



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115215921 A

(43) 申请公布日 2022. 10. 21

(21) 申请号 202110429624.5

A61K 47/68 (2017.01)

(22) 申请日 2021.04.21

A61K 31/4745 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(71) 申请人 上海复旦张江生物医药股份有限公司

地址 201210 上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路308号

(72) 发明人 邱雪飞 刘宁 杨周 沈磊 苏勇 张文伯 杨彤 王宝霞

(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283 专利代理人 王卫彬 陈卓

(51) Int. Cl.

C07K 5/062 (2006.01)

C07K 1/107 (2006.01)

C07D 491/22 (2006.01)

A61K 47/65 (2017.01)

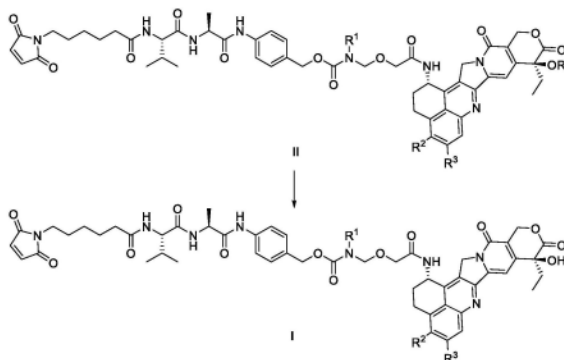
权利要求书15页 说明书40页

(54) 发明名称

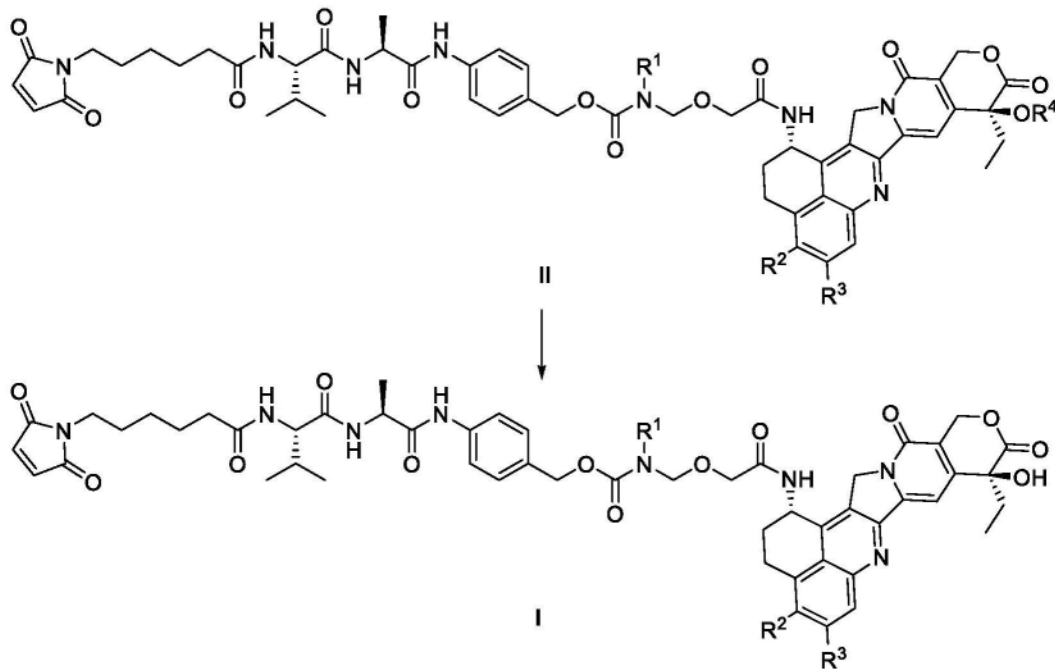
一种连接基药物偶联物的制备方法及其中间件

(57) 摘要

本发明公开了一种连接基药物偶联物的制备方法及其中间件,具体公开了式I化合物的制备方法,其中,R<sup>1</sup>为C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>烷基、一个或多个R<sup>1-3</sup>S(O)<sub>2</sub>-取代的C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>烷基、或一个或多个N(R<sup>1-1</sup>)(R<sup>1-2</sup>)-取代的C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>烷基;R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地为C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>烷基、一个或多个卤素取代的C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>烷基、或卤素;R<sup>1-1</sup>、R<sup>1-2</sup>和R<sup>1-3</sup>各自独立地为C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>烷基;R<sup>4</sup>为羟基保护基。本发明制备方法具有以下一个或多个优点:操作简单、收率好、易于控制产品质量且适合工业化生产。



1. 一种式I化合物的制备方法,其包括如下步骤:脱去式II化合物的R<sup>4</sup>保护基得到所述式I化合物;



其中, R<sup>1</sup>为C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>烷基、一个或多个R<sup>1-3</sup>S(O)<sub>2</sub>-取代的C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>烷基、或一个或多个N(R<sup>1-1</sup>)(R<sup>1-2</sup>)-取代的C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>烷基;

R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地为C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>烷基、一个或多个卤素取代的C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>烷基、或卤素;

R<sup>1-1</sup>、R<sup>1-2</sup>和R<sup>1-3</sup>各自独立地为C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>烷基;

R<sup>4</sup>为羟基保护基。

2. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,R<sup>1</sup>为一个R<sup>1-3</sup>S(O)<sub>2</sub>-取代的C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>烷基,例如甲磺基乙基;

和/或,R<sup>2</sup>为C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>烷基,例如甲基;

和/或,R<sup>3</sup>为卤素,例如氟;

和/或,R<sup>1-3</sup>为C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>烷基,例如乙基;

和/或,所述羟基保护基为酯类保护基或硅醚类保护基。

3. 如权利要求2所述的制备方法,其特征在于,当所述的羟基保护基为酯类保护基时,R<sup>4</sup>为乙酰基、丙酰基、苯甲酰基或特戊酰基,优选为乙酰基;

和/或,当所述的羟基保护基为硅醚类保护基时,R<sup>4</sup>为三甲基硅基、三异丙基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基或三叔丁基硅基,优选为叔丁基二苯基硅基;

和/或,当所述的羟基保护基为酯类保护基时,脱R<sup>4</sup>保护基所用脱保护试剂为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钾、或乙酰氯/甲醇,优选为乙酰氯/甲醇;

和/或,当所述的羟基保护基为酯类保护基时,脱R<sup>4</sup>保护基所用脱保护试剂和式II化合物的摩尔比值为0.5-2,优选为0.5-1;

和/或,当所述的羟基保护基为酯类保护基时,脱R<sup>4</sup>保护基所用溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、二氯甲烷或其中任意两种以上的混合,优选为“甲醇与二氯甲烷的混合溶剂”或“乙醇与二氯甲烷的混合溶剂”;

和/或,当所述的羟基保护基为酯类保护基时,脱R<sup>4</sup>保护基反应的温度为10-50℃,例如20-30℃;

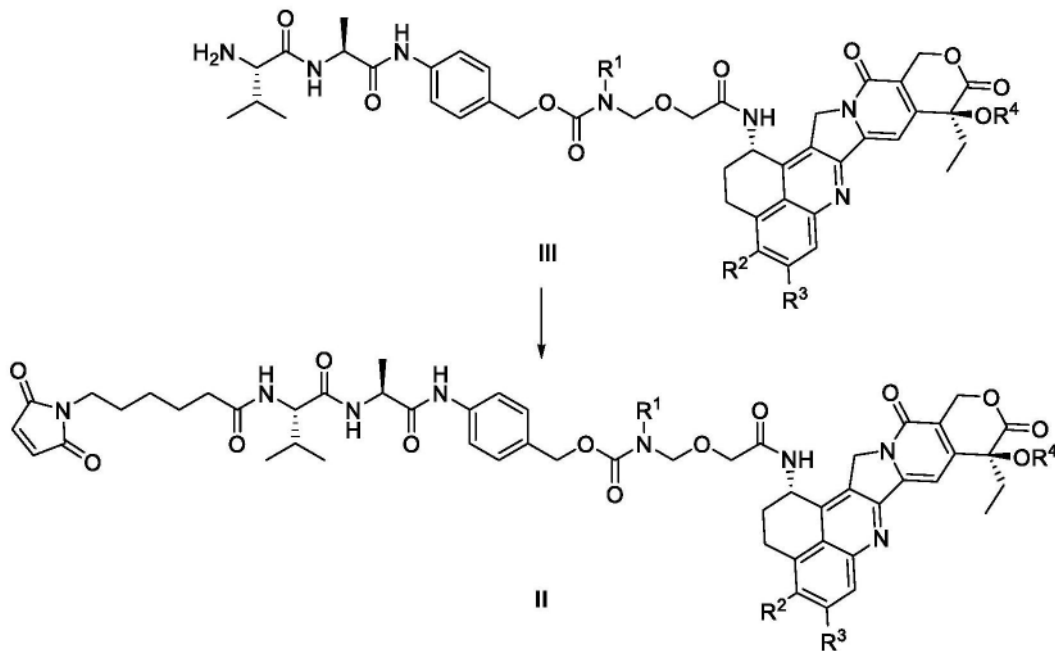
和/或,当所述的羟基保护基为硅醚类保护基时,脱R<sup>4</sup>保护基所用脱保护试剂为氢氧化锂、四丁基氟化铵/醋酸、氢氧化钠、吡啶氟化氢络合物、叔丁基氟化铵或叔丁基氟化铵/醋酸,优选为叔丁基氟化铵或叔丁基氟化铵/醋酸;

和/或,当所述的羟基保护基为硅醚类保护基时,脱R<sup>4</sup>保护基所用脱保护试剂和式II化合物的摩尔比值为1.2-3,优选为1.2-1.6,进一步优选为1.5;

和/或,当所述的羟基保护基为硅醚类保护基时,脱R<sup>4</sup>保护基所用溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、二氯甲烷或其中任意两种以上的混合,优选为“甲醇与二氯甲烷的混合溶剂”或“乙醇与二氯甲烷的混合溶剂”;

和/或,当所述的羟基保护基为硅醚类保护基时,脱R<sup>4</sup>保护基反应的温度为10-50℃,例如20-30℃。

4.如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,进一步包括式II化合物的制备方法,所述的式II化合物的制备方法包括如下步骤:将式III化合物和6-(马来酰亚胺基)己酸琥珀酰亚胺酯在溶剂中进行偶联反应得到所述式II化合物;



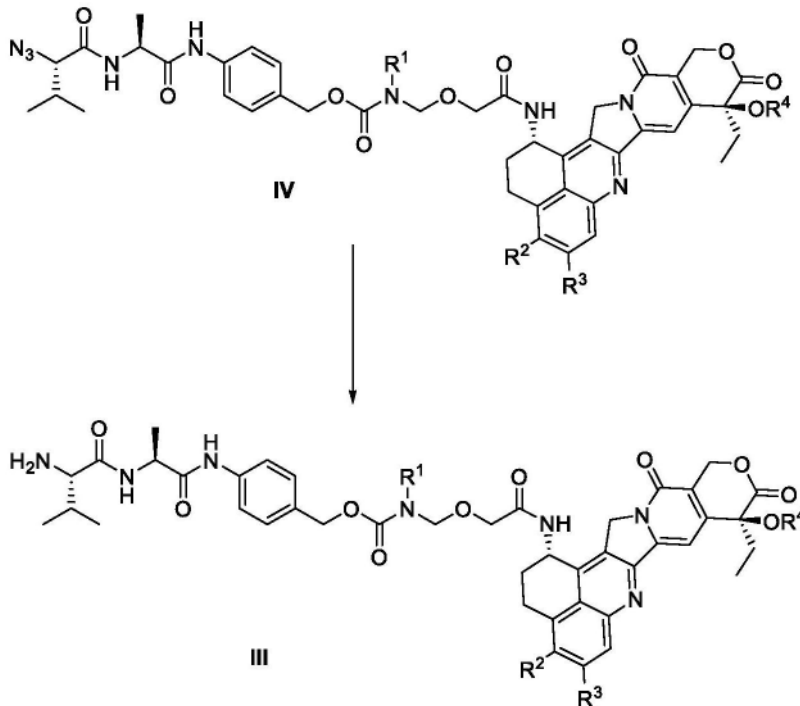
其中,R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>的定义如权利要求1所述。

5.如权利要求4所述的制备方法,其特征在于,所述的式II化合物的制备方法中,所述的6-(马来酰亚胺基)己酸琥珀酰亚胺酯与式III化合物的摩尔比值为1-5,优选为1-2,进一步优选为1.0-1.5;

和/或,所述的式II化合物的制备方法中,所述溶剂为酰胺类溶剂、氯代烷烃类溶剂、醚类溶剂、腈类溶剂或其中任意两种以上的混合;其中,所述酰胺类溶剂优选为N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或其混合,进一步优选为N,N-二甲基甲酰胺;所述氯代烷烃类溶剂优选为二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷或其中任意两种以上的混合,进一步优选为二氯甲烷;所述醚类溶剂优选为四氢呋喃、乙醚、1,4-二氧六环、苯甲醚、甲基叔丁基醚或其中任意两种以上的混合,进一步优选为四氢呋喃;所述腈类溶剂优选为乙腈;

和/或,所述的式II化合物的制备方法中,反应温度为0-50℃,优选为25-40℃。

6.如权利要求4所述的制备方法,其特征在于,所述的式II化合物的制备方法进一步包括式III化合物的制备方法,所述式III化合物的制备方法包括如下步骤:将式IV化合物和还原剂在有机溶剂中和酸缓冲液存在下进行还原反应得到式III化合物;



其中, $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 的定义如权利要求4中所述。

7.如权利要求6所述的制备方法,其特征在于,所述的式III化合物的制备方法中,所述还原剂为三苯基膦、三叔丁基膦或三甲基膦,优选为三甲基膦;

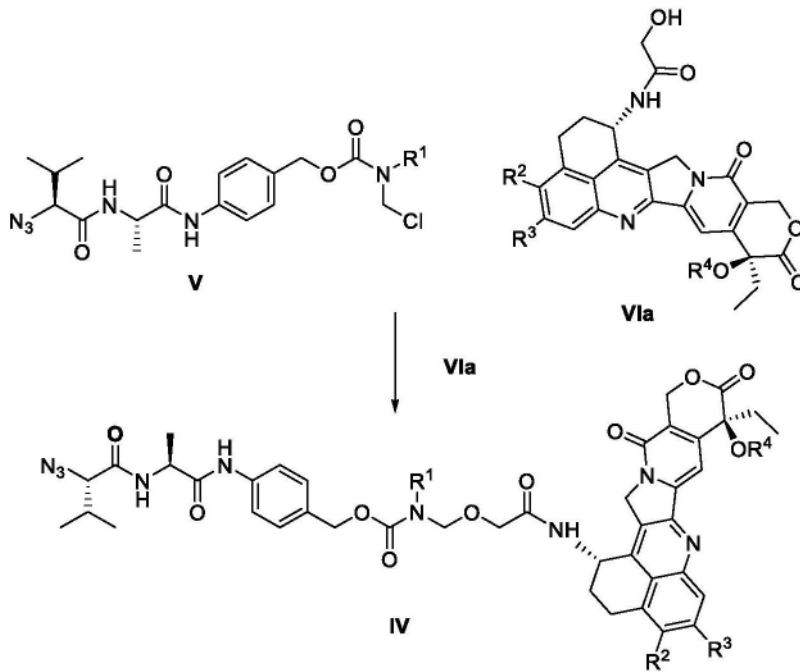
和/或,所述的式III化合物的制备方法中,所述还原剂和式IV化合物的摩尔比值为1-5,优选为1-2,进一步优选为1.0-1.5,更进一步优选为1.1-1.3;

和/或,所述的式III化合物的制备方法中,所述有机溶剂为醚类溶剂,例如四氢呋喃、乙醚、1,4-二氧六环、苯甲醚、甲基叔丁基醚或其中任意两种以上的混合,进一步优选为四氢呋喃;

和/或,所述的式III化合物的制备方法中,所述酸缓冲液为醋酸缓冲液、甲酸缓冲液,优选为醋酸缓冲液;所述酸缓冲液的pH优选为4.0-6.0,进一步优选为4.5-5.5,更进一步优选为5.0;

和/或,所述的式III化合物的制备方法中,所述还原反应的温度为0-20℃,优选为0-10℃,进一步优选为0-5℃。

8.如权利要求6所述的制备方法,其特征在于,所述的式III化合物的制备方法还进一步包括式IV化合物的制备方法,所述式IV化合物的制备方法包括如下步骤:将式V化合物和式VIa化合物在溶剂中和碱存在下进行取代反应得到所述式IV化合物;



其中, R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>如权利要求6中所述。

9. 如权利要求8所述的制备方法,其特征在于,所述的式IV化合物的制备方法中,式V化合物与式VIa化合物的摩尔比值为1-5,优选为1-2;

和/或,所述的式IV化合物的制备方法中,所述碱为有机碱、无机碱或其混合;其中,所述有机碱优选为叔丁基钾、三乙胺、DMAP、吡啶、潘必啶或其中任意两种以上的混合,进一步优选为潘必啶;所述无机碱优选为碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐、碱金属磷酸盐或其中任意两种以上的混合,进一步优选为磷酸钾、碳酸钾、氢氧化钾、碳酸铯或其中任意两种以上的混合;

和/或,所述的式IV化合物的制备方法中,所述碱与式VIa化合物的摩尔比值为1-5,优选为1-2,进一步优选为1.5;

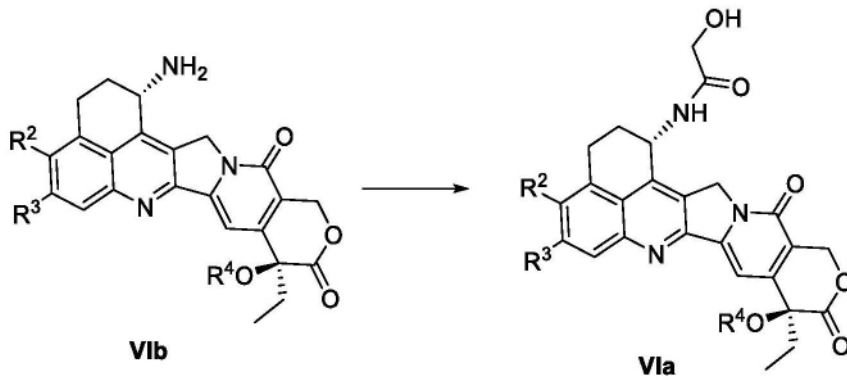
和/或,所述的式IV化合物的制备方法中,所述溶剂为醚类溶剂、氯代烷烃类溶剂、腈类溶剂或其中任意两种以上的混合;所述醚类溶剂可以为四氢呋喃、乙醚、1,4-二氧六环、苯甲醚、甲基叔丁基醚或其中任意两种以上的混合,优选为1,4-二氧六环;所述氯代烷烃类溶剂可以为二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿或其中任意两种以上的混合,优选为二氯甲烷;所述腈类溶剂可以为乙腈;

和/或,所述的式IV化合物的制备方法中,反应温度为0-80℃;当R<sup>4</sup>为酯类保护基时,反应温度可以为40-60℃;当R<sup>4</sup>为硅醚类保护基时,反应温度可以为0-20℃。

10. 如权利要求8所述的制备方法,其特征在于,所述的式IV化合物的制备方法进一步包括式VIa化合物的制备方法和/或式V化合物的制备方法;

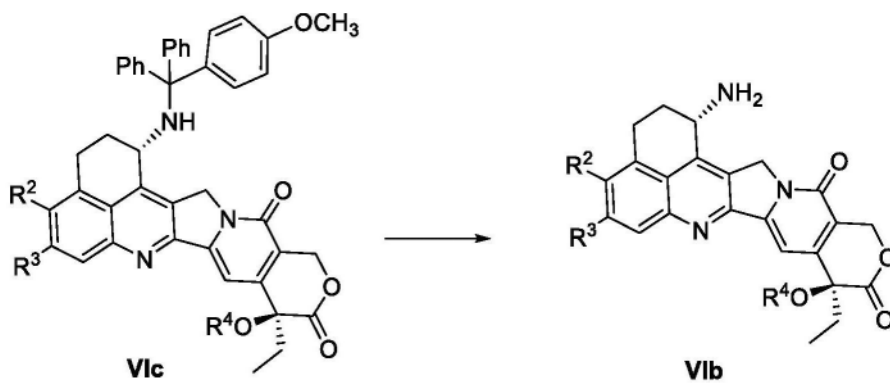
优选地,所述式VIa化合物的制备方法包括如下步骤:将式VIb化合物和羟基乙酸在缩合剂和碱的存在下进行缩合反应得到所述式VIa化合物;

将式VIb化合物和羟基乙酸在缩合剂和碱的存在下进行缩合反应得到所述式VIa化合物;



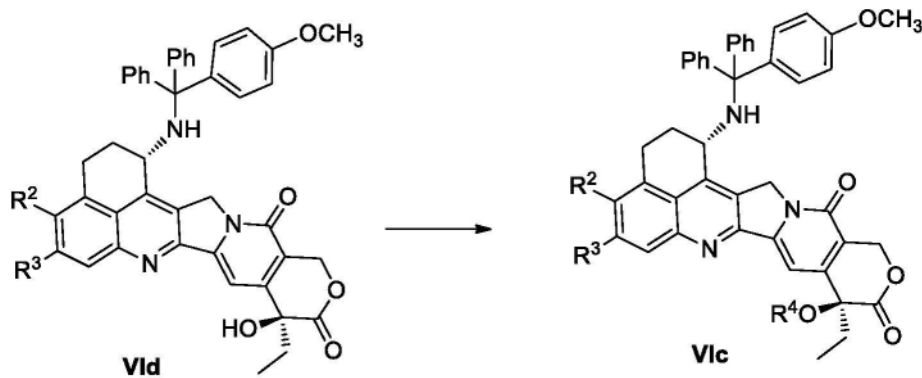
其中,  $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 的定义如权利要求8中所述;

进一步优选地,所述式VIa化合物的制备方法中,所述式VIb化合物的制备方法优选包括如下步骤:脱去式VIc化合物中与氨基连接的4-甲氧基三苯基甲基得到所述式VIb化合物;



其中,  $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 如权利要求8中所述;

进一步优选地,所述式VIb化合物的制备方法中,所述式VIc化合物的制备方法优选包括如下步骤:将式VIId化合物和羟基保护试剂进行羟基保护反应得到所述式VIc化合物;

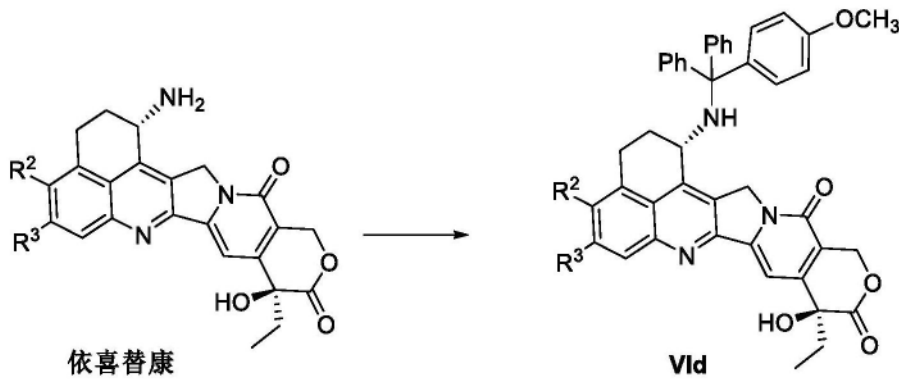


其中,  $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 如权利要求8中所述;

进一步优选地,所述的式VIc化合物的制备方法中,所述式VIId化合物的制备方法包括如下步骤:

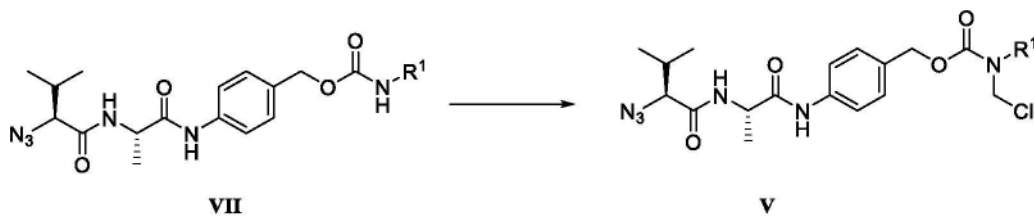
(i) 将依喜替康和三甲基氯硅烷反应;

(ii) 将步骤(i)的反应液与4-甲氧基氯化三苯甲烷在碱存在下反应得到所述式VIId化合物;



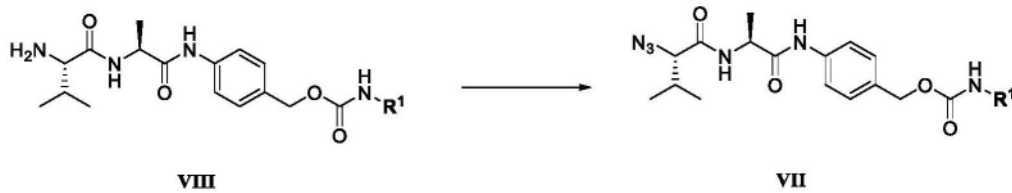
其中,  $R^2$ 和 $R^3$ 的定义如权利要求8中所述;

优选地,所述的式V化合物的制备方法包括如下步骤:将式VII化合物与多聚甲醛和三甲基氯硅烷在溶剂中进行反应得到所述式V化合物;



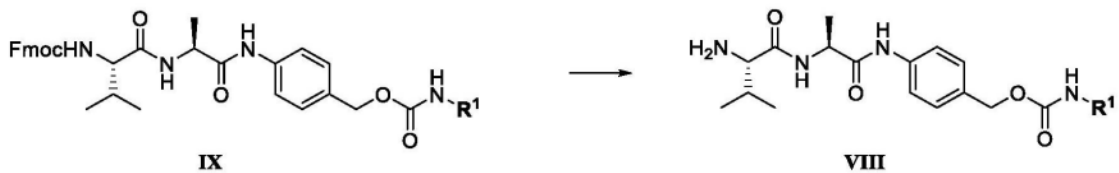
其中, $R^1$ 的定义如权利要求8中所述;

进一步优选地,所述的式V化合物的制备方法中,所述式VII化合物的制备方法包括如下步骤:将式VIII化合物与磺酰叠氮化合物在碱和催化剂存在下在溶剂中反应得到所述式VII化合物;



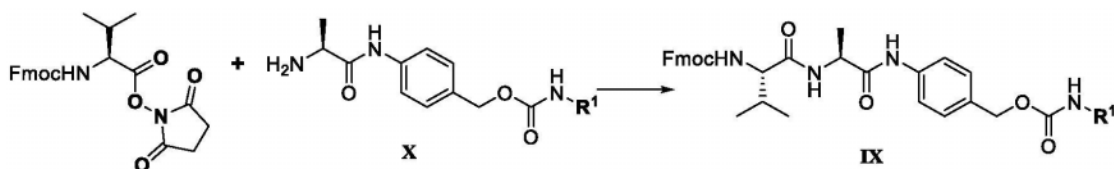
其中, $R^1$ 的定义如权利要求8中所述;

进一步优选地,所述的式VII化合物的制备方法中,所述式VIII化合物的制备方法包括如下步骤:将式IX化合物在碱存在下和有机溶剂中进行脱Fmoc反应得到所述式VIII化合物;



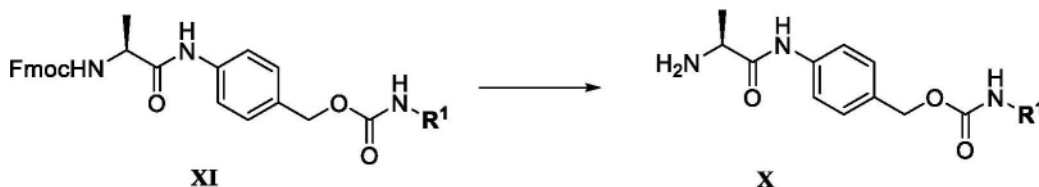
其中, $R^1$ 的定义如权利要求8中所述;

进一步优选地,所述的式VIII化合物的制备方法中,所述式IX化合物的制备方法包括如下步骤:将式X化合物与N-Fmoc-L-缬氨酸N-丁二烯胺亚胺酯在溶剂中进行偶联反应得到所述式IX化合物;



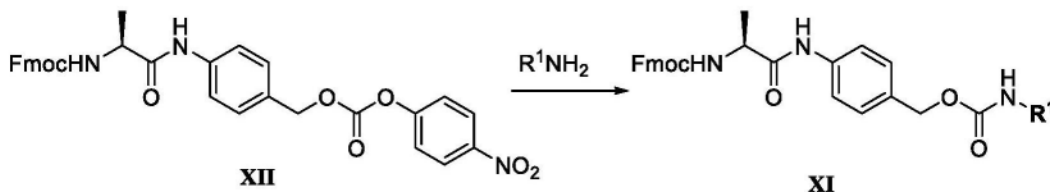
其中,  $R^1$  的定义如权利要求8中所述;

进一步优选地, 所述的式IX化合物的制备方法中, 所述式X化合物的制备方法包括如下步骤: 将式XI化合物在碱存在下和溶剂中进行脱Fmoc反应得到式X化合物;



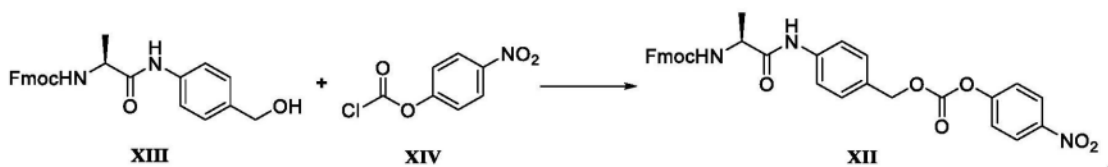
其中,  $R^1$  的定义如权利要求8中所述;

进一步优选地, 所述的式X化合物的制备方法中, 所述式XI化合物的制备方法包括如下步骤: 将式XII化合物与氨基化合物  $R^1NH_2$  在碱存在下和溶剂中进行偶联反应得到式XI化合物;



其中,  $R^1$  的定义如权利要求8中所述;

进一步优选地, 所述的式XI化合物的制备方法中, 所述式XII化合物的制备方法包括如下步骤: 将式XIII化合物和式XIV化合物在碱存在下和溶剂中进行如下反应得到所述式XII化合物;



11. 如权利要求10所述的制备方法, 其特征在于, 所述的式VIa化合物的制备方法中, 缩合反应的溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜或其中任意两种以上的混合, 优选为二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺或其混合, 进一步优选为二氯甲烷;

和/或, 所述的式VIa化合物的制备方法中, 所述羟基乙酸与式VIb化合物的摩尔比值为1-5, 优选为1.5-3, 进一步优选为1.5-2;

和/或, 所述的式VIa化合物的制备方法中, 所述缩合剂为二环己基碳二亚胺、二异丙基碳二亚胺、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亚胺或其盐、2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯、丙基磷酸酐、苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐、叠氮磷酸二苯酯、4-(4,6-二甲氧基三嗪-2-基)-4-甲基吗啉或其盐, 优选为二环己基碳二亚胺(DCC)、4-(4,6-二甲氧基三嗪-2-基)-4-甲基吗啉或其盐, 进一步优选为4-(4,6-二甲氧基

三嗪-2-基)-4-甲基吗啉或其盐,进一步优选为4-(4,6-二甲氧基三嗪-2-基)-4-甲基吗啉盐酸盐;

和/或,所述的式VIa化合物的制备方法中,所述缩合剂与式VIb化合物的摩尔比值为1-5,优选为1.5-3.0,进一步优选为1.5-2.0;

和/或,所述的式VIa化合物的制备方法中,缩合反应中所用的碱为N,N-二异丙基乙胺(DIEA)、三乙胺、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU)或其中任意两种以上的混合,优选为三乙胺、N,N-二异丙基乙胺或其混合,进一步优选为N,N-二异丙基乙胺;

和/或,所述的式VIa化合物的制备方法中,缩合反应中所用的碱与式VIb化合物的摩尔比值为1-5,优选为2-4,进一步优选为2.0-3.0,更进一步优选为2.0-2.5;

和/或,所述的式VIa化合物的制备方法中,缩合反应的温度为20-50℃,优选为20-30℃;

和/或,所述的式VIa化合物的制备方法中,缩合反应在惰性气体保护下进行,例如在氮气或氩气环境中进行;

和/或,所述的式VIb化合物的制备方法中,脱4-甲氧基三苯基甲基反应所用的溶剂为氯仿、二氯甲烷或其混合,优选为二氯甲烷;

和/或,所述的式VIb化合物的制备方法中,脱4-甲氧基三苯基甲基所用脱保护试剂为三异丙基硅烷、三乙基硅烷或其混合,优选为三乙基硅烷;

和/或,所述的式VIb化合物的制备方法中,脱4-甲氧基三苯基甲基所用脱保护试剂与式VIc化合物的摩尔比值为1-5,优选为1-3,进一步优选为1.3-2.5;

和/或,所述的式VIb化合物的制备方法中,脱4-甲氧基三苯基甲基反应的温度为-20至10℃,优选为-10至5℃,进一步优选为-5至5℃;

和/或,所述的式VIb化合物的制备方法中,脱4-甲氧基三苯基甲基反应在惰性气体保护下进行,例如在氮气或氩气环境中进行;

和/或,所述的式VIc化合物的制备方法中,所用的羟基保护试剂为醋酸酐、丙酸酐、乙酰氯、丙酰氯、叔丁基二甲基氯硅烷或叔丁基二苯基氯硅烷,优选为醋酸酐、乙酰氯或叔丁基二苯基氯硅烷,进一步优选为醋酸酐或叔丁基二苯基氯硅烷;

和/或,所述的式VIc化合物的制备方法中,所用的羟基保护试剂和式VIId化合物的摩尔比值为1-2,优选为1-1.5,进一步优选为1.1-1.44;

和/或,所述的式VIc化合物的制备方法中,羟基保护反应在碱的存在下进行;所述碱优选为三乙胺、4-二甲氨基吡啶、N,N-二异丙基乙胺、1,8-二氮杂二环-双环(5,4,0)-7-十一烯、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯、N-甲基吗啉、四甲基乙二胺、吡啶或其中任意两种以上的混合,优选为三乙胺、4-二甲氨基吡啶、N,N-二异丙基乙胺或其中任意两种以上的混合;

和/或,所述的式VIc化合物的制备方法中,羟基保护反应的溶剂为二氯甲烷、二氯乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或其中任意两种以上的混合;优选为二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺或其混合;

和/或,所述的式VIc化合物的制备方法中,羟基保护反应的温度为0-40℃,优选为10-30℃,进一步优选为20-30℃;

和/或,所述的式VIc化合物的制备方法中,羟基保护反应在惰性气体保护下进行,例如

在氮气或氦气环境中进行；

和/或,所述的式VIId化合物的制备方法中,步骤(i)和步骤(ii)反应所用的溶剂为二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷或其中任意两种以上的混合,优选为二氯甲烷；

和/或,所述的式VIId化合物的制备方法中,步骤(i)的反应中,所用的三甲基氯硅烷和依喜替康的摩尔比值为1-3,优选为1.2-2.0,进一步优选为1.2；

和/或,所述的式VIId化合物的制备方法中,步骤(i)的反应温度为20-60°C,优选为40-45°C,进一步优选为45°C；

和/或,所述的式VIId化合物的制备方法中,步骤(ii)的4-甲氧基氯化三苯甲烷与步骤(i)的依喜替康的摩尔比值为1-3,优选为1.2-2.0,进一步优选为1.2；

和/或,所述的式VIId化合物的制备方法中,步骤(ii)的碱为三乙胺、4-二甲氨基吡啶、N,N-二异丙基乙胺、1,8-二氮杂二环-双环(5,4,0)-7-十一烯、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯、N-甲基吗啉、四甲基乙二胺、吡啶或其中任意两种以上的混合,优选为三乙胺、4-二甲氨基吡啶、N,N-二异丙基乙胺或其中任意两种以上的混合,进一步优选为N,N-二异丙基乙胺；

和/或,所述的式VIId化合物的制备方法中,步骤(ii)的碱与步骤(i)的依喜替康的摩尔比值为2-5,优选为3-4,进一步优选为3；

和/或,所述的式VIId化合物的制备方法中,步骤(ii)反应温度为0-40°C,优选为10-30°C,进一步优选为20-30°C；

和/或,所述的式V化合物的制备方法中,所述多聚甲醛以甲醛换算与式VII化合物的摩尔比值为3-12,优选为3-4,进一步优选为3.1；

和/或,所述的式V化合物的制备方法中,所述三甲基氯硅烷与式V化合物的摩尔比值为3-12,优选为3-4；

和/或,所述的式V化合物的制备方法中,所述溶剂为醚类溶剂、氯代烷烃类溶剂或其混合；所述醚类溶剂优选为四氢呋喃、乙醚、1,4-二氧六环、苯甲醚、甲基叔丁基醚或其中任意两种以上的混合,进一步优选为四氢呋喃；所述氯代烷烃类溶剂优选为二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿或其中任意两种以上的混合；

和/或,所述的式V化合物的制备方法中,反应温度为10-40°C,优选为25-40°C,进一步优选为25-30°C；

和/或,所述的式V化合物的制备方法中,所述反应优选在无水条件下进行；

和/或,所述的式VII化合物的制备方法中,所述磺酰叠氮化合物为1H-咪唑-1-磺酰叠氮盐酸盐、2-叠氮基-1,3-二甲基咪唑六氟磷酸盐、三氟磺酰叠氮、对甲基苯磺酰叠氮或甲磺酰叠氮,优选为1H-咪唑-1-磺酰叠氮盐酸盐；

和/或,所述的式VII化合物的制备方法中,所述磺酰叠氮化合物与式VIII化合物的摩尔比值为1.0-1.5,优选为1.0-1.2,进一步优选为1.02；

和/或,所述的式VII化合物的制备方法中,所述碱为有机碱、无机碱或其混合；其中,所述无机碱优选为碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐、碱金属磷酸盐或其中任意两种以上的混合,进一步优选为磷酸钾、碳酸钾、氢氧化钾、碳酸铯或其中任意两种以上的混合,进一步优选为碳酸钾；所述有机碱优选为叔丁基钾、三乙胺、DMAP、吡啶、潘必啶、2,6-二甲基吡啶或其中任意两种以上的混合；

和/或,所述的式VII化合物的制备方法中,所述碱与式VIII化合物的摩尔比值为1.5-3.0,优选为2.0-2.5,进一步优选为2.0;

和/或,所述的式VII化合物的制备方法中,所述催化剂为酮盐,优选为硫酸铜,更优选为五水硫酸铜;

和/或,所述的式VII化合物的制备方法中,所述酮盐和式VIII化合物的摩尔比值为0.1-0.5,优选为0.1-0.3,更优选为0.1-0.2;

和/或,所述的式VII化合物的制备方法中,所述溶剂为有机溶剂和水的混合溶剂,所述的有机溶剂优选为醇类溶剂、氯代烷烃类溶剂、醚类溶剂或其中任意两种以上的混合,优选为醇类溶剂和氯代烷烃类溶剂的混合;所述的醇类溶剂优选为甲醇、乙醇、异丙醇或其中任意两种以上的混合,优选为甲醇;所述的氯代烷烃类溶剂优选为二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷或其中任意两种以上的混合,优选为二氯甲烷;所述的醚类溶剂优选为四氢呋喃、乙醚、1,4-二氧六环、苯甲醚、甲基叔丁基醚或其中任意两种以上的混合;

和/或,所述的式VII化合物的制备方法中,反应温度为10~40℃,优选为25~40℃,进一步优选为25-30℃;

和/或,所述的式VIII化合物的制备方法中,所述碱为有机碱、无机碱或其混合,优选为有机碱;其中,所述有机碱优选为二乙胺、叔丁基钾、三乙胺、DMAP、吡啶、潘必啶、2,6-二甲基吡啶或其中任意两种以上的混合,进一步优选为乙二胺;所述无机碱优选为碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐、碱金属磷酸盐或其中任意两种以上的混合,进一步优选为磷酸钾、碳酸钾、氢氧化钾、碳酸铯或其中任意两种以上的混合;

和/或,所述的式VIII化合物的制备方法中,所述碱和有机溶剂的体积比值为0.1-0.5,优选为0.2-0.3,更进一步优选为0.2;

和/或,所述的式VIII化合物的制备方法中,所述有机溶剂为DMF、DMSO、四氢呋喃、1,4-二氧六环或其中任意两种以上的混合,优选为DMF;

和/或,所述的式VIII化合物的制备方法中,脱Fmoc反应的温度为10~40℃,优选为25~40℃,进一步优选为25-30℃;

和/或,所述的式IX化合物的制备方法中,所述N-Fmoc-L-缬氨酸N-丁二烯胺亚胺酯与式X化合物的摩尔比值为0.8-5,优选为0.8-1.2,进一步优选为1;

和/或,所述的式IX化合物的制备方法中,所述溶剂为DMF、DMSO、乙腈、二氯甲烷、二氯乙烷或其中任意两种以上的混合,优选为二氯甲烷;

和/或,所述的式IX化合物的制备方法中,偶联反应的温度为10~40℃,优选为35~40℃;

和/或,所述的式X化合物的制备方法中,所述碱为有机碱、无机碱或其混合;其中,所述有机碱优选为二乙胺、叔丁基钾、三乙胺、DMAP、吡啶、潘必啶、2,6-二甲基吡啶或其中任意两种以上的混合,进一步优选为乙二胺;所述无机碱优选为碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐、碱金属磷酸盐或其中任意两种以上的混合,进一步优选为磷酸钾、碳酸钾、氢氧化钾、碳酸铯或其中任意两种以上的混合;

和/或,所述的式X化合物的制备方法中,所述溶剂为DMF、DMSO、四氢呋喃、1,4-二氧六环或其中任意两种以上的混合,优选为DMF;

和/或,所述的式X化合物的制备方法中,所述碱和溶剂的体积比值为0.2-0.5,优选为

0.3-0.4,更进一步优选为0.3;

和/或,所述的式X化合物的制备方法中,脱Fmoc反应的反应温度为10-40℃,优选为25-40℃,进一步优选为25-30℃;

和/或,所述的式XI化合物的制备方法中,所述氨基化合物 $R^1NH_2$ 与式XII化合物的摩尔比值为1.0-3.0,优选为1.1-1.5;

和/或,所述的式XI化合物的制备方法中,所述碱为有机碱、无机碱或其混合;其中,所述有机碱优选为二乙胺、叔丁基钾、三乙胺、DMAP、吡啶、潘必啶、2,6-二甲基吡啶或其中任意两种以上的混合,进一步优选为DMAP;所述无机碱优选为碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐、碱金属磷酸盐或其中任意两种以上的混合,进一步优选为磷酸钾、碳酸钾、氢氧化钾、碳酸铯或其中任意两种以上的混合;

和/或,所述的式XI化合物的制备方法中,所述碱与式XII化合物的摩尔比值为2-4,优选为2.5-3.0,进一步优选为2.5;

和/或,所述的式XI化合物的制备方法中,所述溶剂可以为DMF、DMSO、二氯甲烷、二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧六环或其中任意两种以上的混合,优选为二氯甲烷;

和/或,所述的式XI化合物的制备方法中,偶联反应温度为10-40℃,优选为25-40℃,进一步优选为25-30℃;

和/或,所述的式XII化合物的制备方法中,所述式XIV化合物和式XIII化合物的摩尔比值为3.0-1.2,优选为2.0-1.5,进一步优选为1.5;

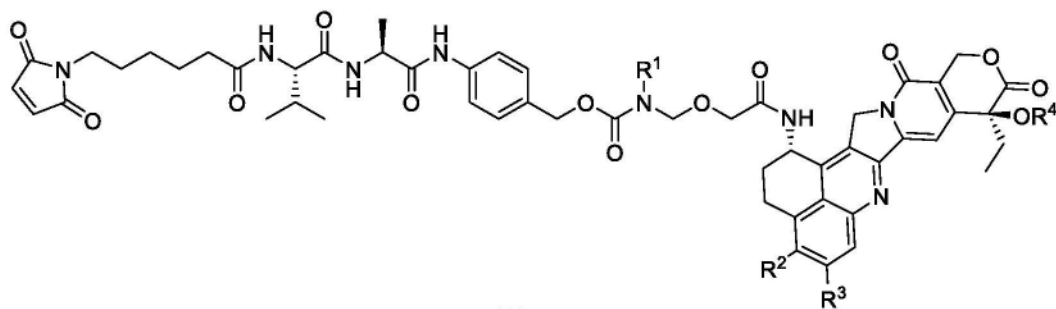
和/或,所述的式XII化合物的制备方法中,所述碱为有机碱、无机碱或其混合;其中,所述有机碱优选为二乙胺、叔丁基钾、三乙胺、DMAP、吡啶、潘必啶、2,6-二甲基吡啶或其中任意两种以上的混合,进一步优选为吡啶;所述无机碱优选为碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐、碱金属磷酸盐或其混合,进一步优选为磷酸钾、碳酸钾、氢氧化钾、碳酸铯或其中任意两种以上的混合;

和/或,所述的式XII化合物的制备方法中,所述碱与式XIII化合物的摩尔比值为1.0-4.0,优选为2.0-3.0,进一步优选为2.0;

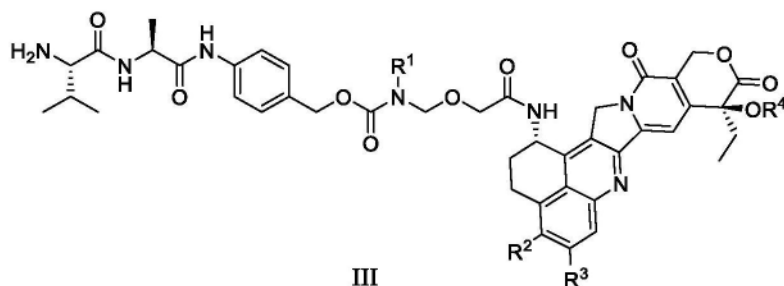
和/或,所述的式XII化合物的制备方法中,所述溶剂为DMF、DMSO、二氯甲烷、二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧六环或其中任意两种以上的混合,优选为二氯甲烷;

和/或,所述的式XII化合物的制备方法中,反应温度为10~40℃,优选为25~40℃,进一步优选为25-30℃。

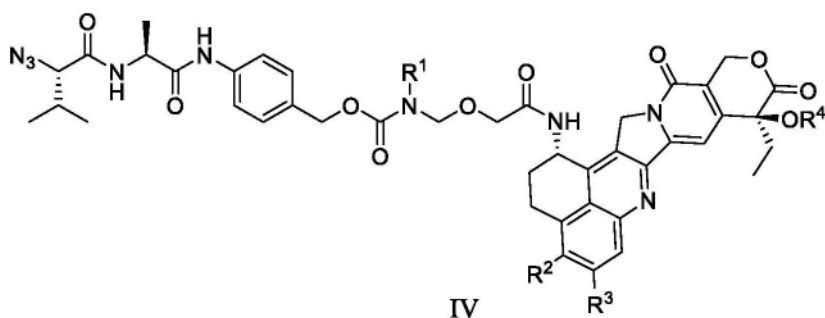
12. 一种化合物,其结构如式II、III、IV、VIa、VIb、VIc或VIId所示;



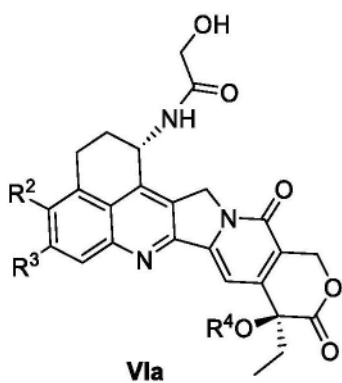
II



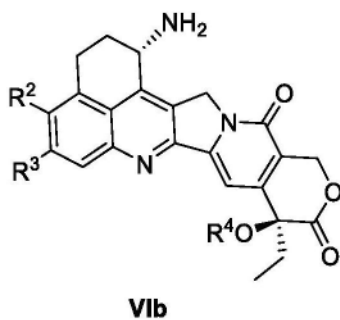
III



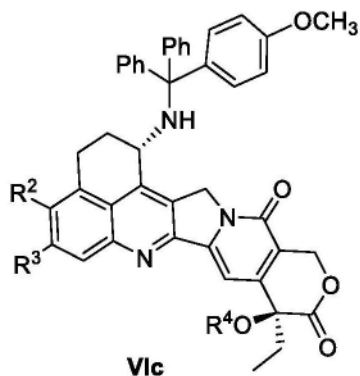
IV



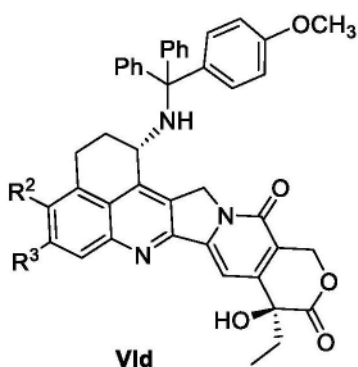
VIa



VIb



VIc

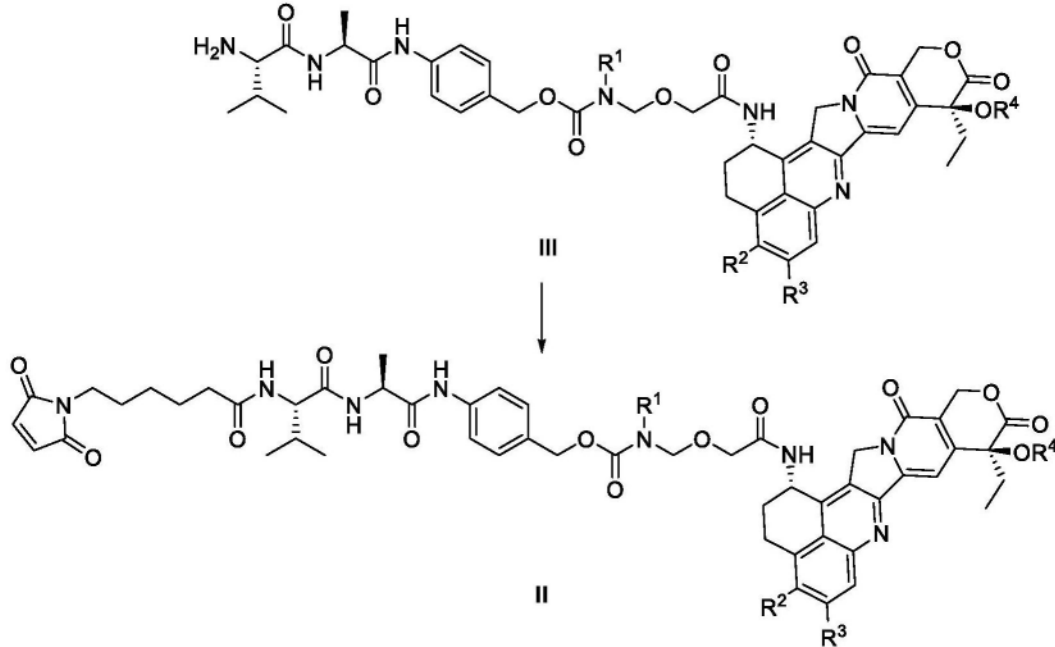


VI d

其中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 的定义如权利要求1中所述。

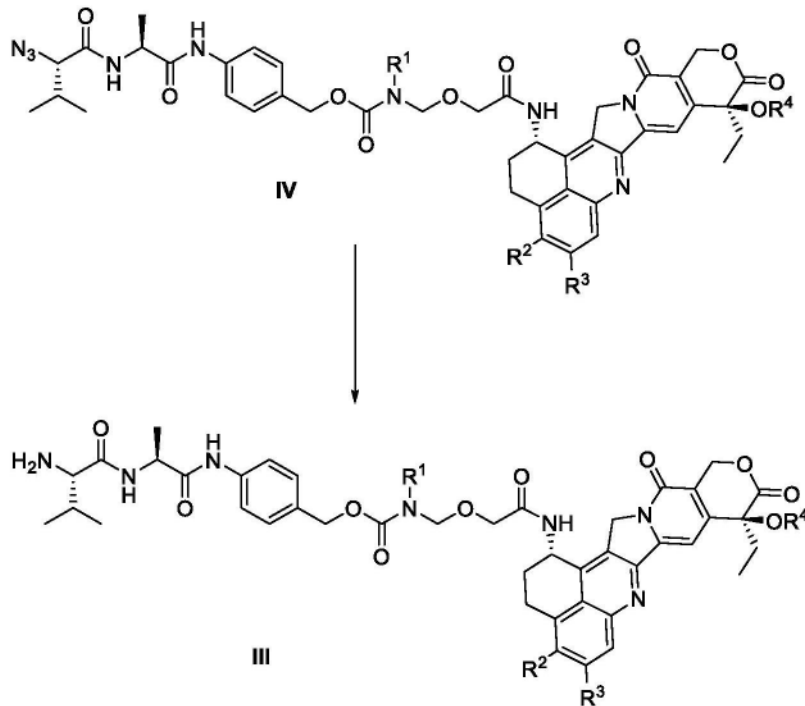
13. 如权利要求12所述的化合物,其特征在于, $R^1$ 为甲砒基乙基; $R^2$ 为甲基; $R^3$ 为氟; $R^4$ 为乙酰基或叔丁基二苯基硅基。

14. 一种如权利要求12或13所述的化合物的制备方法,其中,式II化合物的制备方法包括如下步骤:将式III化合物和6-(马来酰亚胺基)己酸琥珀酰亚胺酯在溶剂中进行偶联反应得到所述式II化合物;反应条件如权利要求4或5所述;



其中, $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 的定义如权利要求12或13所述;

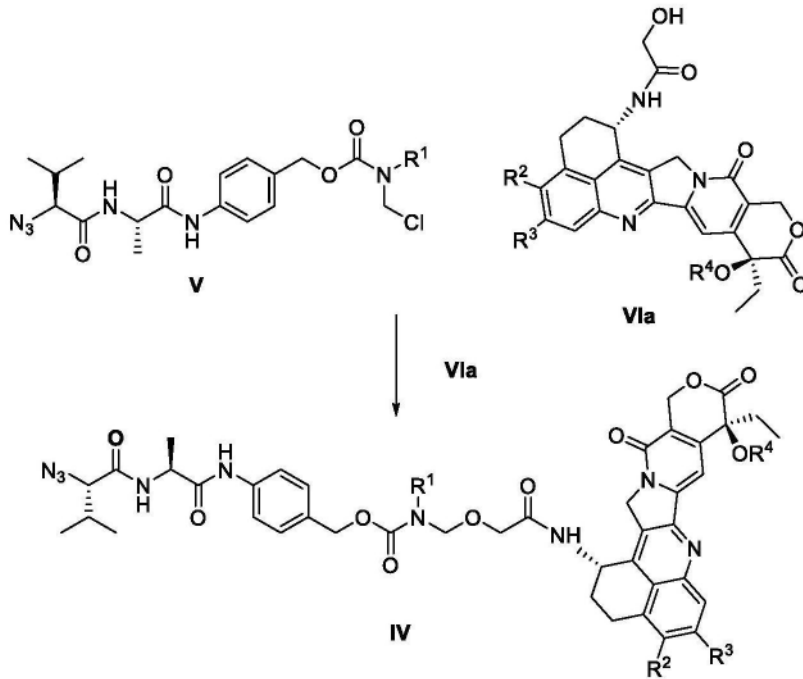
式III化合物的制备方法包括如下步骤:将式IV化合物和还原剂在有机溶剂中和酸缓冲液存在下进行还原反应得到式III化合物;反应条件如权利要求6或7所述;



其中, $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 的定义如权利要求12或13所述;

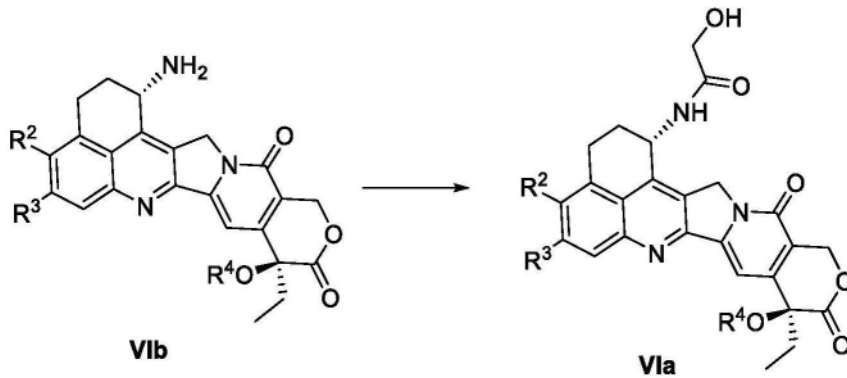
式IV化合物的制备方法包括如下步骤:将式V化合物和式VIa化合物在溶剂中和碱存在

下进行取代反应得到所述式IV化合物；反应条件如权利要求8或9所述；



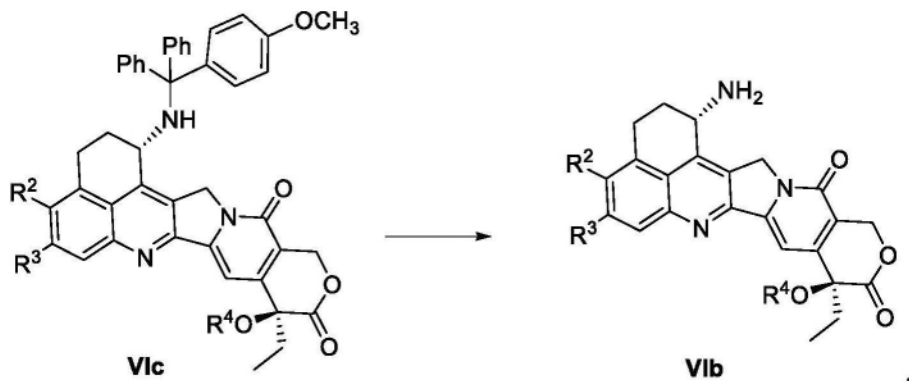
其中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 的定义如权利要求12或13所述；

式VIa化合物的制备方法包括如下步骤：将式VIb化合物和羟基乙酸在缩合剂和碱的存在下进行缩合反应得到所述式VIa化合物；反应条件如权利要求10或11所述；



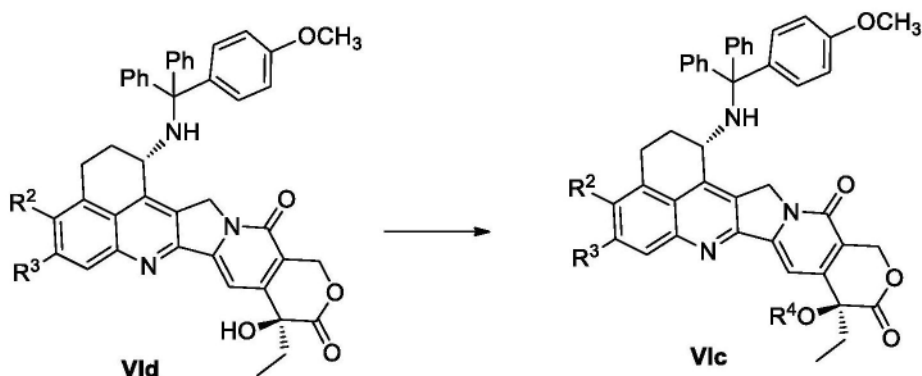
其中， $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 的定义如权利要求12或13所述；

式VIb化合物的制备方法包括如下步骤：脱去式VIc化合物中与氨基连接的4-甲氧基三苯基甲基得到所述式VIb化合物；反应条件如权利要求10或11所述；



其中,  $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 的定义如权利要求12或13所述;

式VIc化合物的制备方法包括如下步骤:将式VIId化合物和羟基保护试剂进行羟基保护反应得到所述式VIc化合物;反应条件如权利要求10或11所述;

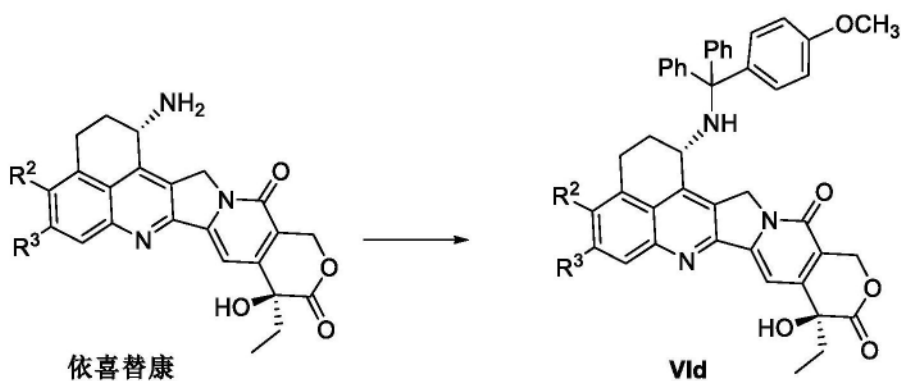


其中,  $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 的定义如权利要求12或13所述;

式VIId化合物的制备方法包括如下步骤:

(i) 将依喜替康和三甲基氯硅烷反应;

(ii) 将步骤(i)的反应液与4-甲氧基氯化三苯甲烷在碱存在下反应得到所述式VIId化合物;



其中,反应条件如权利要求10或11所述; $R^2$ 和 $R^3$ 的定义如权利要求12或13所述。

## 一种连接基药物偶联物的制备方法及其中间体

## 技术领域

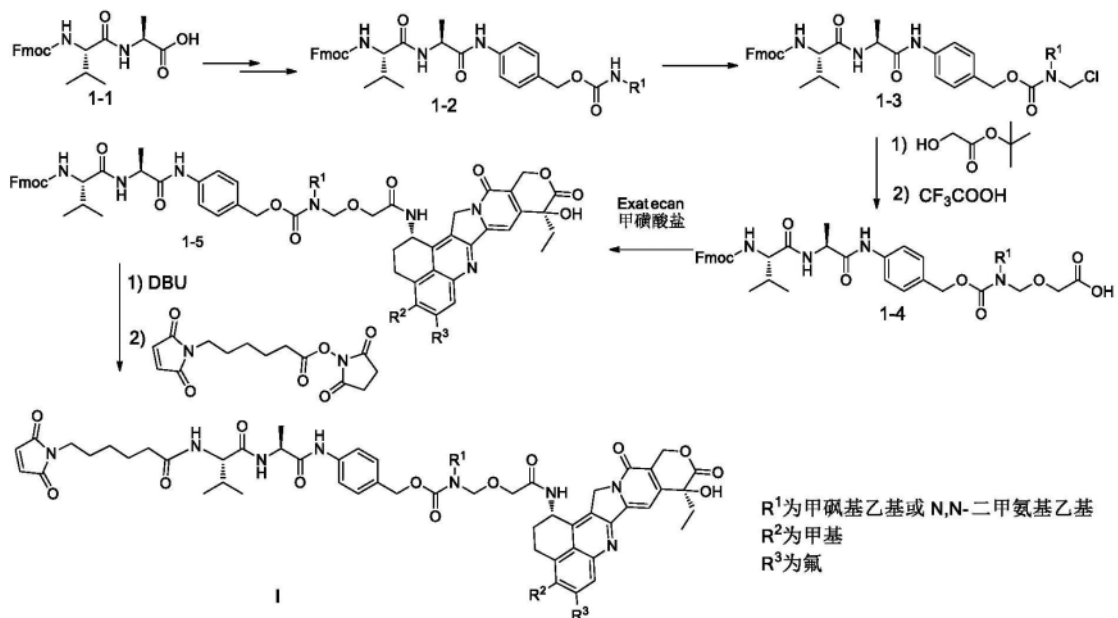
[0001] 本发明属于药物合成领域,具体涉及一种连接基药物偶联物的制备方法及其中间体。

## 背景技术

[0002] 抗体偶联药物(ADC)是近年来制药行业关注的热点之一。由于许多抗体药物在临床中的疗效不尽如人意,许多行业巨头越来越多地把目光转向ADC药物。ADC药物的基本模块包含抗体、连接子、效应分子,利用抗体将效应分子传输到肿瘤部位富集,从而杀死肿瘤细胞。传统的效应分子大都是高活性的微管蛋白抑制剂,通常有较大的毒副作用,限制了ADC的应用。近来Immunomedics公司发明了一种以喜树碱化合物作为效应分子的新型ADC药物IMMU-132(ZL200980156218),表现出了较好的抗肿瘤效果,第一三共发明了另一种喜树碱化合物作为效应分子的ADC药物DS-8201a(ZL201380053256),同样表现出来较好的抗肿瘤效果。

[0003] W02020259258A1公开了一种喜树碱衍生物Dxd作为效应分子的ADC化合物,该类化合物同样表现出较好的抗肿瘤效果。其中,目标ADC化合物可通过将式I所示的喜树碱衍生物与抗体偶联而得,其中式I所示的连接基药物偶联物可通过以下合成路线1或合成路线2制备而得。

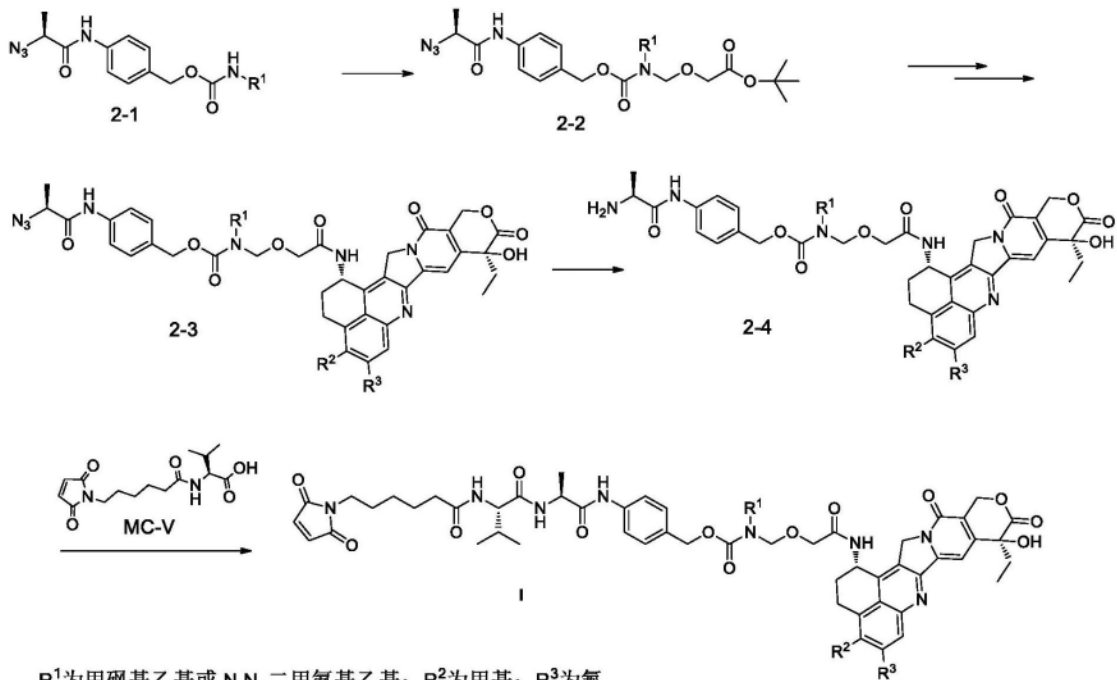
[0004] 路线1:



[0006] 路线1的合成方法包括:化合物1-1与4-氨基苄醇反应,所得化合物与二(对硝基苯)碳酸酯反应后再与取代的烷基胺反应得到化合物1-2,化合物1-2与多聚甲醛和三甲基氯硅烷反应得到化合物1-3,化合物1-3与羟基乙酸叔丁酯反应后在三氟乙酸作用下脱去叔丁基得到化合物1-4,化合物1-4与依喜替康甲磺酸盐反应得到化合物1-5,在DBU作用下脱去氨基上的Fmoc保护后再与6-(马来酰亚胺基)己酸琥珀酰亚胺酯发生偶联反应得到目标

化合物I。

[0007] 路线2:



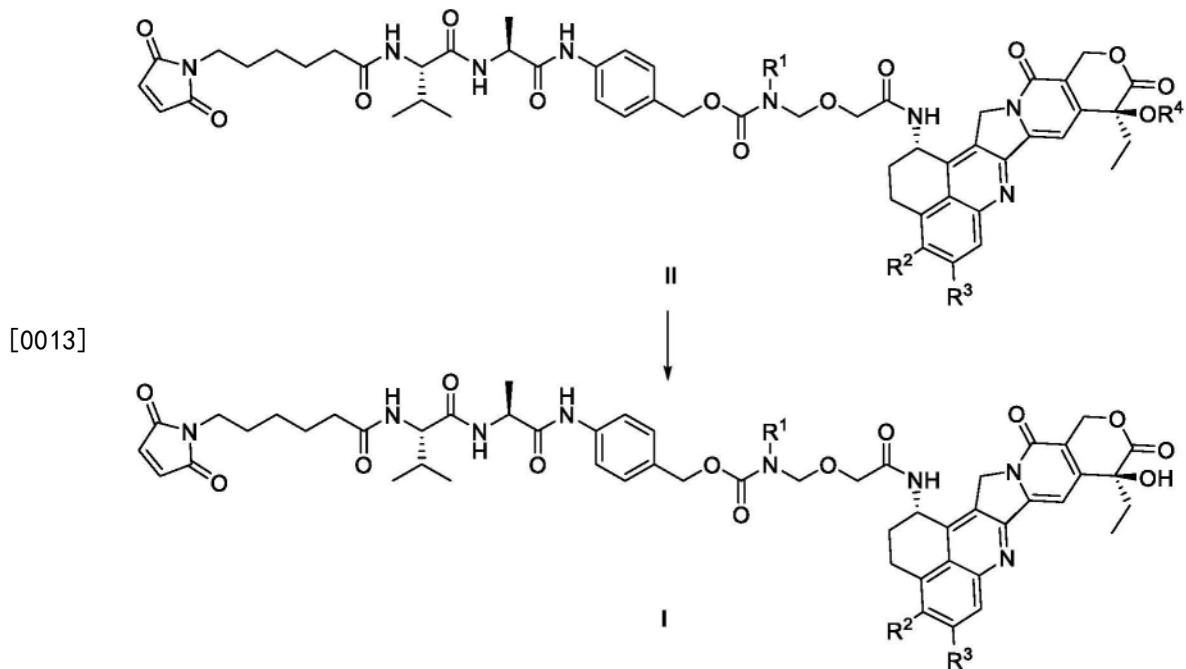
[0009] 路线2的合成方法包括:化合物2-1与多聚甲醛和三甲基氯硅烷反应,所得化合物再与羟基乙酸叔丁酯反应得到化合物2-2,化合物2-2在三氟乙酸作用下脱去叔丁基后与依喜替康甲磺酸盐反应得到化合物2-3,化合物2-3在三乙基膦作用下将叠氮还原成氨基得到化合物2-4,化合物2-4与MC-V发生偶联反应得到目标化合物I。

[0010] 然而,以上路线1和路线2的合成方法在实际生产放大过程中存在终产物纯度不合格的问题,因此需要探索一条新路线使得终产品纯度符合要求。

## 发明内容

[0011] 本发明所要解决的技术问题是现有技术中式I所示的连接基药物偶联物的制备方法很难拿到纯度合格的终产物,从而本发明提供了一种式I所示的连接基药物偶联物的新的制备方法及其中间体。本发明制备方法具有以下一个或多个优点:操作简单、收率好、易于控制产品质量且适合工业化生产。

[0012] 本发明提供了一种式I化合物的制备方法,其包括如下步骤:脱去式II化合物的 $R^4$ 保护基得到所述式I化合物;



[0014] 其中,  $R^1$  为  $C_1 \sim C_6$  烷基、一个或多个  $R^{1-3}S(O)_2$ -取代的  $C_1 \sim C_6$  烷基、或一个或多个  $N(R^{1-1})(R^{1-2})$ -取代的  $C_1 \sim C_6$  烷基;

[0015]  $R^2$  和  $R^3$  各自独立地为  $C_1 \sim C_6$  烷基、一个或多个卤素取代的  $C_1 \sim C_6$  烷基、或卤素;

[0016]  $R^{1-1}$ 、 $R^{1-2}$  和  $R^{1-3}$  各自独立地为  $C_1 \sim C_4$  烷基;

[0017]  $R^4$  为羟基保护基。

[0018] 在一些实施方案中,在  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  的定义中,所述  $C_1 \sim C_6$  烷基可以为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基,优选为甲基或乙基。

[0019] 在一些实施方案中,在  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  的定义中,所述的卤素可以为氟、氯、溴或碘,优选为氟。

[0020] 在一些实施方案中,在  $R^{1-1}$ 、 $R^{1-2}$  和  $R^{1-3}$  的定义中,所述  $C_1 \sim C_4$  烷基可以为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基,优选为甲基。

[0021] 在一些实施方案中, $R^1$  为一个  $R^{1-3}S(O)_2$ -取代的  $C_1 \sim C_6$  烷基或一个  $-NR^{1-1}R^{1-2}$  取代的  $C_1 \sim C_6$  烷基,优选为甲磺基乙基或  $N,N$ -二甲基乙基,更优选为甲磺基乙基。

[0022] 在一些实施方案中, $R^2$  为  $C_1 \sim C_6$  烷基,优选为甲基。

[0023] 在一些实施方案中, $R^3$  为卤素,优选为氟或氯,更优选为氟。

[0024] 在一些实施方案中, $R^1$  为一个  $R^{1-3}S(O)_2$ -取代的  $C_1 \sim C_6$  烷基,例如甲磺基乙基;

[0025]  $R^2$  为  $C_1 \sim C_6$  烷基,例如甲基;

[0026]  $R^3$  为卤素,例如氟;

[0027]  $R^{1-3}$  为  $C_1 \sim C_4$  烷基,例如乙基。

[0028] 在一些实施方案中, $R^1$  的定义如前述任一方案中所述, $R^2$  为甲基,且  $R^3$  为氟。

[0029] 在一些实施方案中, $R^1$  为甲磺基乙基, $R^2$  为甲基,且  $R^3$  为氟。

[0030] 在一些实施方案中,在  $R^4$  的定义中,所述的羟基保护基为本领域中常规的羟基保护基,例如酯类保护基(即  $R^4$  为酰基)或硅醚类保护基(即  $R^4$  为硅基)。当所述的羟基保护基为酯类保护基时, $R^4$  可以为乙酰基、丙酰基、苯甲酰基或特戊酰基,优选为乙酰基或丙酰基,进一步优选为乙酰基。当所述的羟基保护基为硅醚类保护基时, $R^4$  可以为三甲基硅基、三异丙

基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基、三叔丁基硅基,优选为叔丁基二苯基硅基或三叔丁基硅基,进一步优选为叔丁基二苯基硅基。优选地, $R^4$ 为乙酰基或叔丁基二苯基硅基。

[0031] 在一些实施方案中,所述的式I化合物的制备方法中, $R^1$ 为甲砒基乙基; $R^2$ 为甲基; $R^3$ 为氟; $R^4$ 为乙酰基。

[0032] 在一些实施方案中,所述的式I化合物的制备方法中, $R^1$ 为甲砒基乙基; $R^2$ 为甲基; $R^3$ 为氟; $R^4$ 为叔丁基二苯基硅基。

[0033] 在一些实施方案中,所述的式I化合物的制备方法中,脱 $R^4$ 保护基的反应条件(例如溶剂及其用量、脱 $R^4$ 保护基所用试剂及其用量、反应时间等等)可以为本领域该类反应的常规条件,其可根据羟基保护基的类型进行调整。

[0034] 在一些实施方案中,所述的式I化合物的制备方法中,当所述的羟基保护基为酯类保护基时(例如 $R^4$ 为乙酰基时),脱 $R^4$ 保护基所用脱保护试剂可以为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钾或乙酰氯/甲醇,优选为碳酸钾或乙酰氯/甲醇,进一步优选为乙酰氯/甲醇。

[0035] 在一些实施方案中,所述的式I化合物的制备方法中,当所述的羟基保护基为酯类保护基时(例如 $R^4$ 为乙酰基时),脱 $R^4$ 保护基所用脱保护试剂(例如乙酰氯)和式II化合物的摩尔比值可以为0.5-2,优选为0.5-1,进一步优选为0.5。

[0036] 在一些实施方案中,所述的式I化合物的制备方法中,当所述的羟基保护基为酯类保护基时(例如 $R^4$ 为乙酰基时),脱 $R^4$ 保护基所用溶剂可以为本领域用于该类反应的常规溶剂,例如甲醇、乙醇、异丙醇、二氯甲烷或其中任意两种以上的混合,优选为“甲醇与二氯甲烷的混合溶剂”或“乙醇与二氯甲烷的混合溶剂”,进一步优选为甲醇与二氯甲烷的混合溶剂。所述的甲醇与二氯甲烷的混合溶剂中,甲醇和二氯甲烷的体积比可以为1:20-2:1,优选为1:5-1:1,进一步优选为1:1。

[0037] 在一些实施方案中,所述的式I化合物的制备方法中,当所述的羟基保护基为酯类保护基时(例如 $R^4$ 为乙酰基时),脱 $R^4$ 保护基反应的温度为10-50℃,例如20-30℃。

[0038] 在一些实施方案中,所述的式I化合物的制备方法中,当所述的羟基保护基为酯类保护基时(例如 $R^4$ 为乙酰基时),脱 $R^4$ 保护基反应的操作可以为本领域该类反应的常规操作,例如可包括如下步骤:向式II化合物的溶液中分批加入(例如滴加)乙酰氯,加完后进行反应;优选地,加入乙酰氯的过程中控制体系温度为0-5℃。

[0039] 在一些实施方案中,所述的式I化合物的制备方法中,当所述的羟基保护基为酯类保护基时(例如 $R^4$ 为乙酰基时),脱 $R^4$ 保护基反应的进程可采用本领域中的常规测试方法(例如TLC、GC、HPLC或NMR等)进行监控,一般以不再检测到式II化合物作为反应终点。在一些实施方案中,脱 $R^4$ 保护基的反应时间可以为2-8小时,优选为2-5小时,进一步优选为2-3小时。

[0040] 在一些实施方案中,所述的式I化合物的制备方法中,当所述的羟基保护基为酯类保护基时(例如 $R^4$ 为乙酰基时),脱 $R^4$ 保护基反应完成后,还可以进一步包括后处理步骤:将反应液萃洗,将有机相浓缩后得到式I化合物粗品;任选地,通过将式I化合物粗品进行硅胶柱层析纯化得到式I化合物产品。

[0041] 在一些实施方案中,所述的式I化合物的制备方法中,当所述的羟基保护基为硅醚类保护基时(例如 $R^4$ 为叔丁基二苯基硅基时),脱 $R^4$ 保护基所用脱保护试剂可以为本领域用

于该类反应的常规试剂,例如氢氧化锂、四丁基氟化铵/醋酸、氢氧化钠、吡啶氟化氢络合物、叔丁基氟化铵或叔丁基氟化铵/醋酸,优选为叔丁基氟化铵或叔丁基氟化铵/醋酸,进一步优选为叔丁基氟化铵/醋酸。

[0042] 在一些实施方案中,所述的式I化合物的制备方法中,所述的式I化合物的制备方法中,当所述的羟基保护基为硅醚类保护基时(例如 $R^4$ 为叔丁基二苯基硅基时),脱 $R^4$ 保护基所用脱保护试剂(例如叔丁基氟化铵或叔丁基氟化铵/醋酸)和式II化合物的摩尔比值可以为1.2-3,优选为1.2-1.6,进一步优选为1.5。

[0043] 在一些实施方案中,所述的式I化合物的制备方法中,当所述的羟基保护基为硅醚类保护基时(例如 $R^4$ 为叔丁基二苯基硅基时),脱 $R^4$ 保护基所用溶剂可以为本领域用于该类反应的常规溶剂,例如甲醇、乙醇、异丙醇、二氯甲烷或其中任意两种以上的混合,优选为“甲醇与二氯甲烷的混合溶剂”或“乙醇与二氯甲烷的混合溶剂”,进一步优选为甲醇与二氯甲烷的混合溶剂。所述的甲醇与二氯甲烷的混合溶剂中,甲醇与二氯甲烷的体积比可以为1:20-2:1,优选为1:20-1:10,进一步优选为1:20。

[0044] 在一些实施方案中,所述的式I化合物的制备方法中,当所述的羟基保护基为硅醚类保护基时(例如 $R^4$ 为叔丁基二苯基硅基时),脱 $R^4$ 保护基反应的温度为10-50°C,例如20-30°C。

[0045] 在一些实施方案中,所述的式I化合物的制备方法中,当所述的羟基保护基为硅醚类保护基时(例如 $R^4$ 为叔丁基二苯基硅基时),脱 $R^4$ 保护基反应的操作可以为本领域该类反应的常规操作,例如可包括如下步骤:向式II化合物的溶液中分批加入叔丁基氟化铵和醋酸,加完后进行反应。

[0046] 在一些实施方案中,所述的式I化合物的制备方法中,当所述的羟基保护基为硅醚类保护基时(例如 $R^4$ 为叔丁基二苯基硅基时),脱 $R^4$ 保护基的反应进程可采用本领域中的常规测试方法(例如TLC、GC、HPLC或NMR等)进行监控,一般以不再检测到式II化合物作为反应终点。在一些实施方案中,脱 $R^4$ 保护基反应的时间可以为10-20小时,优选为12-16小时,进一步优选为14-16小时。

[0047] 在一些实施方案中,所述的式I化合物的制备方法中,当所述的羟基保护基为硅醚类保护基时(例如 $R^4$ 为叔丁基二苯基硅基时),脱 $R^4$ 保护基反应完成后,还可以进一步包括后处理步骤:将反应液进行固液分离,所得固体即为式I化合物产品。

[0048] 在一些实施方案中, $R^4$ 为乙酰基;

[0049] 优选地,脱 $R^4$ 保护基所用脱保护试剂为乙酰氯/甲醇;

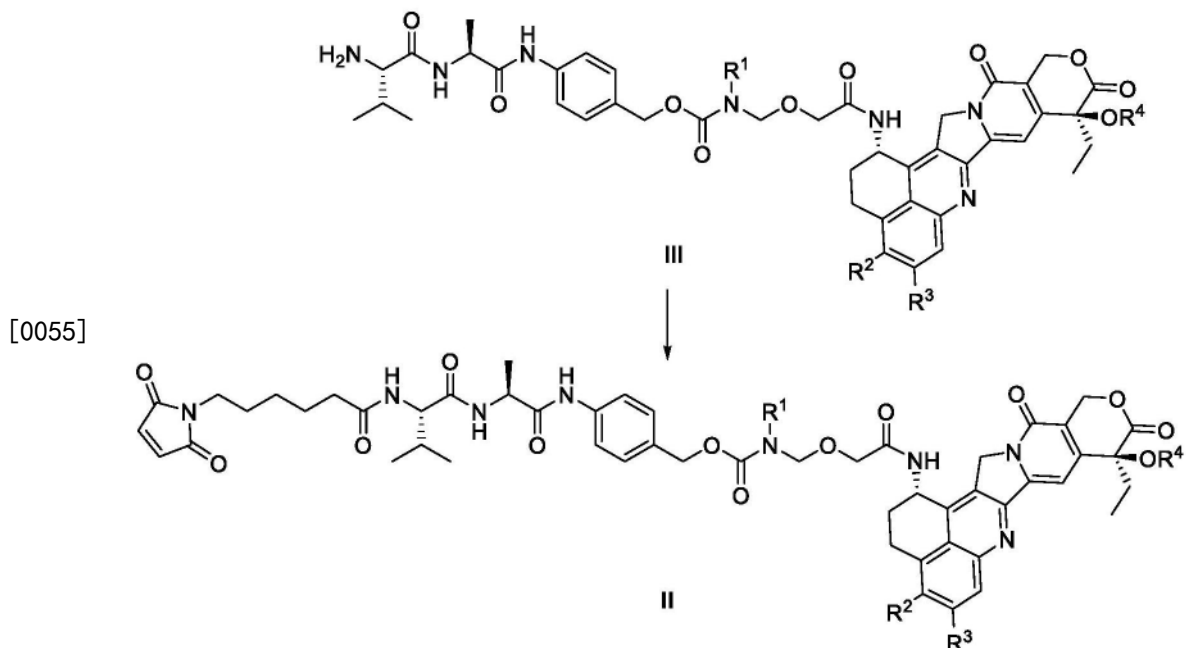
[0050] 优选地,脱 $R^4$ 保护基所用溶剂为甲醇与二氯甲烷的混合溶剂。

[0051] 在一些实施方案中, $R^4$ 为叔丁基二苯基硅基;

[0052] 优选地,脱 $R^4$ 保护基所用脱保护试剂为叔丁基氟化铵/醋酸;

[0053] 优选地,脱 $R^4$ 保护基所用溶剂为甲醇与二氯甲烷的混合溶剂。

[0054] 所述的式I化合物的制备方法还可以进一步包括式II化合物的制备方法,其可以包括如下步骤:将式III化合物和6-(马来酰亚胺基)己酸琥珀酰亚胺酯在溶剂中进行偶联反应得到所述式II化合物;



[0056] 其中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 的定义如前所述。

[0057] 在一些实施方案中,所述的式II化合物的制备方法中,所述的6-(马来酰亚胺基)己酰琥珀酰亚胺酯与式III化合物的摩尔比值可以为1-5,优选为1-2,进一步优选为1.0-1.5,更进一步优选为1.0。

[0058] 在一些实施方案中,所述的式II化合物的制备方法中,所述溶剂可以为本领域此类反应常规的溶剂,例如为酰胺类溶剂、氯代烷烃类溶剂、醚类溶剂、腈类溶剂或其中任意两种以上的混合,优选为酰胺类溶剂、氯代烷烃类溶剂或其混合,进一步优选为酰胺类溶剂或氯代烷烃类溶剂,更进一步优选为氯代烷烃类溶剂。其中,所述酰胺类溶剂优选为N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或其混合,进一步优选为N,N-二甲基甲酰胺。所述氯代烷烃类溶剂优选为二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷或其中任意两种以上的混合,进一步优选为二氯甲烷。所述醚类溶剂优选为四氢呋喃、乙醚、1,4-二氧六环、苯甲醚、甲基叔丁基醚或其中任意两种以上的混合,进一步优选为四氢呋喃。所述腈类溶剂优选为乙腈。在一些实施方案中,所述的式II化合物的制备方法中,所述溶剂为氯代烷烃类溶剂,例如二氯甲烷。

[0059] 在一些实施方案中,所述的式II化合物的制备方法中,反应温度可为本领域此类反应常规的温度,例如为0-50℃,优选为25-40℃,进一步优选为40℃。

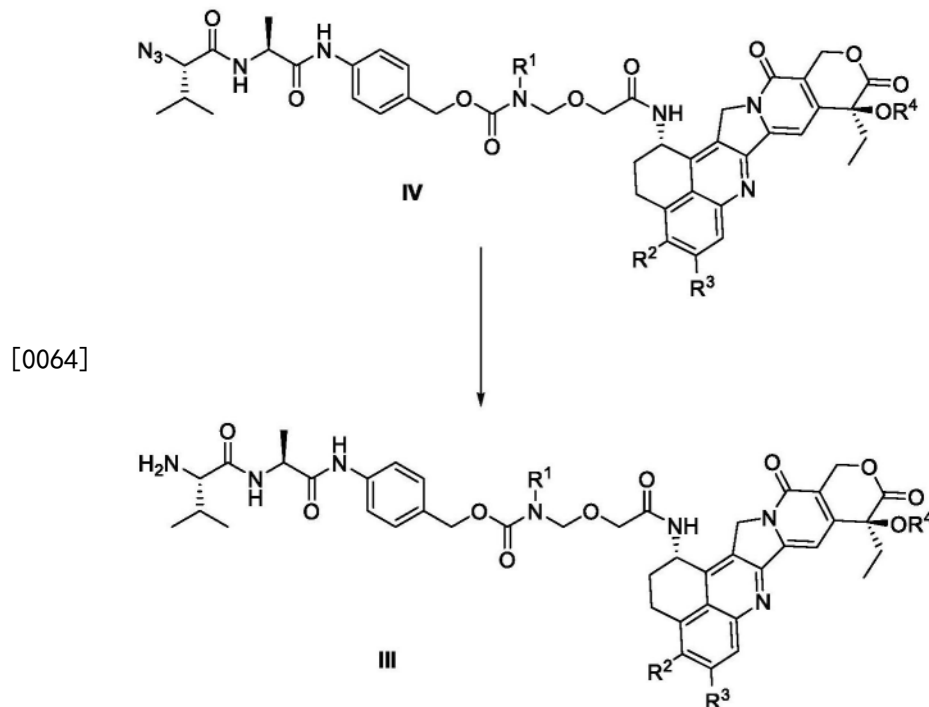
[0060] 在一些实施方案中,所述的式II化合物的制备方法中,所述偶联反应的操作可以为本领域此类反应的常规操作,例如可以包括如下步骤:搅拌所述式III化合物、6-(马来酰亚胺)己酰基化合物和溶剂的混合物以进行所述偶联反应。

[0061] 在一些实施方案中,所述的式II化合物的制备方法中,偶联反应的进程可采用本领域中的常规测试方法(例如TLC、GC、HPLC或NMR等)进行监控,一般以不再检测到式III化合物作为反应终点。所述偶联反应的反应时间可以为1-24小时,优选为12-20小时,进一步优选为16小时。

[0062] 在一些实施方案中,所述的式II化合物的制备方法中,在偶联反应结束后,可以进一步包括后处理步骤:除去反应液中的溶剂,所得残留物经纯化后得到式II化合物。所述纯化可采用本领域中的常规纯化方法,例如打浆、结晶、制备色谱或硅胶柱层析等,优选地选

用硅胶柱层析的方法,其中洗脱剂优选为二氯甲烷和甲醇的混合,洗脱梯度优选为50:1-10:1 (V/V),进一步优选为50:1-15:1 (V/V)。

[0063] 所述的式II化合物的制备方法还可以进一步包括式III化合物的制备方法,其可以包括如下步骤:将式IV化合物和还原剂在有机溶剂中和酸缓冲液存在下进行还原反应得到式III化合物;



[0065] 其中, $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 的定义如前所述。

[0066] 在一些实施方案中,所述的式III化合物的制备方法中,所述还原剂可以为本领域此类反应常规的还原剂,优选为三苯基膦、三叔丁基膦或三甲基膦,进一步优选为三甲基膦。

[0067] 在一些实施方案中,所述的式III化合物的制备方法中,所述还原剂和式IV化合物的摩尔比值可以为1-5,优选为1-2,进一步优选为1.0-1.5,更进一步优选为1.1-1.3。

[0068] 在一些实施方案中,所述的式III化合物的制备方法中,所述有机溶剂可为本领域此类反应常规的溶剂,优选为醚类溶剂,例如四氢呋喃、乙醚、1,4-二氧六环、苯甲醚、甲基叔丁基醚或其中任意两种以上的混合,进一步优选为四氢呋喃。

[0069] 在一些实施方案中,所述的式III化合物的制备方法中,所述有机溶剂与式IV化合物的体积质量比可以为5-50mL/g,优选为10-20mL/g,进一步优选为13-19mL/g。

[0070] 在一些实施方案中,所述的式III化合物的制备方法中,所述酸缓冲液可以为本领域此类反应常规的酸缓冲液,例如醋酸缓冲液、甲酸缓冲液,优选为醋酸缓冲液。所述酸缓冲液的pH可以为4.0-6.0,优选为4.5-5.5,进一步优选为5.0。在一些实施方案中,所述酸缓冲液为pH为4.0-6.0(优选为4.5-5.5,进一步优选为5.0)的醋酸缓冲液。

[0071] 在一些实施方案中,所述的式III化合物的制备方法中,所用有机溶剂和酸缓冲液的体积比值可以为1-5,优选为1-2,进一步优选为1.25-1.35,最优选为1.28-1.30。

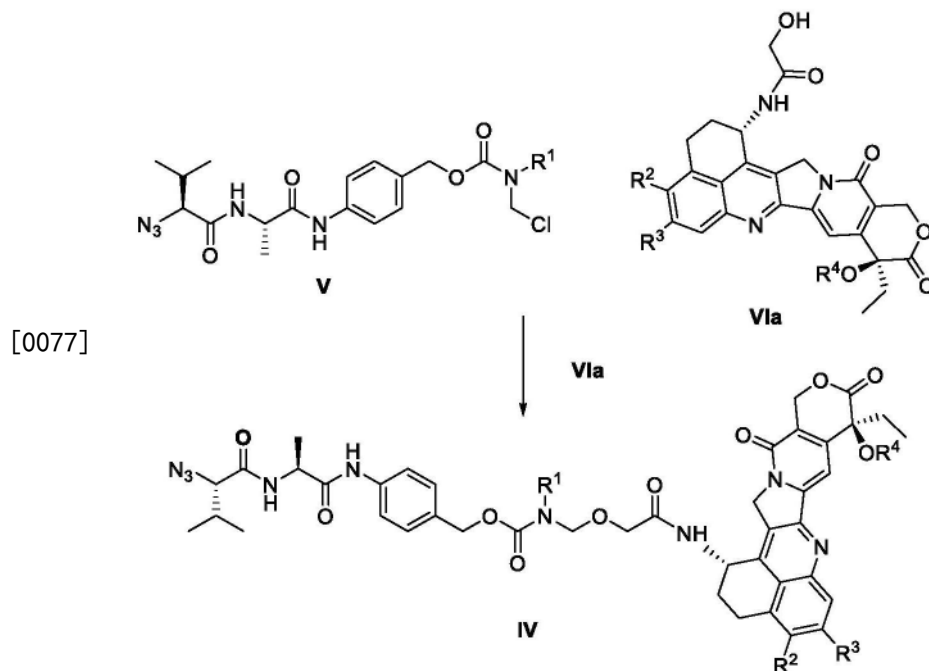
[0072] 在一些实施方案中,所述的式III化合物的制备方法中,所述还原反应的温度可为本领域此类反应常规的温度,例如为0-20℃,优选为0-10℃,进一步优选为0-5℃。

[0073] 在一些实施方案中,所述的式III化合物的制备方法中,所述还原反应的操作可以为本领域此类反应的常规操作,例如可以包括如下步骤:搅拌有机溶剂、酸缓冲液、式IV化合物和还原剂的混合物以进行所述还原反应。

[0074] 在一些实施方案中,所述的式III化合物的制备方法中,所述还原反应的进程可采用本领域中的常规测试方法(例如TLC、GC、HPLC或NMR等)进行监控,一般以不再检测到式IV化合物作为反应终点。所述还原反应的反应时间可以为1-24小时,优选为2-5小时,进一步优选为2小时。

[0075] 在一些实施方案中,所述的式III化合物的制备方法中,所述还原反应结束后,还可以进一步包括后处理步骤:将反应液萃取,将萃取所得有机相除去溶剂,将所得残留物进行纯化得到式III化合物。所述纯化可采用本领域中的常规纯化方法,例如打浆、结晶、制备色谱或硅胶柱层析等,优选地选用硅胶柱层析的方法,其中洗脱剂优选为二氯甲烷和甲醇的混合,洗脱梯度优选为50:1-10:1(V/V),进一步优选为20:1-10:1(V/V)。

[0076] 所述的式III化合物的制备方法还可以进一步包括式IV化合物的制备方法,其可包括如下步骤:将式V化合物和式VIa化合物在溶剂中和碱存在下进行取代反应得到所述式IV化合物;



[0078] 其中,R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>如前所述。

[0079] 在一些实施方案中,所述的式IV化合物的制备方法中,式V化合物与式VIa化合物的摩尔比值可以为1-5,优选为1-2,进一步优选为1。

[0080] 在一些实施方案中,所述的式IV化合物的制备方法中,所述碱可以为本领域此类反应常规的碱,例如为有机碱、无机碱或其混合,优选为有机碱。其中,所述有机碱优选为叔丁基钾、三乙胺、DMAP、吡啶、潘必啶或其中任意两种以上的混合,进一步优选为潘必啶。所述无机碱优选为碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐、碱金属磷酸盐或其中任意两种以上的混合,进一步优选为磷酸钾、碳酸钾、氢氧化钾、碳酸铯或其中任意两种以上的混合。在一些实施方案中,所述的式IV化合物的制备方法中,所述碱为潘必啶。

[0081] 在一些实施方案中,所述的式IV化合物的制备方法中,所用的碱与式VIa化合物的摩尔比值可以为1-5,优选为1-2,进一步优选为1.5。

[0082] 在一些实施方案中,所述的式IV化合物的制备方法中,所述溶剂可以为本领域此类反应常规的溶剂,优选为非质子性有机溶剂,例如醚类溶剂、氯代烷烃类溶剂、腈类溶剂或其中任意两种以上的混合,优选为醚类溶剂或氯代烷烃类溶剂。所述醚类溶剂可以为四氢呋喃、乙醚、1,4-二氧六环、苯甲醚、甲基叔丁基醚或其中任意两种以上的混合,优选为1,4-二氧六环。所述氯代烷烃类溶剂可以为二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿或其中任意两种以上的混合,优选为二氯甲烷。所述腈类溶剂可以为乙腈。在一些实施方案中,当R<sup>4</sup>为硅醚类保护基例如叔丁基二苯基硅基时,所述溶剂可以为氯代烷烃类溶剂,优选为二氯甲烷。在一些实施方案中,当R<sup>4</sup>为酯类保护基例如乙酰基时,所述溶剂可以为醚类溶剂,优选为1,4-二氧六环。

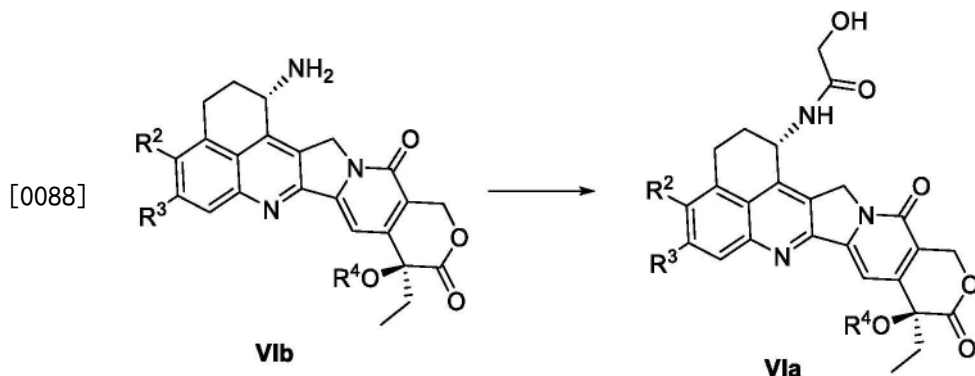
[0083] 在一些实施方案中,所述的式IV化合物的制备方法中,反应温度可为本领域此类反应的常规温度,例如为0-80℃。在一些实施方案中,当R<sup>4</sup>为酯类保护基例如乙酰基时,反应温度可以为40-60℃,进一步优选为60℃。在一些实施方案中,当R<sup>4</sup>为硅醚类保护基例如叔丁基二苯基硅基时,反应温度可以为0-20℃,优选0-5℃。

[0084] 在一些实施方案中,所述的式IV化合物的制备方法中,反应的进程可采用本领域中的常规测试方法(例如TLC、GC、HPLC或NMR等)进行监控,一般以不再检测到式VIa化合物作为反应终点。所述取代反应的反应时间可为2-12小时。在一些实施方案中,当R<sup>4</sup>为硅醚类保护基例如叔丁基二苯基硅基时,反应时间可以为3-8小时,例如4-5小时。在一些实施方案中,当R<sup>4</sup>为酯类保护基例如乙酰基时,反应时间可以为2-3小时,例如2小时。

[0085] 在一些实施方案中,所述的式IV化合物的制备方法中,所述取代反应结束后,还可以进一步包括后处理步骤,所述后处理步骤可以为本领域该类反应常规的后处理步骤。在一些实施方案中,当R<sup>4</sup>为酯类保护基例如乙酰基时,所述后处理步骤可以包括:除去反应液中的溶剂,洗涤有机相,除去有机相中的溶剂,将所得残留物进行纯化。其中,所述洗涤中的有机相可以采用乙酸乙酯或二氯甲烷,优选为二氯甲烷。所述洗涤中的水相可以用酸的水溶液、水和/或饱和食盐水;所述酸的水溶液可以为0.1N盐酸、0.05N硫酸或其混合,优选为0.1N盐酸。优选地,所述洗涤可以包括依次用酸的水溶液、水和饱和食盐水对有机相进行洗涤,优选地依次用0.1N稀酸、水和饱和食盐水。在一些实施方案中,所述的纯化可采用本领域中的常规纯化方法,例如打浆、结晶、制备色谱或硅胶柱层析等,优选地选用柱硅胶柱层析的方法,所用的洗脱剂优选为二氯甲烷和甲醇的混合,洗脱梯度优选为100:1-10:1(V/V),进一步优选为60:1-10:1(V/V)。在一些实施方案中,当R<sup>4</sup>为硅醚类保护基例如叔丁基二苯基硅基时,所述后处理步骤可以包括:将反应液洗涤,所得有机相浓缩得到式IV化合物产品。

[0086] 在一些实施方案中,所述的式IV化合物的制备方法中,取代反应优选在无水条件下进行。

[0087] 所述的式IV化合物的制备方法还可以进一步包括式VIa化合物的制备方法,其可以包括如下步骤:将式VIb化合物和羟基乙酸在缩合剂和碱的存在下进行缩合反应得到所述式VIa化合物;



[0089] 其中,  $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 的定义如前所述。

[0090] 在一些实施方案中,所述的式VIa化合物的制备方法中,缩合反应的溶剂可以为本领域此类反应常规的溶剂,例如为二氯甲烷、四氢呋喃、*N,N*-二甲基甲酰胺、*N,N*-二甲基乙酰胺、二甲亚砜或其中任意两种以上的混合,优选为二氯甲烷、*N,N*-二甲基甲酰胺或其混合,进一步优选为二氯甲烷。

[0091] 在一些实施方案中,所述的式VIa化合物的制备方法中,所述羟基乙酸与式VIb化合物的摩尔比值可以为1-5,优选为1.5-3,进一步优选为1.5-2。

[0092] 在一些实施方案中,所述的式VIa化合物的制备方法中,所述缩合剂可以为本领域中用于缩合反应的常规缩合剂,例如二环己基碳二亚胺(DCC)、二异丙基碳二亚胺(DIC)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDC)或其盐、2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯(HATU)、丙基磷酸酐(T3P)、苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸盐(HBTU)、叠氮磷酸二苯酯(DPPA)、4-(4,6-二甲氧基三嗪-2-基)-4-甲基吗啉或其盐(例如4-(4,6-二甲氧基三嗪-2-基)-4-甲基吗啉盐酸盐),优选为二环己基碳二亚胺(DCC)、4-(4,6-二甲氧基三嗪-2-基)-4-甲基吗啉或其盐,进一步优选为4-(4,6-二甲氧基三嗪-2-基)-4-甲基吗啉或其盐,进一步优选为4-(4,6-二甲氧基三嗪-2-基)-4-甲基吗啉盐酸盐。

[0093] 在一些实施方案中,所述的式VIa化合物的制备方法中,所述缩合剂与式VIb化合物的摩尔比值可以为1-5,优选为1.5-3.0,进一步优选为1.5-2.0。

[0094] 在一些实施方案中,所述的式VIa化合物的制备方法中,缩合反应中所用的碱可以为本领域中用于缩合反应的常规碱,例如*N,N*-二异丙基乙胺(DIEA)、三乙胺或1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU),优选为三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺或其混合,进一步优选为*N,N*-二异丙基乙胺。

[0095] 在一些实施方案中,所述的式VIa化合物的制备方法中,缩合反应中所用的碱与式VIb化合物的摩尔比值可以为1-5,优选为2-4,进一步优选为2.0-3.0,更进一步优选为2.0-2.5。

[0096] 在一些实施方案中,所述的式VIa化合物的制备方法中,缩合反应的温度可为本领域此类反应的常规温度,例如为20-50℃,优选为20-30℃。

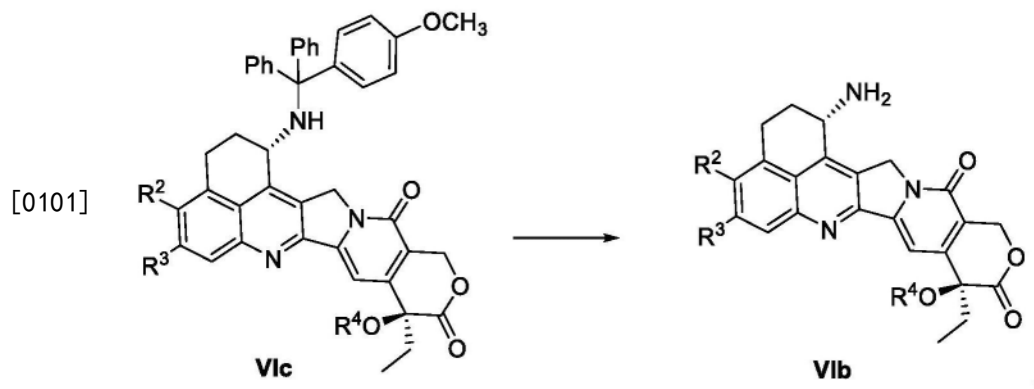
[0097] 在一些实施方案中,所述的式VIa化合物的制备方法中,缩合反应优选在惰性气体保护下进行,例如在氮气或氩气环境中进行。

[0098] 在一些实施方案中,所述的式VIa化合物的制备方法中,缩合反应的进程可采用本领域中的常规测试方法(例如TLC、GC、HPLC或NMR等)进行监控,一般以不再检测到式VIb化合物作为反应终点。所述缩合反应的反应时间可为5-20小时,进一步优选为13-15小时,更

进一步优选为13小时。

[0099] 在一些实施方案中,所述的式VIa化合物的制备方法中,式VIa化合物的纯化可采用本领域中的常规纯化方法,例如打浆、结晶、制备色谱或硅胶柱层析等,优选地选用柱硅胶柱层析的方法,所用的洗脱剂优选为二氯甲烷和甲醇的混合,洗脱梯度可以为100:1-10:1 (V/V),优选为100:1-50:1 (V/V),进一步优选为50:1 (V/V)。

[0100] 所述的式VIa化合物的制备方法还可以进一步包括式VIb化合物的制备方法,其可以包括如下步骤:脱去式VIc化合物中与氨基连接的4-甲氧基三苯基甲基得到所述式VIb化合物;



[0102] 其中, $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 如前所述。

[0103] 在一些实施方案中,所述的式VIb化合物的制备方法中,脱4-甲氧基三苯基甲基反应所用的溶剂为本领域中该类反应常用的试剂,例如为氯仿、二氯甲烷或其混合,优选为二氯甲烷。

[0104] 在一些实施方案中,所述的式VIb化合物的制备方法中,脱4-甲氧基三苯基甲基所用脱保护试剂为本领域该类反应常规的脱保护试剂,例如三异丙基硅烷或三乙基硅烷,优选为三乙基硅烷。

[0105] 在一些实施方案中,所述的式VIb化合物的制备方法中,脱4-甲氧基三苯基甲基所用脱保护试剂与式VIc化合物的摩尔比值可以为1-5,优选为1-3,进一步优选为1.3-2.5。

[0106] 在一些实施方案中,所述的式VIb化合物的制备方法中,脱4-甲氧基三苯基甲基反应的温度可为本领域此类反应的常规温度,例如为-20至10℃,优选为-10至5℃,进一步优选为-5至5℃。

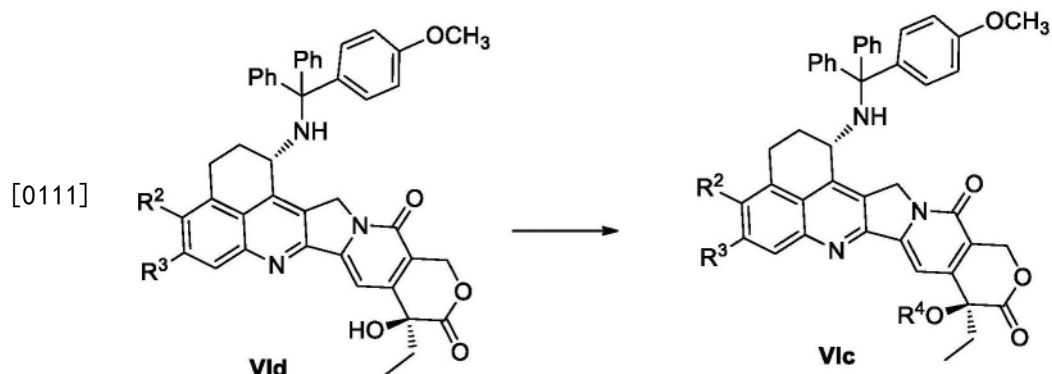
[0107] 在一些实施方案中,所述的式VIb化合物的制备方法中,脱4-甲氧基三苯基甲基反应优选在惰性气体保护下进行,例如在氮气或氩气环境中进行。

[0108] 在一些实施方案中,所述的式VIb化合物的制备方法中,脱4-甲氧基三苯基甲基反应的进程可采用本领域中的常规测试方法(例如TLC、GC、HPLC或NMR等)进行监控,一般以不再检测到式VIc化合物作为反应终点。在一些实施方案中,脱4-甲氧基三苯基甲基反应的时间可为1-5小时,进一步优选为1-2小时,更进一步优选为1-1.5小时。

[0109] 在一些实施方案中,所述的式VIb化合物的制备方法中,脱4-甲氧基三苯基甲基反应完成后,还可以进一步包括后处理步骤。所述后处理步骤可以为本领域该类反应常规的后处理步骤,例如可包括如下步骤:反应结束后,向反应体系中滴加醚类溶剂使式VIb化合物从混合溶液中析出,分离析出的固体得到式VIb化合物粗品;所述的醚类溶剂可以为甲基

叔丁基醚、苯甲醚、丙二醇甲醚、丙二醇乙醚、丙二醇丁醚或其中任意两种以上的混合,优选为甲基叔丁基醚或苯甲醚,进一步优选为甲基叔丁基醚。所述式VIb化合物粗品可以经过纯化以得到式VIb化合物产品,所述纯化可以包括:将式VIb化合物粗品用氯代烷烃类溶剂溶解,然后滴加醚类溶剂使式VIb化合物析出,分离出析出的固体即得到式VIb化合物产品;所述的氯代烷烃类溶剂可以为二氯甲烷、二氯乙烷或其混合,优选为二氯甲烷;所述的醚类溶剂可以为甲基叔丁基醚、苯甲醚或其混合,优选为甲基叔丁基醚;所用的氯代烷烃类溶剂和式VIc化合物的体积摩尔比值可以为10-30mL/mmol,优选为20-25mL/mmol,进一步优选为20mL/mmol;所用的醚类溶剂和氯代烷烃类溶剂的体积比值可以为2-4,优选为2-3,进一步优选为2。

[0110] 所述的式VIb化合物的制备方法还可以进一步包括式VIc化合物的制备方法,其可以包括如下步骤:将式VIId化合物和羟基保护试剂进行羟基保护反应得到所述式VIc化合物;



[0112] 其中, $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 如前所述。

[0113] 在一些实施方案中,所述的式VIc化合物的制备方法中,所用的羟基保护试剂可以为本领域常规的羟基保护试剂,例如醋酸酐、丙酸酐、乙酰氯、丙酰氯、叔丁基二甲基氯硅烷或叔丁基二苯基氯硅烷,优选为醋酸酐、乙酰氯或叔丁基二苯基氯硅烷,进一步优选为醋酸酐或叔丁基二苯基氯硅烷。

[0114] 在一些实施方案中,所述的式VIc化合物的制备方法中,所用的羟基保护试剂和式VIId化合物的摩尔比值可以为1-2,优选为1-1.5,进一步优选为1.1-1.44。

[0115] 在一些实施方案中,所述的式VIc化合物的制备方法中,羟基保护反应在碱的存在下进行。所述碱可以为本领域用于该类反应的常用碱,例如为三乙胺、4-二甲氨基吡啶、N,N-二异丙基乙胺、1,8-二氮杂二环-双环(5,4,0)-7-十一烯、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯、N-甲基吗啉、四甲基乙二胺、吡啶或其中任意两种以上的混合,优选为三乙胺、4-二甲氨基吡啶、N,N-二异丙基乙胺或其中任意两种以上的混合。在一些实施方案中,所述的式VIc化合物的制备方法中,当所用的羟基保护试剂为醋酸酐时,所用的碱优选为三乙胺、4-二甲氨基吡啶或其混合,进一步优选为三乙胺和4-二甲氨基吡啶的混合;所述的三乙胺和4-二甲氨基吡啶的混合中,三乙胺和与式VIId化合物的摩尔比值可以为1-5,优选为1.5-2.0,进一步优选为1.6-1.7;4-二甲氨基吡啶和式VIId化合物的摩尔比值可以为1-5,优选为2-3,进一步优选为2。在一些实施方案中,所述的式VIc化合物的制备方法中,当所用的保护试剂为叔丁基二苯基氯硅烷时,所用的碱优选为N,N-二异丙基乙胺;N,N-二异丙基乙胺和式VIId化合物的摩尔比值可以为1-5,优选为2-3,进一步优选为2。

[0116] 在一些实施方案中,所述的式VIc化合物的制备方法中,羟基保护反应的操作可以为本领域该类反应的常规操作,例如可以包括如下步骤:向式VIId化合物的溶液分批加入(例如滴加)羟基保护试剂;任选地,分批加入的过程控制反应体系的温度为-5至10℃(例如0-10℃或0-5℃)。

[0117] 在一些实施方案中,所述的式VIc化合物的制备方法中,羟基保护反应的溶剂可以为本领域该类反应的常规溶剂,例如二氯甲烷、二氯乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或其中任意两种以上的混合;优选为二氯甲烷或N,N-二甲基甲酰胺。在一些实施方案中,当所用的羟基保护试剂为醋酸酐时,所用的溶剂可以为二氯甲烷。在一些实施方案中,当所用的羟基保护试剂为叔丁基二苯基氯硅烷时,所用的溶剂可以为N,N-二甲基甲酰胺。

[0118] 在一些实施方案中,所述的式VIc化合物的制备方法中,羟基保护反应的温度可为本领域此类反应的常规温度,例如为0-40℃,优选为10-30℃,进一步优选为20-30℃。

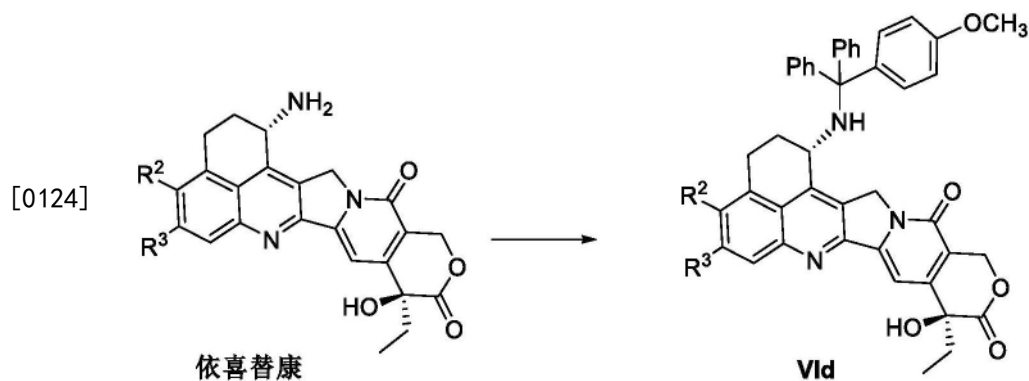
[0119] 在一些实施方案中,所述的式VIc化合物的制备方法中,羟基保护反应优选在惰性气体保护下进行,例如在氮气或氩气环境中进行。

[0120] 在一些实施方案中,所述的式VIc化合物的制备方法中,羟基保护反应的进程可采用本领域中的常规测试方法(例如TLC、GC、HPLC或NMR等)进行监控,一般以不再检测到式VIId化合物作为反应终点。羟基保护反应的反应时间可以为2-10小时,进一步优选为3-5小时,更进一步优选为3小时。

[0121] 所述的式VIc化合物的制备方法还可以进一步包括式VIId化合物的制备方法,其可以包括如下步骤:

[0122] (i) 将依喜替康和三甲基氯硅烷反应;

[0123] (ii) 将步骤(i)的反应液与4-甲氧基氯化三苯甲烷在碱存在下反应得到所述式VIId化合物;



[0125] 其中, $R^2$ 和 $R^3$ 的定义如前所述。

[0126] 在一些实施方案中,所述的式VIId化合物的制备方法中,步骤(i)和步骤(ii)反应所用的溶剂可以为本领域该类反应常规的溶剂,例如二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷或其中任意两种以上的混合,优选为二氯甲烷。

[0127] 在一些实施方案中,所述的式VIId化合物的制备方法中,步骤(i)的反应中,所用的三甲基氯硅烷和依喜替康的摩尔比值可以为1-3,优选为1.2-2.0,进一步优选为1.2。

[0128] 在一些实施方案中,所述的式VIId化合物的制备方法中,步骤(i)的反应温度可以为20-60℃,优选为40-45℃,进一步优选为45℃。

[0129] 在一些实施方案中,所述的式VIId化合物的制备方法中,步骤(i)的反应进程可采用本领域中的常规测试方法(例如TLC、GC、HPLC或NMR等)进行监控,一般以不再检测到依喜替康作为反应终点。在一些实施方案中,步骤(i)的反应时间可以为1-5小时,优选为1-2小时,进一步优选为1小时。

[0130] 在一些实施方案中,所述的式VIId化合物的制备方法中,步骤(ii)的4-甲氧基氯化三苯甲烷与步骤(i)的依喜替康的摩尔比值可以为1-3,优选为1.2-2.0,进一步优选为1.2。

[0131] 在一些实施方案中,所述的式VIId化合物的制备方法中,步骤(ii)的碱可以为本领域用于该类反应的常用碱,例如三乙胺、4-二甲氨基吡啶、N,N-二异丙基乙胺、1,8-二氮杂二环-双环(5,4,0)-7-十一烯、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯、N-甲基吗啉、四甲基乙二胺、吡啶或其中任意两种以上的混合,优选为三乙胺、4-二甲氨基吡啶、N,N-二异丙基乙胺或其中任意两种以上的混合,进一步优选为N,N-二异丙基乙胺。

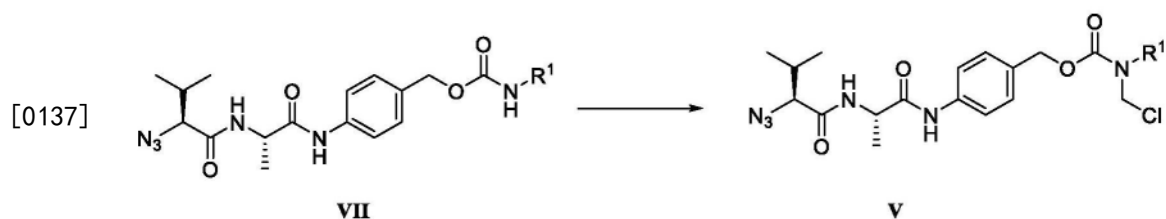
[0132] 在一些实施方案中,所述的式VIId化合物的制备方法中,步骤(ii)的碱与步骤(i)的依喜替康的摩尔比值可以为2-5,优选为3-4,进一步优选为3。

[0133] 在一些实施方案中,所述的式VIId化合物的制备方法中,步骤(ii)的操作可以包括如下步骤:向步骤(i)的反应液中加入4-甲氧基氯化三苯甲烷和碱,加入过程控制反应体系为0-10°C(例如0-5°C,例如0°C)。

[0134] 在一些实施方案中,所述的式VIId化合物的制备方法中,步骤(ii)反应温度可为本领域此类反应的常规温度,例如为0-40°C,优选为10-30°C,进一步优选为20-30°C。

[0135] 在一些实施方案中,所述的式VIId化合物的制备方法中,步骤(ii)反应的进程可采用本领域中的常规测试方法(例如TLC、GC、HPLC或NMR等)进行监控,一般以不再检测到步骤(i)的产物作为反应终点。步骤(ii)反应的时间可以为12-24小时,进一步优选为16-24小时,更进一步优选为16-18小时。

[0136] 所述的式IV化合物的制备方法还可以进一步包括式V化合物的制备方法,其可包括如下步骤:将式VII化合物与多聚甲醛和三甲基氯硅烷在溶剂中进行反应得到所述式V化合物;



[0138] 其中,R<sup>1</sup>如前所述。

[0139] 在一些实施方案中,所述的式V化合物的制备方法中,所述多聚甲醛以甲醛换算与式VII化合物的摩尔比值为3-12,优选为3-4,进一步优选为3.1。

[0140] 在一些实施方案中,所述的式V化合物的制备方法中,所述三甲基氯硅烷与式V化合物的摩尔比值为3-12,优选为3-4,进一步优选为4。

[0141] 在一些实施方案中,所述的式V化合物的制备方法中,所述溶剂可以为本领域此类反应常规的溶剂,优选为非质子性有机溶剂,例如醚类溶剂、氯代烷烃类溶剂或其混合,优选为醚类溶剂;所述醚类溶剂可以为四氢呋喃、乙醚、1,4-二氧六环、苯甲醚、甲基叔丁基醚或其中任意两种以上的混合,优选为四氢呋喃;所述氯代烷烃类溶剂优选为二氯甲烷、二氯

乙烷、氯仿或其中任意两种以上的混合。在一些实施方案中,所述的式IV化合物的制备方法中,所述溶剂为四氢呋喃。

[0142] 在一些实施方案中,所述的式V化合物的制备方法中,反应温度可为本领域此类反应的常规温度,例如为10-40℃,优选为25-40℃,进一步优选为25-30℃。

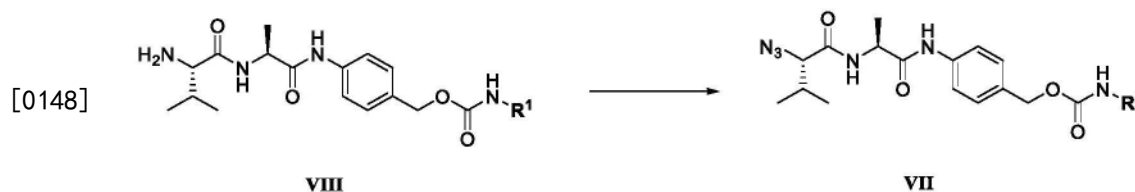
[0143] 在一些实施方案中,所述的式V化合物的制备方法中,所述反应优选在无水条件下进行。

[0144] 在一些实施方案中,所述的式V化合物的制备方法中,所述反应的操作可以为本领域此类反应的常规操作,例如包括如下步骤:将三甲基氯硅烷分批(例如逐滴滴加的方式)加入式VII化合物、多聚甲醛和溶剂的混合物中,搅拌进行反应。

[0145] 在一些实施方案中,所述的式V化合物的制备方法中,所述反应的进程可采用本领域中的常规测试方法(例如TLC、GC、HPLC或NMR等)进行监控,一般以不再检测到式VII化合物作为反应终点。所述反应的反应时间可为1~24小时,优选为12~20小时,进一步优选为16-20小时,更进一步优选为16小时。

[0146] 在一些实施方案中,所述的式V化合物的制备方法中,所述取代反应结束后,还可以进一步包括以下后处理步骤:将反应液固液分离,将所得液相除去溶剂,所得残留物直接用于下一步反应。

[0147] 所述的式V化合物的制备方法还可以进一步包括式VII化合物的制备方法,其可包括如下步骤:将式VIII化合物与磺酰叠氮化合物在碱和催化剂存在下在溶剂中反应得到所述式VII化合物;



[0149] 其中, $R^1$ 如前所述。

[0150] 在一些实施方案中,所述的式VII化合物的制备方法中,所述磺酰叠氮化合物可以为1H-咪唑-1-磺酰叠氮盐酸盐、2-叠氮基-1,3-二甲基咪唑六氟磷酸盐、三氟磺酰叠氮、对甲基苯磺酰叠氮或甲磺酰叠氮,优选为1H-咪唑-1-磺酰叠氮盐酸盐。

[0151] 在一些实施方案中,所述的式VII化合物的制备方法中,所述磺酰叠氮化合物与式VIII化合物的摩尔比值为1.0-1.5,优选为1.0-1.2,进一步优选为1.02。

[0152] 在一些实施方案中,所述的式VII化合物的制备方法中,所述碱可以为本领域此类反应常规的碱,例如为有机碱、无机碱或其混合,优选为无机碱;其中,所述无机碱优选为碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐、碱金属磷酸盐或其中任意两种以上的混合,进一步优选为磷酸钾、碳酸钾、氢氧化钾、碳酸铯或其中任意两种以上的混合,进一步优选为碳酸钾;所述有机碱优选为叔丁基钾、三乙胺、DMAP、吡啶、潘必啶、2,6-二甲基吡啶或其中任意两种以上的混合。在一些实施方案中,所述的式V化合物的制备方法中,所述碱为碱金属碳酸盐,例如碳酸钾。

[0153] 在一些实施方案中,所述的式VII化合物的制备方法中,所述碱与式VIII化合物的摩尔比值为1.5-3.0,优选为2.0-2.5,进一步优选为2.0。

[0154] 在一些实施方案中,所述的式VII化合物的制备方法中,所述催化剂可以为本领域

此类反应常规的催化剂,例如酮盐,优选为硫酸铜,更优选为五水硫酸铜。

[0155] 在一些实施方案中,所述的式VII化合物的制备方法中,所述酮盐和式VIII化合物的摩尔比值可以为0.1-0.5,优选为0.1-0.3,更优选为0.1-0.2,最优选为0.1。

[0156] 在一些实施方案中,所述的式VII化合物的制备方法中,所述溶剂可以为本领域此类反应常规的溶剂,优选为有机溶剂和水的混合溶剂,所述的有机溶剂可以为醇类溶剂、氯代烷烃类溶剂、醚类溶剂或其中任意两种以上的混合,优选为醇类溶剂和氯代烷烃类溶剂的混合;所述的醇类溶剂可以为甲醇、乙醇、异丙醇或其中任意两种以上的混合,优选为甲醇;所述的氯代烷烃类溶剂可以为二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷或其中任意两种以上的混合,优选为二氯甲烷;所述的醚类溶剂优选为四氢呋喃、乙醚、1,4-二氧六环、苯甲醚、甲基叔丁基醚或其中任意两种以上的混合。在一些实施方案中,所述的式VII化合物的制备方法中,所述溶剂为甲醇、二氯甲烷和水的混合溶剂。

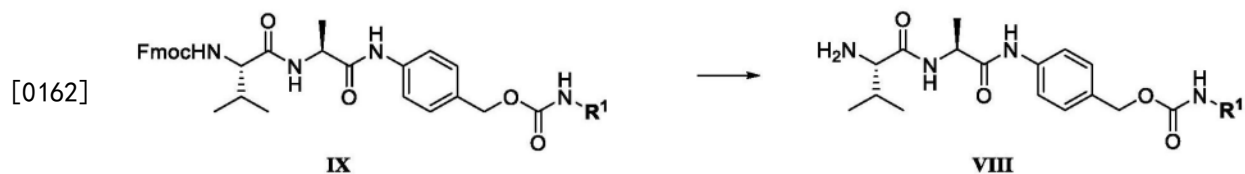
[0157] 在一些实施方案中,所述的式VII化合物的制备方法中,反应温度可为本领域此类反应的常规温度,例如为10~40℃,优选为25~40℃,进一步优选为25-30℃。

[0158] 在一些实施方案中,所述的式VII化合物的制备方法中,所述反应的操作可以为本领域此类反应的常规操作,例如包括如下步骤:将磺酰叠氮化合物加入式VIII化合物、碱、催化剂和溶剂的混合体系中(优选地,磺酰叠氮化合物在混合体系澄清后再加入),搅拌进行反应。

[0159] 在一些实施方案中,所述的式VII化合物的制备方法中,反应的进程可采用本领域中的常规测试方法(例如TLC、GC、HPLC或NMR等)进行监控,一般以不再检测到式VIII化合物作为反应终点。所述反应的反应时间可为1~24小时,优选为12~20小时,进一步优选为16-20小时,更进一步优选为16小时。

[0160] 在一些实施方案中,所述的式VII化合物的制备方法中,反应结束后,还可以进一步包括以下后处理步骤:除去反应液中的有机溶剂,萃取(例如用二氯甲烷萃取),将萃取所得有机相用乙醇和活性炭重结晶得到所述式VII化合物。

[0161] 所述的式VII化合物的制备方法还可以进一步包括式VIII化合物的制备方法,其可包括如下步骤:将式IX化合物在碱存在下和有机溶剂中进行脱Fmoc反应得到所述式VIII化合物;



[0163] 其中, $R^1$ 如前所述。

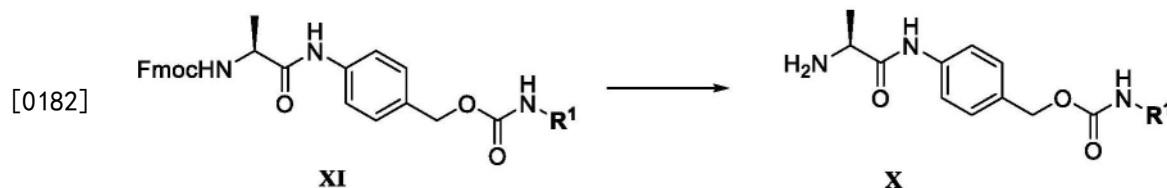
[0164] 在一些实施方案中,所述的式VIII化合物的制备方法中,所述碱可以为本领域此类反应常规的碱,例如为有机碱、无机碱或其混合,优选为有机碱;其中,所述有机碱优选为二乙胺、叔丁基钾、三乙胺、DMAP、吡啶、潘必啶、2,6-二甲基吡啶或其中任意两种以上的混合,进一步优选为乙二胺;所述无机碱优选为碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐、碱金属磷酸盐或其中任意两种以上的混合,进一步优选为磷酸钾、碳酸钾、氢氧化钾、碳酸铯或其中任意两种以上的混合。在一些实施方案中,所述的式VIII化合物的制备方法中,所述碱为二乙胺。



[0179] 在一些实施方案中,所述的式IX化合物的制备方法中,偶联反应的进程可采用本领域中的常规测试方法(例如TLC、GC、HPLC或NMR等)进行监控,一般以不再检测到式X化合物作为反应终点。所述偶联反应的反应时间可为1-24小时,优选为12-20小时,进一步优选为16-20小时,更进一步优选为16小时。

[0180] 在一些实施方案中,所述的式IX化合物的制备方法中,在偶联反应结束后还可以进一步包括后处理步骤,所述后处理步骤可以包括:向反应体系中加入醇类溶剂(例如甲醇、乙醇、异丙醇或其中任意两种以上的混合,优选为甲醇)后,搅拌(搅拌的温度可以为20-40℃,优选为35-40℃,进一步优选为40℃;搅拌的时间可以为1-24小时,优选为4-12小时,进一步优选为4-6小时,更进一步优选为4小时),分离出体系中的固体即得到式VII化合物。

[0181] 所述的式IX化合物的制备方法还可以进一步包括式X化合物的制备方法,其可包括如下步骤:将式XI化合物在碱存在下和溶剂中进行脱Fmoc反应得到式X化合物;



[0183] 其中, $R^1$ 如前所述。

[0184] 在一些实施方案中,所述的式X化合物的制备方法中,所述碱可以为本领域此类反应常规的碱,例如为有机碱、无机碱或其混合,优选为有机碱;其中,所述有机碱优选为二乙胺、叔丁基钾、三乙胺、DMAP、吡啶、潘必啶、2,6-二甲基吡啶或其中任意两种以上的混合,进一步优选为二乙胺;所述无机碱优选为碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐、碱金属磷酸盐或其中任意两种以上的混合,进一步优选为磷酸钾、碳酸钾、氢氧化钾、碳酸铯或其中任意两种以上的混合。在一些实施方案中,所述的式X化合物的制备方法中,所述碱为二乙胺。

[0185] 在一些实施方案中,所述的式X化合物的制备方法中,所述溶剂可以为DMF、DMSO、四氢呋喃、1,4-二氧六环或其中任意两种以上的混合,优选为DMF。

[0186] 在一些实施方案中,所述的式X化合物的制备方法中,所述碱和溶剂的体积比值可以为0.2-0.5,优选为0.3-0.4,更进一步优选为0.3。

[0187] 在一些实施方案中,所述的式X化合物的制备方法中,脱Fmoc反应的反应温度可为本领域此类反应的常规温度,例如为10-40℃,优选为25-40℃,进一步优选为25-30℃。

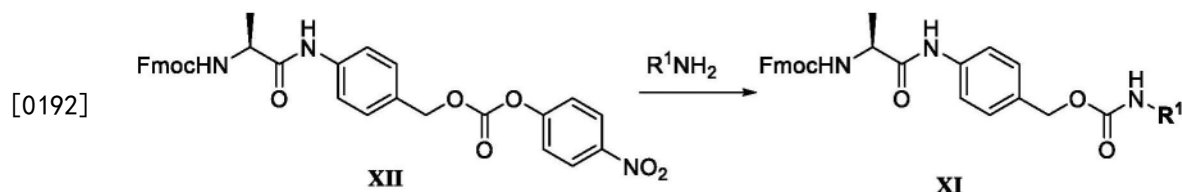
[0188] 在一些实施方案中,所述的式X化合物的制备方法中,所述脱Fmoc反应的操作可以为本领域此类反应的常规操作,例如包括如下步骤:搅拌式XI化合物、碱和溶剂的混合体系进行脱Fmoc反应。

[0189] 在一些实施方案中,所述的式X化合物的制备方法中,脱Fmoc反应的进程可采用本领域中的常规测试方法(例如TLC、GC、HPLC或NMR等)进行监控,一般以不再检测到式XI化合物作为反应终点。所述反应的反应时间可为1-24小时,优选为2-12小时,进一步优选为2-6小时,更进一步优选为2小时。

[0190] 在一些实施方案中,所述的式X化合物的制备方法中,在脱Fmoc反应结束后还可以进一步包括后处理步骤,所述后处理步骤可以包括:除去反应液中的溶剂,所得残留物经打浆得到的固体即为式X化合物。其中,打浆所用的溶剂可以为醚类溶剂,例如四氢呋喃、乙醚、1,4-二氧六环、苯甲醚、甲基叔丁基醚或其中任意两种以上的混合,优选为甲基叔丁基

醚。

[0191] 所述的式X化合物的制备方法还可以进一步包括式XI化合物的制备方法,其可包括如下步骤:将式XII化合物与氨基化合物 $R^1NH_2$ 在碱存在下和溶剂中进行偶联反应得到式XI化合物;



[0193] 其中, $R^1$ 如前所述。

[0194] 在一些实施方案中,所述的式XI化合物的制备方法中,所述氨基化合物 $R^1NH_2$ 与式XII化合物的摩尔比值可以为1.0-3.0,优选为1.1-1.5,进一步优选为1.1。

[0195] 在一些实施方案中,所述的式XI化合物的制备方法中,所述碱可以为本领域此类反应常规的碱,例如为有机碱、无机碱或其混合,优选为有机碱;其中,所述有机碱优选为二乙胺、叔丁基钾、三乙胺、DMAP、吡啶、潘必啶、2,6-二甲基吡啶或其中任意两种以上的混合,进一步优选为DMAP;所述无机碱优选为碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐、碱金属磷酸盐或其中任意两种以上的混合,进一步优选为磷酸钾、碳酸钾、氢氧化钾、碳酸铯或其中任意两种以上的混合。在一些实施方案中,所述的式XI化合物的制备方法中,所述碱可以为DMAP。

[0196] 在一些实施方案中,所述的式XI化合物的制备方法中,所述碱与式XII化合物的摩尔比值可以为2-4,优选为2.5-3.0,进一步优选为2.5。

[0197] 在一些实施方案中,所述的式XI化合物的制备方法中,所述溶剂可以为DMF、DMSO、二氯甲烷、二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧六环或其中任意两种以上的混合,优选为二氯甲烷。

[0198] 在一些实施方案中,所述的式XI化合物的制备方法中,偶联反应温度可为本领域此类反应的常规温度,例如为10-40℃,优选为25-40℃,进一步优选为25-30℃。

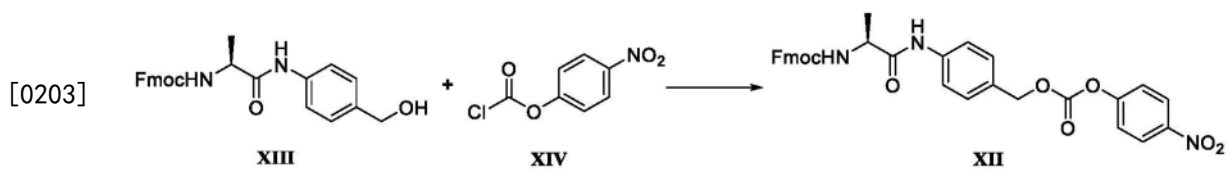
[0199] 在一些实施方案中,所述的式XI化合物的制备方法中,所述偶联反应的操作可以为本领域此类反应的常规操作,例如包括如下步骤:搅拌式XII化合物、氨基化合物 $R^1NH_2$ 、碱和溶剂的混合体系进行偶联反应。

[0200] 在一些实施方案中,所述的式XI化合物的制备方法中,偶联反应的进程可采用本领域中的常规测试方法(例如TLC、GC、HPLC或NMR等)进行监控,一般以不再检测到式XII化合物作为反应终点。所述反应的反应时间可为1-24小时,优选为12-20小时,进一步优选为12-16小时,更进一步优选为12小时。

[0201] 在一些实施方案中,所述的式XI化合物的制备方法中,在偶联反应结束后还可以进一步包括后处理步骤,所述后处理步骤可以包括:将反应液进行固液分离,经固液分离得到的固体(可在固液分离后用有机溶剂例如乙醚、乙酸乙酯或其混合,优选乙酸乙酯洗涤固体)为式XI化合物的一部分产品。所述后处理步骤还可以进一步包括:将固液分离所得的液相进行萃洗,将所得有机相除去溶剂后得到的固体打浆得到式XI化合物另一部分产品。所述萃洗可以使用酸的水溶液、碱的水溶液、水和饱和食盐水溶液,优选依次用酸的水溶液、碱的水溶液、水和饱和食盐水进行萃洗;进一步优选地,依次用酸的水溶液洗涤1次、用碱的水溶液洗涤2次、用水洗涤1次和用饱和食盐水洗涤1次;所述的酸的水溶液可以为盐酸水溶

液、硫酸水溶液或磷酸水溶液,优选为1N盐酸、0.5N硫酸或0.33N磷酸,进一步优选为1N盐酸;所述的碱的水溶液可以为氢氧化钠水溶液、氢氧化钾水溶液或其混合,优选为1N氢氧化钠、1N氢氧化钾或其混合,进一步优选为1N氢氧化钠。所述打浆的溶剂可以为二氯甲烷、乙酸乙酯或其混合,优选为二氯甲烷;打浆的温度可以为10-40℃,优选为25-40℃,进一步优选为25-30℃。

[0202] 所述的式XI化合物的制备方法还可以进一步包括式XII化合物的制备方法,其可包括如下步骤:将式XIII化合物和式XIV化合物在碱存在下和溶剂中进行如下反应得到所述式XII化合物;



[0204] 在一些实施方案中,所述的式XII化合物的制备方法中,所述式XIV化合物和式XIII化合物的摩尔比值可以为3.0-1.2,优选为2.0-1.5,进一步优选为1.5。

[0205] 在一些实施方案中,所述的式XII化合物的制备方法中,所述碱可以为本领域此类反应常规的碱,例如为有机碱、无机碱或其混合,优选为有机碱;其中,所述有机碱优选为二乙胺、叔丁基钾、三乙胺、DMAP、吡啶、潘必啶、2,6-二甲基吡啶或其中任意两种以上的混合,进一步优选为吡啶;所述无机碱优选为碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐、碱金属磷酸盐或其混合,进一步优选为磷酸钾、碳酸钾、氢氧化钾、碳酸铯或其中任意两种以上的混合。在一些实施方案中,所述的式XII化合物的制备方法中,所述碱为吡啶。

[0206] 在一些实施方案中,所述的式XII化合物的制备方法中,所述碱与式XIII化合物的摩尔比值可以为1.0-4.0,优选为2.0-3.0,进一步优选为2.0。

[0207] 在一些实施方案中,所述的式XII化合物的制备方法中,所述溶剂可以为DMF、DMSO、二氯甲烷、二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧六环或其中任意两种以上的混合,优选为二氯甲烷。

[0208] 在一些实施方案中,所述的式XII化合物的制备方法中,反应温度可为本领域此类反应的常规温度,例如为10~40℃,优选为25~40℃,进一步优选为25-30℃。

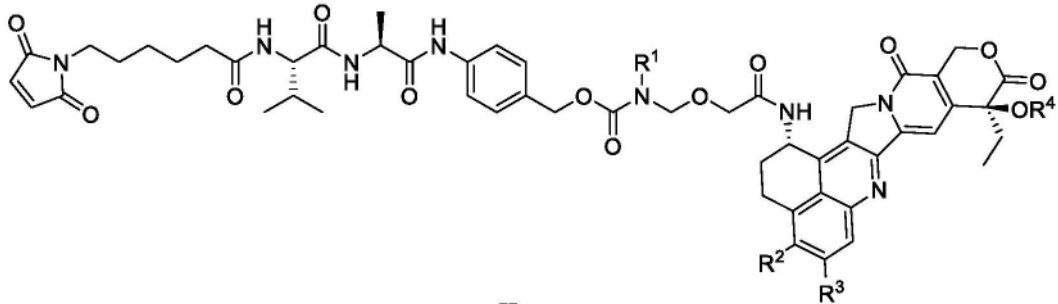
[0209] 在一些实施方案中,所述的式XII化合物的制备方法中,反应的操作可以为本领域此类反应的常规操作,例如包括如下步骤:将式XIV化合物分批(可分为6-3批,优选地分为5-4批)加入式XIII化合物、碱和溶剂的混合体系(加入过程可控制混合体系温度为0-20℃,优选为10-0℃,进一步优选为0-5℃)中,搅拌进行反应。

[0210] 在一些实施方案中,所述的式XII化合物的制备方法中,反应的进程可采用本领域中的常规测试方法(例如TLC、GC、HPLC或NMR等)进行监控,一般以不再检测到式XIII化合物作为反应终点。所述反应的反应时间可为1-24小时,优选为2-12小时,进一步优选为4-8小时,更进一步优选为4小时。

[0211] 在一些实施方案中,所述的式XII化合物的制备方法中,在反应结束后还可以进一步包括后处理步骤,所述后处理步骤可以包括:将反应液进行固液分离,经固液分离得到的固体为式XII化合物的一部分产品。所述后处理步骤还可以进一步包括:将固液分离所得的液相进行萃洗,将所得有机相除去溶剂后得到的固体打浆得到式XII化合物另一部分产品。

所述萃洗可以使用酸的水溶液、碱的水溶液、水和饱和食盐水溶液,优选依次用酸的水溶液、碱的水溶液、水和饱和食盐水进行萃洗;进一步优选地,依次用酸的水溶液洗涤1次、用碱的水溶液洗涤2次、用水洗涤1次和用饱和食盐水洗涤1次;所述的酸的水溶液可以为盐酸水溶液、硫酸水溶液或磷酸水溶液,优选为1N盐酸、0.5N硫酸或0.33N磷酸,进一步优选为1N盐酸;所述的碱的水溶液可以为氢氧化钠水溶液、氢氧化钾水溶液或其混合,优选为1N氢氧化钠、1N氢氧化钾或其混合,进一步优选为1N氢氧化钠。所述打浆的溶剂可以为四氢呋喃、乙醚、1,4-二氧六环、苯甲醚、甲基叔丁基醚或其中任意两种以上的混合,优选为甲基叔丁基醚。

[0212] 本发明还提供了一种式II化合物:

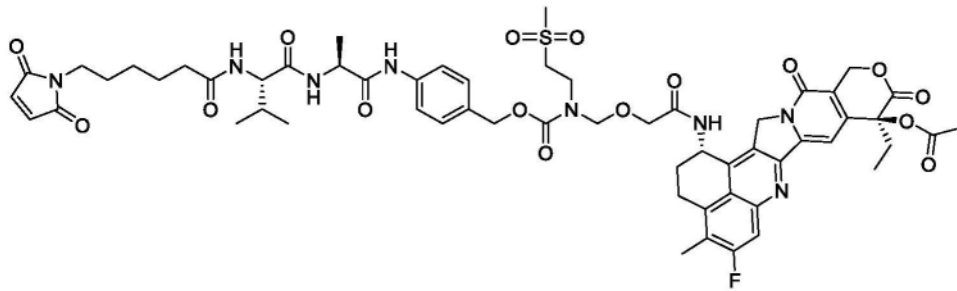


[0213]

II

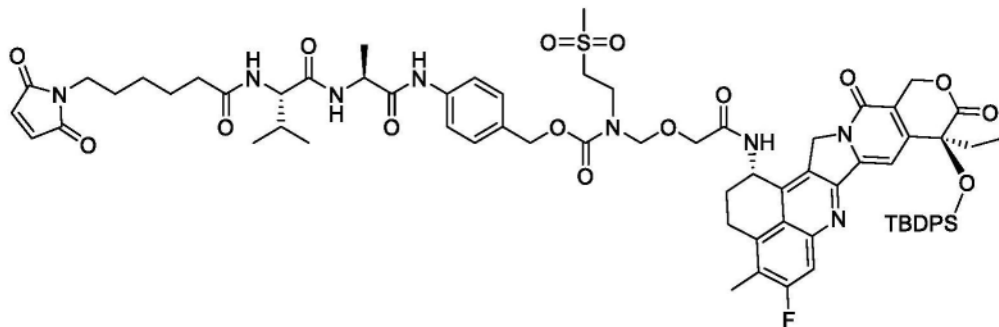
[0214] 其中, $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 的定义如前所述。

[0215] 在一些实施方案中,所述式II化合物为

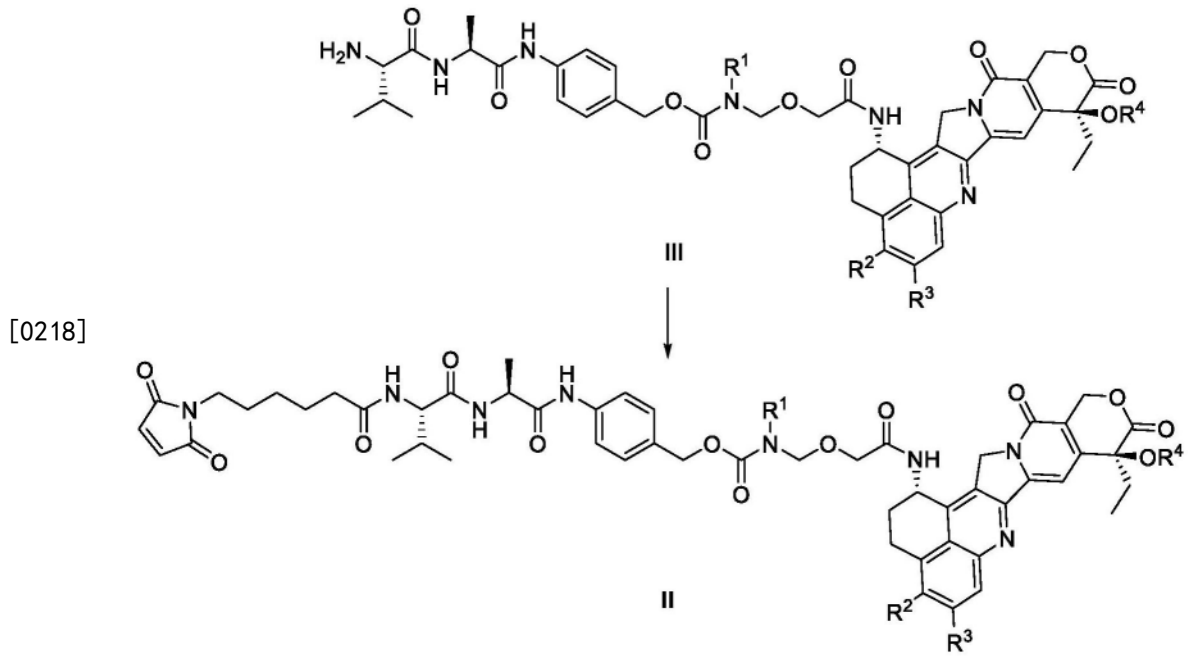


或

[0216]



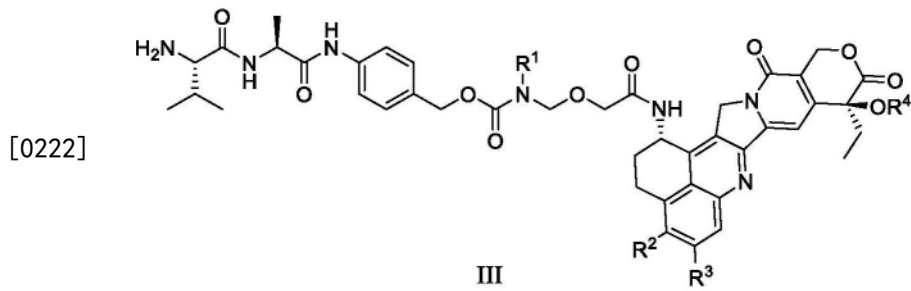
[0217] 本发明还提供了一种式II化合物的制备方法,其包括如下步骤:将式III化合物和6-(马来酰亚胺基)己酸琥珀酰亚胺酯在溶剂中进行偶联反应得到所述式II化合物;



[0219] 其中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 的定义如前所述。

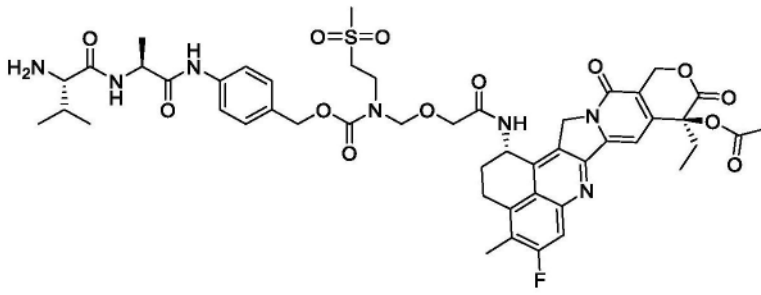
[0220] 所述的式II化合物的制备方法中,反应条件均可以如前所述。所述的式II化合物的制备方法还可以进一步包括本文所述的式III化合物的制备方法。

[0221] 本发明还提供了一种式III化合物:



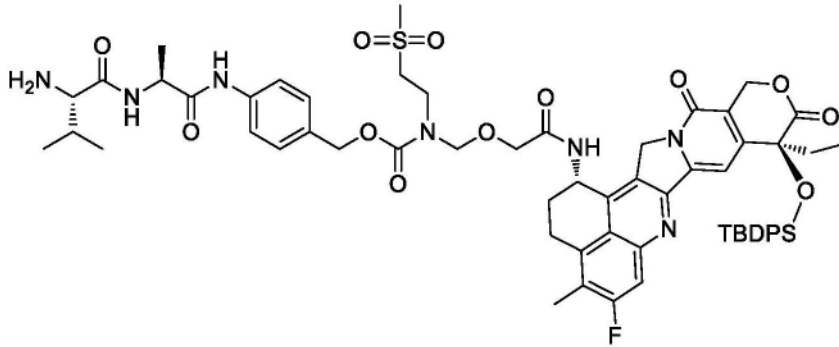
[0223] 其中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 的定义如前所述。

[0224] 在一些实施方案中,所述式III化合物为

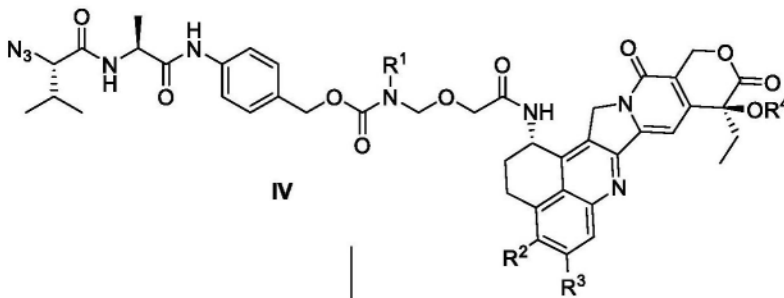


或

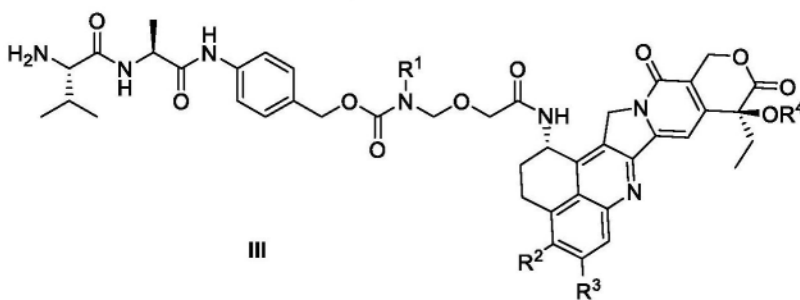
[0225]



[0226] 本发明还提供了一种式III化合物的制备方法,其包括如下步骤:将式IV化合物和还原剂在有机溶剂中和酸缓冲液存在下进行还原反应得到式III化合物;



[0227]

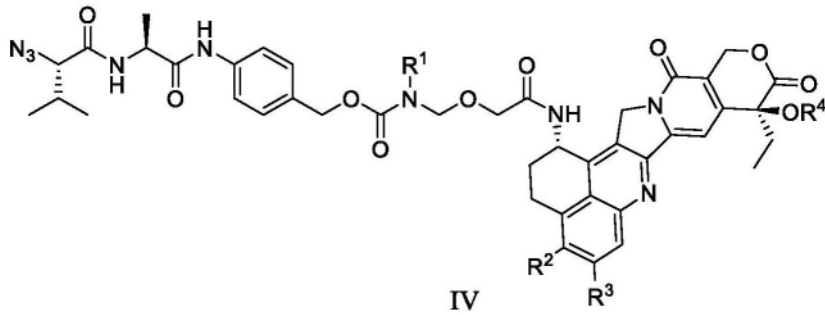


[0228] 其中, $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 的定义如前所述。

[0229] 所述的式III化合物的制备方法中,反应条件均可以如前所述。所述的式III化合物的制备方法还可以进一步包括本文所述的式IV化合物的制备方法。

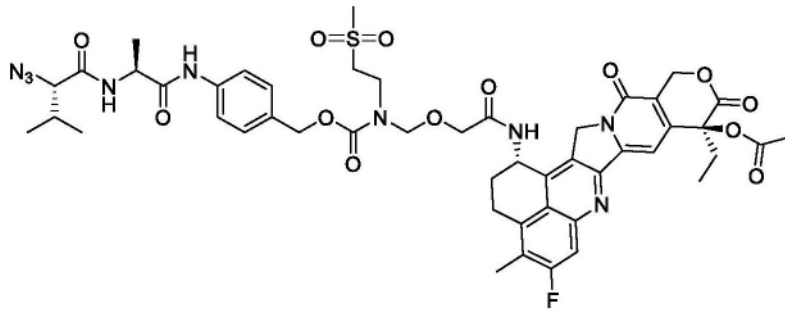
[0230] 本发明还提供了一种式IV化合物:

[0231]

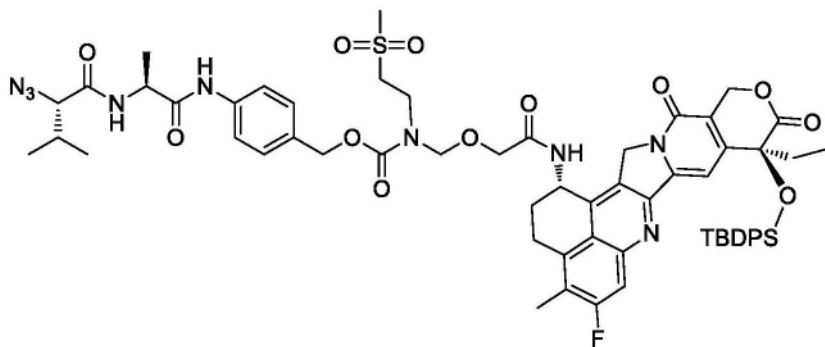
[0232] 其中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 的定义如前所述。

[0233] 在一些实施方案中,所述式IV化合物为

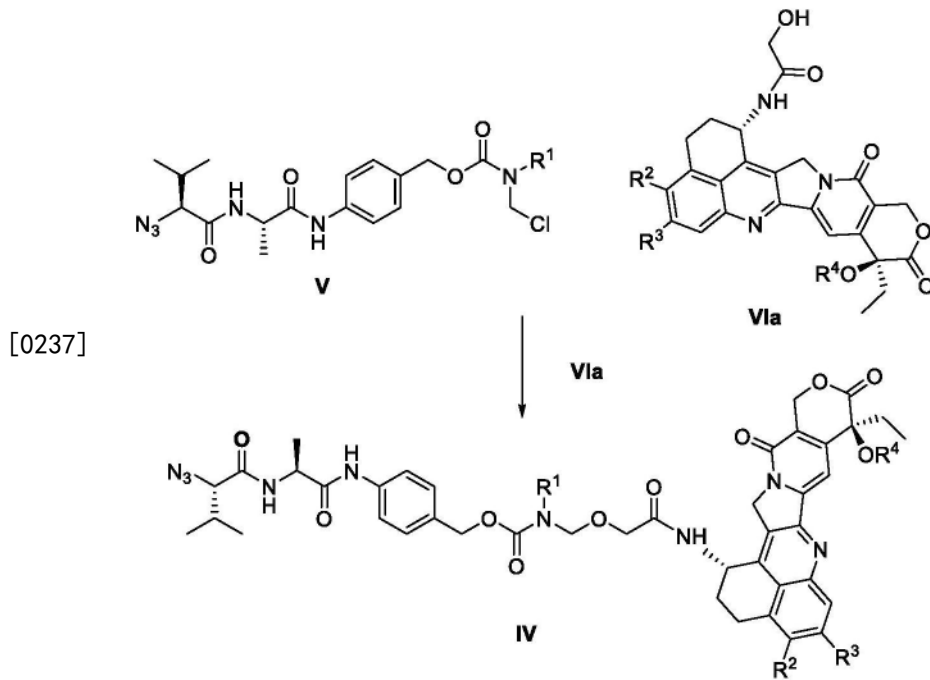
[0234]



[0235]



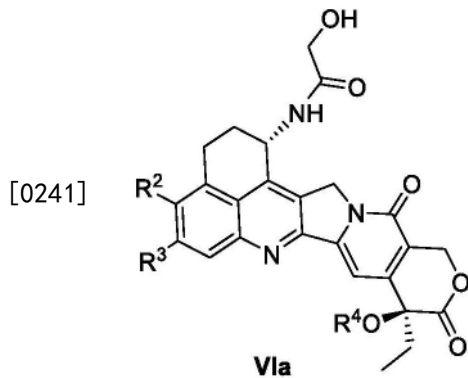
[0236] 本发明还提供了一种式IV化合物的制备方法,其包括如下步骤:将式V化合物和式VIa化合物在溶剂中和碱存在下进行取代反应得到所述式IV化合物;



[0238]

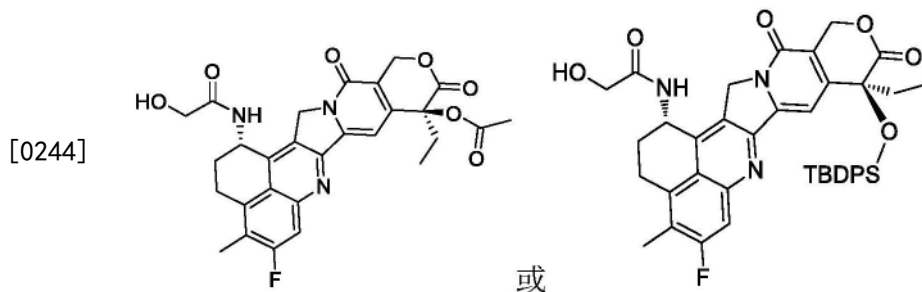
[0239] 所述的式IV化合物的制备方法中，反应条件均可以如前所述。所述的式IV化合物的制备方法还可以进一步包括本文所述的式V化合物和/或式VIa化合物的制备方法。

[0240] 本发明还提供了一种式VIa所示化合物：

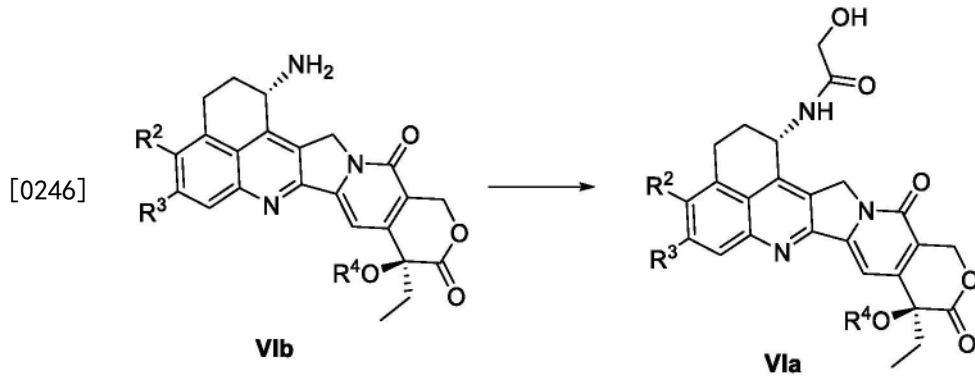


[0242]

[0243] 在一些实施方案中，所述式VIa所示化合物为



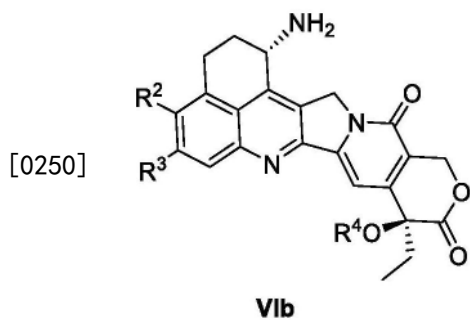
[0245] 本发明还提供了一种式VIa化合物的制备方法，其包括如下步骤：将式VIb化合物和羟基乙酸在缩合剂和碱的存在下进行缩合反应得到所述式VIa化合物；



[0247] 其中,  $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 的定义如前所述。

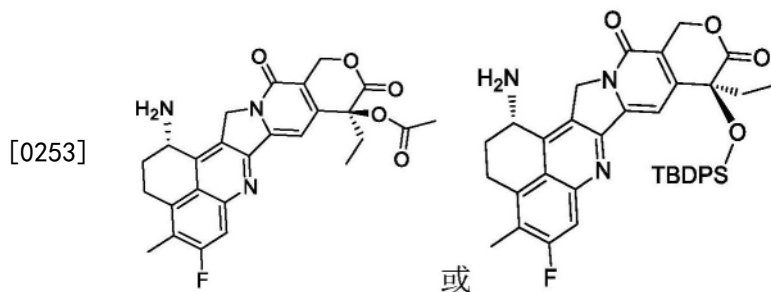
[0248] 所述的式VIa化合物的制备方法中,反应条件均可以如前所述。所述的式VIa化合物的制备方法还可以进一步包括本文所述的式VIb化合物的制备方法。

[0249] 本发明还提供了一种式VIb所示化合物:

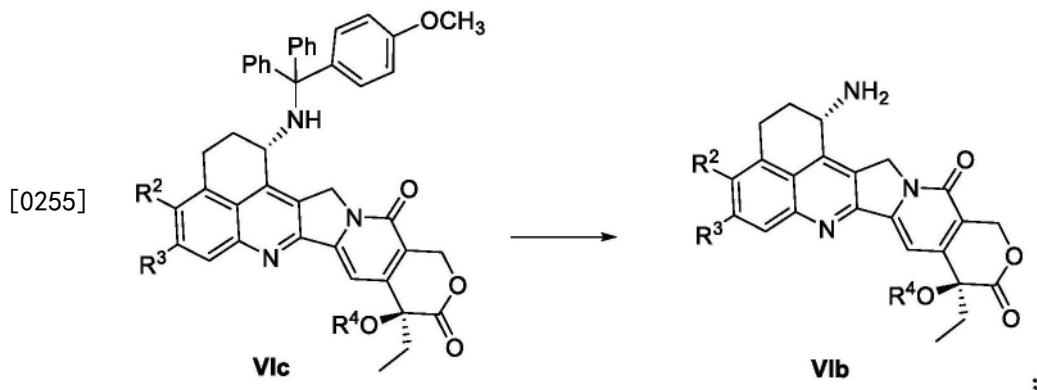


[0251] 其中,  $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 的定义如前所述。

[0252] 在一些实施方案中,所述式VIb所示化合物为



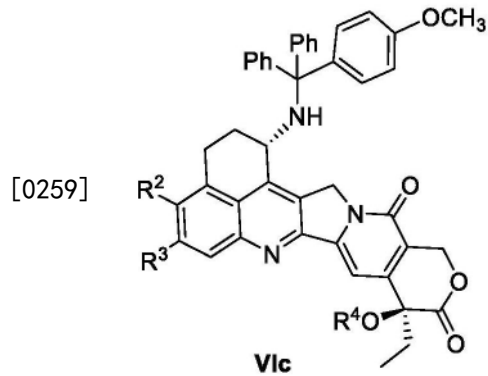
[0254] 本发明还提供了一种式VIb化合物的制备方法,其可以包括如下步骤:脱去式VIc化合物中与氨基连接的4-甲氧基三苯基甲基得到所述式VIb化合物;



[0256] 其中,  $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 的定义如前所述。

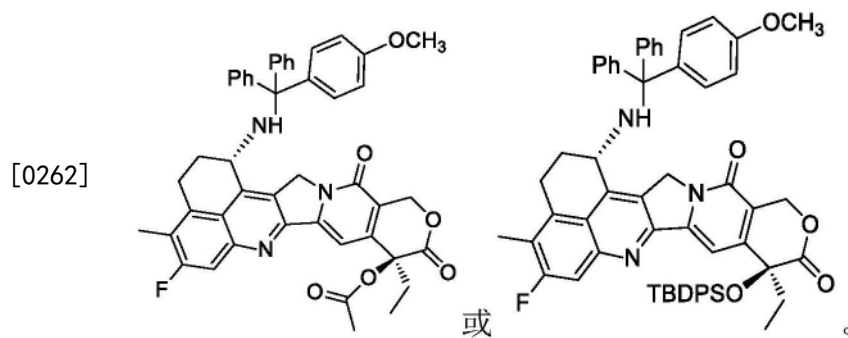
[0257] 所述的式VIb化合物的制备方法中,反应条件均可以如前所述。所述的式VIb化合物的制备方法还可以进一步包括本文所述的式VIc化合物的制备方法。

[0258] 本发明还提供了一种式VIc所示化合物:

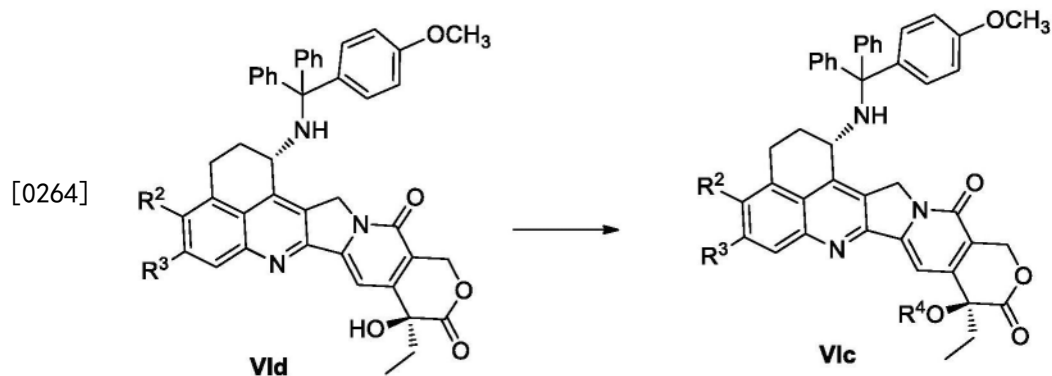


[0260] 其中, $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 的定义如前所述。

[0261] 在一些实施方案中,所述式VIc所示化合物为



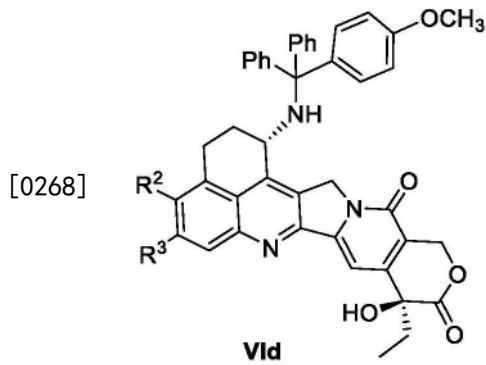
[0263] 本发明还提供了一种式VIc化合物的制备方法,其包括如下步骤:将式VIId化合物和羟基保护试剂进行羟基保护反应得到所述式VIc化合物;



[0265] 其中, $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 的定义如前所述。

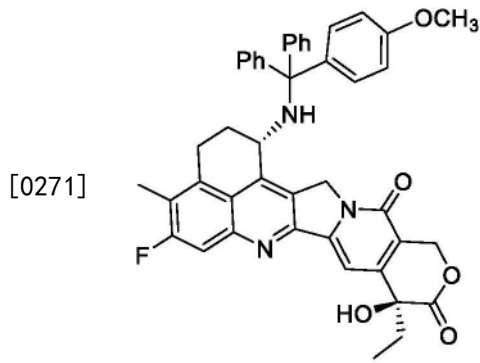
[0266] 所述的式VIc化合物的制备方法中,反应条件均可以如前所述。所述的式VIc化合物的制备方法还可以进一步包括本文所述的式VIId化合物的制备方法。

[0267] 本发明还提供了一种式VIId化合物:



[0269] 其中,  $R^2$ 和 $R^3$ 的定义如前所述。

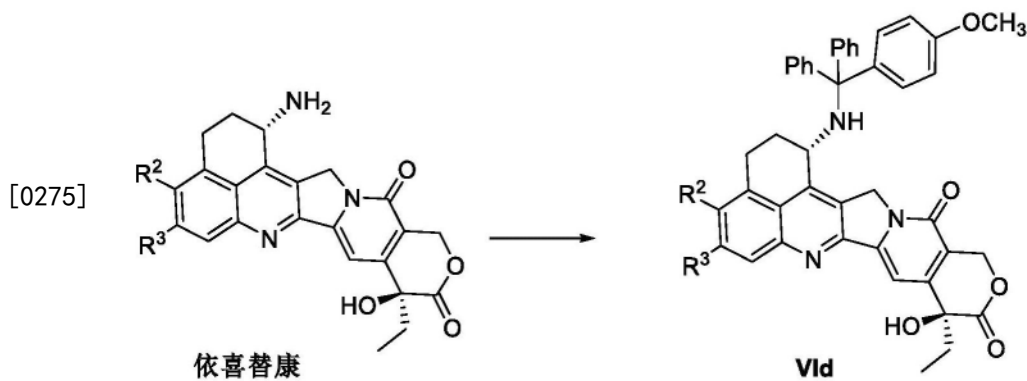
[0270] 在一些实施方案中,所述式VIId化合物为



[0272] 本发明还提供了一种式VIId化合物的制备方法,其包括如下步骤:

[0273] (i) 将依喜替康和三甲基氯硅烷反应;

[0274] (ii) 将步骤(i)的反应液与4-甲氧基氯化三苯甲烷在碱存在下反应得到所述式VIId化合物;



[0276] 其中,  $R^2$ 和 $R^3$ 的定义如前所述。

[0277] 所述的式VIId化合物的制备方法中,反应条件均可以如前所述。

[0278] 定义

[0279] 本发明中,术语“ $C_1$ - $C_6$ 烷基”表示包括1-6个、特别是1-4个碳原子的饱和直链或支链烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基等,特别是甲基或乙基。

[0280] 本发明中,术语“卤素”表示氟、氯、溴或碘,特别是氟或氯。

[0281] 表1:缩写

[0282]	EMCS	6-(马来酰亚胺基)己酸琥珀酰亚胺酯
	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
	DMAC	N,N-二甲基乙酰胺
	DMSO	二甲亚砜
	Fmoc	9-芴基甲氧基羰基保护基
[0283]	TLC	薄层层析
	GC	气相色谱
	HPLC	高效液相色谱
	NMR	核磁共振
	DMAP	4-二甲氨基吡啶
	EEDQ	2-乙氧基-1-乙氧羰基-1,2-二氢喹啉
	TBDPS	叔丁基二苯基硅基
	DIEA	N,N-二异丙基乙胺
	MMTr-Cl	4-甲氧基氯化三苯甲烷
	TES	三乙基硅烷
	TBAF	四丁基氟化铵
	DCM	二氯甲烷
	MeOH	甲醇

[0284] 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。

[0285] 本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0286] 本发明的积极进步效果在于:提供一种新的式I所示的连接基药物偶联物的制备方法及其中间体。该制备方法操作简单、易于控制产品质量、收率较高且适合工业化生产。本发明的制备方法与背景技术部分提及的W02020259258A1合成路线1和2的方法比较优势体现在:W02020259258A1合成路线1和2中引入依喜替康后的各步中间体产物难溶于大多数有机溶剂,使得其纯化困难,进而影响终产物的纯度;通过探索发现,本发明的反应路线中引入带有R<sup>4</sup>保护基的依喜替康后所得到的各步中间体化合物溶解度明显改善,能够使用重结晶、柱纯化等方法进行纯化得到纯度较好的关键中间体,从而能够进一步得到满足要求的最终产品。

### 具体实施方式

[0287] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之内。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商

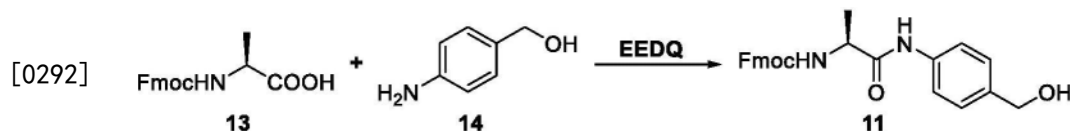
品说明书选择。

[0288] 以下实施例中,质谱采用Waters Acquity Xevo G2-XS QToF UPLC/MS超高效液相色谱高分辨质谱联用系统,<sup>1</sup>H-NMR采用Bruker AVANCE III 400MHz核磁共振仪或Bruker AVANCE III HD 300MHz核磁共振仪,HPLC采用Agilent 1260高效液相色谱仪。

[0289] 以下实施例中,室温指20-30℃。

[0290] 实施例1:化合物1的合成方法

[0291] 步骤1:化合物11的合成

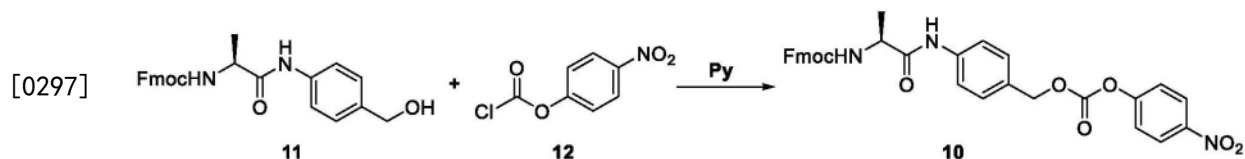


[0293] 室温下,将化合物13 (10.0g, 32.2mmol) 和化合物14 (4.0g, 32.5mmol) 分散于200mL二氯甲烷中,分3批加入EEDQ (9.5g, 38.4mmol)。加料完毕后反应液在室温下继续机械搅拌12小时,体系中有大量白色固体析出。TLC监测原料反应完全后,反应液直接抽滤、滤饼干燥后得白色固体的化合物11 (11.0g, 收率为82%)。

[0294] MS:m/z=417.2 (M+H) ;

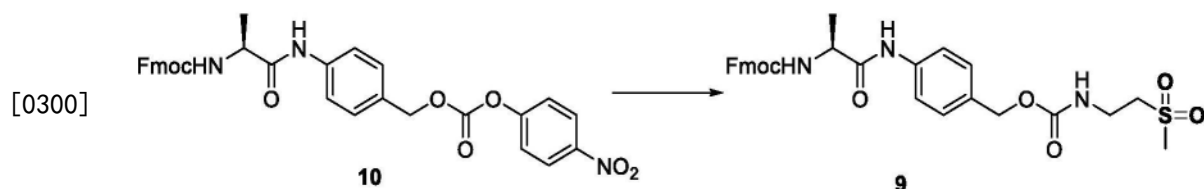
[0295] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.95 (s, 1H) , 7.88 (t, J=9.9Hz, 2H) , 7.80-7.65 (m, 3H) , 7.55 (t, J=7.7Hz, 2H) , 7.46-7.19 (m, 6H) , 5.20-5.02 (m, 1H) , 4.43 (t, J=7.7Hz, 2H) , 4.32-4.06 (m, 4H) , 1.41-1.21 (m, 3H) 。

[0296] 步骤2:化合物10的合成



[0298] 室温下,将化合物11 (11.0g, 26.4mmol) 分散于200mL二氯甲烷中,加入吡啶 (4.2mL, 52.8mmol)。将所得混合物用冰浴冷却至0℃,冰浴保温条件下分批加入氯甲酸对硝基酚酯 (4次, 8.0g, 39.6mmol), 加料完毕后,所得反应液在室温下继续搅拌4小时。TLC监测原料反应完全后,反应液抽滤,收集滤饼并干燥得到第1批固体;滤液依次用1N盐酸、1N氢氧化钠 (2次)、水和饱和食盐水洗,干燥后浓缩后用甲基叔丁基醚打浆1小时后过滤,收集滤饼并干燥得到第2批固体。合并两批固体得淡黄色固体化合物10 (12.0g, 收率为78%)。

[0299] 步骤3:化合物9的合成



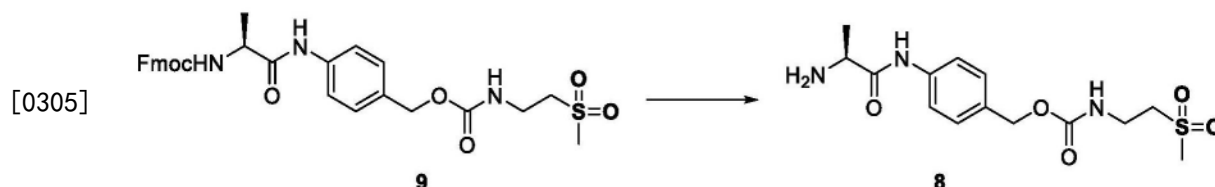
[0301] 室温下,将化合物10 (12.0g, 20.6mmol) 和甲磺基乙胺盐酸盐 (3.6g, 22.6mmol, 1.1当量) 分散于200mL二氯甲烷中,分3批加入DMAP (6.3g, 51.6mmol)。所得反应液在室温下继续搅拌12小时,有大量淡黄色固体析出。TLC监测原料反应完全后,抽滤,滤饼用乙酸乙酯洗2次 (各100mL) 后干燥得第一批白色固体7.6g。滤液旋干,用150mL乙酸乙酯溶解后,依次用1N盐酸 (50mL)、1N氢氧化钠 (2次, 各50mL)、水和饱和食盐水 (100mL) 洗涤,干燥浓缩后用二

氯甲烷 (20mL) 打浆, 过滤干燥后得第2批白色固体2.0g。合并两批固体得白色固体化合物9 (9.6g, 收率为82%)。

[0302] MS:m/z=566.2 (M+H) ;

[0303]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  10.04 (s, 1H) , 7.88 (t, J=10.8Hz, 2H) , 7.79-7.66 (m, 3H) , 7.59 (d, J=8.3Hz, 2H) , 7.51-7.22 (m, 6H) , 4.97 (s, 2H) , 4.37-4.05 (m, 4H) , 3.41 (dd, J=12.8, 6.6Hz, 2H) , 3.30-3.18 (m, 2H) , 2.99 (s, 3H) , 1.31 (d, J=7.1Hz, 3H) 。

[0304] 步骤4: 化合物8的合成

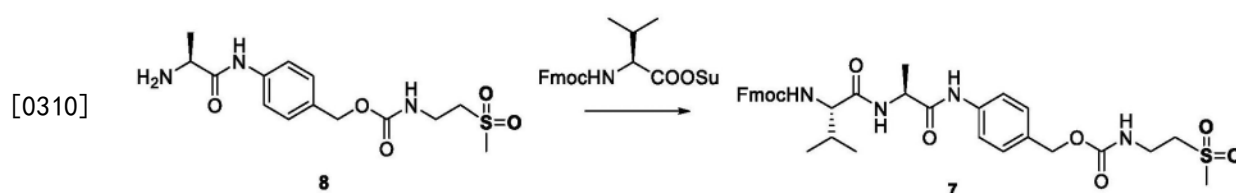


[0306] 室温下, 将化合物9 (9.6g, 16.9mmol) 溶于50mL DMF中, 加入15mL的二乙胺, 所得混合物在室温下继续搅拌2小时, TLC监测原料反应完全。直接将反应液浓缩除去溶剂, 所得残余物用甲基叔丁基醚 (50mL) 打浆得白色固体化合物8 (5.2g, 收率89%)。

[0307] MS:m/z=344.1 (M+H) ;

[0308]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  7.63 (d, J=8.5Hz, 2H) , 7.45 (t, J=5.6Hz, 1H) , 7.28 (d, J=8.4Hz, 2H) , 4.97 (s, 2H) , 3.41 (qd, J=7.0, 3.2Hz, 3H) , 3.29-3.18 (m, 2H) , 2.99 (s, 3H) , 1.20 (d, J=6.9Hz, 3H) 。

[0309] 步骤5: 化合物7的合成

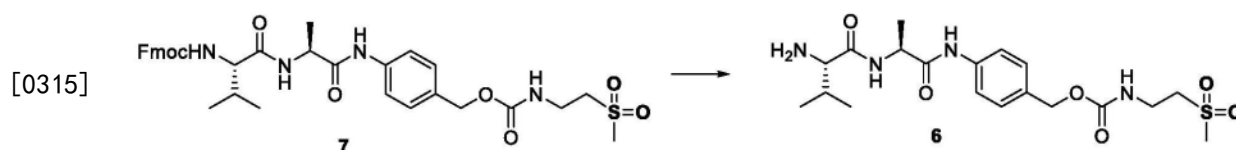


[0311] 室温下, 将N-Fmoc-L-缬氨酸N-丁二烯胺亚胺酯 (5.1g, 11.7mmol) 和氨基化合物8 (4.0g, 11.7mmol) 分散于100mL DCM中, 所得反应液在氮气保护、在40℃搅拌过夜, 体系中一直有白色不溶物。接着向反应体系中加入5mL甲醇, 40℃下继续搅拌4小时。将所得反应液抽滤, 收集滤饼并干燥得到化合物7直接用于下一步。

[0312] MS:m/z=665.3 (M+H) ;

[0313]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  10.07 (d, J=34.2Hz, 1H) , 8.16 (t, J=23.9Hz, 1H) , 7.89 (d, J=7.5Hz, 2H) , 7.80-7.69 (m, 2H) , 7.58 (d, J=8.4Hz, 2H) , 7.52-7.37 (m, 3H) , 7.31 (dd, J=17.6, 8.0Hz, 4H) , 4.97 (s, 2H) , 4.42 (p, J=6.8Hz, 1H) , 4.34-4.17 (m, 3H) , 3.98-3.83 (m, 1H) , 3.41 (dd, J=13.3Hz, 2H) , 3.29-3.19 (m, 2H) , 2.99 (s, 3H) , 1.99 (dq, J=13.5Hz, 1H) , 1.31 (d, J=7.1Hz, 3H) , 1.01-0.74 (m, 6H) 。

[0314] 步骤6: 化合物6的合成

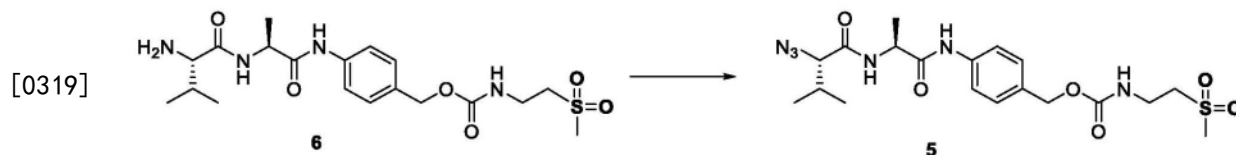


[0316] 室温下, 将步骤5所得的化合物7溶于50mL DMF中, 加入10mL的二乙胺, 所得混合液

在室温继续搅拌4小时，TLC监测原料反应完全。此时反应液中有白色不溶物杂质。过滤除去杂质，所得滤液用油泵旋干，所得淡黄色油状物用甲基叔丁基醚(50mL)充分搅拌打浆2小时左右后过滤得到白色固体。所得白色固体用乙醇重结晶纯化，得到白色固体化合物6(5.0g，两步收率为97%)。

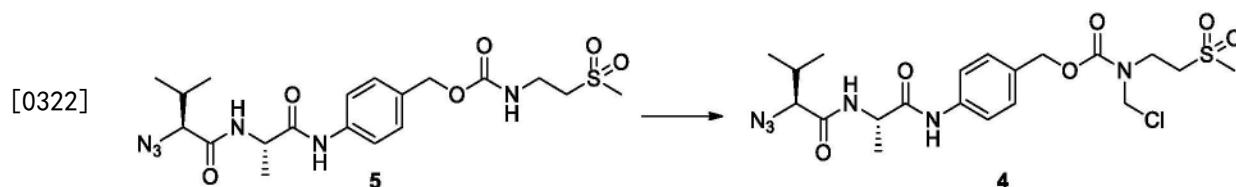
[0317] MS:m/z=443.2(M+H)。

[0318] 步骤7:化合物5的合成



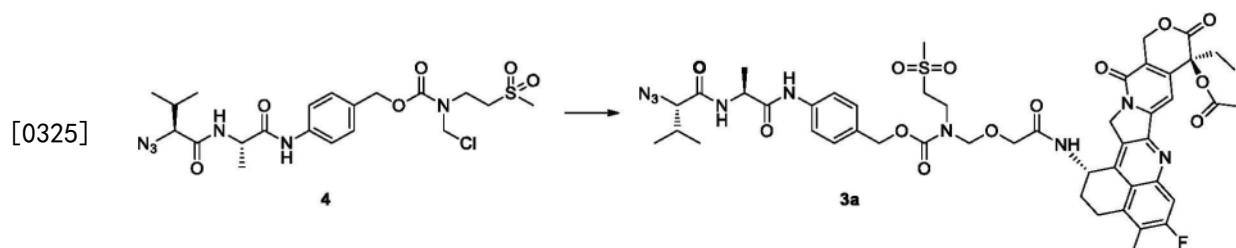
[0320] 室温下，将化合物6(5.0g,11.3mmol)分散于50mL甲醇、10mL二氯甲烷和25mL水中，加入碳酸钾(3.1g,22.6mmol)和五水硫酸铜(0.3g,1.2mmol)。所得混合物经搅拌变澄清后，加入1H-咪唑-1-磺酰叠氮盐酸盐(CAS:952234-36-5,2.4g,11.5mmol)，所得反应液在室温继续搅拌过夜。TLC监测原料反应完全后，加入25mL水，减压除去大部分甲醇，所得混合物用二氯甲烷萃取2次(各50mL)。有机相合并后用饱和食盐水洗涤干燥后用40mL乙醇和0.3g活性炭重结晶得白色固体化合物5(3.3g,收率为62%)。MS:m/z=469.2(M+H)。

[0321] 步骤8:化合物4的合成



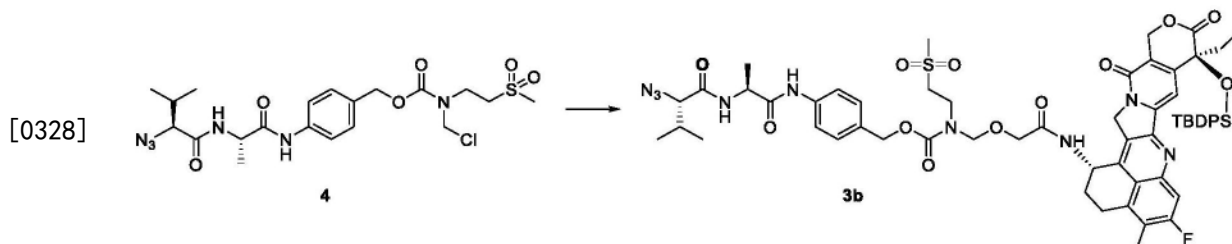
[0323] 将按照步骤7方法合成的化合物5(3.3g,7.0mmol)和多聚甲醛(651.0mg,按甲醛换算:21.7mmol)加入到50mL超干四氢呋喃中，向所得混合液中逐滴加入三甲基氯硅烷(3.5mL,28.0mmol)，滴加完毕后，所得混合液在室温下搅拌过夜，然后直接过滤反应液，所得滤液经减压蒸去溶剂后并在高真空泵上抽真空2小时得到泡状固体化合物4(3.9g)(直接用于下一步)。

[0324] 步骤9a:化合物3a的合成



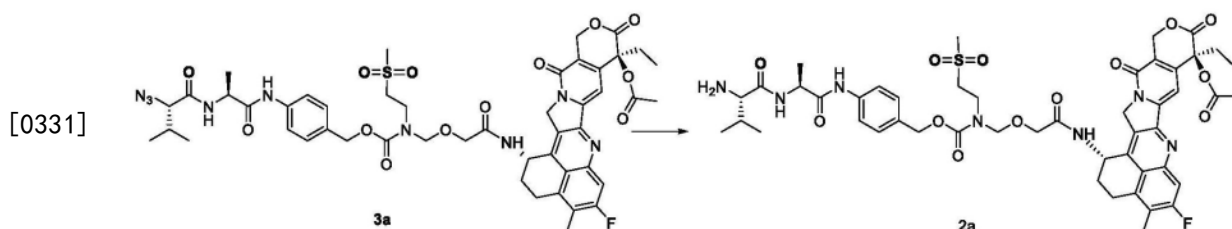
[0326] 将步骤8得到的化合物4(3.9g)的粗品用25mL超干1,4-二氧六环溶解，然后向其中加入化合物Dxd-a(3.7g,7.0mmol,按照实施例2的方法合成而得)以及潘必啉(1.9mL,10.5mmol)，所得混合物加热到60℃搅拌2小时。所得反应液经减压蒸去溶剂，所得粗品用100mL二氯甲烷溶解，然后对粗品溶液依次用0.1mol/L稀盐酸(100mL)、水(100mL)和饱和食盐水(100mL)洗涤，所得有机相用无水硫酸钠干燥过夜。干燥完毕的溶液蒸去溶剂后经硅胶柱层析，以二氯甲烷/甲醇=60:1-10:1洗脱得化合物3a(7.1g,直接用于下一步)。

[0327] 步骤9b:化合物3b的合成



[0329] 将另外一批按照步骤8得到的化合物4 (3.8g) 的粗品溶解于干燥二氯甲烷 (150mL) 中, 然后加入化合物Dxd-b (3.7g, 7.0mmol, 按照实施例3的方法合成得到), 反应体系用氮气置换三次, 且用冰浴降温至0-5℃后, 缓慢滴加潘必啉 (1.9mL, 10.5mmol), 2个小时后滴加完毕。所得混合物在0-5℃下继续搅拌4-5小时后, TLC监测反应完毕。所得反应液用饱和食盐水洗涤 (三次, 各50mL) 后用无水硫酸钠干燥, 再过滤减压浓缩得到化合物3b的粗品 (8.5g, 直接用于下一步)。

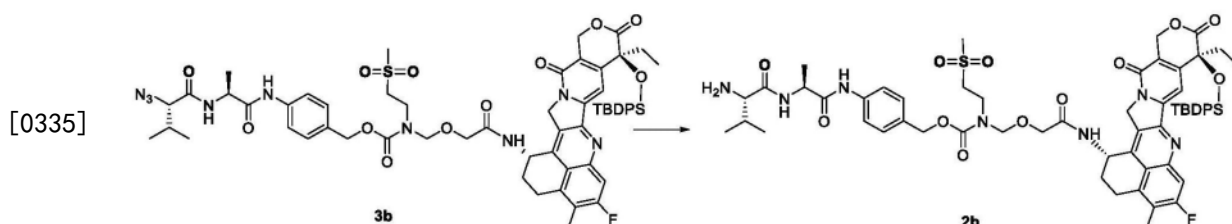
[0330] 步骤10a:化合物2a的合成



[0332] 将步骤9a所得化合物3a (7.1g) 溶于35mL四氢呋喃中, 然后加入50mL四氢呋喃和pH 5.0的醋酸缓冲液 (125mL, 12.5mmol), 再加入1M三甲基膦的四氢呋喃溶液 (7.7mL, 7.7mmol)。所得混合物在0-5℃下搅拌2小时, 反应完毕后向所得反应液中加入饱和食盐水200mL, 然后用二氯甲烷150mL进行萃取。所得有机相经无水硫酸钠干燥过夜后减压蒸去溶剂, 所得粗产物经硅胶柱层析, 以二氯甲烷/甲醇20:1-10:1洗脱得化合物2a (3.7g, 纯度97%, 以Dxd-a计收率为53%)。

[0333] MS:m/z=990.4 (M+H)。

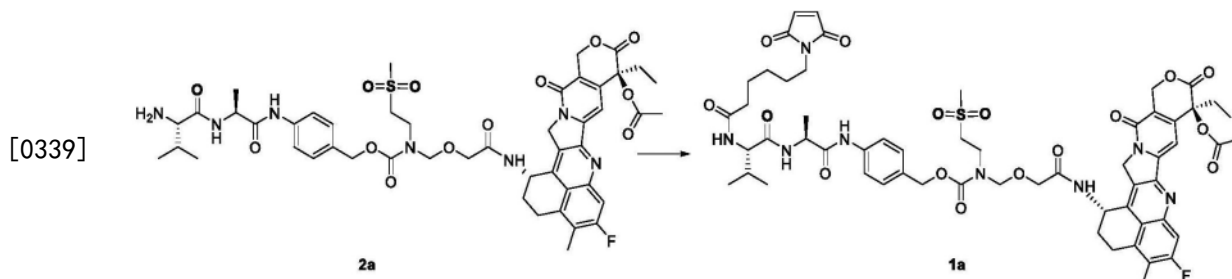
[0334] 步骤10b:化合物2b的合成



[0336] 将步骤9b所得化合物3b (8.5g) 溶于35mL四氢呋喃中, 然后加入120mL四氢呋喃和pH 5.0的醋酸缓冲液 (125mL, 12.5mmol), 再加入1M三甲基膦的四氢呋喃溶液 (7.7mL, 7.7mmol)。所得混合物在0-5℃下搅拌2小时, 反应完毕后向所得反应液中加入饱和食盐水200mL, 然后用二氯甲烷150mL进行萃取。所得有机相经无水硫酸钠干燥过夜后减压蒸去溶剂, 所得粗产物经硅胶柱层析, 以二氯甲烷/甲醇20:1-10:1洗脱得化合物2b (4.7g, 纯度97%, 以Dxd-b计收率为56%)。

[0337] MS:m/z=1186.5 (M+H)。

## [0338] 步骤11a: 化合物1a的合成

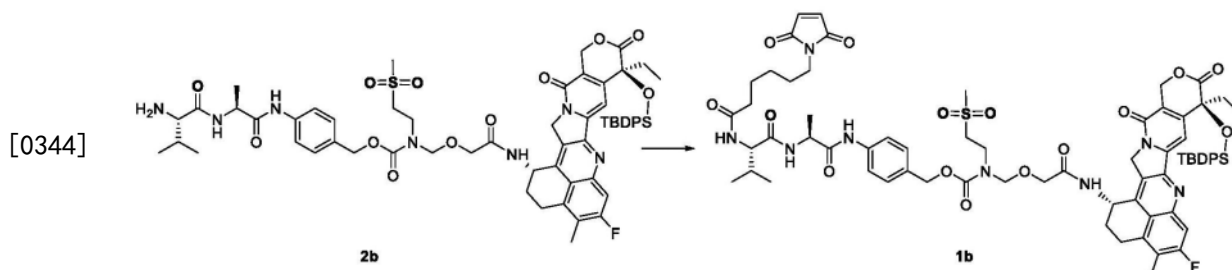


[0340] 将化合物2a (3.7g, 3.7mmol) 与化合物EMCS (市售可得, 0.8g, 3.7mmol) 混合溶于20mL二氯甲烷中, 所得混合液在40℃下搅拌过夜。反应完毕后将所得反应液减压蒸去溶剂, 所得残留物并经硅胶柱层析, 以二氯甲烷/甲醇=50:1-15:1洗脱, 得到化合物1a (2.8g, 收率为64%)。

[0341] MS:m/z=1183.4 (M+H);

[0342]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.22 (s, 1H), 7.61 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.19 (t, J=1.0Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 5.13-5.07 (m, 3H), 5.05 (d, J=9.5Hz, 1H), 4.91-4.82 (m, 3H), 4.76 (dd, J=12.5, 1.1Hz, 1H), 4.57 (dd, J=8.8, 6.4Hz, 1H), 4.46 (dq, J=8.4, 5.7Hz, 1H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.72-3.55 (m, 4H), 3.25 (td, J=8.2, 1.6Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.95 (ddd, J=12.3, 8.6, 5.9Hz, 1H), 2.84 (ddd, J=12.5, 8.4, 5.9Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 3H), 2.17-2.06 (m, 6H), 2.00 (dddd, J=12.3, Hz, 1H), 1.69 (p, J=6.2Hz, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.41-1.37 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 4H), 1.08-1.01 (m, 3H), 0.89 (dd, J=6.5, 2.1Hz, 6H)。

## [0343] 步骤11b: 化合物1b的合成

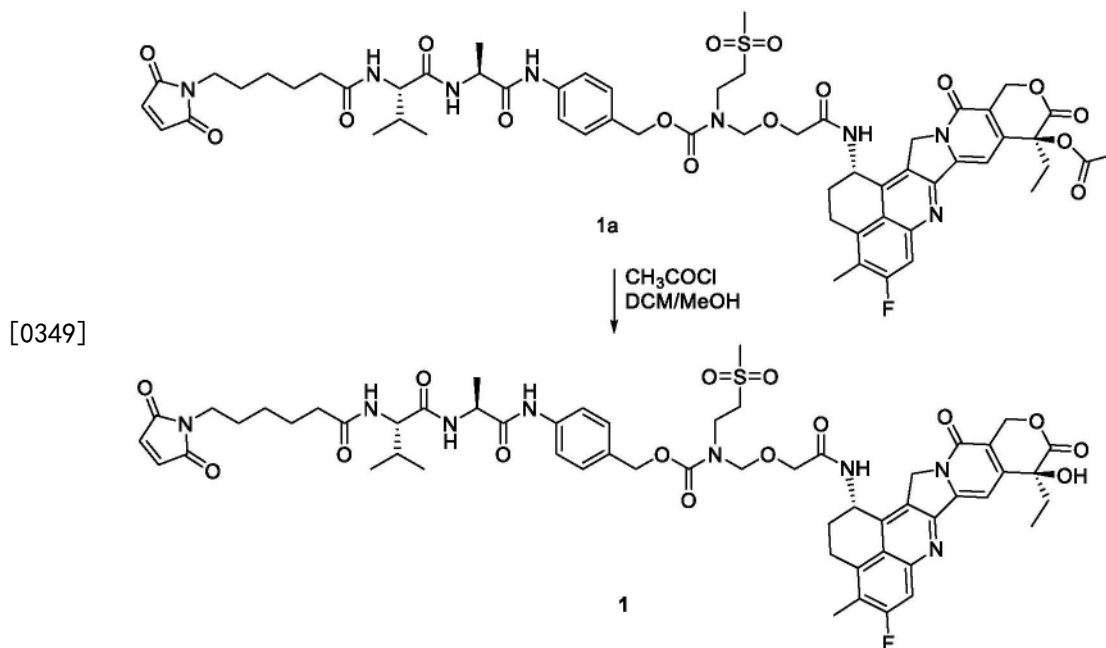


[0345] 将化合物2b (4.7g, 4.0mmol) 与化合物EMCS (市售可得, 0.8g, 4.0mmol) 混合溶于60mL二氯甲烷中, 所得混合液在40℃下搅拌过夜。反应完毕后将所得反应液减压蒸去溶剂, 所得残留物经硅胶柱层析 (洗脱剂为二氯甲烷/甲醇=50:1-15:1) 得到化合物1b (3.8g, 收率为68%)。

[0346] MS:m/z=1379.6 (M+H);

[0347]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.22 (s, 1H), 7.66-7.58 (m, 5H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.53 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.41-7.30 (m, 9H), 7.18 (t, J=1.0Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.15-5.03 (m, 6H), 4.91-4.83 (m, 3H), 4.57 (dd, J=8.8, 6.4Hz, 1H), 4.42 (dq, J=8.6, 5.7Hz, 1H), 4.13 (d, J=4.0Hz, 2H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.25 (td, J=8.2, 1.6Hz, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.95 (ddd, J=12.4, 8.6, 5.9Hz, 1H), 2.84 (ddd, J=12.4, 8.6, 5.9Hz, 1H), 2.27-2.13 (m, 4H), 2.03-1.86 (m, 3H), 1.69 (p, J=6.2Hz, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.41-1.32 (m, 5H), 1.07-0.98 (m, 9H), 0.89 (dd, J=6.5, 2.1Hz, 6H)。

[0348] 步骤12a:从化合物1a出发制备化合物1

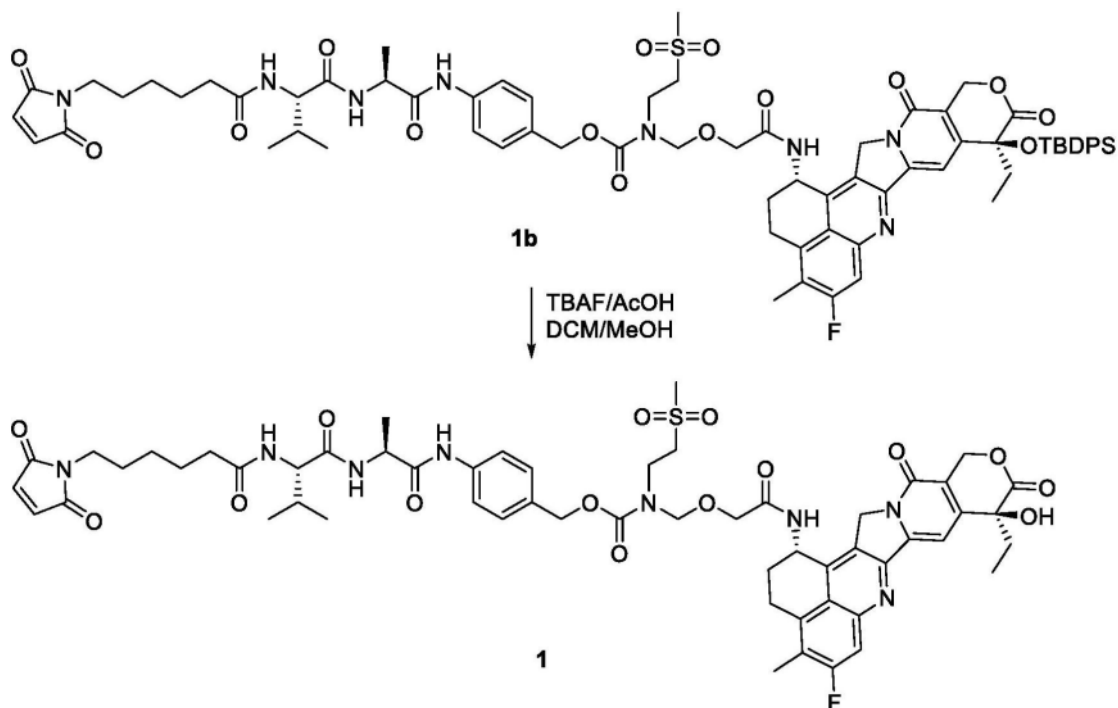


[0350] 于250mL三口瓶中,将化合物1a (2.8g,2.4mmol) 溶解于甲醇和二氯甲烷混合溶剂中(75mL,体积比为1:1)中,三口瓶反应体系用氮气置换三次后,在氮气保护下,用冰浴冷却到0℃。将溶解于甲醇和二氯甲烷混合溶剂(5mL,体积比为1:1)中的乙酰氯(0.1g,1.2mmol)溶液缓慢地加入反应体系中,滴加过程中维持反应体系温度为0-5℃;滴加完毕后,移去冷却装置使反应体系恢复至常温后继续搅拌2-3个小时,TLC监控反应完毕。所得反应液用pH 7-8碳酸氢钠水溶液洗涤(两次,各50mL)和饱和食盐水洗涤(一次,50mL),再用无水硫酸钠干燥后过滤,最后减压浓缩得到的残留物经硅胶柱层析(洗脱剂为二氯甲烷/甲醇=30:1-15:1)得到化合物1(1.70g,收率62%)。

[0351] MS:m/z=1141.4 (M+H) ;

[0352] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.22 (s, 1H) , 7.61 (d, J=9.2Hz, 1H) , 7.59-7.53 (m, 2H) , 7.53 (d, J=8.8Hz, 1H) , 7.44 (d, J=8.4Hz, 1H) , 7.36-7.30 (m, 3H) , 7.24 (t, J=1.0Hz, 1H) , 6.71 (s, 1H) , 5.23 (dd, J=12.4, 1.1Hz, 1H) , 5.15-5.10 (m, 3H) , 5.06 (d, J=9.5Hz, 1H) , 4.91-4.83 (m, 3H) , 4.77-4.70 (m, 2H) , 4.57 (dd, J=8.8, 6.4Hz, 1H) , 4.46 (dq, J=8.4, 5.7Hz, 1H) , 4.13 (d, J=4.0Hz, 2H) , 3.72-3.55 (m, 4H) , 3.25 (td, J=8.2, 1.6Hz, 2H) , 3.03 (s, 2H) , 2.95 (ddd, J=12.5, 8.6, 6.0Hz, 1H) , 2.84 (ddd, J=12.4, 8.6, 5.9Hz, 1H) , 2.27-2.13 (m, 4H) , 2.01-1.86 (m, 2H) , 1.79 (dq, J=13.7, 8.0Hz, 1H) , 1.69 (p, J=6.2Hz, 2H) , 1.55-1.45 (m, 2H) , 1.41-1.34 (m, 2H) , 1.34 (d, J=5.7Hz, 3H) , 0.97 (t, J=8.0Hz, 3H) , 0.89 (dd, J=6.5, 2.1Hz, 6H) 。

[0353] 步骤12b:从化合物1b出发制备化合物1



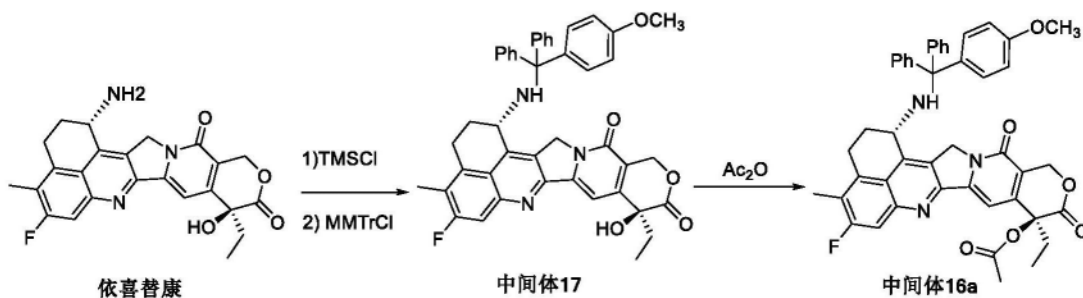
[0354]

[0355] 将化合物1b (3.8g, 2.8mmol) 加入二氯甲烷和甲醇的混合溶液 (30mL, 体积比为20:1) 中, 然后再将叔丁基氟化铵 (1.1g, 4.2mmol, 溶于5mL体积比为20:1的二氯甲烷和甲醇的混合溶剂中) 和醋酸 (0.3g, 4.2mmol) 的混合溶液缓慢滴加入反应体系中, 随着反应的进行, 反应体系中开始析出白色固体。所得混合物室温下搅拌过夜, TLC检测发现反应完毕。过滤反应液, 所得滤饼用二氯甲烷洗涤 (两次, 所用量分别为20mL和10mL) 后减压除去残留溶剂得到白色固体化合物1 (3.0g, 纯度为98%, 收率95%)。

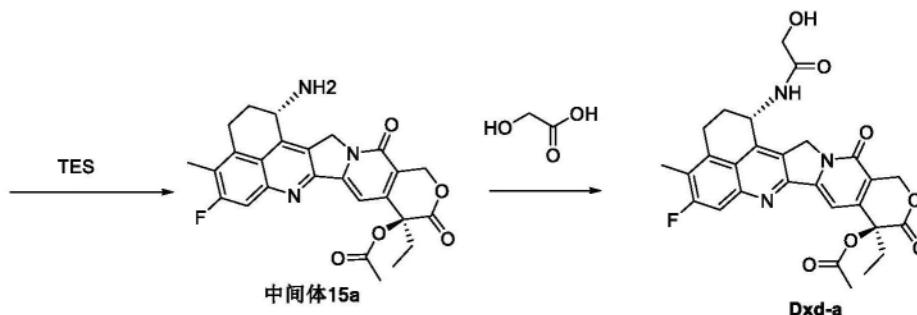
[0356] MS:  $m/z = 1141.4 (M+H)$  ;

[0357]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.22 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.53 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.44 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.24 (t,  $J = 1.0\text{Hz}$ , 1H), 6.71 (s, 1H), 5.23 (dd,  $J = 12.4, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 5.15-5.10 (m, 3H), 5.06 (d,  $J = 9.5\text{Hz}$ , 1H), 4.91-4.83 (m, 3H), 4.77-4.70 (m, 2H), 4.57 (dd,  $J = 8.8, 6.4\text{Hz}$ , 1H), 4.46 (dq,  $J = 8.4, 5.7\text{Hz}$ , 1H), 4.13 (d,  $J = 4.0\text{Hz}$ , 2H), 3.72-3.55 (m, 4H), 3.25 (td,  $J = 8.2, 1.6\text{Hz}$ , 2H), 3.03 (s, 2H), 2.95 (ddd,  $J = 12.5, 8.6, 6.0\text{Hz}$ , 1H), 2.84 (ddd,  $J = 12.4, 8.6, 5.9\text{Hz}$ , 1H), 2.27-2.13 (m, 4H), 2.01-1.86 (m, 2H), 1.79 (dq,  $J = 13.7, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 1.69 (p,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 2H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.41-1.34 (m, 2H), 1.34 (d,  $J = 5.7\text{Hz}$ , 3H), 0.97 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 3H), 0.89 (dd,  $J = 6.5, 2.1\text{Hz}$ , 6H)。

[0358] 实施例2: 化合物Dxd-a的合成



[0359]



[0360] 步骤1: 中间体17的合成

[0361] 于一个250mL的三颈瓶中加入依喜替康 (4.4g, 10.0mmol) 和二氯甲烷 (66mL), 再加入三甲基氯硅烷 (1.6mL, 12.0mmol), 所得的乳白色的混合物加热到45℃回流1小时, TLC监测到依喜替康已被反应完毕, 然后将反应液冷却至0℃, 之后再加入N,N-二异丙基乙胺 (5.0mL, 30.0mmol) 和4-甲氧基氯化三苯甲烷 (3.7g, 12.0mmol), 所得混合物在室温下搅拌过夜, TLC监测到反应完成。所得反应液用pH=5醋酸钠缓冲液洗涤 (2次, 各20mL) 和饱和食盐水洗涤 (2次, 各20mL), 所得有机相用无水硫酸钠干燥、过滤后浓缩得到中间体17的粗品 (6.0g, 粗收率85%)。

[0362] MS:  $m/z = 708.3 (M+H)$  ;

[0363]  $^1H$  NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.34-7.26 (m, 11H), 7.24 (t,  $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.89-6.84 (m, 2H), 5.24 (dd,  $J = 12.4, 1.0$ Hz, 1H), 5.11 (d,  $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.04 (d,  $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.88 (dt,  $J = 8.6, 4.4$ Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.70 (dd,  $J = 12.3, 1.0$ Hz, 1H), 3.85 (d,  $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.93 (dt,  $J = 12.5, 6.3$ Hz, 1H), 2.82 (dt,  $J = 12.5, 6.4$ Hz, 1H), 2.08 (td,  $J = 6.3, 4.4$ Hz, 2H), 2.04-1.89 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 8.0$ Hz, 3H)。

[0364] 步骤2: 中间体16a的合成

[0365] 于一个100mL的三颈瓶中加入中间体17 (2.4g, 3.0mmol)、二氯甲烷 (36mL)、4-二甲氨基吡啶 (1.3g, 10.0mmol) 和三乙胺 (0.7mL, 5.0mmol), 所得反应体系用冰浴冷却至0℃, 且使用氮气置换三次。向反应体系中缓慢滴加乙酸酐 (0.4g, 4.0mmol) 的二氯甲烷溶液 (12mL), 滴加过程中体系温度保持在0-5℃。待滴加完毕, 移去冰浴使反应液温度升至室温, 所得反应液继续搅拌3小时, TLC监测反应完毕。将反应液加入pH=5.0醋酸钠/醋酸的缓冲液中 (50mL), 所得混合物用二氯甲烷 (100mL) 萃取。有机相用饱和食盐水洗涤 (三次, 各50mL) 后用无水硫酸钠干燥搅拌0.5小时, 然后过滤浓缩得到固体中间体16a (1.7g, 收率75%)。

[0366] MS:  $m/z = 750.3 (M+H)$  ;[0367]  $^1H$  NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.33-7.26 (m, 10H), 7.19 (t,  $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.16-7.10 (m,

2H), 6.89-6.84 (m, 2H), 5.14-5.08 (m, 2H), 5.05 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.88 (dt, J=8.6, 4.4Hz, 1H), 4.74 (dd, J=12.5, 0.9Hz, 1H), 3.85 (d, J=8.2Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.93 (dt, J=12.5, 6.3Hz, 1H), 2.82 (dt, J=12.5, 6.4Hz, 1H), 2.26 (s, 2H), 2.17 (dq, J=14.1, 8.3Hz, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.05 (t, J=8.3Hz, 3H)。

[0368] 步骤3: 中间体15a的合成

[0369] 在室温下, 将中间体16a (1.7g, 2.3mmol) 和二氯甲烷 (40mL) 加入三口瓶中, 待溶清后, 再加入三乙基硅烷 (0.7g, 5.8mmol), 所得混合物冷却至 -5-5°C, 氩气置换三次, 氩气保护下反应液保持内温 -5-5°C, 继续搅拌1-1.5小时, TLC检测反应完成。向所得反应液中滴加甲基叔丁基醚 (80mL), 保持内温0-5°C, 滴加结束后倾倒上清液, 所得粘稠固体用二氯甲烷 (40mL) 搅拌溶解, 保持内温在0-10°C, 滴加甲基叔丁基醚 (80mL) 滴加过程中有固体析出, 过滤收集固体得到中间体15a (0.8g, 粗收率75%)。MS: m/z = 478.2 (M+H);

[0370]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.19 (t, J=1.0Hz, 1H), 5.13-5.07 (m, 2H), 5.05 (d, J=9.5Hz, 1H), 4.76 (dd, J=12.5, 1.1Hz, 1H), 4.26 (tdd, J=6.8Hz, 1H), 2.93 (ddd, J=12.4Hz, 1H), 2.85 (ddd, J=12.4Hz, 1H), 2.45 (t, J=6.9Hz, 1H), 2.34 (t, J=6.9Hz, 1H), 2.26 (s, 2H), 2.19-2.00 (m, 3H), 1.90 (ddt, J=12.3Hz, 1H), 1.05 (t, J=8.3Hz, 3H)。

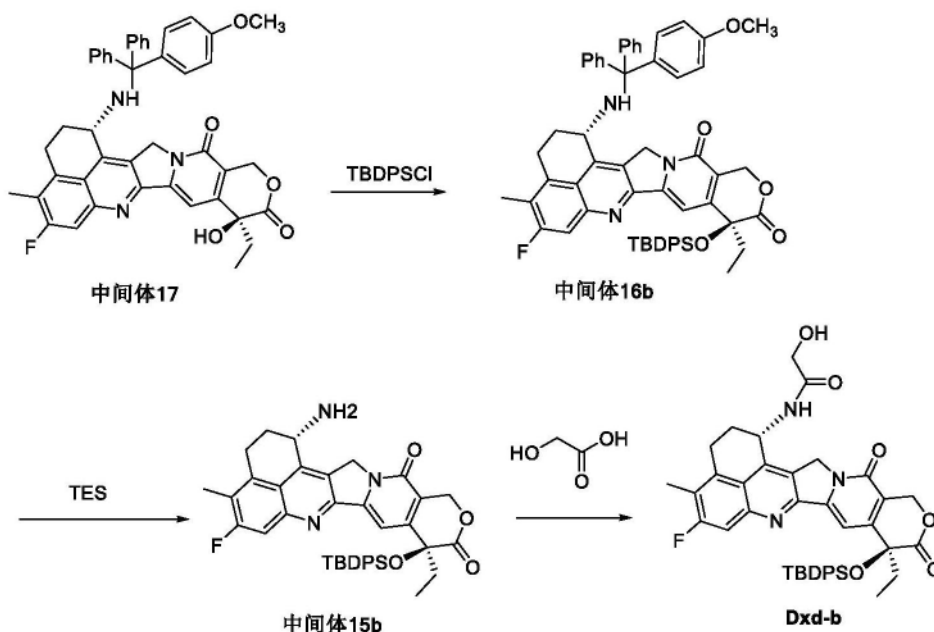
[0371] 步骤4: Dxd-a的合成

[0372] 向100mL三口瓶中, 加入中间体15a (0.8g, 1.0mmol), 羟基乙酸 (0.2g, 2.0mmol) 和4-(4,6-二甲氧基三嗪-2-基)-4-甲基吗啉盐酸盐 (0.7g, 2.0mmol), 再加入二氯甲烷 (30mL), 所得反应体系用氮气置换三次后加入N,N-二异丙基乙胺 (0.5g, 4.0mmol)。所得混合物于室温下搅拌13小时, TLC检测反应完毕。所得反应液浓缩后柱层析纯化 (用二氯甲烷: 甲醇=50:1作为洗脱液) 得到化合物Dxd-a (0.7g, 收率80%)。

[0373] MS: m/z = 536.2 (M+H);

[0374]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.19 (t, J=1.0Hz, 1H), 5.15-5.08 (m, 2H), 5.05 (d, J=9.5Hz, 1H), 4.90 (ddd, J=9.2Hz, 1H), 4.74 (dd, J=12.4Hz, 1H), 3.96 (d, J=5.5Hz, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), 2.95 (ddd, J=12.3Hz, 1H), 2.84 (ddd, J=12.5Hz, 1H), 2.26 (s, 2H), 2.22-2.10 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 1H), 2.00 (dddd, J=12.3Hz, 1H), 1.05 (t, J=8.3Hz, 3H)。

[0375] 实施例3: 化合物Dxd-b的合成



[0376]

[0377] 步骤1: 中间体16b的合成

[0378] 于一个250mL的三颈瓶中加入中间体17 (3.5g, 5.0mmol)、N,N-二甲基甲酰胺 (70mL) 和N,N-二异丙基乙胺 (1.1g, 10.0mmol), 所得反应体系冷却至3℃, 且用氮气置换三次, 然后向反应体系中滴加叔丁基二苯基氯硅烷 (1.5g, 5.5mmol), 滴加过程中使内温保持在0-10℃, 滴加完毕后反应液升温至室温后继续搅拌3小时, TLC监测反应完毕。将所得反应液倒入冰水 (50mL) 中, 然后用乙酸乙酯萃取 (100mL)。所得有机相用饱和食盐水洗涤 (三次, 各80mL), 用无水硫酸钠干燥搅拌后过滤浓缩, 得到固体中间体16b (4.4g, 收率92%)。

[0379] MS:  $m/z = 946.4 (M+H)$  ;

[0380]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66-7.58 (m, 4H), 7.41-7.34 (m, 6H), 7.37-7.26 (m, 10H), 7.18 (t,  $J = 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.89-6.84 (m, 2H), 5.15-5.02 (m, 4H), 4.88 (ddd,  $J = 8.6, 5.8, 3.0\text{Hz}$ , 1H), 3.85 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 3.78 (s, 2H), 2.94 (ddd,  $J = 12.6\text{Hz}$ , 1H), 2.81 (ddd,  $J = 12.4\text{Hz}$ , 1H), 2.19 (dddd,  $J = 12.5\text{Hz}$ , 1H), 2.03-1.87 (m, 3H), 1.07-0.98 (m, 9H)。

[0381] 步骤2: 中间体15b的合成

[0382] 在室温下, 将中间体16b (3.3g, 4.7mmol), 二氯甲烷 (60mL) 加入三口瓶中, 再加入三乙基硅烷 (0.7g, 6.1mmol), 所得反应体系冷却至-5-5℃, 用氩气置换三次, 然后在氩气保护下保持内温-5-5℃继续搅拌1-1.5小时, TLC检测反应完全。向所得反应液中滴加甲基叔丁基醚 (120mL), 保持内温0-5℃, 滴加结束后倾倒上清液, 所得粘稠固体用二氯甲烷 (60mL) 搅拌溶解, 保持内温在0-10℃, 滴加甲基叔丁基醚 (120mL) 滴加过程中有固体析出, 过滤收集固体得到中间体15b (2.5g, 粗收率78%)。

[0383] MS:  $m/z = 674.3 (M+H)$ 。

[0384] 步骤3: 化合物Dxd-b的合成

[0385] 向250mL三口瓶中加入中间体15b (1.3g, 2.0mmol), 羟基乙酸 (0.2g, 3.0mmol) 和4-(4,6-二甲氧基三嗪-2-基)-4-甲基吗啉盐酸盐 (0.8g, 3.0mmol)。再加入DCM (55mL), 所得反应体系用氮气置换三次后加入N,N-二异丙基乙胺 (0.7g, 5.0mmol), 所得混合物于室温下搅

拌13小时，TLC监测反应完毕。所得反应液浓缩后柱层析纯化(用DCM:MeOH=50:1作为洗脱液)得到化合物Dxd-b(1.2g,收率79%)。

[0386] MS:m/z=732.3 (M+H) ;

[0387]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.65-7.58 (m, 5H) , 7.41-7.30 (m, 7H) , 7.18 (t, J=1.0Hz, 1H) , 5.15-5.09 (m, 2H) , 5.11-5.03 (m, 2H) , 4.89 (ddd, J=9.3Hz, 1H) , 4.09 (d, J=5.5Hz, 2H) , 3.83 (t, J=5.5Hz, 1H) , 2.95 (ddd, J=12.4Hz, 1H) , 2.84 (ddd, J=12.5Hz, 1H) , 2.18 (dddd, J=12.3Hz, 1H) , 2.03-1.86 (m, 3H) , 1.07-0.98 (m, 10H) 。

[0388] 实施例4:几种工艺路线终产品产物纯度对比:

[0389] 将按照W02020259258A1披露的路线1(即实施例7中LE14的合成)和路线2(即实施例10中LE14的合成)得到的化合物1终产物和按照本发明实施例1步骤12a和12b合成方法得到的化合物1最终产物通过高效液相进行纯度对比,所得结果见下表3。

[0390] 所用液相条件:A相为0.1%甲酸水溶液,B相为0.1%甲酸乙腈溶液,检测波长为370nm,仪器为安捷伦1260,色谱柱为ZORBAX Eclipse Plus C18,3.5 $\mu\text{m}$ ,4.6 $\times$ 150mm。梯度设置如下表2。

[0391] 表2.流动相梯度设置

时间 (min)	流动相A%	流动相B%
0.00	80.0	20.0
10.00	60.0	40.0
25.00	60.0	40.0
35.00	30.0	70.0
41.00	30.0	70.0
41.10	80.0	20.0
43.00	80.0	20.0

[0393] 表3.不同工艺路线终产物纯度对比数据

	路线1	路线2	实施例1步骤12a	实施例1步骤12b
终产物纯度	95%	96%	98%	98%
最大单杂	3%	2%	<1%	<1%

[0395]