(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2016 年 12 月 15 日 (15.12.2016)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2016/197946 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 47/48 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
A61K 31/537 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/085275

(22) 国际申请日: 2016 年 6 月 8 日 (08.06.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201510313585.7 2015 年 6 月 9 日 (09.06.2015) CN

(71) 申请人: **凯惠科技发展（上海）有限公司 (XDCEXPLORER (SHANGHAI) CO., LTD.)** [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路 720 弄 3 号楼 302 室, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: **向少云 (XIANG, Shaoyun)**; 中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路 720 弄 3 号楼 302 室, Shanghai 201203 (CN)。 **刘世峰 (LIU, Shifeng)**; 中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路 720 弄 3 号楼 302 室, Shanghai 201203 (CN)。 **杨鸿裕 (YANG, Hongyu)**; 中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路 720 弄 3 号楼 302 室, Shanghai 201203 (CN)。 **马兴泉 (MA, Xingquan)**; 中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路 720 弄 3 号楼 302 室, Shanghai 201203 (CN)。

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

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

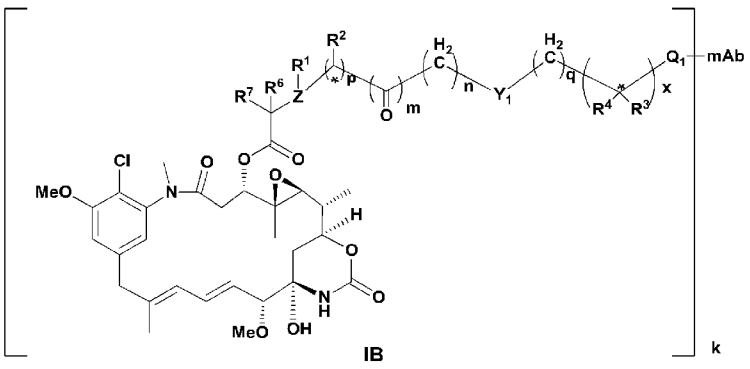
(84) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

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

[见续页]

(54) **Title**: ANTIBODY DRUG CONJUGATE, INTERMEDIATE, PREPARATION METHOD, PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND USES THEREOF

(54) **发明名称** : 抗体药物偶联物、中间体、制备方法、药物组合物及应用



IB

(57) **Abstract**: Disclosed are an antibody drug conjugate IB, which uses ether linkages for connection, and improves the water solubility, stability and cytotoxicity in vivo and in vitro, and an intermediate, a pharmaceutical composition, and uses of the antibody drug conjugate. The antibody drug conjugate has simple synthetic steps and a high yield.

(57) **摘要**: 抗体药物偶联物 IB，使用醚键连接，提高了水溶性、稳定性、以及体内和体外细胞毒性。该抗体药物偶联物的中间体、药物组合物及应用。该抗体药物偶联物合成步骤简单，收率高。

WO 2016/197946 A1

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

— 包括经修改的权利要求(条约第 19 条(1))。

抗体药物偶联物、中间体、制备方法、药物组合物及应用

本申请要求申请日为 2015 年 6 月 9 日的中国专利申请 CN201510313585.7 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明具体涉及抗体药物偶联物、中间体（带连接体的毒素）、制备方法、药物组合物及应用。

背景技术

典型的抗体药物偶联物（ADC）包含能够与癌细胞表面特异性抗原相结合的单克隆抗体。这些抗体包括免疫系统 B 细胞和 T 细胞表面的一些蛋白，比如 CD20、CD22 以及人表皮生长因子受体 2（Her2）和前列腺特异性膜抗原（PSMA）。通过一个可裂解的连接单元将这些特异性抗体与强毒性药物进行连接。设计这样的药物通过诱导不可逆的 DNA 损伤或者干扰细胞分裂，进而导致癌细胞的死亡。

抗体药物偶联物（ADC）的作用机理是通过抗体识别并与特异性抗原结合，引发一系列反应，进而通过细胞内吞进入细胞质内，溶酶体酶将强毒性药物释放杀死癌细胞。相比传统化疗对正常组织的无差别损伤，通过靶向给药，可以使药物直接作用于癌细胞，减少了其对正常细胞的损害。

FDA 批准上市的第一个抗体药物偶联物是美国惠氏 2000 年研发的用于治疗急性粒细胞性白血病的麦罗塔（吉妥珠单抗/奥佐米星），但由于一些不良的效果以及处于安全方面的考虑，该药物在上市十年后被撤回。此后，将抗体和药物连接的技术取得了很大的进步。使用具有合适生物半衰期的连接子，研究人员得以确保抗体药物偶联物可以到达目标细胞从而减少其副作用。

2011 年，美国 FDA 批准了 Seattle Genetics 的 Adcetris(brentuximab vedotin)，用于治疗霍奇金氏淋巴瘤和系统性间变性大细胞淋巴瘤。该抗体药物偶联物在 2012 年第一季度的销售额高达$34，500，000 并且收入持续在增加。预计在接下来的十年里面仅肿瘤治疗药品市场，抗体药物偶联物的使用将比过去增长 50%左右。目前罗氏（Roche）和基因泰克（Genentech）一起有 25 个以上的抗体药物偶联物在研发中，其中有 9 个正在进行临床研究。

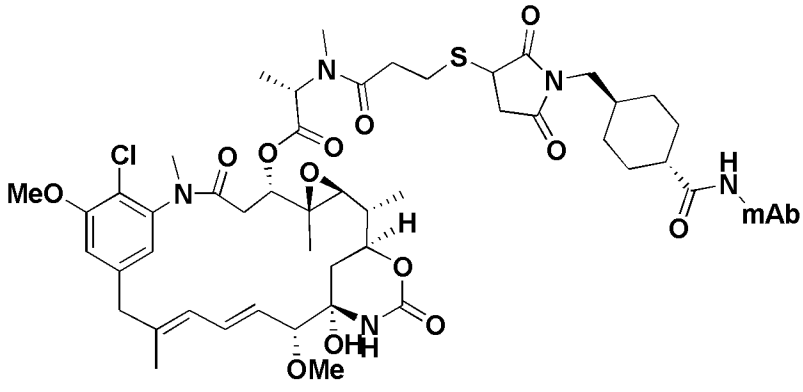
2013 年 2 月第一个抗体药物偶联物潜在的重磅炸弹 Kadcyla 上市，Kadcyla (trastuzumab emtansine, T-DM1)被批准用于转移性乳腺癌的治疗。Kadcyla 将治疗乳腺癌的抗体赫赛汀与 ImmunoGen 许可使用的毒素美坦新组合在一起。该药物的 2015 年销售额近 7 亿美元。

抗体药物偶联物很可能将成为下一个带来持续收入源的重磅炸弹级药物领域。生物医药和临床试验相互配合带来了抗体药物偶联物技术平台的持续成功。这些共同的结果表明使用人源化单克隆抗体技术作为靶标导向的治疗性给药的努力。目前为止，研发中的大部分抗体药物偶联物使用 Seattle Genetics 的 auristatins 或 ImmunoGen 的美登素类作为有效毒素。此外，Spirogen 等公司也在为下一代抗体药物偶联物开发其他的毒素，比如 PBD 类。

美登素类生物碱首先是由东非灌木齿叶美登木(US 389611，JP 01006282，JP 63233986)中分离得到，作为抗癌试剂，是一类高度细胞毒性的化合物。人们制备得到的很多美登素类衍生物具有很高的抗癌活性，是传统抗癌药物长春碱或紫杉醇的100到1000倍。(J. Med. Chem., 1978, 21, 31-37, Chem. Pharma. Bull., 1984, 3441-3451, J. Med. Chem. 2006, 49, 4392-4408, Chem. Pharm. Bull. 2004, 52(1) 1-26, WO2011039721, WO2012/061590, WO2014/094453).

在专利 US 5208020, US, 5416064 和 J. Med. Chem, 2006, 49, 4392-4408 中，Chari, R.V. J.等人报道了美登素类似物 DM1 和 DM4。专利 WO2004/103272, EP0425235 报道了美登素类似物 DM1 和 DM4 的偶联物以及他们的抗癌活性。之后的一系列文章和专利中报道了许多美登素类似物的偶联物作为抗癌药物（WO 2011/039721, WO2012/061590, WO2014/134483, WO2014/134457, WO2014/194030, WO2014/134486, WO2014/094355, WO2015/000062, WO2014/145090, WO2013/173391）。

典型的抗体药物偶联物由药物、连接单元和抗体三部分组成。特异性抗体和药物的选择取决于特定疾病，并对偶联物的安全性和有效性有重要影响。而连接单元的稳定性以及偶联到抗体的方法对ADC药物的开发结果具有决定性的作用。决定抗体药物偶联物疗效的因素包括连接单元的稳定性及其断裂敏感性，细胞表面激发内化、转运和细胞毒素的释放。



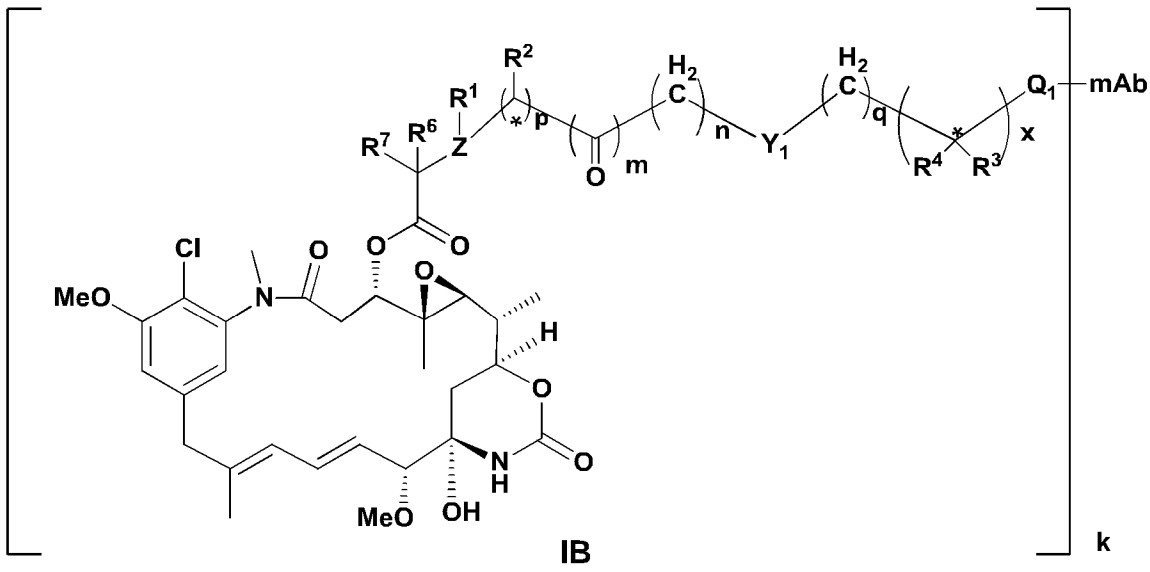
T-DM1

例如T-DM1，其容易在抗原结合蛋白（Abu）内吞之前过早降解并释放毒素，引起副作用。而且其与抗体偶联得到的药物/抗体比例较低而且分布变化比较大，药效和安全性精确控制的难度较大（WO2012/061590 A1，WO201139721）。因此，寻找稳定性高, 水溶性好的连接体，进而得到细胞毒素的释放效率高、特异性好、细胞毒性高、抗癌效果好的抗体药物偶联物是目前急需解决的技术问题。

发明内容

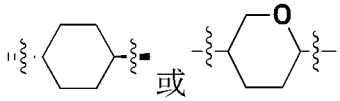
本发明所要解决的技术问题是为了克服现有技术中抗体药物偶联物连接单元的稳定性差、断裂敏感性低，细胞表面激发内化、转运和细胞毒素的释放效率低、胞毒性差，特异性差，副作用大等缺陷，而提供了一种抗体药物偶联物、中间体（带连接体的毒素毒素）、制备方法、药物组合物及应用。本发明的抗体药物偶联物，具有非常高的细胞毒性，抗癌效果好，具有良好的市场应用前景。

本发明提供了一种如式IB所示的抗体药物偶联物，



IB

其中：

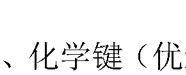
Z为氮原子、或氧原子，当Z为氧原子时，R^1不存在；当Z_1为或氮原子时，R^1为氢或C_1～C_4的烷基（所述的C_1～C_4的烷基例如甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基或叔丁基，优选甲基）或者R^1、Z以及与它们连接的C原子和R^6或R^7连接成为4-6元环状结构（优选六元环状结构，所述的六元环状结构例如）；

R^2为氢或卤素取代的C_1～C_4的烷基（所述的卤素取代的C_1～C_4的烷基中所述的卤素可以为氟、氯或溴，所述的卤素取代的C_1～C_4的烷基可以为卤素取代的甲基、卤素取代的乙基、卤素取代的丙基、卤素取代的异丙基、卤素取代的丁基、卤素取代的异丁基或卤素取代的叔丁基，优选卤素取代的甲基，所述的卤素取代的甲基优选）；

p为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10（优选0、1或2）；

m为0或1；

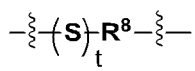
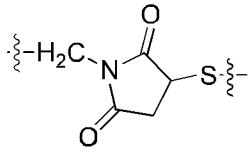
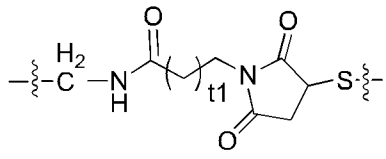
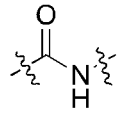
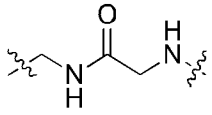
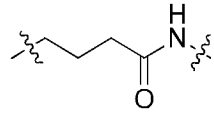
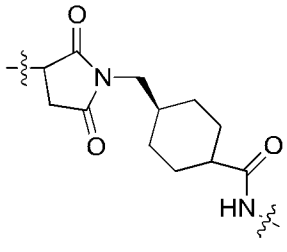
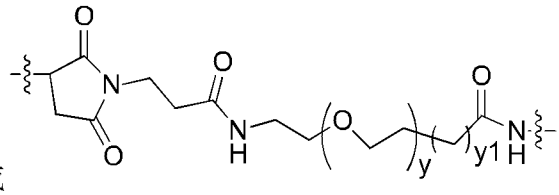
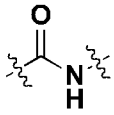
n为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10（优选0、1或2）；

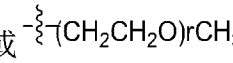
Y1为氧原子、化学键（优选单键）或，其中x2为1-24的整数（例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10）；

q为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10（优选0、1或2）；

R^3和R^4独立地为氢、氰基或者取代或未取代C_1～C_4的烷基（所述的未取代的C_1～C_4的烷基例如甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基或叔丁基，优选甲基或异丙基；所述的取代的C_1～C_4的烷基例如取代的甲基、取代的乙基、取代的丙基、取代的丁基、取代的异丙基、取代的异丁基或取代的叔丁基，优选取代的甲基，所述的取代的甲基优选），所述的R^3或R^4中所述的取代或未取代C_1～C_4的烷基中所述的取代是指被C_1～C_4的烷氧基（所述的C_1～C_4的烷氧基例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基、异丁氧基或叔丁氧基，优选甲氧基）所取代；

x为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10（优选0、1或2）；

Q1为 、、、或；其中，R^8为取代或未取代C_1～C_4的烷基（所述的取代或未取代的C_1～C_4的烷基例如取代或未取代的甲基、取代或未取代的乙基、取代或未取代的丙基、取代或未取代的异丙基、取代或未取代的丁基、取代或未取代的异丁基或者取代或未取代的叔丁基，优选取代或未取代的丙基，所述的取代的丙基优选）、或，y为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10；y1为0或1；所述的R^{81}中所述的取代或未取代C_1～C_4的烷基中所述的取代是指被所取代；t为1或2；t1为0、1、2、3、4、5或6；

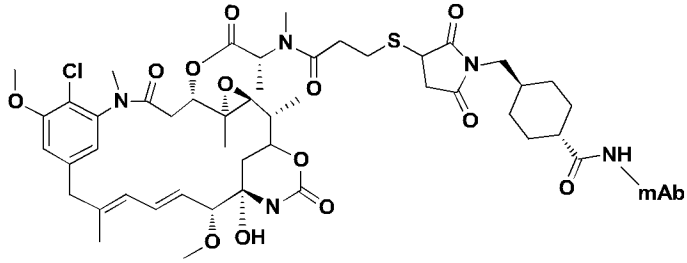
R^6为氢、取代或未取代C_1～C_{12}的烷基（所述的取代或未取代C_1～C_{12}的烷基优选取代或未取代C_1～C_4的烷基；所述的取代或未取代C_1～C_4的烷基优选甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基，进一步优选甲基）或，r为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12；

R^7为氢、取代或未取代C_1～C_{12}的烷基（所述的取代或未取代C_1～C_{12}的烷基优选取代或未取代C_1～C_4的烷基；所述的取代或未取代C_1～C_4的烷基优选甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基，进一步优选甲基）、取代或未取代C_1～C_{12}的烷氧基（所述的取代或未取代C_1～C_{12}的烷氧基优选取代或未取代C_1～C_4的烷氧基；所述的取代或未取代C_1～C_4的烷氧基优选甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基，进一步优选甲氧基）或；

mAb表示单克隆抗体，例如赫赛汀；

k为1-8中的任一数值（优选1-6中的任一数值），表示中括号内药物与单克隆抗体mAb的摩尔比（或比率，简称DAR）；

所述的如式IB所示的化合物不为下列化合物：

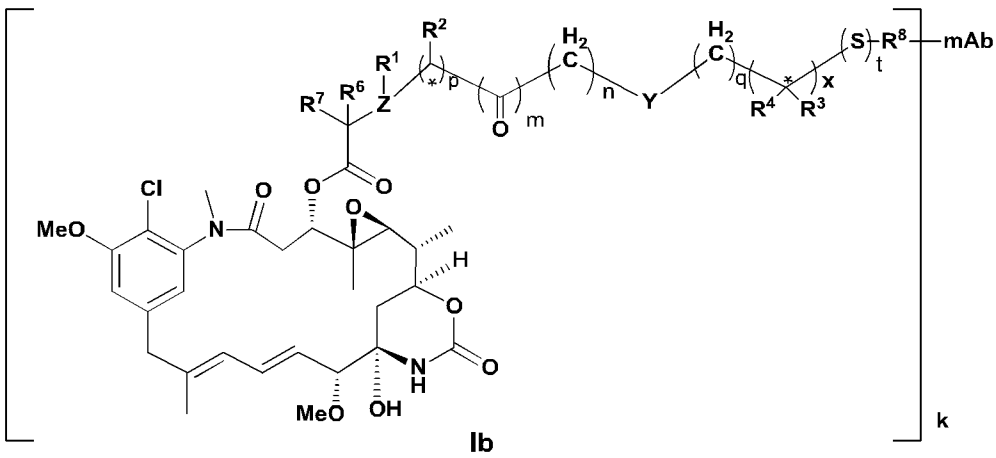


。

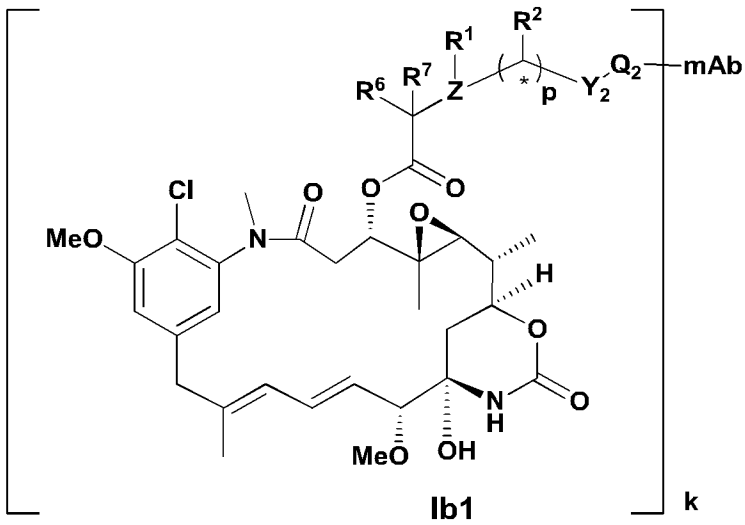
在本发明另一优选实施方式中，Z为氧原子或者Y1为氧原子。

在本发明一优选实施方式中，当Z为氮原子时，p或q不同时为0，R^2为卤素取代的C_1～C_4的烷基；R^3和R^4独立地为氢、氰基或者取代或未取代C_1～C_4的烷基，但R^3和R^4不同时为氢。

所述的如式IB所示的抗体药物偶联物优选如式Ib或Ib1所示的抗体药物偶联物，

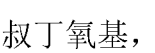


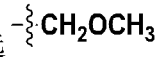
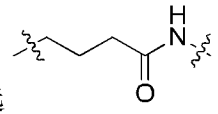
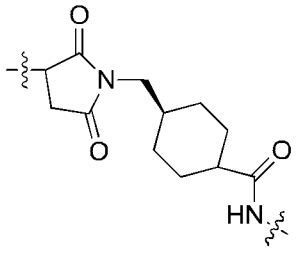
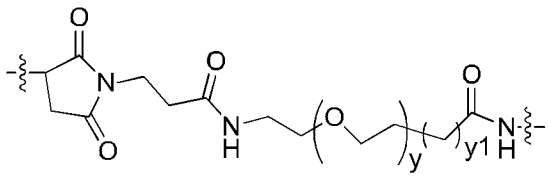
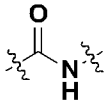
Ib

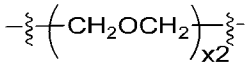


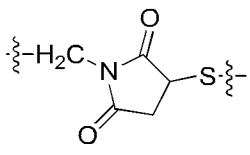
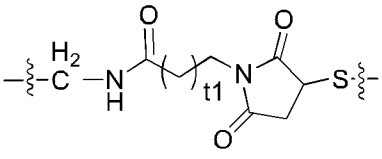
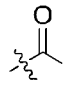
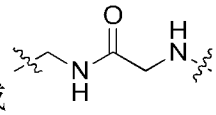
Ib1

如式Ib或Ib1所示的抗体药物偶联物中，Z为氮原子、$-\!\!\!\sim\!\!\!-CH-\!\!\!\sim\!\!\!-$或氧原子，当Z为氧原子时，$R^1$不存在；当Z为$-\!\!\!\sim\!\!\!-CH-\!\!\!\sim\!\!\!-$或氮原子时，$R^1$为氢或$C_1$～$C_4$的烷基（所述的$C_1$～$C_4$的烷基例如甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基或叔丁基，优选甲基）或者R^1、Z以及与它们连接的C原子和R^6或R^7连接成为4-6元环状结构（优选六元环状结构，所述的六元环状结构例如）；R^2为氢或卤素取代的C_1～C_4的烷基（所述的卤素取代的C_1～C_4的烷基中所述的卤素可以为氟、氯或溴，所述的卤素取代的C_1～C_4的烷基可以为卤素取代的甲基、卤素取代的乙基、卤素取代的丙基、卤素取代的异丙基、卤素取代的丁基、卤素取代的异丁基或卤素取代的叔丁基，优选卤素取代的甲基，所述的卤素取代的甲基优选$-\!\!\!\sim\!\!\!-CF_3$）；p为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10（优选0、1或2）；R^6为氢、取代或未取代C_1～C_{12}的烷基（所述的取代或未取代C_1～C_{12}的烷基优选取代或未取代C_1～C_4的烷基；所述的“取代或未取代C_1～C_4的烷基”优选甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基，进一步优选甲基）或$-\!\!\!\sim\!\!\!-(CH_2CH_2O)rCH_3$，r为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12；R^7为氢、取代或未取代C_1～C_{12}的烷基（所述的取代或未取代C_1～C_{12}的烷基优选取代或未取代C_1～C_4的烷基；所述的取代或未取代C_1～C_4的烷基优选甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基，进一步优选甲基）、取代或未取代C_1～C_{12}的烷氧基（所述的取代或未取代C_1～C_{12}的烷氧基优选取代或未取代C_1～C_4的烷氧基；所述的取代或未取代C_1～C_4的烷氧基优选甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧

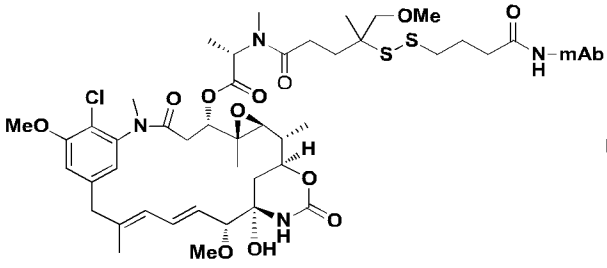
基、异丁氧基或叔丁氧基，进一步优选甲氧基）或；mAb表示单克隆抗体，例如赫赛汀；k为1-8任一数值，表示中括号内药物与单克隆抗体mAb的摩尔比；

如式Ib所示的抗体药物偶联物中，m为0或1；n为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10（优选0、1或2）；Y为氧原子或化学键（优选单键）；q为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10（优选0、1或2）；R^3和R^4独立地为氢、氰基或者取代或未取代C_1～C_4的烷基（所述的未取代的C_1～C_4的烷基例如甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基或叔丁基，优选甲基或异丙基；所述的取代的C_1～C_4的烷基例如取代的甲基、取代的乙基、取代的丙基、取代的丁基、取代的异丙基、取代的异丁基或取代的叔丁基，优选取代的甲基，所述的取代的甲基优选），所述的R^3或R^4中所述的取代或未取代C_1～C_4的烷基中所述的取代是指被C_1～C_4的烷氧基（所述的C_1～C_4的烷氧基例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基、异丁氧基或叔丁氧基，优选甲氧基）所取代；x为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10（优选0、1或2）；R^8为取代或未取代C_1～C_4的烷基（所述的取代或未取代的C_1～C_4的烷基例如取代或未取代的甲基、取代或未取代的乙基、取代或未取代的丙基、取代或未取代的异丙基、取代或未取代的丁基、取代或未取代的异丁基或者取代或未取代的叔丁基，优选取代或未取代的丙基，所述的取代的丙基优选）、或，y为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10；y1为0或1；所述的R^8中所述的取代或未取代C_1～C_4的烷基中所述的取代是指被所取代；t为1或2；

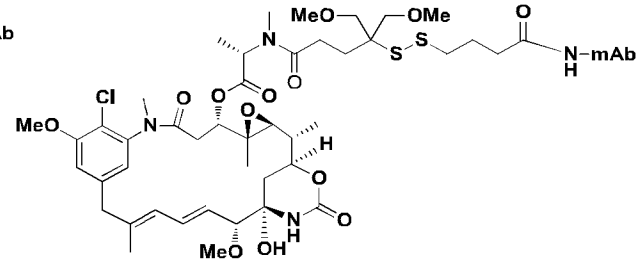
如式Ib1所示的抗体药物偶联物中，Y_2为  ；其中x2为1-24的整数；

Q2为  、  、  或  ；t1为0、1、2、3、4、5或6；。

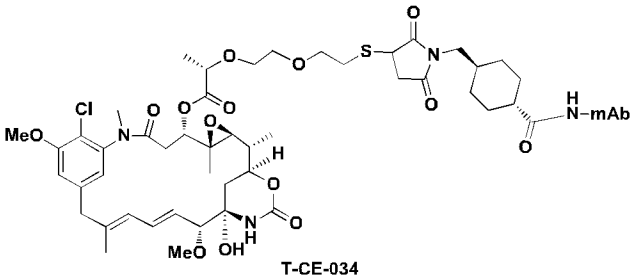
本发明中，所述的如式IB所示的抗体药物偶联物进一步优选如下任一化合物：



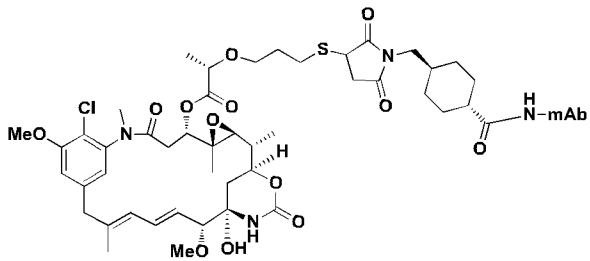
T-CE-004



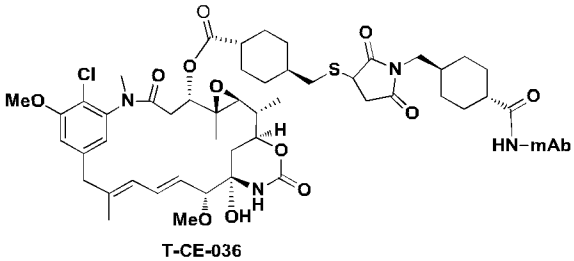
T-CE-005



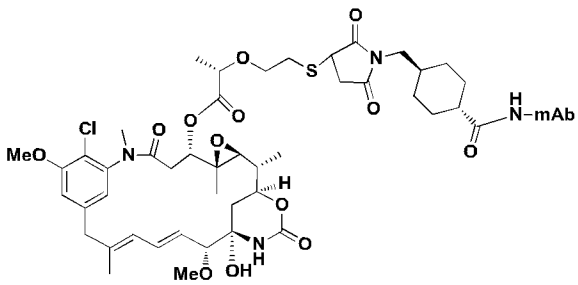
T-CE-034



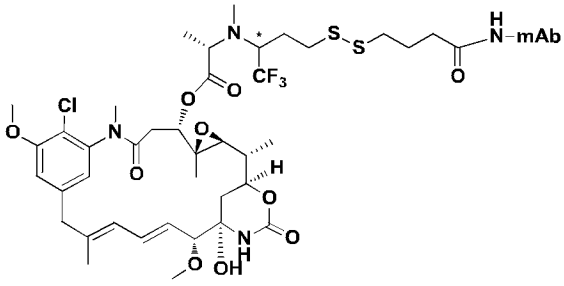
T-CE-035



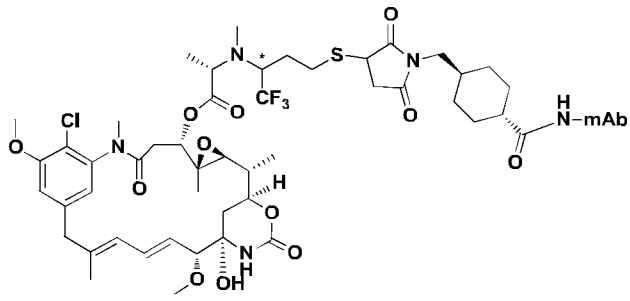
T-CE-036



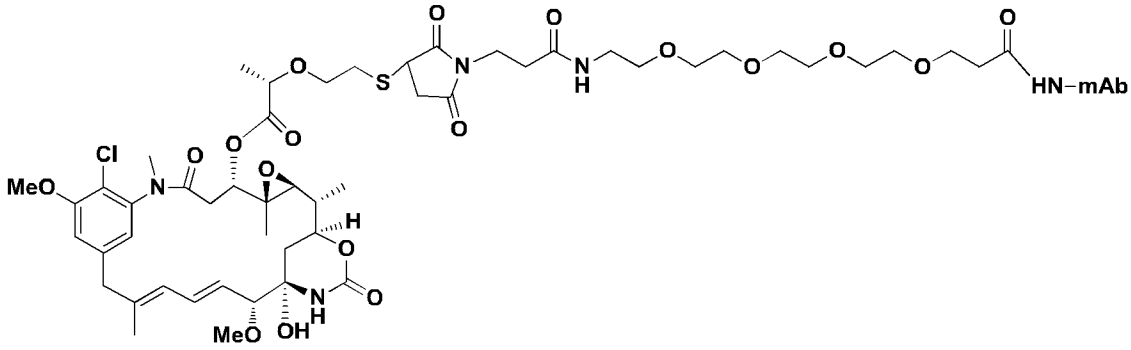
T-CE-037



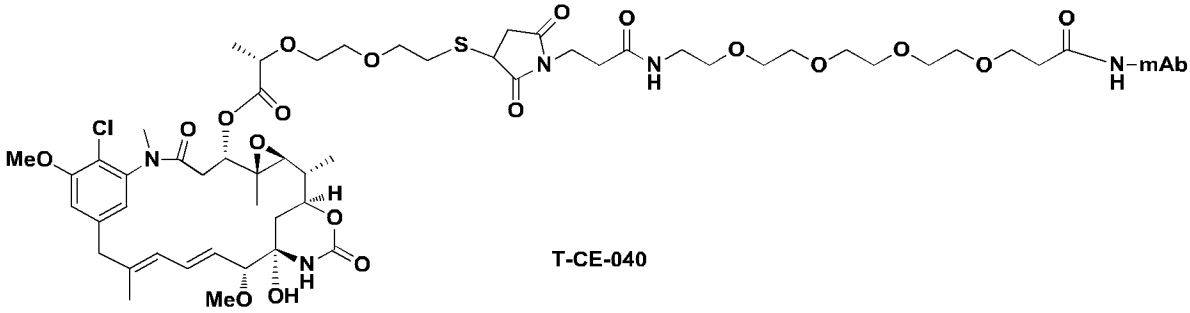
T-CE-041



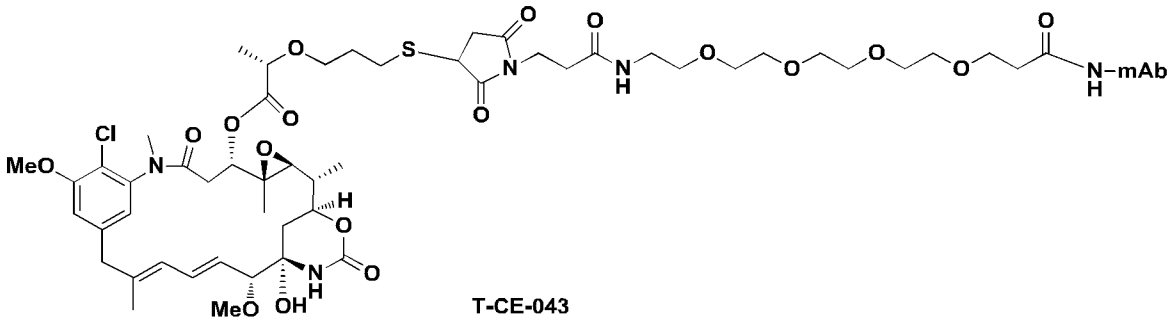
T-CE-038



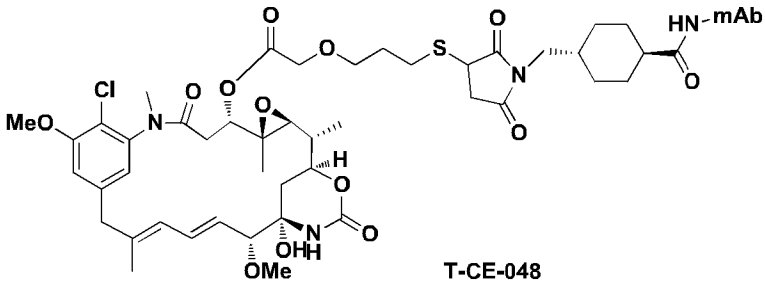
T-CE-039



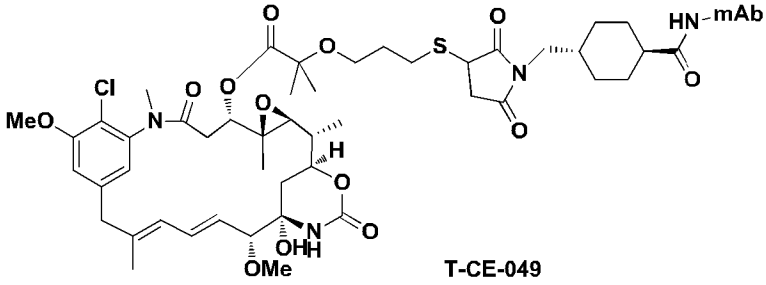
T-CE-040



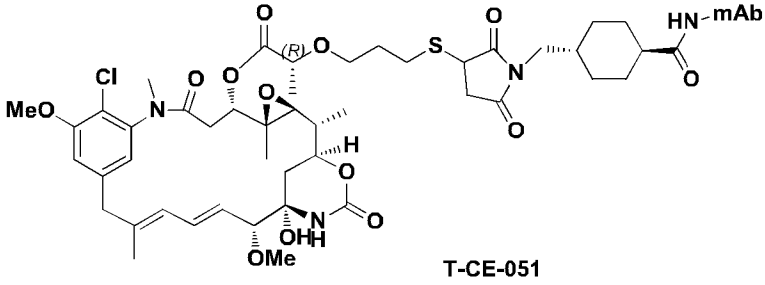
T-CE-043



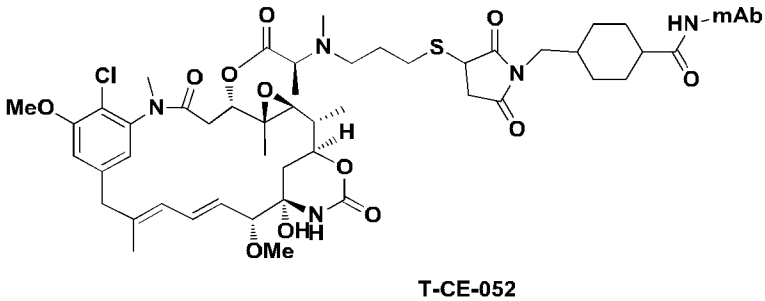
T-CE-048



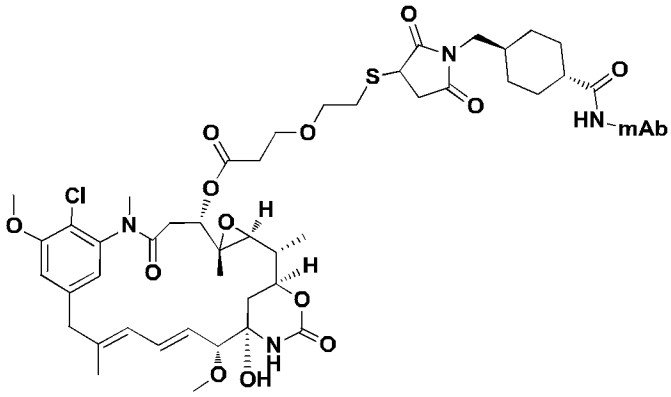
T-CE-049



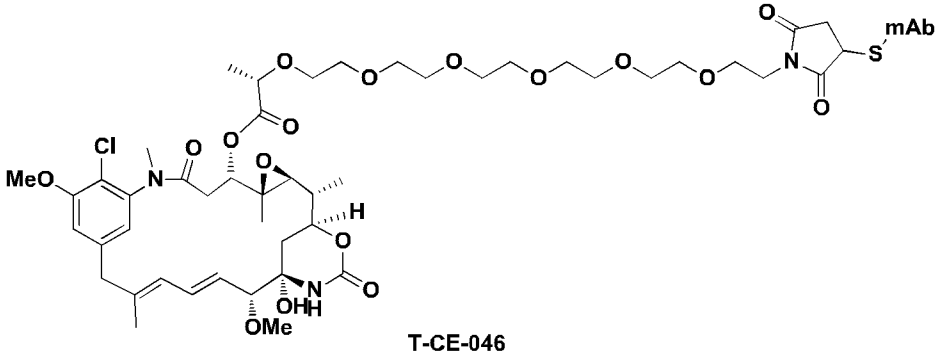
T-CE-051



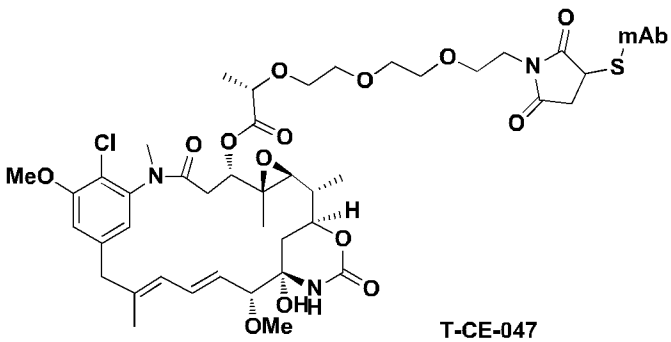
T-CE-052



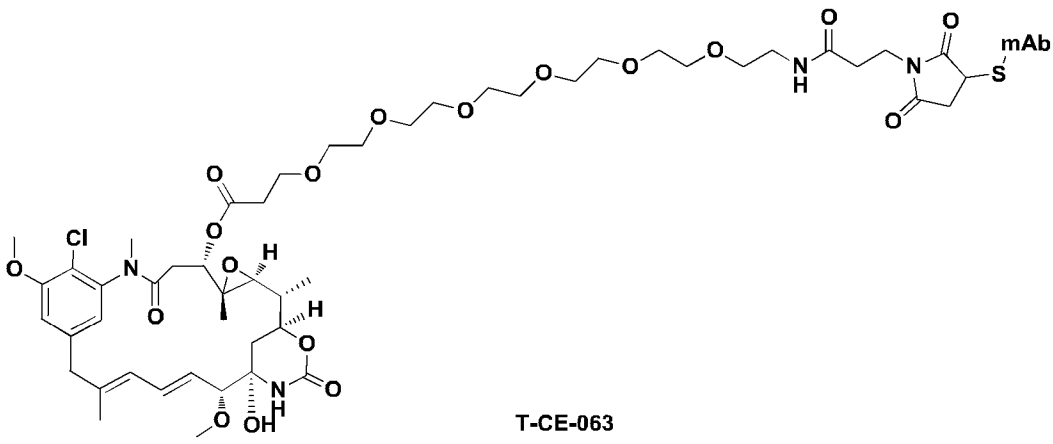
T-CE-057



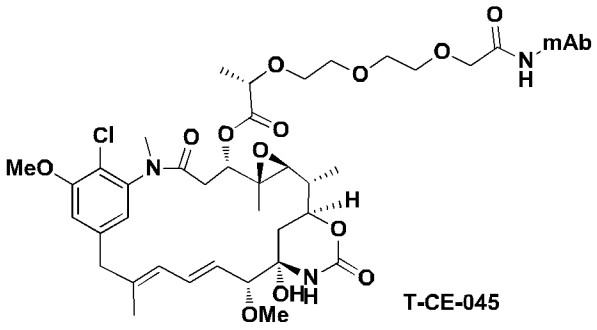
T-CE-046



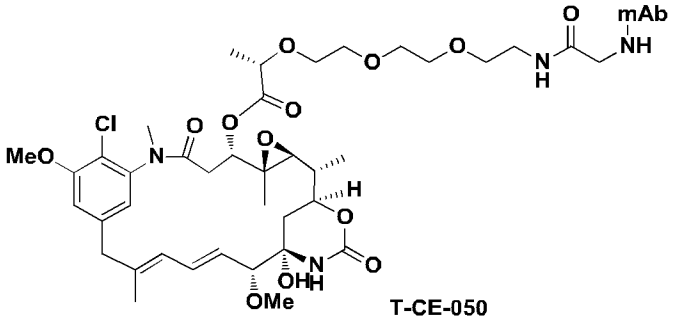
T-CE-047



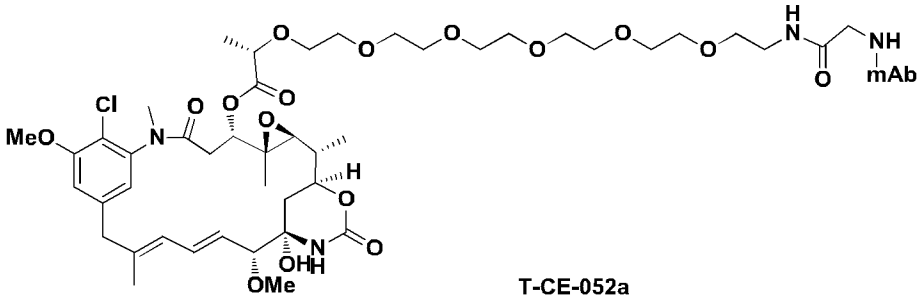
T-CE-063



T-CE-045



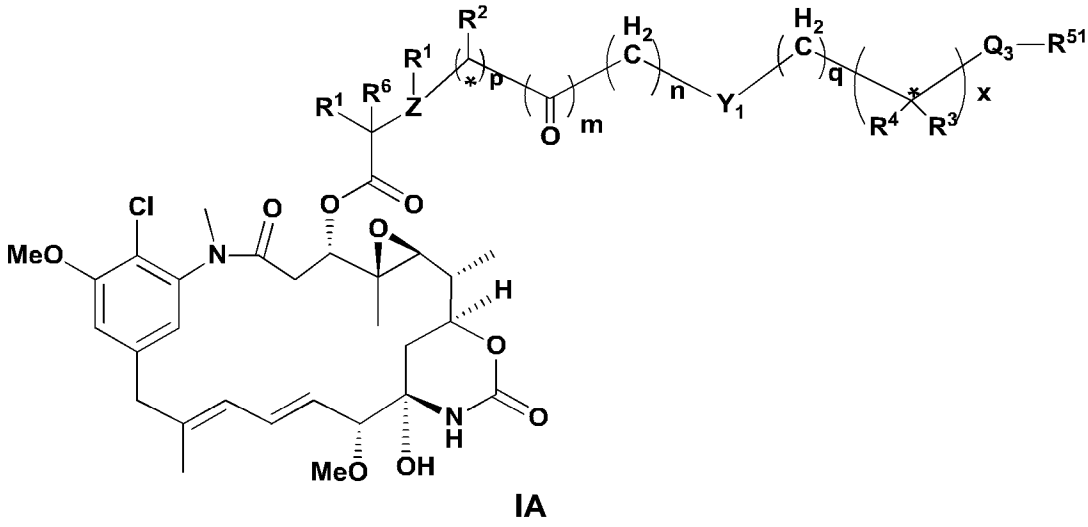
T-CE-050



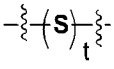
T-CE-052a

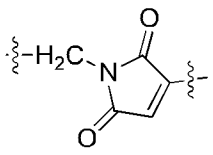
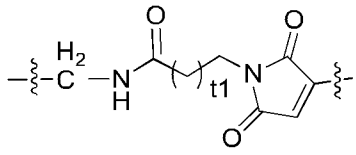
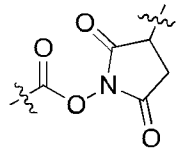
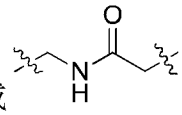
。

本发明还提供了一种如式 IA 所示的中间体（带连接体的毒素）：

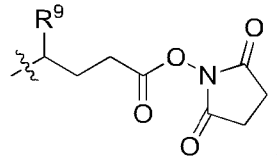
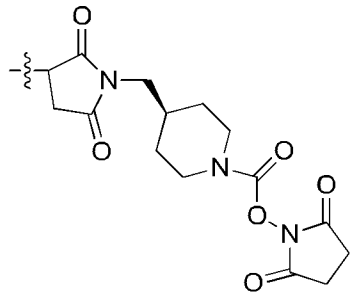
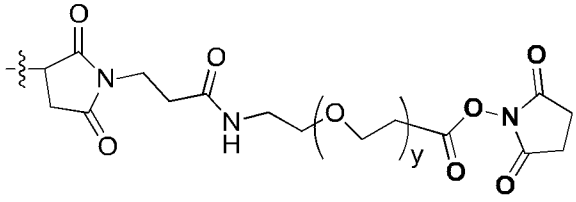


IA

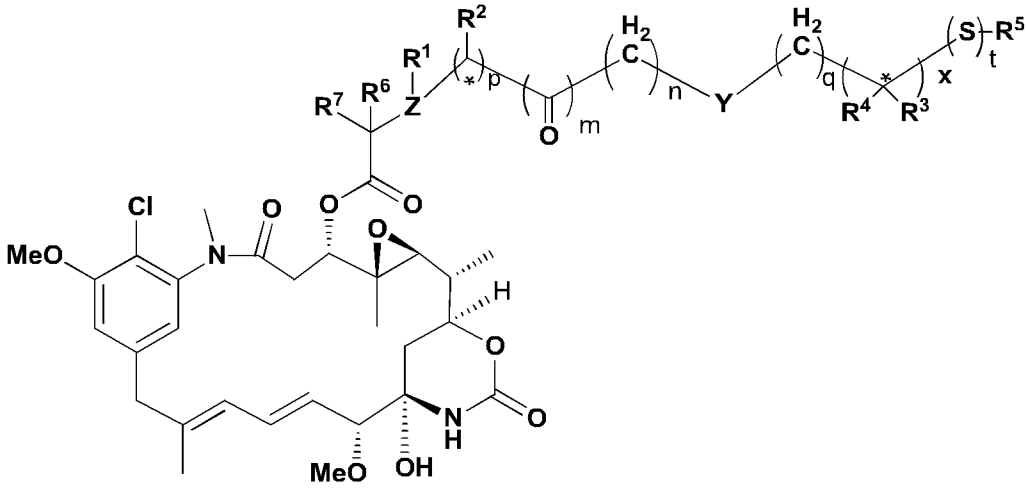
如式 IA 所示的化合物中，各字母和基团的定义均同前所述；Q_3 为  、

、、或；t 为 1 或 2；

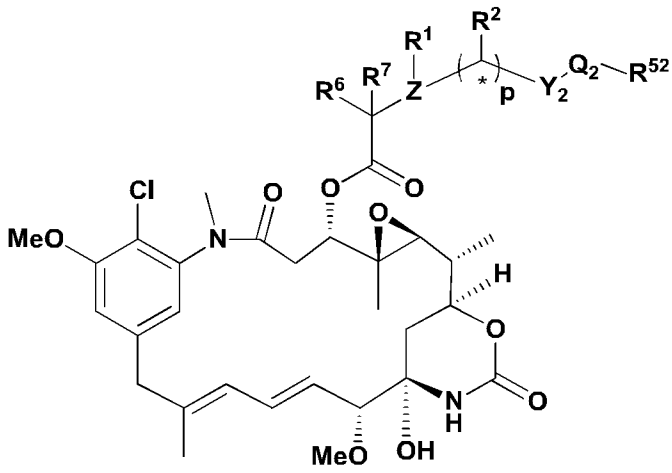
t1 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

R^{51} 为 H、C_1～C_4 的烷基（所述的 C_1～C_4 的烷基例如甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基或叔丁基，优选甲基）、、、或卤素（所述的卤素优选 F、Cl、Br 或 I），y 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10，R^9 为 H 或 C_1～C_4 的烷基（所述的 C_1～C_4 的烷基例如甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基或叔丁基）。

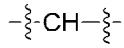
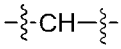
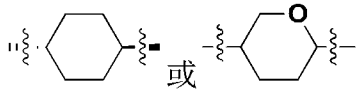
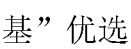
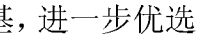
所述的如式 IA 所示的中间体，其优选如式 Ia 或 Ia1 所示的中间体（带链接体的毒素）：

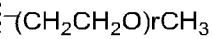


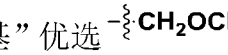
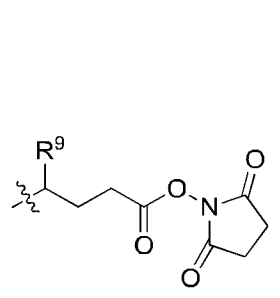
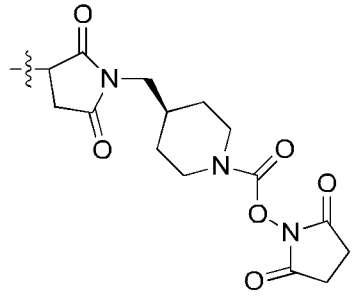
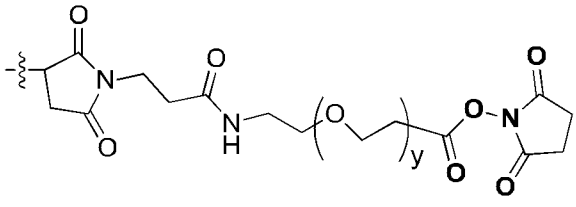
Ia

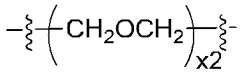
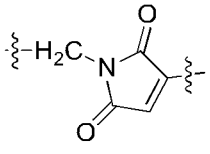
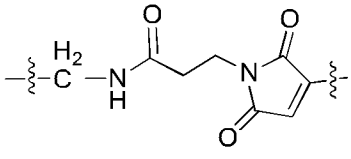
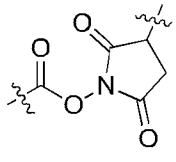
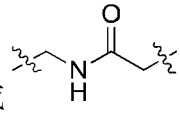


Ia1

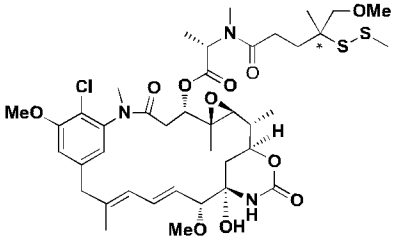
如式 Ia 或 Ia1 所示的中间体中：Z 为氮、或氧原子，当 Z 为氧原子时，R^1 不存在；当 Z 为或氮原子时，R^1 为 C_1～C_4 的烷基（所述的 C_1～C_4 的烷基例如甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基或叔丁基，优选甲基）或者 R^1、Z 以及与它们连接的 C 原子和 R^6 或 R^7 连接成为 4-6 元环状结构（优选六元环状结构，所述的六元环状结构例如）；R^2 为卤素取代的 C_1～C_4 的烷基（所述的卤素取代的 C_1～C_4 的烷基中所述的卤素可以为氟、氯或溴，所述的“卤素取代的 C_1～C_4 的烷基”可以为卤素取代的甲基、卤素取代的乙基、卤素取代的丙基、卤素取代的异丙基、卤素取代的丁基、卤素取代的异丁基或卤素取代的叔丁基，优选卤素取代的甲基，所述的“卤素取代的甲基”优选）；p 为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10（优选 0、1 或 2）；R^6 为氢或取代或未取代 C_1～C_{12} 的烷基（所述的“取代或未取代 C_1～C_{12} 的烷基”优选取代或未取代 C_1～C_4 的烷基；所述的“取代或未取代 C_1～C_4 的烷基”优选甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基，进一步优选甲基）或，r 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12；R^7 为氢，取代或未取代 C_1～C_{12} 的烷基（所述的“取代或未取代 C_1～C_{12} 的烷基”优选取代或未取代 C_1～C_4 的烷基；所述的“取代或未取代 C_1～C_4 的烷基”优选甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基，进一步优选甲基）、取代或未取代 C_1～C_{12} 的烷氧基（所述的“取代或未取代 C_1～C_{12} 的烷氧基”优选取代或未取代 C_1～C_4 的烷氧基；所述的“取代或未取代 C_1～C_4 的烷氧基”甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基，进一步优选甲氧基）

或者；t 为 1 或 2；

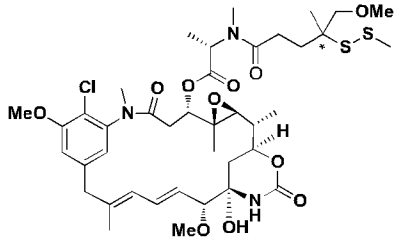
如式 Ia 所示的中间体中：m 为 0 或 1；n 为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10（优选 0、1 或 2）；Y 为氧原子或化学键；q 为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10（优选 0、1 或 2）；R^3 和 R^4 独立地为氢、氰基、取代或未取代 C_1～C_4 的烷基（所述的“未取代的 C_1～C_4 的烷基”例如甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基或叔丁基，优选甲基或异丙基；所述的“取代的 C_1～C_4 的烷基”例如取代的甲基、取代的乙基、取代的丙基、取代的丁基、取代的异丙基、取代的异丁基或取代的叔丁基，优选取代的甲基，所述的“取代的甲基”优选），所述的 R^3 或 R^4 中所述的“取代或未取代 C_1～C_4 的烷基”中所述的“取代”是指被 C_1～C_4 的烷氧基（所述的“C_1～C_4 的烷氧基”例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基、异丁氧基或叔丁氧基，优选甲氧基）所取代；R^5 为 H、C_1～C_4 的烷基（所述的“C_1～C_4 的烷基”例如甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基或叔丁基，优选甲基）、、、，y 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10，y1 为 0 或 1；R^9 为 H 或 C_1～C_4 的烷基（所述的“C_1～C_4 的烷基”例如甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基或叔丁基）；

如式 Ia1 所示的中间体中：Y_2 为；其中 x2 为 1-24 的整数；Q2 为、、或；R^{52} 为氢或卤素（优选 F、Cl、Br 或 I）。

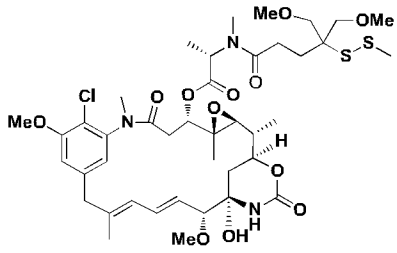
本发明中，所述的如式IA所示的中间体（带连接体的毒素）进一步优选如下任一化合物：



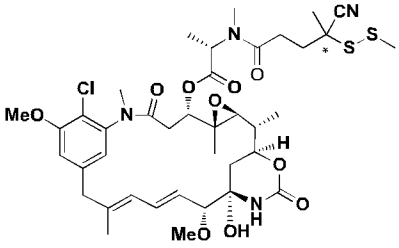
CE-013



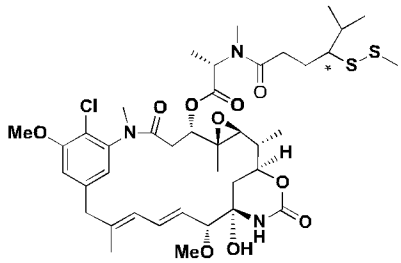
CE-015



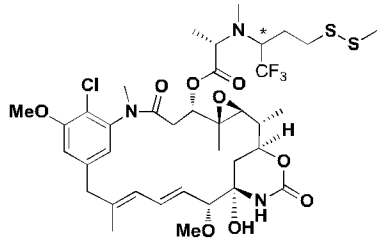
CE-017



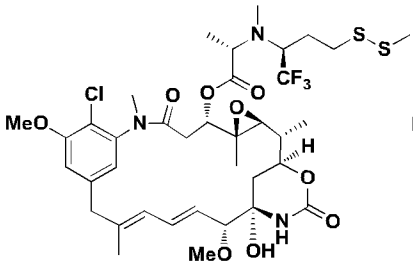
CE-019



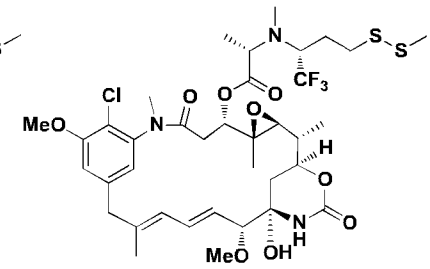
CE-022



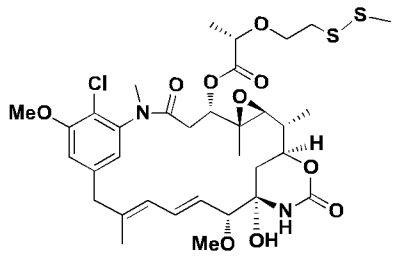
CE-011



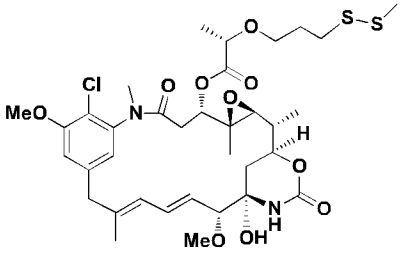
CE-029



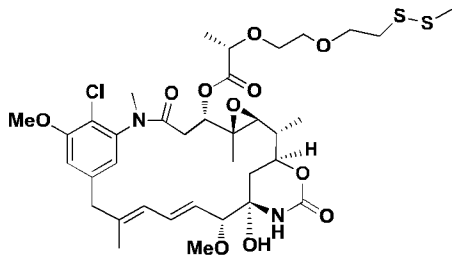
CE-030



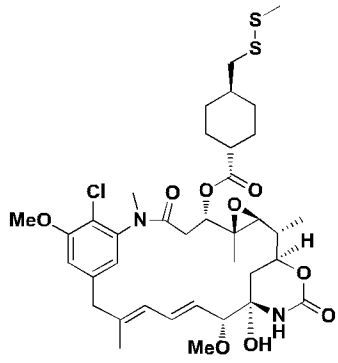
CE-026



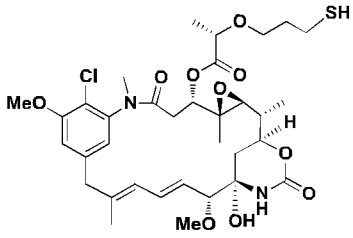
CE-027



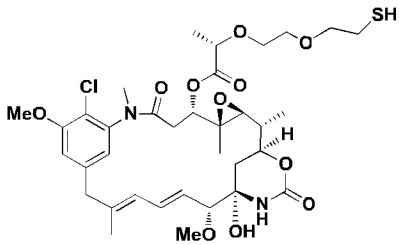
CE-028



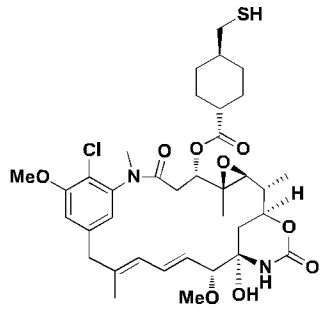
CE-031



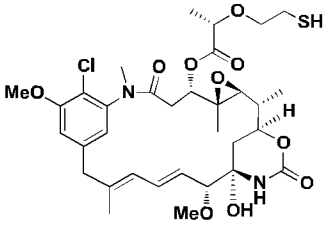
8-8



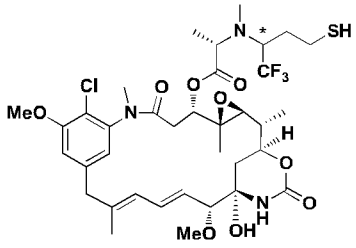
9-7



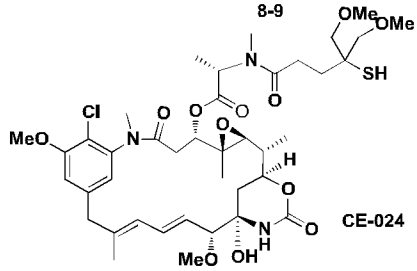
8-9



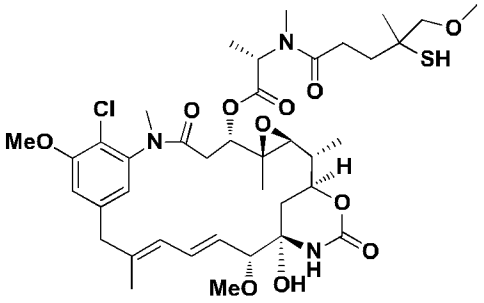
10-10



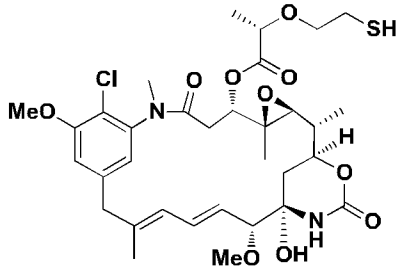
7-2



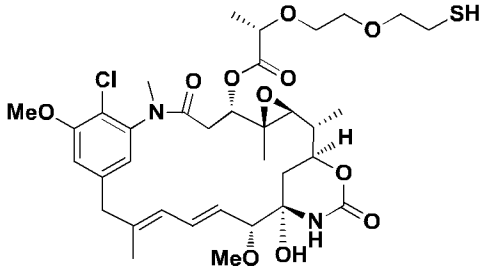
CE-024



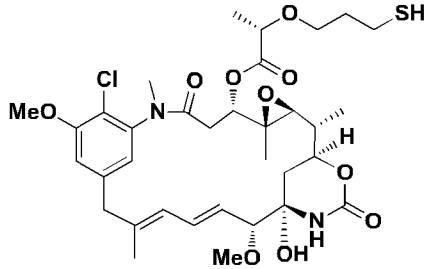
CE-032



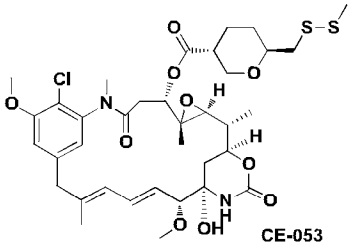
5-11



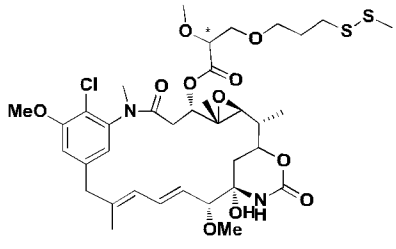
6-11



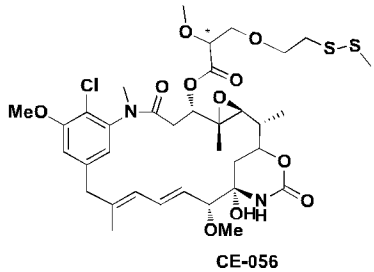
7-11



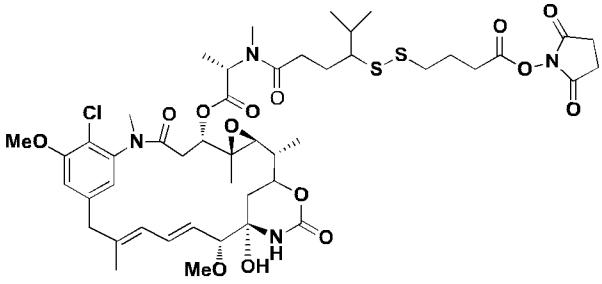
CE-053



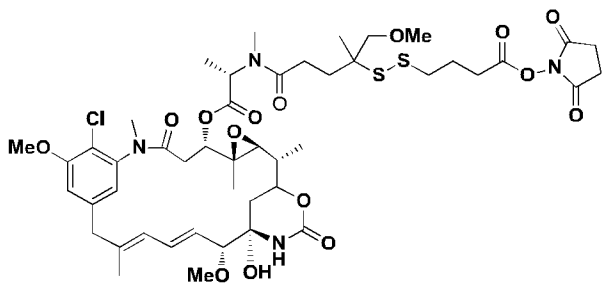
CE-054/055



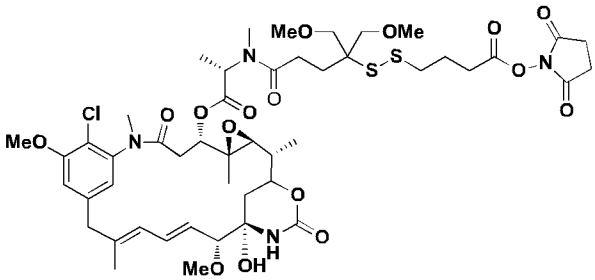
CE-056



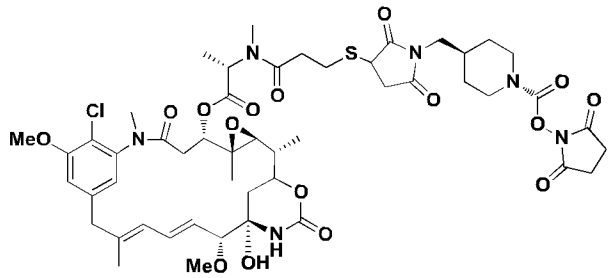
CE-002



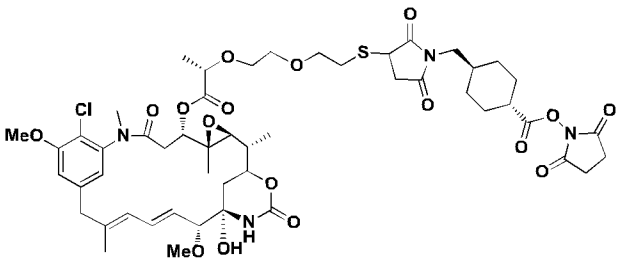
CE-004



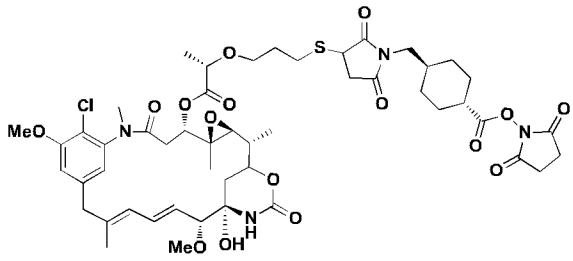
CE-005



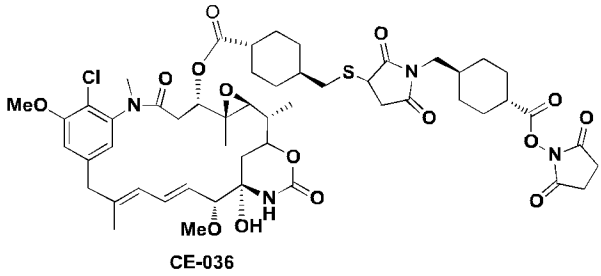
CE-033



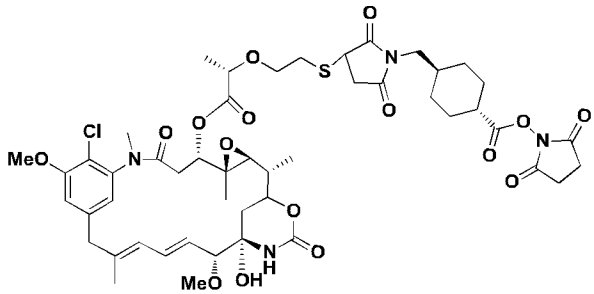
CE-034



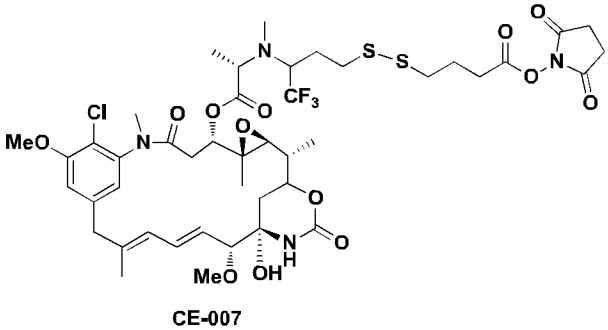
CE-035



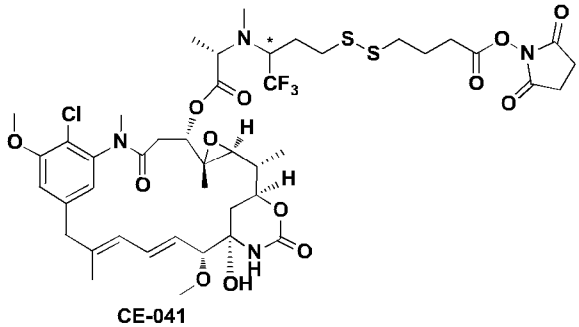
CE-036



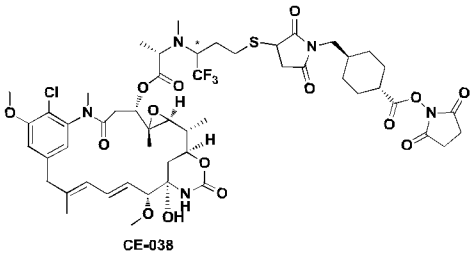
CE-037



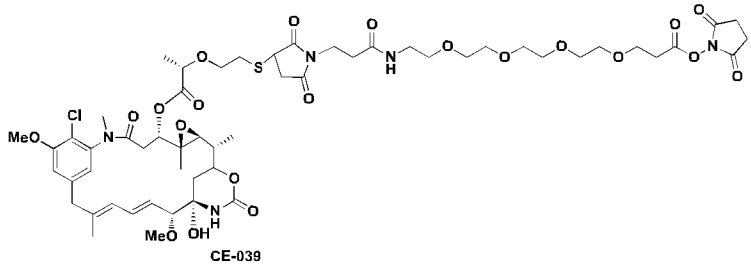
CE-007



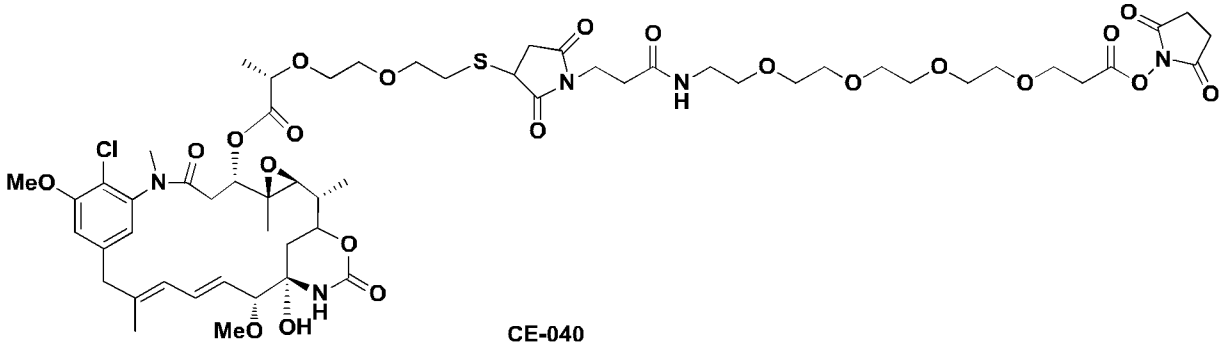
CE-041



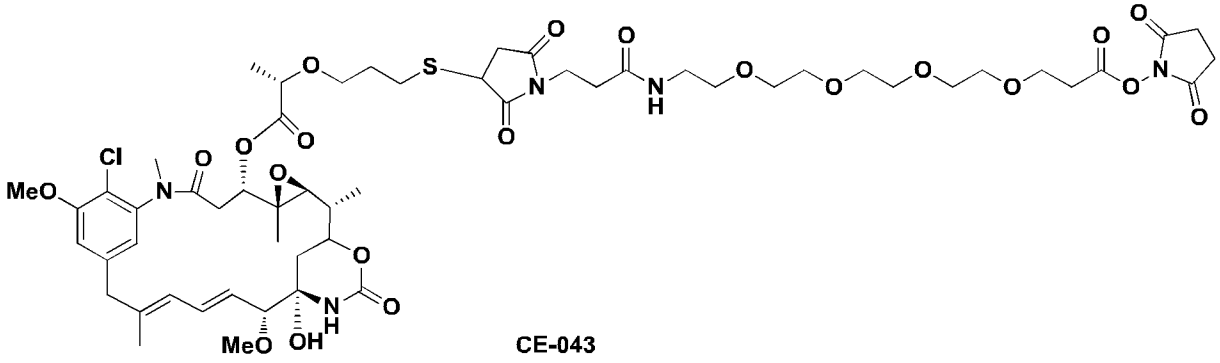
CE-038



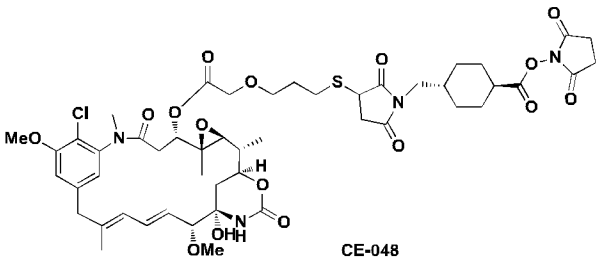
CE-039



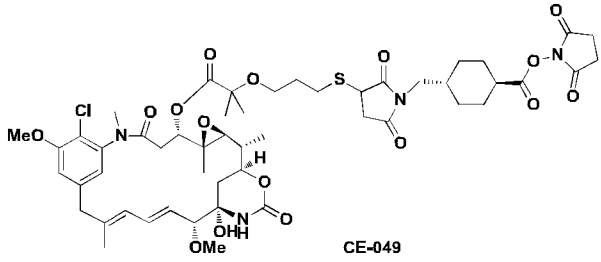
CE-040



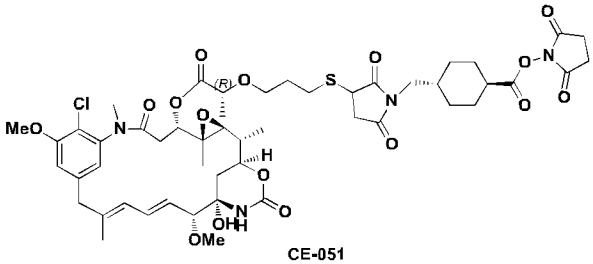
CE-043



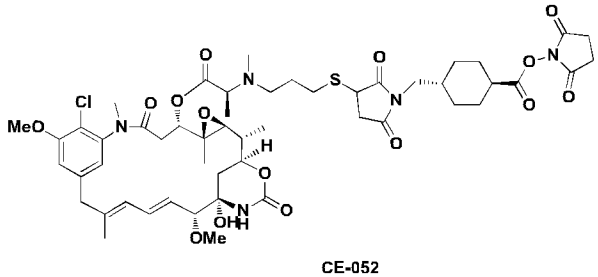
CE-048



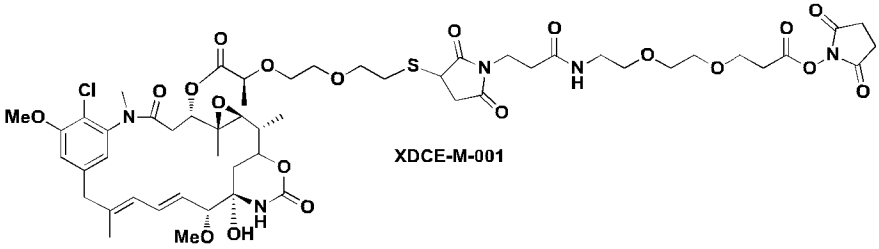
CE-049



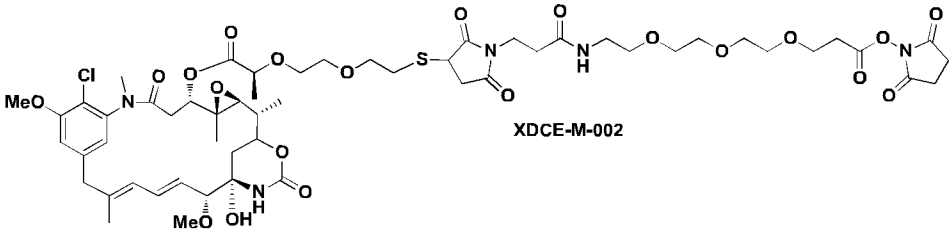
CE-051



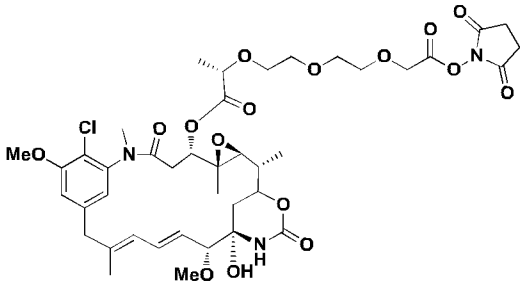
CE-052



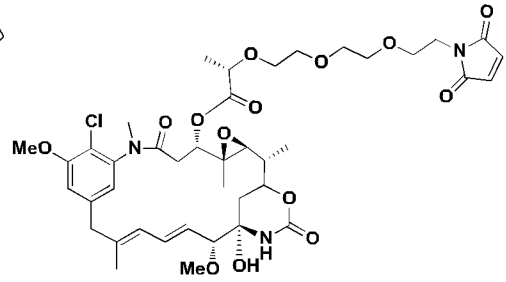
XDCE-M-001



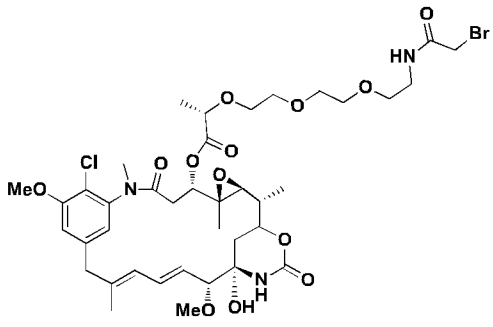
XDCE-M-002



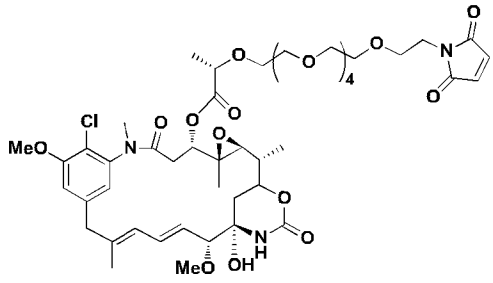
CE-045



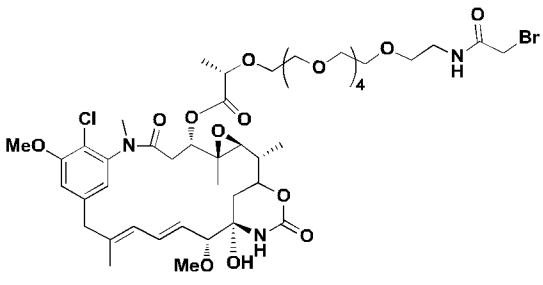
CE-047



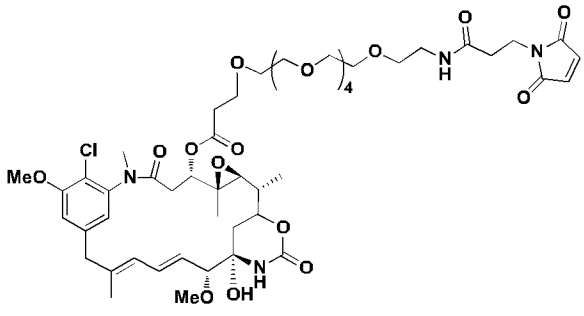
CE-050



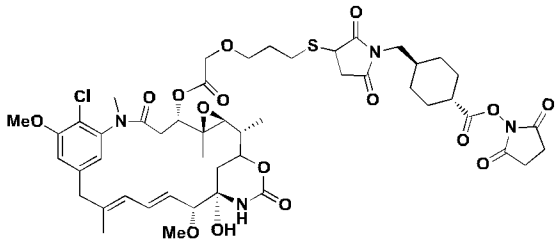
CE-046



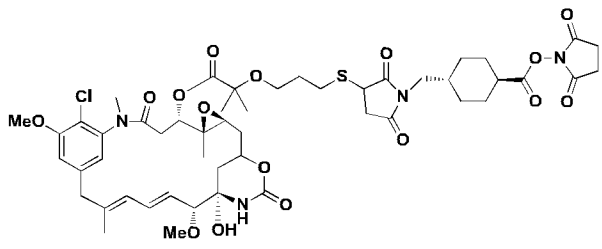
CE-052a



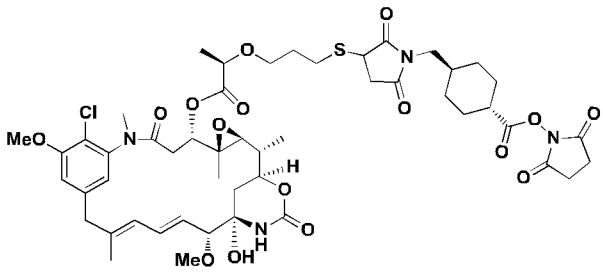
CE-063



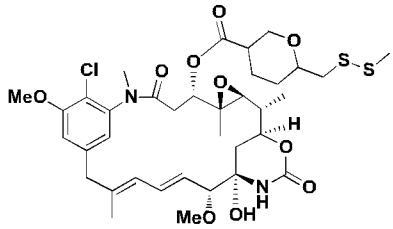
CE-048



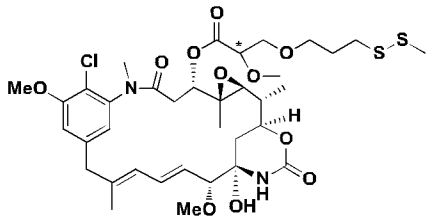
CE-049



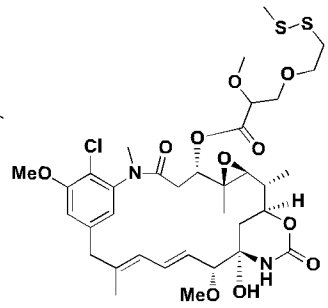
CE-051



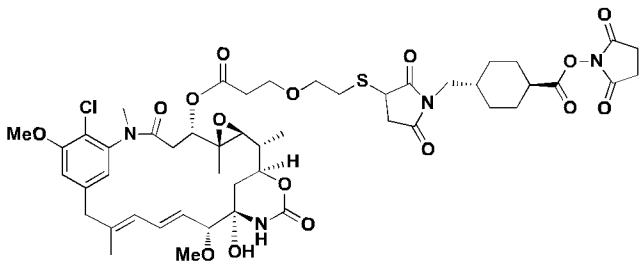
CE-053



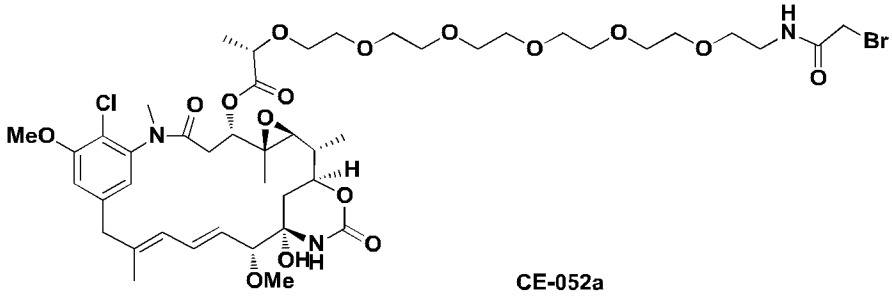
CE-054/CE-055



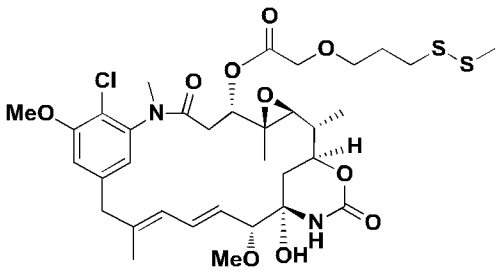
CE-056



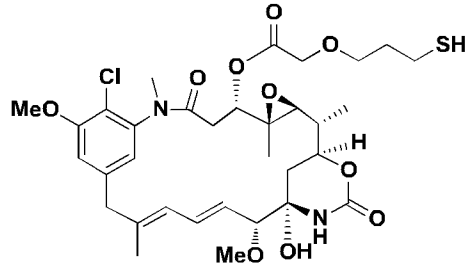
CE-057



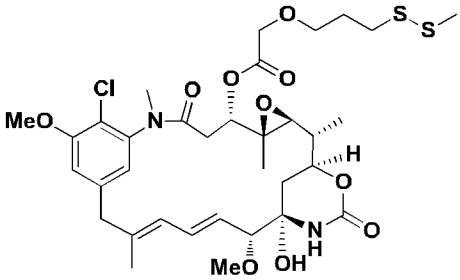
CE-052a



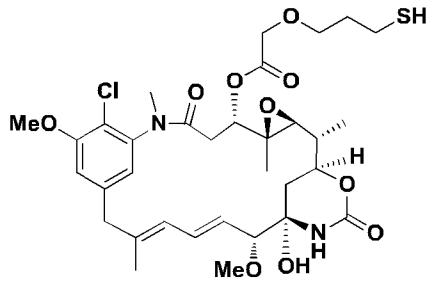
10-16



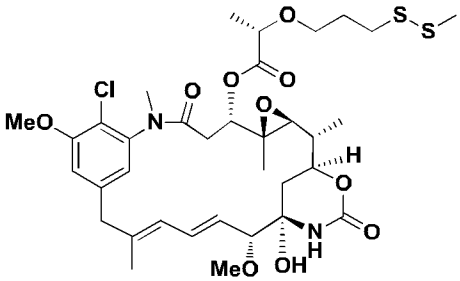
11-16



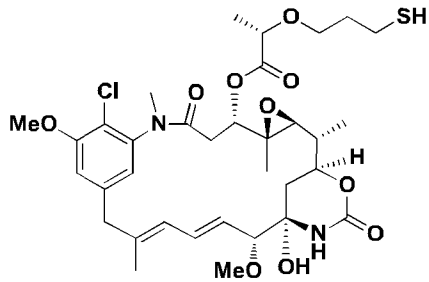
8-17



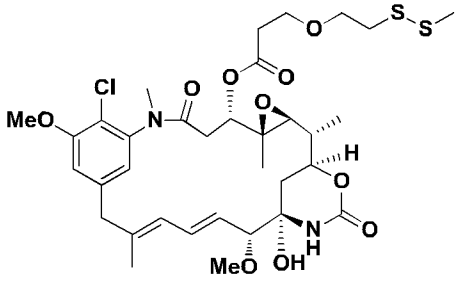
9-17



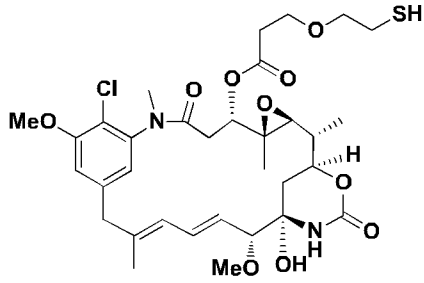
8-18



9-18



7-22

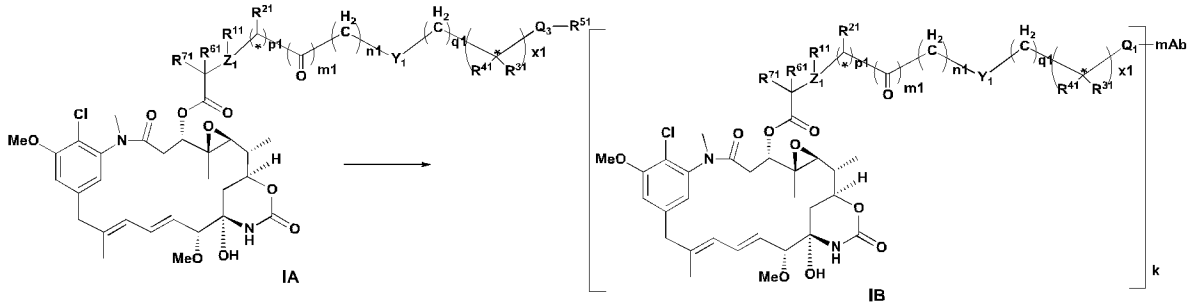


8-22

。

本发明中，带*的碳，表示手性碳原子或非手性碳，其构型可以为R、S或者消旋体。

本发明还提供了一种如式IB所示的抗体药物偶联物的制备方法，其包括以下步骤：有机溶剂中，pH为6-8条件下，将中间体（带连接体的毒素）IA与单克隆抗体（例如赫赛汀）进行交联，得到抗体药物偶联物IB即可；



如式IA和如式IB所示的化合物中，各字母和基团的定义均同前所述。

所述的如式IB所示的抗体药物偶联物的制备方法，可以为本领域中该类交联反应的常规方法和条件，具体可参照文献Gail D. Lewis Phillips,et al.,*Cancer. Res.*, **2008**, *68*, 9280以及Teemu T. Junttila, et al., *Breast. Cancer. Res. Treat.*, **2011**, *128*, 347，本申请在此引用该文献全文。

本发明中特别优选以下反应方法和条件：

在所述的如式IB所示的抗体药物偶联物的制备方法中，所述的有机溶剂优选酰胺类溶剂、亚砜类溶剂和醚类溶剂中的一种或多种。所述的酰胺类溶剂优选N,N二甲基甲酰胺（DMF）和/或二甲基乙酰胺（DMA）；所述的亚砜类溶剂优选二甲亚砜（DMSO）。所述的醚类溶剂优选四氢呋喃。

在所述的如式IB所示的抗体药物偶联物的制备方法中，所述的中间体（带连接体的毒素）IA与所述的有机溶剂的质量体积比优选0.1mg/mL-100mg/mL。

在所述的如式IB所示的抗体药物偶联物的制备方法中，所述的中间体IA与所述的单克隆抗体（例如赫赛汀）的摩尔比值优选1-10（例如6），优选1-5。

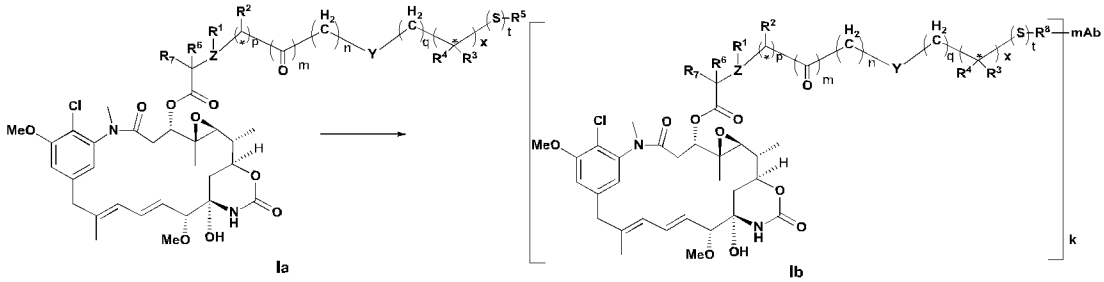
在所述的如式IB所示的抗体药物偶联物的制备方法中，所述的pH6-8可以通过缓冲液实现；所述的缓冲溶液通常为低盐缓冲液，优选磷酸盐缓冲溶液，例如磷酸钾与磷酸二氢钾形成的缓冲溶液；或者硼酸缓冲溶液，例如硼酸和硼酸钠形成的缓冲溶液。在所述的如式Ib所示的抗体药物偶联物的制备方法中，所述的交联反应的温度优选4℃～37℃（优选室温）。

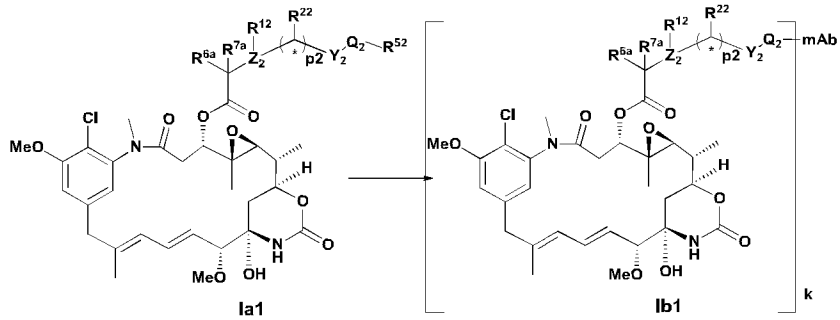
在所述的如式IB所示的抗体药物偶联物的制备方法中，所述的交联反应的进程可以采用本领域中的常规测试方法（如TLC、HPLC或NMR）进行监控，一般以中间体IA消失时为反应的终点。

所述的如式IB所示的抗体药物偶联物的制备方法优选在保护气体保护下进行，当所述的如式IB所示的抗体药物偶联物的制备方法在保护气体保护下进行时，所述的保护气体优选氮气。

所述的如式IB所示的抗体药物偶联物的制备方法，其优选包括以下步骤：在pH值为6-8（例如7.5）的缓冲溶液中，将单克隆抗体（例如赫赛汀）进行透析，然后加入中间体IA和有机溶剂，进行所述的交联反应，即可。

本发明还提供了所述的如式Ib或Ib1所示的抗体药物偶联物的制备方法，其包括以下步骤：有机溶剂中，pH为6-8条件下，将中间体（带连接体的毒素）Ia或中间体Ia1与单克隆抗体（例如赫赛汀）进行交联，得到抗体药物偶联物Ib或Ib1即可；





如式Ia、Ia1、Ib和Ib1所示的化合物中，各字母和基团的定义均同前所述。

本发明还提供了所述的如式IB所示的抗体药物偶联物和/或如式IA所示的中间体（带连接体的毒素）在制备治疗和/或预防癌症的药物中的应用。本发明还提供了所述的如式Ib、Ib1、Ia和Ia1所示的化合物中的一种或多种在制备治疗和/或预防癌症的药物中的应用。

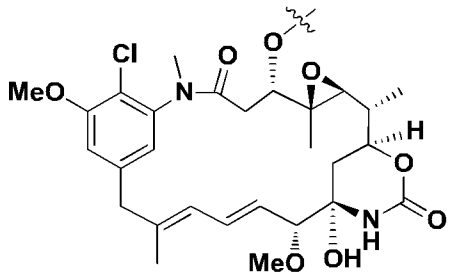
所述的应用中，所述的癌症可以为本领域中常规的癌症，包括但不限于乳腺癌、淋巴癌、肺癌、肝癌、结肠癌、头颈癌、膀胱癌、肾癌、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、皮肤癌包括鳞状细胞癌；白细胞过多症、急性淋巴细胞性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、急性和慢性髓细胞性白血病、骨髓增生异常综合征、前髓细胞白血病、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、星形细胞瘤、神经目细胞瘤、胶质瘤、神经鞘瘤、黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎癌、骨肉瘤、着色性干皮病、角质黄色瘤、甲状腺滤泡癌和卡波西肉瘤。

所述的应用中，所述的癌症的肿瘤细胞包括但不限于Her2阳性的人BT474乳腺肿瘤细胞、Her2低表达的人MCF-7乳腺肿瘤细胞或在MCF-7外转Her2的人乳腺肿瘤MCF7-Her2稳转细胞株。

本发明还提供了一种药物组合物，其包含如前所述的如式IB所示的抗体药物偶联物和/或中间体IA，以及一种或多种药学上可接受的辅料。

本发明还提供了一种药物组合物，其包含如前所述的如式Ib所示的抗体药物偶联物、如式Ib1所示的抗体药物偶联物、中间体Ia和中间体Ia1中的一种或多种，以及一种或多种药学上可接受的辅料。

本发明中，所述的药学上可接受的辅料是指药学领域常规的药用辅料，是为解决制剂的成型性、有效性、稳定性、安全性加入的除本发明的抗体药物偶联物以外的一切常规药用物料，如稀释剂（如羧甲淀粉钠等）、粘合剂（如聚维酮等）、崩解剂（如微晶纤维素等）、润滑剂（如硬脂酸镁、微粉硅胶等）、以及其它辅助剂。根据需要，可选择上述辅料，按本领域常规方法，将本发明的抗体药物偶联物制成药物制剂；所述的药物制剂为本领域各种常规剂型，如片剂、散剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂、口服液、干混悬剂或滴丸剂等。

本发明中，May 是指 

。

本发明中，所述的术语烷基为包括具有指定碳原子数目的支链或直链的饱和脂肪族烃基；如在 C_1-C_4 烷基中定义为包括在直链或者支链结构中具有 1、2、3 或 4 个碳原子的基团。例如，C_1-C_4 烷基具体包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基等。

本发明中，所述的术语烷氧基表示烷基与氧原子连接后的生成基团，即 RO-，R 为烷基。

本发明中，所述的确定了碳数范围的 C_{x1}-$_{y1}$ 的烷基（x1 和 y1 为整数），如 C_1-C_4 烷基，均表示未包含取代基的 C_1-C_4 烷基。

本发明中，所述的术语卤素表示氟、氯、溴、碘或砹。

本发明中，所述的术语氰基表示 $-\S\cdot CN$ 。

本发明中，TBDPS 表示叔丁基二苯基硅基。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得本发明中，所述的室温指环境温度，为 10℃～35℃。

本发明的积极进步效果在于：本发明设计合成了一系列结构新颖、对酸和肽酶组织蛋白酶稳定的抗体药物偶联物，本发明设计合成的抗体药物偶联物使用稳定性好的醚键进行连接，明显提高了水溶性和稳定性。体内和体外活性测试都表明其具有更高的细胞毒性，其中部分偶联物的细胞毒性优于或者接近 T-DM1。此外，从化学合成的角度讲，该系列偶联物合成的步骤简单，收率远高于 T-DM1，也便于进一步结构修饰以改善偶联物的理化性质以及生物活性，有良好的市场应用前景。

附图说明

图 1 为 **T-CE-040** 和 **T-DM1** 对 BT474 生长抑制曲线图。

图 2 为 **T-CE-040** 和 **T-DM1** 对 MCF-7 生长抑制曲线图。

图 3 为 **T-CE-040** 和 **T-DM1** 对 MCF-7-Her2 生长抑制曲线图。

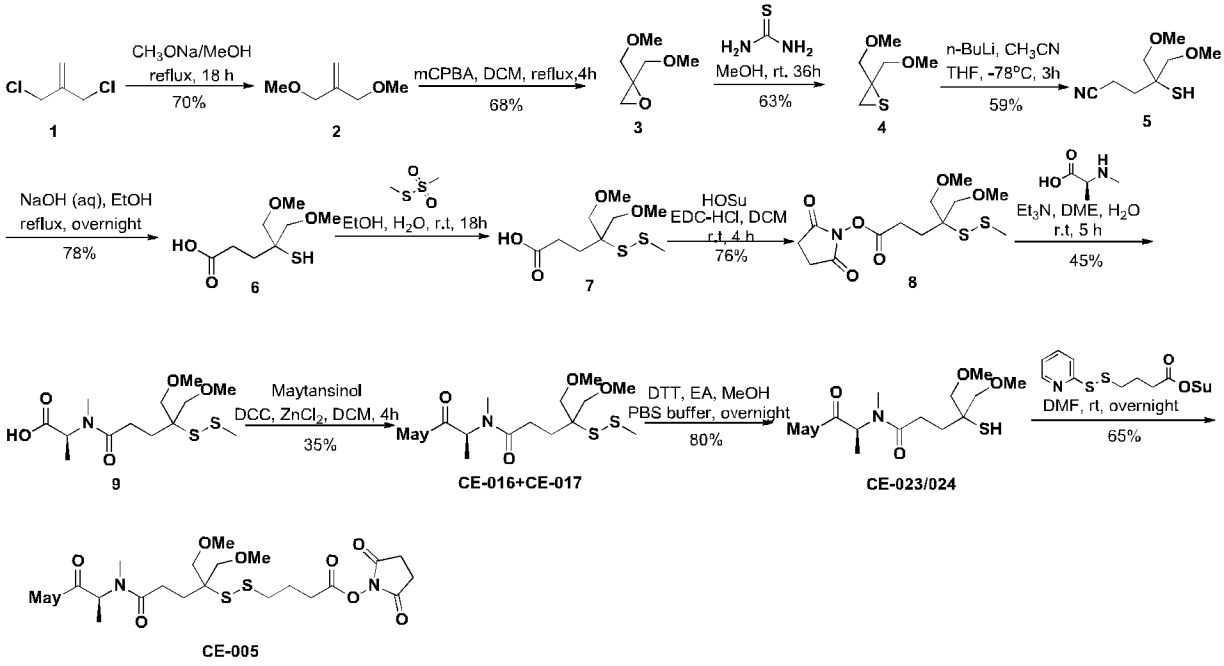
图 4 为 **T-CE-063** 和 **T-DM1** 对 BT474 生长抑制曲线图。

图 5 为 **T-CE-063** 和 **T-DM1** 对 MCF-7 生长抑制曲线图。

图 6 为 **T-CE-063** 和 **T-DM1** 对 MCF-7-Her2 生长抑制曲线图。

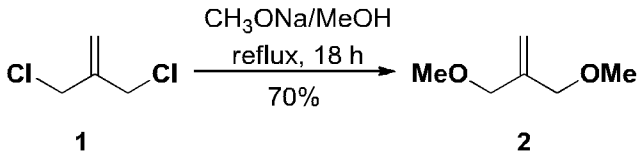
具体实施方式

实施例 1 CE-016/017, CE-023/024, CE-005 的合成路线



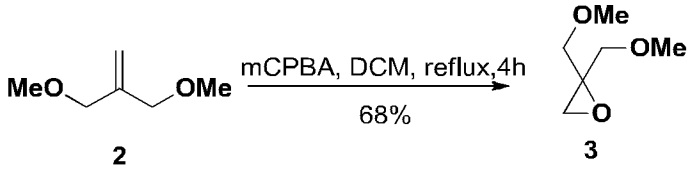
实验步骤

化合物 2 的合成:



称取 3-氯-2-氯甲基丙烯(25 g, 0.2 mol)溶于 200 mL 无水甲醇中，分批加入甲醇钠(21.6 g, 0.4 mol)。加热反应液回流过夜。将反应液冷却到室温，过滤，往滤液中加入 250 mL 水，醋酸中和，用沸点 30~60℃的石油醚萃取三次(150 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩得到 15 g 粗产品，为无色油状液体，直接用于下一步反应。

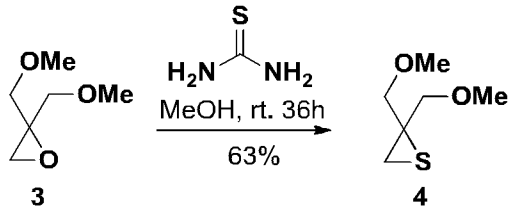
化合物 3 的合成:



将上一步反应粗产物 **2** (15.1 g, 0.13 mol)溶于 150 mL 二氯甲烷中，分批加入间氯过氧苯甲酸(33.54 g, 0.195 mol)。反应液加热回流 2 小时。TLC 点板确认反应完全，将反应液冷却到室温。30mL 饱和硫代硫酸钠溶液加入搅拌半小时淬灭反应。使用二氯甲烷萃取 3 次(100 mL×3)。合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩得到 12g 粗产物 **3**，为无色油状物，直接用于下一步反应。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 2.57 & 2.54 (dd, J_1=16.4 Hz, J_2=11.2

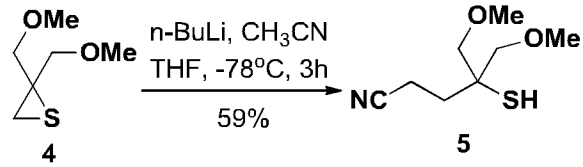
Hz, 4H), 3.39 (s, 6H), 2.78 (s, 2H).

化合物 4 的合成:



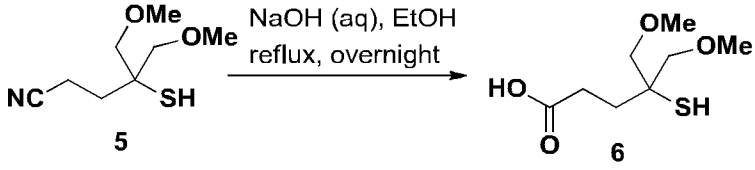
将上一步的粗产物 **3** (13.2 g, 0.1 mol)溶于 100 mL 无水甲醇中，加入硫脲(15.2 g, 0.2 mol)。反应液室温搅拌过夜，TLC 点板检测原料以完全消耗，减压蒸馏移除甲醇。往剩余物中加入 200 mL 水，使用二氯甲烷萃取 3 次(100 mL×3)。合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗产品使用硅胶柱层析（石油醚：乙酸乙酯 10：1）得到 9.3 g 产物 **4**，为无色油状物，产率 63%。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 2.62 & 2.60 (dd, J_1=16.0 Hz, J_2=10.0 Hz, 4H), 3.41 (s, 6H), 2.40 (s, 2H).

化合物 5 的合成:



氮气保护下，将正丁基锂(8.8 mL, 2.5 mol/mL, 22 mmol)加入到冷却至-78℃的 40 mL 干燥四氢呋喃溶液中。将乙腈(1.1 mL, 21.2 mmol) 溶于 10 mL 干燥四氢呋喃加入。反应液在-78℃搅拌半小时。将化合物 **4** (2.96 g, 20 mmol) 溶于 20 mL 四氢呋喃中，并逐滴加入。加入完毕，反应液逐步升温至室温并搅拌 3 小时。将反应液冷却至 0℃，逐滴缓慢加入稀盐酸(0.5 M, 10 mL)淬灭反应，乙酸乙酯萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品使用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化得到产物 2.23 g，为浅黄色油状物，产率 59%。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 3.62 (d, J=9.2 Hz, 2H), 3.51 (d, J=9.2 Hz, 2H), 3.39 (s, 6H), 2.81 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.07 (t, J=7.2 Hz, 2H).

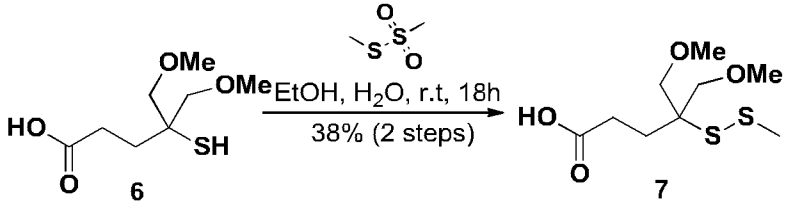
化合物 6 的合成:



将上一步反应产物 **5** (2.8 g, 15 mmol)溶于 10mL 乙醇中，置换氩气三次，缓慢加入 8M 的氢氧化钠溶液(4 mL, 32 mmol)。氩气保护下反应液升温回流过夜。反应液冷却至室

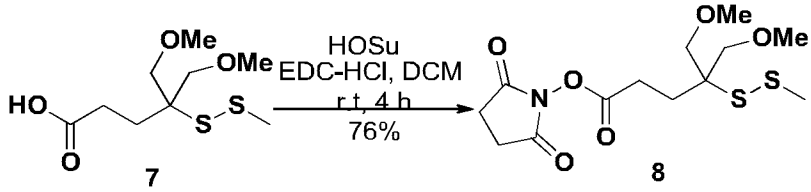
温，稀盐酸调 PH=2，二氯甲烷萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产物使用硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=2：1）纯化得 2.43g 产品 **6**，为浅黄色油状物，产率 78%。LCMS (ESI) *m/z* 209.1 $(M + H)^+$.

化合物 7 的合成:



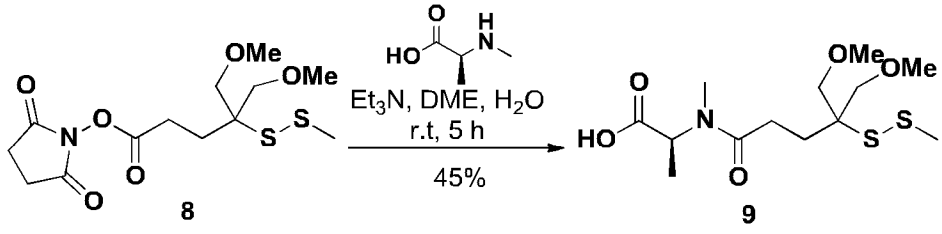
将上一步反应产物 **6** (2.08 g, 10 mmol)溶于 20mL 乙醇中和 10 mL 水中，加入甲基硫代磺酸甲酯(1.38 g, 11 mmol)。氩气保护下反应液室温搅拌过夜。加入 50 mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗产物 **7**，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) *m/z* 255.1 $(M + H)^+$.

化合物 8 的合成:



将上一步反应产物 **7** (1 g, 4 mmol)溶于 2mL 二氯甲烷中，N-羟基琥珀酰亚胺（HOSu）(0.50 g, 4.4 mmol) and 1-乙基-（3-二甲基氨基丙基）碳酰二亚胺盐酸盐（EDC-HCl）(0.84g, 4.4 mmol)。反应液室温搅拌 4 小时。加入 50 mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产物使用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:3)纯化得 1.3 g 产物 **8**，为黄色油状物，产率 76%。LCMS (ESI) *m/z* 352.1 $(M + H)^+$.

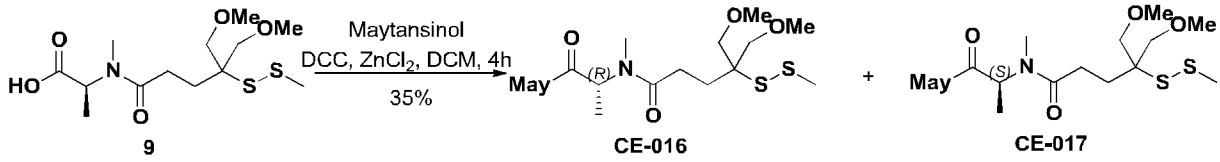
化合物 9 的合成:



N-甲基-L-丙氨酸(618 mg, 6.0 mmol)溶于 15mL 乙二醇二甲醚和 15 mL 水中。加入三乙胺(1.7 mL g, 12 mmol)，剧烈搅拌。将上一步反应产物 **8** (2.1 g, 6 mmol)溶于 15 mL 乙二醇二甲醚中逐滴加入，约 5 分钟加完。反应液室温搅拌 2 小时，减压移除有机溶剂，加

入 10 mL 水，使用 1M 的稀盐酸调 PH=2，乙酸乙酯萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产物使用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化得产物 920 mg，为黄色油状物，产率 45%。LCMS (ESI) *m/z* 340.1 $(M+H)^+$.

化合物 CE-016 和 CE-017 的合成:



将上一步产物**9** (122 mg, 0.36 mmol)，二环已基碳二亚胺（DCC）(0.15 g, 0.72 mmol)加入一个干燥的Schlenck管中，置换氩气3次，加入1 mL二氯甲烷，搅拌。将美登醇(63 mg, 0.12 mmol)溶于4 mL干燥二氯甲烷中加入，然后加入1M的氯化锌乙醚溶液(0.72 mL, 0.72 mmol)。反应液室温搅拌2h，缓慢加入0.3 mL淬灭反应，加入15 mL乙酸乙酯，过滤，乙酸乙酯洗涤。滤液无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产物使用硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=40:1)分离纯化，得到两个异构体**CE-016**（25 mg，P1）和**CE-017**（37 mg，P2），均为白色固体，产率24%+35%. LCMS (ESI) *m/z* 867.8 $(M+H)^+$。

HPLC (15 min): **CE-016**, Rt=10.680; **CE-017**, Rt=10.621（Rt：保留时间）

Mobile Phase（流动相）: A: water（水）(0.01%TFA) B: CAN（乙腈）(0.01%TFA)，%均为体积百分比

Gradient（梯度）: 0min 5%B, 3min 5%B,10min 95%B, 15min 95%B

Flow Rate（流速）: 1.2 ml/min

Column: Eclipse XDB-C18, 4.6*150mm, 5um

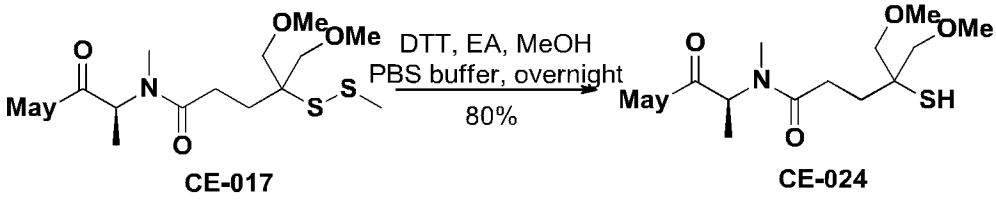
Oven Temperature（柱温）: 40 ℃

CE-016: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.85 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.44 & 6.42 (dd, J_1=15.2 Hz, J_2=11.2 Hz,1H), 6.31 (d, J=11.2 Hz,1H), 6.23 (s, 1H), 5.90 & 5.87 (dd, J_1=15.2 Hz, J_2=9.2 Hz,1H), 5.23 (q, J=7.2 Hz,1H), 4.91 (s, 1H), 4.86 & 484 (dd, J_1=11.6 Hz, J_2=2.8 Hz,1H), 4.32 (t, J=12.0 Hz,1H), 3.99 (s, 3H), 3.55-3.40 (m, 5H), 3.37 (s, 6H), 3.34 (s, 3H), 3.19 (d, J=12.8 Hz,1H), 3.17 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.86 (d, J=9.6 Hz,1H), 2.65 & 2.62 (dd, J_1=14.4 Hz, J_2=12.0 Hz,1H), 2.50 (t, J=8.0 Hz,1H), 2.40 (s, 3H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.72 (d, J=13.6 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.48 (d, J=7.6 Hz, 3H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.85 (s, 3H).

CE-017: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.82 (s, 1H), 6.75 (d, J=11.2 Hz,1H), 6.64 (s,

1H), 6.44 & 6.42 (dd, J_1=15.2 Hz, J_2=11.2 Hz,1H), 6.21 (s, 1H), 5.70 & 5.68 (dd, J_1=15.6 Hz, J_2=8.8 Hz,1H), 5.41 (q, J=6.8 Hz,1H), 4.80 & 4.77 (dd, J_1=12.0 Hz, J_2=3.2 Hz,1H), 4.28 (t, J=11.2 Hz,1H), 3.98 (s, 3H), 3.65 (d, J=12.8 Hz,1H), 3.50 (d, J=8.8 Hz,1H), 3.43 (t, J=8.8 Hz,2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.23 (s, 6H), 3.10 (d, J=12.0 Hz,1H), 3.03 (d, J=9.2 Hz,1H), 2.84 (s, 3H), 2.64-2.51 (m, 2H), 2.64-2.51 (m, 2H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.10-1.89 (m, 2H), 1.72 (d, J=13.6 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.85 (s, 3H).

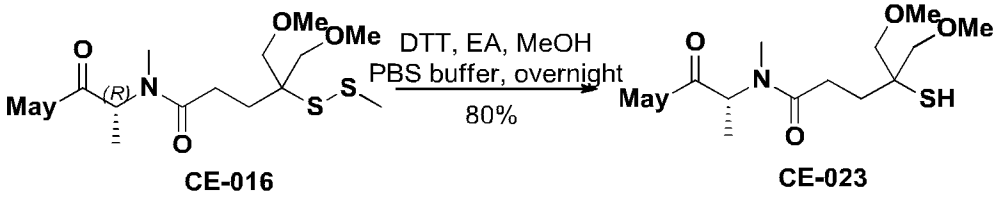
化合物 CE-024 的合成:



CE-017 CE-024

CE-017 (30 mg, 0.034 mmol)溶于 0.5 mL 乙酸乙酯中，将二硫代苏糖醇（DTT）(13 mg, 0.084 mmol)溶于 0.9 mL 甲醇中加入，加入 PH=7.5 的磷酸钾缓冲溶液 2 mL。反应液在氮气保护下搅拌 2 小时。加入 PH=6 的磷酸钾缓冲溶液 3.4 mL 淬灭反应。乙酸乙酯萃取 3 次(20 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次(20 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品使用制备 HPLC (CH_3CN in H_2O-0.05% TFA from 5% to 95%) 纯化得到 22 mg 产物 **CE-024**，白色固体，产率 80%。LCMS (ESI) *m/z* 840.1 $(M + H)^+$.

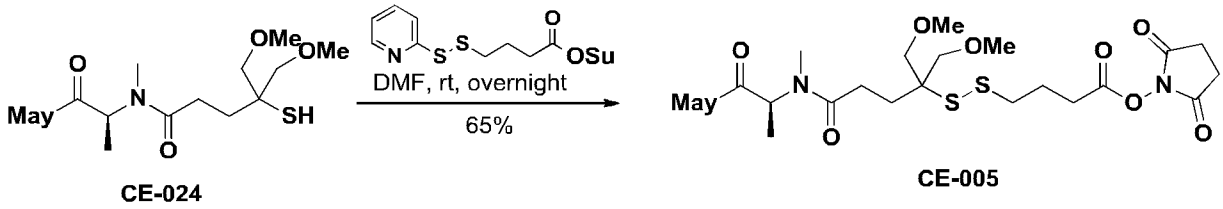
化合物 CE-023 的合成:



CE-016 CE-023

CE-023 的合成步骤和 **CE-024** 一致，使用 **CE-016** 为原料。

化合物 CE-005 的合成:



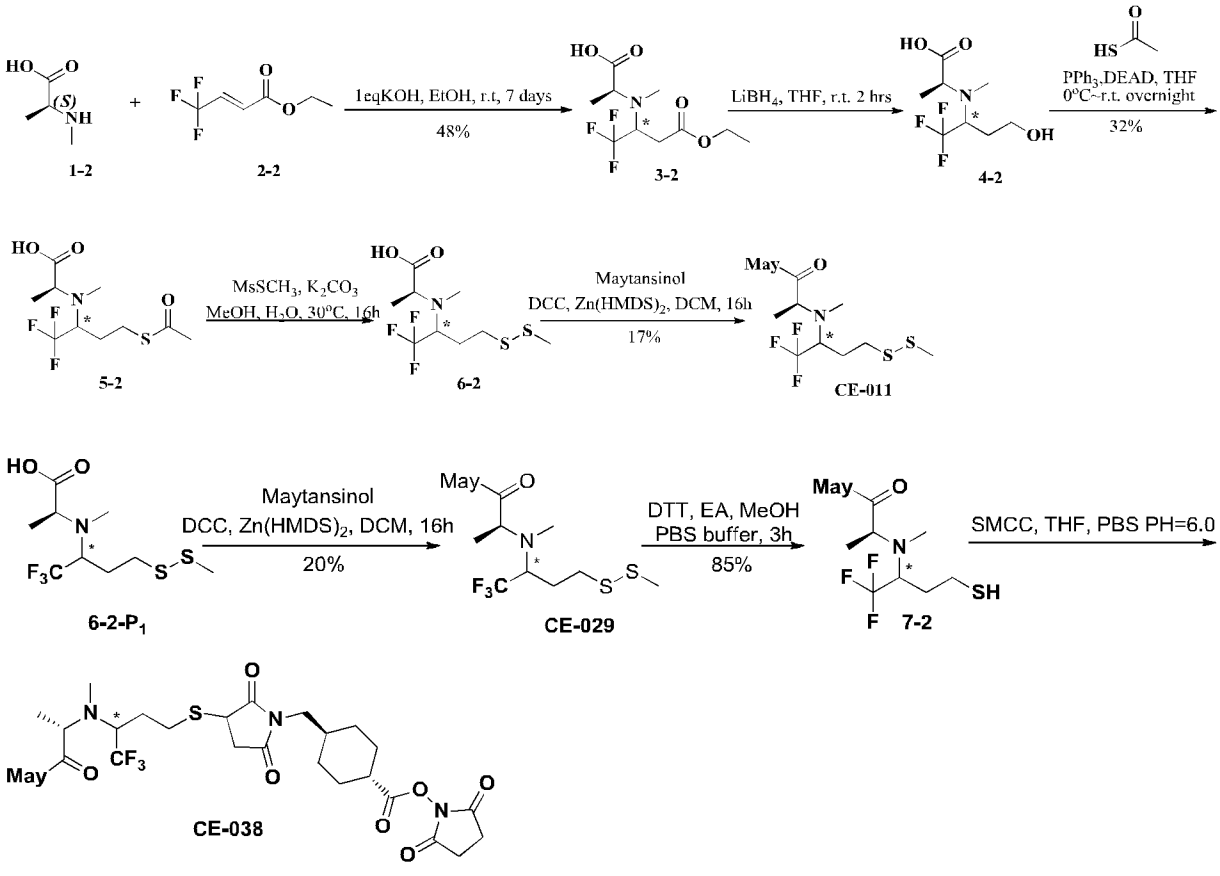
CE-024 CE-005

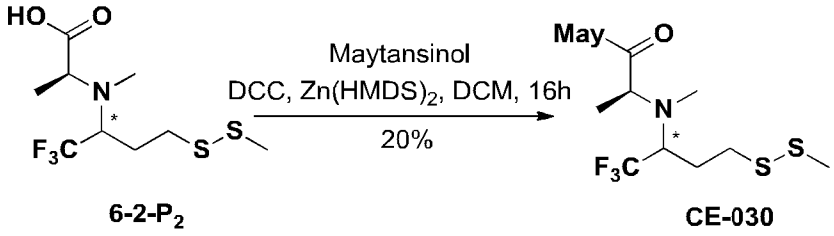
将 **CE-024**(18 mg, 0.02 mmol)溶于 2 mL N, N-二甲基甲酰胺中，加入 **SM1**(14 mg, 0.04

mmol)。反应液室温搅拌 12 小时，反应液过滤，滤液直接使用制备 HPLC (CH_3CN in H_2O-0.05% TFA from 5% to 95%)纯化得到 13.7 mg 产物 **CE-005**，为白色固体。产率 65%。

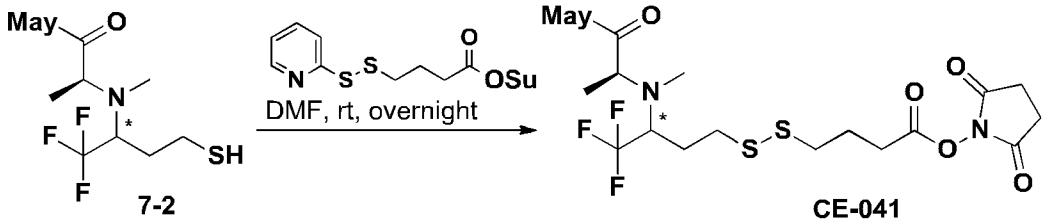
LCMS (ESI) *m/z* 1076.8 $(M + Na)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.85 (s, 1H), 6.74 (d, *J*=9.4 Hz,1H), 6.63 (s, 1H), 6.44 & 6.42 (dd, J_1=15.2 Hz, J_2=11.2 Hz,1H), 6.29 (s, 1H), 5.70 & 5.68 (dd, J_1=15.6 Hz, J_2=8.8 Hz,1H), 5.42 (q, *J*=6.8 Hz,1H), 4.80 & 4.77 (dd, J_1=12.0 Hz, J_2=3.2 Hz,1H), 4.28 (t, *J*=11.2 Hz,1H), 3.98 (s, 3H), 3.65 (d, *J*=12.8 Hz,1H), 3.50 (d, *J*=7.2 Hz,1H), 3.41 (t, *J*=8.8 Hz,2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.11 (d, *J*=12.0 Hz,1H), 3.03 (d, *J*=9.2 Hz,1H), 2.84 (s, 3H), 2.64-2.51 (m, 2H), 2.68 (q, *J*=7.2 Hz,4H), 2.63-2.50 (m, 2H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.19 & 2.16 (dd, J_1=14.4 Hz, J_2=3.2 Hz,1H), 2.08-1.99 (m, 3H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.72 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.50-1.42 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.80 (s, 3H).

实施例 2 CE-011,CE-038,CE-041 的合成路线



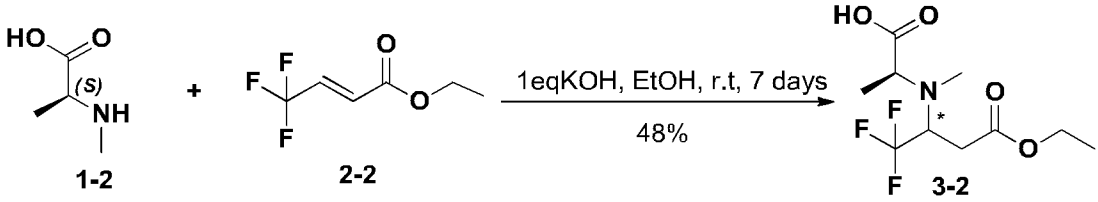


6-2-P_2 CE-030



7-2 CE-041

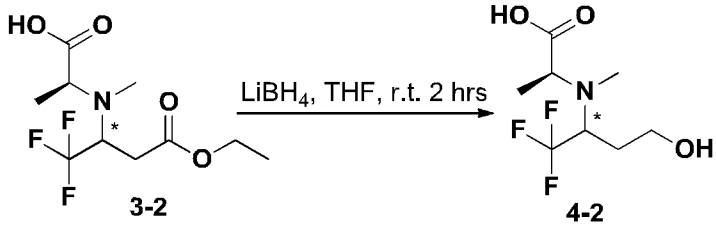
化合物 3-2 的合成:



1-2 2-2 3-2

往 N-甲基-L-丙氨酸 **1-2** (10g,0.097mol)的 500 mL 乙醇悬浊液中加入氢氧化钾(5.5g, 0.098mol)。反应液室温搅拌 1 小时直至氢氧化钾完全溶解。加入 4,4,4-三氟巴豆酸乙酯 **2-2**(20g, 0.119mmol)。反应液升温至 35℃搅拌 7 天。反应液冷却至 0℃，逐滴加入 10 mL 浓盐酸，室温搅拌 1 小时，减压浓缩。加入 500 mL 乙酸乙酯，过滤，100 mL 乙酸乙酯洗涤，滤液浓缩得到 12.5 g 粗产品，收率 48%。LCMS (ESI) *m/z* 272.1$(M + H)^+$.

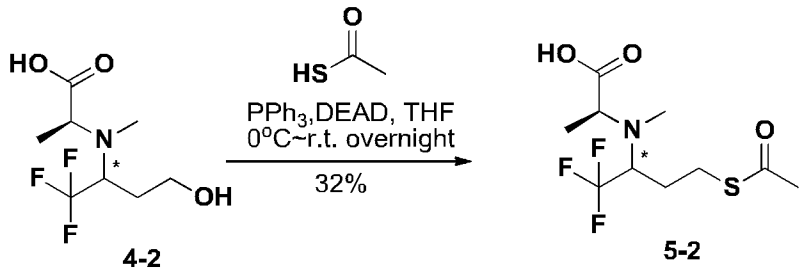
化合物 4-2 的合成



3-2 4-2

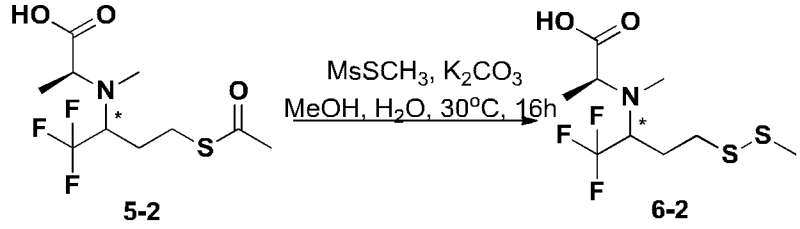
上一步产物 **3-2**(12.5g, 46.1 mmol)溶于 150 mL 四氢呋喃，冷至 0℃，分批小量加入硼氢化锂(2.0g,90.9 mmol)。反应液室温搅拌 3 小时，冰水浴冷却，逐滴缓慢加入 10 mL 甲醇直至没有气泡冒出，继续搅拌 2 小时。加入 300 mL 乙酸乙酯和饱和 300 mL 氯化铵溶液，有机相分离，无水硫酸钠干燥，浓缩得到 8.3 g 粗产品 **4-2**，为浅黄色油状物。LCMS (ESI) *m/z* 230.0 $(M + H)^+$.

化合物 5-2 的合成



氮气保护下，三苯基磷(12 g, 45.8 mmol)溶于 200mL 四氢呋喃，冰水浴冷却，搅拌。加入偶氮二甲酸二乙酯（DEAD）(8.0 g, 45.8 mmol)，继续搅拌 5 分钟。依次加入化合物 **4-2**(8.3 g, 36.2 mmol)的 50 mL 四氢呋喃溶液和硫代乙酸(4.13 g, 54.3 mmol)。反应液升至室温搅拌过夜。往反应液中加入 300mL 乙酸乙酯和 200mL 饱和氯化铵溶液。分出有机相，浓缩。粗产物硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯体积比 3：1）纯化得 3.3g 产物 **5-2**，为浅黄色油状物，产率 32%。LCMS (ESI) *m/z* 288.0 $(M + H)^+$.

化合物 6-2 的合成

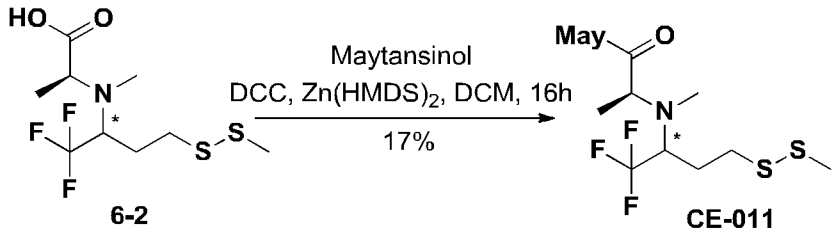


氮气保护下，将上一步反应产物 **5-2**(3.3 g, 11.4 mmoL)溶于 60mL 甲醇和 30mL 水的混合溶液中，加入碳酸钾(4 g, 28.9 mmol)。反应液氮气保护下室温搅拌 2 小时。加入甲基硫代磺酸甲酯(3.0 g, 23.8 mmol)。氮气保护下反应液室温搅拌 2 小时。加入 200 mL 水和 200mL 二氯甲烷，分出有机相，水相用 1M 的稀盐酸调 PH 至 4 到 5，乙酸乙酯萃取(150 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤 (100 mL)，无水硫酸镁干燥，浓缩得 2.0 g 粗产物，为浅黄色油状物。手性制备 HPLC (AD-H, 4.6×250 mm, 5um, flow rate: CO_2+MeOH=2.7 +0.3)分离得到两个异构体 6-2-P1 和 6-2-P2。LCMS (ESI) *m/z* 292.1 $(M + H)^+$。

6-2-P1: Rt=1.72, 70%; 900 mg, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 3.65 (q, *J*=7.2 Hz,1H), 3.51 (q, *J*=7.2 Hz,1H), 2.92-2.74 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.41 (d, *J*=7.2 Hz,3H).

6-2-P2: Rt=2.38, 30%; 200 mg, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 3.65 (q, *J*=7.2 Hz,1H), 3.43 (q, *J*=7.2 Hz,1H), 2.89-2.75 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.43 (d, *J*=7.2 Hz,3H).

化合物 CE-011 的合成

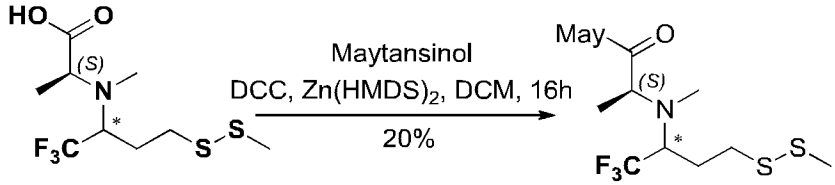


6-2 CE-011

上一步反应产物 **6-2** (160 mg, 0.549 mmol)溶于 5 mL 干燥的二氯甲烷中，加入二环已基碳二酰亚胺 DCC (80 mg, 0.388 mmol)，室温搅拌 30 分钟，过滤。

氩气保护下，美登醇(41 mg, 0.0726 mmol)溶于 3mL 干燥 DMF 中，加入 $Zn(HDMS)_2$ (0.5 mL, 0.74 mmol)，室温搅拌。将上述滤液加入反应液中，室温搅拌 2 小时，加入 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液和 30mL 乙酸乙酯。分出有机相 20mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品用制备 HPLC 纯化得到 10 mg 产物 **CE-011**，为白色固体，产率 17%。LCMS (ESI) *m/z* 838.2 $(M + H)^+$。

化合物 CE-029 的合成

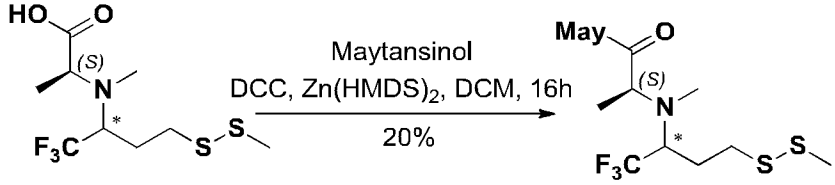


6-2-P1 CE-029

使用化合物 **6-2-P1** 为原料，**CE-029** 的合成步骤和 **CE-011** 一致。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.84 (s, 2H), 6.42 & 6.38 (dd, J_1=15.6 Hz, J_2=8.0 Hz,1H), 6.35 (s, 1H), 6.14 (d, J=11.6 Hz,1H), 5.49 & 5.46 (dd, J_1=15.6 Hz, J_2=6.4 Hz,1H), 5.35 (t, J=4.8 Hz,1H), 4.92& 4.91 (dd, J_1=12.0 Hz,J_2=2.8 Hz,1H), 4.28 (t, J=12.8 Hz,1H), 3.99 (s, 3H), 3.59 (q, J=6.8 Hz,2H), 3.50 (s, 1H), 3.49 (d, J=6.4 Hz,1H), 3.37 (s, 3H), 3.22 (d, J=12.8 Hz,1H), 3.13 (s, 3H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.81 (d, J=8.8 Hz,1H), 2.57 (t, J=12.0 Hz,1H), 2.44 - 2.42 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.29-2.27 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.58-1.65 (m, 2H), 1.45 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.30 (d, J=7.2 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H).

化合物 CE-030 的合成

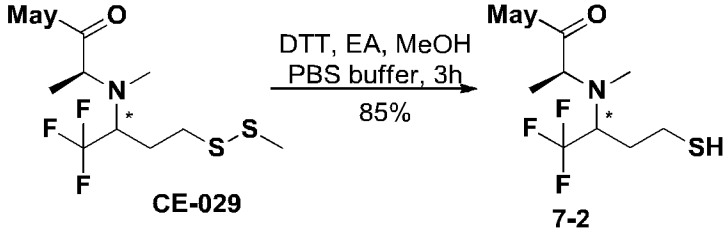


6-2-P2 CE-030

使用化合物 **6-2-P2** 为原料，**CE-030** 的合成步骤和 **CE-011** 一致。

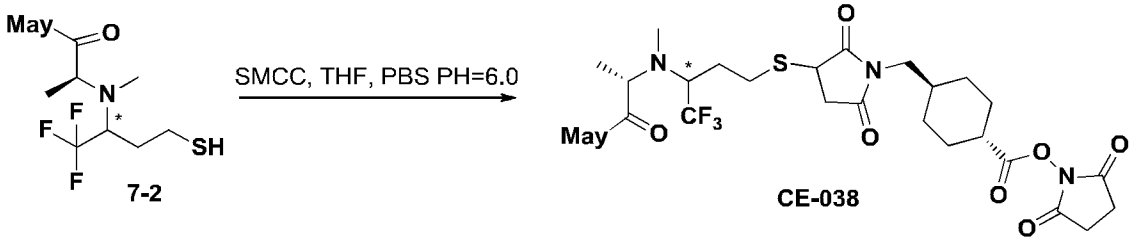
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.83 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.44 (d, J=11.2 Hz,1H), 6.40 (t, J=6.4 Hz,1H), 6.15 (d, J=10.4 Hz,1H), 5.49 & 5.48 (dd, J_1=13.6 Hz, J_2=8.8 Hz,1H), 4.88 & 4.87 (dd, J_1=12.0 Hz, J_2=2.8 Hz,1H), 4.28 (t, J=12.8 Hz,1H), 3.99 (s, 3H), 3.61 (q, J=6.8 Hz,1H), 3.51 (d, J=9.2 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.22 (d, J=12.8 Hz,1H), 3.16 (s, 3H), 2.93-2.84 (m, 2H), 2.77 (d, J=8.8 Hz,1H), 2.53 (t, J=12.0 Hz,1H), 2.44 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.36-2.10 (m, 1H), 2.29-2.27 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.58-1.65 (m, 2H), 1.45 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.30 (d, J=7.2 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H).

化合物 7-2 的合成



CE-029 (12 mg, 0.015 mmol)溶于 1 mL 乙酸乙酯和 1mL 甲醇的混合溶剂中，将二硫代苏糖醇 DTT(18 mg, 0.117 mmol)溶于 0.5 mL PH=7.5 的磷酸钾缓冲溶液中加入。反应液在氮气保护下搅拌 3 小时。加入 PH=6.0 的磷酸钾缓冲溶液 1 mL 淬灭反应。乙酸乙酯萃取 3 次(10 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次(5 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品使用制备 HPLC (CH_3CN in H_2O-0.05% TFA from 5% to 95%)纯化得到 10 mg 产物 **7-2**，白色固体，产率 85%。LCMS (ESI) m/z792.2 $(M+H)^+$。

化合物 CE-038 的合成

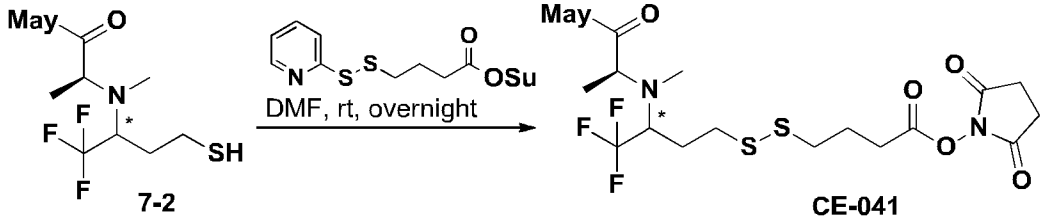


氮气保护下，上一步反应产物 **7-2** (10 mg, 0.012 mmol)溶于 1.5 mL 四氢呋喃中，加入 PH=6.0 的磷酸钾缓冲溶液 1.5 mL 和 4-（N-马来酰亚胺甲基）环己烷-1-羧酸琥珀酰亚胺酯(20mg, 0.06mmol，SMCC)。反应液氮气保护下室温搅拌过夜。过滤，滤液由制备 HPLC 纯化得 11.5 mg 产品 **CE-038**，为白色固体，产率 85%。

LCMS (ESI) m/z1125.9 $(M+H)^+$, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.84 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.56 (d, J=8.8 Hz,1H), 6.44 & 6.42 (dd, J_1=11.6 Hz, J_2=8.8 Hz,1H), 6.15 (d, J=8.8 Hz,1H), 5.52 & 5.50 (dd, J_1=11.2 Hz, J_2=6.4 Hz,1H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.29 (t, J=8.4 Hz,1H), 3.99 (s, 3H), 3.95 & 3.94 (dd, J_1=7.2 Hz, J_2=2.8 Hz,1H), 3.53-3.48 (m, 4H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.37 (s,

3H), 3.26-3.19 (m, 2H), 3.13 (d, *J*=4.8 Hz,1H), 3.13 (s, 3H), 2.85-2.77 (m, 5H), 2.59 (t, *J*=8.8 Hz,2H), 2.46 (s, 3H), 2.29-2.15 (m,8H), 1.83-1.78 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.63 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 1.54 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 1.45 (t, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.30 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.30 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.10 (q, *J*=10.4 Hz, 2H), 0.84 (s, 3H).

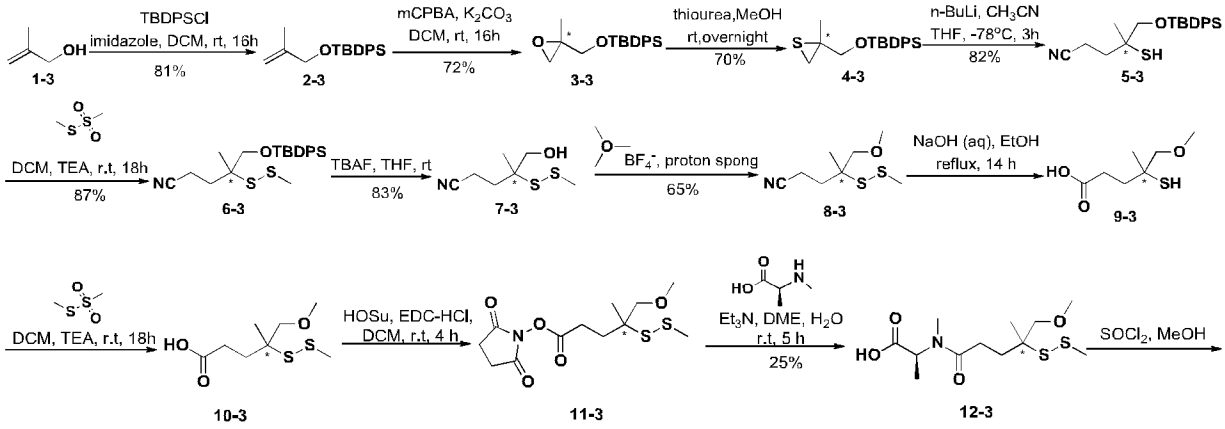
化合物 CE-041 的合成

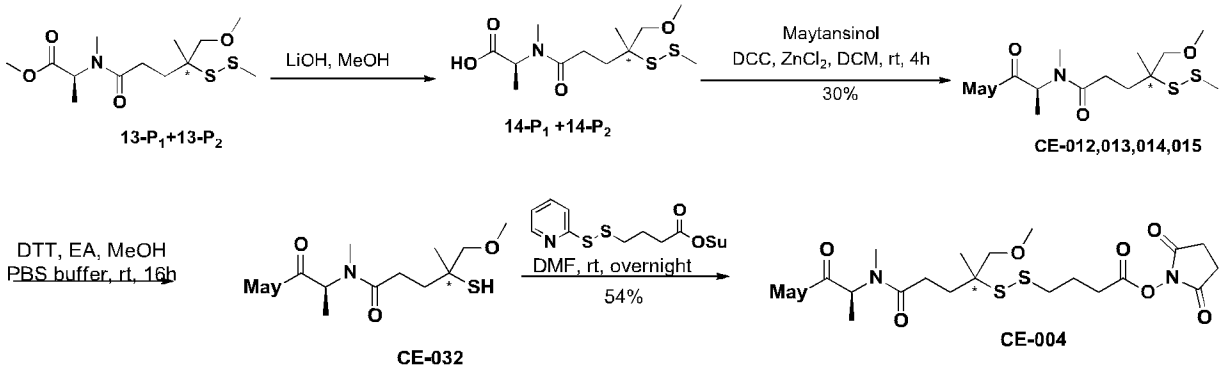


将化合物 **7-2** (10 mg, 0.012 mmol)溶于 2 mL N, N-二甲基甲酰胺中，加入 **CE-L-019 N-琥珀酰亚胺 4-(2-二硫代吡啶)丁酰酯**(6.8 mg, 0.018 mmol)。反应液氮气保护下室温搅拌过夜，过滤，滤液直接使用制备 HPLC(CH_3CN in H_2O-0.05% TFA from 5% to 95%)纯化得到 9.6 mg 产物 **CE-041**，为白色固体，产率 80%。

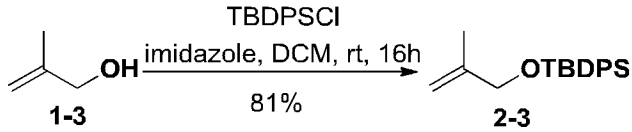
LCMS (ESI) *m/z*1007.3 $(M + H)^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.84 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.43 (dd, J_1=12.4 Hz, J_2=8.8 Hz,1H), 6.15 (d, *J*=8.8 Hz,1H), 5.52 & 5.51 (dd, J_1=12.8 Hz, J_2=6.8 Hz,1H), 4.90 (d, *J*=9.6 Hz,1H), 4.31 (t, *J*=8.8 Hz,1H), 3.99 (s, 3H), 3.61 (q, *J*=5.6 Hz,2H), 3.50 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.22 (d, *J*=12.8 Hz,1H), 3.13 (s, 3H), 2.85-2.77 (m, 12H), 2.59 (t, *J*=8.8 Hz,2H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (d, *J*=8.4 Hz,1H), 2.19-2.16 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.64 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 1.45 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.30 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H).

实施例 3 CE-012,013,014,015,032,004 的合成路线





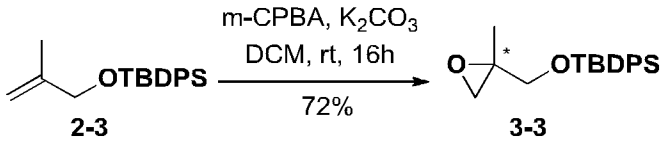
化合物 2-3 的合成:



2-甲基烯丙醇 **1-3** (10 g, 139 mmol)和咪唑(18.9 g, 278 mmol)依次溶于 200 mL 二氯甲烷中，冰水浴冷至 0 ºC，分批加入叔丁基二苯基氯硅烷(57 g, 208 mmol)。反应液升至室温搅拌 2 小时。加入 100 mL 水淬灭，二氯甲烷萃取 3 次(100 mL×3)。合并有机相，饱和食盐水洗 3 次(50 mL × 3)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产物由硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10:1)纯化得 35 g 产物 **2-3**，为浅黄色固体，产率 81%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 7.70-7.68 (m, 4H), 7.42-7.35 (m, 6H), 5.13 (s, 1H), 4.85 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.07 (s, 9H).

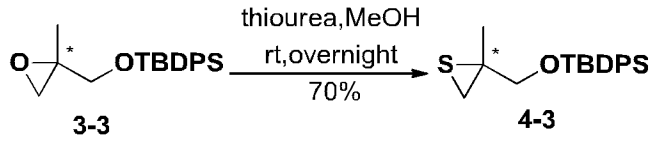
化合物 3-3 的合成:



将上一步反应粗产物 **2-3** (30 g, 96 mmol)溶于 600 mL 二氯甲烷中，加入碳酸钾(24.9 g, 144 mmol)，室温搅拌 1 小时。分批加入间氯过氧苯甲酸(26.4 g, 192 mmol)。反应液室温搅拌过夜。150mL 饱和硫代硫酸钠溶液加入搅拌半小时淬灭反应。使用二氯甲烷萃取 3 次(100 mL×3)。合并有机相，饱和食盐水洗 3 次(100 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10:1)纯化得 22.8 g 产物 **3-3**，产率 72%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 7.68 (d, *J*=6.0 Hz, 4H), 7.42-7.36 (m, 6H), 3.66 (s, 2H), 2.71 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 2.58 (d, *J*=4.8 Hz, 1H),1.37 (s, 3H), 1.06 (s, 9H).

化合物 4-3 的合成:

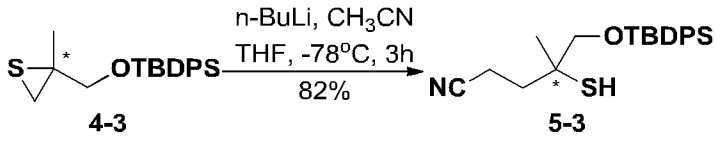


3-3 4-3

将上一步的粗产物 **3-3** (20 g, 62 mmol)溶于 200 mL 无水甲醇中，加入硫脲(48 g, 124 mmol)。反应液回流搅拌 1 小时，TLC 点板检测原料以完全消耗，冷却至室温，减压移除甲醇。往剩余物中加入 200 mL 水，使用乙酸乙酯萃取 3 次(100 mL×3)。合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次(100 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗产品使用硅胶柱层析（石油醚：乙酸乙酯 10：1）得到 14.8 g 产物，为无色油状物，产率 70%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 7.67-7.64 (m, 4H), 7.43-7.34 (m, 6H), 3.88 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 3.57 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 2.30 (d, *J*=18.4 Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.07 (s, 9H).

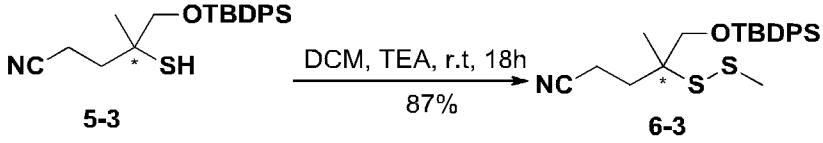
化合物 5-3 的合成:



4-3 5-3

氮气保护下，将正丁基锂(2.5 M, 13 mL 32.1 mmol)加入到冷却至-78℃的 100 mL 干燥四氢呋喃溶液中。将乙腈(1.6 mL, 30.7 mmol)溶于 10 mL 干燥四氢呋喃加入。反应液在-78℃搅拌半小时。将化合物 **4-3** (10 g, 29.2 mmol)溶于 20 mL 四氢呋喃中，并逐滴加入。加入完毕，反应液逐步升温至室温并搅拌 3 小时。将反应液冷却至 0℃，逐滴缓慢加入稀盐酸(0.5 M, 20 mL)淬灭反应，乙酸乙酯萃取 3 次(100 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗 3 次(100 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品使用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化得到产物 9.2 g，为浅黄色油状物，产率 82%。LCMS (ESI) *m/z* 384.2 $(M + H)^+$

化合物 6-3 的合成:



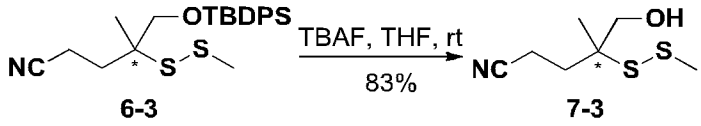
5-3 6-3

将上一步反应产物 **5-3**(3g, 7.8mmol)溶于 30mL 二氯甲烷中，加入甲基硫代磺酸甲酯(1.2 mL, 11.7 mmoL)和三乙胺(1.6 mL, 11.7 mmol)。氮气保护下反应液室温搅拌过夜。加入 1M 稀盐酸 30 mL 和 100 mL 二氯甲烷，分出有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=10:1) 纯化得 2.93 g 产品 **6-3**，为浅黄色固体，产率 87%。

LCMS (ESI) *m/z* 451.9 $(M + H)^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65~7.62 (m, 4H), 7.45~7.38(m, 6H), 3.57 (s,2H), 2.43~2.37(m, 2H),2.25 (s, 3H), 2.14~2.03 (m, 2H), 1.27 (s,3H),

1.08 (s,9H).

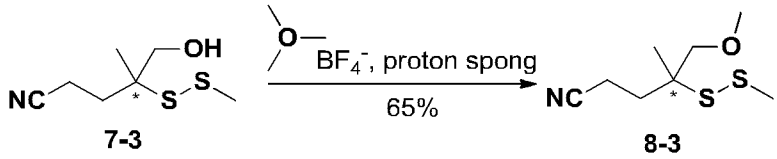
化合物 7-3 的合成:



上一步反应产物 **6-3** (3.2g, 7.45mmoL)溶于 30 mL 四氢呋喃中，加入四丁基氟化铵(22 mL, 22mmol, 1M in THF)。反应液室温搅拌过夜。缓慢加入 1N 的稀盐酸 300 mL 淬灭反应，加入 200 mL 乙酸乙酯，分出有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化得 1.18g 产物 **7-3**，为无色油状物，产率 83%。

LCMS (ESI) *m/z* 192.1 $(M+H)^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.57(s,3H), 2.59~2.42(m, 2H),2.43 (s, 3H), 2.10~1.94 (m, 2H), 1.30 (s,3H).

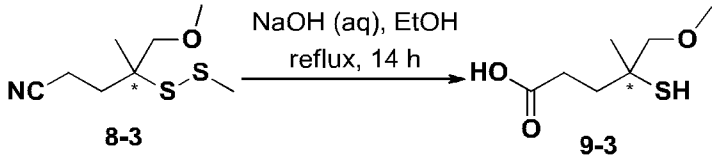
化合物 8-3 的合成:



上一步反应产物 **7-3** (1.18g, 6.17 mmoL)溶于 100mL 二氯甲烷中，加入三甲氧基鎓四氟化硼盐(1.83g, 12.35 mmoL)和 1,8-双甲胺基萘(2.7g, 12.35mmol)。反应液室温搅拌过夜。过滤，30 mL 二氯甲烷洗涤，滤液用 1M 稀盐酸 150 mL 洗涤，分出有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=8:1)纯化得 820 mg 化合物 **8-3**，为黄色油状物，产率 65%。

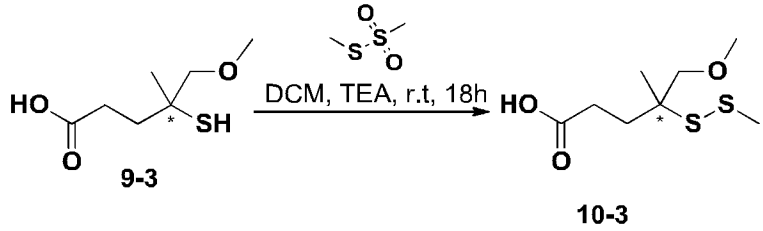
LCMS (ESI) *m/z* 205.9 $(M + H)^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.37~3.31 (m,5H),2.56~2.42(m, 2H),2.41 (s, 3H), 2.08 -2.03 (m, 2H), 1.30 (s,3H).

化合物 9-3 的合成:



将上一步反应产物 **8-3** (760mg, 3.7 mmol)溶于 8mL 乙醇中，置换氩气三次，缓慢加入 8M 的氢氧化钠溶液(4 mL, 32 mmol)。氩气保护下反应液升温回流过夜。反应液冷却至室温，稀盐酸调 PH=2，二氯甲烷萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗产物 700 mg，为黄色油状物，直接用于下一步反应。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.37~3.31 (m,5H), 2.61~2.13(m, 2H), 2.03~1.91 (m, 2H), 1.30 (s,3H).

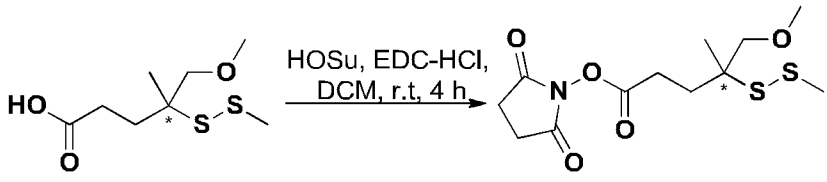
化合物 10-3 的合成:



9-3 10-3

将上一步反应产物 **9-3**(700mg, 3.9mmol)溶于 10 mL 二氯甲烷中，加入甲基硫代磺酸甲酯(0.5 mL, 14 mmoL)和三乙胺(0.6 mL, 4.3 mmol)。氮气保护下反应液室温搅拌过夜。加入 1M 稀盐酸 15 mL 和 50 mL 二氯甲烷，分出有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩得 1.2 g 粗产物 **10-3**，为黄色油状物，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) *m/z* 225.1 $(M + H)^+$.

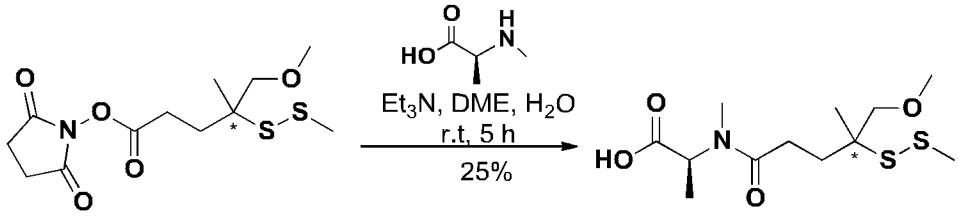
化合物 11-3 的合成:



10-3 11-3

将上一步反应产物 **10-3** (1.2g,5.35mmol) 和 HOSu(700mg, 6.08 mmoL)溶于 20mL 二氯甲烷中，加入 EDC-HCl (1.2g, 6.28mmol)。反应液室温搅拌 2 小时。加入 30 mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗(50 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产物使用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:3)得产物 1.7 g，为黄色油状物，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) *m/z* 339.0 $(M + H)^+$.

化合物 12-3 的合成:

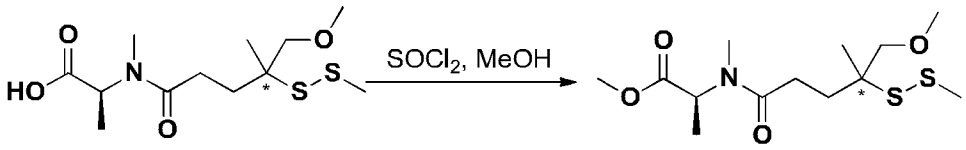


11-3 12-3

N-甲基-L-丙氨酸(560 mg, 5.28mmol)溶于 20mL 乙二醇二甲醚和 20 mL 水中。加入三乙胺(1.5 mL, 10.56mmol)，剧烈搅拌。将上一步反应产物 **12-3** (1.7g, 5.29 mmol)溶于 20 mL 乙二醇二甲醚中逐滴加入，约 5 分钟加完。反应液室温搅拌 3 小时，减压移除有机溶剂，加入 10 mL 水，使用 1M 的稀盐酸调 PH=3，乙酸乙酯萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产物使用硅胶柱层析(石油醚

/乙酸乙酯/醋酸=50:50:0.5)得产物 460 mg，为黄色油状物，产率 25%。LCMS (ESI) *m/z*310.0 $(M + H)^+$.

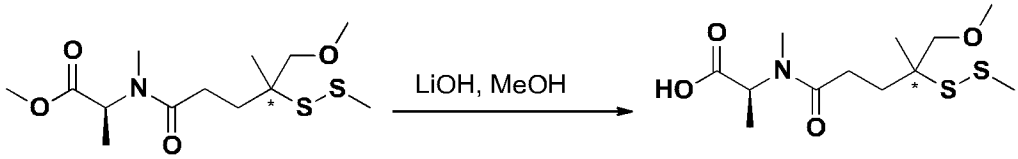
化合物 13-3-P1,13-3-P2 的合成:



12-3 13-3-P1+13-3-P2

上一步反应产物 **12-3**(360mg, 1.165 mmol)溶于 10mL 甲醇，逐滴缓慢滴入 0.5 mL 二氯亚砜，。反应液室温搅拌 2 小时，减压浓缩。加入 50mL 乙酸乙酯，缓慢加入 20mL 饱和碳酸氢钠溶液，分离有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经手性制备(AD-H, 4.6×250 mm, CO_2+MeOH=2.55+0.45, **P1**: Rt=2.19; **P2**: Rt=2.77) HPLC 纯化得 119 mg 产物 **13-3-P1** 和 130 mg 产物 **13-3-P2**。LCMS (ESI) *m/z* 324.1 $(M + H)^+$.

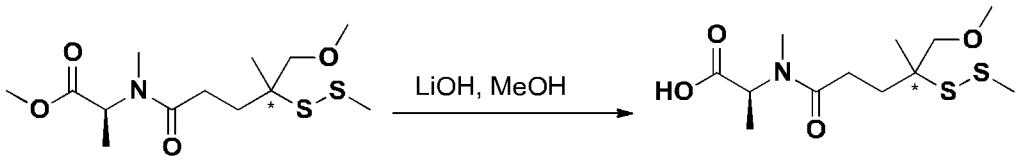
化合物 14-3-P2 的合成:



13-3-P2 14-3-P2

上一步反应产物 **13-3-P2** (119 mg, 0.0368mmoL)溶于 5mL 甲醇和 5mL 水的混合溶液中加入氢氧化锂(50 mg, 2.08mmol)。反应液室温搅拌 1.5 小时。加入 1M 稀盐酸酸化调 PH 到 3。乙酸乙酯萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水(30mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得 106 mg 产物 **14-3-P2**，为无色油状物，产率 94%，LCMS (ESI) *m/z* 310.0 $(M + H)^+$。

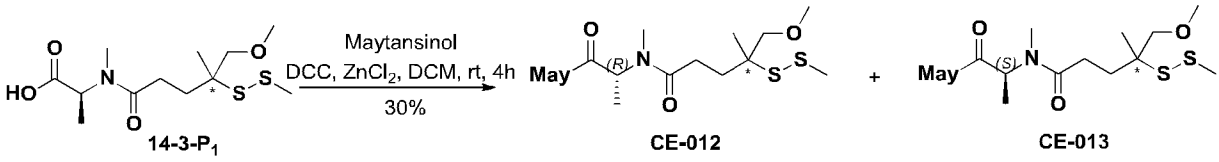
化合物 14-3-P1 的合成:



13-3-P1 14-3-P1

14-3-P1 的合成步骤和 **14-3-P2** 相同，使用 **13-3-P1** 为原料.

化合物 CE-012,013 的合成:



14-3-P_1 CE-012 CE-013

将上一步产物 **14-3-P_1**(106mg, 0.343mmol)，DCC (290 mg, 1.40mmol)加入一个干燥的 Schlenck 管中，置换氩气 3 次，加入 2mL 二氯甲烷，搅拌。将美登醇(96.5mg, 0.171mmol)溶于 8 mL 干燥二氯甲烷中加入，然后加入 1M 的氯化锌乙醚溶液(1mL, 1mmol)。反应液室温搅拌 2h，缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液 1 mL 淬灭反应，加入 30 mL 乙酸乙酯，过滤，乙酸乙酯洗涤。滤液无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产物使用硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=50:1 至 40:1)分离得到两个异构体 **CE-012**（45 mg，P_1）和 **CE-013**（40 mg，P_2），均为白色固体，产率 31%+28%. LCMS (ESI) *m/z* 838.3 $(M + H)^+$.

HPLC (15 min): **CE-012**, Rt=8.063; **CE-013**, Rt=8.142

Mobile Phase: A: Water (0.01%TFA) B: CAN (0.01%TFA)

Gradient: 0min 5%B, 7min 95%B, 15min 95%B

Flow Rate: 1.0ml/min

Column: Xbridge C18 , 4.6*150mm,3.5um

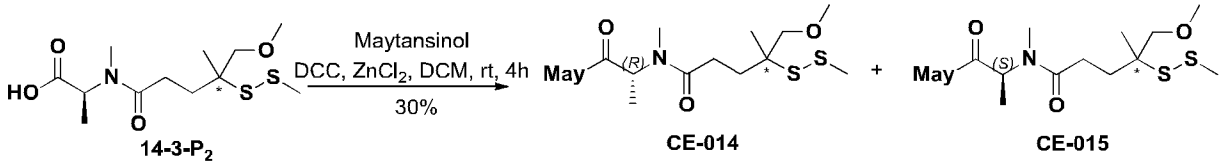
Oven Temperature: 40 ℃

CE-012: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.85 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.44 & 6.41 (dd, J_1=15.2 Hz, J_2=10.8 Hz,1H), 6.26 (d, J=10.8 Hz,1H), 6.25 (s, 1H), 5.86 & 5.83 (dd, J_1=15.2 Hz, J_2=9.2 Hz,1H), 5.17 (q, J=7.2 Hz,1H), 5.00 (s, 1H), 4.94 & 4.91 (dd, J_1=12.0 Hz, J_2=3.2 Hz,1H), 4.33 (t, J=10.4 Hz,1H), 3.99 (s, 3H), 3.52 (d, J=13.2 Hz,1H), 3.43 (d, J=8.8 Hz,1H), 3.38 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.20 (d, J=12.8 Hz,1H), 3.17 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.82 (d, J=9.2 Hz,1H), 2.66 & 2.63 (dd, J_1=14.8 Hz, J_2=12.0 Hz,1H), 2.51-2.46 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.04-1.88 (m, 2H), 1.76 (d, J=13.6 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H),1.55 (s, 2H), 1.49 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.30-1.35 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.86 (s, 3H).

CE-013: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.82 (s, 1H), 6.74 (d, J=10.8 Hz,1H), 6.63 (s, 1H), 6.44 & 6.41 (dd, J_1=15.2 Hz, J_2=10.8 Hz,1H), 6.21 (s, 1H), 5.70 & 5.66 (dd, J_1=15.2 Hz, J_2=9.2 Hz,1H), 5.40 (q, J=7.2 Hz,1H), 4.79 & 4.78 (dd, J_1=12.0 Hz, J_2=3.2 Hz,1H), 4.28 (t, J=12.0 Hz,1H), 3.98 (s, 3H), 3.65 (d, J=12.4 Hz,1H), 3.50 (d, J=8.8 Hz,1H), 3.35 (s, 3H), 3.29 (d, J=2.8 Hz,2H), 3.26 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.11 (d, J=12.8 Hz,1H), 3.03 (d, J=10.0 Hz,1H), 2.85 (s, 3H), 2.62 & 2.59 (dd, J_1=14.8 Hz, J_2=12.0 Hz,1H), 2.52-2.38 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.19 & 2.16 (dd, J_1=14.4 Hz, J_2=3.5 Hz,1H), 2.06-1.88 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.55 (s,2H),1.50-1.42

(m, 1H), 1.20-1.30 (m, 1H),1.30 (d, *J*=2.8 Hz, 3H), 1.28 (d, *J*=2.8 Hz, 3H), 1.22 (s, 3H), 0.80(s, 3H).

化合物 CE-014,015 的合成:

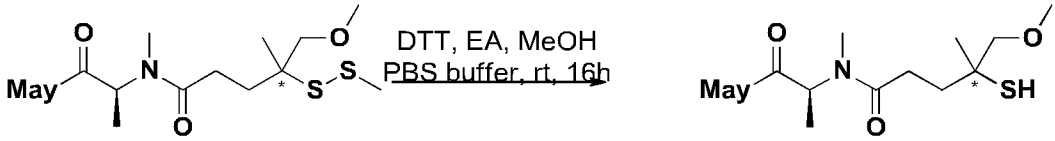


CE-014，CE-015 的合成步骤和 **CE-012，CE-013** 相同，使用 **14-P2** 为原料.

CE-014: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.85 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.43 & 6.40 (dd, J_1=15.2 Hz, J_2=11.2 Hz,1H), 6.28 (d, *J*=10.8 Hz,1H), 6.24 (s, 1H), 5.88 & 5.85 (dd, J_1=15.2 Hz, J_2=9.6 Hz,1H), 5.19 (q, *J*=7.6 Hz,1H), 4.99 (s, 1H), 4.91 & 4.88 (dd, J_1=12.0 Hz, J_2=3.2 Hz,1H), 4.32 (t, *J*=10.4 Hz,1H), 4.00 (s, 3H), 3.52 (d, *J*=13.2 Hz,1H), 3.43 (d, *J*=9.2 Hz,1H), 3.39 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.20 (d, *J*=12.8 Hz,1H), 3.17 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.84 (d, *J*=9.2 Hz,1H), 2.66 & 2.63 (dd, J_1=14.8 Hz, J_2=12.0 Hz,1H), 2.57-2.45 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.04-1.88 (m, 2H), 1.74 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.49 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.38-1.30 (m, 1H),1.30 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.86 (s, 3H).

CE-015: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.82 (s, 1H), 6.74 (d, *J*=10.8 Hz,1H), 6.64 (s, 1H), 6.44 & 6.41 (dd, J_1=15.2 Hz, J_2=10.8 Hz,1H), 6.23 (s, 1H), 5.71 & 5.67 (dd, J_1=15.2 Hz, J_2=9.2 Hz,1H), 5.41 (q, *J*=7.2 Hz,1H), 4.80 & 4.77 (dd, J_1=12.0 Hz, J_2=3.2 Hz,1H), 4.28 (t, *J*=12.0 Hz,1H), 3.98 (s, 3H), 3.65 (d, *J*=12.4 Hz,1H), 3.50 (d, *J*=8.8 Hz,1H), 3.35 (s, 3H), 3.30 (d, *J*=2.8 Hz,2H), 3.26 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.11 (d, *J*=12.8 Hz,1H), 3.03 (d, *J*=10.0 Hz,1H), 2.85 (s, 3H), 2.64-2.50 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.19 & 2.16 (dd, J_1=14.4 Hz, J_2=3.5 Hz,1H), 2.06-1.88 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.55 (s, 2H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 1H), 1.30 (d, *J*=2.8 Hz, 3H), 1.28 (d, *J*=2.8 Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.80(s, 3H).

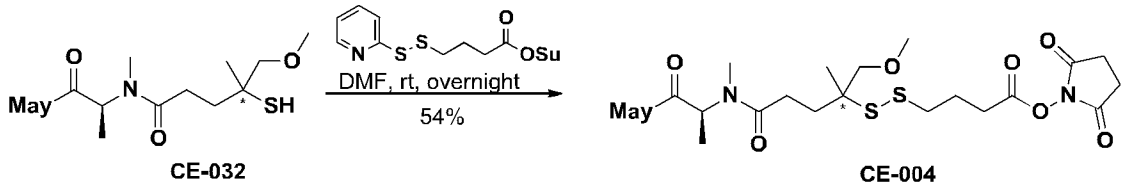
化合物 CE-032 的合成:



CE-015 (40 mg, 0.047 mmol)溶于 0.6 mL 乙酸乙酯中，将二硫代苏糖醇 DTT(18 mg, 0.12 mmol)溶于 1.2 mL 甲醇中加入，加入 PH=7.5 的磷酸钾缓冲溶液 2.7 mL。反应液在氮气保护下搅拌 2 小时。加入 PH=6.0 的磷酸钾缓冲溶液 10.2 mL 淬灭反应。乙酸乙酯萃

取 3 次(20 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次(20 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品使用制备 HPLC (CH_3CN in H_2O-0.05% TFA from 5% to 95%)纯化得到 22 mg 产物 **CE-032**，白色固体，产率 80%。LCMS (ESI) *m/z* 808.2 $(M + H)^+$.

化合物 CE-004 的合成：

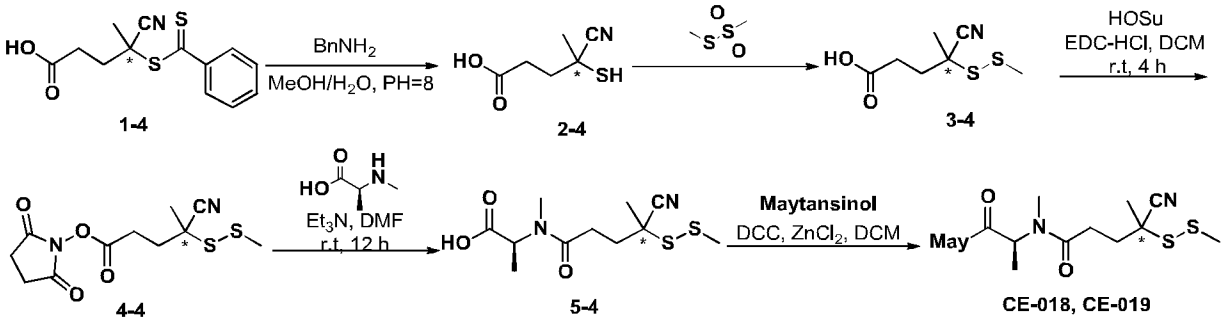


CE-032 CE-004

将 **CE-032**(30 mg, 0.037 mmol)溶于 4 mLN, N-二甲基甲酰胺中，加入 **SM1**(24 mg, 0.074 mmol)。反应液室温搅拌过夜，过滤，滤液直接使用制备 HPLC(CH_3CN in H_2O-0.05% TFA from 5% to 95%)纯化得到 20.4 mg 产物 **CE-004**，为白色固体。产率 54%。LCMS (ESI) *m/z* 1024.2 $(M + H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.84 (s, 1H), 6.73 (d, *J*=11.2 Hz,1H), 6.63 (s, 1H), 6.44 & 6.42 (dd, J_1=15.2 Hz, J_2=11.2 Hz,1H), 6.29 (s, 1H), 5.70 & 5.68 (dd, J_1=15.2 Hz, J_2=9.2 Hz,1H), 5.41 (q, *J*=6.8 Hz,1H), 4.78 & 4.78 (dd, J_1=11.6 Hz, J_2=2.8 Hz,1H), 4.28 (q, *J*=10.4 Hz,1H), 3.98 (s, 3H), 3.65 (d, *J*=13.2 Hz,1H), 3.50 (d, *J*=8.8 Hz,1H), 3.36 (s, 3H), 3.28 (d, *J*=3.2 Hz,2H), 3.25 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.12 (d, *J*=8.4 Hz,1H), 3.03 (d, *J*=10.0 Hz,1H), 2.84 (s, 6H), 2.70 (q, *J*=7.6 Hz,4H), 2.64-2.49 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.18 & 2.17 (dd, J_1=14.4 Hz, J_2=2.8 Hz,1H), 2.10-1.98 (m, 4H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.58 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.30-1.24 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 0.80 (s, 3H).

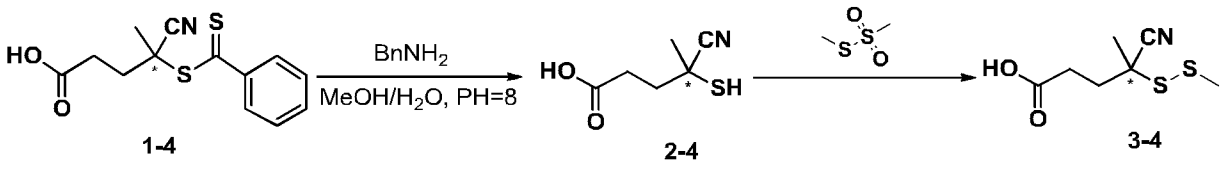
实施例 4 CE-018 和 CE-019 的合成路线



1-4 2-4 3-4 4-4 5-4 CE-018, CE-019

实验步骤

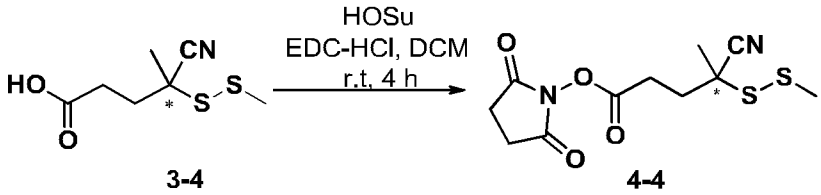
化合物 3-4 的合成:



化合物 **1-4** (2.0 g, 7.2 mmol)溶于 80 mL 水和 20 mL 甲醇的混合溶液中，调 PH 到 8，加入苄胺(1.53 g, 14 mmol)。反应液氮气保护下室温搅拌 1 小时。加入甲基硫代磺酸甲酯(1.18 g, 9.4 mmol)，反应液氮气保护下室温搅拌过夜。减压移除甲醇，加入二氯甲烷萃取(80 mL)，分出水相，使用 2N 的稀盐酸调 PH=2，使用乙酸乙酯萃取三次(50 mL×3)，合并有机相，水洗(50 mL)，饱和食盐水洗(50 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗产物 1.1g，为黄色油状物，直接用于下一步反应。

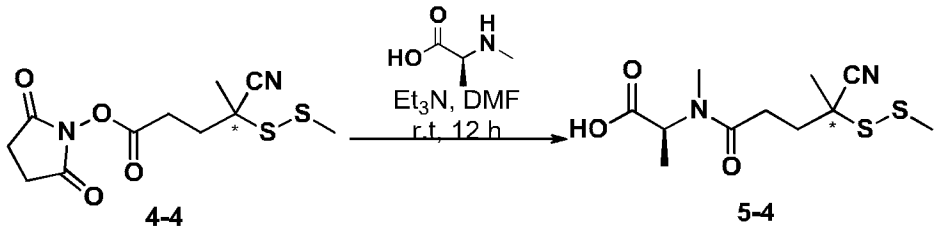
LCMS (ESI) *m/z* 206 $(M + H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δppm 2.51 (s, 3H), 2.46-2.42 (m, 2H), 2.19-2.05 (m, 2H), 1.56 (s, 3H).

化合物 4-4 的合成:



将上一步反应产物 **3-4** (1.8 g, 8.78 mmol) 和 HOSu (1.51 g, 13 mmoL)溶于 20mL 二氯甲烷中，加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐（EDC）(2.51 g, 13 mmol)。反应液室温搅拌 2 小时。加入 50 mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩得 2.2 g 为黄色油状物，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) *m/z* 303.1 $(M + H)^+$.

化合物 5-4 的合成:

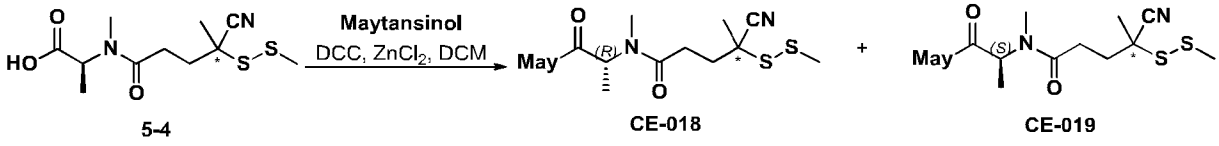


N-甲基-L-丙氨酸(900 mg, 8.74 mmol)溶于 20mL N,N-二甲基甲酰胺中。加入三乙胺(0.5 mL , 3.5 mmol)，剧烈搅拌。将上一步反应产物 **4-4**(2.2 g, 7.28 mmol)溶于 5mL N,N-二甲基甲酰胺中逐滴加入，约 5 分钟加完。反应液室温搅拌过夜。加入 1M 的稀盐酸调 PH=3，乙酸乙酯萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠

干燥，浓缩。粗产物使用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯/乙酸=50:50:0.5)得产物 1.2 g，为黄色油状物，产率 57%。

LCMS (ESI) *m/z* 291.1 $(M + H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δppm 5.03 (q, *J*=7.2 Hz,1H), 3.05 (s, 3H), 2.72-2.68 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.36-2.15 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.43 (d, *J*=7.2 Hz,3H).

化合物 6-4 的合成:



5-4 CE-018 CE-019

将上一步产物 **5-4** (130 mg, 0.45 mmol)，DCC (130 mg, 0.45 mmol))加入一个干燥的 Schlenck 管中，置换氩气 3 次，加入 1mL 二氯甲烷，搅拌。将美登醇(84.0 mg, 0.15 mmol)溶于 5 mL 干燥二氯甲烷中加入，然后逐滴加入 1M 的氯化锌乙醚溶液(1 mL, 1 mmol)。反应液室温搅拌 2h，缓慢加入 5 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应，加入 30mL 乙酸乙酯，分出有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产物使用制备硅胶板(二氯甲烷/甲醇=20:1)分离得到两个异构体 **CE-018**（15 mg，P_1）和 **CE-019**（15 mg，P_2），均为白色固体，产率 12%+12%. LCMS (ESI) *m/z* 837.2 $(M + H)^+$.

HPLC (15 min): **CE-018**, Rt=7.812; **CE-019**, Rt=7.656

Mobile Phase: A: Water (0.01%TFA) B: ACN(0.01%TFA)

Gradient: 0min 5%B, 7min 95%B, 15min 95%B

Flow Rate: 1.0ml/min

Column: Xbridge C18 , 4.6*150mm,3.5um

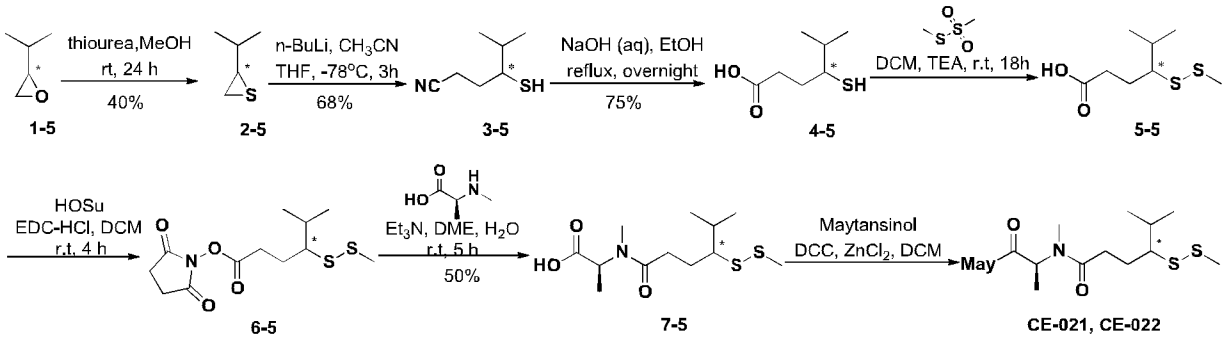
Oven Temperature: 40 ℃

CE-018: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.85 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.45 & 6.43 (dd, J_1=15.2 Hz, J_2=10.8 Hz,1H), 6.37 (s,1H), 6.24 (d, *J*=10.8 Hz,1H), 5.83 & 5.81 (dd, J_1=15.2 Hz, J_2=9.2 Hz,1H), 5.23-5.18 (m, 1H), 4.95 (d, *J*=10.0 Hz,1H), 4.29 (t, *J*=10.4 Hz,1H), 3.99 (s, 3H), 3.52 (d, *J*=12.8 Hz,1H), 3.45 (d, *J*=9.2 Hz,1H), 3.35 (s, 3H), 3.20 (d, *J*=12.8 Hz,1H), 3.18 (s, 3H), 3.05 (d, *J*=5.6 Hz,3H), 2.81 (d, *J*=10.0 Hz,1H), 2.69-2.58 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.36-2.15 (m, 2H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.74 (d, *J*=14.4 Hz, 3H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.52 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.49-1.40 (m, 1H), 1.35-1.30 (m, 1H), 1.28 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.86 (s, 3H).

CE-019: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.83 (s, 1H), 6.72 & 6.69 (dd, J_1=15.6 Hz, J_2=2.8 Hz,1H), 6.61 (s, 1H), 6.45 & 6.42 (dd, J_1=15.6 Hz, J_2=10.8 Hz,1H), 6.27 (s,1H), 5.69-5.62 (m,1H), 5.45-5.36 (m, 1H), 4.78 (d, *J*=10.8 Hz,1H), 4.28 (t, *J*=10.8 Hz,1H), 3.99 (s, 3H),

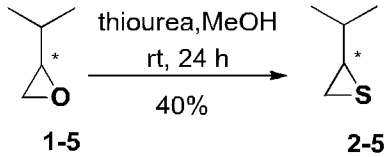
3.63 & 3.61 (dd, J_1=12.4 Hz, J_2=9.2 Hz,1H), 3.51 (d, J=9.2 Hz,1H), 3.36 (s, 3H), 3.23 (d, J=9.2 Hz,3H), 3.15 (t, J=11.6 Hz,3H), 3.03 (d, J=5.6 Hz,3H), 2.88 (s, 3H), 2.69-2.58 (m, 2H), 2.55 (d, J=22.0 Hz, 3H), 2.40-2.05 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.58 (d, J=8.0 Hz, 1H),1.60-1.40 (m, 1H), 1.32-1.28 (m, 7H), 0.80 (s, 3H).

实施例 5 CE-021 和 CE-022 的合成路线



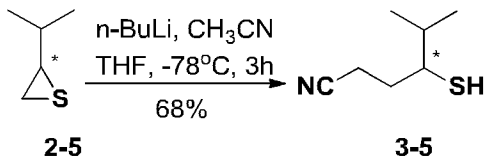
实验步骤

化合物 2-5 的合成:



将原料 **1-5** (10 g, 116 mmol)溶于 50 mL 无水甲醇中，加入硫脲(18 g, 232 mmol)。反应液加热至 50 °C 搅拌 24 小时，TLC 点板检测原料已完全消耗。反应液冷却至室温，加入 100 m 水，使用沸点为 30°C~60°C 的石油醚萃取 3 次(50 mL×3)。合并有机相，饱和食盐水洗 3 次(50 mL × 3)，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗产品使用硅胶柱层析（沸点为 30°C~60°C 石油醚）得到 4.7 g 产物 **2-5**，为无色油状物，产率 40%。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 2.71 (m, J=10.0 Hz,1H), 2.47 (d, J=6.4 Hz, 1H), 2.18 (d, J=6.0 Hz, 1H), 1.38-1.24 (m, 1H), 1.09 (t, J=10.0 Hz,6H).

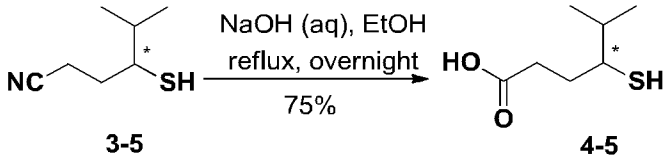
化合物 3-5 的合成:



氮气保护下，将正丁基锂(2.5 M, 17.6 mL, 43.2 mmol)加入到冷却至-78℃的 150 mL 干燥四氢呋喃溶液中。将乙腈(1.8 g, 44.8 mmol)溶于 10 mL 干燥四氢呋喃加入。反应液在-78℃搅拌半小时。将化合物 **2-5**(4 g, 39.2 mmol)溶于 20 mL 四氢呋喃中，并逐滴加入。加

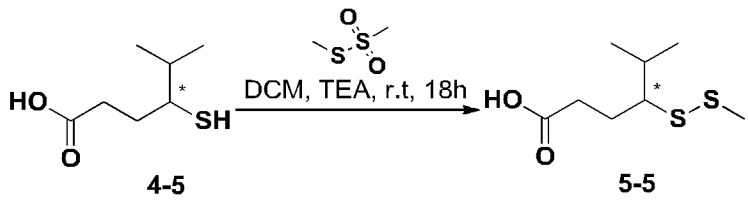
入完毕，反应液逐步升温至室温并搅拌 3 小时。将反应液冷却至 0℃，逐滴缓慢加入稀盐酸(0.5 M, 20 mL)淬灭反应，乙酸乙酯萃取 3 次(100 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗 3 次(100 mL × 3)，无水硫酸钠干燥，浓缩得 3.8g 粗产品，为浅黄色油状物，直接用于下一步反应，产率 68%。LCMS (ESI) *m/z*144.1 $(M + H)^+$.

化合物 4-5 的合成:



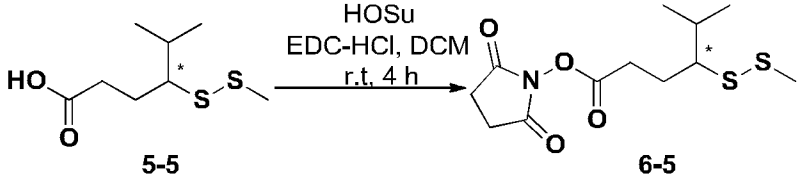
将上一步反应产物 **3-5** (2.86 g, 20 mmol)溶于 20mL 乙醇中，置换氩气三次，缓慢加入 8M 的氢氧化钠溶液(10 mL, 80 mmol)。氩气保护下反应液升温回流过夜。反应液冷却至室温，稀盐酸调 PH=2，二氯甲烷萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产物使用硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=2:1）纯化得 2.4g 产品 **4-5**，为浅黄色油状物，产率 75%。LCMS (ESI) *m/z*163.1 $(M + H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, d^6-DMSO) δppm 12.07 (br, 1H), 3.35 (br, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.49-2.28 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 1H),1.93-1.77 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 0.92 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.86 (d, *J*=6.8 Hz, 3H).

化合物 5-5 的合成:



氩气保护下将上一步反应产物 **4-5**(810 mg, 5 mmol)溶于 15mL 二氯甲烷中，加入甲基硫代磺酸甲酯(0.65 mL, 18 mmoL)和三乙胺（0.8 mL）。氩气保护下反应液室温搅拌过夜。加入 1M 的稀盐酸 40 mL，乙酸乙酯萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤 (50 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩得 780 mg 粗产物 **5-5**，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) *m/z* 209.1 $(M + H)^+$.

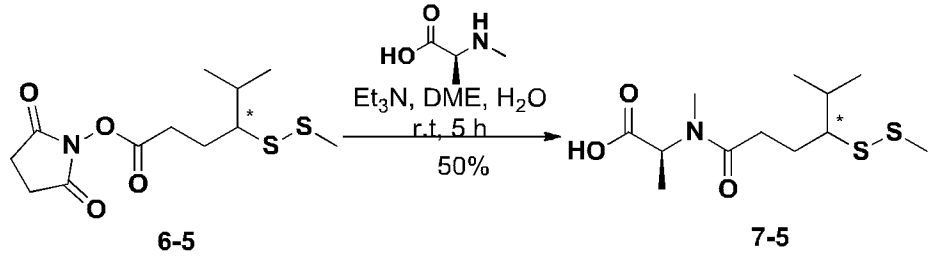
化合物 6-5 的合成:



将上一步反应产物 **5-5**(730 mg,3.5mmol) 和 HOSu(445 mg, 3.85 mmoL)溶于 20 mL 二

氯甲烷中，加入 EDC (800 mg, 4.2mmol)。反应液室温搅拌 2 小时。加入 30 mL 水和 50mL 乙酸乙酯，分出有机相，饱和食盐水洗涤 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩得 578 mg 粗产物 **6-5**，为黄色油状物，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) *m/z* 306.1 $(M + H)^+$.

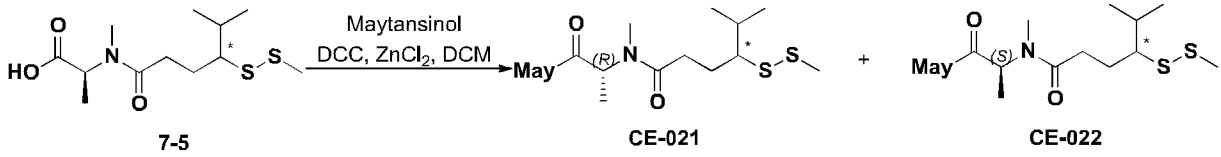
化合物 7-5 的合成:



6-5 **7-5**

N-甲基-L-丙氨酸(190 mg, 1.8 mmol)溶于 10 mL 乙二醇二甲醚和 10 mL 水中。加入三乙胺(0.5 mL, 3.6mmol)，剧烈搅拌。将上一步反应产物 **6-5**(550 mg, 1.8 mmol)溶于 5mL 乙二醇二甲醚中逐滴加入，约 5 分钟加完。反应液室温搅拌 3 小时，减压移除有机溶剂，加入 10 mL 水，使用 1M 的稀盐酸调 PH=3，乙酸乙酯萃取 3 次(3×50 mL)，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产物使用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯/乙酸=50:50:0.5)得 260 mg 产物 **7-5**，为黄色油状物，产率 50%。LCMS (ESI) *m/z*293.1 $(M + H)^+$。

化合物 CE-021 和 CE-022 的合成



7-5 **CE-021** **CE-022**

将上一步产物 **7-5**(40 mg, 0.138 mmol)，DCC (76 mg, 0.368 mmol)加入一个干燥的 Schlenck 管中，置换氩气 3 次，加入 1mL 二氯甲烷，搅拌。将美登醇(26 mg, 0.046 mmol)溶于 4 mL 干燥二氯甲烷中加入，然后加入 1M 的氯化锌乙醚溶液(0.3 mL, 0.3 mmol)。反应液室温搅拌 2h，缓慢加入 0.5 mL 淬灭反应，加入 20 mL 乙酸乙酯，过滤，乙酸乙酯洗涤。滤液无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产物使用硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=50:1 至 40:1)分离得到两个异构体 **CE-021**（6 mg，P_1）和 **CE-022**（12 mg，P_2），均为白色固体，产率 18.5%+36.7%。LCMS (ESI) *m/z* 840.9 $(M + H)^+$。

HPLC (15 min): **CE-021**, Rt=11.197; **CE-022**, Rt=11.292&11.345

Mobile Phase: A: water (0.01%TFA) B: CAN (0.01%TFA)

Gradient: 0min 5%B,3min 5%B,10min 95%B,15min 95%B

Flow Rate: 1.2 ml/min

Column: Eclipse XDB-C18, 4.6×150mm, 5um

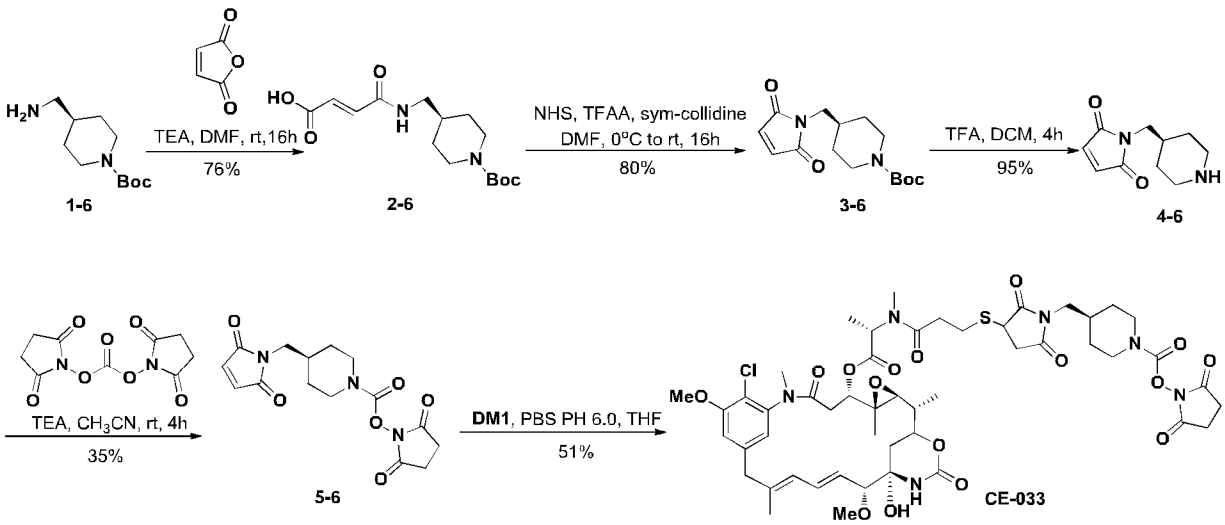
Oven Temperature: 40 ℃

CE-021: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.85 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.44 (t, *J*=12.8 Hz,1H), 6.29 (d, *J*=6.8 Hz,1H), 6.24 (t, d, *J*=6.8 Hz,1H), 5.88-5.80 (m, 1H), 5.18-5.08 (m, 1H), 4.98-4.90 (m, 1H), 4.32 (t, *J*=10.4 Hz,1H), 3.99 (s, 3H), 3.51 (d, *J*=12.8 Hz,1H), 3.44 (d, *J*=8.8 Hz,1H), 3.34 (s, 3H), 3.20 (d, *J*=12.8 Hz,1H), 3.17 (s, 3H), 3.05 (d, *J*=5.6 Hz,3H), 2.82 (t,*J*=10.0 Hz,1H), 2.69-2.57 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.23-2.20 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.50 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.49-1.40 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.03 (d, *J*=6.0 Hz, 6H), 0.86 (s, 3H).

CE-022: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.82 (s, 1H), 6.76 & 6.75 (dd, J_1=11.2 Hz,J_2=6.4 Hz,1H), 6.64 (d, *J*=4.0 Hz,1H), 6.44 & 6.41 (dd, J_1=14.8 Hz, J_2=11.2 Hz,1H), 6.22 (s, 1H), 5.72-5.63 (m, 1H), 5.43-5.37 (m, 1H), 4.81-4.76 (m, 1H), 4.28 (t, *J*=11.2 Hz,1H), 3.99 (s, 3H), 3.67 & 3.65 (dd, J_1=12.4 Hz, J_2=8.0 Hz,1H), 3.50 (d, *J*=10.4 Hz,1H), 3.35 (s, 3H), 3.30 (d, *J*=7.2 Hz,1H), 3.23 (s, 3H), 3.11 (d, *J*=13.2 Hz,1H), 3.04 (d, *J*=10.0 Hz,1H), 2.85 (s, 3H), 2.70-2.33 (m, 4H), 2.30 (d, *J*=6.4 Hz,3H), 2.23-2.16 (m, 1H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 1H), 1.30 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 0.99-0.88 (m, 6H), 0.80 (s, 3H).

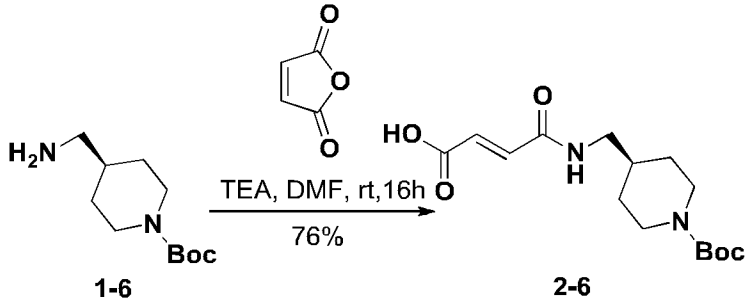
按照实施例 1 化合物 **CE-005** 的制备方法，将中间体 **CE-017** 替换为 **CE-022**，进行后续反应，即可得到化合物 **CE-002**。

实施例 6 CE-033 的合成路线



实验步骤

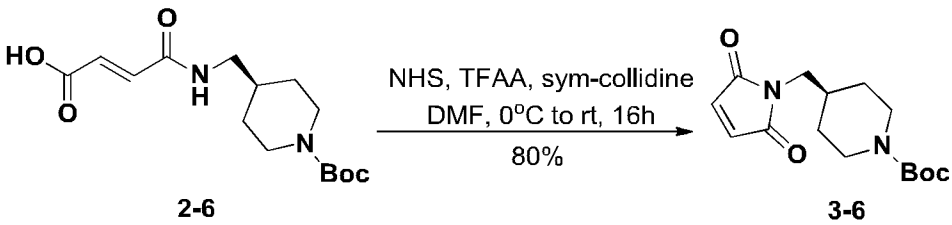
化合物 2-6 的合成:



1-6 2-6

将化合物 **1-6** (2.0 g, 9.4 mmol)溶于 20 mL N,N-二甲基甲酰胺中，加入三乙胺(1.9 g, 18.8 mmol)和马来酸酐(1.8 g, 18.8 mmol)。反应液室温搅拌过夜。加入 50mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经制备 HPLC(CH_3CN in H_2O-0.05% TFA from 5% to 95%)纯化得 1 g 产物 **2-6**，为黄色油状物，产率 76%。LCMS (ESI) *m/z* 312.2 $(M + H)^+$。

化合物 3-6 的合成:

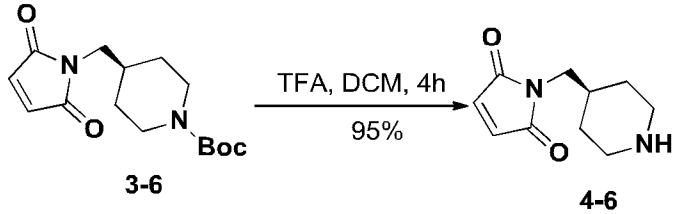


2-6 3-6

将 N-羟基丁二酰亚胺(1.5 g, 12.8 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 15 mL 中，冷却至 0°C，加入三氟乙酸酐(1.8 mL, 12.8 mmol)，搅拌 10 分钟。

上一步反应产物 **2-6** (1.0 g, 3.2 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 15 mL 中，冷至 0°C，搅拌，加入 2,4,6-三甲基吡啶(774.4 mg, 6.4 mmol)，加入上述反应液。升至室温搅拌过夜。加入 1N 的稀盐酸 20 mL 淬灭反应，二氯甲烷萃取 3 次(30 mL×3)，合并有机相，1N 稀盐酸洗涤 3 次(20 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经制备 HPLC(CH_3CN in H_2O-0.05% TFA from 5% to 95%)纯化得 752mg 产物 **3-6**，为白色固体，产率 80%。LCMS (ESI) *m/z* 295.1 $(M + H)^+$。

化合物 4-6 的合成:

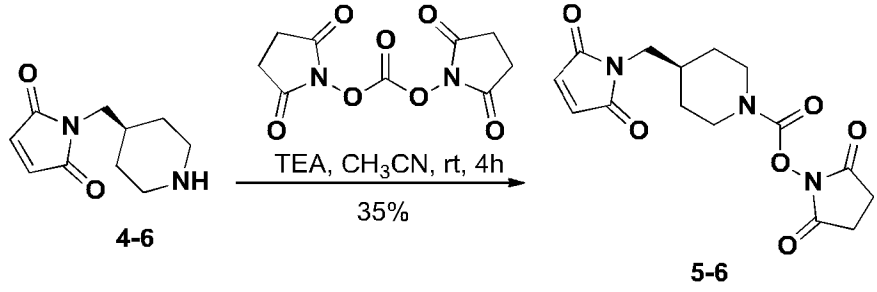


3-6 4-6

上一步反应产物 **3-6**(700 mg, 2.4 mmol)溶于 10 mL 二氯甲烷中加入 3 mL 三氟乙酸。

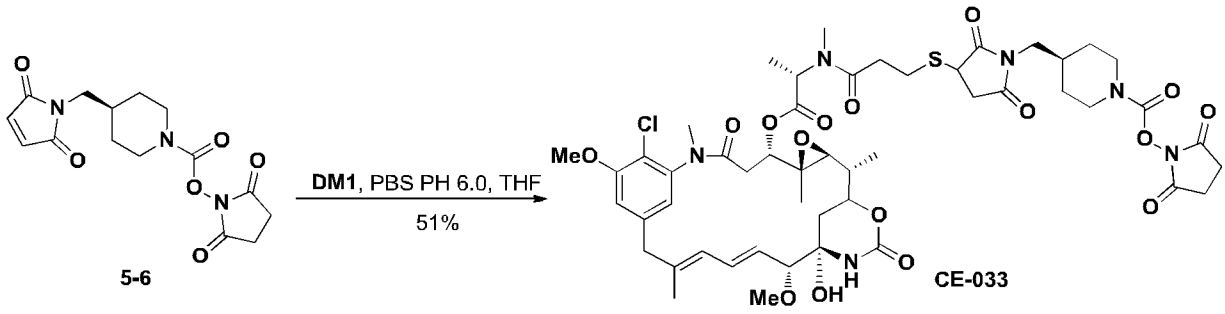
反应液室温搅拌 4 小时，浓缩得 442 mg 粗产品，为黄色油状物，产率 95%，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) *m/z* 195.2 $(M + H)^+$。

化合物 5-6 的合成:



上一步反应产物 **4-6** (300 mg, 1.6 mmol)溶于 40 mL 乙腈中，加入三乙胺(315 mg, 3.2 mmol)和 N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯(798 mg, 3.2 mmol)。反应液室温搅拌过夜。浓缩，粗产品经制备 HPLC (CH_3CN in H_2O-0.05% TFA from 5% to 95%)纯化得 188 mg 产物 **5-6**，为白色固体，产率 35%。LCMS (ESI) *m/z* 336.2 $(M + H)^+$.

化合物 CE-033 的合成:

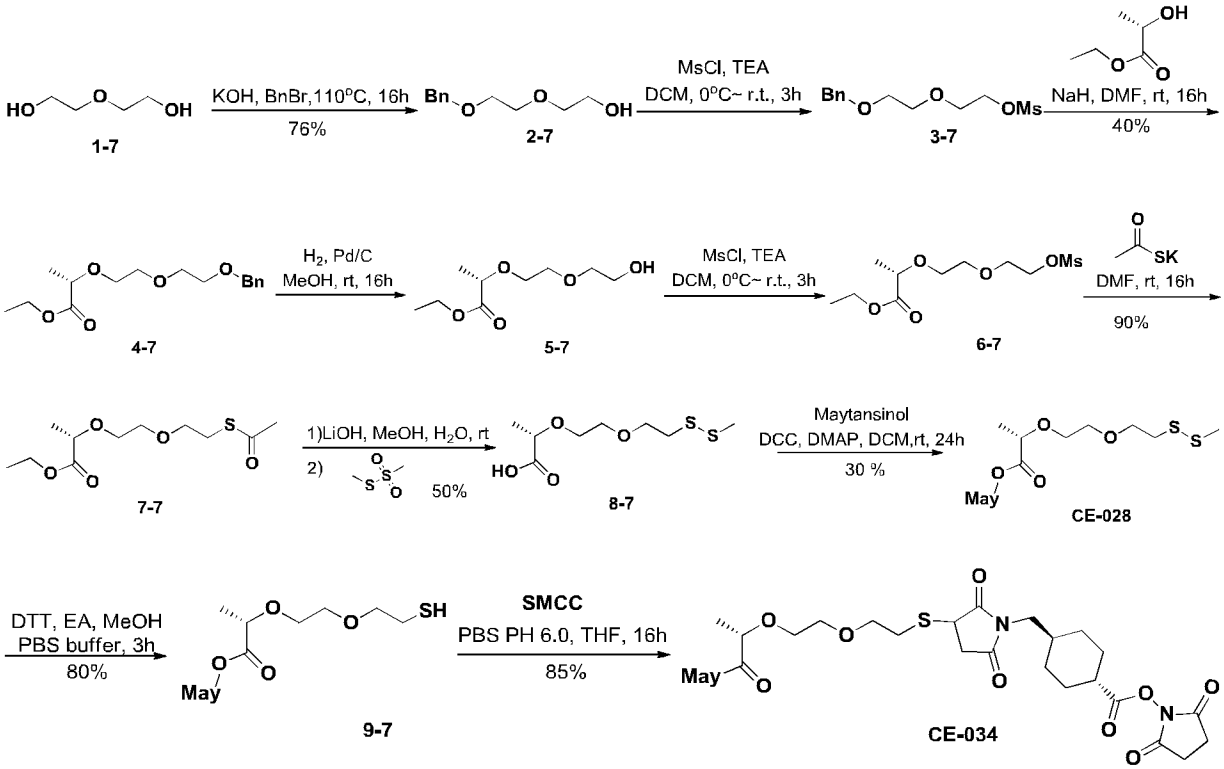


氩气保护下，将 **DM1**（N2'-去乙酰基-N2'-(3-巯基-1-氧代丙基)美登素）(37 mg, 0.05 mmol)溶于 2mL 四氢呋喃中，加入 PH=6.0 的磷酸钾缓冲溶液 2 mL 和上一步反应产物 **5-6** (20 mg, 0.06mmol)。反应液氩气保护下室温搅拌过夜。过滤，滤液直接进行制备纯化得 28 mg 产品 **CE-033**，为白色固体，产率 51%。LCMS (ESI) *m/z* 1094.8 $(M + Na)^+$.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 12.30 (br, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.68 (t, *J*=7.2 Hz,1H), 6.64 (d, *J*=7.2 Hz,1H), 6.42 (t, *J*=12.8 Hz,1H), 6.24 (s, 1H), 5.70-5.61 (m, 1H), 5.37 (q, *J*=6.8 Hz,1H), 4.79 (d, *J*=12.0 Hz,1H), 4.28 (t, *J*=10.4 Hz,1H), 4.21-4.05 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.76-3.64 (m, 3H), 3.49 (d, *J*=8.8 Hz,1H), 3.42 (d, *J*=7.2 Hz,1H), 3.35 (d, *J*=2.4 Hz,3H), 3.32 (d, *J*=6.4 Hz,1H), 3.20 (d, *J*=2.8 Hz,3H), 3.19-3.08 (m, 6H), 3.02 (d, *J*=9.6 Hz,1H), 3.01-2.93 (m, 2H), 2.85 (d, *J*=2.8 Hz,3H), 2.82 (s, 3H), 2.68-2.56 (m, 2H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.18 (d, *J*=14.4 Hz,1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.59-1.55 (m, 1H), 1.50-1.43 (m, 1H), 1.35-1.23 (m, 10H), 0.80 (s,

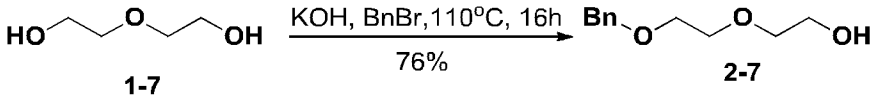
3H).

实施例 7 CE-028,034 的合成路线



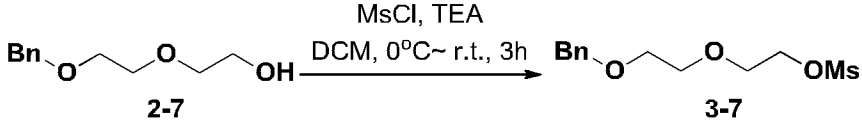
实验步骤

化合物 2-7 的合成:



250mL 茄形瓶中加入化合物 **1-7** (64 g, 0.6 mol)，搅拌下加入氢氧化钾(11.2 g, 0.2 mol)。将该悬浊液加热至 90 ℃，搅拌至氢氧化钾完全溶解。苄溴(34 g, 23.6 mL, 0.2 mol)逐滴缓慢加入。反应液升温至 110℃，搅拌过夜。反应液冷却至室温，加入 800 mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(150 mL×3)，合并有机相，水洗 3 次(150 mL×3)，饱和食盐水洗(150 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯 10:1 至 3:1）纯化得 30 g 产品 **2-7**，为无色油状物，产率 76%。LCMS (ESI) *m/z* 197.1 $(M + H)^+$

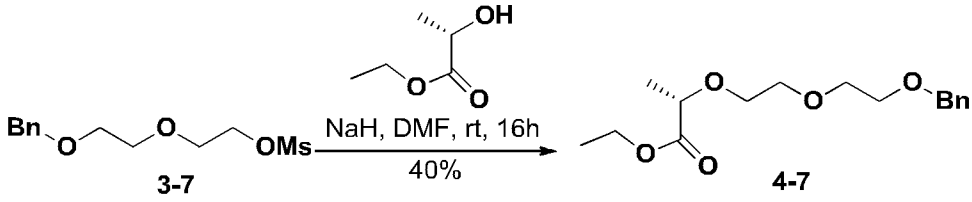
化合物 3-7 的合成:



上一步反应产物 **2-7** (19.6 g, 0.1 mol)和三乙胺(16.6 mL, 0.12 mol)溶于 150 mL 二氯甲

烷中，冷却至 0℃，逐滴加入甲烷磺酰氯(8.5 mL, 0.11 mol)。反应液升至室温搅拌 2 小时。加入 50 mL 水淬灭反应，分出有机相，饱和食盐水洗 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩得 27 g 粗产品 **3-7**，为黄色油状物，直接用于下一步反应。

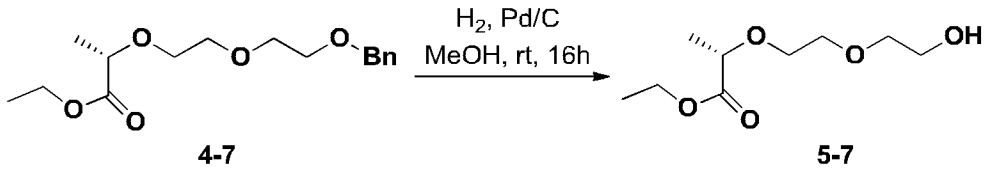
化合物 4-7 的合成:



3-7 **4-7**

将上一步反应产物 **3-7** (27.4 g, 0.1 mol)和 L-乳酸乙酯(23.6 g, 0.2 mol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 150mL 中，冷却至 0 ℃，分批缓慢加入钠氢(8g, 60% 含量,悬浮于矿物油中, 0.2 mol)。反应液升至室温搅拌过夜。将反应液冷至 0 ℃，逐滴缓慢加入 20mL 饱和氯化铵溶液淬灭反应，加入 150 mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(100 mL×3)，合并有机相，水洗 3 次(100 mL×3)，饱和食盐水洗(100 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10:1 至 2:1)纯化得 12 g 产品 **4-7**，为浅黄色油状物，产率 40%。LCMS (ESI) *m/z* 297.1 $(M + H)^+$.

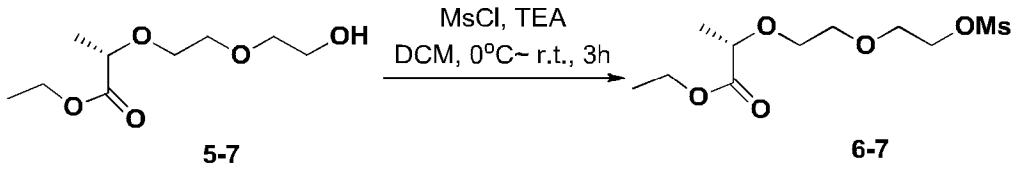
化合物 5-7 的合成:



4-7 **5-7**

上一步反应产物 **4-7** (12 g, 40 mmol)溶于 50 mL 甲醇中，置换氮气 3 次，加入 200mg 10%的钯碳干粉。反应液置换氢气 3 次，氢气氛中室温搅拌过夜。置换氮气 3 次，加入 50mL 二氯甲烷，过滤，二氯甲烷洗涤，滤液浓缩，得粗产品 8.0 g，为浅黄色油状物，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) *m/z* 207.1 $(M + H)^+$, 230.1 $(M + Na)^+$.

化合物 6-7 的合成:

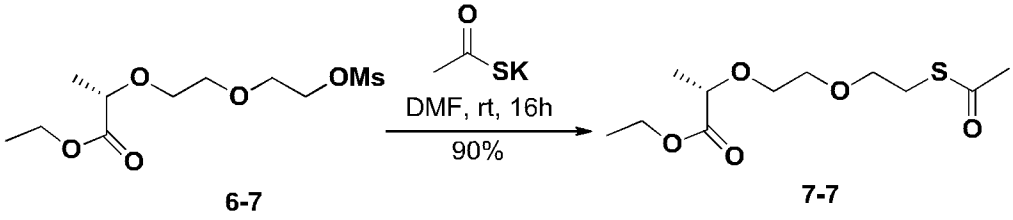


5-7 **6-7**

上一步反应产物 **5-7** (10.3 g, 50 mmol)和三乙胺(8.3mL, 60 mmol)溶于 80mL 二氯甲烷中，冷却至 0℃，逐滴缓慢加入甲烷磺酰氯(4.4 mL, 55 mmol)。反应液升至室温搅拌 2 小时。加入 50mL 水淬灭反应，分出有机相，饱和食盐水洗涤 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠

干燥，浓缩得粗产品，为浅黄色油状物，直接用于下一步反应。

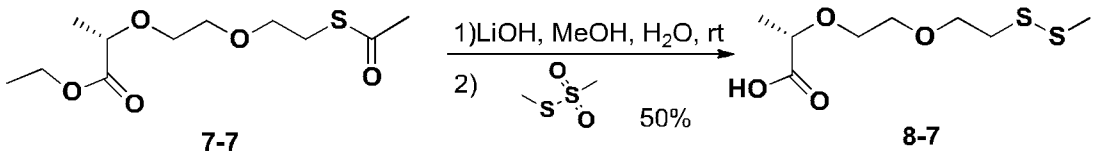
化合物 7-7 的合成:



6-7 7-7

上一步反应粗产物 **6-7**(2g, 7.0 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 20 mL 中，加入硫代乙酸钾(1.6 g, 14 mmol)。反应液室温搅拌过夜，加入 30mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，水洗 3 次(30 mL×3)，饱和食盐水洗(50 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析纯化得 1.66 g 产品 **7-7**，为棕色油状物，产率 90%。LCMS (ESI) *m/z* 265.1 $(M + H)^+$,

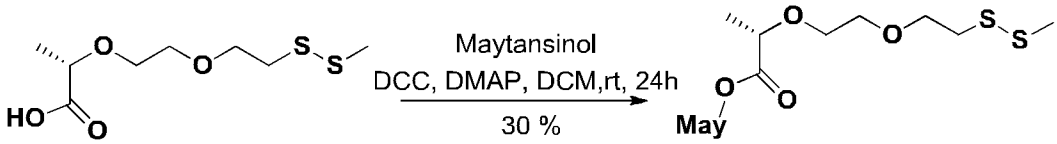
化合物 8-7 的合成:



7-7 8-7

氮气保护下，将上一步反应产物 **7-7**(1.66g, 6.3 mmol)溶于 20 mL 甲醇和 10mL 水的混合溶剂中，加入氢氧化锂(0.76 g, 31.5 mmol)。反应液在氮气保护下室温搅拌 2 小时，加入甲基硫代磺酸甲酯(0.95g, 7.6mmol)。反应液继续在室温下搅拌过夜。加入 50mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=1:2）纯化得 0.91g 产物 **8-7**，为浅黄色油状物，产率 60%。LCMS (ESI) *m/z* 241.0 $(M + H)^+$, 263.0$(M + Na)^+$,

化合物 CE-028 的合成:



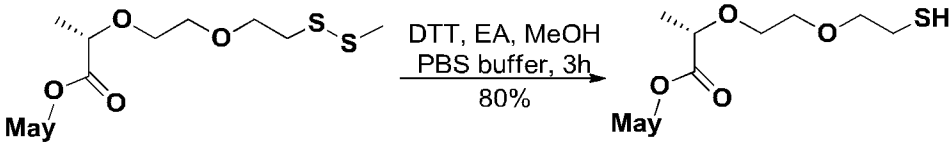
8-7 CE-028

将上一步产物 **8-7** (80mg, 0.34 mmol)，DCC (148 mg, 0.72 mmol)和 DMAP (29 mg, 0.24 mmol)加入一个干燥的 Schlenck 管中，置换氩气 3 次，加入 1mL 二氯甲烷，搅拌。将美登醇(63 mg, 0.12 mmol)溶于 4 mL 干燥二氯甲烷中加入。反应液室温搅拌 2h，缓慢加入 0.3 mL 水淬灭反应，加入 15 mL 乙酸乙酯，过滤，乙酸乙酯洗涤。滤液无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产物使用制备 HPLC 分离得到 28 mg 产物 **CE-028**，为白色固体，产率 30%。

LCMS (ESI) *m/z* 787.2 $(M + H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.83 (d, *J*=10.8 Hz, 2H), 6.44 & 6.42 (dd, J_1=15.2 Hz, J_2=10.8 Hz,1H), 6.22 (s, 1H), 6.19 (d, *J*=11.2 Hz,1H), 5.57 & 5.55 (dd, J_1=14.8 Hz, J_2=8.4 Hz,1H), 4.93 (d, *J*=12.0 Hz,1H), 4.27 (t, *J*=10.8 Hz,1H), 4.18 (q, *J*=6.8 Hz,1H), 3.99 (s, 3H), 3.78 (t, *J*=6.4 Hz,3H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.51 (t, *J*=9.2 Hz,2H), 3.36 (s, 3H), 3.20 (d, *J*=12.8 Hz,1H), 3.15 (s, 3H), 2.92 (d, *J*=6.4 Hz,3H), 2.58 (t, *J*=14.0 Hz,1H), 2.43 (s, 3H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.01 (q, *J*=6.8 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.52 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.53-1.50 (m, 1H),1.29 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.83 (s, 3H).

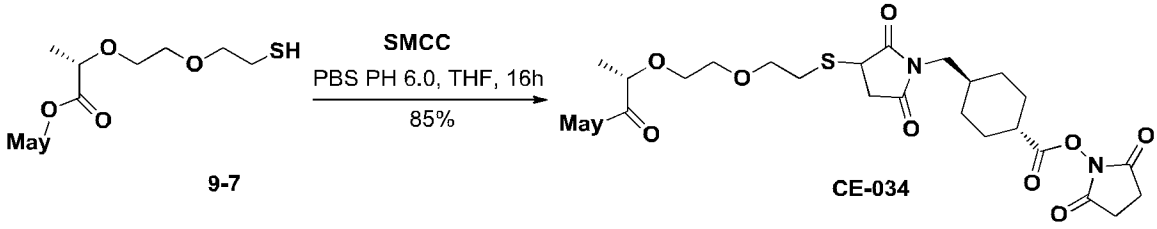
化合物 9-7 的合成:



CE-028 **9-7**

CE-028 (12 mg, 0.015 mmol)溶于0.5 mL乙酸乙酯和0.5 mL甲醇的混合溶剂中，将二硫代苏糖醇DTT(18 mg, 0.117 mmol)溶于0.5 mL PH=7.5的磷酸钾缓冲溶液中加入。反应液在氮气保护下搅拌3小时。加入PH=6的磷酸钾缓冲溶液1 mL淬灭反应。乙酸乙酯萃取3次(5 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤 (5 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品使用制备HPLC (CH_3CN in H_2O-0.05% TFA from 5% to 95%)纯化得到8.9 mg产物**9-7**，为白色固体，产率80%。LCMS (ESI) *m/z* 741.3 $(M + H)^+$

化合物 CE-034 的合成:



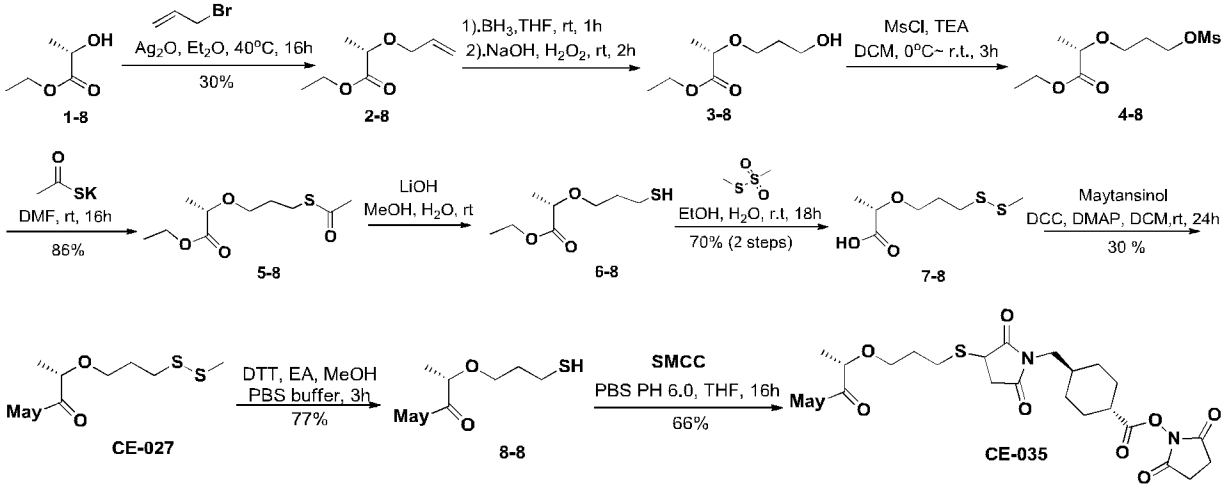
9-7 **CE-034**

上一步反应产物 **9-7** (8.9 mg, 0.012 mmol)溶于 1.5mL 四氢呋喃中，加入 PH=6 的磷酸钾缓冲溶液 1.5 mL 和 4-（N-马来酰亚胺甲基）环己烷-1-羧酸琥珀酰亚胺酯(20mg, 0.06mmol)，氮气保护下室温搅拌过夜。反应液过滤，直接由制备 HPLC 纯化得 11 mg 产品 **CE-034**，为白色固体，产率 85%。LCMS (ESI) *m/z* 1075.4 $(M + H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.82 (d, *J*=17.2 Hz, 2H), 6.42 (d, , *J*=15.2 Hz, 2H), 6.19 (d, *J*=14.4 Hz,1H), 5.56 & 5.54 (dd, J_1=14.8 Hz, J_2=8.4 Hz,1H), 4.91 (d, *J*=14.4 Hz,1H), 4.27 (t, *J*=10.8 Hz,1H), 4.15 (q, *J*=6.8 Hz,1H), 3.99 (s, 3H), 3.83-3.76 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.50 (t,

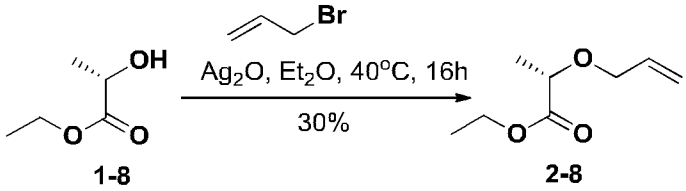
J=9.2 Hz,2H), 3.40 (d, *J*=12.0 Hz,2H),3.35 (s, 3H), 3.21-3.15 (m, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.91-2.83 (m, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.62-2.50 (m, 3H), 2.25-2.14 (m, 3H), 1.81-1.70 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.58-1.45 (m, 6H), 1.29 (d, *J*=7.2 Hz, 6H), 1.08 (d, *J*=12.0 Hz, 2H), 0.83 (s, 3H).

实施例 8 CE-027,035 的合成路线



实验步骤

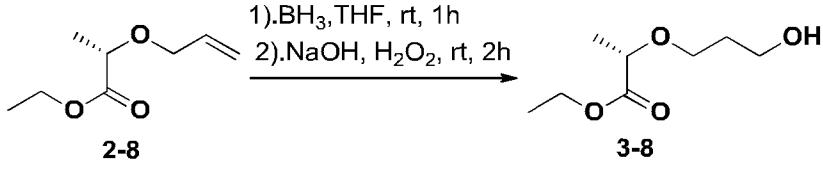
化合物 2-8 的合成:



化合物 **1-8** (9.7 mL, 84 mmol)和烯丙基溴(9.3 mL, 108 mmol)溶于 200mL 乙醚中，加入氧化银(21 g, 92.4mmol)。将该悬浊液加热回流过夜。反应液冷却至室温，过滤，乙酸乙酯洗涤，滤液浓缩。粗产品经硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯 10:1）纯化得 3.9 g 产品 **2-8**，为无色油状物，产率 30%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 5.97-5.87 (m, 1H), 5.29 (d, *J*=16.8 Hz, 1H), 5.20 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.25-4.12 (m, 3H), 4.04-3.92 (m, 2H), 1.42 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.29 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

化合物 3-8 的合成:

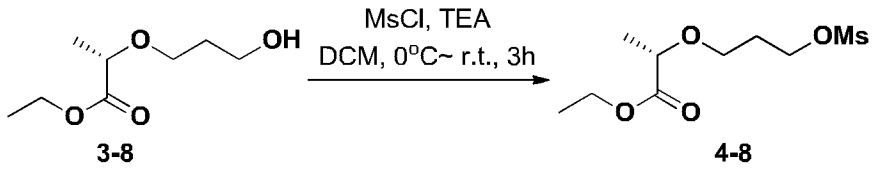


上一步反应产物 **2-8** (3.9 g, 24.7mmol)溶于 40mL 四氢呋喃中，冷至 0℃，搅拌下逐滴加入 1M 硼烷四氢呋喃溶液(29 mL, 29mmol)。反应液升至室温搅拌 2 小时。反应液冷却

至 0℃，逐滴加入 3N 的氢氧化钠溶液(10 mL, 30 mmol)，缓慢加入 15mL30%含量的双氧水，反应液升至室温搅拌过夜。加入 200 mL 乙醚，分出有机相，饱和食盐水洗(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩得 1.6 g 粗产品 **3-8**，为浅黄色油状物，直接用于下一步反应。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 4.27-4.17 (m, 2H), 3.96 (q, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.89-3.71 (m, 2H), 3.68-3.61 (m, 2H), 2.82 (s,1H), 1.93-1.75 (m, 2H), 1.40 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.27 (t, *J*=6.8 Hz, 3H).

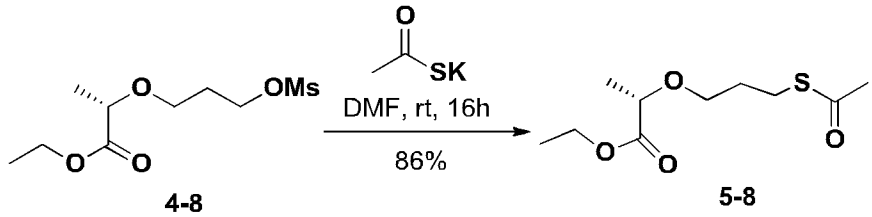
化合物 4-8 的合成:



3-8 4-8

上一步反应产物 **3-8** (7.04 g, 40 mmol)和三乙胺(6.6 mL, 48 mmol)溶于 50mL 二氯甲烷中，冷却至 0℃，逐滴缓慢加入甲烷磺酰氯(3.5 mL, 44 mmol)。反应液升至室温搅拌 2 小时。加入 50mL 水淬灭反应，分出有机相，饱和食盐水洗涤 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗产品，为浅黄色油状物，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) *m/z* 255.1 $(M + H)^+$。

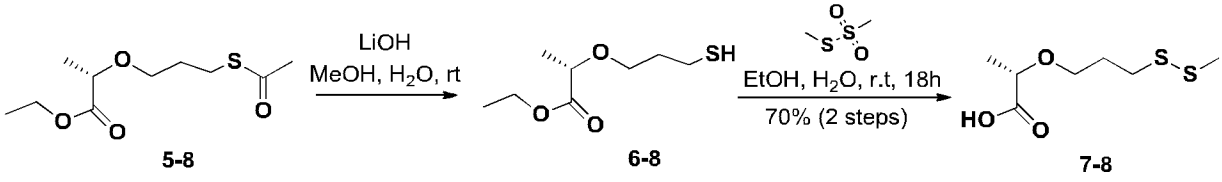
化合物 5-8 的合成:



4-8 5-8

上一步反应粗产物 **4-8**(2.54 g, 10.0 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 20mL 中，加入硫代乙酸钾(2.3 g, 20 mmol)。反应液室温搅拌过夜，加入 30mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，水洗 3 次(30 mL×3)，饱和食盐水洗(50 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化得 2.0 g 产品 **5-8**，为棕色油状物，产率 86%。LCMS (ESI) *m/z* 235.2 $(M + H)^+$。

化合物 7-8 的合成:



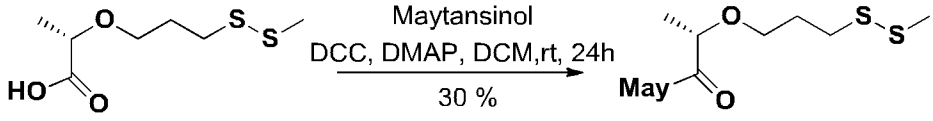
5-8 6-8 7-8

氮气保护下，将上一步反应产物 **5-8**(1.87 g, 8 mmol)溶于 20 mL 甲醇和 10mL 水的混

合溶剂中，加入氢氧化锂(0.78 g, 32 mmol)。反应液在氮气保护下室温搅拌 2 小时，加入甲基硫代磺酸甲酯(1.2 g, 9.6mmol)。反应液继续在室温下搅拌过夜。加入 50mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=1:2）纯化得 1.18 g 产物 **7-8**，为浅黄色油状物，产率 70%。

LCMS (ESI) *m/z*197.0 $(M + H)^+$, 211.1$(M + Na)^+$,^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 4.02 (q, *J*=7.2 Hz,1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 2.82 (t, *J*=7.2 Hz,2H), 2.41 (s, 3H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.47 (d, *J*=6.8 Hz, 3H).

化合物 CE-027 的合成:

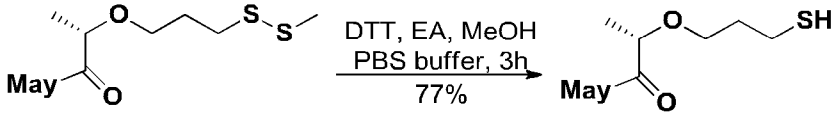


7-8 **CE-027**

将上一步产物 **7-8** (63 mg, 0.30 mmol)，DCC (124 mg, 0.6 mmol)和 DMAP (24 mg, 0.2 mmol)加入一个干燥的 Schlenck 管中，置换氩气 3 次，加入 1mL 二氯甲烷，搅拌。将美登醇(56 mg, 0.10 mmol)溶于 4 mL 干燥二氯甲烷中加入。反应液室温搅拌 2h，缓慢加入 0.3 mL 水淬灭反应，加入 15 mL 乙酸乙酯，过滤，乙酸乙酯洗涤。滤液无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产物使用制备 HPLC 分离得到 23 mg 产物 **CE-027**，为白色固体，产率 30%。

LCMS (ESI) *m/z* 757.3 $(M + H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.96 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.48 & 6.44 (dd, J_1=21.2 Hz, J_2=6.8 Hz,1H), 6.23 (s, 1H), 6.18 (d, *J*=6.8 Hz,1H), 5.48 & 5.45 (dd, J_1=14.8 Hz, J_2=8.4 Hz,1H), 4.92 (d, *J*=12.0 Hz,1H), 4.25 (t, *J*=13.2 Hz,1H), 4.13 (q, *J*=6.8 Hz,1H), 3.99 (s, 3H), 3.65 (q, *J*=6.8 Hz,1H), 3.56-3.43 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (d, *J*=12.8 Hz,1H), 3.17 (s, 3H), 3.06 (s, 1H), 2.87 (d, *J*=8.4 Hz,1H), 2.80 (t, *J*=7.2 Hz,1H), 2.58 & 2.55 (dd, J_1=19.2 Hz, J_2=8.4 Hz,1H), 2.37 (s, 3H), 2.36-2.20 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.47 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.38-1.30 (m, 1H),1.30 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H).

化合物 8-8 的合成:

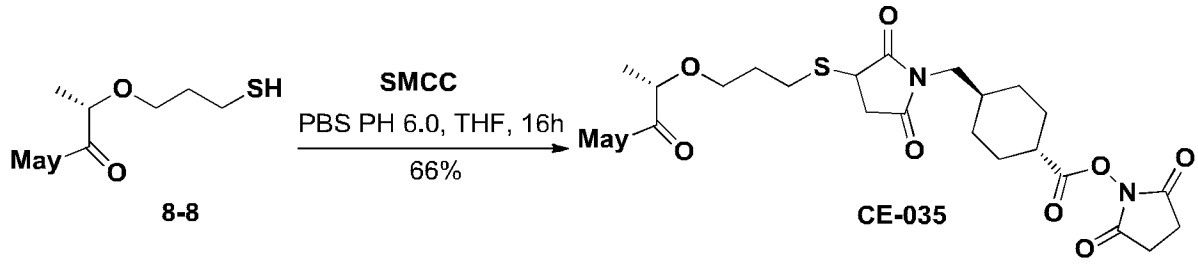


CE-027 **8-8**

CE-027 (15 mg, 0.02 mmol)溶于 0.5 mL 乙酸乙酯和 0.5 mL 甲醇的混合溶剂中，将二硫代苏糖醇 DTT(18 mg, 0.117 mmol)溶于 0.5 mL PH=7.5 的磷酸钾缓冲溶液中加入。反应

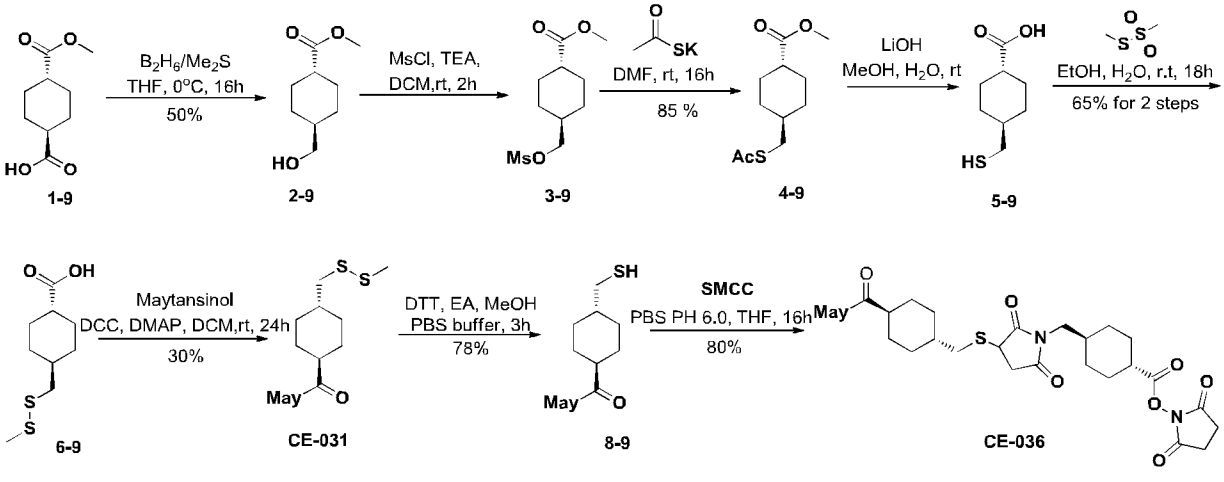
液在氮气保护下搅拌 3 小时。加入 PH=6 的磷酸钾缓冲溶液 1 mL 淬灭反应。乙酸乙酯萃取 3 次(5 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤 (5 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品使用制备 HPLC (CH_3CN in H_2O-0.05% TFA from 5% to 95%)纯化得到 11 mg 产物 **8-8**，为白色固体，产率 77%。LCMS (ESI) *m/z*711.3 $(M+H)^+$.

化合物 CE-035 的合成:



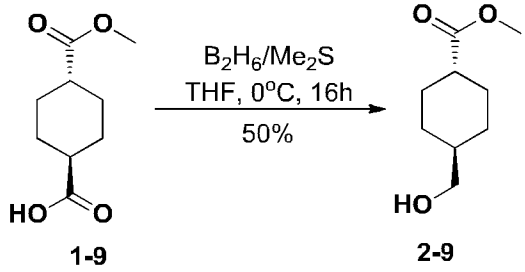
上一步反应产物 **8-8** (9 mg, 0.013 mmol)溶于 1.5mL 四氢呋喃中，加入 PH=6 的磷酸钾缓冲溶液 1.5 mL 和 4-（N-马来酰亚胺甲基）环已烷-1-羧酸琥珀酰亚胺酯（22 mg, 0.065 mmol)，氮气保护下室温搅拌过夜。反应液过滤，直接由制备 HPLC 纯化得 9 mg 产品 **CE-035**，为白色固体，产率 66%。LCMS (ESI) *m/z* 1045.4 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.93 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.43 & 6.41 (dd, J_1=21.2 Hz, J_2=7.2 Hz,1H), 6.30 (s, 1H), 6.20 & 6.18 (dd, J_1=13.2 Hz, J_2=6.8 Hz,1H), 5.47 & 5.45 (dd, J_1=13.2 Hz, J_2=7.2 Hz,1H), 4.92-4.88 (m,1H), 4.26 (q, *J*=7.2 Hz,1H), 4.12 (q, *J*=6.8 Hz,1H), 3.99 (s, 3H), 3.75 (q, *J*=6.8 Hz,1H), 3.66 (q, *J*=7.2 Hz,1H), 3.55-3.43 (m, 3H), 3.38 (d, *J*=6.4 Hz,3H), 3.36 (s, 3H), 3.23-3.16 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.10-2.94 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.57-2.53 (m, 3H), 2.27 (d, *J*=14.4 Hz,1H), 2.16 (d, *J*=13.6 Hz,2H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.80-1.78 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.56-1.51 (m, 4H), 1.47-1.42 (m, 4H), 1.28 (d, *J*=8.4 Hz, 3H), 1.07 (q, *J*=8.4 Hz, 3H), 0.83 (s, 3H).

实施例 9 CE-036 的合成路线



实验步骤

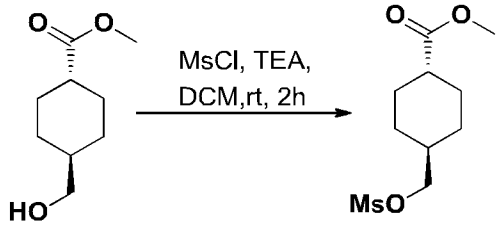
化合物 2-9 的合成:



1-9 2-9

化合物 **1-9** (9.30 g, 50 mmol)溶于 50mL 四氢呋喃中，冷至 0℃，搅拌下逐滴加入 1M 硼烷二甲硫醚复合物的四氢呋喃溶液(75 mL, 75mmol)。反应液升至室温搅拌过夜。反应液冷却至 0℃，逐滴加入 50 mL 甲醇淬灭反应，室温搅拌 1 小时，减压浓缩，剩余物经硅胶柱层析(石油醚/ 乙酸乙酯=1:1)纯化得 4.3 g 产品 **2-9**，为无色油状物，产率 50%。LCMS (ESI) *m/z*173.1 $(M + H)^+$

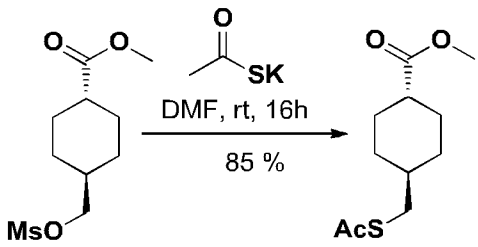
化合物 3-9 的合成:



2-9 3-9

上一步反应产物 **2-9** (8.6 g, 50 mmol)和三乙胺(8.3 mL, 60 mmol)溶于 80mL 二氯甲烷中，冷却至 0℃，逐滴缓慢加入甲烷磺酰氯 MsCl (4.3 mL, 55 mmol)。反应液升至室温搅拌 2 小时。加入 50 mL 水淬灭反应，分出有机相，饱和食盐水洗涤 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗产品 **3-9**，为浅黄色油状物，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) *m/z* 251.1 $(M + H)^+$,

化合物 4-9 的合成:

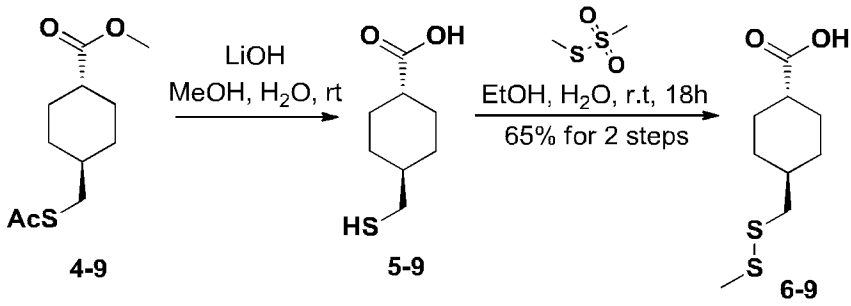


3-9 4-9

上一步反应粗产物 **3-9**(4 g, 16.0 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 50mL 中，加入硫代乙

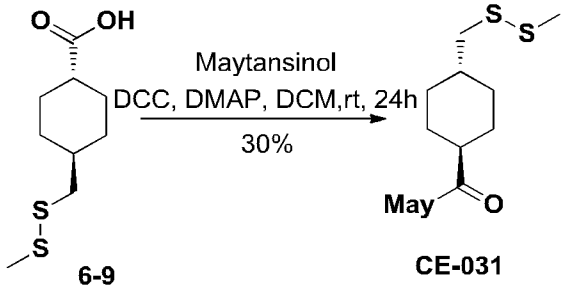
酸钾(3.45 g, 30 mmol)。反应液室温搅拌过夜，加入30mL水，乙酸乙酯萃取3次(50 mL×3)，合并有机相，水洗 3 次(30 mL×3)，饱和食盐水洗(50 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化得 2.9 g 产品 **4-9**，为棕色油状物，产率 85%。LCMS (ESI) *m/z* 231.1 $(M + H)^+$,

化合物 6-9 的合成:



氮气保护下，将上一步反应产物 **4-9**(2.3 g, 10 mmol)溶于 25 mL 甲醇和 10mL 水的混合溶剂中，加入氢氧化锂(0.98 g, 40mmol)。反应液在氮气保护下室温搅拌 2 小时，加入甲基硫代磺酸甲酯(1.5 g, 12 mmol)。反应液继续在室温下搅拌过夜。加入 50 mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=1:2）纯化得 1.43 g 产物 **6-9**，为浅黄色油状物，产率 65%。LCMS (ESI) *m/z* 221.0 $(M + H)^+$, 243.1$(M + Na)^+$.

化合物 CE-031 的合成:

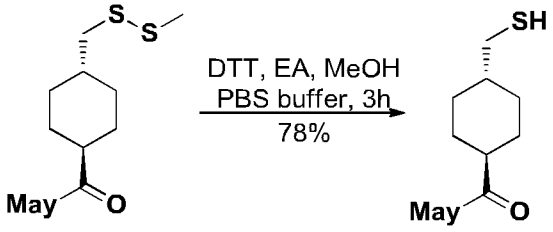


将上一步产物 **6-9** (53 mg, 0.24 mmol)，DCC (99 mg, 0.48 mmol)和 DMAP (19 mg, 0.16 mmol)加入一个干燥的 Schlenck 管中，置换氩气 3 次，加入 1mL 二氯甲烷，搅拌。将美登醇(45 mg, 0.08mmol)溶于 4 mL 干燥二氯甲烷中加入。反应液室温搅拌过夜，缓慢加入 0.5 mL 水淬灭反应，加入 20 mL 乙酸乙酯，过滤，乙酸乙酯洗涤。滤液无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产物使用制备 HPLC 分离得到 18 mg 产物 **CE-031**，为白色固体，产率 30%.

LCMS (ESI) *m/z* 767.3.0 $(M + H)^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.83 (d, J=6.8 Hz,2H), 6.46 & 6.44 (dd, J_1=15.6 Hz, J_2=10.8 Hz,1H), 6.35 (s, 1H), 6.14 (d, J=10.8 Hz,1H), 5.44 & 5.42 (dd, J_1=16.0 Hz, J_2=8.4 Hz,1H), 4.86 &4.85 (dd, J_1=12.0 Hz, J_2=3.2 Hz,1H), 4.26

(t, *J*=10.4 Hz,1H), 3.99 (s, 3H), 3.51 (s, 1H), 3.48 (d, *J*=3.6 Hz,1H), 3.37 (s, 3H), 3.23 (d, *J*=12.8 Hz,1H), 3.15 (s, 3H), 2.90 (d, *J*=10.8 Hz,1H), 2.75-2.63 (m, 2H), 2.55 (t, *J*=13.6 Hz,1H), 2.42 (s, 3H), 2.34-2.02 (m, 5H), 1.84-1.65 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.54-1.44 (m, 3H), 1.47 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.29-1.09 (m, 3H), 0.84 (s, 3H).

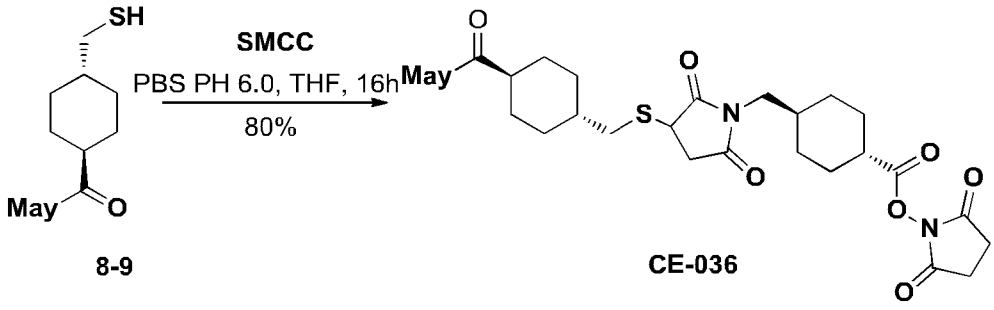
化合物 8-9 的合成:



CE-031 **8-9**

CE-031 (15 mg, 0.02 mmol)溶于0.5 mL乙酸乙酯和0.5 mL甲醇的混合溶剂中，将二硫代苏糖醇DTT(18 mg, 0.117 mmol)溶于0.5 mL PH=7.5的磷酸钾缓冲溶液中加入。反应液在氮气保护下搅拌3小时。加入PH=6的磷酸钾缓冲溶液1 mL淬灭反应。乙酸乙酯萃取3次(5mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤 (5 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品使用制备HPLC (CH_3CN in H_2O-0.05% TFA from 5% to 95%)纯化得到11 mg产物**8-9**，为白色固体，产率78%。LCMS (ESI) *m/z* 721.3 $(M + H)^+$.

化合物 CE-036 的合成:



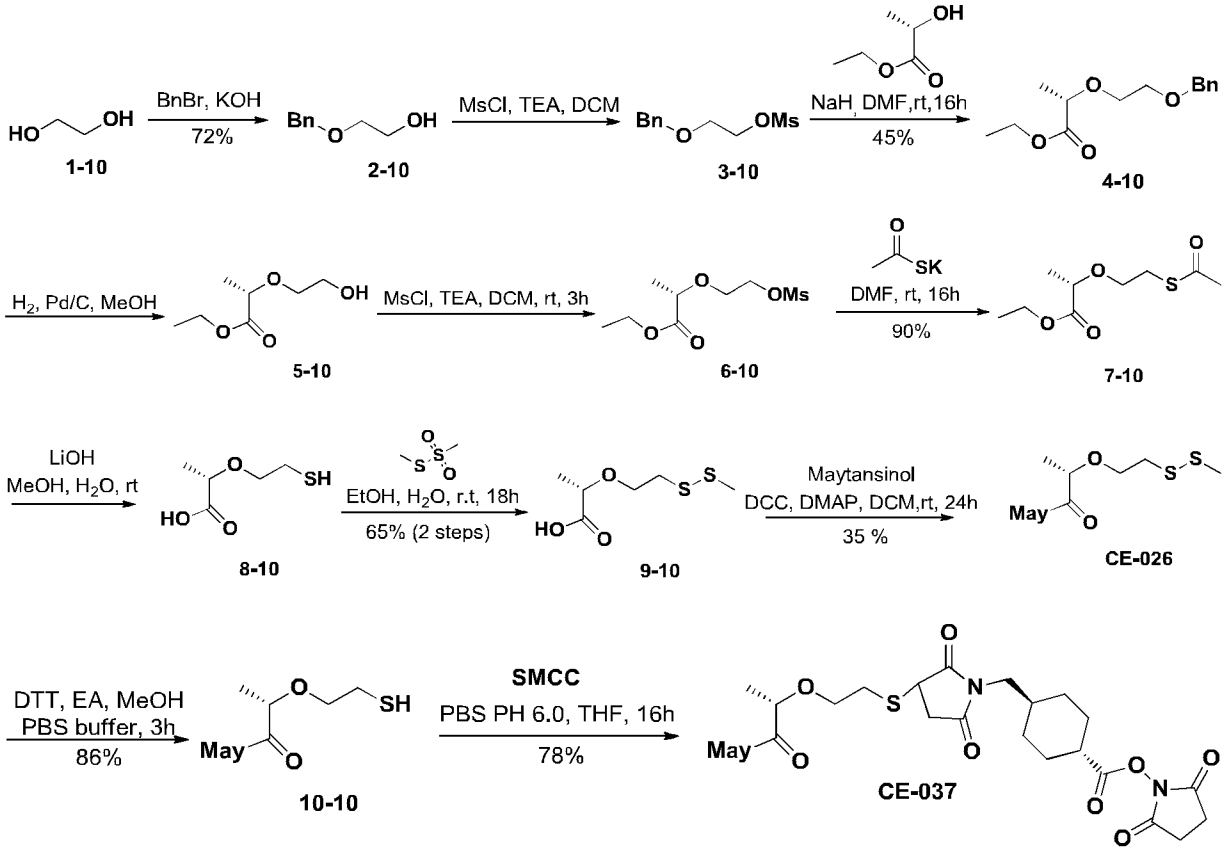
8-9 **CE-036**

上一步反应产物 **8-9** (9.0 mg, 0.013 mmol)溶于 1.5mL 四氢呋喃中，加入 PH=6 的磷酸钾缓冲溶液 1.5 mL 和 4-（N-马来酰亚胺甲基）环己烷-1-羧酸琥珀酰亚胺酯(22 mg, 0.065 mmol)，氮气保护下室温搅拌过夜。反应液过滤，直接由制备 HPLC 纯化得 9.0 mg 产品 **CE-036**，为白色固体，产率 64%。

LCMS (ESI) *m/z* 1055.4 $(M + H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.83 (d, *J*=16.0 Hz,2H), 6.47-6.39 (m, 2H), 6.15 & 6.13 (dd, J_1=10.0 Hz, J_2=4.8 Hz,1H), 5.43& 5.41 (dd, J_1=15.2 Hz, J_2=8.8 Hz,1H), 4.86 (t, *J*=9.2 Hz,1H), 4.26 (t, *J*=11.2 Hz,1H), 3.99 (s, 3H), 3.69 (d, *J*=8.4 Hz,1H), 3.50-3.36 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.23 (d, *J*=12.8 Hz,1H), 3.14 (s, 3H), 2.90-2.77 (m, 6H),

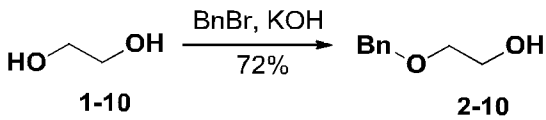
2.58-2.51 (m, 3H), 2.29 (q, *J*=11.2 Hz,1H), 2.22-1.90 (m, 10H), 1.85 (s, 3H), 1.70-1.50 (m, 8H), 1.27 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.20-1.00 (m, 5H), 0.83 (s, 3H).

实施例 10 CE-026, 037 的合成路线



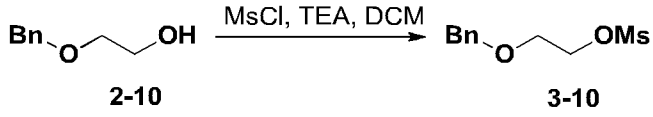
实验步骤

化合物 2-10 的合成:



250mL 茄形瓶中加入化合物 **1-10** (37.2 g, 0.6 mol)，搅拌下加入氢氧化钾 KOH (11.2 g, 0.2 mol)。将该悬浊液加热至 90 ℃，搅拌至氢氧化钾完全溶解。苄溴(34 g, 23.6 mL, 0.2 mol)逐滴缓慢加入。反应液升温至 110℃，搅拌过夜。反应液冷却至室温，加入 800 mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(150 mL×3)，合并有机相，水洗 3 次(150 mL×3)，饱和食盐水洗(150 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯 10:1 至 3:1）纯化得 22 g 产品 **2-10**，为无色油状物，产率 72%。LCMS (ESI) *m/z*153.1 $(M+H)^+$.

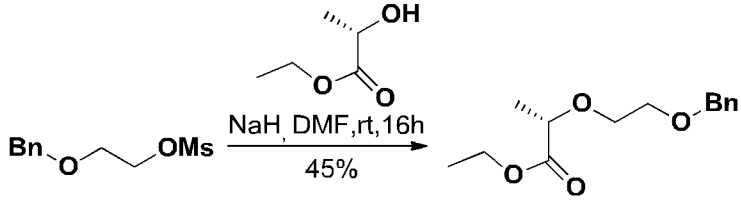
化合物 3-10 的合成:



2-10 3-10

上一步反应产物 **2-10** (15.2 g, 0.1 mol)和三乙胺(16.6 mL, 0.12 mol)溶于 150 mL 二氯甲烷中，冷却至 0℃，逐滴加入甲烷磺酰氯(8.5 mL, 0.11 mol)。反应液升至室温搅拌 2 小时。加入 50 mL 水淬灭反应，分出有机相，饱和食盐水洗 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩得 23 g 粗产品 **3-10**，为黄色油状物，直接用于下一步反应。

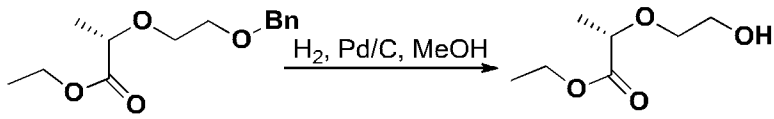
化合物 4-10 的合成:



3-10 4-10

将上一步反应产物 **3-10** (23 g, 0.1 mol)和 L-乳酸乙酯(23.6 g, 0.2 mol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 150mL 中，冷却至 0 ℃，分批缓慢加入钠氢(8g, 60% 含量,悬浮于矿物油中, 0.2 mol)。反应液升至室温搅拌过夜。将反应液冷至 0 ℃，逐滴缓慢加入 20mL 饱和氯化铵溶液淬灭反应，加入 150 mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(100 mL×3)，合并有机相，水洗 3 次(100 mL×3)，饱和食盐水洗(100 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10:1 至 2:1)纯化得 11.3 g 产品 **4-10**，为浅黄色油状物，产率 45%。LCMS (ESI) *m/z* 253.1 $(M + H)^+$.

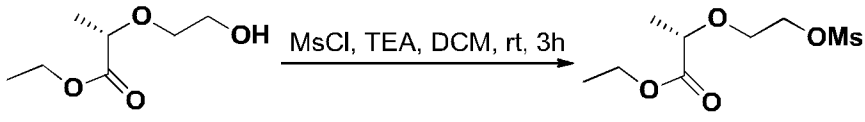
化合物 5-10 的合成:



4-10 5-10

上一步反应产物 **4-10** (11.3 g, 45 mmol)溶于 50 mL 甲醇中，置换氮气 3 次，加入 200mg 10%的钯碳干粉。反应液置换氢气 3 次，氢气氛中室温搅拌过夜。置换氮气 3 次，加入 50mL 二氯甲烷，过滤，二氯甲烷洗涤，滤液浓缩，得粗产品 7.2 g，为浅黄色油状物，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) *m/z*164.1 $(M + H)^+$, 186.1 $(M + Na)^+$.

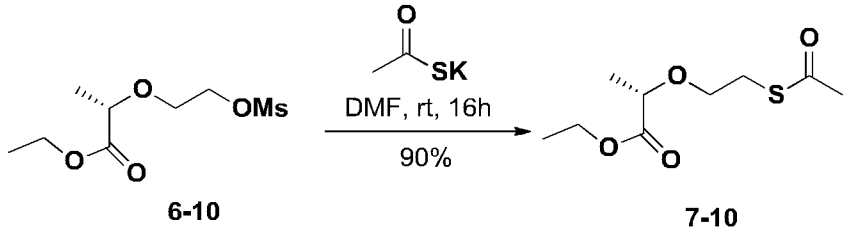
化合物 6-10 的合成:



5-10 6-10

上一步反应产物 **5-10** (6.5 g, 40 mmol)和三乙胺(6.6 mL, 48 mmol)溶于 50mL 二氯甲烷中，冷却至 0℃，逐滴缓慢加入甲烷磺酰氯(3.5 mL, 44 mmol)。反应液升至室温搅拌 2 小时。加入 50 mL 水淬灭反应，分出有机相，饱和食盐水洗涤 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗产品，为浅黄色油状物，直接用于下一步反应。

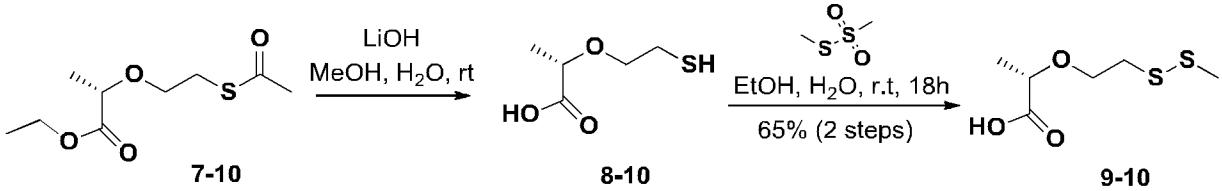
化合物 7-10 的合成:



6-10 **7-10**

上一步反应粗产物 **6-10**(2g, 7.0 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 20mL 中，加入硫代乙酸钾(1.6 g, 14 mmol)。反应液室温搅拌过夜，加入 30mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，水洗 3 次(30 mL×3)，饱和食盐水洗(50 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析纯化得 2.0 g 产品 **7-10**，为棕色油状物，产率 90%。LCMS (ESI) *m/z* 221.1 $(M + H)^+$。

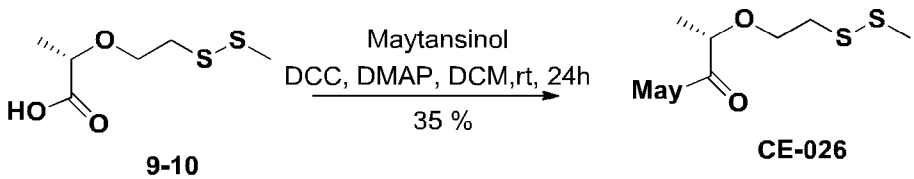
化合物 9-10 的合成:



7-10 **8-10** **9-10**

氮气保护下，将上一步反应产物 **7-10**(1.76g, 8 mmol)溶于 20 mL 甲醇和 10mL 水的混合溶剂中，加入氢氧化锂(0.78 g, 32 mmol)。反应液在氮气保护下室温搅拌 2 小时，加入甲基硫代磺酸甲酯(1.2 g, 9.6mmol)。反应液继续在室温下搅拌过夜。加入 50mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=1:2）纯化得 1.01g 产物 **9-10**，为浅黄色油状物，产率 65%。LCMS (ESI) *m/z*197.0 $(M + H)^+$, 219.0$(M + Na)^+$.

化合物 CE-026 的合成:



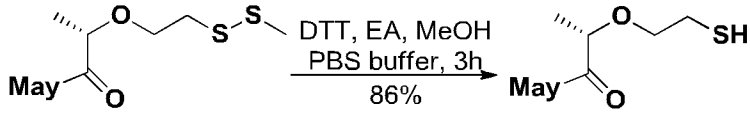
9-10 **CE-026**

将上一步产物 **9-10** (65 mg, 0.33 mmol)，DCC (136 mg, 0.66 mmol)和 DMAP (27 mg, 0.22 mmol)加入一个干燥的 Schlenck 管中，置换氩气 3 次，加入 1mL 二氯甲烷，搅拌。

将美登醇(62 mg, 0.11 mmol)溶于 4 mL 干燥二氯甲烷中加入。反应液室温搅拌 2h，缓慢加入 0.3 mL 水淬灭反应，加入 15 mL 乙酸乙酯，过滤，乙酸乙酯洗涤。滤液无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产物使用制备 HPLC 分离得到 29 mg 产物 **CE-026**，为白色固体，产率 35%。

LCMS (ESI) *m/z* 744.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.83 (d, *J*=8.0 Hz,2H), 6.46 & 6.44 (dd, J_1=15.2 Hz, J_2=10.8 Hz,1H), 6.21 (s, 1H), 6.18 (d, *J*=11.6 Hz,1H), 5.55 & 5.53 (dd, J_1=15.2 Hz, J_2=9.2 Hz,1H), 4.93 & 4.92 (dd, J_1=12.0 Hz, J_2=2.8 Hz,1H), 4.28 (t, *J*=10.4 Hz,1H), 4.10 (q, *J*=9.2 Hz,1H), 3.99 (s, 3H), 3.96-3.92(m, 1H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.53 (d, *J*=4.8 Hz,1H), 3.50 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.29 (s, 1H), 3.19 (d, *J*=13.6 Hz,1H), 3.16 (s, 3H), 3.04 (s, 1H), 2.94-2.89 (m, 3H), 2.59 (t, *J*=12.0 Hz,1H), 2.44 (s, 3H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.54-1.44 (m, 1H), 1.52 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.40 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 1.30 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.29-1.09 (m, 2H), 0.83 (s, 3H).

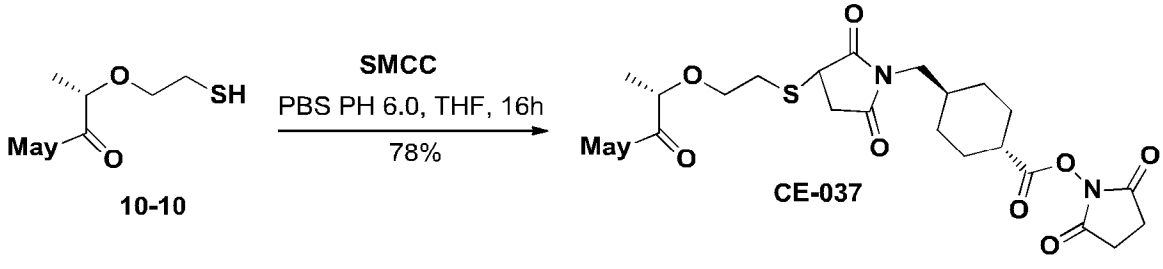
化合物 10-10 的合成:



CE-026 **10-10**

CE-026 (15 mg, 0.02 mmol)溶于0.5 mL乙酸乙酯和0.5 mL甲醇的混合溶剂中，将二硫代苏糖醇DTT(18 mg, 0.117 mmol)溶于0.5 mL PH=7.5的磷酸钾缓冲溶液中加入。反应液在氮气保护下搅拌3小时。加入PH=6.0的磷酸钾缓冲溶液1 mL淬灭反应。乙酸乙酯萃取3次(5 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤 (5 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品使用制备HPLC (CH_3CN in H_2O-0.05% TFA from 5% to 95%)纯化得到12 mg产物**10-10**，为白色固体，产率86%。LCMS (ESI) *m/z*697.3 $(M+H)^+$.

化合物 CE-037 的合成:

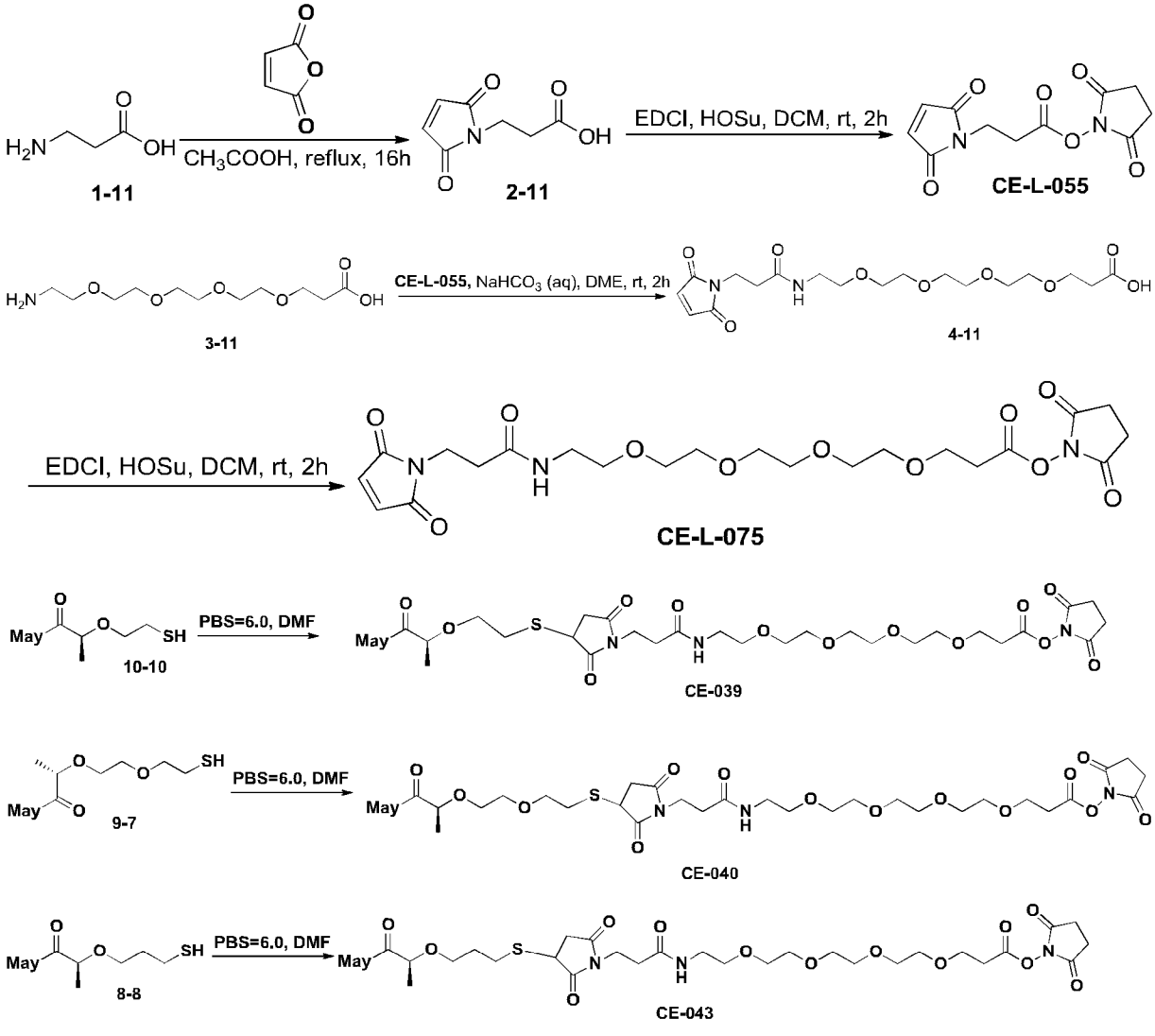


上一步反应产物 **10-10** (9 mg, 0.013 mmol)溶于 1.5mL 四氢呋喃中，加入 PH=6 的磷酸钾缓冲溶液 1.5 mL 和 4-（N-马来酰亚胺甲基）环已烷-1-羧酸琥珀酰亚胺酯(22 mg, 0.065 mmol)，氮气保护下室温搅拌过夜。反应液过滤，直接由制备 HPLC 纯化得 12 mg 产品

CE-037，为白色固体，产率 78%。

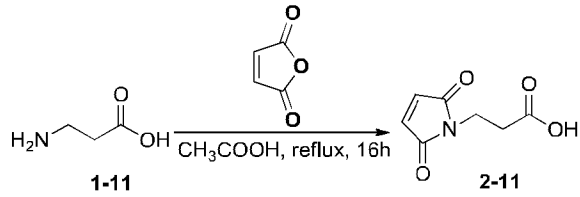
LCMS (ESI) *m/z* 1031.4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.81 (d, *J*=8.0 Hz,2H), 6.46 & 6.44 (dd, J_1=15.2 Hz, J_2=10.8 Hz,1H), 6.44 (s, 1H), 6.18 (d, *J*=7.6 Hz,1H), 5.59-5.51 (m,1H), 4.97(d, *J*=12.4 Hz,1H), 4.26 (q, *J*=10.4 Hz,1H), 4.13 (t, *J*=6.4 Hz,1H), 3.99 (s, 3H), 3.99-3.96(m, 2H), 3.53-3.47 (m, 2H), 3.40-3.37 (m, 2H), 3.35 (d, *J*=13.6 Hz,3H), 3.35-3.30 (m, 2H), 3.21-3.15 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.60-2.58 (m, 3H), 2.25-2.15 (m, 3H), 1.70 (s, 3H),1.70-1.60 (m, 2H),1.54-1.44 (m, 3H), 1.52 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.30-1.26 (m, 6H), 1.19-1.09 (m, 2H), 0.83 (s, 3H).

实施例 11 CE-039, 040, 043 的合成路线



实验步骤

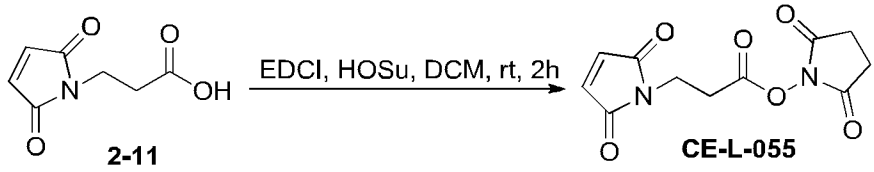
化合物 2-11 的合成



1-11 2-11

马来酸酐(5 g, 51 mmol, 1 eq)和β -氨基丙酸(4.54 g, 51 mmol, 1 eq)溶于80mL乙酸中。氮气保护下反应液加热回流搅拌过夜。反应液冷却到室温，减压移除乙酸，剩余物经硅胶柱层析（二氯甲烷）纯化得3.6 g产品**2-11**，为白色粉末，产率42%。LCMS (ESI) *m/z*170.1 $(M + H)^+$.

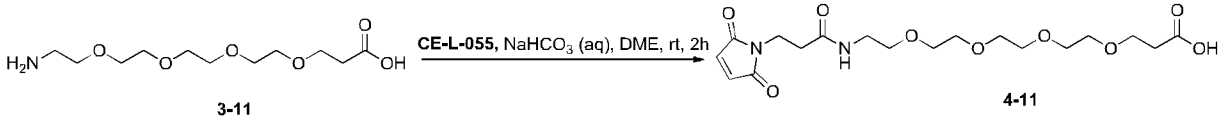
化合物 CE-L-055 的合成



2-11 CE-L-055

将上一步反应产物 **2-11** (3.6 g, 21.4mmol) 和 EDC-HCl (4.93g, 25.7 mmol)溶于 50 mL 二氯甲烷中，加入 HOSu (2.96g, 25.7 mol)。反应液室温搅拌 2 小时。加入 50 mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产物使用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:3)得产物 4.55 g，为黄色油状物，产率 80%。LCMS (ESI) *m/z*267.1 $(M + H)^+$.

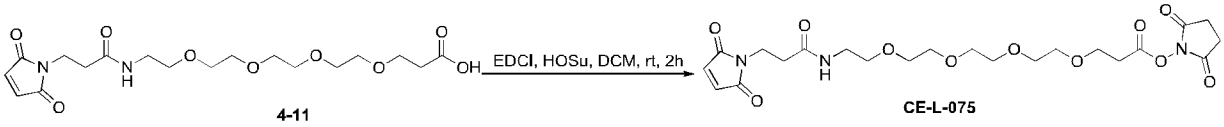
化合物 4-11 的合成



3-11 4-11

化合物 **3-11** (4.55 g, 18.7 mmol)溶于 10mL 水中，加入碳酸氢钠(1.71 g, 20.4 mmol)，搅拌。将 **CE-L-055** (4.55 g, 17 mmol)溶于 30 mL 乙二醇二甲醚中逐滴缓慢加入。反应液室温搅拌 2 小时。加入 50 mL 水，用 1M 稀盐酸调 PH3~4。乙酸乙酯萃取 10 次(50 mL×10)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗产品，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) *m/z*417.2 $(M + H)^+$.

化合物 CE-L-075 的合成

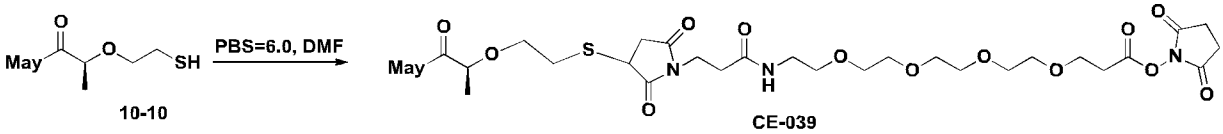


4-11 CE-L-075

将上一步反应产物 **4-11** (1.0 g, 2.4mmol) 和 EDC-HCl (0.55g, 2.88 mmol)溶于 25mL 二氯甲烷中，加入 HOSu (0.33 g, 2.88mmol)。反应液室温搅拌 2 小时。加入 50 mL 水，乙

酸乙酯萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产物使用制备 HPLC 纯化得产物 330 mg，为无色油状物，产率 27%。LCMS (ESI) *m/z*514.2 $(M + H)^+$.

化合物 CE-039 的合成

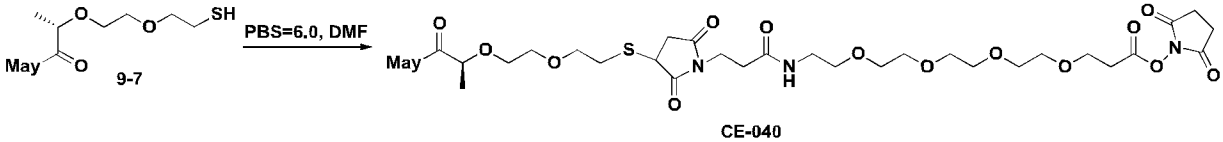


10-10 CE-039

化合物**10-10** (20 mg, 0.03 mmol)溶于2 mL N,N-二甲基甲酰胺中，加入PH=6的磷酸钾缓冲溶液0.1 mL和**CE-L-075** (77 mg, 0.15 mmol)，氮气保护下室温搅拌过夜。反应液过滤，直接由制备HPLC纯化得18mg产品**CE-040**，为白色固体，产率50%。

LCMS (ESI) *m/z*1232.3 $(M + H)^+$, 627.8 $(M/2 + H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm7.13 (br, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.38 & 6.36 (dd, J_1=12.4 Hz, J_2=8.8 Hz, 1H), 6.12 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 5.55-5.48 (m, 1H), 4.92 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.25 (q, *J*=7.2 Hz,1H), 4.07 (t, *J*=6.8 Hz,1H), 3.92 (s, 3H), 3.88-3.76 (m, 4H), 3.65 (s, 14H), 3.58-3.42 (m, 7H), 3.35 (s, 3H), 3.22-3.18 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 3.00-2.88 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.56 (t, *J*=7.6 Hz,1H), 2.50 (t, *J*=7.2 Hz,2H), 2.16 (d, *J*=12.8 Hz,1H), 1.63 (s, 3H), 1.44 (d, *J*=8.4 Hz, 3H), 1.29 (d, *J*=8.4 Hz, 3H), 1.23-1.18 (m, 6H), 0.77 (s, 3H).

化合物CE-040的合成

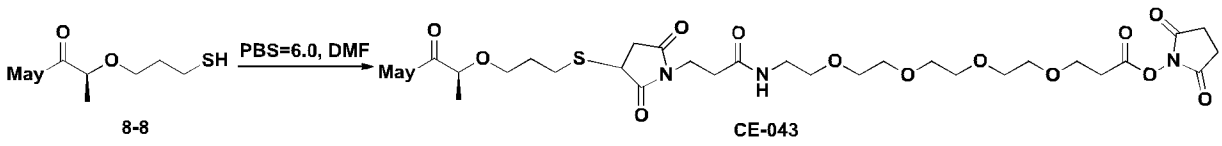


9-7 CE-040

化合物**9-7**(20 mg, 0.027 mmol)溶于2 mL N,N-二甲基甲酰胺中，加入PH=6的磷酸钾缓冲溶液0.1 mL和**CE-L-075** (70 mg, 0.14 mmol)，氮气保护下室温搅拌过夜。反应液过滤，直接由制备HPLC纯化得15 mg产品**CE-040**，为白色固体，产率44%。

LCMS (ESI) *m/z*627.8 $(M/2 + H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.85 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.44 (t, *J*=12.8 Hz, 1H), 6.19 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 5.60-5.55 (m, 1H), 4.92 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.29 (q, *J*=7.6 Hz,1H), 4.14 (t, *J*=6.8 Hz,1H), 3.99 (s, 3H), 3.87-3.76 (m, 6H), 3.66 (s, 16H), 3.55-3.42 (m, 9H), 3.35 (s, 3H), 3.20 (t, *J*=10.8 Hz,2H), 3.15 (s, 3H), 2.92 (t, *J*=6.8 Hz,2H), 2.90-2.85 (m, 6H), 2.60-2.50 (m, 4H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.50 (d, *J*=8.4 Hz, 3H), 1.28 (d, *J*=8.4 Hz, 6H), 0.83 (s, 3H).

化合物 CE-043 的合成

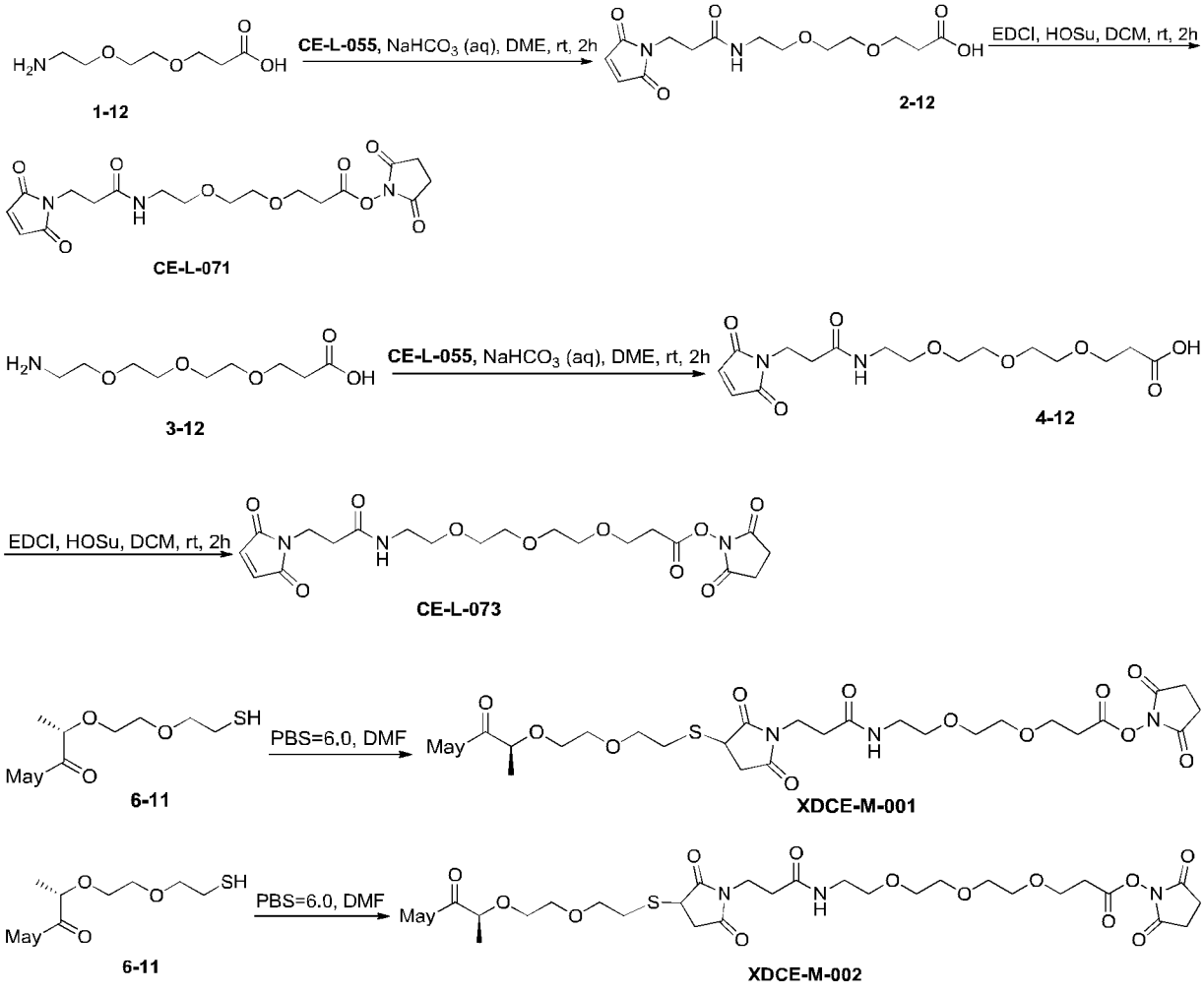


8-8 CE-043

化合物**8-8**(21 mg, 0.03 mmol)溶于2 mL N,N-二甲基甲酰胺中，加入PH=6的磷酸钾缓冲溶液0.1 mL和**CE-L-075** (77 mg, 0.15 mmol)，氮气保护下室温搅拌过夜。反应液过滤，直接由制备HPLC纯化得18 mg产品**CE-043**，为白色固体，产率49%。

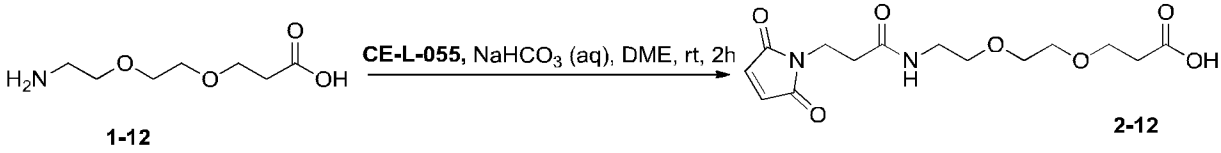
LCMS (ESI) *m/z* 1246.4 $(M + Na)^+$, 612.8 $(M/2 + Na)^+$,.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.84 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.44 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.18 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.59-5.56 (m, 1H), 4.95 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.32 (q, *J*=7.6 Hz,1H), 4.05 (q, *J*=6.8 Hz,1H), 3.99 (s, 3H), 3.88-3.76 (m, 6H), 3.65 (s, 16H), 3.58-3.42 (m, 8H), 3.35 (s, 3H), 3.22-3.18 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.00-2.88 (m, 6H), 2.85 (s, 3H), 2.56 (t, *J*=7.6 Hz,2H), 2.50 (t, *J*=7.2 Hz,2H), 2.16 (d, *J*=12.8 Hz,1H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.48 (d, *J*=8.4 Hz, 3H), 1.29 (d, *J*=8.4 Hz, 3H), 0.83 (s, 3H).

实施例 12 XDCE-M-001、XDCE-M-002 的合成路线



实验步骤

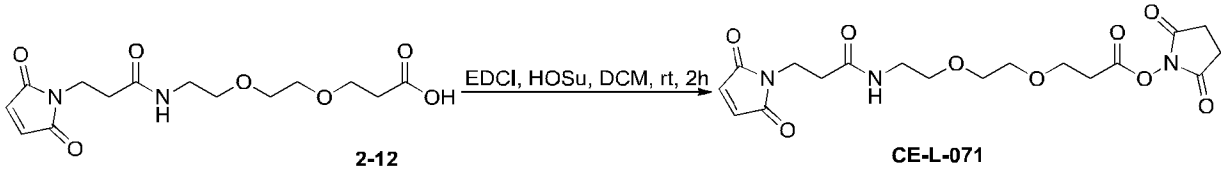
化合物 2-12 的合成



1-12 2-12

化合物 **1-12** (1.77 g, 10 mmol)溶于 5mL 水中，加入碳酸氢钠(0.92 g, 11 mmol)，搅拌。将 **CE-L-055** (2.51 g, 9.5 mmol)溶于 15 mL 乙二醇二甲醚中逐滴缓慢加入。反应液室温搅拌 2 小时。LCMS 显示反应完全后直接用反相柱纯化（TFA0.05%水溶液）得产物 1.0 g，为无色油状物，产率 48%。LCMS (ESI) *m/z* 329.1 $(M + H)^+$.

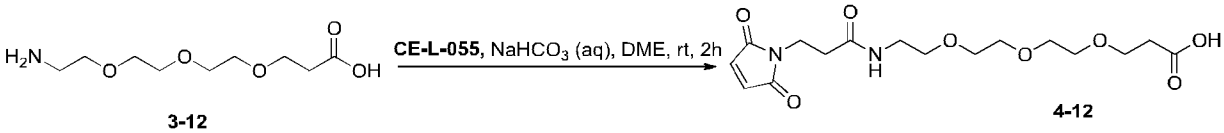
化合物 CE-L-071 的合成



2-12 CE-L-071

将上一步反应产物 **2-12** (1.0 g, 3.0 mmol) 和 EDC-HCl (0.69 g, 3.6 mmol)溶于 25 mL 二氯甲烷中，加入 HOSu (0.41 g, 3.6 mmol)。反应液室温搅拌 2 小时。LCMS 显示反应完全后，浓缩，粗产物用反相柱纯化（TFA0.05%水溶液）得产物 0.32 g。为无色油状物，产率 25%。LCMS (ESI) *m/z* 426.3 $(M + H)^+$.

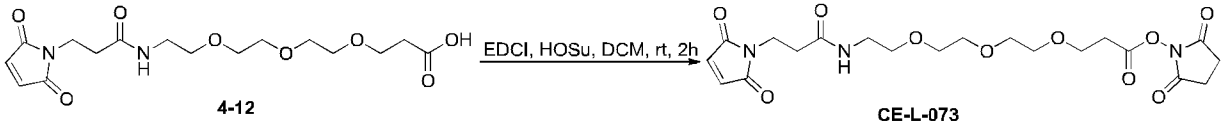
化合物 4-12 的合成



3-12 4-12

化合物 **3-12**(2.21 g, 10 mmol)溶于 5 mL 水中，加入碳酸氢钠(0.94 g, 11 mmol)，搅拌。将 **CE-L-055** (2.52 g, 9.5 mmol)溶于 15 mL 乙二醇二甲醚中逐滴缓慢加入。反应液室温搅拌 2 小时。LCMS 显示反应完全后直接用反相柱纯化（TFA0.05%水溶液）得产物 1.5 g，为无色油状物，产率 42%。LCMS (ESI) *m/z* 373.2 $(M + H)^+$.

化合物 CE-L-073 的合成

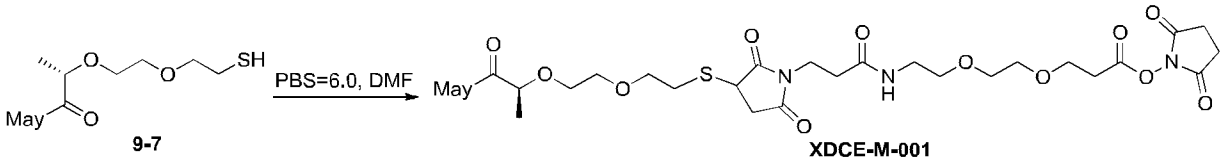


4-12 CE-L-073

将上一步反应产物 **4-12** (1.0 g, 2.7 mmol) 和 EDC-HCl (0.62 g, 3.24 mmol)溶于 25 mL

二氯甲烷中，加入 HOSu (0.37 g, 3.24 mmol)。反应液室温搅拌 2 小时。LCMS 显示反应完全后，浓缩，粗产物用反相柱纯化（TFA0.05%水溶液）得产物 0.31 g。为无色油状物，产率 25%。LCMS (ESI) *m/z* 470.2 $(M + H)^+$.

化合物 XDCE-M-001 的合成

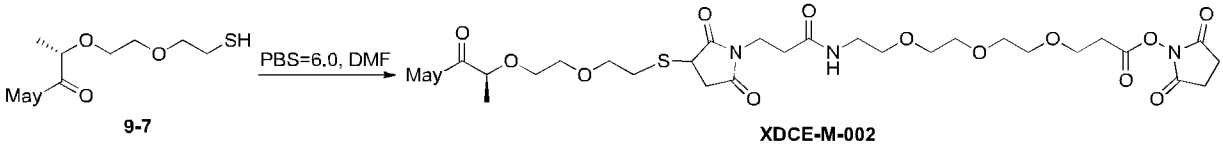


9-7 XDCE-M-001

化合物**9-7** (40 mg, 0.054 mmol)溶于4 mL N,N-二甲基甲酰胺中，加入PH=6的磷酸钾缓冲溶液0.2 mL和**CE-L-071** (115 mg, 0.27 mmol)，氮气保护下室温搅拌过夜。反应液过滤，直接由制备HPLC纯化得37 mg产品**XDCE-M-001**，为白色固体，产率59%。

LCMS (ESI) *m/z*627.8 $(M/2 + H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.87 (br, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.74 (br, 1H), 6.41 (t, *J*=13.2 Hz, 1H), 6.19 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 5.61-5.53 (m, 1H), 4.92 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 4.30 (q, *J*=10.4 Hz,1H), 4.15 (q, *J*=7.6 Hz,1H), 3.99 (s, 3H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.87-3.76 (m, 6H), 3.70-3.60 (m, 6H), 3.56-3.42 (m, 9H), 3.36 (s, 3H), 3.20 (d, *J*=10.8 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.92-2.85 (m, 8H), 2.62-2.50 (m, 4H), 2.23 (d, *J*=14.4 Hz,1H), 1.69 (s, 3H), 1.51-1.48 (m, 3H), 1.30-1.25 (m, 6H), 0.83 (s, 3H).

化合物XDCE-M-002的合成

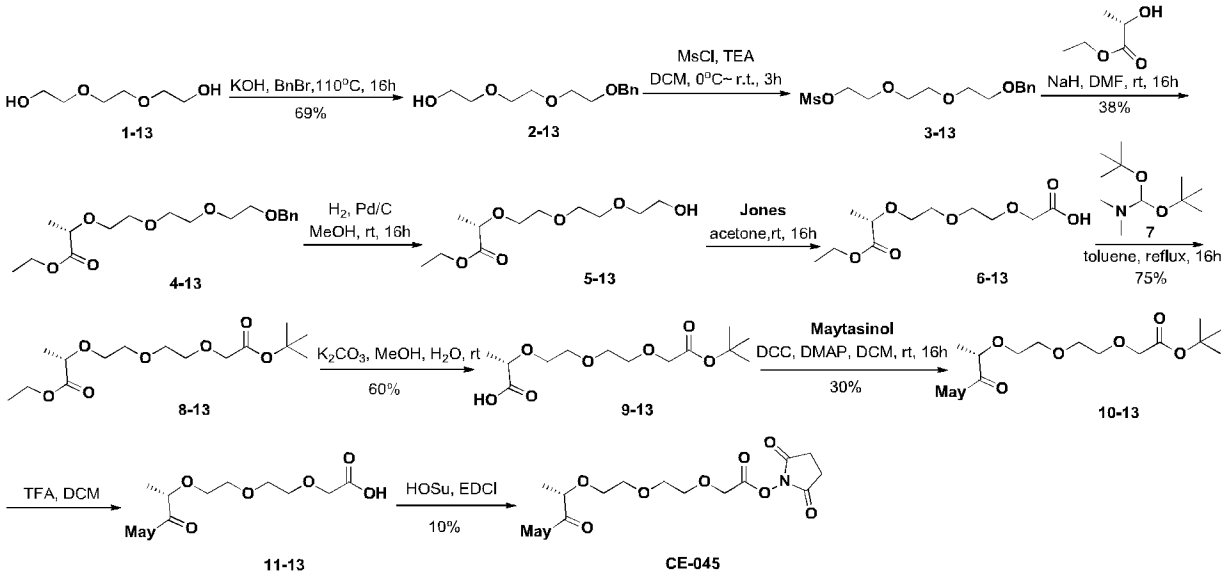


9-7 XDCE-M-002

化合物**9-7**(40 mg, 0.054 mmol)溶于4 mL N,N-二甲基甲酰胺中，加入PH=6的磷酸钾缓冲溶液0.2 mL和**CE-L-073** (127 mg, 0.27 mmol)，氮气保护下室温搅拌过夜。直接由制备HPLC纯化得34mg产品**XDCE-M-002**，为白色固体，产率52%。

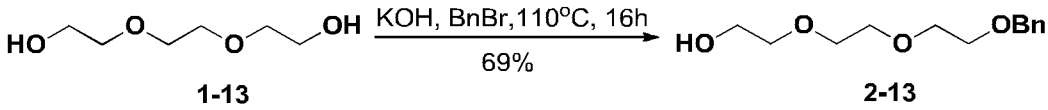
LCMS (ESI) *m/z*627.8 $(M/2 + H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 7.08 (br, 1H), 6.86-6.81 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.44 (dd, J_1=15.2 Hz, J_2=10.8 Hz, 1H), 6.19 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 5.60-5.55 (m, 1H), 4.92 (t, *J*=10.8 Hz, 1H), 4.29 (q, *J*=7.6 Hz,1H), 4.13 (t, *J*=6.8 Hz,1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.87-3.76 (m, 6H), 3.70-3.60 (m, 10H), 3.56-3.42 (m, 10H), 3.36 (s, 3H), 3.20 (d, *J*=10.8 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.92-2.85 (m, 8H), 2.62-2.50 (m, 4H), 2.23 (d, *J*=14.4 Hz,1H), 1.69 (s, 3H), 1.51-1.48 (m, 3H), 1.30-1.25 (m, 6H), 0.83 (s, 3H).

实施例 13　CE-045 的合成路线



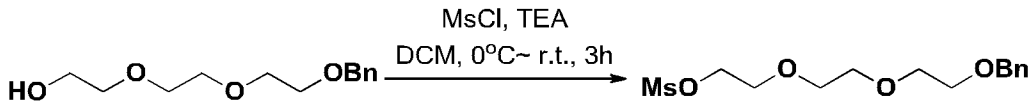
实验步骤

化合物 2-13 的合成



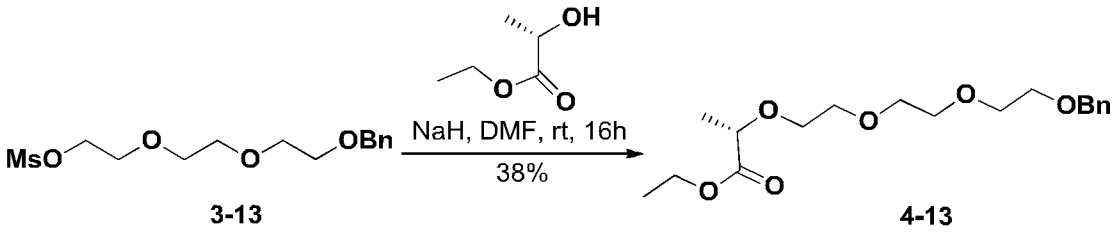
500mL 茄形瓶中加入化合物 **1-13** (135 g, 0.9 mol)，搅拌下加入氢氧化钾(16.8 g, 0.3 mol)。将该悬浊液加热至 90 ℃，搅拌至氢氧化钾完全溶解。苄溴(35.6 mL, 0.3 mol)逐滴缓慢加入。反应液升温至 110℃，搅拌过夜。反应液冷却至室温，加入 1000 mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(200 mL×3)，合并有机相，水洗 3 次(150 mL×3)，饱和食盐水洗(150 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯 10:1 至 1:1）纯化得 50 g 产品 **2-13**，为浅黄色油状物，产率 69%。LCMS (ESI) *m/z* 240.3 $(M + H)^+$.

化合物 3-13 的合成



上一步反应产物**2-13** (24 g, 0.1 mol)和三乙胺(16.6 mL, 0.12 mol)溶于150 mL二氯甲烷中，冷却至0℃，逐滴加入甲烷磺酰氯(8.5 mL, 0.11 mol)。反应液升至室温搅拌2小时。加入50 mL水淬灭反应，分出有机相，饱和食盐水洗3次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩得30 g粗产品**3-13**，为黄色油状物，直接用于下一步反应。

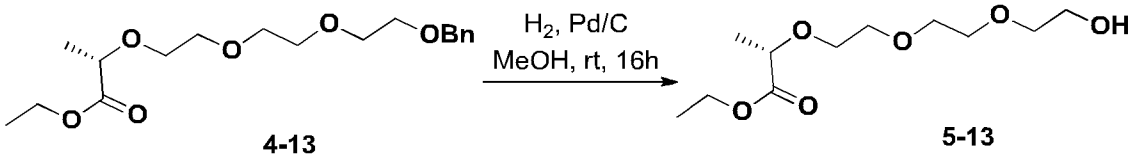
化合物 4-13 的合成



3-13 4-13

将上一步反应产物**3-13** (15.9g, 0.05 mol)和L-乳酸乙酯(11.8 g, 0.1 mol)溶于N,N-二甲基甲酰胺80 mL中，冷却至0 ℃，分批缓慢加入钠氢(4 g, 60% 含量,悬浮于矿物油中, 0.1 mol)。反应液升至室温搅拌过夜。将反应液冷至0 ℃，逐滴缓慢加入20mL饱和氯化铵溶液淬灭反应，加入150 mL水，乙酸乙酯萃取3次(100 mL×3)，合并有机相，水洗3次(50 mL×3)，饱和食盐水洗(50 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10:1至 2:1)纯化得6.5 g产品**4-13**，为浅黄色油状物，产率38%。LCMS (ESI) *m/z* 341.7 $(M+H)^+$.

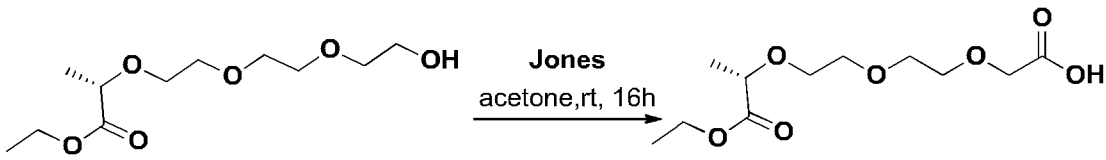
化合物 5-13 的合成



4-13 5-13

上一步反应产物**4-13** (13.6 g, 40 mmol)溶于50 mL甲醇中，置换氮气3次，加入200 mg 10%的钯碳干粉。反应液置换氢气3次，氢气氛中室温搅拌过夜。置换氮气3次，加入50mL二氯甲烷，过滤，二氯甲烷洗涤，滤液浓缩，得粗产品10.0 g，为浅黄色油状物，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) *m/z* 251.1 $(M+H)^+$。

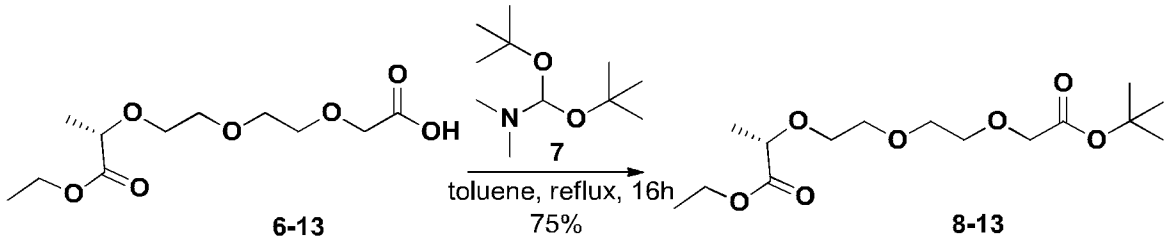
化合物 6-13 的合成



5-13 6-13

上一步反应产物**5-13** (2.5 g, 10 mmol)溶于30 mL丙酮中，冰水浴冷却至0 ℃，逐滴缓慢加入Jones试剂(3 g, 30 mmol), 约10分钟滴加完毕。反应液升至室温搅拌过夜，加入2 mL异丙醇淬灭反应，减压移除丙酮，剩余物二氯甲烷萃取3次(50 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗产品，为浅黄色油状物，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) *m/z* 265.7 $(M+H)^+$。

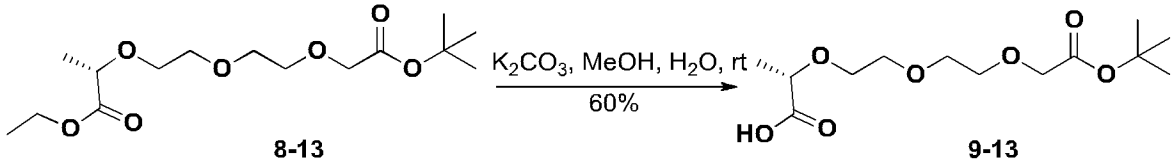
化合物 8-13 的合成



6-13 8-13

氮气保护下，将上一步反应产物**6-13** (264 mg, 1 mmol)溶于10 mL甲苯中，升温至回流，逐滴缓慢加入**7** (264 mg, 1 mmol)，反应液回流过夜。将反应液冷却至室温，减压浓缩，粗产品硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯= 2:1)纯化得240 mg产品**8-13**，为无色油状物，产率75%。LCMS (ESI) *m/z* 321.7 $(M + H)^+$, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 4.21 (q, *J*=6.8 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.76-3.67 (m, 8H), 3.61-3.58 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.41 (d, *J*=5.6 Hz, 3H), 1.29 (t, *J*=6.0 Hz, 3H).

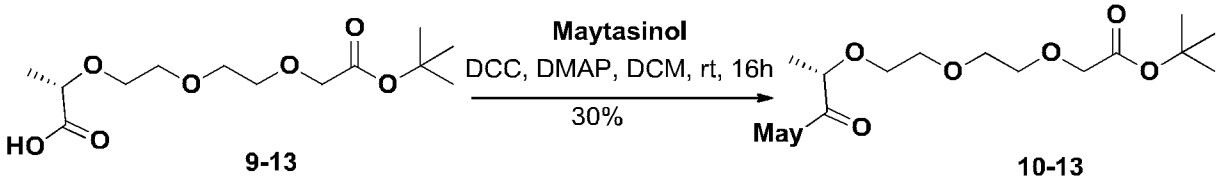
化合物 9-13 的合成



8-13 9-13

上一步反应产物 **8-13** (1.83 g, 5.7 mmol)溶于 50 mL 甲醇和 20mL 水中，加入 K_2CO_3 (4 g, 28.7 mmol)。反应液室温搅拌 3h。待原料反应完全后减压移除甲醇，加入 50mL 水，缓慢滴加 1N HCl 调节 PH 值至 4-5，乙酸乙酯萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗(50 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗产品硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1：1)纯化得 1.0 g 产品 **9-13**，为浅黄色油状物，产率 60%。LCMS (ESI) *m/z* 293.1 $(M + H)^+$.

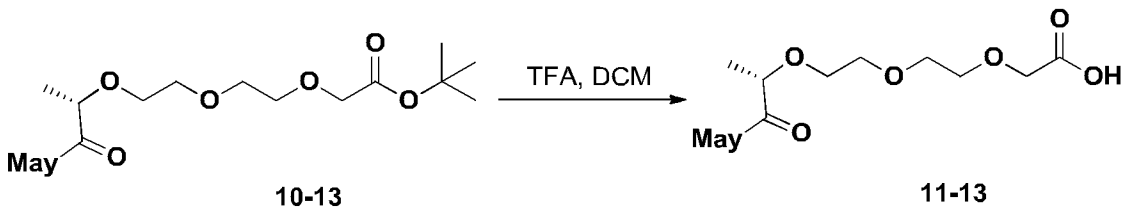
化合物 10-13 的合成



9-13 10-13

将上一步产物 **9-13** (105 mg, 0.36 mmol)，DCC (148 mg, 0.72 mmol)和 DMAP (29 mg, 0.24 mmol)加入一个干燥的 Schlenck 管中，置换氩气 3 次，加入 1mL 二氯甲烷，搅拌。将美登醇(63 mg, 0.12 mmol)溶于 2 mL 干燥二氯甲烷中加入。反应液室温搅拌 2h，缓慢加入 0.3 mL 水淬灭反应，加入 15 mL 乙酸乙酯，过滤，乙酸乙酯洗涤。滤液无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产物使用制备 HPLC 分离得到 28 mg 产物 **10-13**，为白色固体，产率 30%。LCMS (ESI) *m/z* 838.2 $(M + H)^+$.

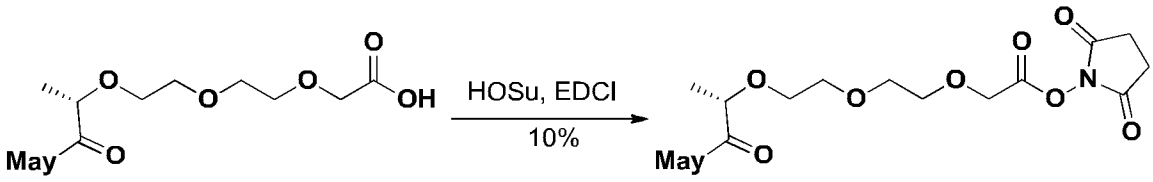
化合物 11-13 的合成



10-13 11-13

将上一步反应产物 **10-13** (28 mg, 0.03 mmol)溶于 28 mL 二氯甲烷中，缓慢加入三氟醋酸(4.2 ml)。反应室温搅拌 2h。待原料反应完后减压浓缩得粗产品 **11-13** 18.3 mg，为浅黄色油状物，直接用于下一步反应。

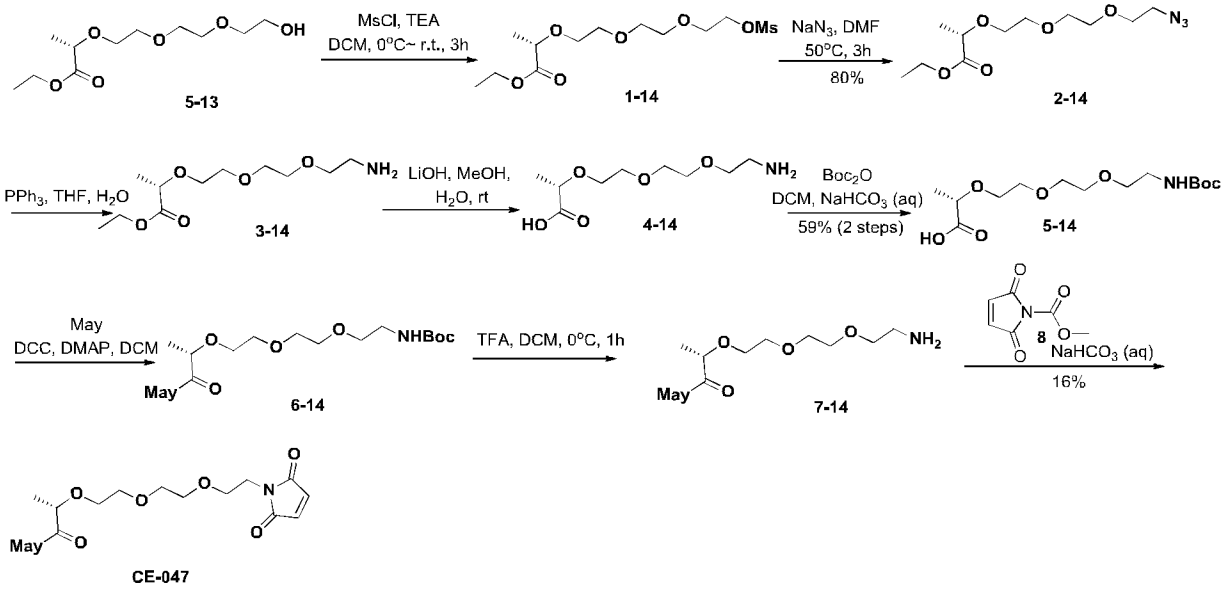
化合物 CE-045 的合成



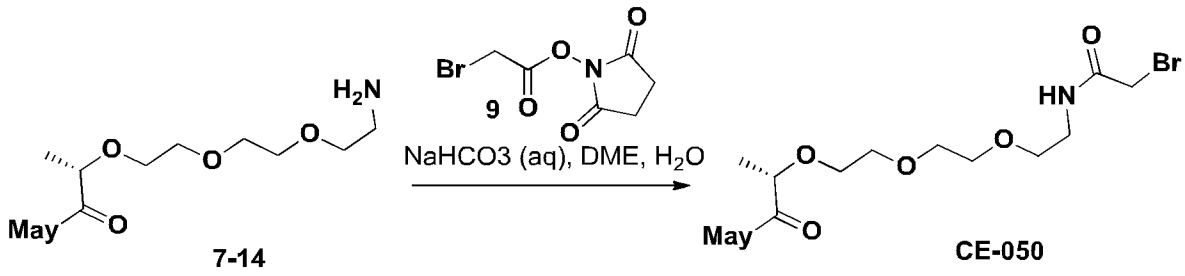
11-13 CE-045

将上一步反应产物**11-13** (18.3 mg, 0.023 mmol)溶于2 mL DMF中，加入**HOSu** (13.2 mg, 0.11 mmol)和**EDCI** (21 mg, 0.11 mmol)。反应室温搅拌2h。直接由制备HPLC纯化得2 mg产品**CE-045**，为白色固体，产率10%。LCMS (ESI) *m/z* 880.3 $(M + H)^+$.

实施例 14 CE-047、CE-050 的合成路线

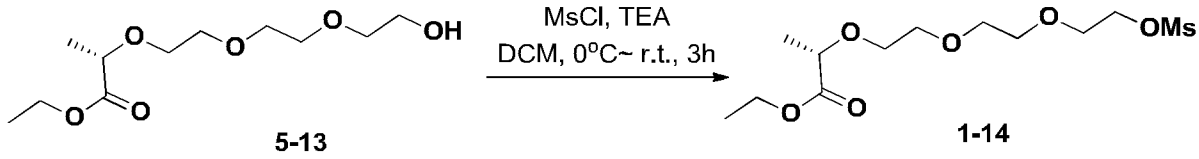


5-13 1-14 2-14 3-14 4-14 5-14 6-14 7-14 CE-047



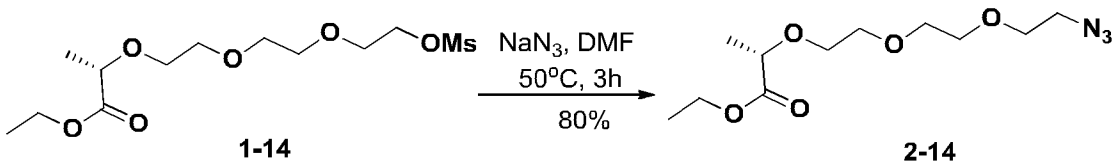
实验步骤

化合物 1-14 的合成



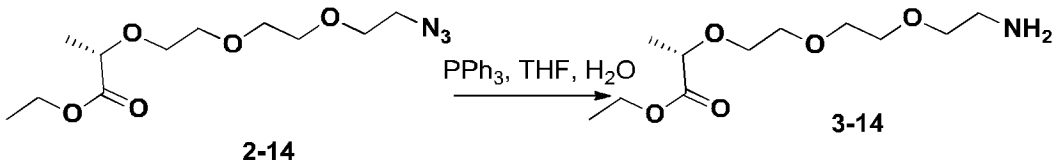
5-13 (2.5 g, 10 mmol)和三乙胺(1.7 mL, 12 mmol)溶于 30 mL 二氯甲烷中，冷却至 0℃，逐滴加入甲烷磺酰氯(0.85 mL, 11 mmol)。反应液升至室温搅拌 2 小时。加入 30 mL 水淬灭反应，分出有机相，饱和食盐水洗 3 次(30 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩得 3.2 g 粗产品 **1-14**，为浅黄色油状物，直接用于下一步反应。

化合物 2-14 的合成



上一步反应产物**1-14** (3.2 g, 10 mmol)溶于20 mL N, N-二甲基甲酰胺中，加入叠氮化钠(715 mg, 11 mmol)。反应液升至50℃搅拌过夜。将反应液冷却至室温，加入50 mL水淬灭反应，乙酸乙酯萃取3次(30 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗3次(30 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗产品，硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯= 2:1)纯化得2.2 g产品**2-14**，为浅黄色油状物，产率80%。

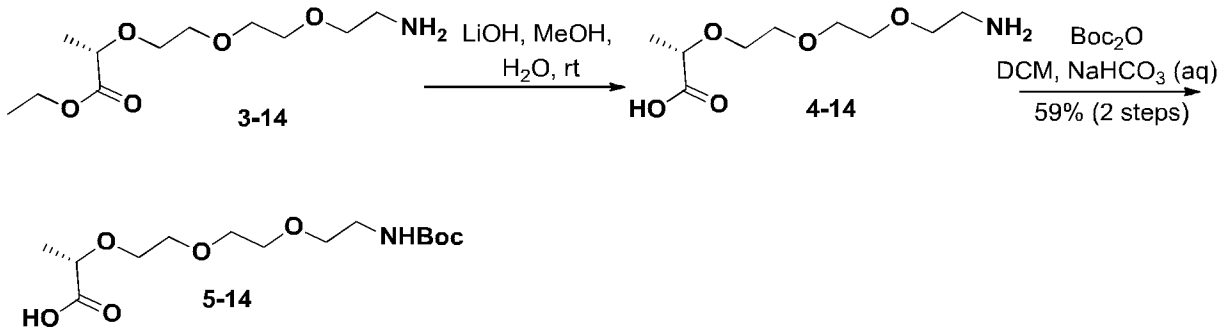
化合物 3-14 的合成



上一步反应产物 **2-14** (2.2 g, 8 mmol)溶于 40 mL 四氢呋喃和 5 mL 水中，加入三苯基磷(2.62 g, 10 mmol)。反应液室温搅拌过夜。减压移除四氢呋喃，加入 1N 稀盐酸 20 mL，

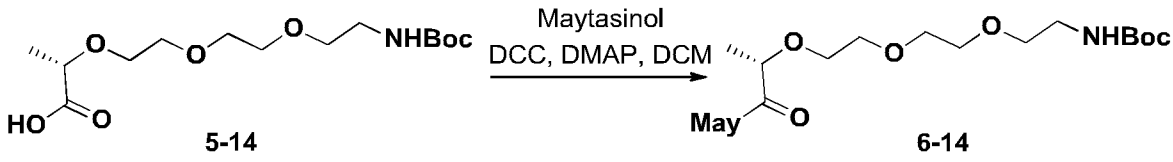
乙酸乙酯洗涤 3 次(20 mL×3)，水相冻干得 1.6 g 粗产品 **3-14**，为浅黄色油状物。LCMS (ESI) *m/z* 250.7 $(M + H)^+$.

化合物 5-14 的合成



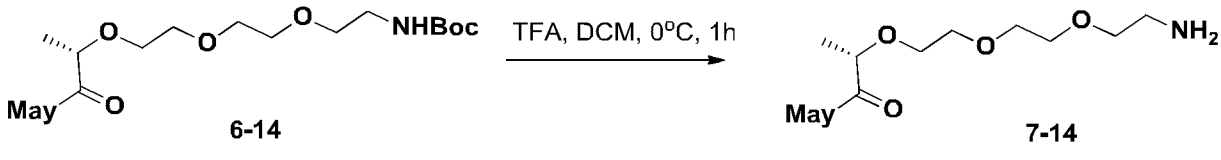
上一步反应产物**3-14** (1.25 g, 5 mmol)溶于20 mL甲醇和5 mL水中，加入一水合氢氧化锂 (840 mg, 20 mmol)。反应液室温搅拌3h。待原料反应完全后减压移除甲醇，加入饱和碳酸氢钠溶液5 mL和30 mL冰水浴冷却至0℃，加入Boc_2O (1.3 g, 6 mmol)，升至室温搅拌2h。反应液水洗两次(20 mL×2)，合并水相加入0.5M $KHSO_4$溶液淬灭反应调节PH=3-4，二氯甲烷萃取3次(20 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，剩余物硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇= 30:1)纯化得950 mg产品**5-14**，为浅黄色油状物，产率59%。LCMS (ESI) *m/z* 322.3 $(M + H)^+$.

化合物 6-14 的合成



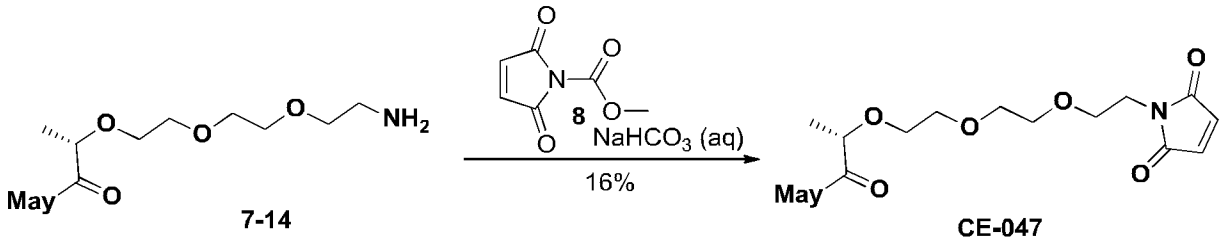
将上一步产物**5-14** (77 mg, 0.24 mmol)，DCC (132 mg, 0.64 mmol)和DMAP (20 mg, 0.16 mmol)加入一个干燥的Schlenck管中，置换氩气3次，加入1 mL二氯甲烷，搅拌。将美登醇(45 mg, 0.08 mmol)溶于3 mL干燥二氯甲烷中加入。反应液室温搅拌过夜，缓慢加入0.3 mL水淬灭反应并搅拌15分钟，加入15 mL乙酸乙酯，过滤，乙酸乙酯洗涤。滤液无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产物使用制备HPLC分离得到32 mg产物**6-14**，为浅黄色固体，产率46%。LCMS (ESI) *m/z* 868.7 $(M + H)^+$.

化合物 7-14 的合成



上一步反应产物**6-14** (17 mg, 0.02 mmol)溶于4mL干燥的二氯甲烷中，冰水浴冷却至0℃，逐滴缓慢加入0.4 mL三氟乙酸，逐步升至室温搅拌1小时，LCMS检测原料已完全转化，常温减压移除二氯甲烷和三氟乙酸得15 mg粗产品**7-14**，为黄色固体，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) *m/z* 768.7 $(M + H)^+$.

化合物 CE-047 的合成

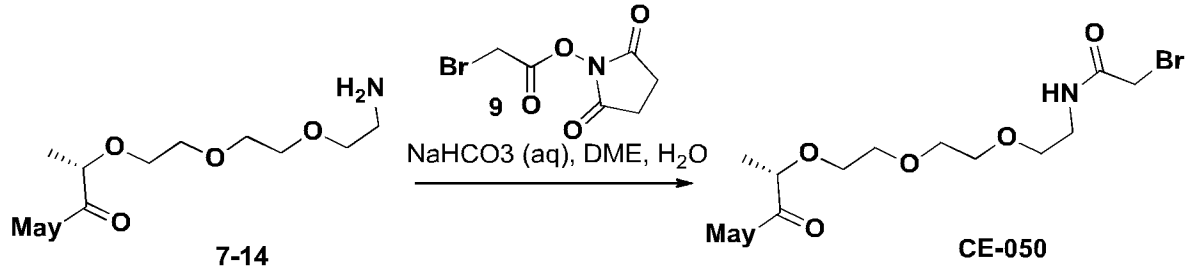


上一步反应粗产物**7-14** (15 mg, 0.02 mmol)悬浮于2 mL饱和碳酸氢钠溶液中，加入化合物**8** (15.5 mg, 0.1 mmol)，反应液室温搅拌过夜。二氯甲烷萃取3次(20 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗3次(20 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗产品，制备HPLC纯化得2.7 mg产品**CE-047**，为浅黄色固体，产率16%。

LCMS (ESI) *m/z* 848.7 $(M + H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δppm 7.06 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.55 & 6.53 (dd, J_1=12.4 Hz, J_2=8.8 Hz,1H), 6.38 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.21-6.15 (m, 2H), 5.51&5.49 (dd, J_1=12.4 Hz, J_2=7.2 Hz, 1H), 4.73 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.15-4.18 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 10H), 3.49-3.46 (m, 2H), 3.41 (t, J=4.8 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.69 (d, J=8.0 Hz, 1H), 2.56 (t, J=10.0 Hz, 1H), 2.11 (d, J=10.0 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.50-1.42 (m, 2H), 1.40 (d, J=5.6 Hz, 3H), 1.14 (d, J=5.6 Hz, 3H), 0.78 (s, 3H).

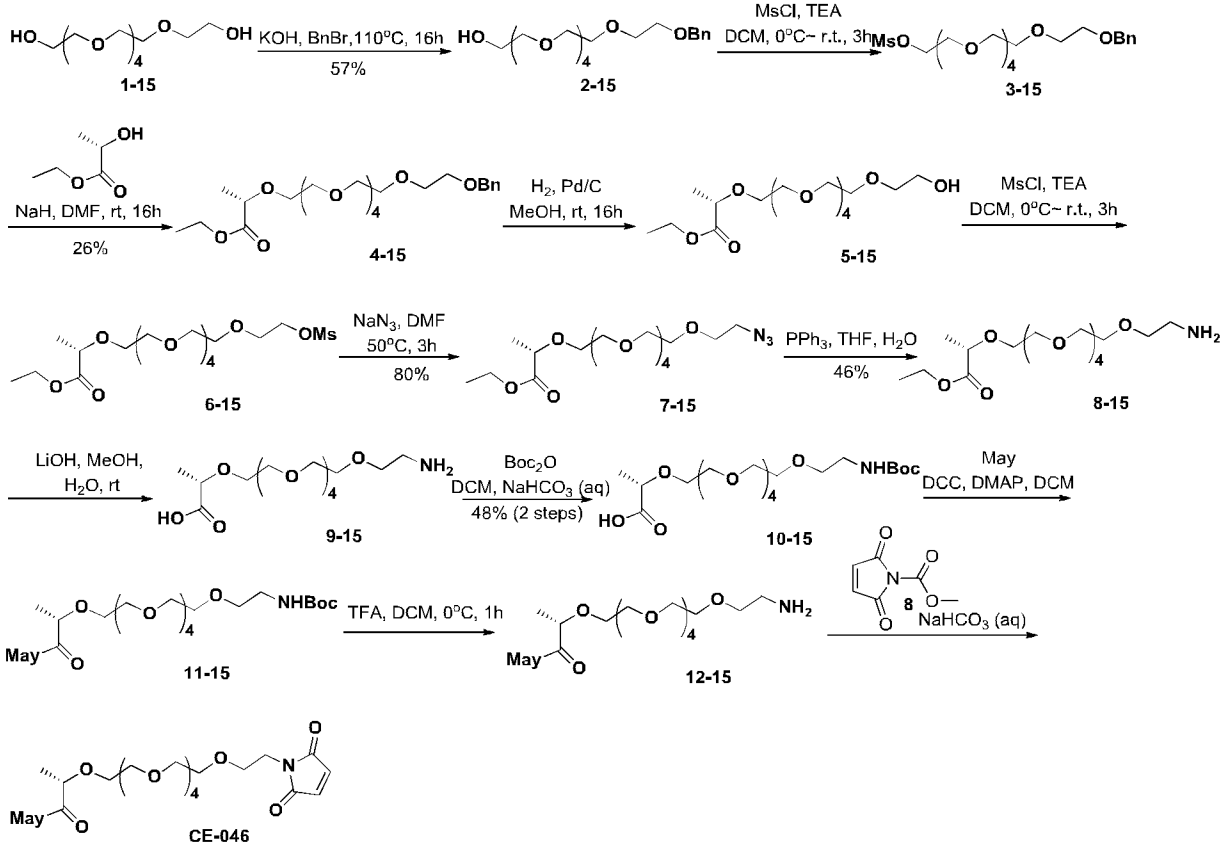
化合物 CE-050 的合成

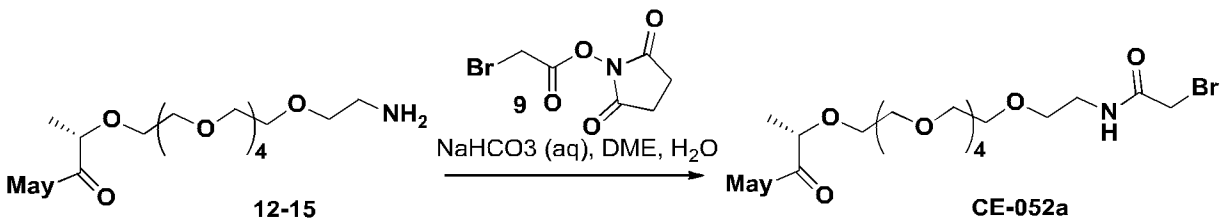


上一步反应粗产品 **7-14** (15 mg, 0.02 mmol)和化合物 9(14 mg, 0.06 mmol)溶于 2 mL 乙二醇二甲醚和 2mL 水的混合溶剂中， 加入 0.2 mL 饱和碳酸氢钠溶液。反应液室温搅拌过夜，二氯甲烷萃取(20 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗产品由制备 HPLC 纯化得 6 mg 产品 **CE-050**，为浅黄色固体，产率 34%。LCMS (ESI) *m/z* 910.2 $(M + Na)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 7.24 (br, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.44 & 6.42 (dd, J_1=12.0 Hz, J_2=8.0 Hz,1H), 6.17 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.58&5.56 (dd, J_1=12.4 Hz, J_2=7.2 Hz, 1H), 4.93 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.30 (t, J=8.8 Hz,1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 10H), 3.52-3.46 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.20 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 2.59 (t, J=10.0 Hz, 1H), 2.23 (d, J=10.0 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.66 (d, J=10.4 Hz, 1H), 1.51 (d, J=5.6 Hz, 3H), 1.29 (d, J=5.6 Hz, 3H), 0.83 (s, 3H).

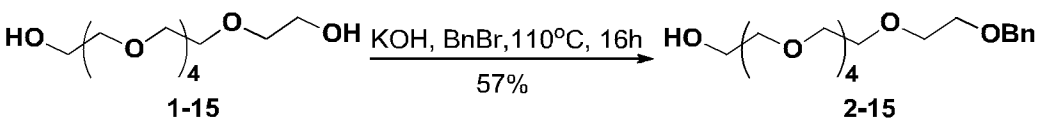
实施例15 CE-046、CE-052a的合成路线





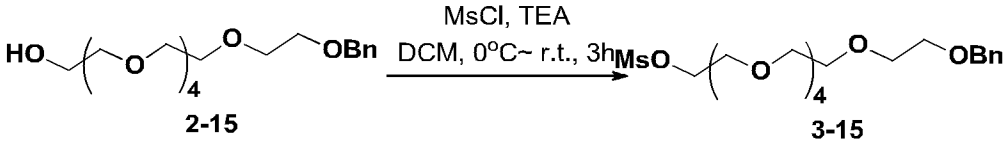
实验步骤

化合物 2-15 的合成



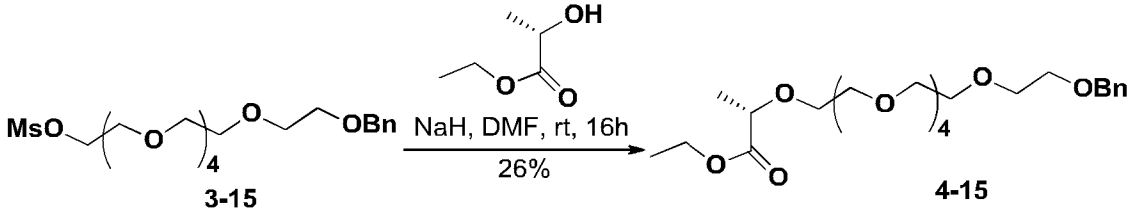
250 mL 茄形瓶中加入化合物 **1-15** (70.5 g, 0.25 mol)，搅拌下加入氢氧化钾(5.6 g, 0.1 mol)。将该悬浊液加热至 90 ℃，搅拌至氢氧化钾完全溶解。苄溴(17 g, 11.8 mL, 0.1 mol)逐滴缓慢加入。反应液升温至 110℃，搅拌过夜。反应液冷却至室温，加入 800 mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(150 mL×3)，合并有机相，水洗 3 次(150 mL×3)，饱和食盐水洗(150 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯 10:1 至 1:1）纯化得 21 g 产品 **2-15**，为无色油状物，产率 57%。LCMS (ESI) *m/z* 373.3 $(M + H)^+$.

化合物 3-15 的合成



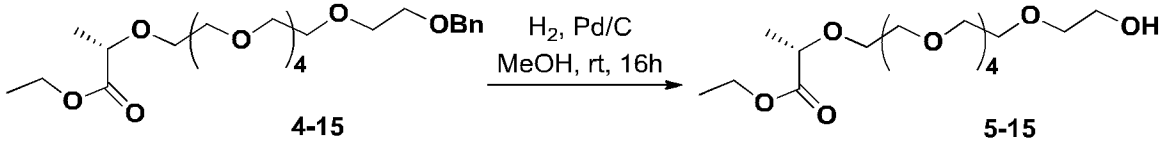
上一步反应产物 **2-15** (14.9 g, 0.04 mol)和三乙胺(6.64 mL, 0.048 mol)溶于 80 mL 二氯甲烷中，冷却至 0℃，逐滴加入甲烷磺酰氯(3.4 mL, 0.044 mol)。反应液升至室温搅拌 2 小时。加入 50 mL 水淬灭反应，分出有机相，饱和食盐水洗 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩得 18 g 粗产品 **3-15**，为黄色油状物，直接用于下一步反应。

化合物 4-15 的合成



将上一步反应产物 **3-15** (18 g, 0.04 mol)和 L-乳酸乙酯(9.44 g, 0.08 mol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 100mL 中，冷却至 0 ℃，分批缓慢加入钠氢(3.2 g, 60% 含量,悬浮于矿物油中, 0.08 mol)。反应液升至室温搅拌 4h。将反应液冷至 0 ℃，逐滴缓慢加入 10 mL 饱和氯化铵溶液淬灭反应，加入 100 mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(100 mL×3)，合并有机相，水洗 3 次(100 mL×3)，饱和食盐水洗(100 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10:1 至 1:1)纯化得 5 g 产品 **4-15**，为浅黄色油状物，产率 26%。LCMS (ESI) *m/z* 473.1 $(M + H)^+$.

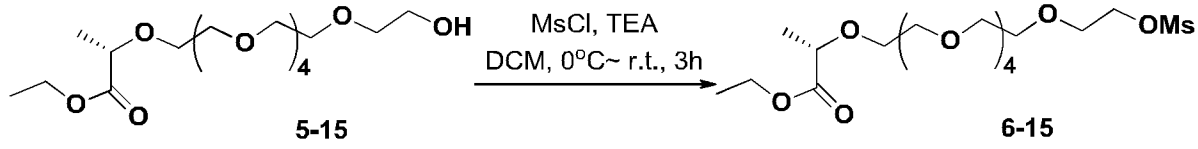
化合物 5-15 的合成



上一步反应产物 **4-15** (4.7 g, 10 mmol)溶于 50 mL 甲醇中，置换氮气 3 次，加入 200mg

10%的钯碳干粉。反应液置换氢气 3 次，氢气氛中室温搅拌过夜。置换氮气 3 次，加入 50mL 二氯甲烷，过滤，二氯甲烷洗涤，滤液浓缩，得粗产品 3.8 g，为浅黄色油状物，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) *m/z* 383.1 $(M + H)^+$.

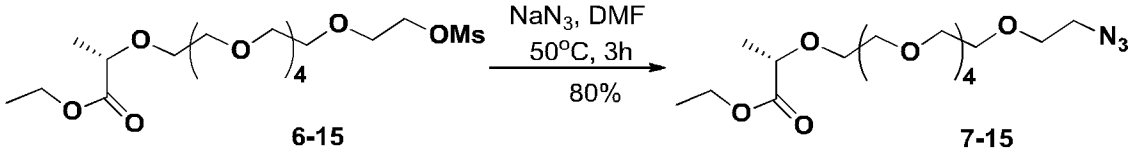
化合物 6-15 的合成



5-15 6-15

上一步反应产物 **5-15** (3.8 g, 10 mmol)和三乙胺(1.7mL, 12 mmol)溶于 30mL 二氯甲烷中，冷却至 0℃，逐滴缓慢加入甲烷磺酰氯(0.9 mL, 11 mmol)。反应液升至室温搅拌 2 小时。加入 50mL 水淬灭反应，分出有机相，饱和食盐水洗涤 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗产品，为浅黄色油状物，直接用于下一步反应。

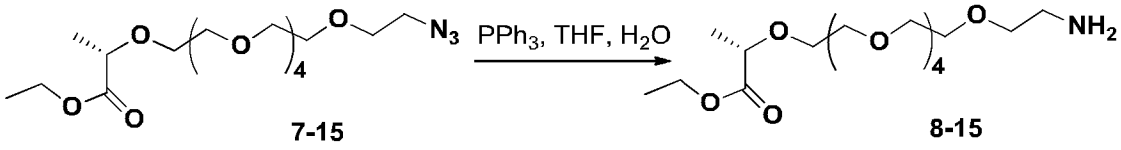
化合物 7-15 的合成



6-15 7-15

上一步反应产物 **6-15** (4.6 g, 10 mmol)溶于 20 mL N, N-二甲基甲酰胺中，加入叠氮化钠(715 mg, 11 mmol)。反应液升至 50℃搅拌过夜。将反应液冷却至室温，加入 50 mL 水淬灭反应，乙酸乙酯萃取 3 次(30 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗 3 次(30 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗产品，硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯= 1:1)纯化得 3.2 g 产品 **7-15**，为浅黄色油状物，产率 80%。

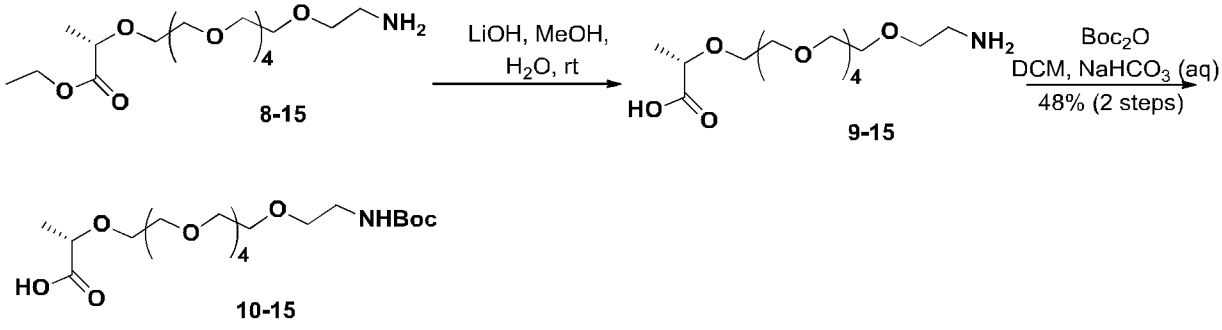
化合物 8-15 的合成



7-15 8-15

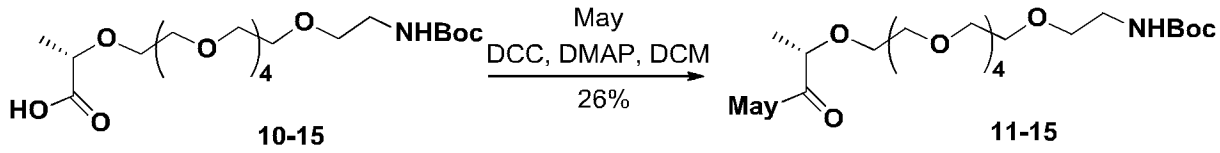
上一步反应产物 **7-15** (2.0 g, 5 mmol)溶于 30 mL 四氢呋喃和 5 mL 水中，加入三苯基磷(1.57 g, 6 mmol)。反应液室温搅拌过夜。减压移除四氢呋喃，加入 1N 稀盐酸 20 mL，乙酸乙酯洗涤 3 次(20 mL×3)，水相冻干得 820 mg 粗产品 **8-15**，为浅黄色油状物。LCMS (ESI) *m/z* 382.3 $(M + H)^+$.

化合物 9-15 的合成



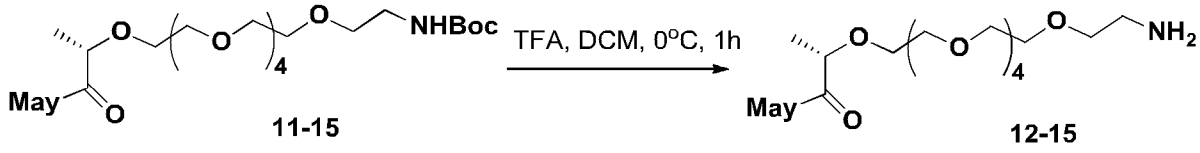
上一步反应产物**8-15** (1.14 g, 3 mmol)溶于20 mL甲醇和5 mL水中，加入一水合氢氧化锂 (630 mg, 15 mmol)。反应液室温搅拌3h。待原料反应完全后减压移除甲醇，加入饱和碳酸氢钠溶液3 mL和30 mL冰水浴冷却至0℃，加入Boc_2O (785 mg, 3.6 mmol)，升至室温搅拌2h。反应液水洗两次(20 mL×2)，合并水相加入0.5M $KHSO_4$溶液淬灭反应调节PH=3-4，二氯甲烷萃取3次(20 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，剩余物硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇= 20:1)纯化得650 mg产品**10-15**，为浅黄色油状物，产率48%。LCMS (ESI) *m/z* 453.9 $(M + H)^+$, 475.9$(M + Na)^+$.

化合物 11-15 的合成:12786-191



将上一步产物 **10-15** (136 mg, 0.3 mmol)，DCC (165 mg, 0.8 mmol)和 DMAP (24 mg, 0.2 mmol)加入一个干燥的 Schlenck 管中，置换氩气 3 次，加入 1 mL 二氯甲烷，搅拌。将美登醇(57 mg, 0.1 mmol)溶于 4 mL 干燥二氯甲烷中加入。反应液室温搅拌 2h，缓慢加入 0.3 mL 水淬灭反应，加入 15 mL 乙酸乙酯，过滤，乙酸乙酯洗涤。滤液无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产物使用制备 HPLC 分离得到 26 mg 产物 **11-15**，为浅黄色固体，产率 26%。LCMS (ESI) *m/z* 1000.7 $(M + H)^+$.

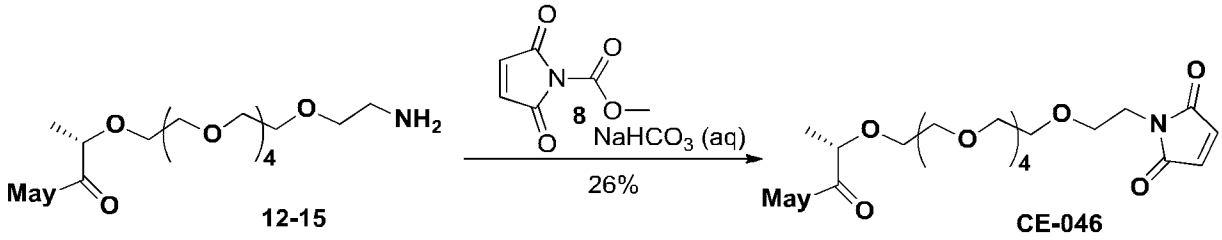
化合物 12-15 的合成



上一步反应产物**11-15** (20 mg, 0.02 mmol)溶于4 mL干燥的二氯甲烷中，冰水浴冷却至0℃，逐滴缓慢加入0.4 mL三氟乙酸，逐步升至室温搅拌1小时，LCMS检测原料已完全转化，

常温减压移除二氯甲烷和三氟乙酸得14 mg粗产品**12-15**，为浅黄色固体，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) *m/z* 900.7 $(M + H)^+$.

化合物 CE-046 的合成

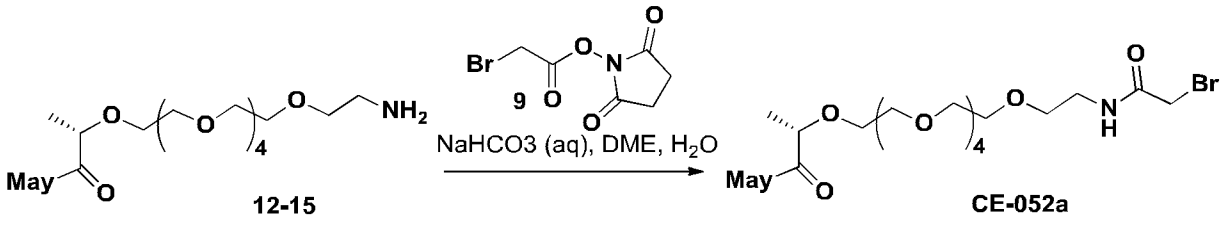


上一步反应粗产物**12-15** (12 mg, 0.015 mmol)悬浮于2 mL饱和碳酸氢钠溶液中，加入化合物**8** (15.5 mg, 0.1 mmol)，反应液室温搅拌过夜。二氯甲烷萃取3次(20 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗3次(20 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗产品，制备HPLC纯化得4 mg产品**CE-046**，为浅黄色固体，产率26%。

LCMS (ESI) *m/z* 980.4 $(M + H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.78 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.36 & 6.33 (dd, J_1=12.4 Hz, J_2=8.8 Hz,2H), 6.16 (d, J=10.8 Hz, 1H), 6.11 (d, J=10.2 Hz, 1H), 5.60&5.58 (dd, J_1=12.0 Hz, J_2=6.8 Hz, 1H), 5.01 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.40-4.30 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.77-3.68 (m, 2H), 3.62-3.53 (m, 24H), 3.43 (d, J=10.8 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.12 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.64 (d, J=5.6 Hz, 1H), 2.55 (t, J=10.0 Hz, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.93 (t, J=8.0 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.46 (d, J=5.6 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

化合物 CE-052a 的合成

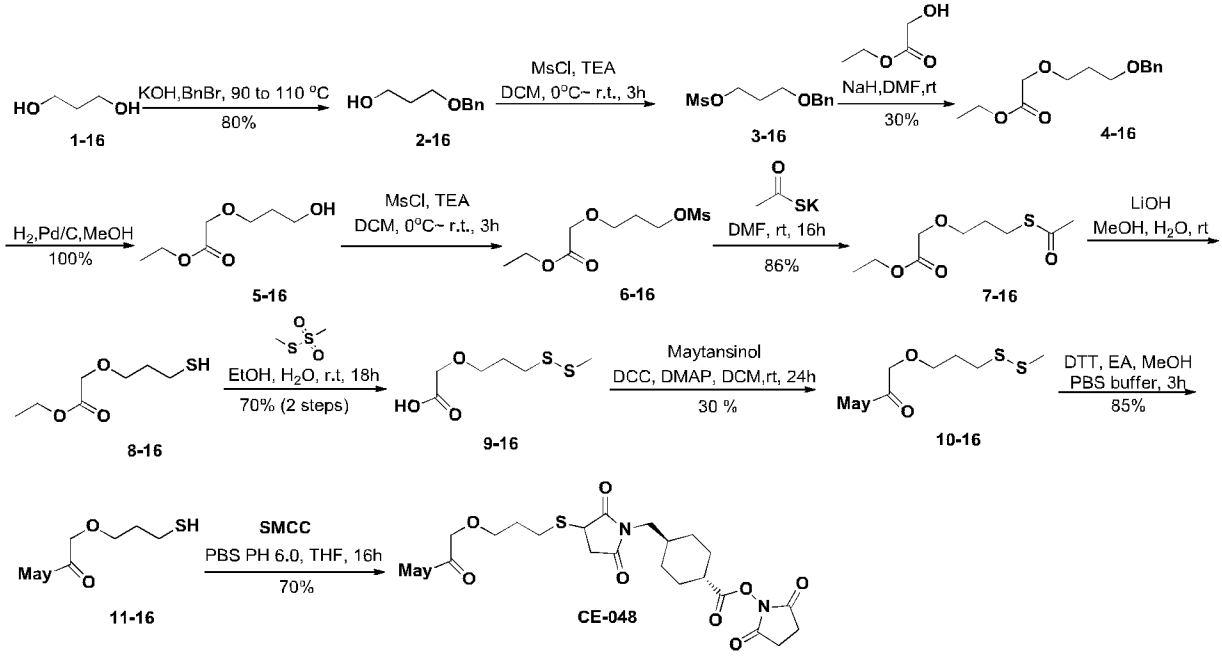


上一步反应粗产品**12-15** (9 mg, 0.01 mmol)和化合物**9**(7 mg, 0.03 mmol)溶于1 mL乙二醇二甲醚和1mL水的混合溶剂中，加入0.2 mL饱和碳酸氢钠溶液。反应液室温搅拌过夜，二氯甲烷萃取(20 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗产品由制备HPLC纯化得4.8 mg产品**CE-052**，为浅黄色固体，LCMS (ESI) *m/z* 1000.4 $(M - H_2O)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 7.37 (br, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.44 & 6.42 (dd, J_1=12.0 Hz, J_2=9.6 Hz,1H), 6.18 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.60 & 5.58 (dd, J_1=12.0 Hz, J_2=6.8 Hz, 1H), 4.95 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.32 (t, J=8.0 Hz,1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 25H), 3.51 (d, J=9.2 Hz, 2H), 3.46 (d, J=6.8

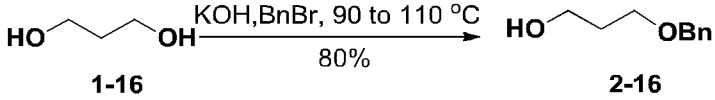
Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.20 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.86 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 2.60 (t, *J*=10.0 Hz, 1H), 2.22 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.67 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 1.51 (d, *J*=5.6 Hz, 3H), 1.28 (d, *J*=5.6 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H).

实施例 16 CE-048 的合成路线



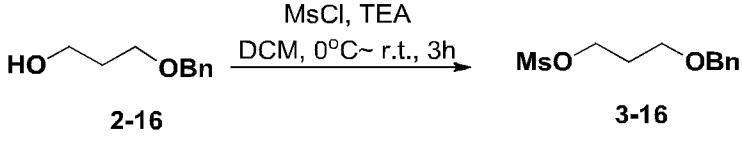
实验步骤

化合物 2-16 的合成



250mL 茄形瓶中加入化合物 **1-16** (30 g, 0.39 mol)，搅拌下加入氢氧化钾 (8.1 g, 0.14 mol)。将该悬浊液加热至 90 ℃，搅拌至氢氧化钾完全溶解。苄溴(22 g, 0.13 mol)逐滴缓慢加入。反应液升温至 110℃，搅拌过夜。反应液冷却至室温，加入 200 mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(100 mL×3)，合并有机相，水洗 3 次(150 mL×3)，饱和食盐水洗(100 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯 10:1 至 3:1）纯化得 17 g 产品 **2-10**，为无色油状物，产率 80%。LCMS (ESI) *m/z*167.1 $(M+H)^+$.

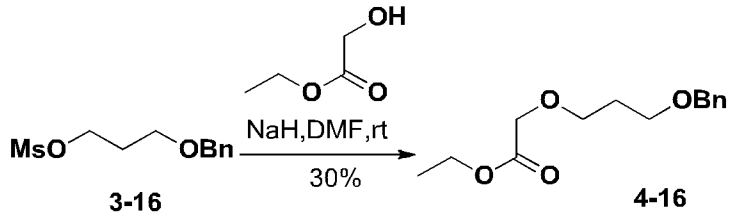
化合物 3-16 的合成



上一步反应产物 **2-16** (17 g, 0.1 mol)和三乙胺(16.6 mL, 0.12 mol)溶于 150 mL 二氯甲

烷中，冷却至 0℃，逐滴加入甲烷磺酰氯(8.5 mL, 0.11 mol)。反应液升至室温搅拌 2 小时。加入 50 mL 水淬灭反应，分出有机相，饱和食盐水洗 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩得 24.4 g 粗产品 **3-16**，为黄色油状物，直接用于下一步反应。

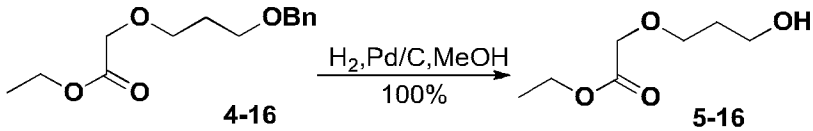
化合物 4-16 的合成



3-16 **4-16**

将上一步反应产物 **3-16** (24.4 g, 0.1 mol)和 L-乳酸乙酯(20.8 g, 0.2 mol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 150mL 中，冷却至 0 ℃，分批缓慢加入钠氢(8g, 60% 含量,悬浮于矿物油中, 0.2 mol)。反应液升至室温搅拌过夜。将反应液冷至 0 ℃，逐滴缓慢加入 20mL 饱和氯化铵溶液淬灭反应，加入 150 mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(100 mL×3)，合并有机相，水洗 3 次(100 mL×3)，饱和食盐水洗(100 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10:1 至 2:1)纯化得 7.1 g 产品 **4-16**，为浅黄色油状物，产率 30%。LCMS (ESI) *m/z* 253.1 $(M + H)^+$.

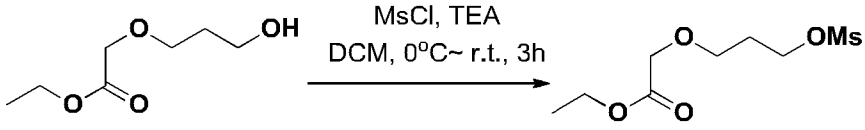
化合物 5-16 的合成



4-16 **5-16**

上一步反应产物 **4-16** (7.6 g, 30 mmol)溶于 50 mL 甲醇中，置换氮气 3 次，加入 200 mg 10%的钯碳干粉。反应液置换氢气 3 次，氢气氛中室温搅拌过夜。置换氮气 3 次，加入 50mL 二氯甲烷，过滤，二氯甲烷洗涤，滤液浓缩，得粗产品 4.8 g，为浅黄色油状物，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) *m/z*163.1 $(M + H)^+$, 185.1 $(M + Na)^+$.

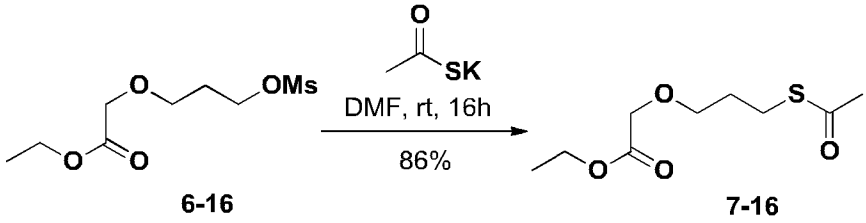
化合物 6-16 的合成



5-16 **6-16**

上一步反应产物 **5-16** (4.8 g, 30 mmol)和三乙胺(5.0 mL, 36 mmol)溶于 50mL 二氯甲烷中，冷却至 0℃，逐滴缓慢加入甲烷磺酰氯(2.64 mL, 33 mmol)。反应液升至室温搅拌 2 小时。加入 50 mL 水淬灭反应，分出有机相，饱和食盐水洗涤 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗产品，为浅黄色油状物，直接用于下一步反应。

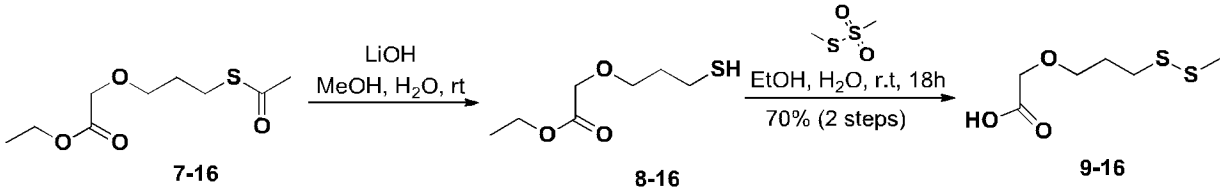
化合物 7-16 的合成



6-16 7-16

上一步反应粗产物 **6-16** (2 g, 8.3 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 20 mL 中，加入硫代乙酸钾(1.89 g, 16.6 mmol)。反应液室温搅拌过夜，加入 30mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，水洗 3 次(30 mL×3)，饱和食盐水洗(50 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析纯化得 1.58 g 产品 **7-16**，为棕色油状物，产率 86%。LCMS (ESI) *m/z* 221.1 $(M + H)^+$.

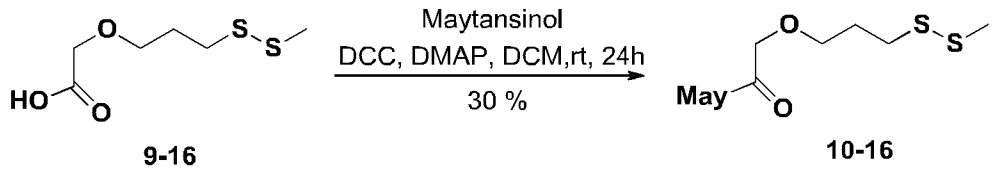
化合物 9-16 的合成



7-16 8-16 9-16

氮气保护下，将上一步反应产物 **7-16** (1.58g, 7.2 mmol)溶于 20 mL 甲醇和 10mL 水的混合溶剂中，加入氢氧化锂(0.87 g, 36 mmol)。反应液在氮气保护下室温搅拌 2 小时，加入甲基硫代磺酸甲酯(1.1 g, 8.7 mmol)。反应液继续在室温下搅拌过夜。加入 50mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=1:2）纯化得 0.98 g 产物 **9-16**，为浅黄色油状物，产率 70%。LCMS (ESI) *m/z* 197.0 $(M + H)^+$, 219.0$(M + Na)^+$.

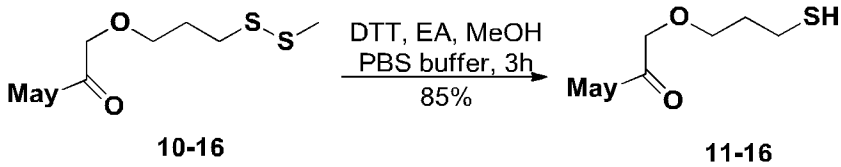
化合物 10-16 的合成



9-16 10-16

将上一步产物 **9-10** (66.6 mg, 0.34 mmol)，DCC (148 mg, 0.72 mmol)和 DMAP (29 mg, 0.24 mmol)加入一个干燥的 Schlenck 管中，置换氩气 3 次，加入 1mL 二氯甲烷，搅拌。将美登醇(65 mg, 0.12 mmol)溶于 2 mL 干燥二氯甲烷中加入。反应液室温搅拌 2h，缓慢加入 0.3 mL 水淬灭反应，加入 15 mL 乙酸乙酯，过滤，乙酸乙酯洗涤。滤液无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产物使用制备 HPLC 分离得到 25.6 mg 产物 **10-16**，为白色固体，产率 30%。LCMS (ESI) *m/z* 743.3 $(M + H)^+$.

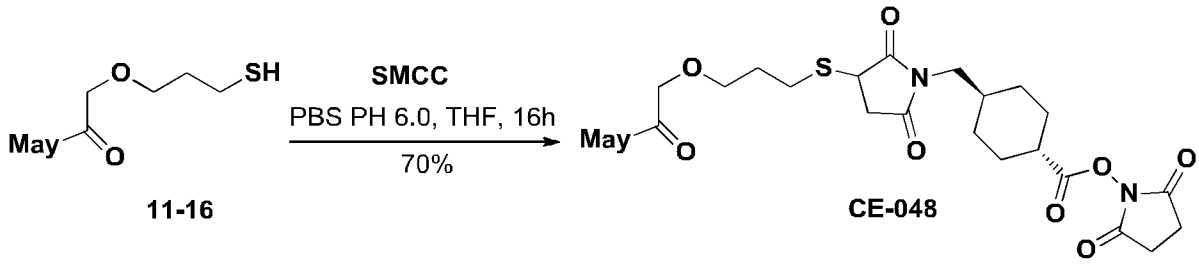
化合物 11-16 的合成



10-16 **11-16**

10-16 (15 mg, 0.02 mmol)溶于0.5 mL乙酸乙酯和0.5 mL甲醇的混合溶剂中，将二硫代苏糖醇DTT(25 mg, 0.16 mmol)溶于0.5 mL PH=7.5的磷酸钾缓冲溶液中加入。反应液在氮气保护下搅拌3小时。加入PH=6.0的磷酸钾缓冲溶液1 mL淬灭反应。乙酸乙酯萃取3次(5 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤 (5 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品使用制备HPLC (CH_3CN in H_2O-0.05% TFA from 5% to 95%)纯化得到12 mg产物**11-16**，为白色固体，产率85%。LCMS (ESI) *m/z* 697.2 $(M + H)^+$.

化合物 CE-048 的合成



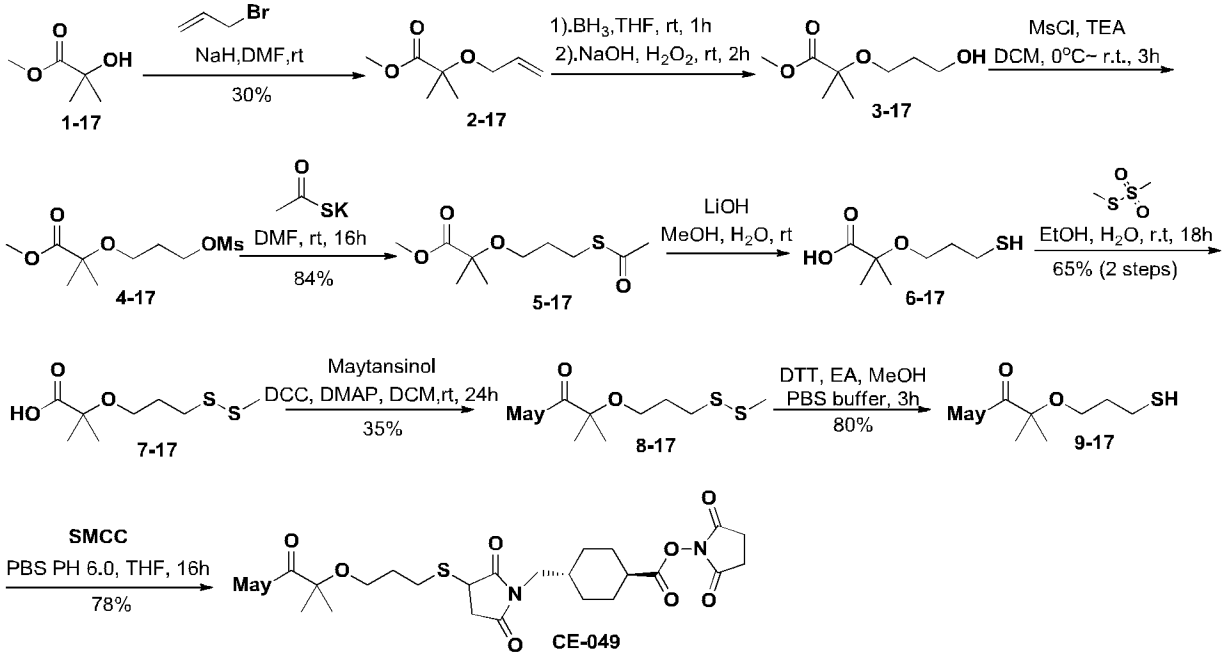
11-16 **CE-048**

上一步反应产物 **11-16** (12 mg, 0.017 mmol)溶于 1.5mL 四氢呋喃中，加入 PH=6 的磷酸钾缓冲溶液 1.5 mL 和 4-（N-马来酰亚胺甲基）环已烷-1-羧酸琥珀酰亚胺酯(28 mg, 0.085 mmol)，氮气保护下室温搅拌过夜。反应液过滤，直接由制备 HPLC 纯化得 12 mg 产品 **CE-048**，为白色固体，产率 70%。

LCMS (ESI) *m/z* 1031.3 $(M + H)^+$.

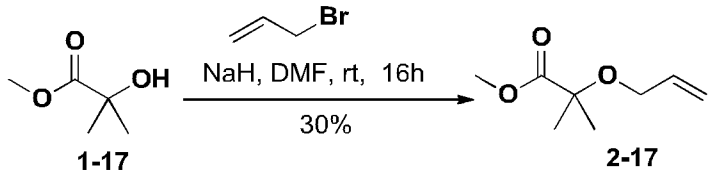
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.85 (s, 1H), 6.80 (d, *J*=5.6 Hz,1H), 6.55 (s, 1H), 6.45 & 6.43 (dd, J_1=12.4 Hz, J_2=8.8 Hz,1H), 6.20 (d, *J*=7.2 Hz,1H), 5.59-5.53 (m,1H), 4.92 (d, *J*=9.6 Hz,1H), 4.28 (q, *J*=8.4 Hz,1H), 4.19 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.52 (d, *J*=13.2 Hz,1H), 3.50 (d, *J*=10.0 Hz,1H), 3.39 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.21 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.18-3.13 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.61-2.52 (m, 3H), 2.25-2.15 (m, 3H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 3H), 1.68 (s, 3H),1.61-1.46 (m, 4H), 1.30-1.26 (m, 4H), 1.08 (q, *J*=10.4 Hz, 2H), 0.83 (s, 3H).

实施例 17 CE-049 的合成路



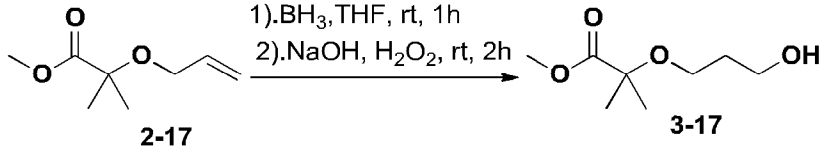
实验步骤

化合物 2-17 的合成



将 **1-17** (4.5 g, 38 mmol)和烯丙基溴(6.6 mL, 76 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 50 mL 中，冷却至 0 ℃，分批缓慢加入钠氢(3.04 g, 60% 含量,悬浮于矿物油中, 76 mmol)。反应液升至室温搅拌过夜。将反应液冷至 0 ℃，逐滴缓慢加入 20 mL 饱和氯化铵溶液淬灭反应，加入 50 mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，水洗 3 次(50 mL×3)，饱和食盐水洗(50 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10:1 至 2:1)纯化得 1.95 g 产品 **2-17**，为浅黄色油状物，产率 30%。LCMS (ESI) *m/z* 159.2 $(M+H)^+$。

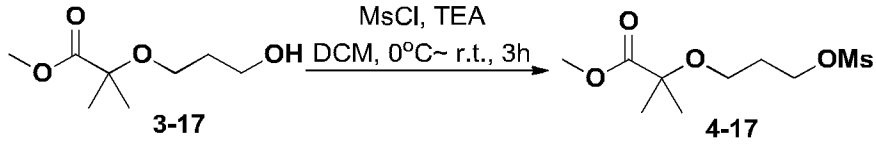
化合物 3-17 的合成



上一步反应产物 **2-17** (1.95 g, 8.7 mmol)溶于 15 mL 四氢呋喃中，冷至 0℃，搅拌下逐滴加入 1N 硼烷四氢呋喃溶液(10 mL, 10 mmol)。反应液升至室温搅拌 2 小时。反应液冷却至 0℃，逐滴加入 3N 的氢氧化钠溶液(3.4 mL, 10 mmol)，缓慢加入 5 mL30%含量的双

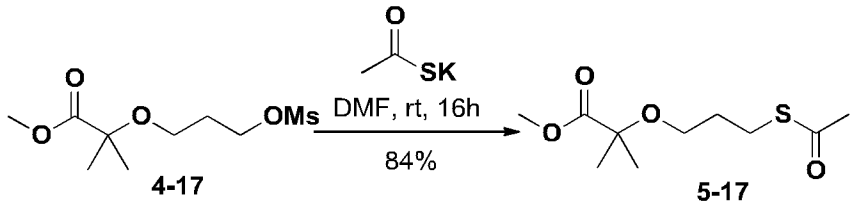
氧水，反应液升至室温搅拌过夜。加入 50 mL 乙醚，分出有机相，饱和食盐水洗(30 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩得 1.94 g 粗产品 **3-17**，为浅黄色油状物，直接用于下一步反应。

化合物 4-17 的合成



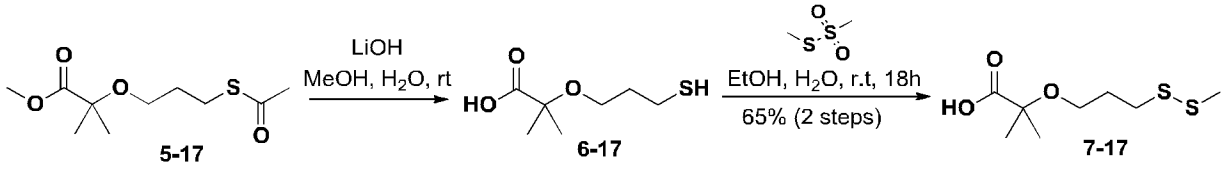
上一步反应产物 **3-17** (1.94 g, 10 mmol)和三乙胺(1.7 mL, 12 mmol)溶于 20mL 二氯甲烷中，冷却至 0℃，逐滴缓慢加入甲烷磺酰氯(0.9 mL, 11 mmol)。反应液升至室温搅拌 2 小时。加入 50mL 水淬灭反应，分出有机相，饱和食盐水洗涤 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗产品，为浅黄色油状物 2.46 g，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) *m/z* 255.3 $(M + H)^+$。

化合物 5-17 的合成



上一步反应粗产物 **4-17**(2.16 g, 9 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 20 mL 中，加入硫代乙酸钾(2.0 g, 18 mmol)。反应液室温搅拌过夜，加入 30mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，水洗 3 次(30 mL×3)，饱和食盐水洗(50 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化得 1.7 g 产品 **5-17**，为棕色油状物，产率 84%。LCMS (ESI) *m/z* 235.3 $(M + H)^+$。

化合物 7-17 的合成

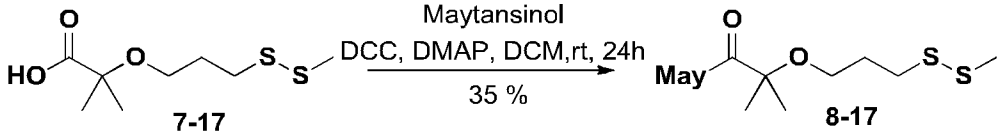


氮气保护下，将上一步反应产物 **5-17**(1.87 g, 8 mmol)溶于 20 mL 甲醇和 10mL 水的混合溶剂中，加入氢氧化锂(0.78 g, 32 mmol)。反应液在氮气保护下室温搅拌 2 小时，加入甲基硫代磺酸甲酯(1.2 g, 9.6 mmol)。反应液继续在室温下搅拌过夜。加入 50 mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=1:2）纯化得 1.17 g 产物 **7-17**，为浅

黄色油状物，产率 65%。

LCMS (ESI) *m/z* 225.3 $(M + H)^+$, 247.3$(M + Na)^+$,

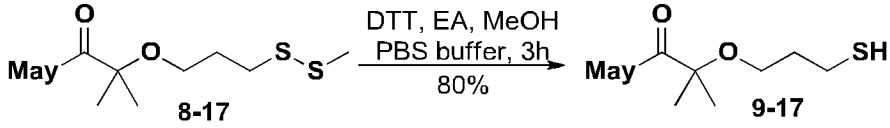
化合物 8-17 的合成



将上一步产物 **7-17** (74 mg, 0.33 mmol)，DCC (136 mg, 0.66 mmol)和 DMAP (27 mg, 0.22 mmol)加入一个干燥的 Schlenck 管中，置换氩气 3 次，加入 1mL 二氯甲烷，搅拌。将美登醇(62 mg, 0.11 mmol)溶于 2 mL 干燥二氯甲烷中加入。反应液室温搅拌 2h，缓慢加入 0.3 mL 水淬灭反应，加入 15 mL 乙酸乙酯，过滤，乙酸乙酯洗涤。滤液无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产物使用制备 HPLC 分离得到 30 mg 产物 **8-17**，为白色固体，产率 35%。

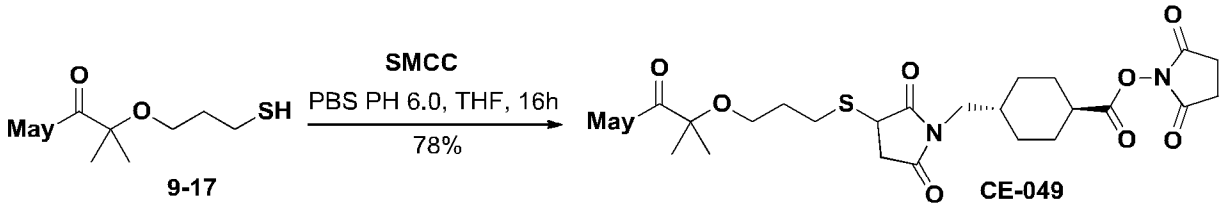
LCMS (ESI) *m/z* 771.3 $(M + H)^+$.

化合物 9-17 的合成



8-17 (16 mg, 0.02 mmol)溶于 0.5 mL 乙酸乙酯和 0.5 mL 甲醇的混合溶剂中，将二硫代苏糖醇 DTT(18 mg, 0.117 mmol)溶于 0.5 mL PH=7.5 的磷酸钾缓冲溶液中加入。反应液在氮气保护下搅拌 3 小时。加入 PH=6 的磷酸钾缓冲溶液 1 mL 淬灭反应。乙酸乙酯萃取 3 次(5 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤 (5 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品使用制备 HPLC (CH_3CN in H_2O-0.05% TFA from 5% to 95%)纯化得到 12 mg 产物 **8-8**，为白色固体，产率 80%。LCMS (ESI) *m/z*725.3 $(M + H)^+$.

化合物 CE-049 的合成

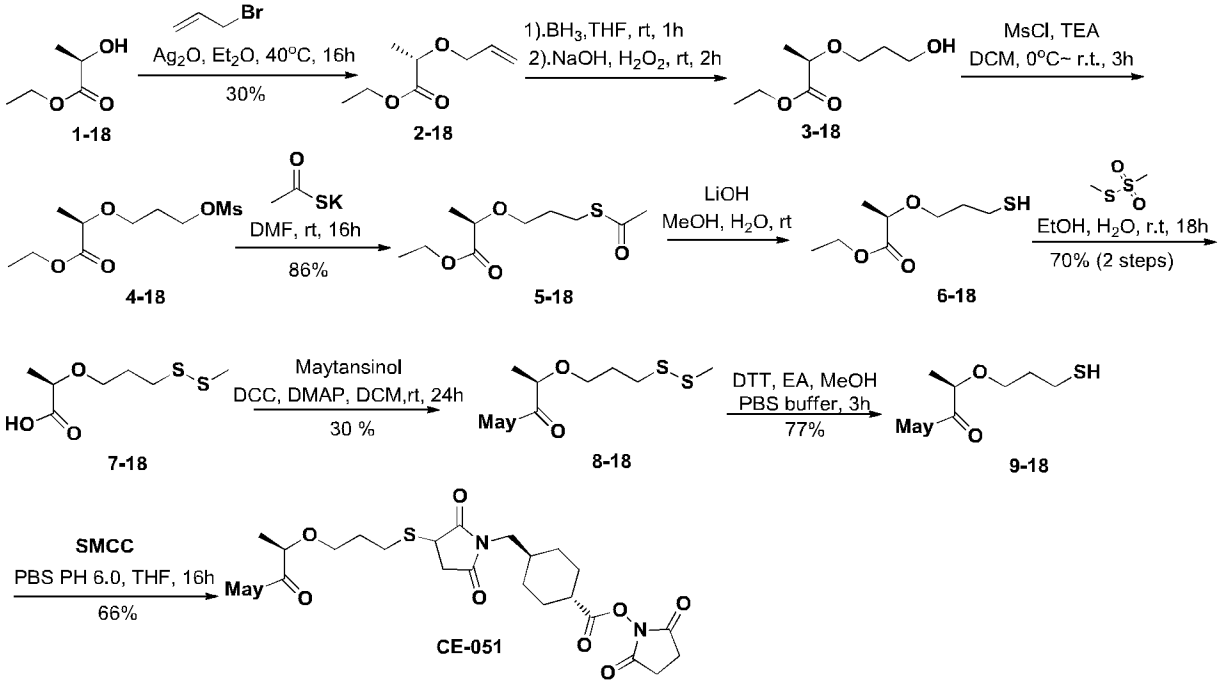


上一步反应产物**9-17** (10 mg, 0.014 mmol)溶于1.5mL四氢呋喃中，加入PH=6的磷酸钾缓冲溶液1.5 mL和4-(N-马来酰亚胺甲基)环已烷-1-羧酸琥珀酰亚胺酯(23.4 mg, 0.07 mmol)，氮气保护下室温搅拌过夜。反应液过滤，直接由制备HPLC纯化得11.4 mg产品**CE-049**，为白色固体，产率78%。

LCMS (ESI) *m/z* 1059.3 $(M + H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.85 (s, 1H), 6.82 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.42 & 6.40 (dd, J_1=12.4 Hz, J_2=8.8 Hz,1H), 6.15 (d, *J*=8.4 Hz,1H), 5.55&5.53 (dd, J_1=12.4 Hz, J_2=3.6 Hz,1H), 4.88-4.80 (m, 1H), 4.32 (q, *J*=8.4 Hz,1H), 3.99 (s, 3H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.56-3.47 (m, 4H), 3.39 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.23-3.17 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.07-2.94 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.63-2.56 (m, 4H), 2.32-2.26 (m, 2H), 2.17 (d, *J*=9.6 Hz, 2H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.55 (d, *J*=4.0 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.30 (d, *J*=4.8 Hz, 3H), 1.08 (q, *J*=10.0 Hz, 2H), 0.81 (s, 3H).

实施例 18 CE-051 的合成路线

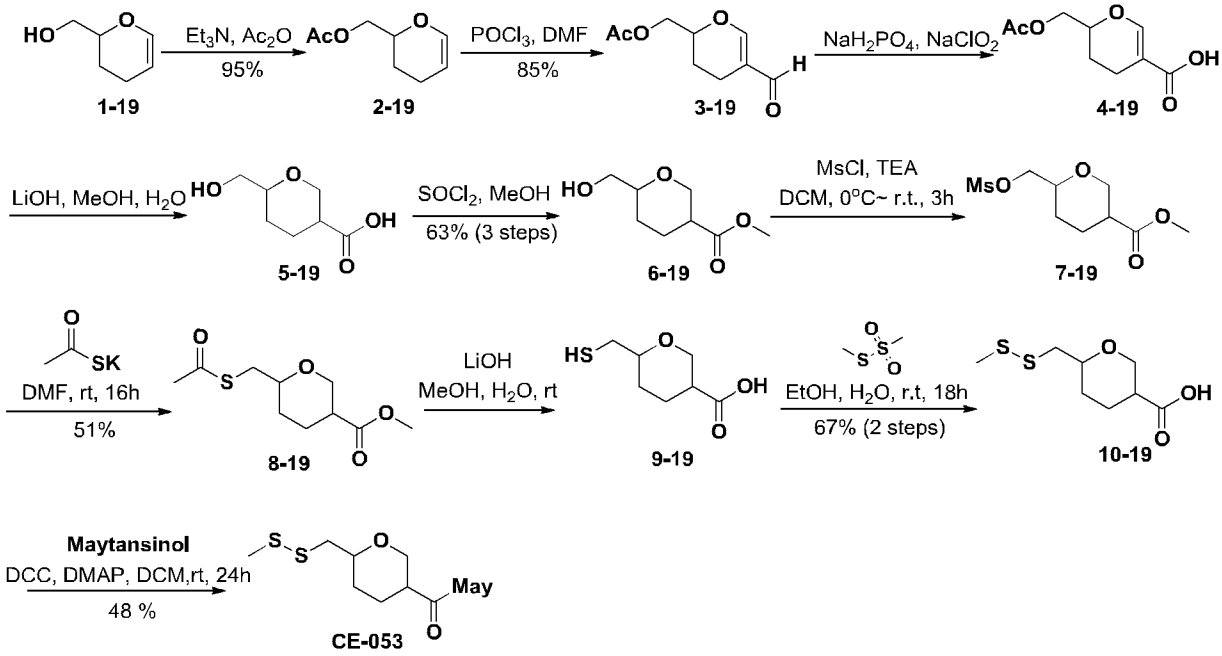


使用D-乳酸乙酯为原料，**CE-051**合成步骤和**CE-035**一致。

LCMS (ESI) *m/z* 1045.4 $(M + H)^+$.

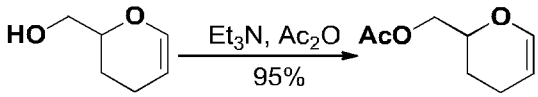
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.84 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.46 & 6.42 (dd, J_1=12.4 Hz, J_2=8.8 Hz,1H), 6.18 (d, *J*=8.0 Hz,1H), 5.55&5.54 (dd, J_1=12.8 Hz, J_2=7.2 Hz,1H), 4.92 (t, *J*=6.4 Hz,1H), 4.28 (t, *J*=8.4 Hz,1H), 4.07-4.01(m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.80-3.69 (m, 2H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 2H), 3.39 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (d, *J*=11.6 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.61-2.52 (m, 3H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.16 (d, *J*=9.6 Hz, 2H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.55 (q, *J*=8.8 Hz, 2H), 1.49 (d, *J*=6.0 Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.08 (q, *J*=10.0 Hz, 2H), 0.84 (s, 3H).

实施例 19 CE-053 的合成路线



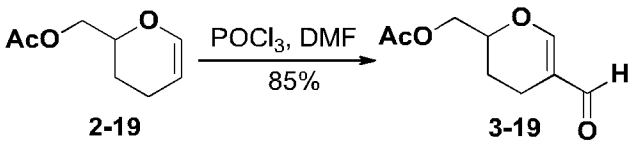
实验步骤

化合物 2-19 的合成



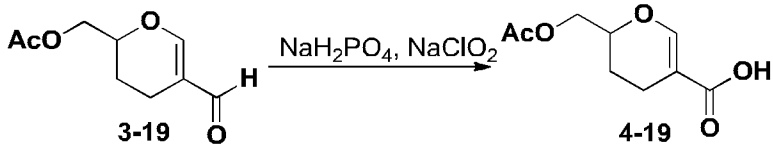
将化合物 **1-19** (5 g, 44 mmol)溶于 80 mL 二氯甲烷中，依次加入三乙胺(7.4 mL, 52.8 mol)和醋酸酐(4.95 mL, 52.8mol)，室温搅拌过夜，待反应完全后，加入 100 mL 水，分液，水相再用二氯甲烷萃取 2 次(50 mL×2)，合并有机相，饱和食盐水洗涤 (5 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化得 6.5 g 产物 **2-19**，为无色油状物，产率 95%。LCMS (ESI) *m/z* 157.1 $(M + H)^+$.

化合物 3-19 的合成



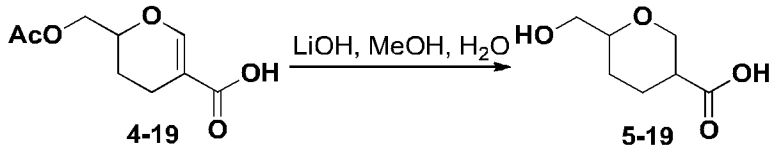
在 25 mL 烧瓶中加入三氯氧磷(7.7 mL, 83.4 mol)和 DMF(39 ml)，常温搅拌 30 min 后，冰水浴冷却至 0℃，将化合物 **2-19**(6.5 g, 41.7 mmol)溶于 39 mL DMF 中缓慢滴加至烧瓶中，反应液升至室温搅拌过夜。加入 100 mL 饱和碳酸氢钠溶液，持续搅拌 10 小时，乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤 (50 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化得 6.5 g 产物 **3-19**，为无色油状物，产率 85%。LCMS (ESI) *m/z* 185.1 $(M + H)^+$.

化合物 4-19 的合成



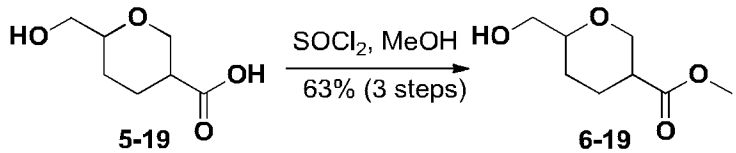
取上一步产物 **3-19**(2 g, 11 mmol)溶于乙腈：叔丁醇：水=2：2：1 的混合溶剂 55 ml 中，加入磷酸二氢钠(3.96 g, 33 ml)和浓度为 30%的过氧化氢溶液(1.8 mL, 55 mmol)，混合液室温搅拌 30 分钟后，加入次氯酸钠(6 g, 66 mmol)，反应常温搅拌 2 小时，加入 50 mL 水，并用 10%的盐酸溶液调节 PH 至 5-6，二氯甲烷萃取(50 mL×3)，饱和食盐水洗涤 (30 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗产品，为浅黄色油状物 1.5 g，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) *m/z* 201.1 $(M + H)^+$。

化合物 5-19 的合成



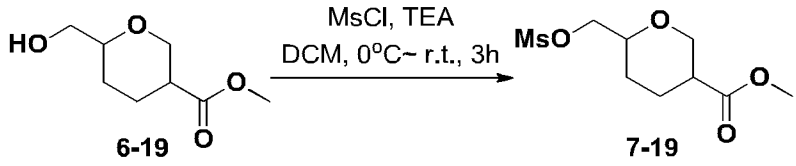
将上一步反应产物 **4-19**(1.5 g, 7.5 mmol)溶于甲醇(20 mL)和水(5 mL)的混合溶剂中，加入氢氧化锂(0.36 g, 15 mmol)，反应常温搅拌 2 小时后，加入 20 mL 水，并用 1N 盐酸溶液调节 PH 至 5-6，二氯甲烷萃取(50 mL×3)，饱和食盐水洗涤 (30 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗产品，为浅黄色油状物 1.2 g，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) *m/z* 161.1 $(M + H)^+$。

化合物 6-19 的合成



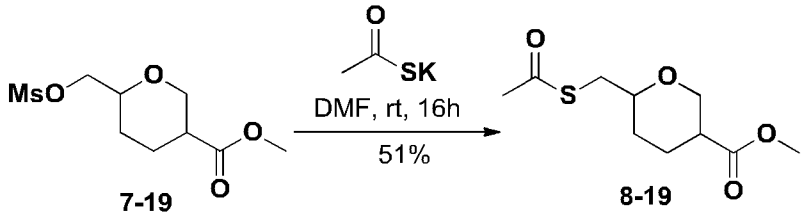
将上一步反应产物 **5-19**(1.2 g, 7.5 mmol)溶于甲醇(20 ml)中，冰水浴条件下缓慢滴加氯化亚砜(1.1 mL, 15 mmol)，反应升至常温搅拌过夜，加入 50 mL 水淬灭反应，乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，饱和食盐水洗涤 (5 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=3:1）纯化得 1.2 g 产物 **6-19**，为无色油状物，产率 63%。LCMS (ESI) *m/z* 175.1 $(M + H)^+$.

化合物 7-19 的合成



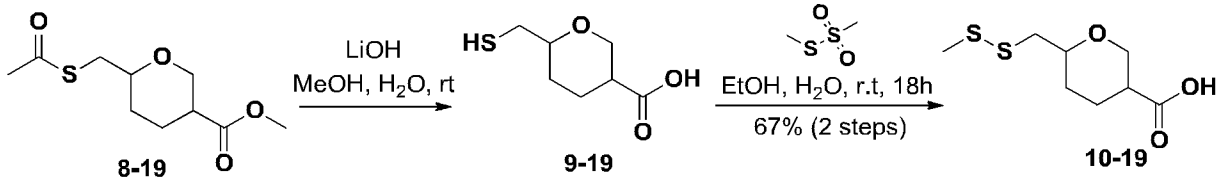
将上一步反应产物 **6-19** (1.2 g, 6.9 mmol)和三乙胺(1.2 mL, 8.3 mmol)溶于 20 mL 二氯甲烷中，冷却至 0℃，逐滴缓慢加入甲烷磺酰氯(0.68 mL, 8.3 mmol)。反应液升至室温搅拌 2 小时。加入 50mL 水淬灭反应，分出有机相，饱和食盐水洗涤 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩得 1.5 g 粗产品，为浅黄色油状物，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) *m/z* 253.1(M + H)$^+$.

化合物 8-19 的合成



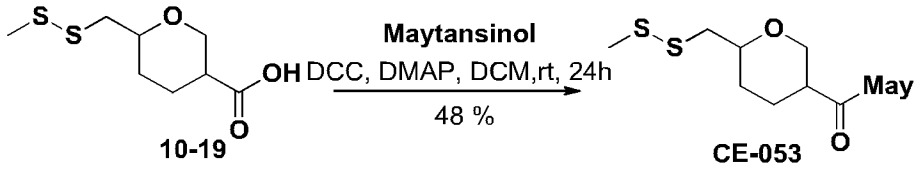
上一步反应粗产物 **7-19** (1.5 g, 6.3 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 20mL 中，加入硫代乙酸钾(1.12 g, 9.5 mmol)。反应液室温搅拌过夜，加入 30 mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，水洗 3 次(30 mL×3)，饱和食盐水洗(50 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3:1)纯化得 700mg 产品 **8-19**，为棕色油状物，产率 51%。LCMS (ESI) *m/z* 233.1 (M + H)$^+$.

化合物 9-19 的合成



氮气保护下，将上一步反应产物 **8-19** (0.7 g, 3 mmol)溶于 20 mL 甲醇和 5 mL 水的混合溶剂中，加入氢氧化锂(0.36 g, 15 mmol)。反应液在氮气保护下室温搅拌 2 小时，加入甲基硫代磺酸甲酯(0.57 g, 4.5 mmol)。反应液继续在室温下搅拌过夜。加入 50 mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=1:1）纯化得 0.45 g 产物 **10-19**，为浅黄色油状物，产率 67%。LCMS (ESI) *m/z* 223.1 (M + H)$^+$.

化合物 CE-053 的合成

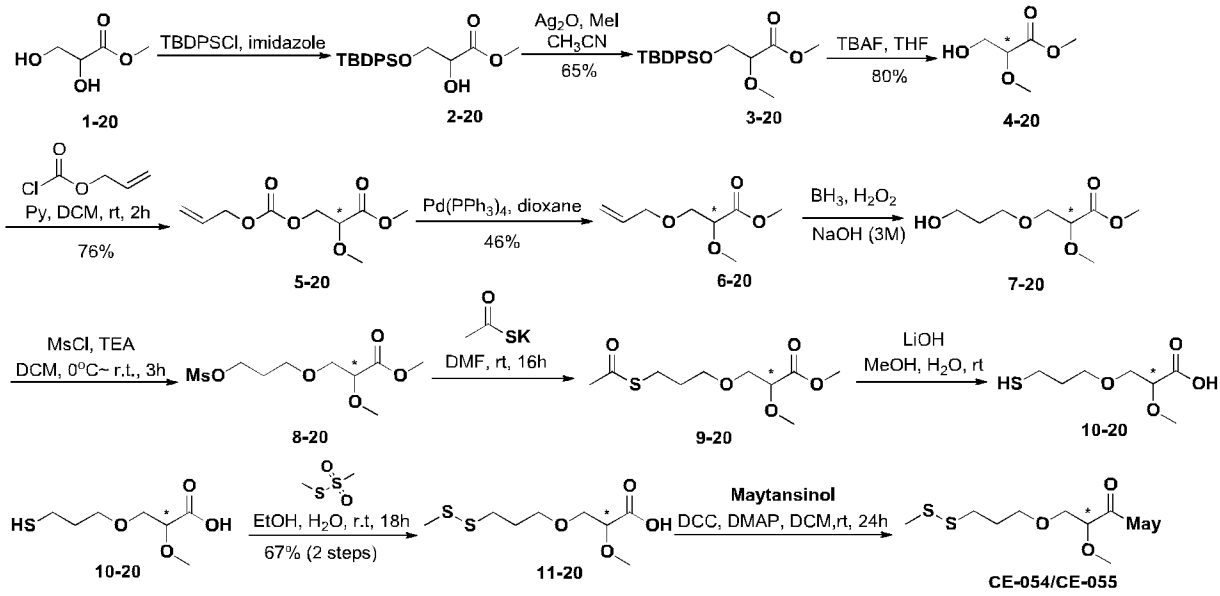


将上一步产物 **10-19** (70 mg, 0.315 mmol)，DCC (130 mg, 0.63 mmol)和 DMAP (25 mg, 0.21 mmol)加入一个干燥的 Schlenck 管中，置换氩气 3 次，加入 1mL 二氯甲烷，搅拌。将美登醇(60 mg, 0.105 mmol)溶于 2 mL 干燥二氯甲烷中加入。反应液室温搅拌 2h，缓慢加入 0.3 mL 水淬灭反应，加入 15 mL 乙酸乙酯，过滤，乙酸乙酯洗涤。滤液无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产物使用制备 HPLC 分离得到 40 mg 产物 **CE-053**，为白色固体，产率 48%。

LCMS (ESI) *m/z* 768.7 $(M + H)^+$.

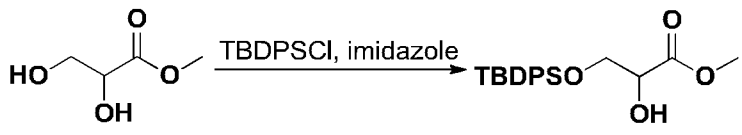
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.84 (s, 1H), 6.79 (t, *J*=11.6 Hz, 1H), 6.49-6.41 (m, 1H), 6.36 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.24-6.13 (m, 1H), 5.59-5.38 (m, 1H), 4.91 & 4.85 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.31-4.16 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.65-3.45 (m, 5H), 3.37 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 3.23-3.18 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.00-2.54 (m, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.23-2.15 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.50-1.42 (m, 2H), 1.40-1.33 (m, 1H), 1.30 (d, *J*=4.8 Hz, 3H), 0.81 (s, 3H).

实施例 20 CE-054、055 的合成路线



实验步骤

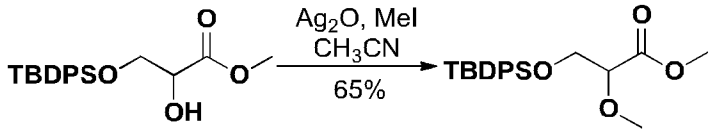
化合物 2-20 的合成



1-20 2-20

原料 **1-20**(6 g, 50 mmol)和咪唑(4.08 g, 60 mmol)溶于 80 mL 四氢呋喃中，冰水浴冷却至 0℃，分批缓慢加入 TBDPSCl (14 g, 51 mmol)，升至室温搅拌过夜。加入 20mL 饱和氯化铵溶液，二氯甲烷萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩得 18 g 粗产品 **2-20**， 直接用于下一步反应。LCMS (ESI) *m/z* 358.1 $(M + H)^+$.

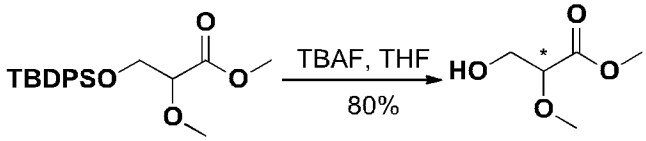
化合物 2-20 的合成



2-20 3-20

上一步反应产物 **2-20** (18 g, 50 mmol)溶于 60 mL 乙腈中，加入氧化银(9.3 g, 75 mmol)，搅拌下加入碘甲烷(9.3 mL, 150 mmol)。反应液室温搅拌过夜，硅藻土过滤，二氯甲烷洗涤，滤液浓缩，剩余物硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=5:1），得 12 g 产品 **3-20**，为浅黄色油状物,产率 65%。 LCMS (ESI) *m/z* 372.1 $(M + H)^+$.

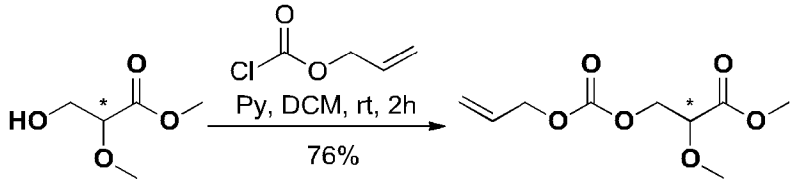
化合物 2-20 的合成



3-20 4-20

上一步反应产物 **3-20** (5.6 g, 15 mmol)溶于 20 mL 四氢呋喃中，加入四丁基氟化铵(30 mL, 1N, 30 mmol)。反应液室温搅拌过夜，浓缩，剩余物硅胶柱层析（二氯甲烷/甲醇=20:1），得 2 g 产品 **4-20**，为浅黄色油状物，产率 80%。 LCMS (ESI) *m/z* 134.7 $(M + H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.93-3.87 (m, 2H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.50 (s, 1H).

化合物 2-20 的合成

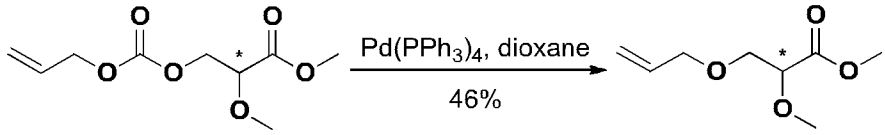


4-20 5-20

上一步反应产物 **4-20** (402 mg, 3 mmol)和 DMAP(440 mg, 3.6 mmol)溶于 15 mL 二氯甲

烷中，冰水浴冷却至 0℃，加入氯甲酸烯丙酯(0.38 mL, 36 mmol)。反应液室温搅拌 2 小时，浓缩，剩余物硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=5:1），得 500 mg 产品 **5-20**，为浅黄色油状物，产率 76%。 LCMS (ESI) *m/z* 219.7 $(M + H)^+$.

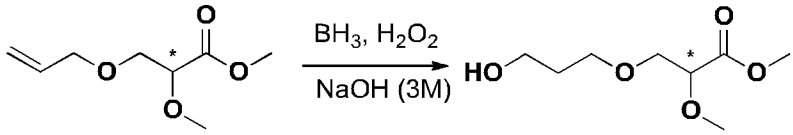
化合物 2-20 的合成



5-20 **6-20**

上一步反应产物 **5-20** (436 mg, 2 mmol)和 $Pd(PPh_3)_4$ (12 mg, 0.01 mmol)于干燥 Schlenk 管中，置换氩气三次，加入 15 mL1,4-二氧六环，升温至 100℃搅拌 1 小时。反应液冷却至室温，浓缩，剩余物硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=3:1），得 160 mg 产品 **6-20**，为浅黄色油状物，产率 46%。 LCMS (ESI) *m/z* 175.7 $(M + H)^+$.

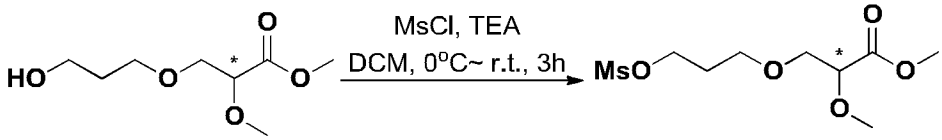
化合物 2-20 的合成



6-20 **7-20**

上一步反应产物 **6-20** (1.74 g, 10 mmol)溶于 20 mL 四氢呋喃中，冷至 0℃，拌下逐滴加入 1M 硼烷四氢呋喃溶液(12 mL, 12 mmol)。反应液升至室温搅拌 2 小时。反应液冷却至 0℃，逐滴加入 3N 的氢氧化钠溶液(4 mL, 12 mmol)，缓慢加入 6 mL 30%含量的双氧水，反应液升至室温搅拌过夜。加入 80 mL 乙醚，分出有机相，饱和食盐水洗(30 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩得 1.2 g 粗产品 **7-20**，为浅黄色油状物，直接用于下一步反应。

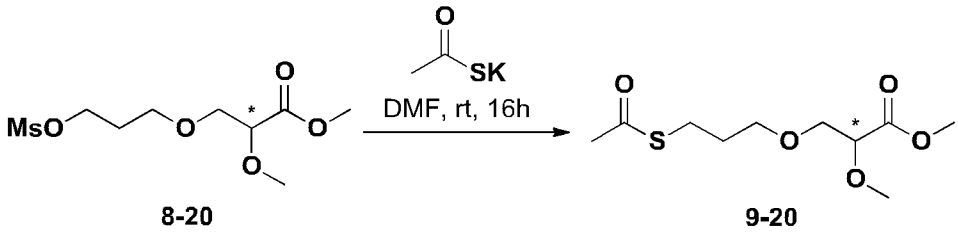
化合物 2-20 的合成



7-20 **8-20**

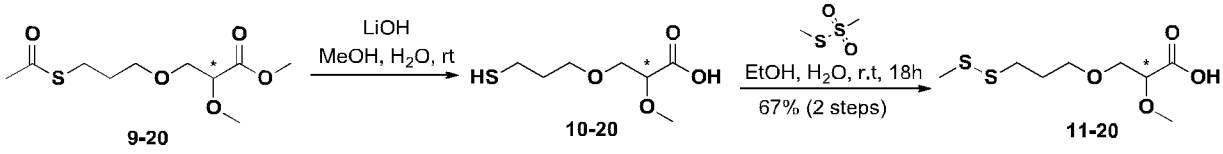
上一步反应产物 **7-20** (960 mg, 5 mmol)和三乙胺(0.83 mL, 6 mmol)溶于 50mL 二氯甲烷中，冷却至 0℃，逐滴缓慢加入甲烷磺酰氯(0.44 mL, 5.5 mmol)。反应液升至室温搅拌 2 小时。加入 50mL 水淬灭反应，分出有机相，饱和食盐水洗涤 3 次(30 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩得 1.3 g 粗产品 **8-20**，为浅黄色油状物，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) *m/z* 271.7 $(M + H)^+$.

化合物 2-20 的合成



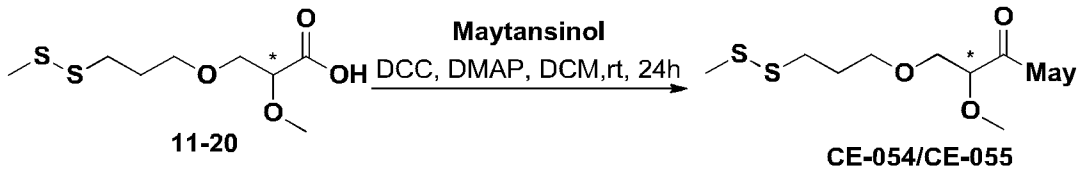
上一步反应粗产物 **8-20** (270 mg, 1 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 5 mL 中，加入硫代乙酸钾(228 mg, 2 mmol)。反应液室温搅拌过夜，加入 20 mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(20 mL×3)，合并有机相，水洗 3 次(20 mL×3)，饱和食盐水洗(20 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化得 170 mg 产品 **9-20**，为棕色油状物，产率 68%。LCMS (ESI) *m/z* 251.7 $(M + H)^+$, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 3.97 (t, *J*=3.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.58-3.49 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.92 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.87-1.81 (m, 2H).

化合物 2-20 的合成



氮气保护下，将上一步反应产物 **9-20** (125 mg, 0.5 mmol)溶于 3 mL 甲醇和 2 mL 水的混合溶剂中，加入一水合氢氧化锂(210 g, 5 mmol)。反应液在氮气保护下室温搅拌 2 小时，加入甲基硫代磺酸甲酯(126 mg, 1 mmol)。反应液继续在室温下搅拌过夜。加入 5 mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(20 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗 3 次(20 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=1:2）纯化得 80 mg 产物 **11-20**，为浅黄色油状物，产率 67%。LCMS (ESI) *m/z* 241.7 $(M + H)^+$.

化合物 CE-054 的合成



将上一步产物 **11-20** (58 mg, 0.24 mmol)，DCC (132 mg, 0.64 mmol)和 DMAP (20 mg, 0.16 mmol)加入一个干燥的 Schlenck 管中，置换氩气 3 次，加入 1mL 二氯甲烷，搅拌。将美登醇(46 mg, 0.08 mmol)溶于 4 mL 干燥二氯甲烷中加入。反应液室温搅拌 2h，缓慢加入 0.3 mL 水淬灭反应，加入 15 mL 乙酸乙酯，过滤，乙酸乙酯洗涤。滤液无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产物使用制备 HPLC 分离纯化得到 2 个异构体：**CE-054** (P1)，25 mg 为

白色固体；**CE-055** (P2)，13 mg，为浅黄色固体。LCMS (ESI) *m/z* 787.7 $(M + H)^+$。

HPLC (15 min): **CE-054**, Rt=10.58 min; **CE-055**, Rt=10.75 min

Mobile Phase: A: water (0.01%TFA) B: ACN(0.01%TFA)

Gradient: 0min 5%B,3min 5%B,10min 95%B,15min 95%B

Flow Rate: 1.2 ml/min

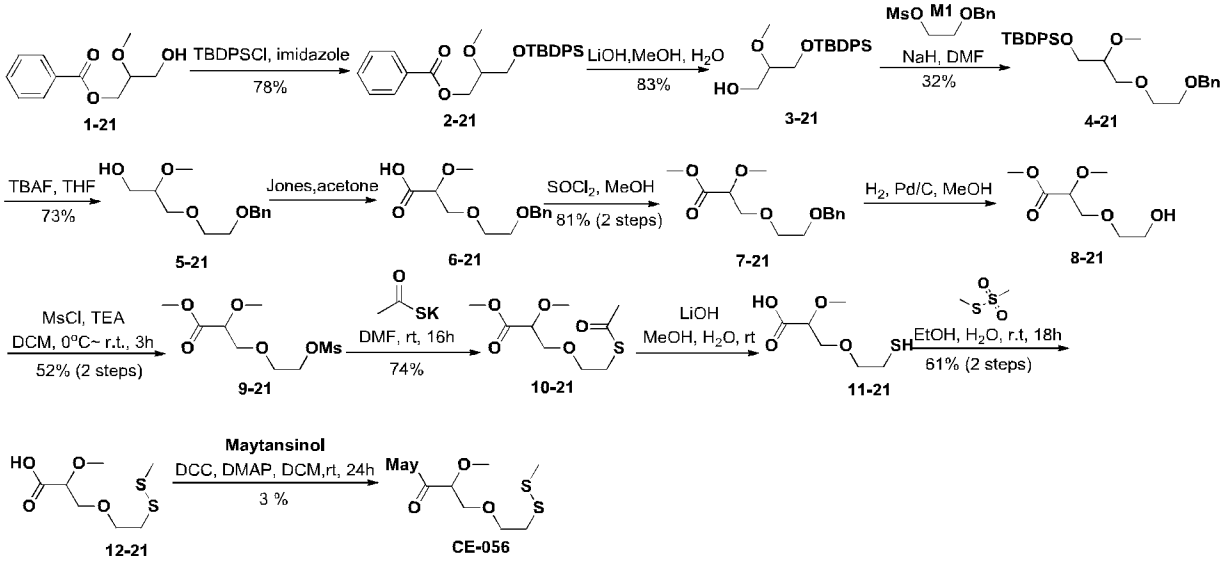
Column: Eclipse XDB-C18, 4.6×150mm,5um

Oven Temperature: 40 ℃

CE-054:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.89 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.46 & 6.44 (dd, J_1=12.0 Hz, J_2=9.2 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.23 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.59 & 5.57 (dd, J_1=12.4 Hz, J_2=7.2 Hz, 1H), 4.92 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.27 (t, J=9.2 Hz, 1H), 4.14-4.12 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.65 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.52 (t, J=10.0 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.44-3.40 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.20 (d, J=14.0 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.89 (d, J=7.6 Hz, 1H), 2.81 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.60 (t, J=10.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.25 & 2.23 (dd, J_1=8.8 Hz, J_2=3.2 Hz, 1H), 1.94 (d, J=9.2 Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.62 (d, J=10.4 Hz, 2H), 1.30 (d, J=4.8 Hz, 3H), 1.20-1.12 (m, 2H), 0.83 (s, 3H).

CE-055: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.13 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.45 & 6.43 (dd, J_1=12.4 Hz, J_2=9.2 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.26 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.57 & 5.55 (dd, J_1=11.2 Hz, J_2=7.2 Hz, 1H), 4.90 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.37 & 4.36 (dd, J_1=7.2 Hz, J_2=3.2 Hz, 1H), 4.24 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.59 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.50 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.37 (s, 6H), 3.18 (d, J=14.0 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.88 (d, J=7.6 Hz, 1H), 2.83 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.59 (t, J=10.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.25 & 2.23 (dd, J_1=8.8 Hz, J_2=3.2 Hz, 1H), 1.94 (d, J=9.2 Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.62 (d, J=10.4 Hz, 1H), 1.29 (d, J=4.8 Hz, 3H), 1.20-1.12 (m, 2H), 0.84 (s, 3H).

实施例 21 CE-056 的合成路线



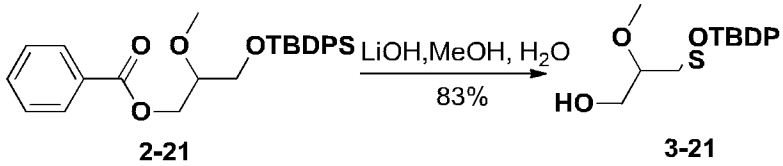
实验步骤

化合物 2-21 的合成



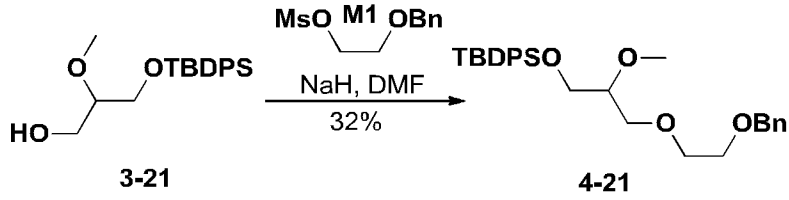
将化合物 **1-21**(3 g, 14.3 mmol)溶于 50mL 二氯甲烷中，加入 TBDPSCl(4.32 g, 15.7 mmol)和咪唑(1.07 g, 15.7 mmol)，反应液常温搅拌 2 小时，加入 50mL 水，二氯甲烷萃取(50 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=5:1）纯化得 5 g 产物 **2-21**，为无色油状物，产率 78%。LCMS (ESI) *m/z* 449.2 $(M + H)^+$.

化合物 3-21 的合成



上一步反应产物 **2-21** (5 g, 11 mmol)溶于 50 mL 甲醇和 5 mL 水的混合溶剂中，加入氢氧化锂(1.32 g, 55mmol)。反应液置于常温下搅拌 2 小时，减压移除甲醇，加入 50 mL 水，二氯甲烷萃取(50 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=3:1）纯化得 3.2 g 产物 **3-21**，为无色油状物，产率 83%。LCMS (ESI) *m/z* 345.2 $(M + H)^+$.

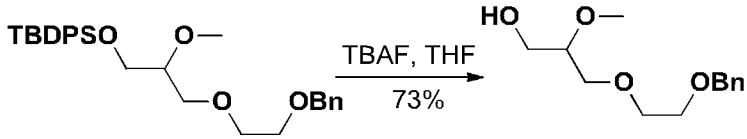
化合物 4-21 的合成



3-21 4-21

将上一步反应产物 **3-21** (3.2 g, 9.3 mmol)和化合物 **M1**(3.2 g, 14 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 100 mL 中，冷却至 0 ℃，分批缓慢加入钠氢(0.75 g, 60% 含量,悬浮于矿物油中, 18.6 mmol)。反应液升至室温搅拌 3h。将反应液冷至 0 ℃，逐滴缓慢加入 20 mL 饱和氯化铵溶液淬灭反应，加入 50 mL 水，二氯甲烷萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，水洗 3 次(100 mL×3)，饱和食盐水洗(100 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化得 1.4 g 产品 **4-21**，为浅黄色油状物，产率 31.5%。LCMS (ESI) *m/z* 479.2 $(M + H)^+$。

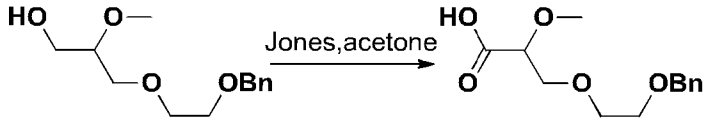
化合物 5-21 的合成



4-21 5-21

上一步反应产物 **4-21** (1.4 g, 3 mmol)溶于 20 ml 四氢呋喃中，加入 1N 的 TBAF 四氢呋喃溶液(4.5 ml, 4.5 mmol)。反应液置于常温下搅拌 5 小时，加入 50 mL 水，乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=3:1）纯化得 0.55 g 产物 **5-21**，为无色油状物，产率 73%。LCMS (ESI) *m/z* 241.1 $(M + H)^+$.

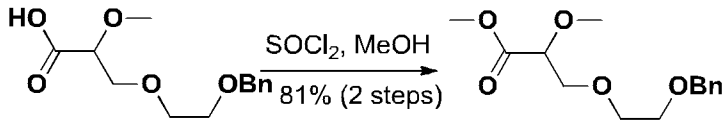
化合物 6-21 的合成



5-21 6-21

上一步反应产物 **5-21** (0.55 g, 2.3 mmol)溶于 20 mL 丙酮中，冰水浴冷却至 0 ℃，逐滴缓慢加入新制的 Jones 试剂(0.46 g, 4.6 mmol), 约 2 分钟滴加完毕。反应液升至室温搅拌过夜，加入 1 mL 异丙醇淬灭反应，减压移除丙酮，加入 50ml 水，二氯甲烷萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗产品，为无色油状物，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) *m/z* 255.1 $(M + H)^+$。

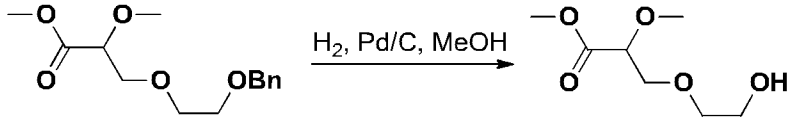
化合物 7-21 的合成



6-21 7-21

将上一步反应产物 **6-21**(0.5 g, 2 mmol)溶于甲醇(20 ml)中，冰水浴条件下缓慢滴加氯化亚砜(0.48 g, 4 mmol)，反应升至常温搅拌过夜，加入 50ml 水淬灭反应，乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，饱和食盐水洗涤 (50 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=3:1）纯化得 0.5 g 产物 **7-21**，为无色油状物，产率 81%。LCMS (ESI) *m/z* 269.1 $(M + H)^+$.

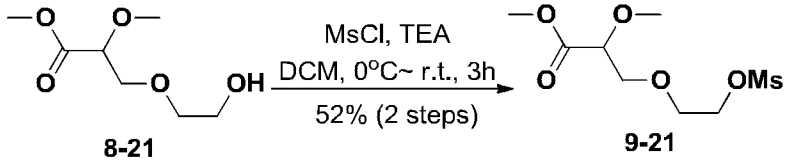
化合物 8-21 的合成



7-21 8-21

上一步反应产物 **7-21** (0.5 g, 1.9 mmol)溶于 20 mL 甲醇中，置换氮气 3 次，加入 30 mg 10%的钯碳干粉。反应液置换氢气 3 次，氢气氛中室温搅拌过夜。置换氮气 3 次，加入 20mL 二氯甲烷，过滤，二氯甲烷洗涤，滤液浓缩，得粗产品 0.32 g，为浅黄色油状物，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) *m/z* 179.1 $(M + H)^+$.

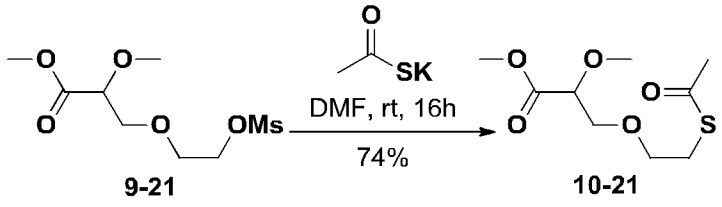
化合物 9-21 的合成



8-21 9-21

将上一步反应产物 **8-21** (0.32 g, 1.8 mmol)和三乙胺(0.3 mL, 2.1 mmol)溶于 20 mL 二氯甲烷中，冷却至 0℃，逐滴缓慢加入甲烷磺酰氯(0.17 mL, 2.1 mmol)。反应液升至室温搅拌 2 小时。加入 20mL 水淬灭反应，分出有机相，饱和食盐水洗涤 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=3:1）纯化得 250 mg 产物 **9-21**，为无色油状物，产率 52%。LCMS (ESI) *m/z* 257.1$(M + H)^+$。

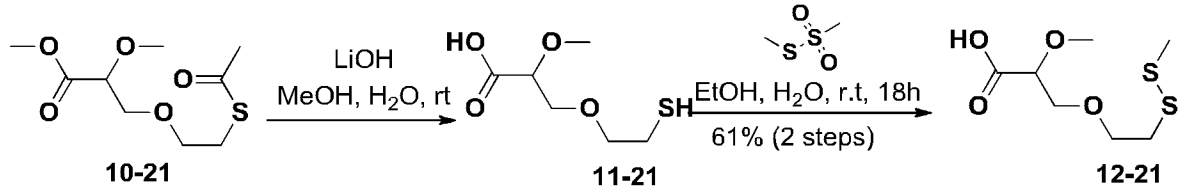
化合物 10-21 的合成



9-21 10-21

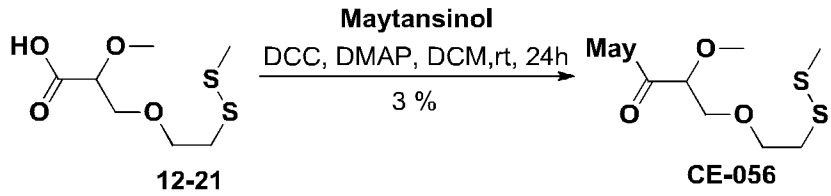
上一步反应粗产物 **9-21**(250 mg, 1 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 5 mL 中，加入硫代乙酸钾(120 mg, 1.5 mmol)。反应液室温搅拌过夜，加入 20 mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(20 mL×3)，合并有机相，水洗 3 次(20 mL×3)，饱和食盐水洗(20 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3:1)纯化得 170 mg 产品 **10-21**，为棕色油状物，产率 74%。LCMS (ESI) *m/z* 237.1 $(M + H)^+$。

化合物 12-21 的合成



氮气保护下，将上一步反应产物 **10-21**(170 mg, 0.72 mmol)溶于 10 mL 甲醇和 5 mL 水的混合溶剂中，加入氢氧化锂(86 mg, 3.6 mmol)。反应液在氮气保护下室温搅拌 2 小时，加入甲基硫代磺酸甲酯(140 mg, 1.1 mmol)。反应液继续在室温下搅拌过夜。加入 20mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(30 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗 3 次(20 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=1:1）纯化得 100 mg 产物 **12-21**，为浅黄色油状物，产率 61%。LCMS (ESI) *m/z* 227.1 $(M + H)^+$.

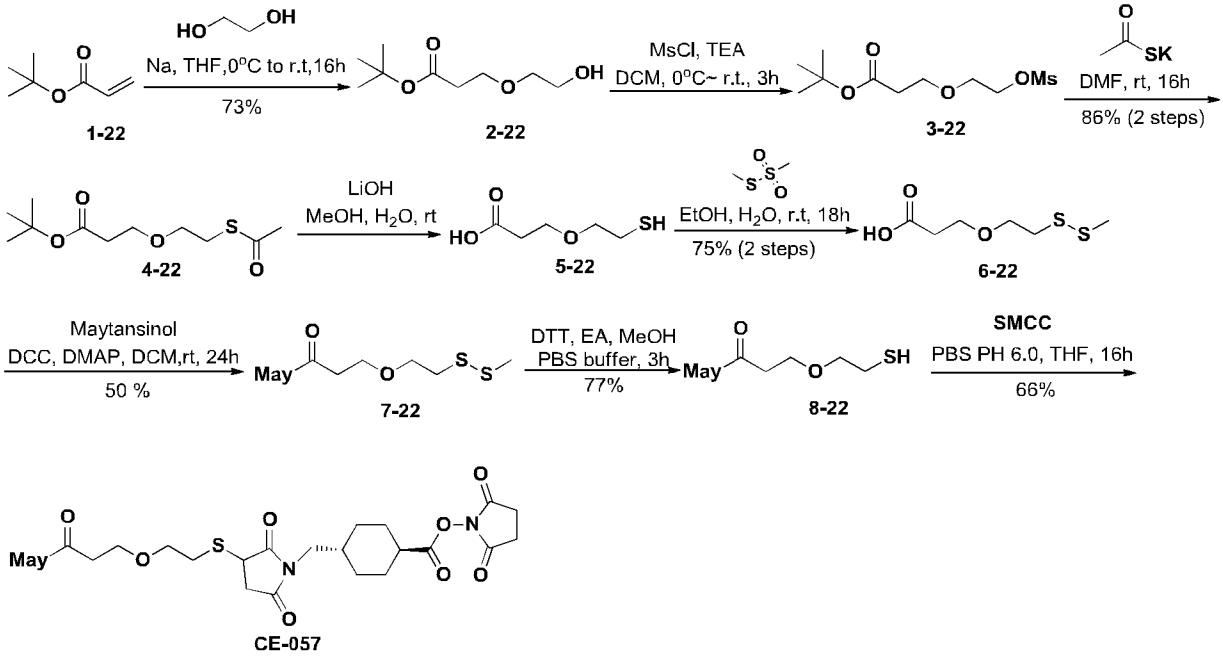
实化合物 CE-056 的合成



将上一步产物 **12-21** (100 mg, 0.44 mmol)，DCC (173 mg, 0.84 mmol)和 DMAP (34 mg, 0.28 mmol)加入一个干燥的 Schlenck 管中，置换氩气 3 次，加入 1mL 二氯甲烷，搅拌。将美登醇(79 mg, 0.14 mmol)溶于 2 mL 干燥二氯甲烷中加入。反应液室温搅拌 2h，缓慢加入 0.3 mL 水淬灭反应，加入 15 mL 乙酸乙酯，过滤，乙酸乙酯洗涤。滤液无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产物使用制备 HPLC 分离得到 3 mg 产物 **CE-056**，为白色固体，产率 3%。

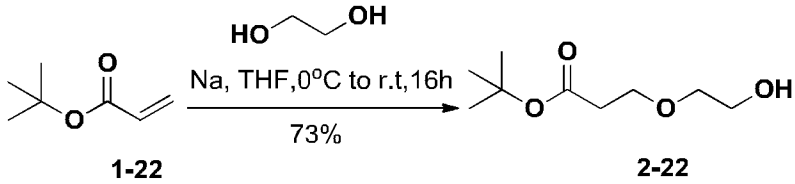
LCMS (ESI) *m/z* 773.3 $(M + H)^+$。

实施例 22 CE-057 的合成路线



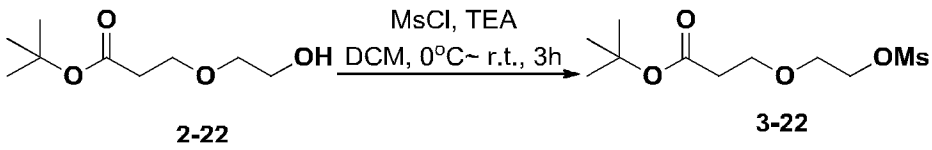
实验步骤

化合物 2-22 的合成



乙二醇(7.6 mL, 0.15 mol)溶于 100 mL 干燥四氢呋喃中，加入 100 mg 金属钠， 室温搅拌至钠块完全反应， 加入丙烯酸叔丁酯(14.5 mL, 0.1 mol)，室温搅拌过夜。减压移除四氢呋喃，往剩余物中加入 100 mL 乙酸乙酯，水洗 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩， 粗产品硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=1:1）纯化得 14 g 产品 **2-22**，为无色油状物， 产率 73%。LCMS (ESI) *m/z* 191.1 $(M + H)^+$。

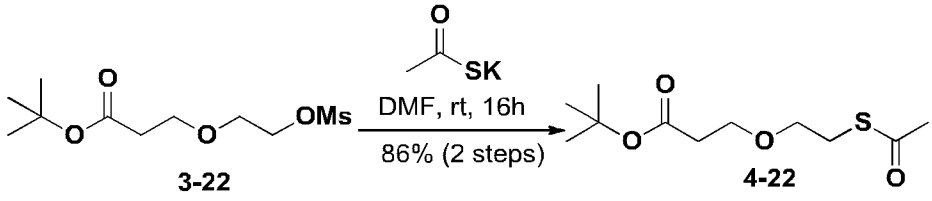
化合物 3-22 的合成



上一步反应产物 **2-22** (7.6 g, 40 mmol)和三乙胺(6.6 mL, 48 mmol)溶于 50mL 二氯甲烷中，冷却至 0℃，逐滴缓慢加入甲烷磺酰氯(3.5 mL, 44 mmol)。反应液升至室温搅拌 2 小时。加入 50mL 水淬灭反应，分出有机相，饱和食盐水洗涤 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗产品，为浅黄色油状物，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) *m/z* 269.1

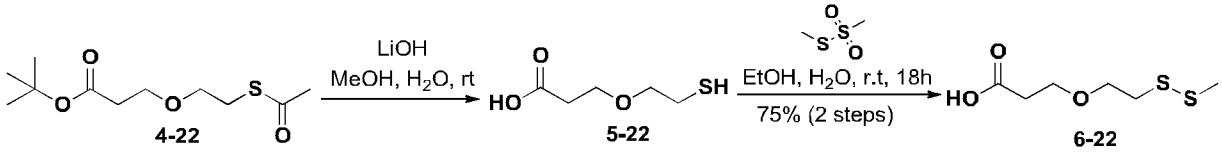
$(M + H)^+$。

化合物 4-22 的合成



上一步反应粗产物 **3-22** (2.7 g, 10.0 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 20 mL 中，加入硫代乙酸钾(2.3 g, 20 mmol)。反应液室温搅拌过夜，加入 30mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，水洗 3 次(30 mL×3)，饱和食盐水洗(50 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化得 2.0 g 产品 **4-22**，为棕色油状物，产率 86%。LCMS (ESI) *m/z* 248.2 $(M + H)^+$.

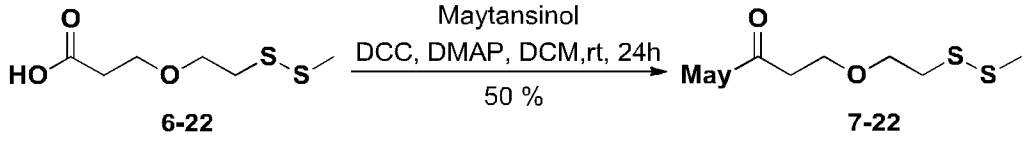
化合物 6-22 的合成



氮气保护下，将上一步反应产物 **4-22**(2 g, 8 mmol)溶于 20 mL 甲醇和 10mL 水的混合溶剂中，加入氢氧化锂(0.78 g, 32 mmol)。反应液在氮气保护下室温搅拌 2 小时，加入甲基硫代磺酸甲酯(1.2 g, 9.6mmol)。反应液继续在室温下搅拌过夜。加入 50mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次(50 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品经硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=1:2）纯化得 1.2 g 产物 **6-22**，为浅黄色油状物，产率 75%。

LCMS (ESI) *m/z*197.0 $(M + H)^+$

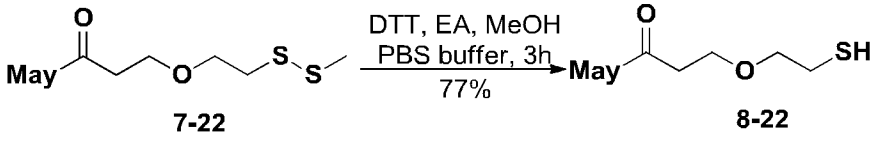
化合物 7-22 的合成



将上一步产物 **6-22** (47 mg, 0.24 mmol)，DCC (132 mg, 0.64 mmol)和 DMAP (20 mg, 0.16 mmol)加入一个干燥的 Schlenck 管中，置换氩气 3 次，加入 1mL 二氯甲烷，搅拌。将美登醇(45 mg, 0.08 mmol)溶于 4 mL 干燥二氯甲烷中加入。反应液室温搅拌 2h，缓慢加入 0.3 mL 水淬灭反应，加入 15 mL 乙酸乙酯，过滤，乙酸乙酯洗涤。滤液无水硫酸钠

干燥，浓缩。粗产物使用制备 HPLC 分离得到 30 mg 产物 **7-22**，为白色固体，产率 50%。

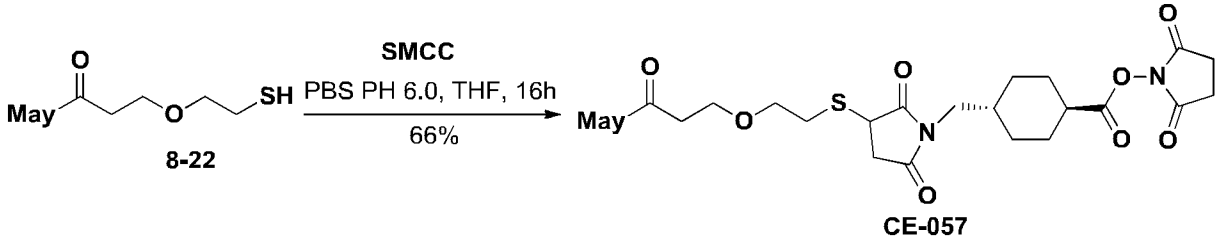
化合物 8-22 的合成



7-22 **8-22**

上一步反应产物 **7-22** (15 mg, 0.02 mmol)溶于 0.5 mL 乙酸乙酯和 0.5 mL 甲醇的混合溶剂中，将二硫代苏糖醇 DTT(15 mg, 0.10 mmol)溶于 0.5 mL PH=7.5 的磷酸钾缓冲溶液中加入。反应液在氮气保护下搅拌 3 小时。加入 PH=6 的磷酸钾缓冲溶液 1 mL 淬灭反应。乙酸乙酯萃取 3 次(5 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤 (5 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产品使用制备 HPLC (CH_3CN in H_2O-0.05% TFA from 5% to 95%)纯化得到 11 mg 产物 **8-22**，为白色固体，产率 77%。LCMS (ESI) *m/z* 697.3 $(M + H)^+$.

化合物 CE-057 的合成



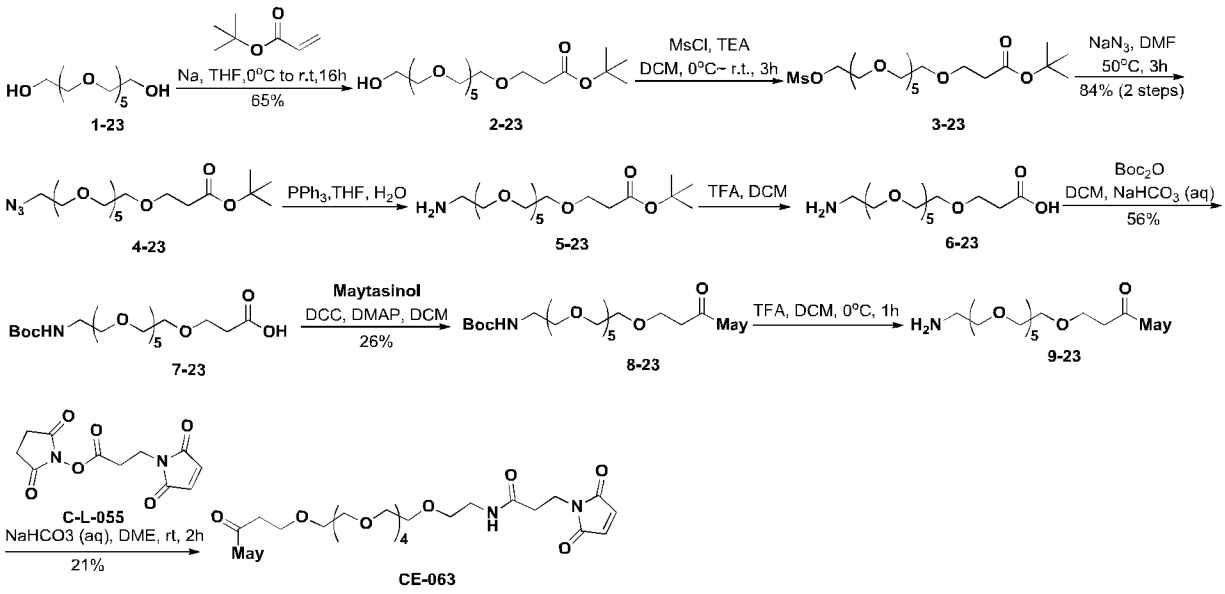
8-22 **CE-057**

上一步反应产物 **8-22** (10 mg, 0.014 mmol)溶于 1.5 mL 四氢呋喃中，加入 PH=6 的磷酸钾缓冲溶液 1.5 mL 和 4-(N-马来酰亚胺甲基)环己烷-1-羧酸琥珀酰亚胺酯(23 mg, 0.07 mmol)，氮气保护下室温搅拌过夜。反应液过滤，直接由制备 HPLC 纯化得 9.5 mg 产品 **CE-057**，为白色固体，产率 66%。

LCMS (ESI) *m/z* 1030.6 $(M + H)^+$.

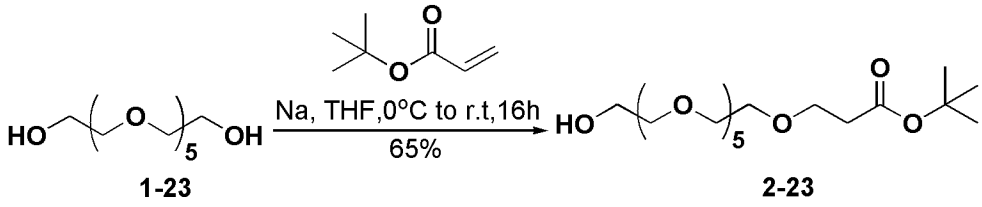
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.84 (s, 1H), 6.78 (d, *J*=10.8 Hz,1H), 6.47 & 6.43 (dd, J_1=15.2 Hz, J_2=11.2 Hz,1H), 6.39 (s, 1H), 6.19 (d, *J*=10.8 Hz,1H), 5.57 & 5.54 (dd, J_1=15.2 Hz, J_2=8.8 Hz,1H), 4.93-4.88 (m,1H), 4.29-4.21 (m,1H), 3.99 (s, 3H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.84-3.68 (m, 4H), 3.55-3.47 (m, 2H), 3.39 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.30-3.18 (m, 2H), 3.15 (d, *J*=17.2 Hz, 3H), 3.10-2.94 (m, 1H), 2.94-2.67 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.61-2.47 (m, 3H), 2.16 (d, *J*=11.2 Hz, 2H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.80-1.78 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.64-1.45 (m, 4H), 1.32-1.25 (m, 4H), 1.08 (q, *J*=8.4 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H).

实施例 23 化合物 CE-063 的合成路线



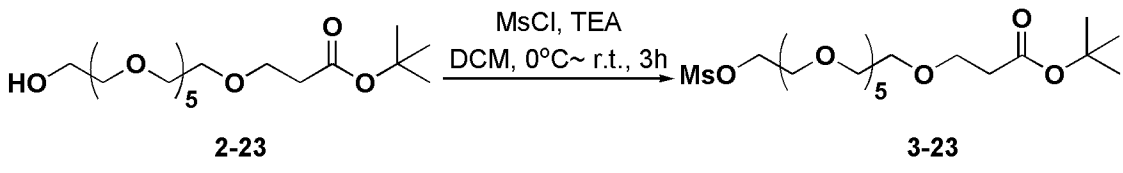
实验步骤

化合物 2-23 的合成



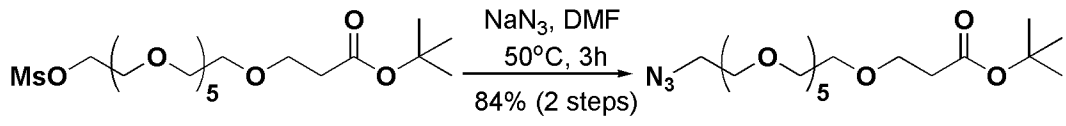
五缩六乙二醇(11.3 mL, 45 mmol)溶于 80 mL 干燥四氢呋喃中，加入 50 mg 金属钠，室温搅拌至钠块完全反应， 加入丙烯酸叔丁酯(4.35 mL, 30 mmol)，室温搅拌过夜。减压移除四氢呋喃，往剩余物中加入 80 mL 乙酸乙酯，水洗 3 次(50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩， 粗产品硅胶柱层析（二氯甲烷/甲醇=20:1）纯化得 8 g 产品 **2-23**，为无色油状物，产率 65%。LCMS (ESI) *m/z* 432.9 $(M + Na)^+$。

化合物 3-23 的合成



上一步反应产物 **2-23** (2.05 g, 5 mmol)和三乙胺(0.85 mL, 6 mmol)溶于 30 mL 二氯甲烷中，冷却至 0℃，逐滴缓慢加入甲烷磺酰氯(0.45 mL, 5.5 mmol)。反应液升至室温搅拌 2 小时。加入 30 mL 水淬灭反应，分出有机相，饱和食盐水洗涤 3 次(30 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗产品，为浅黄色油状物，直接用于下一步反应。

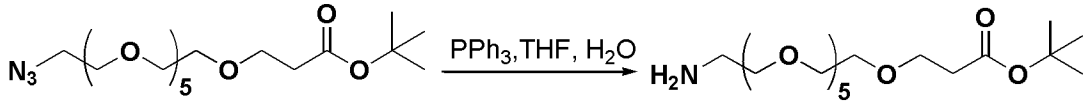
化合物 4-23 的合成



3-23 4-23

上一步反应产物 **3-23** (2.5 g, 5 mmol)溶于 20 mL N, N-二甲基甲酰胺中，加入叠氮化钠(390 mg, 6 mmol)。反应液升至 50℃搅拌 4 小时。将反应液冷却至室温，加入 30 mL 水淬灭反应，乙酸乙酯萃取 3 次(30 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗 3 次(30 mL×3)，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗产品，硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯= 1:1)纯化得 1.8 g 产品 **4-23**，为浅黄色油状物，两步反应产率 84%。LCMS (ESI) *m/z* 436.3 $(M + H)^+$.

化合物 5-23 的合成



4-23 5-23

上一步反应产物 **4-23** (1.74 g, 4 mmol)溶于 30 mL 四氢呋喃和 5 mL 水中，加入三苯基磷(1.31 g, 5 mmol)。反应液室温搅拌过夜。减压移除四氢呋喃，加入 1N 稀盐酸 10 mL，乙酸乙酯洗涤 3 次(20 mL×3)，水相冻干得 1.5 g 粗产品 **5-23**，为浅黄色油状物。LCMS (ESI) *m/z* 410.3 $(M + H)^+$.

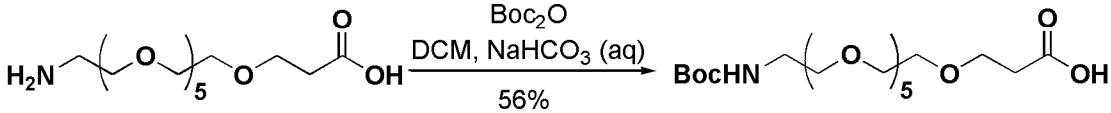
化合物 6-23 的合成



5-23 6-23

上一步反应粗产物 **5-23** (818 mg, 2 mmol)溶于 4 mL 干燥的二氯甲烷中，冰水浴冷却至 0℃，逐滴缓慢加入 0.8 mL 三氟乙酸，逐步升至室温搅拌 1 小时，LCMS 检测原料已完全转化，常温减压移除二氯甲烷和三氟乙酸得 700 mg 粗产品 **6-23**，为浅黄色固体，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) *m/z* 354.2 $(M + H)^+$.

化合物 7-23 的合成

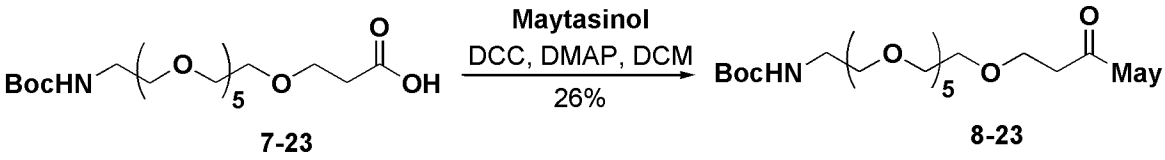


6-23 7-23

上一步反应粗产物**6-23** (530 mg, 1.5 mmol)加入饱和碳酸氢钠溶液3 mL和30 mL二氯甲烷，冰水浴冷却至0℃，加入Boc_2O (436 mg, 2 mmol)，升至室温搅拌2h。反应液水洗两

次(20 mL×2)，合并水相加入0.5M $KHSO_4$溶液淬灭反应调节PH=3-4，二氯甲烷萃取3次(20 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，剩余物硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇= 20:1)纯化得380 mg产品**7-23**，为浅黄色油状物，产率56%。LCMS (ESI) *m/z* 453.9 $(M + H)^+$, 475.9$(M + Na)^+$.

化合物 8-23 的合成

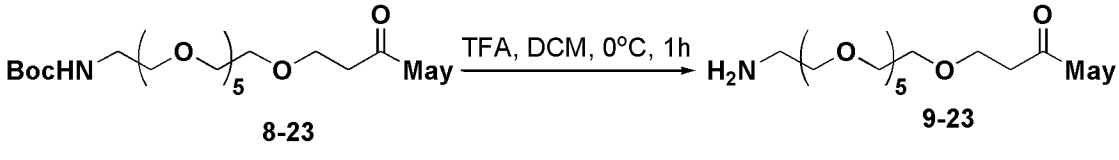


7-23 **8-23**

将上一步产物 **7-23** (136 mg, 0.3 mmol)，DCC (165 mg, 0.8 mmol)和 DMAP (24 mg, 0.2 mmol)加入一个干燥的 Schlenck 管中，置换氩气 3 次，加入 1 mL 二氯甲烷，搅拌。将美登醇(57 mg, 0.1 mmol)溶于 4 mL 干燥二氯甲烷中加入。反应液室温搅拌 2h，缓慢加入 0.3 mL 水淬灭反应，加入 15 mL 乙酸乙酯，过滤，乙酸乙酯洗涤。滤液无水硫酸钠干燥，浓缩。粗产物使用制备 HPLC 分离得到 26 mg 产物 **8-23**，为浅黄色固体，产率 26%。LCMS (ESI) *m/z* 1000.7 $(M + H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 6.84 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.44 & 6.42 (dd, J_1=12.4 Hz, J_2=8.4 Hz,1H), 6.40 (s, 1H), 6.21 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.63&5.61 (dd, J_1=12.4 Hz, J_2=6.8 Hz,1H), 5.16 (br, 1H), 4.92 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.26 (t, J=8.8 Hz,1H), 3.99 (s, 3H), 3.84-3.72 (m, 2H), 3.71-3.60 (m, 20H), 3.55-3.51 (m, 2H), 3.47 (d, J=6.8 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.20 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.83-2.78 (m, 2H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.64 (t, J=10.0 Hz, 1H), 2.54-2.49 (m, 1H), 2.18 (t, J=11.2 Hz, 1H), 1.93 (d, J=7.6 Hz, 2H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.64 (d, J=11.2 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.27 (d, J=7.6 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H).

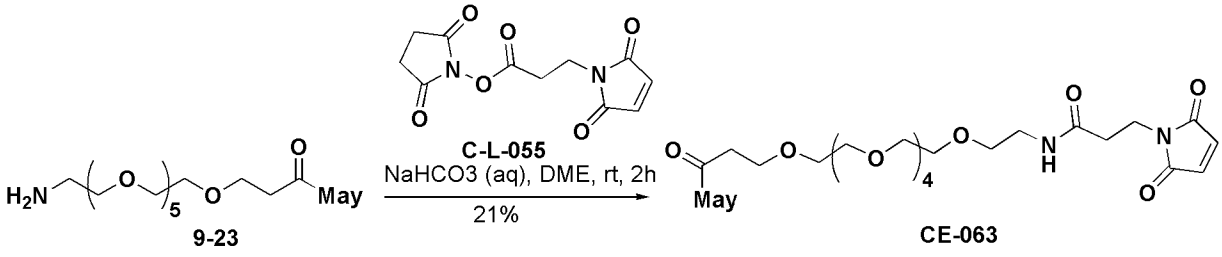
化合物 9-23 的合成



8-23 **9-23**

上一步反应产物 **8-23** (30 mg, 0.03 mmol)溶于 4 mL 干燥的二氯甲烷中，冰水浴冷却至 0℃，逐滴缓慢加入 0.4 mL 三氟乙酸，逐步升至室温搅拌 1 小时，LCMS 检测原料已完全转化，常温减压移除二氯甲烷和三氟乙酸得 20 mg 粗产品 **9-23**，为浅黄色固体，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) *m/z* 900.7 $(M + H)^+$.

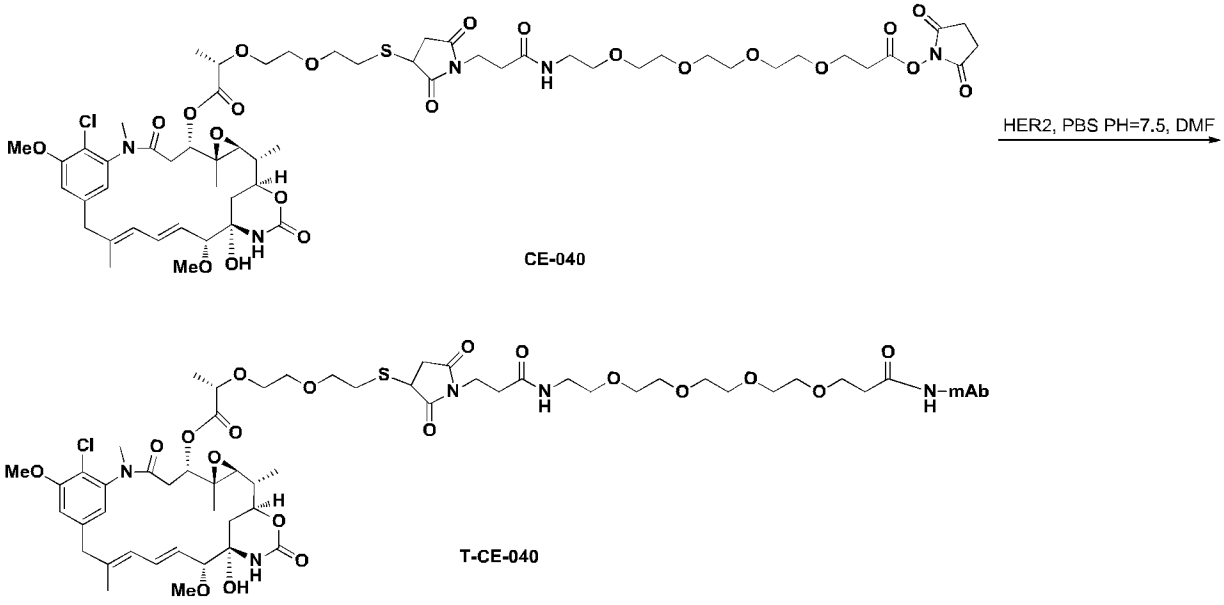
化合物 CE-063 的合成



化合物 **9-23** (20 mg, 0.022 mmol) 和 **CE-L-055** (12 mg, 0.044 mmol) 悬浮于 5 mL 水中，加入饱和碳酸氢钠溶液 0.2 mL，反应液室温搅拌 2 小时。粗产品直接由制备 HPLC 纯化得 5 mg 产品 **CE-063**，为白色固体，产率 21%。LCMS (ESI) *m/z* 1073.3(M + Na)$^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 7.01 (br, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.44 & 6.42 (dd, J_1=12.4 Hz, J_2=8.4 Hz,1H), 6.21 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.63&5.61 (dd, J_1=12.4 Hz, J_2=7.2 Hz,1H), 4.92 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.26 (t, J=8.8 Hz,1H), 3.99 (s, 3H), 3.84 (t, J=5.6 Hz,2H), 3.81-3.74 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 22H), 3.56-3.52 (m, 3H), 3.47 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.20 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.85-2.78 (m, 2H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.53 (d, J=6.0 Hz, 3H), 2.24-2.15 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.64 (d, J=11.2 Hz, 1H), 1.50-1.43 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 0.85 (s, 3H).

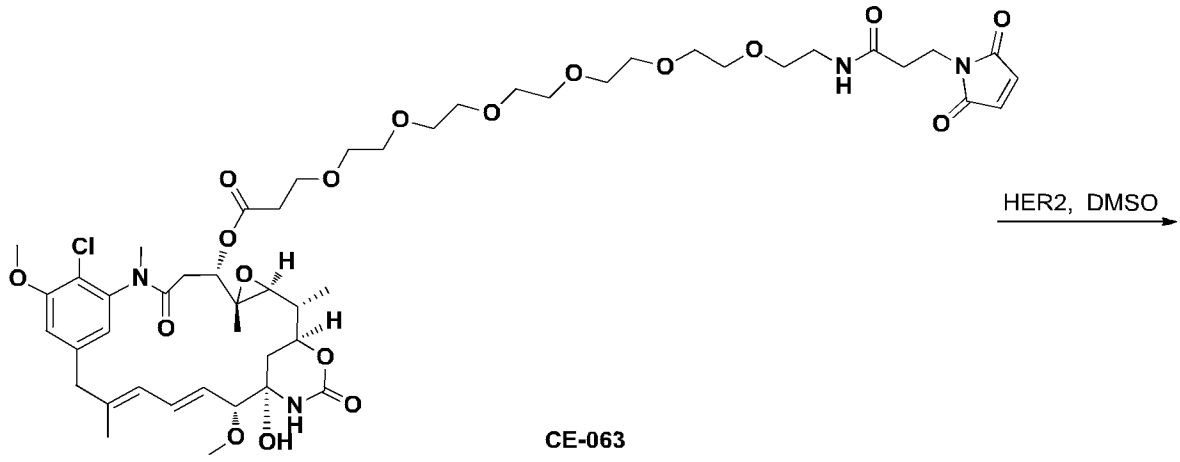
实施例 24 T-CE-040 的制备



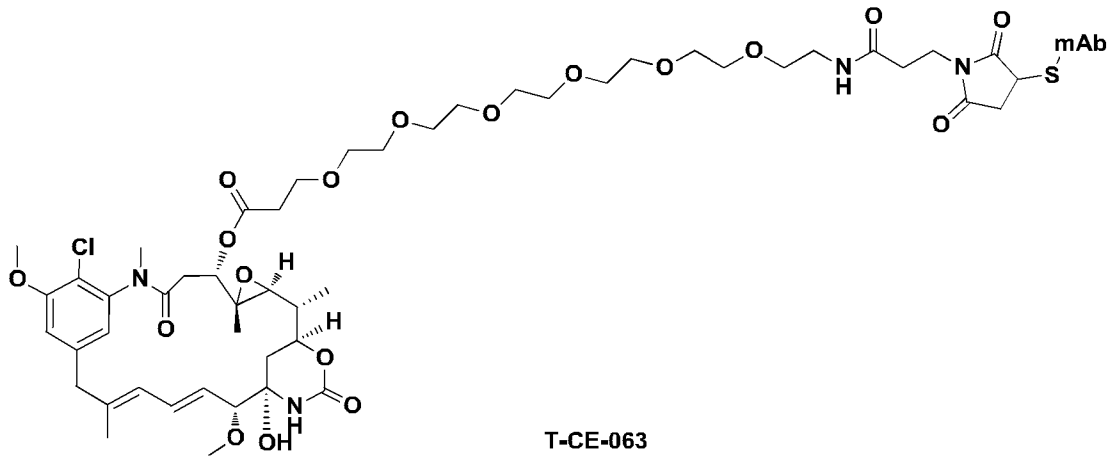
参考 Gail D. Lewis Phillips,et al.,*Cancer. Res.*, **2008**, *68*, 9280 以及 Teemu T. Junttila, et al., *Breast. Cancer. Res. Treat.*, **2011**, *128*, 347 等文献，实施例中制备的抗 HER2 抗体（抗人类表皮生长因子受体 2 抗体，Herceptin）用溶液 A（100 mM 磷酸盐缓冲液，pH=7.5）透析过夜，用溶液 A 稀释透析液至 10 mg/mL。加入 **CE-040**，使 **CE-040** 与抗体的比率为 6:1（摩尔当量）。然后加入 DMF 至 DMF 占总体积的 30%，25℃反应 3.5 小时并不断

搅拌使反应物混匀。过量的试剂和小分子药物通过装有 Sephadex G-25(GE 货号：17-0031-01)的凝胶过滤层析柱除去，用 pH=5.0 的琥珀酸溶液预先平衡层析柱，经纯化获得 **T-CE-040**。然后将抗体药物偶联物用 pH=5.0 的琥珀酸溶液透析过夜，之后用 0.22 微米的过滤器过滤，4℃保存。每个 Herceptin 抗体最终共轭 **CE-040** 的数目通过共轭物在 252 nm 和 280 nm 处的吸光值和 LC-MS 检测来确定，再通过 SEC 检测偶联物是否含有多聚体。通过 LC-MS 确定 **CE-040** 与赫赛汀 Herceptin 的药物抗体比率（DAR）为 3.46:1。

实施例 25 T-CE-063 的制备



CE-063



T-CE-063

实施例中制备的抗 HER2 抗体（抗人类表皮生长因子受体 2 抗体，Herceptin）用溶液 A（25 mM 硼酸钠缓冲液，25 mM 氯化钠，1m MDTPA，PH=7.0）透析过夜，并稀释至 5 mg/mL。加入 5 mM TCEP，使 TCEP 与抗体的比率为 2.5:1（摩尔当量），25℃反应 2 小时并不断搅拌使反应物混匀。然后加入 **CE-063**，使 **CE-063** 与抗体的比率为 10:1（摩尔当量），并加入 DMSO 至 DMAO 占总体积为 10%，25℃反应 2 小时并不断搅拌使反应物混匀。过量的试剂和小分子药物通过装有 Sephadex G-25(GE 货号：17-0031-01)的凝胶过滤层析柱除去，用 pH=7.4 的磷酸缓冲盐溶液预先平衡层析柱，经纯化获得 **T-CE-063**。然后将偶联物用 pH 为 7.4 的磷酸缓冲盐溶液透析过夜，之后用 0.22 微米的过滤器过滤，

4℃保存。每个赫赛汀(Herceptin)抗体最终共轭 **CE-063** 的数目通过 HIC 检测来确定，再通过 SEC 检测偶联物是否含有多聚体。通过 HIC 测定的 **CE-063** 与 Herceptin 的比率（DAR）为 3.52:1。

参照实施例 24-25，可制备得到本发明其他抗体偶联药物。

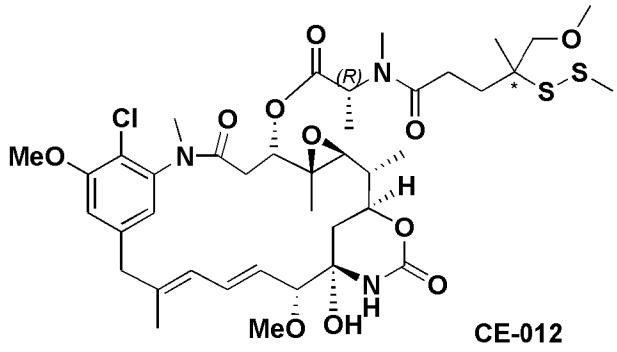
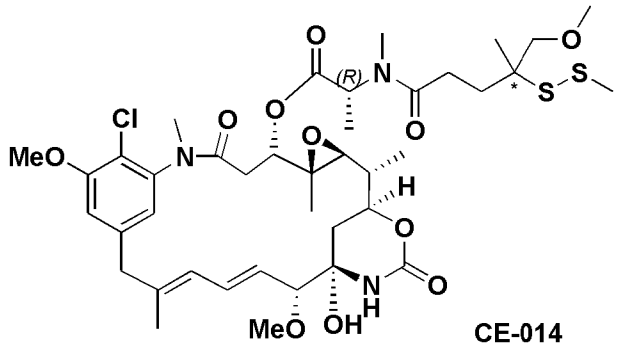
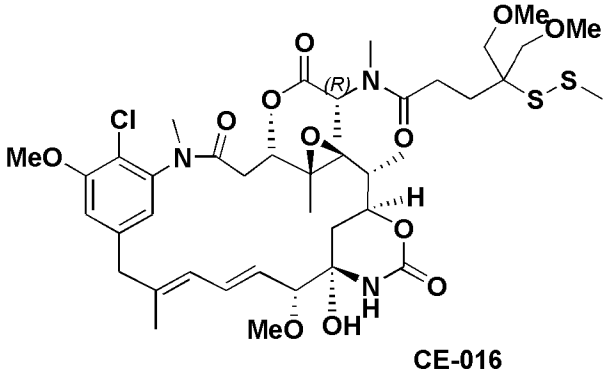
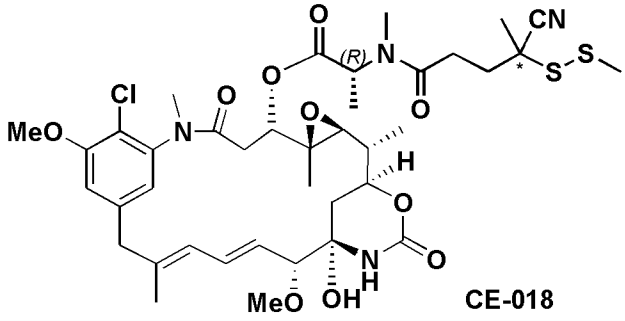
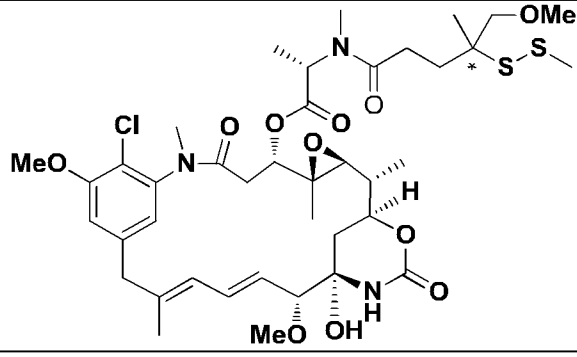
生物活性测试

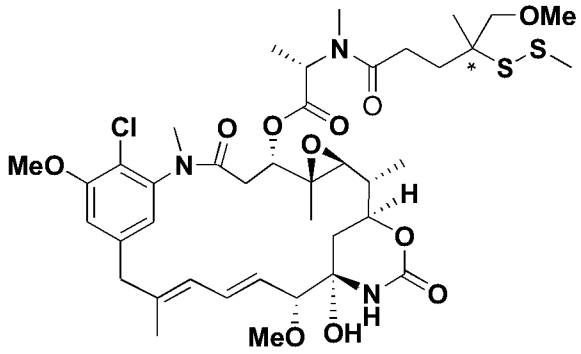
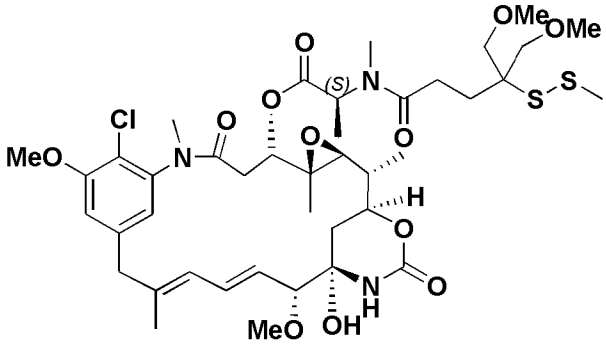
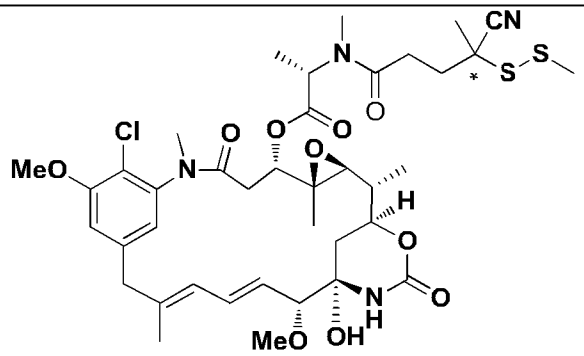
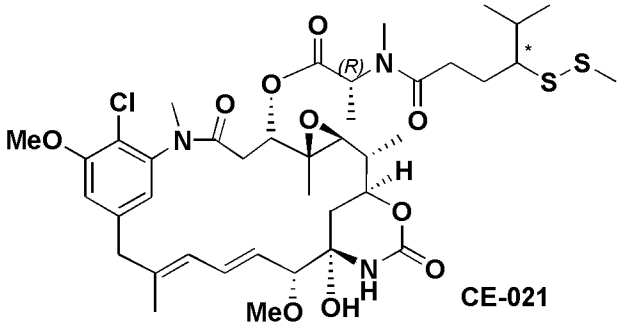
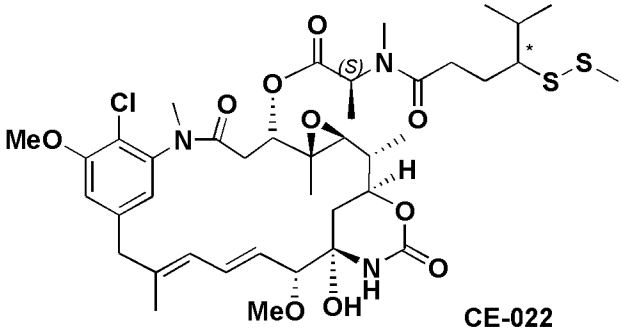
T-CE-040 和 T-CE-063 抗体药物偶联物生物活性测试

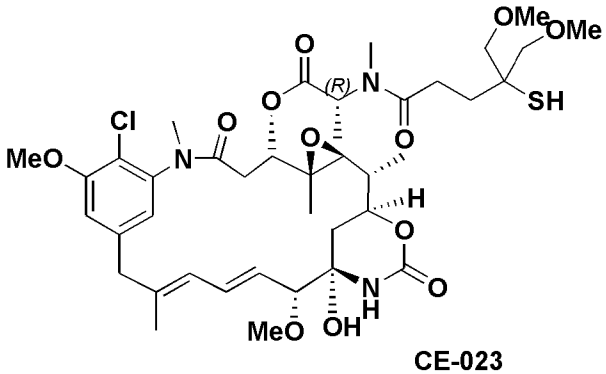
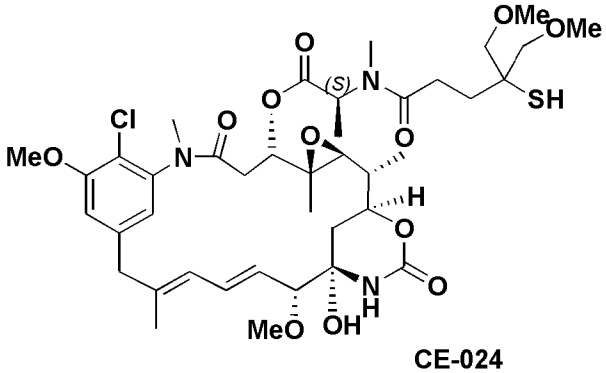
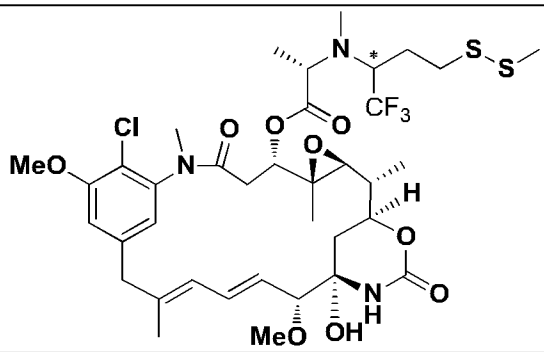
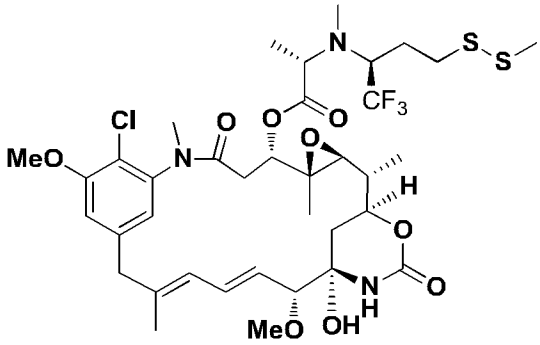
使用 Her2 阳性的人 BT474 乳腺肿瘤细胞（简称 BT474），Her2 低表达的人 MCF-7 乳腺肿瘤细胞（简称 MCF-7），以及在 MCF-7 外转 Her2 的人乳腺肿瘤 MCF7-Her2 稳转细胞株（简称 MCF-7-Her2）（参照文献：Teemu T. Junttila, et al., *Breast. Cancer. Res. Treat.*, 2011, *128*, 347 和 Jeffrey J. Wallin et al., *Clin. Cancer. Res.* ,2012, *18*, 3901 公开的制备重组细胞方法进行制备，本申请在此引用该文献全文）。评价了 **T-CE-040** 和 **T-CE-063** 抗体药物偶联物对肿瘤细胞的生长抑制。BT474，MCF7-Her2 和 MCF-7 用 0.25%（体积/体积）的胰蛋白酶消化，使细胞剥离，然后悬浮于 100 ul 完全培养基，2,000 个细胞接种于 96 孔板进行培养。37℃过夜贴壁生长，然后加入 100 ul 含有不同浓度梯度的 **T-CE-040** 和 **T-CE-063** 抗体药物偶联物以及完全培养基。120 小时后加入 50 ul CellTiter-Glo ®萤光细胞活性检测试剂（CellTiter-Glo® Luminescent，Promega）进行相对细胞增殖分析。**T-CE-040**、**T-CE-063** 与 **T-DM1** 对肿瘤细胞生长抑制曲线图具体见图 1-图 6，其中，横坐标表示药物浓度（即 ADC 浓度）；纵坐标表示细胞存活率（%）。由图 1-图 6 可知，**T-CE-040** 能有效的抑制上述三种肿瘤细胞的增殖，其效果与 **T-DM1** 相当或更优。

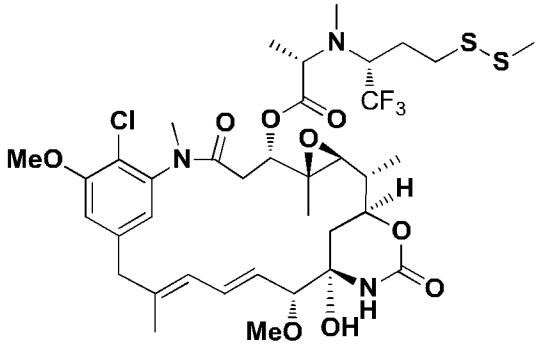
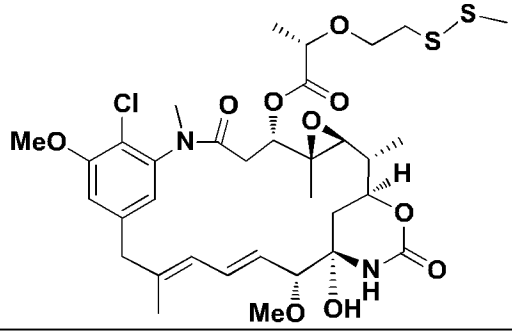
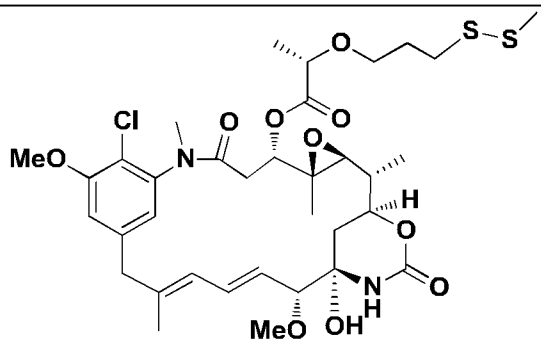
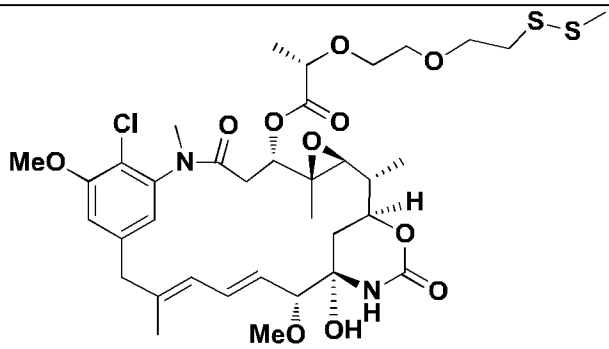
按照上述相同操作，测试其他化合物的生物活性，结果如下表所示：

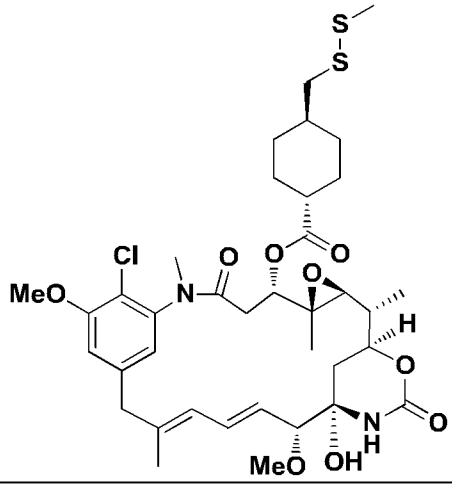
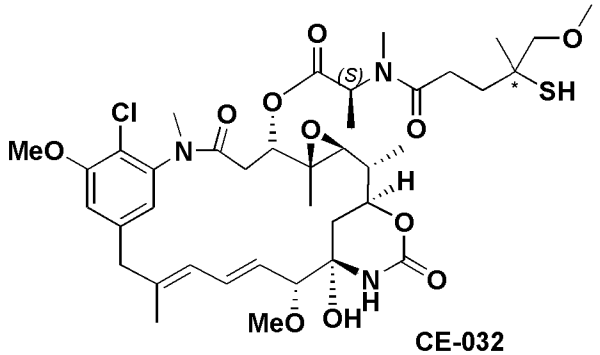
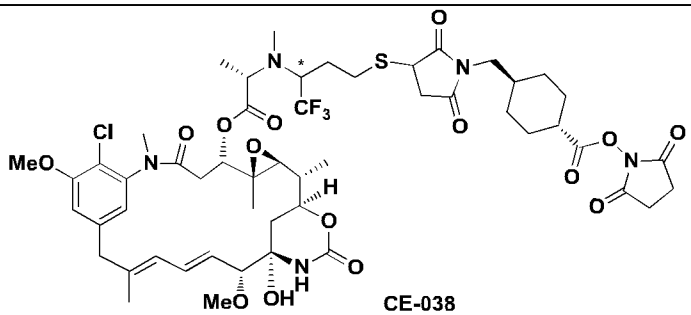
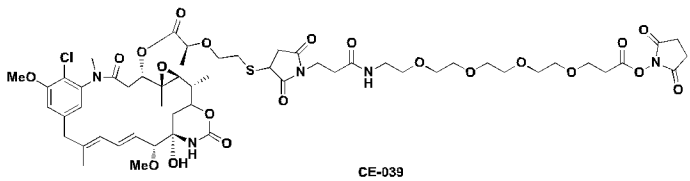
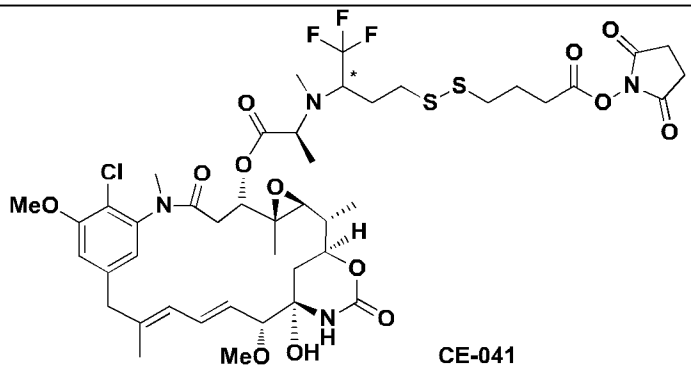
编号	结构	细胞毒性测试IC_{50} (nM)		
		BT474	MCF7	MCF-Her2

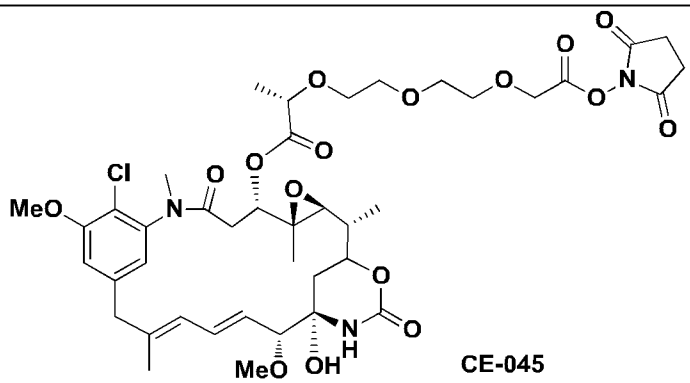
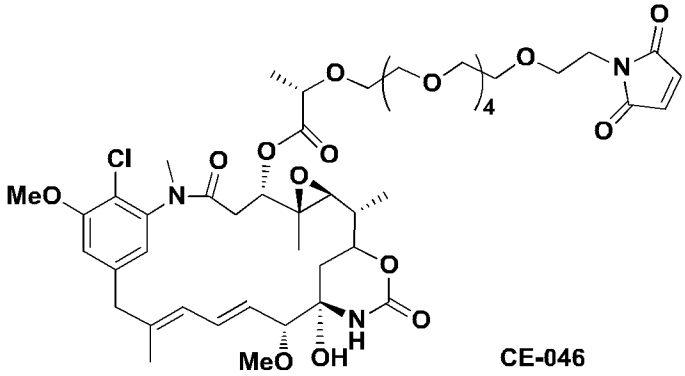
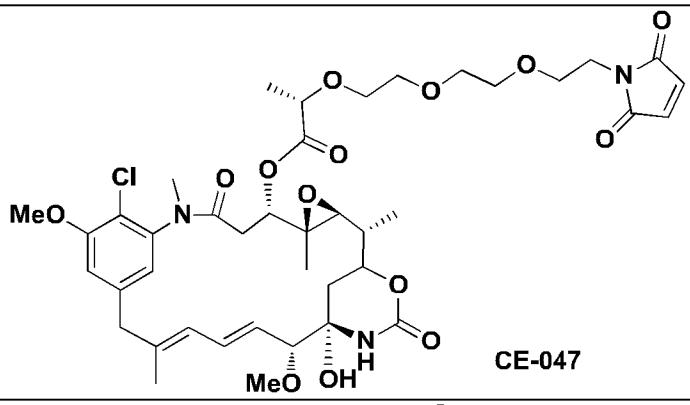
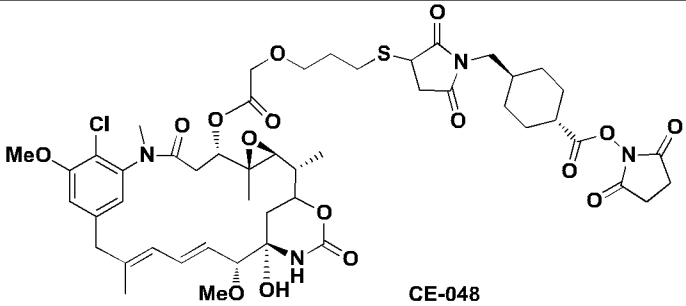
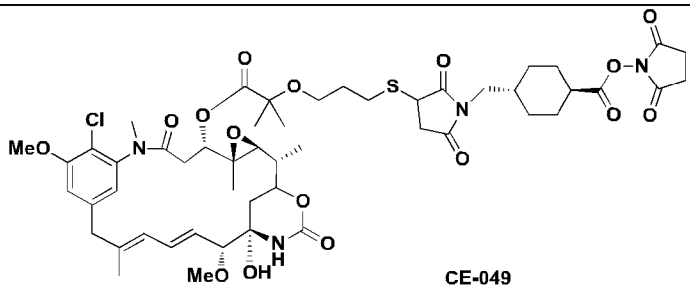
CE-012	 CE-012	16.4	65.8	133
CE-014	 CE-014	19.6	127	68.8
CE-016	 CE-016	23.4	67.7	42.7
CE-018	 CE-018	41.7	1571	399
CE-013		21	4.3	5.9

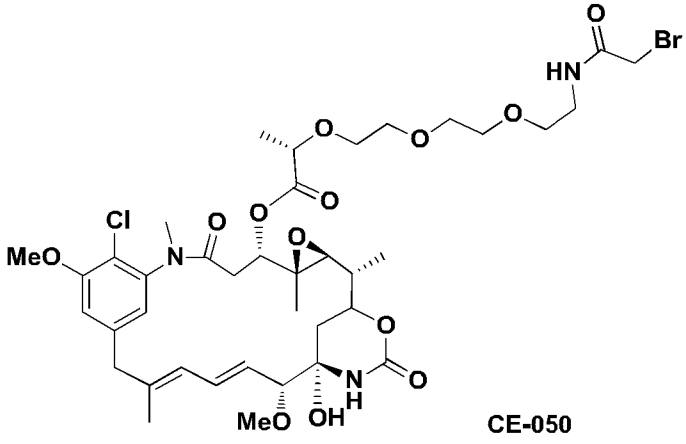
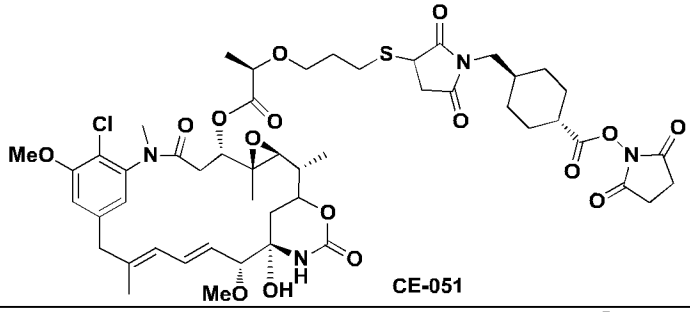
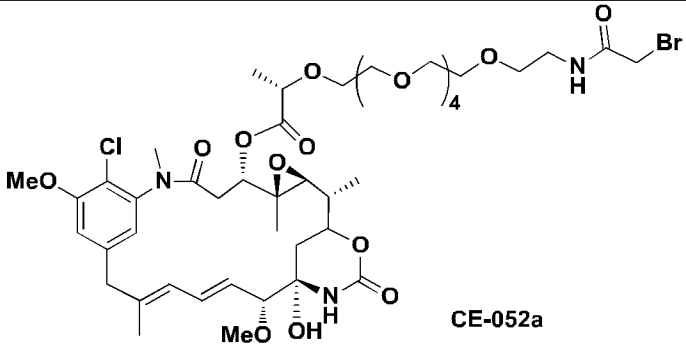
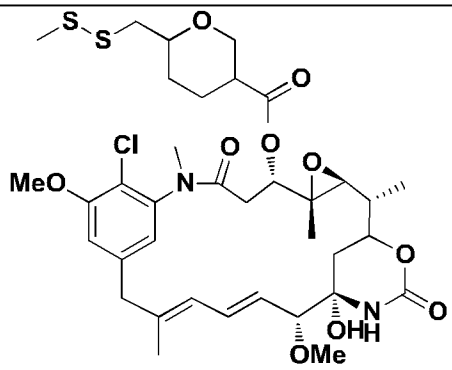
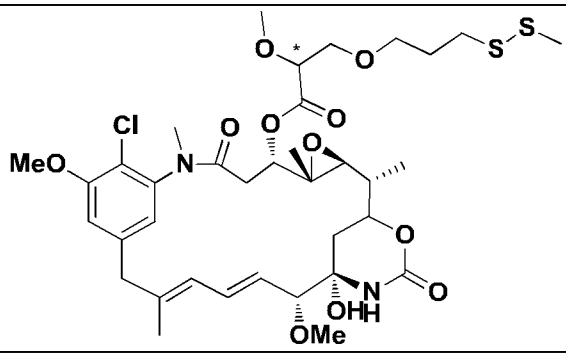
CE-015		6.3	3.0	7.1
CE-017	 CE-017	14	8.9	3.1
CE-019		64	150	57
CE-021	 CE-021	63.9	98.6	92.9
CE-022	 CE-022	13	10	6.0

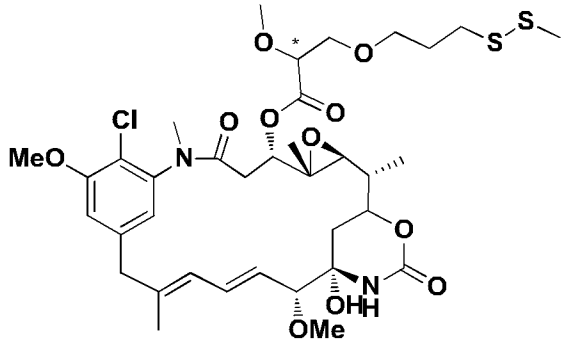
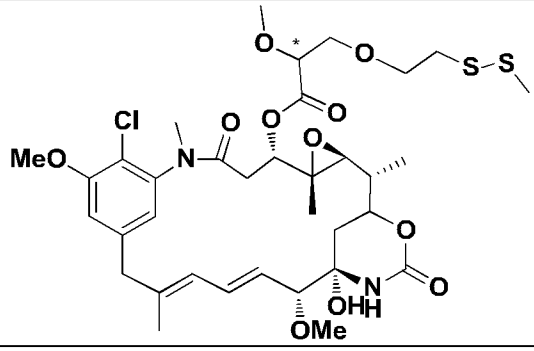
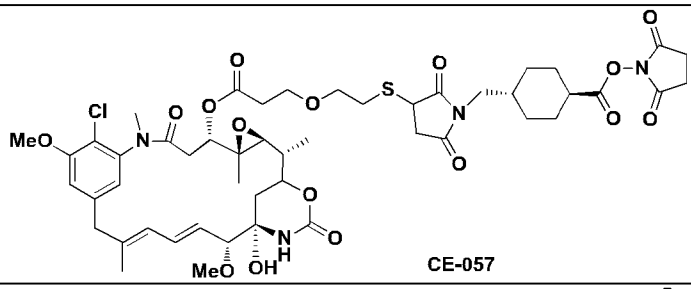
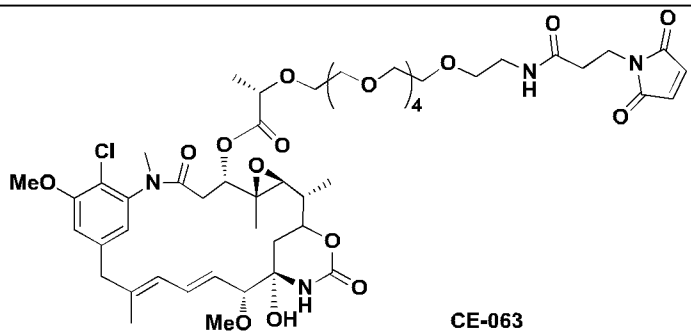
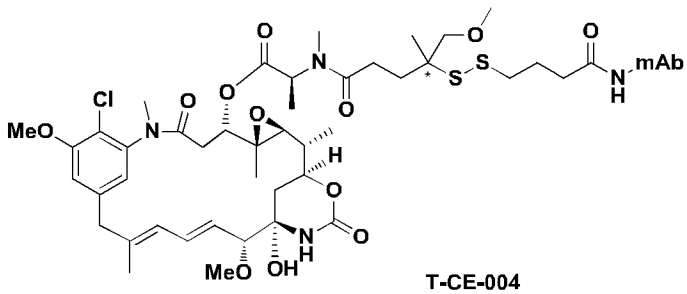
CE-023	 CE-023	308	460	352
CE-024	 CE-024	20.1	23.1	50.0
CE-011		1.2	2.4	1.5
CE-029	 CF_3邻位手性中心是任意指定的	0.85	2.0	1.7

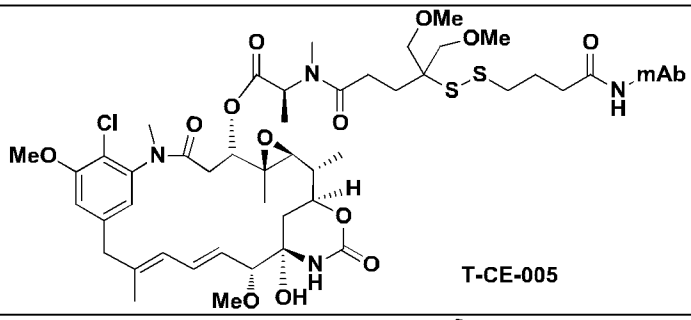
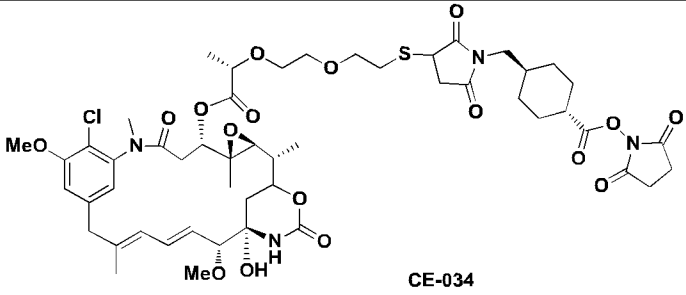
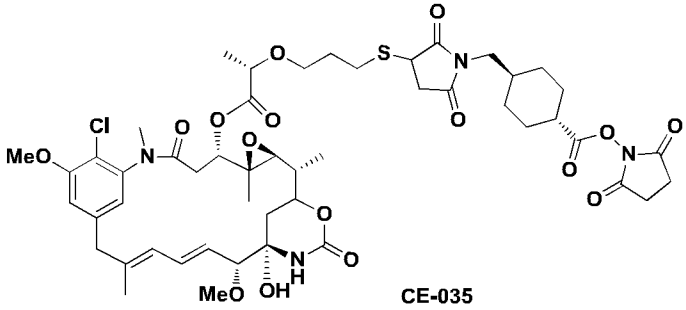
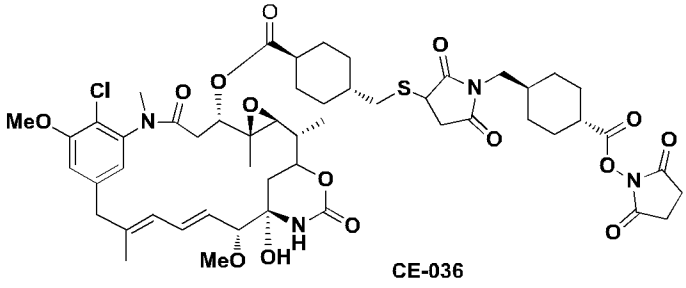
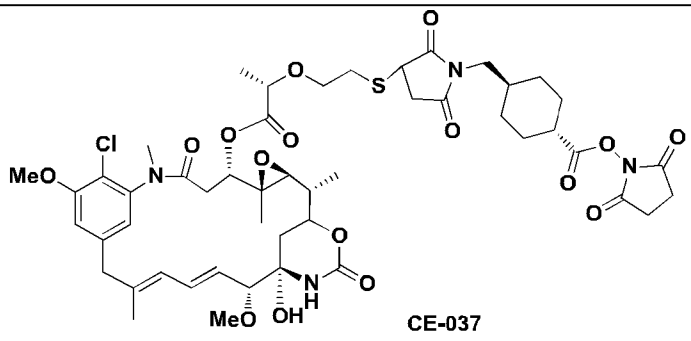
CE-030	 CF_3邻位手性中心是任意指定的	2.4	6.2	3.2
CE-026		14	41	17
CE-027		15	39	23
CE-028		12	41	33

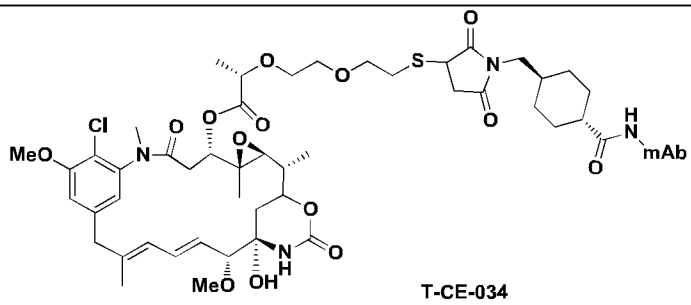
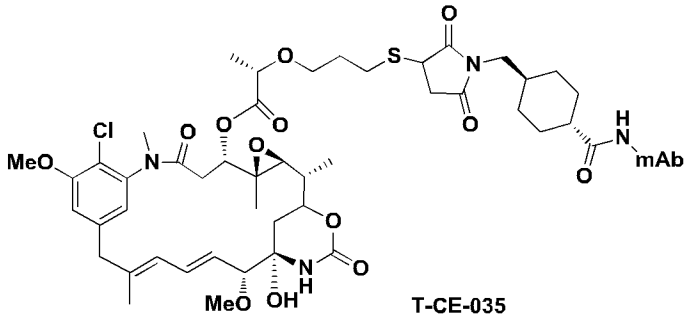
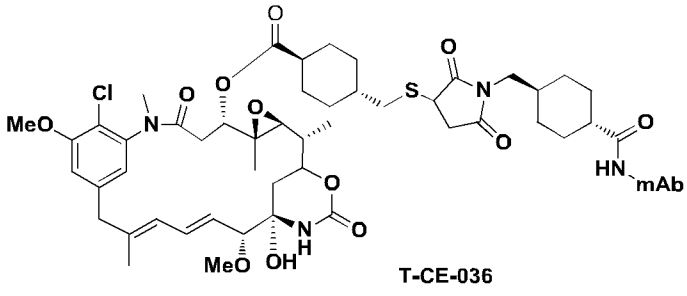
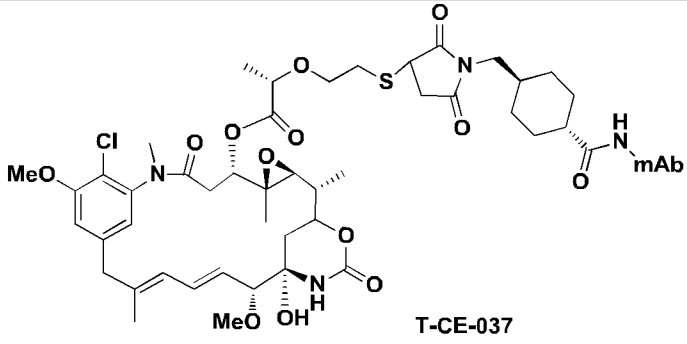
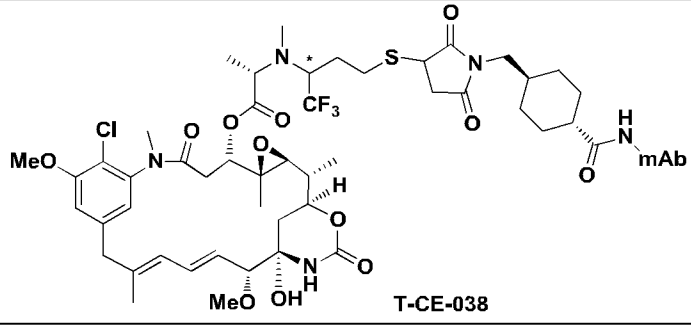
CE-031		7.5	15	9.2
CE-032	 CE-032	33.7	41.9	37.5
CE-038	 CE-038	163	873	425
CE-039	 CE-039	420	284	230
CE-041	 CE-041	68.3	185	126

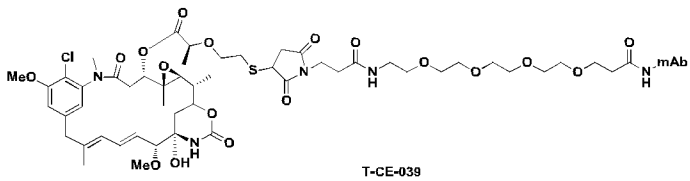
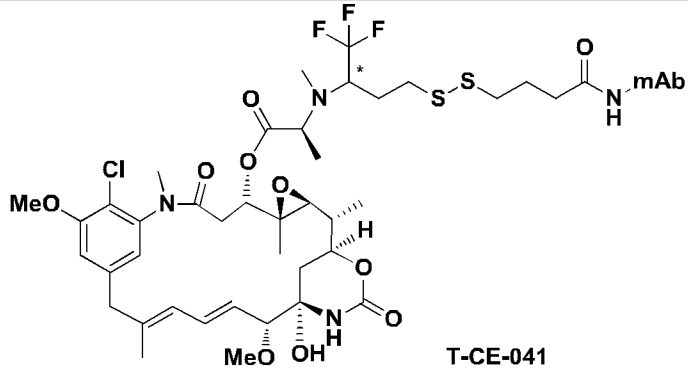
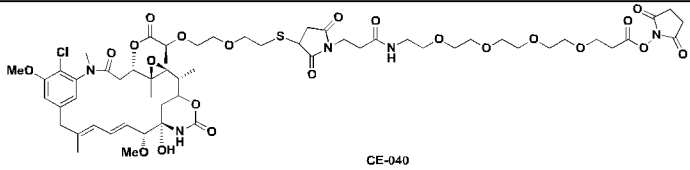
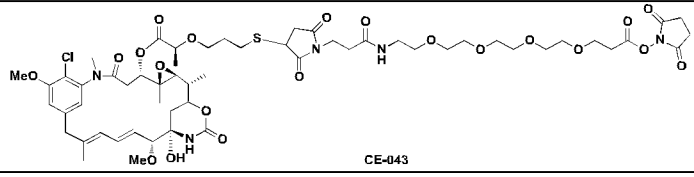
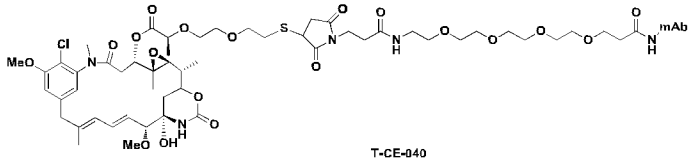
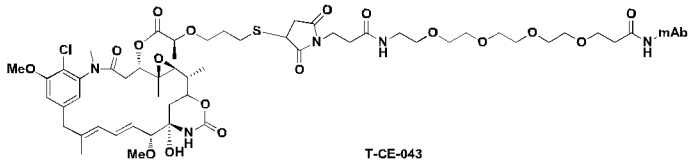
CE-045	 CE-045	133	91.2	69.2
CE-046	 CE-046	375	462	232
CE-047	 CE-047	325	327	134
CE-048	 CE-048	266	171	72.1
CE-049	 CE-049	138	207	139

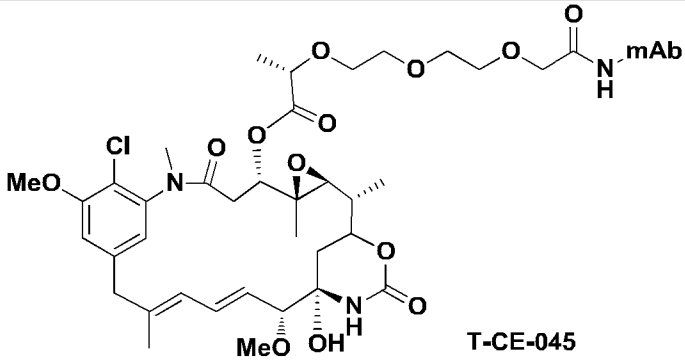
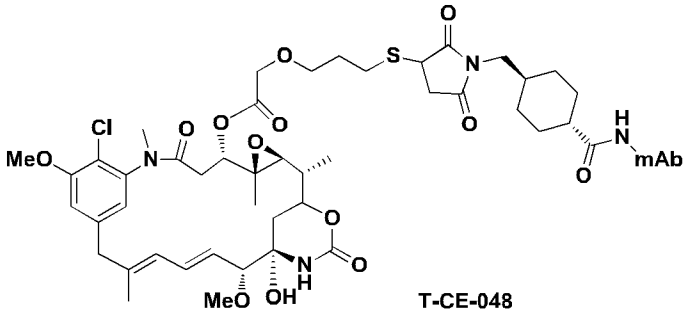
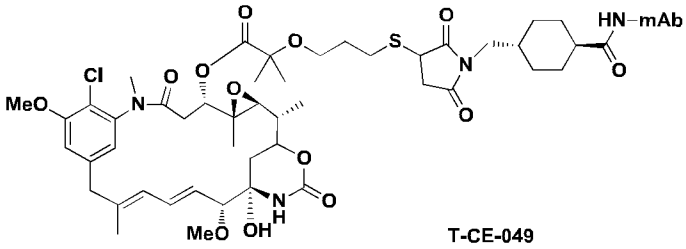
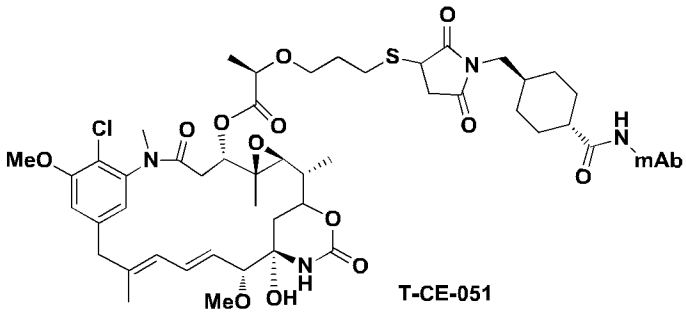
CE-050	 CE-050	26.1	14.4	7.0
CE-051	 CE-051	112	119	51.4
CE-052a	 CE-052a	33.1	18.4	9.8
CE-053-1		22	22	13
CE-054-1		10	7	3.4

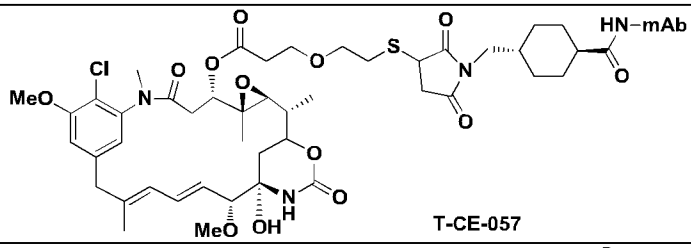
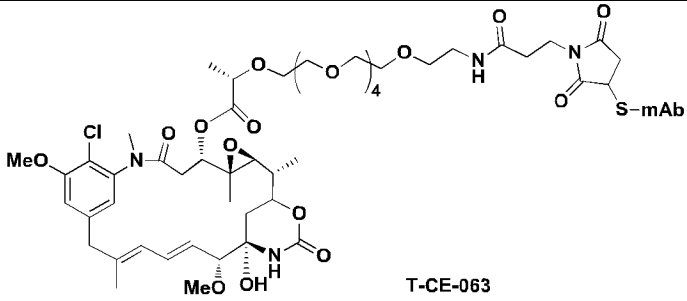
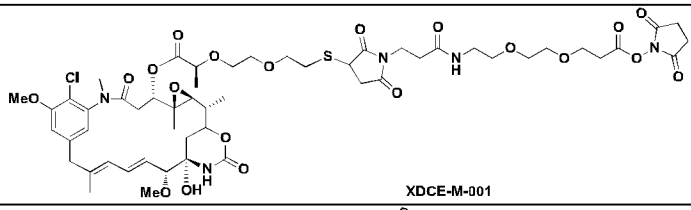
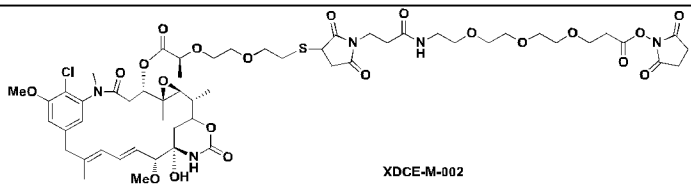
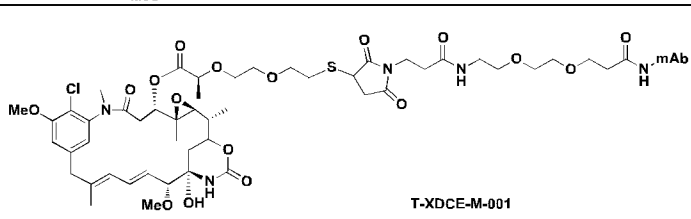
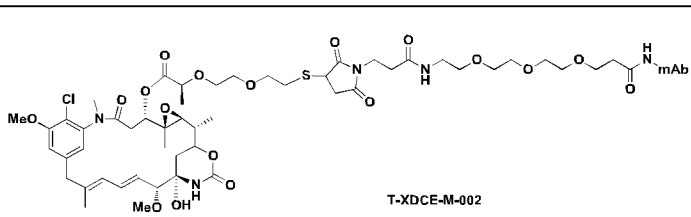
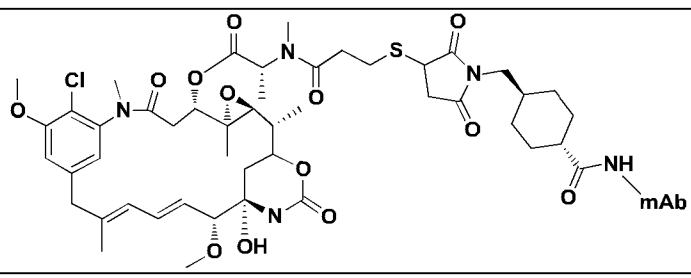
CE-055-1		8	6	3
CE-056		39	17	217
CE-057	 CE-057	270	405	669
CE-063	 CE-063	439	1648	1961
T-CE-004 (DAR2.94)	 T-CE-004	1.66	-	-
T-CE-004 (DAR4.82)		1.57	-	10.42
T-CE-005 (DAR3.94)		3.10	12.32	7.48

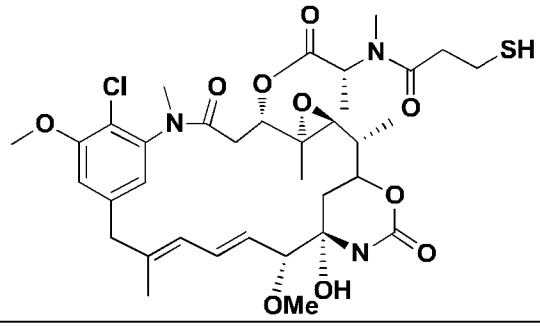
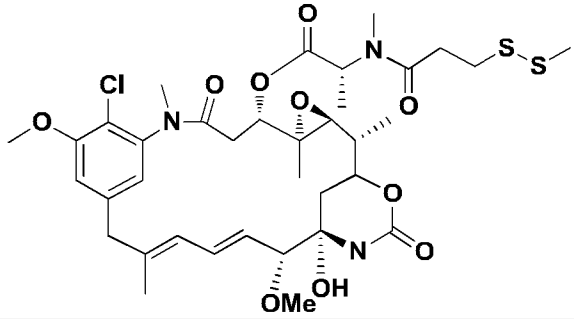
T-CE-005 (DAR5.58)	 T-CE-005	0.94	3.51	7.47
CE-034	 CE-034	19.89	14.05	14.17
CE-035	 CE-035	26.75	25.75	15.09
CE-036	 CE-036	8.05	13.11	6.90
CE-037	 CE-037	49.3	135.7	70.64
T-CE-034 (DAR2.41)		0.94	50324	1.11

T-CE-034 (DAR3.69)	 T-CE-034	1.22	11003	0.81
T-CE-035 (DAR2.42)	 T-CE-035	1.30	-	0.63
T-CE-035 (DAR4.04)		0.85	-	0.37
T-CE-036 (DAR2.41)	 T-CE-036	0.96	460214	3254
T-CE-036 (DAR3.15)		1.27	$6.5x10^6$	1.08
T-CE-037 (DAR2.7)	 T-CE-037	3.1	-	2.338
T-CE-037 (DAR3.84)		2.6	-	2.19
T-CE-038 (DAR2.8)	 T-CE-038	24.3	-	3.89
T-CE-039 (DAR2.4		2.4	-	2.46

9)				
T-CE-039 (DAR4.29)	T-CE-039	2.1	-	1.66
T-CE-041 (DAR1.76)		3.8	-	351.5
T-CE-041 (DAR4.75)	T-CE-041	3.3	-	108.2
CE-040	 CE-040	10.66	9.4	5.9
CE-043	 CE-043	548.5	231	193
T-CE-040 (DAR3.73)		1.88	-	0.35
T-CE-040 (DAR4.00)	 T-CE-040	1.25	-	0.52
T-CE-040 (DAR4.66)		1.43	-	0.41
T-CE-043 (DAR3.36)	 T-CE-043	2.32	-	0.53

T-CE-043 (DAR4.04)		2.10	-	0.58
T-CE-043 (DAR4.54)		1.56	-	0.49
T-CE-045 (DAR3.3)	 T-CE-045	0.90	-	-
T-CE-045 (DAR2.94)		0.79	-	-
T-CE-048 (DAR2.5)	 T-CE-048	0.51	-	0.20
T-CE-048 (DAR3.52)		0.30	-	~ 0.14
T-CE-049 (DAR2.42)	 T-CE-049	1.28	-	0.92
T-CE-049 (DAR3.47)		0.59	-	0.49
T-CE-051 (DAR3.09)	 T-CE-051	0.50	-	0.12
T-CE-051 (DAR5.7		0.39	-	0.15

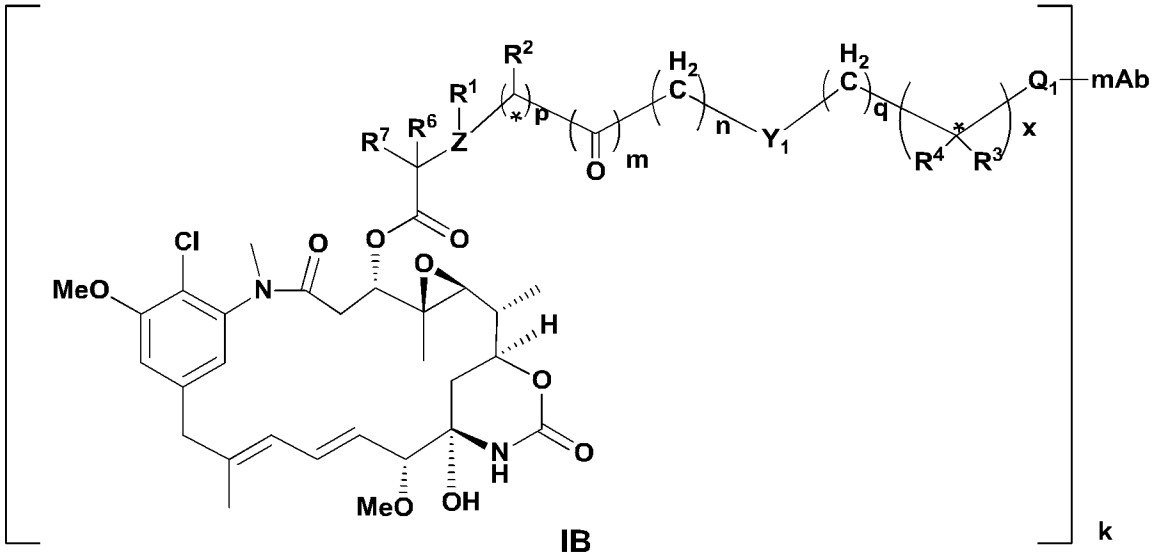
4)				
T-CE-057	 T-CE-057	0.632	-	25.95
T-CE-063	 T-CE-063	1.14	-	28.85
XDCE-M-001	 XDCE-M-001	455.8	330	182
XDCE-M-002	 XDCE-M-002	41.6	51.47	64.3
T-XDCE-M-001(DAR 2.92)	 T-XDCE-M-001	1.56	317	0.47
T-XDCE-M-002(DAR 3.15)	 T-XDCE-M-002	3.02	192	0.76
T-DM1		1.46	57.5	0.53

DM1		21	16	14
DM1-SMe		9.3	9.5	7.3

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

权利要求

1、一种如式IB所示的抗体药物偶联物，



IB

其中：

Z为氮原子、$-\!\!\!\!\sim\!\!\!\!-CH-\!\!\!\!\sim\!\!\!\!-$或氧原子，当$Z_1$为氧原子时，$R^1$不存在；当Z为$-\!\!\!\!\sim\!\!\!\!-CH-\!\!\!\!\sim\!\!\!\!-$或氮原子时，$R^1$为氢或$C_1$～$C_4$的烷基或者$R^1$、Z以及与它们连接的C原子和$R^6$或$R^7$连接成为4-6元环状结构；

R^2为氢或卤素取代的C_1～C_4的烷基；

p为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10；

m为0或1；

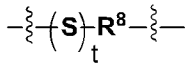
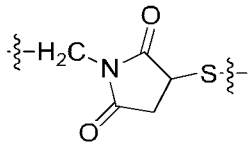
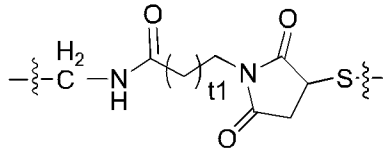
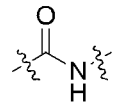
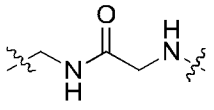
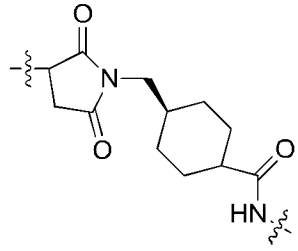
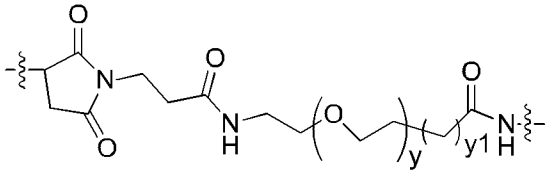
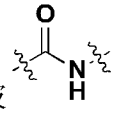
n为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10；

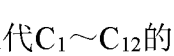
Y_1为氧原子、化学键或$-\!\!\!\!\sim\!\!\!\!-(CH_2OCH_2)_{x2}-\!\!\!\!\sim\!\!\!\!-$，其中x2为1-24的整数；

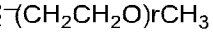
q为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10；

R^3和R^4独立地为氢、氰基或者取代或未取代C_1～C_4的烷基，所述的R^3或R^4中所述的取代或未取代C_1～C_4的烷基中所述的取代是指被C_1～C_4的烷氧基所取代；

x为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10；

Q1为  、 、 、 或  ；其中，R^8为取代或未取代C_1～C_4的烷基、 或  ，y为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10；y1为0或1；所述的R^8中所述的“取代或未取代C_1～C_4的烷基”中所述的取代是指被  所取代；t为1或2；t1为0、1、2、3、4、5或6；

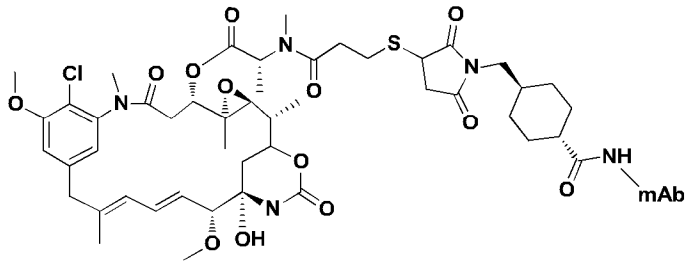
R^6为氢、取代或未取代C_1～C_{12}的烷基或  ，r为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12；

R^7为氢、取代或未取代C_1～C_{12}的烷基、取代或未取代C_1～C_{12}的烷氧基或  ；

mAb表示单克隆抗体；

k为1-8中的任一数值；

所述的如式IB所示的化合物不为下列化合物：

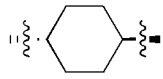
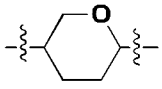
 。

2、根据权利要求 1 所述的如式 IB 所示的抗体药物偶联物，其特征在于，

当所述的 R^1 为 C_1～C_4 的烷基时，所述的 C_1～C_4 的烷基为甲基、乙基、丙基、丁基、

异丙基、异丁基或叔丁基；

和/或，

当所述的 R^1、Z 以及与它们连接的 C 原子和 R^6 或 R^7 连接成为 4-6 元环状结构时，所述的 4-6 元环状结构为六元环状结构，所述的六元环状结构优选  或 ；

和/或，

当所述的 R^2 为卤素取代的 C_1～C_4 的烷基时，所述的卤素取代的 C_1～C_4 的烷基中所述的卤素为氟、氯或溴；

和/或，

当所述的 R^2 为卤素取代的 C_1～C_4 的烷基时，所述的卤素取代的 C_1～C_4 的烷基为卤素取代的甲基、卤素取代的乙基、卤素取代的丙基、卤素取代的异丙基、卤素取代的丁基、卤素取代的异丁基或卤素取代的叔丁基；

和/或，

所述的 p 为 0、1 或 2；

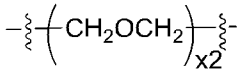
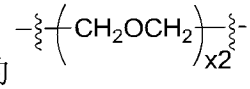
和/或，

所述的 n 为 0、1 或 2；

和/或，

所述的 q 为 0、1 或 2；

和/或，当 Y1 为化学键时，所述的化学键为单键，

和/或，当 Y1 为  时，所述的  中，x2 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

和/或，

当所述的 R^3 和 R^4 独立地为取代或未取代 C_1～C_4 的烷基时，所述的未取代的 C_1～C_4 的烷基为甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基或叔丁基；

和/或，

当所述的 R^3 和 R^4 独立地为取代或未取代 C_1～C_4 的烷基时，所述的取代的 C_1～C_4 的烷基为取代的甲基、取代的乙基、取代的丙基、取代的丁基、取代的异丙基、取代的异丁基或取代的叔丁基；

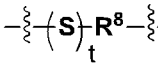
和/或，

当所述的 R^3 和 R^4 中所述的取代或未取代 C_1～C_4 的烷基中所述的取代是指被 C_1～C_4 的烷氧基所取代时，所述的 C_1～C_4 的烷氧基为甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基、异丁氧基或叔丁氧基；

和/或，

所述的 x 为 0、1 或 2；

和/或，

当 Q1 为  时，所述的 中 R^8 为取代或未取代 C_1～C_4 的烷基时，所述的取代或未取代的 C_1～C_4 的烷基为取代或未取代的甲基、取代或未取代的乙基、取代或未取代的丙基、取代或未取代的异丙基、取代或未取代的丁基、取代或未取代的异丁基或者取代或未取代的叔丁基；

和/或，

当所述的 R^6 为取代或未取代 C_1～C_{12} 的烷基时，所述的取代或未取代 C_1～C_{12} 的烷基为取代或未取代 C_1～C_4 的烷基；

和/或，

当所述的 R^7 为取代或未取代 C_1～C_{12} 的烷基时，所述的取代或未取代 C_1～C_{12} 的烷基为取代或未取代 C_1～C_4 的烷基；

和/或，

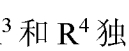
当所述的 R^7 为取代或未取代 C_1～C_{12} 的烷氧基时，所述的取代或未取代 C_1～C_{12} 的烷氧基为取代或未取代 C_1～C_4 的烷氧基；

mAb 为单克隆抗体，例如赫赛汀。

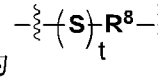
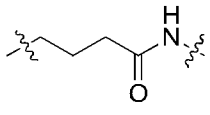
3、根据权利要求 2 所述的如式 IB 所示的抗体药物偶联物，其特征在于，

当所述的 R^2 为卤素取代的甲基时，所述的卤素取代的甲基为 ；

和/或，

当所述的 R^3 和 R^4 独立地为取代的甲基时，所述的取代的甲基为 ；

和/或，

当 Q1 为  时，所述的 中所述的 R^8 为取代的丙基时，所述的取代的丙基为 ；

和/或，

当所述的 R^6 为取代或未取代 C_1～C_4 的烷基时，所述的取代或未取代 C_1～C_4 的烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基；

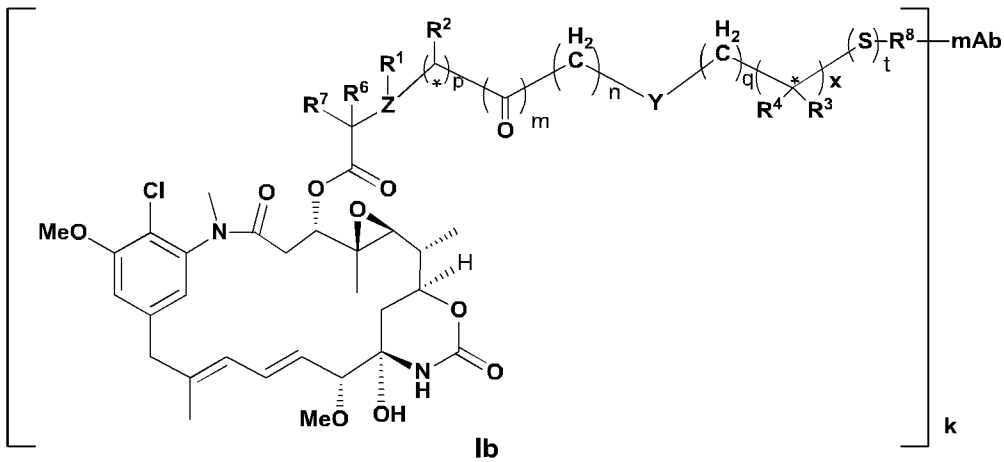
和/或，

当所述的 R^7 为取代或未取代 C_1～C_4 的烷基时，所述的取代或未取代 C_1～C_4 的烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基；

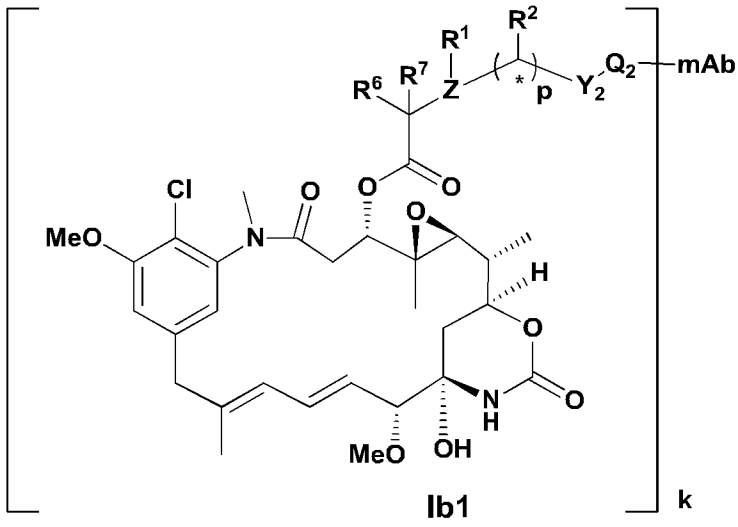
和/或，

当所述的 R^7 为取代或未取代 C_1～C_4 的烷氧基时，所述的取代或未取代 C_1～C_4 的烷氧基为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基。

4、根据权利要求 1 所述的如式 IB 所示的抗体药物偶联物，其特征在于，其为如式 Ib 或 Ib1 所示的抗体药物偶联物，

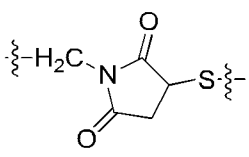
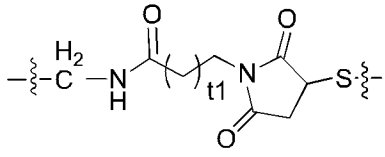
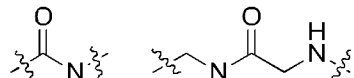


Ib

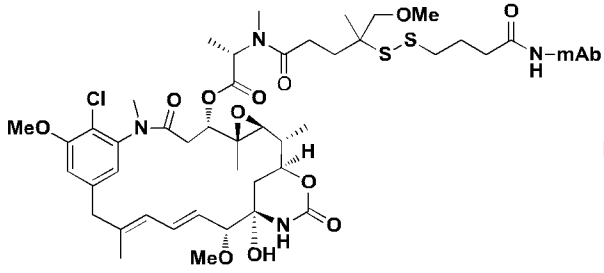


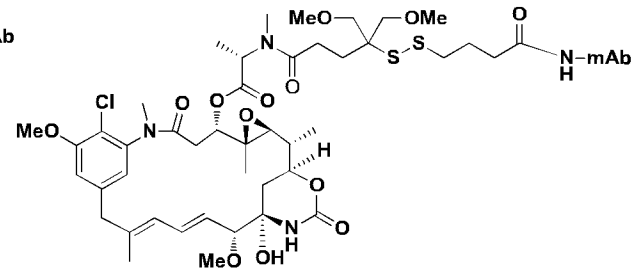
Ib1

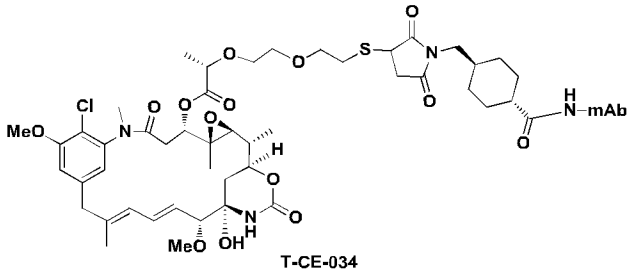
如式Ib或Ib1所示的抗体药物偶联物中，各字母和基团的定义均同权利要求1-3任一项所述；Y为氧原子或化学键；Y_2为 $-\left(CH_2OCH_2\right)_{x2}-$；其中x2为1-24的整数；Q2为

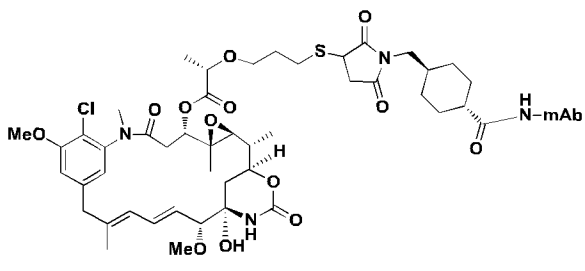

、
、
或
；t1为0、1、2、3、4、5或6。

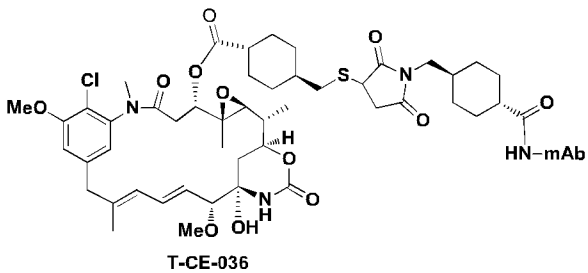
5、根据权利要求 1-4 中至少一项所述的如式 IB 所示的抗体药物偶联物，其特征在于，其为下列任一化合物：

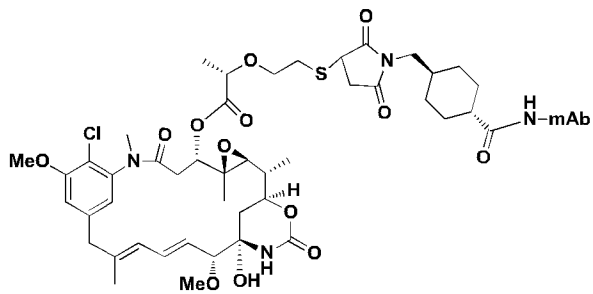

T-CE-004

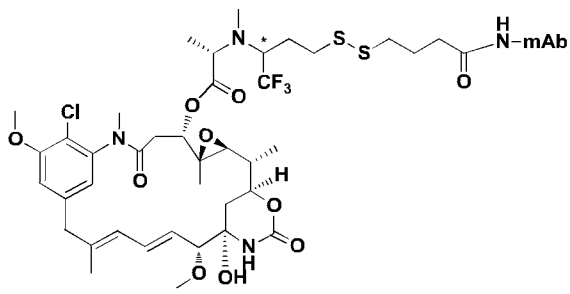

T-CE-005

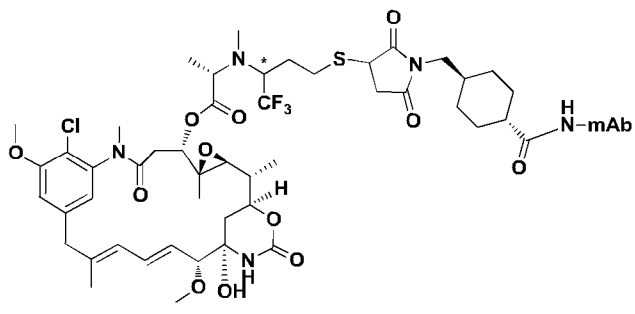

T-CE-034

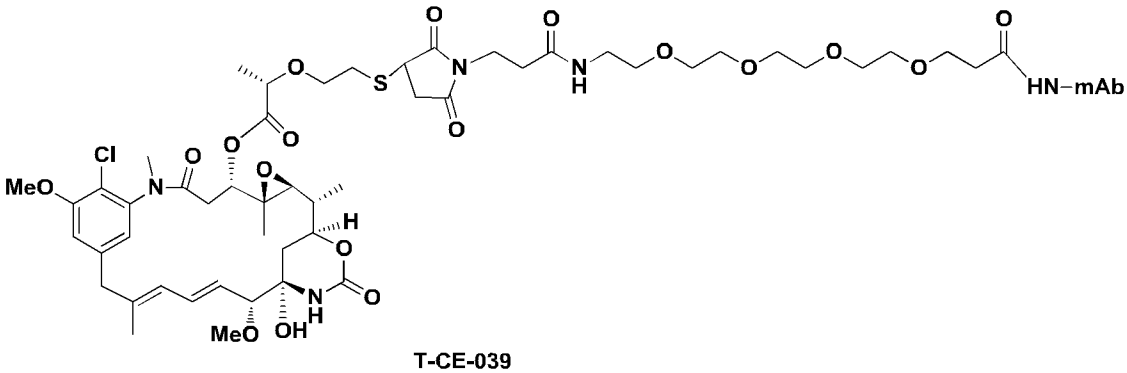

T-CE-035


T-CE-036

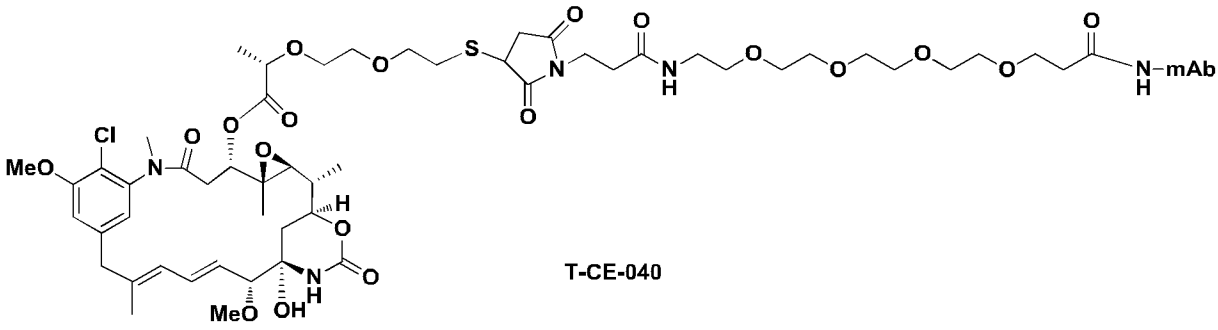

T-CE-037


T-CE-041

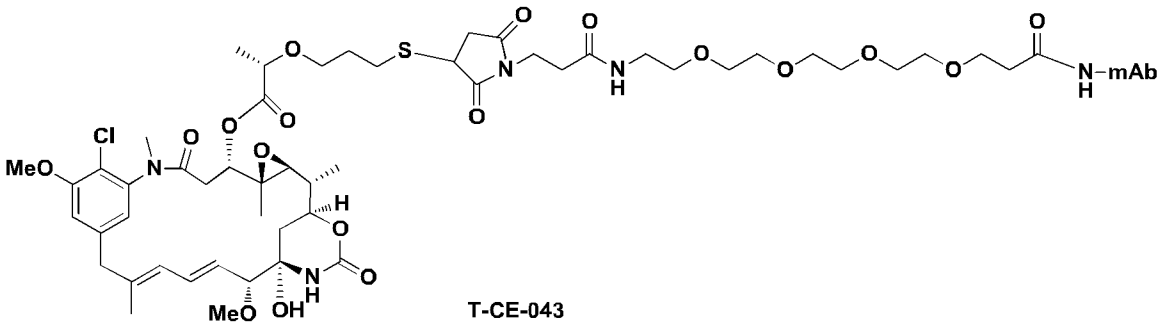

T-CE-038



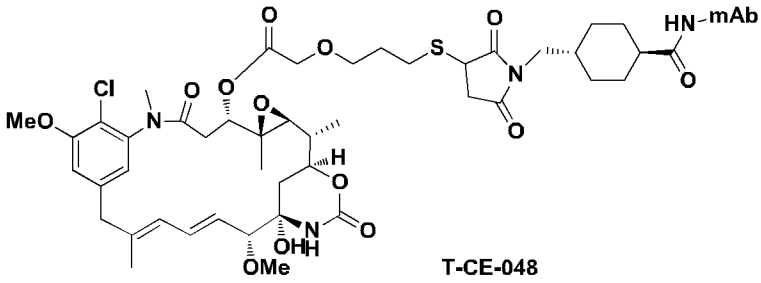
T-CE-039



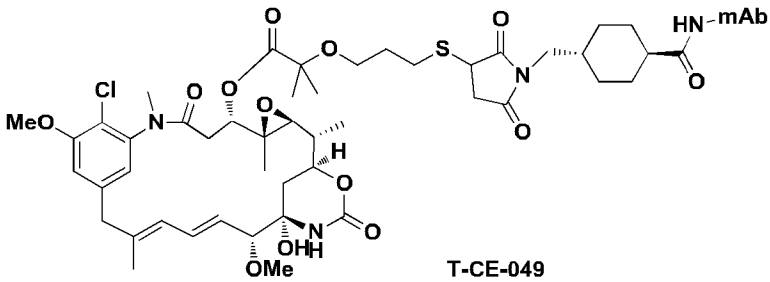
T-CE-040



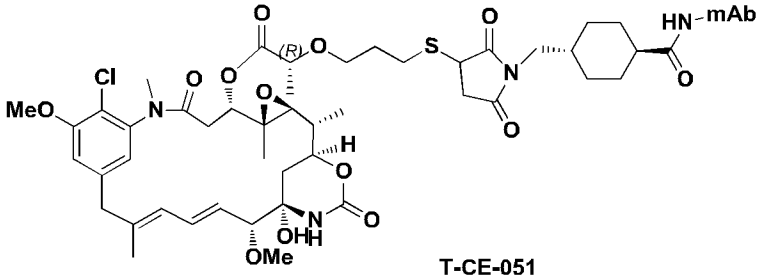
T-CE-043



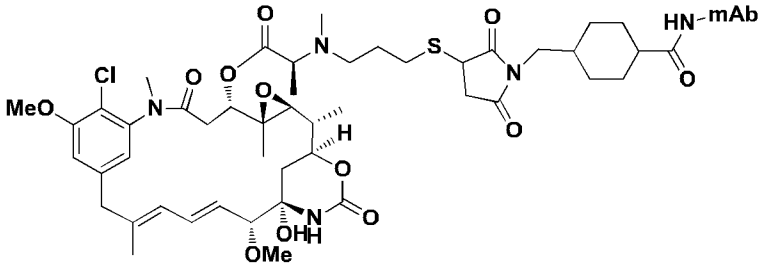
T-CE-048



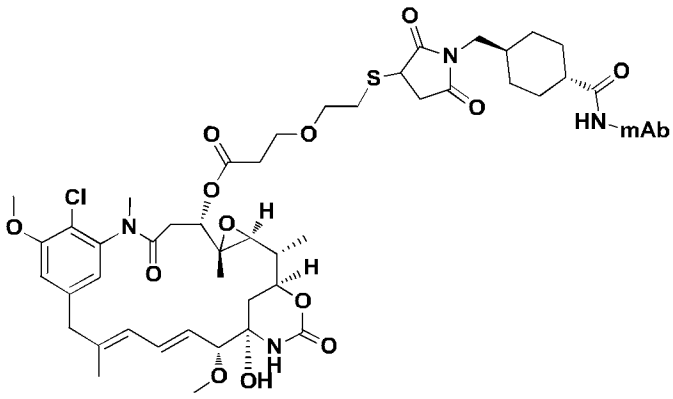
T-CE-049



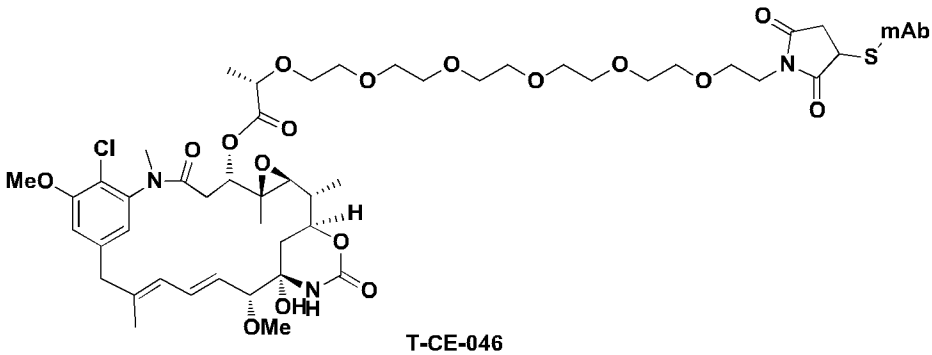
T-CE-051



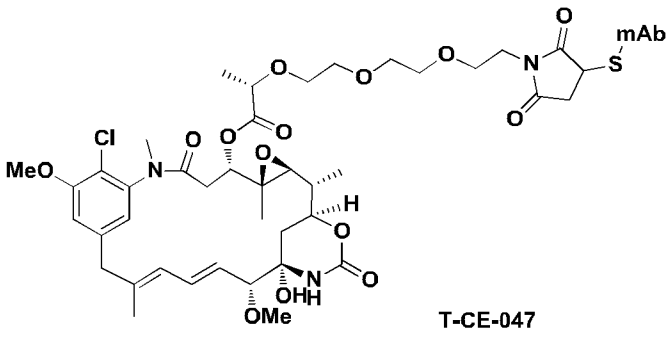
T-CE-052



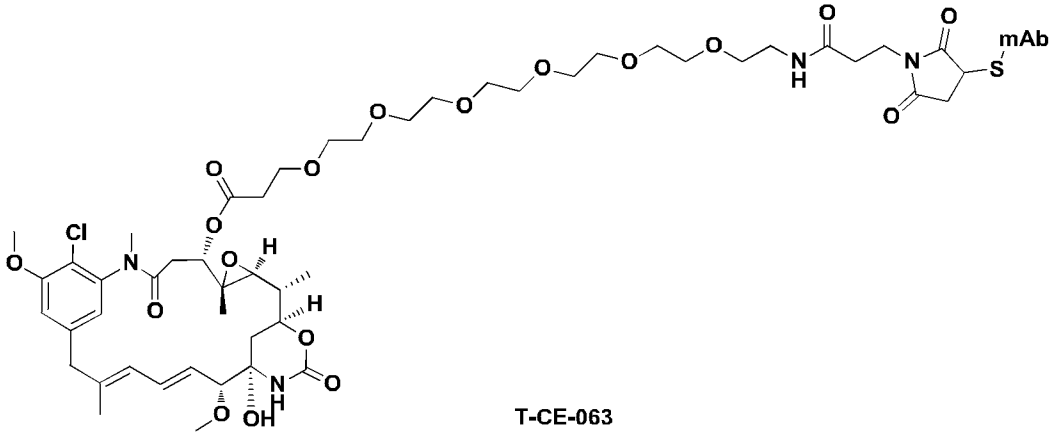
T-CE-057



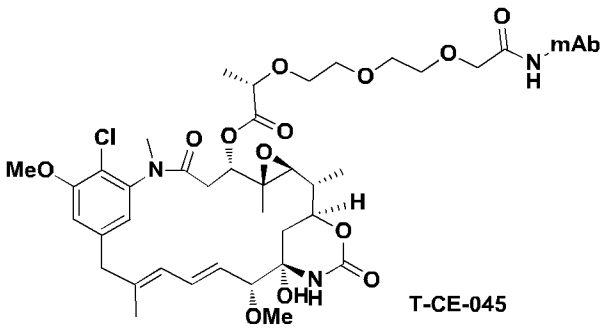
T-CE-046



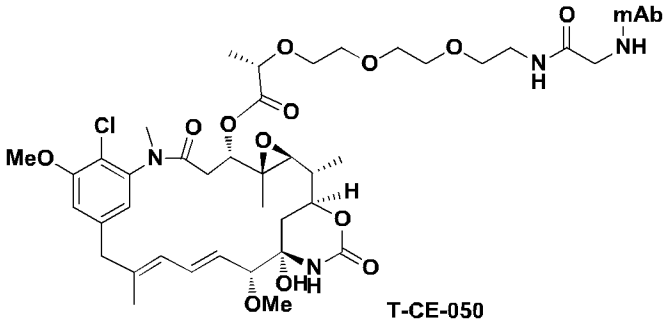
T-CE-047



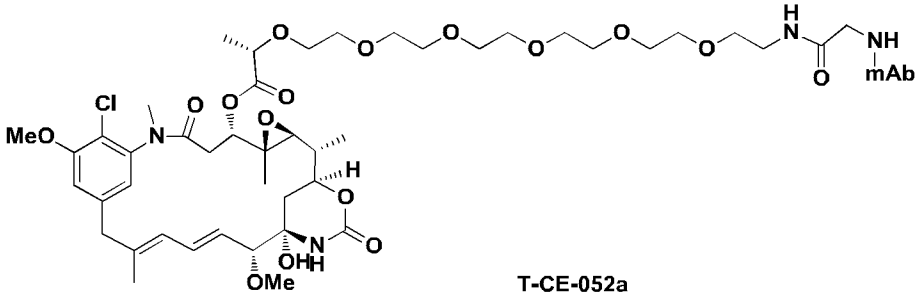
T-CE-063



T-CE-045



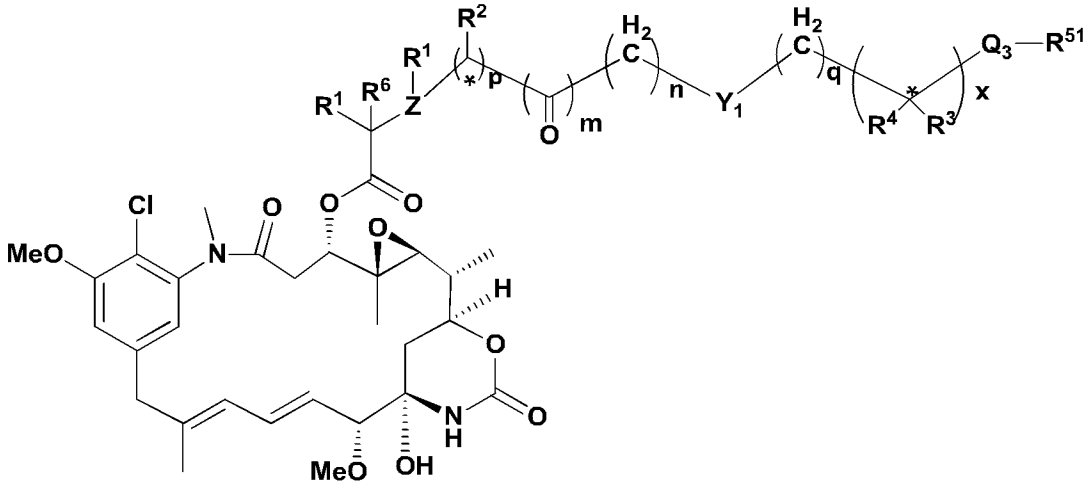
T-CE-050



T-CE-052a

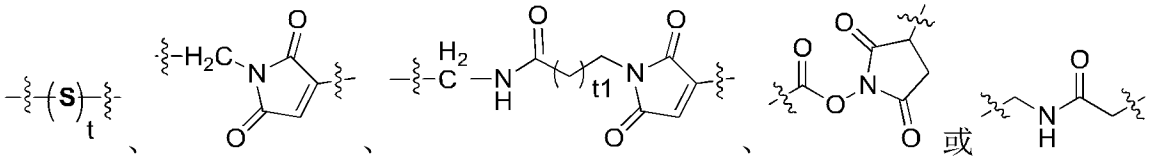
。

6、一种如式 IA 所示的中间体：



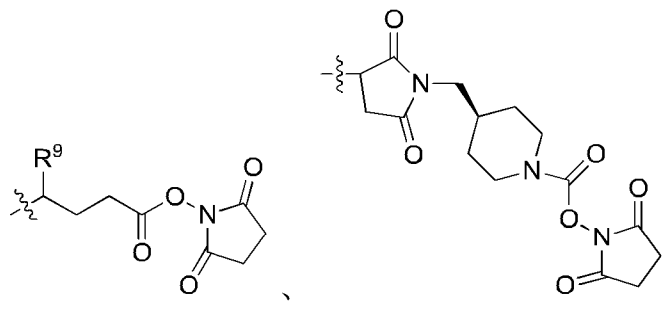
IA

如式 IA 所示的化合物中，各字母和基团的定义均同权利要求 1-3 任一项所述；Q_3 为

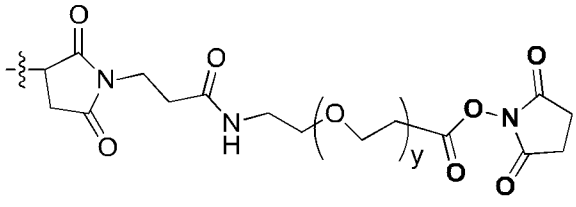


；t 为 1 或 2；t1 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

R^{51} 为 H、C_1～C_4 的烷基、



、



或卤素，y 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10，R^9 为 H 或 C_1～C_4 的烷基。

7、根据权利要求 6 所述的如式 IA 所示的中间体，其特征在于，

当所述的 R^{51} 为 C_1～C_4 的烷基时，所述的 C_1～C_4 的烷基为甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基或叔丁基；

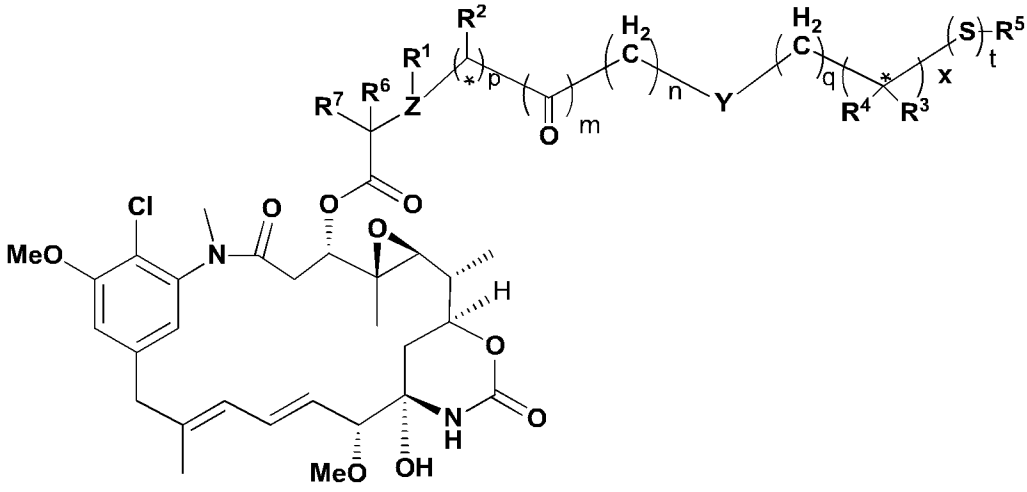
和/或，

当 R^{51} 为卤素时，所述的卤素为 F、Cl、Br 或 I；

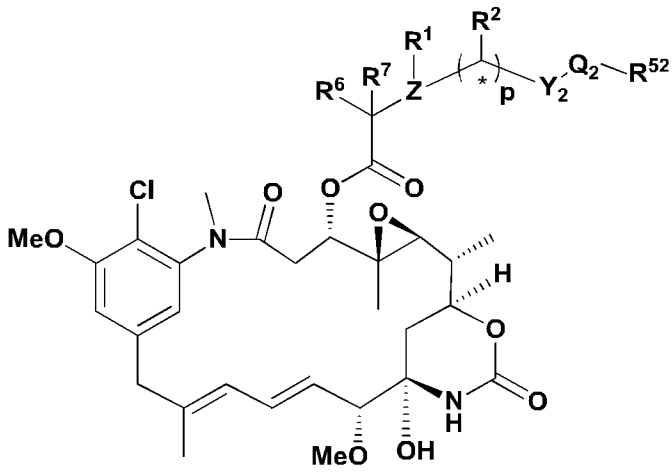
和/或，

当所述的 R^9 为 C_1～C_4 的烷基时，所述的 C_1～C_4 的烷基为甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基或叔丁基。

8、根据权利要求 6 所述的如式 IA 所示的中间体，其特征在于，其为如式 Ia 或 Ia1 所示的中间体：

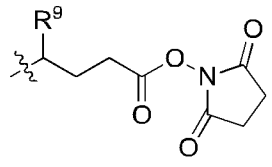
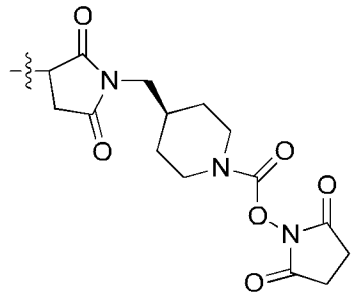
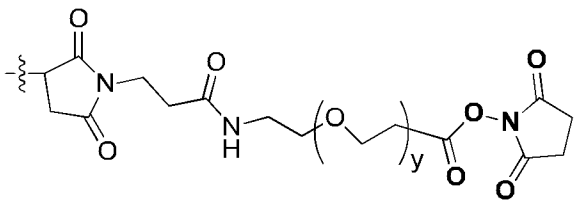


Ia



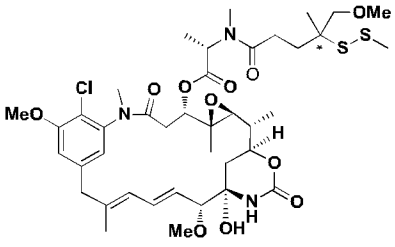
Ia1

其中，如式 Ia 和如式 Ia1 所示的中间体中各字母和基团的定义均同权利要求 6 或 7 所述；

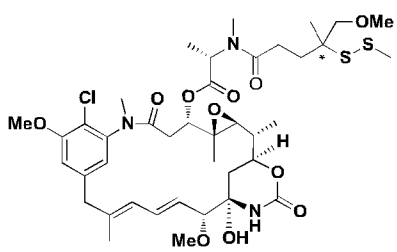
如式 Ia 所示的中间体中，R^5 为 H、C_1～C_4 的烷基（例如甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基或叔丁基）、、、，y 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10，y1 为 0 或 1；R^9 为 H 或 C_1～C_4 的烷基，R^9 中所述的 C_1～C_4 的烷基优选甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基或叔丁基；

如式 Ia1 所示的中间体中，R^{52} 为氢或卤素，所述的卤素优选 F、Cl、Br 或 I。

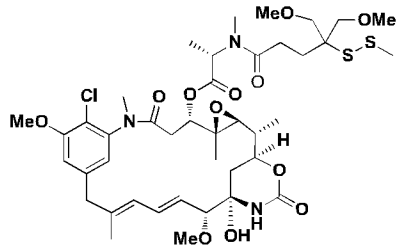
9、根据权利要求 6-8 中至少一项所述的如式 IA 所示的中间体，其特征在于，其为下列任一化合物：



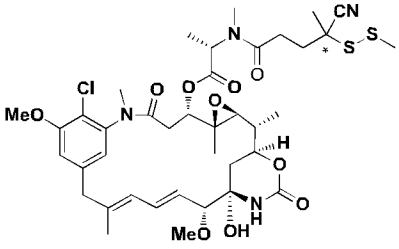
CE-013



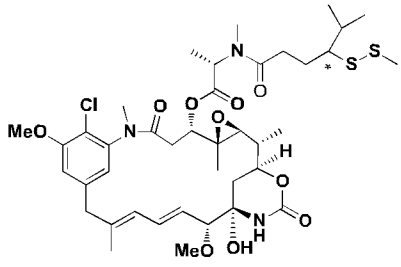
CE-015



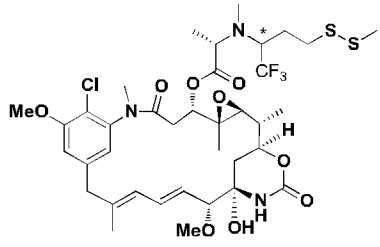
CE-017



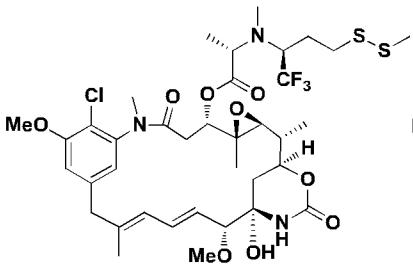
CE-019



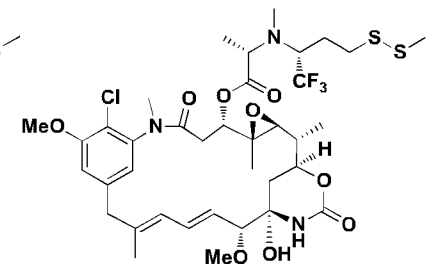
CE-022



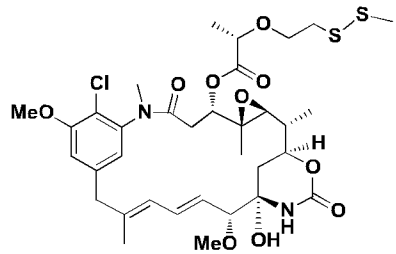
CE-011



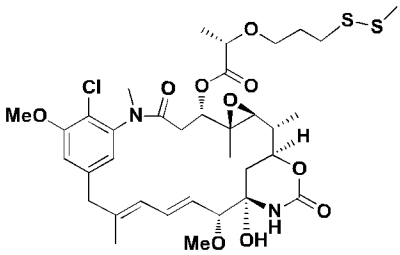
CE-029



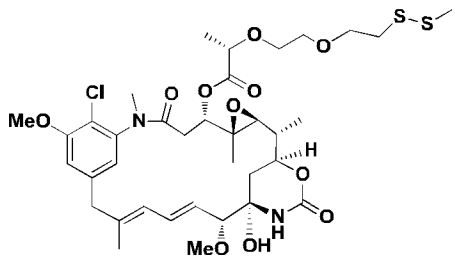
CE-030



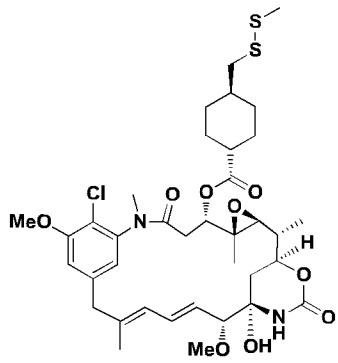
CE-026



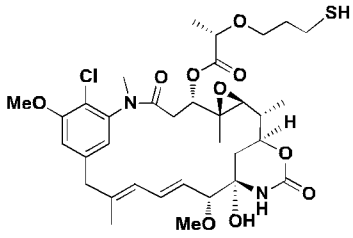
CE-027

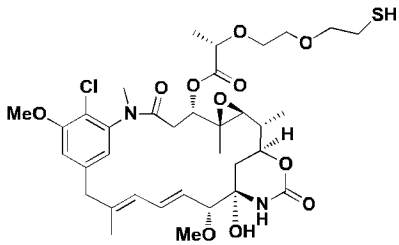


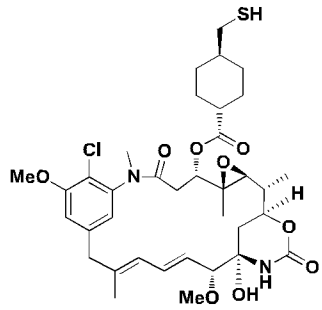
CE-028

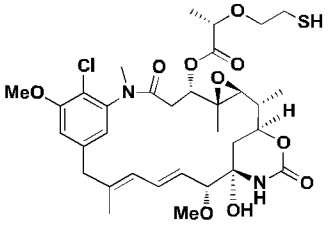


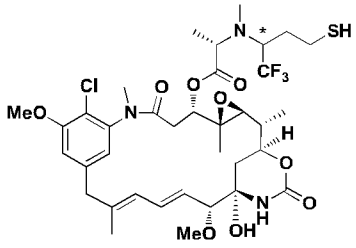
CE-031

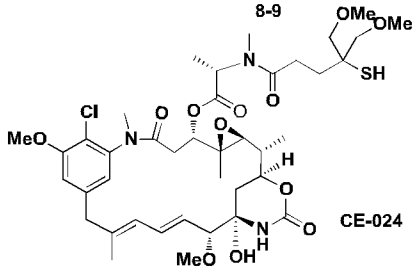

8-8

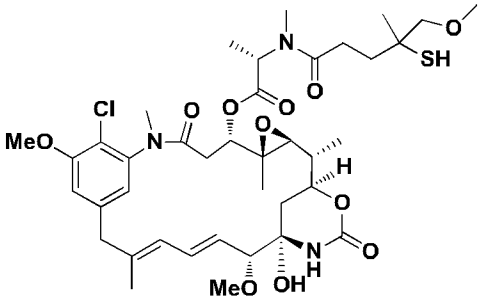

9-7

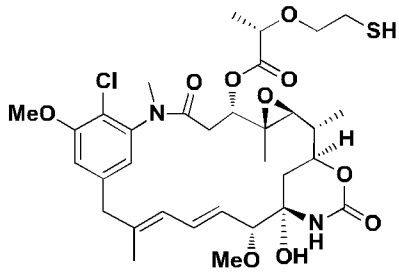

8-9

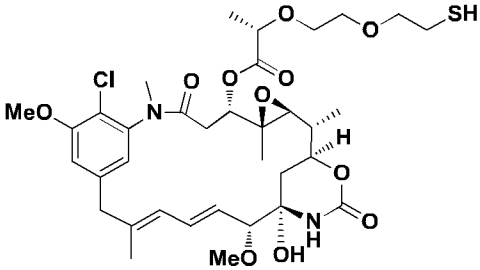

10-10

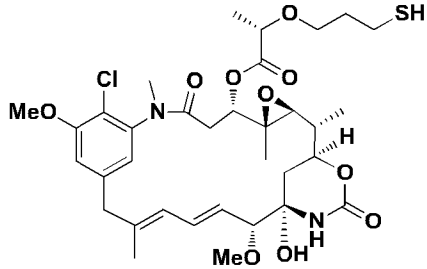

7-2

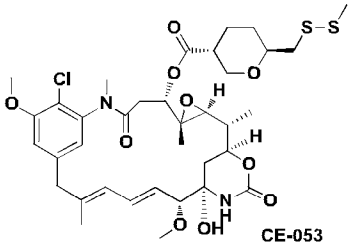

CE-024

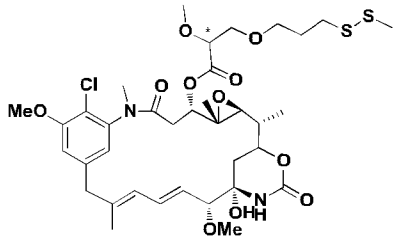

CE-032

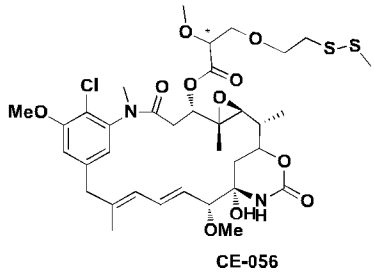

5-11

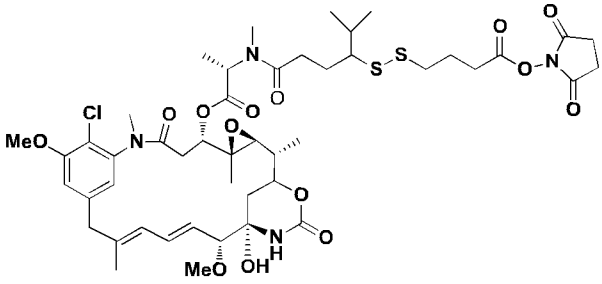

6-11


7-11

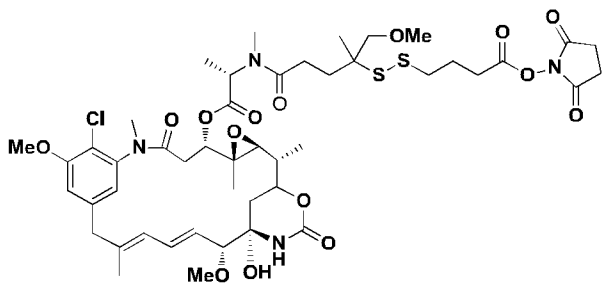

CE-053


CE-054/055

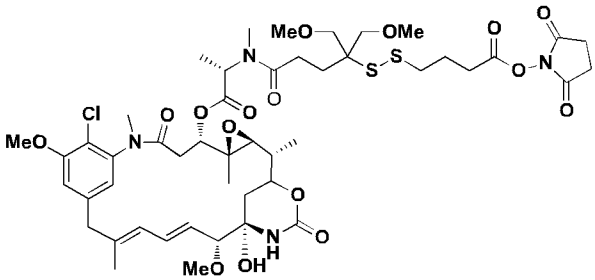

CE-056



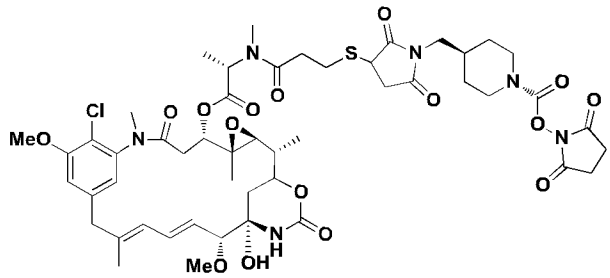
CE-002



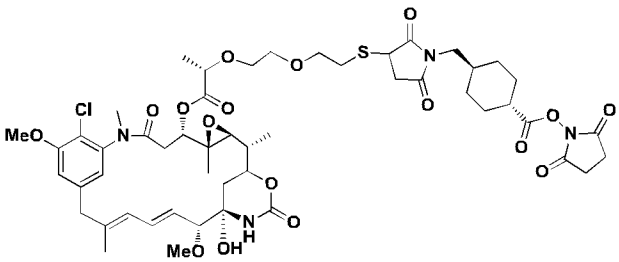
CE-004



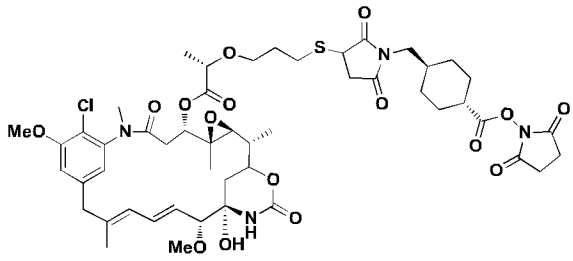
CE-005



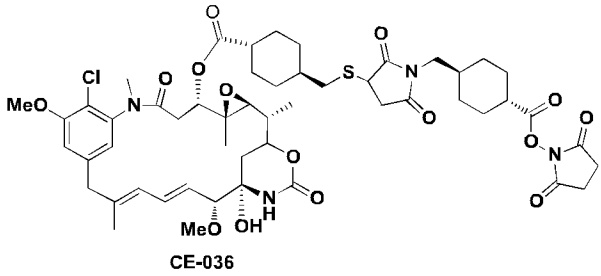
CE-033



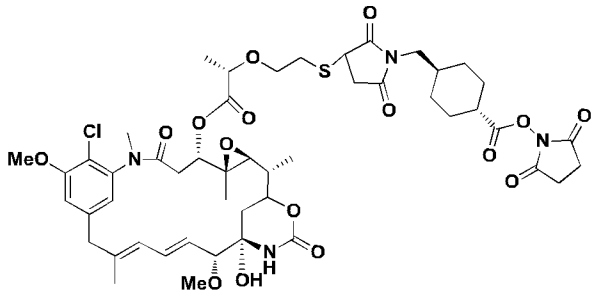
CE-034



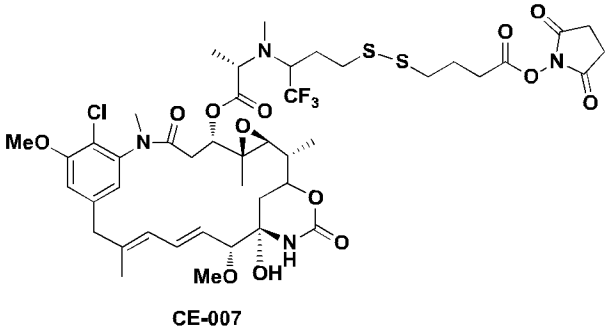
CE-035



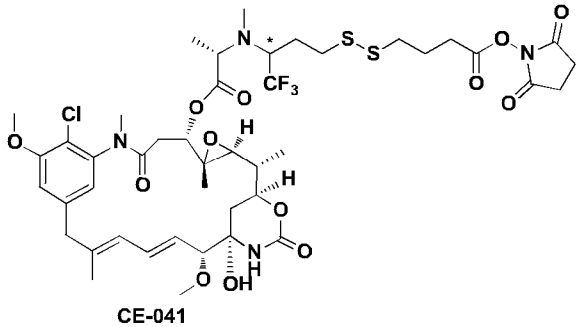
CE-036



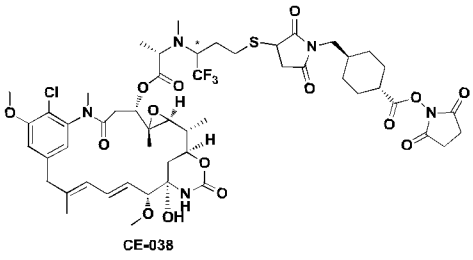
CE-037



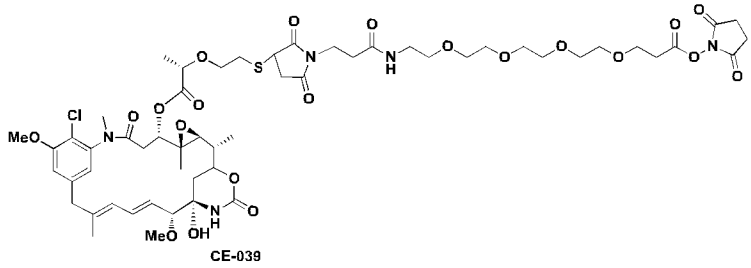
CE-007



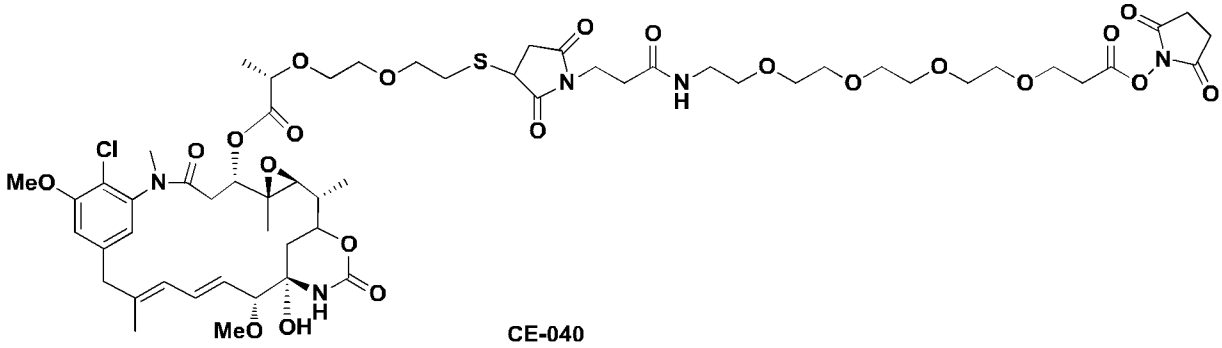
CE-041



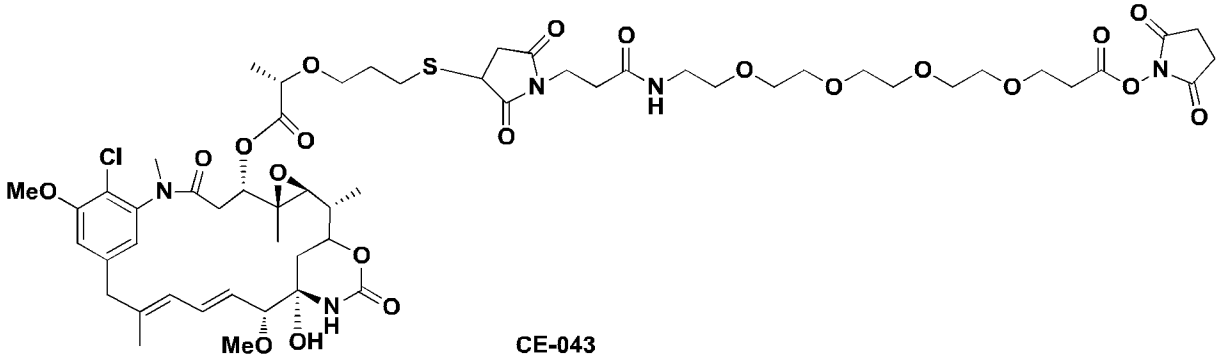
CE-038



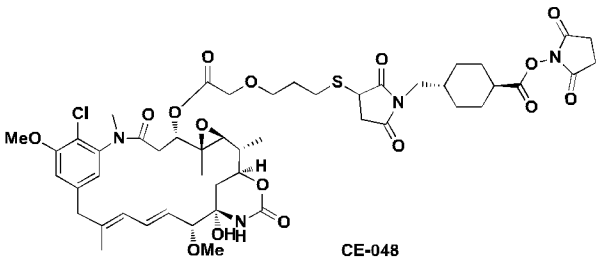
CE-039



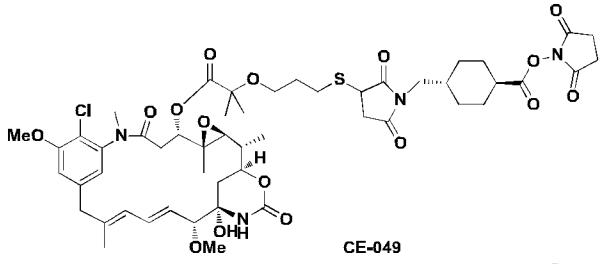
CE-040



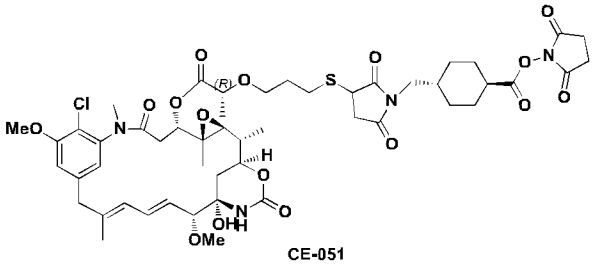
CE-043



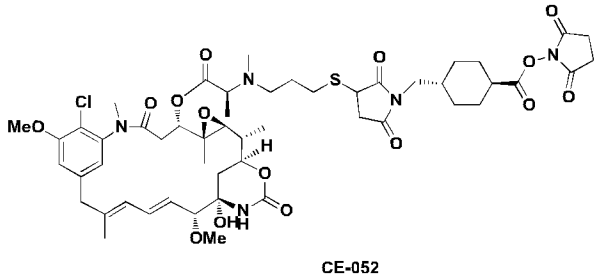
CE-048



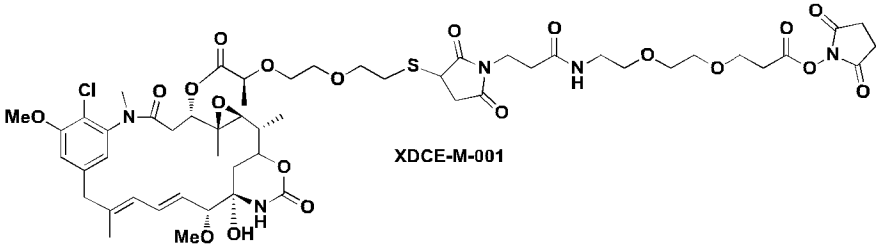
CE-049



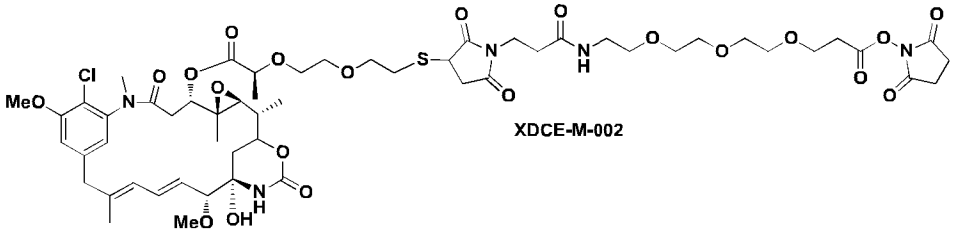
CE-051



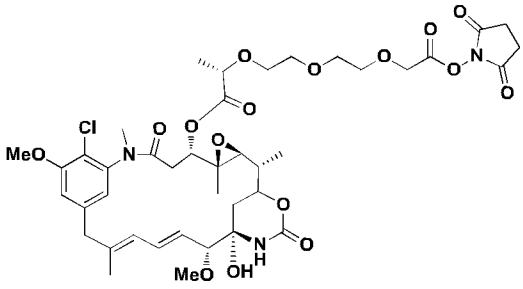
CE-052



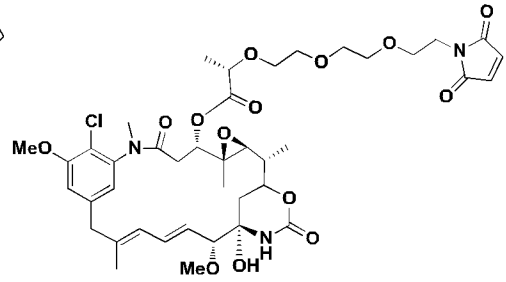
XDCE-M-001



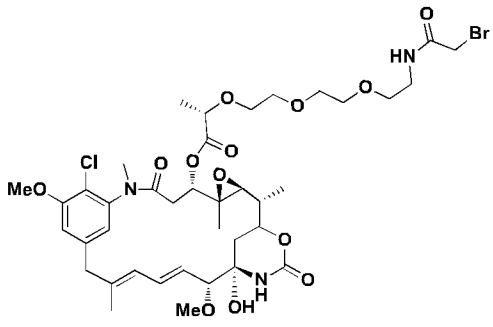
XDCE-M-002



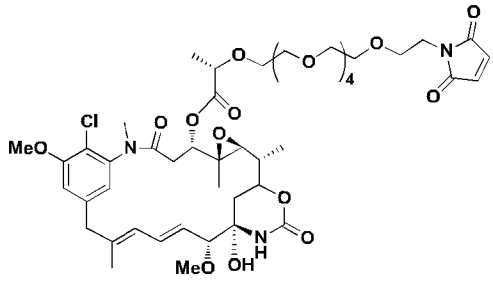
CE-045



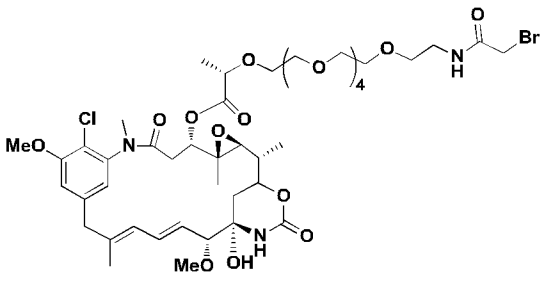
CE-047



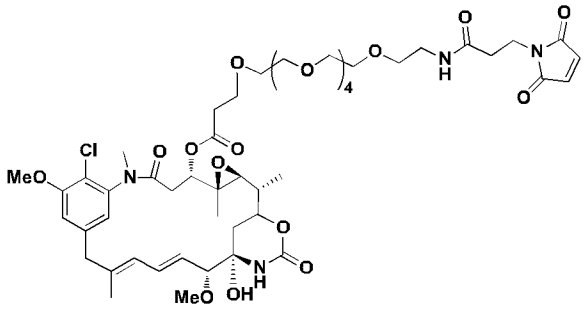
CE-050



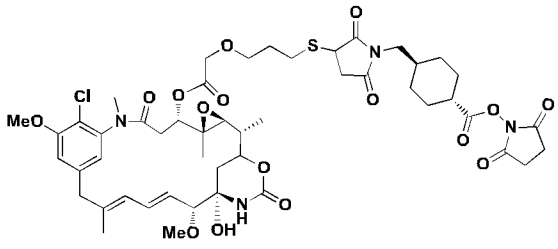
CE-046



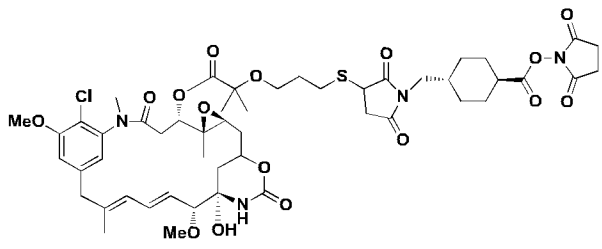
CE-052a



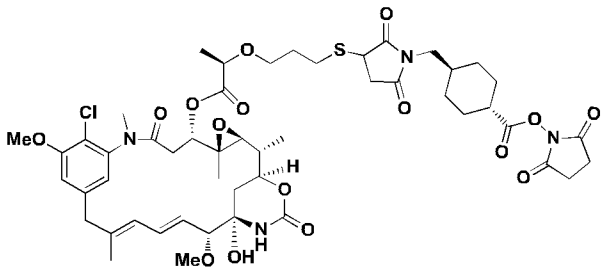
CE-063



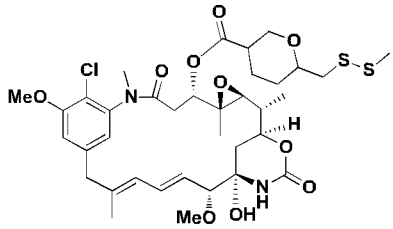
CE-048



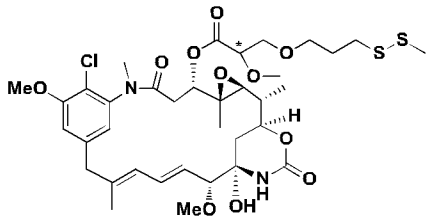
CE-049



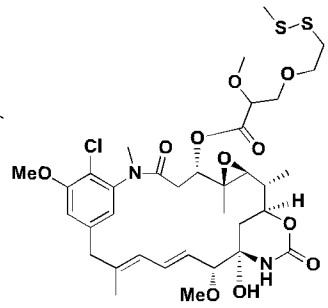
CE-051



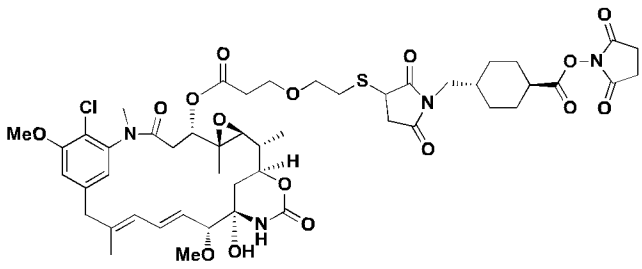
CE-053



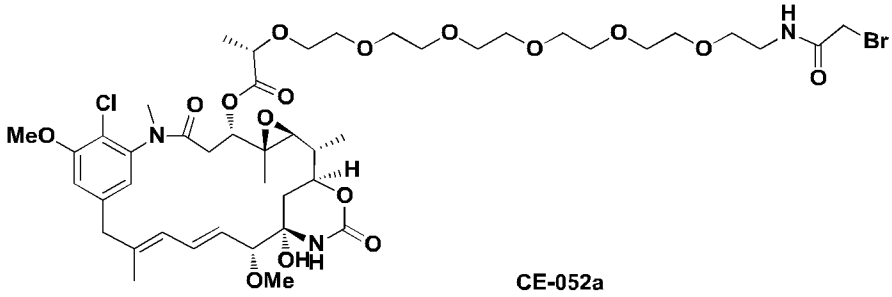
CE-054/CE-055



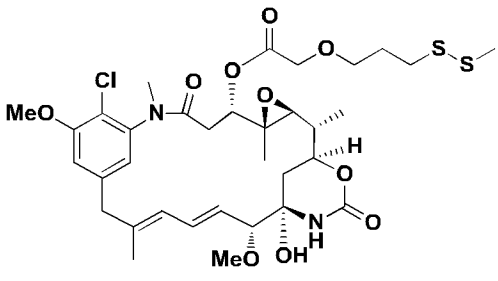
CE-056



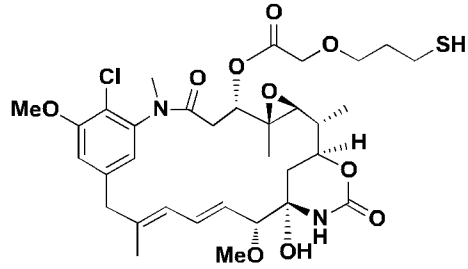
CE-057



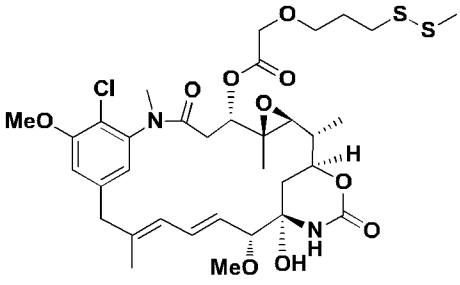
CE-052a



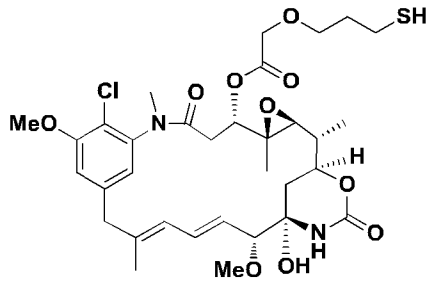
10-16



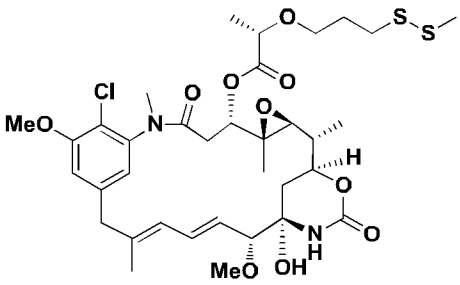
11-16



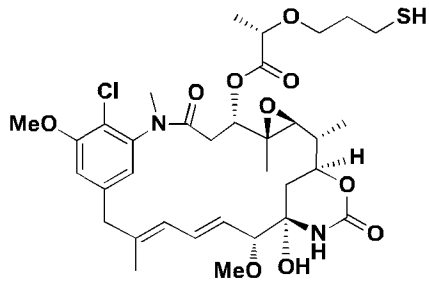
8-17



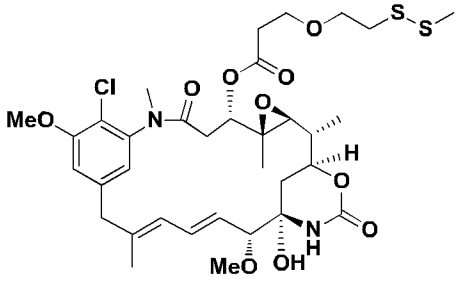
9-17



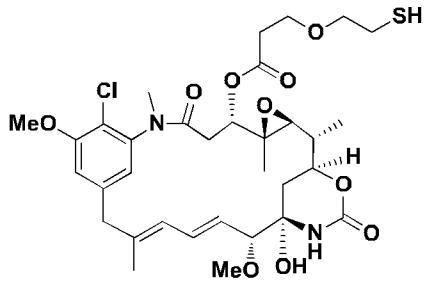
8-18



9-18



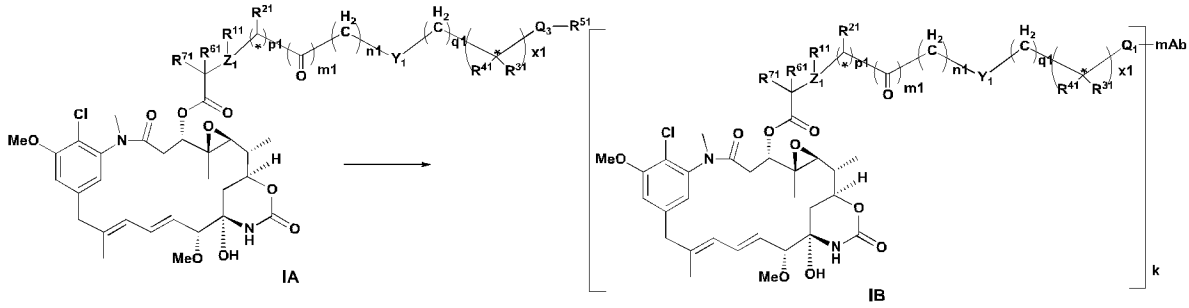
7-22



8-22

。

10、一种如权利要求1-5任一项所述的如式IB所示的抗体药物偶联物的制备方法，其特征在于，其包括以下步骤：有机溶剂中，pH为6-8条件下，将中间体IA与单克隆抗体进行交联，得到抗体药物偶联物IB即可；



如式IA和如式IB所示的化合物中，各字母和基团的定义均同权利要求1-9任一项所述。

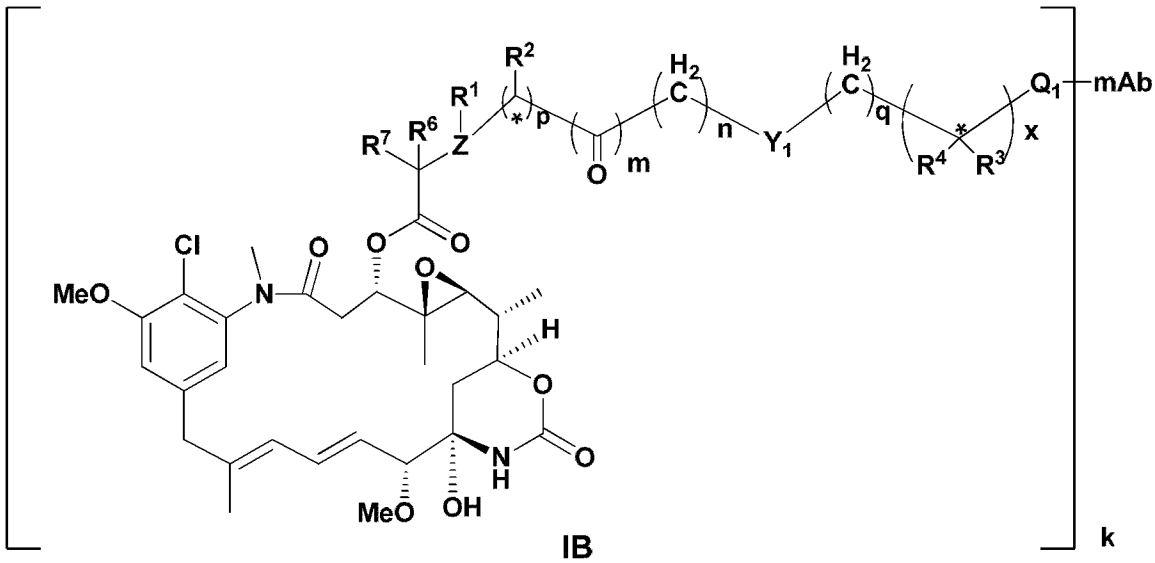
11、根据权利要求1-5中至少一项所述的如式IB所示的抗体药物偶联物和/或根据权利要求6-9中至少一项所述的如式IA所示的中间体在制备治疗和/或预防癌症的药物中的应用。

12、根据权利要求11所述的应用，其特征在于，所述的癌症为乳腺癌、淋巴癌、肺癌、肝癌、结肠癌、头颈癌、膀胱癌、肾癌、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、皮肤癌包括鳞状细胞癌；白细胞过多症、急性淋巴细胞性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、急性和慢性髓细胞性白血病、骨髓增生异常综合征、前髓细胞白血病、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、星形细胞瘤、神经目细胞瘤、胶质瘤、神经鞘瘤、黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎癌、骨肉瘤、着色性干皮病、角质黄色瘤、甲状腺滤泡癌或卡波西肉瘤。

13、根据权利要求11或12所述的应用，其特征在于，所述的癌症的肿瘤细胞为Her2阳性的人BT474乳腺肿瘤细胞、Her2低表达的人MCF-7乳腺肿瘤细胞或在MCF-7外转Her2的人乳腺肿瘤MCF7-Her2稳转细胞株。

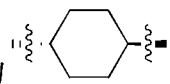
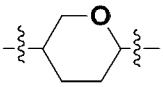
14、一种药物组合物，其包含根据权利要求1-5中至少一项所述的如式IB所示的抗体药物偶联物和/或根据权利要求6-9中至少一项所述的如式IA所示的中间体，以及一种或多种药学上可接受的辅料。

1、一种如式 IB 所示的抗体药物偶联物，



IB

其中：

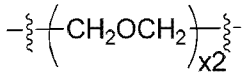
Z 为氮原子、或氧原子，当 Z 为氧原子时，R^1 不存在；当 Z 为或氮原子时，R^1 为氢或 C_1～C_4 的烷基或者 R^1、Z 以及与它们连接的 C 原子和 R^6 或 R^7 连接成为 4-6 元环状结构；所述的 6 元环状结构为或；

R^2 为氢或卤素取代的 C_1～C_4 的烷基；

p 为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

m 为 0 或 1；

n 为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

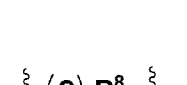
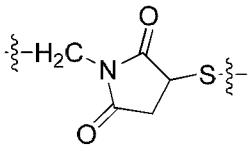
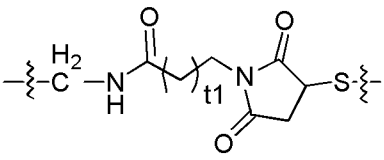
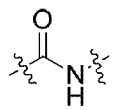
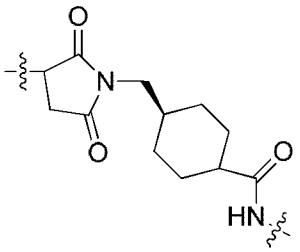
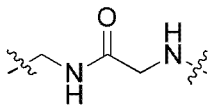
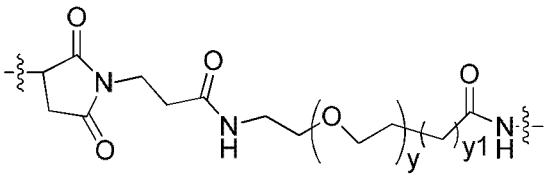
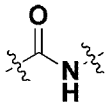
Y_1 为氧原子、化学键或，其中 x2 为 1-24 的整数；

q 为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

R^3 和 R^4 独立地为氢、氰基或者取代或未取代 C_1～C_4 的烷基，所述的 R^3 或 R^4 中所述的取代或未取代 C_1～C_4 的烷基中所述的取代是指被 C_1～C_4

的烷氧基所取代；

x 为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

Q1 为 、、、或
；其中，R^8 为取代或未取代 C_1～C_4 的烷基、或，y 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；y1 为 0 或 1；所述的 R^8 中所述的“取代或未取代 C_1～C_4 的烷基”中所述的取代是指被所取代；t 为 1 或 2；t1 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

R^6 为氢、取代或未取代 C_1～C_{12} 的烷基或，r 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12；

R^7 为氢、取代或未取代 C_1～C_{12} 的烷基、取代或未取代 C_1～C_{12} 的烷氧基或；

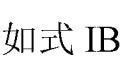
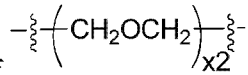
mAb 表示单克隆抗体；

k 为 1-8 中的任一数值；

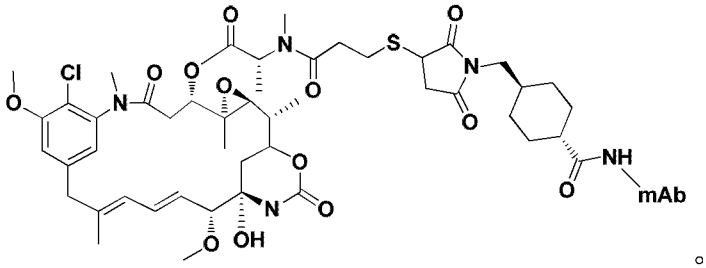
当 Z 为氮原子且 R^3 和 R^4 均为取代或未取代 C_1～C_4 的烷基时，R^3 和 R^4 中至少一个为 C_1～C_4 的烷氧基取代的 C_1～C_4 的烷基；

当 Z 为氮原子且 R^3 和 R^4 之一为氢另一为未取代 C_1～C_4 的烷基时，所述未取代 C_1～C_4 的烷基为丙基、异丙基、丁基，叔丁基或异丁基；

当 Z 为氮原子且 R^3 和 R^4 同时为氢时，m 为 0；

当 Z 为  时，Y_1 为氧原子或 ；

所述的如式 IB 所示的化合物不为下列化合物：



。

2、根据权利要求 1 所述的如式 IB 所示的抗体药物偶联物，其特征在于，

当所述的 R^1 为 C_1～C_4 的烷基时，所述的 C_1～C_4 的烷基为甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基或叔丁基；

和/或，

当所述的 R^2 为卤素取代的 C_1～C_4 的烷基时，所述的卤素取代的 C_1～C_4 的烷基中所述的卤素为氟、氯或溴；

和/或，

当所述的 R^2 为卤素取代的 C_1～C_4 的烷基时，所述的卤素取代的 C_1～C_4 的烷基为卤素取代的甲基、卤素取代的乙基、卤素取代的丙基、卤素取代的异丙基、卤素取代的丁基、卤素取代的异丁基或卤素取代的叔丁基；

和/或，

所述的 p 为 0、1 或 2；

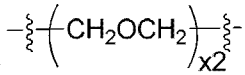
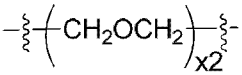
和/或，

所述的 n 为 0、1 或 2；

和/或，

所述的 q 为 0、1 或 2；

和/或，当 Y1 为化学键时，所述的化学键为单键，

和/或，当 Y1 为  时，所述的  中，x2 为 1、

2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

和/或，

当所述的 R^3 和 R^4 独立地为取代或未取代 C_1～C_4 的烷基时，所述的未取代的 C_1～C_4 的烷基为甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基或叔丁基；

和/或，

当所述的 R^3 和 R^4 独立地为取代或未取代 C_1～C_4 的烷基时，所述的取代的 C_1～C_4 的烷基为取代的甲基、取代的乙基、取代的丙基、取代的丁基、取代的异丙基、取代的异丁基或取代的叔丁基；

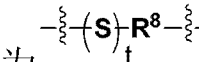
和/或，

当所述的 R^3 和 R^4 中所述的取代或未取代 C_1～C_4 的烷基中所述的取代是指被 C_1～C_4 的烷氧基所取代时，所述的 C_1～C_4 的烷氧基为甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基、异丁氧基或叔丁氧基；

和/或，

所述的 x 为 0、1 或 2；

和/或，

当 Q1 为  时，所述的 中 R^8 为取代或未取代 C_1～C_4 的烷基时，所述的取代或未取代的 C_1～C_4 的烷基为取代或未取代的甲基、取代或未取代的乙基、取代或未取代的丙基、取代或未取代的异丙基、取代或未取代的丁基、取代或未取代的异丁基或者取代或未取代的叔丁基；

和/或，

当所述的 R^6 为取代或未取代 C_1～C_{12} 的烷基时，所述的取代或未取代 C_1～C_{12} 的烷基为取代或未取代 C_1～C_4 的烷基；

和/或，

当所述的 R^7 为取代或未取代 C_1～C_{12} 的烷基时，所述的取代或未取代 C_1～C_{12} 的烷基为取代或未取代 C_1～C_4 的烷基；

和/或，

当所述的 R^7 为取代或未取代 C_1～C_{12} 的烷氧基时，所述的取代或未取代 C_1～C_{12} 的烷氧基为取代或未取代 C_1～C_4 的烷氧基；

mAb 为单克隆抗体，例如赫赛汀。

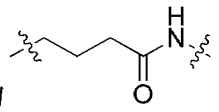
3、根据权利要求 2 所述的如式 IB 所示的抗体药物偶联物，其特征在于，

当所述的 R^2 为卤素取代的甲基时，所述的卤素取代的甲基为 $-CF_3$；

和/或，

当所述的 R^3 和 R^4 独立地为取代的甲基时，所述的取代的甲基为 $-CH_2OCH_3$；

和/或，

当Q1为 $-(S)_t-R^8-$ 时，所述的 $-(S)_t-R^8-$ 中所述的 R^8 为取代的丙基时，所述的取代的丙基为 ；

和/或，

当所述的 R^6 为取代或未取代 C_1～C_4 的烷基时，所述的取代或未取代 C_1～C_4 的烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基；

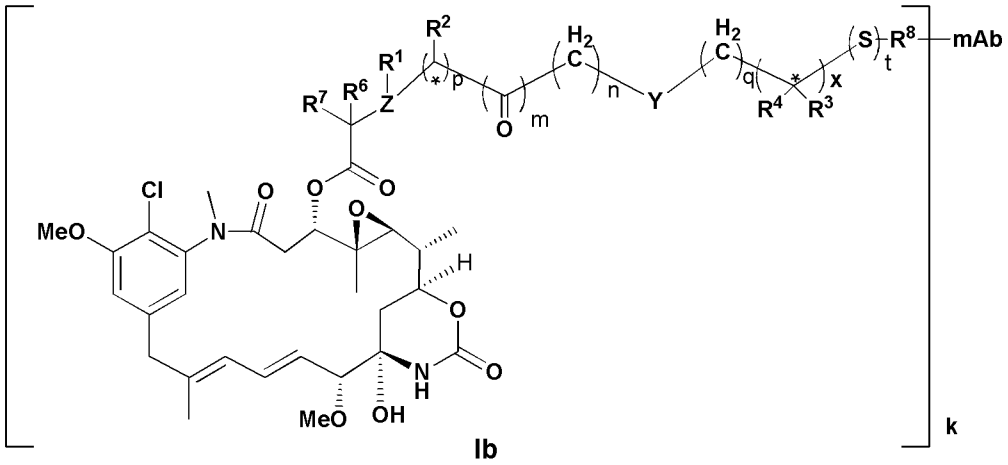
和/或，

当所述的 R^7 为取代或未取代 C_1～C_4 的烷基时，所述的取代或未取代 C_1～C_4 的烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基；

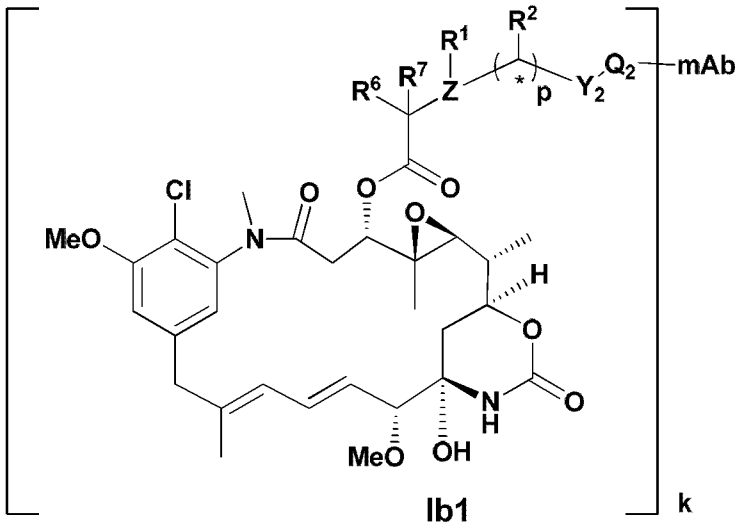
和/或，

当所述的 R^7 为取代或未取代 C_1～C_4 的烷氧基时，所述的取代或未取代 C_1～C_4 的烷氧基为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基。

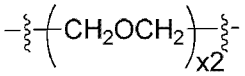
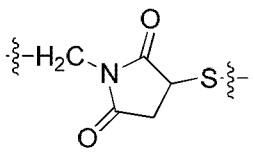
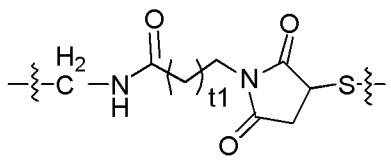
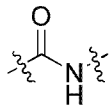
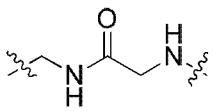
4、根据权利要求 1 所述的如式 IB 所示的抗体药物偶联物，其特征在于，其为如式 Ib 或 Ib1 所示的抗体药物偶联物，



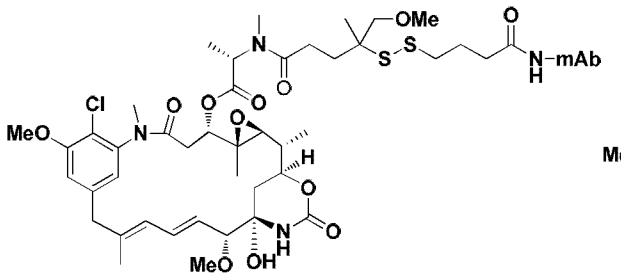
Ib



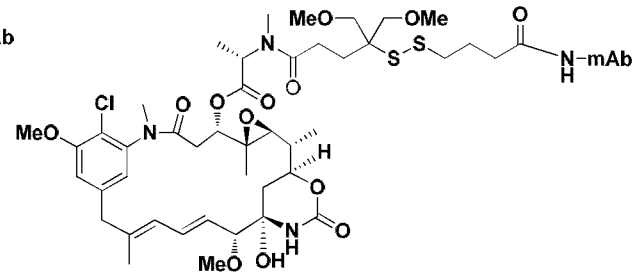
Ib1

如式 Ib 或 Ib1 所示的抗体药物偶联物中，各字母和基团的定义均同权利要求 1-3 任一项所述；Y 为氧原子或化学键；Y_2 为  ；其中 x2 为 1-24 的整数；Q2 为  、  、  或  ；t1 为 0、1、2、3、4、5 或 6。

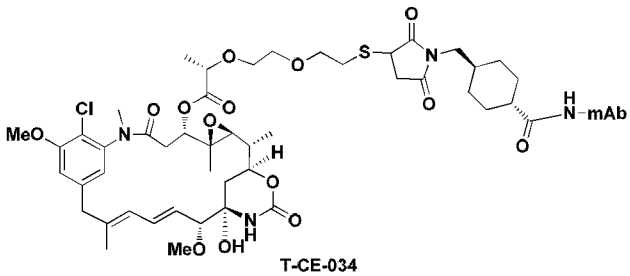
5、一种抗体药物偶联物，其特征在于，其为下列任一化合物：



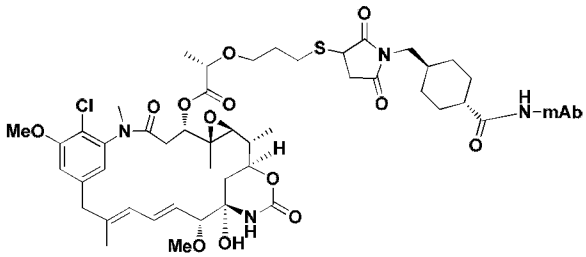
T-CE-004



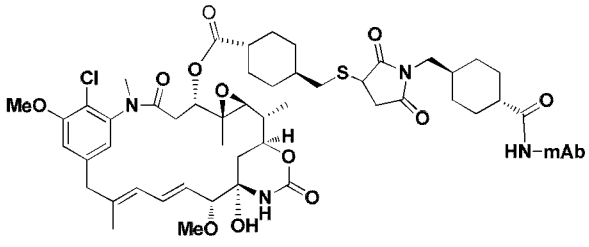
T-CE-005



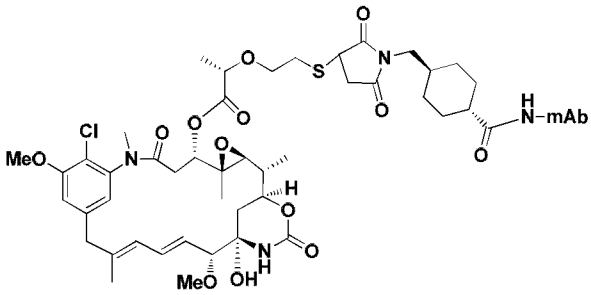
T-CE-034



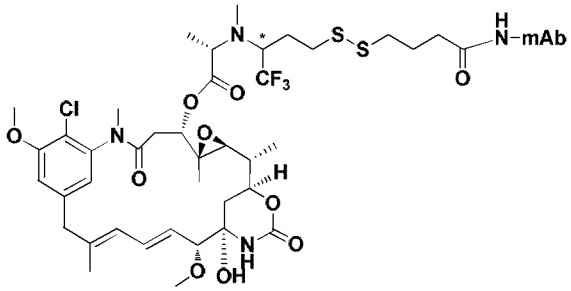
T-CE-035



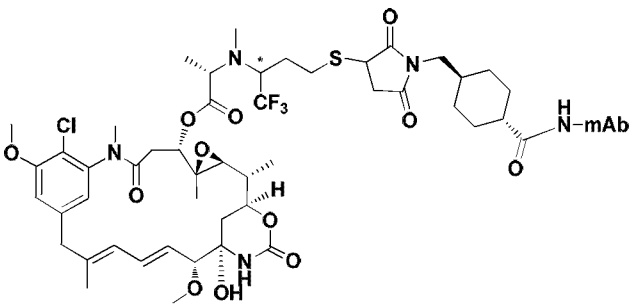
T-CE-036



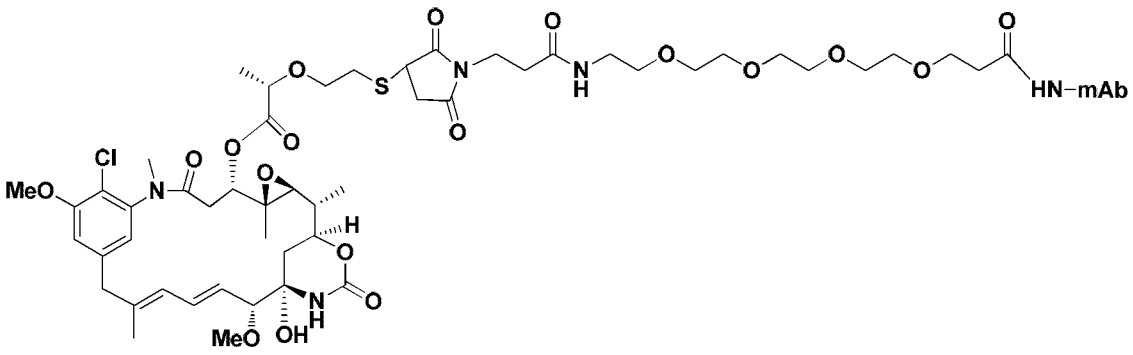
T-CE-037



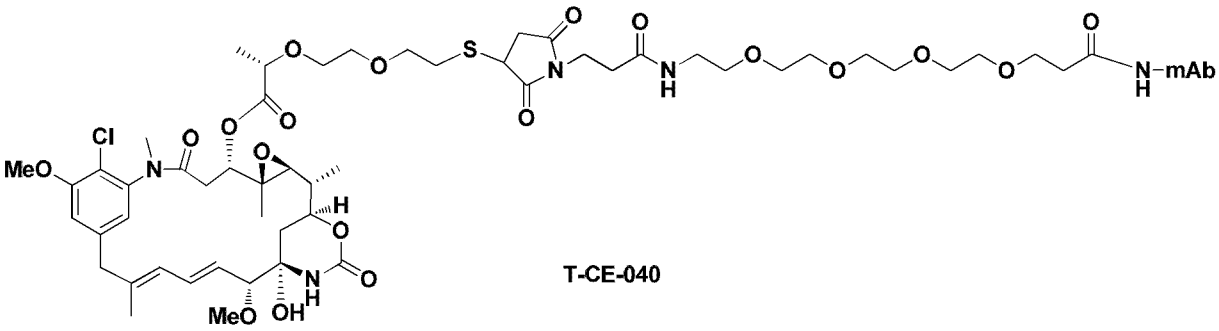
T-CE-041



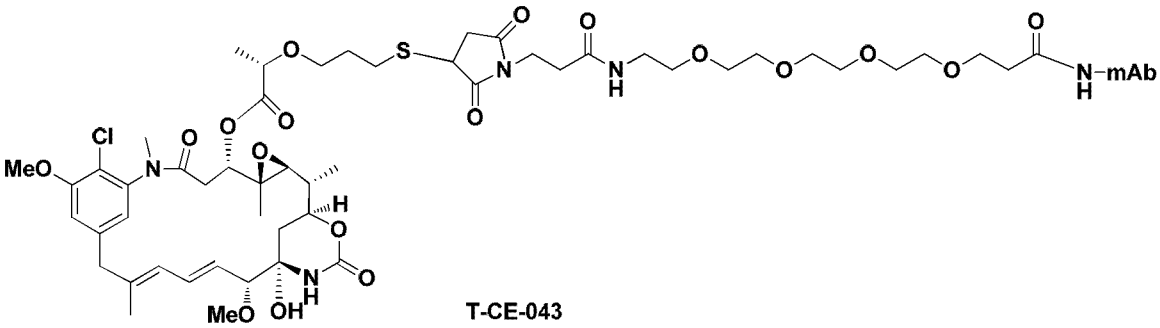
T-CE-038



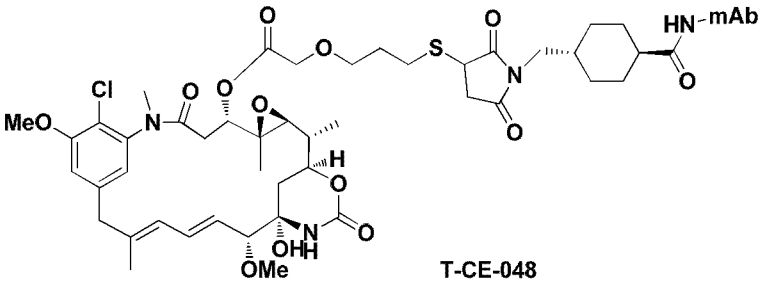
T-CE-039



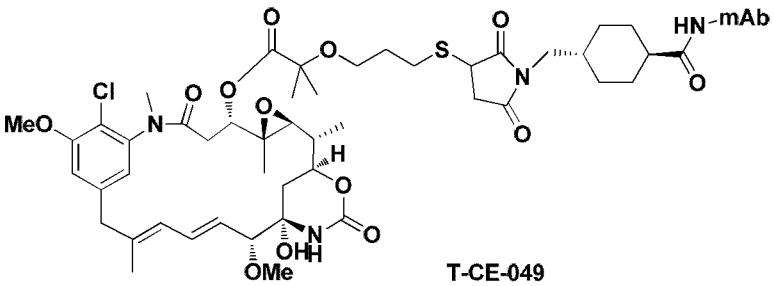
T-CE-040



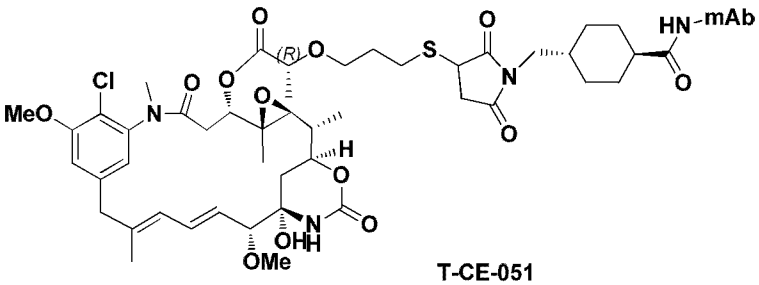
T-CE-043



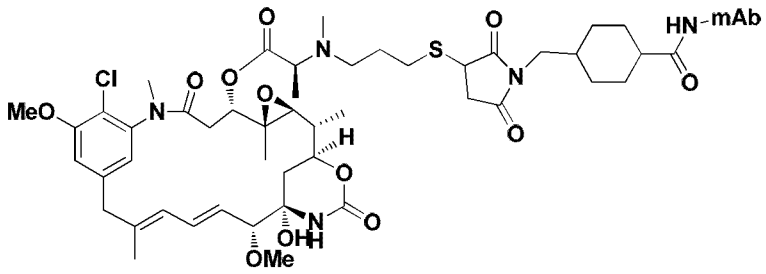
T-CE-048



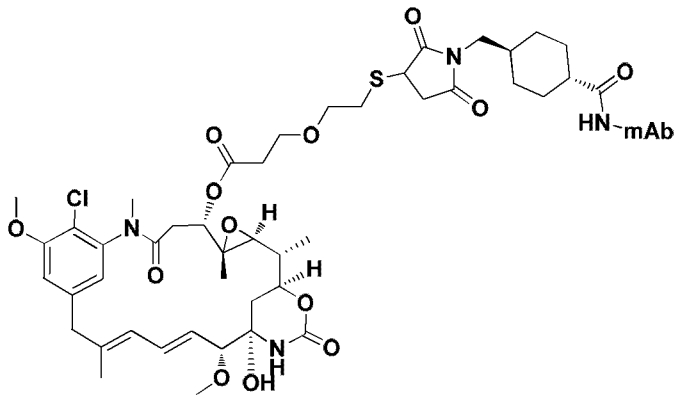
T-CE-049



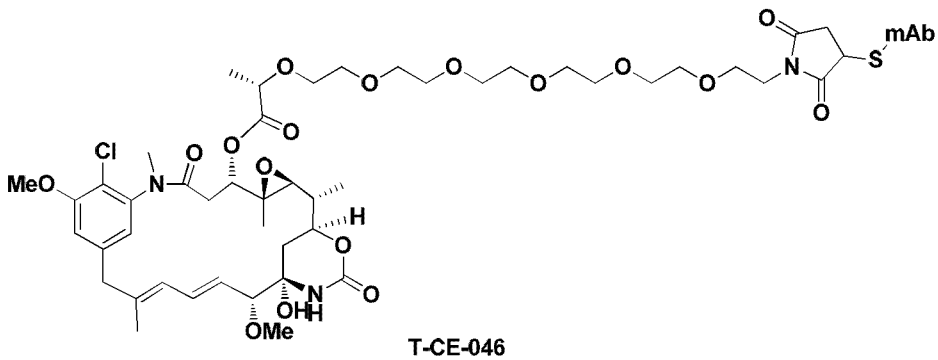
T-CE-051



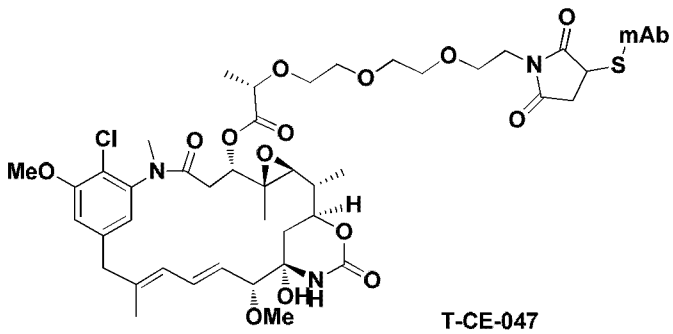
T-CE-052



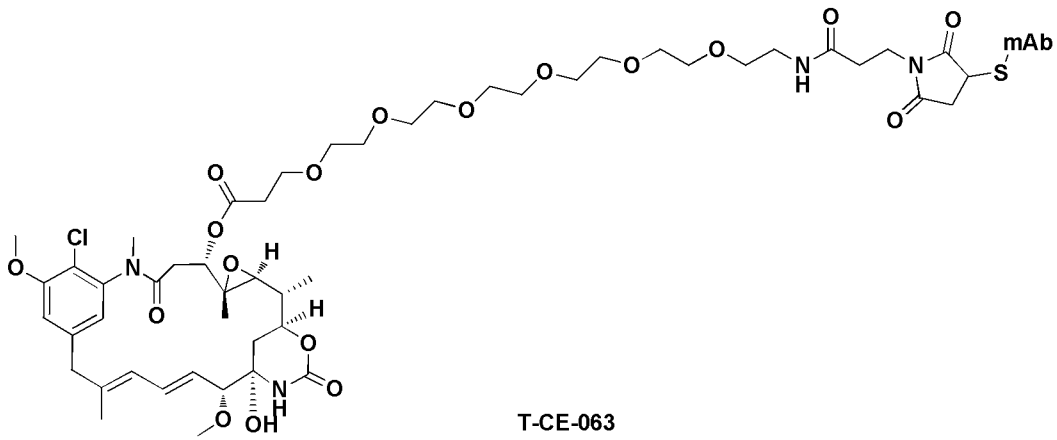
T-CE-057



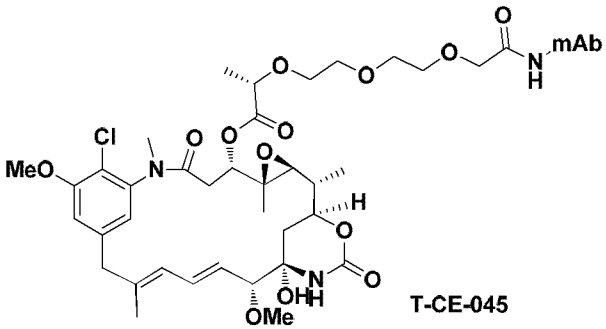
T-CE-046



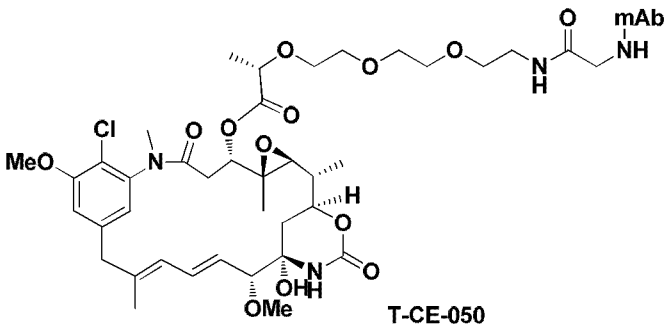
T-CE-047



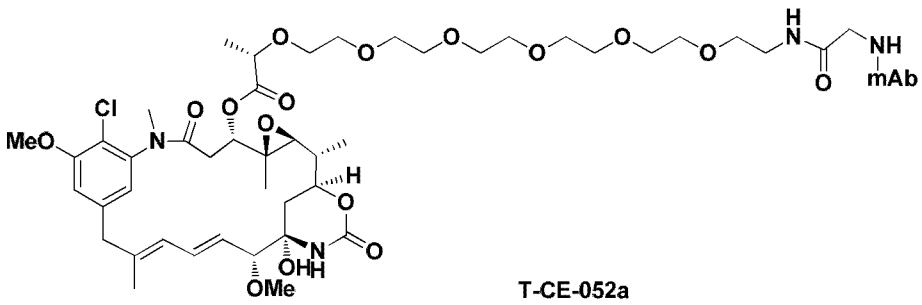
T-CE-063



T-CE-045

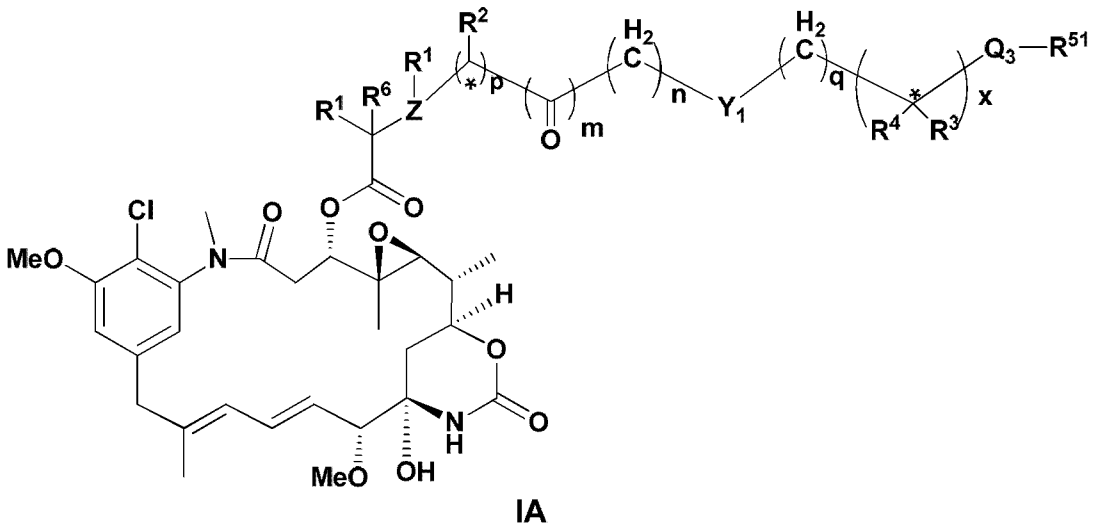


T-CE-050

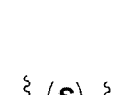
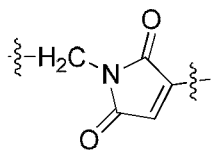
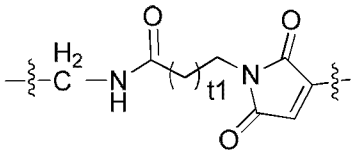
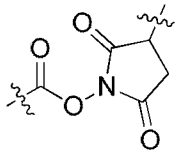
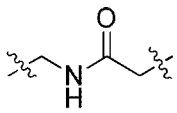


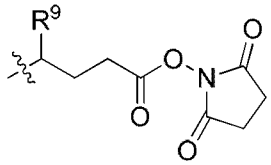
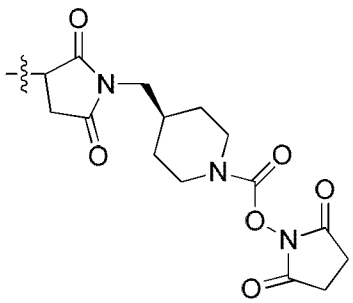
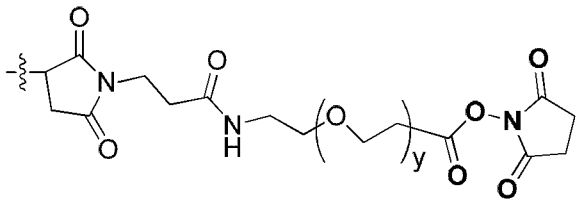
T-CE-052a

6、一种如式 IA 所示的中间体：



IA

如式 IA 所示的化合物中，各字母和基团的定义均同权利要求 1-3 任一项所述；Q_3 为 、、、或 ；t 为 1 或 2；t1 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

R^{51} 为 H、C_1～C_4 的烷基、、、或卤素，y 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10，R^9 为 H 或 C_1～C_4 的烷基。

7、根据权利要求 6 所述的如式 IA 所示的中间体，其特征在于，

当所述的 R^{51} 为 C_1～C_4 的烷基时，所述的 C_1～C_4 的烷基为甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基或叔丁基；

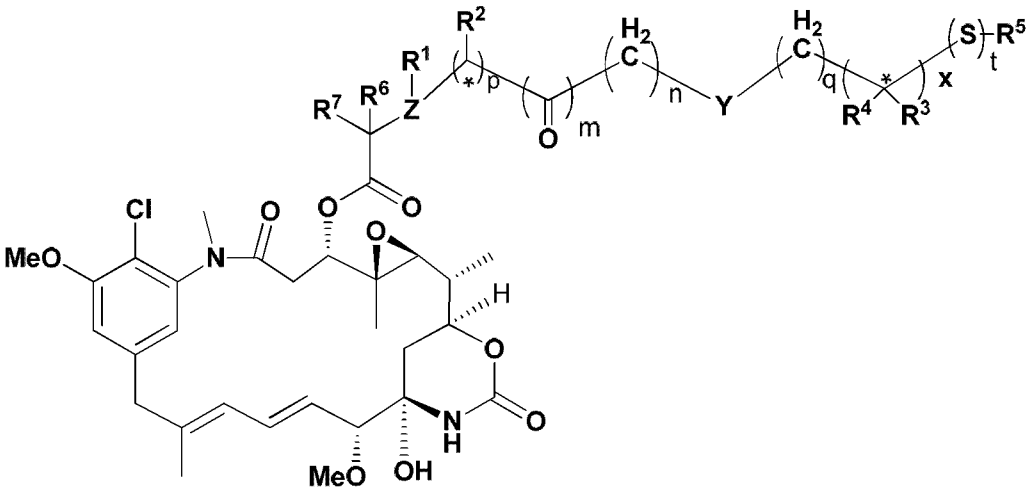
和/或，

当 R^{51} 为卤素时，所述的卤素为 F、Cl、Br 或 I；

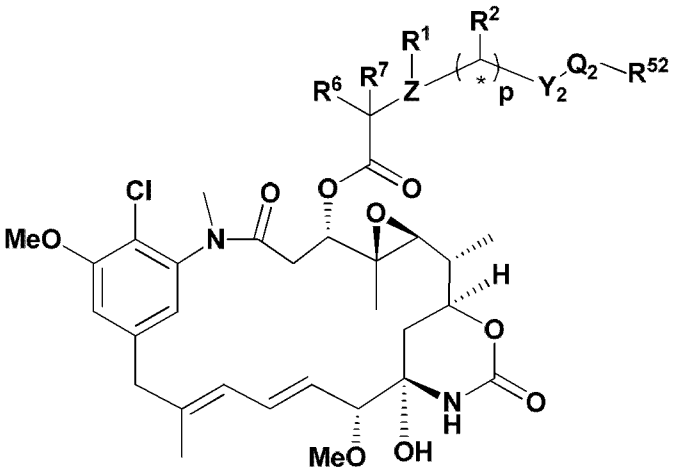
和/或，

当所述的 R^9 为 C_1～C_4 的烷基时，所述的 C_1～C_4 的烷基为甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基或叔丁基。

8、根据权利要求 6 所述的如式 IA 所示的中间体，其特征在于，其为如式 Ia 或 Ia1 所示的中间体：



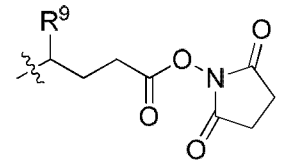
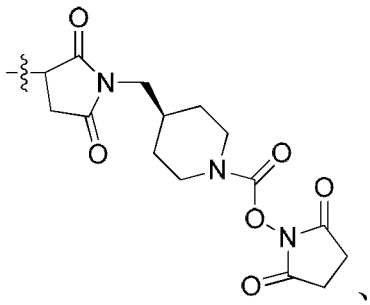
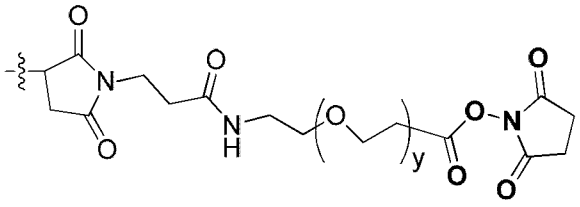
Ia



Ia1

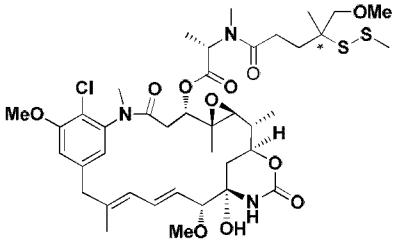
其中，如式 Ia 和如式 Ia1 所示的中间体中各字母和基团的定义均同权利要求 6 或 7 所述；

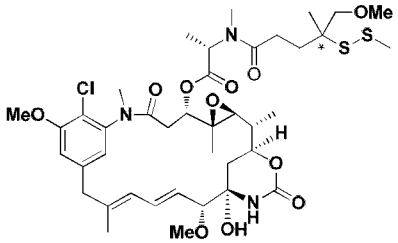
如式 Ia 所示的中间体中，R^5 为 H、C_1～C_4 的烷基（例如甲基、乙基、

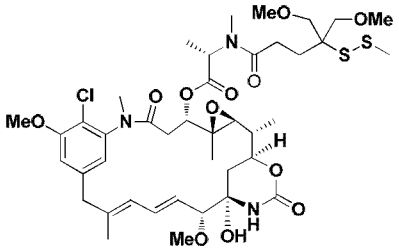
丙基、丁基、异丙基、异丁基或叔丁基）、、、，y为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10，y1为0或1；R^9为H或C_1～C_4的烷基，R^9中所述的C_1～C_4的烷基优选甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基或叔丁基；

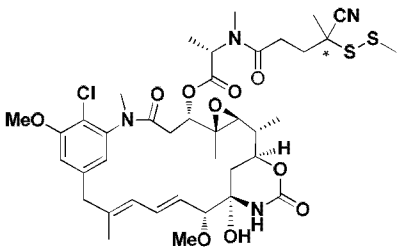
如式Ia1所示的中间体中，R^{52}为氢或卤素，所述的卤素优选F、Cl、Br或I。

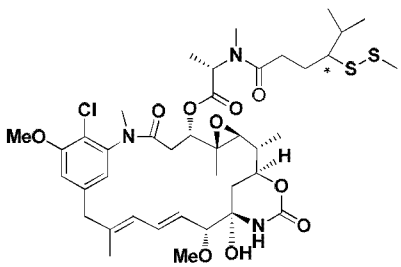
9、一种中间体，其特征在于，其为下列任一化合物：

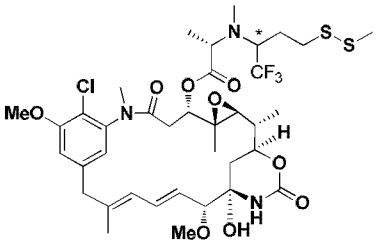

CE-013

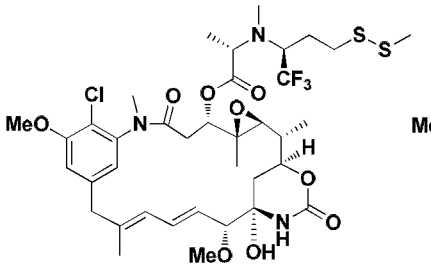

CE-015


CE-017

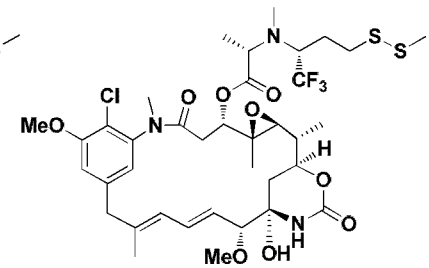

CE-019


CE-022

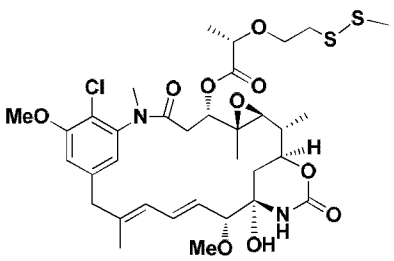

CE-011



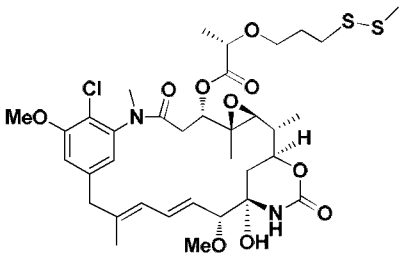
CE-029



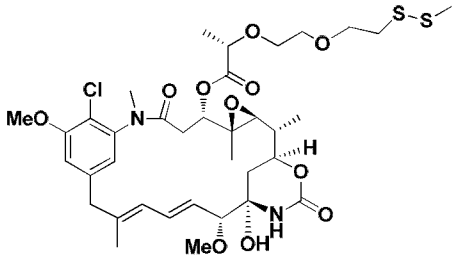
CE-030



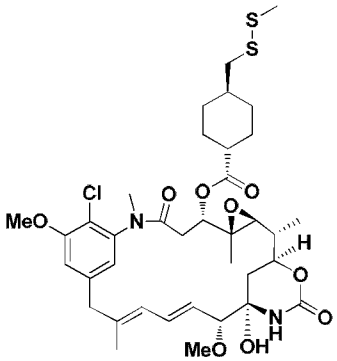
CE-026



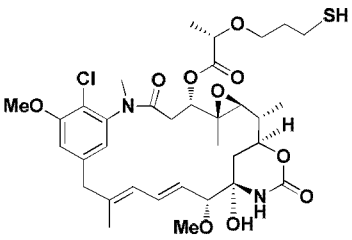
CE-027



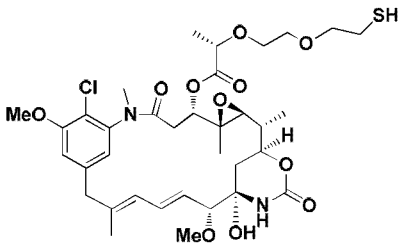
CE-028



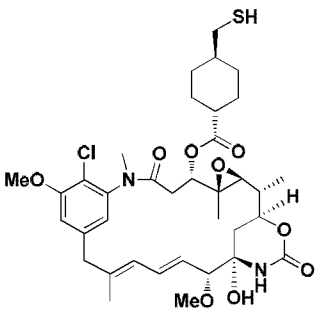
CE-031



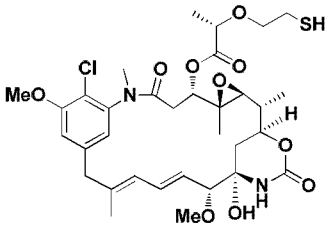
8-8



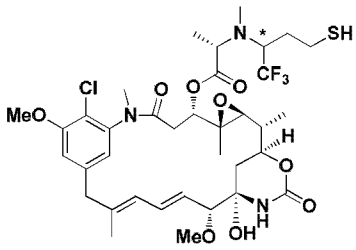
9-7



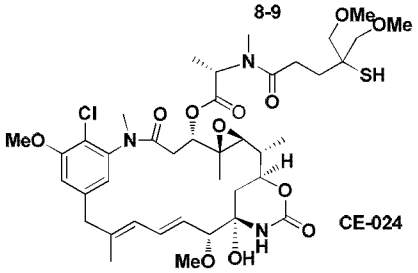
8-9



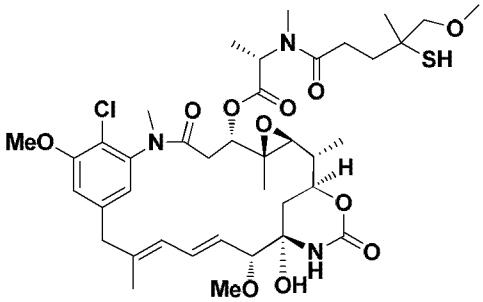
10-10



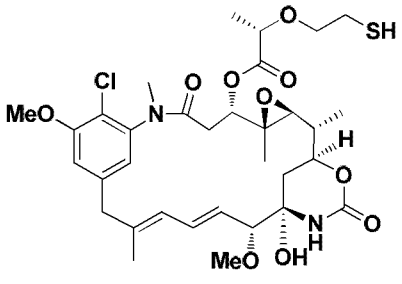
7-2



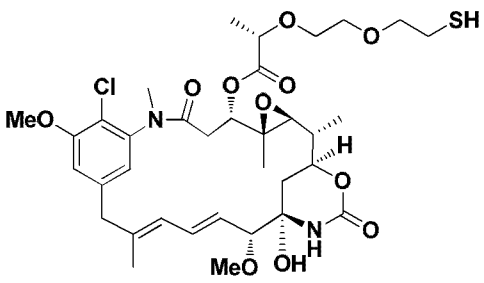
CE-024



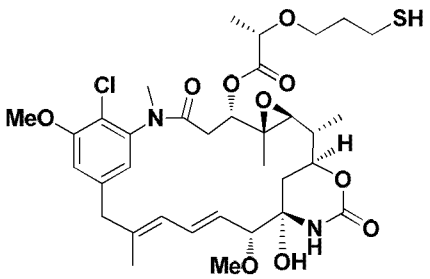
CE-032



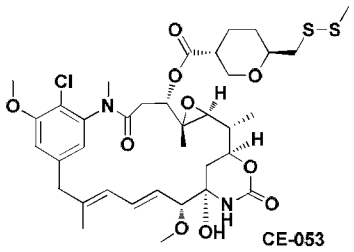
5-11



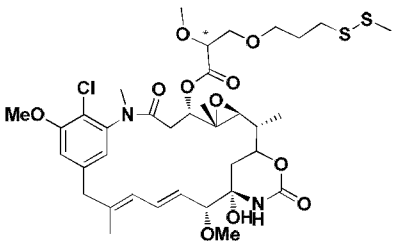
6-11



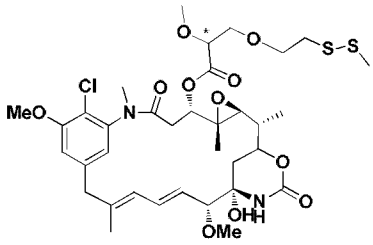
7-11



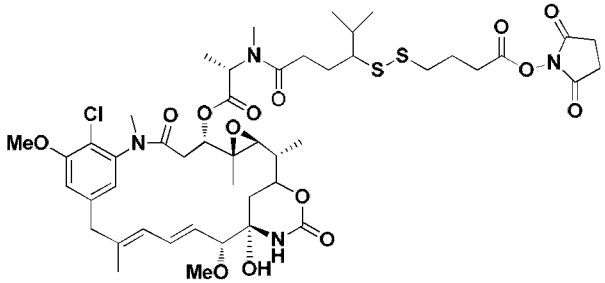
CE-053



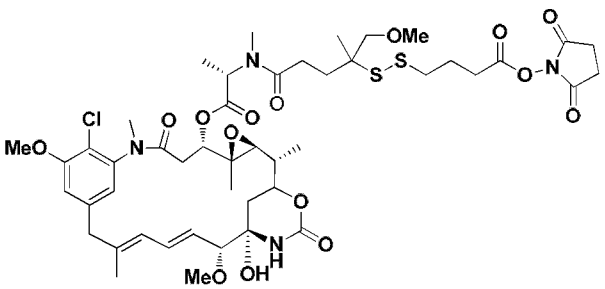
CE-054/055



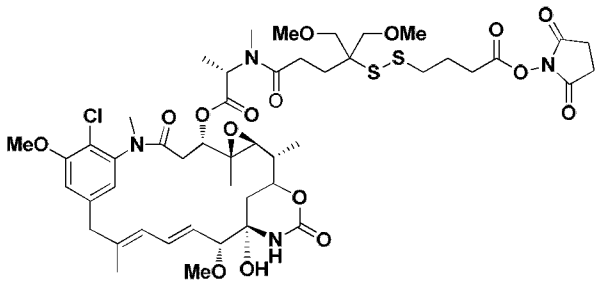
CE-056



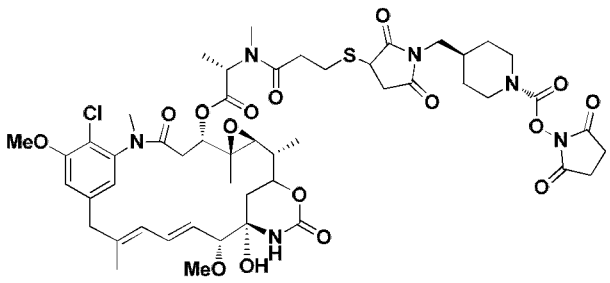
CE-002



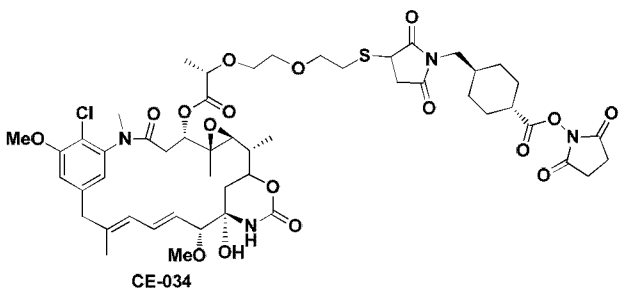
CE-004



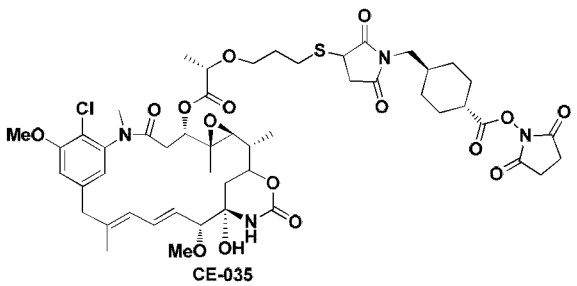
CE-005



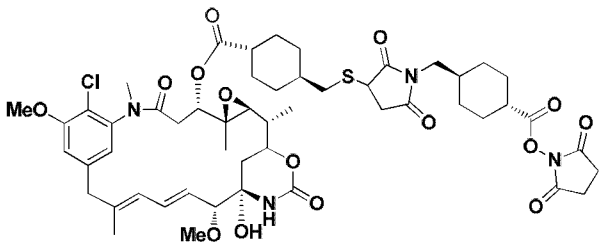
CE-033



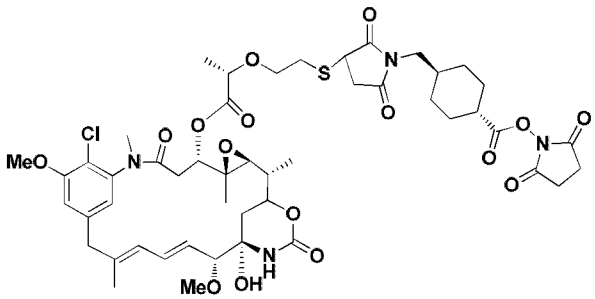
CE-034



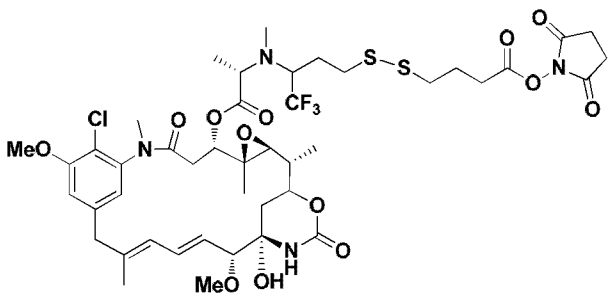
CE-035



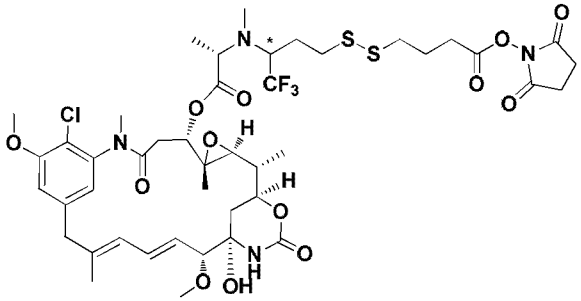
CE-036



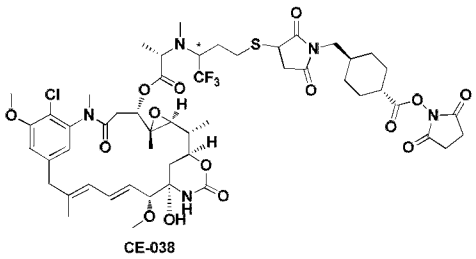
CE-037



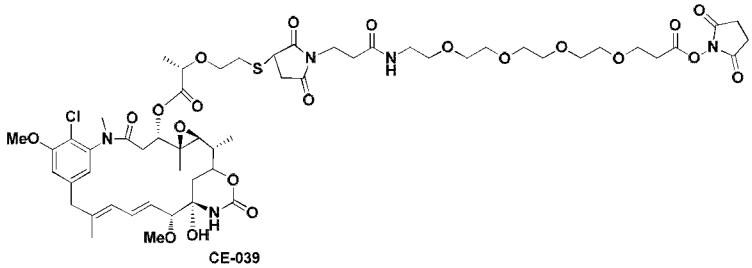
CE-007



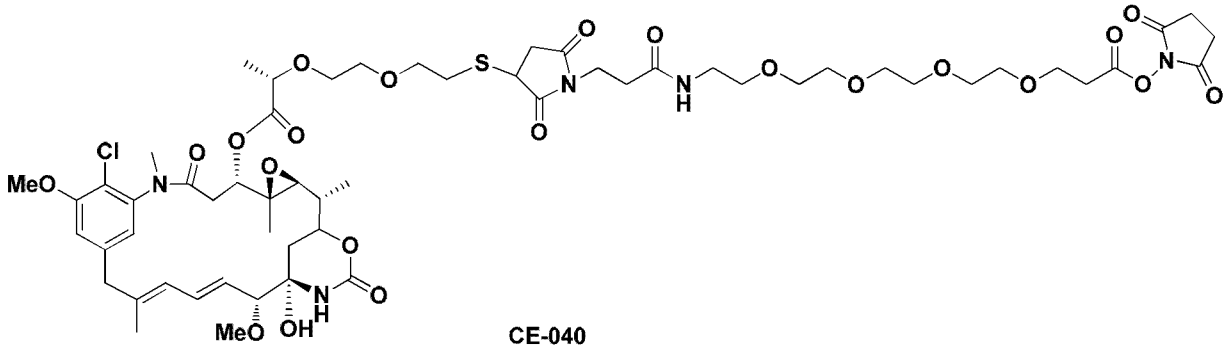
CE-041



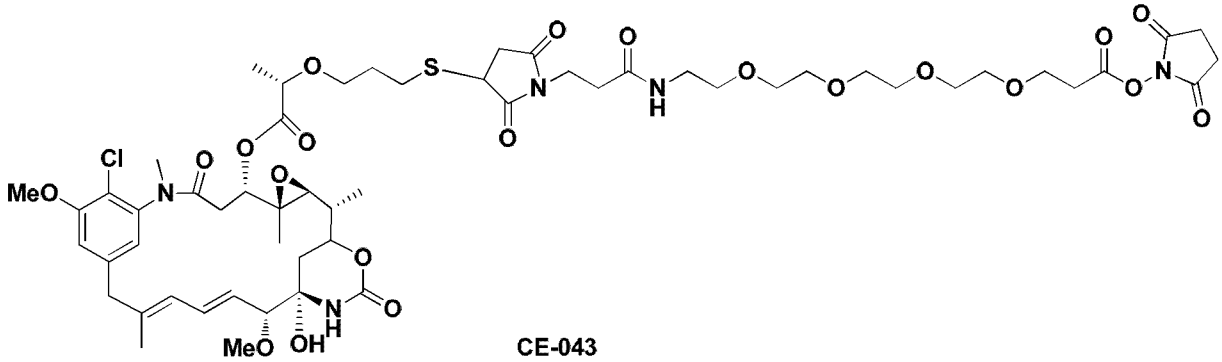
CE-038



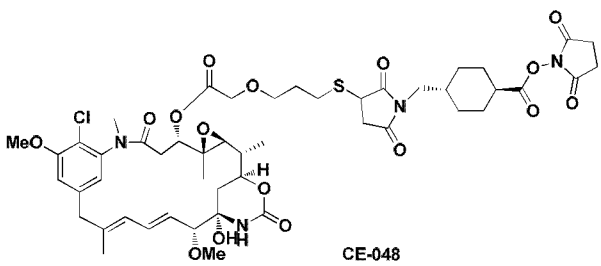
CE-039



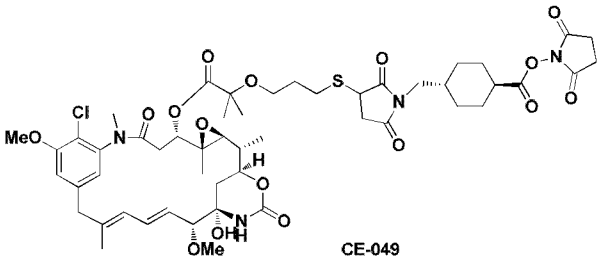
CE-040



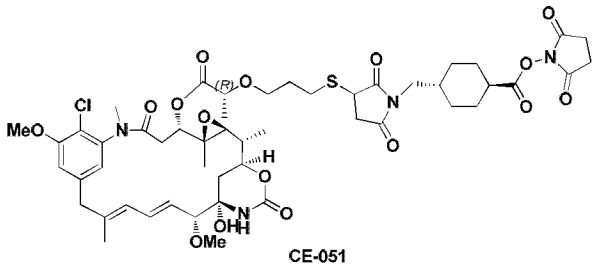
CE-043



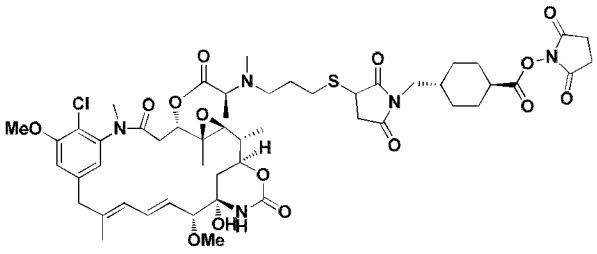
CE-048



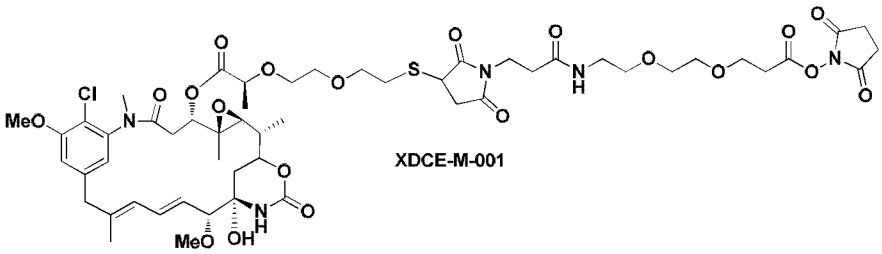
CE-049



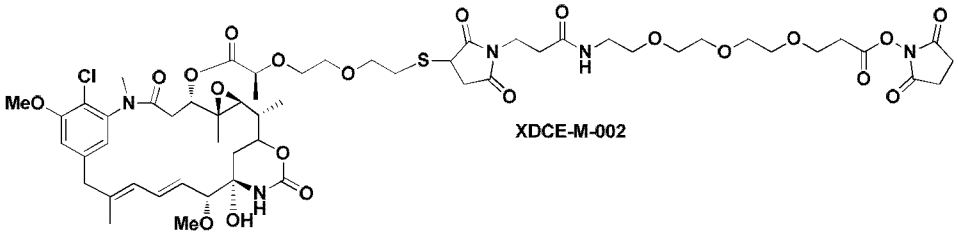
CE-051



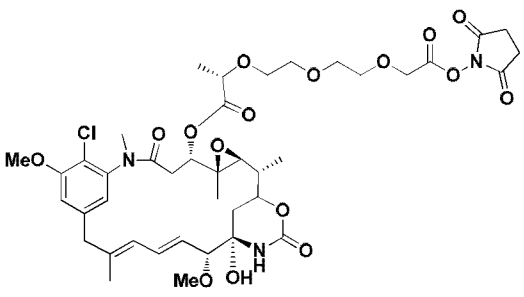
CE-052



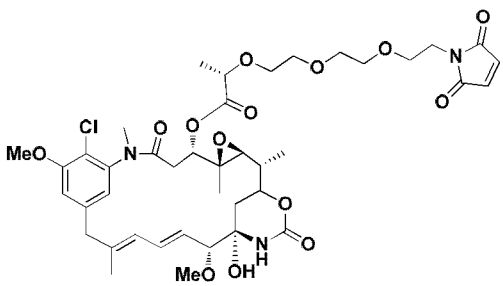
XDCE-M-001



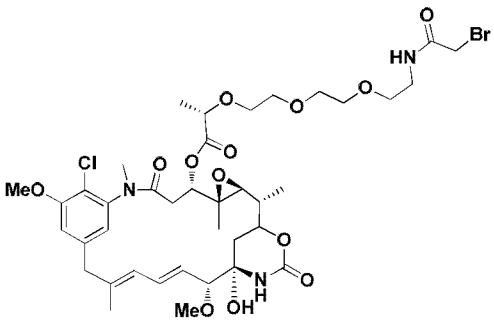
XDCE-M-002



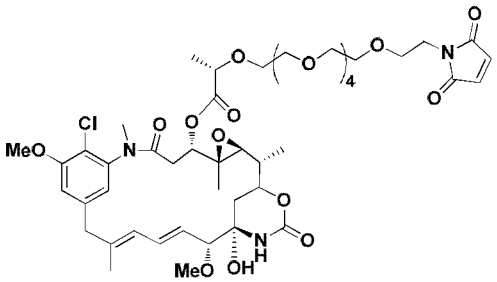
CE-045



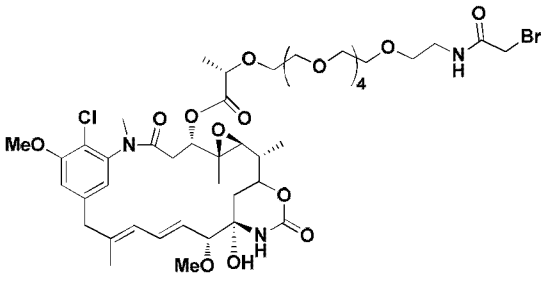
CE-047



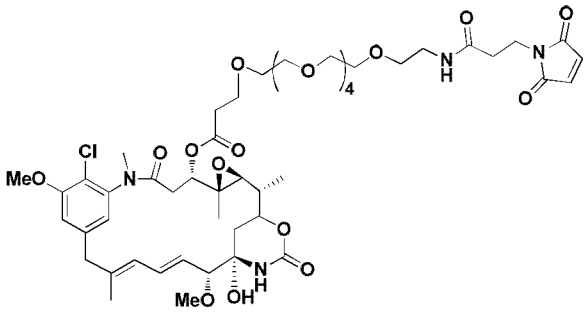
CE-050



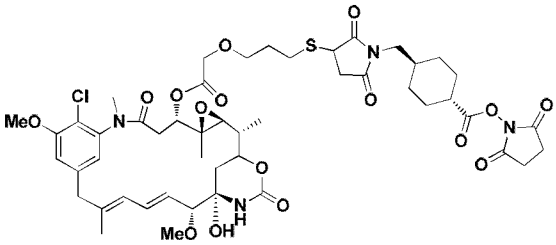
CE-046



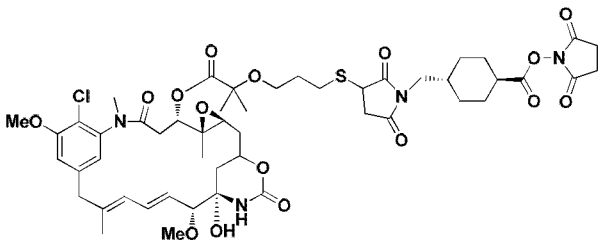
CE-052a



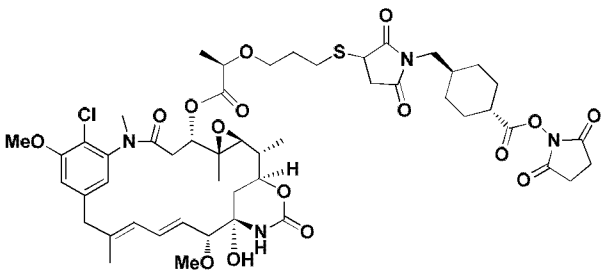
CE-063



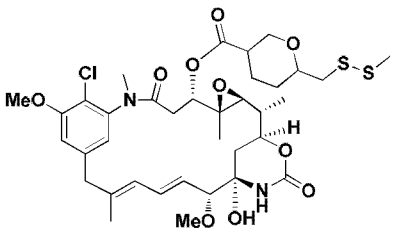
CE-048



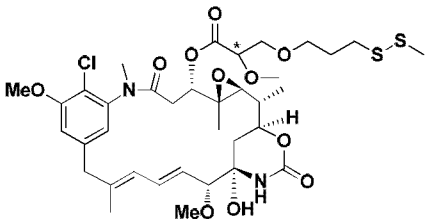
CE-049



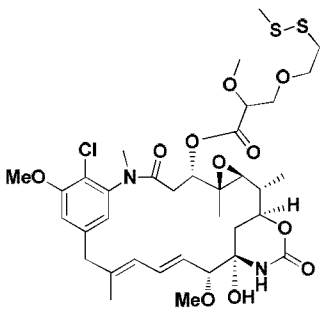
CE-051



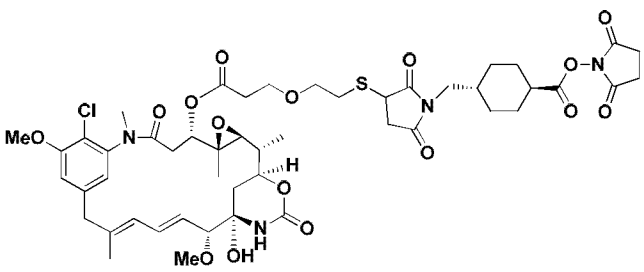
CE-053



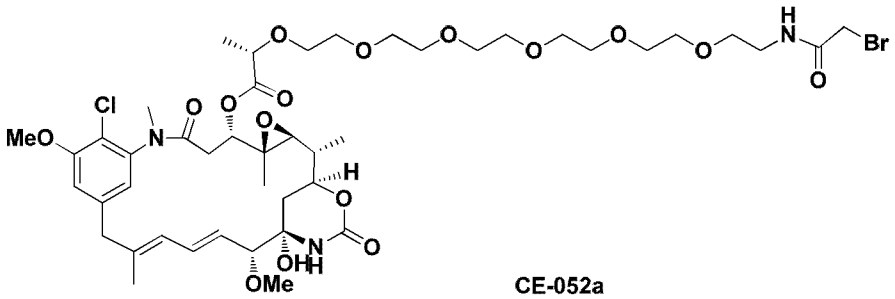
CE-054/CE-055



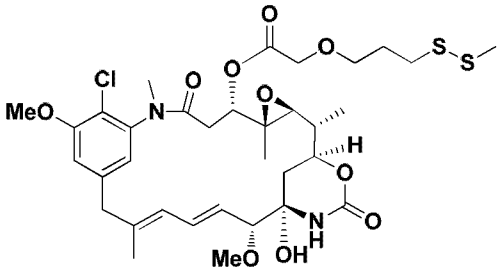
CE-056



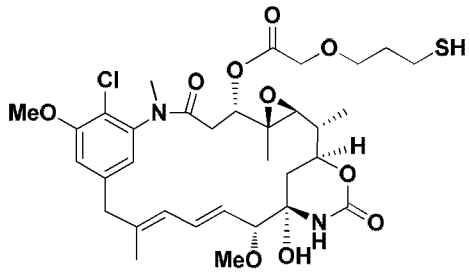
CE-057



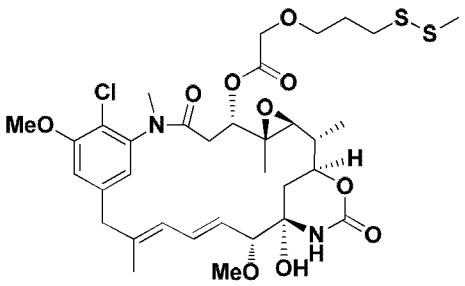
CE-052a



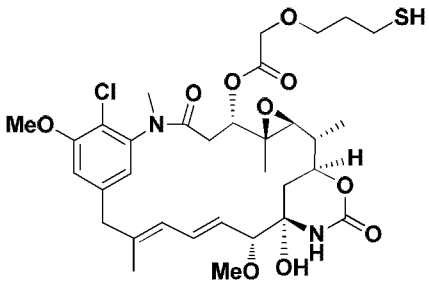
10-16



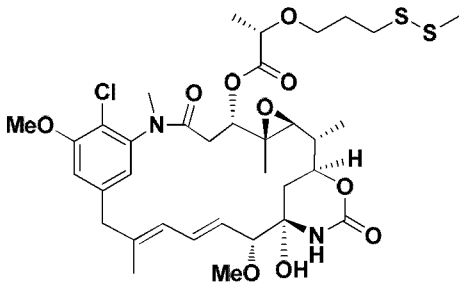
11-16



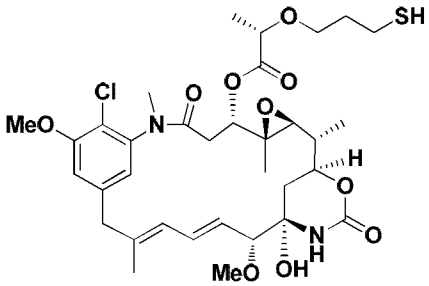
8-17



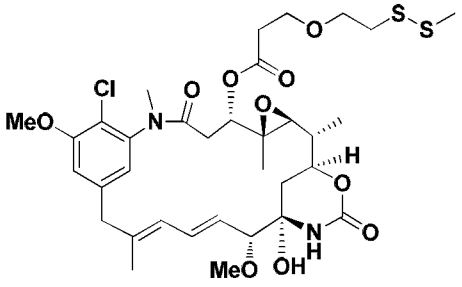
9-17



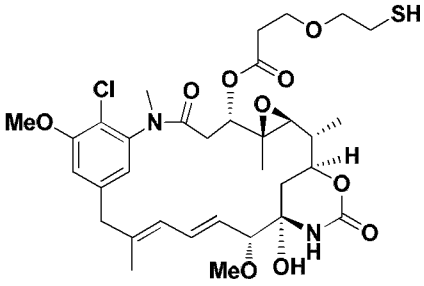
8-18



9-18



7-22

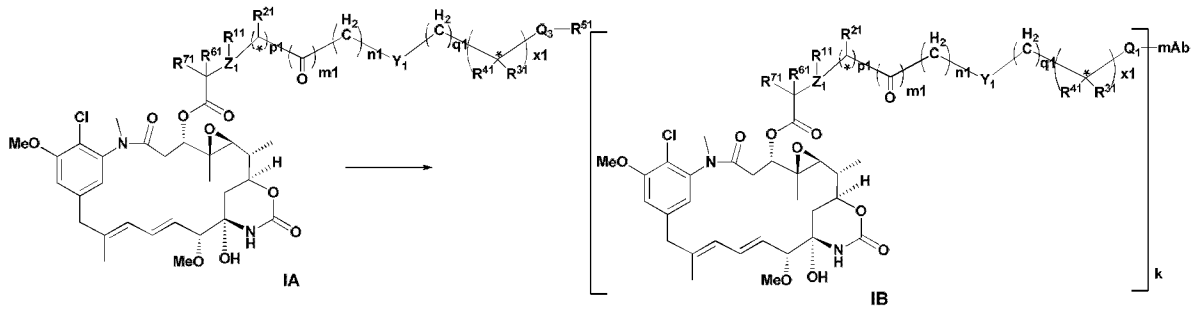


8-22

。

10、一种如权利要求 1-5 任一项所述的如式 IB 所示的抗体药物偶联物的制备方法，其特征在于，其包括以下步骤：有机溶剂中，pH 为 6-8 条件

下，将中间体 IA 与单克隆抗体进行交联，得到抗体药物偶联物 IB 即可；



如式 IA 和如式 IB 所示的化合物中，各字母和基团的定义均同权利要求 1-9 任一项所述。

11、根据权利要求 1-5 中至少一项所述的如式 IB 所示的抗体药物偶联物和/或根据权利要求 6-9 中至少一项所述的如式 IA 所示的中间体在制备治疗和/或预防癌症的药物中的应用。

12、根据权利要求 11 所述的应用，其特征在于，所述的癌症为乳腺癌、淋巴癌、肺癌、肝癌、结肠癌、头颈癌、膀胱癌、肾癌、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、皮肤癌包括鳞状细胞癌；白细胞过多症、急性淋巴细胞性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、B 细胞淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、急性和慢性髓细胞性白血病、骨髓增生异常综合征、前髓细胞白血病、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、星形细胞瘤、神经目细胞瘤、胶质瘤、神经鞘瘤、黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎癌、骨肉瘤、着色性干皮病、角质黄色瘤、甲状腺滤泡癌或卡波西肉瘤。

13、根据权利要求 11 或 12 所述的应用，其特征在于，所述的癌症的肿瘤细胞为 Her2 阳性的人 BT474 乳腺肿瘤细胞、Her2 低表达的人 MCF-7 乳腺肿瘤细胞或在 MCF-7 外转 Her2 的人乳腺肿瘤 MCF7-Her2 稳转细胞株。

14、一种药物组合物，其包含根据权利要求 1-5 中至少一项所述的如式 IB 所示的抗体药物偶联物和/或根据权利要求 6-9 中至少一项所述的如式 IA 所示的中间体，以及一种或多种药学上可接受的辅料。

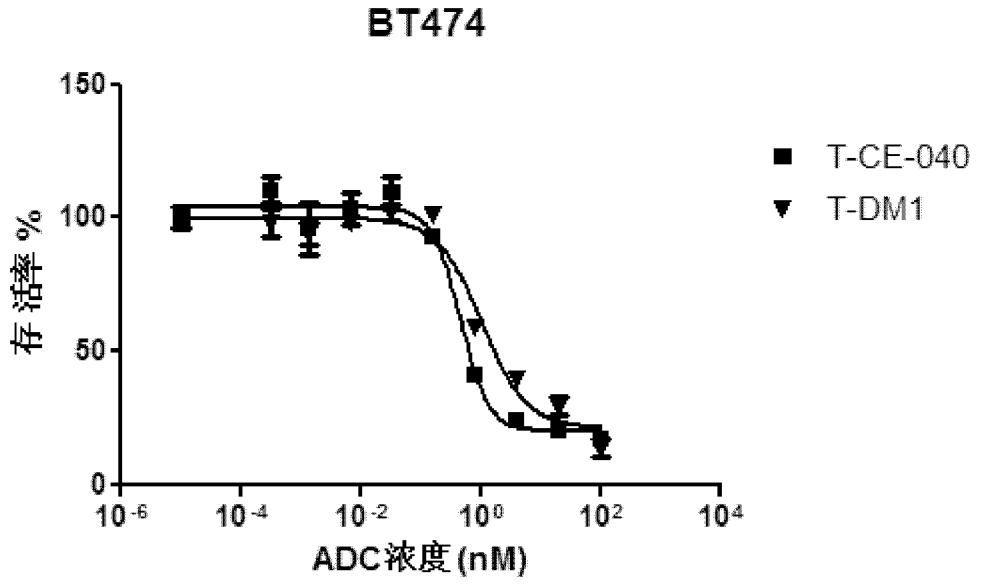

BT474
150
100
50
0
存活率 %
10-6
10-4
10-2
100
102
104
ADC浓度 (nM)
T-CE-040
T-DM1

图 1

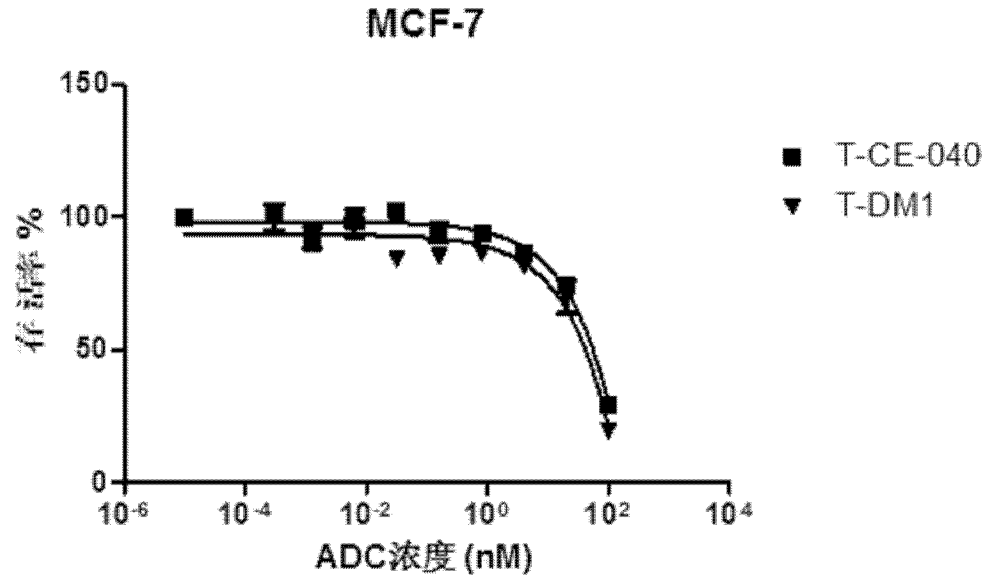

MCF-7
150
100
50
0
存活率 %
10-6
10-4
10-2
100
102
104
ADC浓度 (nM)
T-CE-040
T-DM1

图 2

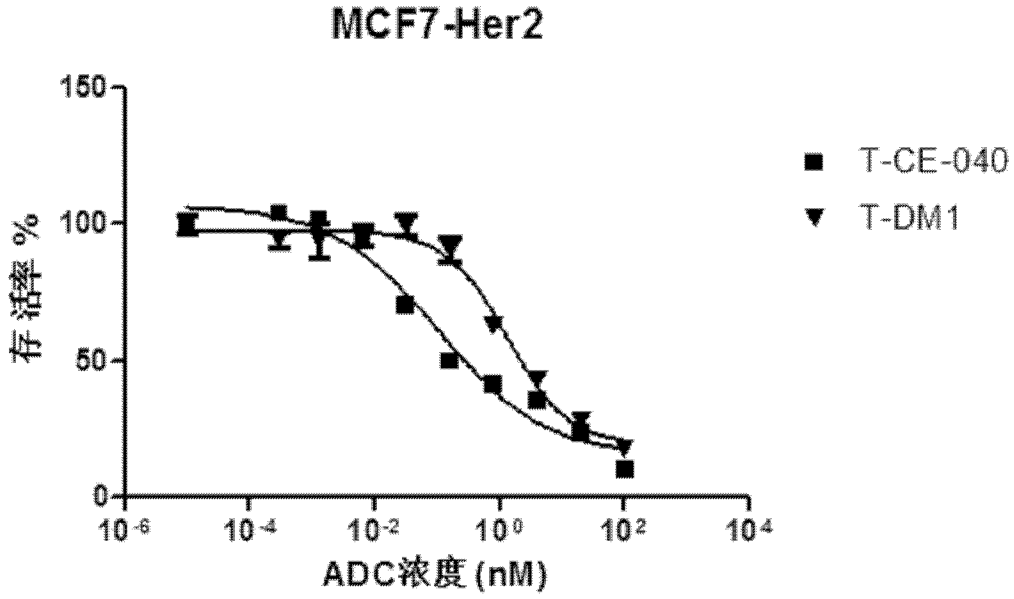

MCF7-Her2
150
100
50
0
存活率 %
10-6
10-4
10-2
100
102
104
ADC浓度(nM)
T-CE-040
T-DM1

图 3

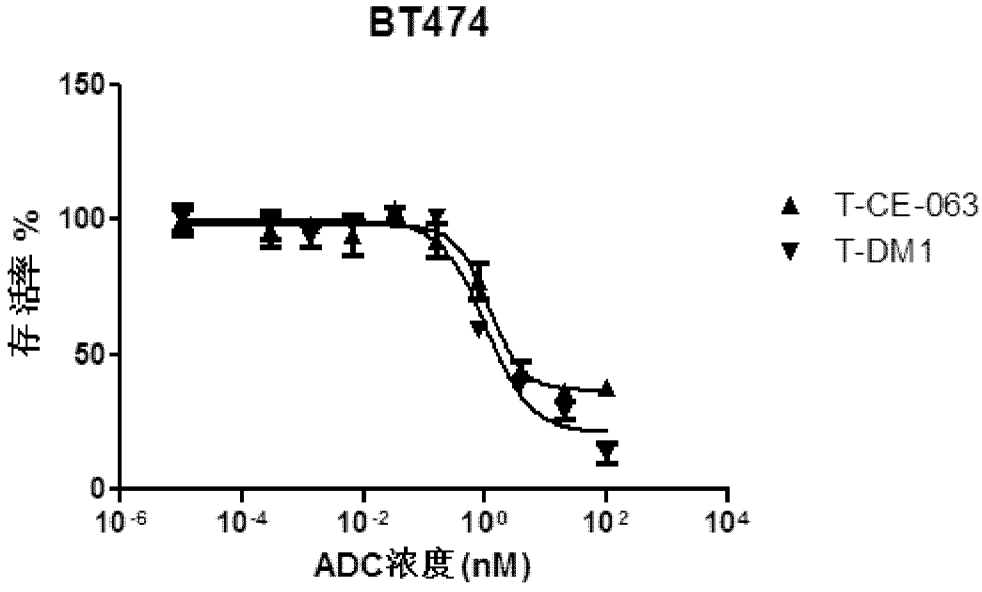

BT474
150
100
50
0
存活率 %
10-6
10-4
10-2
100
102
104
ADC浓度(nM)
T-CE-063
T-DM1

图 4

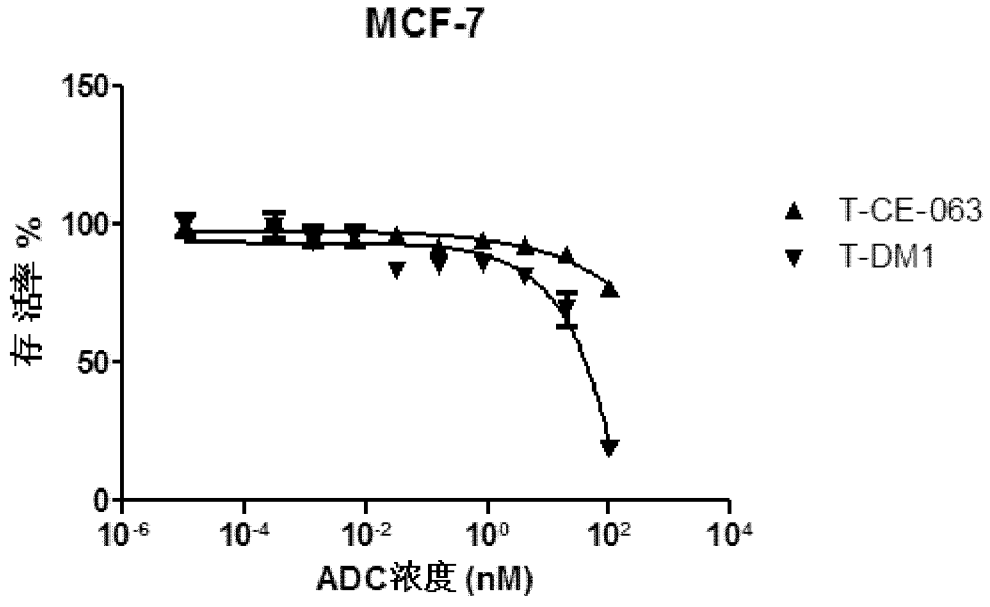

MCF-7
150
100
50
0
存活率 %
10-6
10-4
10-2
100
102
104
ADC浓度 (nM)
T-CE-063
T-DM1

图 5

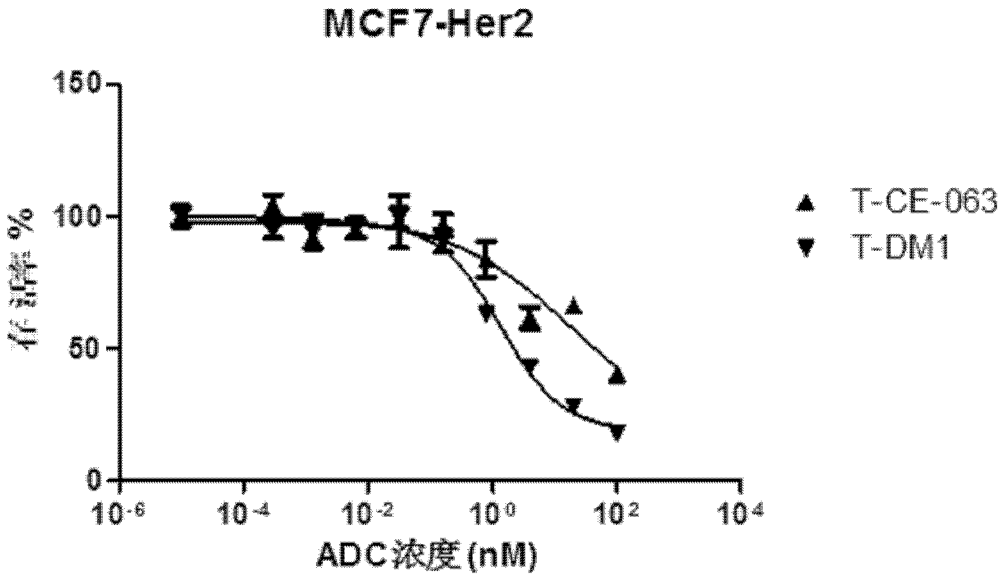

MCF7-Her2
150
100
50
0
存活率 %
10-6
10-4
10-2
100
102
104
ADC浓度 (nM)
T-CE-063
T-DM1

图 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/085275

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 47/48 (2006.01) i; A61K 31/537 (2006.01) i; A61K 39/395 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K, A61P

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

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

DATABASES: DWPI, SIPOABS, CPRSABS, CNABS, CNTXT, EPODOC, CNKI, CA, EMBASE;

SEARCH TERMS: A61K47/48, maitansi+, ansamit+, maytansinoid, DM1, monoclonal antibody, mAb, trastuzumab, Herceptin, linker, conjugat+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 103269712 A (IMMUNOGEN, INC.), 28 August 2013 (28.08.2013), see claims 1-97, and figures 5, 12-14 and 24-27	1-4, 6-8, 10-14
Y	CN 103269712 A (IMMUNOGEN, INC.), 28 August 2013 (28.08.2013), see claims 1-97, and figures 5, 12-14 and 24-27	5, 9
X	JAIN, N. et al., "Current ADC Linker Chemistry", PHARMRES., vol. 32, no. 11, 11 March 2015 (11.03.2015), ISSN: 0724-8741, see page 3527, right column, the last paragraph, and figures 4, 12 and 13	1-4, 10-14
Y	JAIN, N. et al., "Current ADC Linker Chemistry", PHARMRES., vol. 32, no. 11, 11 March 2015 (11.03.2015), ISSN: 0724-8741, see page 3527, right column, the last paragraph, and figures 4, 12 and 13	5, 9

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
05 September 2016 (05.09.2016)	**14 September 2016 (14.09.2016)**
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer **WEI, Yi** Telephone No.: (86-10) **62412193**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/085275

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LEWIS, P.G. et al., "Targeting HER2-Positive Breast Cancer with Trastuzumab-DM1, an Antibody-Cytotoxic Drug Conjugate", CANCER RES., vol. 68, no. 22, 15 November 2008 (15.11.2008), ISSN: 2321-7758, see abstract, and figure 1	1-4, 10-14
Y	LEWIS, P.G. et al., "Targeting HER2-Positive Breast Cancer with Trastuzumab-DM1, an Antibody-Cytotoxic Drug Conjugate", CANCER RES., vol. 68, no. 22, 15 November 2008 (15.11.2008), ISSN: 2321-7758, see abstract, and figure 1	5, 9
A	CN 103319599 A (SHANGHAI JIAOLIAN PHARMACEUTICAL RESEARCH DEVELOPMENT CO., LTD.), 25 September 2013 (25.09.2013), description, paragraphs [0010], [0011], [0015] and [0016], and embodiment 9	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/085275

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 103269712 A	28 August 2013	WO 2012061590 A1	10 May 2012
		US 9090629 B2	28 July 2015
		EP 2635301 A4	01 June 2016
		CA 2816681 A1	10 May 2012
		AU 2011323316 A1	09 May 2013
		US 2016058882 A1	03 March 2016
		JP 2013542958 A	28 November 2013
		US 2013323268 A1	05 December 2013
		EA 201390642 A1	30 December 2013
		AU 2011323316 B2	25 February 2016
		AU 2011323316 A9	18 February 2016
		EP 2635301 A1	11 September 2013
		MX 2013005046 A	12 December 2013
CN 103319599 A	25 September 2013	CN 103319599 B	18 February 2015

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2016/085275

A. 主题的分类

A61K 47/48(2006.01)i；A61K 31/537(2006.01)i；A61K 39/395(2006.01)i；A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K，A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

数据库：DWPI, SIPOABS, CPRSABS, CNABS, CNTXT, EPODOC, CNKI, CA，EMBASE； 关键词：A61K47/48，美登，偶联，单克隆抗体，连接体，maitansi+, ansamit+,maytansinoid, DM1, monoclonal antibody, mAb, trastuzumab, Herceptin, linker, conjugat+

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 103269712 A (伊缪诺金公司) 2013年 8月 28日 (2013-08-28) 参见权利要求1-97，附图5，12-14，24-27	1-4，6-8，10-14
Y	CN 103269712 A (伊缪诺金公司) 2013年 8月 28日 (2013-08-28) 参见权利要求1-97，附图5，12-14，24-27	5，9
X	Jain N等. "Current ADC Linker Chemistry." Pharm Res.，第32卷，第11期，2015年 3月 11日 (2015-03-11)， ISSN：0724-8741， 参见第3527页右栏最后一段，图4，12-13	1-4，10-14
Y	Jain N等. "Current ADC Linker Chemistry." Pharm Res.，第32卷，第11期，2015年 3月 11日 (2015-03-11)， ISSN：0724-8741， 参见第3527页右栏最后一段，图4，12-13	5，9

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2016年 9月 5日	2016年 9月 14日

ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	韦轶
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (86-10)62412193

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	Lewis Phillios GD等. "Targeting HER2-Positive Breast Cancer with Trastuzumab-DM1, an Antibody-Cytotoxic Drug conjugate." Cancer Res., 第68卷，第22期，2008年 11月 15日 (2008-11-15), ISSN：2321-7758, 参见摘要，图1.	1-4, 10-14
Y	Lewis Phillios GD等. "Targeting HER2-Positive Breast Cancer with Trastuzumab-DM1, an Antibody-Cytotoxic Drug conjugate." Cancer Res., 第68卷，第22期，2008年 11月 15日 (2008-11-15), ISSN：2321-7758, 参见摘要，图1.	5, 9
A	CN 103319599 A (上海交联药物研发有限公司) 2013年 9月 25日 (2013-09-25) 说明书第[0010]-[0011]，[0015]-[0016]段，实施例9	1-14

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2016/085275

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	103269712	A	2013年 8月 28日	WO	2012061590	A1	2012年 5月 10日
				US	9090629	B2	2015年 7月 28日
				EP	2635301	A4	2016年 6月 1日
				CA	2816681	A1	2012年 5月 10日
				AU	2011323316	A1	2013年 5月 9日
				US	2016058882	A1	2016年 3月 3日
				JP	2013542958	A	2013年 11月 28日
				US	2013323268	A1	2013年 12月 5日
				EA	201390642	A1	2013年 12月 30日
				AU	2011323316	B2	2016年 2月 25日
				AU	2011323316	A9	2016年 2月 18日
				EP	2635301	A1	2013年 9月 11日
				MX	2013005046	A	2013年 12月 12日
CN	103319599	A	2013年 9月 25日	CN	103319599	B	2015年 2月 18日