

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022年8月4日 (04.08.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/161479 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 491/22 (2006.01) *A61K 47/68* (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/074825

(22) 国际申请日: 2022年1月28日 (28.01.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202110127049.3 2021年1月29日 (29.01.2021) CN

(71) 申请人: 明慧医药(杭州)有限公司 (MINGHUI PHARMACEUTICAL (HANGZHOU) LIMITED) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市钱塘新区和享科技中心4-401室, Zhejiang 310018 (CN)。明慧医药(上海)有限公司 (MINGHUI PHARMACEUTICAL (SHANGHAI) LIMITED) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区伽利略路338号6幢6305室, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 李傲 (LI, Ao); 中国上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区伽利略路338号6幢6305室, Shanghai 201203 (CN)。陈以乐 (CHEN, Yile); 中国浙江省杭州市钱塘新区和享科技中心4-401室, Zhejiang 310018 (CN)。曹国庆 (CAO, Guoqing); 中国浙江省杭州市钱塘新区和享科技中心4-401室, Zhejiang 310018 (CN)。

(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司 (XU & PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀区真北路958号天地科技广场1号楼106室, Shanghai 200333 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,

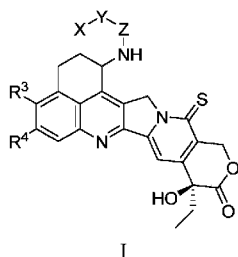
CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

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

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: TOXIN MOLECULE SUITABLE FOR ANTIBODY-DRUG CONJUGATE

(54) 发明名称: 适用于抗体-药物偶联物的毒素分子



(57) Abstract: The present invention provides a toxin molecule suitable for an antibody-drug conjugate. In particular, the present invention provides a compound represented by formula (I) below or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof. The compound of the present invention can be used in the preparation of a pharmaceutical composition for treating diseases associated with tumor cell proliferation.

(57) 摘要: 本发明提供了一种适用于抗体-药物偶联物的毒素分子, 具体地, 本发明提供了一种如下式(I)所示的化合物, 或其药学上可接受的盐或水合物。本发明的化合物可以用于制备治疗与肿瘤细胞增殖相关的疾病的药物组合物。



WO 2022/161479 A1

适用于抗体-药物偶联物的毒素分子

技术领域

5 本发明涉及药物化学领域，具体地，本发明提供了一种具有肿瘤细胞增殖抑制活性的毒素分子。

背景技术

10 抗体-药物偶联物(antibody drug conjugate, ADC)将单克隆抗体或者抗体片段通过稳定的化学接头化合物与具有生物活性的细胞毒素相连，充分利用了抗体对正常细胞和肿瘤细胞表面抗原结合的特异性和细胞毒性物质的高效性，同时又避免了前者疗效偏低和后者毒副作用过大等缺陷。这也就意味着，与以往传统的化疗药物相比，抗体-药物偶联物能更精准地结合肿瘤细胞并降低将对正常细胞的影响。

15 目前已有多种 ADC 药物被用于临床或临床研究，如 Kadcyla，是靶向 Her2 的曲妥珠单抗与 DM1 形成的 ADC 药物。同时，也有靶向 B7H3 的抗体及 ADC 药物的专利报道。

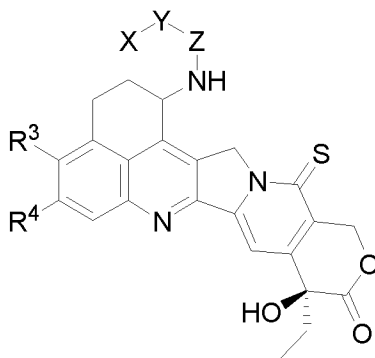
用于抗体药物偶联物的具有细胞毒性的小分子有几类；其中有一类是喜树碱衍生物，它们通过抑制拓扑异构酶 I 而具有抗肿瘤作用的。喜树碱衍生物依沙替康应用于抗体偶联药物(ADC)已有文献报道，但本领域仍需进一步开发疗效更好的 ADC 药物。

20 DNA 拓扑异构酶 (Topoisomerase, Topo) 是生物体内广泛存在的一类必需酶，参与 DNA 复制、转录、重组、修复等所有关键的核内过程。根据拓扑异构酶引起瞬间 DNA 链断裂形式的不同，可将拓扑异构酶分为两大类：拓扑异构酶 I 和拓扑异构酶 II。拓扑异构酶 I 和拓扑异构酶 II 共同催化了 DNA 复制过程中的超螺旋的 DNA 的解旋，但拓扑异构酶 II 涉及了双链的断裂，而拓扑异构酶 I 只引起单链的断裂。喜树碱及其类似物通过与 DNA 拓扑异构酶 I-DNA 复合物可逆结合，形成喜树碱及其类似物-
25 DNA 拓扑异构酶 I-DNA 三元复合物，使进行性解旋终止，最终导致复制叉撞上三元复合物，发生不可修复的 DNA 断裂，使细胞死亡。

发明内容

30 本发明的目的是提供一种适用于抗体偶联药物的毒素分子。

本发明的第一方面，提供了一种如下式 (I) 所示的化合物，或其药学上可接受的盐或水合物：



I

X 选自下组: H、OH、NH₂、NHR⁰;

Y 选自下组: (CR¹R²)_n;

Z 选自下组: 化学键、C(O)、C(S)、C(NH)、S(O)₂, S(O);

5 R⁰ 选自下组: C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 卤代烷基、C₁-C₈ 氘代烷基、C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 羟烷基、C₃-C₈ 环烷基或 3-12 元杂环基;

R¹ 和 R² 各自独立地选自下组: 氢原子、氘原子、卤素、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 卤代烷基、C₁-C₈ 氘代烷基、C₁-C₈ 烷氧基、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁-C₈ 羟烷基、C₃-C₈ 环烷基或 3-12 元杂环基;

10 或者, R¹ 和 R² 与其相连接的碳原子一起形成 C₃-C₈ 环烷基或 3-12 元杂环基;

R³ 和 R⁴ 各自独立地选自下组: 氢原子、氘原子、卤素、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 卤代烷基、C₁-C₈ 氘代烷基;

或者, R³ 和 R⁴ 与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构: 饱和或不饱和的 5-12 元环、饱和或不饱和的 5-12 元杂环;

15 n 选自 0、1、2 或 3 (优选为 0、1 或 2);

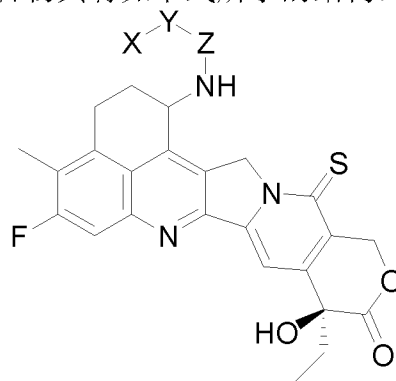
且当 n 为 2、3 时, 各个 CR¹R² 可相同或不同。

除非特别说明, 本发明的基团均可被选自下组的取代基所取代: 卤素、腈基、硝基、羟基、氨基、C₁-C₆ 烷基-胺基、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 烷氧基、卤代 C₁-C₆ 烷基、卤代 C₂-C₆ 烯基、卤代 C₂-C₆ 炔基、卤代 C₁-C₆ 烷氧基、烯丙基、苄基、C₆-C₁₂ 芳基、C₁-C₆ 烷氧基-C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基-羰基、苯氧羰基、C₂-C₆ 炔基-羰基、C₂-C₆ 烯基-羰基、C₃-C₆ 环烷基-羰基、C₁-C₆ 烷基-磺酰基。

20 在另一优选例中, 所述的 R³ 选自下组: C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 卤代烷基、C₁-C₈ 氘代烷基。

在另一优选例中, 所述的 R⁴ 选自下组: 氢原子、氘原子、卤素。

25 在另一优选例中, 所述的化合物具有如下式所示的结构:



在另一优选例中, 所述的 Z 为化学键、C(O)。

在另一优选例中, 所述的 X 为 H、OH、NH₂。

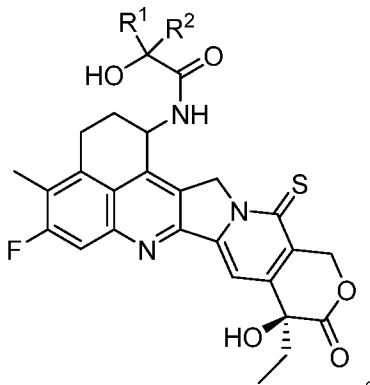
在另一优选例中, 所述的 Y 选自下组: (CR¹R²)_n ;

30 其中 R¹ 和 R² 各自独立地选自下组: 氢原子、氘原子、卤素、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 卤代烷基、C₁-C₈ 氘代烷基、C₁-C₈ 烷氧基、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁-C₈ 羟烷基、C₃-C₆ 环烷基或 3-6 元杂环基; 或者, R¹ 和 R² 与其相连接的碳原子一起形成 C₃-C₆ 环烷基或 3-6 元杂环基; 且 C₁-C₈ 烷基可任选地被选自下组的取代基取代: C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₃-C₆ 环烷基、3-6 元杂环基。

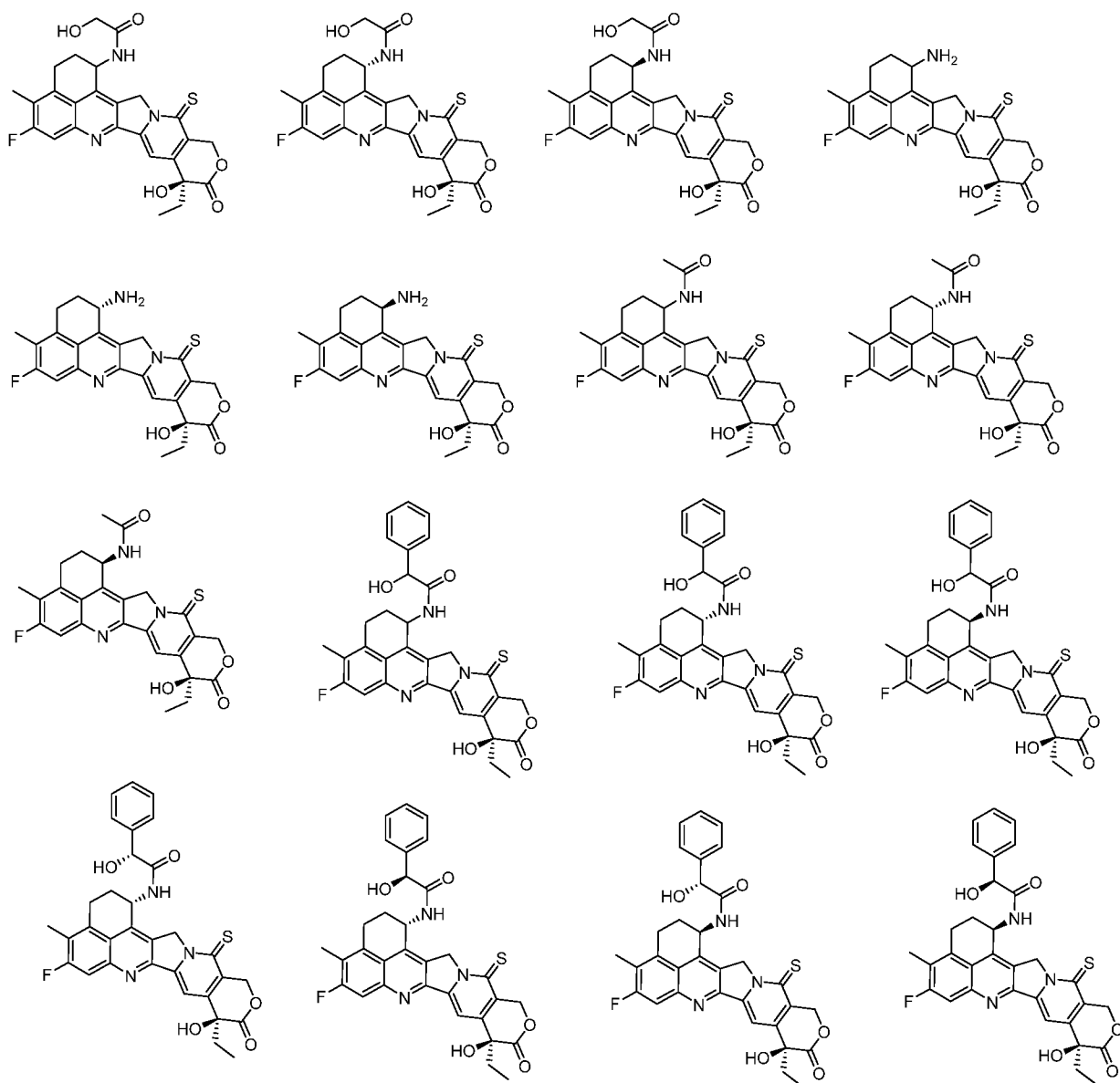
n 选自 0、1、2 或 3；

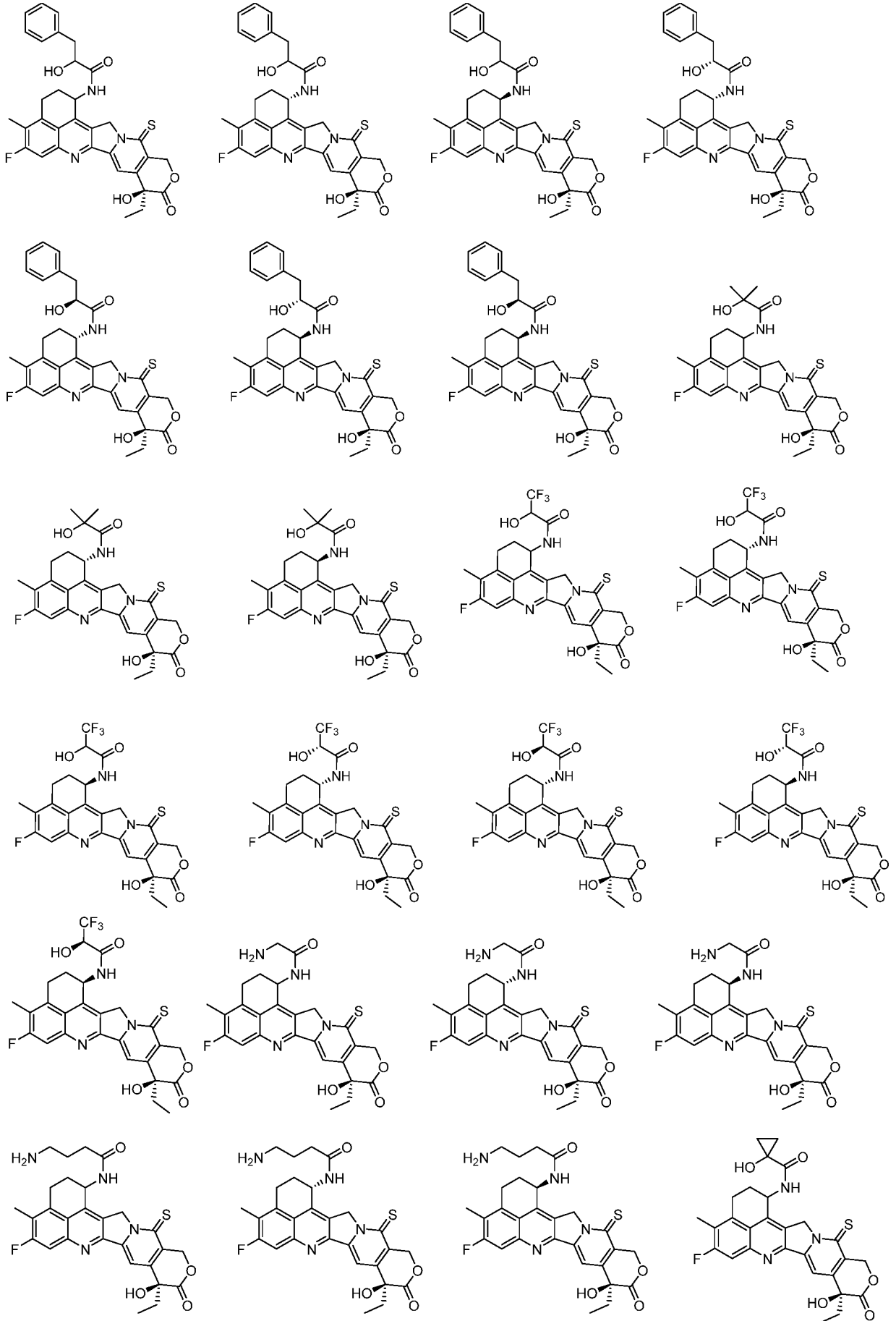
且当 n 为 2、3 时，各个 CR^1R^2 可相同或不同；

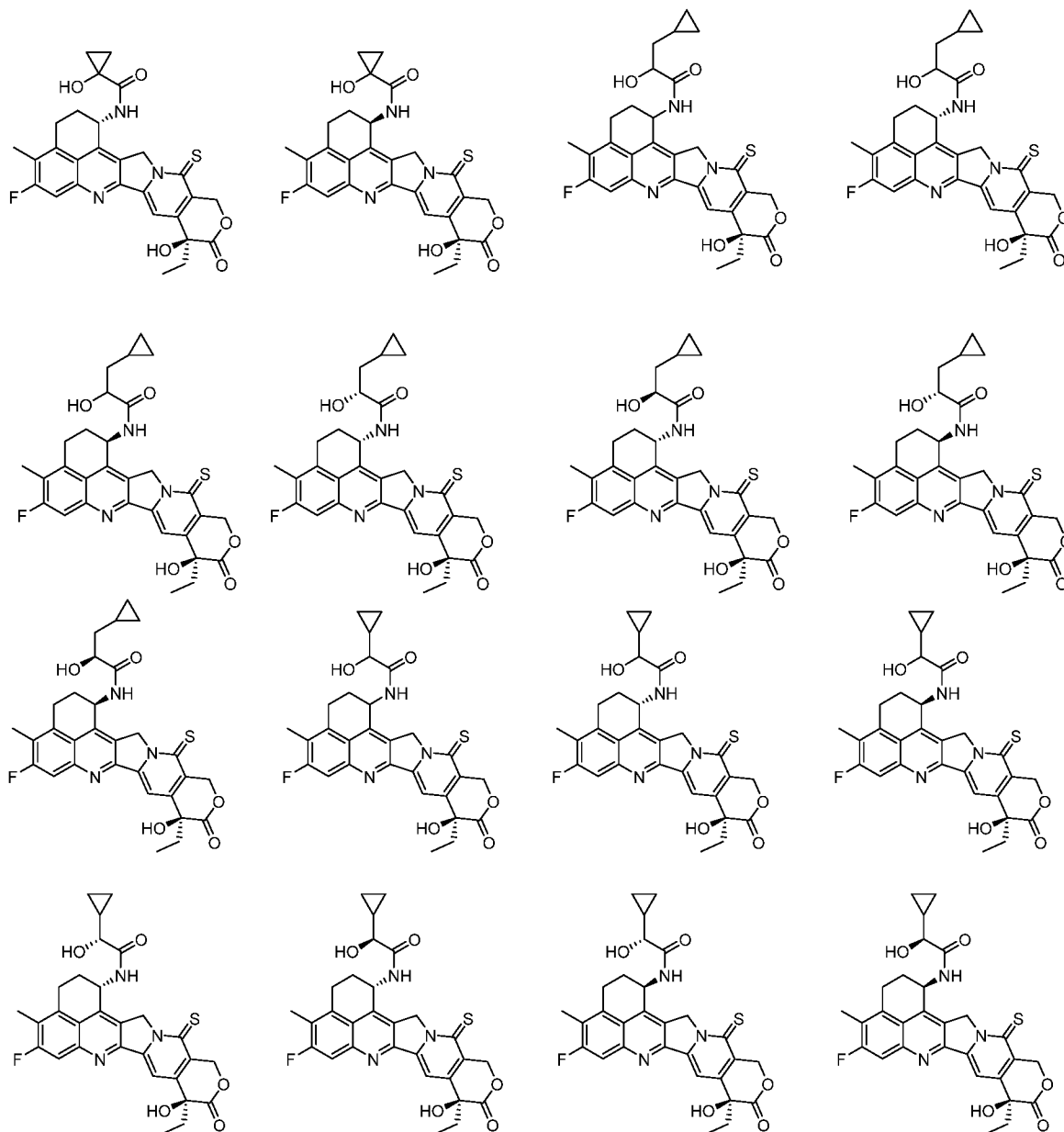
在另一优选例中，所述的化合物具有如下式所示的结构：



5 在另一优选例中，所述的化合物具有如下式所示的结构：







5 本发明的第二方面，提供了一种药物组合物，其包含本发明第二方面中任一项所述的式 I 化合物，或其药学上可接受的盐或水合物，以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

本发明的第三方面，提供了一种如本发明第一方面所述的式 I 化合物的用途，用于制备治疗与肿瘤细胞增殖相关的疾病的药物组合物。

10 在另一优选例中，所述的疾病选自下组：乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、肺癌、子宫癌、前列腺癌、肾癌、尿道癌、膀胱癌、肝癌、胃癌、子宫内膜癌、唾液腺癌、食道癌、黑色素瘤、神经胶质瘤、神经母细胞瘤、肉瘤、咽头癌、肺癌、结肠癌、直肠癌、结直肠癌、白血病、骨癌、皮肤癌、甲状腺癌、胰腺癌、淋巴瘤。

本发明的第四方面，提供了一种如本发明第一方面中所述的式 I 化合物的用途，其特征在于，用作抗体-药物偶联物中的毒素从而制备抗体-药物偶联物。

15

应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体

描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

具体实施方式

5 本发明人经过长期而深入的研究，意外地发现了一种如式 I 所示的化合物。所述的化合物对抑制肿瘤细胞增殖具有出乎意料的活性，可用于治疗与肿瘤细胞增殖相关的疾病。基于上述发现，发明人完成了本发明。

定义

10 如本文所用，术语“烷基”包括直链或支链的烷基。例如 C₁-C₈ 烷基表示具有 1-8 个碳原子的直链或支链的烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基等。

如本文所用，术语“烯基”包括直链或支链的烯基。例如 C₂-C₆ 烯基指具有 2-6 个碳原子的直链或支链的烯基，例如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、或类似基团。

15 如本文所用，术语“炔基”包括直链或支链的炔基。例如 C₂-C₆ 炔基是指具有 2-6 个碳原子的直链或支链的炔基，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、或类似基团。

如本文所用，术语“C₃-C₁₀ 环烷基”指具有 3-10 个碳原子的环烷基。其可以是单环，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或类似基团。也可以是双环形式，例如桥环或螺环形式。

20 如本文所用，术语“C₁-C₈ 烷基胺基”是指被 C₁-C₈ 烷基所取代的胺基，可以是单取代或双取代的；例如，甲胺基、乙胺基、丙胺基、异丙胺基、丁胺基、异丁胺基、叔丁胺基、二甲胺基、二乙胺基、二丙胺基、二异丙胺基、二丁胺基、二异丁胺基、二叔丁胺基等。

如本文所用，术语“C₁-C₈ 烷氧基”是指具有 1-8 个碳原子的直链或支链的烷氧基；例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基等。

25 如本文所用，术语“具有 1-3 个选自下组 N、S 和 O 的杂原子的 3-10 元杂环烷基”是指具有 3-10 个原子的且其中 1-3 个原子为选自下组 N、S 和 O 的杂原子的饱和或部分饱和的环状基团。其可以是单环，也可以是双环形式，例如桥环或螺环形式。具体的实例可以为氧杂环丁烷、氮杂环丁烷、四氢-2H-吡喃基、哌啶基、四氢呋喃基、吗啉基和吡咯烷基等。

30 如本文所用，术语“C₆-C₁₀ 芳基”是指具有 6-10 个碳原子的芳基，例如，苯基或萘基等类似基团。

如本文所用，术语“具有 1-3 个选自下组 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基”指具有 5-10 个原子的且其中 1-3 个原子为选自下组 N、S 和 O 的杂原子的环状芳香基团。其可以是单环，也可以是稠环形式。具体的实例可以为吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、(1,2,3)-三唑基以及(1,2,4)-三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异恶唑基、噻唑基、恶唑基等。

35 本发明所述的基团除非特别说明是“取代的或未取代的”，否则本发明的基团均可被选自下组的取代基所取代：卤素、腈基、硝基、羟基、氨基、C₁-C₆ 烷基-胺基、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 烷氧基、卤代 C₁-C₆ 烷基、卤代 C₂-C₆ 烯基、卤代 C₂-C₆

炔基、卤代 C₁-C₆ 烷氧基、烯丙基、苄基、C₆-C₁₂ 芳基、C₁-C₆ 烷氧基-C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基-羰基、苯氧羰基、C₂-C₆ 炔基-羰基、C₂-C₆ 烯基-羰基、C₃-C₆ 环烷基-羰基、C₁-C₆ 烷基-磺酰基等。

如本文所用，“卤素”或“卤原子”指 F、Cl、Br、和 I。更佳地，卤素或卤原子选自 F、Cl 和 Br。“卤代的”是指被选自 F、Cl、Br、和 I 的原子所取代。

除非特别说明，本发明所描述的结构式意在包括所有的同分异构形式(如对映异构，非对映异构和几何异构体(或构象异构体))：例如含有不对称中心的 R、S 构型，双键的(Z)、(E)异构体等。因此，本发明化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体、非对映异构体或几何异构体(或构象异构体)的混合物都属于本发明的范围。

如本文所用，术语“互变异构体”表示具有不同能量的结构同分异构体可以超过低能垒，从而互相转化。比如，质子互变异构体(即质子移变)包括通过质子迁移进行互变，如 1H-吡啶与 2H-吡啶。化合价互变异构体包括通过一些成键电子重组而进行互变。

如本文所用，术语“水合物”是指本发明化合物与水进行配位形成的配合物。

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

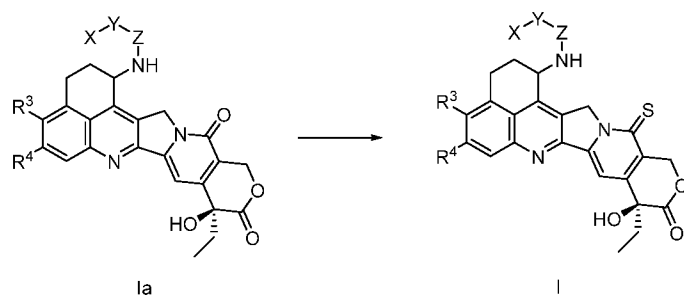
本申请所使用的溶剂可以经市售获得，化合物经人工或者 ChemDraw®软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

20

化合物的制备

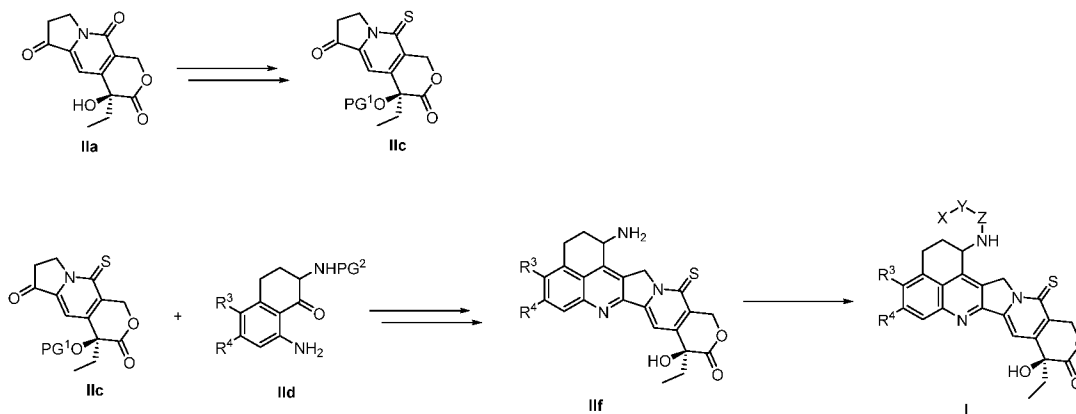
本发明的化合物可以通过以下通用方法制备：

制备方法 1：



25 用式 Ia 化合物与五硫化二磷或者劳森试剂反应，得到式 I 化合物。

制备方法 2：



将式 IIa 化合物中的羟基用保护基 (PG¹) 保护后, 与五硫化二磷或者劳森试剂反应, 得到式 IIc 化合物。然后 IIc 和 II d 经脱水缩合以及脱保护基 (PG¹ 和 PG²) 反应, 得到式 II f 化合物。最终, 由 II f 转化从而得到式 I 化合物。

5 药物组合物和施用方法

由于本发明化合物具有优异的肿瘤细胞增殖的抑制活性, 因此本发明化合物及其各种晶型, 药学上可接受的无机或有机盐, 水合物或溶剂合物, 以及含有本发明化合物为主要活性成分的药物组合物可用于预防和/或治疗(稳定、减轻或治愈)治疗与肿瘤细胞增殖相关的疾病。

10 本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物及药学上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全有效量”指的是: 化合物的量足以明显改善病情, 而不至于产生严重的副作用。通常, 药物组合物含有 1-2000mg 本发明化合物/剂, 更佳地, 含有 1-200mg 本发明化合物/剂。较佳地, 所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

“药学上可接受的载体”指的是: 一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质, 它们适合于人使用, 而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明化合物以及它们之间相互掺和, 而不明显降低化合物的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制, 代表性的施用方式包括(但并不限于): 口服、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)。

25 用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中, 活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合, 如柠檬酸钠或磷酸二钙, 或与下述成分混合: (a) 填料或增容剂, 例如, 淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅胶; (b) 粘合剂, 例如, 羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶; (c) 保湿剂, 例如, 甘油; (d) 崩解剂, 例如, 琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠; (e) 缓溶剂, 例如石蜡; (f) 吸收加速剂, 例如, 季胺化合物; (g) 润湿剂, 例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯; (h) 吸附剂, 例如, 高岭土; 和(i) 润滑剂, 例如, 滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠, 或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中, 剂型也可包含缓冲剂。

35 固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备, 如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂, 并且, 这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物物质和蜡类物质。必要时, 活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酞剂。除了活性化合物外, 液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂, 如水或其它溶剂, 增溶剂和乳化剂, 例知, 乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基

甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

5 除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

10 本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的治疗剂联合给药。

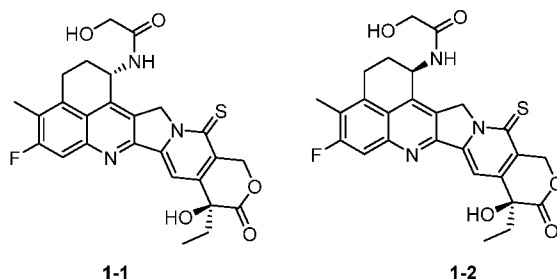
联合给药时，所述药物组合物还包括与一种或多种(2种，3种，4种，或更多种)其他药学上可接受的治疗剂。该其他药学上可接受的治疗剂中的一种或多种(2种，3种，4种，或更多种)可与本发明的化合物同时、分开或顺序地用于预防和/或治疗细胞因子和/或干扰素介导的疾病。

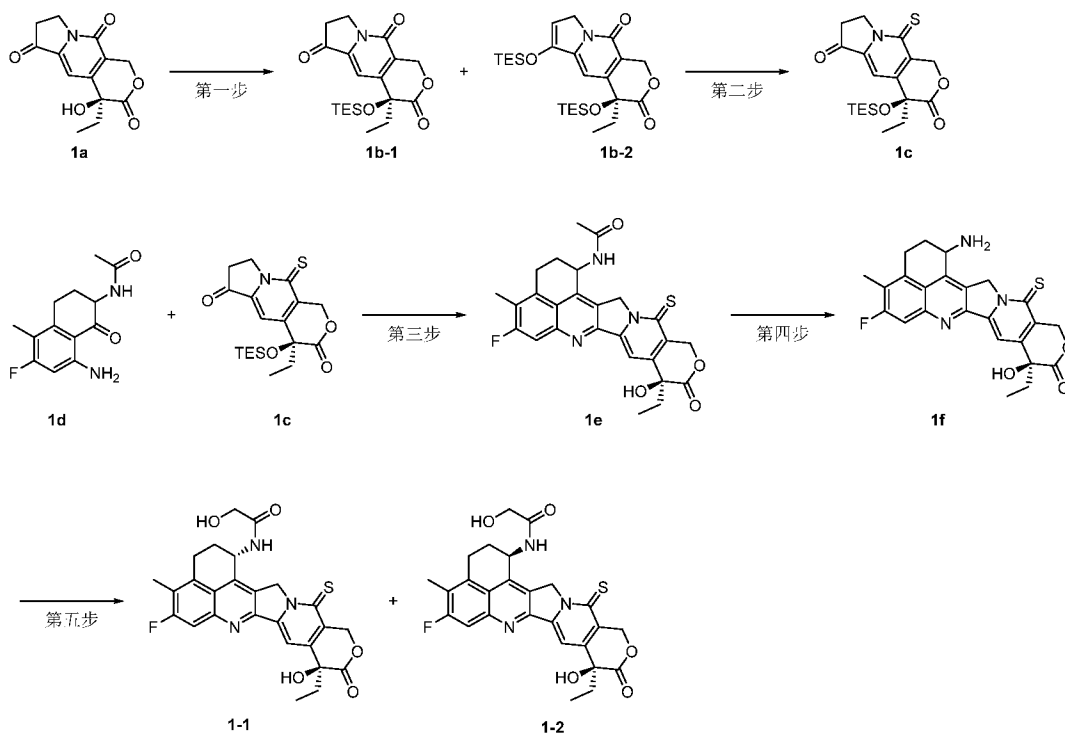
15 使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用时剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于60kg体重的人而言，日给药剂量通常为1~2000mg，优选1~500mg。当然，具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素，这些都是熟练医师技能范围内的。

20 下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

25 实施例

实施例 1





第一步

依次将 **1a** (1.95 g, 7.40 mmol), 咪唑 (2.52 g, 37.00 mmol) 置于三口瓶 (100 mL) 内, 氮气置换后, 向三口瓶中加入无水 N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL), 降温至 5 0°C, 向反应体系中依次加入三乙基氯硅烷 (4.45 g, 29.60 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (0.90 g, 7.40 mmol), 在 0°C 继续反应 2 小时, 反应体系用乙酸乙酯 (200 mL) 稀释, 并用饱和食盐水 (25 mL x 4) 洗涤, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到残余物, 残余物经硅胶柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚= 0-100%) 纯化得到 **1b-1** (0.90 g), **1b-2** (1.50 g), 总收率: 73%。

10 **1b-1:**

MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 378, 实测值为 378。

1b-2:

MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 492, 实测值为 378 (脱一分子 TES)。

第二步

15 依次将 **1b-2** (1.10 g, 2.20 mmol), 劳森试剂 (1.80 g, 4.40 mmol) 置于三口瓶 (100 mL) 内, 氮气置换后, 向三口瓶中加入无水甲苯 (30 mL), 混合体系升温至 90°C 搅拌反应 5-6 小时。反应体系用乙酸乙酯 (200 mL) 稀释, 有机相经饱和食盐水 (25 mL x 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到残余物, 残余物经硅胶柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚= 0-100%) 纯化得到 **1c** (620 mg), 收率: 51%。

20 MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 394, 实测值为 394。

第三步

25 依次将 **1c** (620 mg, 1.10 mmol), **1d** (380 mg, 1.54 mmol), 吡啶对甲苯磺酸盐 (166mg, 0.66 mmol) 置于单口瓶 (100 mL) 内, 加入无水甲苯 (30 mL), 置换氮气后, 升温至 120°C 反应 24 小时后, 向反应体系中补加 **1d** (60 mg) 和吡啶对甲苯磺酸盐 (90 mg), 继续升温至 120°C 反应 20 小时, 反应体系减压浓缩得到残余物, 残

余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷 = 0-100%）纯化得到 **1e**（260 mg），收率：48%。

MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 494，实测值为 494。

第四步

- 5 将 **1e**（80 mg，0.16 mmol）称入单口瓶（100 mL）内，向反应体系中加入 6N 盐酸水溶液（27 mL），升温至 110°C 反应 4 小时，反应体系过滤除去不溶物，滤液减压浓缩得到粗产物 **1f**（50 mg）。

MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 452，实测值为 452。

第五步

- 10 向单口瓶（25 mL）中依次加入 **1f**（20 mg，0.04 mmol）和 1.2 mg/mL 的羟乙酸的 N,N-二甲基甲酰胺溶液（2.00 mL，0.032 mmol），反应体系降温至 0°C，向反应体系中依次加入 N,N-二异丙基乙胺（11 mg，0.08 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐（16 mg，0.04 mmol），反应 0.5 小时后补加 1.2 mg/mL 的羟乙酸的 N,N-二甲基甲酰胺溶液（0.20 mL，0.003 mmol）和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐（1 mg），继续反应 1 小时后，反应体系经乙酸乙酯（80 mL）稀释，有机相依次经 0.5N 稀盐酸（5 mL x 1）、饱和碳酸氢钠溶液（10 mL x 2）和饱和食盐水（10 mL x 5）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到残余物，残余物经制备薄层色谱（甲醇：二氯甲烷）纯化得到化合物 **1-1**（2 mg）和 **1-2**（5 mg），总收率：34%。

- 20 **1-1:**

MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 510，实测值为 510。

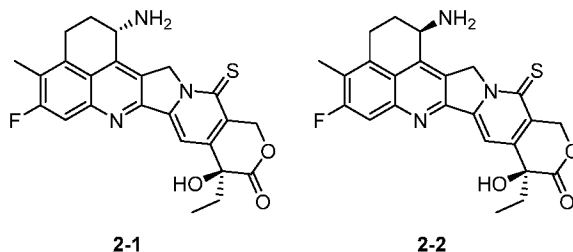
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.92 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.69–5.60 (m, 1H), 5.53 (d, *J* = 20.4 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 20.0 Hz, 1H), 4.15–3.98 (m, 2H), 3.30–3.22 (m, 1H), 3.19–3.09 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.26–2.14 (m, 2H), 1.96–1.84 (m, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

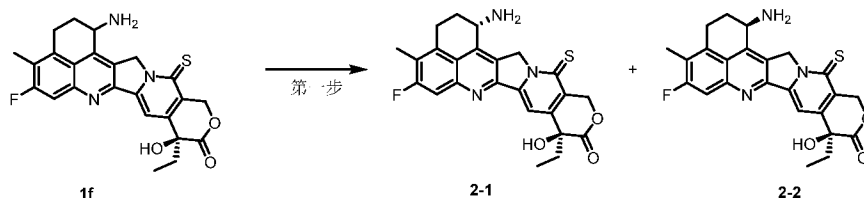
- 1-2:**

MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 510，实测值为 510。

- 30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.54 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.92 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.69–5.62 (m, 1H), 5.62–5.56 (m, 1H), 5.55–5.47 (m, 2H), 5.33 (d, *J* = 20.0 Hz, 1H), 4.16–3.98 (m, 2H), 3.30–3.20 (m, 1H), 3.16–3.07 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.26–2.15 (m, 2H), 1.95–1.85 (m, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

实施例 2





第一步

将粗产品 **1f** (15.00 g) 经制备 HPLC 分离纯化得到 **2-1** (2.80 g) 和 **2-2** (4.00 g), 制备收率: 45%。

5

2-1:

MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 452, 实测值为 452。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.82–7.73 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.92 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 20.4$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J = 20.4$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.45–4.37 (m, 1H), 3.30–3.19 (m, 1H), 3.10–2.98 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.25–2.12 (m, 1H), 2.08–1.96 (m, 1H), 1.95–1.82 (m, 2H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

10

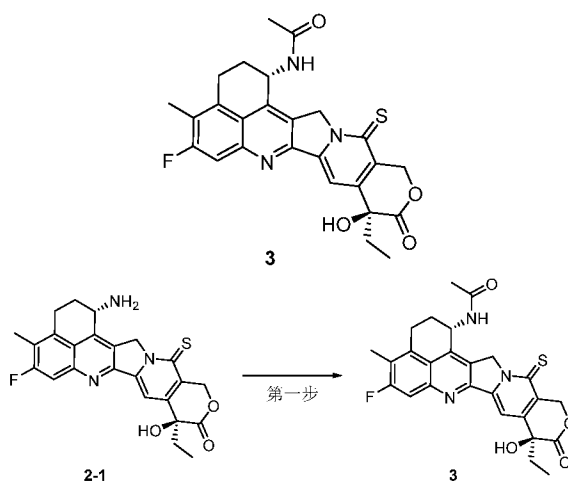
2-2:

MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 452, 实测值为 452。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.51 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.02 (d, $J = 20.0$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 20.0$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.23–5.15 (m, 1H), 3.36–3.25 (m, 1H), 3.20–3.07 (m, 1H), 2.60–2.51 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.25–2.12 (m, 1H), 1.98–1.82 (m, 1H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

15

实施例 3



20

第一步

向单口瓶 (25 mL) 中依次加入 **2-1** (20 mg, 0.04 mmol)、二氯甲烷 (2 mL)、三乙胺 (25 μL , 0.18 mmol), 再逐滴加入醋酸酐 (19 μL , 0.20 mmol), 室温下搅拌反应 1 小时。将反应液直接过滤, 滤饼用二氯甲烷溶液 (5 mL) 淋洗, 收集滤饼, 干燥得到化合物 **3** (10 mg), 收率: 46%。

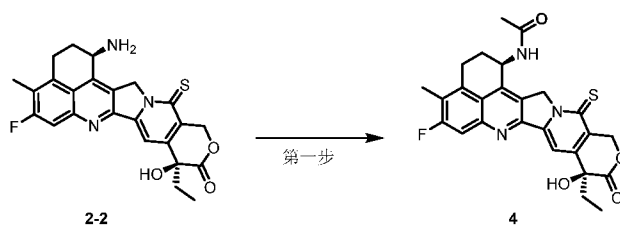
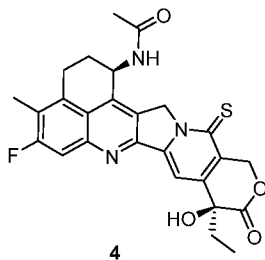
25

MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 494, 实测值为 494。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 7.79

(s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.91 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.62–5.57 (m, 1H), 5.56–5.48 (m, 2H), 5.41 (d, $J = 20.0$ Hz, 1H), 3.26–3.12 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.22–2.10 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.92–1.86 (m, 2H), 0.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

5 实施例4



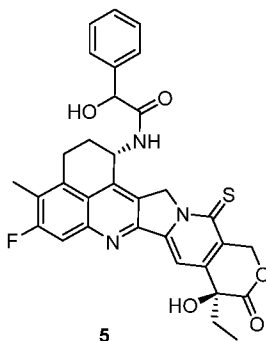
第一步

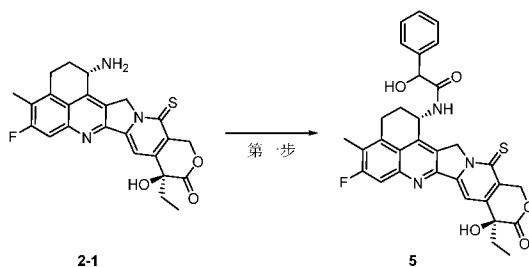
10 向单口瓶（100 mL）中依次加入 **2-2**（4.00 g，8.86 mmol），无水二氯甲烷（30 mL）和三乙胺（3.58 g，35.44 mmol），醋酸酐（3.70 g，36.28 mmol）逐滴加入至上述反应液中，室温下搅拌反应 1.5 小时。将反应液直接过滤，滤饼用二氯甲烷（20 mL）淋洗，收集滤饼，干燥得化合物 **4**（4.26 g），收率：96%。

MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 494，实测值为 494。

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.83–7.77 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.91 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.61–5.55 (m, 1H), 5.55–5.51 (m, 1H), 5.49 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 19.6$ Hz, 1H), 3.28–3.07 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.26–2.04 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.96–1.84 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

20 实施例5





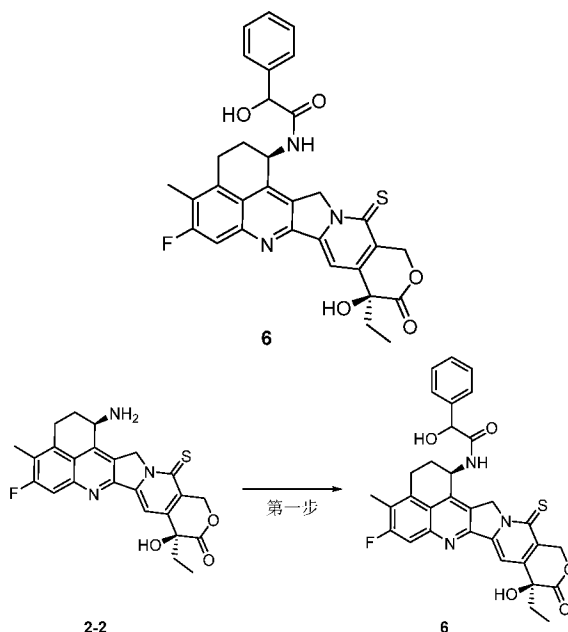
第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入 **2-1**（20 mg，0.04 mmol）、2-羟基-2-苯基乙酸（13 mg，0.09 mmol）和 N,N-二甲基甲酰胺（2 mL），室温下，向反应体系中依次加入 N,N-二异丙基乙胺（21 μ L，0.12 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐（23 mg，0.06 mmol），继续搅拌反应 1.5 小时。反应体系加水（50 mL）淬灭，二氯甲烷和甲醇的混合溶剂（V_{二氯甲烷}:V_{甲醇} = 10:1，15 mL x 4）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经制备薄层色谱（甲醇：二氯甲烷）纯化得到化合物 **5**（5 mg），收率：19%。

10 MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 586，实测值为 586。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.76–8.70 (m, 1H), 7.88–7.82 (m, 1H), 7.803 (s, 0.5H), 7.800 (s, 0.5H), 7.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.35–7.31 (m, 2H), 7.29–7.26 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.33–6.18 (m, 1H), 5.93 (d, *J* = 16.8 Hz, 0.5H), 5.92 (d, *J* = 16.4 Hz, 0.5H), 5.56–5.47 (m, 4H), 5.17–5.02 (m, 1H), 3.17–3.13 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.17–2.10 (m, 2H), 1.94–1.87 (m, 2H), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

实施例 6



第一步

20 向单口瓶（25 mL）中依次加入 **2-2**（60 mg，0.13 mmol）、2-羟基-2-苯基乙酸（40 mg，0.27 mmol）和无水 N,N-二甲基甲酰胺（2 mL），室温下，向反应体系中依次加入 N,N-二异丙基乙胺（52 mg，0.40 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐（76 mg，0.20 mmol），搅拌反应 1.5 小时。反应体系加水（10

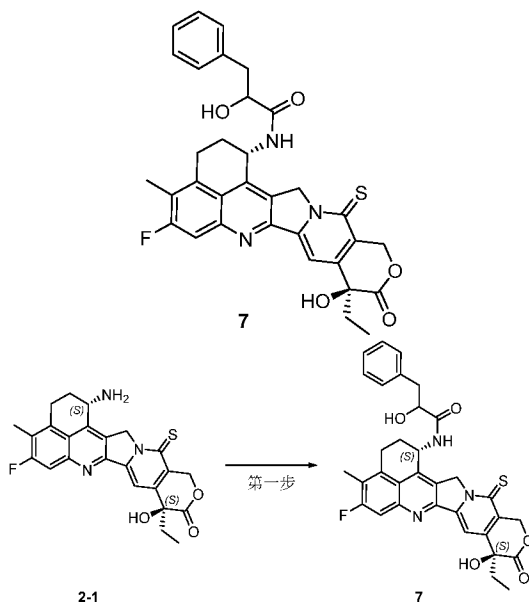
mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (200 mL x 1) 萃取, 有机相经饱和食盐水 (25 mL x 4) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩得到残余物, 残余物经制备薄层色谱 (甲醇: 二氯甲烷) 纯化得到化合物 **6** (65 mg), 收率: 83%。

MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 586, 实测值为 586。

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.80–8.70 (m, 1H), 7.87–7.81 (m, 1H), 7.81 (s, 0.5H), 7.80 (s, 0.5H), 7.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.37–7.30 (m, 2H), 7.30–7.23 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.35–6.17 (m, 1H), 5.95 (d, $J = 16.4$ Hz, 0.5H), 5.93 (d, $J = 16.4$ Hz, 0.5H), 5.65–5.35 (m, 4H), 5.15–5.02 (m, 1H), 3.22–3.06 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.19–2.05 (m, 2H), 1.96–1.85 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

10

实施例 7



第一步

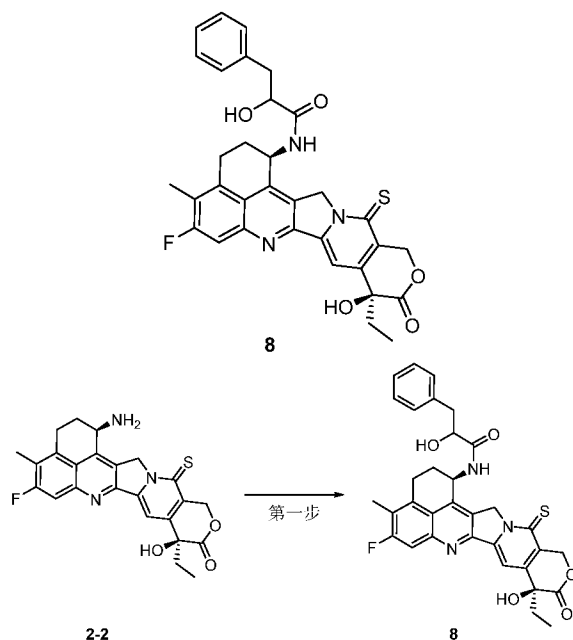
15 向单口瓶 (25 mL) 中依次加入 **2-1** (20 mg, 0.04 mmol)、2-羟基-3-苯基丙酸 (15 mg, 0.09 mmol) 和 N,N -二甲基甲酰胺 (2 mL), 室温下, 向反应体系中依次加入 N,N -二异丙基乙胺 (21 μL , 0.12 mmol), 2-(7-氮杂苯并三氮唑)- N,N,N',N' -四甲基脲六氟磷酸盐 (23 mg, 0.06 mmol), 搅拌反应 1.5 小时。向反应体系加入水 (50 mL), 二氯甲烷和甲醇的混合溶剂 ($V_{\text{二氯甲烷}}:V_{\text{甲醇}} = 10:1$, 15 mL x 4) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到残余物, 残余物经制备薄层色谱 (甲

20 醇: 二氯甲烷) 纯化得到化合物 **7** (15 mg), 收率: 56%。

MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 600, 实测值为 600。

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.5H), 8.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.5H), 7.85–7.82 (m, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30–7.28 (m, 1H), 7.25–7.22 (m, 1H), 7.20–7.15 (m, 3H), 7.13–7.07 (m, 1H), 6.72 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.94–5.89 (m, 1H), 5.56–5.51 (m, 2H), 5.43–5.38 (m, 2H), 4.36–4.31 (m, 0.5H), 4.24–4.19 (m, 0.5H), 3.18–3.05 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.17–2.12 (m, 2H), 1.93–1.87 (m, 2H), 0.88–0.85 (m, 3H)。

实施例 8



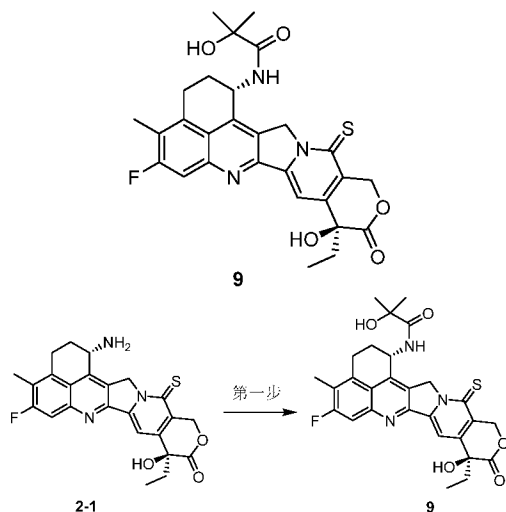
第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入 **2-2**（65 mg, 0.14 mmol），2-羟基-3-苯基丙酸
 5 （48 mg, 0.29 mmol）和无水二氯甲烷（2 mL），继续向反应液中依次加入 N,N-二异
 丙基乙胺（55 mg, 0.43 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐
 （84 mg, 0.22 mmol），室温下搅拌反应 1.5 小时。反应体系加水（10 mL）淬灭，二
 氯甲烷和甲醇的混合溶剂（V_{二氯甲烷}:V_{甲醇} = 10:1, 150 mL x 1）萃取，有机相经饱和食
 10 盐水（25 mL x 2）洗，无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经
 制备薄层色谱（甲醇：二氯甲烷）纯化得到化合物 **8**（55 mg），收率：64%。

MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 600，实测值为 600。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.60 (d, *J* = 9.2 Hz, 0.5H), 8.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.5H),
 7.85–7.76 (m, 2H), 7.34–7.07 (m, 6H), 6.71 (s, 0.5H), 6.70 (s, 0.5H), 5.98–5.87 (m, 1H), 5.75–
 5.50 (m, 3H), 5.42–5.38 (m, 1H), 4.40–4.30 (m, 0.5H), 4.26–4.15 (m, 0.5H), 3.21–3.04 (m,
 15 4H), 2.38 (s, 3H), 2.20–2.00 (m, 2H), 1.96–1.82 (m, 2H), 0.91–0.81 (m, 3H)。

实施例 9



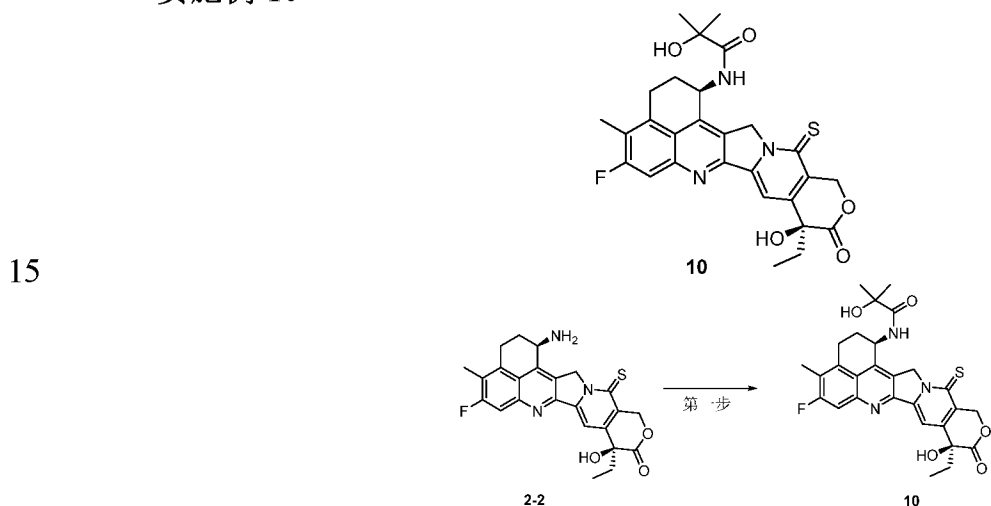
20 第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入 **2-1**（40 mg，0.09 mmol），2-甲基-2-羟基丙酸（14 mg，0.13 mmol），无水二氯甲烷（5 mL），N,N-二异丙基乙胺（29 mg，0.22 mmol）和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐（51 mg，0.13 mmol），室温下搅拌反应 1 小时。反应体系加水（10 mL）淬灭，二氯甲烷（20 mL x 5）萃取，合并有机相，有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经制备薄层色谱（甲醇：二氯甲烷）纯化得到化合物 **9**（10 mg），收率：21%。

MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 538，实测值为 538。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.90 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.62–5.50 (m, 4H), 5.36–5.28 (m, 1H), 3.32–3.20 (m, 1H), 3.18–3.04 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.24–2.13 (m, 2H), 1.93–1.79 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.90–0.81 (m, 3H).

实施例 10



第一步

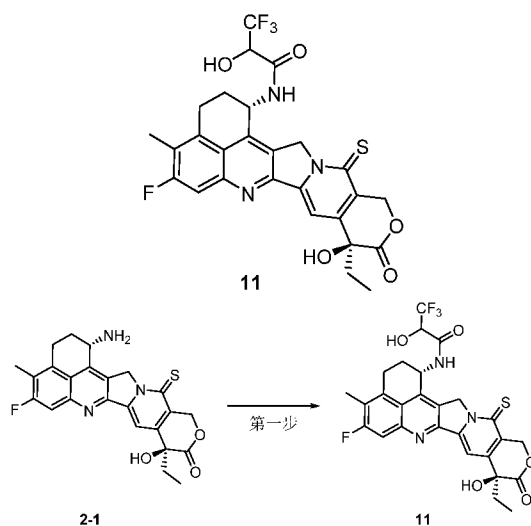
向单口瓶（25 mL）中依次加入 **2-2**（50 mg，0.11 mmol），2-甲基-2-羟基丙酸（17 mg，0.17 mmol），无水二氯甲烷（5 mL），N,N-二异丙基乙胺（36 mg，0.28 mmol）和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐（63 mg，0.17 mmol），室温下搅拌反应 1 小时。反应体系加水（15 mL）淬灭，二氯甲烷（30 mL x 3）萃取，合并有机相，有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经制备薄层色谱（甲醇：二氯甲烷）纯化得到化合物 **10**（30 mg），收率：51%。

MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 538，实测值为 538。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.83–7.74 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.91 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.64–5.44 (m, 4H), 5.24 (d, $J = 20.0$ Hz, 1H), 3.29–3.18 (m, 1H), 3.17–3.08 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.22–2.09 (m, 2H), 1.96–1.85 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

30

实施例 11



第一步

向单口瓶 (25 mL) 中依次加入**2-1** (20 mg, 0.04 mmol)、3,3,3-三氟-2-甲基丙酸 (13 mg, 0.09 mmol) 和N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL)，室温下，向反应体系中依次加入N,N-二异丙基乙胺 (21 μ L, 0.12 mmol)，2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (23 mg, 0.06 mmol)，搅拌反应1.5小时。反应体系加水 (30 mL) 淬灭，二氯甲烷和甲醇的混合溶剂 (V_{二氯甲烷}:V_{甲醇} = 10:1, 15 mL x 4) 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经制备薄层色谱 (甲醇:二氯甲烷) 纯化得到化合物**11-1** (2 mg) (小极性) 和**11-2** (5 mg) (大极性)，总收率: 27%。

11-1:

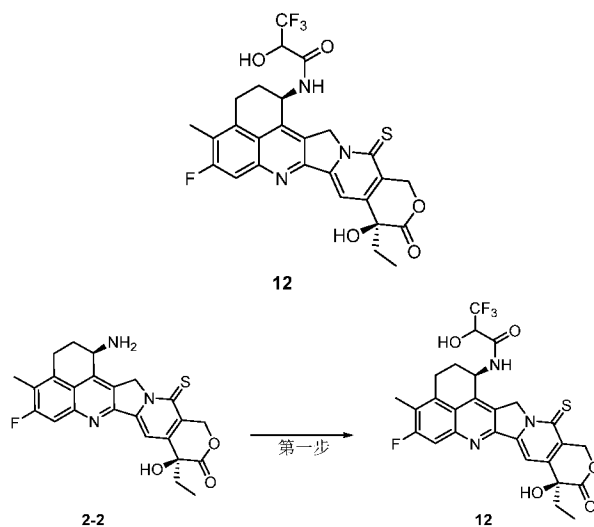
MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 578，实测值为578。

11-2:

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 578，实测值为578。

15

实施例 12



第一步

向单口瓶 (25 mL) 中依次加入 **2-2** (50 mg, 0.11 mmol)，3,3,3-三氟-2-羟基丙酸 (23.9 mg, 0.17 mmol) 和无水二氯甲烷 (4 mL)，向反应溶液中依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (35.8 mg, 0.28 mmol) 和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐

酸盐 (75 mg, 0.19 mmol), 室温下搅拌反应 4 小时。反应体系加水 (15 mL) 淬灭, 二氯甲烷和甲醇的混合溶剂 (V_{二氯甲烷}:V_{甲醇} = 10:1, 10 mL x 6) 萃取, 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩得到残余物, 残余物经制备薄层色谱 (甲醇: 二氯甲烷) 纯化得到化合物 **12-1** (15 mg) (小极性) 和 **12-2** (6 mg) (大极性), 总收率: 32%。

12-1:

MS-ESI 计算值 [M+H]⁺ 578, 实测值为 578。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.36 (br s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 5.92 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.67–5.59 (m, 2H), 5.52 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.73–4.61 (m, 1H), 3.18 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.31–2.21 (m, 1H), 2.20–2.10 (m, 1H), 1.96–1.84 (m, 2H), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

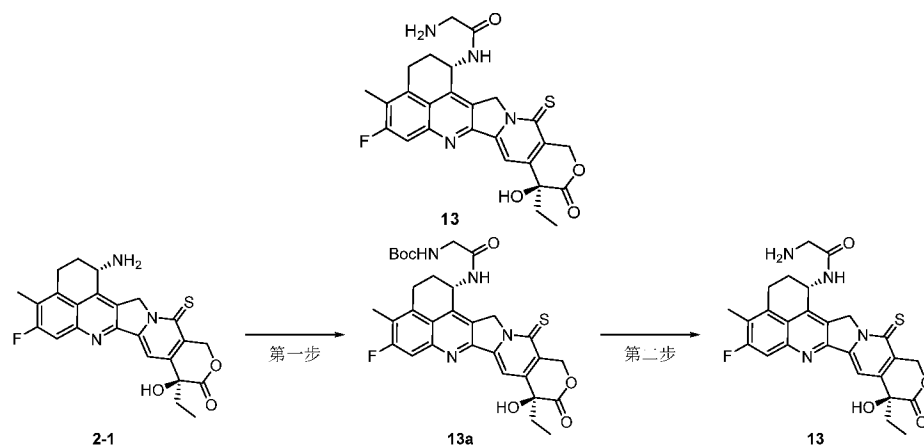
12-2:

MS-ESI 计算值 [M+H]⁺ 578, 实测值为 578。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.17–7.09 (m, 1H), 6.72 (br s, 1H), 5.91 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.68–5.59 (m, 1H), 5.58–5.33 (m, 3H), 4.66–4.55 (m, 1H), 3.20–3.12 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.28–2.09 (m, 2H), 1.93–1.83 (m, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

实施例 13

20

**第一步**

向单口瓶 (25 mL) 中依次加入 **2-1** (20 mg, 0.04 mmol)、N-叔丁氧基羰基甘氨酸 (16 mg, 0.09 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL), 室温下, 向反应体系中依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (21 μL, 0.12 mmol), 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐 (23 mg, 0.06 mmol), 搅拌反应 1.5 小时。反应体系加水 (40 mL) 淬灭, 二氯甲烷和甲醇的混合溶剂 (V_{二氯甲烷}:V_{甲醇} = 10:1, 15 mL x 4) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩得到残余物, 残余物经制备薄层色谱 (甲醇: 二氯甲烷) 纯化得到化合物 **13a** (15 mg), 收率: 56%。

30

MS-ESI 计算值 [M+H]⁺ 609, 实测值为 609。

第二步

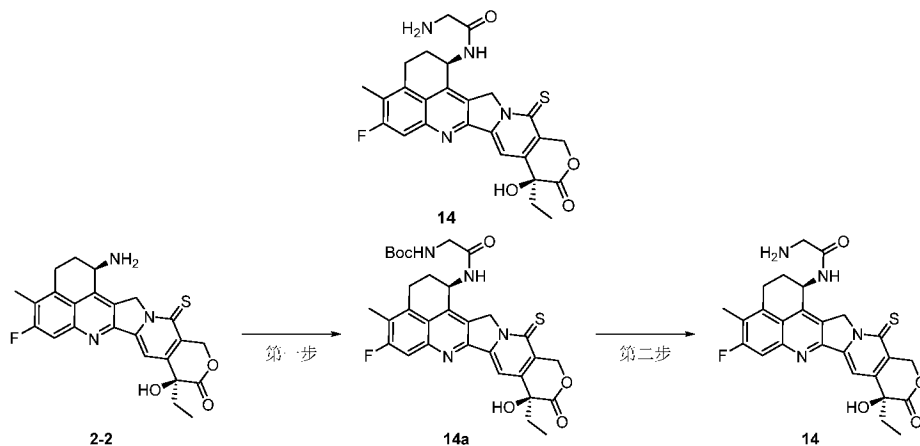
依次将 **13a** (15 mg, 0.02 mmol)、乙酸乙酯 (2 mL) 加入单口瓶 (25 mL) 中,

向反应体系中逐滴加入氯化氢乙酸乙酯溶液（4.0 M, 2 mL），室温下搅拌反应 7 小时后，再逐滴加入氯化氢二氧六环溶液（4.0 M, 1 mL），室温下继续搅拌反应 1 小时。将反应液缓慢加入冰的饱和碳酸氢钠水溶液中（50 mL），直至无气泡产生，用二氯甲烷和甲醇的混合溶剂（V_{二氯甲烷}:V_{甲醇} = 10:1, 30 mL x 6）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经制备 HPLC 纯化得到化合物 **13**（2 mg），收率：15%。

MS-ESI 计算值 [M+H]⁺ 509，实测值为 509。

实施例 14

10



第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入 **2-2**（100 mg, 0.22 mmol）、N-叔丁氧基羰基甘氨酸（77 mg, 0.44 mmol）和无水二氯甲烷（4 mL），室温下，向反应体系中依次加入 N,N-二异丙基乙胺（85 mg, 0.66 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐（100 mg, 0.26 mmol），搅拌反应 1 小时。反应体系加水（10 mL）淬灭，二氯甲烷和甲醇的混合溶剂（V_{二氯甲烷}:V_{甲醇} = 10:1, 150 mL x 1）萃取，有机相经饱和食盐水（25 mL x 2）洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到粗产物 **14a**（140 mg）。

MS-ESI 计算值 [M+H]⁺ 609，实测值为 609。

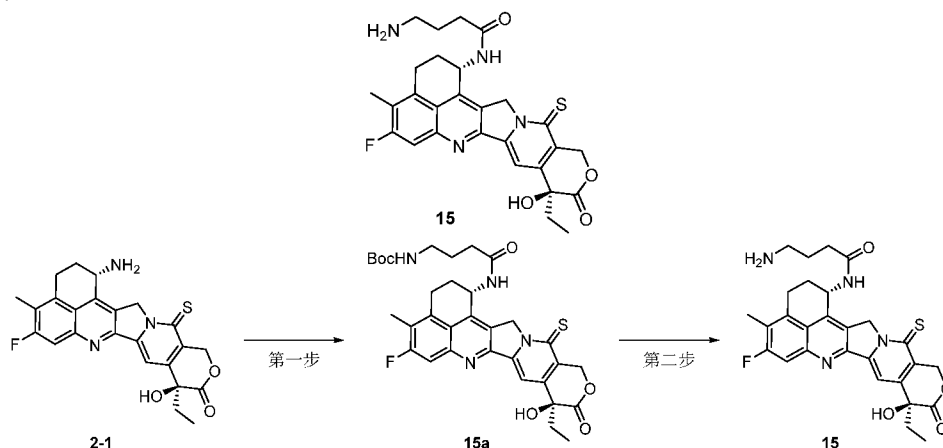
第二步

将粗产品 **14a**（125 mg）溶于乙酸乙酯（4 mL）中，滴加氯化氢乙酸乙酯溶液（4.0 M, 4 mL）至上述溶液中，室温下搅拌反应 17 小时。将反应液缓慢加入冰的饱和碳酸氢钠水溶液中调节 pH 至 8-9，二氯甲烷和甲醇的混合溶剂（V_{二氯甲烷}:V_{甲醇} = 10:1, 200 mL x 3）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经乙腈（2 mL）打浆得到 **14**（60 mg），两步收率：54%。

MS-ESI 计算值 [M+H]⁺ 509，实测值为 509。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.60 (br s, 1H), 7.82 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.71 (br s, 1H), 5.90 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.66–5.58 (m, 1H), 5.56–5.45 (m, 2H), 5.41–5.37 (m, 1H), 3.30–3.10 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.24–2.14 (m, 2H), 1.96–1.82 (m, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

实施例15



5 第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入 **2-1**（30 mg，0.07 mmol）、4-(叔丁氧羰基氨基)丁酸（28 mg，0.14 mmol）和 N,N-二甲基甲酰胺（3 mL），室温下，向反应体系中依次加入 N,N-二异丙基乙胺（37 μ L，0.21 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐（40 mg，0.11 mmol），搅拌反应 1.5 小时。反应体系加水（50 mL），二氯甲烷和甲醇的混合溶剂（V_{二氯甲烷}:V_{甲醇} = 10:1，15 mL x 4）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经制备薄层色谱（甲醇：二氯甲烷）纯化得到化合物 **15a**（17 mg），收率：40%。

MS-ESI 计算值 [M+H]⁺ 637，实测值为 637。

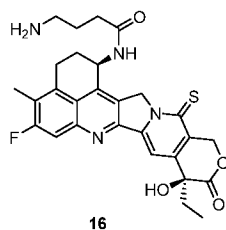
第二步

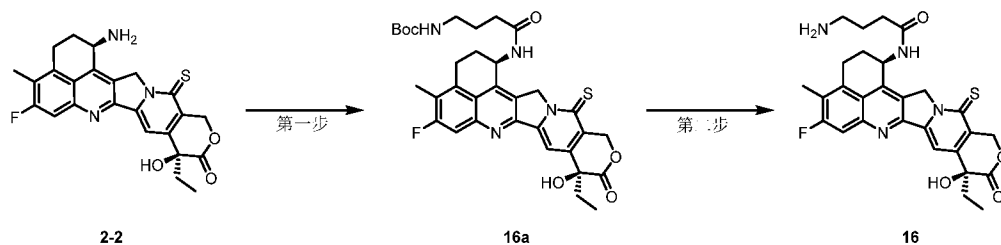
依次将 **15a**（17 mg，0.03 mmol）、二氧六环（1 mL）加入单口瓶（25 mL）中，向反应体系中逐滴加入氯化氢二氧六环溶液（4 M，4 mL），室温下搅拌反应 1 小时。将反应液缓慢加入冰的饱和碳酸氢钠水溶液中（60 mL），直至无气泡产生，二氯甲烷和甲醇的混合溶剂（V_{二氯甲烷}:V_{甲醇} = 10:1，30 mL x 6）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到残余物，残余物经制备 HPLC 纯化得到化合物 **15**（3 mg），收率：21%。

MS-ESI 计算值 [M+H]⁺ 537，实测值为 537。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.73 (br s, 1H), 5.91 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.64–5.59 (m, 1H), 5.53–5.45 (m, 3H), 3.25–3.10 (m, 2H), 2.79–2.75 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.35–2.32 (m, 2H), 2.24–2.11 (m, 2H), 1.92–1.80 (m, 4H), 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

实施例16





第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入 **2-2**（100 mg, 0.22 mmol）和 4-(叔丁氧羰基氨基)丁酸（90 mg, 0.44 mmol）和无水二氯甲烷（5 mL），向反应溶液中依次加入 N,N-二异丙基乙胺（86 mg, 0.66 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐（121 mg, 0.32 mmol），室温下搅拌反应 4 小时。反应体系加水（30 mL）淬灭，二氯甲烷和甲醇的混合溶剂（V_{二氯甲烷}:V_{甲醇} = 10:1, 50 mL x 4）萃取，合并有机相，有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷 = 0-100%）纯化得到 **16a**（106 mg），收率：75%。

MS-ESI 计算值 [M+H]⁺ 637，实测值为 637。

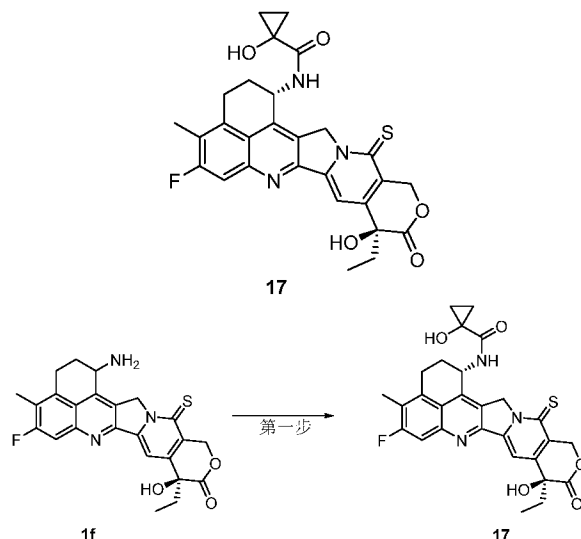
第二步

向单口瓶（25 mL）中依次加入 **16a**（106 mg, 0.17 mmol）和乙酸乙酯（5 mL），滴加氯化氢乙酸乙酯溶液（4.0 M, 5 mL）至上述溶液中，室温下搅拌反应 17 小时。反应液减压浓缩得到残余物。残余物加入饱和碳酸钠溶液调节 pH 至碱性，水相用二氯甲烷和甲醇的混合溶剂（V_{二氯甲烷}:V_{甲醇} = 10:1, 50 mL x 4）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 HPLC 分离纯化得到化合物 **16**（4 mg），收率：4%。

MS-ESI 计算值 [M+H]⁺ 537，实测值为 537。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.39 (br s, 1H), 7.83 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.91 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.64–5.56 (m, 1H), 5.55–5.34 (m, 3H), 3.19–3.10 (m, 2H), 2.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.25–2.05 (m, 2H), 2.04–1.93 (m, 1H), 1.94–1.80 (m, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

实施例 17



25

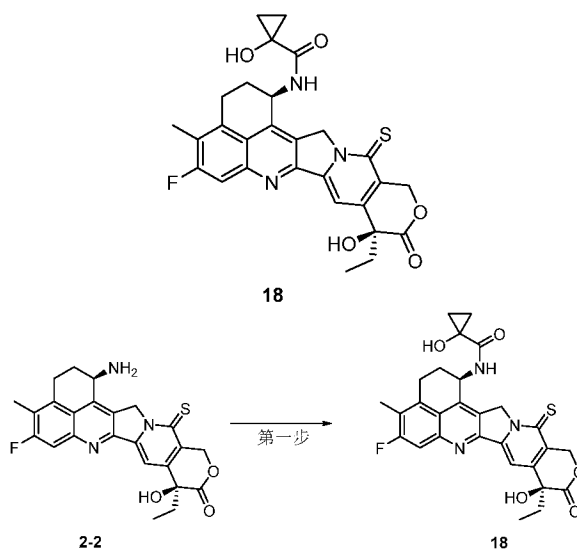
第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入 **1f**（100 mg，0.22 mmol），1-羟基-1-环丙羧酸（45 mg，0.44 mmol），无水二氯甲烷（3 mL），N,N-二异丙基乙胺（85 mg，0.66 mmol）和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐（108 mg，0.29 mmol），室温下搅拌反应 3 小时。反应体系加水（15 mL）淬灭，二氯甲烷（150 mL x 1）萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水（15 mL x 2）洗，无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经制备 HPLC 分离纯化得到化合物 **17**（12 mg），收率：10%。

MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 536，实测值为 536。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.84–7.79 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.91 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.66–5.57 (m, 1H), 5.56–5.46 (m, 2H), 5.35–5.24 (m, 1H), 3.32–3.21 (m, 1H), 3.20–3.05 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.35–2.15 (m, 2H), 1.38–1.15 (m, 2H), 1.04–0.90 (m, 2H), 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

15 实施例 18



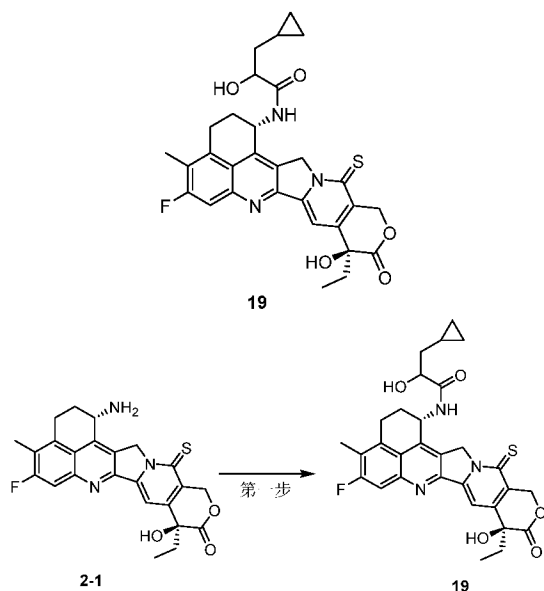
第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入 **2-2**（70 mg，0.16 mmol），1-羟基-1-环丙羧酸（33 mg，0.32 mmol）和无水 N,N-二甲基甲酰胺（2 mL），向混合溶液内依次加入 N,N-二异丙基乙胺（60 mg，0.47 mmol）和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐（91 mg，0.24 mmol），室温下搅拌反应 3 小时。反应体系加水（15 mL）淬灭，乙酸乙酯（150 mL x 1）萃取，有机相用饱和食盐水（25 mL x 5）洗，无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经制备薄层色谱（甲醇：二氯甲烷）纯化得到化合物 **18**（28 mg），收率：34%。

MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 536，实测值为 536。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.65 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.92 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.66–5.58 (m, 1H), 5.56–5.46 (m, 2H), 5.92 (d, *J* = 20.0 Hz, 1H), 3.32–3.20 (m, 1H), 3.20–3.05 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.95–1.84 (m, 2H), 1.38–1.16 (m, 2H), 1.05–0.90 (m, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

实施例 19



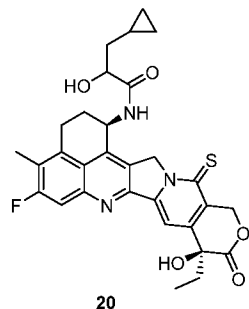
5 第一步

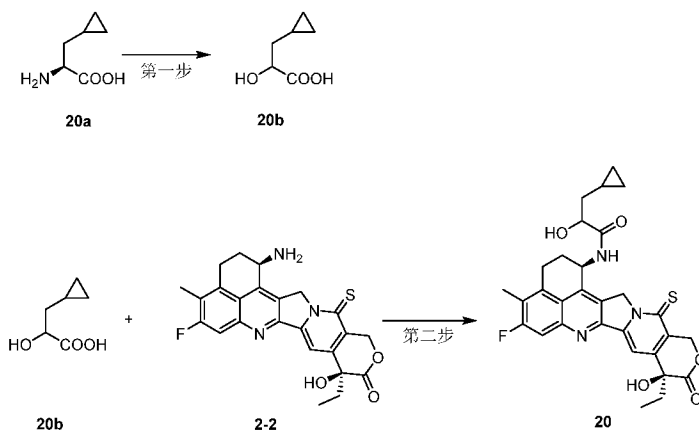
向单口瓶（25 mL）中依次加入 **2-1**（30 mg，0.07 mmol），3-环丙基-2-羟基丙酸（22 mg，0.17 mmol），无水二氯甲烷（3 mL），N,N-二异丙基乙胺（23 mg，0.18 mmol）和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐（42 mg，0.11 mmol），室温下搅拌反应 1 小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经制备薄层色
10 谱（甲醇：二氯甲烷）纯化得到化合物 **19**（6 mg），收率：16%。

MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 564，实测值为 564。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.90 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.63–5.55 (m, 1H), 5.62–5.46 (m, 3H), 5.35 (d, $J = 20.0$ Hz, 1H), 4.27–4.05 (m, 1H), 3.29–3.20 (m, 1H), 3.19–3.05 (m, 1H), 2.40 (s,
15 3H), 2.29–2.08 (m, 2H), 1.74–1.63 (m, 2H), 1.72–1.62 (m, 1H), 1.62–1.49 (m, 1H), 0.97–0.89 (m, 1H), 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.50–0.28 (m, 2H), 0.20–0.02 (m, 2H).

实施例 20





第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入 **20a**（500 mg，3.87 mmol），水（4 mL）和冰醋酸（930 mg，15.48 mmol），混合体系降温至 0-5℃，缓慢滴加亚硝酸钠水溶液（2 mL，7.7 mmol/mL），滴加完毕后恢复至室温继续搅拌反应 3 小时。反应体系经乙酸乙酯（20 mL x 5）萃取，合并有机相，有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到粗产品 **20b**（200 mg）。

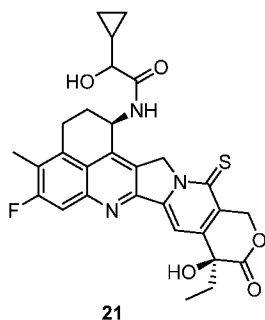
第二步

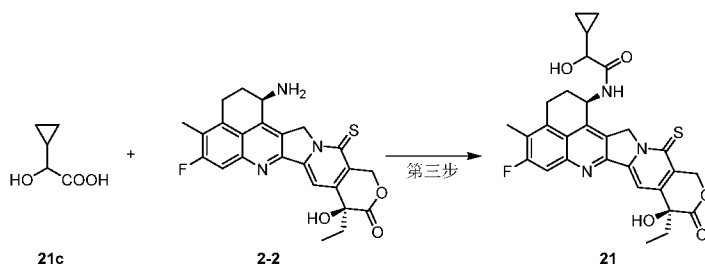
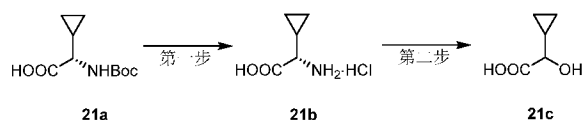
向单口瓶（25 mL）中依次加入 **2-2**（30 mg，0.07 mmol），**20b**（90 mg，0.69 mmol），无水二氯甲烷（5 mL），N,N-二异丙基乙胺（15.2 mg，0.28 mmol）和 2-(7-氟杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐（34 mg，0.09 mmol），室温下搅拌反应 1 小时。反应体系加水（10 mL）淬灭，二氯甲烷（30 mL x 3）萃取，合并有机相，有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经制备薄层色谱（甲醇：二氯甲烷）纯化得到化合物 **20**（5 mg），收率：13%。

MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 564，实测值为 564。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.78–7.65 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.86 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.60–5.34 (m, 3H), 5.20 (d, $J = 20.0$ Hz, 1H), 4.10–3.91 (m, 1H), 3.25–3.13 (m, 1H), 3.13–2.99 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.12 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.99–1.75 (m, 3H), 1.63–1.42 (m, 1H), 0.95–0.86 (m, 1H), 0.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.50–0.26 (m, 2H), 0.19–0.07 (m, 2H).

实施例 21





第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入 **21a**（800 mg，3.72 mmol）和乙酸乙酯（4 mL），滴加氯化氢乙酸乙酯溶液（4.0 M, 7.4 mL）至上述溶液中，室温下搅拌反应 17 小时。

5 将反应液直接过滤，滤饼用乙酸乙酯（5 mL）淋洗，收集滤饼，干燥得到化合物 **21b**（570 mg），收率：99%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.63 (br s, 1H), 8.52 (s, 3H), 3.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.16–1.02 (m, 1H), 0.68–0.50 (m, 4H).

第二步

10 将 **21b**（330 mg，2.20 mmol）溶于稀硫酸（2.0 N，4.4 mL）中，混合体系降温至 0–5°C，缓慢滴加亚硝酸钠水溶液（5 mL，4.4 mmol/mL），滴加完毕后缓慢恢复至室温继续搅拌反应过夜。反应体系加入氯化钠至饱和状态，乙酸乙酯（100 mL x 3）萃取，合并有机相，有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到粗产品 **21c**（150 mg）。

第三步

15 向单口瓶（25 mL）中依次加入 **2-2**（100 mg，0.22 mmol），粗产品 **21c**（130 mg）和无水二氯甲烷（5 mL），向反应体系中依次加入 N,N -二异丙基乙胺（113 mg，0.88 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)- N,N,N',N' -四甲基脲六氟磷酸盐（125 mg，0.33 mmol），室温下搅拌反应 2 小时。反应体系加二氯甲烷和甲醇的混合溶剂（ $V_{\text{二氯甲烷}}:V_{\text{甲醇}} = 10:1$, 200 mL）稀释，有机相依次经稀盐酸（1.0 N, 20 mL x 1），饱和食盐水（20 mL x 2）洗，无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经制备薄层色谱（甲醇：二氯甲烷）纯化得到化合物 **21**（5 mg），收率：4%。

20

MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 550，实测值为 550。

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.92 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.64–5.56 (m, 1H), 5.56–5.46 (m, 2H), 5.43–5.34 (m, 1H), 4.66–4.60 (m, 1H), 3.48–3.30 (m, 1H), 3.22–3.12 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.26–2.10 (m, 2H), 1.94–1.82 (m, 2H), 1.11–1.05 (m, 1H), 0.90–0.72 (m, 7H).

生物活性测试

30 细胞增殖抑制实验

取对数生长期的 KPL-4 肿瘤细胞，采用新鲜 RPMI1640 培养液重悬细胞，计数并

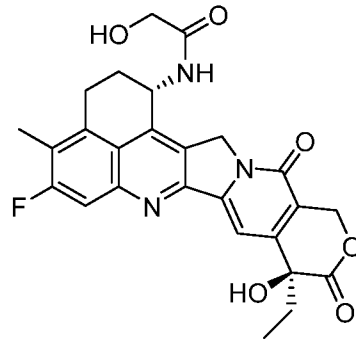
将细胞悬液调至 2×10^4 个/mL。将细胞悬液接种至 96 孔细胞培养板中，100 μ L/孔，置于二氧化碳培养箱（37°C，5% CO₂）中培养过夜。第二天取出其中一块接种细胞的 96 孔板，平衡至室温后向测试板各孔中加入预先平衡至室温并配制混匀的 CellTiter-Glo 试剂（Promega, USA）100 μ L，避光孵育 30 分钟后在酶标仪中读取 luminescence 数值（记为 G₀ 值）；取另一块平行板并在测试板的相应孔内加入不同浓度的待测化合物或者 DMSO（终浓度 0.5%），于二氧化碳培养箱中培养 72h 后，将测试板平衡至室温并采用 CellTiter-Glo 试剂检测细胞活性，记为 G₃ 值。

根据以下公式计算细胞增殖率：细胞增殖率（%）= (待测化合物孔 G₃ 平均值 - G₀ 平均值) / (DMSO 对照孔 G₃ 平均值 - G₀ 平均值) * 100。采用 Graphpad Prism 软件拟合抑制曲线并计算 GI₅₀ 值（见下表）。

实施例	GI ₅₀ (nM)
实施例 1: 1-1	13.9
实施例 1: 1-2	10.3
实施例 2: 2-1	<1.52
实施例 2: 2-2	2.47
实施例 3	2.59
实施例 4	1.55
实施例 5	1.79
实施例 6	5.31
实施例 7	5.76
实施例 8	4.95
实施例 9	12.1
实施例 10	3.54
实施例 11: 11-1	17.3
实施例 11: 11-2	23.5
实施例 12: 12-1	5.8
实施例 12: 12-2	6.4
实施例 13	7.54
实施例 14	6.14
实施例 17	1.83
实施例 18	3.89
实施例 19	2.9
实施例 20	4.79
实施例 21	34.7
DXd	72

结果表明：本发明的多个化合物在上述肿瘤细胞增殖抑制实验中展现了较高的抑制增殖活性，活性优于 DXd（Exatecan 衍生物，结构如下）。由于本发明化合物具有

优异的肿瘤细胞增殖抑制活性，因此可以作为肿瘤治疗药物使用，或者作为毒素分子，用于制备治疗肿瘤的抗体-药物偶联物。

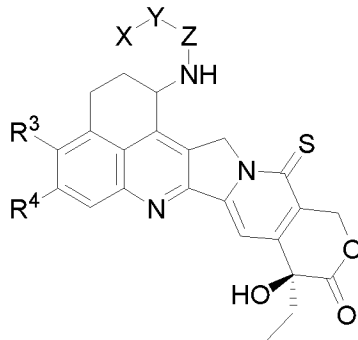


DXd
(Exatecan 衍生物)

5 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权 利 要 求

1、一种如下式 (I) 所示的化合物, 或其药学上可接受的盐或水合物:



I

5

X 选自下组: H、OH、NH₂、NHR⁰;

Y 选自下组: (CR¹R²)_n;

Z 选自下组: 化学键、C(O)、C(S)、C(NH)、S(O)₂, S(O);

R⁰ 选自下组: C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 卤代烷基、C₁-C₈ 氘代烷基、C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 羟烷基、C₃-C₈ 环烷基或 3-12 元杂环基;

R¹ 和 R² 各自独立地选自下组: 氢原子、氘原子、卤素、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 卤代烷基、C₁-C₈ 氘代烷基、C₁-C₈ 烷氧基、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁-C₈ 羟烷基、C₃-C₈ 环烷基或 3-12 元杂环基;

或者, R¹ 和 R² 与其相连接的碳原子一起形成 C₃-C₈ 环烷基或 3-12 元杂环基;

R³ 和 R⁴ 各自独立地选自下组: 氢原子、氘原子、卤素、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 卤代烷基、C₁-C₈ 氘代烷基;

或者, R³ 和 R⁴ 与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构: 饱和或不饱和的 5-12 元环、饱和或不饱和的 5-12 元杂环;

n 选自 0、1、2 或 3;

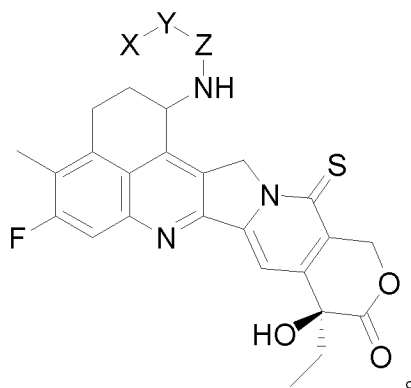
且当 n 为 2、3 时, 各个 CR¹R² 可相同或不同;

除非特别说明, 本发明的基团均可被选自下组的取代基所取代: 卤素、腈基、硝基、羟基、氨基、C₁-C₆ 烷基-胺基、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 烷氧基、卤代 C₁-C₆ 烷基、卤代 C₂-C₆ 烯基、卤代 C₂-C₆ 炔基、卤代 C₁-C₆ 烷氧基、烯丙基、苄基、C₆-C₁₂ 芳基、C₁-C₆ 烷氧基-C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基-羰基、苯氧羰基、C₂-C₆ 炔基-羰基、C₂-C₆ 烯基-羰基、C₃-C₆ 环烷基-羰基、C₁-C₆ 烷基-磺酰基。

2、如权利要求 1 所述的化合物, 或其药学上可接受的盐或水合物, 其特征在于, 所述 R³ 选自下组: C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 卤代烷基、C₁-C₈ 氘代烷基。

3、如权利要求 1-2 所述的化合物, 或其药学上可接受的盐或水合物, 其特征在于, R⁴ 选自下组: 氢原子、氘原子、卤素。

4、如权利要求 1-3 所述的化合物, 或其药学上可接受的盐或水合物, 其特征在于, 所述的化合物具有如下式所示的结构:



5、如权利要求 1-4 所述的化合物，或其药学上可接受的盐或水合物，其特征在于，Z 为化学键、C(O)。

6、如权利要求 1-5 所述的化合物，或其药学上可接受的盐或水合物，其特征在于，X 选自下组：H、OH、NH₂。

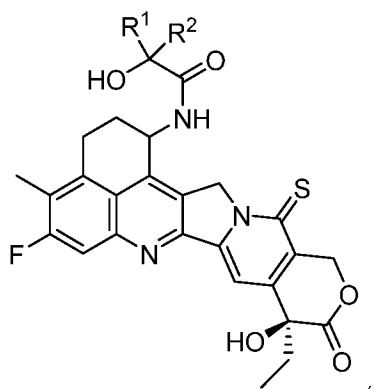
7、如权利要求 1-6 所述的化合物，或其药学上可接受的盐或水合物，其特征在于，Y 选自下组：(CR¹R²)_n；

所述的 R¹ 和 R² 各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 卤代烷基、C₁-C₈ 氘代烷基、C₁-C₈ 羟烷基、C₃-C₆ 环烷基或 3-6 元杂环基；或者，R¹ 和 R² 与其相连接的碳原子一起形成 C₃-C₆ 环烷基或 3-6 元杂环基；且 C₁-C₈ 烷基可任选地被选自下组的取代基取代：C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₃-C₆ 环烷基、3-6 元杂环基。

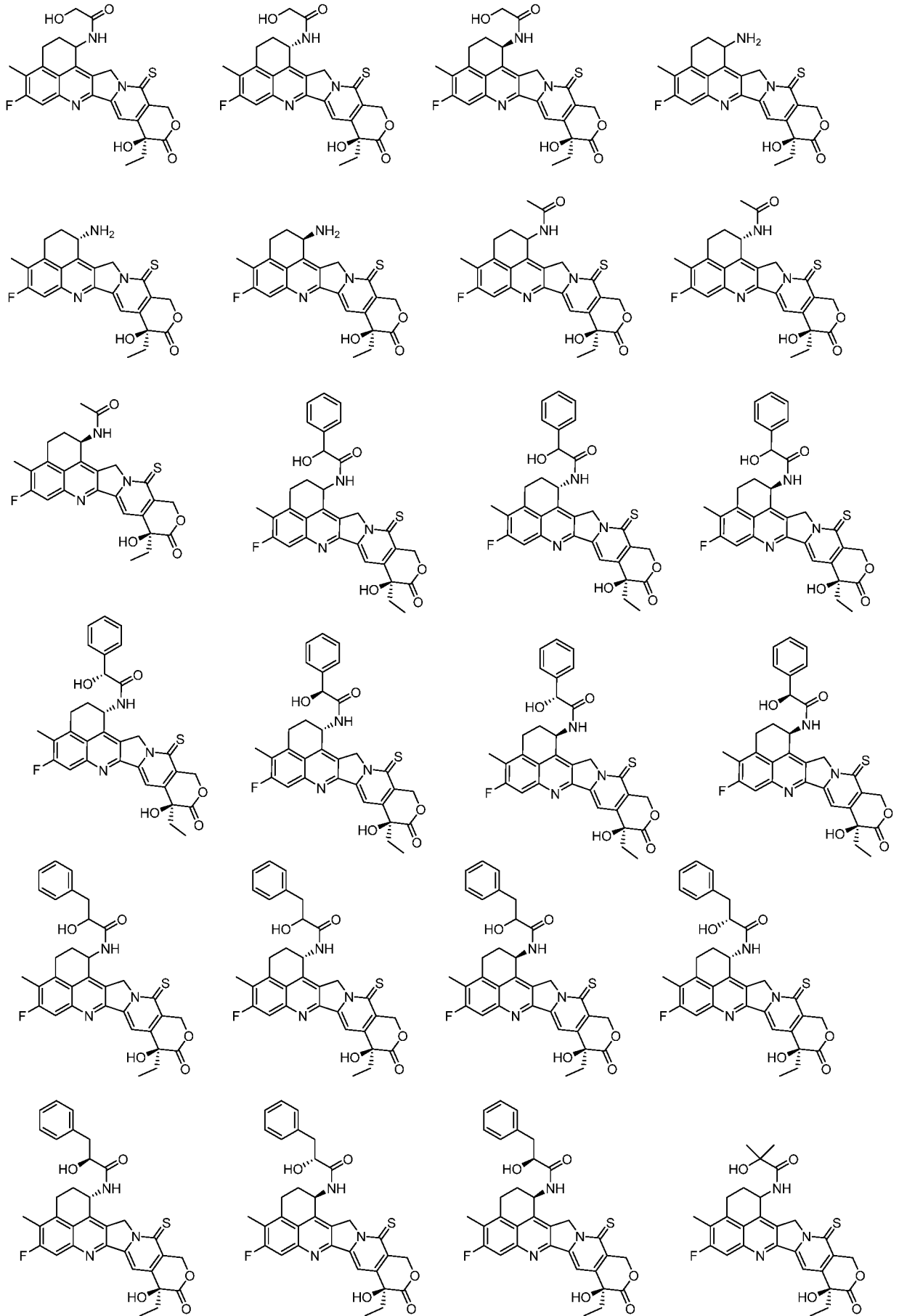
n 选自 0、1、2 或 3；

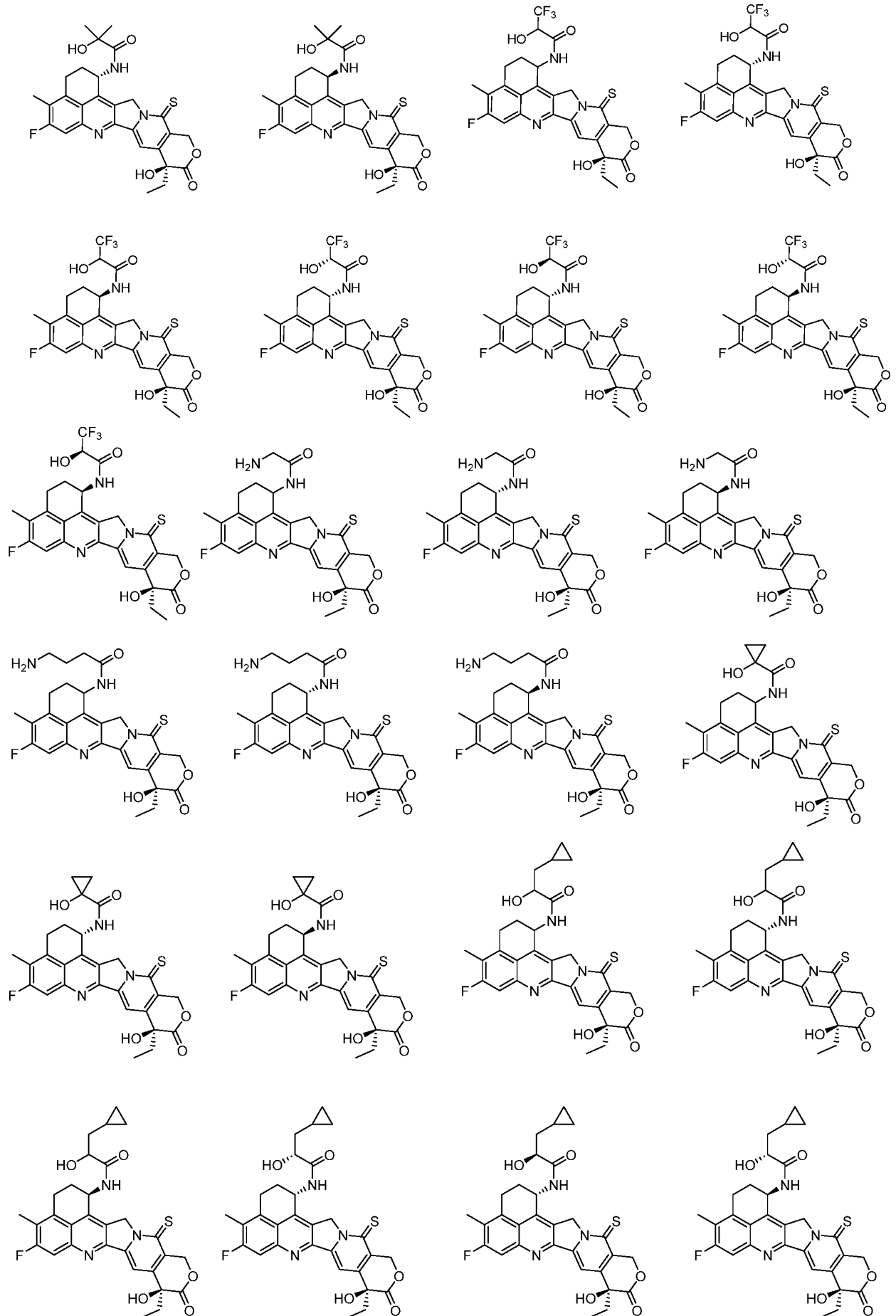
且当 n 为 2、3 时，各个 CR¹R² 可相同或不同；

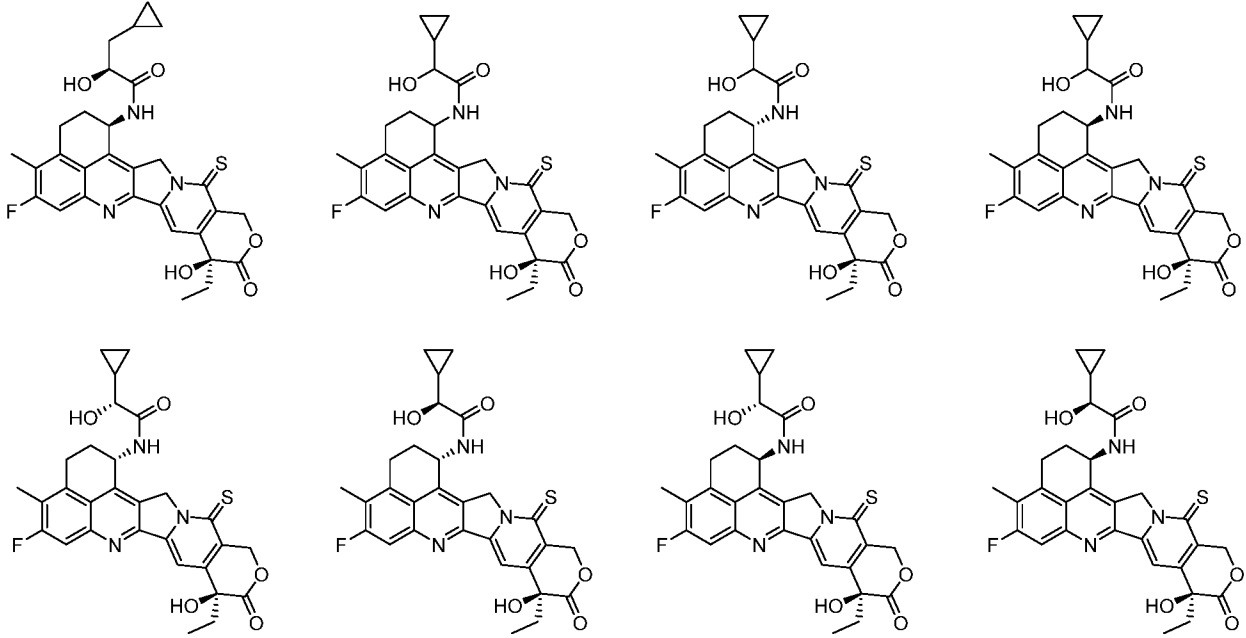
8、如权利要求 1-7 所述的化合物，或其药学上可接受的盐或水合物，其特征在于，所述的化合物具有如下式所示的结构：



9、如权利要求 1-7 所述的化合物，或其药学上可接受的盐或水合物，其特征在于，所述的化合物具有如下式所示的结构：







。

10、一种药物组合物，其包含根据权利要求 1-9 中任一项所述的式 I 化合物，或其药学上可接受的盐或水合物，以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

11、如权利要求 1-9 中任一所述的式 I 化合物的用途，其特征在于，用于制备治疗与肿瘤细胞增殖相关的疾病的药物组合物。

12、如权利要求 1-9 中任一所述的式 I 化合物的用途，其特征在于，用作抗体-药物偶联物中的毒素从而制备抗体-药物偶联物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/074825

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 491/22(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61K 47/68(2017.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61P; A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNTXT; ENTXT; WPABS; DWPI; VEN; CNKI; STN(CAPLUS, REGISTRY, MARPAT): 抗体, 偶联, 肿瘤, 癌, antibody, conjugate, ADC, cancer, tumor, tumour, structural formula		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 104755494 A (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) 01 July 2015 (2015-07-01) claims 1-49, description, page 54, lines 1-20, test examples 1-16	1-12
X	WO 2020259258 A1 (SHANGHAI FUDAN ZHANGJIANG BIO PHARMACEUTICAL CO LTD) 30 December 2020 (2020-12-30) claims 1-17	1-12
X	CN 110382535 A (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) 25 October 2019 (2019-10-25) claims 1-63	1-12
X	CN 109106951 A (SICHUAN BAILI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 01 January 2019 (2019-01-01) claims 1-14	1-12
A	US 6407115 B1 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 18 June 2002 (2002-06-18) entire document	1-12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 09 March 2022		Date of mailing of the international search report 30 March 2022
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/074825

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	104755494	A	01 July 2015	US	2016279259	A1	29 September 2016
				US	9808537	B2	07 November 2017
				LT	2907824	T	11 June 2018
				CA	3021435	A1	17 April 2014
				CA	3021435	C	12 October 2021
				JP	6030267	B1	24 November 2016
				JP	2017036274	A	16 February 2017
				JP	2022008581	A	13 January 2022
				SI	2907824	T1	29 June 2018
				PT	2907824	T	07 June 2018
				NZ	746440	A	29 November 2019
				US	2020282073	A1	10 September 2020
				SG	10201804788 X	A	30 July 2018
				PT	3342785	T	25 February 2020
				JP	5953378	B2	20 July 2016
				JP	WO2014057687	A1	05 September 2016
				CA	2885800	A1	17 April 2014
				CA	2885800	C	04 December 2018
				ES	2773710	T3	14 July 2020
				WO	2014057687	A1	17 April 2014
				AU	2020200548	A1	13 February 2020
				US	2015297748	A1	22 October 2015
				US	10195288	B2	05 February 2019
				KR	20150067149	A	17 June 2015
				KR	101841818	B1	26 March 2018
				HR	P20180870	T1	13 July 2018
				KR	20180030734	A	23 March 2018
				KR	101901558	B1	21 September 2018
				TR	201809636	T4	23 July 2018
				KR	20180105271	A	27 September 2018
				KR	102052319	B1	05 December 2019
				CY	1120363	T1	10 July 2019
				SG	11201502887 W	A	28 May 2015
				KR	20190135559	A	06 December 2019
				KR	102087017	B1	10 March 2020
				PL	3342785	T3	07 September 2020
				TW	201811746	A	01 April 2018
				TW	I650312	B	11 February 2019
				RS	57278	B1	31 August 2018
				DK	3342785	T3	23 March 2020
				TW	202033499	A	16 September 2020
				TW	201420117	A	01 June 2014
				TW	I615152	B	21 February 2018
				EP	3632471	A1	08 April 2020
				PH	12018501433	A1	27 February 2019
				KR	20210132240	A	03 November 2021
				PL	2907824	T3	31 August 2018
				DK	2907824	T3	23 July 2018
				HK	1256631	A1	27 September 2019
WO	2020259258	A1	30 December 2020	CA	3144790	A1	30 December 2020

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/074825

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	110382535	A	25 October 2019	EP	3572428	A1	27 November 2019
				EP	3572428	A4	30 December 2020
				AU	2018210081	A1	08 August 2019
				KR	20190104160	A	06 September 2019
				JP	2021105063	A	26 July 2021
				WO	2018135501	A1	26 July 2018
				IL	268102	D0	26 September 2019
				US	2020362032	A1	19 November 2020
				US	10906974	B2	02 February 2021
				TW	201831214	A	01 September 2018
				RU	2019123616	A	19 February 2021
				RU	2019123616	A3	02 June 2021
				BR	112019012847	A2	10 December 2019
				CA	3050668	A1	26 July 2018
				MX	2019008059	A	11 December 2019
				JP	WO2018135501	A1	07 November 2019
				JP	6679762	B2	15 April 2020
				JP	2020099351	A	02 July 2020
				JP	6875575	B2	26 May 2021
				US	2019225686	A1	25 July 2019
				PH	12019501663	A1	24 February 2020
				CO	2019004791	A2	21 May 2019
				SG	11201906554 R	A	27 August 2019
CN	109106951	A	01 January 2019	WO	2019034176	A1	21 February 2019
US	6407115	B1	18 June 2002	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/074825

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 491/22(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61K 47/68(2017.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61P; A61K</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNXTX;ENTXT;WPABS;DWPI;VEN;CNKI;STN(CAPLUS, REGISTRY, MARPAT):抗体, 偶联, 肿瘤, 癌, antibody, conjugate, ADC, cancer, tumor, tumour, 结构式</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 104755494 A (第一三共株式会社) 2015年7月1日 (2015 - 07 - 01) 权利要求1-49, 说明书第54页第1-20行, 试验例1-16</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2020259258 A1 (SHANGHAI FUDAN ZHANGJIANG BIO PHARMACEUTICAL CO LTD) 2020年12月30日 (2020 - 12 - 30) 权利要求1-17</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 110382535 A (第一三共株式会社) 2019年10月25日 (2019 - 10 - 25) 权利要求1-63</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 109106951 A (四川百利药业有限责任公司) 2019年1月1日 (2019 - 01 - 01) 权利要求1-14</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 6407115 B1 (DAIICHI SEIYAKU CO等) 2002年6月18日 (2002 - 06 - 18) 全文</td> <td>1-12</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 104755494 A (第一三共株式会社) 2015年7月1日 (2015 - 07 - 01) 权利要求1-49, 说明书第54页第1-20行, 试验例1-16	1-12	X	WO 2020259258 A1 (SHANGHAI FUDAN ZHANGJIANG BIO PHARMACEUTICAL CO LTD) 2020年12月30日 (2020 - 12 - 30) 权利要求1-17	1-12	X	CN 110382535 A (第一三共株式会社) 2019年10月25日 (2019 - 10 - 25) 权利要求1-63	1-12	X	CN 109106951 A (四川百利药业有限责任公司) 2019年1月1日 (2019 - 01 - 01) 权利要求1-14	1-12	A	US 6407115 B1 (DAIICHI SEIYAKU CO等) 2002年6月18日 (2002 - 06 - 18) 全文	1-12
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	CN 104755494 A (第一三共株式会社) 2015年7月1日 (2015 - 07 - 01) 权利要求1-49, 说明书第54页第1-20行, 试验例1-16	1-12																		
X	WO 2020259258 A1 (SHANGHAI FUDAN ZHANGJIANG BIO PHARMACEUTICAL CO LTD) 2020年12月30日 (2020 - 12 - 30) 权利要求1-17	1-12																		
X	CN 110382535 A (第一三共株式会社) 2019年10月25日 (2019 - 10 - 25) 权利要求1-63	1-12																		
X	CN 109106951 A (四川百利药业有限责任公司) 2019年1月1日 (2019 - 01 - 01) 权利要求1-14	1-12																		
A	US 6407115 B1 (DAIICHI SEIYAKU CO等) 2002年6月18日 (2002 - 06 - 18) 全文	1-12																		
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																				
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2022年3月9日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2022年3月30日</p>																		
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>韩雅婷</p> <p>电话号码 (86-10)62086315</p>																		

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/074825

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	104755494	A	2015年7月1日	US	2016279259	A1	2016年9月29日
				US	9808537	B2	2017年11月7日
				LT	2907824	T	2018年6月11日
				CA	3021435	A1	2014年4月17日
				CA	3021435	C	2021年10月12日
				JP	6030267	B1	2016年11月24日
				JP	2017036274	A	2017年2月16日
				JP	2022008581	A	2022年1月13日
				SI	2907824	T1	2018年6月29日
				PT	2907824	T	2018年6月7日
				NZ	746440	A	2019年11月29日
				US	2020282073	A1	2020年9月10日
				SG	10201804788X	A	2018年7月30日
				PT	3342785	T	2020年2月25日
				JP	5953378	B2	2016年7月20日
				JP	W02014057687	A1	2016年9月5日
				CA	2885800	A1	2014年4月17日
				CA	2885800	C	2018年12月4日
				ES	2773710	T3	2020年7月14日
				WO	2014057687	A1	2014年4月17日
				AU	2020200548	A1	2020年2月13日
				US	2015297748	A1	2015年10月22日
				US	10195288	B2	2019年2月5日
				KR	20150067149	A	2015年6月17日
				KR	101841818	B1	2018年3月26日
				HR	P20180870	T1	2018年7月13日
				KR	20180030734	A	2018年3月23日
				KR	101901558	B1	2018年9月21日
				TR	201809636	T4	2018年7月23日
				KR	20180105271	A	2018年9月27日
				KR	102052319	B1	2019年12月5日
				CY	1120363	T1	2019年7月10日
				SG	11201502887W	A	2015年5月28日
				KR	20190135559	A	2019年12月6日
				KR	102087017	B1	2020年3月10日
				PL	3342785	T3	2020年9月7日
				TW	201811746	A	2018年4月1日
				TW	1650312	B	2019年2月11日
				RS	57278	B1	2018年8月31日
				DK	3342785	T3	2020年3月23日
				TW	202033499	A	2020年9月16日
				TW	201420117	A	2014年6月1日
				TW	1615152	B	2018年2月21日
				EP	3632471	A1	2020年4月8日
				PH	12018501433	A1	2019年2月27日
				KR	20210132240	A	2021年11月3日
				PL	2907824	T3	2018年8月31日
				DK	2907824	T3	2018年7月23日
				HK	1256631	A1	2019年9月27日
WO	2020259258	A1	2020年12月30日	CA	3144790	A1	2020年12月30日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/074825

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	110382535	A	2019年10月25日	EP	3572428	A1	2019年11月27日
				EP	3572428	A4	2020年12月30日
				AU	2018210081	A1	2019年8月8日
				KR	20190104160	A	2019年9月6日
				JP	2021105063	A	2021年7月26日
				WO	2018135501	A1	2018年7月26日
				IL	268102	D0	2019年9月26日
				US	2020362032	A1	2020年11月19日
				US	10906974	B2	2021年2月2日
				TW	201831214	A	2018年9月1日
				RU	2019123616	A	2021年2月19日
				RU	2019123616	A3	2021年6月2日
				BR	112019012847	A2	2019年12月10日
				CA	3050668	A1	2018年7月26日
				MX	2019008059	A	2019年12月11日
				JP	W02018135501	A1	2019年11月7日
				JP	6679762	B2	2020年4月15日
				JP	2020099351	A	2020年7月2日
				JP	6875575	B2	2021年5月26日
				US	2019225686	A1	2019年7月25日
				PH	12019501663	A1	2020年2月24日
				CO	2019004791	A2	2019年5月21日
				SG	11201906554R	A	2019年8月27日
CN	109106951	A	2019年1月1日	WO	2019034176	A1	2019年2月21日
US	6407115	B1	2002年6月18日	无			