



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108290895 B

(45) 授权公告日 2021.03.19

(21) 申请号 201680051138.1

(22) 申请日 2016.07.21

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 108290895 A

(43) 申请公布日 2018.07.17

(30) 优先权数据  
62/195,023 2015.07.21 US  
62/327,973 2016.04.26 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2018.03.02

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2016/043414 2016.07.21

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02017/015502 EN 2017.01.26

(73) 专利权人 伊缪诺金公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 B·格莱德 M·施祖卡  
M·L·米勒 R·A·西尔瓦

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所  
11256

代理人 陈文平 黄海波

(51) Int.Cl.  
C07D 487/04 (2006.01)

审查员 祝智慧

权利要求书6页 说明书133页 附图19页

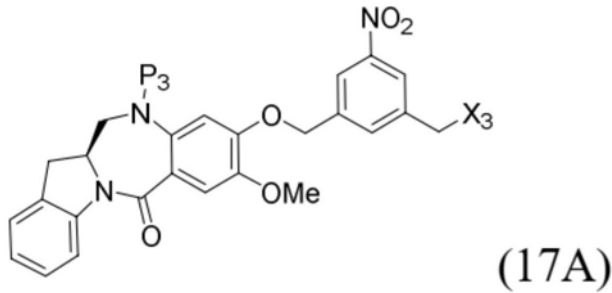
(54) 发明名称

制备细胞毒性苯并二氮杂萘衍生物的方法

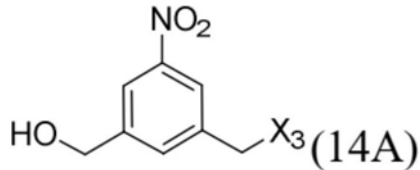
(57) 摘要

本发明涉及制备吡啶并苯并二氮杂萘二聚体化合物及其合成前体的新型方法。

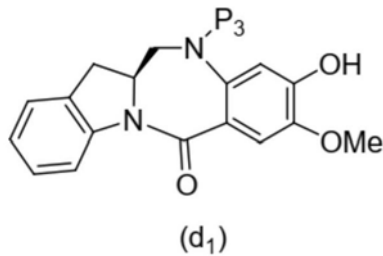
1. 一种制备式 (17A) 的化合物



或其盐的方法,所述方法包括使式 (14A) 的化合物



与式 (d<sub>1</sub>) 的单体化合物反应,



其中:

X<sub>3</sub>为-Cl;且

P<sub>3</sub>为H或胺保护基团。

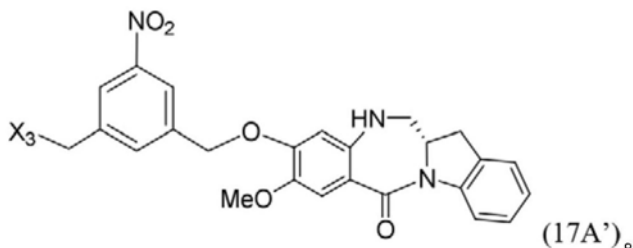
2. 如权利要求1所述的方法,其中使所述式 (14A) 的化合物与式 (d<sub>1</sub>) 的单体在醇活化剂存在下反应。

3. 如权利要求2所述的方法,其中所述醇活化剂为三苯基膦。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中使所述式 (14A) 的化合物与式 (d<sub>1</sub>) 的单体在偶氮二羧酸酯存在下反应。

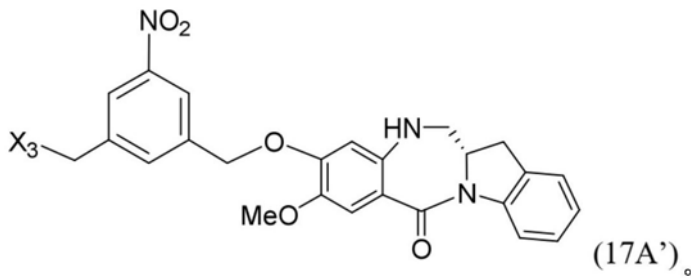
5. 如权利要求4所述的方法,其中所述偶氮二羧酸酯选自由以下组成的组:偶氮二羧酸二乙酯 (DEAD)、偶氮二羧酸二异丙酯 (DIAD)、1,1'-(偶氮二羧基)二哌啶 (ADDP) 和偶氮二羧酸二叔丁酯 (DTAD)。

6. 如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中使所述式 (14A) 的化合物与所述式 (d<sub>1</sub>) 的单体化合物反应,其中P<sub>3</sub>为H,以形成式 (17A') 的化合物:



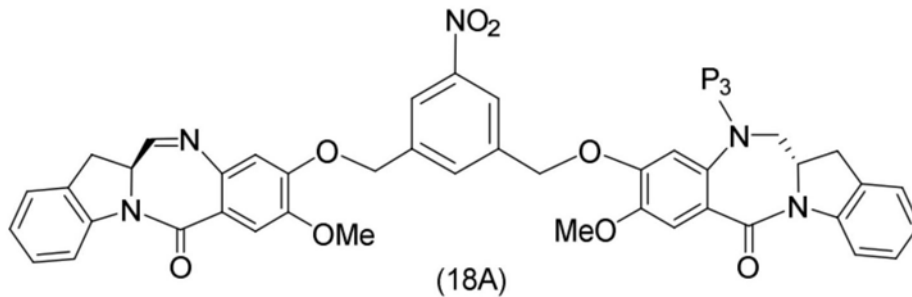
7. 如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中P<sub>3</sub>为胺保护基团。

8. 如权利要求7所述的方法,所述方法还包括使所述式(17A)的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式(17A')的化合物的步骤:

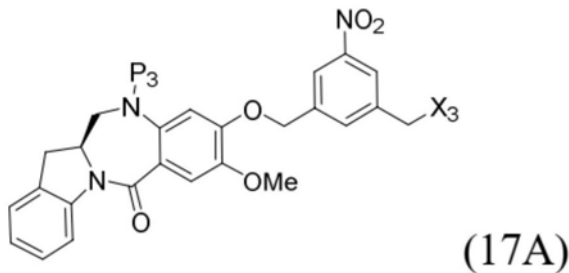


9. 如权利要求8所述的方法,其中所述胺脱保护试剂选自四-正丁基氟化铵、乙酸、氟化氢吡啶、氟化铯、哌啶、吗啉或三氟乙酸组成的组。

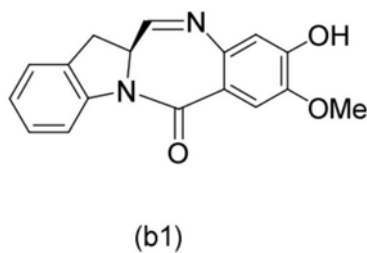
10. 一种制备式(18A)的化合物



或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括使式(17A)的化合物:



与式(b1)的单体反应:



其中:

X<sub>3</sub>为-Cl;

P<sub>3</sub>为H或胺保护基团。

11. 如权利要求10所述的方法,其中使所述式(17A)的化合物与式(b1)的单体化合物在碱存在下反应。

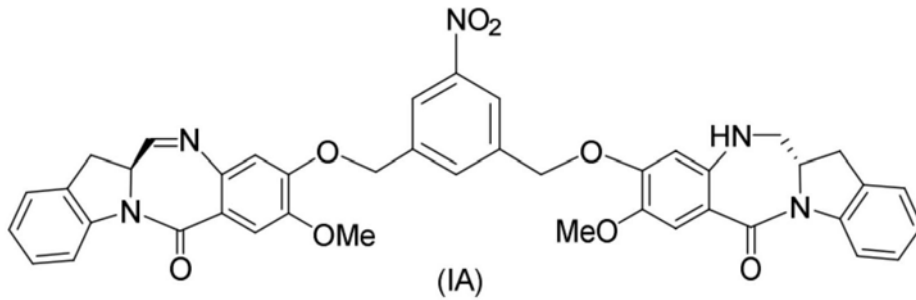
12. 如权利要求11所述的方法,其中所述碱为碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氯化钠或氯化钾。

13. 如权利要求12所述的方法,其中所述碱为碳酸钾。

14. 如权利要求10-13中任一项所述的方法,其中使所述式(17A)的化合物与式(b<sub>1</sub>)的单体化合物在极性非质子溶剂存在下反应。

15. 如权利要求14所述的方法,其中所述极性非质子溶剂为二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺。

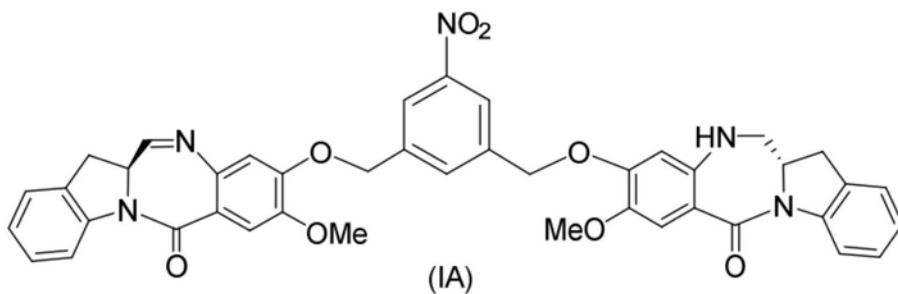
16. 如权利要求10-13中任一项所述的方法,其中使所述式(17A)的化合物与式(b<sub>1</sub>)的单体反应,其中P<sub>3</sub>为H,以形成式(IA)的化合物:



17. 如权利要求10-13中任一项所述的方法,其中P<sub>3</sub>为胺保护基团。

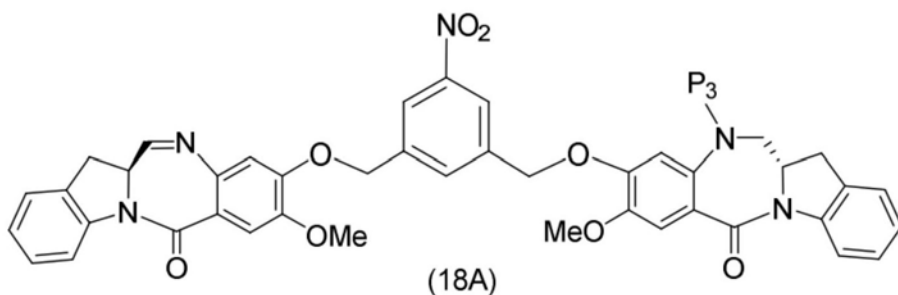
18. 如权利要求17所述的方法,其中所述胺保护基团选自由2-三甲基甲硅烷基乙基、(2-苯基-2-三甲基甲硅烷基)乙基、三异丙基甲硅烷氧基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、烯丙氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基羰基或2,2,2,2-三氯乙氧基羰基组成的组。

19. 如权利要求17所述的方法,其中使所述式(18A)的化合物与胺脱保护试剂进一步反应以形成式(IA)的化合物:



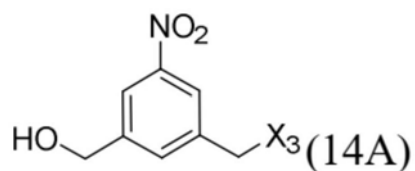
20. 如权利要求19所述的方法,其中所述胺脱保护试剂选自由四-正丁基氟化铵、乙酸、氟化氢吡啶、氟化铯、哌啶、吗啉或三氟乙酸组成的组。

21. 一种制备式(18A)的化合物

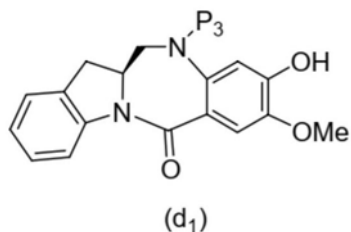


或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

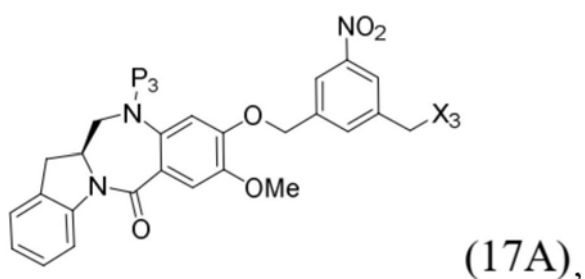
(1) 使式(14A)的化合物:



与式 (d<sub>1</sub>) 的还原的单体化合物反应,

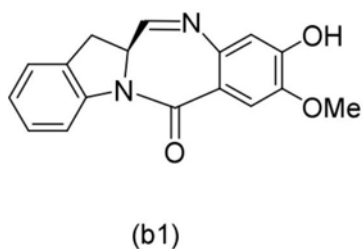


以形成式 (17A) 的化合物:



或其盐;和

(2) 使所述式 (17A) 的化合物与式 (b<sub>1</sub>) 的单体反应,

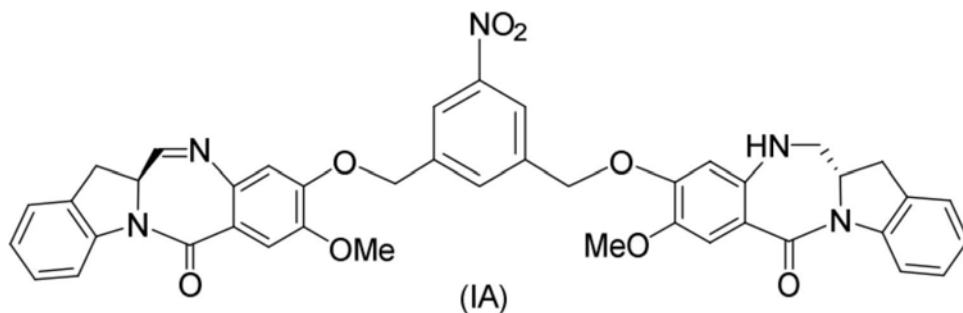


以形成式 (18A) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

X<sub>3</sub>为-Cl;且

P<sub>3</sub>为H或胺保护基团。

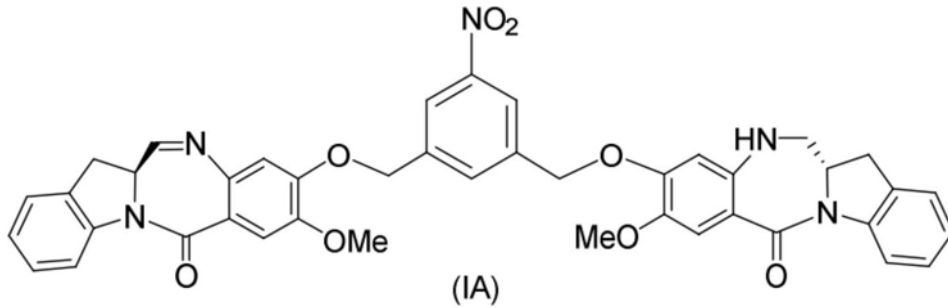
22. 如权利要求21所述的方法,其中使所述式 (17A) 的化合物与式 (b<sub>1</sub>) 的单体反应,其中 P<sub>3</sub>为H,以形成式 (IA) 的化合物:



23. 如权利要求21所述的方法,其中P<sub>3</sub>为胺保护基团。

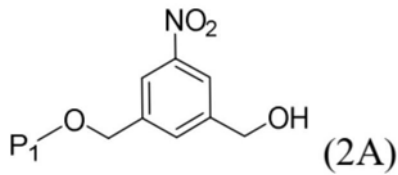
24. 如权利要求23所述的方法,其中使所述式 (18A) 的化合物与胺脱保护试剂进一步反

应以形成式 (IA) 的化合物:

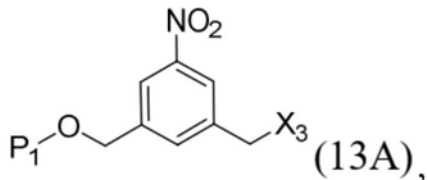


25. 如权利要求1-3和21-24中任一项所述的方法,其中所述式 (14A) 的化合物或其盐通过包括以下步骤的方法制备:

(1) 使氯化试剂与式 (2A) 的化合物反应:



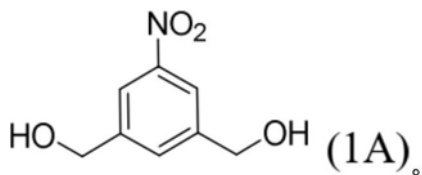
以形成式 (13A) 的化合物:



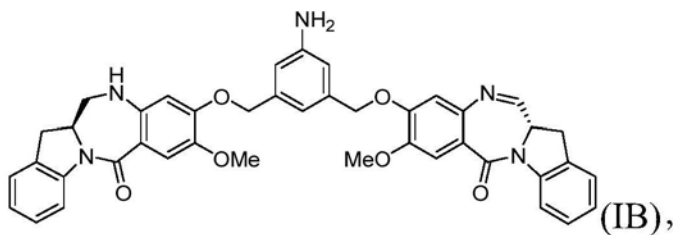
或其盐;和

(2) 使所述式 (13A) 的化合物与醇脱保护试剂反应以形成所述式 (14A) 的化合物或其盐。

26. 如权利要求25所述的方法,其中所述式 (2A) 的化合物通过使式 (1A) 的化合物与醇保护试剂反应来制备



27. 如权利要求22或24所述的方法,其中使所述式 (IA) 的化合物与还原剂反应以形成式 (IB) 的化合物:



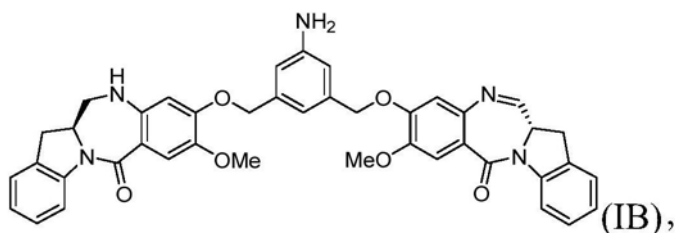
或其药学上可接受的盐。

28. 如权利要求27所述的方法,其中所述还原剂选自由以下组成的组:氢气、连二亚硫

酸钠、硫化钠、氯化锡、氯化钛(II)、碘化锌、碘化铁和碘化钆。

29. 如权利要求27所述的方法,其中所述还原剂为Fe/NH<sub>4</sub>Cl或Zn/NH<sub>4</sub>Cl。

30. 如权利要求16所述的方法,其中使所述式(IA)的化合物与还原剂反应以形成式(IB)的化合物:

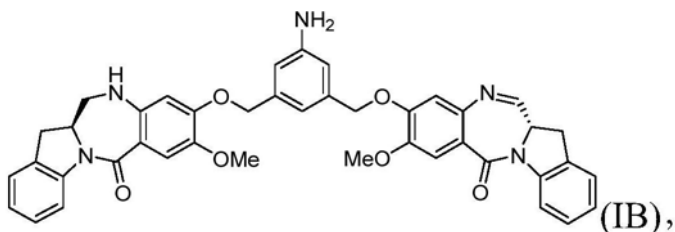


或其药学上可接受的盐。

31. 如权利要求30所述的方法,其中所述还原剂选自由以下组成的组:氢气、连二亚硫酸钠、硫化钠、氯化锡、氯化钛(II)、碘化锌、碘化铁和碘化钆。

32. 如权利要求30所述的方法,其中所述还原剂为Fe/NH<sub>4</sub>Cl或Zn/NH<sub>4</sub>Cl。

33. 如权利要求19所述的方法,其中使所述式(IA)的化合物与还原剂反应以形成式(IB)的化合物:



或其药学上可接受的盐。

34. 如权利要求33所述的方法,其中所述还原剂选自由以下组成的组:氢气、连二亚硫酸钠、硫化钠、氯化锡、氯化钛(II)、碘化锌、碘化铁和碘化钆。

35. 如权利要求33所述的方法,其中所述还原剂为Fe/NH<sub>4</sub>Cl或Zn/NH<sub>4</sub>Cl。

## 制备细胞毒性苯并二氮杂萘衍生物的方法

[0001] 相关申请的引用

[0002] 本申请根据35U.S.C.§119(e)规定要求2016年4月26日提交的美国临时申请号62/327,973和2015年7月21日提交的美国临时申请号62/195,023的提交日期的权益。每篇以上参考的申请的全部内容均通过引用并入本文。

### 发明领域

[0003] 本发明涉及用于制备细胞毒性吲哚啉并苯并二氮杂萘衍生物的新方法。

[0004] 发明背景

[0005] 已经显示,与先前公开的具有两个亚胺官能团的苯并二氮杂萘衍生物相比,具有一个亚胺官能团和一个胺官能团的吲哚啉并苯并二氮杂萘二聚体的细胞结合剂缀合物在体内显示出高得多的治疗指数(最大耐受剂量与最小有效剂量的比率)。参见,例如WO 2012/128868。先前公开的制备具有一个亚胺官能团和一个胺官能团的吲哚啉并苯并二氮杂萘二聚体的方法涉及具有两个亚胺官能团的吲哚啉并苯并二氮杂萘二聚体的部分还原。该部分还原步骤通常导致形成完全还原的副产物和未反应的原料,这需要繁琐的纯化步骤并导致低收率。

[0006] 因此,需要更加有效且适合大规模生产过程的改进的制备吲哚啉并苯并二氮杂萘二聚体的方法。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明提供了制备吲哚啉并苯并二氮杂萘二聚体化合物及其合成前体的各种方法。与先前公开的方法相比,本发明的方法可以在不需要繁琐的纯化步骤的情况下以更高的收率生成期望的二聚体化合物。这些方法更适合大规模生产过程。

[0009] 本发明提供了下文详细描述的第一至第四十四实施方案的方法。

[0010] 附图简述

[0011] 图1-19示出本发明的方法的示例性方案。

[0012] 发明详述

[0013] 现在将详细参考本发明的某些实施方案,其实例在所附的结构和式中示出。尽管将结合所列举的实施方案来描述本发明,但是将理解,它们并非旨在将本发明限制到那些实施方案。相反,本发明旨在涵盖可以包括在如由权利要求所限定的本发明的范围内的所有替代、修改和等同物。本领域技术人员将认识到可用于实施本发明的与本文所述相似或等同的许多方法和材料。

[0014] 应该理解,除非明确否认或不适当,否则本文所述的任何实施方案都可以与本发明的一个或多个其他实施方案相组合。实施方案的组合不限于通过多个从属权利要求保护的那些特定组合。

[0015] 定义

[0016] 如本文所用,术语“细胞结合剂”或“CBA”是指可以优选以特异性方式结合细胞(例

如,在细胞-表面配体上)或结合与细胞相关联或邻近的配体的化合物。在某些实施方案中,与细胞或细胞上或细胞附近的配体的结合是特异性的。CBA可以包括肽和非肽。

[0017] 如本文所用,“直链或支链烷基”是指具有1至20个碳原子的饱和直链或支链单价烃基。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-甲基-1-丙基、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、2-丁基、2-甲基-2-丙基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基)、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、3,3-二甲基-2-丁基、1-庚基、1-辛基等等。优选地,该烷基具有1至10个碳原子。更优选地,该烷基具有1至4个碳原子。

[0018] “直链或支链烯基”是指具有至少一个不饱和位点(即,碳-碳双键)的2至20个碳原子的直链或支链单价烃基,其中该烯基基团包括具有“顺式”和“反式”取向或者“E”和“Z”取向的基团。实例包括但不限于乙烯基(-CH=CH<sub>2</sub>)、烯丙基(-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)等等。优选地,该烯基具有2至10个碳原子。更优选地,该烷基具有2至4个碳原子。

[0019] “直链或支链炔基”是指具有至少一个不饱和位点(即,碳-碳三键)的2至20个碳原子的直链或支链单价烃基。实例包括但不限于乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、己炔基等等。优选地,该炔基具有2至10个碳原子。更优选地,该炔基具有2至4个碳原子。

[0020] 术语“碳环”和“碳环基”是指具有3至12个碳原子的单价非芳族饱和或部分不饱和环作为单环或具有7至12个碳原子的单价非芳族饱和或部分不饱和环作为双环。具有7至12个原子的双环碳环可以例如排列为双环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]体系,且具有9或10个环原子的双环碳环可以排列为双环[5,6]或[6,6]体系或桥联体系,诸如双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷和双环[3.2.2]壬烷。单环碳环的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、环十二烷基等等。

[0021] 术语“环状烷基”和“环烷基”可以互换使用。它们是指单价饱和碳环基团。优选地,环状烷基为3至7元单环基团。更优选地,环状烷基为环己基。

[0022] 术语“环状烯基”是指在环结构中具有至少一个双键的碳环基团。

[0023] 术语“环状炔基”是指在环结构中具有至少一个三键的碳环基团。

[0024] “芳基”是指通过从母体芳族环体系的单个碳原子上除去一个氢原子而衍生的6至18个碳原子的单价芳族烃基。一些芳基基团在示例性结构中表示为“Ar”。芳基包括双环基团,其包含与饱和、部分不饱和的环或芳族碳环或杂环稠合的芳族环。典型的芳基基团包括但不限于由苯(苯基)、取代的苯、萘、蒽、茛基、茛满基、1,2-二氢萘、1,2,3,4-四氢萘基等等衍生的基团。优选地,芳基为苯基基团。

[0025] 术语“杂环(heterocycle)”、“杂环基”和“杂环(heterocyclic ring)”在本文中可互换使用,且是指3至18个环原子的饱和或部分不饱和的(即,在环内具有一个或多个双键和/或三键)碳环基团,其中至少一个环原子为选自氮、氧、磷和硫的杂原子,剩下的环原子为C,其中一个或多个环原子任选地被一个或多个下述取代基独立地取代。杂环可以是具有3至7个环成员(2至6个碳原子和1至4个选自N、O、P和S的杂原子)的单环或具有7至10个环成

员(4至9个碳原子和1至6个选自N、O、P和S的杂原子)的双环,例如:双环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]体系。杂环描述在Paquette,Leo A.;“Principles of Modern Heterocyclic Chemistry”(W.A.Benjamin,New York,1968),尤其是第1、3、4、6、7和9章;“The Chemistry of Heterocyclic Compounds,A series of Monographs”(John Wiley&Sons,New York,1950年至今),尤其是第13、14、16、19和28卷;和J.Am.Chem.Soc.(1960)82:5566中。“杂环基”还包括其中杂环基团与饱和的,部分不饱和的环或芳族碳环或杂环稠合的基团。杂环的实例包括但不限于吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、哌啶子基、吗啉代、硫代吗啉代、噻噁烷基、哌嗪基、高哌嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂~~草~~基、二氮杂~~草~~基、硫氮杂~~草~~基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吲哚啉基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂环己烷基、1,3-二氧戊环基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫杂环戊烷基(dithiolanyl)、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷基、以及氮杂双环[2.2.2]己烷基。螺部分也包括在该定义的范围之内。其中环原子被氧代基(=O)部分取代的杂环基团的实例为嘧啶酮基和1,1-二氧代-硫代吗啉基。

[0026] 术语“杂芳基”是指5元或6元环的单价芳族基团,并且包括具有5至18个原子的稠环体系(其中的至少一个是芳族的),其含有一个或多个独立地选自氮、氧和硫的杂原子。杂芳基基团的实例为吡啶基(包括,例如2-羟基吡啶基)、咪唑基、咪唑并吡啶基、嘧啶基(包括,例如4-羟基嘧啶基)、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲嗪基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、蝶啶基、嘌呤基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹噁啉基、茶啶基、以及呋喃并吡啶基。

[0027] 在可能的情况下,杂环或杂芳基基团可以附接碳(碳连接的)或氮(氮连接的)。以举例而非限制的方式,键合碳的杂环或杂芳基在吡啶的2、3、4、5或6位,哒嗪的3、4、5或6位,嘧啶的2、4、5或6位,吡嗪的2、3、5或6位,呋喃、四氢呋喃、硫代呋喃、噻吩、吡咯或四氢吡咯的2、3、4或5位,噁唑、咪唑或噻唑的2、4或5位,异噁唑、吡唑或异噻唑的3、4或5位,氮丙啶的2或3位,氮杂环丁烷的2、3或4位,喹啉的2、3、4、5、6、7或8位,或异喹啉的1、3、4、5、6、7或8位键合。

[0028] 以举例而非限制的方式,键合氮的杂环或杂芳基在氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑烷、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚、吲哚啉、1H-吲哚的1位,异吲哚或异吲哚啉的2位,吗啉的4位,及咪唑或O-咪唑的9位键合。

[0029] 存在于杂芳基或杂环基中的杂原子包括氧化形式,诸如NO、SO和SO<sub>2</sub>。

[0030] 术语“卤代”或“卤素”是指F、Cl、Br或I。

[0031] 上述烷基、烯基、炔基、环状烷基、环状烯基、环状炔基、碳环基、芳基、杂环基和杂芳基可以任选地被一个或多个(例如,2、3、4、5、6个或更多个)取代基取代。

[0032] 如果取代基被描述为“被取代”,则非氢取代基置换在取代基的碳、氧、硫或氮上的氢取代基。因此,例如,取代的烷基取代基为如下烷基取代基,其中至少一个非氢取代基置

换烷基取代基上的氢取代基。为了说明,单氟烷基是被氟取代基取代的烷基,而二氟烷基是被两个氟取代基取代的烷基。应该认识到,如果取代基上有多于一个取代基,则每个非氢取代基可以是相同的或不同的(除非另行指出)。

[0033] 如果取代基被描述为“被任选取代的”,则取代基可以是(1)未取代的,或(2)取代的。如果取代基的碳被描述为任选地被一个或多个取代基列表取代,则碳上的一个或多个氢(在有任何氢的程度上)可以单独地和/或一起被独立选定的任选取代基置换。如果取代基的氮被描述为被一个或多个取代基列表任选取代,则氮上的一个或多个氢(在有任何氢的程度上)各自可以被独立选定的任选取代基置换。一个示例性取代基可以描绘为 $-NR'R''$ ,其中 $R'$ 和 $R''$ 与它们所附接的氮原子一起可以形成杂环。由 $R'$ 和 $R''$ 连同它们所附接的氮原子一起形成的杂环可以是部分或完全饱和的。在一个实施方案中,杂环由3至7个原子组成。在另一个实施方案中,杂环选自吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、吡啶基和噻唑基。

[0034] 如果一组取代基被共同描述为被一个或多个取代基列表任选地取代,则该组可以包括:(1)不可取代的取代基,(2)未被任选的取代基取代的可取代的取代基,和/或(3)被一个或多个任选的取代基取代的可取代的取代基。

[0035] 如果取代基被描述为被至多特定数量的非氢取代基任选地取代,则该取代基可以是(1)未取代的;或(2)被至多该特定数量的非氢取代基或者在该取代基上的至多最大数量的可取代位置取代,以较少者为准。

[0036] 因此,例如,如果取代基被描述为被至多3个非氢取代基任选地取代的杂芳基,那么具有少于3个可取代位置的任何杂芳基将被至多仅与具有可取代位置的杂芳基一样多的非氢取代基任选地取代。在非限制性实例中,这些取代基可选自具有1至10个碳原子的直链、支链或环状烷基、烯基或炔基,芳基,杂芳基,杂环基,卤素,胍鎓 $[-NH(C=NH)NH_2]$ , $-OR^{100}$ , $NR^{101}R^{102}$ , $-NO_2$ , $-NR^{101}COR^{102}$ , $-SR^{100}$ ,由 $-SOR^{101}$ 表示的亚砷、由 $-SO_2R^{101}$ 表示的砷,磺酸盐 $-SO_3M$ ,硫酸盐 $-OSO_3M$ ,由 $-SO_2NR^{101}R^{102}$ 表示的磺酰胺,氰基,叠氮基, $-COR^{101}$ , $-OCOR^{101}$ , $-OCONR^{101}R^{102}$ 和聚乙二醇单元 $(-CH_2CH_2O)_nR^{101}$ ,其中M为H或阳离子(诸如 $Na^+$ 或 $K^+$ ); $R^{101}$ 、 $R^{102}$ 和 $R^{103}$ 各自独立地选自H,具有1至10个碳原子的直链、支链或环状烷基、烯基或炔基,聚乙二醇单元 $(-CH_2CH_2O)_nR^{104}$ ,其中n为1至24,具有6至10个碳原子的芳基,具有3至10个碳原子的杂环和具有5至10个碳原子的杂芳基;且 $R^{104}$ 为H或具有1至4个碳原子的直链或支链烷基,其中由 $R^{100}$ 、 $R^{101}$ 、 $R^{102}$ 、 $R^{103}$ 和 $R^{104}$ 表示的基团中的烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基和杂环基被一个或多个(例如,2、3、4、5、6个或更多个)取代基任选地取代,这些取代基独立地选自卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 和具有1至4个碳原子的未取代的直链或支链烷基。优选地,上述任选取代的烷基、烯基、炔基、环状烷基、环状烯基、环状炔基、碳环基、芳基、杂环基和杂芳基的取代基包括卤素、 $-CN$ 、 $-NR^{102}R^{103}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR^{101}$ 、芳基、杂芳基、杂环基、 $-SR^{101}$ 、 $-SOR^{101}$ 、 $-SO_2R^{101}$ 和 $-SO_3M$ 。

[0037] 术语“化合物”或“细胞毒性化合物”、“细胞毒性二聚体”和“细胞毒性二聚体化合物”可互换使用。它们旨在包括其结构或式或其任何衍生物已经在本发明中公开的化合物或者通过引用并入的结构或式或其任何衍生物。该术语也包括在本发明中公开的所有式的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢物、盐(例如,药学上可接受的盐)和前药以及前药盐。该术语也包括任何前述的任何溶剂化物、水合物和多晶型物。在本申请中描述的本发明的某些方面中对“立体异构体”、“几何异构体”、“互变异构体”、“溶

剂化物”、“代谢物”、“盐”、“前药”、“前药盐”、“缀合物”、“缀合物盐”、“溶剂化物”、“水合物”或“多晶型物”的具体表述不应解释为使用术语“化合物”而没有表述这些其他形式的本发明的其他方面意图省略这些形式。

[0038] 如本文所用,术语“可连接至细胞结合剂”或“能够将细胞毒性化合物共价连接至细胞结合剂”是指包含至少一个连接基团或其前体的本文所述的化合物或其衍生物,该连接基团或其前体适合将这些化合物或其衍生物结合到细胞结合剂。

[0039] 给定基团的术语“前体”是指可通过任何脱保护、化学修饰或偶联反应产生该基团的任何基团。

[0040] 术语“手性”是指具有镜像伴侣的不可重叠特性的分子,而术语“非手性”是指可在其镜像伴侣上重叠的分子。

[0041] 术语“立体异构体”是指具有相同化学构成和连接性的化合物,但是其原子在空间中的不同取向不能通过围绕单键旋转而相互转化。

[0042] “非对映异构体”是指具有两个或更多个手性中心且其分子彼此不是镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理特性,例如熔点、沸点、光谱特性和反应性。非对映异构体的混合物可以根据高分辨率分析程序如结晶、电泳和色谱法分离。

[0043] “对映异构体”是指化合物的两个立体异构体,它们是彼此不可重叠的镜像。

[0044] 本文中使用的立体化学定义和惯例通常遵循S.P.Parker编辑,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company,New York;以及ElieI,E.和Wilens,S.,“Stereochemistry of Organic Compounds,”John Wiley&Sons, Inc.,New York,1994。本发明的化合物可以含有不对称或手性中心,且因此以不同的立体异构形式存在。预期本发明化合物的所有立体异构形式构成本发明的一部分,这些立体异构形式包括但不限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体以及它们的混合物如外消旋混合物。许多有机化合物以光学活性形式存在,即它们具有旋转平面偏振光的平面的能力。在描述光学活性化合物时,使用前缀D和L或者R和S来表示分子关于其一个或多个手性中心的绝对构型。采用前缀d和l或者(+)和(-)来指示化合物对平面偏振光的旋转的符号,其中(-)或l是指该化合物是左旋的。具有前缀(+)或d的化合物是右旋的。对于给定的化学结构,这些立体异构体是相同的,不同的是它们是彼此的镜像。具体的立体异构体也可以被称为对映体,并且此类异构体的混合物通常被称为对映体混合物。对映异构体的50:50混合物被称为外消旋混合物或外消旋体,其可能在化学反应或过程中没有立体选择性或立体定向性的情况下出现。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”是指两种对映异构物质的等摩尔混合物,其没有光学活性。

[0045] 术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指不同能量的结构异构体,其可以通过低能障互相转化。例如,质子互变异构体(也称为质子异构互变异构体)包括通过质子迁移实现的相互转化,诸如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体包括通过重新组织一些键合电子实现的相互转化。

[0046] 术语“亚胺反应性试剂”是指能够与亚胺基团反应的试剂。亚胺反应性试剂的实例包括但不限于亚硫酸盐( $\text{H}_2\text{SO}_3$ 、 $\text{H}_2\text{SO}_2$ 或与阳离子形成的 $\text{HSO}_3^-$ 、 $\text{SO}_3^{2-}$ 或 $\text{HSO}_2^-$ ),偏亚硫酸氢盐( $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 或与阳离子形成的 $\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$ 的盐),单、二、三和四硫代磷酸盐( $\text{PO}_3\text{SH}_3$ 、 $\text{PO}_2\text{S}_2\text{H}_3$ 、 $\text{POS}_3\text{H}_3$ 、 $\text{PS}_4\text{H}_3$ 或者与阳离子形成的 $\text{PO}_3\text{S}^{3-}$ 、 $\text{PO}_2\text{S}_2^{3-}$ 、 $\text{POS}_3^{3-}$ 或 $\text{PS}_4^{3-}$ 的盐),硫代磷酸酯( $(\text{R}^i\text{O})_2\text{PS}(\text{OR}^i)$ 、

$R^iSH$ 、 $R^iSOH$ 、 $R^iSO_2H$ 、 $R^iSO_3H$ ), 各种胺(羟胺(例如,  $NH_2OH$ )、肼(例如,  $NH_2NH_2$ )、 $NH_2O-R^i$ 、 $R^{i'}NH-R^i$ 、 $NH_2-R^i$ )、 $NH_2-CO-NH_2$ 、 $NH_2-C(=S)-NH_2$ 、硫代硫酸盐( $H_2S_2O_3$ 或与阳离子形成的 $S_2O_3^{2-}$ 的盐)、连二亚硫酸盐( $H_2S_2O_4$ 或与阳离子形成的 $S_2O_4^{2-}$ 的盐)、二硫代磷酸盐( $P(=S)(OR^k)(SH)(OH)$ 或其与阳离子形成的盐)、异羟肟酸( $R^kC(=O)NHOH$ 或与阳离子形成的盐)、酰肼( $R^kCONHNH_2$ )、甲醛次硫酸盐( $HOCH_2SO_2H$ 或与阳离子形成的 $HOCH_2SO_2^-$ 的盐, 诸如 $HOCH_2SO_2^-Na^+$ )、糖化核苷酸(诸如, GDP-甘露糖)、氟达拉滨或其混合物, 其中 $R^i$ 和 $R^{i'}$ 各自独立地为具有1至10个碳原子并且被选自 $-N(R^j)_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 和 $-PO_3H$ 的至少一个取代基取代的直链或支链烷基;  $R^i$ 和 $R^{i'}$ 可以进一步被本文所述的烷基的取代基任选地取代;  $R^j$ 为具有1至6个碳原子的直链或支链烷基; 且 $R^k$ 为具有1至10个碳原子的直链、支链或环状烷基、烯基或炔基, 芳基, 杂环基或杂芳基(优选地,  $R^k$ 为具有1至4个碳原子的直链或支链烷基; 更优选地,  $R^k$ 为甲基、乙基或丙基)。优选地, 阳离子为单价阳离子, 诸如 $Na^+$ 或 $K^+$ 。优选地, 亚胺反应性试剂选自亚硫酸盐、羟胺、尿素和肼。更优选地, 亚胺反应性试剂为 $NaHSO_3$ 或 $KHSO_3$ 。

[0047] 如本文所用, 术语“亚胺还原试剂”是指能够将亚胺官能团还原成胺官能团的试剂。在某些实施方案中, 亚胺还原试剂为氢化物还原试剂。此类亚胺还原试剂的实例包括但不限于硼氢化物(例如, 硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠、硼氢化锂( $LiBH_4$ )、硼氢化钾( $KBH_4$ ))、氢气和氢化铝锂、甲酸铵、硼烷、9-硼杂双环[3.3.1]壬烷(9-BBN)、二异丁基氢化铝(DIBAL)和双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠(Red-Al)。在某些实施方案中, 亚胺还原试剂为三乙酰氧基硼氢化钠。

[0048] 术语“保护基团”或“保护部分”是指通常用于在使化合物上的其他官能团、其衍生物或其缀合物反应时阻断或保护特定官能团的取代基。例如, “胺保护基团”或“氨基保护部分”是附接到阻断或保护化合物中的氨基官能团的氨基基团上的取代基。此类基团在本领域中是公知的(参见, 例如P. Wuts和T. Greene, 2007, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第7章, J. Wiley&Sons, NJ), 并且例如为氨基甲酸酯, 诸如氨基甲酸甲酯和氨基甲酸乙酯、Fmoc、取代的氨基甲酸乙酯、被1,6- $\beta$ -消除(也称为“自降解”)裂解的氨基甲酸酯, 脲, 酰胺, 肽, 烷基和芳基衍生物。合适的氨基保护基团包括但不限于乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧基羰基(BOC)、苄氧基羰基(CBZ)和9-苄基亚甲氧基羰基(Fmoc)、2-三甲基甲硅烷基乙基、(2-苄基-2-三甲基甲硅烷基)乙基、三异丙基甲硅烷氧基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、烯丙氧基羰基、9-苄基甲氧基羰基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基羰基或2,2,2,2-三氯乙氧基羰基。关于保护基团及其用途的一般描述, 参见P. G. M. Wuts&T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley&Sons, New York, 2007。

[0049] “醇保护基团”或“醇保护部分”是附接到阻断或保护化合物中的醇官能团的醇基团上的取代基。此类基团在本领域中是公知的(参见, 例如P. Wuts和T. Greene, 2007, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Chapter 2, J. Wiley&Sons, NJ)。合适的醇保护基团包括但不限于新戊酰基、甲氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、2,6-二甲氧基苄基、二苄基甲基、苄氧基甲基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、四氢吡喃基、四氢吡喃基、苄基、苄甲酰基、对苄基苄甲酰基、2,4,6-三甲基苄甲酰基、对溴苄甲酰基、对硝基苄甲酰基、吡啶甲酰基、烟酰基、5-二苯并环庚基(5-dibenzosuberonyl)、三苯甲基/三苄基甲基或三(4-叔丁基苄基)甲基以及各种甲硅烷基保护基团(例如, 二甲基异丙基甲硅烷基、二乙基异丙基甲硅烷基、二甲基己基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、三异丙基甲硅

烷基、三苄基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、2-降冰片基二甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、2-三甲基乙基甲硅烷基 (TEOC) 或 [2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基)。在某些实施方案中,醇保护基团为空间位阻的。在某些实施方案中,醇保护基团优选为甲氧基甲基、四氢吡喃基、2-甲氧基乙氧基甲基、对甲氧基苄基、苄氧基甲基或2,2,2-三氯乙氧基羰基。更优选地,醇保护基团为2,2,2-三氯乙氧基羰基。在某些实施方案中,醇保护基团为甲硅烷基保护基团,优选为三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基或叔丁基二甲基甲硅烷基。更优选地,醇保护基团为叔丁基二甲基甲硅烷基。

[0050] 如本文所用,“醇保护试剂”是指将醇保护基团引入醇基团上的试剂。

[0051] “酸不稳定的醇保护基团”是在酸性条件下不稳定且释放醇保护基团以形成游离醇的醇保护基团。酸不稳定的醇保护基团的实例包括但不限于乙酸根、烯丙基、甲氧基甲基、四氢吡喃基、四氢吡喃基、5-二苯并环庚基、1-乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、2-(苯基氢硒基)乙基,三苯甲基/三苯基甲基、三(4-叔丁基苯基)甲基和各种甲硅烷基保护基团(例如,二甲基异丙基甲硅烷基、二乙基异丙基甲硅烷基、二甲基己基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、三苄基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、2-降冰片基二甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或2-三甲基乙基甲硅烷基 (TEOC)、[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基)。在某些实施方案中,醇保护基团为甲硅烷基保护基团,优选为三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基或叔丁基二甲基甲硅烷基。更优选地,醇保护基团为叔丁基二甲基甲硅烷基。

[0052] 如本文所用,术语“醇脱保护试剂”是指能够裂解醇保护基团以形成游离醇的试剂。此类试剂在本领域中是公知的(参见,例如P.Wuts和T.Greene,2007,Protective Groups in Organic Synthesis,第2章,J.Wiley&Sons,NJ)。此类醇脱保护试剂的实例包括但不限于四-正丁基氟化铵、三(二甲基氨基)二氟三甲基硅酸铈、氟化氢或其溶剂化物、氟化氢吡啶、四氟化硅、六氟硅酸、氟化铯、盐酸、乙酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸吡啶鎓、对甲苯磺酸(p-TsOH)、甲酸、高碘酸。在某些实施方案中,醇脱保护试剂为盐酸或四-正丁基氟化铵(TBAF)。在某些实施方案中,醇脱保护试剂为氟化氢-吡啶(HF-吡啶)。

[0053] 如本文所用,术语“胺脱保护基团”是指能够裂解胺保护基团以形成游离胺的试剂。此类试剂在本领域中是公知的(参见,例如P.Wuts和T.Greene,2007,Protective Groups in Organic Synthesis,第7章,J.Wiley&Sons,NJ)。此类胺脱保护试剂的实例包括但不限于四-正丁基氟化铵、乙酸、氟化氢吡啶、氟化铯、哌啶、吗啉或三氟乙酸。

[0054] 如本文所用,“醇活化剂”是指增加羟基基团的反应性由此使羟基成为更好的离去基团的试剂。此类醇活化剂的实例包括对甲苯磺酰氯、亚硫酸氯、三氟甲磺酸酐、甲磺酰氯、甲磺酸酐、三苯基膦、酰氯、4-二甲基氨基吡啶等等。在某些实施方案中,醇活化剂为亚硫酸氯。在某些实施方案中,醇活化剂为三苯基膦。

[0055] 如本文所用,短语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的药学上可接受的有机或无机盐。示例性盐包括但不限于硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐“甲磺酸盐(mesylate)”、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、双羟萘酸盐(即1,1'-亚甲基-双-(2-

羟基-3-萘甲酸)盐)、碱金属(例如,钠和钾)盐、碱土金属(例如,镁)盐和铵盐。药学上可接受的盐可涉及包含另一种分子,诸如乙酸根离子、琥珀酸根离子或其他抗衡离子。抗衡离子可以是使母体化合物上的电荷稳定化的任何有机或无机部分。此外,药学上可接受的盐在其结构中可以有多个带电荷的原子。多个带电荷的原子是药学上可接受的盐的一部分的例子可以有多个抗衡离子。因此,药学上可接受的盐可具有一个或多个带电荷的原子和/或一个或多个抗衡离子。

[0056] 如果本发明的化合物是碱,则期望的药学上可接受的盐可以通过本领域可用的任何合适的方法制备,例如用无机酸或有机酸处理游离碱来制备,该无机酸诸如为盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、磷酸等,该有机酸诸如为乙酸、马来酸、琥珀酸、扁桃酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、吡喃糖苷基酸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸、 $\alpha$ -羟基酸如柠檬酸或酒石酸、氨基酸如天冬氨酸或谷氨酸、芳族酸如苯甲酸或肉桂酸、磺酸如对甲苯磺酸或乙磺酸、等等。

[0057] 如果本发明的化合物是酸,则期望的药学上可接受的盐可以通过任何合适的方法制备,例如用诸如胺(伯胺、仲胺或叔胺)、碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物等无机或有机碱处理游离酸来制备。合适盐的示例性实例包括但不限于衍生自氨基酸如甘氨酸和精氨酸、氨、伯胺、仲胺和叔胺以及环胺如哌啶、吗啉和哌嗪的有机盐,以及衍生自钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂的无机盐。

[0058] 短语“药学上可接受的”表明该物质或组合物必须在化学和/或毒理学上与包含制剂的其他成分和/或用其治疗的哺乳动物相容。

[0059] 术语“离去基团”是指在亲核取代或置换期间中脱离的带电荷或不带电荷的部分的基团。此类离去基团在本领域是公知的,且包括但不限于卤素、酯、烷氧基、羟基、甲苯磺酸根、三氟甲磺酸根、甲磺酸根、腈、叠氮化物、氨基甲酸根、二硫化物、硫酯、硫醚和重氮化合物。

[0060] 术语“双官能交联剂”、“双官能连接器”或“交联剂”是指具有两个反应性基团的改性剂;其中一个反应性基团能够与细胞结合剂反应,而另一个反应性基团与细胞毒性化合物反应以将这两部分连接在一起。此类双官能交联剂在本领域中是公知的(参见,例如 Isalm和Dent, Bioconjugation, 第5章, 第218-363页, Groves Dictionaries Inc. New York, 1999)。例如,能够通过硫醚键进行连接的双官能交联剂包括N-琥珀酰亚胺基-4-(N-马来酰亚胺基甲基)-环己烷-1-羧酸酯(SMCC)以引入马来酰亚胺基团,或N-琥珀酰亚胺基-4-(碘乙酰基)-氨基苯甲酸酯(SIAB)以引入碘乙酰基基团。将马来酰亚胺基团或卤代乙酰基基团引到细胞结合剂上的其他双官能交联剂在本领域中是公知的(参见,美国专利申请2008/0050310、20050169933, 得自Pierce Biotechnology Inc. P.O. Box 117, Rockland, IL 61105, USA), 且包括但不限于双马来酰亚胺聚乙二醇(BMPEO)、BM(PEO)<sub>2</sub>、BM(PEO)<sub>3</sub>、N-( $\beta$ -马来酰亚胺基丙氧基)琥珀酰亚胺酯(BMPS)、 $\gamma$ -马来酰亚胺丁酸N-琥珀酰亚胺酯(GMBS)、 $\epsilon$ -马来酰亚胺己酸N-羟基琥珀酰亚胺酯(EMCS)、5-马来酰亚胺基戊二酸NHS、HBVS、作为SMCC“长链”类似物(LC-SMCC)的N-琥珀酰亚胺基-4-(N-马来酰亚胺甲基)-环己烷-1-羧基-(6-酰胺基己酸酯)、间马来酰亚胺基苯甲酰基-N-羟基琥珀酰亚胺酯(MBS)、4-(4-N-马来酰亚胺基)-丁酸酰肼或HCl盐(MPBH)、3-(溴乙酰基)丙酸N-琥珀酰亚胺酯(SBAP)、碘代乙酸N-琥珀酰亚胺酯(SIA)、 $\kappa$ -马来酰亚胺十一烷酸N-琥珀酰亚胺酯(KMUA)、4-(对马来酰亚胺

苯基)-丁酸N-琥珀酰亚胺酯(SMPB)、琥珀酰亚胺基-6-(β-马来酰亚胺丙酰胺基)己酸酯(SMPH)、琥珀酰亚胺基-(4-乙烯基磺酰基)苯甲酸酯(SVSB)、二硫代双-马来酰亚胺乙烷(DTME)、1,4-双-马来酰亚胺丁烷(BMB)、1,4-双马来酰亚胺基-2,3-二羟基丁烷(BMDB)、双-马来酰亚胺己烷(BMH)、双-马来酰亚胺乙烷(BMOE)、4-(N-马来酰亚胺-甲基)环己烷-1-羧酸磺基琥珀酰亚胺酯(磺基-SMCC)、(4-碘-乙酰基)氨基苯甲酸磺基琥珀酰亚胺酯(磺基-SIAB)、间马来酰亚胺苯甲酰基-N-羟基磺基琥珀酰亚胺酯(磺基-MBS)、N-(γ-马来酰亚胺丁酰氧基)磺基琥珀酰亚胺酯(磺基-GMBS)、N-(ε-马来酰亚胺己酰氧基)磺基琥珀酰亚胺酯(磺基-EMCS)、N-(κ-马来酰亚胺十一烷酰氧基)磺基琥珀酰亚胺酯(磺基-KMUS)和4-(对马来酰亚胺苯基)丁酸磺基琥珀酰亚胺酯(磺基-SMPB)。

[0061] 异双官能交联剂是具有两个不同反应性基团的双官能交联剂。含有胺反应性N-羟基琥珀酰亚胺基团(NHS基团)和羰基反应性肼基团两者的异双官能交联剂也可用于连接本文所述的细胞毒性化合物与细胞结合剂(例如、抗体)。此类市售的异双官能交联剂的实例包括琥珀酰亚胺基6-肼基烟酰胺丙酮脒(SANH)、4-肼基对苯二甲酸琥珀酰亚胺酯盐酸盐(SHTH)和肼烟酸琥珀酰亚胺酯盐酸盐(SHNH)。带有酸不稳定键的缀合物也可以使用本发明的带有肼的苯并二氮杂~~草~~衍生物来制备。可以使用的双官能交联剂的实例包括对甲酰基苯甲酸琥珀酰亚胺酯(SFB)和对甲酰基苯氧基乙酸琥珀酰亚胺酯(SFPA)。

[0062] 能使细胞结合剂与细胞毒性化合物通过二硫化物键连接的双官能交联剂是本领域已知的、且包括N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯(SPDP)、N-琥珀酰亚胺基-4-(2-吡啶基二硫代)戊酸酯(SPP)、N-琥珀酰亚胺基-4-(2-吡啶基二硫代)丁酸酯(SPDB)、N-琥珀酰亚胺基-4-(2-吡啶基二硫代)2-磺基丁酸酯(磺基-SPDB),以引入二硫代吡啶基基团。可以用于引入二硫化物基团的其他双官能交联剂在本领域中是已知的,并公开在美国专利6,913,748、6,716,821和美国专利公布20090274713和20100129314中,所有这些专利通过引用并入本文。或者,也可以使用引入硫醇基团的交联剂,诸如2-亚氨基硫烷、高半胱氨酸硫代内酯或S-乙酰琥珀酸酐。

[0063] 如本文定义的“连接子”、“连接子部分”或“连接基团”是指两个基团如细胞结合剂和细胞毒性化合物连接在一起的部分。通常,连接子在连接正连接的两个基团的条件下基本上是惰性的。在某些实施方案中,连接基团是本文所述的细胞毒性化合物的一部分。连接基团可以包含可以与细胞结合剂或其前体反应的反应性基团。连接部分可以含有允许在特定位点释放细胞毒性部分的化学键。合适的化学键是本领域公知的,且包括二硫化物键、硫醚键、酸不稳定的键、光不稳定的键、肽酶不稳定的键和酯酶不稳定的键(参见,例如美国专利5,208,020;5,475,092;6,441,163;6,716,821;6,913,748;7,276,497;7,276,499;7,368,565;7,388,026和7,414,073)。优选的是二硫化物键、硫醚和肽酶不稳定的键。也可以使用不可裂解的连接部分。

[0064] 如本文定义的“反应性基团”或“反应性部分”是指如下部分,其易于与细胞结合剂形成共价键,例如与抗体上的赖氨酸胺基团形成酰胺键,或例如通过硫醚或二硫化物键与双官能交联剂形成共价键。反应性基团对本发明的方法中描述的反应是惰性的。还包括可以转化为反应性基团的官能团。例如,反应性基团可以是转化为N-羟基琥珀酰亚胺酯的N-羟基琥珀酰亚胺酯或甲酯基团。在另一个实例中,反应性基团可以是硫醇(-SH)基团,其可以容易地通过二硫化物键或硫醚键与双官能交联剂形成共价键。它也可以是转化

成硫醇基团的烷基二硫化物或吡啶基二硫化物 (R-S-S-, 其中R为烷基或吡啶基)。

[0065] 在一个实施方案中,在一端附接有反应性基团的连接基团如反应性酯选自以下:

- [0066]  $-O (CR_{20}R_{21})_m (CR_{22}R_{23})_n (OCH_2CH_2)_p (CR_{40}R_{41})_p Y'' (CR_{24}R_{25})_q (CO)_t X''$ 、
- [0067]  $-O (CR_{20}R_{21})_m (CR_{26}=CR_{27})_{m'} (CR_{22}R_{23})_n (OCH_2CH_2)_p (CR_{40}R_{41})_p Y'' (CR_{24}R_{25})_q (CO)_t X''$ 、
- [0068]  $-O (CR_{20}R_{21})_m (\text{炔基})_{n'} (CR_{22}R_{23})_n (OCH_2CH_2)_p (CR_{40}R_{41})_p Y' (CR_{24}R_{25})_q (CO)_t X'$ 、
- [0069]  $-O (CR_{20}R_{21})_m (\text{哌嗪并})_{t'} (CR_{22}R_{23})_n (OCH_2CH_2)_p (CR_{40}R_{41})_p Y' (CR_{24}R_{25})_q (CO)_t X'$ 、
- [0070]  $-O (CR_{20}R_{21})_m (\text{吡咯并})_{t'} (CR_{22}R_{23})_n (OCH_2CH_2)_p (CR_{40}R_{41})_p Y' (CR_{24}R_{25})_q (CO)_t X'$ 、
- [0071]  $-O (CR_{20}R_{21})_{mA''m} (CR_{22}R_{23})_n (OCH_2CH_2)_p (CR_{40}R_{41})_p Y'' (CR_{24}R_{25})_q (CO)_t X''$ 、
- [0072]  $-S (CR_{20}R_{21})_m (CR_{22}R_{23})_n (OCH_2CH_2)_p (CR_{40}R_{41})_p Y'' (CR_{24}R_{25})_q (CO)_t X''$ 、
- [0073]  $-S (CR_{20}R_{21})_m (CR_{26}=CR_{27})_{m'} (CR_{22}R_{23})_n (OCH_2CH_2)_p (CR_{40}R_{41})_p Y'' (CR_{24}R_{25})_q (CO)_t X''$ 、
- [0074]  $-S (CR_{20}R_{21})_m (\text{炔基})_{n'} (CR_{22}R_{23})_n (OCH_2CH_2)_p (CR_{40}R_{41})_p Y' (CR_{24}R_{25})_q (CO)_t X'$ 、
- [0075]  $-S (CR_{20}R_{21})_m (\text{哌嗪并})_{t'} (CR_{22}R_{23})_n (OCH_2CH_2)_p (CR_{40}R_{41})_p Y' (CR_{24}R_{25})_q (CO)_t X'$ 、
- [0076]  $-S (CR_{20}R_{21})_m (\text{吡咯并})_{t'} (CR_{22}R_{23})_n (OCH_2CH_2)_p (CR_{40}R_{41})_p Y' (CR_{24}R_{25})_q (CO)_t X'$ 、
- [0077]  $-S (CR_{20}R_{21})_{mA''m} (CR_{22}R_{23})_n (OCH_2CH_2)_p (CR_{40}R_{41})_p Y'' (CR_{24}R_{25})_q (CO)_t X''$ 、
- [0078]  $-NR_{33} (C=O)_p (CR_{20}R_{21})_m (CR_{22}R_{23})_n (OCH_2CH_2)_p (CR_{40}R_{41})_p Y'' (CR_{24}R_{25})_q (CO)_t X''$ 、
- [0079]  $-NR_{33} (C=O)_p (CR_{20}R_{21})_m (CR_{26}=CR_{27})_{m'} (CR_{22}R_{23})_n (OCH_2CH_2)_p (CR_{40}R_{41})_p Y''$
- [0080]  $(CR_{24}R_{25})_q (CO)_t X''$ 、
- [0081]  $-NR_{33} (C=O)_p (CR_{20}R_{21})_m (\text{炔基})_{n'} (CR_{22}R_{23})_n (OCH_2CH_2)_p (CR_{40}R_{41})_p Y' (CR_{24}R_{25})_q (CO)_t X'$ 、
- [0082]  $-NR_{33} (C=O)_p (CR_{20}R_{21})_m (\text{哌嗪并})_{t'} (CR_{22}R_{23})_n (OCH_2CH_2)_p (CR_{40}R_{41})_p Y' (CR_{24}R_{25})_q$
- [0083]  $(CO)_t X'$ 、
- [0084]  $-NR_{33} (C=O)_p (CR_{20}R_{21})_m (\text{吡咯并})_{t'} (CR_{22}R_{23})_n (OCH_2CH_2)_p (CR_{40}R_{41})_p Y' (CR_{24}R_{25})_q (CO)_t X'$ 、
- [0085]  $-NR_{33} (C=O)_p (CR_{20}R_{21})_{mA''m} (CR_{22}R_{23})_n (OCH_2CH_2)_p (CR_{40}R_{41})_p Y'' (CR_{24}R_{25})_q$
- [0086]  $(CO)_t X''$ 、
- [0087]  $-(CR_{20}R_{21})_m (CR_{22}R_{23})_n (OCH_2CH_2)_p (CR_{40}R_{41})_p Y'' (CR_{24}R_{25})_q (CO)_t X''$ 、
- [0088]  $-(CR_{20}R_{21})_m (CR_{26}=CR_{27})_{m'} (CR_{22}R_{23})_n (OCH_2CH_2)_p (CR_{40}R_{41})_p Y'' (CR_{24}R_{25})_q (CO)_t X''$ 、
- [0089]  $-(CR_{20}R_{21})_m (\text{炔$
- [0090]  $\text{基})_{n'} (CR_{22}R_{23})_n (OCH_2CH_2)_p (CR_{40}R_{41})_p Y'' (CR_{24}R_{25})_q (CO)_t X''$ 、
- [0091]  $-(CR_{20}R_{21})_m (\text{哌嗪$
- [0092]  $\text{并})_{t'} (CR_{22}R_{23})_n (OCH_2CH_2)_p (CR_{40}R_{41})_p Y'' (CR_{24}R_{25})_q (CO)_t X''$ 、
- [0093]  $-(CR_{20}R_{21})_{mA''m} (CR_{22}R_{23})_n (OCH_2CH_2)_p (CR_{40}R_{41})_p Y'' (CR_{24}R_{25})_q (CO)_t X''$ 、
- [0094]  $-(CR_{20}R_{21})_m (CR_{29}=N-NR_{30})_{n''} (CR_{22}R_{23})_n (OCH_2CH_2)_p (CR_{40}R_{41})_p Y'' (CR_{24}R_{25})_q (CO)_t X''$ 、
- [0095]  $-(CR_{20}R_{21})_m (CR_{29}=N-NR_{30})_{n''} (CR_{26}=CR_{27})_{m'} (CR_{22}R_{23})_n (OCH_2CH_2)_p (CR_{40}R_{41})_p Y'' (CR_{24}R_{25})_q (CO)_t X''$ 、
- [0096]  $-(CR_{20}R_{21})_m (CR_{29}=N-NR_{30})_{n''} (\text{炔$
- [0097]  $\text{基})_{n'} (CR_{22}R_{23})_n (OCH_2CH_2)_p (CR_{40}R_{41})_p Y'' (CR_{24}R_{25})_q (CO)_t X''$ 、
- [0098]  $-(CR_{20}R_{21})_m (CR_{29}=N-NR_{30})_{n''} (CR_{22}R_{23})_n (OCH_2CH_2)_p (CR_{40}R_{41})_p Y'' (CR_{24}R_{25})_q (CO)_t X''$ 、

[0099] 其中：

[0100]  $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $m'$ 、 $n'$ 、 $t'$  为1至10的整数，或任选为0；

[0101]  $t$ 、 $m''$ 、 $n''$  和 $p''$  为0或1；

[0102]  $X''$  选自 $OR_{36}$ 、 $SR_{37}$ 、 $NR_{38}$ 、 $R_{39}$ ，其中 $R_{36}$ 、 $R_{37}$ 、 $R_{38}$ 、 $R_{39}$ 为H、或具有1至20个碳原子的直链、支链或环状烷基、烯基或炔基和或聚乙二醇单元 $-(OCH_2CH_2)_n$ ， $R_{37}$ 任选为硫醇保护基团，当 $t=1$ 时， $COX''$  形成选自N-羟基琥珀酰亚胺酯、N-羟基邻苯二甲酰亚胺酯、N-羟基磺基-琥珀酰亚胺酯、对硝基苯基酯、二硝基苯基酯、五氟苯基酯及其衍生物的反应性酯，其中所述衍生物有利于酰胺键形成；

[0103]  $Y''$  不存在或选自O、S、S-S或 $NR_{32}$ ，其中 $R_{32}$ 具有与上文对于R赋予的定义相同的定义；或

[0104] 当 $Y''$  不为S-S且 $t=0$ 时， $X''$  选自马来酰亚胺基团、卤代乙酰基基团或 $SR_{37}$ ，其中 $R_{37}$ 具有与上文相同的定义；

[0105]  $A''$  为氨基酸残基或含有2至20个氨基酸残基的多肽；

[0106]  $R_{20}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 、 $R_{24}$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{26}$  和 $R_{27}$  相同或不同，且为-H或具有1至5个碳原子的直链或支链的烷基；

[0107]  $R_{29}$  和 $R_{30}$  相同或不同，且为-H或具有1至5个碳原子的烷基；

[0108]  $R_{33}$  为-H，或具有1至12个碳原子的直链、支链或环状烷基、烯基或炔基，聚乙二醇单元 $R-(OCH_2CH_2)_n-$ ，或者 $R_{33}$  为 $-COR_{34}$ 、 $-CSR_{34}$ 、 $-SOR_{34}$  或 $-SO_2R_{34}$ ，其中 $R_{34}$  为H或具有1至20个碳原子的直链、支链或环状烷基、烯基或炔基，或聚乙二醇单元 $-(OCH_2CH_2)_n$ ；且

[0109]  $R_{40}$  和 $R_{41}$  中的一者任选地为带负电荷或带正电荷的官能团且另一者为H或具有1至4个碳原子的烷基、烯基、炔基。

[0110] 任何上述连接基团可以存在于本发明的任何化合物、药物-连接子化合物或缀合物中，包括置换本文所述的任何式的连接基团。

[0111] 术语“氨基酸”是指天然存在的氨基酸或非天然存在的氨基酸。在一个实施方案中，氨基酸由 $NH_2-C(R^{aa'} R^{aa})-C(=O)OH$  表示，其中 $R^{aa}$  和 $R^{aa'}$  各自独立地为H，具有1至10个碳原子的任选取代的直链、支链或环状烷基、烯基或炔基，芳基，杂芳基或杂环基，或 $R^{aa}$  和N-末端氮原子可以一起形成杂环（例如，如在脯氨酸中）。术语“氨基酸残基”是指当从氨基酸的胺和/或羧基末端除去一个氢原子时的相应残基，例如 $-NH-C(R^{aa'} R^{aa})-C(=O)O-$ 。

[0112] 术语“阳离子”是指具有正电荷的离子。阳离子可以是单价的（例如， $Na^+$ 、 $K^+$  等）、二价的（例如， $Ca^{2+}$ 、 $Mg^{2+}$  等）或多价的（例如， $Al^{3+}$  等）。优选地，该阳离子是单价的。

[0113] 如本文所用，术语“卤化试剂”是指将醇基团转化为卤化物基团的试剂。“溴化试剂”是将醇基团转化为溴化物基团的试剂。“碘化试剂”是将醇基团转化为碘化物基团的试剂。“氯化试剂”是将醇基团转化为氯化物基团的试剂。示例性溴化试剂包括但不限于溴、氢溴酸、四溴化碳、三溴化磷和溴化钾。示例性碘化试剂包括但不限于氢碘酸、碘、四碘化碳、三碘化磷、碘化钠或碘化钾。示例性氯化试剂包括但不限于四氯化碳、甲磺酰氯、硫酰氯、亚硫酰氯、氰尿酸氯、N-氯琥珀酰亚胺、氯氧化磷(V)、五氯化磷和三氯化磷。在一个具体的实施方案中，氯化试剂为甲磺酰氯。

[0114] 如本文所用，术语“磺化试剂”是指将醇基团转化为磺酸酯基团的试剂。优选地，磺化试剂为磺酸酐，诸如甲磺酸酐，或磺酰氯，诸如甲磺酰氯（ $MsCl$ ）。

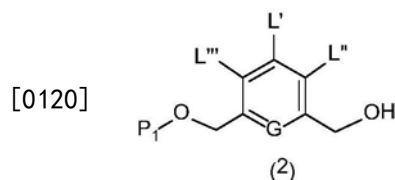
[0115] 如本文所用,“活化酯”是指容易被羟基或胺基取代的酯基。示例性活化酯包括但不限于硝基苯基(例如,2或4-硝基苯基)酯、二硝基苯基(例如,2,4-二硝基苯基)酯、磺基-四氟苯基(例如,4-磺基-2,3,5,6-四氟苯基)酯、五氟苯基酯、硝基吡啶基(例如,4-硝基吡啶基)酯、三氟乙酸酯及乙酸酯。

[0116] 如本文所用,“酯化试剂”是指将醇基团转化为酯基的试剂。示例性酯化试剂包括但不限于硝基苯甲酸(例如,2或4-硝基苯甲酸)、二硝基苯甲酸(例如,2,4-二硝基苯甲酸)、磺基-四氟苯甲酸(例如,4-磺基-2,3,5,6-四氟苯甲酸)、五氟苯甲酸、硝基吡啶羧酸(例如,4-硝基-2-吡啶羧酸)、三氟乙酸和乙酸或者酰氯、酸酐或其其他活化的羧酸衍生物。

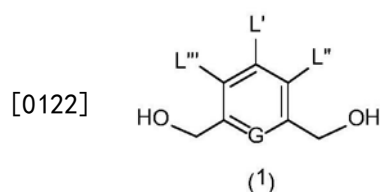
[0117] 本发明的方法

[0118] 本发明提供了制备具有一个亚胺官能团和一个胺官能团的吡啶并苯并二氮杂草二聚体化合物的新方法。与本领域已知的方法相比,本发明的方法可以以更高的收率且在不使用HPLC纯化的情况下生成期望的二聚体化合物。

[0119] 在第一实施方案中,本发明提供了制备式(2)的化合物



[0121] 或其盐的方法,其包括通过使式(I)的化合物与醇保护试剂反应将醇保护基团引入到式(1)的化合物的伯醇中的一个上,



[0123] 其中:

[0124] L'、L''和L'''相同或不同,且独立地为-H,具有1至10个碳原子的任选取代的直链、支链或环状烷基、烯基或炔基,聚乙二醇单元-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>c</sup>,卤素,胍鎓[-NH(C=NH)NH<sub>2</sub>],-OR,-NR'R'',-NO<sub>2</sub>,-NR'COR'',-SR,-SOR',-SO<sub>2</sub>R',-SO<sub>3</sub>M,-OSO<sub>3</sub>M,-SO<sub>2</sub>NR'R'',氰基,叠氮基,-COR',-OCOR',-OCONR'R''或能够将细胞毒性化合物共价连接到细胞结合剂(CBA)的具有与其键合的反应性基团的连接基团,条件是L'、L''和L'''中只有一个是具有与其键合的反应性基团的连接基团;

[0125] M为-H或阳离子;

[0126] R在每次出现时独立地选自由-H,具有1至10个碳原子的任选取代的直链、支链或环状烷基、烯基或炔基,聚乙二醇单元-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-R<sup>c</sup>,具有6至18个碳原子的任选取代的芳基,含有一个或多个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的5至18元杂芳基环,或含有1至6个独立地选自O、S、N和P的杂原子的任选取代的3至18元杂环组成的组;

[0127] R'和R''各自独立地选自-H,-OH,-OR,-NHR,-N(R)<sub>2</sub>,-COR,具有1至10个碳原子的任选取代的直链、支链或环状烷基、烯基或炔基,聚乙二醇单元-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-R<sup>c</sup>,和具有1至6个独立地选自O、S、N和P的杂原子的任选取代的3至18元杂环;

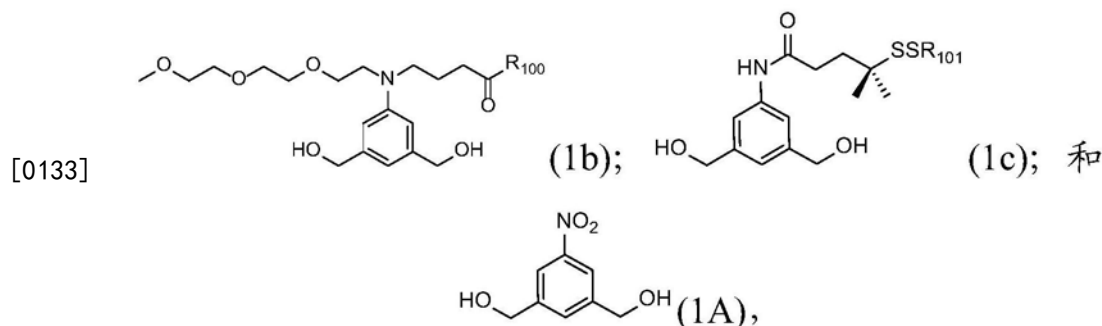
[0128]  $R^c$ 为-H或具有1至4个碳原子的取代或未取代的直链或支链烷基,或具有与其键合的反应性基团的连接基团;

[0129]  $n'$ 为1至24的整数;

[0130] G选自-CH-或-N-;且

[0131]  $P_1$ 为醇保护基团。

[0132] 在一个实施方案中,式(1)的化合物由选自以下的式表示:



[0134] 其中 $R_{100}$ 为( $C_1-C_3$ )烷氧基;并且 $R_{101}$ 为( $C_1-C_3$ )烷基、吡啶基或硝基吡啶基(例如,4-硝基吡啶基)。

[0135] 在一个具体的实施方案中,醇保护基团为空间位阻的。

[0136] 在另一个具体的实施方案中,醇保护基团为新戊酰基、甲氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、2,6-二甲氧基苄基、二苄基甲基、苄氧基甲基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、苄基、苯甲酰基、对苯基苯甲酰基、2,4,6-三甲基苯甲酰基、对溴苯甲酰基、对硝基苯甲酰基、吡啶甲酰基、烟酰基、5-二苯并环庚基、三苯甲基/三苄基甲基或三(4-叔丁基苄基)甲基。优选地,醇保护基团为甲氧基甲基、四氢吡喃基、2-甲氧基乙氧基甲基、对甲氧基苄基、苄氧基甲基或2,2,2-三氯乙氧基羰基。甚至更优选地,醇保护基团为2,2,2-三氯乙氧基羰基。

[0137] 在另一个具体的实施方案中,醇保护基团为甲硅烷基保护基团。例如,甲硅烷基保护基团为二甲基异丙基甲硅烷基、二乙基异丙基甲硅烷基、二甲基己基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、三苄基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、2-降冰片基二甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苄基甲硅烷基、2-三甲基乙基甲硅烷基(TEOC)或[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基。优选地,甲硅烷基保护基团为三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基或叔丁基二甲基甲硅烷基。更优选地,甲硅烷基保护基团为叔丁基二甲基甲硅烷基。

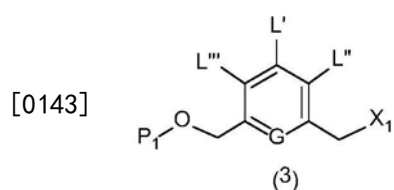
[0138] 甲硅烷基保护基团可以通过使式(1)的化合物与 $R^3-Cl$ 、 $R^3-Br$ 、 $R^3-I$ 或 $R^3-OSO_2CF_3$ (统称为醇保护试剂)在碱存在下反应来引入,其中 $R^3$ 为二甲基异丙基甲硅烷基、二乙基异丙基甲硅烷基、二甲基己基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、三苄基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、2-降冰片基二甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苄基甲硅烷基或[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基。在某些实施方案中,醇保护试剂与式(1)的化合物的摩尔比在0.8至1.2之间,在1至5之间,在1至2之间,在1至1.5之间,在1至1.4之间,在1至1.3之间,在1至1.2之间,或在1至1.1之间。在某些实施方案中,相对于式(1)的化合物,使用少于2摩尔当量的醇保护试剂。优选地,相对于式(1)的化合物,使用1.5、1.4、1.3、1.2、1.1或1.0摩尔当量的醇保护试剂。

[0139] 在一个实施方案中,碱可为非亲核性碱。非亲核性碱的实例包括但不限于咪唑、三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、1,8-二氮杂双环十一碳-7-烯或四甲基哌啶。优选地,非亲核性碱为咪唑。可以使用摩尔过量的碱。在某些实施方案中,相对于式(1)的化合物,使用大于2摩尔当量的碱(例如,非亲核性碱)。

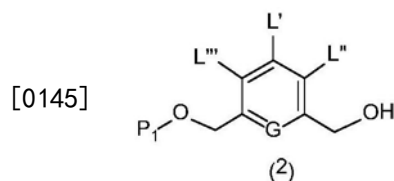
[0140] 在另一个实施方案中,在式(1)的化合物与 $R^3$ -Cl、 $R^3$ -Br、 $R^3$ -I或 $R^3$ -OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>之间的反应在有利于引入甲硅烷基保护基团的催化剂的存在下进行。在该反应中可以使用本领域已知的任何合适的催化剂(参见,例如P.Wuts和T.Greene,2007,Protective Groups in Organic Synthesis,第2章,J.Wiley&Sons,NJ)。示例性催化剂包括但不限于4-二甲氨基吡啶(DMAP)、1,1,3,3-四甲基胍和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)。

[0141] 任何合适的有机溶剂都可以用于第一实施方案的方法中。示例性溶剂包括但不限于DMF、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、二氯乙烷、THF、二甲基乙酰胺等。在某些实施方案中,使用DMF作为溶剂。

[0142] 在第二实施方案中,本发明提供了制备式(3)的化合物

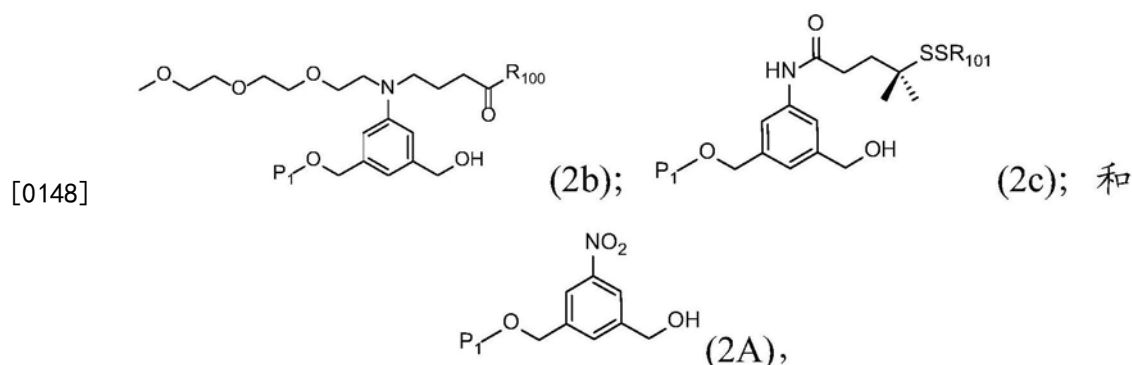


[0144] 或其盐的方法,其包括使式(2)的化合物与卤化试剂、磺化试剂或酯化试剂反应,



[0146] 其中L'、L''、L'''、G和P<sub>1</sub>如第一实施方案中所定义,且X<sub>1</sub>为选自下列基团的离去基团:-Br、-I、-Cl、磺酸酯和活化的酯。

[0147] 在一个具体的实施方案中,式(2)的化合物由选自以下的式表示:



[0149] 其中R<sub>100</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基;并且R<sub>101</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、吡啶基或硝基吡啶基(例如,4-硝基吡啶基)。

[0150] 在另一个具体的实施方案中,对于制备上述式(3d)或(3A)的化合物的方法,X<sub>1</sub>为-Br、-I或磺酸酯。

[0151] 在另一个具体的实施方案中,X<sub>1</sub>为甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯。优选地,X<sub>1</sub>为甲磺酸酯。

[0152] 在另一个具体的实施方案中,第二实施方案的方法包括使式(2)的化合物与卤化

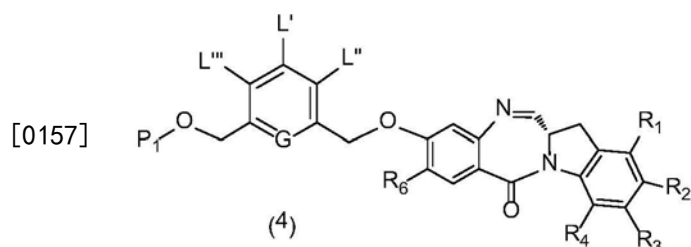
试剂反应。示例性卤化试剂包括但不限于溴、氢溴酸、四溴化碳、三溴化磷、溴化钾、氢碘酸、碘、四碘化碳、三碘化磷、碘化钠或碘化钾。

[0153] 在另一个具体的实施方案中，第二实施方案的方法包括使式 (2) 的化合物与磺化试剂反应。优选地，磺化试剂为磺酸酐，诸如甲磺酸酐，或磺酰氯，诸如甲磺酰氯 (MsCl)。

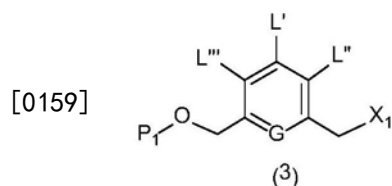
[0154] 在某些实施方案中，式 (2) 的化合物与磺化试剂之间的反应可以在碱存在下进行。在一个实施方案中，该碱为非亲核性碱。示例性非亲核性碱包括但不限于三乙胺、咪唑、三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、二甲基甲酰胺、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU) 或四甲基哌啶。优选地，该碱为三乙胺或二异丙基乙胺。

[0155] 任何合适的有机溶剂都可以用于第二实施方案的方法中。在一个实施方案中，溶剂为二氯甲烷。

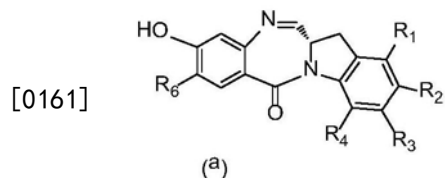
[0156] 在第三实施方案中，本发明提供了制备式 (4) 的化合物



[0158] 或其盐的方法，所述方法包括使式 (3) 的化合物



[0160] 与式 (a) 的单体化合物反应，

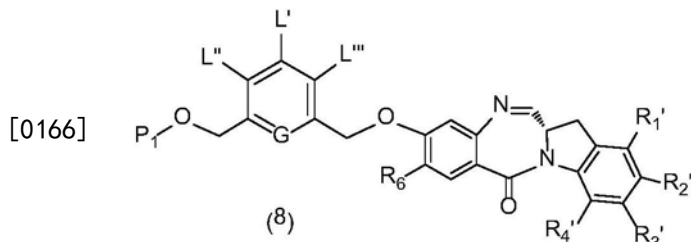


[0162] 其中：

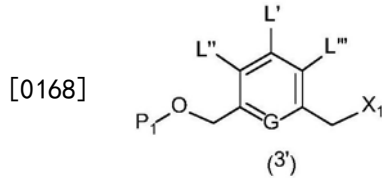
[0163]  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 和 $R_4$ 各自独立地选自自由-H，具有1至10个碳原子的任选取代的直链、支链或环状烷基、烯基或炔基，聚乙二醇单元 $-(CH_2CH_2O)_n-R_c$ ，卤素，胍鎓 $[-NH(C=NH)NH_2]$ ， $-OR$ ， $-NR'R''$ ， $-NO_2$ ， $-NCO$ ， $-NR'COR''$ ， $-SR$ ， $-SOR'$ ， $-SO_2R'$ ， $-SO_3^-H$ ， $-OSO_3H$ ， $-SO_2NR'R''$ ，氰基，叠氮基， $-COR'$ ， $-OCOR'$ 和 $-CONR'R''$ 组成的组；且

[0164]  $R_6$ 为-H、-R、-OR、-SR、 $-NR'R''$ 、 $-NO_2$ 或卤素；且剩下的变量如第二实施方案中所述。

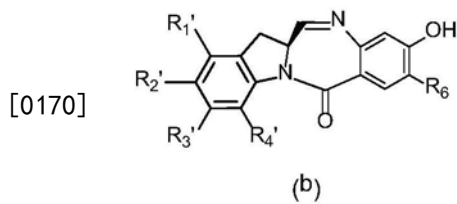
[0165] 另选地，第三实施方案提供了制备式 (8) 的化合物



[0167] 或其盐的方法,所述方法包括使式(3')的化合物



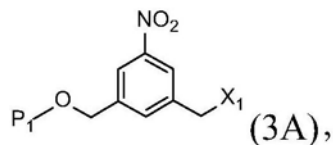
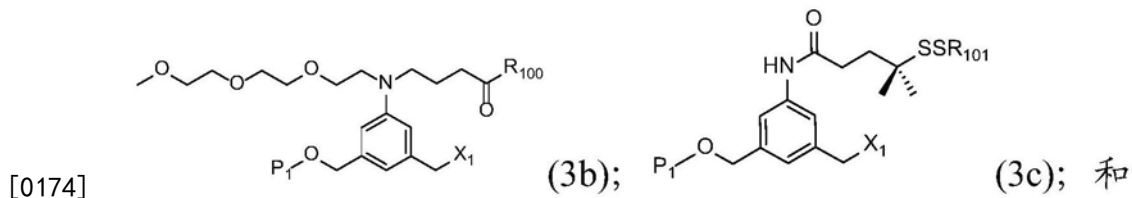
[0169] 与式(b)的单体化合物反应,



[0171] 其中R<sub>1</sub>'、R<sub>2</sub>'、R<sub>3</sub>'和R<sub>4</sub>'各自独立地选自由-H,具有1至10个碳原子的任选取代的直链、支链或环状烷基、烯基或炔基,聚乙二醇单元

[0172] -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-R<sub>c</sub>, 卤素, 胍鎓[-NH(C=NH)NH<sub>2</sub>], -OR, -NRR' R'', -NO<sub>2</sub>, -NCO, -NR' COR'', -SR, -SOR', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>3</sub>H, -OSO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>NR' R'', 氰基, 叠氮基, -COR', -OCOR' 和 -CONR' R''; R<sub>6</sub>为-H, -R, -OR, -SR, -NR' R'', -NO<sub>2</sub>或卤素组成的组;且剩下的变量如第二实施方案中所述。

[0173] 在一个具体的实施方案中,式(3)的化合物由选自以下的式表示:

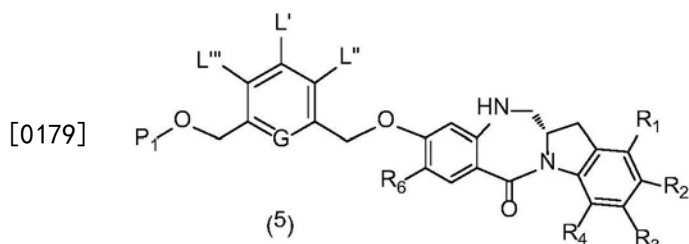


[0175] 其中R<sub>100</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基;并且R<sub>101</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、吡啶基或硝基吡啶基(例如,4-硝基吡啶基)。

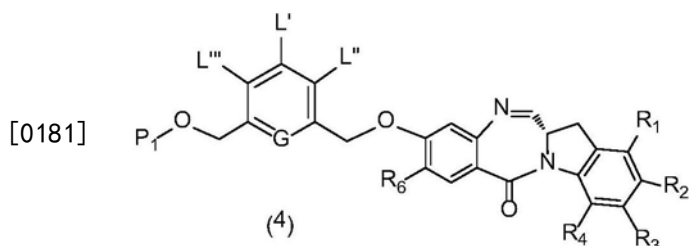
[0176] 在一个具体的实施方案中,对于第三实施方案的方法,X<sub>1</sub>为-Br、-I或磺酸酯。

[0177] 在一个具体的实施方案中,式(3)的化合物与式(b)的单体化合物在碱存在下反应。可以使用任何合适的碱。示例性碱包括但不限于碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠或氢氧化钾。在一个实施方案中,该碱为碳酸钾。

[0178] 在第四实施方案中,本发明提供了制备式(5)的化合物

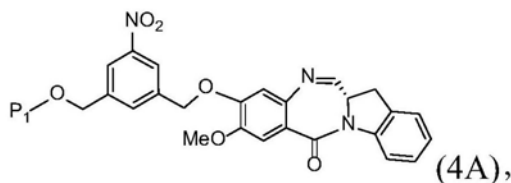
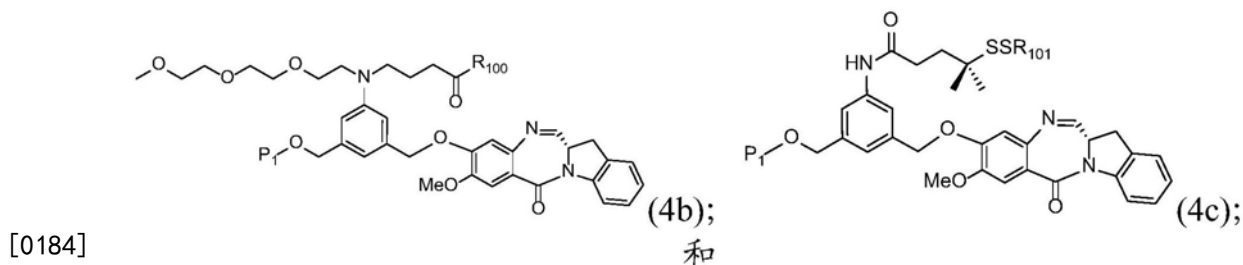


[0180] 或其盐的方法,所述方法包括使式(4)的化合物



[0182] 与亚胺还原剂反应,其中变量如上文在第三实施方案中所述。

[0183] 在一个具体的实施方案中,式(4)的化合物由选自以下的式表示:



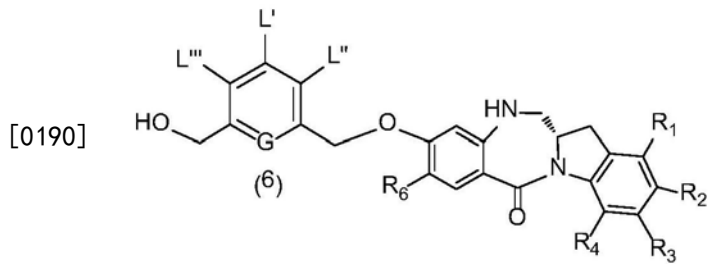
[0185] 其中R<sub>100</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基;并且R<sub>101</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、吡啶基或硝基吡啶基(例如,4-硝基吡啶基)。

[0186] 在一个具体的实施方案中,亚胺还原试剂为氢化物还原试剂。

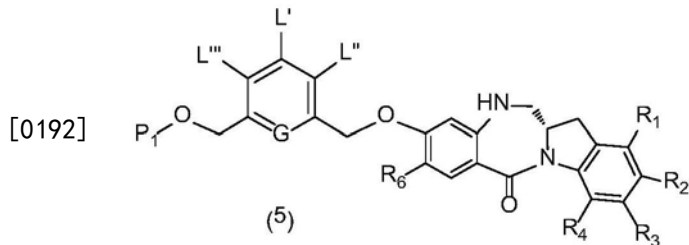
[0187] 在另一个具体的实施方案中,亚胺还原试剂为硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠、氢化铝锂、氢气、甲酸铵、硼烷、9-硼杂双环[3.3.1]壬烷(9-BBN)、二异丁基氢化铝(DIBAL)、硼氢化锂(LiBH<sub>4</sub>)、硼氢化钾(KBH<sub>4</sub>)或双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠(Red-Al)。优选地,亚胺还原试剂为三乙酰氧基硼氢化钠(NaBH(OAc)<sub>3</sub>)。

[0188] 任何合适的溶剂都可以用于第四实施方案的方法中。在一个实施方案中,溶剂为二氯乙烷。

[0189] 在第五实施方案中,本发明提供了制备式(6)的化合物

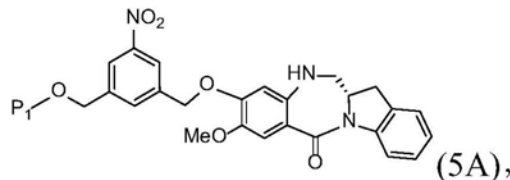
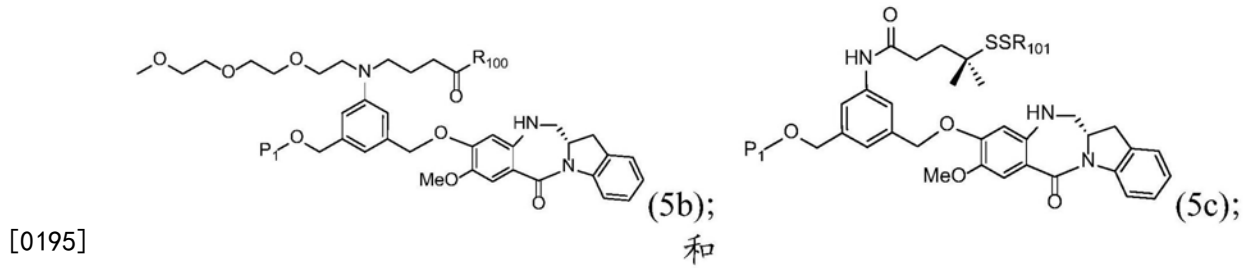


[0191] 或其盐的方法,所述方法包括使式(5)的化合物



[0193] 与醇脱保护试剂反应,其中变量如上文在第四实施方案中所述。

[0194] 在一个具体的实施方案中,式(5)的化合物由选自以下的式表示:

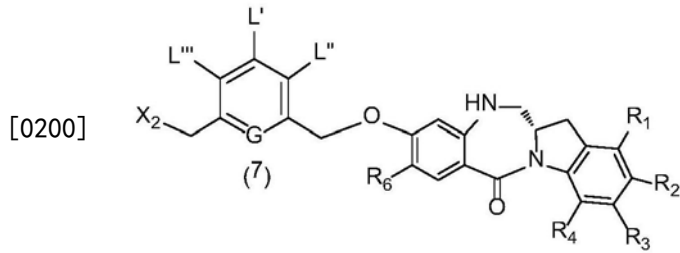


[0196] 其中R<sub>100</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基;并且R<sub>101</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、吡啶基或硝基吡啶基(例如,4-硝基吡啶基)。

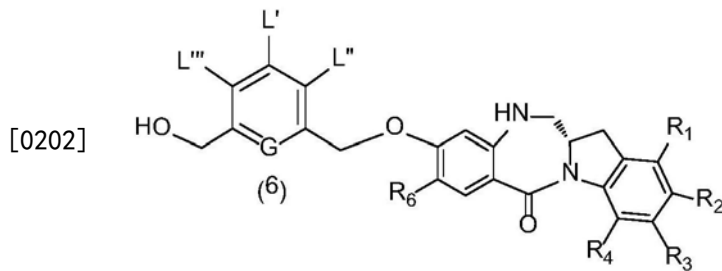
[0197] 在一个具体的实施方案中,醇脱保护试剂为四-正丁基氟化铵、三(二甲基氨基)二氟三甲基硅酸铈、氟化氢或其溶剂化物、氟化氢吡啶、四氟化硅、六氟硅酸、氟化铯、盐酸、乙酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸吡啶鎓、对甲苯磺酸(p-TsOH)、甲酸或高碘酸。优选地,醇脱保护试剂为盐酸或四-正丁基氟化铵。

[0198] 任何合适的溶剂都可以用于上述脱保护反应中。在一个实施方案中,该溶剂为THF。

[0199] 在第六实施方案中,本发明提供了制备式(7)的化合物

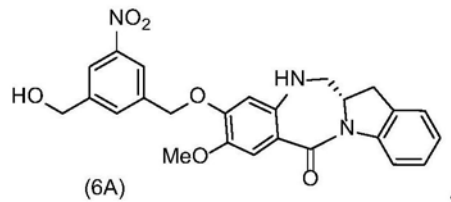
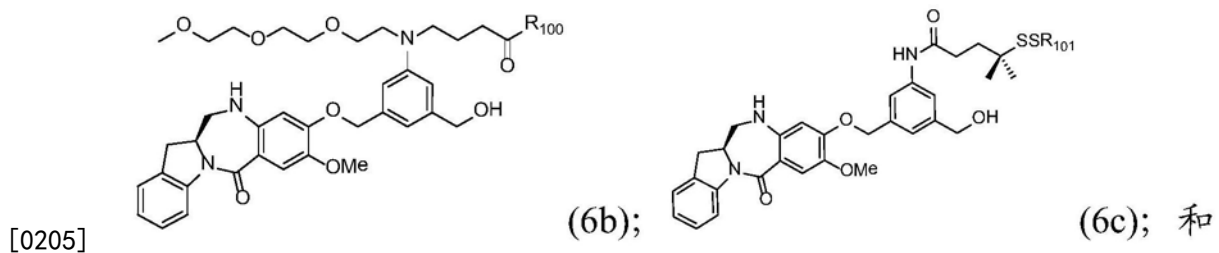


[0201] 或其盐的方法,所述方法包括使卤化试剂、磺化试剂或酯化试剂与式(6)的伯醇化合物反应,



[0203] 其中X<sub>2</sub>为-Br、-I、-Cl、磺酸酯或活化的酯;且剩下的变量如上文在第五实施方案中所述。

[0204] 在一个具体的实施方案中,式(6)的化合物由选自以下的式表示:



[0206] 其中R<sub>100</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基;并且R<sub>101</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、吡啶基或硝基吡啶基(例如,4-硝基吡啶基)。

[0207] 在一个具体的实施方案中,对于第六实施方案的方法,X<sub>2</sub>为-Br、-I或磺酸酯。

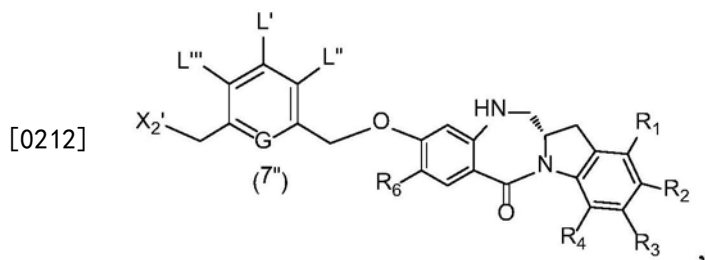
[0208] 在一个具体的实施方案中,X<sub>2</sub>为甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯。优选地,X<sub>2</sub>为甲磺酸酯。

[0209] 在另一个具体的实施方案中,第六实施方案的方法包括使式(6)的化合物与卤化试剂反应。示例性卤化试剂包括但不限于溴、氢溴酸、四溴化碳、三溴化磷、溴化钾、氢碘酸、碘、四碘化碳、三碘化磷、碘化钠或碘化钾。在另一个具体的实施方案中,第六实施方案的方法包括使式(6)的化合物与磺化试剂反应。优选地,磺化试剂为磺酸酐,诸如甲磺酸酐,或磺酰氯,诸如甲磺酰氯(MsCl)。

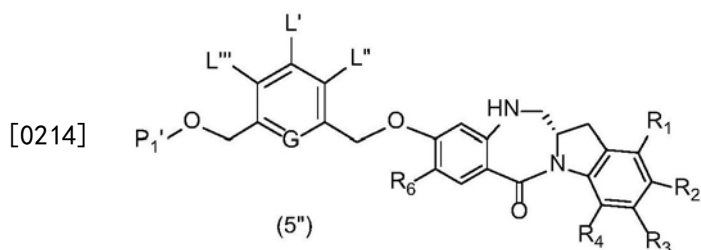
[0210] 在一个实施方案中,式(6)的化合物与磺化试剂之间的反应在碱存在下进行。优选地,该碱为非亲核性碱。示例性非亲核性碱包括但不限于三乙胺、咪唑、三乙胺、二异丙基乙

胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、二甲基甲酰胺、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU) 或四甲基哌啶。优选地,该碱为三乙胺或二异丙基乙胺。任何合适的溶剂都可以用于上述反应中。在一个实施方案中,溶剂为二氯甲烷。

[0211] 在第六实施方案中,本发明提供了制备式(7'')的化合物

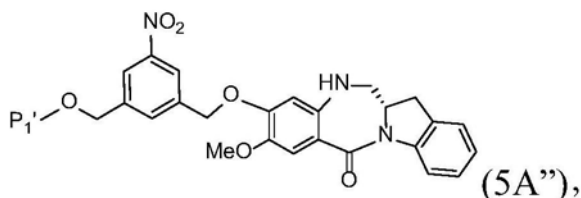
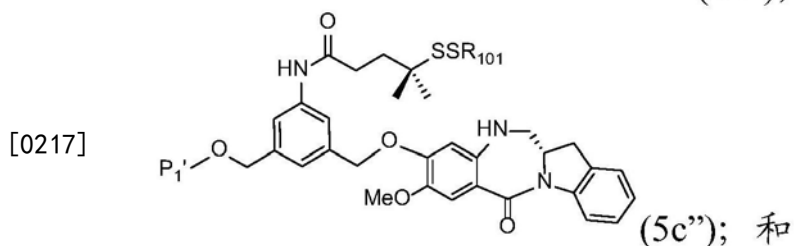
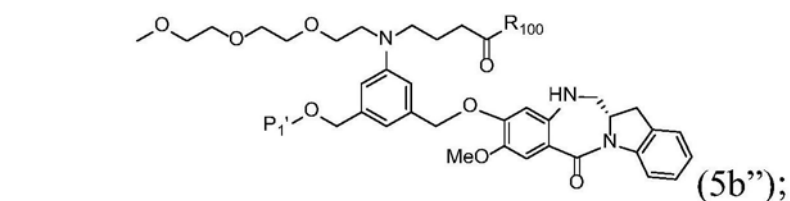


[0213] 或其盐的方法,所述方法包括使式(5'')的化合物



[0215] 与醇脱保护试剂和卤化试剂反应,其中P1'为酸不稳定的醇保护基团;X2'为-Br或-I;且剩下的变量如上文在第六实施方案中所述。

[0216] 在一个具体的实施方案中,式(5'')的化合物由选自以下的式表示:

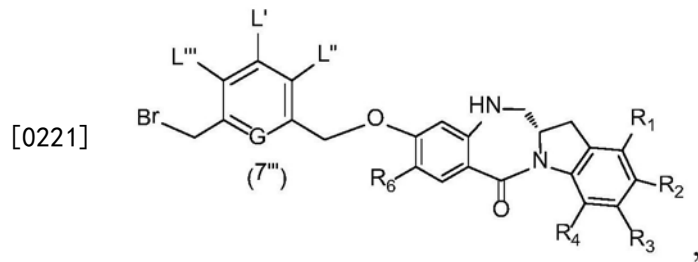


[0218] 其中R100为(C1-C3)烷氧基;并且R101为(C1-C3)烷基、吡啶基或硝基吡啶基(例如,4-硝基吡啶基)。

[0219] 第七实施方案的方法将第五实施方案中描述的醇脱保护步骤与第六实施方案中描述的所得醇的卤化反应组合成一个步骤。

[0220] 在一个具体的实施方案中,对于第七实施方案的方法,式(7'')的化合物由下式表

示：



[0222] 且该方法包括使式(5'')的化合物与醇脱保护试剂和溴化试剂反应。

[0223] 在一个实施方案中,酸不稳定的醇保护基团为乙酸根、烯丙基、甲氧基甲基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、5-二苯并环庚基、1-乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、2-(苯基氢硒基)乙基、三苯甲基/三苯基甲基或三(4-叔丁基苯基)甲基。

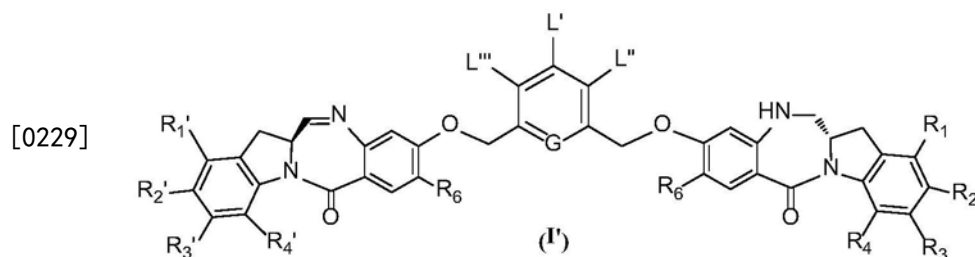
[0224] 在另一个实施方案中,酸不稳定的醇保护基团为甲硅烷基保护基团。示例性甲硅烷基保护基团包括但不限于二甲基异丙基甲硅烷基、二乙基异丙基甲硅烷基、二甲基己基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、三苄基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、2-降冰片基二甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、2-三甲基乙基甲硅烷基(TEOC)或[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基。优选地,甲硅烷基保护基团为三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基或叔丁基二甲基甲硅烷基。更优选地,甲硅烷基保护基团为叔丁基二甲基甲硅烷基。

[0225] 在一个实施方案中,醇脱保护试剂为四-正丁基氟化铵、三(二甲基氨基)二氟三甲基硅酸铈、氟化氢或其溶剂化物、氟化氢吡啶、四氟化硅、六氟硅酸、氟化铯、盐酸、乙酸、对甲苯磺酸吡啶鎓、甲酸、高碘酸、三氟乙酸或对甲苯磺酸(p-TsOH)。优选地,醇脱保护试剂为乙酸。

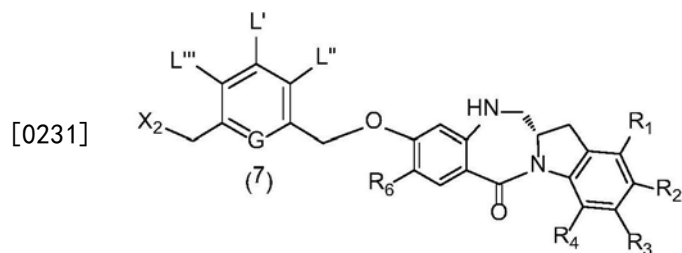
[0226] 在另一个实施方案中,溴化试剂为HBr。

[0227] 在一个具体的实施方案中,第七实施方案的方法包括使式(5'')的化合物与乙酸和HBr的混合物反应,得到式(7'')的化合物。

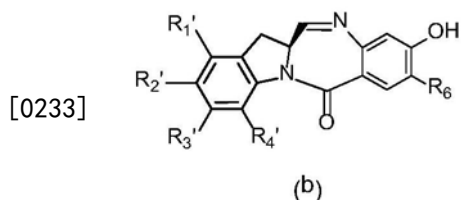
[0228] 在第八实施方案中,本发明提供了制备式(I')的化合物



[0230] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括使式(7)的化合物

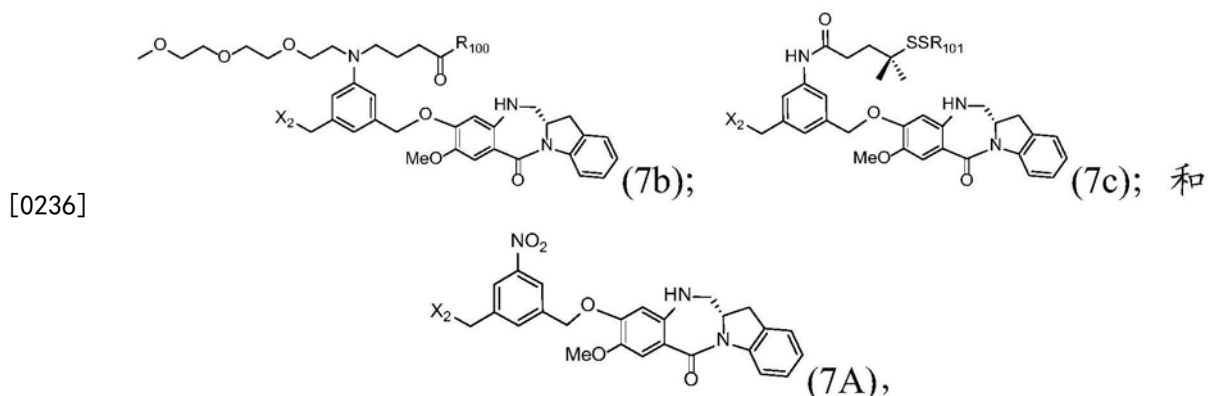


[0232] 与式(b)的单体化合物反应,



[0234] 其中 $R_1'$ 、 $R_2'$ 、 $R_3'$ 和 $R_4'$ 各自独立地选自由以下组成的组： $-H$ ，具有1至10个碳原子的任取代的直链、支链或环状烷基、烯基或炔基，聚乙二醇单元 $-(CH_2CH_2O)_n-R_c$ ，卤素，胍鎓 $[-NH(C=NH)NH_2]$ ， $-OR$ ， $-NR'R''$ ， $-NO_2$ ， $-NCO$ ， $-NR'COR''$ ， $-SR$ ， $-SOR'$ ， $-SO_2R'$ ， $-SO_3^-H$ ， $-OSO_3H$ ， $-SO_2NR'R''$ ，氰基，叠氮基， $-COR'$ ， $-OCOR'$ 和 $-OCONR'R''$ ；且剩下的变量如上文在第七实施方案中所述。

[0235] 在一个具体的实施方案中，式(7)的化合物由选自以下的式表示：



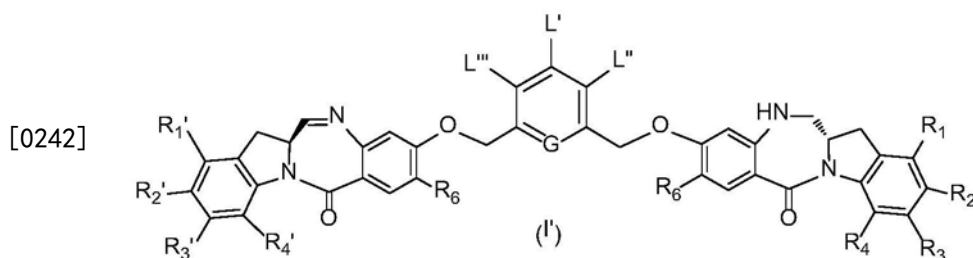
[0237] 其中 $X_2$ 为选自由以下组成的组的离去基团： $-Br$ 、 $-I$ 、 $-Cl$ 、磺酸酯和活化的酯； $R_{100}$ 为 $(C_1-C_3)$ 烷氧基；并且 $R_{101}$ 为 $(C_1-C_3)$ 烷基、吡啶基或硝基吡啶基(例如，4-硝基吡啶基)。

[0238] 在一个实施方案中，对于第八实施方案的方法， $X_2$ 为 $-Br$ 、 $-I$ 或磺酸酯。

[0239] 在一个实施方案中，式(7)的化合物与式(b)的单体化合物在碱存在下反应。碱的实例包括但不限于碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢化钠或氢化钾。在一个实施方案中，该碱为碳酸钾。

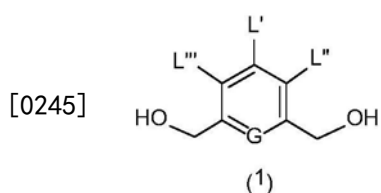
[0240] 任何合适的溶剂都可以用于上述方法中。在一个实施方案中，该溶剂为DMF。

[0241] 在第九实施方案中，本发明提供了制备式(I')的化合物

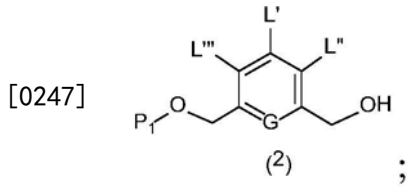


[0243] 或其药学上可接受的盐的方法，所述方法包括以下步骤：

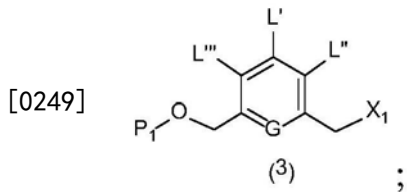
[0244] (1) 将醇保护基团引入到式(1)的化合物的伯醇中的一个上，



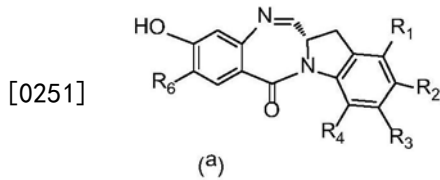
[0246] 以形成式 (2) 的化合物,



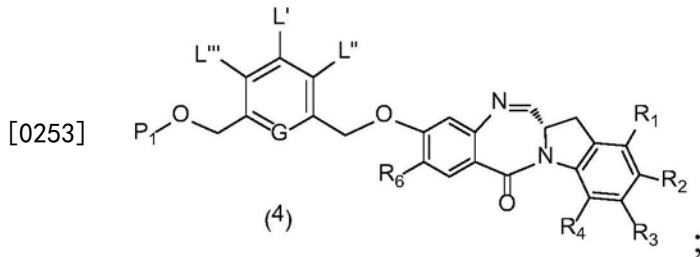
[0248] (2) 使式 (2) 的化合物与卤化试剂、磺化试剂或酯化试剂反应以形成式 (3) 的化合物,



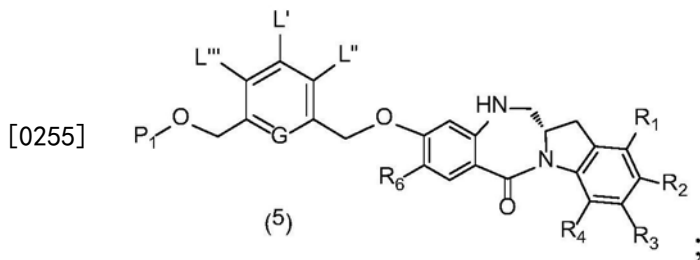
[0250] (3) 使式 (3) 的化合物与式 (a) 的单体化合物反应,



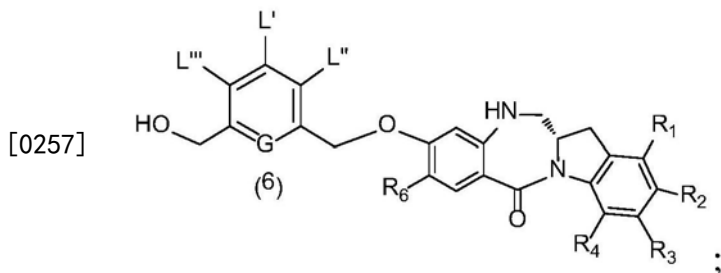
[0252] 以形成式 (4) 的化合物,



[0254] (4) 使式 (4) 的化合物与亚胺还原剂反应以形成式 (5) 的化合物,

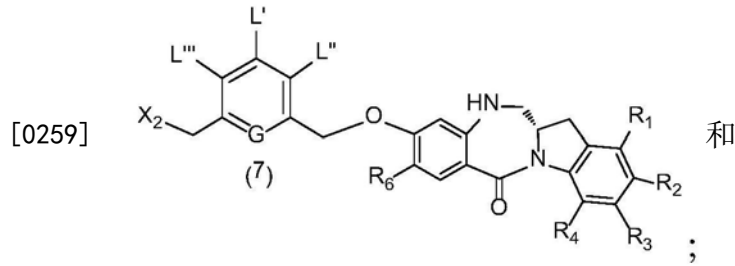


[0256] (5) 使式 (5) 的化合物与醇脱保护试剂反应以形成式 (6) 的化合物,

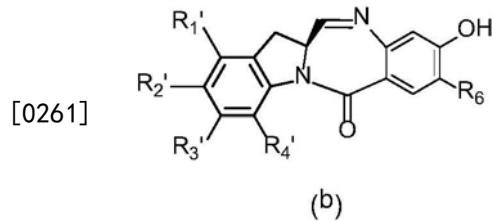


[0258] (6) 使第二卤化试剂、第二磺化试剂或第二酯化试剂与式 (6) 的化合物反应以形成

式 (7) 的化合物,

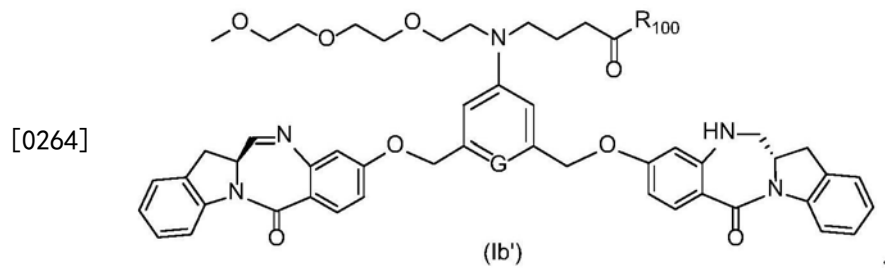


[0260] (7) 使式 (7) 的化合物与式 (b) 的单体化合物反应,



[0262] 以形成式 (I') 的化合物, 其中变量如文在第一、第二、第三、第四、第五、第六和第八实施方案中所述。

[0263] 在一个具体的实施方案中, 第九实施方案的方法涉及制备式 (Ib') 的化合物



[0265] 或其药学上可接受的盐的方法, 所述方法包括以下步骤:

[0266] (1) 将醇保护基团引入到式 (1b) 的化合物的伯醇中的一个上以形成式 (2b) 的化合物;

[0267] (2) 使式 (2b) 的化合物与卤化试剂、磺化试剂或酯化试剂反应以形成式 (3b) 的化合物;

[0268] (3) 使式 (3b) 的化合物与式 (a) 的单体化合物反应以形成式 (4b) 的化合物;

[0269] (4) 使式 (4b) 的化合物与亚胺还原剂反应以形成式 (5b) 的化合物;

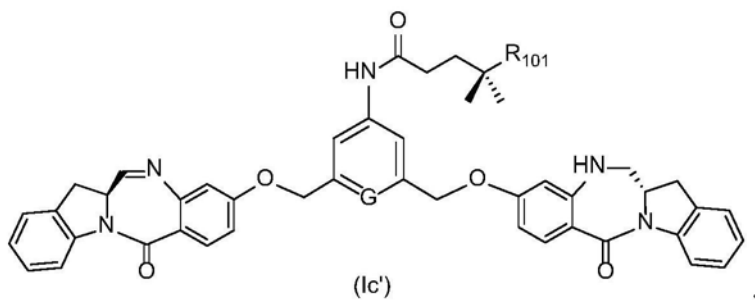
[0270] (5) 使式 (5b) 的化合物与醇脱保护试剂反应以形成式 (6b) 的化合物;

[0271] (6) 使式 (6b) 的化合物与第二卤化试剂、第二磺化试剂或第二酯化试剂反应以形成式 (7b) 的化合物;

[0272] (7) 使式 (7b) 的化合物与式 (b) 的单体化合物反应以形成式 (Ib') 的化合物。

[0273] 在一个具体的实施方案中, 第九实施方案的方法涉及制备式 (Ic') 的化合物

[0274]



[0275] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

[0276] (1) 将醇保护基团引入到式 (1c) 的化合物的伯醇中的一个上以形成式 (2c) 的化合物;

[0277] (2) 使式 (2c) 的化合物与卤化试剂、磺化试剂或酯化试剂反应以形成式 (3c) 的化合物;

[0278] (3) 使式 (3c) 的化合物与式 (a) 的单体化合物反应以形成式 (4c) 的化合物;

[0279] (4) 使式 (4c) 的化合物与亚胺还原剂反应以形成式 (5c) 的化合物;

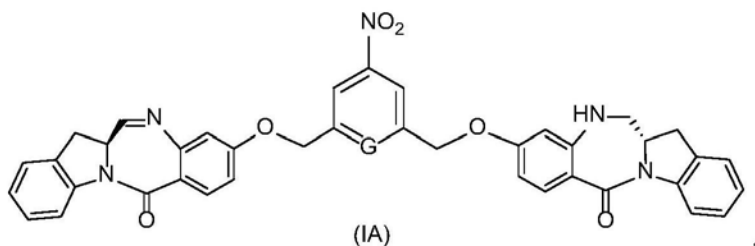
[0280] (5) 使式 (5c) 的化合物与醇脱保护试剂反应以形成式 (6c) 的化合物;

[0281] (6) 使式 (6c) 的化合物与第二卤化试剂、第二磺化试剂或第二酯化试剂反应以形成式 (7c) 的化合物;

[0282] (7) 使式 (7c) 的化合物与式 (b) 的单体化合物反应以形成式 (Ic') 的化合物。

[0283] 在一个具体的实施方案中,第九实施方案的方法涉及制备式 (IA) 的化合物

[0284]



[0285] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

[0286] (1) 将醇保护基团引入到式 (1A) 的化合物的伯醇中的一个上以形成式 (2A) 的化合物;

[0287] (2) 使式 (2A) 的化合物与卤化试剂、磺化试剂或酯化试剂反应以形成式 (3A) 的化合物;

[0288] (3) 使式 (3A) 的化合物与式 (a) 的单体化合物反应以形成式 (4A) 的化合物;

[0289] (4) 使式 (4A) 的化合物与亚胺还原剂反应以形成式 (5A) 的化合物;

[0290] (5) 使式 (5A) 的化合物与醇脱保护试剂反应以形成式 (6A) 的化合物;

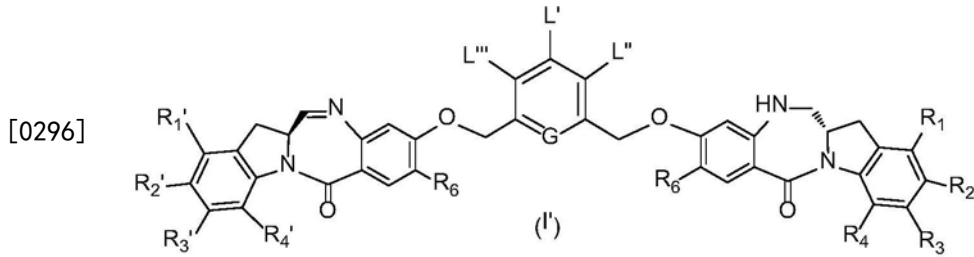
[0291] (6) 使式 (6A) 的化合物与第二卤化试剂、第二磺化试剂或第二酯化试剂反应以形成式 (7A) 的化合物;

[0292] (7) 使式 (7A) 的化合物与式 (b) 的单体化合物反应以形成式 (IA) 的化合物。

[0293] 在一个实施方案中,对于第九实施方案的方法, $X_1$ 和 $X_2$ 各自独立地为-Br、-Cl或磺酸酯。

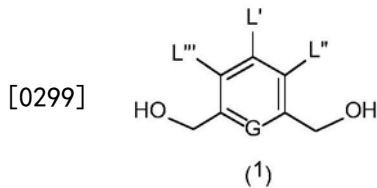
[0294] 用于第九实施方案的方法中的每个步骤的反应条件和试剂如在第一、第二、第三、第四、第五、第六和/或第八实施方案或其中描述的任何具体实施方案中所述。

[0295] 在第十实施方案中,本发明提供了制备式(I')的化合物

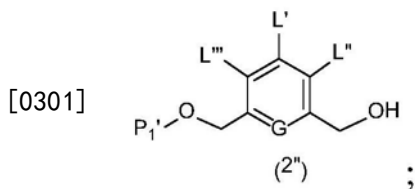


[0297] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

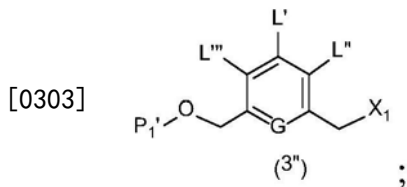
[0298] (1) 将醇保护基团引入到式(1)的化合物的伯醇中的一个上,



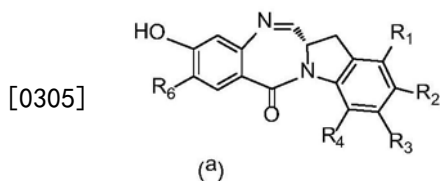
[0300] 以形成式(2'')的化合物,



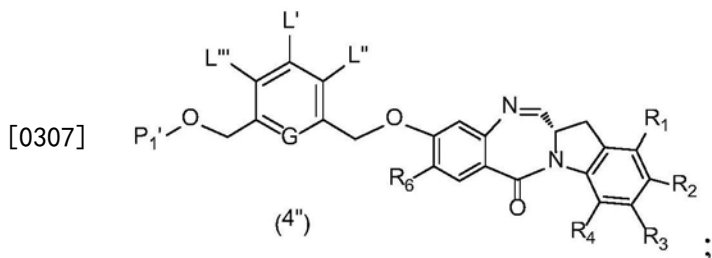
[0302] (2) 使式(2'')的化合物与卤化试剂、磺化试剂或酯化试剂反应以形成式(3'')的化合物,



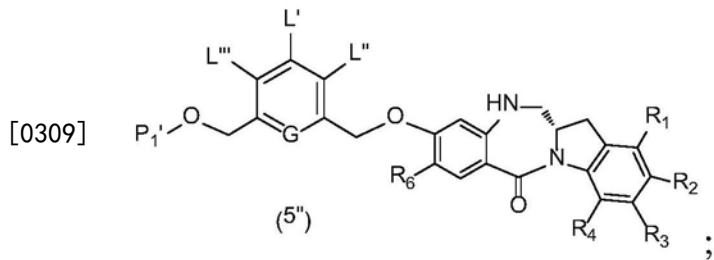
[0304] (3) 使式(3'')的化合物与式(a)的单体化合物反应,



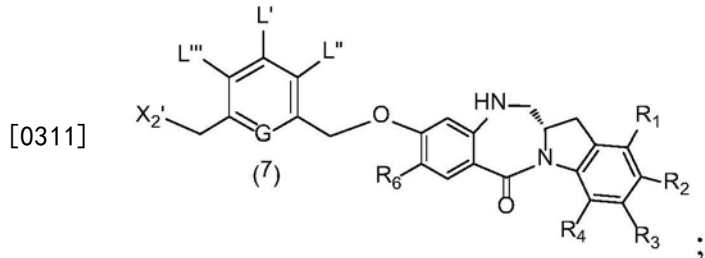
[0306] 以形成式(4'')的化合物,



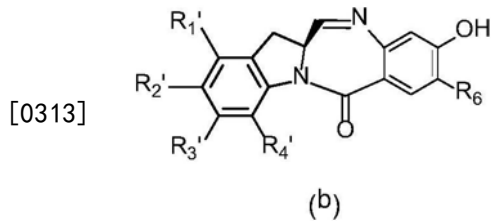
[0308] (4) 使式(4'')的化合物与亚胺还原剂反应以形成式(5'')的化合物,



[0310] (5) 使式(5'')的化合物与醇脱保护试剂和卤化试剂反应以形成式(7'')的化合物,

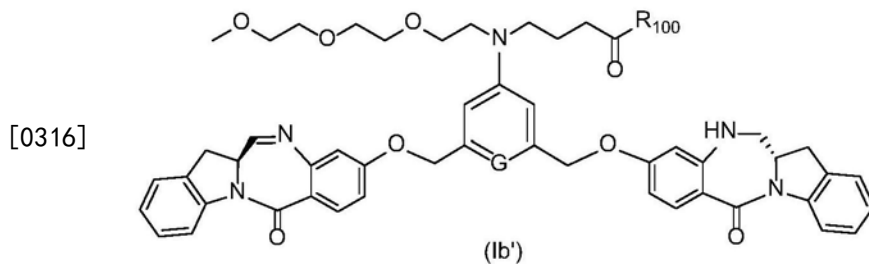


[0312] (6) 使式(7'')的化合物与式(b)的单体化合物反应,



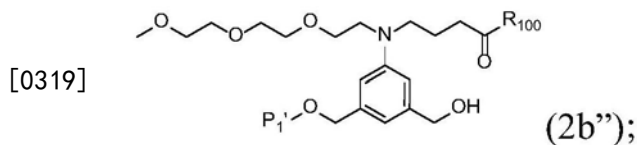
[0314] 以形成式(I')的化合物,其中X2'为-Br或-I;且剩下的变量如上文在第九实施方案中所述。

[0315] 在一个实施方案中,第十实施方案的方法涉及制备式(Ib')的化合物

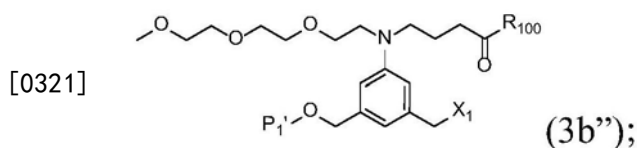


[0317] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

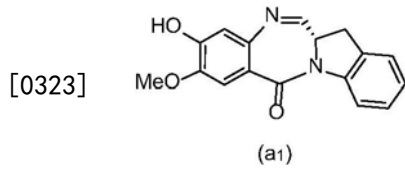
[0318] (1) 将醇保护基团引入到式(1b)的化合物的伯醇中的一个上以形成式(2b'')的化合物,



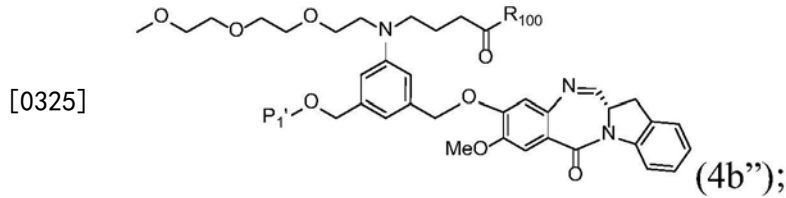
[0320] (2) 使式(2b'')的化合物与卤化试剂或磺化试剂反应以形成式(3b'')的化合物,



[0322] (3) 使式(3b'')的化合物与式(a1)的单体化合物反应



[0324] 以形成式 (4b'') 的化合物,

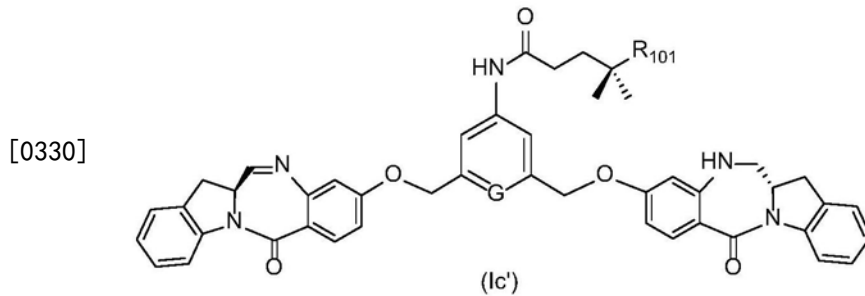


[0326] (4) 使式 (4b'') 的化合物与亚胺还原剂反应以形成式 (5b'') 的化合物;

[0327] (5) 使式 (5b'') 的化合物与醇脱保护试剂和卤化试剂反应以形成式 (7b'') 的化合物;

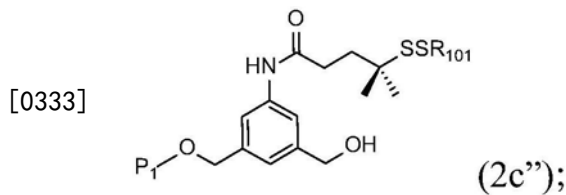
[0328] (6) 使式 (7b'') 的化合物与式 (a1) 的单体化合物反应以形成式 (Ib') 的化合物。

[0329] 在另一个实施方案中,第十实施方案的方法涉及制备式 (Ic') 的化合物

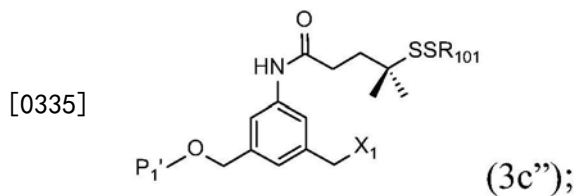


[0331] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

[0332] (1) 将醇保护基团引入到式 (Ic') 的化合物的伯醇中的一个上以形成式 (2c'') 的化合物,

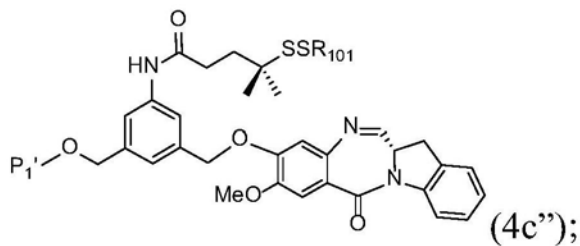


[0334] (2) 使式 (2c'') 的化合物与卤化试剂或磺化试剂反应以形成式 (3c'') 的化合物,



[0336] (3) 使式 (3c'') 的化合物与式 (a1) 的单体化合物反应以形成式 (4c'') 的化合物,

[0337]



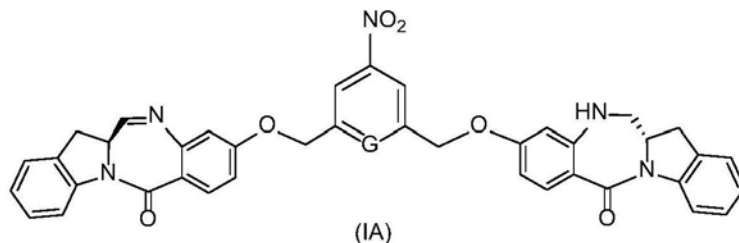
[0338] (4) 使式(4c'')的化合物与亚胺还原剂反应以形成式(5c'')的化合物;

[0339] (5) 使式(5c'')的化合物与醇脱保护试剂和卤化试剂反应以形成式(7c'')的化合物;

[0340] (6) 使式(7c'')的化合物与式(a<sub>1</sub>)的单体化合物反应以形成式(Ic')的化合物。

[0341] 在另一个实施方案中,第十实施方案的方法涉及制备式(IA)的化合物

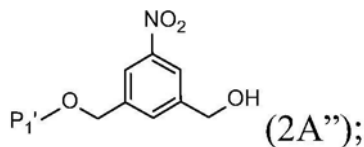
[0342]



[0343] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

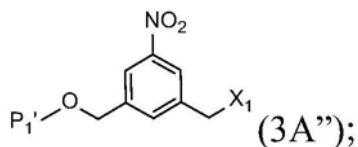
[0344] (1) 将醇保护基团引入到式(1A)的化合物的伯醇中的一个上以形成式(2A'')的化合物,

[0345]

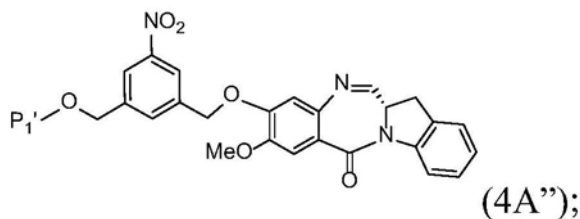


[0346] (2) 使式(2A'')的化合物与卤化试剂或磺化试剂反应以形成式(3A'')的化合物,

[0347]

[0348] (3) 使式(3A'')的化合物与式(a<sub>1</sub>)的单体化合物反应以形成式(4A'')的化合物,

[0349]



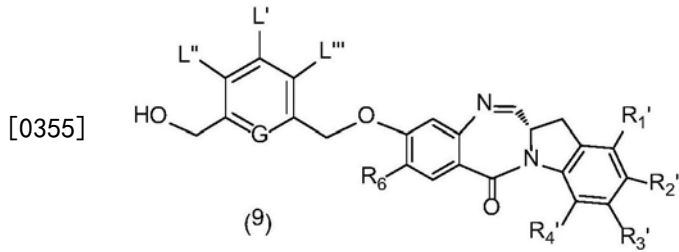
[0350] (4) 使式(4A'')的化合物与亚胺还原剂反应以形成式(5A'')的化合物;

[0351] (5) 使式(5A'')的化合物与醇脱保护试剂和卤化试剂反应以形成式(7A'')的化合物;

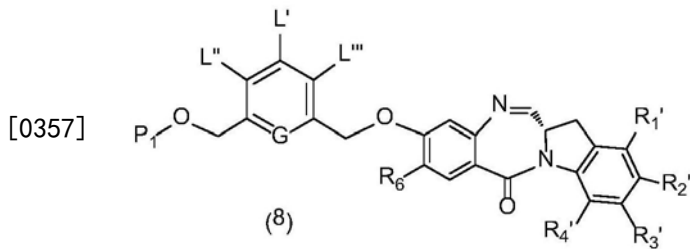
[0352] (6) 使式(7A'')的化合物与式(a<sub>1</sub>)的单体化合物反应以形成式(IA')的化合物。

[0353] 用于第十实施方案的方法的条件和试剂如上文在第一、第二、第三、第四、第七和/或第八实施方案以及其中描述的任何具体实施方案中所述。

[0354] 在第十一实施方案中,本发明提供了制备式 (9) 的化合物

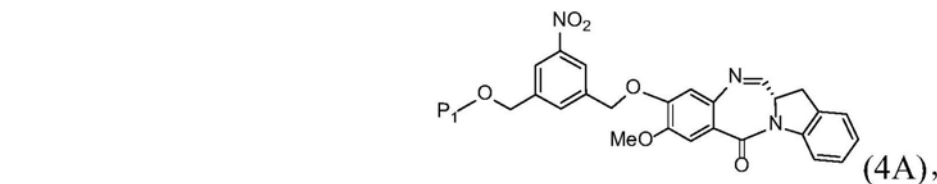
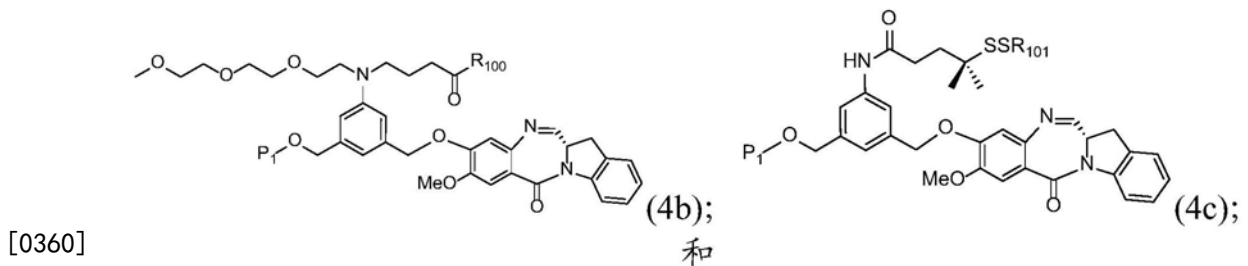


[0356] 或其盐的方法,所述方法包括使式 (8) 的化合物



[0358] 与醇脱保护试剂反应,其中变量如上文在第三实施方案中所述。

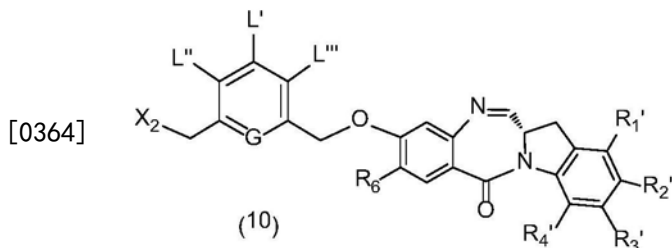
[0359] 在一个具体的实施方案中,式 (8) 的化合物由选自以下的式表示:



[0361] 其中R<sub>100</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基;并且R<sub>101</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基、吡啶基或硝基吡啶基(例如,4-硝基吡啶基)。

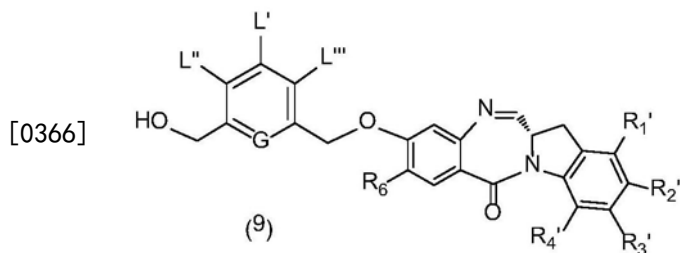
[0362] 在一个具体的实施方案中,醇脱保护试剂为四-正丁基氟化铵、三(二甲基氨基)二氟三甲基硅酸铈、氟化氢或其溶剂化物、氟化氢吡啶、四氟化硅、六氟硅酸、氟化铯、盐酸、乙酸、对甲苯磺酸吡啶鎓、甲酸、高碘酸、三氟乙酸或对甲苯磺酸(p-TsOH)。更具体地讲,醇脱保护试剂为盐酸或四-正丁基氟化铵。

[0363] 在第十二实施方案中,本发明提供了制备式 (10) 的化合物



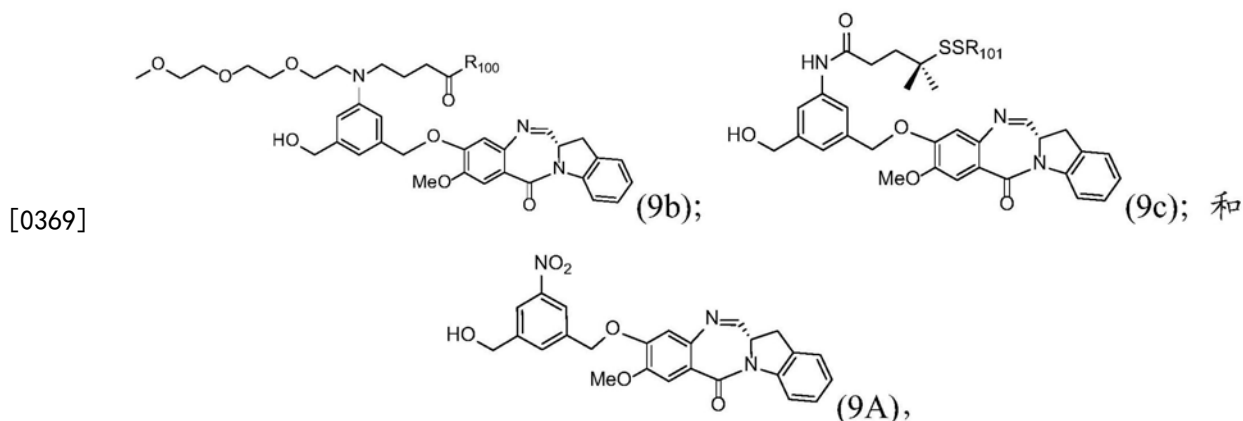
[0365] 或其盐的方法,所述方法包括使式 (9) 的化合物与卤化试剂、磺化试剂或酯化试剂

反应,



[0367] 其中 $X_2$ 为-Br、-I、-Cl、磺酸酯或活化的酯;且剩下的变量如上文在第十一实施方案中所述。

[0368] 在一个实施方案中,式(9)的化合物由选自以下的式表示:



[0370] 其中 $R_{100}$ 为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基;并且 $R_{101}$ 为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、吡啶基或硝基吡啶基(例如,4-硝基吡啶基)。

[0371] 在一个具体的实施方案中,对于第十二实施方案的方法, $X_2$ 为-Br、-I或磺酸酯。

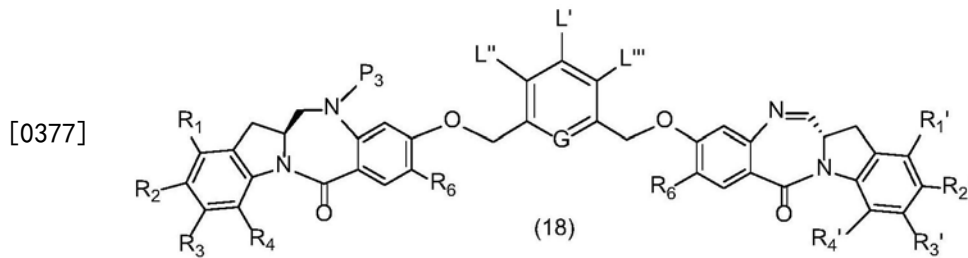
[0372] 在一个具体的实施方案中, $X_2$ 为甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯。优选地, $X_2$ 为甲磺酸酯。

[0373] 在另一个具体的实施方案中,第六实施方案中所述的方法包括使式(9)的化合物与卤化试剂反应。示例性卤化试剂包括但不限于溴、氢溴酸、四溴化碳、三溴化磷、溴化钾、氢碘酸、碘、四碘化碳、三碘化磷、碘化钠或碘化钾。

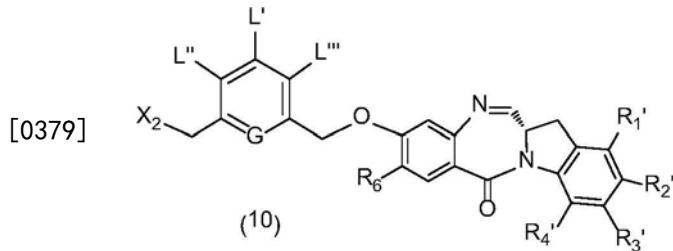
[0374] 在另一个具体的实施方案中,第六实施方案的方法包括使式(9)的化合物与磺化试剂反应。优选地,磺化试剂为磺酸酐,诸如甲磺酸酐,或磺酰氯,诸如甲磺酰氯( $MsCl$ )。

[0375] 在一个实施方案中,式(9)的化合物与磺化试剂之间的反应在碱存在下进行。优选地,该碱为非亲核性碱。示例性非亲核性碱包括但不限于三乙胺、咪唑、三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、二甲基甲酰胺、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)或四甲基哌啶。优选地,该碱为三乙胺或二异丙基乙胺。

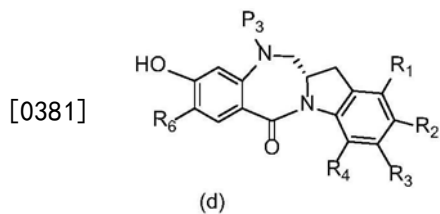
[0376] 在第十二实施方案中,本发明提供了制备式(18)的化合物



[0378] 或其盐的方法,所述方法包括使式(10)的化合物

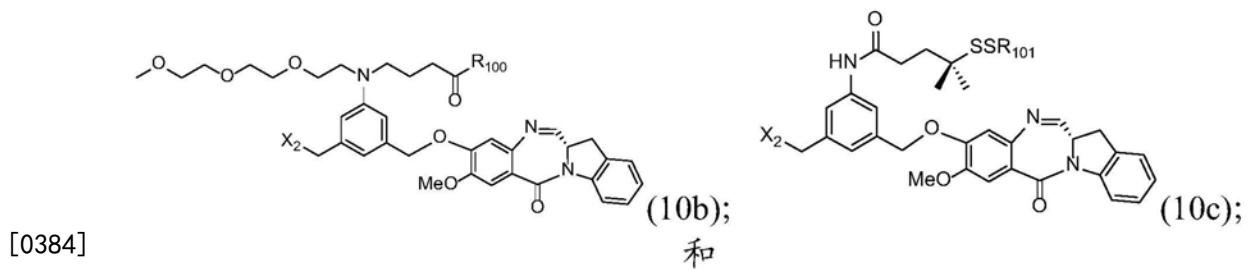


[0380] 与式(d)的单体化合物反应,



[0382] 其中X<sub>2</sub>为选自自由以下组成的组的离去基团:-Br、-I、-Cl、磺酸酯和活化的酯;P<sub>3</sub>为H或P<sub>2</sub>;P<sub>2</sub>为胺保护基团;R<sub>1</sub>'、R<sub>2</sub>'、R<sub>3</sub>'和R<sub>4</sub>'各自独立地选自自由-H,具有1至10个碳原子的任选取代的直链、支链或环状烷基、烯基或炔基,聚乙二醇单元-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-R<sub>c</sub>,卤素,胍鎓[-NH(C=NH)NH<sub>2</sub>],-OR,-NR'R'',-NO<sub>2</sub>,-NCO,-NR'COR'',-SR,-SOR',-SO<sub>2</sub>R',-SO<sub>3</sub>H,-OSO<sub>3</sub>H,-SO<sub>2</sub>NR'R'',氰基,叠氮基,-COR',-OCOR'和-OCNR'R''组成的组;且剩下的变量如上文在第十二实施方案中所述。在一个实施方案中,X<sub>2</sub>为-Br、-I或磺酸酯。

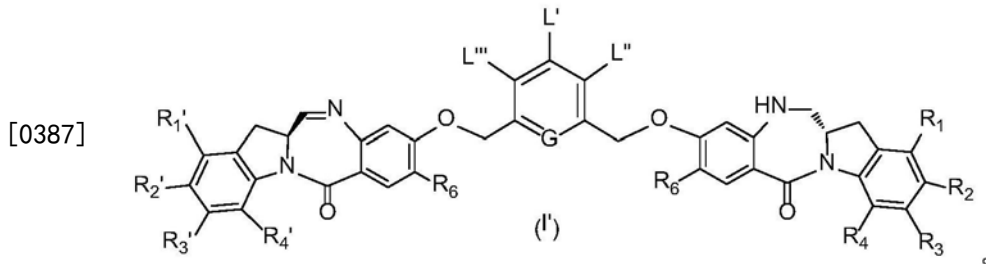
[0383] 在一个具体的实施方案中,式(10)的化合物由选自以下的式表示:



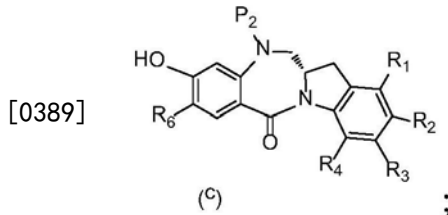
[0385] 其中R<sub>100</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基;并且R<sub>101</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、吡啶基或硝基吡啶基(例如,4-硝基吡啶基)。

[0386] 在一个具体的实施方案中,P<sub>3</sub>为H且(10)的化合物与(d)的单体化合物反应以形成

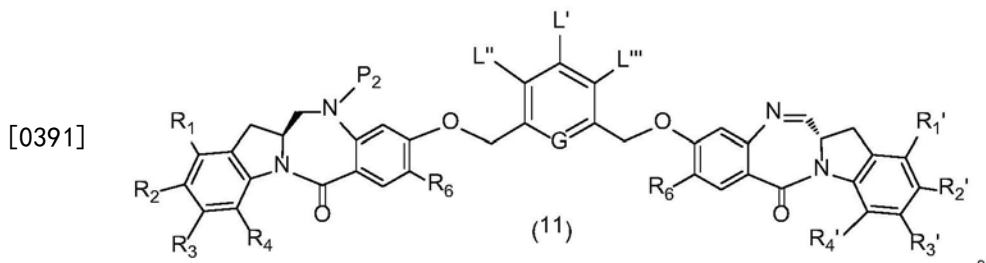
(I') 的化合物:



[0388] 在另一个具体的实施方案中, P<sub>3</sub>为P<sub>2</sub>; 该单体化合物由式 (c) 表示:



[0390] 且式 (18) 的化合物由式 (11) 表示,

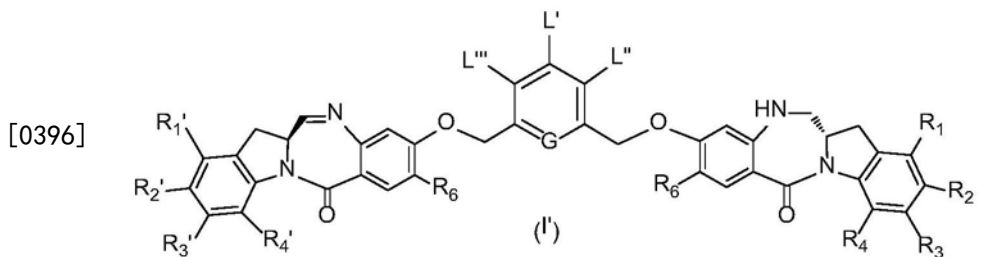


[0392] 任何合适的胺保护基团都可以用于上述方法中。在一个实施方案中, 胺保护基团为2-三甲基甲硅烷基乙基、(2-苯基-2-三甲基甲硅烷基) 乙基、三异丙基甲硅烷氧基、2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基甲基、烯丙氧基羰基、9-苄基甲氧基羰基、2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基羰基或2,2,2,2-三氯乙氧基羰基。

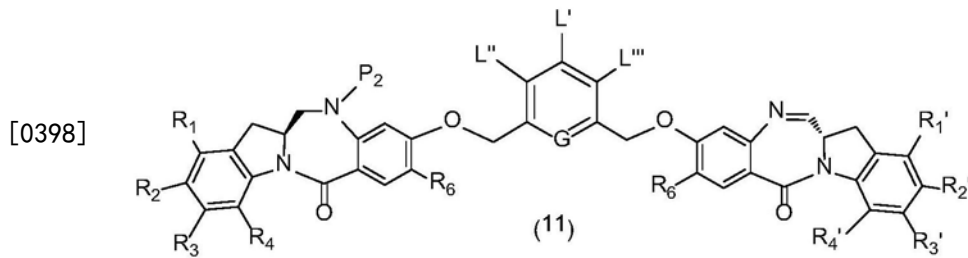
[0393] 在一个具体的实施方案中, 式 (10) 的化合物与式 (d) 或 (c) 的单体化合物在碱存在下反应。碱的实例包括但不限于碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢化钠或氢化钾。

[0394] 任何合适的溶剂都可以用于上述反应中。在一个实施方案中, 该溶剂为DMF。

[0395] 在第十四实施方案中, 本发明提供了制备式 (I') 的化合物

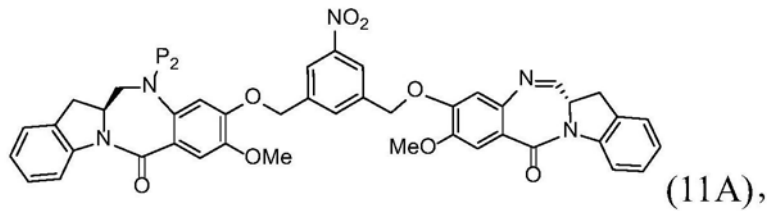
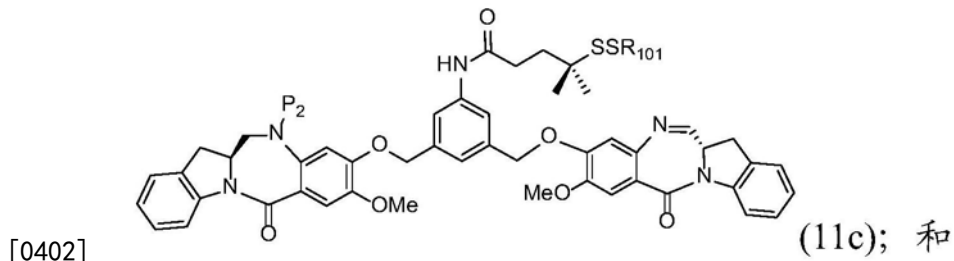
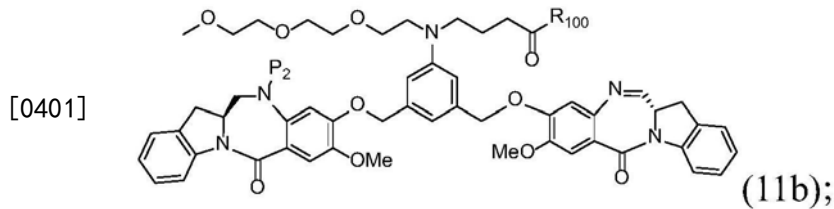


[0397] 或其药学上可接受的盐的方法, 所述方法包括使式 (11) 的化合物



[0399] 与胺脱保护试剂反应,其中变量如上文在第十三实施方案中所述。

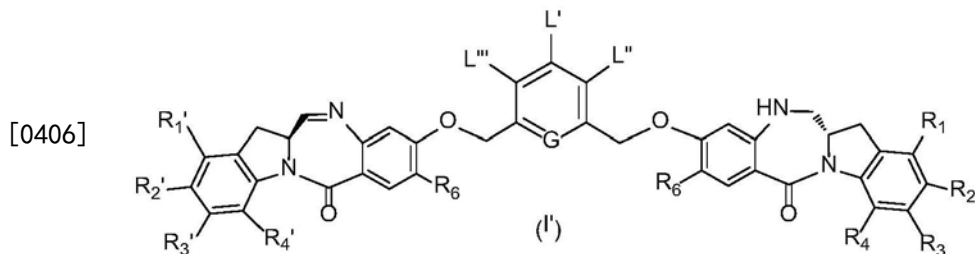
[0400] 在一个具体的实施方案中,式(11)的化合物由选自以下的式表示:



[0403] 其中R<sub>100</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基;并且R<sub>101</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、吡啶基或硝基吡啶基(例如,4-硝基吡啶基)。

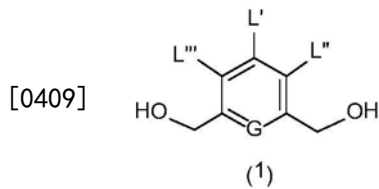
[0404] 任何合适的胺脱保护试剂都可以用于上述方法中。在一个实施方案中,胺脱保护试剂为四-正丁基氟化铵、乙酸、氟化氢吡啶、氟化铯、哌啶、吗啉或三氟乙酸。

[0405] 在第十五实施方案中,本发明提供了制备式(I')的化合物

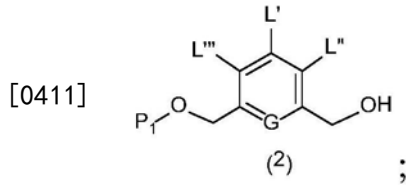


[0407] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

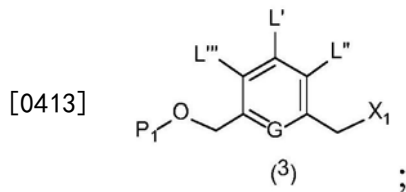
[0408] (1) 将醇保护基团引入到式(I)的化合物的伯醇中的一个上,



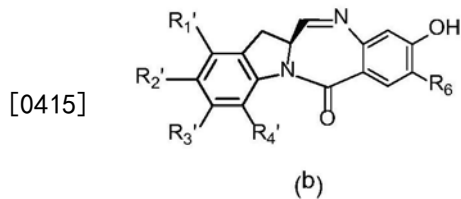
[0410] 以形成式 (2) 的化合物,



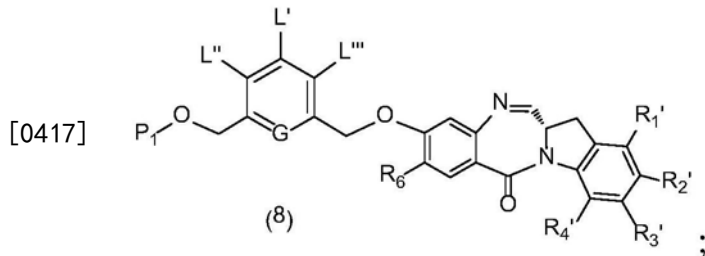
[0412] (2) 使卤化试剂、磺化试剂或酯化试剂与式 (2) 的化合物反应以形成式 (3) 的化合物,



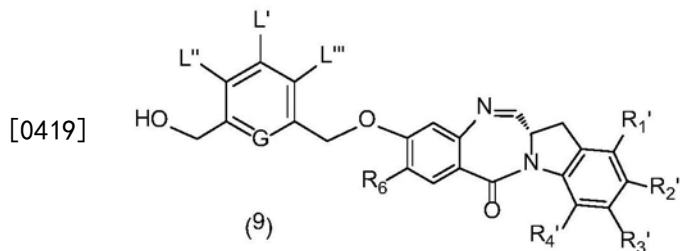
[0414] (3) 使式 (3) 的化合物与式 (b) 的单体化合物反应,



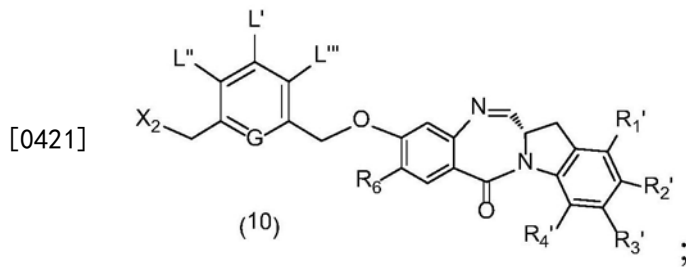
[0416] 以形成式 (8) 的化合物,



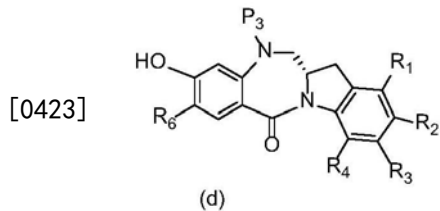
[0418] (4) 使式 (8) 的化合物与醇脱保护试剂反应以形成式 (9) 的化合物,



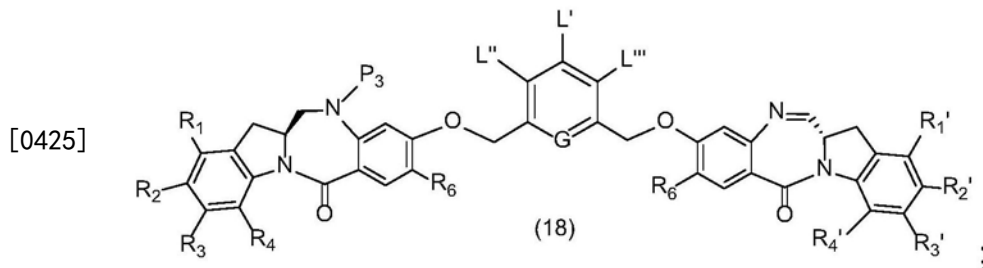
[0420] (5) 使第二卤化试剂、第二磺化试剂或第二酯化试剂与式 (9) 的化合物反应以形成式 (10) 的化合物,



[0422] (6) 使式 (10) 的化合物与式 (d) 的单体化合物反应,

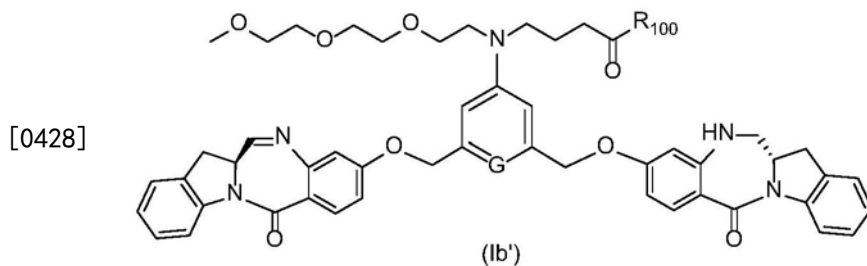


[0424] 以形成式 (18) 的化合物,



[0426] (7) 当P<sub>3</sub>为胺保护基团时,使式 (18) 的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式 (I') 的化合物,其中变量如上文在第十四实施方案中所述。在一个实施方案中,X<sub>1</sub>和X<sub>2</sub>各自独立地为-Br、-I或磺酸酯。

[0427] 在一个实施方案中,第十五实施方案的方法涉及制备式 (Ib') 的化合物



[0429] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

[0430] (1) 将醇保护基团引入到式 (1b) 的化合物的伯醇中的一个上以形成式 (2b) 的化合物;

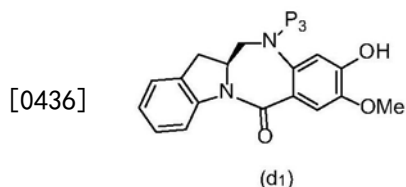
[0431] (2) 使卤化试剂或磺化试剂与式 (2b) 的化合物反应以形成式 (3b) 的化合物;

[0432] (3) 使式 (3b) 的化合物与式 (b<sub>1</sub>) 的单体化合物反应以形成式 (4b) 的化合物;

[0433] (4) 使式 (4b) 的化合物与醇脱保护试剂反应以形成式 (9b) 的化合物;

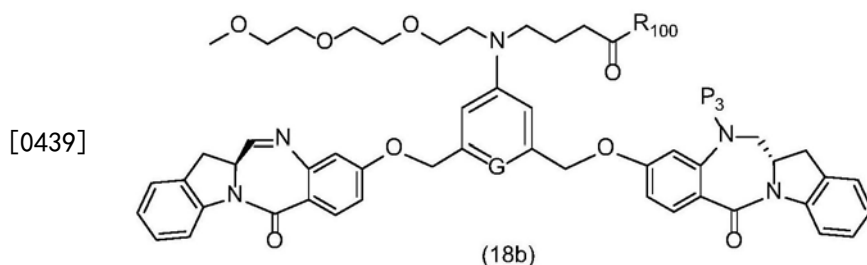
[0434] (5) 使第二卤化试剂或第二磺化试剂与式 (9b) 的化合物反应以形成式 (10b) 的化合物;

[0435] (6) 使式 (10b) 的化合物与式 (d<sub>1</sub>) 的单体化合物反应:



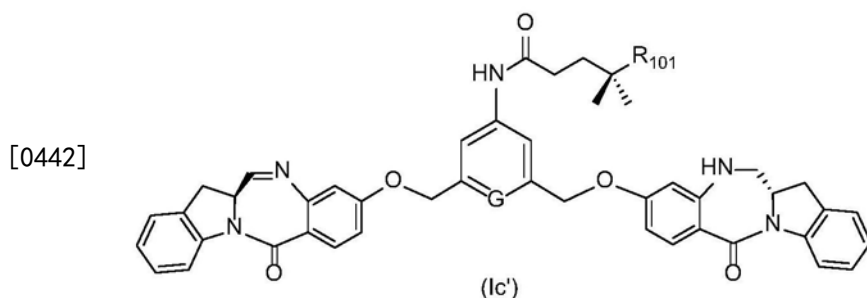
[0437] 以形成式 (18b) 的化合物;

[0438] (7) 当 P<sub>3</sub> 为胺保护基团时, 使式 (18b) 的化合物:



[0440] 与胺脱保护试剂反应以形成式 (Ib') 的化合物。

[0441] 在另一个实施方案中, 第十五实施方案的方法涉及制备式 (Ic') 的化合物



[0443] 或其药学上可接受的盐的方法, 所述方法包括以下步骤:

[0444] (1) 将醇保护基团引入到式 (1c) 的化合物的伯醇中的一个上以形成式 (2c) 的化合物;

[0445] (2) 使卤化试剂或磺化试剂与式 (2c) 的化合物反应以形成式 (3c) 的化合物;

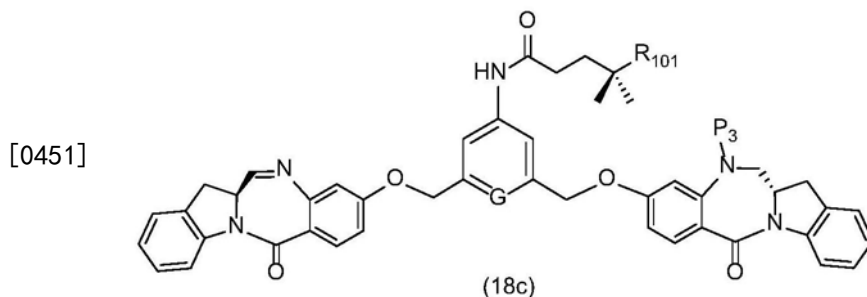
[0446] (3) 使式 (3b) 的化合物与式 (b<sub>1</sub>) 的单体化合物反应以形成式 (4c) 的化合物;

[0447] (4) 使式 (4c) 的化合物与醇脱保护试剂反应以形成式 (9c) 的化合物;

[0448] (5) 使第二卤化试剂或第二磺化试剂与式 (9c) 的化合物反应以形成式 (10c) 的化合物;

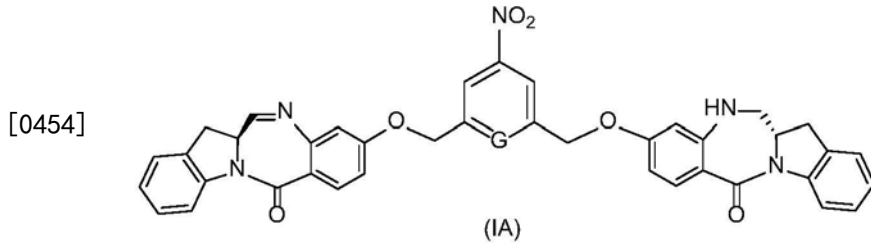
[0449] (6) 使式 (10c) 的化合物与式 (d<sub>1</sub>) 的单体化合物反应以形成式 (18c) 的化合物;

[0450] (7) 当 P<sub>3</sub> 为胺保护基团时, 使式 (18c) 的化合物:



[0452] 与胺脱保护试剂反应以形成式 (Ic') 的化合物。

[0453] 在另一个实施方案中,第十五实施方案的方法涉及制备式 (IA) 的化合物



[0455] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

[0456] (1) 将醇保护基团引入到式 (1A) 的化合物的伯醇中的一个上以形成式 (2A) 的化合物;

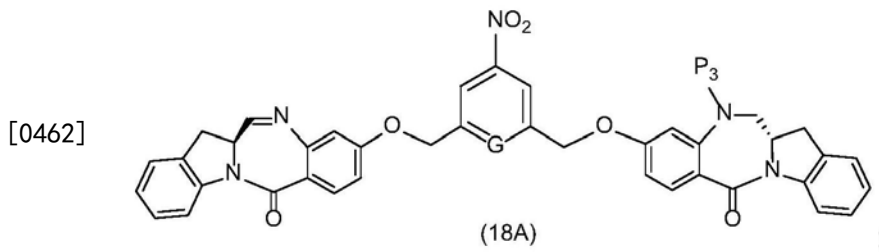
[0457] (2) 使卤化试剂或磺化试剂与式 (2A) 的化合物反应以形成式 (3A) 的化合物;

[0458] (3) 使式 (3A) 的化合物与式 (b<sub>1</sub>) 的单体化合物反应以形成式 (4A) 的化合物;

[0459] (4) 使式 (4A) 的化合物与醇脱保护试剂反应以形成式 (9A) 的化合物;

[0460] (5) 使第二卤化试剂或第二磺化试剂与式 (9A) 的化合物反应以形成式 (10A) 的化合物;

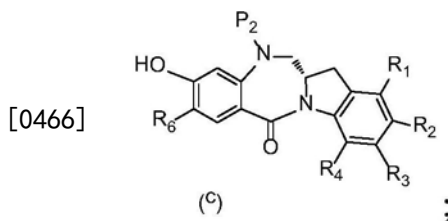
[0461] (6) 使式 (10A) 的化合物与式 (d<sub>1</sub>) 的单体化合物反应以形成式 (18A) 的化合物;



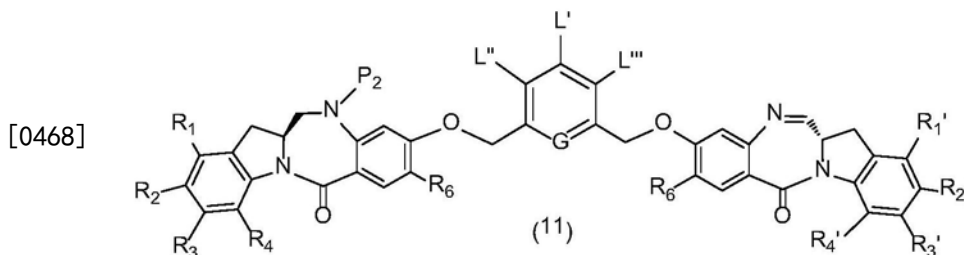
[0463] (7) 当P<sub>3</sub>为胺保护基团时,使式 (18A) 的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式 (IA') 的化合物。

[0464] 在一个实施方案中,P<sub>3</sub>为H且 (10) 的化合物与 (d) 的单体化合物反应以形成 (I') 的化合物。

[0465] 在另一个实施方案中,P<sub>3</sub>为P<sub>2</sub>;该单体化合物由式 (c) 表示:

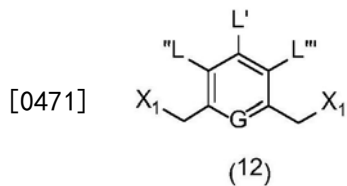


[0467] 且式 (18) 的化合物由式 (11) 表示,

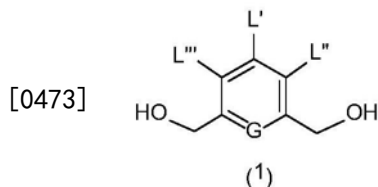


[0469] 其中P<sub>2</sub>为胺保护基团。

[0470] 在第十六实施方案中,本发明提供了制备式(12)的化合物

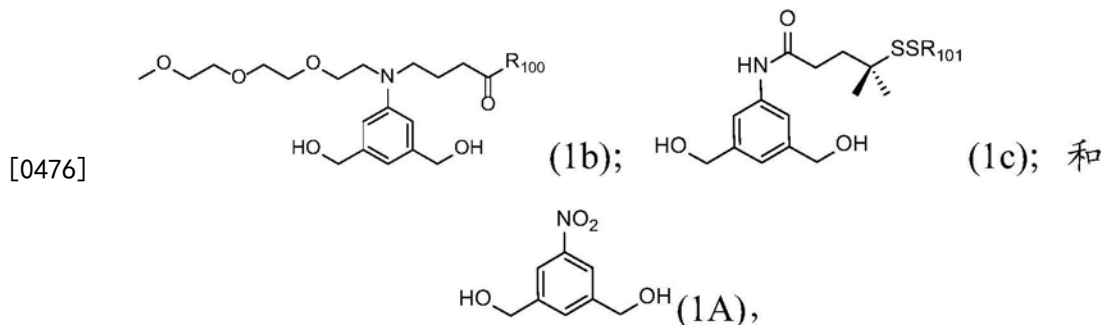


[0472] 或其盐的方法,所述方法包括使式(1)的化合物



[0474] 与卤化试剂、磺化试剂或酯化试剂反应,其中X<sub>1</sub>为-Br、-I、-Cl、磺酸酯或活化的酯;且剩下的变量如上文在第一实施方案中所述。在一个实施方案中,X<sub>1</sub>为-Br、-I或磺酸酯。

[0475] 在一个实施方案中,式(1)的化合物由选自以下的式表示:



[0477] 其中R<sub>100</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基;并且R<sub>101</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、吡啶基或硝基吡啶基(例如,4-硝基吡啶基)。

[0478] 在一个具体的实施方案中,X<sub>1</sub>为-Br或-I。在另一个具体的实施方案中,X<sub>1</sub>为-Cl。

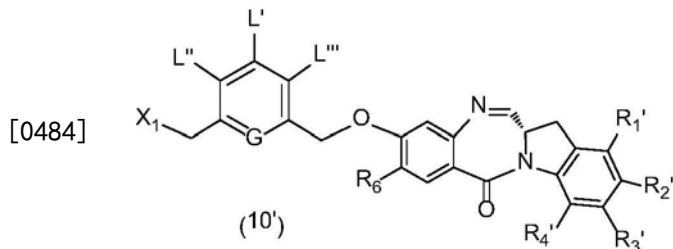
[0479] 在另一个具体的实施方案中,卤化试剂与式(1)的化合物的伯醇在醇活化剂存在下反应。在一个实施方案中,醇活化剂为亚硫酸氯。

[0480] 在另一个具体的实施方案中,卤化试剂为溴化锂、溴化钠、溴化钾、碘化钾或碘化钠。在另一个具体的实施方案中,卤化试剂为四氯化碳/三苯基膦、甲磺酰基氯化物/氯化锂或甲磺酰基氯化物/吡啶。

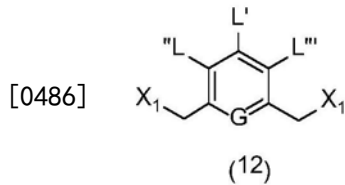
[0481] 在另一个具体的实施方案中,该方法包括在亚硫酸氯存在下使式(1)的化合物与LiBr反应。

[0482] 任何合适的溶剂都可以用于上述方法中。示例性溶剂包括但不限于DMF、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、THF、二氯乙烷等。

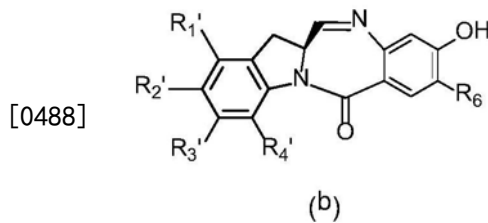
[0483] 在第十七实施方案中,本发明提供了制备式(10')



[0485] 或其盐的方法,所述方法包括使式 (12) 的化合物

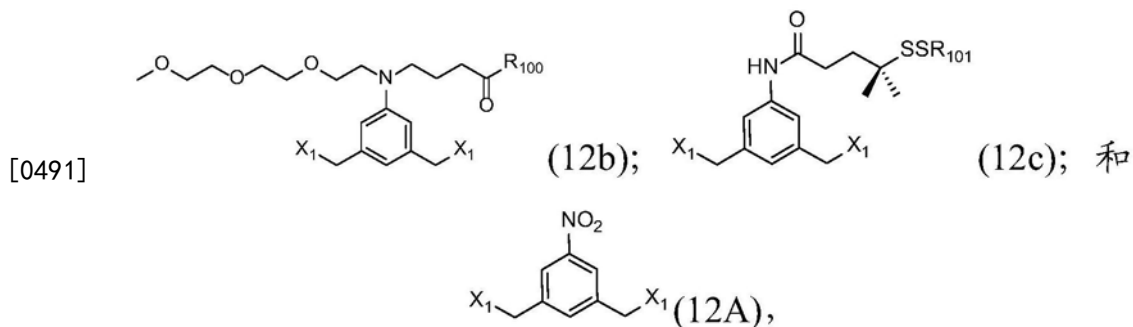


[0487] 与式 (b) 的单体化合物反应,



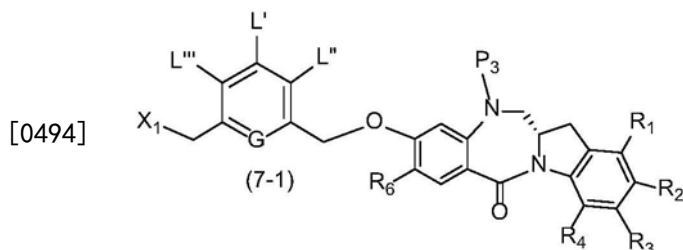
[0489] 其中L'、L''、L'''、X1、G如上文在第十七实施方案中所述;且R1'、R2'、R3'、R4'和R6如上文在第十一实施方案中所述。在一个实施方案中,X1为-Br、-I或磺酸酯。

[0490] 在一个具体的实施方案中,式 (12) 的化合物由选自以下的式表示:



[0492] 其中R<sub>100</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基;并且R<sub>101</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、吡啶基或硝基吡啶基(例如,4-硝基吡啶基)。

[0493] 在第十七实施方案中还提供了制备式 (7-1) 的化合物



[0495] 或其盐的方法,所述方法包括使式 (12) 的化合物与式 (d) 的单体化合物反应,其中X<sub>1</sub>为-Br、-I、-Cl、磺酸酯或活化的酯;P<sub>3</sub>为H或胺保护基团;且R<sub>100</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基。

[0496] 在一个具体的实施方案中,式 (12) 的化合物由式 (12b)、(12c) 或 (12A) 表示。

[0497] 在一个具体的实施方案中,对于式(7-1'), $P_3$ 为H。在另一个具体的实施方案中, $P_3$ 为如本文所述的胺保护基团。

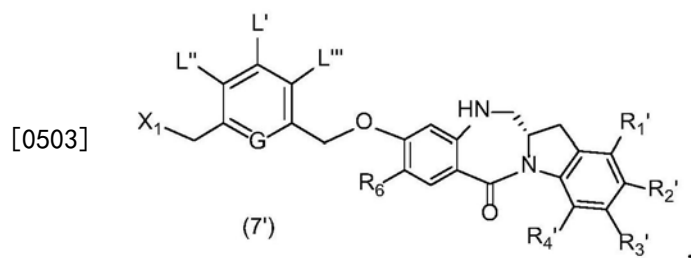
[0498] 在一个具体的实施方案中,对于第十七实施方案的方法,式(12)的化合物与式(b)的单体化合物在碱存在下反应。合适的碱的实例包括但不限于碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢化钠或氢化钾。在一个实施方案中,该碱为碳酸钾。

[0499] 在一个具体的实施方案中,式(12d)或(12A)的化合物与式(d)的单体化合物在碱存在下反应。合适的碱的实例包括但不限于碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢化钠或氢化钾。在一个实施方案中,该碱为碳酸钾。

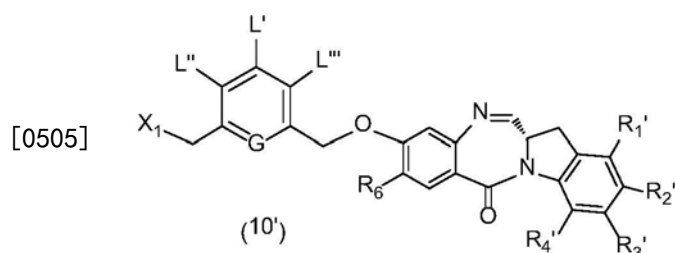
[0500] 对于第十七实施方案的方法,可以使用任何合适的溶剂。在一个实施方案中,该溶剂为DMF。

[0501] 在另一个具体的实施方案中,在反应中使用相对于式(b)的单体化合物而言摩尔当量过量的式(12)的化合物。

[0502] 在第十八实施方案中,本发明提供了制备式(7')的化合物

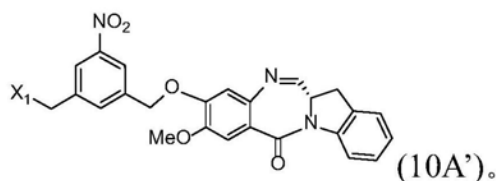
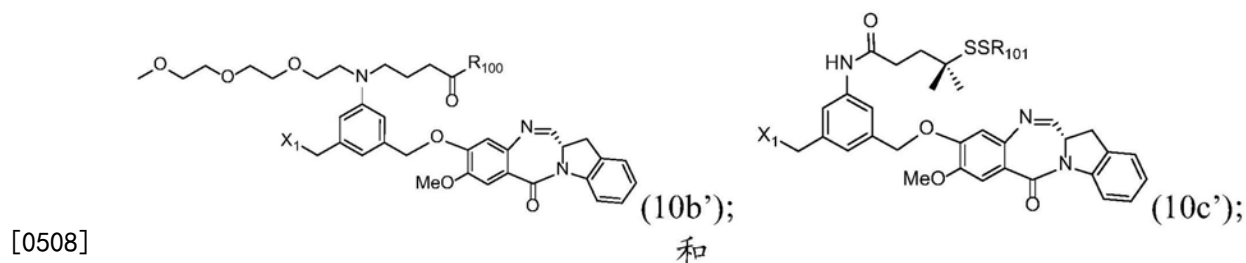


[0504] 或其盐的方法,所述方法包括使式(10')的化合物



[0506] 或其盐与亚胺还原剂反应,其中 $X_1$ 为-Br、-I、-Cl、磺酸酯或活化的酯,且剩下的变量与上文在第十一实施方案中所述相同。在一个实施方案中, $X_1$ 为-Br、-I或磺酸酯。

[0507] 在一个具体的实施方案中,式(10')的化合物由下式中的一个表示:

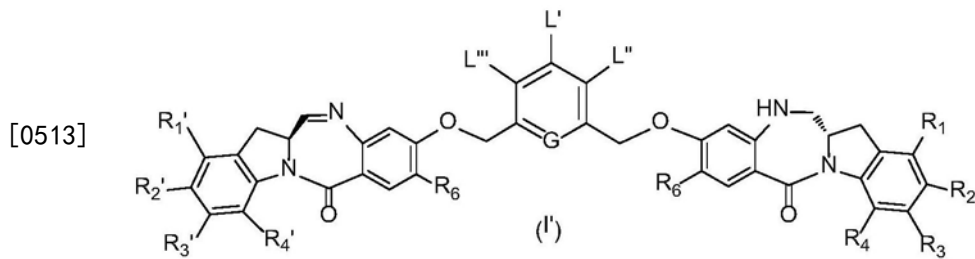


[0509] 在一个具体的实施方案中,对于第十八实施方案的方法, $X_1$ 为磺酸酯。优选地, $X_1$ 为甲磺酸酯。

[0510] 在一个实施方案中,对于第十八实施方案的方法,亚胺还原试剂为氢化物还原试剂。另选地,亚胺还原试剂为硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠、氢化铝锂、氢气、甲酸铵、硼烷、9-硼杂双环[3.3.1]壬烷(9-BBN)、二异丁基氢化铝(DIBAL)、硼氢化锂( $\text{LiBH}_4$ )、硼氢化钾( $\text{KBH}_4$ )或双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠(Red-Al)。在一个优选的实施方案中,亚胺还原试剂为三乙酰氧基硼氢化钠( $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ )。

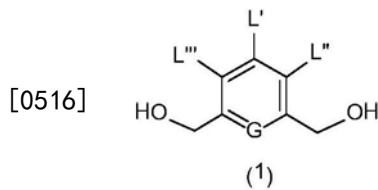
[0511] 任何合适的溶剂都可以用于第十八实施方案的方法中。在一个实施方案中,溶剂为二氯乙烷。

[0512] 在第十九实施方案中,本发明提供了制备式(I')的化合物

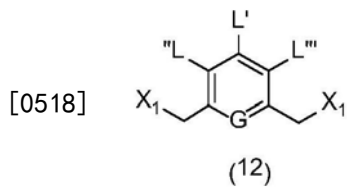


[0514] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

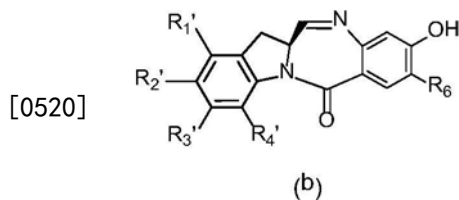
[0515] (1) 使卤化试剂、磺化试剂或酯化试剂与式(1)的化合物反应,



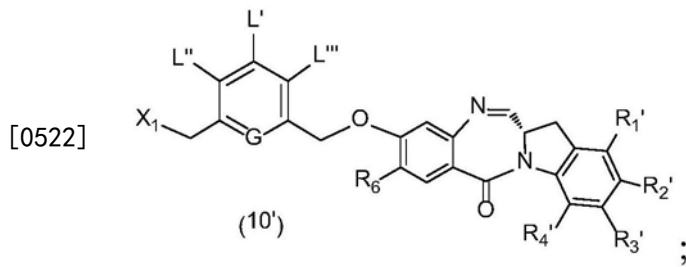
[0517] 以形成式(12)的化合物,



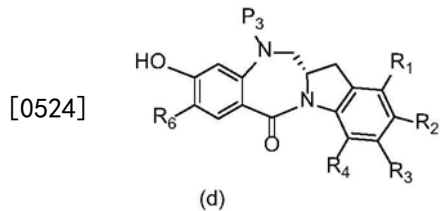
[0519] (2) 使式(12)的化合物与式(b)的单体化合物反应,



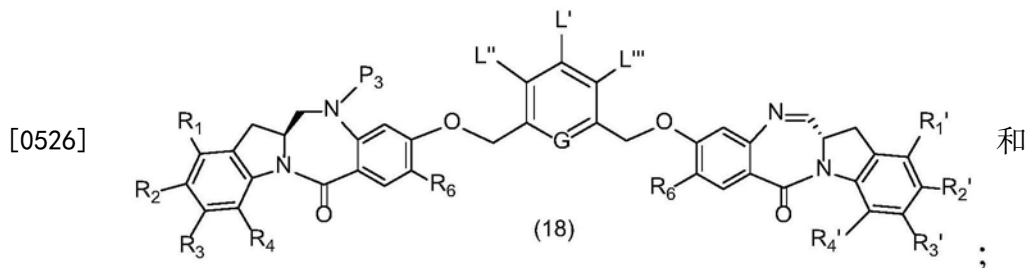
[0521] 以形成式(10')的化合物,



[0523] (3) 使式(10')的化合物与式(d)的单体化合物反应,



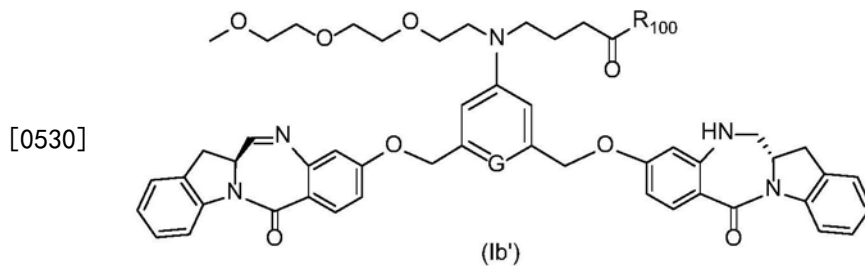
[0525] 以形成式(18)的化合物,



[0527] (4) 当P<sub>3</sub>为胺保护基团时,使式(18)的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式(I')的化合物,

[0528] 其中X<sub>1</sub>为-Br、-I、-Cl、磺酸酯或活化的酯;P<sub>3</sub>为H或胺保护基团,且剩下的变量如上文在第十一实施方案中所述。在一个实施方案中,X<sub>1</sub>为-Br、-I或磺酸酯。

[0529] 在一个实施方案中,第十九实施方案的方法涉及制备式(Ib')的化合物



[0531] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

[0532] (1) 使卤化试剂或磺化试剂与式(1b)的化合物反应以形成式(12b)的化合物;

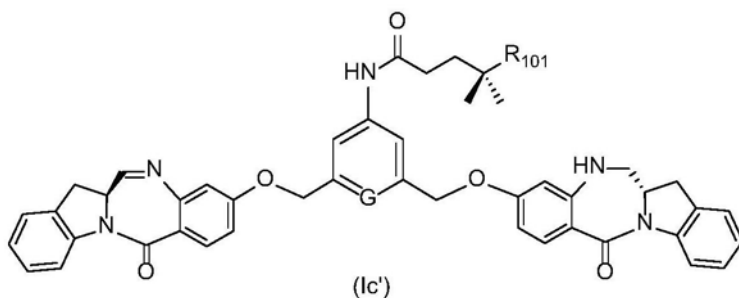
[0533] (2) 使式(12b)的化合物与式(b<sub>1</sub>)的单体化合物反应以形成式(10b')的化合物;

[0534] (3) 使式(10b')的化合物与式(d<sub>1</sub>)的单体化合物反应以形成式(18b)的化合物;和

[0535] (4) 当P<sub>3</sub>为胺保护基团时,使式(18b)的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式(Ib')的化合物。

[0536] 在另一个实施方案中,第十九实施方案的方法涉及制备式(Ic')的化合物

[0537]



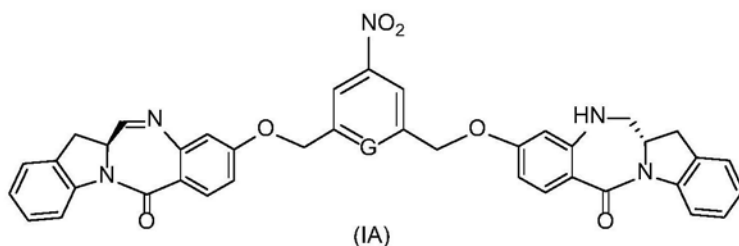
[0538] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

[0539] (1) 使卤化试剂或磺化试剂与式 (1c) 的化合物反应以形成式 (12c) 的化合物;

[0540] (2) 使式 (12c) 的化合物与式 (b<sub>1</sub>) 的单体化合物反应以形成式 (10c') 的化合物;[0541] (3) 使式 (10c') 的化合物与式 (d<sub>1</sub>) 的单体化合物反应以形成式 (18c) 的化合物;和[0542] (4) 当P<sub>3</sub>为胺保护基团时,使式 (18c) 的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式 (Ic') 的化合物。

[0543] 在另一个实施方案中,第十九实施方案的方法涉及制备式 (IA) 的化合物

[0544]

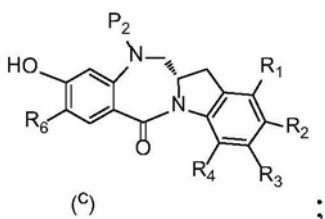


[0545] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

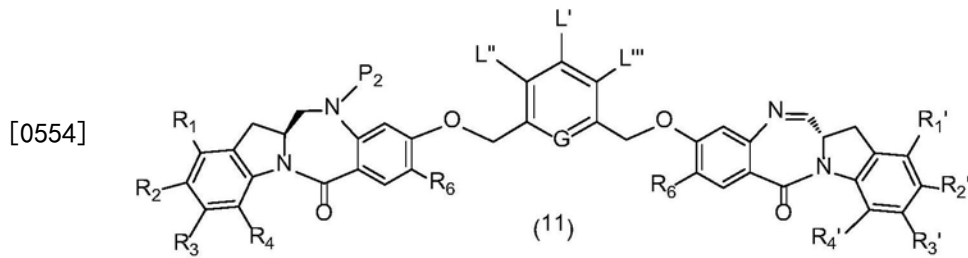
[0546] (1) 使卤化试剂或磺化试剂与式 (1A) 的化合物反应以形成式 (12A) 的化合物;

[0547] (2) 使式 (12A) 的化合物与式 (b<sub>1</sub>) 的单体化合物反应以形成式 (10A') 的化合物;[0548] (3) 使式 (10A') 的化合物与式 (d<sub>1</sub>) 的单体化合物反应以形成式 (18A) 的化合物;和[0549] (4) 当P<sub>3</sub>为胺保护基团时,使式 (18A) 的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式 (IA') 的化合物。[0550] 在一个实施方案中,对于第十九实施方案的方法,P<sub>3</sub>为H且 (10') 的化合物与 (d) 的单体化合物反应以形成 (I') 的化合物。[0551] 在另一个实施方案中,对于第十九实施方案的方法,P<sub>3</sub>为P<sub>2</sub>;该单体化合物由式 (c) 表示:

[0552]



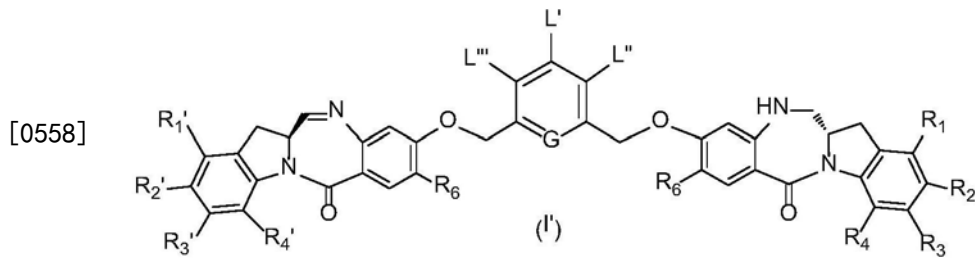
[0553] 且式 (18) 的化合物由式 (11) 表示,



[0555] 其中P<sub>2</sub>为胺保护基团。

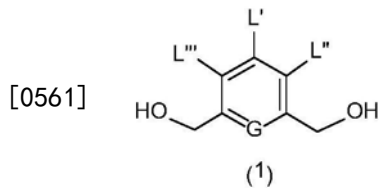
[0556] 用于第十九实施方案的方法的条件和试剂如上文在第十六、第十七、第十三和/或第十四实施方案以及其中描述的任何具体实施方案中所述。

[0557] 在第二十实施方案中,本发明提供了制备式(I')的化合物

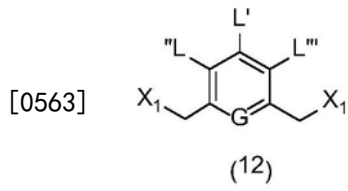


[0559] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

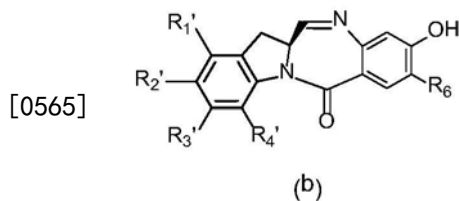
[0560] (1) 使卤化试剂、磺化试剂或酯化试剂与式(1)的化合物反应,



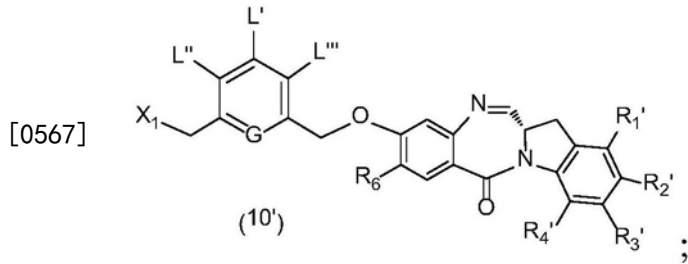
[0562] 以形成式(12)的化合物,



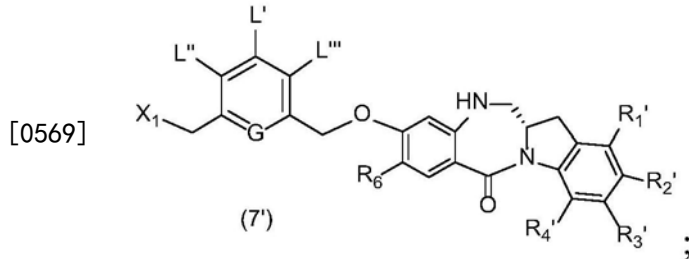
[0564] (2) 使式(12)的化合物与式(b)的单体化合物反应,



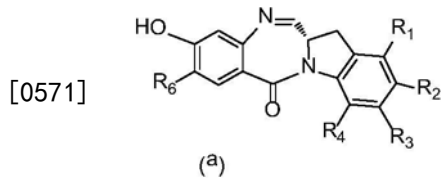
[0566] 以形成式(10')的化合物,



[0568] (3) 使化合物 (10') 与亚胺还原试剂反应以形成化合物 (7') ,

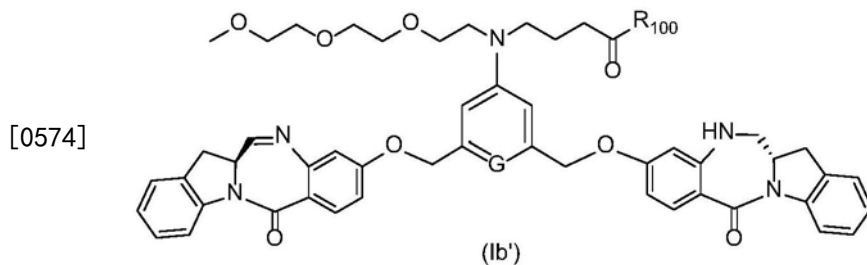


[0570] (4) 使式 (7') 的化合物与式 (a) 的单体化合物反应,



[0572] 以形成式 (I') 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中X<sub>1</sub>为-Br、-I、-Cl、磺酸酯或活化的酯, 且剩下的变量与上文在第十一实施方案中所述相同。在一个实施方案中, X<sub>1</sub>为-Br、-I或磺酸酯。

[0573] 在一个实施方案中, 第二十实施方案的方法涉及制备式 (Ib') 的化合物



[0575] 或其药学上可接受的盐的方法, 所述方法包括以下步骤:

[0576] (1) 使卤化试剂或磺化试剂与式 (1b) 的化合物反应以形成式 (12b) 的化合物;

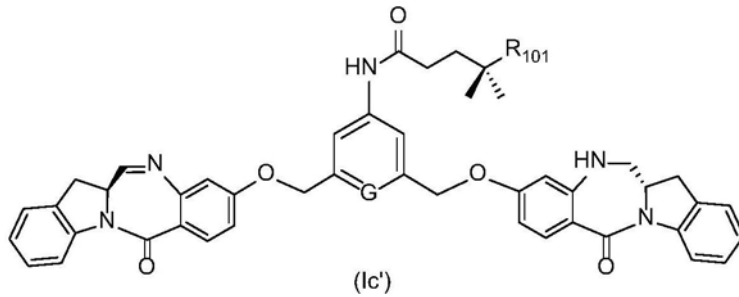
[0577] (2) 使式 (12b) 的化合物与式 (a<sub>1</sub>) 的单体化合物反应以形成式 (10b') 的化合物;

[0578] (3) 使化合物 (10b') 与亚胺还原试剂反应以形成化合物 (7b') ;

[0579] (4) 使式 (7b') 的化合物与式 (a<sub>1</sub>) 的单体化合物反应以形成式 (Ib') 的化合物。

[0580] 在另一个实施方案中, 第二十实施方案的方法涉及制备式 (Ic') 的化合物

[0581]

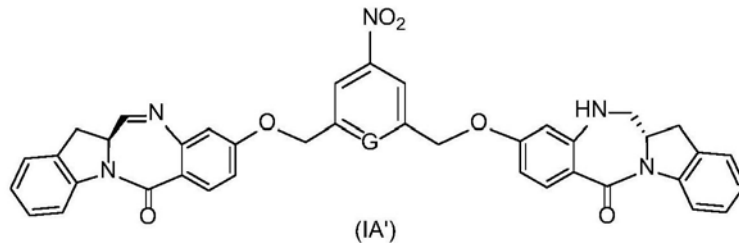


[0582] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

- [0583] (1) 使卤化试剂或磺化试剂与式 (1c) 的化合物反应以形成式 (12c) 的化合物;  
 [0584] (2) 使式 (12c) 的化合物与式 (a<sub>1</sub>) 的单体化合物反应以形成式 (10c') 的化合物;  
 [0585] (3) 使化合物 (10c') 与亚胺还原试剂反应以形成化合物 (7c');  
 [0586] (4) 使式 (7c') 的化合物与式 (a<sub>1</sub>) 的单体化合物反应以形成式 (Ic') 的化合物。

[0587] 在另一个实施方案中,第二十实施方案的方法涉及制备式 (IA') 的化合物

[0588]



[0589] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

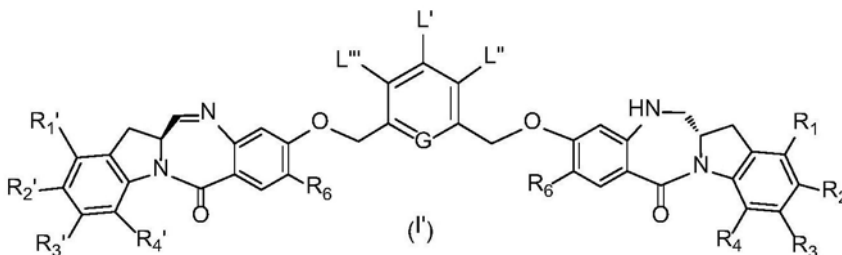
- [0590] (1) 使卤化试剂或磺化试剂与式 (1A) 的化合物反应以形成式 (12A) 的化合物;  
 [0591] (2) 使式 (12A) 的化合物与式 (a<sub>1</sub>) 的单体化合物反应以形成式 (10A') 的化合物;  
 [0592] (3) 使化合物 (10A') 与亚胺还原试剂反应以形成化合物 (7A');  
 [0593] (4) 使式 (7A') 的化合物与式 (a<sub>1</sub>) 的单体化合物反应以形成式 (IA') 的化合物。

[0594] 在一个具体的实施方案中,X<sub>1</sub>为甲磺酸酯。

[0595] 用于第二十实施方案的方法的条件和试剂如上文在第十六、第十七、第十八和/或第八实施方案以及其中描述的任何具体实施方案中所述。

[0596] 在第二十一实施方案中,本发明提供了制备式 (I')

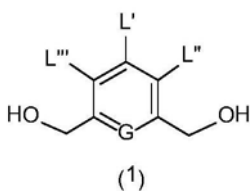
[0597]



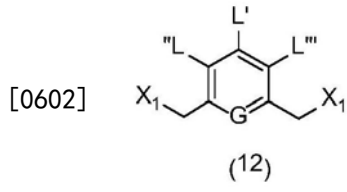
[0598] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

- [0599] (1) 使卤化试剂、磺化试剂或酯化试剂与式 (1) 的化合物反应,

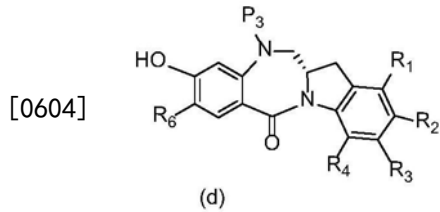
[0600]



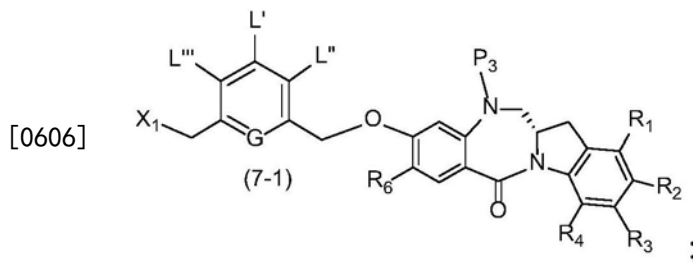
[0601] 以形成式 (12) 的化合物,



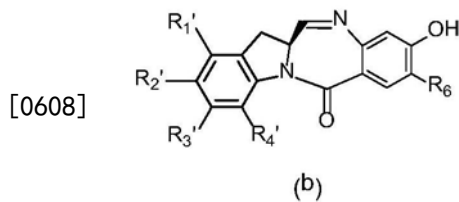
[0603] (2) 使式 (12) 的化合物与式 (d) 的单体化合物反应,



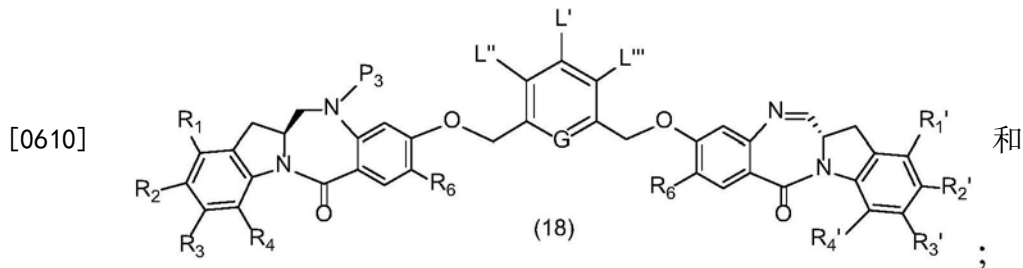
[0605] 以形成式 (7-1) 的化合物,



[0607] (3) 使式 (7-1) 的化合物与式 (b) 的单体化合物反应,



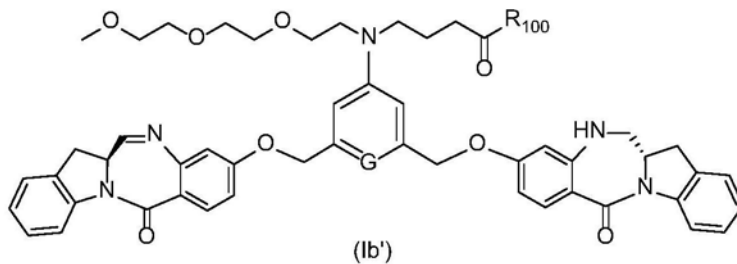
[0609] 以形成式 (18) 的化合物,



[0611] (4) 当P<sub>3</sub>为胺保护基团时,使式 (18) 的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式 (I') 的化合物;其中X<sub>1</sub>为-Br、-I、-Cl、磺酸酯或活化的酯;P<sub>3</sub>为H或胺保护基团,且剩下的变量与上文在第十一实施方案中所述相同。在一个实施方案中,X<sub>1</sub>为-Br、-I或磺酸酯。

[0612] 在一个实施方案中,第二十一实施方案的方法涉及制备式 (Ib') 的化合物

[0613]

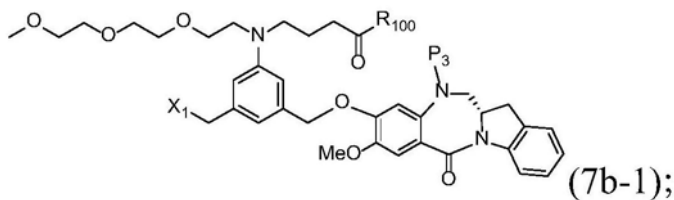


[0614] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

[0615] (1) 使卤化试剂或磺化试剂与式 (1b) 的化合物反应以形成式 (12b) 的化合物;

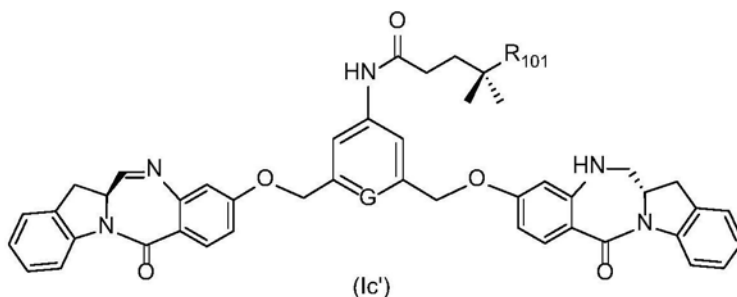
[0616] (2) 使式 (12b) 的化合物与式 (d<sub>1</sub>) 的单体化合物反应以形成式 (7b-1) 的化合物,

[0617]

[0618] (3) 使式 (7b-1) 的化合物与式 (a<sub>1</sub>) 的单体化合物反应以形成式 (18b) 的化合物;和[0619] (4) 当P<sub>3</sub>为胺保护基团时,使式 (18b) 的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式 (Ib') 的化合物。

[0620] 在另一个实施方案中,第二十一实施方案的方法涉及制备式 (Ic') 的化合物

[0621]

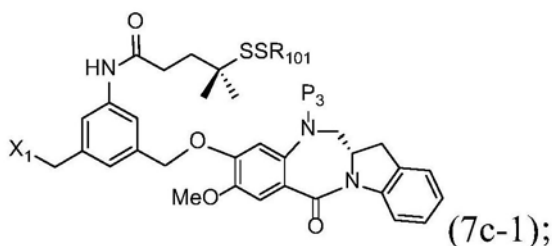


[0622] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

[0623] (1) 使卤化试剂或磺化试剂与式 (1c) 的化合物反应以形成式 (12c) 的化合物;

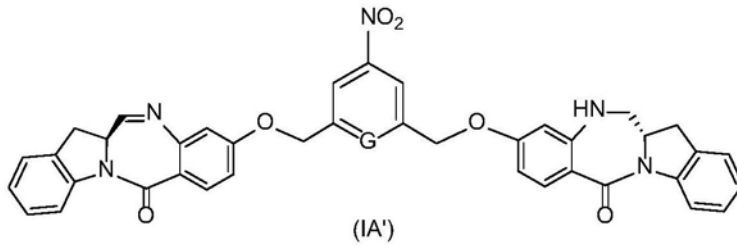
[0624] (2) 使式 (12c) 的化合物与式 (d<sub>1</sub>) 的单体化合物反应以形成式 (7c-1) 的化合物,

[0625]

[0626] (3) 使式 (7c-1) 的化合物与式 (a<sub>1</sub>) 的单体化合物反应以形成式 (18c) 的化合物;和[0627] (4) 当P<sub>3</sub>为胺保护基团时,使式 (18c) 的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式 (Ic') 的化合物。

[0628] 在另一个实施方案中,第二十一实施方案的方法涉及制备式 (IA') 的化合物

[0629]

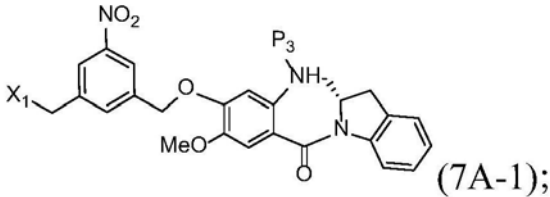


[0630] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

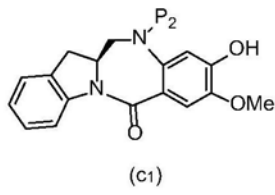
[0631] (1) 使卤化试剂或磺化试剂与式 (1A) 的化合物反应以形成式 (12A) 的化合物;

[0632] (2) 使式 (12A) 的化合物与式 (d<sub>1</sub>) 的单体化合物反应以形成式 (7A-1) 的化合物,

[0633]

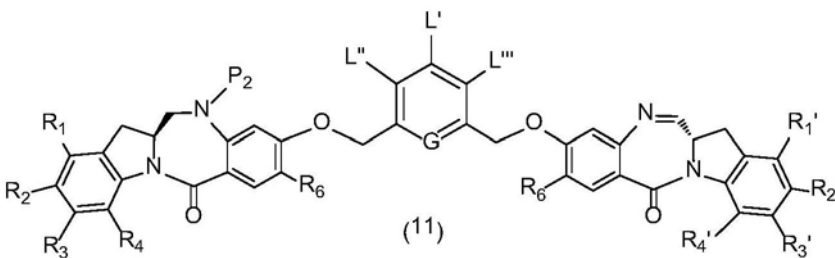
[0634] (3) 使式 (7A-1) 的化合物与式 (a<sub>1</sub>) 的单体化合物反应以形成式 (18A) 的化合物;和[0635] (4) 当P<sub>3</sub>为胺保护基团时,使式 (18A) 的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式 (IA') 的化合物。[0636] 在一个实施方案中,对于第二十一实施方案的方法,P<sub>3</sub>为H。[0637] 在一个实施方案中,P<sub>3</sub>为H且 (7-1) 的化合物与 (b) 的单体化合物反应以形成 (I') 的化合物。[0638] 在另一个实施方案中,P<sub>3</sub>为P<sub>2</sub>;该单体化合物由式 (c) 表示:

[0639]



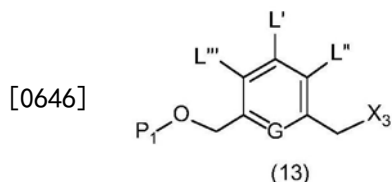
[0640] 且式 (18) 的化合物由式 (11) 表示,

[0641]

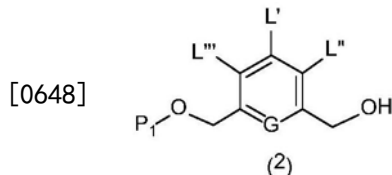
[0642] 其中P<sub>2</sub>为胺保护基团。[0643] 在一个具体的实施方案中,X<sub>1</sub>为甲磺酸酯。

[0644] 用于第二十一实施方案的方法的条件和试剂如上文在第十六、第十七、第十八、第八和/或第十四实施方案以及其中描述的任何具体实施方案中所述。

[0645] 在第二十二实施方案中,本发明提供了制备式 (13) 的化合物

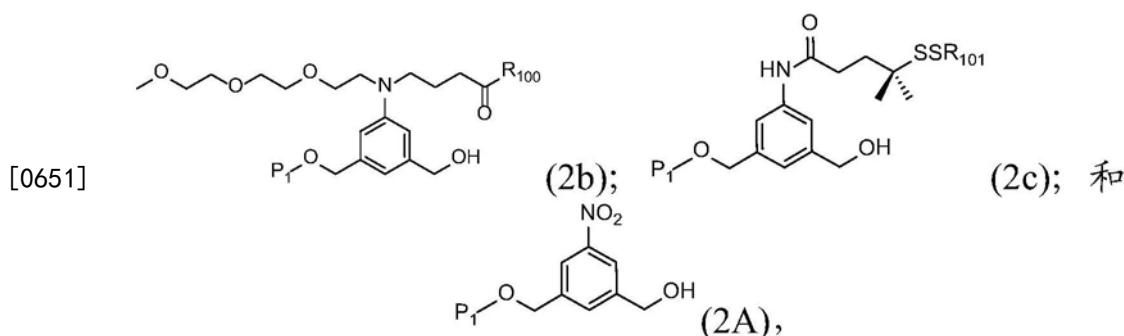


[0647] 或其盐的方法,所述方法包括使氯化试剂与式(2)的化合物反应,



[0649] 其中X<sub>3</sub>为Cl,且剩下的变量与上述相同。

[0650] 在一个具体的实施方案中,式(2)的化合物选自由以下组成的组:



[0652] 其中R<sub>100</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基;并且R<sub>101</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基、吡啶基或硝基吡啶基(例如,4-硝基吡啶基)。

[0653] 在另一个具体的实施方案中,醇保护基团为新戊酰基、甲氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、2,6-二甲氧基苄基、二苄基甲基、苄氧基甲基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、苄基、苯甲酰基、对苯基苯甲酰基、2,4,6-三甲基苯甲酰基、对溴苯甲酰基、对硝基苯甲酰基、吡啶甲酰基、烟酰基、5-二苯并环庚基、三苯甲基/三苯基甲基或三(4-叔丁基苯基)甲基。优选地,醇保护基团为甲氧基甲基、四氢吡喃基、2-甲氧基乙氧基甲基、对甲氧基苄基、苄氧基甲基或2,2,2-三氯乙氧基羰基。甚至更优选地,醇保护基团为2,2,2-三氯乙氧基羰基。

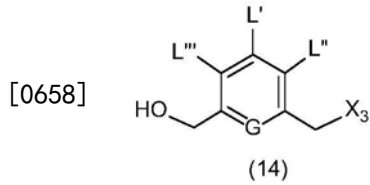
[0654] 在另一个具体的实施方案中,醇保护基团为甲硅烷基保护基团。例如,甲硅烷基保护基团为二甲基异丙基甲硅烷基、二乙基异丙基甲硅烷基、二甲基己基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、三苄基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、2-降冰片基二甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苄基甲硅烷基、2-三甲基乙基甲硅烷基(TEOC)或[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基。优选地,甲硅烷基保护基团为三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基或叔丁基二甲基甲硅烷基。更优选地,甲硅烷基保护基团为叔丁基二甲基甲硅烷基。

[0655] 在一个实施方案中,使用碱。该碱可为非亲核性碱。非亲核性碱的实例包括但不限于三乙胺、咪唑、二异丙基乙胺(DIPEA)、吡啶、2,6-二甲基吡啶、二甲基甲酰胺、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)或四甲基哌啶。优选地,非亲核性碱为吡啶。

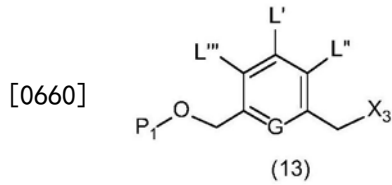
[0656] 任何合适的有机溶剂都可以用于第二十实施方案的方法中。示例性溶剂包括但不

限于DMF、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、二氯乙烷、THF、二甲基乙酰胺等。在某些实施方案中，使用DMF作为溶剂。

[0657] 在第二十三实施方案中，本发明提供了制备式(14)的化合物

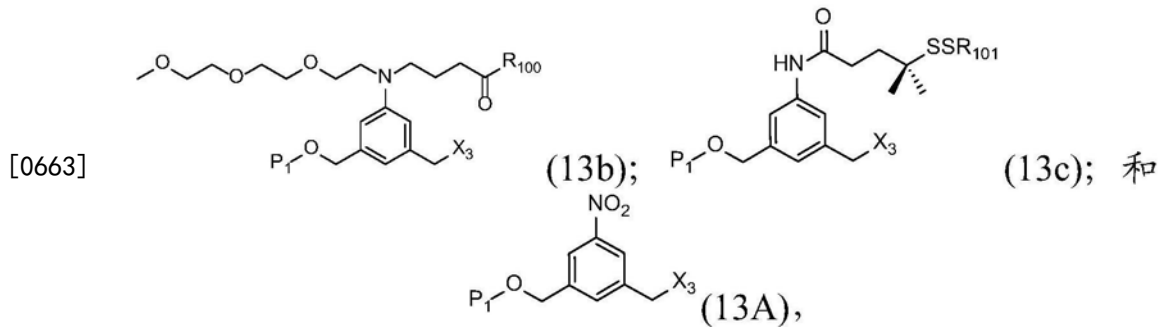


[0659] 或其盐的方法，所述方法包括使式(13)的化合物



[0661] 与醇脱保护试剂反应，其中变量如上文在第二十实施方案中所述。

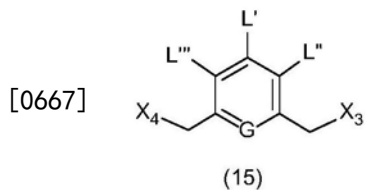
[0662] 在一个具体的实施方案中，式(13)的化合物选自由以下组成的组：



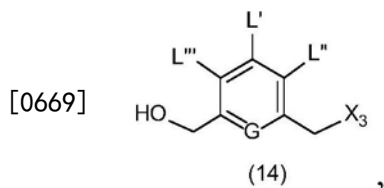
[0664] 其中R<sub>100</sub>和R<sub>101</sub>与上文定义相同。

[0665] 在另一个具体的实施方案中，醇脱保护试剂为四-正丁基氟化铵、三(二甲基氨基)二氟三甲硅酸铵、氟化氢或其溶剂化物、氟化氢吡啶、四氟化硅、六氟硅酸、氟化铯、盐酸、乙酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸吡啶鎓、对甲苯磺酸(p-TsOH)、甲酸或高碘酸。优选地，醇脱保护试剂为氟化氢吡啶。

[0666] 在第二十四实施方案中，本发明提供了制备式(15)的化合物

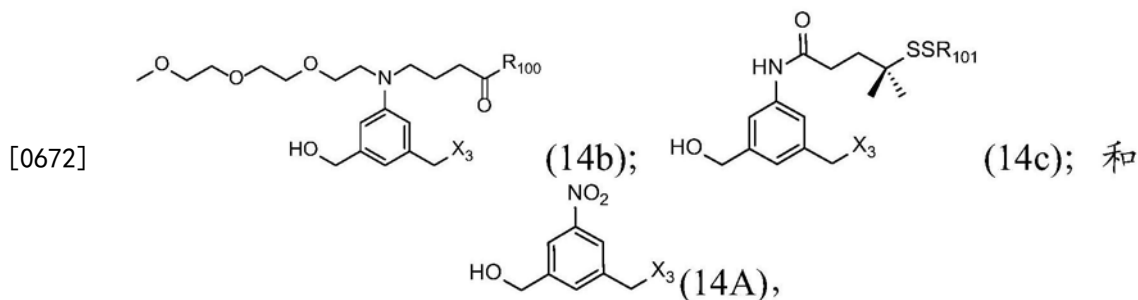


[0668] 或其盐的方法，所述方法包括使磺化试剂或酯化试剂与式(14)的化合物反应，



[0670] 其中X<sub>4</sub>为磺酸酯或活化的酯；且剩下的变量与上文在第二十实施方案中所述相同。

[0671] 在一个具体的实施方案中，式(14)的化合物选自由以下组成的组：



[0673] 其中R<sub>100</sub>和R<sub>101</sub>与上文定义相同。

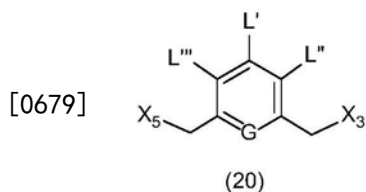
[0674] 在一个具体的实施方案中,对于第二十四实施方案的方法,X<sub>4</sub>为磺酸酯。

[0675] 在另一个具体的实施方案中,甲磺酸酐、甲磺酰氯、对甲苯磺酰氯、4-溴苯磺酰氯或三氟甲磺酸酐。

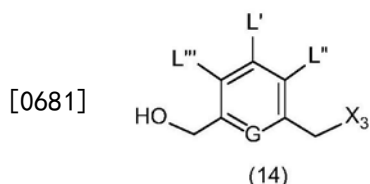
[0676] 在另一个具体的实施方案中,该磺酸酯为甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯。优选地,该磺酸酯为甲磺酸酯。

[0677] 在另一个实施方案中,使用碱。该碱可为非亲核性碱。非亲核性碱的实例包括但不限于三乙胺、咪唑、二异丙基乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、二甲基甲酰胺、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)或四甲基哌啶。优选地,非亲核性碱为二异丙基乙胺。

[0678] 在第二十五实施方案中,本发明提供了制备式(20)的化合物

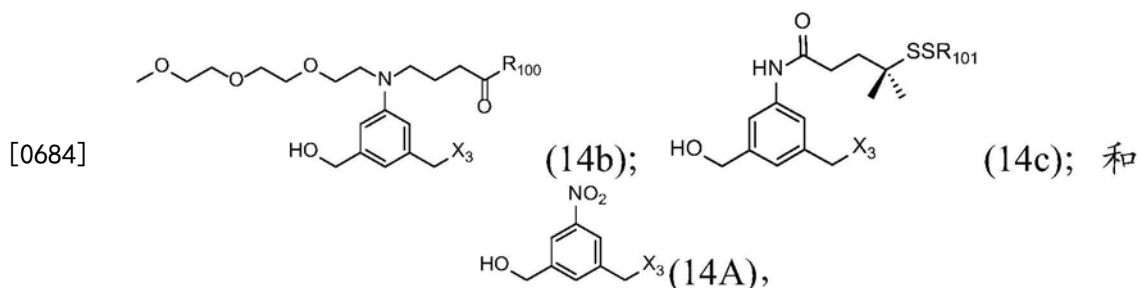


[0680] 或其盐的方法,所述方法包括使溴化或碘化试剂与式(14)的化合物反应,



[0682] 其中变量与上述相同。

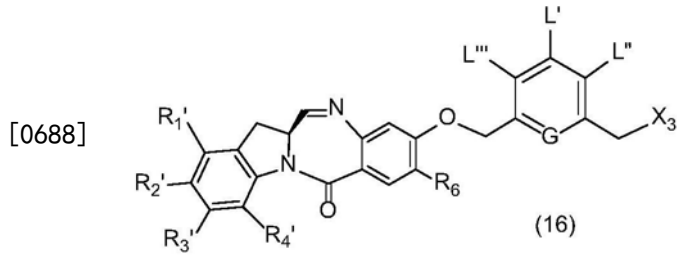
[0683] 在一个具体的实施方案中,式(14)的化合物选自由以下组成的组:



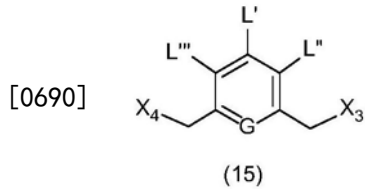
[0685] 其中R<sub>100</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基;并且R<sub>101</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、吡啶基或硝基吡啶基(例如,4-硝基吡啶基)。

[0686] 在一个特定的实施方案中,溴化或碘化试剂为溴、氢溴酸、四溴化碳、三溴化磷、溴化钾、氢碘酸、碘、四碘化碳、三碘化磷、碘化钠或碘化钾。

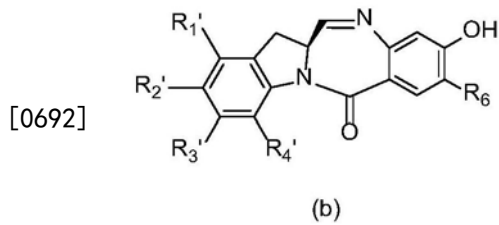
[0687] 在第二十六实施方案中,本发明提供了制备式(16)的化合物



[0689] 或其盐的方法,所述方法包括使式(15)的化合物

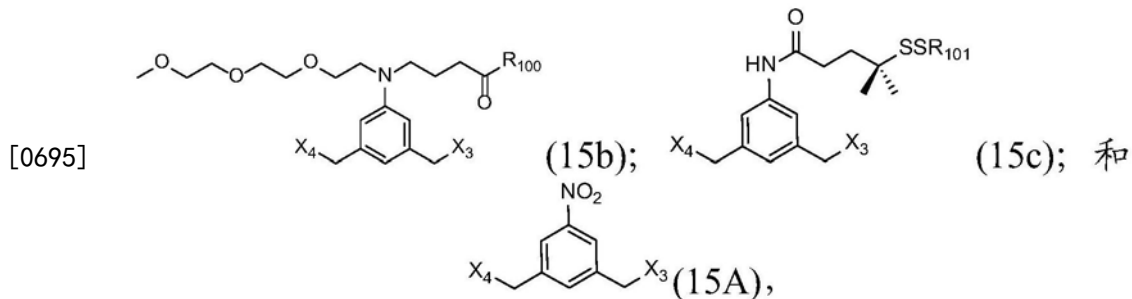


[0691] 与式(b)的单体化合物反应,

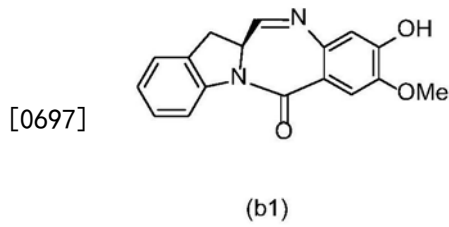


[0693] 其中变量X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、L'、L''、L'''和G如在第二十五实施方案中所述,且变量R<sub>1</sub>'、R<sub>2</sub>'、R<sub>3</sub>'、R<sub>4</sub>'和R<sub>6</sub>与上述相同。在一个实施方案中,X<sub>4</sub>为磺酸酯。

[0694] 在一个具体的实施方案中,式(15)的化合物选自由以下组成的组:



[0696] 且式(b)的单体化合物由下式表示:



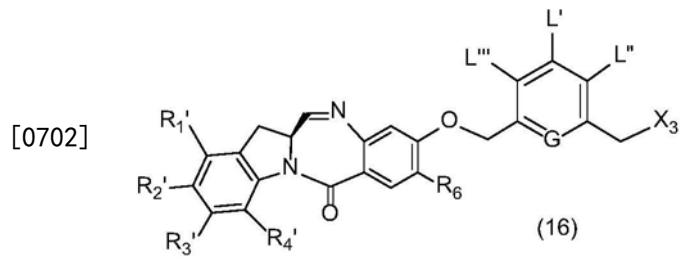
[0698] 其中R<sub>100</sub>和R<sub>101</sub>与上文定义相同。

[0699] 在一个实施方案中,使用碱。在具体的实施方案中,该碱为碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢化钠或氢化钾。优选地,该碱为碳酸钾。

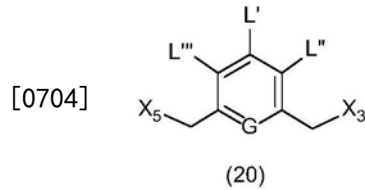
[0700] 任何合适的有机溶剂都可以用于第二十实施方案的方法中。示例性溶剂包括但不限于DMF、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、二氯乙烷、THF、二甲基乙酰胺等。在某些实施方案中,使用二甲基乙酰胺作

为溶剂。

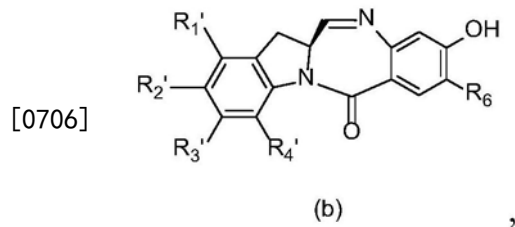
[0701] 在第二十七实施方案中,本发明提供了制备式(16)的化合物



[0703] 或其盐的方法,所述方法包括使式(20)的化合物

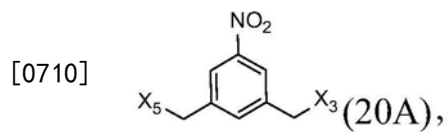
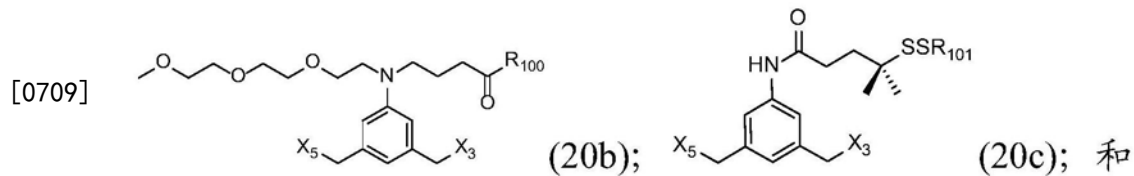


[0705] 与式(b)的单体化合物反应,

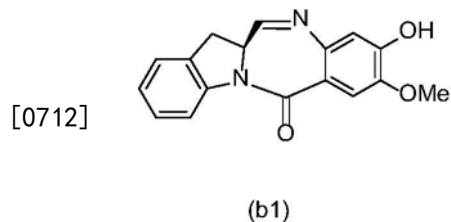


[0707] 其中变量与上述相同。

[0708] 在一个实施方案中,式(20)的化合物选自由以下组成的组:



[0711] 且式(b)的单体化合物由下式表示:



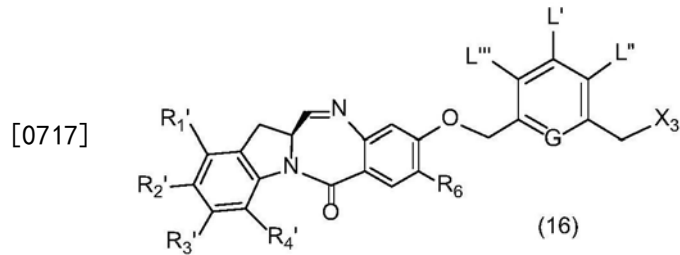
[0713] 其中X<sub>3</sub>为-C1; X<sub>5</sub>为-Br或-I; R<sub>100</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基;并且R<sub>101</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、吡啶基或硝基吡啶基(例如,4-硝基吡啶基)。

[0714] 在一个特定的实施方案中,式(20)的化合物与式(b)的单体化合物在碱存在下反应。合适的碱为碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢化钠或氢化钾。在一个优选的实施方案中,该碱

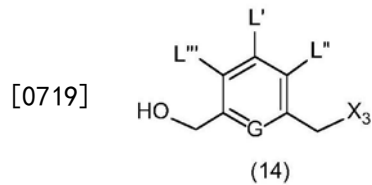
为碳酸钾。

[0715] 在另一个实施方案中,式(20)的化合物与式(b)的单体化合物在极性非质子溶剂存在下反应。在一个优选的实施方案中,极性非质子溶剂为二甲基乙酰胺。

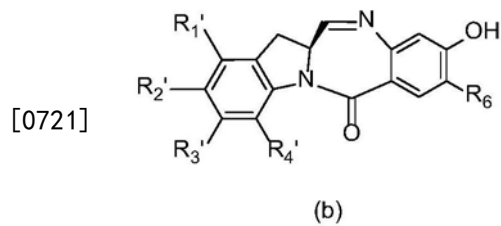
[0716] 在第二十八实施方案中,本发明提供了制备式(16)的化合物



[0718] 或其盐的方法,所述方法包括使式(14)的化合物

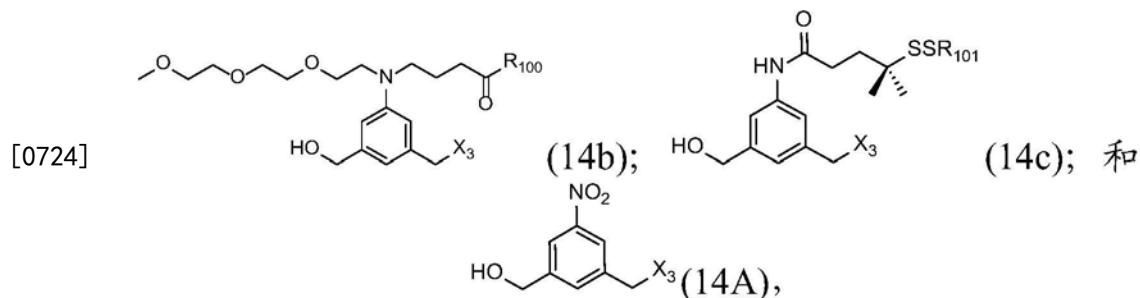


[0720] 与式(b)的单体化合物反应,

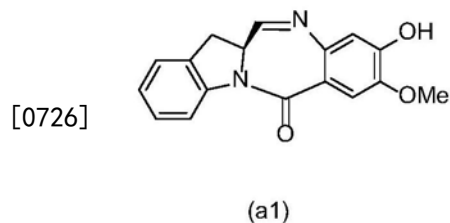


[0722] 其中变量与上述相同。

[0723] 在一个实施方案中,式(14)的化合物选自由以下组成的组:



[0725] 且式(b)的单体化合物由下式表示:



[0727] 其中R<sub>100</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基;并且R<sub>101</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、吡啶基或硝基吡啶基(例如,4-硝基吡啶基)。

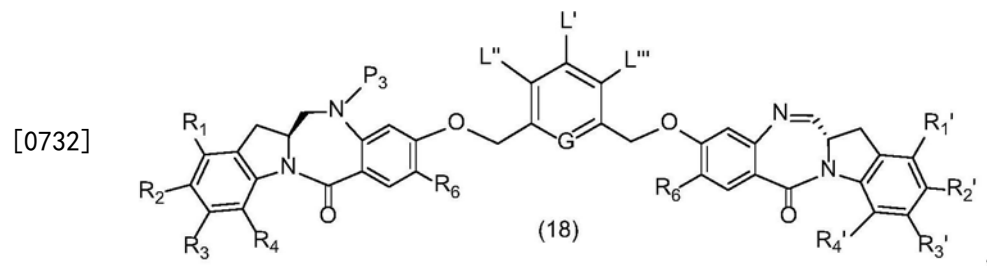
[0728] 在一个实施方案中,对于第二十八实施方案的方法,式(14)的化合物与式(b)的单

体在醇活化剂存在下反应。在一个实施方案中,醇活化剂为三烷基膦、三芳基膦或三杂芳基膦。在一个具体实施方案中,醇活化剂为三甲基膦、三丁基膦、三(邻甲苯基)膦、三(间甲苯基)膦、三(对甲苯基)膦、三(2-吡啶基)膦、三(3-吡啶基)膦、三(4-吡啶基)膦或[4-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-十七氟癸基)苯基]二苯基膦。在另一个实施方案中,醇活化剂可以是类似膦的试剂,诸如(三丁基亚正膦基)乙腈、(氰基亚甲基)三丁基正膦(CMBP)或(氰基亚甲基)三甲基正膦(CMMP)。在一个更具体的实施方案中,醇活化剂是三苯基膦。在一个实施方案中,醇活化剂可以是聚合物结合的或聚合物负载的,例如聚合物结合或聚合物负载的三烷基膦、三芳基膦(例如,三苯基膦)或三杂芳基膦。

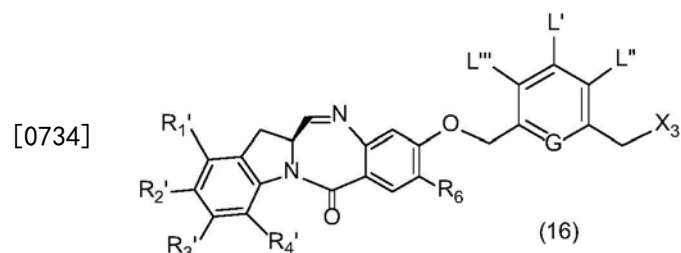
[0729] 在另一个实施方案中,对于第二十八实施方案的方法,式(14)的化合物与式(b)的单体在偶氮二羧酸酯存在下反应。在一个实施方案中,偶氮二羧酸酯选自自由以下组成的组:偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)、偶氮二羧酸二异丙酯(DIAD)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(ADDP)、偶氮二羧酸二叔丁酯(DTAD)、1,6-二甲基-1,5,7-六氢-1,4,6,7-四氮辛因-2,5-二酮(DHTD)、偶氮二羧酸二(4-氯苄基)酯(DCAD)、偶氮二羧酸二酰吗啉、N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺(TMAD)、N,N,N',N'-四异丙基偶氮二甲酰胺(TIPA)、4,4'-偶氮吡啶、偶氮二羧酸双(2,2,2-三氯乙基)酯、o-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N-甲苯磺酰基羟基胺、偶氮二羧酸二-(4-氯苄基)酯、环状1,6-二甲基-1,5,7-六氢-1,4,6,7-四氮辛因-2,5-二酮(DHTD)、乙炔二羧酸二甲酯(DMAD)、偶氮二羧酸二-2-甲氧基乙酯、偶氮二羧酸二(4-氯苄基)酯和偶氮二羧酸双(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-十三氟壬基)酯。更具体地讲,偶氮二羧酸酯为DIAD。在一个实施方案中,偶氮二羧酸酯为聚合物结合的或聚合物负载的,例如聚合物负载的偶氮二羧酸烷酯(例如,聚合物结合的DEAD、DIAD、DTAD或ADDP)。

[0730] 在另一个具体的实施方案中,对于第二十八实施方案的方法,式(14)的化合物与式(b)的单体在三苯基膦和偶氮二羧酸酯存在下反应。在一个实施方案中,该偶氮二羧酸酯选自自由以下组成的组:偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)、偶氮二羧酸二异丙酯(DIAD)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(ADDP)和偶氮二羧酸二叔丁酯(DTAD)。更具体地讲,偶氮二羧酸酯为DIAD。

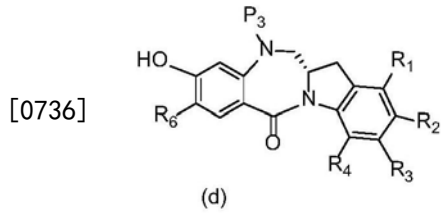
[0731] 在第二十九实施方案中,本发明提供了制备式(18)的化合物:



[0733] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括使式(16)的化合物



[0735] 与式(d)的还原的单体反应,



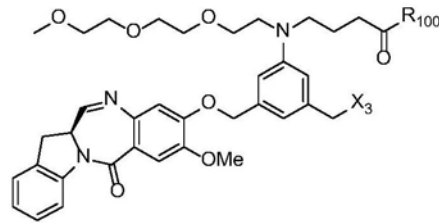
[0737] 其中变量 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 和 $P_2$ 如第二十三实施方案中所述；且其中

[0738]  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 和 $R_4$ 各自独立地选自由以下组成的组： $-H$ ，具有1至10个碳原子的任选取代的直链、支链或环状烷基、烯基或炔基，聚乙二醇单元 $-(CH_2CH_2O)_n-R_c$ ，卤素，胍鎓 $[-NH(C=NH)NH_2]$ ， $-OR$ ， $-NR'R''$ ， $-NO_2$ ， $-NCO$ ， $-NR'COR''$ ， $-SR$ ， $-SOR'$ ， $-SO_2R'$ ， $-SO_3H$ ， $-OSO_3H$ ， $-SO_2NR'R''$ ，氰基，叠氮基， $-COR'$ ， $-OCOR'$ 和 $-OCONR'R''$ ；

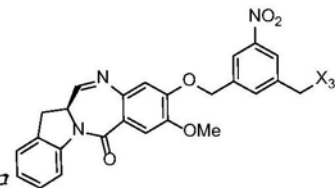
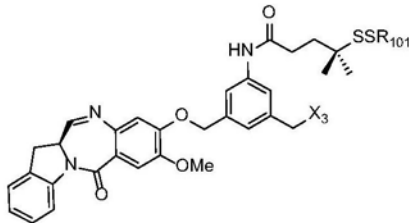
[0739]  $R_6$ 为 $-H$ 、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NO_2$ 或卤素；且

[0740]  $P_3$ 为 $H$ 或胺保护基团。

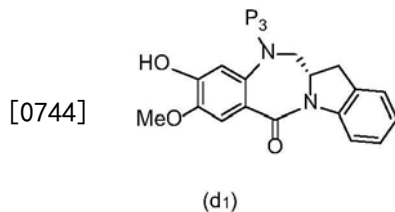
[0741] 在一个具体的实施方案中，式(16)的化合物选自由以下组成的组：



[0742]



[0743] 且式(d)的还原的单体由下式表示：

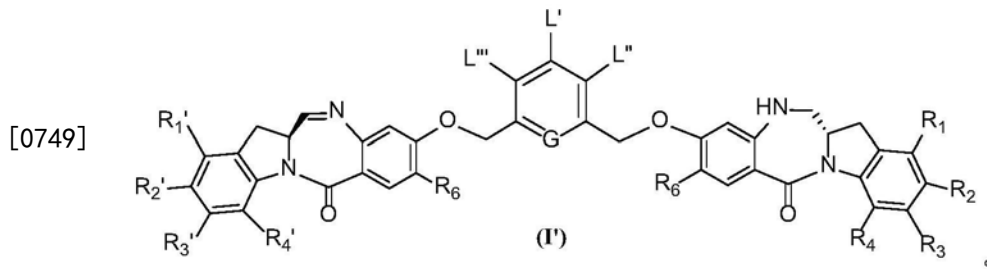


[0745] 其中 $X_3$ 为 $-Cl$ ； $P_3$ 为 $H$ 或胺保护基团； $R_{100}$ 和 $R_{101}$ 与上文定义相同。

[0746] 在一个实施方案中，对于第二十九实施方案的方法，在式(16d)或(16A)的化合物与式(d1)的还原的单体之间的反应在碱存在下进行。在具体的实施方案中，该碱为碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氯化钠或氯化钾。优选地，该碱为碳酸钾。

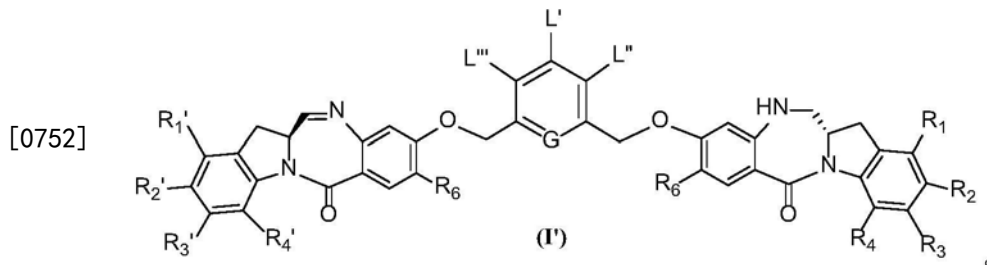
[0747] 任何合适的有机溶剂都可以用于第二十实施方案的方法中。示例性溶剂包括但不限于二甲基甲酰胺(DMF)、 $CH_2Cl_2$ 、二氯乙烷、THF、二甲基乙酰胺等。在某些实施方案中，使用二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺作为溶剂。

[0748] 在第二十四实施方案的一个具体实施方案中，式(16)的化合物与式(d)的还原的单体反应，其中 $P_3$ 为 $H$ ，以形成式(I')的化合物：



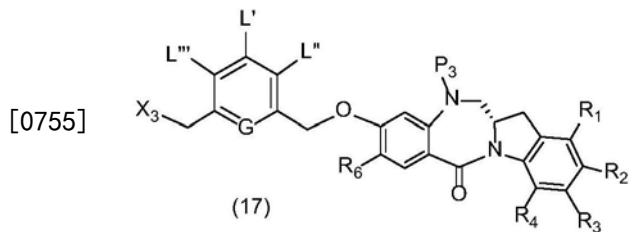
[0750] 在第二十四实施方案的另一个具体实施方案中, P<sub>3</sub>为胺保护基团。任何合适的胺保护基团都可以用于上述方法中。在一个实施方案中, 胺保护基团为2-三甲基甲硅烷基乙基、(2-苯基-2-三甲基甲硅烷基)乙基、三异丙基甲硅烷氧基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、烯丙氧基羰基、9-苄基甲氧基羰基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基羰基或2,2,2,2-三氯乙氧基羰基。

[0751] 当P<sub>3</sub>为胺保护基团时, 使式(18)的化合物与胺脱保护试剂进一步反应以形成式(I')

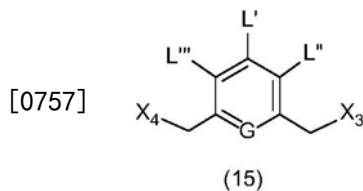


[0753] 合适的胺脱保护试剂的实例包括但不限于选自以下的胺脱保护试剂: 四-正丁基氟化铵、乙酸、氟化氢吡啶、氟化铯、哌啶、吗啉或三氟乙酸。

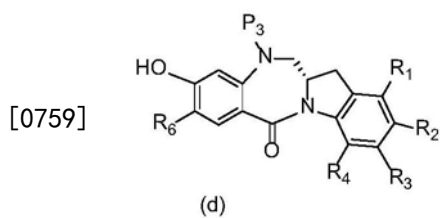
[0754] 在第三十实施方案中, 本发明提供了制备式(17)的化合物



[0756] 或其盐的方法, 所述方法包括使式(15)的化合物



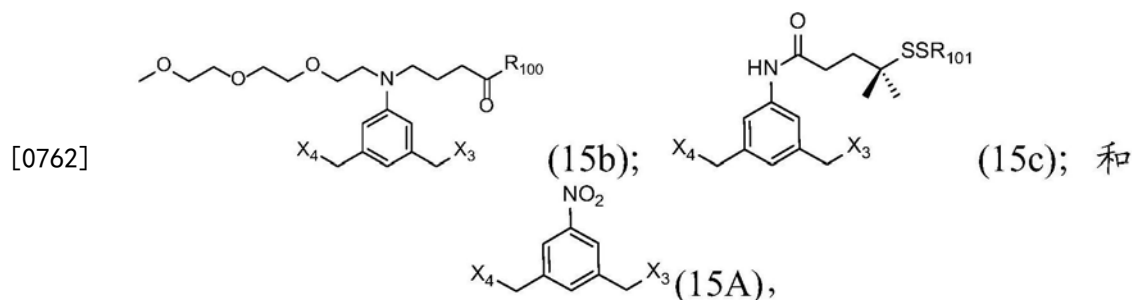
[0758] 与式(d)的单体化合物反应,



[0760] 其中X<sub>3</sub>为-C1; X<sub>4</sub>为磺酸酯或活化的酯; P<sub>3</sub>为H或胺保护基团; L', L'', L'''和G如第二十

二实施方案中所述,并且变量R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>和P<sub>3</sub>与第二十四实施方案中所述相同。在一个实施方案中,X<sub>4</sub>为活化的酯。

[0761] 在一个具体的实施方案中,式(15)的化合物选自由以下组成的组:



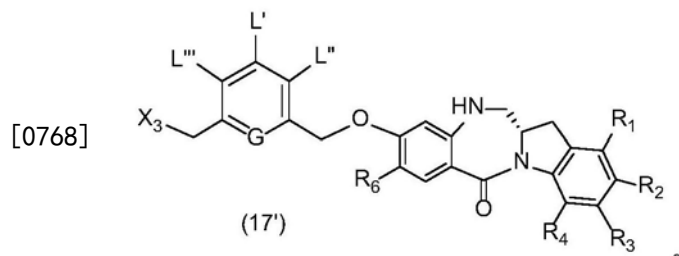
[0763] 其中X<sub>3</sub>为-C1;X<sub>4</sub>为磺酸酯或活化的酯;R<sub>100</sub>和R<sub>101</sub>与上文定义相同。在一个实施方案中,X<sub>4</sub>为活化的酯。

[0764] 在一个实施方案中,对于第三十实施方案的方法,使用碱。在具体的实施方案中,该碱为碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢化钠或氢化钾。优选地,该碱为碳酸钾。

[0765] 任何合适的有机溶剂都可以用于第三十实施方案的方法中。示例性溶剂包括但不限于DMF、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、二氯乙烷、THF、二甲基乙酰胺等。在某些实施方案中,使用二甲基乙酰胺作为溶剂。

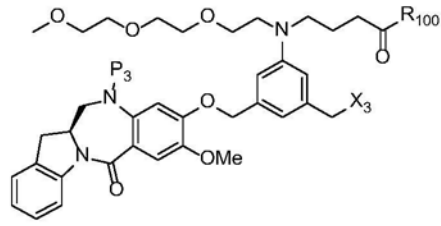
[0766] 在第三十实施方案的一个具体的实施方案中,P<sub>3</sub>为H且式(15)的化合物与式(d)的单体化合物反应以形成式(17')的化合物。

[0767] 在第三十实施方案的另一个具体的实施方案中,P<sub>3</sub>为胺保护基团,且所述方法还包括使式(17)的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式(17')的化合物的步骤:



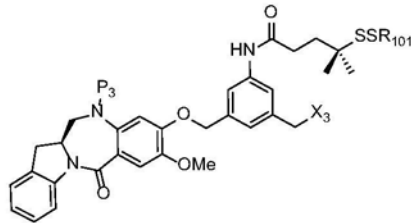
[0769] 合适的胺脱保护试剂的实例包括但不限于选自以下的胺脱保护试剂:四-正丁基氟化铵、乙酸、氟化氢吡啶、氟化铯、哌啶、吗啉或三氟乙酸。

[0770] 在一个具体的实施方案中,式(17)的化合物选自由以下组成的组:

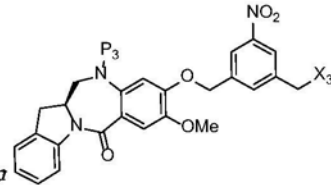


(17b);

[0771]



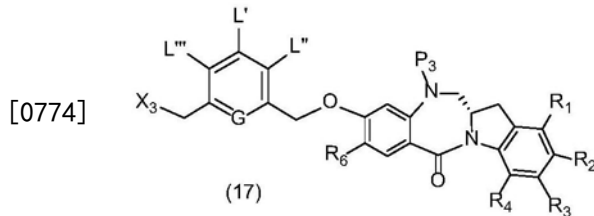
(17c);



(17A),

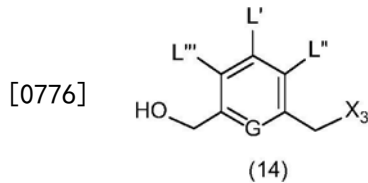
[0772] 其中R<sub>100</sub>和R<sub>101</sub>与上文定义相同。

[0773] 在第三十一实施方案中,本发明提供了制备式(17)的化合物:



(17)

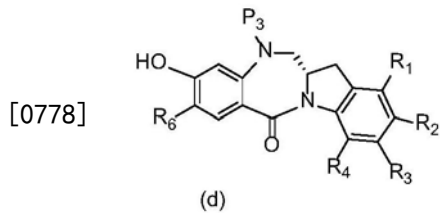
[0775] 或其盐的方法,所述方法包括使式(14)的化合物



(14)

[0776]

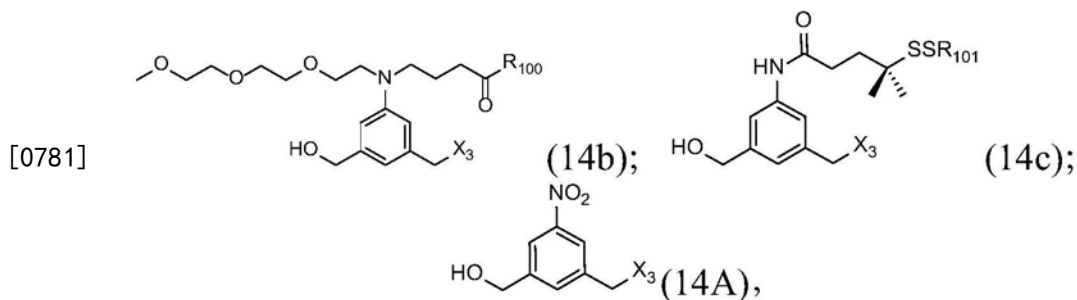
[0777] 与式(d)的单体化合物反应,



(d)

[0779] 其中X<sub>3</sub>为-C1;P<sub>3</sub>为H或胺保护基团;且剩下的变量如上述。

[0780] 在一个具体的实施方案中,式(14)的化合物选自由以下组成的组:



[0781]

[0782] 且式(d)的单体化合物由式(d<sub>1</sub>)表示,其中X<sub>3</sub>为-C1;R<sub>100</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基;R<sub>101</sub>为

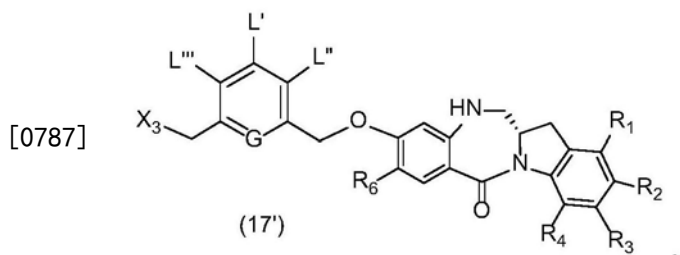
(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基、吡啶基或硝基吡啶基 (例如, 4-硝基吡啶基)。

[0783] 在一个具体的实施方案中, 式 (14) 的化合物与式 (b) 的单体在醇活化剂存在下反应。在一个实施方案中, 醇活化剂为三烷基膦、三芳基膦或三杂芳基膦。在一个具体实施方案中, 醇活化剂为三甲基膦、三丁基膦、三(邻甲苯基)膦、三(间甲苯基)膦、三(对甲苯基)膦、三(2-吡啶基)膦、三(3-吡啶基)膦、三(4-吡啶基)膦或[4-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-十七氟癸基)苯基]二苯基膦。在另一个实施方案中, 醇活化剂可以是类似膦的试剂, 诸如(三丁基亚正膦基)乙腈、(氰基亚甲基)三丁基正膦(CMBP)或(氰基亚甲基)三甲基正膦(CMMP)。在一个更具体的实施方案中, 醇活化剂是三苯基膦。在一个实施方案中, 醇活化剂可以是聚合物结合的或聚合物负载的, 例如聚合物结合或聚合物负载的三烷基膦、三芳基膦(例如, 三苯基膦)或三杂芳基膦。

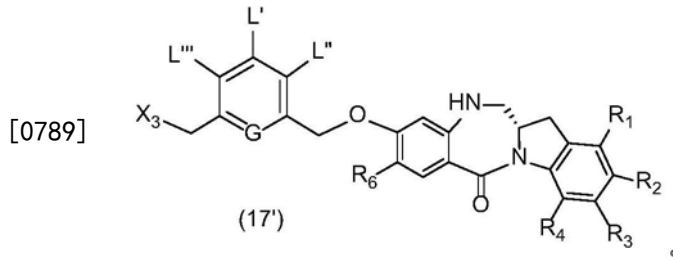
[0784] 在另一个具体的实施方案中, 式 (14) 的化合物与式 (b) 的单体在偶氮二羧酸酯存在下反应。在一个实施方案中, 该偶氮二羧酸酯选自由以下组成的组: 偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)、偶氮二羧酸二异丙酯(DIAD)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(ADDP)、偶氮二羧酸二叔丁酯(DTAD)、1,6-二甲基-1,5,7-六氢-1,4,6,7-四氮辛因-2,5-二酮(DHTD)、偶氮二羧酸二(4-氯苄基)酯(DCAD)、偶氮二羧酸二酰吗啉、N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺(TMAD)、N,N,N',N'-四异丙基偶氮二甲酰胺(TIPA)、4,4'-偶氮吡啶、偶氮二羧酸双(2,2,2-三氯乙基)酯、o-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N-甲苯磺酰基羟胺、偶氮二羧酸二-(4-氯苄基)酯、环状1,6-二甲基-1,5,7-六氢-1,4,6,7-四氮辛因-2,5-二酮(DHTD)、乙炔二羧酸二甲酯(DMAD)、偶氮二羧酸二-2-甲氧基乙酯、偶氮二羧酸二(4-氯苄基)酯和偶氮二羧酸双(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-十三氟壬基)酯。更具体地讲, 偶氮二羧酸酯为DIAD。在一个实施方案中, 偶氮二羧酸酯为聚合物结合的或聚合物负载的, 例如聚合物负载的偶氮二羧酸酯(例如, 聚合物结合的DEAD、DIAD、DTAD或ADDP)。

[0785] 在另一个具体的实施方案中, 对于第二十八实施方案的方法, 式 (14) 的化合物与式 (d) 的单体在三苯基膦和偶氮二羧酸酯存在下反应。在一个实施方案中, 该偶氮二羧酸酯选自由以下组成的组: 偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)、偶氮二羧酸二异丙酯(DIAD)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(ADDP)和偶氮二羧酸二叔丁酯(DTAD)。更具体地讲, 偶氮二羧酸酯为DIAD。

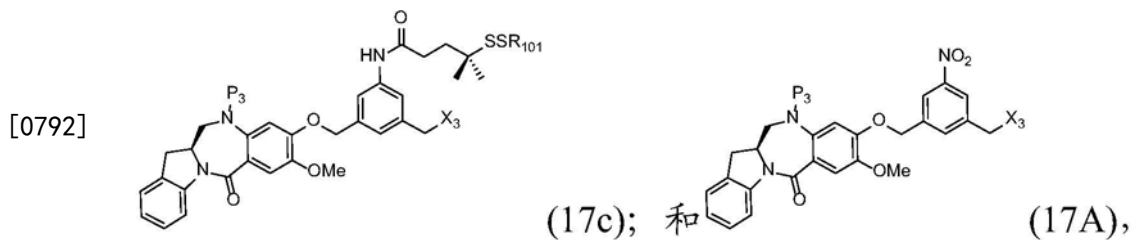
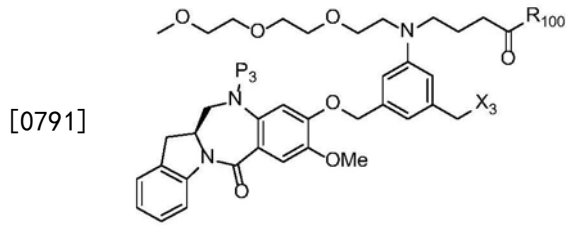
[0786] 在另一个实施方案中, 式 (15) 的化合物与式 (d) 的单体化合物反应, 其中P<sub>3</sub>为H, 以形成式 (17') 的化合物:



[0788] 在一个具体的实施方案中, P<sub>3</sub>为胺保护基团, 且该方法还包括使式 (17) 的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式 (17') 的化合物的步骤:



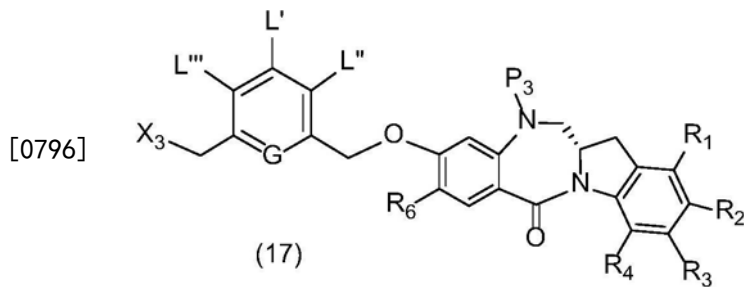
[0790] 在一个具体的实施方案中,式(17)的化合物选自由以下组成的组:



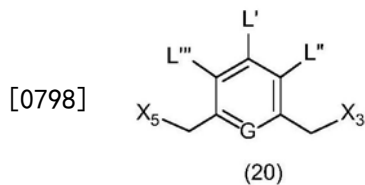
[0793] 其中R<sub>100</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基;并且R<sub>101</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、吡啶基或硝基吡啶基(例如,4-硝基吡啶基)。

[0794] 合适的胺脱保护试剂的实例包括但不限于四-正丁基氟化铵、乙酸、氟化氢吡啶、氟化铯、哌啶、吗啉或三氟乙酸。

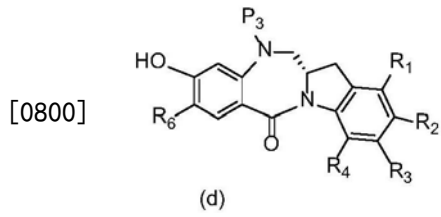
[0795] 在第三十二实施方案中,本发明提供了制备式(17)的化合物:



[0797] 或其盐的方法,所述方法包括使式(20)的化合物

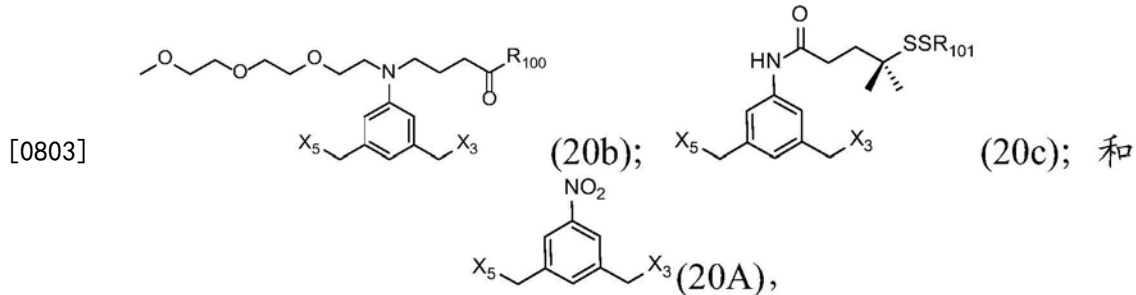


[0799] 与式(d)的单体化合物反应,



[0801] 其中X<sub>3</sub>为-Cl; X<sub>5</sub>为-Br或-I, P<sub>3</sub>为H或胺保护基团; 且剩下的变量与上述相同。

[0802] 在一个具体的实施方案中, 式(20)的化合物选自由以下组成的组:

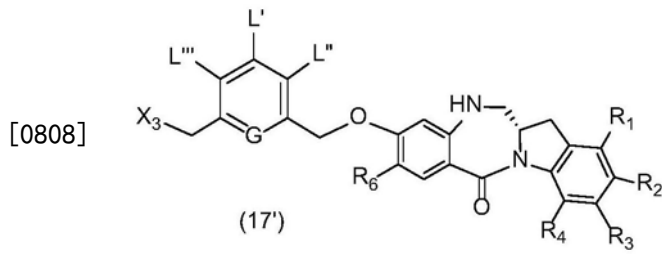


[0804] 其中X<sub>3</sub>为-Cl; X<sub>5</sub>为-Br或-I; R<sub>100</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基; 并且R<sub>101</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、吡啶基或硝基吡啶基(例如, 4-硝基吡啶基)。

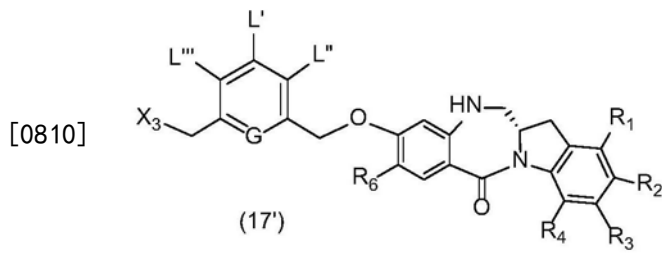
[0805] 在一个实施方案中, 式(20)的化合物与式(d)的单体化合物在碱存在下反应。可以使用任何合适的碱。合适的碱包括但不限于碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢化钠或氢化钾。优选地, 该碱为碳酸钾。

[0806] 在另一个实施方案中, 式(20)的化合物与式(d)的单体化合物在极性非质子溶剂存在下反应。优选地, 该极性非质子溶剂为二甲基乙酰胺。

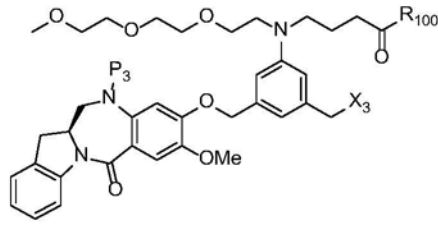
[0807] 在一个具体的实施方案中, 式(20)的化合物与式(d)的单体化合物反应, 其中P<sub>3</sub>为H, 以形成式(17')的化合物:



[0809] 在另一个具体的实施方案中, P<sub>3</sub>为胺保护基团, 且该方法还包括使式(17)的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式(17')的化合物的步骤:

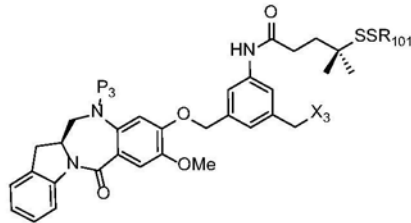


[0811] 在一个实施方案中, 式(17)的化合物选自由以下组成的组:

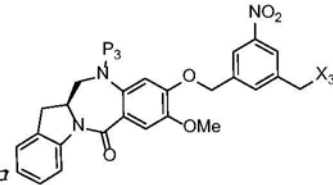


(17b);

[0812]



(17c);

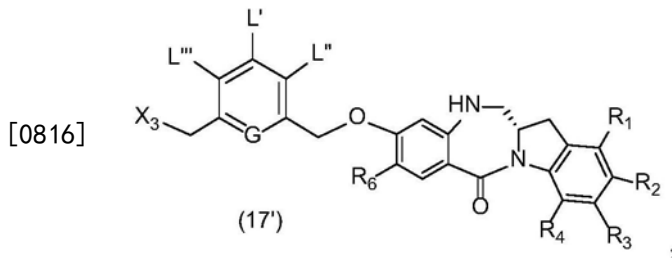


(17A),

[0813] 其中X<sub>3</sub>为-C1; P<sub>3</sub>为H或胺保护基团; R<sub>100</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基; 并且R<sub>101</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、吡啶基或硝基吡啶基(例如, 4-硝基吡啶基)。

[0814] 合适的胺脱保护试剂包括但不限于四-正丁基氟化铵、乙酸、氟化氢吡啶、氟化铯、哌啶、吗啉或三氟乙酸。

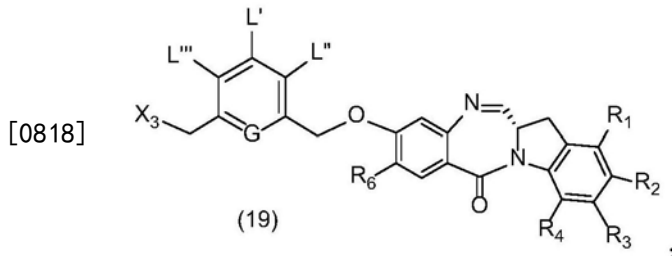
[0815] 在第三十三实施方案中, 本发明提供了制备式(17')的化合物:



[0816]

(17')

[0817] 或其盐的方法, 所述方法包括使式(19)的化合物反应

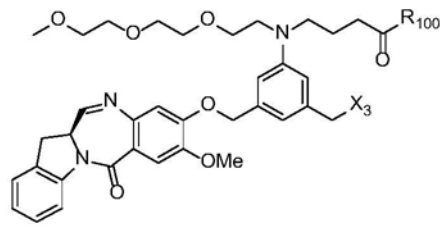


[0818]

(19)

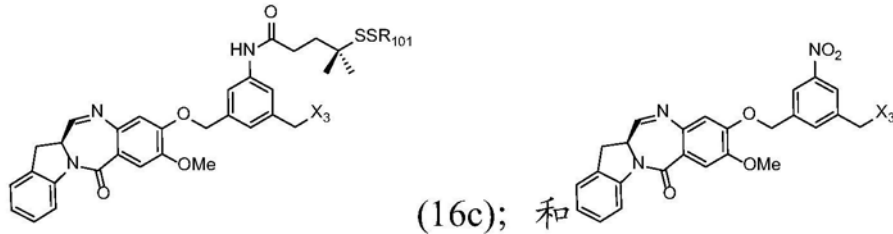
[0819] 其中X<sub>3</sub>为-C1; 剩下的变量与上述相同。

[0820] 在一个具体的实施方案中, 式(19)的化合物选自由以下组成的组:



(16b);

[0821]



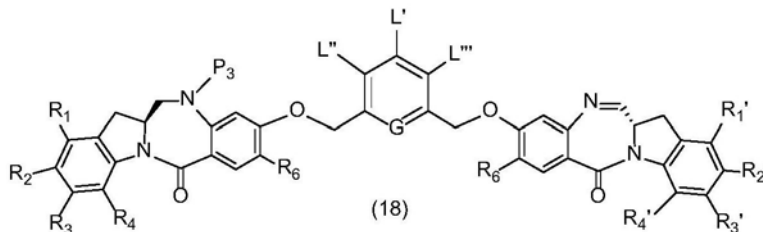
(16c); 和 (16A),

[0822] 其中X<sub>3</sub>为-C1; R<sub>100</sub>和R<sub>101</sub>与上文定义相同。

[0823] 在另一个具体的实施方案中,亚胺还原剂为氢化物还原剂。合适的氢化物还原剂的实例包括但不限于硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠、氢化铝锂、氢气、甲酸铵、硼烷、9-硼杂双环[3.3.1]壬烷(9-BBN)、二异丁基氢化铝(DIBAL)、硼氢化锂(LiBH<sub>4</sub>)、硼氢化钾(KBH<sub>4</sub>)或双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠(Red-Al)。在一个特定的实施方案中,氢化物还原剂为三乙酰氧基硼氢化钠(NaBH(OAc)<sub>3</sub>)。

[0824] 在第三十四实施方案中,本发明提供了制备式(18)的化合物,

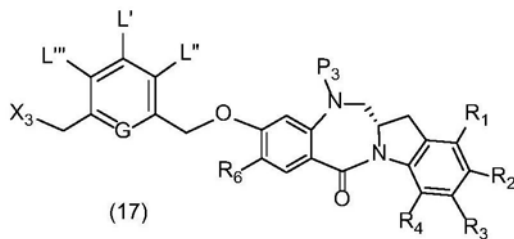
[0825]



(18)

[0826] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括使式(17)的化合物:

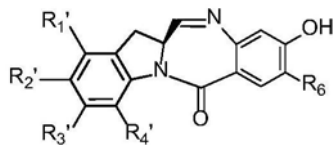
[0827]



(17)

[0828] 与式(b)的单体反应:

[0829]



(b)

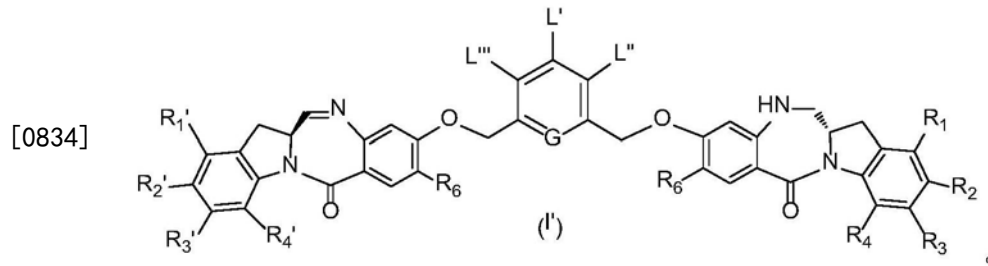
[0830] 其中X<sub>3</sub>为-C1; P<sub>3</sub>为H或胺保护基团;且剩下的变量与上述相同。

[0831] 在一个实施方案中,式(17)的化合物与式(b)的单体化合物在碱存在下反应。合适的碱包括但不限于碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢化钠或氢化钾。优选地,该碱为碳酸钾。

[0832] 在另一个实施方案中,式(17)的化合物与式(b)的单体化合物在极性非质子溶剂

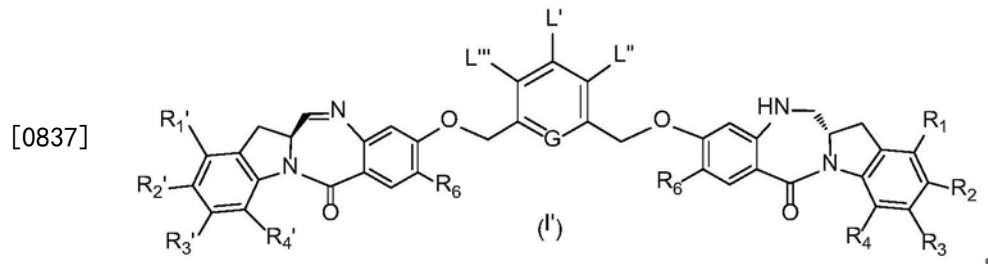
存在下反应。优选的极性非质子溶剂包括二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺。

[0833] 在另一个实施方案中,式(17)的化合物与式(b)的还原的单体反应,其中P<sub>3</sub>为H,以形成式(I')的化合物:



[0835] 在一个具体的实施方案中,P<sub>3</sub>为胺保护基团。合适的胺保护基团包括但不限于2-三甲基甲硅烷基乙基、(2-苯基-2-三甲基甲硅烷基)乙基、三异丙基甲硅烷氧基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、烯丙氧基羰基、9-苄基甲氧基羰基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基羰基或2,2,2,2-三氯乙氧基羰基。

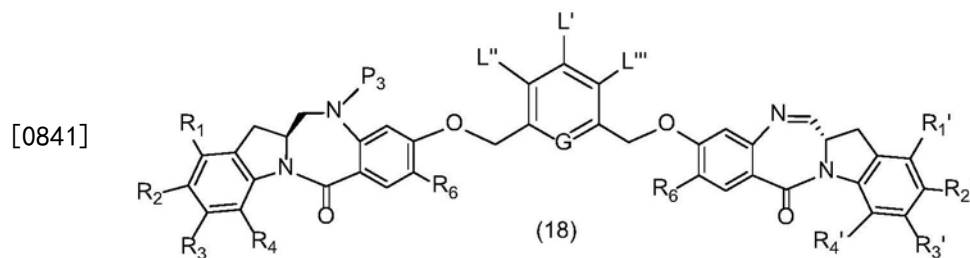
[0836] 在另一个实施方案中,当P<sub>3</sub>为胺保护基团时,使式(18)的化合物与胺脱保护试剂进一步反应以形成式(I')的化合物:



[0838] 合适的胺脱保护试剂的实例包括但不限于选自以下的胺脱保护试剂:四-正丁基氟化铵、乙酸、氟化氢吡啶、氟化铯、哌啶、吗啉或三氟乙酸。

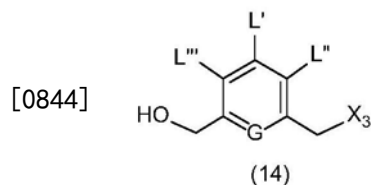
[0839] 在第三十五实施方案中,本发明提供了。

[0840] 制备式(18)的化合物

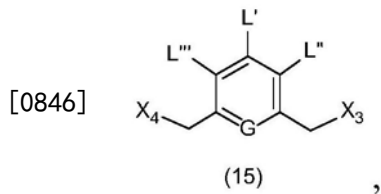


[0842] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

[0843] (1) 使磺化试剂或酯化试剂与式(14)的化合物反应,

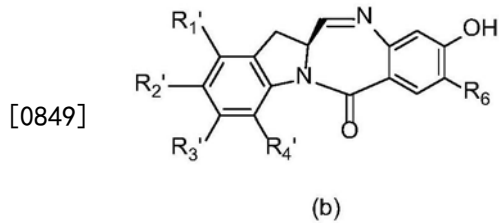


[0845] 以形成式(15)的化合物:

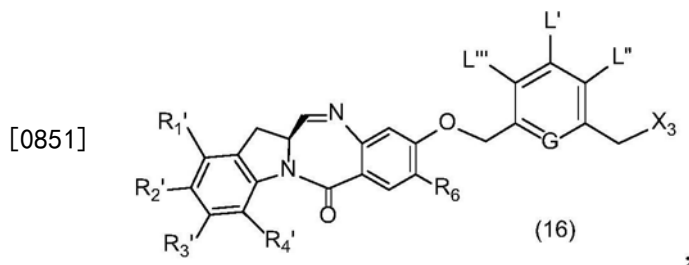


[0847] 或其盐;

[0848] (2) 使式 (15) 的化合物与式 (b) 的单体化合物反应,

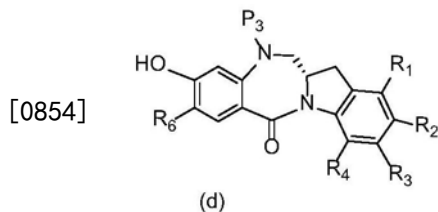


[0850] 以形成式 (16) 的化合物:



[0852] 或其盐;

[0853] (3) 使式 (16) 的化合物与式 (d) 的还原的单体反应:



[0855] 以形成式 (18) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中X<sub>3</sub>为-C1;X<sub>4</sub>为磺酸酯或活化的酯;P<sub>1</sub>为醇保护基团;P<sub>3</sub>为H或胺保护基团;且剩下的变量与上述相同。在一个实施方案中,X<sub>4</sub>为磺酸酯。

[0856] 在一个具体的实施方案中,第三十五实施方案的方法涉及制备式 (Ib') 的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0857] (1) 使磺化试剂或酯化试剂与式 (14b) 的化合物反应以形成式 (15b) 的化合物;

[0858] (2) 使式 (15b) 的化合物与式 (b<sub>1</sub>) 的单体化合物反应以形成式 (16b) 的化合物;

[0859] (3) 使式 (16b) 的化合物与式 (d) 的还原的单体反应,以形成式 (18b) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中当P<sub>3</sub>为H时,式 (16b) 的化合物与还原的单体 (d<sub>1</sub>) 反应形成式 (Ib') 的化合物;且当P<sub>3</sub>为胺保护基团时,该方法还包括使式 (18b) 的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式 (Ib') 的化合物。

[0860] 在另一个具体的实施方案中,第三十五实施方案的方法涉及制备式 (Ic') 的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0861] (1) 使磺化试剂或酯化试剂与式 (14c) 的化合物反应以形成式 (15c) 的化合物;

[0862] (2) 使式 (15c) 的化合物与式 (b<sub>1</sub>) 的单体化合物反应以形成式 (16c) 的化合物;

[0863] (3) 使式 (16c) 的化合物与式 (d<sub>1</sub>) 的还原的单体反应, 以形成式 (18c) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中当 P<sub>3</sub> 为 H 时, 式 (16c) 的化合物与还原的单体 (d<sub>1</sub>) 反应形成式 (Ib') 的化合物; 且当 P<sub>3</sub> 为胺保护基团时, 该方法还包括使式 (18c) 的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式 (Ib') 的化合物。

[0864] 在另一个具体的实施方案中, 第三十五实施方案的方法涉及制备式 (IA) 的化合物的方法, 所述方法包括以下步骤:

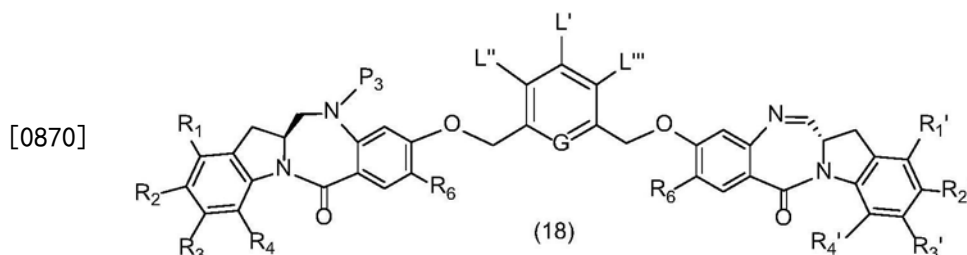
[0865] (1) 使磺化试剂或酯化试剂与式 (14b) 的化合物反应以形成式 (15A) 的化合物;

[0866] (2) 使式 (15A) 的化合物与式 (b<sub>1</sub>) 的单体化合物反应以形成式 (16A) 的化合物;

[0867] (3) 使式 (16A) 的化合物与式 (d<sub>1</sub>) 的还原的单体反应, 以形成式 (18A) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中当 P<sub>3</sub> 为 H 时, 式 (16A) 的化合物与还原的单体 (d<sub>1</sub>) 反应形成式 (IA) 的化合物; 且当 P<sub>3</sub> 为胺保护基团时, 该方法还包括使式 (18A) 的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式 (IA) 的化合物。

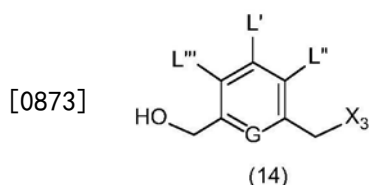
[0868] 用于第三十五实施方案的方法的条件和试剂如上文在第二十四、第二十六和/或第二十九实施方案以及其中描述的任何具体实施方案中所述。

[0869] 在第三十六实施方案中, 本发明提供了制备式 (18) 的化合物,

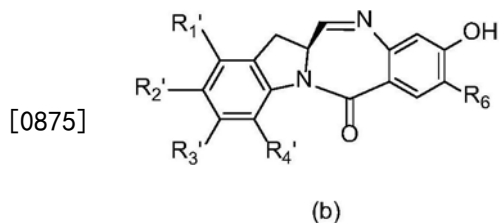


[0871] 或其药学上可接受的盐的方法, 所述方法包括以下步骤:

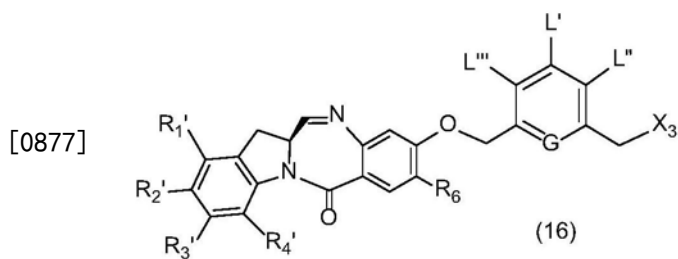
[0872] (1) 使式 (14) 的化合物:



[0874] 与式 (b) 的单体化合物反应,

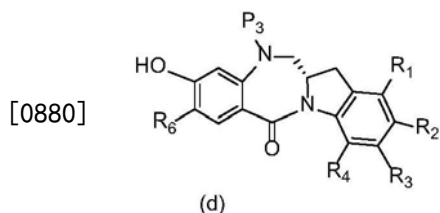


[0876] 以形成式 (16) 的化合物:



[0878] 或其盐;和

[0879] (2) 使式(16)的化合物与式(d)的还原的单体反应:



[0881] 以形成式(18)的化合物或其药学上可接受的盐,其中X<sub>3</sub>为-Cl;P<sub>1</sub>为醇保护基团;P<sub>3</sub>为H或胺保护基团;且剩下的变量与上述相同。

[0882] 在一个具体的实施方案中,第三十六实施方案的方法涉及制备式(Ib')的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0883] (1) 使式(14b)的化合物与式(b<sub>1</sub>)的单体化合物在醇活化剂存在下反应以形成式(16b)的化合物;

[0884] (2) 使式(16b)的化合物与式(d<sub>1</sub>)的还原的单体反应,以形成式(18b)的化合物或其药学上可接受的盐,其中当P<sub>3</sub>为H时,式(16b)的化合物与还原的单体(d<sub>1</sub>)反应形成式(Ib')的化合物;且当P<sub>3</sub>为胺保护基团时,该方法还包括使式(18b)的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式(Ib')的化合物。

[0885] 在另一个具体的实施方案中,第三十六实施方案的方法涉及制备式(Ic')的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0886] (1) 使式(14c)的化合物与式(b<sub>1</sub>)的单体化合物在醇活化剂存在下反应以形成式(16c)的化合物;

[0887] (2) 使式(16c)的化合物与式(d<sub>1</sub>)的还原的单体反应,以形成式(18c)的化合物或其药学上可接受的盐,其中当P<sub>3</sub>为H时,式(16c)的化合物与还原的单体(d<sub>1</sub>)反应形成式(Ic')的化合物;且当P<sub>3</sub>为胺保护基团时,该方法还包括使式(18c)的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式(Ic')的化合物。

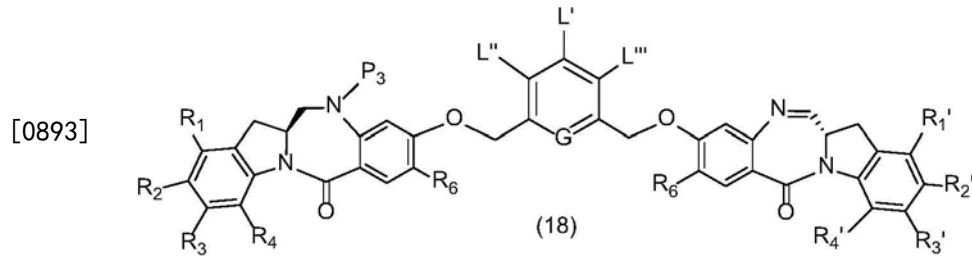
[0888] 在另一个具体的实施方案中,第三十六实施方案的方法涉及制备式(IA)的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0889] (1) 使式(14A)的化合物与式(b<sub>1</sub>)的单体化合物在醇活化剂存在下反应以形成式(16A)的化合物;

[0890] (2) 使式(16A)的化合物与式(d<sub>1</sub>)的还原的单体反应,以形成式(18A)的化合物或其药学上可接受的盐,其中当P<sub>3</sub>为H时,式(16A)的化合物与还原的单体(d<sub>1</sub>)反应形成式(IA)的化合物;且当P<sub>3</sub>为胺保护基团时,该方法还包括使式(18A)的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式(IA)的化合物。

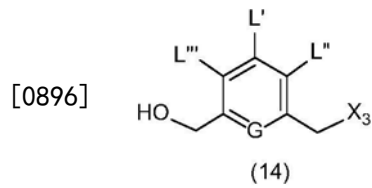
[0891] 用于第三十六实施方案的方法的条件和试剂如上文在第二十八和/或第二十九实施方案以及其中描述的任何具体实施方案中所述。

[0892] 在第三十七实施方案中,本发明提供了制备式(18)的化合物,

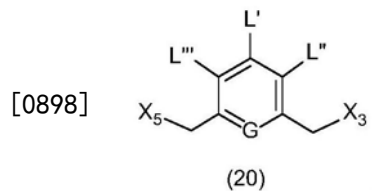


[0894] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

[0895] (1) 使卤化试剂与式(14)的化合物反应,

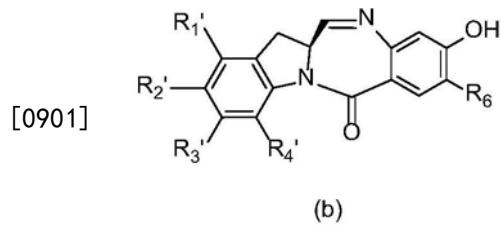


[0897] 以形成式(20)的化合物:

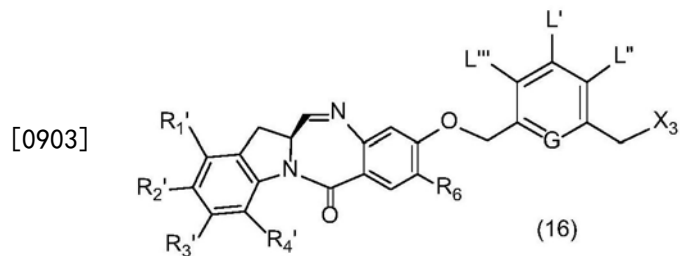


[0899] 或其盐;

[0900] (2) 使式(20)的化合物或其盐与式(b)的单体化合物反应,

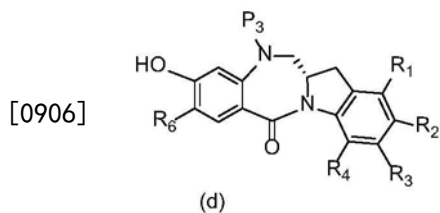


[0902] 以形成式(16)的化合物:



[0904] 或其盐;和

[0905] (3) 使式(16)的化合物与式(d)的还原的单体反应:



[0907] 以形成式(18)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $X_3$ 为-Cl; $X_5$ 为-Br或-I; $P_3$ 为H或胺保护基团;且剩下的变量与上述相同。

[0908] 在一个具体的实施方案中,第三十七实施方案的方法涉及制备式(Ib')的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0909] (1) 使卤化试剂与式(14b)的化合物反应以形成式(20b)的化合物;

[0910] (2) 使式(20b)的化合物或其盐与式( $b_1$ )的单体化合物反应以形成式(16b)的化合物;

[0911] (3) 使式(16b)的化合物与式( $d_1$ )的还原的单体反应,以形成式(18b)的化合物或其药学上可接受的盐,其中当 $P_3$ 为H时,式(16b)的化合物与还原的单体( $d_1$ )反应形成式(Ib')的化合物;且当 $P_3$ 为胺保护基团时,该方法还包括使式(18b)的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式(Ib')的化合物。

[0912] 在另一个具体的实施方案中,第三十七实施方案的方法涉及制备式(Ic')的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0913] (1) 使卤化试剂与式(14c)的化合物反应以形成式(20c)的化合物;

[0914] (2) 使式(20c)的化合物或其盐与式( $b_1$ )的单体化合物反应以形成式(16c)的化合物;

[0915] (3) 使式(16c)的化合物与式( $d_1$ )的还原的单体反应,以形成式(18c)的化合物或其药学上可接受的盐,其中当 $P_3$ 为H时,式(16c)的化合物与还原的单体( $d_1$ )反应形成式(Ib')的化合物;且当 $P_3$ 为胺保护基团时,该方法还包括使式(18b)的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式(Ic')的化合物。

[0916] 在另一个具体的实施方案中,第三十七实施方案的方法涉及制备式(IA)的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

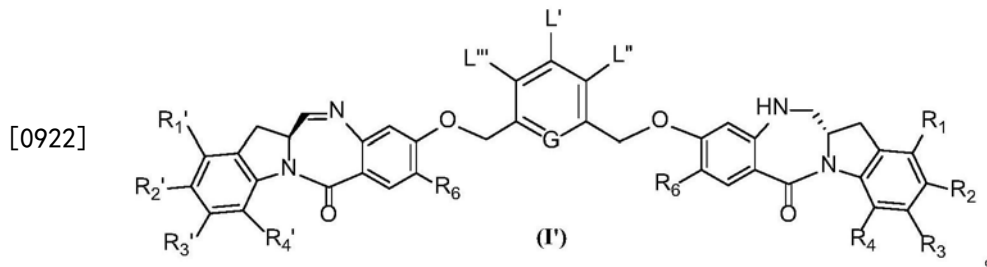
[0917] (1) 使卤化试剂与式(14A)的化合物反应以形成式(20A)的化合物;

[0918] (2) 使式(20A)的化合物或其盐与式( $b_1$ )的单体化合物反应以形成式(16A)的化合物;

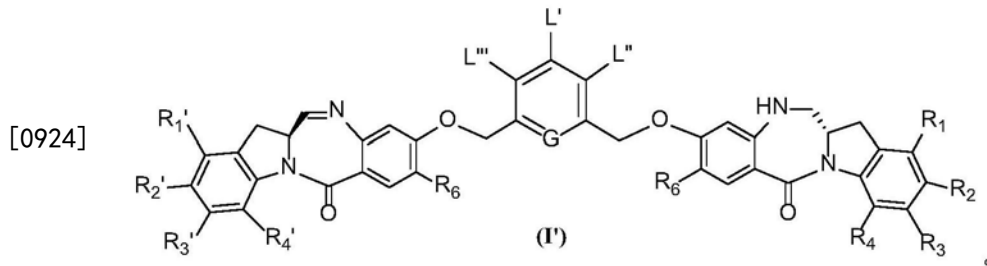
[0919] (3) 使式(16A)的化合物与式( $d_1$ )的还原的单体反应,以形成式(18A)的化合物或其药学上可接受的盐,其中当 $P_3$ 为H时,式(16A)的化合物与还原的单体( $d_1$ )反应形成式(IA)的化合物;且当 $P_3$ 为胺保护基团时,该方法还包括使式(18A)的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式(IA)的化合物。

[0920] 用于第三十七实施方案的方法的条件和试剂如上文在第二十五、第二十七和/或第二十九实施方案以及其中描述的任何具体实施方案中所述。

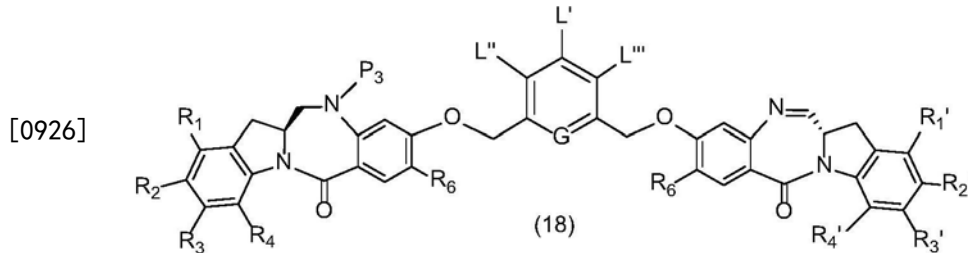
[0921] 在第三十五、第三十六或第三十七实施方案的一个具体实施方案中,式(16)的化合物与式(d)的还原的单体反应,其中 $P_3$ 为H,以形成式(I')的化合物:



[0923] 在第三十五、第三十六或第三十七实施方案的另一个具体的实施方案中, P<sub>3</sub>为胺保护基团且使式(18)的化合物与胺脱保护试剂进一步反应以形成式(I')的化合物:

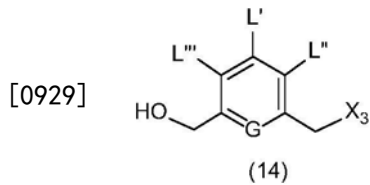


[0925] 在第三十八实施方案中, 本发明提供了制备式(18)的化合物,

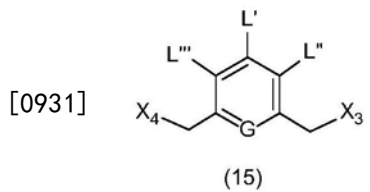


[0927] 或其药学上可接受的盐的方法, 所述方法包括以下步骤:

[0928] (1) 使磺化试剂或酯化试剂与式(14)的化合物反应,

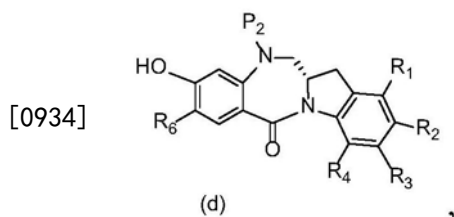


[0930] 以形成式(15)的化合物:

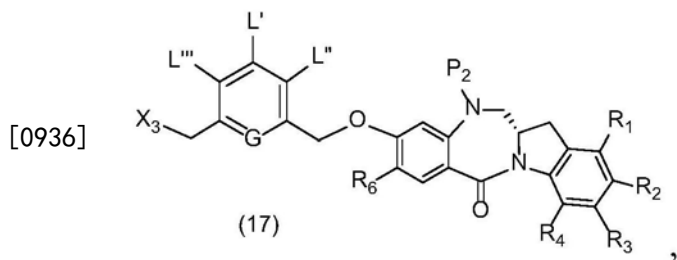


[0932] 或其盐;

[0933] (2) 使式(15)的化合物与式(d)的还原的单体化合物反应,

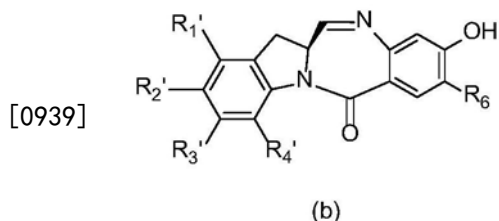


[0935] 以形成式 (17) 的化合物:



[0937] 或其盐;和

[0938] (3) 使式 (17) 的化合物与式 (b) 的单体反应,



[0940] 以形成式 (18) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中X<sub>3</sub>为-C1;X<sub>4</sub>为磺酸酯或活化的酯;P<sub>1</sub>为醇保护基团;P<sub>3</sub>为H或胺保护基团;剩下的变量与上述相同。在一个实施方案中,X<sub>4</sub>为磺酸酯。

[0941] 在一个具体的实施方案中,第三十八实施方案的方法涉及制备式 (Ib') 的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0942] (1) 使磺化试剂或酯化试剂与式 (14b) 的化合物反应以形成式 (15b) 的化合物;

[0943] (2) 使式 (15b) 的化合物或其盐与式 (d<sub>1</sub>) 的还原的单体化合物反应以形成式 (17b) 的化合物;

[0944] (3) 使式 (17b) 的化合物与式 (b<sub>1</sub>) 的单体反应,以形成式 (18b) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中当P<sub>3</sub>为H时,式 (17b) 的化合物与还原的单体 (d<sub>1</sub>) 反应形成式 (Ib') 的化合物;且当P<sub>3</sub>为胺保护基团时,该方法还包括使式 (18b) 的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式 (Ib') 的化合物。

[0945] 在另一个具体的实施方案中,第三十八实施方案的方法涉及制备式 (Ic') 的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0946] (1) 使磺化试剂或酯化试剂与式 (14b) 的化合物反应以形成式 (15c) 的化合物;

[0947] (2) 使式 (15c) 的化合物或其盐与式 (d<sub>1</sub>) 的还原的单体化合物反应以形成式 (17c) 的化合物;

[0948] (3) 使式 (17c) 的化合物与式 (b<sub>1</sub>) 的单体反应,以形成式 (18c) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中当P<sub>3</sub>为H时,式 (17c) 的化合物与还原的单体 (d<sub>1</sub>) 反应形成式 (Ic') 的化合物;且当P<sub>3</sub>为胺保护基团时,该方法还包括使式 (18c) 的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式 (Ic') 的化合物。

[0949] 在另一个具体的实施方案中,第三十八实施方案的方法涉及制备式 (IA) 的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0950] (1) 使磺化试剂或酯化试剂与式 (14A) 的化合物反应以形成式 (15A) 的化合物;

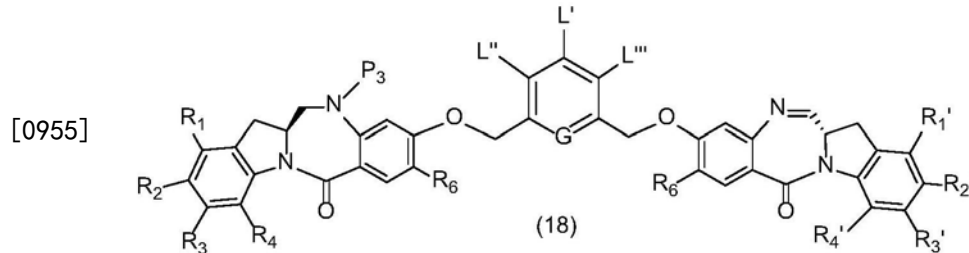
[0951] (2) 使式 (15A) 的化合物或其盐与式 (d<sub>1</sub>) 的还原的单体化合物反应以形成式 (17A)

的化合物；

[0952] (3) 使式 (17A) 的化合物与式 (b<sub>1</sub>) 的单体反应，以形成式 (18A) 的化合物或其药学上可接受的盐，其中当 P<sub>3</sub> 为 H 时，式 (17A) 的化合物与还原的单体 (d<sub>1</sub>) 反应形成式 (IA) 的化合物；且当 P<sub>3</sub> 为胺保护基团时，该方法还包括使式 (18A) 的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式 (IA) 的化合物。

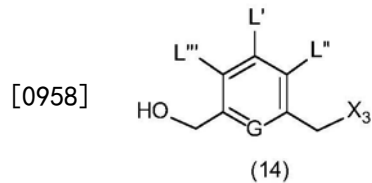
[0953] 用于第三十八实施方案的方法的条件和试剂如上文在第二十五、第三十和/或第三十四实施方案以及其中描述的任何具体实施方案中所述。

[0954] 在第三十九实施方案中，本发明提供了制备式 (18) 的化合物，

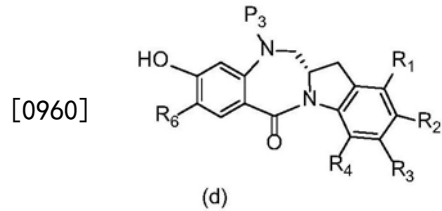


[0956] 或其药学上可接受的盐的方法，所述方法包括以下步骤：

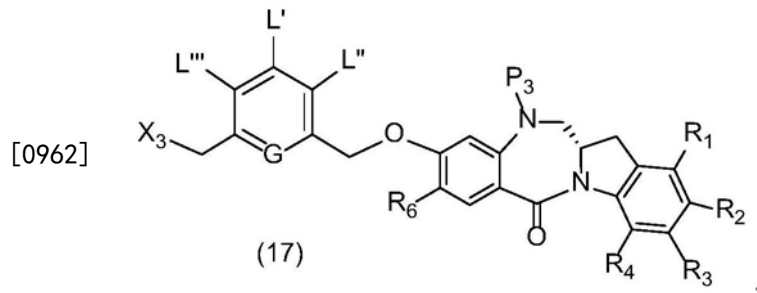
[0957] (1) 使式 (14) 的化合物：



[0959] 与式 (d) 的还原的单体化合物反应，

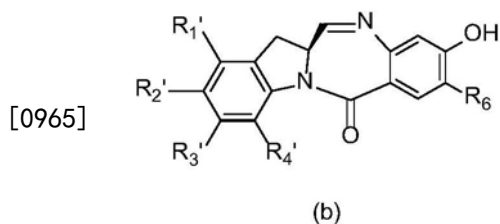


[0961] 以形成式 (17) 的化合物：



[0963] 或其盐；和

[0964] (2) 使式 (17) 的化合物与式 (b) 的单体反应，



[0966] 以形成式(18)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $X_3$ 为 $-Cl$ ;  $P_1$ 为醇保护基团;  $P_3$ 为H或胺保护基团;且剩下的变量与上述相同。

[0967] 在一个具体的实施方案中,第三十九实施方案的方法涉及制备式(Ib')的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0968] (1) 使式(14b)的化合物与式(d<sub>1</sub>)的还原的单体化合物反应以形成式(17b)的化合物;

[0969] (2) 使式(17b)的化合物与式(b<sub>1</sub>)的单体反应,以形成式(18b)的化合物或其药学上可接受的盐,其中当 $P_3$ 为H时,式(17b)的化合物与还原的单体(d<sub>1</sub>)反应形成式(Ib')的化合物;且当 $P_3$ 为胺保护基团时,该方法还包括使式(18b)的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式(Ib')的化合物。

[0970] 在另一个具体的实施方案中,第三十九实施方案的方法涉及制备式(Ic')的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0971] (1) 使式(14c)的化合物与式(d<sub>1</sub>)的还原的单体化合物反应以形成式(17c)的化合物;

[0972] (2) 使式(17c)的化合物与式(b<sub>1</sub>)的单体反应,以形成式(18c)的化合物或其药学上可接受的盐,其中当 $P_3$ 为H时,式(17c)的化合物与还原的单体(d<sub>1</sub>)反应形成式(Ic')的化合物;且当 $P_3$ 为胺保护基团时,该方法还包括使式(18c)的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式(Ic')的化合物。

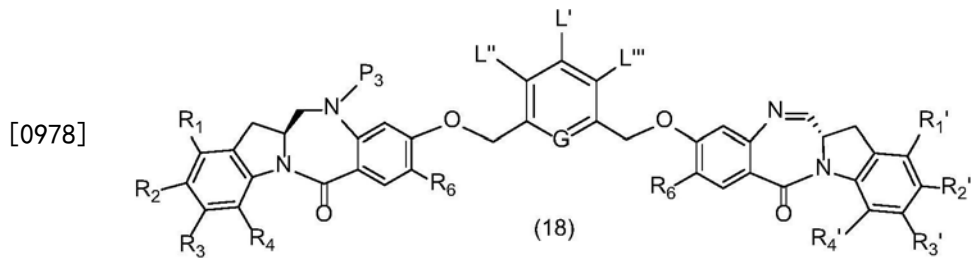
[0973] 在另一个具体的实施方案中,第三十九实施方案的方法涉及制备式(IA)的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0974] (1) 使式(14A)的化合物与式(d<sub>1</sub>)的还原的单体化合物反应以形成式(17A)的化合物;

[0975] (2) 使式(17A)的化合物与式(b<sub>1</sub>)的单体反应,以形成式(18A)的化合物或其药学上可接受的盐,其中当 $P_3$ 为H时,式(17A)的化合物与还原的单体(d<sub>1</sub>)反应形成式(IA')的化合物;且当 $P_3$ 为胺保护基团时,该方法还包括使式(18A)的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式(IA)的化合物。

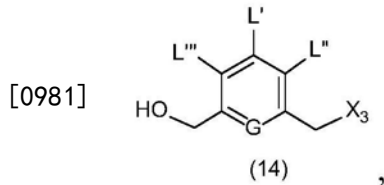
[0976] 用于第三十九实施方案的方法的条件和试剂如上文在第三十一和/或第三十四实施方案以及其中描述的任何具体实施方案中所述。

[0977] 在第四十实施方案中,本发明提供了制备式(18)的化合物

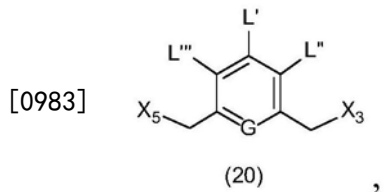


[0979] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

[0980] (1) 使卤化试剂与式 (14) 的化合物反应:

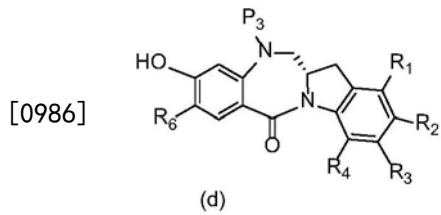


[0982] 以形成式 (20) 的化合物:

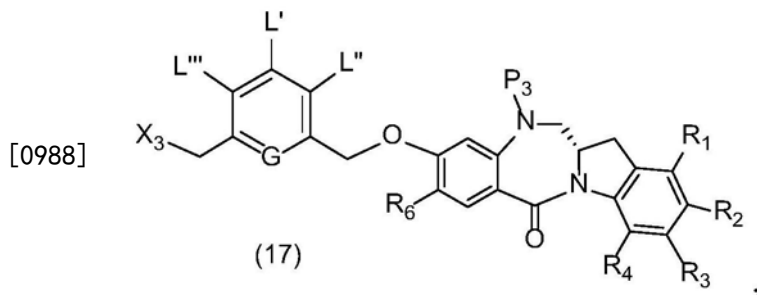


[0984] 或其盐;

[0985] (2) 使式 (20) 的化合物与式 (d) 的还原的单体化合物反应,

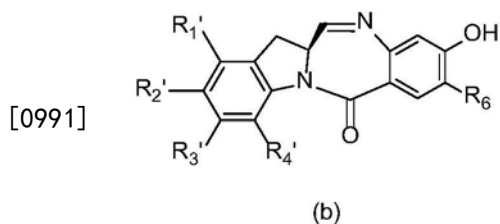


[0987] 以形成式 (17) 的化合物:



[0989] 或其盐;和

[0990] (3) 使式 (17) 的化合物与式 (b) 的单体反应,



[0992] 以形成式 (18) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $X_3$ 为 $-Cl$ ;  $X_5$ 为 $-Br$ 或 $-I$ ;  $P_1$ 为醇保护基团;  $P_3$ 为 $H$ 或胺保护基团;且剩下的变量与上述相同。

[0993] 在一个具体的实施方案中,第四十实施方案的方法涉及制备式 (Ib') 的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0994] (1) 使溴化或碘化试剂与式 (14b) 的化合物反应以形成式 (20b) 的化合物;

[0995] (2) 使式 (20b) 的化合物与式 (d<sub>1</sub>) 的还原的单体化合物反应以形成式 (17b) 的化合物;

[0996] (3) 使式 (17b) 的化合物与式 (b<sub>1</sub>) 的单体反应,以形成式 (18b) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中当 $P_3$ 为 $H$ 时,式 (17b) 的化合物与还原的单体 (d<sub>1</sub>) 反应形成式 (Ib') 的化合物;且当 $P_3$ 为胺保护基团时,该方法还包括使式 (18b) 的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式 (Ib') 的化合物。

[0997] 在另一个具体的实施方案中,第四十实施方案的方法涉及制备式 (Ic') 的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0998] (1) 使溴化或碘化试剂与式 (14c) 的化合物反应以形成式 (20c) 的化合物;

[0999] (2) 使式 (20c) 的化合物与式 (d<sub>1</sub>) 的还原的单体化合物反应以形成式 (17c) 的化合物;

[1000] (3) 使式 (17c) 的化合物与式 (b<sub>1</sub>) 的单体反应,以形成式 (18c) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中当 $P_3$ 为 $H$ 时,式 (17c) 的化合物与还原的单体 (d<sub>1</sub>) 反应形成式 (Ic') 的化合物;且当 $P_3$ 为胺保护基团时,该方法还包括使式 (18c) 的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式 (Ic') 的化合物。

[1001] 在另一个具体的实施方案中,第四十实施方案的方法涉及制备式 (IA) 的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

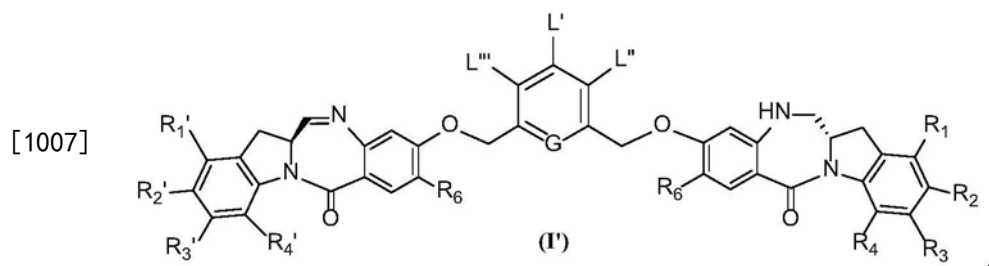
[1002] (1) 使溴化或碘化试剂与式 (14A) 的化合物反应以形成式 (20A) 的化合物;

[1003] (2) 使式 (20A) 的化合物与式 (d<sub>1</sub>) 的还原的单体化合物反应以形成式 (17A) 的化合物;

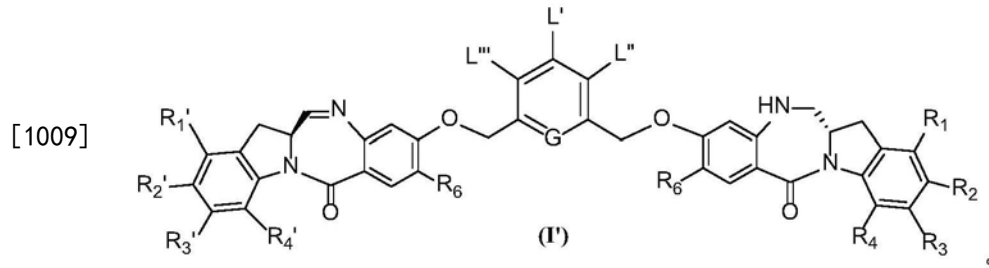
[1004] (3) 使式 (17A) 的化合物与式 (b<sub>1</sub>) 的单体反应,以形成式 (18A) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中当 $P_3$ 为 $H$ 时,式 (17A) 的化合物与还原的单体 (d<sub>1</sub>) 反应形成式 (Ib') 的化合物;且当 $P_3$ 为胺保护基团时,该方法还包括使式 (18A) 的化合物与胺脱保护试剂反应以形成式 (Ib') 的化合物。

[1005] 用于第四十实施方案的方法的条件和试剂如上文在第二十五、第三十二和/或第三十四实施方案以及其中描述的任何具体实施方案中所述。

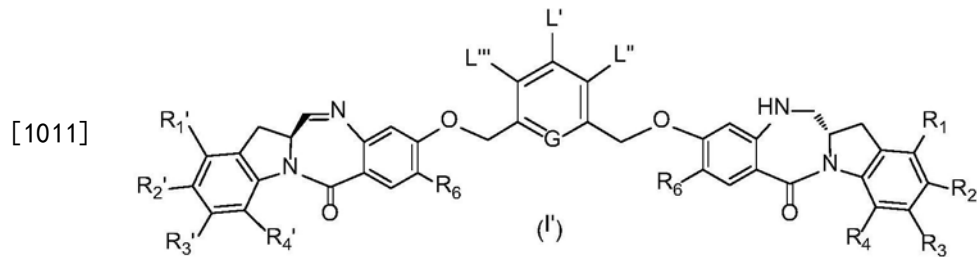
[1006] 在第三十八、第三十九或第四十实施方案的一个具体的实施方案中,式 (17) 的化合物与式 (d) 的还原的单体反应,其中 $P_3$ 为 $H$ ,以形成式 (I') 的化合物:



[1008] 在第三十六、第三十七或第三十八实施方案的另一个具体的实施方案中, P<sub>3</sub>为胺保护基团。当P<sub>3</sub>为胺保护基团时, 使式(18)的化合物与胺脱保护试剂进一步反应以形成式(I')的化合物:

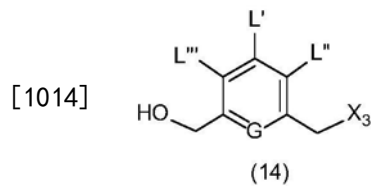


[1010] 在第四十一实施方案中, 本发明提供了制备式(I')的化合物

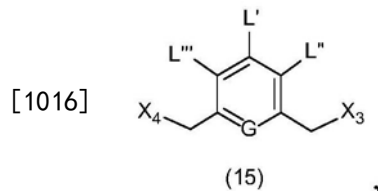


[1012] 或其药学上可接受的盐的方法, 所述方法包括以下步骤:

[1013] (1) 使磺化试剂或酯化试剂与式(14)的化合物反应,

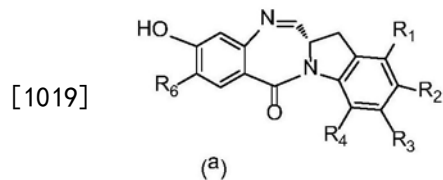


[1015] 以形成式(15)的化合物:

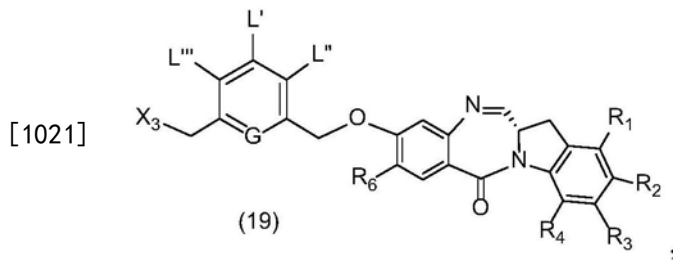


[1017] 或其盐;

[1018] (2) 使式(15)的化合物与式(a)的单体化合物反应,

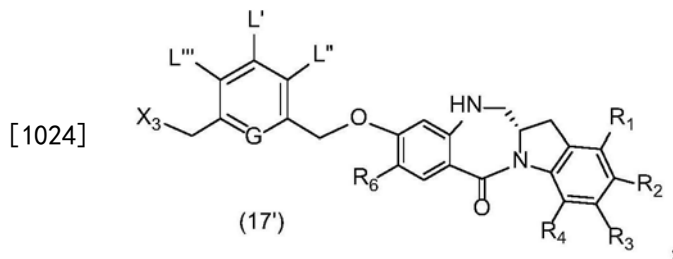


[1020] 以形成式(19)的化合物:



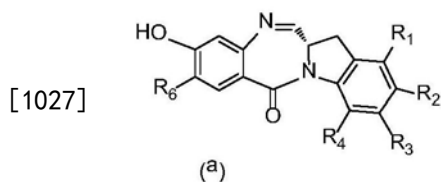
[1022] 或其盐;

[1023] (3) 使式 (19) 的化合物与亚胺还原剂反应以形成式 (17') 的化合物:



[1025] 或其盐;和

[1026] (6) 使式 (17') 的化合物与式 (B) 的单体反应,



[1028] 以形成式 (I') 的化合物或其药学上可接受的盐,其中X<sub>3</sub>为-C1;X<sub>4</sub>为磺酸酯或活化的酯;P<sub>1</sub>为醇保护基团;P<sub>2</sub>为胺保护基团;且剩下的变量与上述相同。在一个实施方案中,X<sub>4</sub>为磺酸酯。

[1029] 在一个实施方案中,第四十一实施方案的方法涉及制备式 (Ib') 的化合物或其药学上可接受的盐,所述方法包括以下步骤:

[1030] (1) 使磺化试剂与式 (14b) 的化合物反应,

[1031] 以形成式 (15b) 的化合物或其盐;

[1032] (2) 使式 (15b) 的化合物与式 (a<sub>1</sub>) 的单体化合物反应以形成式 (16b) 的化合物或其盐;

[1033] (3) 使式 (16b) 的化合物与亚胺还原剂反应以形成式 (17b') 的化合物或其盐;和

[1034] (6) 使式 (17b') 的化合物与式 (a<sub>1</sub>) 的单体反应以形成式 (Ib') 的化合物或其药学上可接受的盐。

[1035] 在另一个实施方案中,第四十一实施方案的方法涉及制备式 (Ic') 的化合物或其药学上可接受的盐,所述方法包括以下步骤:

[1036] (1) 使磺化试剂与式 (14c) 的化合物反应,

[1037] 以形成式 (15c) 的化合物或其盐;

[1038] (2) 使式 (15c) 的化合物与式 (a<sub>1</sub>) 的单体化合物反应以形成式 (16c) 的化合物或其盐;

[1039] (3) 使式 (16c) 的化合物与亚胺还原剂反应以形成式 (17c') 的化合物或其盐;和

[1040] (6) 使式 (17c') 的化合物与式 (a<sub>1</sub>) 的单体反应以形成式 (Ic') 的化合物或其药学上可接受的盐。

[1041] 在另一个实施方案中,第四十一实施方案的方法涉及制备式 (IA') 的化合物或其药学上可接受的盐,所述方法包括以下步骤:

[1042] (1) 使磺化试剂与式 (14A) 的化合物反应,

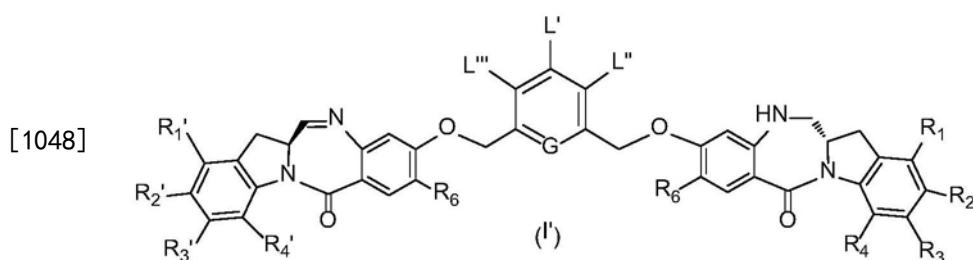
[1043] 以形成式 (15A) 的化合物或其盐;

[1044] (2) 使式 (15A) 的化合物与式 (a<sub>1</sub>) 的单体化合物反应以形成式 (16A) 的化合物或其盐;

[1045] (3) 使式 (16A) 的化合物与亚胺还原剂反应以形成式 (17A') 的化合物或其盐;和

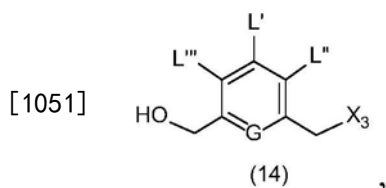
[1046] (6) 使式 (17A') 的化合物与式 (a<sub>1</sub>) 的单体反应以形成式 (IA') 的化合物或其药学上可接受的盐。

[1047] 在第四十二实施方案中,本发明提供了制备式 (I') 的化合物,

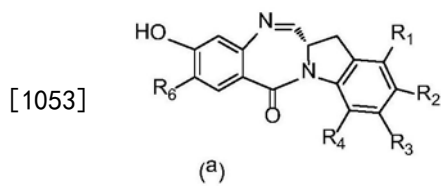


[1049] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

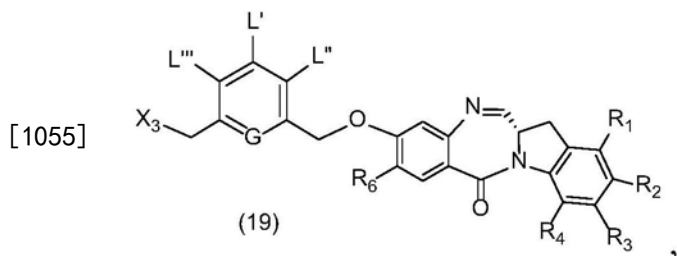
[1050] (1) 使式 (14) 的化合物:



[1052] 与式 (b) 的单体化合物反应,

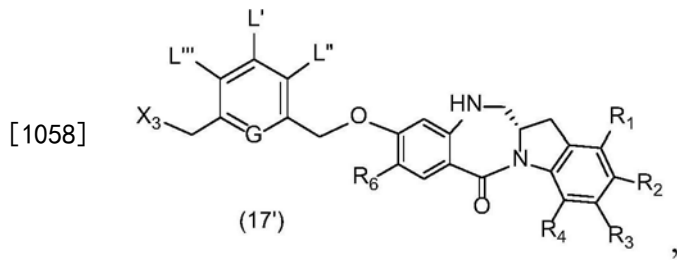


[1054] 以形成式 (19) 的化合物:



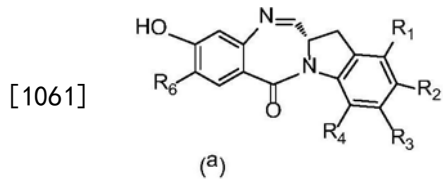
[1056] 或其盐;

[1057] (2) 使式 (19) 的化合物与亚胺还原剂反应以形成式 (17') 的化合物:



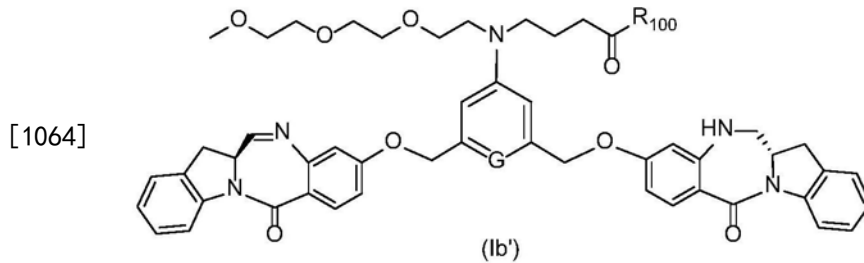
[1059] 或其盐;和

[1060] (3) 使式(17')的化合物与式(a)的单体反应:



[1062] 以形成式(I')的化合物;其中X<sub>3</sub>为-C1;P<sub>1</sub>为醇保护基团;变量与上述相同。

[1063] 在一个实施方案中,第四十二实施方案的方法涉及制备式(Ib')的化合物,



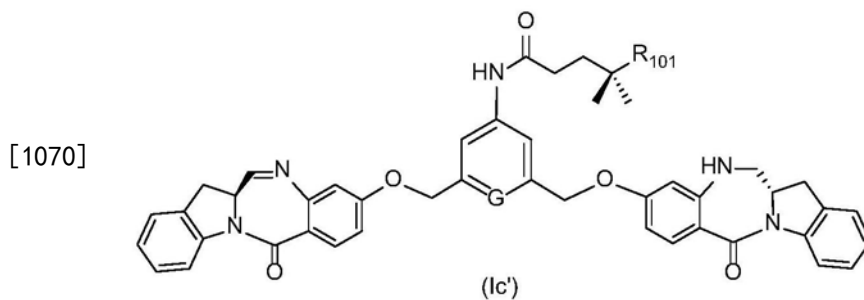
[1065] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

[1066] (1) 使式(14b)的化合物与式(a<sub>1</sub>)的单体化合物反应以形成式(19b)的化合物或其盐;

[1067] (2) 使式(19b)的化合物与亚胺还原剂反应以形成式(17b')的化合物或其盐;和

[1068] (3) 使式(17b')的化合物与式(a<sub>1</sub>)的单体反应以形成式(Ib')的化合物。

[1069] 在另一个实施方案中,第四十二实施方案的方法涉及制备式(Ic')的化合物,



[1071] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

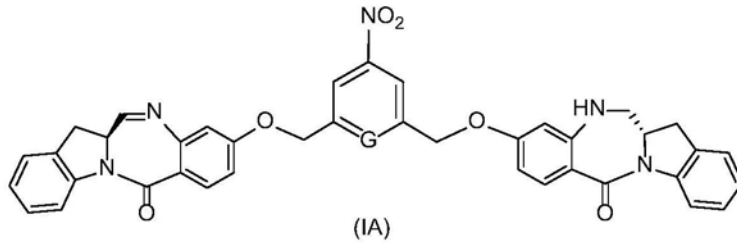
[1072] (1) 使式(14c)的化合物与式(a<sub>1</sub>)的单体化合物反应以形成式(19c)的化合物或其盐;

[1073] (2) 使式(19c)的化合物与亚胺还原剂反应以形成式(17c')的化合物或其盐;和

[1074] (3) 使式(17c')的化合物与式(a<sub>1</sub>)的单体反应以形成式(Ic')的化合物。

[1075] 在另一个实施方案中,第四十二实施方案的方法涉及制备式(IA)的化合物,

[1076]



[1077] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

[1078] (1) 使式 (14A) 的化合物与式 (a<sub>1</sub>) 的单体化合物反应以形成式 (19A) 的化合物或其盐;

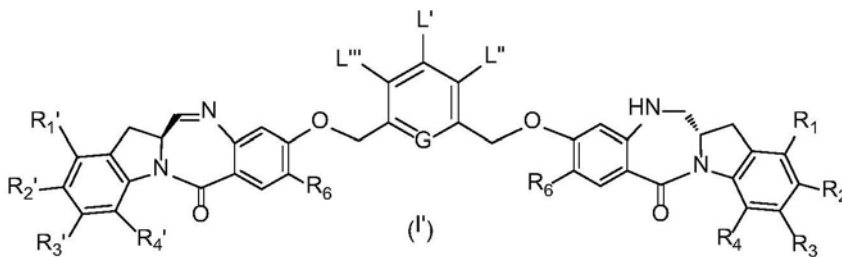
[1079] (2) 使式 (19A) 的化合物与亚胺还原剂反应以形成式 (17A') 的化合物或其盐;和

[1080] (3) 使式 (17A') 的化合物与式 (a<sub>1</sub>) 的单体反应以形成式 (IA') 的化合物。

[1081] 用于第四十二实施方案的方法的条件和试剂如上文在第二十八、第三十三和/或第三十四实施方案以及其中描述的任何具体实施方案中所述。

[1082] 在第四十三实施方案中,本发明提供了制备式 (I') 的化合物,

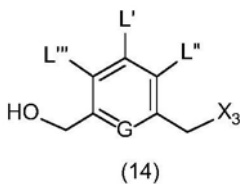
[1083]



[1084] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

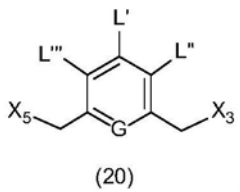
[1085] (1) 使溴化或碘化试剂与式 (14) 的化合物:

[1086]



[1087] 或其盐反应,以形成式 (20) 的化合物:

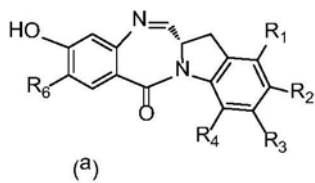
[1088]



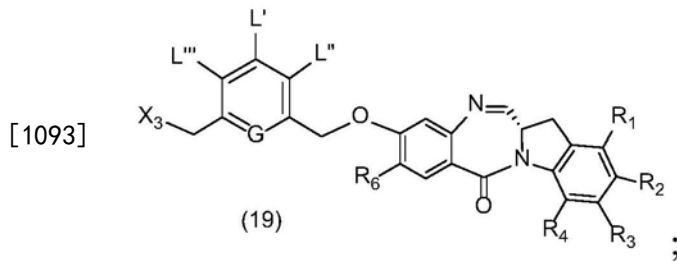
[1089] 或其盐;

[1090] (2) 使式 (20) 的化合物或其盐与式 (a) 的单体化合物反应:

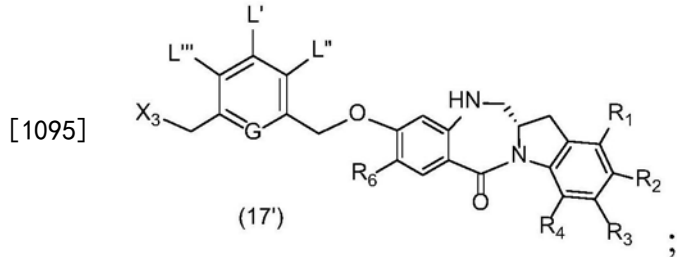
[1091]



[1092] 以形成式 (19) 的化合物:

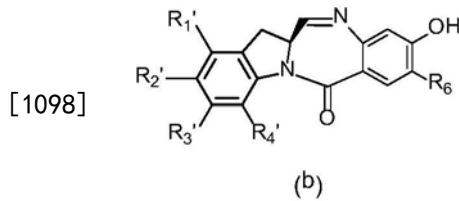


[1094] (3) 使式 (19) 的化合物与亚胺还原剂反应以形成式 (17') 的化合物:



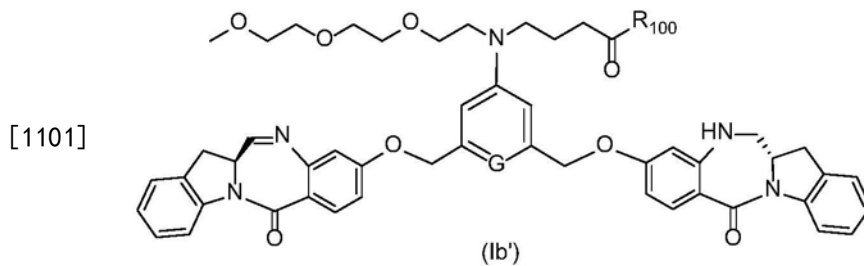
[1096] 或其盐;和

[1097] (4) 使 (17') 的化合物与式 (b) 的单体反应,



[1099] 以形成式 (I') 的化合物;其中X3为-Cl;X5为-Br或-I;且剩下的变量与上述相同。

[1100] 在一个实施方案中,第四十三实施方案的方法涉及制备式 (Ib') 的化合物,



[1102] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

[1103] (1) 使溴化或碘化试剂与式 (14b) 的化合物或其盐反应以形成式 (20b) 的化合物或其盐;

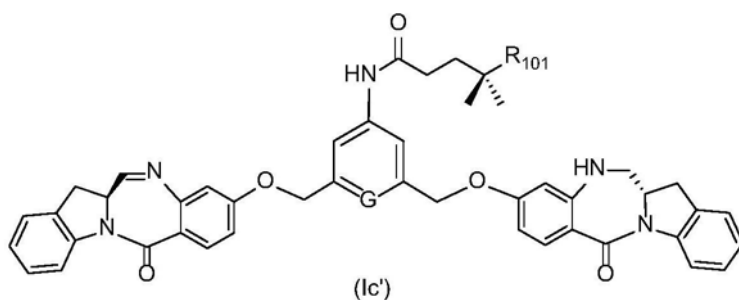
[1104] (2) 使式 (20b) 的化合物或其盐与式 (a1) 的单体化合物反应以形成式 (19b) 的化合物;

[1105] (3) 使式 (19b) 的化合物与亚胺还原剂反应以形成式 (17b') 的化合物或其盐;和

[1106] (4) 使 (17b') 的化合物与式 (a1) 的单体反应以形成式 (Ib') 的化合物。

[1107] 在另一个实施方案中,第四十三实施方案的方法涉及制备式 (Ic') 的化合物,

[1108]



[1109] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

[1110] (1) 使溴化或碘化试剂与式 (14c) 的化合物或其盐反应以形成式 (20c) 的化合物或其盐;

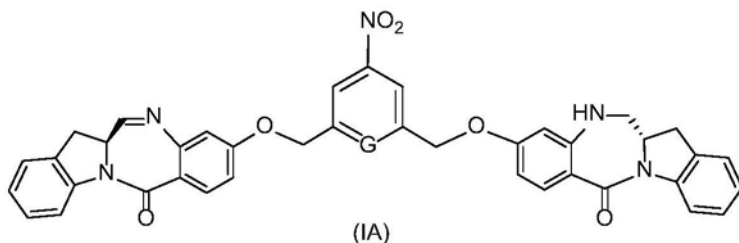
[1111] (2) 使式 (20c) 的化合物或其盐与式 (a<sub>1</sub>) 的单体化合物反应以形成式 (19c) 的化合物;

[1112] (3) 使式 (19c) 的化合物与亚胺还原剂反应以形成式 (17c') 的化合物或其盐;和

[1113] (4) 使 (17c') 的化合物与式 (a<sub>1</sub>) 的单体反应以形成式 (Ic') 的化合物。

[1114] 在另一个实施方案中,第四十三实施方案的方法涉及制备式 (IA) 的化合物,

[1115]



[1116] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

[1117] (1) 使溴化或碘化试剂与式 (14A) 的化合物或其盐反应以形成式 (20A) 的化合物或其盐;

[1118] (2) 使式 (20A) 的化合物或其盐与式 (a<sub>1</sub>) 的单体化合物反应以形成式 (19A) 的化合物;

[1119] (3) 使式 (19A) 的化合物与亚胺还原剂反应以形成式 (17A') 的化合物或其盐;和

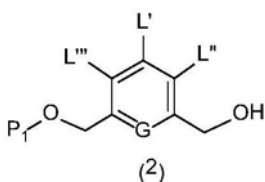
[1120] (4) 使式 (17A') 的化合物与式 (a<sub>1</sub>) 的单体反应以形成式 (IA') 的化合物。

[1121] 用于第四十三实施方案的方法的条件和试剂如上文在第二十五、第二十七、第三十三和/或第三十四实施方案以及其中描述的任何具体实施方案中所述。

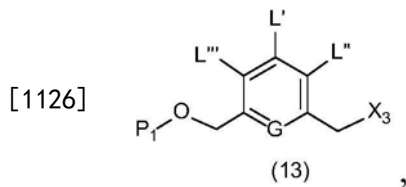
[1122] 在第三十五至第四十三实施方案中的任一个的一个实施方案中,式 (14) 的化合物或其盐通过包括以下步骤的方法制备:

[1123] (1) 使氯化试剂与式 (2) 的化合物反应:

[1124]



[1125] 以形成式 (13) 的化合物:



[1127] 或其盐;和

[1128] (2) 使式 (13) 的化合物与醇脱保护试剂反应以形成式 (14) 的化合物或其盐,其中 X<sub>3</sub>为-Cl;且P<sub>1</sub>为醇保护基团。

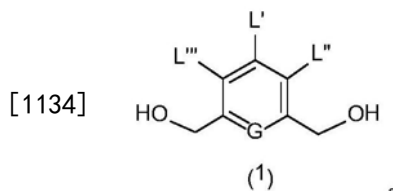
[1129] 在一个具体的实施方案中,式 (14b) 的化合物或其盐通过包括以下步骤的方法制备:(1) 使氯化试剂与式 (2b) 的化合物反应以形成式 (13b) 的化合物或其盐;和 (2) 使式 (13b) 的化合物与醇脱保护试剂反应以形成式 (14b) 的化合物或其盐。

[1130] 在另一个具体的实施方案中,式 (14c) 的化合物或其盐通过包括以下步骤的方法制备:(1) 使氯化试剂与式 (2c) 的化合物反应以形成式 (13c) 的化合物或其盐;和 (2) 使式 (13c) 的化合物与醇脱保护试剂反应以形成式 (14c) 的化合物或其盐。

[1131] 在另一个具体的实施方案中,式 (14A) 的化合物或其盐通过包括以下步骤的方法制备:(1) 使氯化试剂与式 (2A) 的化合物反应以形成式 (13A) 的化合物或其盐;和 (2) 使式 (13A) 的化合物与醇脱保护试剂反应以形成式 (14A) 的化合物或其盐。

[1132] 上文用于制备式 (14)、(14b)、(14c) 或 (14A) 的化合物的方法的条件和试剂如上文在第二十二和/或第二十三实施方案以及其中描述的任何具体实施方案中所述。

[1133] 在另一个实施方案中,式 (2) 的化合物通过使式 (1) 的化合物与醇保护试剂反应来制备



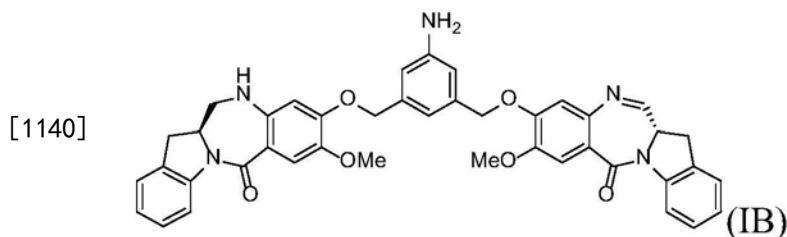
[1135] 在一个具体的实施方案中,式 (2b) 的化合物通过使式 (1b) 的化合物与醇保护试剂反应来制备。

[1136] 在另一个具体的实施方案中,式 (2c) 的化合物通过使式 (1c) 的化合物与醇保护试剂反应来制备。

[1137] 在另一个具体的实施方案中,式 (2A) 的化合物通过使式 (1A) 的化合物与醇保护试剂反应来制备。

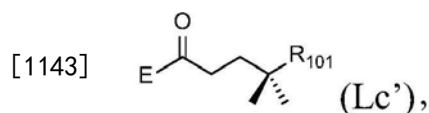
[1138] 上文用于制备式 (2)、(2b)、(2c) 或 (2A) 的化合物的方法的条件和试剂如上文在第一实施方案以及其中描述的任何具体实施方案中所述。

[1139] 在第四十四实施方案中,本发明提供了制备式 (IB) 的化合物,



[1141] 或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括使式(IA)的化合物与还原剂反应的步骤。可以使用任何合适的还原剂。在一个实施方案中,还原剂选自由以下组成的组:氢气、连二亚硫酸钠、硫化钠、氯化锡、氯化钛(II)、碘化锌、碘化铁和碘化钆。在一个具体的实施方案中,还原剂为Fe/NH<sub>4</sub>Cl或Zn/NH<sub>4</sub>Cl。

[1142] 在一个实施方案中,式(Ic')的化合物可以通过使式(IB)的化合物与式(Lc')的化合物反应来制备:



[1144] 其中E为-OH、卤化物或-C(=O)E为活化的酯;且R<sub>100</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基。

[1145] 在一个具体的实施方案中,E为-OH且式(IB)的化合物与式(Lc')的化合物的反应在活化剂存在下进行。

[1146] 在一个实施方案中,活化剂为碳二亚胺、脲鎓、活性酯、磷、2-烷基-1-烷基羰基-1,2-二氢喹啉、2-烷氧基-1-烷氧基羰基-1,2-二氢喹啉或烷基氯甲酸酯。在一个具体的实施方案中,活化剂为碳二亚胺。在一个更具体的实施方案中,活化剂为二环己基碳二亚胺(DCC)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC)或二异丙基碳二亚胺(DIC)。在另一个具体的实施方案中,活化剂为N-乙氧羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉。

[1147] 在一个实施方案中,对于上述方法,R<sub>100</sub>为甲氧基并且R<sub>101</sub>为甲基。

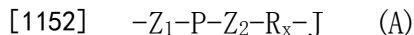
[1148] 本发明的方法还可以是上述方法(例如,在第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、第二十四、第二十五、第二十六、第二十七、第二十八、第二十九、第三十、第三十一、第三十二、第三十三、第三十四、第三十五、第三十六、第三十七、第三十八、第三十九、第四十、第四十一、第四十二或第四十三实施方案中的方法)的任何组合。例如,第一和第二实施方案的方法的组合,第一、第二和第三实施方案的方法的组合,第四和第五实施方案的方法的组合,第四、第五和第六实施方案的方法的组合,第六和第八实施方案的方法的组合,第十三和第十四实施方案的方法的组合,第十三、第十四和第十五实施方案的方法的组合,以及第十七和第十八实施方案的方法的组合也包括在本发明中。在下文的任何具体实施方案中描述的变量定义也适用于上述方法的任何组合。

[1149] 在本发明的方法中本文描述的反应可以在一种或多种任何合适的溶剂中进行。在一个实施方案中,该溶剂为有机溶剂。示例性有机溶剂包括但不限于二氯甲烷、二氯乙烷、DMF、DMA、丙酮、乙腈、THF、DMSO、乙酸乙酯等或者它们的组合。

[1150] 在本发明的方法中本文描述的反应可以在任何合适的温度下进行。在一个实施方案中,反应可以在室温下进行。在另一个实施方案中,反应可以在诸如0℃的低温下进行。在另一个实施方案中,反应可以在诸如约40℃、约50℃等高温下进行。

[1151] 在第一具体实施方案中,对于第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九实施方案、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、第二十四、第二十五、第二十六、第二十七、第二十八、第二十九、第三十、第三十一、第三十二、第三十三、第三十四、第三十五、第三十六、第三十七、第三十八、第三十九、第四十、第四十一、第四十二或第四十三实施方案中的方法,

L'、L''和L'''中的一者由下式表示：



[1153] 且另外两者相同或不同，且独立地选自-H，具有1至10个碳原子的任选取代的直链、支链或环状烷基、烯基或炔基，聚乙二醇单元 $-(CH_2CH_2O)_n-R_c$ ，卤素，胍鎓 $[-NH(C=NH)NH_2]$ ，-OR，-NR' R''，-NO<sub>2</sub>，-NR' COR''，-SR，-SOR'，-SO<sub>2</sub>R'，-SO<sub>3</sub>-H，-OSO<sub>3</sub>H，-SO<sub>2</sub>NR' R''，氰基，叠氮基，-COR'，-OCOR'和-OCOR' R''；

[1154] 其中：

[1155] Z<sub>1</sub>和Z<sub>2</sub>中的一者为-C(=O)-，且另一者为-NR<sub>5</sub>-；

[1156] P为氨基酸残基或含有2至20个氨基酸残基的肽；

[1157] J为包含能够将细胞毒性化合物共价连接到细胞结合剂的反应性基团的部分；

[1158] R<sub>x</sub>为具有1至10个碳原子的任选取代的直链、支链或环状烷基、烯基或炔基；且

[1159] R<sub>5</sub>为-H或具有1至10个碳原子的任选取代的直链或支链烷基。

[1160] 在一个更具体的实施方案中，L'、L''和L'''中的一者由式(A)表示，且其余各自独立地为-H、具有1至6个碳原子的直链或支链烷基、卤素、-OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基或-NO<sub>2</sub>。

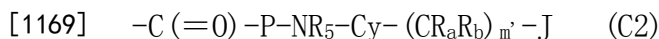
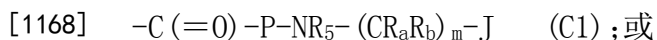
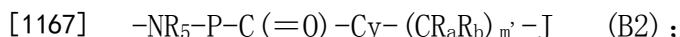
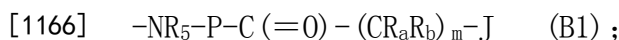
[1161] 在另一个更具体的实施方案中，L'、L''和L'''中的一者由式(A)表示，且其余为-H。

[1162] 在又一个更具体的实施方案中，L'由式(A)表示；且L''和L'''两者均为-H。

[1163] 在另一个更具体的实施方案中，对于式(A)，R<sub>x</sub>为任选被卤素、-OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基或者带电荷的取代基或可电离的基团Q取代的具有1至6个碳原子的直链、支链或环状烷基。

[1164] 在更具体的实施方案中，J为NHR<sup>c1</sup>、-COOR<sup>c1</sup>或-COE，其中-COE表示反应性酯，且R<sup>c1</sup>为-H或任选被卤素、-OH或(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基取代的具有1至4个碳原子的直链或支链烷基。甚至更具体地讲，J为-COOR<sup>c1</sup>且R<sup>c1</sup>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基。

[1165] 在第二具体实施方案中，对于第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、第二十四、第二十五、第二十六、第二十七、第二十八、第二十九、第三十、第三十一、第三十二、第三十三、第三十四、第三十五、第三十六、第三十七、第三十八、第三十九、第四十、第四十一、第四十二或第四十三实施方案或第一具体实施方案中的方法，L'由下式表示：



[1170] 其中：

[1171] J为-COOR<sup>c1</sup>；

[1172] R<sup>c1</sup>为-H或任选被卤素、-OH或(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基取代的具有1至4个碳原子的直链或支链烷基；

[1173] R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>在每次出现时各自独立地为-H、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基或带电荷的取代基或可电离的基团Q；

[1174] m为1至6的整数；

[1175]  $m'$  为0或1至6的整数;且

[1176]  $C_y$ 为任选被卤素、-OH、 $(C_1-C_3)$  烷基、 $(C_1-C_3)$  烷氧基或卤代  $(C_1-C_3)$  烷基取代的具有5或6个环碳原子的环状烷基。

[1177] 在一个更具体的实施方案中, $R_a$ 和 $R_b$ 均为H; $C_y$ 为环己烷;且 $R_5$ 为H或Me。

[1178] 在另一个更具体的实施方案中, $m'$  为0或1。

[1179] 在第三具体实施方案中,对于第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、第二十四、第二十五、第二十六、第二十七、第二十八、第二十九、第三十、第三十一、第三十二、第三十三、第三十四、第三十五、第三十六、第三十七、第三十八、第三十九、第四十、第四十一、第四十二或第四十三实施方案或第一具体实施方案中的方法, $L'$  由下式表示:

[1180]  $-NR_5-P-C(=O)-(CR_aR_b)_m-S-Z^s$  (B3);或

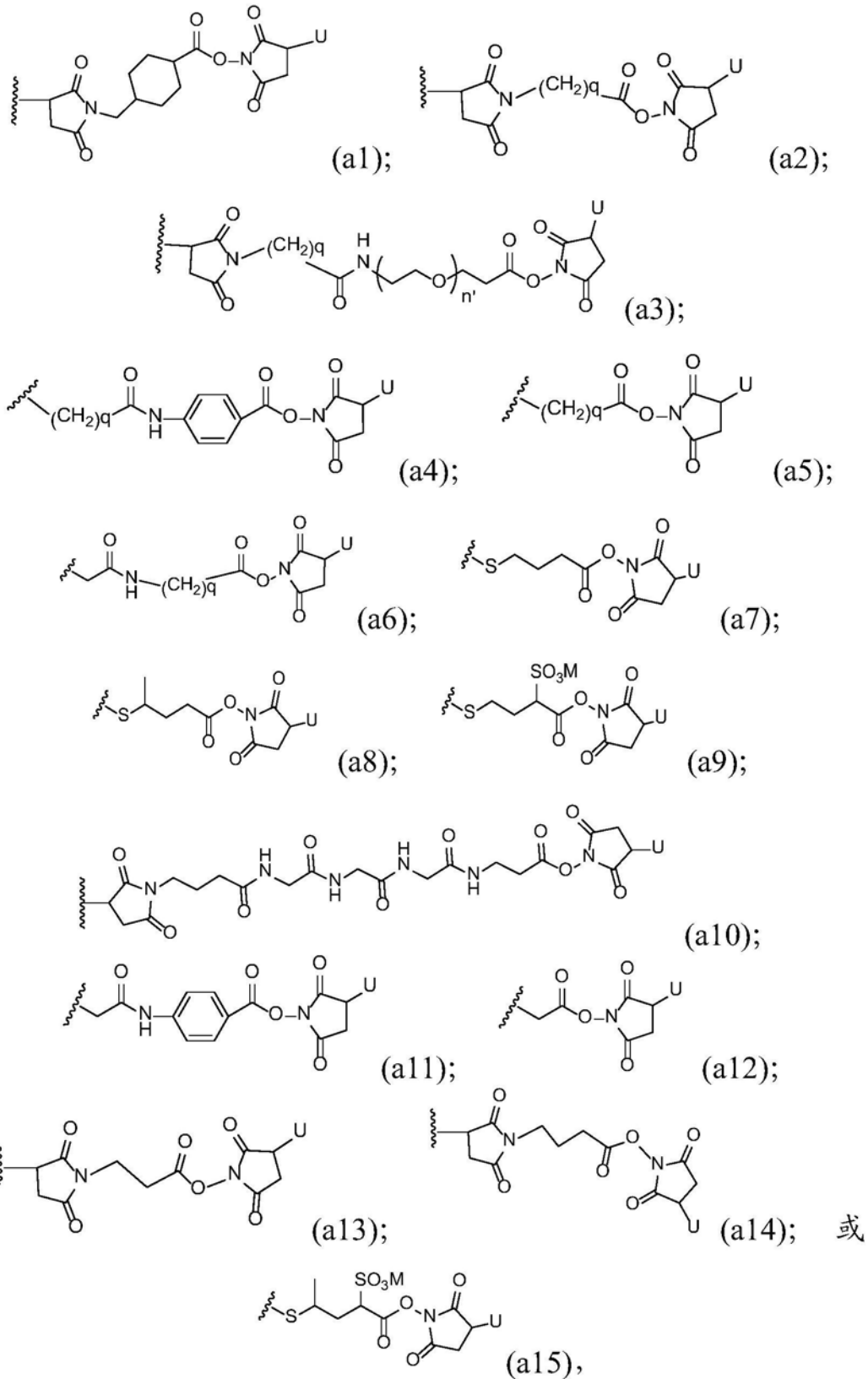
[1181]  $-C(=O)-P-NR_5-(CR_aR_b)_m-S-Z^s$  (C3),

[1182] 其中:

[1183]  $R_a$ 和 $R_b$ 在每次出现时各自独立地为-H、 $(C_1-C_3)$  烷基或带电荷的取代基或可电离的基团Q;

[1184]  $m$ 为1至6的整数;

[1185]  $Z^s$ 为-H、 $-SR^d$ 、 $-C(=O)R^{d1}$ 或选自下式中的任一个:



[1187] 其中:

[1188]  $q$ 为1至5的整数;

[1189]  $n'$ 为2至6的整数;

[1190]  $U$ 为-H或 $SO_3M$ ;

[1191] M为H<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>或K<sup>+</sup>;

[1192] R<sup>d</sup>为具有1至6个碳原子的直链或支链烷基或选自苯基、硝基苯基(例如,2或4-硝基苯基)、二硝基苯基(例如,2,4-二硝基苯基)、羧基硝基苯基(例如,3-羧基-4-硝基苯基)、吡啶基或硝基吡啶基(例如,4-硝基吡啶基);且

[1193] R<sup>d1</sup>为具有1至6个碳原子的直链或支链烷基

[1194] 在一个更具体的实施方案中,Z<sup>s</sup>为-SR<sup>d</sup>且R<sup>d</sup>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、吡啶基或硝基吡啶基(例如,4-硝基吡啶基)。

[1195] 在一个更具体的实施方案中,带电荷的取代基或可电离的基团Q为i) -SO<sub>3</sub>H、-Z' -SO<sub>3</sub>H、-OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-Z' -OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-Z' -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-Z' -CO<sub>2</sub>H、-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>或-Z' -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>,或其药学上可接受的盐;或ii) -N<sup>+</sup>R<sub>14</sub>R<sub>15</sub>R<sub>16</sub>X<sup>A-</sup>或-Z' -N<sup>+</sup>R<sub>14</sub>R<sub>15</sub>R<sub>16</sub>X<sup>A-</sup>;Z' 为任选取代的亚烷基、任选取代的亚环烷基或任选取代的亚苯基;R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>14</sub>至R<sub>16</sub>各自独立地为H或任选取代的烷基;且X<sup>A-</sup>为药学上可接受的阴离子。甚至更具体地讲,Q为SO<sub>3</sub>H或其药学上可接受的盐。

[1196] 在另一个更具体的实施方案中,R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>两者均为-H,且R<sub>5</sub>为H或Me。

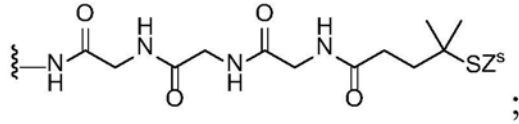
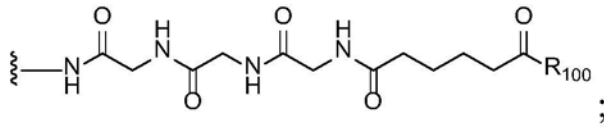
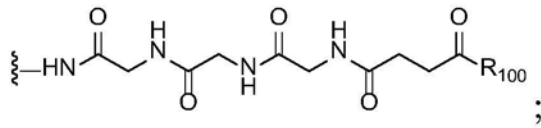
[1197] 在另一个更具体的实施方案中,-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-为-(CH<sub>2</sub>)<sub>m'</sub>-C(Me)<sub>2</sub>-,且m'为1至5的整数。

[1198] 在第四具体实施方案中,对于式(B1)、(B2)、(B3)、(C1)、(C2)或(C3),P为含有2至10个氨基酸残基的肽;且剩下的变量如上文在第二或第三具体实施方案或本文所述的任何更具体的实施方案中所述。

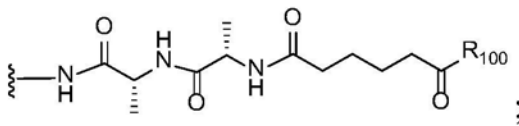
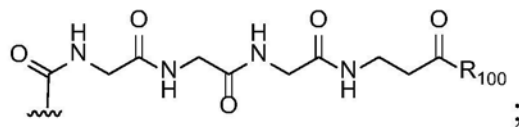
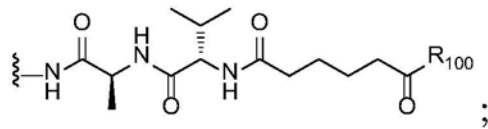
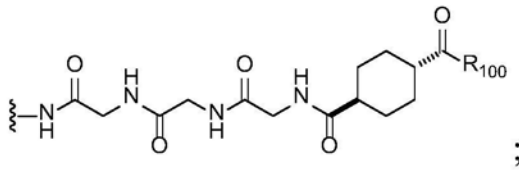
[1199] 在一个更具体的实施方案中,P为含有2至5个氨基酸残基的肽。

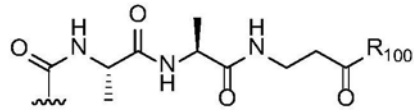
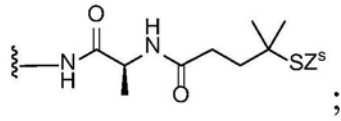
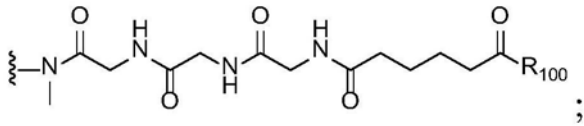
[1200] 在另一个更具体的实施方案中,P为Gly-Gly-Gly、Ala-Val、Val-Ala、Val-Cit、Val-Lys、Phe-Lys、Lys-Lys、Ala-Lys、Phe-Cit、Leu-Cit、Ile-Cit、Trp、Cit、Phe-Ala、Phe-N<sup>9</sup>-甲苯磺酰基-Arg、Phe-N<sup>9</sup>-硝基-Arg、Phe-Phe-Lys、D-Phe-Phe-Lys、Gly-Phe-Lys、Leu-Ala-Leu、Ile-Ala-Leu、Val-Ala-Val、Ala-Leu-Ala-Leu、β-Ala-Leu-Ala-Leu和Gly-Phe-Leu-Gly、Val-Arg、Arg-Val、Arg-Arg、Val-D-Cit、Val-D-Lys、Val-D-Arg、D-Val-Cit、D-Val-Lys、D-Val-Arg、D-Val-D-Cit、D-Val-D-Lys、D-Val-D-Arg、D-Arg-D-Arg、Ala-Ala、Ala-D-Ala、D-Ala-Ala、D-Ala-D-Ala、Ala-Met或Met-Ala。甚至更具体地讲,P为Gly-Gly-Gly、Ala-Val、Ala-Ala、Ala-D-Ala、D-Ala-Ala或D-Ala-D-Ala。

[1201] 在第五具体实施方案中,对于第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、第二十四、第二十五、第二十六、第二十七、第二十八、第二十九、第三十、第三十一、第三十二、第三十三、第三十四、第三十五、第三十六、第三十七、第三十八、第三十九、第四十、第四十一、第四十二或第四十三实施方案中的方法,L'由下式表示:

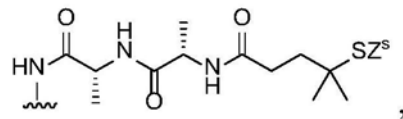
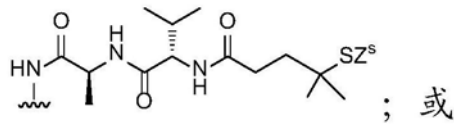
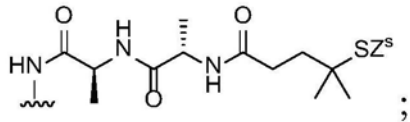


[1202]





[1203]

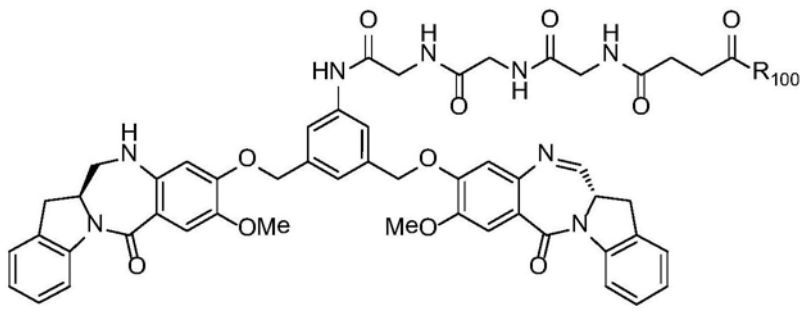


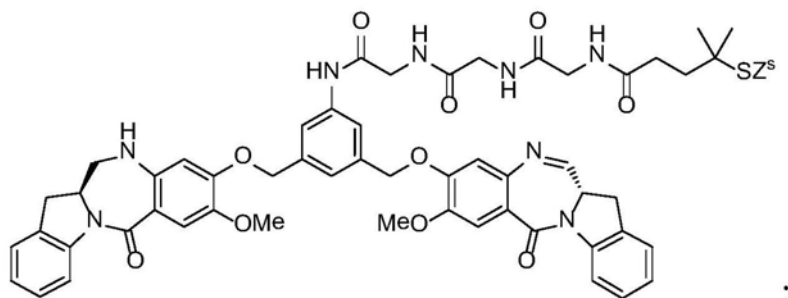
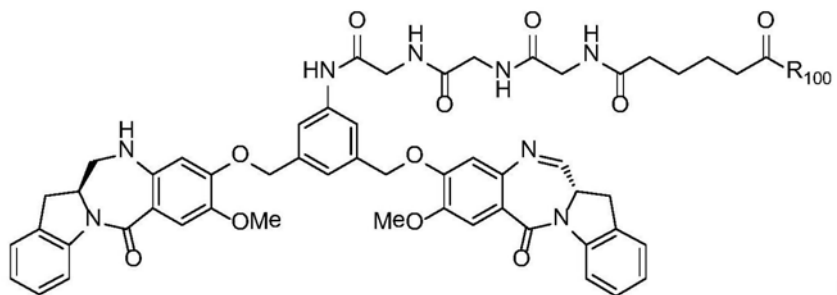
[1204] 其中:

[1205]  $\text{R}_{100}$ 为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基;[1206]  $\text{Z}^s$ 为-SR<sub>101</sub>;且[1207]  $\text{R}_{101}$ 为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、吡啶基或硝基吡啶基(例如,4-硝基吡啶基)。

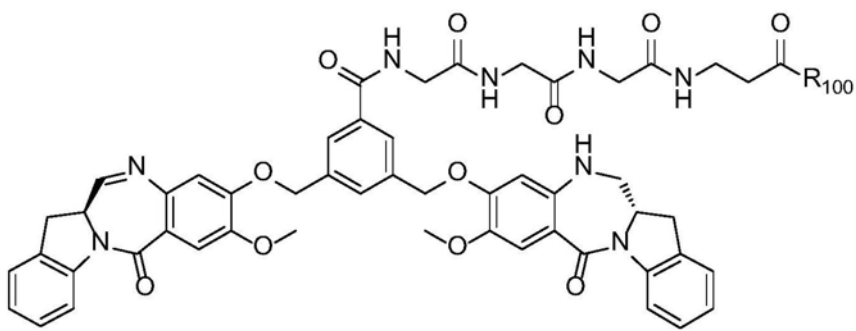
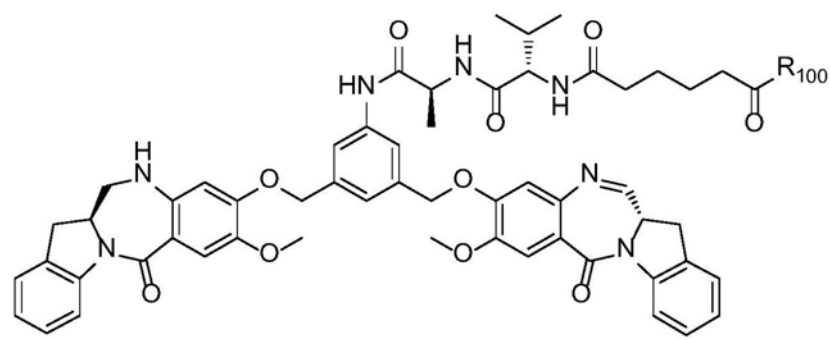
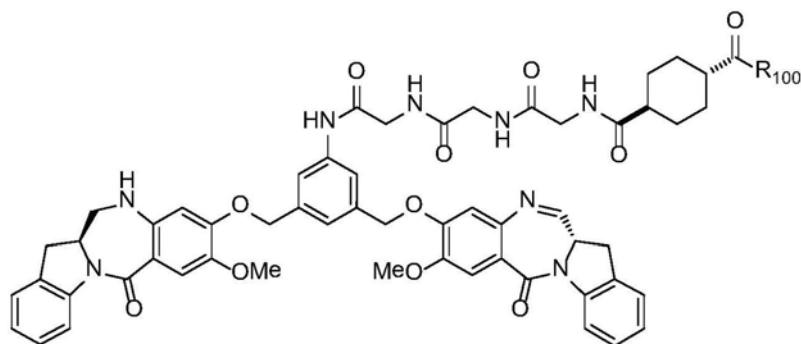
[1208] 在第六具体实施方案中,对于第八、第九、第十、第十五、第十六或第十九实施方案中的方法,式(I')的化合物由下式表示:

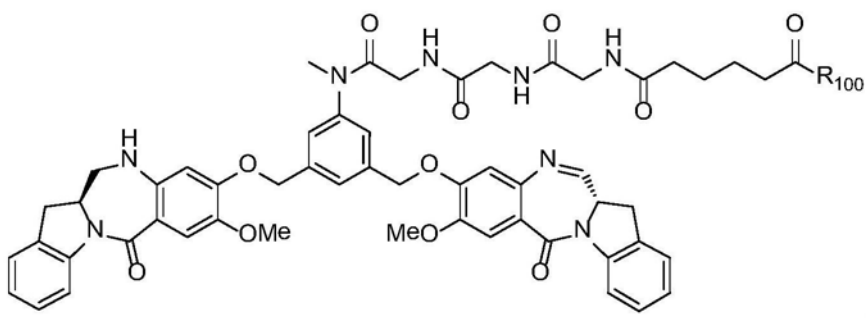
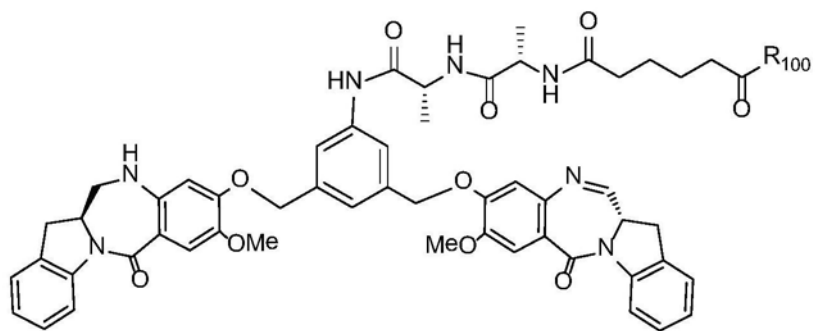
[1209]



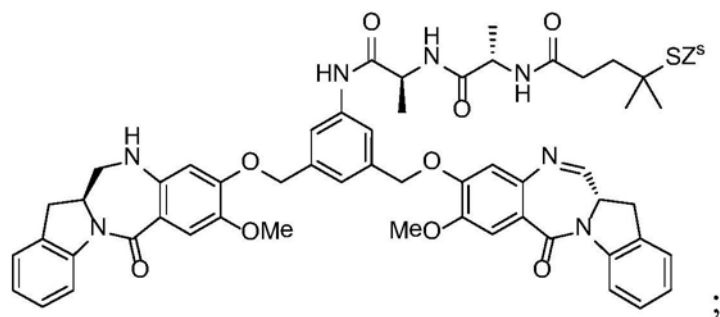
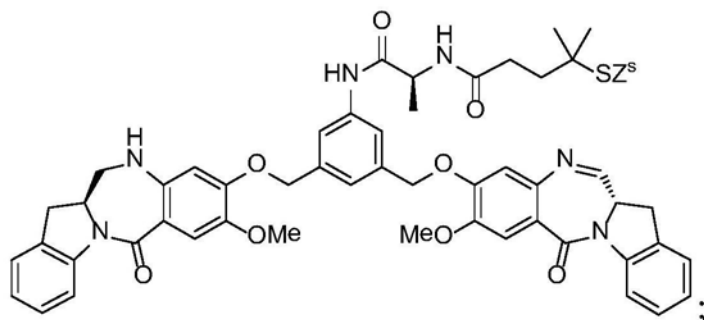


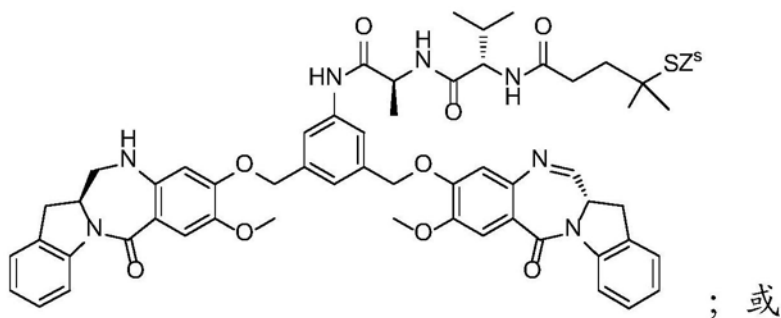
[1210]



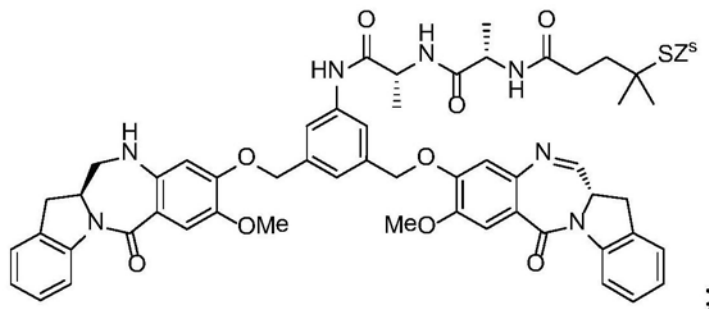


[1211]





[1212]

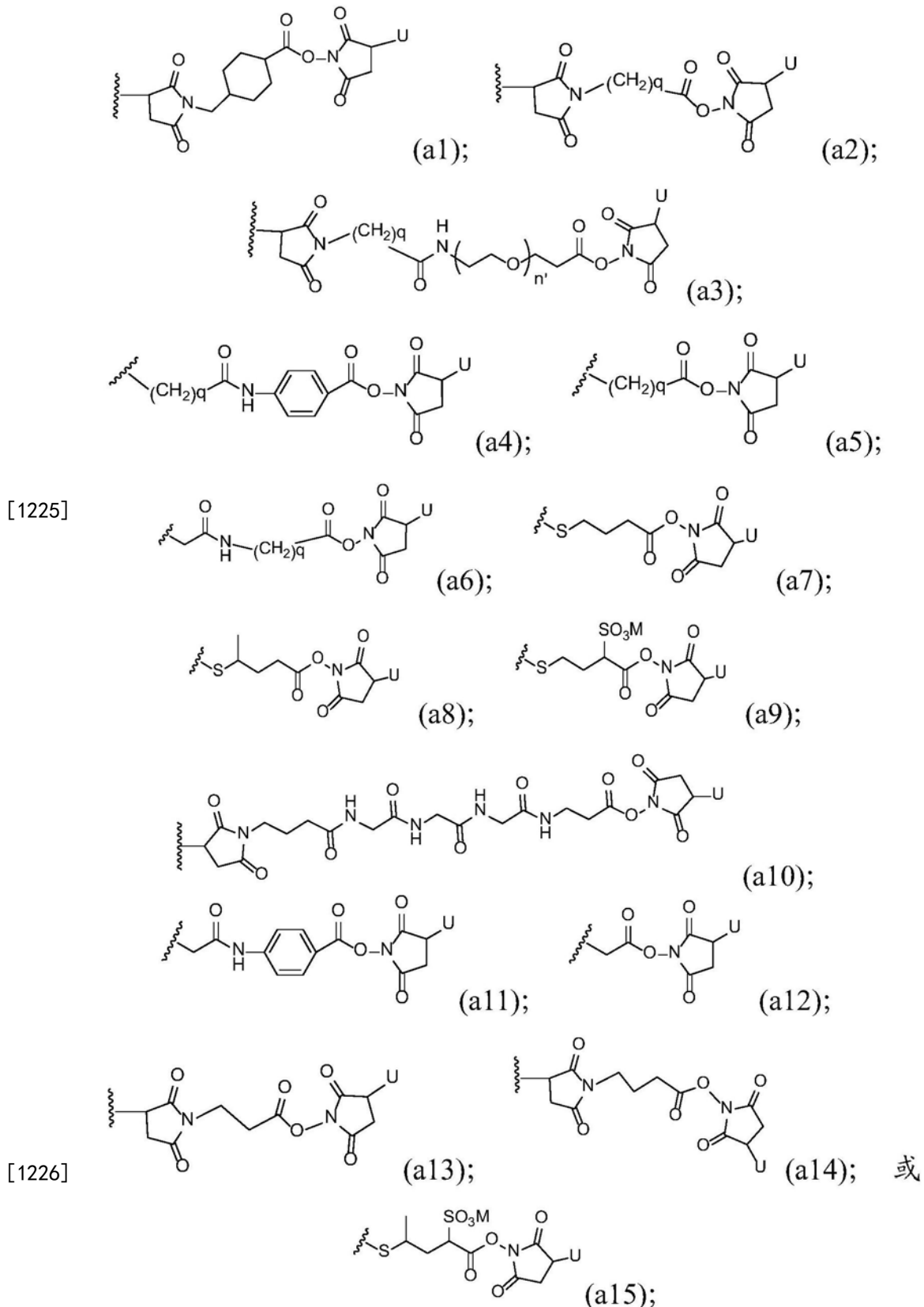


[1213] 或其药学上可接受的盐,其中:

[1214]  $R_{100}$ 为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基;[1215]  $Z^s$ 为-SR<sub>101</sub>;且[1216]  $R_{101}$ 为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、吡啶基或硝基吡啶基(例如,4-硝基吡啶基)。[1217] 在第七具体实施方案中,对于在第五或第六具体实施方案中描述的方法, $R_{100}$ 为-OMe且 $R_{101}$ 为Me或吡啶基。[1218] 在第八具体实施方案中,对于第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、第二十四、第二十五、第二十六、第二十七、第二十八、第二十九实施方案、第三十、第三十一、第三十二、第三十三、第三十四、第三十五、第三十六、第三十七、第三十八、第三十九、第四十、第四十一、第四十二和第四十三中的方法, $L'$ 、 $L''$ 和 $L'''$ 中的一者由下式表示:[1219]  $-N(R^e)-C(=O)-R^x-S-Z^s$  (B);

[1220] 其中:

[1221]  $R^x$ 为任选被带电荷的取代基或可电离的基团Q取代的具有1至6个碳原子的直链或支链亚烷基;[1222] Q为i)  $-SO_3H$ 、 $-Z'$ - $SO_3H$ 、 $-OPO_3H_2$ 、 $-Z'$ - $OPO_3H_2$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-Z'$ - $PO_3H_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-Z'$ - $CO_2H$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 或 $-Z'$ - $NR_{11}R_{12}$ ,或其药学上可接受的盐;或ii)  $-N^+R_{14}R_{15}R_{16}X^{A-}$ 或 $-Z'$ - $N^+R_{14}R_{15}R_{16}X^{A-}$ ;  $Z'$ 为任选取代的亚烷基、任选取代的亚环烷基或任选取代的亚苯基; $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 和 $R_{16}$ 各自独立地为H或任选取代的烷基;且 $X^{A-}$ 为药学上可接受的阴离子;[1223]  $R^e$ 为-H或具有1至6个碳原子的直链或支链烷基;[1224]  $Z^s$ 为-H、 $-SR^d$ 、 $-C(=O)R^{d1}$ 或选自下式中的任一个:

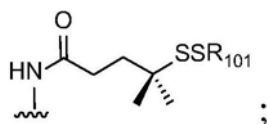


[1227] 其中:

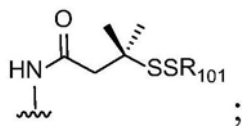
[1228] q为1至5的整数;

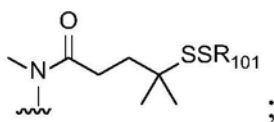
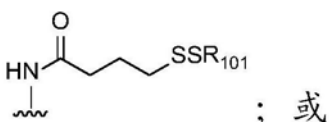
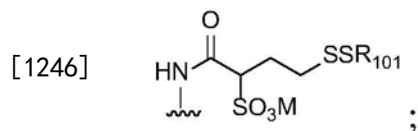
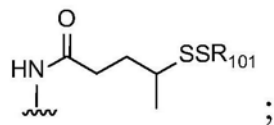
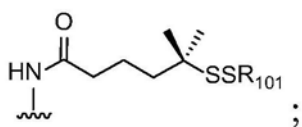
[1229] R<sup>d</sup>为具有1至6个碳原子的直链或支链烷基或者选自苯基、硝基苯基、二硝基苯基、羧基硝基苯基、吡啶基和硝基吡啶基;

- [1230]  $R^{d1}$ 为具有1至6个碳原子的直链或支链烷基；
- [1231]  $n''$ 为2至6的整数；
- [1232] U为-H或-SO<sub>3</sub>M；且
- [1233] M为-H或阳离子。
- [1234] 在一个更具体的实施方案中，L'、L''和L'''中的一者由式(B)表示，且其余各自独立地为-H、具有1至6个碳原子的直链或支链烷基、卤素、-OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基或-NO<sub>2</sub>。
- [1235] 在另一个更具体的实施方案中，L'、L''和L'''中的一者由式(B)表示，且其余为-H。
- [1236] 在另一个更具体的实施方案中，L'由式(B)表示；且L''和L'''两者均为-H。
- [1237] 在另一个更具体的实施方案中，对于式(B)，Z<sup>s</sup>为-SR<sup>d</sup>且R<sup>d</sup>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、吡啶基或硝基吡啶基(例如，4-硝基吡啶基)。
- [1238] 在第九具体实施方案中，对于式(B)，R<sup>x</sup>为-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>)-，其中R<sup>f</sup>和R<sup>g</sup>各自独立地选自-H或具有1至4个碳原子的直链或支链烷基；且p为0、1、2或3；且剩下的变量如在第八具体实施方案或其中描述的任何更具体的实施方案中描述。
- [1239] 在一个更具体的实施方案中，R<sup>f</sup>和R<sup>g</sup>相同或不同，并且选自-H和-Me。
- [1240] 在另一个更具体的实施方案中，R<sup>f</sup>和R<sup>g</sup>均为-Me；且p为2。
- [1241] 在第十具体实施方案中，对于式(B)，R<sup>x</sup>为被带电荷的取代基或可电离的基团Q取代的具有1至4个碳原子的直链或支链亚烷基；且剩下的变量如在第八具体实施方案或其中描述的任何更具体的实施方案中描述。
- [1242] 在一个更具体的实施方案中，带电荷的取代基或可电离的基团Q为i) -SO<sub>3</sub>H、-Z' -SO<sub>3</sub>H、-OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-Z' -OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-Z' -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-Z' -CO<sub>2</sub>H、-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>或-Z' -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>，或其药学上可接受的盐；或ii) -N<sup>+</sup>R<sub>14</sub>R<sub>15</sub>R<sub>16</sub>X<sup>A-</sup>或-Z' -N<sup>+</sup>R<sub>14</sub>R<sub>15</sub>R<sub>16</sub>X<sup>A-</sup>；Z'为任选取代的亚烷基、任选取代的亚环烷基或任选取代的亚苯基；R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>14</sub>至R<sub>16</sub>各自独立地为H或任选取代的烷基；且X<sup>A-</sup>为药学上可接受的阴离子。更具体地讲，Q为-SO<sub>3</sub>H或其药学上可接受的盐。
- [1243] 在第十一具体实施方案中，R<sup>e</sup>为-H或-Me；且剩下的变量如在第九或第十具体实施方案或其中描述的任何更具体的实施方案中描述。
- [1244] 在第十二具体实施方案中，对于第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、第二十四、第二十五、第二十六、第二十七、第二十八、第二十九、第三十、第三十一、第三十二、第三十三、第三十四、第三十五、第三十六、第三十七、第三十八、第三十九、第四十、第四十一、第四十二或第四十三实施方案中的方法，L'由下式表示：



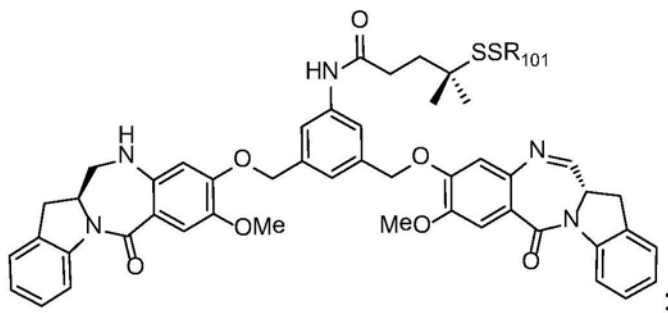
[1245]



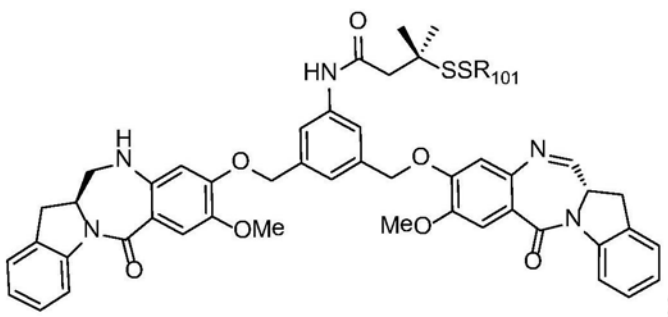


[1247] 其中R<sub>101</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、吡啶基或硝基吡啶基(例如,4-硝基吡啶基);且M为H<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>或K<sup>+</sup>。

[1248] 在第十三具体实施方案中,对于第八、第十、第十四、第十五、第十九、第二十、第二十一、第四十一、第四十二和第四十三实施方案中的方法,式(I')的化合物由下式中的任何一个表示:

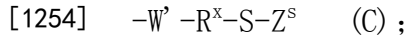


[1249]





[1253] 在第十五具体实施方案中,对于第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、第二十四、第二十五、第二十六、第二十七、第二十八、第二十九、第三十、第三十一、第三十二、第三十三、第三十四、第三十五、第三十六、第三十七、第三十八、第三十九、第四十、第四十一、第四十二或第四十三实施方案中的方法, L'、L'' 和 L''' 中的一者由下式表示:



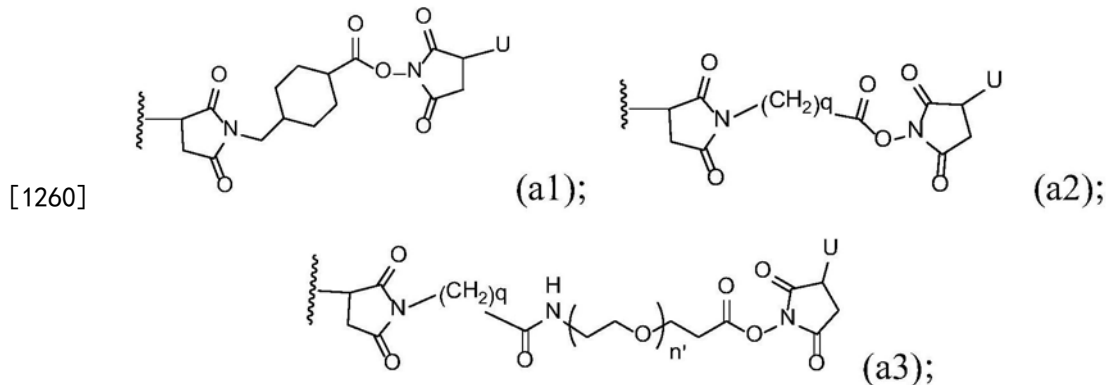
[1255] 其中:

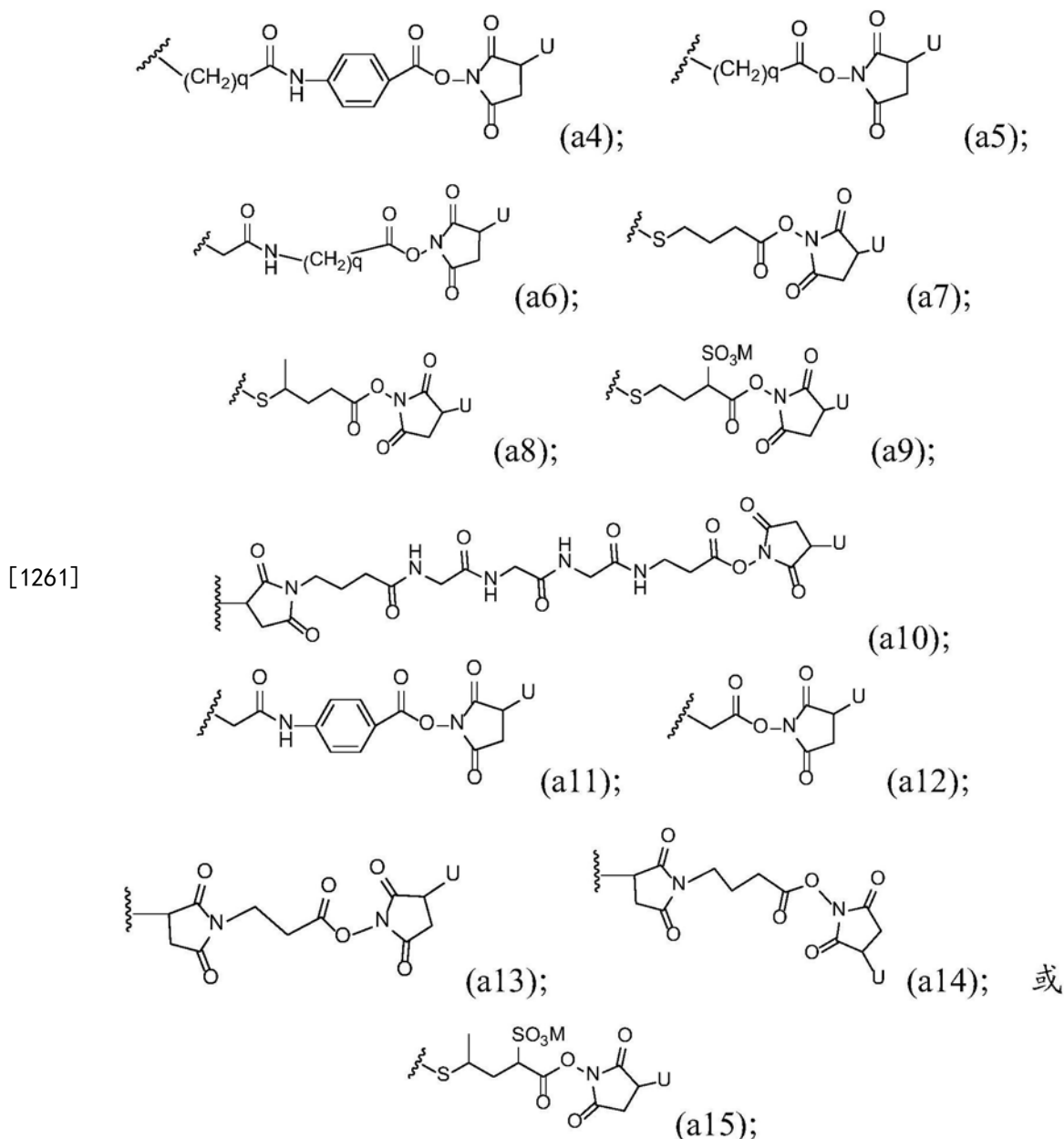
[1256]  $W^p$  为  $-N(R^e)-$ ;

[1257]  $R^e$  为  $-H$ , 具有 1 至 10 个碳原子的直链、支链或环状烷基、烯基或炔基, 或  $-(CH_2-CH_2-O)_n-R^k$ , 其中  $R^k$  为  $-H$ 、任选地带有仲氨基 (例如,  $-NHR^{101}$ ) 或叔氨基 ( $-NR^{101}R^{102}$ ) 基团或 5-或 6-元含氮杂环如哌啶或吗啉的具有 1 至 6 个碳原子的直链、支链环状烷基, 其中  $R^{101}$  和  $R^{102}$  各自独立地为具有 1 至 10 个碳原子的直链、支链或环状烷基、烯基或炔基;

[1258]  $R^x$  为具有 1 至 10 个碳原子的直链、支链或环状烷基;

[1259]  $Z^s$  为  $-H$ 、 $-SR^d$ 、 $-C(=O)R^{d1}$  或选自下式中的任一个:





[1262] 其中：

[1263]  $R^d$ 为具有1至6个碳原子的直链或支链烷基或选自苯基、硝基苯基(例如,2或4-硝基苯基)、二硝基苯基(例如,2或4-硝基苯基)、羧基硝基苯基(例如,3-羧基-4-硝基苯基)、吡啶基或硝基吡啶基(例如,4-硝基吡啶基)；

[1264]  $R^{d1}$ 为具有1至6个碳原子的直链或支链烷基；

[1265]  $q$ 为1至5的整数；

[1266]  $n$ 为2至6的整数；

[1267]  $n'$ 为1至24的整数；

[1268]  $U$ 为-H或-SO<sub>3</sub>M；且

[1269]  $M$ 为-H或阳离子,诸如Na<sup>+</sup>或K<sup>+</sup>。

[1270] 在一个更具体的实施方案中, $L'$ 、 $L''$ 和 $L'''$ 中的一者由式(C)表示,且其余各自独立地为-H、具有1至6个碳原子的直链或支链烷基、卤素、-OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基或-NO<sub>2</sub>。

[1271] 在另一个更具体的实施方案中, L'、L'' 和 L''' 中的一者由式 (C) 表示, 且其余为-H。

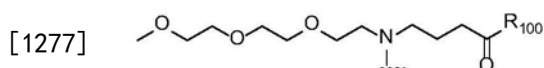
[1272] 在另一个更具体的实施方案中, L' 由式 (C) 表示; 且 L'' 和 L''' 两者均为-H。

[1273] 在另一个更具体的实施方案中, Z<sup>s</sup> 为-SR<sup>d</sup> 且 R<sup>d</sup> 为 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基、吡啶基或硝基吡啶基 (例如, 4-硝基吡啶基)。

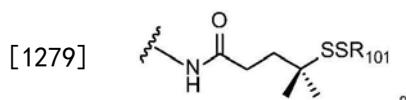
[1274] 在第十六具体实施方案中, R<sup>x</sup> 为具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基; 且剩下的变量如在第十四具体实施方案或其中描述的任何更具体的实施方案中描述。更具体地讲, R<sup>x</sup> 为-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>)-, 其中 R<sup>f</sup> 和 R<sup>g</sup> 各自独立地选自-H 或具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基; 且 p 为 0、1、2 或 3。甚至更具体地讲, R<sup>f</sup> 和 R<sup>g</sup> 相同或不同, 且选自-H 和-Me; 且 p 为 1。

[1275] 在第十七具体实施方案中, R<sup>k</sup> 为-H 或-Me, 且 n 为 3; 且剩下的变量如上文在第十五或第十六具体实施方案中所述。

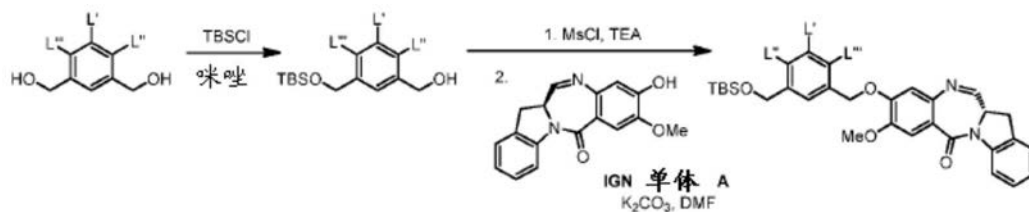
[1276] 在第十八具体实施方案中, 对于第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、第二十四、第二十五、第二十六、第二十七、第二十八、第二十九、第三十、第三十一、第三十二、第三十三、第三十四、第三十五、第三十六、第三十七、第三十八、第三十九、第四十、第四十一、第四十二或第四十三实施方案中的方法, L' 由下式表示:



[1278] 其中 R<sub>100</sub> 为 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基; 且剩下的变量如上文在第一至第十七具体实施方案中所述。在另一个实施方案中, L' 为 NO<sub>2</sub>。在另一个实施方案中, L' 由下式表示:



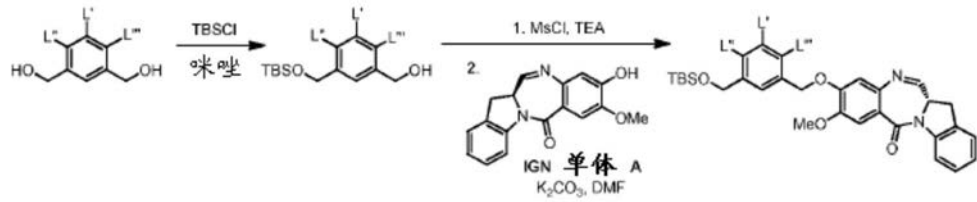
[1280] 在某些实施方案中, 式 (I') 的吡啶并苯并二氮杂萘二聚体化合物可以根据下文所示的方案 1 至 12 制备。



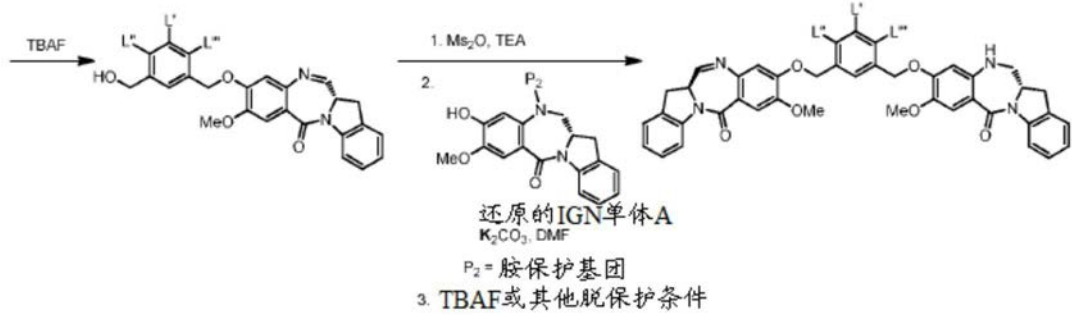
[1281]



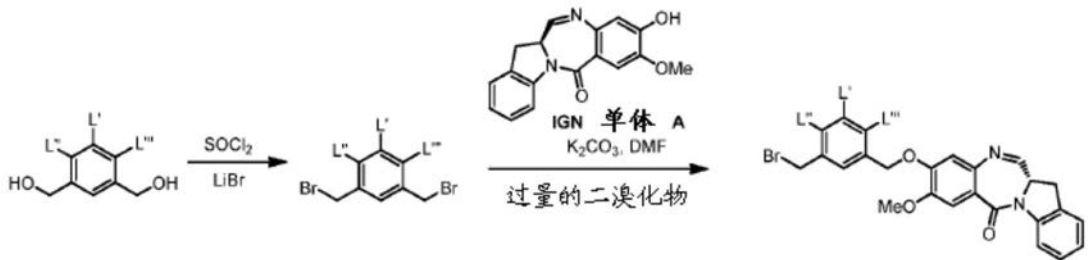
[1282] 方案 1



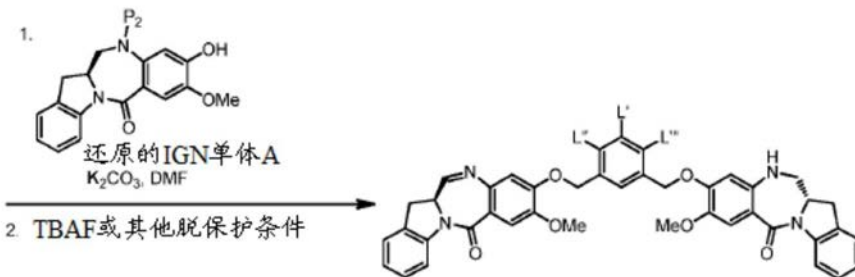
[1283]



[1284] 方案2



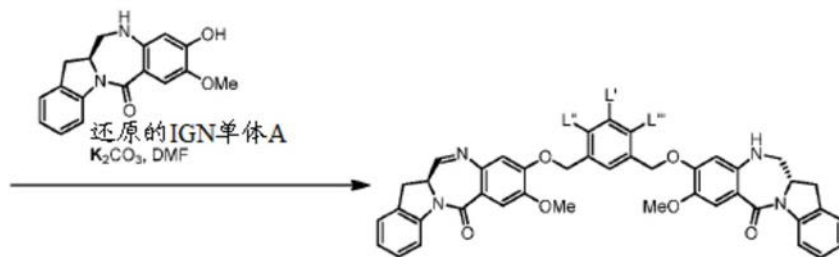
[1285]



[1286] 方案3



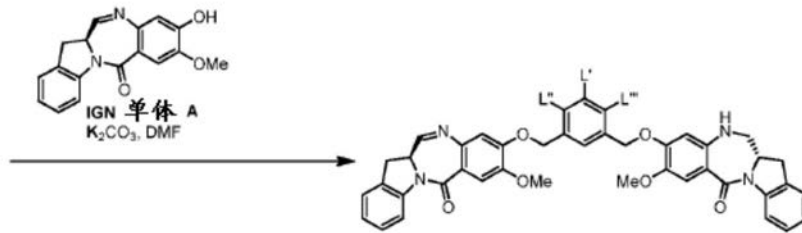
[1287]



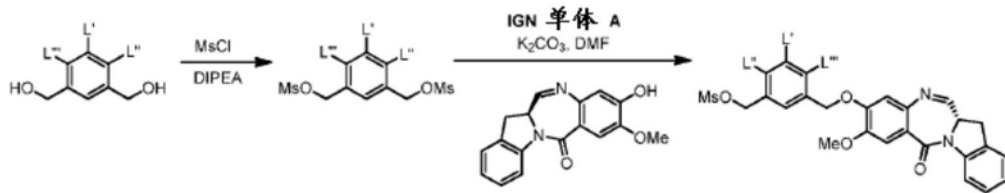
[1288] 方案4



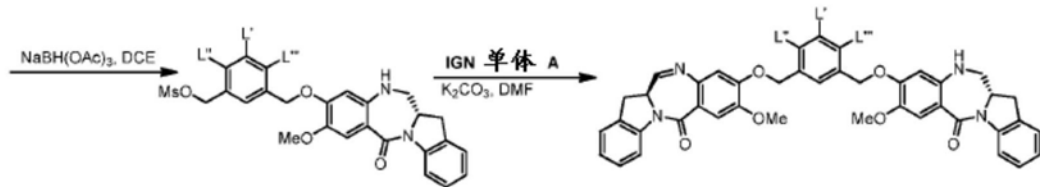
[1289]



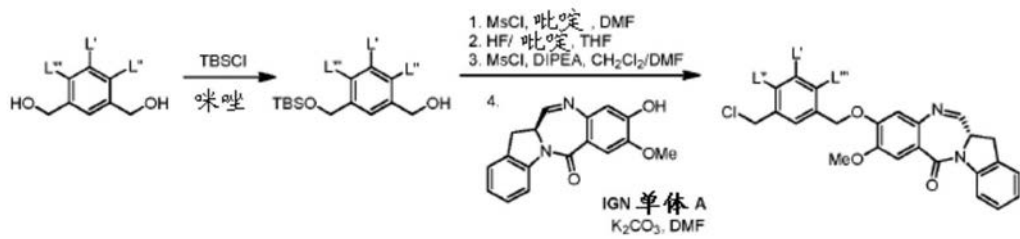
[1290] 方案5



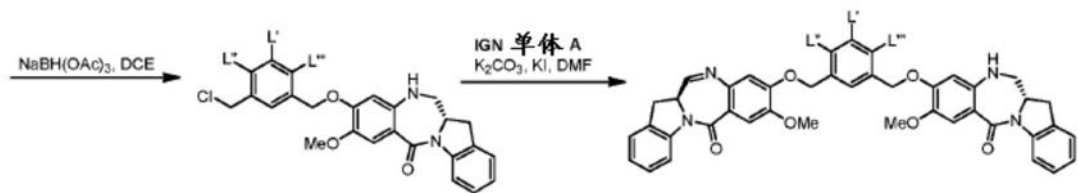
[1291]



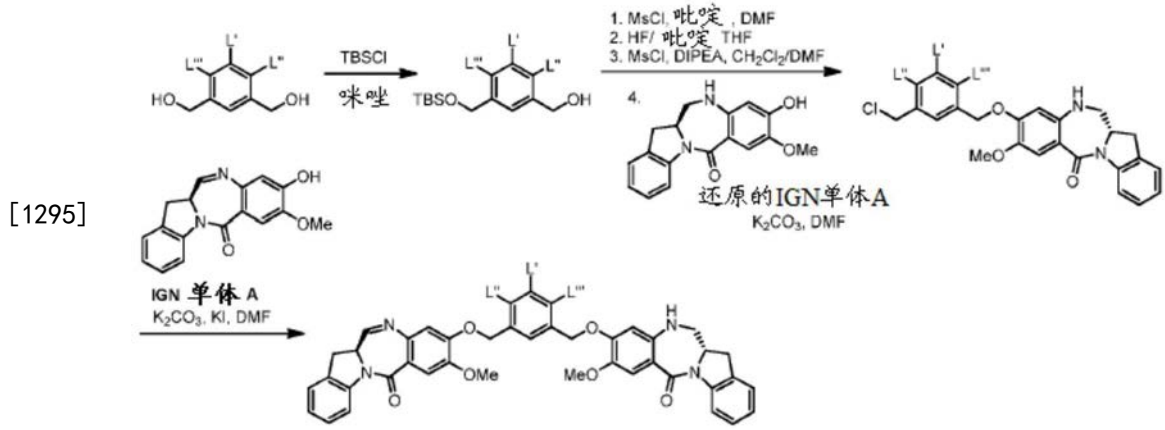
[1292] 方案6



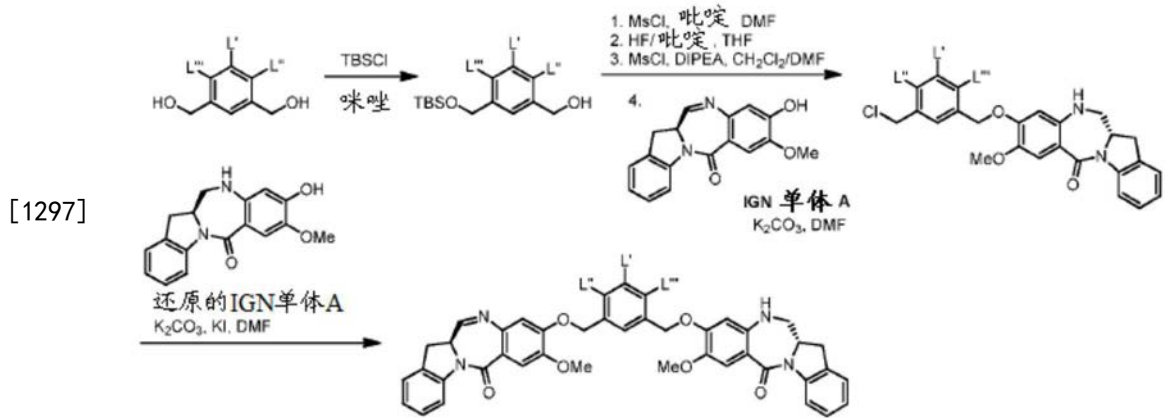
[1293]



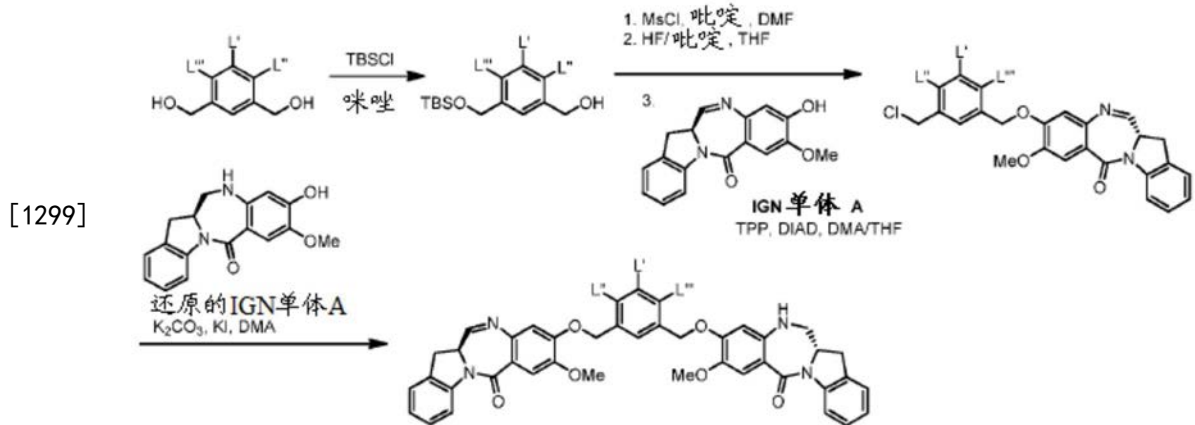
[1294] 方案7



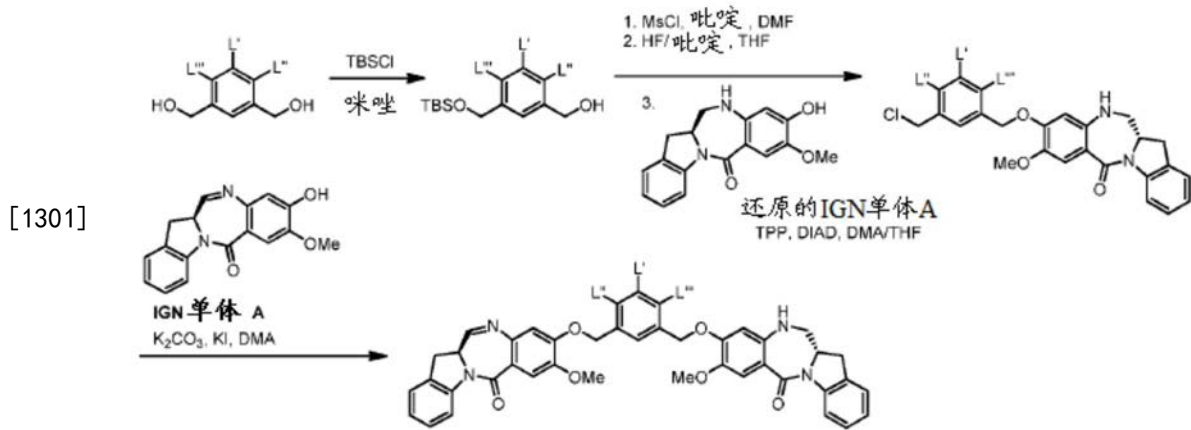
[1296] 方案8



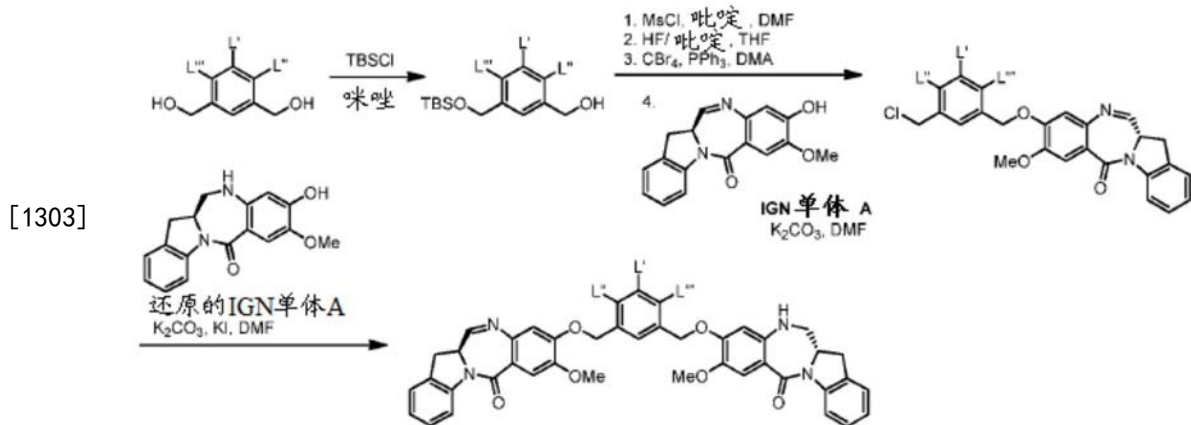
[1298] 方案9



[1300] 方案10



[1302] 方案11



[1304] 方案12

[1305] 本发明的化合物

[1306] 本发明还提供了本文所述的新化合物。在某些实施方案中，本发明的化合物为式(1)、(2)、(2'')、(3)、(3'')、(4)、(4'')、(5)、(5'')、(6)、(7)、(7')、(7-1)、(7'')、(7''')、(8)、(9)、(10)、(10')、(11)、(12)、(13)、(14)、(15)、(16)、(17)、(17')、(18)、(19)、(20)、(a)、(b)、(d)、(I')、(IA)和(IB)的化合物，其中变量如在第一至第四十三实施方案中或者第一至第十八具体实施方案或其中描述的任何更具体的实施方案中所述。

[1307] 在第十九具体实施方案中，对于本发明的化合物，当存在时，R<sub>100</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基；R<sub>101</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、吡啶基或硝基吡啶基(例如，4-硝基吡啶基)；P<sub>1</sub>为醇保护基团；X<sub>1</sub>和X<sub>2</sub>在每次出现时独立地为-Br、-I和磺酸酯；P<sub>2</sub>为胺保护基团；P<sub>3</sub>为H或胺保护基团；且剩下的变量如在第一至第四十四实施方案以及第一至第十八具体实施方案中的任一个中所述。

[1308] 在第二十具体实施方案中，对于本发明的化合物，当存在时，R<sub>100</sub>为-OMe；且R<sub>101</sub>为Me或吡啶基；且剩下的变量如在第一至第四十四实施方案以及第一至第十九具体实施方案中的任一个中所述。

[1309] 在第二十一具体实施方案中，对于本发明的化合物，当存在时，P<sub>1</sub>为甲硅烷基保护基团；且剩下的变量如在第一至第四十四实施方案以及第一至第二十具体实施方案中的任一个中所述。更具体地讲，甲硅烷基保护基团为二甲基异丙基甲硅烷基、二乙基异丙基甲硅烷基、二甲基己基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、三苄基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、2-降冰片基二甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或

[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基。甚至更具体地讲,甲硅烷基保护基团为三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基或叔丁基二甲基甲硅烷基。在另一个甚至更具体的实施方案中,甲硅烷基保护基团为叔丁基二甲基甲硅烷基。

[1310] 在第二十二具体实施方案中,对于本发明的化合物,当存在时, $X_1$ 和 $X_2$ 在每次出现时各自独立地为磺酸酯;且剩下的变量如在第一至第四十四实施方案以及第一至第二十一具体实施方案中的任一个中所述。更具体地讲,该磺酸酯为甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯。甚至更具体地讲,该磺酸酯为甲磺酸酯。

[1311] 在第二十三具体实施方案中,对于本发明的化合物,当存在时, $X_3$ 为氯;且剩下的变量如在第一至第四十四实施方案以及第一至第二十二具体实施方案中的任一个中所述。

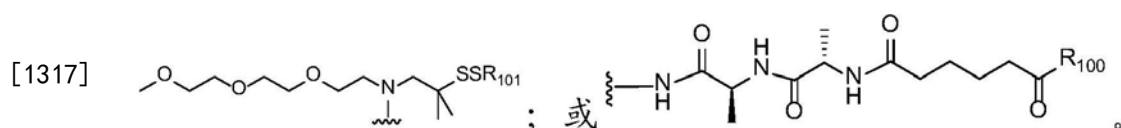
[1312] 在第二十四具体实施方案中,对于本发明的化合物,当存在时, $X_4$ 为磺酸酯;且剩下的变量如在第一至第四十四实施方案以及第一至第二十三具体实施方案中的任一个中所述。更具体地讲,该磺酸酯为甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯。甚至更具体地讲,该磺酸酯为甲磺酸酯。

[1313] 在第二十五具体实施方案中,对于本发明的化合物, $P_2$ 为选自2-三甲基甲硅烷基乙基、(2-苯基-2-三甲基甲硅烷基)乙基、三异丙基甲硅烷基氧基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、烯丙氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基羰基或2,2,2,2-三氯乙氧基羰基的胺保护基团;且剩下的变量如第一至第四十四实施方案以及第一至第二十四具体实施方案中的任一个中所述。

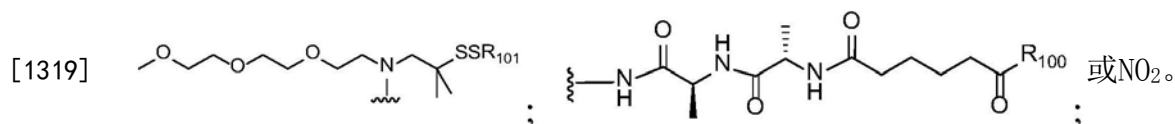
[1314] 在第二十六具体实施方案中,对于本发明的化合物,当存在时, $P_3$ 为H或选自2-三甲基甲硅烷基乙基、(2-苯基-2-三甲基甲硅烷基)乙基、三异丙基甲硅烷基氧基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基和烯丙氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基羰基或2,2,2,2-三氯乙氧基羰基的胺保护基团;且剩下的变量如第一至第四十四实施方案以及第一至第二十五具体实施方案中的任一个中所述。

[1315] 在第二十七具体实施方案中,对于本发明的化合物,当存在时, $X_5$ 为-Br;且剩下的变量如在第一至第四十四实施方案以及第一至第二十六具体实施方案中的任一个中所述。

[1316] 在一个实施方案中,对于本文所述的本发明的方法和化合物, $L'$ 不由以下表示:



[1318] 在另一个实施方案中,对于本文所述的本发明的方法和化合物, $L'$ 不由以下表示:



[1320] 本文和以下实施例中引用的所有参考文献均明确地全文以引用方式并入。

## 实施例

[1321] 现在将通过参考非限制性实施例来说明本发明。除非另行指出,否则所有百分数、比率、份数等均按重量计。所有试剂均购自Aldrich Chemical Co., New Jersey或其他商业来源。核磁共振 ( $^1\text{H}$  NMR) 谱在Bruker 400MHz仪器上获取。质谱在Bruker Daltonics

Esquire 3000仪器上获取,且LCMS在具有Agilent 6120单四极杆MS的Agilent 1260Infinity LC上使用电喷雾电离获取,且UPLC在具有单四极MS Zspray™的Acquity系统上获取(柱:Acquity BEH C18,2.1×50mm,1.7μm,方法:2.5分钟,流速0.8mL/min,溶剂A:水,溶剂B:MeCN,5%至95%的MeCN,经2.0分钟,和95%MeCN,持续0.5分钟)。

[1322] 以下溶剂、试剂、保护基团、部分和其他名称可以用圆括号中的缩写来表示:

[1323] Me=甲基;Et=乙基;Pr=丙基;i-Pr=异丙基;Bu=丁基;t-Bu=叔丁基;Ph=苯基;且Ac=乙酰基

[1324] AcOH或HOAc=乙酸

[1325] ACN或CH<sub>3</sub>CN=乙腈

[1326] Ala=丙氨酸

[1327] Ar=氩气

[1328] aq=水性

[1329] Bn=苄基

[1330] Boc或BOC=叔丁氧羰基

[1331] CBr<sub>4</sub>=四溴化碳

[1332] Cbz或Z=苄氧羰基

[1333] DCM或CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=二氯甲烷

[1334] DCE=1,2-二氯乙烷

[1335] DMAP=4-二甲基氨基吡啶

[1336] DI水=去离子水

[1337] DIBAL=氢化二异丁基铝

[1338] DIEA或DIPEA=N,N-二异丙基乙胺

[1339] DMA=N,N-二甲基乙酰胺

[1340] DMF=N,N-二甲基甲酰胺

[1341] DMSO=二甲基亚砷

[1342] DTT=二硫苏糖醇

[1343] EDC=1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺

[1344] EEDQ=N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉

[1345] ESI或ES=电喷雾电离

[1346] EtOAc=乙酸乙酯

[1347] Gly=甘氨酸

[1348] g=克

[1349] h=小时

[1350] HATU=N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐

[1351] HPLC=高效液相色谱

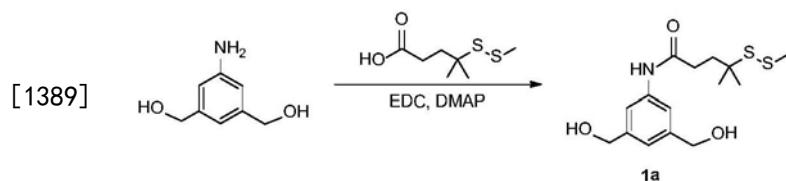
[1352] HOBt或HOBT=1-羟基苯并三唑

[1353] LAH=氢化铝锂

[1354] LC=液相色谱

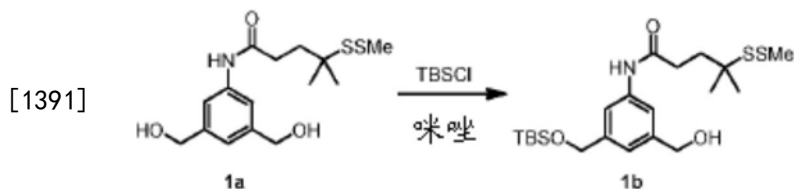
[1355] LCMS=液相色谱-质谱

- [1356] min=分钟  
 [1357] mg=毫克  
 [1358] mL=毫升  
 [1359] mmol=毫摩尔  
 [1360]  $\mu\text{g}$ =微克  
 [1361]  $\mu\text{L}$ =微升  
 [1362]  $\mu\text{mol}$ =微摩尔  
 [1363] Me=甲基  
 [1364] MeOH=甲醇  
 [1365] MeI=碘甲烷  
 [1366] MS=质谱  
 [1367] MsCl=甲磺酰氯(甲基磺酰氯)  
 [1368] Ms<sub>2</sub>O=甲磺酸酐  
 [1369] MTBE=甲基叔丁基醚  
 [1370] NaBH(OAc)<sub>3</sub>=三乙酰氧基硼氢化钠  
 [1371] NHS=N-羟基琥珀酰亚胺  
 [1372] NMR=核磁共振光谱学  
 [1373] PPh<sub>3</sub>=三苯基膦  
 [1374] PTLC=制备型薄层色谱  
 [1375] rac=外消旋混合物  
 [1376] R<sub>f</sub>=延迟因子  
 [1377] RPHPLC或RP-HPLC=反相高效液相色谱  
 [1378] RT或rt=室温(环境,约25℃)  
 [1379] sat或sat' d=饱和的  
 [1380] STAB=三乙酰氧基硼氢化钠(NaBH(OAc)<sub>3</sub>)  
 [1381] TBSCl或TBDMSCl=叔丁基二甲基甲硅烷基氯  
 [1382] TBS=叔丁基二甲基甲硅烷基  
 [1383] TCEP·HCl=三(2-羧基乙基)膦盐酸盐  
 [1384] TEA=三乙胺(Et<sub>3</sub>N)  
 [1385] TFA=三氟乙酸  
 [1386] THF=四氢呋喃  
 [1387] TLC=薄层色谱  
 [1388] 实施例1.

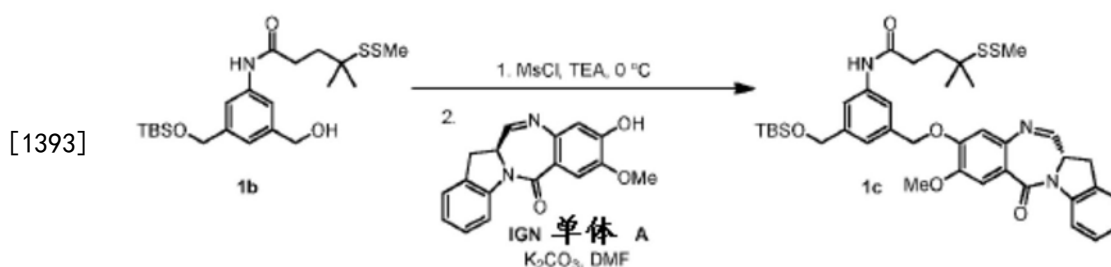


- [1390] 向(5-氨基-1,3-亚苯基)二甲醇(1.01g,6.59mmol)在无水二甲基甲酰胺(16.48mL)和无水四氢呋喃(16.48mL)中的搅拌溶液中加入4-甲基-4-(甲基二硫烷基)戊酸

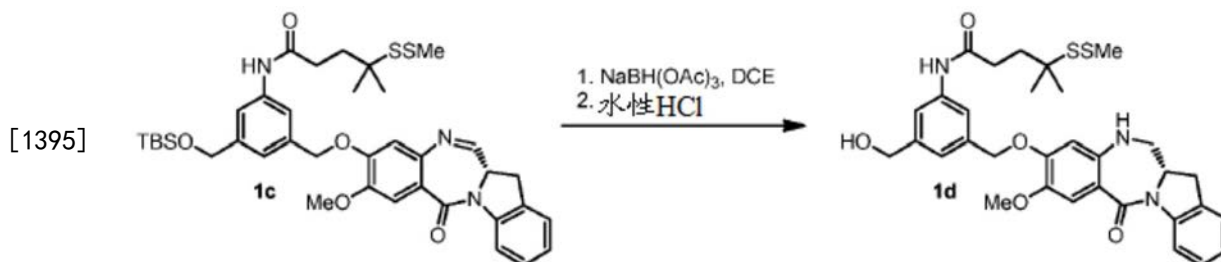
(1.281g, 6.59mmol)、EDC·HCl (2.53g, 13.19mmol) 和 DMAP (0.081g, 0.659mmol)。在室温下搅拌所得混合物 18 小时。将反应物用饱和氯化铵溶液猝灭,并用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。将有机萃取物用水、盐水洗涤,并经无水硫酸钠干燥。将溶液过滤并真空浓缩,且所得残余物通过硅胶色谱 (己烷/EtOAc) 纯化,得到呈白色固体的化合物 1a (0.70g, 35% 收率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.90 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.16 (t, 2H, J=5.7Hz), 4.44 (d, 4H, J=5.7Hz), 2.43 (s, 3H), 2.41-2.38 (m, 2H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.29 (s, 6H)。MS (m/z), 实测值 330.0 (M+H)<sup>+</sup>。



[1392] 将二醇 1a (1.0g, 3.04mmol) 溶解于 DMF (10.12mL) 中。向溶液中加入 TBSCl (503mg, 3.34mmol) 和咪唑 (238mg, 3.49mmol), 并在室温下搅拌反应物过夜。向反应混合物中加入另外的 TBSCl (600mg) 和咪唑 (220mg), 并在室温再搅拌 5 小时。将反应混合物用 DCM 稀释,并用饱和氯化铵、盐水洗涤,并经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。粗制的产物通过硅胶色谱法 (EtOAc/己烷, 梯度) 纯化,得到呈无色油状物的 1b (710mg, 53% 收率)。LCMS (8 分钟方法) = 6.967 分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 445.95 (M+H)<sup>+</sup> 和 467.90 (M+Na)<sup>+</sup>。



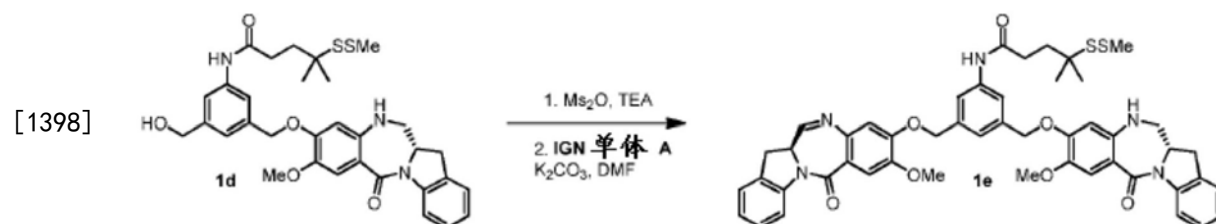
[1394] 将化合物 1b (200mg, 0.451mmol) 溶解于 DCM (4.51mL) 中并冷却至 0.°C 在 Ar 下向反应混合物中加入 Et<sub>3</sub>N (82μL, 0.586mmol), 然后滴加甲磺酰氯 (42.1μL, 0.541mmol)。在 0°C 下搅拌反应混合物 2 小时。将该溶液用 EtOAc 稀释,并用冷水 (2x) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到甲磺酸酯。粗制的甲磺酸酯不经纯化即用于下一步。LCMS (8 分钟方法) = 7.444 分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 521.8 (M+H)<sup>+</sup> 和 543.8 (M+Na)<sup>+</sup>。将粗制的甲磺酸酯 (210mg, 0.402mmol) 溶解于 DMF (2.68mL) 中。向混合物中加入 IGN 单体 A (130mg, 0.443mmol) 和碳酸钾 (111mg, 0.805mmol) 并在室温下在 Ar 下搅拌过夜。加入水 (15mL) 使产物沉淀出来。将浆液搅拌 5 分钟并过滤。滤饼用水 (3x) 洗涤并在真空/N<sub>2</sub> 下干燥得到呈固体的化合物 1c (270mg, 93% 收率)。LCMS (8 分钟方法) = 7.624 分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 719.8 (M+H)<sup>+</sup>。



[1396] 将化合物 1c (686mg, 0.953mmol) 溶解于 DCE (6.35mL) 中。向反应混合物中加入三乙

酰氨基硼氢化钠(400mg,1.91mmol),并在室温下搅拌3小时。将反应混合物用DCM稀释,并用饱和氯化铵、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到还原的亚胺产物。LCMS(8分钟方法)=4.363分钟。观测质量( $\text{ESI}^+$ ):720.75( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

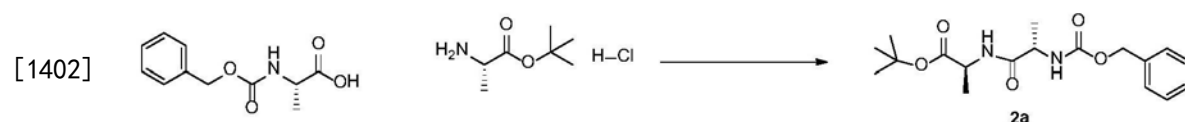
[1397] 将粗制的还原的亚胺(680mg,0.942mmol)溶解于THF(5.23mL)中。加入HCl(aq.5M)(3.77mL,9.42mmol)且在室温下搅拌4小时。将反应混合物用DCM稀释,并用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。粗制的产物通过硅胶色谱法(梯度,MeOH/DCM)纯化得到化合物1d(420mg,73%收率,2个步骤)。LCMS(8分钟方法)=5.905分钟。观测质量( $\text{ESI}^+$ ):607.8( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。



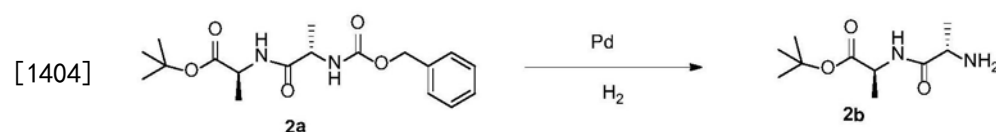
[1399] 将化合物1d(420mg,0.691mmol)溶解于DCM(4.61mL)中。将溶液冷却至-5℃冰(-盐水浴),且加入TEA(125μL,0.898mmol),接着在Ar下加入甲磺酸酐(144mg,0.829mmol)。将反应混合物在-5℃下在Ar下搅拌1.5小时。将反应混合物在-5℃用水猝灭并升温至室温。用EtOAc(2x)萃取混合物,并用水(2x)洗涤有机层。将有机物经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈棕色泡沫的甲磺酰化产物。LCMS(8分钟方法)=6.380分钟。观测质量( $\text{ESI}^+$ ):685.7( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[1400] 将甲磺酸酯(470mg,0.582mmol)溶解于DMF(3.88mL)中。在室温下加入IGN单体A(189mg,0.641mmol),然后加入碳酸钾(121mg,0.874mmol),并搅拌反应物过夜。加入水(约5mL)以使产物沉淀出来。将浆液搅拌5分钟,然后过滤并在真空/ $\text{N}_2$ 下干燥。粗制的产物通过硅胶色谱法(梯度,MeOH/DCM)纯化,得到呈黄色固体的化合物1e(543mg,53%收率)。LCMS(8分钟方法)=6.804分钟。观测质量( $\text{ESI}^+$ ):883.7( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

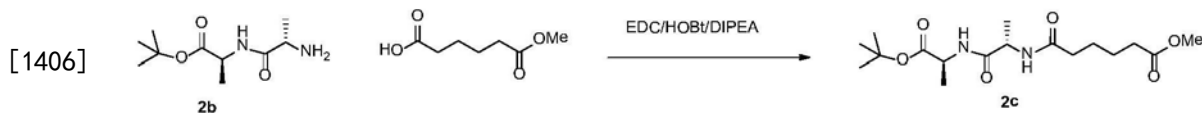
[1401] 实施例2。



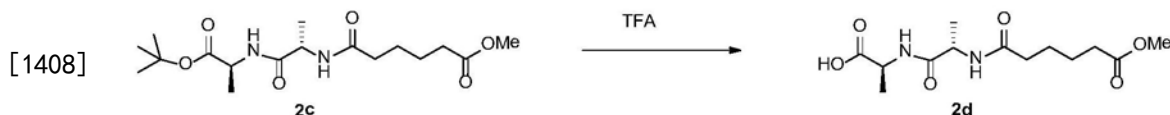
[1403] 将(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)丙酸(5g,22.40mmol)和(S)-2-氨基丙酸叔丁酯盐酸盐(4.48g,24.64mmol)溶解于无水DMF(44.8mL)中。加入EDC·HCl(4.72g,24.64mmol)、HOBT(3.43g,22.40mmol)和DIPEA(9.75mL,56.0mmol)。在氩气下在室温下搅拌反应物过夜。反应混合物用二氯甲烷稀释,然后用饱和氯化铵、饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥并浓缩。粗制的油状物通过硅胶色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化,产生化合物2a(6.7g,85%收率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.38-7.31(m,5H),6.53-6.42(m,1H),5.42-5.33(m,1H),5.14(s,2H),4.48-4.41(m,1H),4.32-4.20(m,1H),1.49(s,9H),1.42(d,3H, $J=6.8\text{Hz}$ ),1.38(d,3H, $J=7.2\text{Hz}$ )。



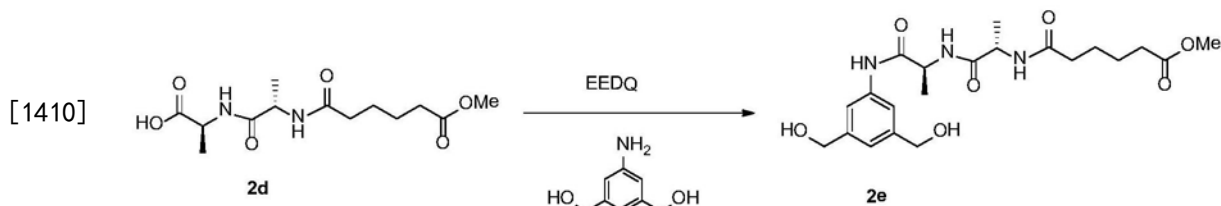
[1405] 将化合物2a (6.7g, 19.12mmol) 溶解于甲醇 (60.7mL) 和水 (3.03mL) 中。将溶液用氩气吹扫5分钟。缓慢加入碳载钯 (湿, 10%) (1.017g, 0.956mmol)。在氢气氛下搅拌反应物过夜。溶液经硅藻土过滤, 用甲醇冲洗并浓缩。将其与甲醇和乙腈共沸, 且将所得油状物直接置于高真空下, 得到化合物2b (4.02g, 97%收率), 其直接用于下一步。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.78-7.63 (m, 1H), 4.49-4.42 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 1.73 (s, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.39 (d, 3H, J=7.2Hz), 1.36 (d, 3H, J=6.8Hz)。



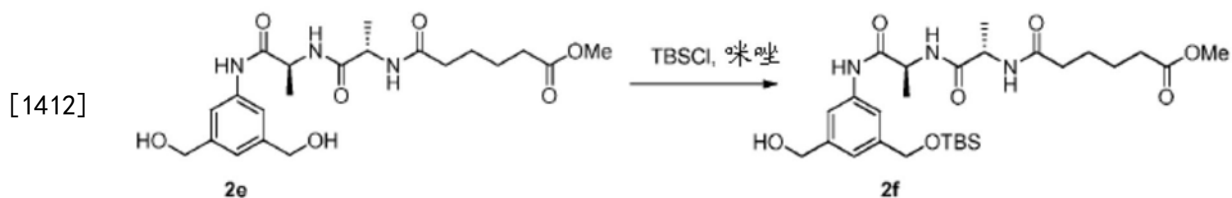
[1407] 将化合物2b (4.02g, 18.59mmol) 和己二酸单甲酯 (3.03mL, 20.45mmol) 溶解于无水 DMF (62.0mL) 中。加入 EDC · HCl (3.92g, 20.45mmol)、HOBt (2.85g, 18.59mmol) 和 DIPEA (6.49mL, 37.2mmol)。在室温下搅拌混合物过夜。反应物用二氯甲烷/甲醇 (150mL, 5:1) 稀释, 且用饱和氯化铵、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。将其经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将该化合物与乙腈 (5x) 共沸, 然后在 35°C 在高真空下泵抽, 得到化合物2c (6.66g, 100%收率)。粗料不经纯化即用于下一步。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ6.75 (d, 1H, J=6.8Hz), 6.44 (d, 1H, J=6.8Hz), 4.52-4.44 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.36 (t, 6H, J=6.0Hz)。



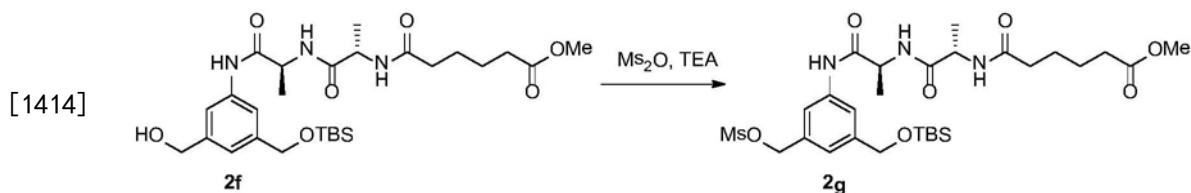
[1409] 在室温下, 将化合物2c (5.91g, 16.5mmol) 在 TFA (28.6mL, 372mmol) 和去离子水 (1.5mL) 中搅拌3小时。将反应混合物用乙腈浓缩, 并置于高真空下, 得到呈粘性固体的粗制的化合物2d (5.88g, 100%收率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.21 (d, 1H, J=6.8Hz), 6.81 (d, 1H, J=7.6Hz), 4.69-4.60 (m, 1H), 4.59-4.51 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.40-2.33 (m, 2H), 2.31-2.24 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 4H), 1.51-1.45 (m, 3H), 1.42-1.37 (m, 3H)。



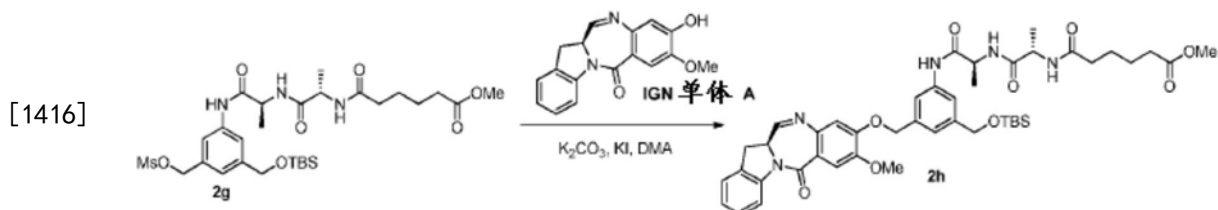
[1411] 将化合物2d (5.6g, 18.52mmol) 溶解于无水二氯甲烷 (118mL) 和无水甲醇 (58.8mL) 中。加入 (5-氨基-1,3-亚苯基) 二甲醇 (2.70g, 17.64mmol) 和 EEDQ (8.72g, 35.3mmol), 并在室温下搅拌反应物过夜。浓缩溶剂并加入乙酸乙酯。将所得浆液过滤, 用乙酸乙酯洗涤并在真空/N<sub>2</sub>下干燥, 得到化合物2e (2.79g, 36%收率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ9.82 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, J=9.2Hz), 8.01 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.46 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.21-5.12 (m, 2H), 4.47-4.42 (m, 4H), 4.40-4.33 (m, 1H), 4.33-4.24 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.33-2.26 (m, 2H), 2.16-2.09 (m, 2H), 1.54-1.46 (m, 4H), 1.30 (d, 3H, J=7.2Hz), 1.22 (d, 3H, J=4.4Hz)。



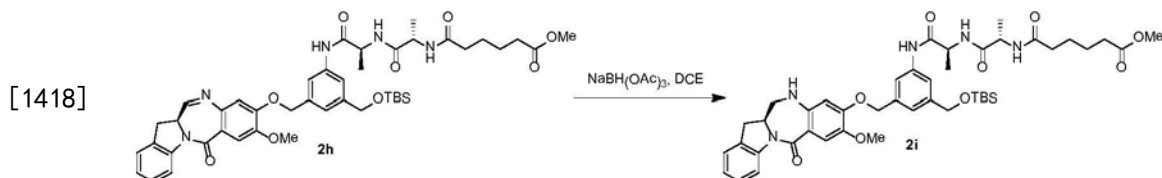
[1413] 将二醇2e (1.0g, 2.286mmol) 溶解于无水DMF (7.6mL) 中。加入TBSCl (0.482g, 3.20mmol) 和咪唑 (0.467g, 6.86mmol), 且在室温下搅拌反应物2小时。将反应物用饱和氯化铵猝灭并用水和EtOAc稀释。将水层用EtOAc萃取一次, 且将合并的有机层用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。粗制的残余物通过硅胶快速色谱法 (DCM/MeOH) 纯化, 得到化合物2f (360mg, 28%收率)。LCMS (8分钟方法, 40-98%) = 2.35分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 574.4 (M+Na)<sup>+</sup>。



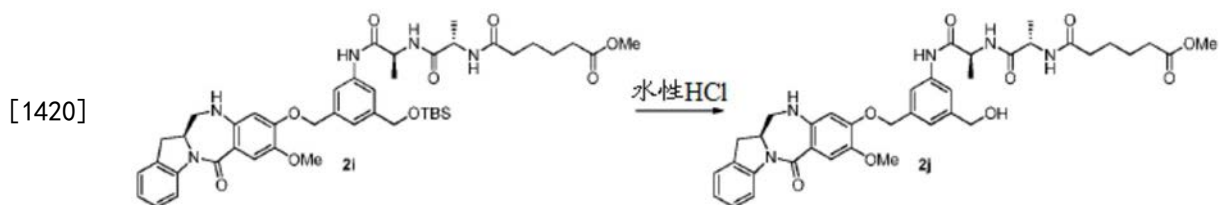
[1415] 将化合物2f (360mg, 0.652mmol) 溶解于无水二氯甲烷 (6.52mL) 中并在丙酮/冰浴中冷却。加入三乙胺 (227 $\mu$ L, 1.631mmol) 和甲磺酸酐 (146mg, 0.816mmol)。在-10 $^{\circ}$ C下在丙酮/冰浴中搅拌反应物1小时。将反应物用冷EtOAc稀释并用冰水猝灭。将有机层用冰水洗涤, 然后用硫酸钠和硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到呈蓬松固体的粗制的化合物2g (390mg, 95%收率)。LCMS (8分钟方法, 40-98%) = 2.81分钟; 5.86分钟 (8分钟方法, 5-98%)。观测质量 (ESI<sup>-</sup>): 628.0 (M-H)<sup>-</sup>。



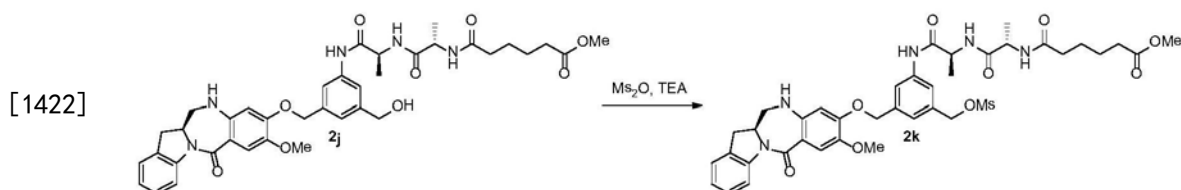
[1417] 将甲磺酸酯2g (390mg, 0.619mmol) 和IGN单体A (264mg, 0.897mmol) 溶解于无水DMA (7.47mL) 中。加入碳酸钾 (207mg, 1.495mmol) 和碘化钾 (51.4mg, 0.310mmol), 且在室温下搅拌反应物过夜。反应物用水沉淀, 过滤, 且滤饼用水洗涤。将固体再溶解于DCM中, 用水洗涤, 经硫酸镁干燥并浓缩, 得到粗制的化合物2h (568mg, 111%收率)。产物不经进一步纯化即可使用。LCMS (8分钟方法, 5-98%) = 6.23分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 827.8 (M+H)<sup>+</sup>。



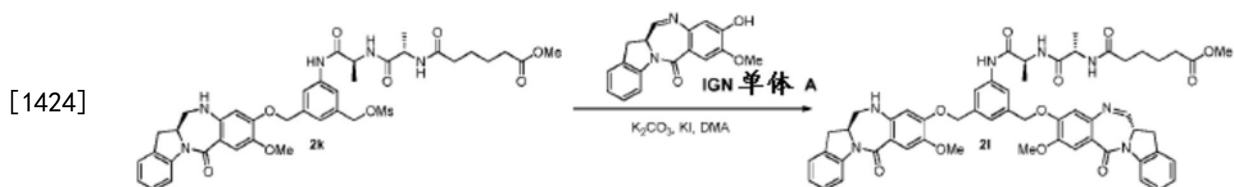
[1419] 将化合物2h (0.513g, 0.619mmol) 溶解于DCE (7.74mL) 中。加入NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0.276g, 1.239mmol) 并在室温下搅拌混合物1.5小时。将反应物用DCM稀释, 用饱和氯化铵猝灭并用盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到化合物2i。LCMS (15分钟方法) = 9.93分钟。



[1421] 将化合物2i (514mg, 0.619mmol) 溶解于THF (3.44mL) 中。在室温下加入5M HCl水溶液 (1.24mL, 6.19mmol), 并搅拌反应物1小时。将反应混合物用DCM/MeOH (20:1) 稀释, 且将有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。粗制的残余物通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH) 纯化得到化合物2j (210mg, 47%收率)。LCMS (8分钟方法, 5-98%) = 4.56分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 715.8 (M+H)<sup>+</sup>。

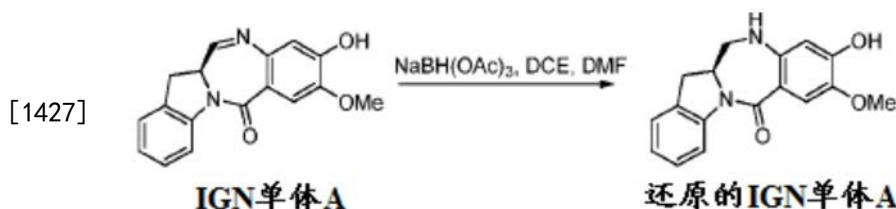


[1423] 将化合物2j (210mg, 0.293mmol) 溶解于DCM (3.95mL) 和DMF (500μL) 中并冷却至-10℃冰 (-丙酮浴)。加入TEA (57.2μL, 0.411mmol) 和甲磺酸酐 (46.6mg, 0.260mmol), 并在Ar下搅拌反应物3小时。将反应物用-5℃的冷水猝灭并用EtOAc稀释。用冷EtOAc (2×) 萃取水层, 且合并的有机物用冷水 (2×) 洗涤。将有机层经无水硫酸钠/硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将粗制的产物2k在高真空下泵抽且在不纯化的情况下用于下一步。LCMS (8分钟方法, 5-98%) = 5.06分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 791.8 (M-H)<sup>-</sup>。



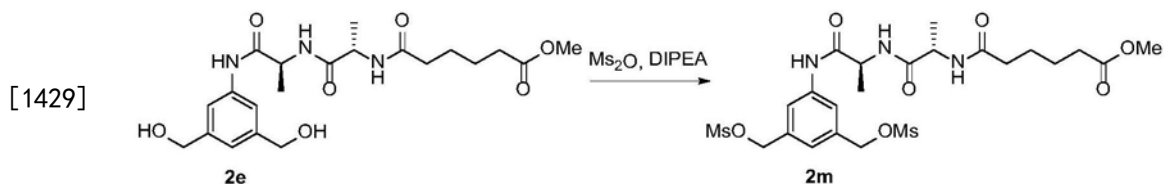
[1425] [267] 将化合物2k (233mg, 0.293mmol) 溶解于DMA (1.95mL) 中。在室温下加入IGN单体A (103mg, 0.352mmol) 和碳酸钾 (60.7mg, 0.440mmol), 并搅拌反应物过夜。向反应混合物中加入DI水, 且将所得固体过滤并用水洗涤。将固体再溶解于DCM/MeOH (20:1) 中, 用水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。粗制的残余物通过RPHPLC (ACN/H<sub>2</sub>O) 纯化, 得到2l (44mg, 15%收率)。LCMS (8分钟方法, 5-98%) = 5.4分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 991.7 (M+H)<sup>+</sup>。

[1426] 实施例3。

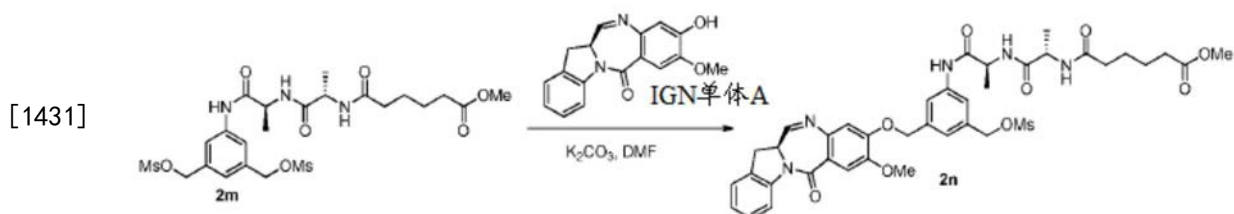


[1428] 向IGN单体A (1.0g, 3.4mmol) 在DCE (10mL) 和DMF (4mL) 中的溶液中加入三乙氧基硼氢化钠 (1.1g, 5.1mmol, 1.5当量), 并搅拌反应物直至原料完成。在室温下2小时后完成原料后, 将反应物用饱和氯化铵 (10mL) 猝灭, 然后分离各层。水层用二氯甲烷 (10mL) 萃取一次, 且合并的有机层用水 (2×10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤。将有机层经硫酸镁干燥, 过滤, 且真

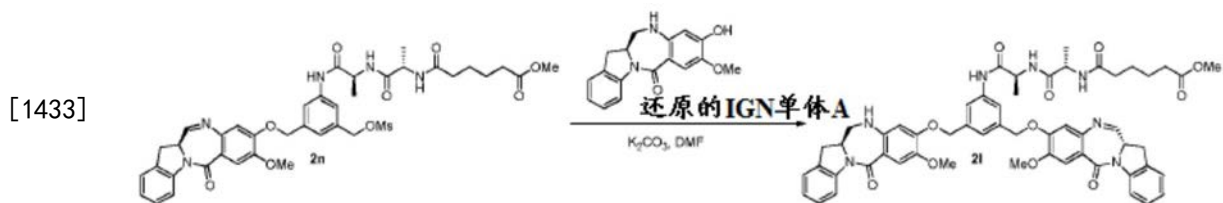
空除去溶剂,得到白色/棕色粉末。将粉末用EtOAc (2×10mL) 洗涤并在真空下干燥得到呈白色固体的还原的IGN单体A (0.87g, 2.9mmol, 87%收率), 其不经进一步纯化而用于下一步。UPLCMS (2.5分钟方法) = 1.34分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 297.4 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ9.44 (s, 1H), 8.20 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.22-7.12 (m, 1H), 7.01 (td, J=7.4, 1.1Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.17 (d, J=6.6Hz, 1H), 4.37 (tdd, J=10.1, 4.4, 1.9Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.58-3.39 (m, 2H), 3.31-3.15 (m, 2H), 2.88 (dd, J=16.9, 4.4Hz, 1H)。



[1430] 将2e (5.53g, 12.6mmol) 在DCM (81mL) 和DMF (64.9mL) 中的溶液冷却至0℃, 然后加入DIPEA (6.13mL, 37.9mmol, 3.0当量), 然后滴加甲磺酸酐 (5.06g, 29.1mmol, 2.3当量) 在DCM (15mL) /DMF (1mL) 中的溶液。将反应物搅拌1小时, 然后用冷水猝灭。在用水和盐水洗涤之后, 将溶液经硫酸镁干燥, 过滤, 且真空除去溶剂, 得到橙色油状物, 将其在二乙醚中研磨, 得到二甲磺酸酯2m (6.4g, 10.8mmol, 85%收率)。LCMS (8分钟方法) = 4.019分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 594.8 (M+H)<sup>+</sup>。粗料不经进一步纯化即可用于下一步。



[1432] 向2m (0.52g, 0.88mmol) 和IGN单体A (0.18g, 0.61mmol, 0.7当量) 在DMF (7mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (0.24g, 1.75mmol, 2.0当量) 且在室温下搅拌反应物12小时。将反应物用水 (30mL) 猝灭, 并用DCM (3×15mL) 萃取。将有机层合并, 且用水 (3×60mL)、盐水 (60mL) 洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 且真空除去溶剂, 得到粗制的黄色油状物。该材料通过硅胶色谱法 (DCM/ (MeCN/MeOH (4/1), 从100/0至65/35) 纯化, 得到期望的产物2n (0.09g, 0.12mmol, 13%收率)。UPLCMS (2.5分钟方法) = 1.46分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 792.6 (M+H)<sup>+</sup>。



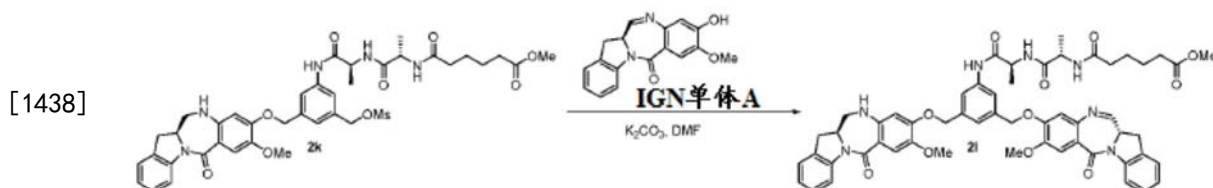
[1434] 向2n (0.05g, 0.06mmol) 在DMF (0.48mL, 6.2mmol) 中的溶液中加入碳酸钾 (0.02g, 0.12mmol, 2.0当量), 然后加入还原的IGN单体A (0.02g, 0.07mmol, 1.1当量)。在室温下搅拌反应物12小时。用水猝灭反应物, 并且将所得固体过滤并用水洗涤。将固体再溶解于DCM/MeOH (20:1) 中, 用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。粗制的残余物通过RPHPLC (ACN/H<sub>2</sub>O) 纯化, 得到2l (0.03g, 0.04mmol, 55%收率)。LCMS (8分钟方法, 5-98%) = 5.4分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 991.7 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 报道为水加合物的混合物): δ10.10 (d, J=3.7Hz, 1H), 8.27 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.21-8.10 (m, 1H), 8.05 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.78 (dt, J=

8.5, 1.8Hz, 2H), 7.43-7.13 (m, 7H), 7.16-6.98 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.36 (d,  $J=13.1\text{Hz}$ , 0.4H), 6.16 (d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 0.4H), 5.80 (s, 0.4H), 5.67 (s, 0.4H), 5.57 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 0.4H), 5.35-5.09 (m, 2H), 5.03 (t,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 4.81-4.72 (m, 0.4H), 4.60 (dt,  $J=9.7, 5.0\text{Hz}$ , 0.2H), 4.51-4.36 (m, 2H), 4.39-4.23 (m, 1H), 4.17 (td,  $J=9.7, 2.9\text{Hz}$ , 0.4H), 3.93 (s, 0.4H), 3.83-3.74 (m, 5H), 3.62 (s, 2H), 3.75-3.44 (m, 2H), 3.32 (d,  $J=11.6\text{Hz}$ , 1H), 3.19-3.07 (m, 1H), 2.95 (dd,  $J=17.1, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.56 (m,  $J=3.9\text{Hz}$ , 4H), 1.41-1.31 (m, 3H), 1.30-1.14 (m, 3H)。

[1435] 实施例4.

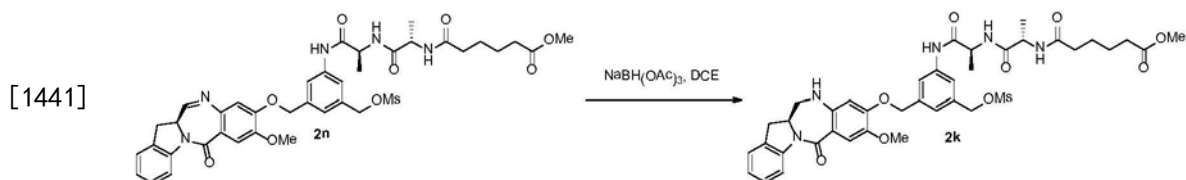


[1437] 向2m (0.88g, 1.47mmol) 在DMF (11mL) 中的溶液中加入还原的IGN单体A (0.26g, 0.88mmol, 0.6当量), 然后加入碳酸钾 (0.41mg, 2.95mmol, 2.0当量)。在搅拌反应物12小时之后, 将反应物用水 (50mL) 和EtOAc (30mL) 稀释。水层用EtOAc (3×10mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经硫酸镁干燥并过滤。除去溶剂, 且通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH) 纯化粗制的混合物, 得到期望的产物2k (0.11g, 0.14mmol, 10%收率)。LCMS (8分钟方法) = 5.013分钟。观测质量 ( $\text{ESI}^+$ ): 794.3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。



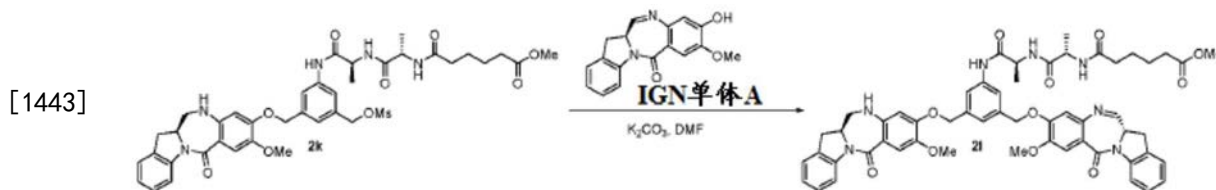
[1439] 向2k (0.11g, 0.14mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (0.04g, 0.29mmol, 2.0当量)。加入IGN单体A (0.04g, 0.14mmol, 1.0当量), 且在室温下搅拌反应物12小时。用水 (10mL) 猝灭反应物, 且将所得固体过滤并用水洗涤。将固体再溶解于DCM/MeOH (20:1) 中, 用水 (10mL) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。粗制的残余物通过RPHPLC (ACN/ $\text{H}_2\text{O}$ ) 纯化, 得到2l (0.08g, 0.09mmol, 59%收率)。LCMS (8分钟方法, 5-98%) = 5.4分钟。观测质量 ( $\text{ESI}^+$ ): 991.7 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[1440] 实施例5.



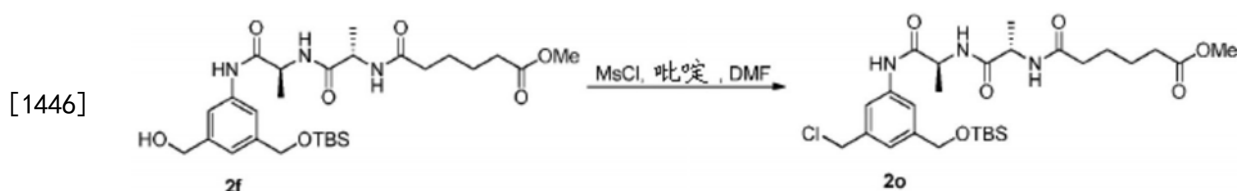
[1442] 向2n (0.1g, 0.13mmol) 在DCE (2mL) 中的溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.03g, 0.13mmol, 1.0当量), 并在室温下搅拌反应物2小时。用饱和氯化铵 (2mL) 猝灭反应物并分离各层。将水层用DCM (5mL) 萃取并将合并的有机层用水、盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并过滤。粗制的黄色固体使用硅胶色谱法 (EtOAc/MeOH (95/5)) 纯化, 得到期望的还原产物2k (0.035g,

0.044mmol, 35%收率)。LCMS (8分钟方法) = 5.021分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>) : 794.3 (M+H)<sup>+</sup>。

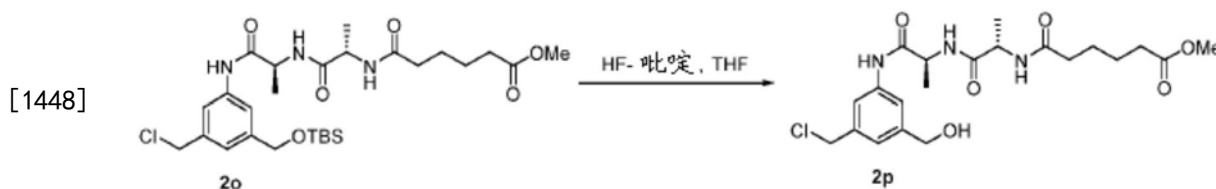


[1444] 向2k (0.035g, 0.044mmol) 在DMF (1.0mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (0.013g, 0.09mmol, 2.0当量)。加入IGN单体A (0.013g, 0.04mmol, 1.0当量), 并在室温下搅拌反应物 12小时。用水 (10mL) 猝灭反应物, 且将所得固体过滤并用水洗涤。将固体再溶解于DCM/MeOH (20:1, 20mL) 中, 用水 (20mL) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。粗制的残余物通过RPHPLC (ACN/H<sub>2</sub>O) 纯化, 得到2l (0.017g, 0.01mmol, 38%收率)。LCMS (8分钟方法, 5-98%) = 5.4分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>) : 991.7 (M+H)<sup>+</sup>。

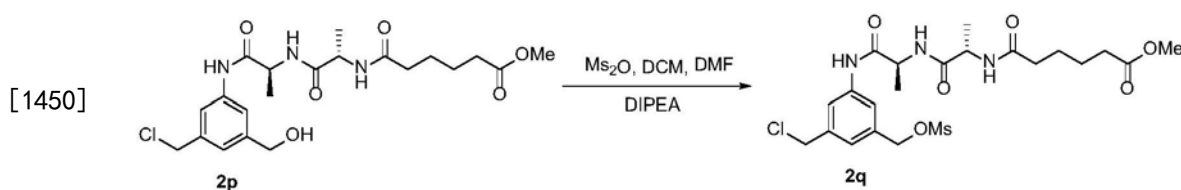
[1445] 实施例6。



[1447] 向2f (8.8g, 16.0mmol) 在DMF (100mL) 中的溶液中加入吡啶 (4.51mL, 55.8mmol, 3.5当量)。将反应物冷却至0℃, 然后滴加甲磺酰氯 (2.5mL, 31.9mmol, 2.0当量) 并搅拌反应物 2小时。用饱和碳酸氢钠 (30mL) 猝灭混合物, 加入EtOAc并分离各层。将水层用EtOAc (3×50mL) 萃取并将合并的有机层用水、盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并过滤。除去溶剂, 且粗制的白色固体2o不经纯化而用于下一步 (6.2g, 10.9mmol, 68%)。UPLCMS (2.5分钟方法) = 1.96分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>) : 570.7 (M+H)<sup>+</sup>。



[1449] 向2o (1.7g, 2.98mmol) 在THF (36.6mL) 中的溶液中加入DIPEA (2.1mL, 11.9mmol, 4.0当量), 然后加入HF-吡啶 (0.84mL, 6.0mmol, 2.0当量)。在室温下搅拌反应物 3小时。用饱和碳酸氢钠 (20mL) 猝灭反应物, 然后分离各层。水层用EtOAc (3×10mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并真空除去溶剂, 得到粗制的白色油状物, 其通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH) 纯化, 得到呈白色固体的期望的产物2p (0.75g, 1.6mmol, 55%收率)。UPLCMS (2.5分钟方法) = 1.23分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>) : 456.4 (M+H)<sup>+</sup>。

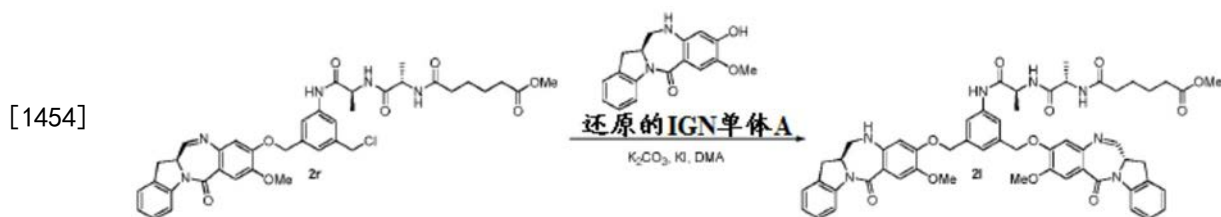


[1451] 向2p (0.65g, 1.43mmol) 在DCM (10mL) 和DMF (2mL) 中的溶液中加入DIPEA (0.51mL,

2.85mmol, 2.0当量), 并将反应物冷却至0℃。缓慢加入甲磺酸酐(0.3g, 1.71mmol)在DCM(2mL)中的溶液。反应在30分钟之后完成, 用水(20mL)猝灭, 萃取各层, 水层用DCM(2×10mL)洗涤。将有机层合并, 用水(20mL)、盐水(10mL)洗涤, 经硫酸镁干燥并过滤。真空除去溶剂得到期望的产物2q(0.76g, 1.42mmol, 100%收率), 其不经进一步纯化以粗品用于下一步。UPLCMS(2.5分钟方法)=1.37分钟。观测质量( $\text{ESI}^+$ ): 534.4(M+H)<sup>+</sup>。

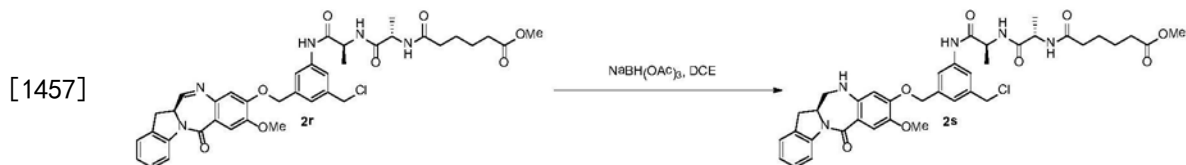


[1453] 向2q(0.76g, 1.42mmol)在DMA(13mL)中的溶液中加入碳酸钾(0.59g, 4.27mmol), 然后加入IGN单体A(0.5g, 1.71mmol)在DMA(1mL)中的溶液。在室温下搅拌反应物12小时。用水(30mL)猝灭反应物, 并搅拌混合物10分钟。将固体过滤, 然后溶解于DCM/MeOH(9/1, 20mL)中并用盐水(10mL)洗涤。将有机层分离并经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩, 得到粗制的黄色固体2r(0.76g, 1.04mmol, 73%收率), 其不经进一步纯化以粗品用于下一步。UPLCMS(2.5分钟方法)=1.55分钟。观测质量( $\text{ESI}^+$ ): 732.9(M+H)<sup>+</sup>。



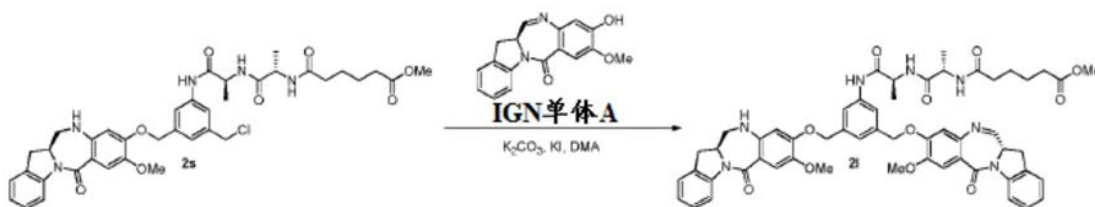
[1455] 向2r(0.26g, 0.36mmol)在DMA(10mL)中的溶液中加入碘化钾(0.06g, 0.355mmol, 1.0当量)、还原的IGN单体A(0.1g, 0.37mmol, 1.05当量)和碳酸钾(0.15g, 1.06mmol, 3.0当量)。将反应物升温至40℃并搅拌4小时。用水(20mL)猝灭反应物并搅拌混合物10分钟。过滤所得固体。将固体再溶解于DCM/MeOH(20:1, 20mL)中, 用水(20mL)洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。粗制的残余物通过RPHPLC(ACN/H<sub>2</sub>O)纯化, 得到2l(0.097g, 0.097mmol, 28%收率)。LCMS(8分钟方法, 5-98%)=5.4分钟。观测质量( $\text{ESI}^+$ ): 991.7(M+H)<sup>+</sup>。

[1456] 实施例7。



[1458] 在0℃下向2r(0.76g, 1.04mmol)在DCE(10mL)中的溶液中加入DMF(3.0mL), 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.33g, 1.56mmol)。在室温下搅拌反应物4小时。用饱和氯化铵(20mL)猝灭反应物并分离各层。水层用DCM(3×10mL)萃取并将合并的有机层用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并真空除去溶剂, 得到呈油状物的期望的粗料2s(0.65g, 0.88mmol, 85%收率), 其未经进一步纯化即用于下一步。UPLCMS(2.5分钟方法)=1.80分钟。观测质量( $\text{ESI}^+$ ): 735.3(M+H)<sup>+</sup>。

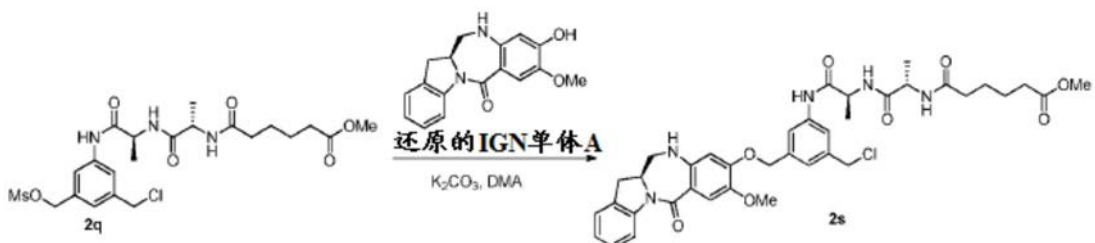
[1459]



[1460] 在室温下向2s (0.65g, 0.88mmol) 在DMA (15mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (0.25g, 1.78mmol, 2.0当量), 然后加入碘化钾 (0.073g, 0.44mmol, 0.5当量), 且向反应混合物中加入IGN单体A (0.29g, 0.974mmol, 1.1当量) 在DMA (2mL) 中的溶液。在40℃加热反应物5小时。用水 (30mL) 猝灭反应物, 然后滤出固体。将固体再溶解于DCM/MeOH (20:1, 30mL) 中, 用水 (20mL) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。粗制的残余物 (0.78g) 通过RPHPLC (ACN/H<sub>2</sub>O) 纯化, 得到2l (0.43g, 0.43mmol, 49%收率)。LCMS (8分钟方法, 5-98%) = 5.4分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 991.7 (M+H)<sup>+</sup>。

[1461] 实施例8.

[1462]



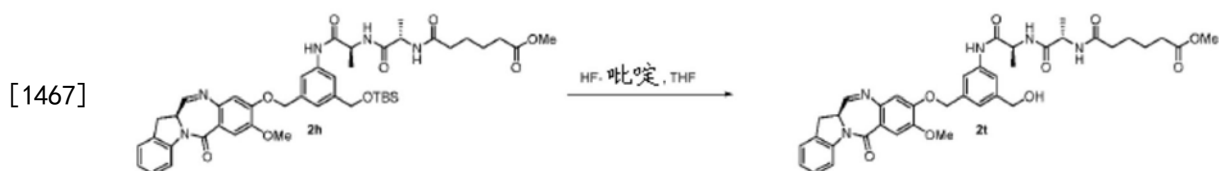
[1463] 向2q (0.14g, 0.27mmol) 在DMA (3mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (0.11g, 0.81mmol), 然后加入还原的IGN单体A (0.084g, 0.28mmol) 在DMA (1mL) 中的溶液。在室温下搅拌反应物12小时。用水 (20mL) 猝灭反应物, 并搅拌混合物10分钟。将固体过滤, 然后溶解于DCM/MeOH (9/1, 20mL) 中并用盐水 (10mL) 洗涤。将有机层分离并经硫酸镁干燥, 过滤并真空除去溶剂。粗料通过硅胶色谱法使用DCM (MeOH/EtOAc, 1/4) 纯化得到期望的化合物2s (0.08g, 0.11mmol, 40%收率)。UPLCMS (2.5分钟方法) = 1.63分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 735.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1464]

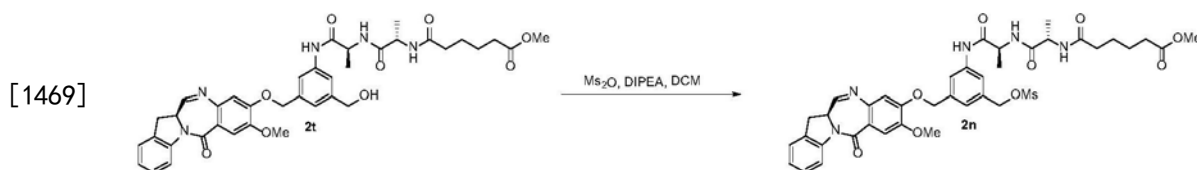


[1465] 向2s (0.06g, 0.09mmol) 在DMA (2mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (0.025g, 0.18mmol), 然后加入碘化钾 (0.007g, 0.044mmol)。在室温下, 向反应混合物中加入IGN单体A (0.03g, 0.097mmol) 在DMA (1mL) 中的溶液。在40℃下加热反应物5小时。将反应物冷却并用水 (20mL) 猝灭, 并滤出固体。将固体再溶解于DCM/MeOH (20:1, 20mL) 中, 用水 (10mL) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。粗制的残余物 (0.07g) 通过RPHPLC (ACN/H<sub>2</sub>O) 纯化, 得到2l (0.035g, 0.035mmol, 51%收率)。LCMS (8分钟方法, 5-98%) = 5.4分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 991.7 (M+H)<sup>+</sup>。

[1466] 实施例9.



[1468] 在室温下,向2h (0.85g, 1.027mmol) 在THF (9mL) 中的溶液中加入DIPEA (0.54mL, 3.1mmol, 3.0当量), 然后加入HF-吡啶 (0.3mL, 2.053mmol, 2.0当量)。在室温下搅拌反应物3小时。用饱和碳酸氢钠 (10mL) 猝灭反应物, 分离各层且用DCM (3×10mL) 萃取水层。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经硫酸镁干燥并过滤。真空除去溶剂得到呈固体的粗制产物, 将其用EtOAc洗涤得到期望的产物2t (0.64g, 0.89mmol, 87%收率)。UPLCMS (2.5分钟方法) = 1.36分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 714.6 (M+H)<sup>+</sup>。

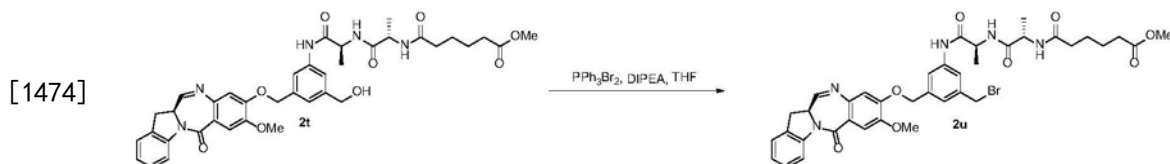


[1470] 在0℃下,向2t (0.23g, 0.322mmol) 在二氯甲烷 (3mL) 中的溶液中加入DIPEA (0.11mL, 0.644mmol, 2.0当量), 然后加入甲磺酸酐 (0.084g, 0.48mmol, 1.5当量) 在DCM (1mL) 中的溶液。搅拌反应物1小时。将反应物用水 (3mL) 猝灭并用DCM (3mL) 稀释。分离各层, 且有机层用盐水 (3mL) 洗涤, 经硫酸镁干燥并过滤。真空除去溶剂, 且粗料2n (0.25g, 0.31mmol, 98%收率) 不经进一步纯化而用于下一步。UPLCMS (2.5分钟方法) = 1.45分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 792.5 (M+H)<sup>+</sup>。



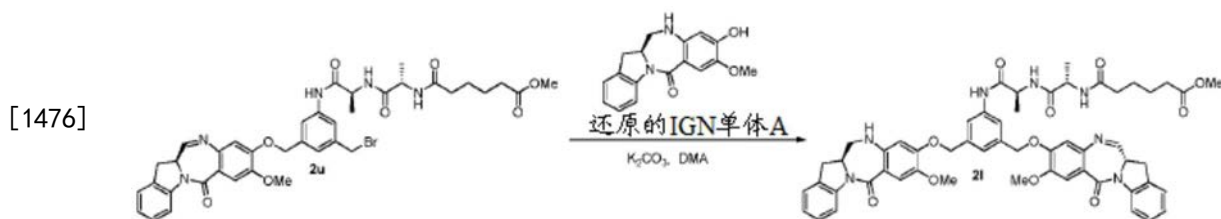
[1472] 向2n (0.02g, 0.027mmol) 在DMF (0.2mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (0.007g, 0.053mmol, 2.0当量), 然后加入还原的IGN单体A (0.009g, 0.029mmol, 1.1当量), 并在室温下搅拌反应物18小时。向反应混合物中加入水 (3mL), 并过滤所得固体。将固体再溶解于DCM/MeOH (20:1, 5mL) 中, 用水 (5mL) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。粗制的残余物通过RPHPLC (ACN/H<sub>2</sub>O) 纯化, 得到2l (0.005g, 0.005mmol, 19%收率)。LCMS (8分钟方法, 5-98%) = 5.4分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 991.7 (M+H)<sup>+</sup>。

[1473] 实施例10。



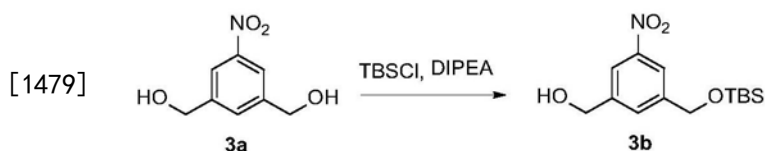
[1475] 向2t (0.02g, 0.031mmol) 在THF (2mL) 中的溶液中加入DIPEA (0.016mL, 0.092mmol, 3.0当量), 然后加入二溴三苯基正膦 (0.03g, 0.062mmol, 2.0当量) 在THF (0.5mL) 中的溶液。在室温下搅拌反应物12小时。通过蒸发溶剂使反应停止, 然后粗料通过硅胶色谱法纯化, 得

到2u (0.006g, 0.007mmol, 25%收率)。UPLCMS (2.5分钟方法) = 1.56分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 778.2 (M+H)<sup>+</sup>。

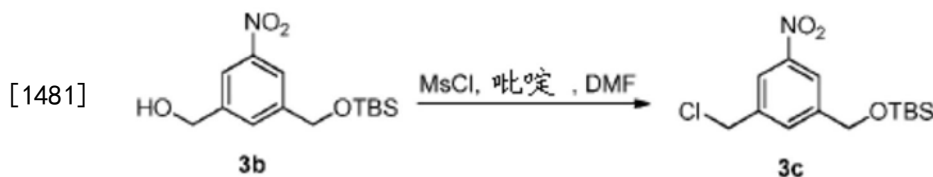


[1477] 向2u (0.006g, 7.73 $\mu$ mol) 在DMA (1mL) 中的溶液中加入还原的IGN单体A (0.003g, 9.27 $\mu$ mol), 接着加入碳酸钾 (0.002g, 0.015mmol), 并在室温下搅拌反应物18小时。向反应混合物中加入水 (3mL), 且过滤所得固体并用水洗涤。将固体再溶解于DCM/MeOH (20:1, 5mL) 中, 用水 (5mL) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。粗制的残余物通过RPHPLC (ACN/H<sub>2</sub>O) 纯化, 得到2l (0.001g, 0.001mmol, 13%收率)。LCMS (8分钟方法, 5-98%) = 5.4分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 991.7 (M+H)<sup>+</sup>。

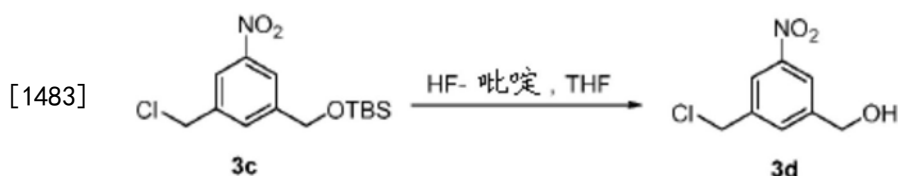
[1478] 实施例11.



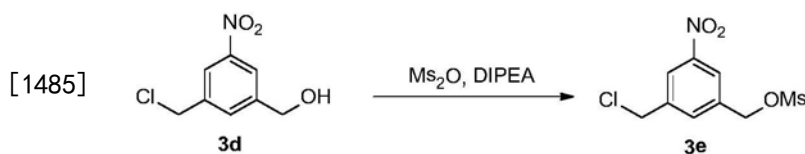
[1480] 向(5-硝基-1,3-亚苯基) 二甲醇3a (4.0g, 21.84mmol) 在DCM (40mL) 和DMF (5mL) 中的溶液中加入DIPEA (3.86mL, 21.84mmol, 1.0当量), 然后加入TBSCl (3.29g, 21.84mmol, 1.0当量) 在DMF (5mL) 中的溶液。在0 $^{\circ}$ C下搅拌反应物1小时。用饱和氯化铵 (20mL) 猝灭反应物并分离各层。用DCM (2 $\times$ 20mL) 萃取水层, 且将合并的有机层用水 (2 $\times$ 50mL)、盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空除去溶剂, 得到粗制的黄色油状物。粗制的产物通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH) 纯化, 得到期望的产物3b (3.69g, 12.41mmol, 57%收率)。UPLCMS (2.5分钟方法) = 1.96分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 298.5 (M+H)<sup>+</sup>。



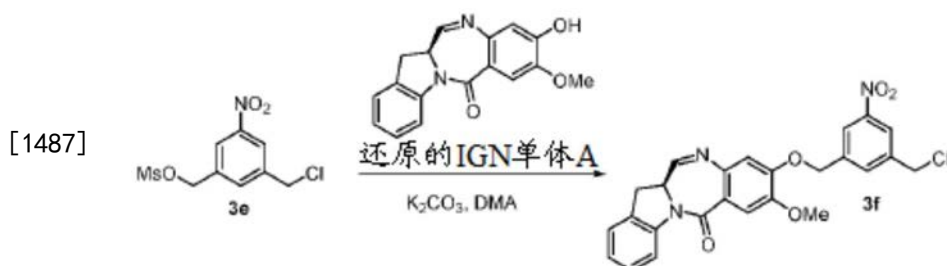
[1482] 在0 $^{\circ}$ C下, 向3b (2.0g, 6.72mmol) 在DMF (50mL) 中的溶液中加入吡啶 (1.6ml, 20.17mmol, 3.0当量), 然后加入甲磺酰氯 (1.1mL, 13.45mmol, 2.0当量)。将反应物升温至室温并搅拌3小时。用饱和碳酸氢钠 (20mL) 猝灭反应物并分离各层。用EtOAc (3 $\times$ 30mL) 萃取水层。将合并的有机层用水 (2 $\times$ 100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 经硫酸镁干燥并过滤。真空除去溶剂并将粗料3c (2.0g, 6.7mmol, 94%收率) 以粗品用于下一步。UPLCMS (2.5分钟方法) = 2.22分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 316.7 (M+H)<sup>+</sup>。



[1484] 向3c (2.0g, 6.33mmol) 在THF (38.9mL) 中的溶液中加入DIPEA (5.5mL, 31.6mmol, 5.0当量), 然后加入HF-吡啶 (2.7mL, 19.0mmol, 3.0当量), 并在室温下搅拌反应物2小时。然后用饱和碳酸氢钠 (100mL) 猝灭反应物。分离各层, 然后用EtOAc (3×20mL) 萃取水层。然后将合并的有机层用水 (30mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 经硫酸镁干燥并过滤。真空除去过量的溶剂, 得到期望的产物3d (1.1g, 5.46mmol, 86%收率)。UPLCMS (2.5分钟方法) = 1.31分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 202.4 (M+H)<sup>+</sup>。



[1486] 在0℃下, 向3d (1.0g, 4.96mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液中加入DIPEA (2.6mL, 14.9mmol, 3.0当量), 然后向反应混合物中加入甲磺酸酐 (1.1g, 6.45mmol, 1.3当量) 在DCM中的溶液。搅拌反应物1小时。用水 (10mL) 猝灭反应物并分离各层, 且用DCM (2×20mL) 萃取水层。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠 (10mL)、盐水 (20mL) 洗涤, 经硫酸镁干燥并过滤。真空除去溶剂, 且粗料3e (1.3g, 4.65mmol, 94%收率) 不经进一步纯化而用于下一步。UPLCMS (2.5分钟方法) = 1.51分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 280.6 (M+H)<sup>+</sup>。



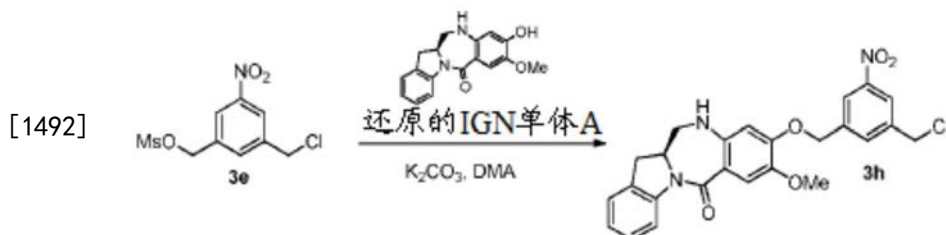
[1488] 在室温下, 向3e (0.4g, 1.43mmol) 和碳酸钾 (0.6g, 4.29mmol, 3.0当量) 在DMA (13.4mL) 中的溶液中加入IGN单体A (0.46g, 1.57mmol, 1.1当量) 在DMA (2mL) 中的溶液, 并搅拌反应物5小时。用水 (30mL) 猝灭反应物, 分离各层, 并用EtOAc (3×30mL) 萃取水层。将合并的有机层用水 (30mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 经硫酸镁干燥并真空除去溶剂。粗制的油状物通过硅胶色谱法使用DCM/MeOH纯化得到化合物3f (0.37g, 0.77mmol, 54%收率)。UPLCMS (2.5分钟方法) = 1.69分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 478.3 (M+H)<sup>+</sup>。



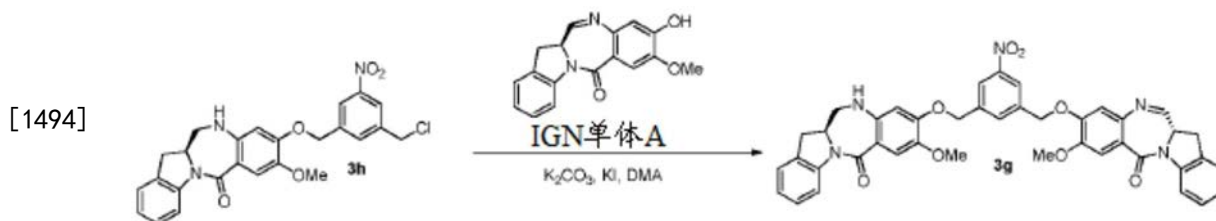
[1490] 向3f (0.11g, 0.23mmol) 在DMA (3.0mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (0.095g, 0.69mmol, 3.0当量), 然后加入碘化钾 (0.02g, 0.11mmol, 0.5当量)。加入还原的IGN单体A (0.07g, 0.25mmol, 1.1当量) 在DMA (1mL) 中的溶液。然后在35℃下温和地加热反应物5小时。用水猝灭反应物, 并滤出固体。将固体再溶解于DCM/MeOH (20:1) 中, 用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。粗制的残余物 (0.13g) 通过RPHPLC (ACN/H<sub>2</sub>O) 纯化, 得到3g (0.063g, 0.085mmol, 36%收率)。UPLCMS (2.5分钟方法) = 1.79分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 738.3 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR

(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 报道为水加合物的混合物) <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.43-8.36 (m, 2H), 8.27 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.13-8.02 (m, 2H), 7.44-7.14 (m, 6H), 7.14-6.99 (m, 2H), 6.79 (s, 0.5H), 6.56 (s, 0.5H), 6.50 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.39 (d, J=6.9Hz, 1H), 6.17 (d, J=6.8Hz, 0.5H), 5.69 (s, 0.5H), 5.59 (d, J=5.7Hz, 0.5H), 5.47-5.27 (m, 4H), 5.03 (t, J=6.1Hz, 0.5H), 4.77 (dd, J=9.1, 6.8Hz, 0.5H), 4.61 (dt, J=9.7, 5.1Hz, 0.15H), 4.50-4.39 (m, 0.5H), 4.27 (dd, J=10.9, 4.2Hz, 0.5H), 4.16 (td, J=9.6, 2.9Hz, 0.5H), 3.95 (s, 0.5H), 3.89-3.76 (m, 6H), 3.76-3.44 (m, 4H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.96 (dd, J=17.0, 4.4Hz, 1H)。

[1491] 实施例12.

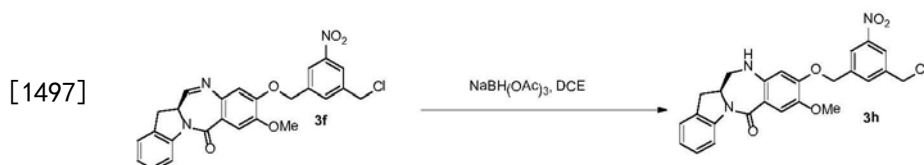


[1493] 向3e (0.45g, 1.61mmol) 在DMA (15.1mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (0.67g, 4.83mmol, 3.0当量), 然后加入还原的IGN单体A (0.5g, 1.69mmol, 1.1当量) 在DMA (2mL) 中的溶液。在室温下搅拌反应物5小时。用水 (30mL) 猝灭反应物, 并搅拌混合物10分钟。将固体过滤, 然后溶解于DCM/MeOH (9/1, 30mL) 中并用盐水 (20mL) 洗涤。将有机层分离并经硫酸镁干燥, 过滤并真空除去溶剂。粗料通过硅胶色谱法使用己烷/EtOAc纯化, 得到呈无色油状物的化合物3h (0.28g, 0.58mmol, 36%收率)。UPLCMS (2.5分钟方法) = 1.82分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 480.3 (M+H)<sup>+</sup>。



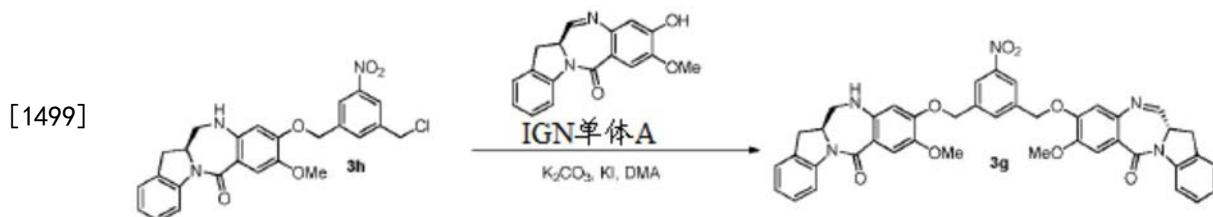
[1495] 向3h (0.27g, 0.56mmol) 在DMA (10mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (0.16g, 1.12mmol, 2.0当量), 然后加入碘化钾 (0.05g, 0.28mmol, 0.05当量)。在室温下, 向反应混合物中加入IGN单体A (0.18g, 0.62mmol, 1.1当量) 在DMA (2mL) 中的溶液。然后在40℃下搅拌反应物3小时。用水 (20mL) 猝灭反应物, 且滤出固体并用水洗涤。将粗制的黄色固体溶解于DCM/MeOH (9/1, 30mL) 中, 然后用水 (10mL) 洗涤, 经硫酸镁干燥并过滤。真空除去溶剂得到粗制的黄色固体。粗制产物通过硅胶色谱法使用DCM/MeOH (0%至5%MeOH/DCM) 纯化, 得到呈黄色粉末的产物3g (0.35g, 0.48mmol, 86%收率)。UPLCMS (2.5分钟方法) = 1.79分钟 (2.5分钟方法)。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 738.4 (M+H)<sup>+</sup>。

[1496] 实施例13.



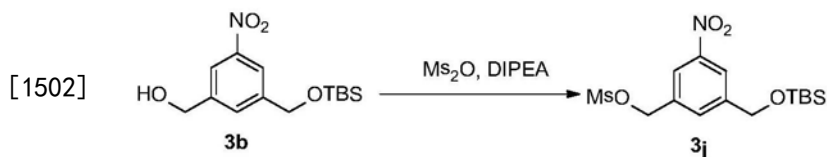
[1498] 向3f (0.15g, 0.31mmol) 在DCE (2mL) 中的溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠

(0.067g, 0.31mmol, 1.0当量), 并在室温下搅拌反应物1小时。用饱和氯化铵(1mL)猝灭反应物, 然后分离各层。用DCM(3×10mL)萃取水层并将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空除去溶剂。粗制的棕色油状物通过硅胶色谱法纯化得到期望的产物3h(0.08g, 0.16mmol, 52%收率)。UPLCMS(2.5分钟方法)=1.80分钟。观测质量( $ESI^+$ ): 480.5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。



[1500] 向3h(0.07g, 0.16mmol)在DMA(2mL)中的溶液中加入碳酸钾(0.07g, 0.47mmol, 3.0当量), 然后加入碘化钾(0.013g, 0.08mmol, 0.05当量), 然后加入IGN单体A(0.05g, 0.17mmol, 1.1当量)在DMA(0.5mL)中的溶液。在室温下搅拌反应物12小时。向混合物中加入水(20mL), 并搅拌混合物10分钟, 此时过滤固体。将固体溶解于DCM(10mL)中, 然后用盐水(10mL)洗涤。有机层经硫酸镁干燥并过滤。除去溶剂, 得到黄色油状物(0.09g, 0.12mmol, 80%收率)。UPLCMS(2.5分钟方法)=1.79分钟(2.5分钟方法)。观测质量( $ESI^+$ ): 738.5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

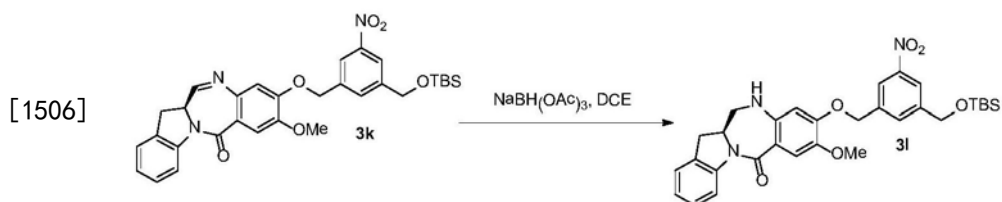
[1501] 实施例14.



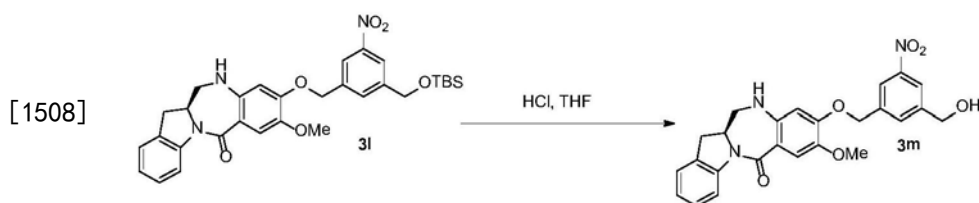
[1503] 在0℃下, 向3b(1.00g, 3.4mmol)在DCM(33mL)中的溶液中加入DIPEA(1.781ml, 10.09mmol, 3.0当量), 接着加入甲磺酸酐(0.703g, 4.03mmol, 1.2当量)的溶液。搅拌反应物1小时。蒸发溶剂得到粗制的产物3j(1.2g, 3.2mmol, 95%收率), 其不经进一步纯化而用于下一步。UPLCMS(2.5分钟方法)=2.04分钟。观测质量( $ESI^+$ ): 376.5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。



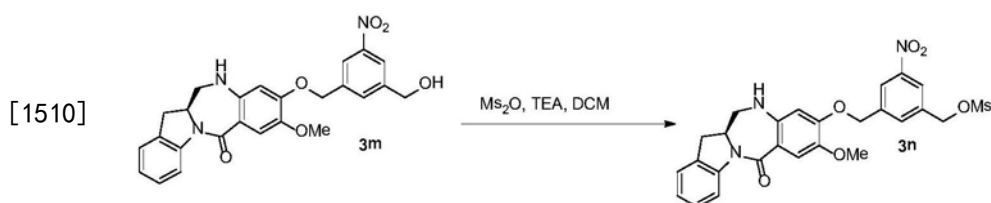
[1505] 在室温下, 向3j(1.24g, 3.30mmol)在DMF(26mL)中的溶液中加入碳酸钾(0.91g, 6.60mmol, 2.0当量), 然后加入IGN单体A(0.97g, 3.30mmol, 1.0当量), 历时12小时。用水(60mL)猝灭反应物并滤出固体, 然后将其溶解于DCM/MeOH(20/1, 20mL)中。有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并过滤。真空除去溶剂, 且粗料用硅胶色谱法纯化得到期望的产物3k(1.3g, 2.27mmol, 69%收率)。UPLCMS(2.5分钟方法)=2.12分钟(2.5分钟方法)。观测质量( $ESI^+$ ): 574.4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。



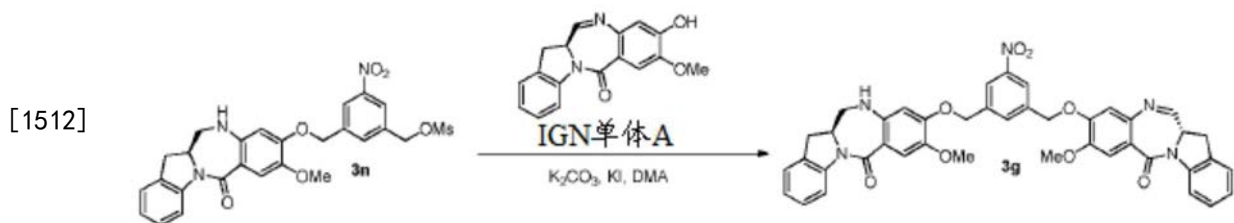
[1507] 将3k (0.63g, 1.1mmol) 溶解于无水DCE (11mL) 中。加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.70g, 3.3mmol, 3.0当量), 并在室温下搅拌反应混合物1小时。用饱和氯化铵 (10mL) 猝灭混合物。分离各层, 且用DCM (2×20mL) 萃取水层。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到3l (0.58g, 1.0mmol, 92%收率)。UPLCMS (8.0分钟方法) = 7.797分钟 (8.0分钟方法)。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 576.3 (M+H)<sup>+</sup>。



[1509] 将3l (0.58g, 1.0mmol) 的溶液溶解于无水THF (5mL) 中, 并加入5M盐酸水溶液 (2.01mL, 10.07mmol)。在室温下搅拌混合物2小时。用饱和碳酸氢钠 (5mL) 猝灭反应物, 且分离各层并用DCM (2×10mL) 萃取水层。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经硫酸镁干燥并浓缩得到亮橙色固体。所得固体通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH) 纯化得到化合物3m (0.33g, 0.71mmol, 71%收率)。UPLCMS (8.0分钟方法) = 5.166分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 462.1 (M+H)<sup>+</sup>。

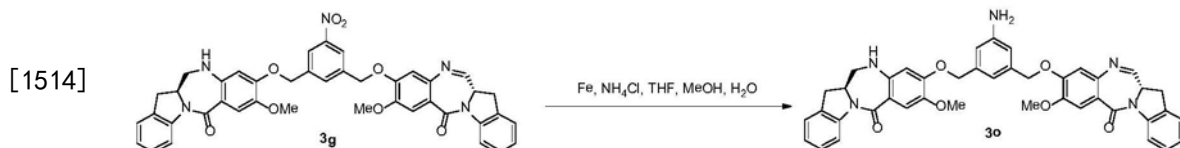


[1511] 将3m (0.1g, 0.22mmol) 溶解于无水DCM (1.5mL) 和无水DMF (0.7mL) 中。将反应物冷却至0℃, 且加入三乙胺 (0.12mL, 0.88mmol) 和甲磺酸酐 (0.08g, 0.44mmol)。在0℃下搅拌反应物1小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (20mL) 稀释, 用水 (2×20mL) 洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。化合物最初通过硅胶色谱法 (DCM/EtOAc) 纯化, 然后另外通过RPPHPLC (MeCN/水) 纯化, 得到期望的产物3n (0.041g, 0.076mmol, 34%收率)。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 540.3 (M+H)<sup>+</sup>。



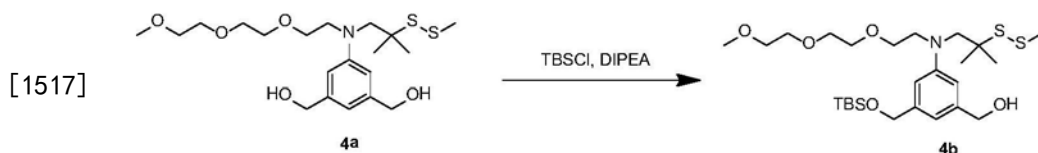
[1513] 将化合物3n (0.041g, 0.076mmol) 和IGN单体A (0.027g, 0.091mmol) 溶解于无水DMA (0.5mL) 中。加入碳酸钾 (0.012g, 0.091mmol) 和碘化钾 (0.006g, 0.038mmol) 并搅拌混合物12小时。向反应混合物中加入水 (5mL)。滤出固体, 然后将其再溶解于DCM (20mL) 中并用水 (10mL) 洗涤。在经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩之后, 固体通过RPHPLC (ACN/H<sub>2</sub>O) 纯化得到3g (0.012g, 0.016mmol, 21%收率)。UPLCMS (2.5分钟方法) = 1.79分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>):

738.5 (M+H)<sup>+</sup>。

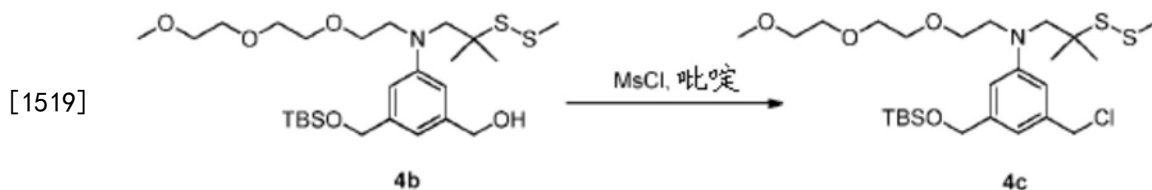


[1515] 将化合物3g (0.017g, 0.023mmol) 溶解于无水THF (1mL)、无水MeOH (0.5mL) 和水 (0.1mL) 中。加入氯化铵 (0.012g, 0.23mmol, 10.0当量) 和铁 (0.006g, 0.115mmol, 5.0当量)。在60℃下搅拌混合物2小时。将反应混合物冷却至室温, 通过硅藻土过滤, 并用20%MeOH/DCM (10mL) 冲洗。浓缩滤液, 且粗制产物通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH) 纯化得到呈白色固体的化合物3o (0.012g, 0.018mmol, 76%收率)。UPLCMS (2.5分钟方法) = 1.84分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 708.5 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 报道为水加合物的混合物, T=330K): δ8.26 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.17 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.03 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.36-7.08 (m, 4H), 7.09-6.95 (m, 2H), 6.76-6.64 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 6.15 (d, J=6.5Hz, 1H), 5.11 (m, 2H), 4.98 (m, 2H), 4.58 (dt, J=9.9, 4.7Hz, 1H), 4.47-4.36 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71-3.46 (m, 4H), 3.39-3.28 (m, 1H), 2.93 (dd, J=16.8, 4.7Hz, 1H)。

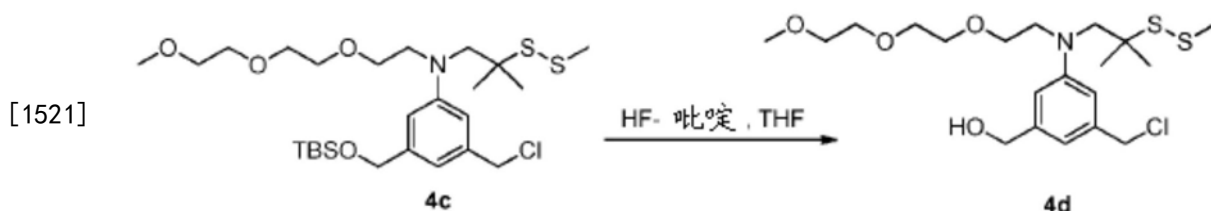
[1516] 实施例15.



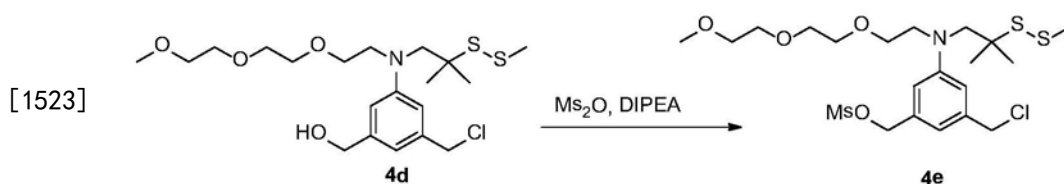
[1518] 在0℃下, 向4a (5.6g, 12.9mmol, 1.0当量) 在DCM (83mL) 中的溶液中加入DIPEA (6.77mL, 38.7mmol, 3.0当量), 然后加入TBS-Cl (2.336g, 15.50mmol, 1.2当量) 在DCM (10mL) 中的溶液。在室温下搅拌反应物3小时。用饱和氯化铵 (30mL) 猝灭反应物并分离各层。用DCM (2×30mL) 萃取水溶液, 且将合并的有机层用水 (2×50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空除去溶剂, 得到粗制的黄色油状物。粗制的产物通过硅胶色谱法 (己烷/EtOAc) 纯化, 得到期望的产物4b (3.0g, 5.48mmol, 43%收率)。UPLCMS (2.5分钟方法) = 2.29分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 549.0 (M+H)<sup>+</sup>。



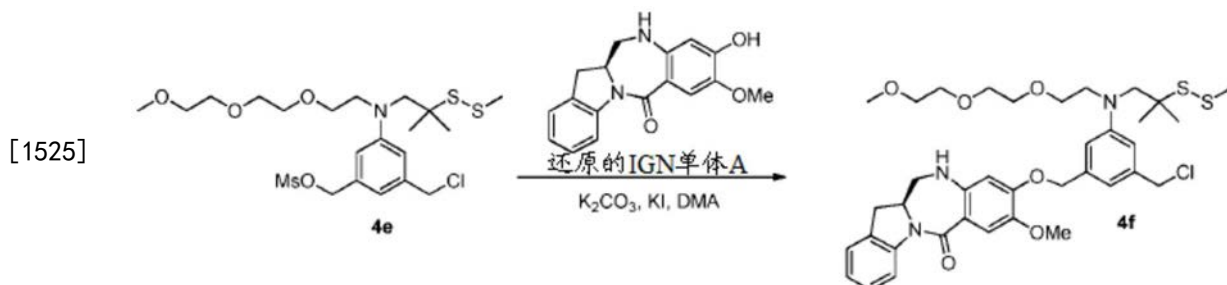
[1520] 在0℃下, 向4b (3.00g, 5.48mmol, 1.0当量) 在DMF (30mL) 中的溶液中加入吡啶 (1.33mL, 16.4mmol, 3.0当量), 然后加入甲磺酰氯 (0.64mL, 8.21mmol, 1.5当量)。将反应物搅拌1小时, 并用饱和碳酸氢钠 (30mL) 猝灭, 并用EtOAc (40mL) 稀释。分离各层, 且用EtOAc (2×30mL) 萃取水层。将合并的有机层用水 (2×40mL)、盐水 (40mL) 洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 且真空除去溶剂, 得到粗制的产物4c (2.5g, 4.41mmol, 81%收率)。UPLCMS (10.0分钟方法) = 8.23分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 567.6 (M+H)<sup>+</sup>。



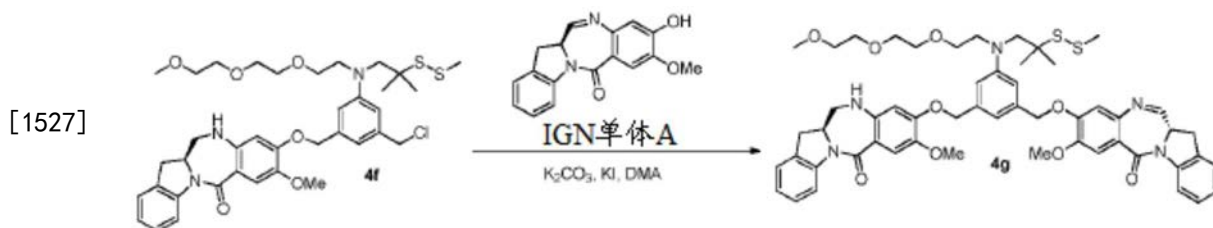
[1522] 向4c (2.5g, 4.41mmol, 1.0当量) 在THF (43mL) 中的溶液中加入DIPEA (2.46mL, 14.1mmol, 4.0当量), 然后加入HF-吡啶 (1.48mL, 10.6mmol, 3.0当量), 并在室温下搅拌反应物2小时。用饱和碳酸氢钠 (100mL) 猝灭反应物并分离各层。用EtOAc (3×20mL) 萃取水层, 并将合并的有机层用水 (30mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 经硫酸镁干燥并过滤。真空除去溶剂, 得到期望的产物4d (0.9g, 2.0mmol, 56%收率)。UPLCMS (10.0分钟方法) = 5.20分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 435.4 (M+H)<sup>+</sup>。



[1524] 在0℃下, 向4d (0.9g, 2.0mmol, 1.0当量) 在DCM (10mL) 中的溶液中加入DIPEA (0.69mL, 3.98mmol, 2.0当量), 然后加入甲磺酸酐 (0.52g, 2.99mmol, 1.5当量) 在DCM (2mL) 中的溶液。搅拌反应物1小时。用水 (10mL) 猝灭反应物, 分离各层, 且用DCM (2×20mL) 萃取水层。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠 (10mL)、盐水 (20mL) 洗涤, 经硫酸镁干燥并过滤。真空除去溶剂, 且粗料4e (1.0g, 1.88mmol, 95%收率) 不经进一步纯化而用于下一步。UPLCMS (10分钟方法) = 5.7分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 531.4 (M+H)<sup>+</sup>。

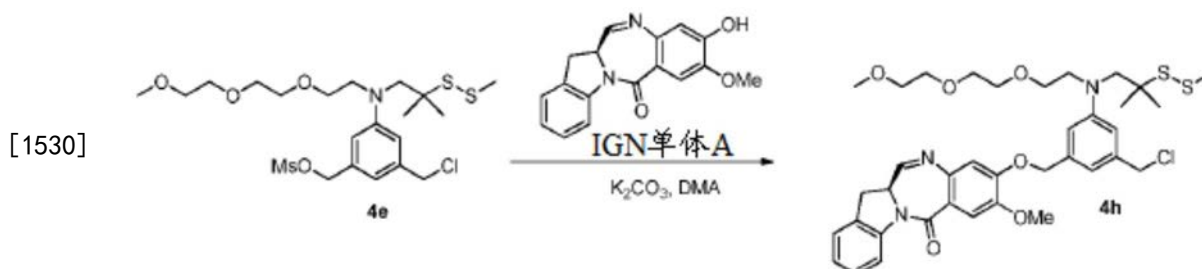


[1526] 向4e (0.21g, 0.39mmol, 1.0当量) 在DMA (2.0mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (0.16g, 1.19mmol, 3.0当量), 然后加入还原的IGN单体A (0.12g, 0.41mmol, 1.05当量) 在DMA (1mL) 中的溶液。在室温下搅拌反应物5小时。用水 (30mL) 猝灭反应物, 并搅拌混合物10分钟。将固体过滤并溶解于DCM/MeOH (9/1, 30mL) 中, 并用盐水 (20mL) 洗涤。将有机层分离并经硫酸镁干燥, 过滤并真空除去溶剂。粗料通过硅胶色谱法 (己烷/EtOAc) 纯化, 得到呈无色油状物的期望的产物4f (0.11g, 0.15mmol, 38%收率)。UPLCMS (10分钟方法) = 6.55分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>): 730.9 (M+H)<sup>+</sup>。

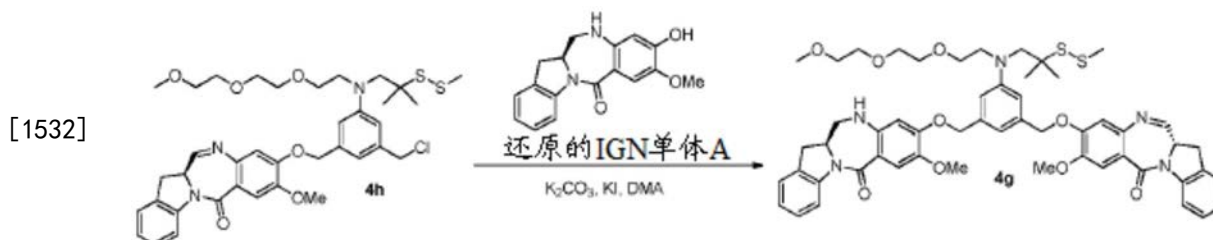


[1528] 将4f (0.11g, 0.15mmol, 1.0当量) 和IGN单体A (0.053g, 0.18mmol) 的溶液溶解于无水DMA (1.0mL) 中。加入碳酸钾 (0.041g, 0.30mmol) 和碘化钾 (0.025g, 0.15mmol)。在40℃下搅拌混合物4小时。向反应混合物中加入水 (5mL), 且滤出固体, 然后将其再溶解于DCM (20mL) 中并用水 (10mL) 洗涤。将有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。粗固体通过硅胶色谱 (己烷/EtOAc) 纯化, 得到4g (0.099g, 0.10mmol, 66%收率)。UPLCMS (10分钟方法) = 6.38分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>) : 988.7 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.22 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.03 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.38-7.25 (m, 2H), 7.24 (t, J=7.9Hz, 2H), 7.24-7.06 (m, 2H), 7.11-6.94 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.91 (d, J=15.2Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.32 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.18 (q, J=12.3Hz, 2H), 5.01 (m, 2H), 4.54 (dt, J=9.7, 5.2Hz, 1H), 4.37 (dt, J=10.6, 5.4Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (m, 6H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.47 (qd, J=4.3, 1.0Hz, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.32-3.16 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.30 (s, 6H)。

[1529] 实施例16.



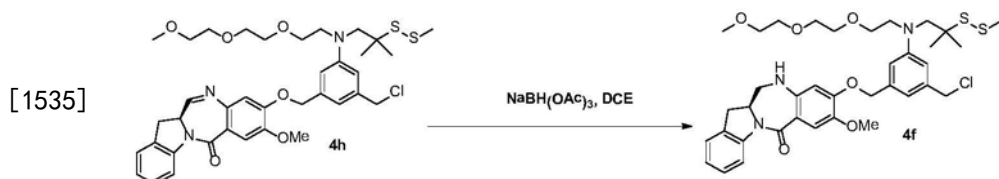
[1531] 向4e (0.52g, 0.98mmol, 1.0当量) 和碳酸钾 (0.41g, 2.94mmol, 3.0当量) 在DMA (10mL) 中的溶液中加入IGN单体A (0.30g, 1.03mmol, 1.05当量) 在DMA (2mL) 中的溶液, 并搅拌反应物5小时。用水 (30mL) 猝灭反应物, 分离各层, 且用EtOAc (3×30mL) 萃取水层。将合并的有机层用水 (30mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 经硫酸镁干燥并真空除去过量的溶剂。粗制的油状物通过硅胶色谱法 (己烷/EtOAc) 纯化, 得到期望的产物4h (0.35g, 0.48mmol, 49%收率)。UPLCMS (10分钟方法) = 6.19分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>) : 728.7 (M+H)<sup>+</sup>。



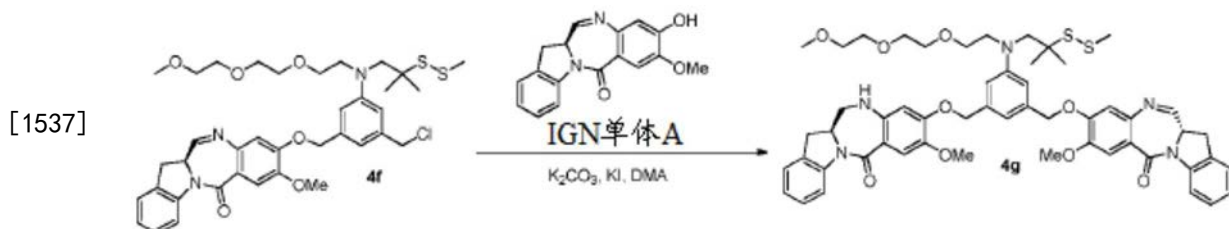
[1533] 向4h (0.18g, 0.25mmol, 1.0当量) 在DMA (5.0mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (0.10g, 0.74mmol, 3.0当量), 然后加入碘化钾 (0.04g, 0.2mmol, 1.0当量)。加入还原的IGN单体A (0.08g, 0.27mmol, 1.1当量) 在DMA (1mL) 中的溶液, 然后在40℃加热反应物5小时。用水猝灭

反应物混合物,然后滤出固体。将固体再溶解于DCM/MeOH(20:1)中,用水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。粗制的残余物通过硅胶色谱法(己烷/EtOAc)纯化得到化合物4g(0.05g,0.05mmol,21%收率)。UPLCMS(10分钟方法)=6.39分钟。观测质量( $ESI^+$ ):989.0(M+H)<sup>+</sup>。

[1534] 实施例17.

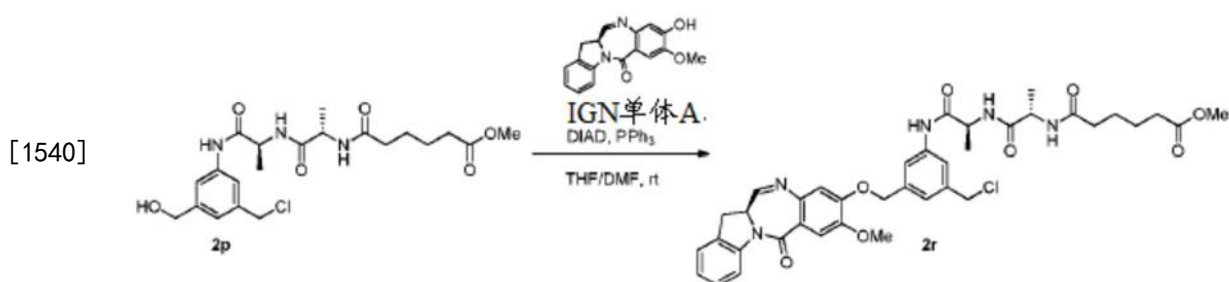


[1536] 将化合物4h(0.17g,0.24mmol,1.0当量)溶解于无水DCE(3mL)中,并在室温下加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.10g,0.48mmol,3.0当量)。搅拌反应混合物1小时。用饱和氯化铵(10mL)猝灭混合物。分离各层,且用DCM(2×20mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到4f(0.13g,0.18mmol,77%收率),其不经进一步纯化而用于下一步。UPLCMS(2.5分钟方法)=2.13分钟。观测质量( $ESI^+$ ):731.2(M+H)<sup>+</sup>。



[1538] 将化合物4f(0.19g,0.26mmol,1.0当量)和IGN单体A(0.084g,0.28mmol,1.1当量)溶解于无水DMA(4.0mL)中。加入碳酸钾(0.11g,0.78mmol,3.0当量)和碘化钾(0.043g,0.26mmol,1.0当量)。在40℃下搅拌混合物4小时。向反应混合物中加入水(5mL)。将固体滤出,且再溶解于DCM(20mL)中并用水(10mL)洗涤。在经硫酸镁干燥,过滤并浓缩之后,固体通过硅胶色谱法(己烷/EtOAc)纯化,得到4g(0.065g,0.06mmol,25%收率)。UPLCMS(10分钟方法)=6.38分钟。观测质量( $ESI^+$ ):988.7(M+H)<sup>+</sup>。

[1539] 实施例18.



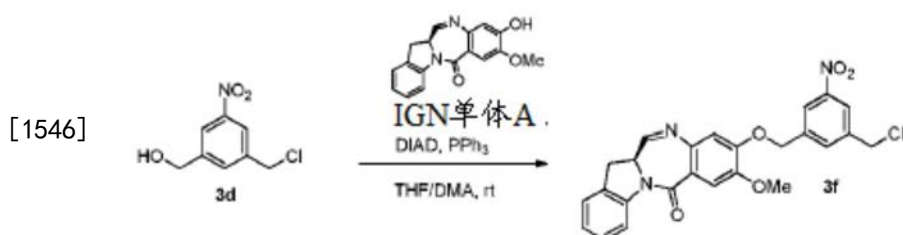
[1541] 将化合物2p(0.03g,0.066mmol,1.0当量)和IGN单体A(0.021g,0.072mmol,1.1当量)溶解于THF(0.65mL)和DMF(0.3mL)中。加入三苯基膦(0.021g,0.079mmol,1.2当量),然后缓慢加入DIAD(0.015mL,0.079mmol,1.2当量)。在室温下在氩气下搅拌反应物2小时。浓缩反应混合物并加入水(约2mL)以研磨产物。过滤沉淀物,并用水洗涤剩余的固体。粗制的残余物通过RPHPLC(C18柱,MeCN/水,梯度:40%至60%)纯化,得到呈白色蓬松固体的化合物2r(0.015g,0.02mmol,31%收率)。UPLCMS(2.5分钟方法)=1.62分钟。观测质量( $ESI^+$ )=732.9(M+H)<sup>+</sup>

## [1542] 实施例19.



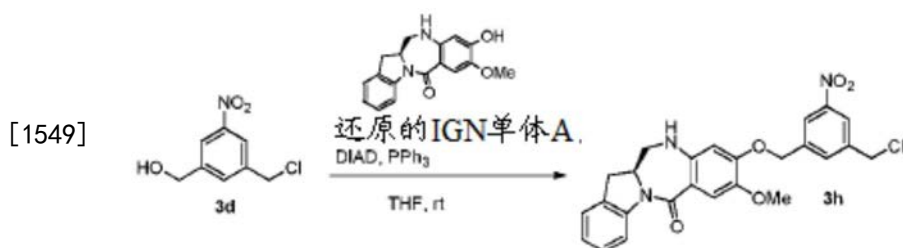
[1544] 将化合物2p (0.03g, 0.066mmol, 1.0当量) 和还原的IGN单体A (0.02g, 0.072mmol, 1.1当量) 溶解于THF (0.66mL) 和DMF (0.1mL) 中。加入三苯基膦 (0.021g, 0.079mmol, 1.2当量), 然后缓慢加入DIAD (0.015mL, 0.079mmol, 1.2当量)。在室温下在氩气下搅拌反应混合物2小时。将该反应混合物用DCM稀释, 并用水 (2x) 洗涤。将有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。粗制的残余物通过RPHPLC (C18柱, MeCN/水, 梯度: 40%至65%) 纯化, 产生呈白色蓬松固体的2s (0.017g, 0.02mmol, 35%收率)。UPLCMS (2.5分钟方法) = 1.71分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>) = 735.4 (M+H)<sup>+</sup>。

## [1545] 实施例20.



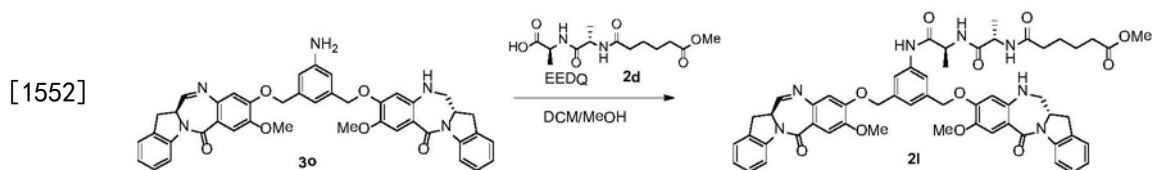
[1547] 将化合物3d (0.03g, 0.149mmol, 1.0当量) 和IGN单体A (0.046g, 0.156mmol, 1.05当量) 溶解于THF (1.5mL) 和DMF (0.3mL) 中。加入三苯基膦 (0.047g, 0.179mmol, 1.2当量), 然后缓慢加入DIAD (0.032mL, 0.164mmol, 1.1当量)。在室温下在氩气下搅拌反应物12小时。浓缩反应混合物并加入水 (约2mL) 以研磨产物。过滤沉淀物, 并用水洗涤剩余的固体。粗制的残余物通过硅胶色谱法 (己烷/EtOAc) 纯化得到呈白黄色固体的化合物3f (0.013g, 0.027mmol, 18%收率)。UPLCMS (2.5分钟方法) = 1.80分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>) = 478.4 (M+H)<sup>+</sup>。

## [1548] 实施例21.



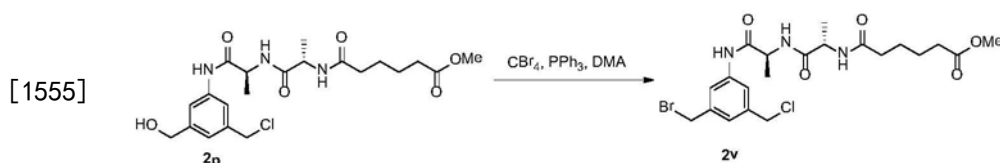
[1550] 将化合物3d (0.03g, 0.149mmol, 1.0当量) 和还原的IGN单体A (0.046g, 0.156mmol, 1.05当量) 溶解于THF (1.5mL)。加入三苯基膦 (0.047g, 0.179mmol, 1.2当量), 然后缓慢加入DIAD (0.032mL, 0.164mmol, 1.1当量)。在室温下在氩气下搅拌反应物2小时。将反应混合物浓缩并与甲苯 (2×) 共蒸发。粗制的残余物通过硅胶色谱法 (己烷/EtOAc) 纯化得到呈橙黄色固体的化合物3h (0.055g, 0.115mmol, 77%收率)。UPLCMS (2.5分钟方法) = 1.90分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>) = 480.5 (M+H)<sup>+</sup>。

[1551] 实施例22.

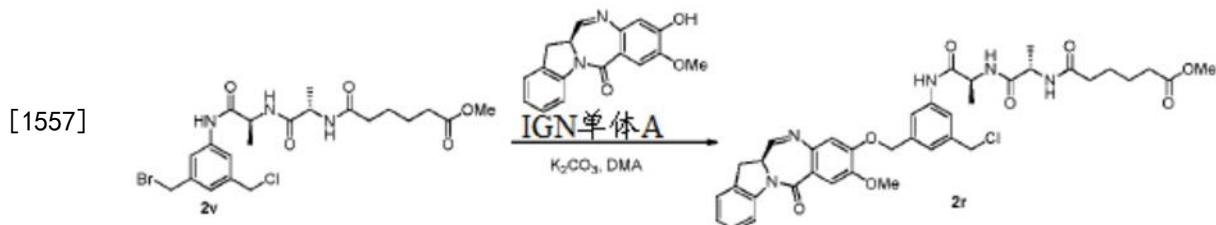


[1553] 向2d (0.024g, 0.078mmol, 1.1当量) 在DCM (1mL) 中的溶液中加入EEDQ (0.019g, 0.078mmol, 1.1当量)。搅拌反应物5分钟, 并加入MeOH (0.1mL), 然后加入3o (0.05g, 0.071mmol) 在DCM (1mL) 中的溶液。在室温下搅拌反应物2小时或直至原料完成。浓缩反应物以形成白色沉淀物, 向其中加入MTBE (5mL), 且在室温下搅拌所得反应物30分钟。滤出固体得到化合物21, 然后通过RPHPLC (C18柱, MeCN/水) 纯化得到21 (0.023g, 0.023mmol, 33%收率)。UPLCMS (2.5分钟方法) = 1.75分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>) = 993.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1554] 实施例23.



[1556] 向2p (0.05g, 0.110mmol, 1.0当量) 在DMA (1mL) 中的溶液中加入四溴化碳 (0.044g, 0.132mmol, 1.2当量), 然后加入三苯基膦 (0.043g, 0.164mmol, 1.5当量), 并在室温下搅拌反应物2小时。除去溶剂, 得到白色固体, 将其用MTBE研磨并滤出固体, 得到化合物2v (0.03g, 0.058mmol, 57%收率, 52%纯度), 其不经进一步纯化即用于下一步。UPLCMS (2.5分钟方法) = 1.59分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>) = 518.2 (M+H)<sup>+</sup>。



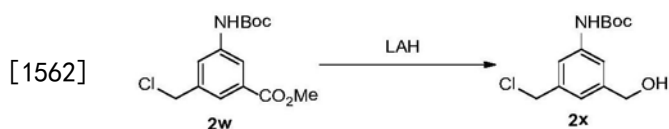
[1558] 向2v (0.03g, 0.043mmol, 1.0当量) 在DMA (0.5mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (0.012g, 0.087mmol, 2.0当量), 然后加入IGN单体A (0.013g, 0.046mmol, 1.05当量)。在室温下搅拌反应混合物4小时。用水 (5mL) 稀释反应混合物并滤出固体。将固体溶解于DCM/MeOH (9/1, 2mL) 中。将有机层用水 (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤, 并经硫酸镁干燥。在过滤并除去溶剂之后, 粗制的产物通过RPHPLC (C18柱, MeCN/水) 纯化得到2r (0.011g, 0.015mmol, 35%收率)。UPLCMS (2.5分钟方法) = 1.62分钟。观测质量 (ESI<sup>+</sup>) = 733.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[1559] 实施例24.

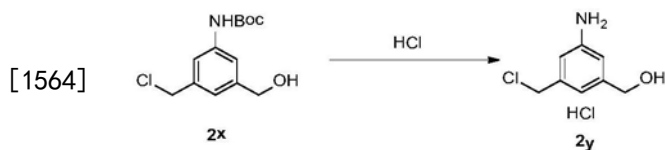


[1561] 向化合物2v (14.7g, 0.052mol, 1.0当量, 如文献中所述制备, 参见: Beilstein J. Org. Chem. 2014, 10, 535-543) 在DCM和 (100mL) DMF (1mL) 中的浆液中一次性装入SOCl<sub>2</sub> (12.6g, 0.104mol, 2.0当量)。在35℃下搅拌所得溶液过夜, 产生暗褐色浆液。过滤浆液并干

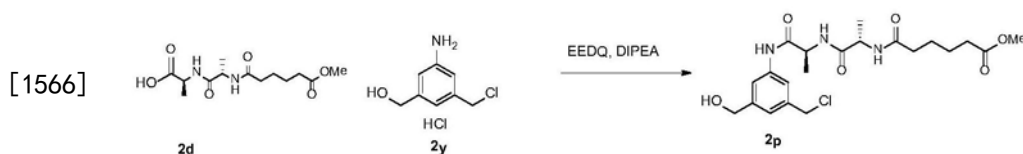
干燥固体,得到7.5g的灰白色固体。NMR显示Boc保护基团的裂解。向深色滤液中装入固体碳酸钠(10.6g,0.1mol),然后通过进一步加入碳酸氢钠缓冲至pH为约6-7。向所得溶液中加入Boc<sub>2</sub>O(12.7g,0.058mol,1.1当量)并搅拌0.5小时。将过滤的固体(7.5g)加入到反应混合物中,然后加入Boc<sub>2</sub>O(6.5g,0.030mol,1.7当量)(pH约6)并在室温下继续搅拌过夜。然后加入饱和碳酸氢钠(10mL)以达到pH为6至7。再加入Boc<sub>2</sub>O(9.3g,42.6mmol)和DMAP(0.2g,1.63mmol)并继续搅拌过夜。过滤深色反应物以除去一些沉淀物。将DCM层用1N HCl洗涤以除去un-Boc产物,将其碱化并用DCM萃取,并回收3.0g无色松脆固体(un-Boc产物)。将DCM层用盐水洗涤并浓缩成深色淤泥。粗制的产物通过硅胶色谱法(EtOAc/己烷)纯化,得到呈浅棕色固体的2w(9.5g,0.031mmol,62%收率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ7.84(m,2H),7.75(m,1H),6.60(s,1H,NH),4.58(s,2H),3.91(s,3H),1.53(s,9H)。



[1563] 将LAH/THF(0.6M,60mL,1.15当量)的溶液在室温下搅拌30分钟,然后用丙酮-干冰浴冷却至-65℃。分批缓慢加入化合物2w(9.3g,0.031mol,1.0当量)(Ti约-60℃,)产生黄棕色浆液,将其搅拌4小时。用水(1.3mL)、15%NaOH(1.3mL)和水(4mL)猝灭反应物并搅拌20分钟(Ti约5℃。)将反应物过滤并用乙酸乙酯(约90mL)冲洗。将滤液用盐水洗涤并浓缩,产生呈棕色油状物的2x(8.0g,0.029mol,93%收率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ7.45(s,1H),7.40(s,1H),7.10(s,1H),6.60(s,1H,NH),4.75(s,2H),4.50(s,2H),1.53(s,9H)。



[1565] 将化合物2x(8.0g,0.029mol,1.0当量)溶解于DCM(20mL)中并在冰水浴中冷却。加入4N HCl/二噁烷(15mL,1.5当量),并将得到的混合物在50℃下加热1小时,然后冷却至室温。浓缩浆液并将溶剂转换为庚烷。将浆液过滤,用己烷冲洗,并在烘箱(60℃)中干燥,得到呈浅棕色固体的2y(5.4g,0.026mol,88%收率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ7.45(s,1H),7.25(s,2H),4.76(s,2H),4.52(s,2H)。



[1567] 在室温下,向2d(0.969g,3.20mmol,1.1当量)在DCM(25mL)中的溶液中加入EEDQ(0.79g,3.2mmol,1.1当量)。8分钟之后,经1分钟逐滴加入2y(0.5g,2.91mmol,1.0当量)、DIPEA(0.51mL,2.91mmol,1.0当量)在MeOH(5mL)中的溶液。搅拌反应物2小时。用水(30mL)猝灭反应物,分离各层,且用DCM(2×20mL)萃取水层。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩到留下最少量的溶剂。将所得白色固体在MBTE中稀释并过滤,得到呈白色固体的期望的产物2p(0.64g,1.40mmol,48%收率)。UPLCMS(2.5分钟方法)=1.30分钟。观测质量(ESI<sup>+</sup>)=456.3(M+H)<sup>+</sup>。

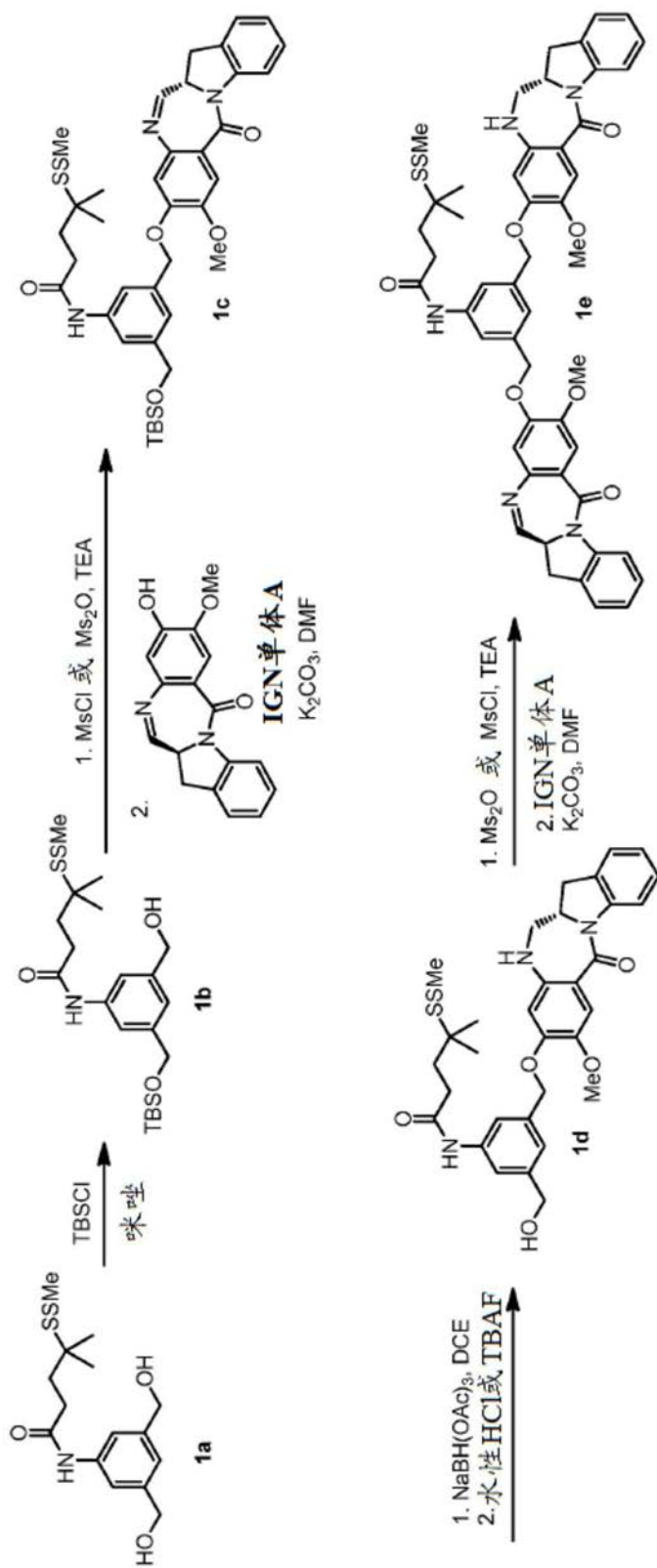


图1

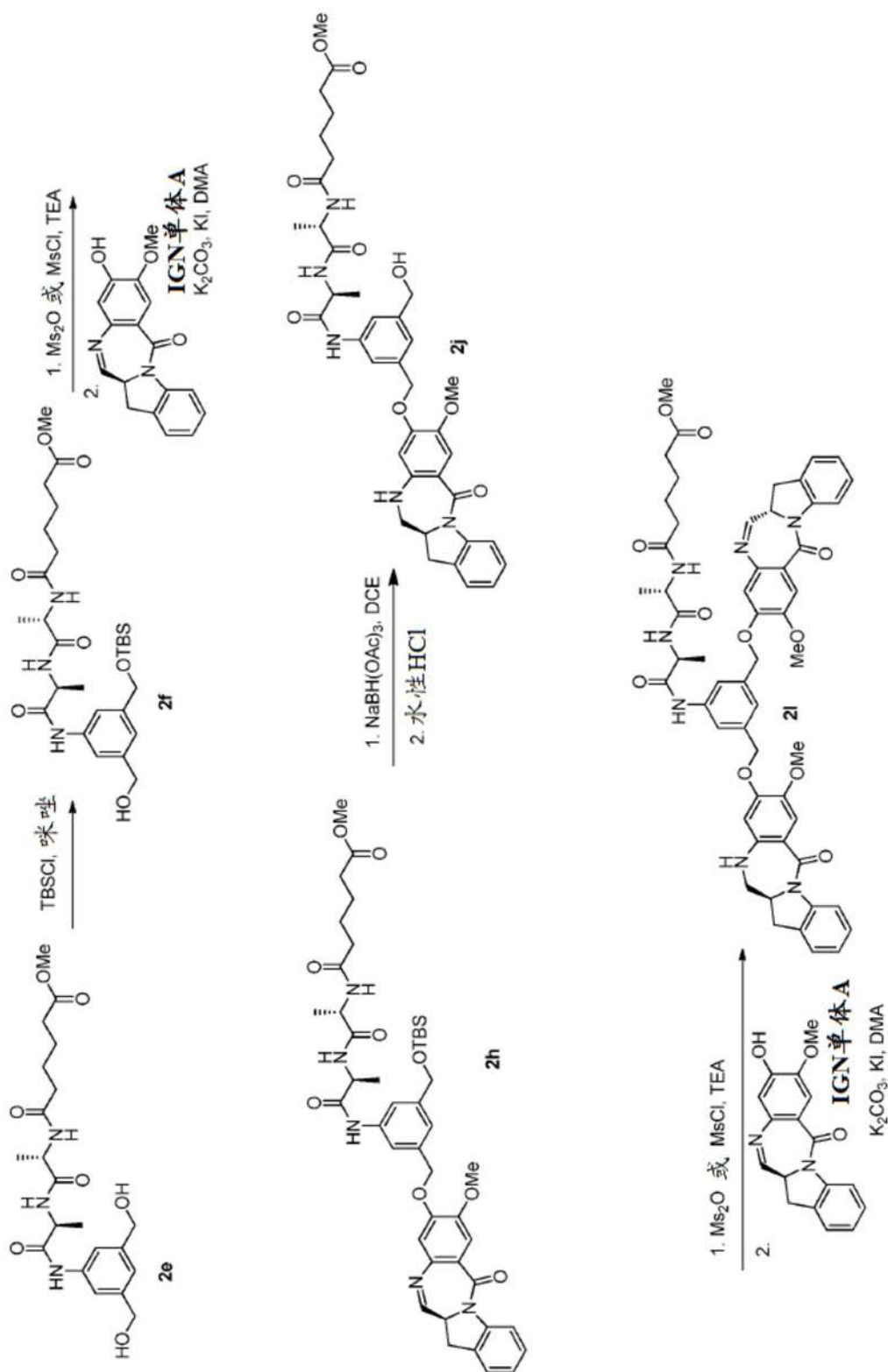


图2

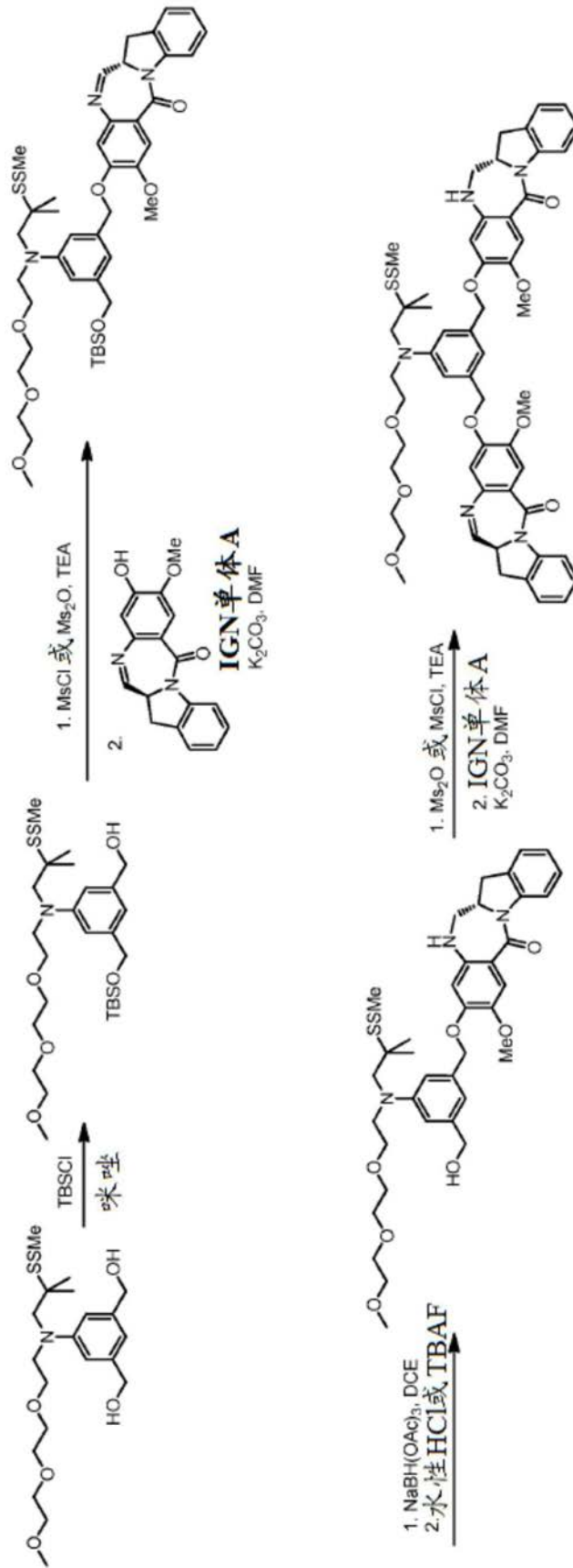


图3

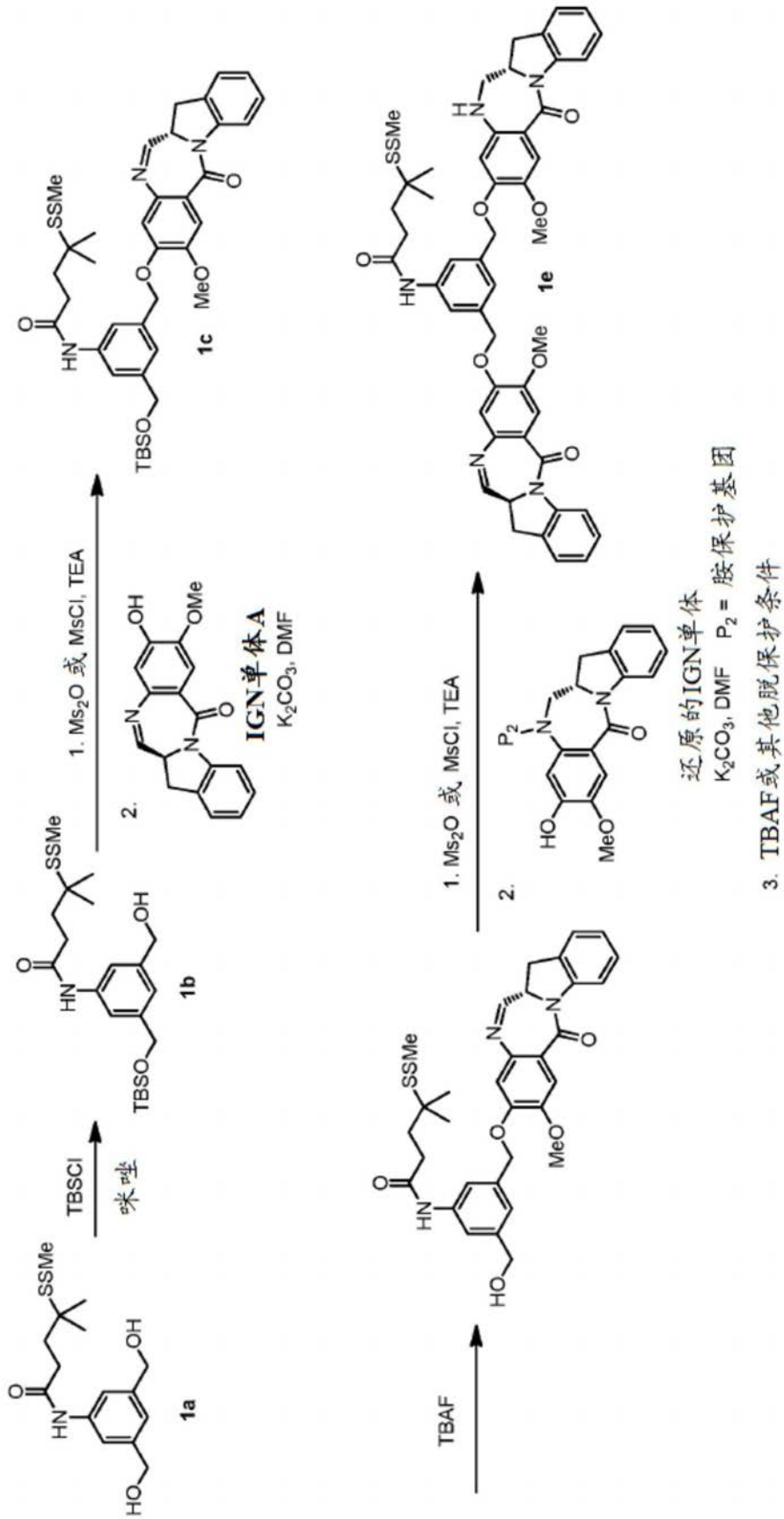


图4

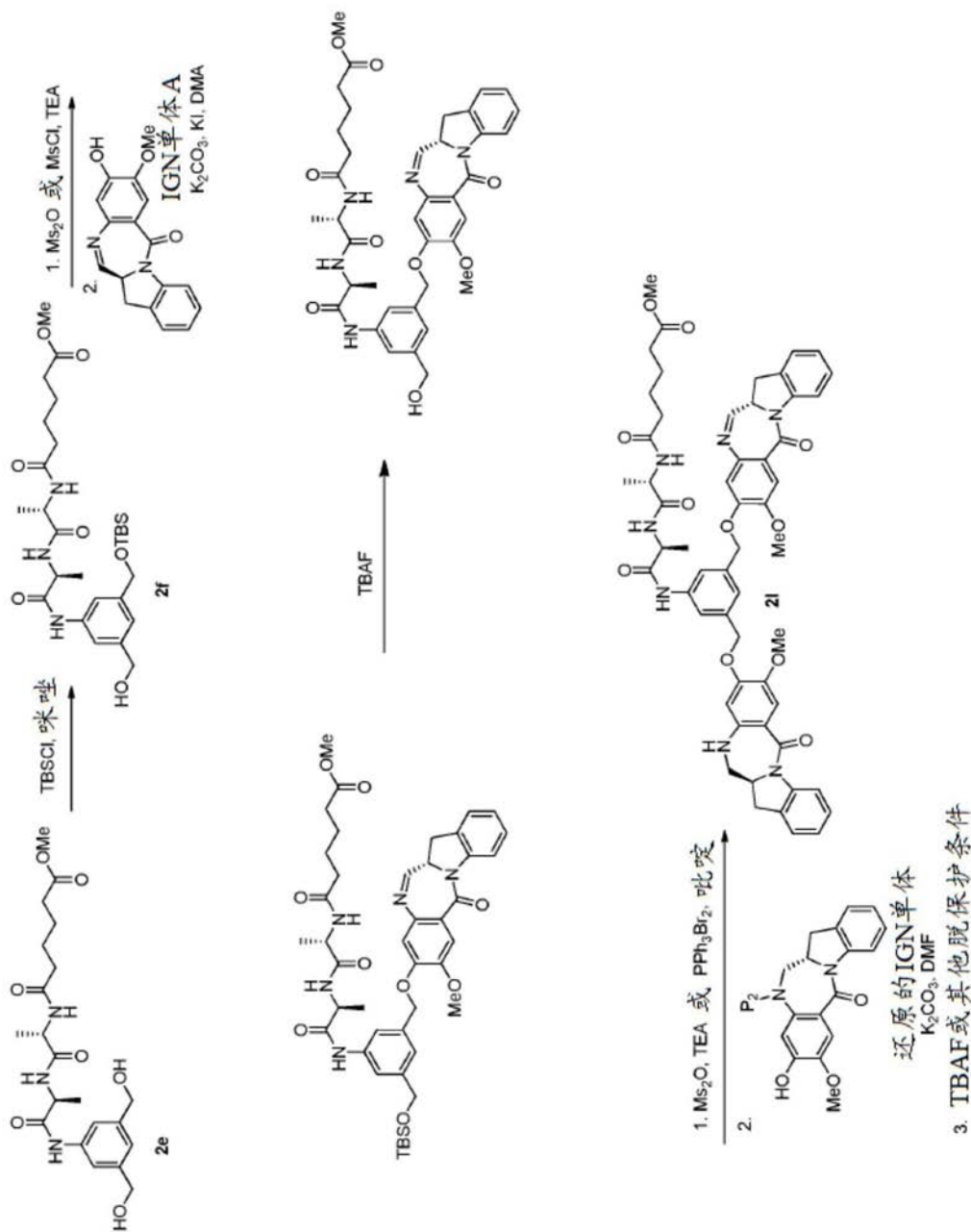


图5

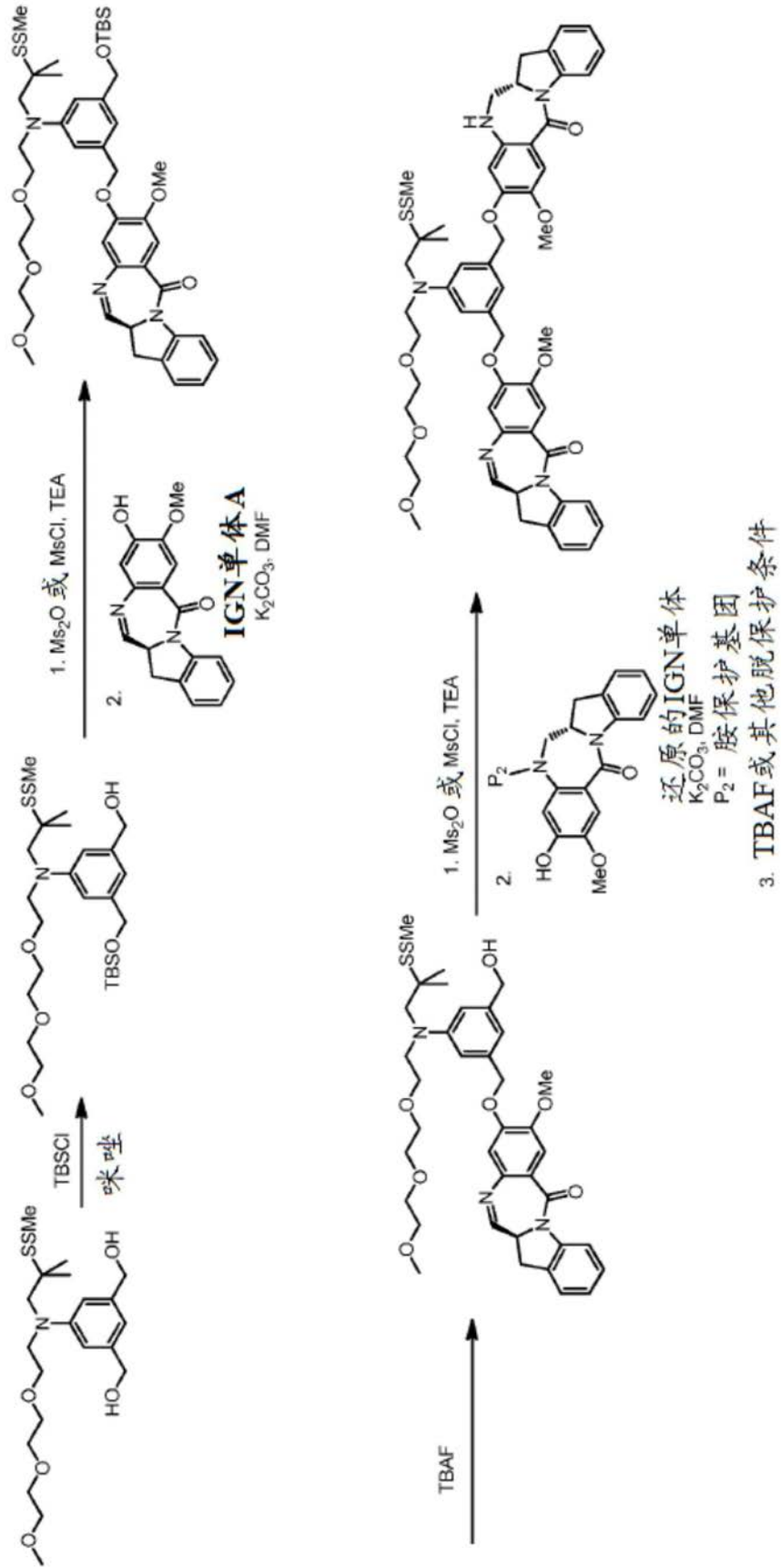


图6

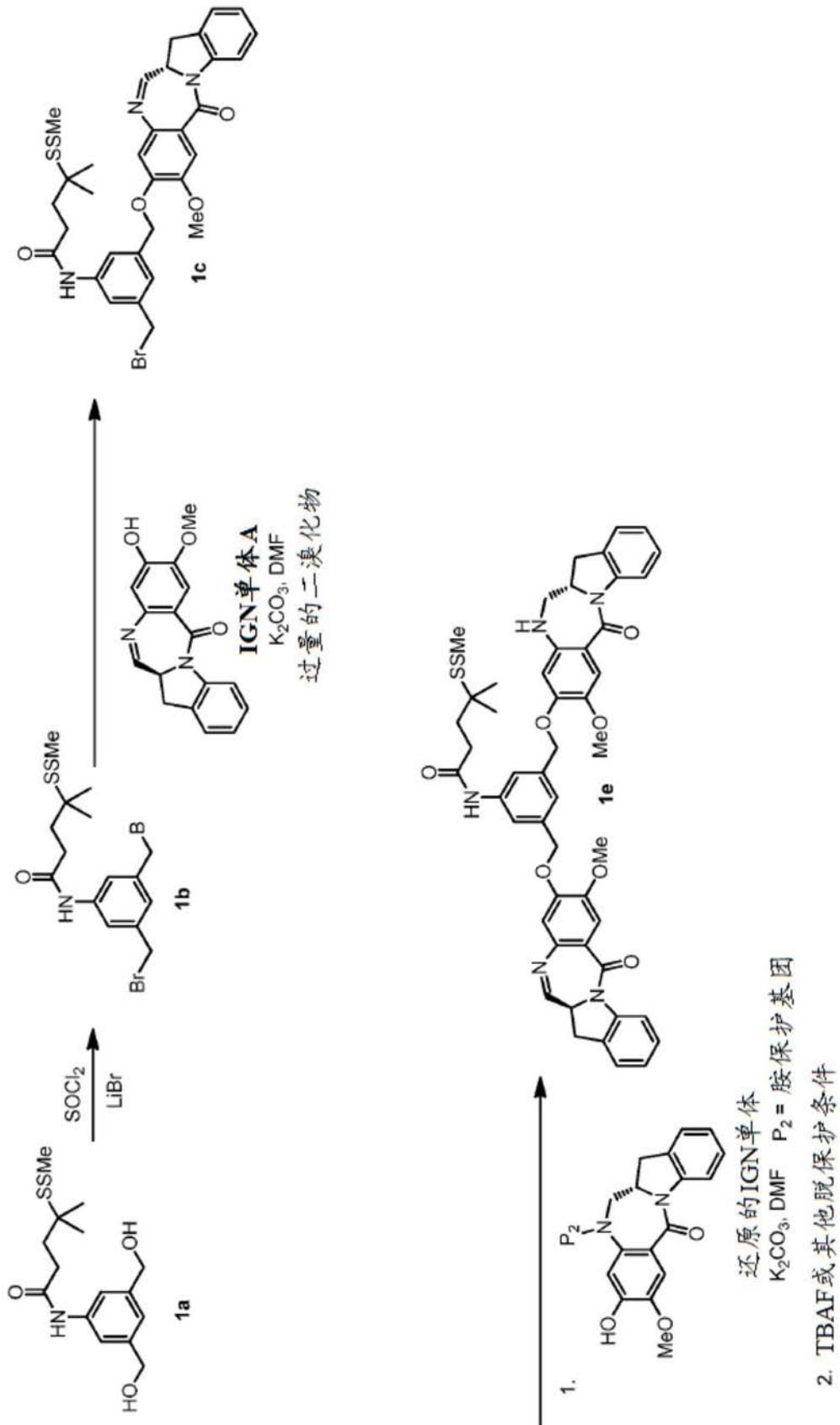


图7

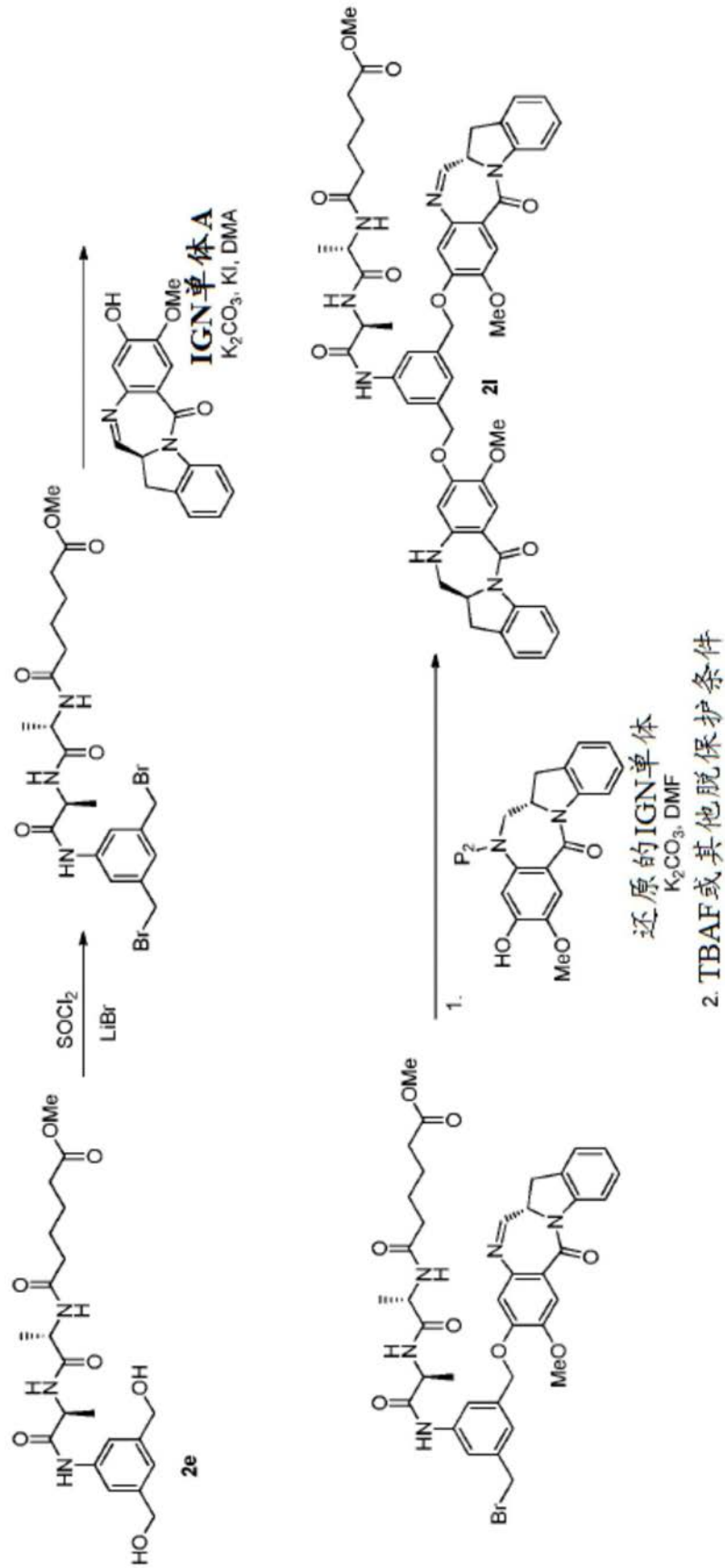


图8

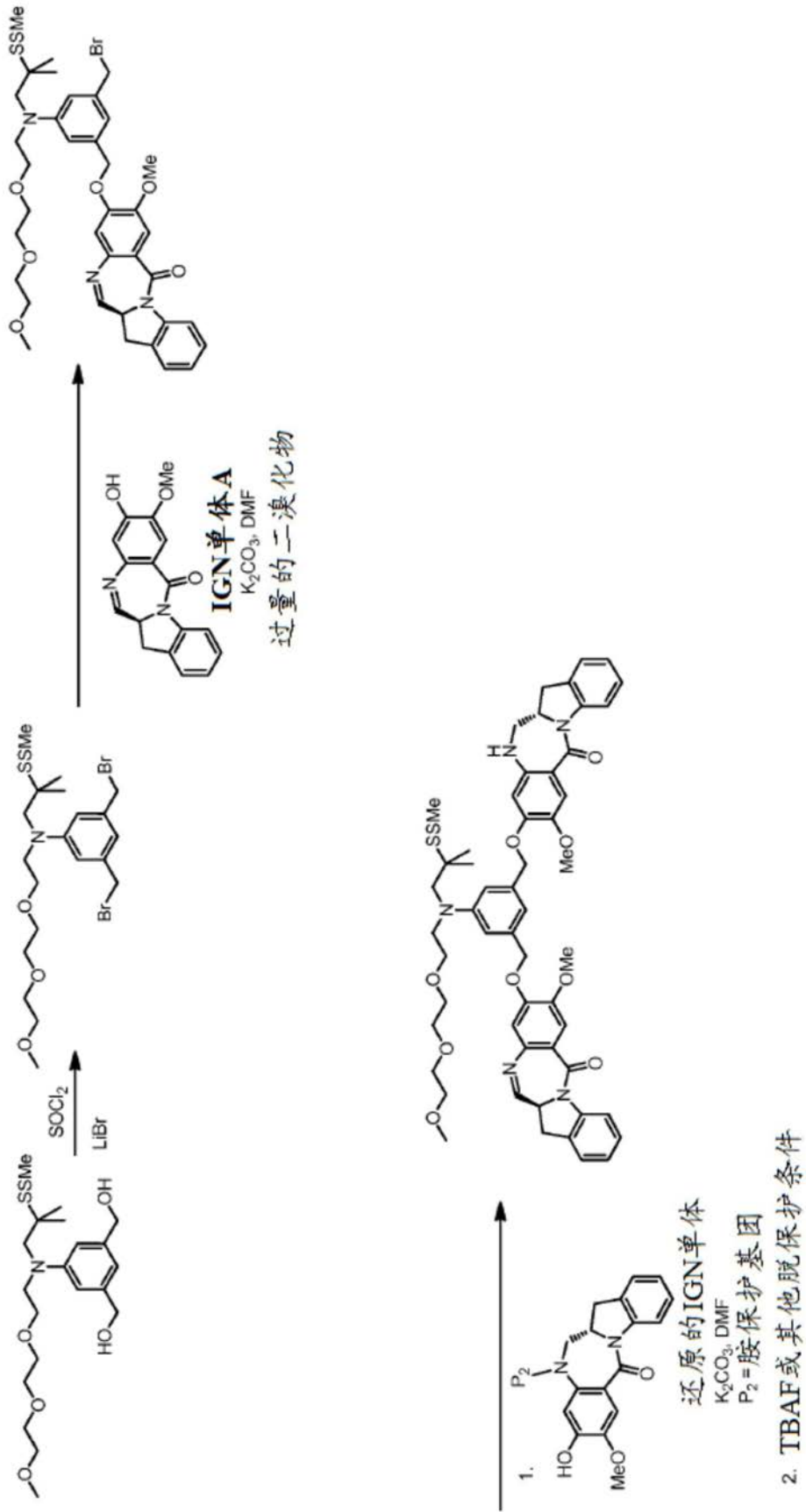


图9

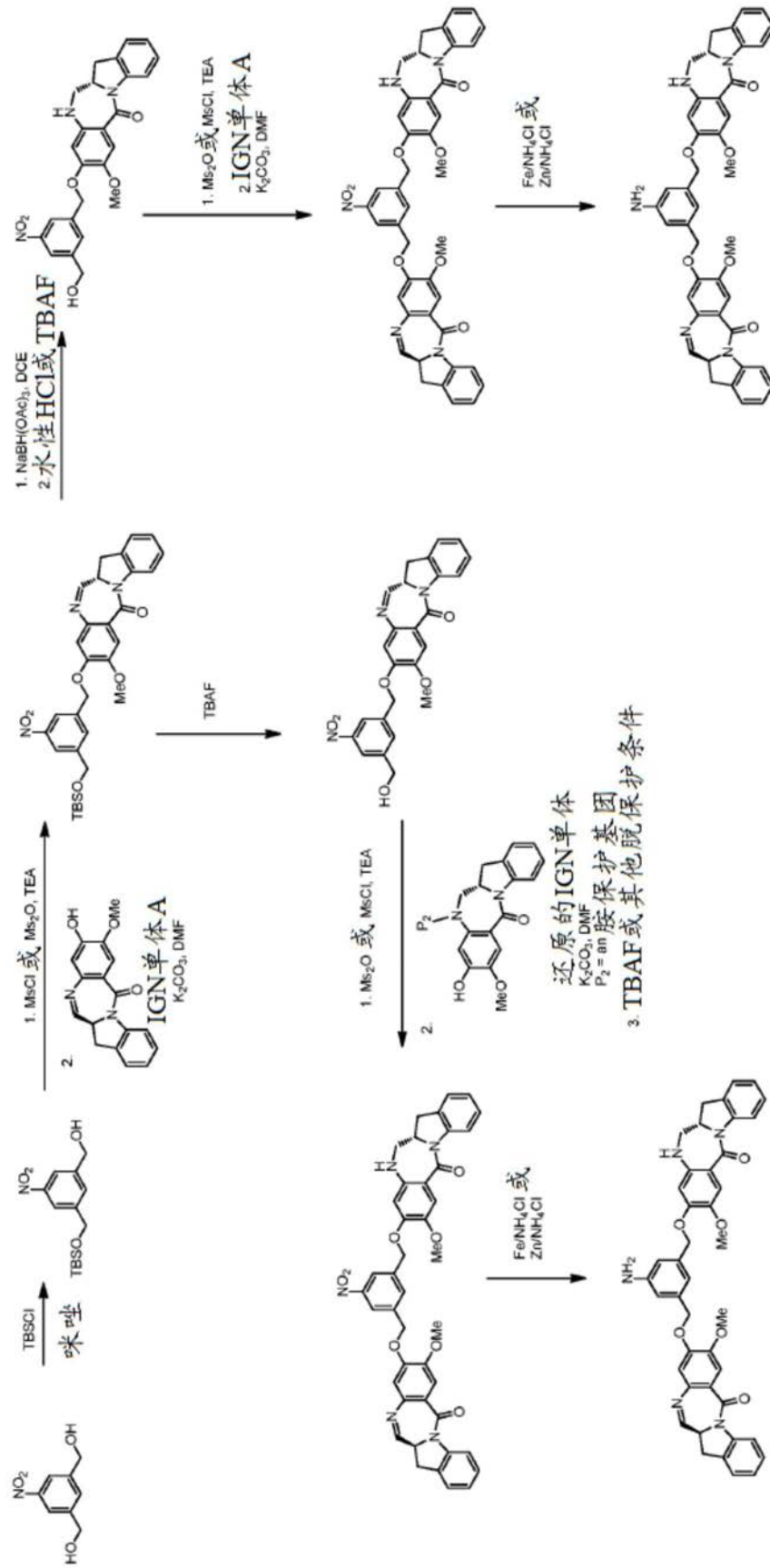


图10

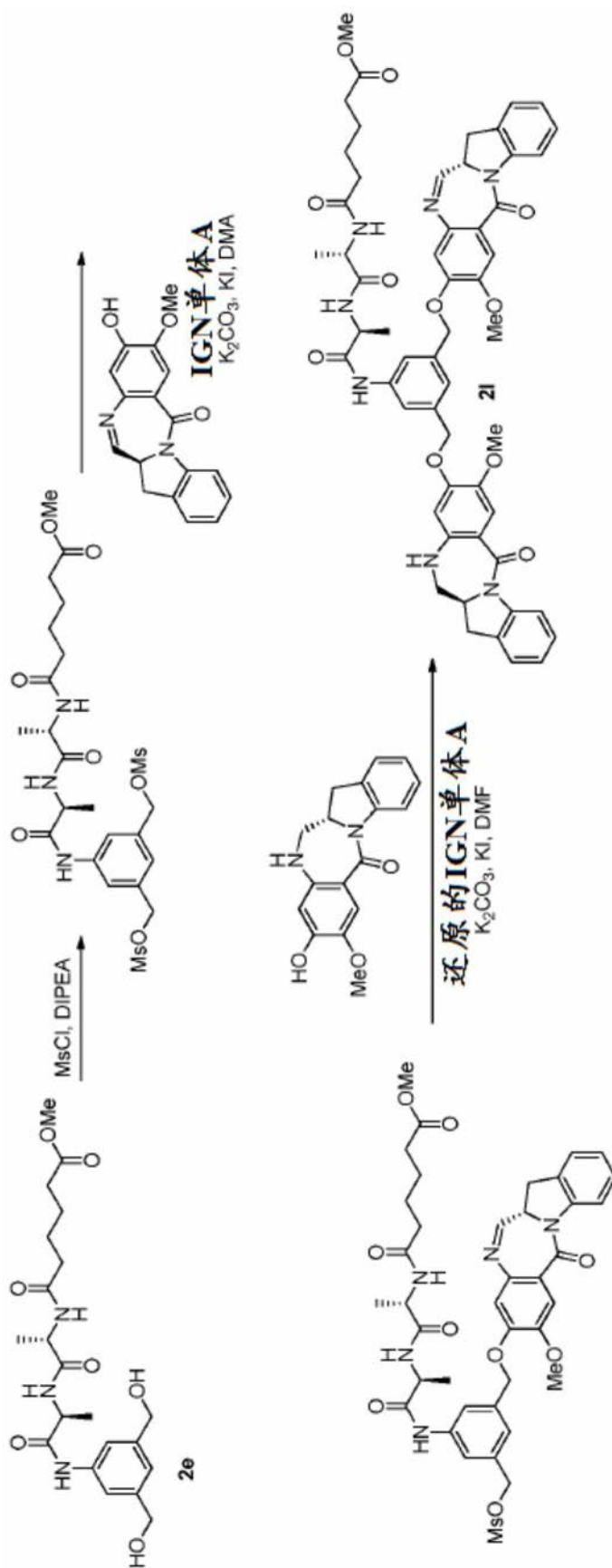


图11

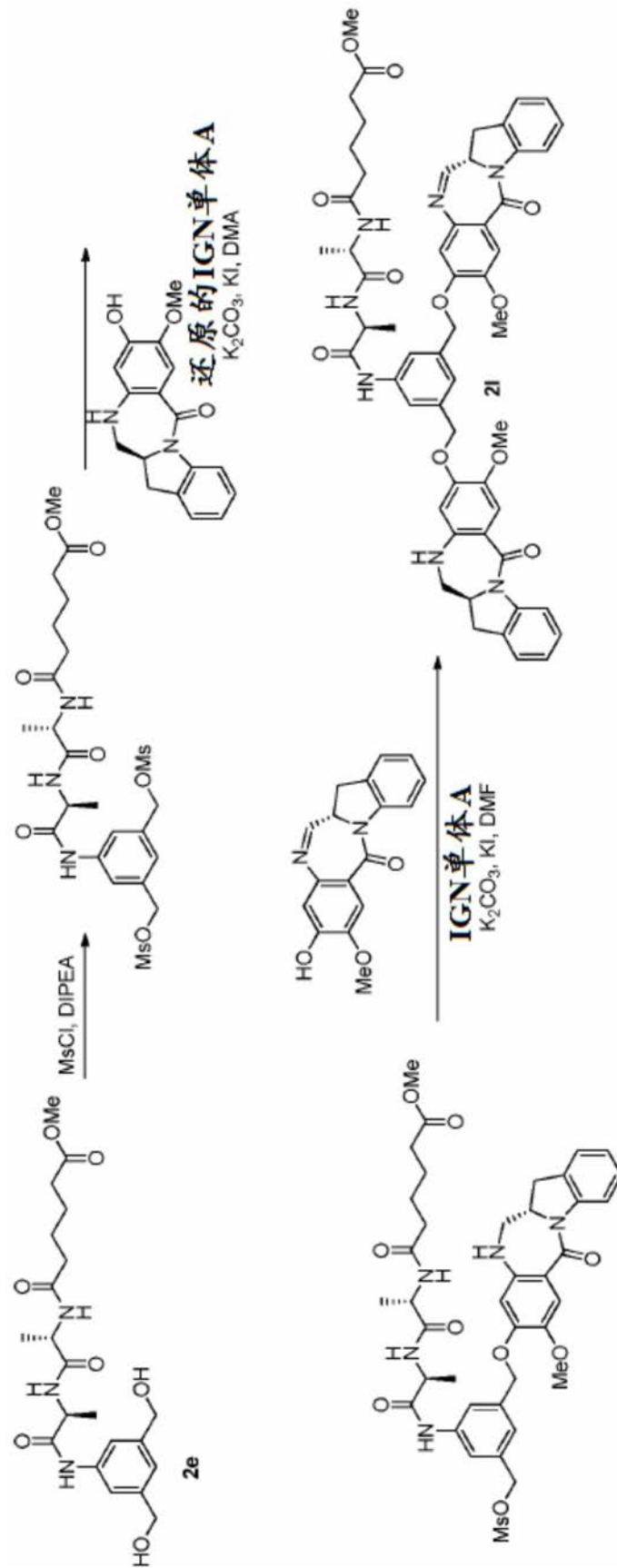


图12

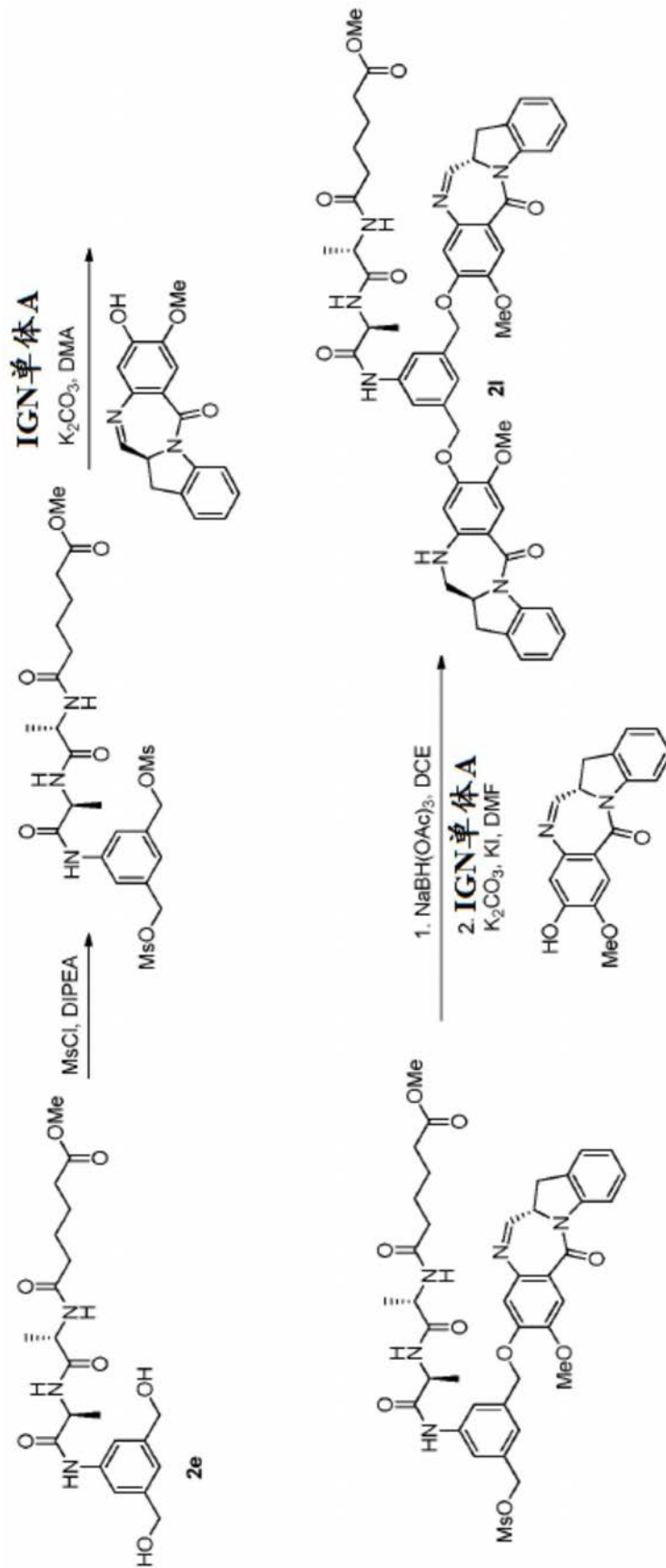


图13

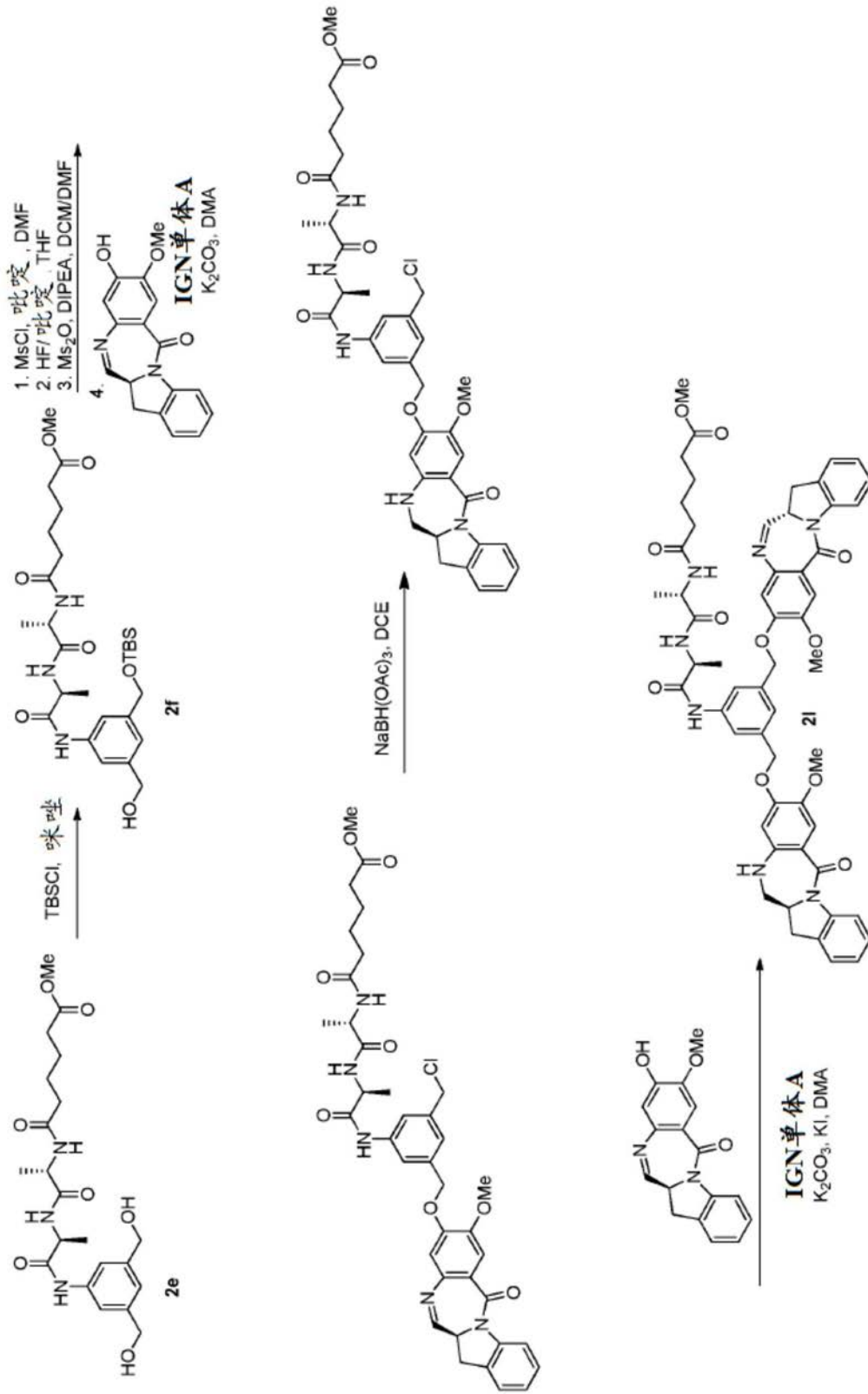


图14

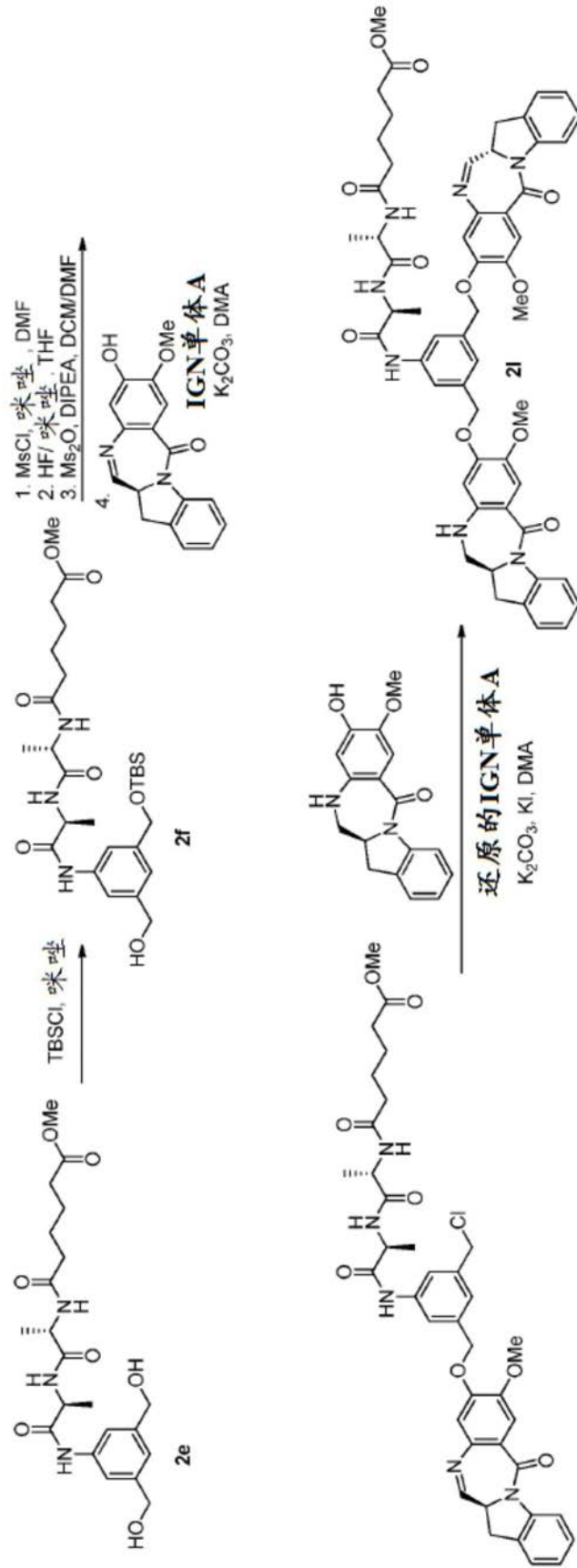


图15

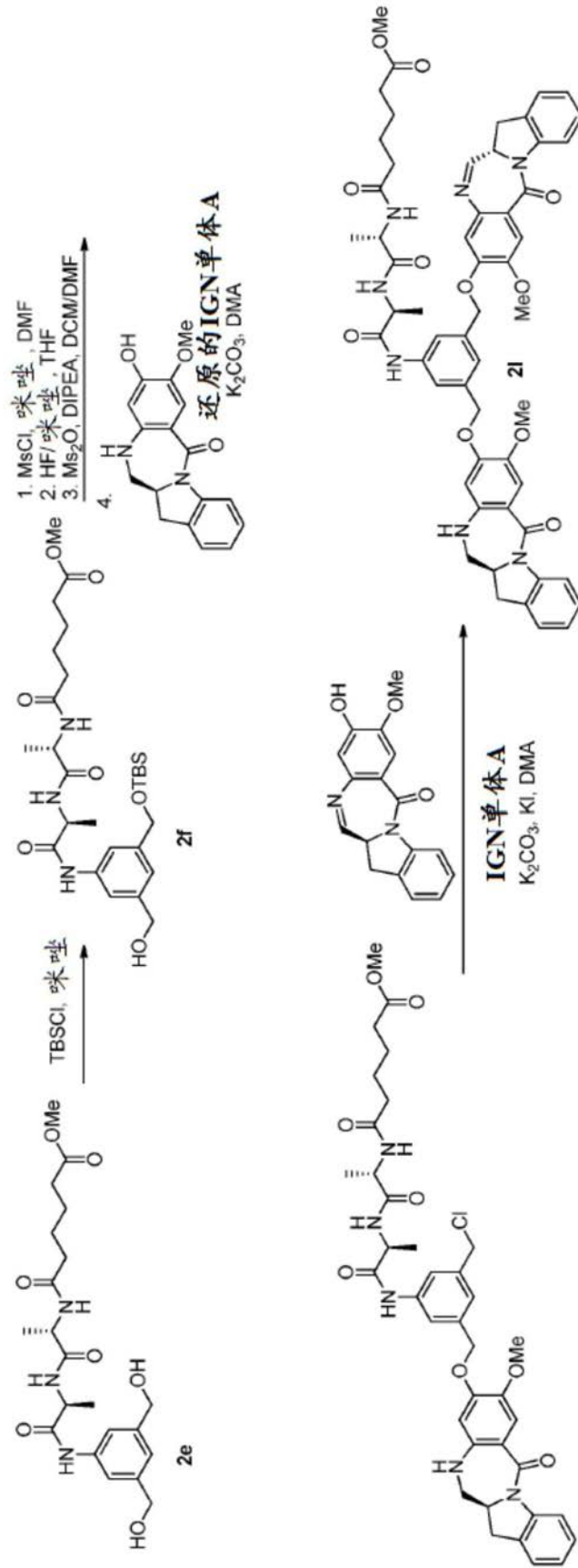


图16

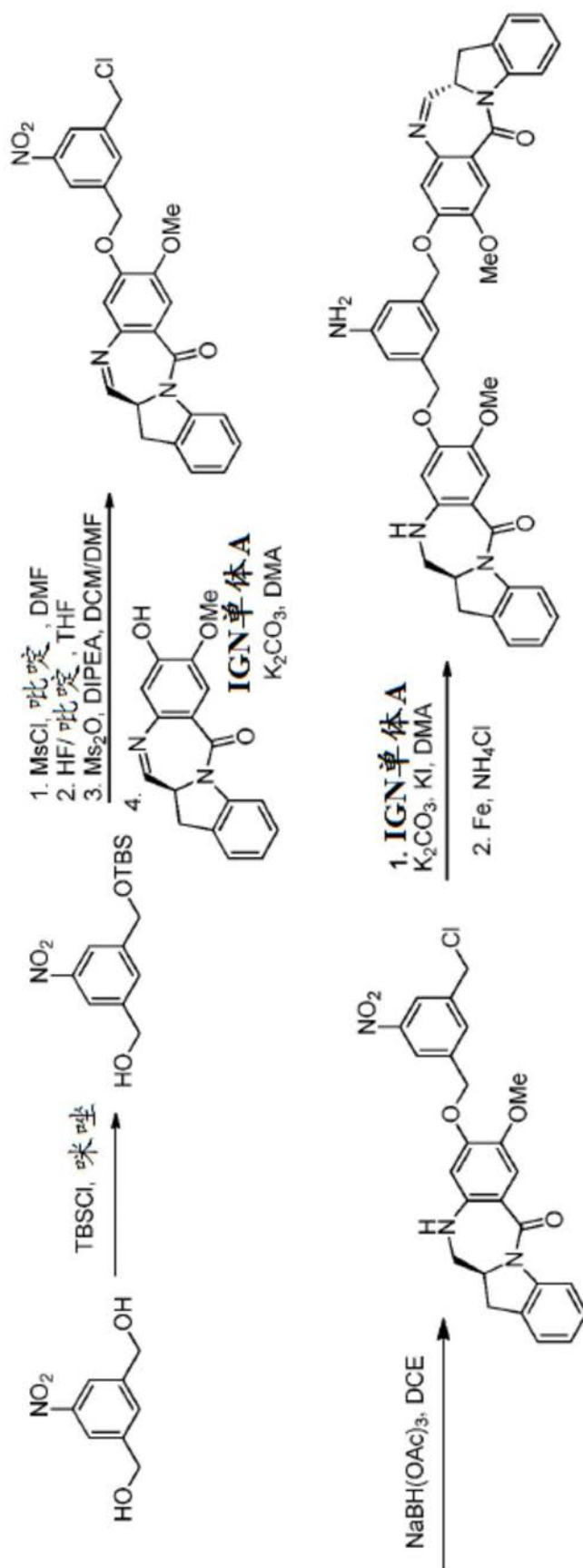


图17

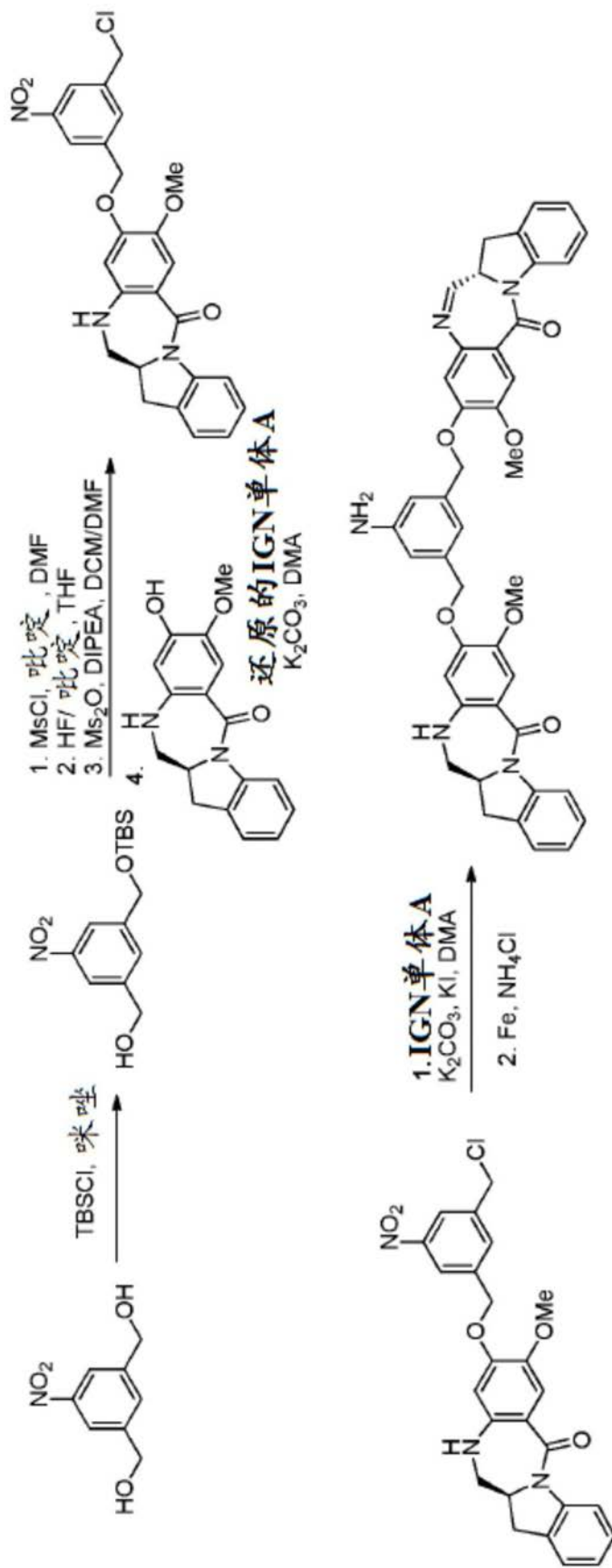


图18

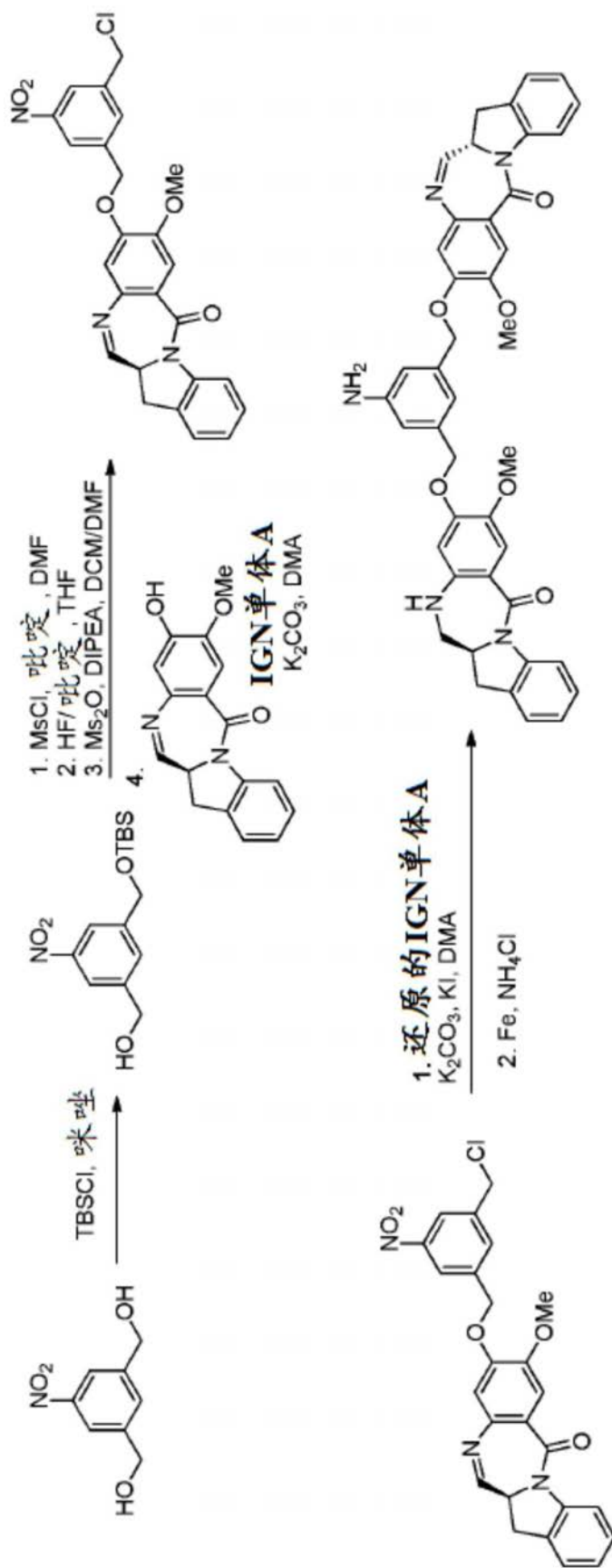


图19