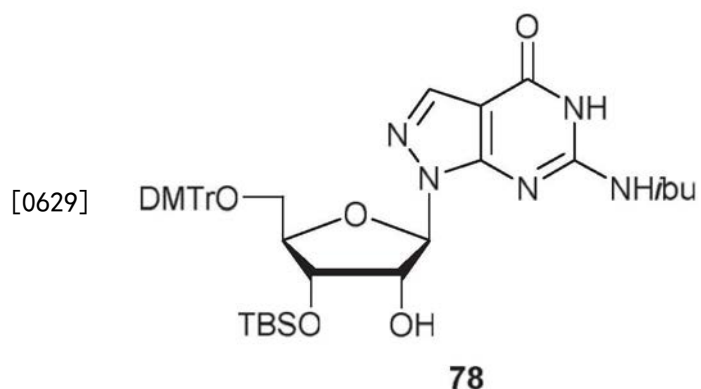
[0625] 步骤1: 二醇77





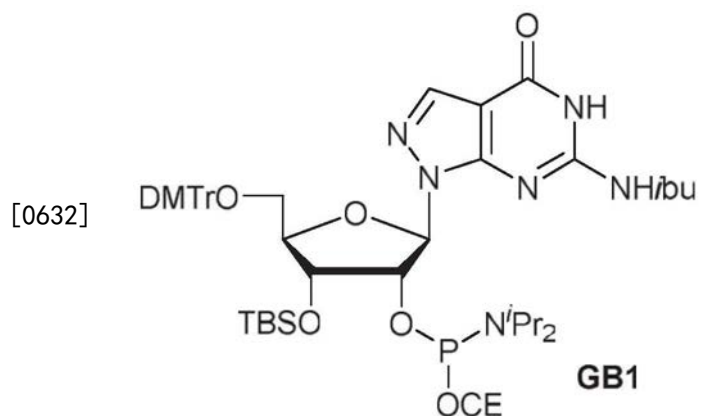
[0627] 向两批次的上文获得的粗BB1 (8.0g) 在Py (50mL) 中的溶液加入DMTrCl (9.2g, 27.2mmol)。在20-30℃下搅拌1小时后,加入MeOH (10mL),并将混合物浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (EA/PE=1/5至MeOH/DCM=1/20) 纯化得到77,为黄色固体 (11.0g, 两步收率为30%)。 (MS: $[M+Na]^+$ 678.2)

[0628] 步骤2: 甲硅烷基醚78



[0630] 向77 (9.0g, 14.0mmol) 在Py (50mL) 中的溶液加入TBSCl (2.48g, 16.5mmol) 和硝酸银 (5.83g, 34.3mmol)。在25-30℃下搅拌30分钟后,加入饱和碳酸氢钠水溶液。然后将混合物用DCM (200mL × 2) 萃取,并将合并的有机层用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法 (EA/PE=1/10至1/5至1/3) 纯化得到78,为白色泡沫 (1.50g, 14%收率)。 (MS: $[M+Na]^+$ 792.2)

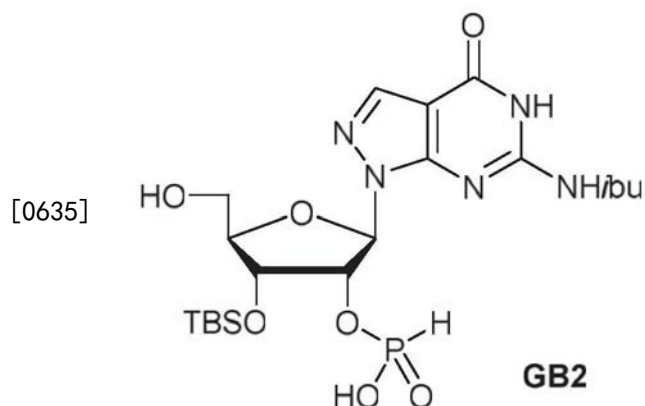
[0631] 步骤3: GB1



[0633] 向78 (2.50g, 3.3mmol) 在DIEPA (5mL) 和DCM (5mL) 中的溶液加入DMAP (200mg, 1.62mmol) 和2-氰基乙基N,N-二异丙基氯代亚磷酰胺 (1.0g, 4.22mmol)。在20-25℃下搅拌2

小时后,浓缩混合物,并通过硅胶柱色谱法(EA/PE=1/10至1/4)纯化得到GB1,为白色泡沫(2.30g,73%收率)。

[0634] 步骤4:GB2

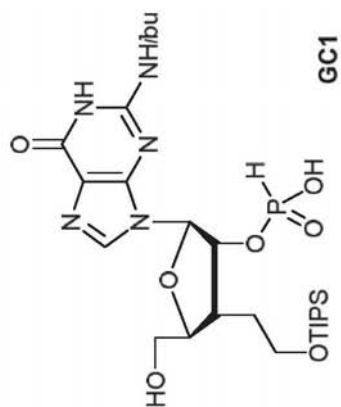
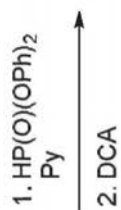
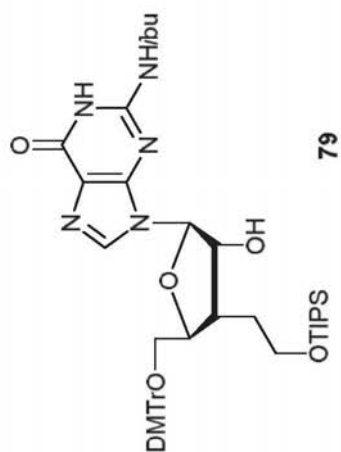
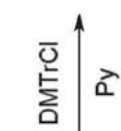
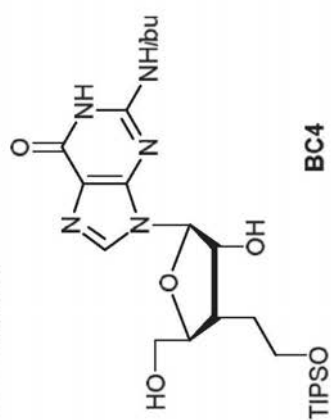


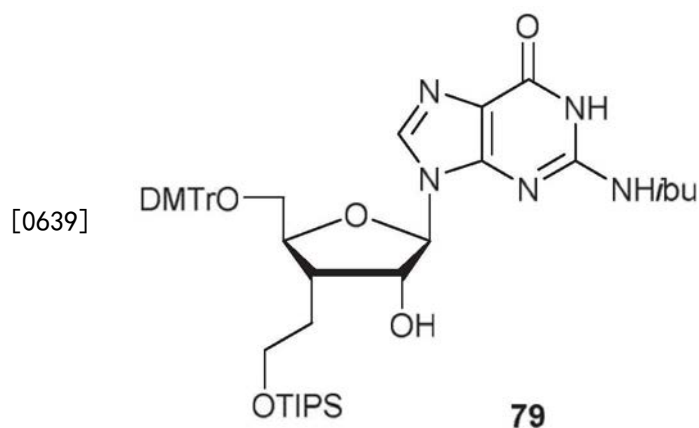
[0636] 在25℃下向GB1(2.30g,2.4mmol)在MeCN(2.0mL)中的溶液加入水(0.11mL,6.1mmol)和三氟乙酸吡啶鎓(687mg,3.56mmol)。在25-30℃下搅拌30分钟后,浓缩混合物,并将残余物溶解于MeCN(20mL),然后加入叔丁胺(10.5g,144mmol,15.0mL)。在25-30℃下搅拌30分钟后,浓缩混合物,加入DCM(20mL),随后加入DCA在DCM(6%v/v,18.2mL)中的溶液。将混合物在25-30℃下搅拌30分钟,然后用TEA中和至~pH 7,浓缩,并通过C18反相硅胶柱色谱法(含0.1%TEA的MeCN/水=0%至40%)纯化得到GB2,为白色固体(800mg,63%收率)。(MS: [M+H]⁺532.0)

[0637]

GC1 的制备

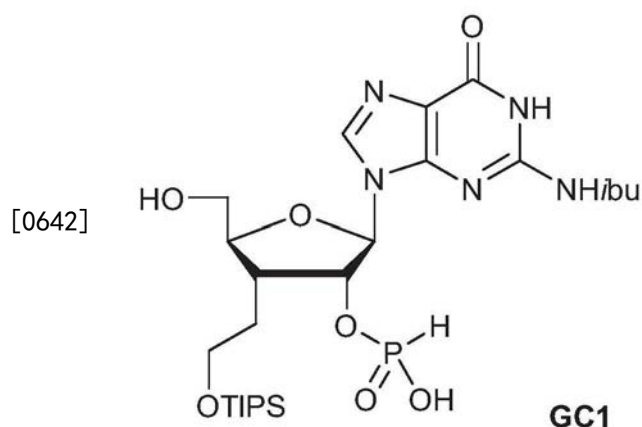
[0638] 步骤1: 醇79





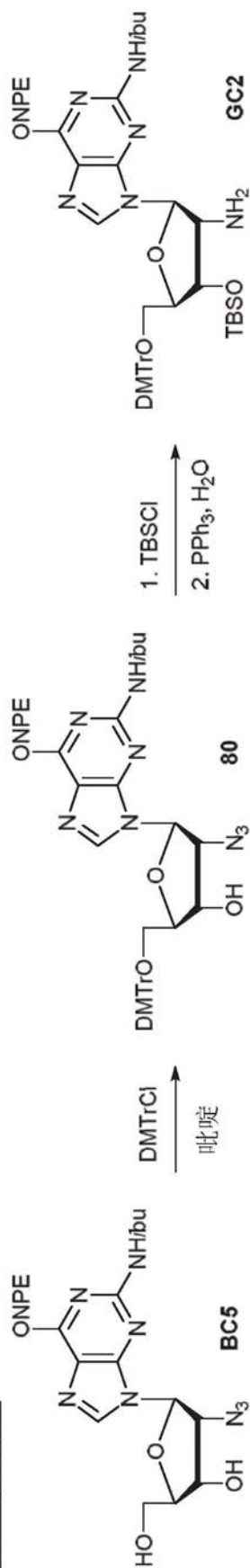
[0640] 在25℃下向BC4 (1.97g, 2.4mmol) 在Py (20mL) 中的溶液加入DMTrCl (984mg, 2.90mmol)。搅拌3小时后, 加入MeOH (30mL), 浓缩混合物, 并通过碱性硅胶快速色谱法 (EA/PE=1/5至4/1) 纯化得到79, 为浅黄色粉末 (1.65g, 82%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 840.2)

[0641] 步骤2: GC1



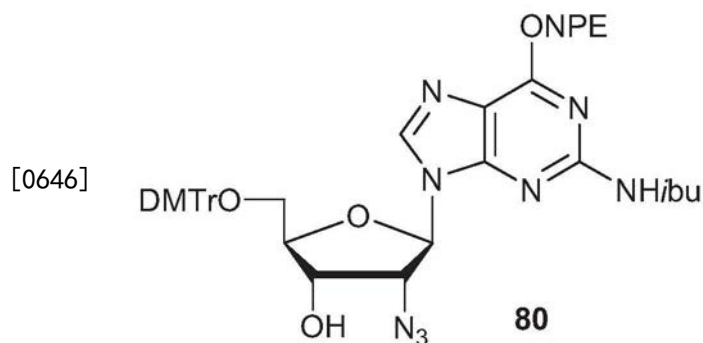
[0643] 向79 (2.0g, 2.38mmol) 在Py (15mL) 中的溶液加入亚磷酸二苯酯 (1.7g, 7.1mmol, 1.4mL)。在20℃下搅拌30分钟后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30mL), 并将混合物搅拌1小时。然后将混合物用EA (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。然后将残余物溶解于DCM (40mL), 随后加入水 (0.4mL) 和DCA (6% v/v 于DCM中, 40mL)。在20℃下搅拌15分钟后, 将混合物用TEA中和至~pH 7, 浓缩, 并通过反相硅胶柱色谱法纯化 (MeCN/水=25%至90%) 得到GC1, 为白色固体 (1.3g, 90%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 602.1)

[0644]



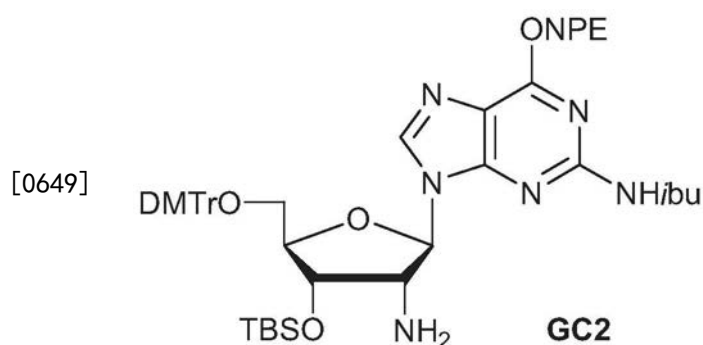
GC2 的制备:

[0645] 步骤1: 醇80



[0647] 在15℃下向BC5 (900mg, 1.71mmol) 在Py (10mL) 中的溶液加入DMTrCl (809mg, 2.39mmol)。在15℃下搅拌12小时后,加入MeOH (0.5mL), 浓缩混合物,并通过硅胶柱色谱法 (MeOH/DCM=1/50) 纯化得到80,为黄色油状物 (1.0g, 71%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 528.2)

[0648] 步骤2:GC2

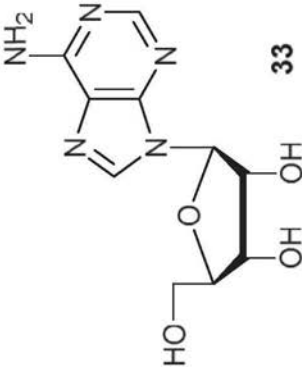
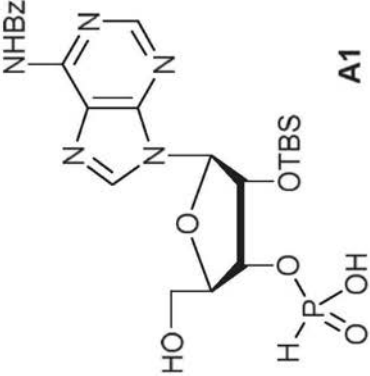
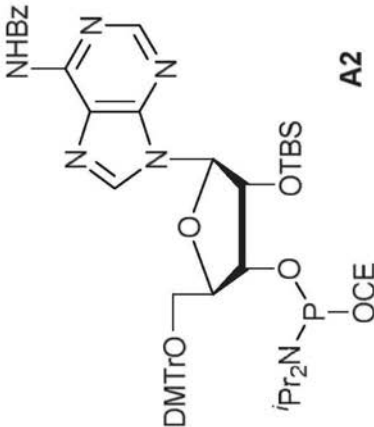


[0650] 在15℃下向80 (2.05g, 2.47mmol) 在DMF (5.0mL) 中的溶液加入Imid (673mg, 9.88mmol) 和TBSCl (745mg, 4.94mmol, 0.61mL)。在15℃下搅拌12小时后,浓缩混合物,并将残余物用水 (10mL) 研磨。然后收集固体并用水 (10mL × 2)、PE (10mL × 2) 洗涤,干燥,并溶解于THF (18mL),然后在15℃下加入PPh₃ (1.11g, 4.24mmol)。在15℃下搅拌2.5小时后,加入水 (0.16mL),并将混合物在50℃下搅拌12小时。然后浓缩溶液,并通过反相制备型HPLC (含0.1% TEA的MeOH/水=20%至80%) 纯化,得到GC2,为白色固体 (900mg, 58%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 918.1)

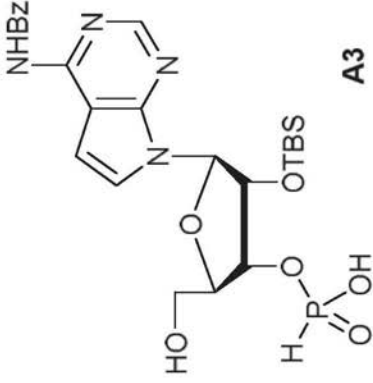
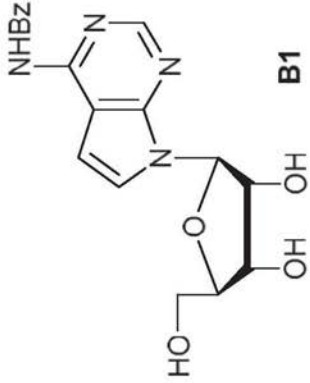
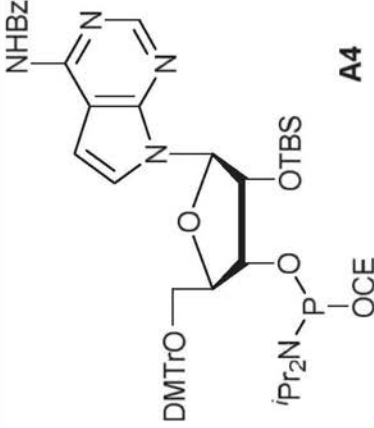
[0651] 以下化合物基本上通过上文用于中间体A1、A2、AC1、AC2、G1、G2、GC1和GC2的方法来制备。

[0652]

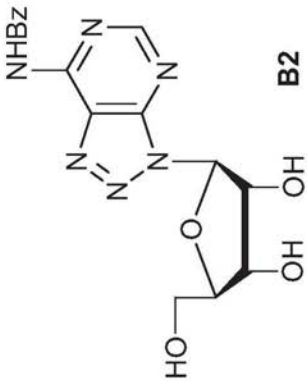
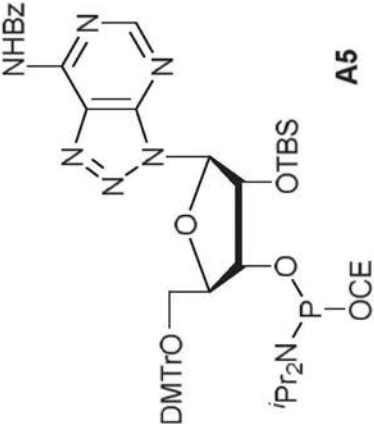
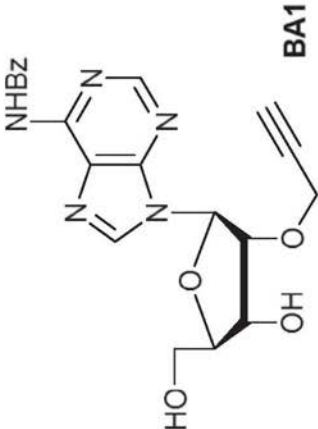
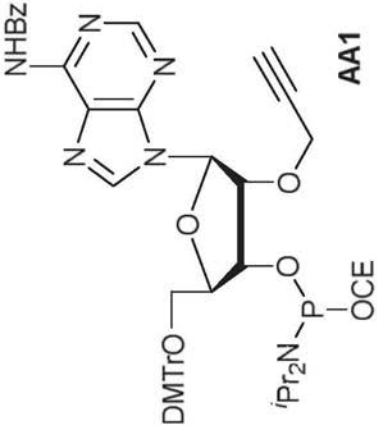
表2. 中间体A1至A5、AA1、AA2、AB1、AC1至AC6、G1至G7、GA1、GB1至GB3和GC1至GC5

起始材料	产物	制备参考
<div> 33</div>	<div> A1</div>	A1
<div>33</div>	<div> A2</div>	A2

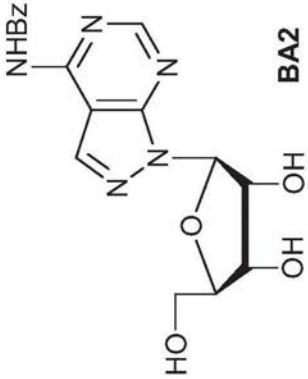
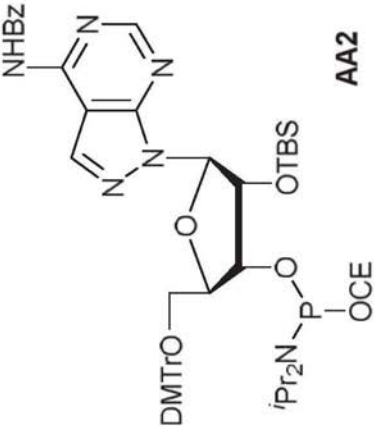
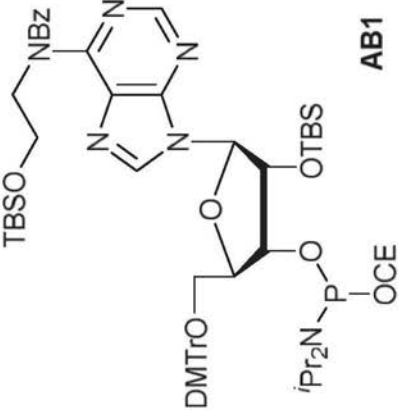
[0653]

A1	 <p>A3</p>	 <p>B1</p>
A2	 <p>A4</p>	<p>B1</p>

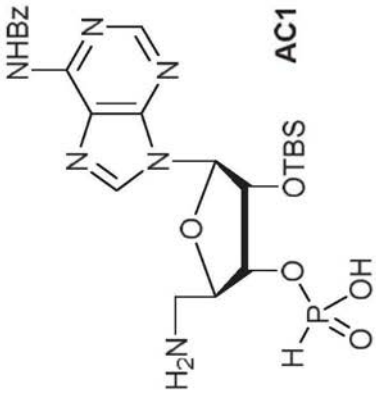
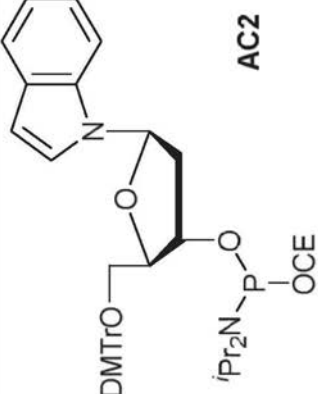
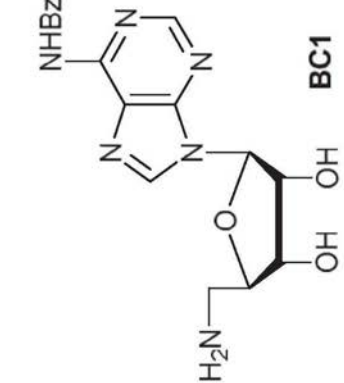
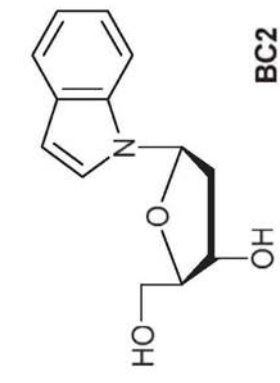
[0654]

 <p>B2</p>	 <p>A5</p>	A2
 <p>BA1</p>	 <p>AA1</p>	A2

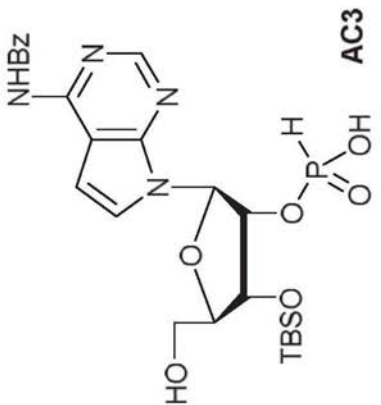
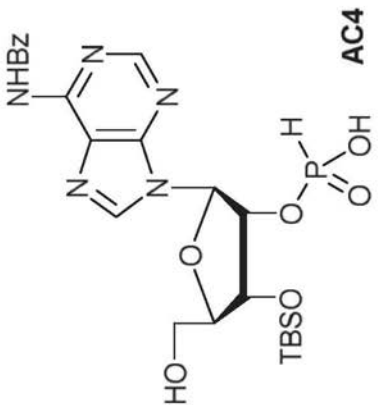
[0655]

 <p>BA2</p>	 <p>AA2</p>	A2
A2	 <p>AB1</p>	AB1

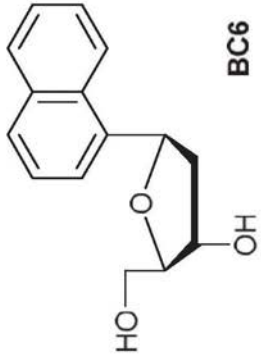
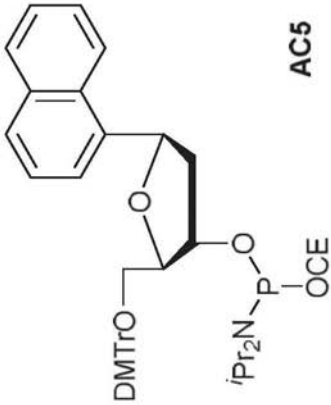
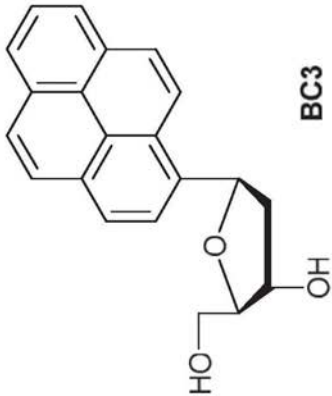
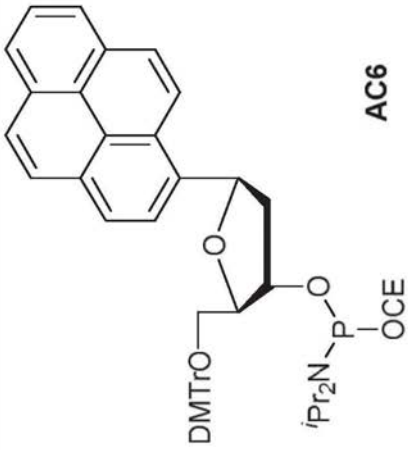
[0656]

AC1	 <p>Chemical structure of AC1: A ribose derivative with an NHBz group at C1, an OTBS group at C2, a phosphate group at C3, and an amino group at C4.</p>
AC2	 <p>Chemical structure of AC2: A ribose derivative with a benzimidazole group at C1, a DMTro group at C2, and a phosphate group at C3.</p>
BC1	 <p>Chemical structure of BC1: A ribose derivative with an NHBz group at C1, hydroxyl groups at C2 and C3, and an amino group at C4.</p>
BC2	 <p>Chemical structure of BC2: A ribose derivative with a benzimidazole group at C1, hydroxyl groups at C2 and C3, and a hydroxymethyl group at C4.</p>

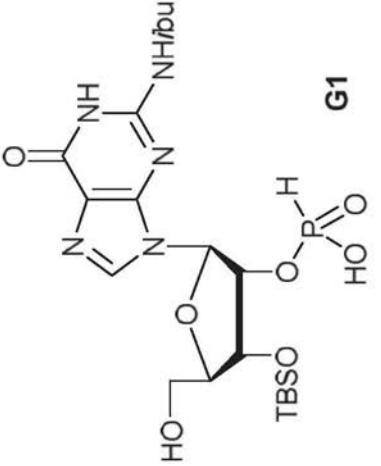
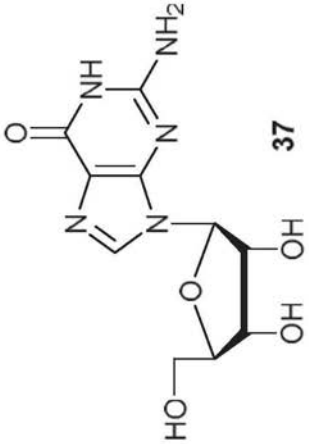
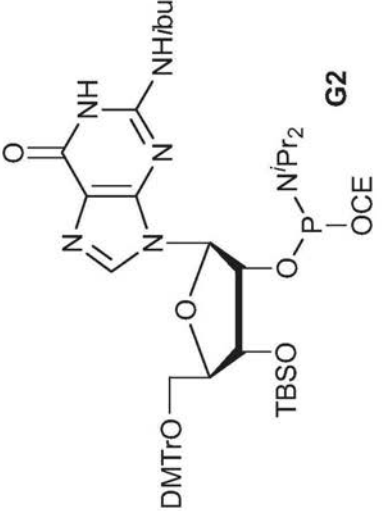
[0657]

B1	 AC3	G1
33	 AC4	G1

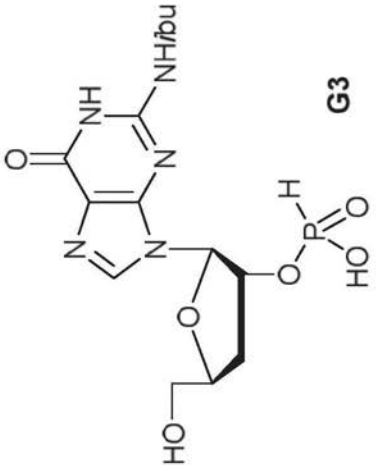
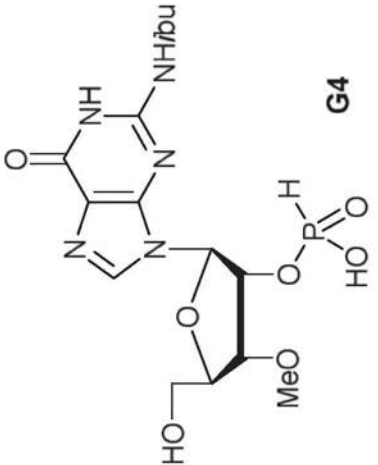
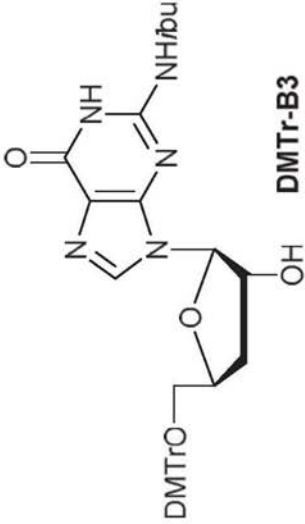
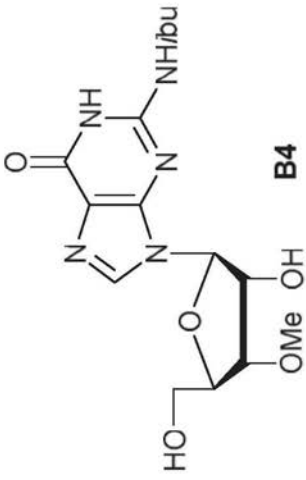
[0658]

 BC6	 AC5	AC2
 BC3	 AC6	AC2

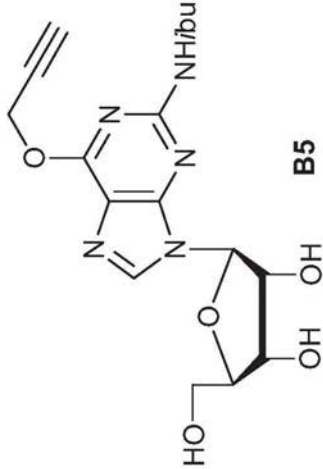
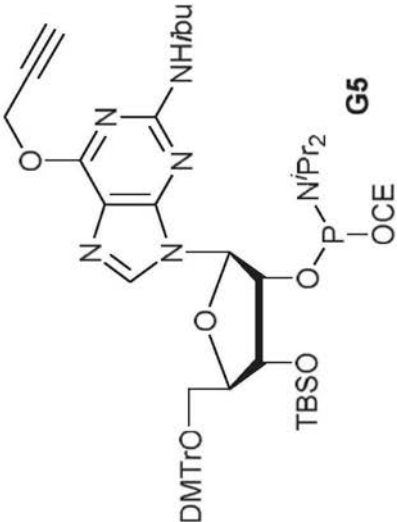
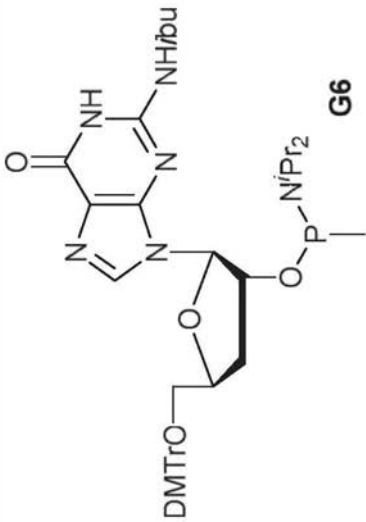
[0659]

G1	 G1	 37
G2	 G2	37

[0660]

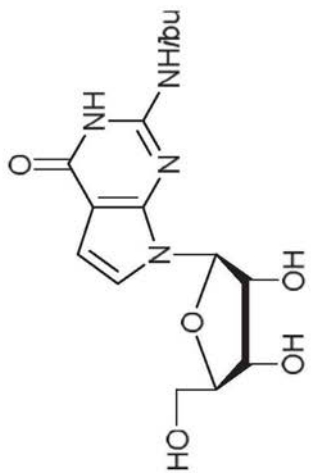
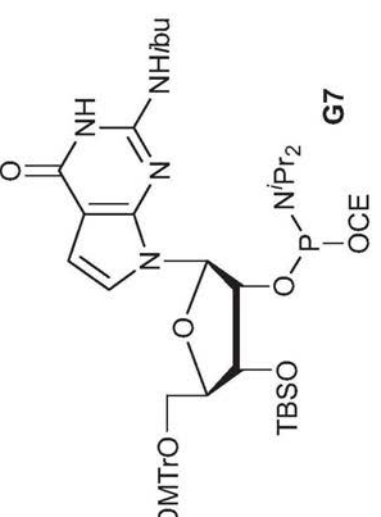
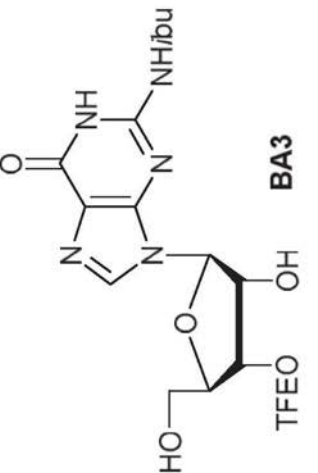
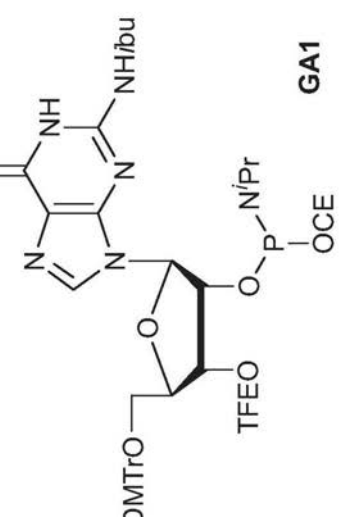
G1	 <p>G3</p>	G1	 <p>G4</p>
	 <p>DMTt-B3</p>		 <p>B4</p>

[0661]

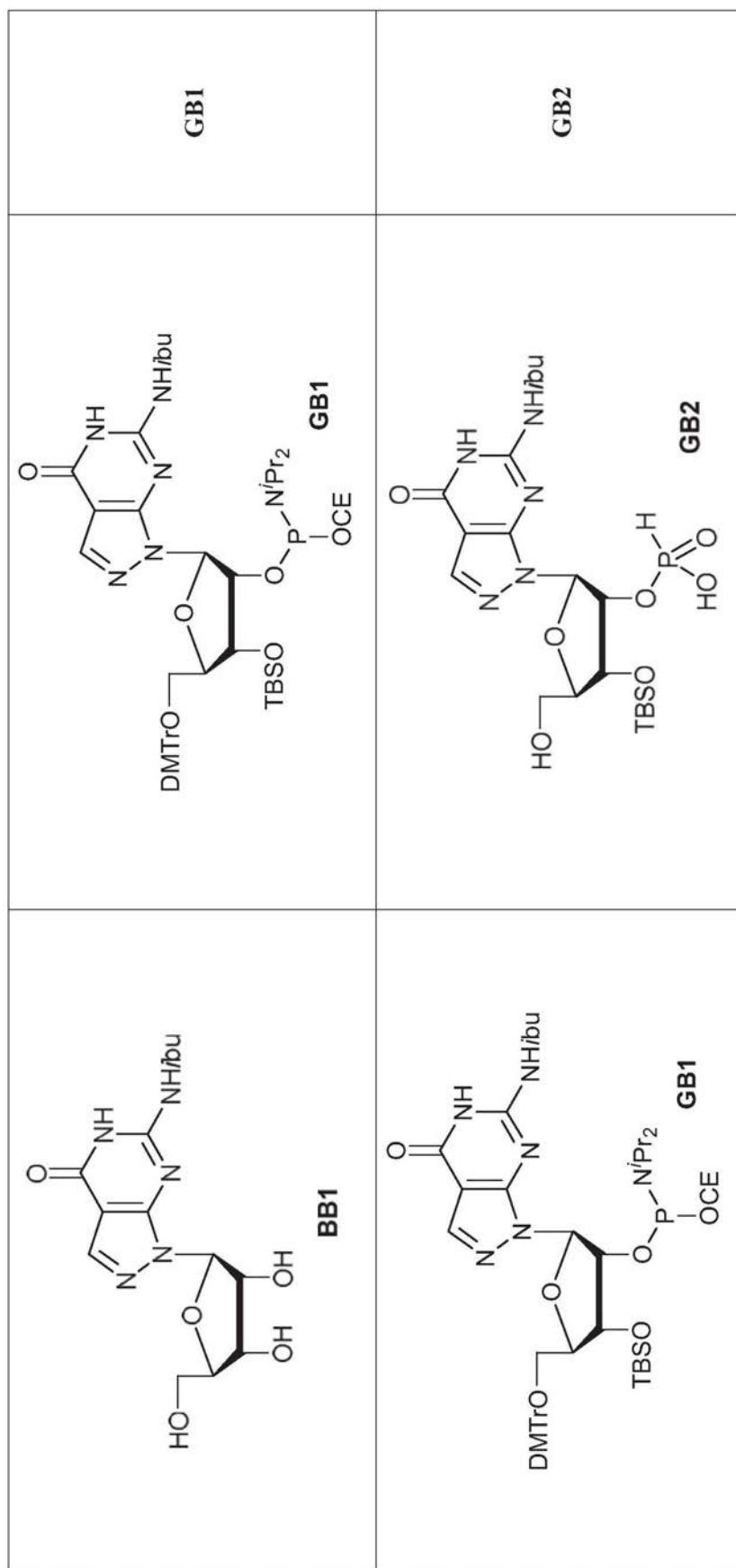
 B5	
 G5	G2
 G6	G2

DMTr-B3

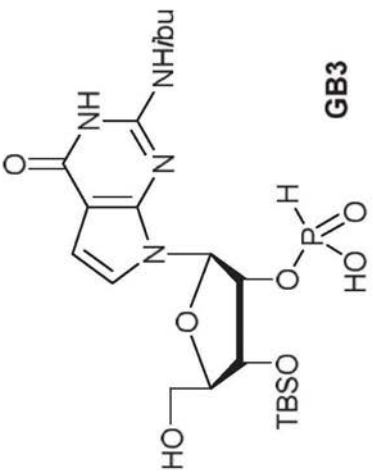
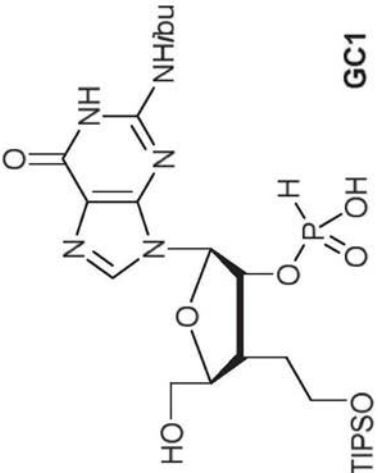
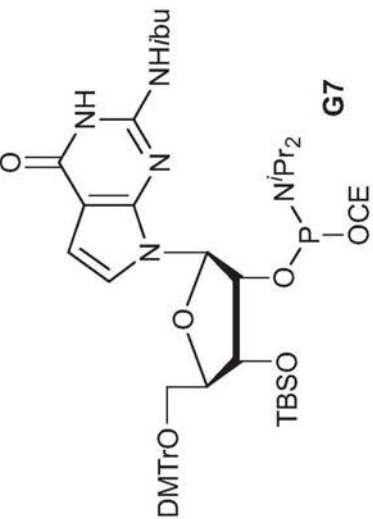
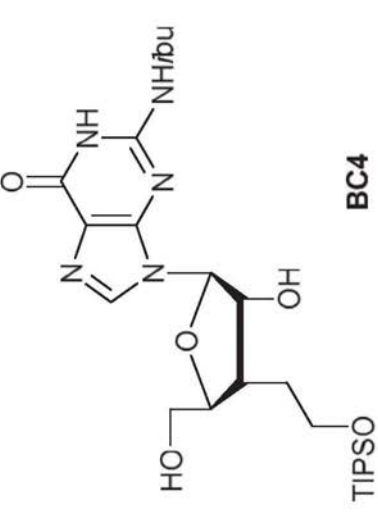
[0662]

 B6	 G7	G2
 BA3	 GA1	G2

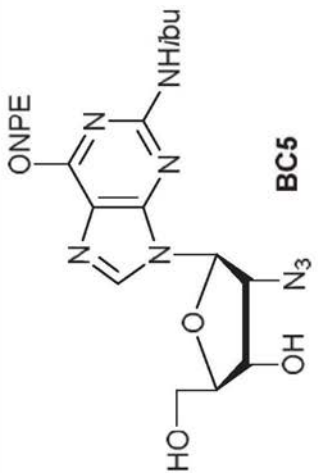
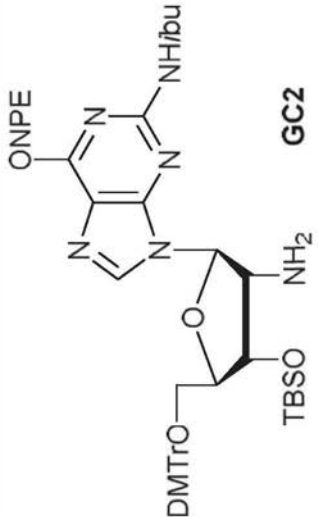
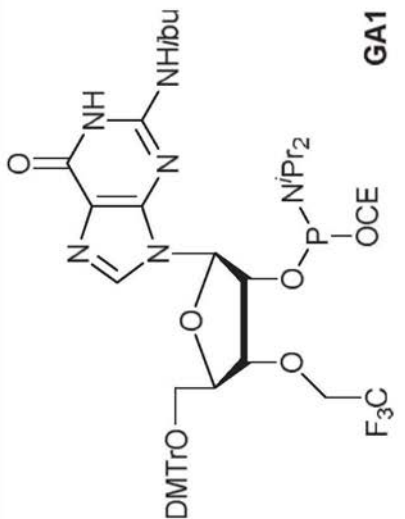
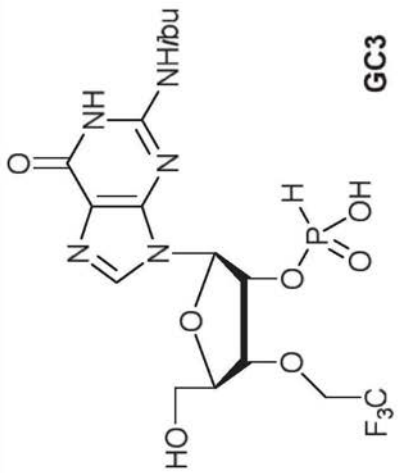
[0663]



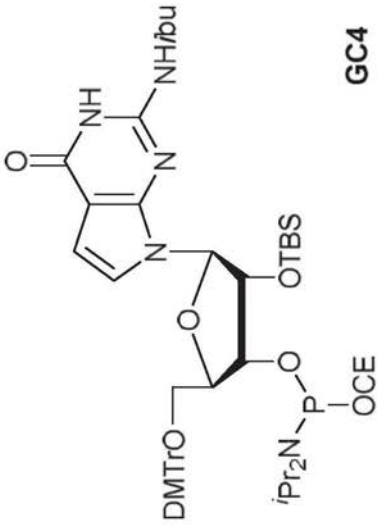
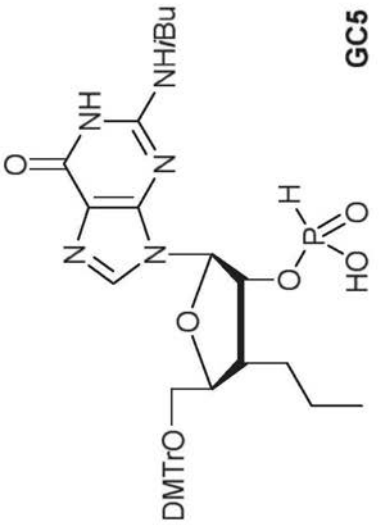
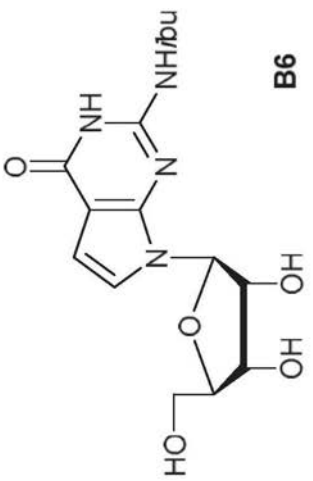
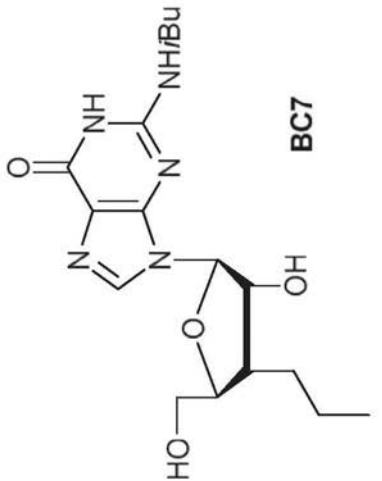
[0664]

GB2	 GB3	GC1	 GC1
 G7		 BC4	

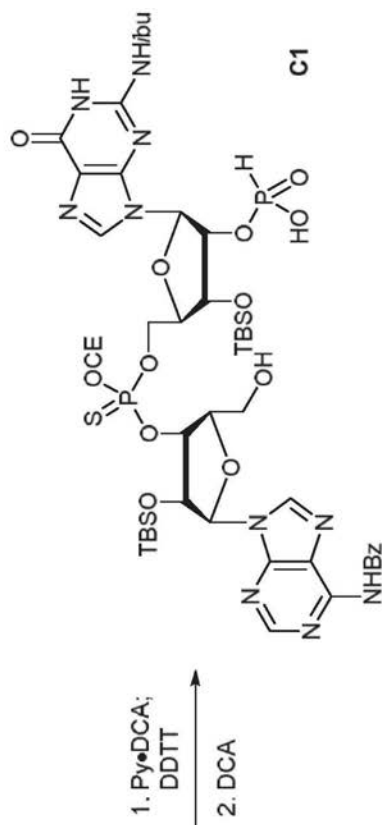
[0665]

 <p>BC5</p>	 <p>GC2</p>
 <p>GA1</p>	 <p>GC3</p>

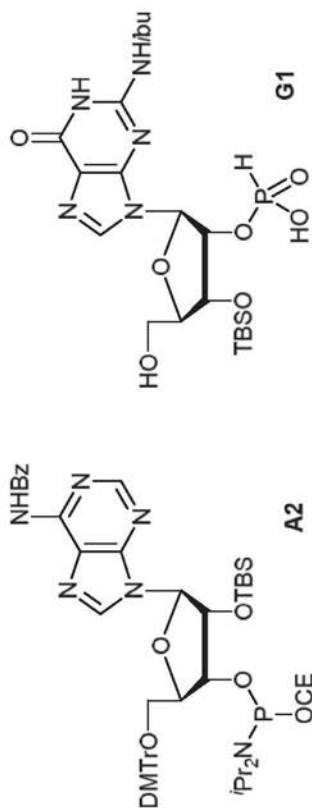
[0666]

A2	<div data-bbox="314 524 697 1046"><p>GC4</p></div>	GC1	<div data-bbox="726 524 1109 1046"><p>GC5</p></div>
<div data-bbox="351 1296 665 1774"><p>B6</p></div>	<div data-bbox="726 1296 1109 1774"><p>BC7</p></div>		

[0667]

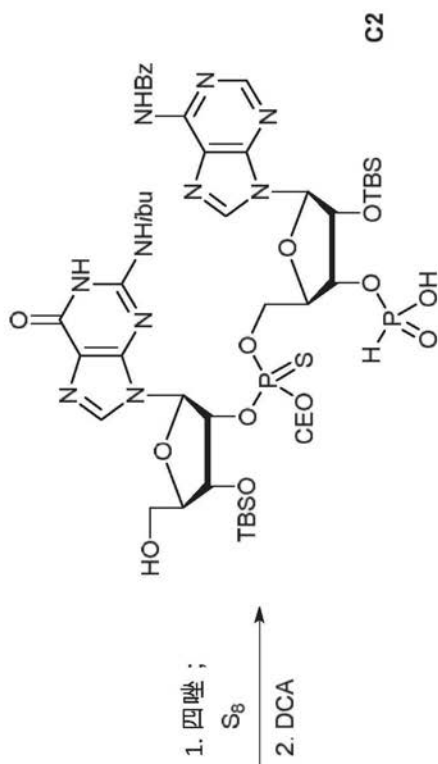


C1的制备

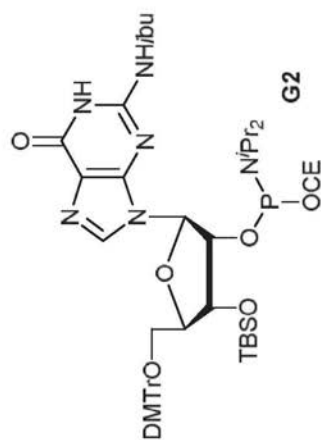
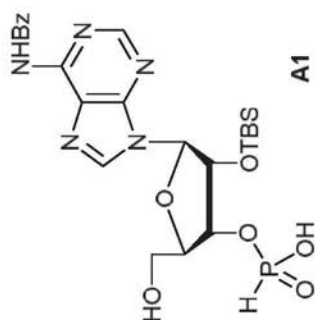


[0668] 向粗G1 (由187mg G2 • TEA盐获得, 0.2mmol, 含有Py • DCA盐) 在MeCN (0.5mL) 中的溶液加入A2 (0.26g, 0.26mmol) 在MeCN (0.2mL) 中的溶液。搅拌30分钟后, 加入DDTT (46mg, 0.22mmol), 并将混合物搅拌1小时, 然后浓缩。残余物溶解于DCM (4.8mL), 并加入水 (0.036mL) 和DCA (6%的

DCM溶液, 4.8mL)。搅拌10分钟后, 加入Py (1mL), 浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH/DCM=1/10至1/5) 纯化得到C1·Py盐, 为白色固体 (86mg, 35%收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 1148.0)



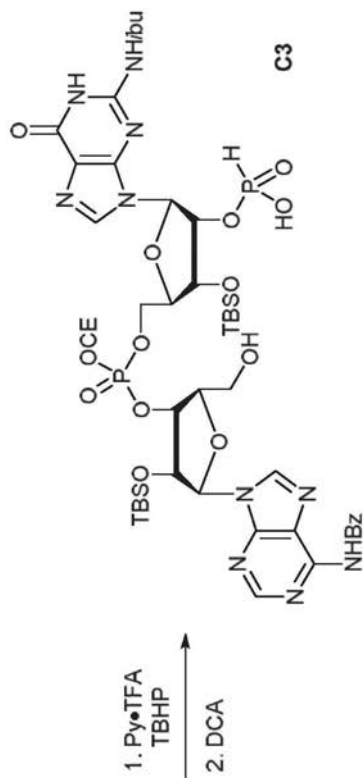
[0669]



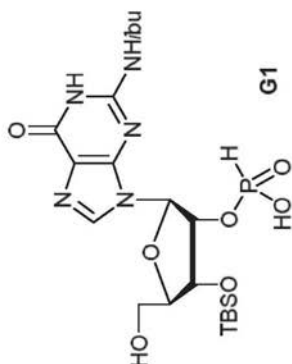
C2的制备

[0670] 在25℃下向A1 (1.0g, 1.82mmol, 共蒸发的MeCN 20mL×3) 和G2 (2.3g, 2.37mmol, 与MeCN 20mL×3共蒸发) 的混合物加入四唑 (0.45M于MeCN中, 10mL), 并搅拌1小时, 然后加入

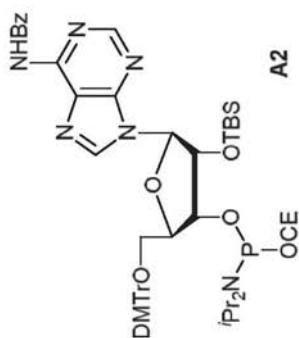
元素硫 (1.75g, 6.84mmol)。搅拌1小时后, 加入MeCN (20mL), 将混合物过滤并浓缩。残余物溶解于DCM (100mL), 并加入DCA (1.96g, 15.2mmol, 1.25mL)。在25℃下搅拌2小时后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (100mL)。分层, 并将水层用EA (100mL × 3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过反相硅胶柱色谱法 (含0.1% TEA的MeCN/水=0%至100%) 纯化得到C2 • TEA盐, 为白色固体 (100mg, 5%收率)。(MS: $\{[M+2H]^{2+}\}/2$ 574.6)



[0671]

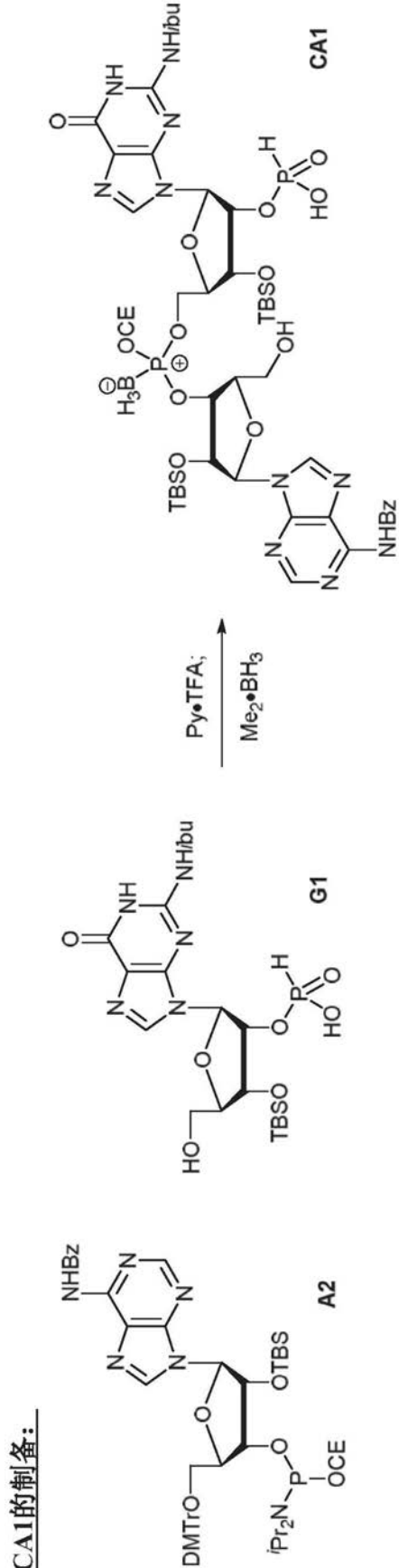


C3的制备:



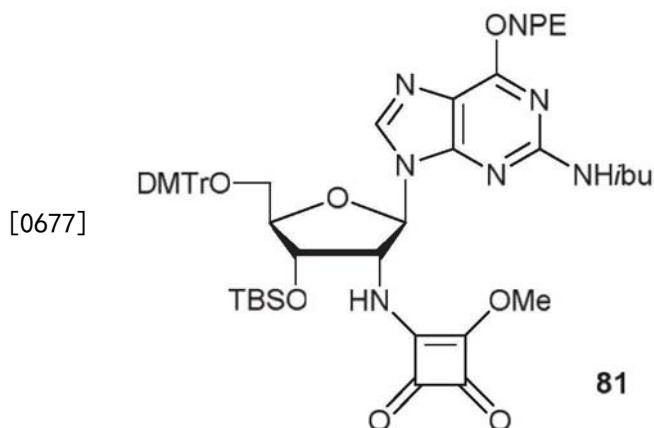
[0672] 向A2 (510mg, 0.52mmol, 与MeCN 5mL×3共蒸发) 在用3Å MS (100mg) 处理30分钟的MeCN (1mL) 中的溶液加入G1 (250mg, 0.47mmol, 与MeCN 5mL×3共蒸发) 和三氟乙酸吡啶鎓 (109mg, 0.56mmol, 与MeCN 5mL×3共蒸发) 在用3 Å MS (50mg) 处理30分钟的MeCN (1.5mL) 中的混合物。搅拌4小时后, 加入TBHP (5.5M于癸烷中, 0.26mL), 并将混合物搅拌30分钟, 然后在0℃下加入亚硫酸氢钠水溶液 (33%, 0.24mL)。然后将混合物在室温下搅拌10分钟, 然后过滤并浓缩。残余物溶解于DCM (6.2mL), 随后加入水 (0.09mL) 和在DCM (6.2mL) 中的DCA (0.37mL)。在室温下搅拌10分钟后, 加入Py (0.73mL, 9.05mmol) 和DCM (35mL)。将混合物用水 (10mL×2) 洗涤, 并将合并的有机层通过二氯甲烷 (10mL×2) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH/CH₂Cl₂/Py=10:89.5:0.5至25:74.5:0.5) 纯化得到C3, 为白色固体 (250mg, 47%)。(MS: [M+H]⁺1132.2)

[0673]



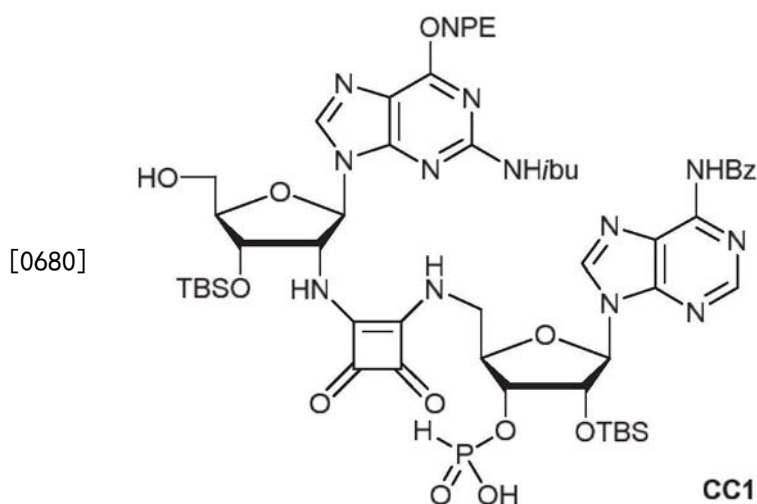
[0674] 向G1 (500mg, 0.94mmol, 与MeCN 10mL×3共蒸发) 和三氟乙酸吡啶鎓 (218mg, 1.13mmol, 与MeCN 10mL×3共蒸发) 在用3 Å MS (100mg) 处理30分钟的MeCN (3mL) 中的溶液加

[0676] 步骤1:方酰胺81



[0678] 在15℃下向GC2 (802mg, 0.87mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液缓慢加入3,4-二甲氧基-3-环丁烯-1,2-二酮 (186mg, 1.31mmol)。在15℃下搅拌2小时后, 浓缩混合物, 并通过反相制备型HPLC (含0.1% TEA的MeCN/水=0%至100%) 纯化, 得到期望产物和未经鉴定的副产物的混合物 (0.7g, 约84%纯度)。(MS: $[M+H]^+$ 1028.4)

[0679] 步骤2:CC1

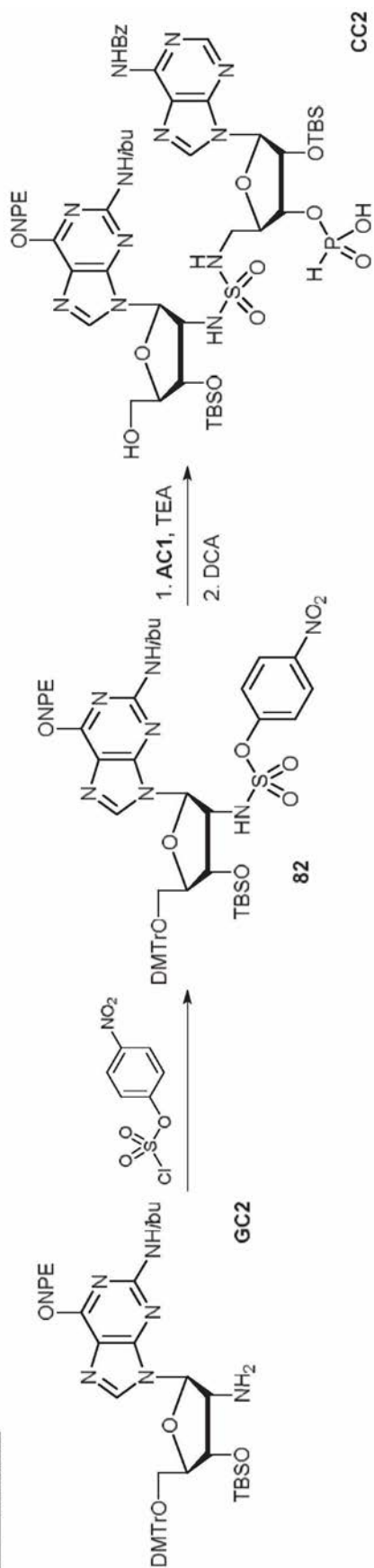


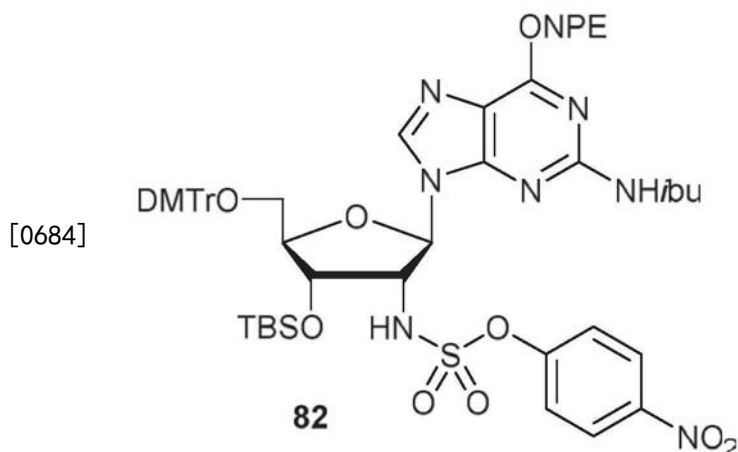
[0681] 在15℃下向上面得到的81 (约84%纯, 0.6g) 和AC1 (0.64g, 1.17mmol) 在DMF (5.0mL) 中的溶液加入TEA (177mg, 1.75mmol, 0.24mL)。在15℃下搅拌12小时后, 浓缩混合物, 并将残余物溶解于DCM (5.0mL), 然后加入DCA (470mg, 3.65mmol, 0.3mL)。然后将混合物在15℃下搅拌15分钟, 然后浓缩。残余物通过反相制备型HPLC (含0.1% TEA的MeCN/水=0%至100%) 纯化, 得到CC1, 为白色固体 (0.54g, 两步收率为40%)。(MS: $[M+H]^+$ 1242.3)

[0682]

CC2 的制备

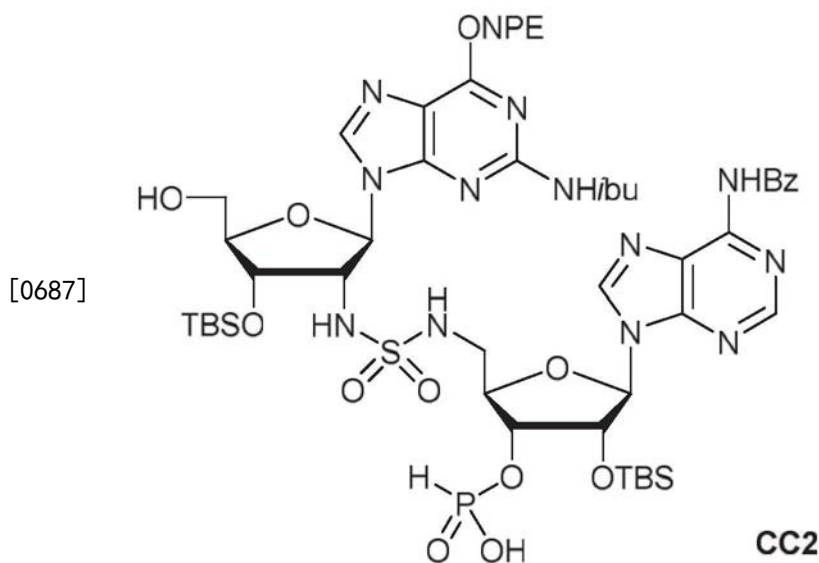
[0683] 步骤1: 氨基磺酸酯82





[0685] 在-78℃下向4-硝基苯基氯硫酸酯(0.31g,1.31mmol)在DCM(1.0mL)中的溶液加入GC2(0.40g,0.44mmol)、4-硝基苯酚(0.61g,4.4mmol)和TEA(0.73mL,5.23mmol)在DCM(5mL)中的溶液。搅拌30分钟后,将混合物加温至室温,用DCM(20mL)稀释,并用水(20mL×3)洗涤。将合并的水层用DCM(20mL×2)萃取,并将合并的有机层经无水硫酸镁干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法(含1%TEA的EA/PE=1/5至1/2)纯化,得到82(0.30g,59%收率),为白色固体。(MS:[M+H]⁺1118.9)

[0686] 步骤2:CC2

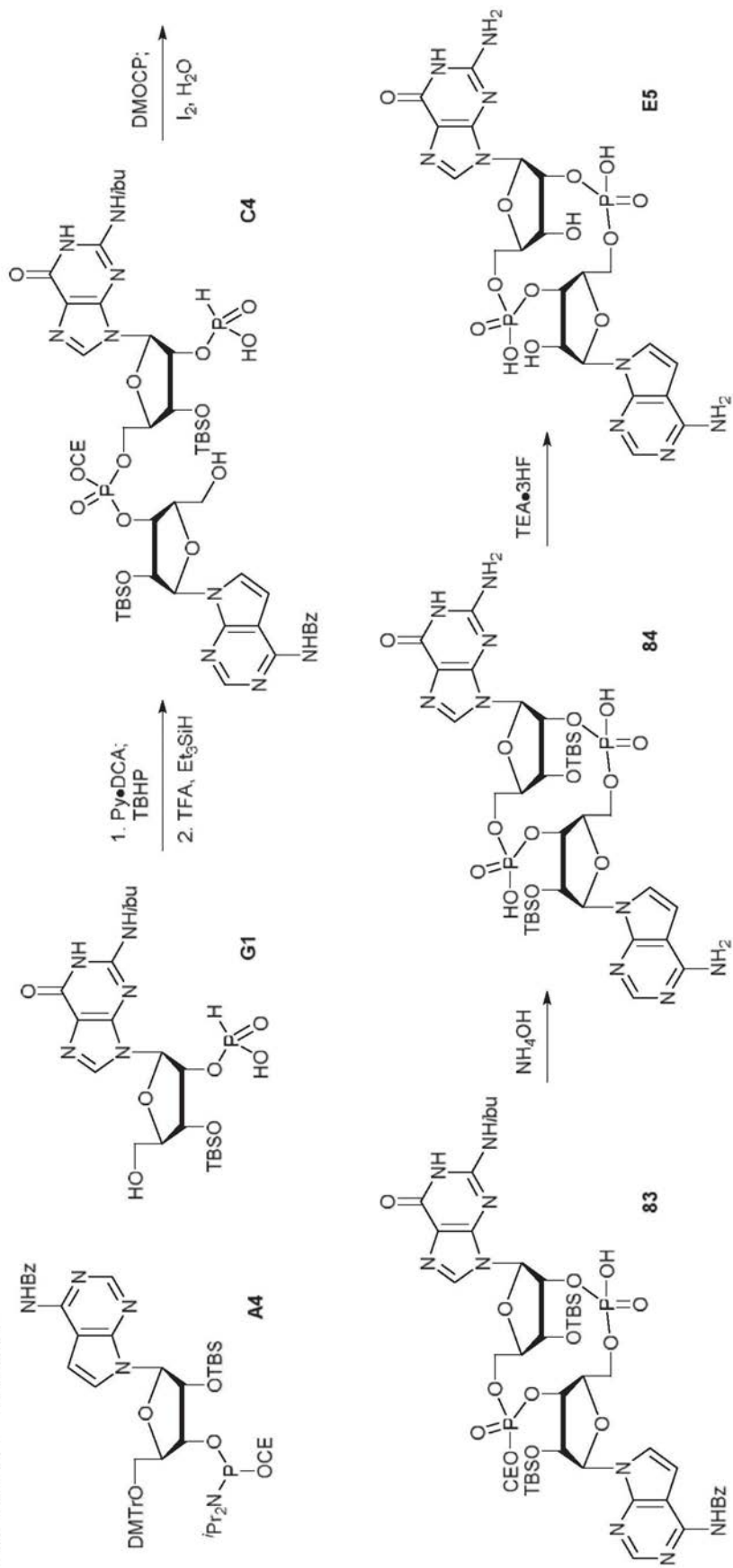


[0688] 向82(0.2g,0.18mmol)在THF(1.0mL)、4ÅMS(0.05g)和TEA(0.12mL,0.89mmol)中的溶液加入AC1(0.12g,0.21mmol)。搅拌12小时后,将混合物用THF(2mL)稀释,过滤,并浓缩。然后将残余物溶解于DCM(5.0mL),然后加入水(0.1mL)和DCA(0.46mL)在DCM(5.0mL)中的溶液。搅拌15分钟后,将混合物用TEA中和至~pH 7,然后浓缩并通过反相C18硅胶柱色谱法(含0.5%TEA的MeCN/水=0%至40%)纯化,得到CC2(0.11g,44%收率),为白色固体。(MS:[M+H]⁺1226.0)

实施例

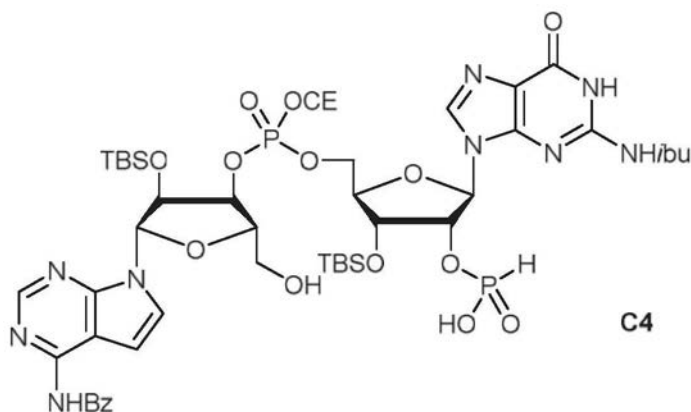
[0689]

实施例A: E5的合成



[0690] 步骤1:C4

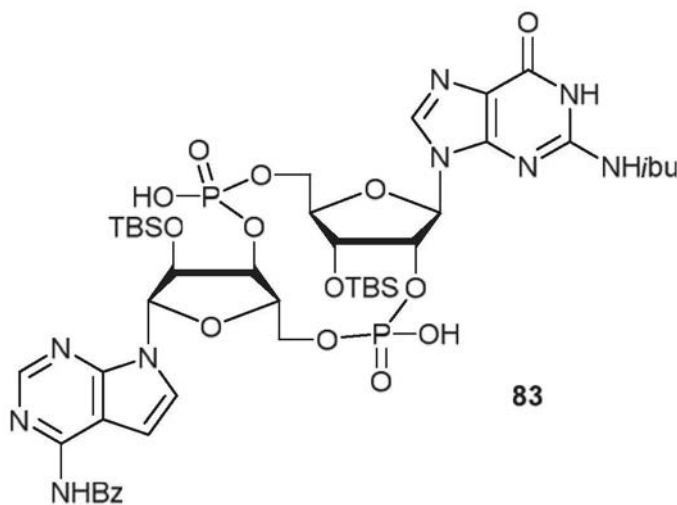
[0691]



[0692] 向A4 (1.0g, 1.01mmol) 和G1 (1.07g, 2.02mmol) 在MeCN (10mL) 中的溶液加入Py • DCA (420mg, 2.02mmol)。在20℃下搅拌2小时后, 加入TBHP (70%水溶液, 0.65mL, 5.05mmol), 并将混合物搅拌1小时, 然后加入碳酸氢钠水溶液 (50mL)。混合物用乙酸乙酯 (100mL) 萃取, 并将有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。然后将残余物溶解于DCM (20mL)、TFA (1.0mL) 和三乙基硅烷 (5.0mL) 的混合物中。搅拌2小时后, 将混合物用固体碳酸氢钠中和至~pH 7。然后过滤混合物, 并将固体用EA (50mL × 3) 洗涤。浓缩滤液, 并通过制备型HPLC (含0.1% TEA的MeCN/水=0%至30%) 纯化, 得到C4 • TEA, 为白色固体 (620mg, 49%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 1131.1)

[0693] 步骤2: 磷酸二酯83

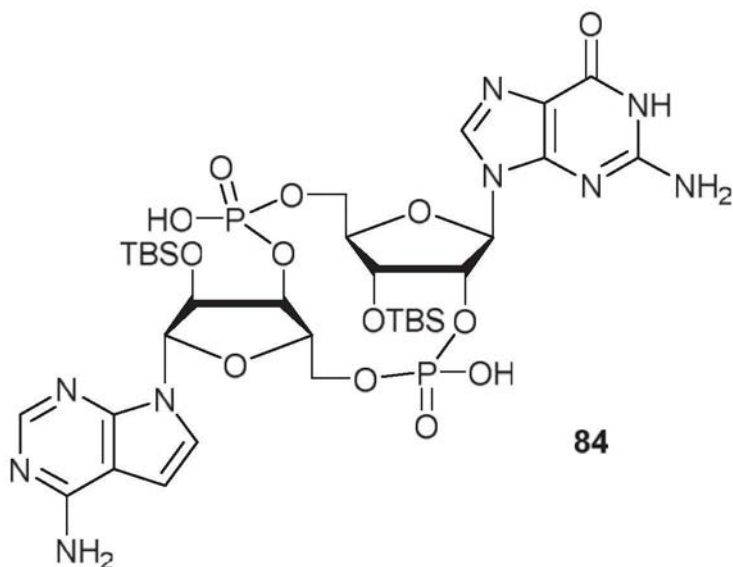
[0694]



[0695] 在20℃下向C4 (583mg, 0.515mmol) 在Py (10mL) 中的溶液加入DMOCP (583mg, 3.16mmol)。搅拌2小时后, 加入碘 (654mg, 2.58mmol), 并将混合物搅拌1小时, 然后加入饱和硫酸钠水溶液 (30mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (30mL)。然后将混合物用EA (100mL) 萃取, 用盐水 (60mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过反相硅胶柱色谱法 (含0.1% TEA的MeCN/水=20%至40%) 纯化, 得到83 • TEA, 为白色固体 (172.0mg, 31%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 1076.1)

[0696] 步骤3: 双磷酸二酯84

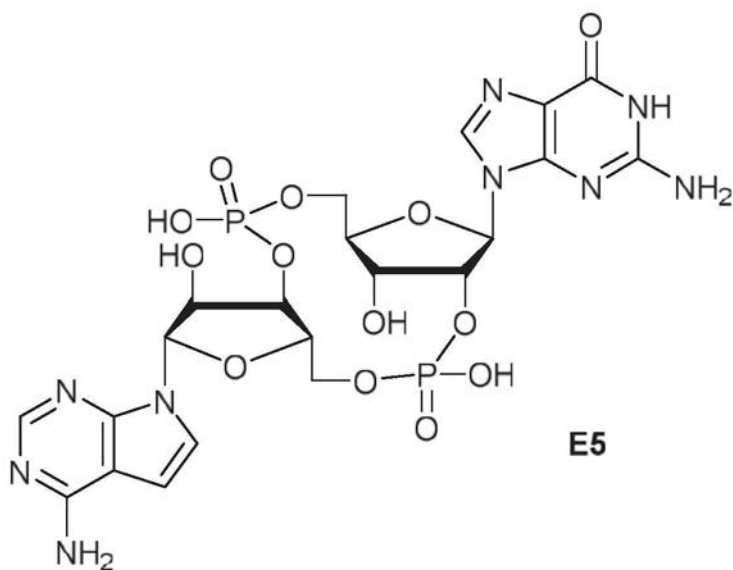
[0697]



[0698] 在50℃下将83 (100mg, 0.093mmol) 在MeOH (1.0mL) 和氢氧化铵 (1.0mL) 中的溶液搅拌12小时。然后浓缩混合物, 并通过反相硅胶柱色谱法 (含0.1% TEA的MeCN/水=20%至40%) 纯化, 得到84, 为黄色固体 (27.0mg, 32%收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 902.5)

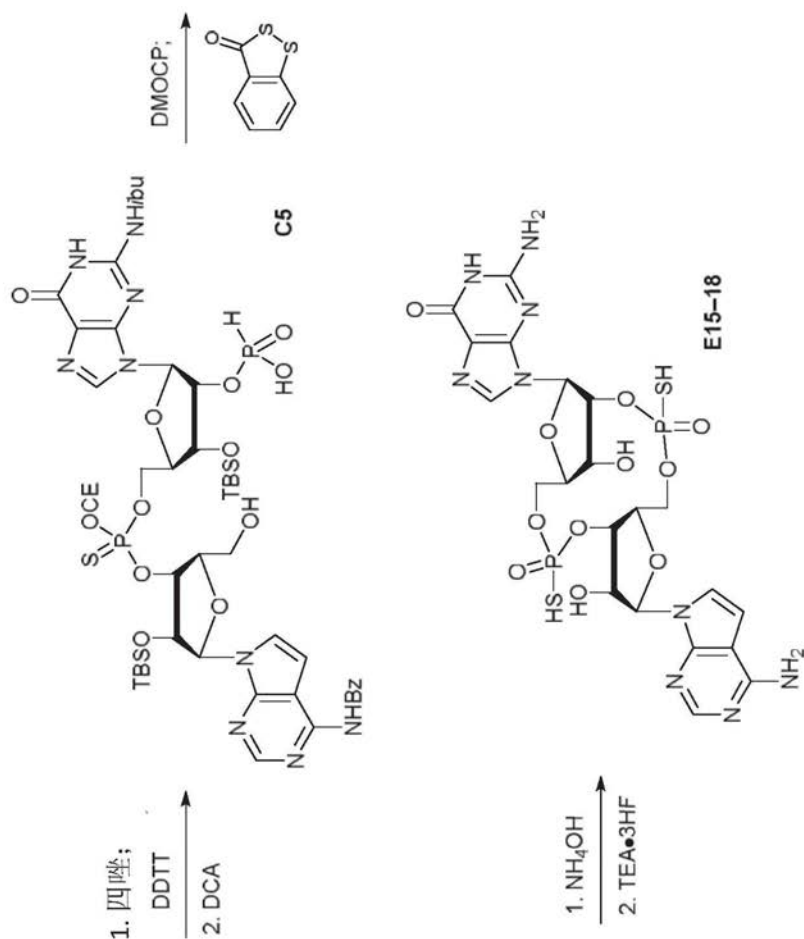
[0699] 步骤4:E5

[0700]



[0701] 在50℃下将84 (27mg, 0.030mmol) 在TEA • 3HF (10mL) 中的溶液搅拌3小时。然后将混合物用冷三乙基碳酸氢铵中和至~pH 7, 浓缩, 并通过C18反相硅胶柱色谱法 (含0.1% TEA的MeCN/水=0%至20%) 纯化, 得到E5 • TEA, 为白色固体 (5.2mg, 26%收率)。 (MS: $[M+H]^+$ 673.7)

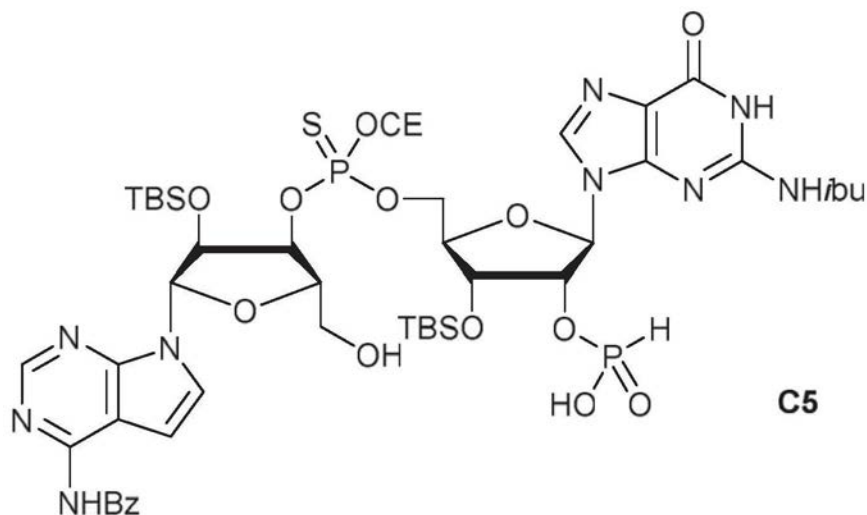
[0702]



实施例B: E15-E18的合成

[0703] 步骤1:C5

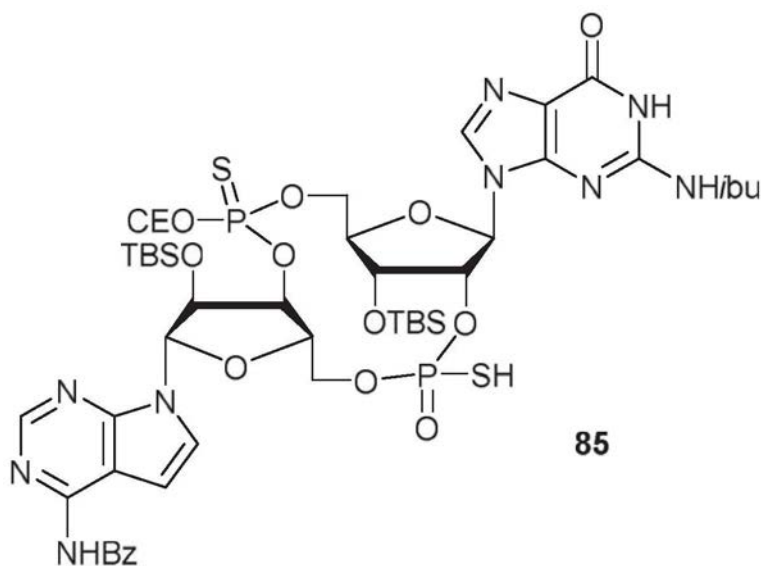
[0704]



[0705] 向A4 (500mg, 0.50mmol, 与MeCN 5mL×1和甲苯10mL×2共蒸发) 和G1 (322mg, 0.61mmol, 与MeCN 5mL×1和甲苯10mL×2共蒸发) 的混合物加入四唑 (0.45M于MeCN中, 4.0mL)。在25℃下搅拌2小时后, 加入DDTT (240mg, 1.2mmol), 并将混合物搅拌16小时, 然后过滤并浓缩。然后将残余物溶解于DCM (10mL), 随后加入水 (0.1mL) 和DCA (0.21mL)。搅拌10分钟后, 加入TEA (1mL), 浓缩混合物, 并通过反相硅胶柱色谱法纯化 (含0.1% TEA的MeCN/水=0%至100%), 得到C5·TEA, 为白色固体 (250mg, 35%收率)。(MS: $[M+2H]^{2+}/2574.6$)

[0706] 步骤2: 硫代磷酸酯85

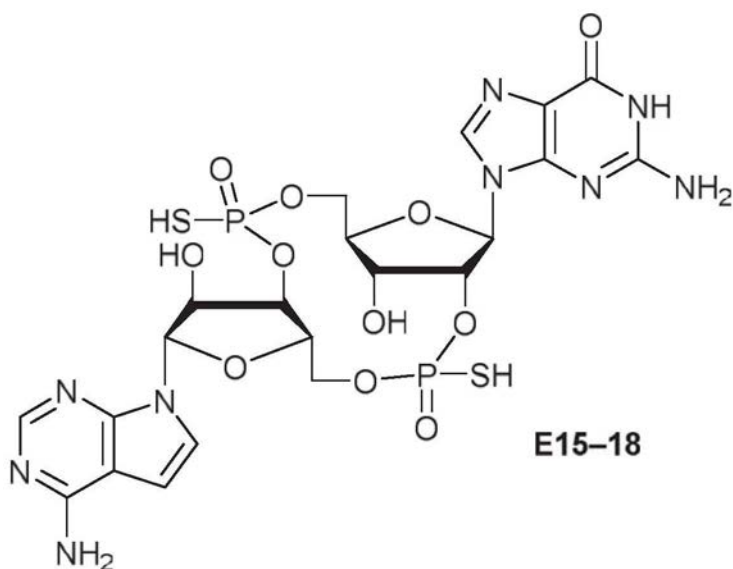
[0707]



[0708] 在25℃下向C5 (600mg, 0.423mmol, 与Py 3mL×2共蒸发) 在Py (5.0mL) 中的溶液加入DMOCP (313mg, 1.69mmol)。搅拌2小时后, 加入3H-1, 2-苯并二硫醇-3-酮 (142mg, 0.85mmol), 然后将混合物搅拌2小时, 然后加入碳酸氢钠水溶液 (5%, 10mL)。然后将混合物用EA (10mL×3) 萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过反相HPLC (含0.1% TEA的MeCN/水=0至100%) 纯化, 得到85·TEA的四种非对映异构体, 为白色固体。异构体1 (28mg) (MS: $[M+H]^+1160.9$); 异构体2 (25mg) (MS: $[M+H]^+1160.9$); 异构体3 (50mg) (MS: $[M+H]^+1160.9$); 异构体4 (52mg) (MS: $[M+1]^+1160.9$)

[0709] 步骤3: E15-E18

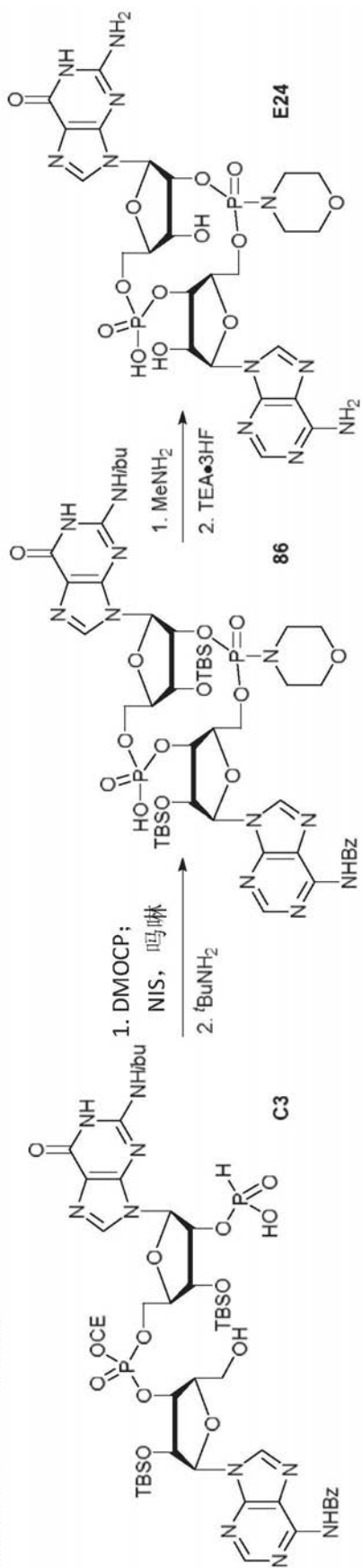
[0710]



[0711] 在50℃下将85 • TEA (25mg, 0.022mmol) 的每种异构体在氢氧化铵 (5.6mL) 和MeOH (4.0mL) 中搅拌16小时。然后在室温下将混合物用氮气吹扫5分钟, 然后浓缩。残余物溶解于TEA (0.5mL) 和Py (0.2mL), 并加入TEA • 3HF (0.7mL)。在50℃下搅拌24小时后, 加入三乙基碳酸氢铵水溶液 (1M, 5mL), 混合物通过反相硅胶柱色谱法 (含0.1% TEA的MeCN/水=0%至30%) 纯化, 得到E15-E18, 为白色固体。

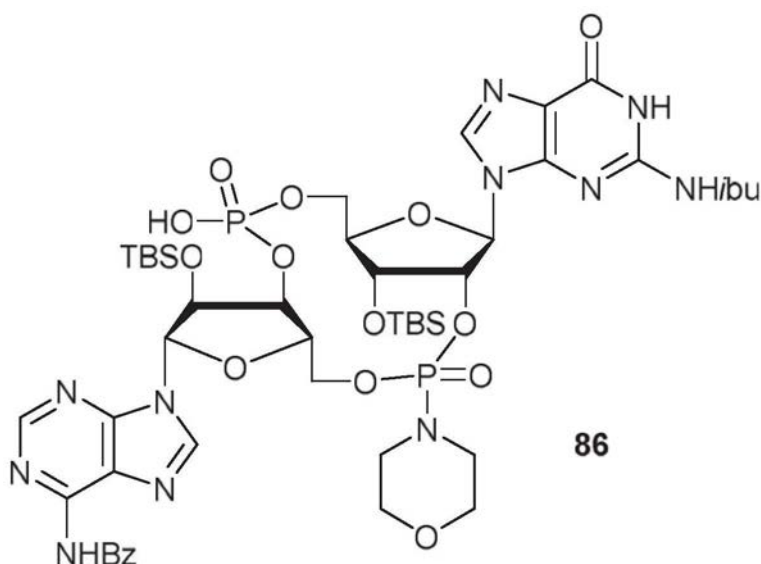
[0712]

实施例C: E24的合成



[0713] 步骤1:氨基磷酸酯44

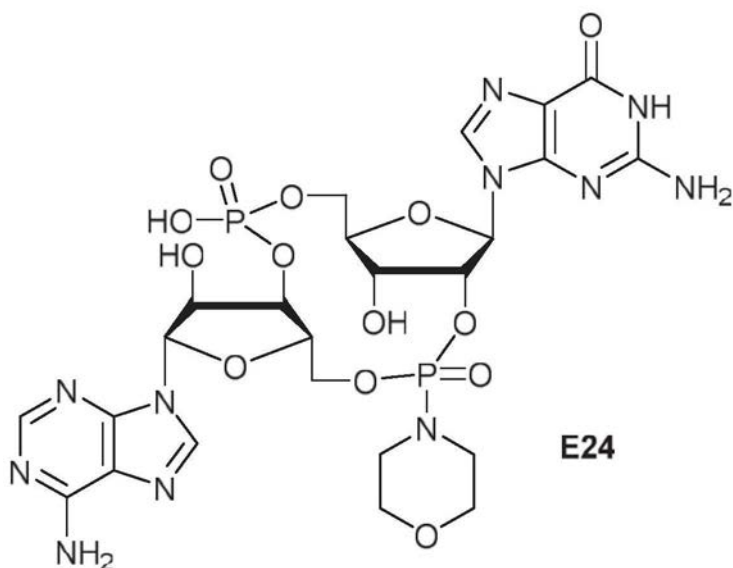
[0714]



[0715] 向C3 (16mg, 0.014mmol, 与Py 1mL×3共蒸发) 在Py (0.5mL) 中的溶液加入DMOCP (10.4mg, 0.056mmol)。搅拌15分钟后, 加入NIS (4.1mg, 0.0183mmol) 和吗啉 (0.012mL, 0.141mmol), 并将混合物搅拌1小时, 然后加入亚硫酸氢钠水溶液 (0.14%, 1mL) 和碳酸氢钠 (80mg)。然后将混合物用DCM (5mL×3) 萃取, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。然后在室温下将残余物在MeCN (0.5mL) 和叔丁胺 (0.5mL) 中搅拌15分钟, 然后浓缩。然后将得到的残余物与MeCN (1mL×3) 共蒸发, 并通过HPLC纯化, 得到86, 为白色固体 (2.4mg, 15%)。(MS: $[M+H]^+$ 1146.2)

[0716] 步骤2:E24

[0717]

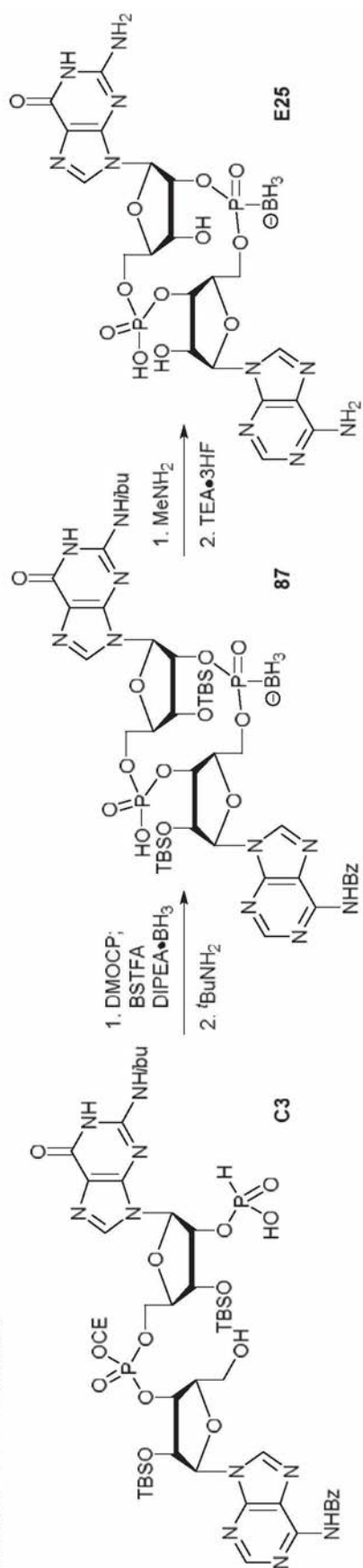


[0718] 向86 (2.4mg, 0.0021mmol) 加入甲胺 (33%于EtOH中, 0.3mL)。在室温下搅拌16小时后, 浓缩混合物并将残余物在35℃下在TEA和TEA·3HF在THF中的混合物 (0.036mL/0.018mL/0.3mL) 中搅拌18小时。然后加入MeCN (1.0mL), 并通过离心收集固体, 用MeCN (1mL×2) 洗涤, 得到E24, 为白色固体 (0.6mg, 38%收率)。(MS: $[M+H]^+$ 744.0)

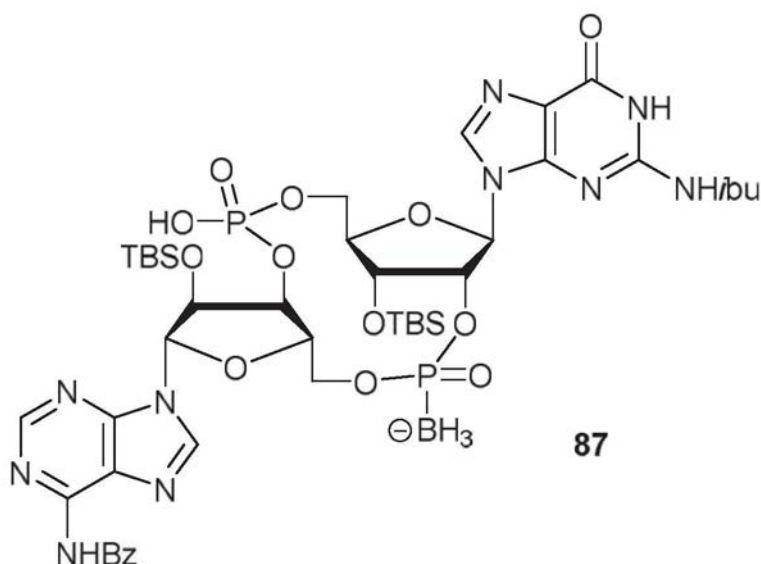
[0719]

实施例D: E25的合成

[0720] 步骤1: 硼烷根基磷酸酯87



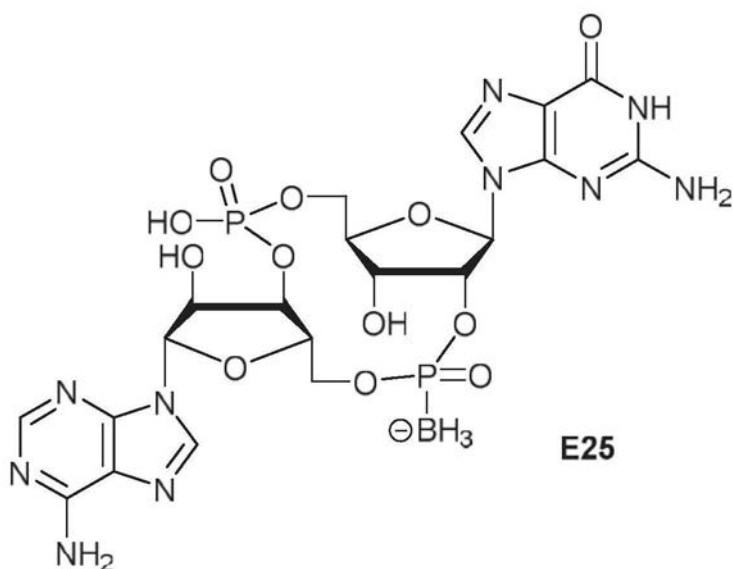
[0721]



[0722] 向C3 (100mg, 0.088mmol, 与Py 4mL×3共蒸发) 在Py (3mL) 中的溶液加入DMOCP (57mg, 0.337mmol)。搅拌15分钟后, 逐滴加入BSTFA (0.10mL, 0.371mmol), 并将混合物搅拌20分钟, 然后加入硼烷N,N-二异丙基乙胺复合物 (0.092mL, 0.530mmol)。然后将混合物搅拌3小时, 然后浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH/DCM=1/19至1/9) 纯化, 得到半纯的CE保护的87, 为黄色固体。将上面得到的半纯的CE保护的87在MeCN (1mL) 和叔丁胺 (0.5mL) 的混合物中搅拌10分钟, 然后浓缩。然后将残余物与MeCN (4mL×3) 共蒸发, 并通过反相HPLC (含0.1% TEA的MeCN/水=40%至90%) 纯化, 得到87, 为白色固体 (11mg, 两步收率为12%)。(MS: [M]⁻ 1073.2)

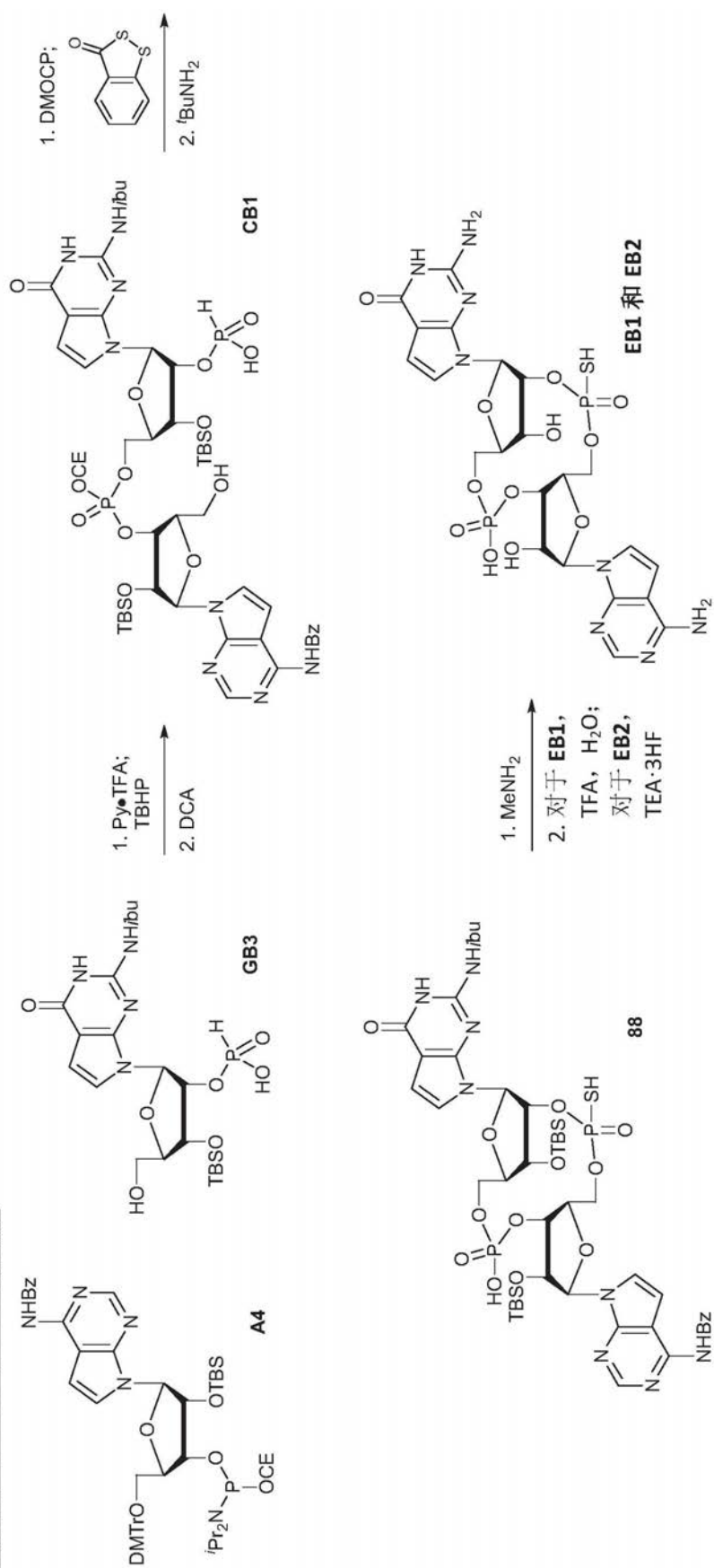
[0723] 步骤2:E25

[0724]



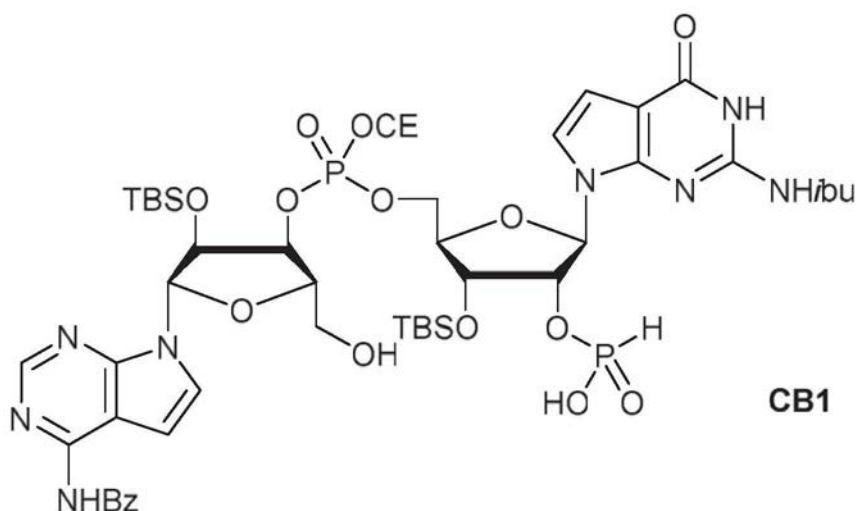
[0725] 向87 (5.7mg, 0.0053mmol) 加入甲胺 (33%于EtOH中, 1mL)。在室温下搅拌18小时后, 浓缩混合物, 并在35℃下将残余物在TEA (0.08mL) 和TEA·3HF (0.04mL) 在THF (0.5mL) 中的混合物中搅拌18小时。然后加入MeCN (1.2mL), 并通过离心收集固体, 通过反相HPLC (含0.1% TFA的MeCN/水=0%至20%) 纯化, 得到E25, 为白色固体 (2.5mg, 61%收率)。(MS: [M]⁻ 671.2)

[0726]

实施例 E: EB1 和 EB2 的合成

[0727] 步骤1:CB1

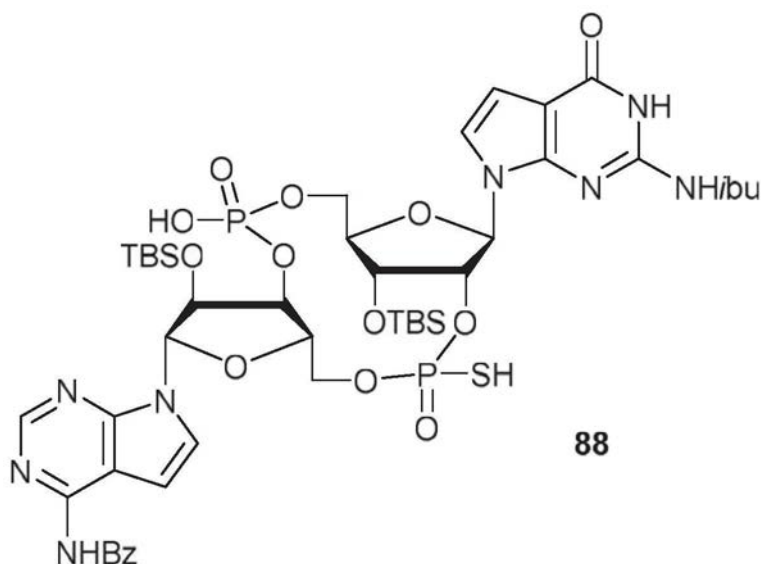
[0728]



[0729] 向GB3 (160mg, 0.25mmol, 与MeCN 1mL×3共蒸发) 和三氟乙酸吡啶鎓 (35mg, 0.39mmol, 与MeCN 1mL×3共蒸发) 在用3 Å MS (500mg) 处理30分钟的MeCN (1mL) 中的溶液加入A4 (355mg, 0.36mmol, 与MeCN 1mL×3共蒸发) 在用3 Å MS (700mg) 处理30分钟的MeCN (1mL) 中的溶液。在室温下搅拌2小时后, 加入TBHP (5.5M于癸烷中, 0.164mL, 0.9mmol), 并将混合物搅拌30分钟, 然后在0℃下加入亚硫酸氢钠水溶液 (33%, 0.15mL)。然后浓缩混合物, 并将残余物溶解于DCM (4.8mL), 随后加入水 (0.054mL) 和二氯乙酸 (6%的亚甲基氯溶液, 4.8mL)。搅拌10min后, 加入Py (1.5mL), 浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH/DCM=1/10和1/4, 含1%Py) 纯化得到CB1·Py, 为白色固体 (213mg, 66%收率)。

[0730] 步骤2: 硫代磷酸酯88

[0731]

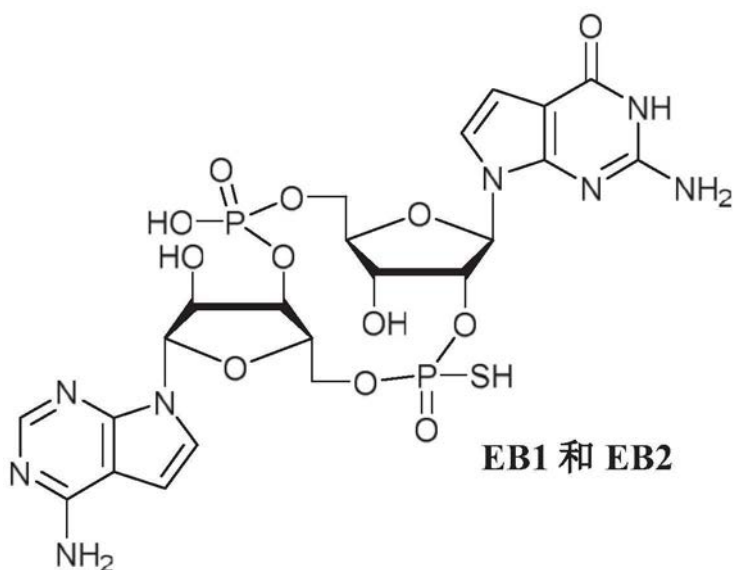


[0732] 向CB1 (60mg, 53μmol) 在Py (1mL) 中的溶液加入DMOCP (30mg, 162.5μmol)。搅拌10分钟后, 加入水 (0.027mL) 和3H-1,2-苯并二硫醇-3-酮 (13mg, 0.077mmol)。将混合物搅拌5分钟, 然后倒入到碳酸氢钠 (210mg) 在水 (7.5mL) 中的溶液。搅拌5分钟后, 将混合物用EA/乙醚 (1:1, 10mL×3) 萃取。浓缩合并的有机层, 得到黄色固体 (100mg)。向上面得到的黄色固体在MeCN (0.5mL) 中的溶液加入叔丁胺 (0.5mL)。搅拌10分钟后, 浓缩混合物, 并通过HPLC (含0.1%TFA的MeCN/水: 50%至100%) 纯化, 得到88的两种非对映异构体。异构体1 (7mg) ([M+

H]⁺977.0); 异构体2 (16mg) (MS: [M+H]⁺977.0)

[0733] 步骤3: EB1和EB2

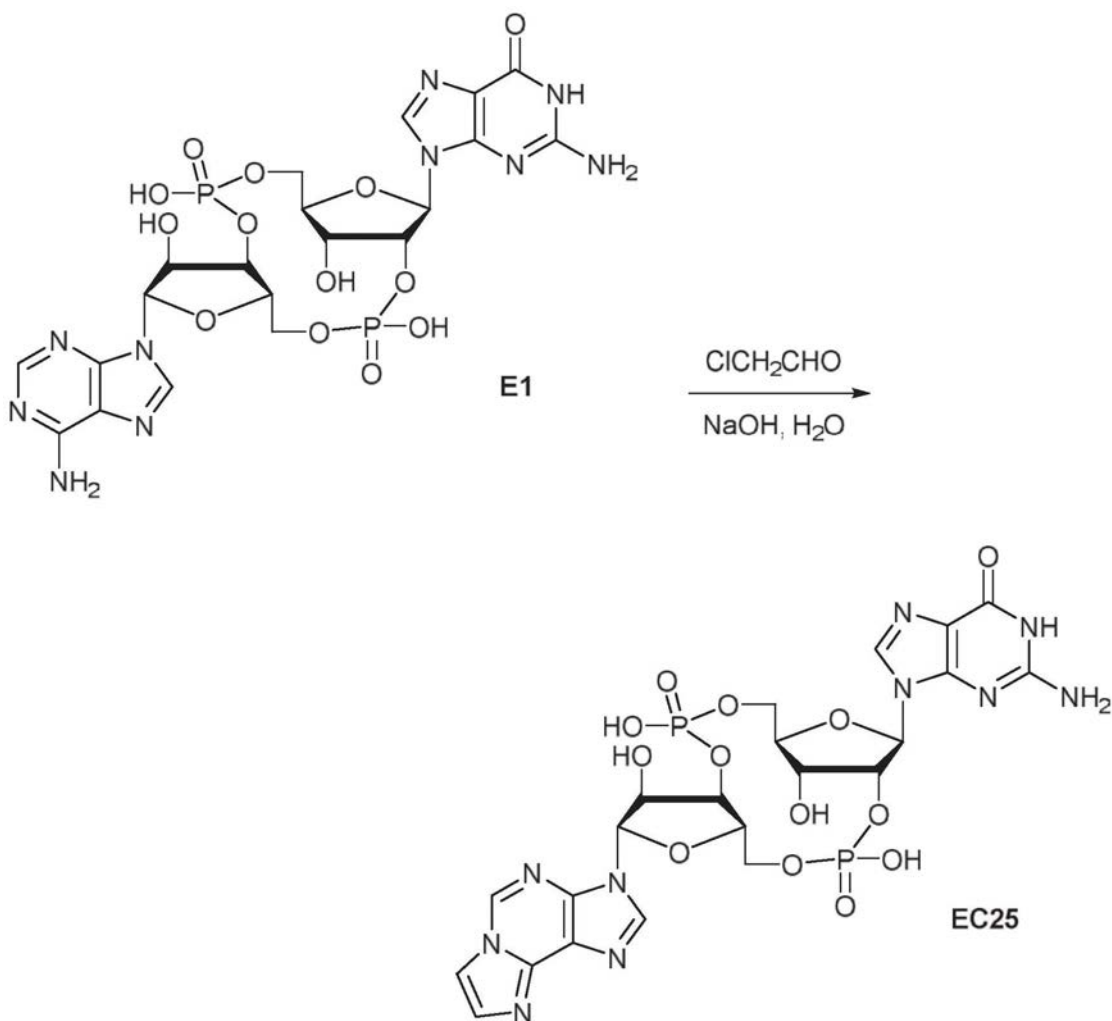
[0734]



[0735] 向88的异构体1 (7mg) 加入甲胺 (33%于乙醇中, 1mL)。在室温下搅拌12小时后, 浓缩混合物, 并将残余物溶解于TFA水溶液 (3% v/v, 1mL)。搅拌2小时后, 浓缩混合物, 并通过HPLC (MeCN/含0.1% TFA的水, 0%至45%) 纯化, 得到EB1, 为白色固体 (2.5mg, 57%收率)。(MS: [M+H]⁺689.0)

[0736] 在0℃下向63的异构体2 (16mg) 加入甲胺 (33%于乙醇中, 2mL)。在室温下搅拌12小时后, 浓缩混合物, 并将残余物与Py/TEA (5mL/2mL × 3) 的混合物共蒸发, 然后溶解于Py (0.04mL)。然后加入TEA (0.25mL) 和TEA · 3HF (0.15mL)。在55℃下搅拌3小时后, 加入丙酮 (2mL)。通过过滤收集固体 (10mg), 并通过HPLC (MeCN/含0.1% TFA的水, 0%至30%) 纯化, 得到EB2, 为白色固体 (5mg, 45%收率)。(MS: [M+H]⁺689.0, [M-H]⁻687.0)

[0737] 实施例F: EC25的合成



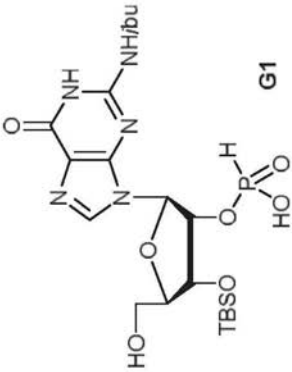
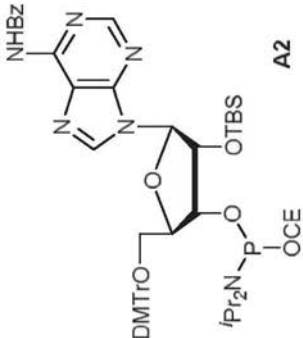
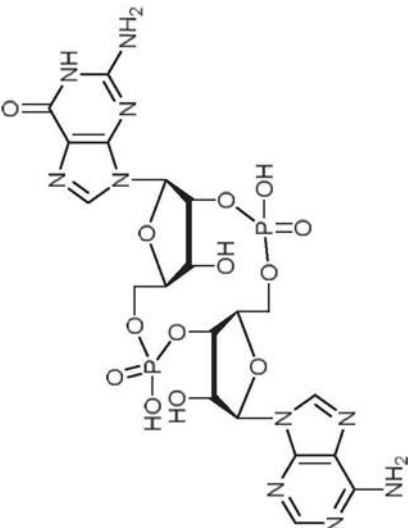
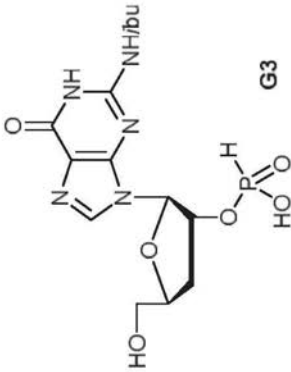

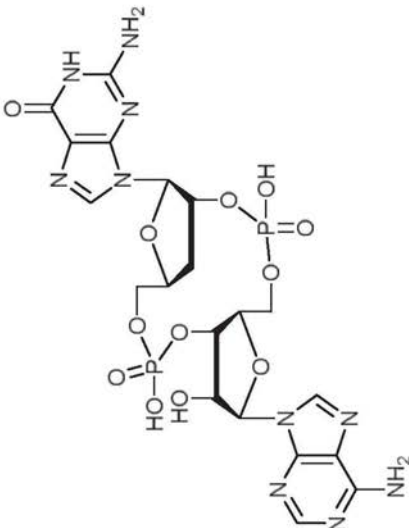
[0738]

[0739] 向E1 • TEA盐 (10mg, 0.0114mmol) 在水 (0.3mL) 中的溶液加入2-氯乙醛 (0.015mL, 0.118mmol) 和氢氧化钠水溶液 (1M, 0.012mL, 0.012mmol)。在37℃下搅拌18小时后, 浓缩混合物, 并通过反相HPLC (MeCN/含0.1% TFA的水=0%至30%) 纯化, 得到EC26, 为白色固体。
(MS: $[\text{M}]^-$ 697.1)

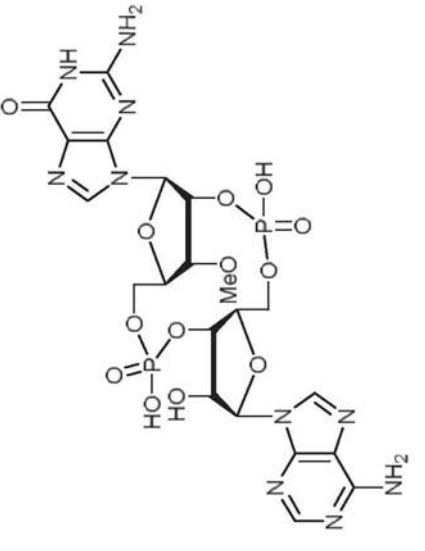
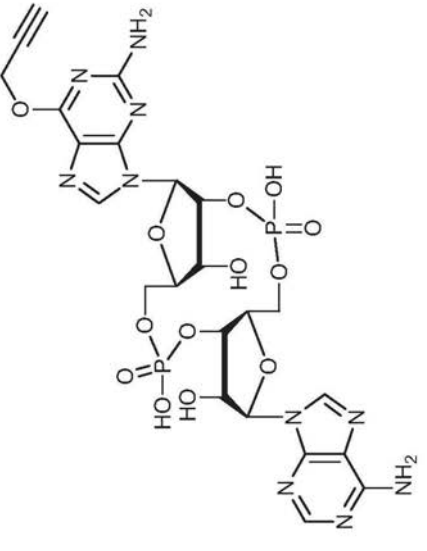
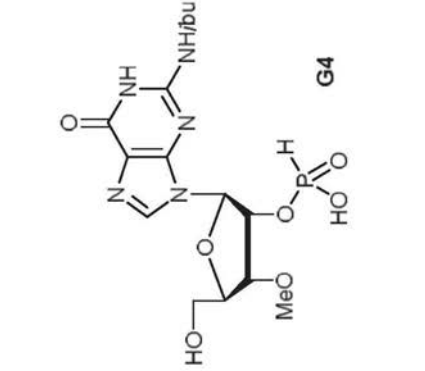
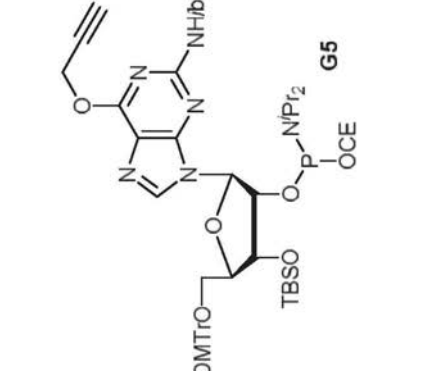
[0740] 以下化合物基本上通过上述方法制备。

[0741]

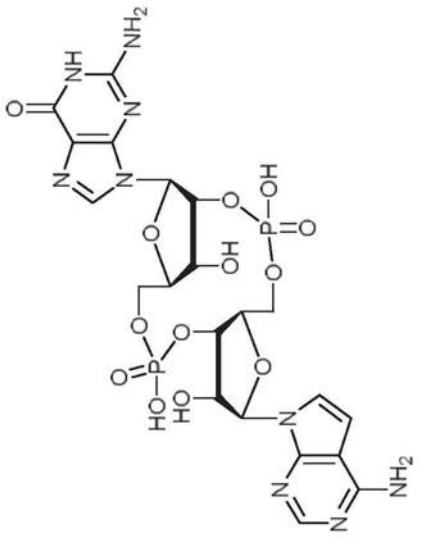
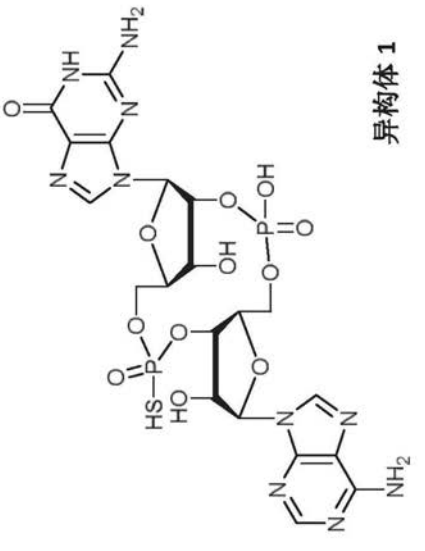
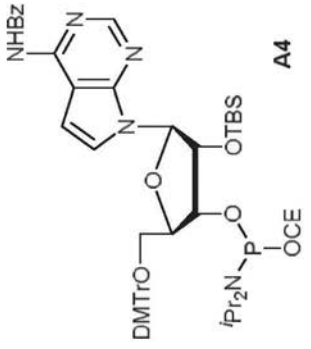
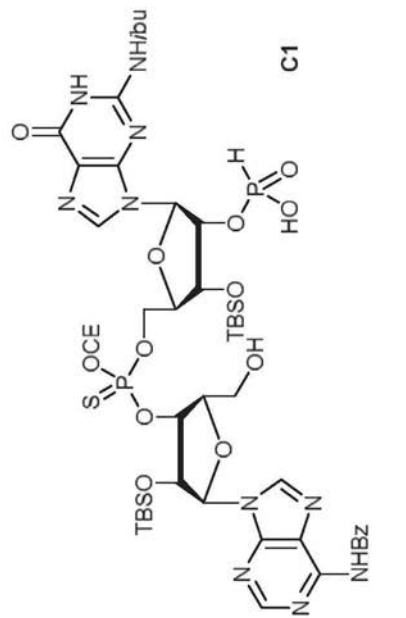
表3. 实施例E1至E25、EA1至EA11、EB1至EB7和EC1至EC24

实施例	中间体 1	中间体 2	结构	制备参考
E1	<div><p>G1</p></div>	<div><p>A2</p></div>	<div><p>实施例 A</p></div>	实施例 A
E2	<div><p>G3</p></div>	<div><p>A2</p></div>	<div><p>实施例 A</p></div>	实施例 A

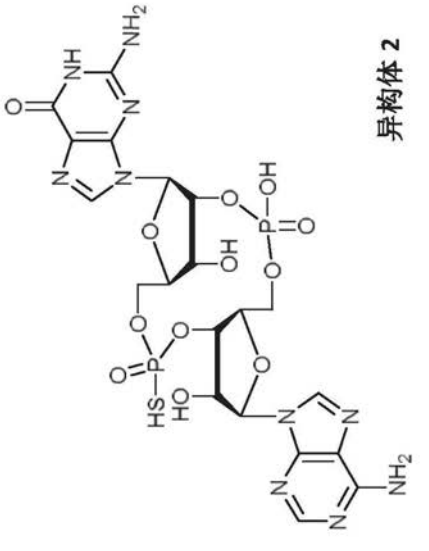
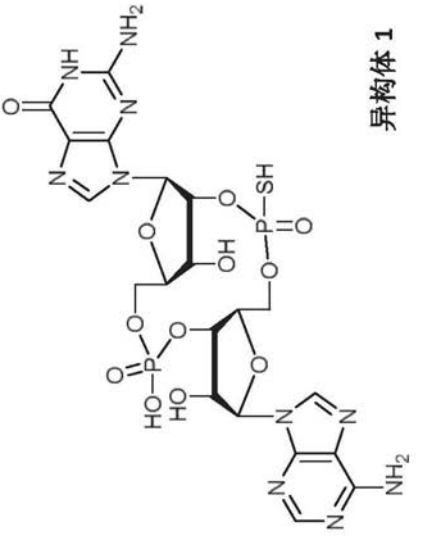
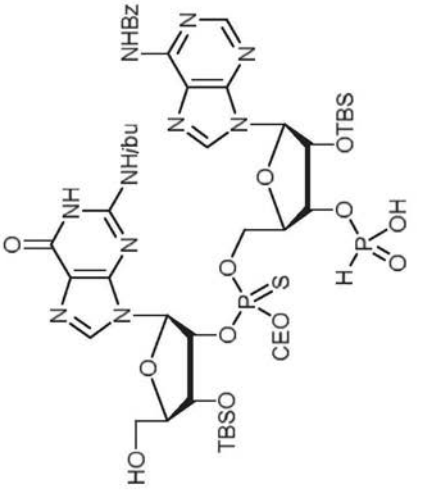
[0742]

实施例 A		实施例 A	
A2		A1	
E3		E4	

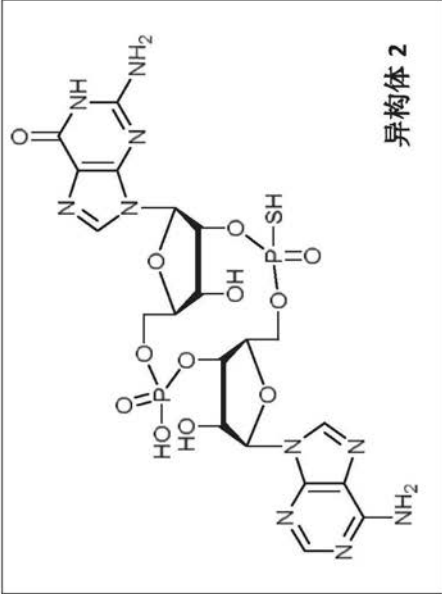
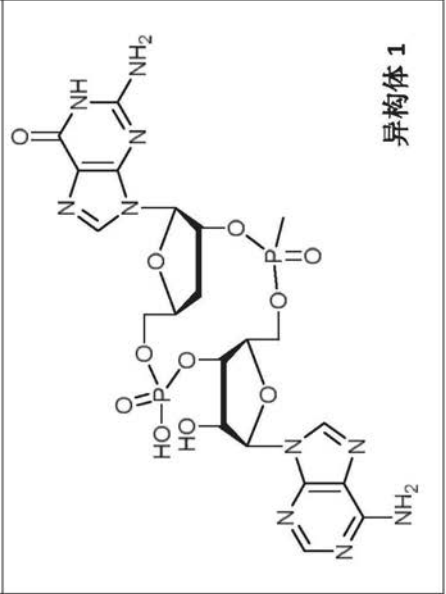
[0743]

实施例 A		实施例 A	
	G1		E6
E5			

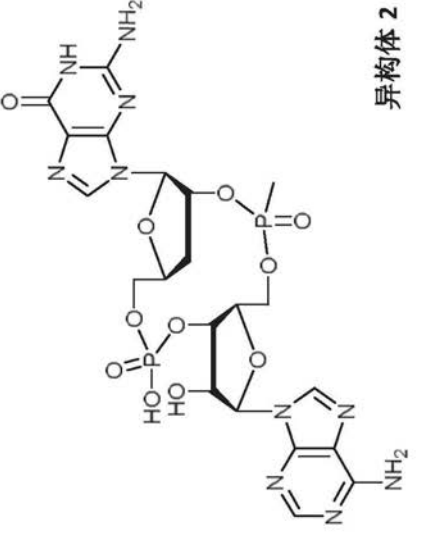
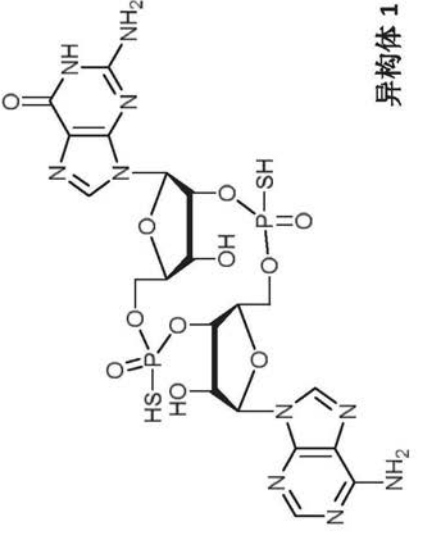
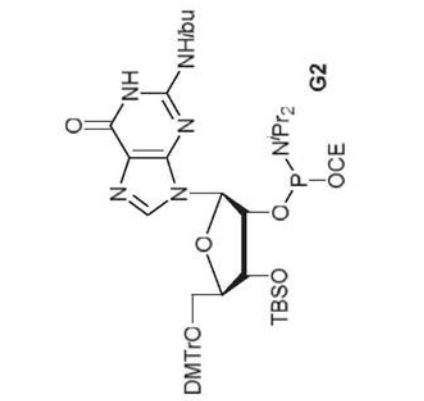
[0744]

实施例 A	 <p>异构体 2</p>	C1	E7
实施例 A	 <p>异构体 1</p>	 <p>C2</p>	E8

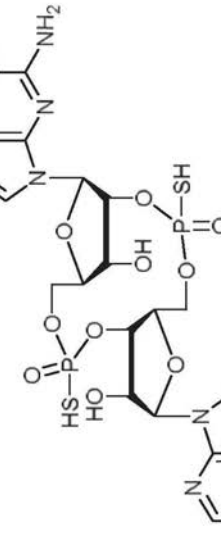

[0745]

实施例 A	 <p>异构体 2</p>	C2	E9
实施例 A	 <p>异构体 1</p>		E10

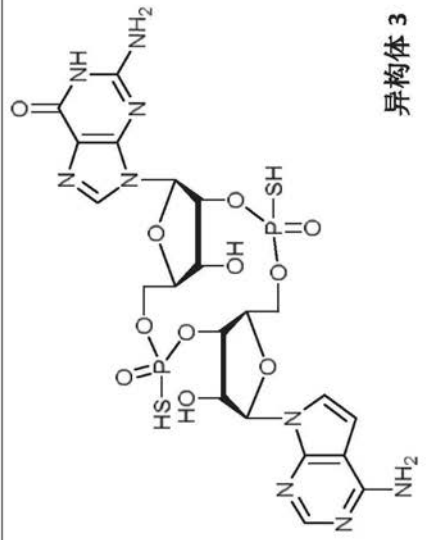
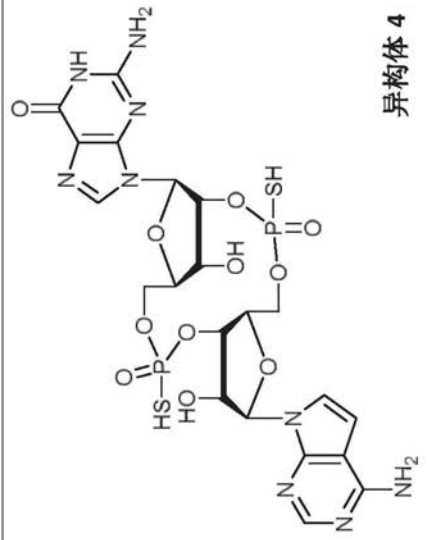
[0746]

实施例 A	 <p>异构体 2</p>	实施例 B	 <p>异构体 1</p>
A2	G6	A1	 <p>G2</p>
E11		E12	

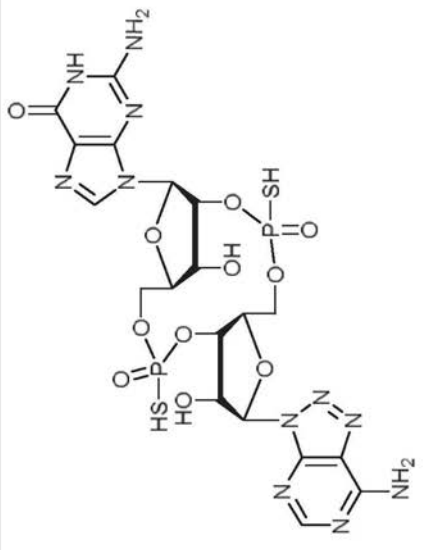
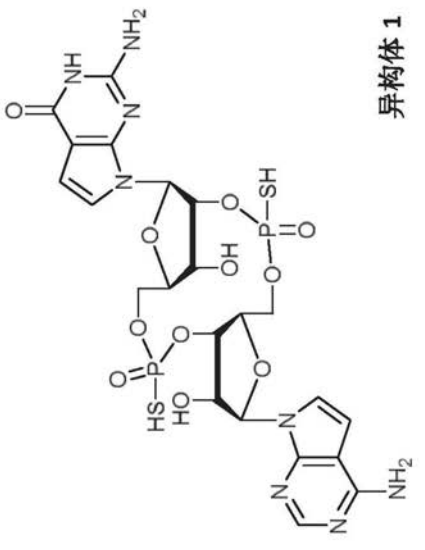
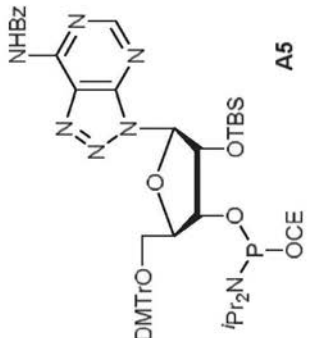
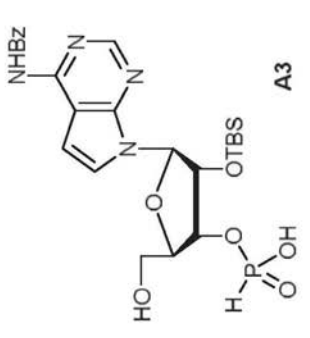
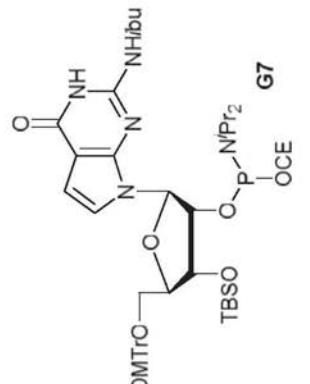
E13	G2	A1	<p>异构体 2</p>	实施例 B
E14	G2	A1	<p>异构体 3</p>	实施例 B

E15	G1	A4	 <p>异构体 1</p>	实施例 B
E16	G1	A4	 <p>异构体 2</p>	实施例 B

[0749]

实施例 B	异构体 3 			E17
实施例 B	异构体 4 			E18

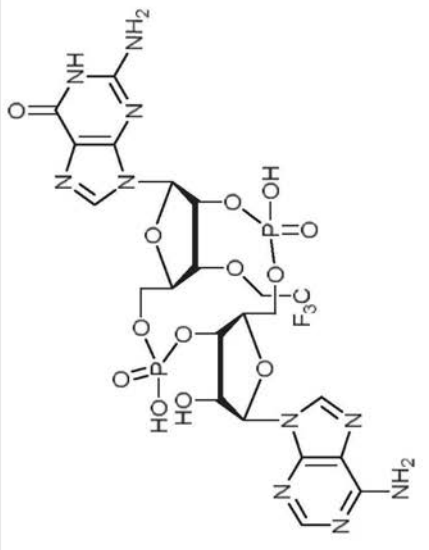
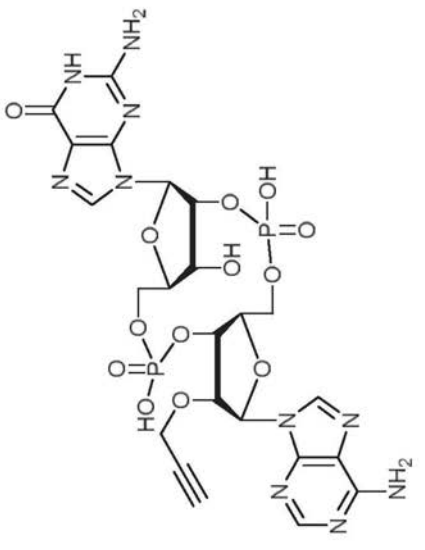
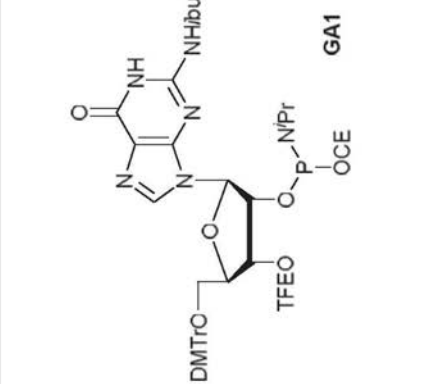

[0750]

实施例 B		实施例 B
		异构体 1
 <p>A5</p>	 <p>A3</p>	
G1	 <p>G7</p>	
E19	E20	

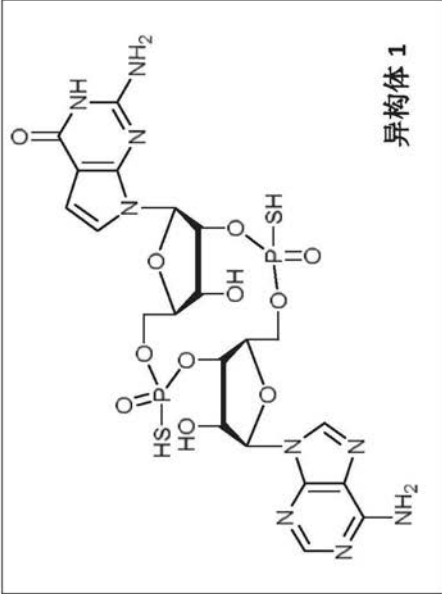
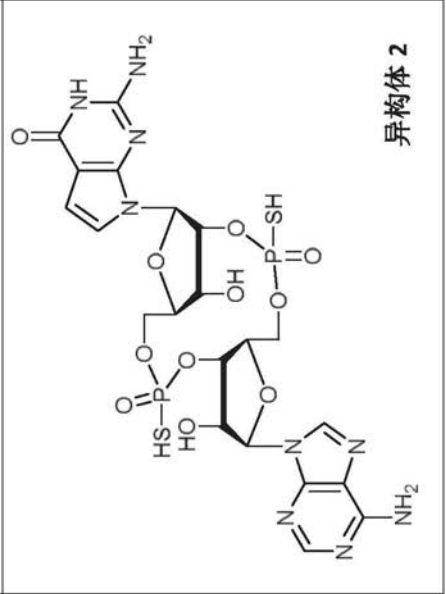
[0752]

实施例 B	<div>异构体 4</div>	实施例 C
A3	<div>G7</div>	<div>C3</div>
E23	E24	

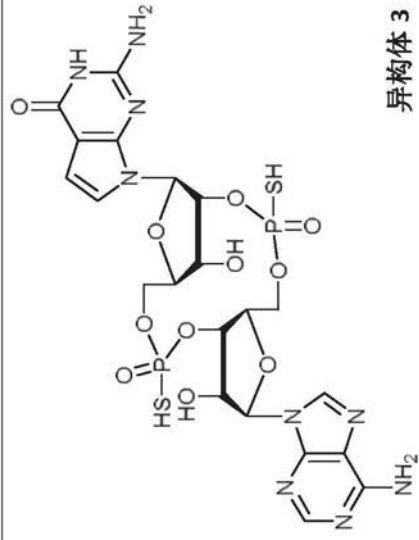
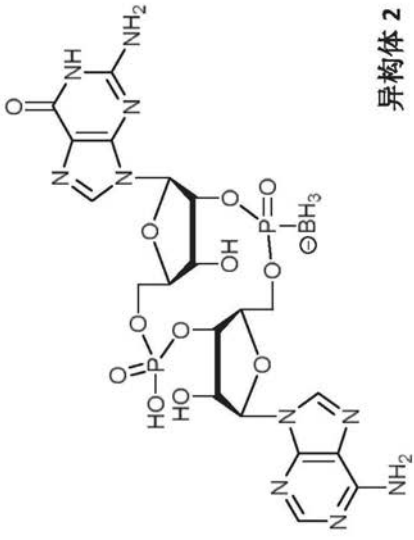
[0754]

实施例 A		实施例 A	
A1			AA1
EA2		G1	
EA3			

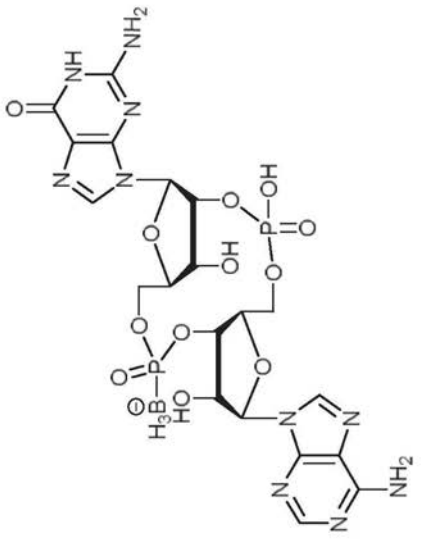
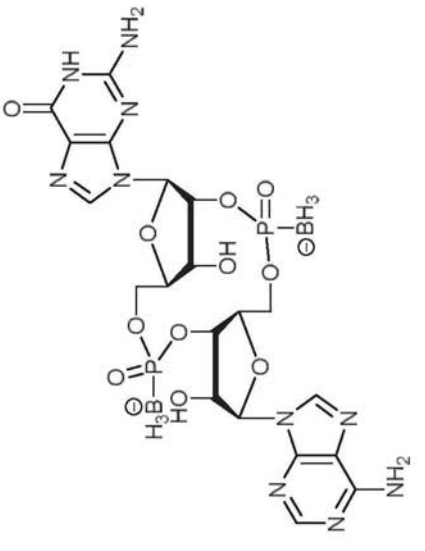
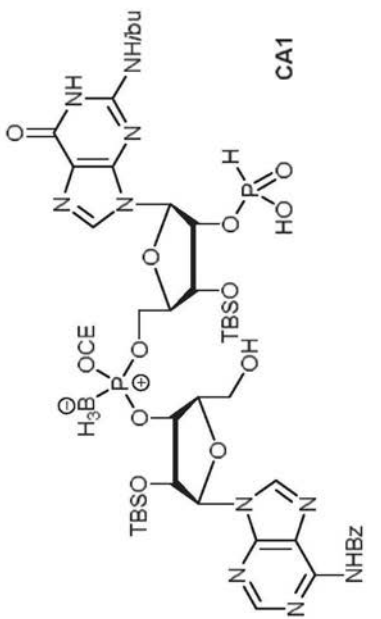
[0756]

EA6	G7	A1	<div>异构体 1</div> 	实施例 B
EA7	G7	A1	<div>异构体 2</div> 	实施例 B

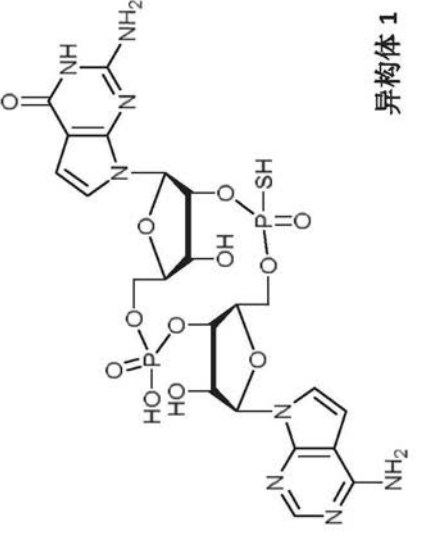
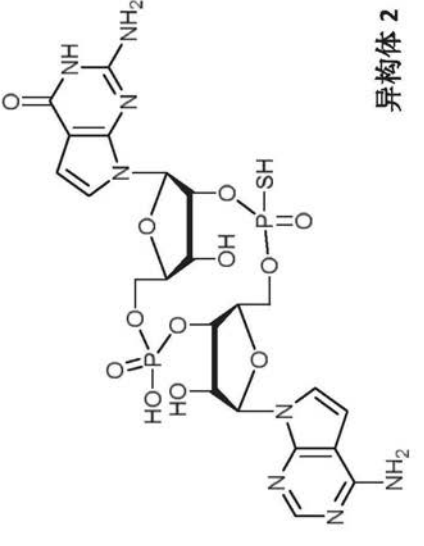
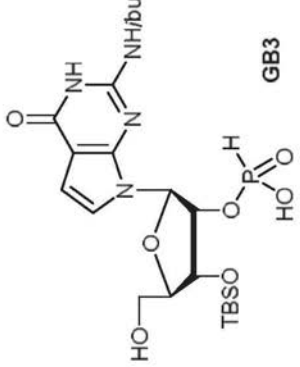
[0757]

EA8	G7	A1	<div>异构体 3</div> 	实施例 B
EA9	C3		<div>异构体 2</div> 	实施例 D

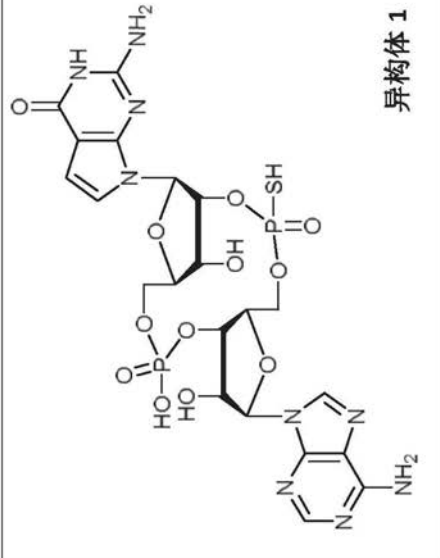
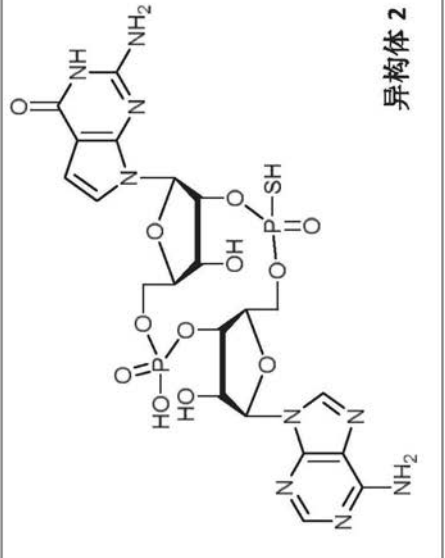
[0758]

实施例 A		实施例 D	
EA10	 <p>CA1</p>	CA1	CA1
EA11			

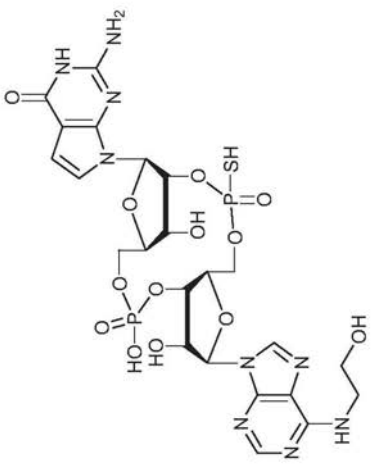
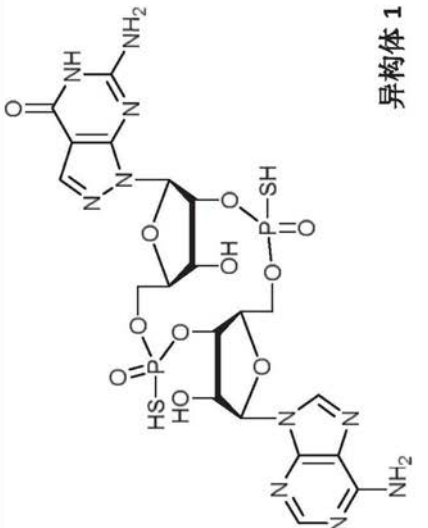
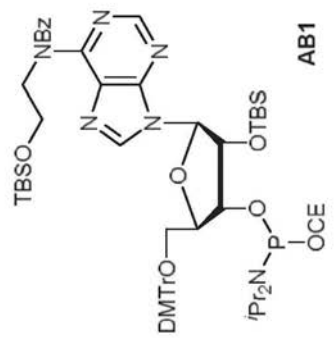
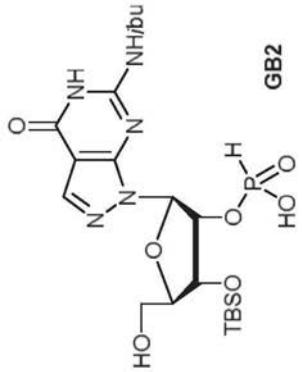
[0759]

实施例 E	 <p>异构体 1</p>	实施例 E	 <p>异构体 2</p>
A4	 <p>GB3</p>	A4	GB3
EB1		EB2	

[0760]

实施例 E	异构体 1	异构体 2	实施例 E
			
A2	A2		
GB3	GB3		
EB3	EB4		

[0761]

实施例 E		实施例 E	 <p>异构体 1</p>
 <p>AB1</p>	A2	GB3	 <p>GB2</p>
EB5	EB6		

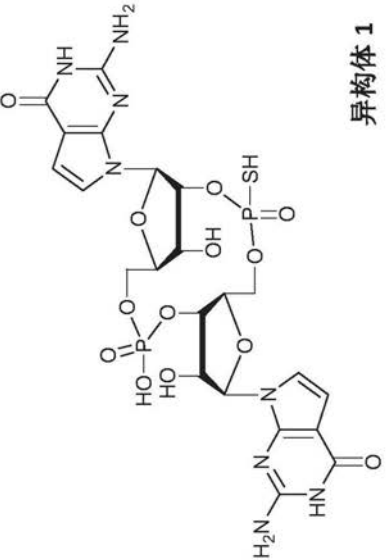
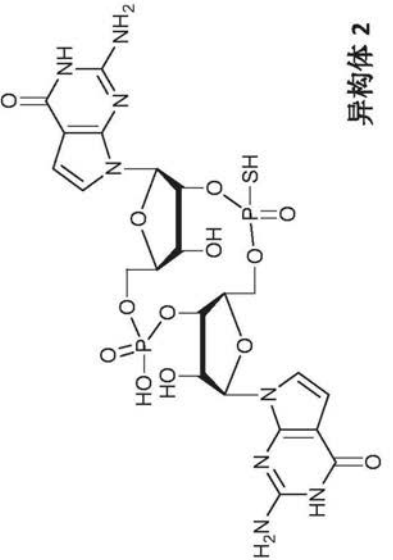
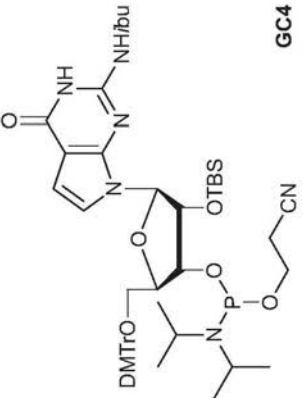
[0762]

实施例 E	<p>异构体 2</p>	A2	GB2	EB7
实施例 E	<p>异构体 1</p>	A4	<p>GC3</p>	EC1

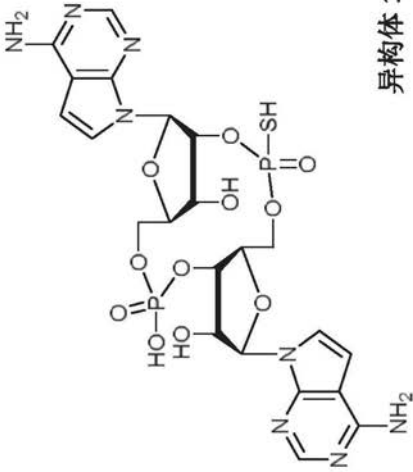
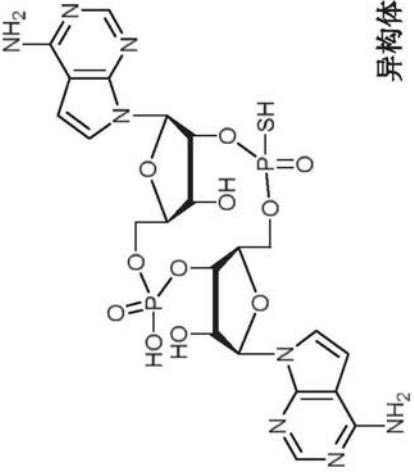
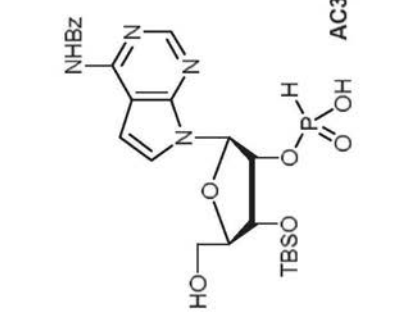
[0763]

实施例 E	实施例 A
<div>异构体 2</div>	
A4	A4
GC3	GC3
EC2	EC3

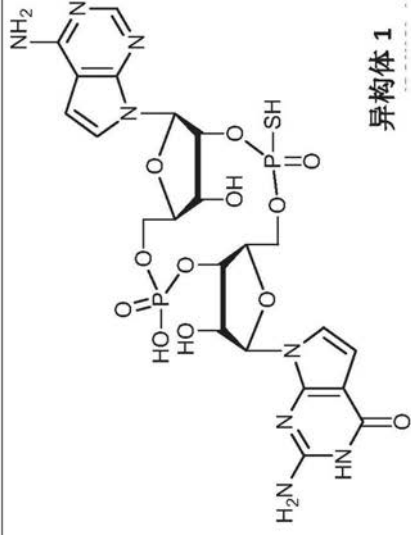
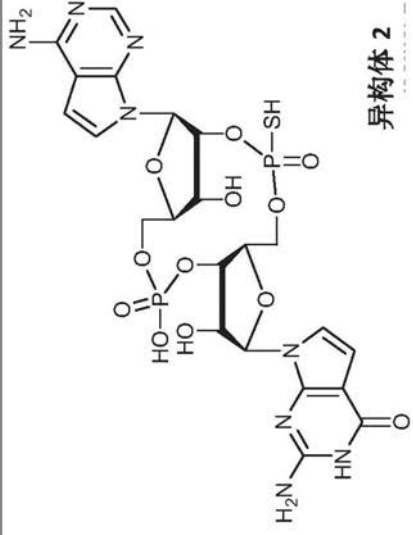
[0764]

实施例 E	 <p>异构体 1</p>	实施例 E	 <p>异构体 2</p>
 <p>GC4</p>	GC4	GB3	GB3
EC4	EC5		

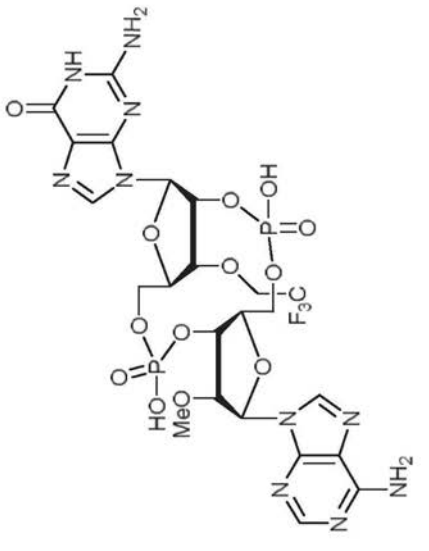
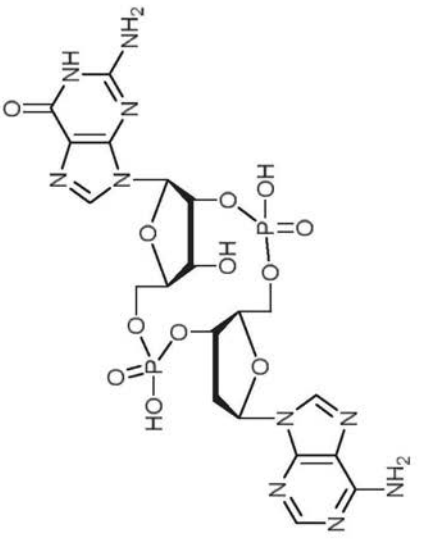
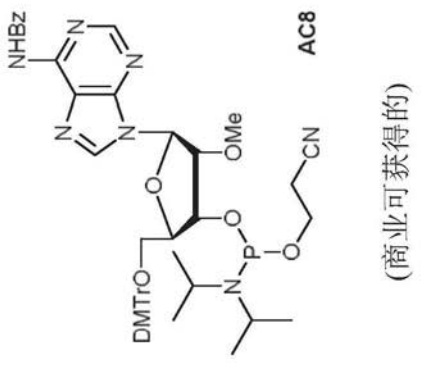
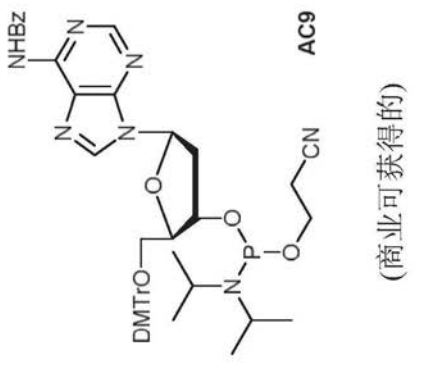
[0765]

实施例 E	异构体 1	异构体 2
		
A4	A4	
	AC3	
EC6	EC7	

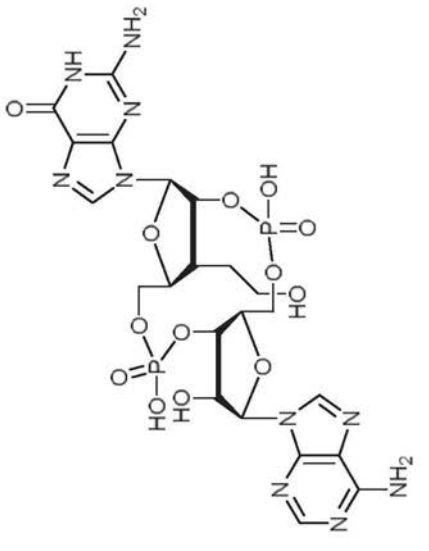
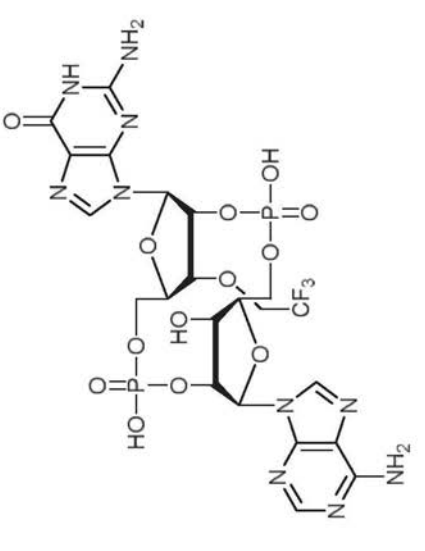
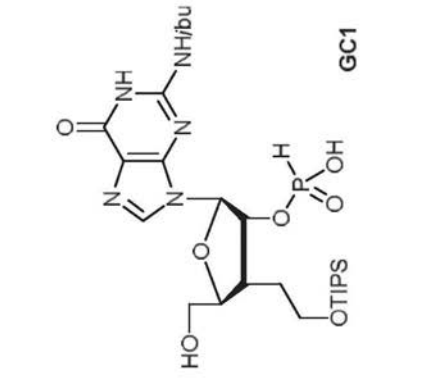



[0766]

EC8	AC3	GC4	<div>实施例 E</div> <div><div>异构体 1</div></div>	实施例 E
EC9	AC3	GC4	<div>实施例 E</div> <div><div>异构体 2</div></div>	实施例 E

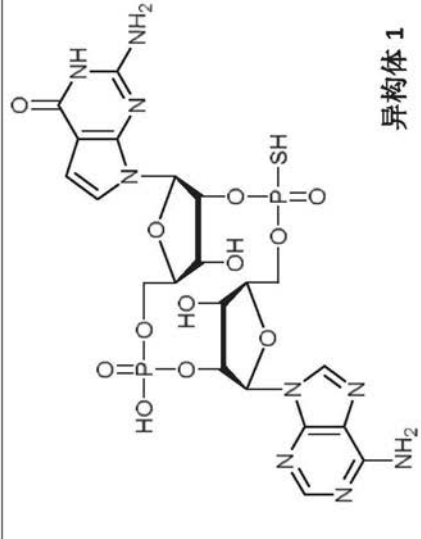
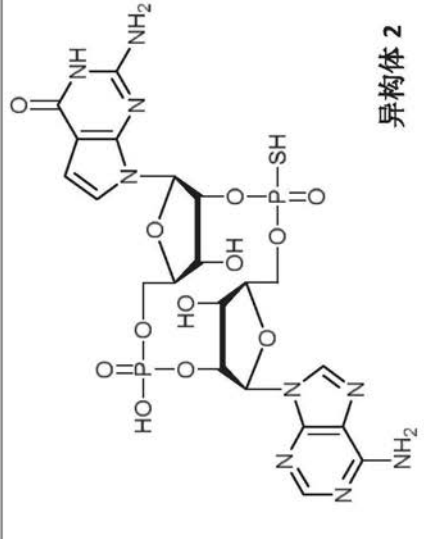
[0767]

实施例 A		实施例 A	
 <p>AC8</p> <p>(商业可获得的)</p>	GC3	 <p>AC9</p> <p>(商业可获得的)</p>	G1
EC10		EC11	

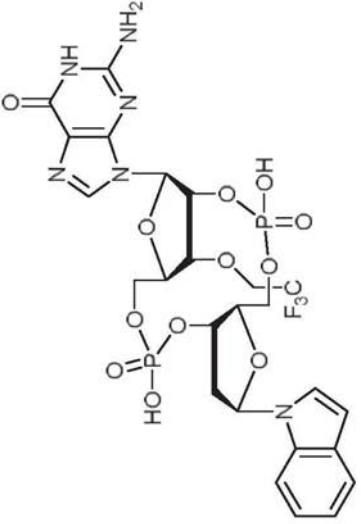
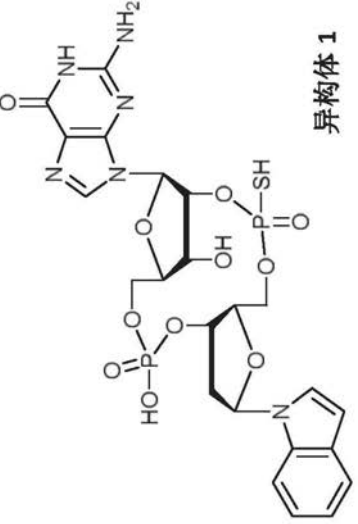
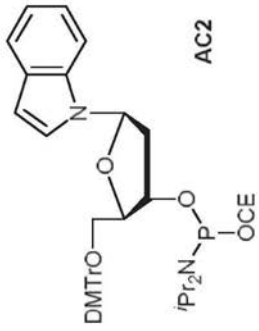
[0768]

实施例 A		实施例 A	
A2		AC4	
EC12		GAI	
EC12		EC13	

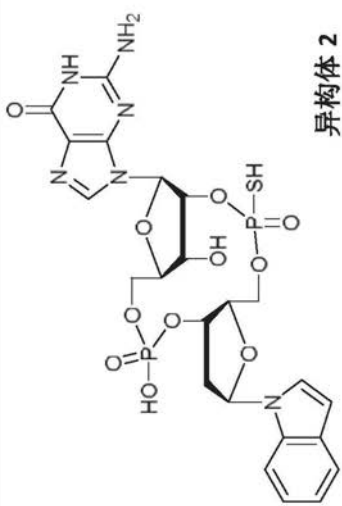
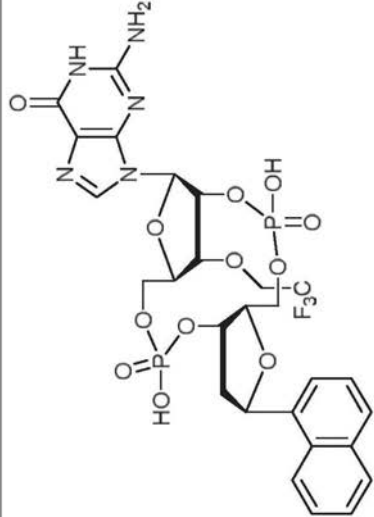
[0769]

实施例 E	异构体 1	异构体 2	实施例 E
			
AC4	AC4		
G7	G7		
EC14	EC15		

[0770]

实施例 A		实施例 E	
	AC2	GAI	G1
EC16	EC17		

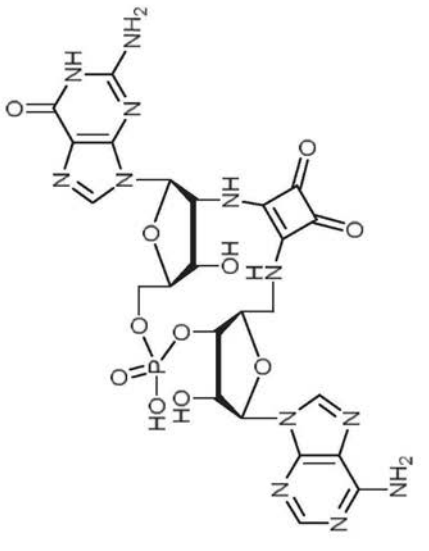
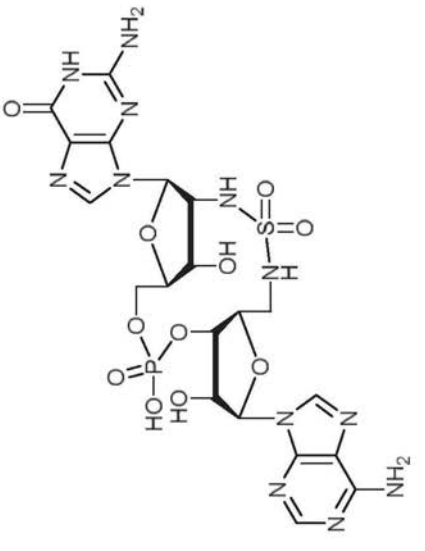
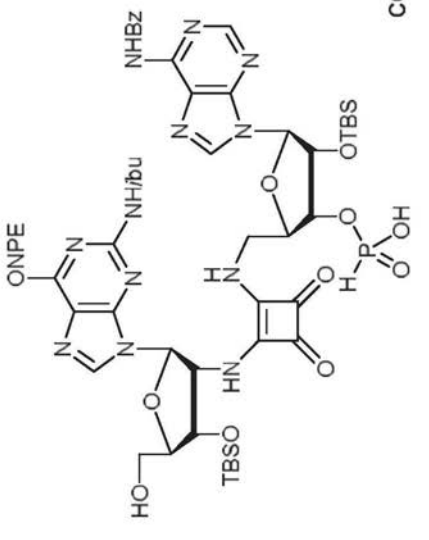
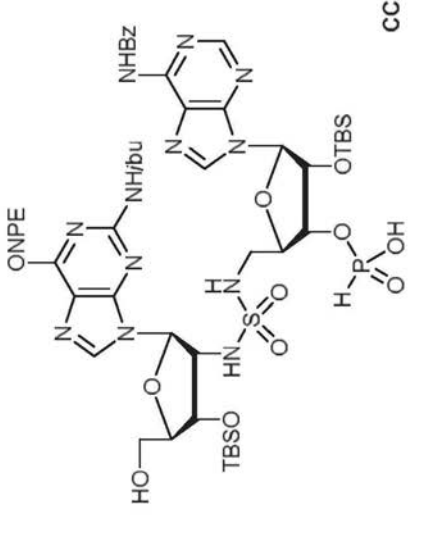
[0771]

EC18	G1	AC2	 <p>异构体 2</p>	实施例 E
EC19	GC3	AC5	 <p>AC5</p>	实施例 A

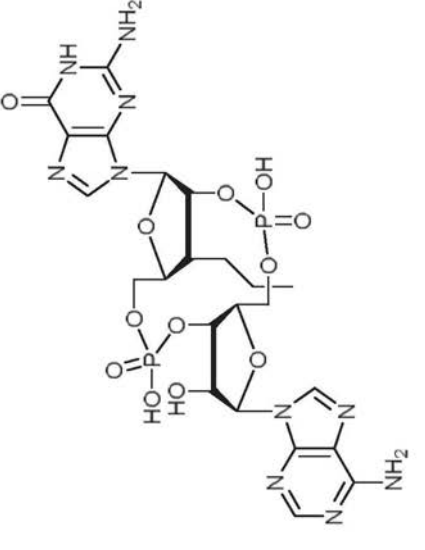
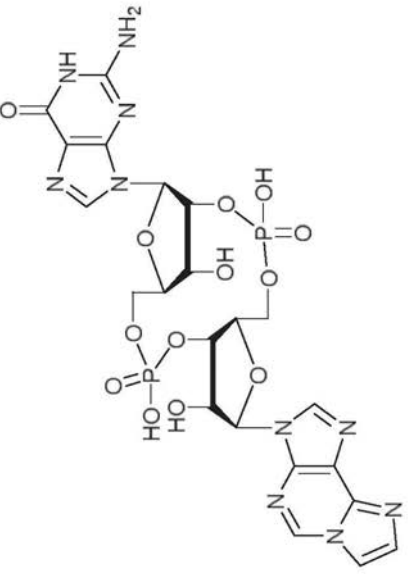
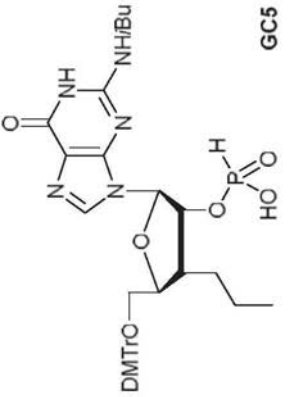
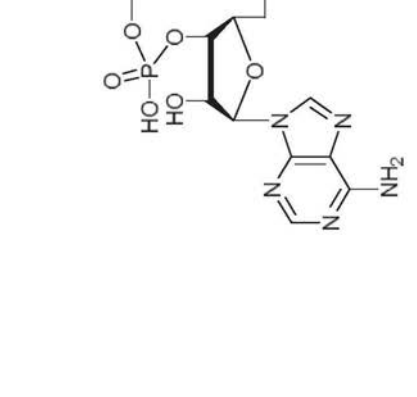
[0772]

实施例 E	 异构体 1	实施例 E
 AC6	G1	 异构体 2
EC20	GC3	EC21

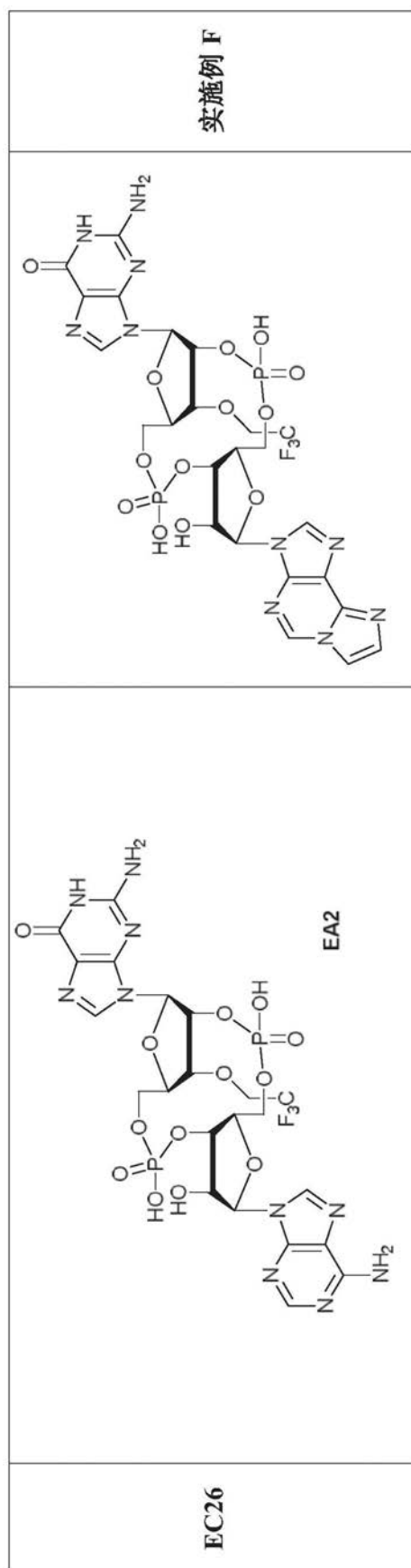
[0773]

实施例 A	实施例 A
	
 <p style="text-align: right;">CC1</p>	 <p style="text-align: right;">CC2</p>
EC22	EC23

[0774]

实施例 A	实施例 F
	
A2	E1
 GC5	
EC24	EC25

[0775]



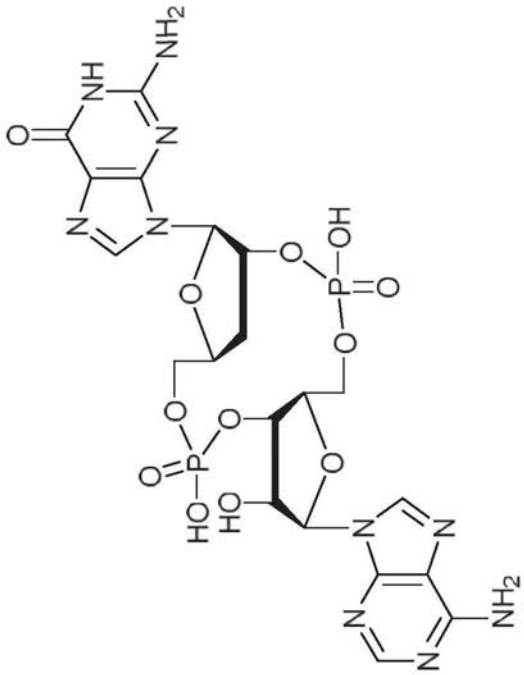
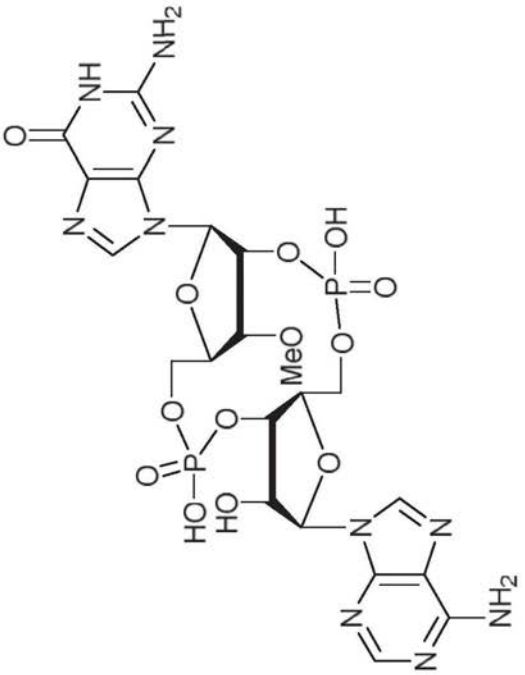
实施例化合物的所选物理数据在下文总结。

[0776]

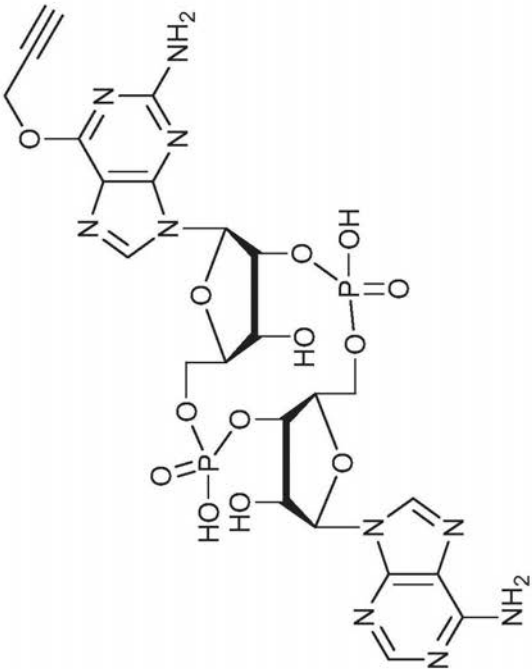
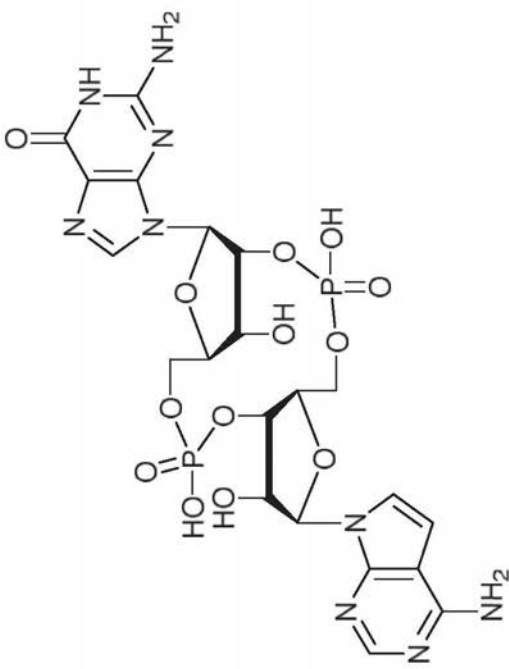
表4. 环二核苷酸和类似物的物理数据

实施例	结构	¹ H NMR 数据 特征性 δ (ppm)*	³¹ P NMR 数据 δ (ppm)*	MS 数据 m/z
E1		8.58 (s, 1H) 8.56 (s, 1H) 8.16 (s, 1H) 6.45 (s, 1H) 6.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H) 5.89 (m, 1H) 5.31 (m, 1H) 50 °C	0.1 -0.9 50 °C	[M+H] ⁺ 675.1

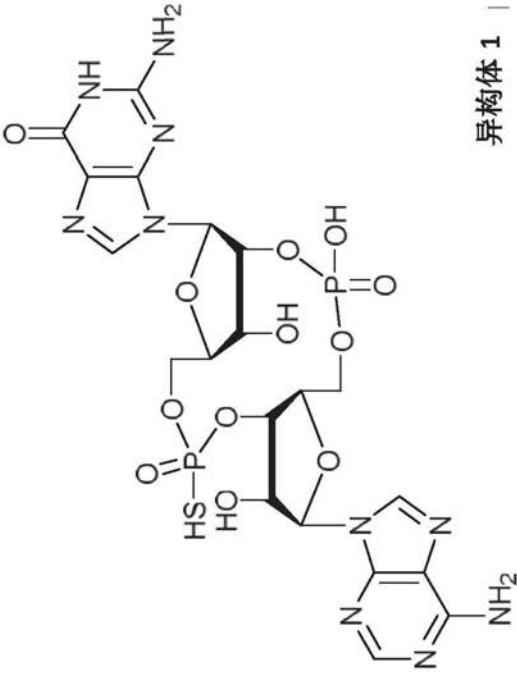
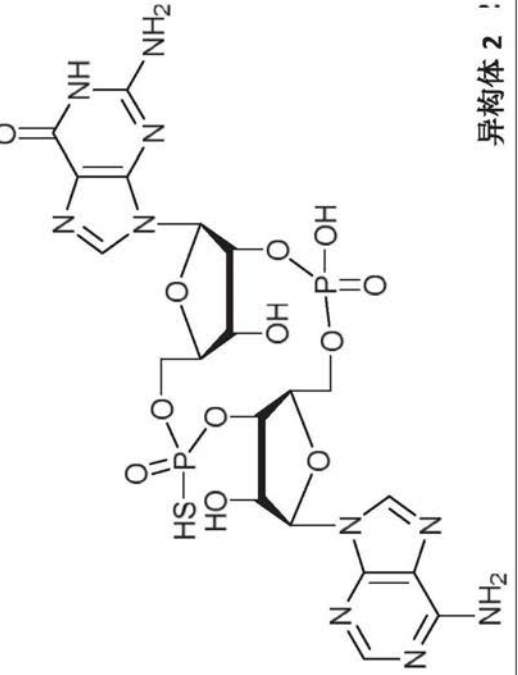
[0777]

<p>E2</p> 	<p>$[M+H]^+$</p> <p>659.0</p>		
<p>E3</p> 	<p>$[M-H]^-$</p> <p>687.2</p>	<p>-1.2</p> <p>-2.5</p> <p>Na⁺ 盐</p> <p>在 D₂O 中</p>	<p>8.31 (s, 1H)</p> <p>8.29 (s, 1H)</p> <p>7.88 (s, 1H)</p> <p>6.19 (s, 1H)</p> <p>5.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H)</p> <p>5.71 (ddd, $J = 8.4, 8.3, 4.3$ Hz, 1H)</p> <p>5.09 (ddd, $J = 9.8, 6.9, 4.2$ Hz, 1H)</p> <p>Na⁺ 盐在 D₂O 中</p>

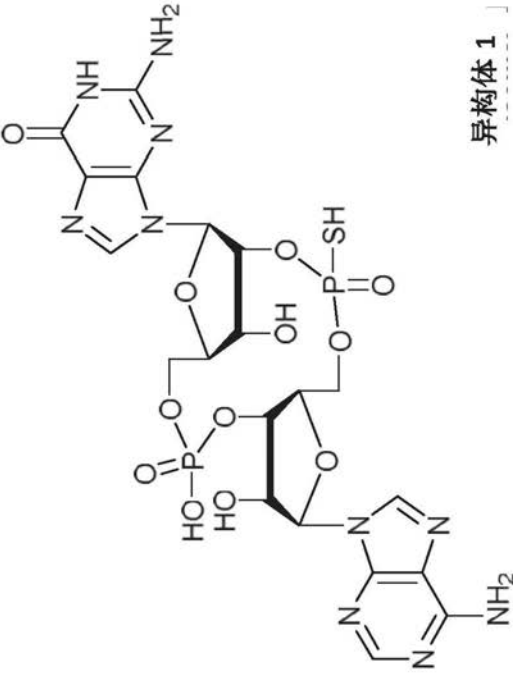
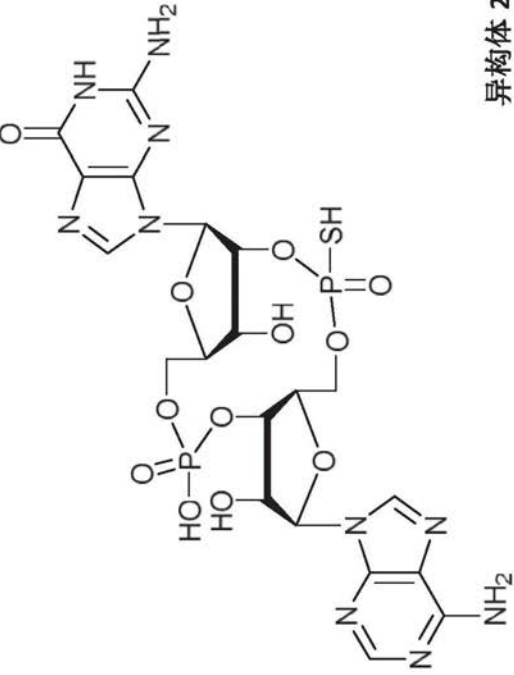
[0778]

<p>E4</p> 	<p>8.24 (s, 1H) 8.18 (s, 1H) 7.97 (s, 1H) 6.10 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H) 5.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) 5.63 (ddd, $J = 8.1, 7.9, 4.2$ Hz, 1H) 5.09 (m, 1H)</p>	<p>-1.5 -2.4</p>	<p>$[M+H]^+$ 713.2</p>
<p>E5</p> 	<p>8.20 (s, 1H) 7.95 (s, 1H) 7.47 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.77 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.08 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H) 5.80 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H) 在 D_2O-CH_3CN 中</p>		<p>$[M+H]^+$ 673.7</p>

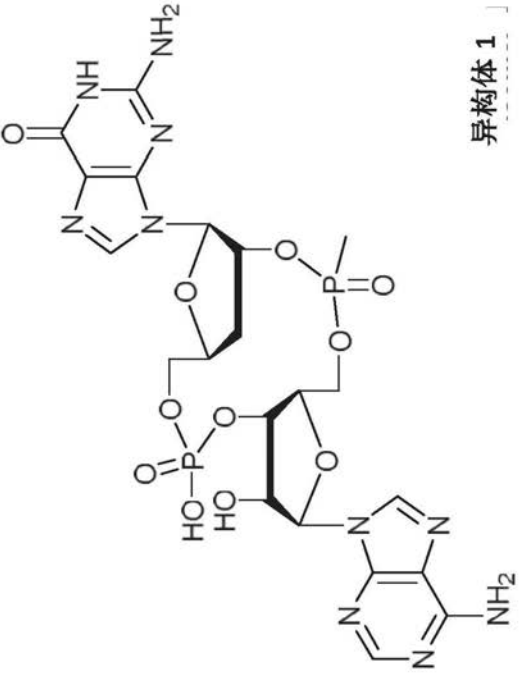
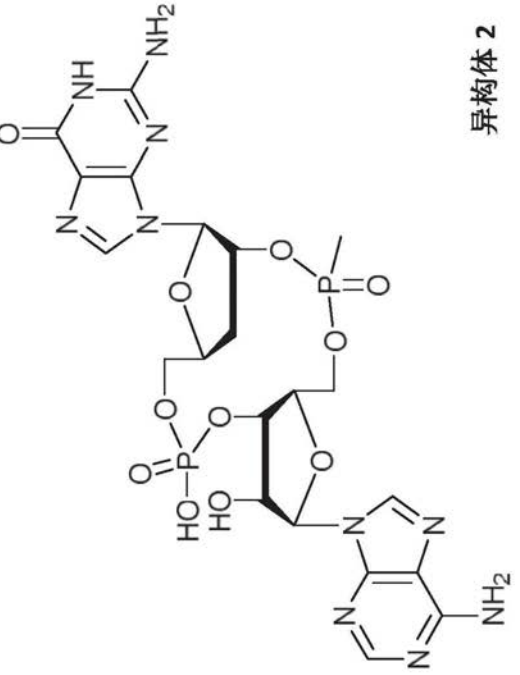
[0779]

E6	 <p>异构体 1</p>	8.25 (s, 1H) 8.23 (s, 1H) 8.02 (s, 1H) 6.18 (s, 1H) 5.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H) 5.43 (td, $J = 8.1, 3.9$ Hz, 1H)	52.4 -2.4	$[M+H]^+$ 691.0
E7	 <p>异构体 2</p>	8.29 (s, 1H) 8.26 (s, 1H) 7.85 (s, 1H) 6.17 (s, 1H) 5.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) 5.61 (ddd, $J = 7.9, 7.9, 4.0$ Hz, 1H) 5.20 (ddd, $J = 8.8, 8.8, 4.1$ Hz, 1H)	55.1 -2.5	$[M+H]^+$ 691.0

[0780]

<div data-bbox="316 898 831 1570"></div> <div data-bbox="571 1778 596 1816">E8</div>	<div data-bbox="416 544 751 685">8.59 (s, 1H) 8.18 (s, 1H) 8.01 (s, 1H) 6.18 (s, 1H) 5.98 (s, 1H)</div>	<div data-bbox="531 383 632 443">55.1 -1.5</div>	<div data-bbox="491 210 671 309">$[M+H]^+$ 691.0</div>
<div data-bbox="874 898 1390 1570"></div> <div data-bbox="1126 1778 1152 1816">E9</div>	<div data-bbox="970 544 1305 685">8.35 (s, 1H) 8.13 (s, 1H) 7.95 (s, 1H) 6.12 (s, 1H) 5.92 (s, 1H)</div>	<div data-bbox="1086 383 1187 443">54.4 -1.6</div>	<div data-bbox="1046 210 1227 309">$[M+H]^+$ 691.0</div>

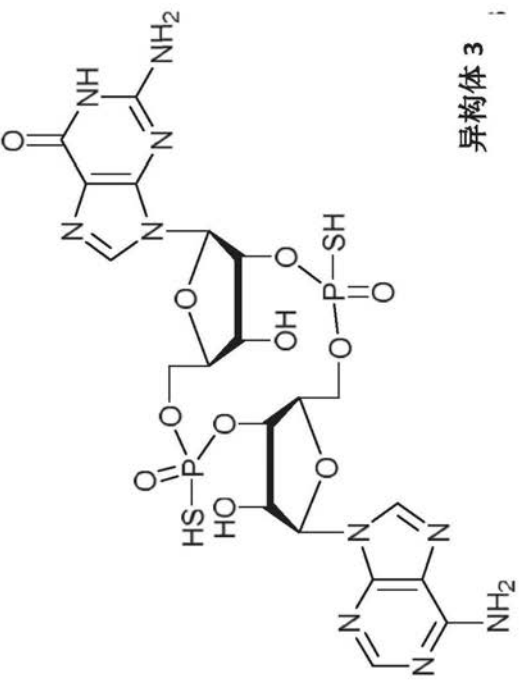
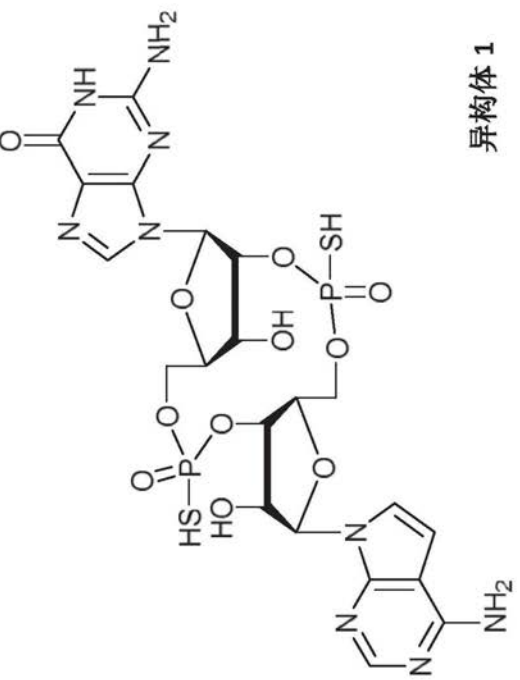
[0781]

<p>E10</p>	 <p>异构体 1</p>	<p>8.19 (s, 1H) 8.10 (s, 1H) 7.83 (s, 1H) 6.00 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H) 5.84 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)</p>	<p>33.8 -0.4</p>	<p>[M+H]⁺ 657.2</p>
<p>E11</p>	 <p>异构体 2</p>	<p>8.08 (s, 1H) 8.01 (s, 1H) 7.85 (s, 1H) 6.00 (1H) 5.76 (1H)</p>	<p>32.1 -0.3</p>	<p>[M+H]⁺ 657.2</p>

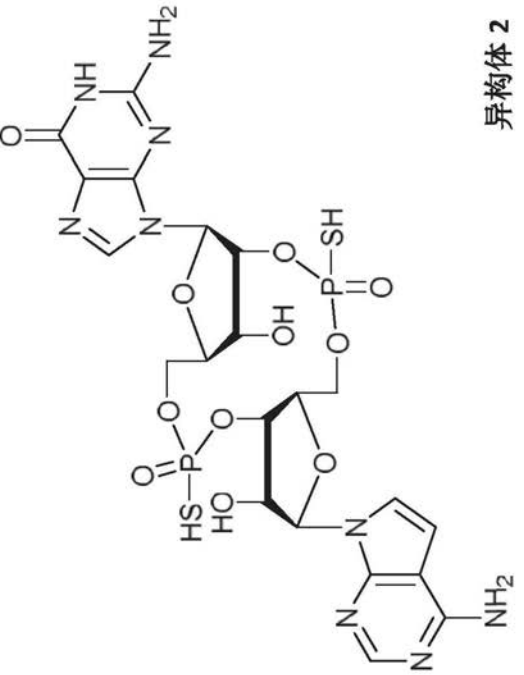
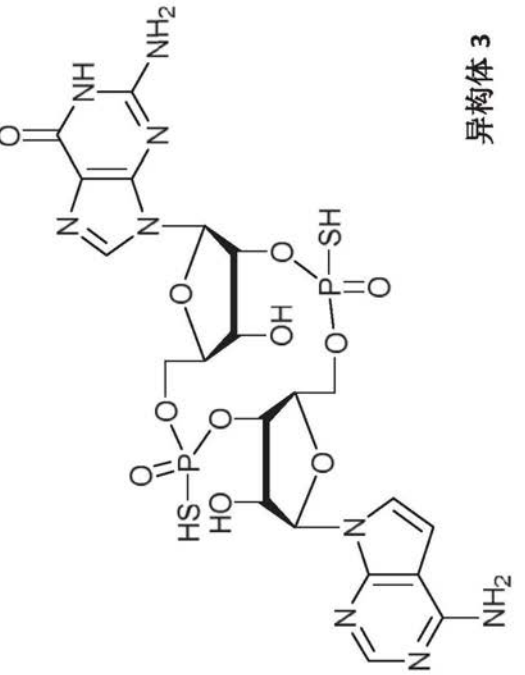
[0782]

$[M+H]^+$ 707.0	$[M+H]^+$ 707.0
<div data-bbox="316 898 831 1570"> </div> <p>异构体 1</p>	<div data-bbox="874 898 1390 1570"> </div> <p>异构体 2 ;</p>
E12	E13

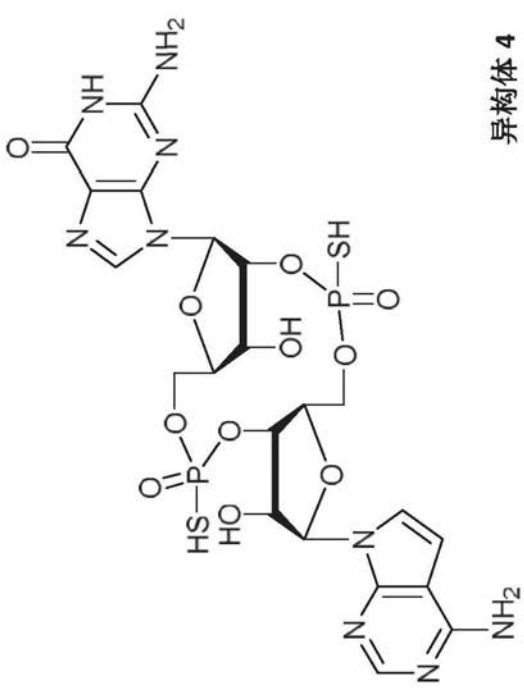
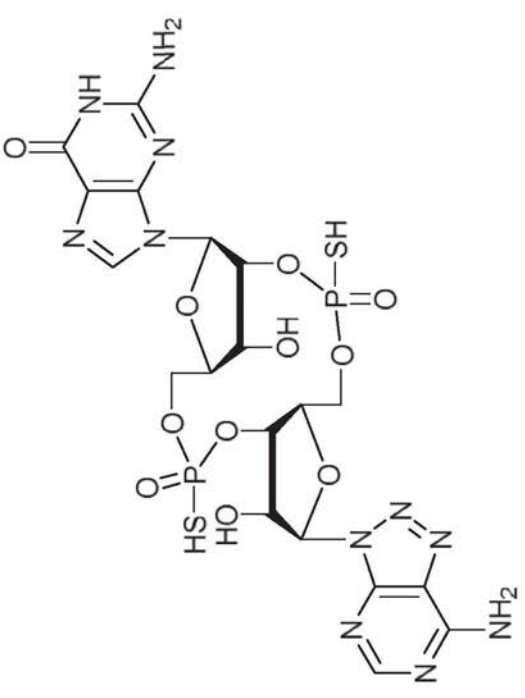
[0783]

$[M+H]^+$ 707.0	$[M+2H]^{2+}$ 2 354.0
 <p>异构体 3</p>	 <p>异构体 1</p>
E14	E15

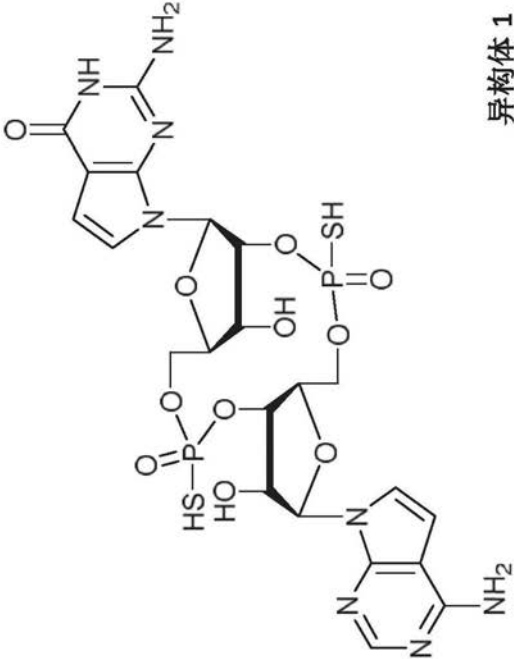
[0784]

E16	 <p style="text-align: center;">异构体 2</p>	8.06 (s, 1H) 8.03 (s, 1H) 7.23 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H) 6.59 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H) 6.10 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H) 5.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) 5.26 (ddd, $J = 8.5, 6.8, 4.2$ Hz, 1H) 5.06 (ddd, $J = 8.0, 4.7, 2.8$ Hz, 1H) 在 DMSO- d_6 中	57.9 51.7 在 DMSO- d_6 中	$[M+H]^+$ 706.1
E17	 <p style="text-align: center;">异构体 3</p>			$[M+H]^+$ 706.1

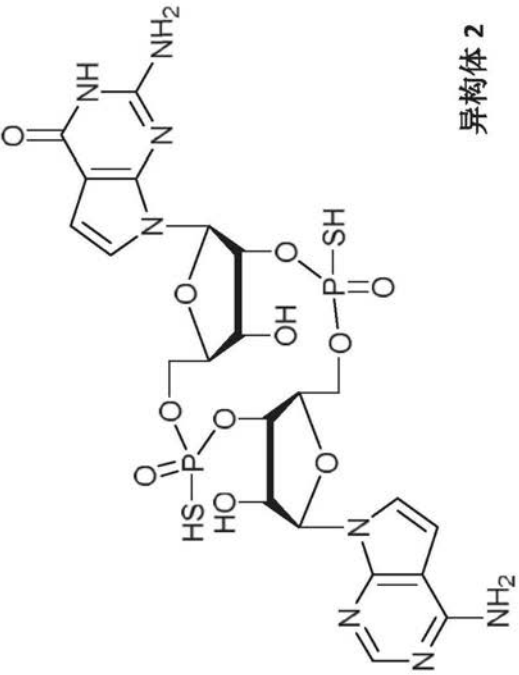
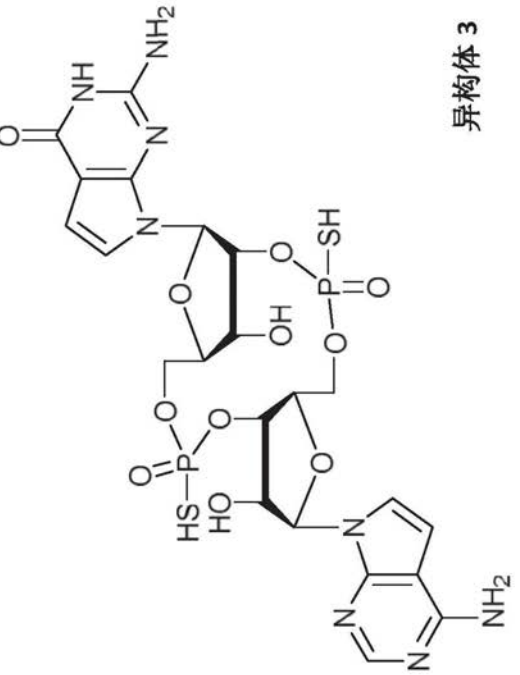
[0785]

<p>E18</p>  <p>异构体 4</p>	<p>8.23 (s, 1H) 8.19 (s, 1H) 7.43 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.52 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.19 (s, 1H) 5.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) 5.23 (m, 1H) 4.95 (m, 1H) 在 CD_3CN 中</p>	<p>51.3 49.1 在 CD_3CN 中</p> <p>$[\text{M}+\text{H}]^+$ 706.1</p>
<p>E19</p> 	<p>8.84 (s, 1H) 8.58 (s, 1H) 6.58 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H) 6.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) 5.79 (m, 1H) 5.60 (m, 1H) 在 D_2O 中</p>	<p>59.9 56.7 在 D_2O 中</p> <p>$[\text{M}+\text{H}]^+$ 708.2</p>

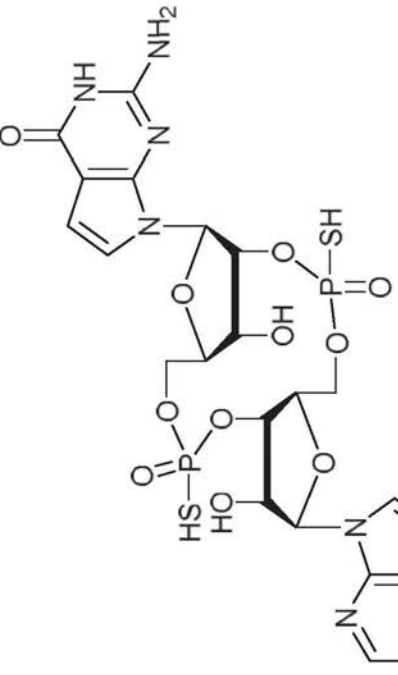
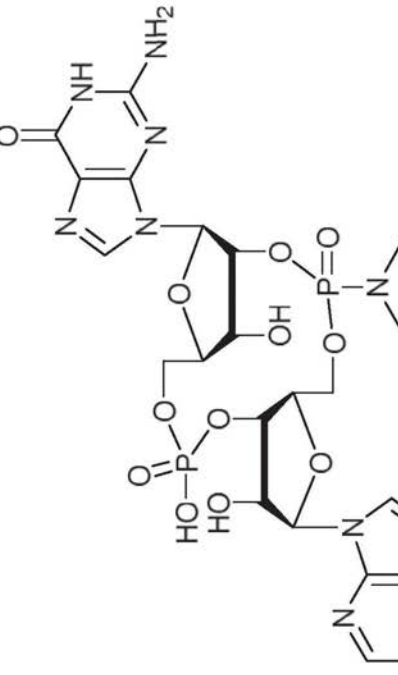
[0786]

<p>E20</p>	 <p>异构体 1</p>	<p>8.57 (s, 1H) 7.83 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 7.62 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 7.06 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.84 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.61 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H) 6.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) 5.69 (ddd, $J = 8.0, 4.6, 3.1$ Hz, 1H) 5.63 (ddd, $J = 12.1, 8.4, 4.3$ Hz, 1H) 在 D₂O 中</p>	<p>59.3 57.8 在 D₂O 中</p>	<p>[M+H]⁺ 705.3</p>
-------------------	---	---	---	------------------------------------

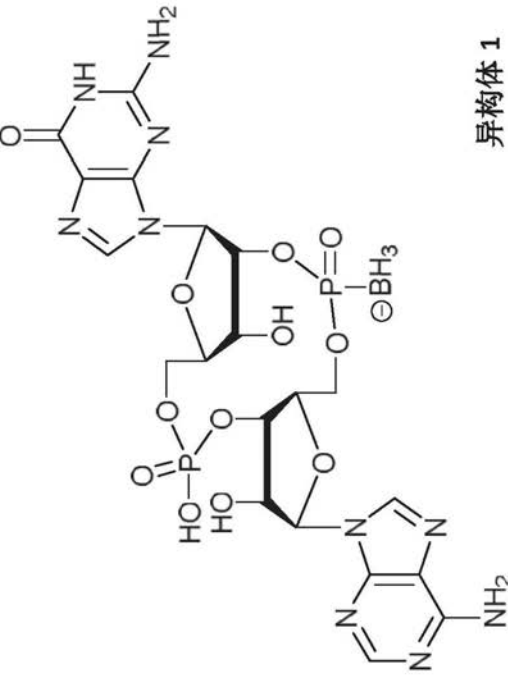
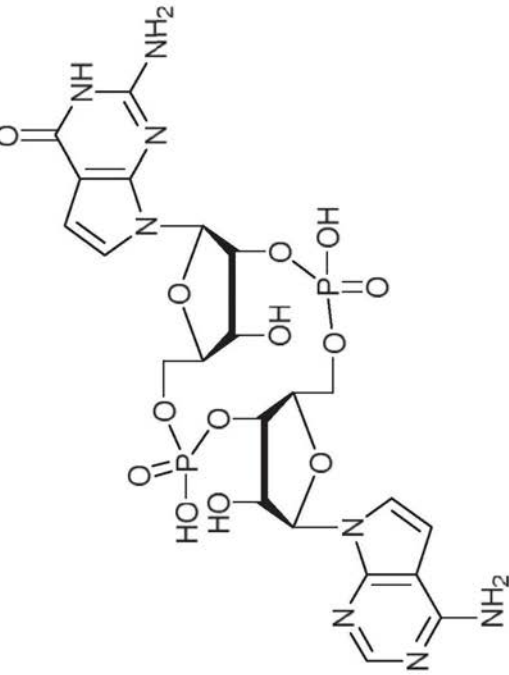
[0787]

<p>E21</p>	 <p>异构体 2</p>	<p>8.34 (s, 1H) 7.62 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 7.33 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.94 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.28 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.13 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H) 6.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) 在 DMSO-d_6 中</p>	<p>54.9 50.1 在 DMSO-d_6 中</p>	<p>[M+H]⁺ 705.1</p>
<p>E22</p>	 <p>异构体 3</p>	<p>8.35 (s, 1H) 7.65 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 7.09 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.97 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H) 6.28 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H) 6.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H) 6.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) 5.28 (dd, $J = 8.6, 4.4$ Hz, 1H) 5.01 (m, 1H) 在 DMSO-d_6 中</p>	<p>59.7 58.9 在 DMSO-d_6 中</p>	<p>[M+H]⁺ 705.1</p>

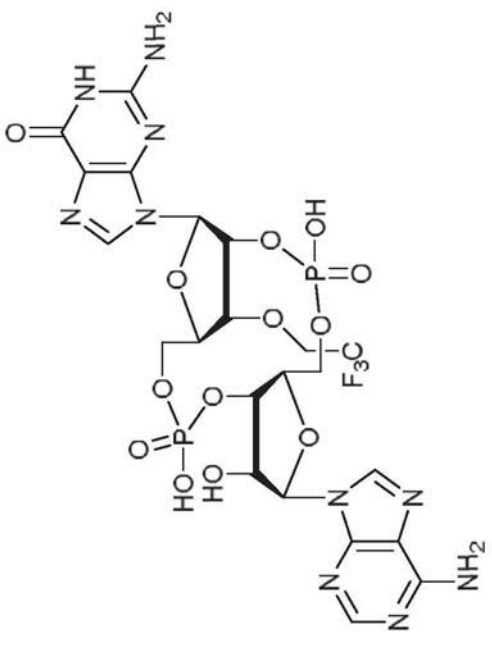
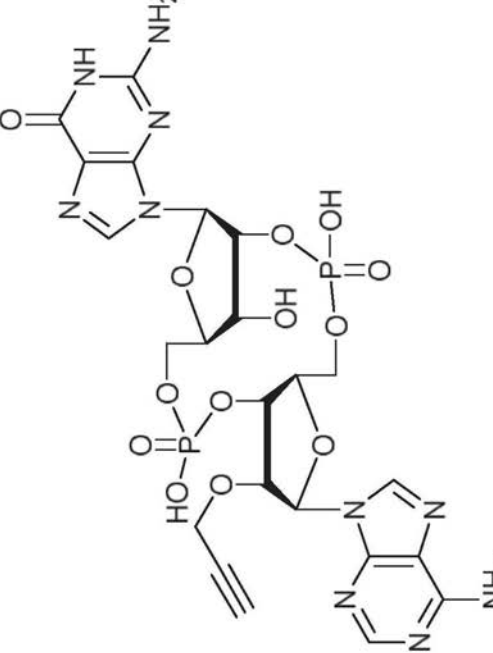
[0788]

<p>E23</p>  <p>异构体 4</p>	<p>8.35 (s, 1H) 7.69 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 7.07 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.95 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H) 6.31 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H) 6.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H) 6.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) 5.05 (m, 1H) 4.99 (m, 1H) 在 DMSO-d_6 中</p>	<p>58.5 50.9 在 DMSO-d_6 中</p>	<p>$[M+H]^+$ 705.1</p>
<p>E24</p> 	<p>8.32 (s, 1H) 8.02 (s, 1H) 7.98 (s, 1H) 6.18 (s, 1H) 6.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H) 5.63 (ddd, $J = 9.1, 5.0, 5.0$, 1H)</p>	<p>5.6 -1.4</p>	<p>$[M+H]^+$ 744.0</p>

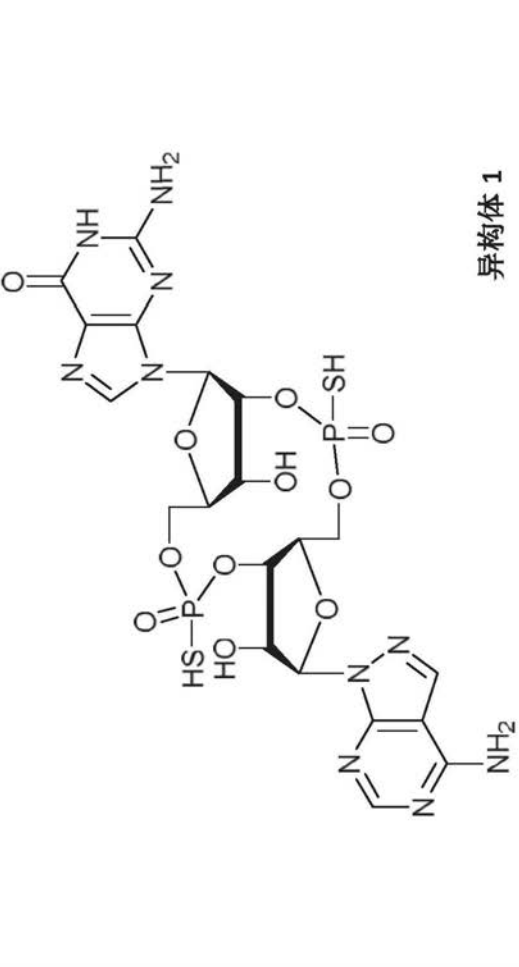
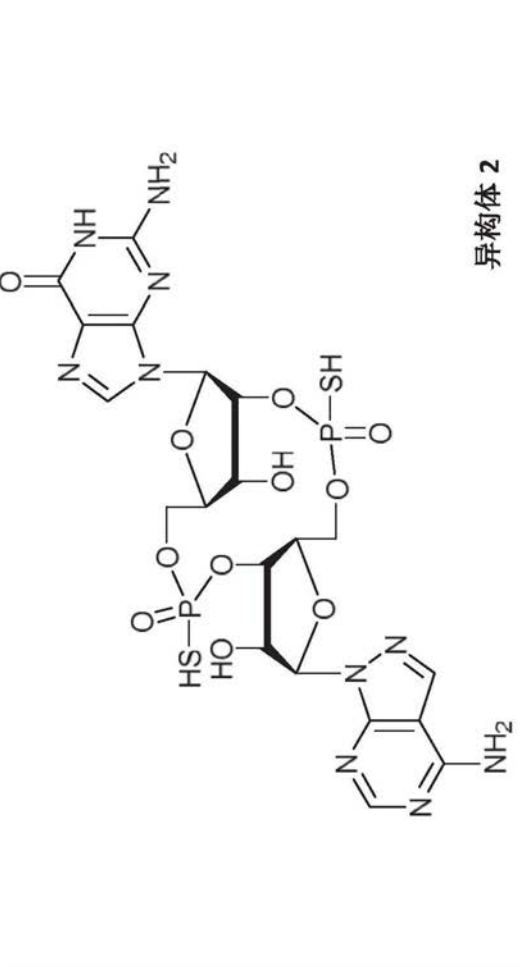
[0789]

<p>E25</p>	 <p>异构体 1</p>	<p>8.55 (s, 1H) 8.45 (s, 1H) 8.29 (s, 1H) 6.27 (s, 1H) 5.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H) 5.56 (m, 1H) 5.03 (ddd, $J = 9.4, 6.5, 4.2$ Hz, 1H)</p>	<p>$[M]^-$ 671.2</p>
<p>EA1</p>		<p>8.07 (s, 1H) 7.37 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 7.09 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.65 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H) 6.35 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H) 6.08 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H) 6.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) 4.85 (m, 1H) 4.81 (m, 1H) 在 DMSO-d_6 中</p>	<p>$[M+H]^+$ 673.1</p>

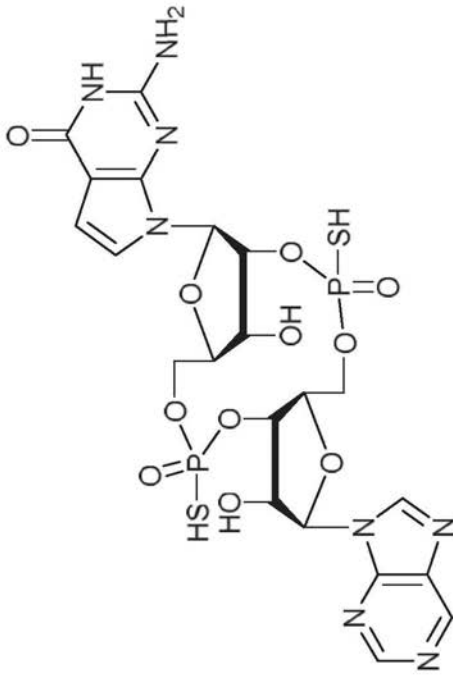
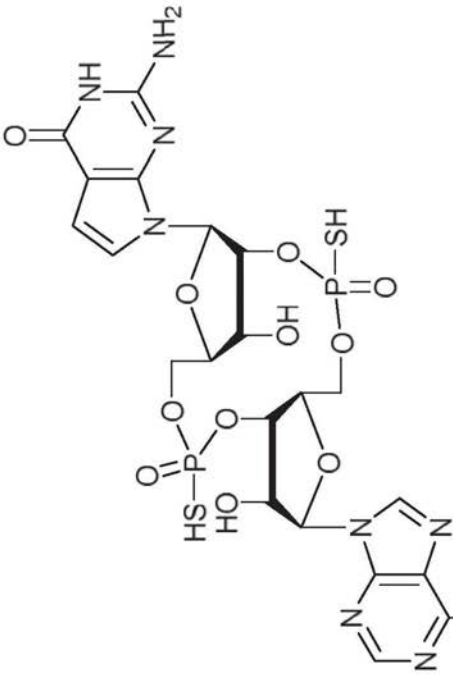
[0790]

<p>EA2</p> 	<p>8.29 (s, 1H) 8.25 (s, 1H) 7.89 (s, 1H) 6.17 (s, 1H) 6.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H) 5.69 (ddd, $J = 8.7, 8.7, 4.0$ Hz, 1H) 5.09 (m, 1H) Na⁺盐在 D₂O 中</p>	<p>-1.1 -2.3 Na⁺盐 在 D₂O 中</p>	<p>[M+H]⁺ 757.0 [M-H]⁻ 755.0</p>
<p>EA3</p> 	<p>8.26 (s, 1H) 8.23 (s, 1H) 7.85 (s, 1H) 6.27 (s, 1H) 5.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H) 5.63 (m, 1H) 5.10 (m, 1H)</p>	<p>-1.6 -2.3</p>	<p>[M+H]⁺ 713.0 [M-H]⁻ 711.0</p>

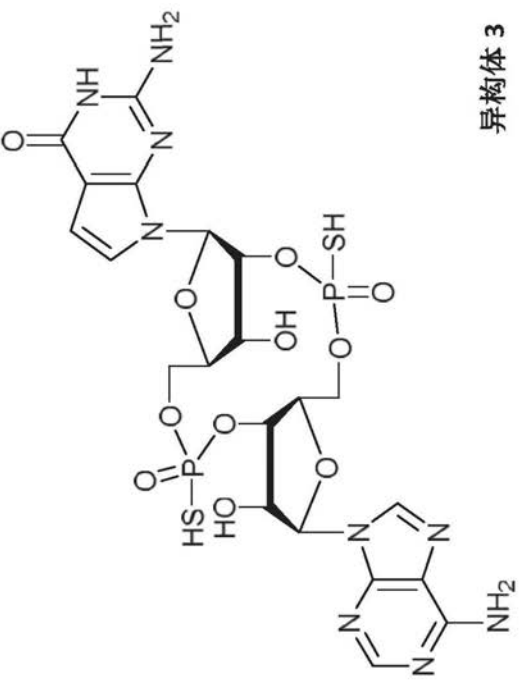
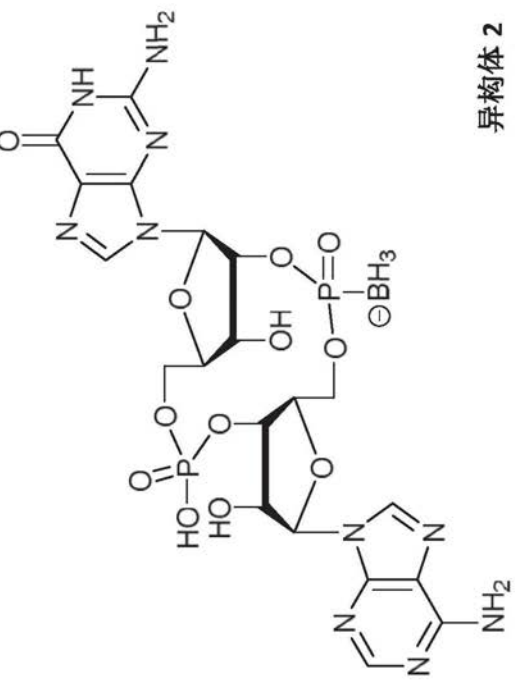
[0791]

<div data-bbox="571 1765 598 1825">EA4</div> <div data-bbox="316 750 837 1713"><p>异构体 1</p></div>	<div data-bbox="331 499 702 728">8.19 (s, 1H) 8.18 (s, 1H) 8.15 (brs, 1H) 6.25 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H) 5.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) 5.24 (m, 2H) 在 CD₃CN 中</div> <div data-bbox="427 342 742 477">55.4 53.5 在 CD₃CN 中</div> <div data-bbox="491 172 678 320">$[M+H]^+$ 707.1</div>
<div data-bbox="1125 1765 1152 1825">EA5</div> <div data-bbox="874 750 1396 1713"><p>异构体 2</p></div>	<div data-bbox="981 387 1295 477">59.6 58.1 在 CD₃CN 中</div> <div data-bbox="1045 172 1232 320">$[M+H]^+$ 707.1</div>

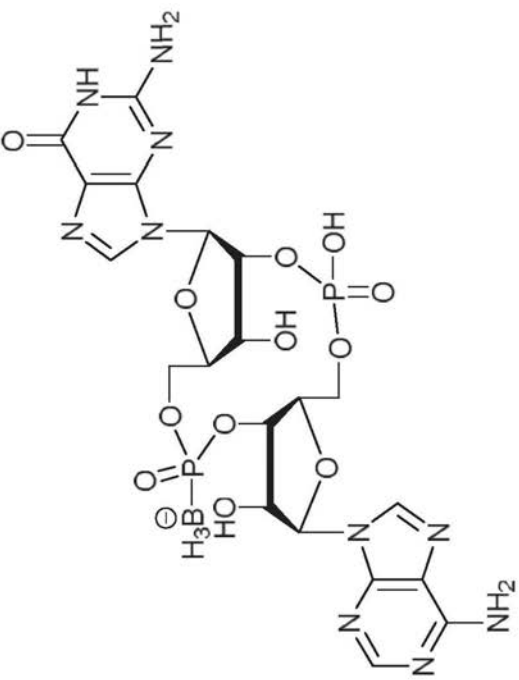
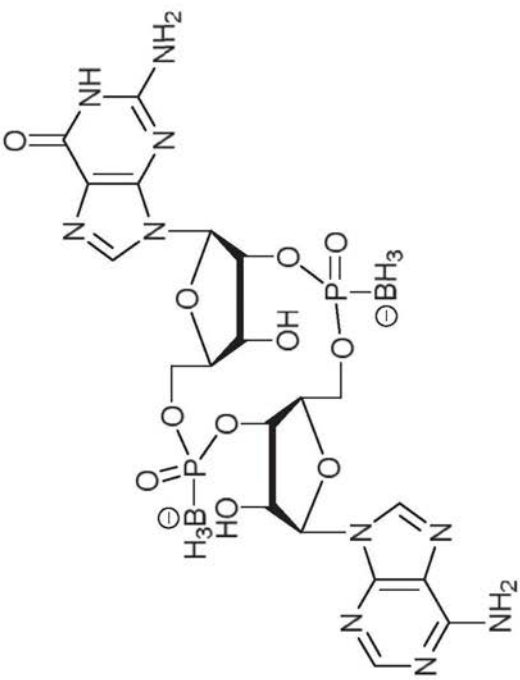
[0792]

<p style="text-align: center;">EA6</p> <div style="text-align: center;">  <p>异构体 1</p> </div>	<p>8.62 (s, 1H) 8.55 (s, 1H) 7.69 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H) 6.59 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H) 6.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) 6.37 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H) 5.59 (m, 1H) 5.51 (m, 1H) 在 D₂O 中</p>	<p>58.1 56.0 在 D₂O 中</p>	<p>[M+H]⁺ 706.0</p>
<p style="text-align: center;">EA7</p> <div style="text-align: center;">  <p>异构体 2</p> </div>		<p>56.7 55.6 在 CD₃CN 中</p>	<p>[M+H]⁺ 706.0</p>

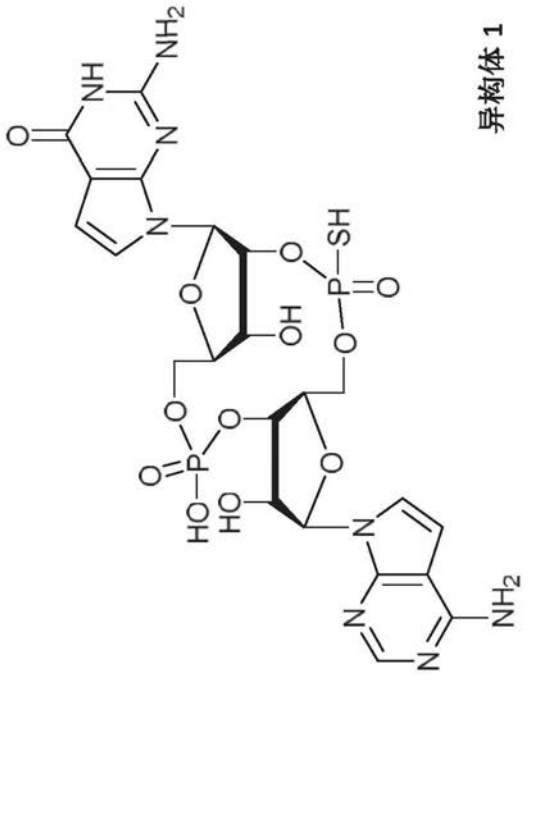
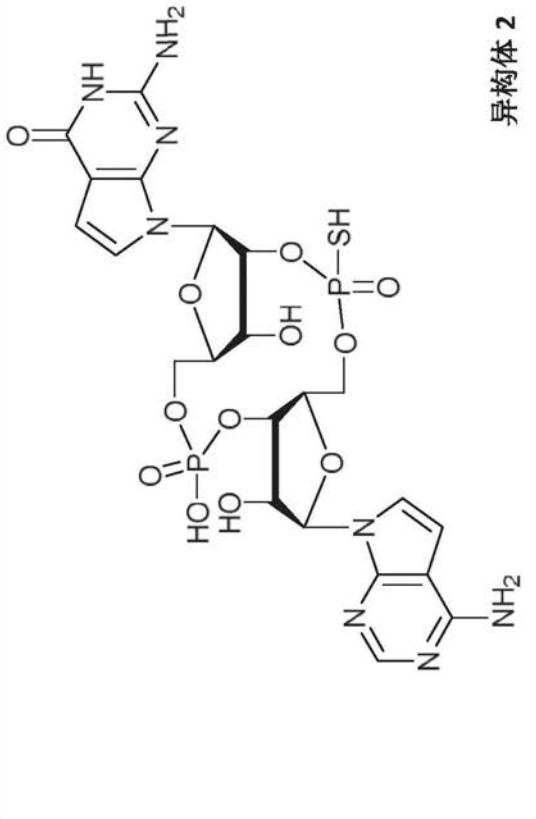
[0793]

EA8	 <p>异构体 3</p>	<p>53.4 48.7</p> <p>在 CD₃CN 中</p>	<p>[M+H]⁺ 705.9</p>
EA9	 <p>异构体 2</p>	<p>8.41 (s, 1H) 8.26 (s, 1H) 7.85 (s, 1H) 6.17 (s, 1H) 5.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H) 5.76 (ddd, J = 8.8, 8.6, 4.1 Hz, 1H) 5.08 (m, 1H)</p>	<p>[M]⁻ 671.2</p>

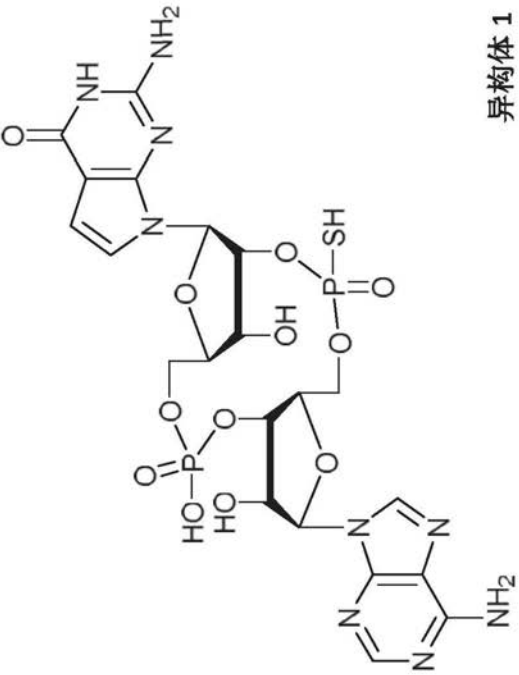
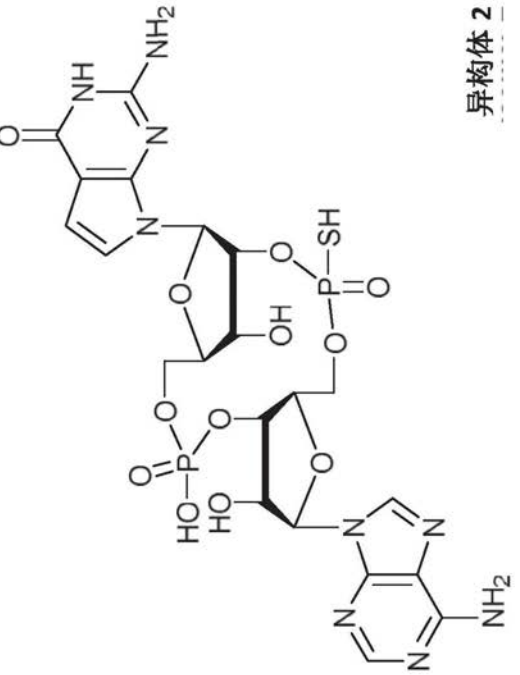
[0794]

<p style="text-align: center;">$[M]^-$</p> <p style="text-align: center;">671.2</p>	<p style="text-align: center;">$[M+H]^-$</p> <p style="text-align: center;">669.2</p>
<p style="text-align: center;">8.32 (s, 1H) 8.26 (s, 1H) 7.86 (s, 1H) 6.16 (s, 1H) 5.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) 5.67 (m, 1H) 5.21 (m, 1H)</p>	<p style="text-align: center;">8.43 (s, 1H) 8.41 (s, 1H) 6.19 (s, 1H) 6.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)</p>
	
<p style="text-align: center;">EA10</p>	<p style="text-align: center;">EA11</p>

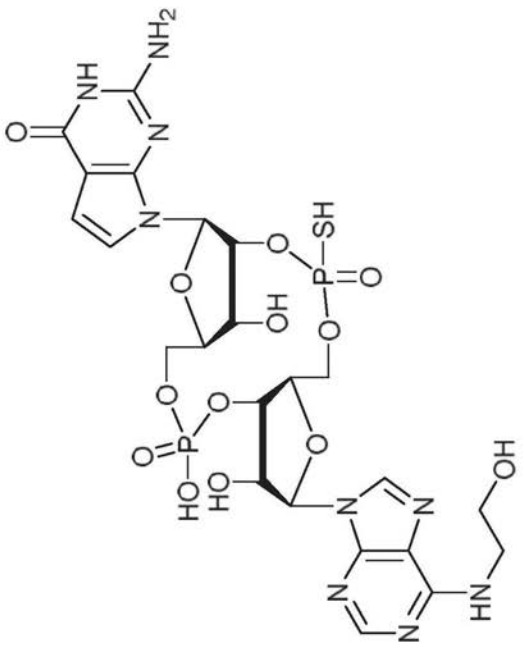
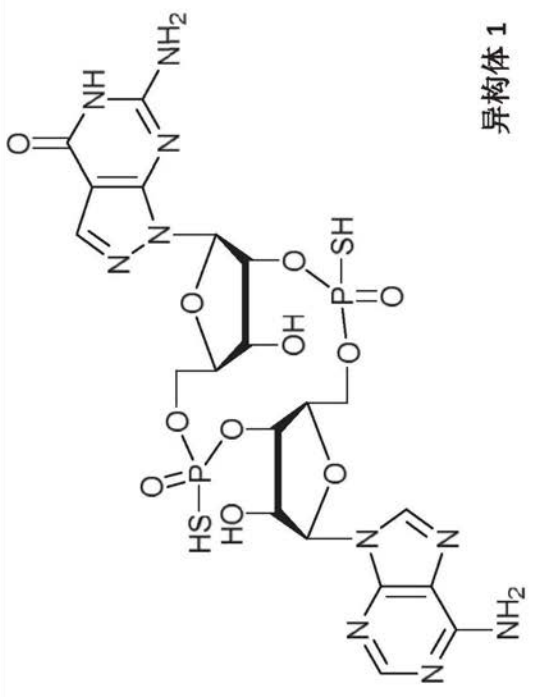
[0795]

<p style="text-align: center;">EB1</p> <div style="text-align: center;">  <p>异构体 1</p> </div>	<p>8.16 (s, 1H) 7.48 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H) 7.18 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H) 6.50 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H) 6.49 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H) 6.29 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H) 6.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H) 5.49 (m, 1H) 5.17 (m, 1H)</p>	<p>57.7 -0.2</p>	<p>[M+H]⁺ 689.0</p>
<p style="text-align: center;">EB2</p> <div style="text-align: center;">  <p>异构体 2</p> </div>	<p>8.16 (s, 1H) 7.33 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 7.07 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.44 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.33 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.27 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H) 6.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) 5.48 (dd, $J = 8.6, 8.5, 4.1$ Hz, 1H) 5.00 (ddd, $J = 7.1, 7.1, 4.7$ Hz, 1H)</p>	<p>52.0 -1.1</p>	<p>[M+H]⁺ 689.0</p>

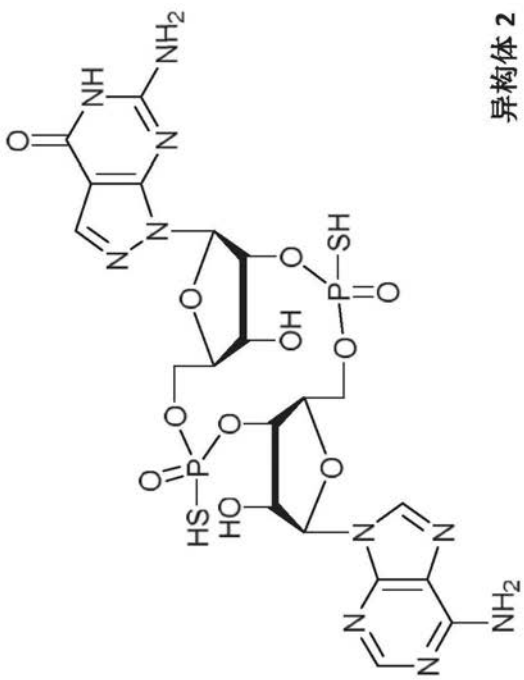
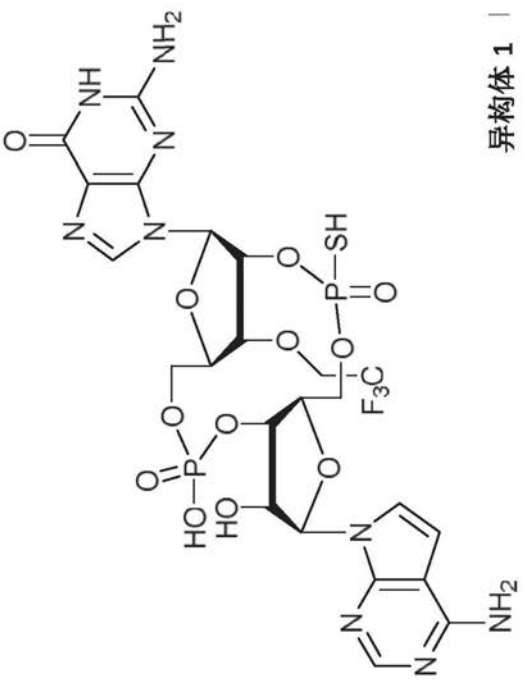
[0796]

<p>EB3</p>	 <p>异构体 1</p>	<p>8.26 (s, 1H) 8.25 (s, 1H) 6.95 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.29 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.15 (s, 1H) 5.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H) 5.55 (m, 1H) 4.99 (m, 1H)</p>	<p>51.5 -1.3</p>	<p>[M+H]⁺ 690.0</p>
<p>EB4</p>	 <p>异构体 2</p>	<p>8.46 (s, 1H) 8.26 (s, 1H) 7.03 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H) 6.38 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H) 6.17 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H) 5.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) 5.63 (m, 1H) 5.11 (ddd, $J = 6.7, 6.6, 4.5$ Hz, 1H)</p>	<p>56.1 -0.7</p>	<p>[M+H]⁺ 690.0</p>

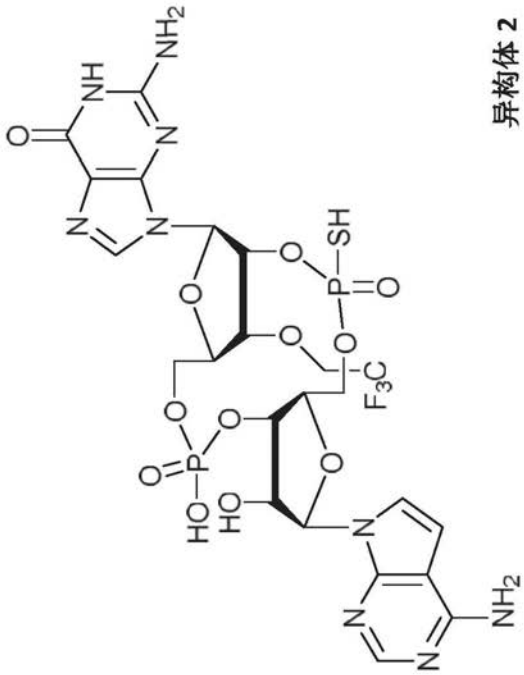
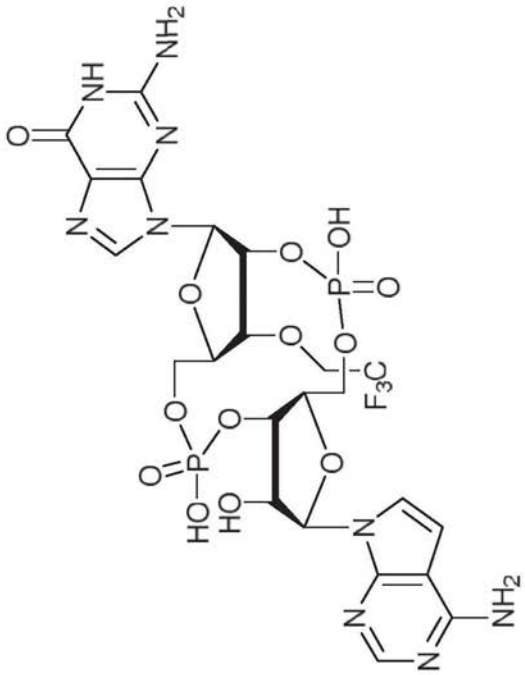
[0797]

<p>EB5</p> 	<p>$[M+H]^+$</p> <p>734.0</p> <p>51.5</p> <p>-1.3</p> <p>8.26 (s, 1H) 8.23 (s, 1H) 6.94 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H) 6.26 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H) 6.14 (s, 1H) 5.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) 5.55 (m, 1H) 5.00 (m, 1H)</p>	
<p>EB6</p>  <p>异构体 1</p>	<p>$[M-H]^-$</p> <p>705.0</p> <p>54.1</p> <p>52.5</p> <p>8.55 (s, 1H) 8.26 (s, 1H) 7.55 (s, 1H) 6.22 (s, 1H) 6.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H) 5.81 (ddd, $J = 10.4$, 8.6, 4.0 Hz, 1H) 5.32 (ddd, $J = 8.9$, 8.8, 4.3 Hz, 1H)</p>	

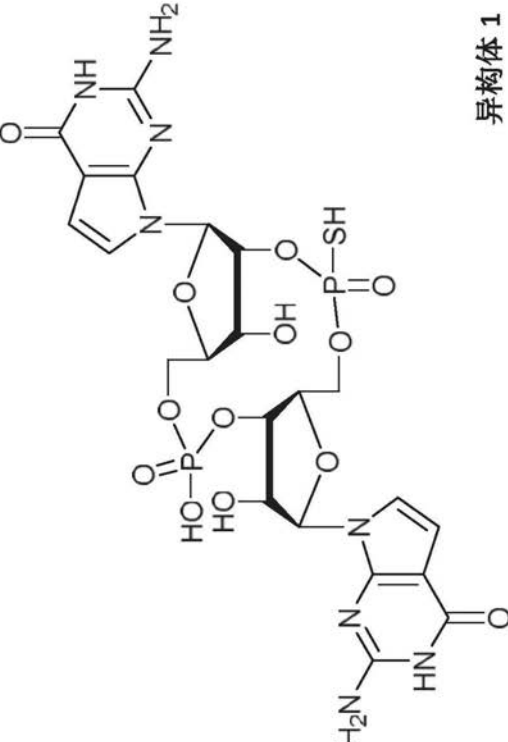
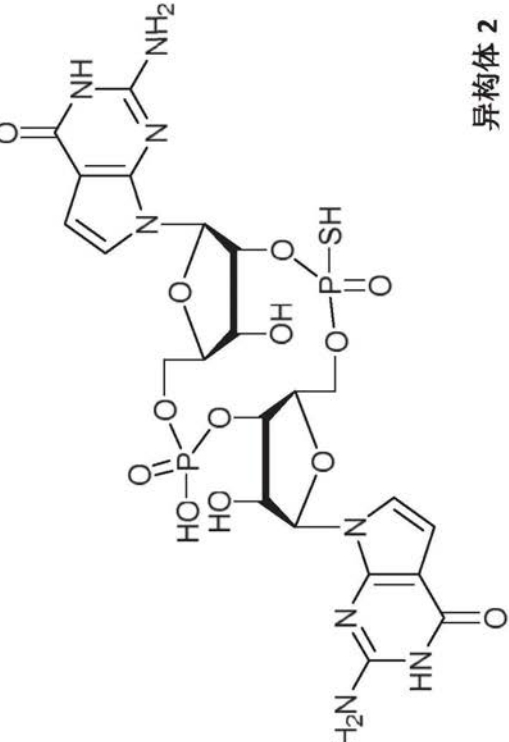
[0798]

EB7	 <p>异构体 2</p>	<p>8.59 (s, 1H) 8.26 (s, 1H) 7.79 (s, 1H) 6.21 (s, 1H) 6.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H) 5.88 (ddd, $J = 10.5$, 8.6, 4.1 Hz, 1H) 5.31 (ddd, $J = 8.4$, 8.4, 4.1 Hz, 1H)</p>	<p>55.4 54.2</p>	<p>$[M-H]^-$ 705.0</p>
EC1	 <p>异构体 1</p>	<p>8.15 (s, 1H) 7.89 (s, 1H) 7.35 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.27 (s, 1H) 6.26 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 5.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H) 5.75 (ddd, $J = 9.2$, 9.1, 4.1 Hz, 1H) 5.07 (m, 1H)</p>	<p>52.0 -1.3</p>	<p>$[M+H]^+$ 772.1</p>

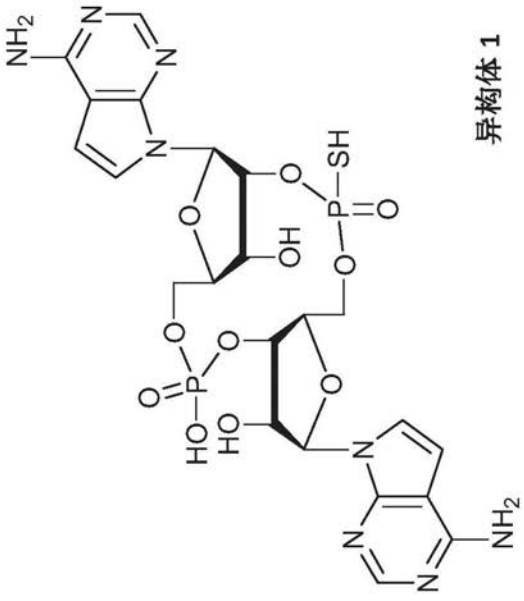
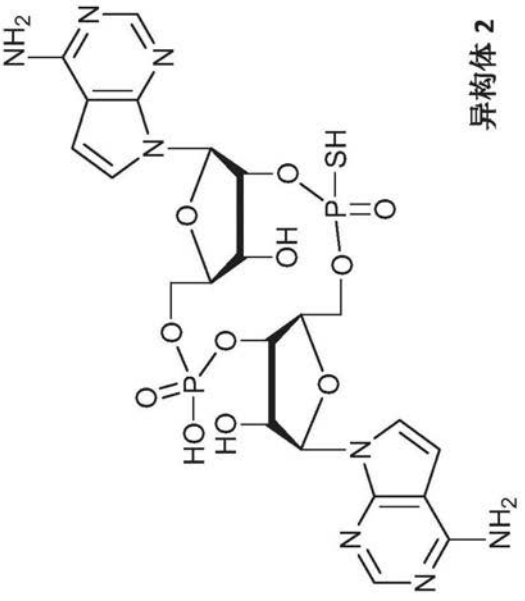
[0799]

<p style="text-align: center;">EC2</p> <div style="text-align: center;">  <p style="text-align: center;">异构体 2</p> </div>	<p style="text-align: center;">8.15 (s, 1H) 7.97 (s, 1H) 7.56 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.37 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.30 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H) 6.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) 5.78 (ddd, $J = 12.6$, 8.5, 4.1 Hz, 1H) 5.16 (m, 1H)</p>	<p style="text-align: center;">56.3 -0.6</p>	<p style="text-align: center;">$[M+H]^+$ 772.1</p>
<p style="text-align: center;">EC3</p> <div style="text-align: center;">  </div>	<p style="text-align: center;">8.15 (s, 1H) 7.87 (s, 1H) 7.33 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.27 (s, 1H) 6.24 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 5.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H) 5.68 (ddd, $J = 8.5$, 8.45, 4.0 Hz, 1H) 5.08 (ddd, $J = 7.7$, 7.5, 4.5 Hz, 1H)</p>	<p style="text-align: center;">-1.4 -2.4</p>	<p style="text-align: center;">$[M+H]^+$ 756.2</p>

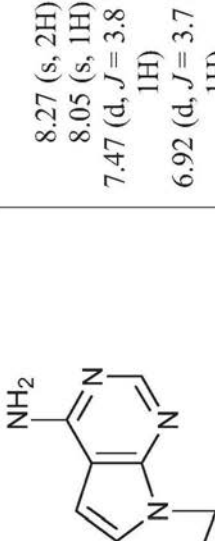
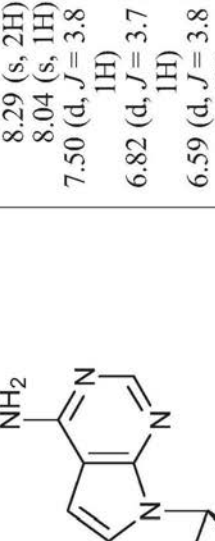
[0800]

EC4	 <p style="text-align: center;">异构体 1</p>	<p>7.03 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H) 6.88 (m, 1H) 6.34 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H) 6.31 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H) 6.08 (m, 1H) 5.93 (m, 1H) 5.05 (m, 1H) 4.98 (m, 1H) 在 DMSO-d_6 / D_2O 中</p>	<p>61.1 -0.4</p>	<p>$[M+H]^+$ 705.0</p>
EC5	 <p style="text-align: center;">异构体 2</p>	<p>7.02 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H) 6.92 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H) 6.33 (m, 2H) 6.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H) 5.92 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H) 4.94 (m, 1H) 4.81 (m, 1H) 4.60 (m, 1H) 4.43 (m, 1H) 在 DMSO-d_6 / D_2O 中</p>	<p>53.1 -0.8</p>	<p>$[M+H]^+$ 704.9</p>

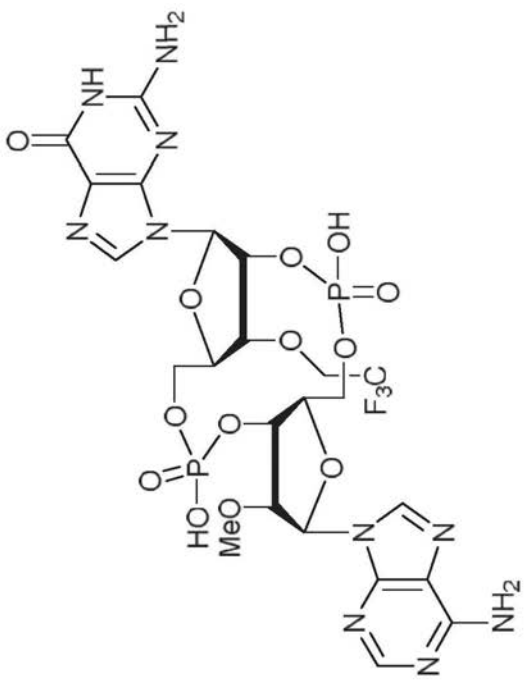
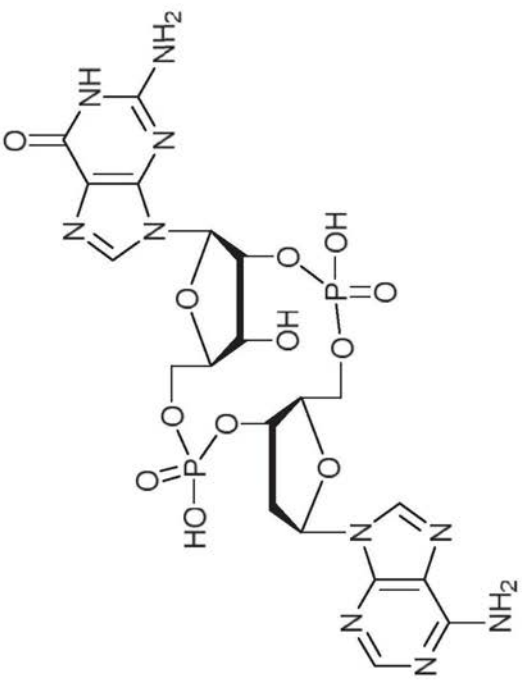
[0801]

EC6	 <p>异构体 1</p>	<p>8.11 (s, 1H) 8.11 (s, 1H) 7.59 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 7.20 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H) 6.40 (m, 2H) 6.22 (m, 2H) 5.23 (ddd, $J = 9.0, 8.8, 4.2$ Hz, 1H) 4.94 (m, 1H)</p>	<p>52.9 -1.0</p>	<p>$[M+H]^+$ 673.0</p>
EC7	 <p>异构体 2</p>	<p>8.103 (s, 1H) 8.102 (s, 1H) 7.67 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H) 7.34 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H) 6.58 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.51 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) 6.23 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H)</p>	<p>59.1 0.1</p>	<p>$[M+H]^+$ 673.0</p>

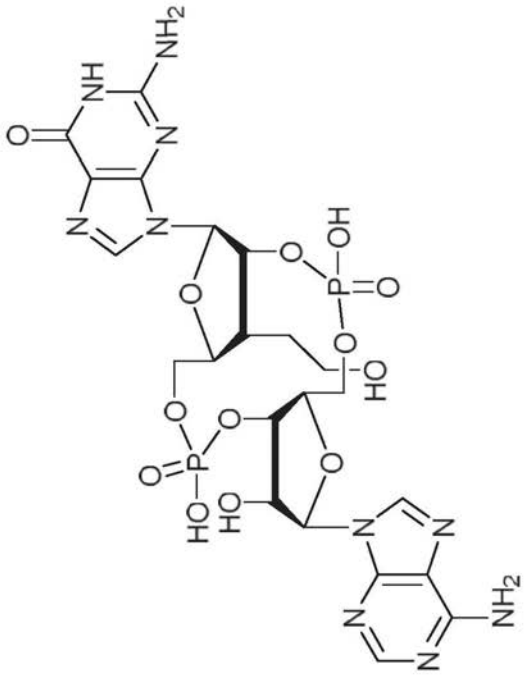
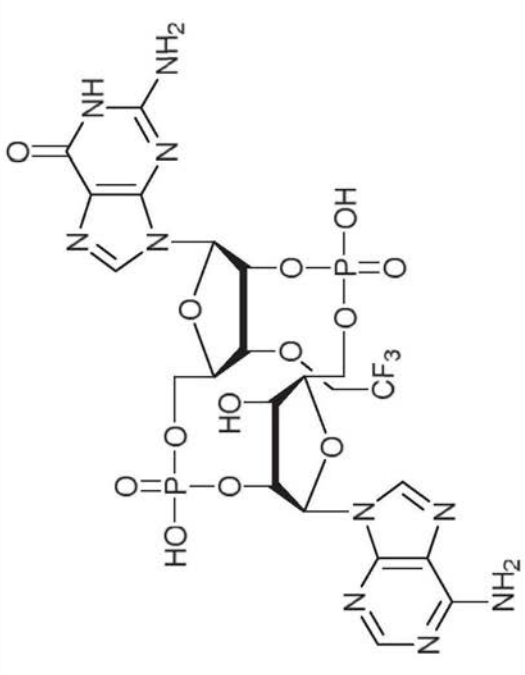
[0802]

<p>EC8</p>	 <p>异构体 1</p>	<p>8.27 (s, 2H) 8.05 (s, 1H) 7.47 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.92 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H) 6.65 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H) 6.30 (m, 2H) 5.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H) 5.01 (m, 1H) 4.85 (m, 1H) 在 DMSO-d_6 中</p>	<p>49.5 0.9 在 DMSO-d_6 中</p> <p>$[M+H]^+$ 689.2</p>
<p>EC9</p>	 <p>异构体 2</p>	<p>8.29 (s, 2H) 8.04 (s, 1H) 7.50 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.82 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H) 6.59 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.35 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H) 6.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) 5.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) 5.11 (m, 1H) 4.40 (m, 1H) 在 DMSO-d_6 中</p>	<p>57.1 1.4 在 DMSO-d_6 中</p> <p>$[M+H]^+$ 689.1</p>

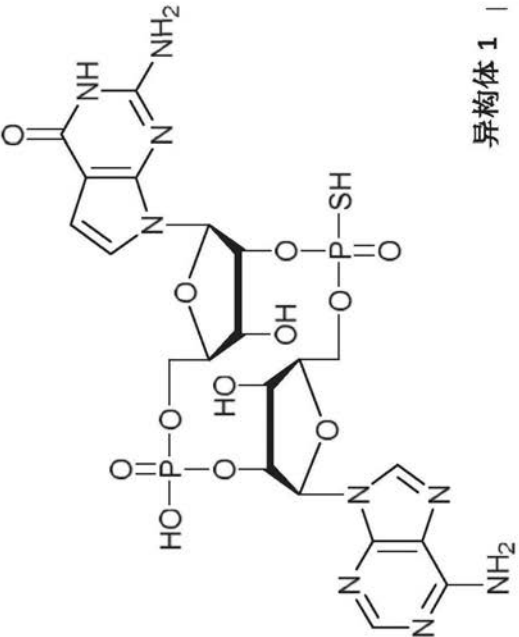
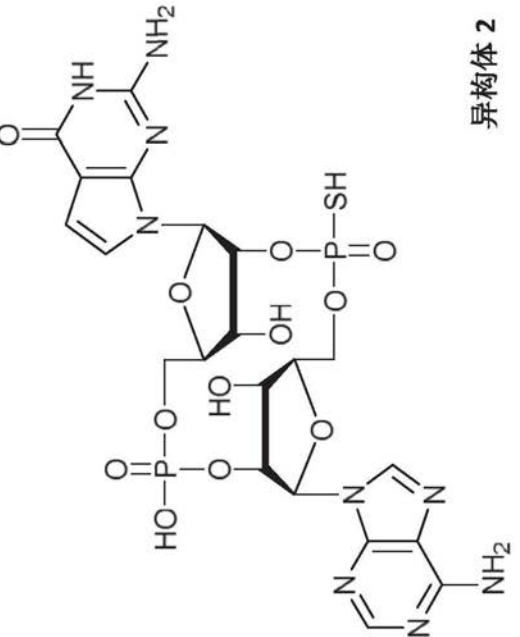
[0803]

<p style="text-align: center;">EC10</p> 	<p>8.28 (s, 1H) 8.26 (s, 1H) 7.83 (s, 1H) 6.26 (s, 1H) 5.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H) 5.76 (ddd, $J = 8.6, 8.6, 4.1$ Hz, 1H) 5.09 (m, 1H)</p>	<p style="text-align: center;">[M+H]⁺ 771.2</p>
<p style="text-align: center;">EC11</p> 	<p>8.32 (s, 1H) 8.27 (s, 1H) 7.93 (s, 1H) 6.47 (m, 1H) 5.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H) 5.58 (m, 1H) 5.19 (m, 1H)</p>	<p style="text-align: center;">[M+H]⁺ 659.0</p> <p style="text-align: center;">[M-H]⁻ 656.8</p>

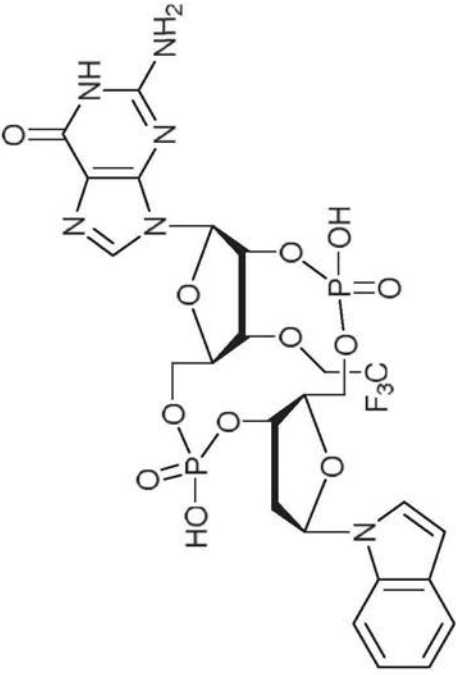
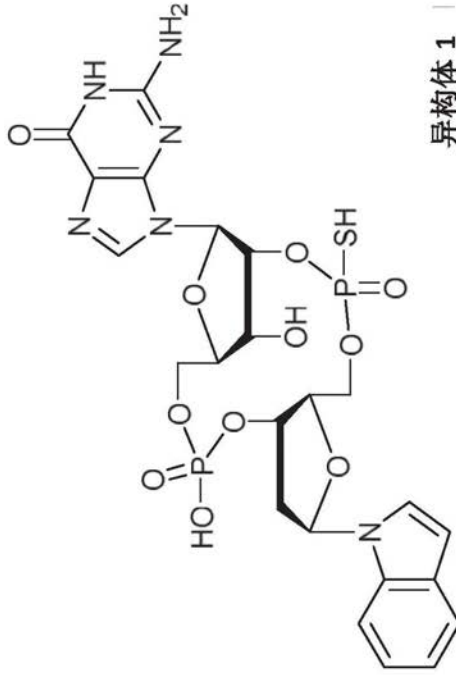
[0804]

<p style="text-align: center;">EC12</p> 	<p style="text-align: center;">8.30 (s, 1H) 8.25 (s, 1H) 7.84 (s, 1H) 6.16 (s, 1H) 5.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) 5.73 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 8.0$ Hz, 1H) 5.08 (m, 1H)</p>	<p style="text-align: center;">-1.0 -2.4</p>	<p style="text-align: center;">$[M+H]^+$ 703.0</p>
<p style="text-align: center;">EC13</p> 	<p style="text-align: center;">8.36 (s, 1H) 8.18 (s, 1H) 7.84 (s, 1H) 6.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H) 5.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) 5.38 (ddd, $J = 8.1, 7.9, 4.4$ Hz, 1H) 5.09 (ddd, $J = 8.3, 4.2, 4.2$ Hz, 1H)</p>	<p style="text-align: center;">-1.3 -1.8</p>	<p style="text-align: center;">$[M+H]^+$ 757.0</p>

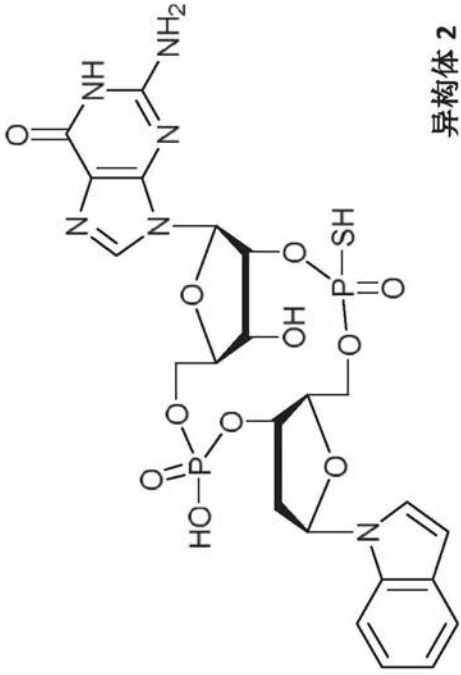
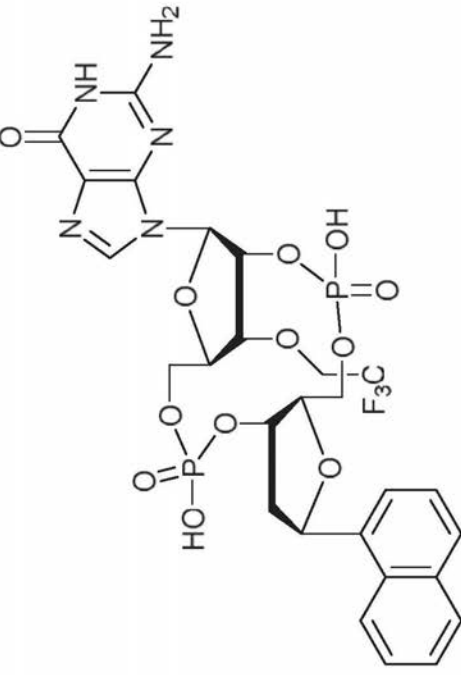
[0805]

<p style="text-align: center;">EC14</p>	 <p style="text-align: center;">异构体 1</p>	<p style="text-align: center;">[M+H]⁺</p> <p style="text-align: center;">689.9</p>
<p style="text-align: center;">EC15</p>	 <p style="text-align: center;">异构体 2</p>	<p style="text-align: center;">[M+H]⁺</p> <p style="text-align: center;">690.0</p>

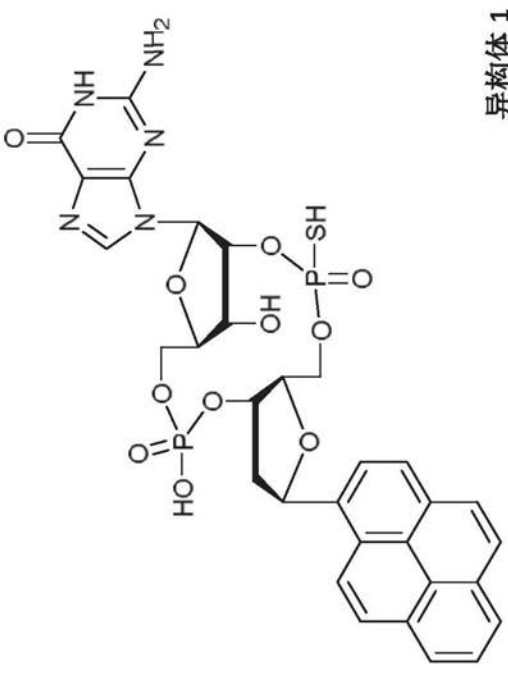
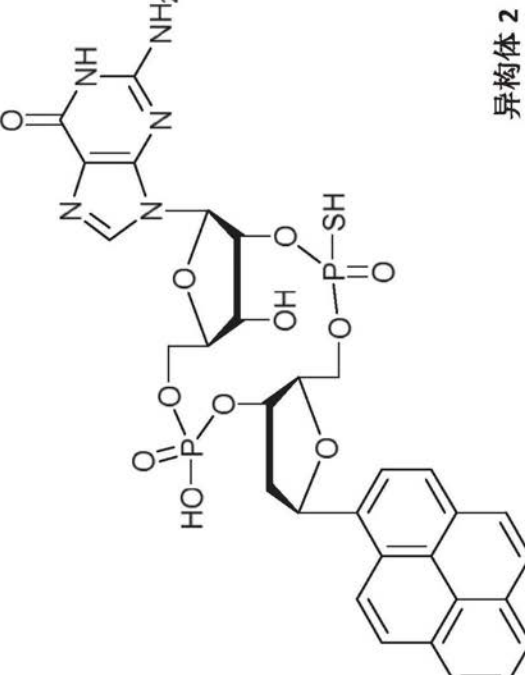
[0806]

EC16		8.03 (s, 1H) 7.68 (m, 1H) 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) 7.44 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H) 7.20 (m, 2H) 6.59 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H) 6.55 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H) 6.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) 5.55 (m, 1H) 5.20 (m, 1H)	-1.0 -1.1	$[M+H]^+$ 723.1
EC17	 <p style="text-align: center;">异构体 1</p>	8.03 (s, 1H) 7.67 (m, 1H) 7.58 (m, 1H) 7.44 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H) 7.18 (m, 2H) 6.57 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H) 6.52 (m, 1H) 6.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) 5.57 (m, 1H) 5.20 (m, 1H)	53.0 -1.0	$[M+H]^+$ 657.0 $[M-H]^-$ 655.0

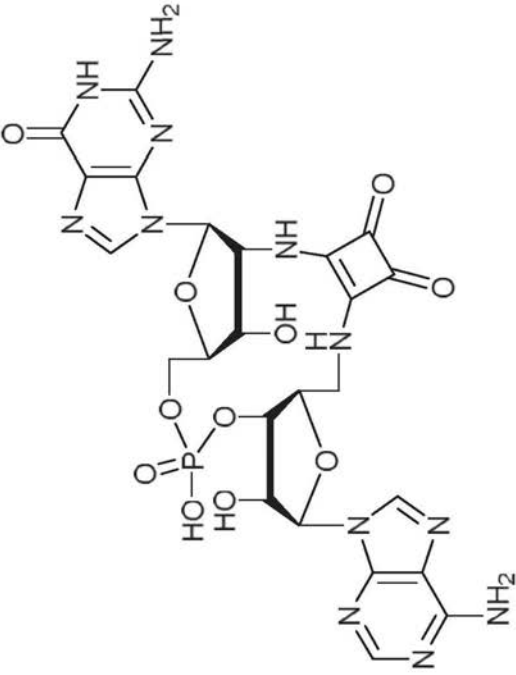
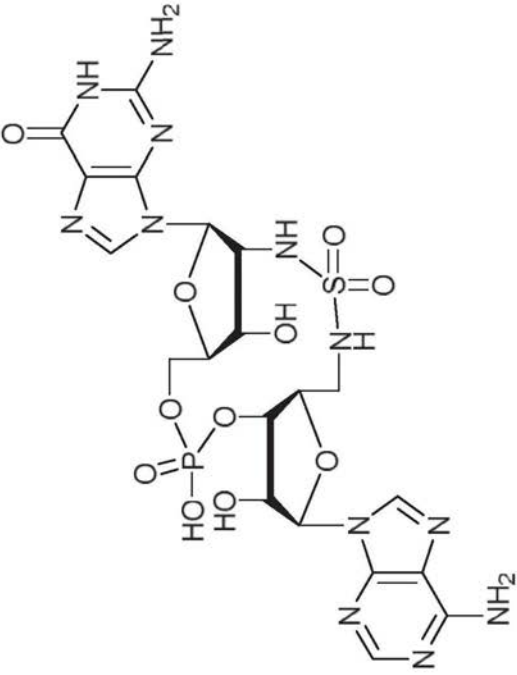
[0807]

EC18	 <p>异构体 2</p>	<p>8.16 (s, 1H) 7.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H) 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H) 7.52 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H) 7.26 (m, 1H) 7.19 (m, 1H) 6.61 (m, 2H) 6.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H) 5.50 (m, 1H) 5.31 (m, 1H)</p>	<p>[M+H]⁺ 657.0</p> <p>[M-H]⁻ 655.0</p>
EC19		<p>8.06 (m, 1H) 7.99 (m, 1H) 7.97 (s, 1H) 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H) 7.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H) 7.59 (m, 2H) 7.32 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H) 6.02 (m, 2H) 5.52 (ddd, $J = 8.7, 8.7, 4.2$ Hz, 1H) 5.08 (m, 1H)</p>	<p>[M+H]⁺ 734.0</p>

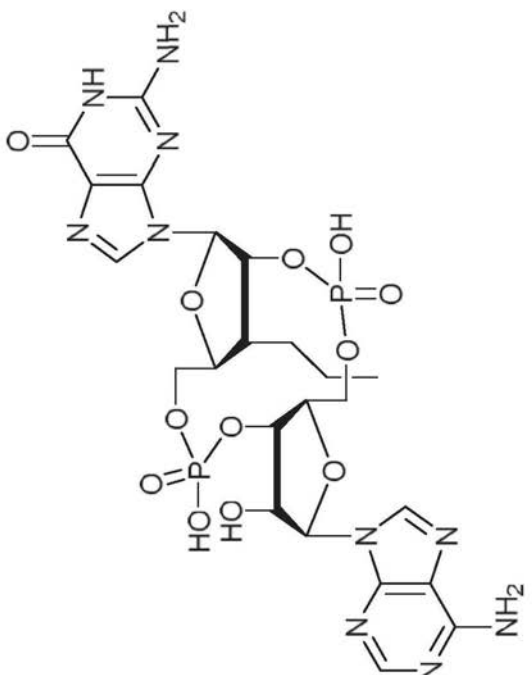
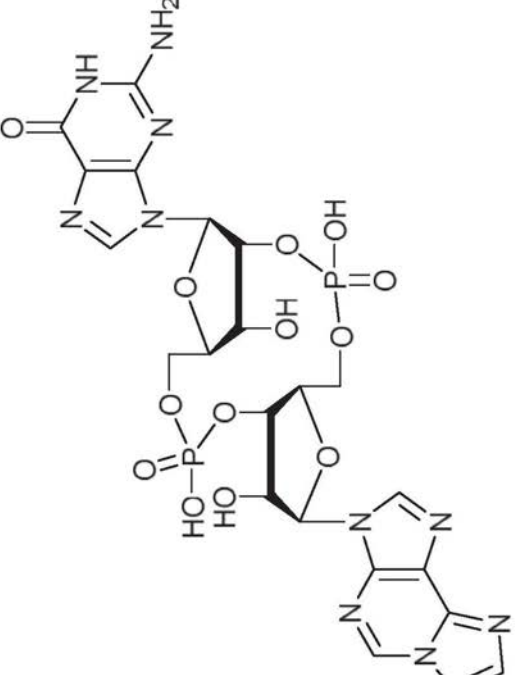
[0808]

<p style="text-align: center;">EC20</p> <div style="text-align: center;">  <p style="text-align: center;">异构体 1</p> </div>	<p style="text-align: center;">9.12 (s, 1H) 8.29 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H) 8.12 (m, 5H) 8.00 (s, 2H) 7.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H) 6.18 (m, 2H) 5.36 (m, 2H)</p>	<p style="text-align: center;">62.8 -0.7</p>	<p style="text-align: center;">$[M+H]^+$ 742.1</p>
<p style="text-align: center;">EC21</p> <div style="text-align: center;">  <p style="text-align: center;">异构体 2</p> </div>	<p style="text-align: center;">9.09 (s, 1H) 8.28 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H) 8.11 (m, 5H) 7.98 (s, 2H) 7.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H) 6.17 (dd, $J = 10.5, 5.3$ Hz, 1H) 6.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) 5.46 (m, 1H) 5.13 (m, 1H)</p>	<p style="text-align: center;">56.5 -0.8</p>	<p style="text-align: center;">$[M+H]^+$ 742.0</p>

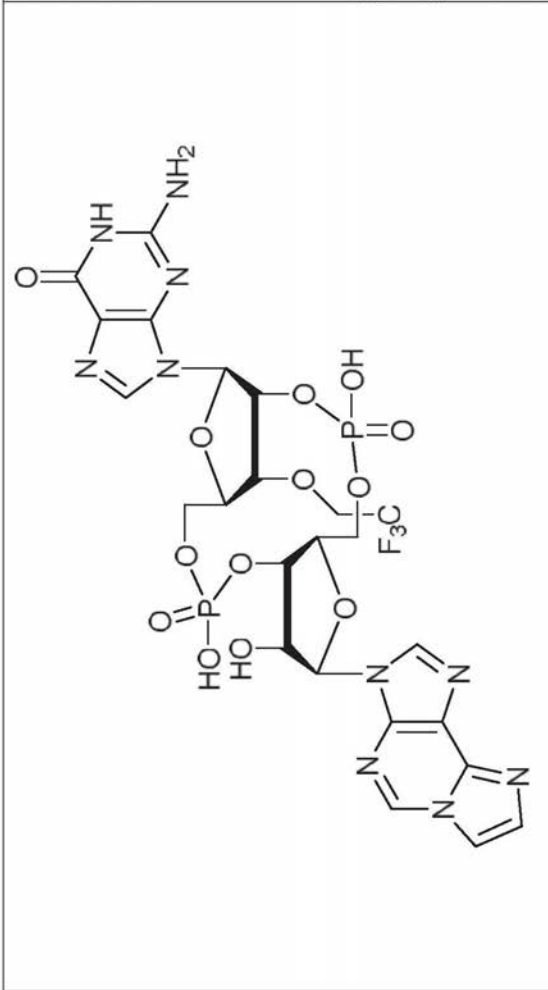
[0809]

<p style="text-align: center;">$[M+H]^+$ 689.0</p> <p style="text-align: center;">-0.1</p> <p style="text-align: center;">8.21 (s, 1H) 8.14 (s, 1H) 7.82 (s, 1H) 6.19 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H) 6.00 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H)</p>	<p style="text-align: center;">$[M+H]^+$ 672.9</p> <p style="text-align: center;">-1.24</p> <p style="text-align: center;">8.15 (s, 1H) 7.91 (s, 1H) 7.44 (s, 1H) 6.17 (s, 1H) 5.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H) 5.13 (m, 2H)</p>
	
EC22	EC23

[0810]

<p>EC24</p> 	<p>8.31 (s, 1H) 8.26 (s, 1H) 7.84 (s, 1H) 6.17 (s, 1H) 5.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) 5.68 (m, 1H) 5.08 (m, 1H)</p>	<p>$[M+H]^+$ 701.2 $[M-H]^-$ 699.0</p>
<p>EC25</p> 	<p>9.08 (s, 1H) 8.38 (s, 1H) 7.96 (s, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.57 (s, 1H) 6.28 (s, 1H) 5.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) 5.64 (ddd, $J = 8.3, 8.3, 4.2$ Hz, 1H) 5.08 (ddd, $J = 8.8, 6.5, 4.3$ Hz, 1H)</p>	<p>$[M-H]^-$ 697.1</p>

[0811]

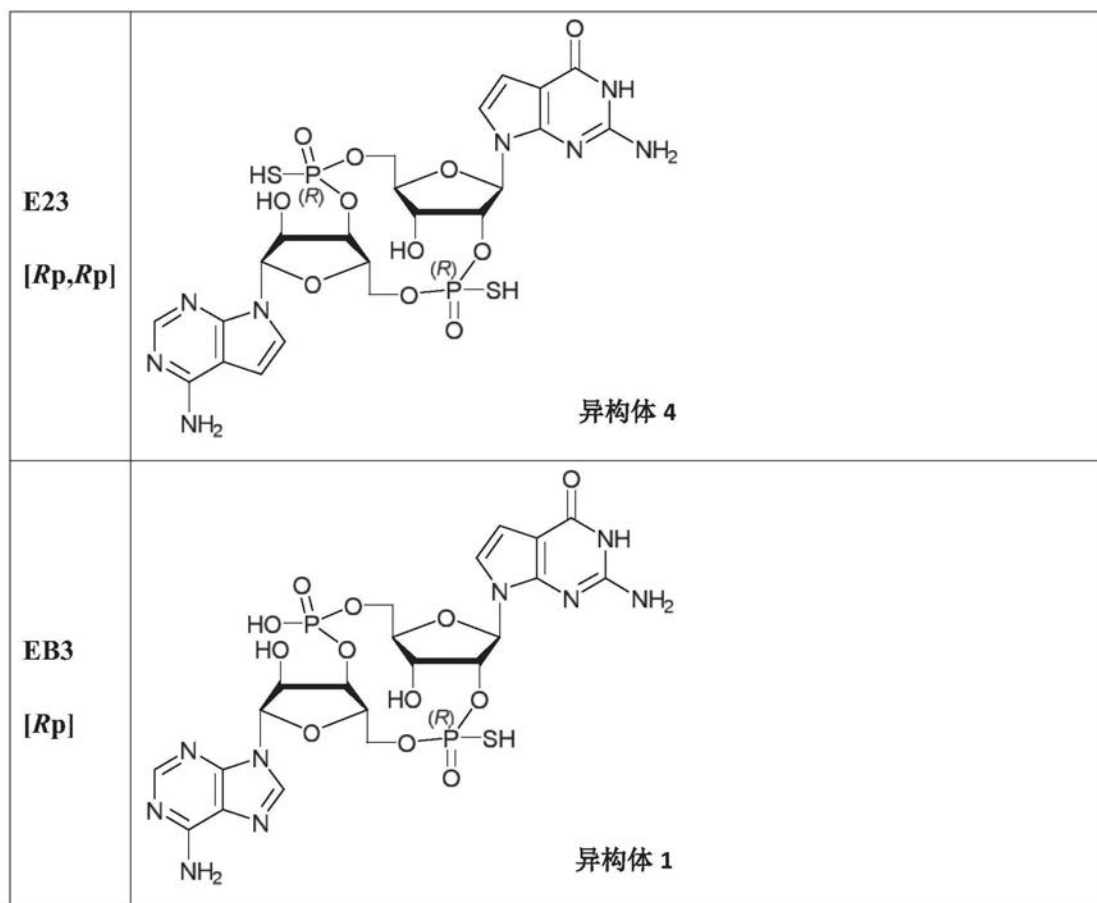
EC26		<p>9.15 (s, 1H) 8.40 (s, 1H) 8.02 (s, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.63 (s, 1H) 6.32 (s, 1H) 5.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H) 5.72 (ddd, $J = 8.7, 8.7, 4.1$ Hz, 1H) 5.11 (ddd, $J = 8.6, 6.8, 4.3$ Hz, 1H)</p>	<p>-1.3 -2.3</p>	<p>[M-H]⁻ 779.0</p>
------	--	--	----------------------	------------------------------------

* 除非另有提及，否则在 NaH₂PO₄/Na₂HPO₄/D₂O 中。

[0812] 代表的化合物的立体化学信息在下面给出。

[0813] 表5. 实施例E23和EB3的P-构型

[0814]



[0815] 生物学测试

[0816] 将cGAMP类似物化合物在磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中的系列稀释液与THP1荧光素酶报告细胞在96孔板中以 0.2×10^6 /孔在存在或不存在1nM产气荚膜梭菌溶素0 (Perfringolysin 0) (PFO) 的情况下混合,其能通过在质膜上形成开放通道促进化合物摄取。16小时后,将来自各孔的15 μ L培养基转移至新板,并测量发光。将与PBS刺激的细胞相比发光的倍数增加相对于每种化合物的浓度的对数作图,并使用Graphpad计算EC₅₀。

[0817] 表6. 环二核苷酸和类似物的活性

[0818]

实施例	THP1-ISG-Luc 存在 PFO, EC ₅₀ , nM	THP-ISG-Luc 不存在 PFO, EC ₅₀ , μ M	实施例	THP1-ISG-Luc 存在 PFO, EC ₅₀ , nM	THP-ISG-Luc 不存在 PFO, EC ₅₀ , μ M
-----	--	---	-----	--	---

[0819]

E1	A	A	EA10	A	A
E2	A	A	EA11	A	A
E3	A	A	EB1	C	B
E4	A	A	EB2	A	A
E5	C	C	EB3	A	A
E6	A	A	EB4	C	B
E7	A	A	EB5	B	C
E8	B	C	EB6	C	C
E9	A	A	EB7	C	C
E10	C	C	EC1	A	A
E11	B	C	EC2	B	B
E12	A	A	EC3	B	A
E13	B	C	EC4	C	C
E14	B	C	EC5	B	B
E15	C	C	EC6	C	C
E16	A	A	EC7	C	C
E17	C	C	EC8	C	C
E18	A	A	EC9	C	C
E19	C	C	EC10	C	C
E20	B	A	EC11	A	C
E21	B	A	EC12	A	A
E22	B	A	EC13	B	A
E23	A	A	EC14	C	C

[0820]

E24	B	A	EC15	B	A
E25	A	A	EC16	C	C
EA1	B	C	EC17	C	C
EA2	A	A	EC18	C	C
EA3	C	C	EC19	C	C
EA4	B	A	EC20	C	C
EA5	C	C	EC21	C	C
EA6	C	C	EC22	C	C
EA7	B	A	EC23	C	C
EA8	B	A	EC24	A	A
EA9	A	A	EC26	B	C

活性 代码	A≤100 nM	A≤ 30 μM	活性 代码	A≤100 nM	A≤ 30 μM
	B 100–1000 nM	B 30–100 μM		B 100–1000 nM	B 30–100 μM
	C>1000 nM	C>100 μM		C>1000 nM	C>100 μM

[0821] 2' 3' - cGAMP能被存在于胎牛血清 (FBS) 中的外核苷酸焦磷酸酯酶/磷酸二酯酶 (ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase, ENPP1) 降解 (Li et al., 2015, Nat Chem Biol, 11, 235)。为了测试cGAMP类似物是否具有改善的稳定性, 将5μL合成cGAMP类似物 (100μM贮备液) 与45μLFBS以50μL的终体积在37℃下孵育1、2和4小时。在指定的时间, 取出10μL反应混合物并与10μL磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 混合, 然后在95℃下加热以使蛋白质变性, 通过以13000g离心5分钟除去该蛋白质。如上所述, 在PF0的存在下将上清液递送至THP1- ISG- 荧光素酶细胞系以测量剩余cGAMP类似物的活性。A类表示孵育4小时后活性降低小于10%, B表示孵育4小时后活性降低10-75%, C表示孵育4小时后活性损失超过75%。

[0822] 表7. 环二核苷酸和类似物在胎牛血清中的稳定性

[0823]

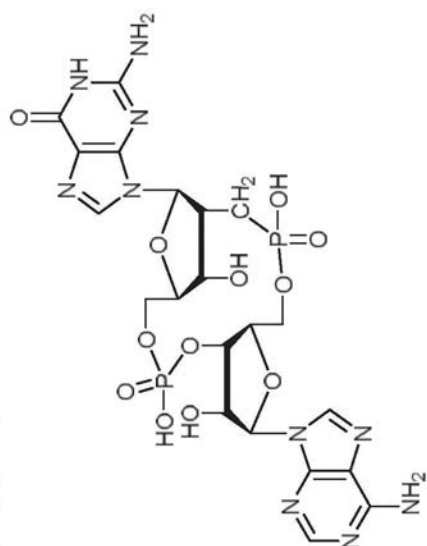
实施例	FBS 孵育后的活性降低	实施例	FBS 孵育后的活性降低
E1	C	EA7	A
E2	C	EA8	A
E3	A	EA10	C
E6	C	EA11	A
E7	C	EB1	A
E8	A	EB2	B
E9	A	EB3	A
E16	B	EB4	A
E18	B	EB5	A
E20	A	EC1	A
E21	B	EC2	A
E22	A	EC3	B
E23	B	EC5	A
E25	A	EC13	A
EA2	A	EC15	A
EA4	A	EC24	A
EA6	A	EC26	A

活性代码	A <10%	活性代码	A <10%
	B >10%		B >10%
	C >75%		C >75%

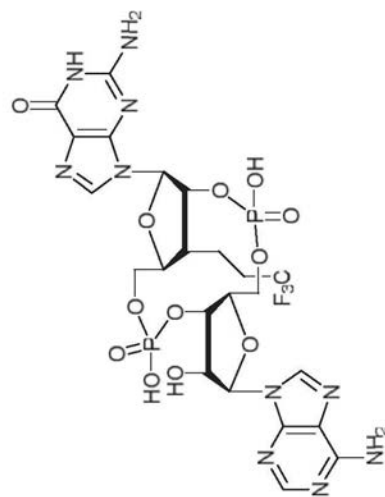
[0824] 以下系列的预见性实施例也是本发明的化合物：

[0825]

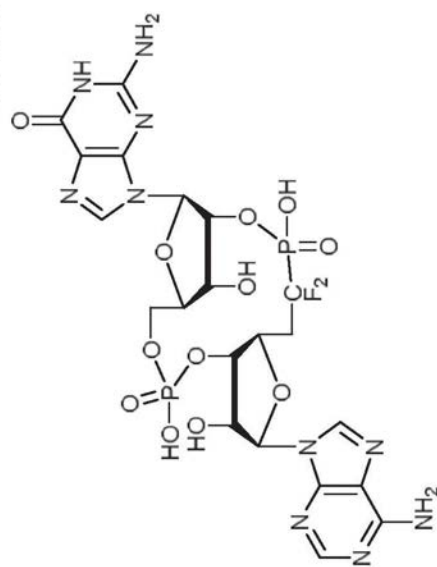
表 8. P1 至 P15 的结构



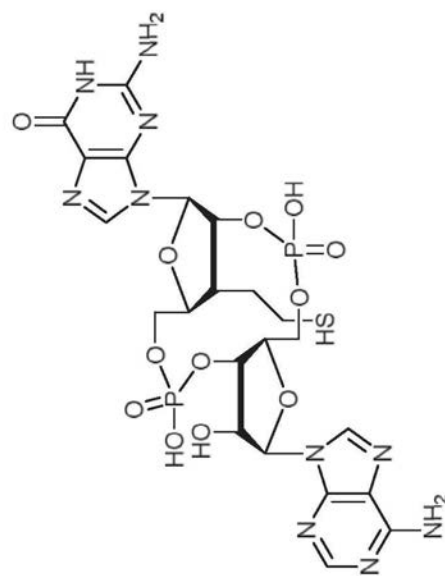
P2



P4



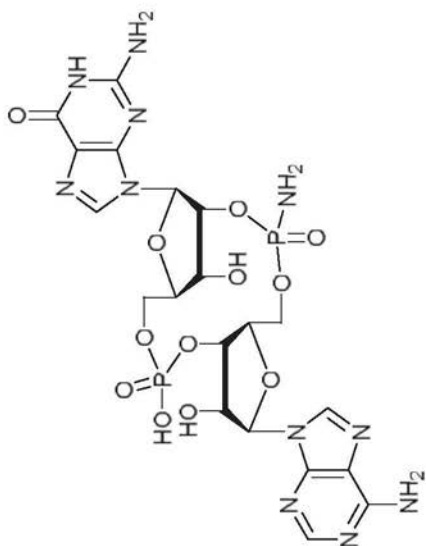
P1



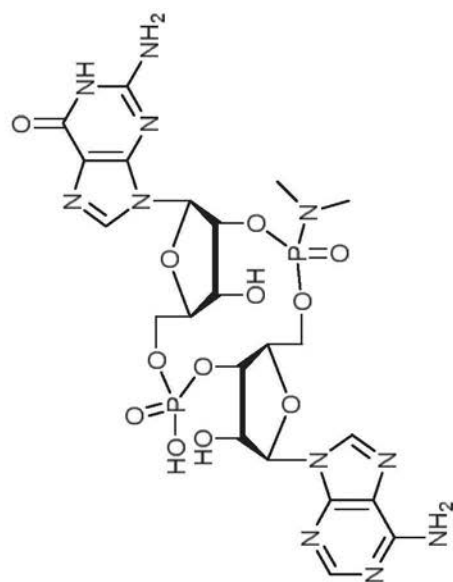
P3



41

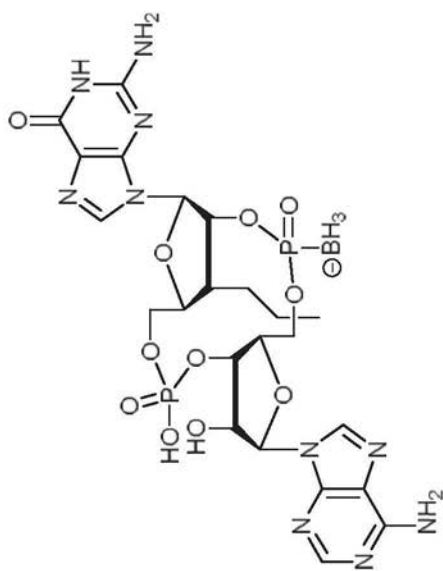


P10

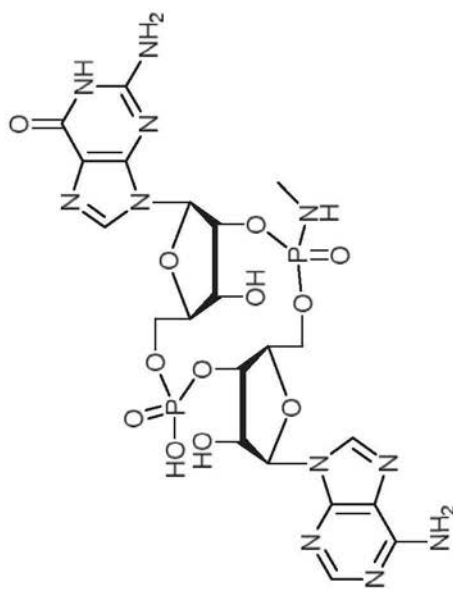


P12

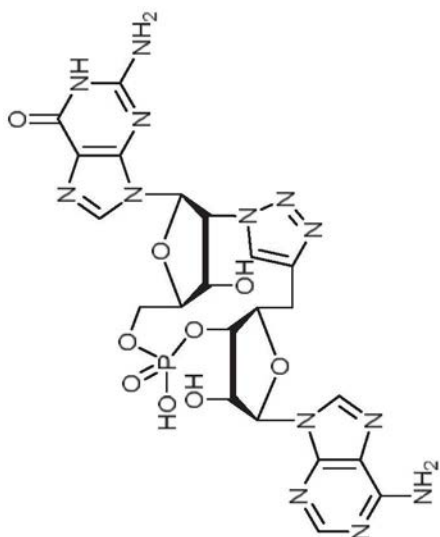
[0827]



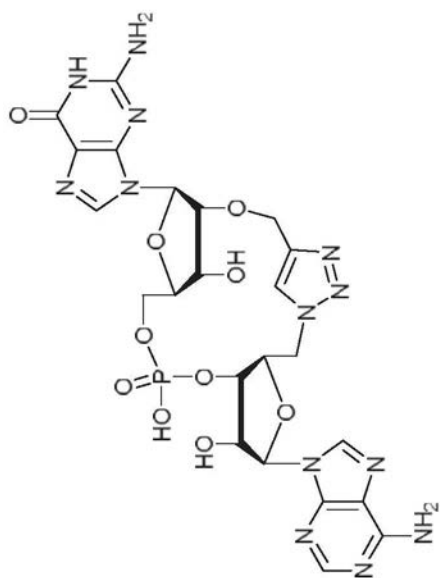
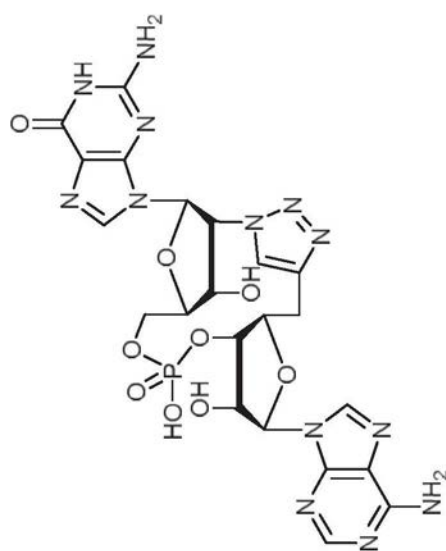
P9



P11

**P14**

[0828]

**P13****P15**