

(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
2024 年 12 月 19 日 (19.12.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/255854 A1

(51) 国际专利分类号:

C08G 69/40 (2006.01) **A61K 47/60** (2017.01)

C08G 69/08 (2006.01) **A61K 47/64** (2017.01)

C08G 65/333 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/099265

(22) 国际申请日: 2024 年 6 月 14 日 (14.06.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202310714197.4 2023年6月15日 (15.06.2023) CN

(71) 申请人: 重庆阿普格雷生物科技有限公司 (CHONGQING UPGRA BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) [CN/CN]; 中国重庆市渝北区双龙湖街道仙桃数据谷东路19号, Chongqing 401120 (CN)。

(72) 发明人: 李高全 (LI, Gaoquan); 中国重庆市渝北区双龙湖街道仙桃数据谷东路19号, Chongqing 401120 (CN)。刘念 (LIU, Nian); 中国重庆市渝北区双龙湖街道仙桃数据谷东路19号, Chongqing 401120 (CN)。梅刚 (MEI, Gang); 中国重庆市渝北区双龙湖街道仙桃数据谷东路19号, Chongqing 401120 (CN)。彭永陈 (PENG, Yongchen); 中国重庆市渝北区双龙湖街道仙桃数据谷东路19号, Chongqing 401120 (CN)。高扬 (GAO, Yang); 中国重庆市渝北区双龙湖街道仙桃数据谷东路19号, Chongqing 401120 (CN)。彭媛媛 (PENG, Yuanyuan); 中国重庆市渝北区双龙湖街道仙桃数据谷东路19号, Chongqing 401120 (CN)。陈惠渝 (CHEN, Huiyu); 中国重庆市渝北区双龙湖街道仙桃数据谷东路19号, Chongqing 401120 (CN)。娄杰 (LOU, Jie); 中国重庆市渝北区双龙湖街道仙桃数据谷东路19号, Chongqing 401120 (CN)。曾下凡 (ZENG, Xiafan); 中国重庆市渝北区双龙湖街道仙桃数据谷东路19号, Chongqing 401120 (CN)。李森 (LI, Miao); 中国重庆市渝北区双龙湖街道仙桃数据谷东路19号, Chongqing 401120 (CN)。

谷东路19号, Chongqing 401120 (CN)。刘静 (LIU, Jing); 中国重庆市渝北区双龙湖街道仙桃数据谷东路19号, Chongqing 401120 (CN)。胡茜 (HU, Qian); 中国重庆市渝北区双龙湖街道仙桃数据谷东路19号, Chongqing 401120 (CN)。尹仪枫 (YIN, Yifeng); 中国重庆市渝北区双龙湖街道仙桃数据谷东路19号, Chongqing 401120 (CN)。杨帅 (YANG, Shuai); 中国重庆市渝北区双龙湖街道仙桃数据谷东路19号, Chongqing 401120 (CN)。吴永泰 (WU, Yongtai); 中国重庆市渝北区双龙湖街道仙桃数据谷东路19号, Chongqing 401120 (CN)。官盛 (GUAN, Sheng); 中国重庆市渝北区双龙湖街道仙桃数据谷东路19号, Chongqing 401120 (CN)。陈龙舞 (CHEN, Longwu); 中国重庆市渝北区双龙湖街道仙桃数据谷东路19号, Chongqing 401120 (CN)。许夏 (XU, Xia); 中国重庆市渝北区双龙湖街道仙桃数据谷东路19号, Chongqing 401120 (CN)。张鑫利 (ZHANG, Xinli); 中国重庆市渝北区双龙湖街道仙桃数据谷东路19号, Chongqing 401120 (CN)。张庆蒙 (ZHANG, Qingmeng); 中国重庆市渝北区双龙湖街道仙桃数据谷东路19号, Chongqing 401120 (CN)。石曦辰 (SHI, Xichen); 中国重庆市渝北区双龙湖街道仙桃数据谷东路19号, Chongqing 401120 (CN)。

(74) 代理人: 中国贸促会专利商标事务所有限公司 (CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市西城区复兴门内大街158号远洋大厦F10层, Beijing 100031 (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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ,

(54) Title: POLYETHYLENE GLYCOL DRUG, AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种聚乙二醇药物及其制备方法和应用

(57) Abstract: The present application relates to a polyethylene glycol drug, and a preparation method therefor and the use thereof. Specifically, the present application relates to a compound as represented by formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, intermediate compounds thereof as represented by formula II to formula XX, a method for preparing the compound, and the use thereof in fighting tumors. Biological tests show that the compound of the present application has a significant inhibitory effect on tumors such as breast cancer, non-small cell lung cancer, melanoma, oral squamous cell carcinoma, osteosarcoma, etc.

(57) 摘要: 本申请涉及一种聚乙二醇药物及其制备方法和应用。具体地, 本申请涉及式I所示化合物或其药学上可接受的盐, 其中间化合物式II-式XX, 制备所述化合物的方法, 以及在抗肿瘤中的应用。生物测试表明本申请化合物对乳腺癌、非小细胞肺癌、黑色素瘤、口腔鳞状细胞癌和骨肉瘤等肿瘤具有显著抑制作用。

LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN,
MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA,
PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

- (84) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SC, 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, ME, MK, MT, NL, NO,
PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN,
TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

说明书

发明名称: 一种聚乙二醇药物及其制备方法和应用

[0001] 本申请是以CN申请号为202310714197.4, 申请日为2023年6月15日的申请为基础, 并主张其优先权, 该CN申请的公开内容在此作为整体引入本申请中。

技术领域

[0002] 本申请涉及医药化学领域, 具体涉及聚乙二醇药物及其制备方法和应用。

背景技术

[0003] 过去30年以来, 在聚乙二醇药物领域, 美国FDA已经批准了30款上市药进入市场销售, 还有40多款临床新药在一二三期临床试验及NDA过程中, 其中半数为聚乙二醇小分子药物。聚乙二醇(PEG)无可争议地是临床上最成功的人造高分子载体, 即所谓的“黄金标准”载体, 且聚乙二醇药物正在从聚乙二醇大分子药物向聚乙二醇小分子药物方向进行转移, 而小分子药物占药物市场的80-90%。随着重庆阿普格雷生物科技有限公司的聚乙二醇小分子双药、带主动靶向配件或增强剂的聚乙二醇化小分子药物的成功研发, 再加上聚乙二醇化技术除了用于抗肿瘤药物领域之外, 还适用于抗感染、痛风、关节炎、疼痛等炎症领域, 也可应用于糖尿病领域, 可以衍生出数以百计的产品管线, 可望形成千亿美金级的庞大产业。

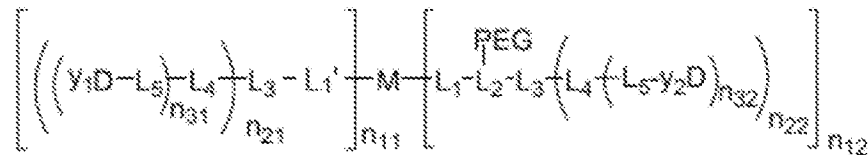
[0004] 最近, 澳大利亚的STARPHARMA公司的聚乙二醇-赖氨酸树枝状多肽-化疗药单药(包括DEP®卡巴紫杉醇、多西紫杉醇和伊立替康), 二期临床验证疗效优异, 毒副作用大幅度降低, ASTRAZENECA、MERCK、ROCHE/GENENTECH等药界巨头开始加入这一领域的研发。重庆阿普格雷生物科技有限公司也合成出了聚乙二醇-谷氨酸、天冬氨酸、赖氨酸等多肽-小分子药物(包括小分子单药、双药、多药、增强剂、主动靶向配件等)众多产品管线也展示出疗效显著提升、毒副作用大幅度降低的结果, 也正在向临床推进。最近, WINDOW Tx/麻省理工学院(MIT)和哈佛大学(Harvard University)的科学家也发表了通过开环移位聚合(ROMP)合成瓶刷状聚乙二醇三药用于治疗多发性脊髓瘤的临床前动物实验结果。为了更加方便地合成各种比例的聚乙二醇双药或多药或带主动靶向配

件的聚乙二醇药物，本申请设计了合成基于某些脂肪多胺或多羟基内核结构的聚乙二醇-多肽-小分子药物、主动靶向配件、硼试剂等各种化合物的方法并将这些化合物合成出来，生物测试表明这些化合物具有显著疗效。

[0005] 发明内容

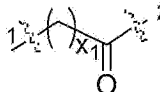
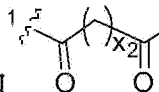
[0006] 化合物

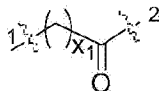
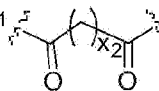
[0007] 在一个方面，本申请提供通式I所示化合物或其药学上可接受的盐，

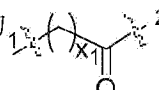
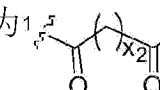


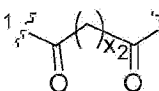
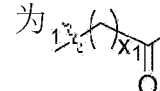
[0008] 其中，

[0009] M为含有两个或两个以上(例如，2、3、4、5或6个)相同或不同的杂原子(例如，N、O或S)的烃基，并且M通过所述杂原子与L₁和L₁' 连接；

[0010] 各L₁独立地选自  和  ,

[0011] 各L₁' 独立地选自  和  ,

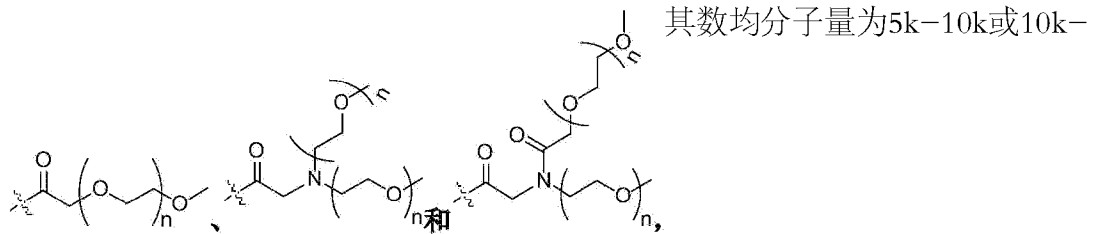
并且，L₁和L₁' 不同(例如，L₁为  L₁' 为  或者L₁为

 L₁' 为 )；

[0012] x₁和x₂在每次出现时各自独立地选自0、1、2、3、4、5、6、7、8、9和10；

[0013] 各L₂独立地选自Lys、Cys、Thr、Ser、Asp或Glu的残基；

[0014] 各PEG独立地选自



40k, 例如为5k或10k;

[0015] 各 L_3 独立地为键或 $1-\text{L}_{31}-\text{A}_1\left(\text{L}_{32}\right)_{r_1}^2$ 1端同 L_2 或 L_1' 连接, 2端同 L

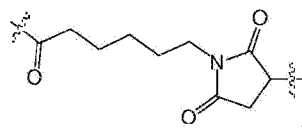
4连接, 其中, 各 L_{31} 和 L_{32} 独立地选自键和 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{x_3}\text{C}(\text{O})-$, x_3 选自

0、1、2、3、4、5、6、7、8、9和10, A_1 选自键、氨基酸残基或其衍生物或者由2个以上氨基酸组成的多肽片段或其衍生物, r_1 选自1、2、3、4、5和6;

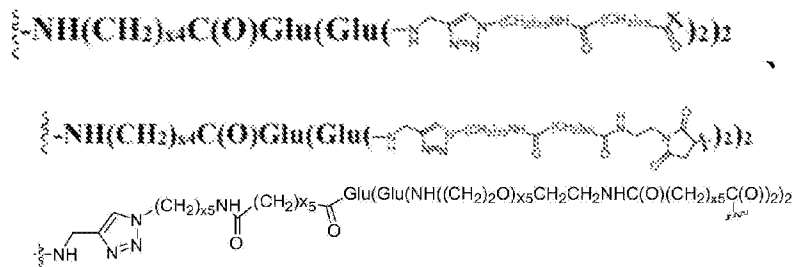
[0016] 各 L_4 独立地为键或 $1-\text{A}_2\left(\text{L}_{41}\text{A}_3\left(\text{L}_{42}\right)_{r_2}^2\right)_{r_3}^2$ 1端同 L_3 连接, 2端同 L_5 连接, 其中, 各

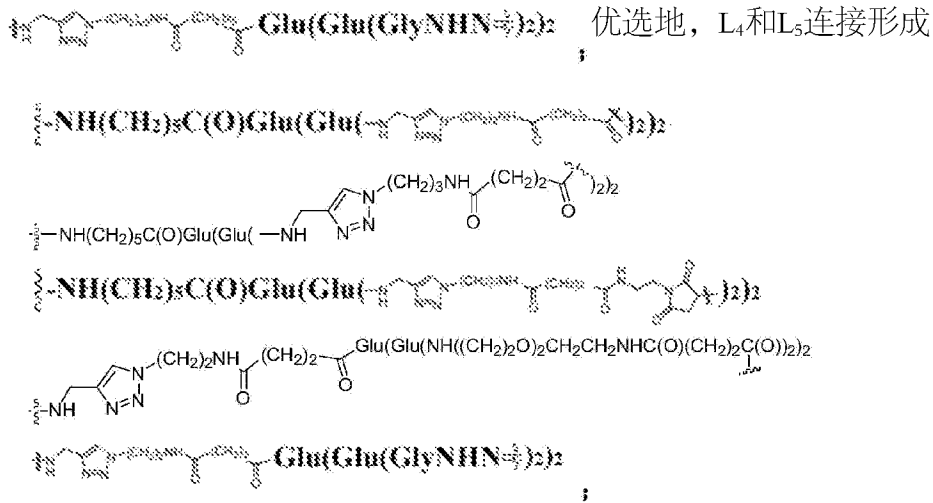
L_{41} 和 L_{42} 独立地选自键、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{x_4}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{x_4}\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}((\text{CH}_2)_2\text{O})_{x_4}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 和 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{x_4}\text{C}(\text{O})-$, A_2 和 A_3 独立地选自键、氨基酸残基或其衍生物或者由2个以上氨基酸组成的多肽片段或其衍生物, r_2 和 r_3 各自独立地选自1、2、3、4、5和6;

[0017] 各 L_5 独立地为键或选自  $-\text{NH}-$ 、胍基(即, $-\text{NH}-\text{N}=\text{N}-$)、氨基酸残基或其

衍生物、由2个以上氨基酸组成的多肽片段或其衍生物、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{x_5}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{x_5}\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}((\text{CH}_2)_2\text{O})_{x_5}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}((\text{CH}_2)_2\text{O})_{x_5}\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{x_5}\text{C}(\text{O})-$ 、 及上述选择的任意组合; 或者,

[0018] L_4 和 L_5 连接形成

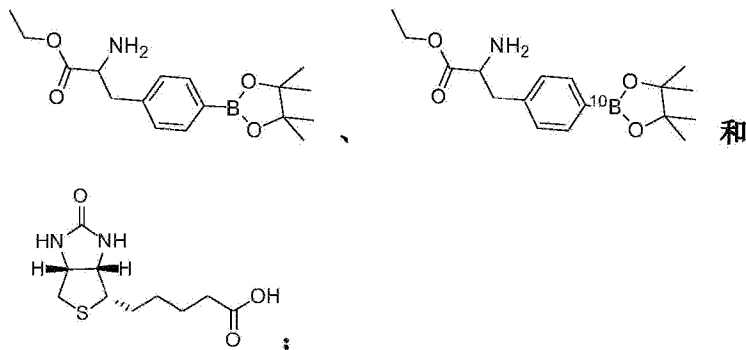




或

[0019] x₄和x₅在每次出现时各自独立地选自0、1、2、3、4、5、6、7、8、9和10;

[0020] 各D独立地选自细胞毒性药物基团, 优选地, 所述细胞毒性药物选自微管蛋白抑制剂、DNA嵌入剂、DNA拓扑异构酶抑制剂和RNA聚合酶抑制剂; 优选地, 所述细胞毒性药物选自PTX(紫杉醇)、PCB(帕布惜利布)、SN38(7-乙基-10-羟基-喜树碱)、NPB(Niraparib, MK-4827)、AXT(Axitinib)、LPT(拉帕替尼)、DOX(阿霉素)、Ac-C-PLGLAG-iRGD、叶酸、SB7(SB-743921)、IRN(Irinotecan)、十二氢十二硼酸钠、PPT-iRGD、1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11-十一氢-12-巯基十二硼¹⁰烷BSH(Sodium Mercaptododecaborate(¹⁰B))、



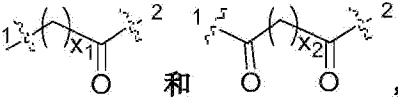
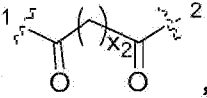
[0021] 各n₁₁和n₁₂独立地选自1、2、3、4、5、6、7、8、9和10;

[0022] 各n₂₁和n₂₂独立地选自1、2、3、4、5、6、7、8、9和10;

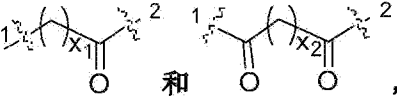
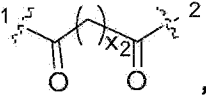
[0023] 各n₃₁和n₃₂独立地选自1、2、3、4、5、6、7、8、9和10;

[0024] 各y₁和y₂独立地选自1、2、3、4、5、6、7、8、9和10。

[0025] 在一些实施方案中，M为含有两个或两个以上(例如，2、3、4、5或6个)相同或不同的杂原子(例如，N、O或S)的烃基，并且M通过所述杂原子与L₁连接；

[0026] 各L₁独立地选自  和  ,

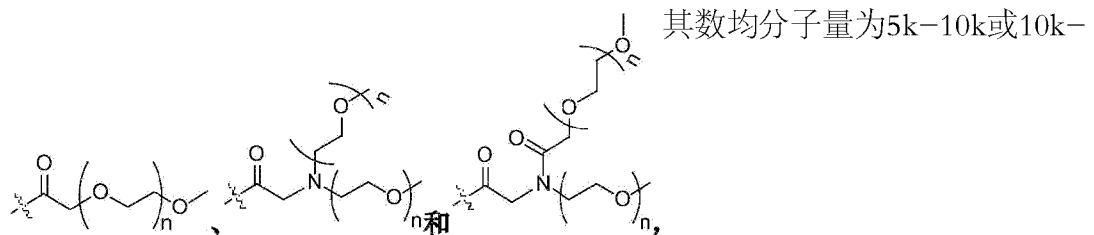
中，x₁和x₂各自独立地选自0、1、2、3、4、5、6、7、8、9和10；

[0027] 各L₁'独立地选自  和  ,

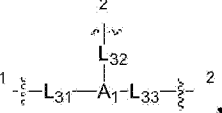
其中，x₁和x₂各自独立地选自0、1、2、3、4、5、6、7、8、9和10；并且，L₁和L₁'不同；

[0028] 各L₂独立地选自Lys、Cys、Thr、Ser、Asp或Glu的残基；

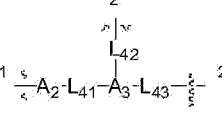
[0029] 各PEG独立地选自



40k，例如为5k或10k；

[0030] 各L₃独立地为键或  1端同L₂连接，2端同L₄连接，其中，各L₃₁

、L₃₂和L₃₃独立地选自键和-NH(CH₂)_{x3}C(O)-，x₃选自0、1、2、3、4、5、6、7、8、9和10，A₁选自键、氨基酸残基或其衍生物或者由2个以上氨基酸组成的多肽片段或其衍生物，并且当A₁为多肽片段或其衍生物时，A₁与1个或2个以上L₃₂连接；

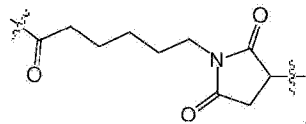
[0031] 各L₄独立地为键或  1端同L₃连接，2端同L₅连接，其中，各L₄₁

、L₄₂和L₄₃独立地选自键、-NH(CH₂)_{x4}C(O)-、-NH(CH₂)_{x6}NH-、-NH(CH₂O)_{x4}CH₂CH₂NH-、-C(O)(CH₂)_{x4}C(O)-，x₄选自0、1、2、3、4、5、6、7、8、9和

10, A₂和A₃独立地选自键、氨基酸残基或其衍生物或者由2个以上氨基酸组成的多肽片段或其衍生物, 当A₃为多肽片段或其衍生物时, A₃与1个或2个以上L₄₂连接;

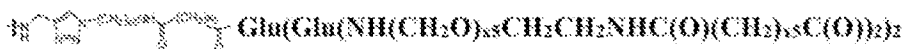
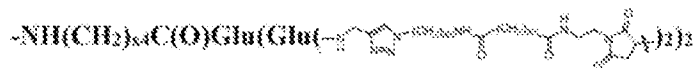
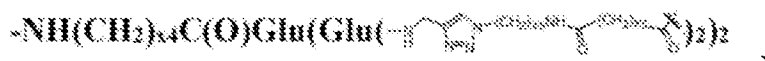
[0032] 各L₅独立地为键或选自  -NH-、胍基(即, -NH-N=)、氨基酸残基或其

衍生物、由2个以上氨基酸组成的多肽片段或其衍生物、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{x_5}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{x_5}\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{O})_{x_5}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{O})_{x_5}\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{x_5}\text{C}(\text{O})-$ 、及上述选择的任意组合，其中各 x_i 独立地选自

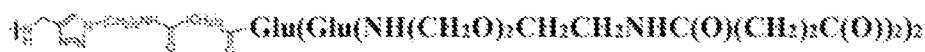
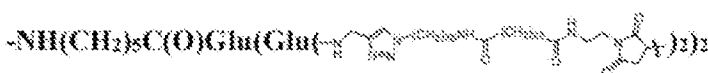
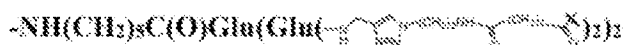


0、1、2、3、4、5、6、7、8、9和10；或者，

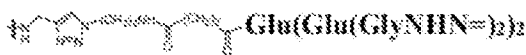
[0033] L₄和L₅连接形成



或

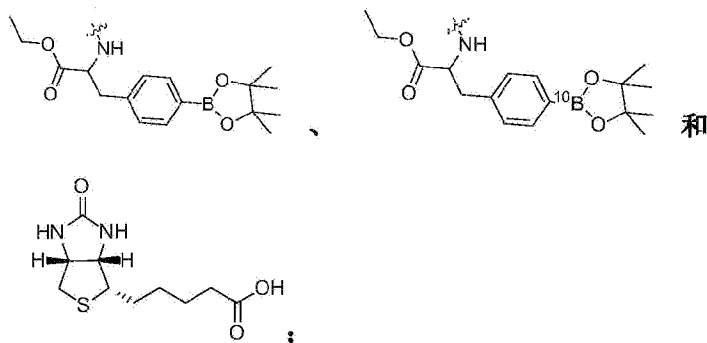


或



[0034] 各D独立地选自细胞毒性药物基团，优选地，所述细胞毒性药物选自微管蛋白抑制剂、DNA嵌入剂、DNA拓扑异构酶抑制剂和RNA聚合酶抑制剂；优选地，所述细胞毒性药物选自PTX(紫杉醇)、PCB(帕布惜利布)、S N38(7-乙基-10-羟基-喜树碱)、NPB(Niraparib, MK-4827)、AXT(Axitinib)、LPT(拉帕替尼)、DOX(阿霉素)、MI-AH-PLGLAG-iRGD、叶酸、SB7(SB-

743921)、IRN(Irinotecan)、十二氢十二硼酸钠、PPT-iRGD、1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11-十一氢-12-巯基十二硼¹⁰烷BSH(Sodium Mercaptododecaborate(¹⁰B))、



[0035] 各 n_{11} 和 n_{12} 独立地选自1、2、3、4、5、6、7、8、9和10;

[0036] 各 n_{21} 和 n_{22} 独立地选自1、2、3、4、5、6、7、8、9和10;

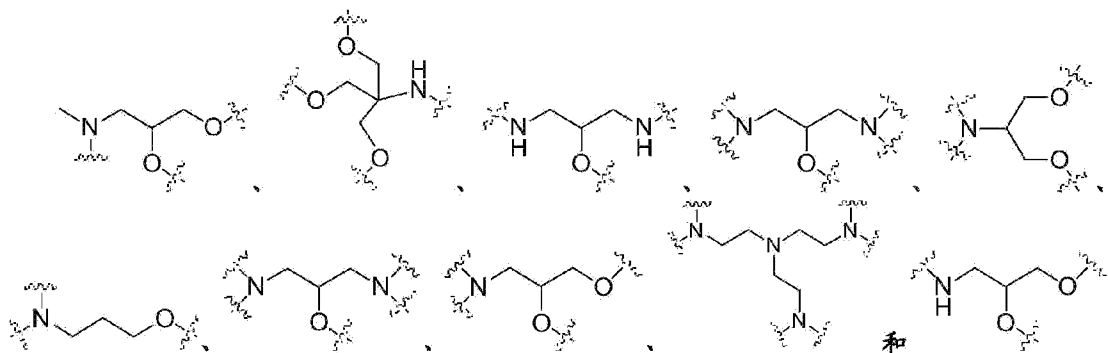
[0037] 各 n_{31} 和 n_{32} 独立地选自1、2、3、4、5、6、7、8、9和10;

[0038] 各 y_1 和 y_2 独立地选自1、2、3、4、5、6、7、8、9和10。

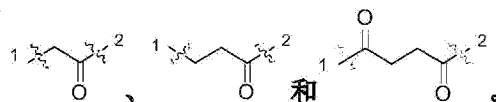
[0039] 在一些实施方案中, M为含有2-4个相同或不同的杂原子的 C_{2-10} 烷基。

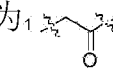
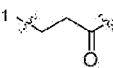
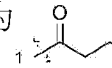
[0040] 在一些实施方案中, M为含有2-4个独立选自N和O的杂原子的 C_{2-6} 饱和烷基。

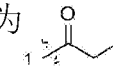
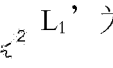
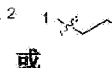
[0041] 在一些实施方案中, M选自下述结构:



[0042] 在一些实施方案中, 各 L_1 和 L_1' 独立地选自



[0043] 在一些实施方案中, L_1 为  或  , L_1' 为  。

[0044] 在一些实施方案中, L_1 为  , L_1' 为  或  。

[0045] 在一些实施方案中, M通过N原子和L₁' 连接, 或者M通过O原子和L₁' 连接, 优选地, M通过N原子和L₁' 连接。

[0046] 在一些实施方案中, n₁₁=1、2或3, 且n₁₁≤n₁₂, 优选地, n₁₁=1, n₁₂=2、3或4; n₁₁=2, n₁₂=3; 或者n₁₁=3, n₁₂=3。

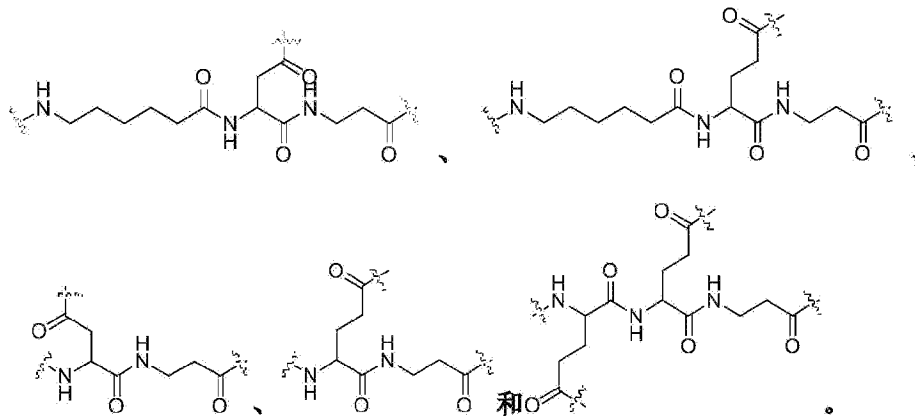
[0047] 在一些实施方案中, 各L₂独立地为Lys的残基。

[0048] 在一些实施方案中, 当L₃为 $1-\frac{3}{2}-L_{31}-A_1\left(L_{32}-\frac{3}{2}\right)_{r1}^2$ 时, 各L₃₁和L₃₂独立地选自键和-

NH(CH₂)_{x3}C(O)-, x₃选自0、1、2、3、4、5和6, A₁选自键、氨基酸残基或其衍生物或者由2个以上氨基酸组成的多肽片段或其衍生物, r₁选自1、2、3、4、5和6。在一些实施方案中, A₁选自Glu、Asp和GluGlu。

[0049] 在一些实施方案中, 各L₃独立地为键或选自下述结构:

[0050] -NH(CH₂)₂C(O)-、



[0051] 在一些实施方案中, 当L₄为 $1-\frac{3}{4}-A_2\left(L_{41}-A_3\left(L_{42}-\frac{3}{2}\right)_{r2}^2\right)_{r3}$ 时, 各L₄₁和L₄₂独立地选

自键、-NH(CH₂)_{x4}C(O)-、-NH(CH₂)_{x4}NH-和-NH((CH₂)₂O)_{x4}CH₂CH₂NH-和-C(O)(CH₂)_{x4}C(O)-, 各x₄独立地选自0、1、2、3、4、5和6, A₂和A₃独立地选自键、氨基酸残基或其衍生物或者由2个以上氨基酸组成的多肽片段或其衍生物, r₁选自1、2、3、4、5和6。在一些实施方案中, 各A₂和A₃独立地选自Lys、Glu、Asp、GluGlu和Glu(Glu)₂。

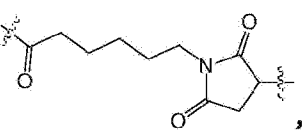
[0052] 在一些实施方案中, 各L₄独立地为键或选自下述结构:

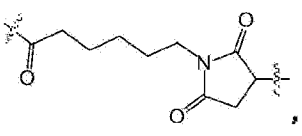
[0053] LysNH(CH₂)₅COGlu(Glu)₂、Lys(COC₂H₄CO)(NH(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂NH)、—NH(CH₂)₅COGlu、—NH(CH₂)₅COGlu(Glu)₂、—NH(CH₂)₅COGlu(Glu(NHCH₂CH₂NH)₂)₂、—NH(CH₂)₅COAsp和—NH(CH₂)₅COGlu(Glu(NH(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂NH)₂)₂。

[0054] 在一些实施方案中，各L₄独立地为键或选自下述结构：

[0055] LysNH(CH₂)₅COGlu(Glu)₂、Lys(COC₂H₄CO)(NH(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂NH)、—NH(CH₂)₅COGlu、—NH(CH₂)₅COGlu(Glu)₂、—NH(CH₂)₅COGlu(Glu(NHCH₂CH₂NH)₂)₂、—NH(CH₂)₅COAsp和—NH(CH₂)₅COGlu(Glu(NH(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂NH)₂)₂。

[0056] 在一些实施方案中，L₅中所述氨基酸选自Glu、Gly、Phe、Leu和Cys；优选地，所述由2个以上氨基酸组成的多肽选自GlyPheLeuGly、Glu(Glu(Gly)₂)₂；优选地，所述衍生物选自酰基化(例如乙酰化)或烷基化(例如甲基化)衍生物。

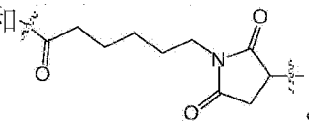
[0057] 在一些实施方案中，L₅选自键、、—NH—N=、GlyPheLeuGly、—NH(CH₂)_{x5}C(O)—、—NH((CH₂)₂O)_{x5}CH₂CH₂NH—、—NH((CH₂)₂O)_{x5}CH₂CH₂NHGlu、—NH(CH₂)_{x5}C(O)Glu(Glu(GlyNHN=)₂)₂、—NH((CH₂)₂O)_{x5}CO—、—C(O)(CH₂)_{x5}C(O)—、—C(O)(CH₂)_{x5}C(O)—GlyPheLeuGly—和，各x₅独立地选自1、2、3、4、5和6。

[0058] 在一些实施方案中，L₅选自键、、—NH—N=、GlyPheLeuGly、—NH(CH₂)_{x5}C(O)—、—NH(CH₂O)_{x5}CH₂CH₂NH—、—NH(CH₂O)_{x5}CH₂CH₂NHGlu、—NH(CH₂)_{x5}C(O)Glu(Glu(GlyNHN=)₂)₂、—NH(CH₂O)_{x5}CO—、—C(O)(CH₂)_{x5}C(O)—、—C(O)(CH₂)_{x5}C(O)—GlyPheLeuGly—和，各x₅独立地选自1、2、3、4、5和6。

[0059] 在一些实施方案中, L₅选自键、 $\text{O}=\text{C}-\text{GlyPheLeuGly}-\text{NH}(\text{CH}_2)_5$

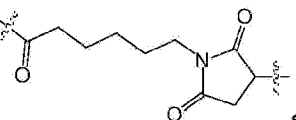


C(O)Glu(Glu(GlyNHN=)₂)₂、-NH(CH₂)₅C(O)-、-NH((CH₂)₂O)₂CH₂CH₂NH-
、-NH((CH₂)₂O)₂CH₂CH₂NHGlu、-NH((CH₂)₂O)₂CO-、-C(O)(CH₂)₂C(O)-
、-C(O)(CH₂)₂C(O)-GlyPheLeuGly-和

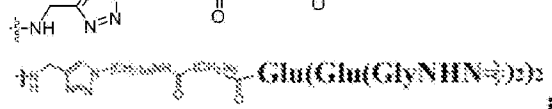
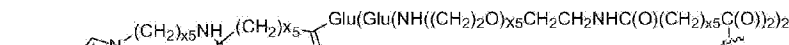
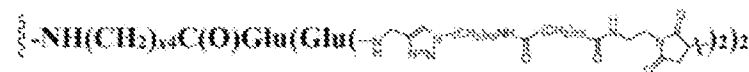
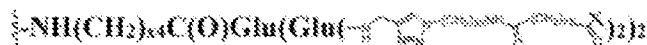


[0060] 在一些实施方案中，L₅选自键、GlyPheLeuGly、-NH(CH₂)₅

C(O)Glu(Glu(GlyNHN=)₂)-, -NH(CH₂)₅C(O)-, -NH(CH₂O)₂CH₂CH₂NH-, -NH(CH₂O)₂CH₂CH₂NHGlu-, -NH(CH₂O)₂CO-, -C(O)(CH₂)₂C(O)-, -C(O)(CH₂)₂C(O)-GlyPheLeuGly-和

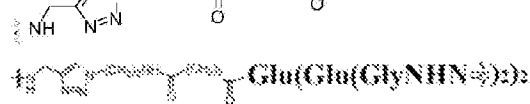
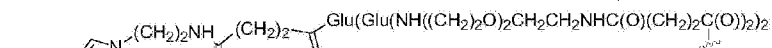
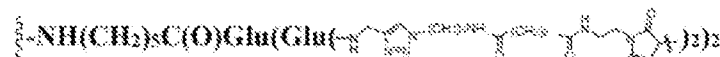
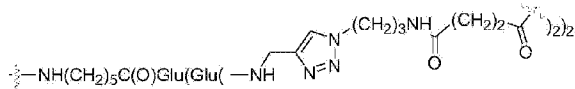
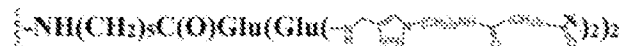


[0061] 在一些实施方案中，L₄和L₅连接形成

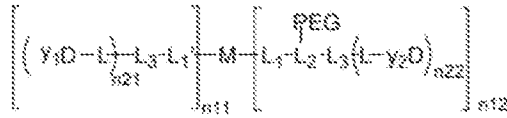


[0062] x_4 和 x_5 在每次出现时各自独立地选自0、1、2、3、4、5、6、7、8、9和10。

[0063] 在一些实施方案中，L₄和L₅连接形成



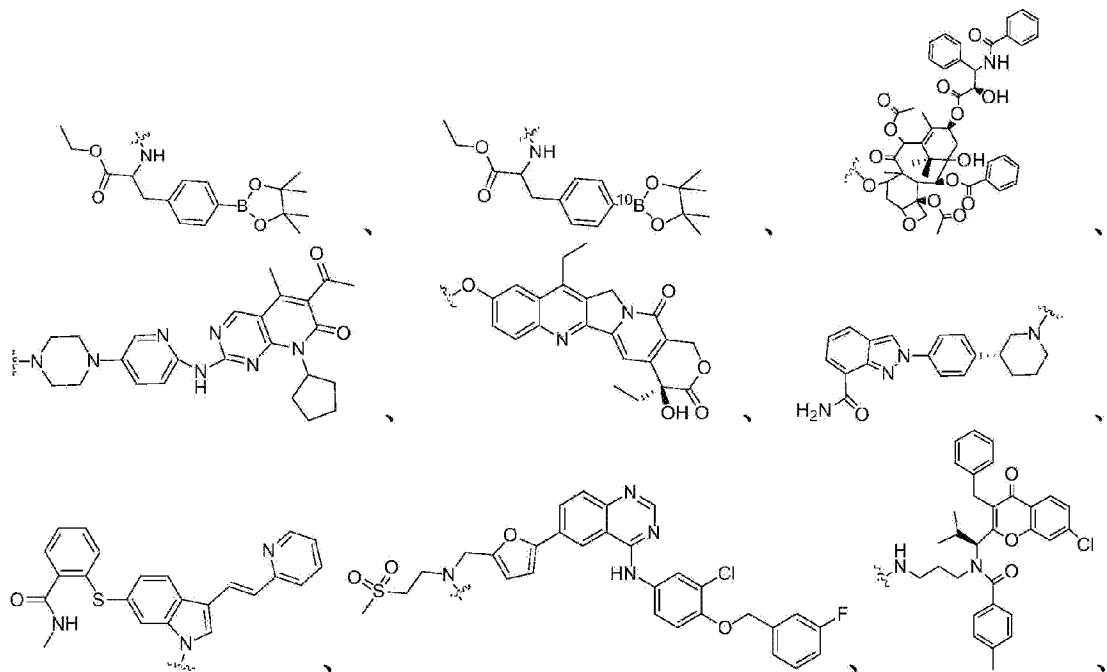
[0064] 应当理解, 此时通式I具有如下所示结构:

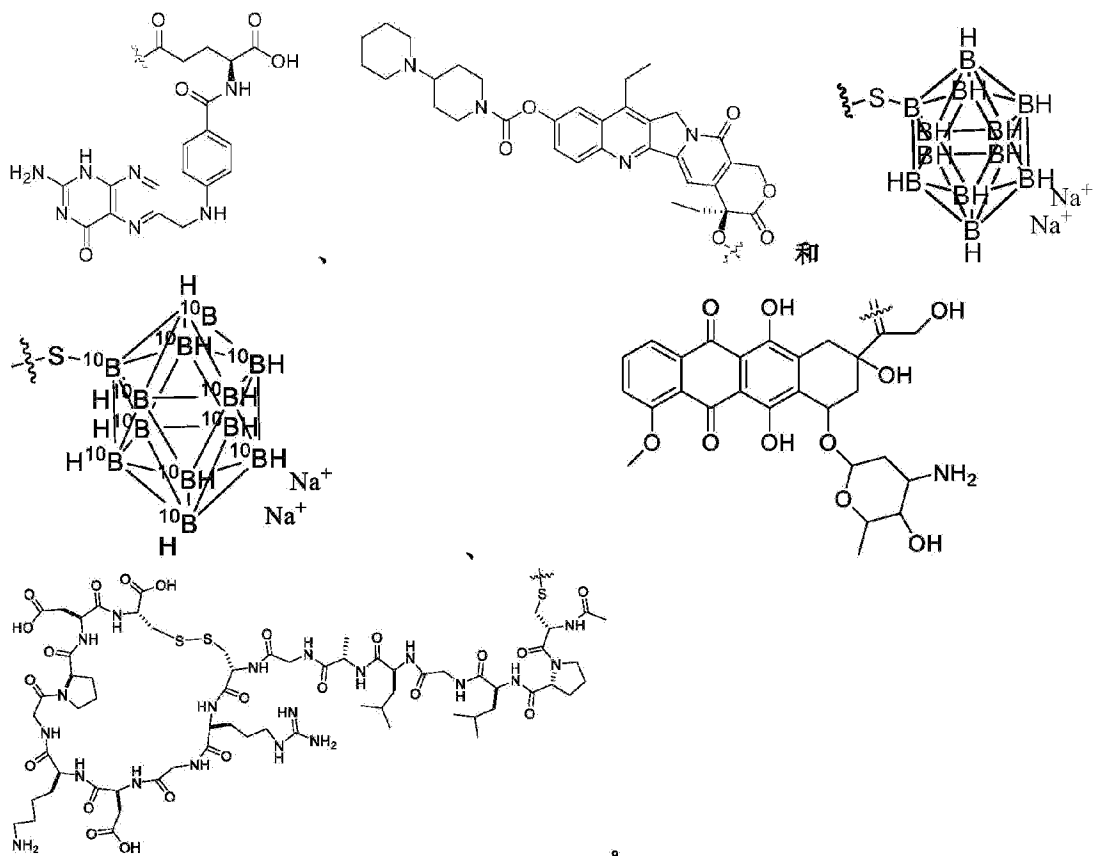


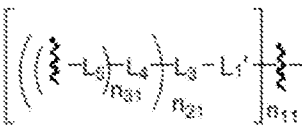
[0065] 其中，L为前述L₄和L₅连接形成的结构，其余基团如前文任一项中所定义。

[0066] 在本文中，所述D为所述细胞毒性药物通过其上的反应性基团与通式中其余部分连接后形成的基团。在一些实施方案中，所述反应性基团为氨基(-NH₂)、二级胺、羟基(-OH)、巯基(-SH)、羧基(-COOH)等。

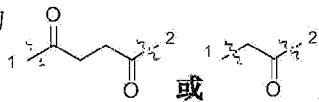
[0067] 在一些实施方案中，所述D选自：





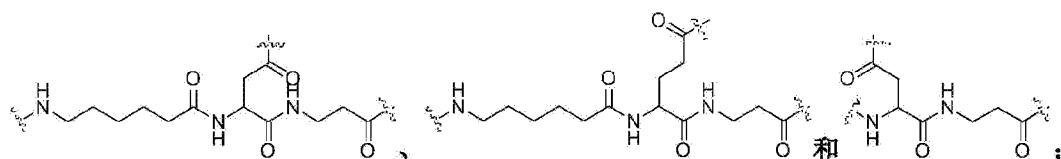
[0068] 在一些实施方案中, 通式I中的  具有下述特征中的一种或

多种:

[0069] 1) L_1' 为  且当 L_1' 的1端为羰基时, L_1 的1端为亚烷基;

当 L_1' 的1端为亚烷基时, L_1 的1端为羰基;

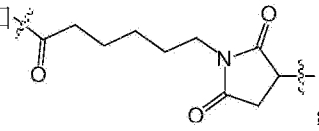
[0070] 2) L_3 为键或选自下述结构:



[0071] 3) L_4 独立地为键或选自下述结构:

[0072] Lys(COC₂H₄CO)(NH(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂NH)、-NH(CH₂)₅COGlu、-NH(CH₂)₅COGlu(Glu)₂和-NH(CH₂)₅COGlu(Glu(NH(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂NH)₂)₂;

[0085] GlyPheLeuGly、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{C}(\text{O})\text{Glu}(\text{Glu}(\text{GlyNHN}=\text{)})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})-\text{GlyPheLeuGly}-$ 和



[0086] $6)n_{12}=2$ 、3或4；

[0087] $7)n_{21}=1$ 、2或3；

[0088] $8)n_{32}=1$ 、4或5。

[0089] 在本文中，当通式中某一个二价或更高价态的基团其具体选择未标明其与其它相连基团的连接方向时，按照左侧末端与靠近M的基团连接，右侧末端与靠近D的基团连接。

[0090] 在本文中，各通式中 $-y_1\text{D}$ 或 $-y_2\text{D}$ 表示一个 L_5 可连接的D的数量分别为 y_1 或 y_2 。

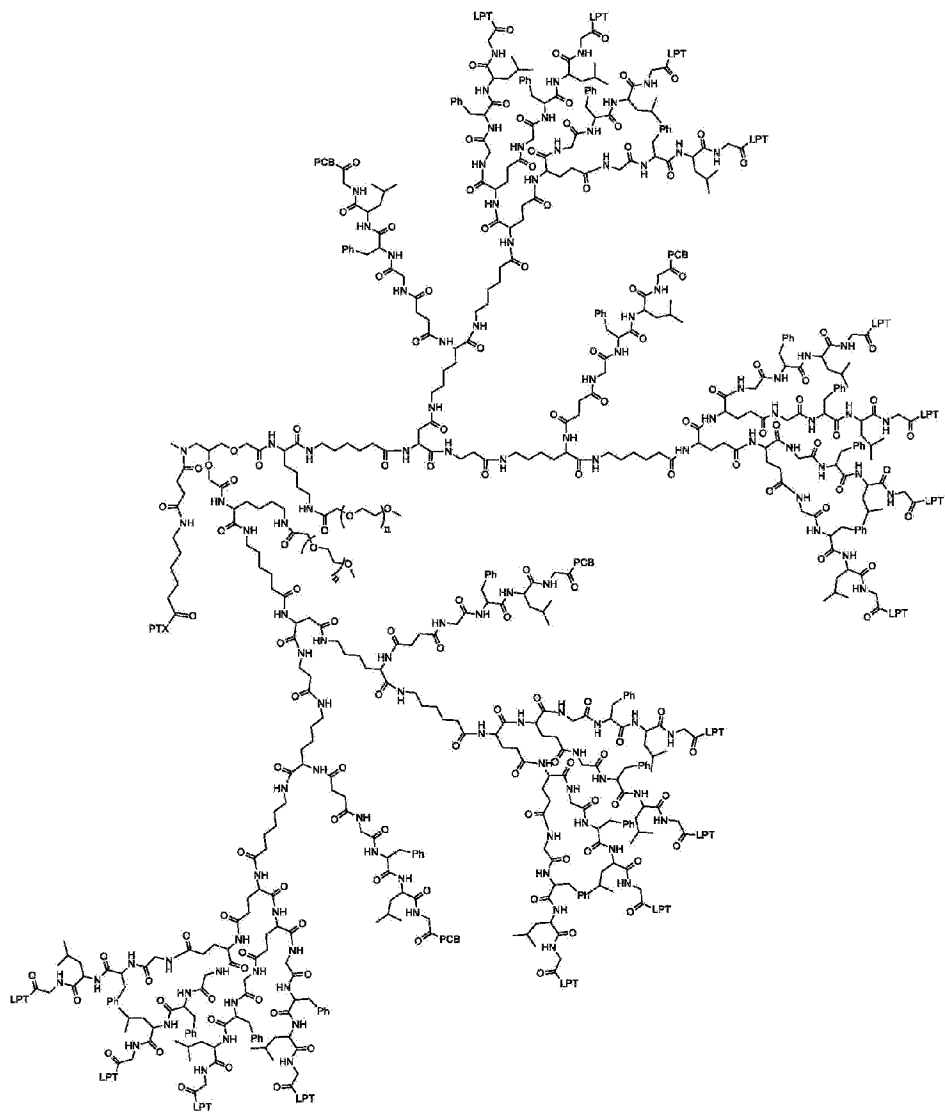
[0091] 在本文中，当 L_5 为 $-\text{NH}-\text{N}=\text{}$ 或含 $-\text{NH}-\text{N}=\text{}$ 的基团时， $-\text{NH}-\text{N}=\text{}$ 是 L_5 与D连接后所形成的结构片段，在与D连接前(即当 L_5 存在于本文所描述的化合物的中间体时)， L_5 可以为 $-\text{NH}-\text{NH}-$ 。

[0092] 在本文中，如无相反公开，在制备所述化合物过程中所使用的氨基酸，以及所述化合物的结构式中的氨基酸残基为天然构型(L-型，甘氨酸Gly除外)。

[0093] 在一些实施方案中，所述化合物选自：

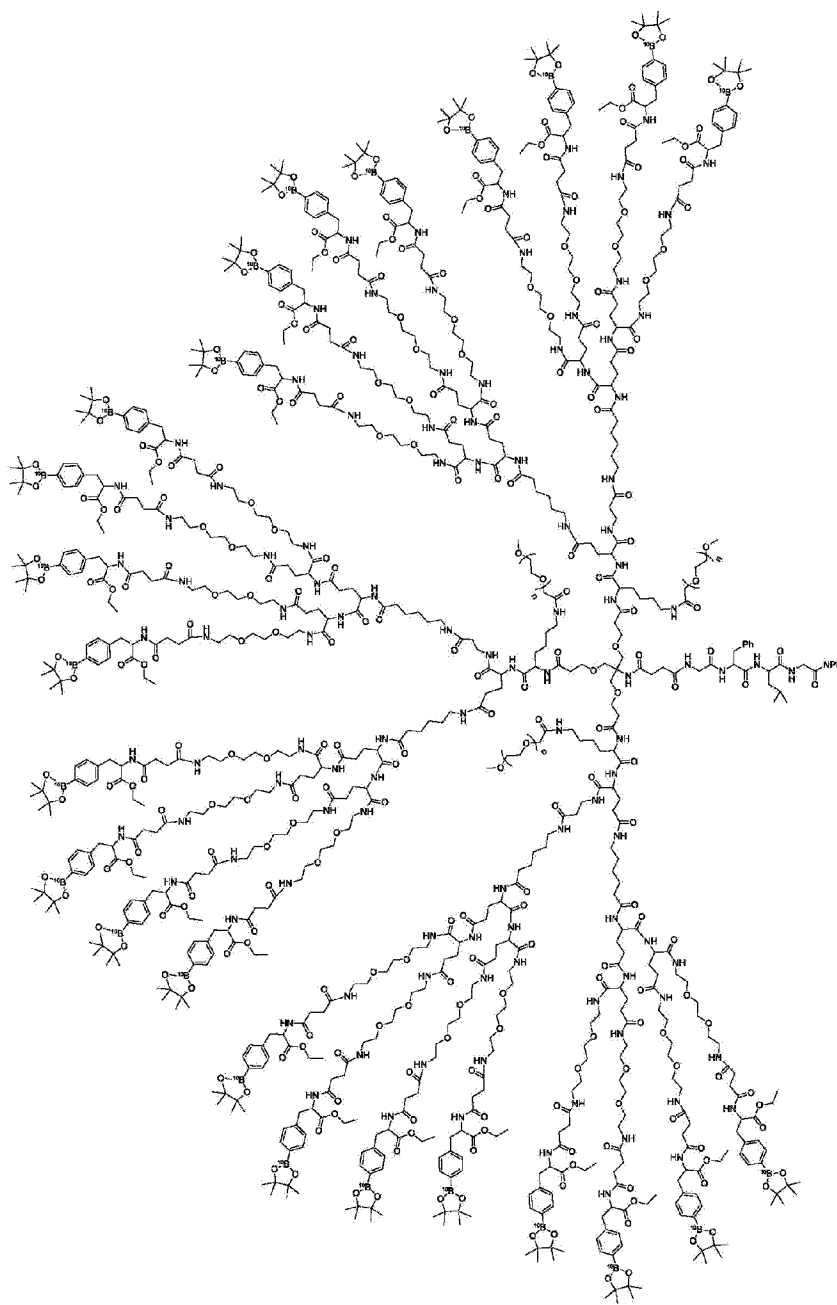
化合物 编号	化合物结构

81-214



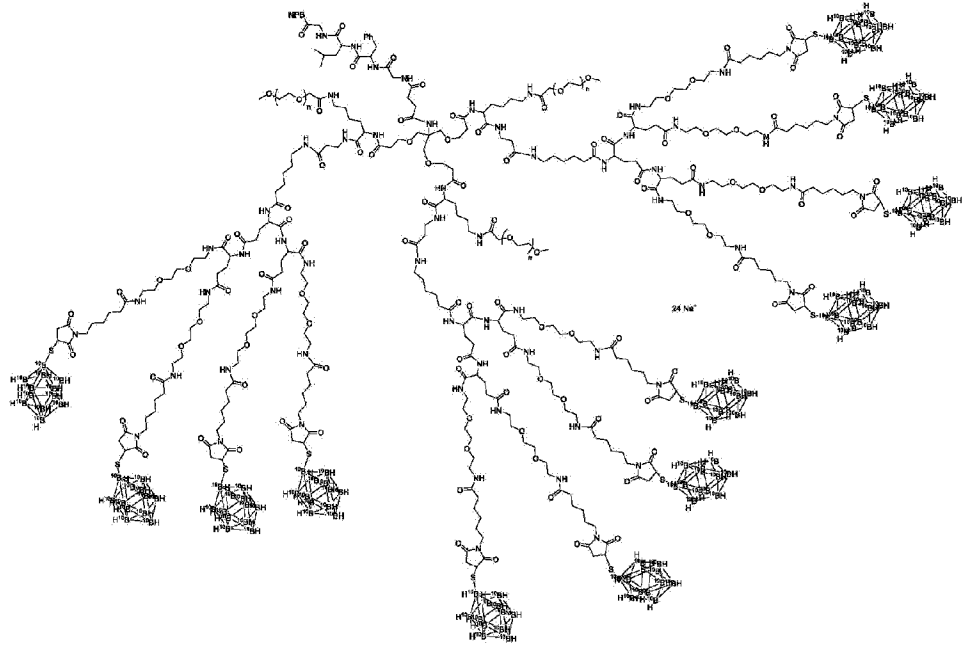
其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为 10k

76-258

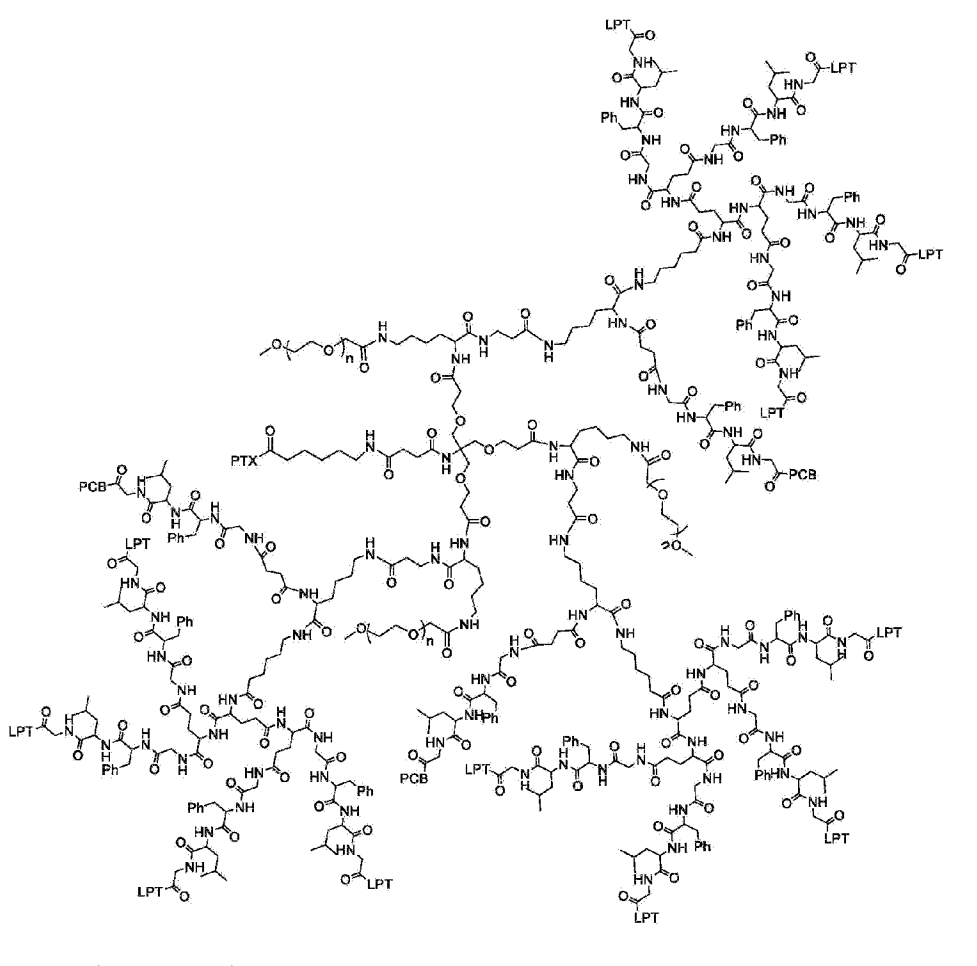
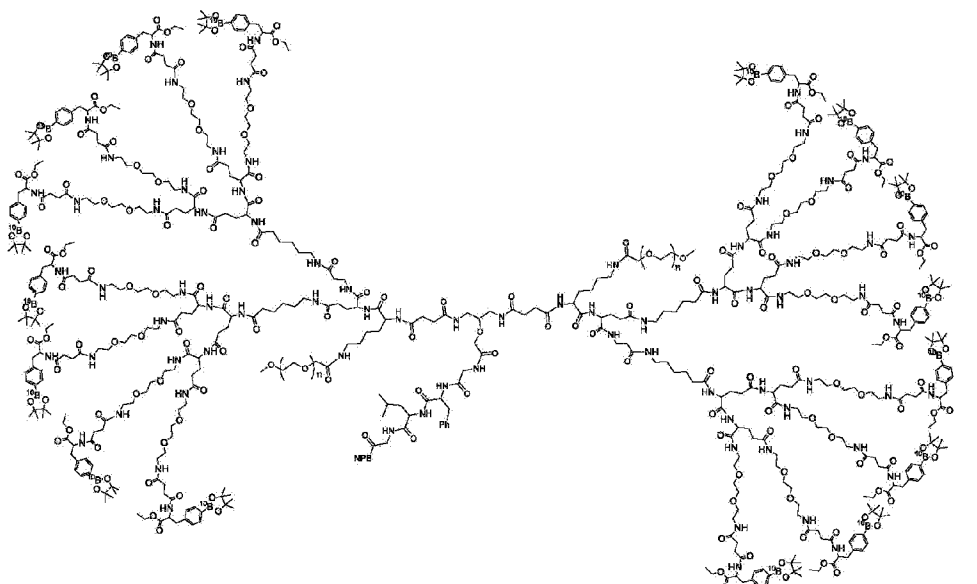


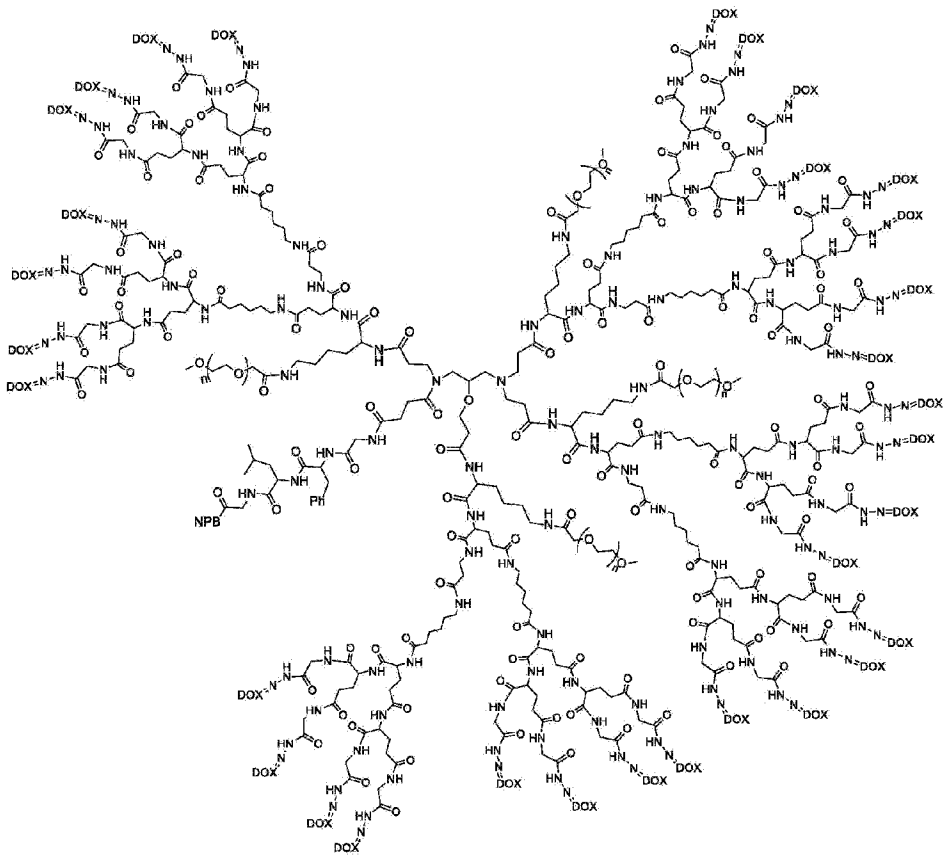
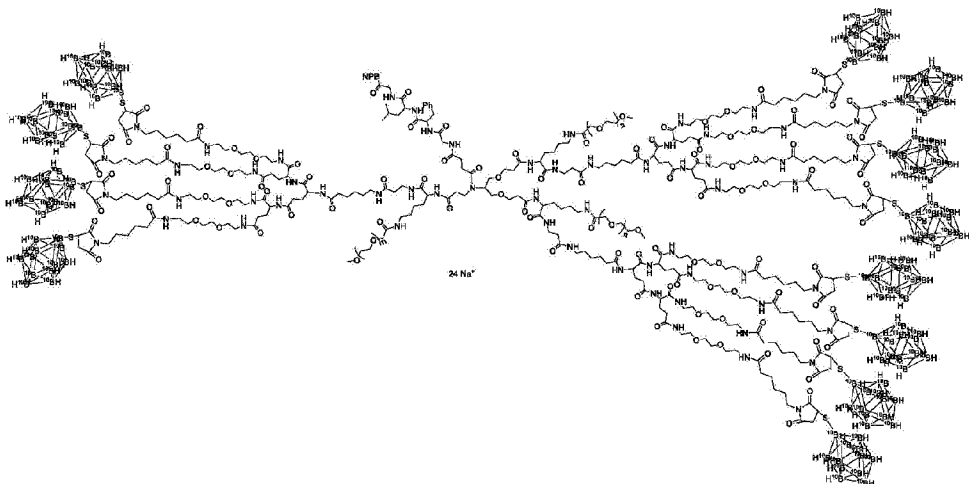
其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为 10k

88-206

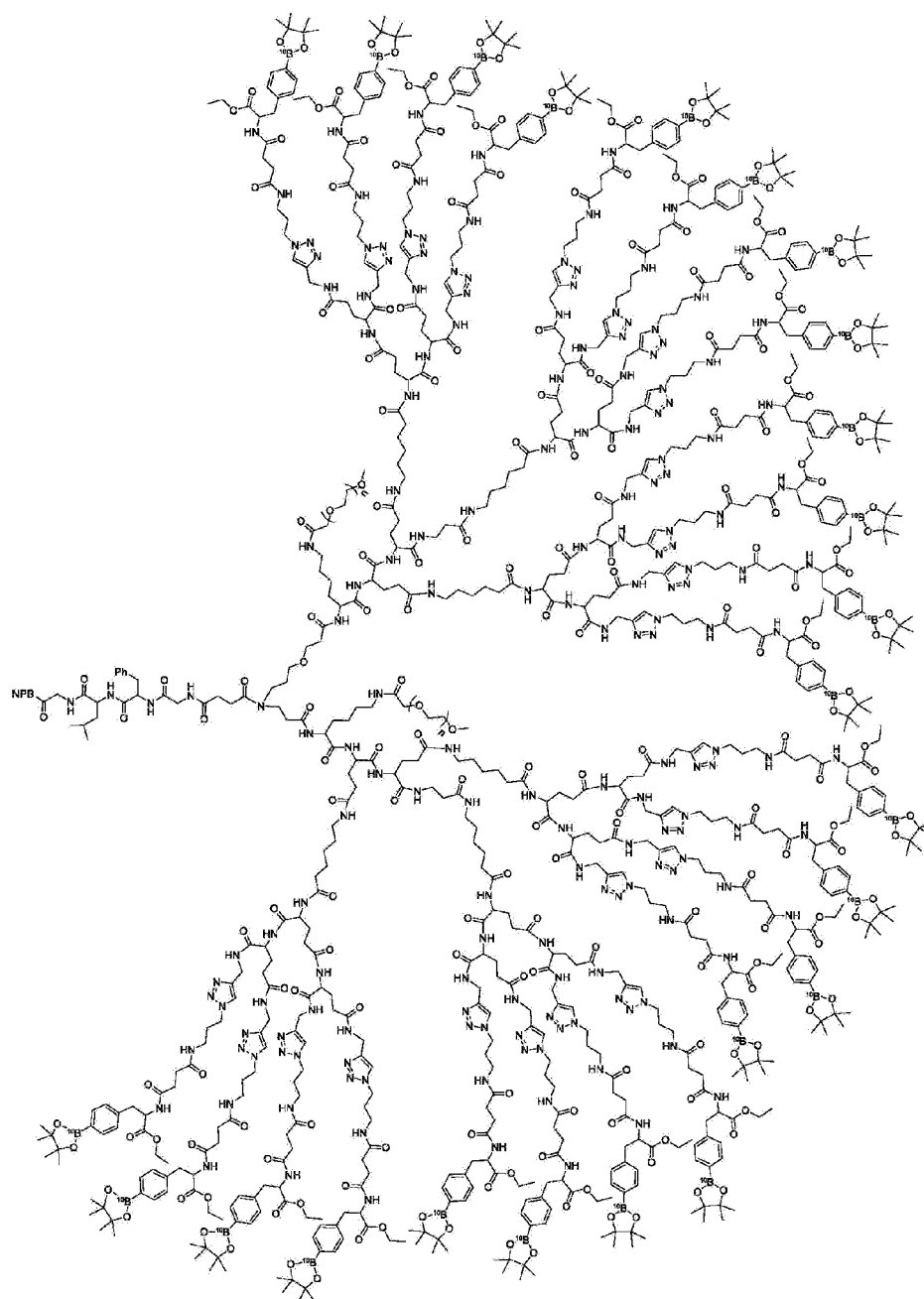


其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为 10k

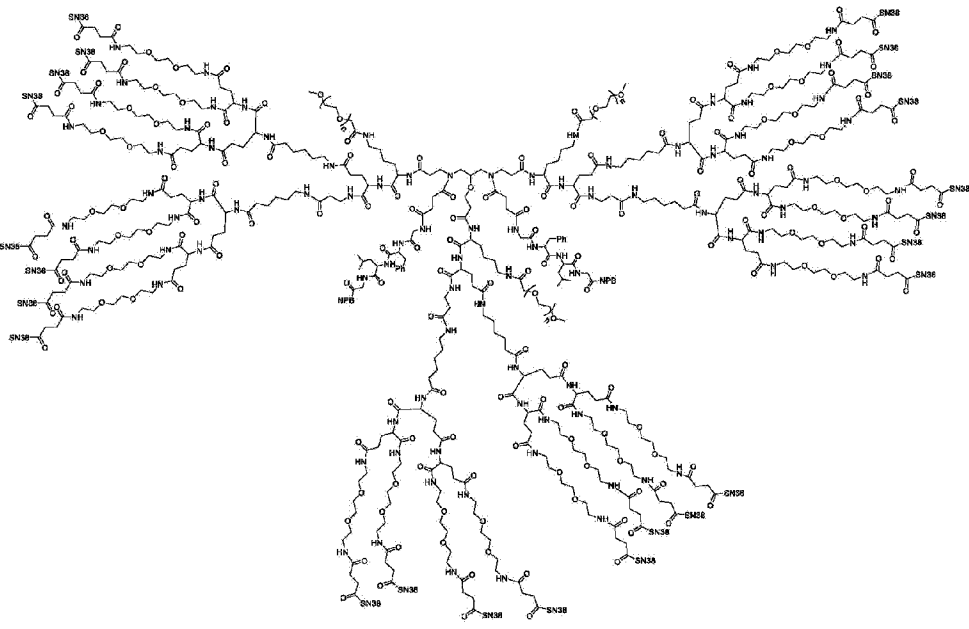
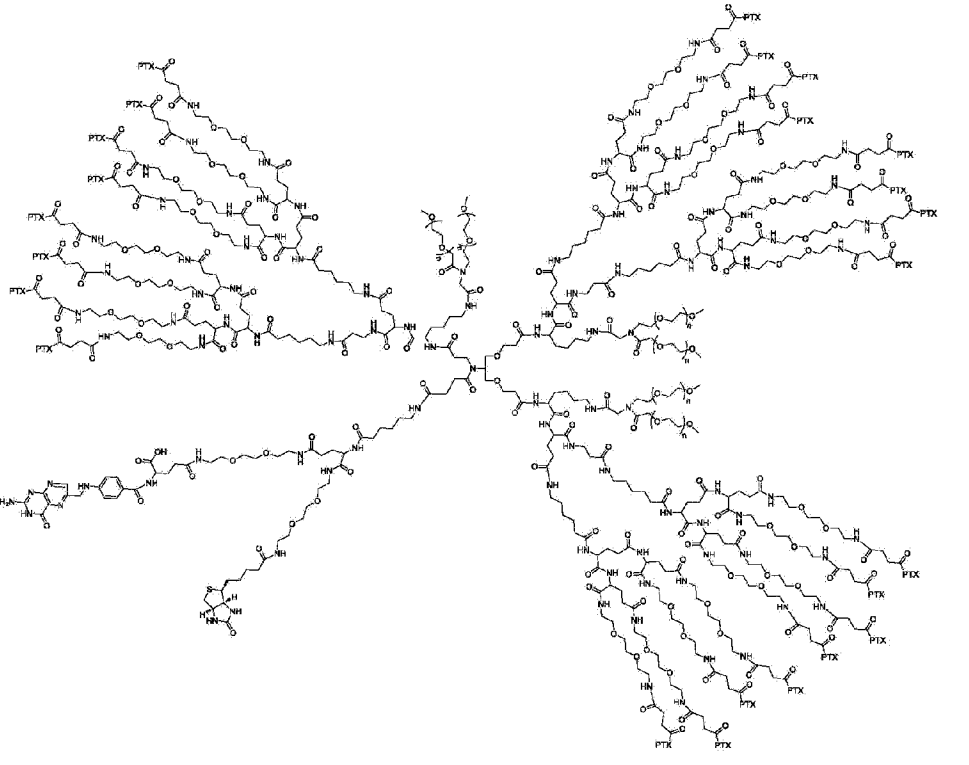
78-131	 其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为 10k
72-188	

	其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为 10k
70-261	 The chemical structure shows a complex, branched dendritic molecule. It features a central core with multiple arms extending outwards. Each arm is composed of repeating units that include amide bonds and ether linkages. The terminal groups of the arms are labeled 'DOX' (doxorubicin) and 'NPB' (N-pentyl-2-pyridylcarbamate). The structure is highly symmetrical and represents a large, multi-functionalized molecule. 其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为 10k
86-43	 The chemical structure shows a complex, branched dendritic molecule, similar to the one in the previous row. It features a central core with multiple arms extending outwards. Each arm is composed of repeating units that include amide bonds and ether linkages. The terminal groups of the arms are labeled 'DOX' (doxorubicin) and 'NPB' (N-pentyl-2-pyridylcarbamate). The structure is highly symmetrical and represents a large, multi-functionalized molecule. The label '24 Na+' is present, indicating the presence of 24 sodium ions associated with the molecule. 其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为 10k

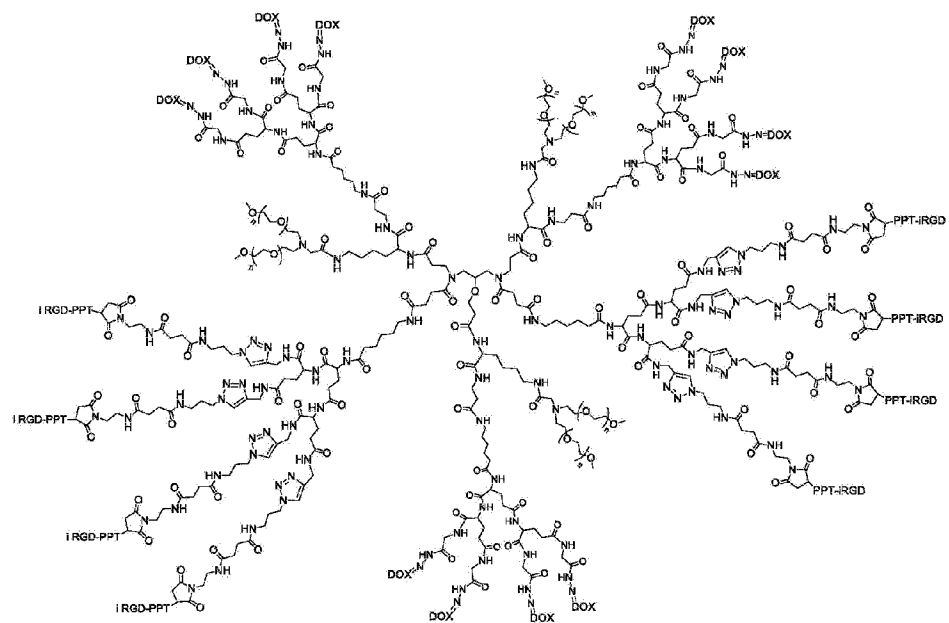
87-35



其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为 10k

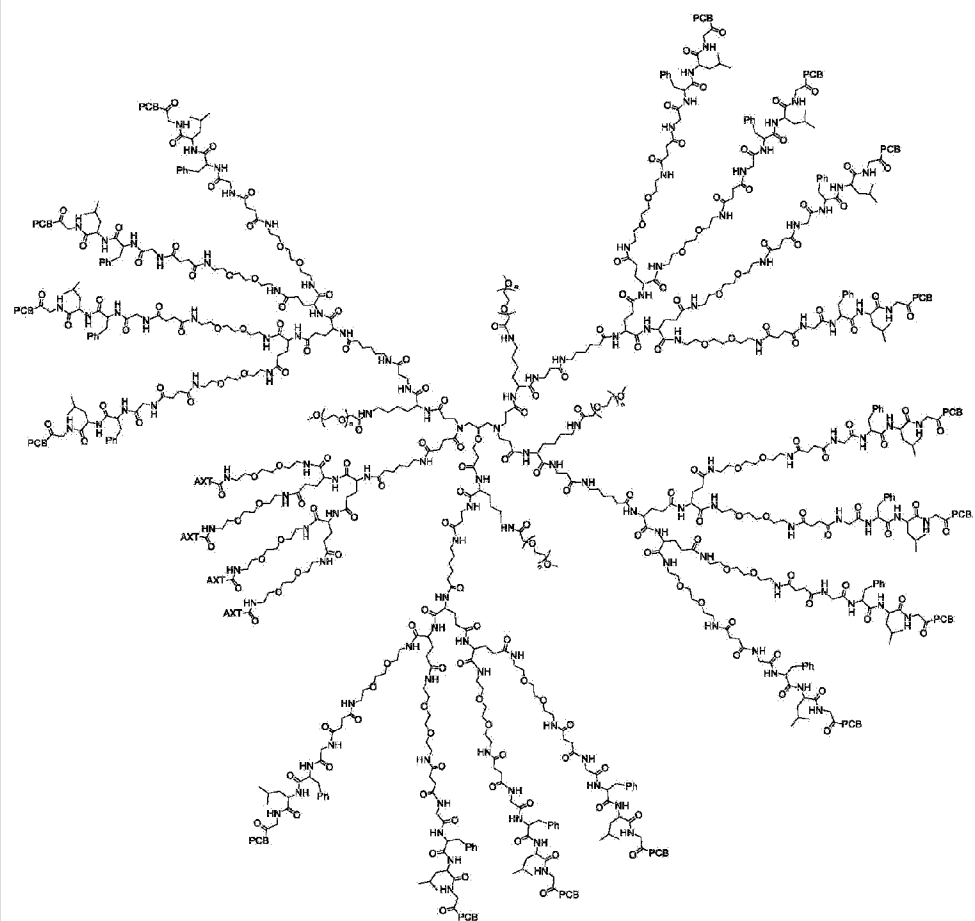
75-236	 其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为 10k
74-232	 其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为 10k

85-97



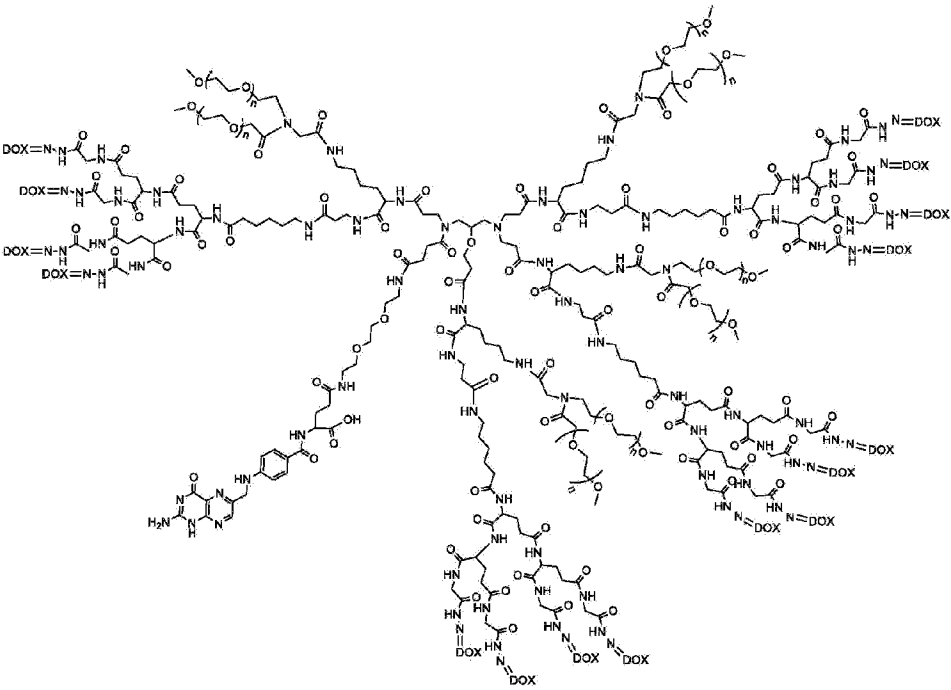
其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为 10k

85-26



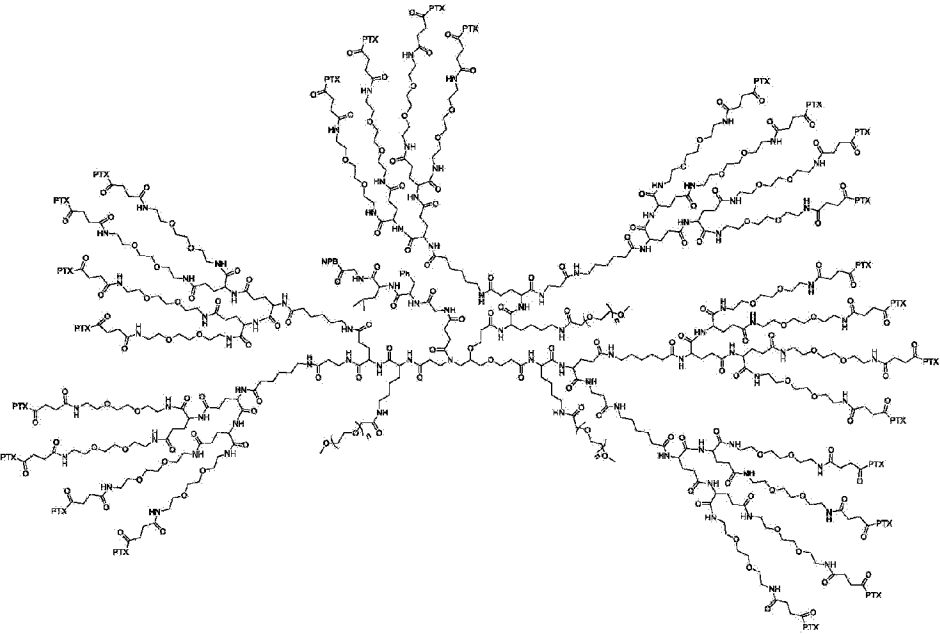
其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为 10k

75-509



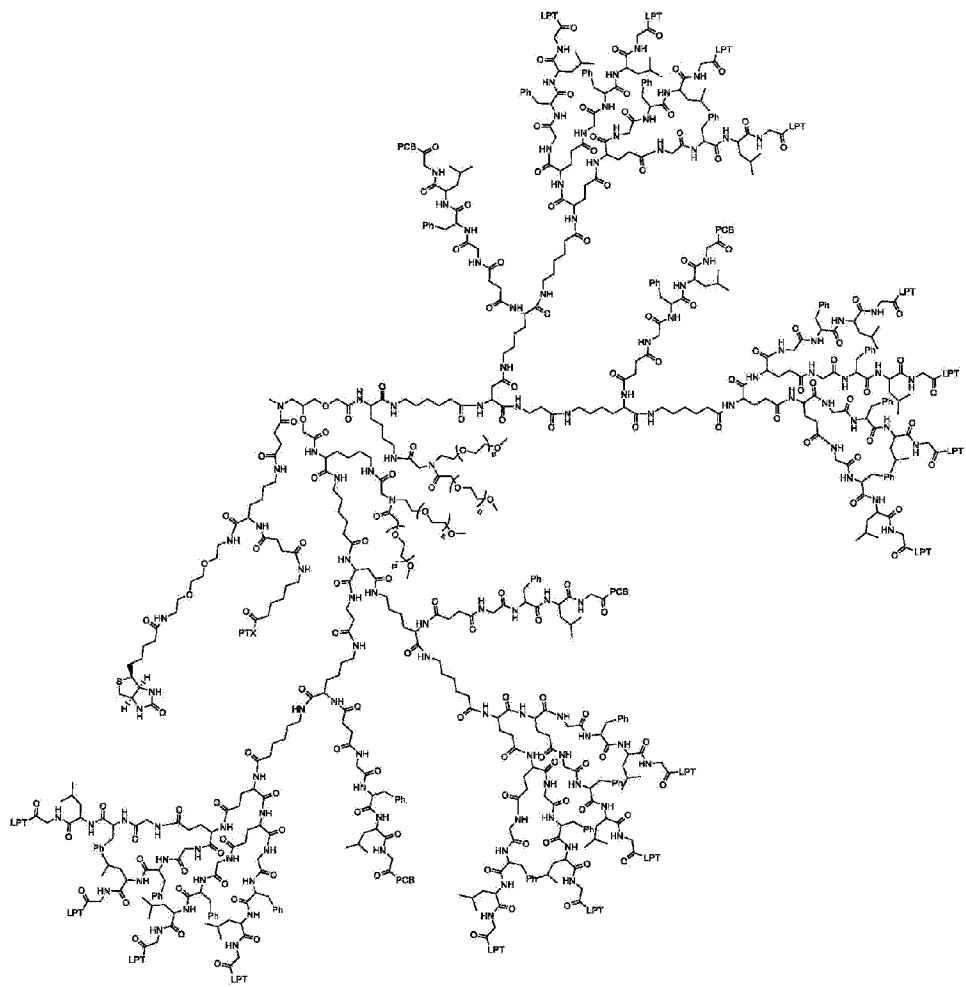
其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为 10k

77-162



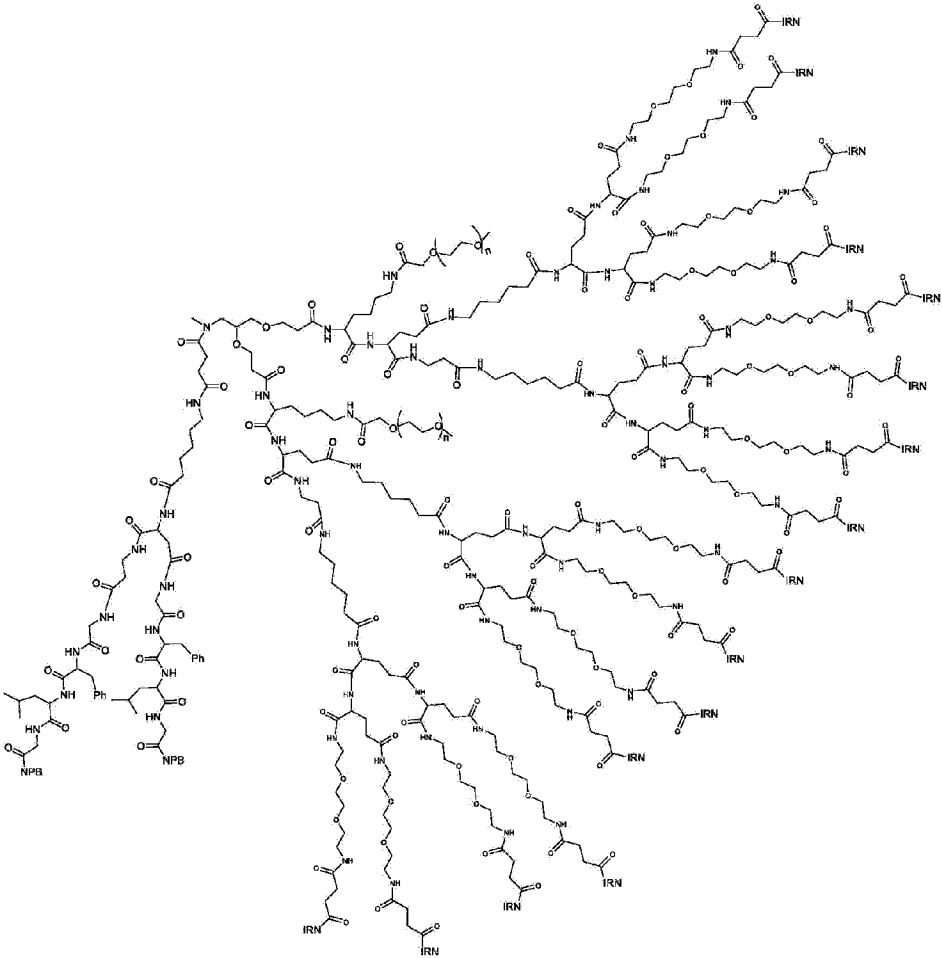
其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为 10k

81-231



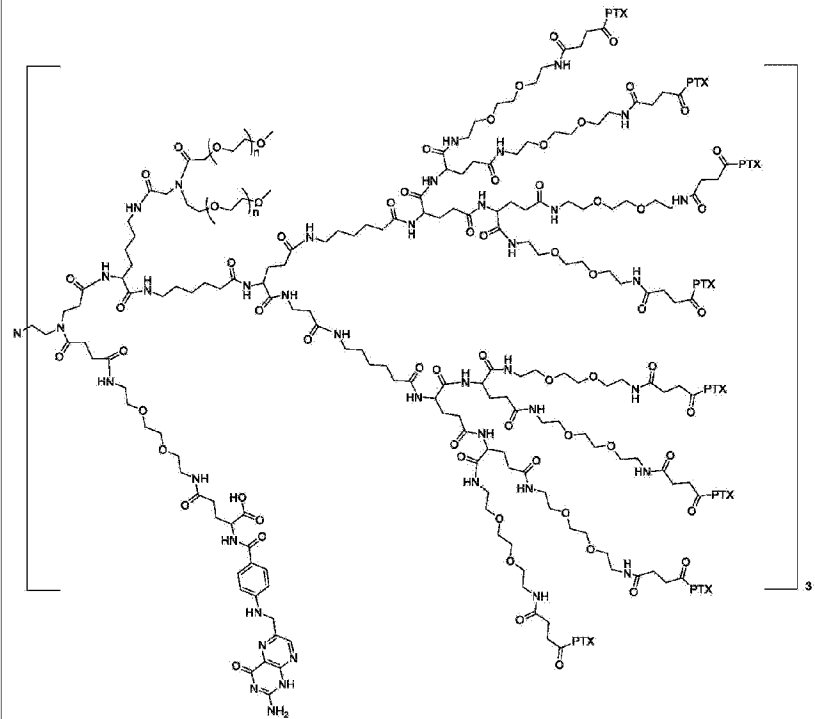
其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为 10k

84-102



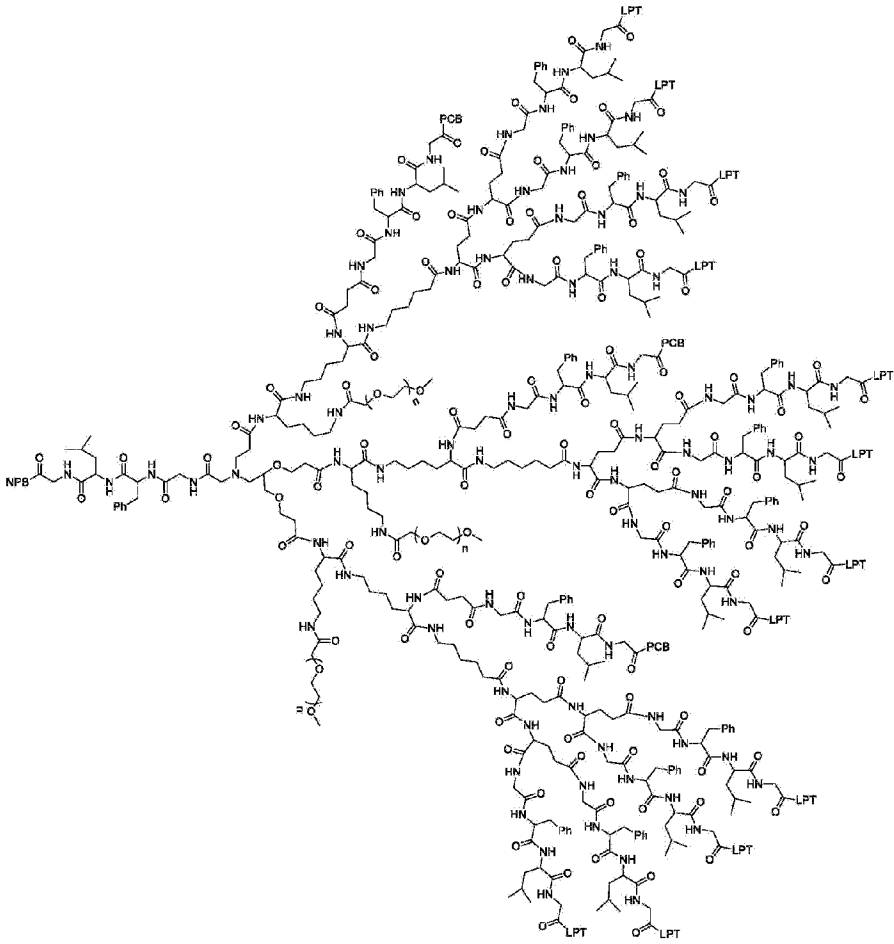
其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为 10k

88-228



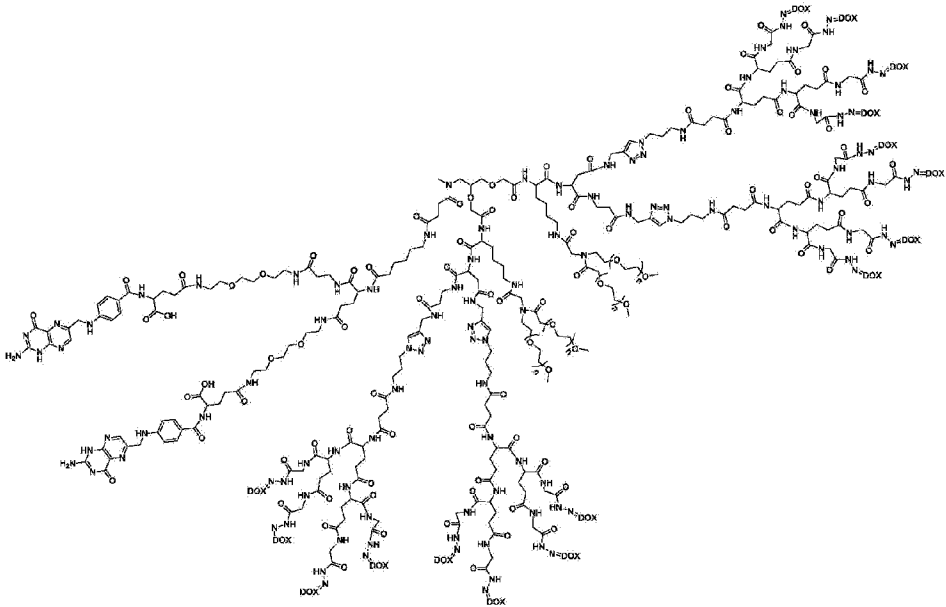
其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为 10k

76-179



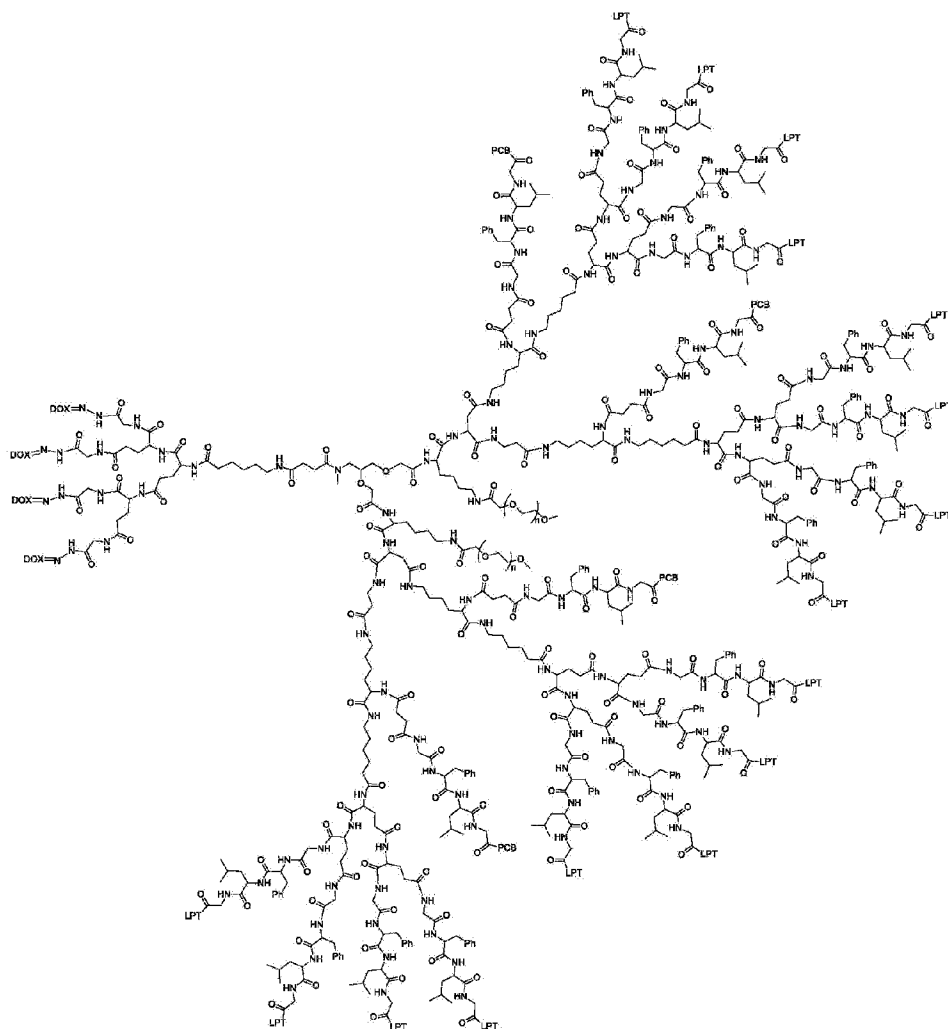
其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为 10k

87-47



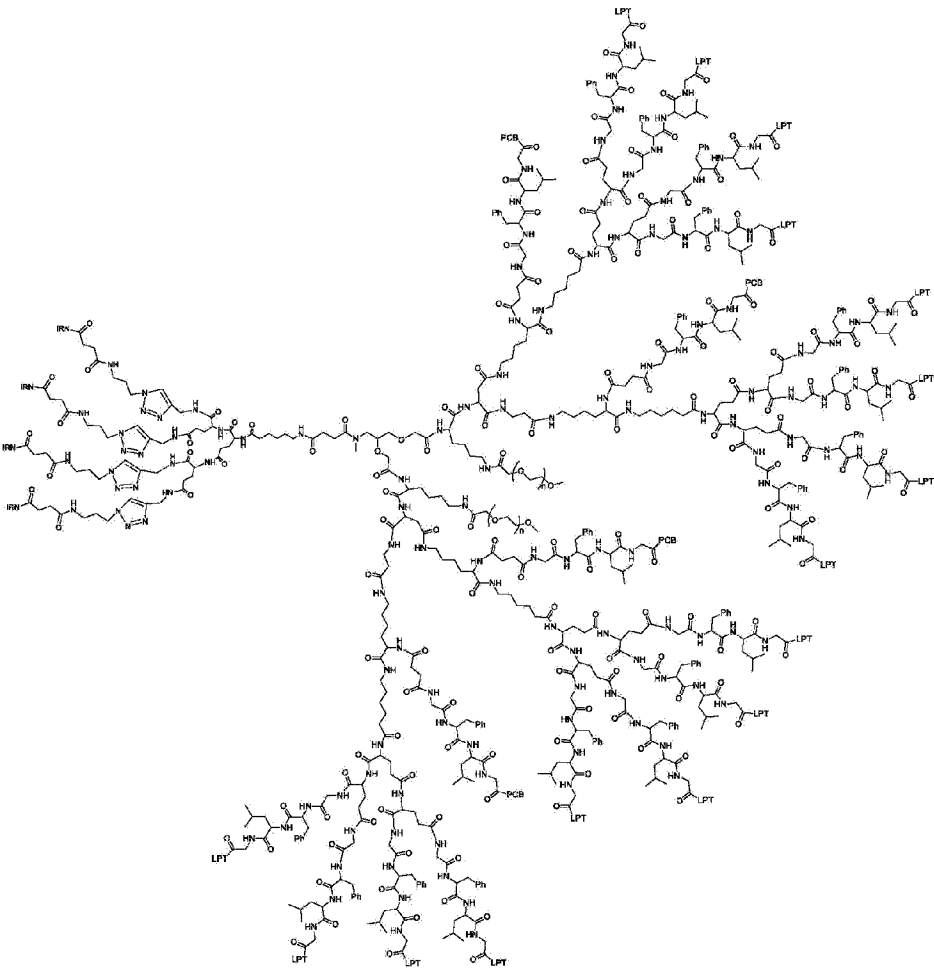
其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为 10k

72-248

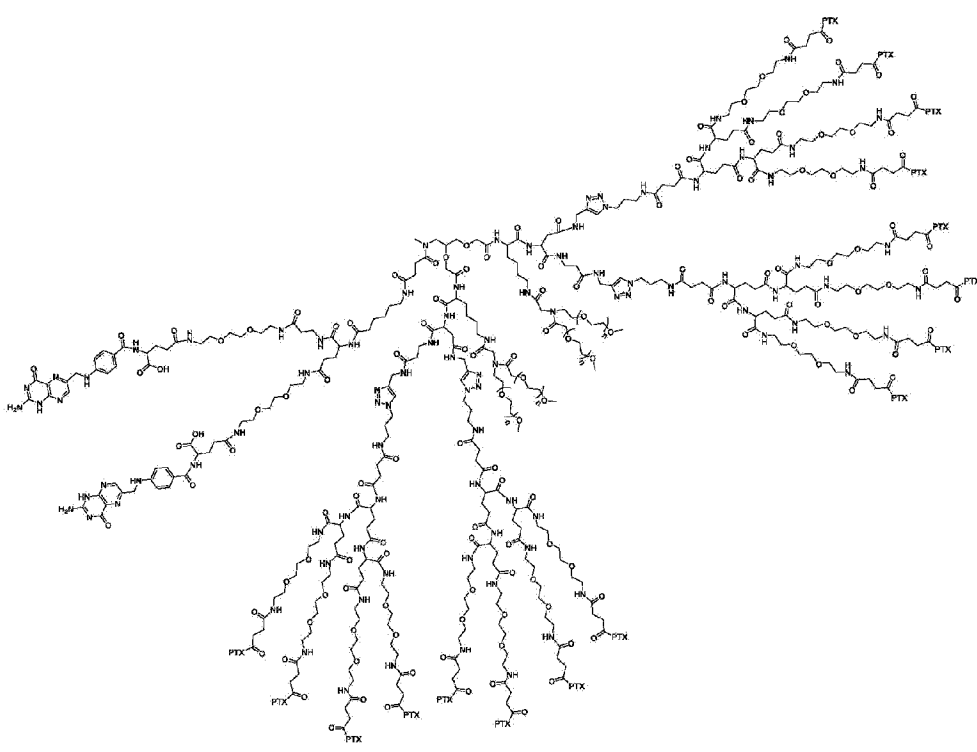
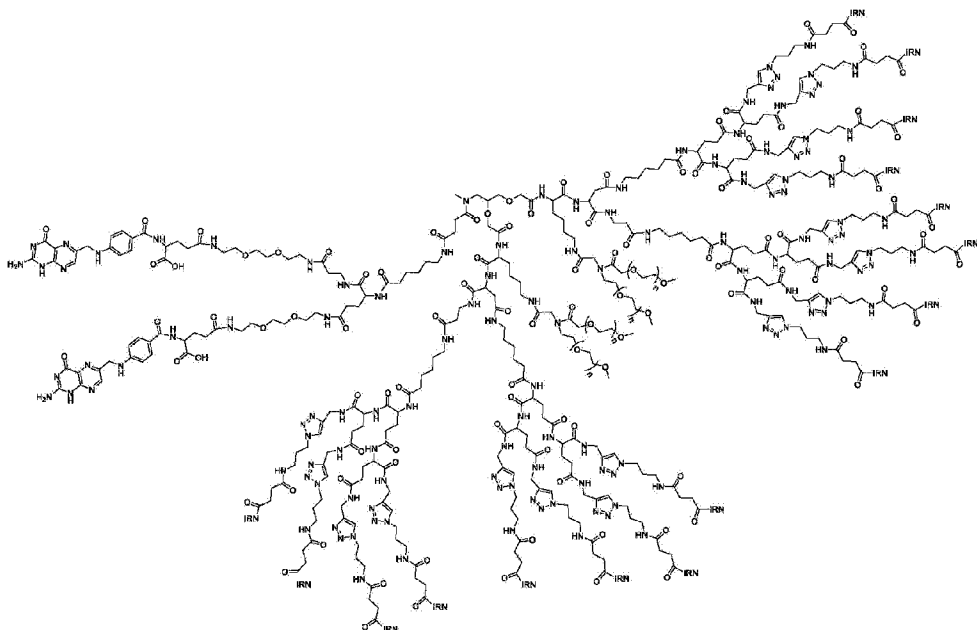


其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为 10k

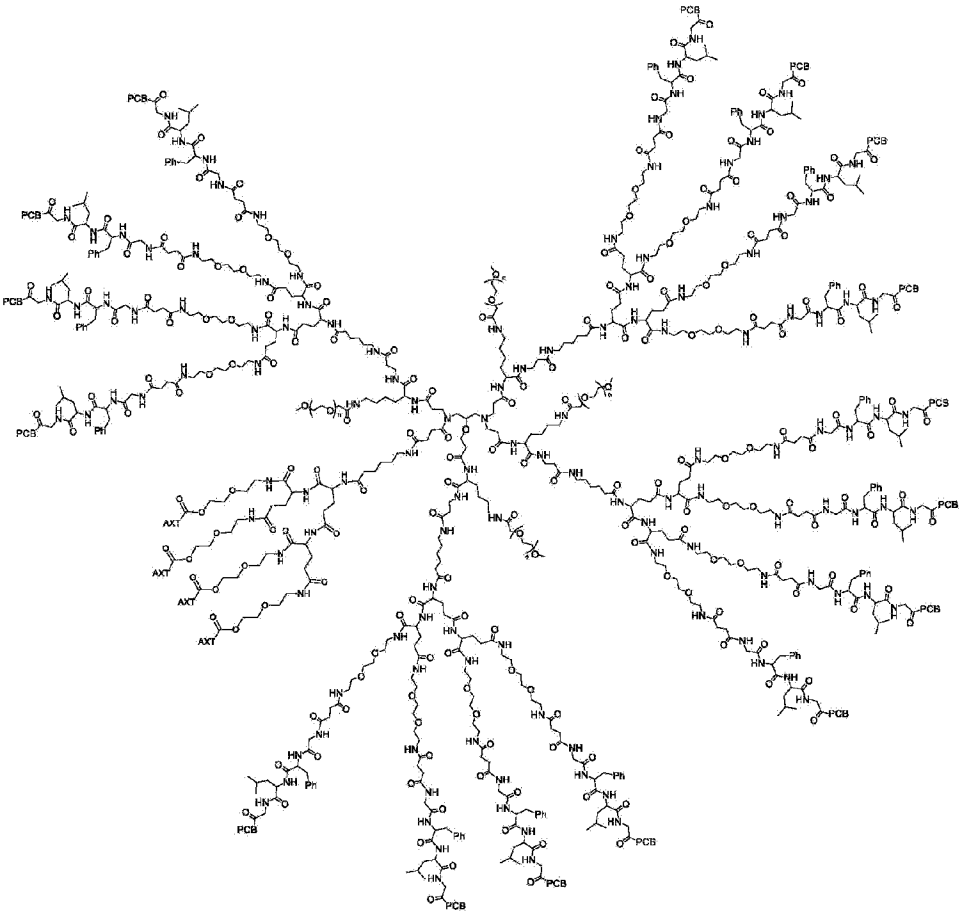
72-279



其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为 10k

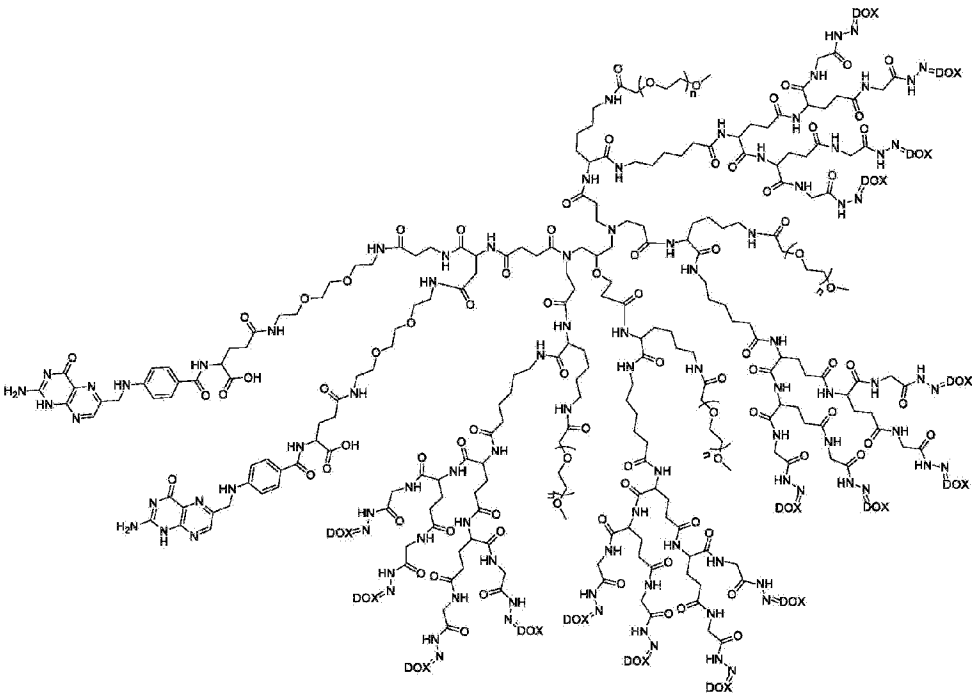
87-40	 其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为 10k
87-42	 其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为 10k

85-63

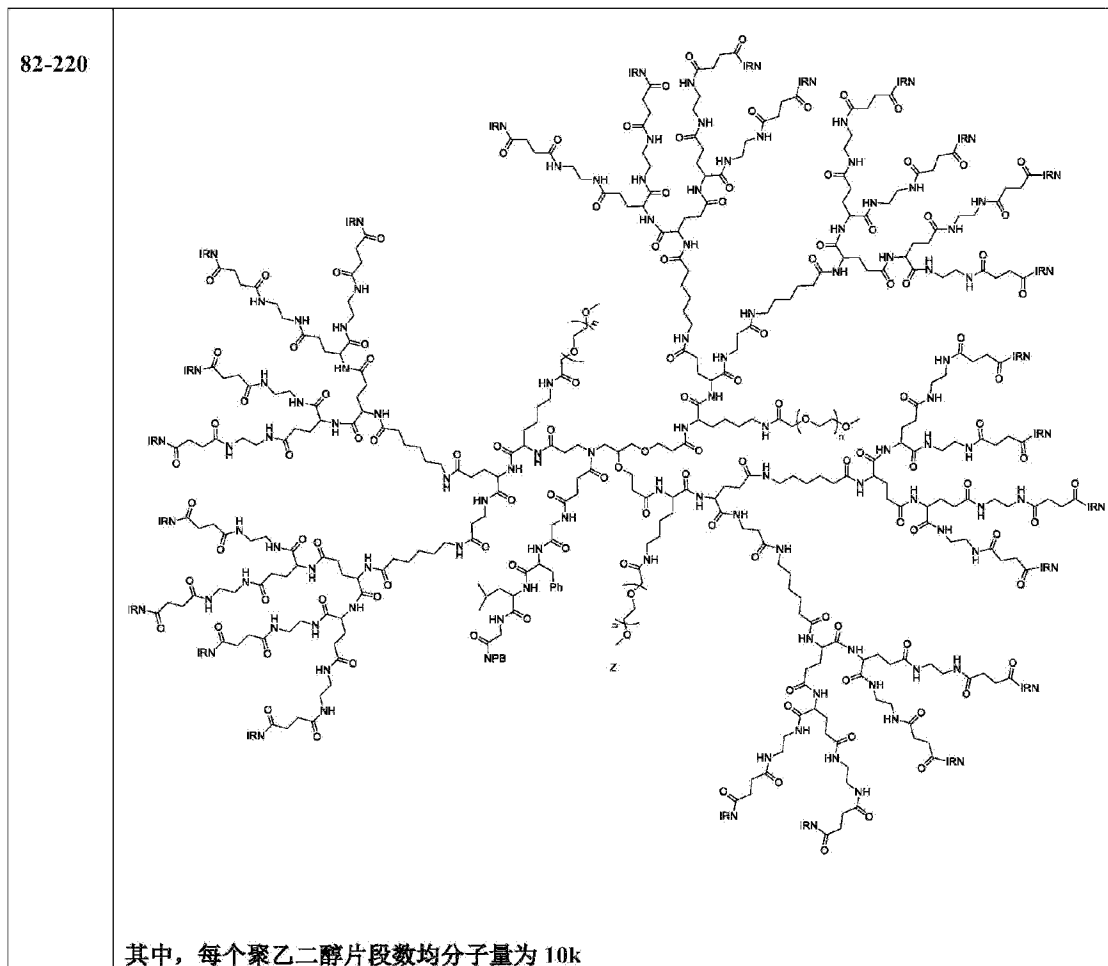


其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为 10k

88-233



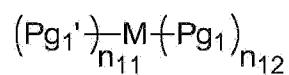
其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为 5k



[0094] 中间体

[0095] 本申请通过独特的分子设计以及保护基化学制备了双药(或三药)聚乙二醇小分子，因此本申请还提供用于合成本申请所述化合物的中间体式II-XX化合物。

[0096] 在一个方面，本申请提供通式II所示的化合物或其药学上可接受的盐，

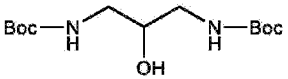
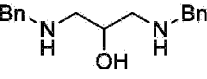
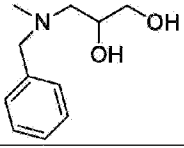
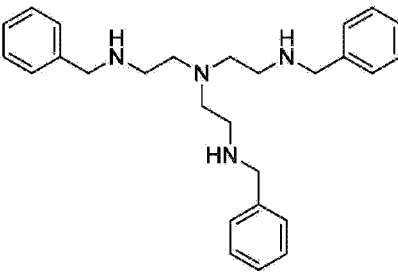
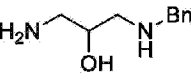


式 II

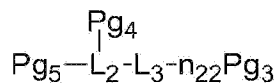
[0097] 其中， Pg_1 和 Pg_1' 独立地为氢或氨基保护基，并且， Pg_1 和 Pg_1' 不同；优选地，所述氨基保护基选自烷基类保护基(例如Bn、Trt、DMB或PMB)和烷氧羰基类保护基(例如Boc、Fmoc、Cbz或Teoc；优选地， Pg_1 为氢， Pg_1' 为氨基保护基；或者， Pg_1 为氨基保护基， Pg_1' 为氢；

[0098] 其余基团如前文任一项中所定义。

[0099] 在一些实施方案中，所述化合物选自：

59-223 	75-211 	84-29 
88-88 	88-115 	

[0100] 在另一个方面，本申请提供通式III化合物或其药学上可接受的盐，



式 III

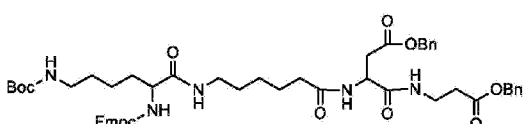
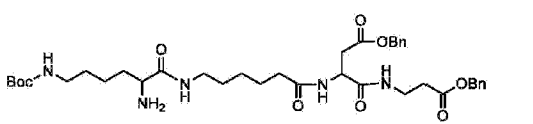
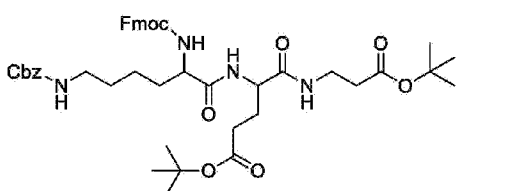
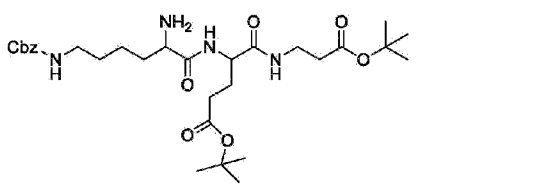
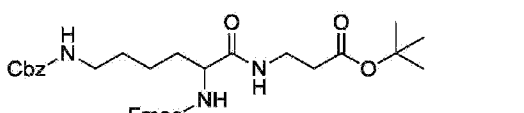
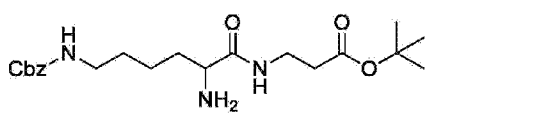
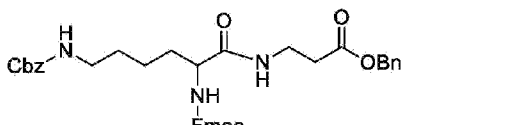
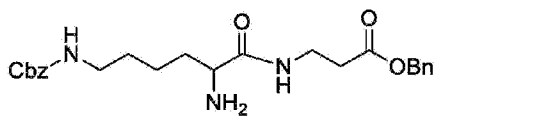
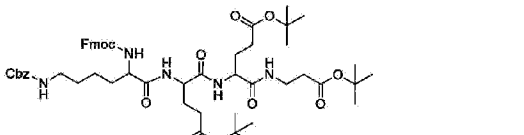
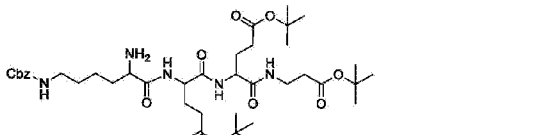
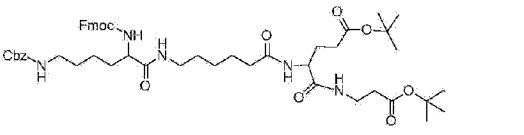
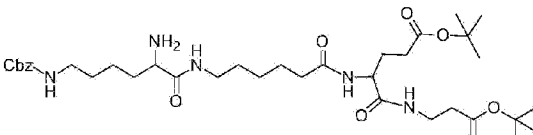
[0101] 其中，各 Pg_3 独立地为氢或选自氨基和羧基保护基，所述氨基保护基选自烷氧羰基类保护基，例如Boc、Fmoc、Cbz或Teoc；所述羧基保护基选自酯类保护基，例如甲酯、乙酯、叔丁酯、烯丙酯或苄酯；优选地，各 Pg_3 独立地为氢或羧基保护基，例如酯类保护基，例如甲酯、乙酯、叔丁酯、烯丙酯或苄酯，优选叔丁酯或苄酯；优选地，各 Pg_3 相同，优选均为叔丁酯或苄酯；

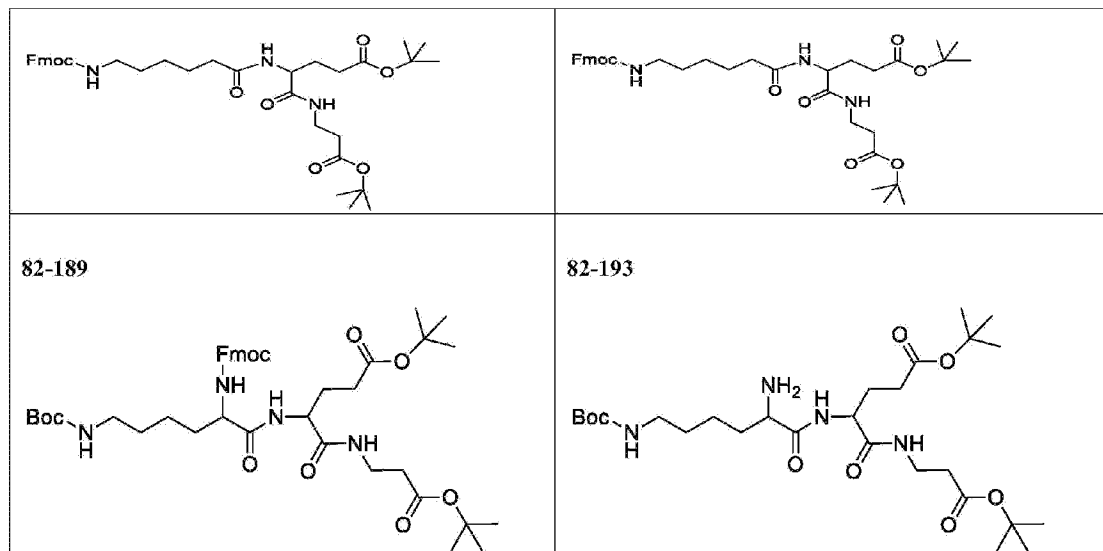
[0102] Pg_4 为氢或为 L_2 的侧链保护基，优选地，所述保护基选自氨基保护基和羧基保护基，优选地，所述氨基保护基选自烷氧羰基类保护基，例如Boc、Fmoc、Cbz或Teoc，优选地，所述羧基保护基选自酯类保护基，例如甲酯、乙酯、叔丁酯、烯丙酯或苄酯，优选地， Pg_4 为氨基保护基，优选地， Pg_4 为Boc或Cbz；

[0103] Pg_5 为氢或氨基保护基，所述氨基保护基选自烷氧羰基类保护基，例如Boc、Fmoc、Cbz或Teoc；优选地， Pg_5 为氢或Fmoc；

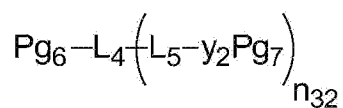
[0104] 其余基团定义其余基团定义如前文任一项中所定义。

[0105] 在一些实施方案中, 所述化合物选自:

74-102 	74-103 
76-56 	76-58 
88-85 	88-86 
80-180 	80-185 
76-115 	76-116 
88-99 	88-100 
72-197	72-216



[0106] 在另一个方面，本申请提供通式IV化合物或其药学上可接受的盐，

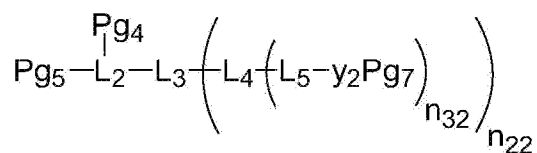


式 IV

[0107] 其中，各 Pg_6 和 Pg_7 独立地为氢或选自氨基保护基，优选地，所述氨基保护基选自烷基类保护基(例如Bn、Trt、DMB或PMB)和烷氧羰基类保护基(例如Boc、Fmoc、Cbz或Teoc)；

[0108] 其余各基团如前文任一项中所定义。

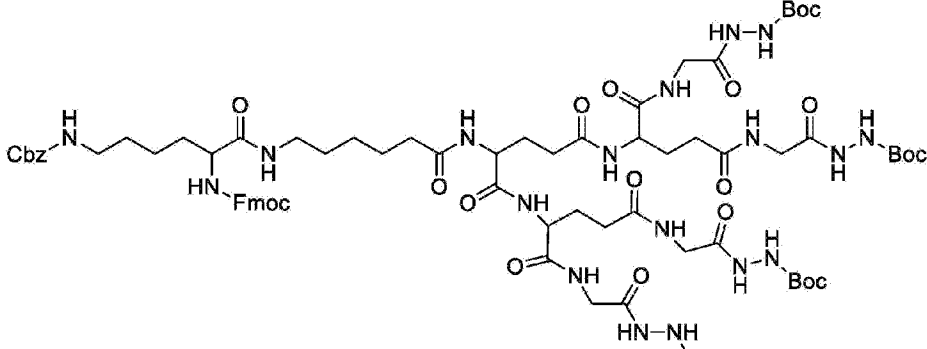
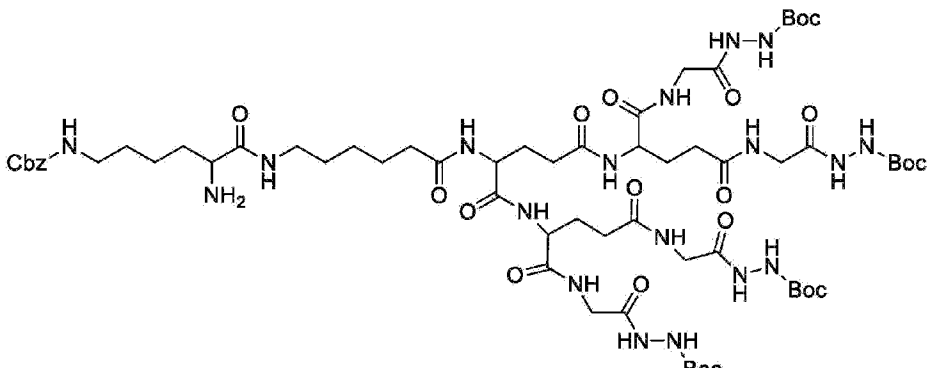
[0109] 在另一个方面，本申请提供通式V化合物或其药学上可接受的盐，



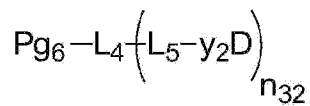
式 V

[0110] 其中，各基团如前文任一项中所定义。

[0111] 在一些实施方案中，所述化合物选自：

88-162	
88-164	

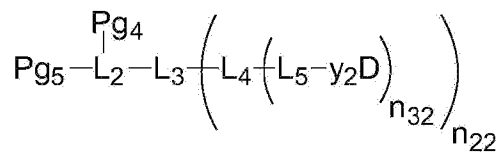
[0112] 在另一个方面，本申请提供通式VI所示化合物或其药学上可接受的盐，



VI

[0113] 其中，各基团如前文任一项中所定义。

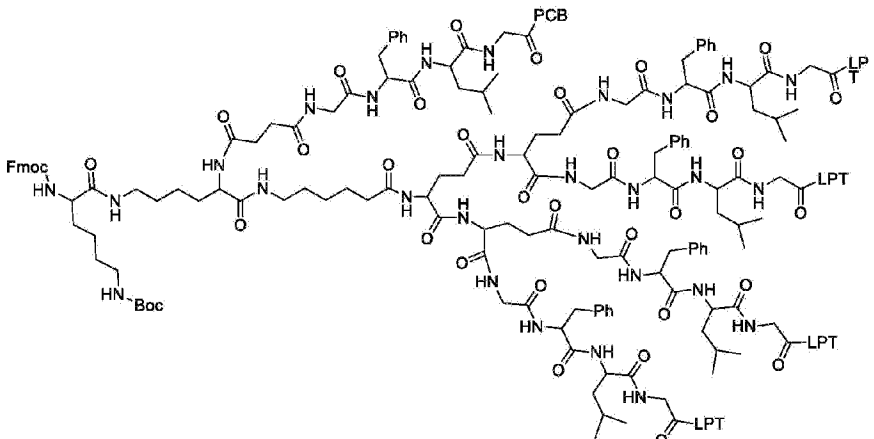
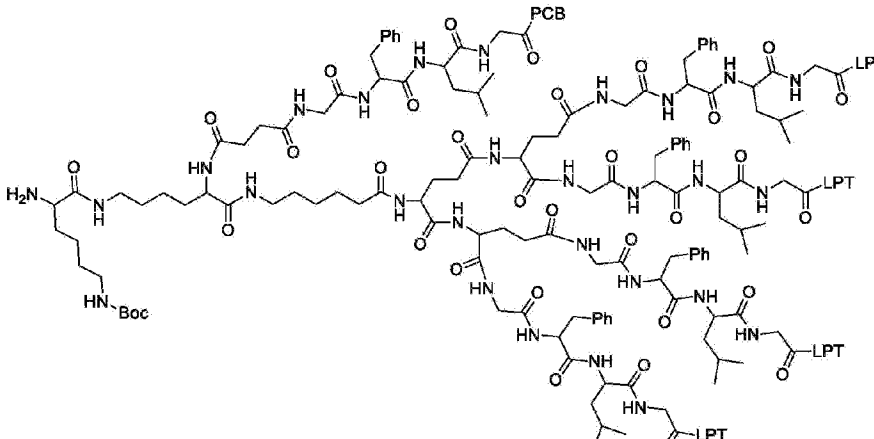
[0114] 在另一个方面，本申请提供通式VII所示化合物或其药学上可接受的盐，



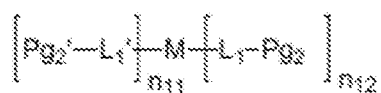
VII

[0115] 其中，各基团如前文任一项中所定义。

[0116] 在一些实施方案中，所述化合物选自：

76-168	
76-169	

[0117] 在另一个方面，本申请提供通式VIII所示的化合物或其药学上可接受的盐，



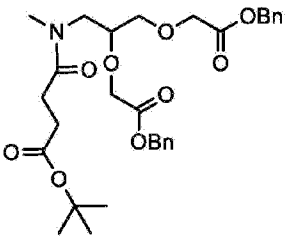
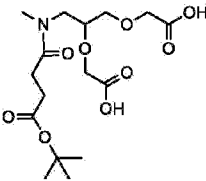
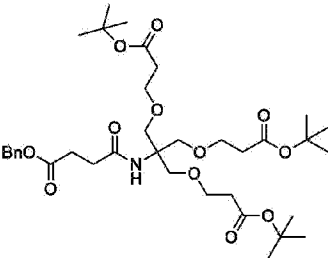
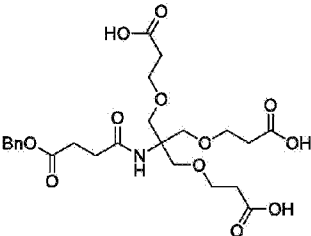
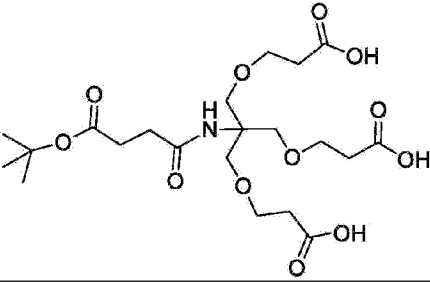
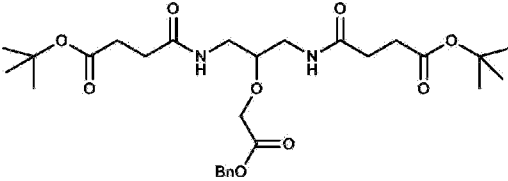
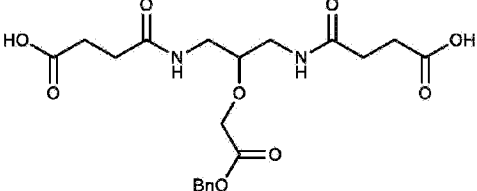
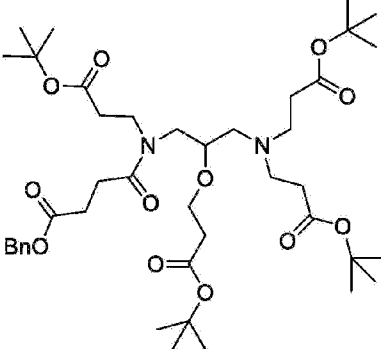
VIII

[0118] 其中，各 Pg_2 和 Pg_2' 独立地为氢或羧基保护基，优选地，所述羧基保护基选自酯类保护基，例如甲酯、乙酯、叔丁酯、烯丙酯或苄酯；

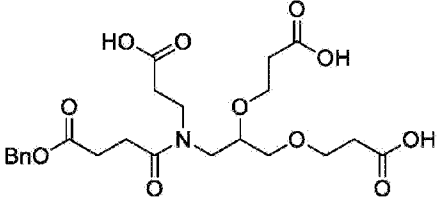
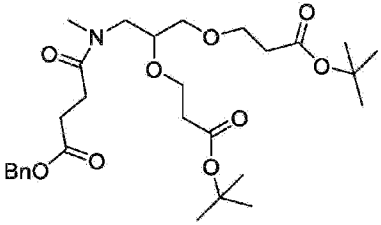
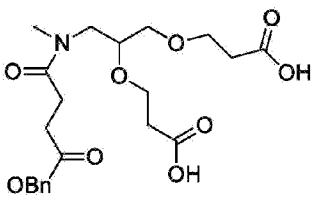
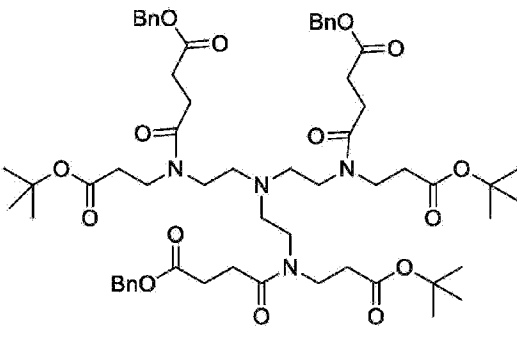
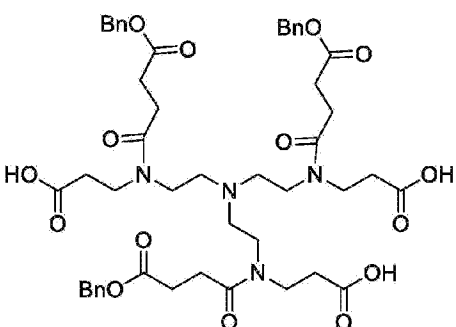
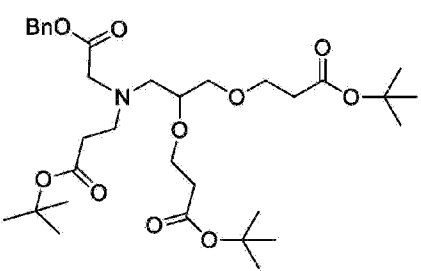
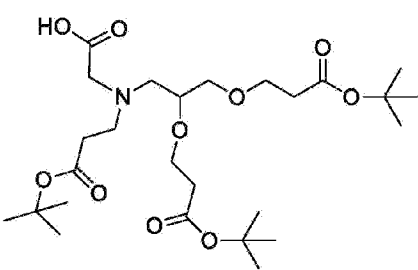
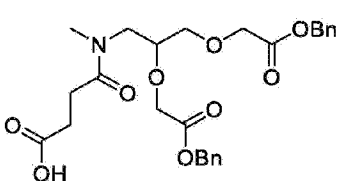
[0119] 优选地， Pg_2 为氢， Pg_2' 为羧基保护基； Pg_2 为羧基保护基， Pg_2' 为氢；或者， Pg_2 和 Pg_2' 均为羧基保护基(例如，叔丁酯或苄酯)，并且， Pg_2 和 Pg_2' 不同；

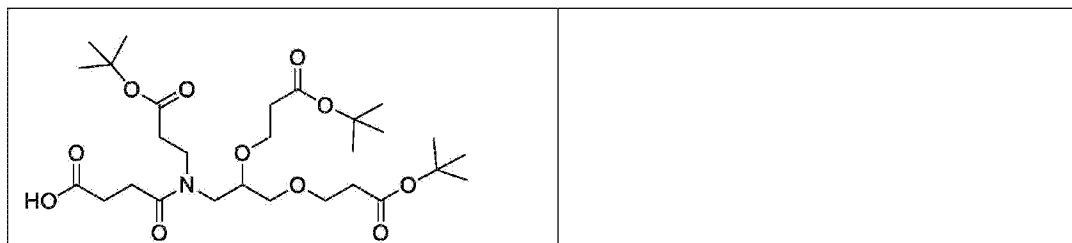
[0120] 其余基团定义如前文任一项中所定义。

[0121] 在一些实施方案中，所述化合物选自：

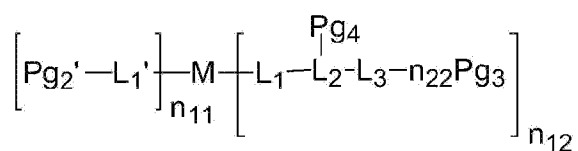
81-65 	81-82 
76-88 	76-89 
80-183 	59-231 
72-129 	70-185 

70-186	69-243
69-246	70-177
76-117	75-215
75-217	77-82

77-83 	84-35 
84-36 	88-101 
88-148 	76-149 
76-155 	76-199 
82-184	



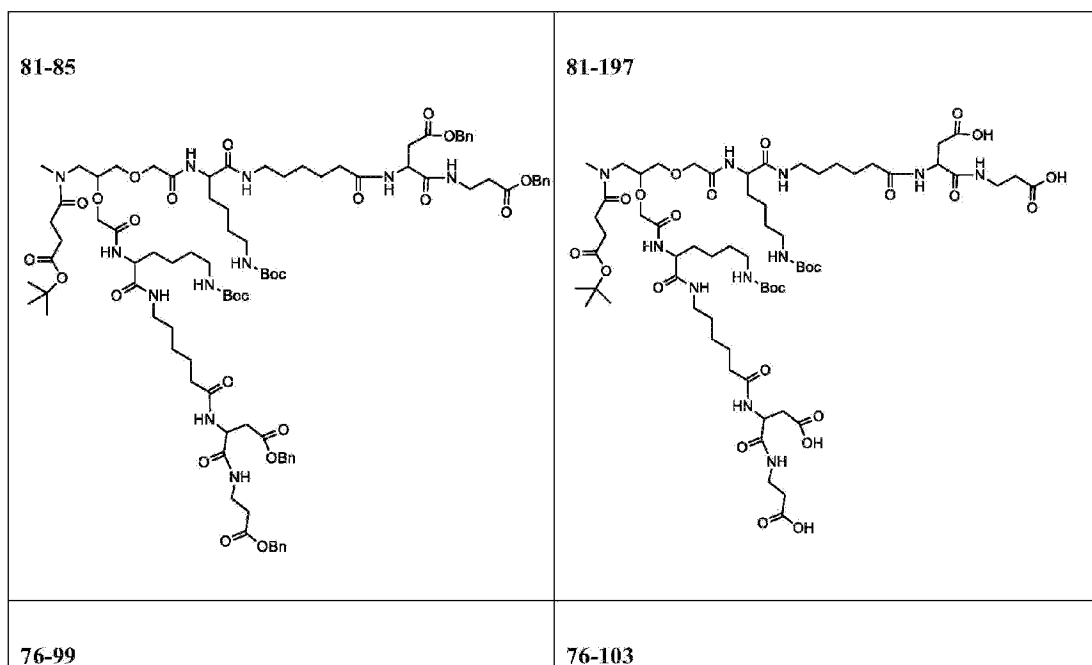
[0122] 在另一个方面，本申请提供通式IX所示化合物或其药学上可接受的盐，

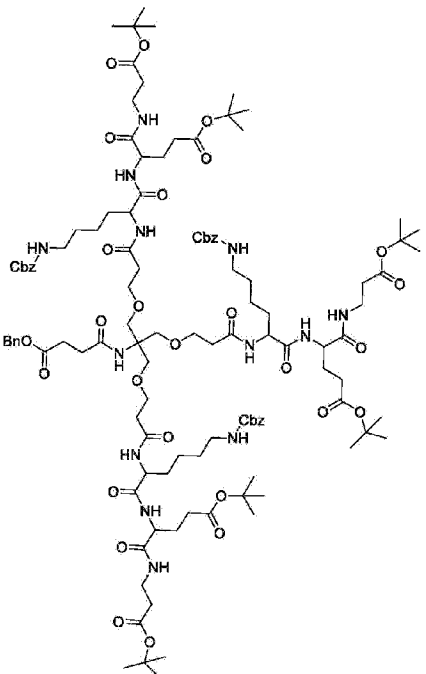
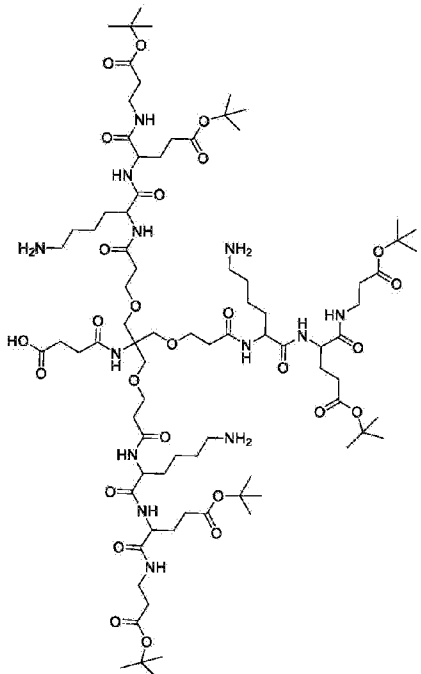
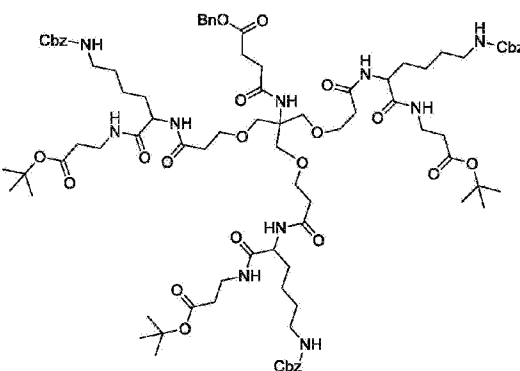
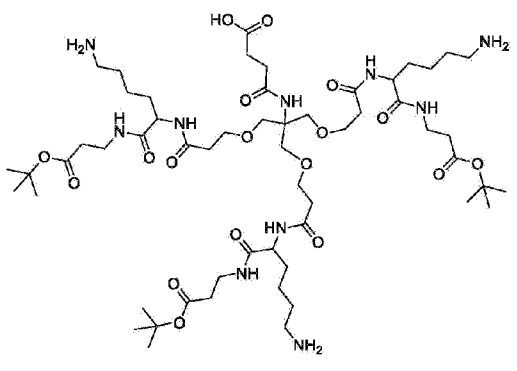


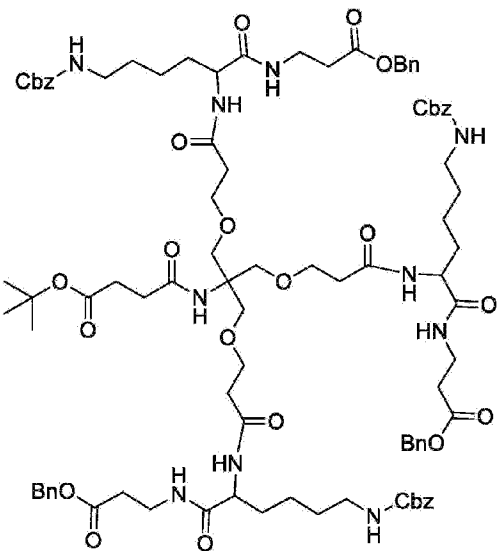
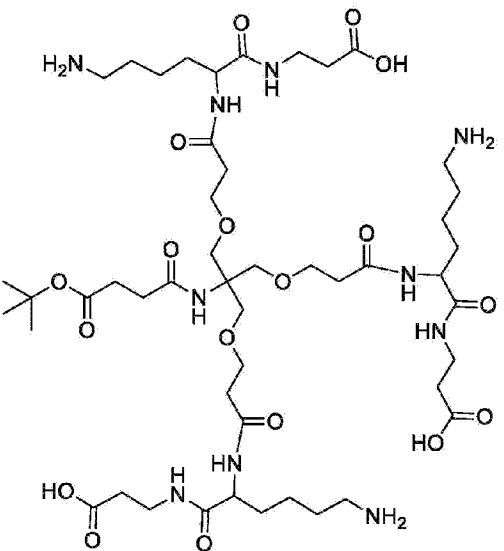
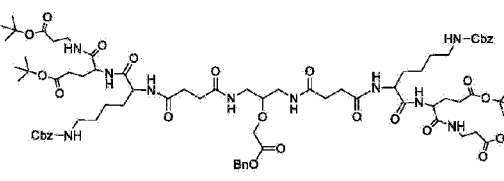
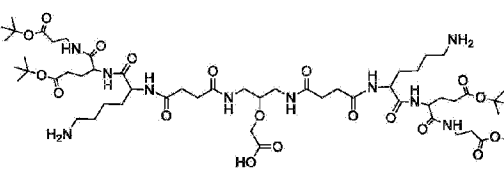
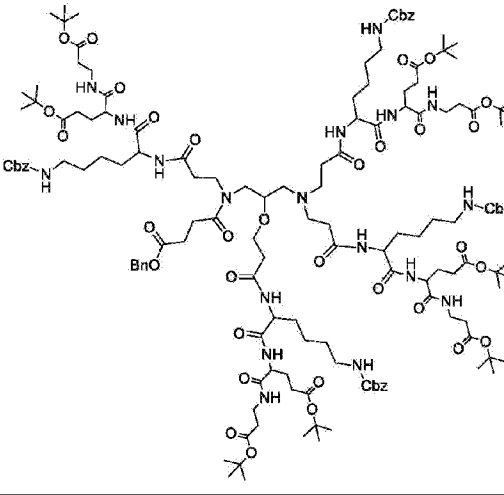
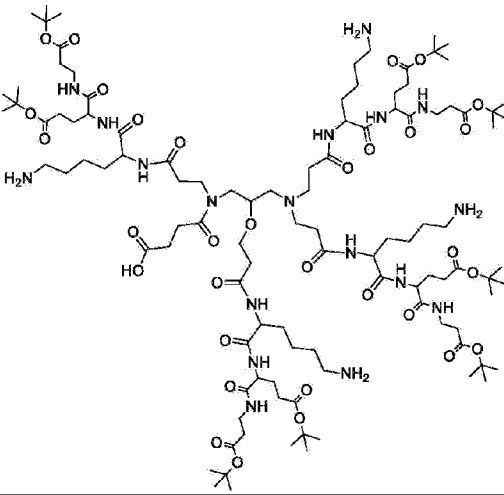
IX

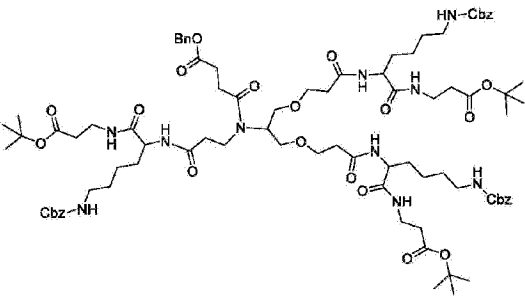
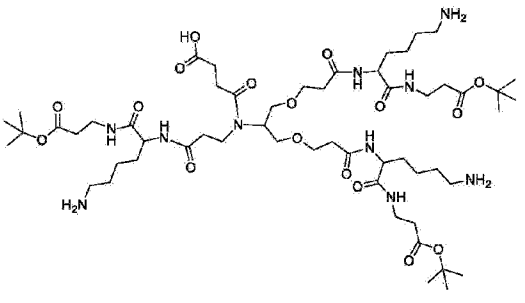
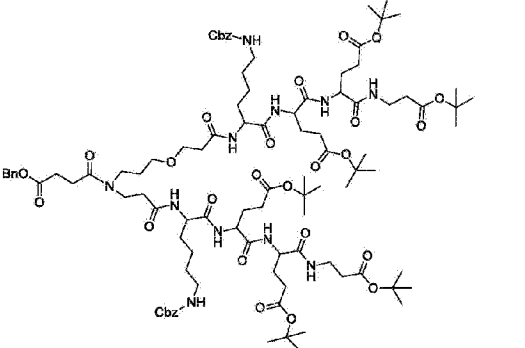
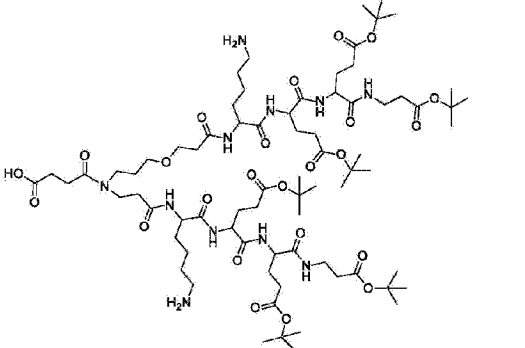
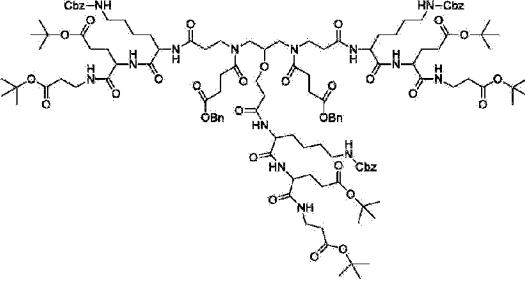
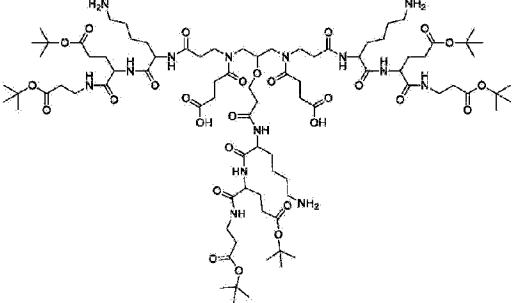
[0123] 其中，各基团如前文任一项中所定义。

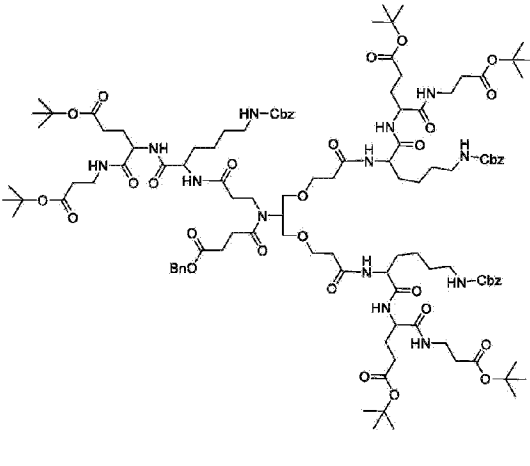
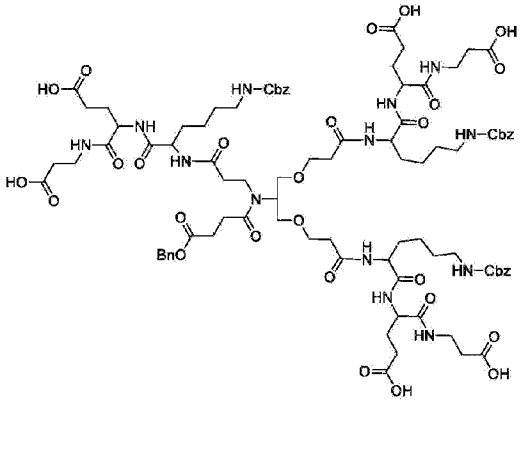
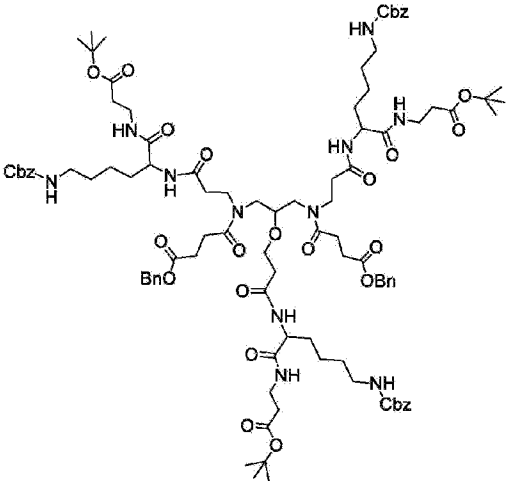
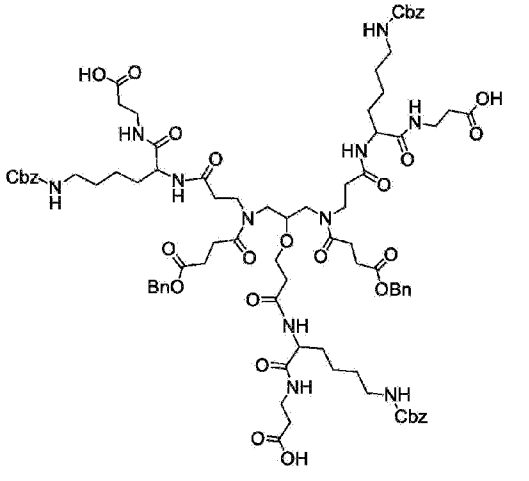
[0124] 在一些实施方案中，所述化合物选自：

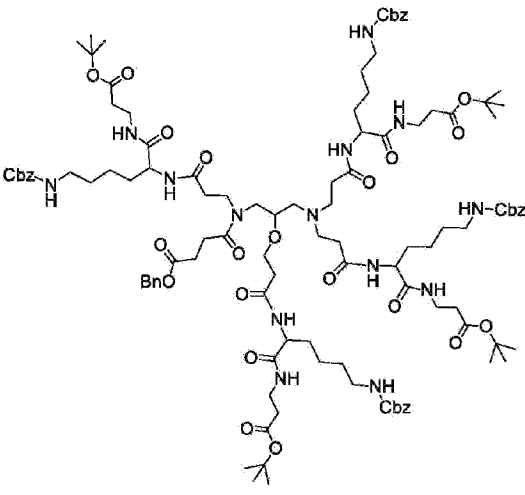
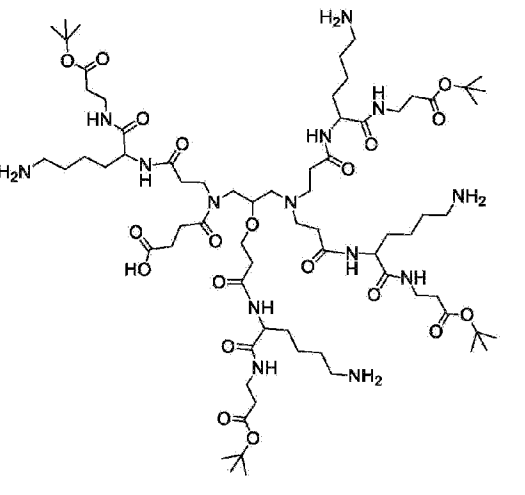
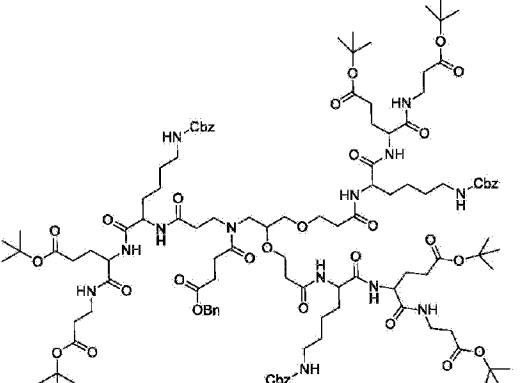
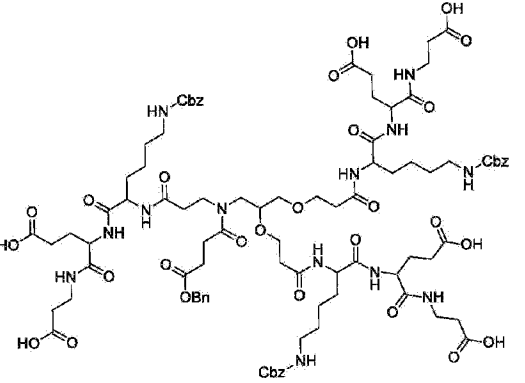
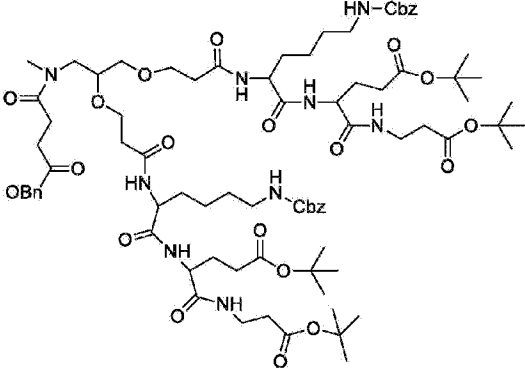
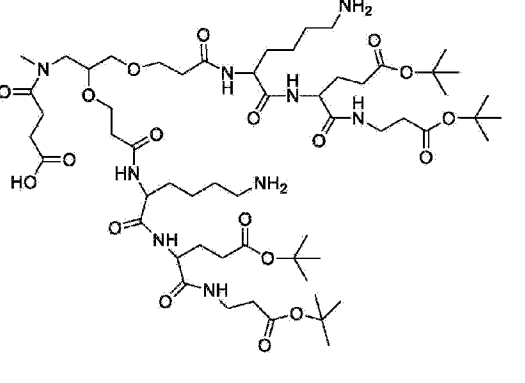


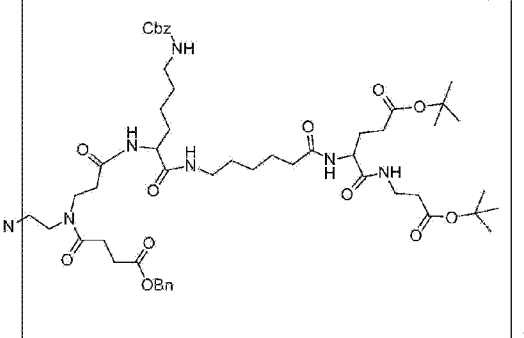
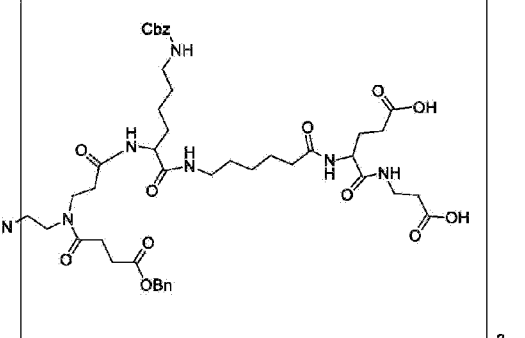
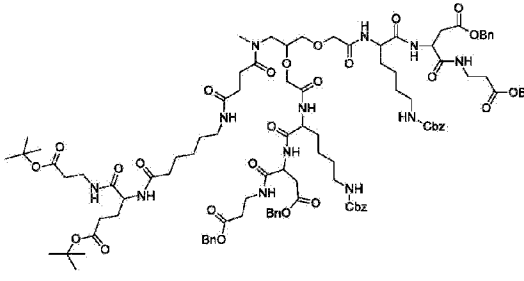
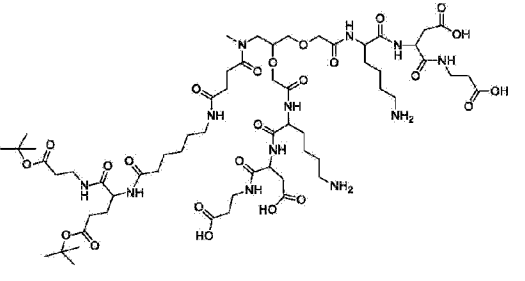
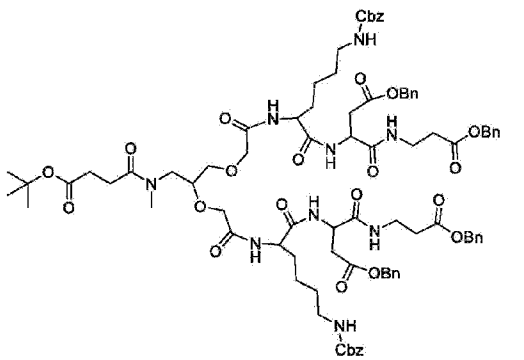
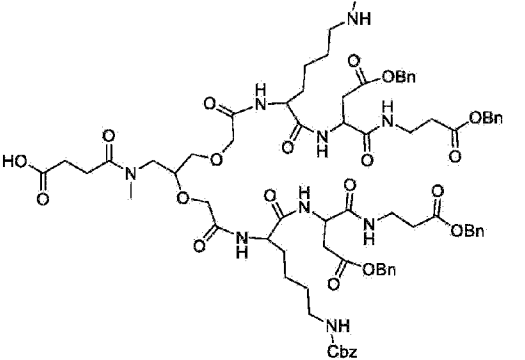
	
88-89 	88-90 
80-186	78-108

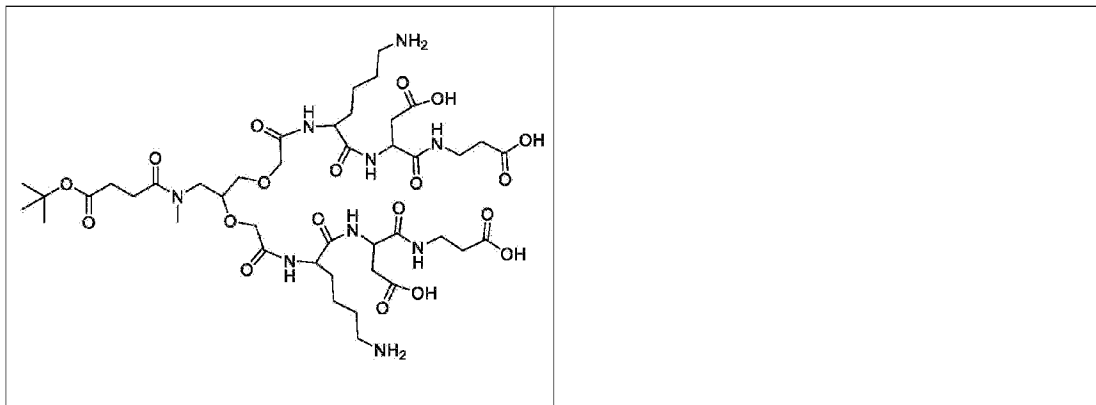
	
72-139 	72-142 
70-204 	70-208 
69-251	69-257

 Chemical structure of compound 76-118, a complex polypeptide derivative. It features a central backbone with multiple side chains, including a Cbz-protected amine (Cbz-NH), a BnO-protected ester (BnO), and several hydroxyl (OH) and amino (NH) groups.	 Chemical structure of compound 76-119, a complex polypeptide derivative. It features a central backbone with multiple side chains, including a Cbz-protected amine (Cbz-NH), a BnO-protected ester (BnO), and several hydroxyl (OH) and amino (NH) groups.
76-118  Chemical structure of compound 76-118, a complex polypeptide derivative. It features a central backbone with multiple side chains, including a Cbz-protected amine (Cbz-NH), a BnO-protected ester (BnO), and several hydroxyl (OH) and amino (NH) groups.	76-119  Chemical structure of compound 76-119, a complex polypeptide derivative. It features a central backbone with multiple side chains, including a Cbz-protected amine (Cbz-NH), a BnO-protected ester (BnO), and several hydroxyl (OH) and amino (NH) groups.
75-220  Chemical structure of compound 75-220, a complex polypeptide derivative. It features a central backbone with multiple side chains, including a Cbz-protected amine (Cbz-NH), a BnO-protected ester (BnO), and several hydroxyl (OH) and amino (NH) groups.	75-222  Chemical structure of compound 75-222, a complex polypeptide derivative. It features a central backbone with multiple side chains, including a Cbz-protected amine (Cbz-NH), a BnO-protected ester (BnO), and several hydroxyl (OH) and amino (NH) groups.
74-130	74-214

 Chemical structure of compound 85-55, a complex molecule featuring multiple amide bonds, a central ether linkage, and various side chains including tert-butyl ester, Cbz-protected amine, and benzyl ester groups.	 Chemical structure of compound 85-61, a complex molecule featuring multiple amide bonds, a central ether linkage, and various side chains including carboxylic acid, Cbz-protected amine, and benzyl ester groups.
85-55  Chemical structure of compound 85-55, a complex molecule featuring multiple amide bonds, a central ether linkage, and various side chains including tert-butyl ester, Cbz-protected amine, and benzyl ester groups.	85-61  Chemical structure of compound 85-61, a complex molecule featuring multiple amide bonds, a central ether linkage, and various side chains including carboxylic acid, Cbz-protected amine, and benzyl ester groups.
71-264	71-274

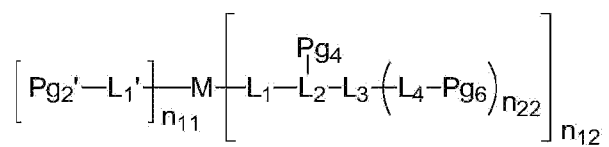
	
77-135 	77-144 
84-38 	84-64 

88-149  3	88-165  3
76-203 	76-231 
72-217 	72-218 
72-226	



•

[0125] 在另一个方面，本申请提供通式X所示化合物或其药学上可接受的盐，

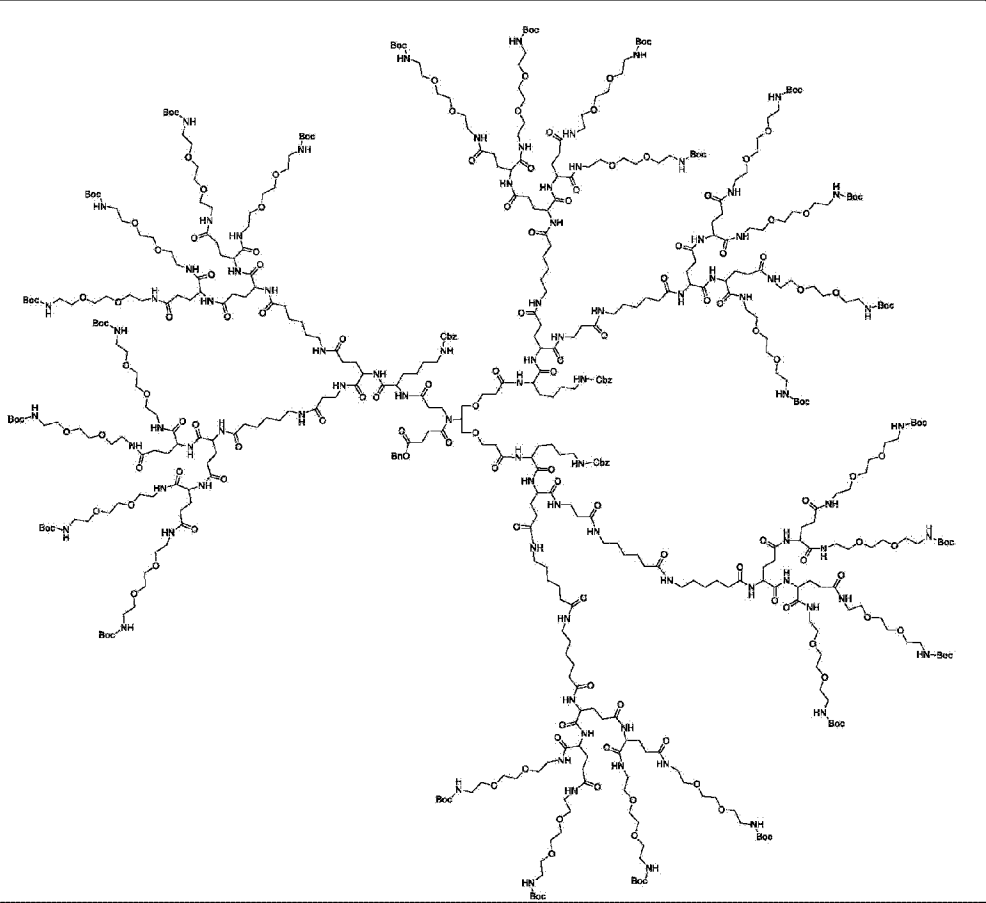


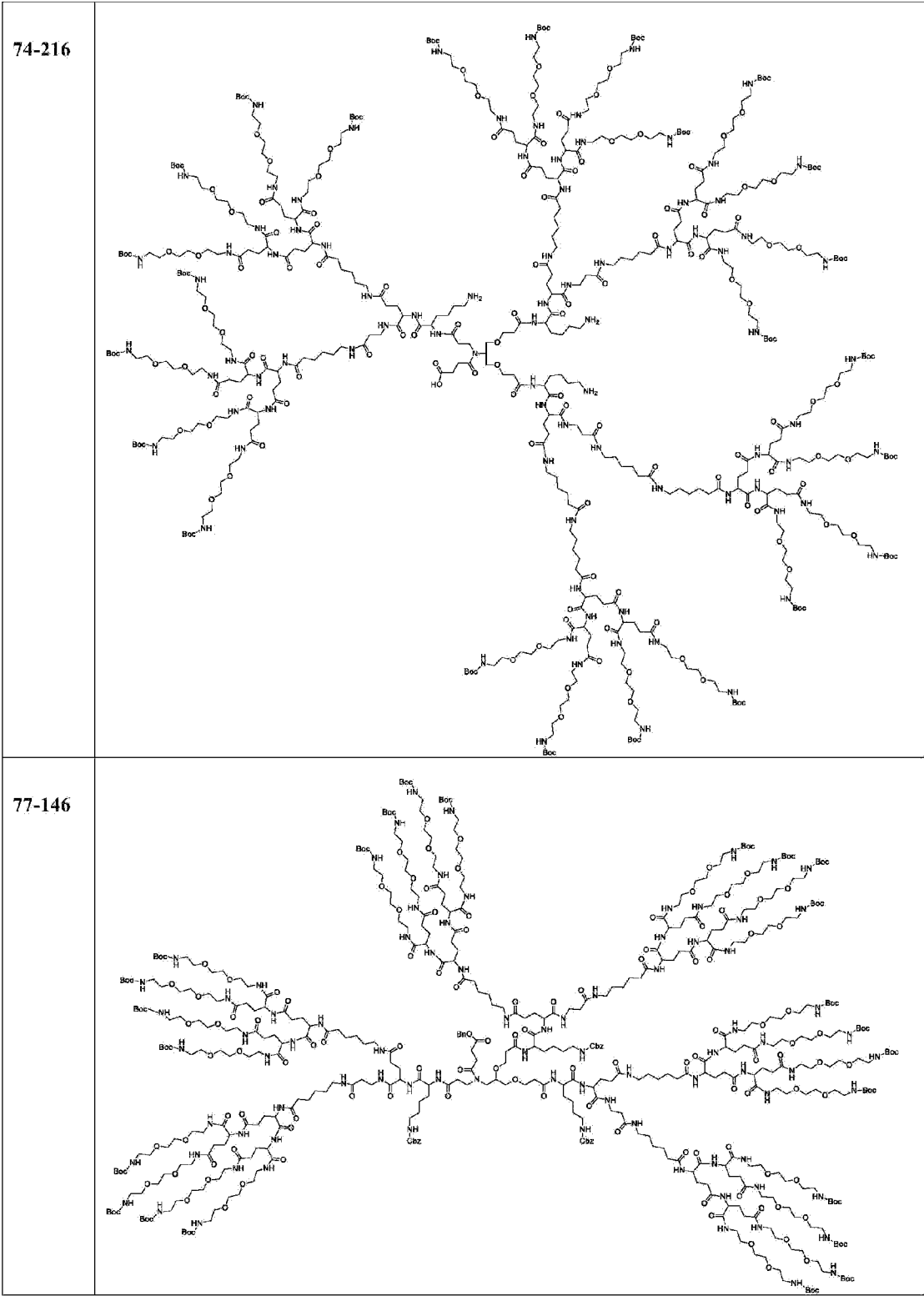
X

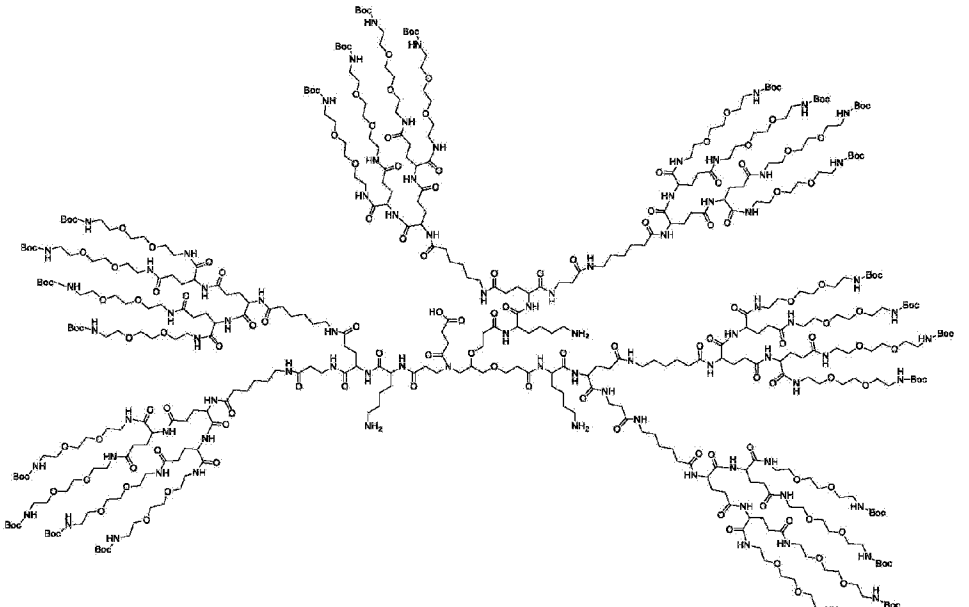
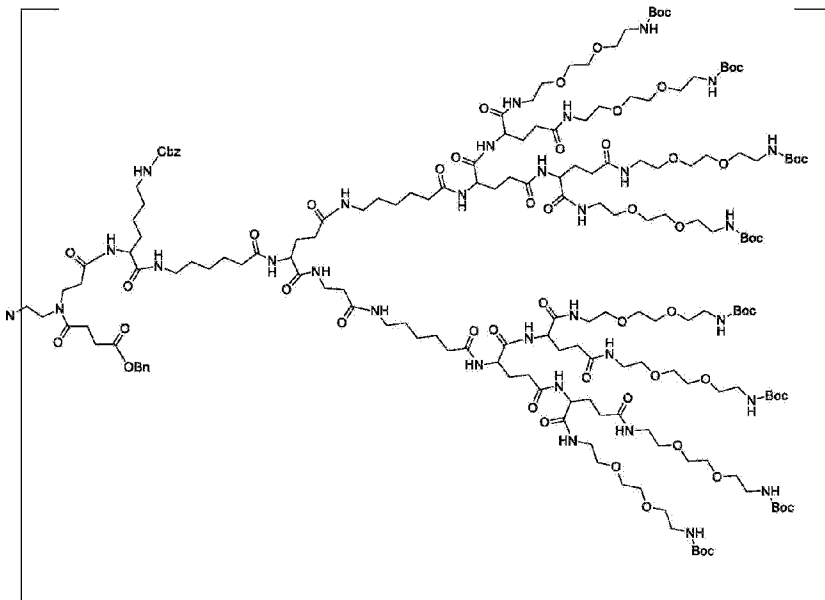
[0126] 其中，各基团如前文任一项中所定义。

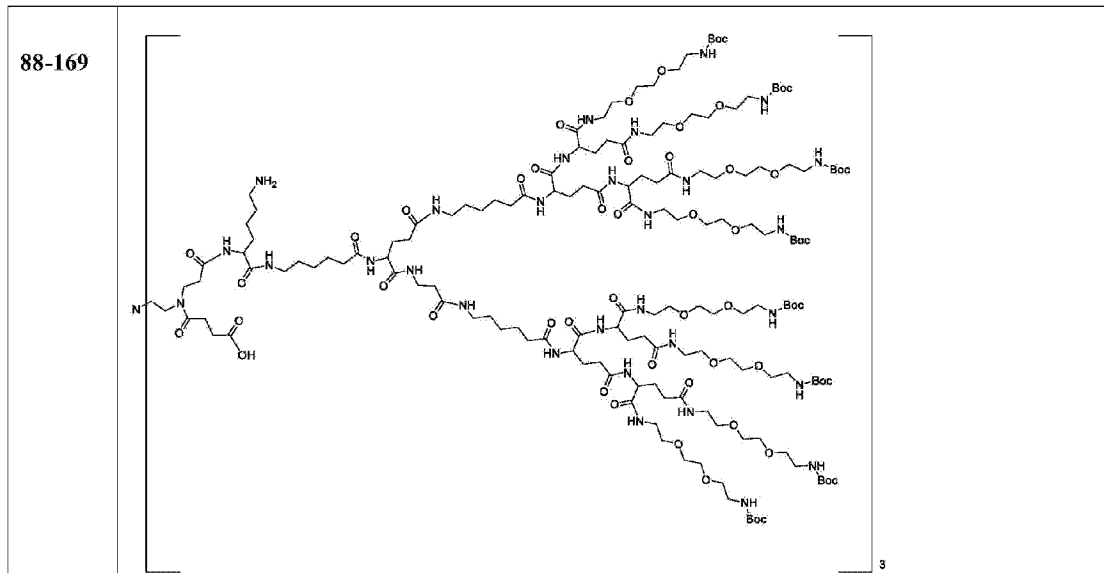
[0127] 在一些实施方案中，所述化合物选自：

74-215

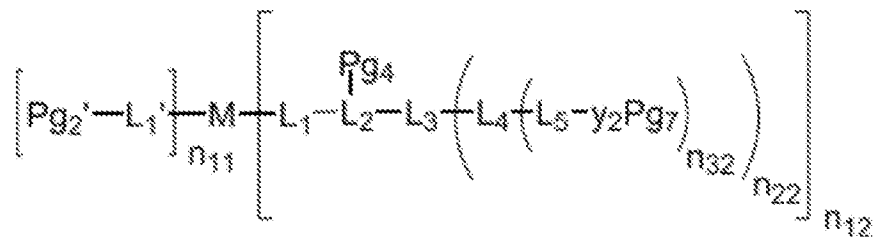




77-149	 Chemical structure of compound 77-149, a complex branched molecule featuring multiple Boc-protected amine groups and various amide linkages.
88-168	 Chemical structure of compound 88-168, a complex branched molecule featuring multiple Boc-protected amine groups, amide linkages, and a Cbz group.

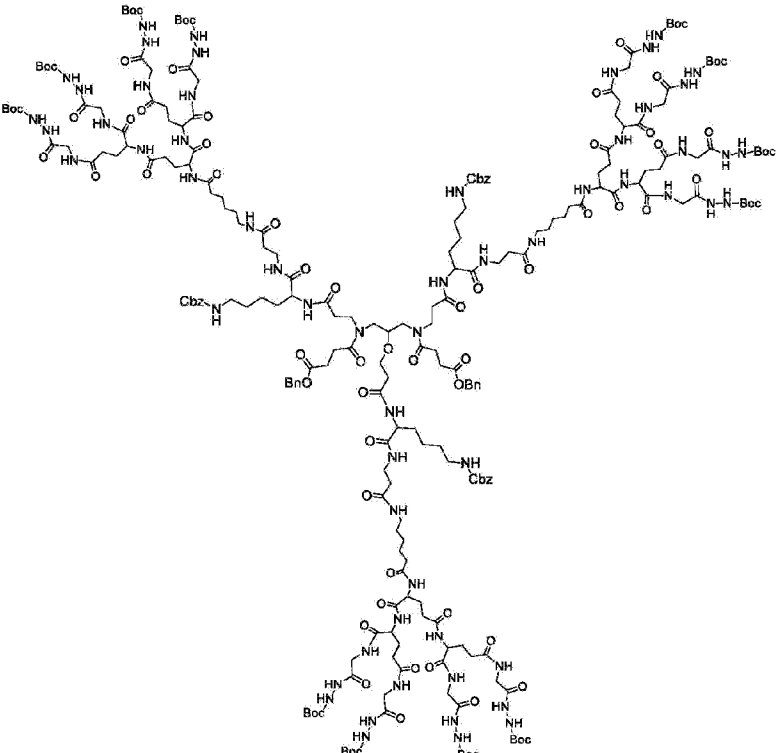
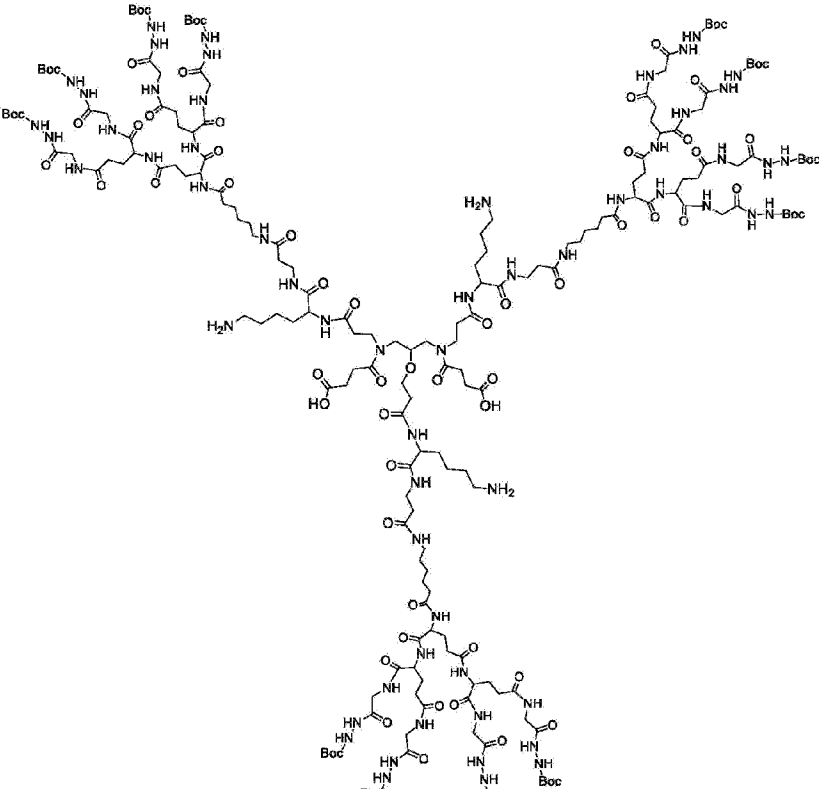


[0128] 在另一个方面，本申请提供通式XI所示化合物或其药学上可接受的盐，

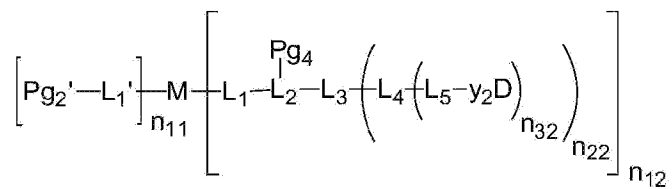


[0129] 其中各基团如前文任一项中所定义。

[0130] 在一些实施方案中，所述化合物选自：

85-80	 Chemical structure of compound 85-80, a complex polypeptide derivative. It features a central core with multiple side chains, including Boc-protected amino acids, Cbz-protected amino acids, and various ester and amide linkages. The structure is highly branched and contains several amide bonds.
85-82	 Chemical structure of compound 85-82, a complex polypeptide derivative. It features a central core with multiple side chains, including Boc-protected amino acids, Cbz-protected amino acids, and various ester and amide linkages. The structure is highly branched and contains several amide bonds.

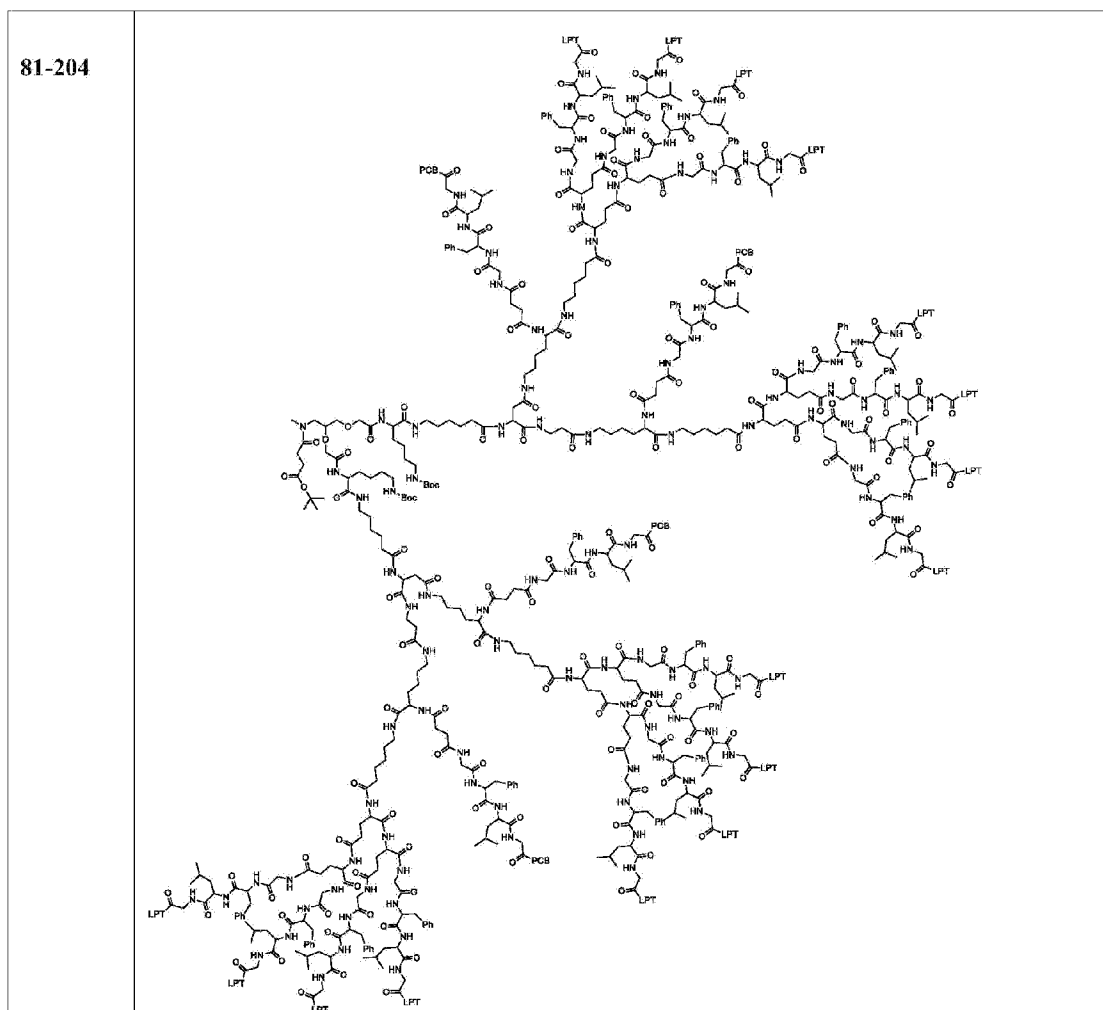
[0131] 在另一个方面，本申请提供通式XII所示化合物或其药学上可接受的盐，



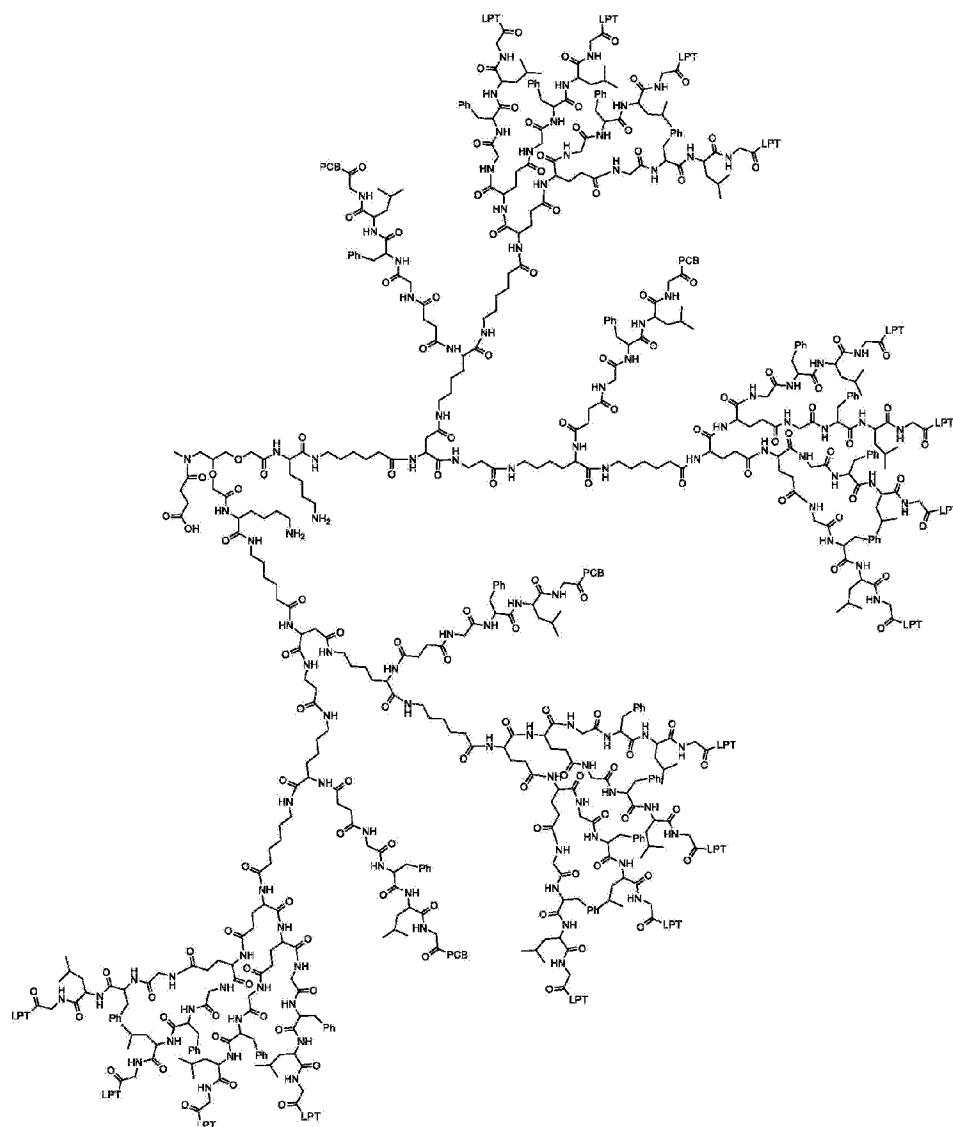
XII

[0132] 其中，各基团如前文任一项中所定义。

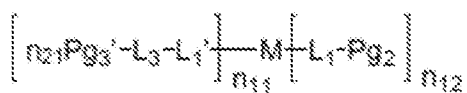
[0133] 在一些实施方案中，所述化合物选自：



81-205



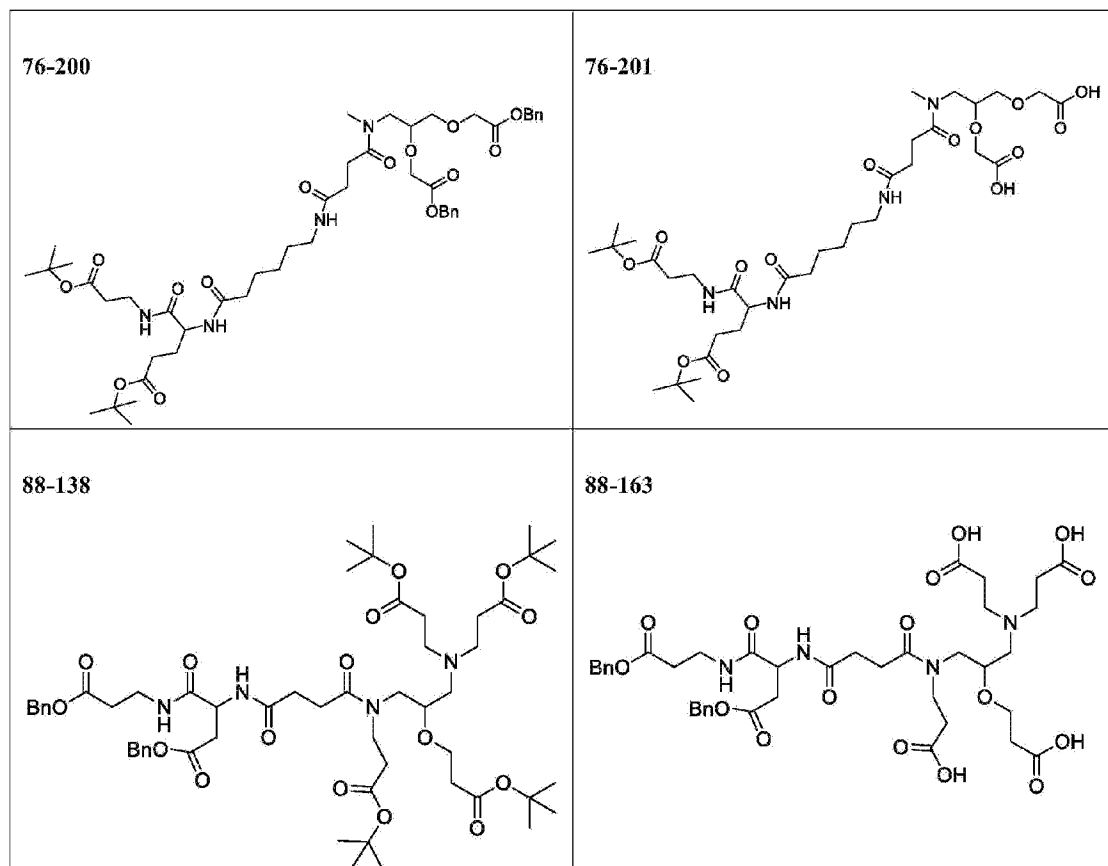
[0134] 在另一个方面，本申请提供通式XIII所示化合物或其药学上可接受的盐，



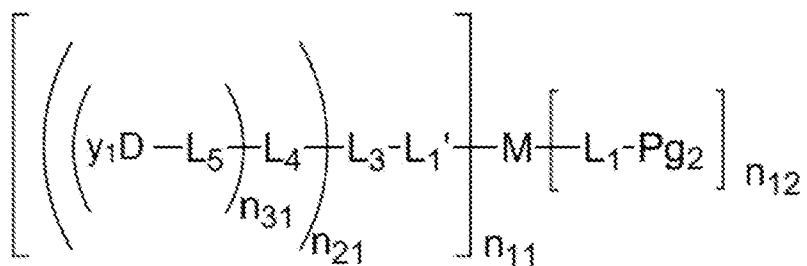
XIII

[0135] 其中各基团如前文任一项中所定义。

[0136] 在一些实施方案中，所述化合物选自：



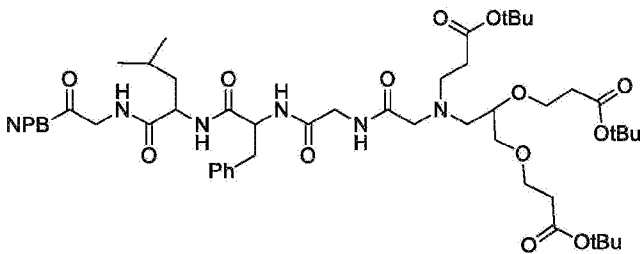
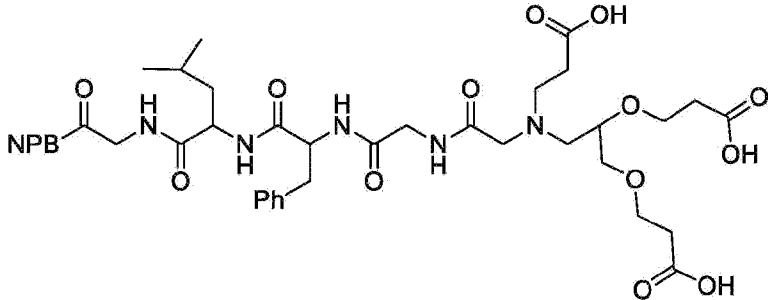
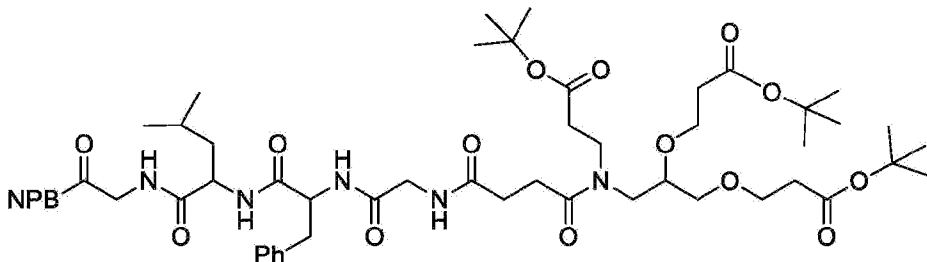
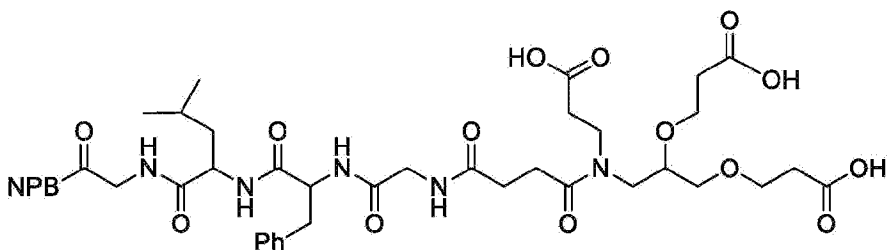
[0137] 在另一个方面，本申请提供通式XIV所示化合物或其药学上可接受的盐，



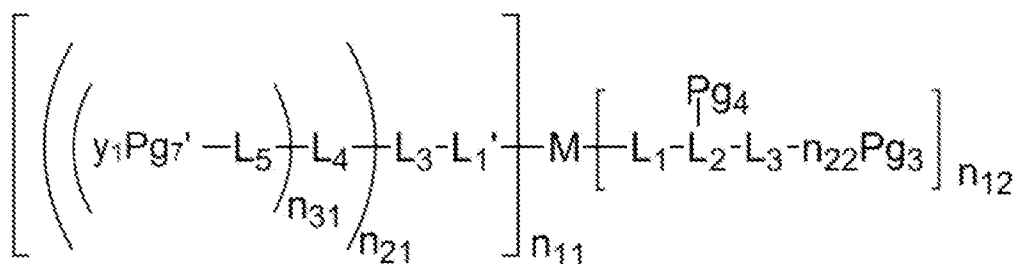
XIV

[0138] 其中，各基团如前文任一项中所定义。

[0139] 在一些实施方案中，所述化合物选自：

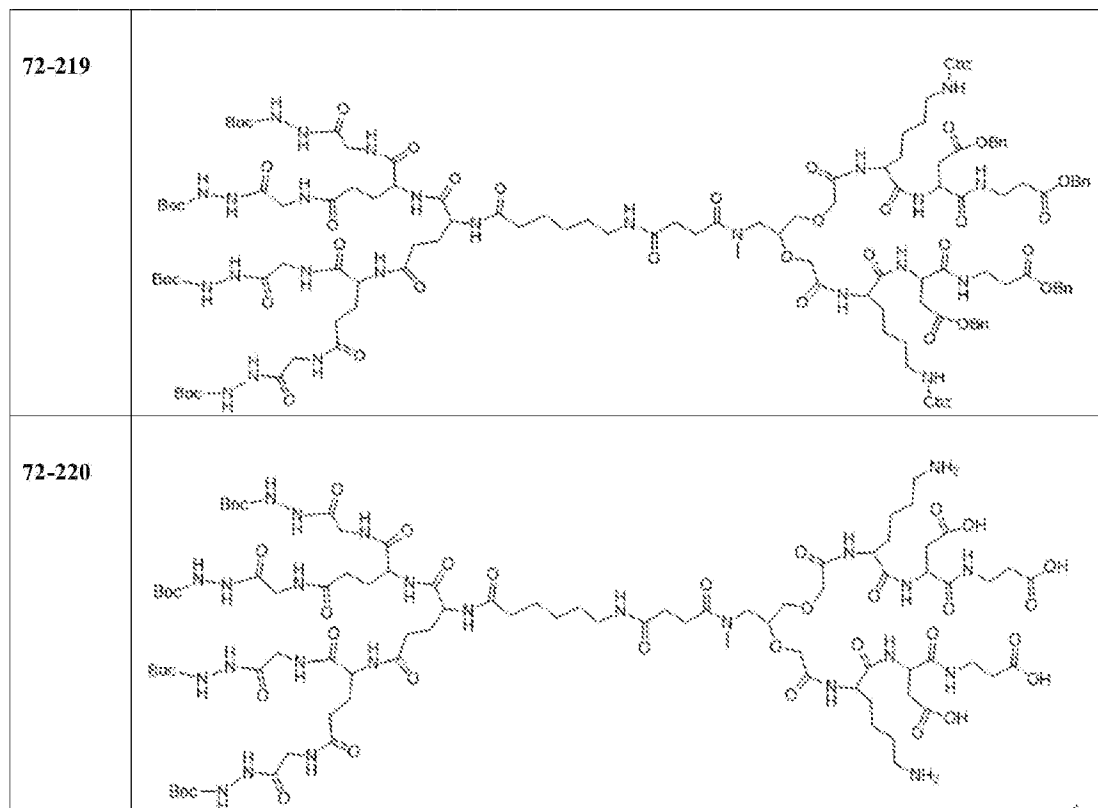
76-156	
76-170	
82-185	
82-196	

[0140] 在另一个方面，本申请提供通式XV所示化合物或其药学上可接受的盐，

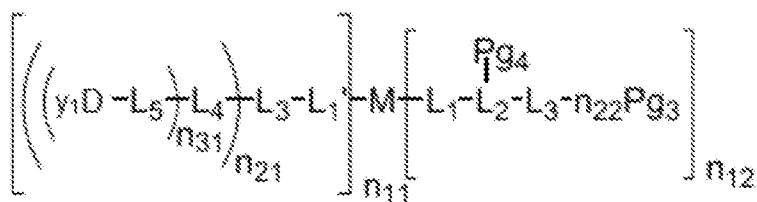


XV

- [0141] 其中, Pg' 为氢或选自氨基和羧基保护基; 优选地, 所述氨基保护基选自烷基类保护基(例如Bn、Trt、DMB或PMB)和烷氧羰基类保护基(例如Boc、Fmoc、Cbz或Teoc), 所述羧基保护基选自酯类保护基(例如甲酯、乙酯、叔丁酯、烯丙酯或苄酯);
- [0142] 其余基团如前文任一项中所定义。
- [0143] 在一些实施方案中, 所述化合物选自:

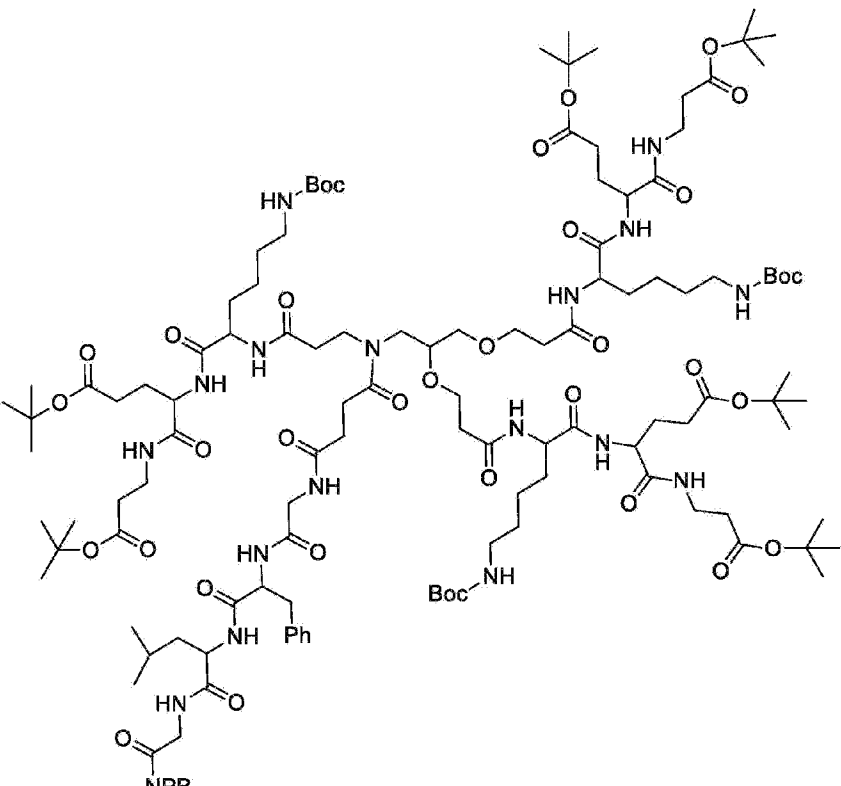
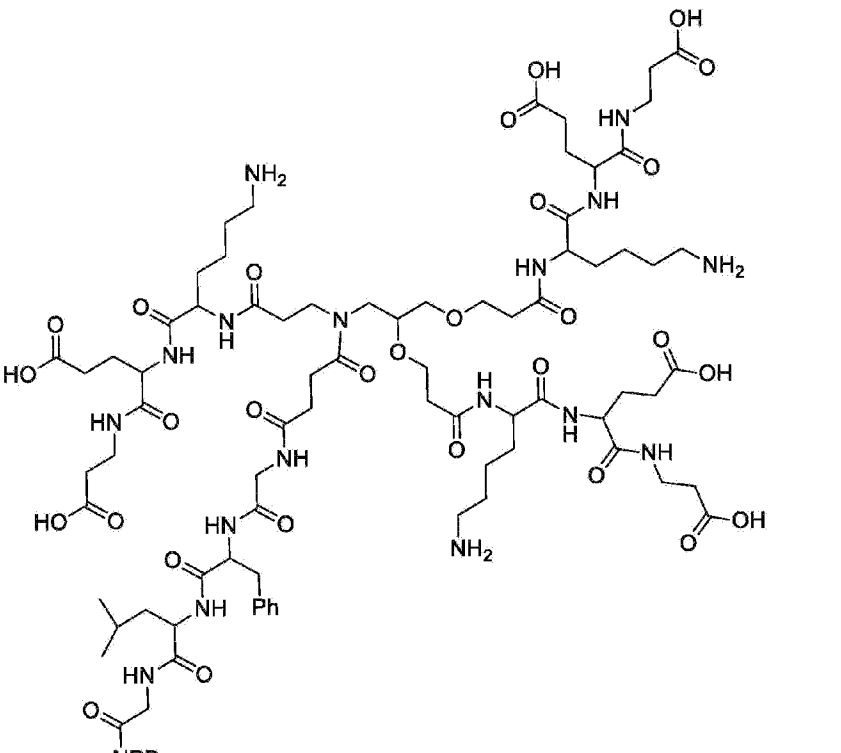


- [0144] 在另一个方面, 本申请提供通式XVI所示化合物或其药学上可接受的盐,

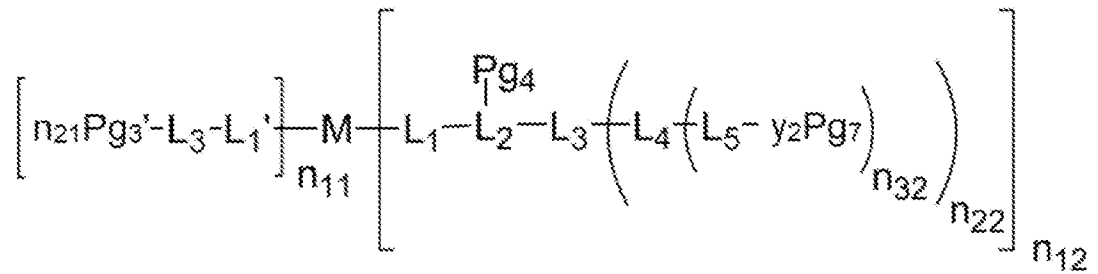


XVI

- [0145] 其中各基团如前文任一项中所定义。
- [0146] 在一些实施方案中, 所述化合物选自:

82-197	 Chemical structure of compound 82-197, a complex molecule featuring multiple amide bonds, Boc-protected amines, and various side chains including a phenyl group (Ph) and a p-nitrobenzyl group (NPB).
82-200	 Chemical structure of compound 82-200, a complex molecule featuring multiple amide bonds, free amines, and various side chains including a phenyl group (Ph) and a p-nitrobenzyl group (NPB).

[0147] 在另一个方面，本申请提供通式XVII所示化合物或其药学上可接受的盐，



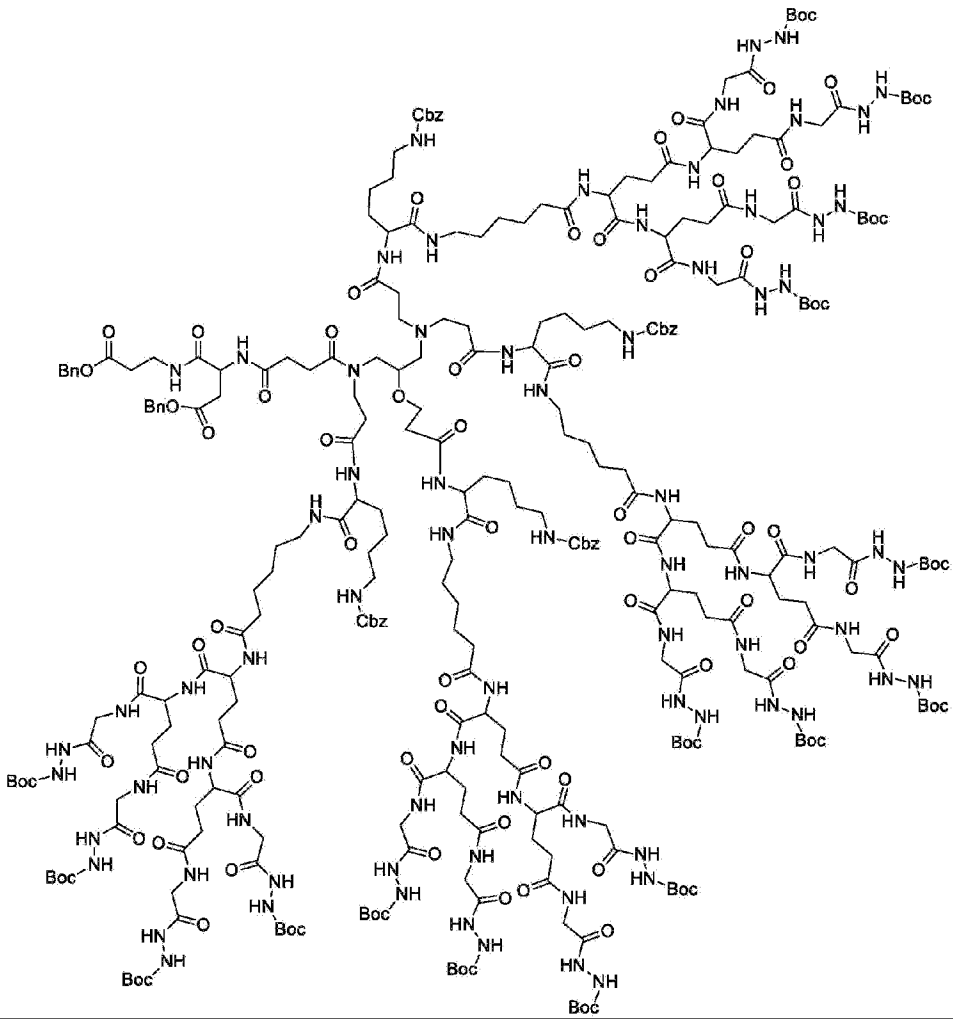
XVII

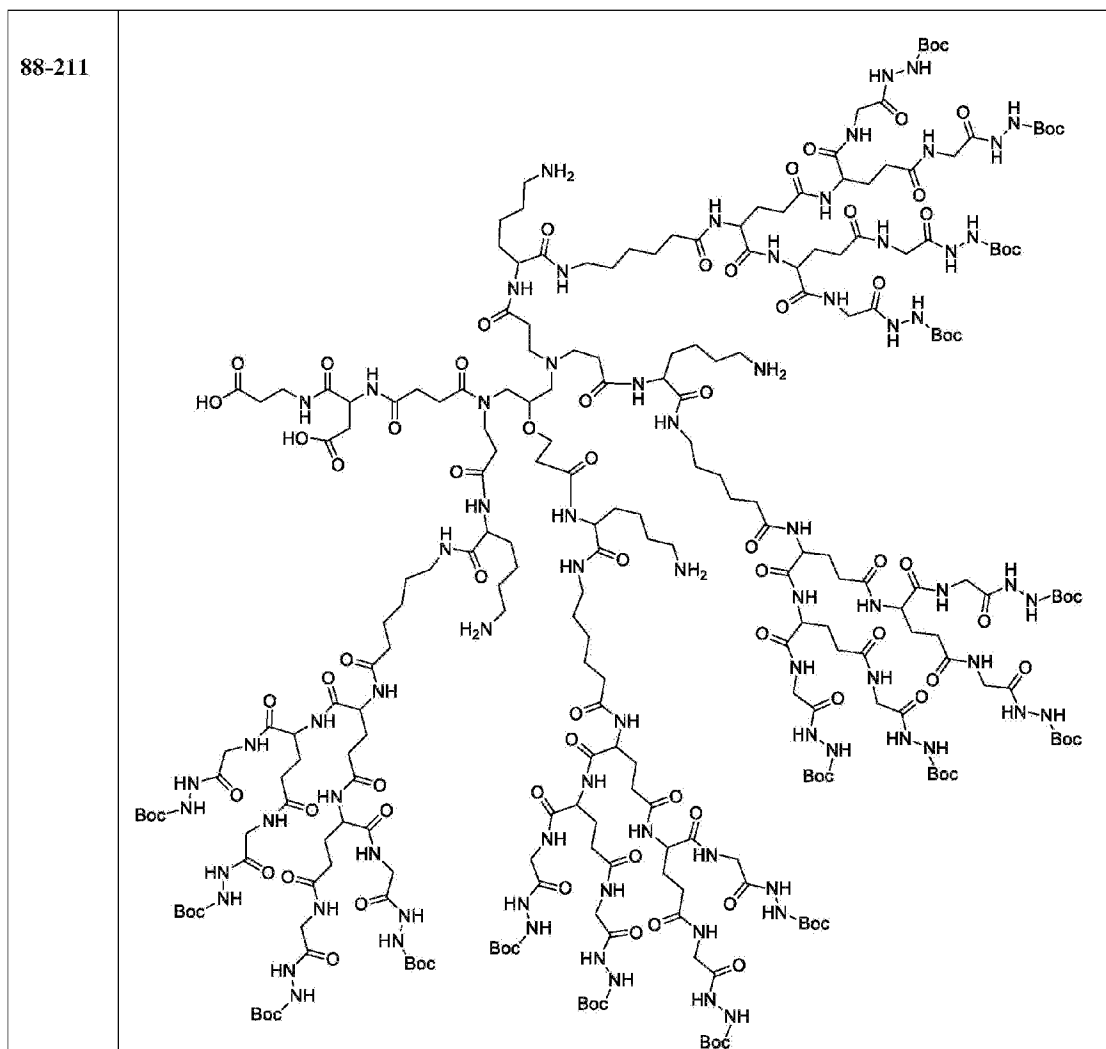
[0148] 其中，各 Pg_3' 独立地为氢或选自氨基和羧基保护基，所述氨基保护基选自烷氧羰基类保护基，例如Boc、Fmoc、Cbz或Teoc；所述羧基保护基选自酯类保护基，例如甲酯、乙酯、叔丁酯、烯丙酯或苄酯；优选地，各 Pg_3 独立地为氢或羧基保护基，例如酯类保护基，例如甲酯、乙酯、叔丁酯、烯丙酯或苄酯，优选叔丁酯或苄酯；优选地，各 Pg_3 相同，优选均为叔丁酯或苄酯；

[0149] 其余各基团如前文任一项中所定义。

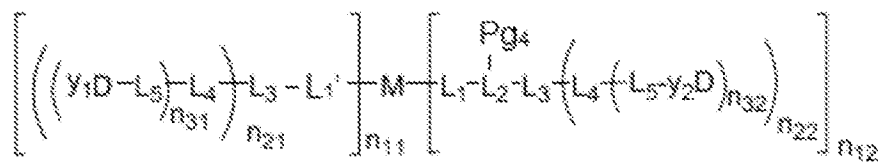
[0150] 在一些实施方案中，所述化合物选自：

88-166





[0151] 在另一个方面，本申请提供通式XVIII所述化合物或其药学上可接受的盐，

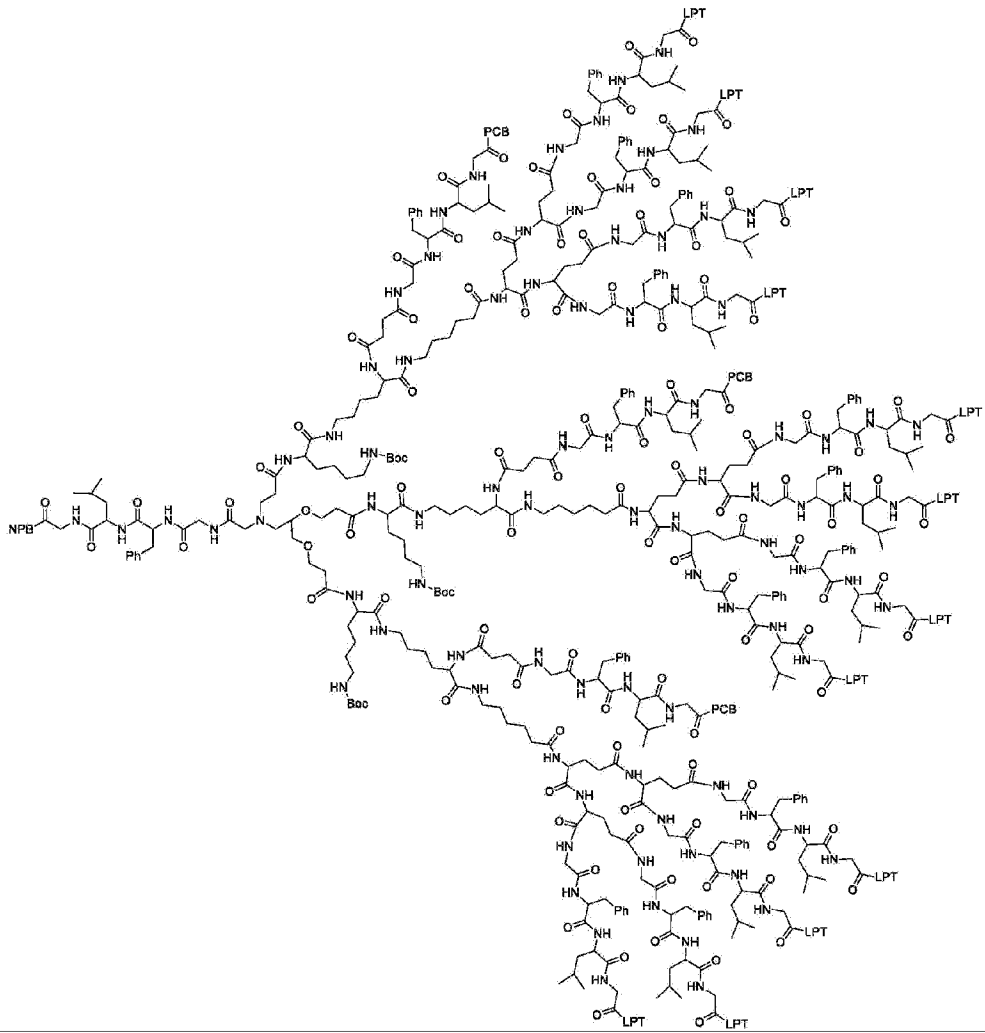


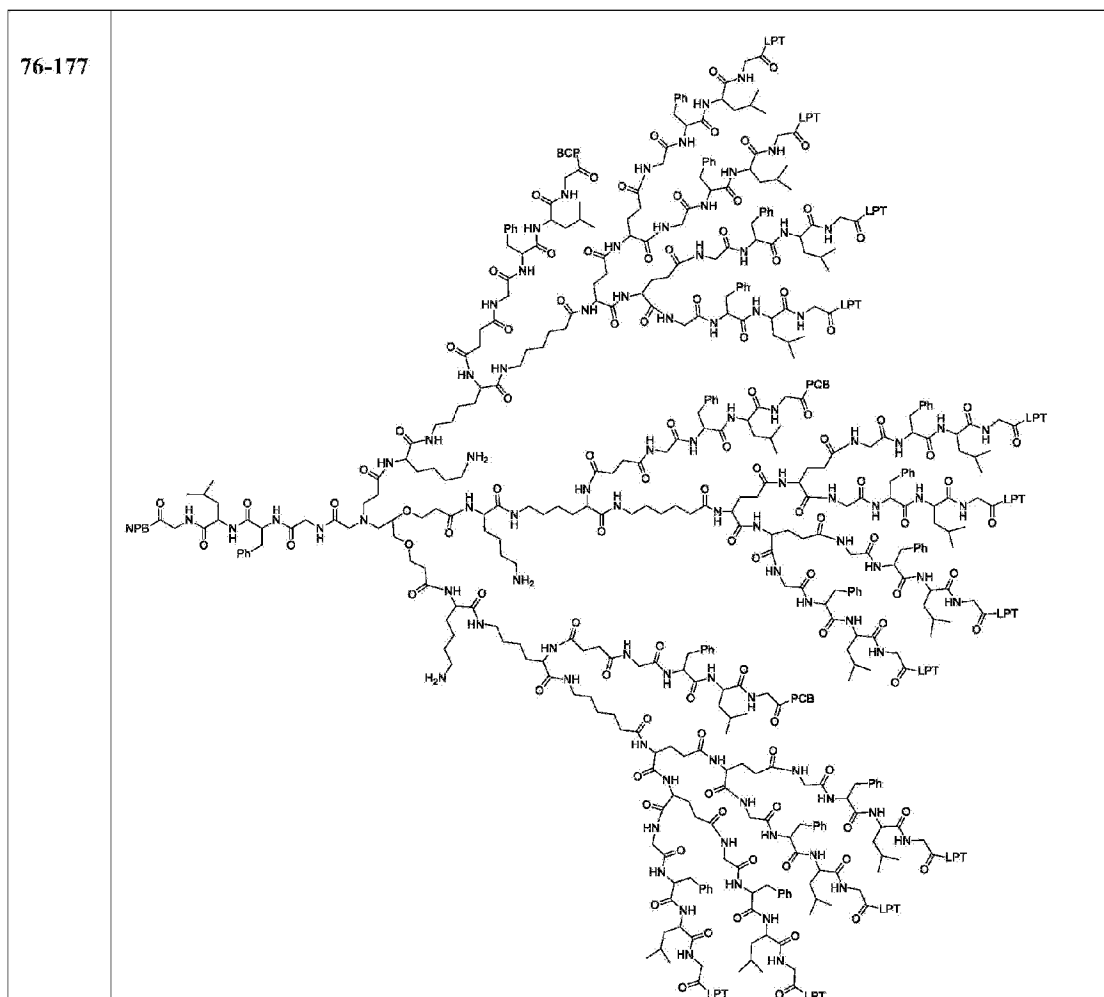
XVIII

[0152] 其中，各基团如前文任一项中所定义。

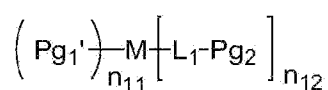
[0153] 在一些实施方案中，所述化合物选自：

76-171





[0154] 在另一个方面，本申请提供通式XIX所示化合物或其药学上可接受的盐，

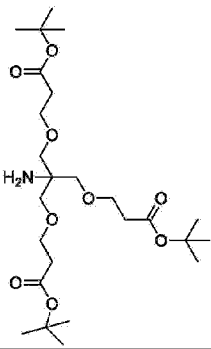
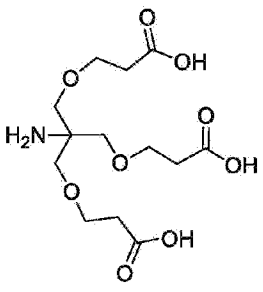
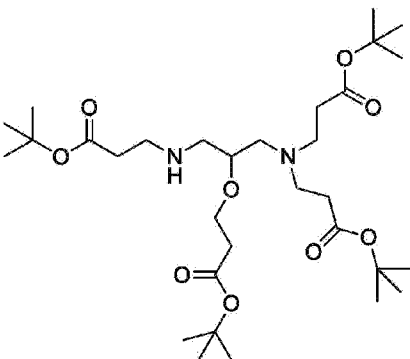
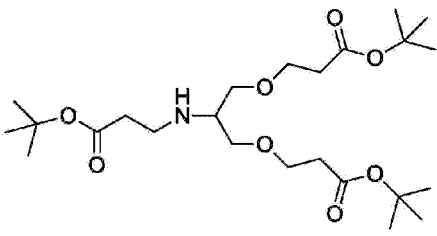
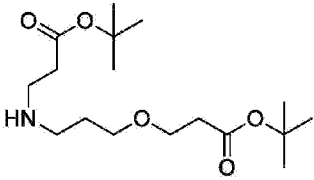
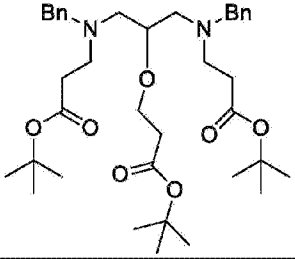
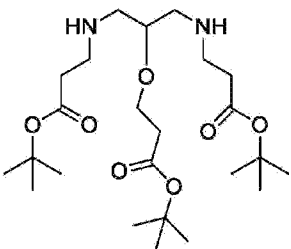
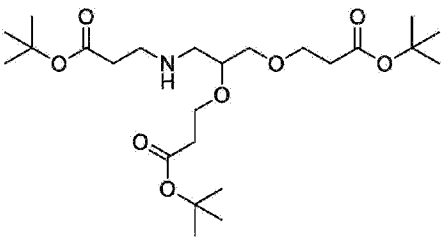


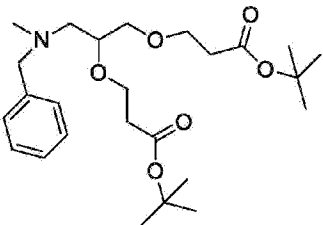
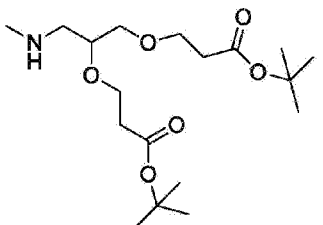
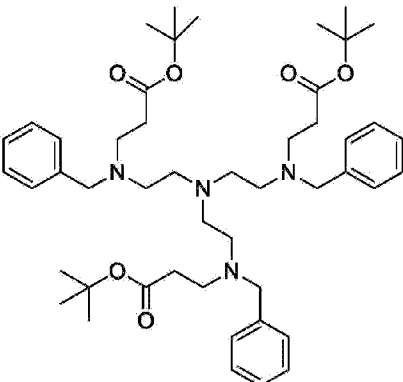
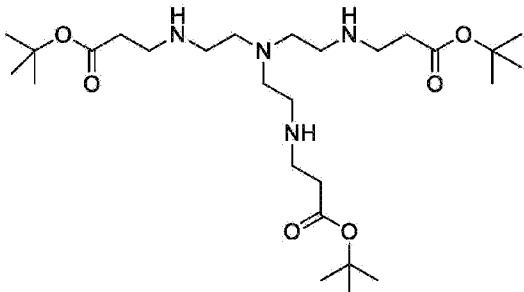
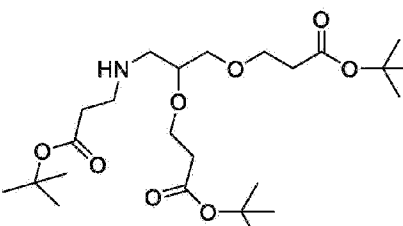
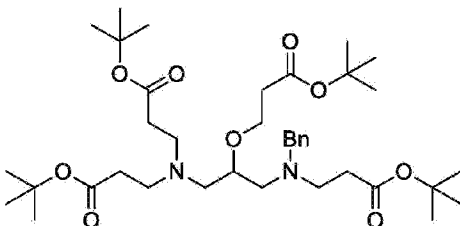
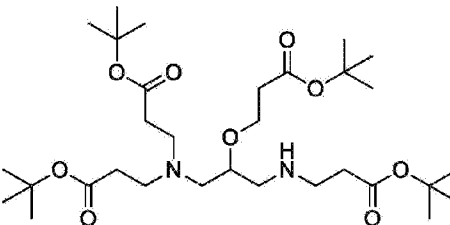
XIX

[0155] 其中，各基团如前文任一项中所定义。

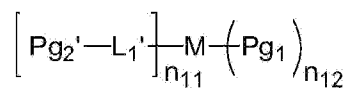
[0156] 在一些实施方案中，所述化合物选自：

76-84	78-50
-------	-------

	
71-222 	69-237 
70-173 	75-213 
75-214 	82-49 
84-30	84-31

	
88-91 	88-92 
82-50 	88-127 
88-137 	

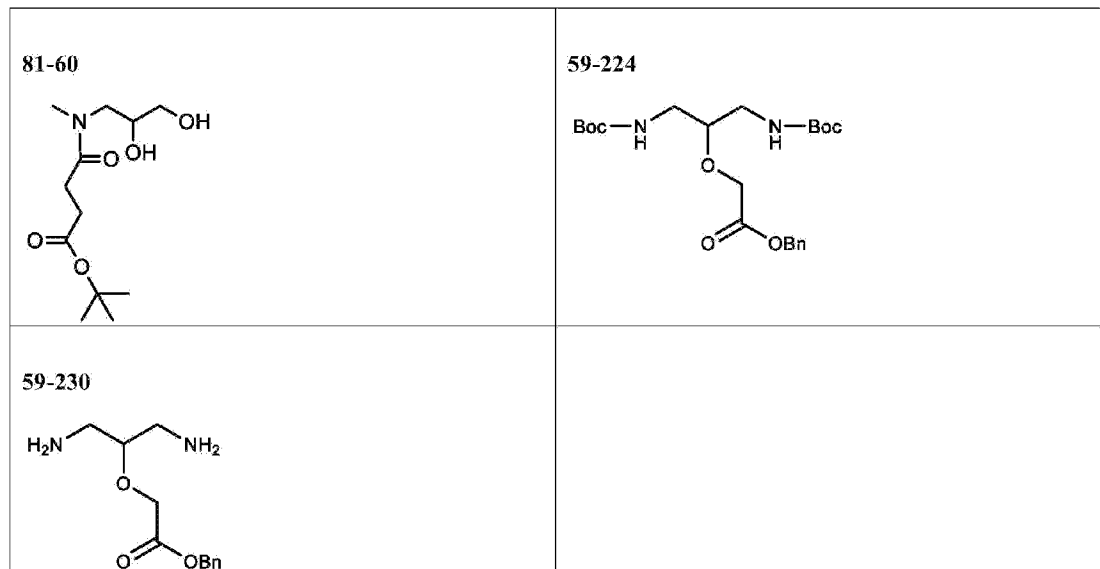
[0157] 在另一个方面，本申请提供通式XX所示化合物或其药学上可接受的盐，



XX

[0158] 其中，各基团如前文任一项中所定义。

[0159] 在一些实施方案中，所述化合物选自：



[0160] 药物组合物

[0161] 在另一个方面，本申请提供一种药物组合物，其含有治疗和/或预防疾病有效量的本申请任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0162] 在一些实施方案中，所述组合物还含有一种或多种药学上可接受的辅料。

[0163] 在一些实施方案中，所述药物组合物被制成注射剂的形式。

[0164] 本申请进一步提供一种注射液，其包含本申请任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或药物组合物。

[0165] 在一些实施方案中，所述注射液以生理盐水作为载体。

[0166] 医药用途和治疗方法

[0167] 在另一个方面，本申请提供本文所描述化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗和/或预防疾病(例如癌症)的药物中的用途。

[0168] 在另一个方面，本申请提供本文所描述化合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗和/或预防疾病(例如癌症)。

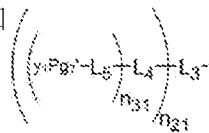
[0169] 在另一个方面，本申请提供一种治疗和/或预防疾病(例如癌症)的方法，其包括向有此需要的受试者施用治疗和/或预防有效量的本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

- [0170] 在本文中,所述癌症选自:结肠癌、白血病、淋巴瘤、膀胱癌、骨癌、脑瘤、髓母细胞瘤、胶质瘤、乳腺癌、腺瘤/类癌、肾上腺皮质癌、胰岛细胞癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、结肠直肠癌、皮肤癌、食管癌、眼癌、胆囊癌、胃癌、头颈癌、肝癌、黑色素瘤、卡波氏肉瘤、肾癌、口腔癌、肺癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、甲状腺癌、甲状旁腺阴茎癌、前列腺癌、尿道癌、阴道癌、外阴癌、肛门癌、肉瘤,以及所述癌症的转移。
- [0171] 制备方法
- [0172] 在另一个方面,本申请还涉及本申请所述中间体(包括通式II-通式XX任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐)在制备药物中的用途。在一些实施方案中,所述药物选自本申请所述通式I化合物或其药学上可接受的盐。
- [0173] 进一步,本申请提供制备所述通式I化合物及其中间体的方法。
- [0174] 在一些实施方案中,以式II化合物为原料,选择性接入 L_1 或 L_1' 片段,得到式XIX或XX化合物。进一步地,将式XIX或XX化合物接入 L_1' 或 L_1 片段,得到式VIII化合物。
- [0175] 在一些实施方案中,将 L_2 片段和 L_3 片段连接得到式III化合物。
- [0176] 在一些实施方案中,将 L_4 片段和 L_5 片段连接得到式IV化合物。
- [0177] 在一些实施方案中,通过以下方法得到式V化合物:
- [0178] (1)式III化合物和式IV化合物反应;
- [0179] (2)式III化合物依次连接 L_4 片段和 L_5 片段;
- [0180] (3)式IV化合物依次连接 L_3 片段和 L_2 片段。
- [0181] 在一些实施方案中,式VIII化合物和式III化合物反应,或者依次和 L_2 片段和 L_3 片段反应,得到式IX化合物。
- [0182] 在一些实施方案中,将式IX化合物接入 L_4 片段,得到所述式X化合物。
- [0183] 在一些实施方案中,将式IX化合物和式IV化合物反应,得到所述式XI化合物。
- [0184] 在一些实施方案中,将式VIII化合物接入 L_3 片段,或者,将式XIX化合物和 $L_1'-L_3$ 片段连接,得到式XIII化合物。
- [0185] 在一些实施方案中,将式VIII化合物接入 L_5-y_1D 片段,得到所述式XIV化合物,其中 L_3 和 L_4 均为键。

[0186] 在一些实施方案中, 通过以下方法得到所述式XV化合物:

[0187] (1)将式IX化合物依次接入L₃片段、L₄片段和L₅片段;

[0188] 或者, (2)将式IX化合物和



片段反应。

[0189] 在一些实施方案中, 将式XIV化合物和式III化合物反应, 得到所述式XVI化合物。

[0190] 在一些实施方案中, 将式XIII化合物和式V化合物反应, 得到所述式XVII化合物。

[0191] 在一些实施方案中, 将式XIV化合物和式VII化合物反应, 得到所述式XVIII化合物。

[0192] 在上述各实施方案中, 各片段包括其保护形式或脱保护形式。保护基团的选择可依据本领域普通技术知识确定, 或者如前文中定义。

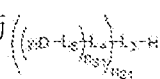
[0193] 在上述实施方案中, 在各反应之前或之后, 任选地包括氨基或羧基保护, 或者氨基或羧基脱保护的步骤。

[0194] 在一些实施方案中, 制备所述通式I化合物的方法选自以下路线:

[0195] 路线1:

[0196] (1)将式XII化合物与连有活化基团的PEG反应, 得到中间体1-1;

[0197] (2)将步骤(1)得到的中间体1-1与

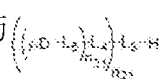


反应, 得到所述通式I化合物;

[0198] 路线2:

[0199] (1)将式IX化合物与连有活化基团的PEG反应, 得到中间体2-1;

[0200] (2)将步骤(1)得到的中间体2-1直接与



反应, 或分步连接

$\left(\begin{array}{c} \text{y-D-L}_5 \\ \text{L}_3 \\ \text{L}_4 \\ \text{n}_{31} \\ \text{n}_{21} \end{array} \right) \text{L}_3\text{-H}$ 的片段(例如, 分步连接L₃、L₄、L₅和D, 或L₃-(L₄)_{n₂₁}、L₅和D, 或L₃-

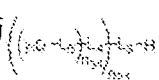
(L₄)_{n₂₁}、L₅-y₁D, 或L₃-(L₄-(L₅)_{n₃₁})_{n₂₁}和D), 得到中间体2-2;

[0201] (3)将步骤(2)得到的中间体2-2直接与式VI化合物反应,或分步与式IV化合物和所述细胞 毒性药物反应,或分步连接 L_4 、 L_5-y_2D ,或分步连接 L_4 、 L_5 和 D ,得到式I化合物;

[0202] 或者,调换步骤(2)和步骤(3)的顺序;

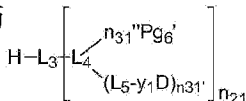
[0203] 路线3:

[0204] (1)将路线2步骤(1)得到的中间体2-1与式VI化合物反应,得到中间体3-1;

[0205] (2)将步骤(1)得到的中间体3-1与反应,得到所述式I化合物;

[0206] 路线4:

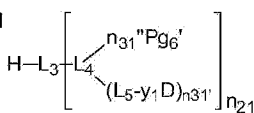
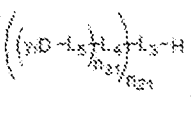
[0207] (1)将式X化合物与连有活化基团的PEG反应,得到中间体4-1;

[0208] (2)将步骤(1)得到的中间体4-1与反应,得到中间体4-2,其

中, $n_{31}' + n_{31}'' = n_{31}$;

[0209] (3)将步骤(2)得到的中间体4-2与 $H-L_5-y_2D$ 反应,得到中间体4-3;

[0210] (4)将步骤(3)得到的中间体4-3与 $H-L_5-y_1D$ 反应,得到所述式I化合物;

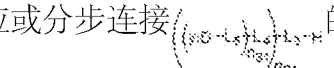
[0211] 或者,将步骤(2)中替换为,此时将不再进行步骤

(4);

[0212] 或者,以式XII化合物为原料,进行步骤(1)、(2)和(4),得到所述式I化合物;

[0213] 路线5:

[0214] (1)将式XI化合物与连有活化基团的PEG反应,得到中间体5-1;

[0215] (2)将步骤(1)得到的中间体5-1直接与反应或分步连接的

片段(例如,分步连接 L_3 、 L_4 、 L_5 和 D ,或 $L_3-(L_4)_{n21}$ 、 L_5 和 D ,或 $L_3-(L_4)_{n21}$ 、 L_5-y_1D ,或 $L_3-(L_4-(L_5)_{n31})_{n21}$ 和 D),得到中间体5-2;

[0216] (3)将步骤(2)得到的中间体5-2与所述细胞毒性药物反应,得到所述式I化合物;

[0217] 路线6:

[0218] (1)将式XIV化合物与式VII化合物反应得到中间体6-1;

[0219] (2)将步骤(1)所得中间体6-1与连有活化基团的PEG反应,得到所述式I化合物;

[0220] 路线7:

[0221] (1)将式XIII化合物与连有活化基团的PEG反应,得到中间体7-1;

[0222] (2)将步骤(1)所得中间体7-1与H-L₄反应,得到中间体7-2;

[0223] (3)将步骤(2)所得中间体7-2与 $(y_1D-L_5)_{n_{31}}-L_4-H$ 反应,得到中间体7-3;

[0224] (4)将步骤(3)所得中间体7-3与L₅-y₂Pg₇或L₅'-y₂Pg₇反应,得到中间体7-4;

[0225] (5)将步骤(4)所得中间体7-4与所述细胞毒性药物或L₅"-y₂D反应,得到所述式I化合物;其中,L₅'和L₅"连接形成所述L₅;

[0226] 路线8:

[0227] (1)将式XV化合物与连有活化基团的PEG反应,得到中间体8-1;

[0228] (2)将步骤(1)所得中间体8-1与式VI化合物反应,得到中间体8-2;

[0229] (3)将步骤(3)所得中间体8-2与所述细胞毒性药物反应,得到所述式I化合物;

[0230] 路线9:

[0231] (1)将式XVII化合物与连有活化基团的PEG反应,得到中间体9-1;

[0232] (2)将步骤(1)得到的中间体9-1与H-L₅-y₁D反应,得到中间体9-2;

[0233] (3)将步骤(2)得到的中间体9-2与所述细胞毒性药物反应,得到所述通式I化合物;

[0234] 路线10:

[0235] (1)将式XIV化合物与式III化合物反应,得到中间体10-1;

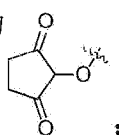
[0236] (2)将步骤(1)所得中间体10-1与连有活化基团的PEG反应,得到中间体10-2;

[0237] (3)将步骤(2)所得中间体10-2与H-L₄-n₃₂Pg₆'反应,得到中间体10-3;

[0238] (4)将步骤(3)所得中间体10-3与H-L₅-y₂D反应,得所述式I化合物;

[0239] 任选地,在进行路线1-10任一步所述反应之前或之后,还包括脱除保护基和/或活化(例如羰基活化)的步骤;

[0240] 优选地,PEG活化基团为



- [0241] 其余各化合物及基团如前文任一项中所定义。
- [0242] 术语定义
- [0243] 除非在下文中另有定义，本文中所用的所有技术术语和科学术语的含义意图与本领域技术人员通常所理解的相同。提及本文中使用的技术意图指在本领域中通常所理解的技术，包括那些对本领域技术人员显而易见的技术的变化或等效技术的替换。虽然相信以下术语对于本领域技术人员很好理解，但仍然阐述以下定义以更好地解释本发明。
- [0244] 术语“包括”、“包含”、“具有”、“含有”或“涉及”及其在本文中的其它变体形式为包含性的(inclusive)或开放式的，且不排除其它未列举的元素或方法步骤。
- [0245] 如本文中所使用的，术语“药学上可接受的载体”是指在药理学和/或生理学上与受试者和活性成分相容的载体，其是本领域公知的(参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences. Edited by Gennaro AR, 19th ed. Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1995)，并且包括但不限于：pH调节剂，表面活性剂，佐剂，离子强度增强剂，稀释剂，维持渗透压的试剂，延迟吸收的试剂，防腐剂。例如，pH调节剂包括但不限于磷酸盐缓冲液。表面活性剂包括但不限于阳离子，阴离子或者非离子型表面活性剂，例如Tween-80。离子强度增强剂包括但不限于氯化钠。防腐剂包括但不限于各种抗细菌试剂和抗真菌试剂，例如对羟苯甲酸酯，三氯叔丁醇，苯酚，山梨酸等。维持渗透压的试剂包括但不限于糖、NaCl及其类似物。延迟吸收的试剂包括但不限于单硬脂酸盐和明胶。稀释剂包括但不限于水，水性缓冲液(如缓冲盐水)，醇和多元醇(如甘油)等。防腐剂包括但不限于各种抗细菌试剂和抗真菌试剂，例如硫柳汞，2-苯氧乙醇，对羟苯甲酸酯，三氯叔丁醇，苯酚，山梨酸等。稳定剂具有本领域技术人员通常理解的含义，其能够稳定药物中的活性成分的期望活性，包括但不限于谷氨酸钠，明胶，SPGA，糖类(如山梨醇，甘露醇，淀粉，蔗糖，乳糖，葡聚糖，或葡萄糖)，氨基酸(如谷氨酸，甘氨酸)，蛋白质(如干燥乳清，白蛋白或酪蛋白)或其降解产物(如乳白蛋白水解物)等。

[0246] 如本文中所使用的，术语“预防”是指，为了阻止或延迟疾病或病症或症状(例如，肿瘤)在受试者体内的发生而实施的方法。

[0247] 如本文中所使用的，术语“治疗”是指，为了获得有益或所需临床结果而实施的方法。为了本发明的目的，有益或所需的临床结果包括但不限于，减轻症状、缩小疾病的范围、稳定(即，不再恶化)疾病的状态，延迟或减缓疾病的发展、改善或减轻疾病的状态、和缓解症状(无论部分或全部)，无论是可检测或是不可检测的。此外，“治疗”还可以指，与期望的存活期相比(如果未接受治疗)，延长存活期。

[0248] 如本文中使用的，术语“受试者”是指哺乳动物，例如灵长类哺乳动物，例如人。在某些实施方式中，所述受试者(例如人)患有肿瘤，或者，具有患有上述疾病的风险。

[0249] 如本文中所使用的，术语“有效量”是指足以获得或至少部分获得期望的效果的量。例如，预防疾病(例如，肿瘤)有效量是指，足以预防，阻止，或延迟疾病(例如，肿瘤)的发生的量；治疗疾病有效量是指，足以治愈或至少部分阻止已患有疾病的患者的疾病和其并发症的量。测定这样的有效量完全在本领域技术人员的能力范围之内。例如，对于治疗用途有效的量将取决于待治疗的疾病的严重度、患者自己的免疫系统的总体状态、患者的一般情况例如年龄，体重和性别，药物的施用方式，以及同时施用的其它治疗等等。

[0250] 术语“癌症”“肿瘤”可互换使用，其是指以体内异常细胞的不受控生长为特征的一大类疾病。不受管制的细胞分裂可能导致恶性肿瘤或侵入邻近组织的细胞的形成，并可能通过淋巴系统或血流转移到身体的远端部位。癌症包括良性和恶性癌症以及休眠肿瘤或微转移。癌症也包括血液肿瘤，尤其是血液学恶性肿瘤。

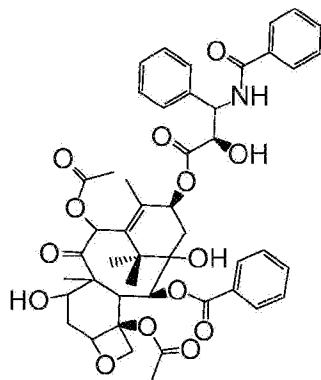
[0251] 术语“烃基”是指相应的烃失去氢原子后得到的基团，包括一价烃基、二价烃基和三价烃基等。例如， C_{2-10} 三价烃基， C_{2-6} 三价饱和烃基。

[0252] 术语“烷基”定义为直链或支链饱和脂肪族烃基。在一些实施方案中，烷基具有1至12个，例如1至6个碳原子。例如，如本文中所使用，术语“ C_{1-6} 烷基”指1

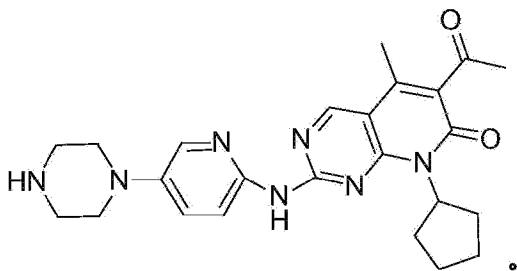
至6个碳原子的线性或支化的基团(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基和正己基)。

[0253] 术语“烷胺基”是指具有“烷基-NH-”结构的基团，其中烷基定义如上所述。例如C₁₋₆烷胺基、C₁₋₄烷胺基、C₁₋₃烷胺基或C₁₋₂烷胺基等。常见的烷胺基包括(但不限于)甲胺基、乙胺基、正丙胺基、异丙胺基、正丁胺基、异丁胺基、叔丁胺基、戊胺基、己胺基等。

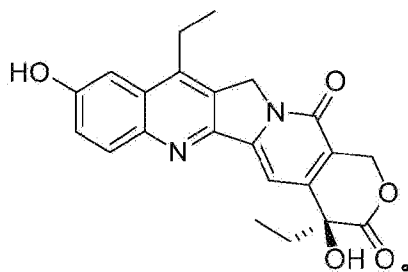
[0254] PTX的结构式为:



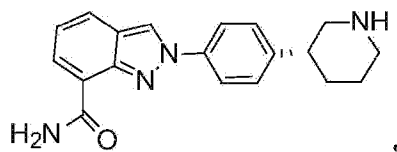
[0255] PCB的结构式为:



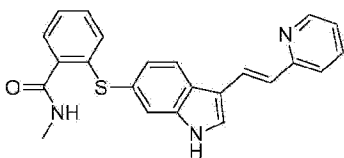
[0256] SN38的结构式为:



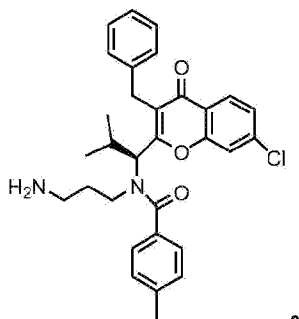
[0257] NPB的结构式为:



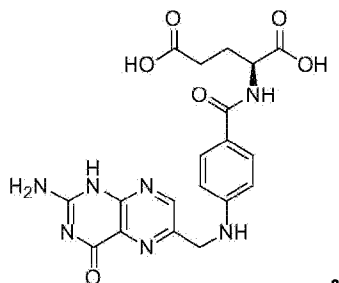
[0258] AXT的结构式为:



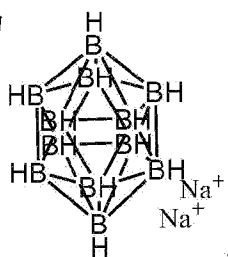
[0262] SB7的结构式为：



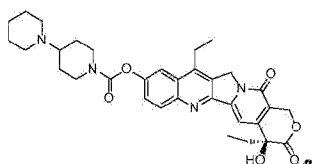
[0263] 叶酸的结构式为：



[0264] 十二氢十二硼酸钠的结构式为



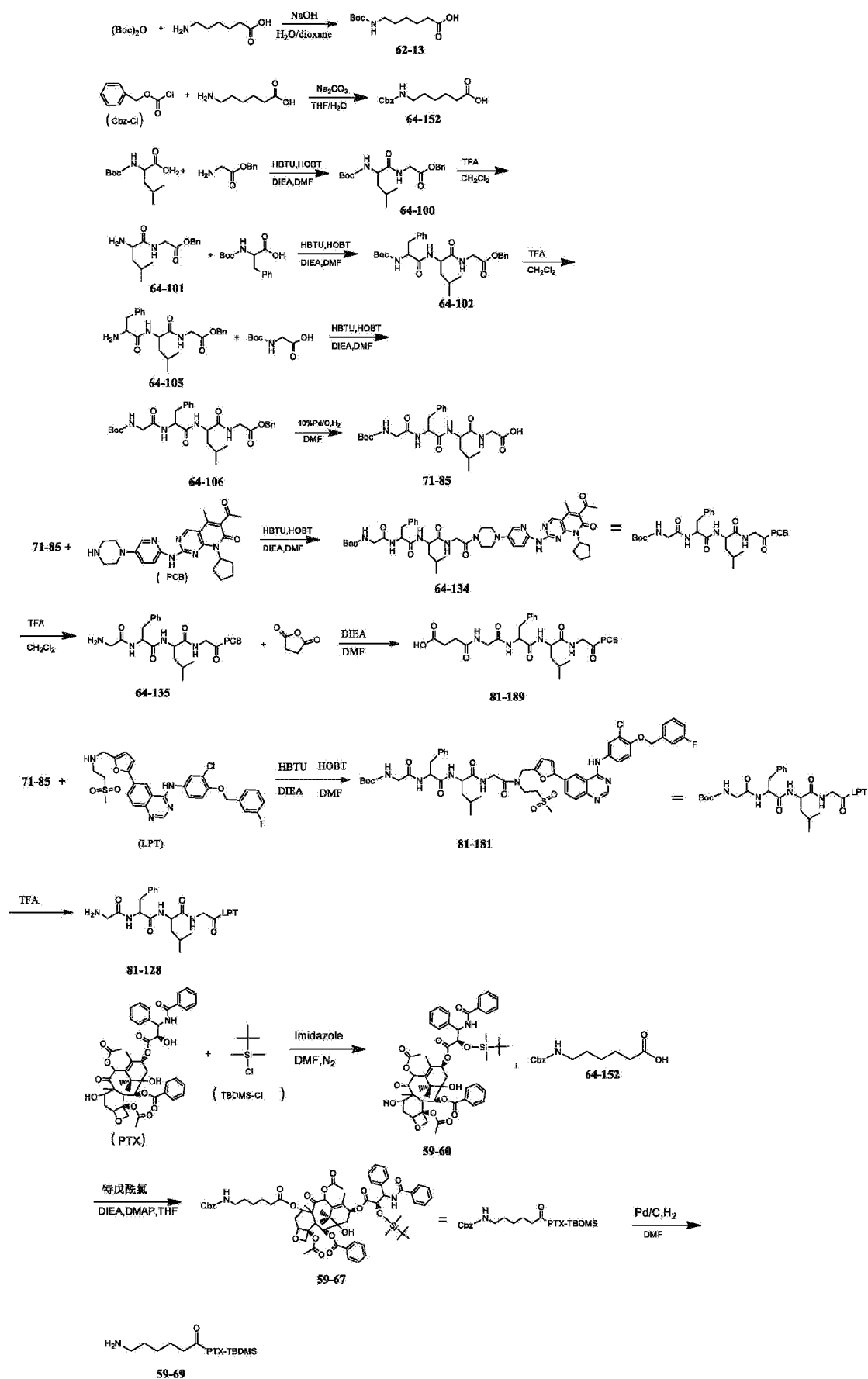
[0265] IRN的结构式为：

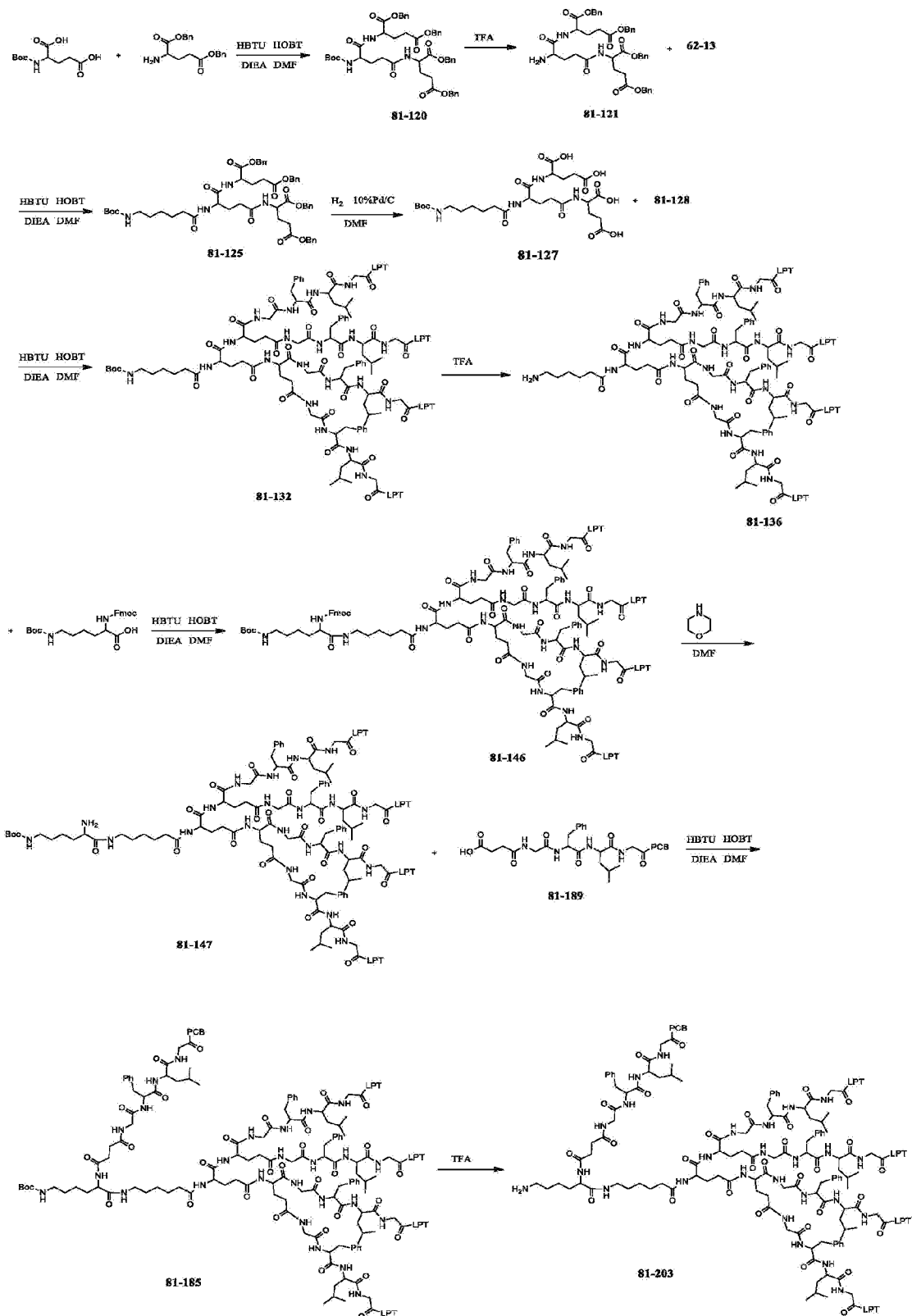


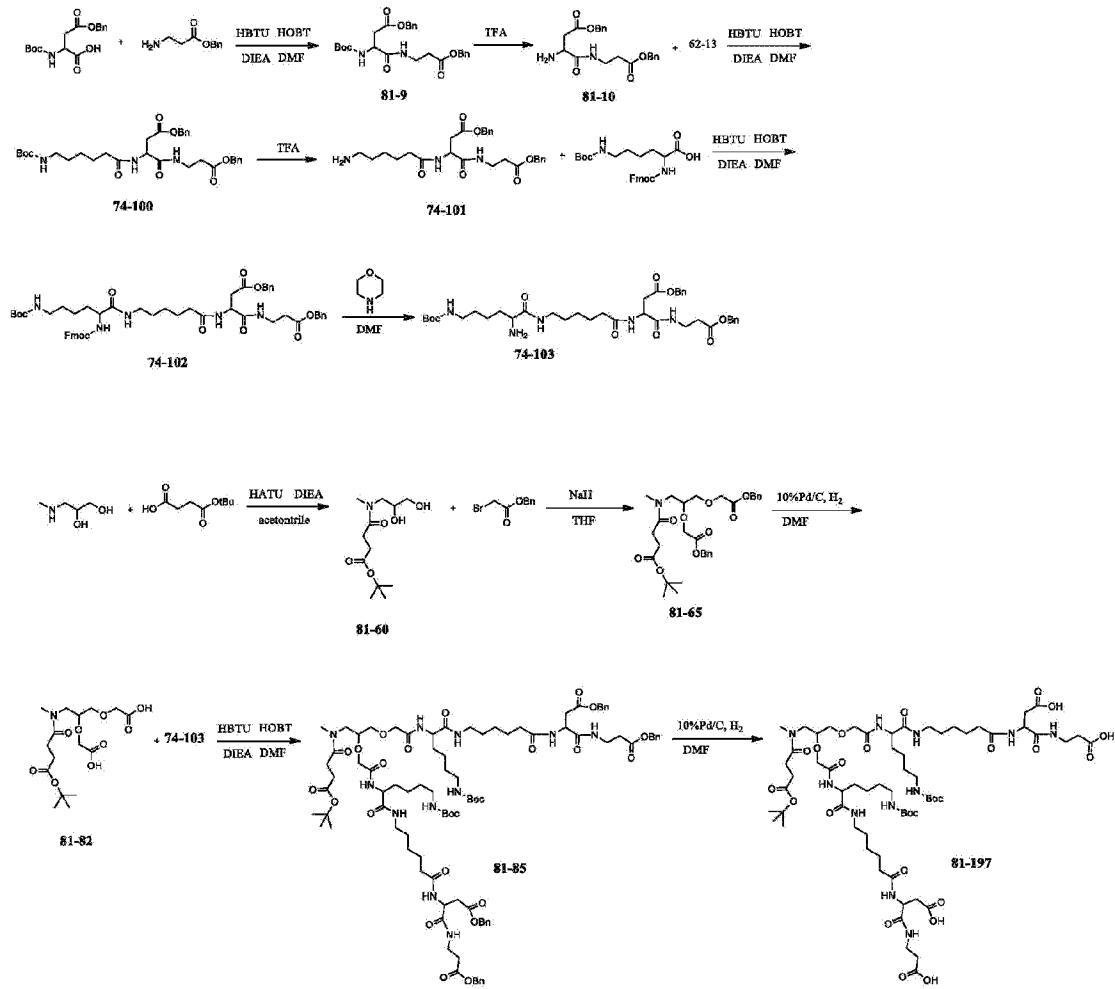
[0266] 如本文中所使用，术语“氨基酸”主要包括下述常见的20种氨基酸：丙氨酸(Ala)，精氨酸(Arg)，天冬氨酸(Asn)，天冬酰胺(Asp)，半胱氨酸(Cys)，谷氨酰胺(Gln)，谷氨酸(Glu)，甘氨酸(Gly)，组氨酸(His)，亮氨酸(Leu)，异亮氨酸(Ile)，赖氨酸(Lys)，甲硫氨酸(蛋氨酸)(Met)，苯丙氨酸(Phe)，脯氨酸(Pro)，丝氨酸(Ser)，苏氨酸(Thr)，色氨酸(Trp)，酪氨酸(Tyr)和缬氨酸(Val)。除甘氨酸外，其余氨基酸为L-构型。已知氨基酸分子中含有氨基和羧基两种官能团，本文中所述“氨基酸残基”是指氨基酸分子中氨基上脱除一个氢和/或羧基上缺了一个羟基后的剩余部分。

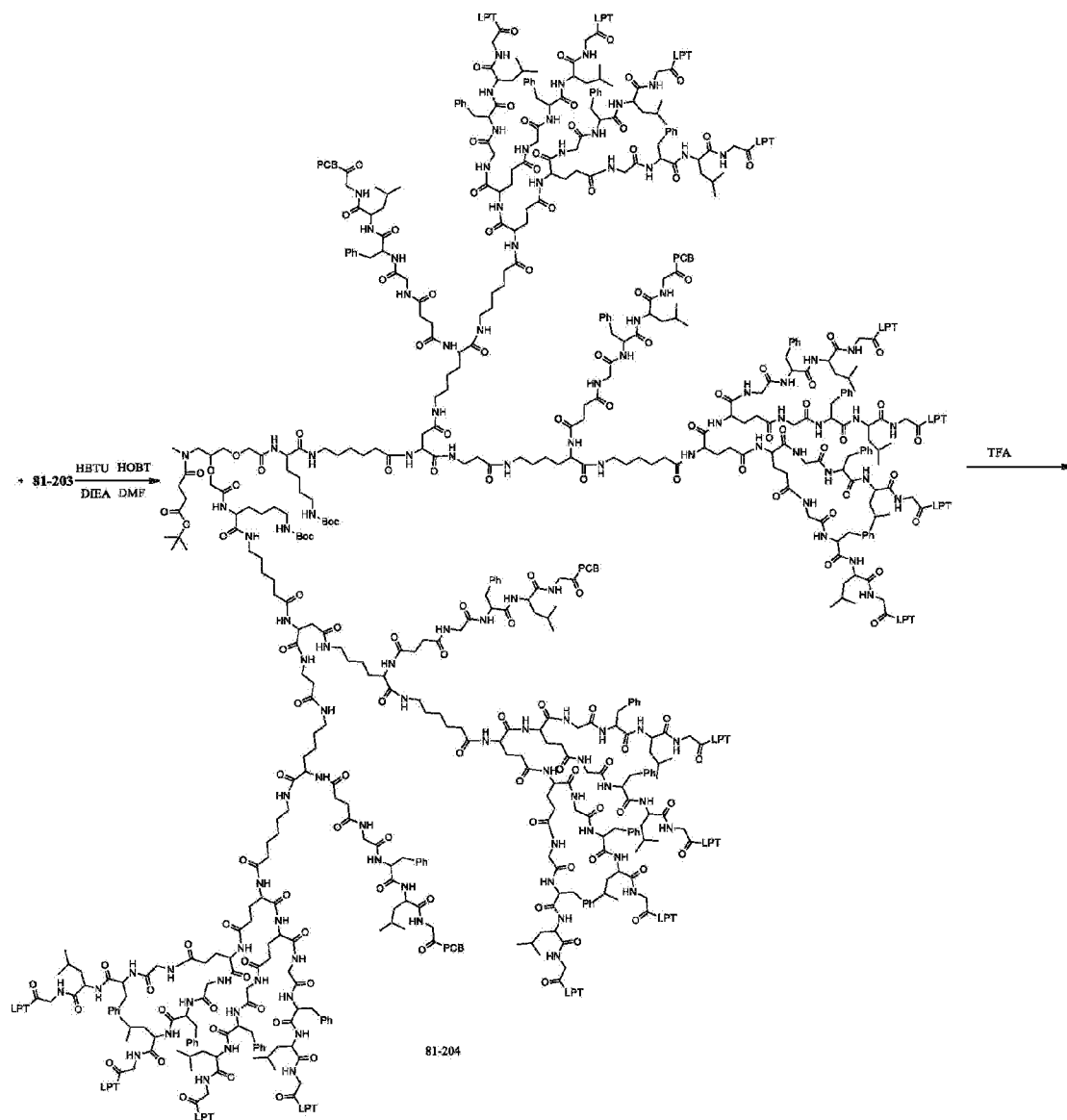
具体实施方式

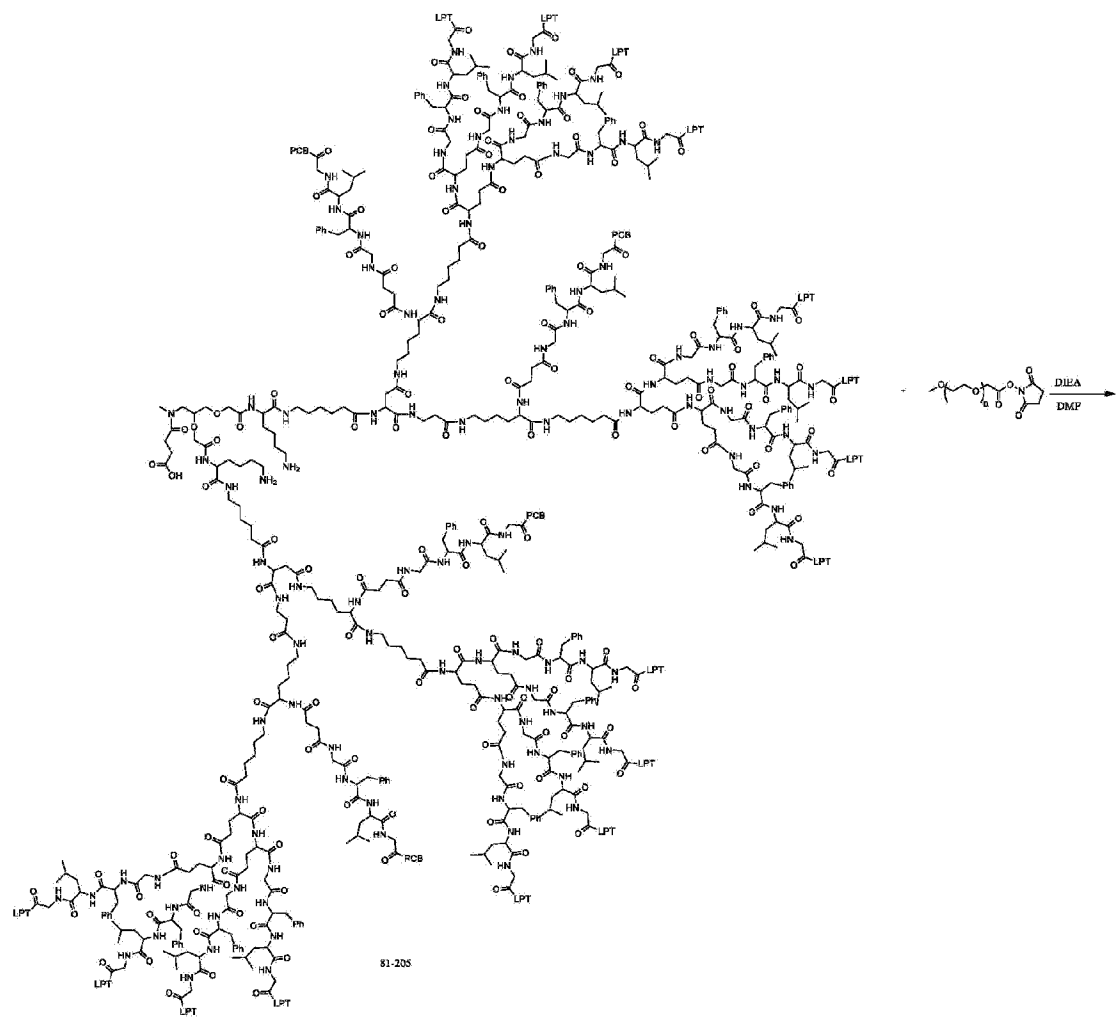
- [0267] 下面将结合实施例对本公开的实施方案进行详细描述，但是本领域技术人员应当理解，下列实施例仅用于说明本公开的实施方案，而不应视为限定本公开的范围。实施例中未注明具体条件者，按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购获得的常规产品。
- [0268] 实施例1化合物81-214的合成

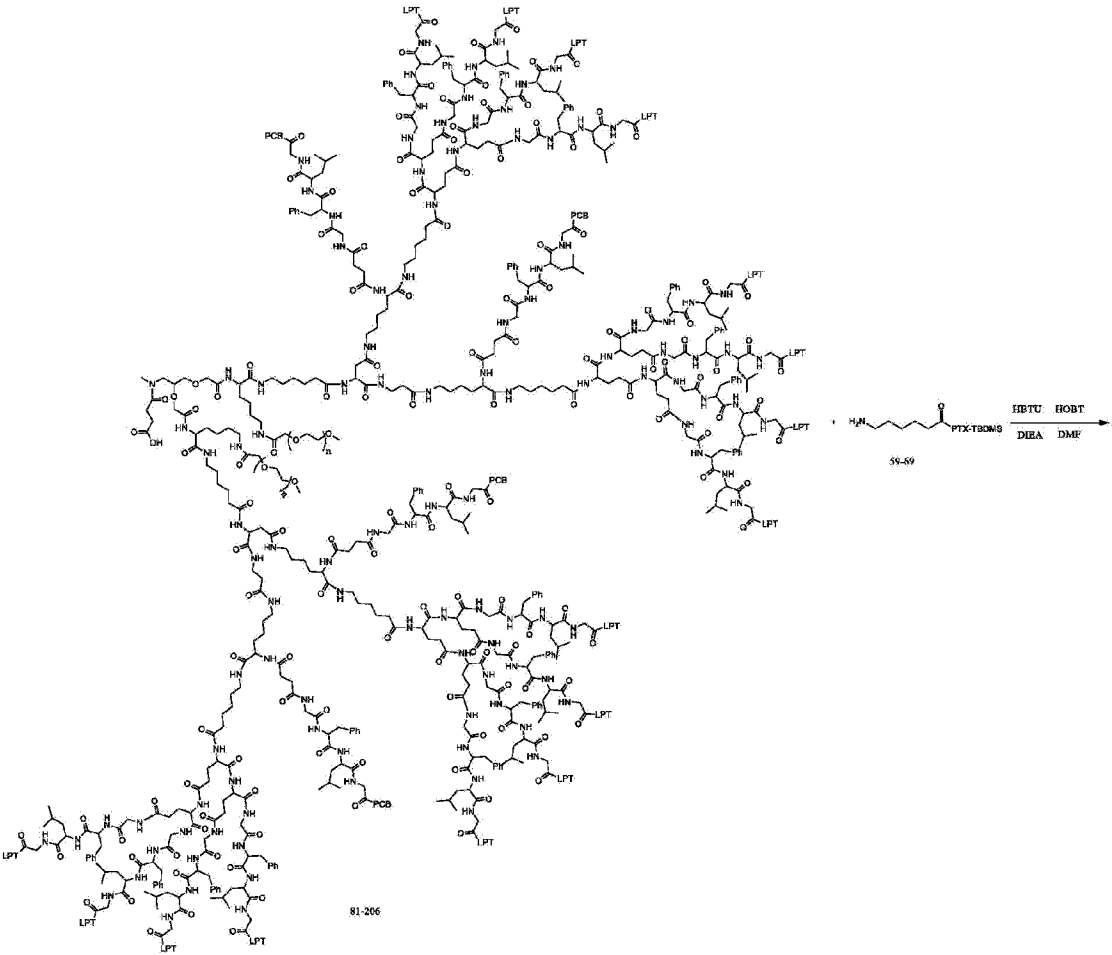


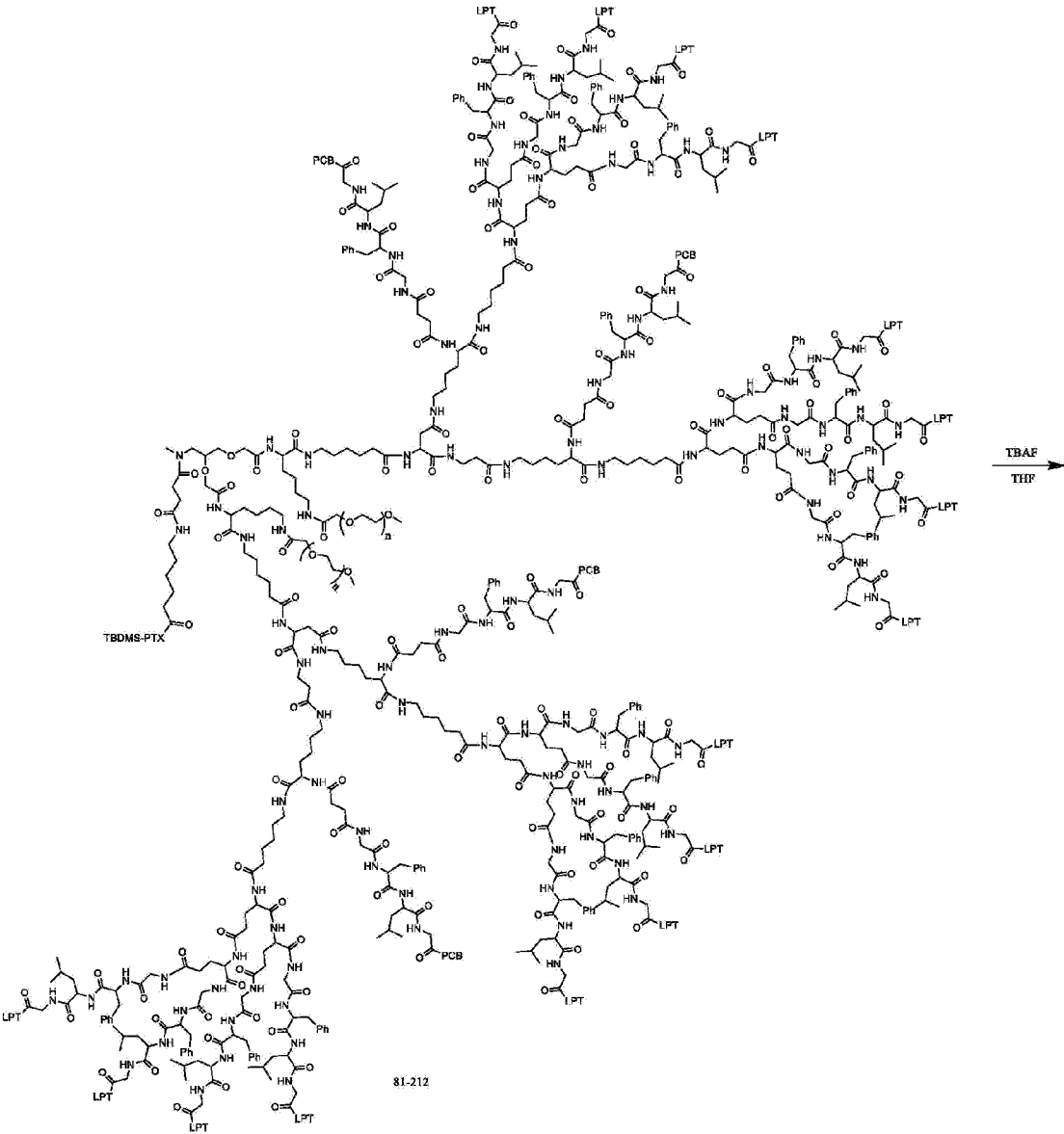


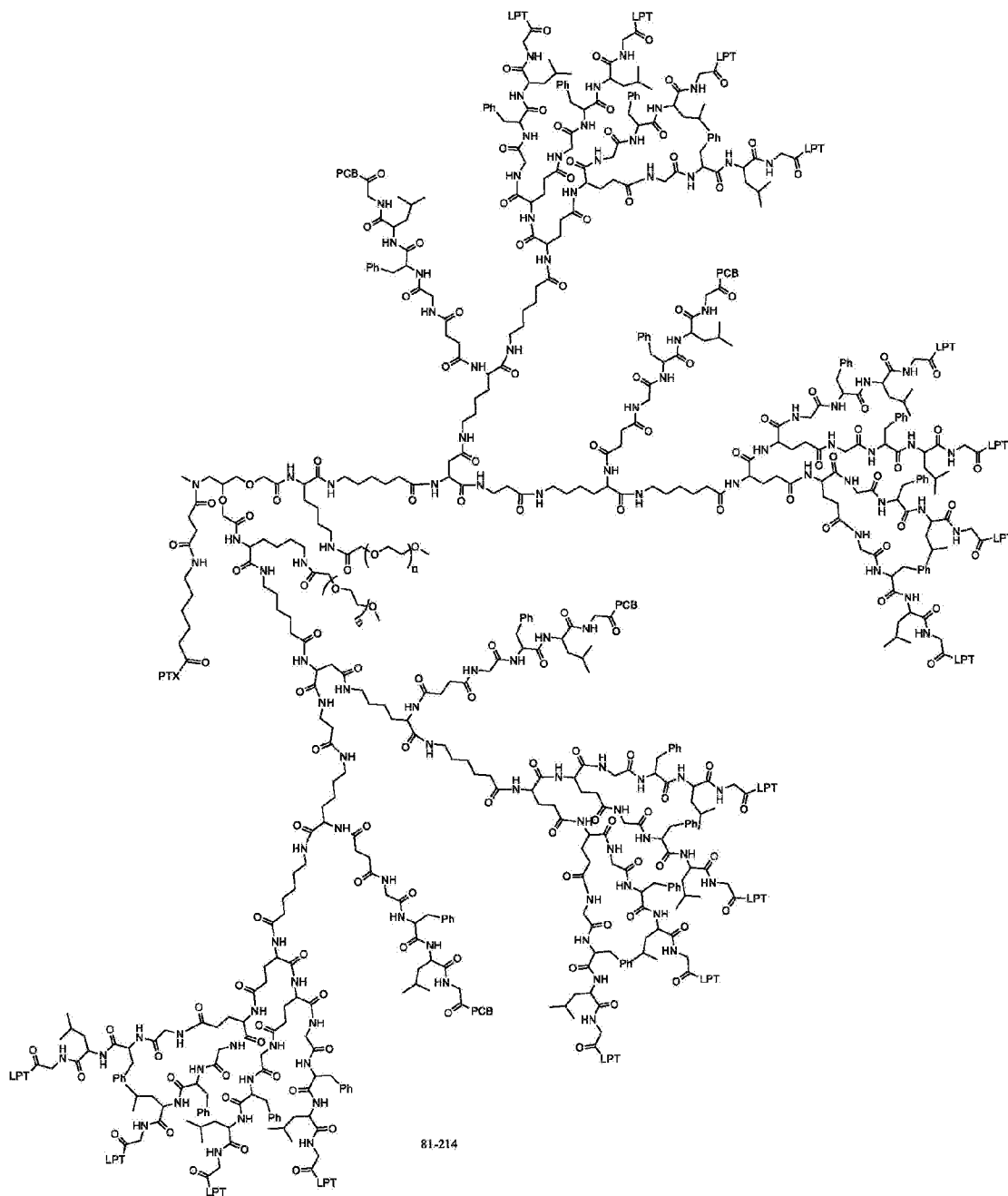












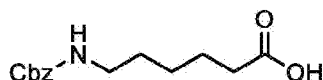
[0269] 1.1 62-13的制备



[0270] 将6-氨基己酸(15g, 114.3554mmol)、1,4-二氧六环(200ml)和纯水(100ml)加入到1L圆底烧瓶中,以超声波辅助溶解,将混合液置于-5℃条件下搅拌30分钟后,加入氢氧化钠的水溶液(5gNaOH+20ml纯水)在-5℃条件下搅拌30分钟后加入二碳酸二叔丁酯(34.9g, 160.09mmol),然后移至室温下搅拌过夜。反应结束,

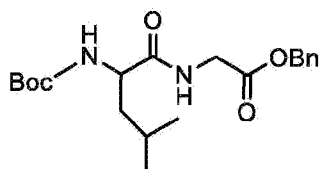
将反应液转移到2L的分液漏斗中,加入纯水(300ml)和乙酸乙酯 (350ml)进行萃取,滴加入稀盐酸调节pH直到显酸性,分离有机相,水相再用乙酸乙酯(200ml x 3)萃取,合并有机相,浓缩蒸干得产物24g。

[0271] 1.2 64-152的制备



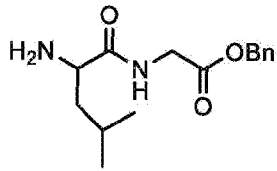
[0272] 将6-氨基己酸(9.19g, 70.06mmol)置于1L圆底烧瓶中,加入THF/H₂O=1/1溶液(150ml)使其溶解,并置于0℃反应浴中搅拌1小时。再加入无水碳酸钠(14.85g, 140.12mmol),以超声波辅助溶解,将反应烧瓶继续置于0℃反应浴中搅拌30分钟。随后将Cbz-Cl(12.5494g, 73.56mmol)溶于THF(30ml)中,并将其缓慢滴加到反应烧瓶中,滴加完毕后,将反应烧瓶从0℃反应浴中取出置于室温下搅拌2.5小时。反应结束后,反应完成用乙酸乙酯(200ml)与纯水(100ml)萃取,用稀盐酸调节pH呈弱酸性后收集有机相,水相用乙酸乙酯(200ml)再次萃取。合并有机相,浓缩,用无水硫酸镁除水,再加入加200-300目的硅胶粉(25g)蒸干。干法上样,以30-70%乙酸乙酯/石油醚为洗脱剂进行柱层析。收集目标产物,浓缩,干燥得到产品11.6g,产率62.41%。

[0273] 1.3 64-100的制备



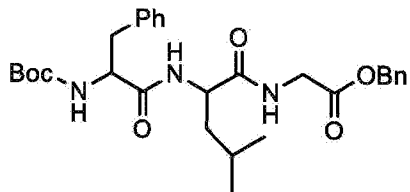
[0274] 将Boc-L-Leucine(30g,129.70mmol)、甘氨酸苄酯盐酸盐(28.77g,142.67mmol)、HBTU(73.78g, 194.56mmol)和HOBT(26.28g, 194.56mmol)加入到1000ml烧瓶中,加入DMF(50ml)使其溶解,置于-5摄氏度搅拌约20分钟,然后缓慢滴加DIEA(96.5ml,583.68mmol),滴加完毕后,继续于-5℃搅拌1小时,然后移至室温下搅拌反应。反应结束,将反应液转移到2L的分液漏斗中,加入饱和碳酸氢钠溶液(250ml)和乙酸乙酯(300ml)进行萃取,水相再用乙酸乙酯萃取(200ml x 3)。合并有机相,用饱和食盐水(200ml x 2)清洗,用无水硫酸镁除水,浓缩,蒸干得到产品50.9873g。

[0275] 1.4 64-101的制备



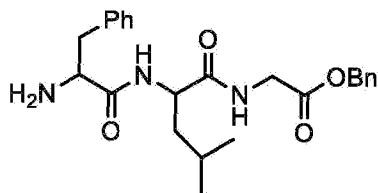
[0276] 将64-100(49.08g,129.70mmol)投入到1000ml烧瓶中,加入二氯甲烷(60ml)使其溶解,在搅拌状态下加入TFA(96.3ml,1297.0mmol),在室温下搅拌反应过夜。反应结束,将反应液进行浓缩,倒入到装有饱和碳酸氢钠溶液(350ml)和乙酸乙酯(300ml)的2L分液漏斗中,萃取,收集有机相,水相再用乙酸乙酯萃取(150ml x 2)。合并有机相,浓缩,用无水硫酸镁除水,蒸干,得到产品29.3g。

[0277] 1.5 64-102的制备



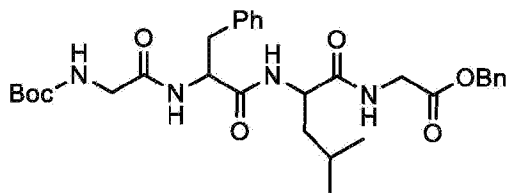
[0278] 将64-101(29.3g,105.26mmol)、Boc-L-苯丙氨酸(33.51g,126.31mmol)、HBTU(59.88g,157.89mmol)和HOBT(21.33g,157.89mmol)加入到1000ml烧瓶中,加入DMF(200ml)使其溶解,将反应置于-5摄氏度搅拌20分钟,再缓慢滴加DIEA(104.4ml,631.57mmol),滴加完毕后,继续于-5摄氏度搅拌1小时,然后移至室温下搅拌过夜。反应结束,将反应液转移到2L的分液漏斗中,加入饱和碳酸氢钠溶液(350ml)和乙酸乙酯(300ml)萃取,收集有机相,水相用乙酸乙酯(200ml x 3)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液清洗(250ml x 2),浓缩,用无水硫酸镁除水,蒸干得到产品49.4g。

[0279] 1.6 64-105的制备



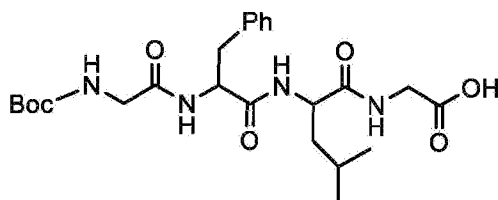
[0280] 将64-102(49.4g, 93.98mmol)投入到1000ml烧瓶中，加入二氯甲烷(60ml)，使其溶解，在搅拌状态下加入TFA(71.0ml, 939.8mmol)，在室温下搅拌反应过夜。反应结束，将反应液浓缩，倒入饱和碳酸氢钠溶液(350ml)和乙酸乙酯(300ml)的2L分液漏斗中，萃取，得有机相，水相再用乙酸乙酯萃取(150ml x 2)。合并有机相，浓缩，用无水硫酸镁除水，蒸干得到产品32.7g。

[0281] 1.7 64-106的制备



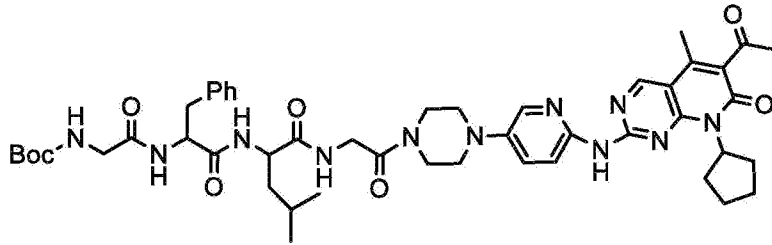
[0282] 将64-105(32.7g, 76.84mmol)、Boc-Gly-OH(16.15g, 92.21mmol)、HBTU(45.71g, 115.27mmol)和HOBT(15.57g, 115.27mmol)加入到1000ml烧瓶中, 加入DMF(200ml)使其溶解, 将反应置于-5摄氏度搅拌约20分钟, 然后缓慢滴加DIEA(76.2ml, 461.0832mmol), 滴加完毕后, 继续于-5℃搅拌1小时, 然后移至室温下搅拌过夜。反应结束, 将反应液转移到2L的分液漏斗中, 加入饱和碳酸氢钠溶液(300ml)和乙酸乙酯(350ml)萃取, 收集有机相, 水相再用乙酸乙酯萃取(200ml x 3), 合并有机相用饱和氯化钠溶液清洗(250ml x 2), 在室温放置1.5小时, 析出固体, 过滤, 滤饼用3/7的乙酸乙酯/石油醚混合溶液清洗(150ml x 5), 得到产品34.6g。

[0283] 1.8 71-85的制备



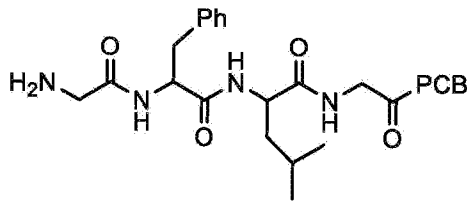
[0284] 将64-106(10g, 17.16mmol)加入到氢化反应釜中, 加入10%的Pd/C催化剂(0.1g), 加入DMF(40ml), 通入氢气, 调节压力为300Psi, 在室温下搅拌反应过夜。反应结束后, 将反应液用含定性滤纸的布氏漏斗抽滤, 滤饼用DMF(10ml×3)清洗, 收集滤液, 作为下一步原料。

[0285] 1.9 64-134的制备



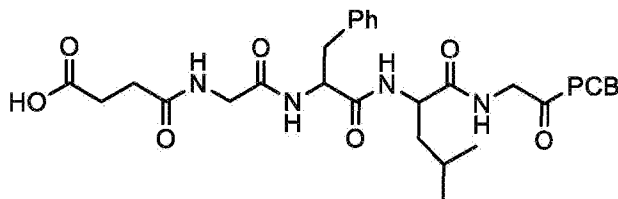
[0286] 将71-85(8.45g, 17.16mmol), PCB(6.40g, 14.30mmol, 购买于天津法莫西), HBTU(8.13g, 21.45mmol)和HOBT(2.89g, 21.45mmol)加入到500ml圆底烧瓶中, 加入DMF(80ml)使其溶解, 将反应置于-5℃条件下搅拌约20分钟, 然后缓慢滴加DIEA(11.8ml, 71.5076mmol), 继续置于-5℃搅拌反应1小时, 将其取出转移至室温下搅拌反应。反应结束后, 加入甲基叔丁基醚(450ml)沉降, 固体析出, 抽滤, 滤饼重新用适量DMF溶解, 再加入甲基叔丁基醚(450ml)沉降, 反复三次。收集滤饼, 烘干滤饼得产物13.7g。

[0287] 1.10 64-135制备



[0288] 将64-134(13.18g, 14.30mmol)加入到250ml圆底烧瓶中, 加入二氯甲烷(30ml), 以超声波辅助溶解后加入TFA(10.6ml, 143.0mmol), 在室温下搅拌反应过夜。反应结束后, 浓缩蒸干母液 除去二氯甲烷, 再加入甲基叔丁基醚(300ml)沉降, 析出固体, 抽滤, 滤饼用甲基叔丁基醚(40ml)洗涤三次, 收集滤饼真空干燥, 得到产品16.6g。

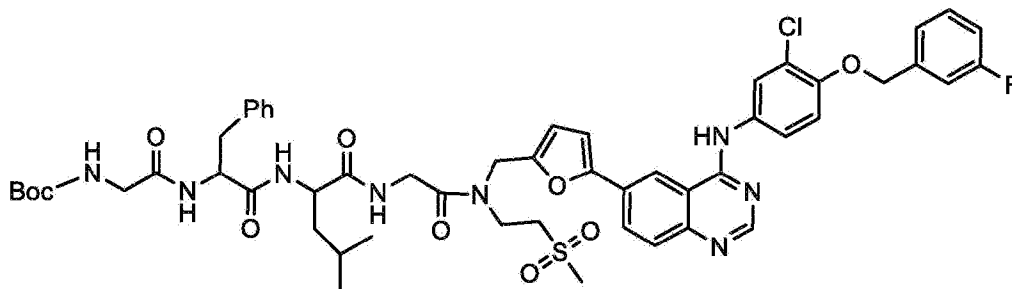
[0289] 1.11 81-189的制备



[0290] 将64-138(5.6g, 6.81mmol)置于500ml圆底烧瓶中然后加入DMF(10ml), 以超声波辅助溶解, 将混合液置于0℃条件下搅拌5分钟, 再缓慢滴加DIEA(5.62m

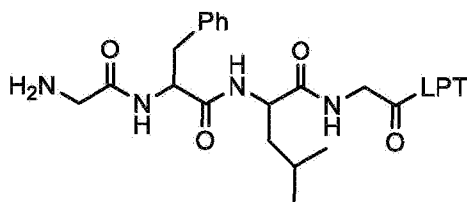
1, 34.05mmol), 继续搅拌反应3分钟后加入丁二酸酐(2.04g, 20.42mmol), 反应结束后, 加入甲基叔丁基醚(450ml)沉降, 以超声波处理, 静置, 倒出上层液体, 将下层油状物用适量的1/9的甲醇/二氯甲烷混合溶剂溶解, 再加入甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 固体析出, 抽滤, 收集滤饼, 烘干得产物5.5g。

[0291] 1.12 81-181的制备



[0292] 取反应物71-85(5.08g, 10.32mmol)、拉帕替尼(5g 8.60mmol, 购于上海衡新)、HOBT(1.39g, 10.32mmol)和HBTU(3.91g, 10.32mmol)置于反应瓶中, 加入DMF(20ml), 以超声波辅助溶解, 置于0摄氏度低温搅拌, 滴入DIEA(7.11ml, 43.02mmol), 滴完之后, 取出至室温继续搅拌反应3小时后。反应结束后, 用去离子水(400ml)和乙酸乙酯(400ml)萃取, 收集有机相, 水相用乙酸乙酯(200ml)再次萃取, 合并有机相, 用饱和碳酸氢钠溶液清洗(100ml × 2), 收集有机相, 用无水硫酸镁除水, 浓缩, 蒸干得产品8.48g。

[0293] 1.13 81-128的制备

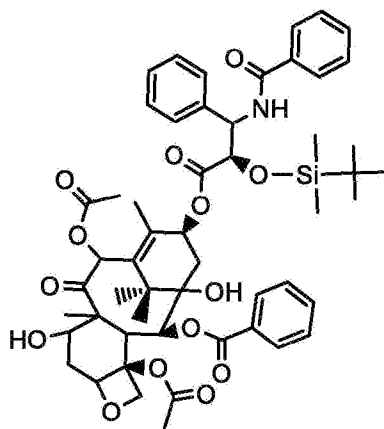


[0294] 取反应物81-181(4.4g, 4.168mmol), 加入二氯甲烷(10ml), 再加入TFA(10ml), 在室温下搅拌反应。反应结束后, 减压旋蒸除去二氯甲烷, 再加入甲基叔丁基醚(200ml), 固体析出, 静置, 倒掉上清液, 加入适量的1/4的甲醇/二氯甲烷混合溶剂溶解, 加入200-300目的硅胶粉, 蒸干, 干法上样, 以1%氨水/2%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩, 蒸干得产品3.97g。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO-d_6) δ 9.85(s, 1H), 8.79-8.67(m, 1H), 8.56(s, 1H), 8.26-

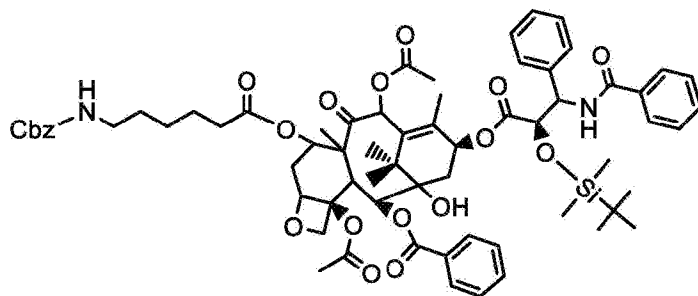
7.96(m,5H),7.80(dd,J=4.9,8.8Hz,1H),7.74(ddd,J=2.6,8.8,13.7Hz,1H),7.47(td,J=6.1,7.9Hz,1H),7.36–7.27(m,3H),7.26–7.03(m,7H),5.26(d,J=2.0Hz,2H),4.74(d,J=29.3Hz,2H),4.62(d,J=7.9Hz,1H),4.39(dt,J=7.5,15.6Hz,1H),4.33–4.22(m,1H),4.14(t,d,J=5.4,16.9,17.4Hz,2H),3.86(t,J=7.4Hz,1H),3.78(t,J=7.5Hz,1H),3.63(t,J=7.6Hz,1H),3.41–3.37(m,3H),3.05–3.03(m,4H),2.84(ddd,J=5.8,8.7,14.4 Hz,1H),1.90(s,2H),1.62(dd,J=6.6,13.3Hz,1H),1.50(dd,J=4.8,10.0Hz,2H),0.94–0.76(m,6H); FT MS ESI m/z [M+H⁺]955.33

[0295] 1.14 59–60的制备



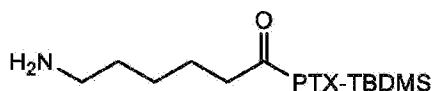
[0296] 将紫杉醇(20g,23.42mmol, 购买于武汉赢元贝, 简称PTX)和咪唑(7.98g,117.12mmol)加入到250ml圆底烧瓶中, 加入DMF, 以超声波辅助溶解, 通入N₂, 排空空气, 再加入TBDMS-Cl(21.2g,142.54mmol),停止通入氮气, 继续室温搅拌反应。反应结束, 将反应液转移到1L分液漏斗中, 加入饱和碳酸氢钠溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)萃取, 水相再用乙酸乙酯萃取(150ml×2)。合并有机相用饱和氯化钠溶液(100ml×2)清洗, 收集有机相, 浓缩, 加入200–300目的硅胶粉蒸干, 干法上样, 用0–100%的乙酸乙酯/石油醚为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩蒸干得到产品22.7g。

[0297] 1.15 59–67的制备



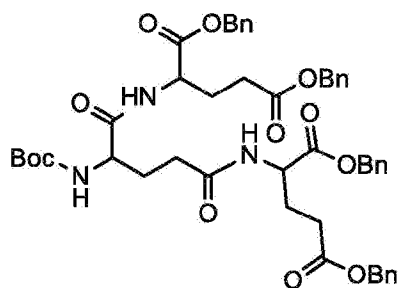
[0298] 将59-60(2g, 7.83mmol)溶于四氢呋喃(20ml)中,置于0℃下搅拌,缓慢滴加 DIEA(1.5ml, 9.04mmol),再滴加特戊酰氯(1.1ml, 9.04mmol),滴加完后,将反应液置于室温反应3h。确认反应完成后之后将反应液置于0℃下搅拌,将64-152(3.65g, 3.76mmol)溶于THF(5ml)中,并缓慢滴入反应液中,之后继续滴加 DIEA(0.69ml, 4.1459mmol),滴加完毕后,将反应液置于室温搅拌反应。反应结束后,取出反应液倒入装有纯水(300ml)和乙酸乙酯(300ml)的2L分液漏斗进行萃取,分离有机相,水相再用乙酸乙酯萃取(100ml×2)。合并有机相,浓缩至150ml,再使用稀盐酸清洗(200ml×2),之后用饱和碳酸氢钠溶液清洗(200ml×2),收集有机相,旋干得产品4.58g。

[0299] 1.16 59-69的制备



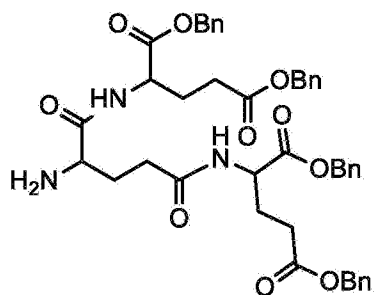
[0300] 将59-67(4.58g, 3.769mmol)溶解在活性炭预处理后的DMA(30ml)中,再加入至氢化反应釜中,再加入10%的Pd/C催化剂(250mg),连接水泵,抽干空气,通入氢气,如此重复3次,调节氢气压力至1.8MPa,置于室温高速搅拌反应,反应结束后,用含硅藻土的抽滤漏斗抽滤,将滤液倒入1L分液漏斗中,在分液漏斗中加入饱和氯化钠溶液(300ml)和乙酸乙酯(300ml)萃取,分离有机相,水相再用乙酸乙酯萃取(100ml×2)。合并有机相以饱和氯化钠溶液(200ml)清洗两次,收集有机相,浓缩,再加入二氯甲烷和甲醇混合溶剂溶解,加入200-300目的硅胶粉,蒸干,干法上样,先后用30%乙酸乙酯/石油醚和3-10% 甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,收集目标产物,旋干得到产品4.08g。

[0301] 1.17 81-120的制备



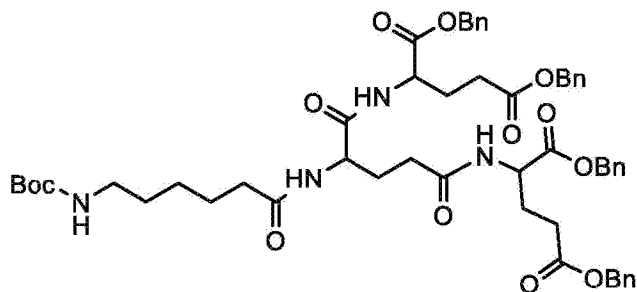
[0302] 将Boc-Glu-OH(3g, 12.13mmol)、L-谷氨酸双苄酯对甲苯磺酸盐(12.72g, 25.48mmol)、HBTU(9.66g, 25.48mmol)和HOBT(3.44g, 25.48mmol)加入到500ml圆底烧瓶中, 然后加入DMF(30ml)使其溶解, 在冰水浴下搅拌3min后, 滴加DIEA(16.03ml, 97.04mmol), 继续在室温下搅拌反应。反应结束, 将反应液转移到装有纯水(200ml)和乙酸乙酯(200ml)的2L分液漏斗中进行萃取, 收集有机相, 水相再用乙酸乙酯萃取(50ml x 2)。合并有机相用饱和碳酸氢钠溶液清洗(50ml x 2), 用无水硫酸镁干燥, 减压浓缩, 蒸干得产物10.5g。

[0303] 1.18 81-121的制备



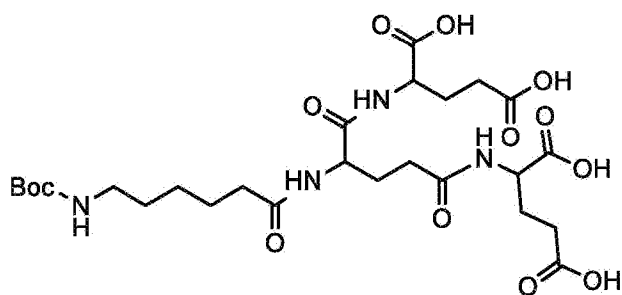
[0304] 将81-120(10.5g, 12.13mmol)置于500ml的圆底烧瓶中, 加入二氯甲烷(14ml), 以超声波辅助溶解, 然后加入TFA(21ml), 室温下搅拌反应。反应结束, 减压旋蒸除去TFA和二氯甲烷, 将反应液转移到1L的分液漏斗中, 加入纯水(300ml)和乙酸乙酯(350ml)进行萃取, 水相再用乙酸乙酯萃取(100ml x 3)。合并有机相以饱和碳酸氢钠溶液中和, 用无水硫酸镁除水, 减压浓缩, 蒸干得产物9.28g。

[0305] 1.19 81-125的制备



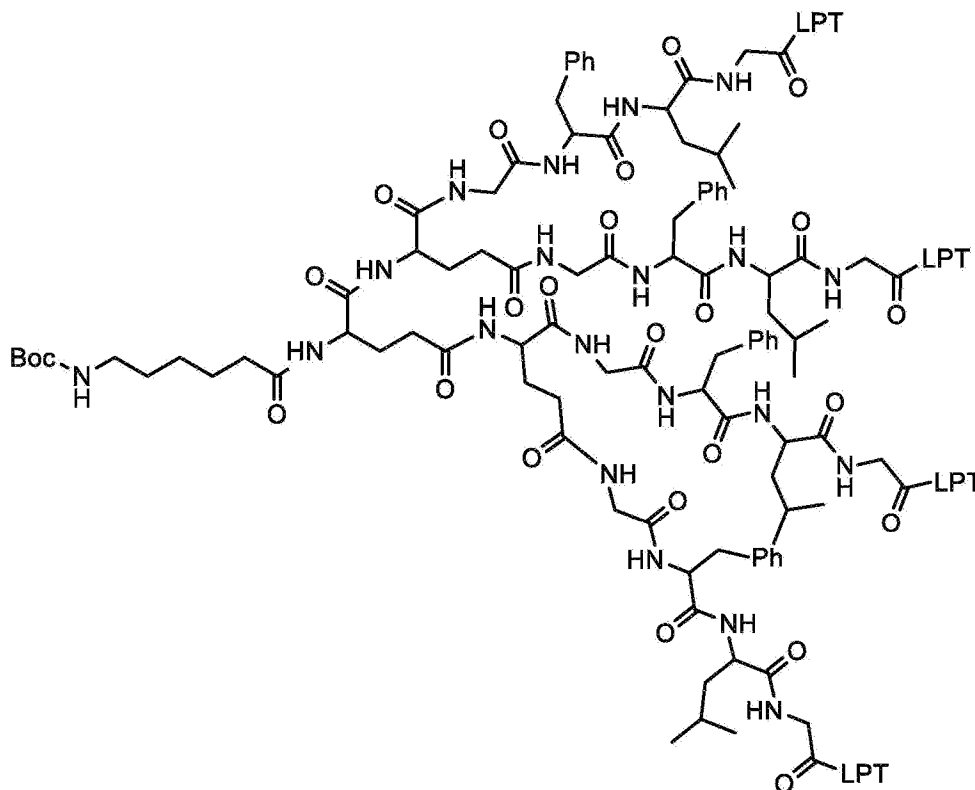
[0306] 将62-13(2.8g, 12.13mmol)、81-121(9.28g, 12.13mmol)、HBTU(5.05g, 13.34mmol)和HOBT(1.8g, 13.34mmol)加入到500ml圆底烧瓶中, 然后加入DMF(20ml)使其溶解, 在冰水浴下搅拌2min后, 加入DIEA(8.01ml, 48.52mmol), 在室温下搅拌反应。反应结束, 将反应液转移到2L的分液漏斗中, 加入纯水(200ml)和乙酸乙酯(100ml)进行萃取, 收集有机相, 水相再用乙酸乙酯(100ml x 3)萃取。合并有机相用饱和碳酸氢钠溶液(100ml x 2)清洗, 收集有机相, 减压浓缩, 加入200-300目的硅胶粉, 蒸干, 干法上样, 以1-2.5%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩, 蒸干得产物10.8g, 产率91%。FT MS ESI m/z [M + Na⁺]1002.34

[0307] 1.20 81-127的制备



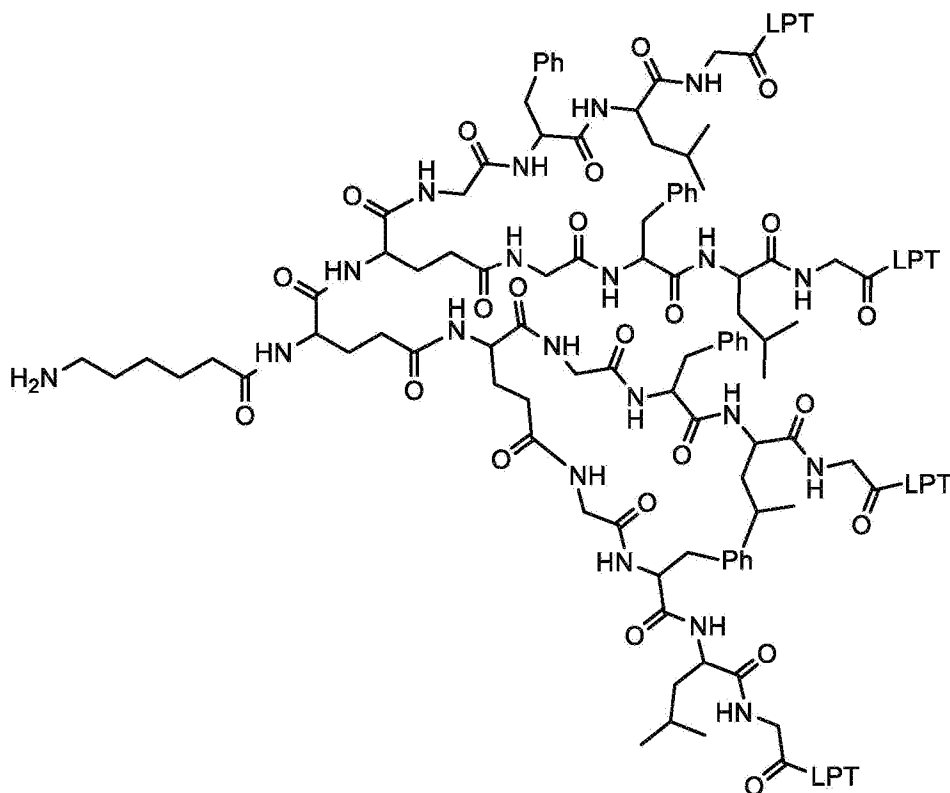
[0308] 将81-125(2g, 2.04mmol)加入到氢化反应釜中, 加入10%的Pd/C催化剂(0.2g), 加入甲醇(30 ml), 通入氢气, 调节压力为2MPa, 在30℃下搅拌过夜。反应结束后, 将反应液用含滤纸的布氏漏斗抽滤, 减压浓缩, 蒸干得产物。

[0309] 1.21 81-132的制备



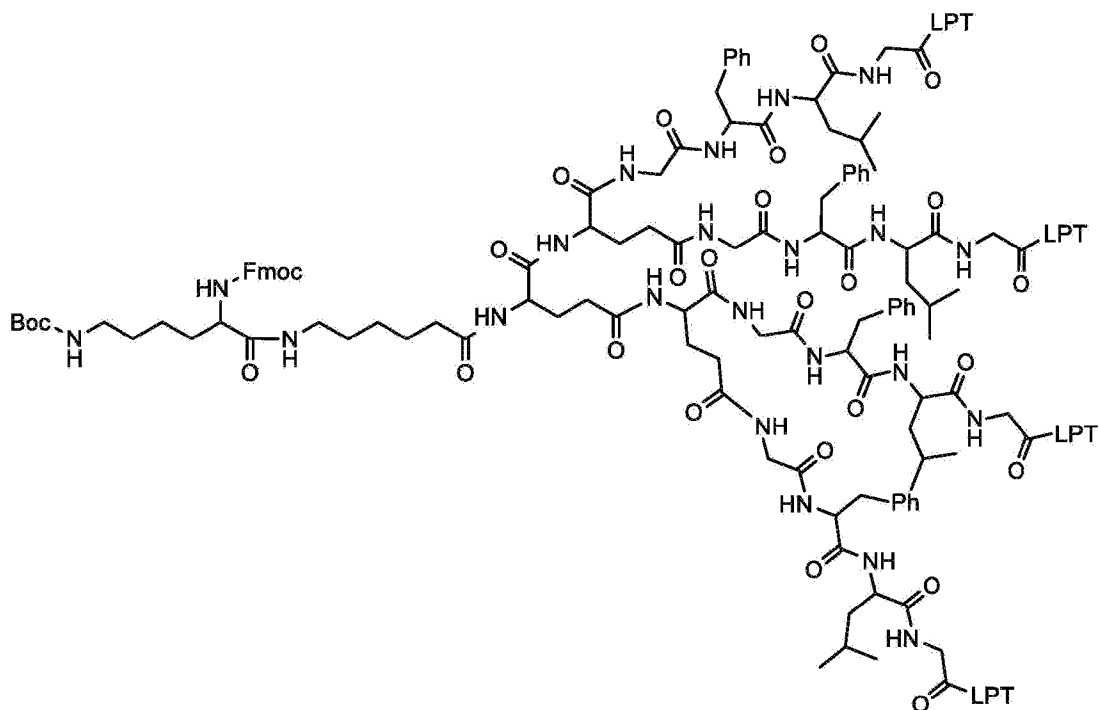
[0310] 将81-127(1.16g, 1.875mmol)、81-128(8.95g, 9.375mmol)、HBTU(3.55g, 9.375mmol)和HOBT(1.26g, 9.375mmol)置于500ml圆底烧瓶中, 然后加入DMF(15ml)溶解, 将混合液置于0℃条件下搅拌1分钟。再缓慢滴加DIEA(5.57ml, 33.75mmol)继续反应。反应结束后, 加入甲基叔丁基醚(450ml)沉降, 固体析出, 抽滤。滤饼重新用适量乙酸乙酯溶解, 在37℃下搅拌5分钟, 抽滤, 收集滤饼, 如此重复三次。再将滤饼用适量DMA溶解, 搅拌下滴加入甲基叔丁基醚, 直至有细小固体颗粒产生后, 再加入适量甲基叔丁基醚, 抽滤, 烘干滤饼得产物5.1g, 产率62.27%。

[0311] 1.22 81-136的制备



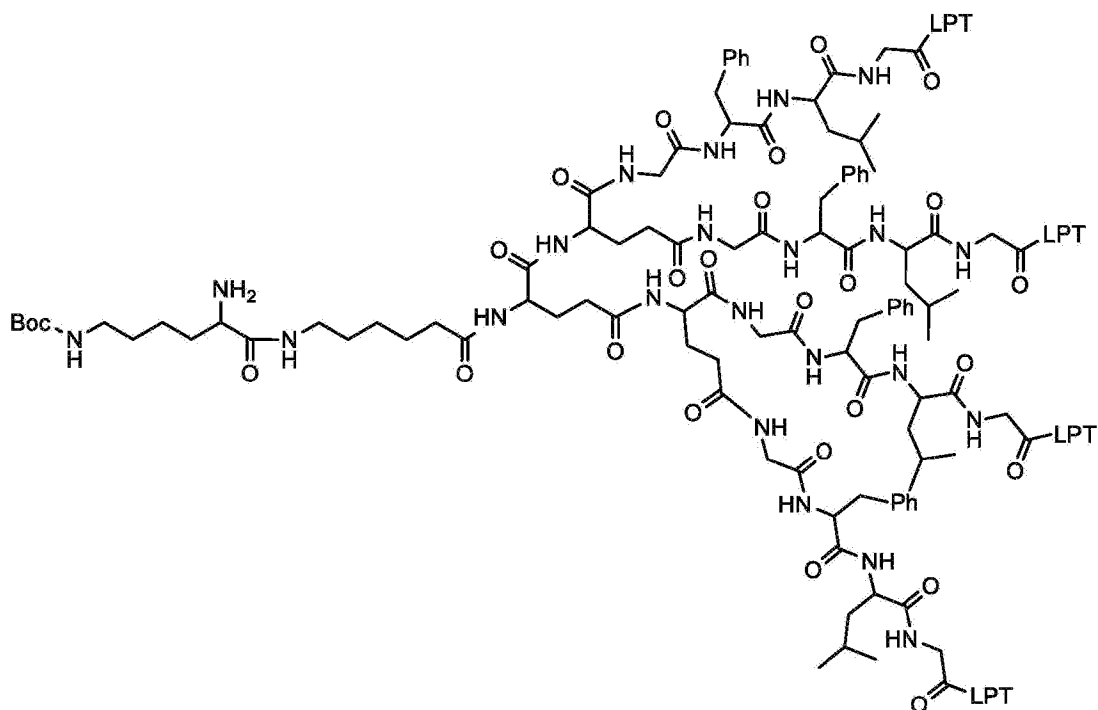
[0312] 将81-132(5.1g,1.16mmol)加入到500ml的圆底烧瓶中,加入TFA(15ml),在室温下搅拌反应。反应完成后减压旋蒸除去二氯甲烷和TFA,再加入适量二氯甲烷,减压旋蒸,直至产物变为粘稠油状,再加入适量甲基叔丁基醚,固体析出,抽滤,烘干滤饼得产物4.95g。MALDI-TOF MS $m/z[M+H^+]$ 4269.65

[0313] 1.23 81-146的制备



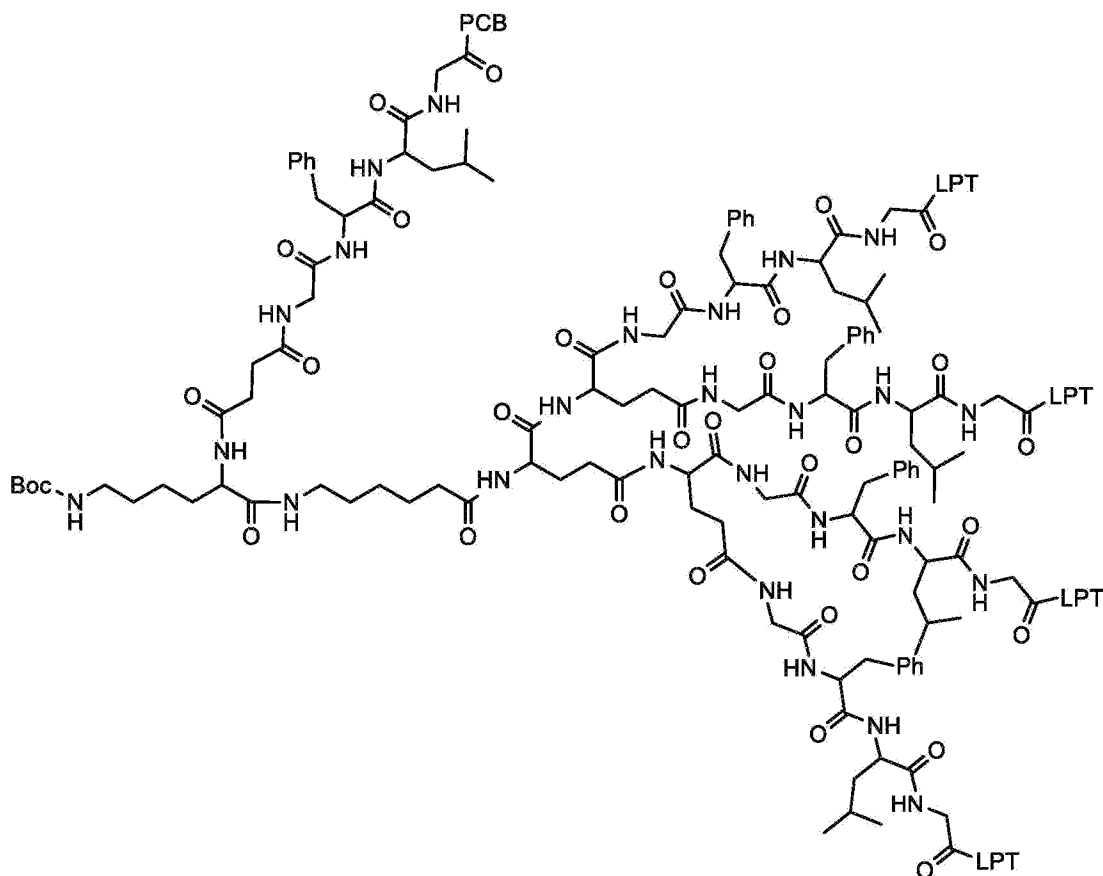
[0314] 取反应物81-136(3.7g, 0.866mmol)、Fmoc-Lys(Boc)-OH(0.6g, 1.3mmol)、HOBT(0.175g, 1.3mmol)和HBTU(0.49g, 1.3mmol)置于反应瓶中,加入DMF(20ml),以超声波辅助溶解,置于0摄氏度低温搅拌2min,滴入DIEA(0.5ml,3.03mmol),滴完之后在室温继续搅拌反应3小时。反应结束后,加入甲基叔丁基醚(450ml),以超声波处理,静置,倒掉上清液,再加入甲基叔丁基醚(200ml)沉降,固体析出,抽滤,滤饼重新用适量DMF溶解,再少量多次加入甲基叔丁基醚(450ml)沉降,抽滤,烘干滤饼得产物4.08g。

[0315] 1.24 81-147的制备



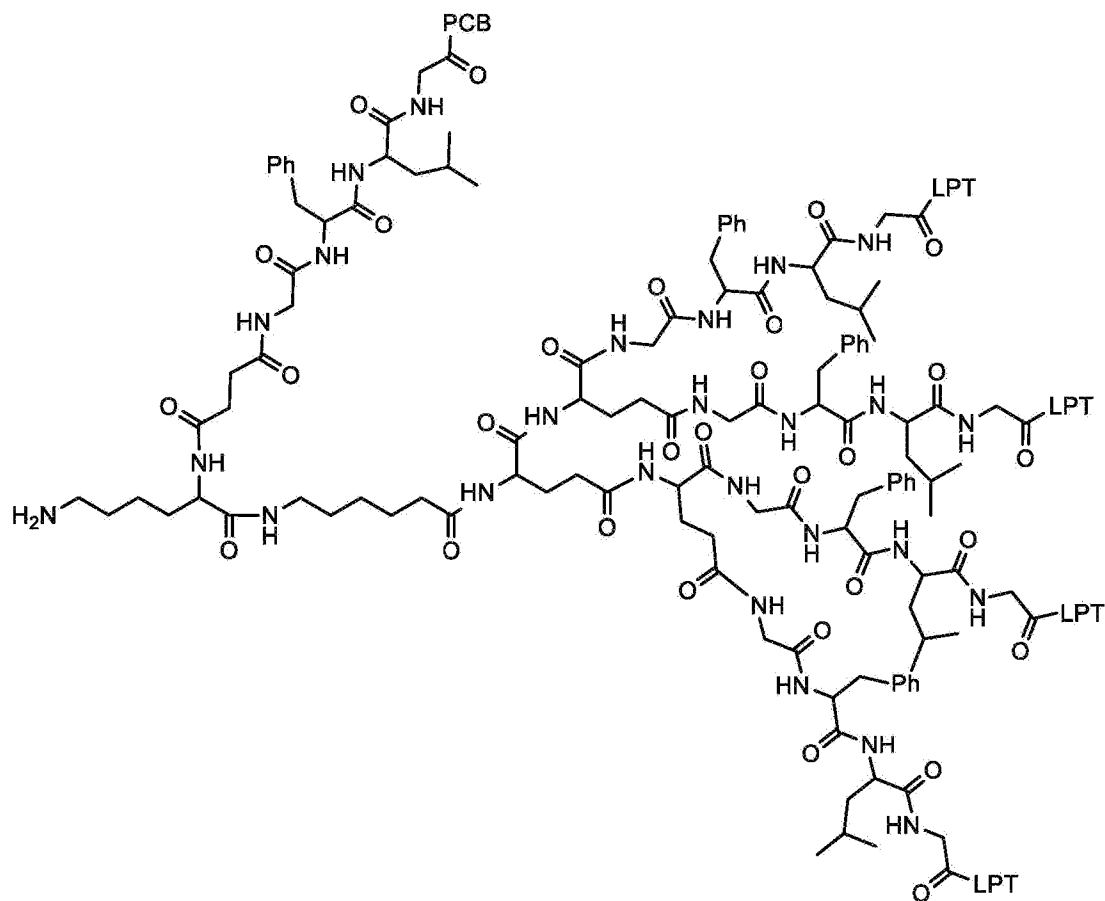
[0316] 取反应物81-146(4g,0.84mmol)，加入DMF(30ml)溶解,再加入二乙胺(30ml，6.3574mmol)，在室温下搅拌反应。反应结束后,加入正己烷(50ml)和甲基叔丁基醚(450ml)沉降，固体析出，倒出上清液，再将固体用适量DMF溶解，少量多次加入甲基叔丁基醚(450ml)，直至有大量固体析出，抽滤，滤饼重新用适量DMF溶解，再加入甲基叔丁基醚(450ml)沉降，如此重复三次。烘干滤饼得产物3.1g。

[0317] 1.25 81-185的制备



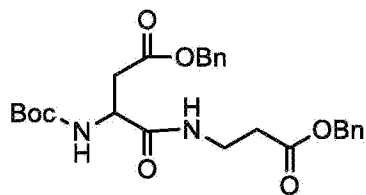
[0318] 将81-189(2.31g, 2.508mmol)、HBTU(0.9511g, 2.508mmol)和HOBT(0.06g, 0.495mmol)置于50ml圆底烧瓶中, 然后加入DMF(5ml)使其溶解, 将混合液置于0℃条件下搅拌1分钟, 再缓慢滴加DIEA(1.72ml, 10.45mmol), 室温搅拌反应5min后加入81-147(9.4g, 2.09mmol)的DMF溶液, 继续反应。反应结束后, 加入甲基叔丁基醚(450ml)沉降, 固体析出, 抽滤, 滤饼重新用适量DMF溶解, 再加入甲基叔丁基醚(450ml)沉降, 如此重复三次, 烘干滤饼得产物。

[0319] 1.26 81-203的制备



[0320] 将81-185(5.5g,1.018mmol)加入到500ml的圆底烧瓶中,加入二氯甲烷(3ml)溶解,然后加入TFA(20ml),在室温下搅拌反应。反应完成后旋蒸除去二氯甲烷和TFA,再加入适量二氯甲烷,以超声波辅助溶解,加入甲基叔丁基醚(450ml)沉降,固体析出,抽滤,滤饼重新用适量DMF溶解,再加入甲基叔丁基醚(450ml)沉降,如此重复三次。烘干滤饼得产物。

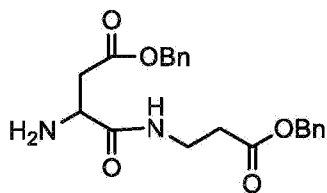
[0321] 1.27 81-9的制备



[0322] 将Boc-Asp(Obzl.)-OH(9.19g, 28.45mmol)、H-β-Ala-Obzl.TsOH(10g, 28.45mmol)、HBTU(15.1g, 39.83mmol)和HOBT(5.38g, 39.83mmol)加入到500ml圆底烧瓶中,以适量DMF溶解,将反应置于0℃条件下搅拌约3分钟,然后缓慢滴加DIEA(21.16L, 128.025mmol),在室温下搅拌反应过夜。反应结束后,将反

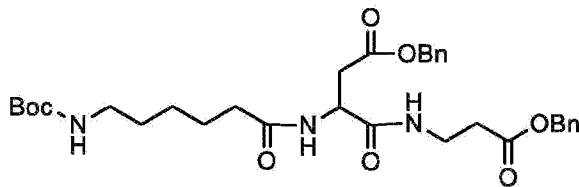
应液转移到1L分液漏斗中,加入纯水(300ml)和乙酸乙酯(200ml)萃取,收集有机相,水相用乙酸乙酯萃取(200ml×2),合并有机相,有机相用饱和碳酸氢钠溶液(100ml×2)清洗,浓缩,用无水硫酸镁除水,蒸干得到产品13.78g。

[0323] 1.28 81-10的制备



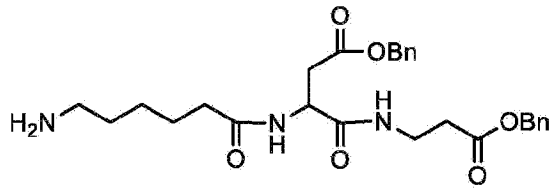
[0324] 将81-9(13.78g, 28.45mmol)投入到250ml圆底烧瓶中,加入二氯甲烷(20ml)使其溶解,再加入TFA(48.63g, 426.59mmol),在室温下搅拌反应。反应结束后,减压浓缩除去二氯甲烷,再将反应液转移到1L的分液漏斗中,加入纯水(100ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取,少量多次加入碳酸氢钠粉末中和TFA,收集有机相,水相再用乙酸乙酯萃取(200ml×2)。合并有机相,无水硫酸镁除水,蒸干得到产品10.92g。

[0325] 1.29 74-100的制备



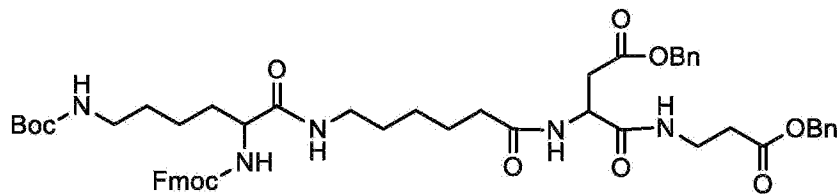
[0326] 将62-13(2.63g, 11.38mmol)、81-10(4.37g, 11.38mmol)、HBTU(1.84g, 13.65mmol)和HOBT(5.17g, 13.65mmol)置于500ml圆底烧瓶中,然后加入DMF(15ml)使其溶解,将混合液置于0℃条件下搅拌2分钟。再缓慢滴加DIEA(8.46ml, 51.21mmol)继续反应。反应结束后,取出反应液倒入2L分液漏斗中,在分液漏斗中加入纯水(300ml)和乙酸乙酯(300ml)进行萃取,分离有机相,水相再用乙酸乙酯萃取(100ml×2)。合并有机相加入饱和碳酸氢钠溶液(200ml×2)清洗。收集有机相,浓缩,用无水硫酸镁除水,加入200-300目的硅胶粉蒸干,干法上样,以0.5-2% 甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,收集目标产物,蒸干得产物3.4g。

[0327] 1.30 74-101的制备



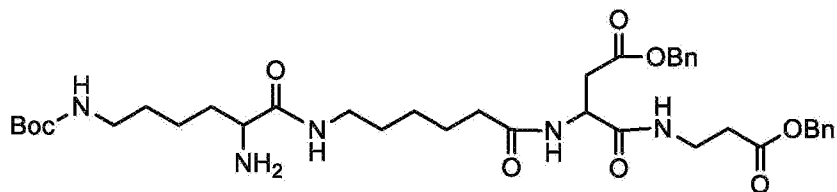
[0328] 将74-100(3.4g, 5.68mmol)加入到500ml的圆底烧瓶中, 加入TFA(12.98g)溶解, 在室温下搅拌反应。反应完成后旋蒸除去TFA, 用适量乙酸乙酯溶解后倒入2升的分液漏斗中, 在分液漏斗中加入纯水(300ml)和乙酸乙酯(300ml)进行萃取, 少量多次加入碳酸氢钠粉末中和TFA, 收集有机相, 水相再用乙酸乙酯萃取(100ml × 2)。合并有机相浓缩后经无水硫酸镁除水, 蒸干得产物2.83g。

[0329] 1.31 74-102的制备



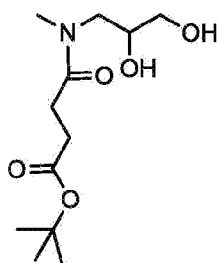
[0330] 将74-101(2.83g, 5.68mmol)、Fmoc-Lys(Boc)-OH(2.66g, 5.68mmol)、HBTU(2.58g, 6.82mmol)和HOBT(0.92g, 6.82mmol)置于500ml圆底烧瓶中, 然后加入DMF(15ml)使其溶解, 将混合液置于0℃条件下搅拌3分钟。再缓慢滴加DIEA(4.23ml, 25.59mmol)继续反应。反应结束后, 取出反应液倒入2L分液漏斗中, 在分液漏斗中加入纯水(300ml)和乙酸乙酯(300ml)萃取, 分离有机相, 水相再用乙酸乙酯萃取(100ml × 2)。合并有机相加入饱和碳酸氢钠溶液清洗(200ml × 2), 收集有机相, 浓缩后用无水硫酸镁除水, 加入200-300目的硅胶粉, 蒸干, 干法上样, 用0.5-1.5% 甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集产品, 浓缩, 蒸干得到产物5.39g。

[0331] 1.32 74-103的制备



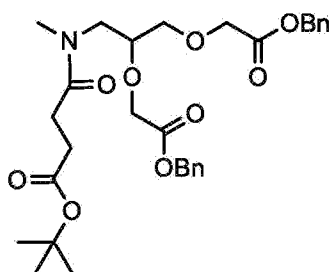
[0332] 将74-102(5.39g, 5.68mmol)置于500ml的圆底烧瓶中, 加入DMF(10ml)溶解, 然后加入吗啉(7.43ml, 85.32mmol)室温下搅拌反应。反应结束后, 取出反应液倒入2L分液漏斗中, 在分液漏斗中加入纯水(300ml)和乙酸乙酯(300ml)进行萃取, 分离有机相, 水相再用乙酸乙酯萃取(100ml $\times$ 2)。合并有机相加入饱和碳酸氢钠溶液清洗(200ml $\times$ 2), 收集有机相, 浓缩后用无水硫酸镁除水, 加入200-300目的硅胶粉蒸干, 干法上样, 用5-7% 甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集产品, 浓缩, 蒸干得到产物1.4g。

[0333] 1.33 81-60的制备



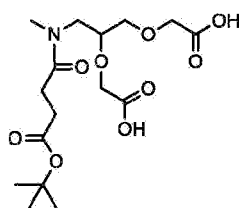
[0334] 将3-(methyamine)propane-1,2-diol(3g, 28.53mmol)、琥珀酸单叔丁酯(4.96g, 28.53mmol)和HATU(11.39g, 29.96mmol)置于500ml圆底烧瓶中, 然后加入乙腈(20ml), 以超声波辅助溶解, 将混合液置于-5℃条件下搅拌2分钟。再缓慢滴加DIEA(24.75ml, 149.8mmol)继续反应。反应完成后, 减压旋蒸除去乙腈, 加入甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 倒掉上清液, 再加入甲基叔丁基醚 (200ml)沉降, 倒掉上清液, 如此反复多次, 直至产物变为粘稠油状。加入适量二氯甲烷以超声波辅助溶解, 加入200-300目的硅胶粉蒸干, 干法上样, 用0-1.5% 甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩, 蒸干得到产物5.45g, 产率3.15%。¹H-NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 3.75-3.53(m, 3H), 3.43-3.14(m, 4H), 2.90(s, 3H), 2.57-2.45(m, 2H), 2.43-2.31(m, 2H), 1.35(s, 9H); FT MS ESI m/z[M+H⁺]262.16

[0335] 1.34 81-65的制备



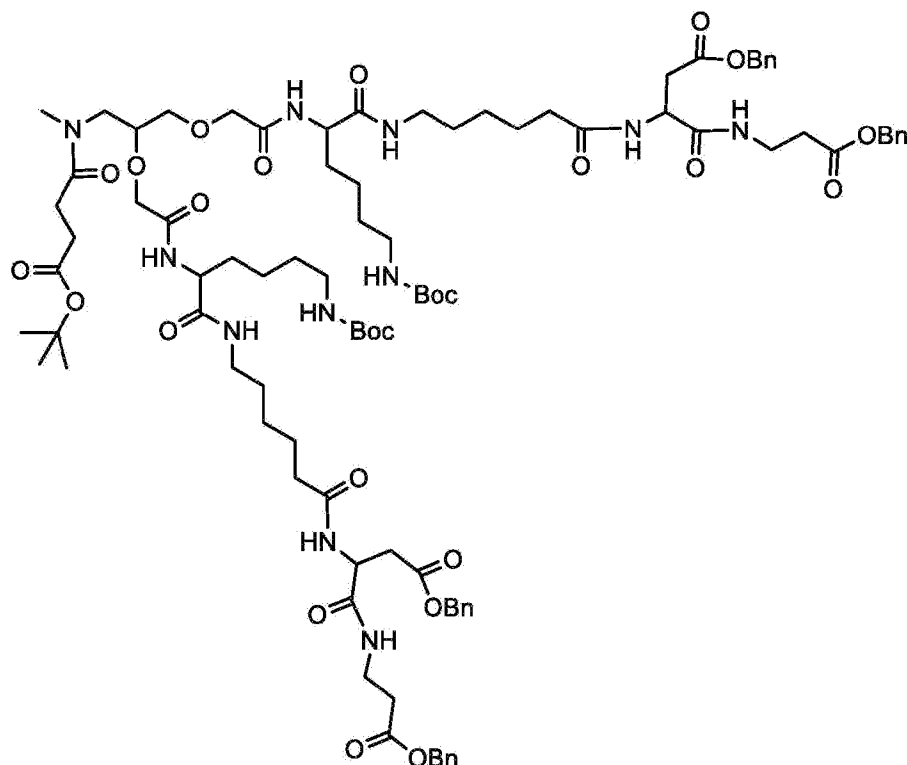
[0336] 向500ml圆底烧瓶中然后加入超干THF(15ml), 加入60%的NaH(0.22g, 5.739mmol), 搅拌至无气泡产生后加入81-60(0.5g, 1.913mmol)和溴乙酸苄酯(1.75g, 7.653mmol), 在氮气氛围下搅拌反应。反应结束后, 取出反应液倒入1L分液漏斗中, 在分液漏斗中加入稀盐酸溶液(100ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取, 分离有机相, 水相再用乙酸乙酯萃取(100ml × 2)。合并有机相使用饱和氯化钠溶液清洗(50ml × 2), 收集有机相, 浓缩后用无水硫酸镁除水, 加入200-300目的硅胶粉蒸干, 干法上样, 以0.2-5%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩、蒸干得到产物0.23g, 产率21.69%。
¹H-NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 7.44-7.27(m, 10H), 5.18-5.12(m, 4H), 4.22-4.17(m, 4H), 3.76-3.71(m, 1H), 3.43-3.14(m, 4H), 3.01(s, 3H), 2.49-2.43(m, 2H), 2.42-2.30(m, 2H), 1.37(s, 9H); FT MS ESI m/z[M+H⁺]558.26

[0337] 1.35 81-82的制备



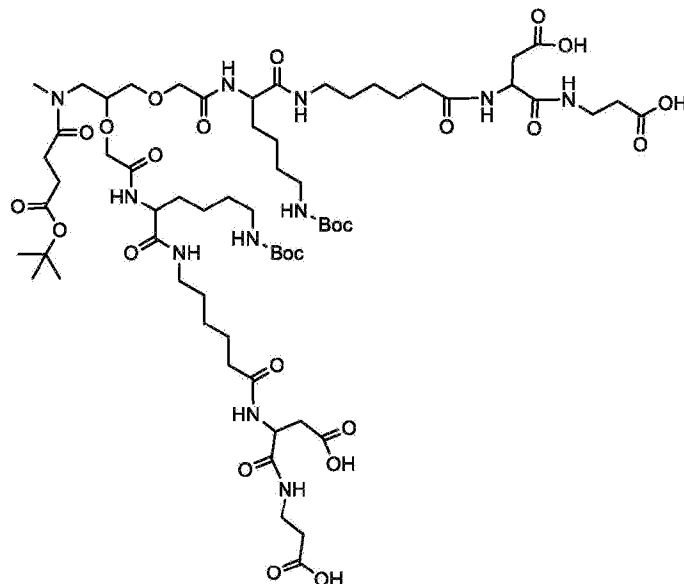
[0338] 将原料81-65(0.5g, 0.896mmol)和10%的Pd/C催化剂(20mg)加入到氢化反应装置中, 然后加入DMF(8ml)使其溶解, 充氢至2MPa, 在常温下过夜反应。反应完成后, 收集含钯碳的反应液。

[0339] 1.36 81-85的制备



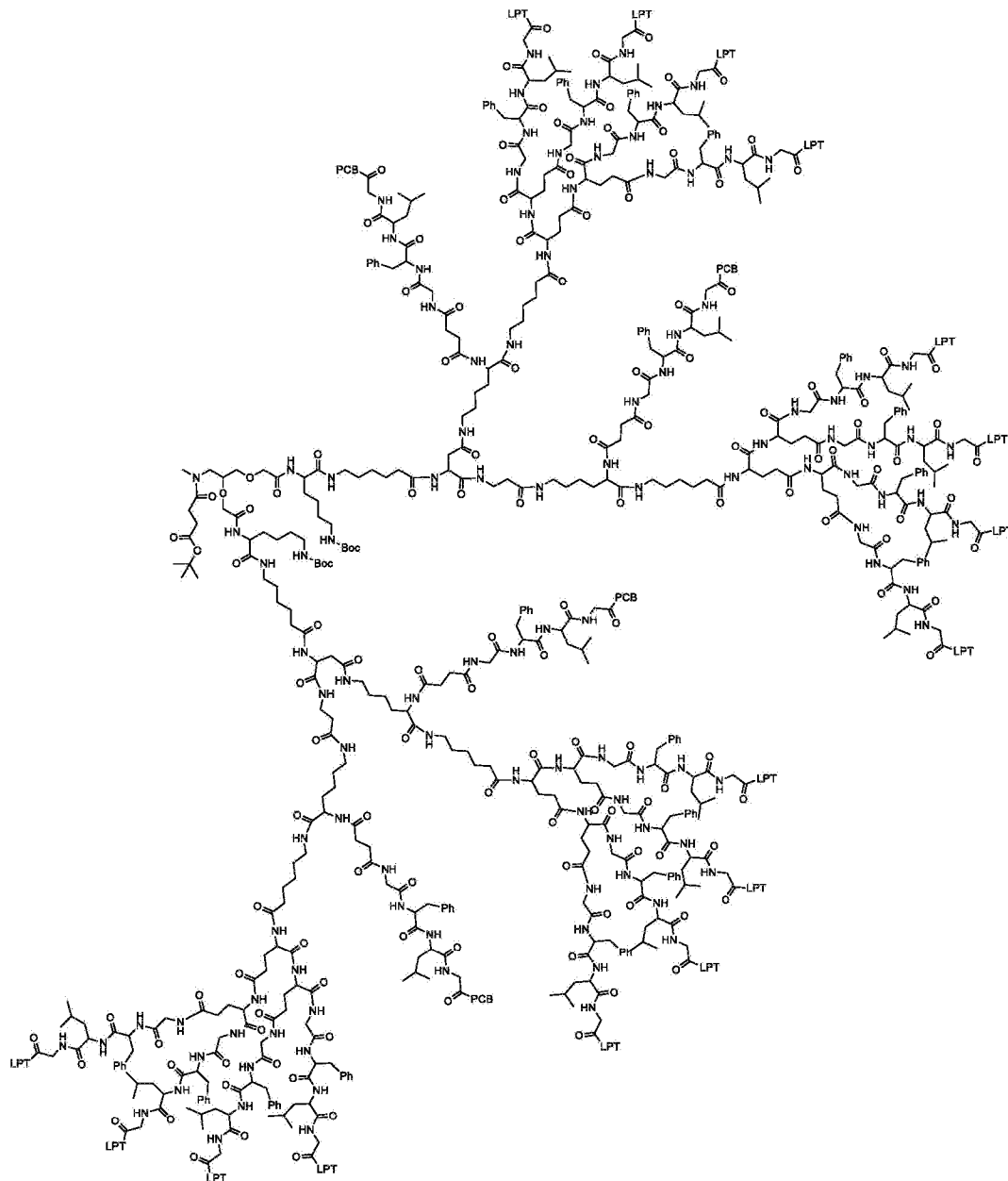
[0340] 将81-82(0.33g, 0.896mmol)、74-103(1.42g, 1.97mmol)、HBTU(0.74g, 1.97mmol)和HOBT(0.26g, 1.97mmol)置于50ml圆底烧瓶中, 然后加入DMF(5ml)使其溶解, 将混合液置于0℃条件下搅拌1分钟。再缓慢滴加DIEA(1.03ml, 6.27mmol)继续反应。反应结束后, 抽滤除去钨碳, 再加入正己烷(50ml)和甲基叔丁基醚(450ml)沉降, 以超声波处理, 静置, 倒掉上清液, 多次重复直至产物变为粘稠油状, 再加入二氯甲烷, 以超声波辅助溶解, 加入200-300目的硅胶粉蒸干, 干法上样, 以2-3% 甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩, 蒸干得到产物0.96g, 产率60%。FT MS ESI m/z [M+Na⁺] 1815.93

[0341] 1.37 81-197的制备



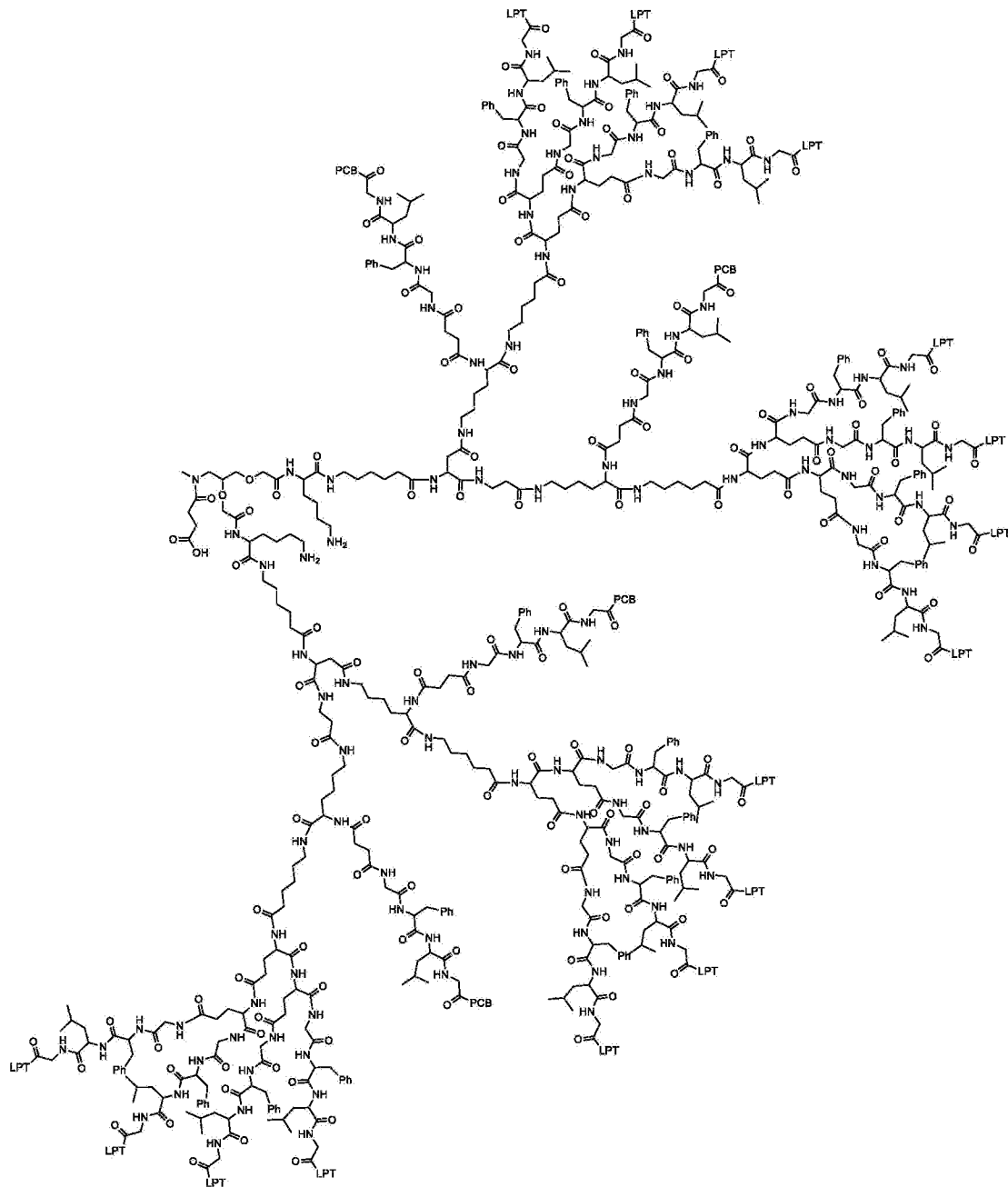
[0342] 将原料81-85(0.4g, 0.223mmol)和10%的Pd/C钯碳催化剂(50mg)加入到氢化反应装置中, 然后加入甲醇(10ml)使其溶解, 封闭氢化反应装置, 以水泵抽真空, 再充入约2MPa的氢气, 如此反复三次, 最后调节氢气压力至2.2MPa, 然后在室温下反应过夜。反应完成后, 用含滤纸的布氏漏斗抽滤, 用甲醇(3ml × 3)清洗反应装置, 蒸干得到反应产物0.31g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 12.10-12.01(m,4H),8.13-8.05(m,4H),8.02-7.90(m,4H),7.44-7.37(m,2H),4.22-4.12(m,8H),3.76-3.71(m,3H),3.65-3.52(m,4H),3.43-3.14(m,12H),3.08-3.00(m,5H),2.52-2.43(m,10H),2.42-2.30(m,2H),1.67-1.57(m,2H),1.57-1.49(m,2H),1.49-1.41(m,4H),1.41-1.29(m,35H),1.28-1.10(m,8H)

[0343] 1.38 81-204的制备



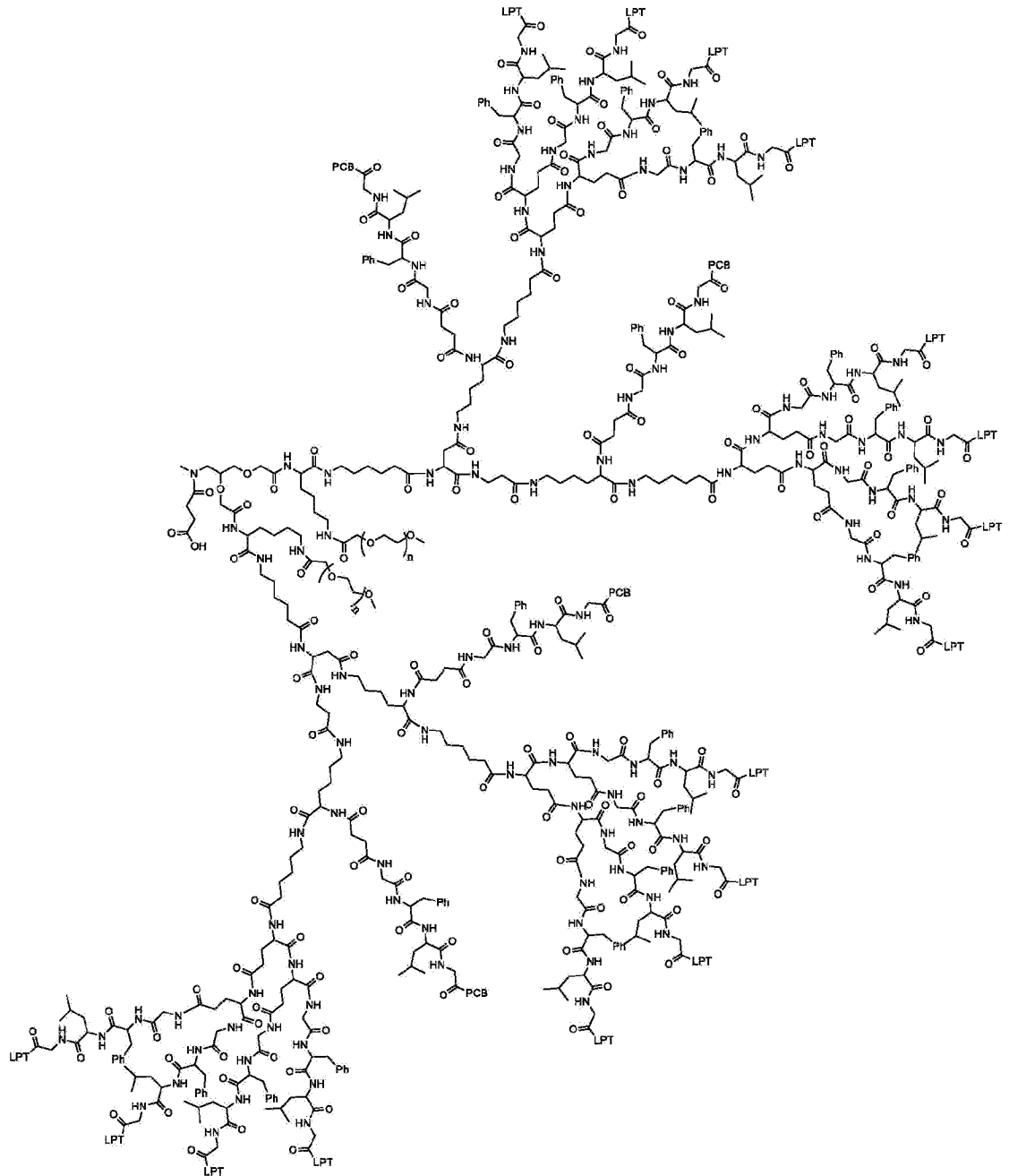
[0344] 将81-197(0.31g, 0.217mmol)、81-203(5.3g, 0.999mmol)、HBTU(0.378g, 0.999mmol)和HOBT(0.134g, 0.999mmol)置于50ml圆底烧瓶中, 然后加入DMF(20ml)和NMP(10ml)使其溶解, 将混合液置于0℃条件下搅拌1分钟。再缓慢滴加DIEA(0.57ml, 3.472mmol)继续反应。反应结束后, 加入甲醇(450ml)沉降, 固体析出, 抽滤。滤饼重新用适量DMF和NMP溶解, 再加入甲醇(450ml)沉降, 如此重复三次, 烘干滤饼得产物4.89g。

[0345] 1.39 81-205的制备



[0346] 将81-204(4.94g, 0.218mmol)加入到50ml的圆底烧瓶中, 加入TFA(35ml)在室温下搅拌反应20小时。反应完成后加入适量二氯甲烷溶解, 旋蒸除去二氯甲烷, 再加入甲基叔丁基醚(30ml), 固体析出, 静置, 倒掉上清液, 蒸干, 再将固体用适量DMF溶解, 滴加入DIEA摇晃, 再加入甲基叔丁基醚(300ml), 固体析出, 抽滤, 烘干滤饼得产物4.5g。

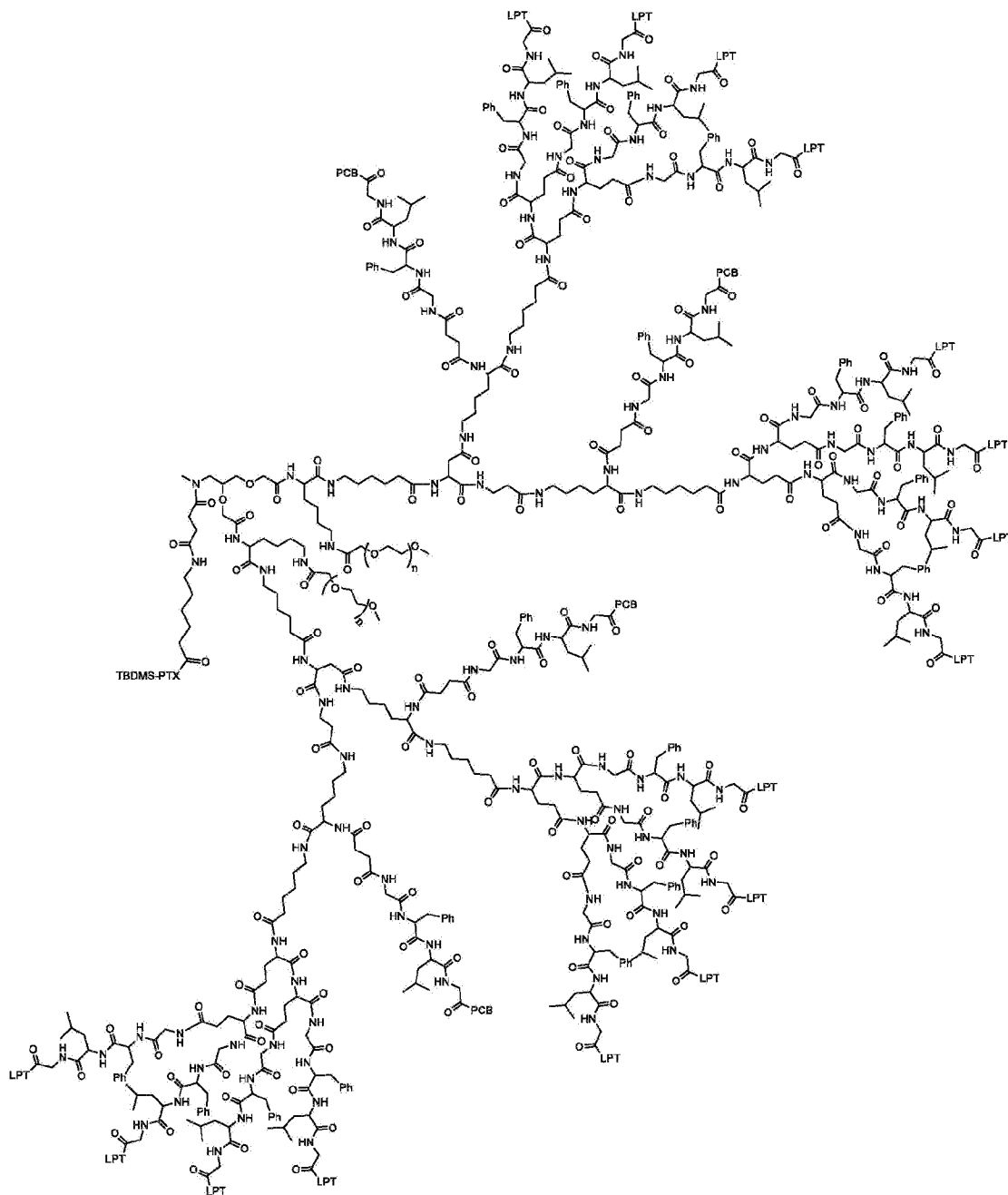
[0347] 1.40 81-206的制备



[0348] 将81-205(2g, 0.896mmol)置于50ml圆底烧瓶中然后加入超干DMF(10ml), 以超声波辅助溶解, 将混合液置于0℃条件下搅拌3分钟。再缓慢滴加DIEA(0.148 ml, 0.896mmol),继续搅拌反应5分钟后加入M-SCM-10K(2g, 0.188mmol,购于键凯, 批次: A3016-N230101),反应结束后,加入甲基叔丁基醚(450ml)沉降, 固体析出, 倒掉上清液, 再加入甲基叔丁基醚, 以超声波处理, 静置, 倒掉上清液, 如此重复5次, 蒸干得固体粉末, 再将固体粉末用适量的甲醇/二氯甲烷(体积比为4: 6)混合溶剂溶解, 加入100-200目的硅胶粉蒸干, 干法上样, 以1%氨水/6-

9% 甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩, 蒸干得到产物 2.2g。

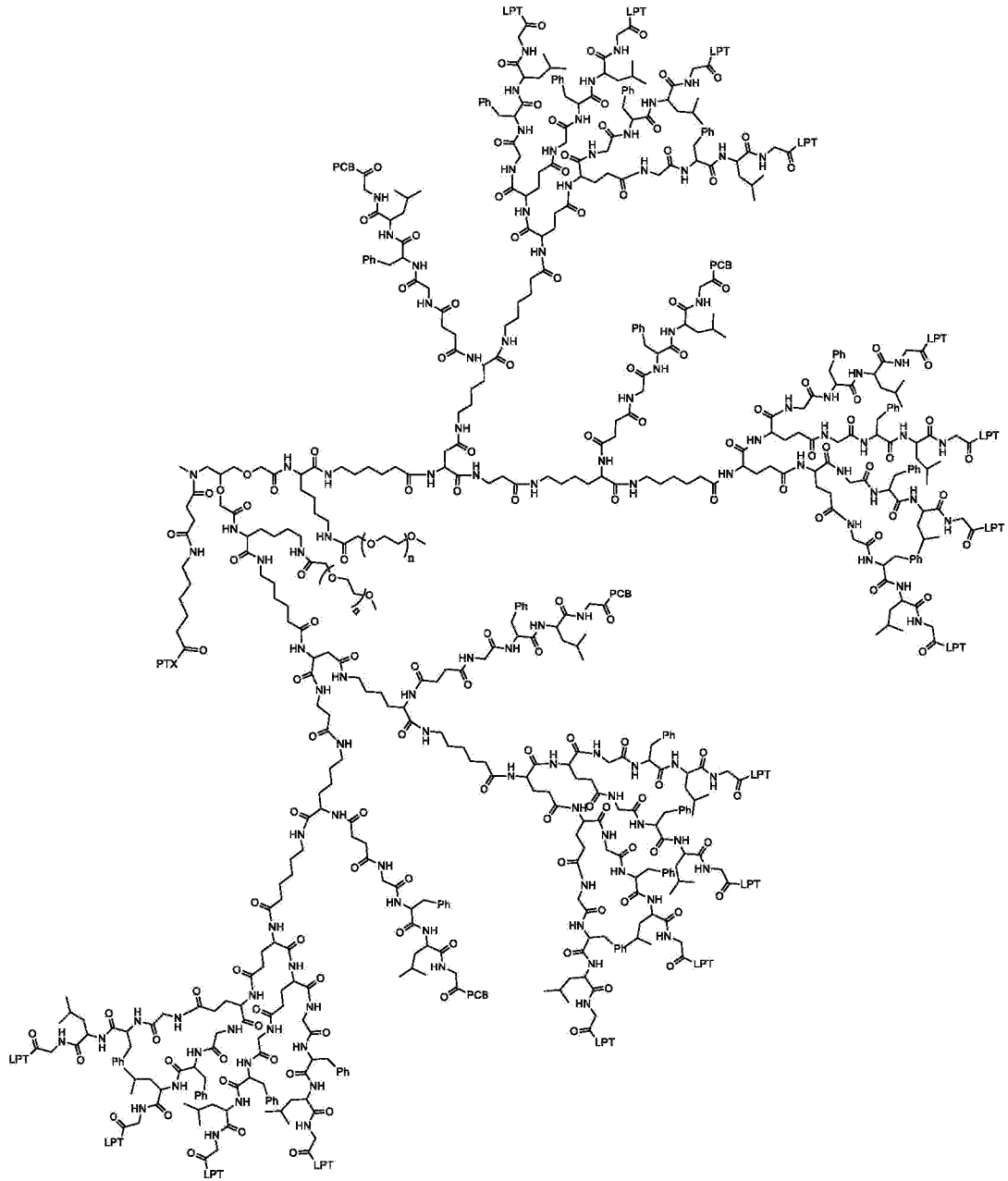
[0349] 1.41 81-212的制备



[0350] 将81-206(1.9g, 0.0437mmol)、59-69(0.141g,0.131mmol)、HBTU(0.049g, 0.1313mmol)和HOBT(0.0177g, 0.1313mmol)置于50ml圆底烧瓶中, 然后加入DMF(10ml)溶解, 滴加入三乙胺(0.1ml)进行反应。反应结束后,加入甲基叔丁基醚(45ml)沉降, 固体析出, 以超声波处理, 静置, 倒掉上清液, 如此重复3次。

再蒸干为固体，加入适量的甲醇/二氯甲烷(体积比为4: 6)混合溶剂进行溶解，再加入大量甲基叔丁基醚，固体析出，静置，倒掉上清液，蒸干固体得产物1. 68g。

[0351] 1.42 81-214的制备

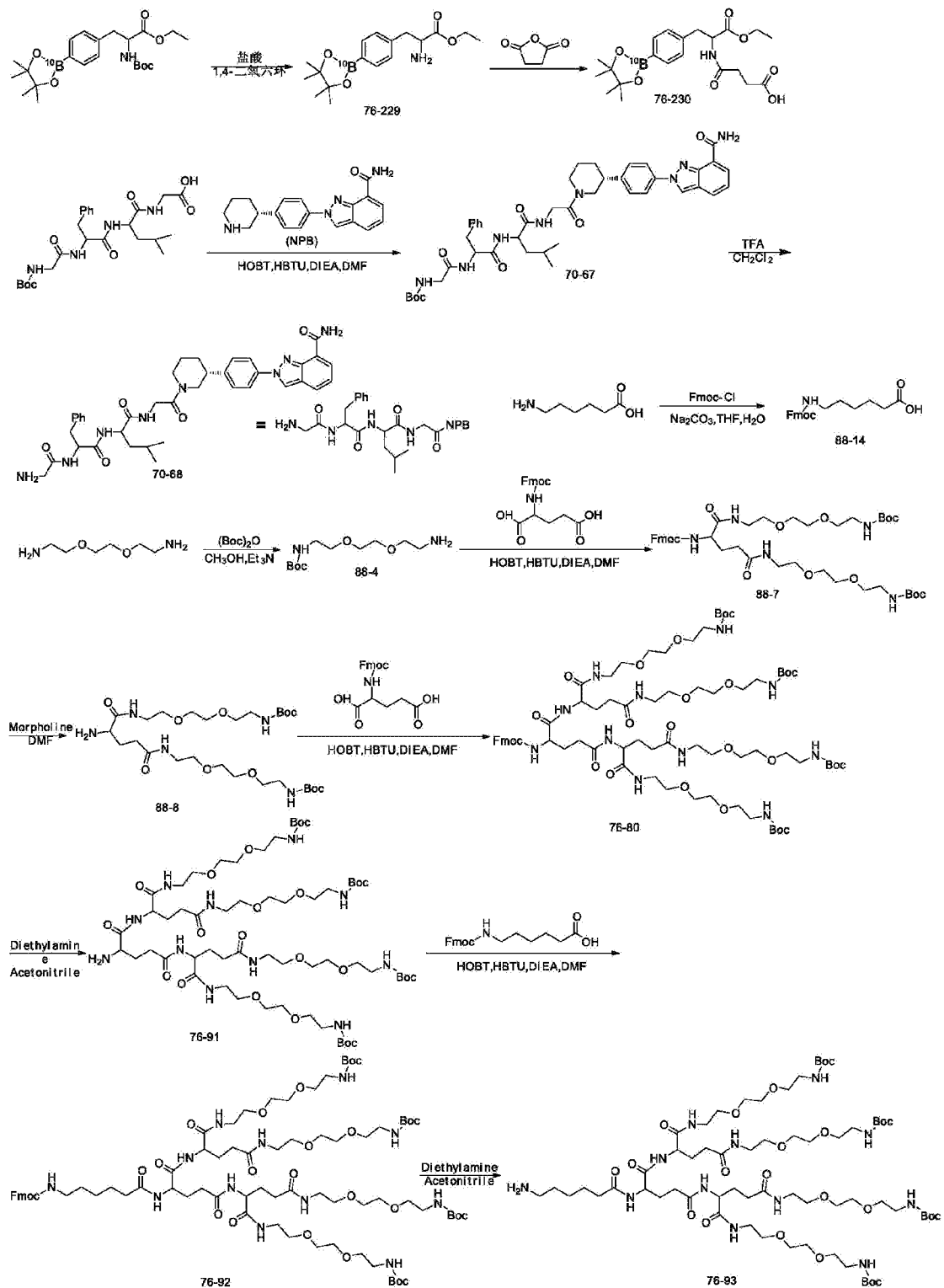


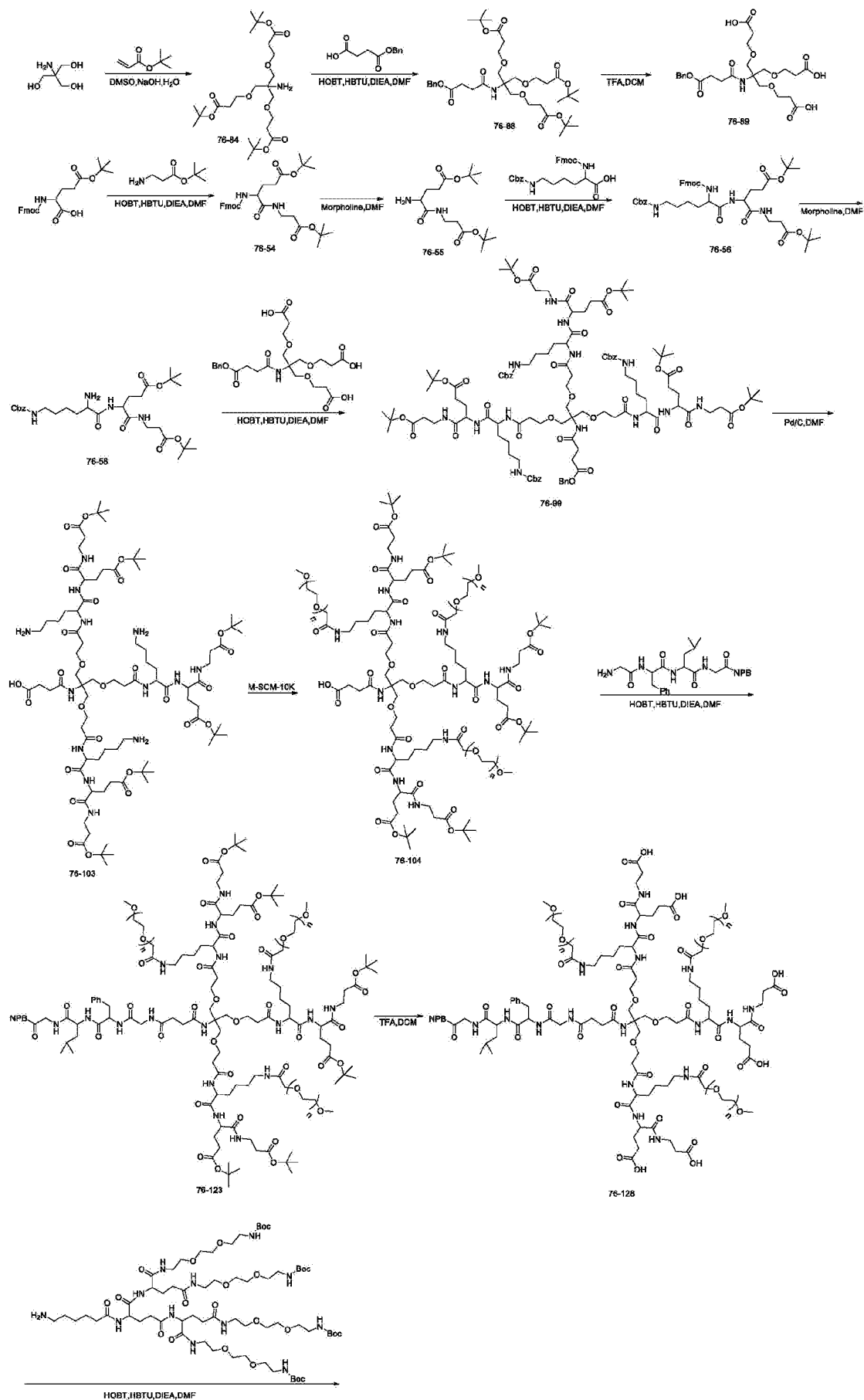
[0352] 称取81-212(1.68g,0.0378mmol)加入适量THF溶解，再加入TBAF(0.477g,1.512 mmol)在室温下搅拌反应。反应完成后，加入甲基叔丁基醚(300ml)，固体析出，以超声波处理，静置，倒出上清液，再加入适量甲基叔丁基醚，以超声处理，静置，倒出上清液，蒸干固体，将固体用适量的4/6的甲醇/二氯

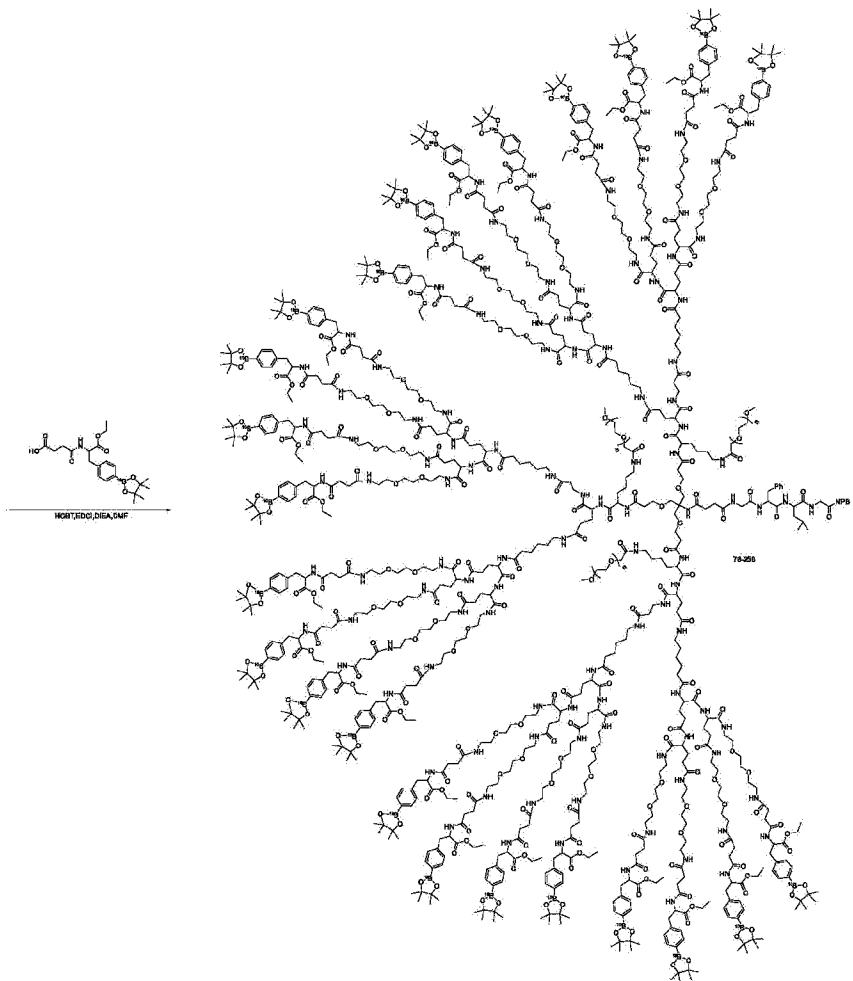
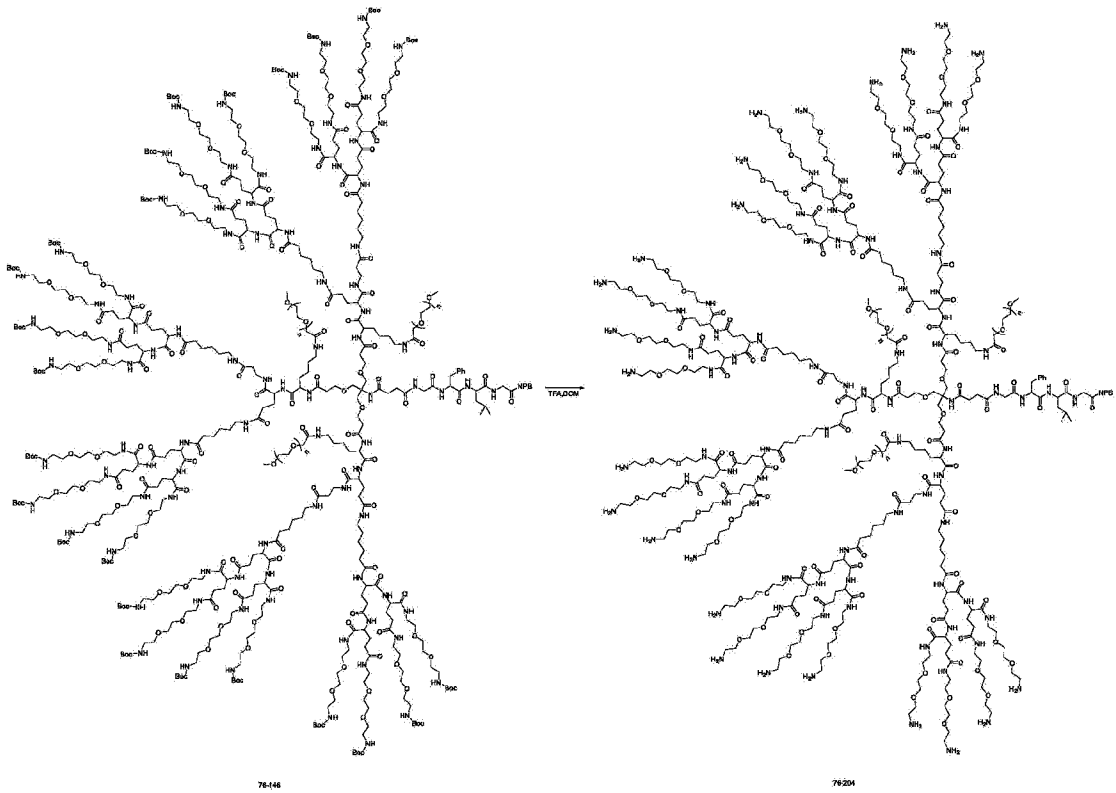
甲烷混合溶剂溶解，加入100–200目的硅胶粉，蒸干，干法上样，以1%三乙胺/10%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析，收集目标产物，蒸干，再用适量的乙醇/二氯甲烷(体积比为3: 7)混合溶剂溶解，再加入甲基叔丁基醚(300ml),固体析出，抽滤，重复此溶解/析出过程3次，烘干滤饼得产物1.2g。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO-d_6) δ 10.16–10.04(m, 5H), 9.93–9.77(m, 16H), 8.96–8.80(m, 5H), 8.80–8.66(m, 16H), 8.60–8.47(m, 15H), 8.29–7.89(m, 169H), 7.89–7.58(m, 19H), 7.58–7.36(m, 22H), 7.36–6.96(m, 183H), 6.72–6.59(m, 10H), 6.57–6.47(m, 10H), 6.05–5.72(m, 6H), 5.57–5.36(m, 7H), 5.29–4.98(m, 36H), 4.85–4.65(m, 30H), 4.63–4.43(m, 28H), 4.43–4.29(m, 50H), 4.29–3.91(m, 44H), 3.87–3.26(m, 2053H), 3.20–2.67(m, 173H), 2.65–2.24(m, 65H), 2.24–2.01(m, 37H), 1.95–1.78(m, 17H), 1.78–1.07(m, 195H), 0.94–0.66(m, 120H)。

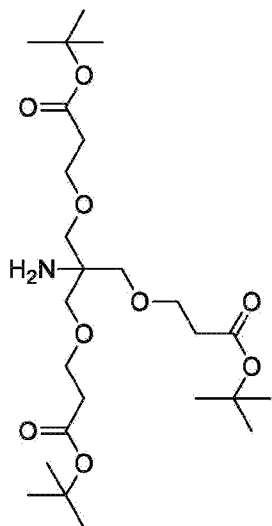
[0353] 实施例2化合物76–258的合成





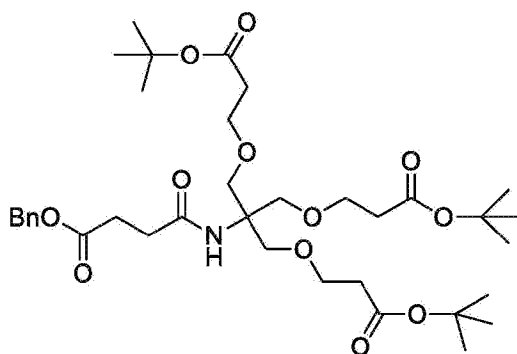


[0354] 2.1 76-84的制备



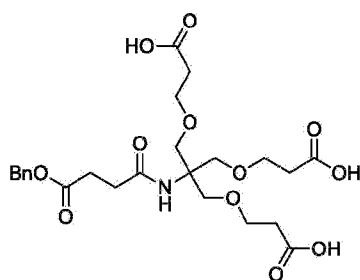
[0355] 将Trometamol(2.42g, 20.00mmol, 购于乐妍)置于250ml烧瓶中, 加入DMSO(4ml), 充入N₂冷却至15℃, 在搅拌时加入5M氢氧化钠水溶液(0.4ml), 滴加丙烯酸叔丁酯(10.00ml, 68.00mmol)。反应结束后, 加入饱和NaCl溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取, 静置分层后收集有机相; 水相再用乙酸乙酯萃取(200ml×3)。合并有机相, 蒸干至固体, 再用1/4的甲醇/二氯甲烷溶液溶解, 加入硅胶粉(100ml), 蒸干, 呈粉末状固体, 干法上样, 以0.2%氨水/2~4% 甲醇/二氯甲烷混合溶剂为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩, 真空烘箱干燥得到产品3.85g, 产率38%。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 4.43-4.36(m,1H),4.13-4.06(m,1H),3.59-3.53(m,6H),3.20-3.17(m,6H),2.45-2.35(m,6H),1.40(s,27H); ESI[M+H⁺]506.33

[0356] 2.2 76-88的制备



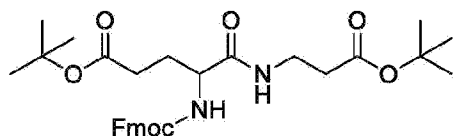
[0357] 称取丁二酸单苄酯(0.46g, 2.18mmol)、HBTU(0.90g, 2.37mmol)和HOBT(0.32g, 2.37mmol)加入装有76-84(1.0g, 1.98mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于-5℃下, 缓慢滴加DIEA(1.18ml, 7.12mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应结束后, 加入饱和NaCl溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取, 静置分层后收集有机相, 水相再用乙酸乙酯(200ml × 3)萃取。合并有机相, 蒸干至固体, 再用1/4的甲醇/二氯甲烷混合溶液溶解, 加入硅胶粉(100ml), 蒸干, 呈粉末状固体, 干法上样, 以20%乙酸乙酯/石油醚混合溶剂为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩, 真空烘箱干燥得到产品0.87g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 7.38-7.32(m,5H),7.12(s,1H),5.07(s,2H),3.54-3.51(m,12H),2.40-2.36(m,8H),1.40-1.38(m,27H),1.32-1.22(m,2H); ESI[M+H⁺]696.39,[M+Na⁺]718.37,[M+K⁺]734.35

[0358] 2.3 76-89的制备



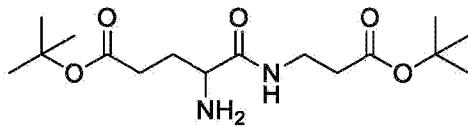
[0359] 在装有76-88(0.87g, 1.25mmol)的烧瓶中加入二氯甲烷, 超声振荡至完全溶解后加入TFA(0.2ml), 放于室温下搅拌反应过夜。反应结束, 用旋转蒸发仪将反应液蒸至油状, 再加入甲基叔丁基醚(60ml), 反应液中粉末状固体析出, 抽滤, 滤饼用甲基叔丁基醚(40ml × 3)清洗, 产物溶解性差, 收集滤饼, 真空烘箱干燥得到产品。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 12.58-11.75(s,3H)7.38-7.32(m,5H),7.12(s,1H),5.07(s,2H),3.54-3.51(m,12H),2.40-2.36(m,8H),1.32-1.22(m,2H).

[0360] 2.4 76-54的制备



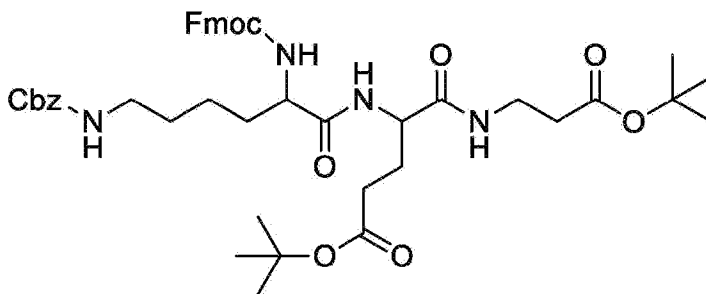
[0361] 称取Fmoc-Glu(OtBu)-OH(10.00g, 23.50mmol)、HBTU(10.69g, 28.20mmol)和HOBT(3.81g, 28.20mmol)加入装有 β -丙氨酸叔丁酯盐酸盐(4.48g, 24.68mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于-5℃下, 缓慢滴加DIEA(13.98ml, 84.60mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应结束后, 加入饱和NaCl溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取, 静置分层后收集有机相; 水相再用乙酸乙酯(200ml $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 蒸干得固体粗产品。

[0362] 2.5 76-55的制备



[0363] 在装有76-54(23.50mmol)的烧瓶中加入DMF, 以超声波辅助溶解后加入吗啉(40ml, 470mmol), 放于室温下搅拌反应2h。反应结束后, 加入饱和NaCl溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取, 静置分层后收集有机相; 水相再用乙酸乙酯(200ml $\times$ 3)萃取。合并有机相, 蒸干至固体, 再用1/4的甲醇/二氯甲烷混合溶液溶解, 加入硅胶粉(100ml), 蒸干, 呈粉末状固体, 干法上样, 以20%乙酸乙酯/石油醚混合溶剂为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩, 真空烘箱干燥得到产品6.89g, 产率88.7%。

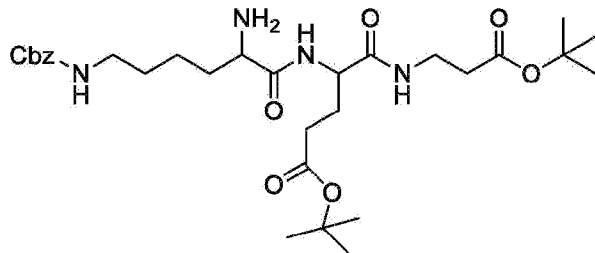
[0364] 2.6 76-56的制备



[0365] 称取N'-苄氧羰基-N-苄氧羰基-L-赖氨酸(2.90g, 5.76mmol)、HBTU(2.62g, 6.91mmol)和HOBT(0.93g, 6.91mmol)加入装有76-55(2.0g, 6.05mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于-5℃下, 缓慢滴加DIEA(3.43ml, 20.74mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应结束后, 加入饱和NaCl溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取, 静置

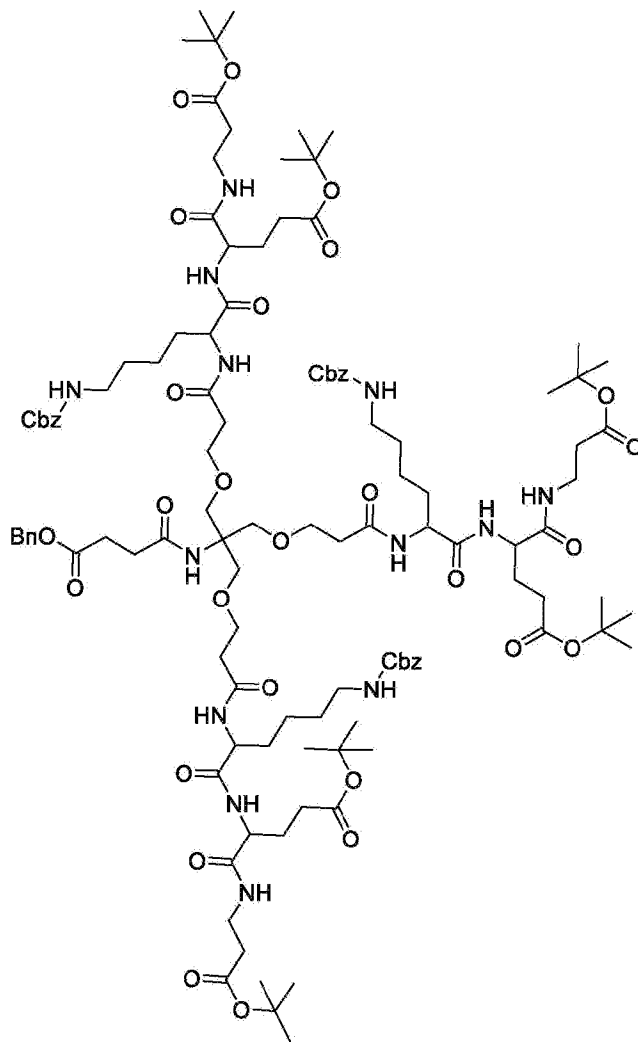
分层后收集有机相，水相再用乙酸乙酯(200ml×3)萃取。合并有机相，蒸干得固体粗产品。

[0366] 2.7 76-58的制备



[0367] 在装有76-56(5.76mmol)的烧瓶中加入DMF，以超声波辅助溶解后加入吗啉(10ml, 115.21mmol)，放于室温下搅拌反应2h。反应结束后，加入饱和NaCl溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取，静置分层后收集有机相；水相再用乙酸乙酯(200ml×3)萃取。合并有机相，蒸干至固体，再用1/4的甲醇/二氯甲烷混合溶液溶解，加入硅胶粉(100ml)，蒸干，呈粉末状固体，干法上样，以20%乙酸乙酯/石油醚混合溶液为洗脱剂进行柱层析，收集目标产物，浓缩，真空烘箱干燥得到产品2.26g，产率66.2%。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.14-7.97(m,2H),7.38-7.29(m,5H),7.26-7.21(s,1H),5.04-4.98(m,2H),4.26-4.18(s,1H),3.33-3.25(m,2H),3.20-3.10(m,2H),2.98-2.94(m,2H),2.38-2.31(m,2H),2.19-2.11(m,2H),1.91-1.79(m,2H),1.72-1.66(m,1H),1.59-1.47(m,2H),1.40-1.38(m,9H),1.38-1.37(m,9H),1.35-1.22(m,4H); ESI[M+H⁺]593.35,[M+Na⁺]615.33,[M+K⁺]631.30

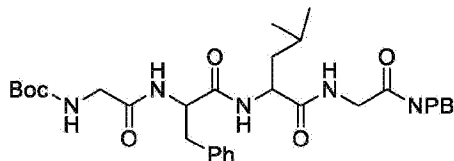
[0368] 2.8 76-99的制备



[0369] 称取76-89(0.28g, 0.55mmol)、HBTU(0.75g, 1.98mmol)和HOBT(0.27g, 1.98mmol)加入装有76-58(1.07g, 1.81mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于-5℃下, 缓慢滴加DIEA(1.0ml, 5.94mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应结束后, 加入饱和NaCl溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取, 静置分层后收集有机相, 水相再用乙酸乙酯(200ml × 3)萃取。合并有机相, 蒸干至固体, 再用1/4的甲醇/二氯甲烷混合溶液溶解, 加入硅胶粉(100ml), 蒸干, 呈粉末状固体, 干法上样, 以二氯甲烷和甲醇的混合溶剂为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩, 真空烘箱干燥得到产品0.82g。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.02-7.97(m, 3H), 7.97-7.93(m, 3H), 7.93-7.88(m, 3H), 7.37-7.29(m, 20H), 7.24-7.17(m, 3H), 7.15-7.13(m, 1H), 5.09-5.05(m, 2H), 5.02-4.96(m, 6H), 4.25-4.20(m, 3H), 4.20-4.15(m, 3H), 3.58-

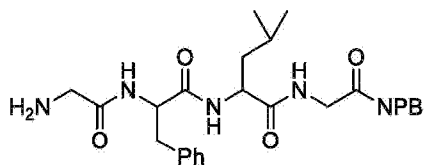
3.50(m,12H),3.32–3.26(m,6H),3.18–3.12(m,3H),2.98–2.92(m,6H),2.44–2.30(m,15H),2.19–2.11(m,6H),1.85–1.79(m,3H),1.51–1.43(m,6H),1.38–1.36(m,54H),1.34–1.32(m,6H),1.25–1.23(m,6H),1.23–1.21(m,6H)

[0370] 2.9 70–67的制备



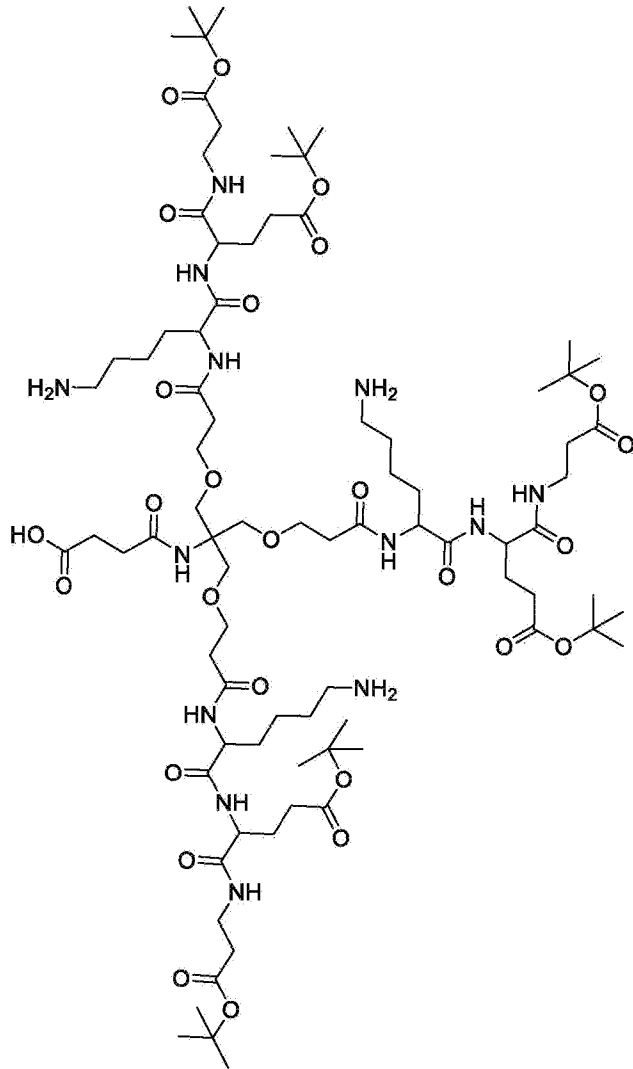
[0371] 将71–85(34.3mmol)、NPB(11.0g, 34.3mmol, 购买于安徽诺全)、HBTU(15.6g, 41.2mmol)和HOBT(5.6g, 41.2mmol)加入到500ml圆底烧瓶中, 加入DMF(80ml)使其溶解, 将反应置于–5℃条件下搅拌约20分钟, 然后缓慢滴加DIEA(12.5ml, 75.5mmol), 继续置于–5℃搅拌反应1小时, 将其取出转移至室温下搅拌反应。反应结束后, 加入甲基叔丁基醚(450ml)沉降, 固体析出, 抽滤, 滤饼重新用适量DMF溶解, 再加入甲基叔丁基醚(450ml)沉降, 如此重复三次。收集滤饼, 烘干滤饼得产物28.8g。

[0372] 2.10 70–68的制备



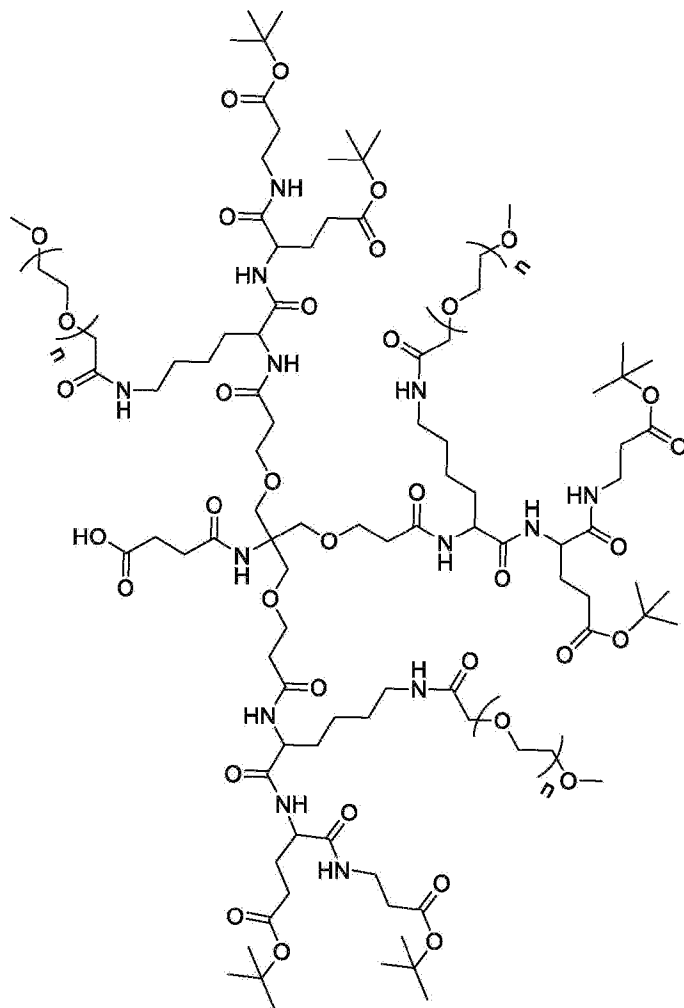
[0373] 将70–67(34.3mmol)加入到250ml圆底烧瓶中, 加入二氯甲烷(20ml), 以超声波辅助溶解后加入TFA(51.8ml, 686mmol), 在室温下搅拌反应过夜。反应结束后, 浓缩蒸干母液除去二氯甲烷, 再加入甲基叔丁基醚(300ml)沉降, 析出固体, 抽滤, 滤饼用甲基叔丁基醚(40ml)洗涤三次, 收集滤饼真空干燥得到产品13.0g。

[0374] 2.11 76–103的制备



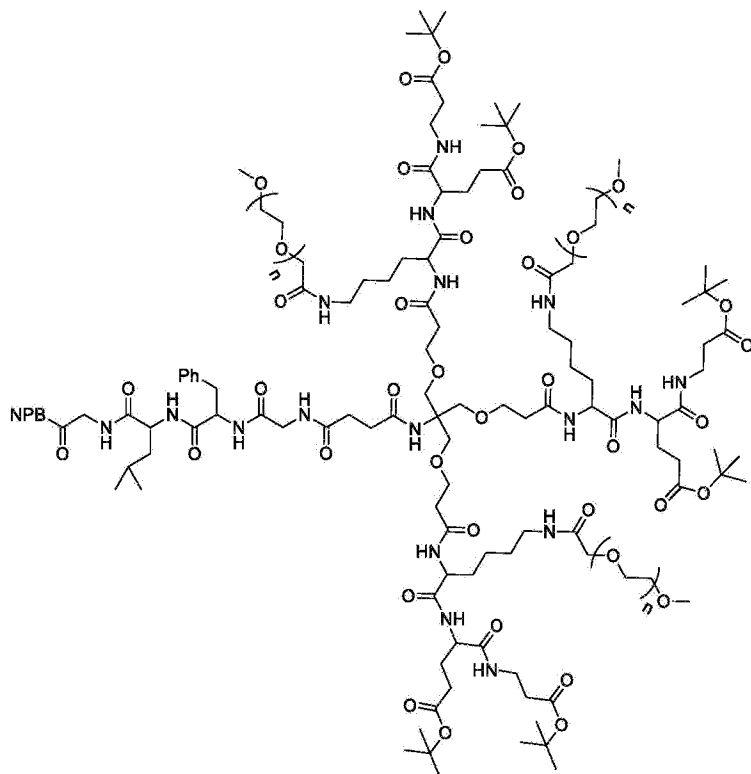
[0375] 将76-99(0.15g, 0.07mmol)和10%的Pd/C催化剂(0.05g)投入到氢化反应釜中, 然后加入DMF(20ml)使其溶解, 封闭氢化反应装置, 以水泵抽真空, 再充入约2MPa的氢气, 如此充入三次, 最终调节氢化反应装置上的压力读数为1.8MPa, 然后在常温下过夜反应。反应结束,反应液用硅藻土过滤, 滤饼用DMF(20ml×3)清洗, 得到产品的DMF溶液,作为下一部反应原料。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 12.50-11.71(s,1H),8.02-7.97(m,3H),7.97-7.93(m,3H),7.93-7.88(m,3H),7.24-7.17(m,3H),7.15-7.13(m,1H),4.25-4.20(m,3H),4.20-4.15(m,3H),3.58-3.50(m,12H),3.32-3.26(m,6H),3.18-3.12(m,3H),2.98-2.92(m,6H),2.44-2.30(m,15H),2.19-2.11(m,6H),1.85-1.79(m,3H),1.51-1.43(m,6H),1.38-1.36(m,54H),1.34-1.32(m,6H),1.25-1.23(m,6H),1.23-1.21(m,6H)

[0376] 2.12 76-104的制备



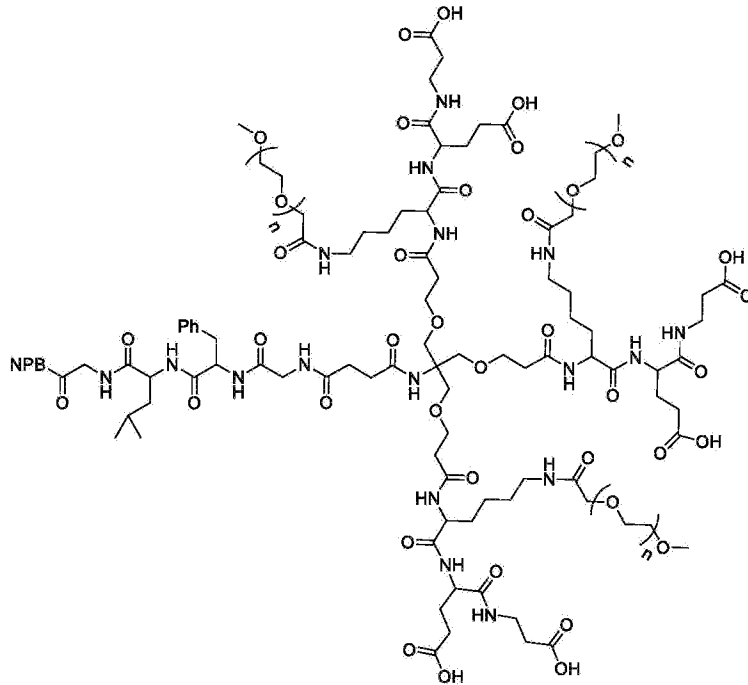
[0377] 将76-103(0.07mmol)投入到250ml的烧瓶中,用DMF(20ml)使之溶解,再缓慢滴加入装有DIEA(0.44ml,2.66mmol)和M-SCM-10K(2.29g, 0.22mmol, 购于键凯)的DMF溶液中,将反应置于室温下避光低速搅拌反应一周。反应完成后,加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降,倾倒上清液,再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降,如此重复3次,抽滤得到固体产物,收集,真空烘箱干燥得到产品。

[0378] 2.13 76-123的制备



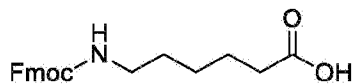
[0379] 称取76-104(0.46g, 0.01mmol)、HBTU(0.01g, 0.02mmol)和HOBT(0.003g, 0.02mmol)加入装有70-68(0.01g, 0.02mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于 -5°C 下, 缓慢滴加DIEA(0.02ml, 0.07mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应完成后, 加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 重复3次, 抽滤得到固体产物, 收集、干燥得到产品。

[0380] 2.14 76-128的制备



[0381] 在装有76-123(0.01mmol)的烧瓶中加入二氯甲烷,以超声波辅助溶解后加入TFA(10.0ml),放于室温下搅拌反应过夜。反应结束,用旋转蒸发仪将反应液蒸至油状,再加入甲基叔丁基醚(60ml),反应液中粉末状固体析出,抽滤,滤饼用甲基叔丁基醚(40ml x 3)清洗,产物溶解性差,收集滤饼,真空烘箱干燥,得到产品。

[0382] 2.15 88-14的制备



[0383] 将6-氨基己酸(4.6094g, 35.1407mmol)投入1L圆底烧瓶中,加入THF/H₂O溶液(150ml)使其溶解,并置于0℃反应浴中搅拌1小时。然后向其中加入无水碳酸钠(7.4491g, 70.2814mmol),超声使其溶解,将反应烧瓶继续置于0℃反应浴中搅拌30分钟。随后将氯甲酸-9-芴甲酸(Fmoc-Cl, 10.0g, 38.6548mmol)溶于THF(30ml)中,并将其缓慢滴加到反应烧瓶中,滴加完毕后,将反应烧瓶从0℃反应浴中取出置于室温下搅拌2.5小时。最后向反应烧瓶中滴加1.0mol/L的盐酸水溶液(115ml),以调节反应液的pH至3.0。反应结束后,将反应液转移至1L分液漏斗中,用乙酸乙酯萃取(150ml x 3),分离水相和有机相。合并有机相,用1.0N的盐酸水溶液清洗有机相两次(250ml x 2),分离水相和有机相。将有机相减压浓

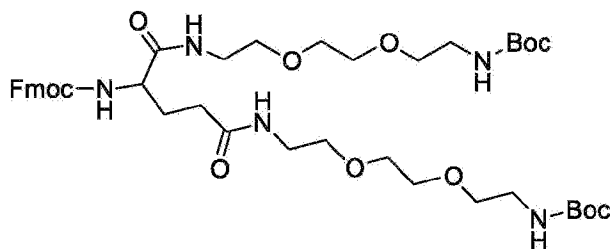
缩蒸干，接着加入二氯甲烷(100ml)使其溶解，再加入硅胶粉(60ml)，蒸干，干法上样，以20-50%乙酸乙酯/石油醚为洗脱剂进行柱层析。收集目标产物，浓缩蒸干，干燥得到产品12.0g,产率96.63%。

[0384] 2.16 88-4的制备



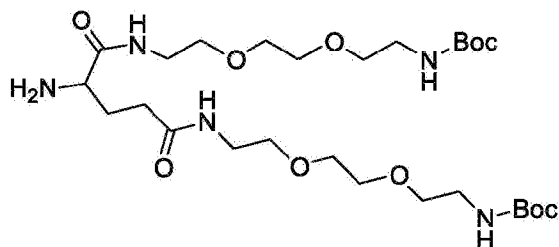
[0385] 在1L的圆底烧瓶中，将1,2-双(2-氨基乙氧基)乙烷(5.96g, 40.270mmol)用1,4-二氧六环(40ml)溶解，置于恒温0℃反应浴，用纯水(20ml)溶解NaOH(1.932g)，加入Boc₂O(10.54g, 48.324mmol)，常温搅拌反应2小时；点TLC检测反应进度。反应结束后，加水(100ml)，用甲基叔丁基醚萃取，收集有机相。水相用盐酸(1.0mol/L)调节pH为1-2，用乙酸乙酯萃取。合并有机相旋蒸烘干得产物9.88g，产率98.8%。

[0386] 2.17 88-7的制备



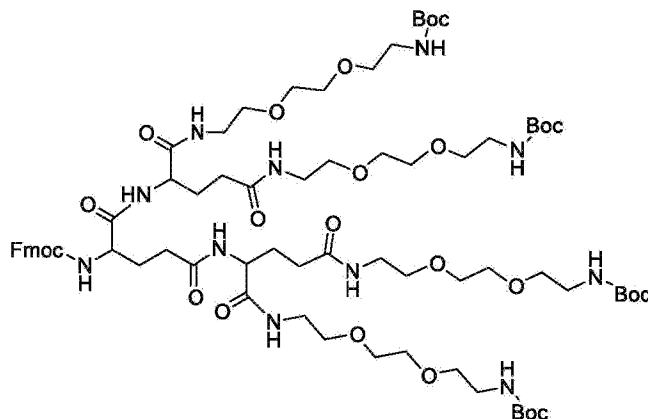
[0387] 称取Fmoc-Glu-OH(3.45g, 9.34mmol)、HBTU(7.79g, 20.54mmol)和HOBT(2.78g, 20.54mmol) 加入装有88-4(5.10g, 20.54mmol)的烧瓶中，再加入适量DMF使其溶解，置于-5℃下，缓慢滴加DIEA(6.80ml, 41.07mmol)，滴毕，反应半小时后取出，在室温下搅拌反应过夜。反应结束后，加入饱和NaCl溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取，静置分层后收集有机相，水相再用乙酸乙酯(200ml×3)萃取。合并有机相，蒸干至固体。

[0388] 2.18 88-8的制备



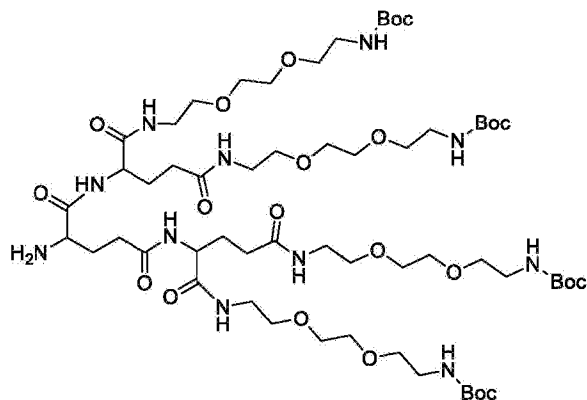
[0389] 在装有88-7(9.34mmol)的烧瓶中加入乙腈，超声振荡至完全溶解后加入哌啶(13.90ml, 140.03mmol)，放于室温下搅拌反应2h。反应结束后，蒸干至固体，用4/1的二氯甲烷/甲醇混合溶液溶解，再加入200-300目的硅胶粉(30g)蒸干，干法上样，以1%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析，收集目标产物，浓缩、蒸干得到产物7.0g。

[0390] 2.19 76-80的制备



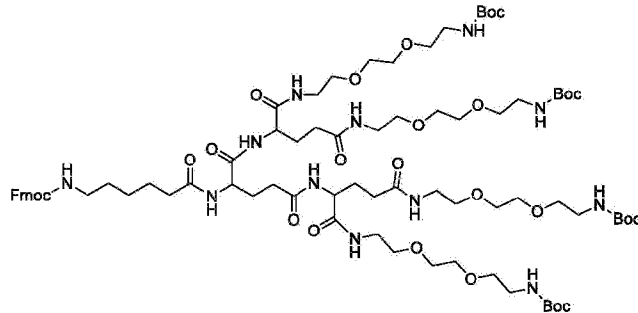
[0391] 称取Fmoc-Glu-OH(0.72g, 1.94mmol)、HBTU(1.77g, 4.66mmol)和HOBT(0.63g, 4.66mmol)加入装有88-8(2.60g, 4.28mmol)的烧瓶中，再加入适量DMF使其溶解，置于-5℃下，缓慢滴加DIEA(2.31ml, 13.97mmol)，滴毕，反应半小时后取出，在室温下搅拌反应过夜。反应结束后，加入饱和NaCl溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取，静置分层后收集有机相，水相再用乙酸乙酯(200ml×3)萃取。合并有机相，蒸干至固体。

[0392] 2.20 76-91的制备



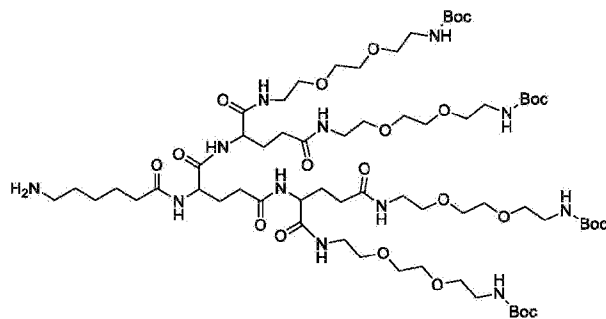
[0393] 在装有76-80(1.5g, 0.97mmol)的烧瓶中加入乙腈, 以超声波辅助溶解后加入二乙胺(20ml), 放于室温下搅拌反应2h。反应结束后, 蒸干至固体。

[0394] 2.21 76-92的制备



[0395] 称取88-14(0.36g, 1.02mmol)、HBTU(0.44g, 1.16mmol)和HOBT(0.16g, 1.16mmol)加入装有76-91(0.97mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于-5℃下, 缓慢滴加DIEA(0.58ml, 3.49mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应结束后, 加入正己烷(30ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 倾倒上清液, 用甲基叔丁基醚(100ml)沉降, 抽滤得到固体产物, 收集滤饼真空干燥得到产品。

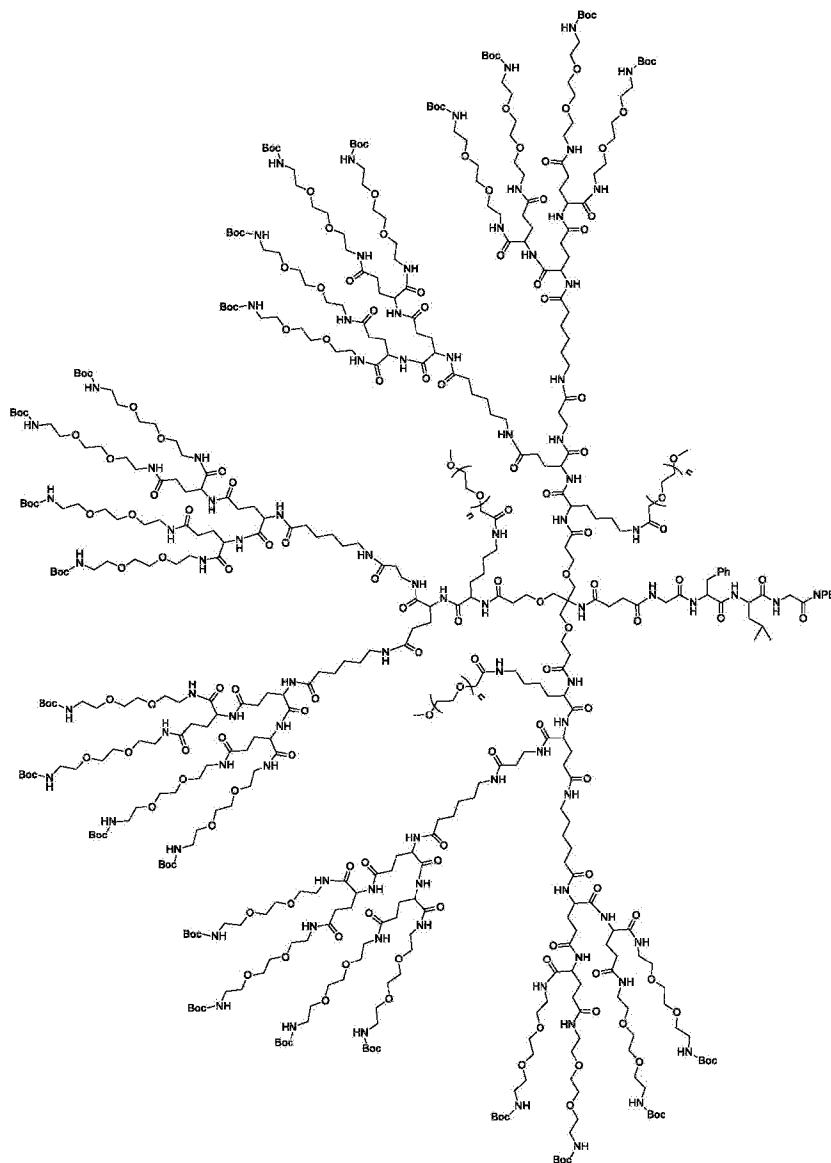
[0396] 2.22 76-93的制备



[0397] 在装有76-92(0.97mmol)的烧瓶中加入乙腈, 以超声波辅助溶解后加入二乙胺(20ml), 放于室温下搅拌反应2h。反应结束后, 蒸干至固体, 用4/1的二氯甲烷/甲醇混合溶液溶解, 再加入200-300目的硅胶粉(30g)蒸干。干法上样, 以1%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩, 蒸干得到产物0.75g, 产率54%。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.25-8.16(m,2H),8.12-8.06(m,2H),8.03-7.99(m,1H),7.89-7.85(m,1H),7.85-7.82(m,1H),6.80-6.74(m,4H),4.23-4.17(m,2H),4.12-4.06(m,1H),3.50-3.47(m,16H),3.42-

3.36(m,22H),3.29–3.23(m,4H),3.07–3.04(m,8H),2.73–2.69(m,2H),2.16–
2.08(m,8H),1.53–1.43(m,6H),1.38–1.36(m,36H),1.31–1.23(m,4H); ESI[M+H⁺
]1439.88

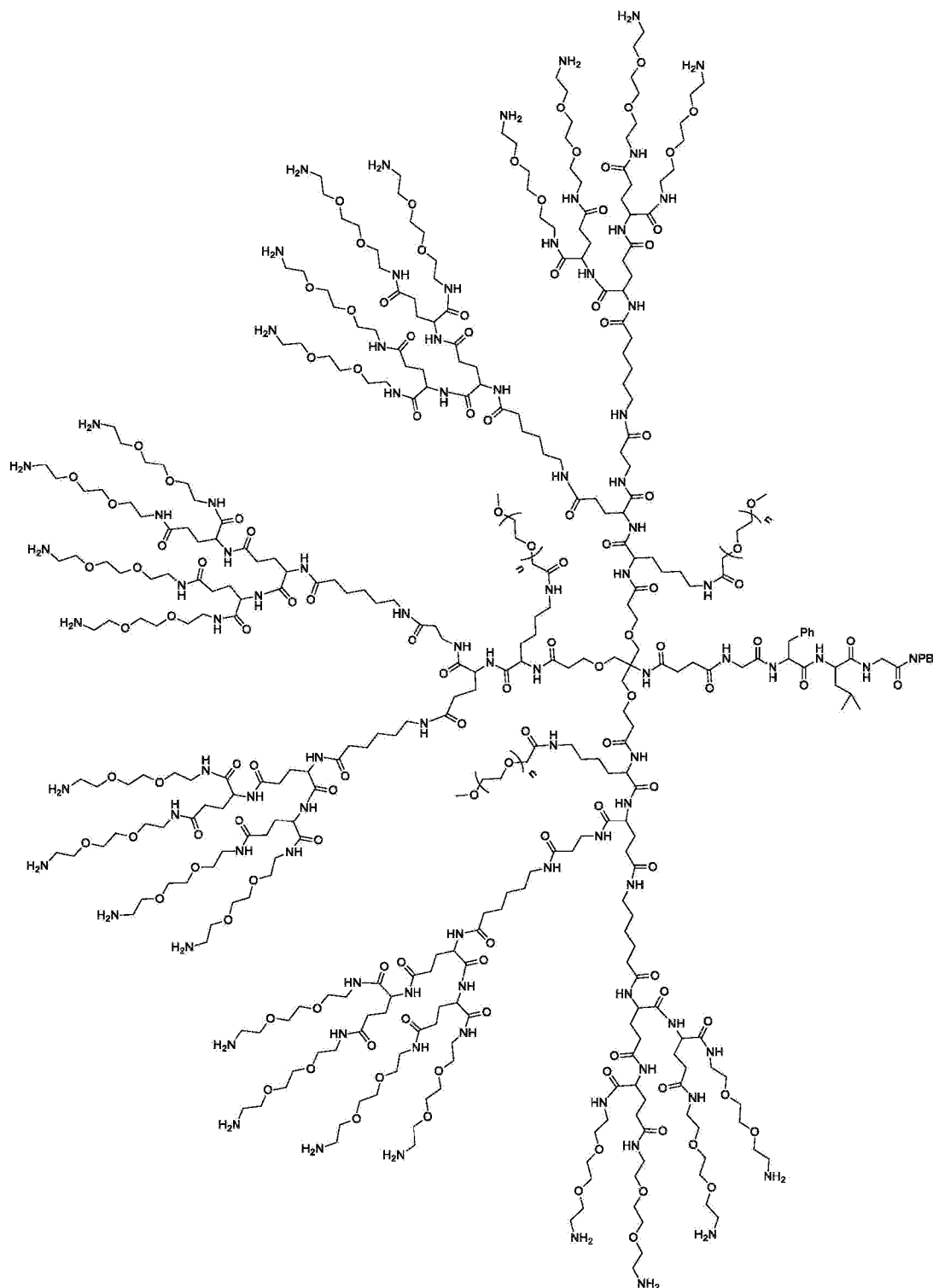
[0398] 2.23 76–146的制备



[0399] 称取76–128(0.47g,0.01mmol)、HBTU(0.04g, 0.10mmol)和HOBT(0.01g, 0.10mmol)加入装有76–93(0.14g, 0.09mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于–5℃下, 缓慢滴加DIEA(0.05ml, 0.10mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应完成后, 加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚

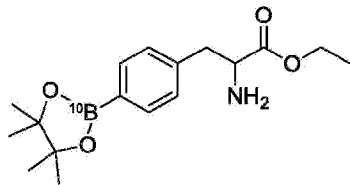
(200ml)沉降，倾倒上清液，再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降，如此重复3次，抽滤得到固体产物，收集、干燥得到产品。

[0400] 2.24 76-204的制备



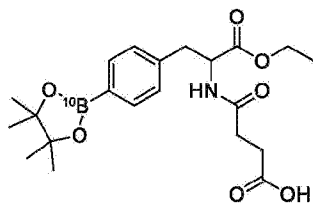
[0401] 在装有76-146(0.0068mmol)的烧瓶中加入二氯甲烷,以超声波辅助溶解后加入TFA(0.2ml),放于室温下搅拌反应过夜。反应结束,用旋转蒸发仪将反应液蒸至油状,再加入甲基叔丁基醚(60ml),反应液中粉末状固体析出,抽滤,滤饼用甲基叔丁基醚(40ml x 3)清洗,产物溶解性差,收集滤饼,真空烘箱干燥得到产品。

[0402] 2.25 76-229的制备



[0403] 将(2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基-2-¹⁰B)苯基)丙酸乙酯)(ethyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-¹⁰B)phenyl)propanoate, 2.0g, 4.78mmol, 购于来克斯德)加入到250ml烧瓶中,加入4.0M的盐酸1,4-二氧六环(12ml)使其溶解,然后将反应烧瓶置于室温下搅拌反应2小时。反应结束后,用减压旋蒸将反应液中的液体蒸干,将其用二氯甲烷(10ml)溶解,再用减压旋蒸蒸发;这个步骤重复多次,得到固体,干燥,得到产品。

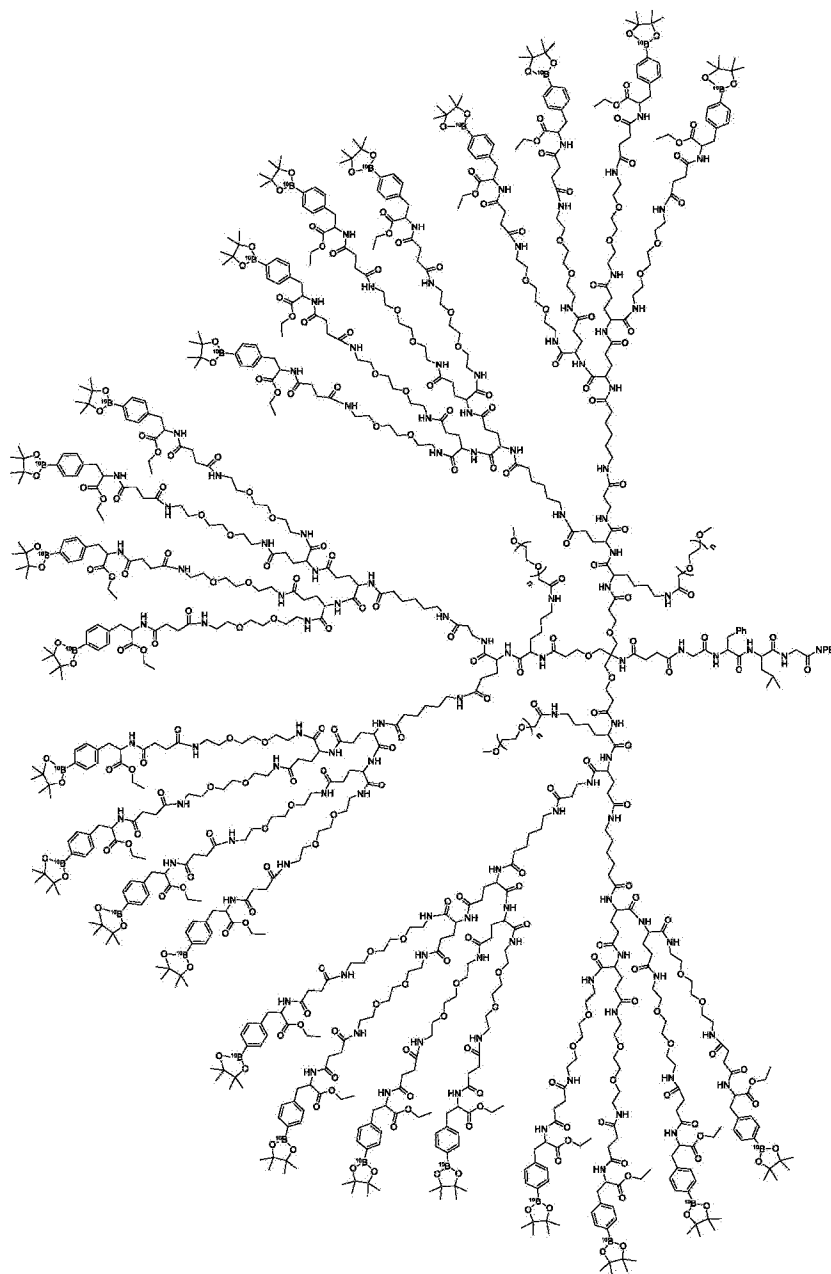
[0404] 2.26 76-230的制备



[0405] 将76-229(4.78mmol)加入到500ml烧瓶中,用1/1的二氯甲烷/乙腈混合溶液(20ml)在超声波作用下溶解,缓慢加入DIEA(3.16ml, 19.11mmol),滴加完毕,搅拌5分钟,再加入丁二酸酐(1.44g, 14.34mmol,购于Innochem),搅拌反应3小时。通过TLC板观察,反应结束,用减压旋蒸将二氯甲烷和乙腈蒸干,加入二氯甲烷/甲醇混合溶剂溶解,加入硅胶粉,蒸干,干法上样,以0-5%甲醇/二氯甲烷混合溶剂为洗脱剂进行柱层析。收集目标产物,浓缩,真空烘箱干燥得到产品1.28g。 ¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 12.10(s,1H),8.4

4-8.23(m,1H),7.66-7.49(m,2H),7.30-7.14(m,2H),4.46-4.35(m,1H),4.08-
3.99(m,2H),3.02-2.97(m,1H),2.95-2.87(m,1H),2.38-2.29(m,4H),1.28(s,12H),1.13-
1.08(m,3H)

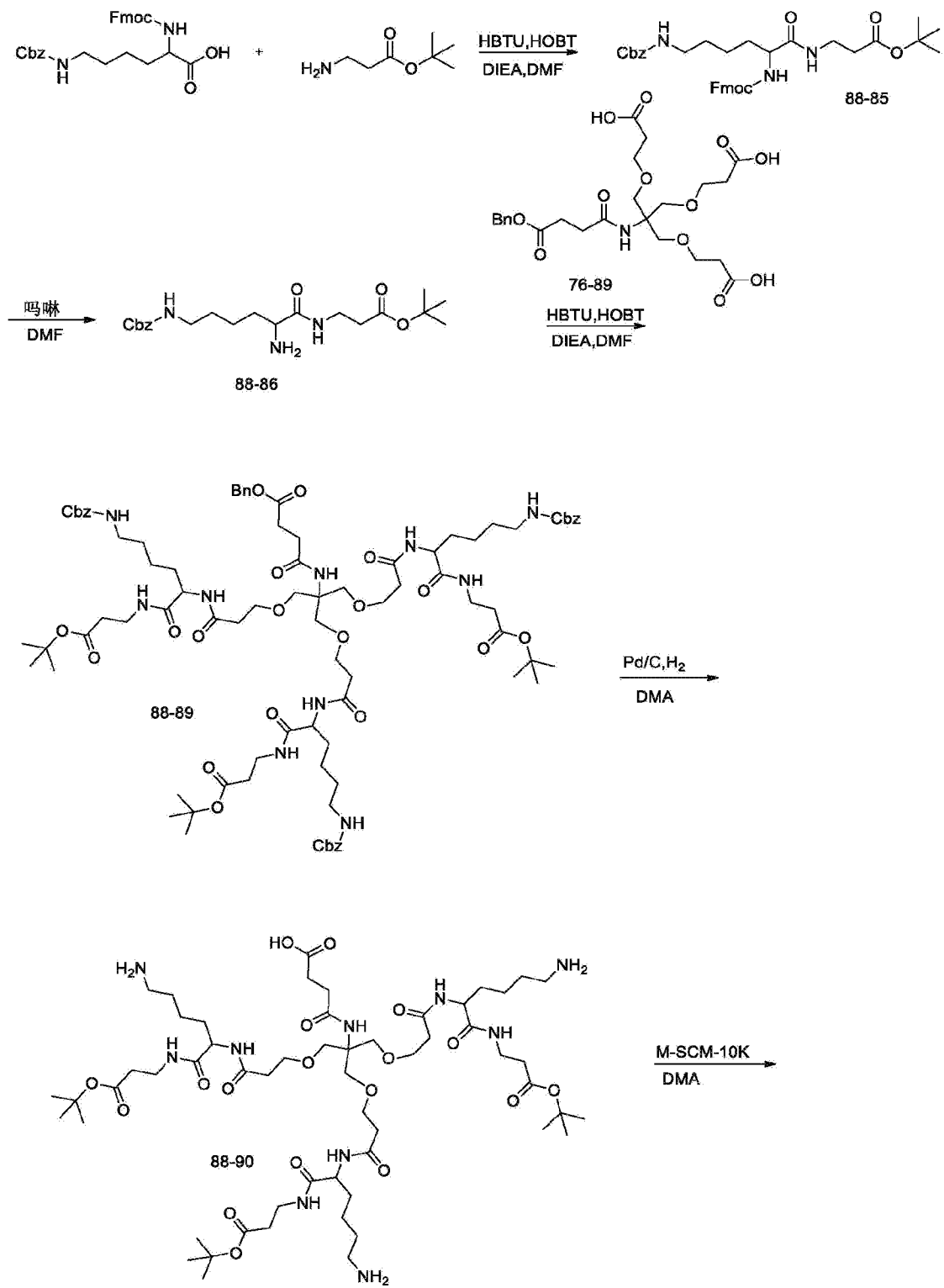
[0406] 2.27 76-258的制备

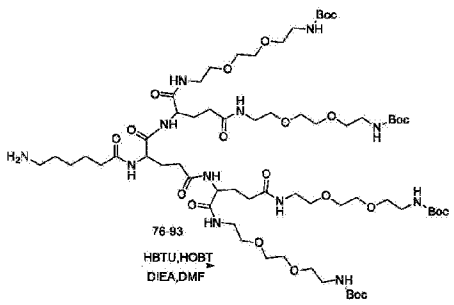
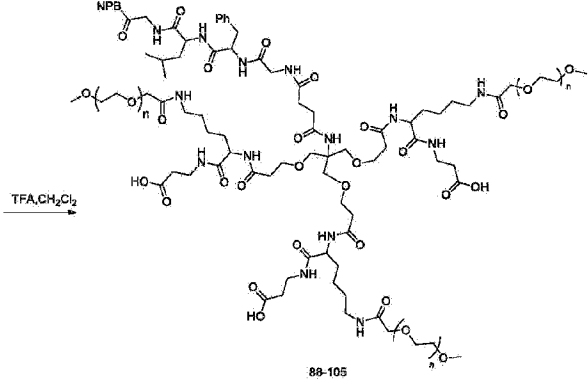
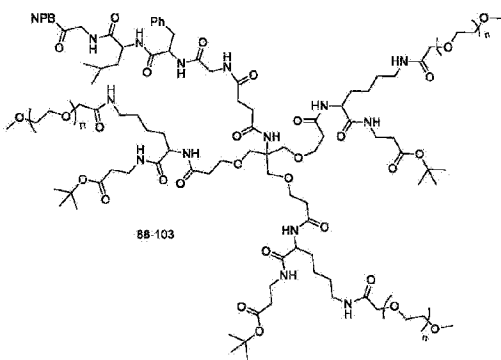
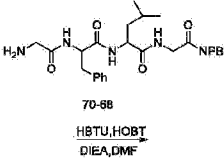
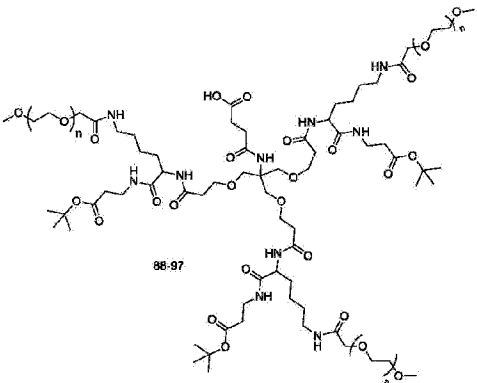


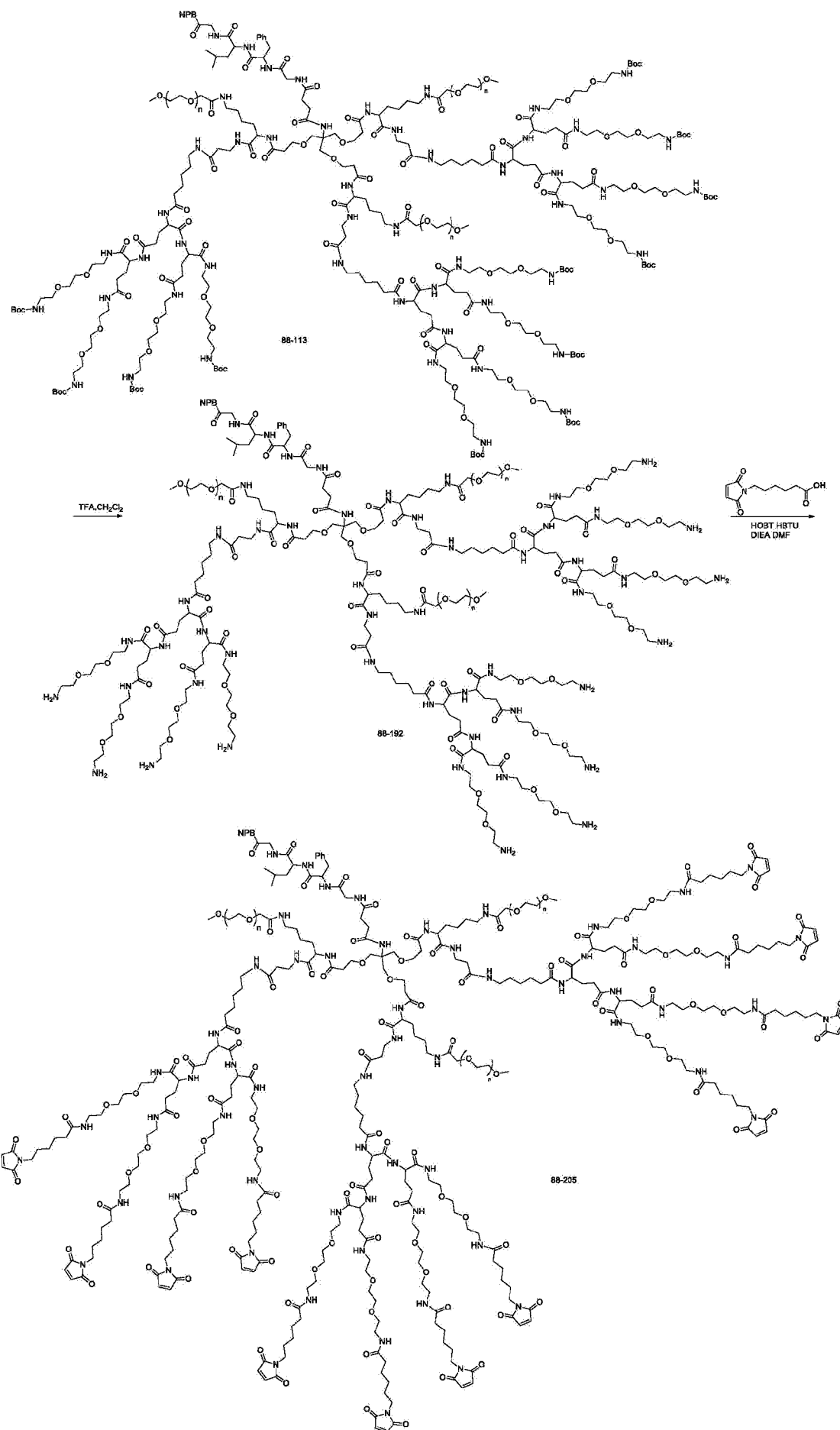
[0407] 将76-204(0.78g,0.0068mmol)、76-230(0.2g,0.2448mmol)、EDCI(0.04g, 0.10mmol)和HOBT(0.01g, 0.10mmol)加入到250ml圆底烧瓶中,用DMF(20ml)使其溶解后,再将反应烧瓶置于0℃条件下搅拌约20分钟,然后缓慢滴加DIEA(0.1ml, 0.61mmol),滴加完毕后,并将反应烧瓶继续置于室温条件下搅拌

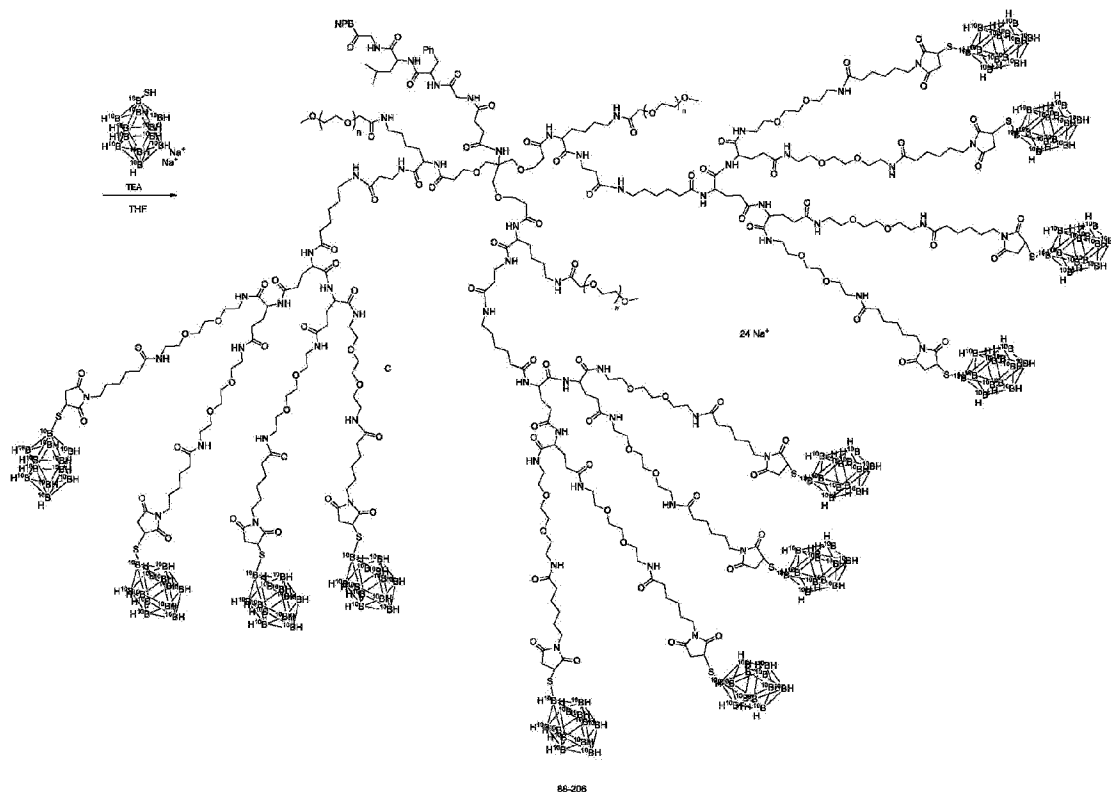
反应。反应完成后，加入正己烷(30ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降，倾倒上清液，再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降，重复3次，抽滤得到固体产物，将得到的固体产物用1/1的二氯甲烷/甲醇混合溶剂溶解，干法上样，以1%氨水/6-12%甲醇/二氯甲烷混合溶液为洗脱剂进行柱层析，收集目标产物，浓缩，真空烘箱干燥得到产品0.50g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 10.10-9.63(m,24H),8.97-8.74(m,4H),8.61-7.47(m,150H),7.34-6.92(m,42H),6.72-6.49(m,4H),6.20-5.90(m,52H),4.57-4.30(m,24H),4.27-4.17(m,15H),4.05-3.98(m,40H),3.72-3.38(m,2901H),3.21-3.10(m,94H),3.07-2.93(m,182H),2.93-2.83(m,30H),2.81-2.67(m,162H),2.36-2.21(m,81H),2.18-2.01(m,49H),1.79-1.65(m,95H),1.57-1.03(m,277H),1.03-0.93(m,72H)

[0408] 实施例3化合物88-206的合成

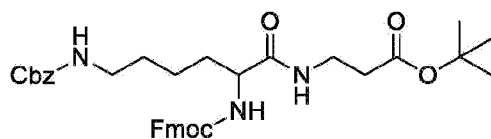








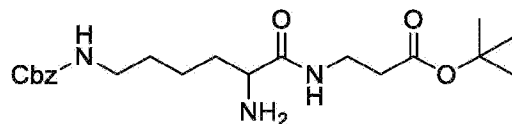
[0409] 3.1 88-85的制备



[0410] 称取N'-苄氧羰基-N-苄氧羰基-L-赖氨酸(4.0g, 7.95mmol

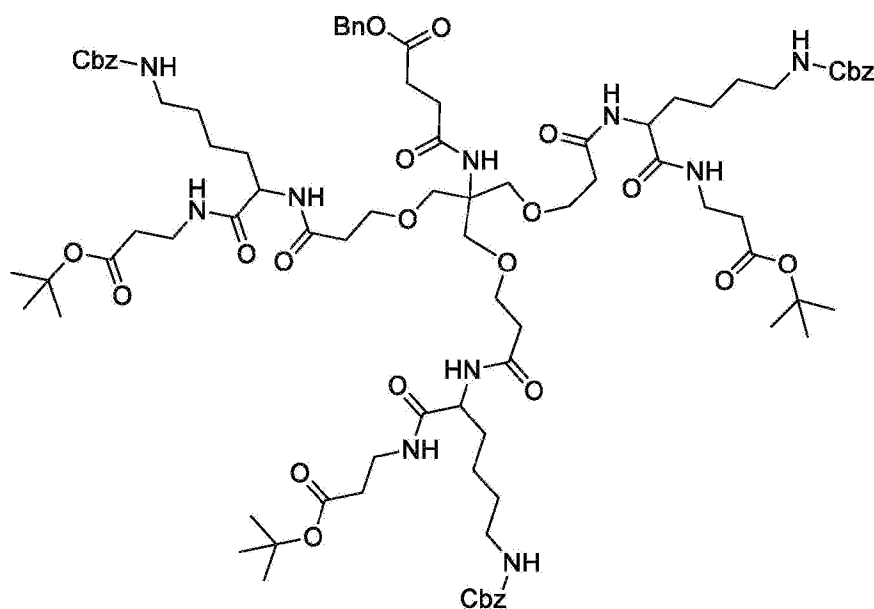
)、HBTU(3.32g, 8.75mmol)和HOBT(1.18g, 8.75mmol)加入装有 β -丙氨酸叔丁酯(1.59g, 8.75mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于 -5°C 下, 缓慢滴加DIEA(2.29ml, 17.51mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应结束后, 加入饱和NaCl溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取, 静置分层后收集有机相; 水相再用乙酸乙酯(200ml $\times$ 3)萃取。合并有机相, 蒸干至固体, 得到粗产品5g。

[0411] 3.2 88-86的制备



[0412] 在装有88-85(5g, 7.95mmol)的烧瓶中加入DMF, 超声振荡至完全溶解后加入吗啉(17ml, 119mmol), 放于室温下搅拌反应2h。反应结束后, 加入饱和NaCl溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取, 静置分层后收集有机相; 水相再用乙酸乙酯(200ml×3)萃取。合并有机相, 蒸干至固体, 再用1/4的甲醇/二氯甲烷混合溶剂溶解, 加入硅胶粉(100ml), 蒸干, 呈粉末状固体, 干法上样, 以甲醇/二氯甲烷的混合溶剂为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩, 真空烘箱干燥得到产品3.3g。

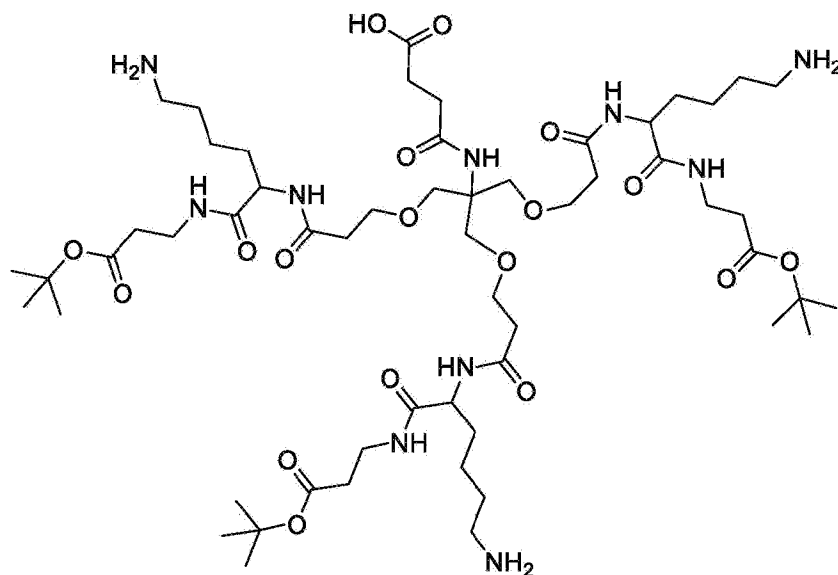
[0413] 3.3 88-89的制备



[0414] 称取76-89(1.02g, 1.93mmol)、HBTU(2.42g, 6.38mmol)和HOBT(0.86g, 6.38mmol)加入装有88-86(2.60g, 6.38mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于-5℃下, 缓慢滴加DIEA(1.52ml, 9.21mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应结束后, 加入饱和NaCl溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取, 静置分层后收集有机相, 水相再用乙酸乙酯(200ml×3)萃取。合并有机相, 蒸干至固体, 再用甲醇/二氯甲烷(体积比为1:4)混合溶剂溶解, 加入硅胶粉(100ml), 蒸干, 呈粉末状固体, 干法上样, 以二氯甲烷/甲醇的混合溶剂为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩, 真空烘箱干燥得到产品1.5g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 7.98-7.89(m,6H),7.39-7.28(m,20H),7.22-7.16(m,3H),7.15-7.10(m,1H),5.08-5.05(m,2H),5.04-

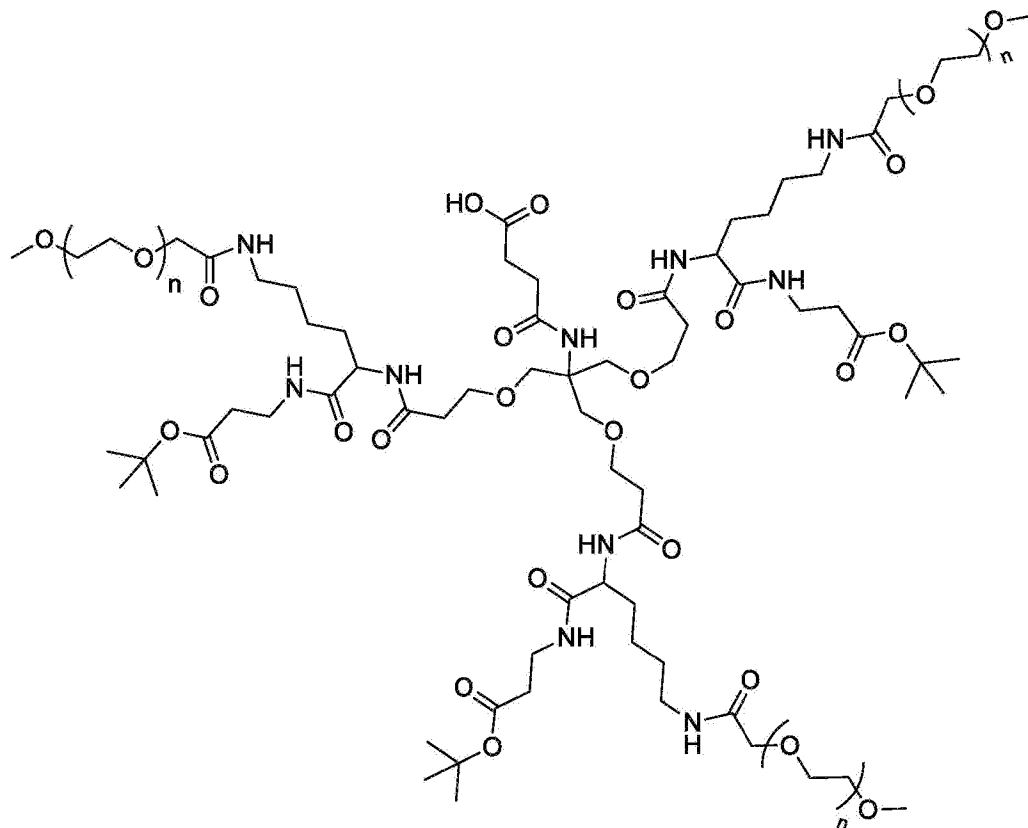
4.98(m,6H),4.20–4.14(m,3H),3.56–3.49(m,12H),3.30–3.25(m,4H),3.20–3.13(m,3H),2.97–2.92(m,6H),2.44–2.40(m,2H),2.37–2.31(m,12H),1.60–1.53(m,3H),1.50–1.40(m,5H),1.39–1.37(m,27H),1.27–1.14(m,8H),1.12–1.03(m,2H)

[0415] 3.4 88–90的制备



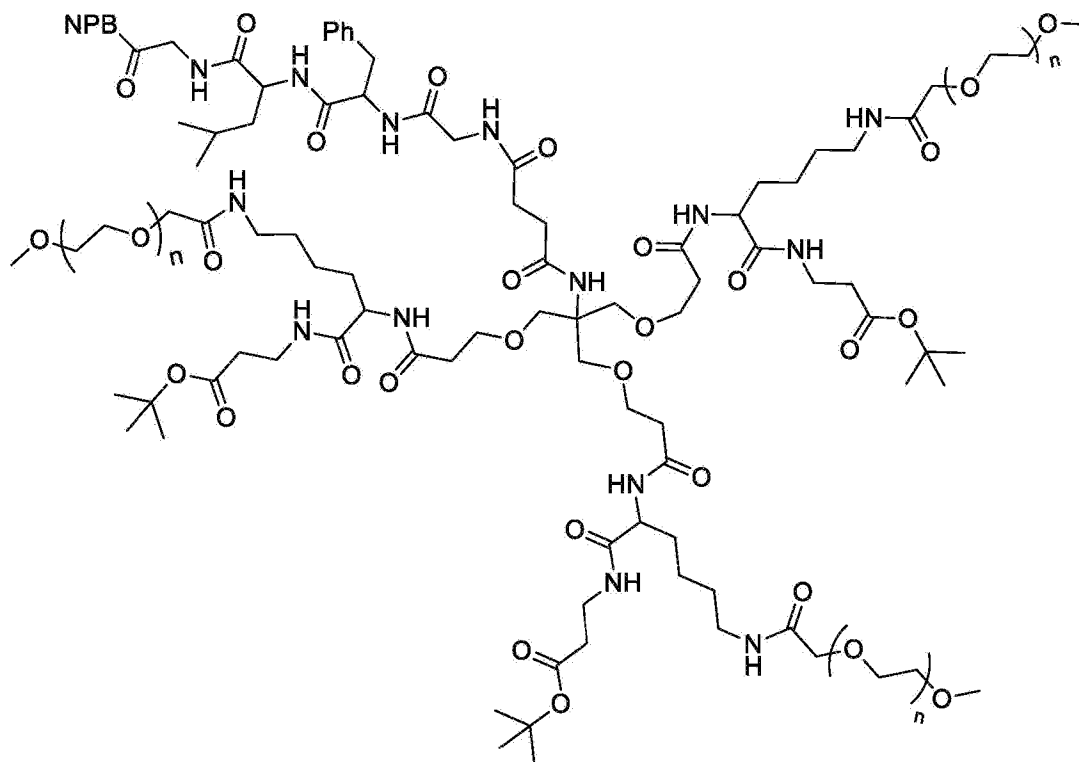
[0416] 将88–89(0.13g, 0.077mmol)和10%的Pd/C催化剂(0.08g)投入到氢化反应釜中, 然后加入DMF(30ml)使其溶解, 封闭氢化反应装置, 以水泵抽真空, 再充入约2MPa的氢气, 如此重复三次, 最后调节氢化反应装置上的压力读数为1.8MPa, 然后在常温下过夜反应。反应结束, 反应液用硅藻土过滤, 滤饼用DMF(20ml X 3)清洗, 得到产品的DMF溶液, 作为下一部反应原料。FT MS ESI m/z[M+H⁺]1203.74316, [M+Na⁺]1225.72241

[0417] 3.5 88–97的制备



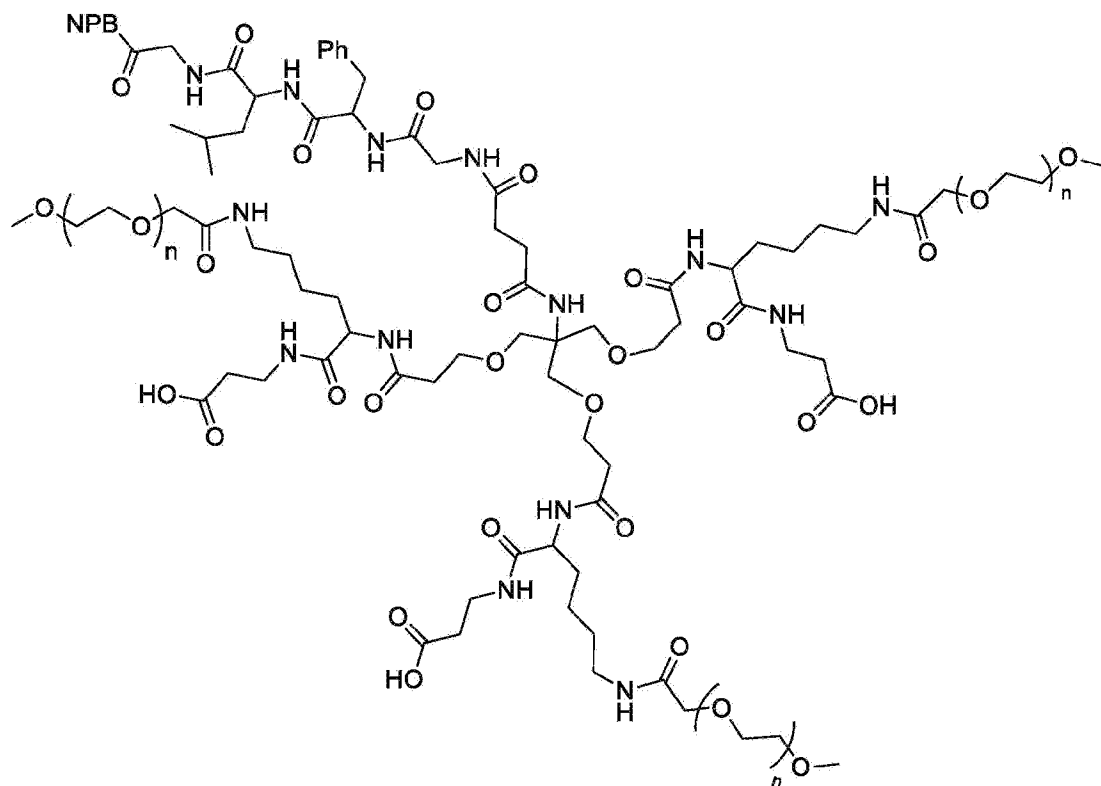
[0418] 将88-90(0.092g, 0.077mmol)投入到250ml的烧瓶中, 用DMF(20ml)使之溶解, 再缓慢滴加入装有DIEA(0.2ml, 1.23mmol)和M-SCM-10K(2.02g, 0.24mmol, 购于键凯)的DMF溶液中, 将反应置于室温下避光低速搅拌反应一周。反应完成后, 加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复3次, 抽滤得到固体产物, 收集, 真空烘箱干燥得到产品。

[0419] 3.6 88-103的制备



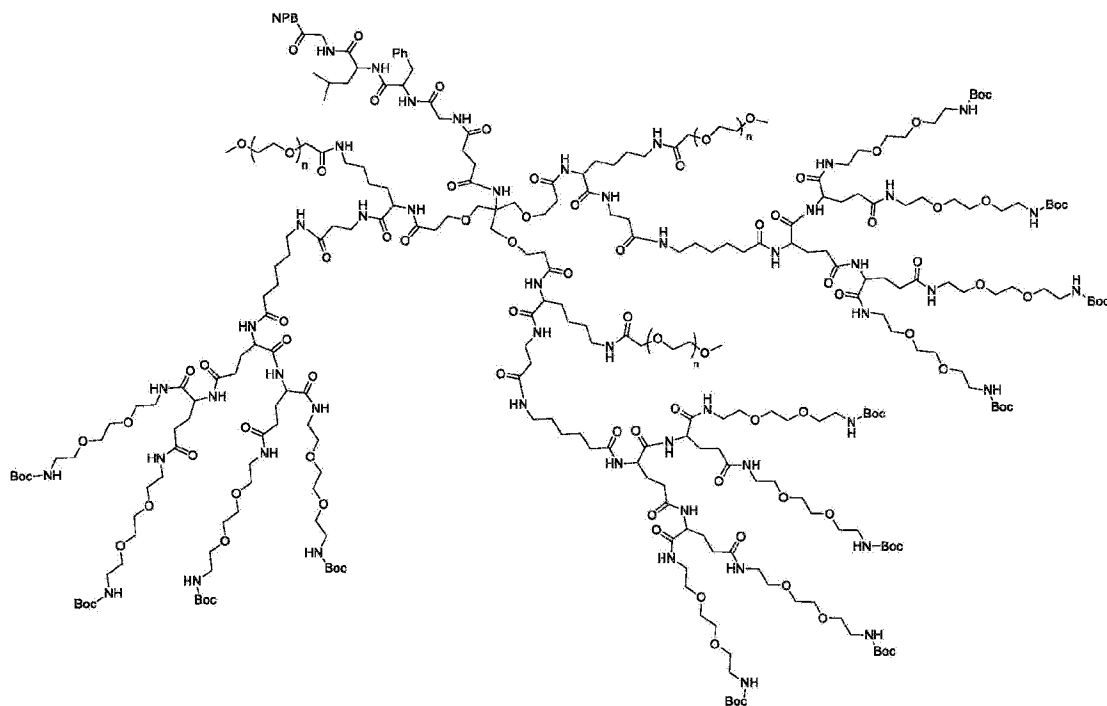
[0420] 称取88-97(2.53g, 0.077mmol)、HBTU(0.032g, 0.0847mmol)和HOBT(0.012g, 0.0847mmol)加入装有70-68(0.059g, 0.0847mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于-5℃下, 缓慢滴加DIEA(0.10ml, 0.3390mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应完成后, 加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复3次, 抽滤得到固体产物, 收集、干燥得到产品1.1g, 产率44.00%。

[0421] 3.7 88-105的制备



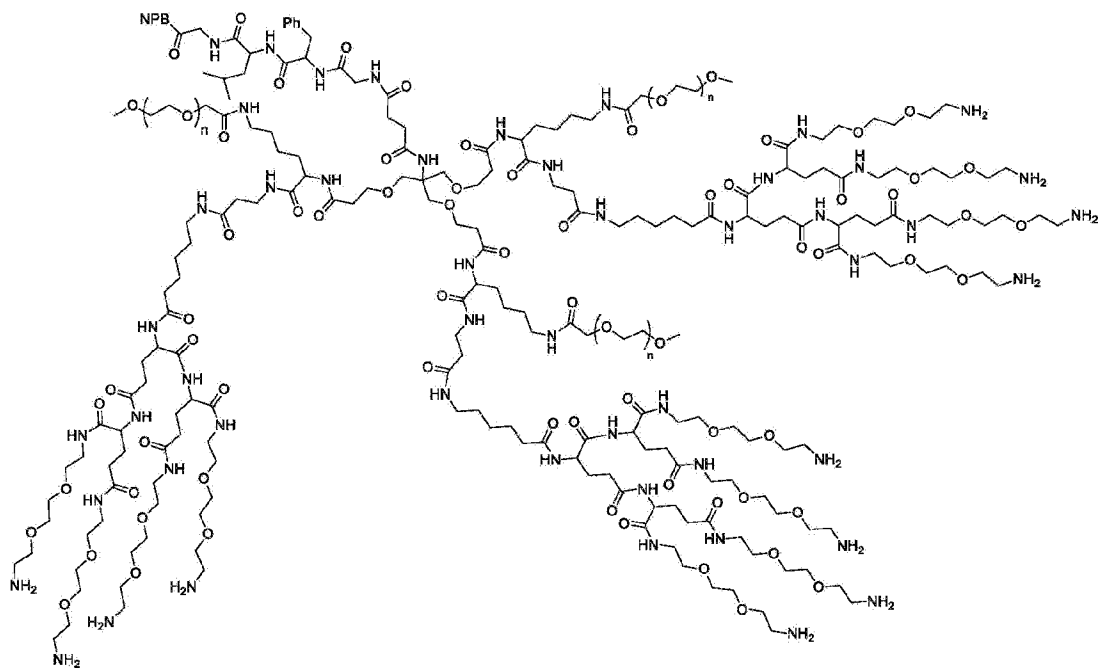
[0422] 在装有88-103(1.1g, 0.0328mmol)的烧瓶中加入二氯甲烷, 超声振荡至完全溶解后加入TFA(0.2ml), 放于室温下搅拌反应过夜。反应结束, 用旋转蒸发仪将反应液蒸至油状, 再加入甲基叔丁基醚(60ml), 反应液中粉末状固体析出, 抽滤, 滤饼用甲基叔丁基醚(40ml x 3)清洗, 产物溶解性差, 收集滤饼, 真空烘箱干燥得到产品0.9g。

[0423] 3.8 88-113的制备



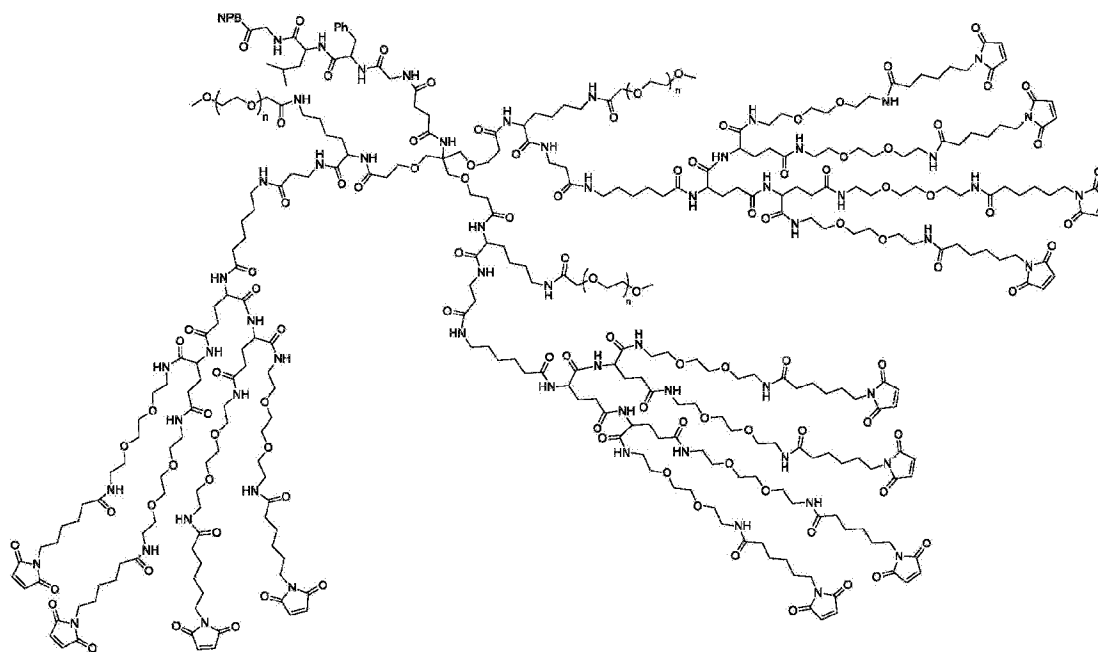
[0424] 称取88-105(0.9g, 0.027mmol)、HBTU(0.06g, 0.16mmol)和HOBT(0.02g, 0.16mmol)加入装有76-93(0.23g, 0.16mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于 -5°C 下, 缓慢滴加DIEA(0.2ml, 0.8mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应完成后, 加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复3次, 抽滤得到固体产物, 收集、干燥得到产品。

[0425] 3.9 88-192的制备



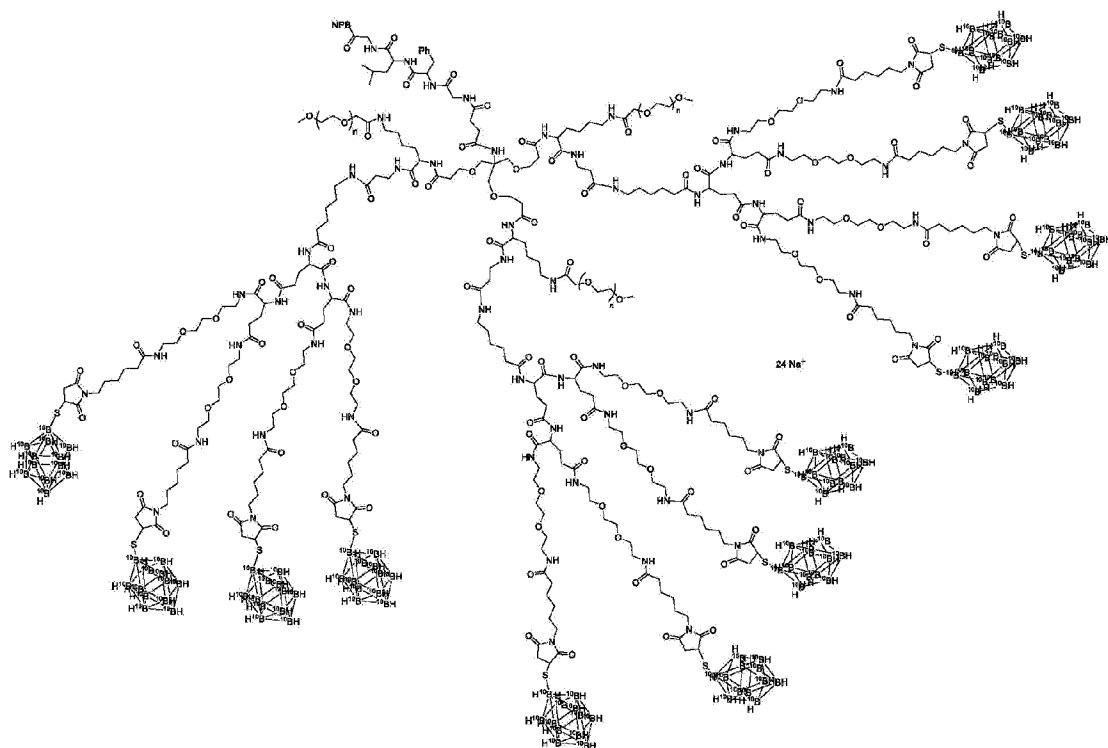
[0426] 在装有88-113(0.8g,0.023mmol)的烧瓶中加入二氯甲烷,超声振荡至完全溶解后加入TFA(0.2ml),放于室温下搅拌反应过夜。反应结束,用旋转蒸发仪将反应液蒸至油状,再加入甲基叔丁基醚(60ml),反应液中粉末状固体析出,抽滤,滤饼用甲基叔丁基醚(40ml x 3)清洗,产物溶解性差,收集滤饼,真空烘箱干燥得到产品0.78g。

[0427] 3.10 88-205的制备



[0428] 称取88-203(0.78g,0.02mmol)、HBTU(0.22g, 0.6013mmol)和HOBT(0.08g, 0.0613mmol)加入装有6-马来酰亚胺基己酸(0.78g, 0.4410mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于-5℃下, 缓慢滴加DIEA(0.30 ml, 1.8040mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应完成后, 加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复3次, 抽滤得到固体产物, 收集、干燥得到产品。

[0429] 3.11 88-206的制备

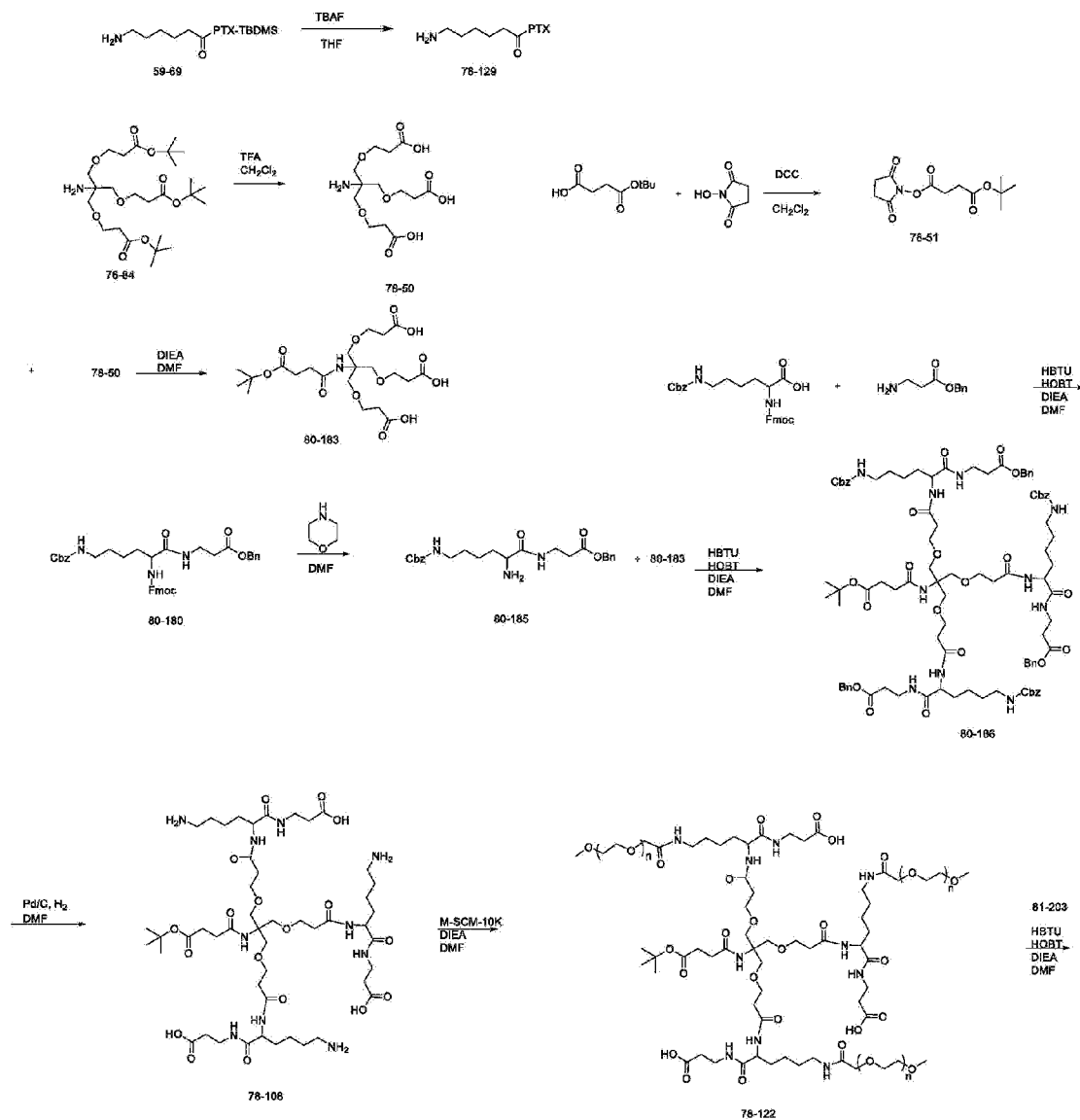


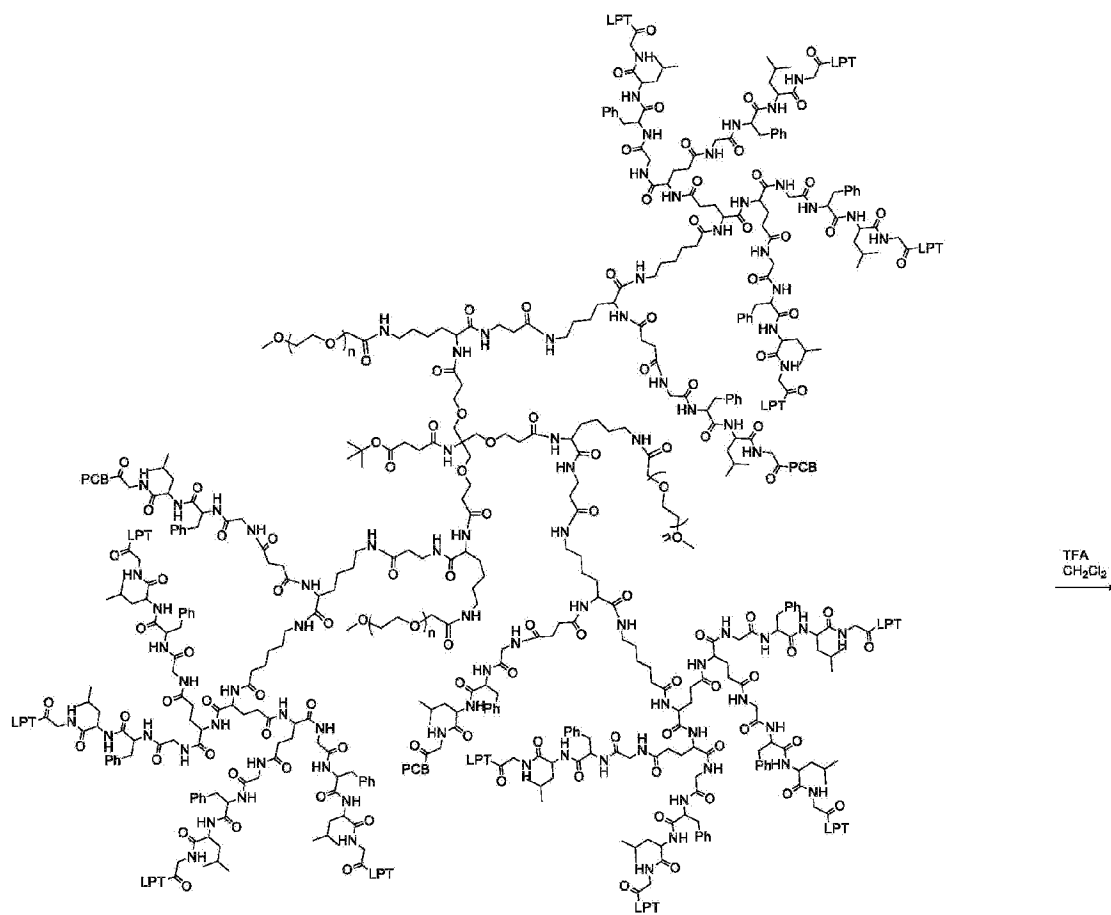
[0430] 将88-205(0.68g,0.0176mmol)和Sodium mercaptododecaborate(¹⁰B,BSH)(0.0886g,0.4216mmol, 购于捷克CATCHEM)投入250ml烧瓶中, 用DMF(10ml)溶解, 搅拌反应过夜。反应结束, 加入甲基叔丁基醚和正己烷, 以超声波处理后静置20min后有固体析出倒去上清液, 再次加入甲基叔丁基醚和正己烷, 以超声波处理后静置20min倒去上清液, 烘干得到产品0.6g,产率83.33%。¹ H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.26-7.63(m,65H),4.24-4.15(m,12H),4.13-4.10(m,18H),3.90-3.83(m,33H),3.54-3.50(m,3256H),3.20-3.16(m,73H),2.92-

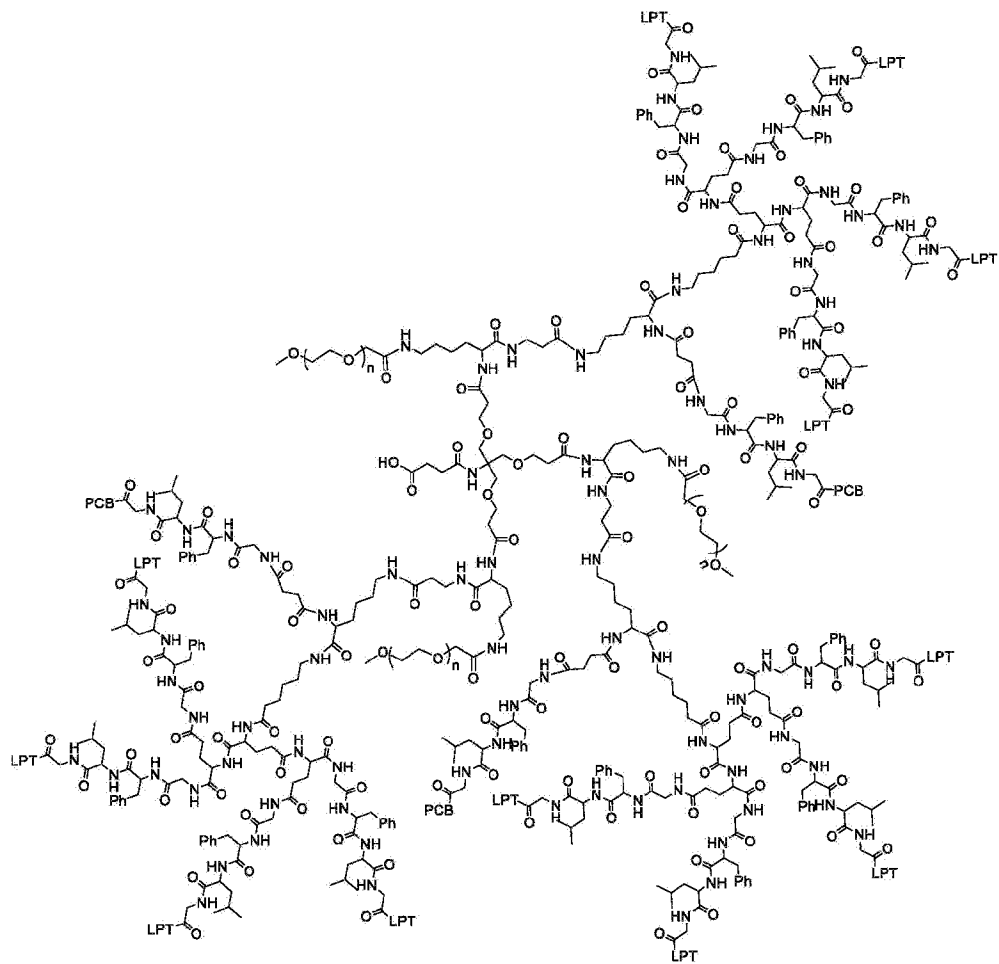
2.84(m,64H),2.26–2.19(m,32H),2.15–2.07(m,60H),1.49–1.43(m,72H),1.35–

1.25(m,162H),1.03–0.94(m,176H)

[0431] 实施例4化合物78-131的合成

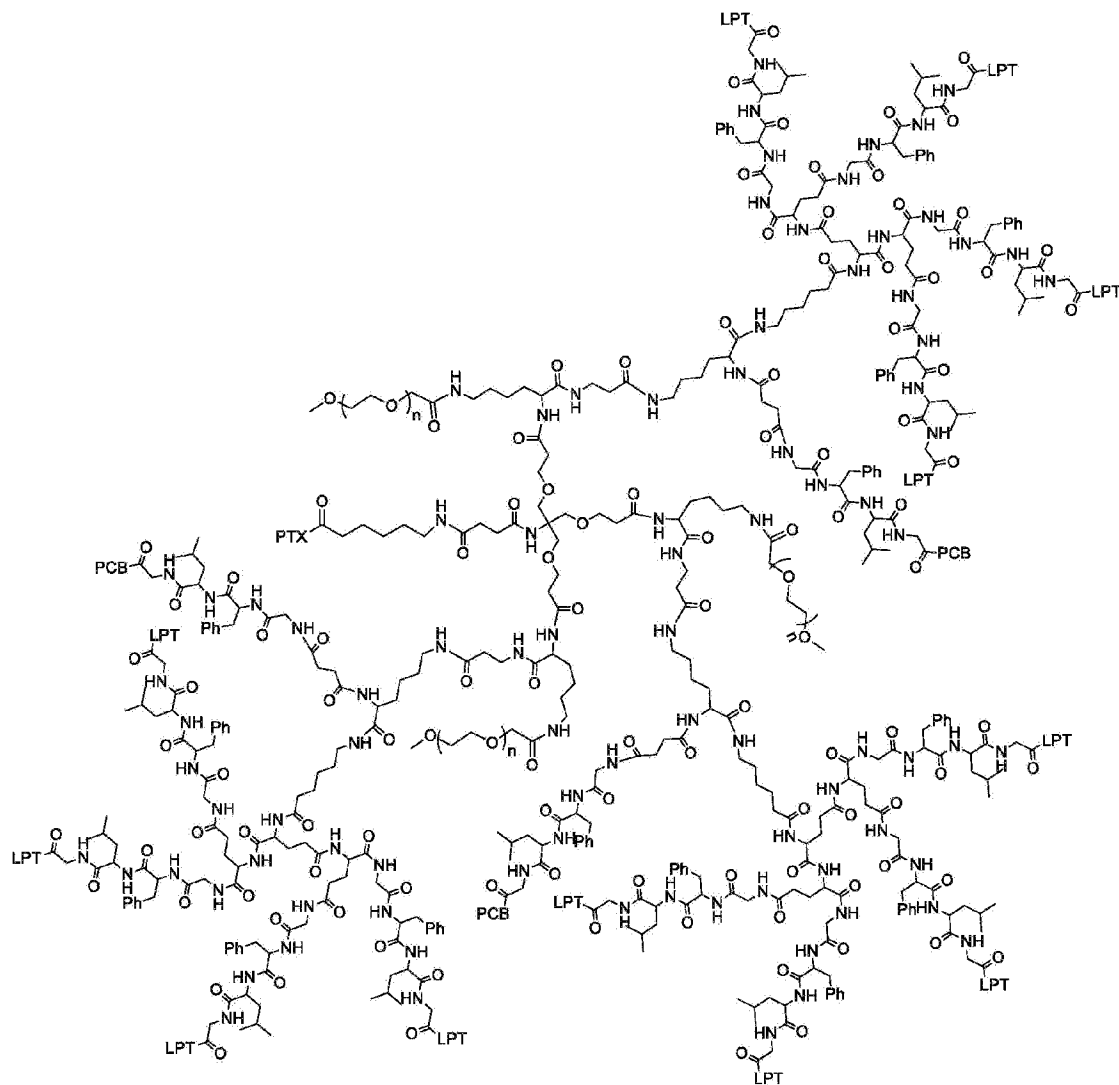






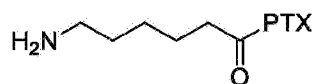
78-129
HBTU
HOBT →
DIEA
DMF

78-128



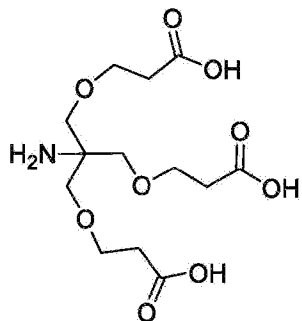
78-131

[0432] 4.1 78-129的制备



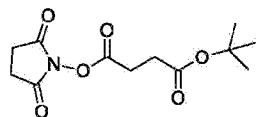
[0433] 在装有59-69(0.5g,0.4624mmol)的烧瓶中加入TBAF(2.9g,9.248mmol),加入THF(15ml)超声振荡至完全溶解,在室温下搅拌反应过夜。反应结束,减压旋蒸除去THF,再用乙酸乙酯和纯水萃取,收集有机相溶液,水相再用乙酸乙酯萃取两次,收集有机相,用无水硫酸钠除水,蒸干得产物0.3g。

[0434] 4.2 78-50的制备



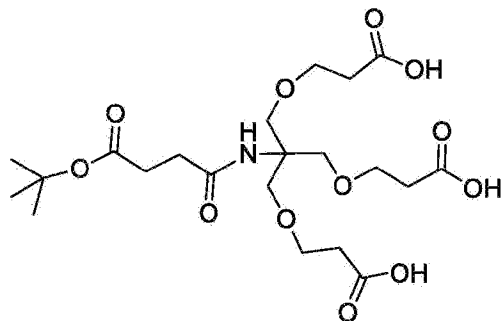
[0435] 在装有76-84(1g,1.98mmol)的烧瓶中加入二氯甲烷,超声振荡至完全溶解后加入TFA(2.2ml),放于室温下搅拌反应过夜。反应结束,用旋转蒸发仪将反应液蒸至油状,再加入甲基叔丁基醚(60ml)和正己烷(20ml),产品为油状附着在瓶底,倒去上清液后再次加入甲基叔丁基醚(60ml)和正己烷(20ml),如此重复4次后,转入真空烘箱干燥,得到78-50产品0.67g。ESI[M+H⁺]338.14, [M+Na⁺]360.13

[0436] 4.3 78-51的制备



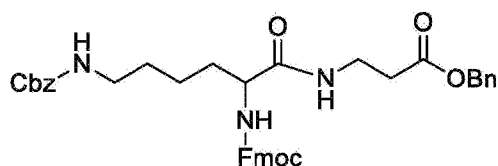
[0437] 称丁二酸单叔丁酯(3g, 17.2mmol)和N-羟基琥珀酰亚胺(2.6g,22.4mmol)于500ml圆底烧瓶中,加入二氯甲烷(20ml),以超声波辅助溶解后再加入DCC(16.71g,81.015mmol)搅拌反应过夜。反应完全后,过滤,收集滤液,滤液浓缩后加入4/1的正己烷/石油醚混合溶液沉降,过滤产品,再加入正己烷/石油醚混合溶液清洗3次。产品干燥后再加混合溶剂溶解,在加入硅胶粉(40ml)蒸干,干法上样,以20-40%乙酸乙酯/石油醚为洗脱剂进行柱层析,得到78-51产品3.5g,产率75%。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 2.88-2.84(m,2H),2.80-2.77(s,4H),2.58-2.53(m,2H),1.41-1.37(m,9H); ESI[M+Na⁺]294.09

[0438] 4.4 80-183的制备



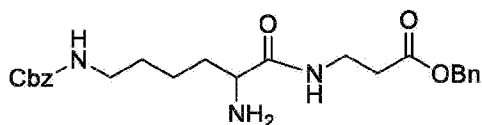
[0439] 称取78-50(0.67g,1.98mmol)和78-51(0.65g,2.41mmol)加入500ml的烧瓶中,再加入适量DMF使其溶解,缓慢滴加DIEA(3.7ml, 21.9mmol),滴毕,在室温下搅拌反应过夜。反应完成后,再加入甲基叔丁基醚(60ml)和正己烷(20ml)沉降,产品为油状附着在瓶底,倒去上清液后,再次加入甲基叔丁基醚(60ml)和正己烷(20ml)沉降,如此重复4次后,转入真空烘箱干燥得到80-183产品0.84g。

[0440] 4.5 80-180的制备



[0441] 称取N'-苄氧羰基-N-苄氧羰基-L-赖氨酸(3.5g,7mmol), β -丙氨酸苄酯(2.46g,7mmol)HBTU(2.9g, 7.7mmol), HOBT(1.0g, 7.7mmol)加入装有500ml的烧瓶中,再加入适量DMF使其溶解,置于-5℃下,缓慢滴加DIEA(2.3ml, 14mmol),滴毕,反应半小时后取出,在室温下搅拌反应过夜。反应完成后,加入饱和氯化钠溶液和乙酸乙酯(200ml)萃取,收集、浓缩、蒸干、干燥,得到80-180产品4.6g。

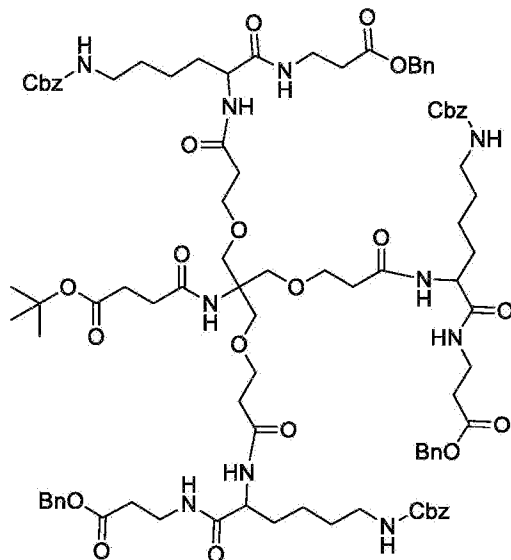
[0442] 4.6 80-185的制备



[0443] 取反应物80-180(4.6g,7mmol),加入DMF(30ml)溶解;再加入吗啉(9ml, 105mmol),在室温下搅拌反应过夜。反应完成后,加入饱和碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯(200ml)进行萃取,收集有机相进行浓缩,加入200-300目的硅胶粉,

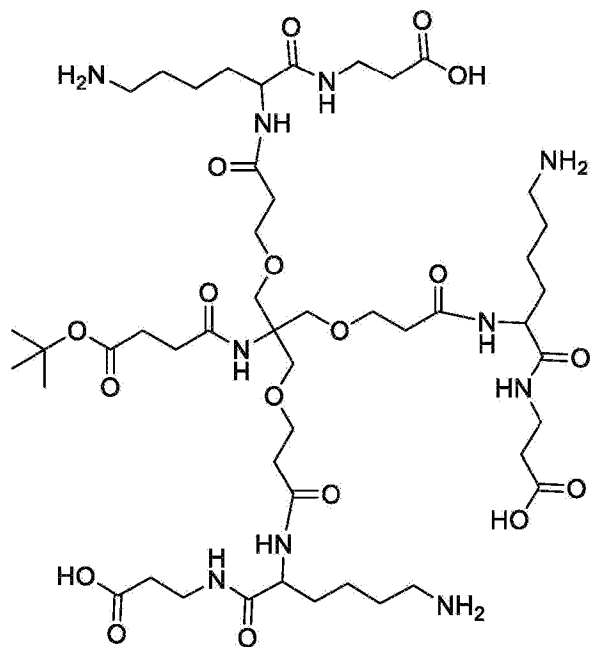
蒸干，干法上样，以1.5%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析，收集目标产物，浓缩，蒸干得到80-185产物3.09g。

[0444] 4.7 80-186的制备



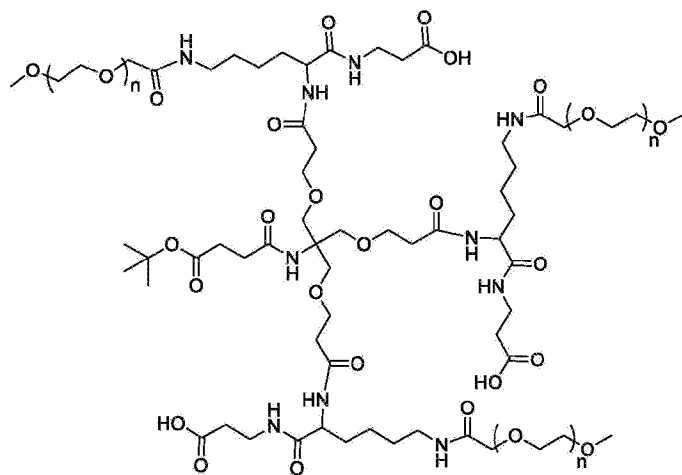
[0445] 称取80-183(0.84g, 1.7mmol)、80-185(2.5g, 5.6mmol)、HBTU(2.12g, 5.6mmol)和HOBT(0.76g, 5.6mmol)加入装有500ml的烧瓶中，再加入适量DMF使其溶解，缓慢滴加DIEA(1.7ml, 10.2mmol)，滴毕在室温下搅拌反应过夜。反应结束加入甲再加入甲基叔丁基醚(60ml)和正己烷(20ml)，反应液中粉末状固体析出，抽滤，滤饼用甲基叔丁基醚(40ml x 3)清洗，用混合溶剂溶解后加入硅胶粉，蒸干，干法上样，以3%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析，收集目标产物，浓缩，蒸干得到80-186产物0.8g。¹H-NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 8.08-7.85(m, 6H), 7.46-7.24(m, 30H), 7.24-7.13(m, 3H), 5.08(s, 6H), 5.01(s, 6H), 4.17(s, 3H), 3.76-3.37(m, 18H), 3.22(s, 6H), 3.02-2.70(m, 8H), 2.60(m, 2H), 2.39-2.29(m, 6H), 1.50(s, 6H), 1.35(s, 9H), 1.29-1.25(m, 6H), 1.22(s, 6H); ESI[M+Na⁺]1786.85

[0446] 4.8 78-108的制备



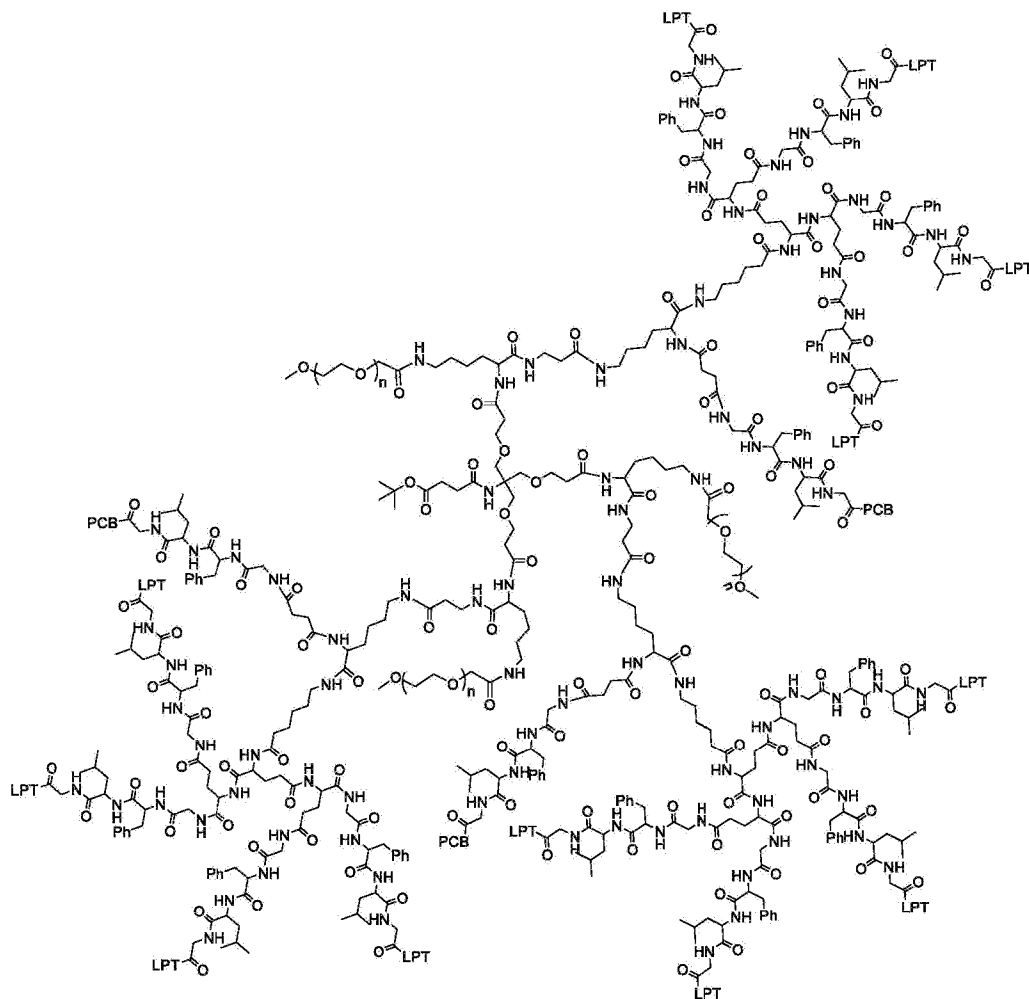
[0447] 将80-186(1.0g,0.567mmol)和10%的Pd/C催化剂(0.3g)投入到氢化反应釜中,然后加入DMF(30ml)使其溶解,封闭氢化反应装置,以水泵抽真空,充入约2MPa的氢气,如此重复三次,调节氢化反应装置上的压力读数至1.8MPa,然后在常温下过夜反应。反应结束后,反应液用硅藻土过滤,滤饼用DMF(20ml X 3)清洗,得到含78-108产品0.49g的DMF溶液,作为下一部反应原料。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.21-8.13(m,7H),4.16(s,3H),3.63(s,18H),2.74(s,8H),2.31(s,6H),2.17(s,8H),1.51(s,12H),1.38(s,9H),1.23(s,6H)

[0448] 4.9 78-122的制备



[0449] 将78-108(0.1g, 0.09mmol)置于50ml圆底烧瓶中然后加入超干DMF(3ml), 以超声波辅助溶解, 将混合液置于0℃条件下搅拌3分钟。再缓慢滴加DIEA(0.2ml, 1.23mmol), 继续搅拌反应5分钟后, 加入M-SCM-10K(3.0g, 0.28mmol), 反应结束后, 加入甲基叔丁基醚(450ml)沉降, 固体析出, 抽滤, 滤饼重新用适量二氯甲烷溶解, 加入200-300目的硅胶粉蒸干。干法上样, 以1%氨水/9%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩, 蒸干得到78-122产物3.0g。

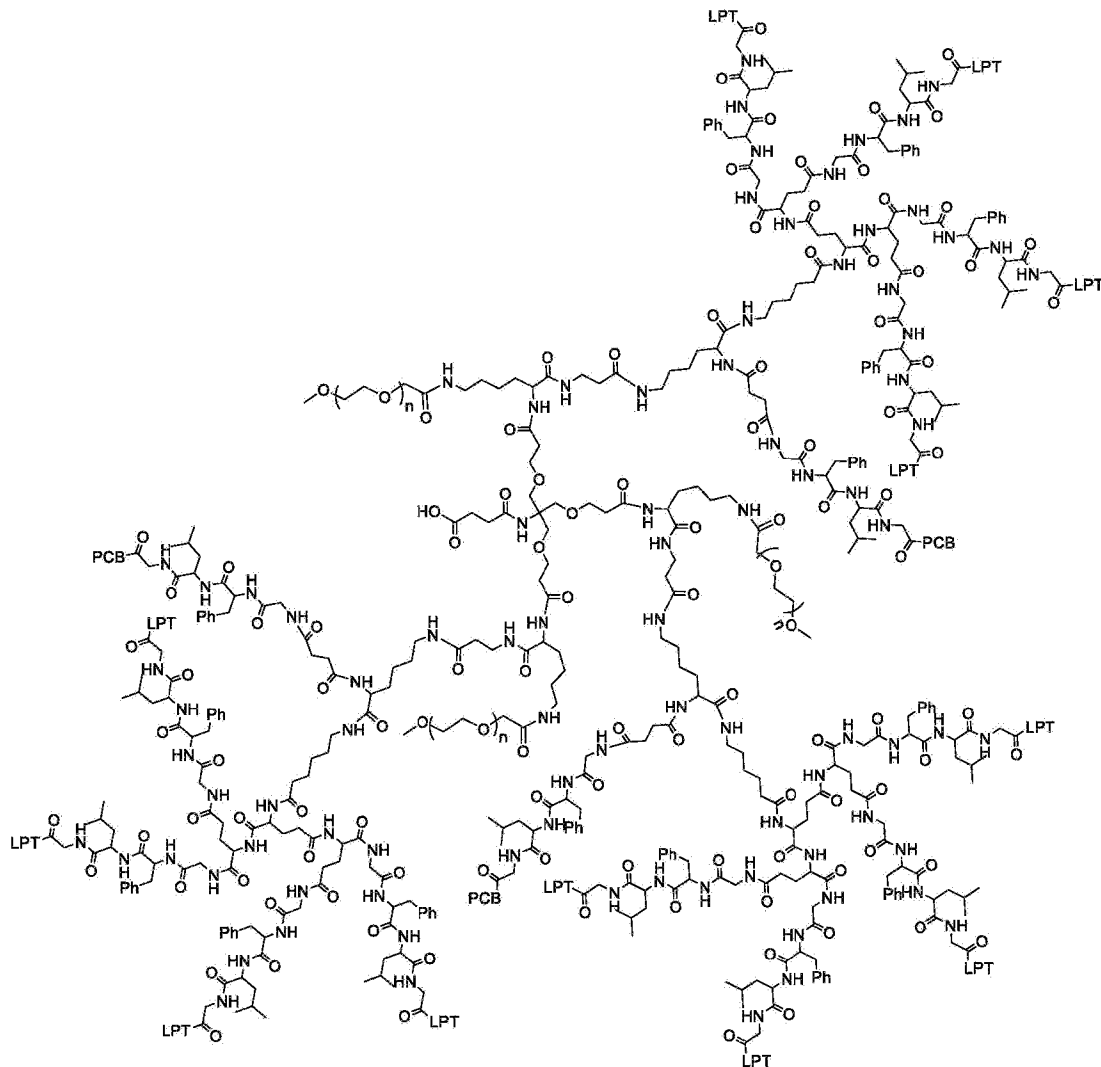
[0450] 4.10 78-125的制备



[0451] 称取78-122(1.8g, 0.056mmol)、81-203(1.22g, 0.23mmol)、HBTU(0.1g, 0.26mmol)和HOBT(0.037g, 0.26mmol)加入装有500ml的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 搅拌缓慢滴加DIEA(0.12ml, 0.76mmol), 滴加完毕后在室温下搅拌反应过夜。反应结束, 加入甲再加入甲基叔丁基醚(60ml)和正己烷(20ml), 反应液中粉末状固体析出, 抽滤, 滤饼用甲基叔丁基醚(40ml x 3)清洗, 用混合溶剂溶解

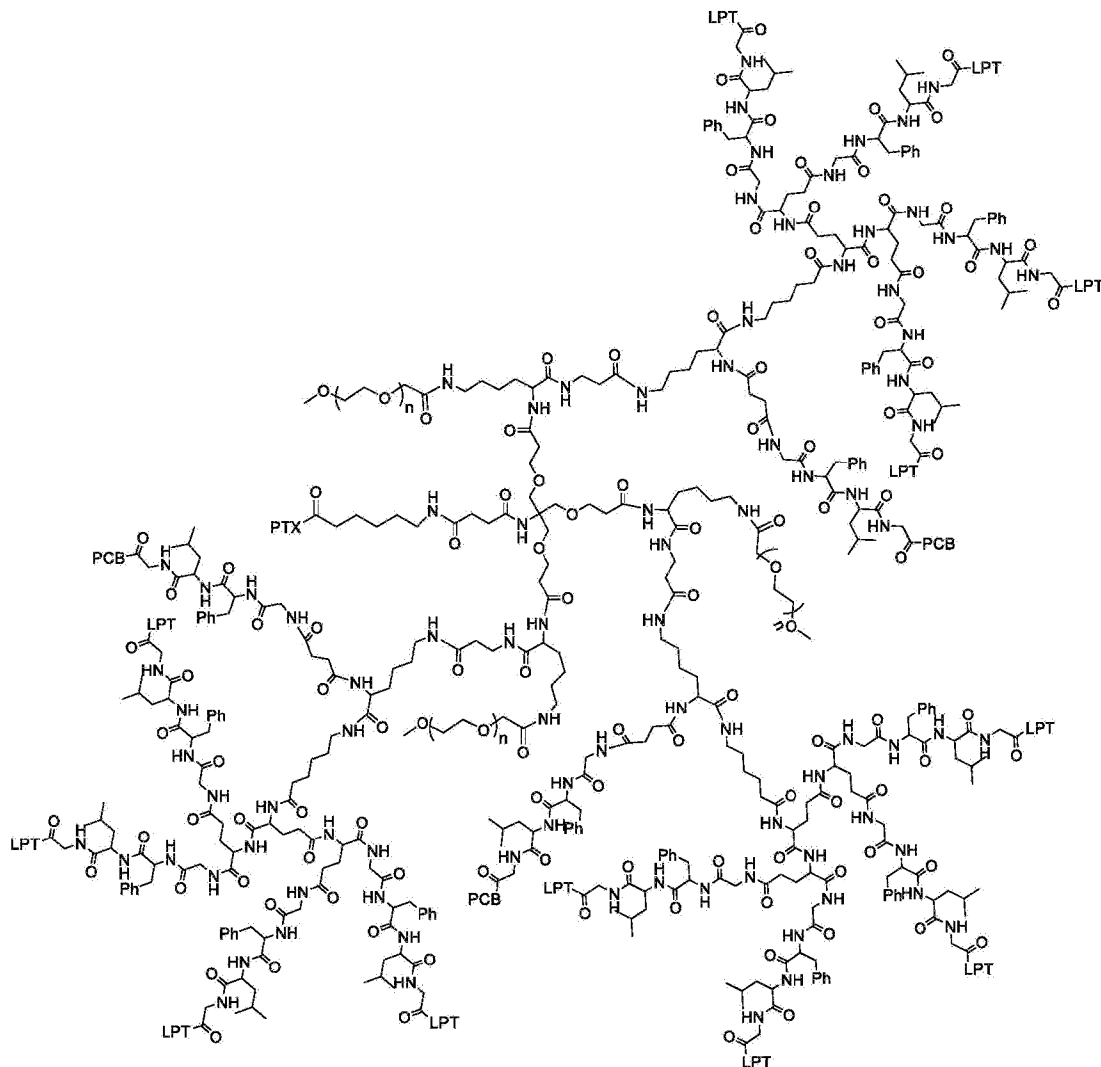
后加入硅胶粉，蒸干，干法上样，以7%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析，收集目标产物，浓缩，蒸干得到78-125产物2.65g。

[0452] 4.11 78-128的制备



[0453] 在装有78-125(2.65g,0.055mmol)的烧瓶中加入二氯甲烷，超声振荡至完全溶解后加入TFA(13.5ml)，放于室温下搅拌反应过夜。反应结束，加入甲基叔丁基醚(60ml)和正己烷(20ml)沉降，反应液中粉末状固体析出，抽滤，滤饼用甲基叔丁基醚(40ml x 3)清洗，真空烘箱干燥到78-128产物2.5g。

[0454] 4.12 78-131的制备

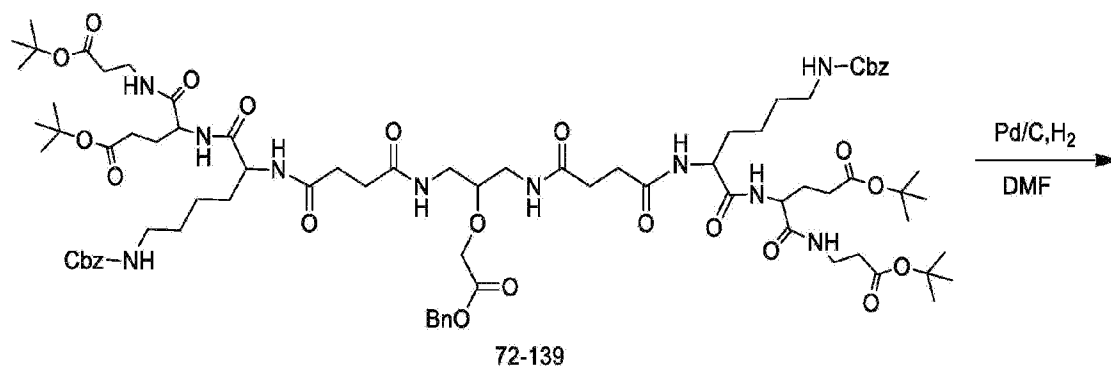
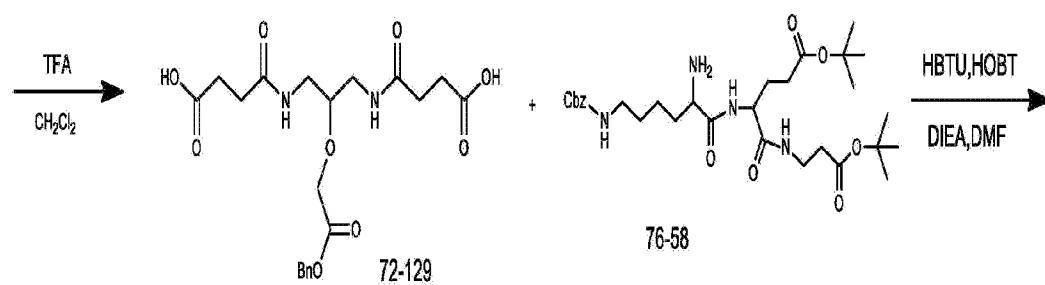
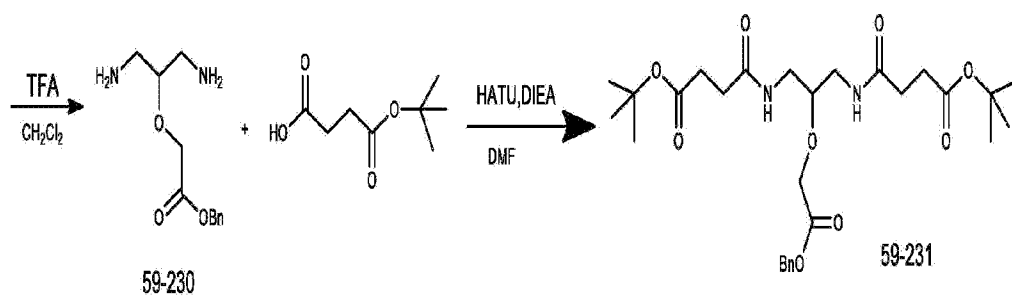
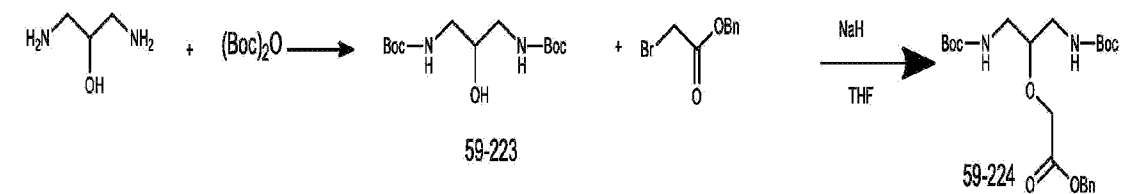


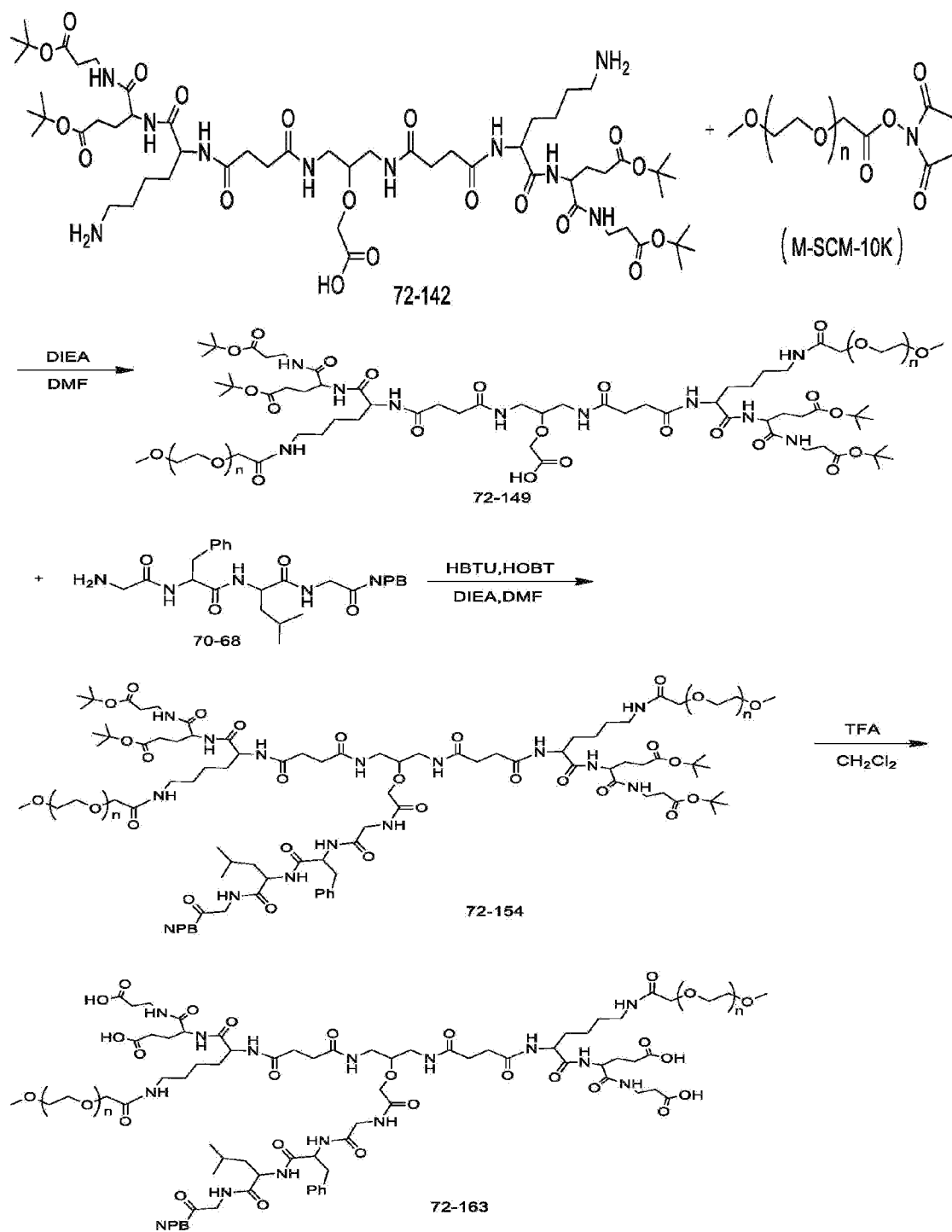
[0455] 称取78-128(2.5g,0.052mmol)、78-129(0.1g,0.1mmol)、HBTU(0.041g, 0.11 mmol)和HOBT(0.015g, 0.11mmol)加入装有500ml的烧瓶中,再加入适量DMF使其溶解,搅拌缓慢滴加DIEA(0.04ml, 0.234mmol),滴加完毕后在室温下搅拌反应过夜。反应结束,加入甲再加入甲基叔丁基醚(60ml)和正己烷(20ml)沉降,反应液中粉末状固体析出,抽滤,滤饼用甲基叔丁基醚(40ml x 3)清洗,用混合溶剂溶解后加入硅胶粉,蒸干,干法上样,以1%三乙胺/8%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,收集目标产物,浓缩,蒸干得到78-131产物0.2g。

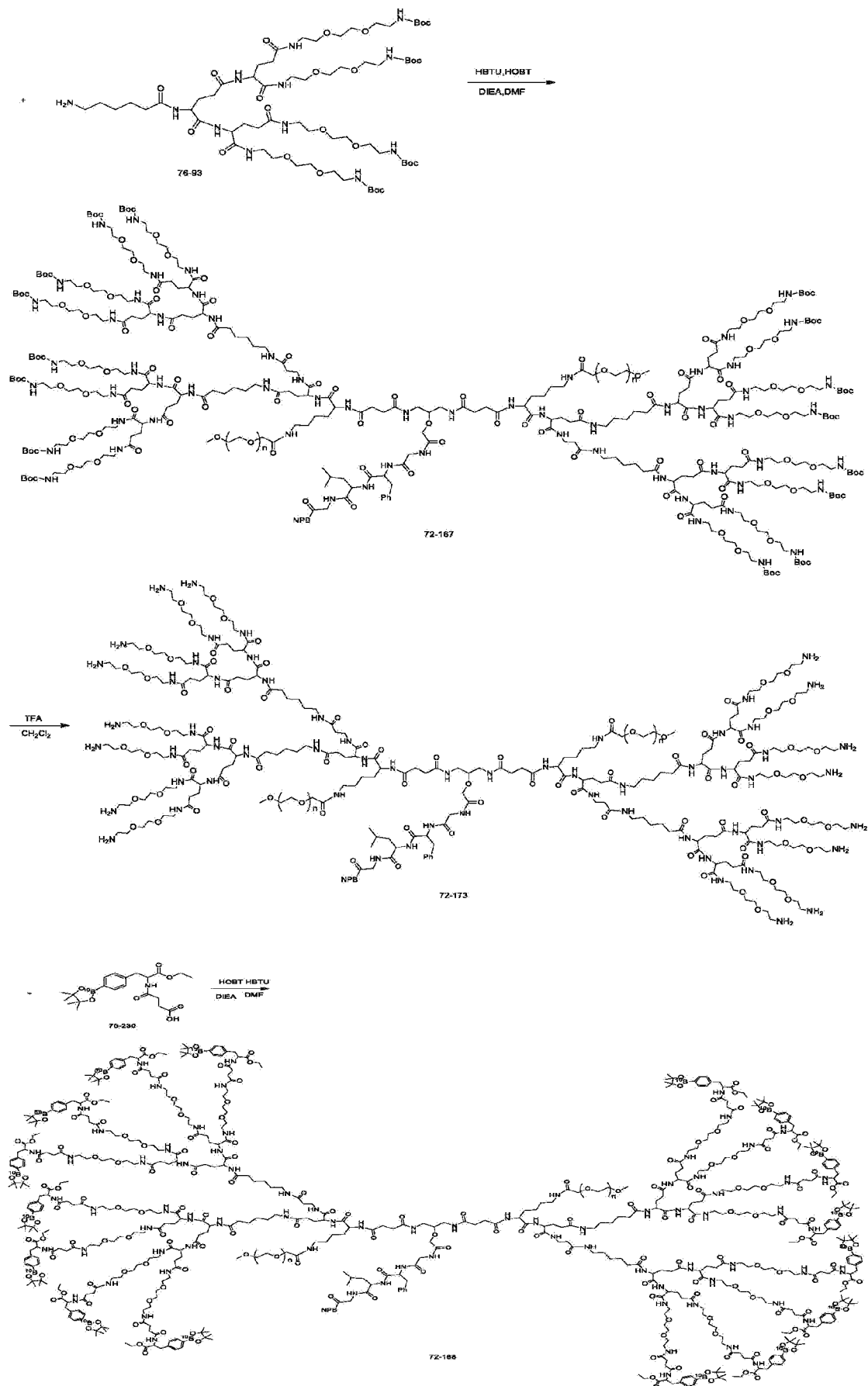
$^1\text{H-NMR}$ (600MHz,DMSO- d_6) δ 8.77-8.69(m,10H),8.58-8.49(m,10H),8.26-8.15(m,28H),8.14-7.93(m,72H),7.91-7.82(m,14H),7.81-7.77(m,11H),7.76-7.63(m,15H),7.52-7.43(m,16H),7.40-7.25(m,42H),7.25-7.16(m,78H),7.15-7.11(m,21H),7.11-7.08(m,12H),7.06-7.03(m,3H),7.03-6.96(m,16H),6.91-

6.88(m,5H),5.30–5.22(m,21H),4.80–4.67(m,18H),4.62–4.52(m,15H),4.42–
4.32(m,15H),4.31–4.09(m,42H),3.88–3.71(m,42H),3.69–3.58(m,62H),3.56–
3.44(m,2876H),3.28–3.10(m,15H),3.09–2.97(m,60H),2.86–2.70(m,27H),2.65–
2.58(m,15H),2.44–2.28(m,35H),2.28–2.03(m,36H),1.94–1.67(m,30H),1.66–
1.55(m,33H),1.54–1.41(m,63H),1.36–1.35(m,32H),1.34–1.34(m, 36H),1.23–
1.22(m,90H)

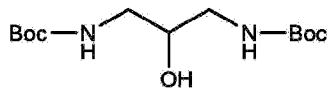
[0456] 实施例5化合物72–188的合成





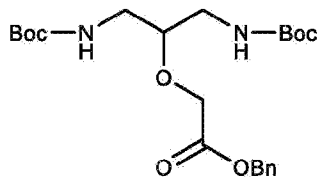


[0457] 5.1 59-223的制备



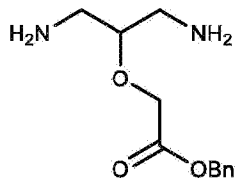
[0458] 将1,3-二氨基-2-羟基丙烷(4.5g,52.74mmol)加入到250mL烧瓶中,加入甲醇(40mL)使其溶解,将反应置于室温搅拌反应,加入三乙胺(1mL),继续室温搅拌反应10分钟,缓慢加入Boc-酸酐(35g,146.52mmol)之后,置于45℃水浴搅拌反应20分钟,取出置于室温搅拌反应3小时。反应结束,减压浓缩反应液,再加入乙酸乙酯(100mL)和纯水(200ml)萃取,收集合并有机相,加入无水硫酸钠干燥,抽滤,收集滤液,蒸干,然后加入正己烷溶解,置于65摄氏度水浴,回流20分钟,冷却至室温,有固体析出,抽滤得到固体产物,收集滤饼,真空烘箱干燥,得到产品10g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 6.61(s,2H),4.76(s,1H),3.44(dd,J=10.8,5.4Hz,1H),2.89(d,J=50.2Hz,4H),1.38(s,18H)

[0459] 5.2 59-224的制备



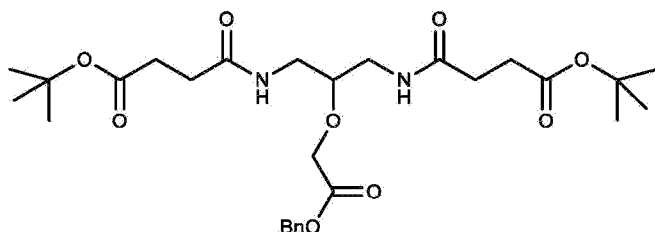
[0460] 将氢化钠(1.2g,46.35mmol)加入到250ml双颈烧瓶中,加入超干THF(20ml)使其溶解,将反应置于冰水浴条件下搅拌反应,先后加入59-223(9.38g,32.305mmol)和溴乙酸苄酯(7.7ml,48.46mmol),然后继续室温搅拌反应,整个过程在氮气保护下进行。反应结束,将反应液转移到装有5%的稀甲酸水溶液的1L的分液漏斗中,加入乙酸乙酯(200ml),进行萃取,得有机相,水相用乙酸乙酯(200ml x 3)萃取。合并有机相用饱和食盐水(200ml x 2)清洗,蒸干。将得到的固体产物用二氯甲烷/甲醇 混合溶剂溶解,干法上样,以8-20%乙酸乙酯/石油醚混合溶液为洗脱剂进行柱层析,收集目标产物,浓缩,真空烘箱干燥得到产品6.8g,产率39.8%。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 7.37(t,J=11.2Hz,5H),6.66(s,2H),5.16(s,2H),4.24(s,2H),3.08-2.95(m,5H),1.37(s,18H)

[0461] 5.3 59-230的制备



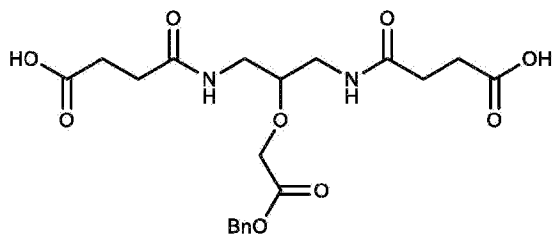
[0462] 将59-224(6.8g, 15.507mmol)加入到反应烧瓶中, 加入4M的盐酸-1,4-二氧六环(155.07ml)超声振荡至完全溶解后, 放于室温下搅拌反应5小时。反应结束后, 先将反应液浓缩蒸干, 加入二氯甲烷(30ml), 以超声波处理后旋干, 重复该操作5次。干燥, 得到产品3.7g。

[0463] 5.4 59-231的制备



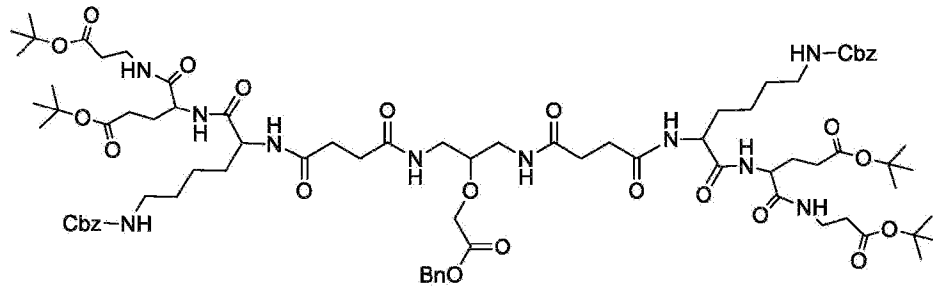
[0464] 将59-230(3.7g, 15.507mmol)、丁二酸叔丁酯(5.94g, 34.1154mmol)、HATU(12.97g, 34.1154mmol)加入到250ml烧瓶中, 加入DMF(50ml)使其溶解, 将反应置于0摄氏度搅拌约20分钟, 然后缓慢滴加DIEA(23ml, 139.563mmol), 滴加完毕后, 继续于0摄氏度搅拌反应5小时。反应结束, 加入乙酸乙酯(200ml)和纯水(200ml)进行萃取, 使用乙酸乙酯(100ml × 3)对水相进行萃取。合并有机相, 浓缩至150ml, 用纯水洗涤3次, 收集乙酸乙酯相。旋干, 用二氯甲烷/甲醇混合溶剂溶解, 干法上样, 以0.5-1.5% 甲醇/二氯甲烷混合溶液为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩, 真空烘箱干燥得到产品4.8g, 产率56.47%。¹H-NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 7.83(s, 2H), 7.38(d, J=4.5Hz, 5H), 5.16(s, 2H), 4.28(s, 2H), 3.21-3.10(m, 5H), 2.39(t, J=6.8Hz, 4H), 2.30(t, J=7.0Hz, 4H), 1.37(d, J=3.5Hz, 18H)

[0465] 5.5 72-129的制备



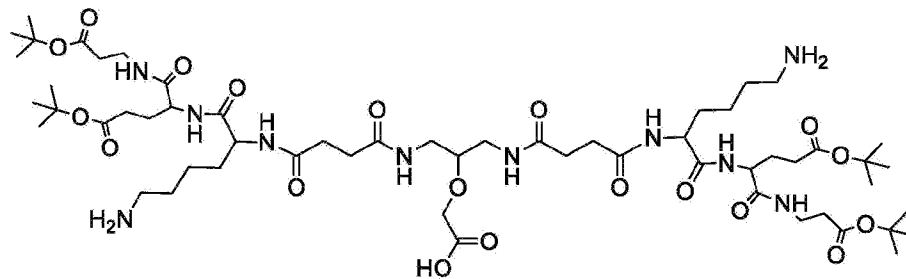
[0466] 将59-231(2.5g, 4.54mmol)加入到反应烧瓶中, 加入二氯甲烷(5ml), 超声振荡至完全溶解后加入TFA(15ml, 181.6mmol), 放于室温下搅拌反应过夜。反应结束后, 先将反应液浓缩蒸干, 加入二氯甲烷, 旋干, 如此重复3次。再加入甲基叔丁基醚沉降, 以超声波处理10分钟, 静置, 抽滤, 收集滤饼, 如此重复3次, 真空干燥, 得到产品1.52g, 产率76.38%。

[0467] 5.6 72-139的制备



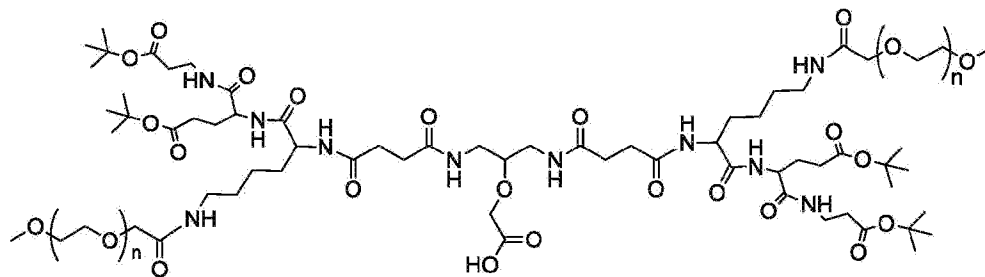
[0468] 将72-129(0.71g, 1.634mmol)、76-58(2.13g, 3.593mmol)、HBTU(1.8531g, 4.901mmol)和HOBT(0.66g, 4.901mmol)加入到250ml圆底烧瓶中, 用DMF(20ml)使其溶解后, 再将反应烧瓶置于室温条件下搅拌约20分钟, 然后缓慢滴加DIEA(8.8ml, 68.426mmol), 滴加完毕后, 并将反应烧瓶置于室温下搅拌。反应完成后, 加入正己烷(30ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复4次, 抽滤得到固体产物, 将得到的固体产物用二氯甲烷/甲醇混合溶剂溶解, 干法上样, 以3-4%甲醇/二氯甲烷混合溶液为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩, 真空烘箱干燥得到产品2.247g, 产率86.4%。¹H-NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 8.12(d, J=7.2Hz, 2H), 7.93-7.87(m, 4H), 7.73(s, 2H), 7.35(dt, J=12.1, 5.6Hz, 15H), 7.23(s, 2H), 5.15(s, 2H), 5.00(s, 4H), 4.25(s, 2H), 4.15(d, J=5.2Hz, 5H), 3.27(d, J=6.9Hz, 2H), 3.15(dd, J=12.9, 6.1Hz, 6H), 2.96(d, J=6.7Hz, 4H), 2.40-2.26(m, 14H), 2.20-2.13(m, 4H), 1.89(td, J=13.8, 5.3Hz, 2H), 1.76-1.69(m, 2H), 1.63(dd, J=14.0, 8.6Hz, 2H), 1.52-1.46(m, 2H), 1.38(s, 18H), 1.37(s, 18H), 1.25(dd, J=12.2, 6.2Hz, 6H)

[0469] 5.7 72-142的制备



- [0470] 将72-139(0.5g, 0.315mmol)加入到氢化反应釜中, 加入含量为10%的Pd/C催化剂(0.03g), 加入甲醇(20ml), 通入氢气, 调节氢气压力为300Psi, 反应在室温下搅拌反应3天。反应结束后, 将反应液用硅藻土过滤, 滤饼用甲醇(15ml×3)清洗, 滤液装入500ml的圆底烧瓶中, 旋蒸, 加入二氯甲烷溶解, 再加入0.05ml的甲苯, 旋干, 重复该操作5次, 干燥即得72-142产物0.387g。
¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 9.16–9.09(m,1H),8.18(dd,J=13.8,7.4Hz,2H),8.01(dd,J=23.7,7.9Hz,2H),7.89(dd,J=6.1,3.0Hz,4H),5.12–5.10(m,4H),4.16(d,J=4.7Hz,5H),3.75(s,2H),3.27(dd,J=11.9,6.1Hz,4H),3.20–3.13(m,4H),2.79–2.72(m,4H),2.43–2.28(m,14H),2.18(dd,J=15.9,9.5Hz,4H),1.89(d,J=14.5Hz,2H),1.76–1.62(m,6H),1.50(dd,J=15.5,6.0Hz,6H),1.38(d,J=5.1Hz,36H)

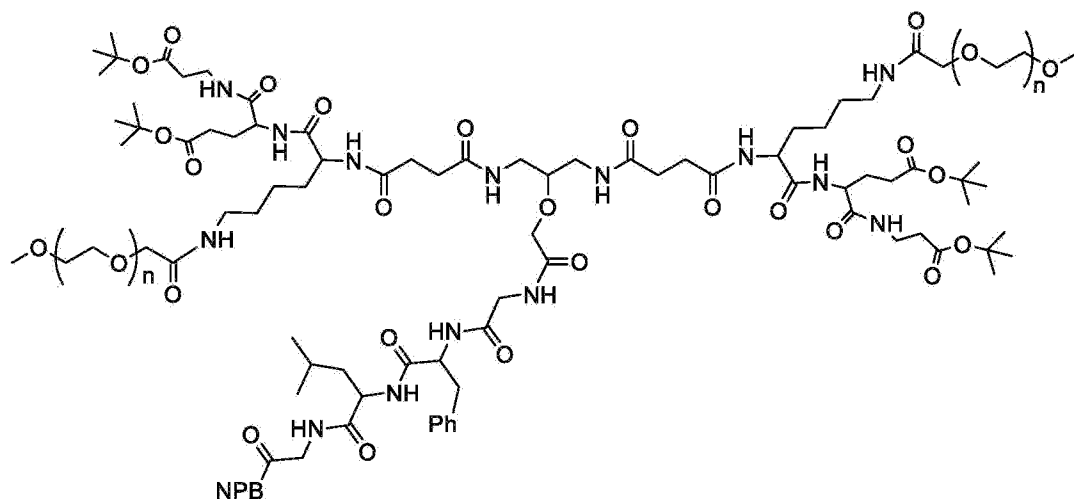
- [0471] 5.8 72-149的制备



- [0472] 将72-142(0.115g, 0.0939mmol)投入到250ml的烧瓶中, 用无水DMF(30ml)使之溶解, 将反应置于–5℃反应10分钟, 再缓慢滴加DIEA(0.3ml, 1.877mmol), 继续低温下搅拌30分钟后, 加入M-SCM-10K(2g, 0.1877mmol, 购于键凯Lot Number:A3016–N230101), 反应置于室温下避光低速搅拌一周。反应结束后, 再加甲基叔丁基醚(200ml)和正己烷(70ml), 固体析出, 抽滤, 滤饼用甲基叔丁基醚(40ml×3)清洗, 收集滤饼, 将得到的固体产物用二氯甲烷/甲醇混合溶剂溶解, 干法上样, 以1%氨水/5–10%甲醇/二氯甲烷混合溶液为

洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩, 真空烘箱干燥得到产品2.01g, 产率76.8%。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 9.16–9.13(m,1H), 9.06–8.56(m,2H), 8.26–8.202(m,2H), 8.018–7.96(m,2H), 7.729–7.661(m,4H), 4.181–4.114(m,3H), 4.089–4.056(m,2H), 4.02–3.96(m,2H), 3.52–3.50(m,1914H), 3.28–3.25(m,4H), 3.202–3.134(m,4H), 3.10–3.06(m,4H), 2.42–2.31(m,14H), 2.21–2.15(m,4H), 1.95–1.87(m,2H), 1.77–1.69(m,2H), 1.68–1.605(m,2H), 1.56–1.48(m,2H), 1.406–1.394(m,2H), 1.388–1.369(m,36H), 1.351–1.318(m,4H)

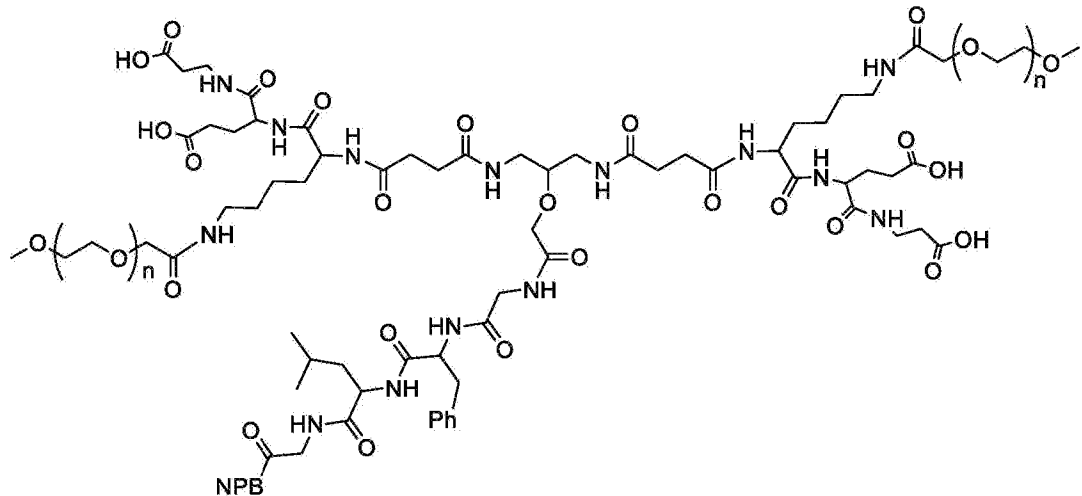
[0473] 5.9 72-154的制备



[0474] 将72-149(2.01g,0.0901mmol)、70-68(0.13g,0.189mmol)、HBTU(0.0513g, 0.135mmol)和HOBT(0.0183g, 0.135mmol)加入到250ml圆底烧瓶中,用DMF (20ml)使其溶解后,再将反应烧瓶置于室温条件下搅拌约20分钟,然后缓慢滴加DIEA(0.1ml, 0.6051mmol),滴加完毕后,并将反应烧瓶继续置于室温条件下搅拌反应。反应完成后,加入正己烷(30ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降,倾倒入上清液,再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降,如此重复4次,抽滤得到固体产物。将得到的固体产物用二氯甲烷/甲醇混合溶剂溶解,干法上样,以1%氨水/5-7%甲醇/二氯甲烷混合溶液为洗脱剂进行柱层析,收集目标产物,浓缩,真空烘箱干燥得到产品0.9g,产率45%。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.61-8.54(m,1H),8.25-8.21(m,1H),8.20-8.08(m,6H),8.075-8.008(m,4H),7.97-7.85(m,6H),7.75-7.71(m,2H),7.69-7.66(m,2H),7.61-7.59(m,1H),7.54-7.51(m,1H),7.29-7.23(m,5H),4.6-4.56(m,1H),4.48-4.42(m,1H),4.39-

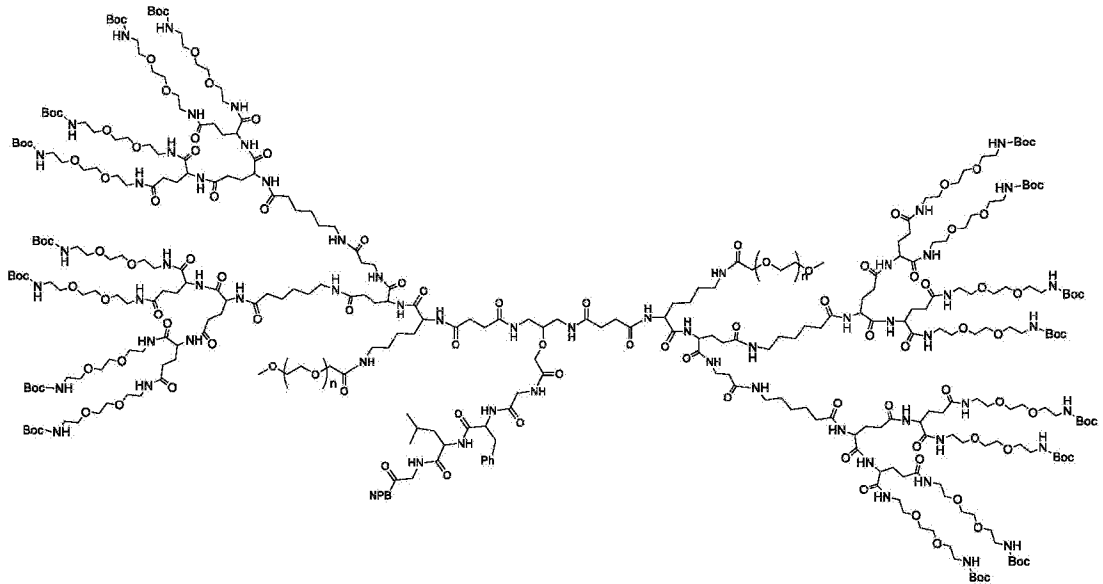
4.33(m,1H),4.19–4.03(m,7H),3.98–3.93(m,3H),3.52–3.50(m,1914H),3.2
7–3.26(m,1H),3.18–3.14(m,4H),3.08–3.03(m,8H),2.92–2.89(m,2H),2.81–
2.72(m,4H),2.40–2.32(m,14H),2.2–2.14(m,4H),2.02–1.96(m,2H),1.93–
1.86(m,3H),1.82–1.77(m,2H),1.74–1.7(m,2H),1.66–1.6(m,4H),1.54–
1.46(m,6H),1.42–1.39(m,2H),1.38–1.36(m,36H),0.91–0.88(m,3H),0.86–0.84(m,3H)

[0475] 5.10 72–163的制备



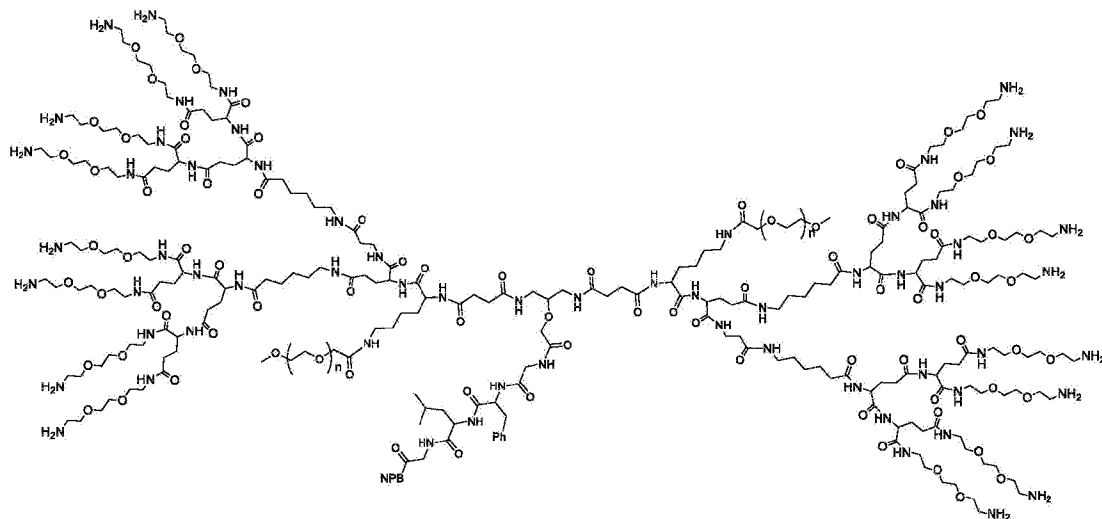
[0476] 将72–154(0.9g,0.03916mmol)加入到250ml的圆底烧瓶中，加入二氯甲烷(2ml)，以超声波辅助溶解，然后加入TFA(10ml,3.13mmol)室温下搅拌反应。反应完成后，用旋转蒸发仪将反应液蒸至油状，再加入甲基叔丁基醚(60ml)，反应液中粉末状固体析出，抽滤，滤饼用甲基叔丁基醚(40ml x 3)清洗，收集滤饼，真空烘箱干燥，得到产品0.83g。¹H–NMR(600MHz,DMSO–d₆) δ 9.33–9.29(m,4H),8.59–8.56(m,1H),8.28–8.24(m,1H),8.23–8.15(m,4H),8.13–8.08(m,3H),8.07–8.05(m,2H),8.04–8.01(m,1H),8.0–7.85(m,6H),7.72–7.66(m,4H),7.62–7.57(m,1H),7.55–7.50(m,1H),7.29–7.27(m,1H),7.26–7.22(m,4H),4.58–4.55(m,1H),4.45–4.43(m,1H),4.36–4.34(m,1H),4.11–4.05(m,7H),3.96–3.94(m,3H),3.52–3.50(m,1914H),3.21–3.02(m,13H),2.8–2.72(m,2H),2.65–2.60(m,4H),2.40–2.33(m,14H),2.22–2.15(m,4H),2.0–1.88(m,3H),1.82–1.72(m,4H),1.68–1.58 (m,4H),1.54–1.48(m,4H),1.46–1.33(m,6H),0.91–0.88(m,3H),0.85–0.83(m,3H)

[0477] 5.11 72–167的制备



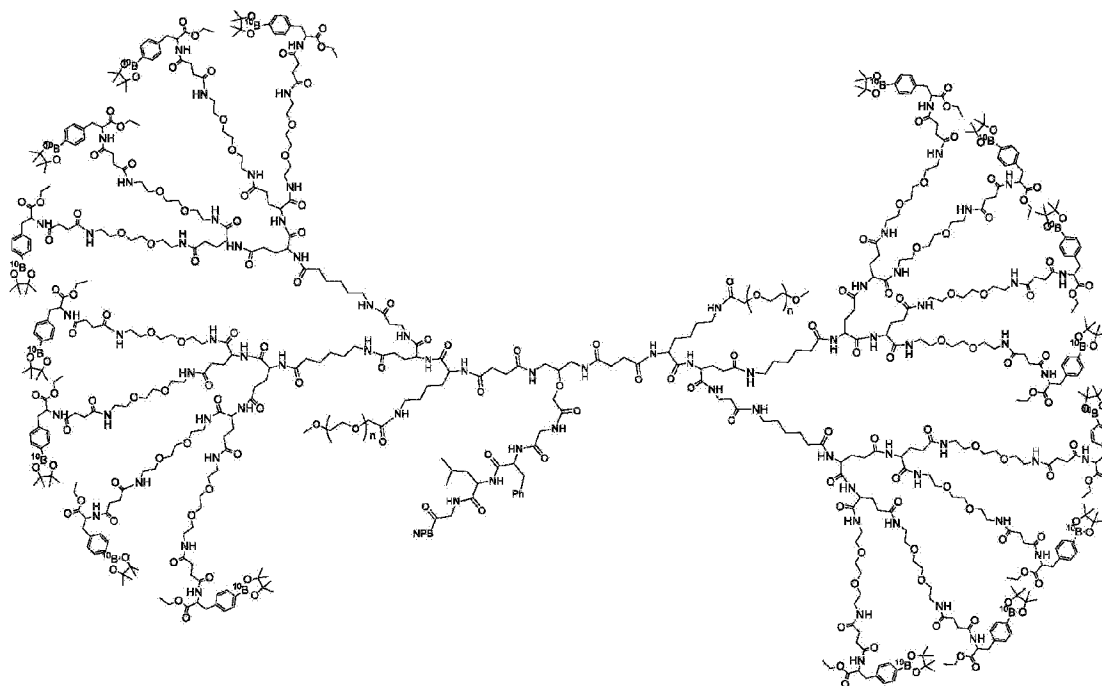
[0478] 将72-163(0.56g,0.0246mmol)、76-93(0.28g,0.1968mmol)、HBTU(0.075g, 0.1476mmol)和HOBT(0.027g, 0.1476mmol)加入到250ml圆底烧瓶中,用DMF(40ml)使其溶解后,再将反应烧瓶置于室温条件下搅拌约20分钟,然后缓慢滴加DIEA(0.07ml, 0.4428mmol),滴加完毕后,并将反应烧瓶继续置于室温条件下搅拌反应。反应完成后,加入正己烷(30ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降,倾倒上清液,再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降,重复3次,抽滤得到固体产物,将得到的固体产物用二氯甲烷/甲醇混合溶剂溶解,干法上样,以1%氨水/6-10%甲醇/二氯甲烷混合溶液为洗脱剂进行柱层析,收集目标产物,浓缩,真空烘箱干燥得到产品0.793g,产率76.47%。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.58-8.56(m,1H),8.28-8.17(m,17H),8.11-8.05(m,21H),8.03-8.00(m,5H),7.99-7.97(m,6H),7.87-7.85(m,6H),7.83-7.82(m,6H),7.77-7.74(m,4H),7.71-7.68(m,4H),7.60-7.58(m,1H),7.53-7.51(m,1H),7.24-7.22(m,5H),4.58-4.55(m,1H),4.45-4.43(m,1H),4.36-4.34(m,1H),4.21-4.17(m,12H),4.09-4.06(m,7H),3.96-3.95(m,3H),3.52-3.50(m,1914H),3.43-3.38(m,128H),3.19-3.15(m,45H),3.06-3.04(m,32H),2.76-2.74(m,2H),2.65-2.60(m,12H),2.37-2.31(m,14H),2.13-2.10(m,28H),1.87-1.78(m,32H),1.75-1.71(m,15H),1.48-1.43(m,30H),1.37-1.36(m,144H),0.91-0.88(m,3H),0.85-0.83(m,3H)

[0479] 5.12 72-173的制备



[0480] 将72-167(0.793g,0.0279mmol)加入到250ml的圆底烧瓶中，加入二氯甲烷(5ml)，以超声波辅助溶解，然后加入TFA(0.7ml,8.8mmol)室温下搅拌反应。反应完成后，用旋转蒸发仪将反应液蒸至油状，再加入甲基叔丁基醚(60ml)，反应液中粉末状固体析出，抽滤，滤饼用甲基叔丁基醚(40ml x 3)清洗，收集滤饼，真空烘箱干燥得到产品0.649g。

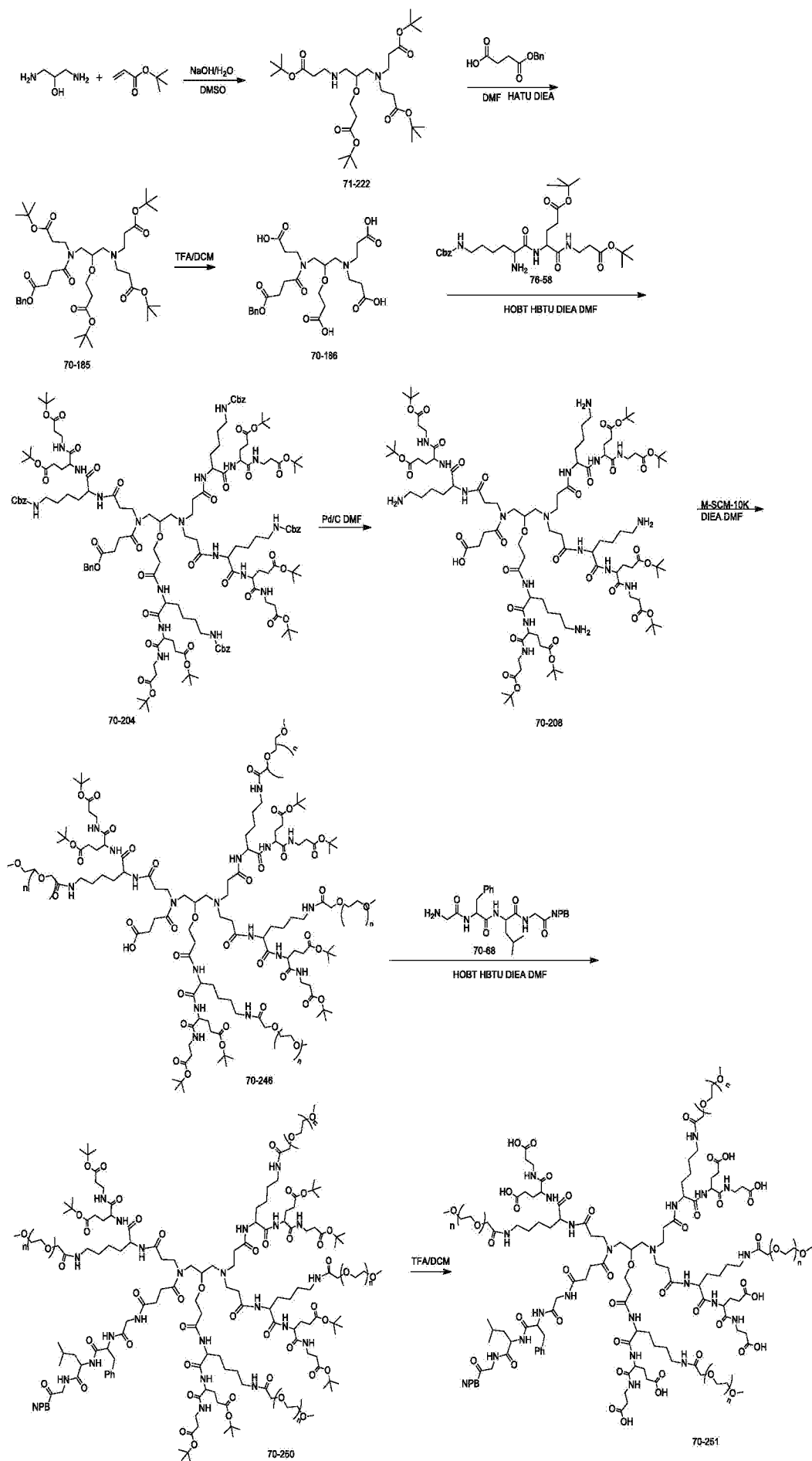
[0481] 5.13 72-188的制备

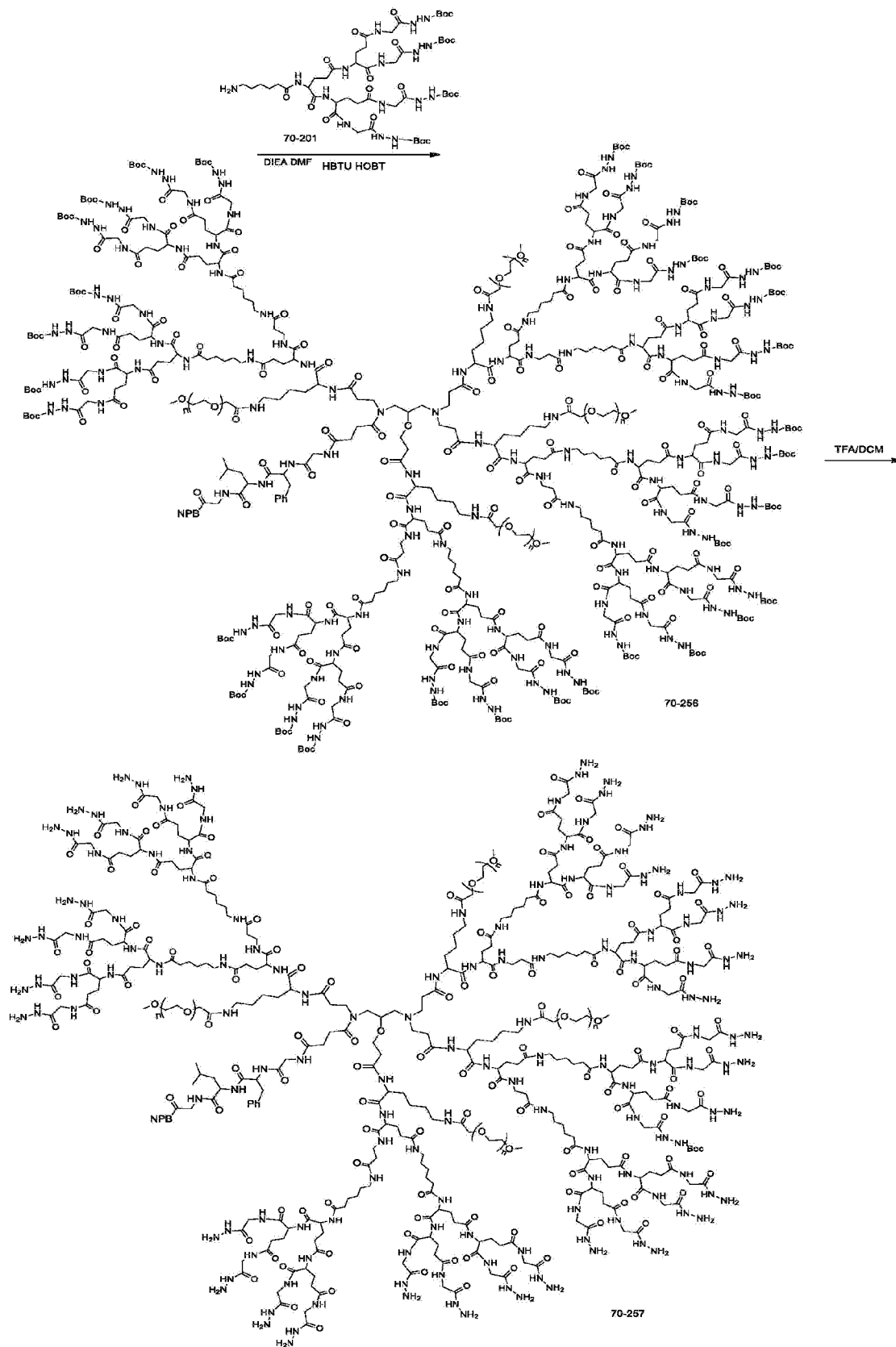


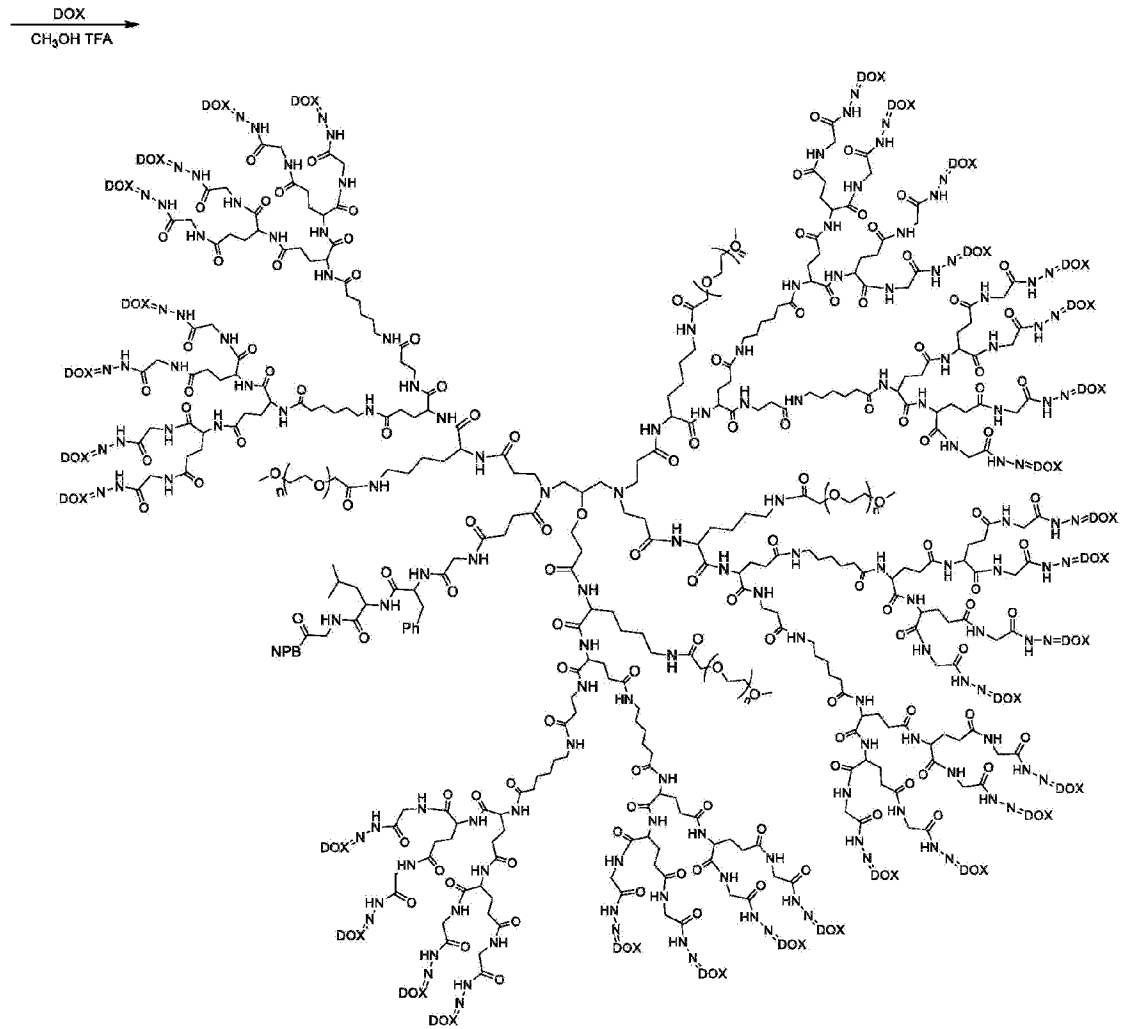
[0482] 将72-173(0.449g,0.0167mmol)、76-230(0.224g,0.5353mmol)、HBTU(0.152g, 0.4014mmol)和HOBT(0.054g, 0.4014mmol)加入到250ml圆底烧瓶中，用

DMF(30ml)使其溶解后,再将反应烧瓶置于室温条件下搅拌约20分钟,然后缓慢滴加DIEA(0.2ml, 1.204mmol),滴加完毕后,并将反应烧瓶继续置于室温条件下搅拌反应。反应完成后,加入正己烷(30ml)和甲基叔丁基醚(200 ml)沉降,倾倒上清液,再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降,如此重复3次,抽滤得到固体产物,将得到的固体产物用二氯甲烷和甲醇混合溶剂溶解,干法上样,以1%氨水/5-10%甲醇/二氯甲烷混合溶液为洗脱剂进行柱层析,收集目标产物,浓缩,真空烘箱干燥得到产品0.053g,产率8.55%。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.57(s,1H),8.35-8.28(m,16H),8.27-8.18(m,17H),8.11-8.05(m,26H),8.00-7.99(m,12H),7.90-7.86(m,22H),7.75-7.74(m,4H),7.70-7.68(m,36H),7.59-7.58(m,2H),7.18-7.16(m,36H),4.60-4.59(m,1H),4.43-4.38(m,18H),4.26-4.22(m,12H),4.04-4.00(m,42H),3.52-3.50(m,1914H),3.44-3.40(m,128H),3.22-3.11(m,45H),3.00-2.98(m,32H),2.92-2.91(m,32H),2.76-2.75(m,2H),2.62-2.60(m,12H),2.40-2.19(m,78H),2.18-2.05(m,28H),1.66-1.62(m,47H),1.45-1.43(m,30H),1.36-1.34(m,177H),1.11-1.08(m,48H),0.91-0.90(m,6H)

[0483] 实施例6化合物70-261的合成

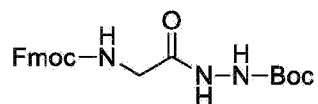






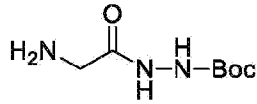
70-261

[0484] 6.1 70-187的制备



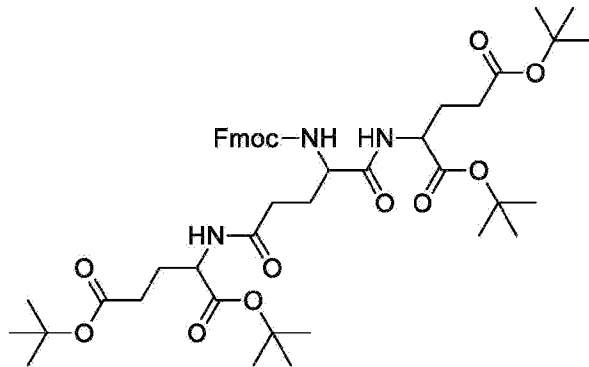
[0485] 称取Fmoc-甘氨酸(10g, 33.64mmol购于伊诺凯)、叔丁氧基甲酰肼(5.78g, 43.72mmol)和DCC(6.94g, 33.64mmol)置于烧瓶中, 再加入乙酸乙酯(30ml)使其完全溶解, 置于0℃下, 反应2小时后取出, 在室温下继续搅拌搅拌反应, 4小时后用TLC监测反应情况。反应结束后, 加入饱和NaCl溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取, 静置分层后收集有机相, 水相再用乙酸乙酯(200ml × 3)萃取。合并有机相, 浓缩蒸干至固体, 真空烘箱干燥得到产品。

[0486] 6.2 70-193的制备



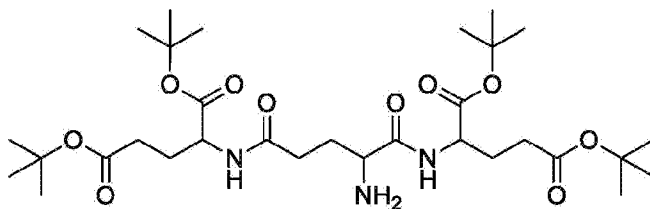
[0487] 在装有70-187(33.64mmol)的烧瓶中加入THF(40ml),以超声波辅助溶解后加入二乙胺(68ml, 672.8mmol),放于室温下搅拌反应2h。反应结束后,用TLC监测反应情况。反应结束后,将反应液用旋转蒸发仪蒸干,加入二氯甲烷溶解(未完全溶解),再次蒸干,如此重复五次,最后加入甲醇/二氯甲烷混合溶剂进行溶解,加入硅胶粉蒸干,干法上样,以0.8%氨水/8%甲醇/二氯甲烷洗脱剂进行柱层析,收集目标产物,干燥得产品6.3g,产率86.82%。

[0488] 6.3 70-196的制备



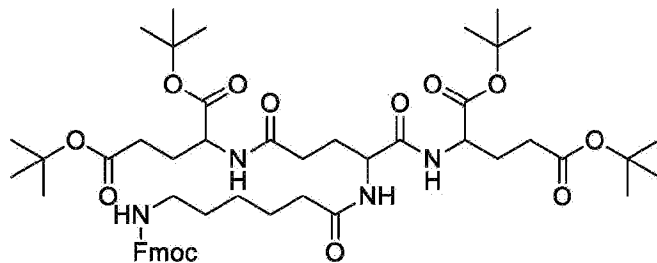
[0489] 将Fmoc-Glu-OH(2.0g,5.4mmol)、H-Glu(OtBu)-OtBu.HCl(3.5g,11.9mmol)、HOBT(1.8g, 13.0mmol)和HBTU(4.9g, 13.0mmol)加入到500ml烧瓶中,用DMF(60ml)溶解后,在将反应置于0℃下搅拌约20分钟,缓慢滴加DIEA(4.0ml, 23.8mmol),滴加完毕后,取出反应液至室温下搅拌,用TLC监测反应情况。反应结束后,将反应液移入1L分液漏斗中,加饱和碳酸氢钠溶液(200ml)和乙酸乙酯(300ml)进行萃取,分离有机相,水相再用乙酸乙酯萃取(100ml×3)。合并有机相,用纯水清洗(150ml×2),浓缩,蒸干得到产品5.9g,超产。

[0490] 6.4 70-197的制备



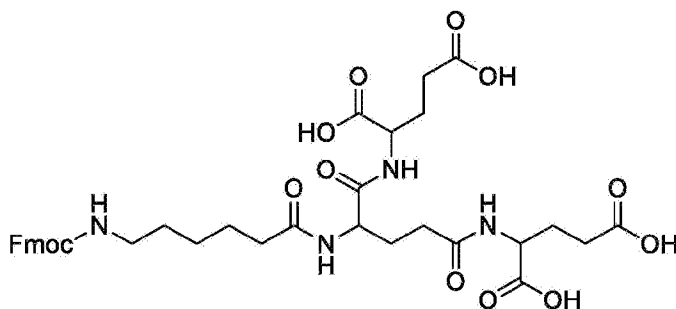
[0491] 在装有70-196(11.9g, 5.4mmol)的烧瓶中加入DMF(80ml), 以超声辅助溶解后加入吗啡啉(9.4ml, 108mmol), 放于室温下搅拌反应2h。反应结束后, 抽滤, 加入饱和碳酸氢钠溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取, 静置分层后收集有机相, 水相再用乙酸乙酯(200ml × 3)萃取。合并有机相, 蒸干得固体产品4.5g, 超产。

[0492] 6.5 70-198的制备



[0493] 称取70-197(4.5g, 5.4mmol)、88-14(1.9g, 5.4mmol)、HOBT(0.88g, 6.5mmol)和HBTU(2.5g, 6.5mmol)加入到反应烧瓶中, 用DMF(40ml)使其溶解, 在将反应置于0℃下搅拌约20分钟, 缓慢滴加DIEA(2.0ml, 11.9mmol), 滴加完毕后, 反应继续在0℃下搅拌。反应结束后, 将反应液转移至1L的分液漏斗中, 加入饱和氯化钠溶液(200ml)和乙酸乙酯(150ml)进行萃取, 得到有机相, 水相用乙酸乙酯(200ml × 2)萃取。合并有机相用去离子水(250ml × 2)清洗, 将有机相浓缩、蒸干至固体, 再用1/4的甲醇/二氯甲烷混合溶液(100ml)溶解, 加入硅胶粉(100ml), 蒸干成粉末状固体, 干法上样, 以0.5-5%甲醇/二氯甲烷混合溶液为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩, 真空烘箱干燥得到产品4.2g, 产率80.75%。

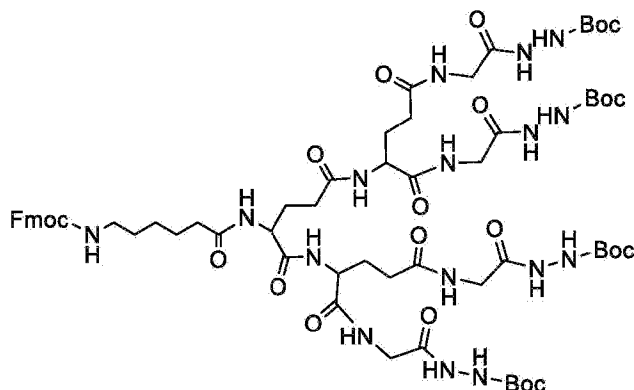
[0494] 6.6 70-199的制备



[0495] 在装有70-198(4.2g, 4.35mmol)的烧瓶中加入二氯甲烷(15ml), 以超声波辅助溶解后加入TFA(25.9ml, 348.12mmol), 放于室温下搅拌反应过夜, 用TLC监测

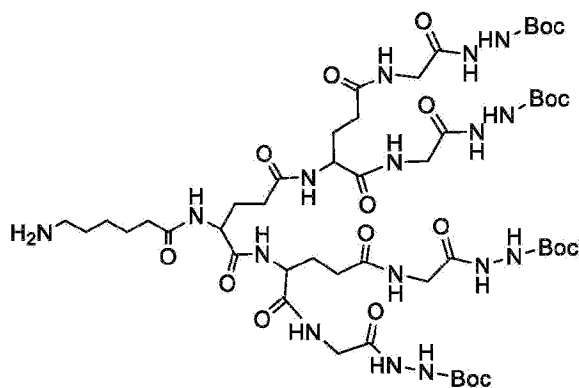
反应进展。反应结束后，先将反应液减压浓缩除去二氯甲烷和大部分TFA，加入正己烷(100ml)和甲基叔丁基醚(100ml)沉降，呈油状固体，倒去上层清液，加入乙酸乙酯(15ml)，以超声波处理得到白色浑浊液，再加入正己烷(100ml)进行沉降，呈粉末状固体，抽滤，滤饼用甲基叔丁基醚(40ml)洗涤三次，收集滤饼真空干燥，得到产品3.0g，产率93.8%。

[0496] 6.7 70-200的制备



[0497] 称取70-193(1.2g, 5.94mmol)、70-199(1g, 1.35mmol)、HBTU(2.5g, 6.48mmol)和HOBT(0.9g, 6.48mmol)加入到250ml烧瓶中，再加入DMF(30ml)使其溶解，置于-5℃下，缓慢滴加DIEA(2.0ml, 11.88mmol)，滴毕，反应半小时后取出，在室温下搅拌反应过夜，用TLC监测反应进展。反应完成后，加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降，倾倒上清液，再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降，如此重复3次，抽滤、干燥得到固体产物2.5g。

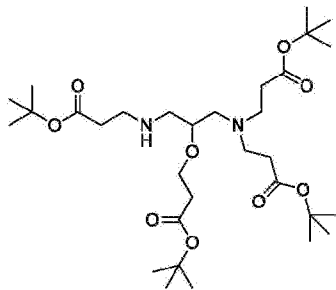
[0498] 6.8 70-201的制备



[0499] 在装有70-200(2.5g, 1.35mmol)的烧瓶中加入THF(15ml)，以超声辅助溶解后加入二乙胺(2.0ml, 27mmol)，放于室温下搅拌反应2h。反应结束后，

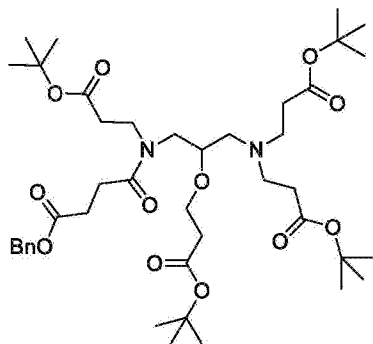
将反应液蒸干，将得到的固体产物用二氯甲烷和甲醇溶解，干法上样，以5-12%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析，收集目标产物、浓缩、干燥得到产品0.9g，产率56.25%。 $^1\text{H-NMR}$ (600MHz,DMSO- d_6) δ 8.29(s,3H),8.14-8.06(m,5H),8.05-7.99(m,2H),7.95(s,5H),5.13(s,2H),4.28-4.23(m,2H),4.19-4.15(m,1H),3.76-3.67(m,8H),2.65-2.60(m,2H),2.20-2.16(m,6H),1.94-1.83(m,4H),1.80-1.68(m,4H),1.43-1.53(m,4H),1.39(s,36H),1.29-1.22(m,2H); ESI[M+H $^+$]1203.628

[0500] 6.9 71-222的制备



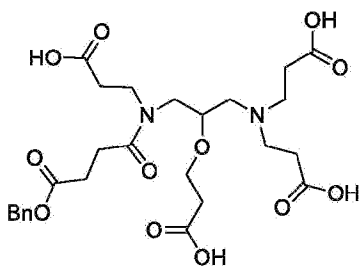
[0501] 称取1,3-二氨基-2-羟基丙烷(6g, 66.5778mmol)加入到250ml烧瓶中，加入DMSO(7ml)使其溶解，将反应置于15℃下搅拌，通氮气保护，再滴加5M的氢氧化钠水溶液(0.7ml)，滴加完毕后搅拌10分钟，再滴加丙烯酸叔丁酯(38.6ml, 266.3112mmol)，滴加完毕后搅拌20分钟，将反应烧瓶取出于室温下搅拌反应24小时。反应结束后，将反应液转移至1L的分液漏斗中，加入饱和氯化钠溶液(200ml)和乙酸乙酯(150ml)进行萃取，得到有机相，水相用乙酸乙酯(200ml x 2)萃取。合并有机相用去离子水(250ml x 2)清洗，将有机相浓缩，蒸干，再用1/4的甲醇/二氯甲烷混合溶液(50ml)溶解，加入硅胶粉(100ml)，蒸干成粉末状固体，干法上样，以0-2%甲醇/二氯甲烷混合溶液为洗脱剂进行柱层析，收集目标产物，浓缩，真空烘箱干燥得到产品1.0g。 $^1\text{H-NMR}$ (600MHz,DMSO- d_6) δ 3.68-3.58(m,2H),3.37-3.34(m,1H),2.73-2.63(m,4H),2.62-2.56(m,3H),2.47-2.34(m,6H),2.29(d,6.6Hz,6H),1.39(d 36H)

[0502] 6.10 70-185的制备



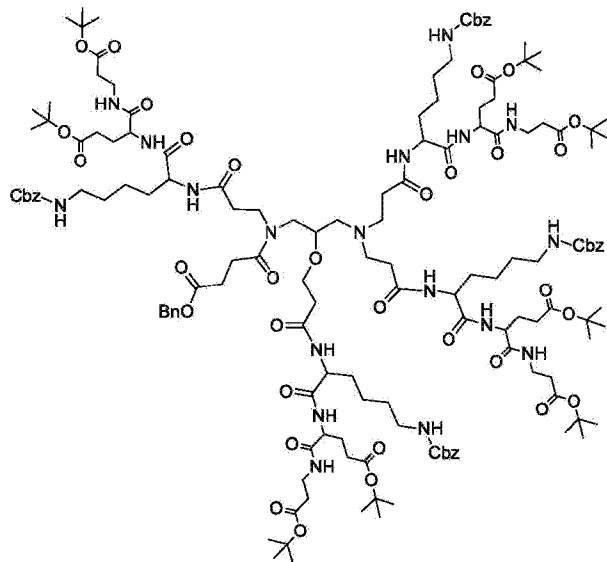
- [0503] 将71-222(1.2g,2.0mmol)、丁二酸单苄酯(0.46g,2.2mmol)和HATU(0.92g, 2.4mmol)加入到250ml烧瓶中,加入DMF(20ml)使其溶解,将反应置于-5摄氏度搅拌约20分钟,然后缓慢滴加DIEA(1.0ml,4.4mmol),滴加完毕后,继续于-5摄氏度搅拌20分钟,然后移至室温下搅拌反应。反应结束,加入饱和NaCl溶液(100ml)和乙酸乙酯(100ml)进行萃取,静置分层后收集有机相;水相再用乙酸乙酯(200ml×3)萃取,合并有机相蒸干至固体,用混合溶剂溶解,加入硅胶粉蒸干,干法上样,以30%乙酸乙酯/石油醚为洗脱剂进行柱层析,收集、浓缩并干燥得到产品1.3g,产率85.44%。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 7.38-7.31(m,5H),5.06(s,2H),3.74-3.44(m,5H),3.38-3.35(m,2H),3.17(s,1H),2.70-2.56(m,8H),2.41-2.26(m,9H),1.40-1.37(m,36H)

- [0504] 6.11 70-186的制备



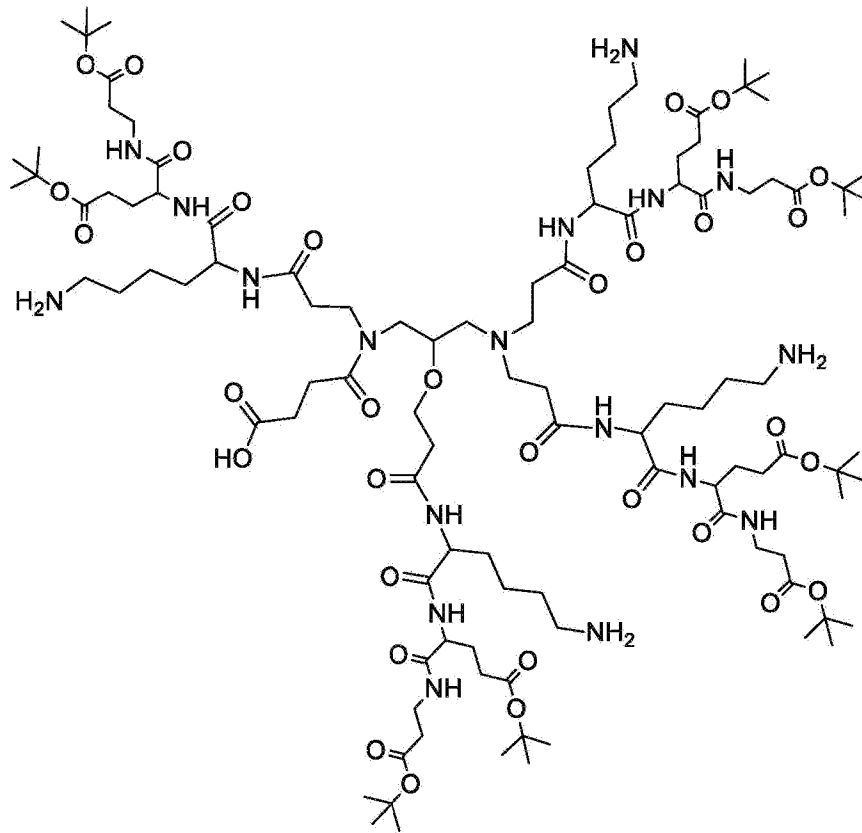
- [0505] 在装有70-185(0.3g, 0.38mmol)的烧瓶中加入二氯甲烷(5ml),以超声波辅助溶解后加入TFA(4.9ml, 66.356mmol),放于室温下搅拌反应。反应结束后,先将反应液浓缩除去二氯甲烷和大部分TFA,加入正己烷(200ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降,倒去上清液,得油状固体,加入乙酸乙酯(15ml),以超声处理得白色浑浊液,再加入正己烷(200ml)沉降得粉末状固体,抽滤,滤饼用甲基叔丁基醚(40ml)洗涤三次,收集滤饼,真空干燥得到产品0.16g。

[0506] 6.12 70-204的制备



[0507] 将70-186(0.16g,0.28mmol)、76-58(0.73g,1.24mmol)、HBTU(0.64g, 1.69 mmol)和HOBT(0.23g, 1.69mmol)加入到500ml烧瓶中,用DMF(60ml)溶解后,在将反应置于0℃下搅拌约20分钟,缓慢滴加DIEA(20ml, 121.8290mmol),滴加完毕后,反应继续在0℃下搅拌。反应结束后,将反应液转移至1L的分液漏斗中,加入饱和氯化钠溶液(100ml)和乙酸乙酯(150ml)进行萃取,得到有机相;水相用乙酸乙酯(100ml x 2)萃取。合并有机相用去离子水(150ml x 2)清洗,将有机相浓缩、蒸干,再用1/4的甲醇/二氯甲烷混合溶液(50ml)溶解,加入硅胶粉(10ml),蒸干得粉末状固体,干法上样,以0.3%氨水/0-4%甲醇/二氯甲烷混合溶液为洗脱剂进行柱层析,收集目标产物,浓缩,真空烘箱干燥得到产品0.5g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.03-7.86(m,12H),7.40-7.30(m,J=6.6,25H),7.22-7.15(m,5H),5.08-5.04(m,2H),5.01-4.96(m,8H),4.34-4.09(m,10H),4.06-3.95(m,2H),3.62-3.46(m,6H),3.22-3.10(m,6H),3.05-2.90(m,12H),2.86-2.80(m,2H),2.73-2.63(m,6H),2.62-2.61(m,2H),2.39-2.38(m,2H),2.36-2.30(m,14H),2.21-2.11(m, 10H),1.88-1.79(m,6H),1.75-1.66(m,6H),1.64-1.55(m,6H),1.50-1.44(m,J=20.1,6H),1.38-1.37(m,32H),1.37-1.36(m,32H),1.26-1.23(m,8H); ESI[M+H⁺]2867.570.

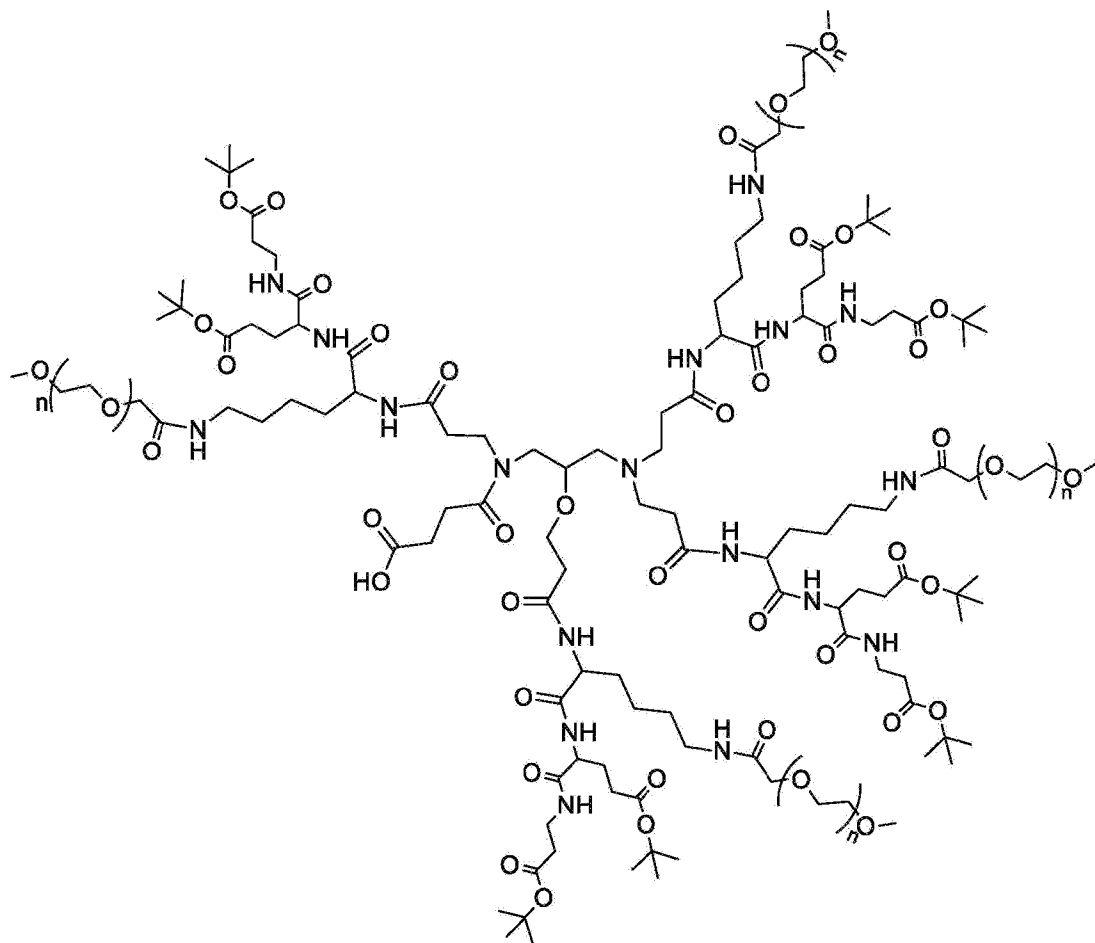
[0508] 6.13 70-208的制备



[0509] 称取70-204(0.3g,0.105mmol)加入到微型氢化反应釜中,加DMF(20ml)溶解,再加入10%的Pd/C催化剂(0.1mg),用胶头滴管冲下反应釜壁的原料,加入搅拌磁石,密封反应釜。以水泵抽真空,通入H₂,再抽真空,如此反复3次。最后通入H₂使其氢化釜内气压稳定在2MPa,搅拌过夜,点TLC板监测,反应完成后用硅藻土过滤,收集滤液备用。部分滤液沉降干燥后进行表征。

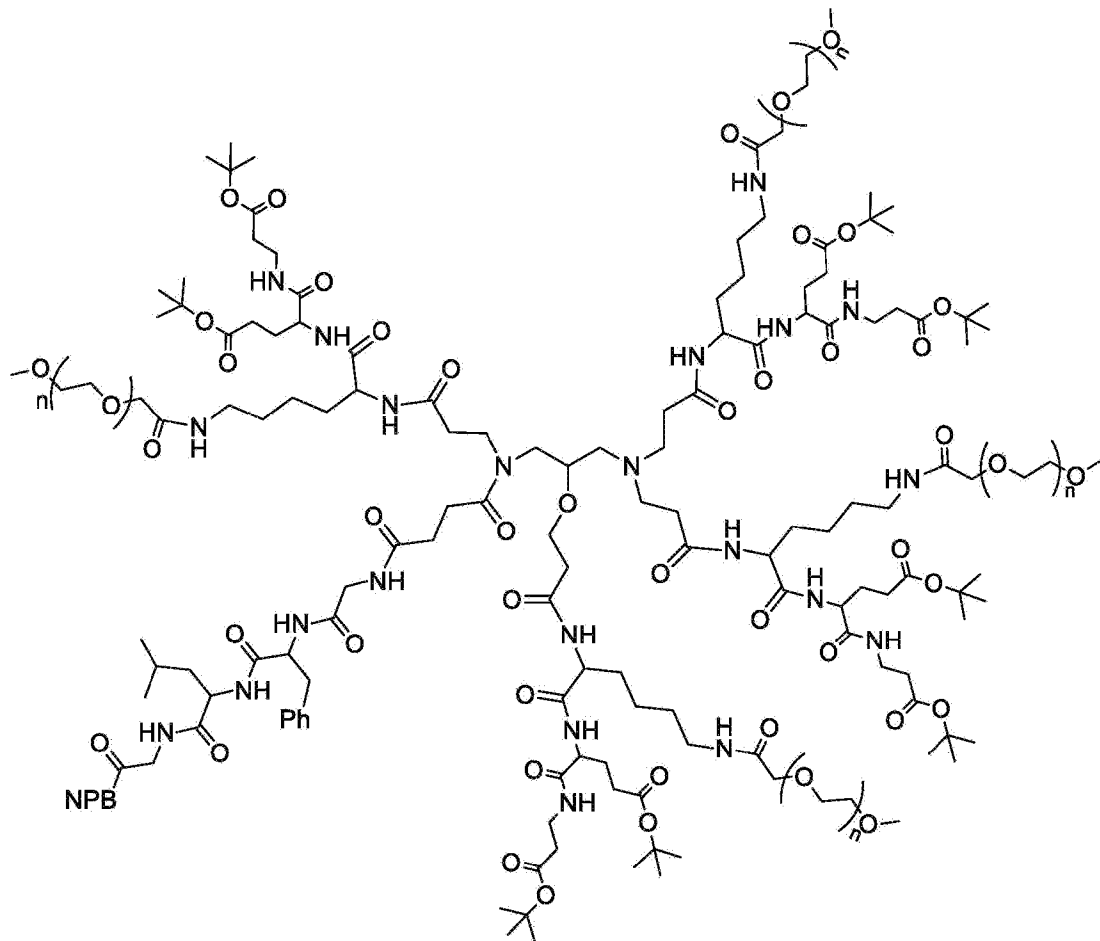
¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.09-7.83(m,12H),7.38-7.24(m,4H),5.02-4.89(m,2H),4.22-4.11(m,8H),3.55-3.50(m,12H),3.19-3.13(m,12H),3.07-3.01(m,6H),2.91-2.86(m,4H),2.74-2.73(m,2H),2.71-2.69(m,2H),2.63-2.60(m,2H),2.39-2.38(m,2H),2.38-2.32(m,12H),2.21-2.10(m,14H),1.87-1.79(m,6H),1.75-1.67(m,6H),1.64-1.55(m,6H),1.51-1.45(m,6H),1.40-1.34(m,72H); ESI[M+Na⁺]2269.371

[0510] 6.14 70-246的制备



[0511] 取70-208滤液(0.066mmol), 再加入DMF(15ml)和DIEA(0.5ml, 2.64mmol), 搅拌30min后, 加入M-SCM-10K(2.90g, 0.27mmol, 购于键凯), 于常温条件下避光低速搅拌反应, 两天后用TLC监测反应进展; 反应结束后, 用甲基叔丁基醚/正己烷沉降, 用沙星漏斗对其进行抽滤, 收集滤饼; 用甲基叔丁基醚清洗两次, 将滤饼转移至烧瓶中烘干得产品2.8g, 产率94.11%。

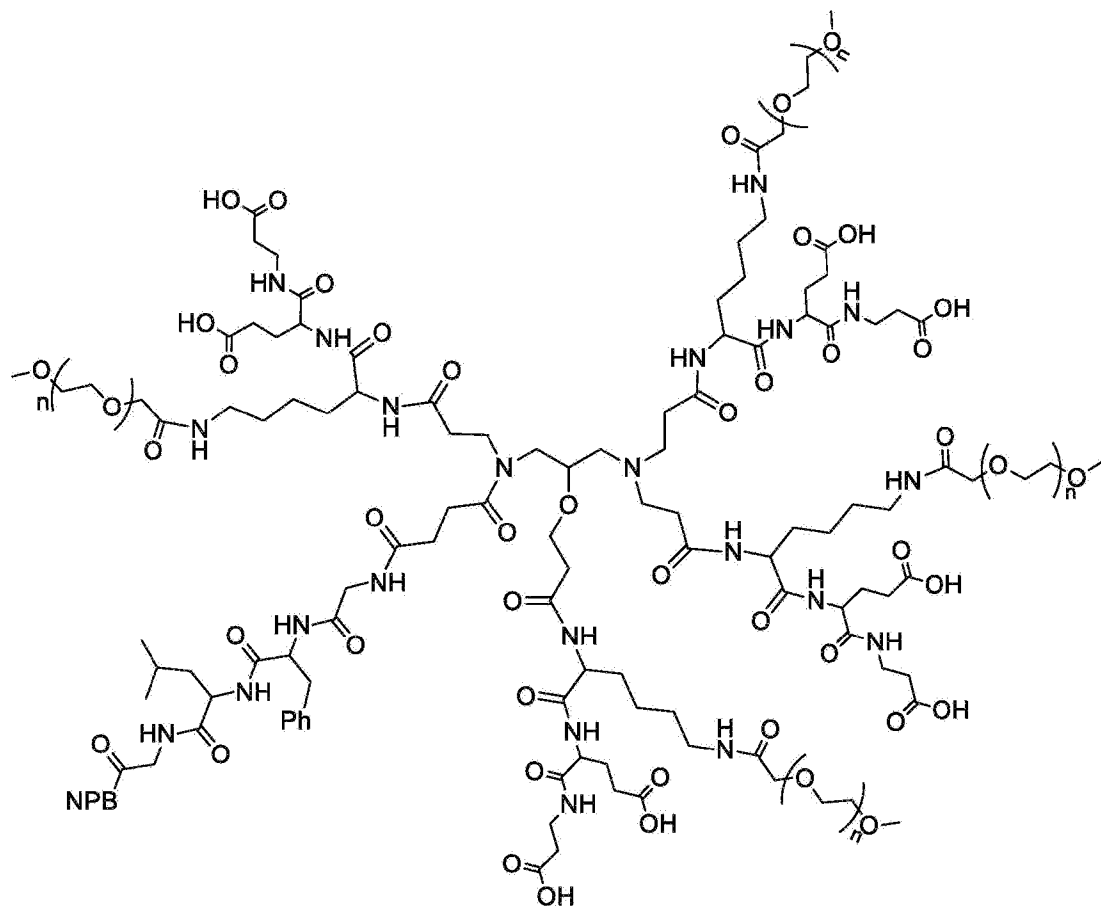
[0512] 6.15 70-250的制备



[0513] 取反应物70-246(7.82.8g, 0.64mmol)、70-68(70.06g, 0.080mmol)、HOBT(12g, 0.9mmol)和HBTU(0.34g, 0.9mmol)置于反应瓶中,加入适量DMF,以超声波辅助溶解,置于0摄氏度低温搅拌,滴入DIEA(0.7mmol, 4.4mmol),滴完之后,取出至室温继续搅拌反应1小时后,用TLC监测反应进展。反应结束后,用甲基叔丁基醚/正己烷沉降,用沙星漏斗对其进行抽滤,收集滤饼;重复上一步骤两次,将滤饼转移至烧瓶中,加入混合溶剂溶解,加入硅胶粉蒸干,干法上样,以1%氨水/8%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,收集、干燥得产品2.1g,产率70.71%。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.20-7.81(m,12H),7.71-7.63(m,2H),7.41-7.21(m,1H),6.62-6.54(m,1H),4.25-4.15(m,8H),3.63-3.63(m,8H),3.51-3.50(m,3828H),3.24-3.24(m,12H),3.20-3.19(m,2H),3.18-3.16(m,3H),3.16-3.15(m,2H),3.15-3.14(m,2H),3.12-3.11(m,1H),3.09-3.04(m,7H),2.63-2.61(m,6H),2.60-2.58(m,4H),2.41-2.37(m,6H),2.37-2.32(m,12H),1.88-1.78(m,6H),1.74-1.65(m,6H),1.64-

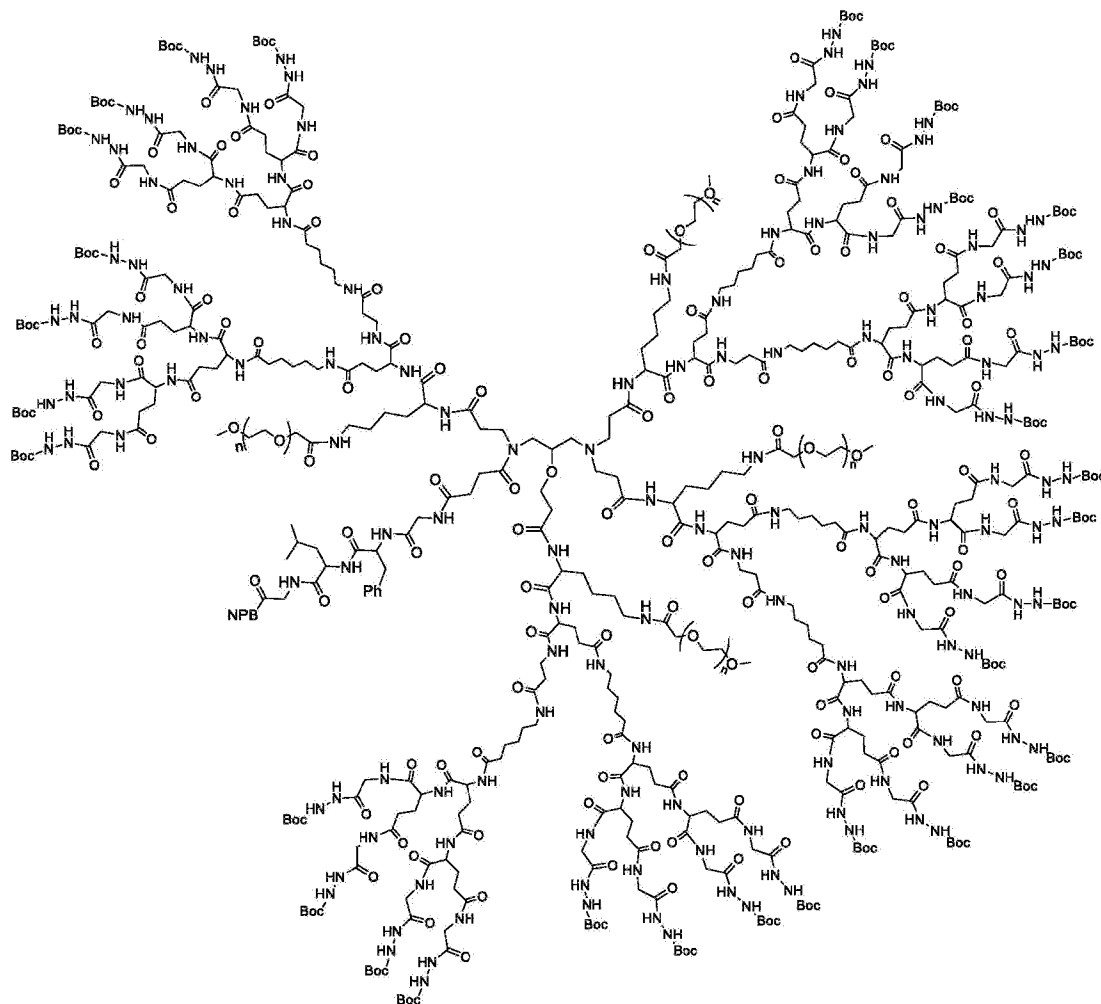
1.54(m,6H),1.53–1.45(m,6H),1.40–1.36(m,72H),1.24–1.21(m,39H),0.91–
0.88(m,3H),0.86–0.83(m,3H),

[0514] 6.16 70–251的制备



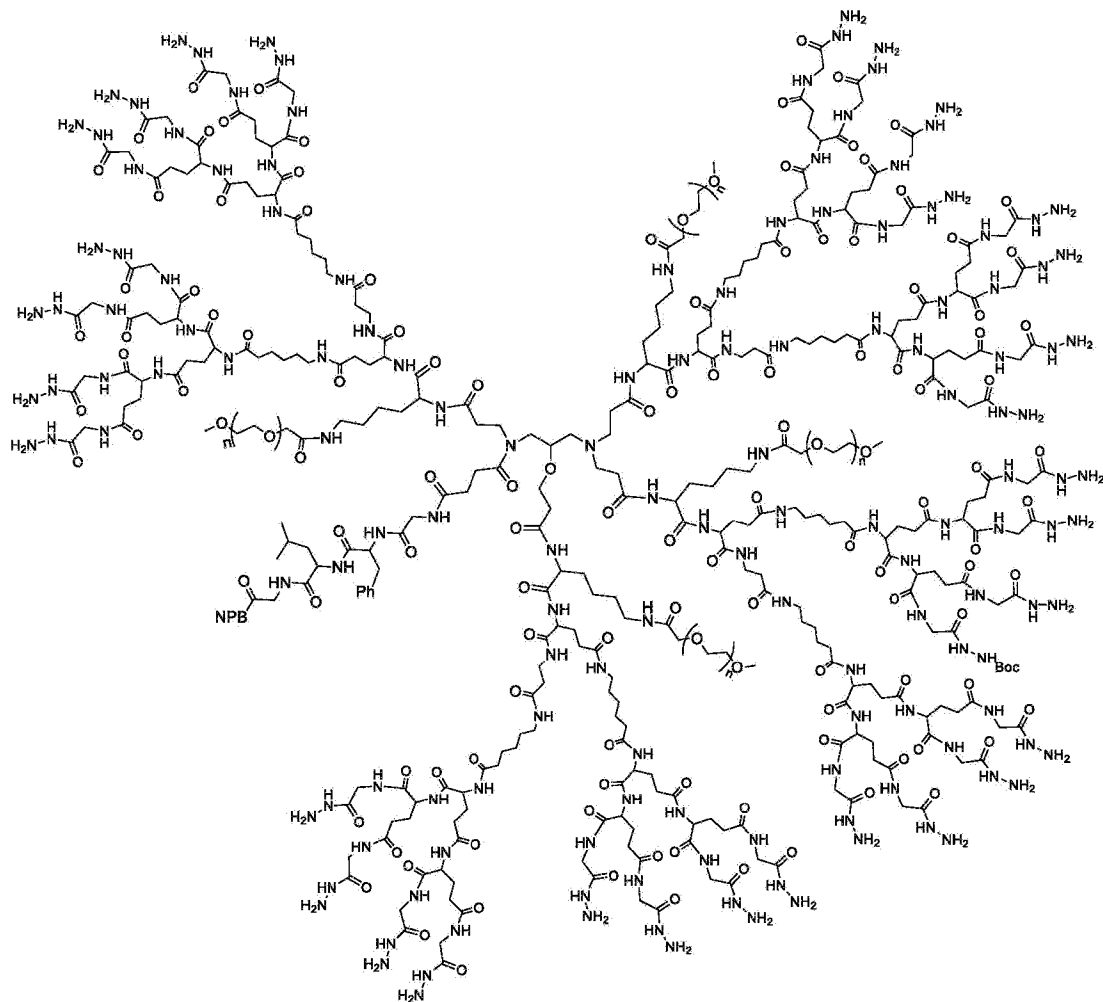
[0515] 取反应物70–250(0.044mmol)，加入二氯甲烷(20ml)溶解，再加入T
FA(35ml,472mmol)，于常温条件下搅拌反应，用TLC监测反应进展。反应结束
后，用旋转蒸发仪浓缩，用甲基叔丁基醚/正己烷沉降，用沙星漏斗对其进行抽
滤，收集滤饼；以甲基叔丁基醚清洗两次,干燥得产品1.68g，产率85.81%。

[0516] 6.17 70–256的制备



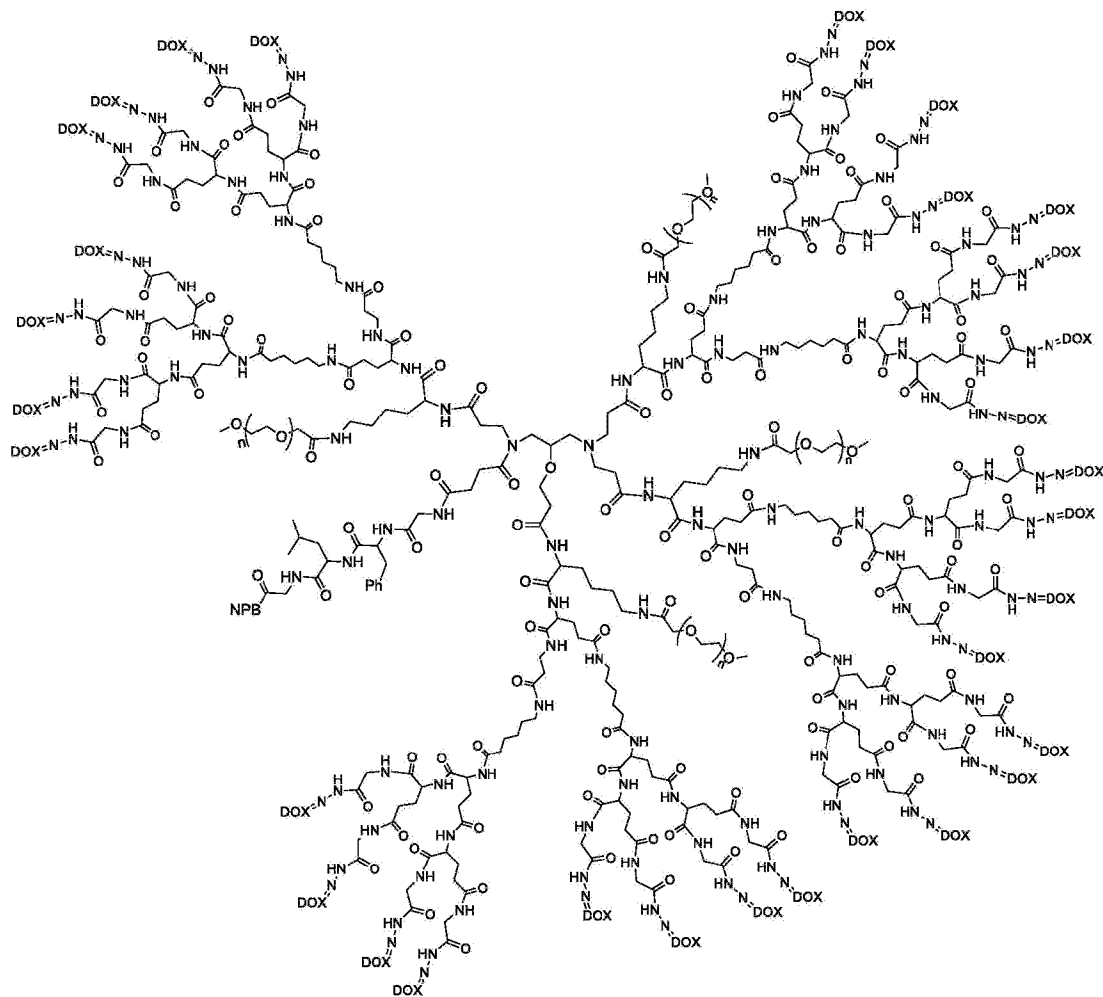
[0517] 取反应物70-251(1.68g,0.0378mmol)、70-201(2.25g, 1.87mmol)、HOBT(30mg, 0.21mmol)和HBTU(80mg, 0.21mmol)置于反应瓶中,加入适量DMF,以超声辅助溶解,置于0摄氏度低温搅拌,滴入DIEA(0.1ml, 0.4mmol),滴完之后,取出至室温继续搅拌反应1小时后,用TLC监测反应进展。反应结束后,用甲基叔丁基醚/正己烷沉降,用沙星漏斗对其进行抽滤,收集滤饼;以甲基叔丁基醚清洗两次,干燥得产品1.69g。

[0518] 6.18 70-257的制备



[0519] 取反应物70-256(1.69g,0.31mmol)，加入TFA(20ml)溶解，于常温条件下搅拌反应，用TLC监测反应进展。反应结束后，用旋转蒸发仪蒸干，用甲基叔丁基醚/正己烷沉降，用沙星漏斗对其进行抽滤，收集滤饼；以甲基叔丁基醚清洗两次，放烘箱烘干，得产品1.49g。

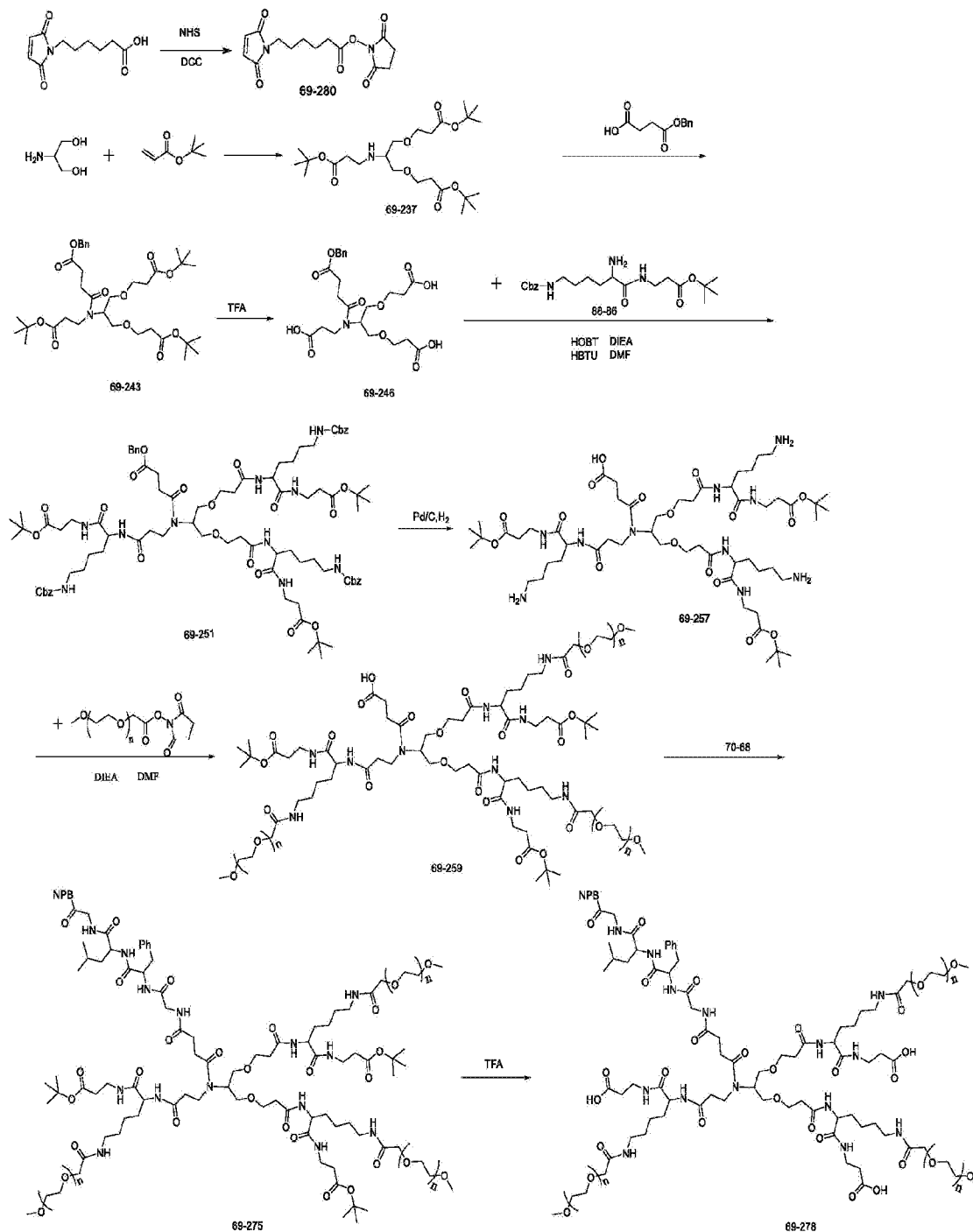
[0520] 6.19 70-261的制备

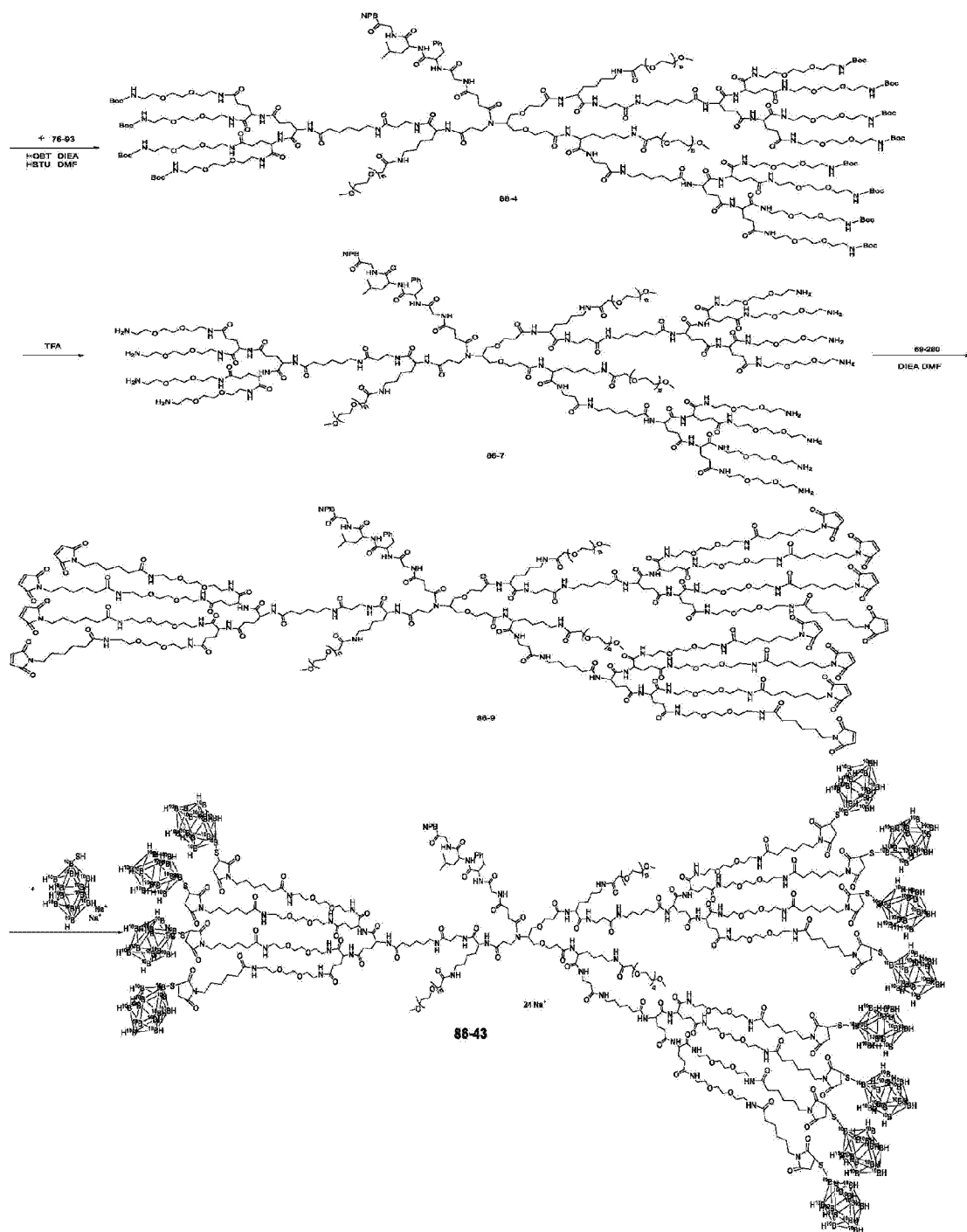


[0521] 取反应物70-257(1.49g,0.029mmol),加入甲醇(20ml)溶解;再加入TFA(0.1ml,1.173mmol)和盐酸阿霉素(0.68g,1.173mmol),于常温条件下避光低速搅拌反应,用TLC监测反应进展。反应结束后,用旋转蒸发仪蒸干,用甲基叔丁基醚/正己烷沉降,用沙星漏斗对其进行抽滤,收集滤饼;以甲基叔丁基醚清洗两次,收集滤饼,干燥得产品0.26g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 9.32-9.29(m,1H),8.58-8.56(m,1H),8.53-8.50(m,1H),8.43-8.40(m,1H),8.23-8.19(m,15H),8.18-8.09(m,25H),8.08-7.97(m,45H),7.97-7.90(m,96H),7.90-7.84(m,16H),7.84-7.72(m,40H),7.72-7.65(m,64H),7.62-7.50(m,34H),7.29-7.27(m,5H),7.26-7.26(m,1H),5.71-5.32(m,64H),5.33-5.27(m,32H),5.01-4.93(m,64H),4.61-4.56(m,64H),4.51-4.32(m,18H),4.25-4.14(m,64H),4.13-4.09(m,8H),4.02-3.98(m,99H),3.91-3.61(m,70H),3.60-3.57(m,65H),3.52-3.50(m,3828H),3.24-3.24(m,6H),3.10-3.08(m,2H),3.03-3.01(m,12H),3.01-

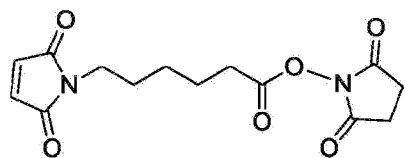
2.97(m,32H),2.93–2.87(m,32H),2.80–2.75(m,8H),2.72–2.68(m,3H),2.65–
2.60(m,16H),2.44–2.35(m,16H),2.27–2.15(m,48H),2.15–2.12(m,42H),2.12–
2.08(m,32H),2.05–1.94(m,32H),1.93–1.85(m,34H),1.84–1.74(m,24H),1.71–
1.66(m,43H),1.62–1.58(m,16H),1.56–1.47(m,32H),1.24–1.21(m,20H),1.17–
1.13(m,96H),1.12–1.10(m,1H),0.85–0.83(m,6H)

[0522] 实施例7化合物86-43的合成



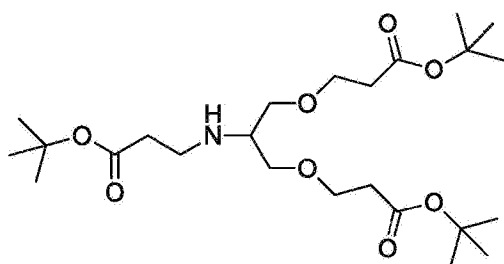


[0523] 7.1 69-280的制备



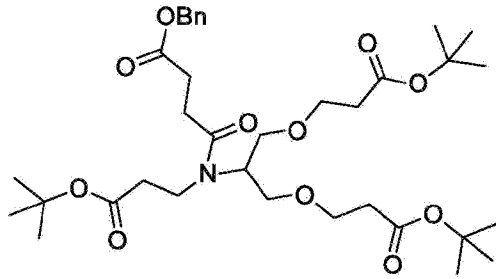
[0524] 称取5-马来酰亚胺基己酸(5g,23.67mmol)置于500ml反应瓶中,加入NHS(3.59g,31.24mmol),以DMF(30ml)溶解,然后加入DCC(6.25g,30.30mmol),室温条件下搅拌反应过夜。反应结束后,抽滤除去白色固体,在粗产品中加入正己烷(200ml),以超声波处理,静置1h,倒掉上清液。重复加入正己烷(200ml),以超声波处理,静置1h,倒掉上清液的过程数次,直至产物变为粘稠油状,烘干得产物4.86g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 7.01(s,2H),3.40-3.36(m,2H),2.87-2.73(m,4H),2.65(t,J=7.3Hz,2H),1.66-1.58(m,2H),1.50(tt,J=14.7,7.4Hz,2H),1.35-1.26(m,2H); FT MS ESI m/z[M+H⁺]309.10

[0525] 7.2 69-237的制备



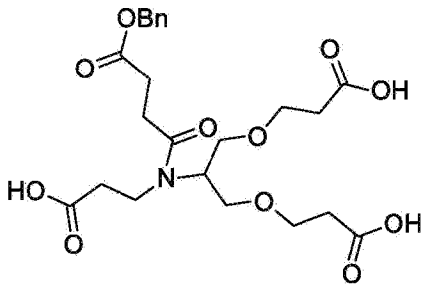
[0526] 足量称取2-氨基-1,3-丙二醇(3.644g,40.00mmol)于反应瓶中,加入DMSO(3ml)溶解后通入氮气保护好,置于15℃条件下搅拌,滴加5mol/L的NaOH溶液(0.4ml)和丙烯酸叔丁酯(13.16ml,90.6668mmol),室温反应24小时。反应结束后,用去离子水(300ml)和乙酸乙酯(300ml)萃取,收集有机相,水相用乙酸乙酯萃取(300ml×2)。合并有机相蒸干后,用适量的甲醇/二氯甲烷混合溶剂溶解,干法上样,以20%乙酸乙酯/正己烷混合溶液为洗脱剂进行柱层析,收集目标产物,浓缩、干燥得到产品2.85g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 3.55(t,J=6.1Hz,4H),3.29(dd,J=10.2,5.7Hz,4H),3.27(m,1H),2.74(dd,J=10.9,4.2Hz,2H),2.40(t,J=6.1Hz,4H),2.28(t,J=6.6Hz,2H),1.91(s,1H),1.43-1.34(m,27H); FT MS ESI m/z[M+H⁺]476.32

[0527] 7.3 69-243的制备



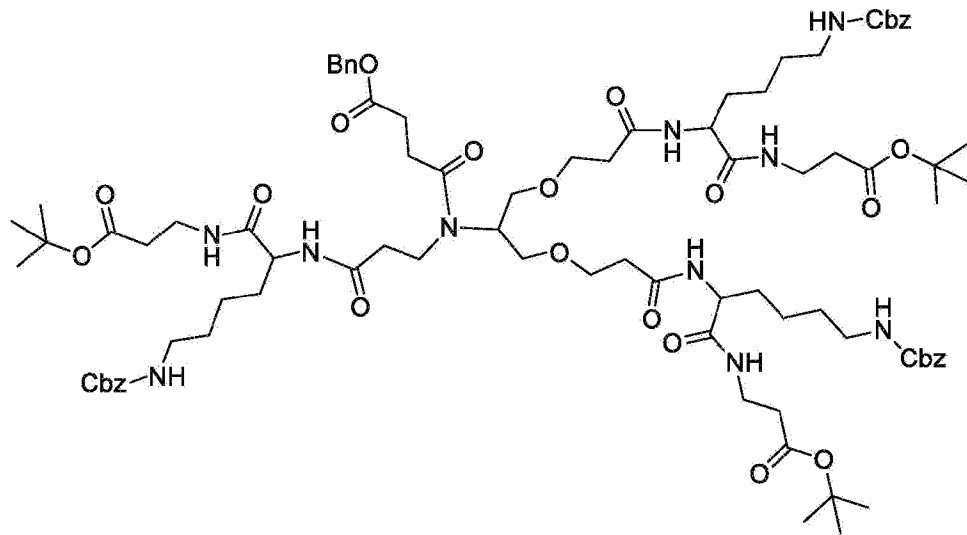
[0528] 称取69-237(0.7g, 1.471mmol)、丁二酸单苄酯(0.337g, 1.618mmol)、HOBT(0.298g, 2.2065mmol)和HBTU(0.836g, 2.2065mmol)于250ml反应瓶中, 加入DMF(10ml)溶解后滴加DIEA(1.094ml, 6.6195mmol), 室温搅拌反应。反应结束后, 用去离子水(300ml)和乙酸乙酯(300ml)萃取, 收集有机相, 水相用乙酸乙酯萃取(300ml $\times$ 2)。合并有机相进行浓缩得粗产物, 溶解后加入200-300目的硅胶粉蒸干, 干法上样, 以20%乙酸乙酯/正己烷混合溶液为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩、真空烘箱干燥得到产品0.83g。 $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO-d_6) δ 7.41-7.25(m, 5H), 5.08(s, 2H), 4.14-4.02(m, 1H), 3.63-3.42(m, 10H), 2.60(t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 2.57(dd, $J=6.6, 4.8\text{Hz}$, 2H), 2.54-2.47(m, 2H), 2.39(t, $J=6.1\text{Hz}$, 4H), 1.43-1.34(m, 27H); FT MS ESI m/z [$\text{M}+\text{H}^+$]666.38

[0529] 7.4 69-246的制备



[0530] 在装有69-243(13.1871g, 9.6699mmol)的烧瓶中加入二氯甲烷(20ml), 以超声辅助溶解后加入TFA(7.2ml, 96.699mmol), 放于室温下搅拌反应过夜。反应结束后, 浓缩反应液, 再加入甲基叔丁基醚(300ml), 固体析出, 抽滤, 滤饼用甲基叔丁基醚(40ml)洗涤, 收集滤饼, 干燥得到产品0.56g。FT MS ESI m/z [$\text{M}+\text{H}^+$]498.523

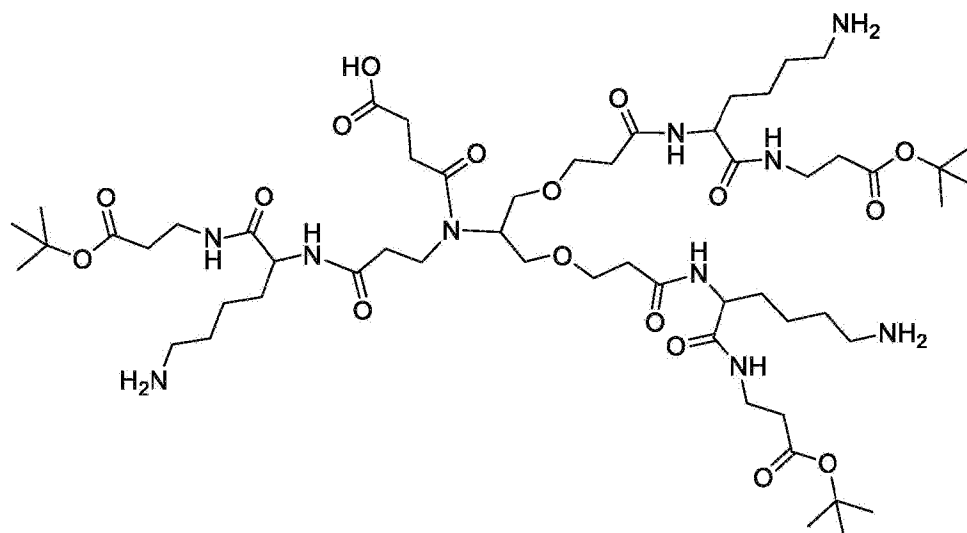
[0531] 7.5 69-251的制备



[0532] 将69-246(0.3g,0.6030mmol)、88-86(0.8109g,1.9899mmol)、HOBT(0.366g, 2.713mmol)和HBTU(1.028g, 2.713mmol)置于反应瓶中,加入DMF(20ml)以超声波辅助溶解,置于0摄氏度低温搅拌,滴入DIEA(1.345ml,8.1405mmol),滴完之后,取出至室温搅拌反应。反应结束后,向反应液中加入甲基叔丁基醚(400ml),固体析出,抽滤,收集滤饼。滤饼用适量1/4的二氯甲烷/甲醇混合溶剂溶解,加入200-300目的硅胶粉,蒸干,干法上样,以3%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,收集目标产物,浓缩、烘干得到产品0.45g。

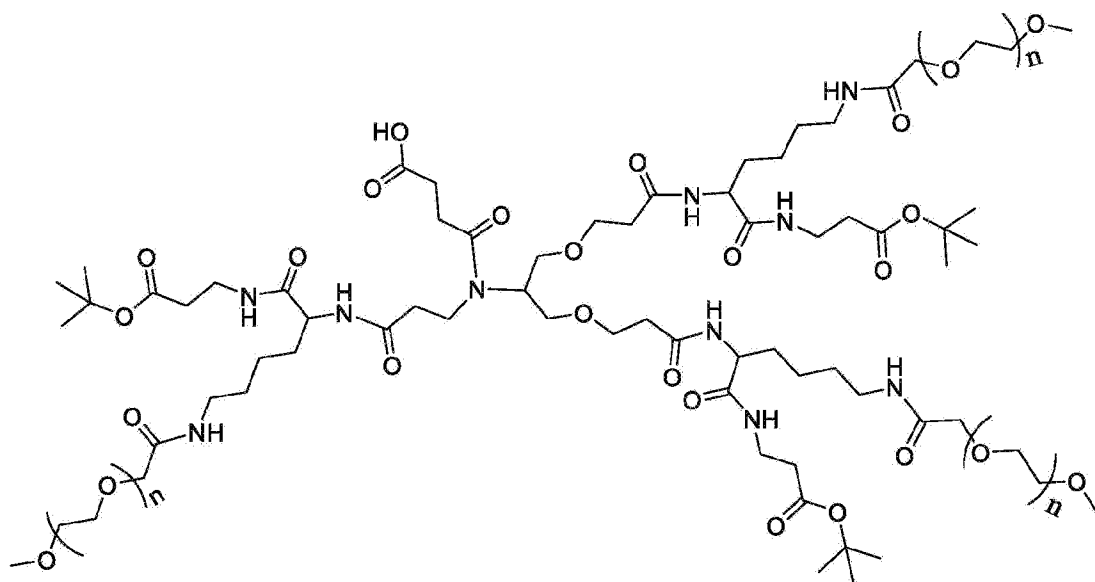
$^1\text{H-NMR}$ (600MHz,DMSO- d_6) δ 8.08-7.86.(m,6H),7.51-7.24(m,20H),7.20-7.15(m,3H),5.07(s,2H),5.05-4.98(m,6H),4.10(q,J=5.2Hz,3H),4.03(dd,J=14.2,7.1 Hz,1H),3.49-3.41(m,6H),3.23-3.14(m,16H),2.94(d,J=5.8Hz,4H),2.40-2.29(m,12H),1.58-1.53(m,3H),1.40-1.36(m,36H),1.28-1.19(m,6H); FT MS ESI m/z [M+Na $^+$]1688.989

[0533] 7.6 69-257的制备



[0534] 将69-251(1.0g,3.0640mmol)加入到氢化反应釜中,加入含量为10%Pd/C催化剂(0.8g),加入DMF(20ml),封闭氢化反应釜,抽真空,然后通入氢气,如此重复5次,再充入氢气至为300Psi,反应在室温下搅拌过夜。反应结束后,将反应液用硅藻土过滤,滤饼用DMF(15ml×3)清洗,滤液装入500ml的圆底烧瓶中,作为下一步原料。FT MS ESI m/z [M+H⁺]1173.732

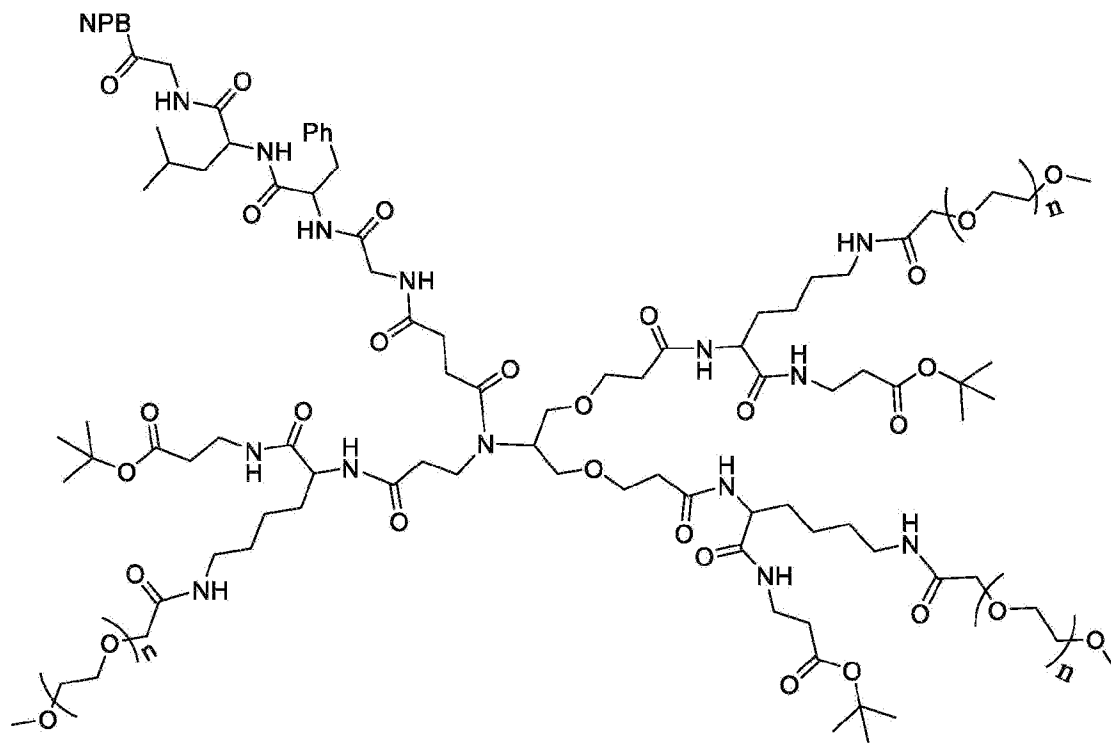
[0535] 7.7 69-259制备



[0536] 量取69-257(0.1mmol)加入到50ml圆底烧瓶中,将混合液置于-5℃条件下搅拌30分钟。再缓慢滴加DIEA(0.146ml,0.887mol),继续搅拌反应30分钟后取出,再加入M-SCM-10K(2.10g, 0.21mmol, 购于键凯, Lot Number:ZZ363P139),

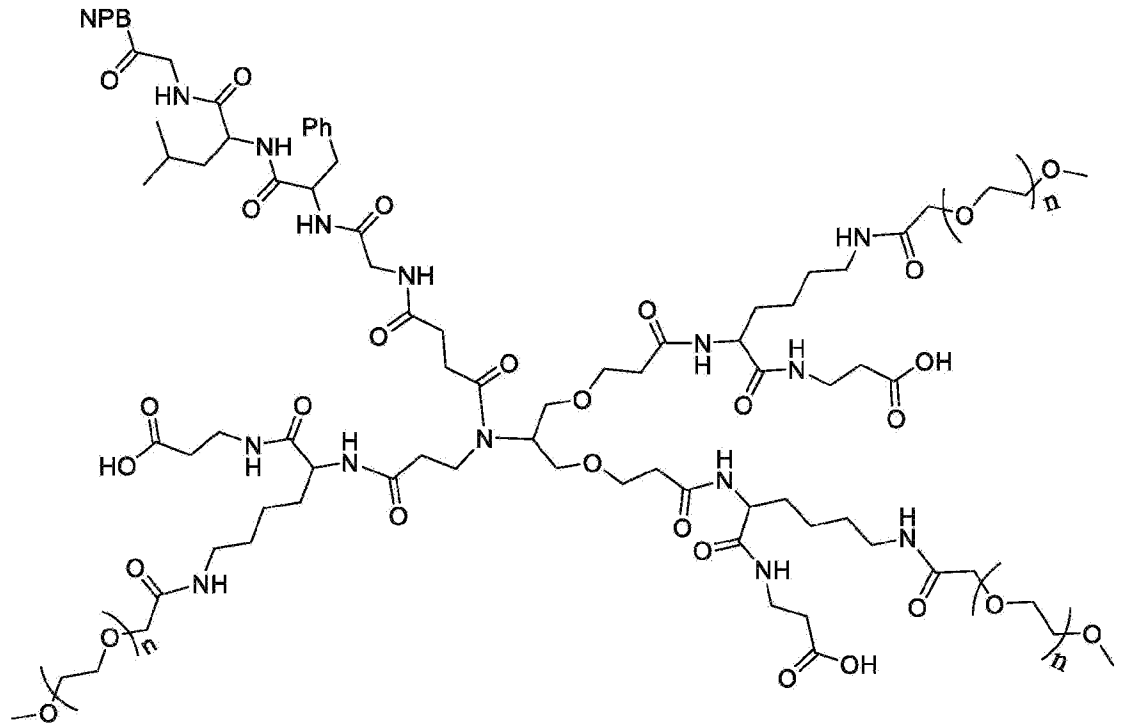
继续在室温下避光低速搅拌反应72h。反应完成后，向反应液中加入甲基叔丁基醚(500ml)，固体析出，抽滤，烘干滤饼得产物。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 12.01(s,1H),8.08–7.86.(m,6H),7.20–7.15(m,3H),4.19–4.15(m,4H),3.53–3.48(m,2979H),3.23–3.14(m,16H),2.65–2.57(m,6H),2.41–2.29(m,16H),1.58–1.53(m,3H),1.40–1.36(m,36H),1.28–1.19(m,6H)

[0537] 7.8 69–275的制备



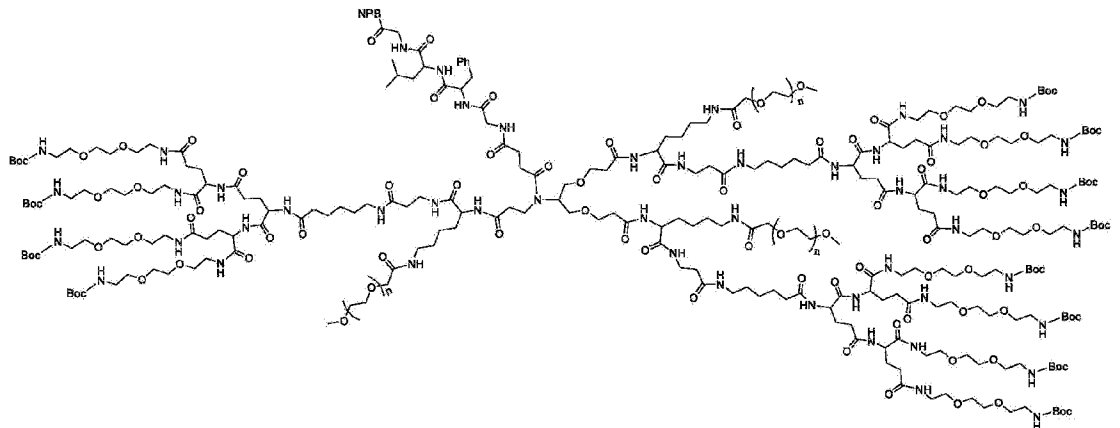
[0538] 取反应物69–259(0.1mmol)、70–68(0.56g, 0.48mmol)、HOBT(0.081g, 0.6mmol)和HBTU(0.227g, 0.6mmol)置于反应瓶中,加入适量DMF,以超声波辅助溶解,置于0摄氏度低温搅拌3min,再滴入DIEA(0.297ml,1.8mmol),取出,室温继续搅拌反应过夜。反应结束后,加入甲基叔丁基醚(300ml),固体析出,抽滤,收集滤饼,烘干得到产品1.25g。

[0539] 7.9 69–278的制备



[0540] 称取69-275(0.1mmol)加入到50ml圆底烧瓶中,再加入TFA(10ml),在室温搅拌反应。反应完成后,减压旋蒸除去TFA,再加入甲基叔丁基醚(500ml),固体析出,抽滤,烘干滤饼得产物。

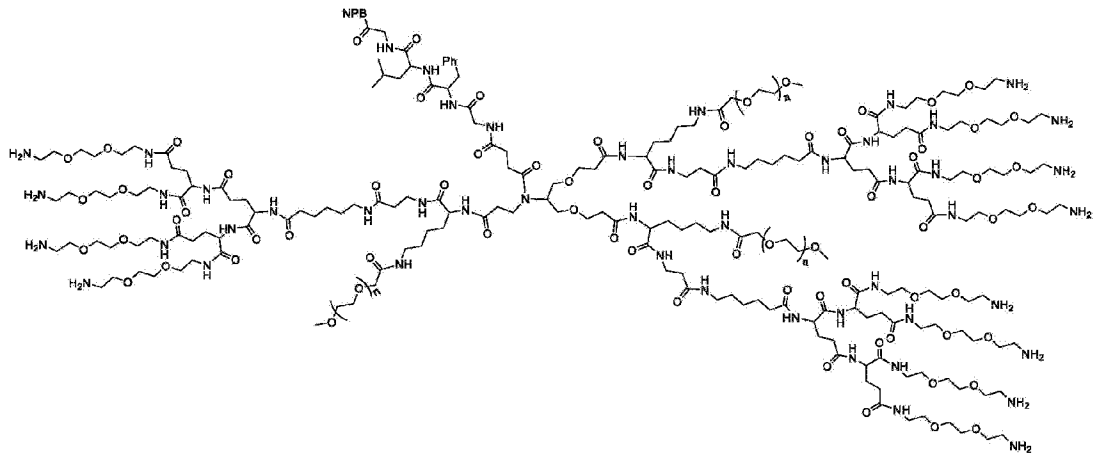
[0541] 7.10 86-4制备



[0542] 取反应物69-278(0.1mmol)、76-93(0.56g, 0.48mmol)、HOBT(0.081g, 0.6mmol)和HBTU(0.227g, 0.6mmol)置于反应瓶中,加入DMF(50ml)超声溶解,置于0摄氏度低温搅拌,滴入DIEA(0.297ml,1.8mmol),取出置于室温下,继续搅拌反应过夜。反应结束后,加入甲基叔丁基醚(300ml),固体析出,抽滤,收集滤饼,烘干滤饼得到产品1.25g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 9.33-9.24(m,1H),9.10-

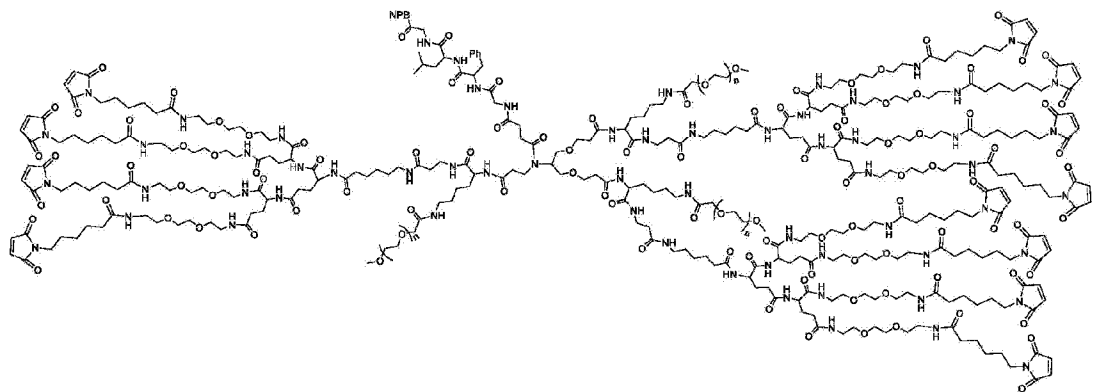
8.98(m,1H),8.62–8.51(m,1H),8.30–7.76(m,34H),7.72–7.61(m,4H),7.61–
7.55(m,1H),7.54–7.46(m,2H),7.37–6.92(m,20H),4.57–4.26(m,14H),4.25–
3.82(m,39H),3.81–3.28(m,3025H),3.28–3.21(m,15H),3.21–3.11(m,16H),3.10–
2.96(m,29H),2.82–2.66(m,7H),2.65–2.45(m, 42H),2.42–2.26(m,6H),2.25–
2.17(m,4H),2.17–2.03(m,20H),1.89–1.63(m,22H),1.63–1.30(m,110H),1.30–
1.11(m,37H),0.92–0.87(m,3H),0.87–0.77(m,3H)

[0543] 7.11 86–7制备



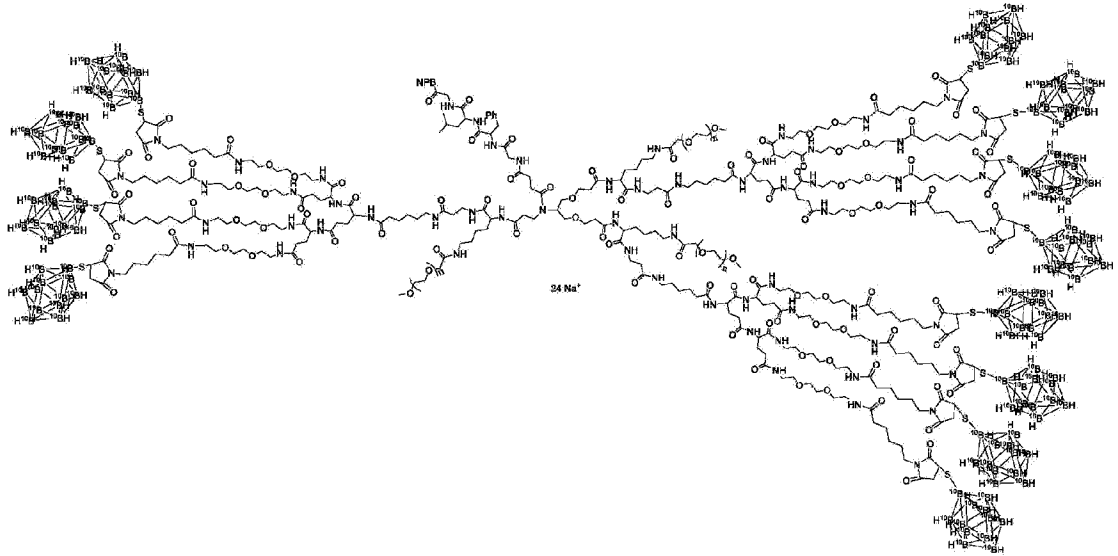
[0544] 称取86–4(1.25g, 0.0756mmol), 加入二氯甲烷(5ml)和TFA(0.084ml, 1.134mmol), 常温搅拌反应。反应结束后, 减压浓缩反应液, 再加甲基叔丁基醚(150ml)与正己烷(100ml), 固体析出, 抽滤, 将滤饼用适量的1/4的二氯甲烷/甲醇混合溶剂溶解, 加入100–200目的硅胶粉, 蒸干, 干法上样, 以1%氨水/10–12%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩、烘干得到产品0.95g。

[0545] 7.12 86–9的制备



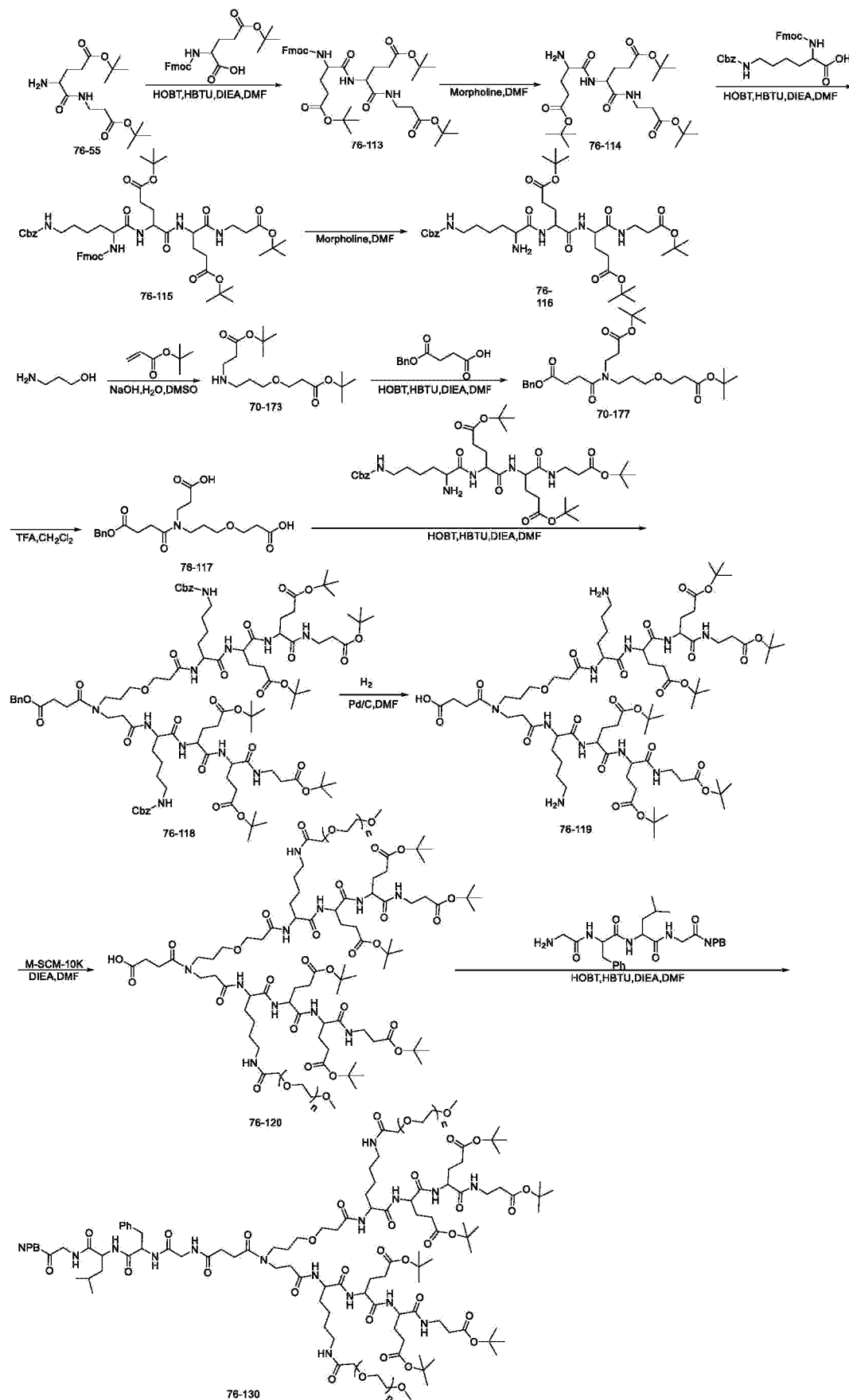
[0546] 取86-7(0.95g, 0.0325mmol)和69-280(0.18g, 0.4528mmol)溶解于DMF(10ml), 再滴加DIEA(1.442ml, 8.730mmol), 在室温下搅拌反应。反应结束后, 向反应液中加入甲基叔丁基醚(300ml)和正己烷(100ml), 固体析出, 用适量的1/4的甲醇/二氯甲烷混合溶剂溶解, 加入100-200目的硅胶粉, 蒸干, 干法上样, 以1%氨水/15-20%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集、干燥得产品0.89g。

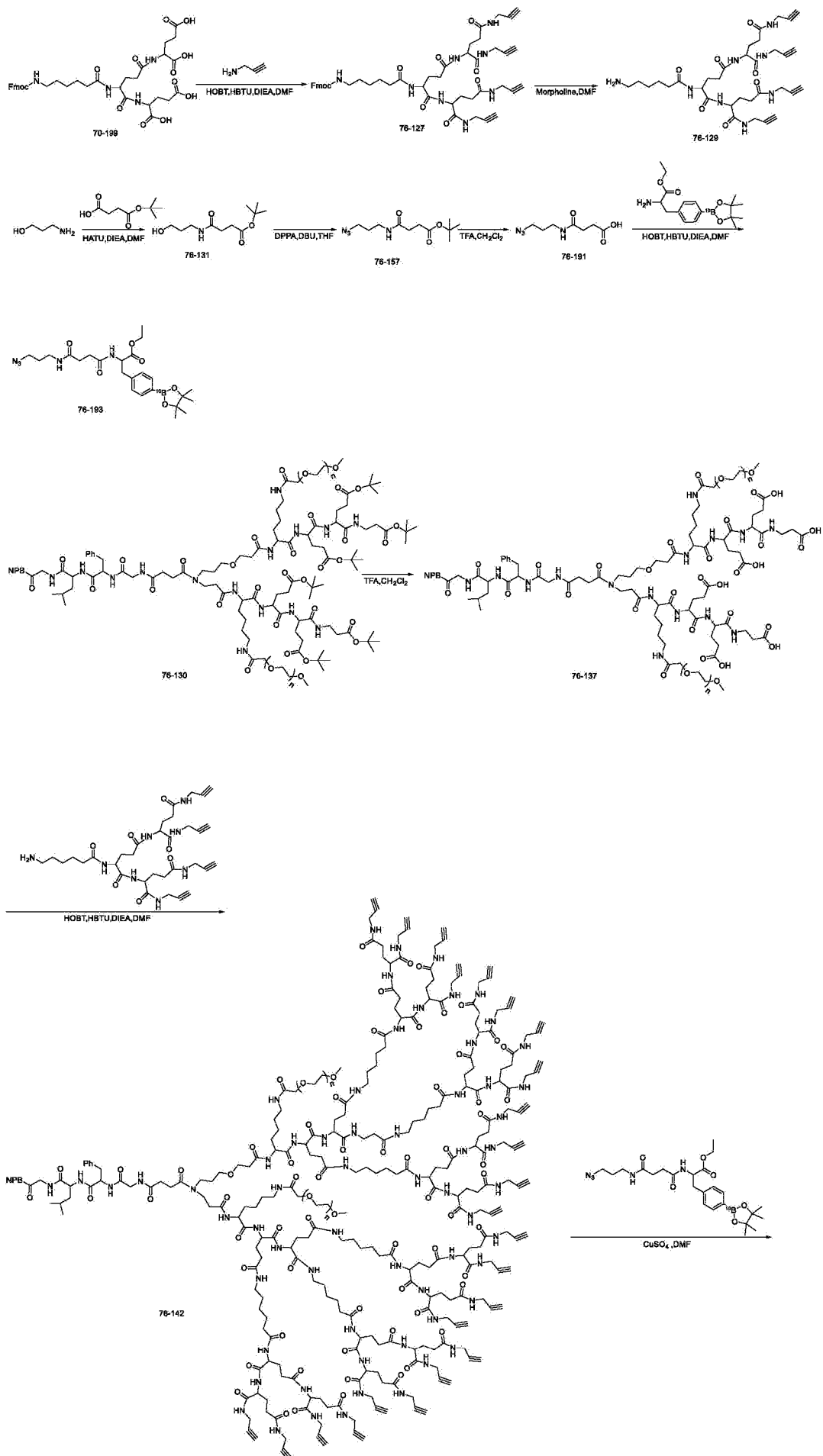
[0547] 7.13 86-43的制备

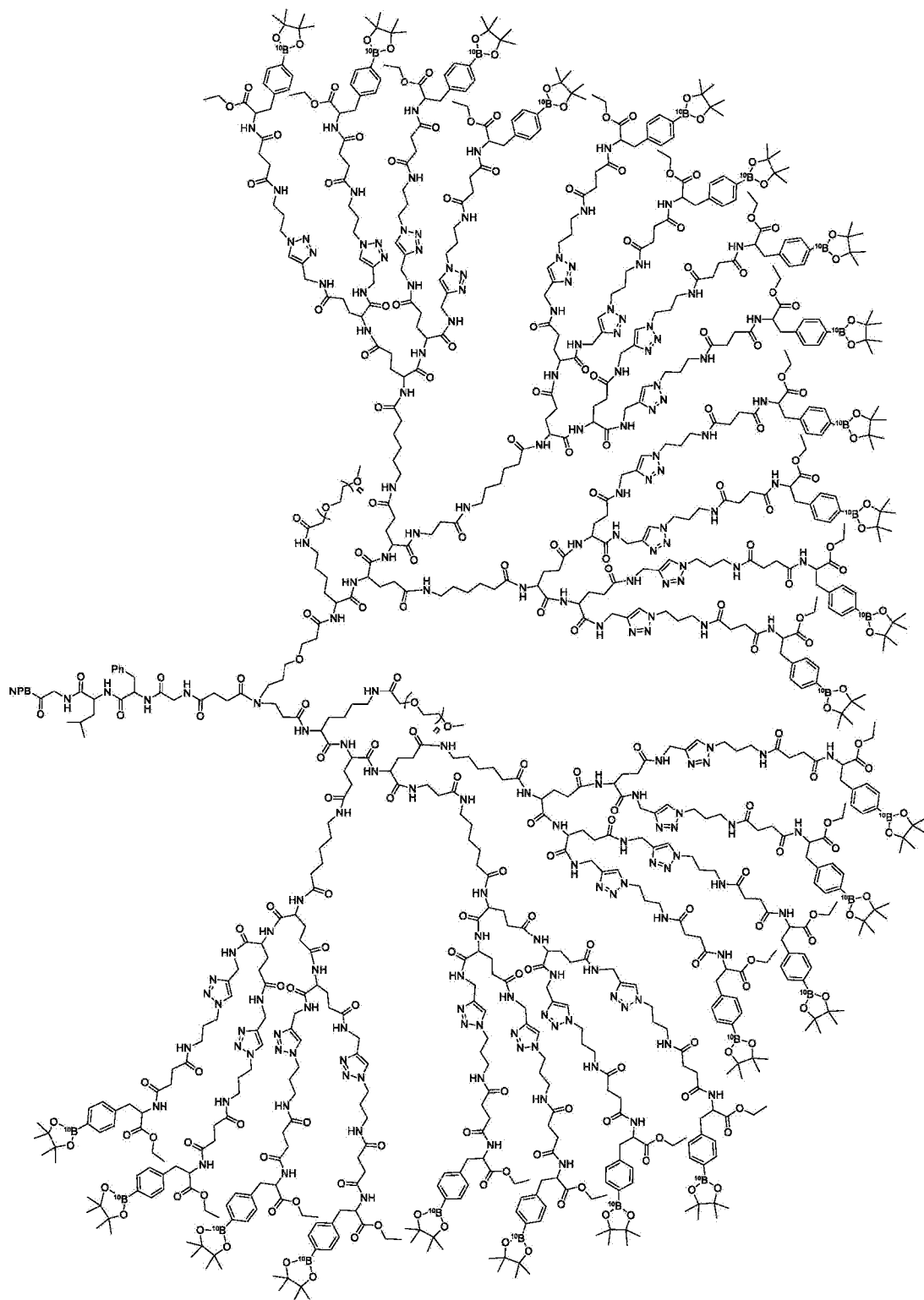


[0548] 称取86-9(0.16g, 0.004mmol)于100mL反应瓶中, 加入甲醇(3mL)、1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11-undecahydro-12-mercapto-Dodecaborate(2-), sodium(1:2)^(10B) (0.015g, 0.073mmol, 购于捷克CATCHEM), 室温搅拌三小时。反应完成后, 加入正己烷(25mL)和甲基叔丁基醚(200mL)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复3次, 抽滤, 收集滤饼, 得到固体产物, 真空烘箱干燥得到产品0.15g。¹H-NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 9.33-9.24(m, 1H), 9.10-8.98(m, 1H), 8.62-8.51(m, 1H), 8.30-7.76(m, 34H), 7.72-7.61(m, 4H), 7.61-7.55(m, 1H), 7.54-7.46(m, 2H), 7.37-6.92(m, 20H), 4.57-4.26(m, 14H), 4.25-3.82(m, 39H), 3.81-3.28(m, 3049H), 3.28-3.21(m, 27H), 3.21-3.11(m, 16H), 3.10-2.96(m, 29H), 2.82-2.66(m, 31H), 2.65-2.45(m, 42H), 2.42-2.26(m, 30H), 2.25-2.17(m, 4H), 2.17-2.03(m, 20H), 1.89--0.77(m, 271H)

[0549] 实施例8化合物87-35的合成

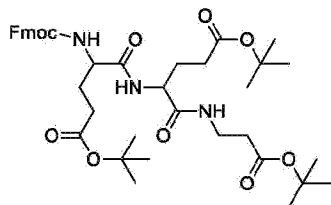






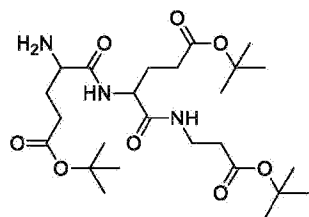
87-35

[0550] 8.1 76-113的制备



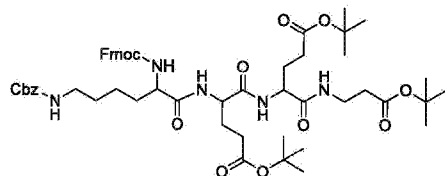
[0551] 称取Fmoc-Glu(OtBu)-OH(2.35g, 5.53mmol)、HBTU(2.52g, 6.64mmol)和HOBT(0.90g, 6.64mmol)加入装有76-55(1.92g, 5.81mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于-5℃下, 缓慢滴加DIEA(3.29ml, 19.91mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应结束后, 加入饱和NaCl溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取, 静置分层后收集有机相, 水相再用乙酸乙酯(200ml×3)萃取。合并有机相, 浓缩、蒸干至固体, 真空烘箱干燥得到产品。

[0552] 8.2 76-114的制备



[0553] 在装有76-113(5.53mmol)的烧瓶中加入DMF, 以超声波辅助溶解后加入吗啉(9.64ml, 116.0mmol), 放于室温下搅拌反应2h。反应结束后, 加入饱和NaCl溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取, 静置分层后收集有机相, 水相再用乙酸乙酯(200ml×3)萃取。合并有机相, 蒸干至固体, 真空烘箱干燥得到产品。

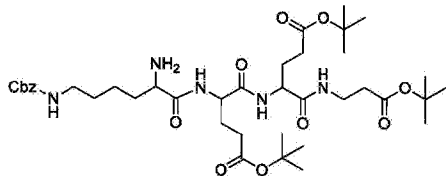
[0554] 8.3 76-115的制备



[0555] 称取N'-苄氧羰基-N-苄氧羰基-L-赖氨酸(2.65g, 5.27mmol)、HBTU(2.40g, 6.32mmol)和HOBT(0.85g, 6.32mmol)加入装有76-114(5.53mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于-5℃下, 缓慢滴加DIEA(3.13ml, 18.96mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应结束后, 加入饱和NaCl溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取, 静置

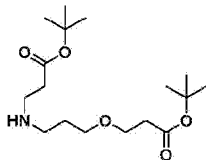
分层后收集有机相，水相再用乙酸乙酯(200ml × 3)萃取。合并有机相，蒸干至固体。

[0556] 8.4 76-116的制备



[0557] 在装有76-115(5.27mmol)的烧瓶中加入DMF,以超声波辅助溶解后加入吗啉(9.18ml, 105.4mmol),放于室温下搅拌反应2h。反应结束后,加入饱和NaCl溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取,静置分层后收集有机相,水相再用乙酸乙酯(200ml×3)萃取。合并有机相,蒸干至固体,以1%氨水/5%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析纯化,收集产品,浓缩、真空烘箱干燥得产品2.85g,产率70%。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.17-7.98(m,2H),7.97-7.93(m,1H),7.39-7.28(m,5H),7.25-7.16(m,1H),5.06-4.96(m,2H),4.27(s,1H),4.22-4.13(m,1H),3.31-3.27(m,1H),3.22-3.10(m,2H),3.02-2.93(m,2H),2.64-2.54(m,1H),2.40-2.30(m,2H),2.24-2.13(m,4H),1.91-1.64(m,5H),1.63-1.46(m,2H),1.40-1.36(m,27H),1.32-1.23(m,2H); ESI[M+H]⁺ 1778.46

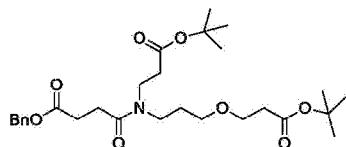
[0558] 8.5 70-173的制备



[0559] 在250ml烧瓶中, 将3-氨基-1-丙醇(2ml, 27.10mmol)溶解于DMSO(18ml), 水浴30℃搅拌10min后, 加入5.0M的NaOH溶液(0.4ml), 继续搅拌10min后加入丙烯酸叔丁酯(8.3ml, 56.90mmol), 反应至结束。将反应液转移到1L的分液漏斗中, 加入饱和食盐水(200ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取, 得有机相, 水相再用乙酸乙酯(200ml x 3)萃取。合并有机相用饱和食盐水(200ml x 2)清洗, 蒸干, 将得到的产

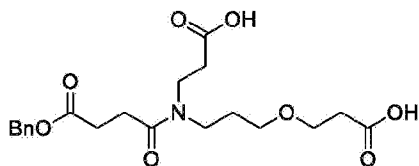
物用二氯甲烷和甲醇混合溶剂溶解，干法上样，以10%乙酸乙酯/石油醚混合溶液为洗脱剂进行柱层析，收集目标产物，浓缩、真空烘箱干燥得到产品。

[0560] 8.6 70-177的制备



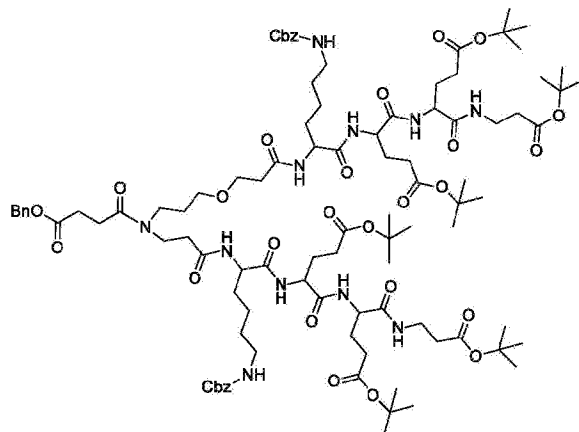
[0561] 称取丁二酸单苄酯(0.80g, 3.70mmol)、HBTU(1.50g, 4.00mmol)和HOBT(0.50g, 4.00mmol)加入装有70-173(1.07g, 3.40mmol)的烧瓶中，再加入适量DMF使其溶解，置于-5℃下，缓慢滴加DIEA(1.20ml, 7.40mmol)，滴毕，反应半小时后取出，在室温下搅拌反应过夜。反应结束后，加入饱和NaCl溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取，静置分层后收集有机相，水相再用EA(200ml×3)萃取。合并有机相蒸干至固体。

[0562] 8.7 76-117的制备



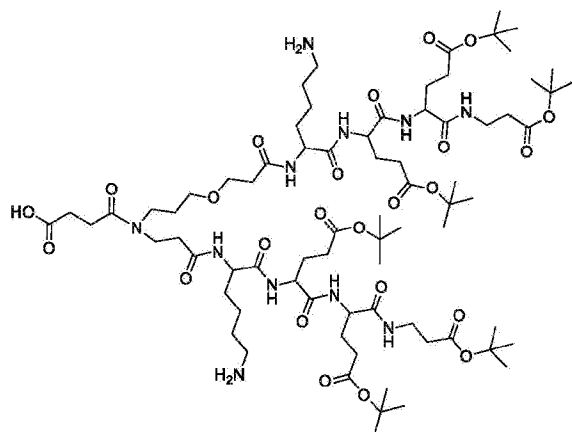
[0563] 在装有70-177(1.50g, 2.88mmol)的烧瓶中加入适量二氯甲烷，以超声波辅助溶解后加入TFA(4.27ml, 57.51mmol)，放于室温下搅拌反应过夜。反应结束，用旋转蒸发仪将反应液蒸至油状，再加入甲基叔丁基醚(60ml)沉降，产品呈油状在瓶底，倒掉甲基叔丁基醚后用真空烘箱干燥，得到产品1.26g，产率100%。ESI[M+H⁺]410.18, [M+Na⁺]432.16

[0564] 8.8 76-118的制备



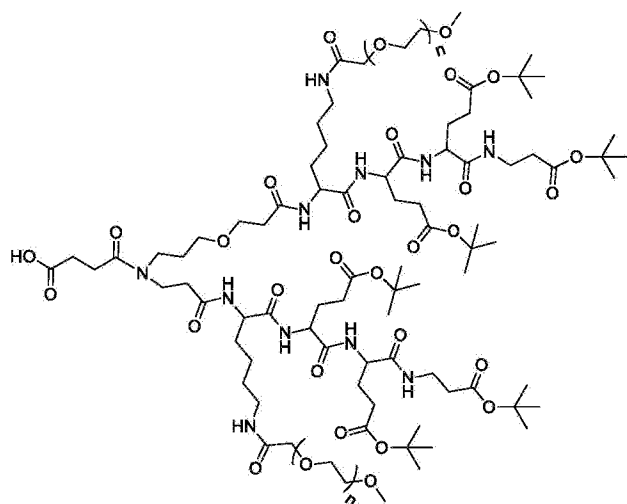
[0565] 称取76-117(0.71g, 1.74mmol)、HBTU(1.58g, 4.18mmol)和HOBT(0.57g, 4.18mmol)加入装有76-116(2.85g, 3.66mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于-5℃下, 缓慢滴加DIEA(2.07ml, 12.53mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应结束后, 加入饱和NaCl溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取, 静置分层后收集有机相, 水相再用乙酸乙酯(200ml × 3)萃取。合并有机相, 浓缩, 蒸干至固体, 真空烘箱干燥得到产品2.89g, 产率86%。¹H-NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 8.17-8.07(m, 1H), 8.06-7.97(m, 3H), 7.97-7.89(m, 2H), 7.87-7.78(m, 2H), 7.39-7.27(m, 15H), 7.27-7.17(m, 2H), 5.07-4.97(m, 6H), 4.29-4.15(m, 6H), 4.06-4.00(m, 1H), 3.59-3.35(m, 6H), 3.31-3.25(m, 4H), 3.24-3.11(m, 3H), 3.01-2.93(m, 5H), 2.70-2.60(m, 2H), 2.59-2.54(m, 4H), 2.43-2.28(m, 8H), 2.23-2.13(m, 8H), 1.76-1.65(m, 6H), 1.65-1.55(m, 3H), 1.53-1.45(m, 3H), 1.39-1.36(m, 54H), 1.32-1.19(m, 5H); ESI[M+Na⁺]1951.04

[0566] 8.9 76-119的制备



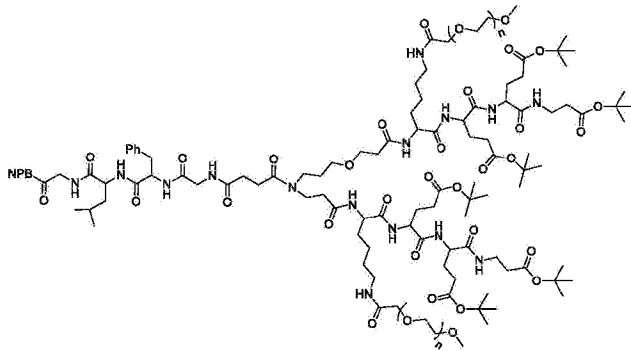
[0567] 将76-118(0.19g, 0.10mmol)和10% Pd/C催化剂(0.01g)投入到氢化反应釜中, 然后加入DMF(30ml)使其溶解, 封闭氢化反应装置, 以水泵抽真空, 加入约2MPa的氢气, 重复此抽空/ 充氢气操作三遍, 最终调节氢化反应装置上的压力读数为1.8MPa, 然后在常温下过夜反应。反应结束, 反应液用硅藻土过滤, 滤饼用DMF(20ml X 3)清洗, 得到产品的DMF溶液, 作为下一部反应原料。

[0568] 8.10 76-120的制备



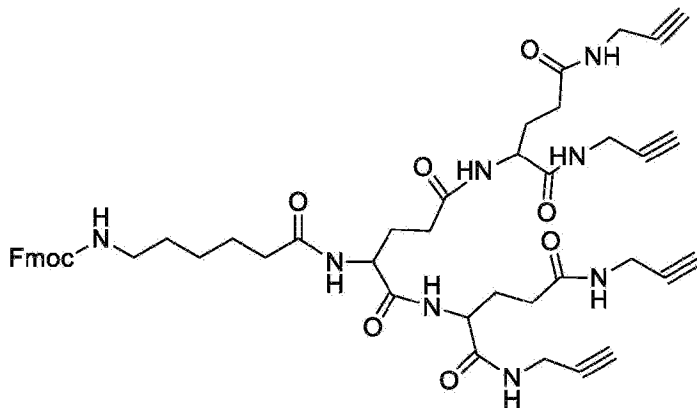
[0569] 将76-119(0.10mmol)投入到250ml的烧瓶中, 追加DMF(20ml)。将此溶液再缓慢滴加入装有DIEA(0.95ml, 5.75mmol)和M-SCM-10K(2.0g, 0.19mmol, 购于键凯)的DMF溶液中, 将反应置于室温下避光低速搅拌反应一周。反应完成后, 加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复3次, 抽滤得到固体产物, 收集, 真空烘箱干燥得到产品。

[0570] 8.11 76-130的制备



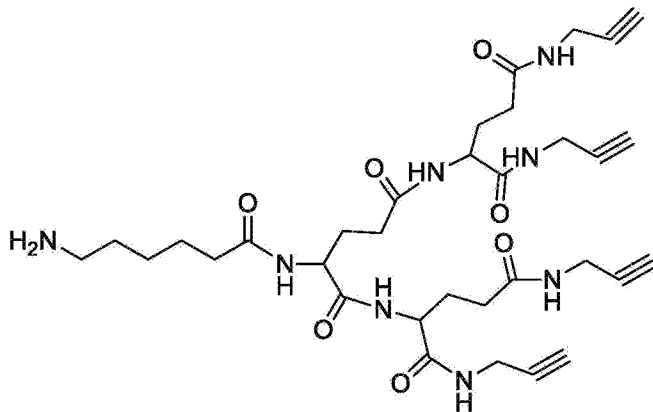
[0571] 称取76-120(0.81g, 0.04mmol)、HBTU(0.02g, 0.13mmol)和HOBT(0.01g, 0.04mmol)加入装有70-68(0.03g, 0.04mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于-5℃下, 缓慢滴加DIEA(0.02ml, 0.13mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应完成后, 加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复3次, 抽滤得到固体产物, 收集、干燥得到产品。

[0572] 8.12 76-127的制备



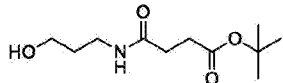
[0573] 将70-199(0.71g, 0.96mmol)、HBTU(1.75g, 4.61mmol)和HOBT(0.62g, 4.61mmol)加入装有丙炔胺(0.23g, 4.22mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于-5℃下, 缓慢滴加DIEA(2.29ml, 13.82mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应结束后, 加入饱和NaCl溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取, 静置分层后收集有机相, 水相再用乙酸乙酯(200ml × 3)萃取。合并有机相, 浓缩蒸干至固体, 真空烘箱干燥得到产品0.66g。ESI[M+H⁺]889.42, [M+Na⁺]911.40

[0574] 8.13 76-129的制备



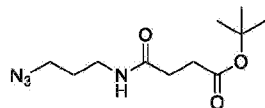
[0575] 在装有76-127(0.96mmol)的烧瓶中加入DMF，以超声辅助溶解后加入吗啉(2ml)，放于室温下搅拌反应2h。反应结束后，加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降，倾倒上清液，再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降，如此重复3次，抽滤得到固体产物，真空烘箱干燥得到产品0.42g。ESI[M+H⁺]667.35,[M+Na⁺]689.34

[0576] 8.14 76-131的制备



[0577] 称取丁二酸单叔丁酯(3.0g,17.22mmol)和HATU(7.86g, 20.67mmol)加入装有3-氨基-1-丙醇(1.55g, 20.67mmol)的烧瓶中，再加入适量DMF使其溶解，置于-5℃下，缓慢滴加DIEA(10.25ml, 62.01mmol)，滴毕，反应半小时后取出，在室温下搅拌反应过夜。反应完成后，加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降，倾倒上清液，再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降，如此重复3次，抽滤得到固体产物，收集、干燥得到产品。

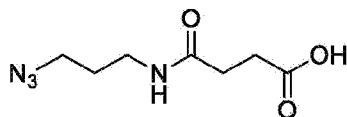
[0578] 8.15 76-157的制备



[0579] 称取76-131(1.02g, 4.41mmol)加入干燥THF溶解，然后置于0°下，缓慢滴加DPPA(1.46g, 5.29mmol)和DBU(0.81g, 5.29mmol,购于伊诺凯)，滴毕，移至室温下反应2小时，再滴加TBAA(1.50g,5.29mmol)的THF溶液，然后在

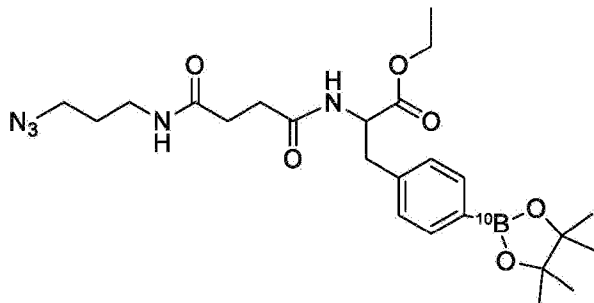
50° 下搅拌反应12小时。反应完成后,加入饱和NH₄Cl溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)萃取,收集有机相用无水Na₂SO₄干燥,然后浓缩、干燥得到产品。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 7.93–7.85(m,1H),3.38–3.33(m,2H),3.12–3.06(m,2H),2.42–2.38(m,2H),2.30–2.25(m,2H),1.66–1.60(m,2H),1.38(s,9H); ESI[M+Na⁺]279.14,[2M+Na⁺]535.30

[0580] 8.16 76-191的制备



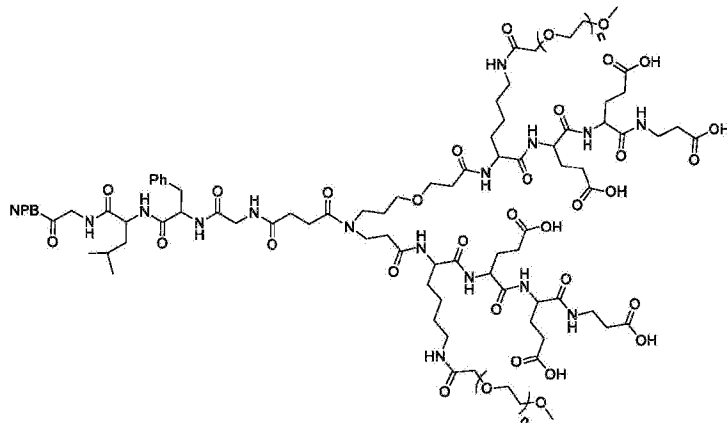
[0581] 在装有76-157(0.0068mmol)的烧瓶中加入二氯甲烷,以超声波辅助溶解后加入TFA(0.2ml),放于室温下搅拌反应过夜。反应结束,用旋转蒸发仪将反应液蒸至油状,再加入甲基叔丁基醚(60ml),反应液中粉末状固体析出,抽滤,滤饼用甲基叔丁基醚(40ml x 3)清洗,产物溶解性差,收集滤饼,真空烘箱干燥得到产品。

[0582] 8.17 76-193的制备



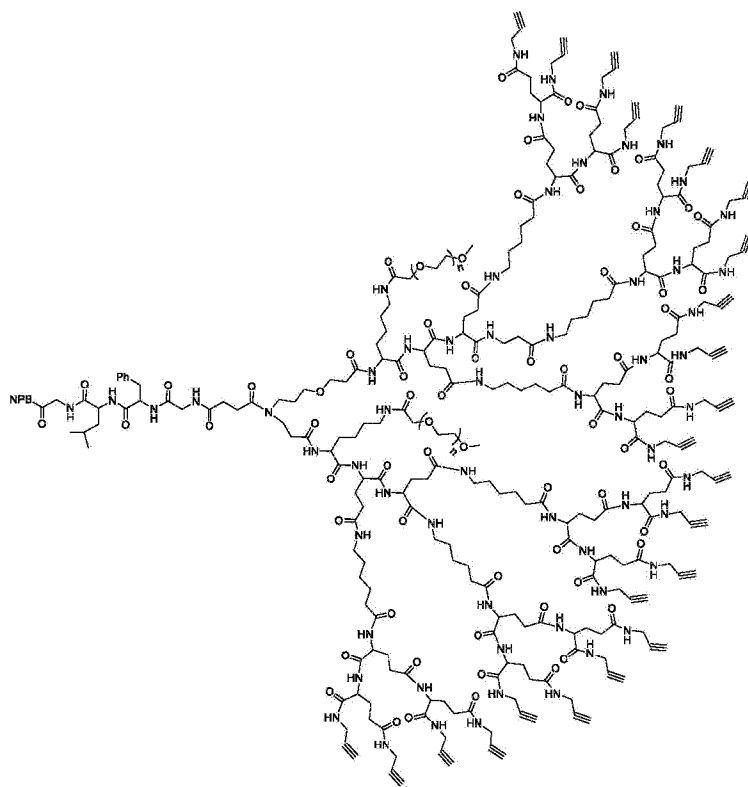
[0583] 称取76-191(3.32g, 9.4014mmol)、HBTU(3g, 7.9277mmol)和HOBT(1.07g, 7.9277mmol)加入装有76-192(9.4014mmol)的烧瓶中,再加入适量DMF使其溶解,置于-5°C下,缓慢滴加DIEA(3.93ml, 22.7830mmol),滴毕,反应半小时后取出,在室温下搅拌反应过夜。反应结束后,用甲基叔丁基醚和正己烷沉降,抽滤、烘干后得到产品3.45g,产率100%。

[0584] 8.18 76-137的制备



[0585] 在装有76-130(0.33g)的烧瓶中加入二氯甲烷，以超声波辅助溶解后加入TF A(0.2ml)，放于室温下搅拌反应过夜。反应结束，用旋转蒸发仪将反应液蒸至油状，再加入甲基叔丁基醚(60ml)，反应液中粉末状固体析出，抽滤，滤饼用甲基叔丁基醚(40ml x 3)清洗，产物溶解性差，收集滤饼，真空烘箱干燥得到产品。

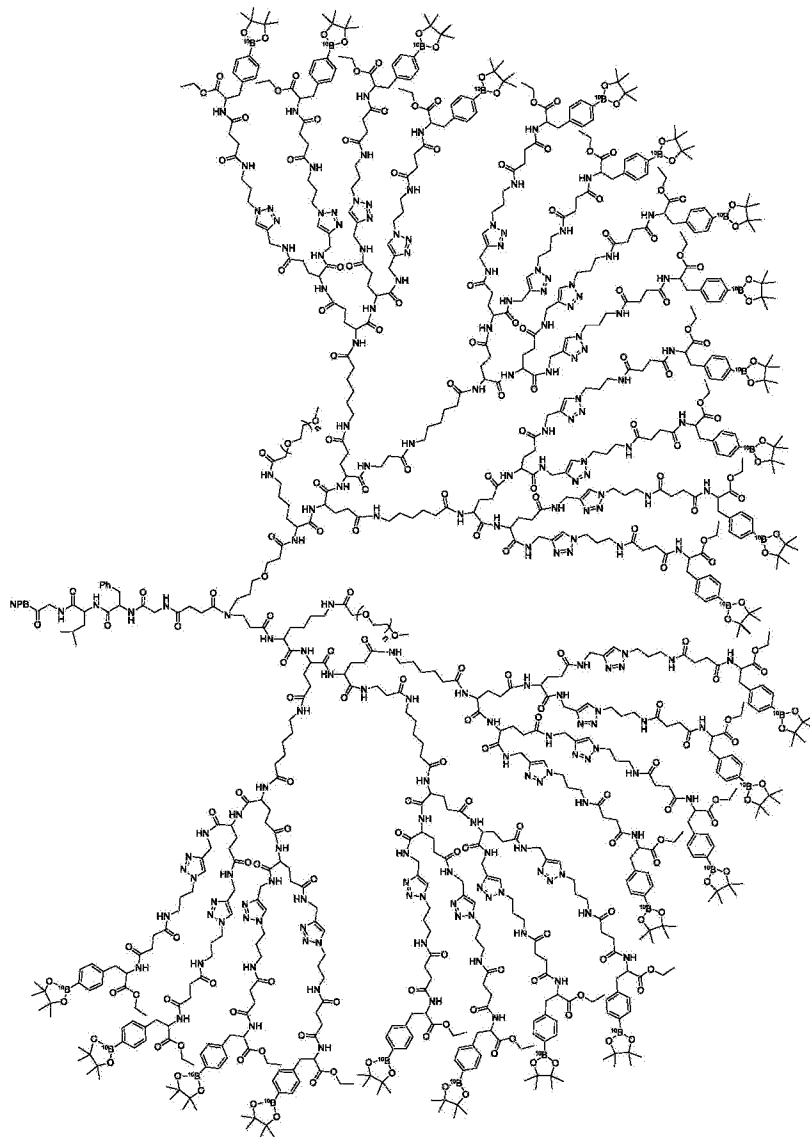
[0586] 8.19 76-142的制备



[0587] 称取76-137(0.42g, 0.02mmol)、HBTU(0.06g, 0.13mmol)和HOBT(0.02g, 0.13mmol)加入装有76-129(0.08g, 0.12mmol)的烧瓶中，再加入适量DMF使其溶解，置于-5℃下，缓慢滴加 DIEA(0.07ml, 0.40mmol)，滴毕，反应半小时后

取出，在室温下搅拌反应过夜。反应完成后，加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降，倾倒上清液，再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降，如此重复3次，抽滤得到固体产物，收集、干燥得到产品0.1g。

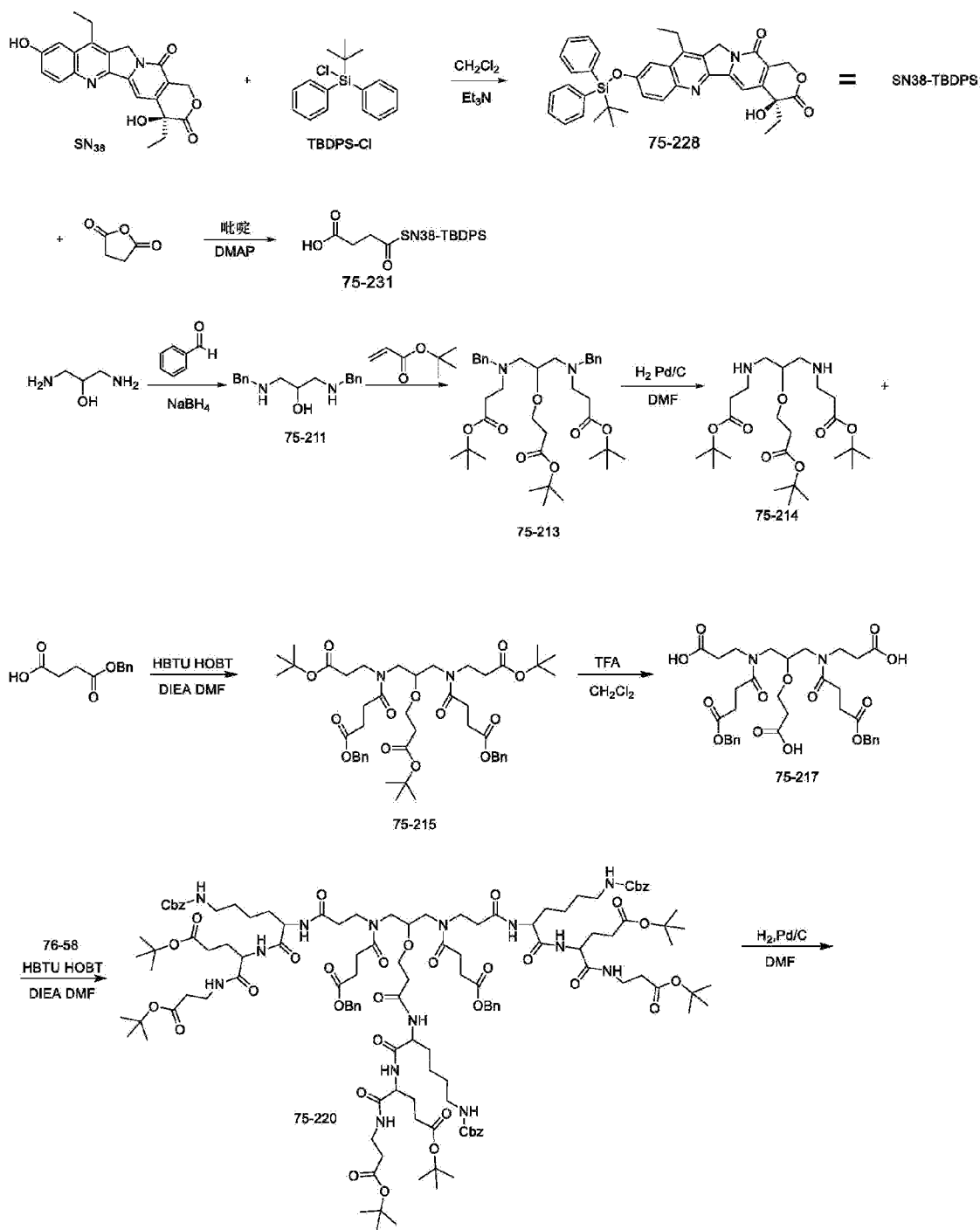
[0588] 8.20 87-35的制备

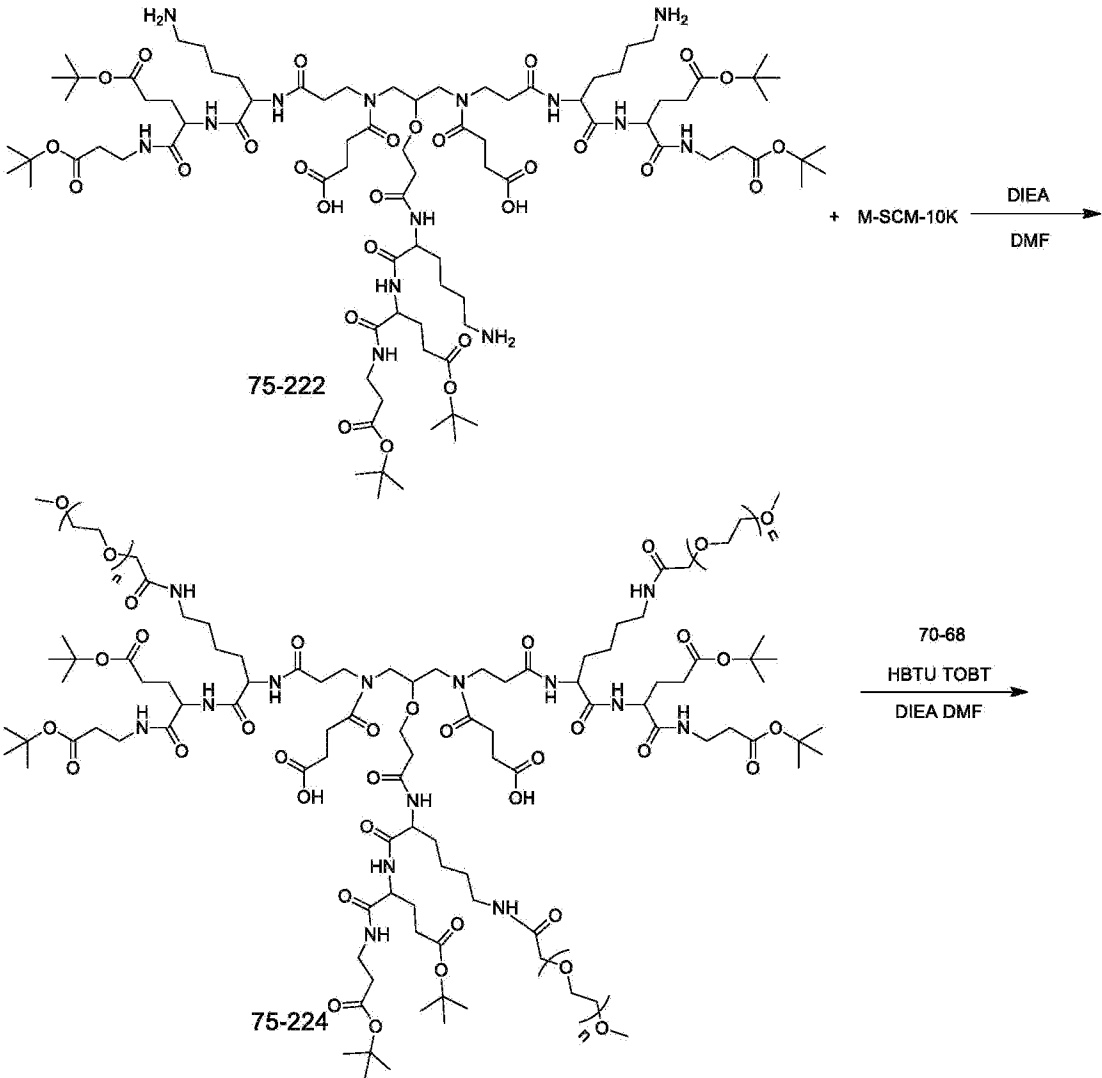


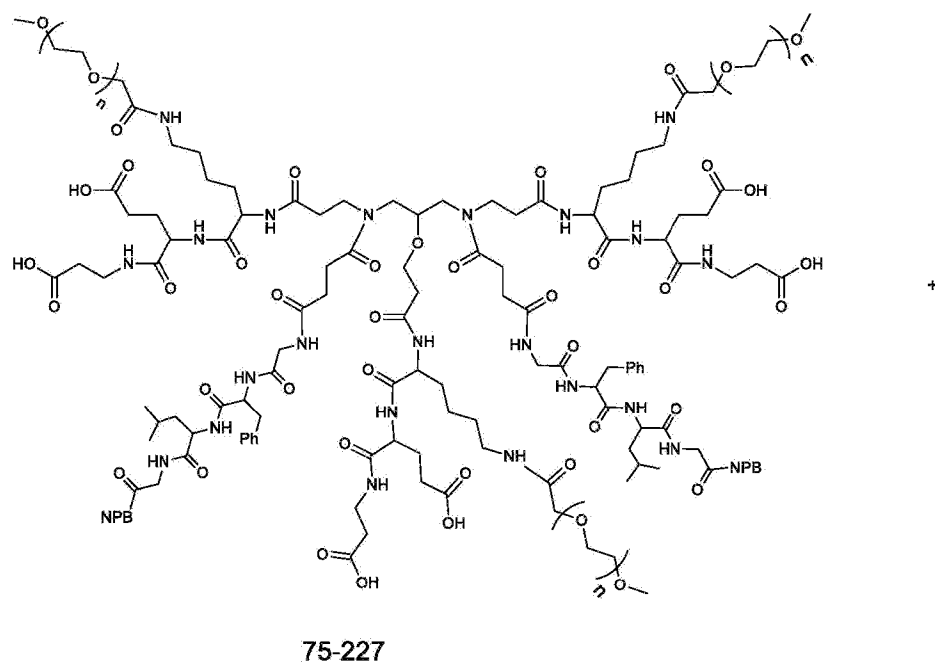
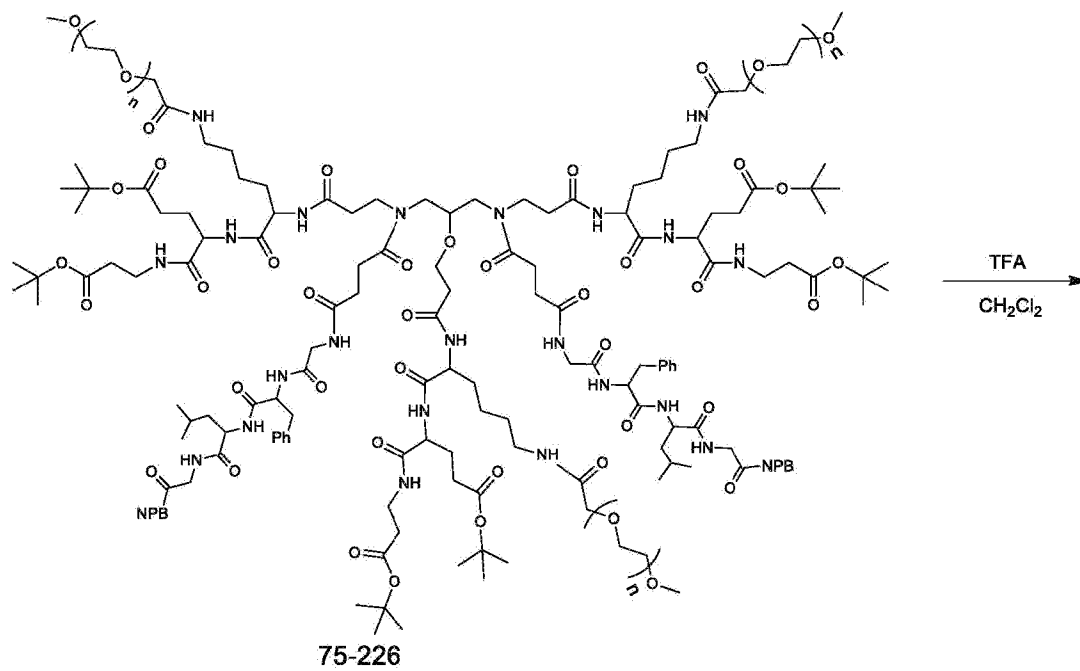
[0589] 称取76-142(0.0532mmol)和无水CuSO₄(0.41g, 2.55mmol)加入装有无水DMF(10ml)的烧瓶中，再加入装有76-193(0.96g, 1.92mmol)和抗坏血酸钠(1.01g, 5.11mmol)，以超声波辅助溶解后，在氮气保护下，室温搅拌反应过夜。反应完成后，加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降，抽滤，固体用二氯甲烷溶解，再加入正己烷(25ml)与甲基叔丁基醚(200ml)沉降，如此重复3次，抽滤得到固体产物，将固体产物用1/4的甲醇/二氯甲烷混合溶剂溶

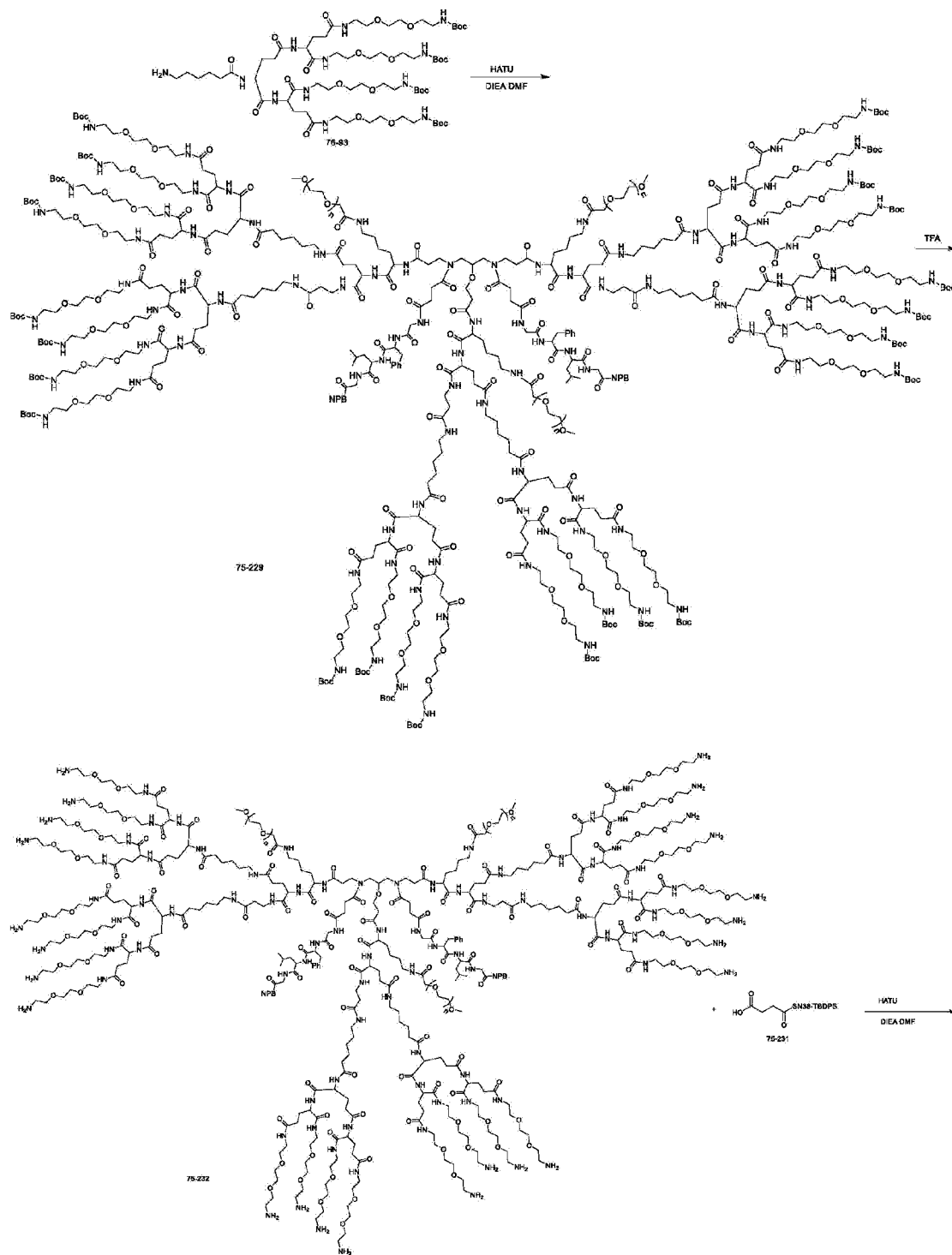
解, 加入硅胶粉, 蒸干, 干法上样, 用1%氨水/5-7%甲醇/二氯甲烷混合溶剂为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 蒸干, 放入真空烘箱干燥得到产品0.44g, 产率21.56%。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.68-7.67(m,130H),7.41-7.16(m,12H),7.10-6.92(m,10H),6.75-6.59(m,6H),4.60-4.23(m,118H),4.24-4.13(m, 72H),4.04-3.90(m,103H),3.57-3.48(m,2755H),3.15-3.00(m,120H),2.96-2.82(m,64H),2.42-2.30(m,14H),2.28-2.02(m,68H),1.93-1.63(m,51H),1.52-1.43(m,15H),1.41-1.34(m,18H),1.29-1.20(m,72H),1.15-0.99(m,288H)

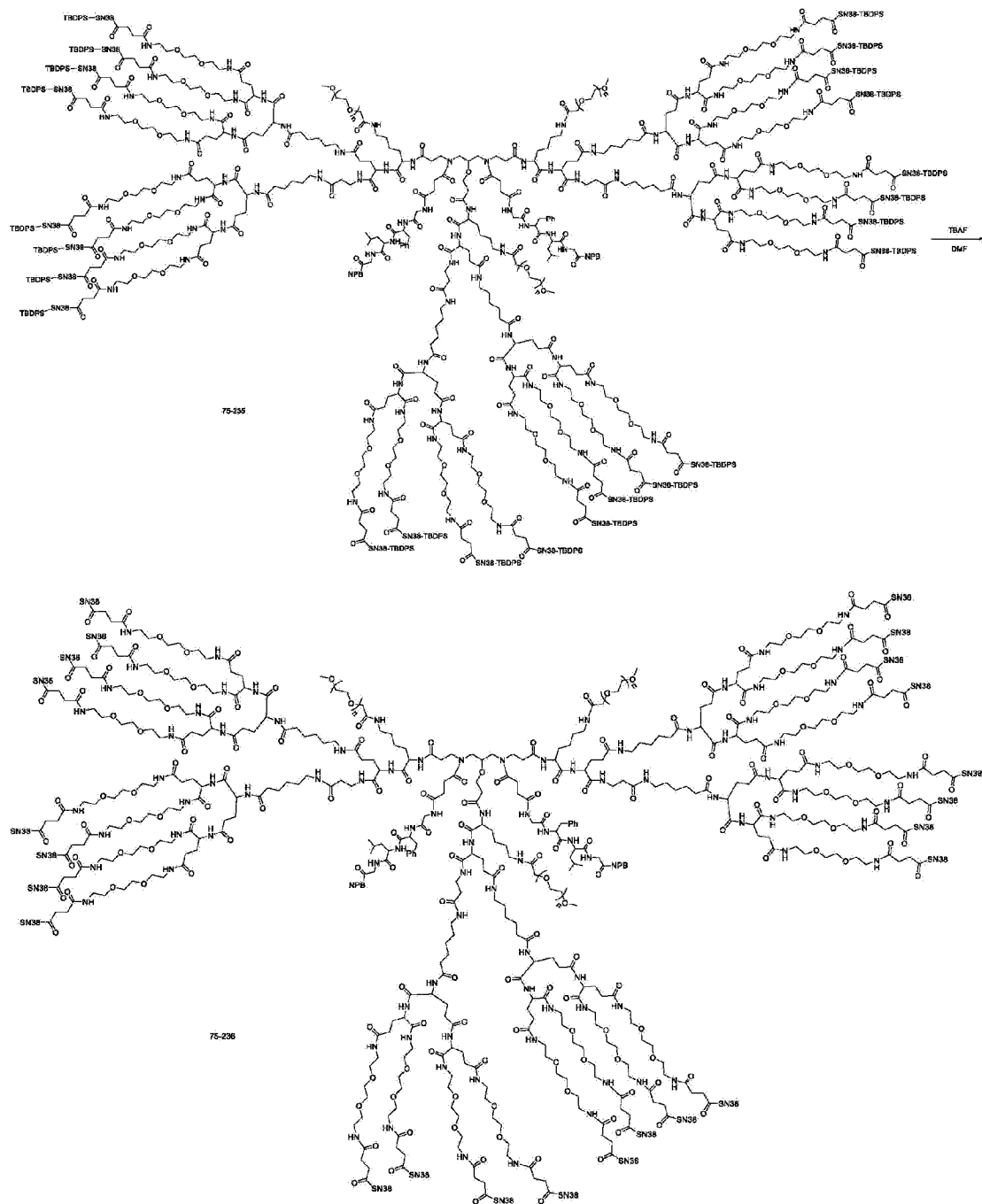
[0590] 实施例9化合物75-236的合成



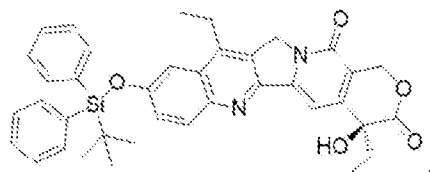








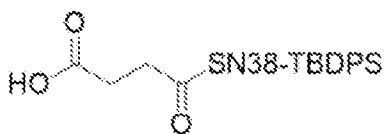
[0591] 9.1 75-228的制备



[0592] 称取SN38(2.0g, 5.096mmol)加入250ml烧瓶中, 加入二氯甲烷(80ml)超声溶解, 再加入TBDPS-Cl(5.3ml, 20.387mmol)和三乙胺(3.1ml, 22.935mmol), 置

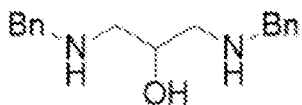
于30℃油浴中冷凝回流搅拌反应12h。反应结束后，将反应液转移至1L分液漏斗中，加入1N盐酸溶液(150ml)萃取，收集二氯甲烷相，将其用碳酸氢钠水溶液(150ml×2)清洗，最后用饱和氯化钠水溶液清洗，收集二氯甲烷相蒸干，放入真空烘箱干燥，得到产品2.17g。

[0593] 9.2 75-231的制备



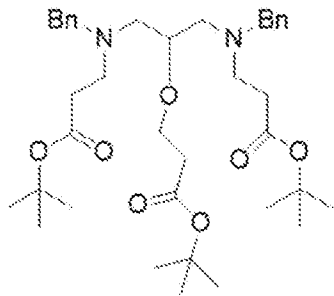
[0594] 向装有75-228(2.17g, 3.44mmol)的反应瓶中加入丁二酸酐(2.06g, 20.640mmol)和吡啶(20ml)以超声波辅助溶解，再加入DMAP(0.84g, 6.880mmol)，放入45℃油浴中搅拌过夜。通过TLC板观察，反应完全后，向反应液中加入大量水，用盐酸将溶液pH调至2。析出固体沉淀，抽滤，滤饼在真空烘箱干燥4小时，得到产品3.76g。

[0595] 9.3 75-211的制备



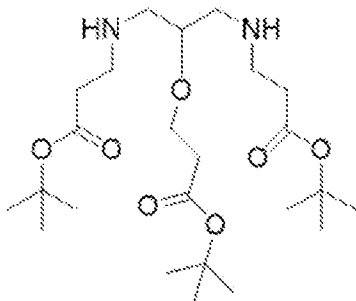
[0596] 取1,3-二氨基-2-丙醇(2.0g, 22.191mmol)溶于二氯甲烷(30ml)中，放入搅拌子快速搅拌，然后加入固体硫酸钠(6.30g, 44.383mmol)，然后加入苯甲醛(4.71g, 44.383mmol)。在室温下搅拌18小时，之后抽滤，浓缩滤液。将残留物溶解于无水乙醇(20ml)中并冷却至0℃。再加入固体NaBH₄(5.95g, 56.082mmol)分次加入，每次超过十分钟，搅拌1小时，加入水(10ml)并浓缩，在乙酸乙酯(50ml)中溶解，用盐酸(2×20ml)洗涤，再用NaOH溶液调节pH至碱性。再用二氯甲烷萃取(30ml×3)，合并二氯甲烷，加入无水硫酸镁除水，过滤，浓缩、干燥得到产品4.6g，产率57.14%。¹H-NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 7.38-7.16(m, 10H), 3.74-3.42(m, 8H), 2.57-2.54(m, 2H), 2.50-2.47(m, 2H); ESI[M+H⁺] 271.1796

[0597] 9.4 75-213的制备



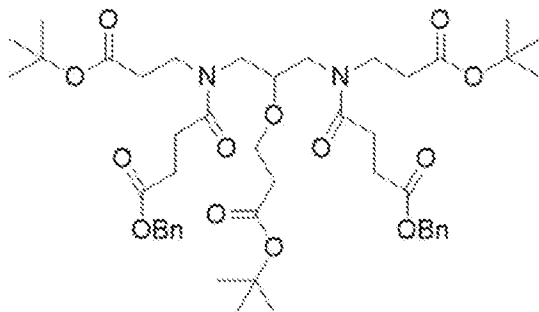
[0598] 将75-211(4.6g, 17.013mmol)溶于DMSO(10ml)中, 搅拌于25摄氏度的水浴锅中, 滴加5mol/L的NaOH溶液, 搅拌10min后, 滴加丙烯酸叔丁酯(14.75ml, 102.082mmol), 反应过夜, 点TLC观察, 用乙酸乙酯/饱和NaCl溶液萃取3次。合并有机相蒸干后用混合溶剂溶解, 加入硅胶粉, 蒸干, 干法上样, 以乙酸乙酯/石油醚为洗脱剂进行硅胶柱纯化, 收集、干燥得产品2.22g。
 $^1\text{H-NMR}$ (600MHz,DMSO- d_6) δ 7.32–7.17(m,10H),3.70–3.62(m,2H),3.53–3.50(m,4H),3.48–3.42(m,1H),2.70–2.56(m,4H),2.47–2.42(m,2H),2.40–2.33(m,4H),2.33–2.27(m,4H),1.36(s,27H); ESI[M+H $^+$]655.42950

[0599] 9.5 75-214的制备



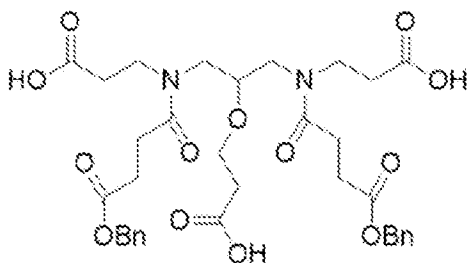
[0600] 将75-213(2.22g, 3.402mmol)投入到氢化反应釜中, 再向其中加入含量为10%的Pd/C催化剂(0.4g), 加入甲醇(30ml)使之溶解, 通入氢气, 调节压力为200Psi, 反应在室温下搅拌过夜。反应结束后, 将反应液用硅藻土过滤, 硅藻土用甲醇(5ml $\times$ 3)清洗, 合并甲醇溶液, 再向液体中加入二氯甲烷, 用减压旋蒸将其蒸干。再加入二氯甲烷和甲苯(0.2ml), 以超声波处理后再将其蒸干, 此操作重复5次。再加入二氯甲烷以超声波辅助溶解, 将其蒸干, 此操作重复5次。最终浓缩、干燥得到产品1.6g。

[0601] 9.6 75-215的制备



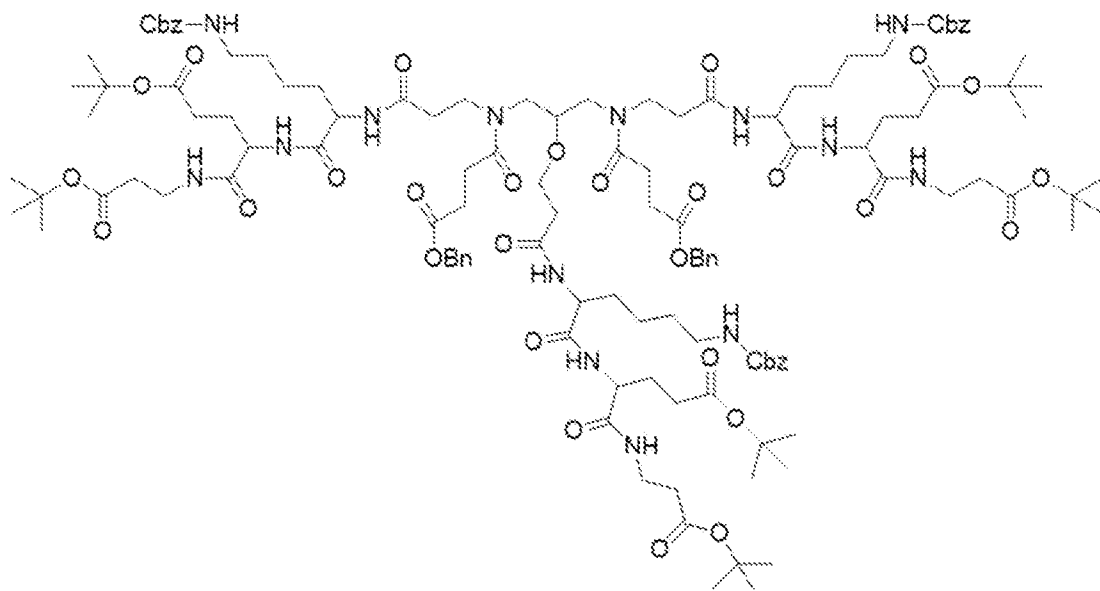
[0602] 将75-214(0.6g,1.264mmol)、丁二酸单苄酯(0.55g,2.654mmol)和HATU(1.15g, 3.033mmol)加入到250ml烧瓶中,加入DMF(20ml)使其溶解,将反应置于-5摄氏度搅拌约20分钟,然后缓慢滴加DIEA(0.9ml,5.561mmol),滴加完毕后,继续于-5摄氏度搅拌20分钟,然后移至室温下搅拌反应。反应结束,加入正己烷(30ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降,倾倒上清液,再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降,如此重复5次,抽滤得到固体产物,收集滤饼,放真空烘箱干燥得到产品1.08g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 7.39-7.30(m,10H)5.11-5.06(m,4H),4.03(s,1H),3.79-3.36(m,8H), 3.30-3.25(m,2H),2.66 -2.53(m,8H),2.42-2.32(m,6H),1.41-1.35(m,27H); ESI[M+Na⁺]877.442

[0603] 9.7 75-217的制备



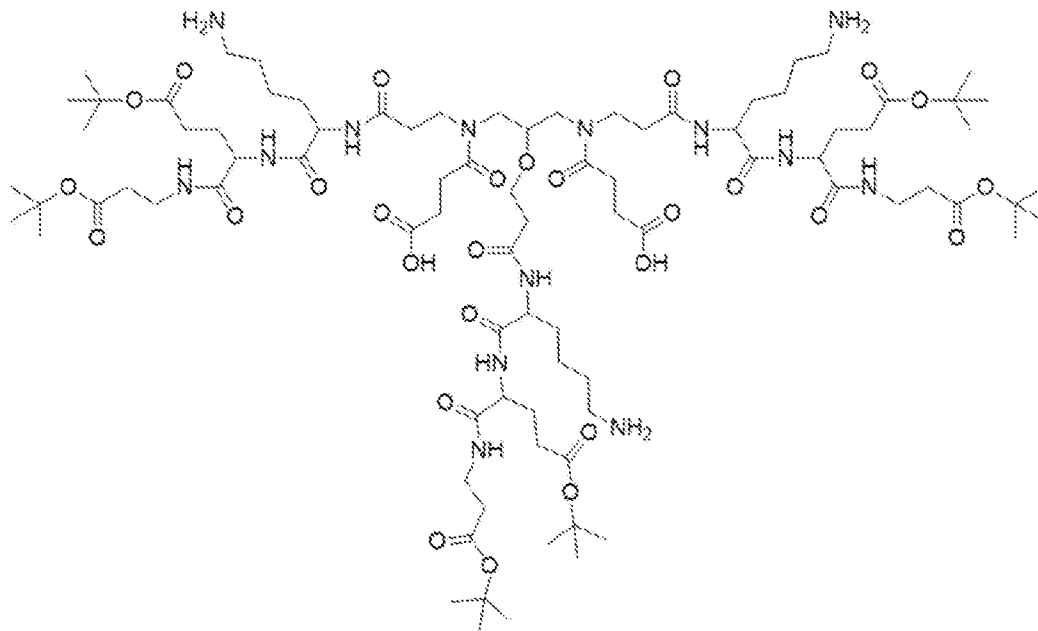
[0604] 在装有75-215(1.08g, 1.264mmol)的烧瓶中加入二氯甲烷(5ml),以超声波辅助溶解后加入TFA(5.6ml, 75.84mmol),放于室温下搅拌反应。反应结束后,先将反应液浓缩蒸干以除去二氯甲烷和大部分TFA,加入正己烷(200ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降,得油状固体,倒去上清液,加入乙酸乙酯(15ml),以超声波处理得白色浑浊液,再加入正己烷(200ml)沉降,得粉末状固体,抽滤,滤饼用甲基叔丁基醚(40ml)洗涤三次,收集滤饼、真空干燥得到产品0.86g。ESI[M+Na⁺]709.254

[0605] 9.8 75-220的制备



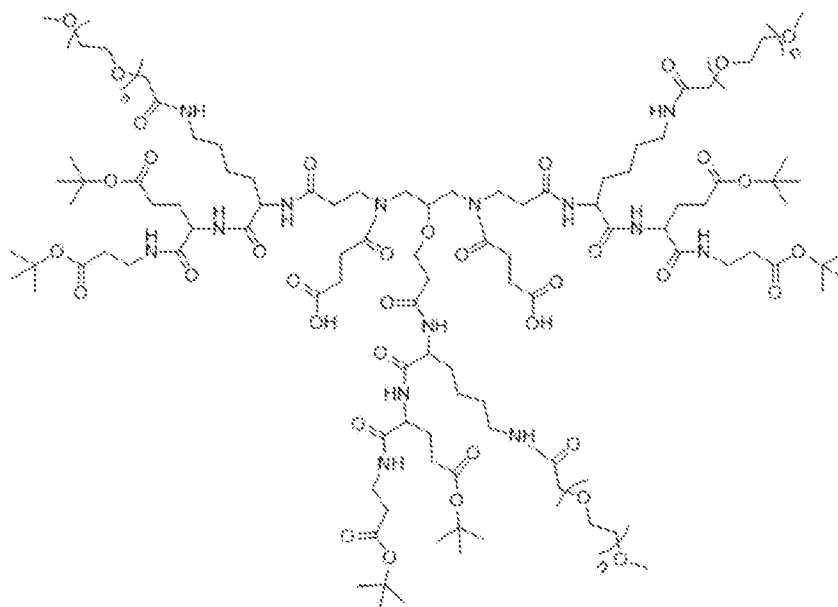
[0606] 将75-217(0.86g, 1.264mmol)、76-58(2.42g, 4.171mmol)、HBTU(2.15g, 5.688mmol)和HOBT(0.77g, 5.688mmol)加入到500ml圆底烧瓶中, 加入DMF(15ml)使其溶解, 将反应置于-5℃条件下搅拌约20分钟, 然后缓慢滴加DIEA(2.8ml, 17.064mmol), 继续置于-5℃搅拌反应1小时, 将其取出转移至室温下搅拌反应。反应结束后, 将反应液转移到1L分液漏斗中, 加入去离子水(250ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取, 得有机相(有固体产品析出), 水相再用乙酸乙酯(200ml×2)萃取。合并有机相, 用减压旋蒸将其浓缩, 将得到的固体产物用4/1的二氯甲烷/甲醇混合溶剂溶解, 加入硅胶粉, 蒸干, 干法上样, 以2-6%甲醇/二氯甲烷混合溶液为洗脱剂进行柱层析, 收集含有产品组分的有机溶液, 蒸干、放入真空烘箱干燥得到产品1.1g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.05-7.86(m,9H),7.37-7.32(m,25H),7.24-7.17(m,3H),5.07-5.06(m,4H),4.99(s,6H),4.27-4.13(m,6H),3.57-3.46(m,13H),3.30-3.28(m,4H),3.20-3.11(m,6H),2.63-2.56(m,10H),2.55-2.52(m,8H),2.36-2.31(m,8H),2.19-2.13(m,6H),1.87-1.77(m,6H),1.52-1.43(m,6H),1.39(s,54H),1.24-1.23(m,6H)

[0607] 9.9 75-222的制备



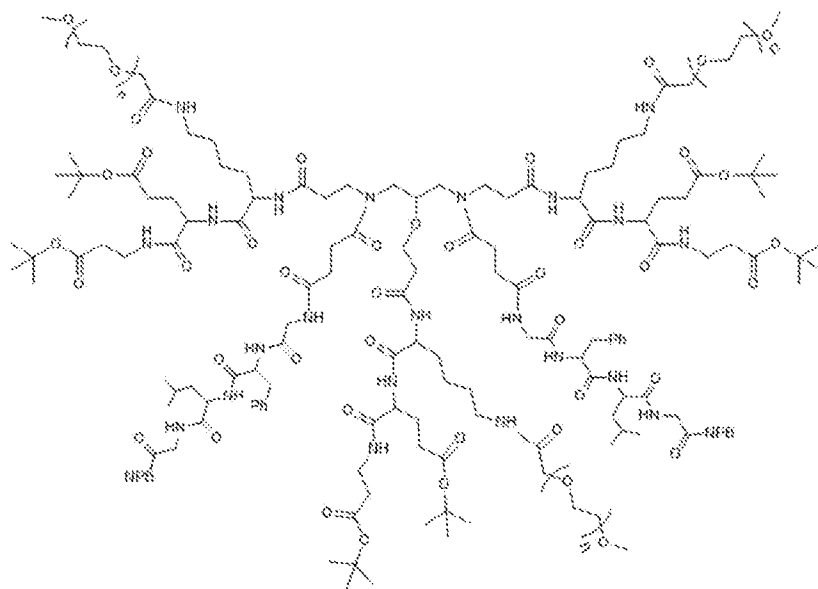
[0608] 将75-220(0.42g, 1.3688mmol)投入到氢化反应釜中, 再向其中加入含量为10%Pd/C催化剂(0.1g), 加入DMF(30ml)使之溶解, 通入氢气, 调节氢气压力为300Psi, 反应在室温下搅拌过夜。反应结束后, 将反应液用硅藻土过滤, 滤饼用DMF(5ml×3)清洗, 滤液装入500ml的圆底烧瓶中。然后用甲基叔丁基醚(150ml)和正己烷(80ml)沉降, 倒去上清液, 然后再加入甲基叔丁基醚(150ml)和正己烷(80ml)沉降, 如此重复5次, 最后过滤、干燥得产品0.24g。

[0609] 9.10 75-224的制备



[0610] 取75-222(0.088g, 0.0482mmol)用无水DMF(5ml)溶解于250ml圆底烧瓶中,再滴加DIEA(0.95ml, 5.787mmol),搅拌30分钟,再加入高分子M-SCM-10K(1.5g, 0.1519mmol)。以超声波辅助溶解,然后避光低速搅拌反应4天。反应结束后,加入甲基叔丁基醚(150ml)和正己烷(70ml),倒去上清液,如此重复3次。所得固体用混合溶剂溶解,加入硅胶粉蒸干,干法上样,以1%氨水/5-10%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,收集、干燥得产品1.46g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 9.72-9.69(m,2H),8.09-8.04(m,12H),4.19-4.16(m,6H),3.86-3.83(m,13H),3.53-3.50(m,2871H),3.24-3.23(m,4H),2.62-2.61(m,16H),2.39-2.38(m,16H),2.19-2.14(m,6H),1.88-1.79(m,6H),1.53-1.45(m,6H),1.39-1.37(m,54H),1.25-1.21(m,6H)

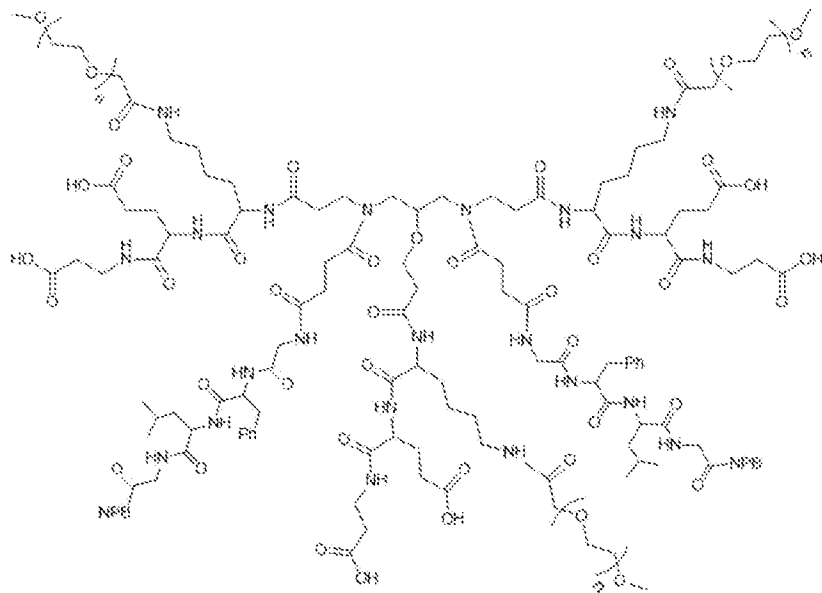
[0611] 9.11 75-226的制备



[0612] 将75-224(1.46g, 0.0437mmol)、70-68(0.066g, 0.0961mmol)、HBTU(0.049g, 0.1311mmol)和HOBT(0.017g, 0.1311mmol)加入到250ml中,加入DMF(7ml)使其溶解,将反应置于室温搅拌约20分钟,然后缓慢滴加DIEA(0.1ml,0.3935mmol),滴加完毕后,然后在室温下搅拌过夜。然后点TLC观察,反应完成后,用甲基叔丁基醚(150ml)和正己烷(70ml)沉降,倒去上清液,用甲基叔丁基醚(150ml)和正己烷(70ml)沉降,如此重复3次。过滤、干燥得到产品1.52g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.58-8.55(m,2H),8.22-8.19(m,2H),8.13-

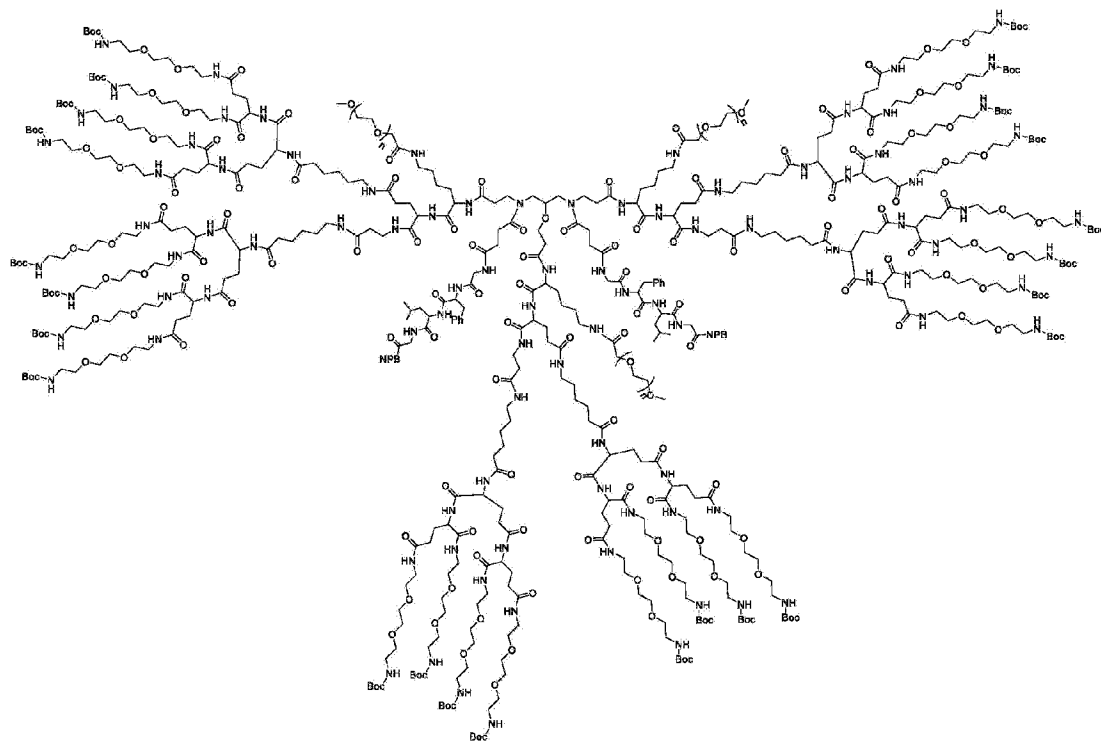
8.01(m,16H),7.91–7.86(m,6H),7.70–7.64(m,2H),7.54–7.51(m,2H),7.29–
7.21(m,16H),7.20–7.14(m,4H),4.37–4.34(m,10H),4.06–4.04(m,9H),3.63–
3.62(m,24H),3.53–3.50(m,2871H),3.44–3.43(m,10H),2.62–2.61(m,20H),2.39–
2.38(m,8H),2.36–2.34(m,6H),1.82–1.74(m,10H),1.53–1.47(m,16H),1.38–
1.36(m,54H),1.24–1.22(m,6H),0.90–0.88(m,12H)

[0613] 9.12 75–227的制备



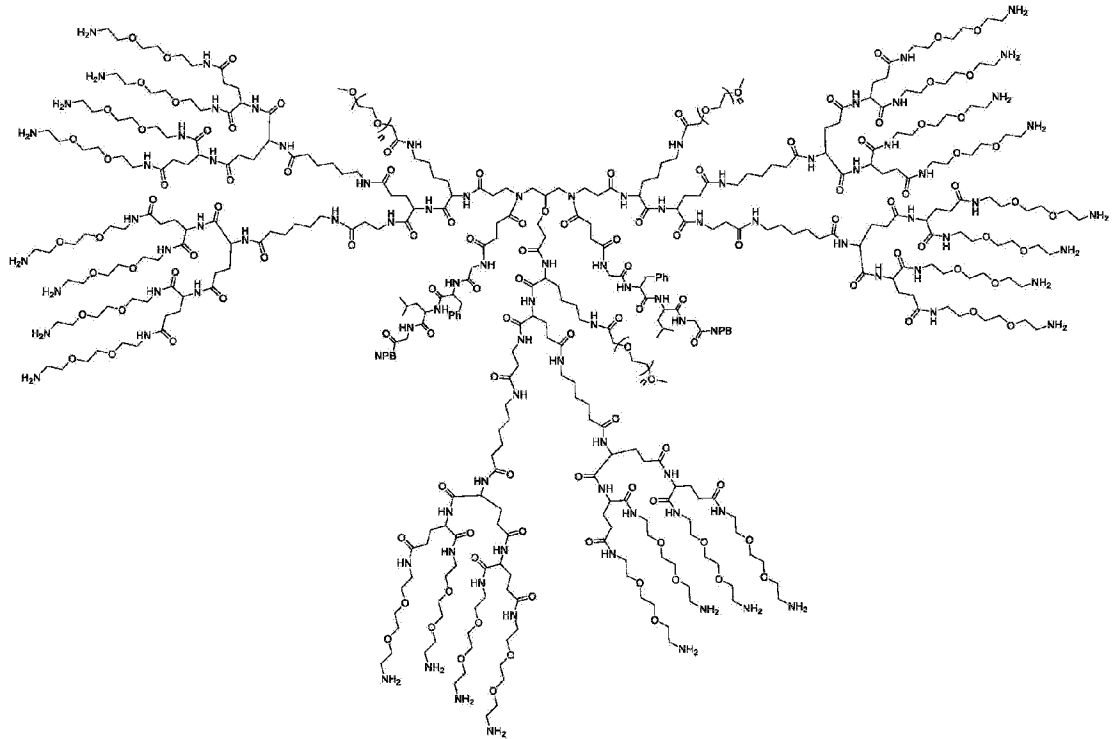
[0614] 将75–226(1.52g,0.0437mmol)投入到250ml烧瓶中,加入二氯甲烷(5ml)溶解,在搅拌状态下加入TFA(0.4ml, 5.249mmol),最后将反应烧瓶置于室温下搅拌反应,反应过夜。反应结束后,减压浓缩反应液除去二氯甲烷和大部分TFA,用甲基叔丁基醚(150ml)和正己烷(70ml)沉降,倒去上清液,再用甲基叔丁基醚(150ml)和正己烷(70ml)沉降,如此重复3次。过滤、干燥得产品1.34g。

[0615] 9.13 75–229的制备



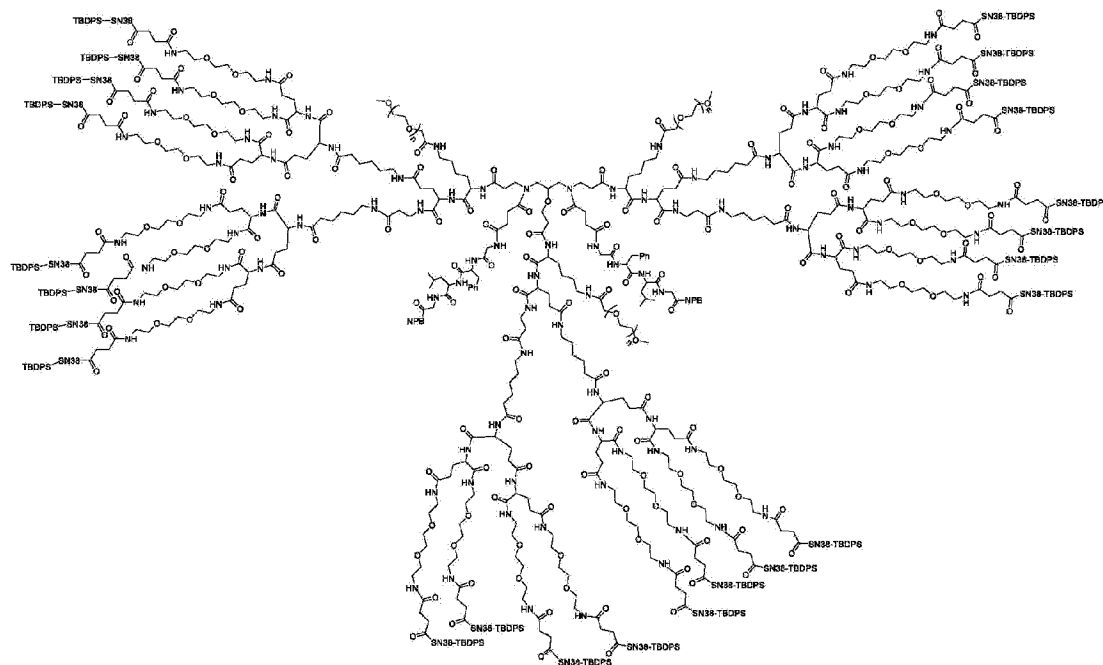
[0616] 将75-227(1.34g, 0.0889mmol)、76-93(0.504g, 0.3501mmol)和HATU(0.106g, 0.2801mmol)混合, 加入到250ml中, 加入DMF(5ml)使其溶解, 将反应置于室温搅拌约20分钟, 然后缓慢滴加DIEA(0.2ml, 1.0503mmol), 滴加完毕后, 然后在室温下搅拌过夜, 然后点TLC观察, 反应结束后, 用甲基叔丁基醚(150ml)和正己烷(70ml)沉降, 倒去上清液, 再用甲基叔丁基醚(150ml)和正己烷(70ml)沉降, 如此重复3次。过滤、干燥得产品1.67g。

[0617] 9.14 75-232的制备



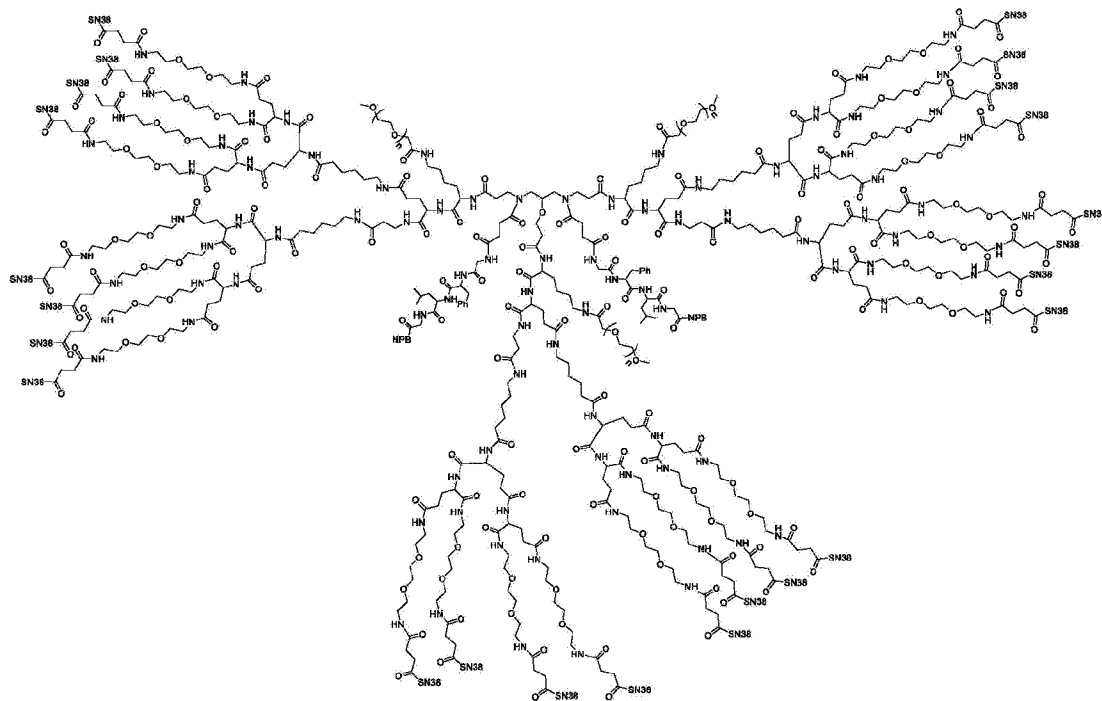
[0618] 将75-229(0.1g,0.00232mmol)投入到250ml烧瓶中,加入二氯甲烷(2ml),使其溶解,在搅拌状态下加入TFA(0.08ml, 1.1169mmol),最后将反应烧瓶置于室温下搅拌反应,反应过夜。反应结束后,减压浓缩反应液除去二氯甲烷和大部分TFA,用甲基叔丁基醚(150ml)和正己烷(70ml)沉降,倒去上清液,再用甲基叔丁基醚(150ml)和正己烷(70ml)沉降,如此重复3次。过滤、干燥得产品0.06g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.67-8.62(m,2H),8.60-8.54(m,2H),8.18-7.98(m,70H),7.65-7.49(m,10H),7.28-7.17(m,14H),5.34-5.17(m,48H),4.61-4.50(m,10H),4.45-4.31(m,18H),4.05-4.01(m,9H),3.61-3.61(m,108H),3.59-3.57(m,108H),3.53-3.50(m,2871H),3.20-3.17(m,58H),2.99-2.94(m,54H),2.82-2.73(m,20H),2.62-2.61(m,12H),2.40-2.36(m,8H),2.16-2.07(m,80H),1.76-1.73(m,14H),1.54-1.47(m,28H),1.29-1.18(m,30H),0.93-0.80(m,12H)

[0619] 9.15 75-235的制备



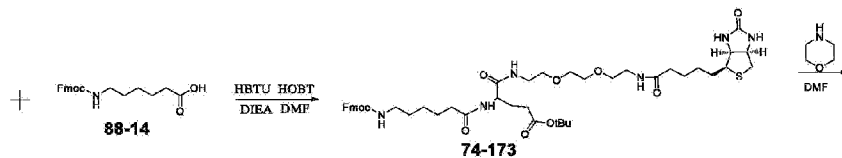
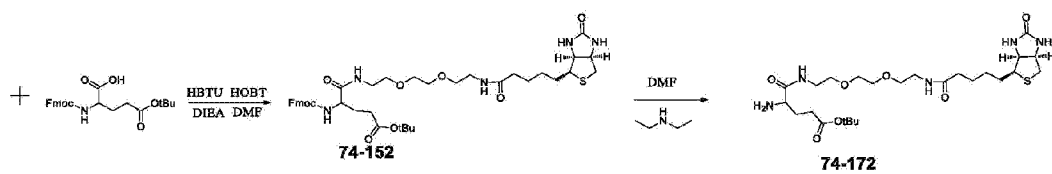
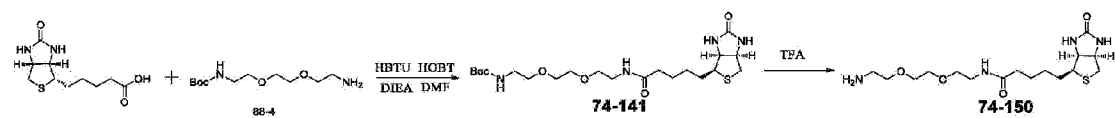
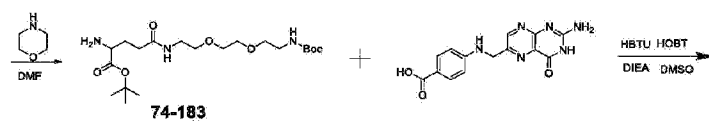
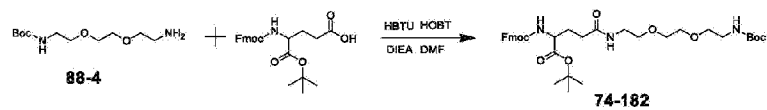
[0620] 将75-232(0.06g, 0.0014mmol)、75-231(0.037g, 0.0517mmol)和HATU(0.015g, 0.0413mmol)混合, 加入到50ml烧瓶中, 加入DMF(1ml)使其溶解, 将反应置于室温搅拌约20分钟, 然后缓慢滴加DIEA(0.025ml, 0.1551mmol), 滴加完毕后, 然后在室温下搅拌过夜。然后点TLC观察, 反应结束后, 用甲基叔丁基醚(150ml)和正己烷(70ml)沉降, 倒去上清液, 再用甲基叔丁基醚(150ml)和正己烷(70ml)沉降, 如此重复3次。过滤、干燥得产品0.04g。

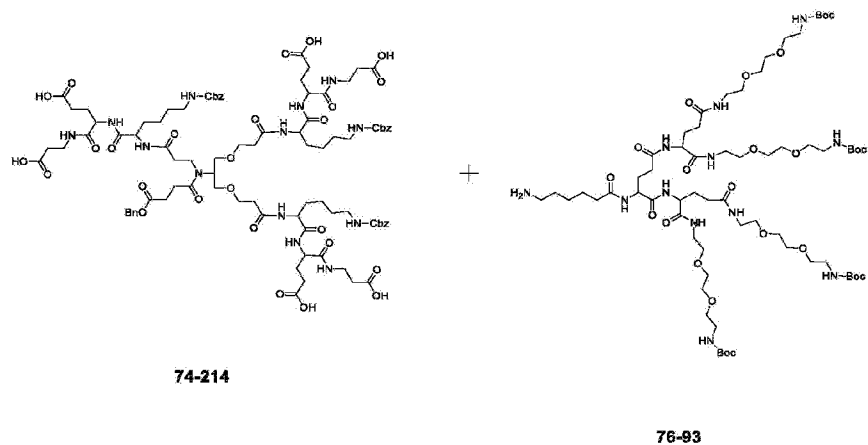
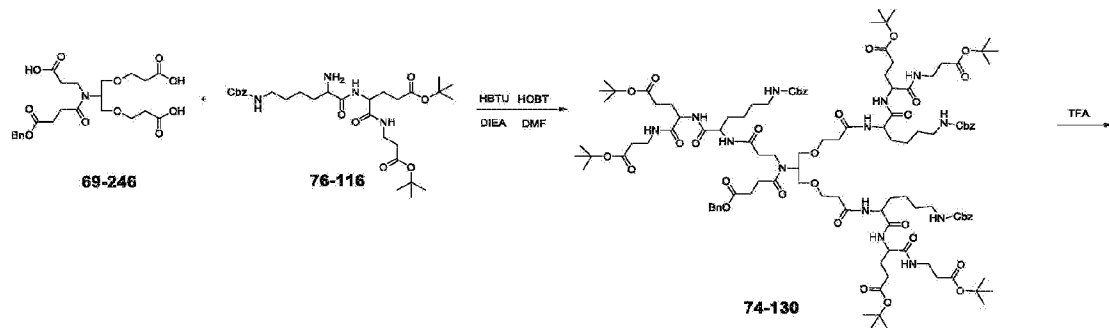
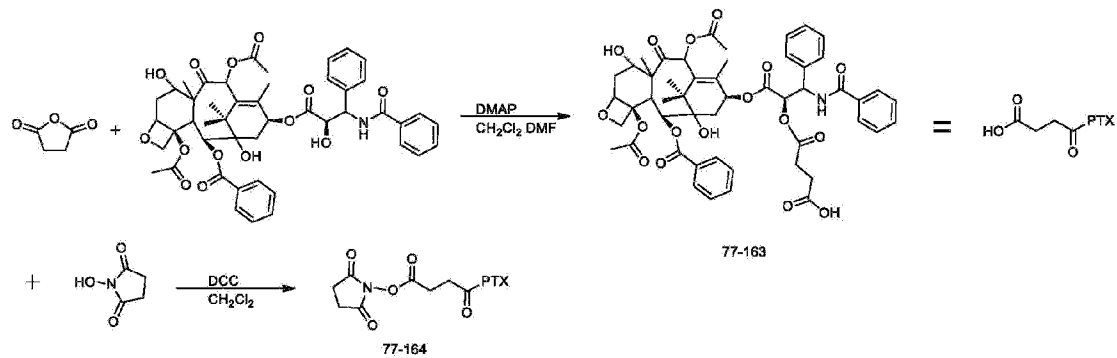
[0621] 9.16 75-236的制备

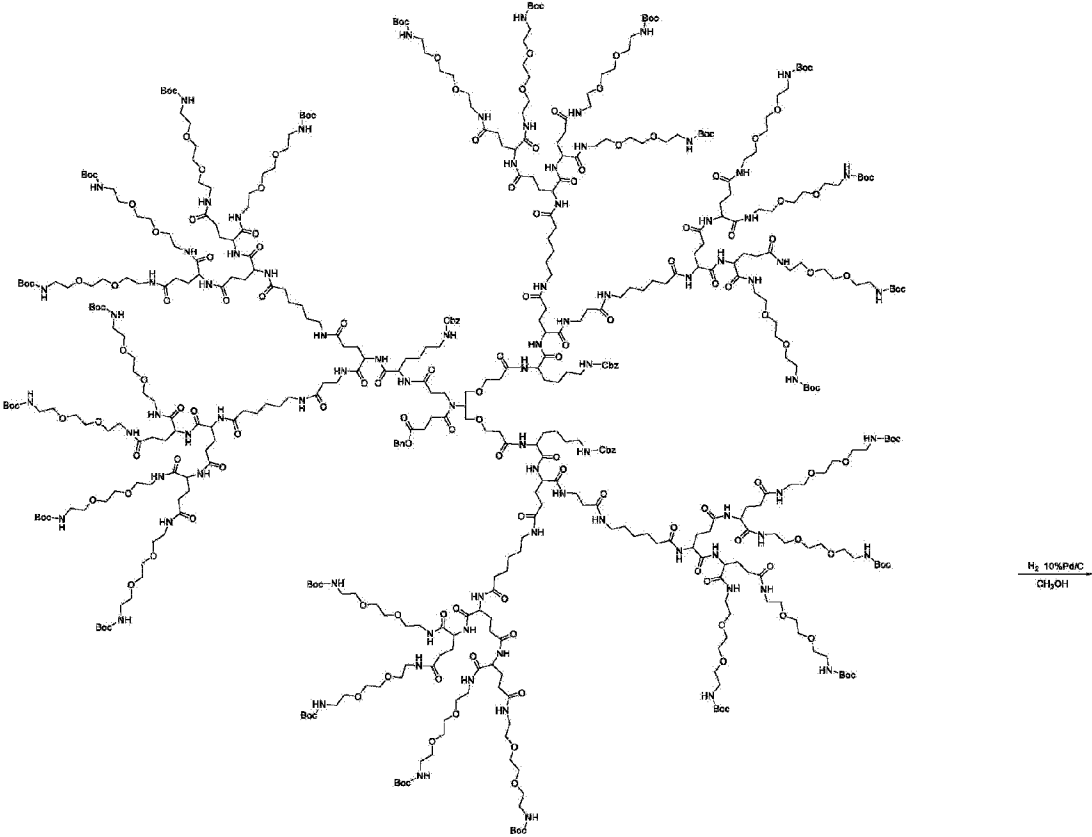


[0622] 将75-235(0.04g, 0.000679mmol)用THF(1ml)溶解, 再加入TBAF(0.1g, 0.326mmol)反应2h后, 减压浓缩, 用甲基叔丁基醚(150ml)和正己烷(70ml)沉降, 倒去上清液, 再用甲基叔丁基醚(150ml)和正己烷(70ml)沉降, 如此重复3次。过滤、干燥得产品0.04g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.59-8.56(m,2H),8.24-8.22(m,2H),8.10-7.99(m,118H),7.85-7.81(m,24H),7.57-7.56(m,10H),7.41-7.39(m,62H),6.82-6.80(m,24H),5.36-5.32(m,24H),5.17-5.02(m,48H),4.94-4.93(m,2H),4.26-4.16(m,48H),4.12-4.06(m,26H),4.05-4.03(m,4H),3.72-3.65(m,124H),3.64-3.61(m,108H),3.53-3.50(m,2871H),3.25-3.23(m,64H),3.09-3.07(m,54H),2.85-2.75(m,168H),2.46-2.45(m,16H),2.14-2.12(m,90H),1.90-1.75(m,62H),1.48-1.45(m,24H),1.29-1.27(m,79H),0.91-0.90(m,60H)

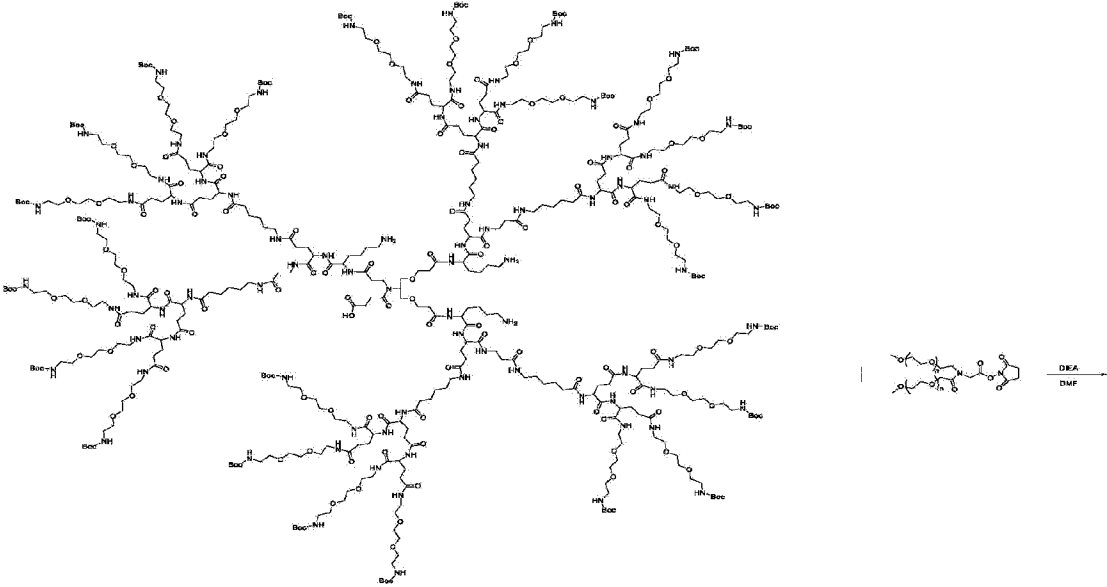
[0623] 实施例10化合物74-232的合成



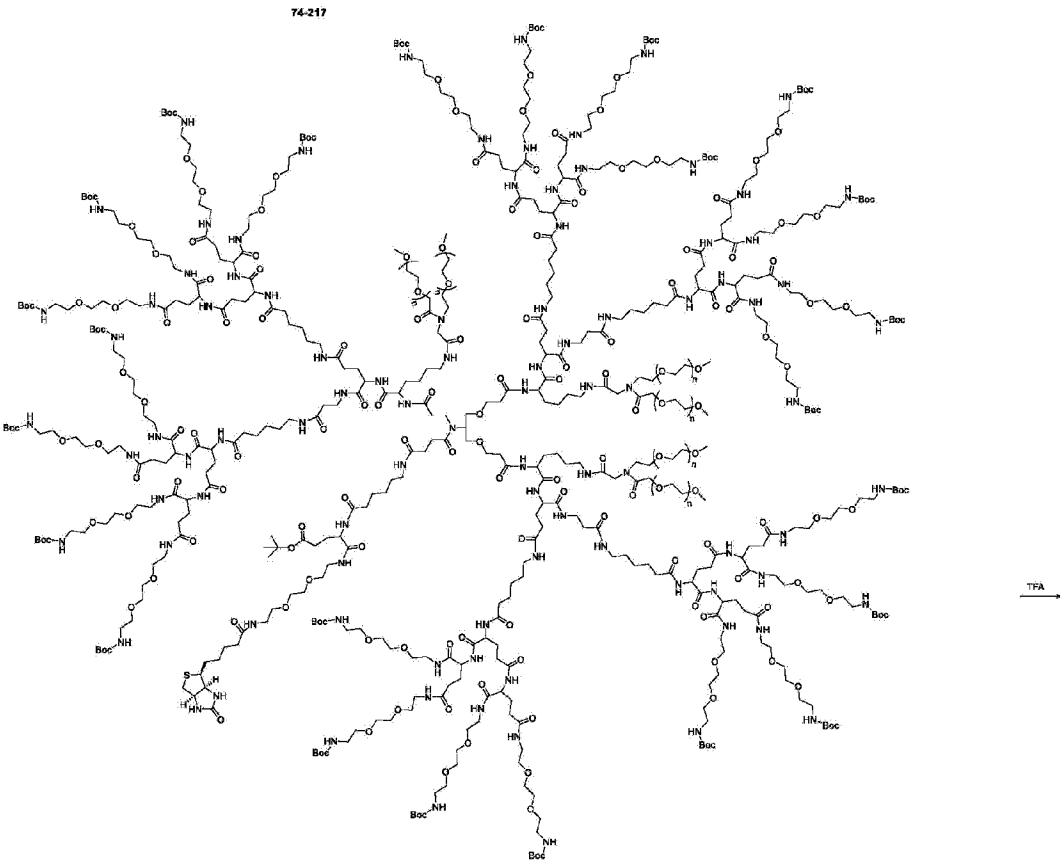
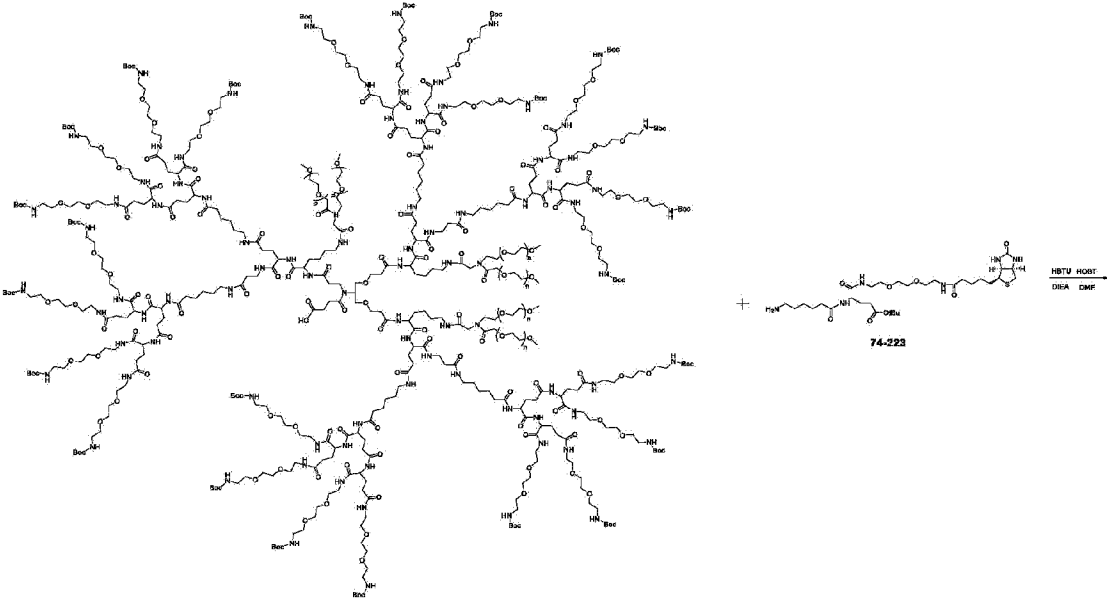


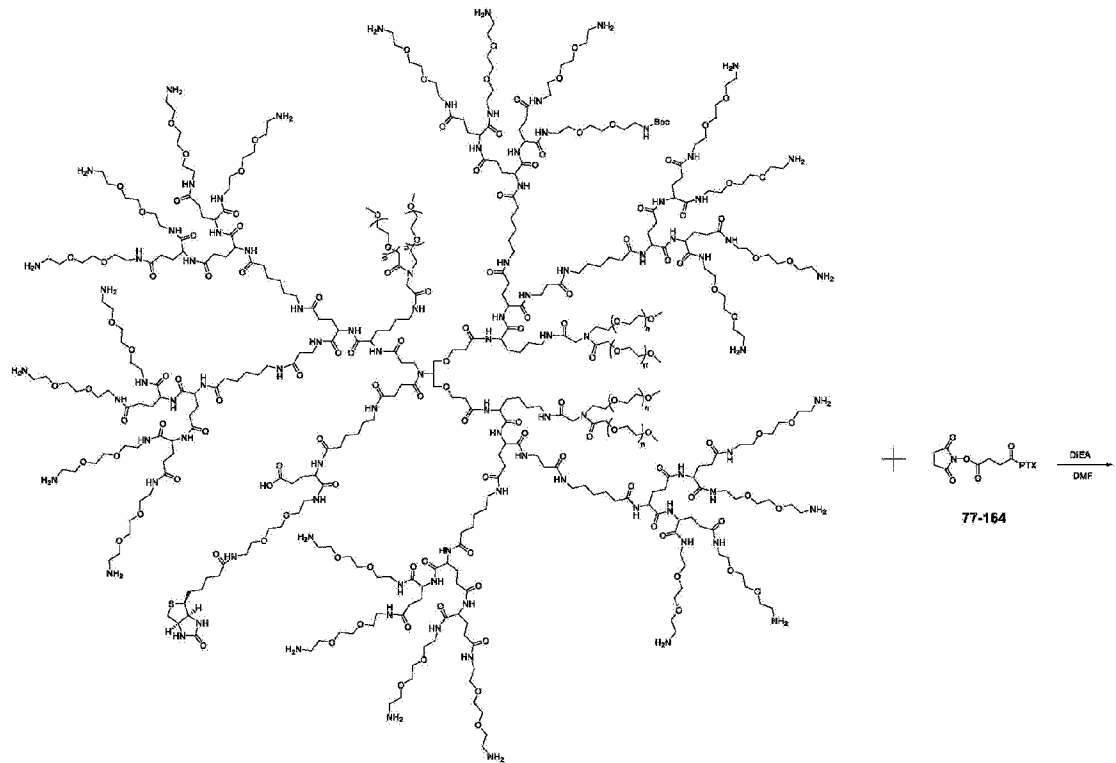


74-215

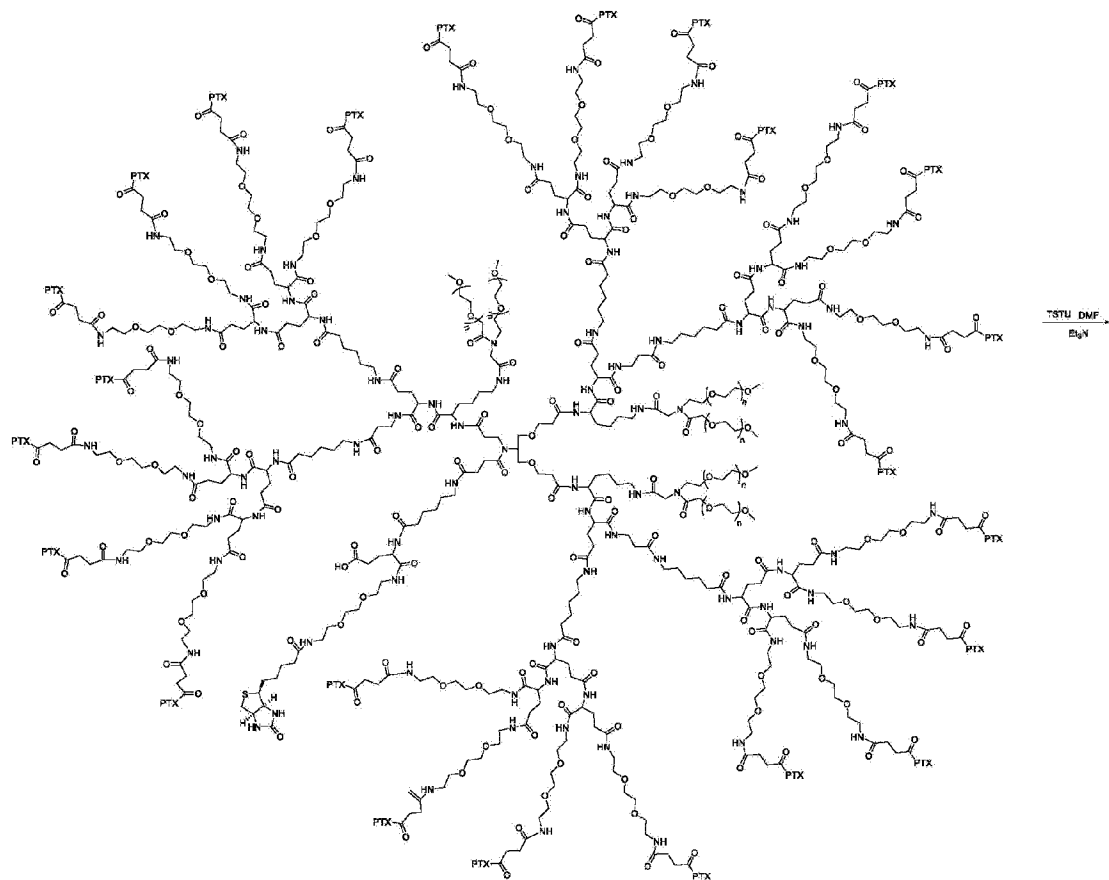


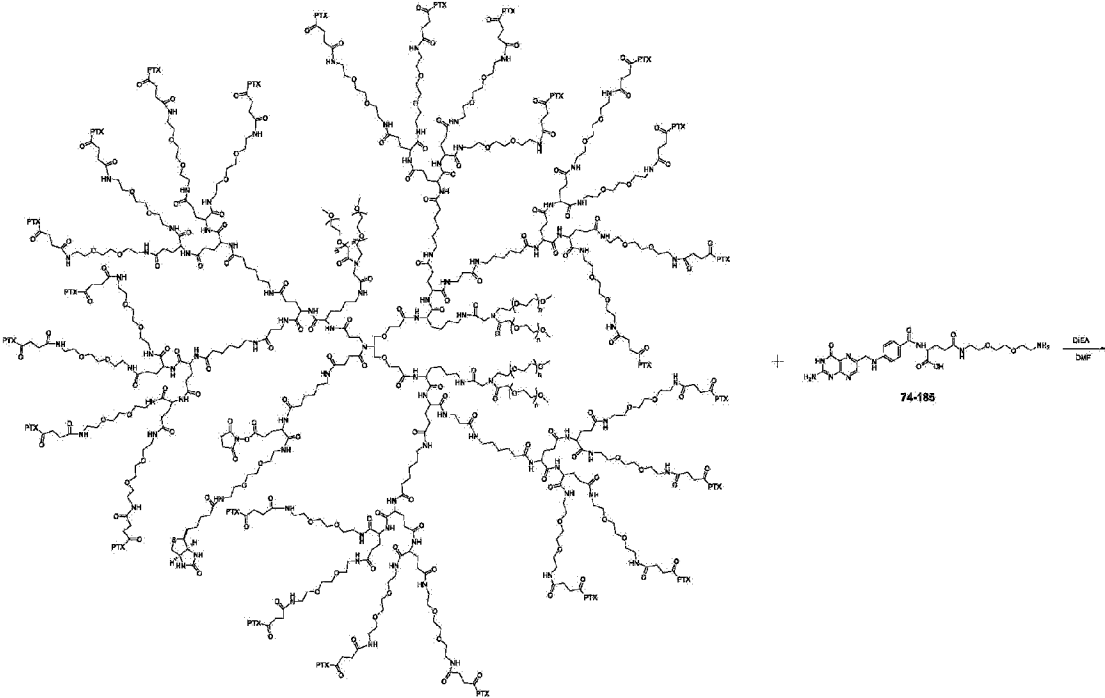
74-216



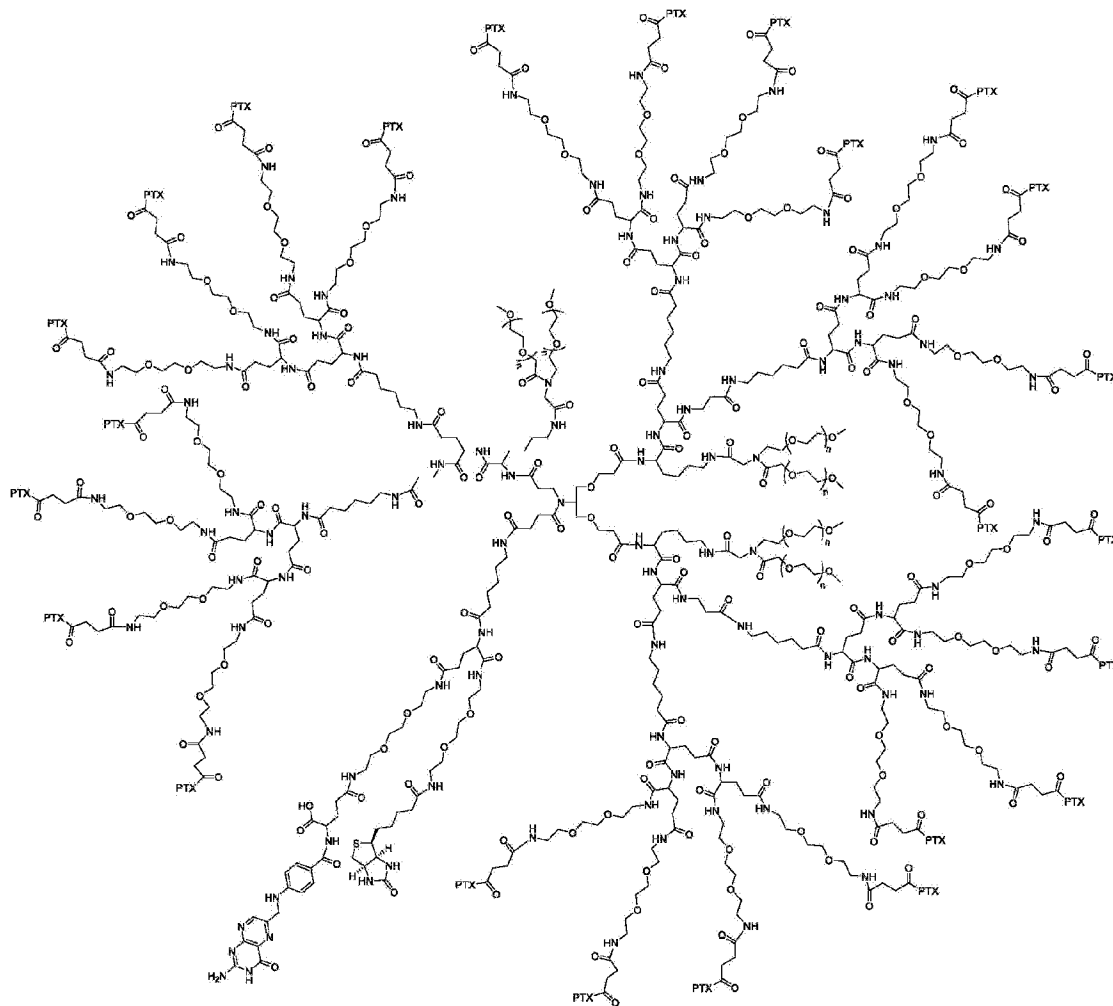


74-228



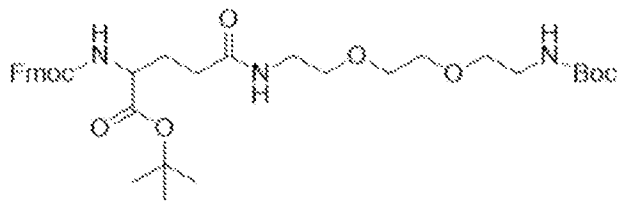


74-230



74-232

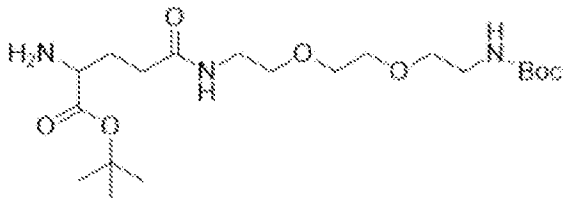
[0624] 10.1 74-182的制备



[0625] 将88-4(4g, 16.108mmol)、Fmoc-Glu-OtBu(6.853g, 16.108mmol)、HBTU(7.330g, 19.329mmol)和HOBT(2.611g, 19.329mmol)置于500ml圆底烧瓶中, 用DMF(50ml)进行超声溶解。溶解后在冰水浴下滴加DIEA(7.987ml, 48.324mmol), 最后在室温下搅拌反应。反应结束后, 在2升分液漏斗中加

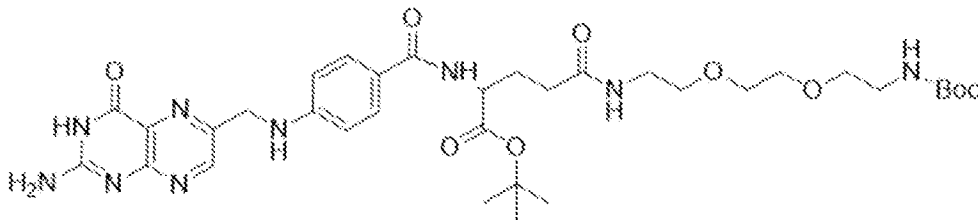
入纯水(200ml)和乙酸乙酯(200ml),再倒入反应液进行萃取,分离有机相,水相再用 乙酸乙酯萃取(100ml×2)。合并有机相用饱和碳酸氢钠溶液(200ml)清洗一次。最后用无水硫酸镁除水,旋蒸。加入适量的二氯甲烷和200–300目的硅胶粉,蒸干,干法上样,先后用二氯甲烷、0.5–1% 甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,收集目标产物,浓缩蒸干得到产物。

[0626] 10.2 74–183的制备



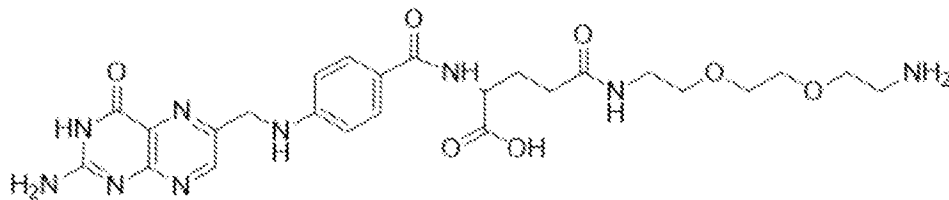
[0627] 将74–182(10.563g,16.108mmol)置于500ml的圆底烧瓶中,用乙腈(50ml)进行超声溶解,再加入二乙胺(23.562ml,322.16mmol),在室温下搅拌反应2h。反应结束后,通过旋蒸除去乙腈,再加入适量的混合溶剂和200–300目的硅胶粉蒸干,干法上样,先后用二氯甲烷、2–5% 甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,收集目标产物,浓缩、蒸干得到产物。超产。

[0628] 10.3 74–184的制备



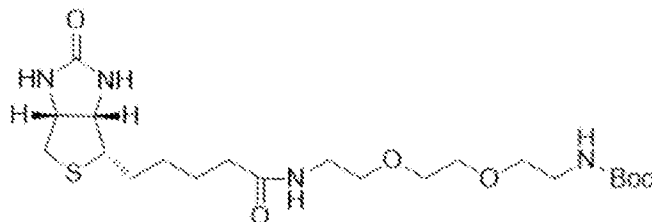
[0629] 将74–183(1.5g, 3.459mmol)、蝶酸(0.981g,3.144mmol, 上海衡新)、HBTU(1.788g, 4.716mmol)和HOBT(0.637g, 4.716mmol)置于250ml圆底烧瓶中然后加入DMSO(30ml)溶解,在室温下缓慢滴加DIEA(1.588ml, 9.432mmol)继续反应。反应结束后,加入甲基叔丁基醚(450ml)沉降,固体析出,抽滤。抽滤完成后,加入适量混合溶剂溶解,再加入200–300目的硅胶粉蒸干,干法上样,以7–9% 甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,收集目标产物,浓缩、蒸干得到产物。

[0630] 10.4 74–185的制备



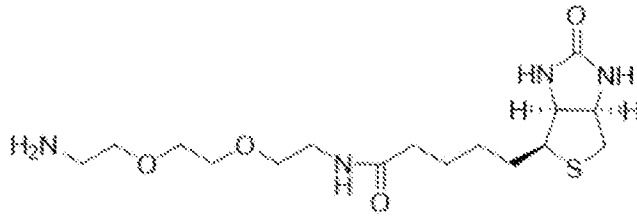
[0631] 将74-184(5g,4.25mmol)置于500ml的圆底烧瓶中, 然后加入二氯甲烷(4ml)和TFA(2ml)在室温下搅拌反应。反应完成后, 旋蒸除去二氯甲烷和大部分TFA, 再加入甲基叔丁基醚(150ml)沉降, 固体析出, 以超声波处理, 静置, 倒掉上清液, 过滤、干燥得产物3.8g。

[0632] 10.5 74-141的制备



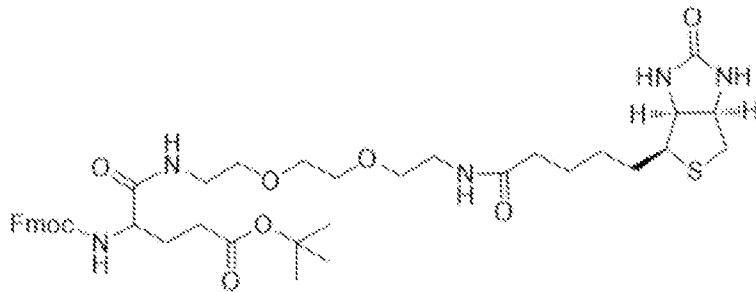
[0633] 称取足量D-Biotin(5g, 20.465mmol)置于500ml圆底烧瓶中, 加入DMF(30ml), 在70℃的油浴下搅拌至澄清。澄清后冷却至室温。再加入88-4(1.016g, 4.093mmol)、HBTU(1.862g, 4.911mmol)和HOBT(0.663g, 4.911mmol), 滴入DIEA(10.147ml, 61.395mmol), 在25℃下搅拌反应2h。反应结束后, 在2升分液漏斗中加入纯水(200ml)和乙酸乙酯(200ml), 再倒入反应液进行萃取, 分离有机相, 水相再用乙酸乙酯萃取(100ml×2)。合并有机相, 用饱和碳酸氢钠溶液(200ml)清洗, 然后用无水硫酸镁除水, 旋蒸。加入适量的甲醇/二氯甲烷混合溶剂和200-300目硅胶粉蒸干, 干法上样, 以1-6%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩、蒸干得到产物1.5g, 产率15.46%。¹H-NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 7.83(t, J=5.6, 1H), 6.76(s, 1H), 6.41(s, 1H), 6.35(s, 1H), 4.30(dd, J=7.5, 5.3, 1H), 4.15-4.10(m, 1H), 3.49(s, 4H), 3.40-3.35(m, 4H), 3.18(q, J=5.9, 2H), 3.12-3.03(m, 3H), 2.82(dd, J=12.4, 5.1, 1H), 2.58(d, J=12.4, 1H), 2.06(t, J=7.4, 2H), 1.60(dd, J=8.7, 5.1, 1H), 1.55-1.42(m, 3H), 1.37(s, 9H), 1.33-1.26(m, 2H)

[0634] 10.6 74-150的制备



[0635] 称取74-141(1.5g,3.160mmol)置于100ml圆底烧瓶中,再加入TFA(4.693ml),在室温下搅拌反应1h。反应结束后,先旋蒸除去部分TFA,再加入甲基叔丁基醚沉降,以超声波处理,倒去上清液,如此重复4次,直至产物变为粘稠油状。加入适量的甲醇/二氯甲烷混合溶剂溶解,加入200-300目的硅胶粉蒸干,干法上样,以1%氨水/6-10%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,收集目标产物,浓缩、蒸干得到产物1.046g,产率87.23%。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 7.87(t,J=5.5,1H),6.41(s,1H),6.35(s,1H),4.32-4.29(m,1H),4.14-4.11(m,1H),3.54-3.47(m,4H),3.42-3.35(m,4H),3.27(s,2H),3.20-3.17(m,2H),3.12-3.06(m,2H),2.82(dd,J=5.1,12.4Hz,1H),2.67(t,J=5.7Hz,2H),2.57(d,J=12.4Hz,1H),2.06(t,J=7.4Hz,2H),1.64-1.57(m,1H),1.53-1.42(m,3H),1.35-1.23(m,2H).; FT MS ESI m/z[M+H⁺]375.20

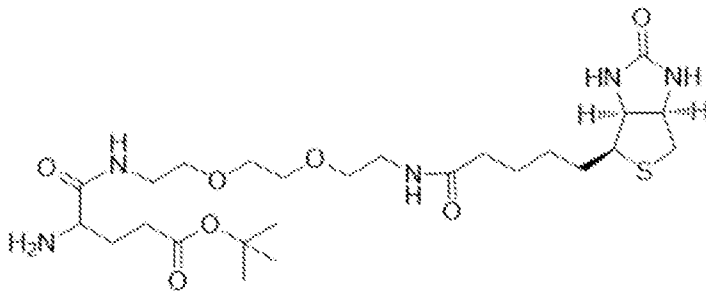
[0636] 10.7 74-152的制备



[0637] 称取74-150(1.026g, 2.739mmol)、Fmoc-Glu(OtBu)-OH(1.165g,2.739mmol)、HBTU(1.246g, 3.287mmol)和HOBT(0.444g, 3.287mmol)置于100ml圆底烧瓶中,再加入DMF(15ml),以超声波辅助溶解。在冰水浴下滴加DIEA(1.584ml, 9.588mmol),滴毕后置于25℃水浴下,搅拌反应2h。反应结束后,加入甲基叔丁基醚/石油醚,以超声波处理后静置,倒出上清液,如此重复4次,直至产物变为粘稠油状。加入适量的甲醇/二氯甲烷混合溶剂溶解,加入200-300目的硅胶粉蒸干,干法上样,以2-4%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,收集目标

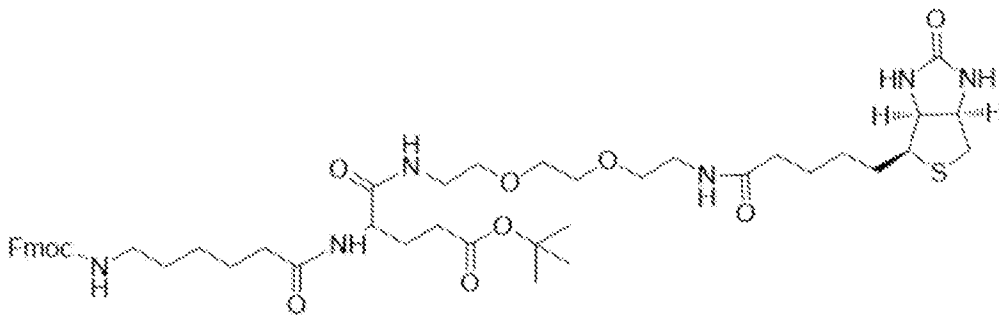
产物, 浓缩、蒸干得到产物1.847g, 产率86.26%。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 7.95-7.90(m,1H),7.89(d,J=7.5,2H),7.82(t,J=5.5,1H),7.73(t,J=7.7,2H),7.51(d,J=8.3,1H),7.42(t,J=7.4,2H),7.33(t,J=7.4,2H),6.41(s,1H),6.35(s,1H),4.29(dd,J=10.9,4.8,2H),4.23(dd,J=16.2,6.8,2H),4.15-4.09(m,1H),3.98(d,J=5.4,1H),3.51-3.46(m,4H),3.43-3.36(m,4H),3.28-3.22(m,1H),3.18(dd,J=11.8,5.2,3H),3.08(dd,J=4.4,2.7,1H),2.81(dd,J=5.1,12.4Hz,1H),2.57(d,J=12.4Hz,1H),2.26-2.18(m,2H),2.06(t,J=7.4,2H),1.90-1.82(m,1H),1.76-1.68(m,1H),1.64-1.57(m,1H),1.53-1.43(m,3H),1.39(s,9H),1.34-1.20(m,2H); FT MS ESI m/z[M+H⁺]782.37, [M+Na⁺]804.35

[0638] 10.8 74-172的制备



[0639] 将74-152(1.847g,2.362mmol)置于100ml的圆底烧瓶中, 加入DMF(5ml)溶解, 再加入二乙胺(3.455ml,47.24mmol), 在室温下搅拌反应。反应结束后,加入甲基叔丁基醚沉降,以超声波处理后静置, 抽滤、干燥得产品0.978g, 产率73.97%。

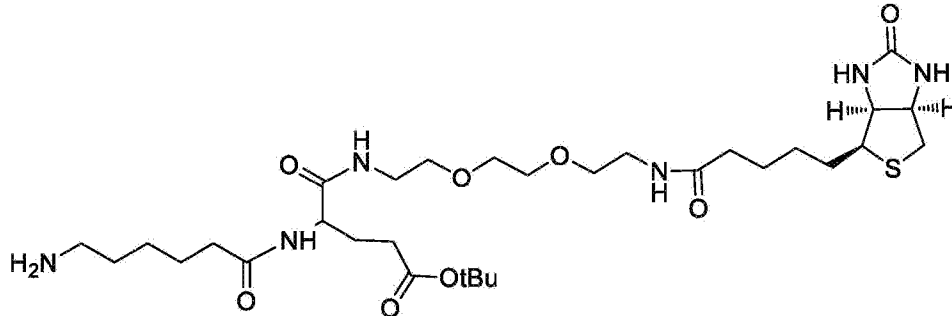
[0640] 10.9 74-173的制备



[0641] 将74-172(0.978g, 1.747mmol)、88-14(0.617g,1.747mmol)、HBTU(0.861g, 2.271mmol)和HOBT(0.306g, 2.271mmol)置于100ml圆底烧瓶中, 再加入DMF(15ml), 以超声波辅助溶解。在冰水浴下滴加DIEA(0.866ml, 5.241mmol),

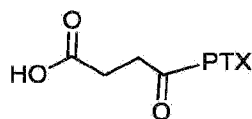
滴毕后置于室温，搅拌反应2h。反应结束后，加入甲基叔丁基醚(200ml)沉降，以超声波处理后静置，倒出上清液，如此重复4次，直至产物变为粘稠油状。加入适量的甲醇/二氯甲烷混合溶剂溶解，加入200-300目的硅胶粉蒸干，干法上样，以2-4%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析，收集目标产物，浓缩、蒸干得到产物1.23g，产率78.69%。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 7.96-7.91(m,2H),7.89(dJ=7.5,2H),7.86-7.82(m,1H),7.68(dJ=7.5,2H),7.41(tJ=7.4,2H),7.35-7.31(m,2H),7.29-7.24(m,1H)6.44(s,1H),6.37(s,1H),4.31-4.27(m,3H),4.21(dJ=6.7,2H),4.14-4.11(m,1H),3.52-3.47(m,4H),3.43-3.36(m,4H),3.27-3.21(m,1H),3.20-3.13(m,3H),3.10-3.07(m,1H),2.96(dJ=6.3,2H),2.81(ddJ=12.4,5.1,1H),2.57(dJ=12.4,1H),2.21-2.16(m,2H),2.11(dJ=6.2,2H),2.06(tJ=7.4,2H),1.88-1.79(m,1H),1.73-1.64(m,1H),1.64-1.56(m,1H),1.55-1.42(m,6H),1.38(s,9H),1.32-1.18(m,5H); FT MS ESI m/z[M+H⁺]895.45, [M+Na⁺]917.44

[0642] 10.10 74-223的制备



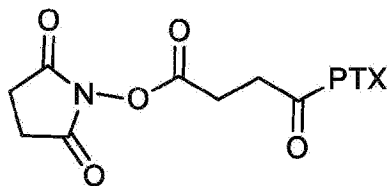
[0643] 将74-173(3.54g, 3.961mmol)置于100ml的圆底烧瓶中，加入DMF(10ml)溶解，再加入二乙胺(5.794ml,79.22mmol)，在室温下搅拌反应。反应结束后，加入甲基叔丁基醚(200ml)沉降，以超声波处理后静置，抽滤、干燥得产品1.7g，产率63.83%。

[0644] 10.11 77-163的制备



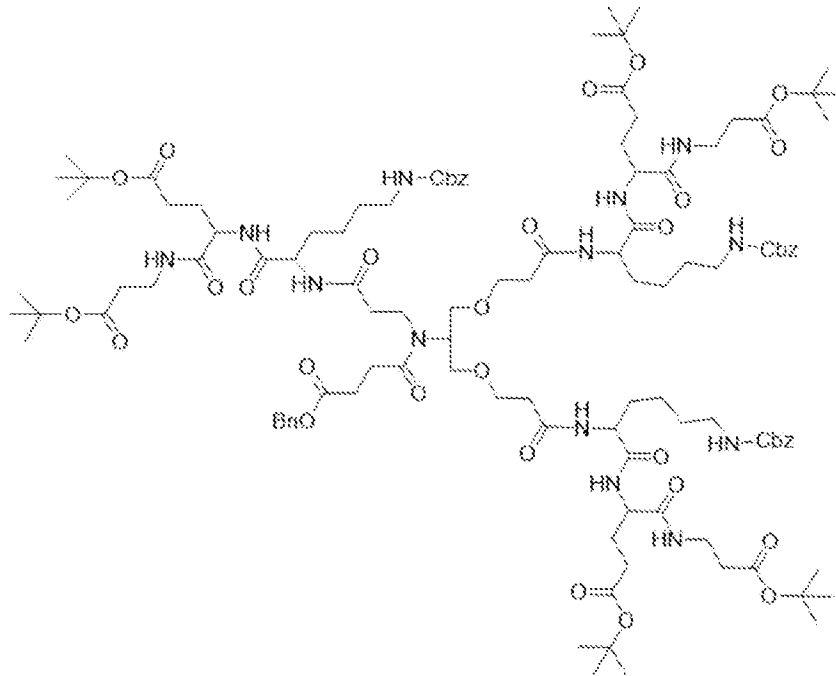
[0645] 将紫杉醇(5g,5.86mmol, 简写为PTX), 琥珀酸酐(2.1g,21.096mmol)和DMAP (0.024g,0.3876mmol)置于250ml的烧瓶中, 加入11/1的无水二氯甲烷和DMA 的混合溶液(24ml), 以超声波辅助溶解, 置于室温搅拌过夜。反应结束后, 旋干, 加入乙酸乙酯(30ml)溶解, 将反应液转移至500ml的分液漏斗中, 加入稀盐酸溶液(1%, w/v)(35ml×3)进行萃取, 收集乙酸乙酯相, 再加入 纯水(40ml×3)清洗, 收集有机相。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓 缩、干燥得到产物4.9g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 12.26(s,1H),8.0 0-7.98(m,2H),7.86-7.84(m,2H),7.74(t,J=7.4Hz,1H),7.67(t,J=7.6Hz,2H),7. 56(d,J=7.4Hz,1H),7.52-7.44(m,7H),7.20(td,J=5.9,3.0Hz,1H),6.30(s,1H),5.82(t,J=8.8Hz,1H),5.55(t,J=8.8Hz,1H),4.93-4.89(m,2H),4.64(s,1H),4.12(dd,J=6. 6,4.1Hz,1H),4.06-3.98(m,3H),3.59(d,J=7.2Hz,1H),2.63(t,J=6.5Hz,3H),2.33(d,J= 1.3Hz,2H),2.25(s,3H),2.11(s,3H),1.76(s,3H),1.51(d,J=11.3Hz,4H),1.01(t,J=13.8Hz ,9H)

[0646] 10.12 77-164的制备



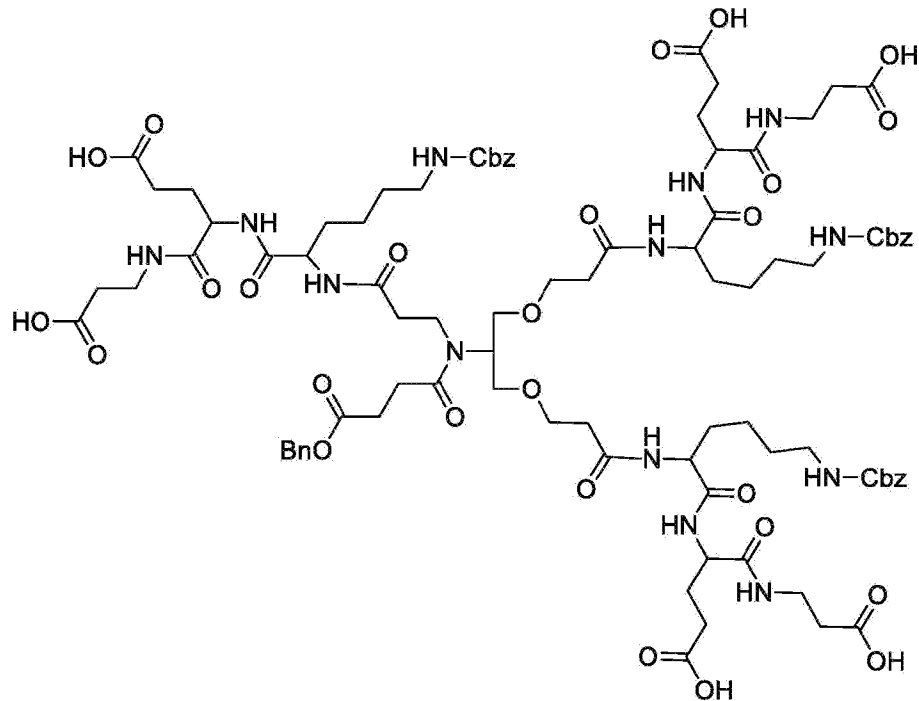
[0647] 将77-163(2.24g,2.34mmol)、NHS(0.355g,3.0888mmol)和DCC(0.61 8g,2.9952mmol)置入100ml的烧瓶中, 加入二氯甲烷(10ml)溶解, 置于室温搅拌反 应过夜。反应结束, 抽滤, 再向滤液中加入硅胶粉, 浓缩、干燥, 干法上样, 以1-2% 甲醇/二氯甲烷混合溶剂为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩、 干燥得产物2.47g。

[0648] 10.13 74-130的制备



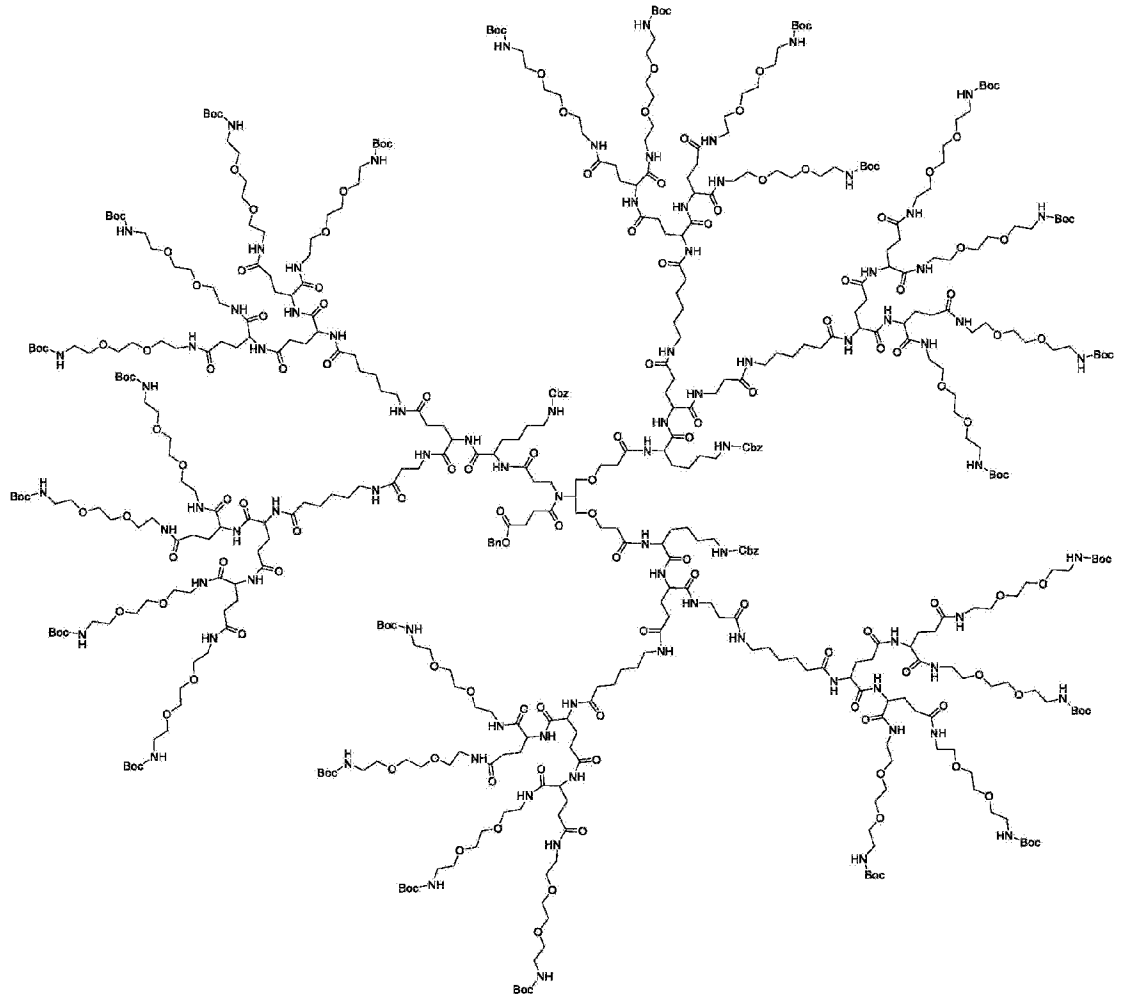
[0649] 称取69-246(0.963g, 1.937mmol)置于250ml圆底烧瓶中, 加入DMF(25ml)使其溶解, 在冰水浴下滴加DIEA(8.003ml, 48.425mmol)。用烧杯称取76-116(4.592g, 7.748mmol)、HBTU(2.938g, 7.748mmol)和HOBT(1.046g, 7.748mmol)然后倒入烧瓶里, 将混合液置于30℃条件下搅拌反应。反应结束后, 在2升分液漏斗中加入纯水(200ml)和乙酸乙酯(200ml), 再倒入反应液萃取, 分离有机相, 水相再用乙酸乙酯萃取(100ml×2)。合并有机相, 再用饱和碳酸氢钠溶液(200ml)清洗。最后用无水硫酸镁除水, 旋蒸。加入适量的甲醇/二氯甲烷混合溶剂溶解, 加入200-300目的硅胶粉蒸干, 干法上样, 以1-5%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩、蒸干得到产物3.203g, 产率74.436%。¹H-NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 8.12-7.86(m, 4H), 7.80-7.71(m, 5H), 7.69(d, J=8.2Hz, 1H), 7.67-7.56(m, 2H), 7.52-7.26(m, 20H), 5.14-4.94(m, 8H), 4.35-4.29(m, 3H), 4.27-4.19(m, 3H), 3.74-3.64(m, 5H), 3.60-3.49(m, 4H), 3.43-3.36(m, 6H), 3.21-3.03(m, 8H), 2.69-2.57(m, 4H), 2.55-2.45(m, 12H), 2.26-2.15(m, 6H), 1.93-1.80(m, 4H), 1.79-1.67(m, 3H), 1.67-1.56(m, 3H), 1.56-1.43(m, 6H), 1.43-1.34(m, 2H), 1.34-1.19(m, 60H)

[0650] 10.14 74-214的制备



[0651] 称取74-206(1g,0.45mmol)置于100ml圆底烧瓶中,再加入TFA(5ml),在室温下搅拌反应1h。反应结束后,减压旋蒸除去部分TFA。加入甲基叔丁基醚(50ml),用超声波处理,减压旋蒸。加入二氯甲烷溶解,再加入正己烷/甲基叔丁基醚沉降,倒去上清液,如此重复多次,直至产物变为粘稠油状,最后旋蒸浓缩、烘干得到产物0.84g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 13.05–11.38(m,6H),8.12–7.86(m,4H),7.80–7.71(m,5H),7.69(d,J=8.2Hz,1H),7.67–7.56(m,2H),7.52–7.26(m,20H),5.14–4.94(m,8H),4.35–4.29(m,3H),4.27–4.19(m,3H),3.74–3.64(m,5H),3.60–3.49(m,4H),3.43–3.36(m,6H),3.21–3.03(m,8H),2.69–2.57(m,4H),2.55–2.45(m,12H),2.26–2.15(m,6H),1.93–1.80(m,4H),1.79–1.67(m,3H),1.67–1.56(m,3H),1.56–1.43(m,6H),1.43–1.34(m,2H),1.34–1.19(m,6H)

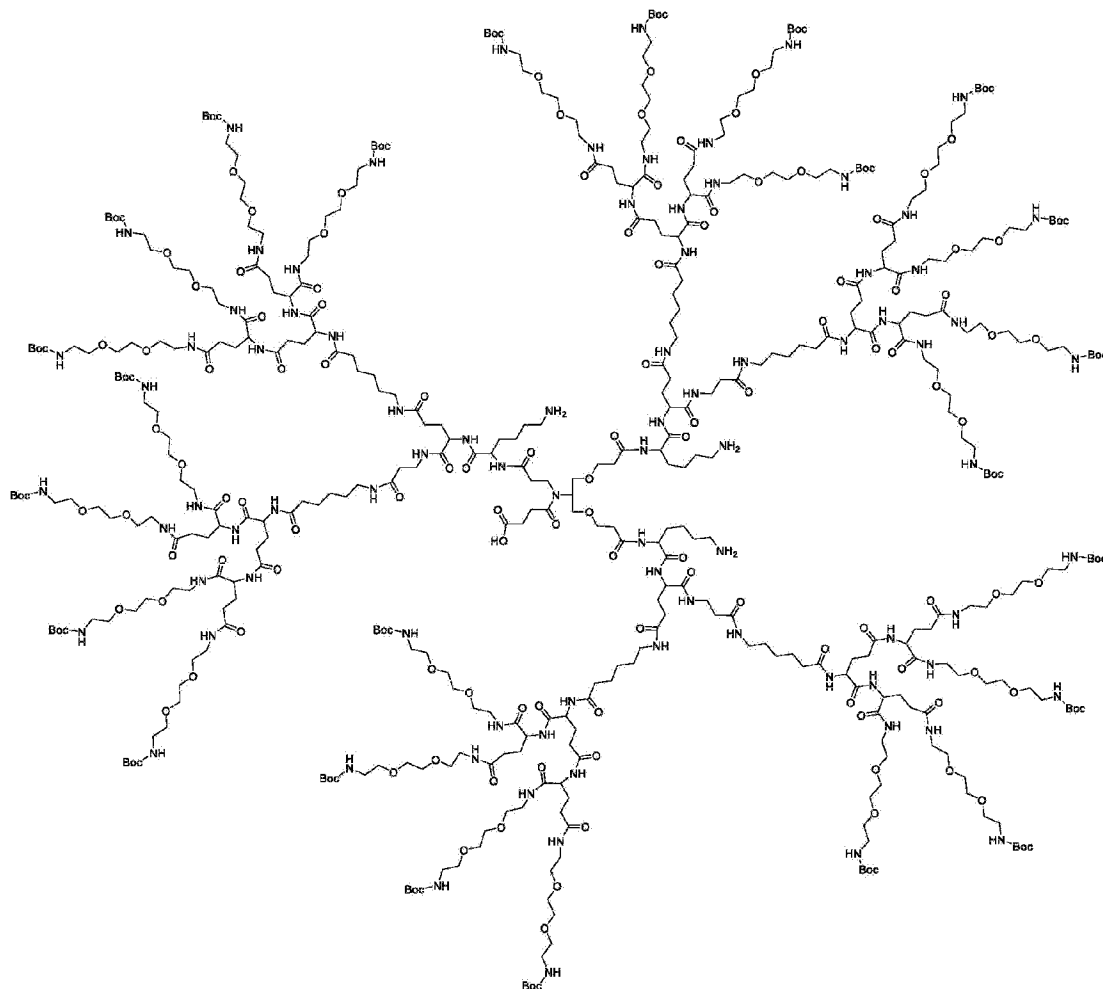
[0652] 10.15 74-215的制备



[0653] 将74-214(0.58g, 0.31mmol)、76-93(2.68g, 1.86mmol)、HBTU(0.962g, 2.538mmol)和HOBT(0.342g, 2.538mmol)置于100ml圆底烧瓶中, 然后加入DMF(8ml)和NMP(8ml), 以超声波辅助溶解。将混合液置于0℃条件下搅拌3分钟, 再滴加DIEA(0.83g, 5.07mmol), 3分钟后取出, 在室温下搅拌反应。反应结束后, 向反应液中加入甲基叔丁基醚(150ml), 析出固体, 抽滤, 滤饼用适量1/4的甲醇/二氯甲烷混合溶剂溶解, 再加入100-200目的硅胶粉蒸干, 干法上样, 以1%氨水/5-9%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集产品, 浓缩、蒸干得到产物1.7g。¹H-NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 8.29-8.14(m, 14H), 8.14-8.02(m, 14H), 8.02-7.92(m, 10H), 7.91-7.76(m, 15H), 7.40-7.25(m, 20H), 6.82-6.68(m, 11H), 5.17-4.90(m, 8H), 4.30-4.00(m, 24H), 3.65-3.55 (m, 17H), 3.55-3.44(m, 97H), 3.44-3.35(m, 79H), 3.31-3.21(m, 46H), 3.21-3.11(m, 36H), 3.11-2.93(m, 60H), 2.92-2.84(m, 18H), 2.67-2.52(m, 4H), 2.47-2.37(m, 2H), 2.37-

2.19(m,8H),2.19–1.95(m,52H),1.94–1.58(m,37H),1.56–1.40(m,20H),1.40–
1.30(m,225H),1.30–1.15(m,24H)

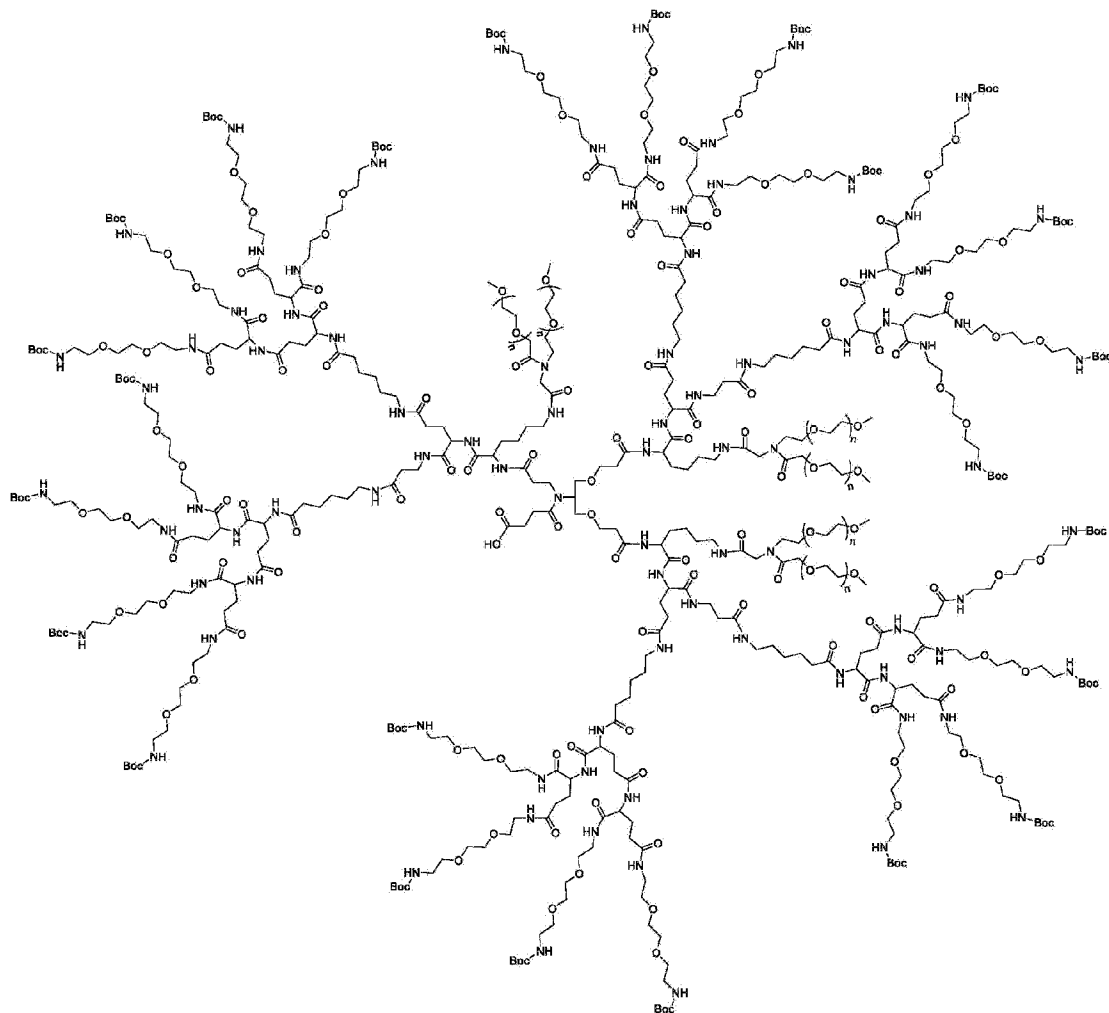
[0654] 10.16 74–216的制备



[0655] 将原料74–215(1.3g,0.124mmol)和10%的Pd/C催化剂(100mg)加入到氢化反应装置中,然后加入甲醇(30ml)使其溶解,封闭氢化反应装置,充入氢气,再排空氢气,重复5次,再充入氢气至2MPa,然后在50℃油浴下搅拌过夜反应。反应完成后,母液用含滤纸的布氏漏斗抽滤,减压旋蒸,烘干得产物1.23g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 12.01(s,1H),8.29–8.14(m,14H),8.14–8.02(m,14H),8.02–7.92(m,10H),7.91–7.76(m,12H),6.82–6.68(m,11H),4.30–4.00(m,24H),3.65–3.55(m,17H),3.55–3.44(m,97H),3.44–3.35(m,79H),3.31–3.21(m,46H),3.21–3.11(m,36H),3.11–2.93(m,60H),2.92–2.84(m,24H),2.67–

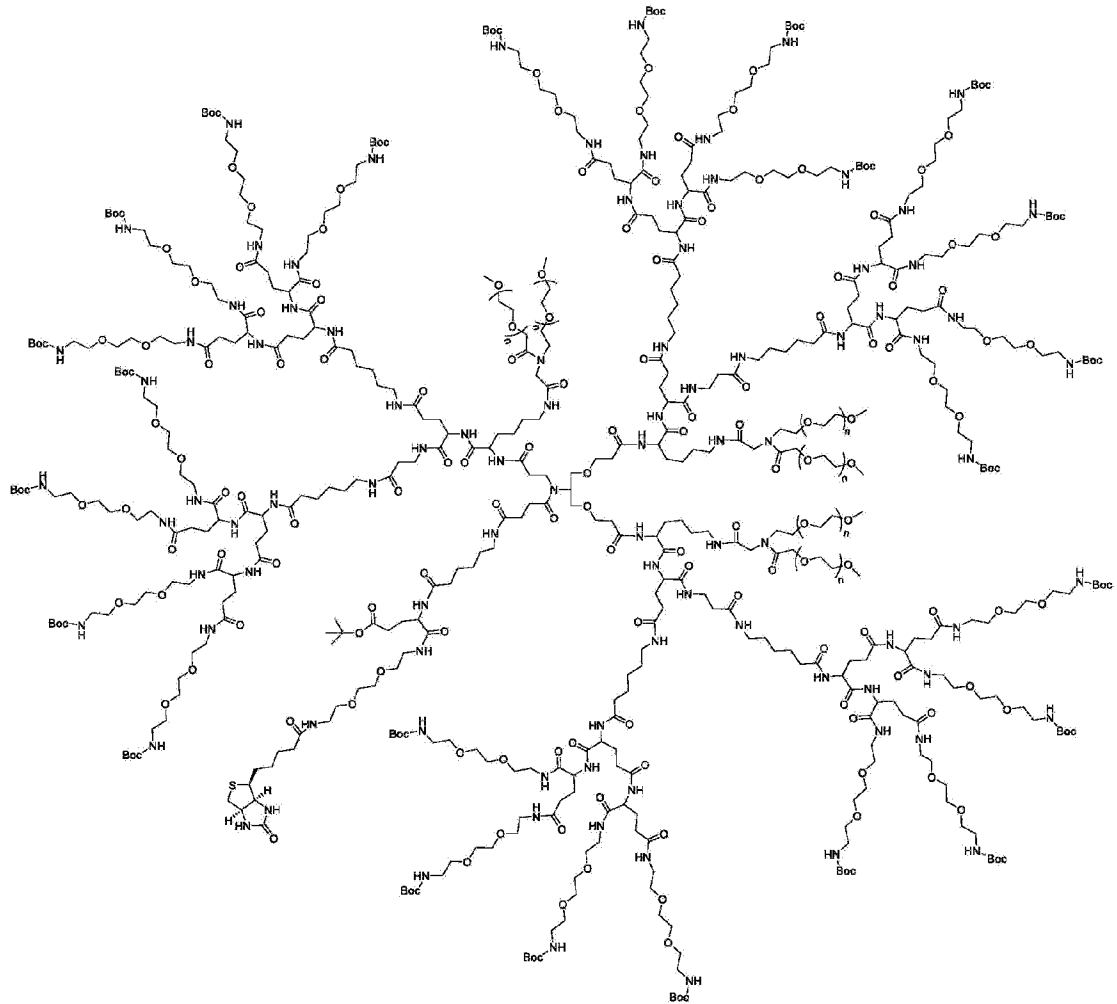
2.52(m,4H),2.47–2.37(m,2H),2.37–2.19(m,8H),2.19–1.95(m,52H),1.94–
1.58(m,37H),1.56–1.40(m,20H),1.40–1.30(m,225H),1.30–1.15(m,24H)

[0656] 10.17 74–217的制备



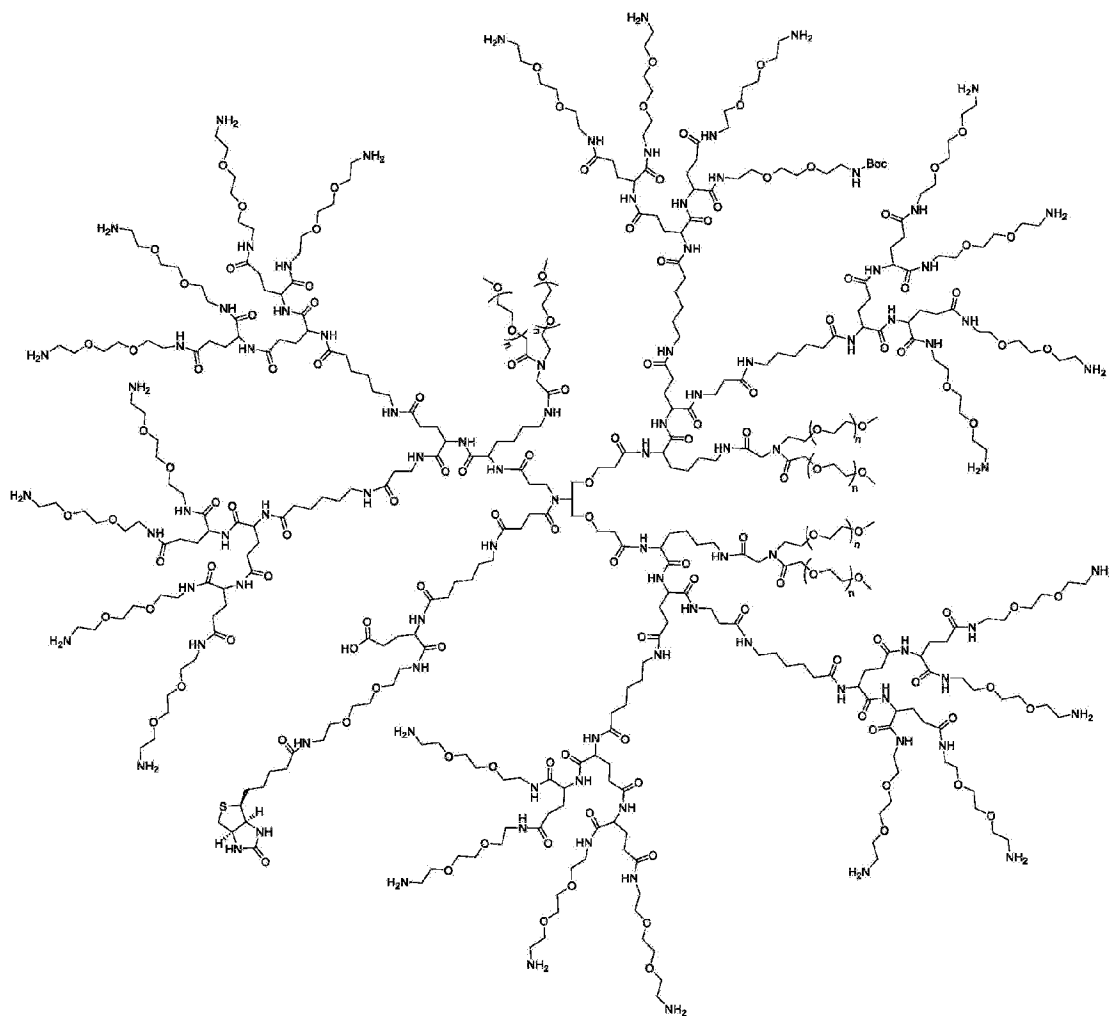
[0657] 将74–216(1.23g, 0.124mmol)置于100ml圆底烧瓶中然后加入超干DMF(15ml),以超声波辅助溶解,再在0℃条件下搅拌3分钟,再缓慢滴加DIEA(0.614g, 3.72mmol),搅拌3分钟后,加入Y–NHS–10K(3.86g, 0.375mmol, 购于键凯,批
次为ZZ403P059),在室温下避光低速搅拌反应。反应结束后,向反应液中加入甲
基叔丁基醚(450ml),固体析出,抽滤,烘干滤饼得到产物4.5g。

[0658] 10.18 74–225的制备



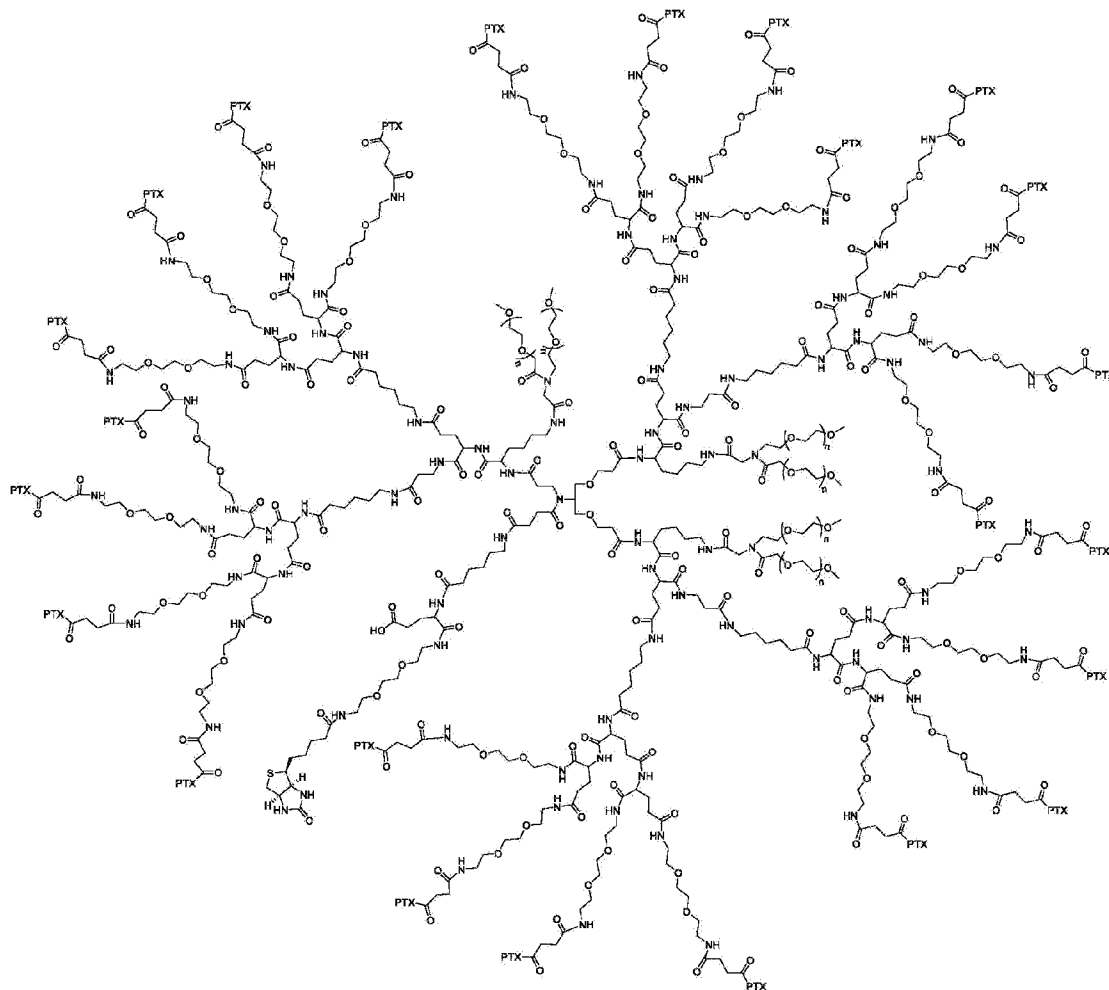
[0659] 将74-217(4g, 0.098mmol)、74-223(0.263g, 0.392mmol)、HBTU(0.148g, 0.392mmol)和HOBT(0.052g, 0.392mmol)置于100ml圆底烧瓶中然后加入DMF(10ml), 以超声波辅助溶解后, 置于0℃条件下搅拌3分钟。再滴加DIEA(0.194g, 1.176mmol), 5分钟后取出, 在室温下搅拌反应。反应结束后, 向反应液中加入甲基叔丁基醚(450ml), 固体析出, 抽滤, 滤饼重新用适量1/4的甲醇/二氯甲烷混合溶剂溶解, 加入100-200目的硅胶粉蒸干, 干法上样, 以1%氨水/3-8%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩、烘干得到产物1.74g。

[0660] 10.19 74-228的制备



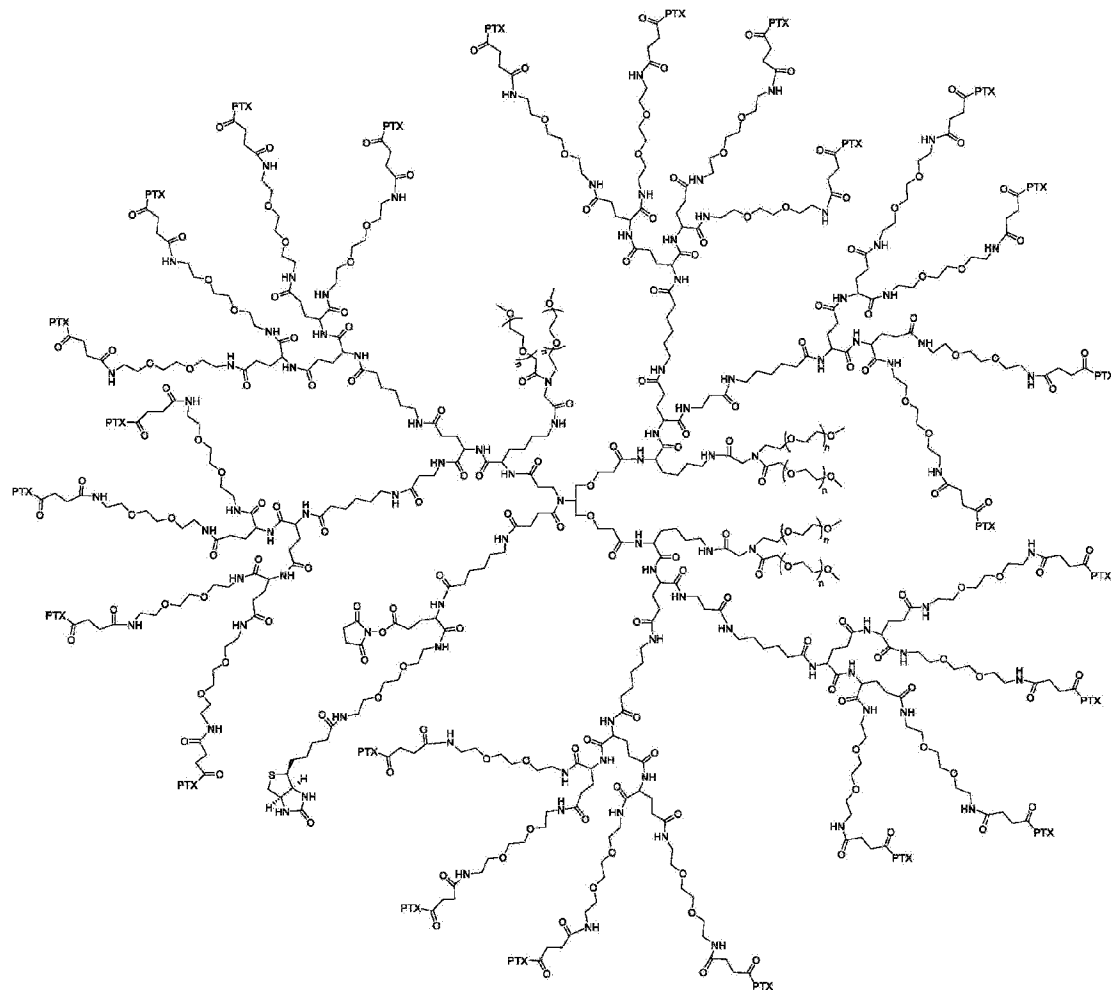
[0661] 将74-225(1.74g,0.042mmol)置于250ml的圆底烧瓶中,加入TFA(10ml),在室温下搅拌反应。反应结束后,加入二氯甲烷,旋蒸除去二氯甲烷和大部分TFA,如此重复3次,得到油状粘液。再加入甲基叔丁基醚(100ml),固体析出,抽滤、烘干滤饼得产物0.92g。

[0662] 10.20 74-229的制备



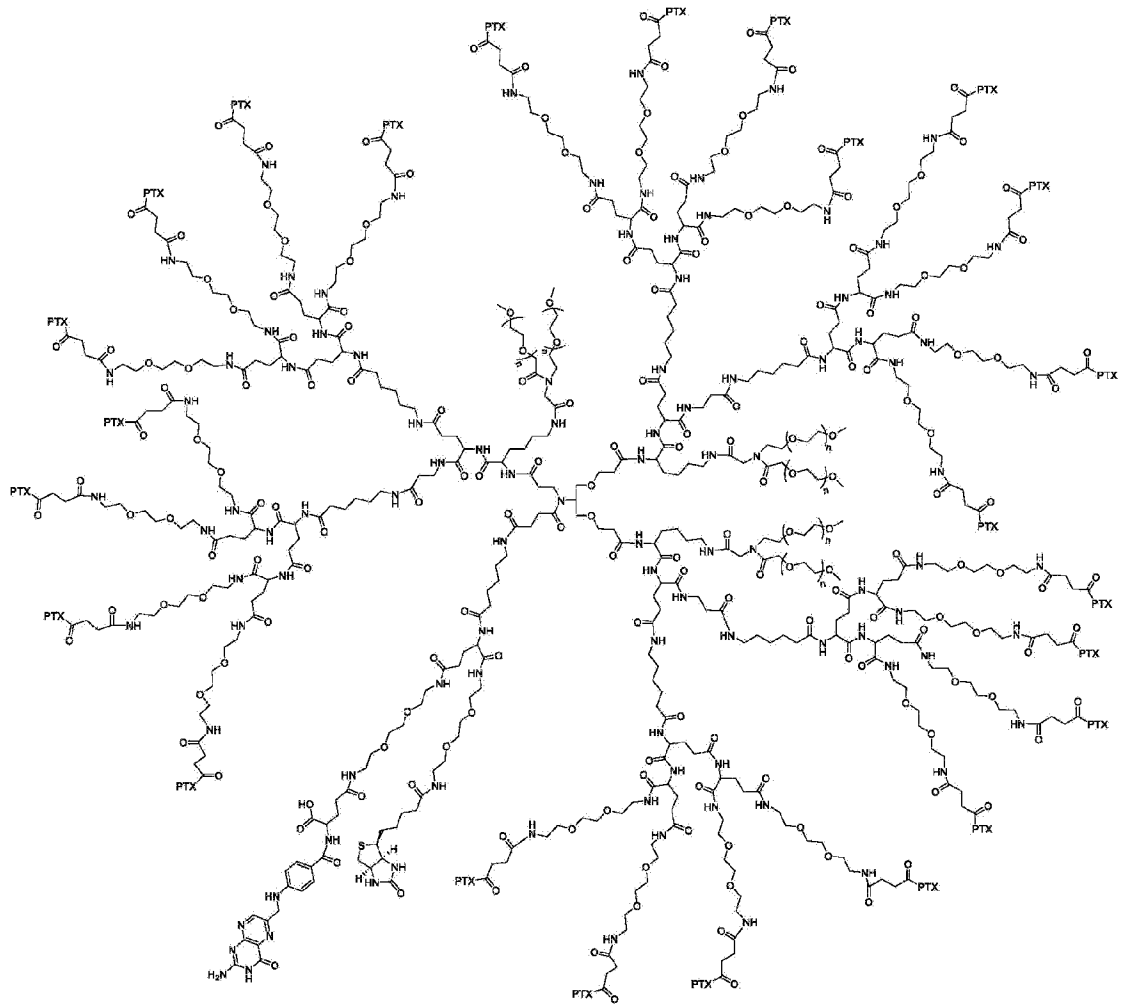
[0663] 将74-228(0.92g, 0.024mmol)置于100ml圆底烧瓶中,再加入DMF(10ml),以超声波辅助溶解,置于0℃条件下搅拌3分钟,缓慢滴加DIEA(0.119g, 0.72mmol)和77-164(0.75g, 0.72mmol),3分钟后取出,在室温下搅拌反应过夜。反应结束后,向反应液中加入甲基叔丁基醚(150ml),固体析出,室温下静置4h,倾倒上清液,再向固体中加入适量二氯甲烷溶解产物,再加入甲基叔丁基醚(100ml),固体析出,抽滤,烘干滤饼得产物1.46g。

[0664] 10.21 74-230的制备



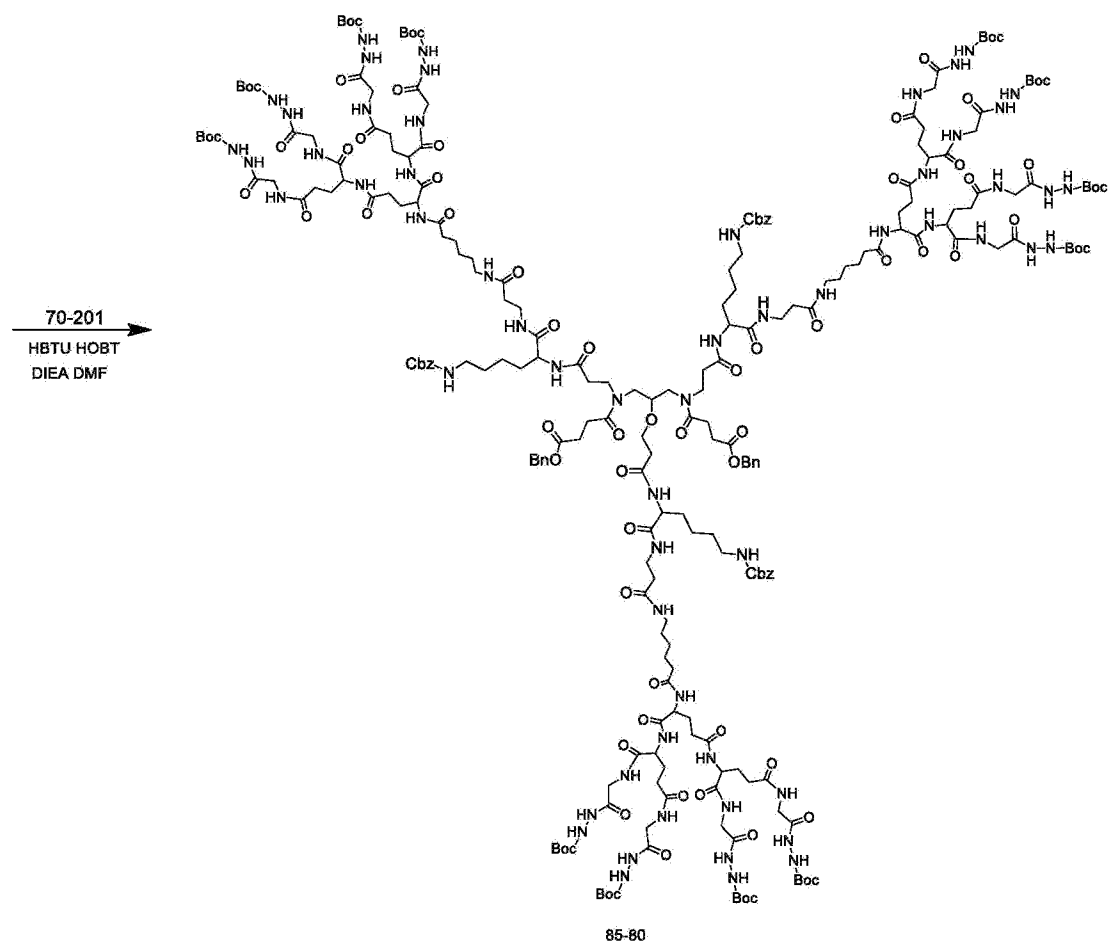
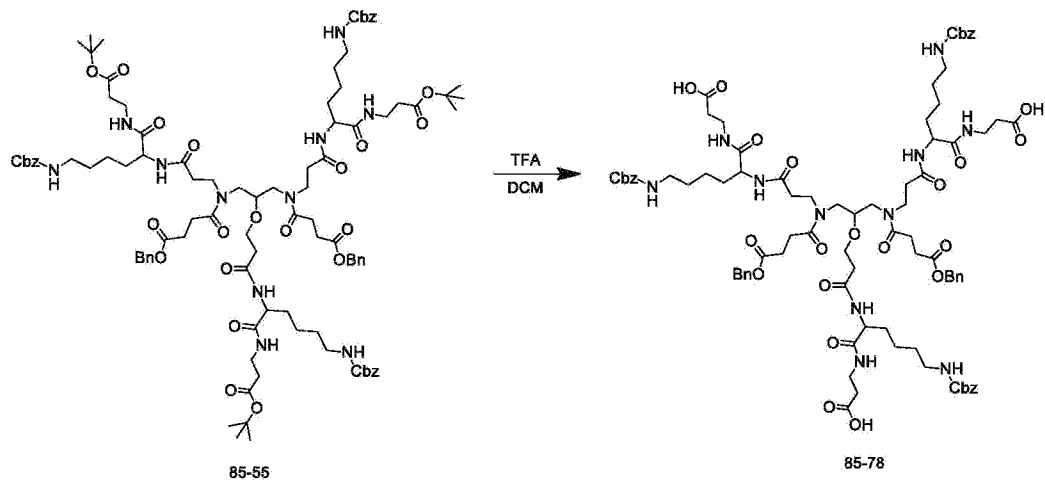
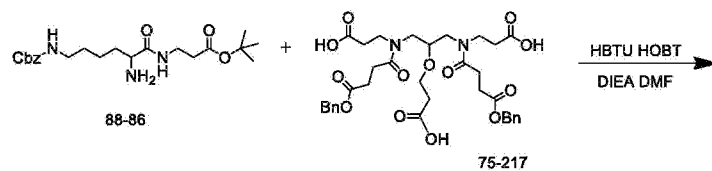
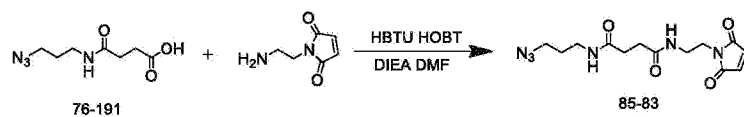
[0665] 将74-229(1.46g, 0.024mmol)和TSTU(0.014g, 0.048mmol)置于100ml圆底烧瓶中, 加入DMF(10ml)溶解, 再加入三乙胺(0.1ml), 在室温下搅拌反应。反应完成后加入正己烷(10ml)和甲基叔丁基醚(50ml), 固体析出, 静置1h, 倾倒上清液, 如此重复4次, 抽滤、烘干滤饼得产物1.26g。

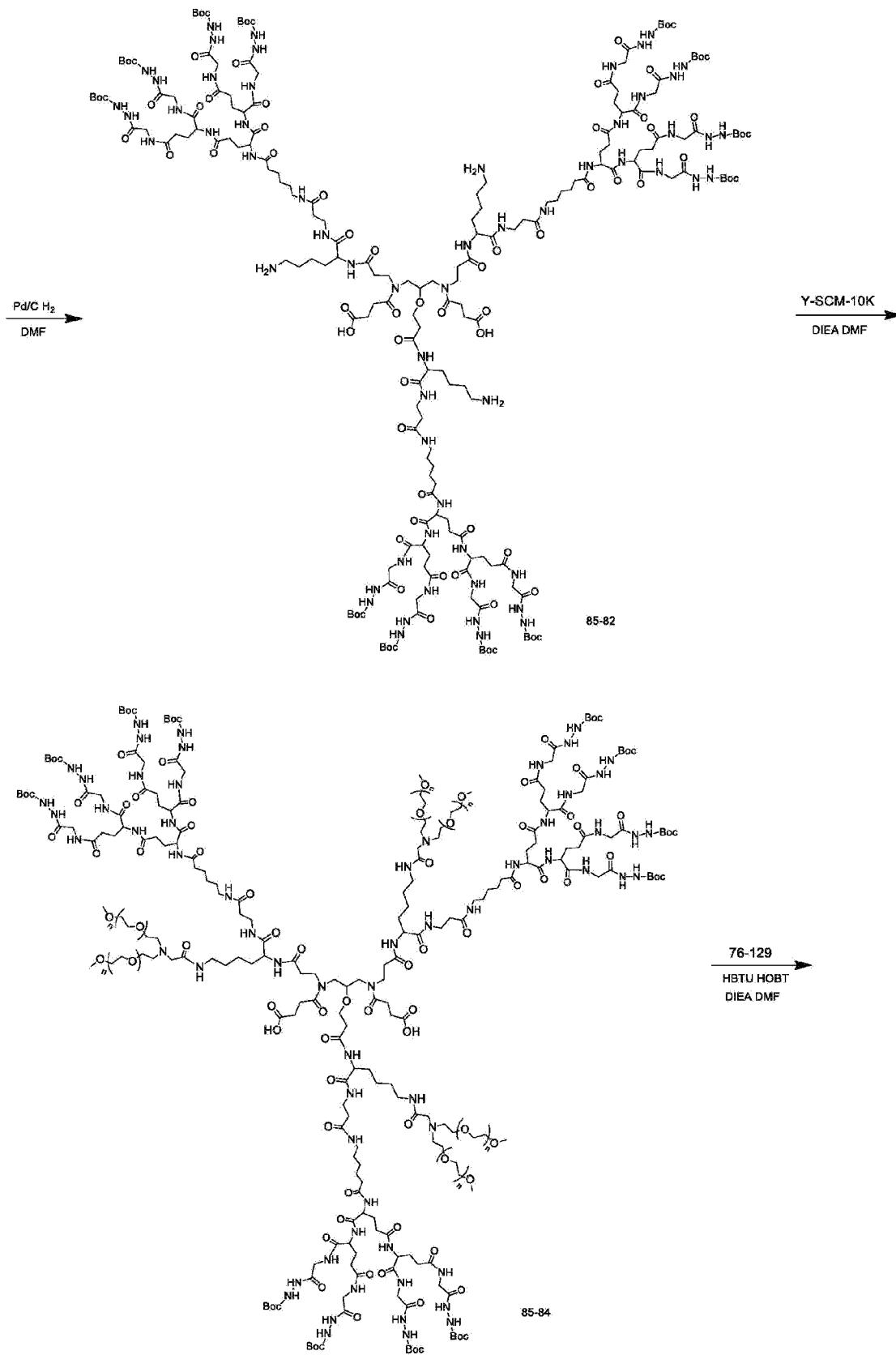
[0666] 10.22 74-232的制备

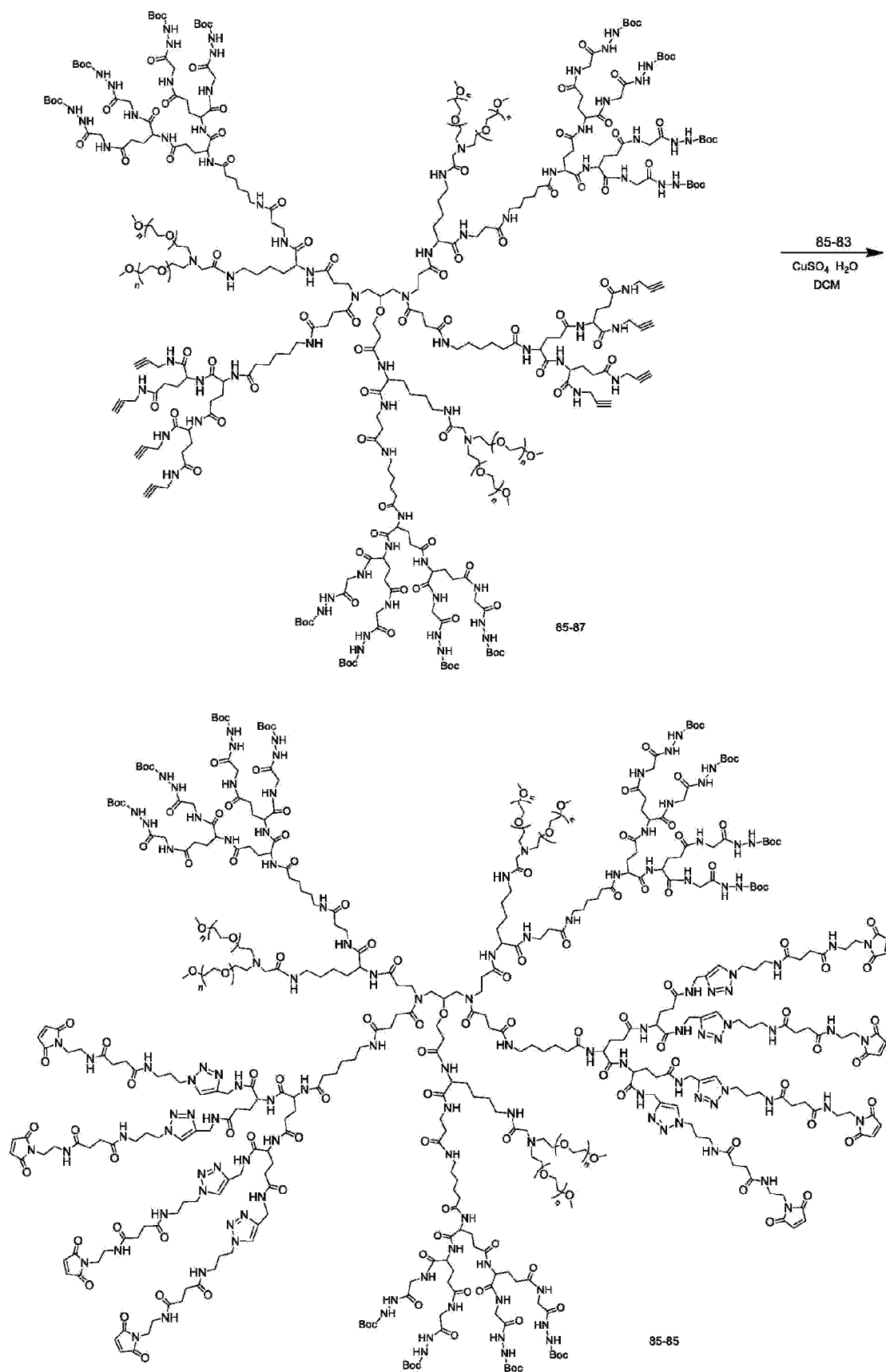


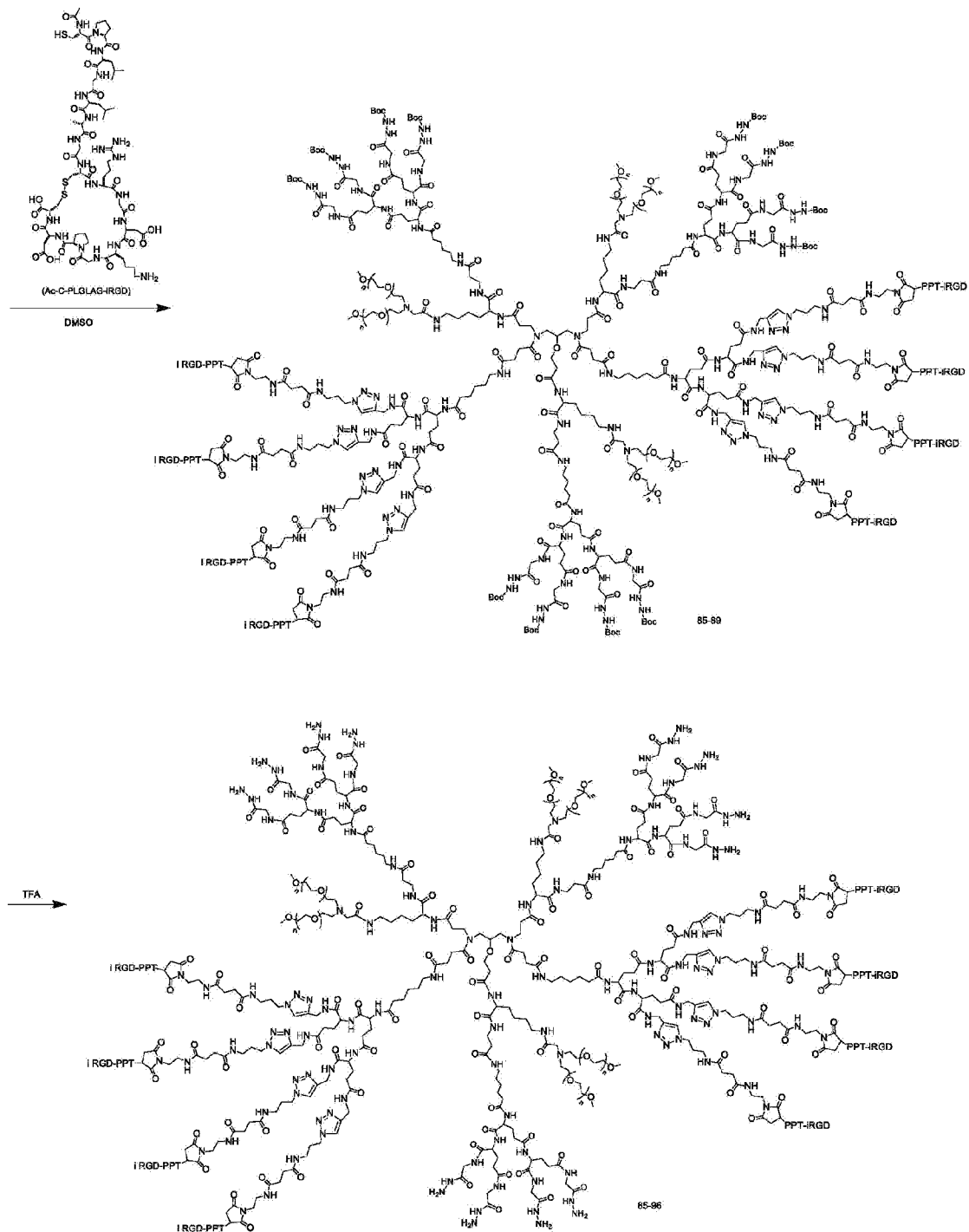
[0667] 将74-230(1g, 0.016mmol)置于100ml圆底烧瓶中然后加入DMF(10ml), 以超声波辅助溶解, 置于0℃条件下搅拌3分钟。再滴加DIEA(0.0074ml, 0.0576mmol), 再加入74-185(0.01g, 0.0176mmol), 在室温下搅拌反应。反应结束后, 向反应液中加入甲基叔丁基醚(450ml)和正己烷(50ml), 固体析出, 静置4h后倾倒出上清液, 固体用适量二氯甲烷溶解, 加入硅胶粉(100-200目)蒸干, 干法上样, 以1%三乙胺/5%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩、蒸干得到产物0.62g。¹H-NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 9.31-9.11(m, 24H), 8.33-8.06(m, 40H), 8.04-7.79(m, 185H), 7.79-7.61(m, 84H), 7.61-7.38(m, 170H), 7.25-7.11(m, 22H), 6.40-6.24(m, 24H), 5.91-5.74(m, 24H), 5.55-5.24(m, 83H), 5.02-4.79(m, 44H), 4.75-4.58(m, 22H), 4.54-3.83(m, 134H), 3.82-2.85(m, 2850H), 2.70-2.00(m, 454H), 1.91-0.90(m, 534H)

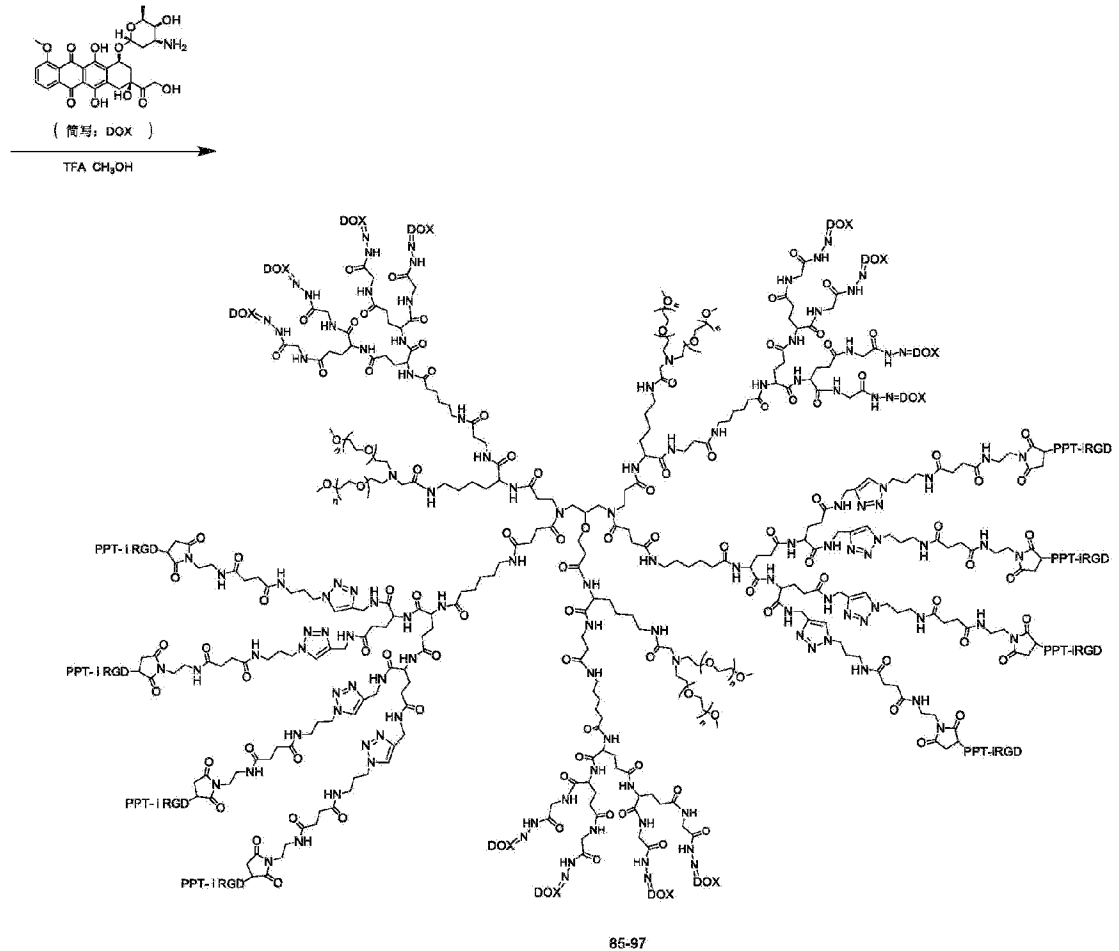
[0668] 实施例11化合物85-97的合成



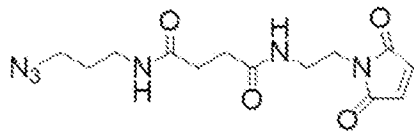








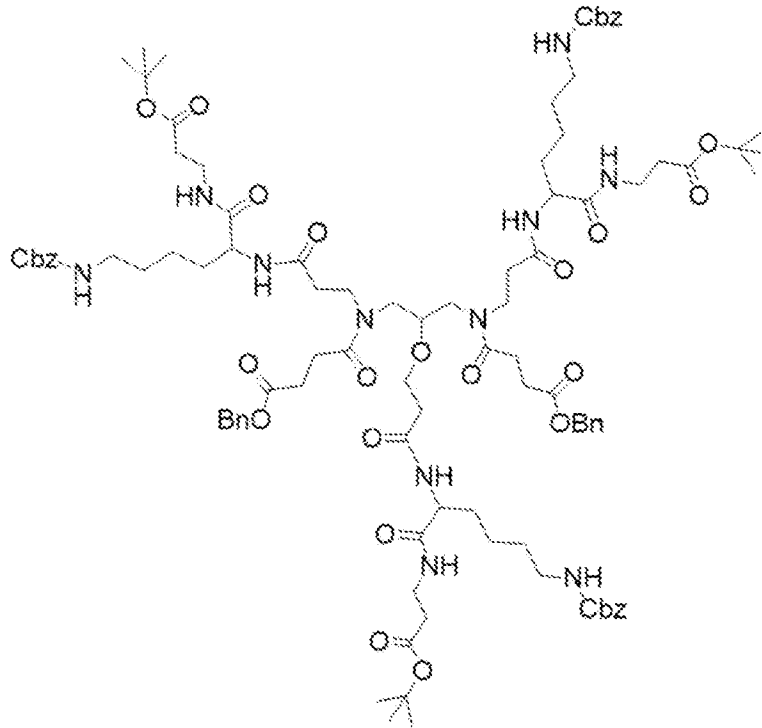
[0669] 11.1 85-83的制备



[0670] 取76-191(0.70g, 3.5115mmol)、N-(2-氨基乙基)马来酰亚胺盐酸盐(0.62g, 3.5115mmol)、HOBT(0.71g, 5.2672mmol)和HBTU(1.9g, 5.2672mmol)投入100ml烧瓶中, 加入DMF(15ml)溶解, 将反应置于-10℃条件下搅拌约10分钟, 然后缓慢滴加DIEA(2.3ml, 14.046mmol), 继续在-10℃反应; 点TLC检测反应进度。反应结束后, 将反应液转移到1L分液漏斗中, 加入饱和食盐水(150ml)和乙酸乙酯(150ml)萃取, 得到有机相, 水相再用乙酸乙酯(150ml)萃取。合并有机相, 再用去离子水(100ml x 2)清洗, 浓缩蒸干, 将产物用4/1的二氯甲烷/甲醇混合溶剂溶解, 加入硅胶粉, 蒸干, 干法上样, 以60-80%的乙酸乙酯/石油醚混

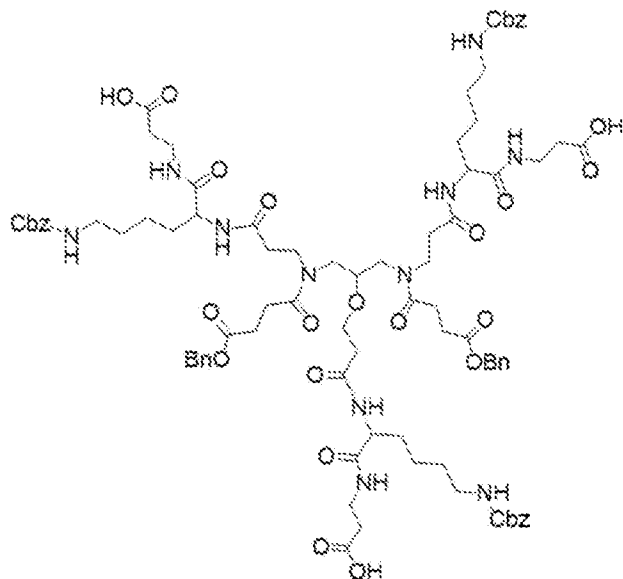
合溶液为洗脱剂进行柱层析，收集含有产品组分的有机溶液，浓缩、真空烘箱干燥得到产品0.17g。

[0671] 11.2 85-55的制备



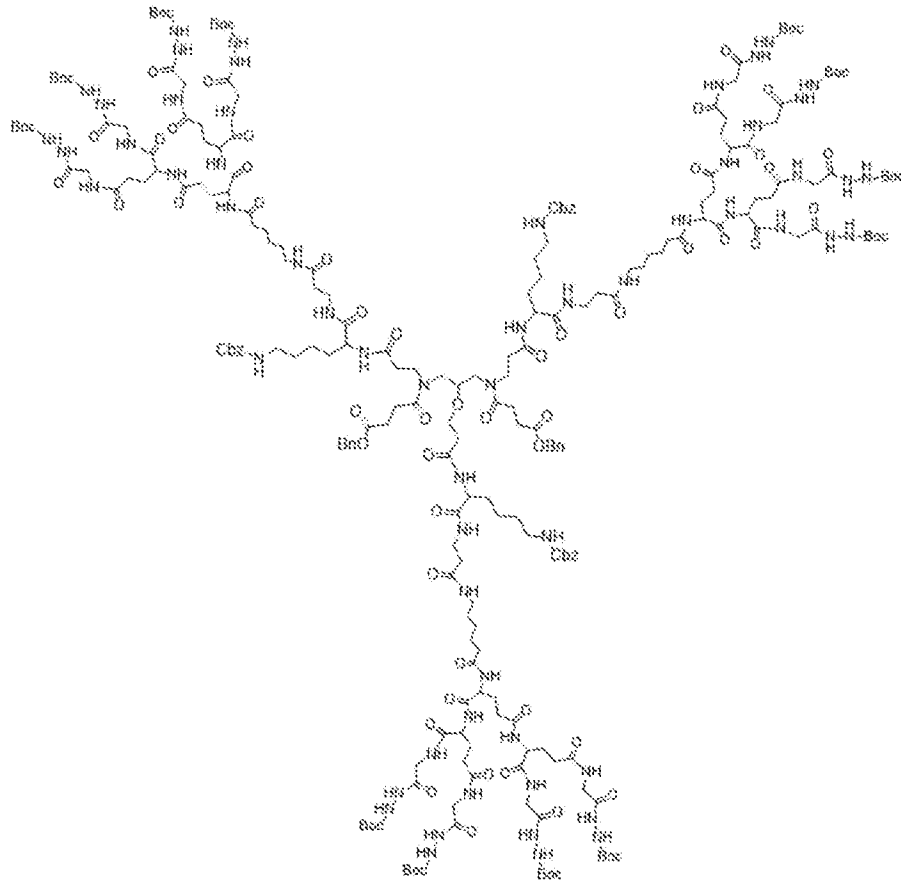
[0672] 将75-217(1.6g,2.4093mmol)、88-86(3.24g,7.9508mmol)、HBTU(4.11g,10.8418mmol)和HOBT(1.46g,10.8418mmol)投入250ml反应烧瓶中，用DMF(30ml)使其溶解，将反应置于室温下搅拌约20分钟,然后缓慢滴加DIEA(5.9ml,36.1395mmol)，继续在室温下搅拌。反应完成后，加入正己烷(250ml)和甲基叔丁基醚(70ml)沉降，倾倒上清液，再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降，如此重复5次。抽滤得到固体产物，以二氯甲烷/甲醇混合溶剂溶解，加入硅胶粉蒸干，干法上样，以2-6%甲醇/二氯甲烷混合溶液为洗脱剂进行柱层析，收集目标产物，浓缩、真空烘箱干燥得到产品2.64g，产率60.17%。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.07-7.87(m,6H),7.36-7.28(m,25H),7.24-7.19(m,3H),5.08-5.05(m,4H),4.99(s,6H),4.22-4.09(m,5H),3.69-3.61(m,2H),3.61-3.54(m,2H),3.54-3.47(m,2H),3.44-3.37(m,2H),3.29-3.23(m,4H),3.17-3.15(m,4H),2.99-2.90(m,7H),2.73-2.51(m,8H),2.49-2.44(m,2H),2.44-2.36(m,2H),2.36-3.28(m,10H),1.61-1.50(m,4H),1.49-1.41(m,4H),1.37(s,27H),1.26-1.21(m,6H); ESI[M+Na⁺]1877.680

[0673] 11.3 85-78的制备



[0674] 在装有85-55(2.64g, 1.4230mmol)的烧瓶中加入二氯甲烷(5ml), 以超声波辅助溶解后加入TFA(6.2ml, 42.691mmol), 放于室温下搅拌反应。反应结束后, 先将反应液浓缩蒸干除去二氯甲烷和大部分TFA, 加入甲基叔丁基醚(300ml)沉降, 析出固体产品, 抽滤, 滤饼用甲基叔丁基醚(40ml)洗涤三次, 收集滤饼, 真空干燥得到产品2.4g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 11.0(s,3H),8.08-7.90(m,6H),7.36-7.29(m,25H),7.24-7.17(m,3H),5.08-5.04(m,4H),4.99(s,6H),4.23-4.11(m,4H),3.70-3.44(m,12H),3.22-3.16(m,4H),2.98-2.91(m,6H),2.70-2.61(m,4H),2.59-2.53(m,4H),2.40-2.28(m,12H),1.60-1.50(m,4H),1.50-1.40(m,4H),1.28-1.13(m,10H); ESI[M+H⁺]1684.76807

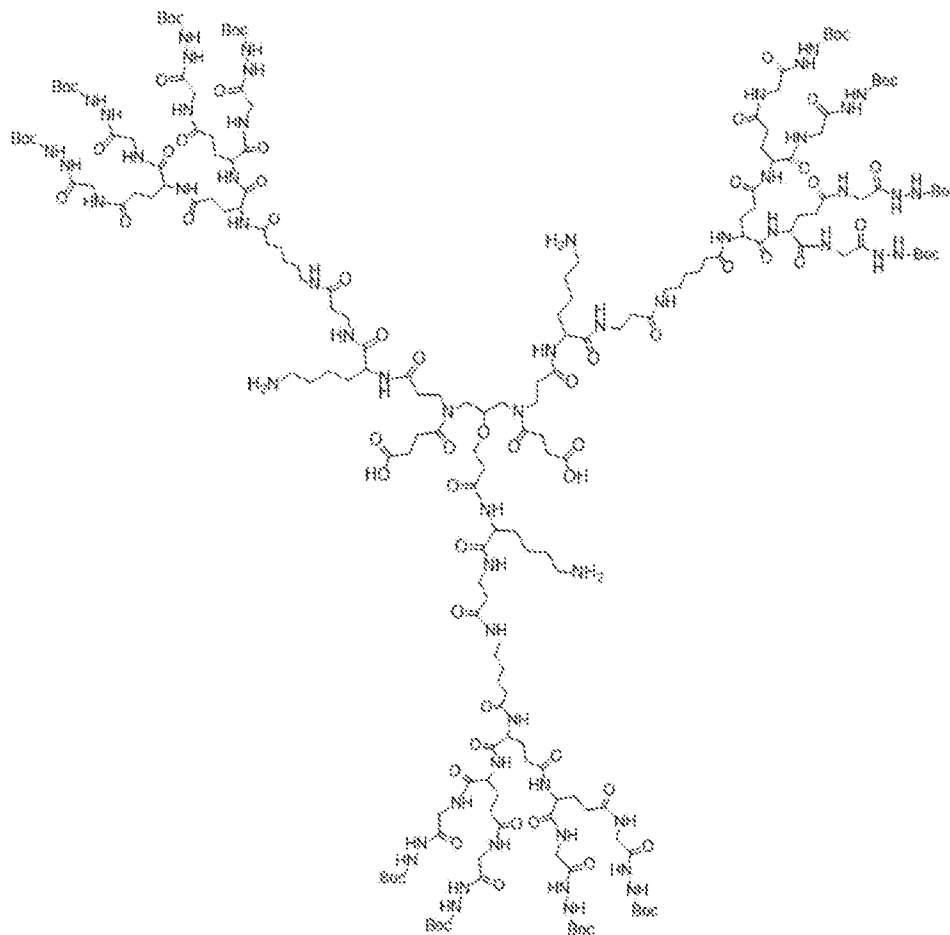
[0675] 11.4 85-80的制备



[0676] 将85-78(0.25g,0.1482mmol)、70-201(0.6g,0.48901mmol)、HBTU(0.25g, 0.6669mmol)和HOBT(0.09g, 0.6669mmol)加入到250ml圆底烧瓶中,用DMF(16ml)使其溶解后,再将反应烧瓶置于-5℃条件下搅拌约20分钟,然后缓慢滴加DIEA(0.4ml, 2.223mmol),滴加完毕后,并将反应烧瓶置于-5℃搅拌反应1小时,将其取出转移至室温下搅拌。反应完成后,加入正己烷(30ml)和甲基叔丁基醚(100ml)沉降,倾倒上清液,如此重复3次,抽滤得到固体产物,将固体产物用20%甲醇/二氯甲烷混合溶剂溶解,加入硅胶粉蒸干,干法上样,以1%氨水/7-15%甲醇/二氯甲烷混合溶液为洗脱剂进行柱层析,收集含有产品组分的有机溶剂蒸干,放于真空烘箱干燥得到产品0.2g,产率23.33%。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.36-8.22(m,9H),8.18-7.98(m,24H),7.37-7.29(m,25H),7.21-7.01(m,24H),5.09-5.04(m,4H),4.98(s,6H),4.33-4.19(m,12H),4.15-4.05(m,25H),3.72-3.68(m,12H),3.29-3.27(m,4H),3.02-2.97(m,6H),2.91-2.88(m,4H),2.56-2.52(m,6H),2.25-

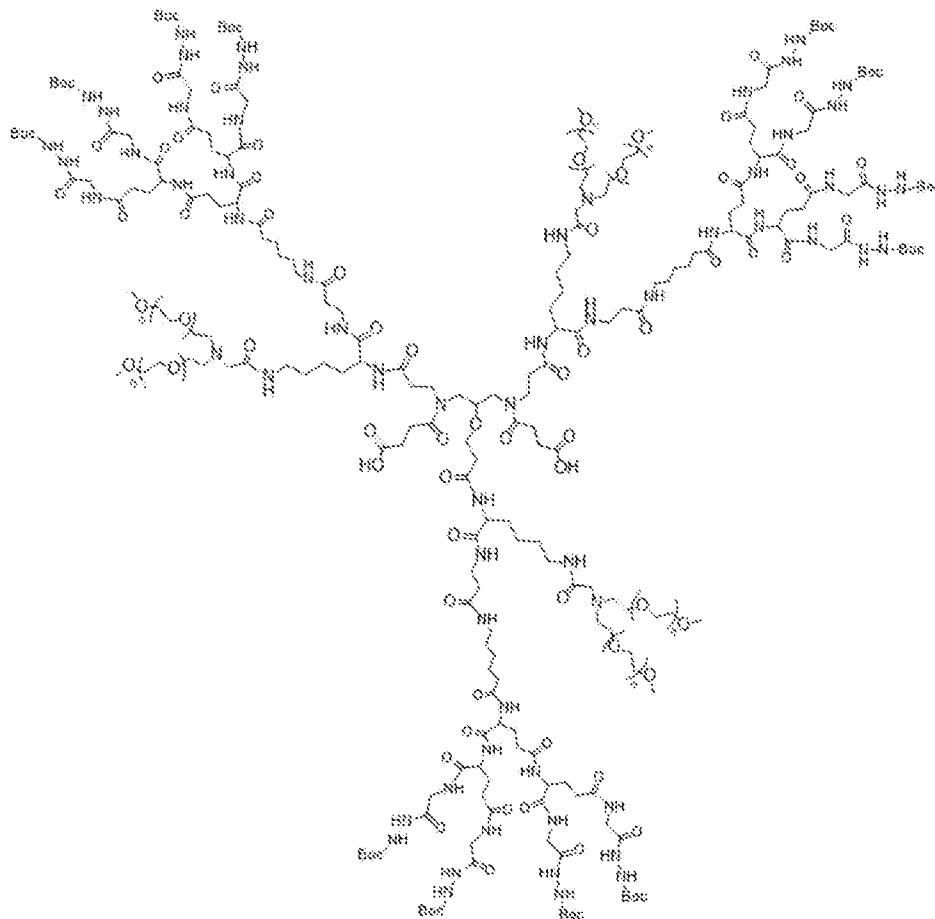
2.06(m,42H),1.98–1.88(m,16H),1.73–1.71(m,6H),1.52–1.46(m,12H),1.39(s,108H),1.25–1.23(m,18H)

[0677] 11.5 85–82的制备



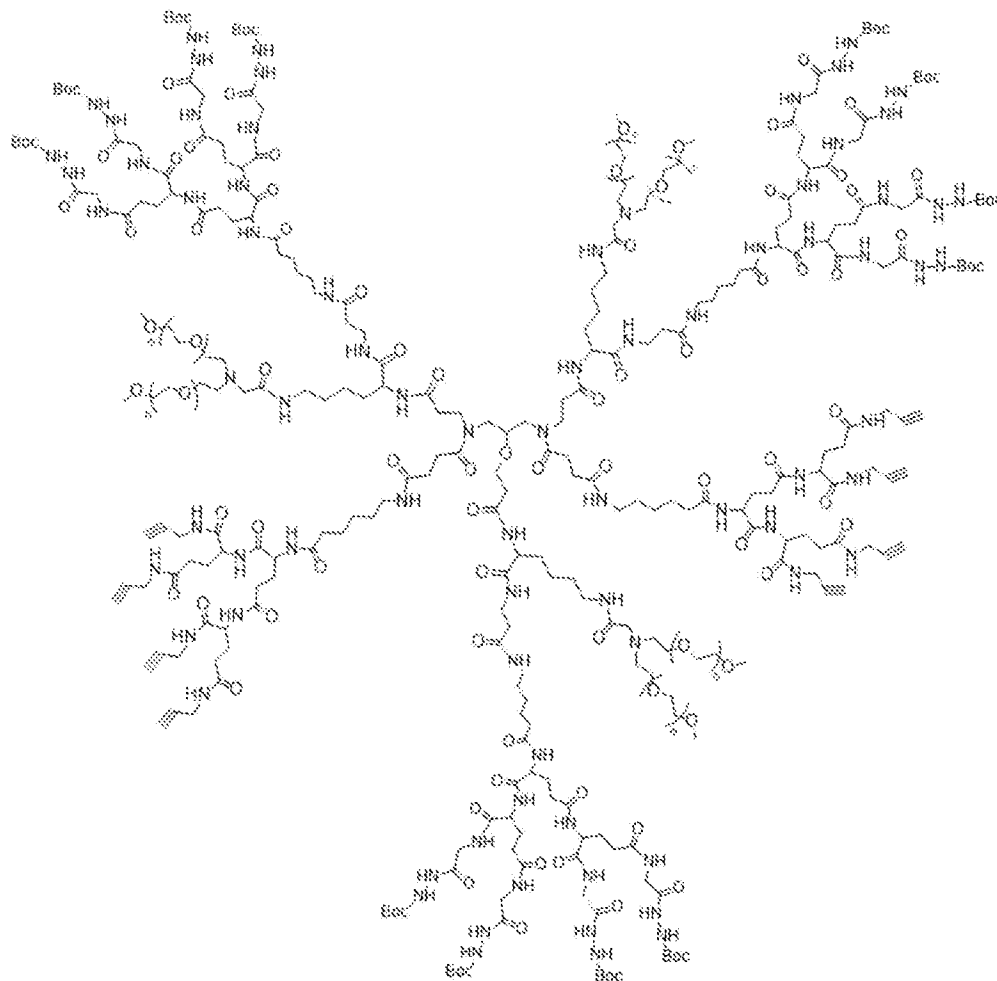
[0678] 将85–80(0.2g, 0.0381mmol)用无水DMF加热溶解,再投入氢化反应釜中,再加入10%的Pd/C催化剂(0.1g),封闭氢化反应装置,充入氢气再以水泵抽空,如此重复三次后,最后调节氢化反应装置上的压力读数为2.0MPa,然后在43℃油浴条件下搅拌过夜。反应结束后,将反应液用硅藻土过滤,硅藻土用DMF(5ml×3)清洗,得到液体产物。加入甲基叔丁基醚和正己烷沉降,倒出上清液,再加入甲基叔丁基醚和正己烷,如此重复三次,最后过滤、烘干得到产品0.17g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 9.70–9.56(m,2H),8.20–7.89(m,54H),5.11(s,6H),4.31–4.11(m,12H),3.81–3.64(m,27H),3.12–3.05(m,20H),3.03–2.97(m,10H),2.64–2.60(m,6H),2.42–2.34(m,10H),2.30–2.03(m,42H),1.75–1.69(m,6H),1.44–1.42(m,12H),1.40–1.37(m,108H),1.28–1.21(m,18H)

[0679] 11.6 85-84的制备



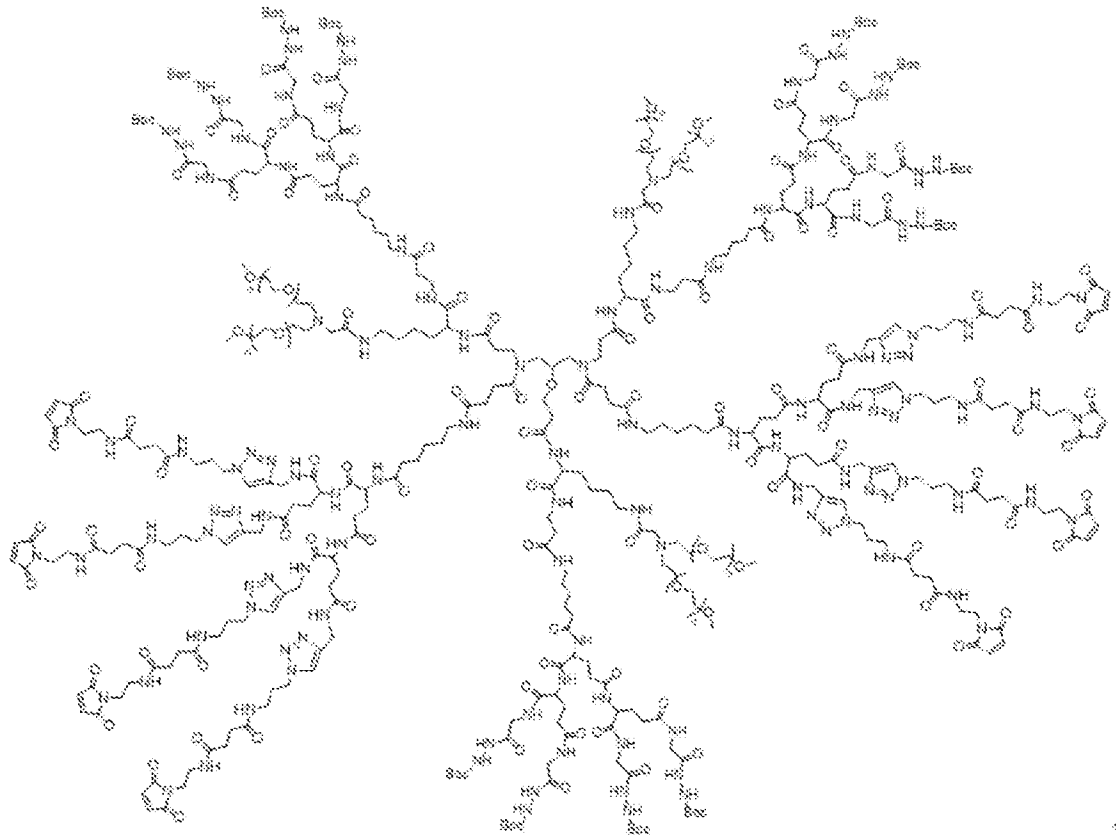
[0680] 将85-82(0.17g, 0.0381mmol)投入到250ml的烧瓶中,用无水DMF(10ml)使之溶解,将反应置于0℃反应30分钟,再缓慢滴加DIEA(0.2ml, 1.4287mmol),继续低温下搅拌10分钟后,加入Y-NHS-10K(1.17g, 0.1143mmol),反应置于室温下避光低速搅拌一周。反应结束后,再加甲基叔丁基醚(100ml)和正己烷(30ml),固体析出,抽滤,滤饼用甲基叔丁基醚(40ml X 3)清洗,收集滤饼,真空烘箱干燥,得到产品1.07g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 9.70-9.56(m,2H),8.22-7.79(m,57H),4.19-4.12(m,12H),3.71-3.69(m,27H),3.54-3.49(m,2727H),3.06-2.96(m,30H),2.41-2.36(m,16H),2.21-2.15(m,42H),1.74-1.70(m,6H),1.46-1.45(m,12H),1.41-1.38(m,108H),1.21-1.16(m,18H)

[0681] 11.7 85-87的制备



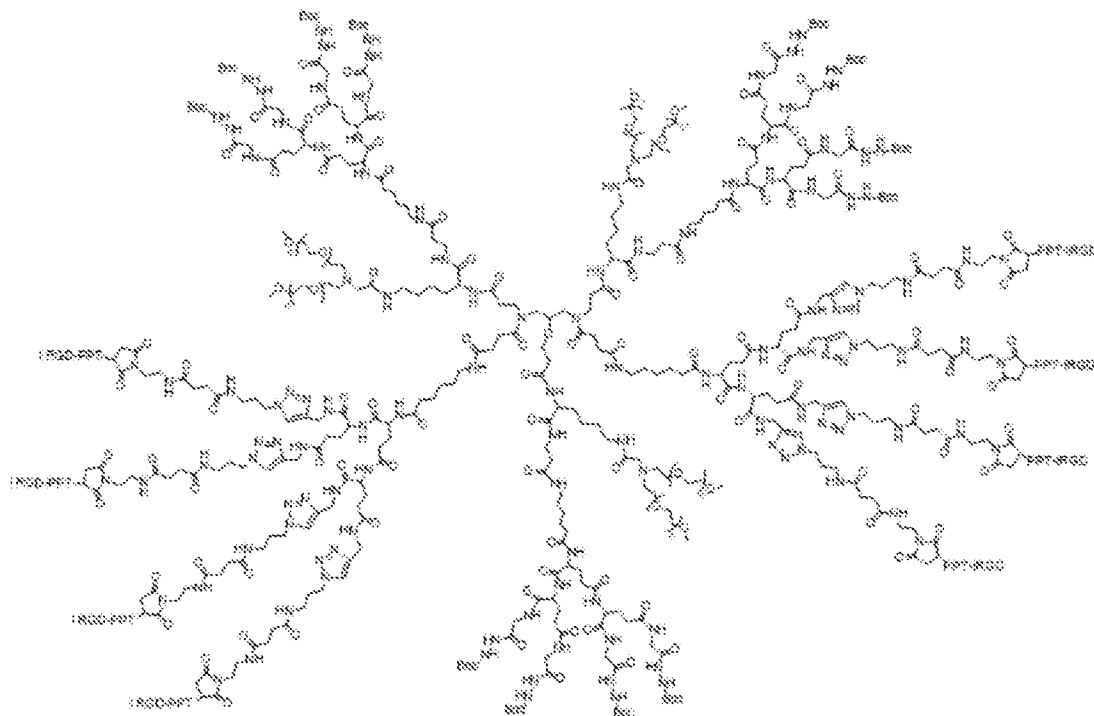
[0682] 将85-84(0.5g,0.0142mmol)、76-129(0.028g,0.0426mmol)、HBTU(0.016g,0.0426mmol)和HOBT(0.0057g,0.0426mmol)投入250ml烧瓶中,加入DMF(15ml)溶解,将反应置于室温下搅拌约20分钟,然后缓慢滴加DIEA(0.02ml,0.1279mmol),继续在室温下避光低速搅拌。反应完成后,加入正己烷(250ml)和甲基叔丁基醚(70ml)沉降,倾倒上清液,再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降,如此重复5次,抽滤得到固体产物,将真空烘箱干燥,得到产品0.51g。
¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.32-7.95(m,73H),4.25-4.11(m,24H),4.01-3.95(m,8H),3.75-3.70(m,27H),3.54-3.49(m,2727H),3.16-3.05(m,42H),2.81-2.76(m,16H),2.17-2.09(m,72H),1.54-1.49(m,22H),1.41-1.38(m,108H),1.27-1.25(m,26H)

[0683] 11.8 85-85的制备



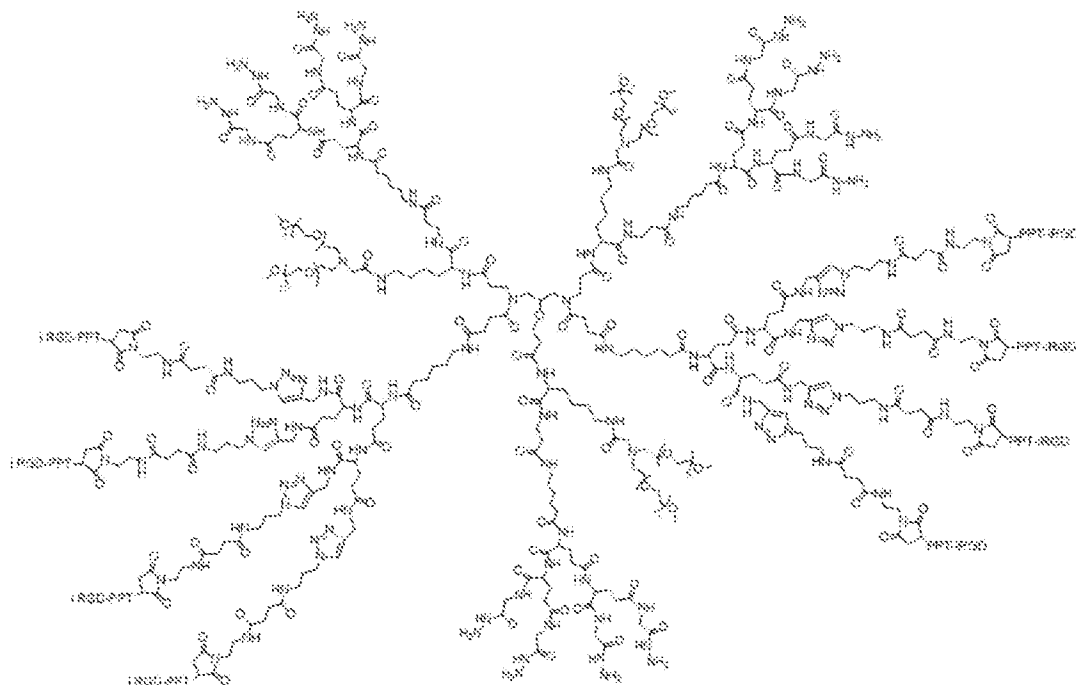
[0684] 将85-87(0.51g,0.0142mmol)和85-83(0.054g,0.1704mmol)置于反应烧瓶中,加入无水DMF(16ml)溶解,并用氮气填充反应烧瓶,然后加入CuSO₄(0.036g,0.2272mmol)和抗坏血酸钠(0.09g,0.4544mmol),将反应烧瓶在室温下搅拌反应过夜。反应完成后,加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降,倾倒上清液,再加入正己烷和甲基叔丁基醚沉降,如此重复3次,抽滤得到固体产物,收集、干燥得到产品0.44g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.54-8.21(m,33H),8.18-7.89(m,32H),7.76-7.67(m,8H),7.21-6.92(m,24H),6.85-6.62(m,16H),4.52-4.41(m,24H),4.38-4.30(m,18H),4.21-4.11(m,33H),3.87-3.81(m,44H),3.54-3.49(m,2727H),3.25-3.22(m,20H),3.09-3.06(m,6H),2.90-2.88(m,4H),2.64-2.60(m,10H),2.46-2.35(m,48H),2.25-2.05(m,56H),1.94-1.80(m,16H),1.79-1.63(m,20H),1.55-1.47(m,16H),1.41-1.38(m,108H),1.26-1.25(m,26H)

[0685] 11.9 85-89的制备



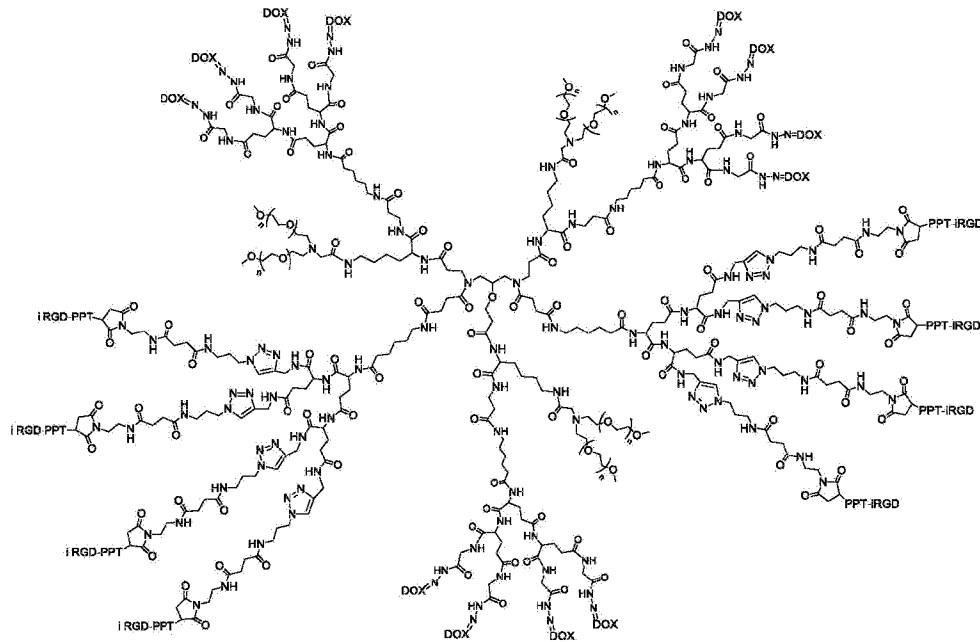
[0686] 将85-85(0.1g, 0.0025mmol)和Ac-C-PLGLAG-iRGD(0.032g,0.0204mmol)加入100ml烧瓶中,再加入DMSO(6ml)使其溶解,置于常温下搅拌反应过夜,反应结束后。加入正己烷(20ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降,倾倒上清液,再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降,如此重复6次,抽滤得到固体产物,放于真空烘箱干燥,得到产品0.129g。

[0687] 11.10 85-96的制备



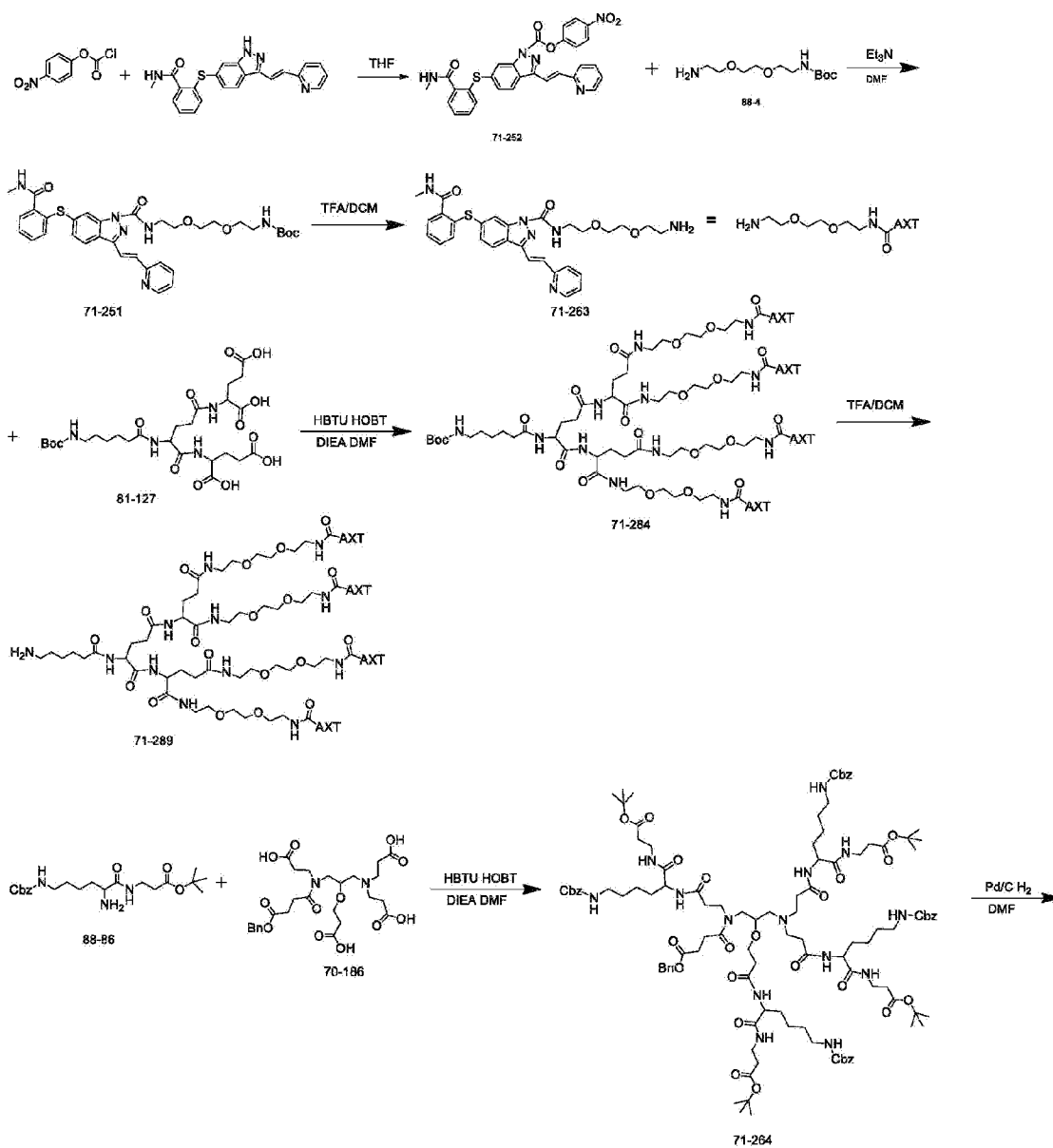
[0688] 将装有85-89(0.129g, 0.0025mmol)的烧瓶中加入加入TFA(0.1ml, 1.34mmol), 以超声波辅助溶解, 放于室温下搅拌反应过夜。反应结束后, 先将反应液浓缩蒸干, 以DMF(5ml)溶解, 加入过量DIEA中和, 以甲基叔丁基醚(200ml)和正己烷(100ml)沉降, 将上层清液倒出, 再以甲基叔丁基醚(200ml)和正己烷(100ml)沉降, 析出固体产品, 抽滤, 滤饼用甲基叔丁基醚(40ml)洗涤三次, 收集滤饼, 真空干燥得到产品0.126g。

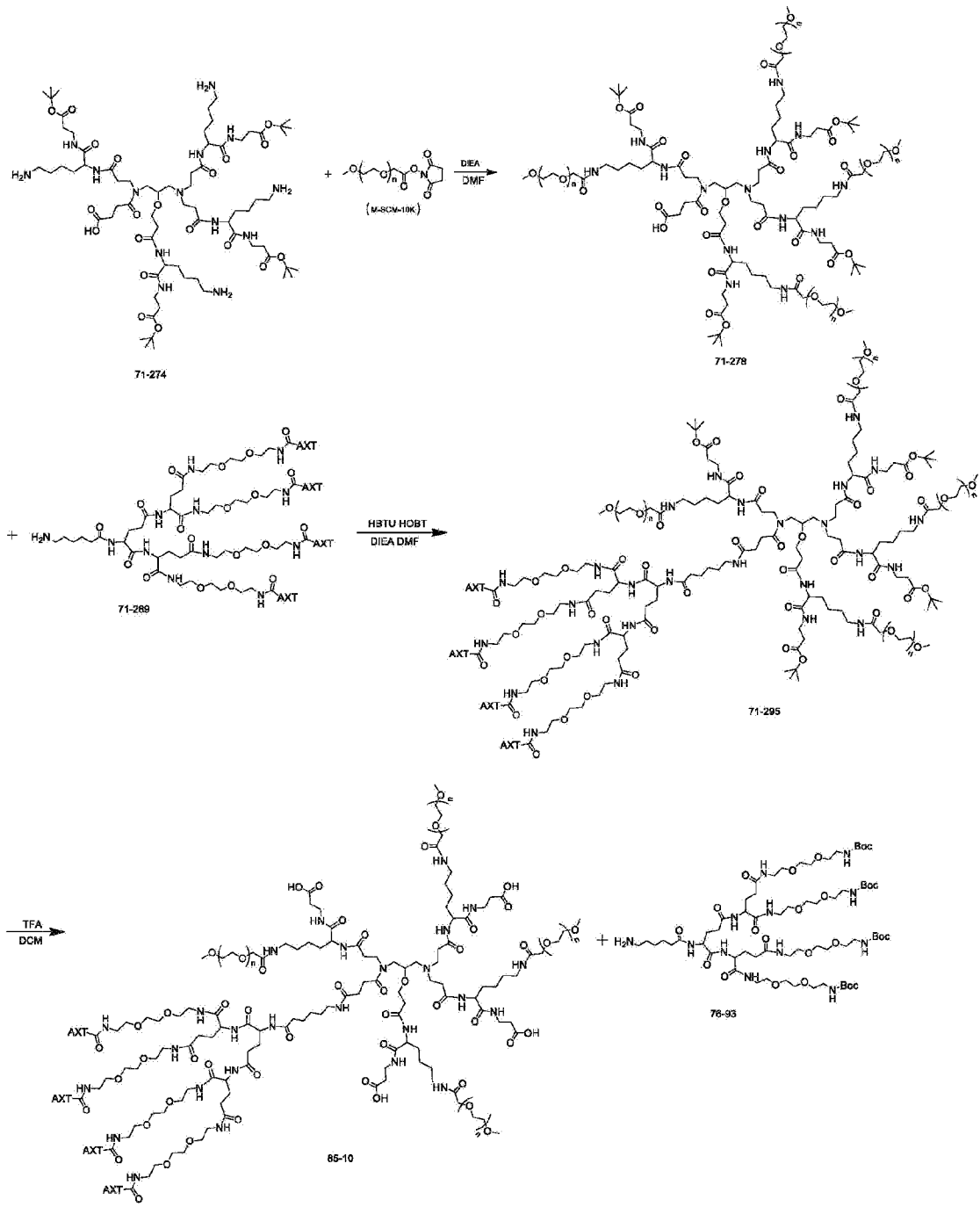
[0689] 11.11 85-97的制备

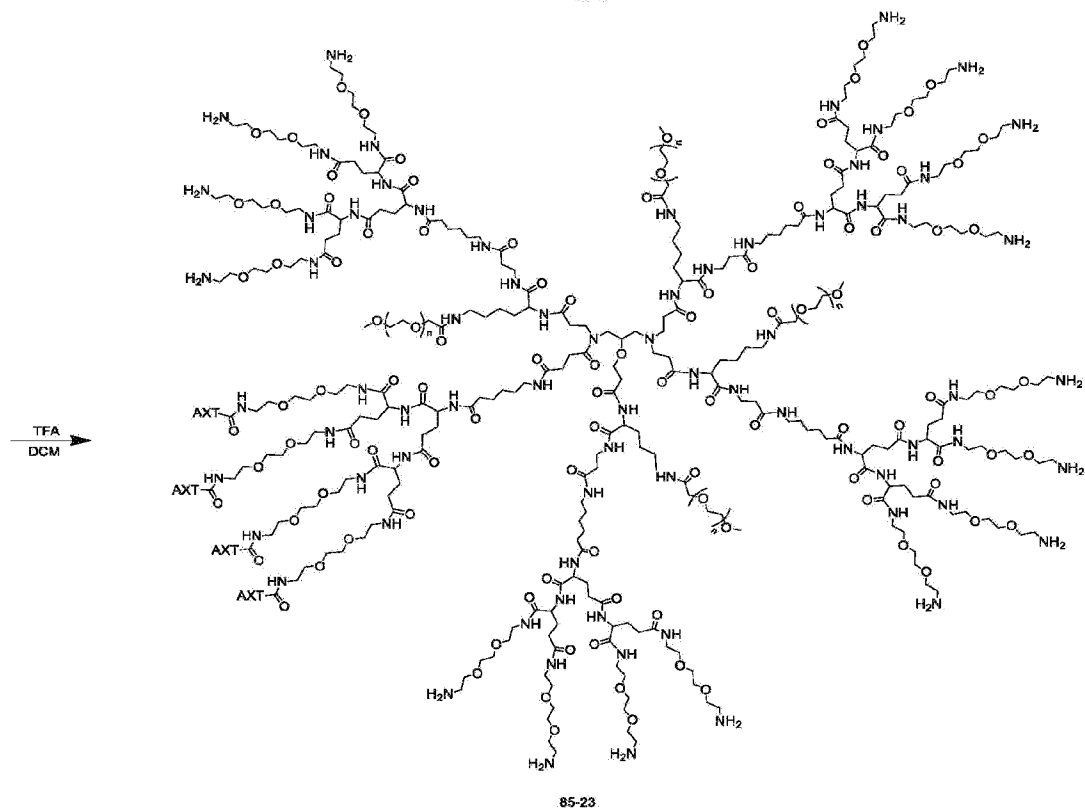
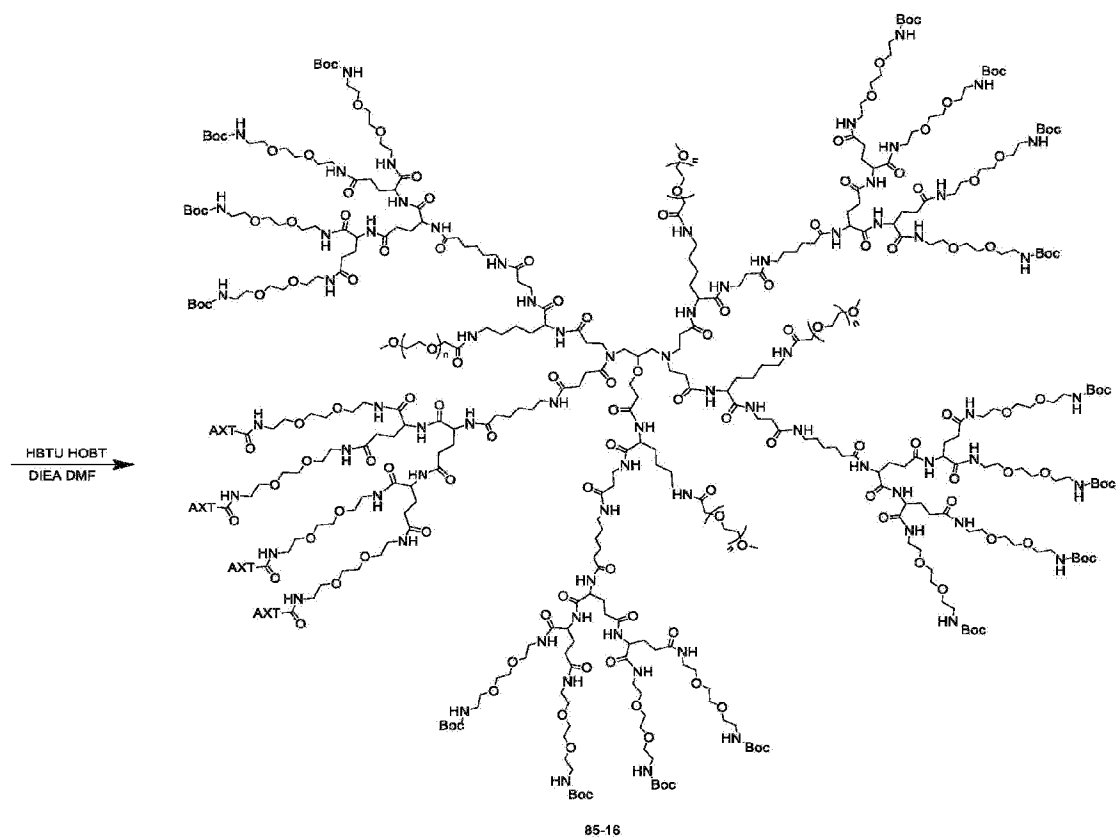


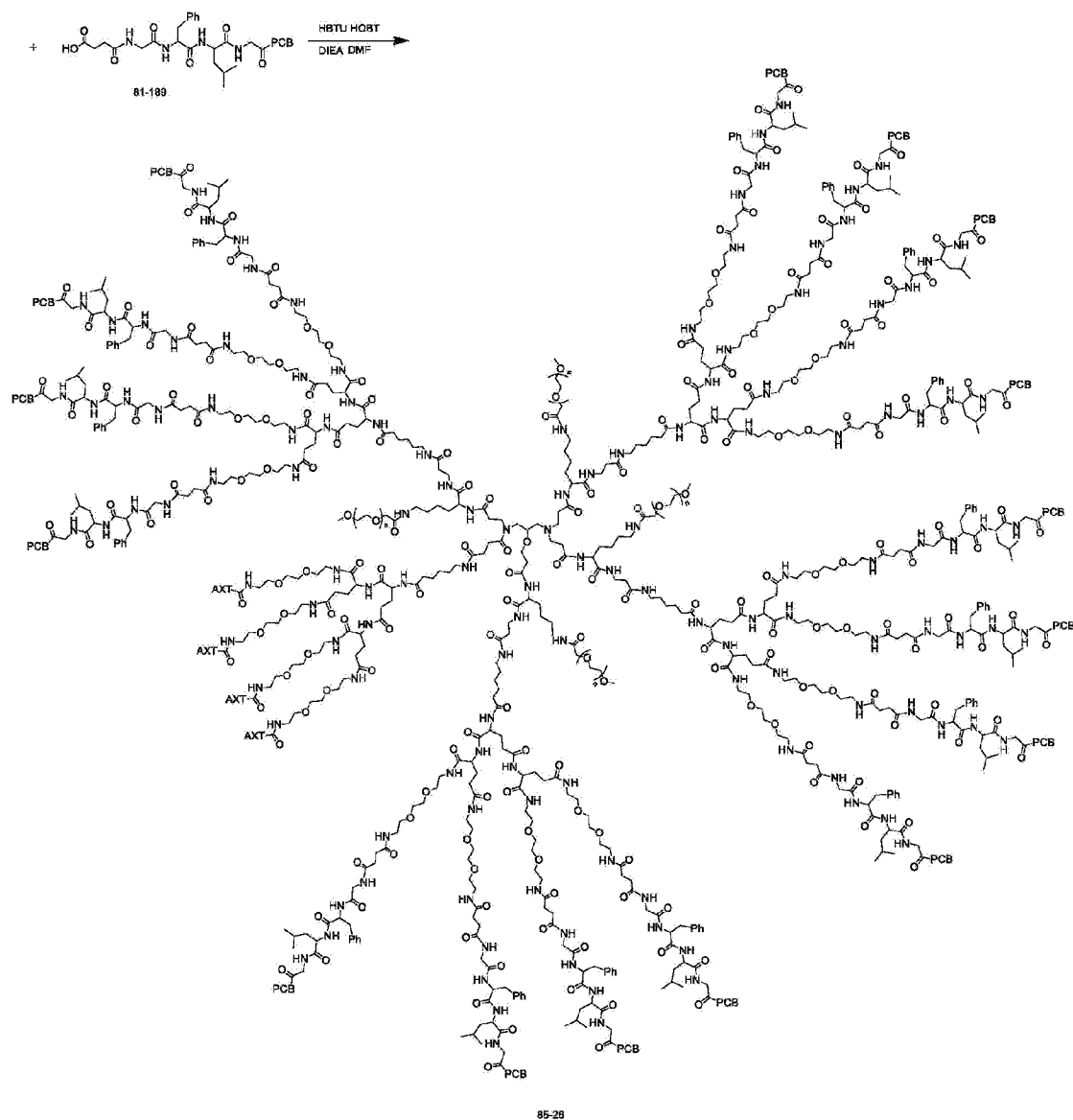
[0690] 取反应物85-96(0.126g,0.0025mmol)和DOX(0.034g, 0.06mmol)放入反应烧瓶中,加入甲醇(20ml)溶解, 再加入TFA(0.003ml,0.0375mmol), 于常温条件下搅拌反应, 用TLC监测反应进展。反应 结束后, 将反应液中的固体过滤, 滤液用旋转蒸发仪蒸干, 用甲基叔丁基醚沉降, 呈粉末状固体, 过滤, 收集滤饼。将固体产物用2% 甲醇/二氯甲烷混合溶液洗涤3次, 收集滤液, 浓缩、干燥得产品0.061g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 9.10-9.04(m,24H),8.44-8.39(m,49H),8.30-8.27(m,32H),8.08-7.99(m,112H),7.85-7.82(m,56H),7.30-7.18(m,48H),4.97-4.95(m,64H),4.91-4.86(m,60H),4.35-4.31(m,50H),4.26-4.24(m,64H),4.20-4.17(m,109H),3.87-3.82(m,100H),3.64-3.63(m,80H),3.54-3.49(m,2727H),3.24-3.23(m,90H),3.06-3.01(m,36H),2.93-2.91(m,24H),2.76-2.72(m,14H),2.63-2.60(m,28H),2.41-2.38(m,24H),2.17-2.14(m,172H),1.88-1.87(m,40H),1.70-1.67(m,84H),1.52-1.47(m,88H),1.28-1.26(m,42H),1.19-1.18(m,36H),0.89-0.86(m,96H)

[0691] 实施例12化合物85-26的合成

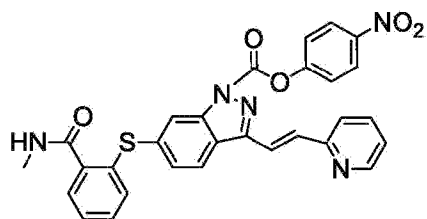








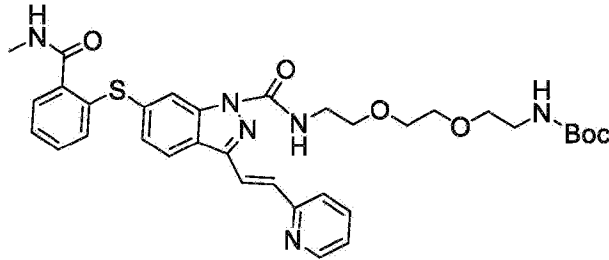
[0692] 12.1 71-252的制备



[0693] 称取阿西替尼(5g,12.938mmol,简称AXT)和氯甲酸-4-硝基苯(5.215g,25.875mmol),加入THF(约500ml),以超声波辅助溶解成均相,在冷凝回流的情况下,在75摄氏度油浴中,搅拌反应4小时。反应结束后,反应液加甲基叔丁基醚

(150ml)与正己烷(100ml),析出固体产品,抽滤,真空干燥得到产品7.4g。ESI[M+H⁺]552.132

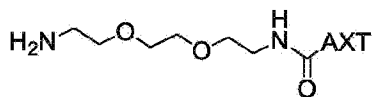
[0694] 12.2 71-251的制备



[0695] 称取71-252(3.0g, 5.4389mmol)和88-4(1.35g, 5.4389mmol)加入到反应烧瓶中,加入三乙胺(2.3ml,16.3169mmol),用DMF(26ml)溶解后在常温下搅拌反应。反应结束后,向反应液中加入正己烷和甲基叔丁基醚沉降,得粉末状固体,倾倒上层清液,加入20%甲醇/二氯甲烷混合溶剂溶解,加入硅胶粉(20ml)蒸干,干法上样,以0-2%甲醇/二氯甲烷混合溶剂为洗脱剂进行柱层析,收集目标产物,浓缩、真空烘箱干燥得到产品2.57g,产率69.45%。

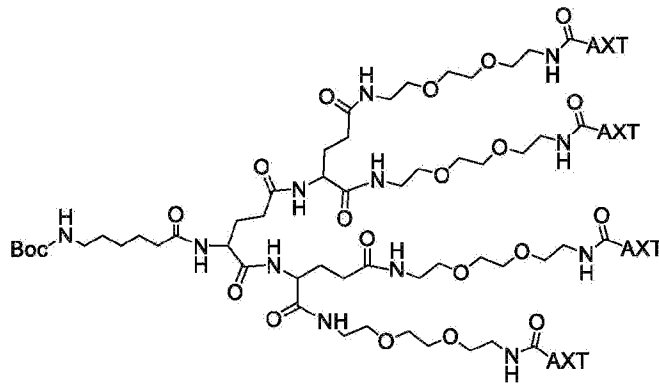
¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.65(d,J=4.5Hz,1H),8.47-8.37(m,2H),8.35(s,1H),8.30(d,J=8.4Hz,1H),7.98-7.93(m,1H),7.86(dd,J=7.6,1.6Hz,1H),7.82(d,J=16.3Hz,1H),7.72(d,J=7.8Hz,1H),7.51(dd,J=7.3,1.6Hz,1H),7.40-7.28(m,4H),7.12(d,J=7.6Hz,1H),6.76(s,1H),3.64-3.54(m,4H),3.49(ddd,J=17.7,8.4,4.4Hz,4H),3.38(d,J=12.1Hz,2H),3.10-3.00(m,2H),2.76(d,J=4.6Hz,3H),1.34(s,9H); ESI[M+Na⁺]683.26147

[0696] 12.3 71-263的制备



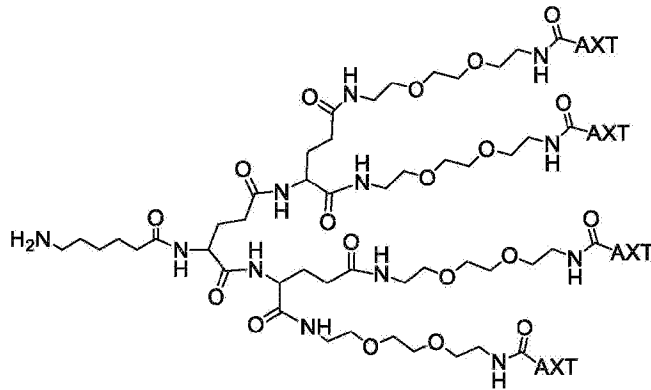
[0697] 称取71-251(2.57g, 3.8923mmol),加入二氯甲烷(5ml)溶解,再加入TFA(2.9ml, 38.923mmol),在常温下搅拌反应。反应结束后,浓缩反应液,反应液加甲基叔丁基醚(150ml)与正己烷(100ml)沉降,析出固体产品,抽滤,固体用20%甲醇/二氯甲烷的混合溶剂溶解后加入硅胶粉混合均匀,蒸干,干法上样,以1%氨水/5%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,收集目标产物溶液组分,浓缩、蒸干得到产物2.18g。

[0698] 12.4 71-284的制备



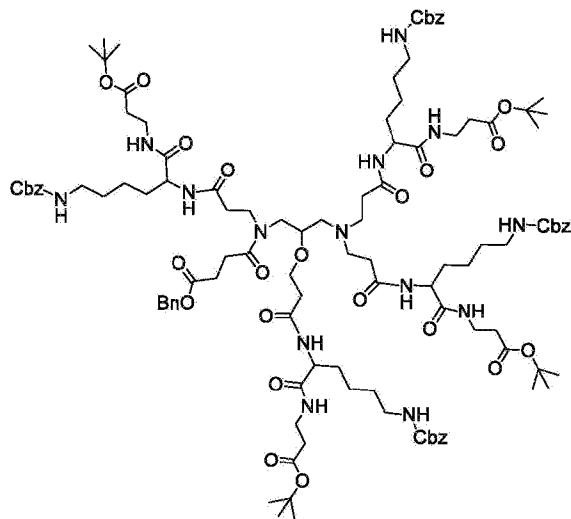
[0699] 将71-263(2.18g,3.8922mmol)、81-127(0.54g,0.8846mmol)、HBTU(2.01g,5.3076mmol)和HOBt(0.717g,5.3076mmol)投入500ml反应烧瓶中,加入DMF(50ml),以超声波辅助溶解,将反应置于0℃条件下搅拌约20分钟,然后缓慢滴加DIEA(2.6ml,17.692mmol),继续在0℃反应1小时,然后将反应移到室温下搅拌。反应完成后,加入正己烷(250ml)和甲基叔丁基醚(70ml)沉降,倾倒入清液,再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降,如此重复4次。抽滤得到固体产物,将得到的固体产物用20%甲醇/二氯甲烷混合溶剂溶解,加入硅胶粉蒸干,干法上样,用2-5%甲醇/二氯甲烷混合溶液为洗脱剂进行柱层析,收集目标产物,浓缩、真空烘箱干燥得到产品2.12g,产率86.17%。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.64-8.61(m,4H),8.43-8.40(m,4H),8.38-8.35(m,4H),8.34-8.31(m,4H),8.27-8.26(m,4H),8.22-8.16(m,2H),8.09-8.03(m,2H),7.99-7.89(m,6H),7.85-7.76(m,10H),7.72-7.66(m,4H),7.53-7.47(m,4H),7.35-7.30(m,16H),7.13-7.06(m,4H),4.25-4.13(m,3H),3.60-3.42(m,40H),3.26-3.21(m,2H),3.17-3.12(m,8H),2.78-2.74(m,12H),2.21-1.97(m,10H),1.91-1.77(m,4H),1.46-1.40(m,2H),1.33(s,9H),1.25-1.12(m,4H); ESI[M+Na⁺]2810.351

[0700] 12.5 71-289的制备



[0701] 在装有71-284(2.12g, 0.7612mmol)的烧瓶中加入二氯甲烷(5ml), 以超声波辅助溶解, 再加入TFA(1.2ml, 15.224mmol), 放于室温下搅拌反应。反应结束后, 先将反应液浓缩蒸干除去二氯甲烷和大部分TFA, 以甲基叔丁基醚(300ml)沉降, 析出固体产品, 抽滤, 滤饼用甲基叔丁基醚(40ml)洗涤三次, 收集滤饼、真空干燥得到产品2.04g。ESI[M+H⁺]2688.391

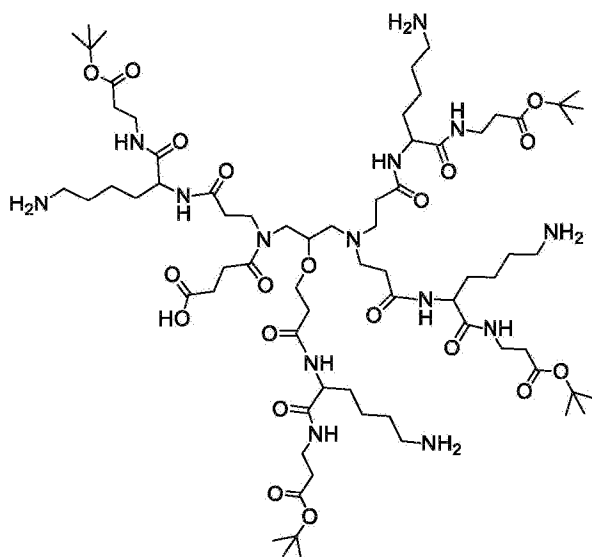
[0702] 12.6 71-264的制备



[0703] 将70-186(0.27g, 0.4748mmol)、88-86(0.92g, 2.2794mmol)、HBTU(1.08g, 2.8492mmol)和HOBT(0.38g, 2.8492mmol)投入250ml中, 加入DMF(20ml)溶解, 在室温下搅拌约20分钟, 然后缓慢滴加DIEA(1.6ml, 9.4975mmol), 继续在室温下搅拌。反应结束后, 将反应液转移至1L的分液漏斗中, 加入饱和氯化钠溶液(200ml)和乙酸乙酯(150ml)进行萃取, 得到有机相, 水相再用乙酸乙酯(200ml x 2)萃取。合并有机相用去离子水(250ml x 2)清洗。将有机相浓缩, 蒸干至固体, 真空烘箱干燥得到产品0.68g, 产率68.0%。¹H-NMR(600MHz, DMSO-

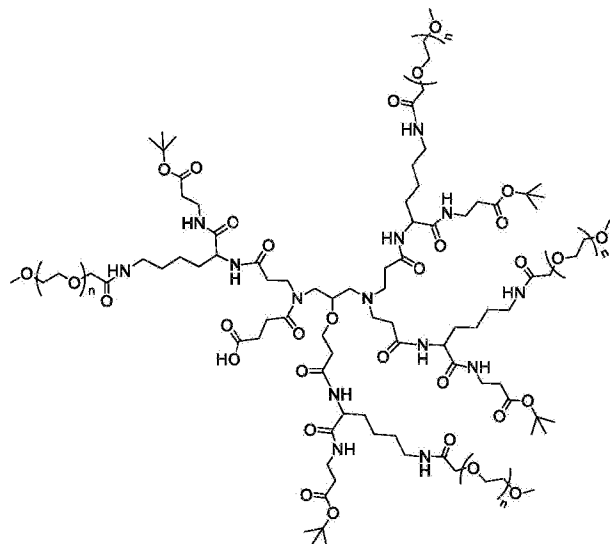
d_6) δ 8.03–7.92(m,8H),7.34–7.28(m,25H),7.24–7.15(m,4H),5.07(s,2H),4.99(s,8H),4.21–4.14(m,4H),3.73–3.44(m,7H),3.28–3.26(m,2H),3.17–3.16(m,6H),2.97–2.92(m,8H),2.74–2.55(m,10H),2.35–2.24(m,16H),1.58–1.52(m,4H),1.50–1.41(m,6H),1.37(s,36H),1.26–1.13(m,14H); ESI[M+H⁺]2127.15796

[0704] 12.7 71–274的制备



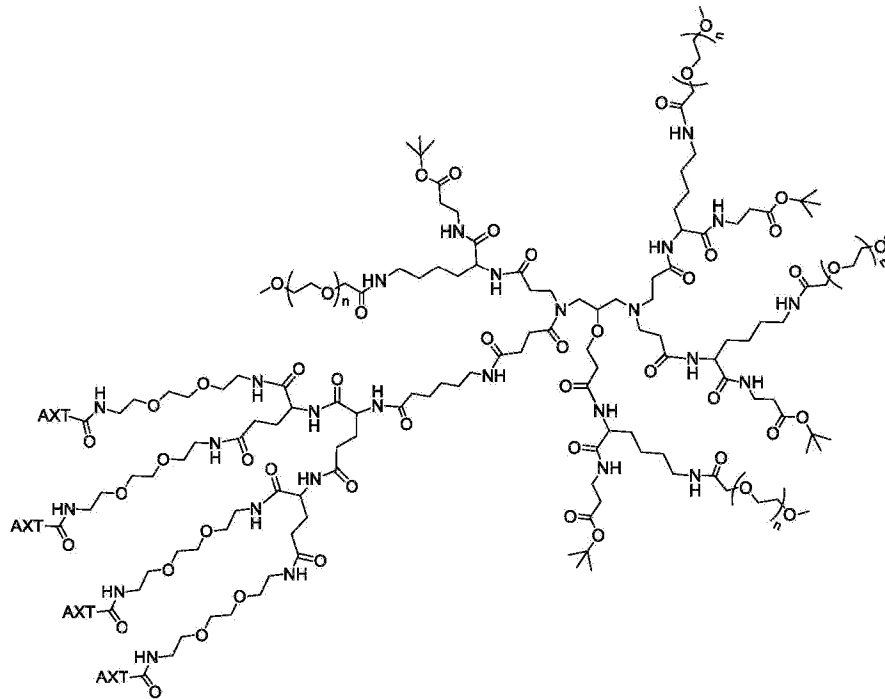
[0705] 将71-264(0.48g, 0.2257mmol)投入氢化反应釜中,再加入10%的Pd/C催化剂(0.1g),再加入甲醇(20ml)使之溶解,通入氢气,调节压力为1.8MPa,在室温下搅拌反应过夜。反应结束后,将反应液用硅藻土过滤,硅藻土用甲醇清洗(5ml×3),合并甲醇溶液,再向液体中加入二氯甲烷,用减压旋蒸将其蒸干。再加入二氯甲烷和甲苯(0.2ml)超声,再将其蒸干,如此重复5次。再加入二氯甲烷超声溶解,将其蒸干,如此重复5次,真空烘箱干燥得到产品0.33g。¹H-NMR(600MHz,DMSO- d_6) δ 11.0(s,1H),8.68–7.73(m,8H),5.11(s,8H),4.17–4.14(m,4H),4.06–3.85(m,10H),3.77–3.43(m,11H),3.30–3.22(m,4H),3.21–3.14(m,4H),2.80–2.57(m,10H),2.37–2.32(m,10H),2.30–2.12(m,8H),1.61–1.52(m,4H),1.52–1.45(m,4H),1.39(s,36H),1.35–1.22(m,8H); ESI[M+H⁺]1499.96240

[0706] 12.8 71–278的制备



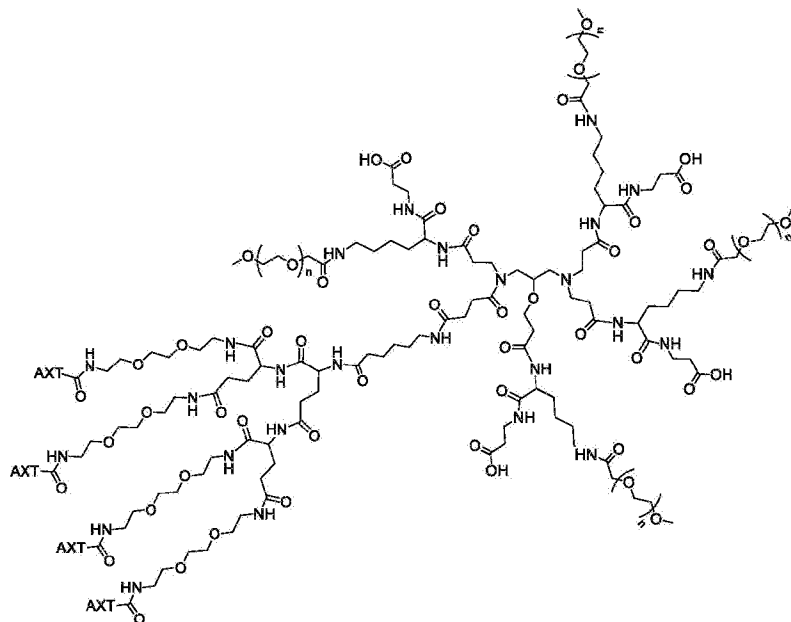
[0707] 将71-274(0.05g, 0.0333mmol)投入到250ml的烧瓶中,用无水DMF(15ml)使之溶解,将反应置于0℃反应30分钟,再缓慢滴加DIEA(0.3ml, 1.6668mmol),继续低温下搅拌10分钟后,加入M-SCM-10K(1.56g, 0.1466mmol,购于键凯 Lot Number:A3016-N230101),反应置于室温下避光低速搅拌一周。反应结束后,再加甲基叔丁基醚(200ml)和正己烷(70ml)沉降,固体析出,抽滤,滤饼用甲基叔丁基醚清洗(40ml X 3),收集滤饼,真空烘箱干燥得到产品1.06g。
¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 9.05-9.04(m,1H),8.11-7.85(m,12H),4.17-4.13(m,4H),3.88-3.82(m,15H),3.51-3.50(m,3828H),2.65-2.59(m,24H),2.40-2.37(m,10H),1.59-1.52(m,8H),1.50-1.43(m,8H),1.39-1.37(m,36H),1.30-1.25(m,8H)

[0708] 12.9 71-295的制备



[0709] 将71-278(1.0g,0.0233mmol)、71-289(0.094g,0.035mmol)、HBTU(0.013g,0.035mmol)和HOBT(0.0046g,0.0047mmol)投入250ml烧瓶中,加入DMF(30ml)溶解,在室温下搅拌约20分钟,然后缓慢滴加DIEA(0.1ml,0.607mmol),继续在室温下搅拌。反应完成后,加入正己烷(250ml)和甲基叔丁基醚(70ml)沉降,倾倒入上清液,再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降,如此重复5次。抽滤得到固体产物,将得到的固体产物用二氯甲烷和甲醇混合溶剂溶解,干法上样,以10%甲醇/二氯甲烷混合溶液为洗脱剂进行柱层析,收集目标产物,浓缩、真空烘箱干燥得到产品0.53g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.65–8.60(m,4H),8.41–8.32(m,12H),8.27–8.24(m,4H),8.10–8.07(m,2H),8.01–7.90(m,12H),7.86–7.76(m,12H),7.71–7.62(m,10H),7.55–7.48(m,4H),7.35–7.29(m,16H),7.13–7.12(m,4H),4.20–4.17(m,7H),3.63–3.61(m,43H),3.51–3.50(m,3828H),3.18–3.12(m,22H),3.07–3.02(m,12H),2.77–2.73(m,24H),2.36–2.32(m,10H),2.15–2.04(m,14H),1.51–1.43(m,18H),1.39–1.37(m,36H),1.28–1.26(m,12H)

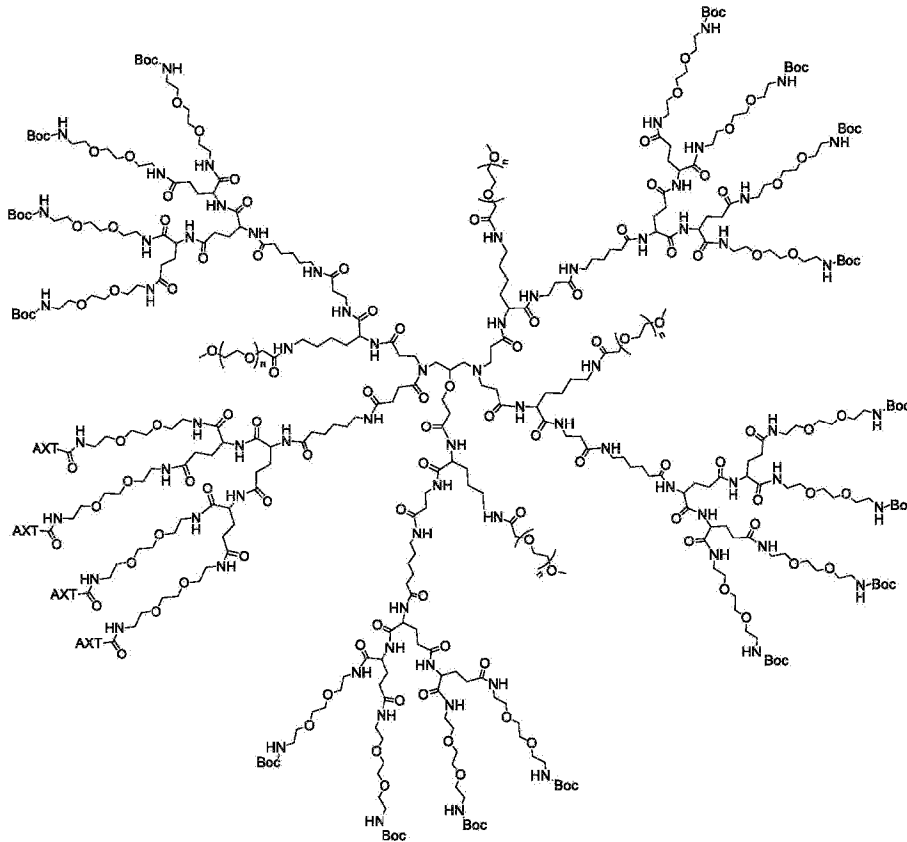
[0710] 12.10 85-10的制备



[0711] 在装有71-295(0.53g, 0.0114mmol)的烧瓶中加入TFA(0.5ml, 0.9153mmol), 以超声波辅助溶解, 在室温下搅拌反应过夜。反应结束后, 先将反应液浓缩蒸干除去大部分TFA, 以甲基叔丁基醚(300ml)沉降, 析出固体产品, 抽滤, 滤饼用甲基叔丁基醚洗涤(40ml×3), 收集滤饼, 真空干燥得到产品0.5g。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz,DMSO- d_6) δ 10.04-9.89(m,4H),8.65-8.57(m,4H),8.45-8.30(m,12H),8.29-8.24(m,6H),8.14-8.09(m,18H),7.86-7.74(m,10H),7.75-7.60(m,10H),7.53-7.47(m,4H),7.35-7.26(m,12H),7.19-7.16(m,4H),4.21-4.15(m,7H),3.64-3.62(m,43H),3.51-3.50(m,3828H),3.25-3.22(m,12H),3.20-3.10(m,12H),3.09-3.0(m,10H),2.85-2.66(m,24H),2.40-2.33(m,10H),2.15-2.04(m,8H),1.90-1.77(m,6H),1.60-1.53(m,4H),1.51-1.43(m,6H),1.40-1.35(m,8H),1.28-1.14(m,12H)

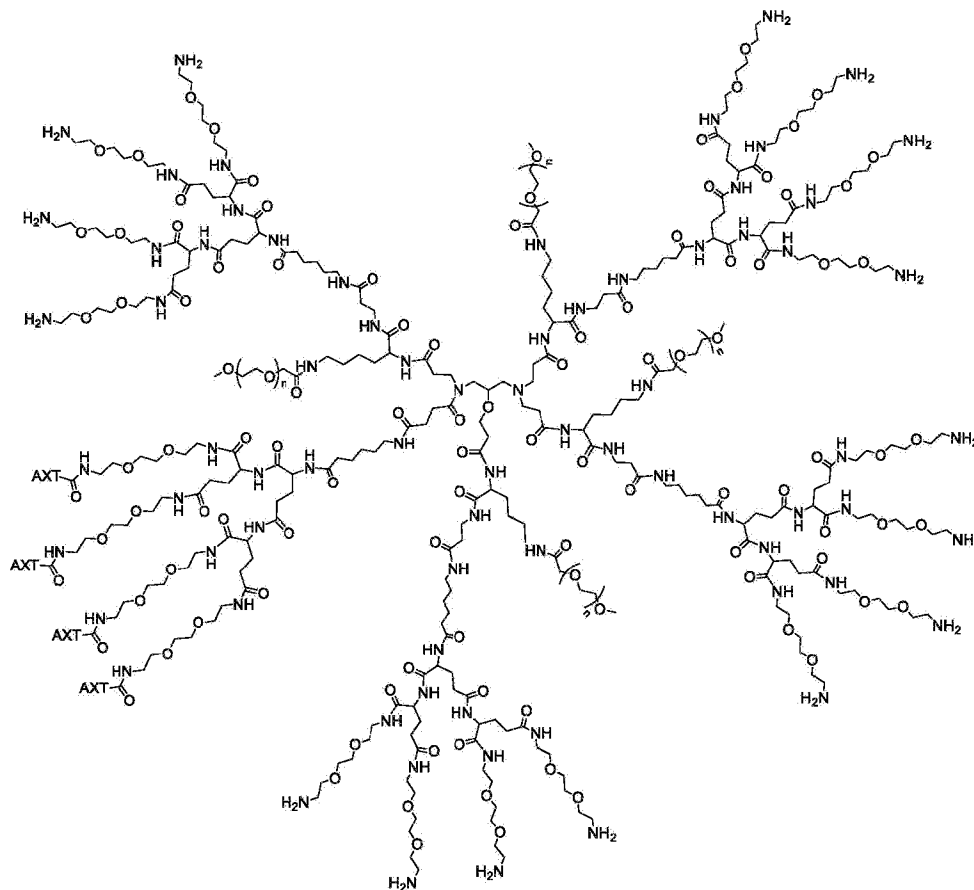
[0712] 12.11 85-16的制备



[0713] 将85-10(0.5g, 0.0108mmol)、76-93(0.093g, 0.0651mmol)、HBTU(0.024g, 0.0651mmol)和HOBT(0.0087g, 0.0651mmol)加入到250ml圆底烧瓶中, 用DMF(20ml)使其溶解后, 在室温下搅拌约20分钟, 然后缓慢滴加DIEA(0.041ml, 0.2172mmol), 滴加完毕后, 并将反应烧瓶继续置于室温下搅拌。反应结束后, 加入正己烷(150ml)和甲基叔丁基醚(100ml)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复3次。抽滤得到固体产物, 将得到的固体产物用二氯甲烷/甲醇混合溶剂溶解, 干法上样, 以1%氨水/5-8%甲醇/二氯甲烷混合溶液为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩、真空烘箱干燥得到产品0.31g。¹H-NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 8.65-8.57(m, 4H), 8.43-8.30(m, 12H), 8.28-8.18(m, 16H), 8.13-8.06(m, 16H), 8.02-7.93(m, 12H), 7.90-7.78(m, 18H), 7.75-7.63(m, 10H), 7.53-7.45(m, 8H), 7.42-7.38(m, 4H), 7.36-7.23(m, 12H), 7.14-7.13(m, 4H), 7.02-6.95(m, 12H), 4.26-4.23(m, 20H), 4.11-4.07(m, 40H), 3.98-3.94(m, 18H), 3.70-3.59(m, 112H), 3.51-3.50(m, 3828H), 3.1

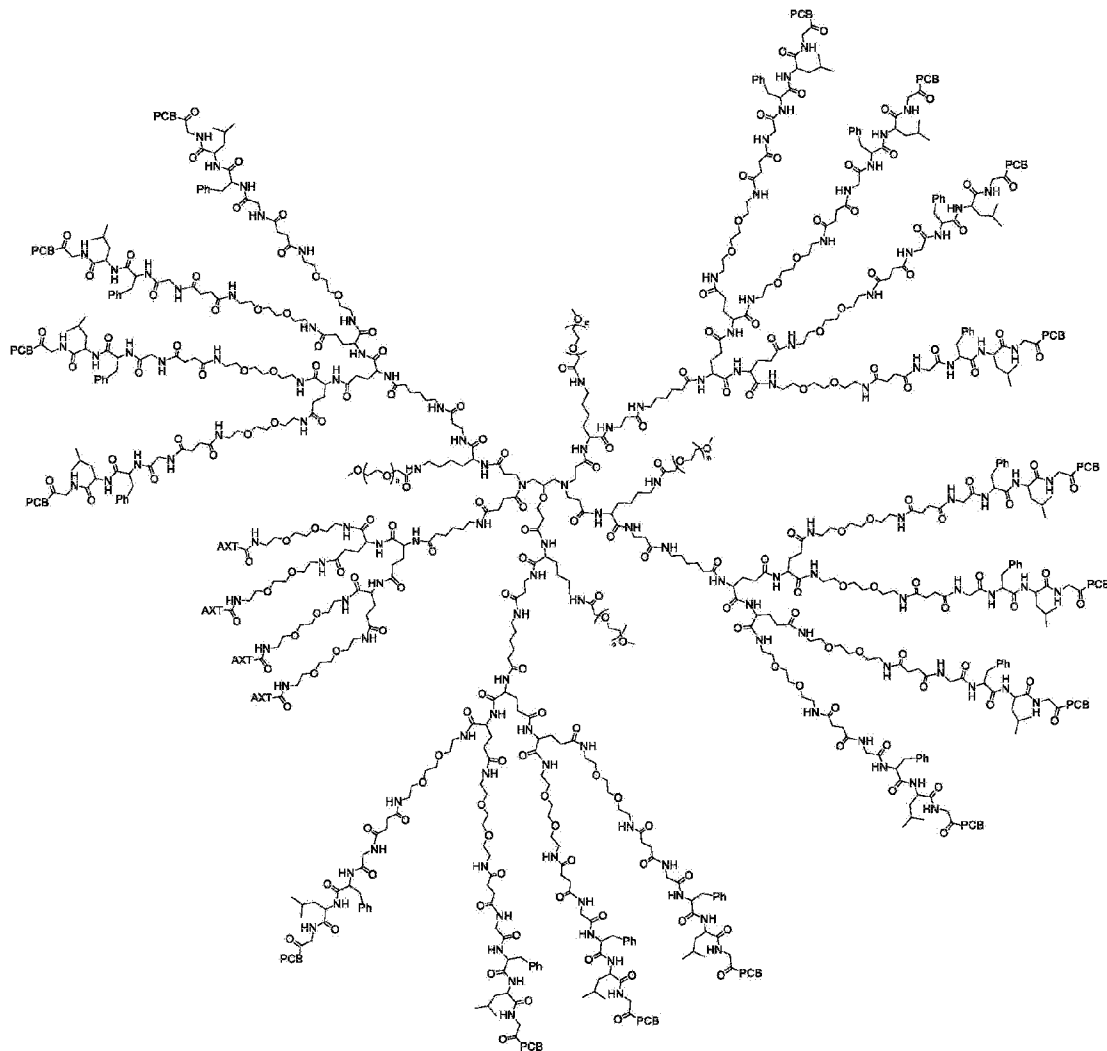
7-3.15(m,70H),2.75-2.73(m,12H),2.70-2.66(m,32H),2.13-2.10(m,80H),1.48-1.43(m,16H),1.47-1.46(m,26H),1.37-1.36(m,144H),1.26-1.25(m,28H)

[0714] 12.12 85-23的制备



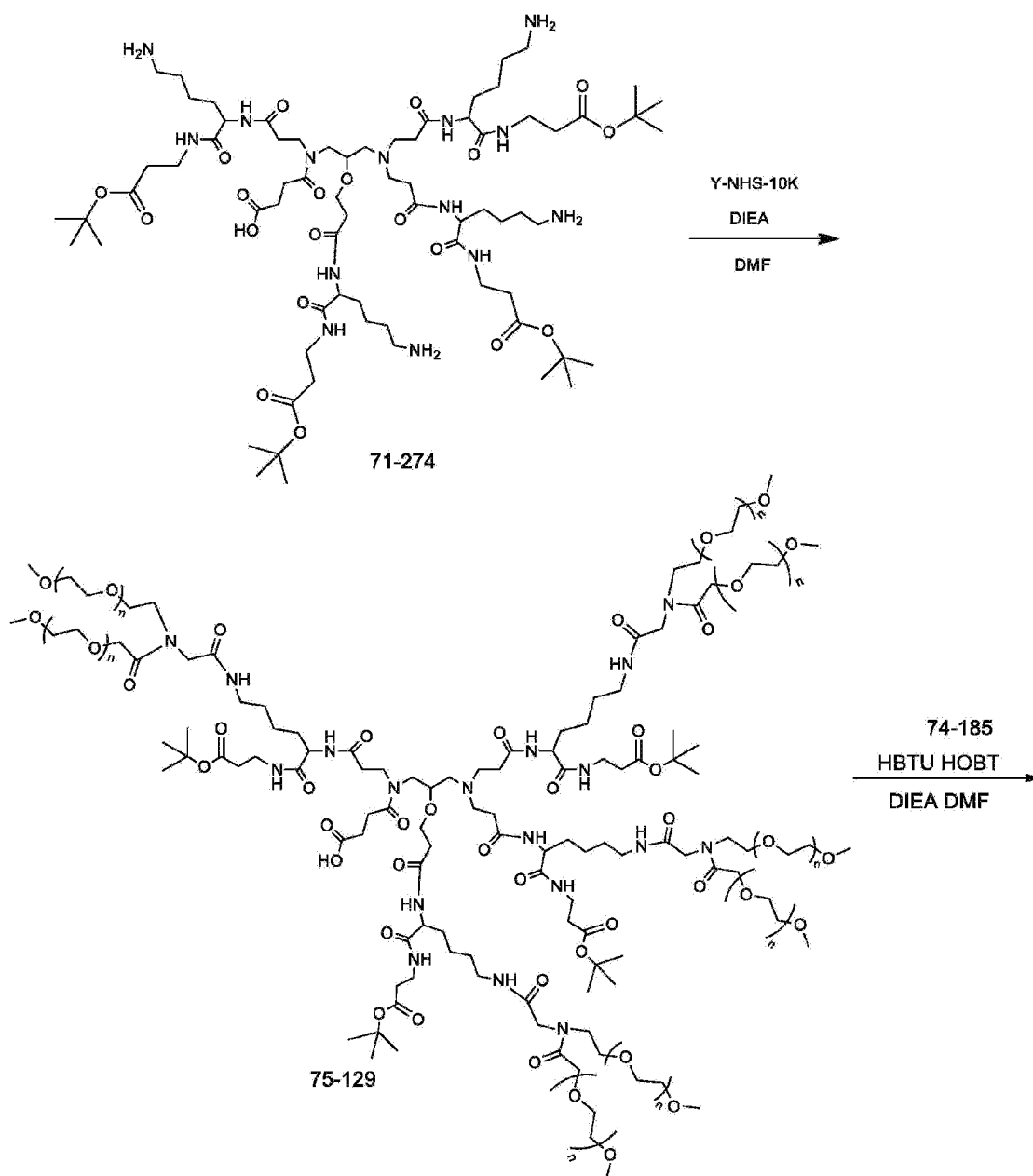
[0715] 将装有85-23(0.31g, 0.0059mmol)的烧瓶中加入TFA(0.1ml, 0.9577mmol), 以超声波辅助溶解, 在室温下搅拌反应过夜。反应结束后, 先将反应液浓缩除去大部分TFA, 加入甲基叔丁基醚(200ml)和正己烷(100ml)沉降, 将上层清液倒出, 再以甲基叔丁基醚(200ml)和正己烷(100ml)沉降, 析出固体产品, 抽滤, 滤饼用甲基叔丁基醚(40ml)洗涤六次, 收集滤饼、真空干燥得到产品0.27g。

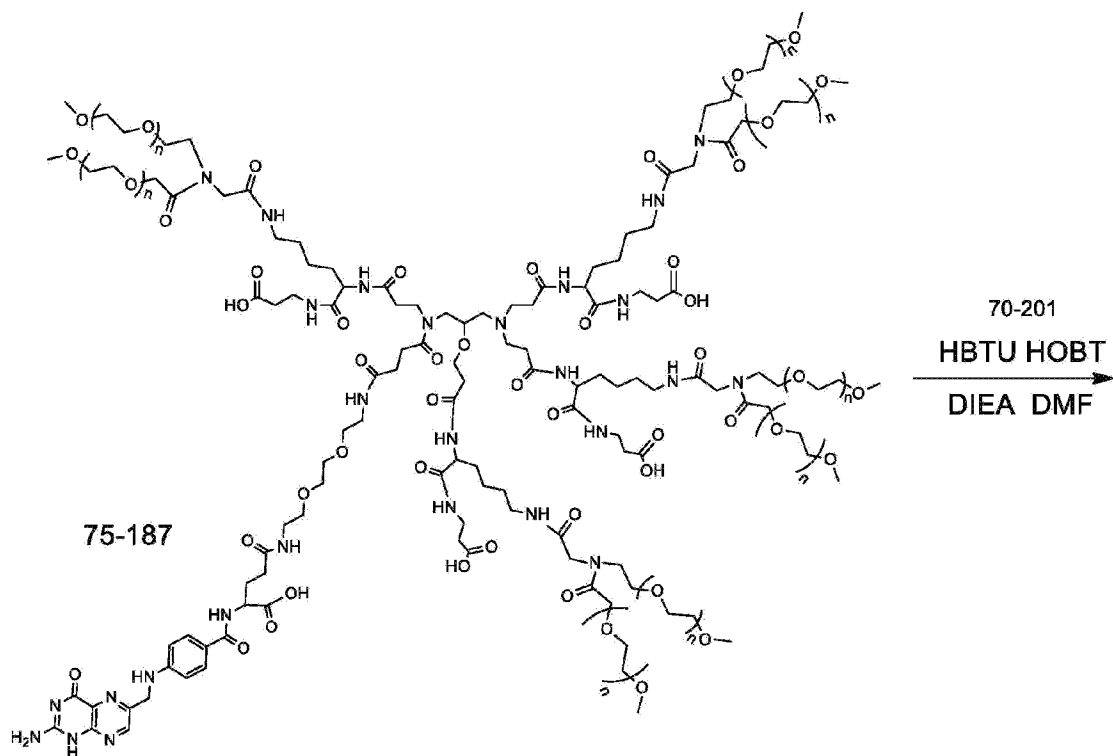
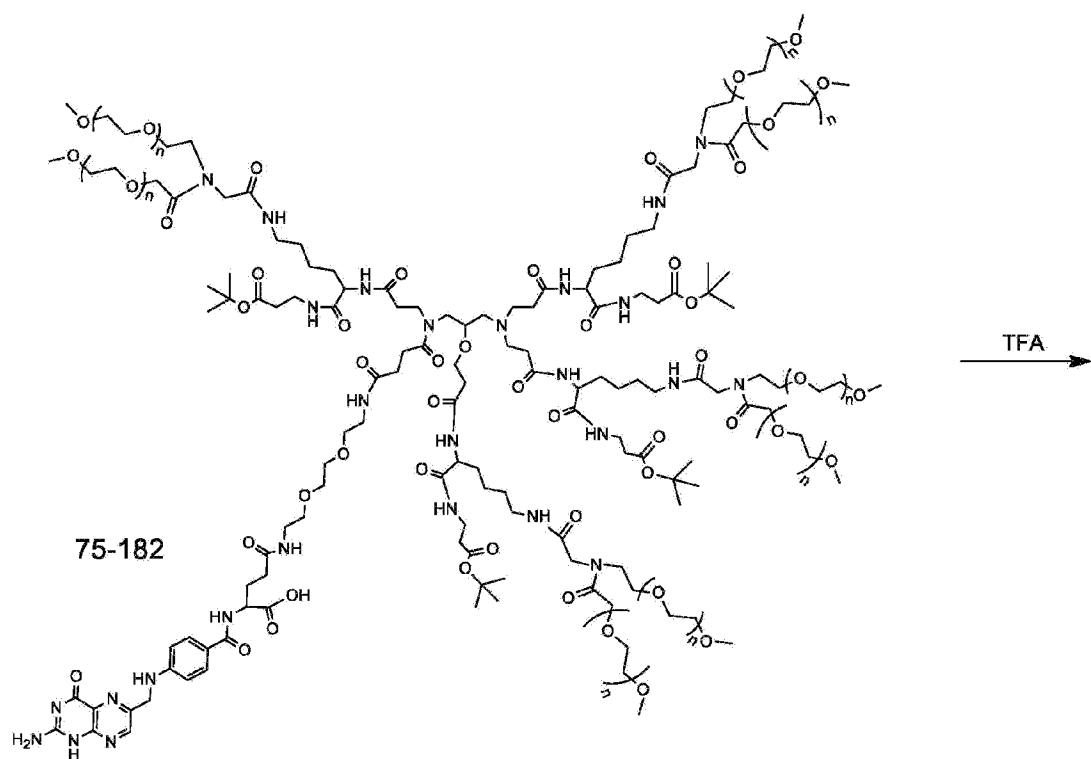
[0716] 12.13 85-26的制备

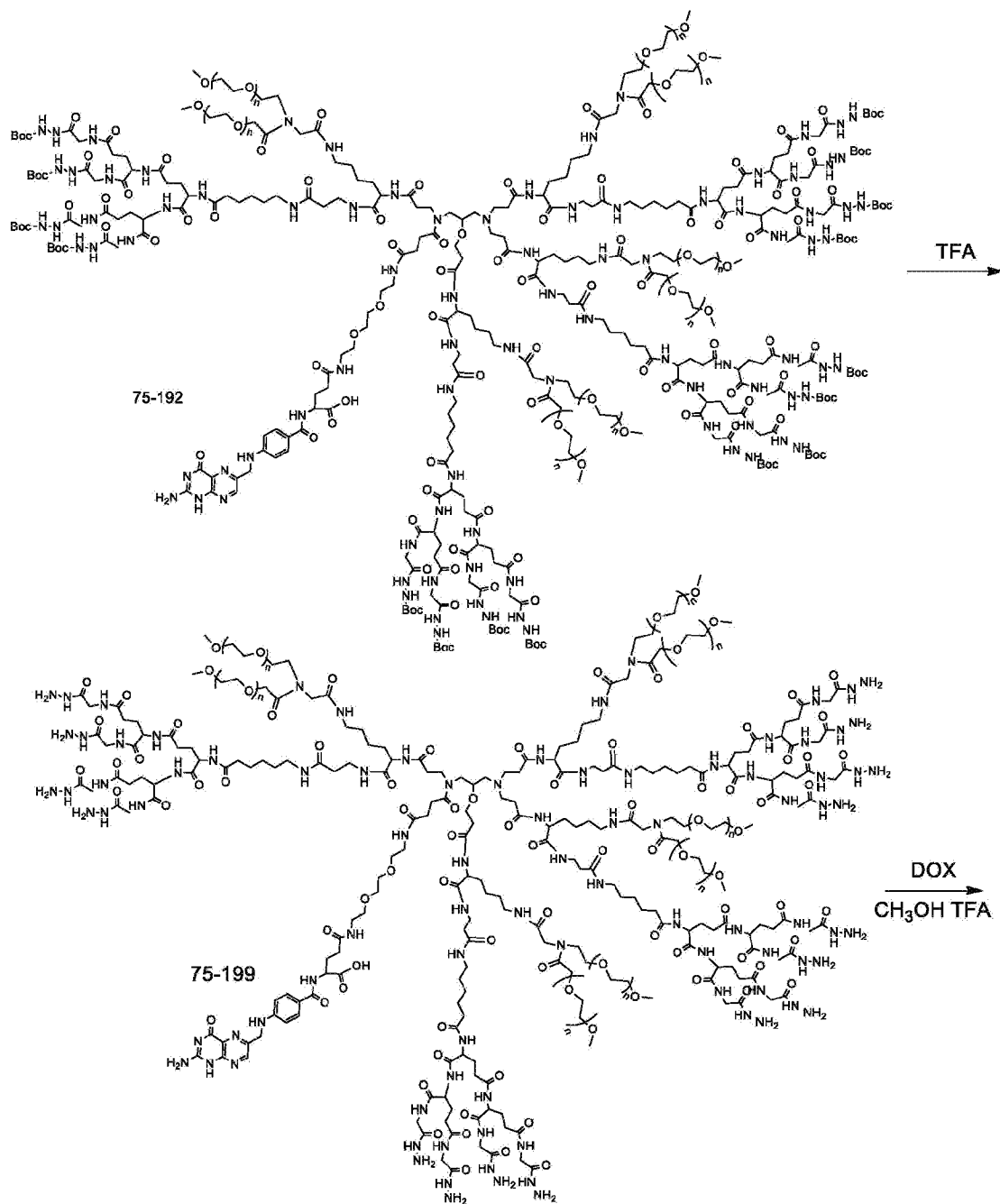


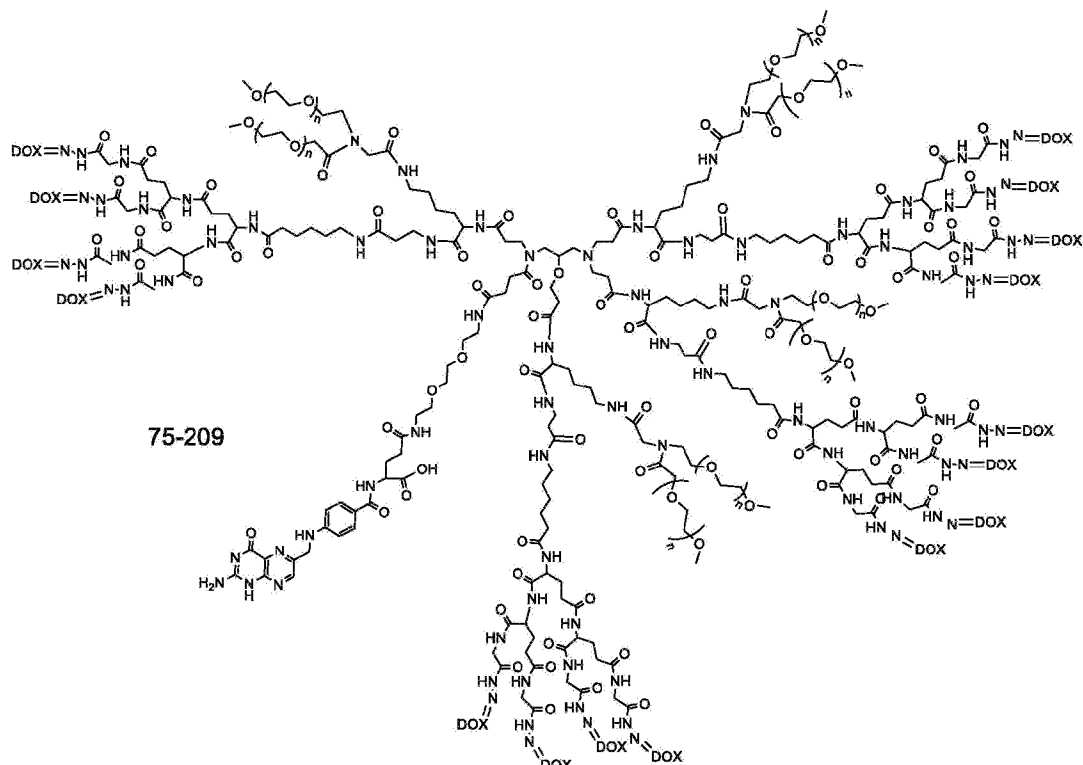
[0717] 将85-23(0.27g, 0.0053mmol)、81-189(0.12g, 0.1291mmol)、HBTU(0.048g, 0.1291mmol)和HOBT(0.017g, 0.1291mmol)加入到250ml圆底烧瓶中, 用DMF(15ml)使其溶解后, 在室温下搅拌约20分钟, 然后缓慢滴加DI EA(0.07ml, 0.4304mmol), 滴加完毕后, 并将反应烧瓶继续置于室温下搅拌。反应结束后, 加入正己烷(150ml)和甲基叔丁基醚(100ml)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复3次。抽滤得到固体产物, 将得到的固体产物用二氯甲烷和甲醇混合溶剂溶解, 干法上样, 以1%氨水/5-10% 甲醇/二氯甲烷混合溶液为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩、真空烘箱干燥得到产品0.2g。¹H-NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 8.39-8.35(m, 16H), 8.18-8.15(m, 18H), 8.11-8.05(m, 80H), 7.93-7.86(m, 96H), 7.27-7.20(m, 130H), 4.56-4.48(m, 15H), 4.37-4.32(m, 36H), 4.26-4.16(m, 60H), 4.04-3.98(m, 58H), 3.96-

3.92(m,36H),3.66–3.60(m,156H),3.51–3.50(m,3828H),3.25–3.22(m,50H),3.15–
2.12(m,66H),3.07–3.02(m,50H),2.81–2.76(m,50H),2.75–2.72(m,26H),2.28–
2.20(m,76H),2.19–2.05(m,132H),1.79–1.76(m,65H),1.61–1.56(m,68H),1.54–
1.48(m,96H),1.25–1.20(m,34H),0.92–0.83(m,96H) 实施例13化合物75–209的合成

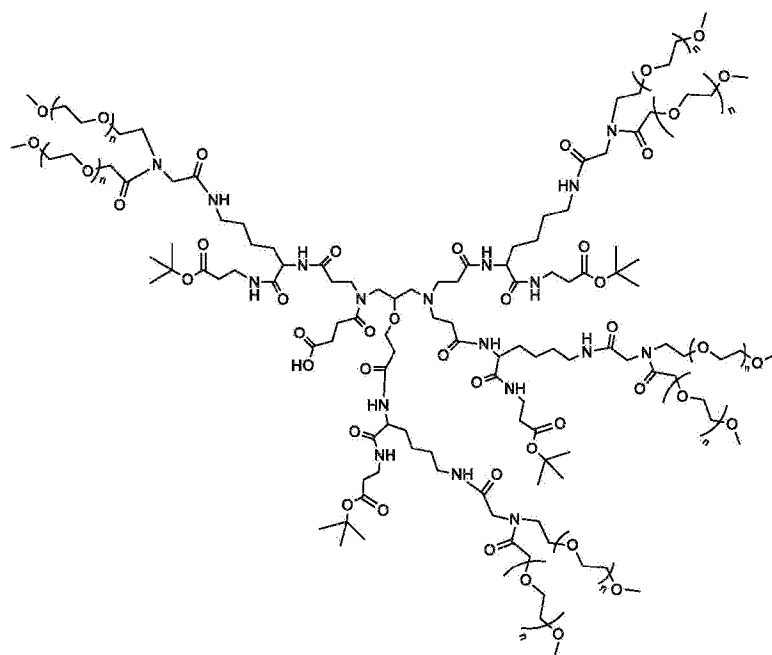








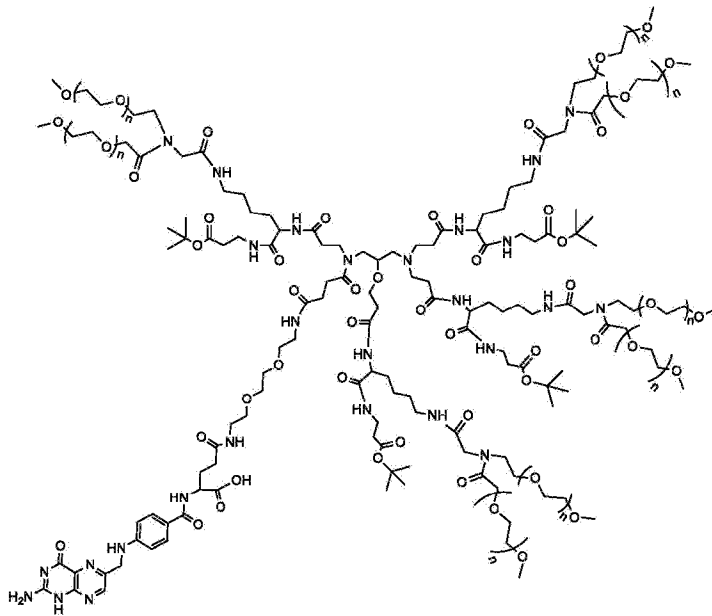
[0718] 13.1 75-129的制备



[0719] 将71-274(0.05g, 0.0333mmol)加入到250ml圆底烧瓶中, 然后加入超干DMF(10ml), 以超声波辅助溶解, 将混合液置于 -5°C 条件下搅拌10分钟, 再缓慢滴加DIEA(0.44ml, 2.666mmol), 继续搅拌10分钟后, 加入Y-NHS-10K(1.49g, 0.1466mmol), 在室温下避光低速搅拌反应。反应结束后, 加入

甲基叔丁基醚(450ml)沉降, 固体析出, 抽滤。滤饼重新用DMF溶解, 再加入甲基叔丁基醚(450ml)沉降, 如此重复三次。烘干滤饼得产物1.49g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 10.31–10.29(m,1H),8.14–8.08(m,12H),4.56–4.54(m,4H),3.59–3.55(m,13H),3.53–3.50(m,3840H),2.72–2.64(m, 14H),2.49–2.28(m,12H),2.40–2.38(m,2H),2.14–2.11(m,8H),1.81–1.77(m,8H),1.53–1.49(m,8H),1.39–1.37(m,36H),1.25–1.23(m,8H)

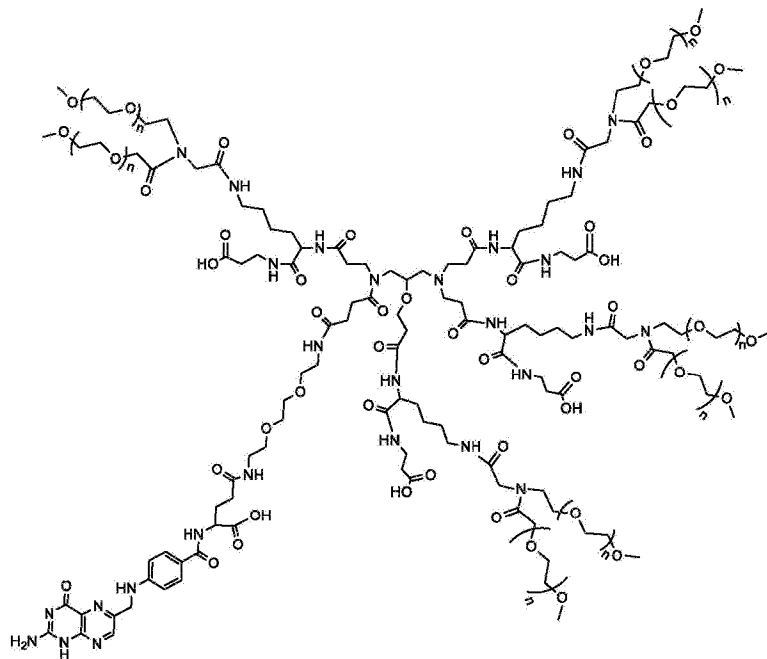
[0720] 13.2 75–182的制备



[0721] 将75–129(0.75g, 0.0178mmol)、74–185(0.01g, 0.0178mmol)、HBTU(0.01g, 0.0267mmol)和HOBT(0.003g, 0.0267mmol)混合于烧瓶中, 加入DMF(5ml), 以超声波辅助溶解, 置于–5℃恒温反应浴30min后, 滴加DIEA(0.1ml, 0.08mmol), 常温搅拌反应2小时, 点TLC检测反应进度。反应结束后, 用甲基叔丁基醚(300ml)和正己烷(100ml)沉降, 倒出上清液, 如此重复3次。最后过滤得到固体, 用甲醇/二氯甲烷混合溶剂溶解, 再加入硅胶粉蒸干, 放入烘箱, 干法上样, 先后用二氯甲烷和2–4% 甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集、干燥得产品0.39g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 10.31–10.29(m,1H),9.05–9.04(m,1H),8.56–8.45(m,3H),8.03–7.98(m,14H),7.56(m,2H),6.68(m,2H),4.28–4.21(m,5H),4.08–4.06(m,2H),3.88–3.82(m,4H),3.65–3.60(m,21H),3.53–3.50(m,3840H),3.29–3.07(m,4H),2.76–2.72(m,2H),2.63–2.61(m,16H),2.56–

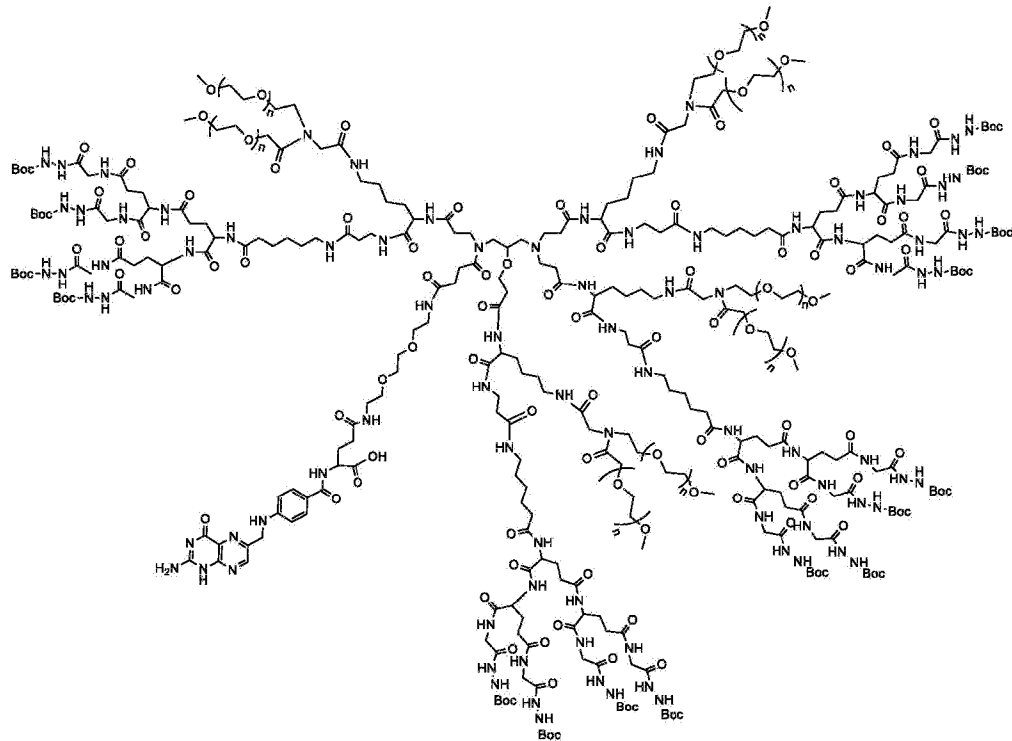
2.52(m,16H),2.10–2.05(m,4H),1.79–1.76(m,8H),1.60–1.53(m,8H),1.39–
1.37(m,36H),1.25–1.22(m,8H)

[0722] 13.3 75–187的制备



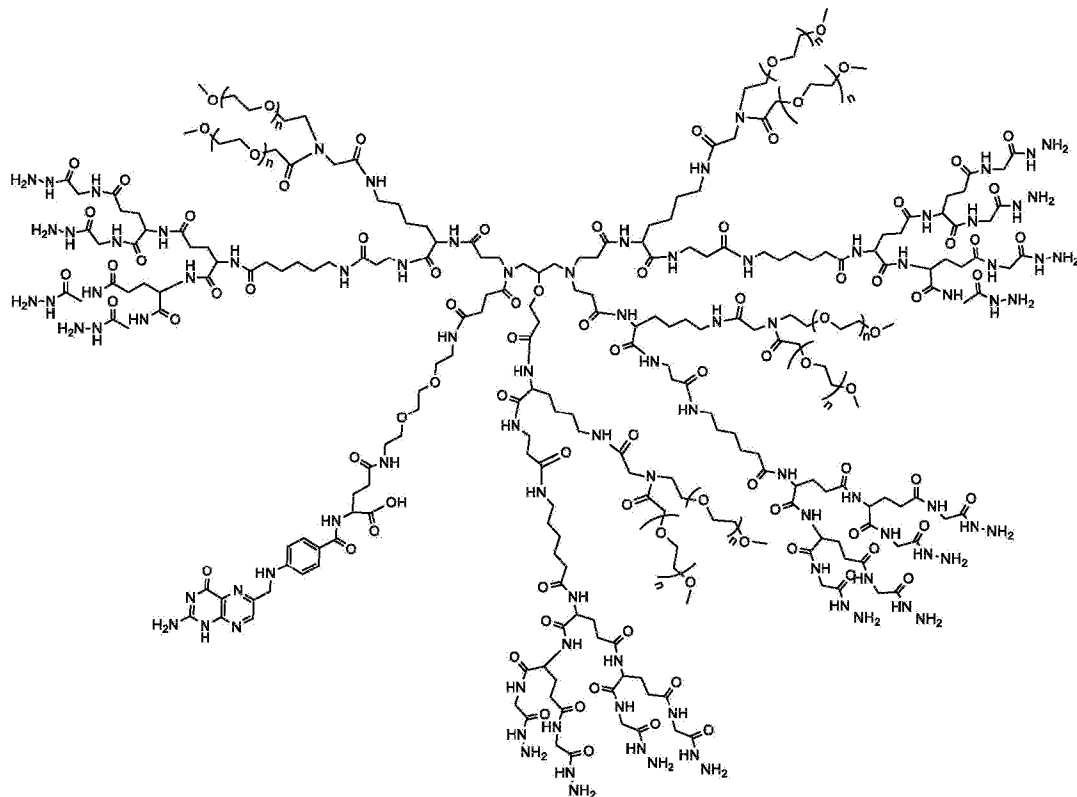
[0723] 在装有原料75–182(0.39g,0.00912mmol)的250ml烧瓶中加入T
FA(0.2ml, 0.7299mmol),搅拌反应2小时,点TLC观察。反应完成后,减压浓
缩,加入甲基叔丁基醚和正己烷沉降,倒出上清液,如此重复3次。抽滤、干
燥得到产品0.34g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 10.57–10.29(m,5H),9.05–
9.04(m,1H),8.56–8.45(m,3H),8.15–8.03(m,14H),7.57–7.55(m,2H),6.68–
6.64(m,2H),4.55–4.53(m,5H),4.39–4.37(m,2H),3.88–3.82(m,4H),3.65–
3.54(m,21H),3.53–3.50(m,3840H),3.14–3.07(m,4H),2.76–2.72(m,2H),2.63–
2.61(m,16H),2.56–2.52(m,16H),2.10–2.05(m,4H),1.79–1.76(m,8H),1.64–
1.56(m,8H),1.27–1.22(m,8H)

[0724] 13.4 75–192的制备



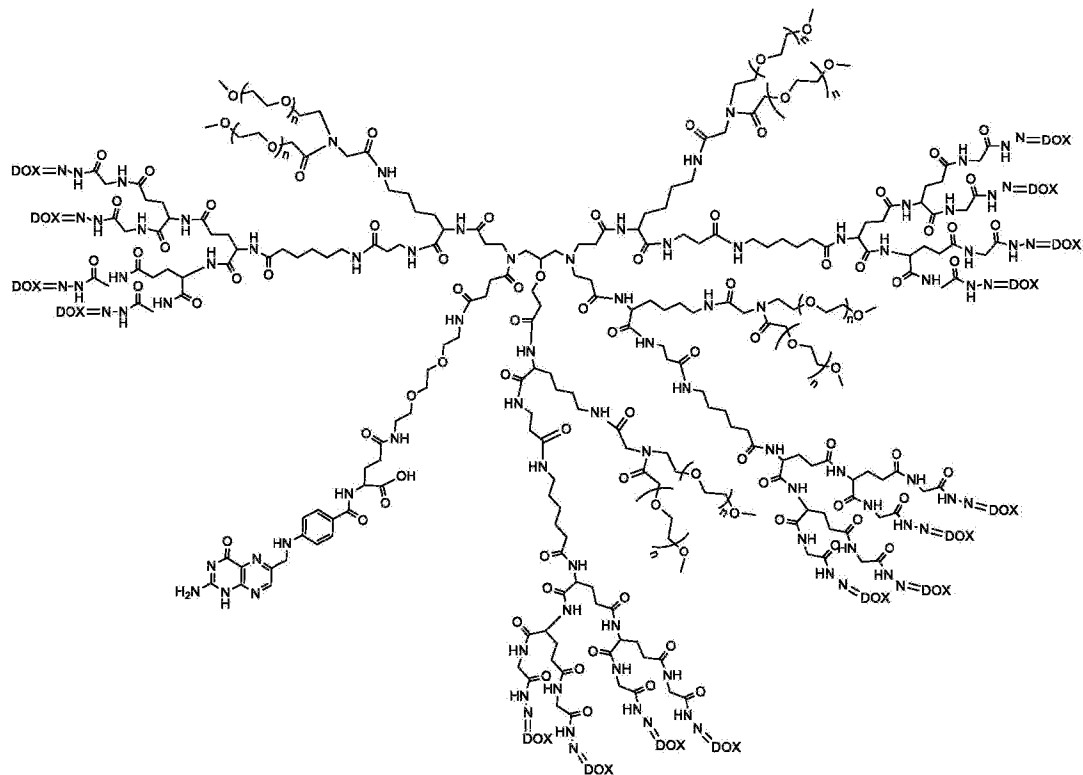
[0725] 将75-187(0.26g, 0.0071mmol)、70-201(0.03g, 0.0284mmol)、HBTU(0.016g, 0.0423mmol)和HOBT(0.005g, 0.0423mmol)混合于250ml烧瓶中, 加入DMF(5ml), 以超声波辅助溶解, 置于-5℃恒温反应浴30min后, 滴加DIEA(0.2ml, 0.1269mmol), 常温搅拌反应2小时, 点TLC检测反应进度。反应结束后, 用甲基叔丁基醚(100ml)和正己烷(50ml)沉降, 倒出清液后, 再加入甲基叔丁基醚(100ml)和正己烷(50ml)沉降, 如此重复3次。得到固体用混合溶剂溶解, 再加入硅胶粉0.7g, 蒸干, 放入烘箱, 干法上样, 以2-6%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集、干燥得到产品0.25g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 10.30-10.29(m,1H),9.09-9.08(m,1H),8.83-8.73(m,16H),8.35-7.65(m,64H),7.55-7.54(m,2H),7.29-7.11(m,4H),6.55-6.53(m,2H),4.29-4.15(m,21H),3.83-3.66(m,50H),3.53-3.50(m,3840H),3.10-3.08(m,4H),2.84-2.60(m,26H),2.41-2.37(m,8H),2.25-2.05(m,5H),1.52-1.47(m,16H),1.40-1.37(m,144H),1.27-1.22(m,24H)

[0726] 13.5 75-199的制备



[0727] 在装有75-192(0.25g,0.00406mmol)的250ml烧瓶中加入TFA(0.1ml, 1.301mmol), 搅拌反应2小时, 点TLC观察反应进度。反应完成后, 加入甲基叔丁基醚(80ml) 和正己烷(30ml)沉降, 倒出清液后, 再加入甲基叔丁基醚(100ml)和正己烷(50ml) 沉降, 如此重复3次。抽滤, 得到产品0.24g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 10.30-10.29(m,1H),9.09-9.08(m,1H),8.56-8.50(m,16H),8.31-7.76(m,46H),7.52-7.51(m,2H),7.21-7.14(m,4H),6.50-6.49(m,2H),4.28-4.20(m,21H),3.87-3.63(m,50H),3.53-3.50(m,3840H),3.12-3.08(m,4H),2.82-2.63(m,26H),2.42-2.36(m,8H),2.21-2.01(m,92H),1.55-1.48(m,16H),1.25-1.22(m,24H)

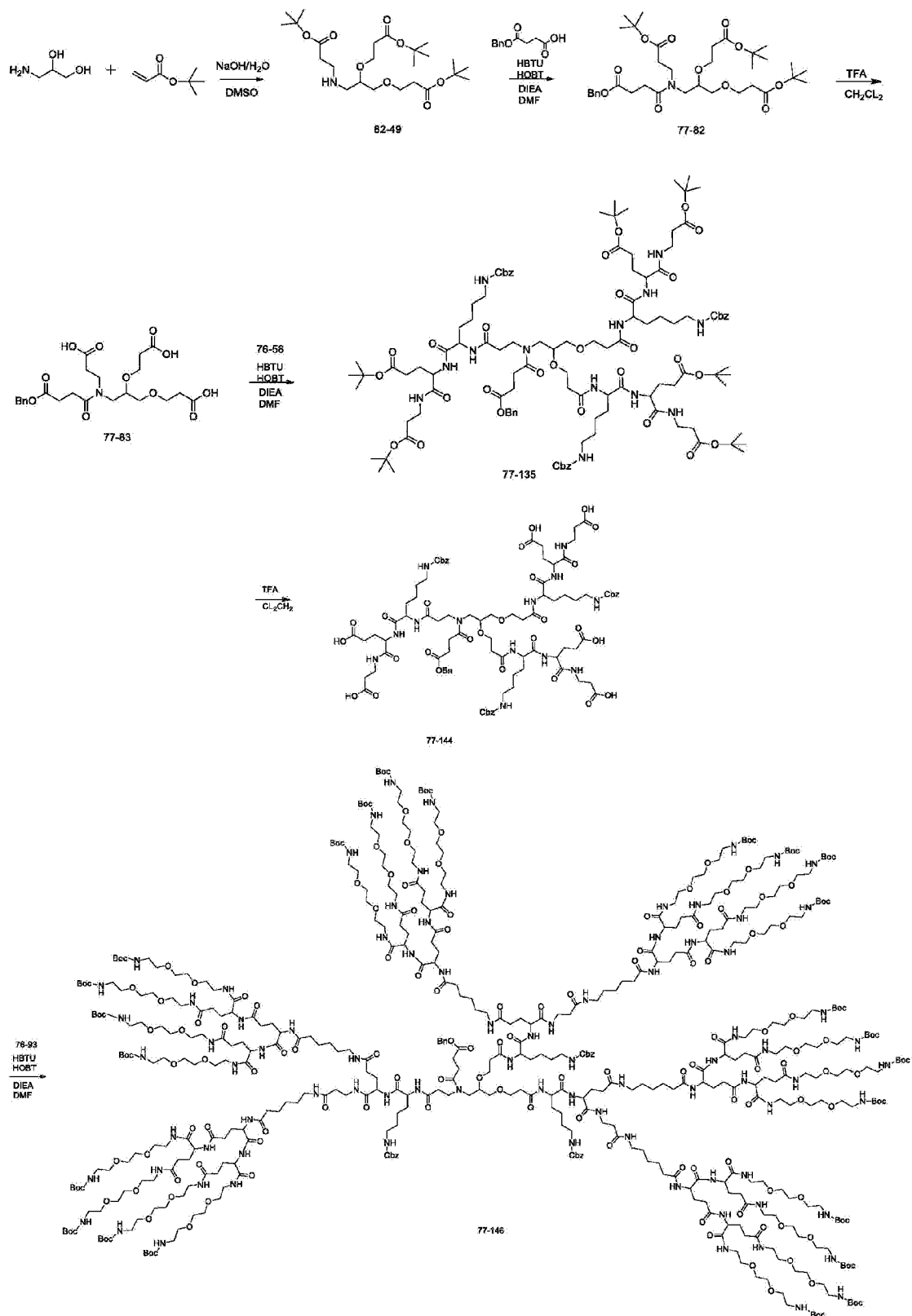
[0728] 13.6 75-209的制备

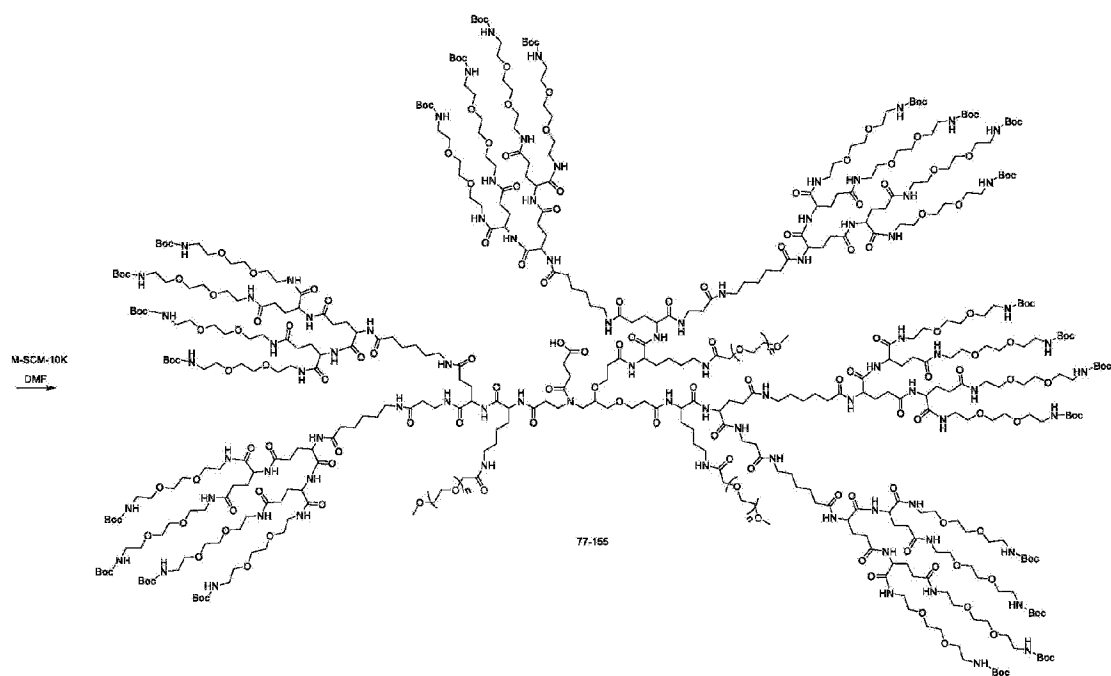
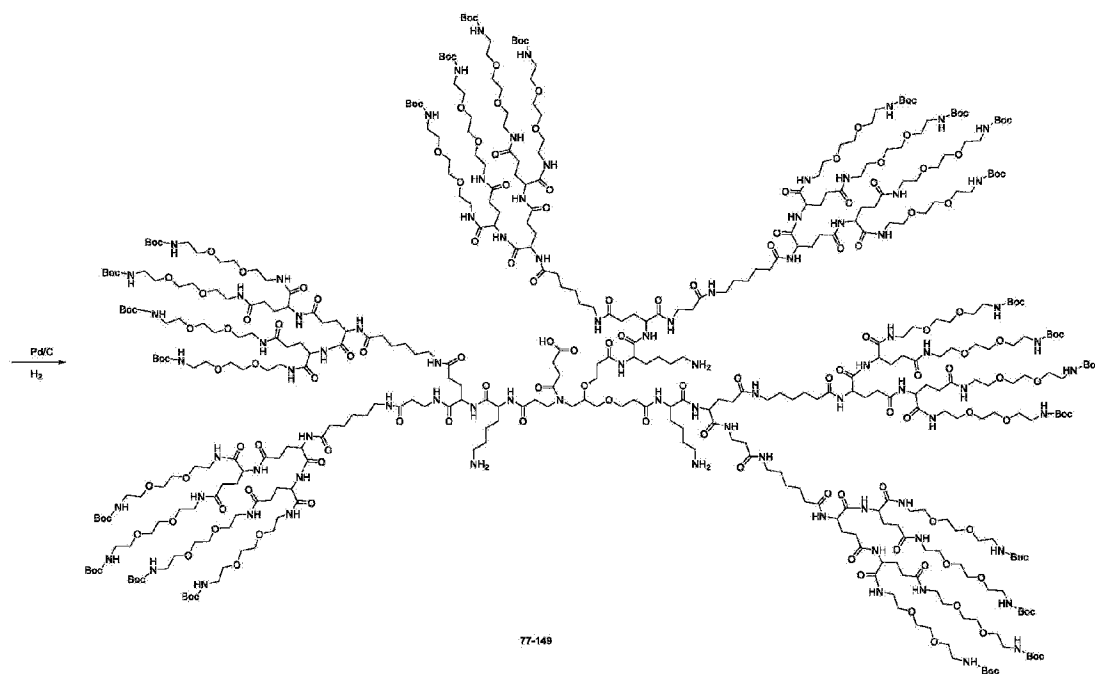


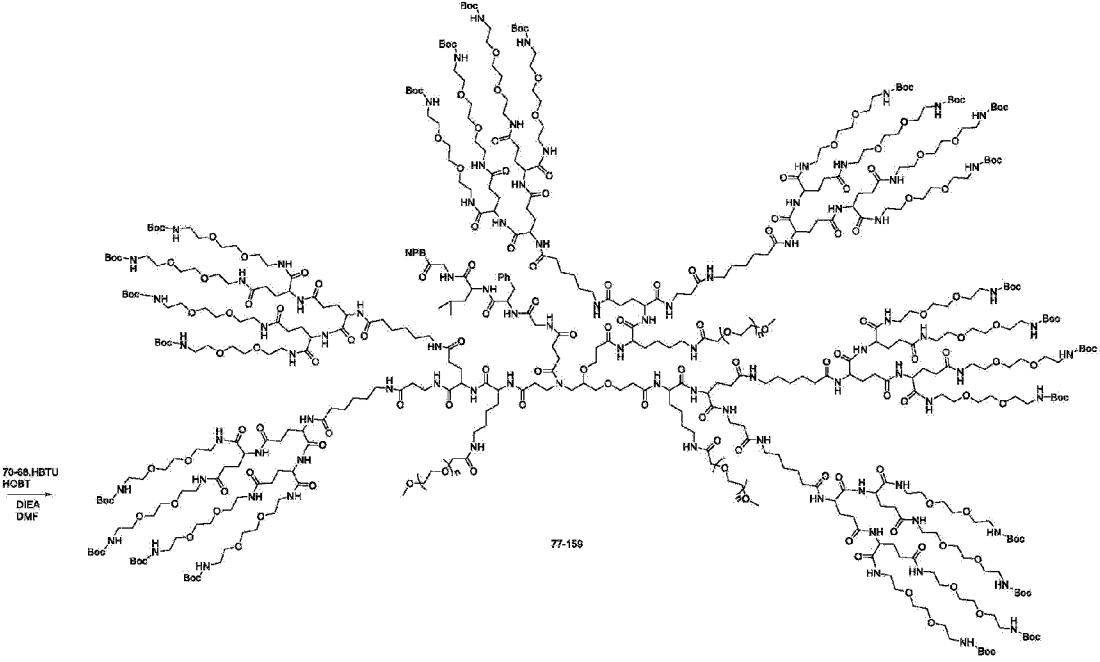
[0729] 将75-199(0.24g, 0.00400mmol), DOX.HCl(0.0409g, 0.070mmol)和甲醇(3ml)混合, 以超声波辅助溶解, 然后加入TFA(0.05ml)反应48小时。反应结束后, 浓缩蒸出甲醇和TFA, 加入甲基叔丁基醚和正己烷沉降, 倒出清液后, 再加入甲基叔丁基醚(100ml)和正己烷(50ml)沉降, 如此重复3次。用乙酸乙酯(10ml)溶解, 石油醚(30ml)沉降, 如此重复3次。抽滤得到固体, 得到产品0.22g。

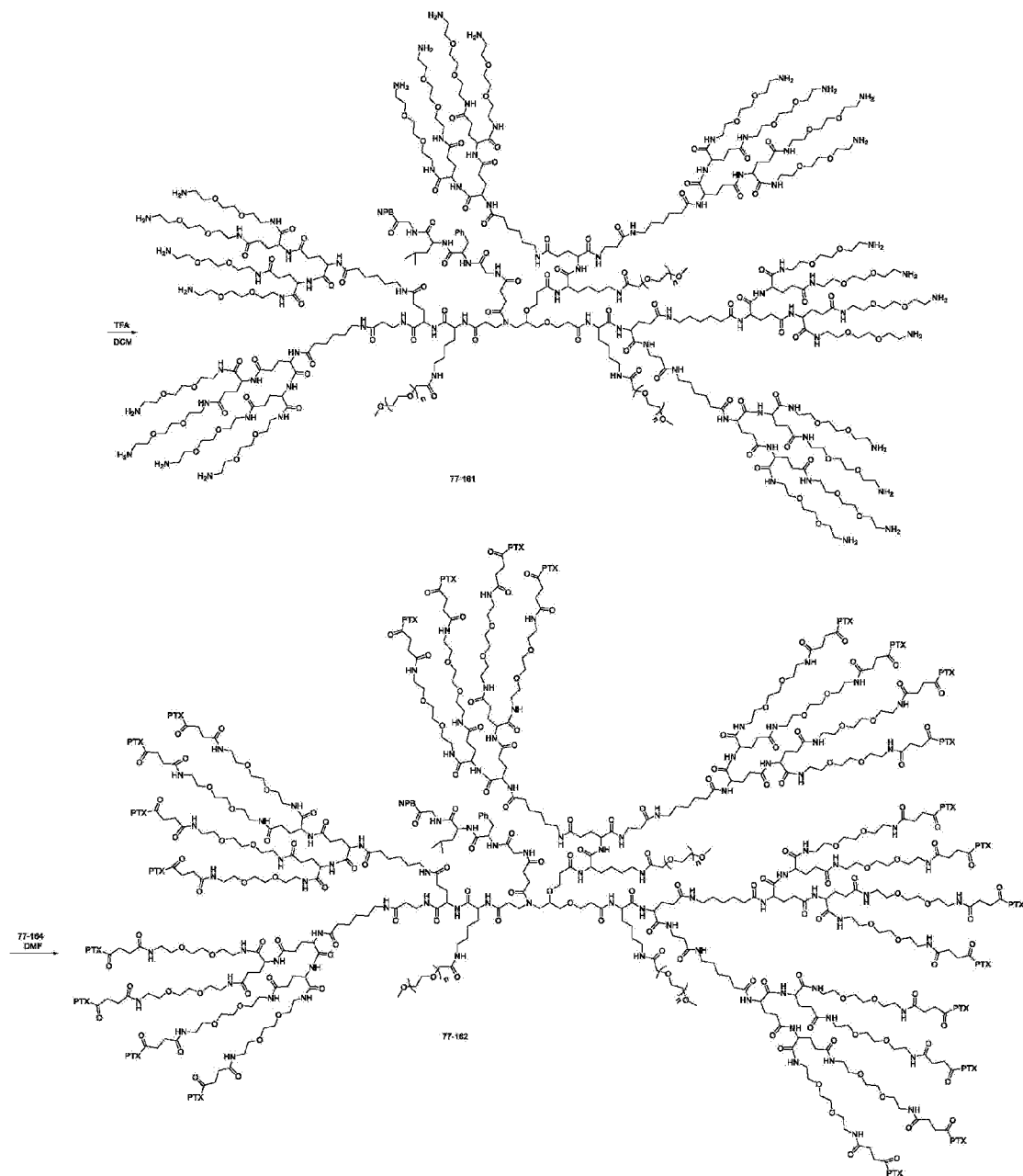
$^1\text{H-NMR}$ (600MHz,DMSO- d_6) δ 10.30-10.29(m,1H),9.04-9.03(m,1H),8.42-8.27(m,16H),8.11-7.75(m,96H),7.55-7.54(m,2H),7.19-7.08(m,22H),5.49-5.27(m,64H),4.63-4.40(m,16H),4.30-4.19(m,39H),4.01-3.98(m,16H),3.85-3.73(m,50H),3.63-3.56(m,65H),3.53-3.50(m,3840H),3.44-3.41(m,64H),3.25-3.23(m,36H),2.74-2.72(m,8H),2.63-2.60(m,26H),2.25-2.10(m,124H),1.52-1.49(m,23H),1.35-1.32(m,48H),1.20-1.14(m,48H)

[0730] 实施例14化合物77-162的合成

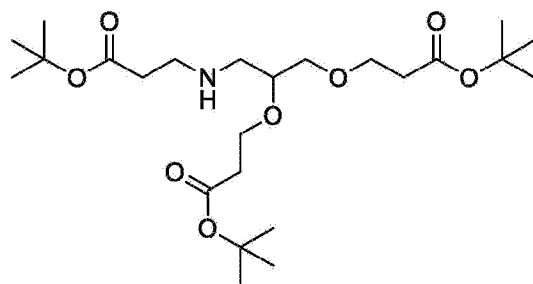








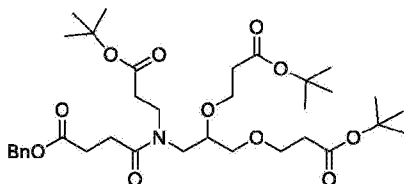
[0731] 14.1 82-49的制备



[0732] 称取3-氨基-1, 2-丙二醇(5.0g, 54.879mmol)加入500ml烧瓶中, 加入DMSO(20ml)使其完全溶解, 在15℃和氮气保护下加入5.0mol/L的NaOH溶液

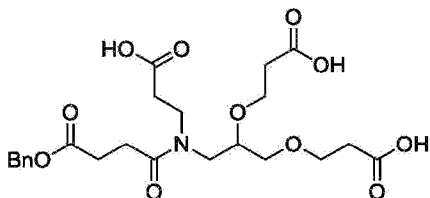
(2.0ml), 搅拌反应5分钟后, 再缓慢滴加丙烯酸叔丁酯(23.9ml, 164.637mmol), 滴毕, 取出于室温下搅拌反应24小时。反应结束后, 加入饱和NaCl溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取, 静置分层后收集有机相, 水相再用乙酸乙酯(200ml×3)萃取。合并有机相, 蒸干至固体, 再用1/4的甲醇/二氯甲烷溶液溶解, 加入硅胶粉(100ml), 蒸干, 呈粉末状固体, 干法上样, 以20%乙酸乙酯/石油醚混合溶液为洗脱剂进行柱层析, 收集、浓缩、真空烘箱干燥得到产品2.22g, 产率8.51%。

[0733] 14.2 77-82的制备



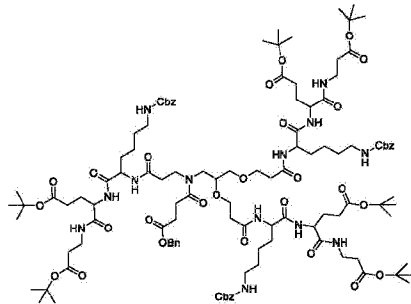
[0734] 称取82-49(1g, 2.1025mmol)、丁二酸苄酯(0.48g, 2.3128mmol)、HBTU(0.96g, 2.523mmol)和HOBT(0.34g, 2.523mmol)加入500ml烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于-5℃下, 缓慢滴加DIEA(0.83ml, 5.046mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应结束后, 加入饱和NaCl溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取, 静置分层后收集有机相, 水相再用乙酸乙酯(200ml×3)萃取。合并有机相蒸干至固体, 再用1/4的甲醇/二氯甲烷混合溶液溶解, 加入硅胶粉(100ml)蒸干, 呈粉末状固体, 干法上样, 以乙酸乙酯/石油醚为洗脱剂进行柱层析, 收集、浓缩、真空烘箱干燥得到产品1.1g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 7.44-7.26(m,5H),5.12-5.05(m,2H),3.75-3.66(m,1H),3.63-3.47(m,5H),3.44-3.33(m,3H),2.68-2.52(m,4H),2.45-2.34(m,5H),1.44-1.34(m,27H); ESI[M+H⁺]666.38

[0735] 14.3 77-83的制备



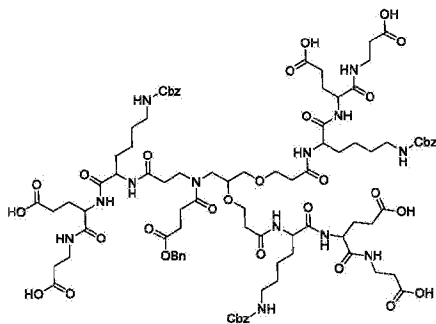
[0736] 将77-82(0.476g, 0.7157mmol)、TFA(1.59mL, 21.471mmol)和二氯甲烷(5mL)置于250mL烧瓶溶解, 室温搅拌反应至结束。反应完成后, 减压浓缩反应液, 再加入正己烷(20mL)和甲基叔丁基醚(50mL)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复3次。抽滤得到固体产物, 真空烘箱干燥得到产品0.4175g。

[0737] 14.4 77-135的制备



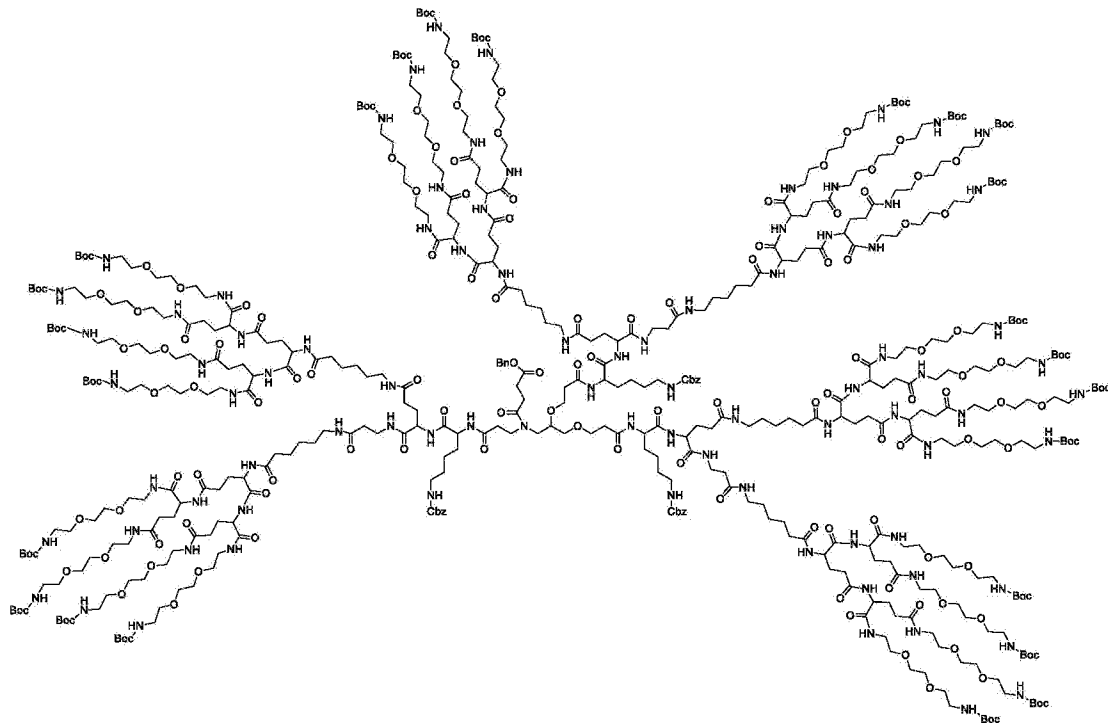
[0738] 称取76-58(3.28g, 5.53mmol)、77-83(0.8346g, 1.67mmol)、HBTU(2.216g, 5.845mmol)和HOBT(0.789g, 5.845mmol)加入500ml烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 在-5℃下缓慢滴加DIEA(1.932ml, 11.69mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下继续搅拌反应过夜。反应结束后, 加入饱和NaCl溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取, 静置分层后收集有机相, 水相再用乙酸乙酯(200ml × 3)萃取。合并有机相, 蒸干至固体, 再用1/4的甲醇/二氯甲烷混合溶液溶解, 加入硅胶粉(100ml), 蒸干, 呈粉末状固体, 干法上样, 以3-5% CH₃OH/CH₂Cl₂为洗脱剂进行柱层析, 收集、浓缩、真空烘箱干燥得到产品2.5g, 产率87.38%。ESI[M + Na⁺]2244.59

[0739] 14.5 77-144的制备



[0740] 将77-135(0.8g, 0.3601mmol)、TFA(0.268mL, 3.601mmol)和二氯甲烷(5mL)置于250mL烧瓶溶解, 室温搅拌反应至结束。反应完成后, 减压浓缩反应液, 再加入正己烷(20mL)和甲基叔丁基醚(50mL)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复3次。最后抽滤得到固体产物, 真空烘箱干燥得到产品0.9605g。

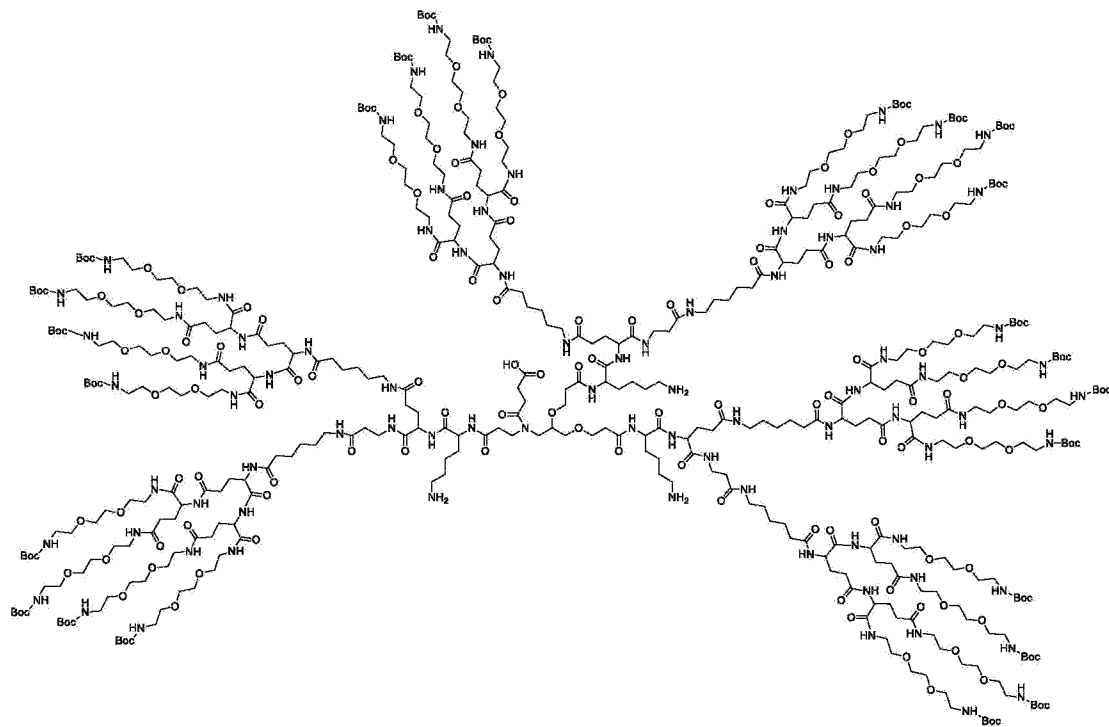
[0741] 14.6 77-146的制备



[0742] 称取77-144(0.678mmol, 0.3601mmol)、HBTU(1.229g, 3.24mmol)和HOB T(0.437g, 3.24mmol)加入装有76-93(3.3g, 2.376mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 在-5℃下缓慢滴加DIEA(1.07ml, 6.481mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应完成后, 加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复3次。抽滤得到固体产物, 收集、干燥得到产品2.5g, 产率60%。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.22(s,11H),8.03(m,23H),7.81m,19H),7.33(s,21H),7.20(s,3H),6.76(s,19H),6.41(s,2H),5.02(m,8H),4.14(m,23H),3.48(s,92H),3.44-3.33(m,117H),3.24(s,25H),3.17(s,37H),3.05(m,46H),2.99-2.91(m,16H),2.60(

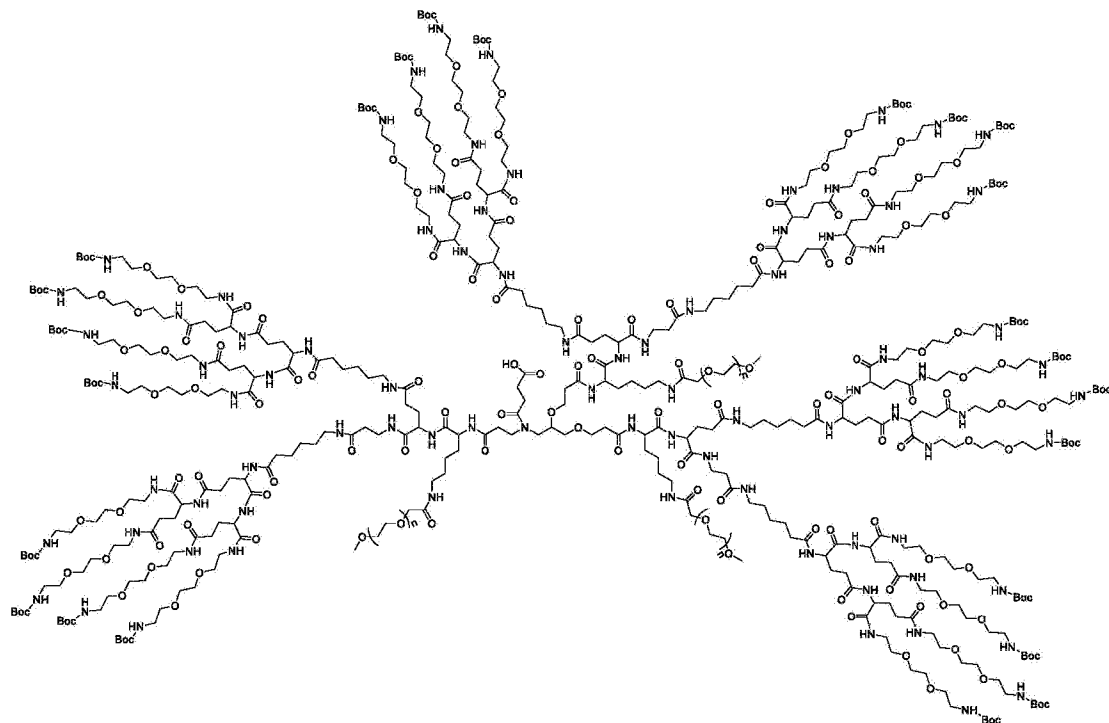
m,6H),2.39(s,8H),2.21(s,7H),2.10(s,48H),1.79(m,44H),1.47(s,19H),1.35
(m,216H),1.30–1.20(m,27H),1.05(s,5H),0.97(m,5H)

[0743] 14.7 77–149的制备



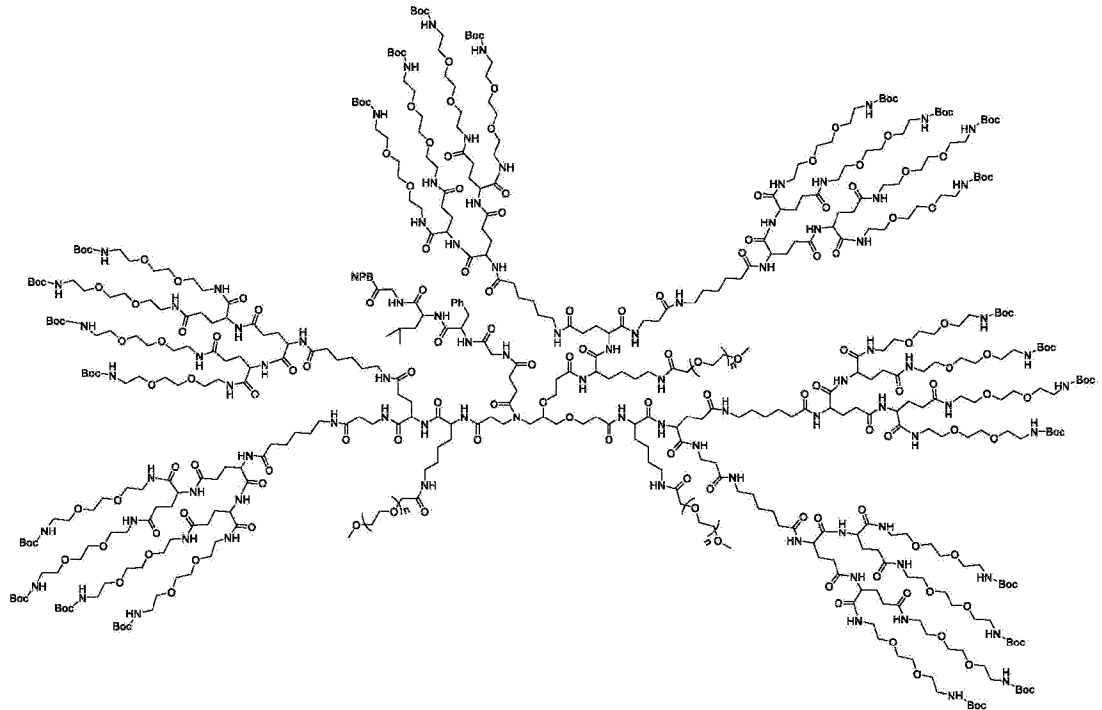
[0744] 将77–146(1.5g, 0.14402mmol)和10% Pd/C催化剂(0.01g)投入到氢化反应釜中, 然后加入CH₃OH(30ml)使其溶解。封闭氢化反应装置, 以水泵抽真空, 充入约2MPa的氢气, 如此重复3次, 最终调节氢化反应装置上的压力读数为1.8MPa, 然后在30摄氏度下过夜反应。反应结束后, 将反应液用硅藻土通过布氏漏斗过滤, 滤饼用甲醇(3mL×3)清洗, 滤液装入500mL的圆底烧瓶中减压旋蒸, 并以甲苯共沸除甲醇得产品1.2g。

[0745] 14.8 77–155的制备



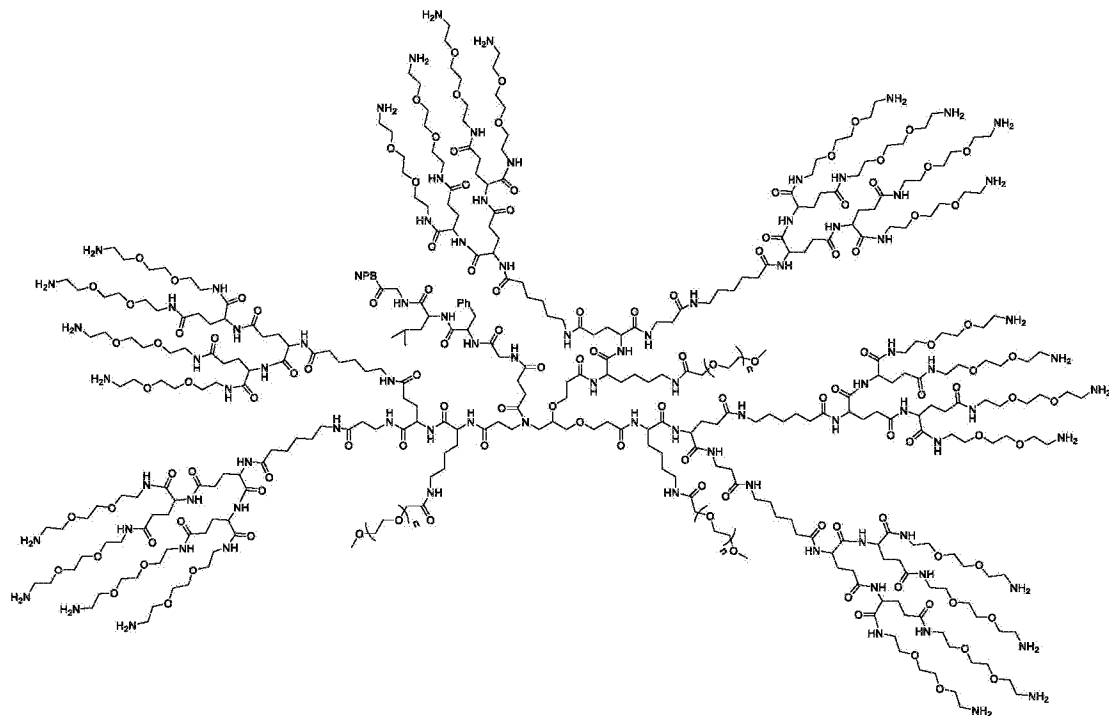
[0746] 将77-149(0.85g,0.0853mmol)置于250ml烧瓶中,用DMF(15ml)使之溶解,将反应置于-5℃搅拌10分钟,再缓慢滴加DIEA(2.2ml, 13.216mmol),继续低温下搅拌30分钟后,加入M-SCM-10K(3g, 0.2816mmol, 购于键凯, Lot Number: ZZ390P163),反应置于室温下避光低速搅拌一周。反应结束后,再加甲基叔丁基醚(200mL)和正己烷(70mL)沉降,固体析出,抽滤,滤饼用甲基叔丁基醚清洗(40mL X 3),收集滤饼、真空烘箱干燥得到产品3.5g,产率98%。

[0747] 14.9 77-159的制备



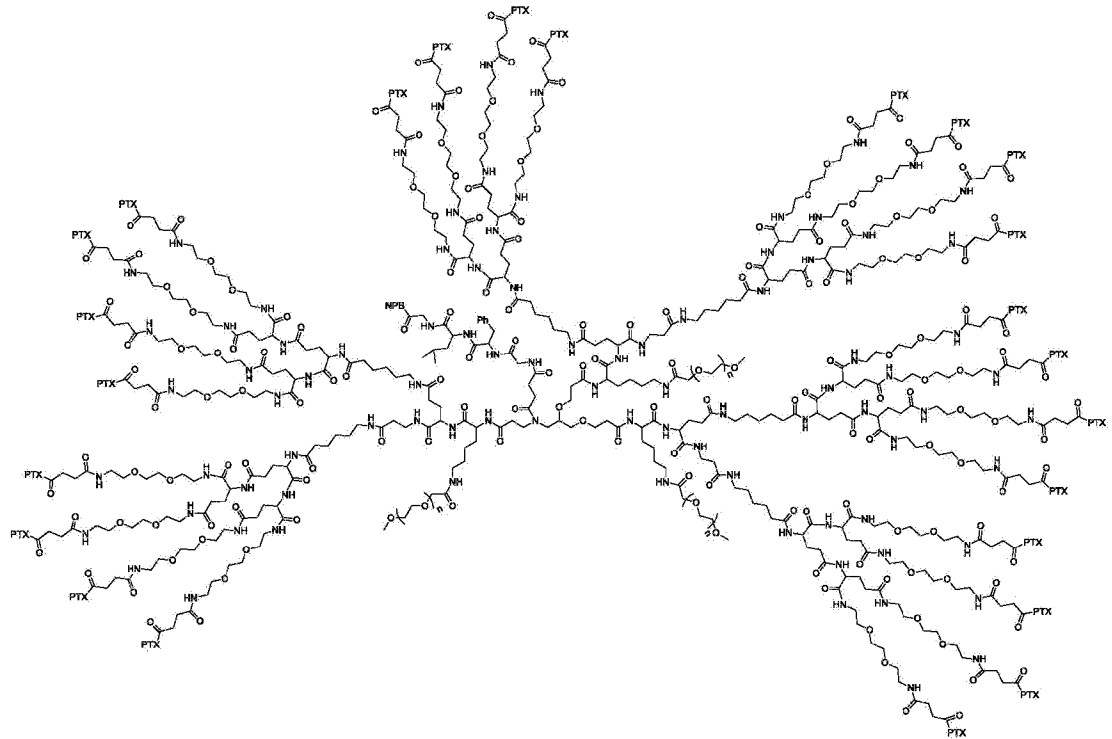
[0748] 称取77-155(3.5g, 0.08534mmol)、HBTU(0.161g, 0.426mmol)和HOBT(0.057g, 0.426mmol)加入装有70-68(0.292g, 0.426mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 在 -5°C 下缓慢滴加DIEA(0.061ml, 0.8534mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应完成后, 加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复3次, 抽滤得到固体产物, 再用1/4的甲醇/二氯甲烷混合溶液溶解, 加入硅胶粉(100ml), 蒸干, 呈粉末状固体, 干法上样, 以3-5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 为洗脱剂进行柱层析, 收集浓缩, 真空烘箱干燥, 得到产品3.8g。

[0749] 14.10 77-161的制备



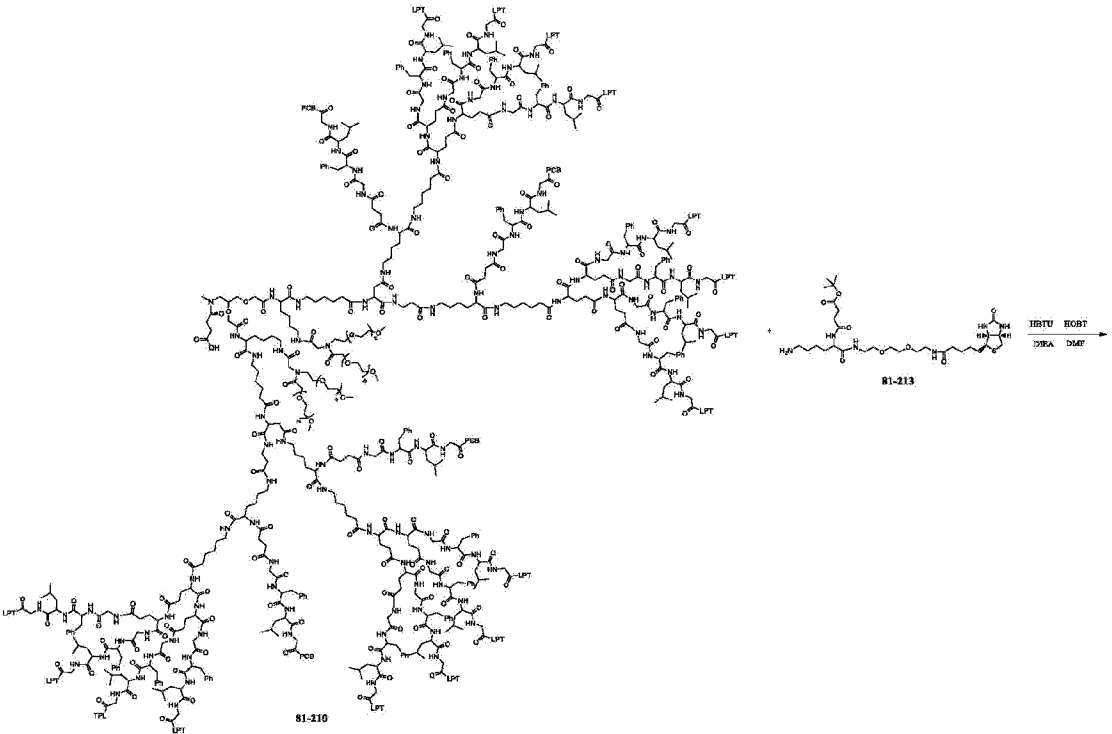
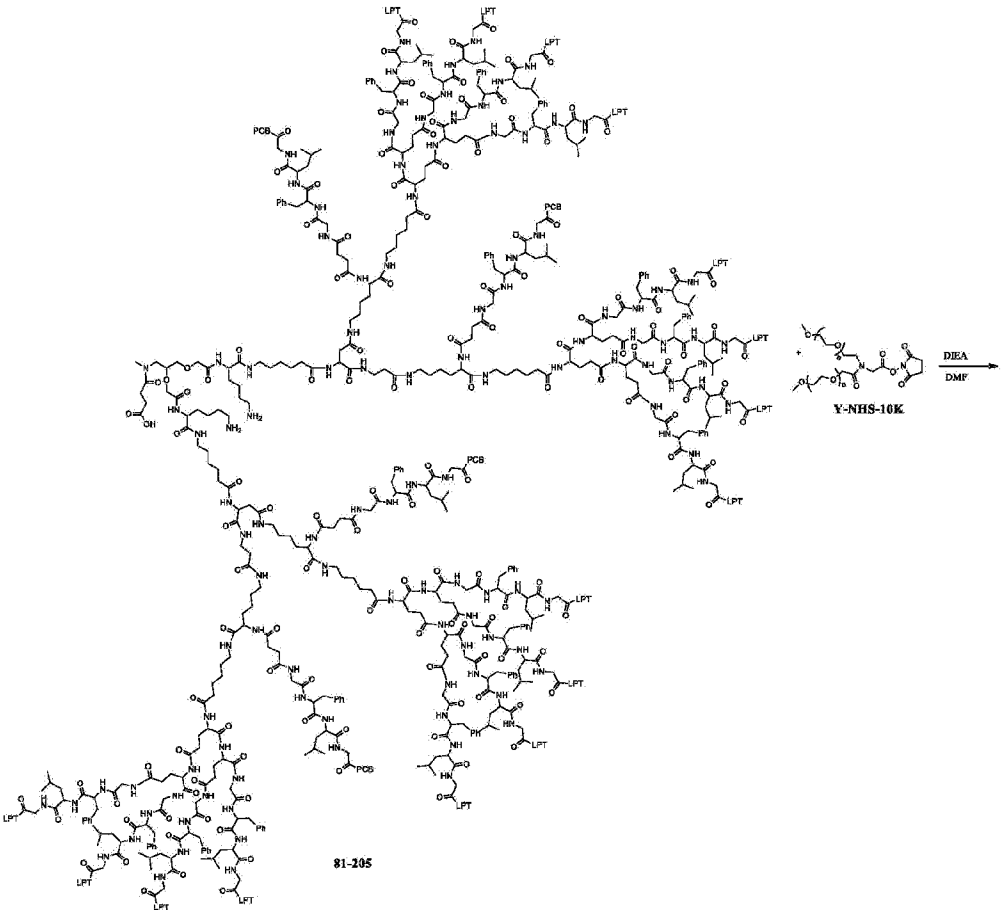
[0750] 在装有77-159(3.8g, 0.08534mmol)的烧瓶中加入二氯甲烷(5ml), 以超声波辅助溶解后加入TFA(1.5ml, 14mmol), 放于室温下搅拌反应过夜。反应结束, 用旋转蒸发仪将反应液中大部分TFA去除, 加入正己烷和甲基叔丁基醚沉降, 倒去上清液, 再加入正己烷和甲基叔丁基醚沉降, 如此重复3次, 最后蒸干至固体, 真空烘箱干燥得到产品3.39g。

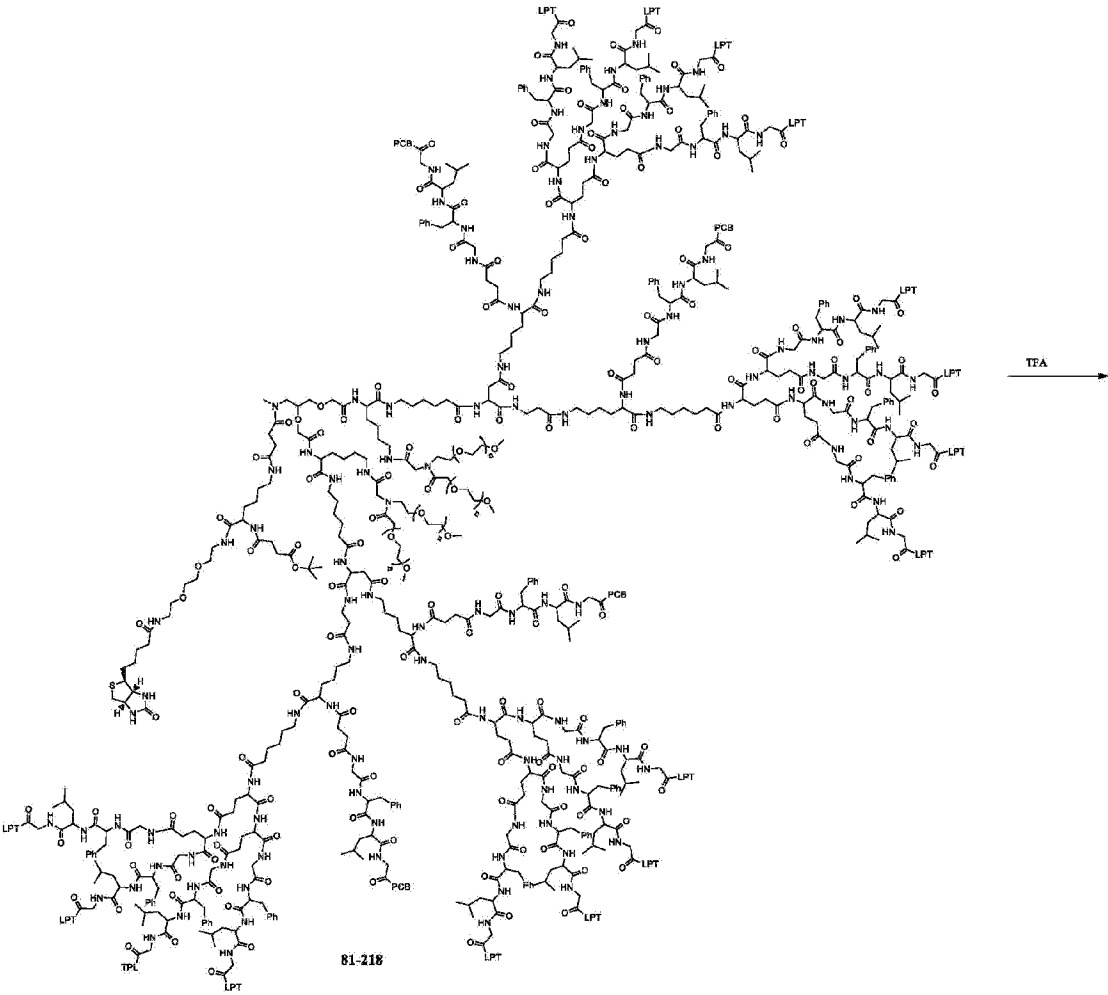
[0751] 14.11 77-162的制备

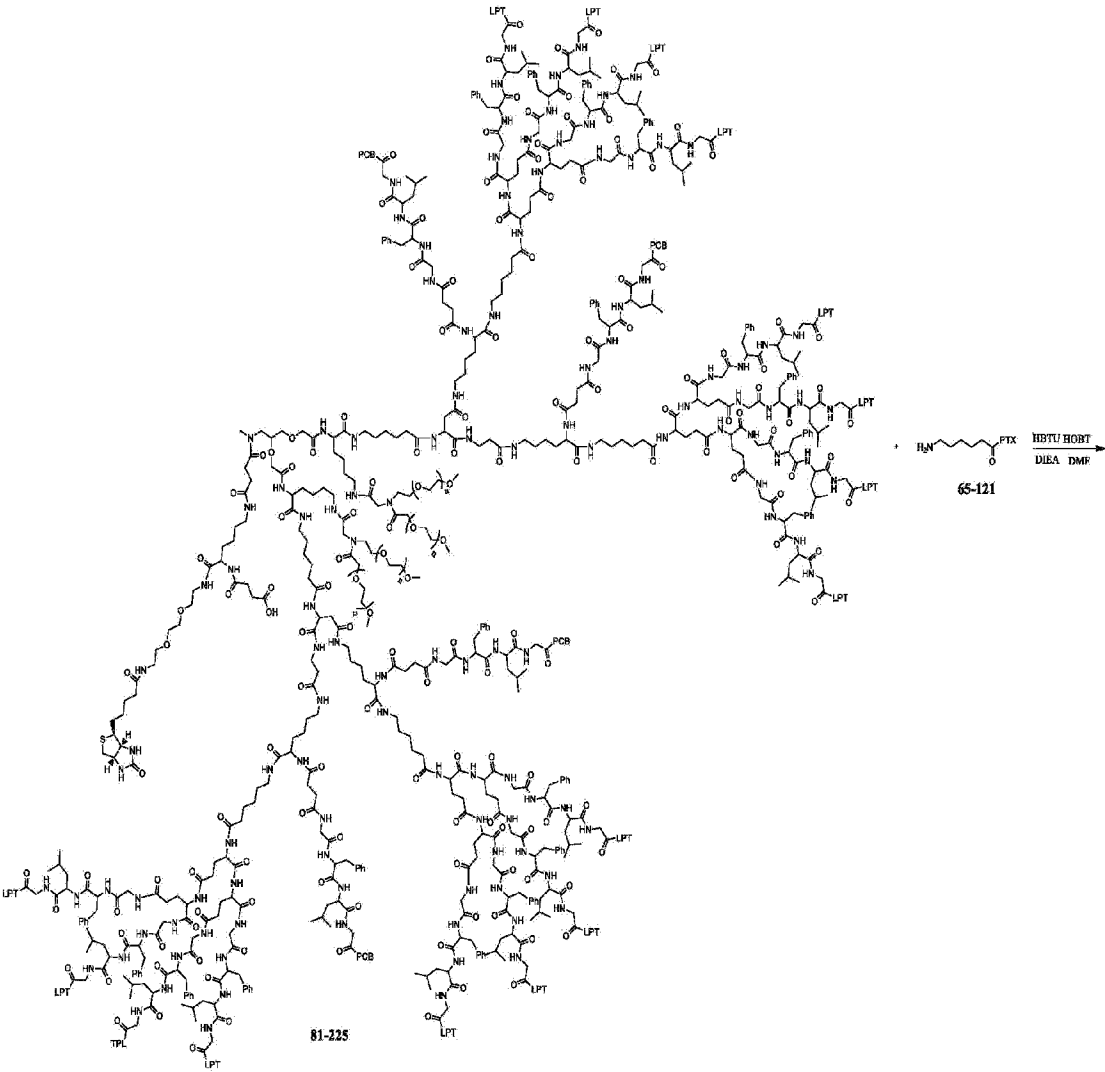


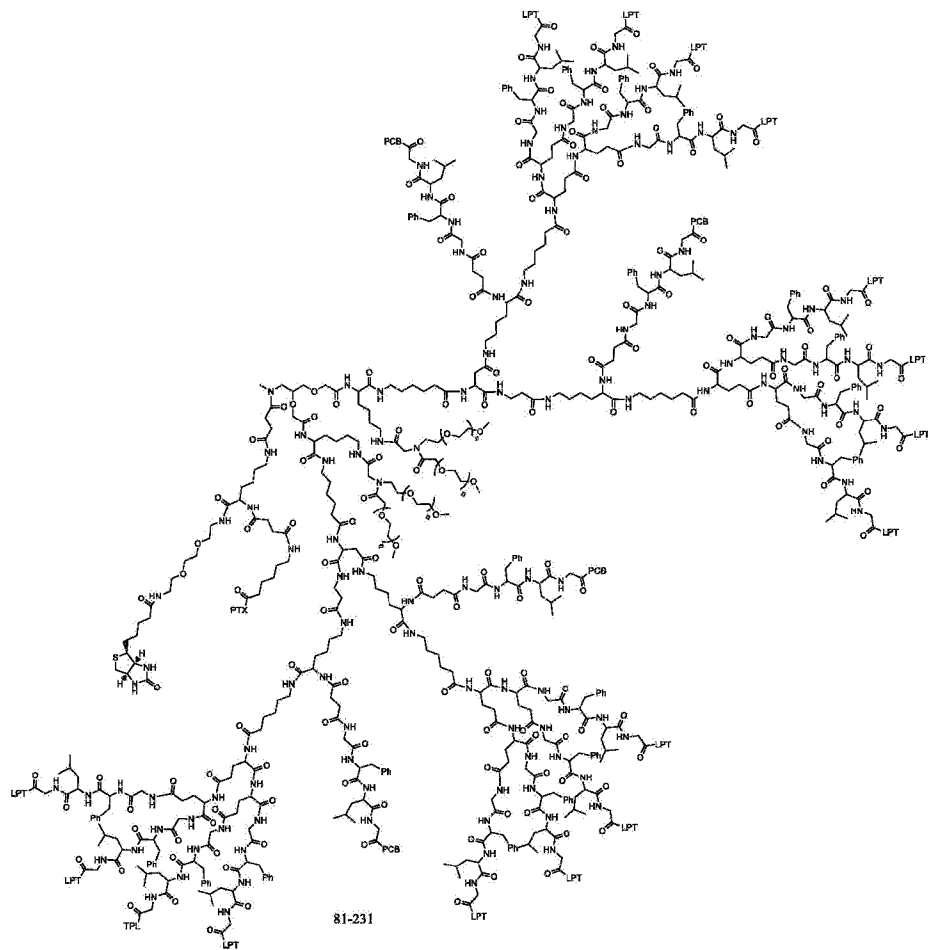
[0752] 将76-164(2.09g, 1.99mmol)中加入DIEA(1.345ml, 8.14mmol)与DMF(15ml)溶解, 再滴加 77-161(3g, 0.07538mmol)的DMF溶液, 搅拌反应过夜。反应完成后, 加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复3次。抽滤得到固体产物, 再用1/4的甲醇/二氯甲烷混合溶剂溶解, 加入硅胶粉(100ml), 蒸干, 呈粉末状固体, 干法上样, 先后以3-8%CH₃OH/CH₂Cl₂、0.5%氨水/8%CH₃OH/CH₂Cl₂为洗脱剂进行柱层析, 收集、浓缩、真空烘箱干燥得到产品0.9g, 产率19%。

¹H-NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 9.30-9.18(m, 24H), 8.29-8.19(m, 12H), 8.12-8.04(m, 22H), 8.01-7.92(m, 80H), 7.90-7.80(m, 71H), 7.78-7.69(m, 31H), 7.68-7.61(m, 48H), 7.58-7.52(m, 28H), 7.51-7.38(m, 142H), 7.27-7.21(m, 8H), 7.20-7.14(m, 24H), 6.32-6.25(m, 24H), 5.85-5.78(m, 24H), 5.56-5.49(m, 24H), 5.45-5.37(m, 24H), 5.36-5.30(m, 24H), 4.96-4.86(m, 48H), 4.67-4.61(m, 24H), 4.23-4.16(m, 24H), 4.15-4.05(m, 148H), 4.05-3.95(m, 54H), 3.58-3.43(m, 2394H), 3.24-3.23(m, 12H), 3.19-3.15(m, 307H), 2.63-2.56(m, 60H), 2.40-2.35(m, 48H), 2.26-2.19(m, 74H), 2.13-2.04(m, 105H), 1.81-1.73(m, 104H), 1.66-1.60(m, 30H), 1.51-1.48(m, 66H), 1.36-1.32(m, 20H), 1.24-1.21(m, 18H), 1.05-0.96(m, 135H)

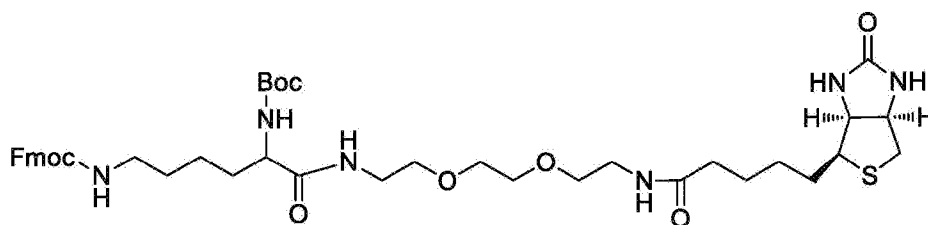






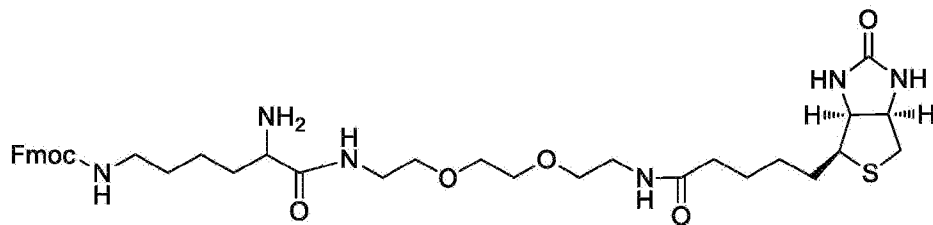


[0754] 15.1 74-171的制备



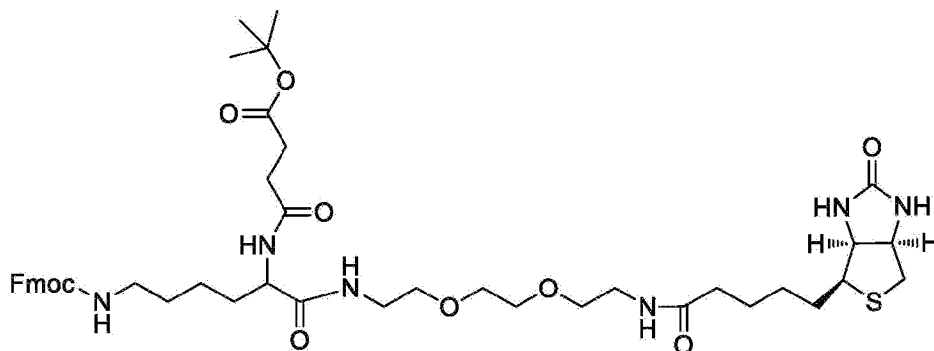
[0755] 将74-150(3.9g, 10.413mmol)、Boc-Lys(Fmoc)-OH(4.878g, 10.413mmol)、HBTU(4.738g, 12.495mmol)和HOBT(1.688g, 12.495mmol)置于250ml圆底烧瓶中, 加入DMF(30ml)以超声波辅助溶解, 将混合液置于0℃条件下搅拌3分钟。再缓慢滴加DIEA(5.163ml, 31.239mmol), 5分钟后取出, 在室温下搅拌反应。反应结束后加入石油醚和甲基叔丁基醚沉降, 静置后倒出上清液, 如此重复多次, 直至产物变为粘稠油状。再将产物用适量2/8的甲醇/二氯甲烷混合溶剂溶解, 加入200-300目的硅胶粉蒸干。干法上样, 以2-4% 甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集、浓缩、蒸干得到产物7.7g。

[0756] 15.2 81-207的制备



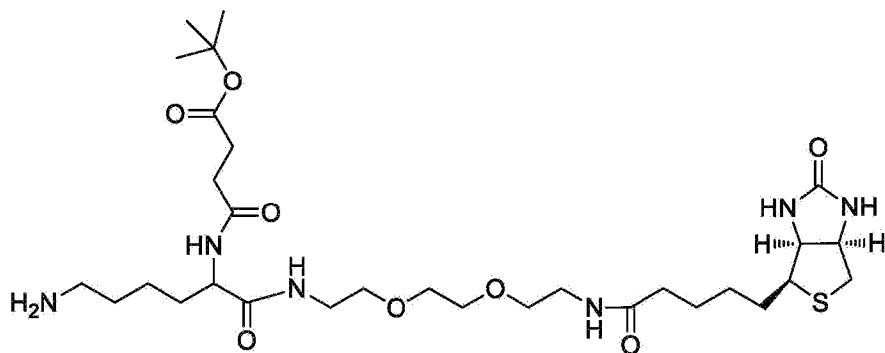
[0757] 将74-171(1.5g,1.818mmol)置于500ml的圆底烧瓶中,加入4M HCl-dioxane(10ml)以超声波辅助溶解,放于室温下搅拌反应。反应结束后,浓缩蒸干,再加入甲基叔丁基醚(50ml)以超声波处理,旋蒸,如此重复多次,直至产物变为粘稠油状。烘干得到产品1.31g。

[0758] 15.3 81-209的制备



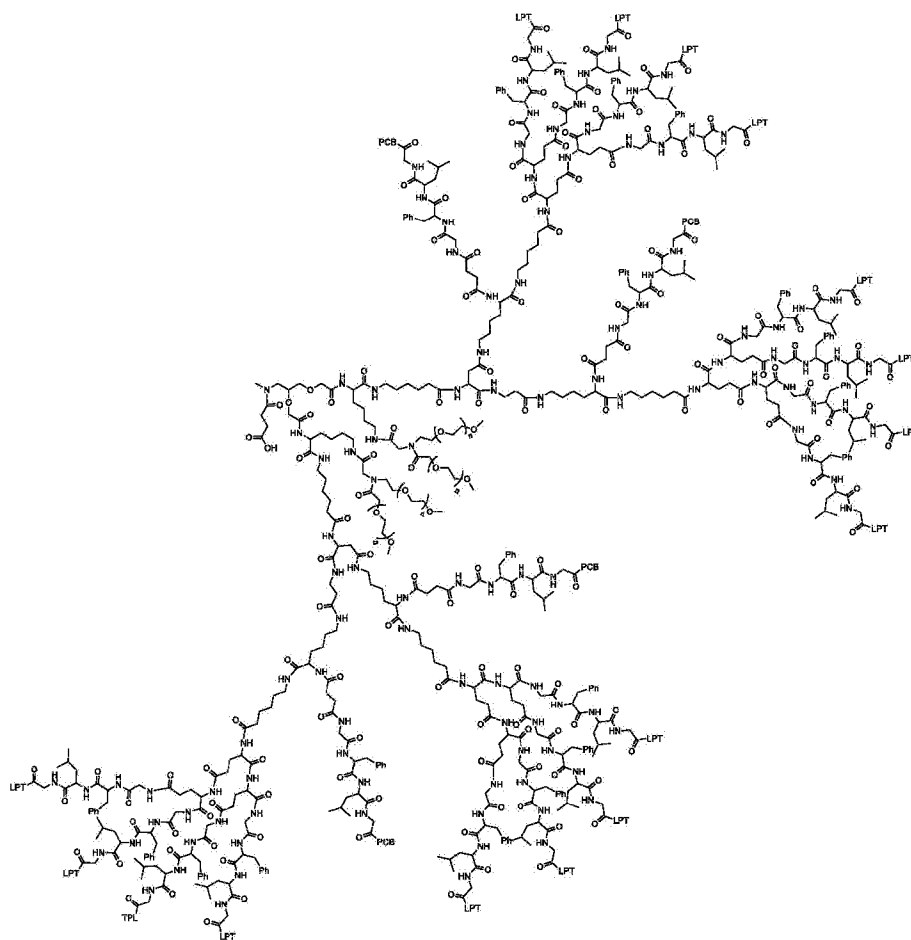
[0759] 将81-207(1.317g, 1.818mmol)、琥珀酸单叔丁酯(0.316g,1.818mmol)、HBTU(0.827g, 2.18mmol)和HOBT(0.294g, 2.18mmol)置于250ml圆底烧瓶中,然后加入DMF(10ml)以超声波辅助溶解,将混合液置于0℃条件下搅拌1分钟。再缓慢滴加DIEA(1.05ml, 6.363mmol),在室温下搅拌反应。反应结束后,加入正己烷和甲基叔丁基醚,使用超声波处理后静置,倒掉上清液,如此重复多次,直至产物变为粘稠油状。再加入适量二氯甲烷,以超声波辅助溶解,用饱和碳酸氢钠清洗两次。收集有机相,用无水硫酸镁除水,加入200-300目的硅胶粉蒸干。干法上样,以6%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,收集目标产物,浓缩、干燥得到产物0.6g。

[0760] 15.4 81-213的制备



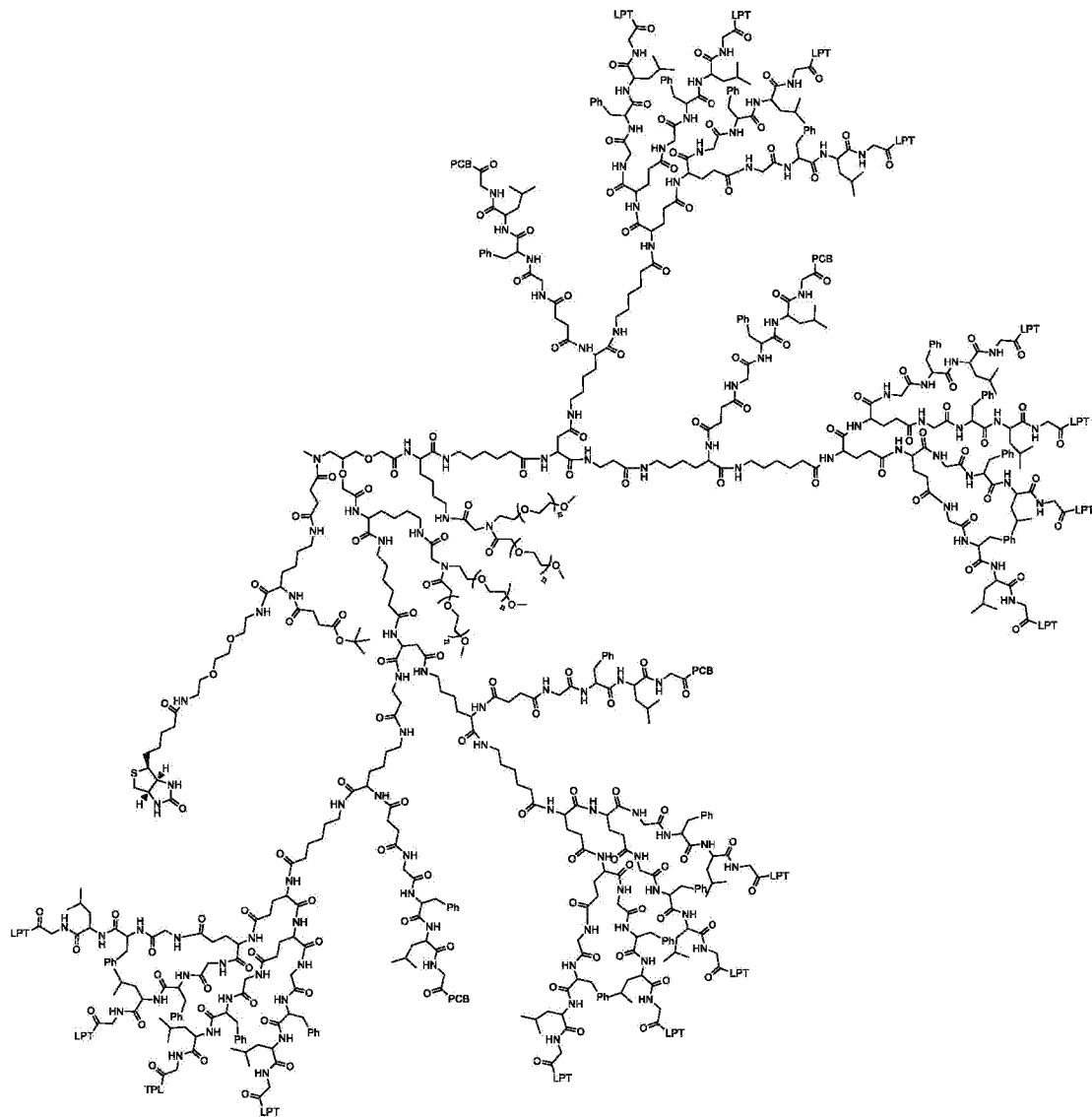
[0761] 将原料81-209(0.6g,0.68mmol)置于500ml的圆底烧瓶中,加入乙腈(10ml)后再加入二乙胺(25ml)在室温下搅拌反应。反应结束后减压旋蒸除去二乙胺和乙腈,再加入适量二氯甲烷溶解,加入200-300目的硅胶粉蒸干,干法上样,以1%氨水/15%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,收集含产物的有机相溶液,浓缩、蒸干得到产品0.3g.

[0762] 15.5 81-210的制备



[0763] 将81-205(9.6g, 0.72mmol)置于500ml圆底烧瓶中, 然后加入超干DMF(15ml), 以超声波辅助溶解, 将混合液置于0℃条件下搅拌3分钟。再缓慢滴加DIEA(0.185ml, 1.12mmol), 再加入Y-NHS-10K(16.47g, 1.58mmol, 购于键凯, 批次: ZZ403P059), 在氮气保护下室温低速避光搅拌反应。反应完成后, 加入甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 固体析出, 以超声波处理后静置, 倒掉上清液, 如此重复5次。减压旋蒸得固体, 再加入适量1/4的甲醇/二氯甲烷混合溶剂(100ml)溶解, 加入100-200目的硅胶粉蒸干, 干法上样, 以10% 甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集含产物的有机相溶液、浓缩、蒸干得产物2.57g。¹H-NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 10.18-10.00(m, 5H), 9.97-9.73(m, 16H), 8.96-8.84(m, 5H), 8.82-8.66(m, 16H), 8.64-8.46(m, 15H), 8.37-7.61(m, 169H), 7.55-7.41(m, 19H), 7.39-6.94(m, 173H), 6.77-6.62(m, 12H), 6.62-6.48(m, 6H), 5.88-5.74(m, 4H), 5.35-5.13(m, 32H), 4.89-4.65(m, 30H), 4.65-4.44(m, 23H), 4.44-3.93(m, 54H), 3.91-3.24(m, 2003H), 3.20-3.08(m, 20H), 3.08-2.86(m, 114H), 2.86-2.66(m, 26H), 2.65-2.58(m, 28H), 2.43-2.25(m, 25H), 2.25-1.98(m, 31H), 1.92-1.78(m, 17H), 1.78-1.65(m, 21H), 1.65-1.53(m, 34H), 1.53-1.38(m, 53H), 1.38-1.06(m, 66H), 0.94-0.66(m, 120H)

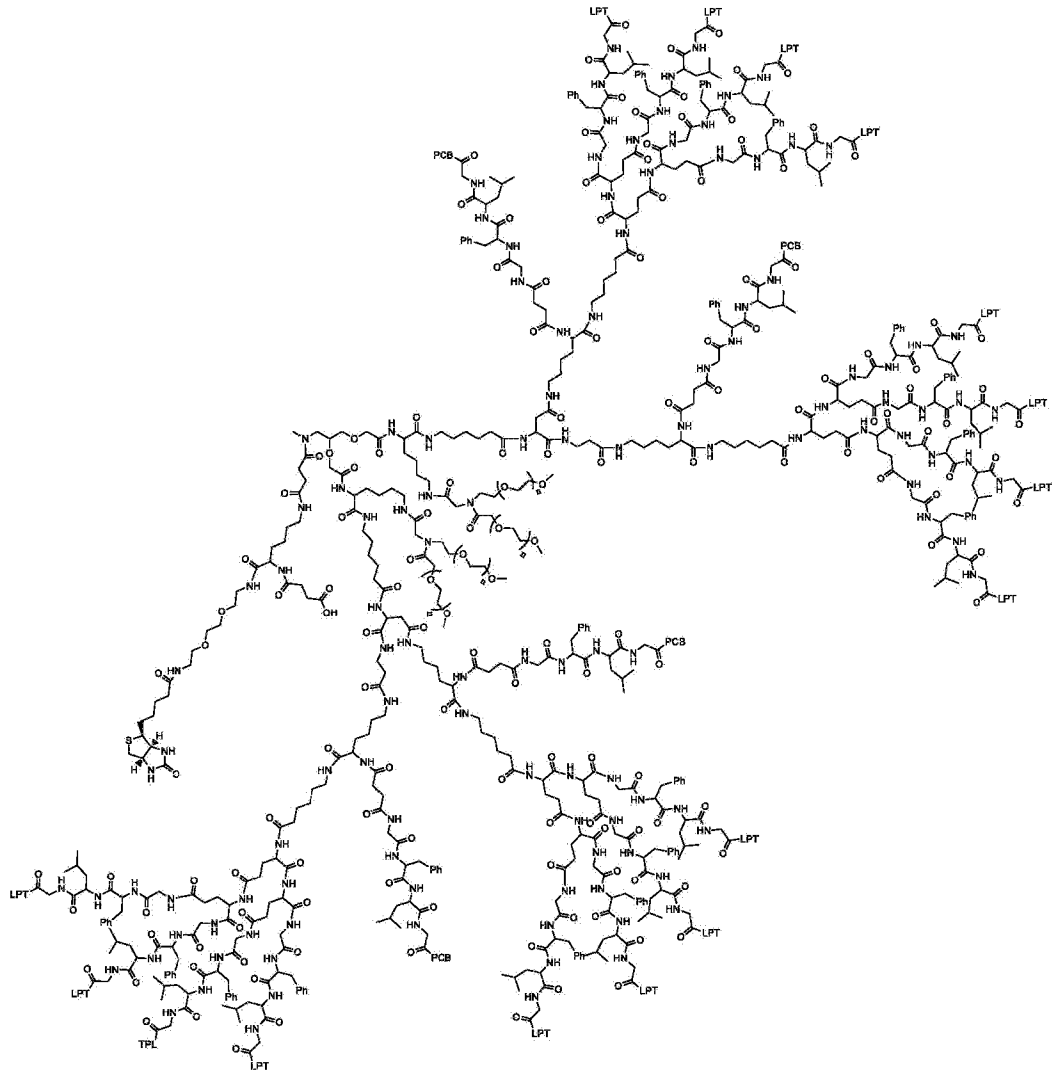
[0764] 15.6 81-218的制备



[0765] 将81-210(2.57g, 0.06mmol)、81-213(0.23g,0.36mmol)、HBTU(0.136g, 0.36mmol)和HOBT(0.0486g, 0.36mmol)置于50ml圆底烧瓶中, 然后加入DMF(20ml)以超声波辅助溶解, 将混合液置于0℃条件下搅拌1分钟。再缓慢滴加DIEA(0.56ml, 3.4mmol), 10分钟后取出, 在室温下搅拌反应。反应结束后, 加入甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 固体析出, 超声波处理后静置, 倒出上清液, 如此重复5次。减压旋蒸干燥得到固体粗产品, 再加入适量的1/4的甲醇/二氯甲烷混合溶剂(100ml)溶解, 加入100-200目的硅胶粉蒸干, 干法上样, 以1%氨水/10%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集、浓缩、蒸干得到产物1.4g。
¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 10.18-10.00(m,5H),9.97-9.73(m,16H),8.96-8.84(m,5H),8.82-8.66(m,16H),8.64-8.46(m,15H),8.37-7.61(m,172H),7.55-

7.41(m,19H),7.39–6.94(m,173H),7.16–7.08(m,1H),6.77–6.62(m,12H),6.62–6.48(m,7H),6.44–6.40(m,1H),6.29(s,1H),6.18(s,1H),5.88–5.74(m,4H),5.35–5.13(m,32H),4.89–4.65(m,30H),4.65–4.44(m,23H),4.44–3.93(m,60H),3.91–3.26(m,2001H),3.20–3.08(m,28H),3.08–2.86(m,114H),2.86–2.66(m,29H),2.65–2.58(m,29H),2.43–2.25(m,29H),2.25–1.98(m,33H),1.92–1.78(m,17H),1.78–1.65(m,21H),1.65–1.53(m,39H),1.53–1.38(m,58H),1.38–1.06(m,80H),0.94–0.66(m,120H)

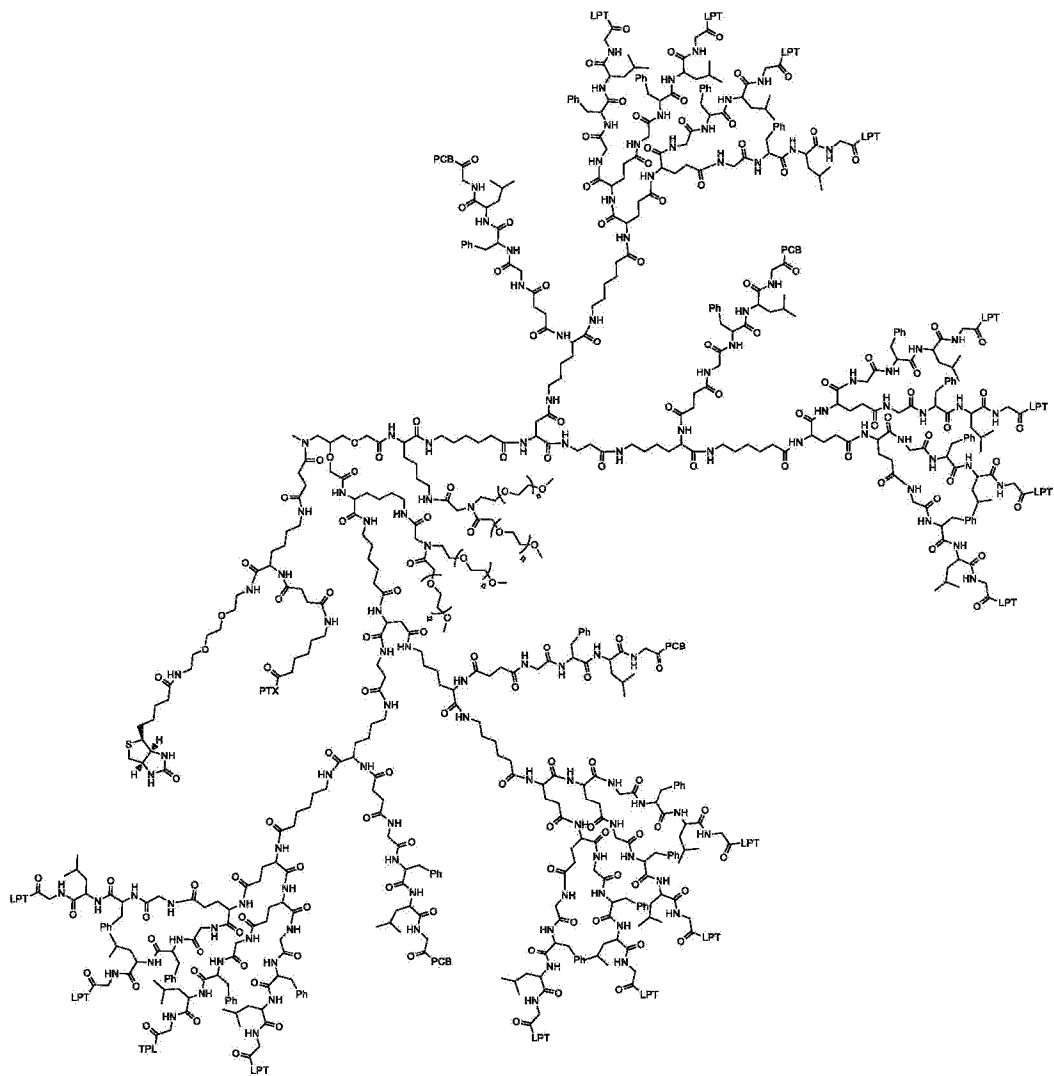
[0766] 15.7 81–225的制备



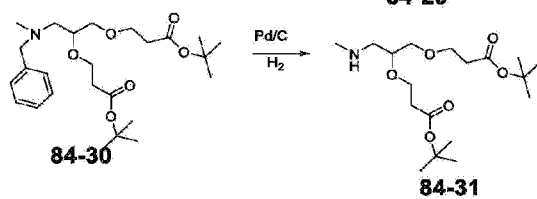
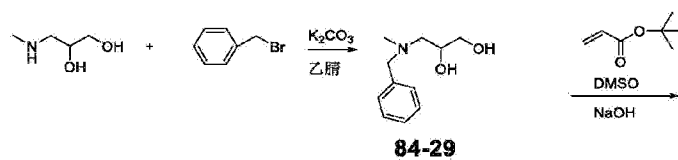
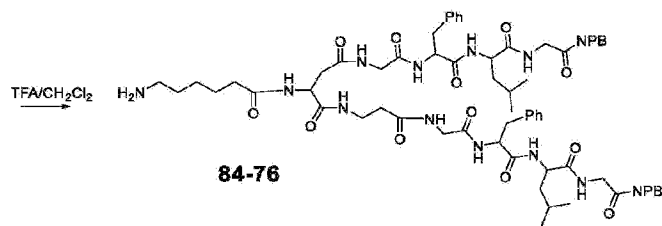
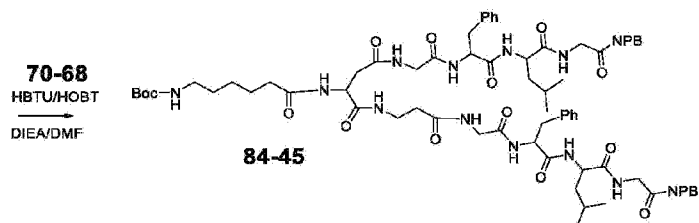
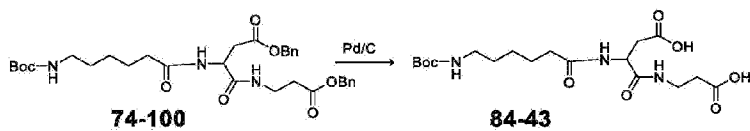
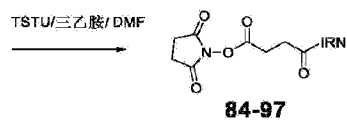
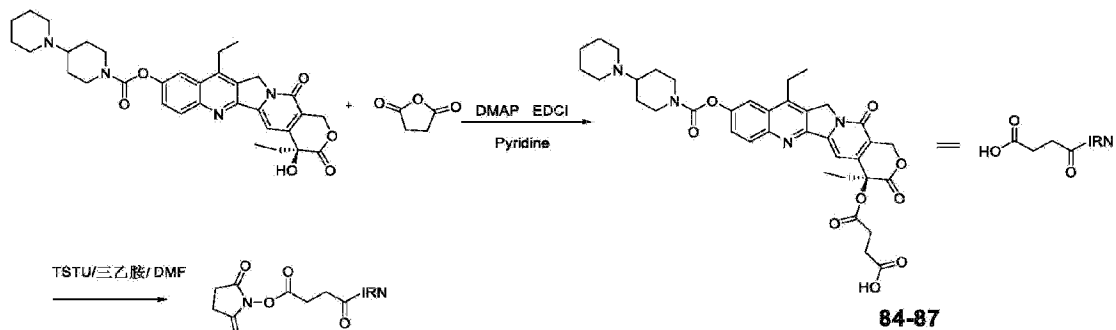
[0767] 将81–218(1.4g,0.0328mmol)置于500ml的圆底烧瓶中,加入二氯甲烷(10ml)溶解,然后加入TFA(20ml),在室温下搅拌反应。反应结束后,减压旋蒸除去二氯甲烷和大部分TFA。加入甲基叔丁基醚(300ml)沉降,固体析出,以超声波处理后静置,倒出上清液,如此重复1次,减压蒸干得固体粗产品。再加入适量DMF,

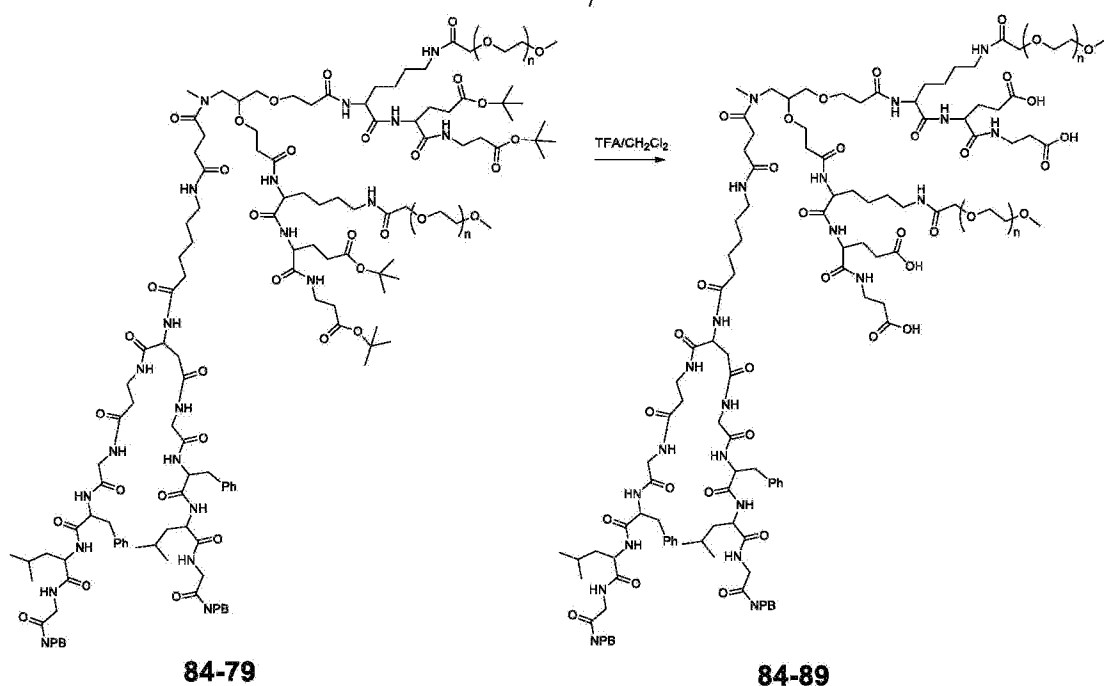
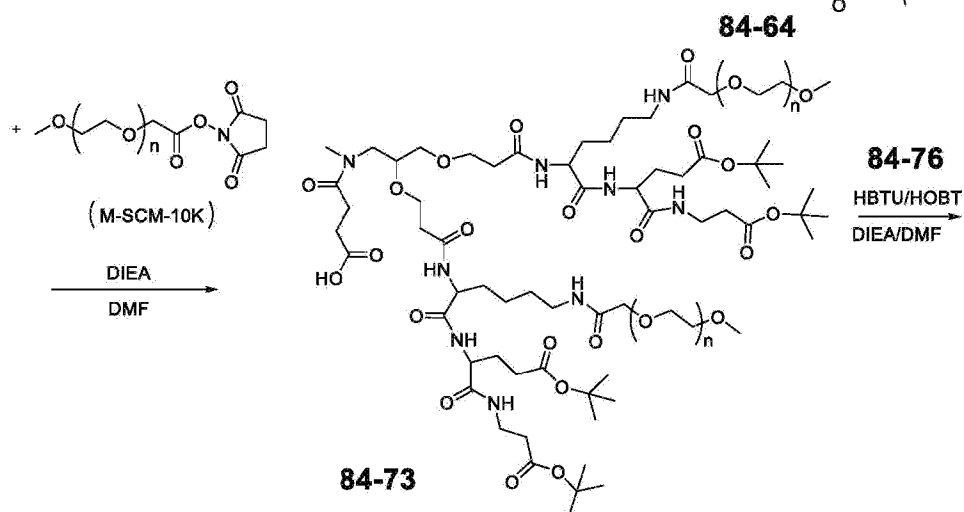
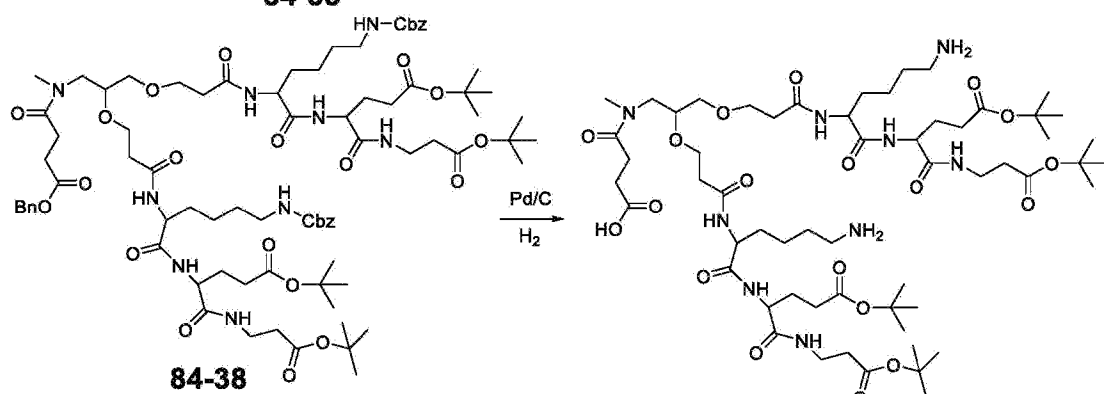
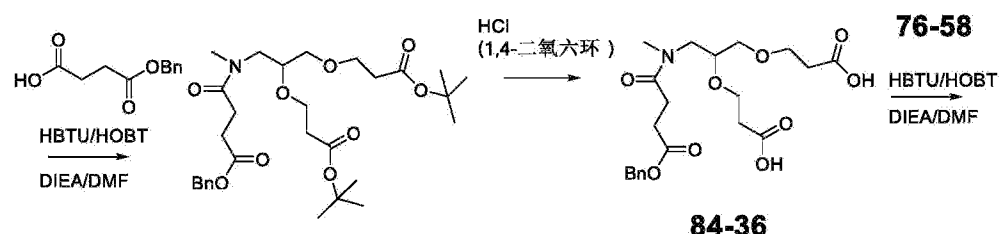
以超声波辅助溶解,滴加入少量DIEA调节pH至弱碱性。再加入甲基叔丁基醚(200ml)沉降,固体析出,以超声波处理后静置,倒出上清液,如此重复3次。减压蒸干、再烘干得产物1.3g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 12.01(s,1H),10.18-9.73(m,21H),8.96-8.84(m,5H),8.82-8.66(m,16H),8.64-8.46(m,15H),8.37-7.61(m,172H),7.55-7.41(m,19H),7.39-6.94(m,173H),7.16-7.08(m,1H),6.77-6.62(m,12H),6.62-6.48(m,7H),6.44-6.40(m,1H),6.29(s,1H),6.18(s,1H),5.88-5.74(m,4H),5.35-5.13(m,32H),4.89-4.65(m,30H),4.65-4.44(m,23H),4.44-3.93(m,60H),3.91-3.26(m,2001H),3.20-2.86(m,142H),2.86-2.66(m,29H),2.65-2.58(m,29H),2.43-2.25(m,29H),2.25-1.98(m,33H),1.92-1.78(m,17H),1.78-1.53(m,60H),1.53-1.06(m,129H),0.94-0.66(m, 120H)

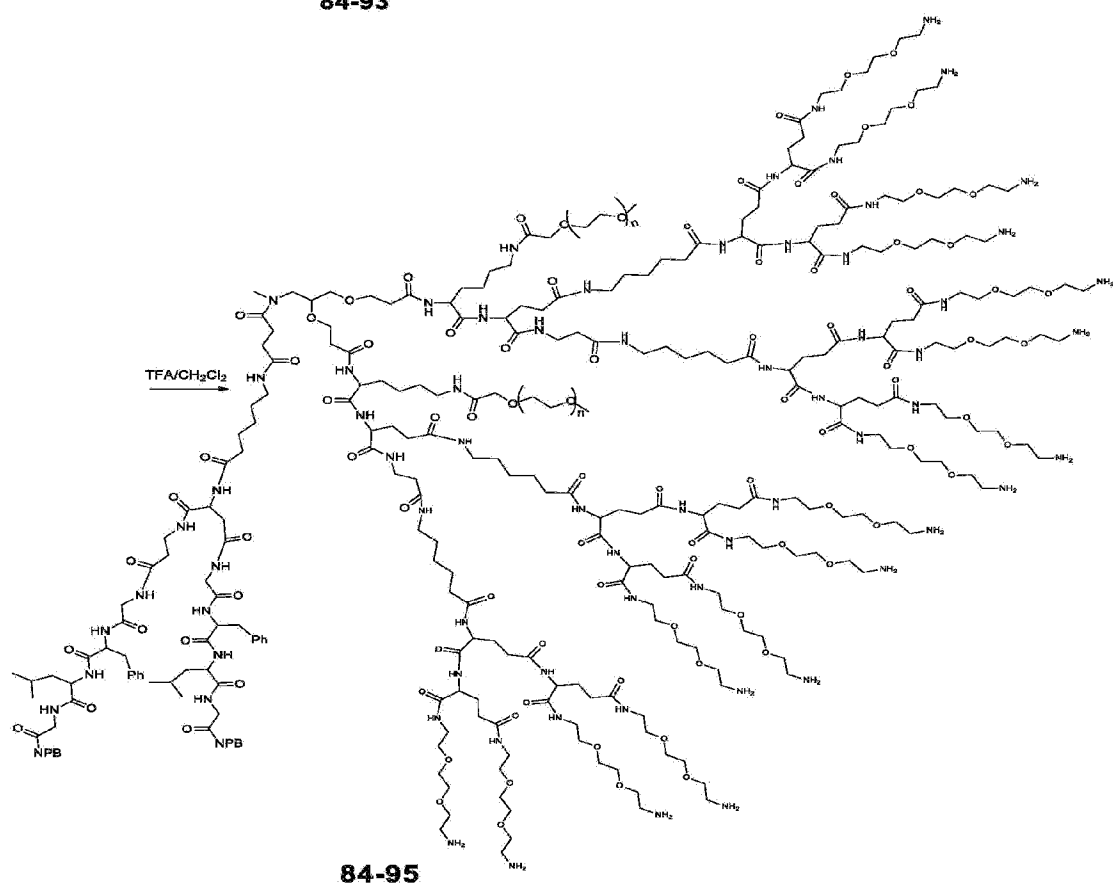
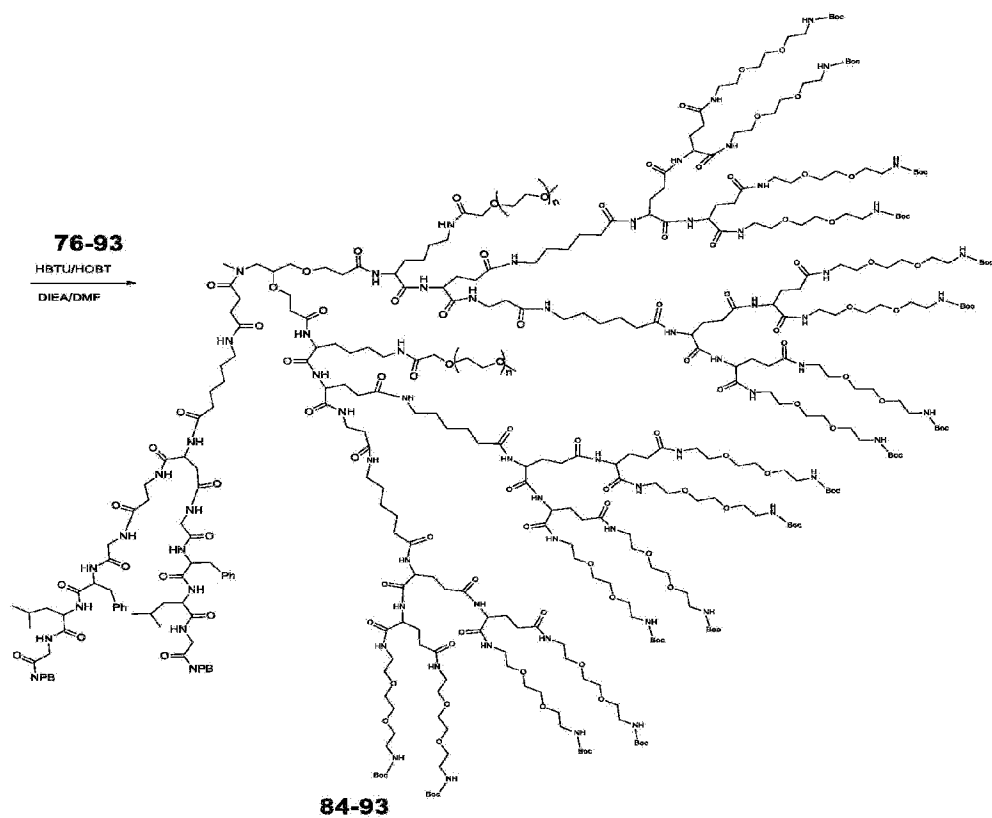
[0768] 15.8 81-231的制备

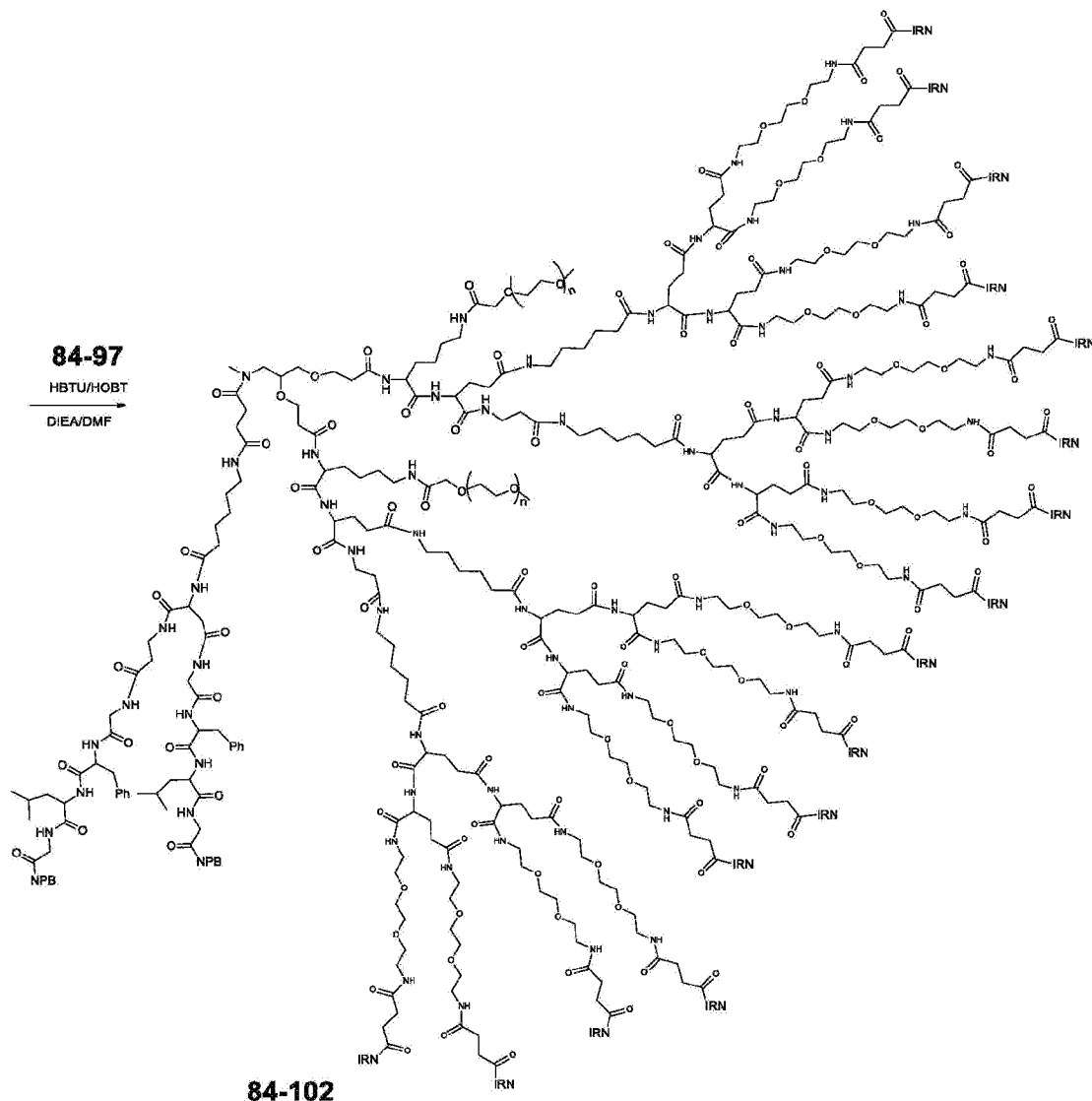


[0769] 将81-225(1.3g, 0.0305mmol)、65-121(0.094g,0.0976mmol)、HBTU(0.037g, 0.0976mmol)和HOBT(0.013g, 0.0976mmol)置于100ml圆底烧瓶中, 然后加入DMF(10ml)以超声波辅助溶解。将混合液置于0℃条件下搅拌2分钟, 再缓慢滴加DIEA(0.1ml, 0.605mmol), 2分钟后取出, 在室温下搅拌反应。反应结束后, 加入甲基叔丁基醚(450ml)沉降, 2-8℃下静置15h后倒出液体。再将固体用1/4的无水乙醇/二氯甲烷混合溶剂(50ml)溶解, 加入甲基叔丁基醚(600ml), 固体析出, 抽滤, 此操作重复3次。最后烘干滤饼得产物1.2g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 10.18-10.00(m,5H),9.97-9.73(m,16H),8.96-8.84(m,6H),8.82-8.66(m,16H),8.64-8.46(m,15H),8.37-7.61(m,180H),7.55-7.41(m,22H),7.39-6.94(m,179H),6.77-6.62(m,12H),6.62-6.40(m,8H),6.29(s,1H),6.18(s,1H),5.89-5.74(m,5H),5.47-5.13(m,34H),4.92-4.65(m,33H),4.66-3.94(m,110H),3.91-3.26(m,2018H),3.20-3.08(m,28H),3.08-2.86(m,106H),2.86-2.58(m,58H),2.43-2.25(m,30H),2.25-1.65(m,83H),1.65-1.38(m,92H),1.38-1.02(m,77H),0.94-0.66(m,120H) 实施例16 化合物84-102的合成

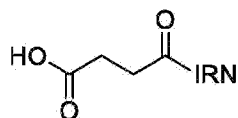






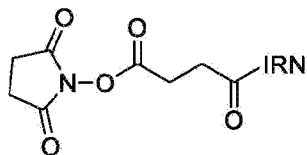


[0770] 16.1 84-87的制备



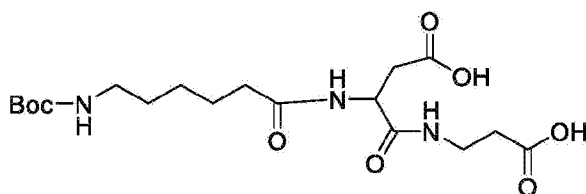
[0771] 将伊立替康(5g,8.52mmol)、丁二酸酐(1.7g,17.04mmol)和吡啶(15ml)置于250ml烧瓶溶解,再加入DMAP(1.04g,8.52mmol),在油浴45℃下搅拌反应24h,反应完成后,加入适量甲苯减压旋蒸,再加入适量二氯甲烷,用0.1N盐酸和饱和氯化钠溶液先后洗涤有机相,然后用无水硫酸镁干燥,浓缩,加入硅胶粉,蒸干,干法上样,以4%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,干燥得到产品2.5g。

[0772] 16.2 84-97的制备



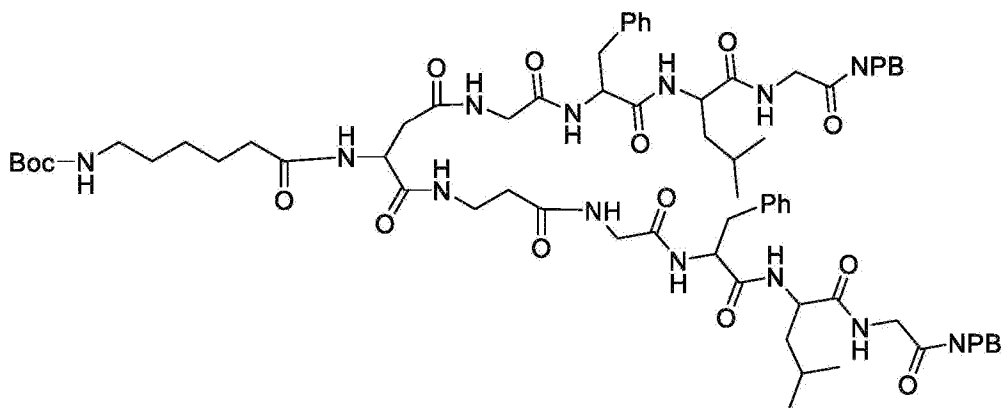
[0773] 将84-87(2.5g,3.644mmol)、TSTU(1.2g,4.0084mmol)和DMF(10ml)于50ml烧瓶溶解,后加入三乙胺(1.2ml,9.15mmol),于室温下搅拌反应。反应完成后,加入正己烷(30ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降,倾倒上清液,再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降,如此重复4次,将得到的产物用二氯甲烷和甲醇混合溶剂溶解,干法上样,以3%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,收集、浓缩、真空烘箱干燥得到产品2g。

[0774] 16.3 84-43的制备



[0775] 将74-100(1.5g,2.5096mmol)加入到氢化反应釜中,加入10%的Pd/C催化剂(0.08g),加入DMF(15ml),通入氢气,调节压力为300Psi,反应在室温下搅拌过夜。反应结束后,将反应液用带滤纸的布氏漏斗过滤,滤饼用DMF(15ml×3)清洗,滤液装入250ml的圆底烧瓶中,作为下一步原料。

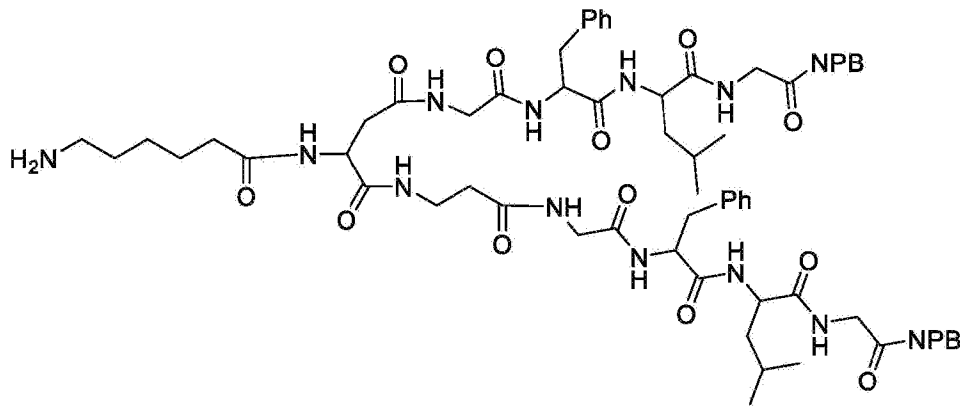
[0776] 16.4 84-45的制备



[0777] 将84-43(0.45g,1.0938mmol)、70-68(1.75g,2.5159mmol)、HBTU(1.08g,2.8439mmol)、HOBT(0.4g,2.8439mmol)和DMF(2ml)于250ml烧瓶中搅拌溶解,

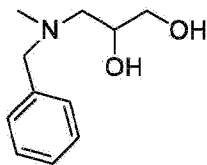
再将反应烧瓶置于 -5°C 条件下搅拌约20分钟,然后缓慢滴加DIEA(1.5ml, 8.75 04mmol),滴加完毕后,在 -5°C 搅拌反应1小时后将反应瓶转移至室温下搅拌。反应完成后,加入正己烷(30ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降,倾倒上清液,再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降,如此重复4次,抽滤得到固体产物,将得到的固体产物用二氯甲烷和甲醇混合溶剂溶解,干法上样,以3%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,收集、浓缩、真空烘箱干燥得到产品0.86g。

[0778] 16.5 84-76的制备



[0779] 将84-45(0.86g,0.4856mmol)、TFA(0.72ml,9.7116mmol)和二氯甲烷(0.5ml)于50ml烧瓶溶解,室温搅拌反应至结束。反应完成后,加入正己烷(30ml)和甲基叔丁基醚(20ml)沉降,倾倒上清液,再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降,如此重复4次,抽滤得到固体产物,真空烘箱干燥得到产品0.8g。

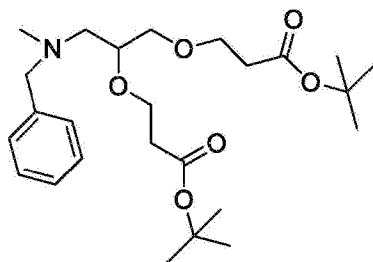
[0780] 16.6 84-29的制备



[0781] 将3-异氨基-1,2-丙二醇(8g,76.089mmol),溴化苄(15.6g,91.3068mmol), K_2CO_3 (31.54g,228.267mmol)和乙腈(35ml)于500ml烧瓶在水浴 30°C 搅拌反应。反应结束后,先抽滤除反应液中白色固体,往滤液中加入二氯甲烷,再加入硅胶粉蒸干,干法上样,以0.5%氨水/1%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,收集、浓缩、干燥得到产品9.2g。 $^1\text{H-NMR}$ (600MHz,DMSO- d_6) δ 7.34-7.19(m,5H),4.55(s,1H), 3.69(qJ=5.7Hz,1H),3.60(dJ=14.2Hz,1H),3.55-3.45(m,2H),3.43(ddJ=

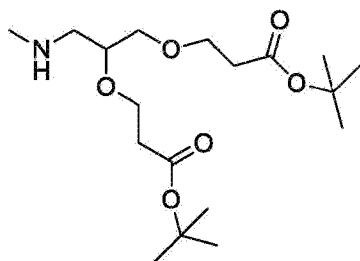
4.9,10.9Hz,1H),3.34(dd,J=5.9,10.9Hz,1H),2.44(dd,J=5.6,12.6Hz,1H),2.33(dd,J=6.7,12.6Hz,1H),2.14(s,3H); FT MS ESI m/z [M+H⁺]196.13

[0782] 16.7 84-30的制备



[0783] 在250ml烧瓶中将84-29(5g,25.6082mmol)溶解于DMSO(18ml),水浴30℃搅拌10min后加入5.0M的NaOH溶液(1ml),继续搅拌10min后加入丙烯酸叔丁酯(7.88g,61.4597mmol),反应至结束。将反应液转移到1L的分液漏斗中,加入饱和食盐水(200ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取,得有机相,水相再用乙酸乙酯萃取(200ml x 3)。合并有机相用饱和食盐水(200ml x 2)清洗后蒸干,将得到的产物用二氯甲烷和甲醇混合溶剂溶解,干法上样,以10%乙酸乙酯/石油醚为洗脱剂进行柱层析,收集产品组分、浓缩、真空烘箱干燥得到产品4.4g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 7.33-7.19(m,5H),3.74-3.66(m,2H),3.59-3.55(m,2H),3.54-3.51(m,1H),3.49-3.45(m,3H),3.38-3.34(m,1H),2.45-2.33(m,6H),2.13(s,3H),1.40-1.37(m,18H)

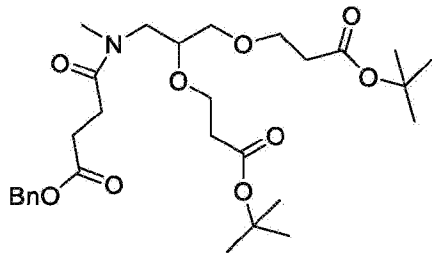
[0784] 16.8 84-31的制备



[0785] 将84-30(4.4g,9.7434mmol)加入到氢化反应釜中,加入10%的Pd/C催化剂(0.3g)和甲醇(30ml),通入氢气,调节压力为300Psi,反应在室温下搅拌过夜。反应结束后,将反应液用带滤纸的布氏漏斗过滤,用甲醇清洗(15ml x 3),收集滤液、减压旋蒸、烘干得3g,作为下一步原料。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 3.71(dt,J=9.6,5.9Hz,1H),3.62(dt,J=9.6,6.3Hz,1H),3.59-3.54(m,2H),3.46-

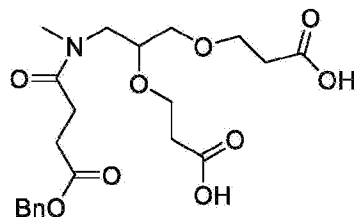
3.42(m,1H),3.41–3.36(m,1H),3.23(s,1H),2.53–2.47(m,2H),2.45(dd,J=12.2,6.6Hz,1H),2.42–2.36(m,4H),2.26(s,3H),1.40–1.33(m,18H); FT MS ESI m/z [M+H⁺]362.25

[0786] 16.9 84–35的制备



[0787] 在250ml烧瓶中,将丁二酸单苄酯(1.84g,8.8251mmol)搅拌溶解于DMF(10ml),再将反应烧瓶置于-5℃条件下,然后缓慢滴加DIEA(5.3ml, 32.0912mmol),搅拌5min后加入HATU(3.66g,9.6274mmol),继续搅拌10min,再加入84–31(2.9g,8.0228mmol),并将反应烧瓶置于-5℃搅拌反应1小时,将其取出转移至室温下搅拌。反应结束后,将反应液转移到1L的分液漏斗中,加入饱和食盐水(200ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取,得有机相,水相再用乙酸乙酯(200ml x 3)萃取。合并有机相,用饱和食盐水(200ml x 2)清洗,蒸干,将得到的产物用二氯甲烷和甲醇混合溶剂溶解,干法上样,以20%乙酸乙酯/石油醚为洗脱剂进行柱层析,收集、浓缩、真空烘箱干燥得到产品3.06g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 7.38–7.34(m,5H),5.08–5.06(m,2H),3.74–3.67(m,1H),3.61–3.49(m,4H),3.44–3.34(m,2H),3.33–3.14(m,2H),2.90(s,3H)2.66–2.51(m,4H),2.45–2.39(m,2H),2.37–2.31(m,2H),1.46–1.33(m,18H); FT MS ESI m/z [M+H⁺]552.31,[M+Na⁺]574.29

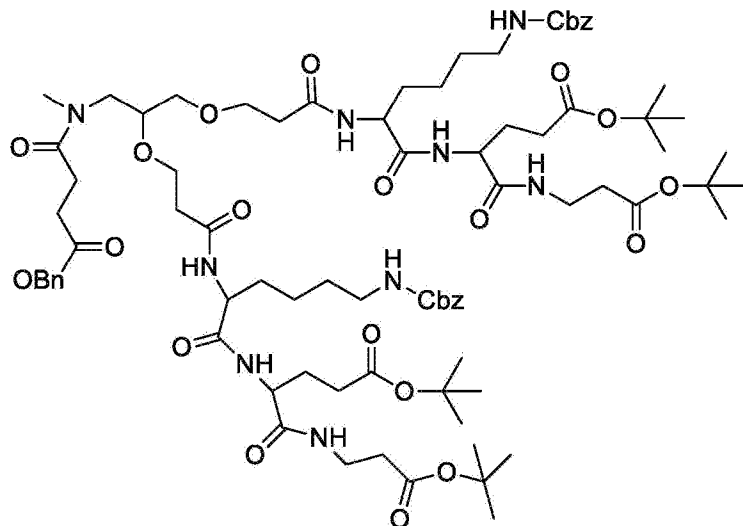
[0788] 16.10 84–36的制备



[0789] 在250ml烧瓶中装入84–35(3.06g,5.5468mmol)和二氯甲烷(10ml),加入TFA(16.5ml,221.872mmol)后搅拌溶解,然后将反应烧瓶置于室温下反应2小时。反应结束后,用减压旋蒸将反应液中的液体蒸干,将其用二氯甲烷(10ml)溶解,

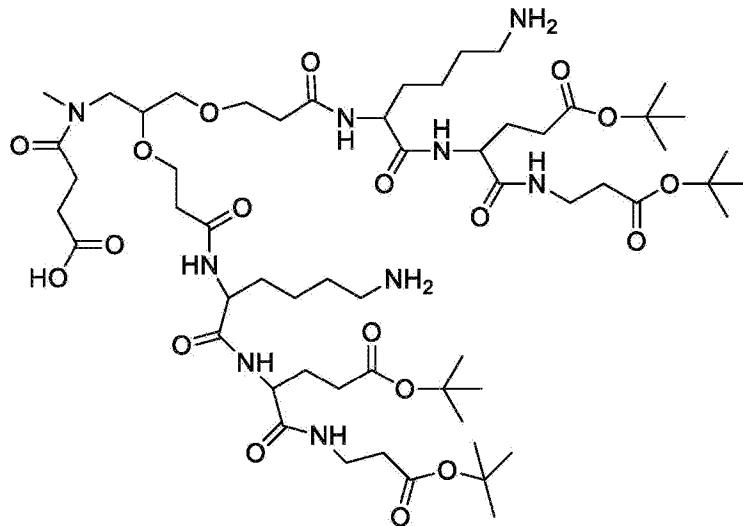
再用减压旋蒸蒸发；这个步骤重复多次，后用二氯甲烷溶解加入DIEA中和，减压旋蒸，最后放置烘箱中干燥。得到产品2.4g。

[0790] 16.11 84-38的制备



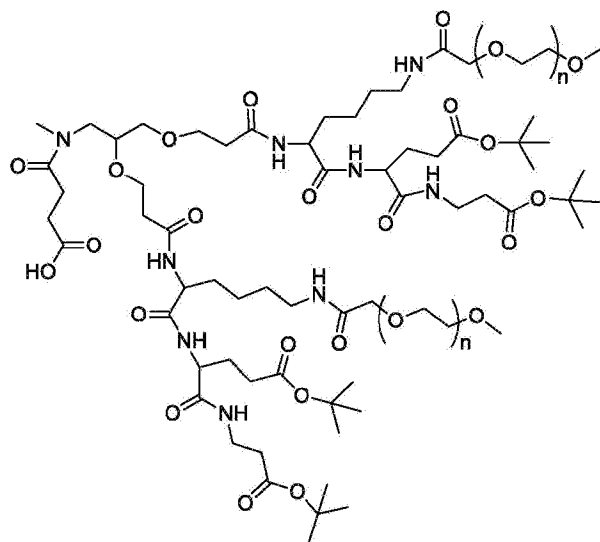
[0791] 将84-36(2.4g,3.0675mmol)、76-58(4g,6.7485mmol)、HBTU(3.5g,9.2025 mmol),HOBT(1.2g,9.2025mmol)和DMF(25ml)于250ml烧瓶中溶解，然后置于-5℃条件下搅拌约20分钟，然后缓慢滴加DIEA(4ml, 24.54mmol)，滴加完毕后，并将反应烧瓶置于-5℃搅拌反应1小时，再转移至室温下搅拌。反应完成后，加入正己烷(30ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降，倾倒上清液，以正己烷与甲基叔丁基醚沉降，如此重复4次，抽滤得到固体产物，将得到的固体产物用二氯甲烷/甲醇混合溶剂溶解，干法上样，以3%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析，收集产品组分、浓缩、真空烘箱干燥得到产品4.5g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.07-7.81(m,7H),7.47-7.24(m,15H),7.23-7.13(m,1H),5.15-4.93(m,6H),4.27-4.14(m,4H),3.77-3.47(m,6H),3.47-3.24(m,5H),3.21-3.08(m, 4H),3.06-2.84(m,3H),2.84-2.62(m,3H),2.61-2.45(m,3H),2.44-2.25(m,8H),2.22-2.08(m,4H),1.87-1.78(m,2H),1.73-1.64(m,2H),1.63-1.52(m,2H),1.51-1.31(m,42H),1.31-1.14(m,4H).; FT MS ESI m/z[M+Na⁺]1610.84

[0792] 16.12 84-64的制备



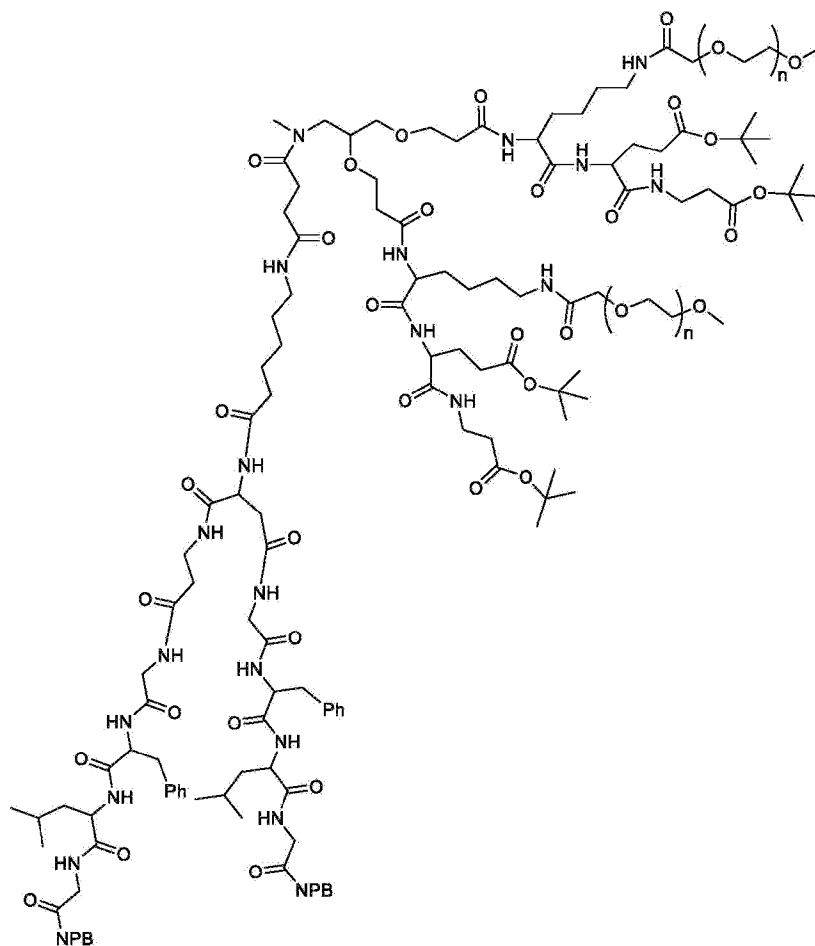
[0793] 将84-38(1g, 0.6293mmol)加入到氢化反应釜中, 加入含量为10%的Pd/C催化剂(0.10g), 加入甲醇(30ml)溶解, 通入氢气, 调节压力为300Psi, 反应在室温下搅拌过夜。反应结束后, 将反应液用带硅藻土的布氏漏斗过滤, 滤饼用甲醇清洗(3ml×3), 滤液装入500ml的圆底烧瓶中减压旋蒸, 收集滤液, 加入甲苯进行共沸除甲醇, 烘干得产品0.68g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 12.02(s,1H),8.07-7.81(m,6H),4.27-4.14(m,4H),3.77-3.47(m,6H),3.47-3.24(m,5H),3.21-3.08(m,8H),3.06-2.84(m,3H),2.84-2.62(m,3H),2.61-2.45(m,3H),2.44-2.25(m,8H),2.22-2.08(m,4H),1.87-1.78(m,2H),1.73-1.64(m,2H),1.63-1.52(m,2H),1.51-1.31(m,42H),1.31-1.14(m,4H).

[0794] 16.13 84-73的制备

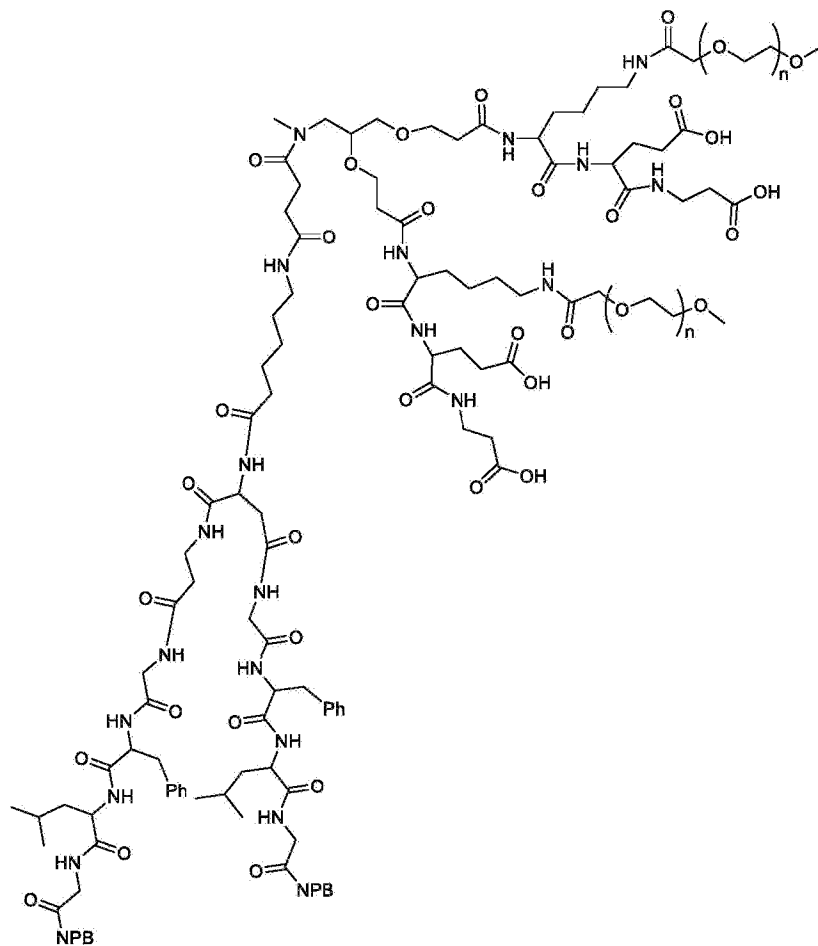


[0795] 将84-64(0.17g,0.1408mmol)于250ml烧瓶中用DMF(15ml)溶解,置于-5℃反应10分钟,再缓慢滴加DIEA(2.2ml, 13.216mmol),继续低温下搅拌30分钟后,加入M-SCM-10K(3g, 0.2816mmol, 购于键凯Lot Number:ZZ390P163),反应置于室温下避光低速搅拌一周。反应结束后,加入甲基叔丁基醚(200ml)和正己烷(70ml)沉降,固体析出,抽滤,滤饼用甲基叔丁基醚清洗(40ml X 3),收集滤饼,将得到的固体产物用二氯甲烷/甲醇混合溶剂溶解,干法上样,以0-1%氨水/5-8%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,收集产品组分、浓缩、真空烘箱干燥得到产品2.8g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 12.02(s,1H),8.07-7.81(m,6H),7.68-7.61(m,2H),4.27-4.14(m,4H),3.77-3.41(m,1867H),3.41-3.24(m,2H),3.21-3.08(m,8H),3.06-2.84(m,3H),2.84-2.62(m,3H),2.61-2.45(m,3H),2.44-2.25(m,8H),2.22-2.08(m,4H),1.87-1.78(m,2H),1.73-1.64(m,2H),1.63-1.52(m,2H),1.51-1.31(m,42H),1.31-1.14(m,4H)

[0796] 16.14 84-79的制备

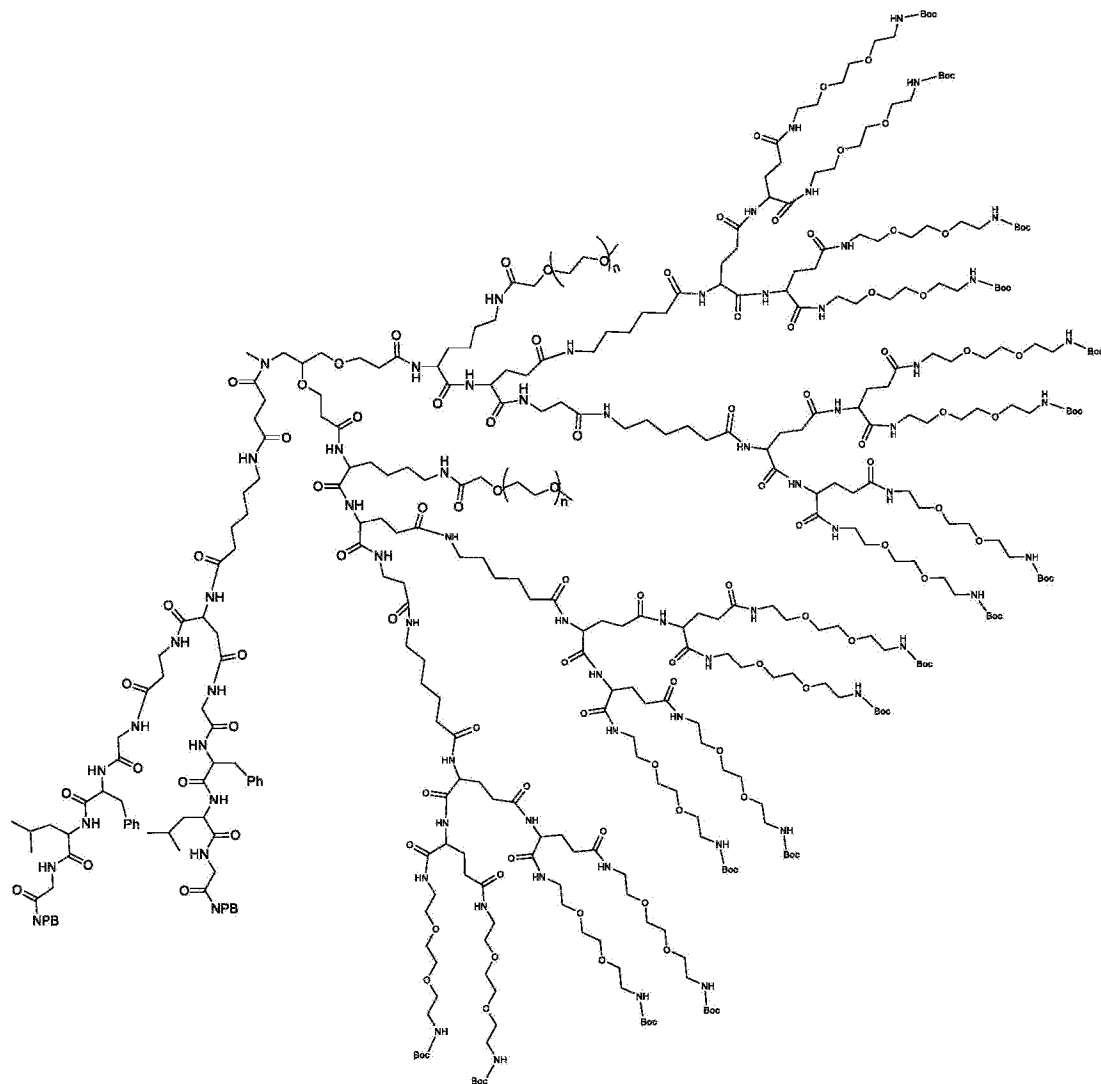


- [0797] 将84-73(2.8g,0.1259mmol)、84-76(0.15g,0.1474mmol)、HBTU(0.06g,0.1701mmol)、HOBT(0.02g,0.1701mmol)和DMF(7ml)于50ml烧瓶搅拌溶解,将反应烧瓶置于-5℃条件下搅拌约20分钟,然后缓慢滴加DIEA(8.8ml,68.426mmol),滴加完毕后,继续在-5℃下搅拌反应1小时,将其取出转移至室温下搅拌。反应完成后,加入正己烷(30ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降,倾倒上清液,再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降,如此重复4次。抽滤得到固体产物,将得到的固体产物用二氯甲烷和甲醇混合溶剂溶解,干法上样,以1%氨水/7%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,收集产品、浓缩、真空烘箱干燥得到产品1.7g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 9.31-9.22(m,2H),8.64-8.49(m,2H),8.42-8.31(m,2H),8.25-8.14(m,2H),8.11-7.81(m,20H),7.68-7.61(m,2H),7.55-7.44(m,4H),7.44-7.21(m,12H),4.63-4.50(m,2H),4.41-4.14(m,6H),3.99-3.79(m,5H),3.77-3.41(m,1867H),3.41-3.24(m,2H),3.21-3.08(m,8H),3.06-2.84(m,22H),2.84-2.62(m,9H),2.61-2.45(m,5H),2.44-2.25(m,10H),2.22-2.08(m,6H),1.98-1.84(m,2H),1.87-1.78(m,2H),1.73-1.31(m,54H),1.31-1.14(m,10H),0.89-0.74(m,12H)
- [0798] 16.15 84-89的制备



[0799] 将84-79(1.7g,0.0742mmol)、TFA(0.6ml,8.336mmol)和二氯甲烷(1ml)于50ml烧瓶搅拌溶解,室温反应至结束。用旋转蒸发仪将反应液蒸至粘油状,再加入甲基叔丁基醚(60ml),反应液中粉末状固体析出,抽滤,滤饼用甲基叔丁基醚清洗(40ml x 3),收集滤饼、真空烘箱干燥得到产品1.09g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 12.11-12.01(m,4H),9.31-9.22(m,2H),8.64-8.49(m,2H),8.42-8.31(m,2H),8.25-8.14(m,2H),8.11-7.81(m,20H),7.68-7.61(m,2H),7.55-7.44(m,4H),7.44-7.21(m,12H),4.63-4.50(m,2H),4.41-4.14(m,6H),3.99-3.79(m,5H),3.77-3.41(m,1867H),3.41-3.24(m,2H),3.21-3.08(m,8H),3.06-2.62(m,31H),2.61-2.45(m,5H),2.44-2.25(m,10H),2.22-2.08(m,6H),1.98-1.84(m,2H),1.87-1.78(m,2H),1.73-1.31(m,18H),1.31-1.14(m,10H),0.89-0.74(m,12H).

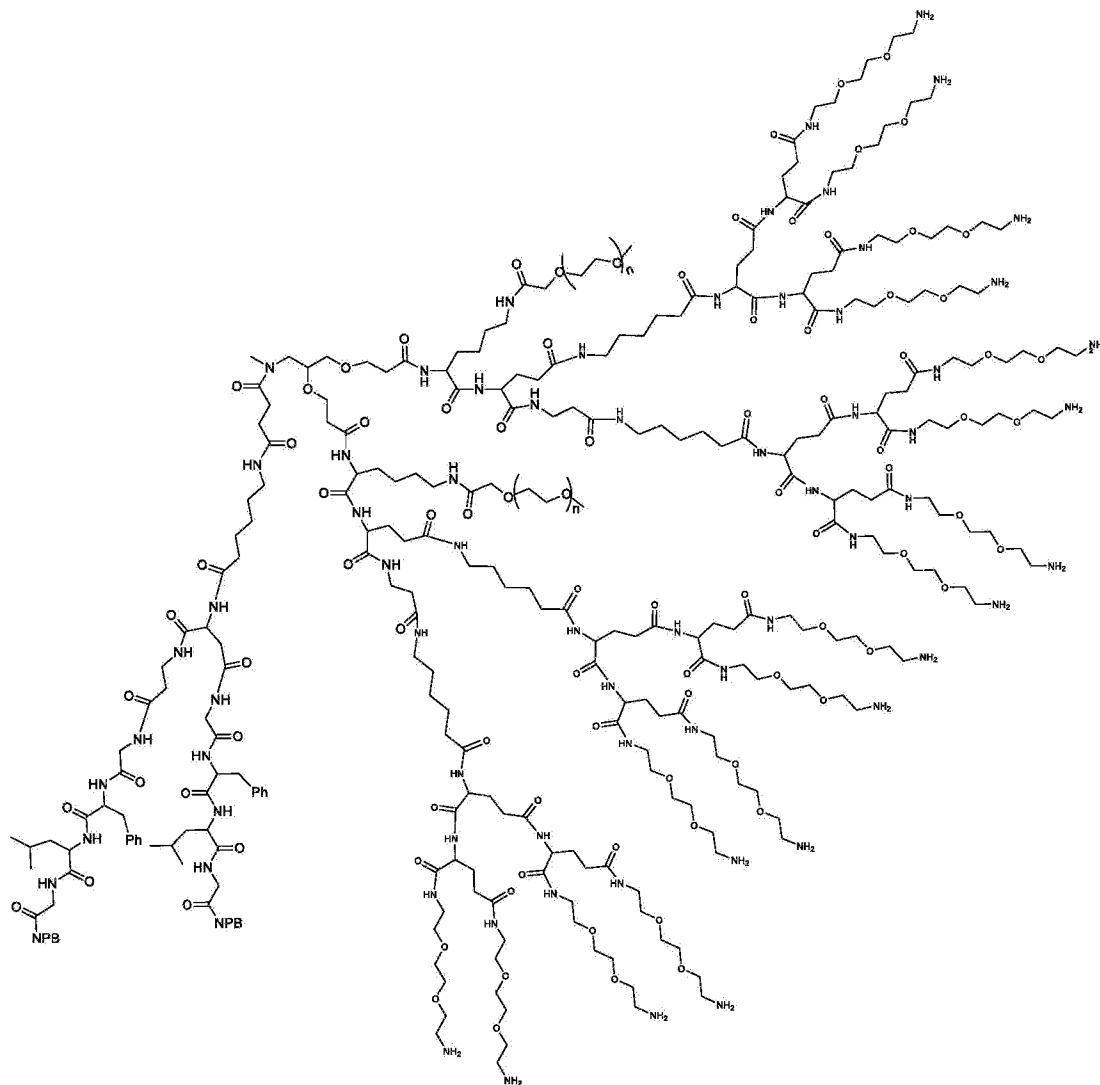
[0800] 16.16 84-93的制备



[0801] 将84-89(1.09g,0.0461mmol)、76-93(0.4g,0.2766mmol)、HBTU(0.1g,0.2766mmol)、HOBT(0.04g,0.2766mmol)和DMF(10ml)在100ml烧瓶中在室温条件下搅拌约20分钟,然后缓慢滴加DIEA(0.3ml, 1.8144mmol),滴加完毕后继续于室温条件下搅拌反应。反应完成后,加入正己烷(30ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降,倾倒上清液,再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降,如此重复3次,抽滤得到固体产物,将得到的固体产物用二氯甲烷和甲醇混合溶剂溶解,干法上样,以1%氨水/9%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,收集产品组分、浓缩、真空烘箱干燥得产品0.94g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 9.31-9.22(m,2H),8.64-8.49(m,2H),8.42-8.31(m,2H),8.25-8.14(m,26H),8.11-7.81(m,20H),7.68-7.61(m,14H),7.55-7.44(m,16H),7.44-7.21(m,12H),4.63-4.50(m,2H),4.41-4.14(m,18H),3.99-3.79(m,5H),3.77-3.41(m,1975H),3.41-

3.24(m,66H),3.21–3.08(m,28H),3.06–2.61(m,31H),2.61–2.45(m,5H),2.44–
2.08(m,48H),1.98–1.78(m,28H),1.74–1.14(m,196H),0.89–0.74(m,12H).

[0802] 16.17 84–95的制备

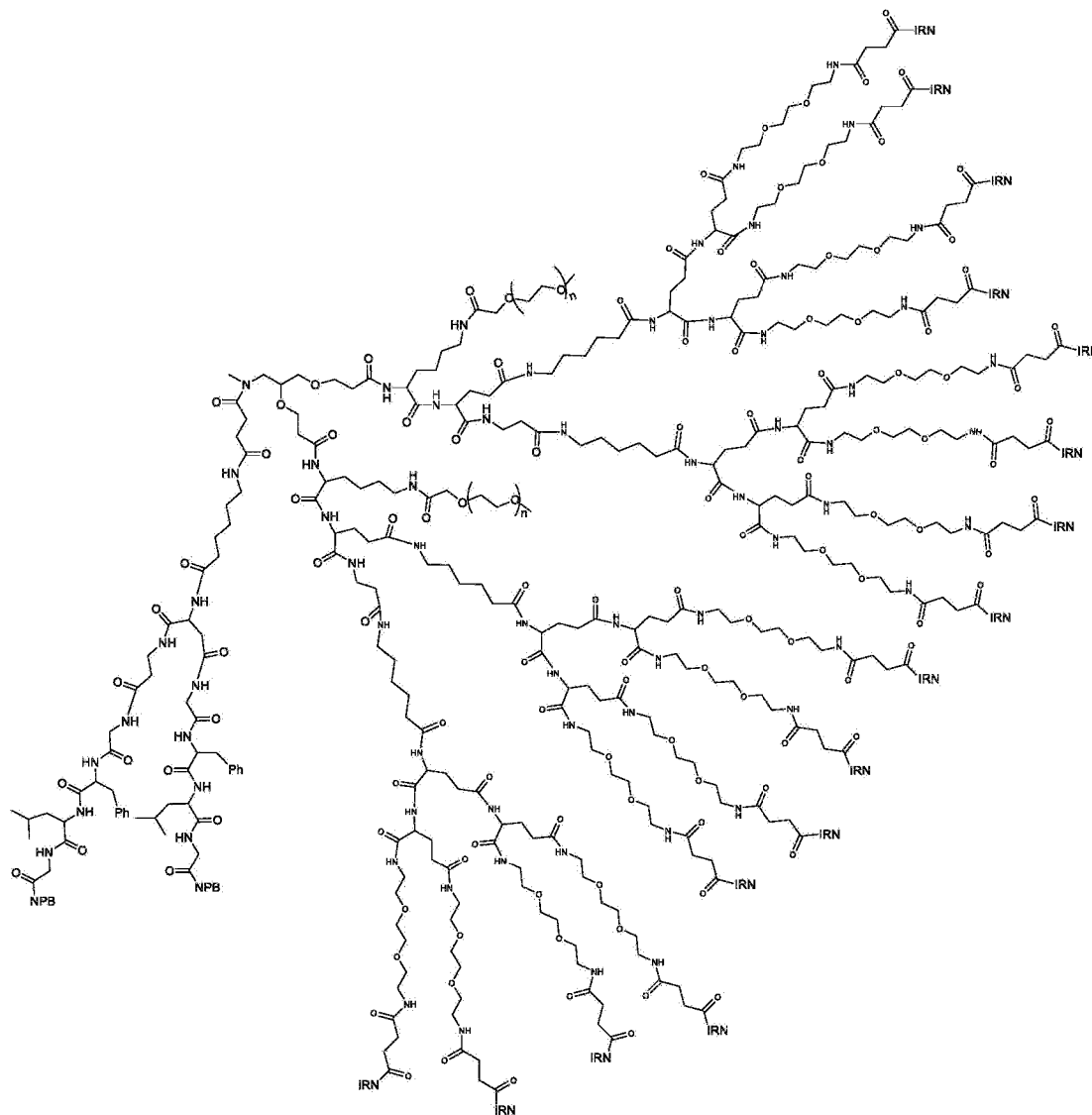


[0803] 将84–93(0.94g,0.032mmol)、TFA(2ml,28.064mmol)和二氯甲烷(2ml)在50ml
烧瓶中搅拌溶解，室温反应至结束。用旋转蒸发仪将反应液蒸至油状，
再加入甲基叔丁基醚(60ml)，反应液中粉末状固体析出，抽滤，滤饼用甲
基叔丁基醚清洗(40ml x 3)，收集滤饼，真空烘箱干燥，得到产品0.8g。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz,DMSO- d_6) δ 9.31–9.22(m,2H),8.64–8.49(m,2H),8.42–
8.31(m,2H),8.25–8.14(m,26H),8.11–7.81(m,20H),7.68–7.61(m,14H),7.44–
7.21(m,12H),4.63–4.50(m,2H),4.41–4.14(m,18H),3.99–3.79(m,5H),3.77–

3.41(m,1975H),3.41–3.24(m,98H),3.24–3.06(m,48H),3.06–2.61(m,31H),2.61–
2.45(m,5H),2.44–2.08(m,48H),1.98–1.78(m,28H),1.74 –1.14(m,52H),0.89–
0.74(m,12H)

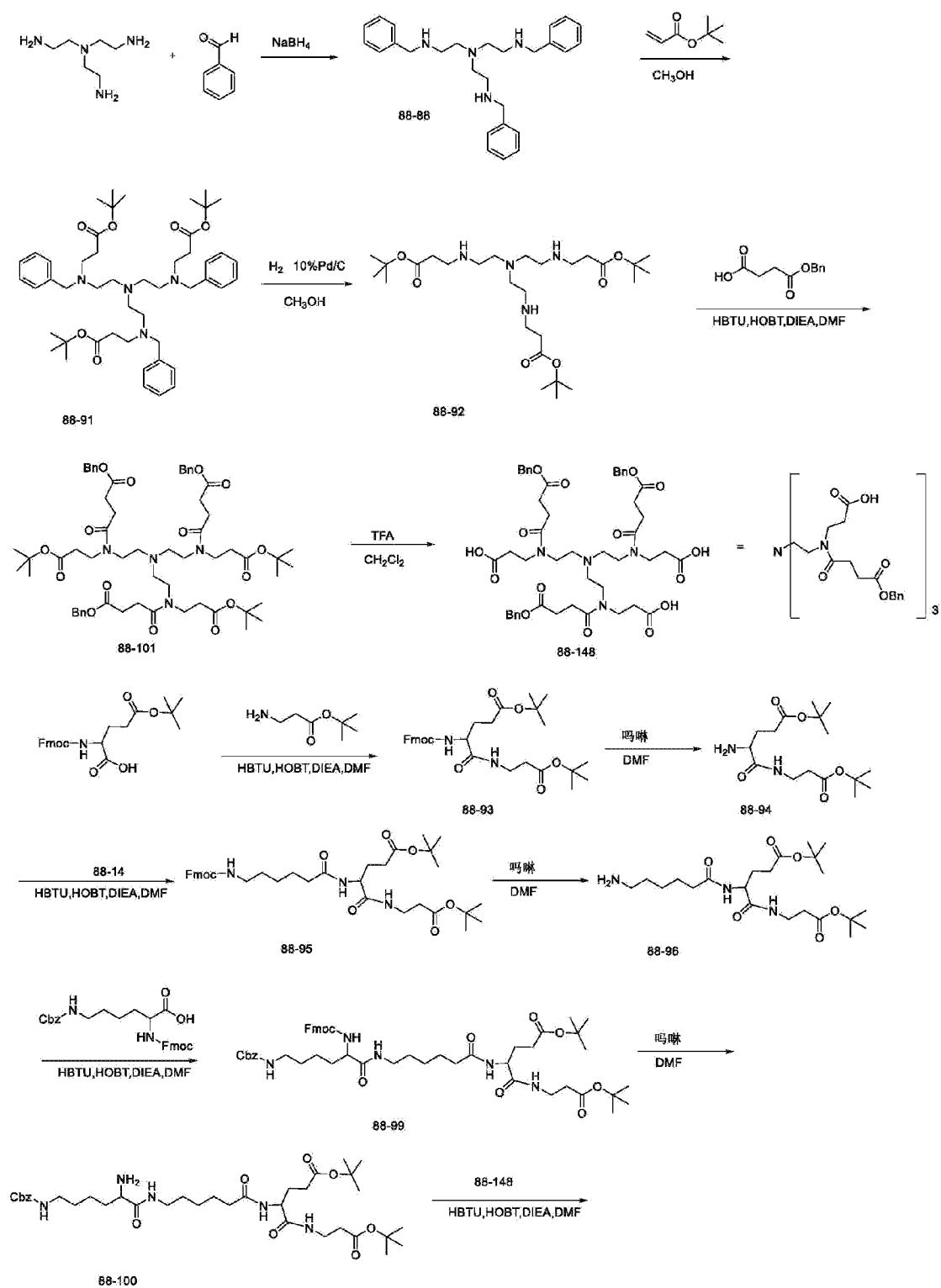
[0804] 16.18 84–102的制备

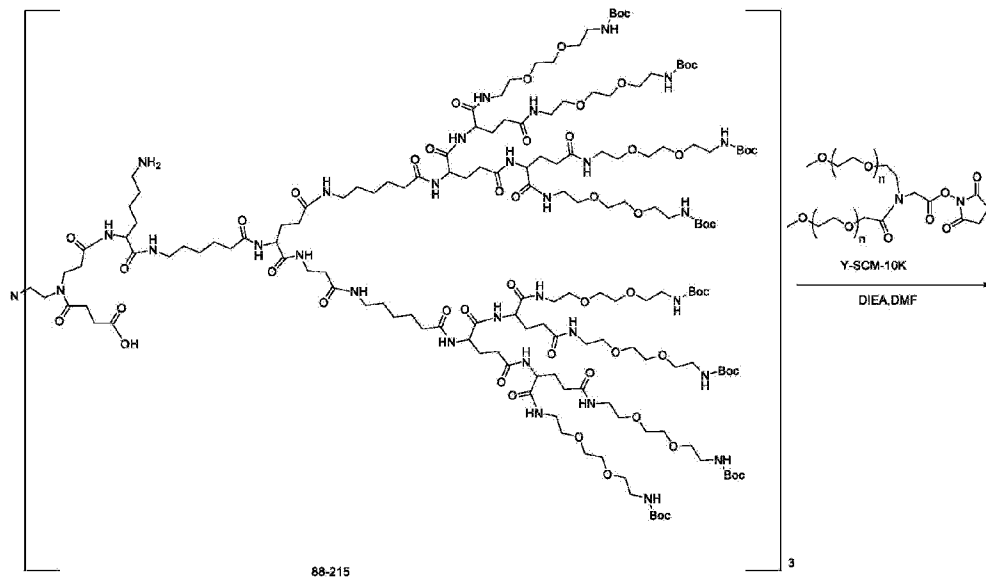
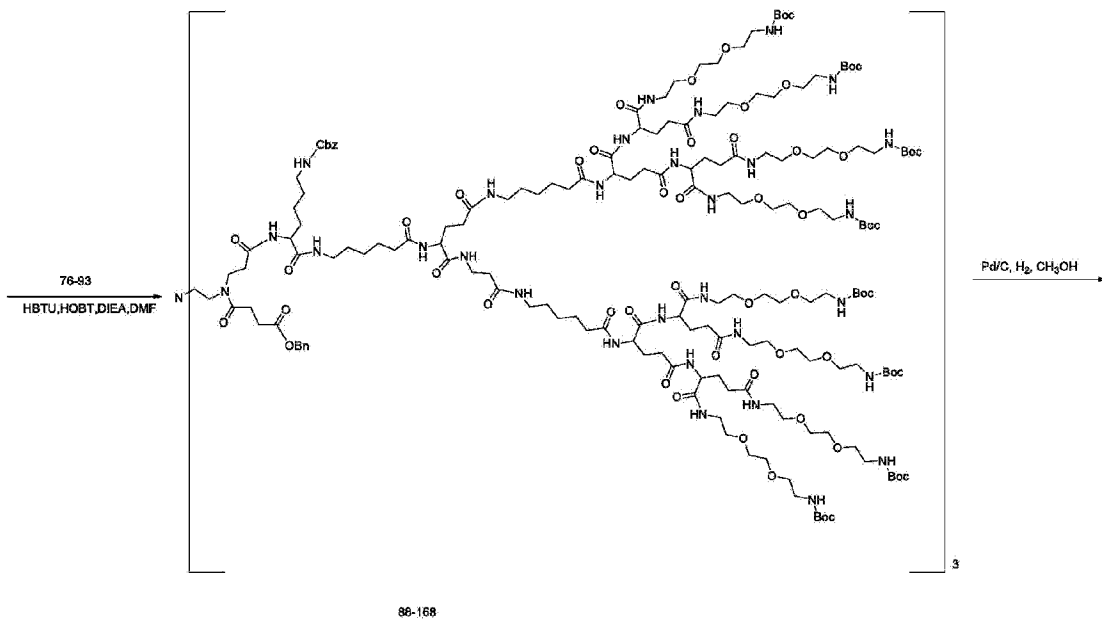
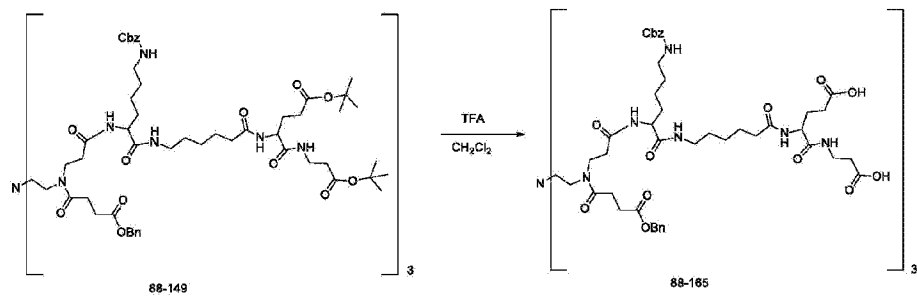


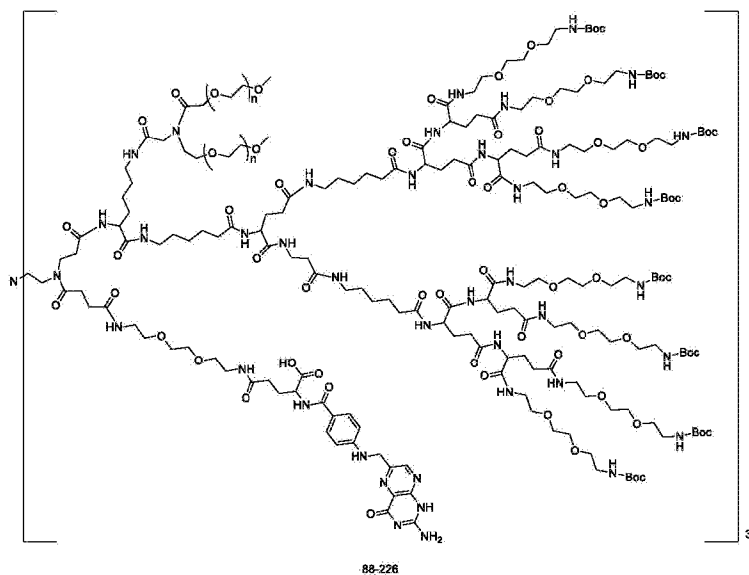
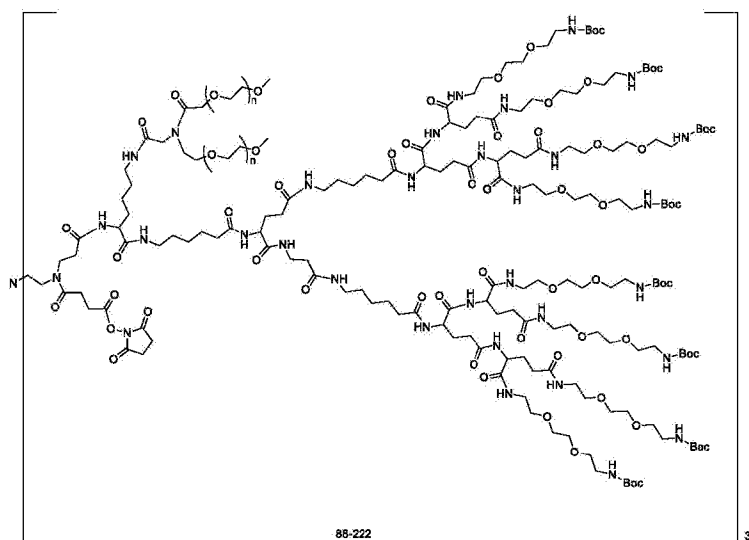
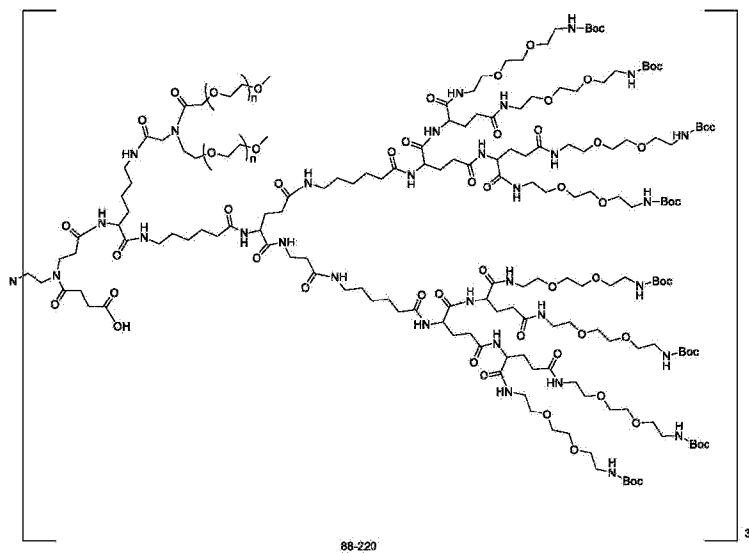
[0805] 将84–95(0.8g,0.0288mmol)用DMF(10ml)溶解于100ml烧瓶中,在室温条件下搅拌约2分钟,然后缓慢滴加DIEA(0.6ml, 3.4029mmol),滴加完毕后,再加入84–97(1.17g,1.7014mmol),在室温条件下搅拌反应。反应完成后,加入正己烷(30ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降,倾倒入上清液,再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降,如此重复3次。抽滤得到固体产物,将得到的固体产物用二氯甲烷和甲醇混合溶剂溶解,干法上样,以1%氨水/10%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层

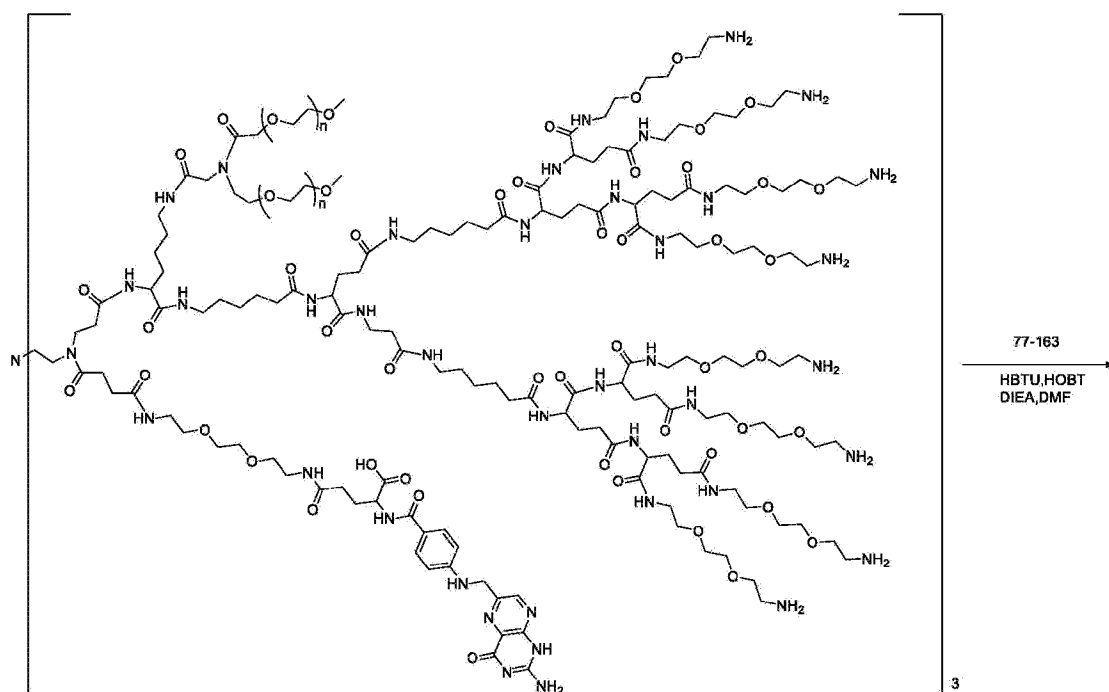
析, 收集产品、浓缩、真空烘箱干得产品0.95g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 9.31–9.22(m,2H),8.64–8.49(m,2H),8.42–8.31(m,2H),8.25–8.11(m,42H),8.11–7.81(m,36H),7.72–7.61(m,30H),7.44–7.21(m,28H),6.56–6.47(m,16H),5.50–5.38(m,16H),5.36–5.27(m,32H),4.63–4.50(m,2H),4.41–3.99(m,50H),3.99–3.79(m,5H),3.77–3.41(m,1975H),3.41–3.24(m,114H),3.24–2.61(m,115H),2.61–2.45(m,53H),2.44–2.08(m,112H),1.98–1.14(m,336H),0.98–0.74(m,60H)

[0806] 实施例17化合物88–228的合成

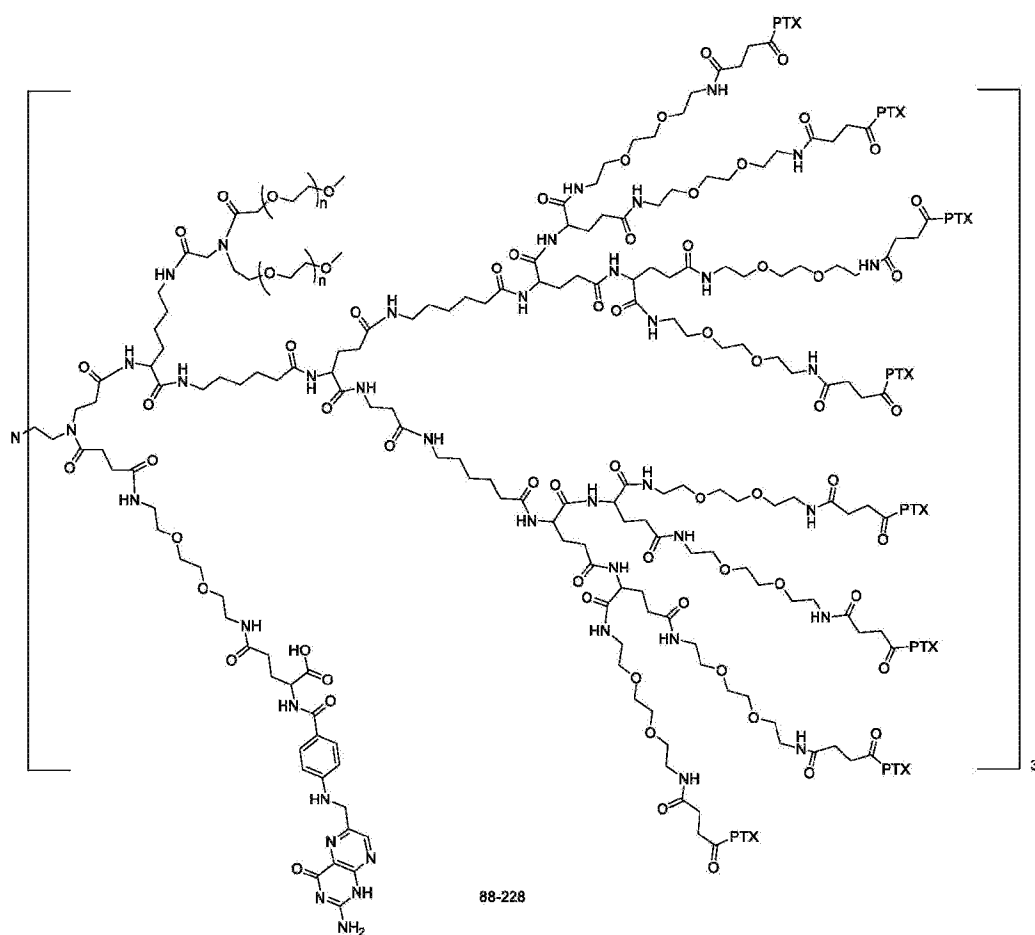






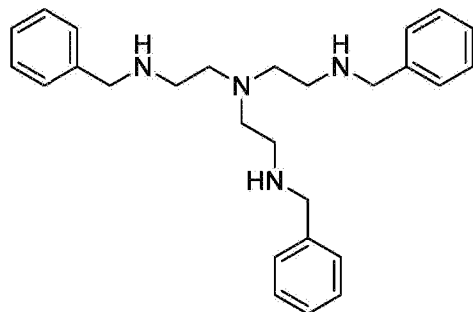


88-227



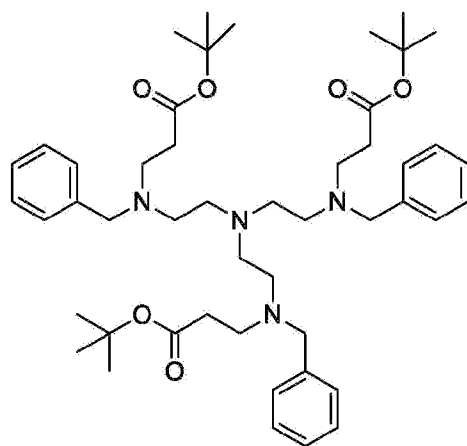
88-228

[0807] 17.1 88-88的制备



[0808] 将三(2-氨基乙基)胺(4.0g, 27.35mmol)加入到500ml圆底烧瓶中, 再加入二氯甲烷(40ml), 以超声波辅助溶解, 再加入无水硫酸钠(12.82g, 90.25mmol)和苯甲醛(8.99g, 84.79mmol), 在室温下搅拌反应18h, 减压浓缩滤液, 在氮气保护下, 加入甲醇(35ml), 冷却、控制温度在0℃, 少量多次加入硼氢化钠(4.14g, 109.4mmol), 反应1h后, 加入纯水(200ml), 再加入乙酸乙酯(300ml)萃取, 分离的有机相用1N HCl清洗(20ml × 2)。收集有机相, 用无水硫酸镁除水, 加入200–300目的硅胶粉蒸干, 干法上样, 以3% 甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集产品、浓缩、蒸干得到产物4.7g, 产率41%。¹H-NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 7.39–7.18(m, 15H), 3.78(m, 6H), 2.71(m, 6H), 2.62(m, 6H), 1.89(m, 3H); ESI[M+H⁺] 417.29

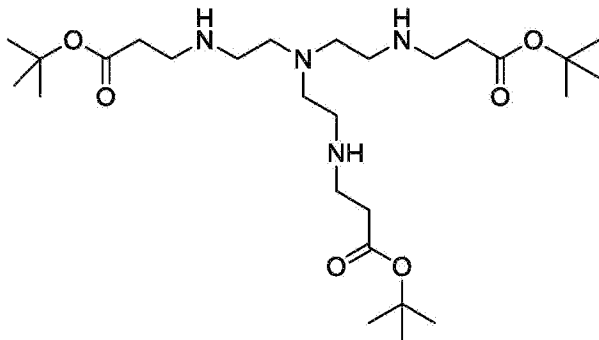
[0809] 17.2 88–91的制备



[0810] 将88–88(2.2g, 5.28mmol)和丙烯酸叔丁酯(3.8g, 26.4mmol)加入到100ml圆底烧瓶中, 再加入甲醇(15ml), 以超声波辅助溶解, 在室温下搅拌反应。反应完成后加入200–300目的硅胶粉蒸干, 干法上样, 以50% 乙酸乙酯/石油醚为洗脱剂进行柱层析, 收集产品、浓缩、蒸干得到产物3.1g, 产率73.3%。

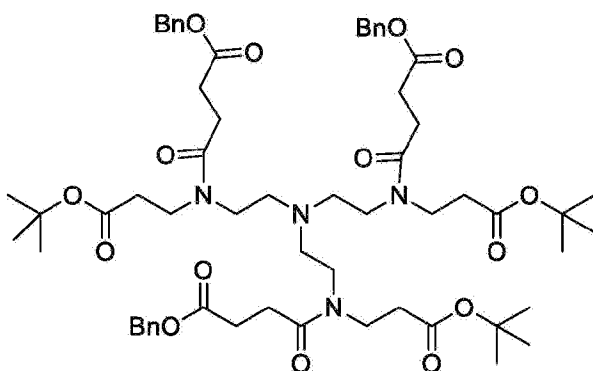
$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO-d_6) δ 7.38–7.14(m, 15H), 3.53(s, 6H), 2.74(m, 6H), 2.43(m, 12H), 2.36(m, 6H), 1.46(m, 27H); $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}^+]$ 801.55

[0811] 17.3 88–92的制备



[0812] 将原料88–91(3.1g, 3.87mmol)和10%的Pd/C催化剂(0.11g)加入到氢化反应釜中, 再加入甲醇(15ml)使其溶解。封闭氢化反应装置, 以水泵抽真空, 再充入约2MPa的氢气, 如此重复3此, 最后调节氢气压力至2MPa, 然后在室温下搅拌反应24h。反应完成后, 用含滤纸的布氏漏斗抽滤, 用DMF(5ml $\times$ 3)清洗反应装置, 收集滤液, 浓缩滤液得产物1.5g。

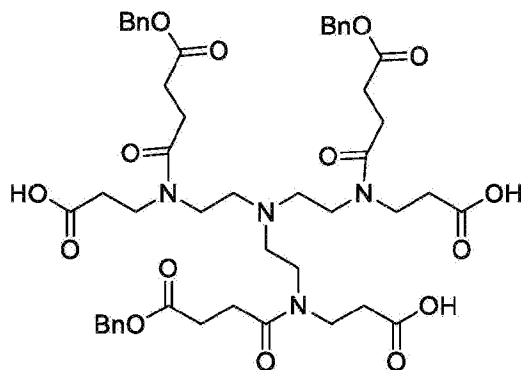
[0813] 17.4 88–101的制备



[0814] 将88–92(1.5g, 2.83mmol)、丁二酸单苄酯(1.94g, 9.33mmol)、HBTU(3.54g, 9.33mmol)和HOBT(1.26g, 9.33mmol)加入到100ml圆底烧瓶中, 再加入DMF(15ml), 以超声波辅助溶解。置于0℃条件下搅拌1分钟, 再滴加入DIEA(3.1ml, 18.66mmol), 取出, 在室温下搅拌反应。反应完成后用饱和氯化钠溶液(100ml)和乙酸乙酯(100ml)萃取, 分离有机相, 水相用乙酸乙酯萃取两次(100ml $\times$ 2)。合并有机相, 浓缩, 加入200–300目的硅胶粉蒸干, 干法上样, 以

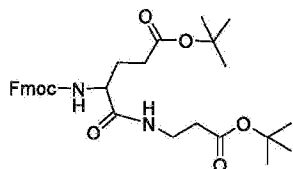
35%乙酸乙酯/石油醚为洗脱剂进行柱层析，收集产品、浓缩、蒸干得到产物2.8g。FT MS ESI m/z $[M+H^+]$ 1101.59961, $[M+Na^+]$ 1123.57092

[0815] 17.5 88-148的制备



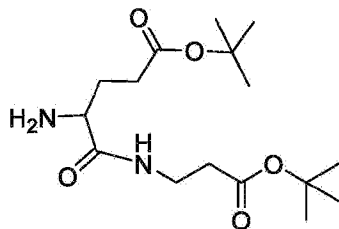
[0816] 将88-101(1.2g, 1.08mmol)置于500ml的圆底烧瓶中，加入TFA(15ml)，在室温下搅拌反应。反应完成后加入适量二氯甲烷，减压旋蒸除去二氯甲烷和TFA，再加入二氯甲烷，减压旋蒸，如此重复多次，直至产物变为粘稠油状。再加入适量二氯甲烷，溶解，加入DIEA调节pH至碱性，减压浓缩，蒸干得产物0.9g。FT MS ESI m/z $[M+H^+]$ 933.40784, $[M+Na^+]$ 955.38971

[0817] 17.6 88-93的制备



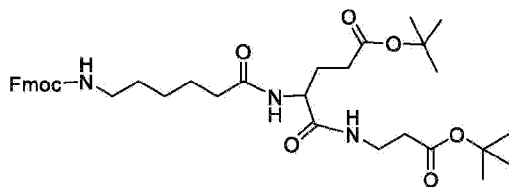
[0818] 将Fmoc-Glu(OtBu)-OH(6.0g, 14.1mmol)、丙氨酸叔丁酯(2.82g, 15.51mmol)、HBTU(5.88g, 15.51mmol)和HOBT(2.09g, 15.51mmol)加入到100ml圆底烧瓶中，再加入DMF(30ml)，以超声波辅助溶解。置于0℃条件下搅拌1分钟，再滴加入DIEA(4.7ml, 28.2mmol)，取出，在室温下搅拌反应。反应完成后用纯水(100ml)和乙酸乙酯(100ml)萃取，分离有机相，水相用乙酸乙酯萃取两次(100ml × 2)。合并有机相用饱和氯化钠溶液清洗(50ml × 2)，浓缩，加入200-300目的硅胶粉蒸干，干法上样，以35%乙酸乙酯/石油醚为洗脱剂进行柱层析，收集产品、浓缩、蒸干得到产物7.79g。

[0819] 17.7 88-94的制备



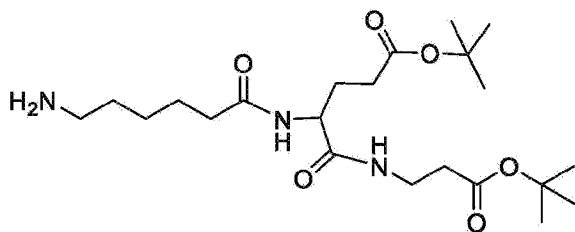
[0820] 将88-93(7.79g, 314.1mmol)置于500ml的圆底烧瓶中, 加入DMF(100ml), 以超声波辅助溶解后加入吗啉(18.4ml, 211.5mmol), 放于室温下搅拌反应2h。反应结束后, 加入饱和NaCl溶液(200ml)和用乙酸乙酯(200ml)进行萃取, 静置分层后收集有机相; 水相再用乙酸乙酯萃取(200ml × 3)。合并有机相, 蒸干得固体产物4.05g。

[0821] 17.8 88-95的制备



[0822] 将88-14(2.73g, 7.72mmol)、88-94(2.8g, 8.49mmol)、HBTU(3.22g, 8.49mmol)和HOBT(1.15g, 8.49mmol)加入到100ml圆底烧瓶中, 再加入DMF(30ml), 以超声波辅助溶解。置于0℃条件下搅拌1分钟, 再滴加入DIEA(2.6ml, 15.44mmol), 取出, 在室温下搅拌反应。反应结束后, 加入饱和NaCl溶液(200ml), 用乙酸乙酯(200ml)萃取, 静置分层后收集有机相; 水相再用乙酸乙酯(200ml × 3)萃取。合并有机相, 蒸干得固体产物5.14g。

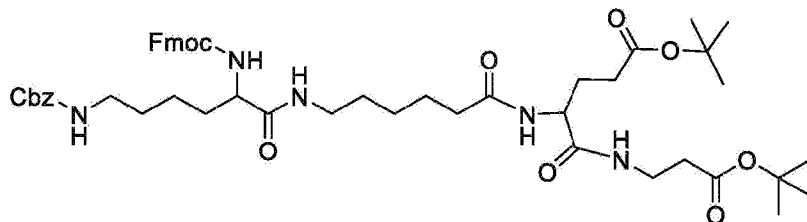
[0823] 17.9 88-96的制备



[0824] 在装有88-95(5.14g, 7.72mmol)的烧瓶中加入DMF, 以超声波辅助溶解后加入吗啉(2.7ml, 30mmol), 放于室温下搅拌反应2h。反应结束后, 加入饱和NaCl溶

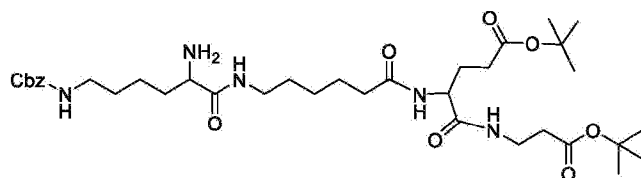
液(200ml),用乙酸乙酯(200ml)萃取,静置分层后收集有机相;水相再用乙酸乙酯(200ml×3)萃取。合并有机相,蒸干得固体产物3.2g。

[0825] 17.10 88-99的制备



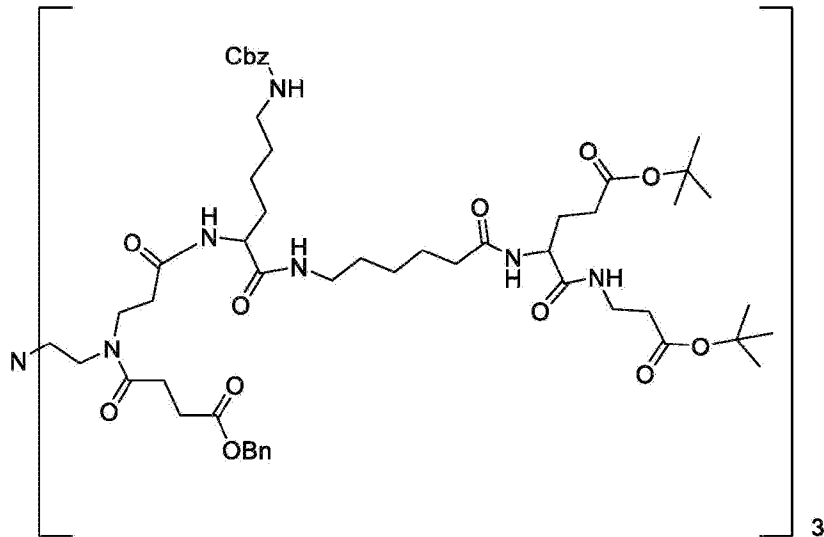
[0826] 将88-96(3.2g, 7.21mmol)、N'-苄氧羰基-N-苄氧羰基-L-赖氨酸(3.31g,6.55mmol)、HBTU(2.74g, 7.21mmol)和HOBT(0.97g, 7.21mmol)加入到100ml圆底烧瓶中,再加入DMF(30ml),以超声波辅助溶解。置于0℃条件下搅拌1分钟,再滴加入DIEA(1.2ml, 13.16mmol),取出,在室温下搅拌反应。反应结束后,加入甲基叔丁基醚(200ml)沉降,固体析出,抽滤,溶解滤饼,加入200-300目的硅胶粉蒸干。干法上样,以9%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,收集产品、浓缩、蒸干得到产物4.65g,产率76.5%。

[0827] 17.11 88-100的制备



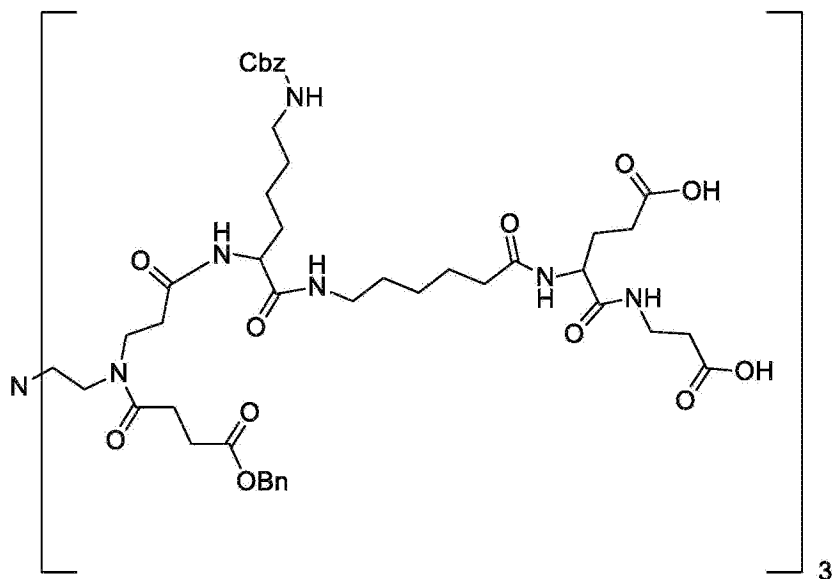
[0828] 在装有88-99(4.65g, 5.01mmol)的烧瓶中加入DMF(100ml),以超声波辅助溶解后加入吗啉(8.7ml, 100mmol),放于室温下搅拌反应2h。反应结束后,加入甲基叔丁基醚(200ml)沉降,固体析出,抽滤,溶解滤饼,加入200-300目的硅胶粉蒸干,干法上样,以9%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,收集产品、浓缩、蒸干得到产物2.62g。ESI[M+H⁺]706.43

[0829] 17.12 88-149的制备



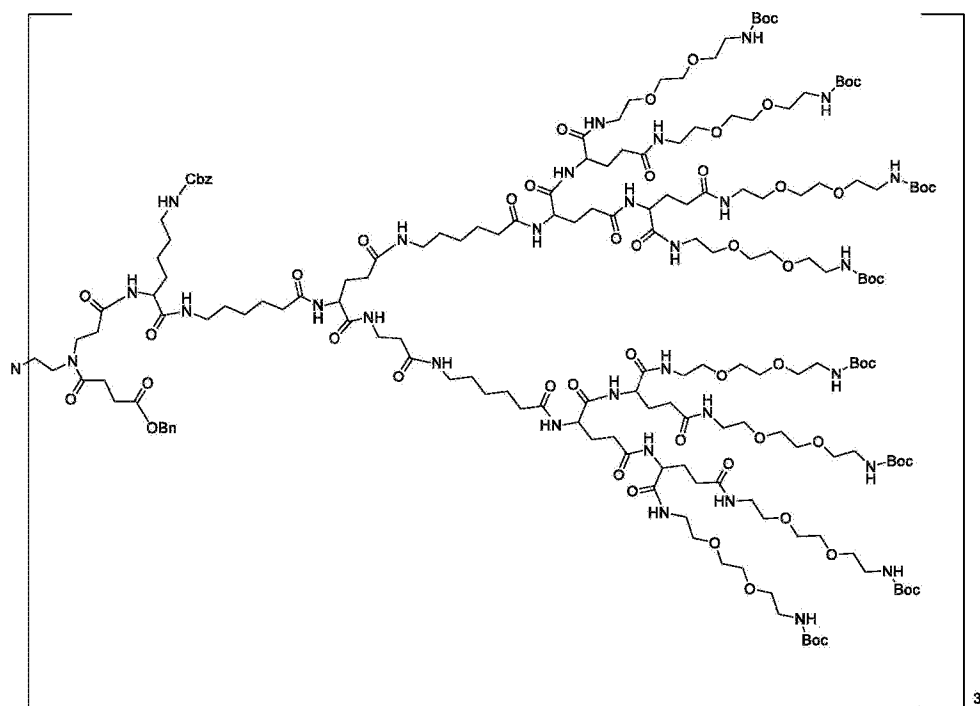
[0830] 将88-148(0.9g, 0.96mmol)、88-100(2.24g, 3.18mmol)、HBTU(1.21g, 3.18mmol)和HOBT(0.40g, 3.18mmol)加入到100ml圆底烧瓶中, 再加入DMF(15ml), 以超声波辅助溶解。置于0℃条件下搅拌1分钟, 再滴加入DIEA(1.9ml, 11.57mmol), 取出, 在室温下搅拌反应。反应结束后, 加入甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 固体析出, 抽滤, 以甲醇/二氯甲烷混合溶剂溶解滤饼, 加入200-300目的硅胶粉蒸干, 干法上样, 以9%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集产品, 浓缩、蒸干得到产物1.1g。¹H-NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 8.13-8.03(m, 2H), 7.97-7.86(m, 10H), 7.35-7.27(m, 30H), 7.23-7.17(m, 3H), 5.06-5.03(m, 6H), 5.01-4.96(m, 6H), 4.24-4.13(m, 6H), 3.59-3.38(m, 9H), 3.31-3.12(m, 14H), 3.08-2.88(m, 13H), 2.66-2.53(m, 16H), 2.40-2.28(m, 10H), 2.20-2.13(m, 6H), 2.12-2.04(m, 6H), 1.85-1.77(m, 3H), 1.69-1.62(m, 3H), 1.59-1.52(m, 3H), 1.49-1.42(m, 9H), 1.39-1.36(m, 54H), 1.26-1.16(m, 18H); ESI[M+H⁺] 2995.72

[0831] 17.13 88-165的制备



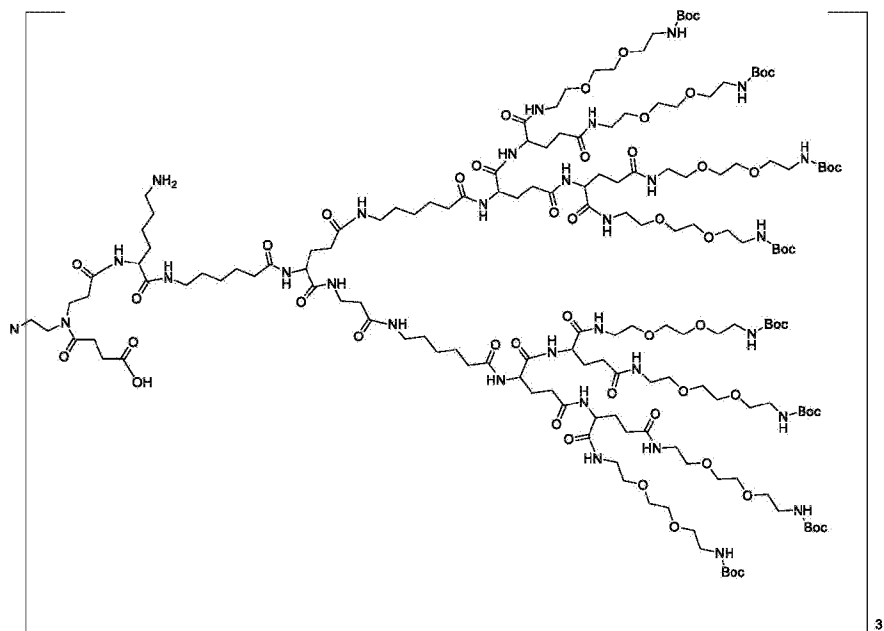
[0832] 将88-149(1.1g,0.36mmol)置于500ml的圆底烧瓶中,加入TFA(2.5ml,33.04mmol),在室温下搅拌反应。反应完成后加入适量二氯甲烷,减压旋蒸除去二氯甲烷和TFA,再加入二氯甲烷,减压旋蒸,如此重复多次,直至产物变为粘稠油状。再加入适量二氯甲烷,溶解,加入DIEA调节pH至碱性,减压浓缩,蒸干得产物0.97g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 13.01-11.52(m,5H),8.15-8.09(m,2H),8.03-7.82(m,10H),7.39-7.27(m,30H),7.25-7.18(m,3H),5.08-4.96(m,12H),4.24-4.17(m,6H),3.33-3.24(m,9H),3.24-3.15(m,5H),3.06-3.01(m,3H),2.98-2.90(m,9H),2.71-2.63(m,6H),2.59-2.53(m,6H),2.40-2.34(m,8H),2.21-2.16(m,6H),2.13-2.06(m,6H),1.88-1.80(m,3H),1.72-1.64(m,3H),1.61-1.53(m,3H),1.52-1.40(m,12H),1.40-1.32(m,12H),1.25-1.17(m,12H)

[0833] 17.14 88-168的制备



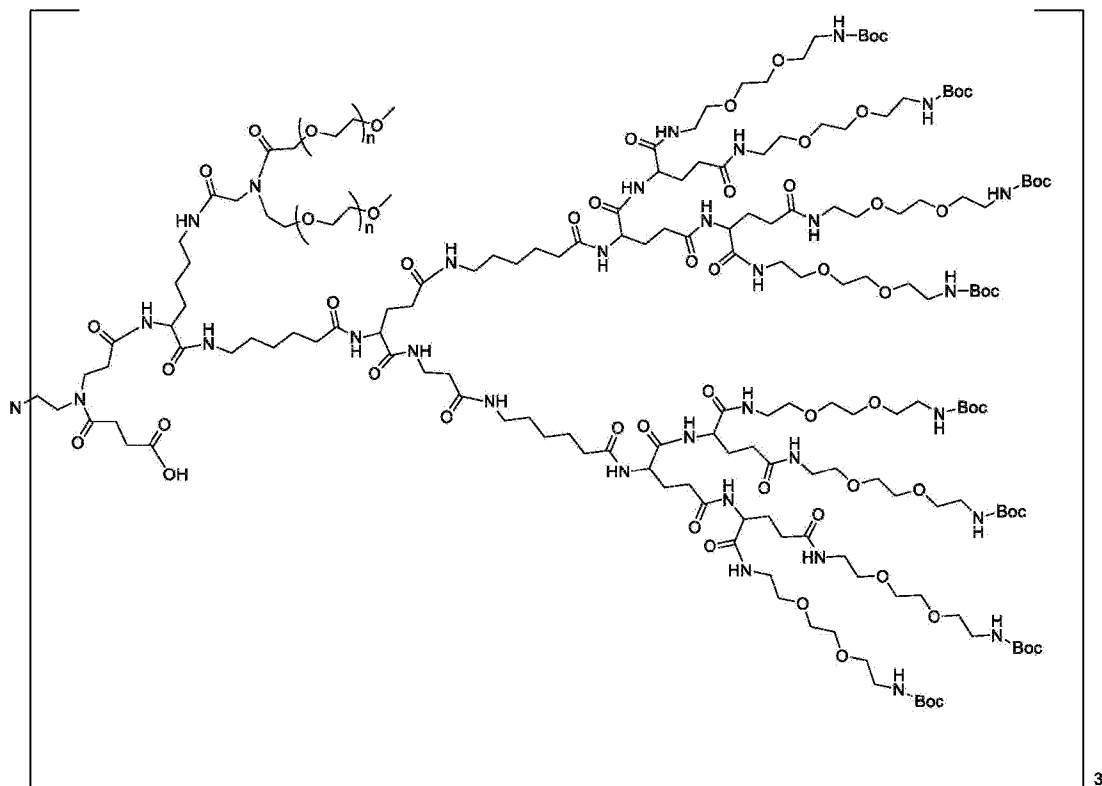
[0834] 将88-165(0.23g, 0.089mmol)、76-93(2.62g, 6.72mmol)、HBTU(0.24g, 0.62mmol)和HOBT(0.09g, 0.62mmol)加入到100ml圆底烧瓶中, 再加入DMF(15ml)以超声波辅助溶解。置于0℃条件下搅拌1分钟, 再滴加入DIEA(0.4ml, 2.14mmol), 取出, 在室温下搅拌反应。反应结束后, 加入甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 固体析出, 抽滤, 溶解滤饼, 加入200-300目的硅胶粉蒸干, 干法上样, 以9%甲醇/91%二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集产品、浓缩、蒸干得到产物0.87g。¹H-NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 8.34-7.74(m, 67H), 7.39-7.26(m, 30H), 7.23-7.12(m, 3H), 5.10-4.93(m, 12H), 4.25-4.05(m, 25H), 3.54-3.45(m, 107H), 3.22-3.13(m, 46H), 3.10-2.99(m, 65H), 2.19-2.04(m, 67H), 1.36(s, 216H)

[0835] 17.15 88-215的制备



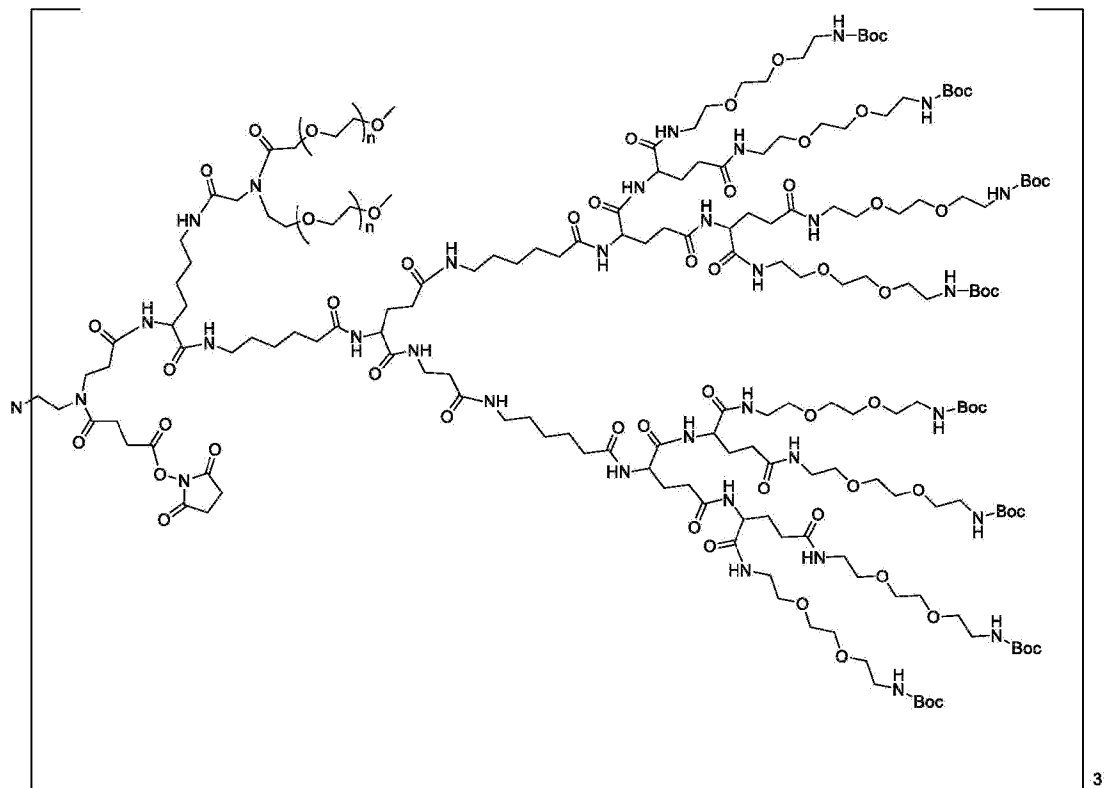
[0836] 将88-214(0.7g,0.42mmol)加入氢化装置中,加甲醇(20ml),以超声辅助溶解,加入10%的钨碳催化剂(25mg),用氢气置换釜内空气3次,保持釜内氢气压1.6MPa,磁力搅拌反应过夜。点TLC板,反应完成后用硅藻土过滤,取滤液备用。

[0837] 17.16 88-220的制备



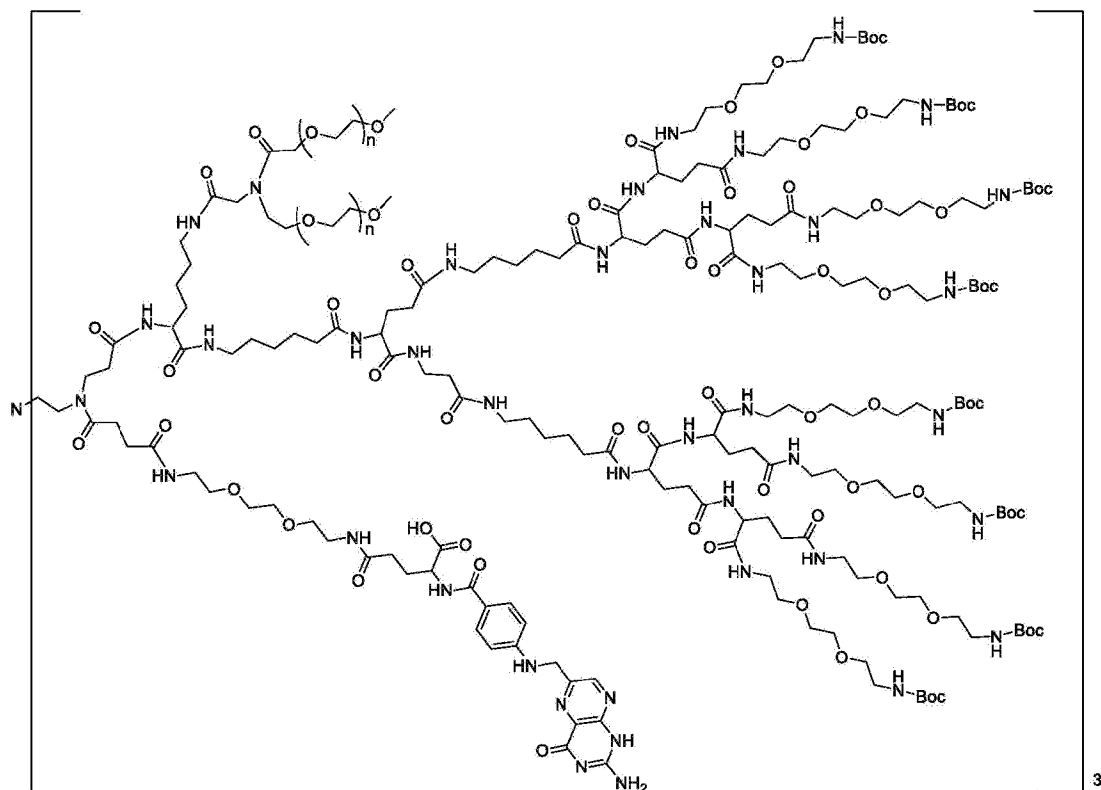
[0838] 将88-215(0.6g, 0.057mmol)置于500ml圆底烧瓶中然后加入超干DMF(15ml), 以超声波辅助溶解, 置于0℃条件下搅拌5分钟, 先滴加入DIEA(0.48ml, 2.28mmol), 再加入Y-SCM-10K(1.94g, 0.188mmol, 购于键凯), 充入氮气置换空气, 在35℃下避光低速搅拌反应, 反应结束后, 加入甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 固体析出, 抽滤。溶解滤饼, 加入200-300目的硅胶粉蒸干, 干法上样, 以1%氨水/7-10%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集产品、浓缩、蒸干得到产物2.0g。

[0839] 17.17 88-222的制备



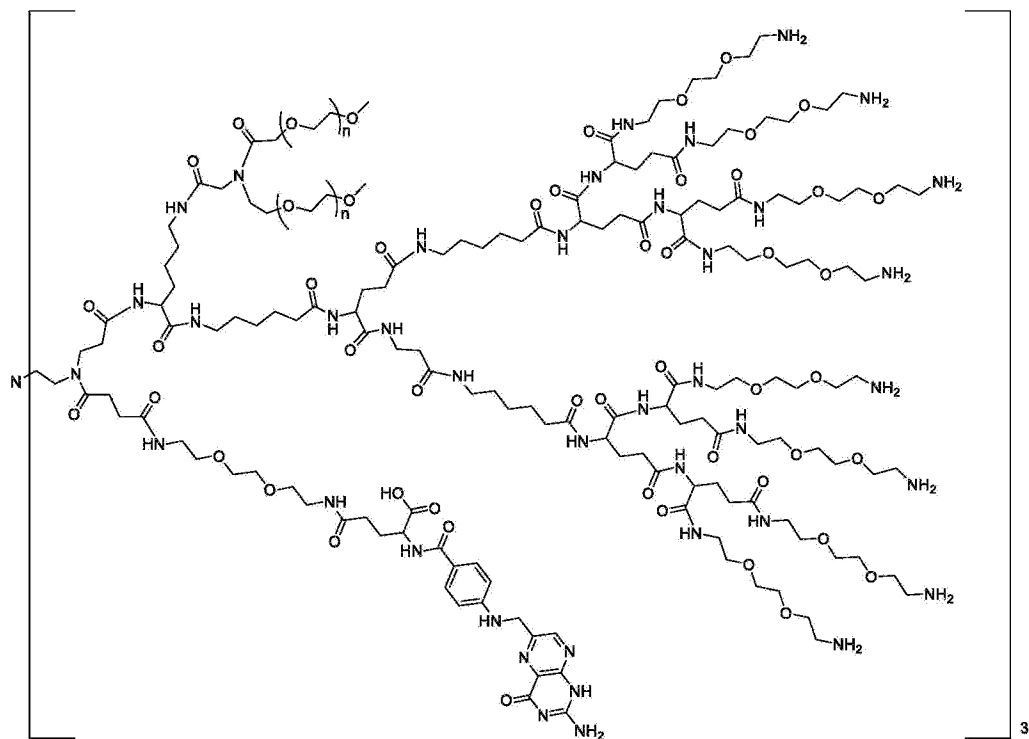
[0840] 将88-220(2.0g, 0.073mmol)、TSTU(0.12g, 0.16mmol)和DMF(10ml)于50ml烧瓶溶解, 后加入三乙胺(0.12ml, 0.95mmol), 于室温下搅拌反应。待反应完成后, 加入正己烷(30ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复4次, 将得到的产物用二氯甲烷/甲醇混合溶剂溶解, 干法上样, 以9%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集产品、浓缩、真空烘箱干燥得到产品。

[0841] 17.18 88-226的制备



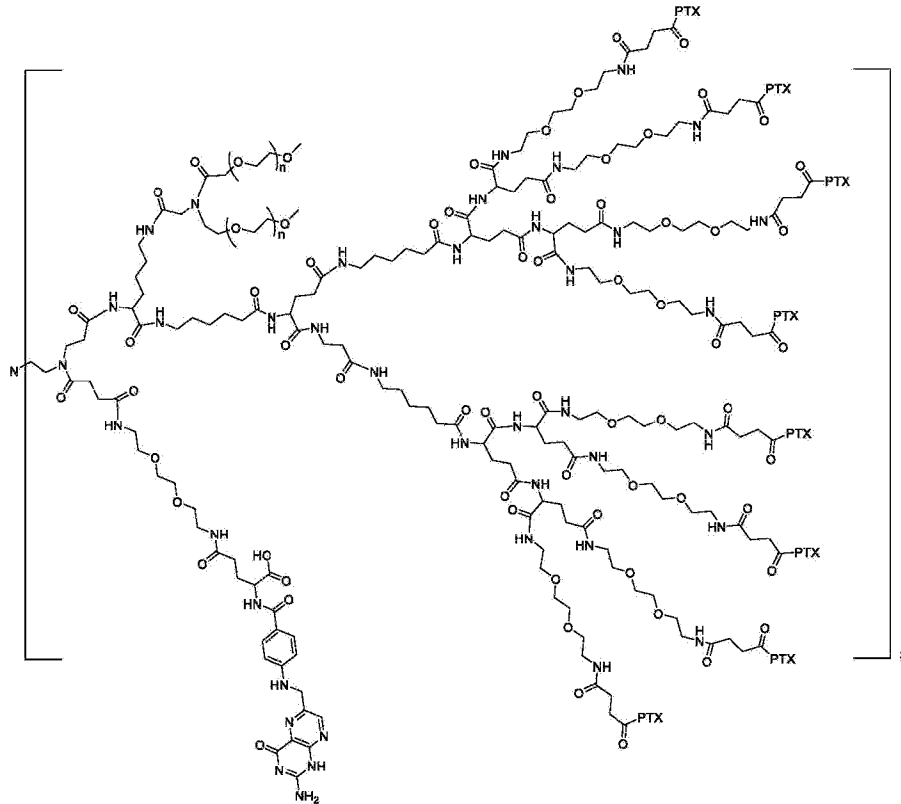
[0842] 将88-222(2.0g, 0.073mmol)和74-185(0.15g,0.7mmol)加入到250ml圆底烧瓶中,再加入DMF(15ml),以超声波辅助溶解。置于0℃条件下搅拌10分钟,再滴加入DIEA(0.8ml, 4.47mmol),取出,在室温下搅拌反应。反应结束后,加入甲基叔丁基醚(200ml)沉降,固体析出,抽滤,以甲醇/二氯甲烷混合溶剂溶解滤饼,加入200-300目的硅胶粉蒸干.干法上样,以9%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,收集产品、浓缩、蒸干得到产物。

[0843] 17.19 88-227的制备



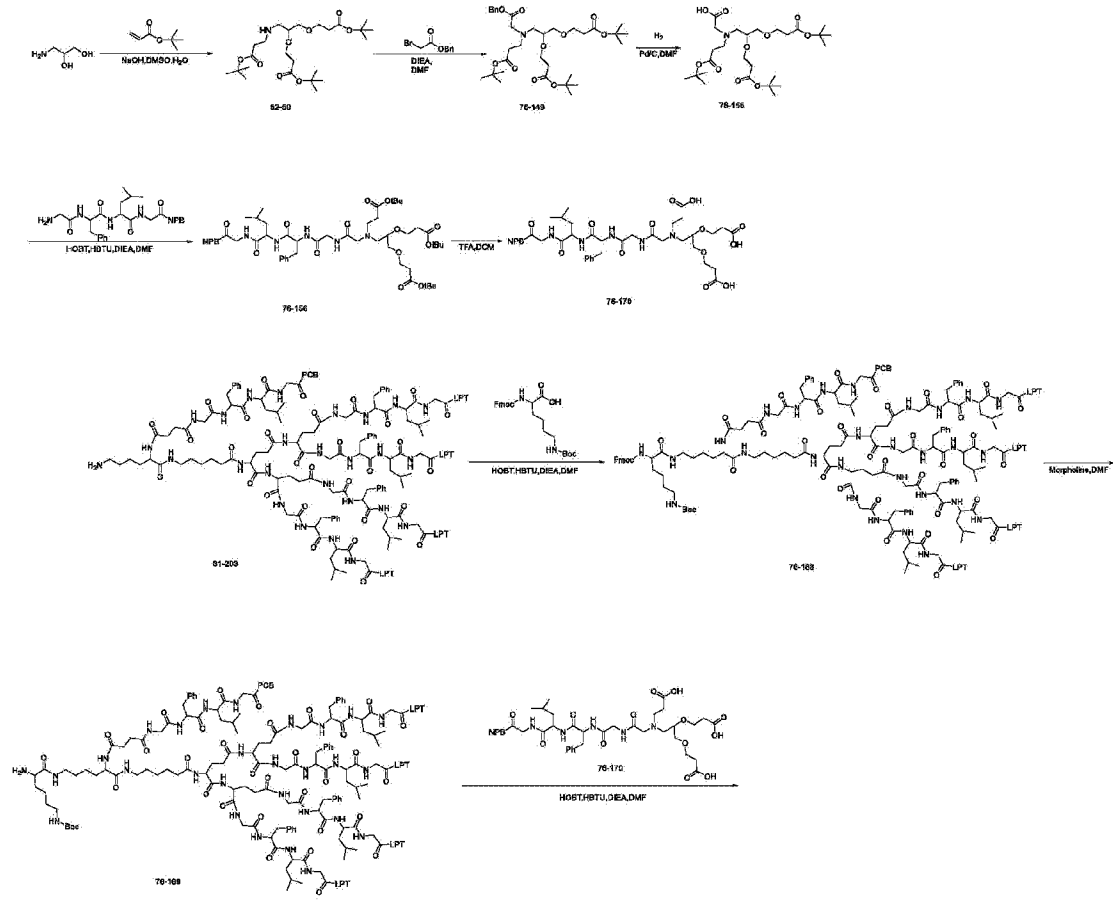
[0844] 将88-226(2.1g, 0.0492mmol)置于500ml的圆底烧瓶中, 加入TFA(15ml), 在室温下搅拌反应。反应完成后加入适量二氯甲烷, 减压旋蒸除去二氯甲烷和TFA, 再加入二氯甲烷, 减压旋蒸, 如此重复多次, 直至产物变为粘稠油状。再加入适量二氯甲烷溶解, 加入DIEA调节pH至碱性, 减压浓缩、蒸干得产物。

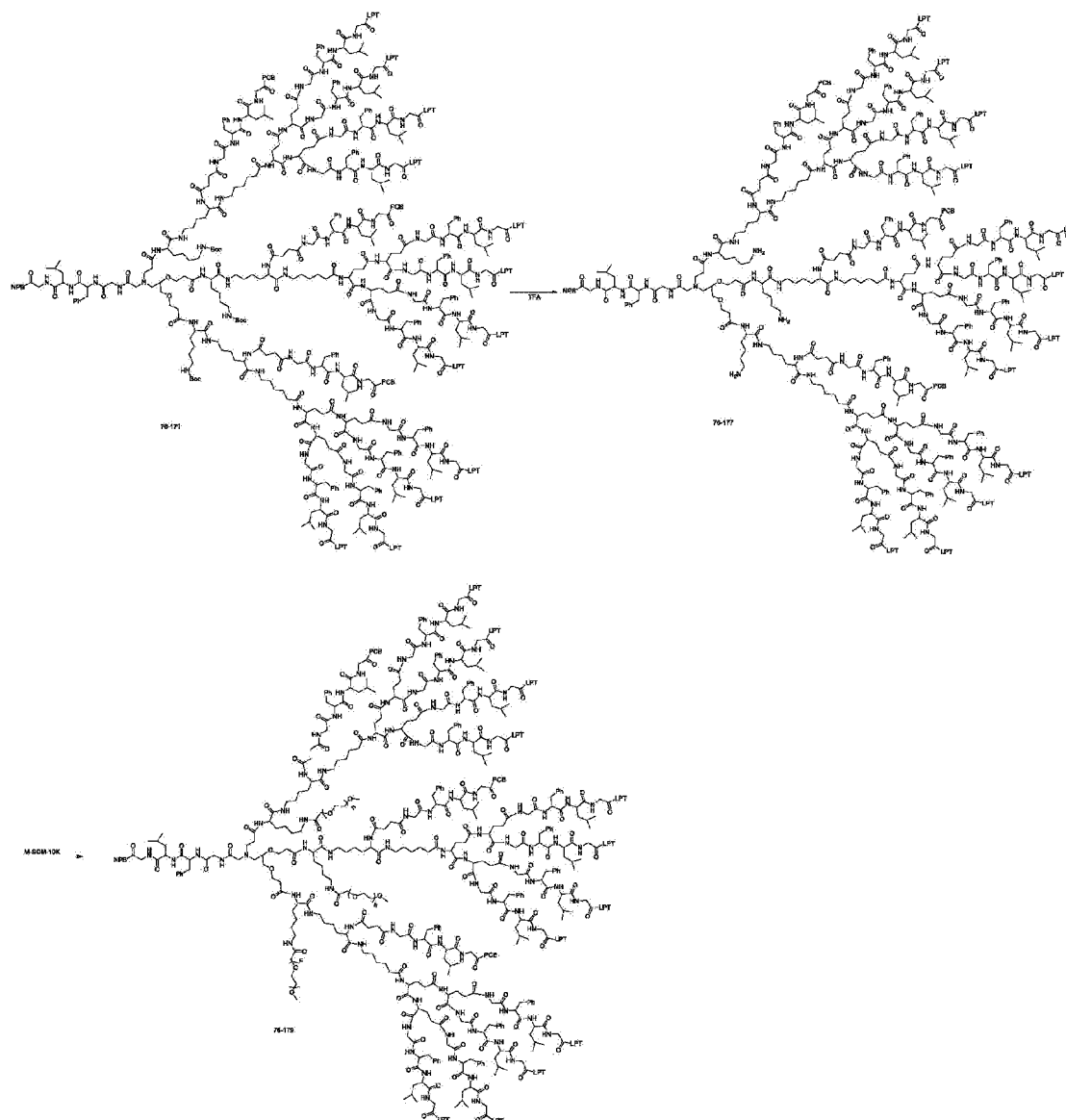
[0845] 17.20 88-228的制备



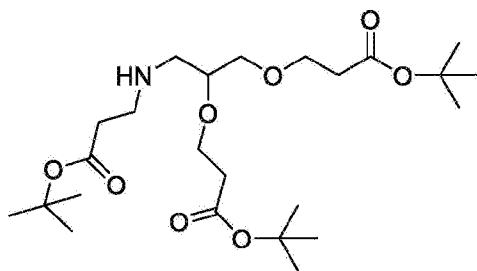
[0846] 将88-227(1.98g, 0.0491mmol)和77-163(1.85g, 1.768mmol)加入到250ml圆底烧瓶中, 再加入DMF(30ml), 以超声波辅助溶解。置于0℃条件下搅拌1分钟, 再滴加入DIEA(0.87ml, 5.292mmol), 取出, 在室温下搅拌反应。反应结束后, 加入甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 固体析出, 抽滤, 溶解滤饼, 加入200-300目的硅胶粉蒸干, 干法上样, 以9%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集产品、浓缩、蒸干得到最终产物1.3g, 产率42.21%。¹H-NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 9.38-9.16(m, 24H), 8.43-7.80(m, 188H), 7.78-7.30(m, 255H), 7.21-7.16(m, 24H), 6.38-6.22(m, 24H), 5.93-5.74(m, 24H), 5.63-5.27(m, 72H), 5.08-4.78(m, 48H), 4.73-4.58(m, 24H), 4.28-3.93(m, 103H), 3.71-3.45(m, 2168H), 3.25-3.10(m, 127H), 3.04-2.92(m, 38H), 2.84-2.76(m, 43H), 2.67-2.56(m, 54H), 2.44-2.30(m, 76H), 2.28-2.01(m, 218H), 1.86-1.74(m, 106H), 1.70-1.60(m, 43H), 1.57-1.41(m, 115H), 1.38-1.30(m, 20H), 1.13-0.81(m, 179H)

[0847] 实施例18化合物76-179的合成





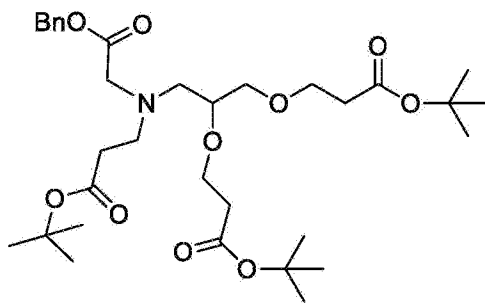
[0848] 18.1 82-50的制备



[0849] 将(R)-3-氨基-1,2-丙二醇(1.0g, 10.98mmol)置于250ml烧瓶中, 加入DM SO(4ml), 充入N₂冷却至15℃, 在搅拌时加入5M氢氧化钠水溶液(0.4ml), 滴加丙烯酸叔丁酯(4.78ml, 32.93mmol)。反应结束后, 加入饱和NaCl溶

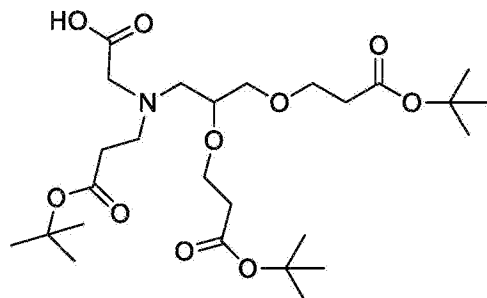
液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取,静置分层后收集有机相,水相再用乙酸乙酯(200ml×3)萃取。合并有机相,蒸干至固体,再用1/4的甲醇/二氯甲烷混合溶液溶解,加入硅胶粉(100ml),蒸干成粉末状固体,干法上样,以0.2%氨水/2-4%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,收集产品、浓缩、真空烘箱干燥得到产品3.85g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 3.74-3.66(m,1H),3.64-3.54(m,3H),3.44-3.37(m,3H),2.71-2.65(m,2H),2.57-2.52(m,1H),2.49-2.45(m,1H),2.43-2.35(m,4H),2.32-2.26(m,2H),1.45-1.37(m,27H)

[0850] 18.2 76-149的制备



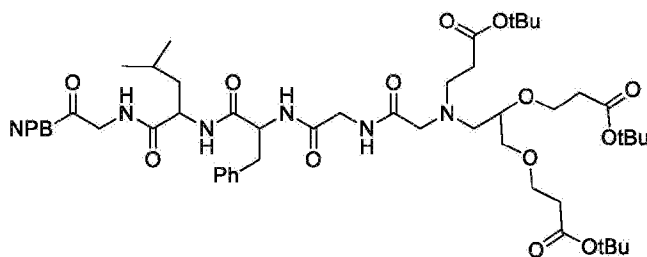
[0851] 称取82-50(0.50g, 1.05mmol)加入适量DMF使其溶解,置于0℃下,缓慢滴加DIEA(0.52ml, 2.15mmol),滴毕,搅拌半小时后,缓慢滴加溴乙酸苄酯(0.24ml, 1.05mmol),滴毕在室温下搅拌反应过夜。反应结束后,加入饱和NaCl溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)萃取,静置分层后收集有机相,水相再用乙酸乙酯(200ml×3)萃取。合并有机相,蒸干至固体,再用1/4的甲醇/二氯甲烷混合溶剂溶解,加入硅胶粉(100ml),蒸干成粉末状固体,干法上样,以20%乙酸乙酯/石油醚混合溶剂为洗脱剂进行柱层析,收集产品、浓缩、真空烘箱干燥得到产品0.53g,产率81%。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 7.39-7.31(m,5H),5.11-5.08(m,2H),3.68-3.65(m,1H),3.61-3.53(m,4H),3.48-3.47(m,2H),2.85-2.81(m,2H),2.63-2.60(m,3H),2.41-2.37(m,1H),2.35-2.33(m,2H),2.31-2.28(m,2H),1.39-1.37(m,27H); ESI[M+H⁺]624.37,[M+Na⁺]646.35

[0852] 18.3 76-155的制备



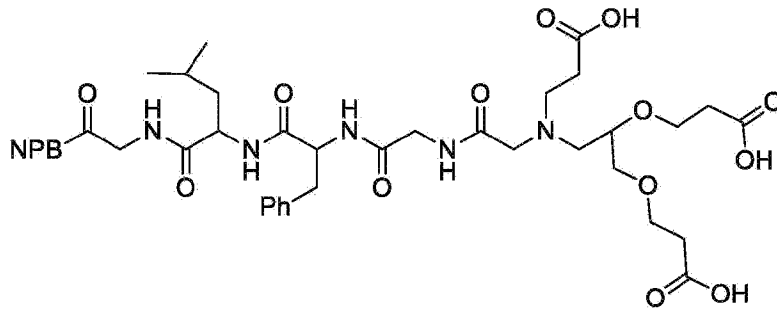
[0853] 将76-149(0.53g, 0.85mmol)和10%的Pd/C催化剂(0.1g)投入到氢化反应釜中, 然后加入DMF(10ml)使其溶解, 封闭氢化反应装置, 以水泵抽真空, 再充入氢气, 如此重塑3次, 调节氢化反应装置上的压力读数为1.8MPa, 然后在常温下过夜反应。反应结束, 反应液用硅藻土过滤, 滤饼用DMF(5ml X 3)清洗, 得到产品的DMF溶液, 作为下一部反应原料。

[0854] 18.4 76-156的制备



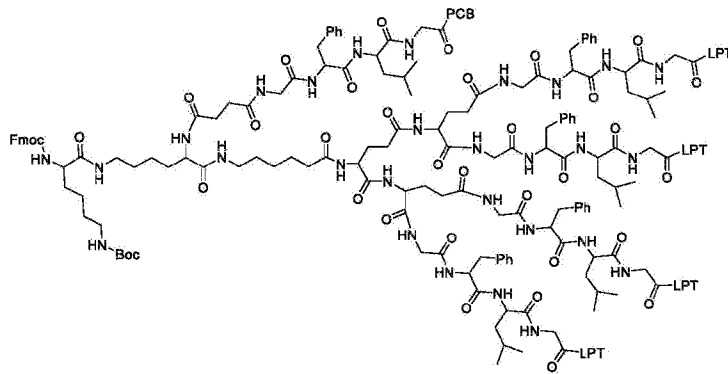
[0855] 称取70-68(0.58g, 0.83mmol)、HBTU(0.39g, 1.02mmol)和HOBT(0.14g, 1.02mmol)加入装有76-155(0.85mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于-5℃下, 缓慢滴加DIEA(0.51ml, 3.06mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应完成后, 加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复3次, 抽滤得到固体产物, 收集产品, 干燥得到产品0.9g, 产率89.2%。¹H-NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 9.30(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.23-7.98(m, 6H), 7.93-7.77(m, 3H), 7.61-7.47(m, 2H), 7.31-7.11(m, 6H), 4.62-4.30(m, 3H), 4.10-3.81(m, 3H), 3.76-3.50(m, 6H), 3.47-3.36(m, 3H), 3.14-3.02(m, 3H), 2.81-2.60(m, 5H), 2.41-2.28(m, 7H), 2.05-1.93(m, 1H), 1.86-1.75(m, 2H), 1.66-1.47(m, 4H), 1.41-1.35(m, 27H), 1.28-1.20(m, 2H), 0.87(s, 6H)

[0856] 18.5 76-170的制备



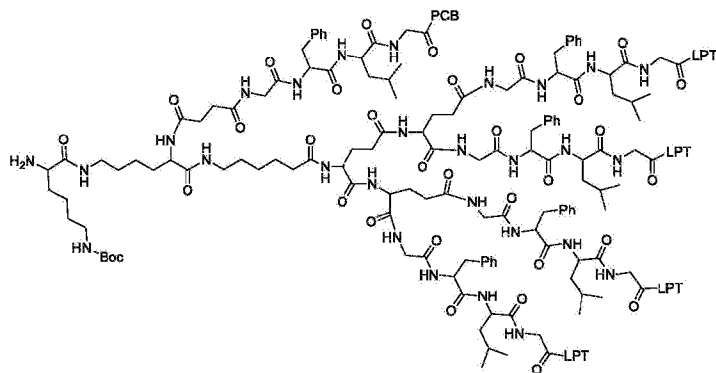
[0857] 在装有76-156(0.90g,0.74mmol)的烧瓶中加入二氯甲烷(5ml),以超声辅助溶解后加入TFA(2ml),放于室温下搅拌反应过夜。反应结束,用旋转蒸发仪将反应液蒸至油状,再加入甲基叔丁基醚(60ml),反应液中粉末状固体析出,抽滤,滤饼用甲基叔丁基醚清洗(40ml x 3),产物溶解性差,收集滤饼,真空烘箱干燥,得到产品0.89g。

[0858] 18.6 76-168的制备



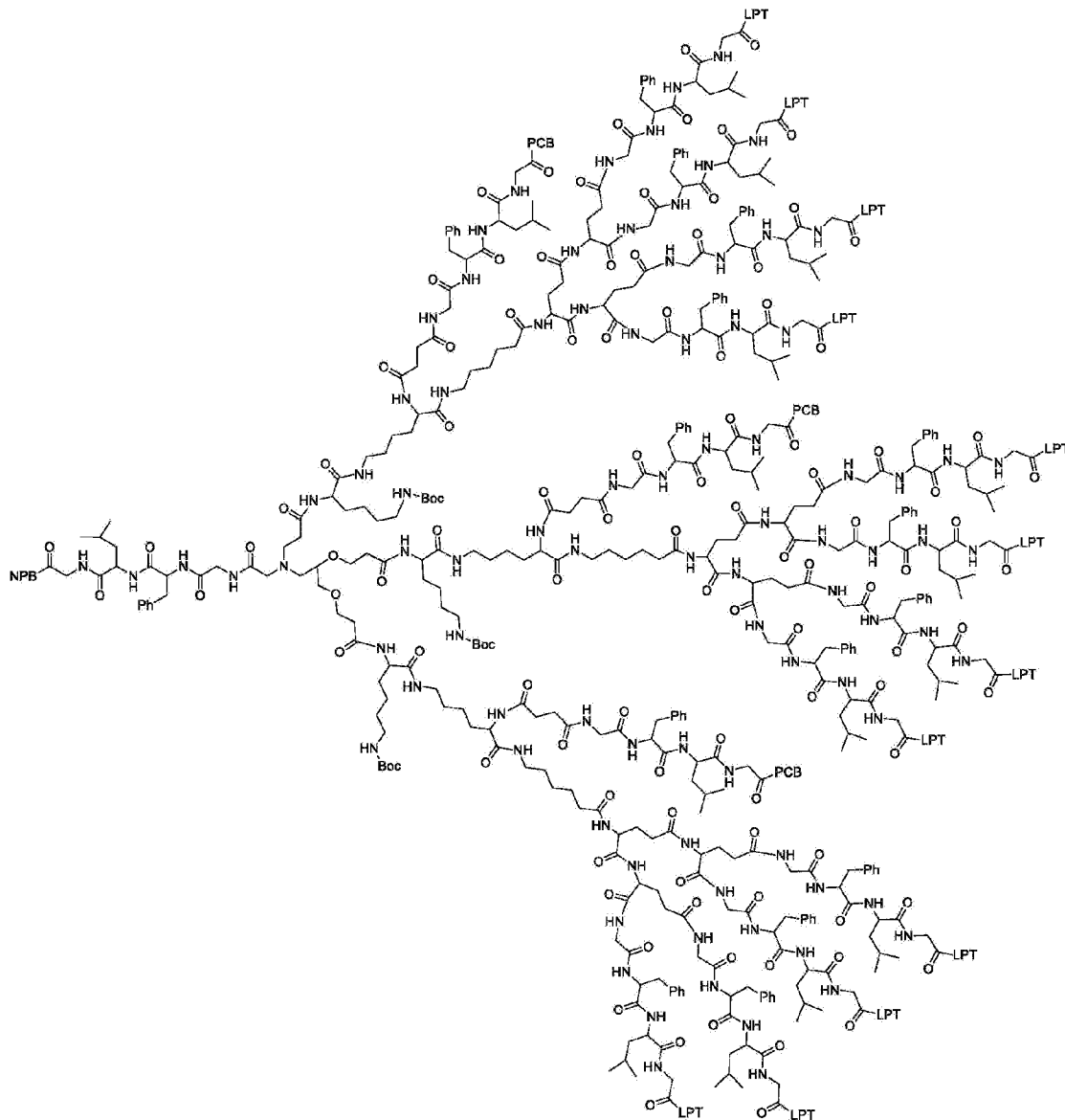
[0859] 称取Fmoc-Lys(Boc)-OH(0.12g,0.26mmol)、HBTU(0.22g, 0.60mmol)和HOBT(0.08g, 0.60mmol)加入装有81-203(0.26mmol)的烧瓶中,再加入适量DMF使其溶解,置于-5℃下,缓慢滴加DIEA(0.08ml, 0.50mmol),滴毕,反应半小时后取出,在室温下搅拌反应过夜。反应完成后,加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降,倾倒上清液,再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降,如此重复3次,抽滤得到固体产物,收集、干燥得到产品。

[0860] 18.7 76-169的制备



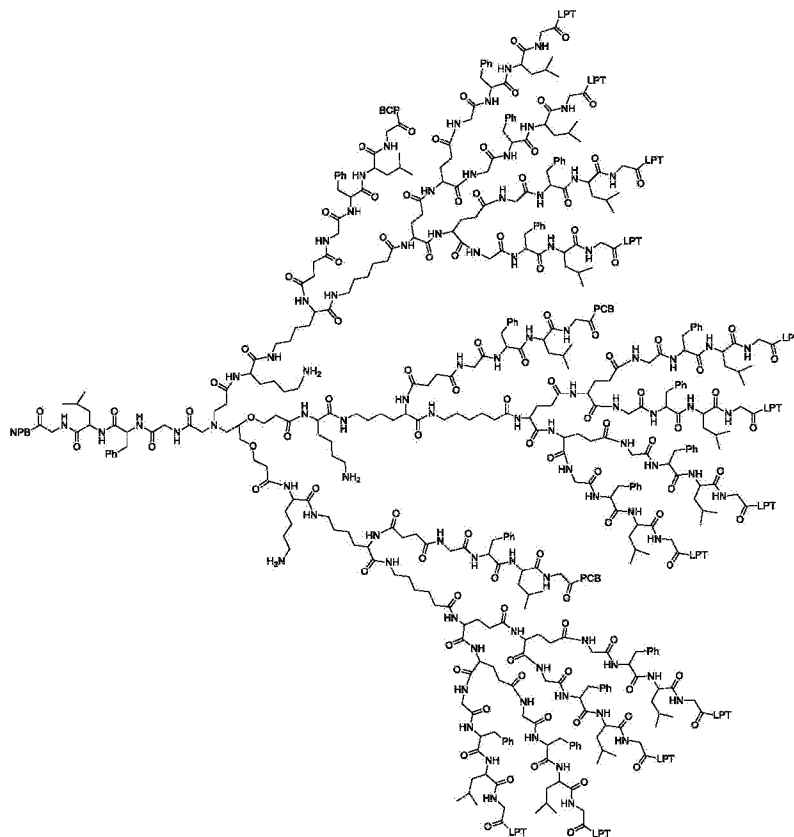
[0861] 在装有76-168(0.26mmol)的烧瓶中加入DMF(10ml), 超声振荡至完全溶解后加入吗啉(0.3ml), 放于室温下搅拌反应过夜。反应结束, 加入甲基叔丁基醚(60ml), 反应液中粉末状固体析出, 抽滤, 滤饼用甲基叔丁基醚清洗(40ml x 3), 产物溶解性差, 收集滤饼, 真空烘箱干燥, 得到产品。FT MS ESI $m/z[M+H^+]$ 5523.364

[0862] 18.8 76-171的制备



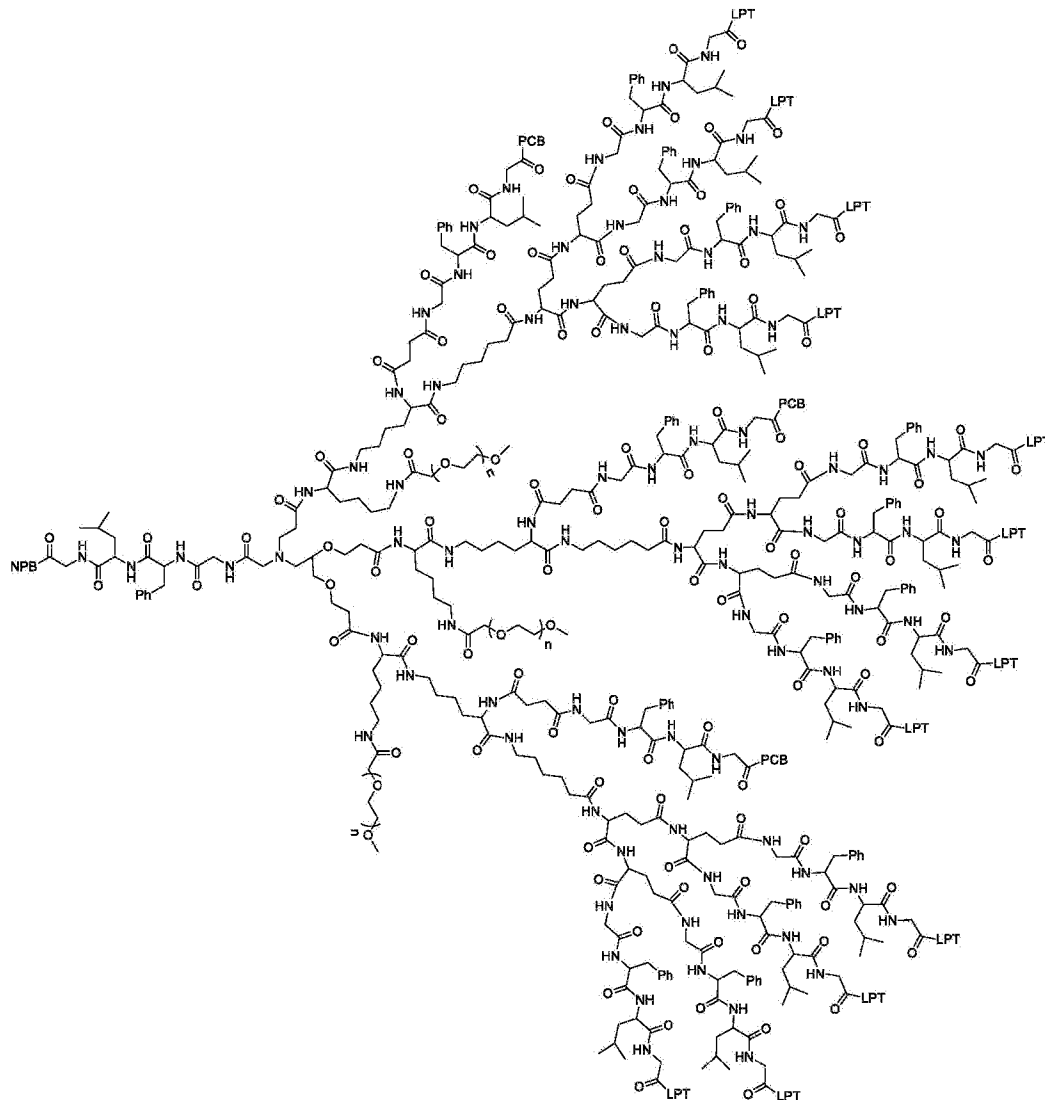
[0863] 称取76-170(0.044g,0.0422mmol)、HBTU(0.06g, 0.15mmol)和HOBT(0.02g, 0.15mmol)加入装有76-169(0.77g, 0.14mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于-5℃下, 缓慢滴加DIEA(0.08ml, 0.46mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应完成后, 加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复3次, 抽滤得到固体产物。粗产物用1/4的甲醇/二氯甲烷混合溶剂溶解, 加入硅胶粉(30ml), 蒸干成粉末状固体, 干法上样, 以1%氨水/6-12%甲醇/二氯甲烷混合溶剂为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩、真空烘箱干燥得到产品。

[0864] 18.9 76-177的制备



[0865] 在装有76-171(0.0422mmol)的烧瓶中加入二氯己烷(20ml)，超声振荡后加入三氟乙酸(20ml)，放于室温下搅拌反应2h。反应结束后，减压旋蒸后掉大部分三氟乙酸后，加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降。抽滤得到的固体用20%甲醇/二氯甲烷混和溶剂溶解后，再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降，如此重复3次，抽滤得到固体产物，真空烘箱干燥得到产品0.86g。

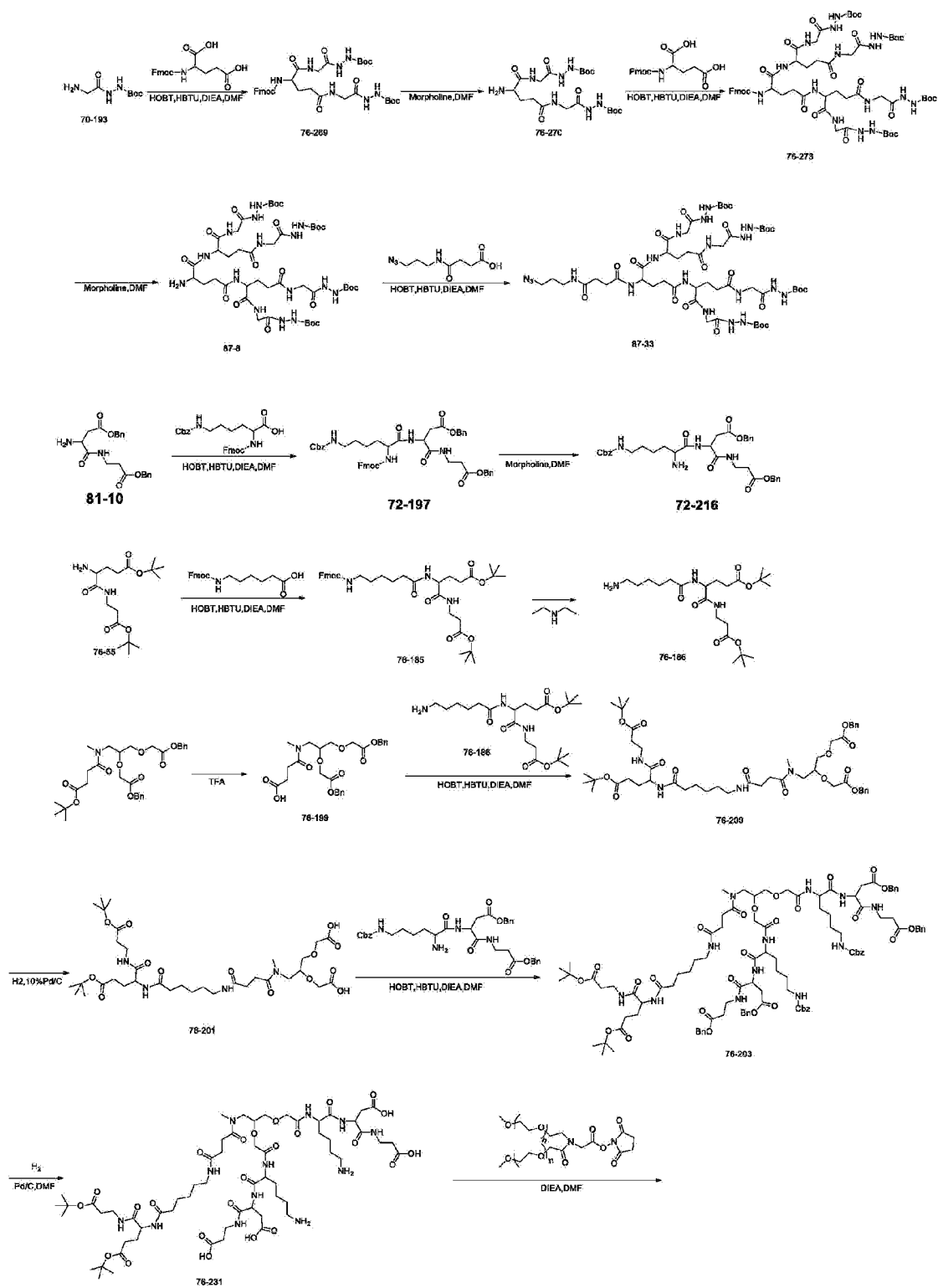
[0866] 18.10 76-179的制备

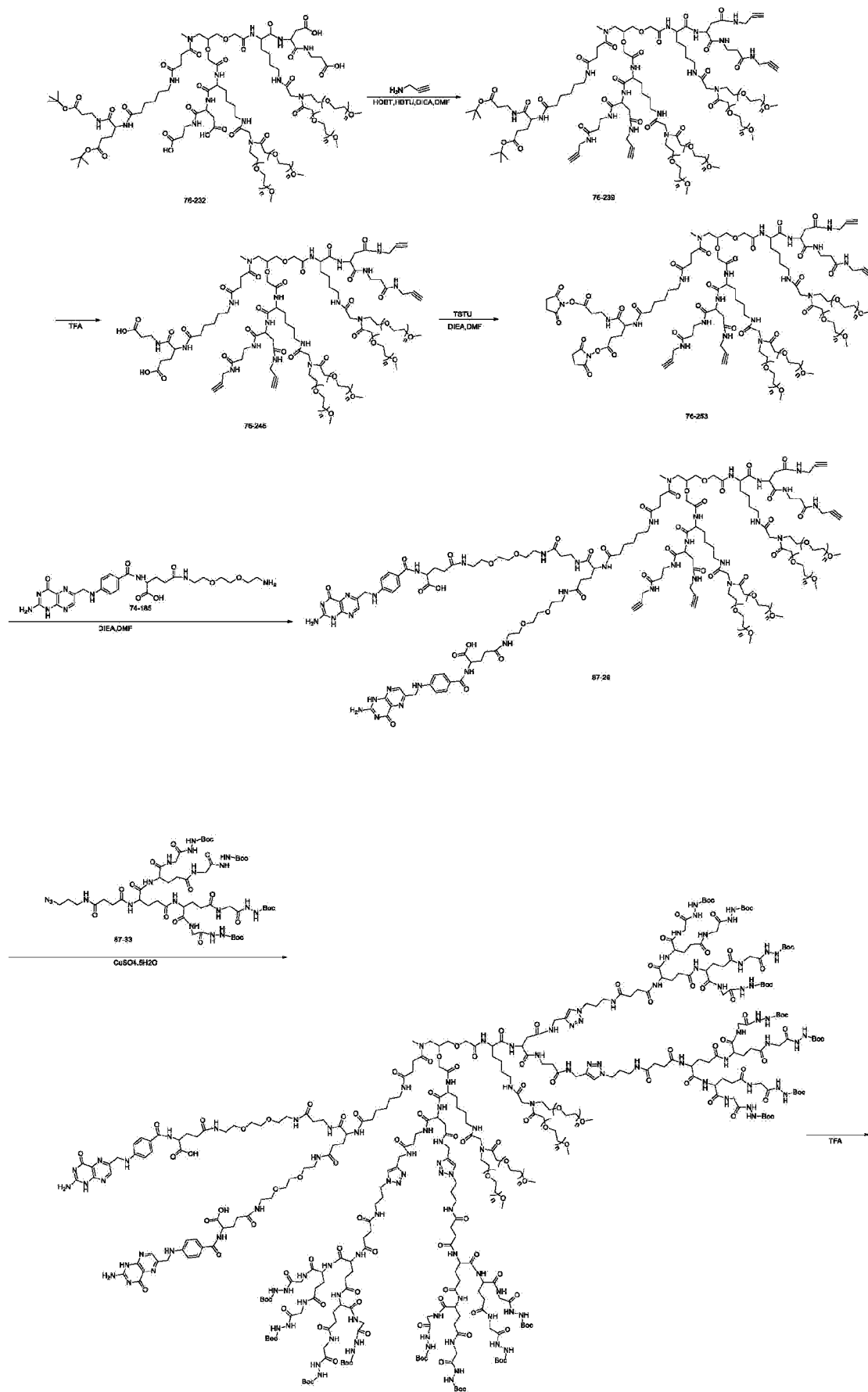


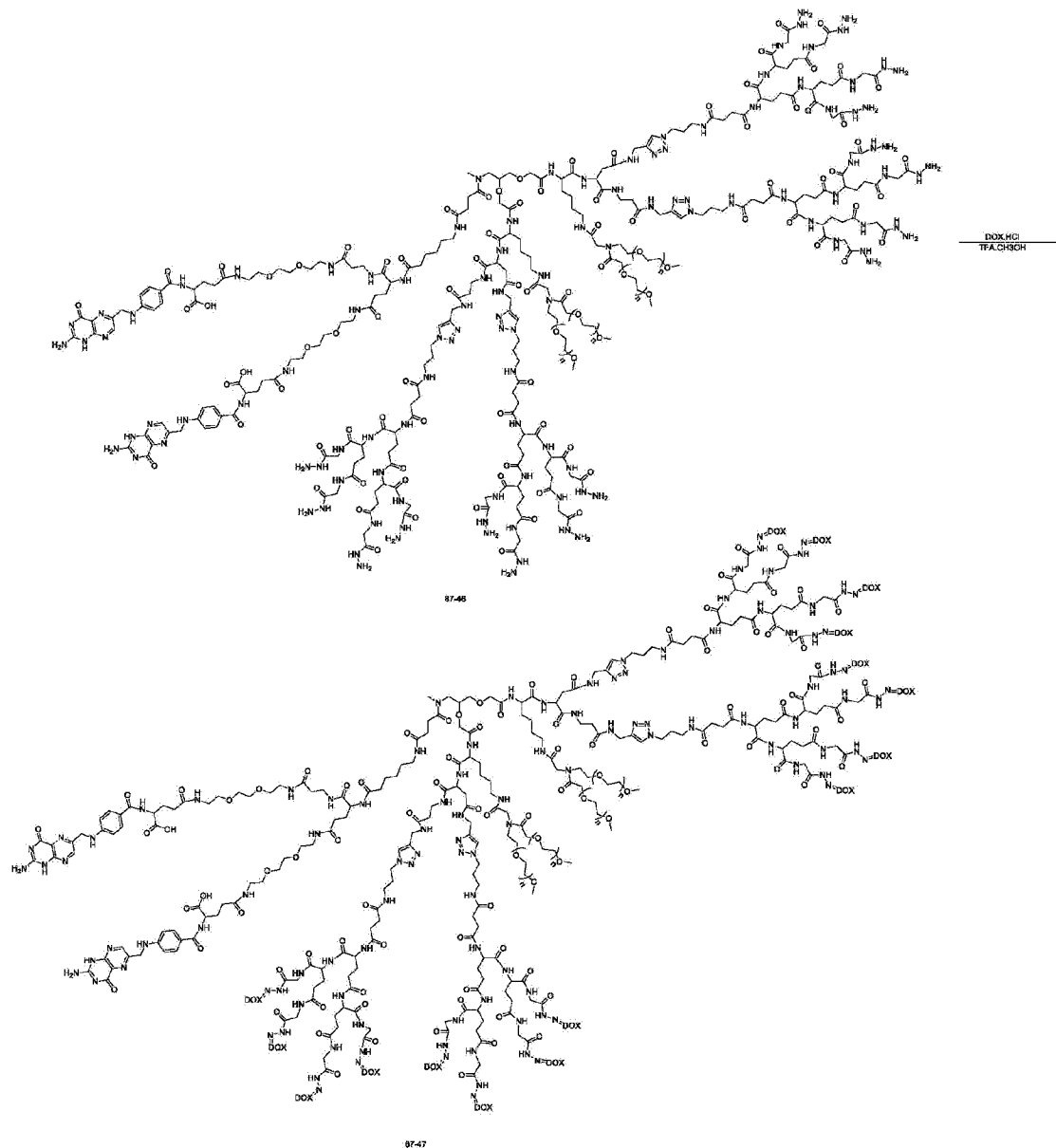
[0867] 将76-177(0.0422mmol)投入到250ml的烧瓶中,用DMF(20ml)使之溶解,再缓慢滴加入装有DIEA(0.63ml,3.80mmol)和M-SCM-10K(1.42g, 0.13mmol, 购于键凯)的DMF溶液中,将反应置于室温下避光低速搅拌反应一周。反应完成后,加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降,倾倒上清液,再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降,如此重复3次,抽滤得到固体产物。粗产物用1/4的甲醇/二氯甲烷混合溶剂溶解,加入硅胶粉(30ml),蒸干成粉末状固体,干法上样,以1%氨水/6-12%甲醇/二氯甲烷混合溶剂为洗脱剂进行柱层析,收集目标产物,浓缩、真空烘箱干燥得到产品1.61g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 10.25-9.94(m,12H),9.00-8.88(m,3H),8.85-8.50(m,24H),8.30-8.10(m,44H),8.10-8.03(m,26H),8.03-7.92(m,42H),7.90-7.84(m,11H),7.83-7.75(m,15H),7.74-

7.63(m,16H),7.51-7.42(m,16H),7.37-7.25(m,40H),7.25-7.13(m,88H),7.13-7.03(m,29H),7.02-6.98(m,4H),6.73-6.50(m,16H),5.31-5.20(m,24H),4.90-4.65(m,24H),4.63-4.48(m,19H),4.45-4.30(m,21H),4.29-4.07(m,48H),4.06-3.95(m,15H),3.90-3.79(m,34H),3.79-3.73(m,33H),3.55-3.44(m,2863H),3.08-2.98(m,80H),2.83-2.71(m,36H),2.63-2.60(m,19H),2.32-2.26(m,15H),2.17-1.98(m,35H),1.65-1.53(m,37H),1.53-1.41(m,50H),1.28-1.11(m,32H),0.89-0.77(m,96H)

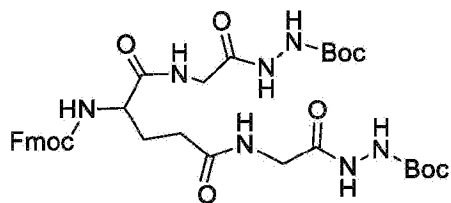
[0868] 实施例19化合物87-47的合成







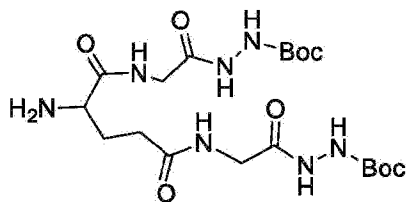
[0869] 19.1 76-269的制备



[0870] 称取Fmoc-Glu-OH(4.46g, 12.10mmol)、HBTU(10.99g, 29.04mmol)和HOBT(3.92g, 29.04mmol)加入装有70-193(4.80g, 25.37mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于-5℃下, 缓慢滴加DIEA(14.40ml, 87.12mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应结束后, 加入饱和NaCl溶

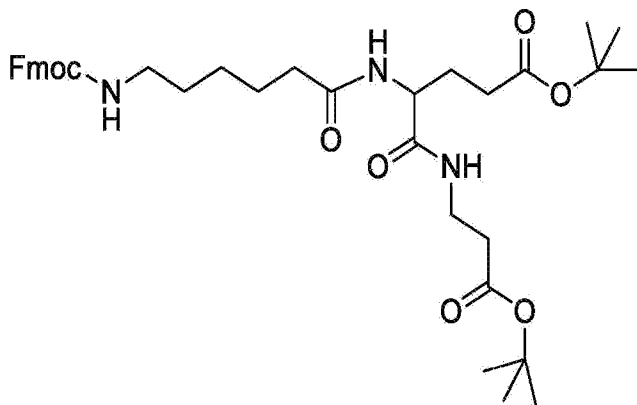
液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取,静置分层后收集有机相,水相再用乙酸乙酯萃取(200ml×3)。合并有机相,蒸干至固体,收集、真空烘箱干燥得到产品6.9g。

[0871] 19.2 76-270的制备



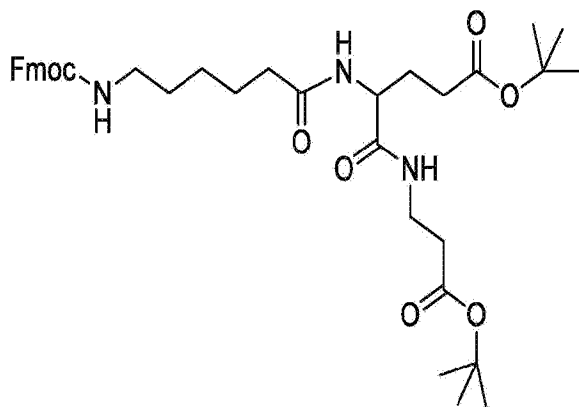
[0872] 在装有76-269(2.0g)的烧瓶中加入DMF(20ml),超声振荡至完全溶解后加入吗啉(2ml),放于室温下搅拌反应2h。反应结束后,加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降,倾倒上清液,再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降,如此重复3次,抽滤得到固体产物,真空烘箱干燥得到产品。

[0873] 19.3 76-273的制备



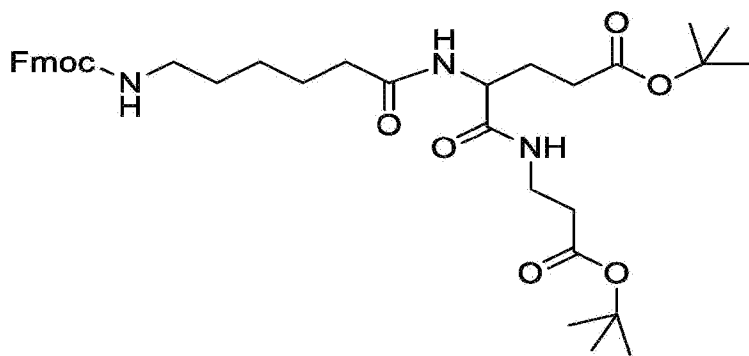
[0874] 称取Fmoc-Glu-OH(0.49g, 1.34mmol)、HBTU(1.22g, 3.22mmol)和HOBT(0.44g, 3.22mmol)加入装有76-270(2.81mmol)的烧瓶中,再加入适量DMF使其溶解,置于-5℃下,缓慢滴加DIEA(1.60ml, 9.65mmol),滴毕,反应半小时后取出,在室温下搅拌反应过夜。反应结束后,加入饱和NaCl溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)萃取,静置分层后收集有机相,水相再用乙酸乙酯萃取(200ml×3)。合并有机相蒸干至固体,收集、真空烘箱干燥得到产品1.07g。

[0875] 19.4 87-8的制备



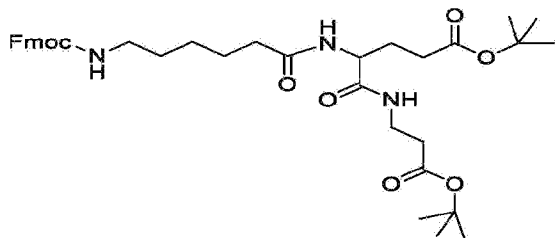
[0876] 在装有76-273(1.07g)的烧瓶中加入DMF(10ml)，超声振荡至完全溶解后加入吗啉(2ml)，放于室温下搅拌反应2h。反应结束后，加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降，倾倒上清液，再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降，如此重复3次，抽滤得到固体产物，真空烘箱干燥得到产品。

[0877] 19.5 87-33的制备



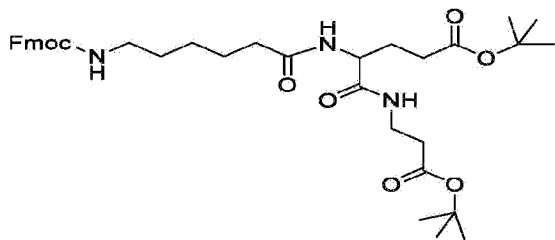
[0878] 称取87-8(0.82mmol)、HBTU(0.38g, 0.98mmol)和HOBT(0.14g, 0.98mmol)加入装有76-191(0.82mmol)的烧瓶中，再加入适量DMF使其溶解，置于-5℃下，缓慢滴加DIEA(0.50ml, 2.95mmol)，滴毕，反应半小时后取出，在室温下搅拌反应过夜。反应结束后，加入饱和NaCl溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)进行萃取，静置分层后收集有机相，水相再用乙酸乙酯萃取(200ml×3)。合并有机相，蒸干至固体，收集、真空烘箱干燥得到产品1.0g。ESI[M+H⁺]1272.62,[M+Na⁺]1294.61

[0879] 19.6 72-197的制备



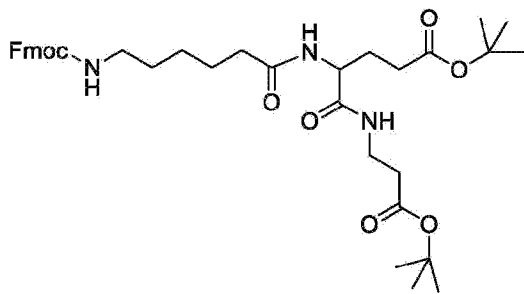
[0880] 将81-10(5.2g, 13.55mmol)、N'-苄氧羰基-N-苄氧羰基-L-赖氨酸(6.19g, 12.32mmol)、HBTU (7.0g, 18.48mmol)和HOBT(2.49g, 18.48mmol)加入到500ml圆底烧瓶中, 再加入DMF(30ml), 超声, 溶解。置于0℃条件下搅拌3分钟, 再滴加入DIEA(9.16ml, 55.43mmol), 取出, 在室温下搅拌反应。反应结束后, 将反应液倒入1L分液漏斗中, 在分液漏斗中加入纯水(200ml)和乙酸乙酯(200ml)萃取, 分离有机相, 水相用乙酸乙酯萃取两次(100ml × 2)。合并有机相用饱和碳酸氢钠溶液(200ml)清洗两次, 再用无水硫酸镁干燥, 浓缩, 蒸干得产物12.0g。

[0881] 19.7 72-216的制备



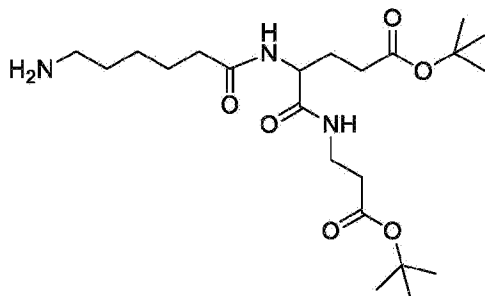
[0882] 将72-197(4.84mmol)置于500mL的圆底烧瓶中, 加入DMF(10ml)溶解, 再加入Morpholine(15ml), 在室温下搅拌反应2小时。反应结束后, 将反应液倒入1L分液漏斗中, 再加入纯水(200ml)和乙酸乙酯(100ml)萃取, 分离有机相, 水相用乙酸乙酯(100ml)萃取两次, 收集合并有机相, 浓缩, 真空烘箱干燥得产物3.12g。

[0883] 19.8 76-185的制备



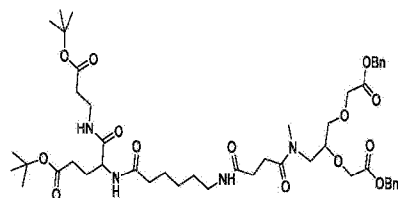
[0884] 将76-55(11.75mmol)、88-14(4.98g,14.1mmol)、HBTU(5.35g, 14.1mmol)和HOBT(1.91g, 14.1mmol)加入到250ml圆底烧瓶中, 再加入DMF(20ml), 以超声波辅助溶解。置于0℃条件下搅拌2分钟, 再滴加入DIEA(6.99ml, 42.3mmol), 取出, 在室温下搅拌反应。反应结束后, 将反应液倒入1L分液漏斗中, 在分液漏斗中加入纯水(200ml)和乙酸乙酯(200ml)萃取, 分离有机相, 水相用乙酸乙酯萃取两次(100ml×2)。合并有机相, 用饱和碳酸氢钠溶液(200ml)清洗两次, 收集有机相用无水硫酸镁干燥, 浓缩, 蒸干得产物。

[0885] 19.9 76-186的制备



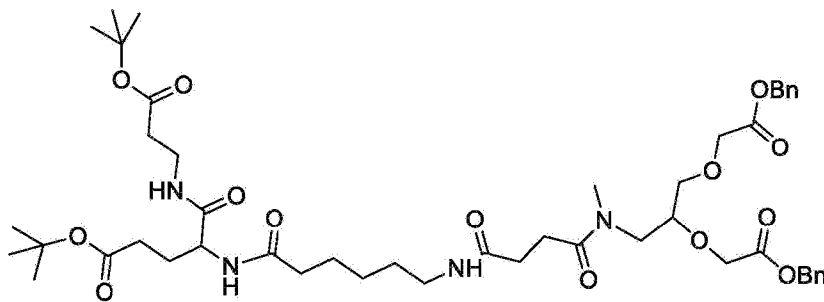
[0886] 将76-185(11.75mmol)置于500ml的圆底烧瓶中，加入乙腈(20ml)，以超声波辅助溶解，再加入二乙胺(20ml)在室温下搅拌反应。反应完成后，减压旋蒸除去乙腈和二乙胺，再加入适量二氯甲烷溶解，加入200-300目的硅胶粉蒸干。干法上样，以1%氨水/2%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析，收集产品，浓缩、蒸干得到产物3.7g。ESI[M+H⁺]444.31

[0887] 19.10 76-199的制备



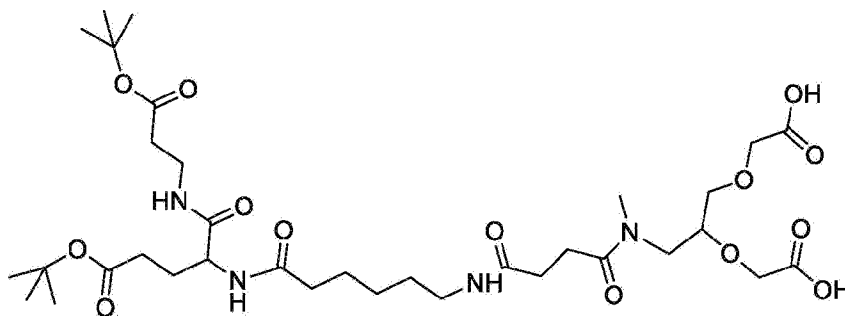
[0888] 将81-65(2.0g,3.59mmol)置于500ml的圆底烧瓶中，加入二氯甲烷(5ml)溶解，再加入TFA(5ml)，在室温下搅拌反应。反应完成后减压旋蒸除去TFA和二氯甲烷，再加入甲基叔丁基醚(50ml),以超声波处理，静置，减压旋蒸除去甲基叔丁基醚，再加入适量二氯甲烷，以超声波辅助溶解，再加入适量DIEA，调节pH至碱性，减压旋蒸，烘干得产物。

[0889] 19.11 76-200的制备



[0890] 将76-199(3.59mmol)、76-186(1.62g,3.66mmol)、HBTU(1.63g, 4.31mmol)和HOBT(0.58g, 4.31mmol)加入到100ml圆底烧瓶中,再加入DMF(15ml),以超声波辅助溶解。置于0℃条件下搅拌1分钟,再滴加入DIEA(2.14ml, 12.92mmol),取出,在室温下搅拌反应。反应结束后,将反应液倒入1L分液漏斗中,在分液漏斗中加入纯水(100ml)和乙酸乙酯(100ml)萃取,分离有机相,水相用乙酸乙酯萃取两次(100ml×2)。合并有机相用饱和碳酸氢钠溶液(200ml)清洗两次,再用无水硫酸镁干燥,浓缩,加入200-300目的硅胶粉蒸干,干法上样,以40-70%乙酸乙酯/石油醚为洗脱剂进行柱层析,收集产品,浓缩、蒸干得到产物2.92g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.00-7.86(m,3H),7.39-7.32(m,10H),5.18-5.10(m,4H),4.29-4.17(m,5H),3.68-3.46(m,5H),3.31-3.23(m,2H),3.04-2.95(m,4H),2.92-2.86(m,2H),2.75-2.66(m,4H),2.37-2.26(m,4H),2.20-2.08(m,4H),1.39(s,9H),1.38(s,9H),1.28-1.20(m,4H)

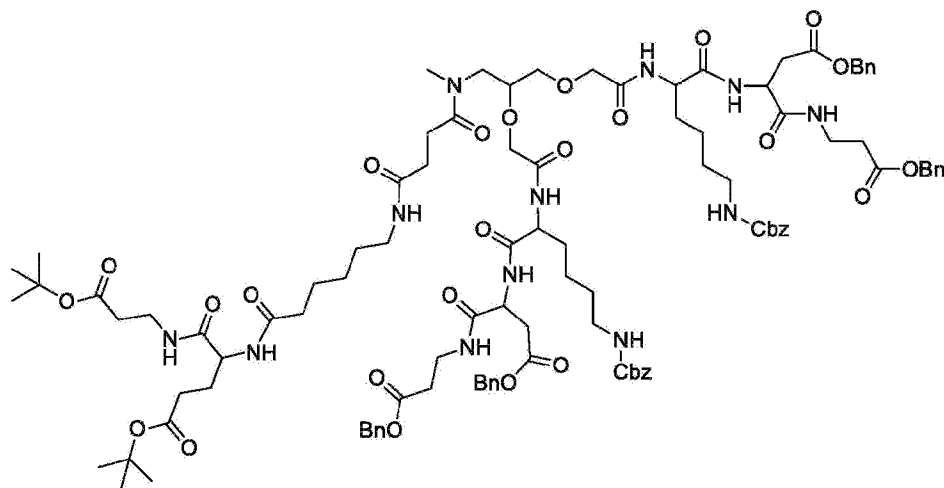
[0891] 19.12 76-201的制备



[0892] 将原料76-200(2.04g,2.20mmol)和10%的Pd/C催化剂(200mg)加入到氢化反应釜中,再加入甲醇(20ml)使其溶解。封闭氢化反应装置,以水泵抽真空,再充入氢气,如此重复三次,最后调节氢气压力至2MPa,在室温下搅拌反应。反应完成

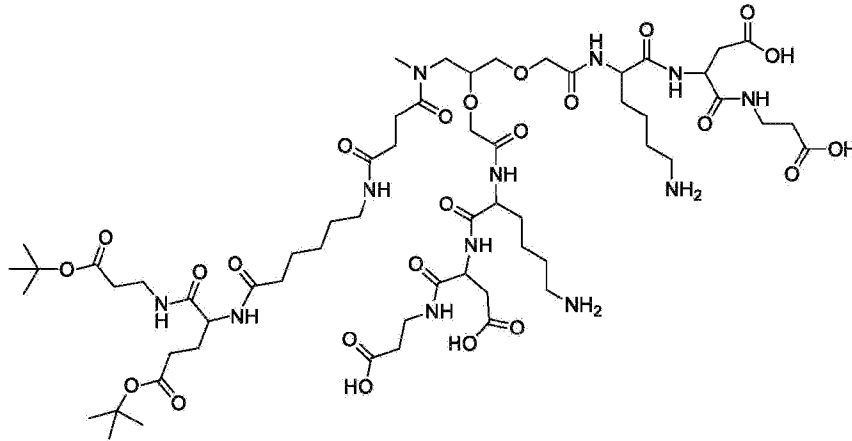
后，用含滤纸的布氏漏斗抽滤，用甲醇(5ml×3)清洗反应装置，收集滤液，浓缩蒸干得产物。

[0893] 19.13 76-203的制备



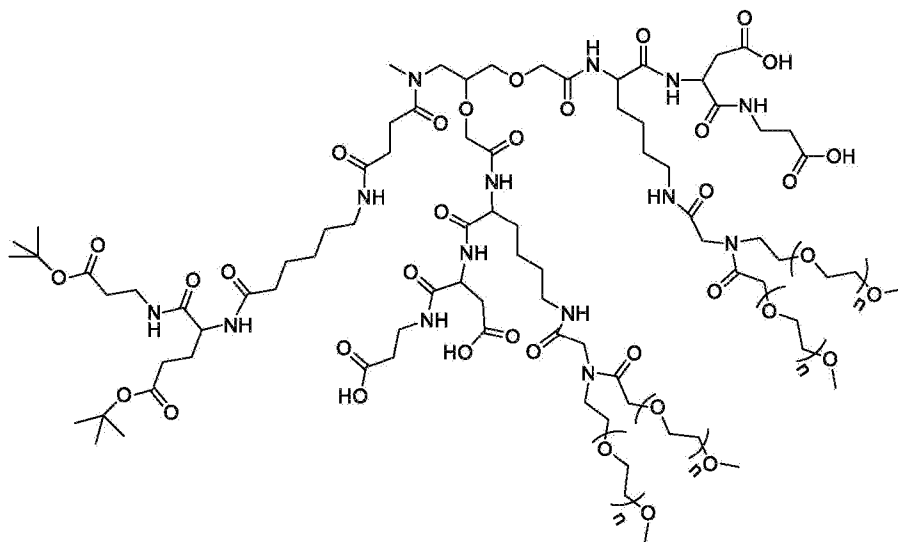
[0894] 将76-201(2.20mmol)、72-216(4.84mmol)、HBTU(2.00g, 5.28mmol)和HOBT(0.71g, 5.28mmol)加入到250ml圆底烧瓶中，再加入DMF(10ml)，以超声波辅助溶解。置于0℃条件下搅拌2分钟，再滴加入DIEA(2.62ml, 15.84mmol)，取出，在室温下搅拌反应。反应结束后，加入甲基叔丁基醚(200ml)沉降，固体析出，抽滤，加入200-300目的硅胶粉蒸干。干法上样，以3%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析，收集产品，浓缩，蒸干得到产物10.76g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.41-8.31(m,3H),7.97-7.88(m,5H),7.39-7.25(m,30H),7.24-7.17(m,3H),5.09-5.03(m,8H),5.00-4.96(m,4H),4.61-4.54(m,3H),4.31-4.14(m,6H),4.09-3.88(m,8H),3.01-2.89(m,10H),2.85-2.72(m,6H),2.64-2.58(m,5H),2.41-2.26(m,7H),2.17-2.14(m,2H),2.13-2.05(m,3H),1.70-1.59(m,5H),1.58-1.48(m,4H),1.38(s,9H),1.37(s,9H),1.25-1.16(m,8H); ESI[M+H⁺]2004.97,[M+Na⁺]2026.95

[0895] 19.14 76-231的制备



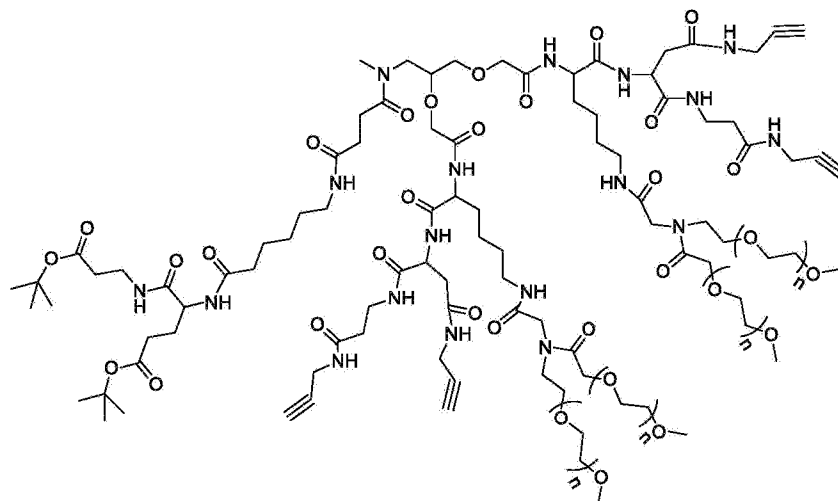
[0896] 将原料76-203(10.48g,3.26mmol)和10%的Pd/C钯碳催化剂(250mg)加入到氢化反应釜中,再加入DMF(30ml)使其溶解。封闭氢化反应装置,以水泵抽真空,再充入氢气,如此重复三次,最后调节氢气压力至2MPa,然后在室温下搅拌反应。反应完成后,用含滤纸的布氏漏斗抽滤,用DMF(ml×3)清洗反应装置,收集滤液,加入甲基叔丁基醚(200ml),固体析出,抽滤,烘干滤饼得产物1.0g。

[0897] 19.15 76-232的制备



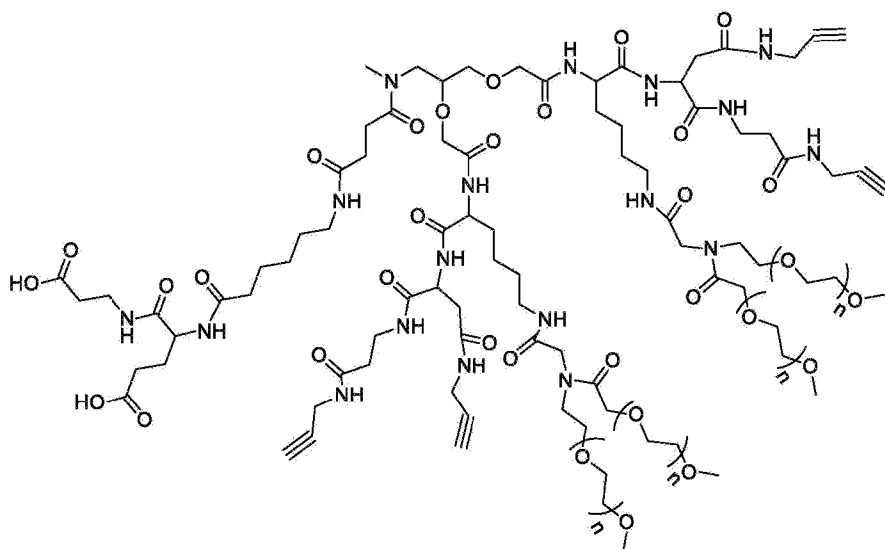
[0898] 将76-231(0.33g, 0.24mmol)置于500ml圆底烧瓶中,加入超干DMF(10ml),以超声波辅助溶解,置于0℃条件下搅拌5分钟,先滴加入DIEA(0.80ml, 4.81mmol),再加入Y-NHS-10K(5.0g, 0.49mmol, 购于键凯,批次: ZZ403P095),充入氮气置换空气,在35℃下避光低速搅拌反应。反应完成后加入甲基叔丁基醚(200ml),固体析出,抽滤,烘干滤饼得产物5.0g。

[0899] 19.16 76-239的制备



[0900] 称取76-232(3.0g, 0.14mmol)、HBTU(0.26g, 0.69mmol)和HOBT(0.1g, 0.69mmol)加入装有炔丙胺(0.04g, 0.64mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于 -5°C 下, 缓慢滴加DIEA(0.35ml, 2.08mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应完成后, 加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复3次, 抽滤得到固体产物, 收集、干燥得到产品。

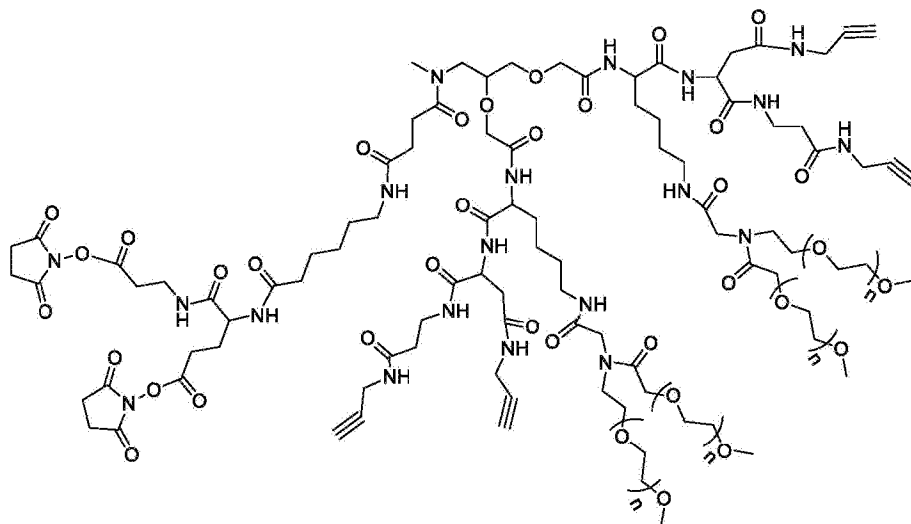
[0901] 19.17 76-245的制备



[0902] 在装有76-239(0.1444mmol)的烧瓶中加入二氯甲烷, 以超声波辅助溶解后加入TFA(25mL), 放于室温下搅拌反应过夜。反应结束, 用旋转蒸发仪将反应液蒸至

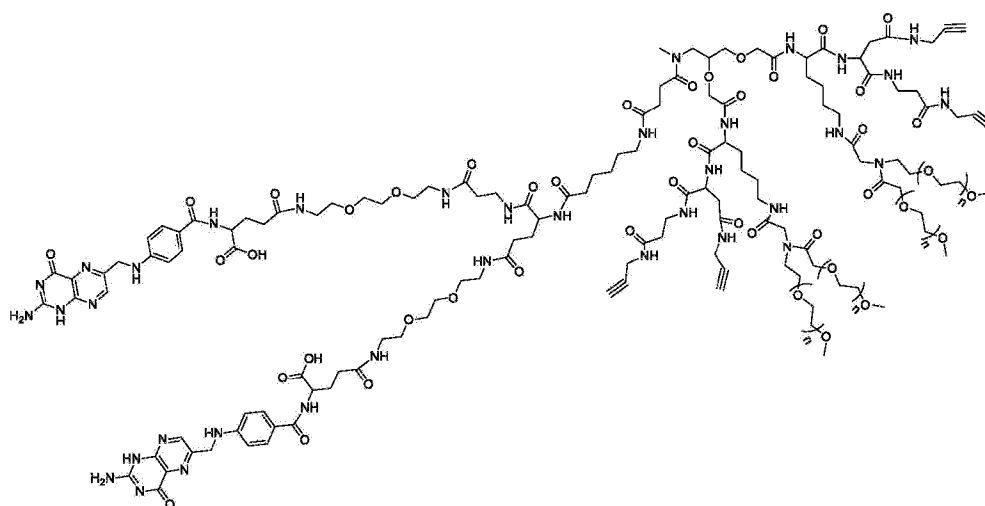
油状，再加入甲基叔丁基醚(60mL)，反应液中粉末状固体析出，抽滤，滤饼用甲基叔丁基醚(40mL x 3)清洗，产物溶解性差，收集滤饼，真空烘箱干燥得到产品。

[0903] 19.18 76-253的制备



[0904] 在装有76-245(0.1444mmol)的烧瓶中加入DMF，以超声波辅助溶解后加入TSTU(0.1g,0.32mmol)，于室温下滴加DIEA(0.24ml, 1.44mmol)搅拌反应过夜。反应结束，加入甲基叔丁基醚(60mL)，反应液中粉末状固体析出，抽滤，滤饼用甲基叔丁基醚(40mL x 3)清洗，收集滤饼，真空烘箱干燥得到产品。

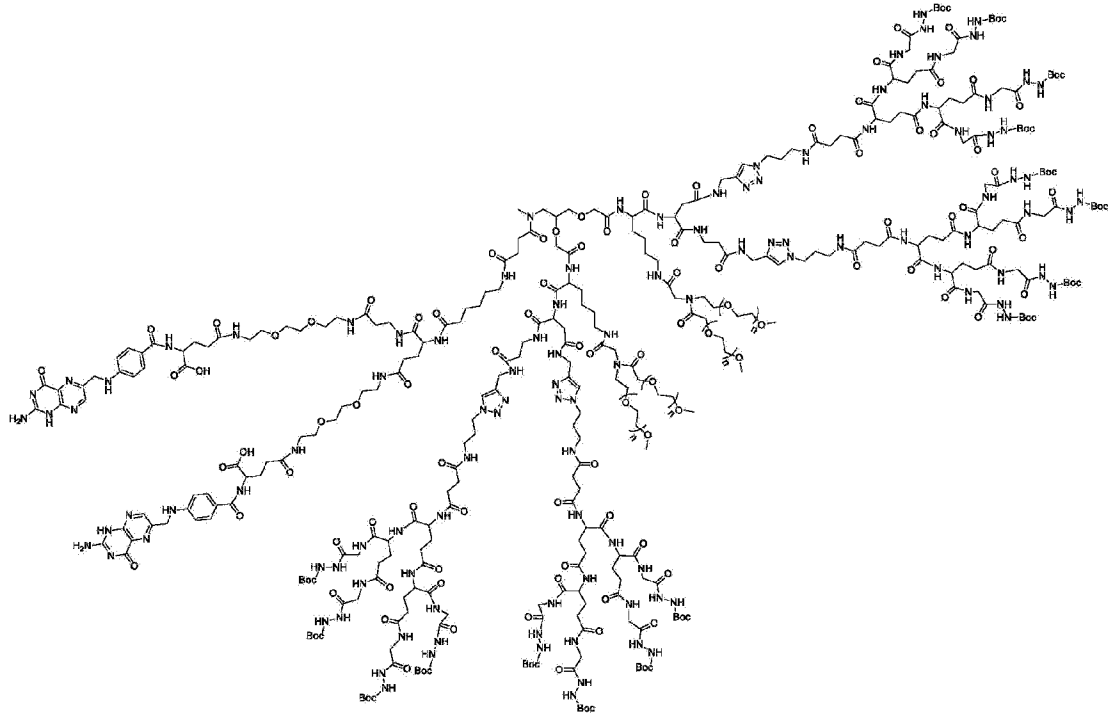
[0905] 19.19 87-26的制备



[0906] 将76-253(0.1444mmol)和74-185(0.18g,0.3149mmol)加入到100mL圆底烧瓶中，再加入DMF(10mL)，以超声波辅助溶解。置于0℃条件下搅拌1分钟，再滴加入

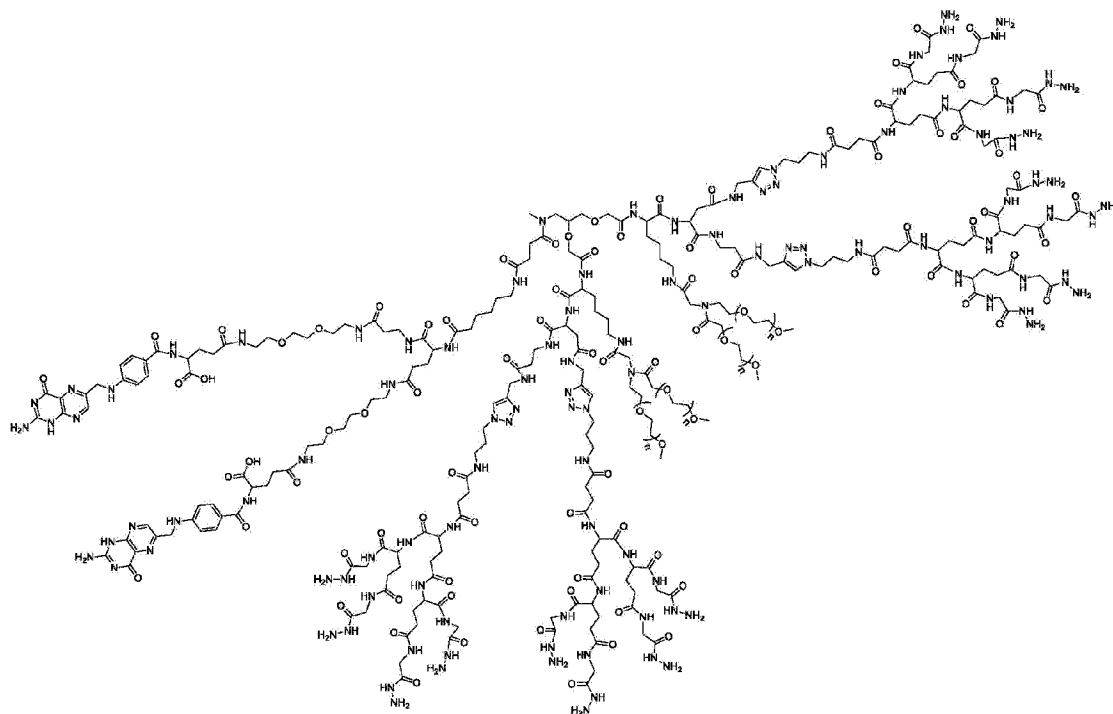
DIEA(0.5mL, 3.0251mmol), 取出, 在室温下搅拌反应。反应结束后, 加入甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 固体析出, 抽滤, 收集滤饼。将滤饼用适量DMF溶解, 再少量多次加入甲基叔丁基醚, 直至有固体析出, 抽滤, 烘干滤饼得产物3.26g

[0907] 19.20 87-43的制备



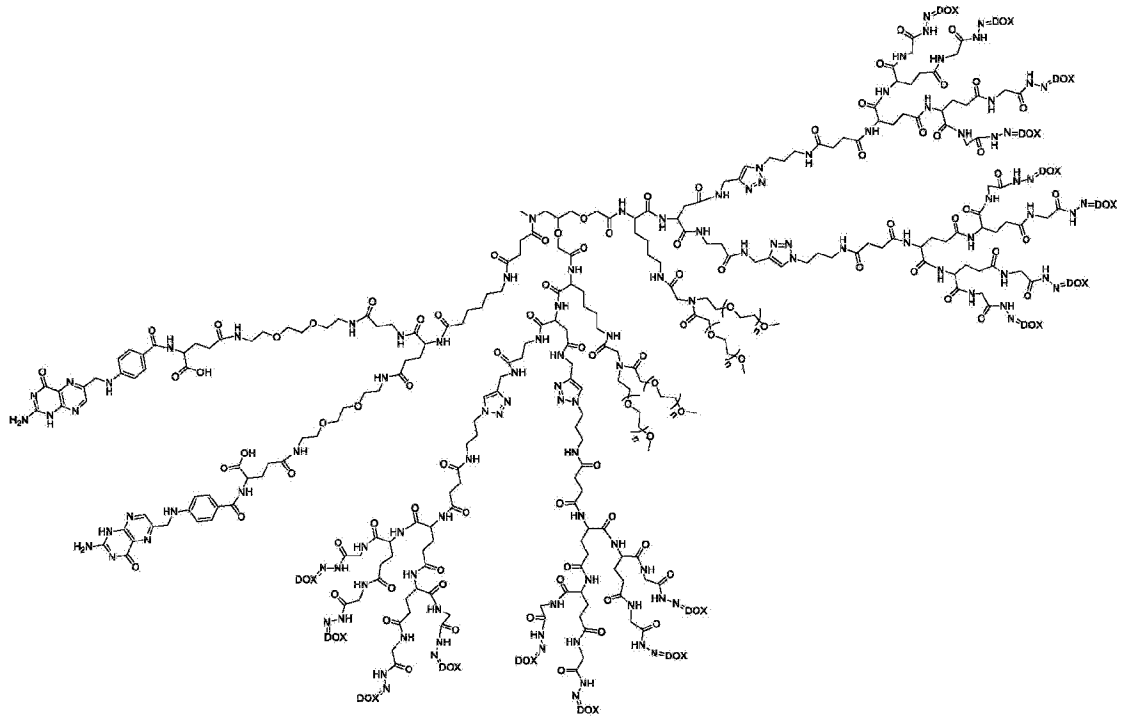
[0908] 称取87-26(1.0g, 0.044mmol), 87-33(0.35g, 0.27mmol)置于250mL反应瓶中, 用适量超干DMF溶解, 用氮气充入反应瓶, 然后称取无水CuSO₄(0.06g, 0.35mmol)和抗坏血酸钠(0.14g, 0.70mmol)加入反应瓶中, 在氮气保护下室温搅拌反应过夜。反应完成后, 加入正己烷(25mL)和甲基叔丁基醚(200mL)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 重复3次, 抽滤得到固体产物, 收集、浓缩、干燥, 得到固体产品0.8g。

[0909] 19.21 87-46的制备



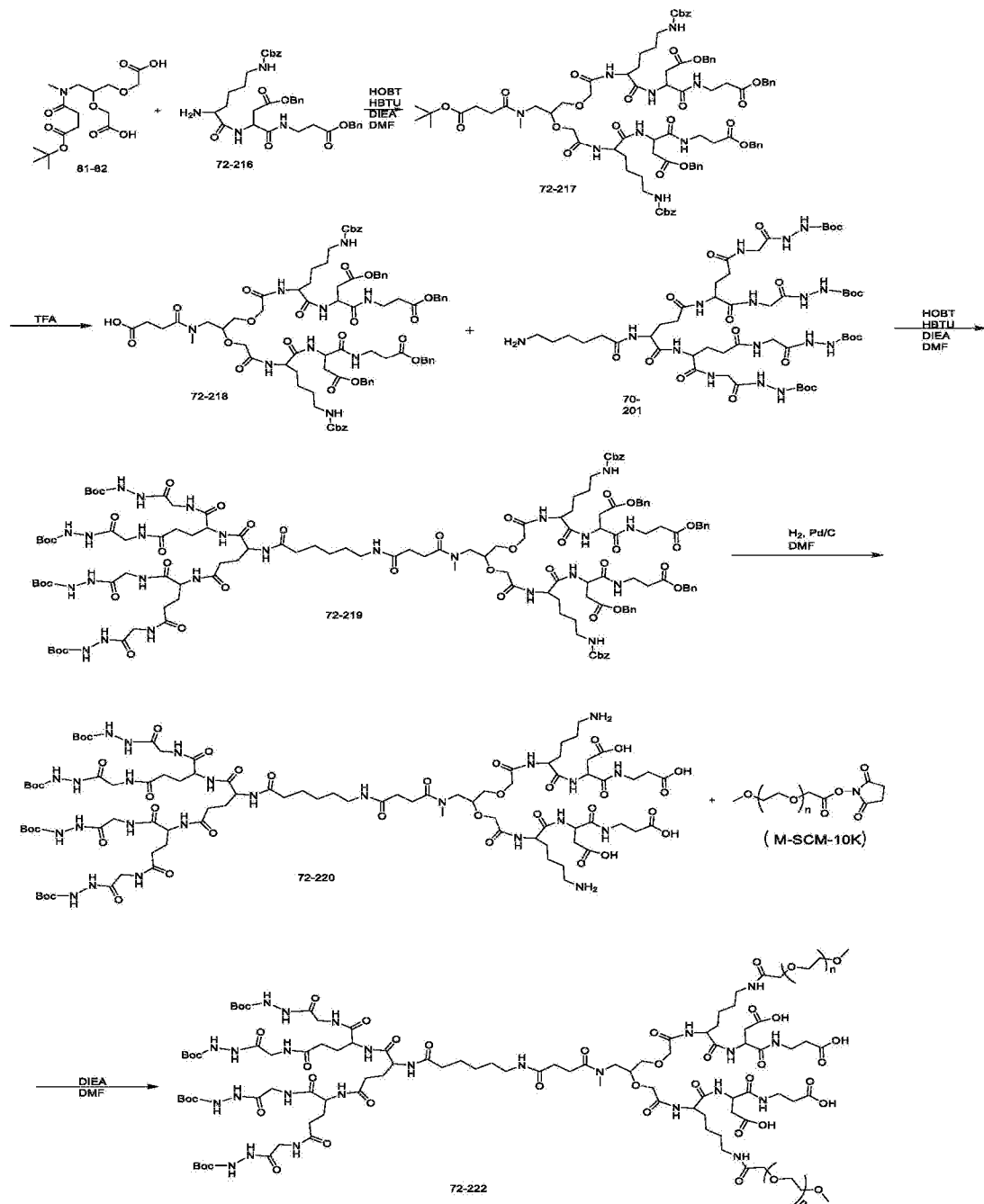
[0910] 将装有87-43(0.80g,0.022mmol)的烧瓶中加入二氯甲烷,以超声波辅助溶解后加入TFA(5mL),放于室温下搅拌反应过夜。反应结束后,用旋转蒸发仪将反应液蒸至油状,再加入甲基叔丁基醚(60mL),反应液中粉末状固体析出,抽滤,滤饼用甲基叔丁基醚(40mL x 3)清洗,产物溶解性差,收集滤饼,真空烘箱干燥,得到产品。

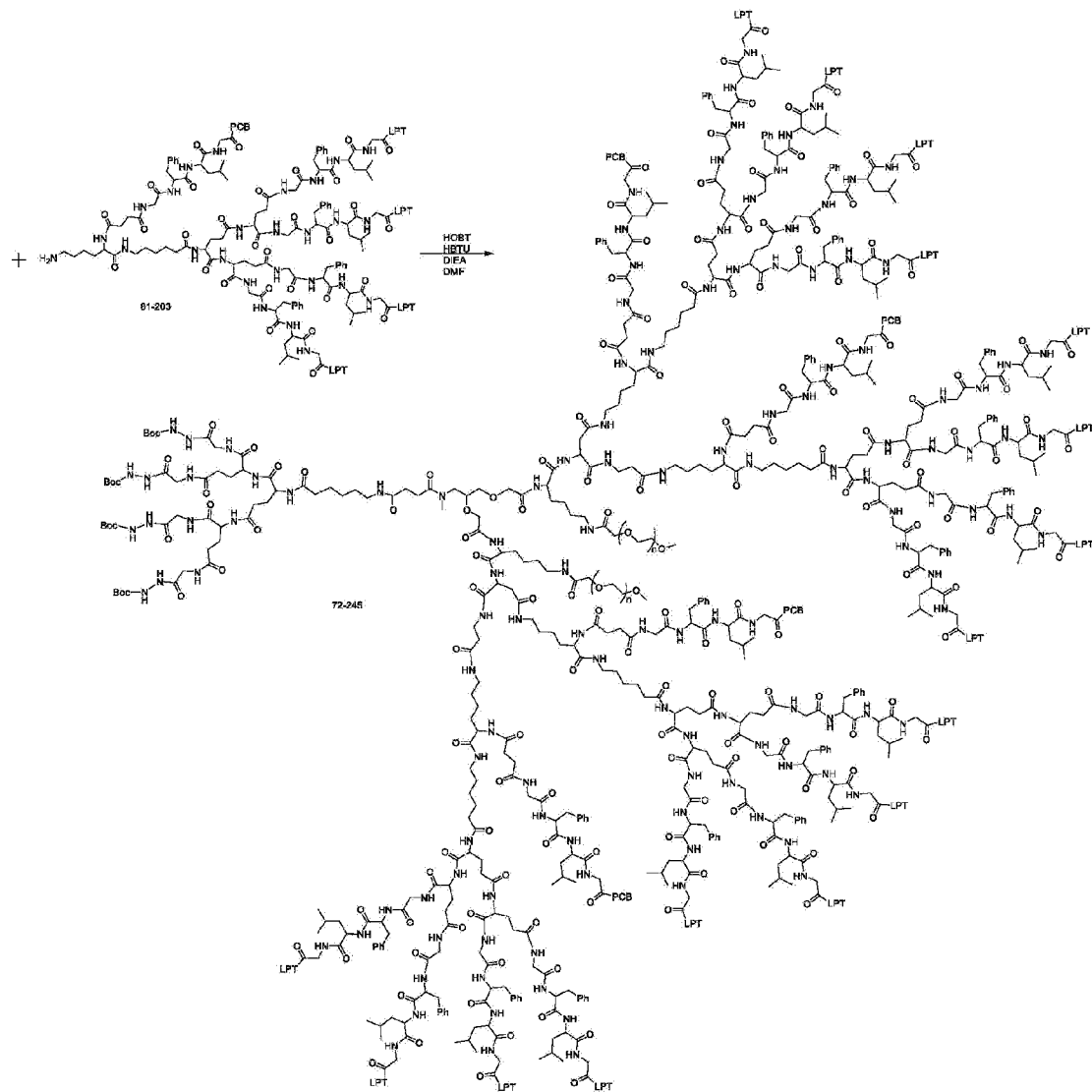
[0911] 19.22 87-47的制备

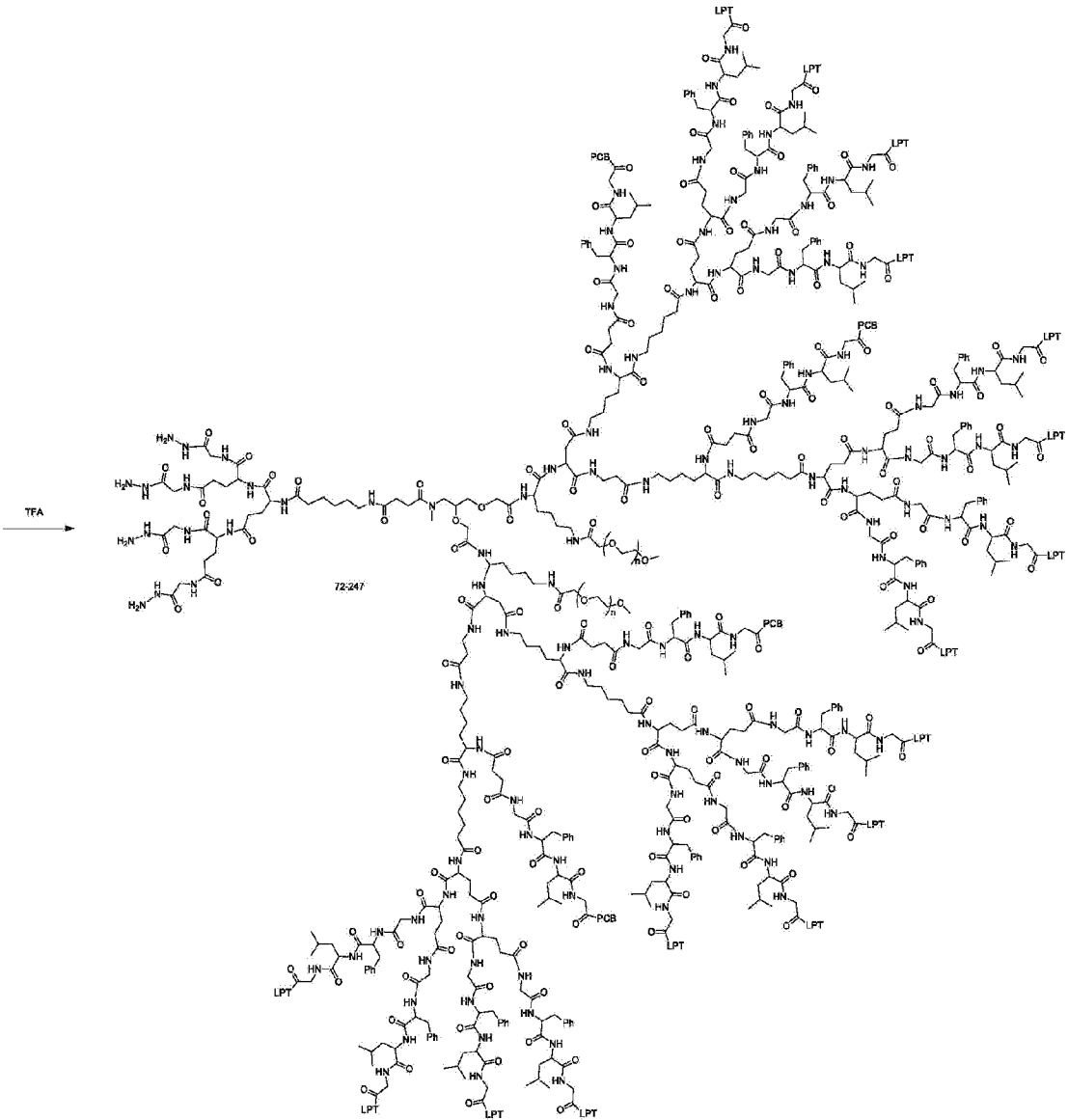


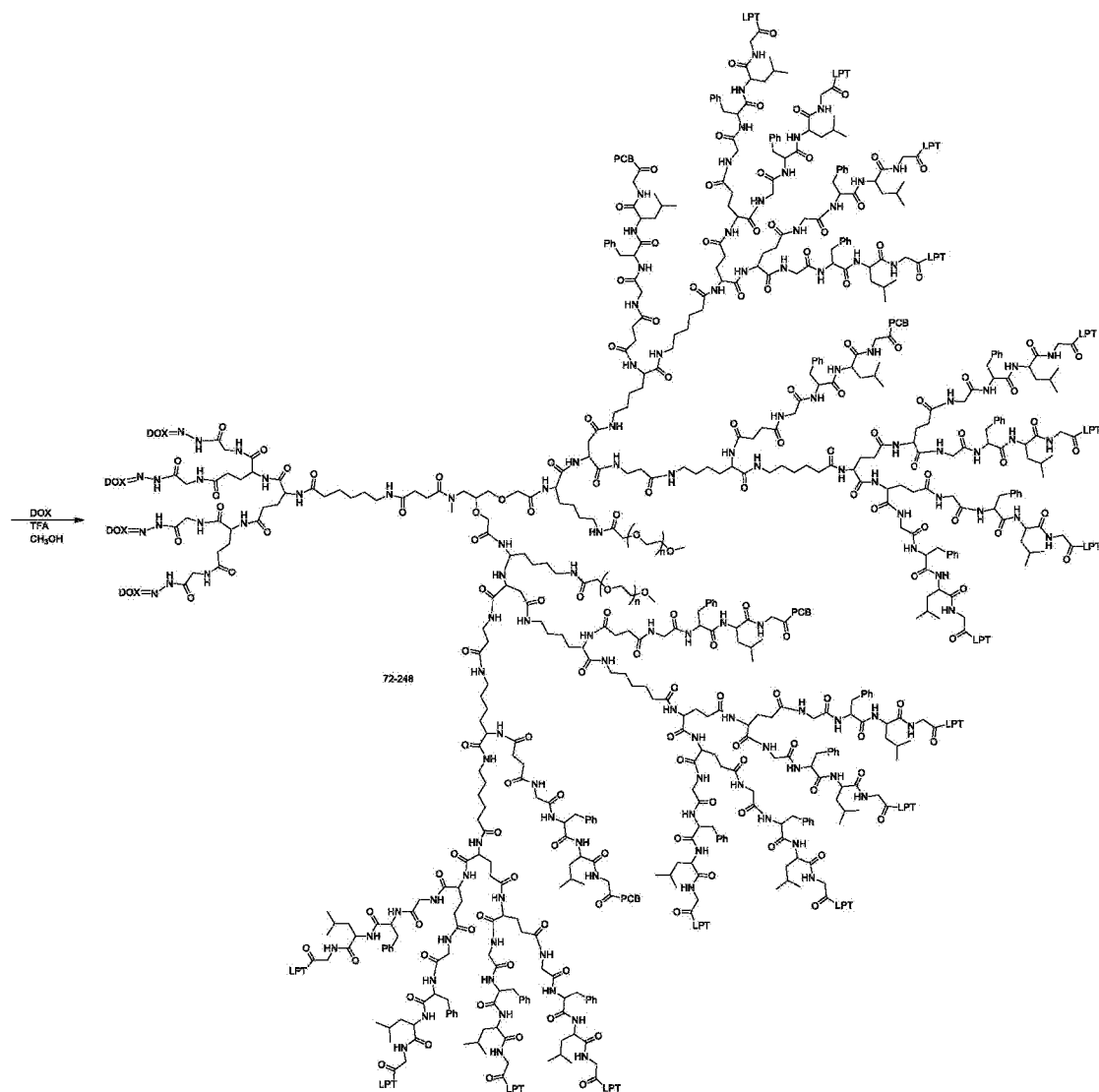
[0912] 将87-46(0.022mmol)、盐酸阿霉素(0.26g,0.44mmol)和甲醇(10ml)加入到100mL圆底烧瓶中,再加入TFA(0.3ml),以超声波辅助溶解,在室温下避光搅拌反应。反应完成后减压旋蒸除去TFA和甲醇,再加入适量的1/9的无水乙醇/二氯甲烷混合溶剂溶解,再加入甲基叔丁基醚沉降,如此重复多次,直至产物变为细小固体粉末,烘干得产物0.48g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 14.19-13.97(m,16H),13.41-13.21(m,16H),8.46-8.11(m,32H),8.08-7.61(m,62H),7.35-6.98(m,40H),5.58-5.41(m,30H),5.37-5.24(m,24H),5.03-4.86(m,31H),4.61-4.38(m,43H),4.34-4.11(m,50H),4.06-3.80(m,82H),3.76-3.60(m,61H),3.57-3.46(m,1128H),3.31-3.19(m,37H),3.08-2.87(m,35H),2.43-2.11(m,68H),2.02-1.82(m,39H),1.75-1.57(m,32H),1.42-1.04(m,76H)

[0913] 实施例20化合物72-248的合成

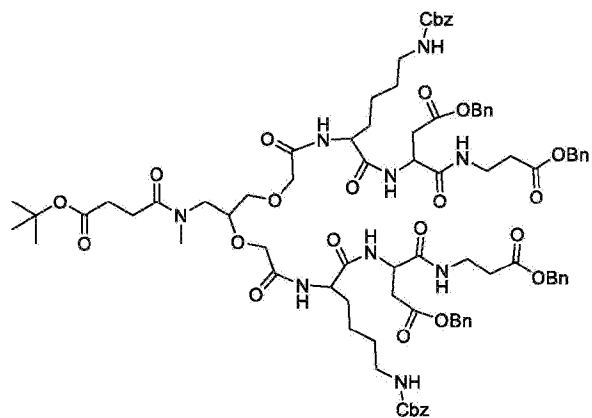








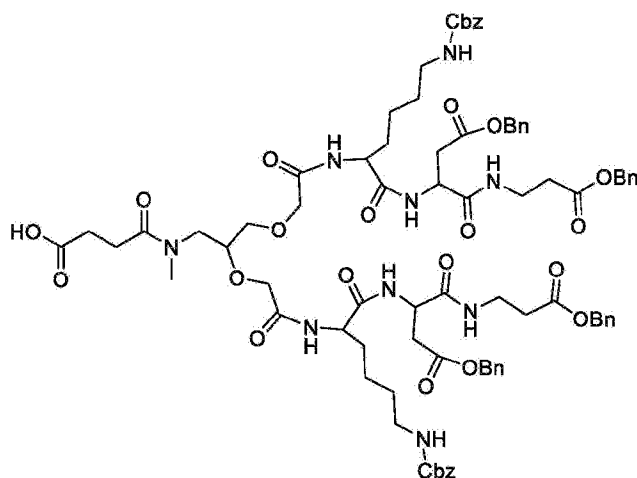
[0914] 20.1 72-217的制备



[0915] 将81-82(2.03g,5.38mmol)、72-216(8.7g,11.84mmol)、HBTU(6.2g, 16.14mmol)和HOBT(2.18g, 16.14mmol)加入到250ml圆底烧瓶中,用DMF(40ml)溶解后,

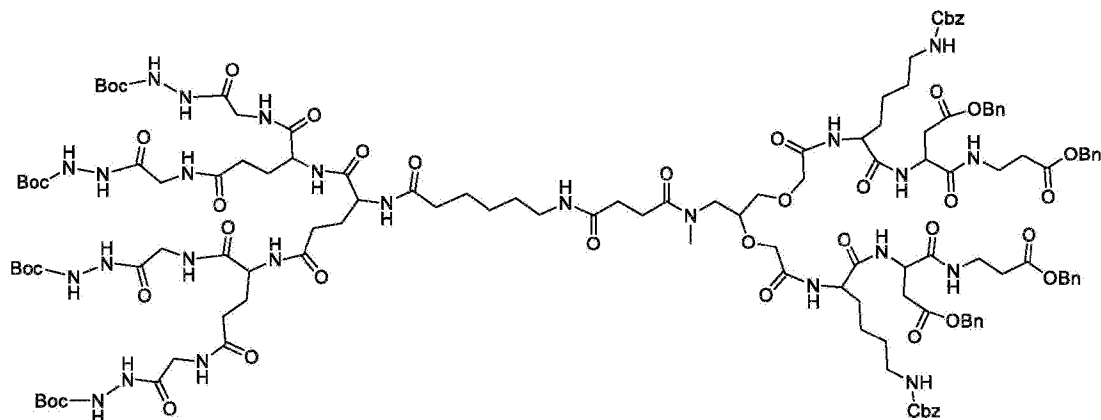
再将反应烧瓶置于-5℃条件下搅拌约20分钟,然后缓慢滴加DIEA(8ml, 48.42mmol),滴加完毕后,将反应烧瓶在-5℃继续搅拌1小时,然后取出转移至室温下搅拌。反应完成后,将反应液转移至1L的分液漏斗中,加入乙酸乙酯(200ml)和纯水(200ml)萃取,对水相再使用乙酸乙酯萃取(100ml×2)。合并有机相,浓缩,再用纯水洗涤3次,收集有机相,旋干得到固体产物,用二氯甲烷和甲醇混合溶剂溶解,干法上样,以1-4%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,收集产品、浓缩、真空烘箱干燥得到产品6g,产率92.3%。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.423-8.374(m,1H),8.363-8.316(m,1H),7.97-7.92(m,2H),7.79-7.74(m,1H),7.72-7.61(m,1H),7.37-7.31(m,30H),7.23-7.19(m,2H),5.08-5.05(m,8H),4.99-4.97(m,2H),4.61-4.57(m,2H),4.31-4.23(m,2H),4.08-3.98(m,3H),3.96-3.89(m,2H),3.75-3.40(m,7H),3.35-3.17(m,6H),3.00-2.98(m,3H),2.96-2.93(m,4H),2.83-2.82(m,1H),2.80-2.78(m,1H),2.77-2.75(m,1H),2.65-2.53(m,4H),2.49-2.46(m,4H),2.39-2.36(m,2H),1.69-1.59(m,2H),1.58-1.47(m,2H),1.36-1.34(m,9H),1.26-1.20(m,4H)

[0916] 20.2 72-218的制备



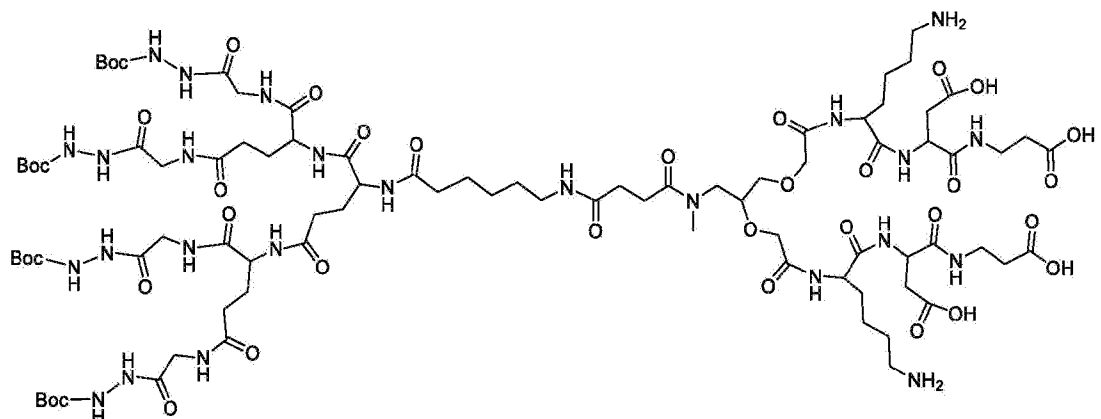
[0917] 将72-217(4g,2.448mmol)加入到250ml的圆底烧瓶中,加入TFA(3.6ml,48.96mmol)室温下搅拌反应。反应完成后,用旋转蒸发仪将反应液蒸至油状,再加入甲基叔丁基醚(60ml)处理,反应液中粉末状固体析出,抽滤,滤饼用甲基叔丁基醚(40ml×3)清洗,收集滤饼,真空烘箱干燥得到产品3.2g,产率为82.9%。

[0918] 20.3 72-219的制备



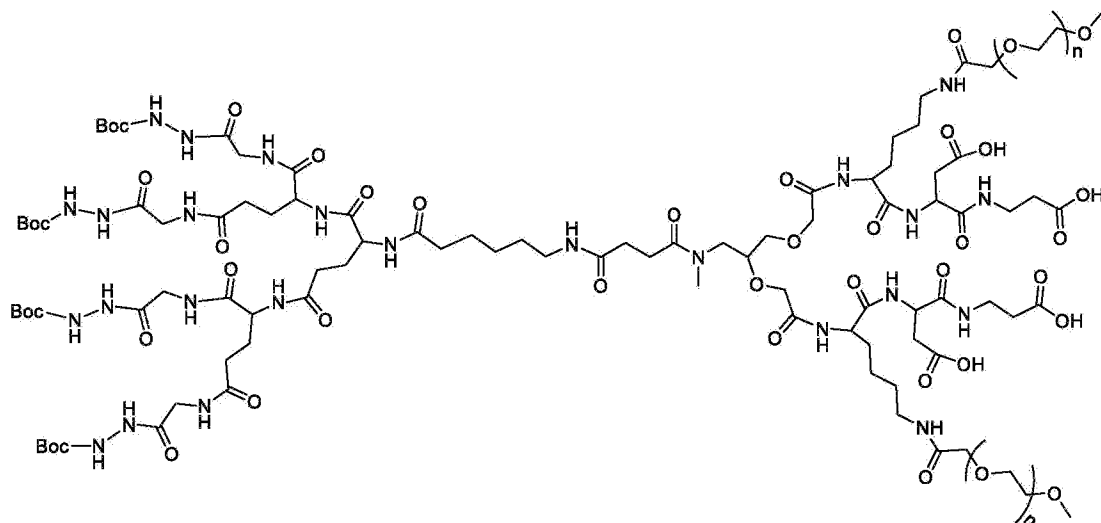
[0919] 将72-218(2g,1.2668mmol)、70-201(2.286g,1.900mmol)、HBTU(0.72g, 1.900mmol)和HOBT(0.256g, 0.9923mmol)加入到100ml圆底烧瓶中,用DMF(50ml)溶解后,再将反应烧瓶置于室温条件下搅拌约20分钟,然后缓慢滴加DIEA(0.94ml, 5.700mmol),滴加完毕后,继续室温下搅拌反应。反应完成后,加入正己烷(30ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降,倾倒上清液,再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降,如此重复4次,抽滤得到固体产物,干燥得产品3g。

[0920] 20.4 72-220的制备



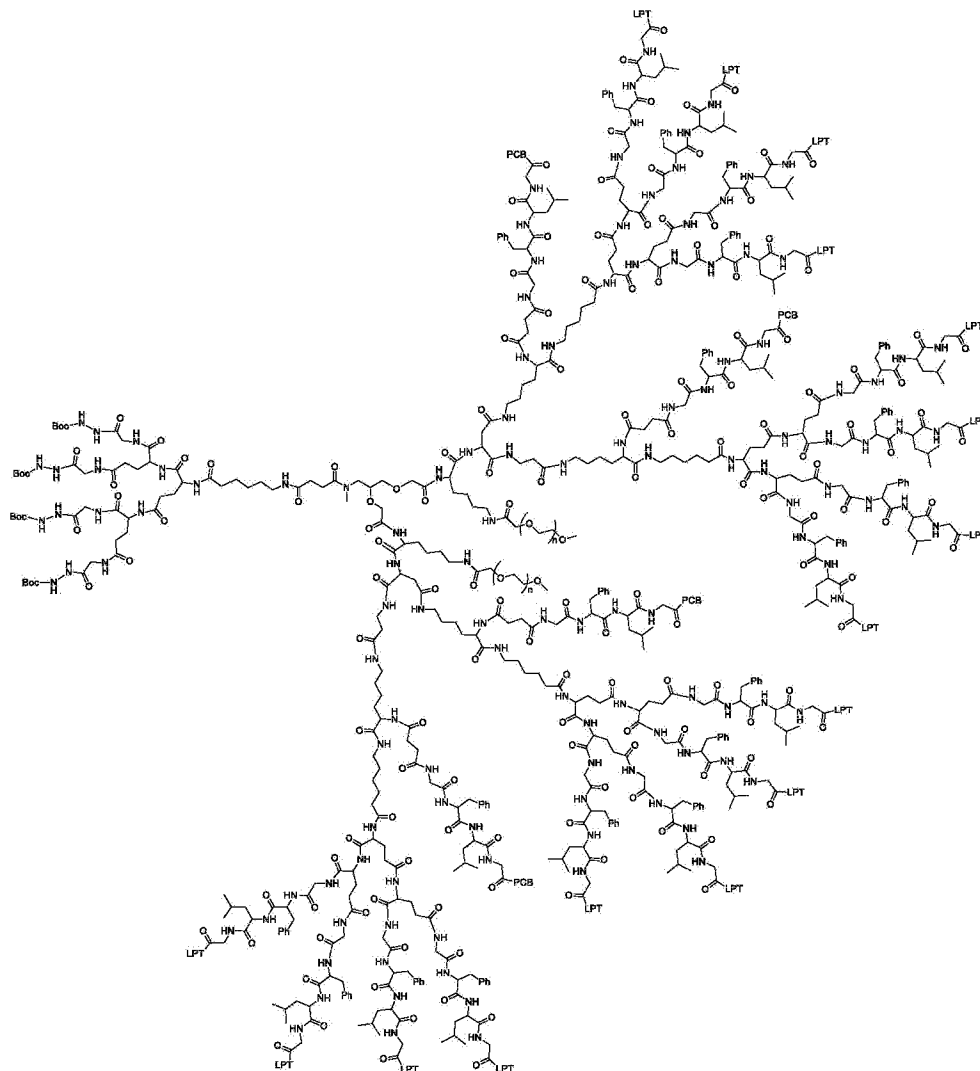
[0921] 将72-219(2g, 0.723mmol)用DMF(30ml)溶解于反应釜中,再加入10%的Pd/C催化剂(600mg),使用水泵抽空,通入氢气,如此循环3次,最终调节氢气压力至1.8MPa,置于50℃高速搅拌反应,反应结束后,将反应液用胶头滴管转移到装有滤纸的抽滤漏斗中,抽滤,收集滤液,再用大量正己烷和甲基叔丁基醚反复沉降直到反应液呈现明显的固体状,加入二氯甲烷和甲苯,用旋转蒸发仪浓缩、干燥得产品1.5g。

[0922] 20.5 72-222的制备



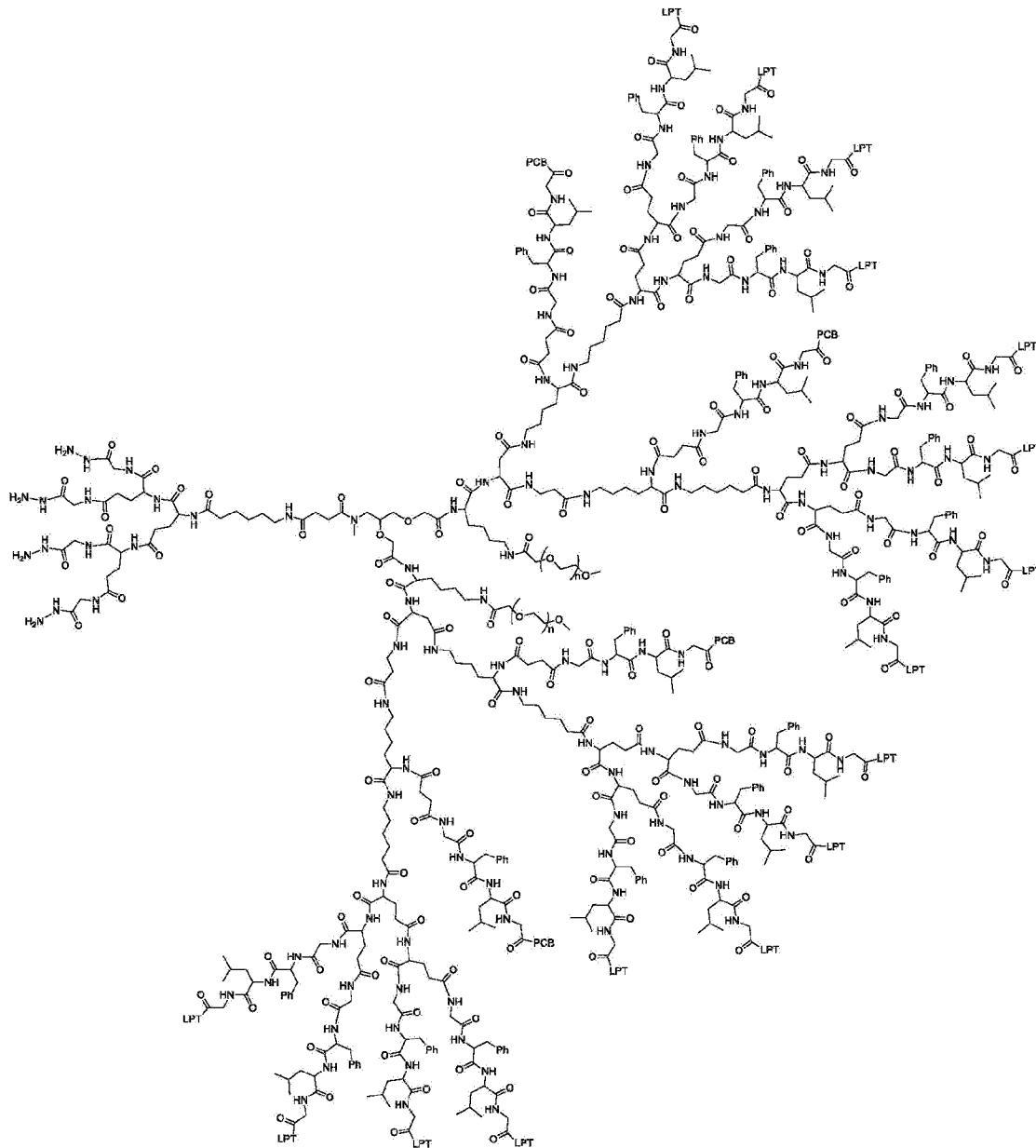
[0923] 将72-220(0.3g, 0.0702mmol)投入到250ml的烧瓶中, 用DMF(30ml)溶解, 室温搅拌10分钟, 再缓慢滴加DIEA(0.96ml, 5.602mmol), 在-15摄氏度低温下搅拌30分钟后, 加入M-SCM-10K (3g, 0.2808mmol, 购于键凯, Lot Number:ZZ390P163), 反应置于室温下避光低速搅拌一周。反应结束后, 再加甲基叔丁基醚(200ml)和正己烷(70ml), 固体析出, 抽滤, 滤饼用甲基叔丁基醚清洗(40ml X 3), 收集滤饼, 真空烘箱干燥得到产品2.5g。

[0924] 20.6 72-245的制备



[0925] 将72-222(2.5g,0.1066mmol)、81-203(0.75g,0.64mmol)、HBTU(0.085g, 0.64mmol)和HOBT(0.335g, 0.64mmol)加入到100ml圆底烧瓶中,用DMF(50ml)溶解后,再将反应烧瓶置于室温条件下搅拌约20分钟,然后缓慢滴加DIEA(0.08ml, 0.4797mmol),滴加完毕后,继续在室温下搅拌反应。反应完成后,加入正己烷(30ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降,倾倒上清液,再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降,如此重复4次,抽滤得到固体产物,干燥得到产品2.1g。

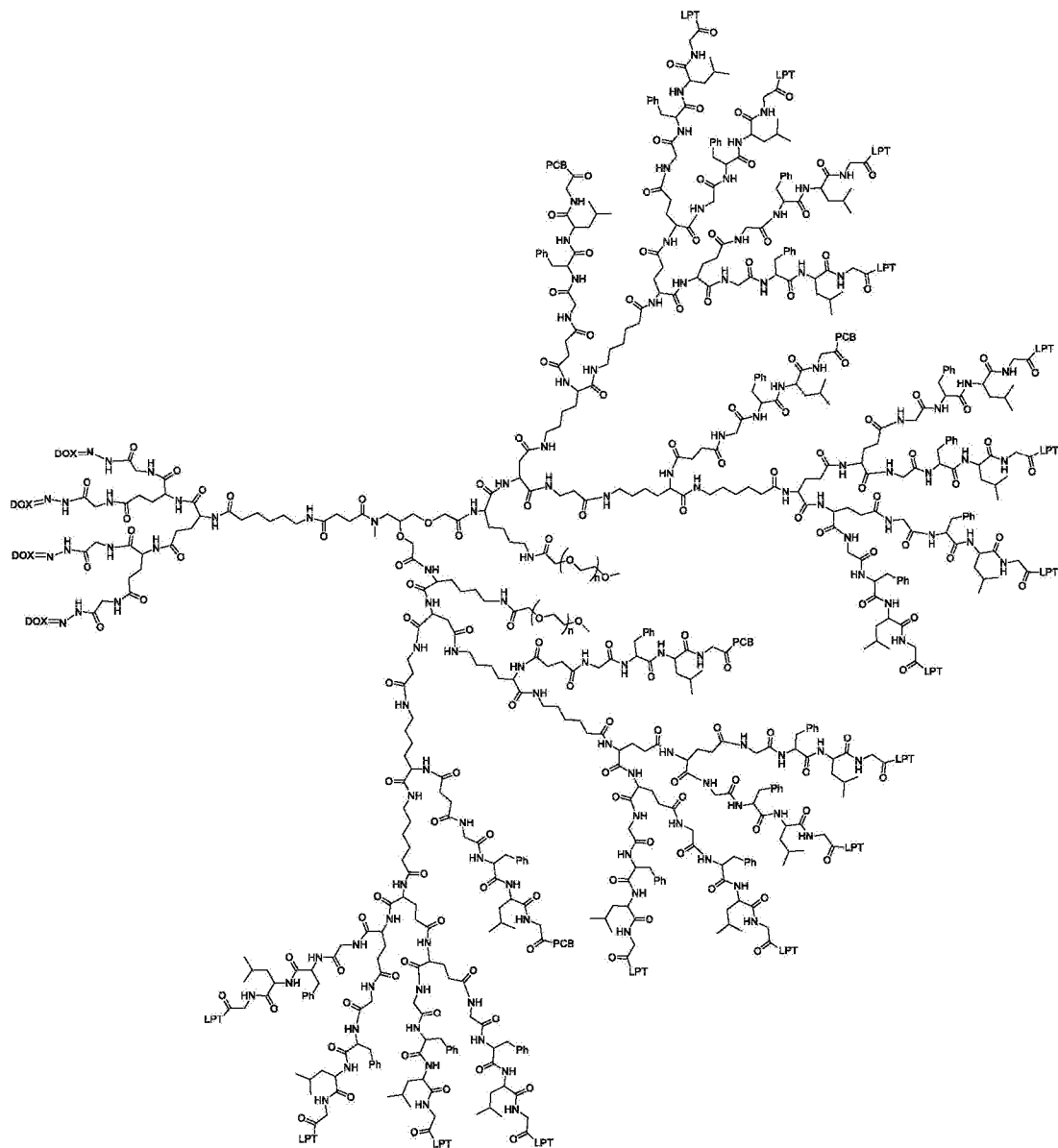
[0926] 20.7 72-247的制备



[0927] 将72-245(0.096g,0.0216mmol)加入到100ml的圆底烧瓶中,加入TFA(0.03ml,0.433mmol)室温下搅拌反应。反应完成后,用旋转蒸发仪将反应液蒸至油状,再加入甲基叔丁基醚(60ml),反应液中粉末状固体析出,抽滤,滤饼用甲基叔丁基醚(40ml x 3)清洗,收集滤饼,真空烘箱干燥,得到产品0.087g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 11.03-10.71(m,20H),8.86-8.77(m,40H),8.31-7.98(m,176H),7.94-7.92(m,16H),7.87-7.82(m,28H),7.68-7.65(m,20H),7.49-7.44(m,20H),7.35-7.31(m,60H),7.25-7.17(m,144H),6.71-6.56(m,16H),4.80-4.66(m,40H),4.60-4.53(m,20H),4.36-4.32(m,24H),4.24-4.15(m,51H),3.78-

3.60(m,112H),3.55–3.48(m,1910H),3.22–3.16(m,22H),2.90–2.82(m,47H),2.78–
2.68(m,39H),2.62–2.61(m,2H),2.45–2.27(m,48H),2.18–2.07(m,58H),1.85–
1.67(m,48H),1.62–1.43(m,120H),1.37–1.33(m,26H),0.89–0.79(m,120H)

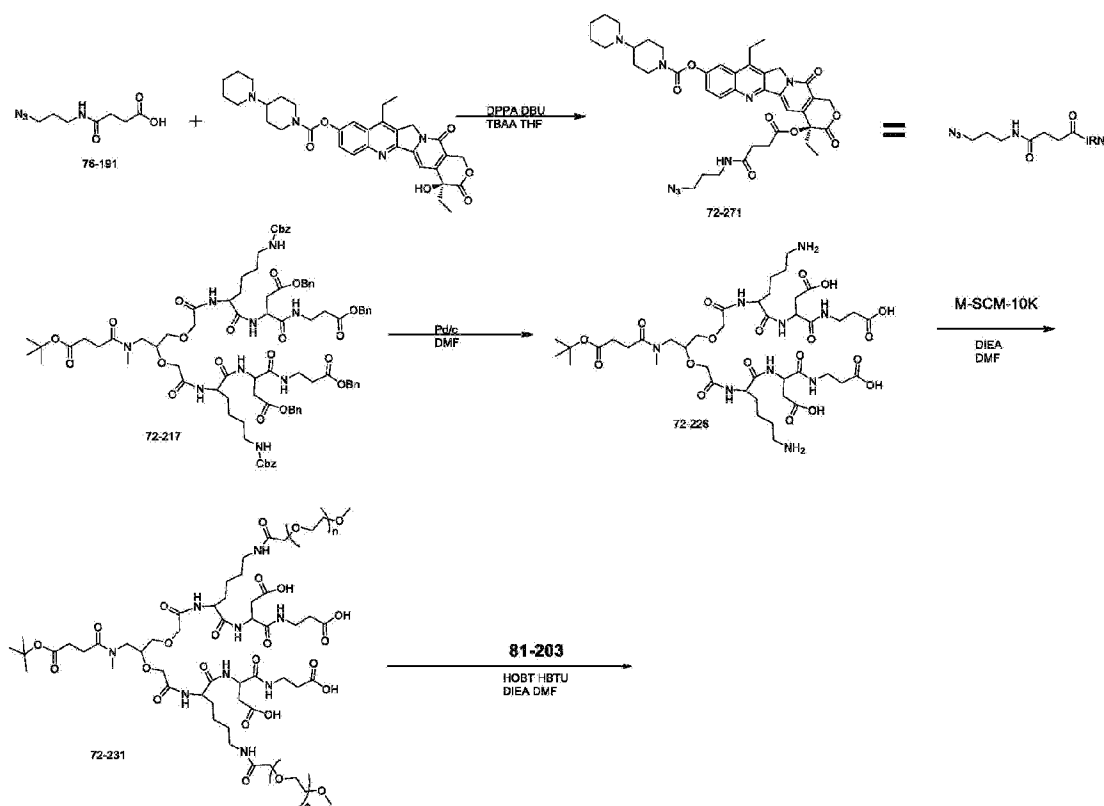
[0928] 20.8 72–248的制备

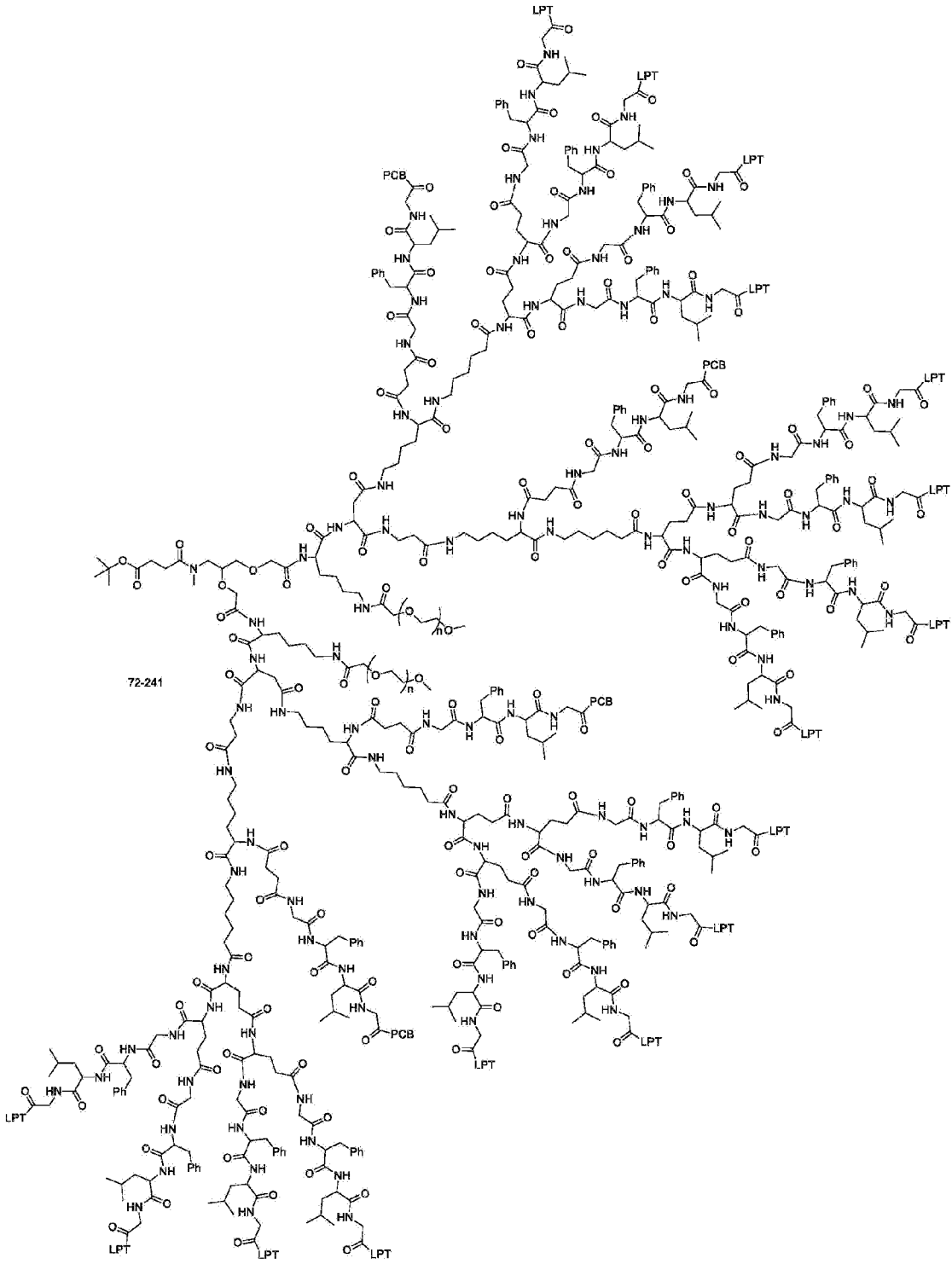


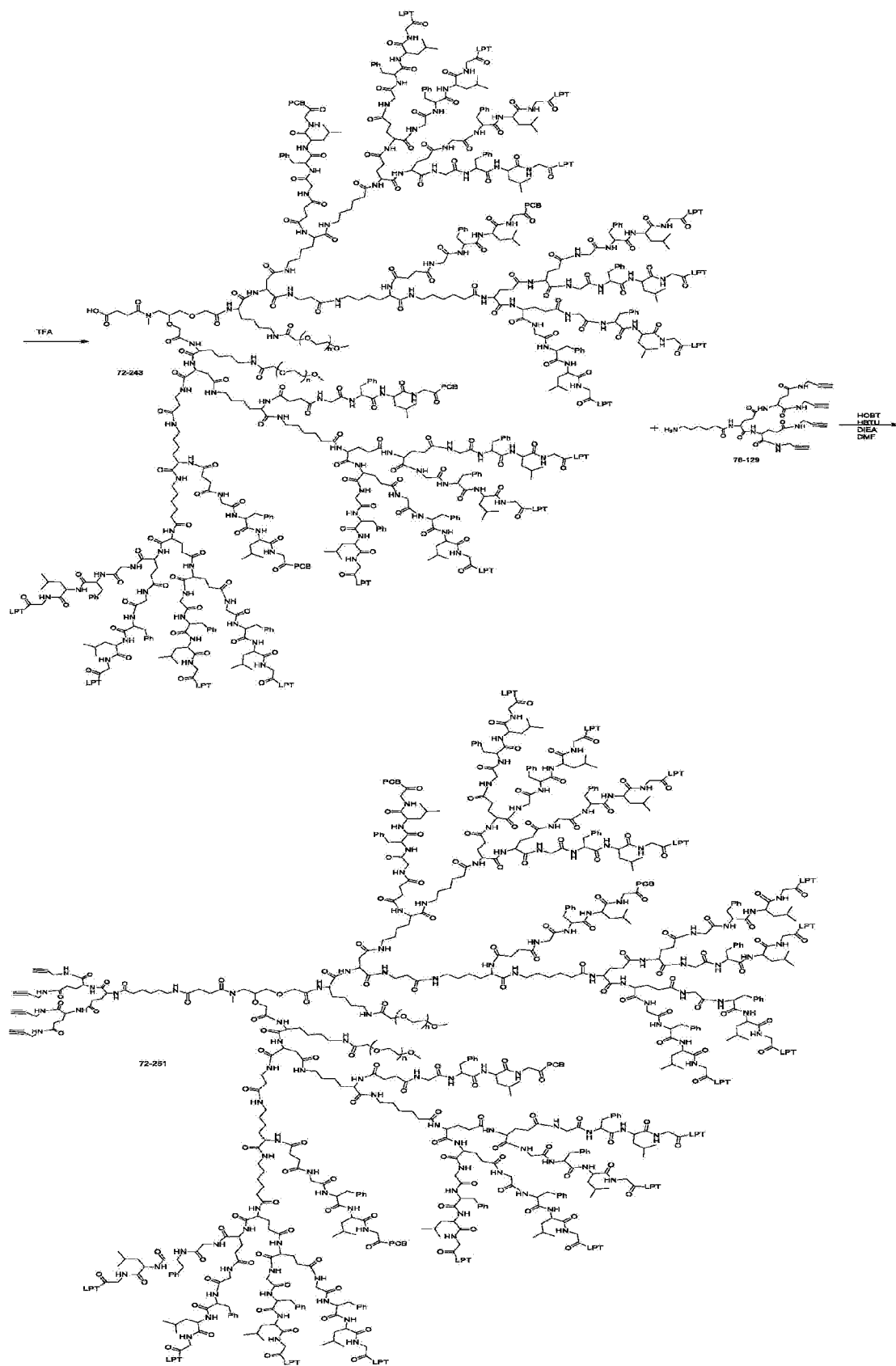
[0929] 将72–247(0.087g,0.00198mmol)加入到250ml的圆底烧瓶中,加入甲醇(3ml),超声溶解,加入盐酸阿霉素(0.005g,0.008718mmol,简称为DOX),以超声波辅助溶解,置于室温下搅拌反应。反应完成后,蒸干,加入正己烷(30ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降,倾倒上清液,再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降,如此重复4次,抽滤得到固体产物,将得到的固体产物用二氯甲烷和

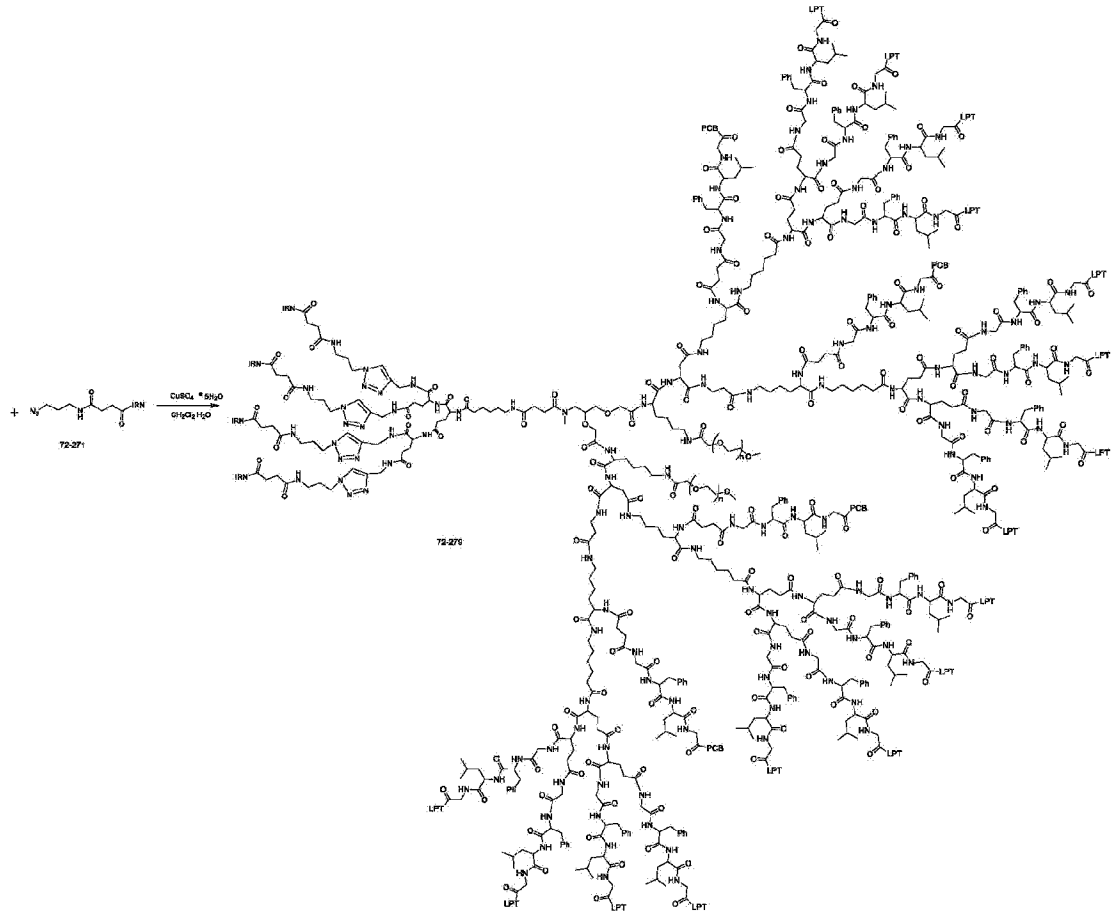
甲醇混合溶剂溶解，加入甲基叔丁基醚沉降，抽滤，重复3次，收集滤饼，真空烘箱干燥，得到产品0.09g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 10.08–9.89(m,20H),8.78–8.73(m,20H),8.61–8.55(m,20H),8.21–7.98(m,176H),7.88–7.76(m,56H),7.73–7.68(m,20H),7.49–7.44(m,20H),7.25–7.07(m,204H),6.71–6.56(m,8H),5.52–5.41(m,8H),4.82–4.67(m,48H),4.64–4.51(m,28H),4.43–4.31(m,32H),4.3–4.05(m,63H),3.83–3.81(m,144H),3.55–3.48(m,1910H),3.22–3.16(m,22H),3.07–3.04(m,47H),2.78–2.68(m,49H),2.20–2.04(m,110H),1.78–1.67(m,52H),1.53–1.40(m,120H),1.21–1.16(m,38H),0.89–0.79(m,120H)

[0930] 实施例21化合物72-279的合成

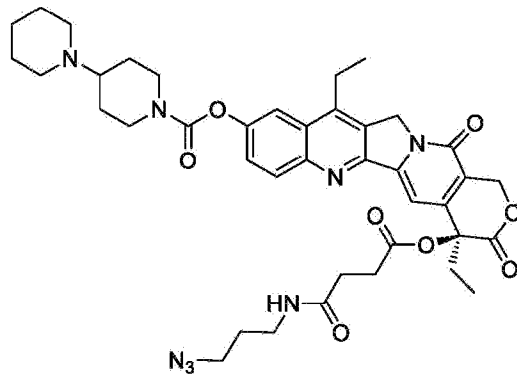






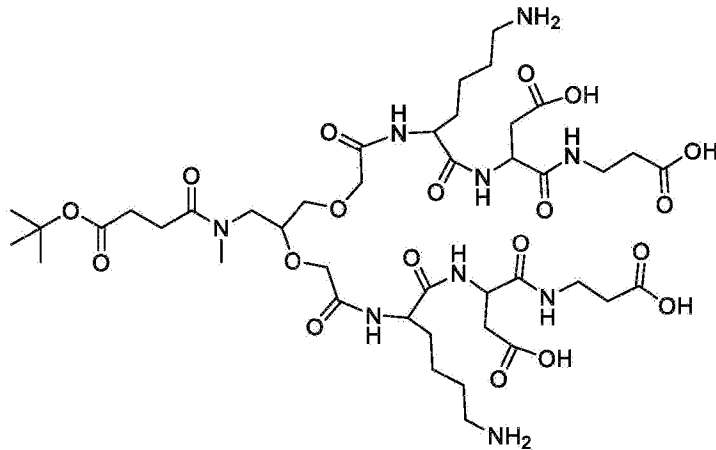


[0931] 21.1 72-271的制备



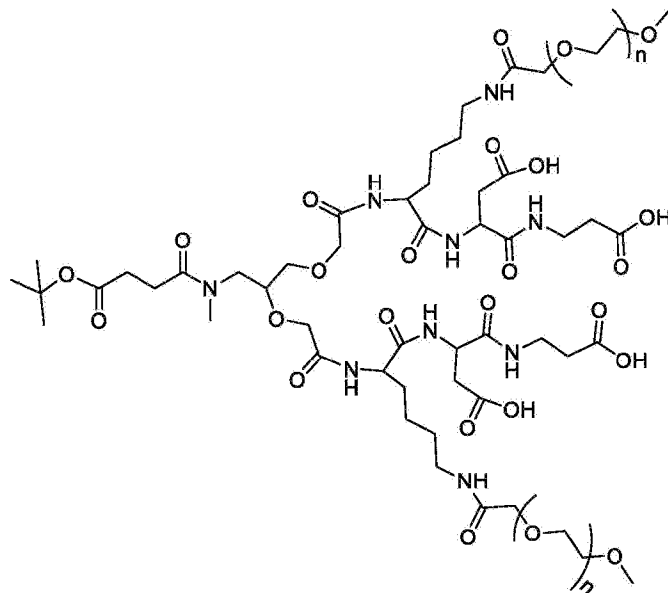
[0932] 将76-191(0.297g,1.79mmol)、伊立替康(0.807g,1.377mmol, 购于伊诺凯)和D MAP(0.04g,0.2754mmol)加入到250ml烧瓶中, 加入二氯甲烷(20ml)使其溶解, 置于0℃搅拌反应20分钟, 再加入DCC(1.42g, 6.885mmol)继续搅拌30分钟后, 取出于室温下搅拌反应过夜。反应结束, 抽滤, 旋干, 产物用4/1的二氯甲烷/甲醇混合溶剂溶解, 干法上样, 以3-6% 甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集产品, 浓缩、真空烘箱干燥得到产品0.726g。ESI[M+H⁺]769.36444

[0933] 21.2 72-226的制备



[0934] 将72-217(2g, 1.2233mmol)用DMF(30ml)溶解, 置于反应釜中, 再加入10%的Pd/C催化剂(600mg), 连接水泵抽真空, 通入氢气, 如此循环3次, 最终调节氢气压力至1.8MPa, 置于50℃高速搅拌反应, 反应结束后, 将反应液用胶头滴管转移到装有滤纸的抽滤漏斗中, 抽滤, 收集滤液, 再用大量正己烷和甲基叔丁基醚反复沉降直到反应液呈现明显的固体状, 加入二氯甲烷和甲苯, 旋干, 干燥得产品1.1g。

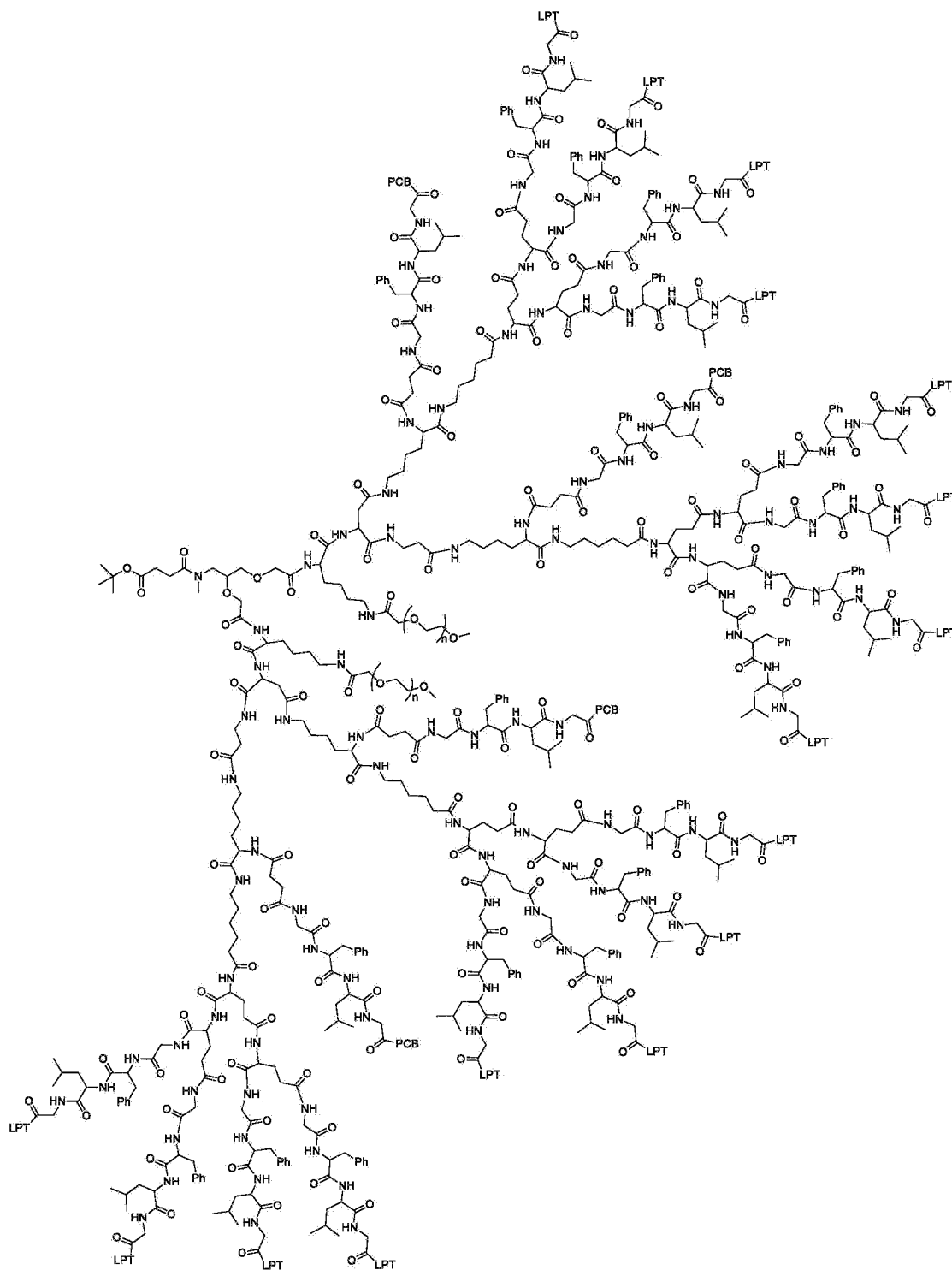
[0935] 21.3 72-231的制备



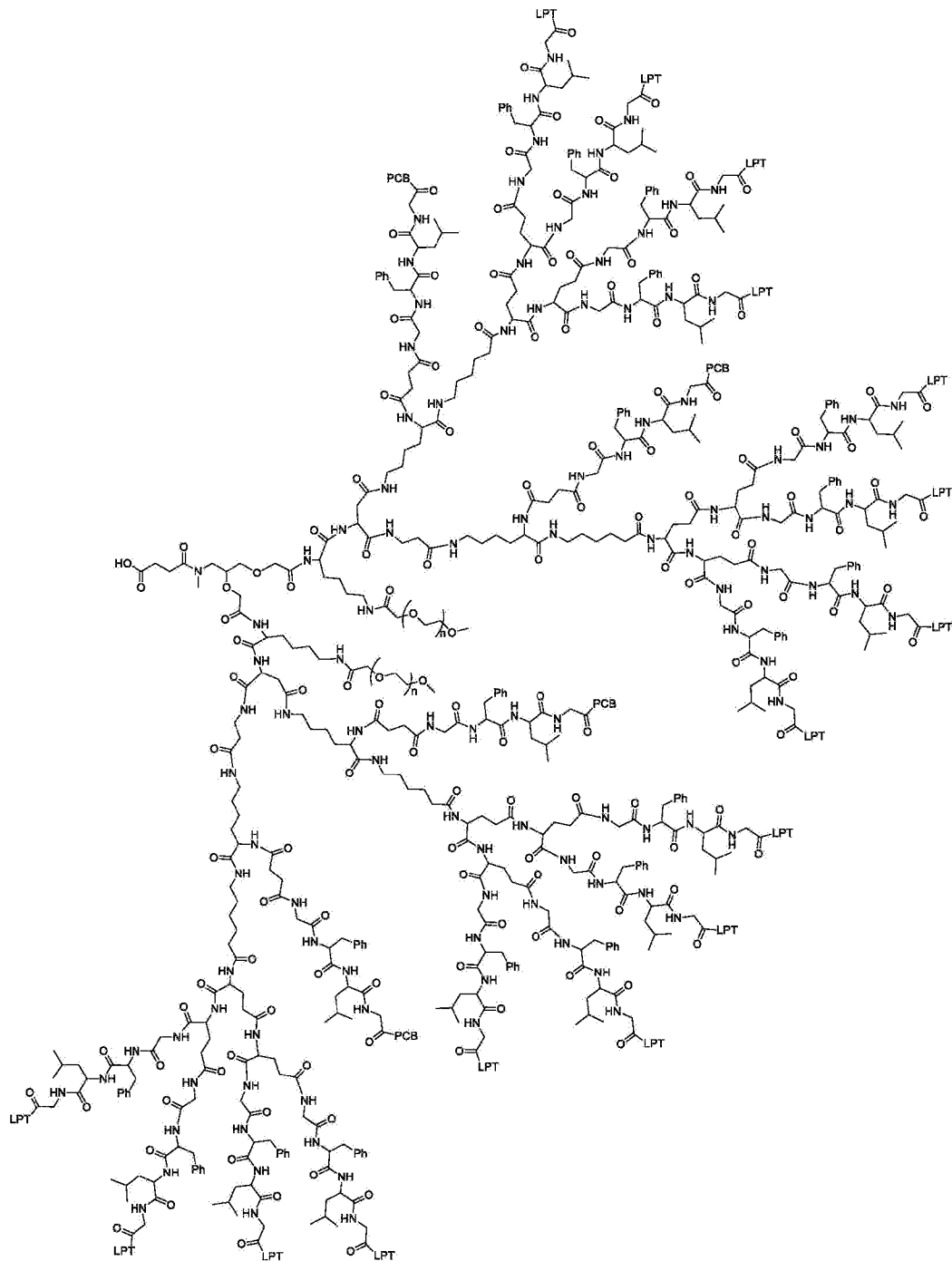
[0936] 将72-226(0.047g, 0.0469mmol)投入到250ml的烧瓶中, 用DMF(30ml)使之溶解, 室温搅拌10分钟, 再缓慢滴加DIEA(0.155ml, 0.9387mmol), 在-15摄氏度低温下搅拌30分钟后, 加入M-SCM-10K(1g, 0.0939mmol, 购于键

凯, Lot Number:ZZ390P163), 置于室温下避光低速搅拌一周。反应结束后, 再加甲基叔丁基醚(200ml)和正己烷(70ml), 固体析出, 抽滤, 滤饼用甲基叔丁基醚清洗(40ml X 3), 收集滤饼, 真空烘箱干燥得到产品0.98g, 产率94.69%。

[0937] 21.4 72-241的制备

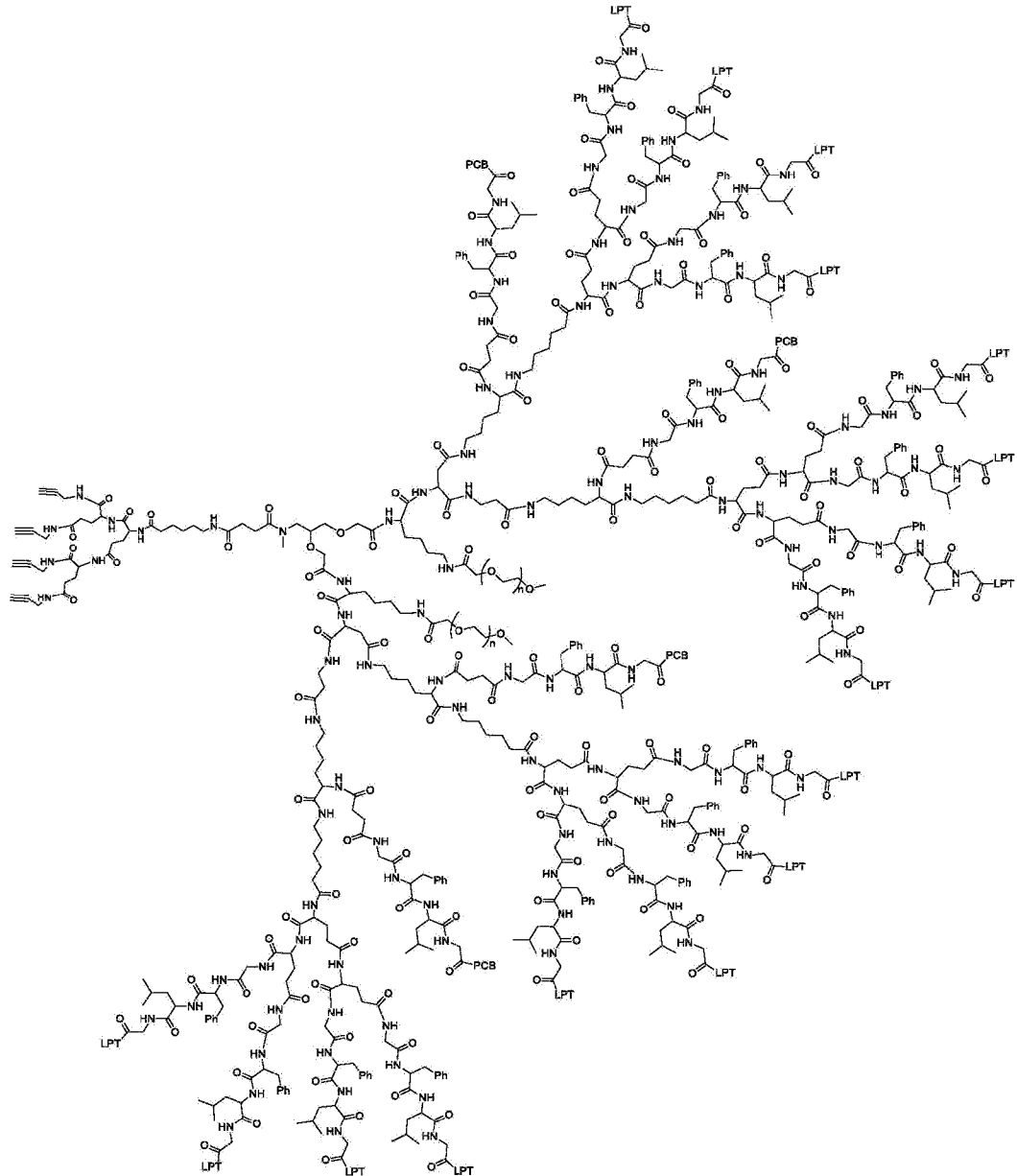


- [0938] 将72-231(2.5g,0.112mmol)、81-203(3.56g,0.672mmol)、HBTU(0.25g, 0.672mmol)和HOBT(0.09g, 0.672mmol)加入到100ml圆底烧瓶中,用DMF(50ml)使其溶解后,在室温条件下搅拌约20分钟,然后缓慢滴加DIEA(0.3ml, 2.016mmol),滴加完毕后,继续在室温下搅拌反应。反应完成后,加入正己烷(30ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降,倾倒上清液,再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降,如此重复4次,抽滤得到固体产物,得到产品2.1g。
- [0939] 21.5 72-243的制备



[0940] 将72-241(2.1g,0.094mmol)加入到250ml的圆底烧瓶中, 加入TFA(0.14ml,1.8816mmol)室温下搅拌反应。反应完成后, 用旋转蒸发仪将反应液蒸至油状, 再加入甲基叔丁基醚(60ml), 反应液中粉末状固体析出, 抽滤, 滤饼用甲基叔丁基醚(40ml×3)清洗, 收集滤饼, 真空烘箱干燥得到产品2g。

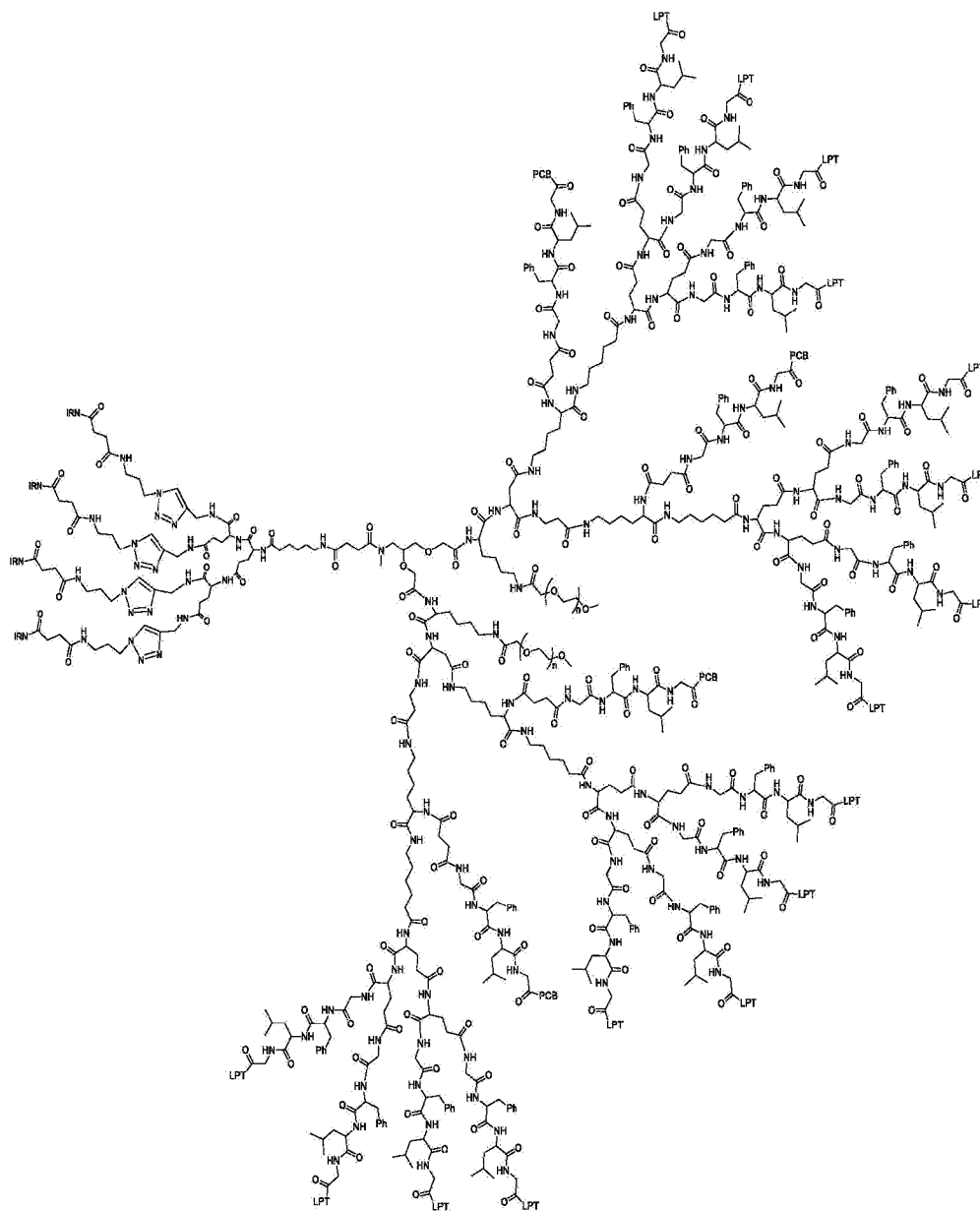
[0941] 21.6 72-251的制备



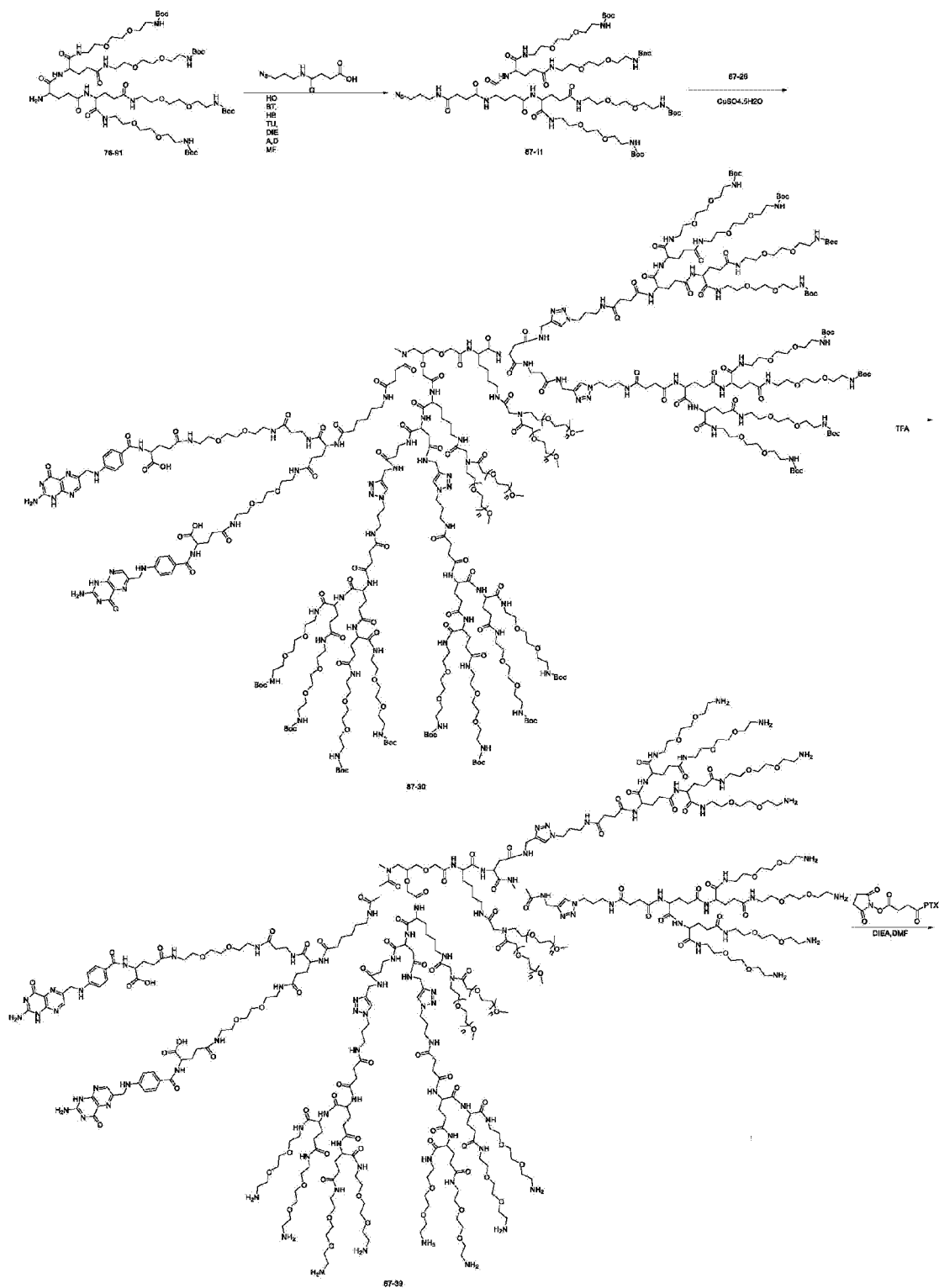
[0942] 将72-243(0.9g, 0.0213mmol)、76-129(0.05g, 0.04365mmol)、HBTU(0.009g, 0.04365mmol)和HOBT(0.003g, 0.04367mmol)加入到250ml圆底烧瓶中, 用DMF(40ml)使其溶解后, 在室温条件下搅拌约20分钟, 然后缓慢滴加DIEA(0.03ml, 0.0261mmol), 滴加完毕后, 继续温下搅拌。反应完成后, 加入正己烷(30ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复4次。抽滤得到固体产物, 将得到的固体产物用二氯甲烷和甲醇混合溶剂溶解, 加入甲基叔丁基醚沉降, 抽滤, 如此重复3次, 最后真空烘箱干燥, 得到产品0.8g。¹H-NMR(600MHz, DMSO-d₆)

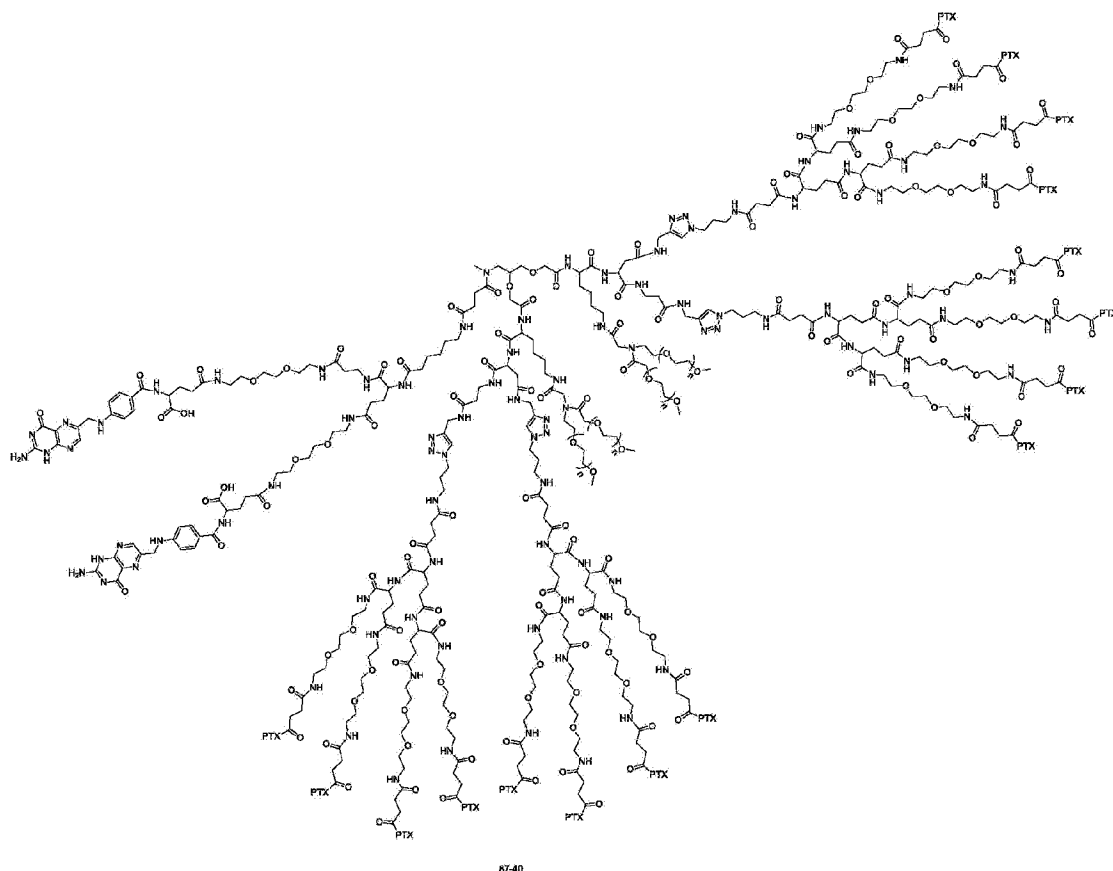
) δ 9.92–9.81(m,20H),8.77–8.71(m,20H),8.58–8.53(m,20H),8.21–8.00(m,176H),7.86–7.67(m,56H),7.50–7.45(m,22H),7.35–7.18(m,180H),7.15–7.07(m,24H),6.72–6.54(m,6H),4.77–4.69(m,40H),4.60–4.55(m,20H),4.28–4.33(m,24H),4.25–4.17(m,64H),4.03–3.97(m,14H),3.86–3.76(m,113H),3.57–3.47(m,1910H),3.03–3.00(m,52H),2.87–2.71(m,36H),2.47–2.04(m,94H),1.92–1.66(m,52H),1.63–1.42(m,124H),1.27–1.13(m,32H),0.90–0.81(m,120H)

[0943] 21.7 72–279的制备

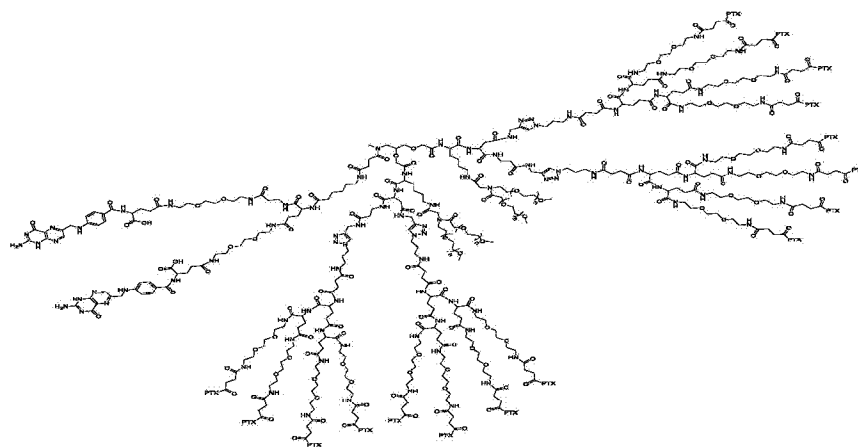


- [0944] 将72-251(0.56g,0.0127mmol)和72-271(0.07g,0.0127mmol)置于反应烧瓶中,加入无水DMF(20ml)溶解,并用氮气填充反应烧瓶,然后加入CuSO₄(0.03g,0.204mmol)和抗坏血酸钠(0.08g,0.409mmol),在室温下搅拌过夜。反应完成后,加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降,倾倒上清液,再加入正己烷和甲基叔丁基醚沉降,如此重复5次。抽滤得到固体产物,收集、干燥得到产品0.3g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 10.10-9.56(m,20H),8.90-8.46(m,40H),8.10-7.90(m,180H),7.86-7.77(m,60H),7.48-7.43(m,26H),7.25-7.15(m,188H),7.13-7.11(m,24H),6.70-6.65(m,10H),4.90-4.64(m,48H),4.61-4.59(m,28H),4.36-4.33(m,32H),4.23-4.16(m,64H),4.00-3.73(m,127H),3.57-3.47(m,1910H),3.03-3.00(m,106H),2.85-2.80(m,36H),2.74-2.72(m,20H),2.41-2.32(m,50H),2.15-2.05(m,94H),1.89-1.80(m,60H),1.55-1.45(m,112H),1.28-1.20(m,44H),0.87-0.80(m,132H)
- [0945] 实施例22化合物87-40的合成





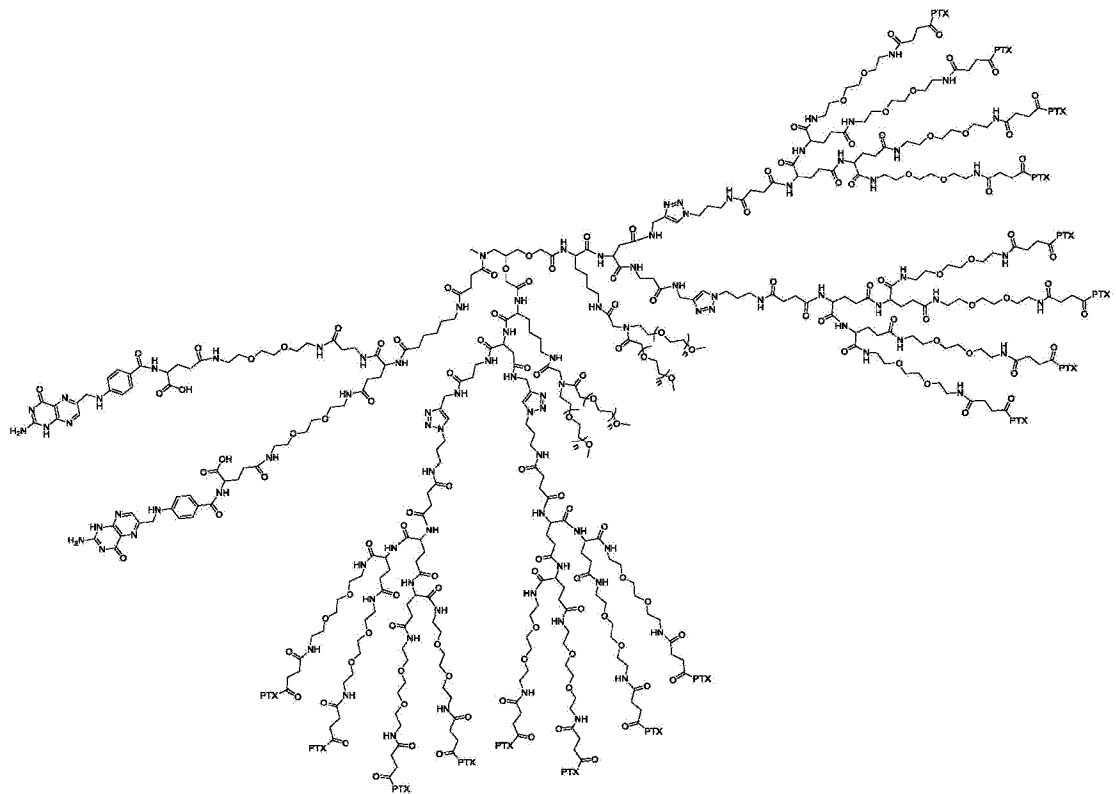
[0946] 22.1 87-11的制备



[0947] 称取76-191(0.84mmol)、HBTU(0.38g, 1.01mmol)和HOBT(0.14g, 1.01mmol)加入装有76-91(0.84mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于 -5°C 下, 缓慢滴加DIEA(0.50ml, 3.03mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应结束后, 在2升分液漏斗中加入纯水(200ml)和乙酸乙酯(200ml), 再倒入反应液进行萃取, 分离有机相, 水相用乙酸乙酯萃取两次($100\text{ml} \times 2$)。合并有

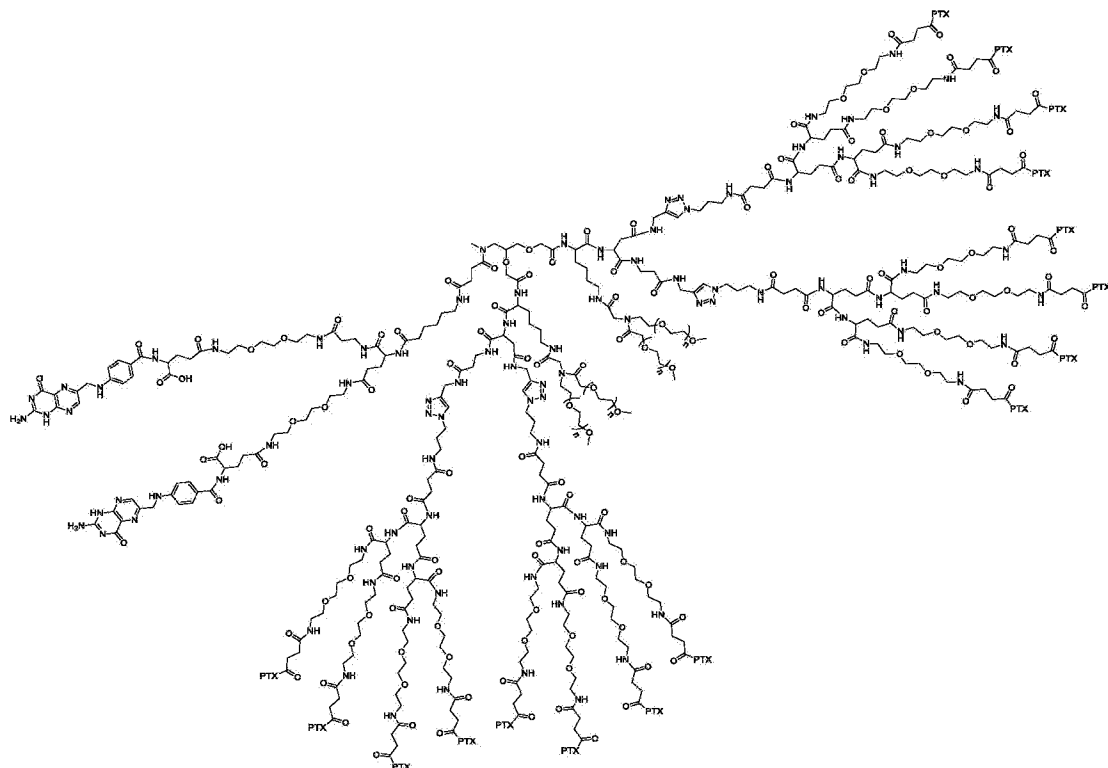
机相,再用饱和碳酸氢钠溶液(200ml)清洗一次。最后用无水硫酸镁除水,经旋转蒸发仪浓缩后,加入适量的混合溶剂和200–300目的硅胶粉蒸干,干法上样,以1–6%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,收集产品,浓缩、蒸干得到产物1.0g。ESI[M+H⁺]1508.87,[M+Na⁺]1530.86

[0948] 22.2 87–30的制备



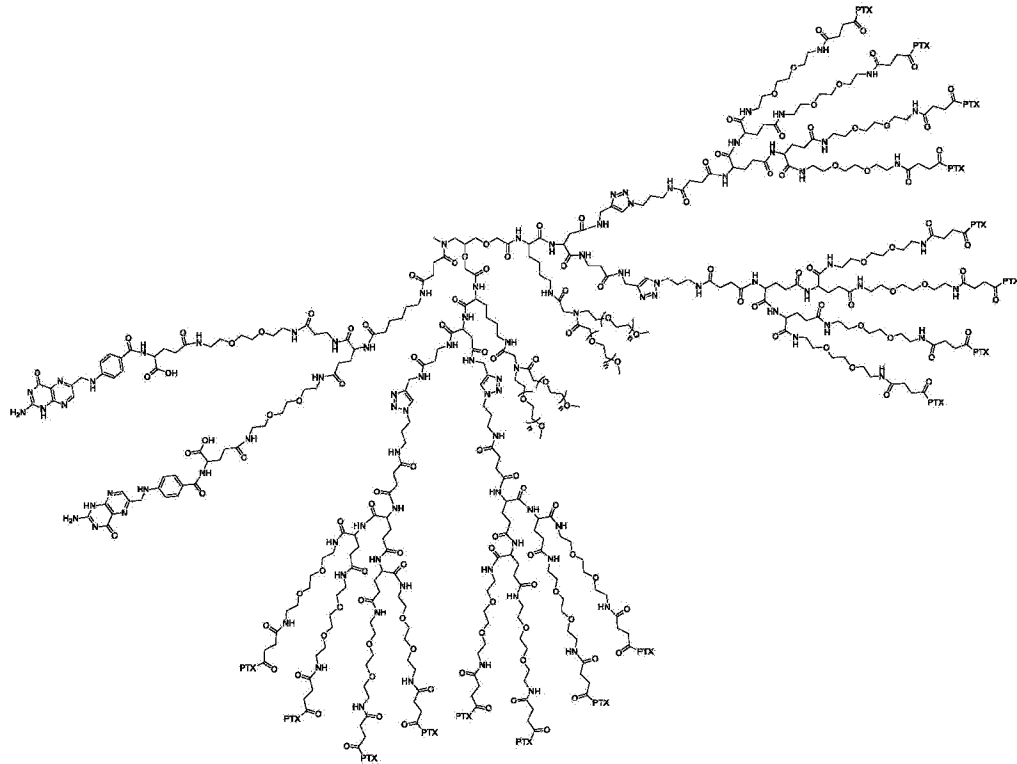
[0949] 称取87–26(1.0g,0.044mmol)和87–11(0.4g,0.26mmol)置于250ml反应瓶中,用适量的超干DMF溶解,用氮气充入反应瓶,然后称取无水CuSO₄(0.055g, 0.35mmol)和抗坏血酸钠(0.14g,0.70mmol)加入反应瓶中,在氮气保护下室温搅拌反应过夜。反应完成后,加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降,倾倒上清液,再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降,如此重复3次,抽滤得到固体产物,收集、干燥得到固体产品。

[0950] 22.3 87–39的制备



[0951] 将87-30(0.044mmol)置于500ml的圆底烧瓶中，加入二氯甲烷(15ml)，以超声波辅助溶解，再加入TFA(10ml)在室温下搅拌反应。反应结束后，减压旋蒸除去二氯甲烷和部分TFA，再加入甲基叔丁基醚(200ml)沉降，固体析出，抽滤，蒸干得到固体产物。

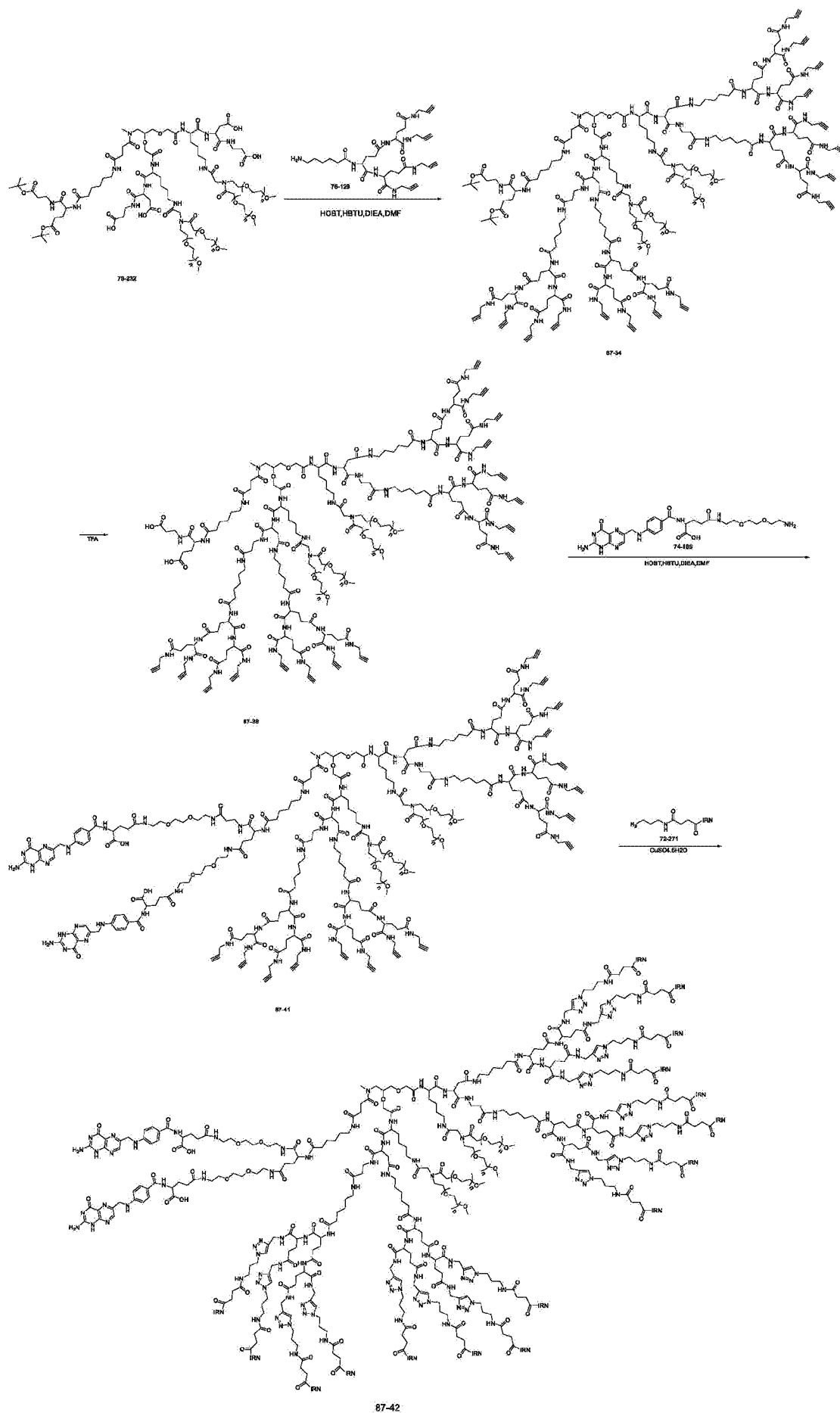
[0952] 22.4 87-40的制备



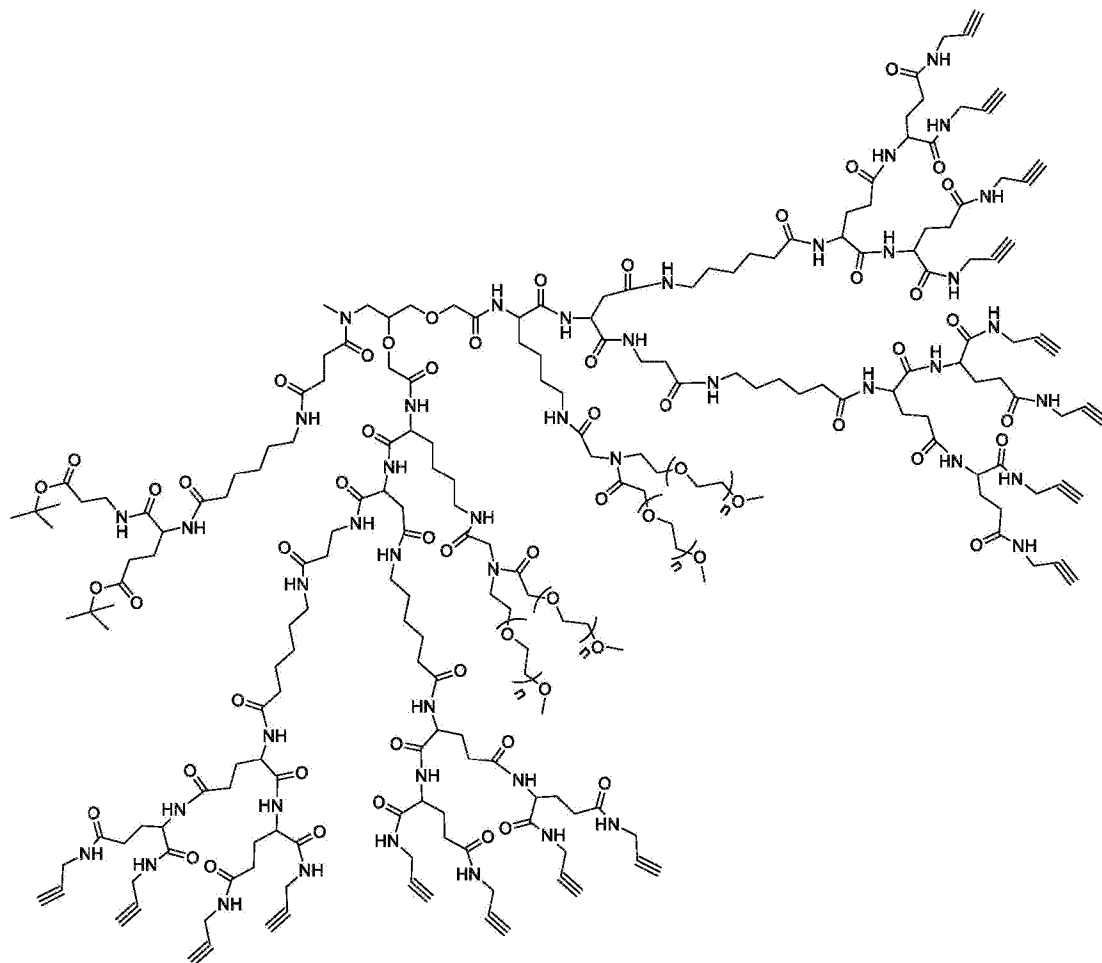
[0953] 将87-39(0.044mmol)加入到250ml圆底烧瓶，再加入超干DMF(20ml)，以超声波辅助溶解。置于0℃条件下搅拌2分钟，再滴加入DIEA(1.16ml, 7.04mmol)，再加入77-164(0.92g,0.88mmol)，在室温下搅拌反应。反应结束后,加入甲基叔丁基醚(200ml)沉降，固体析出，抽滤，将滤饼用适量的1/9的无水乙醇/二氯甲烷溶解，再少量多次加入甲基叔丁基醚，直至有固体析出，抽滤，将得到的固体产物用二氯甲烷和甲醇溶解，干法上样，柱层析，用6%~12%甲醇/二氯甲烷进行洗脱，收集、浓缩、干燥得到产品0.93g,产率50.00%。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO-d_6) δ 9.31–9.15(m, 16H), 8.32–8.09(m, 16H), 8.03–7.94(m, 48H), 7.90–7.80(m, 43H), 7.77–7.62(m, 52H), 7.60–7.38(m, 116H), 7.26–7.10(m, 16H), 6.88–6.78(m, 3H), 6.35–6.20(m, 16H), 5.90–5.74(m, 16H), 5.60–5.48(m, 16H), 5.47–5.28(m, 33H), 4.98–4.86(m, 32H), 4.70–4.60(m, 16H), 4.23–4.15(m, 10H), 4.05–3.97(m, 32H), 3.57–3.45(m, 186H), 3.21–3.09(m, 70H), 2.67–2.57(m, 47H), 2.44–2.33(m, 61H), 2.29–2.19(m, 58H), 2.16–2.03(m, 72H), 1.95–1.87(m, 17H), 1.84–1.72(m, 76H), 1.69–1.58(m, 30H), 1.57–1.42(m, 71H), 1.05–1.01(m, 41H), 1.01–0.96(m, 45H)

[0954] 实施例23化合物87-42的合成

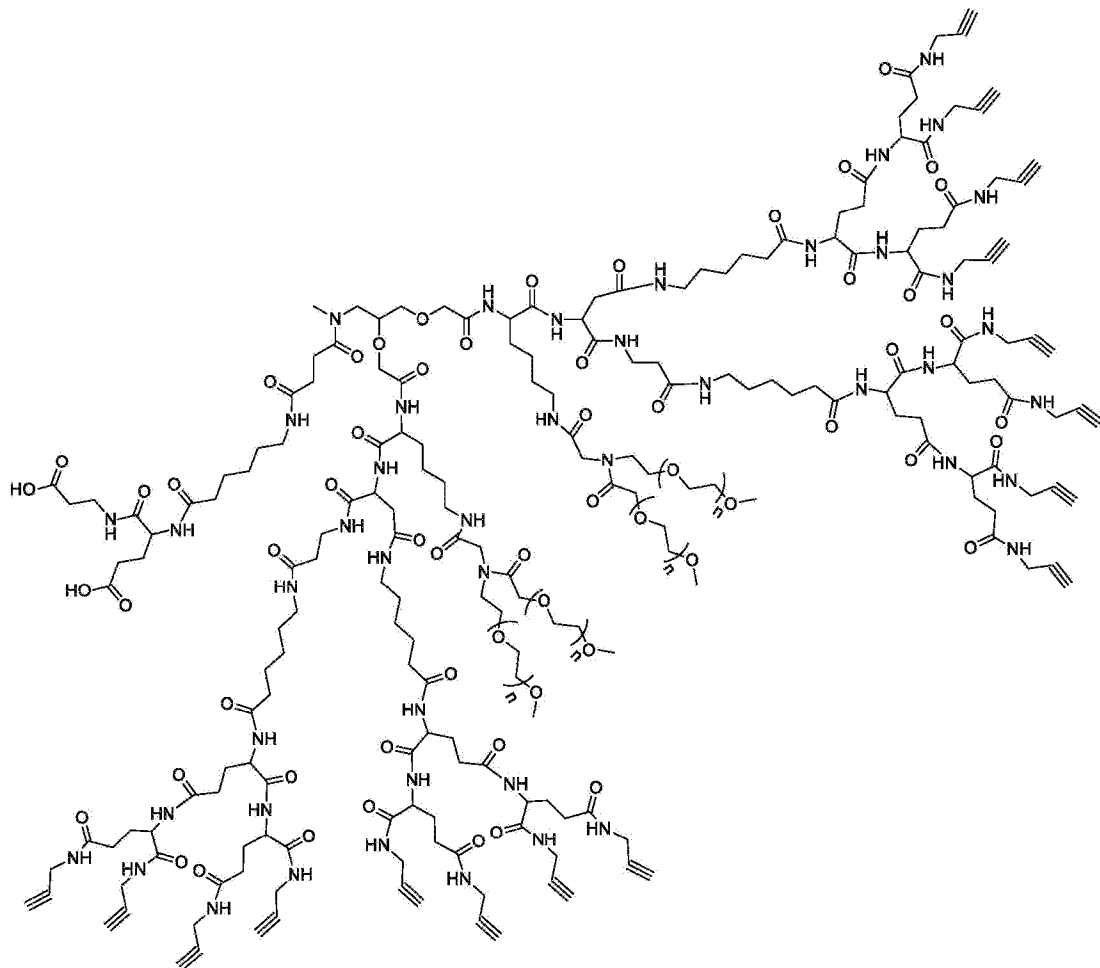


[0955] 23.1 87-34的制备



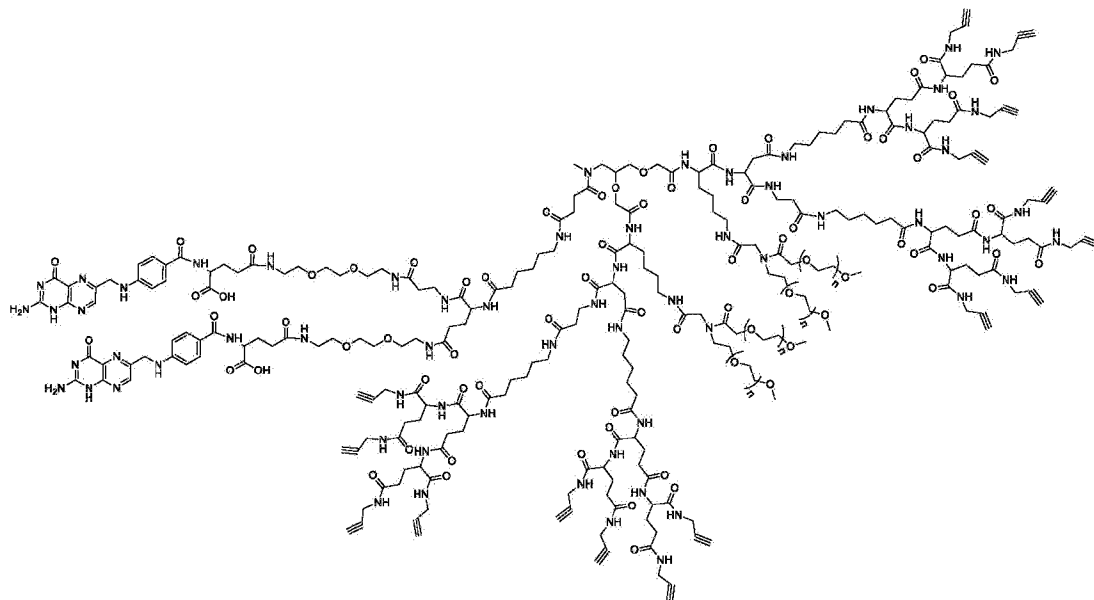
[0956] 将76-232(0.1443mmol)、76-129(0.43g,0.64mmol)、HBTU(0.3g, 0.69mmol)和HOBT(0.1g, 0.69mmol)加入到250ml圆底烧瓶中,再加入DMF(15ml),以超声波辅助溶解。置于0℃条件下搅拌2分钟,再滴加入DIEA(0.34ml, 2.08mmol),取出,在室温下搅拌反应。反应结束后,加入甲基叔丁基醚(200ml)沉降,固体析出,抽滤。将粗产品以甲醇/二氯甲烷混合溶剂溶解,加入100-200目的硅胶粉蒸干,干法上样,以5-12%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,收集产品、蒸干得到固体产物。

[0957] 23.2 87-38的制备



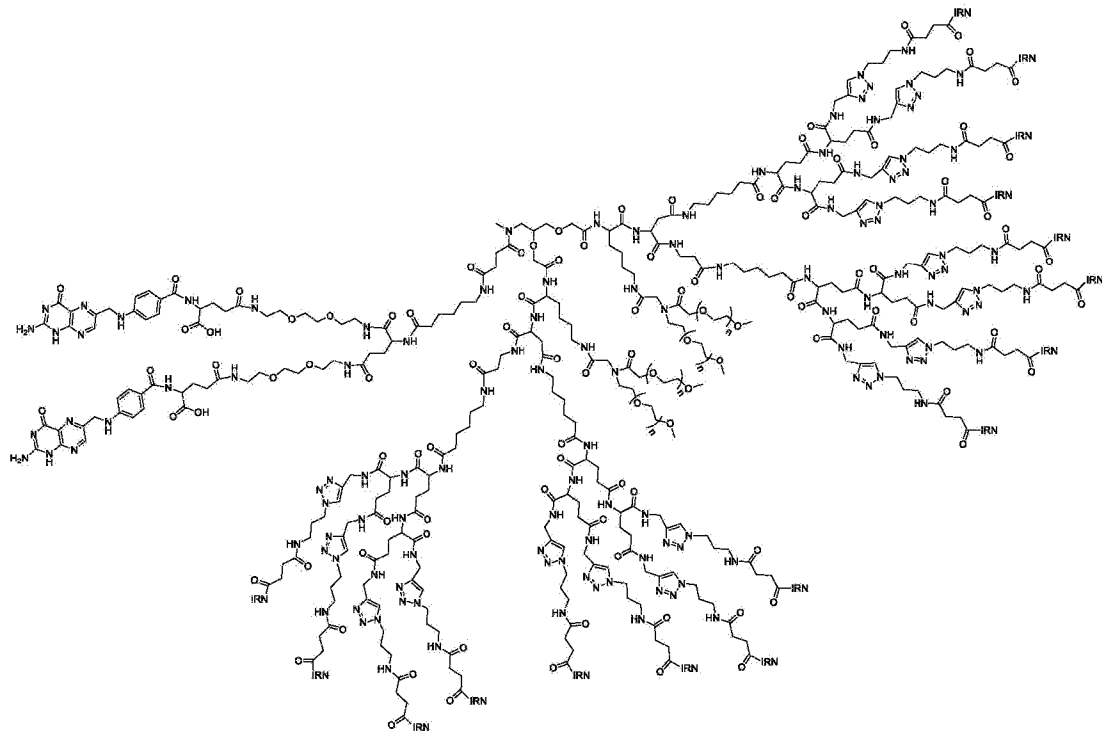
[0958] 在装有87-34(0.1443mmol)的烧瓶中加入二氯甲烷，以超声波辅助溶解后加入TFA(0.43ml)，放于室温下搅拌反应过夜。反应结束，用旋转蒸发仪将反应液蒸至油状，再加入甲基叔丁基醚(60ml)，反应液中粉末状固体析出，抽滤，滤饼用甲基叔丁基醚(40ml x 3)清洗，产物溶解性差，收集滤饼，真空烘箱干燥得到固体产品。

[0959] 23.3 87-41的制备



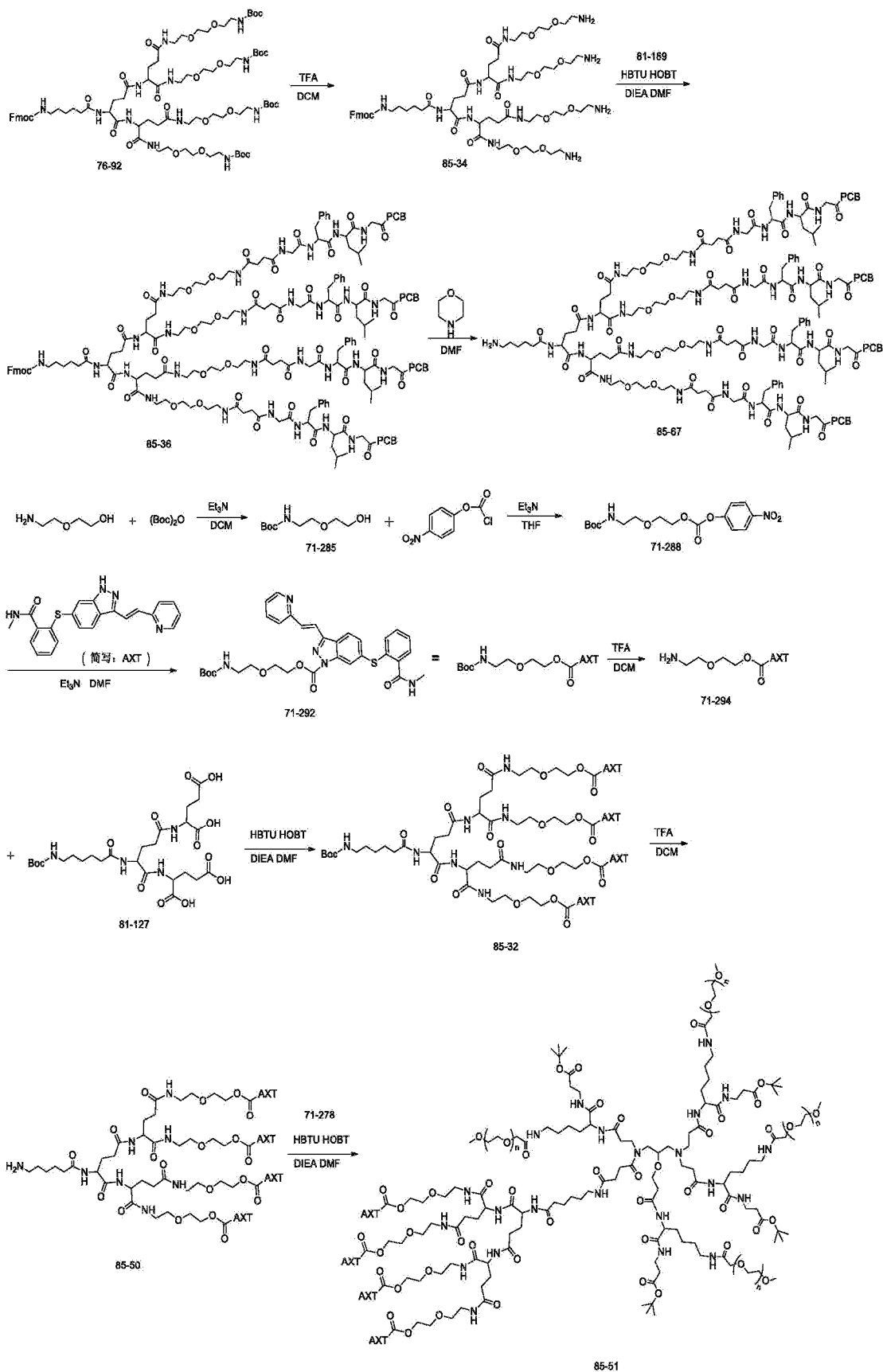
[0960] 将87-38(0.1443mmol)、74-185(0.18g,0.32mmol)、HBTU(0.3g, 0.69mmol)和HOBT(0.1g, 0.69mmol)加入到100ml圆底烧瓶中, 再加入DMF(10ml), 以超声波辅助溶解。置于0℃条件下搅拌1分钟, 再滴加入DIEA(0.18ml, 1.04mmol), 取出, 在室温下搅拌反应。反应结束后,加入甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 固体析出, 抽滤,收集滤饼。将滤饼用适量DMF溶解, 再少量多次加入甲基叔丁基醚,直至有固体析出, 抽滤, 烘干滤饼得产物3.26g。

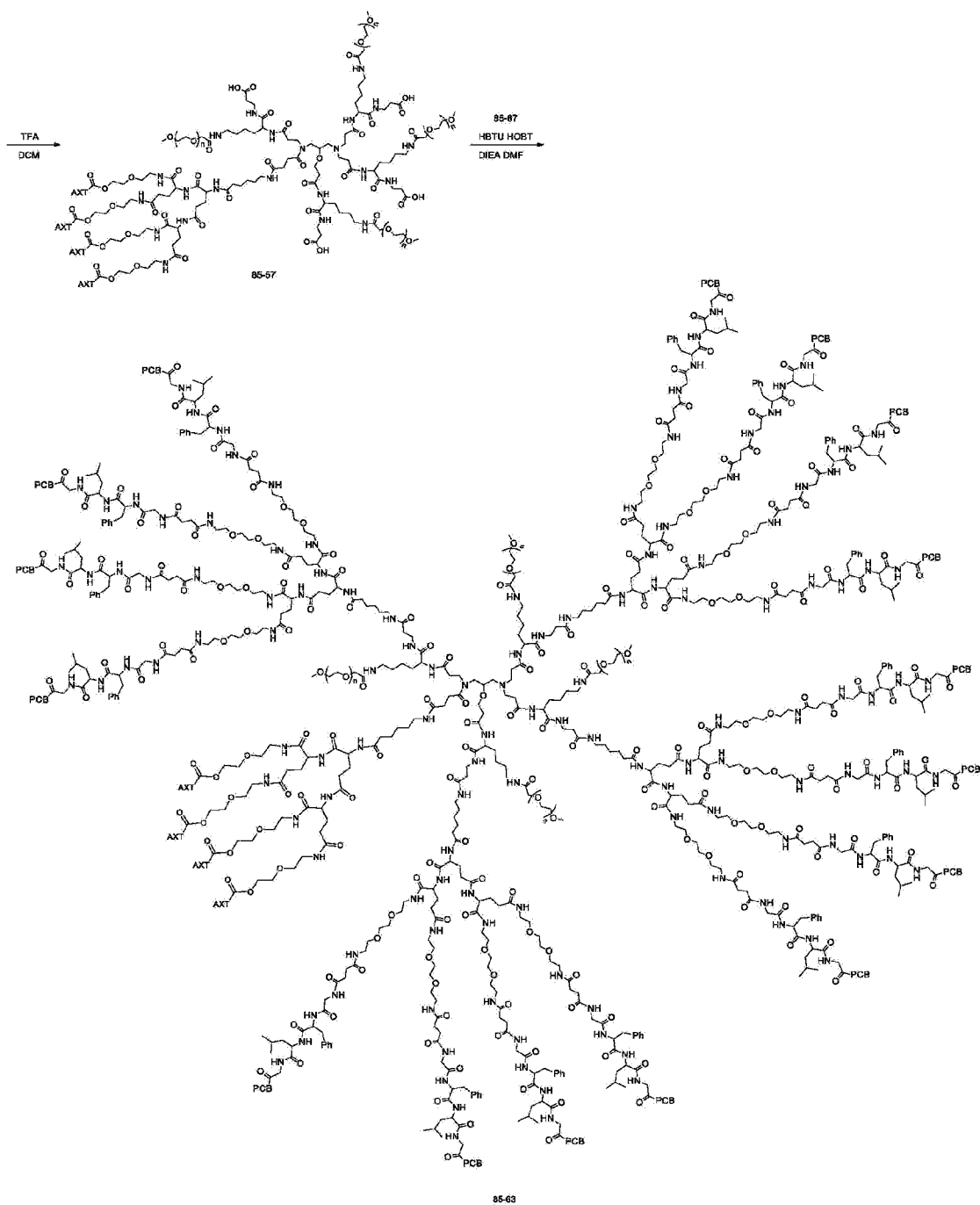
[0961] 23.5 87-42的制备



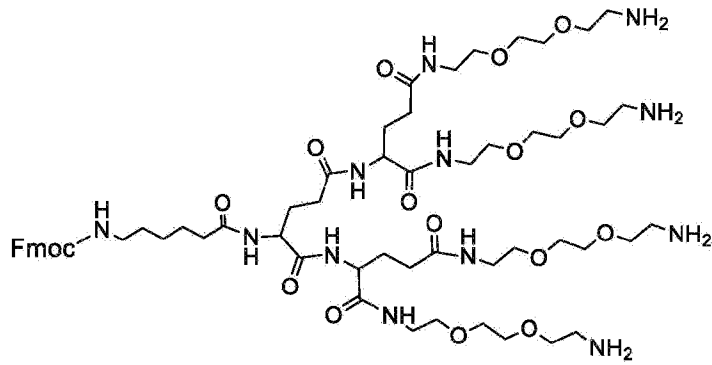
[0962] 称取87-41(0.1443mmol)和无水CuSO₄(0.73g, 4.6mmol)加入装有无水DMF(10ml)的烧瓶中, 再加入72-271(2.3mmol)和抗坏血酸钠(1.83g, 9.2mmol), 以超声波辅助溶解后, 在氮气保护下, 室温搅拌反应过夜。反应完成后, 加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 抽滤。固体用二氯甲烷溶解, 再加入正己烷(25ml)与甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 如此重复3次, 抽滤得到固体产物, 将固体产物用1/4的甲醇/二氯甲烷混合溶剂溶解, 加入硅胶粉, 蒸干, 干法上样, 以1%氨水/5-7%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集产物, 蒸干, 放入真空烘箱干燥, 得到产品0.27g, 产率5.04%。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 9.63-9.54(m,2H),8.70-8.36(m,16H),8.19-7.82(m,84H),7.70-7.52(m,24H),7.10-6.97(m,18H),6.84-6.69(m,10H),4.39-4.02(m,163H),3.87-3.76(m,70H),3.56-3.48(m,1128H),3.12-3.01(m,138H),2.67-2.58(m,102H),2.14-2.06(m,74H),1.92-1.79(m,86H),1.76-1.59(m,106H),1.45-1.33(m,72H),1.27-1.16(m,72H),0.95-0.85(m,48H)

[0963] 实施例24化合物85-63的合成



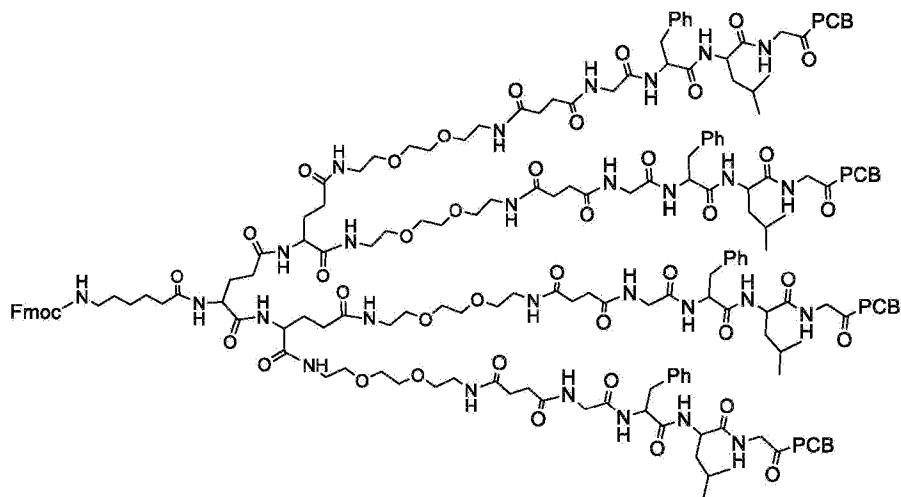


[0964] 24.1 85-34的制备



[0965] 在装有76-92(3.5g, 2.1059mmol)的烧瓶中加入二氯甲烷(6ml), 以超声波辅助溶解后加入TFA(6.3ml, 84.2374mmol), 放于室温下搅拌反应。反应结束后, 先将反应液浓缩蒸干除去二氯甲烷, 加入甲基叔丁基醚(300ml)沉降, 析出固体产品, 抽滤, 滤饼用甲基叔丁基醚(40ml)洗涤三次, 收集滤饼真空干燥, 得到产品2.65g。

[0966] 24.2 85-36的制备

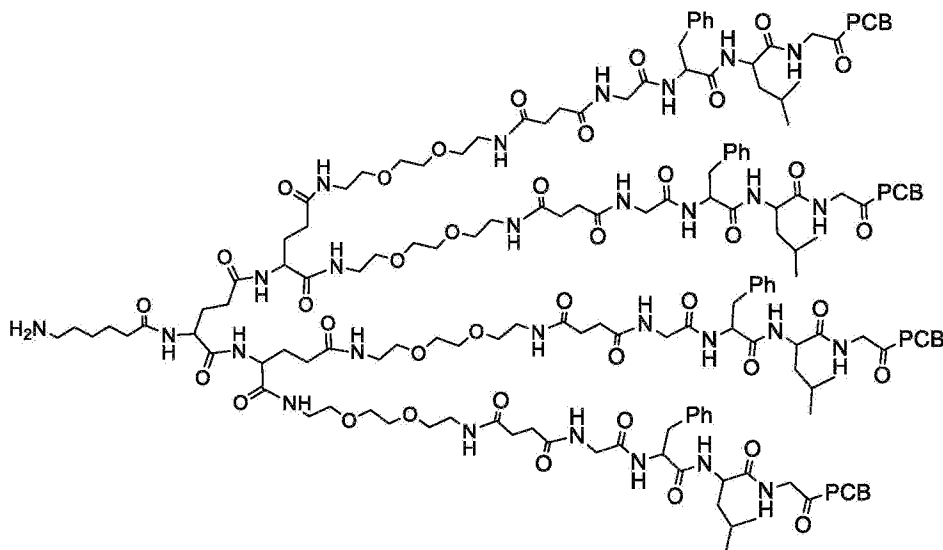


[0967] 将85-34(2.65g, 2.1059mmol)、81-189(7.76g, 8.4236mmol)、HBTU(4.79g, 12.6354mmol)和HOBT(1.70g, 12.6354mmol)投入500ml反应烧瓶中, 溶于DMF(100ml), 将反应置于-5℃条件下搅拌约20分钟, 然后缓慢滴加DIEA(6.3ml, 37.9062mmol), 继续在0℃反应30分钟, 然后将反应移到室温下搅拌。反应完成后, 加入正己烷(250ml)和甲基叔丁基醚(70ml)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 重复3次, 抽滤得到固体产物, 收集固体产物, 加入4%甲醇/二氯甲烷混合溶剂, 以超声波辅助溶解, 抽滤得到固体产物, 此

操作重复三次, 收集固体产物, 真空烘箱干燥, 得到产品7.5g, 产率73.1%。

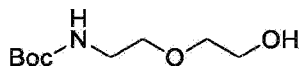
$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.33–7.93(m, 28H), 7.92–7.78(m, 12H), 7.71–7.60(m, 2H), 7.54–7.44(m, 4H), 7.41–7.35(m, 2H), 7.32–7.09(m, 24H), 4.55–4.43(m, 4H), 4.39–4.15(m, 10H), 4.12–3.90(m, 10H), 3.69–3.53(m, 26H), 3.51–3.42(m, 20H), 3.25–3.00(m, 44H), 3.00–2.71(m, 10H), 2.45–2.18(m, 54H), 2.11–2.07(m, 4H), 1.92–1.70(m, 22H), 1.63–1.42(m, 24H), 1.40–1.32(m, 2H), 1.22–1.16(m, 2H), 0.92–0.78(m, 24H)

[0968] 24.3 85–67的制备



[0969] 将85–36(3.0g, 0.6150mmol)投入500ml的烧瓶中, 加入DMF(15ml), 使其溶解, 加入吗啉(1.1ml, 12.3009mmol), 反应在45℃水浴中搅拌2小时, 反应完成后, 加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复4次, 抽滤得到固体产物, 真空烘箱干燥, 得到产品2.86g。ESI[M+Na⁺]4677.803

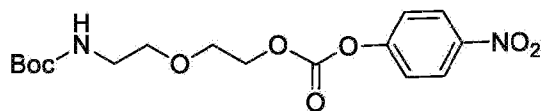
[0970] 24.6 71–285的制备



[0971] 称取2-(2-氨乙氧基)乙醇(2.4g, 22.9063mmol)加入到反应烧瓶中, 加入二氯甲烷(10ml)溶解, 放于室温下搅拌, 加入三乙胺(6.4ml, 45.8126mmol), 然后称取(Boc)₂O(5.0g, 22.9063mmol)用二氯甲烷(10ml)将其溶解并缓慢滴加到反应烧

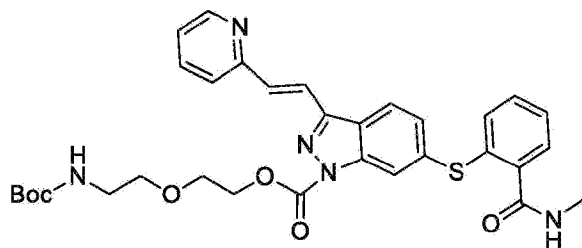
瓶中。滴加完毕后，于室温下搅拌反应。反应结束，用减压旋蒸干将反应液蒸干，产物用20%甲醇/二氯甲烷的混合溶剂溶解后加入硅胶粉混合均匀，蒸干。干法上样，以1-3%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析。收集目标产物、浓缩、蒸干得到产物4.5g，产率95.74%。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 6.76(t,J=5.3Hz,1H),3.48(dd,J=10.5,5.3Hz,2H),3.42-3.31(m,5H),3.07(dd,J=11.8,5.9Hz,2H),1.37(s,9H); ESI[M+Na⁺]228.11987

[0972] 24.7 71-288的制备



[0973] 称取71-285(4.5g, 21.9243mmol)加入到反应烧瓶中，加入四氢呋喃(19ml)和三乙胺(9.1ml, 65.7731mmol)混合溶解，将反应烧瓶放于冰水浴中冷却至0℃，再加入氯甲酸-4-硝基苯(4.41g, 21.9243mmol)的四氢呋喃(20ml)溶液，滴加完毕后，温度升高至室温，再室温下搅拌4小时。反应结束，浓缩除去大部分溶剂，然后加入乙酸乙酯(100ml)和去离子水(100ml)萃取，静置分层后收集有机相，浓缩，产物用20%甲醇/二氯甲烷的混合溶剂溶解后加入硅胶粉混合均匀，蒸干，干法上样，以20-30%乙酸乙酯/石油醚为洗脱剂进行柱层析，收集目标产物、浓缩、蒸干得到产物4.49g，产率55.42%。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.33-8.30(m,1H),8.14-8.09(m,1H),7.60-7.53(m,1H),6.96-6.90(m,1H),6.82(s,1H),4.38-4.34(m,1H),4.20-4.15(m,1H),3.60-3.56(m,1H),3.45-3.42(m,1H),3.40-3.37(m,2H),3.14-3.01(m,2H),1.37(s,9H); ESI[M+Na⁺]393.12424

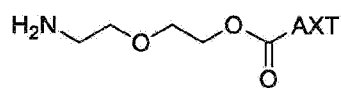
[0974] 24.8 71-292的制备



[0975] 称取阿西替尼(3.9g, 10.1029mmol)加入到反应烧瓶中，加入DMF(20ml)和三乙胺(4.22ml, 30.3087mmol)混合溶解，放于室温中搅拌，然后加入71-

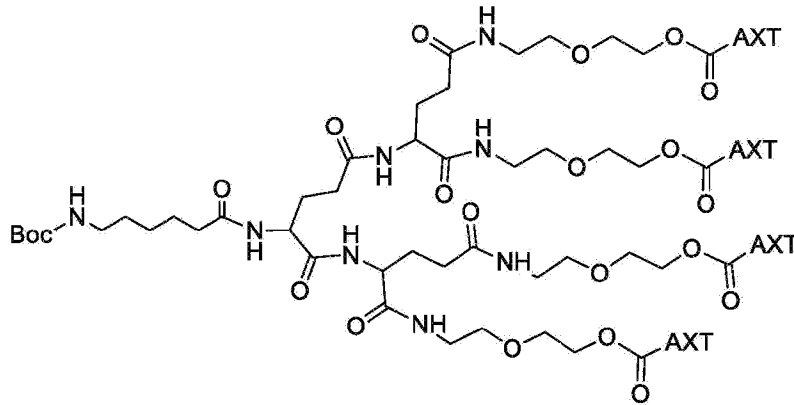
288(4.49g, 12.1235mmol), 继续在室温下搅拌过夜。反应结束, 加入去离子水(100ml)和乙酸乙酯(120ml)萃取, 静置分层后收集有机相; 有机相用氯化钠水溶液(70ml×3)洗涤, 浓缩, 产物用20% 甲醇/二氯甲烷的混合溶剂溶解后加入硅胶粉混合均匀, 蒸干, 干法上样, 以0-3% 甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物、浓缩、蒸干得到产物3.869g, 产率61.87%。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.66(d,J=3.9Hz,1H),8.41(q,J=4.5Hz,1H),8.33(d,J=8.4Hz,1H),8.18(s,1H),7.94(d,J=16.4Hz,1H),7.87(td,J=7.7,1.8Hz,1H),7.79(dd,J=17.2,12.1Hz,2H),7.54-7.51(m,1H),7.41(dd,J=8.4,1.5Hz,1H),7.39-7.34(m,3H),7.18(dd,J=7.6,1.4Hz,1H),6.79(t,J=5.6Hz,1H),4.59-4.53(m,2H),3.79-3.75(m,2H),3.46(t,J=6.0Hz,2H),3.10(dd,J=11.8,5.9Hz,2H),2.76(d,J=4.6Hz,3H),1.33(s,9H); ESI[M+H⁺]618.23706, [M+Na⁺]640.21857

[0976] 24.9 71-294的制备



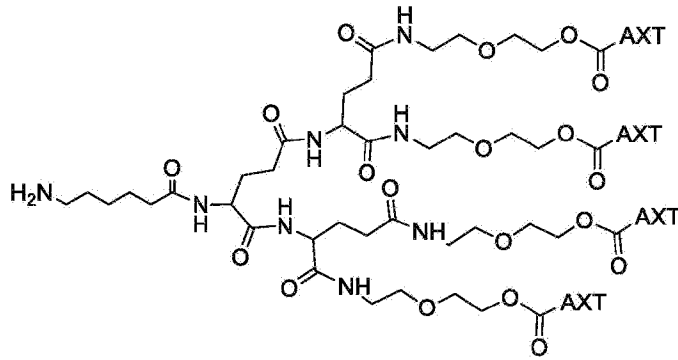
[0977] 称取71-292(3.869g, 6.2634mmol), 加入二氯甲烷(5ml)和TFA(4.6ml, 62.634 mmol), 常温搅拌反应。反应结束后, 反应液浓缩, 反应液加甲基叔丁基醚(150ml)与正己烷(100ml)沉降, 析出固体产品, 抽滤, 收集固体, 真空烘箱干燥得到产物3.24g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.67(d,J=4.1Hz,1H),8.44(dd,J=9.1,4.5Hz,1H),8.34(d,J=8.4Hz,1H),8.18(d,J=0.7Hz,1H),7.95(d,J=16.4Hz,1H),7.90(td,J=7.7,1.7Hz,1H),7.80(d,J=5.6Hz,2H),7.54(dd,J=7.1,2.0Hz,1H),7.42(dd,J=8.4,1.4Hz,1H),7.41-7.35(m,3H),7.20-7.16(m,1H),4.66-4.56(m,2H),3.86-3.83(m,2H),3.70-3.67(m,4H),3.02(dd,J=10.7,5.5Hz,2H),2.76(d,J=4.6Hz,3H); ESI[M+H⁺]518.18384

[0978] 24.10 85-32的制备



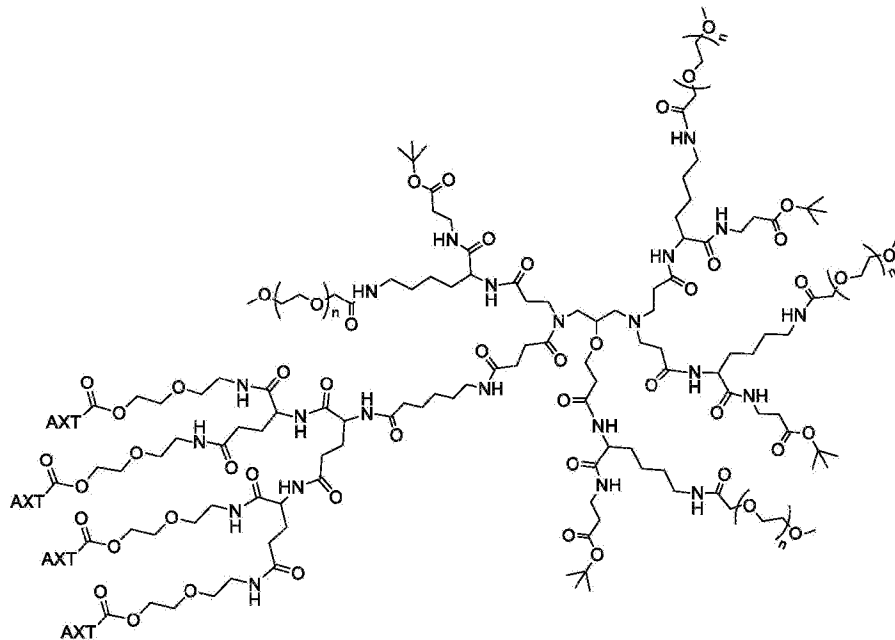
[0979] 将71-294(3.24g,6.2596mmol)、81-127(0.74g,1.2037mmol)、HBTU(2.73g,7.222mmol)和HOBT(0.97g,7.222mmol)投入装有DMF(40ml)的500ml反应烧瓶中,将反应置于-5℃条件下搅拌约20分钟,然后缓慢滴加DIEA(3.5ml,21.6666mmol),继续在0℃反应1小时,然后将反应移到室温下搅拌。反应完成后,加入正己烷(250ml)和甲基叔丁基醚(70ml)沉降,倾倒上清液,再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降,如此重复4次,抽滤得到固体产物,收集固体产物,加入97%二氯甲烷和3%甲醇混合溶剂超声洗涤,抽滤得到固体产物。如此重复2次,收集固体产物,真空烘箱干燥得到产品2.55g,产率81.25%。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.61(s,4H),8.45-8.33(m,4H),8.30-8.16(m,4H),8.16-8.03(m,6H),8.02-7.93(m,2H),7.92-7.78(m,10H),7.77-7.66(m,8H),7.54-7.48(m,4H),7.40-7.23(m,16H),7.20-7.09(m,4H),4.59-4.44(m,8H),4.23-4.07(m,3H),3.73(s,8H),3.50-3.40(m,8H),3.28-3.23(m,2H),3.22-3.14(m,6H),3.06(s,2H),2.87-2.79(m,2H),2.78-2.67(m,12H),2.17-2.09(m,8H),1.90-1.77(m,3H),1.76-1.64(m,3H),1.45-1.38(m,2H),1.36-1.25(m,11H),1.19-1.12(m,2H); ESI[M+Na⁺]2637.778

[0980] 24.11 85-50的制备



[0981] 在装有85-32(2.55g, 0.9744mmol)的烧瓶中加入二氯甲烷(5ml), 超声振荡至完全溶解后加入TFA(0.7ml, 9.744mmol), 放于室温下搅拌反应。反应结束后, 先将反应液浓缩蒸干除去二氯甲烷, 甲基叔丁基醚(300ml)沉降, 析出固体产品, 抽滤, 滤饼用甲基叔丁基醚(40ml)洗涤三次, 收集滤饼真空干燥, 得到产品2.45g。

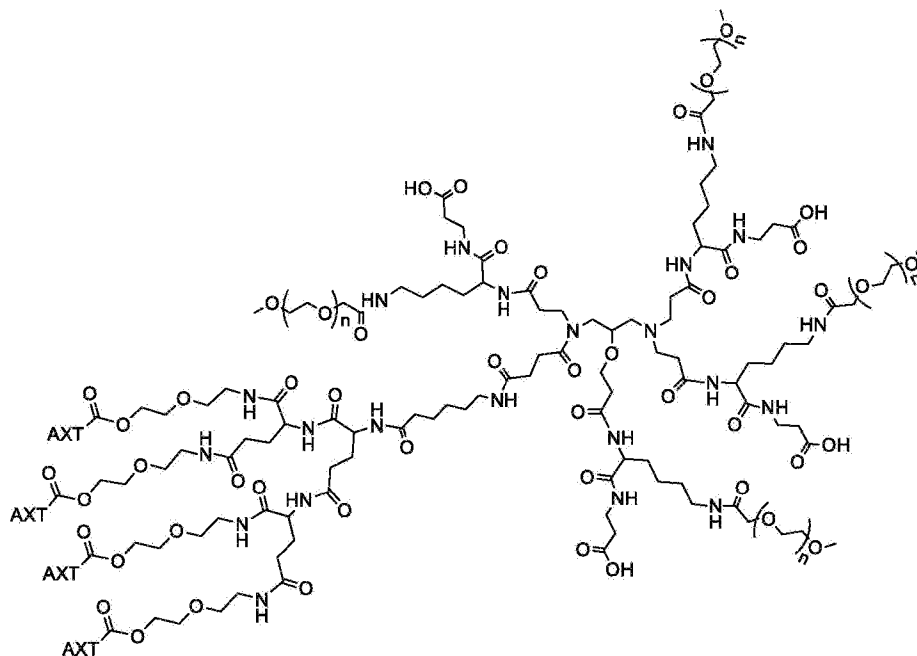
[0982] 24.12 85-51的制备



[0983] 将71-278(1.8g, 0.0412mmol)、85-50(0.16g, 0.0618mmol)、HBTU(0.023g, 0.0618mmol)和HOBT(0.008g, 0.0618mmol)投入装有DMF(25ml)的250ml烧瓶中, 将反应置于室温下搅拌约20分钟, 然后缓慢滴加DIEA(0.03ml, 0.1855mmol), 继续在室温下搅拌。反应完成后, 加入正己烷(250ml)和甲基叔丁基醚(70ml)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复5次, 抽滤

得到固体产物，真空烘箱干燥得到产品2.0g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.64–8.57(m,4H),8.42–8.36(m,4H),8.31–8.19(m,7H),8.16–8.06(m,7H),8.03–7.93(m,7H),7.90–7.78(m,10H),7.78–7.69(m,8H),7.67–7.59(m,4H),7.53–7.47(m,4H),7.39–7.25(m,13H),7.17–7.11(m,4H),4.21–4.16(m,15H),3.86–3.83(m,23H),3.82–3.80(m,8H),3.51–3.50(m,3828H),3.22–3.17(m,14H),2.77–2.72(m,36H),2.37–2.30(m,24H),1.88–1.83(m,8H),1.59–1.53(m,10H),1.38–1.37(m,36H),1.27–1.25(m,12H)

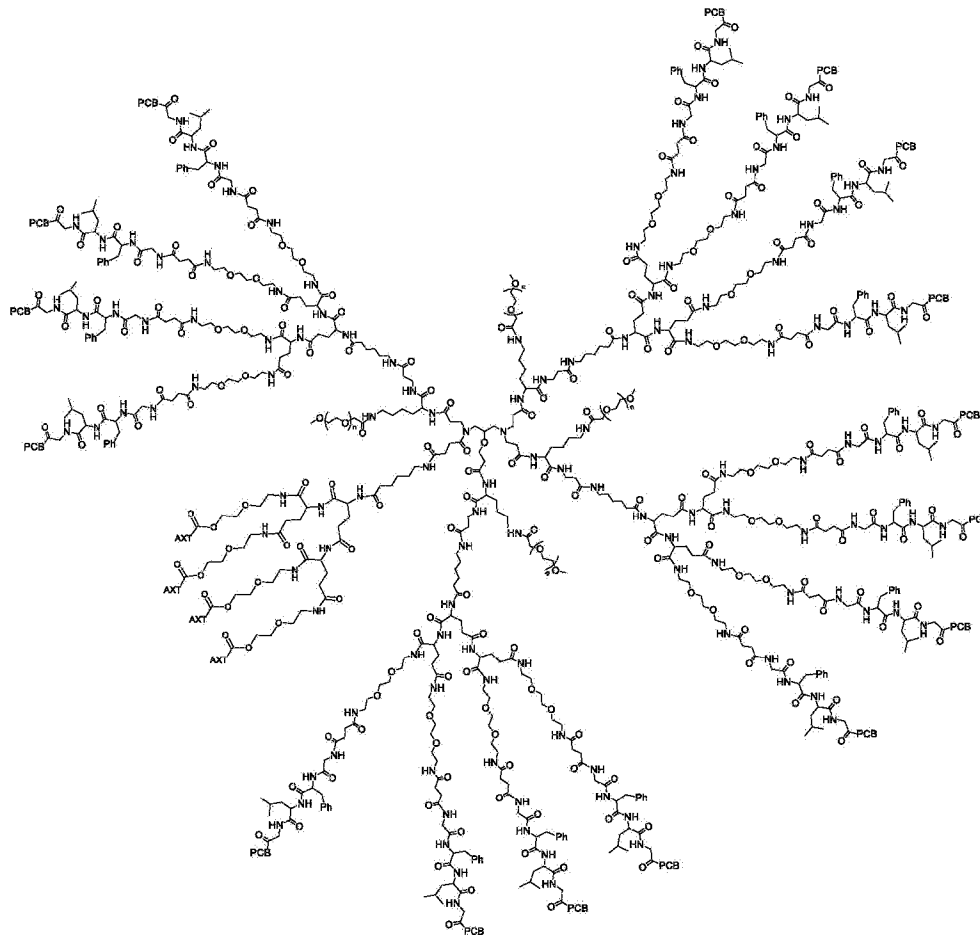
[0984] 24.13 85–57的制备



[0985] 在装有85–51(1.0g, 0.0216mmol)的烧瓶中加入TFA(4ml)，以超声波辅助溶解，放于室温下搅拌反应过夜。反应结束后，先将反应液浓缩蒸干除去大部分TFA，用甲基叔丁基醚(300ml)沉降，析出固体产品，抽滤，滤饼用甲基叔丁基醚(40ml)洗涤三次，收集滤饼、真空干燥得到产品0.99g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 9.78–9.74(m,4H),8.64–8.55(m,4H),8.41–8.36(m,4H),8.25–8.21(m,6H),8.16–8.09(m,8H),7.89–7.79(m,14H),7.74–7.69(m,10H),7.52–7.43(m,8H),7.34–7.31(m,12H),7.15–7.12(m,6H),4.55–4.52(m,8H),4.26–4.16(m,7H),3.88–3.80(m,12H),3.78–3.69(m,19H),3.51–3.50(m,3828H),3.19–3.17(m,14H),3.10–

3.02(m,20H),2.99–2.94(m,10H),2.86–2.82(m,6H),2.41–2.33(m,10H),2.19–
2.01(m,16H),1.62–1.52(m,6H),1.49–1.41(m,10H),1.23–1.16(m,12H)

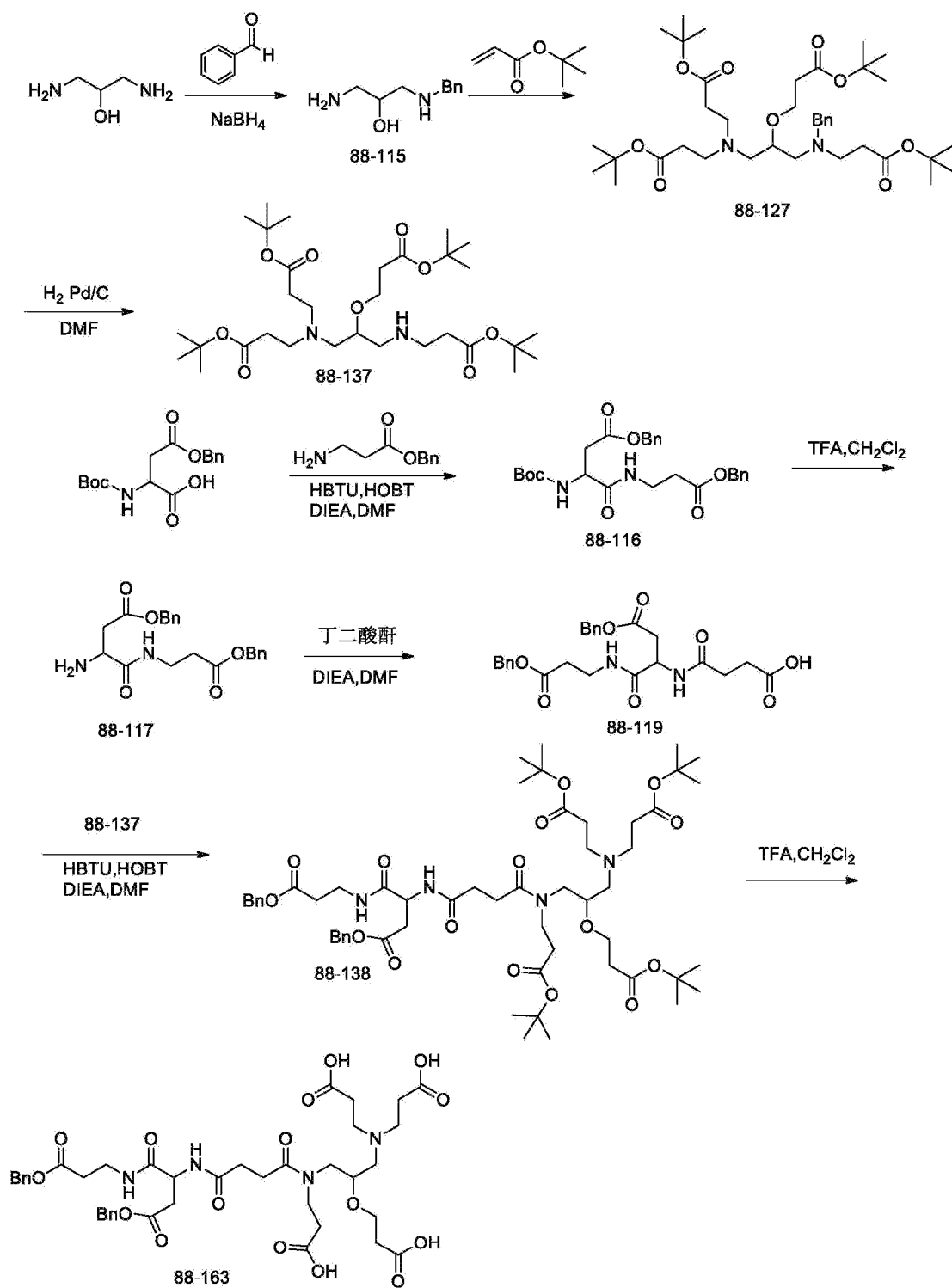
[0986] 24.14 85–63的制备

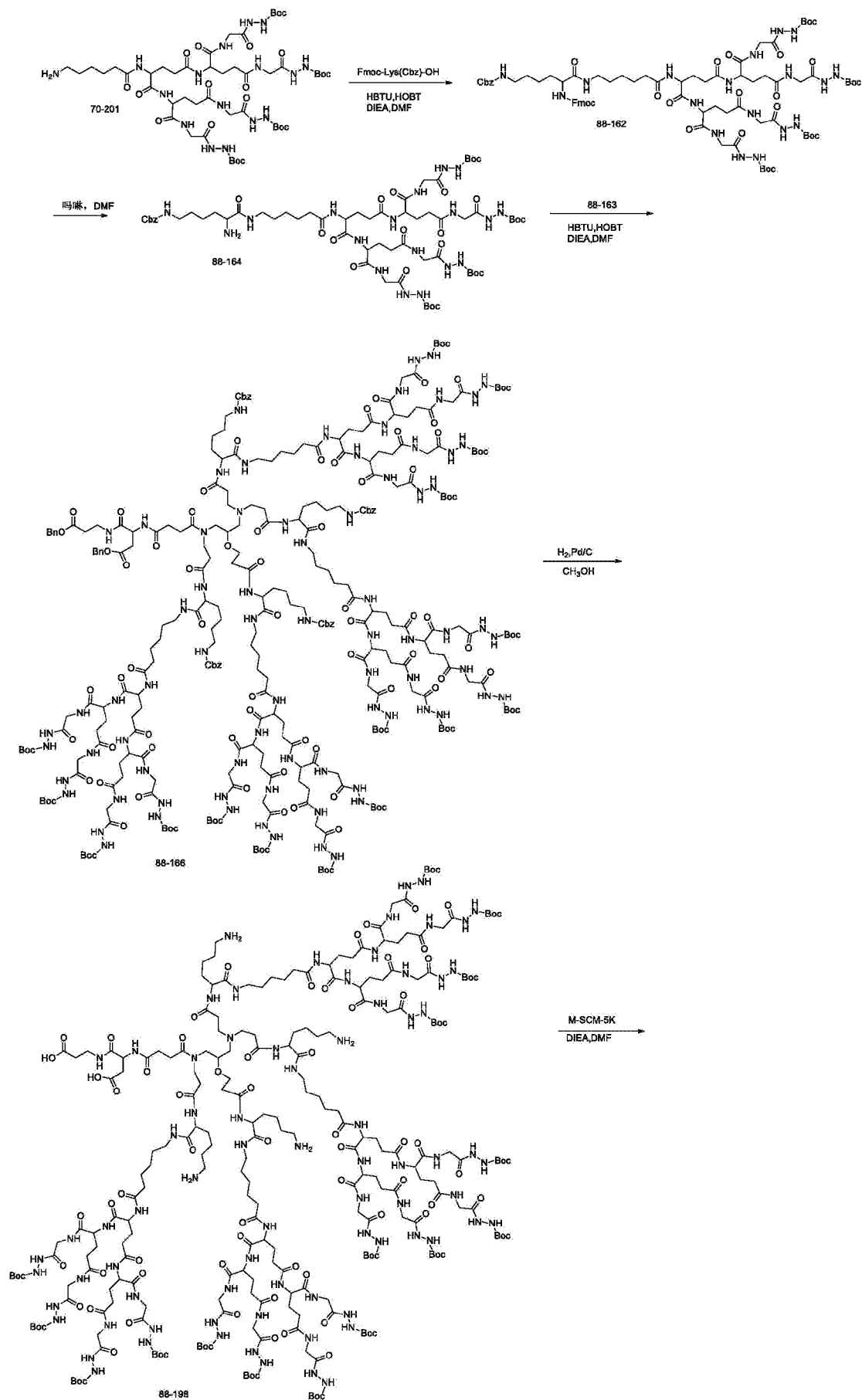


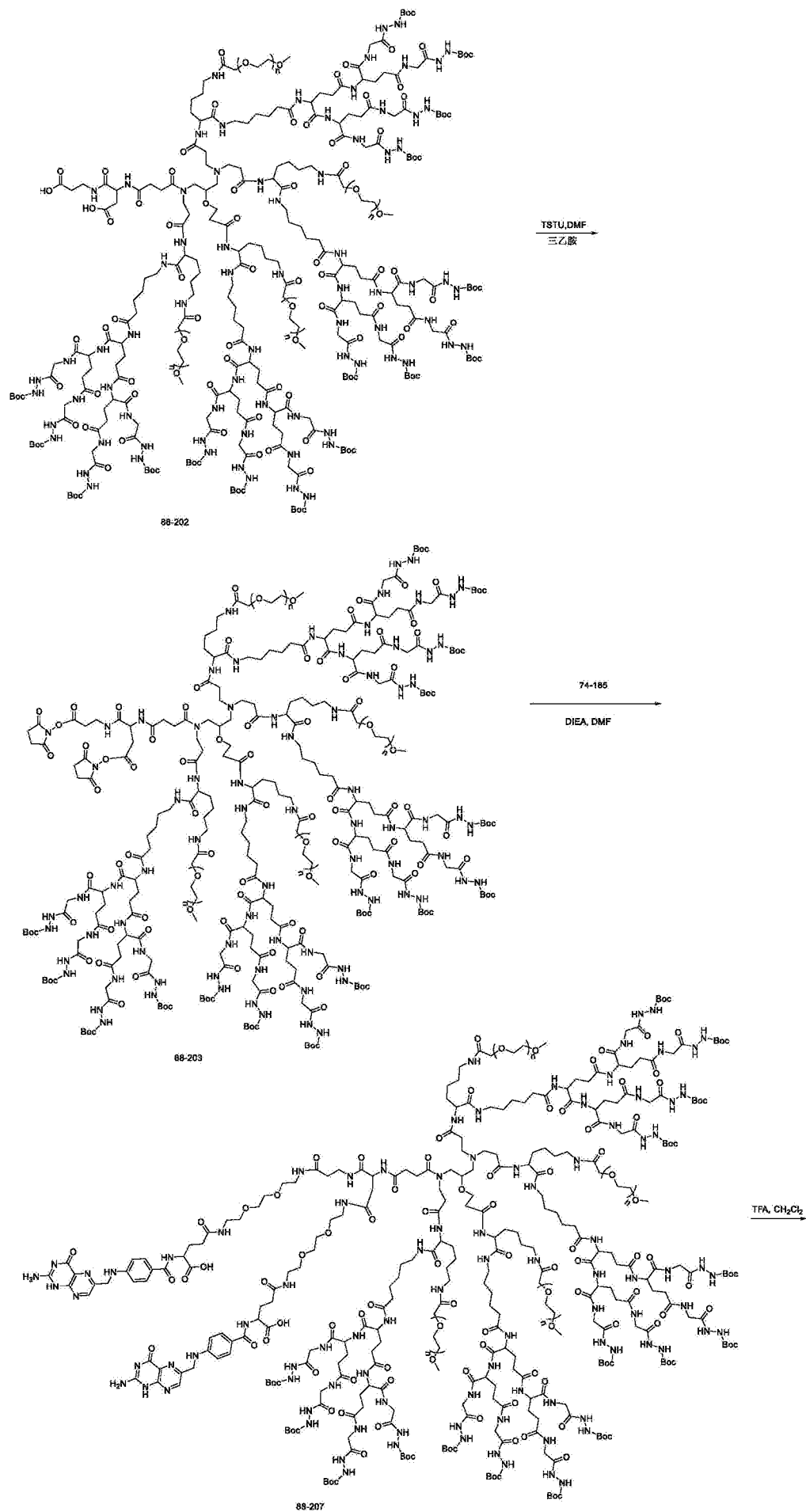
[0987] 将85–57(0.5g, 0.0106mmol)、85–67(0.3g,0.064mmol)、HBTU(0.024g, 0.0633mmol)和HOBT(0.0085g, 0.0633mmol)加入到250ml圆底烧瓶中,用N-甲基吡咯烷酮(35ml)使其溶解后,再将反应烧瓶置于室温下搅拌约20分钟,然后缓慢滴加DIEA(0.03ml, 0.1924mmol),滴加完毕后,并将反应烧瓶继续置于室温下搅拌。反应结束后,加入正己烷(100ml)和甲基叔丁基醚(100ml)沉降,倾倒入上清液,再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降,如此重复3次,抽滤得到固体产物,将得到的固体产物用二氯甲烷/甲醇混合溶剂溶解,干法上样,以1%三乙胺/6–12%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,收集目标产物,浓缩,真空烘箱干燥得到产品0.58g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.29–8.21(m,26H),8.13–7.96(m,104H),7.89–7.78(m,52H),7.53–7.46(m,20H),7.38–7.12(m,126H),4.59

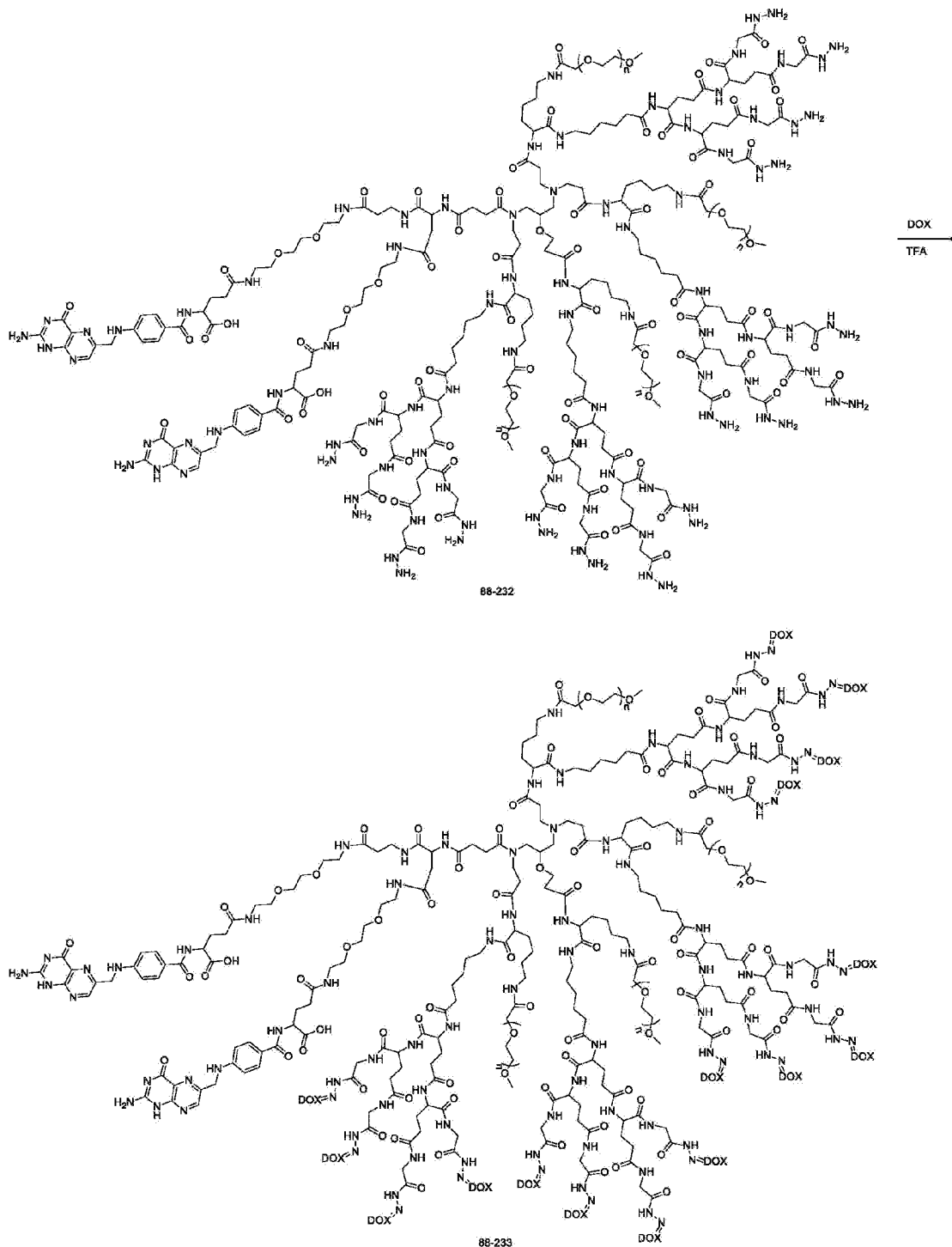
−4.40(m,30H),4.39−4.30(m,21H),4.26−4.14(m,20H),4.12−3.93(m,54H),3.87−
3.79(m,10H),3.77−3.71(m,14H),3.70−3.60(m,131H),3.59−3.56(m,71H),3.51−
3.50(m,3828H),3.25−3.23(m,19H),3.22−3.13(m,164H),3.09−3.04(m,45H),2.95−
2.80(m,62H),2.77−2.73(m,18H),2.37−2.35(m,26H),2.33−2.28(m,78H),2.20−
2.15(m,46H),1.93−1.87(m,64H),1.79−1.75(m,34H),1.63−1.60(m,109H),1.25−
1.17(m,50H),0.93−0.86(m,48H),0.85−0.81(m,48H)

[0988] 实施例25化合物88-233的合成

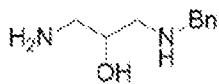








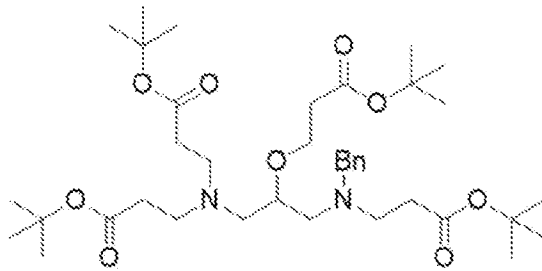
[0989] 25.1 88-115的制备



[0990] 取1,3-二氨基-2-丙醇(10.0g, 100.191mmol)溶于二氯甲烷(30ml)中, 放入搅拌子快速搅拌, 然后加入硫酸钠(24g, 124.88mmol)、苯甲醛(11.2g, 89.383mmol),

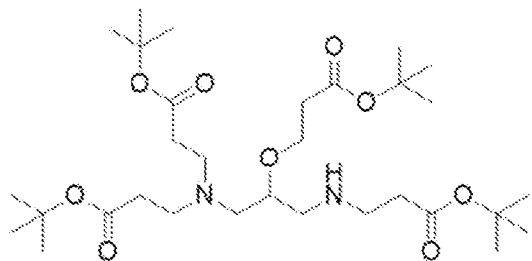
在室温下搅拌18小时之后抽滤，浓缩滤液，加入无水乙醇(20ml)并冷却至0℃，再分次加入固体NaBH₄(10.95g,124.082mmol)，每次超过十分钟，加完后搅拌1小时，加入水(10ml)并减压浓缩，再加入二氯甲烷(100ml)溶解，用1N HCl溶液(20ml×2)洗涤，再用NaOH溶液调节pH至碱性。再用二氯甲烷(300ml×3)萃取，合并二氯甲烷，加入无水硫酸镁除水，过滤，收集滤液，加入硅胶粉，干法上样，以1-4% 甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析，收集、浓缩、干燥得产品5.4g,产率54.00%。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 7.54-7.07(m,5H),3.75-3.65(m,2H),3.46(s,1H),3.07-2.96(m,1H),2.61-2.52(m,1H),2.49-2.37(m,2H); ESI[M+H⁺]181.13

[0991] 25.2 88-127的制备



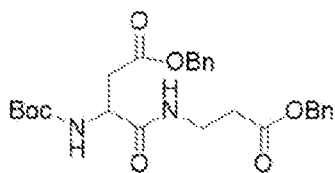
[0992] 将88-115(5.4g, 29.95mmol)溶于DMSO(30ml)中，搅拌于25摄氏度的水浴锅中，滴加5mol/L的NaOH溶液(2ml)，搅拌10min后，滴加丙烯酸叔丁酯(34.8ml, 239.66mmol)，反应过夜，点TLC观察，用乙酸乙酯和饱和NaCl溶液进行萃取，随后再用乙酸乙酯萃取3次。合并有机相蒸干后用甲醇/二氯甲烷混合溶剂溶解，加入硅胶粉，蒸干，干法上样，用乙酸乙酯/石油醚为洗脱剂进行柱层析，收集目标产物、浓缩、干燥得到产品3.5g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 7.34-7.19(m,5H),3.70-3.61(m,2H),3.59-3.56(m,2H),3.41-3.38(m,1H),2.68-2.58(m,6H),2.44-2.20(m,12H),1.38(s,36H)

[0993] 25.3 88-137的制备



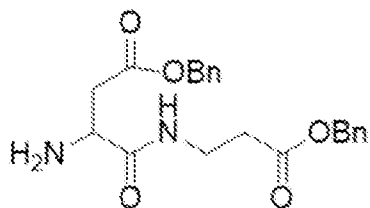
[0994] 将88-127(5.6g, 8.551mmol)溶解于DMF(20ml)中, 放入搅拌子, 加入含量为10%的Pd/C催化剂(0.4g), 通入氢气, 调节压力为200Psi, 反应在室温下搅拌过夜。反应结束后, 将反应液用布氏漏斗和滤纸过滤, 滤饼用DMF(5ml×3)清洗, 滤液装入250ml的圆底烧瓶中, 用乙酸乙酯/饱和NaCl溶液萃取, 水相再用乙酸乙酯萃取3次。合并有机相蒸干得到产品4.05g。

[0995] 25.4 88-116的制备



[0996] 将Boc-L-Asp-4-OBzl(6.0g, 18.55mmol)、β-氨基丙酸苄酯盐酸盐(7.17g, 20.41mmol)、HBTU(7.74g, 20.41mmol)和HOBT(2.76g, 20.41mmol)加入到500ml烧瓶中, 加入DMF(30ml)使其溶解, 置于-5摄氏度搅拌约20分钟, 然后缓慢滴加DIEA(6.1ml, 37.1mmol), 滴加完毕后, 继续于-5° 搅拌1小时, 然后移至室温下搅拌反应。反应结束, 将反应液转移到2L的分液漏斗中, 加入饱和碳酸氢钠溶液(250ml)和乙酸乙酯(300ml)进行萃取, 得有机相, 水相再用乙酸乙酯(200ml x 3)萃取, 合并有机相用饱和食盐水(200ml x 2)清洗, 浓缩, 蒸干得到产品8.98g。

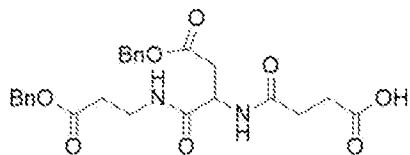
[0997] 25.5 88-117的制备



[0998] 在装有88-116(8.98g, 18.55mmol)的烧瓶中加入二氯甲烷(20ml), 以超声波辅助溶解后加入TFA(20.7ml, 287.25mmol), 放于室温下搅拌反应过夜。反应结束,

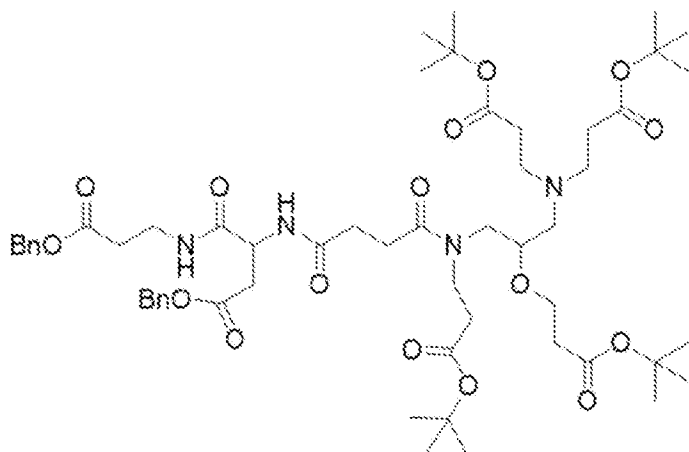
用旋转蒸发仪将反应液蒸至油状,再加入甲基叔丁基醚(40ml x 3)清洗,倒掉上清液,蒸干,真空烘箱干燥得到产品7.12g。

[0999] 25.6 88-119的制备



[1000] 将88-117(7.12g, 18.55mmol)加入到装有DMF(20ml)的500ml烧瓶中,以超声波辅助溶解,缓慢加入DIEA(15.3ml,92.75mmol),滴加完毕,搅拌5分钟,再加入丁二酸酐(5.568g, 55.65mmol,购于Innochem),搅拌反应3小时。反应结束后,加入饱和食盐水(200mL)和乙酸乙酯(200mL)进行萃取,静置分层后收集有机相,水相再用乙酸乙酯(200mL x 3)萃取。合并有机相,蒸干至固体,用二氯甲烷和甲醇溶解,干法上样,以1%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,收集、浓缩、干燥得到产品8.23g,产率91.65%。ESI[M+H⁺]485.18

[1001] 25.7 88-138的制备

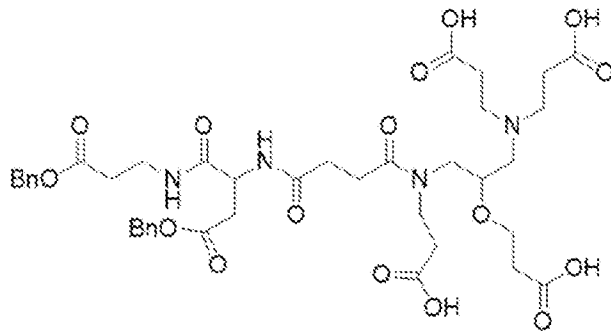


[1002] 将88-119(1.35g,2.78mmol)、88-137(1.6g,2.65mmol)、HBTU(1.05g, 2.78mmol)和HOBT(0.37g, 2.78mmol)加入到500ml烧瓶中,加入DMF(50ml)使其溶解,置于-5摄氏度搅拌约20分钟,然后缓慢滴加DIEA(36.5ml,153.68mmol),滴加完毕后,继续于-5° 搅拌1小时,然后移至室温下搅拌反应。反应结束,将反应液转移到2L的分液漏斗中,加入饱和碳酸氢钠溶液(250ml)和乙酸乙酯(300ml),进行萃取,得有机相,水相用乙酸乙酯(200ml x 3)萃取,合

并有机相用饱和食盐水(200ml x 2)清洗, 收集有机相, 浓缩、蒸干得到产品

1.9g。 $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.32–8.24(m, 1H), 7.98–7.92(m, 1H), 7.49–7.19(m, 10H), 5.15–5.00(m, 4H), 4.67–4.53(m, 1H), 3.76–3.61(m, 2H), 3.60–3.46(m, 5H), 2.92–2.87(m, 1H), 2.84–2.78(m, 1H), 2.75–2.71(m, 1H), 2.70–2.53(m, 11H), 2.40–2.12(m, 12H), 1.46–1.33(m, 36H); $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}^+]$ 1069.59

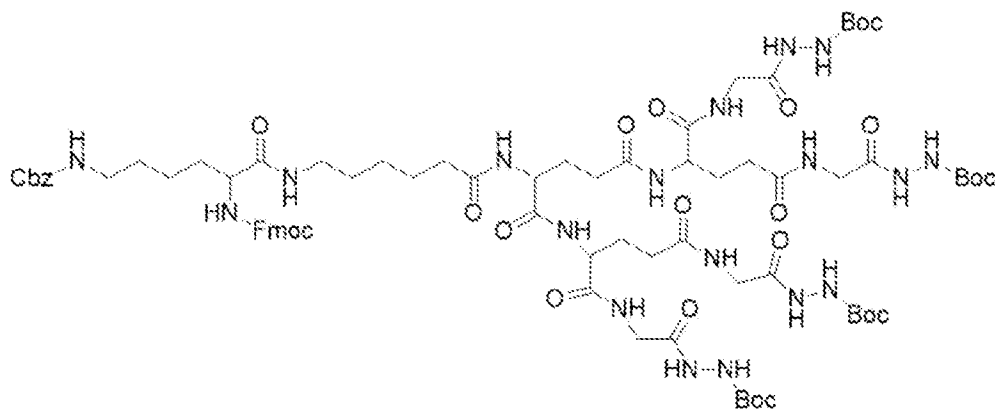
[1003] 25.8 88–163的制备



[1004] 在装有88–138(0.60g, 0.56mmol)的烧瓶中加入二氯甲烷(5ml), 以超声波辅助溶解后加入TFA(5ml, 33.65mmol), 放于室温下搅拌反应过夜。反应结束, 用旋转蒸发仪将反应液蒸至油状, 加入甲基叔丁基醚(40ml)沉降, 倒掉上清液, 再加入甲基叔丁基醚(40ml)沉降, 如此重复3次, 蒸干, 真空烘箱干燥得到产品0.47g。

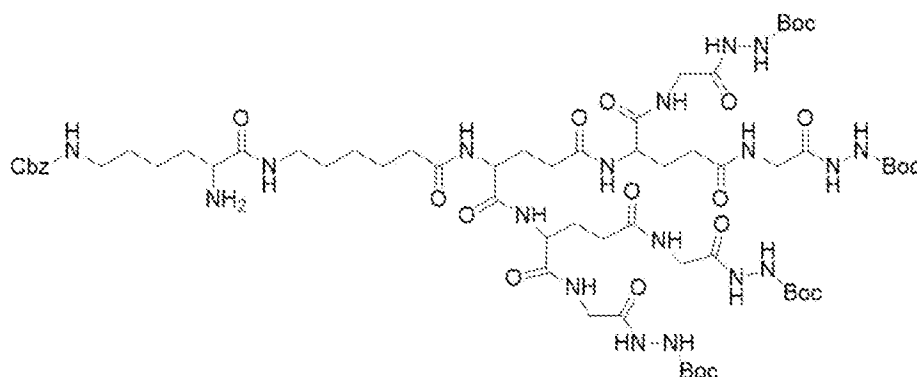
$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO-d_6) δ 13.95–11.31(m, 4H), 8.36–8.20(m, 1H), 8.01–7.87(m, 1H), 7.38–7.29(m, 10H), 5.17–5.02(m, 4H), 3.89–3.81(m, 2H), 3.69–3.51(m, 18H), 3.18–3.15(m, 1H), 2.83–2.72(m, 5H), 2.64–2.55(m, 4H), 2.43–2.35(m, 2H); $\text{ESI} [\text{M}+\text{H}^+]$ 845.34

[1005] 25.9 88–162的制备



[1006] 将70-201(0.83g,0.69mmol)、N'-苄氧羰基-N-苄氧羰基-L-赖氨酸(0.38g, 0.76mmol)、HBTU(0.28g, 0.76mmol)和HOBT(0.10g, 0.76mmol)加入到500ml烧瓶中,加入DMF(50ml)使其溶解,置于-5摄氏度搅拌约20分钟,然后缓慢滴加DIEA(0.3ml,1.52mmol),滴加完毕后,继续于-5° 下搅拌1小时,然后移至室温下搅拌反应。反应结束,加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降,倾倒上清液,再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降,如此重复3次,抽滤得到固体产物,收集产物、干燥得到产品1.16g。

[1007] 25.10 88-164的制备

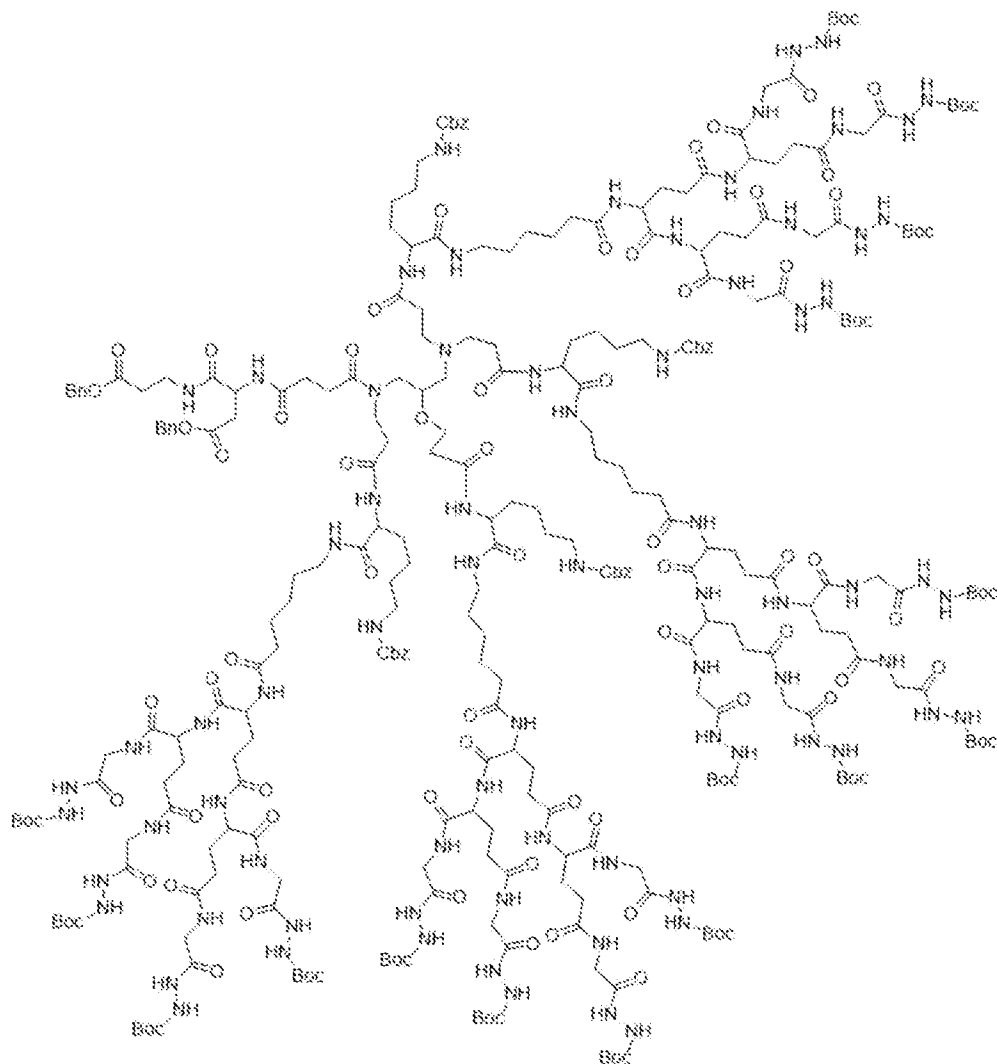


[1008] 在装有88-162(1.16g, 0.69mmol)的烧瓶中加入DMF,以超声波辅助溶解后加入吗啉(1ml, 10.34mmol),放于室温下搅拌反应2h。反应结束后,加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降,倾倒上清液,再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降,如此重复3次,抽滤得到固体产物,收集、干燥得到产品0.

75g。 $^1\text{H-NMR}$ (600MHz,DMSO- d_6) δ 8.36-8.08(m,8H),7.96(s,9H),5.00(s,2H),4.26(s,3H),4.19-4.08(m,8H),3.61-3.57(m,8H),3.10-3.04(m,4H),2.24-

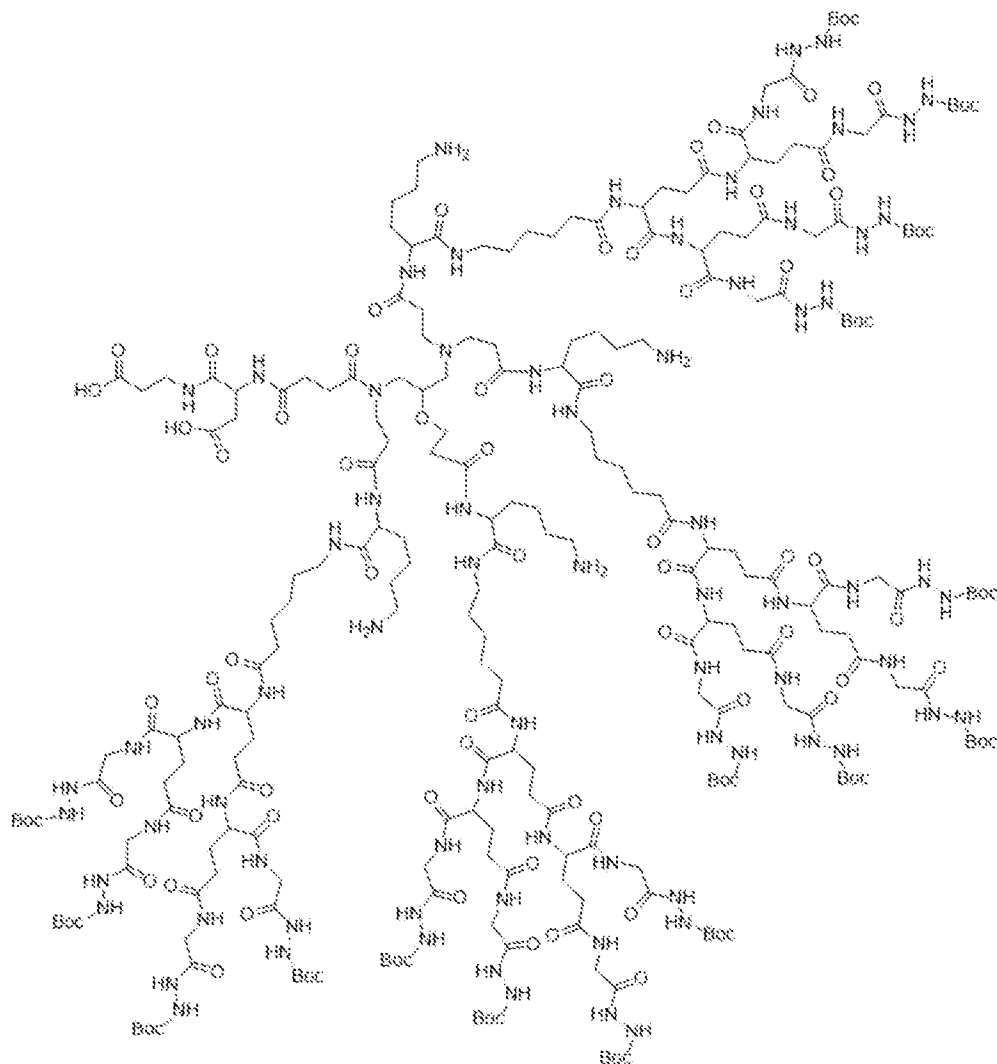
2.08(m,14H),1.51-1.46(m,4H),1.39(s,36H),1.30-1.19(m,8H); ESI[M+H $^+$]1465.75

[1009] 25.11 88-166的制备



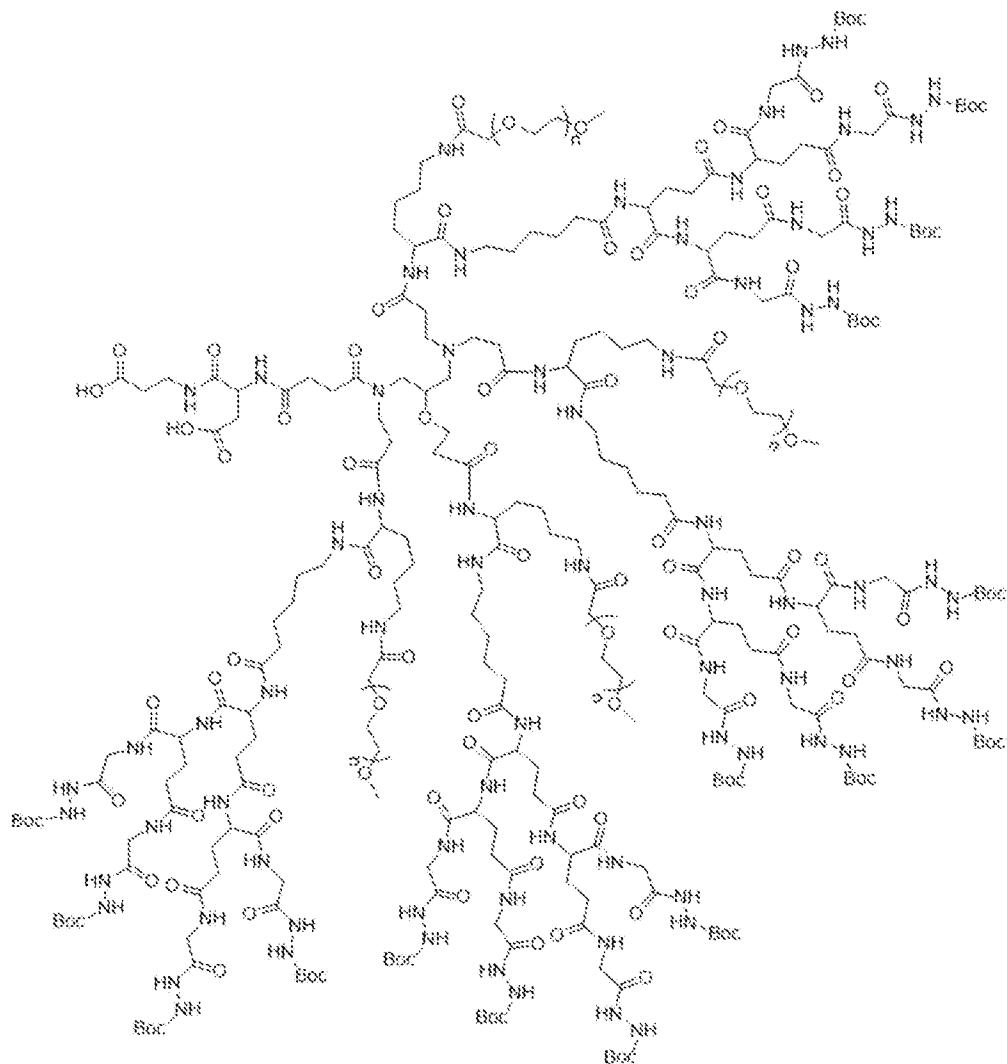
[1010] 称取88-164(0.75g, 0.51mmol)、HBTU(0.19g, 0.51mmol)和HOBT(0.07g, 0.51mmol)加入装有88-163(0.09g, 0.12mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于-5℃下, 缓慢滴加DIEA(0.3ml, 1.8mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应完成后, 加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复3次, 抽滤得到固体产物, 收集、干燥得到产品。

[1011] 25.12 88-198的制备



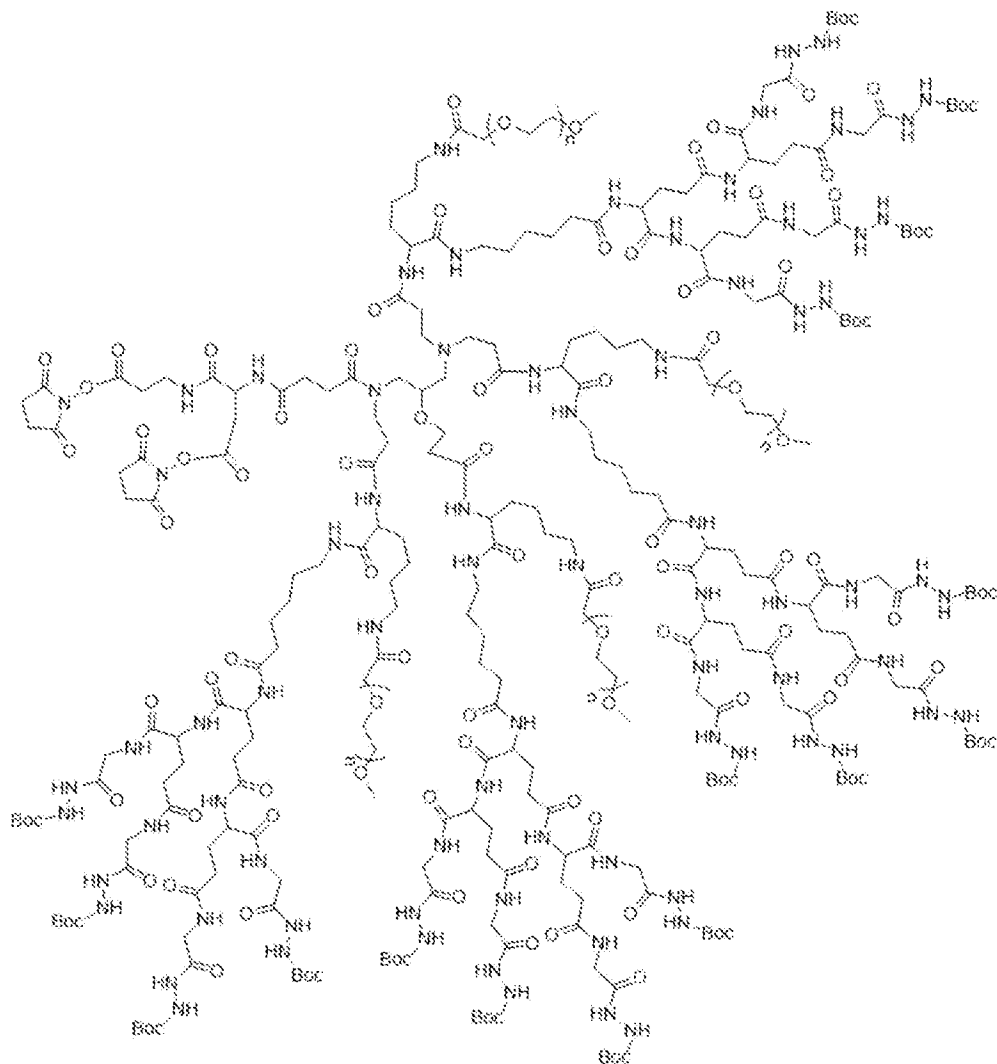
[1012] 将88-166(0.49g, 0.0738mmol)和10%的Pd/C催化剂(0.18g)投入到氢化反应釜中, 然后加入甲醇(30ml)使其溶解, 封闭氢化反应装置, 以水泵抽真空, 充入氢气, 如此重复三次, 最终调节氢化反应装置上的压力读数为1.8MPa, 然后在常温下过夜反应。反应结束, 反应液用硅藻土过滤, 滤饼用甲醇(20ml X 3)清洗, 将滤液蒸干, 加入甲苯(2ml)和二氯甲烷(10ml)蒸干, 如此重复3次以除去甲醇得到产物。

[1013] 25.13 88-202的制备



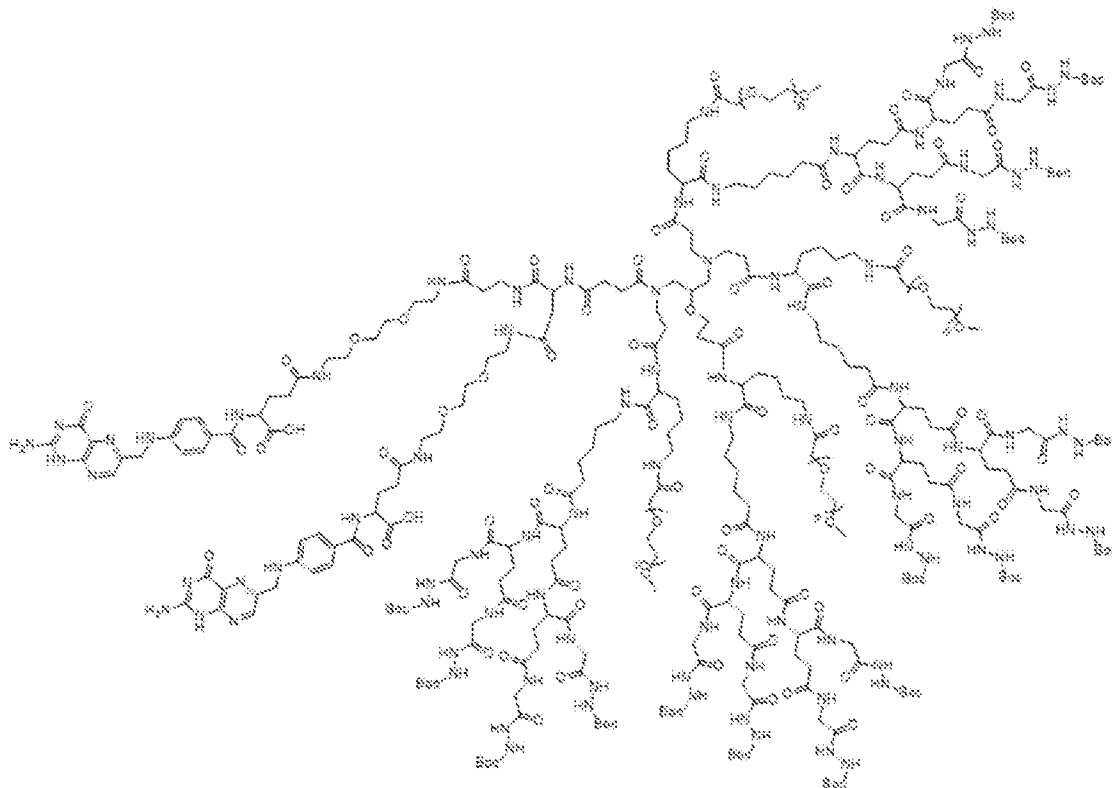
[1014] 将88-198(0.437g, 0.0738mmol)投入到250ml的烧瓶中,用DMF(20ml)使之溶解,再缓慢滴加入装有DIEA(0.2ml,1.23mmol)和M-SCM-5K(1.725g, 0.3249mmol, 购于键凯)的DMF溶液中,将反应置于室温下避光低速搅拌反应一周。反应完成后,加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降,倾倒上清液,再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降,如此重复3次,抽滤得到固体产物,收集,真空烘箱干燥得到产品2.13g。

[1015] 25.14 88-203的制备



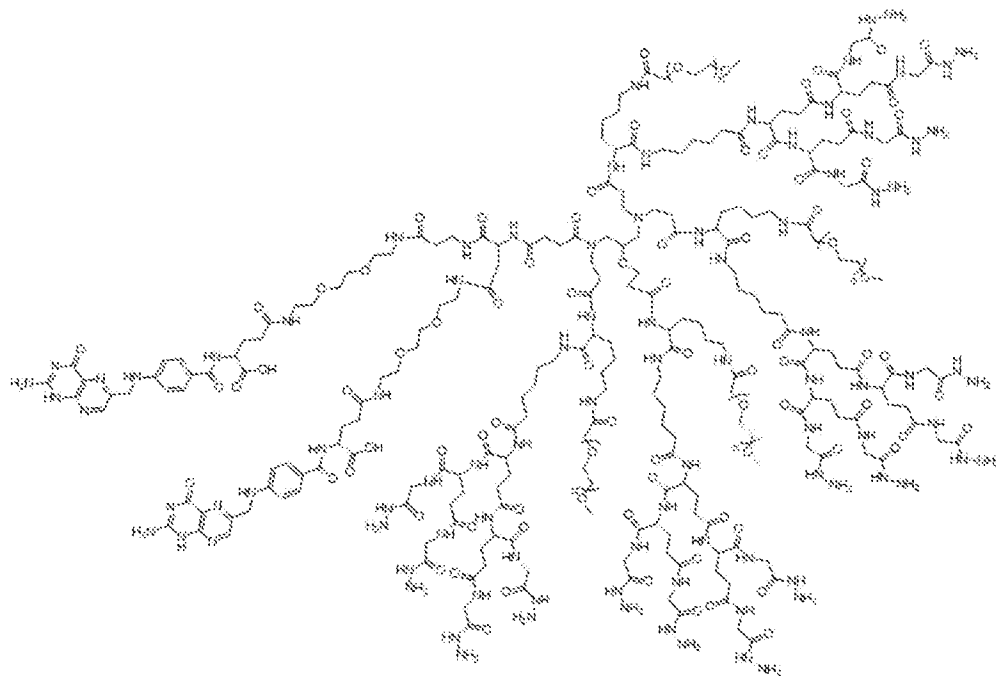
[1016] 将88-202(2.0g,0.073mmol)、TSTU(0.12g,0.16mmol)和DMF(10ml)于50ml烧瓶溶解,后加入三乙胺(0.12ml,0.95mmol),于室温下搅拌反应,待反应完成后加入正己烷(30ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降,倾倒上清液,再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降,如此重复4次,收集目标产物、真空烘箱干燥得到产品。

[1017] 25.15 88-207的制备



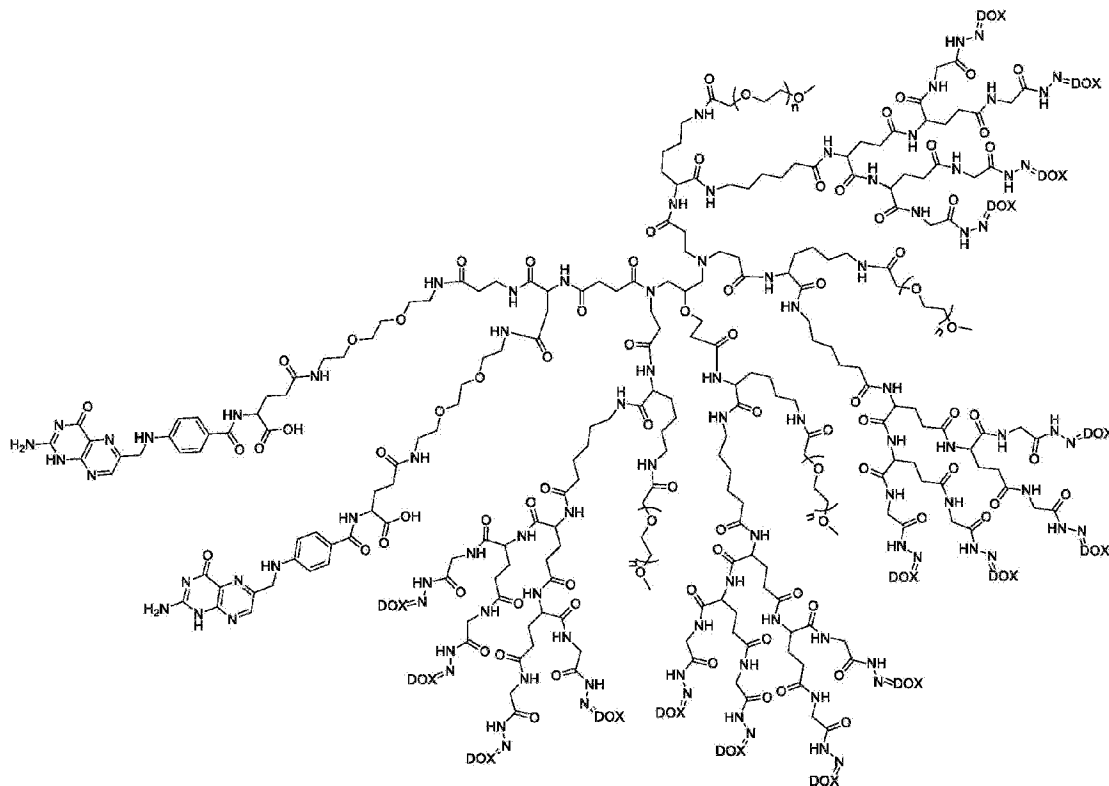
[1018] 将88-203(0.0738mmol)和74-185(0.09g,0.1624mmol)加入到250ml圆底烧瓶中，再加入DMF(15ml)，以超声波辅助溶解。置于0℃条件下搅拌10分钟，再滴加入DIEA(0.12ml, 0.7384mmol)，取出，在室温下搅拌反应。反应结束后,加入甲基叔丁基醚(200ml)沉降，固体析出，抽滤,以甲醇/二氯甲烷混合溶剂溶解滤饼，加入200-300目的硅胶粉蒸干。干法上样，以9%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析，收集目标产物，浓缩，蒸干得到产物。

[1019] 25.16 88-232的制备



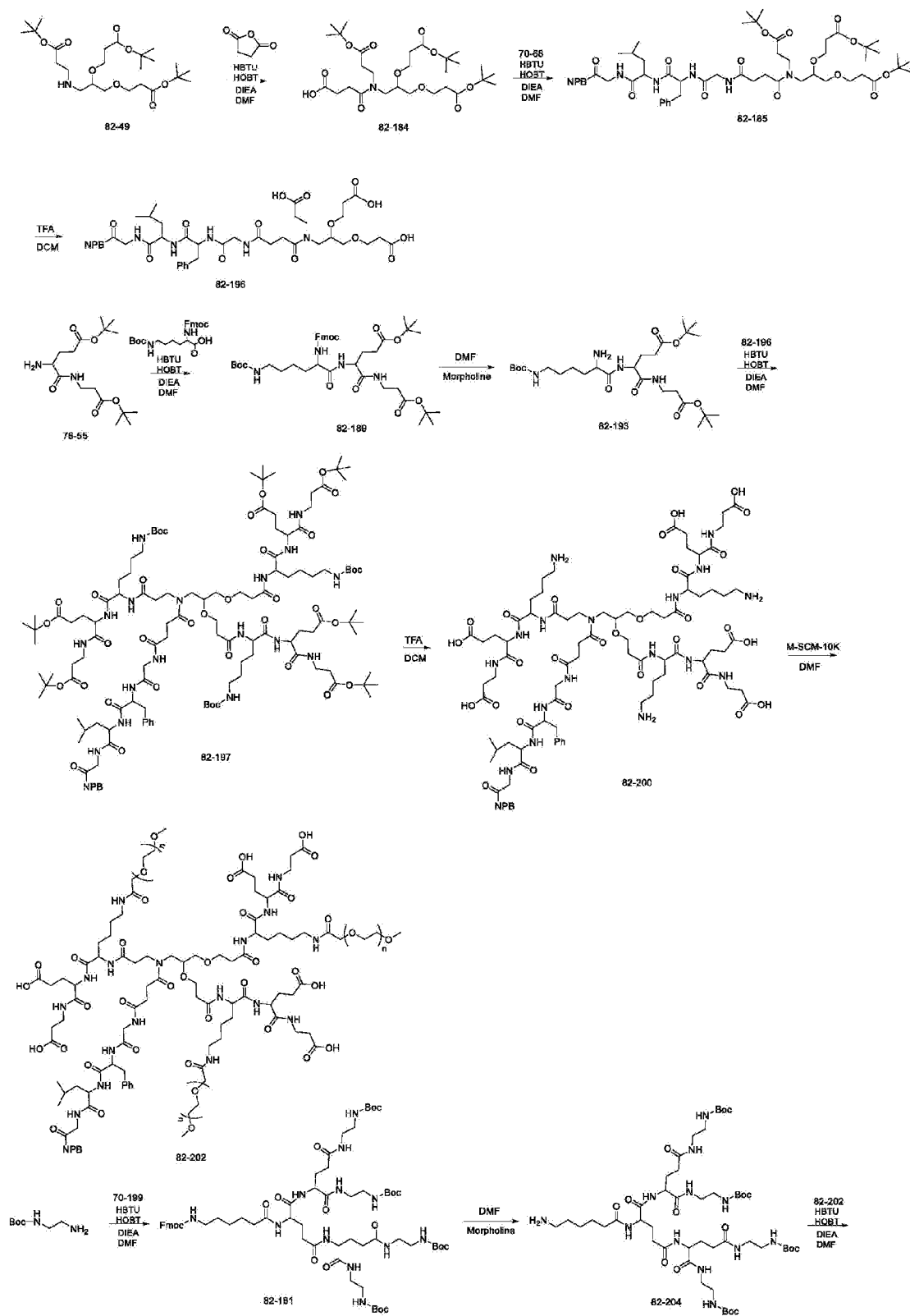
[1020] 将88-207(0.0607mmol)置于500ml的圆底烧瓶中，加入TFA(15ml)，在室温下搅拌反应。反应完成后加入适量二氯甲烷，减压旋蒸除去二氯甲烷、TFA，再加入二氯甲烷，减压旋蒸，如此重复多次，直至产物变为固体粉末。再加入适量二氯甲烷，溶解，加入DIEA调节pH至碱性，减压浓缩，蒸干得产物1.5g。

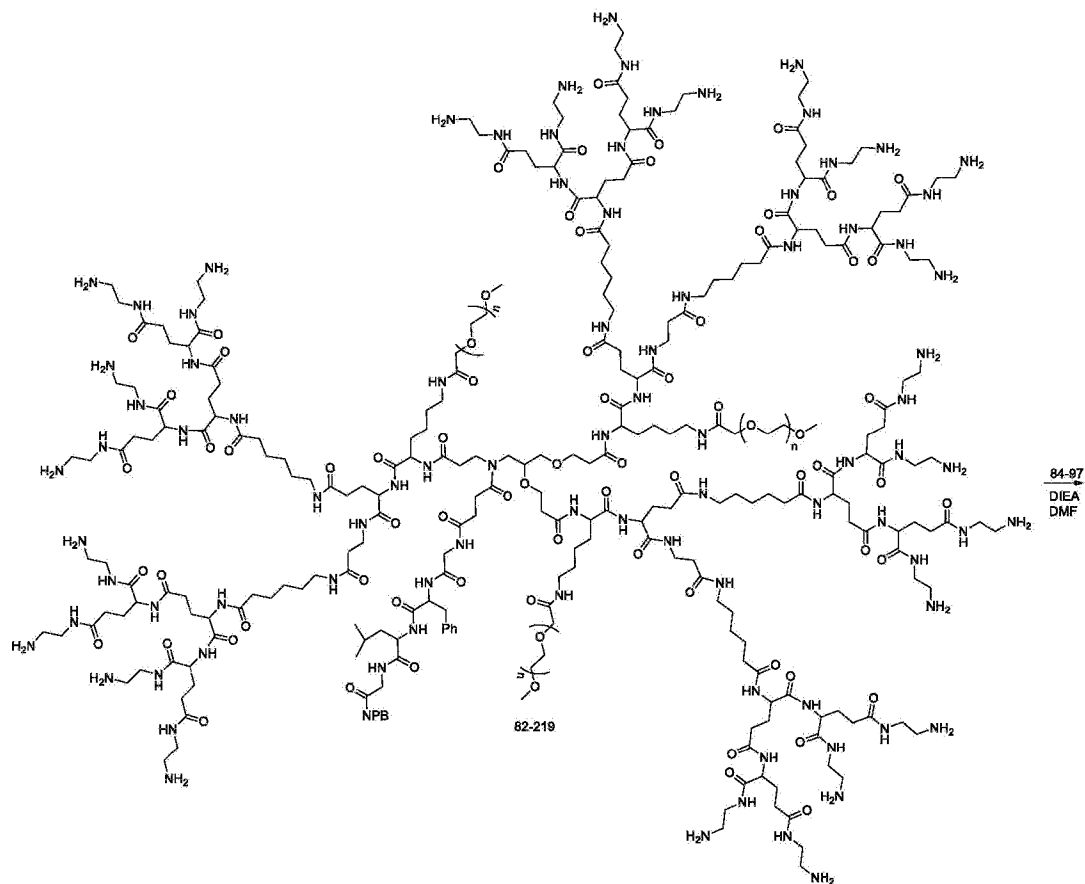
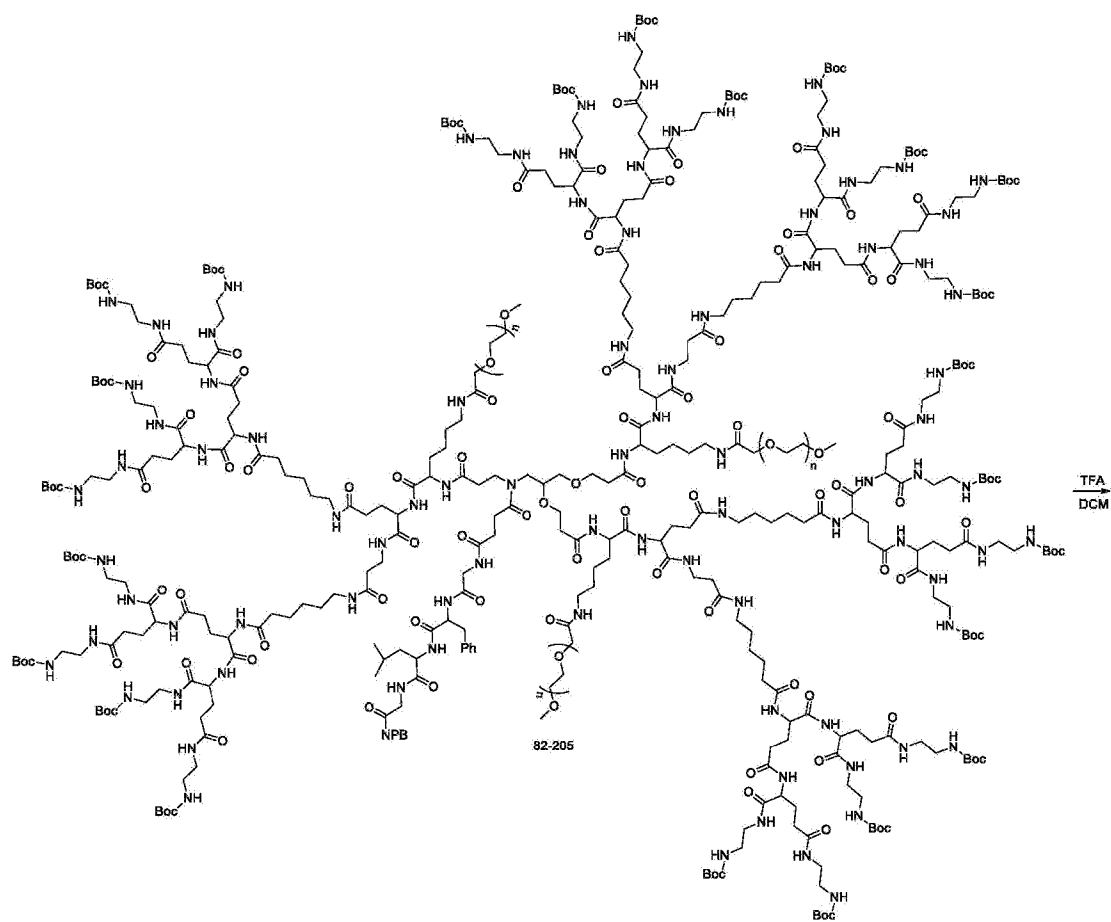
[1021] 25.17 88-233的制备

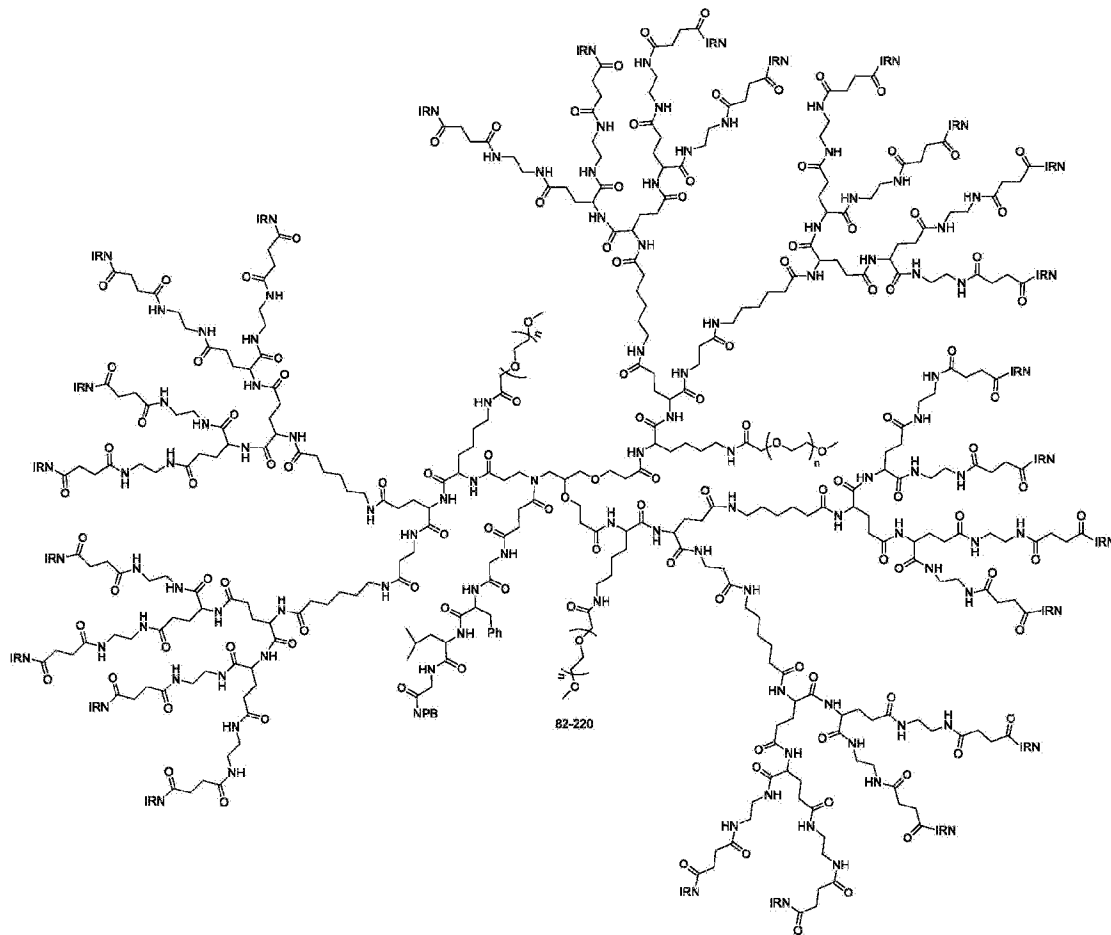


- [1022] 将88-232(0.0607mmol)加入到250ml的圆底烧瓶中,加入甲醇(20ml),以超声波辅助溶解,加入DOX.HCl(1.13g,1.9424mmol),以超声波辅助溶解,再加入TFA(1.386ml,12.16mmol),置于室温下搅拌反应。反应完成后,蒸干,加入正己烷(30ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降,倾倒上清液,再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降,如此重复4次,抽滤得到固体产物,将得到的固体产物用二氯甲烷和甲醇混合溶剂溶解,干法上样,以4-12%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析,收集目标产物、浓缩、真空烘箱干燥得到产品0.4g,产率18.61%。¹
- ¹ H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 14.24-13.93(m,16H),13.51-13.15(m,16H),9.27-8.98(m,13H),8.75-7.48(m,56H),7.25-6.45(m,49H),5.57-5.44(m,5H),5.36-5.24(m,5H),5.05-4.82(m,10H),4.64-4.38(m,16H),4.27-4.09(m,17H),4.04-3.82(m,32H),3.70-3.58(m,54H),3.54-3.46(m,2141H),3.44-3.39(m,77H),3.27-3.15(m,16H),3.04-2.88(m,14H),2.78-2.70(m,6H),2.43-2.36(m,11H),2.23-2.09(m,16H),1.98-1.81(m,27H),1.58-1.44(m,19H),1.42-1.29(m,130H),1.23-1.08(m,175H),0.93-0.79(m,36H).

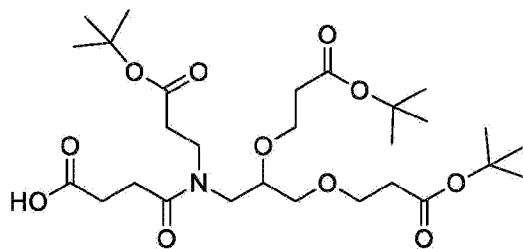
- [1023] 实施例26化合物82-220的合成





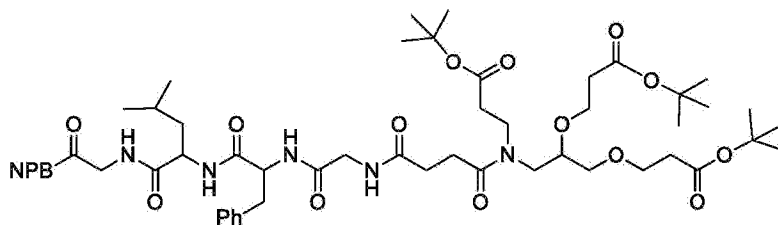


[1024] 26.1 82-184的制备



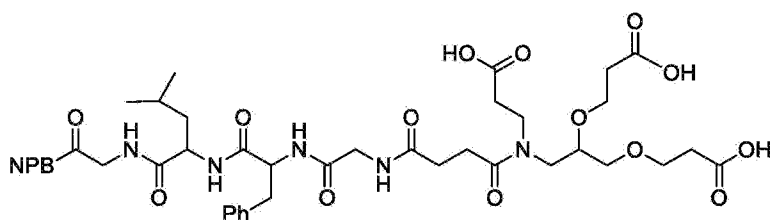
[1025] 称取82-49(1.2g, 2.5193mmol)加入装有丁二酸酐(0.63g, 6.2982mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于 -5°C 下, 缓慢滴加DIEA(1.73 ml, 10.4971mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应结束后, 加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复3次, 抽滤得到固体产物, 将得到的固体产物用二氯甲烷和甲醇混合溶剂溶解, 干法上样, 以3-6% 甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩, 真空烘箱干燥得到产品1.45g, 超产。

[1026] 26.2 82-185的制备



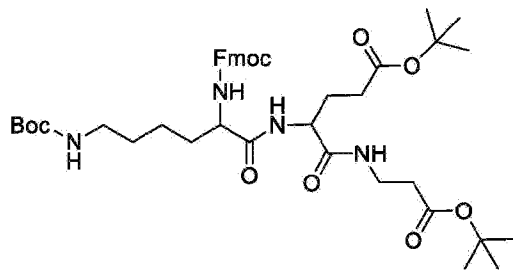
[1027] 称取82-184(2.5193mmol)、HBTU(0.96g, 2.5193mmol)和HOBT(0.34g, 2.5193mmol)加入装有70-68(1.75g, 2.5193mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于-5℃下, 缓慢滴加DIEA(0.92ml, 5.5425mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应完成后, 加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复3次, 抽滤得到固体产物, 收集、干燥得到产品1.64g, 产率52.06%。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 9.31(s,1H),8.58(s,1H),8.38-8.30(m,1H),8.13-7.97(m,6H),7.95-7.88(m,2H),7.84-7.72(m,1H),7.62-7.56(m,1H),7.55-7.51(m,1H),7.28-7.23(m,5H),7.20-7.15(m,1H),4.54-4.41(m,2H),4.38-4.30(m,1H),4.14-3.82(m,4H),3.78-3.48(m,10H),3.45-3.38(m,3H),3.31-3.25(m,1H),3.19-3.02(m,3H),2.91-2.52(m,6H),2.46-2.22(m,9H),2.00-1.93(m,1H),1.83-1.73(m,2H),1.41-1.36(m,27H),1.32(s,6H)

[1028] 26.3 82-196的制备



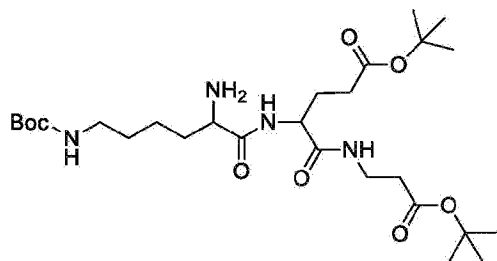
[1029] 在装有82-195(1.64g, 1.3572mmol)的烧瓶中加入二氯甲烷, 以超声波辅助溶解后加入TFA(3.02ml, 40.7186mmol), 放于室温下搅拌反应过夜。反应结束, 用旋转蒸发仪将反应液蒸至油状, 再加入甲基叔丁基醚(60ml), 反应液中粉末状固体析出, 抽滤, 滤饼用甲基叔丁基醚(40ml x 3)清洗, 收集滤饼, 真空烘箱干燥, 得到产品。

[1030] 26.4 82-189的制备



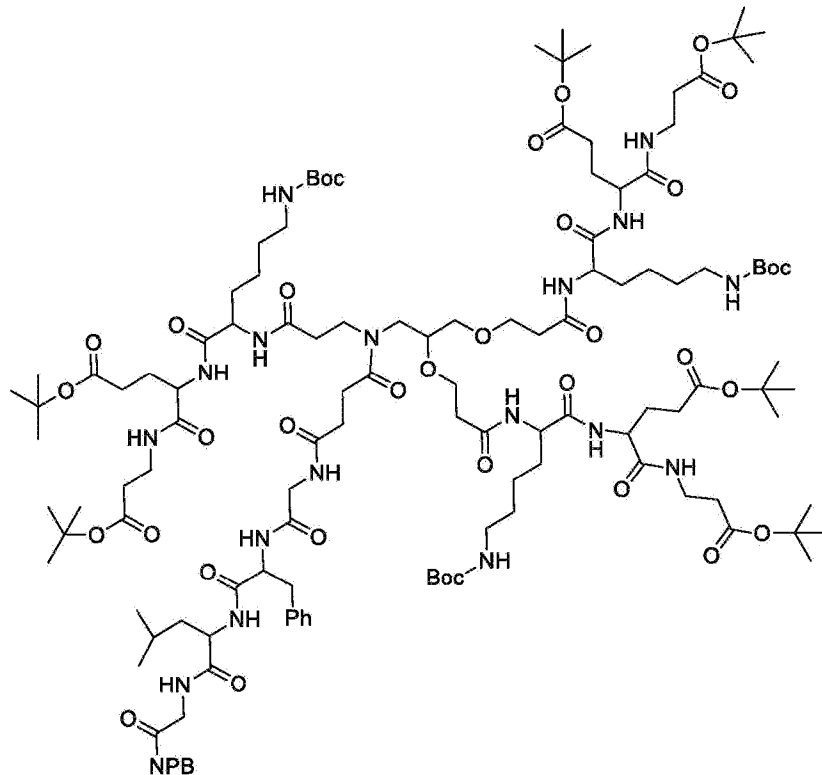
[1031] 称取76-55(7.0510mmol)、HBTU(2.94g, 7.7561mmol)和HOBT(1.05g, 7.7561mmol)加入装有Fmoc-Lys(Boc)-OH(3.30g, 7.0561mmol, 购于伊诺凯)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于-5℃下, 缓慢滴加DIEA(2.56ml, 15.5122mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应完成后, 加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复3次, 抽滤得到固体产物, 收集, 真空烘箱干燥得到产品6.5g。

[1032] 26.5 82-193的制备



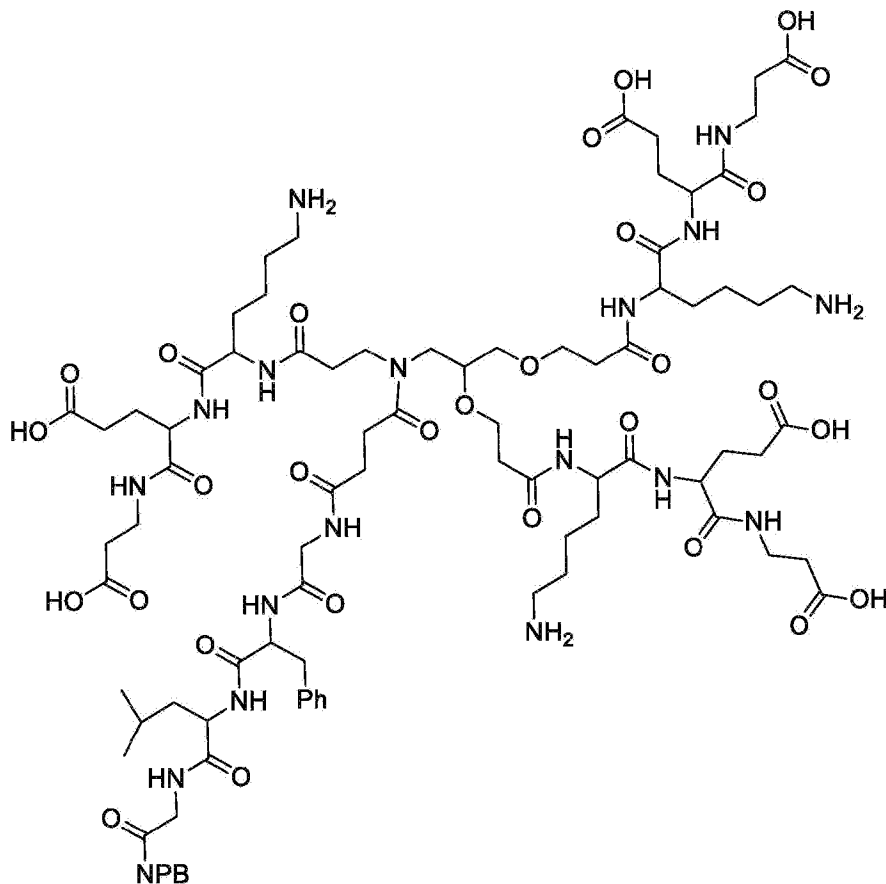
[1033] 在装有82-189(1.2886mmol)的烧瓶中加入DMF, 以超声波辅助溶解后加入吗啉(6.14ml, 70.510mmol), 放于室温下搅拌反应2h。反应结束后, 加入饱和NaCl溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)萃取, 静置分层后收集有机相; 水相再用乙酸乙酯萃取(200ml×3)。合并有机相, 蒸干至固体, 再用1/4的甲醇/二氯甲烷混合溶剂溶解, 加入硅胶粉(100ml), 蒸干, 呈粉末状固体, 干法上样, 以6-10%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩, 真空烘箱干燥得到产品2.5g, 产率63.45%。

[1034] 26.6 82-197的制备



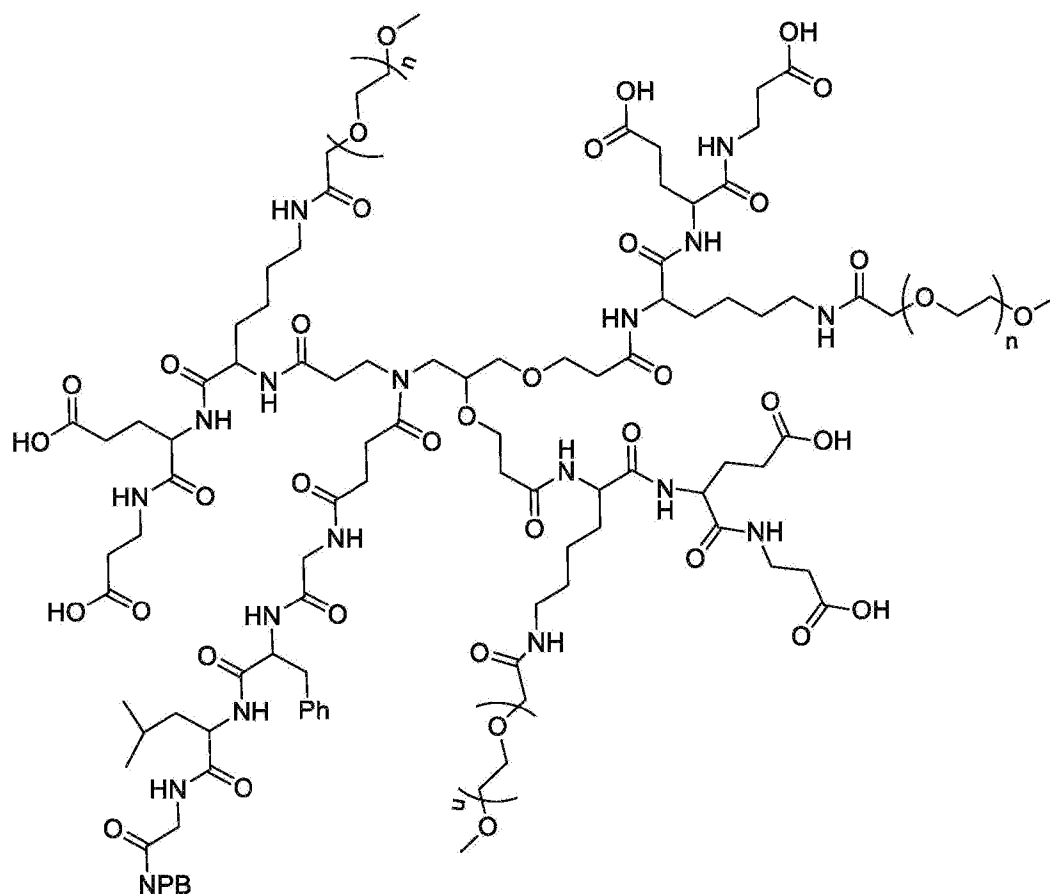
[1035] 称取82-196(1.3572mmol)、HBTU(1.70g, 4.4788mmol)和HOBT(0.61g, 4.4788mmol)加入装有82-193(2.50g, 4.4788mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于-5℃下, 缓慢滴加DIEA(1.48ml, 8.9575mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应完成后, 加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复3次, 抽滤得到固体产物, 收集、干燥得到产品2.31g。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.58(s,1H),8.16-7.78(m,16H),7.61-7.51(m,2H),7.34-7.21(m,6H),7.20-7.12(m,1H),6.73(s,2H),4.60-4.50(m,1H),4.49-4.41(m,1H),4.40-4.32(m,1H),4.29-4.13(m,5H),4.10-3.91(m,2H),3.90-3.82(m,1H),3.76-3.49(m,8H),3.31-3.25(m,5H),3.24-3.12(m,4H),3.11-3.01(m,2H),2.94-2.79(m,7H),2.73-2.59(m,4H),2.55-2.51(m,3H),2.43-2.26(m,13H),2.22-2.10(m,6H),2.02-1.94(m,1H),1.90-1.75(m,4H),1.73-1.65(m,3H),1.64-1.43(m,9H),1.39-1.34(m,81H),1.27-1.10(m,12H),0.94-0.80(m,6H); ESI[M+Na⁺]₂727.597

[1036] 26.7 82-200的制备



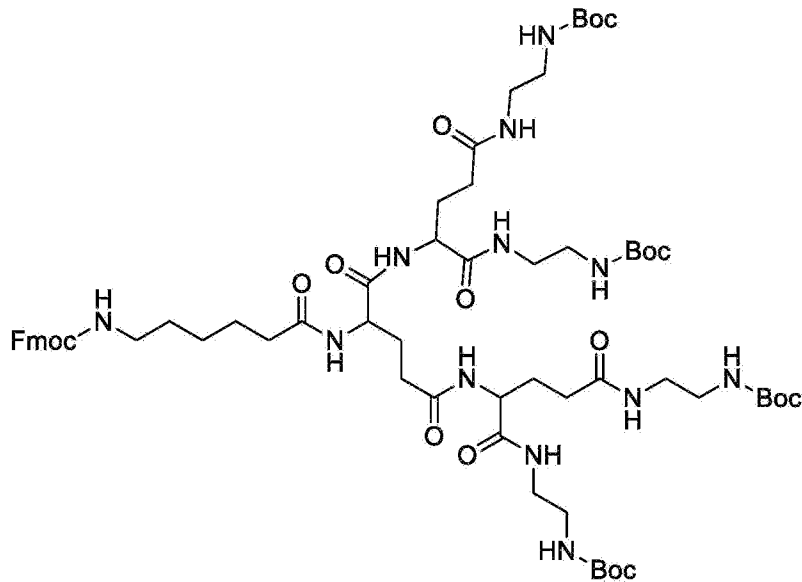
[1037] 在装有82-197(1g, 0.3696mmol)的烧瓶中加入二氯甲烷,以超声波辅助溶解后加入TFA(2.19ml, 29.5612mmol),放于室温下搅拌反应过夜。反应结束,用旋转蒸发仪将反应液蒸至油状,再加入甲基叔丁基醚(60ml),反应液中粉末状固体析出,抽滤,滤饼用甲基叔丁基醚(40ml x 3)清洗,产物溶解性差,收集滤饼,真空烘箱干燥得到产品0.96g。

[1038] 26.8 82-202的制备



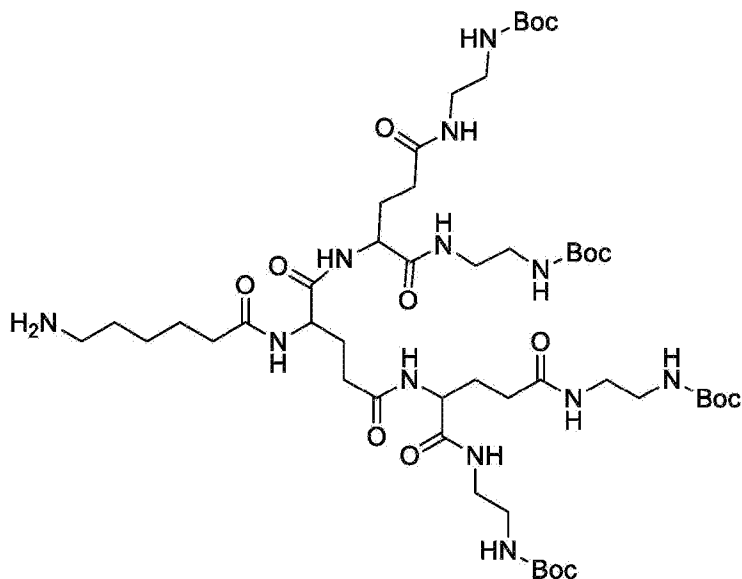
[1039] 将82-200(0.22g, 0.1050mmol)投入到250ml的烧瓶中, 用DMF(20ml)使之溶解, 再缓慢滴加入装有DIEA(1.24ml, 7.524mmol)和M-SCM-10K(3.46g, 0.3254mmol, 购于键凯)的DMF溶液中, 将反应置于室温下避光低速搅拌反应一周。反应完成后, 加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复3次, 抽滤得到固体产物, 收集产物、真空烘箱干燥得到产品3.5g。

[1040] 26.9 82-181的制备



[1041] 称取70-199(3.32g, 9.4014mmol)、HBTU(3g, 7.9277mmol)和HOBT(1.07g, 7.9277mmol)加入装有Boc-乙二胺(9.4014mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于-5℃下, 缓慢滴加DIEA(3.93ml, 22.7830mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应结束后, 加入饱和NaCl溶液(200ml)和乙酸乙酯(200ml)萃取, 静置分层后收集有机相; 水相再用乙酸乙酯(200ml × 3)萃取。合并有机相, 蒸干至固体, 收集浓缩, 真空烘箱干燥得到产品3.6g。

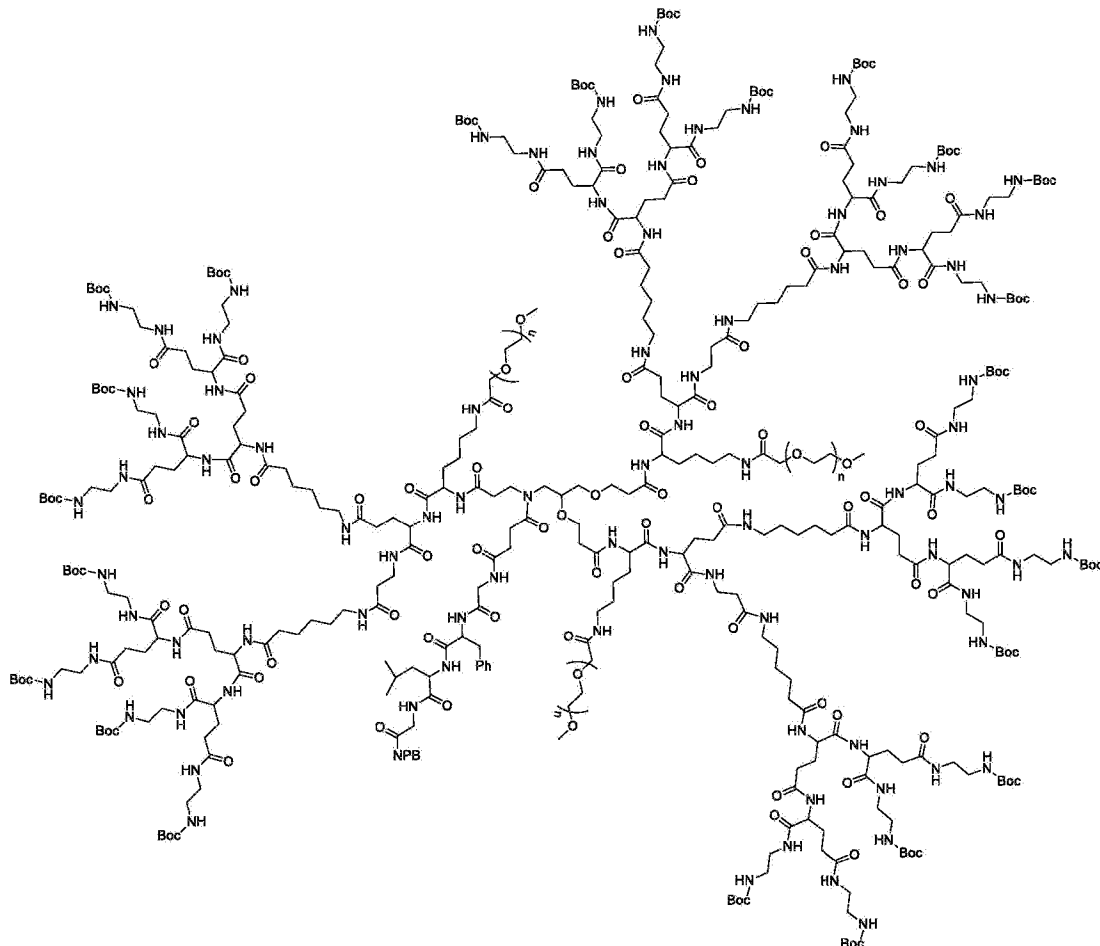
[1042] 26.10 82-204的制备



[1043] 在装有82-181(3.6g)的烧瓶中加入DMF(50ml), 超声振荡至完全溶解后加入吗啉(10ml), 放于室温下搅拌反应2h。反应结束后, 加入正己烷(25ml)和甲基叔丁

基醚(200ml)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复3次, 抽滤得到固体产物, 真空烘箱干燥得到产品。

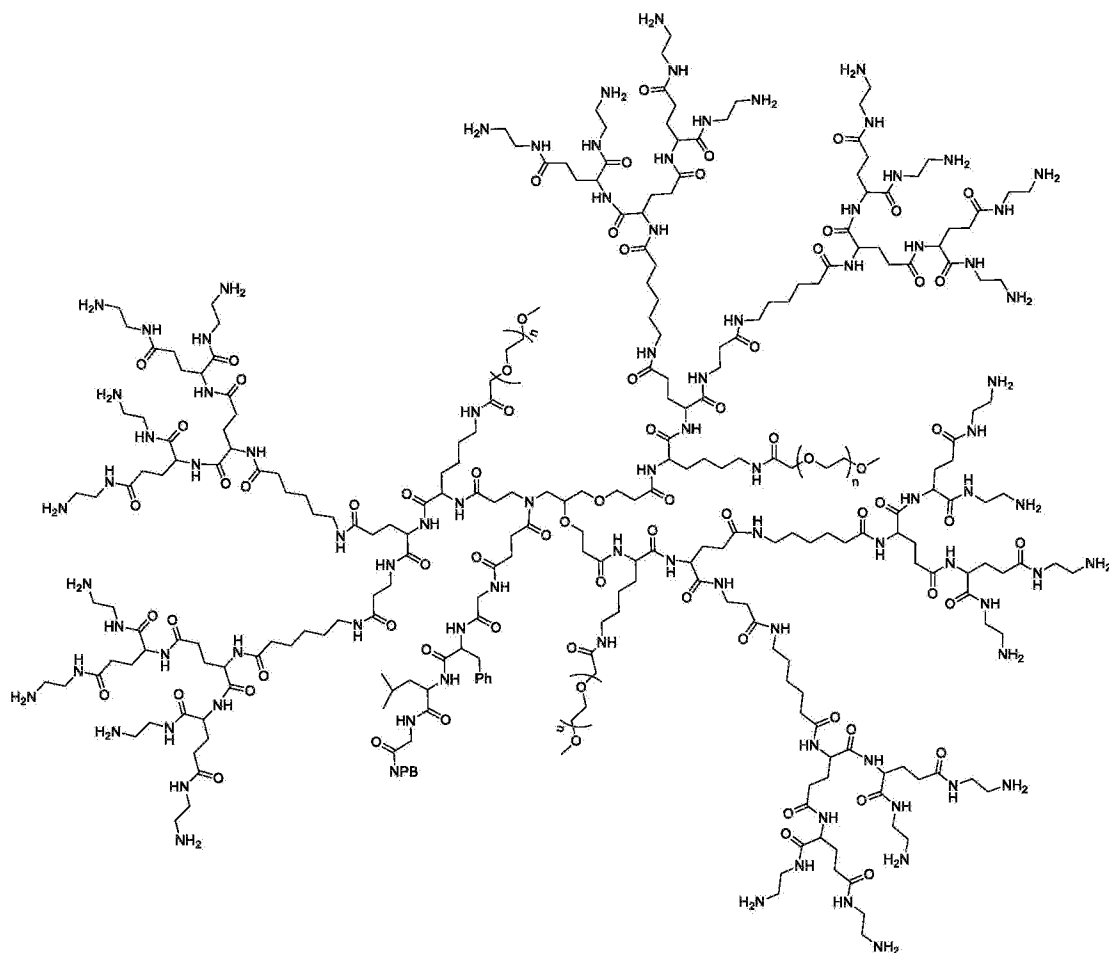
[1044] 26.11 82-205的制备



[1045] 称取82-204(1.03g, 0.945mmol)、HBTU(0.63g, 1.6752mmol)和HOBT(0.

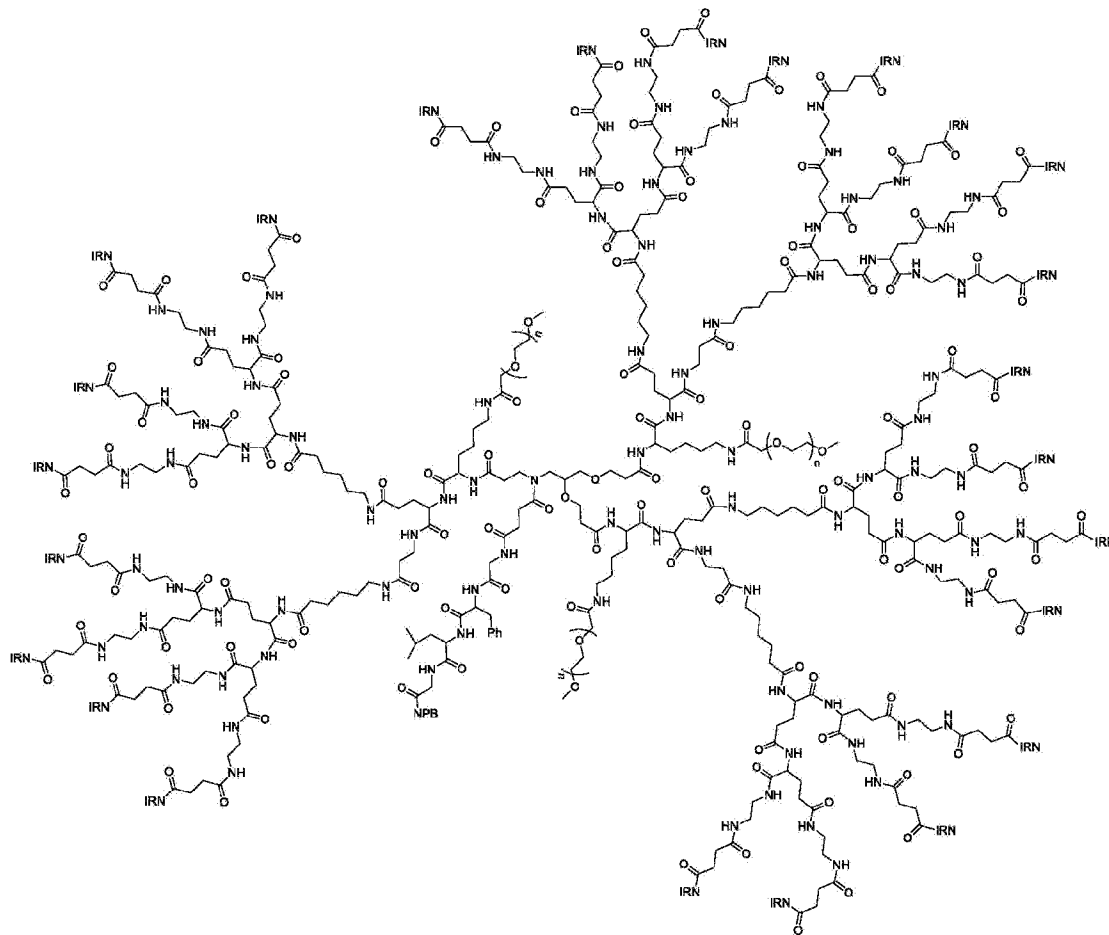
23g, 1.6752mmol)加入装有82-202(0.1050mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于 -5°C 下, 缓慢滴加DIEA(0.30ml, 1.8040mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应完成后, 加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复3次, 抽滤得到固体产物, 收集, 再用1/4的甲醇/二氯甲烷混合溶剂溶解, 加入硅胶粉(100ml), 蒸干, 呈粉末状固体, 干法上样, 以6-10% 甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩, 真空烘箱干燥得到产品1.53g。

[1046] 26.12 82-219的制备



[1047] 在装有82-205(1.53g, 0.0380mmol)的烧瓶中加入二氯甲烷, 超声振荡至完全溶解后加入TFA(10ml), 放于室温下搅拌反应过夜。反应结束, 用旋转蒸发仪将反应液蒸至油状, 再加入甲基叔丁基醚(60ml), 反应液中粉末状固体析出, 抽滤, 滤饼用甲基叔丁基醚(40ml x 3)清洗, 产物溶解性差, 收集滤饼, 真空烘箱干燥得到产品。

[1048] 26.13 82-220的制备



[1049] 称取82-219(0.0269mmol)加入装有84-97(1.0g, 1.6752mmol)的烧瓶中, 再加入适量DMF使其溶解, 置于 -5°C 下, 缓慢滴加DIEA(0.30ml, 1.8040mmol), 滴毕, 反应半小时后取出, 在室温下搅拌反应过夜。反应完成后, 加入正己烷(25ml)和甲基叔丁基醚(200ml)沉降, 倾倒上清液, 再加入正己烷与甲基叔丁基醚沉降, 如此重复3次, 抽滤得到固体产物, 收集, 再用1/4的甲醇/二氯甲烷溶液溶解, 加入硅胶粉(100ml), 蒸干, 呈粉末状固体, 干法上样, 以6-10%甲醇/二氯甲烷为洗脱剂进行柱层析, 收集目标产物, 浓缩, 真空烘箱干燥得到产品0.9g。 $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.28-7.96(m, 88H), 7.95-7.86(m, 48H), 7.84-7.65(m, 19H), 7.56-7.49(m, 21H), 7.26-7.21(m, 6H), 7.14-6.98(m, 21H), 5.61-5.40(m, 48H), 5.39-5.11(m, 45H), 4.69-4.40(m, 13H), 4.37-4.22(m, 36H), 4.18-4.02(m, 66H), 3.94-3.75(m, 74H), 3.73-3.60(m, 172H), 3.56-3.48(m, 3594H), 3.19-3.00(m, 142H), 2.95-2.84(m, 23H), 2.81-2.69(m, 64H), 2.46-2.33(m, 43H), 2.17-

2.04(m,74H),1.93-1.79(m,44H),1.66-1.52(m,103H),1.47-1.36(m,59H),1.25-1.17(m,72H),0.97-0.76(m,76H)

[1050] 生物测试

[1051] 试验例1化合物细胞毒性测试

[1052] 一、实验材料：

[1053] 1、实验药物：70-261、75-236、77-162、87-42、82-220、81-214、72-248、72-279、84-102

[1054] 2、实验细胞：A549细胞、MDA-MB-231细胞、BT-474细胞

[1055] 3、实验设备：PerkinElmer多功能酶标仪(PerkinElmer公司)

[1056] 4、实验试剂：CCK8细胞增殖及细胞毒性检测试剂盒(Dojindo公司)；DMEM培养基、胎牛血清、抗生素(GIBCO公司)

[1057] 二、检验不同浓度药物对A549、MDA-MB-231和BT474细胞生长抑制实验方法

[1058] 培养细胞，胰酶消化。细胞用对应培养基吹打成单细胞悬浮液。每孔100ul接种于96孔板，细胞密度在10-15%左右。37℃、5%CO₂培养箱中过夜培养。

[1059] 根据药物浓度要求，倍比稀释法配置不同浓度含药培养基。

[1060] A549细胞对应药物如下：

表 10-10											
70-261 [109X] (uM)	CCK8背景	100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
表 10-11											
75-236 [103AS] (uM)	CCK8背景	100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
表 10-12											
77-162 [107X] (uM)	CCK8背景	100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
表 10-13											
87-42 [12N] (uM)	CCK8背景	100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
表 10-14											
82-220 [10N] (uM)	CCK8背景	100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
表 10-15											
84-102 [18N] (uM)	CCK8背景	100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0

[1061] MDA-MB-231细胞对应药物如下：

表 40											
70-261 [D9X] (μ M)	CHK2 抑制剂	100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
表 41											
75-256 [SN38] (μ M)	CHK2 抑制剂	100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
表 42											
77-182 [VIA] (μ M)	CHK2 抑制剂	100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
表 43											
87-12 [ARN] (μ M)	CHK2 抑制剂	100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
表 44											
82-200 [ARN] (μ M)	CHK2 抑制剂	100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
表 45											
84-102 [ARN] (μ M)	CHK2 抑制剂	100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0

[1062] BT474细胞对应药物如下:

表 46											
81-214 [LPI] (μ M)	CHK2 抑制剂	100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
表 47											
78-248 [LPI] (μ M)	CHK2 抑制剂	100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
表 48											
72-279 [LPI] (μ M)	CHK2 抑制剂	100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	50.00	25.00	12.50	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.14	0.05	0.02	0

[1063] 药物梯度：分别加入100ul步骤2配置好的含对应药物新鲜培养基(配置的药物浓度为上表2倍，加完后总体积200ul，药物终浓度为上表值)，培养72小时。

[1064] 药物处理72小时后，弃原始培养基。

[1065] 每孔加入100微升(含10% CCK8)的培养基，在细胞培养箱内继续孵育1-2小时。

[1066] 在450nm测定吸光度。

[1067] 三、实验结果

[1068] (1)检验不同浓度药物处理对A549细胞生长抑制，实验结果如下。

[1069] 图1显示不同浓度70-261处理A549细胞72小时后对细胞生长抑制作用，表明70-261毒性很大，IC₅₀远低于0.02 μ M。

[1070] 图2和下表显示不同浓度84-102处理A549细胞72小时后对细胞生长抑制作用(IC₅₀的单位为 μ M)。

84-102	IC ₅₀
2倍稀释	21.55
3倍稀释	17.61

[1071] 图3显示不同浓度77-162处理A549细胞72小时后对细胞生长抑制作用，表明77-162毒性很大，IC₅₀远低于0.02 μ M。

[1072] 图4和下表显示不同浓度82-220处理A549细胞72小时后对细胞生长抑制作用(IC₅₀的单位为 μ M)。

82-220	IC ₅₀
2倍稀释	27.84
3倍稀释	25.87

[1073] 图5和下表显示不同浓度87-42处理A549细胞72小时后对细胞生长抑制作用(IC₅₀的单位为 μ M)。

87-42	IC ₅₀
2倍稀释	11.63
3倍稀释	12.09

[1074] 图6和下表显示不同浓度75-236处理A549细胞72小时后对细胞生长抑制作用(IC₅₀的单位为 μ M)。

75-236	IC ₅₀
2倍稀释	3.625
3倍稀释	4.064

[1075] (2)检验不同浓度药物处理对MDA-MB-231细胞生长抑制，实验结果如下。

[1076] 图7显示不同浓度70-261处理MDA-MB-23172小时后对细胞生长抑制作用，表明70-261毒性很大，IC₅₀远低于0.02 μ M。

[1077] 图8和下表显示不同浓度84-102处理MDA-MB-231细胞72小时后对细胞生长抑制作用(IC₅₀的单位为 μ M)。

84-102	IC ₅₀
2倍稀释	57.01
3倍稀释	55.23

[1078] 图9显示不同浓度77-162处理MDA-MB-231细胞72小时后对细胞生长抑制作用，表明77-162毒性很大，IC₅₀远低于0.02 μ M。

[1079] 图10和下表显示不同浓度82-220处理MDA-MB-23172小时后对细胞生长抑制作用(IC₅₀的单位为 μ M)。

82-220	IC ₅₀
2倍稀释	45.57
3倍稀释	43.51

[1080] 图11和下表显示不同浓度87-42处理MDA-MB-231细胞72小时后对细胞生长抑制作用(IC₅₀的单位为 μ M)。

87-42	IC ₅₀
2倍稀释	24.95
3倍稀释	27.27

[1081] 图12和下表显示不同浓度75-236处理MDA-MB-231细胞72小时后对细胞生长抑制作用(IC₅₀的单位为 μ M)。

75-236	IC ₅₀
2倍稀释	14
3倍稀释	14.84

[1082] (3)检验不同浓度药物处理对BT-474细胞生长抑制，实验结果如下。

[1083] 图13和下表显示不同浓度81-214处理BT-474细胞72小时后对细胞生长抑制作用(IC₅₀的单位为 μ M)。

81-214	IC ₅₀
2倍稀释	108.6
3倍稀释	105.9

[1084] 图14和下表显示不同浓度72-248处理BT-474细胞72小时后对细胞生长抑制作用(IC₅₀的单位为 μ M)。

72-248	IC ₅₀
2倍稀释	3.959
3倍稀释	3.759

[1085] 图15和下表显示不同浓度72-279处理BT-474细胞72小时后对细胞生长抑制作用(IC₅₀的单位为 μ M)。

72-279	IC ₅₀
2倍稀释	158.2
3倍稀释	169.8

[1086] 试验例2BT-474动物肿瘤模型实验

[1087] 目的：建立人乳腺癌BT474细胞的NPG小鼠皮下移植瘤模型，考察实施例化合物对皮下移植瘤的抗肿瘤作用。

[1088] 方法：复苏BT474细胞，进行细胞传代扩增，待扩增至足量细胞数时，收集处于对数生长期的细胞，进行细胞接种。细胞接种前将雌激素缓释片(17 β -ESTRADIOL，货号：SE-121，Innovative Research of America)埋植于NPG小鼠颈背部皮下。将浓度为 8.4×10^7 个/mL的BT474细胞悬液与基质胶(Matrigel Basement Membrane Matrix，CORNING公司)按1:1体积混合，得到浓度为 4.2×10^7 个/mL的细胞悬液，取0.2mL接种于小鼠右侧乳房垫内。在接种后观察肿瘤生长情况，最终筛选得到肿瘤体积为132.04 ~ 233.06mm³的30只成瘤动物用于试验。根据瘤体积和体重随机分为5组，分别为：阴性对照组(氯化钠注射液)、81-214组(95.4mg/kg)、81-231组(94.7mg/kg)、76-179组(139.9mg/kg)、74-232组(60.4mg/kg)，每组6只。静脉注射，10mL/kg，每3天给药一次，给药8次。D29动物实施安乐死。试验期间每天2次观察动物一般临床症状，每周进行2次体重和瘤径

测量，安乐死后剥取肿瘤，称量肿瘤重量。计算瘤体积、相对肿瘤体积RTV、相对肿瘤增殖率T/C%、瘤重抑制率 $IR_{TW}\%$ 。以给药组相对肿瘤增殖率T/C% $\leq 40\%$ 且该组RTV与阴性对照组RTV相比 $P \leq 0.05$ 为有效，以 $IR_{TW} \geq 60\%$ 为有效性辅助参考指标。

[1089] 结果：整个试验过程中，阴性对照组于D15有1只动物发现死亡，死亡后体重分别为19.3g，死亡原因推测与肿瘤负荷较大有关。各组动物体重均呈逐渐增长的趋势，各组间各时间点未见显著性差异($P > 0.05$)。

[1090] 阴性对照组整个试验中，肿瘤逐渐增长，至试验结束时(D29)，1组平均瘤体积为 $2518.14 \pm 984.66\text{mm}^3$ ，平均RTV为 13.78 ± 5.44 ；81-214、81-231、76-179、74-232组的平均肿瘤体积分别为 $1306.83 \pm 613.48\text{mm}^3$ 、 $1266.29 \pm 278.48\text{mm}^3$ 、 $378.59 \pm 186.19\text{mm}^3$ 、 $2284.75 \pm 536.18\text{mm}^3$ ，平均RTV分别为 7.25 ± 2.80 、 7.12 ± 1.14 、 2.04 ± 0.79 、 12.58 ± 2.73 。给药后各组平均瘤体积和RTV均降低。76-179组平均瘤体积在D4~D18和RTV在D4~D15显著低于阴性对照组($P \leq 0.05$)。

[1091] 各组肿瘤增长趋势见图16。

[1092] 至实验结束时(D29)，81-214、81-231、76-179、74-232组T/C%值分别为52.62%、51.70%、14.84%、91.33%，其 $IR_{TV}\%$ 分别为47.38%、48.30%、85.16%、8.67%。76-179组T/C%在D8~D29降至40%以下且RTV在D8~D15与1组比较 $P \leq 0.05$ 。

[1093] 试验结束时，动物安乐死后称量瘤重，阴性对照、81-214、81-231、76-179、74-232组的平均瘤重分别为 $1.785 \pm 0.837\text{g}$ 、 $1.061 \pm 0.506\text{g}$ 、 $0.918 \pm 0.234\text{g}$ 、 $0.247 \pm 0.101\text{g}$ 、 $1.616 \pm 0.494\text{g}$ 。 $IR_{TW}\%$ 分别为40.57%、48.54%、86.19%、9.48%，76-179组的 $IR_{TW}\% > 60\%$ 。

[1094] 各组肿瘤重量抑制率示意图见图17。

[1095] 结论：在本实验条件下，供试品76-179在139.9mg/kg剂量下，81-214在95.4mg/kg剂量下和81-231在94.7mg/kg剂量下，每3天尾静脉注射给药一次，对人乳腺癌BT474细胞的NPG小鼠皮下移植瘤有明显的生长抑制作用，76-179作用最强，而74-232的抑制作用最弱。

[1096] 实施例3A-549人肺癌和MDA-MB-231人乳腺癌动物肿瘤模型实验

[1097] 目的:

[1098] 考察聚乙二醇小分子双药(三药)系列化合物对肺癌(A-549)、乳腺癌(MDA-MB-231)小鼠皮下肿瘤模型的影响。

[1099] 方法:

[1100] 对肺癌A-549细胞裸鼠移植瘤模型(皮下瘤)的药效试验:取检疫合格BALB/c-nude裸鼠,右侧背部皮下注射接种A-549细胞,细胞终浓度为 5×10^7 个/ml,体积0.1ml/只。当小鼠平均肿瘤体积达到 100mm^3 左右时,按肿瘤体积随机分为:模型对照组、77-162组、82-220组、74-232组。尾静脉注射给药,模型对照组为生理盐水,77-162组、82-220组和74-232组给药剂量分别为60.1、152.7和60.4mg/kg,给药频率每3天1次,共4次。每天进行动物一般观察,每3天检测体重、肿瘤体积,计算相对肿瘤体积及增殖率,终末取材时对动物外观和肿瘤拍照,检测肿瘤重量,计算肿瘤抑制率。

[1101] 对乳腺癌MDA-MB-231细胞裸鼠移植瘤模型(皮下瘤)的药效试验:取检疫合格BALB/c-nude裸鼠,右侧背部皮下注射接种MDA-MB-231细胞,细胞终浓度为 5×10^7 个/ml,体积0.1ml/只。当小鼠平均肿瘤体积达到 100mm^3 左右时,按肿瘤体积随机分为:模型对照组、77-162组、82-220组、75-209组、87-47组。尾静脉注射给药,模型对照组为生理盐水,77-162组、82-220组、75-209组和87-47组分别为60.1、152.7、62.2和39.7mg/kg,给药频率每3天1次,共4次。每天进行动物一般观察,每3天检测体重、肿瘤体积,计算相对肿瘤体积及增殖率,终末取材时对动物外观和肿瘤拍照,检测肿瘤重量,计算肿瘤抑制率。

[1102] 结果:

[1103] 1.对肺癌A-549细胞裸鼠移植瘤模型(皮下瘤)的药效试验

[1104] (1)一般观察:接种至给药前,所有动物精神、大体状况良好,肿瘤正常生长、动物排泄以及饮食正常。给药后,模型对照组、77-162组、82-220组及74-232组未见明显异常。

[1105] (2)体重(图18):77-162、82-220及74-232动物体重均未见异常变化,提示受试物对动物体重无明显影响。

- [1106] (3)肿瘤体积、相对肿瘤体积和相对肿瘤增殖率(图19): 与模型对照组比较, 77-162组、82-220组、74-232组在给药后末次肿瘤体积显著降低。与模型对照组比较, 77-162组末次相对肿瘤体积显著降低, D4-D28的相对肿瘤增殖率分别为99.92%、65.35%、80.84%、82.58%、51.08%、50.38%、47.42%、46.75%、40.61%; 82-220组末次相对肿瘤体积显著降低, D4-D28的相对肿瘤增殖率分别为85.18%、83.81%、90.40%、35.54%、22.91%、22.07%、16.02%、14.03%、12.09%; 74-232量组末次相对肿瘤体积显著降低, D4-D28的相对肿瘤增殖率分别为94.65%、86.64%、94.28%、115.71%、93.96%、106.60%、100.99%、91.56%、71.37%。
- [1107] (4)肿瘤重量和肿瘤抑制率(图20): 与模型对照组相比, 77-162组、82-220组、74-232组小鼠瘤重显著降低, 抑瘤率分别为60.03%、88.41%、40.52%, 均大于40%。
- [1108] 2.对乳腺癌MDA-MB-231细胞裸鼠移植瘤模型(皮下瘤)的药效试验
- [1109] (1)一般观察: 接种至给药前, 所有动物精神、大体状况良好, 肿瘤正常生长、动物排泄以及饮食正常。给药后, 模型对照组、77-162组、82-220组、75-209组、87-47组未见明显异常。
- [1110] (2)体重(图21): 给药治疗后, 77-162组、82-220组、75-209组、87-47组体重均未见异常变化, 提示受试物对动物体重无明显影响。
- [1111] (3)肿瘤体积、相对肿瘤体积和相对肿瘤增殖率(图22): 与模型对照组比较, 77-162组、82-220组、75-209组和87-47组在给药后末次肿瘤体积显著降低。与模型对照组比较, 77-162组末次相对肿瘤体积显著降低, D4-D22的相对肿瘤增殖率分别为74.40%、62.28%、58.08%、43.02%、43.01%、36.35%、34.52%; 82-220组末次相对肿瘤体积显著降低, D4-D22的相对肿瘤增殖率分别为73.96%、74.33%、56.68%、32.23%、27.08%、28.05%、28.70%; 75-209组末次相对肿瘤体积显著降低, D4-D22的相对肿瘤增殖率分别为66.81%、76.80%、76.94%、43.97%、29.78%、28.03%、31.43%; 87-47组末次相对肿瘤体积显著降低, D4-D22的相对肿瘤增殖率分别为59.36%、39.59%、16.85%、3.85%、2.20%、1.45%、0.73%。

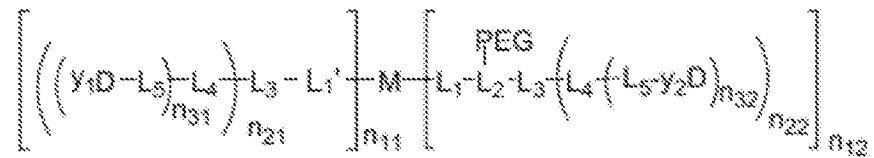
- [1112] (4)肿瘤重量和肿瘤抑制率(图23): 与模型对照组相比, 77-162组、82-220组、75-209组、87-47组小鼠瘤重显著降低, 抑瘤率分别为56.60%、72.82%、68.17%、98.88%, 均大于40%。
- [1113] 结论:
- [1114] 1.对肺癌A-549细胞裸鼠移植瘤模型(皮下瘤)的药效试验
- [1115] 本试验条件下, 制备皮下肺癌(A-549)小鼠模型, 77-162、82-220、74-232尾静脉注射给药, 给药频率每3天1次, 共4次。结果显示, 77-162、82-220、74-232在给药后末次肿瘤体积显著降低可显著降低肿瘤体积、相对肿瘤体积、相对肿瘤增殖率、肿瘤重量, 肿瘤抑制率>40%, 提示77-162、82-220、74-232可用于肺癌治疗。
- [1116] 2.对乳腺癌MDA-MB-231细胞裸鼠移植瘤模型(皮下瘤)的药效试验
- [1117] 本试验条件下, 制备皮下乳腺癌(MDA-MB-231)小鼠模型, 77-162、82-220、75-209、87-47尾静脉注射给药, 给药频率每3天1次, 共4次。结果显示, 77-162、82-220、75-209、87-47可显著降低肿瘤体积、相对肿瘤体积、相对肿瘤增殖率、肿瘤重量, 肿瘤抑制率>40%, 提示77-162、82-220、75-209、87-47可用于乳腺癌治疗。
- [1118] 试验例4B16黑色素瘤模型、SAS人口腔鳞状细胞癌模型和MG-63人骨肉瘤模型-BNCT实验
- [1119] ①B16黑色素瘤模型、SAS人口腔鳞状细胞癌模型和MG-63人骨肉瘤模型小鼠的制备和处理
- [1120] 所有的C57BL6/j(雌性, 4周龄)小鼠在繁殖条件下适应7天(14小时/10小时的光照和黑暗周期, 白天5:00至19:00之间的光照为200Lx, $23.5 \pm 2.5^{\circ}\text{C}$ 温度, $52.5 \pm 12.5\%$ 湿度。之后, 剃去老鼠右后腿的背侧毛发。第二天, 在异氟醚麻醉下(2-2.5%, 环境空气), 在小鼠右大腿皮下接种B16-F10细胞、SAS人口腔鳞状癌细胞和MG-63人骨肉瘤细胞(10^7 细胞/ml; $50 \mu\text{L}$ /小鼠)。让肿瘤生长7天, 然后随机分为对照组和实验组。肿瘤的体积(V)通过以下公式估算:
- [1121] $V = a \times b^2 / 2$

- [1122] 其中a和b分别是肿瘤的长轴和短轴，由游标卡尺确定。在照射当天(第0天)，所有小鼠的平均肿瘤体积约为 80mm^3 ，这被视为初始肿瘤体积(V_0)。所有皮下注射均为颈部背侧，均使用带有27号针头的注射器。所有动物实验均按照提交的动物实验计划进行，均由动物伦理委员会审查批准。
- [1123] ②B16黑色素瘤模型、SAS人口腔鳞状细胞癌模型和MG-63人骨肉瘤模型的硼中子俘获疗法(BNCT)研究
- [1124] B16黑色素瘤模型、SAS人口腔鳞状细胞癌模型和MG-63人骨肉瘤模型小鼠各分为6组，每组6只小鼠。分别进行皮下注射用生理盐水和化合物76-258、88-206、72-188、86-43、87-35的生理盐水溶液(折算剂量： $2\text{mg }^{10}\text{B/kg}$)：生理盐水(2小时)、化合物76-258、88-206、72-188、86-43、87-35(24小时)，括号中的小时代表注射和照射之间的时间间隔。通过用高压灭菌胶带固定老鼠的尾巴和大腿，将老鼠放在定制的丙烯酸支架中。这些支架用尼龙搭扣粘在丙烯酸板的孔周围。然后，将丙烯酸板固定在5mm厚的热塑性板上，该热塑性板含有40wt%的 ^6LiF (^6Li 富集：96%)，该热塑性板可提供中子屏蔽。丙烯酸板和热塑性板的中心都有一个圆孔，这样小鼠的右大腿可以拉伸并暴露在这些孔上，通过这些孔，肿瘤被中子照射60分钟，平均速率为 $3.44 \pm 0.22 \times 10^{12}$ 中子/ cm^2 ($n=6$)。中子源照射后小鼠饲养三周，每周测定肿瘤体积两次，画出肿瘤生长曲线。第三周后将小鼠处死，取出肿瘤块，称取重量，计算癌重抑制率。
- [1125] ③统计分析
- [1126] 使用GraphPad Prism 8软件中提供的学生t检验进行统计分析。小于0.05的p值被认为具有统计学意义。除非另有说明，大多数结果均以平均值 $\pm$ 标准差表示。
- [1127] ④实验结论
- [1128] 与生理盐水组比较，化合物76-258、88-206、72-188、86-43、87-35组肿瘤体积和肿瘤块重量均显著变小，具有显著抗肿瘤活性。
- [1129] 尽管本发明的具体实施方式已经得到详细的描述，本领域技术人员将会理解，根据已经公开的所有教导，可以对那些细节进行各种修改和替换，这些改变均在本发明的保护范围之内。本发明的全部范围由所附权利要求及其任何等同物给出。

权利要求书

[权利要求 1]

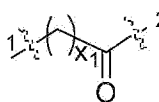
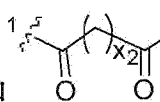
通式I所示化合物或其药学上可接受的盐，



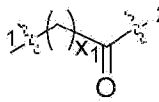
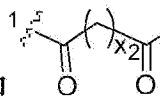
式 I

其中，

M为含有两个或两个以上(例如，2、3、4、5或6个)相同或不同的杂原子(例如，N、O或S)的烃基，并且M通过所述杂原子与L₁和L₁' 连接；

各L₁独立地选自  和  ,

2 相连；

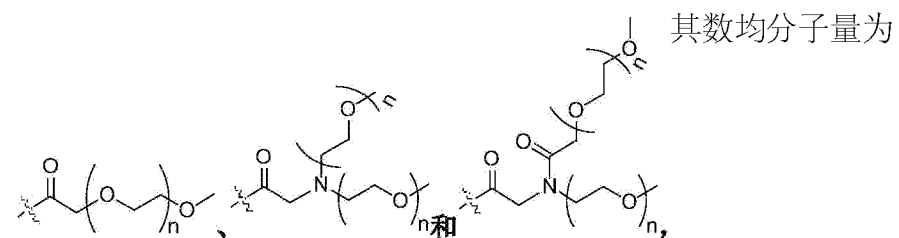
各L₁' 独立地选自  和  ,

同L₃相连；并且，L₁和L₁' 不同；x₁和x₂在每次出现时各自独立地选自0、1、

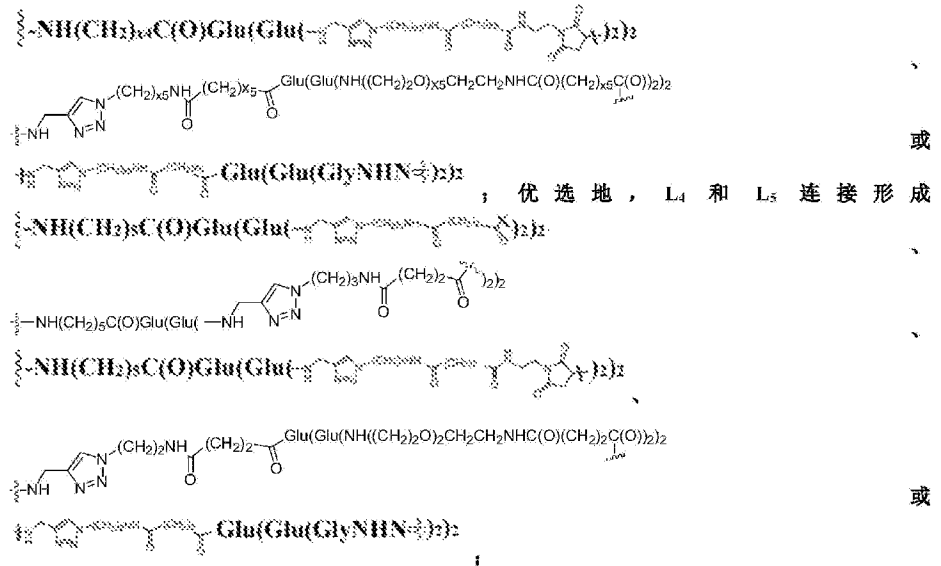
2、3、4、5、6、7、8、9和10；

各L₂独立地选自Lys、Cys、Thr、Ser、Asp或Glu的残基；

各PEG独立地选自



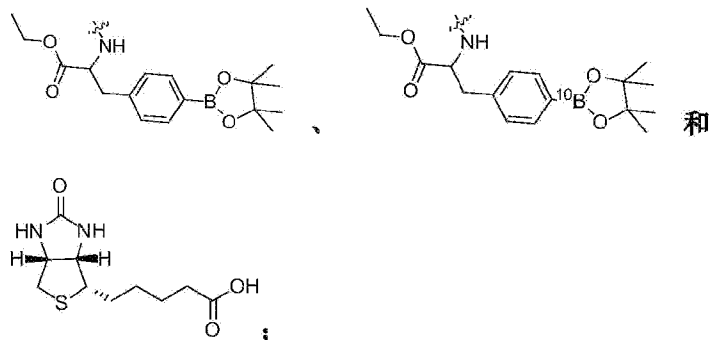
5k-10k或10k-40k，例如为5k或10k；



x_4 和 x_5 在每次出现时各自独立地选自0、1、

2、3、4、5、6、7、8、9和10;

各D独立地选自细胞毒性药物基团，优选地，所述细胞毒性药物选自微管蛋白抑制剂、DNA嵌入剂、DNA拓扑异构酶抑制剂和RNA聚合酶抑制剂；优选地，所述细胞毒性药物选自PTX(紫杉醇)、PCB(帕布惜利布)、SN38(7-乙基-10-羟基-喜树碱)、NPB(Niraparib, MK-4827)、AXT(Axitinib)、LPT(拉帕替尼)、DOX(阿霉素)、Ac-C-PLGLAG-iRGD、叶酸、SB7(SB-743921)、IRN(Irinotecan)、十二氢十二硼酸钠、PPT-iRGD、1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11-十一氢-12-巯基十二硼¹⁰烷BSH(Sodium Mercaptododecaborate(¹⁰B))、



各 n_{11} 和 n_{12} 独立地选自1、2、3、4、5、6、7、8、9和10;

各 n_{21} 和 n_{22} 独立地选自1、2、3、4、5、6、7、8、9和10;

各 n_{31} 和 n_{32} 独立地选自1、2、3、4、5、6、7、8、9和10；

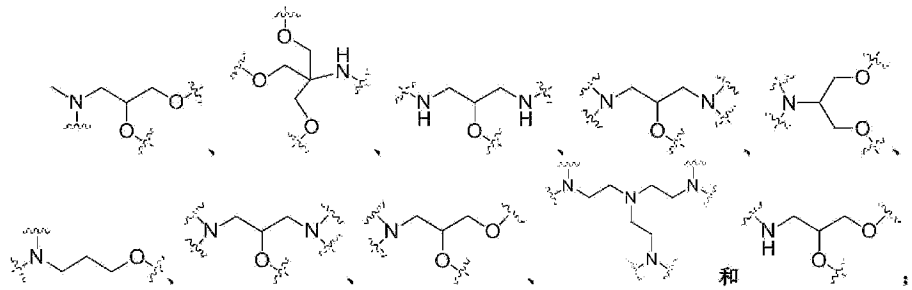
各 y_1 和 y_2 独立地选自1、2、3、4、5、6、7、8、9和10。

[权利要求 2]

权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，M为含有2-4个相同或不同的杂原子的 C_{2-10} 烷基；

优选地，M为含有2-4个独立选自N和O的杂原子的 C_{2-6} 饱和烷基；

优选地，M选自下述结构：

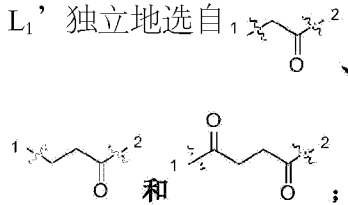


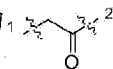
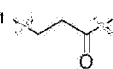
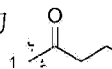
优选地，M通过N原子和 L_1' 连接，或者M通过O原子和 L_1' 连接，进一步优选地，M通过N原子和 L_1' 连接；

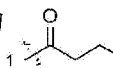
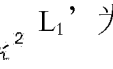
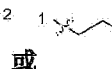
优选地， $n_{11}=1$ 、2或3，且 $n_{11} \leq n_{12}$ ，进一步优选地， $n_{11}=1$ ， $n_{12}=2$ 、3或4； $n_{11}=2$ ， $n_{12}=3$ ；或者 $n_{11}=3$ ， $n_{12}=3$ 。

[权利要求 3]

权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，各 L_1 和 L_1' 独立地选自



优选地， L_1 为  或 ， L_1' 为 ；

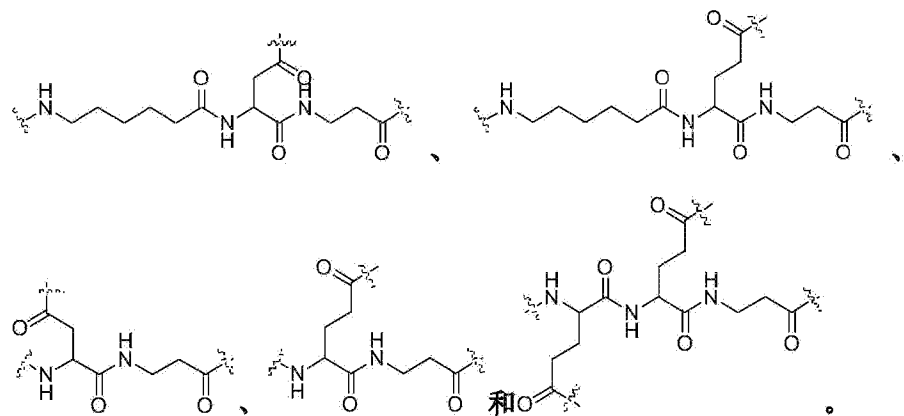
优选地， L_1 为 ， L_1' 为  或 。

[权利要求 4]

权利要求1-3任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，各 L_2 独立地为Lys的残基。

[权利要求 5]

权利要求1-4任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中,
当 L_3 为 $1-\frac{5}{3}-L_{31}-A_1\left(L_{32}-\frac{5}{3}\right)_{r1}^2$ 时, 各 L_{31} 和 L_{32} 独立地选自键和 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{x3}\text{C}(\text{O})-$, x_3 选自0、1、2、3、4、5和6, A_1 选自键、氨基酸残基或其衍生物或者由2个以上氨基酸组成的多肽片段或其衍生物, 优选地, A_1 选自Glu、Asp和GluGlu, r_1 选自1、2、3、4、5和6;
优选地, 各 L_3 独立地为键或选自下述结构:



[权利要求 6]

权利要求1-5任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中,
当 L_4 为 $1-\frac{5}{3}-A_2\left(L_{41}-A_3\left(L_{42}-\frac{5}{3}\right)_{r2}^2\right)_{r3}$ 时, 各 L_{41} 和 L_{42} 独立地选自键、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{x4}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{x4}\text{NH}-$ 和 $-\text{NH}((\text{CH}_2)_2\text{O})_{x4}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 和 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{x4}\text{C}(\text{O})-$, 各 x_4 独立地选自0、1、2、3、4、5和6, A_2 和 A_3 独立地选自键、氨基酸残基或其衍生物或者由2个以上氨基酸组成的多肽片段或其衍生物, 优选地, 各 A_2 和 A_3 独立地选自Lys、Glu、Asp、GluGlu和Glu(Glu)₂, r_1 选自1、2、3、4、5和6;
优选地, 各 L_4 独立地为键或选自下述结构:

LysNH(CH₂)₅COGlu(Glu)₂、Lys(COC₂H₄CO)(NH(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂NH)、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{COGlu}$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{COGlu(Glu)}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{COGlu(Glu(NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH)}_2)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{COAsp}$ 和、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{COGlu(Glu(NH(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH)}_2)_2$ 。

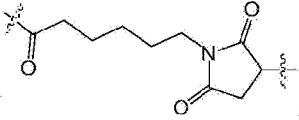
[权利要求 7]

权利要求1-6任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，L₅中所述氨基酸选自Glu、Gly、Phe、Leu和Cys；优选地，所述由2个以上氨基酸组成的多肽选自GlyPheLeuGly、Glu(Glu(Gly)₂)₂；优选地，所述衍生物选自酰基化(例如乙酰化)或烷基化(例如甲基化)衍生物；

优选地，L₅选自键、、-NH-N=、GlyPheLeuGly、-

NH(CH₂)_{x5}C(O)-、-NH((CH₂)₂O)_{x5}CH₂CH₂NH-、-NH((CH₂)₂O)_{x5}CH₂CH₂NHGlu、-NH(CH₂)_{x5}C(O)Glu(Glu(GlyNHN=)₂)

₂、-NH((CH₂)₂O)_{x5}CO-、-C(O)(CH₂)_{x5}C(O)-、-C(O)(CH₂)_{x5}

C(O)-GlyPheLeuGly-和，各x₅独立地选自

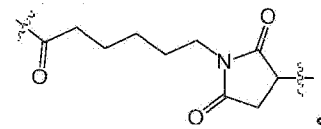
1、2、3、4、5和6；

优选地，L₅选自键、、GlyPheLeuGly、-NH(CH₂)₅

C(O)Glu(Glu(GlyNHN=)₂)₂、-NH(CH₂)₅C(O)-、-NH((CH₂)₂O)

₂CH₂CH₂NH-、-NH((CH₂)₂O)₂CH₂CH₂NHGlu、-NH((CH₂)₂O)₂

CO-、-C(O)(CH₂)₂C(O)-、-C(O)(CH₂)₂C(O)-GlyPheLeuGly-和

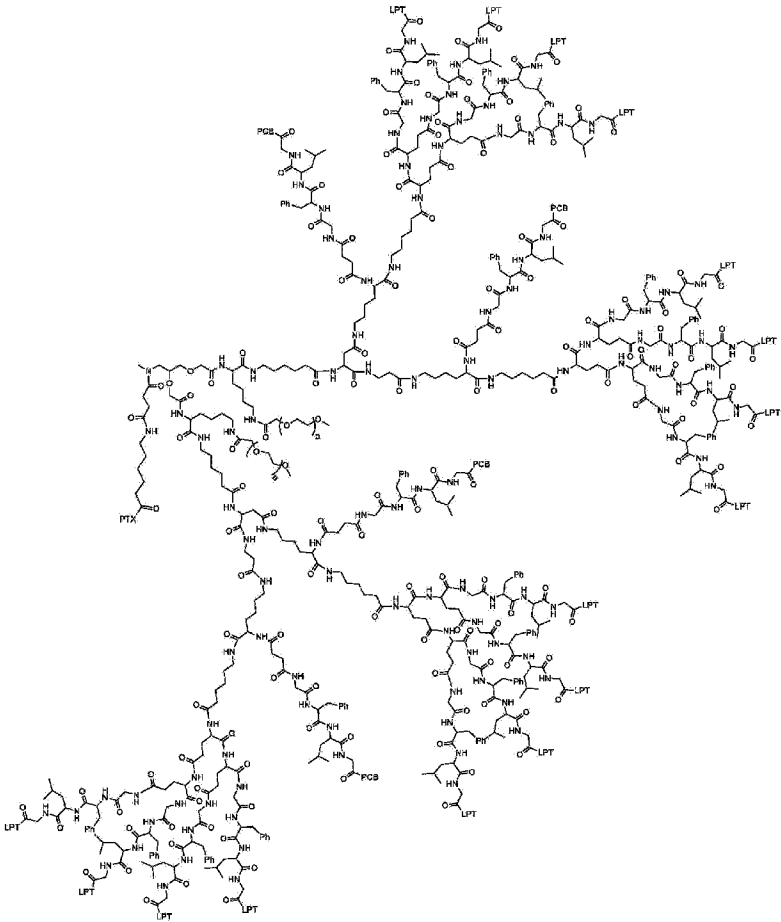


[权利要求 8]

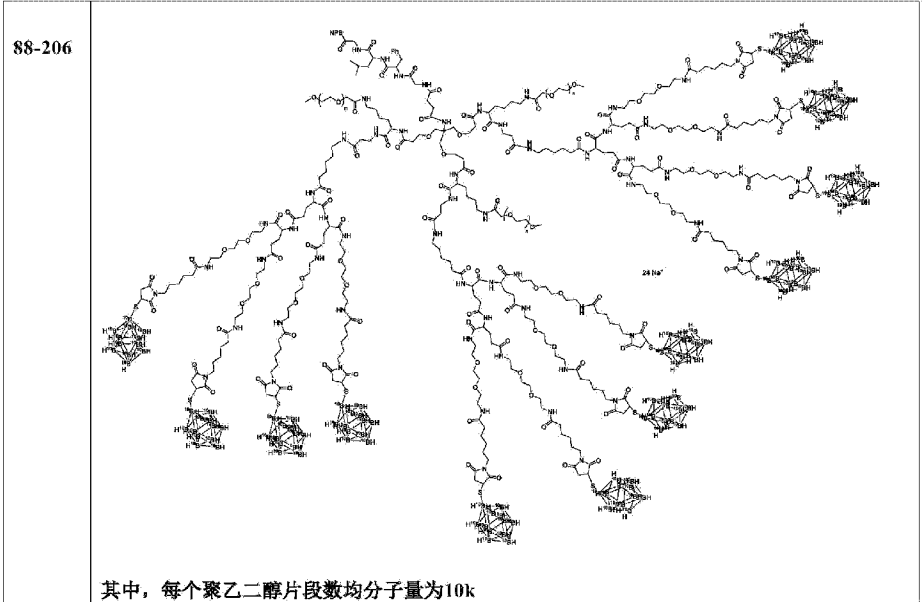
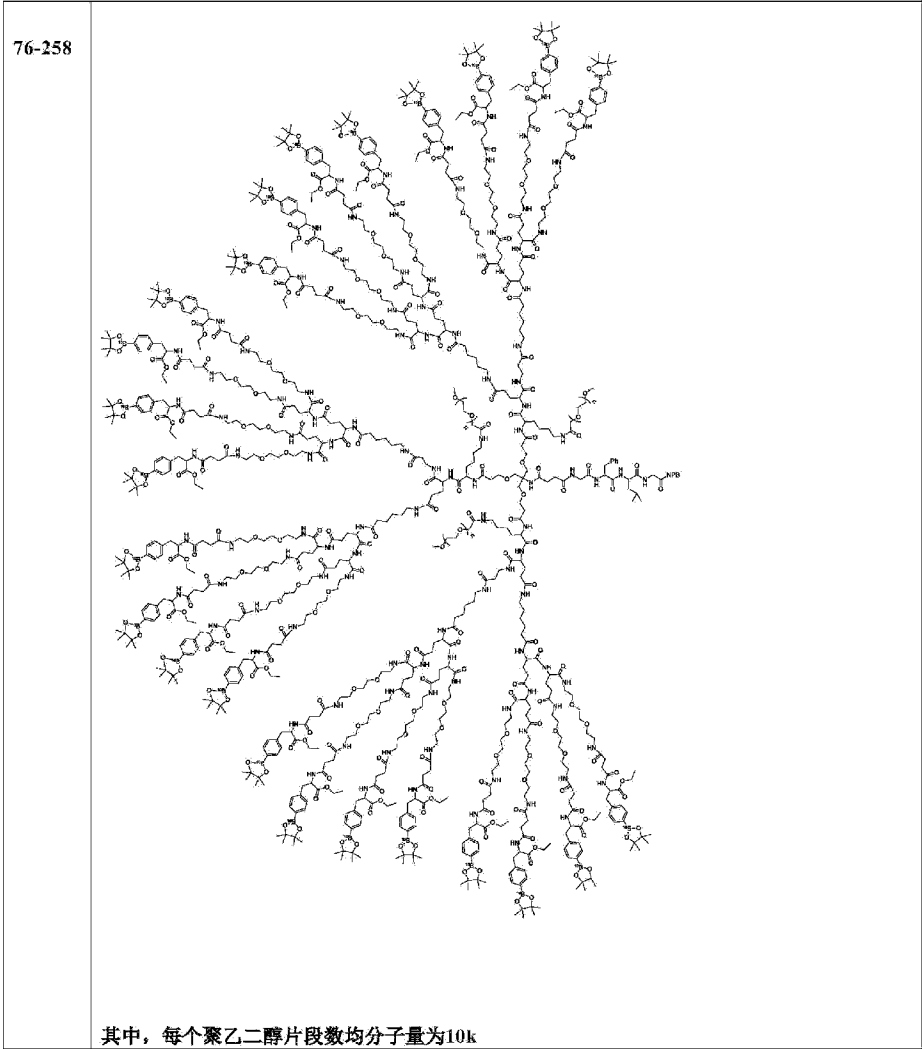
权利要求1-7任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，所述化合物选自：

化合物 编号	化合物结构
-----------	-------

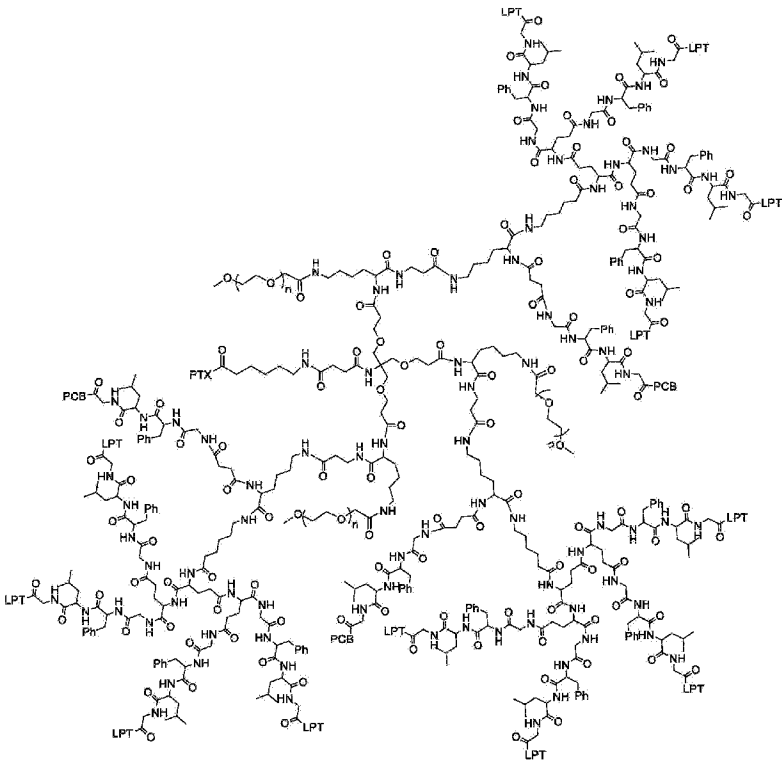
81-214



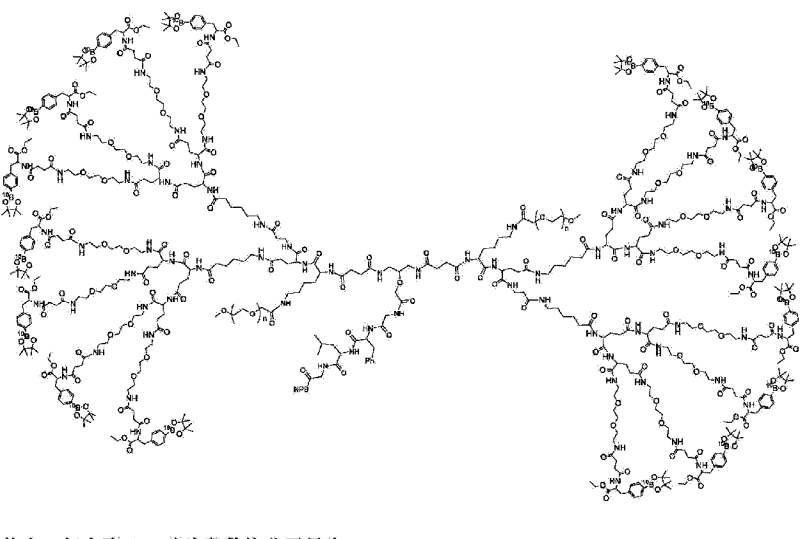
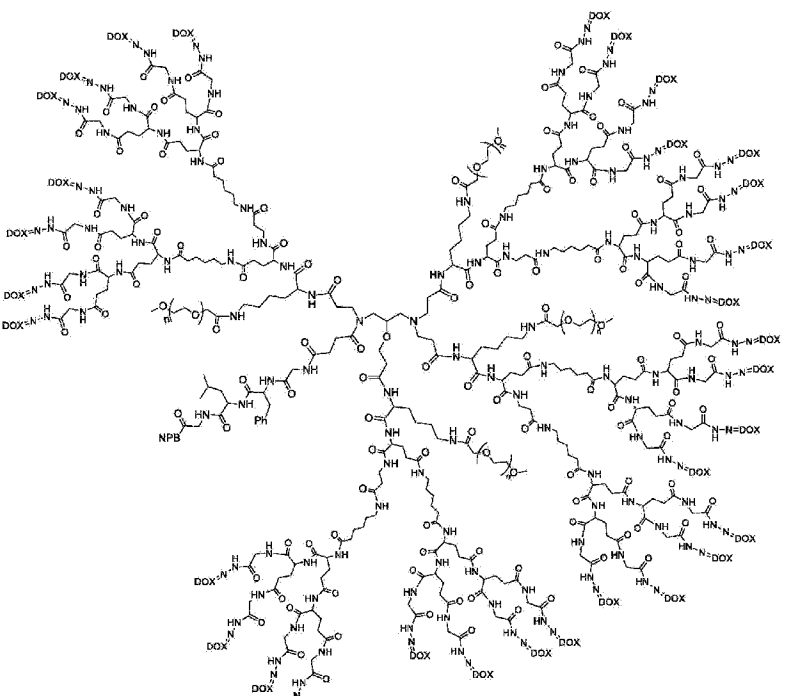
其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为10k

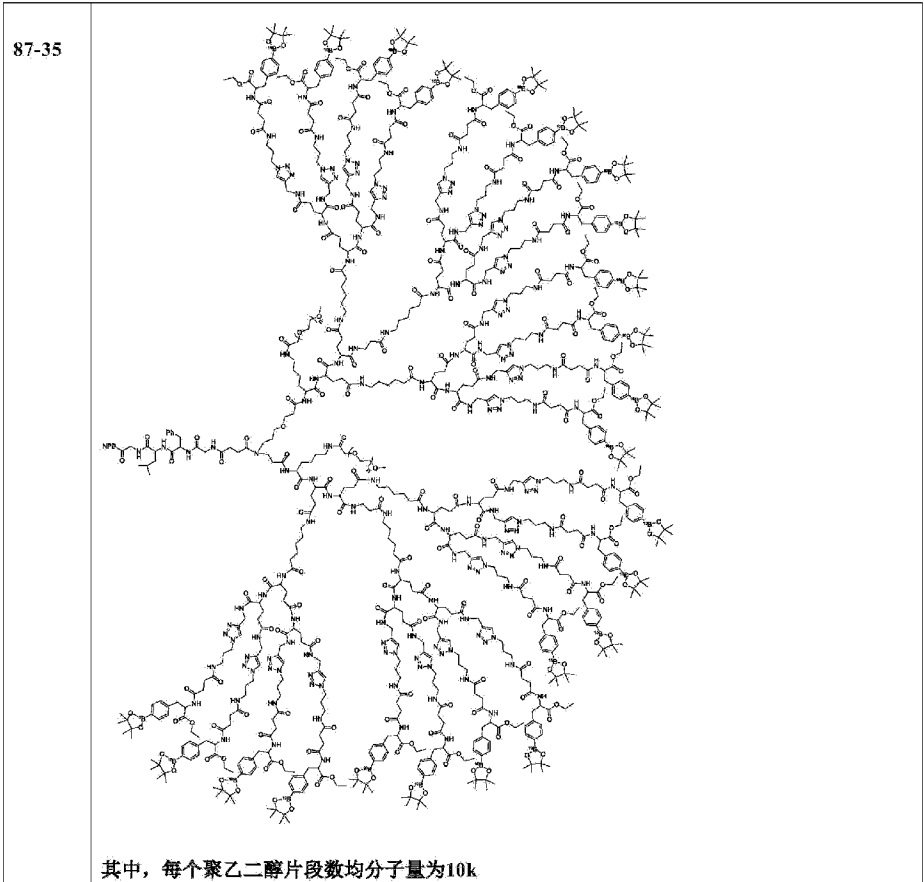
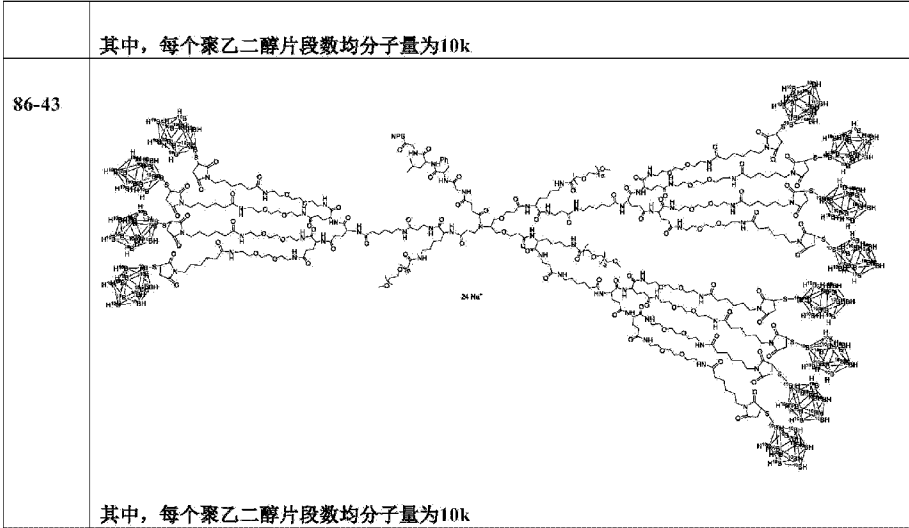


78-131

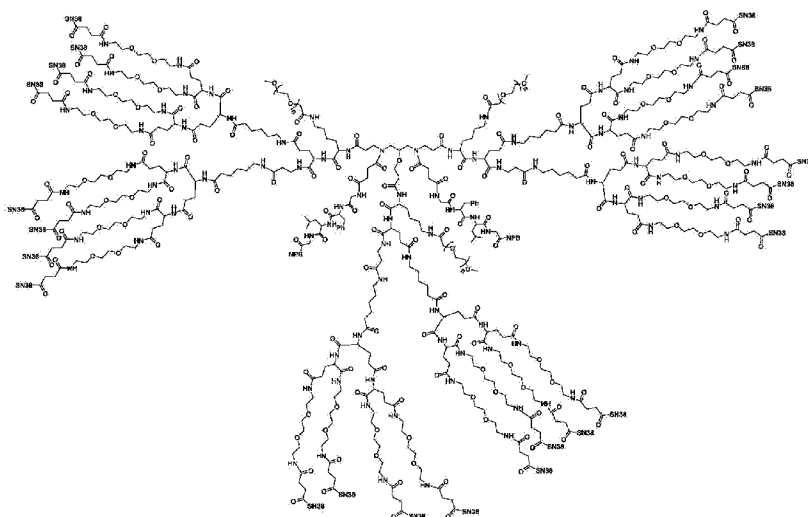


其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为10k

72-188	 其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为10k
70-261	

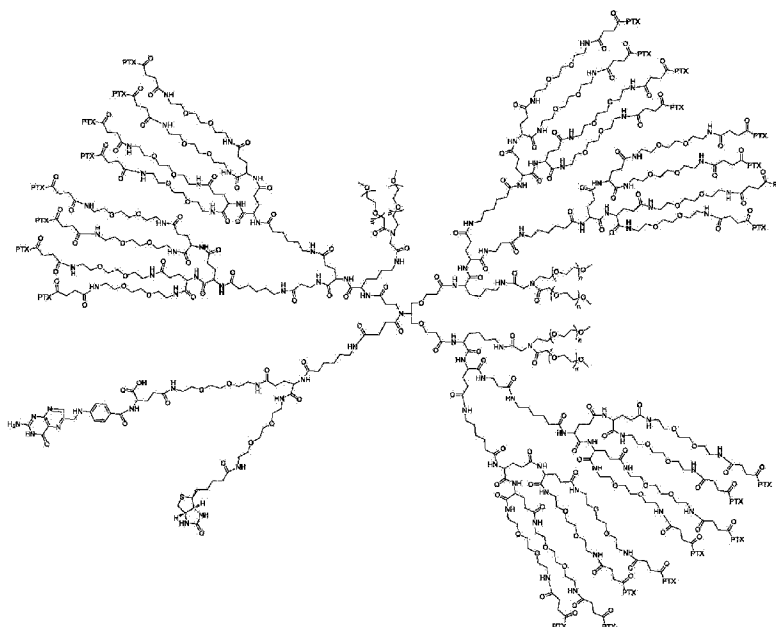


75-236

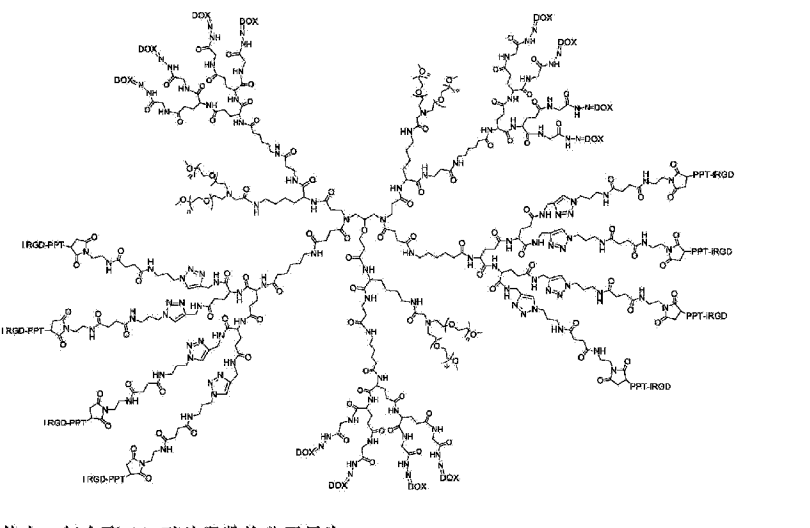
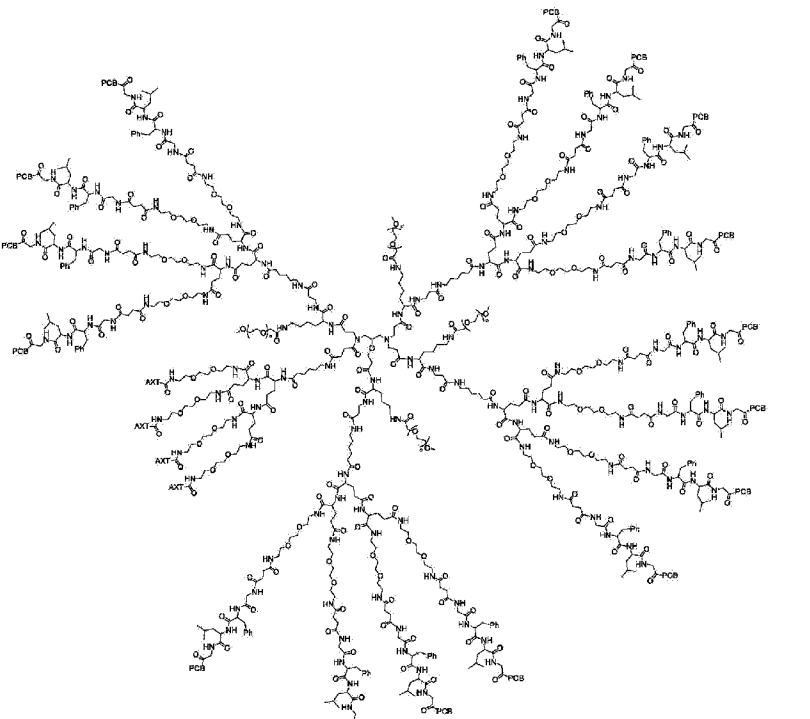


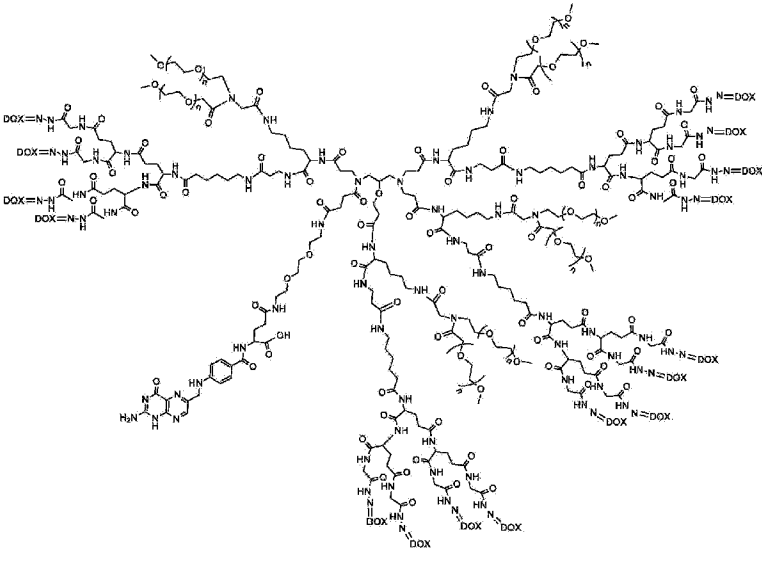
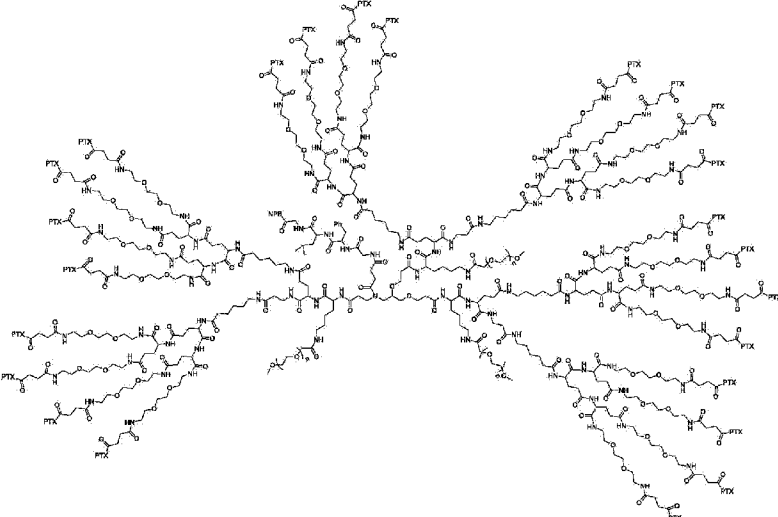
其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为10k

74-232

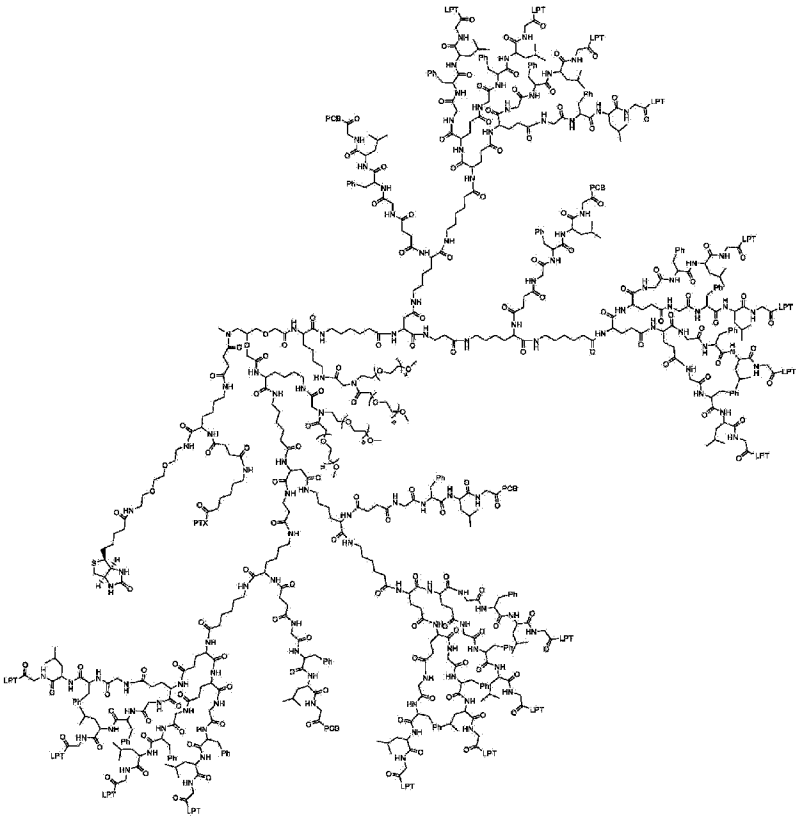


其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为10k

85-97	 The chemical structure shows a central core with multiple arms extending outwards. Each arm contains a repeating unit of a dendritic polymer, specifically a poly(ethylene glycol) (PEG) chain. The arms are terminated with various functional groups, including DOX (doxorubicin) and PPT-IRGD (poly(ethylene glycol) (PEG) chain terminated with a PPT-IRGD group). The structure is highly branched and symmetrical.
85-26	其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为10k  The chemical structure shows a central core with multiple arms extending outwards. Each arm contains a repeating unit of a dendritic polymer, specifically a poly(ethylene glycol) (PEG) chain. The arms are terminated with various functional groups, including PCB (poly(ethylene glycol) (PEG) chain terminated with a PCB group) and AXT (poly(ethylene glycol) (PEG) chain terminated with an AXT group). The structure is highly branched and symmetrical.

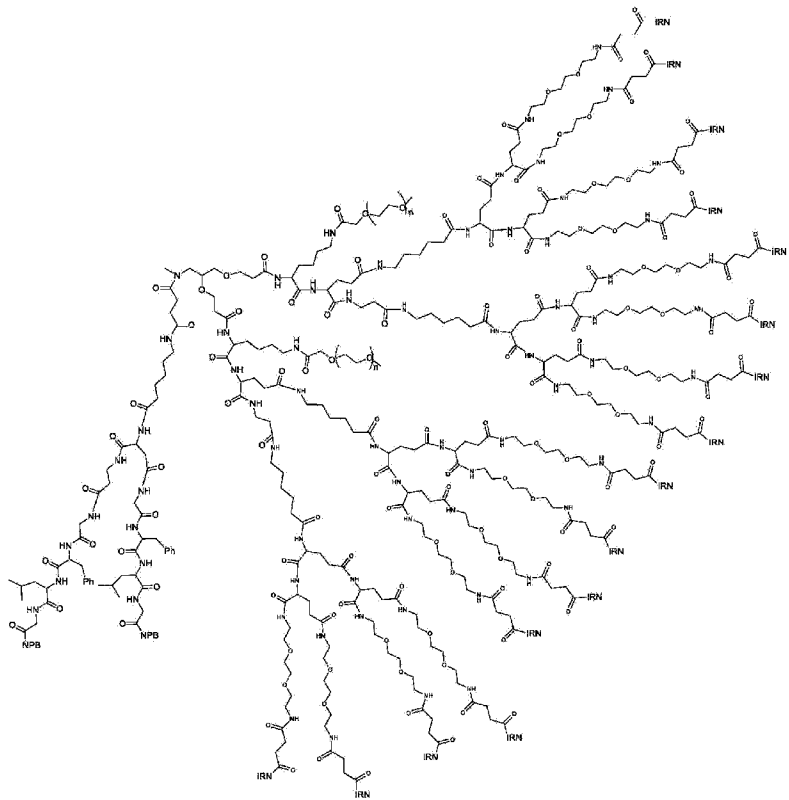
	其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为10k
75-209	
	其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为10k
77-162	
	其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为10k

81-231



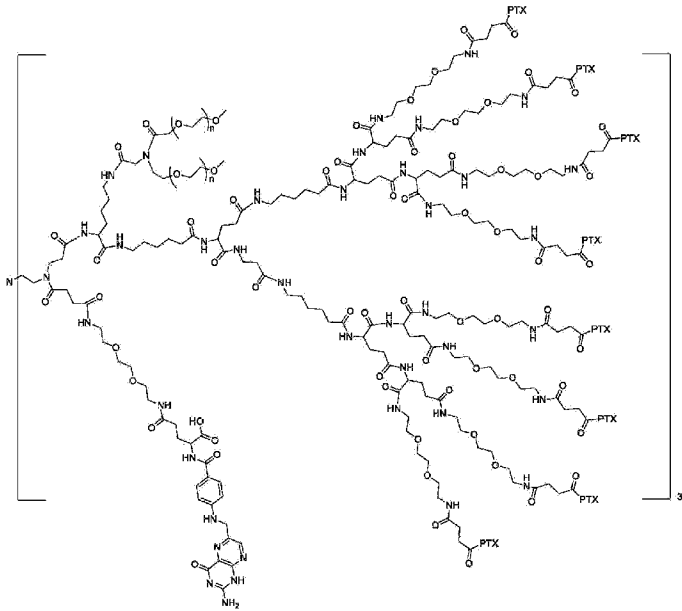
其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为10k

84-102



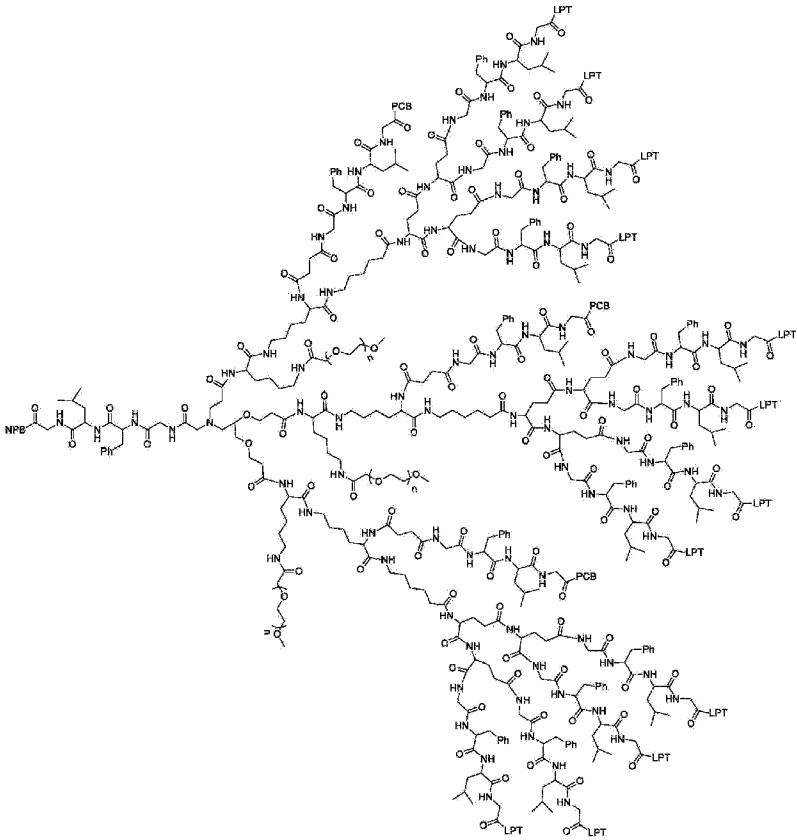
其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为10k

88-228



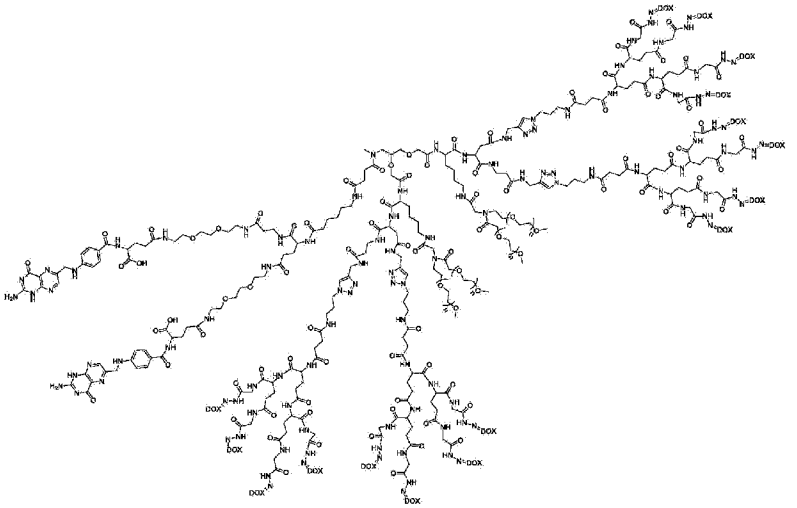
其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为10k

76-179



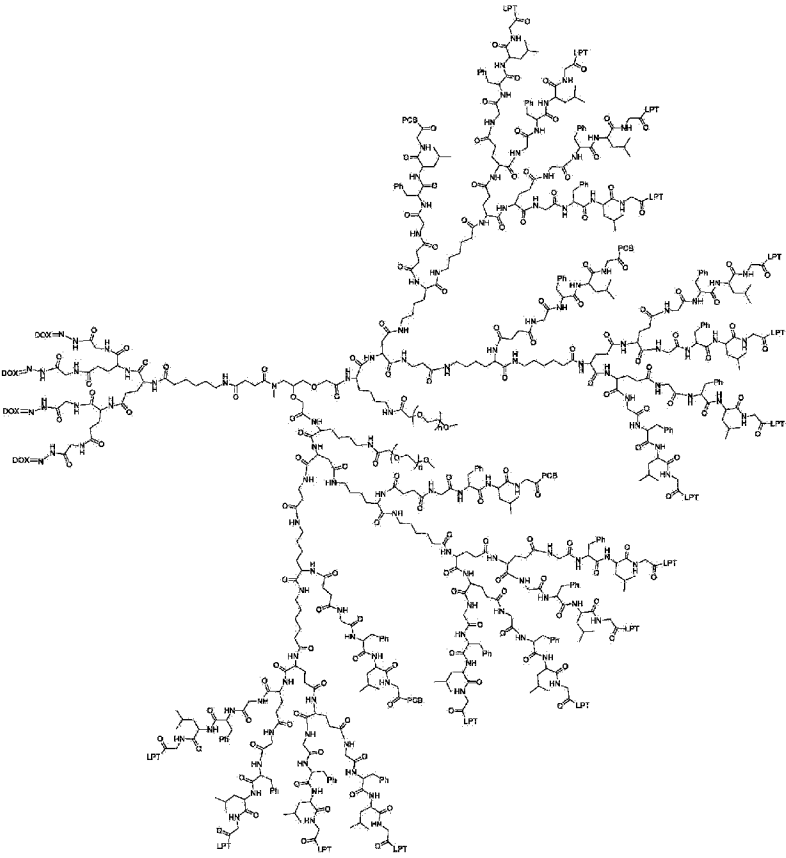
其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为10k

87-47

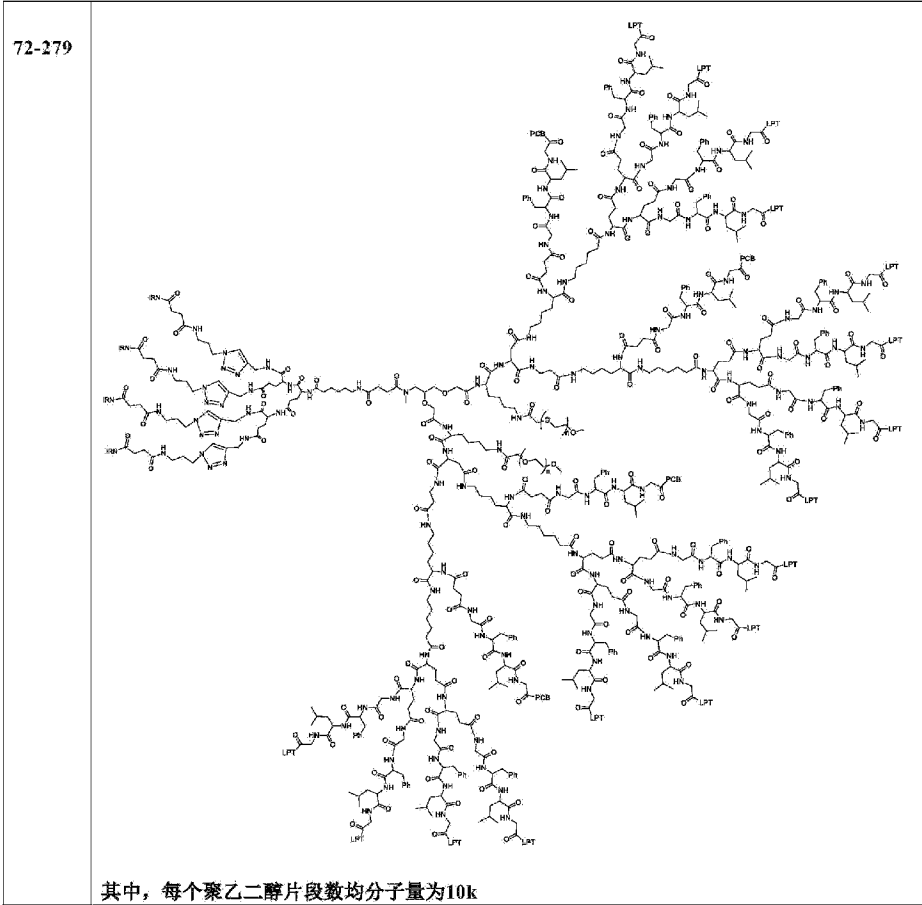


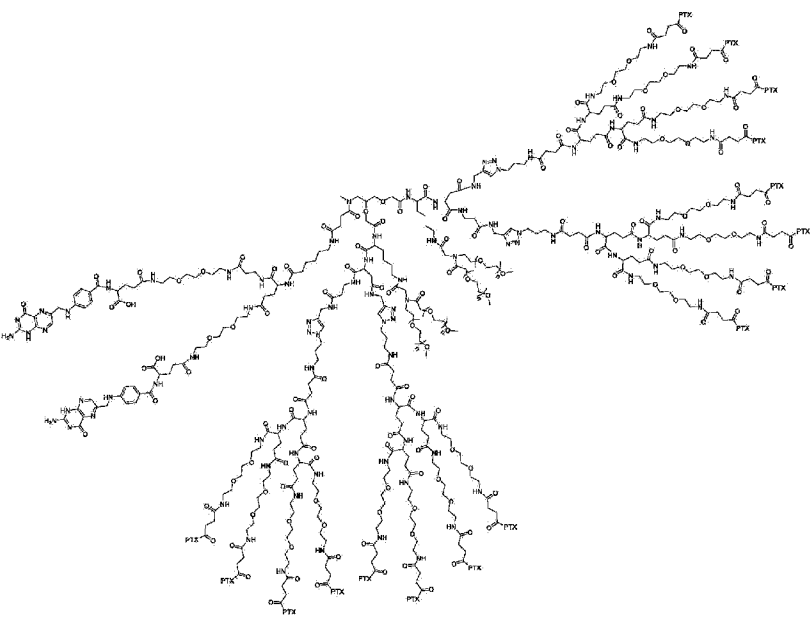
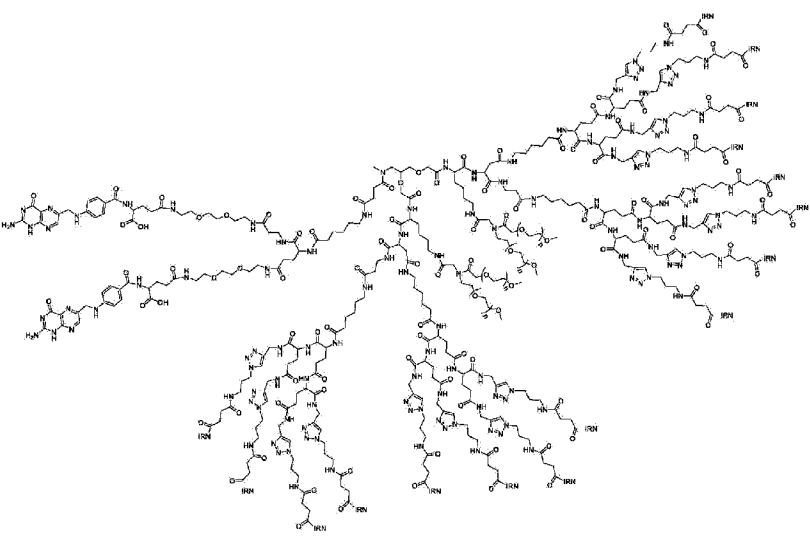
其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为10k

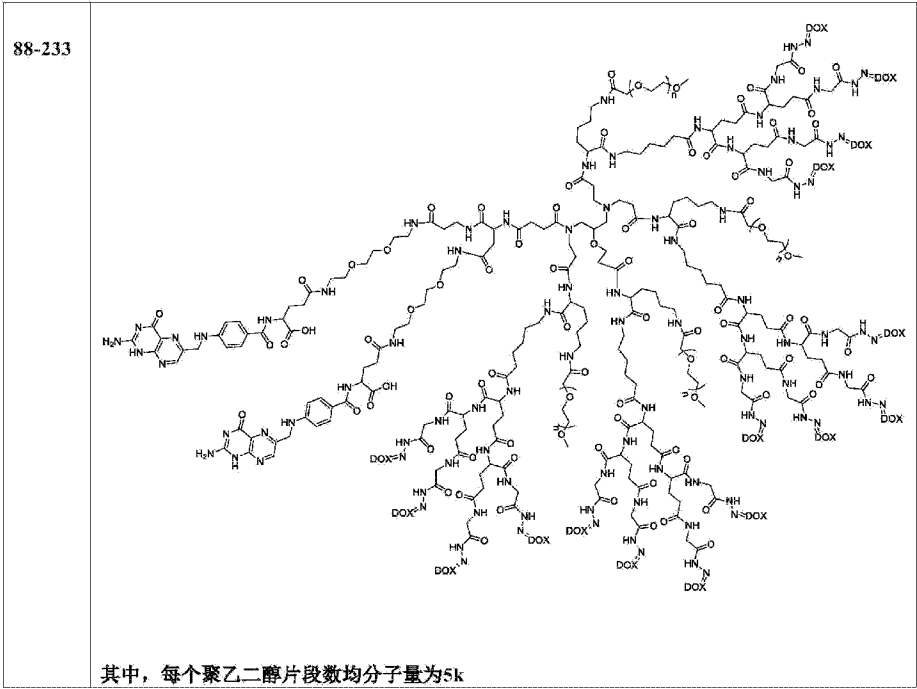
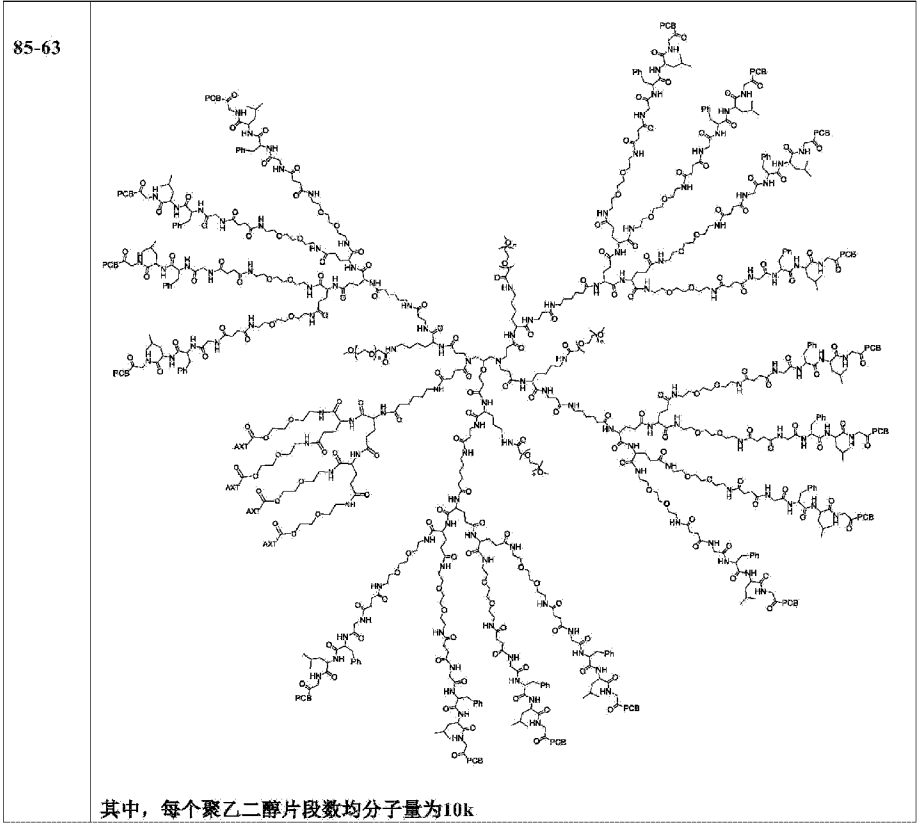
72-248

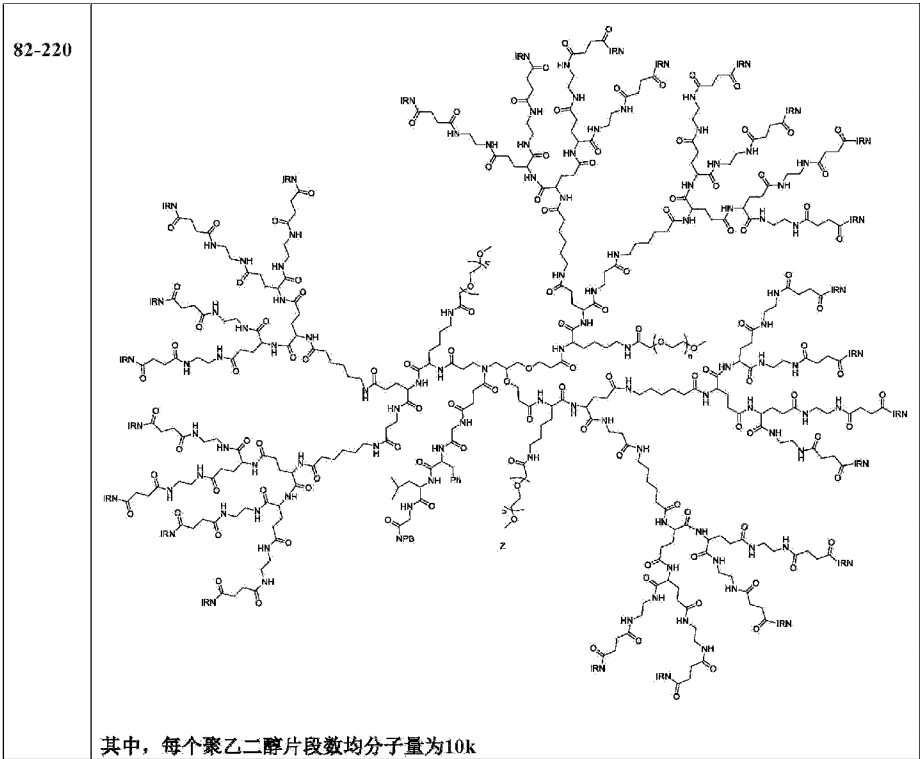


其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为10k

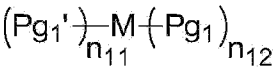


87-40	 其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为10k
87-42	 其中，每个聚乙二醇片段数均分子量为10k





[权利要求 9] 通式II所示的化合物或其药学上可接受的盐，



式 II

其中，Pg₁和Pg₁' 独立地为氢或氨基保护基，并且，Pg₁和Pg₁' 不同；优选地，所述氨基保护基选自烷基类保护基(例如Bn、Trt、DMB或PMB)和烷氧羰基类保护基(例如Boc、Fmoc、Cbz或Teoc；优选地，Pg₁为氢，Pg₁' 为氨基保护基；或者，Pg₁为氨基保护基，Pg₁' 为氢；

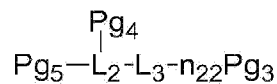
其余基团如权利要求1-8任一项中所定义。

[权利要求 10] 权利要求9所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自：

59-223	75-211	84-29
--------	--------	-------

88-88 	88-115 	

[权利要求 11] 通式III化合物或其药学上可接受的盐，



式 III

其中，各Pg₃独立地为氢或选自氨基和羧基保护基，所述氨基保护基选自烷氧羰基类保护基，例如Boc、Fmoc、Cbz或Teoc；所述羧基保护基选自酯类保护基，例如甲酯、乙酯、叔丁酯、烯丙酯或苄酯；优选地，各Pg₃独立地为氢或羧基保护基，例如酯类保护基，例如甲酯、乙酯、叔丁酯、烯丙酯或苄酯，优选叔丁酯或苄酯；优选地，各Pg₃相同，优选均为叔丁酯或苄酯；

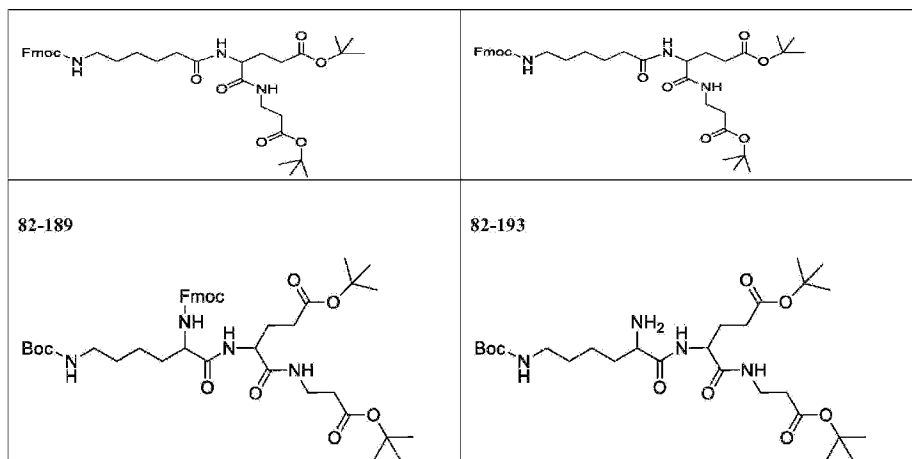
Pg₄为氢或为L₂的侧链保护基，优选地，所述保护基选自氨基保护基和羧基保护基，优选地，所述氨基保护基选自烷氧羰基类保护基，例如Boc、Fmoc、Cbz或Teoc，优选地，所述羧基保护基选自酯类保护基，例如甲酯、乙酯、叔丁酯、烯丙酯或苄酯，优选地，Pg₄为氨基保护基，优选地，Pg₄为Boc或Cbz；

Pg₅为氢或氨基保护基，所述氨基保护基选自烷氧羰基类保护基，例如Boc、Fmoc、Cbz或Teoc；优选地，Pg₅为氢或Fmoc；

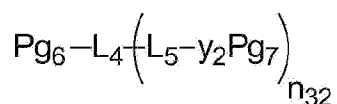
其余基团定义如权利要求1-8任一项中所定义。

[权利要求 12] 权利要求11所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自：

74-102	74-103
76-56	76-58
88-85	88-86
80-180	80-185
76-115	76-116
88-99	88-100
72-197	72-216



[权利要求 13] 通式IV化合物或其药学上可接受的盐，

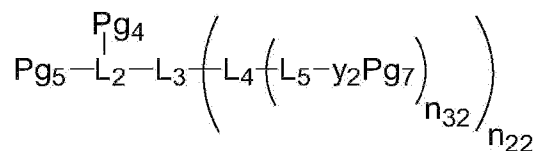


式 IV

其中，各Pg₆和Pg₇独立地为氢或选自氨基保护基，优选地，所述氨基保护基选自烷基类保护基(例如Bn、Trt、DMB或PMB)和烷氧羰基类保护基(例如Boc、Fmoc、Cbz或Teoc)；

其余各基团如权利要求1-8任一项中所定义。

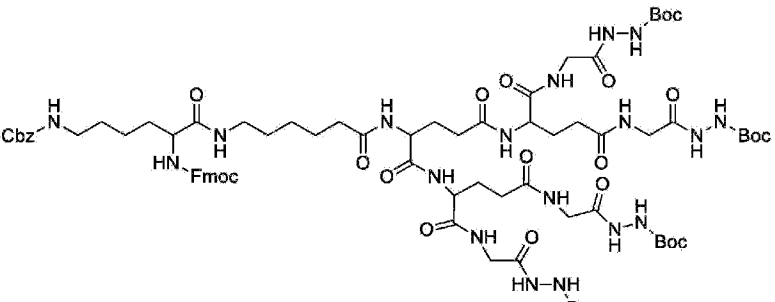
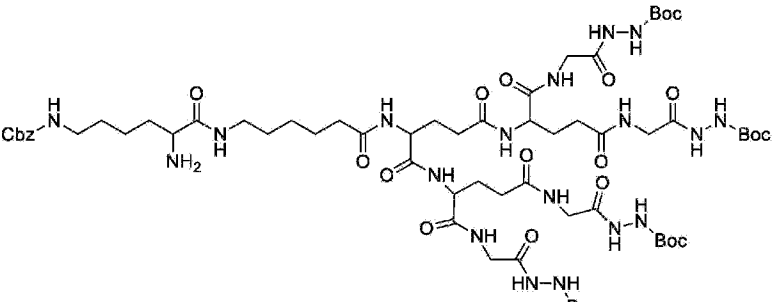
[权利要求 14] 通式V化合物或其药学上可接受的盐，



式 V

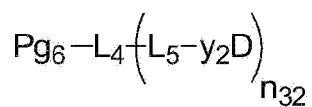
其中，各基团如权利要求1-13任一项中所定义。

[权利要求 15] 权利要求14所述化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自：

88-162	
88-164	

[权利要求 16]

通式VI所示化合物或其药学上可接受的盐，

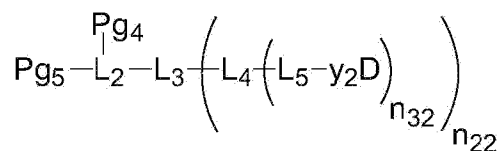


VI

其中，各基团如权利要求1-15任一项中所定义。

[权利要求 17]

通式VII所示化合物或其药学上可接受的盐，

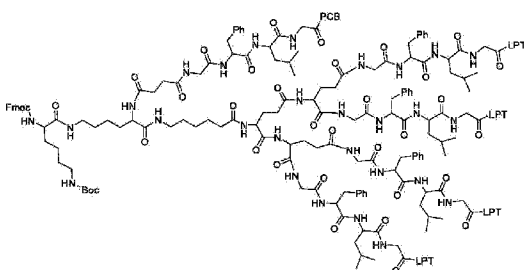
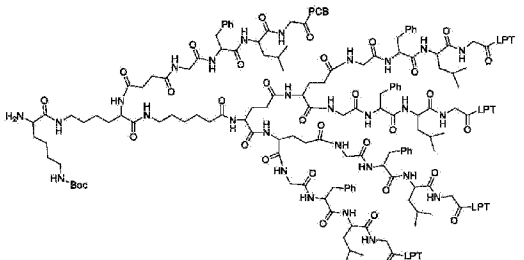


VII

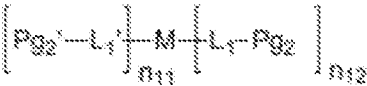
其中，各基团如权利要求1-16任一项中所定义。

[权利要求 18]

权利要求17所述化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自：

76-168	
76-169	

[权利要求 19] 通式VIII所示的化合物或其药学上可接受的盐，



VIII

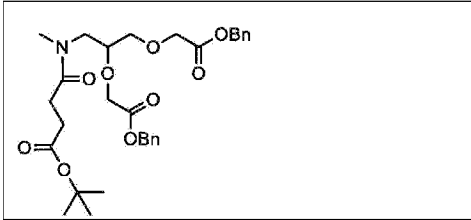
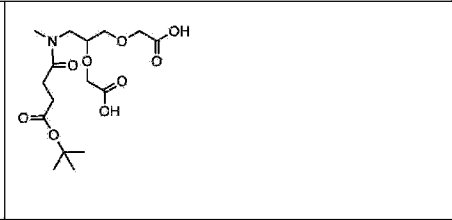
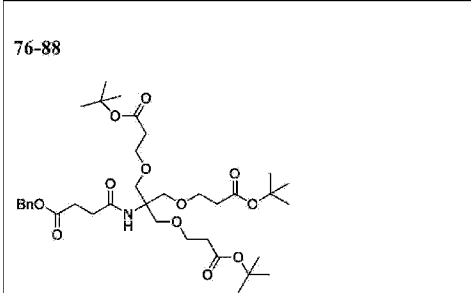
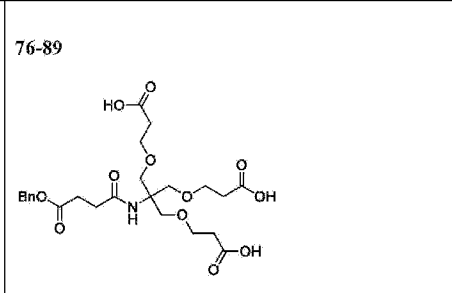
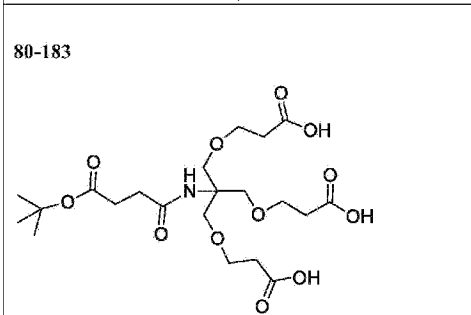
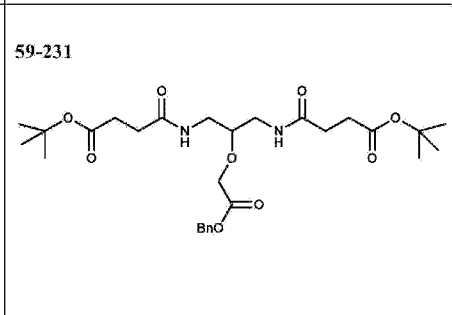
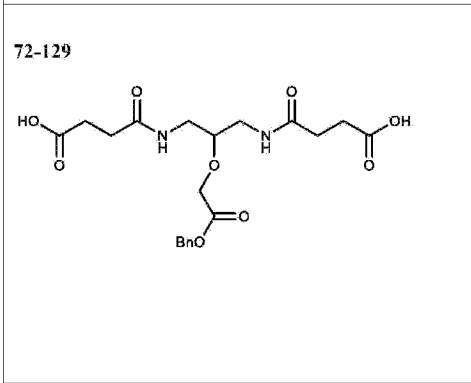
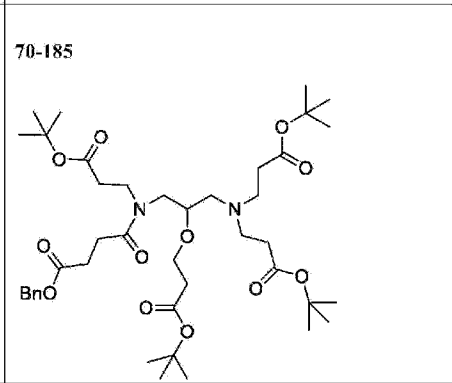
其中，各Pg₂和Pg₂’ 独立地为氢或羧基保护基，优选地，所述羧基保护基选自酯类保护基，例如甲酯、乙酯、叔丁酯、烯丙酯或苄酯；

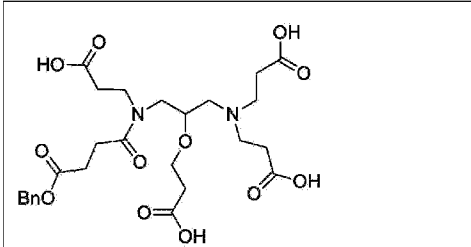
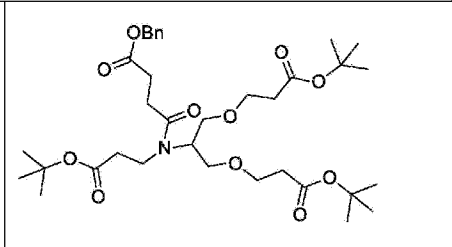
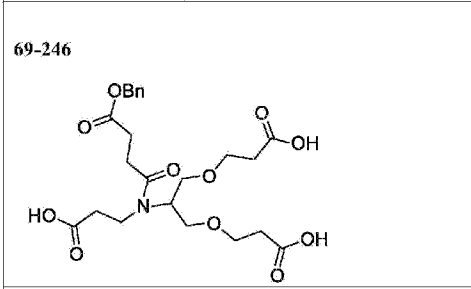
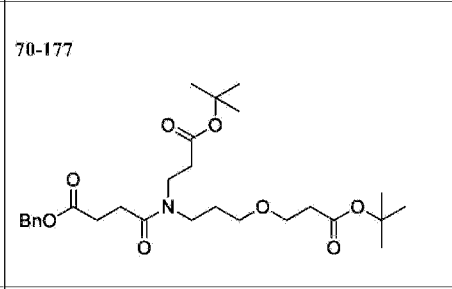
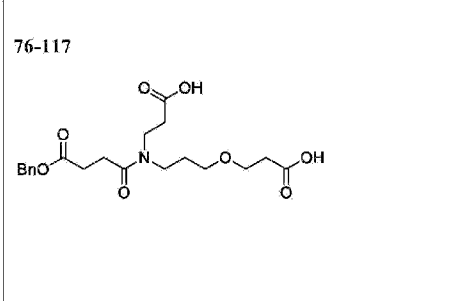
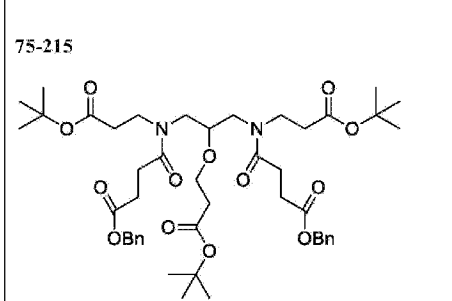
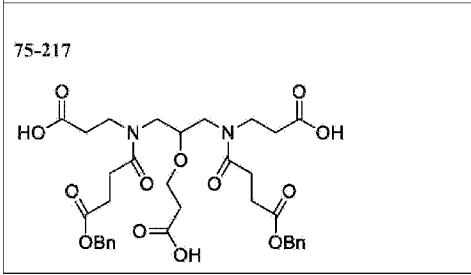
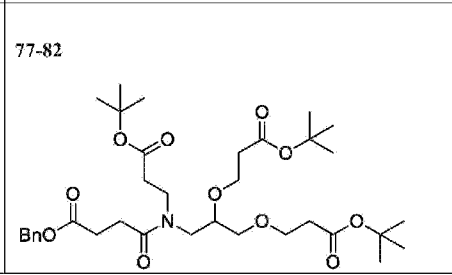
优选地，Pg₂为氢，Pg₂’ 为羧基保护基；Pg₂为羧基保护基，Pg₂’ 为氢；或者，Pg₂和Pg₂’ 均为羧基保护基(例如，叔丁酯或苄酯)，并且，Pg₂和Pg₂’ 不同；

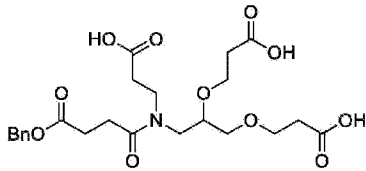
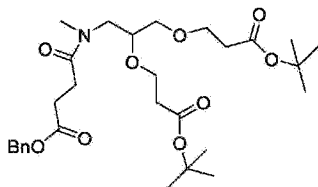
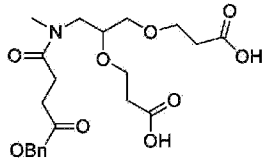
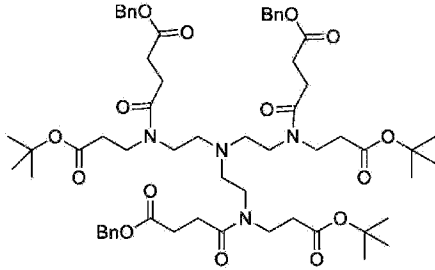
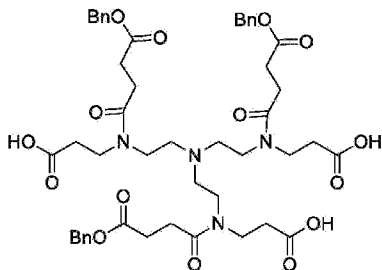
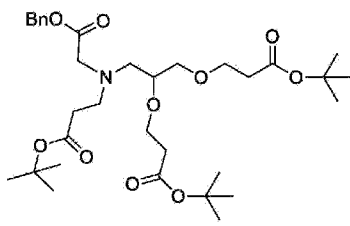
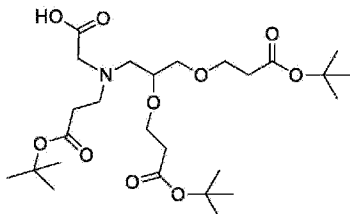
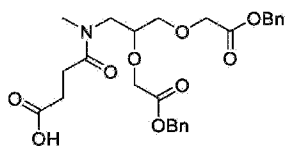
其余基团定义如权利要求1-18任一项中所定义。

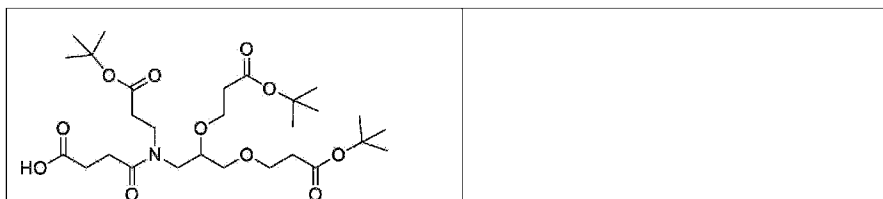
[权利要求 20] 权利要求19所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自：

81-65	81-82
-------	-------

	
76-88 	76-89 
80-183 	59-231 
72-129 	70-185 
70-186	69-243

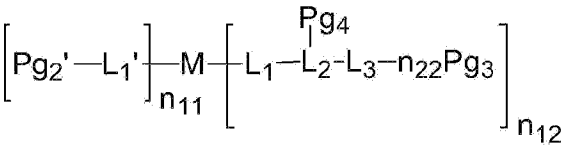
	
69-246 	70-177 
76-117 	75-215 
75-217 	77-82 

77-83 	84-35 
84-36 	88-101 
88-148 	76-149 
76-155 	76-199 
82-184	



[权利要求 21]

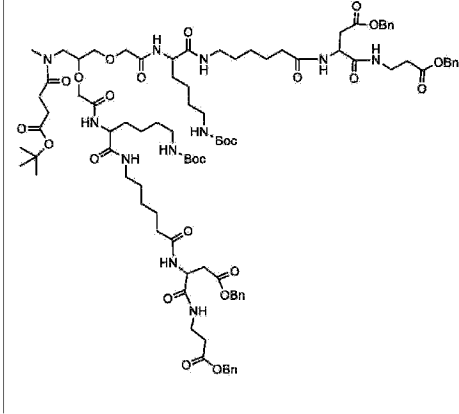
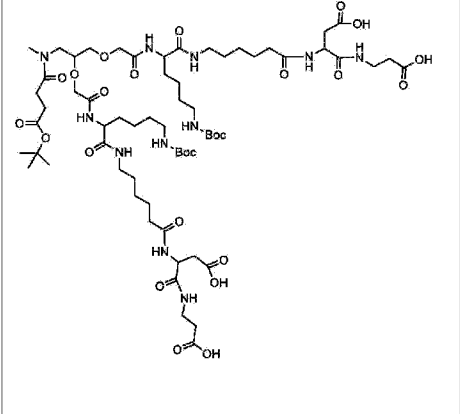
通式IX所示化合物或其药学上可接受的盐，

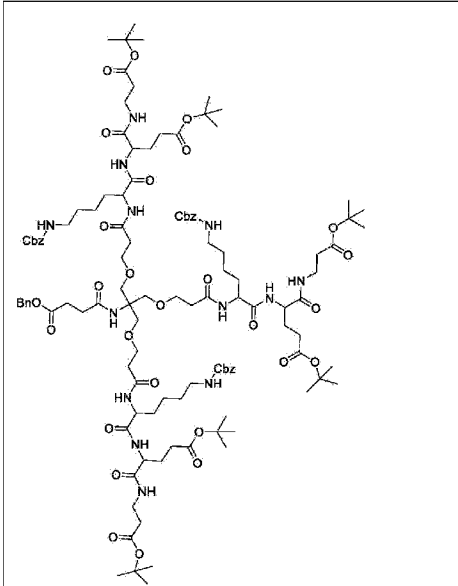
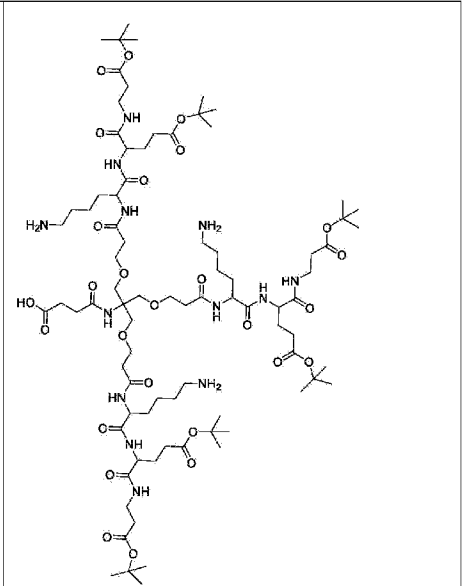
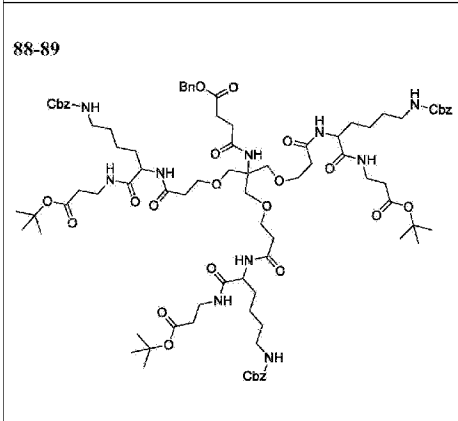
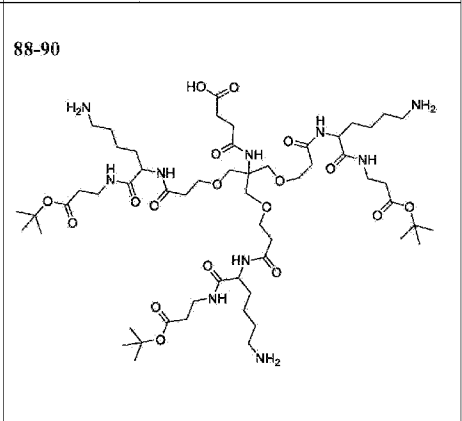


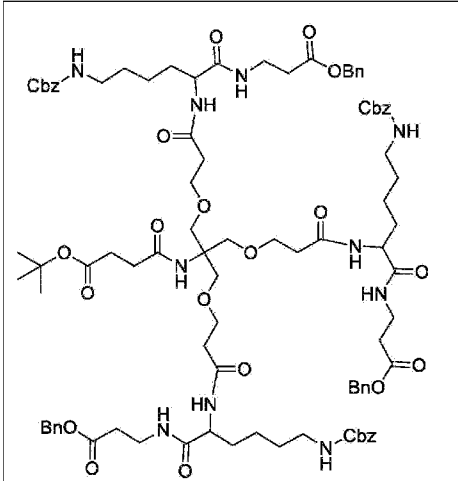
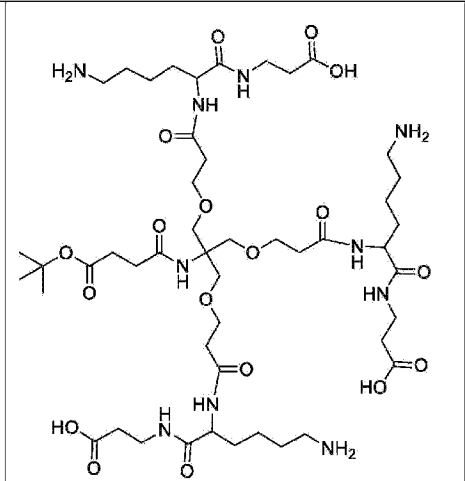
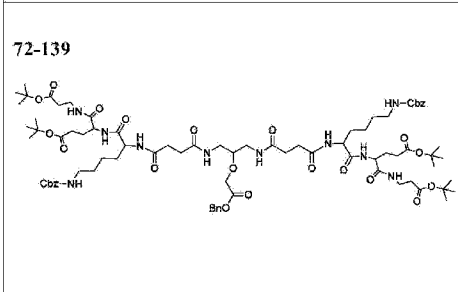
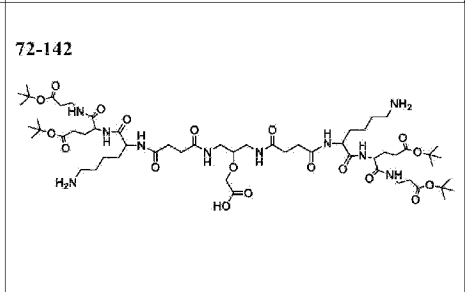
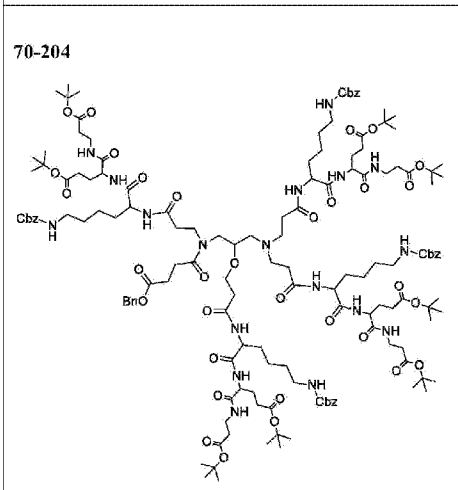
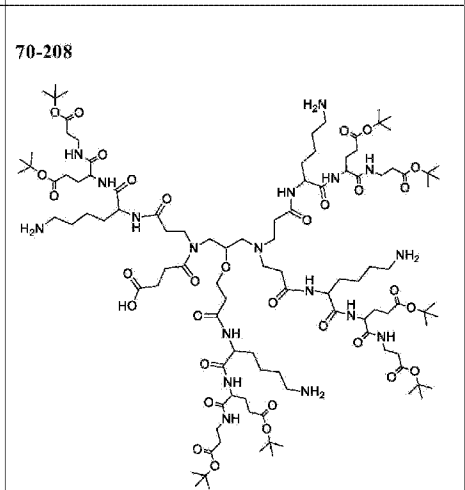
IX

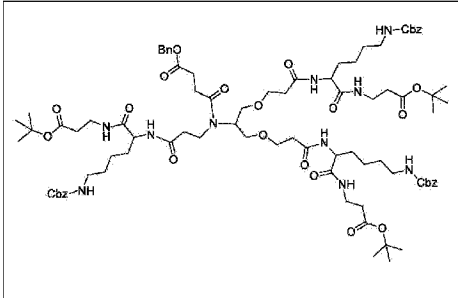
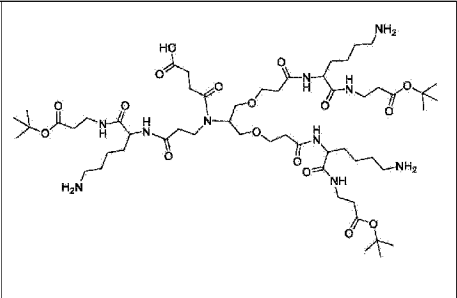
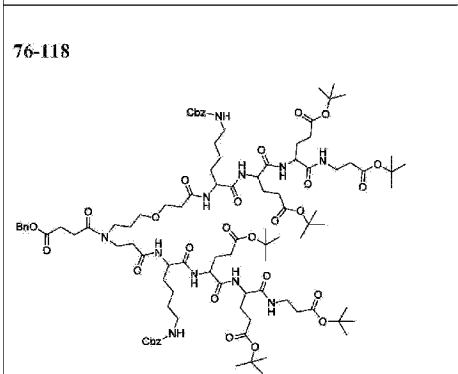
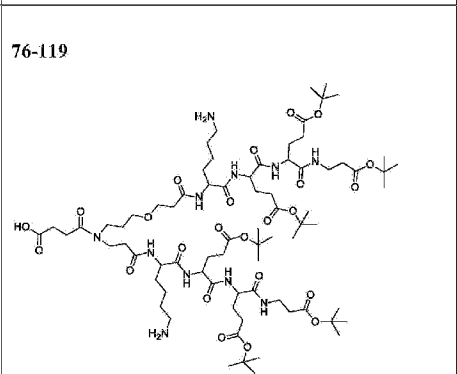
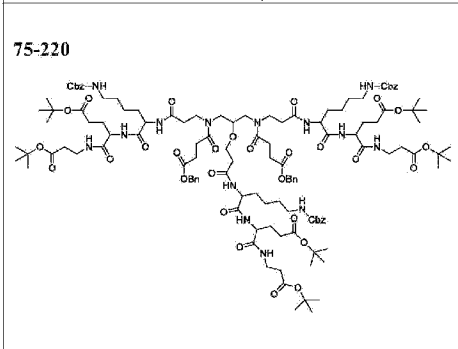
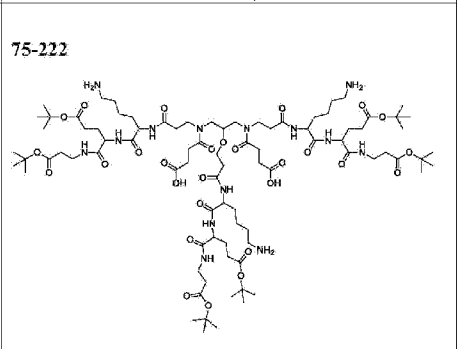
其中，各基团如权利要求1-20任一项中所定义。

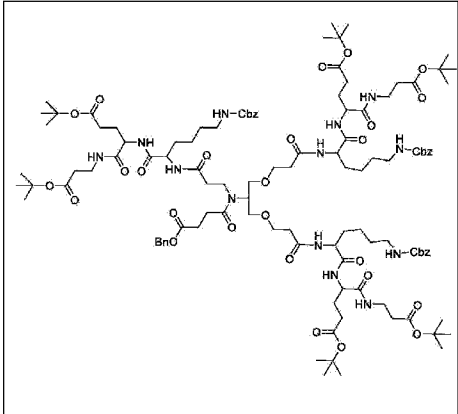
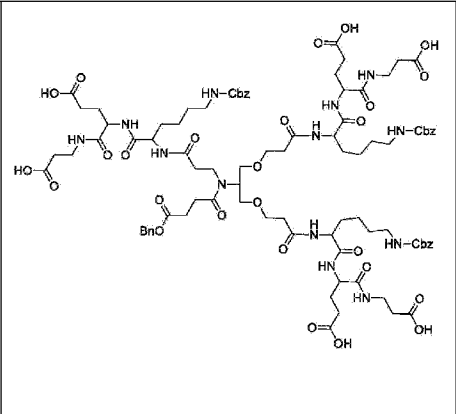
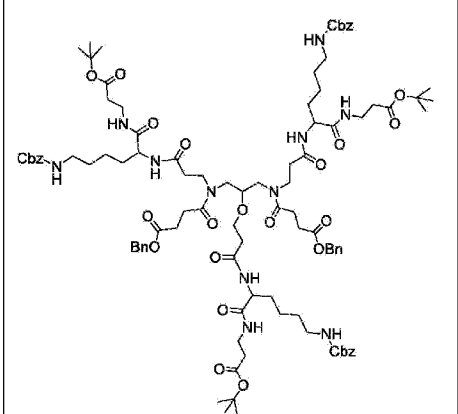
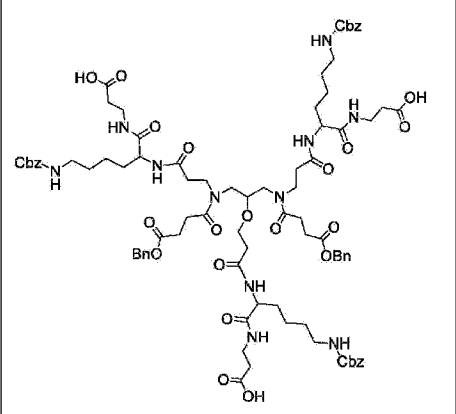
[权利要求 22] 权利要求21所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自：

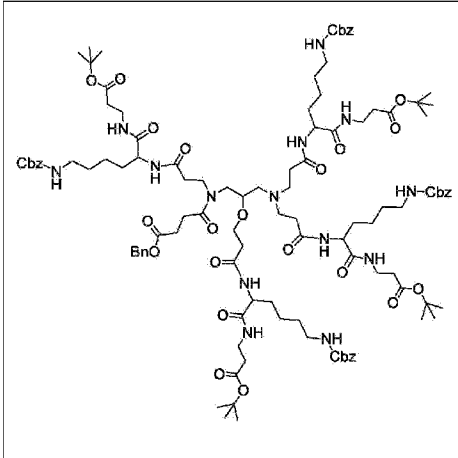
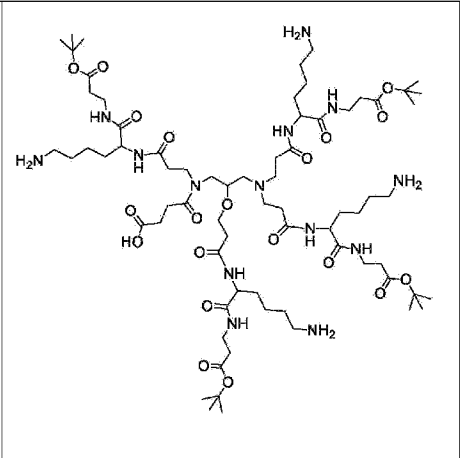
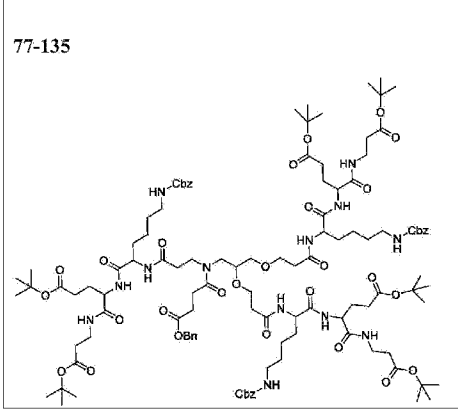
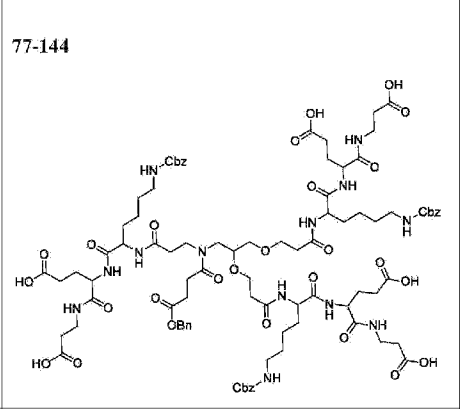
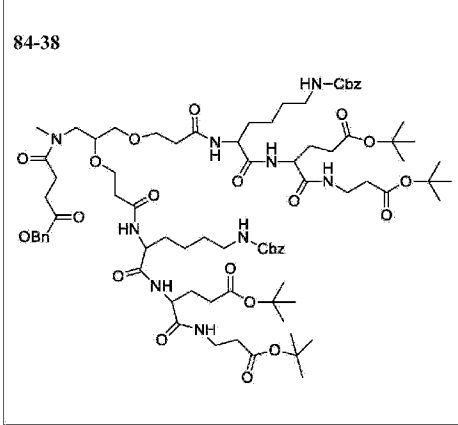
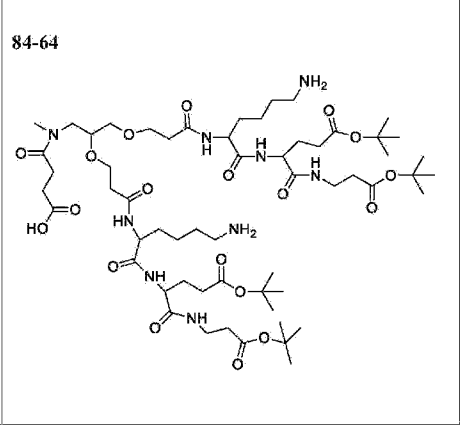
81-85 	81-197 
76-99	76-103

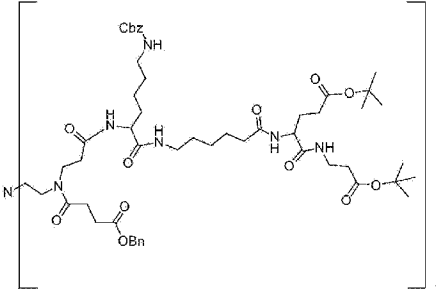
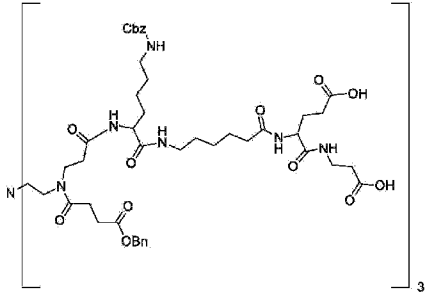
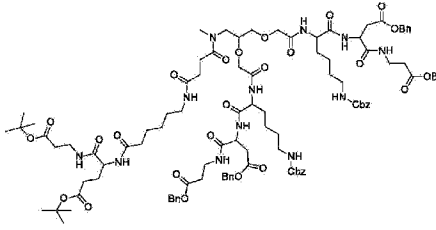
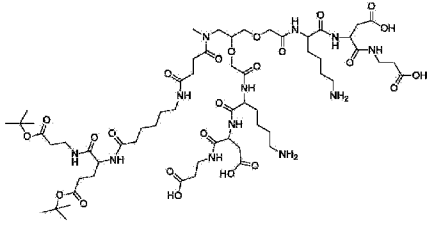
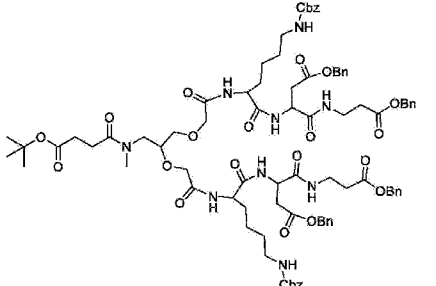
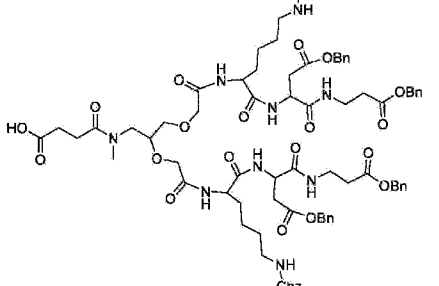
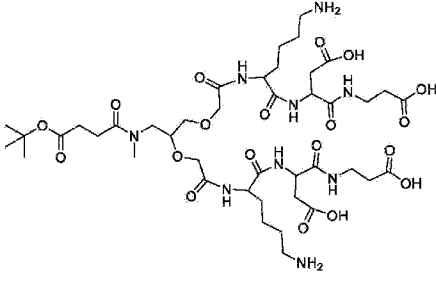
	
88-89 	88-90 
80-186	78-108

	
72-139 	72-142 
70-204 	70-208 
69-251	69-257

	
76-118 	76-119 
75-220 	75-222 
74-130	74-214

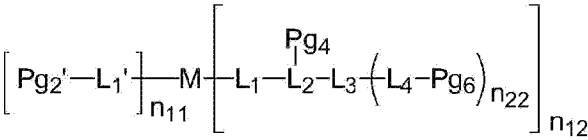
 Chemical structure of compound 85-55, a complex molecule featuring multiple amide bonds, a central ether linkage, and various protecting groups including Cbz and BnO.	 Chemical structure of compound 85-61, a complex molecule featuring multiple amide bonds, a central ether linkage, and various protecting groups including Cbz and BnO.
85-55 	85-61 
71-264	71-274

	
77-135	77-144
	
84-38	84-64
	

88-149 	88-165 
76-203 	76-231 
72-217 	72-218 
72-226	
	

[权利要求 23]

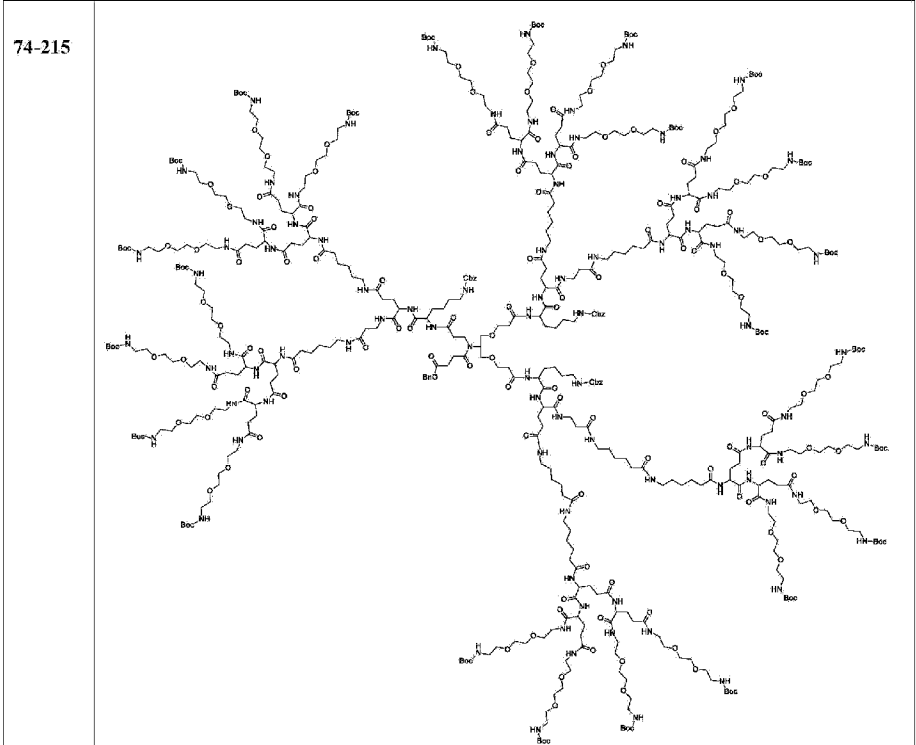
通式X所示化合物或其药学上可接受的盐，

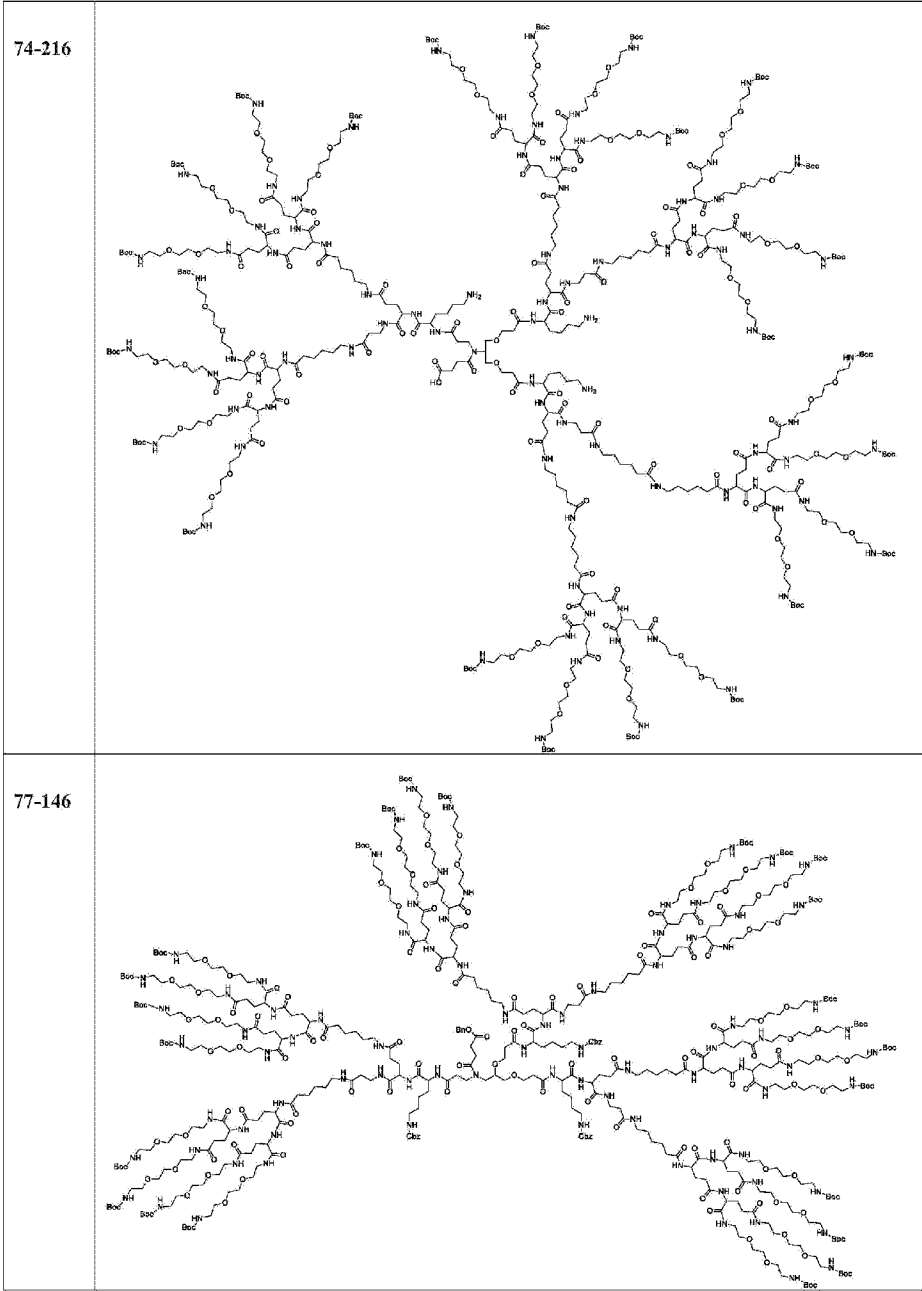


X

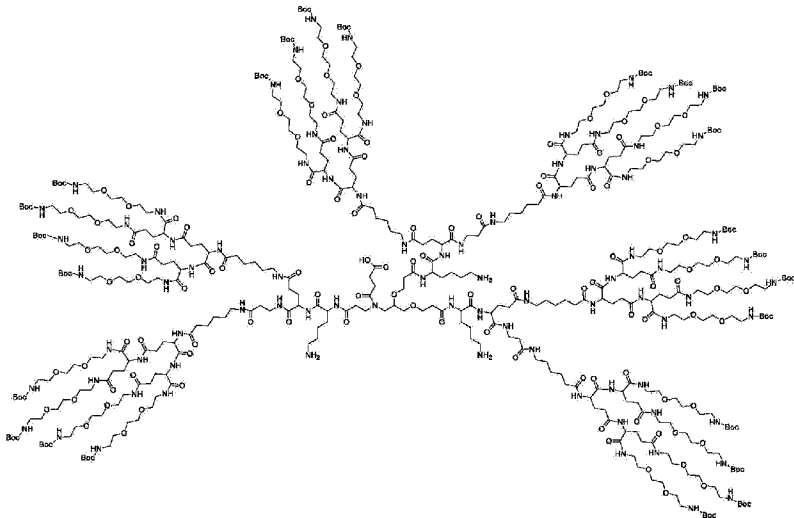
其中，各基团如权利要求1-22任一项中所定义。

[权利要求 24] 权利要求23所述化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自：

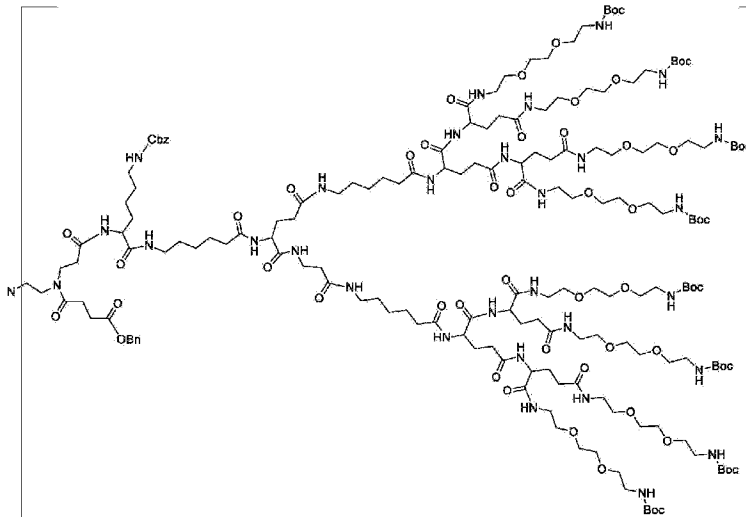


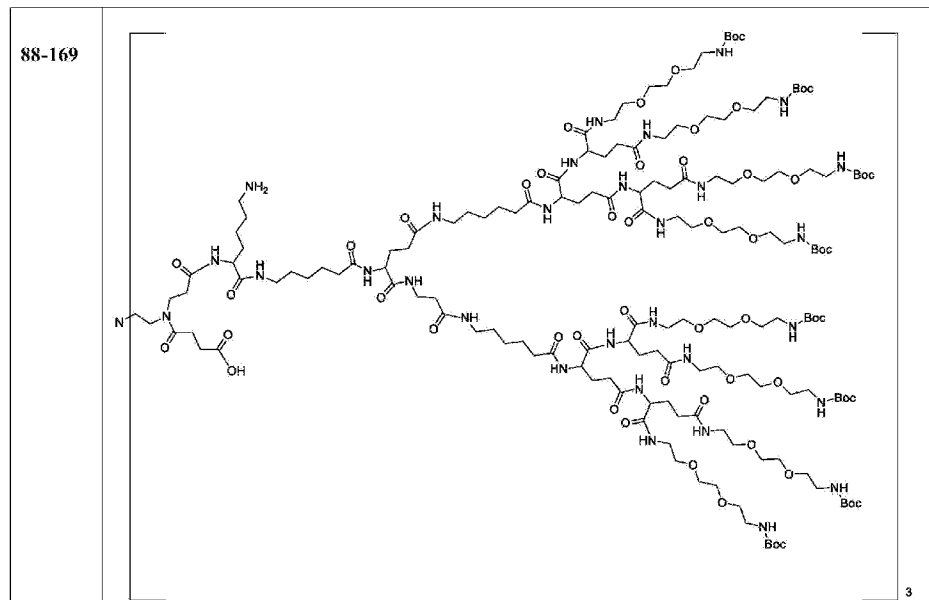


77-149

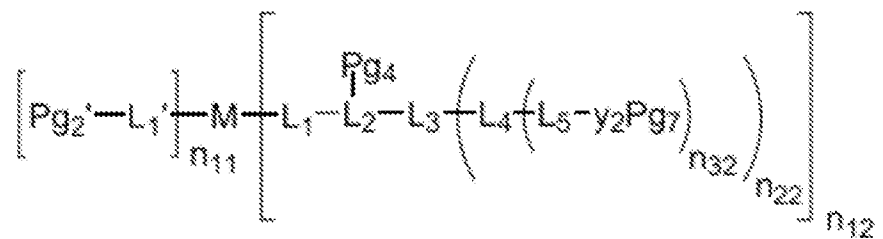


88-168





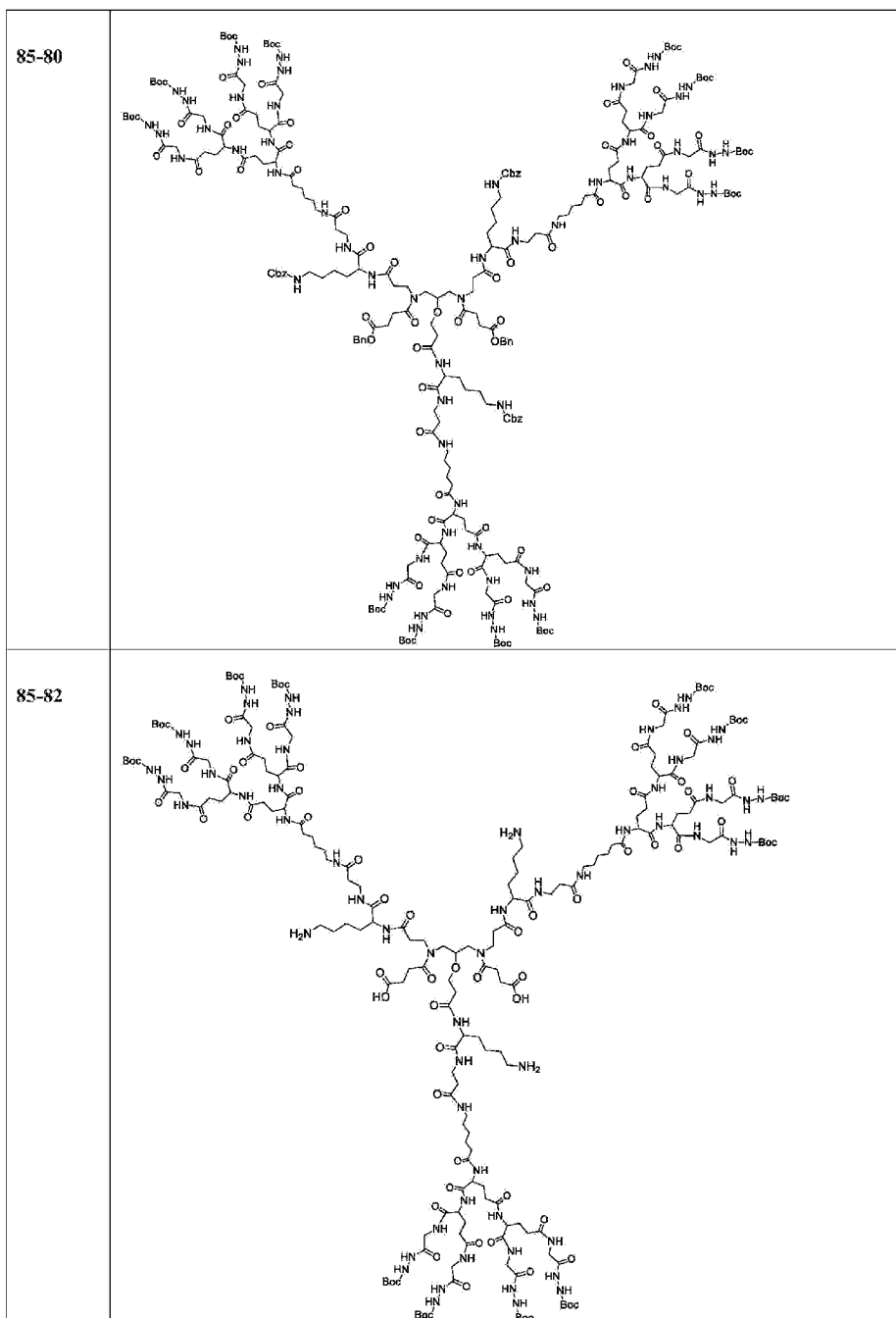
[权利要求 25] 通式XI所示化合物或其药学上可接受的盐，



XI

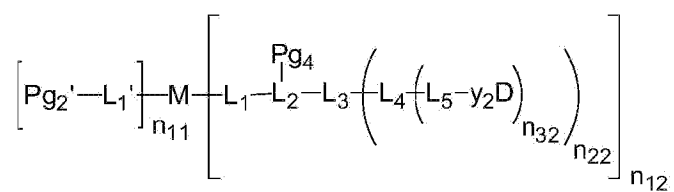
其中各基团如权利要求1-24任一项中所定义。

[权利要求 26] 权利要求25所述化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自：



[权利要求 27]

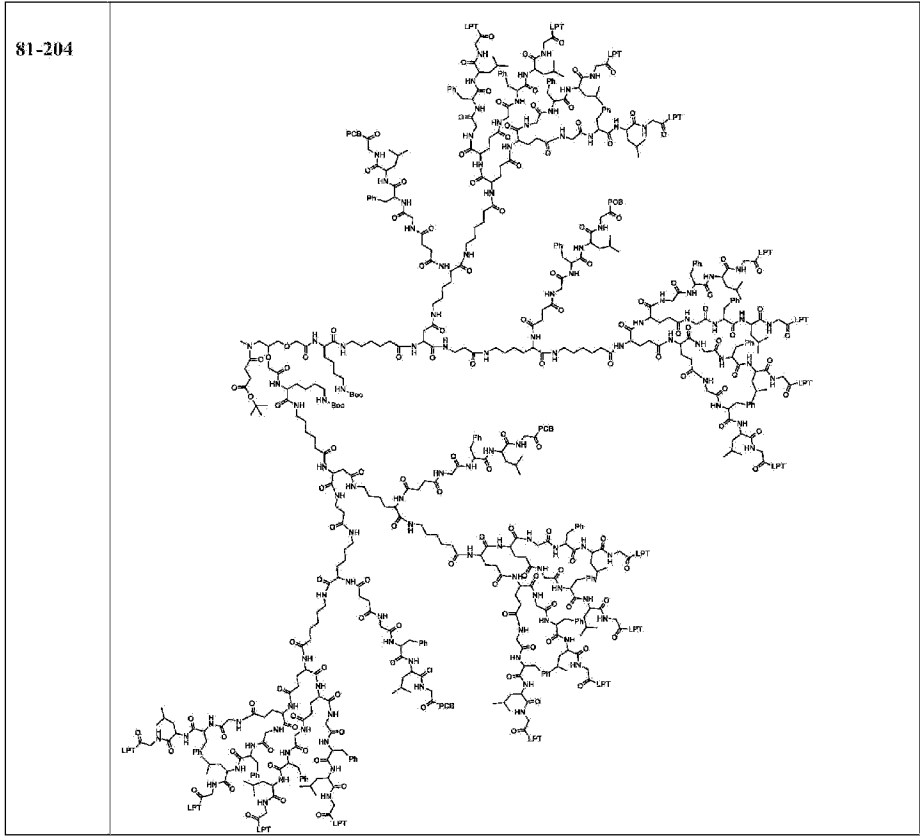
通式XII所示化合物或其药学上可接受的盐，

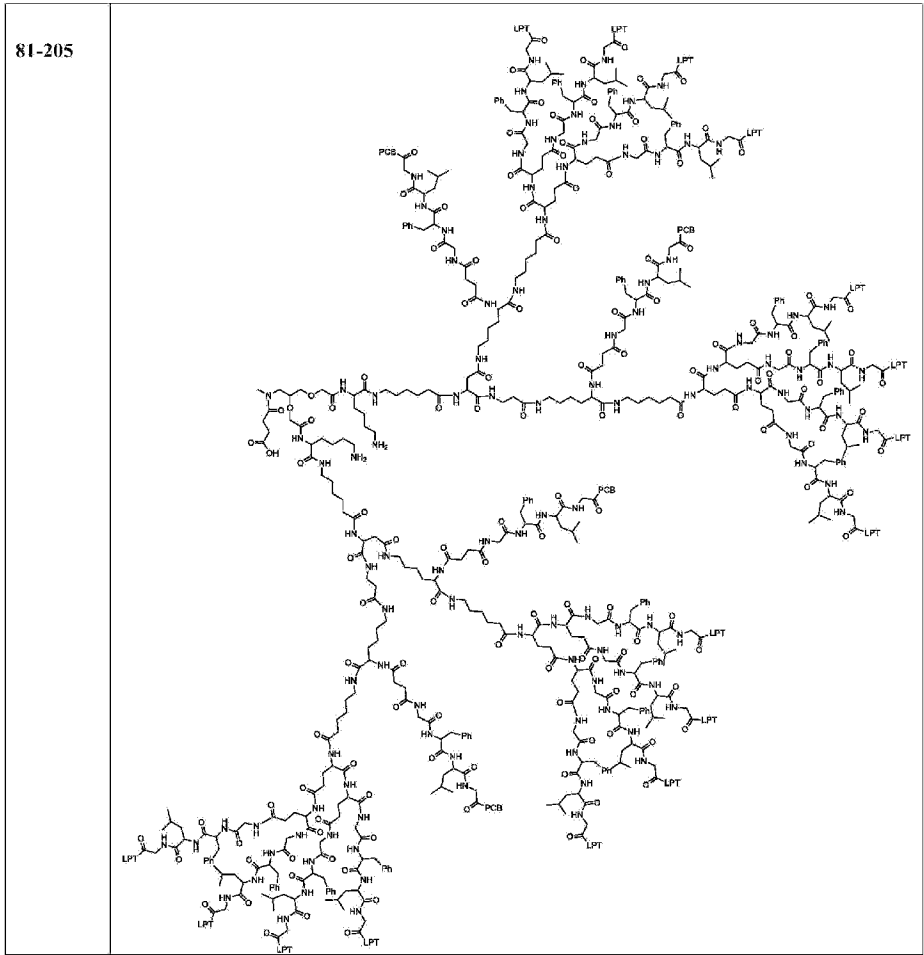


XII

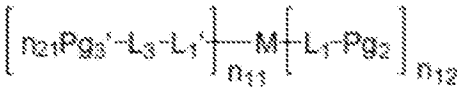
其中，各基团如权利要求1-26任一项中所定义。

[权利要求 28] 权利要求27所述化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自：





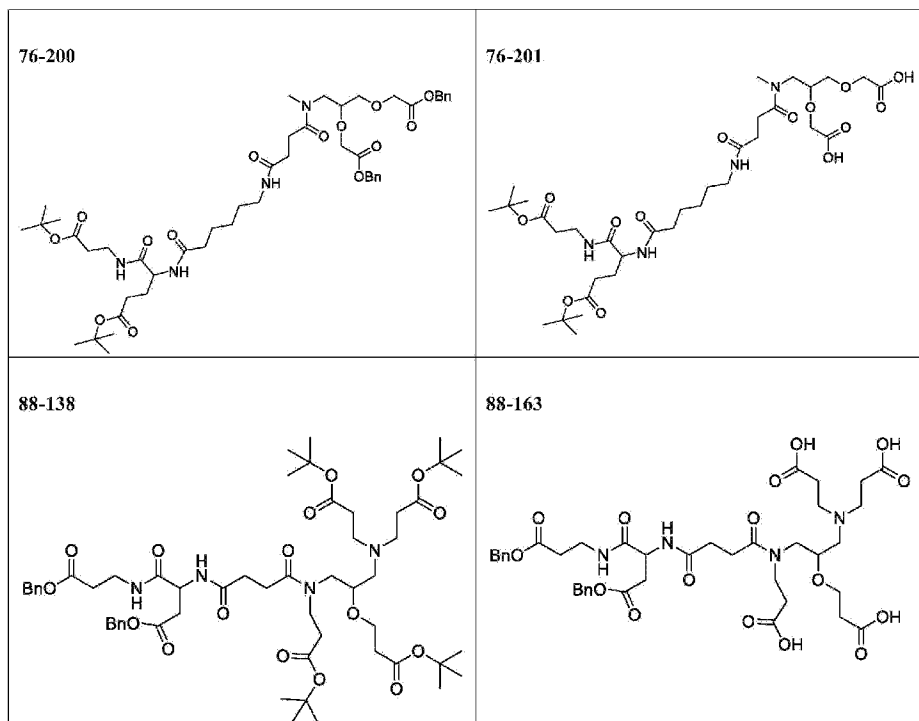
[权利要求 29] 通式XIII所示化合物或其药学上可接受的盐，



XIII

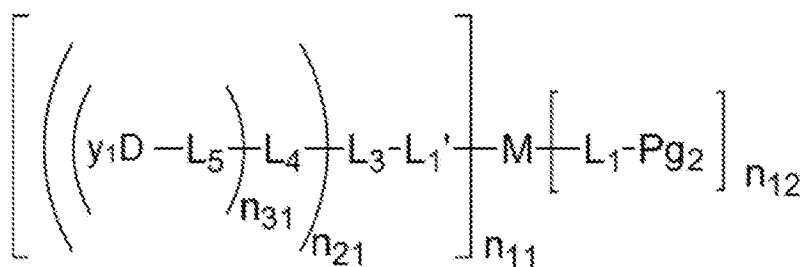
其中各基团如权利要求1-28任一项中所定义。

[权利要求 30] 权利要求29所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自：



[权利要求 31]

通式XIV所示化合物或其药学上可接受的盐，



XIV

其中，各基团如权利要求1-30任一项中所定义。

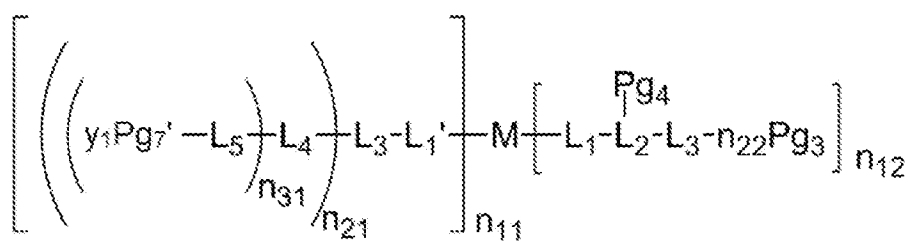
[权利要求 32]

权利要求31所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自：

76-156	
76-170	
82-185	
82-196	

[权利要求 33]

通式XV所示化合物或其药学上可接受的盐，

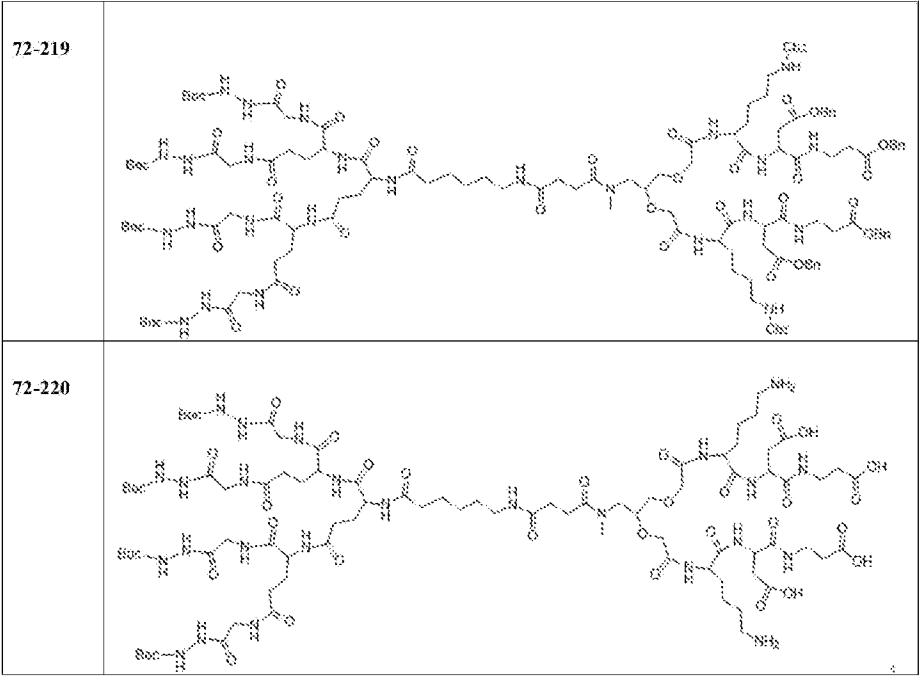


XV

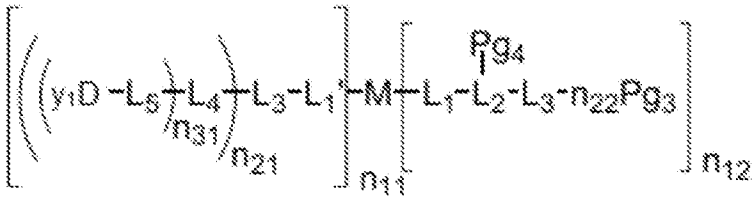
其中， Pg_7' 为氢或选自氨基和羧基保护基；优选地，所述氨基保护基选自烷基类保护基(例如Bn、Trt、DMB或PMB)和烷氧羰基类保护基(例如Boc、Fmoc、Cbz或Teoc)，所述羧基保护基选自酯类保护基(例如甲酯、乙酯、叔丁酯、烯丙酯或苄酯)；

其余基团如权利要求1-32任一项中所定义。

[权利要求 34] 权利要求33所述化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自：



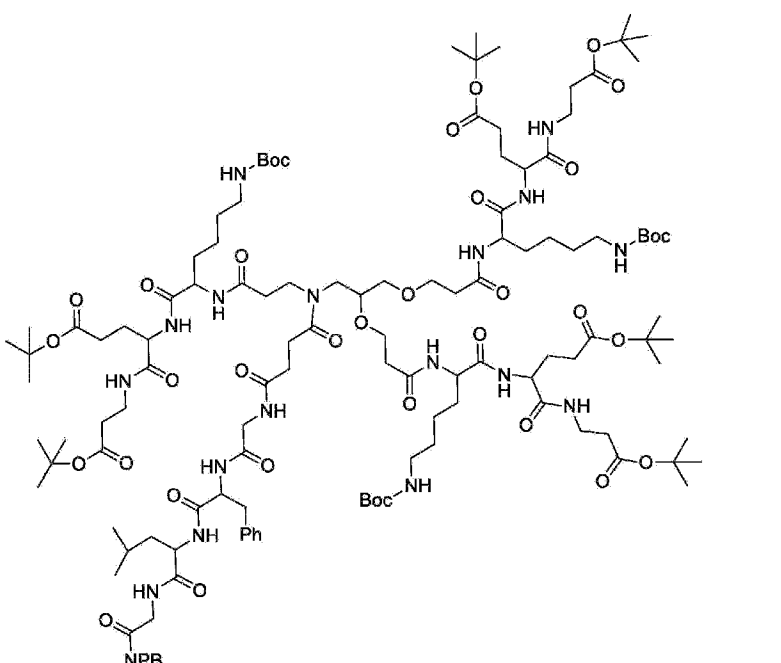
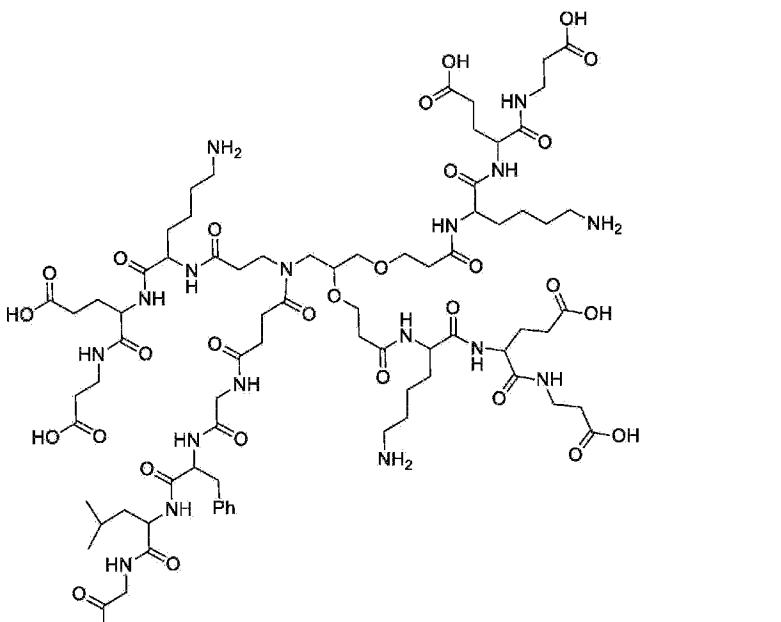
[权利要求 35] 通式XVI所示化合物或其药学上可接受的盐，



XVI

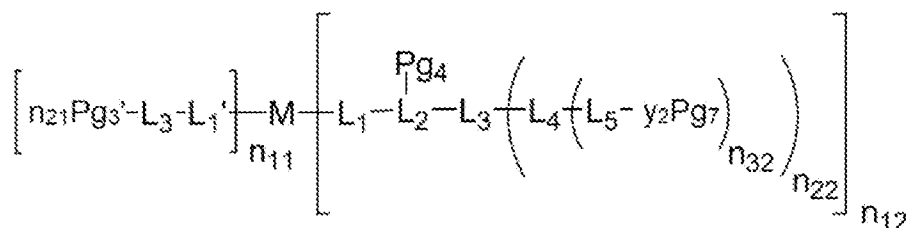
其中各基团如权利要求1-34任一项中所定义。

[权利要求 36] 权利要求35所述化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自：

82-197	 Chemical structure of compound 82-197, a complex polypeptide derivative. It features a central backbone with multiple side chains, including tert-butoxycarbonyl (Boc) protecting groups, a phenyl group (Ph), and a non-polar building block (NPB). The structure is highly branched and contains several amide bonds.
82-200	 Chemical structure of compound 82-200, a complex polypeptide derivative. It features a central backbone with multiple side chains, including carboxylic acid groups (COOH), amine groups (NH₂), a phenyl group (Ph), and a non-polar building block (NPB). The structure is highly branched and contains several amide bonds.

[权利要求 37]

通式XVII所示化合物或其药学上可接受的盐，



XVII

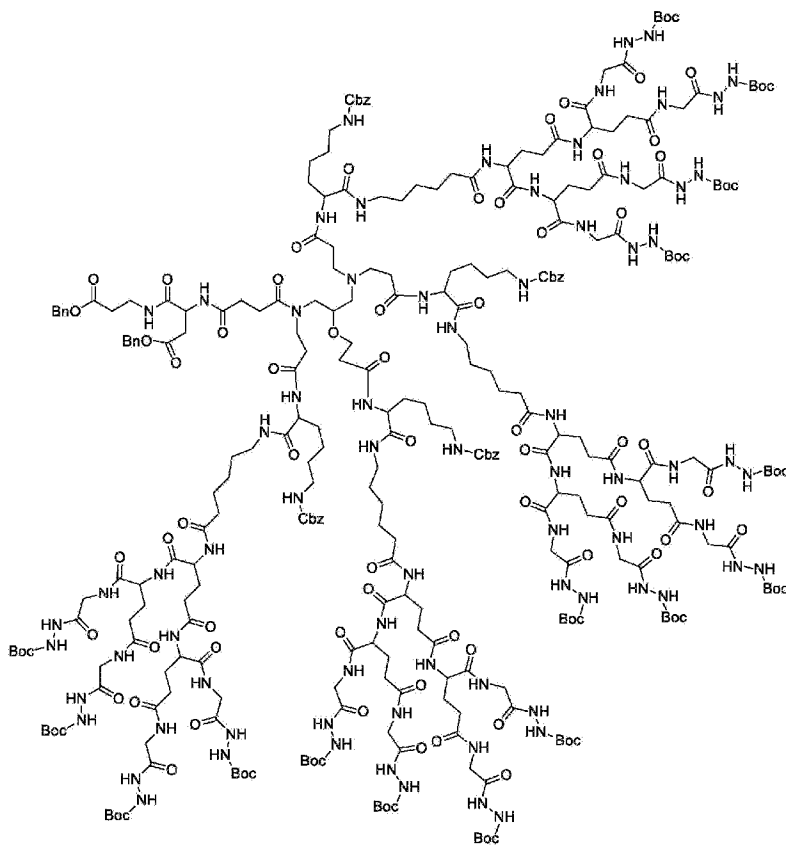
其中，各 Pg_3' 独立地为氢或选自氨基和羧基保护基，所述氨基保护基选自烷氧羰基类保护基，例如Boc、Fmoc、Cbz或Teoc；所述羧基保护基选自酯类保护基，例如甲酯、乙酯、叔丁酯、烯丙酯或苄酯；优选地，各 Pg_3 独立地为氢或羧基保护基，例如酯类保护基，例如甲酯、乙酯、叔丁酯、烯丙酯或苄酯，优选叔丁酯或苄酯；优选地，各 Pg_3 相同，优选均为叔丁酯或苄酯；

其余各基团如权利要求1-36任一项中所定义。

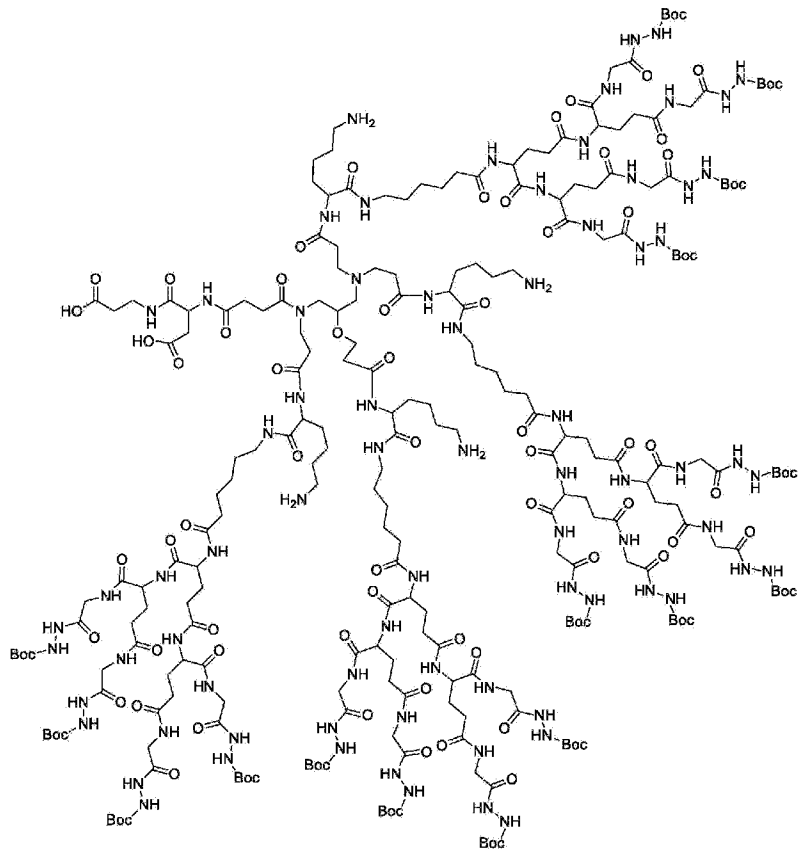
[权利要求 38]

权利要求37任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自：

88-166

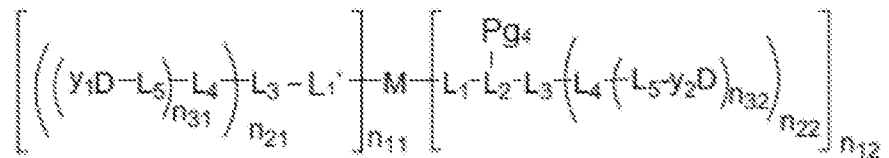


88-211



[权利要求 39]

通式XVIII所述化合物或其药学上可接受的盐，



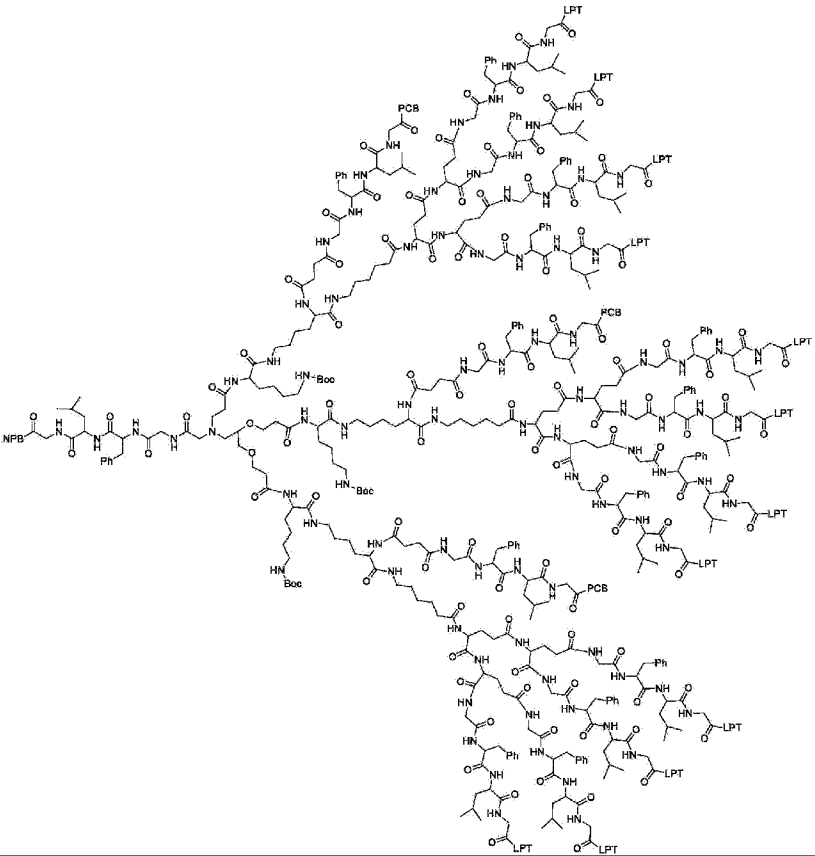
XVIII

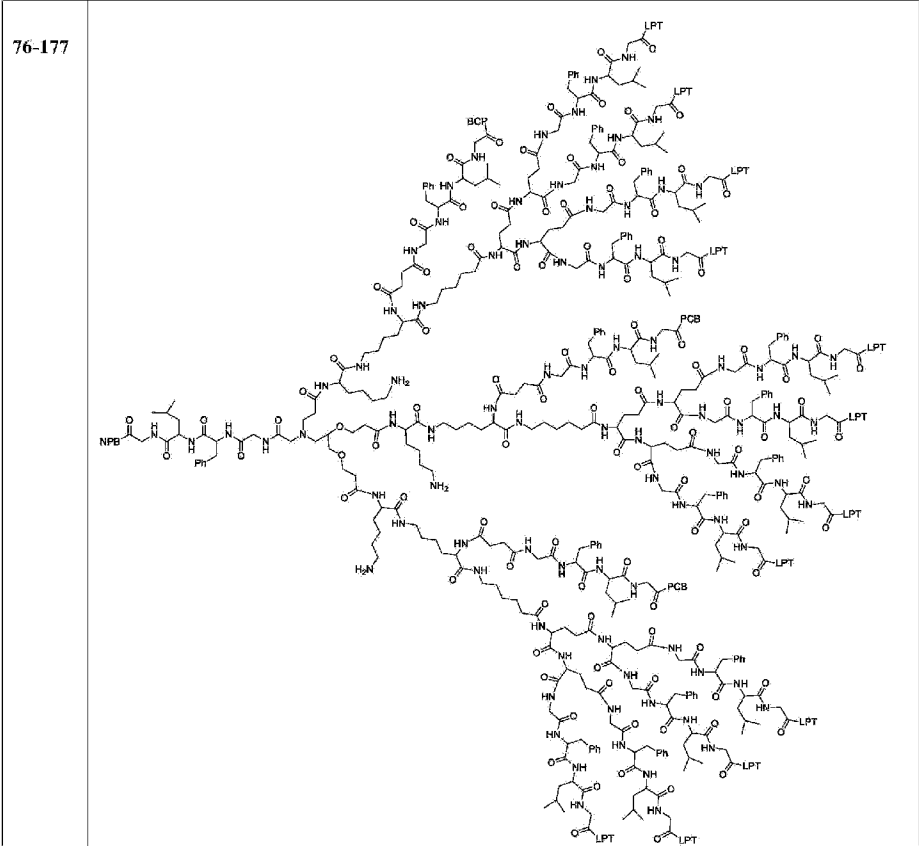
其中，各基团如权利要求1-38任一项中所定义。

[权利要求 40]

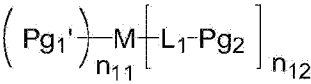
权利要求39所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，所述化合物选自：

76-171





[权利要求 41] 通式XIX所示化合物或其药学上可接受的盐，

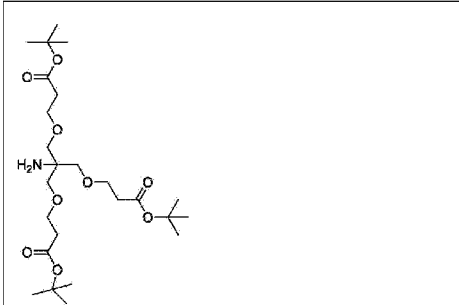
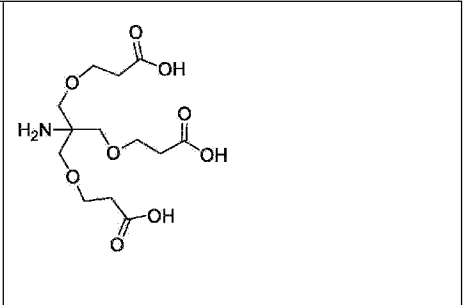
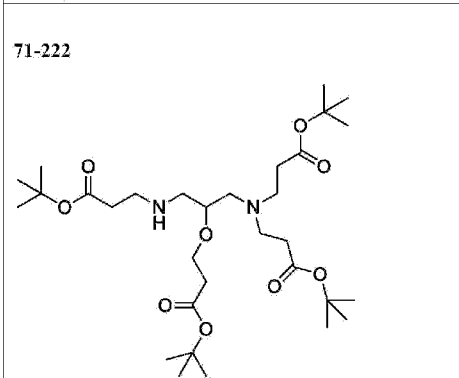
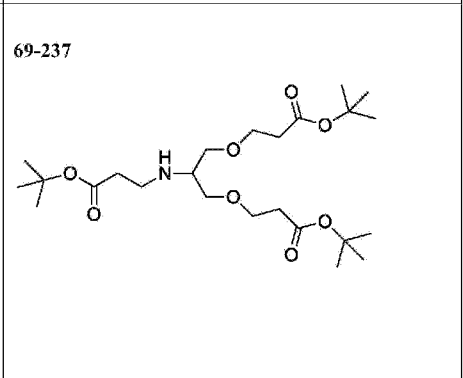
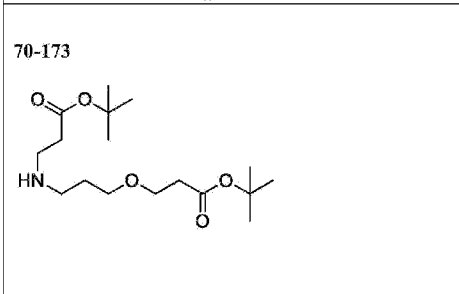
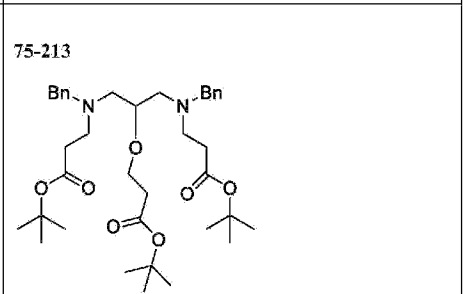
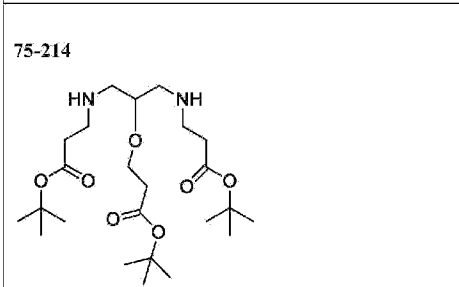
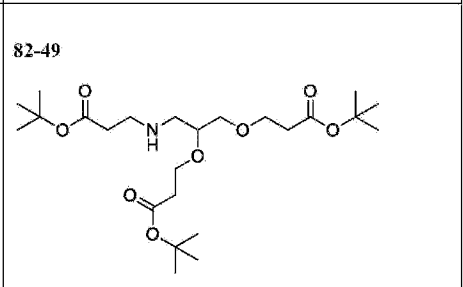


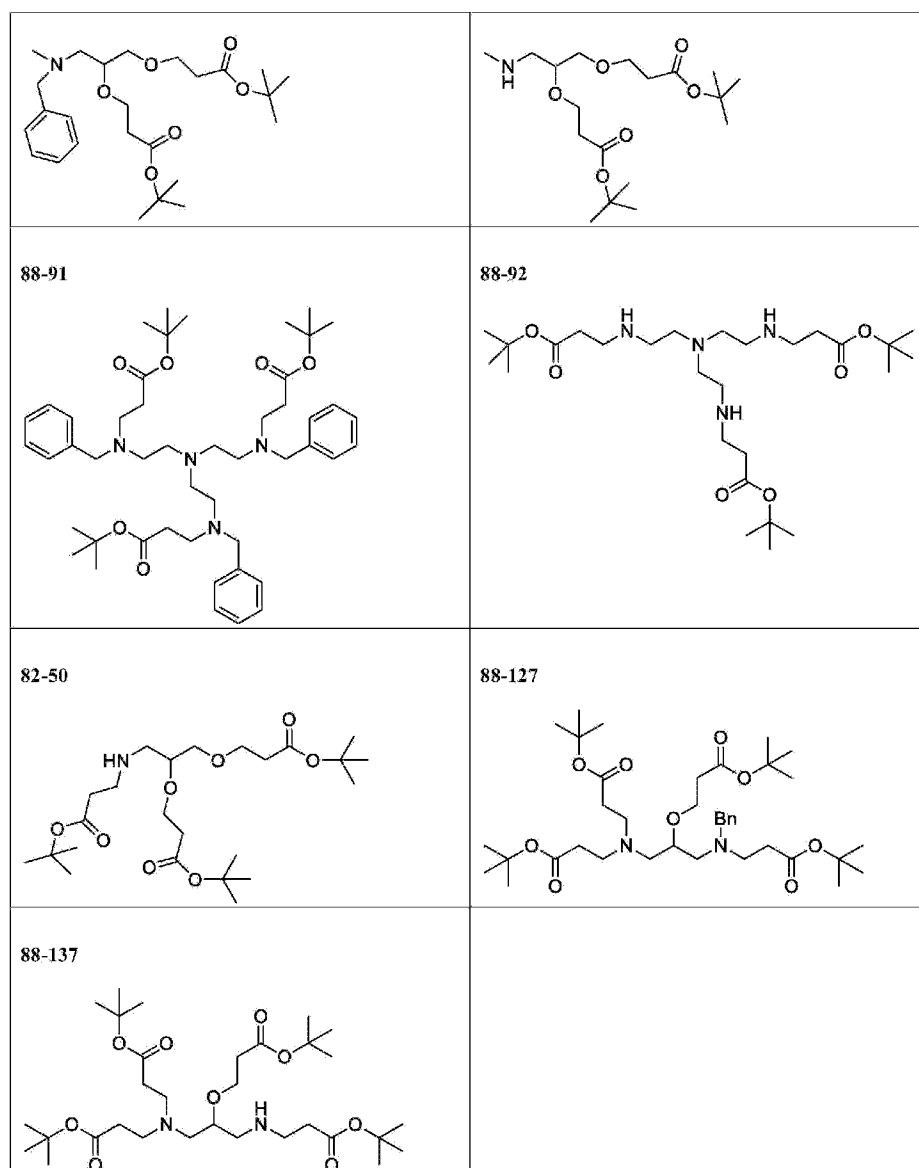
XIX

其中，各基团如权利要求1-40任一项中所定义。

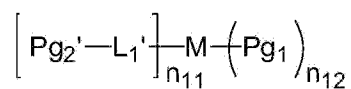
[权利要求 42] 权利要求41所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自：

76-84	78-50
-------	-------

	
71-222 	69-237 
70-173 	75-213 
75-214 	82-49 
84-30	84-31



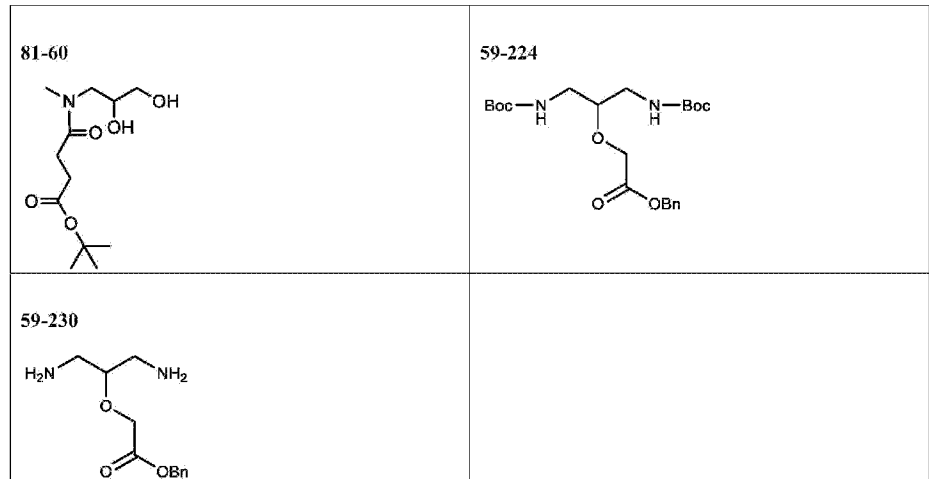
[权利要求 43] 通式XX所示化合物或其药学上可接受的盐，



XX

其中，各基团如权利要求1-42任一项中所定义。

[权利要求 44] 权利要求43所述化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自：



- [权利要求 45] 一种药物组合物，其含有治疗和/或预防疾病有效量的权利要求1-8任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐；
- 优选地，所述组合物还含有一种或多种药学上可接受的辅料；
- 优选地，所述药物组合物被制成注射剂的形式。
- [权利要求 46] 一种注射液，其包含权利要求1-8任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求45所述的药物组合物；
- 优选地，所述注射液以生理盐水作为载体。
- [权利要求 47] 权利要求1-8任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗和/或预防疾病(例如癌症)的药物中的用途；
- 优选地，所述癌症选自：结肠癌、白血病、淋巴瘤、膀胱癌、骨癌、脑瘤、髓母细胞瘤、胶质瘤、乳腺癌、腺瘤/类癌、肾上腺皮质癌、胰岛细胞癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、结肠直肠癌、皮肤癌、食管癌、眼癌、胆囊癌、胃癌、头颈癌、肝癌、黑色素瘤、卡波氏肉瘤、肾癌、口腔癌、肺癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、甲状腺癌、甲状旁腺阴茎癌、前列腺癌、尿道癌、阴道癌、外阴癌、肛门癌、肉瘤，以及所述癌症的转移。
- [权利要求 48] 权利要求9-44任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途，优选地，所述药物选自权利要求1-8任一项所述化合物或其药学上可接受的盐。

[权利要求 49]

制备权利要求1-8任一项所述通式I化合物的方法，其选自以下路线：

路线1：

(1)将式XII化合物与连有活化基团的PEG反应，得到中间体1-1；

(2)将步骤(1)得到的中间体1-1与 $\left(\left(\text{D-L}_3 \right)_{n_{21}} \text{L}_4 \right)_{n_{22}} \text{L}_3\text{-H}$ 反应，得到所述通

式I化合物；

路线2：

(1)将式IX化合物与连有活化基团的PEG反应，得到中间体2-1；

(2)将步骤(1)得到的中间体2-1直接与 $\left(\left(\text{D-L}_3 \right)_{n_{21}} \text{L}_4 \right)_{n_{22}} \text{L}_3\text{-H}$ 反应，或分步

连接 $\left(\left(\text{D-L}_3 \right)_{n_{21}} \text{L}_4 \right)_{n_{22}} \text{L}_3\text{-H}$ 的片段(例如，分步连接L₃、L₄、L₅和D，或L₃-

(L₄)_{n₂₁}、L₅和D，或L₃-(L₄)_{n₂₁}、L₅-y₁D，或L₃-(L₄-(L₅)_{n₃₁})_{n₂₁}和D)，得到中间体2-2；

(3)将步骤(2)得到的中间体2-2直接与式VI化合物反应，或分步与式IV化合物和所述细胞毒性药物反应，或分步连接L₄、L₅-y₂D，或分步连接L₄、L₅和D，得到式I化合物；

或者，调换步骤(2)和步骤(3)的顺序；

路线3：

(1)将路线2步骤(1)得到的中间体2-1与式VI化合物反应，得到中间体3-1；

(2)将步骤(1)得到的中间体3-1与 $\left(\left(\text{D-L}_3 \right)_{n_{21}} \text{L}_4 \right)_{n_{22}} \text{L}_3\text{-H}$ 反应，得到所述式I

化合物；

路线4：

(1)将式X化合物与连有活化基团的PEG反应，得到中间体4-1；

(2)将步骤(1)得到的中间体4-1与
$$\text{H-L}_3\left[\text{L}_4\begin{array}{l} \nearrow n_{31}'\text{Pg}_6' \\ \searrow (\text{L}_5\text{-y}_1\text{D})_{n_{31}'} \end{array}\right]_{n_{21}}$$
 反应,得到

中间体4-2,其中, $n_{31}' + n_{31}'' = n_{31}$;

(3)将步骤(2)得到的中间体4-2与 $\text{H-L}_5\text{-y}_2\text{D}$ 反应,得到中间体4-3;

(4)将步骤(3)得到的中间体4-3与 $\text{H-L}_5\text{-y}_1\text{D}$ 反应,得到所述式I化合物;

或者,将步骤(2)中
$$\text{H-L}_3\left[\text{L}_4\begin{array}{l} \nearrow n_{31}'\text{Pg}_6' \\ \searrow (\text{L}_5\text{-y}_1\text{D})_{n_{31}'} \end{array}\right]_{n_{21}}$$
 替换为
$$\left((\text{yD-L}_5\text{-L}_4)_{n_{21}}\right)\text{L}_3\text{-H}$$
 此

时将不再进行步骤(4);

或者,以式XII化合物为原料,进行步骤(1)、(2)和(4),得到所述式I化合物;

路线5:

(1)将式XI化合物与连有活化基团的PEG反应,得到中间体5-1;

(2)将步骤(1)得到的中间体5-1直接与
$$\left((\text{yD-L}_5\text{-L}_4)_{n_{21}}\right)\text{L}_3\text{-H}$$
 反应或分步连

接
$$\left((\text{yD-L}_5\text{-L}_4)_{n_{21}}\right)\text{L}_3\text{-H}$$
 的片段(例如,分步连接 L_3 、 L_4 、 L_5 和 D , 或 $\text{L}_3\text{-(L}_4$

$\text{)}_{n_{21}}$ 、 L_5 和 D , 或 $\text{L}_3\text{-(L}_4\text{)}_{n_{21}}$ 、 $\text{L}_5\text{-y}_1\text{D}$, 或 $\text{L}_3\text{-(L}_4\text{-(L}_5\text{)}_{n_{31}}\text{)}_{n_{21}}$ 和 D), 得到

中间体5-2;

(3)将步骤(2)得到的中间体5-2与所述细胞毒性药物反应,得到所述式I化合物;

路线6:

(1)将式XIV化合物与式VII化合物反应得到中间体6-1;

(2)将步骤(1)所得中间体6-1与连有活化基团的PEG反应,得到所述式I化合物;

路线7:

(1)将式XIII化合物与连有活化基团的PEG反应,得到中间体7-1;

(2)将步骤(1)所得中间体7-1与H-L₄反应,得到中间体7-2;

(3)将步骤(2)所得中间体7-2与 $\left(y_1D-L_5\right)_{n_{31}}-L_4-H$ 反应,得到中间体7-

3;

(4)将步骤(3)所得中间体7-3与L₅-y₂Pg₇或L₅'-y₂Pg₇反应,得到中间体7-4;

(5)将步骤(4)所得中间体7-4与所述细胞毒性药物或L₅"-y₂D反应,得到所述式I化合物; 其中,L₅'和L₅"连接形成所述L₅;

路线8:

(1)将式XV化合物与连有活化基团的PEG反应,得到中间体8-1;

(2)将步骤(1)所得中间体8-1与式VI化合物反应,得到中间体8-2;

(3)将步骤(3)所得中间体8-2与所述细胞毒性药物反应,得到所述式I化合物;

路线9:

(1)将式XVII化合物与连有活化基团的PEG反应,得到中间体9-1;

(2)将步骤(1)得到的中间体9-1与H-L₅-y₁D反应,得到中间体9-2;

(3)将步骤(2)得到的中间体9-2与所述细胞毒性药物反应,得到所述通式I化合物;

路线10:

(1)将式XIV化合物与式III化合物反应,得到中间体10-1;

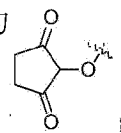
(2)将步骤(1)所得中间体10-1与连有活化基团的PEG反应,得到中间体10-2;

(3)将步骤(2)所得中间体10-2与H-L₄-n₃₂Pg₆'反应,得到中间体10-3;

(4)将步骤(3)所得中间体10-3与H-L₅-y₂D反应,得所述式I化合物;

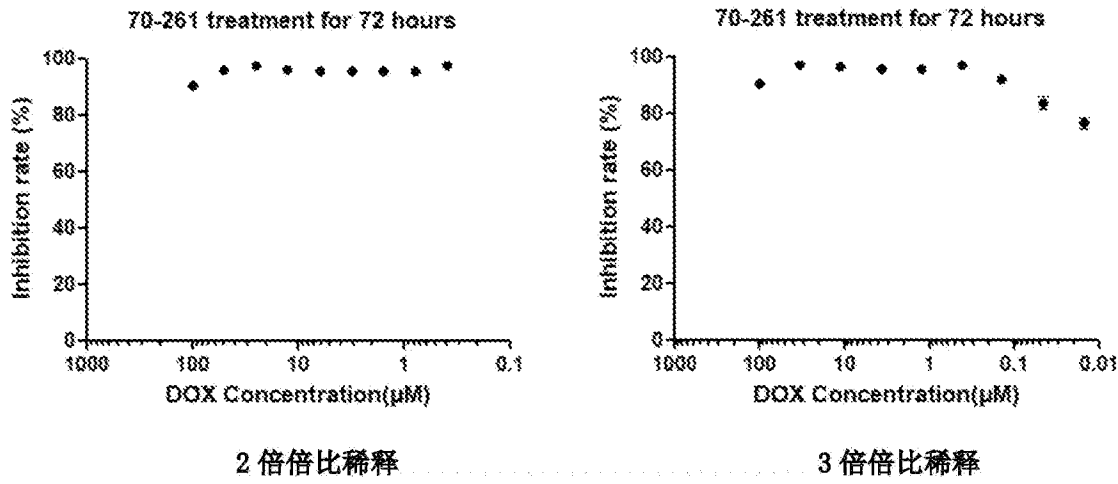
任选地,在进行路线1-10任一步所述反应之前或之后,还包括脱离保护基和/或活化(例如羰基活化)的步骤;

优选地，其中，PEG活化基团优选为

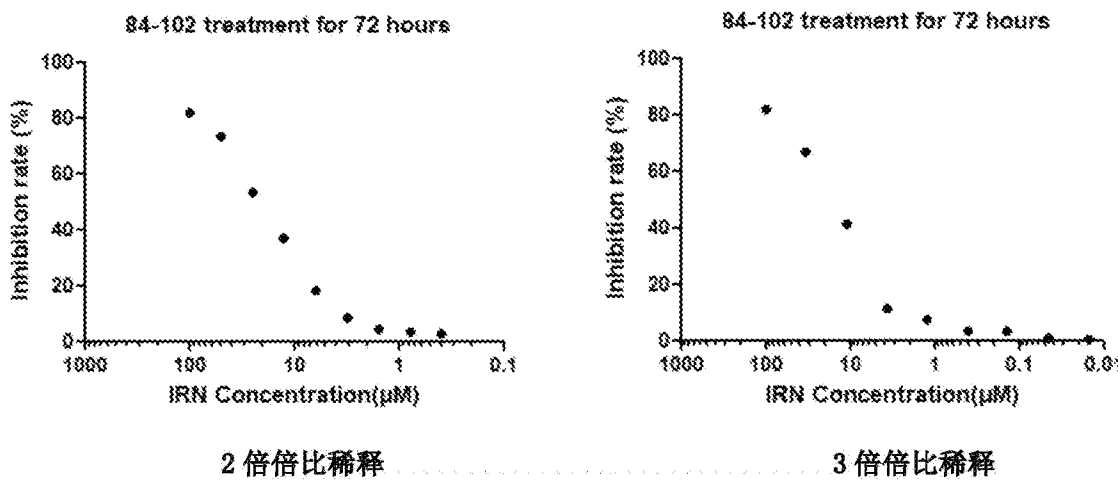


其余各化合物及基团如权利要求1-44任一项中所定义。

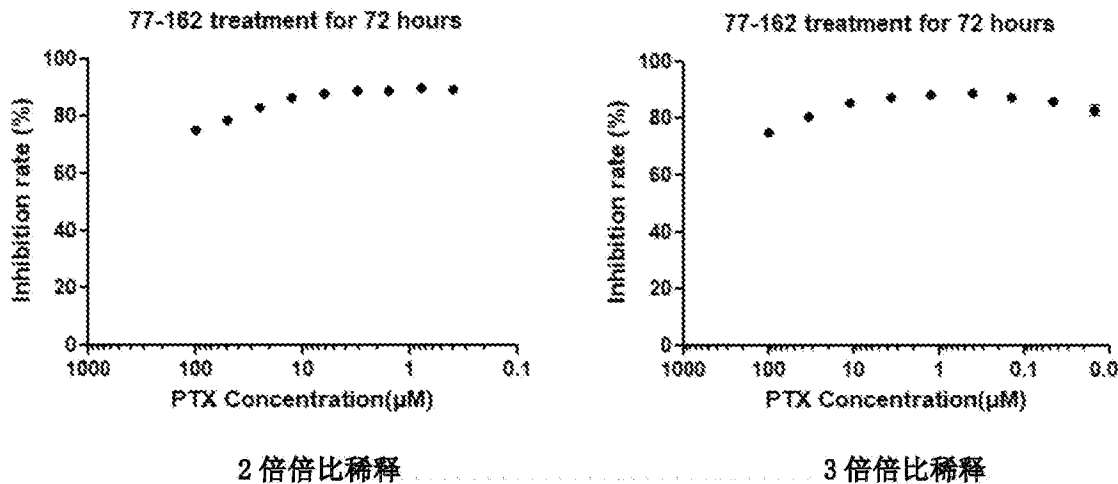
[图 1]



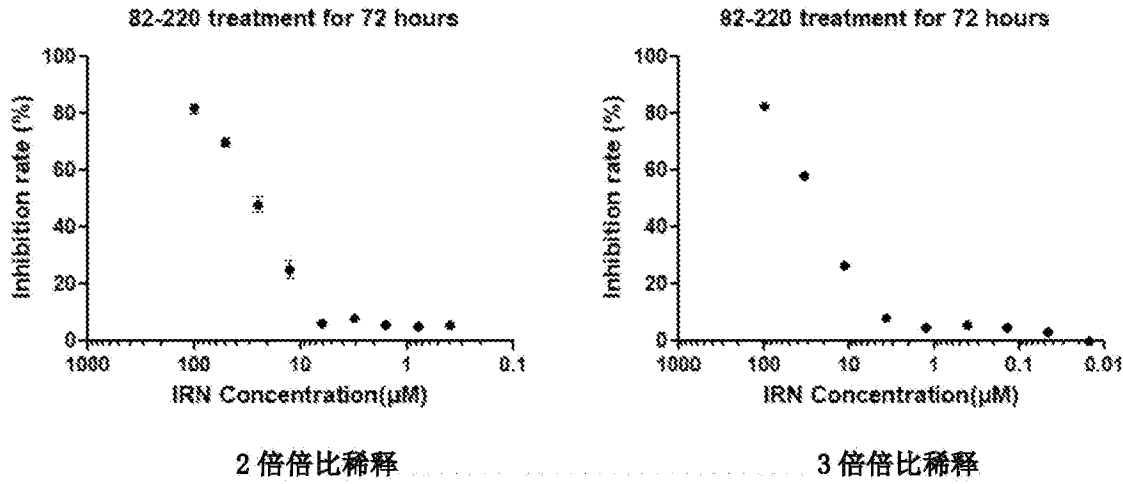
[图 2]



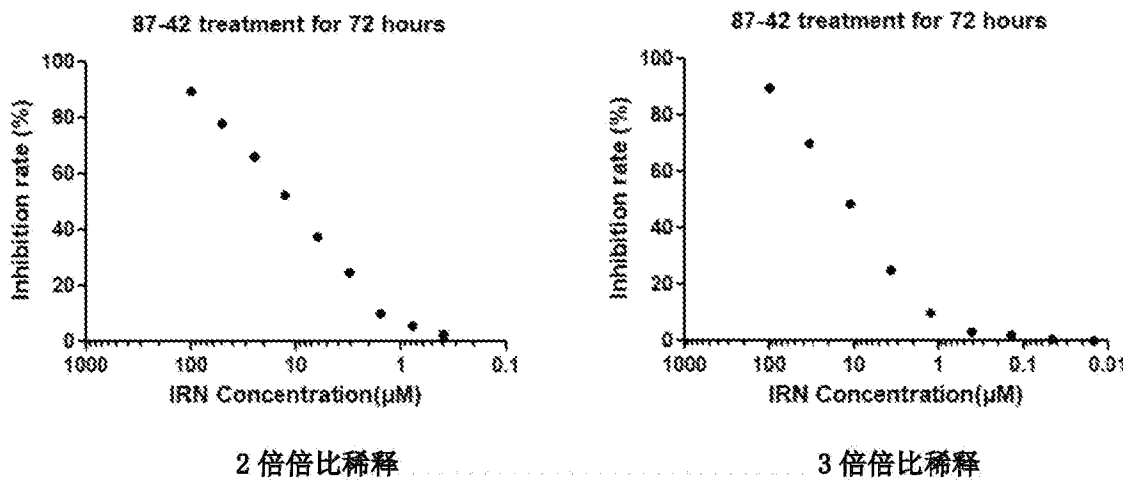
[图 3]



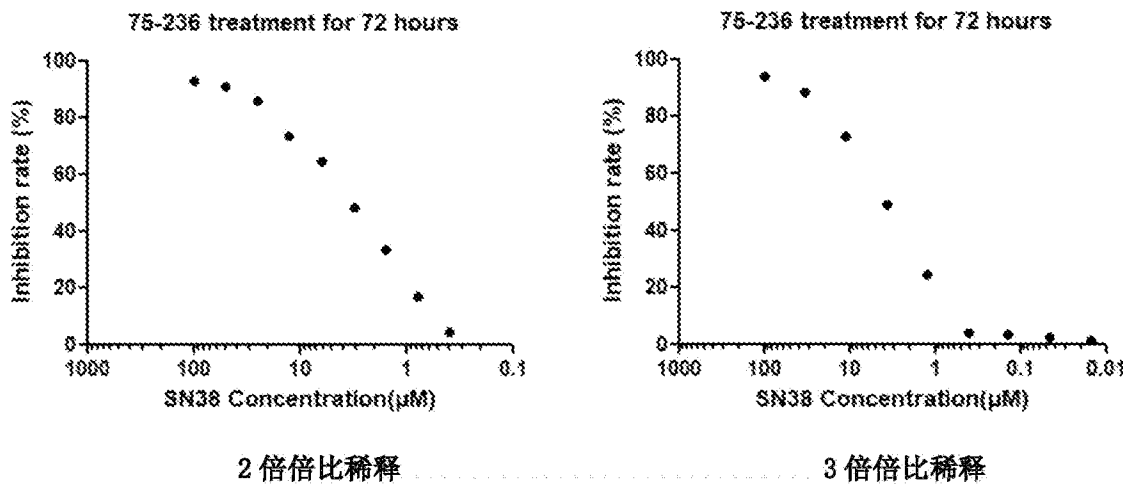
[图 4]



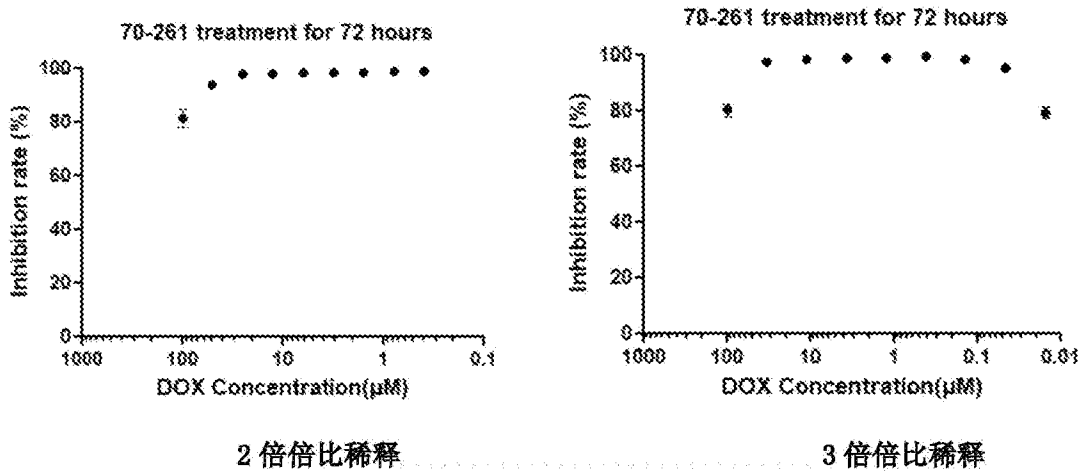
[图 5]



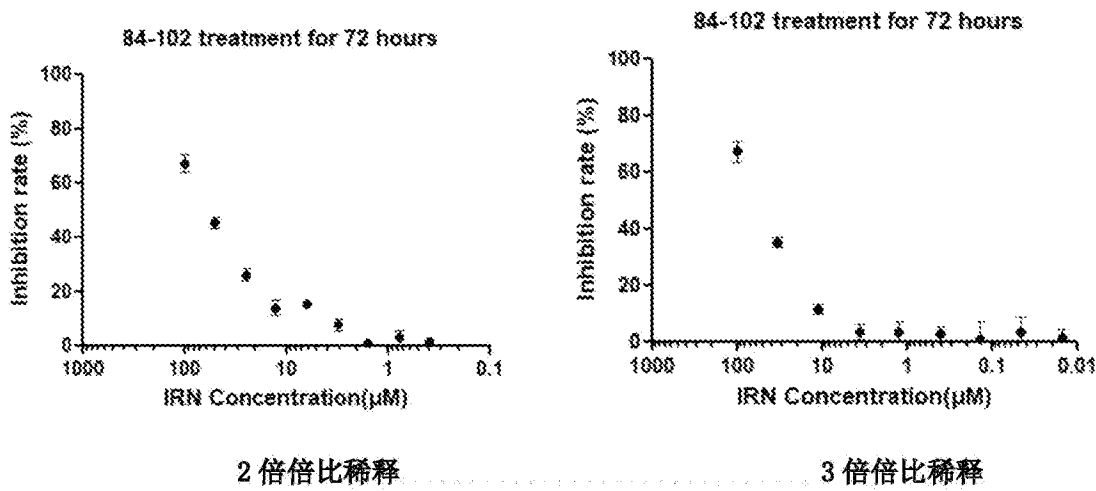
[图 6]



[图 7]

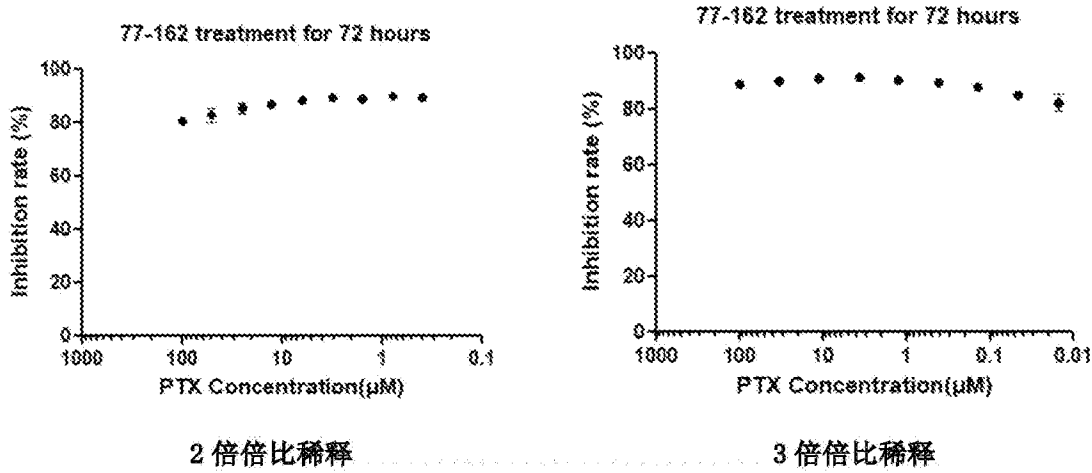


[图 8]

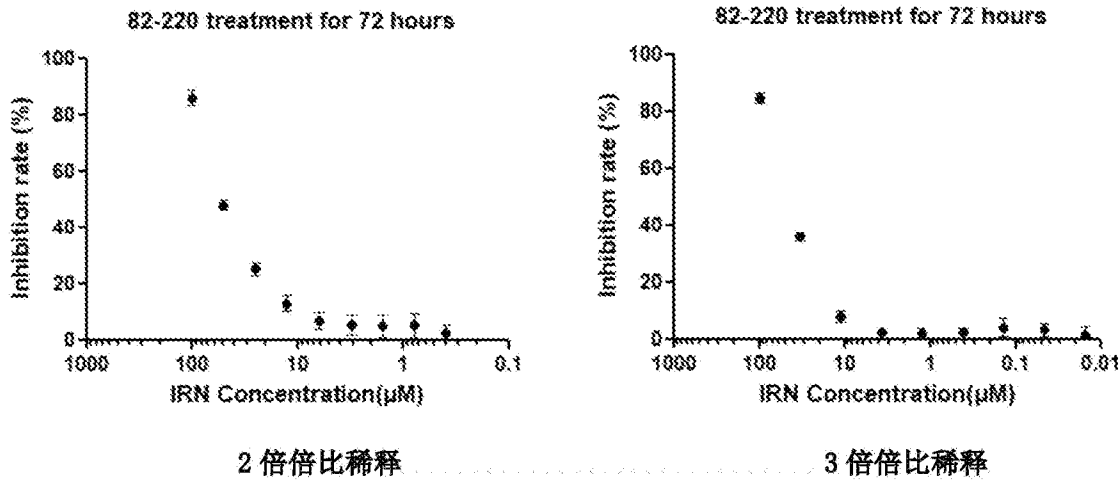


2

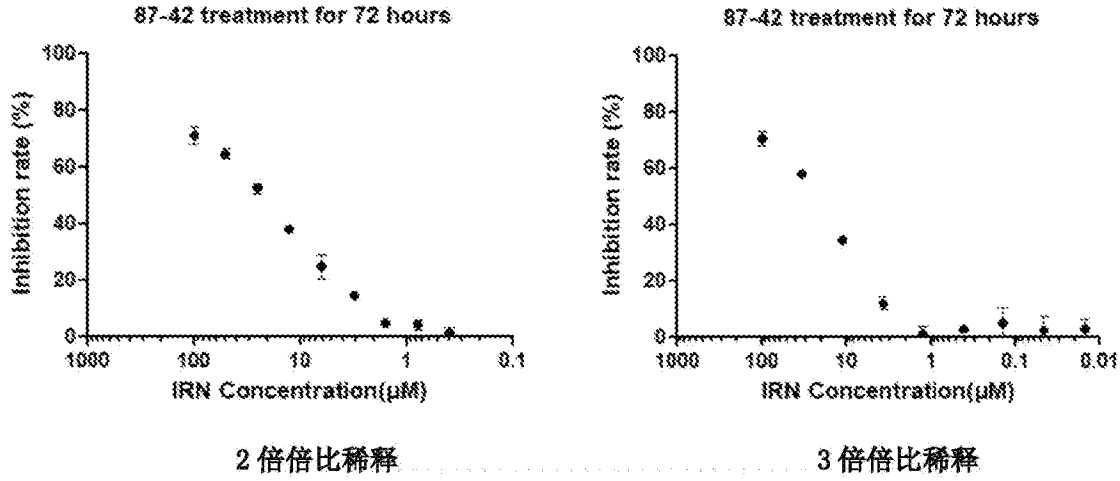
[图 9]



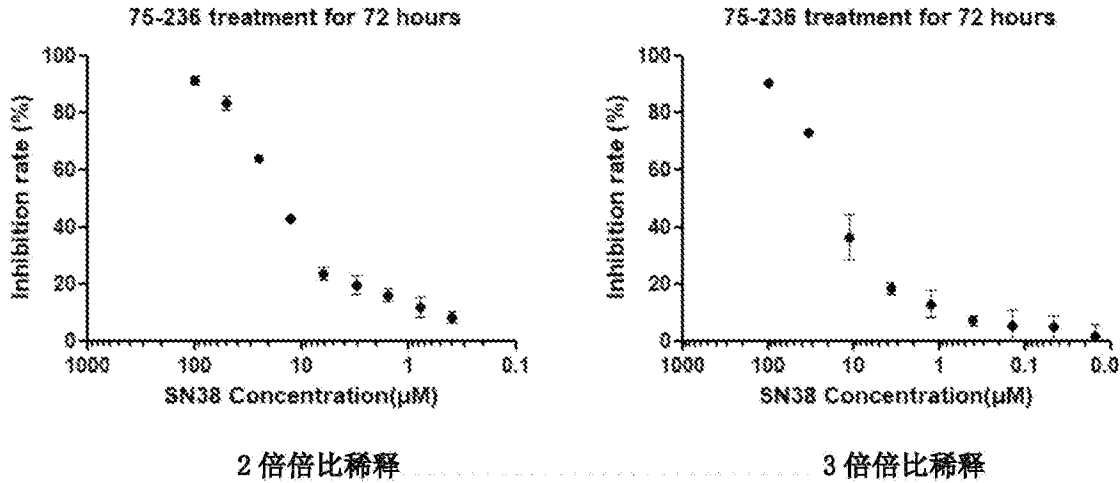
[图 10]



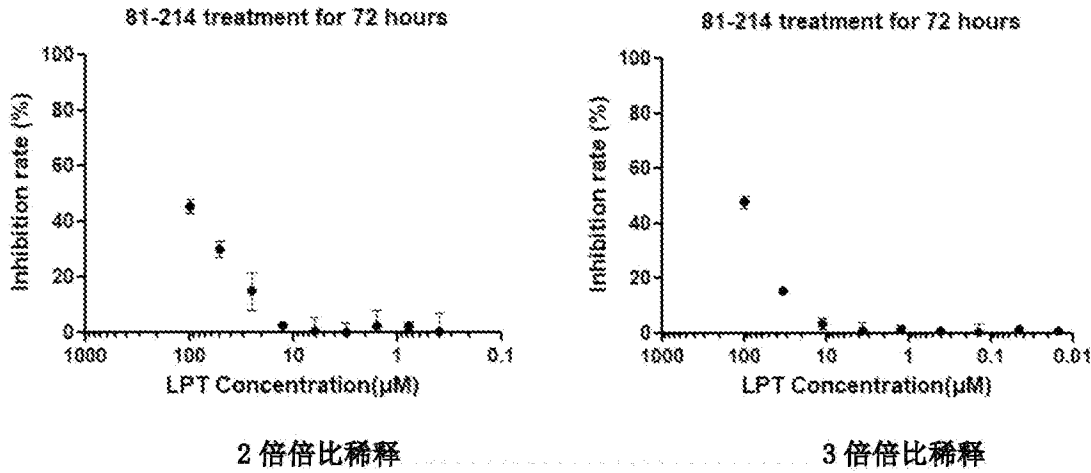
[图 11]



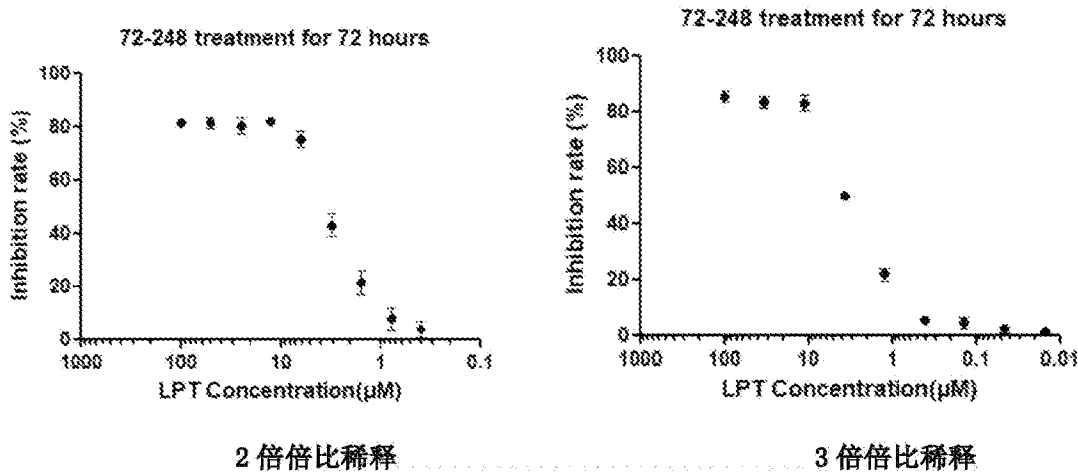
[图 12]



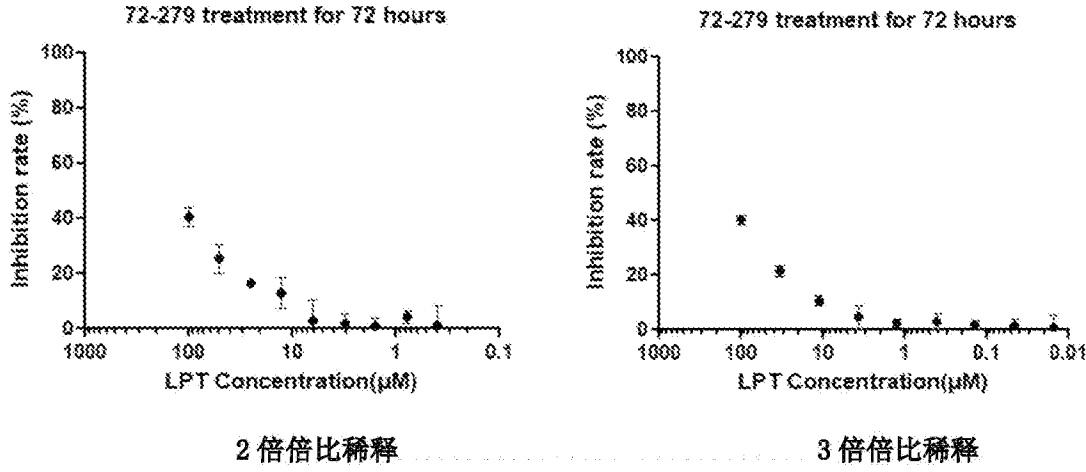
[图 13]



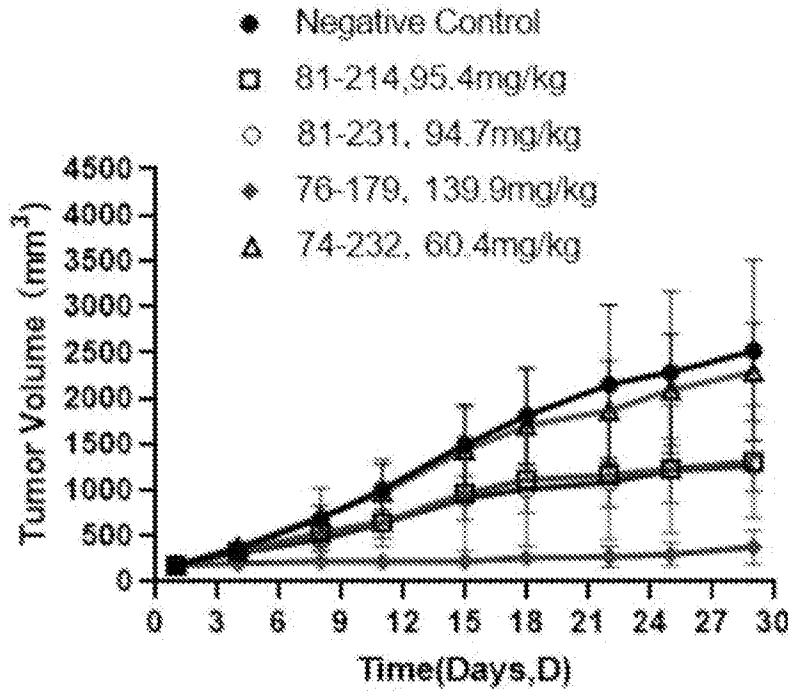
[图 14]



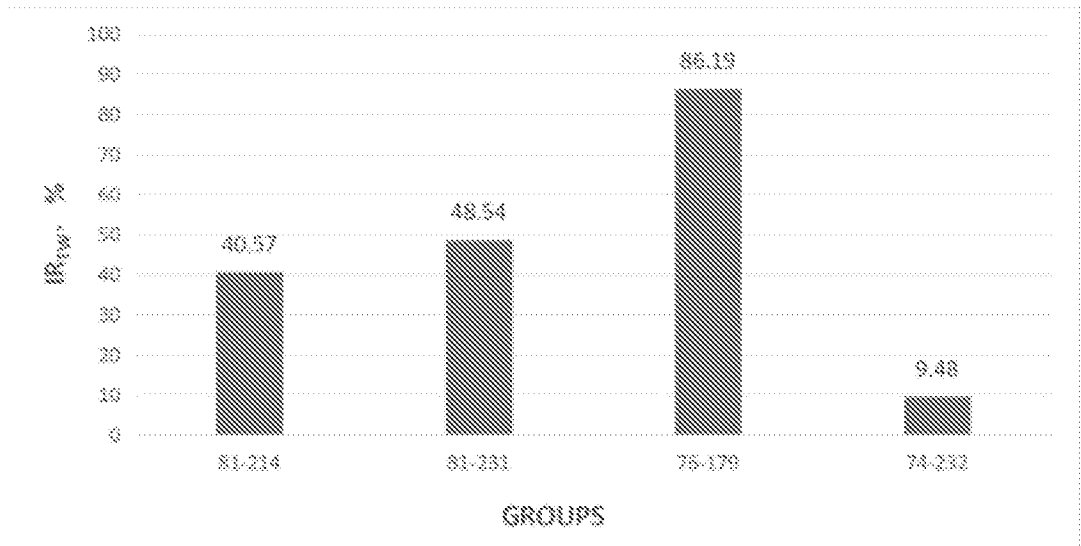
[图 15]



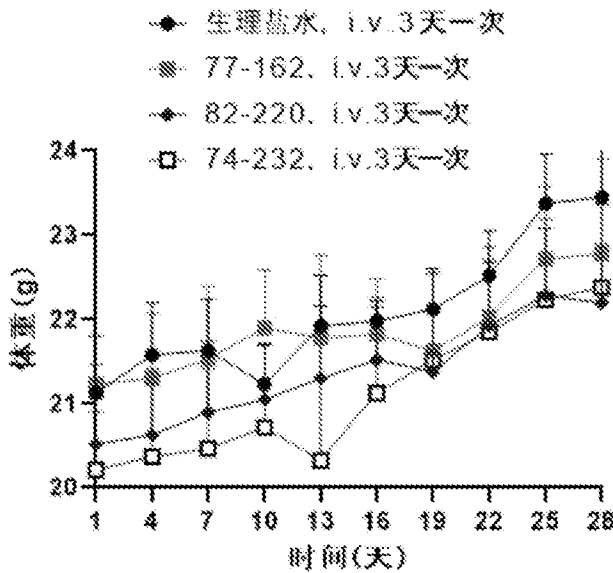
[图 16]



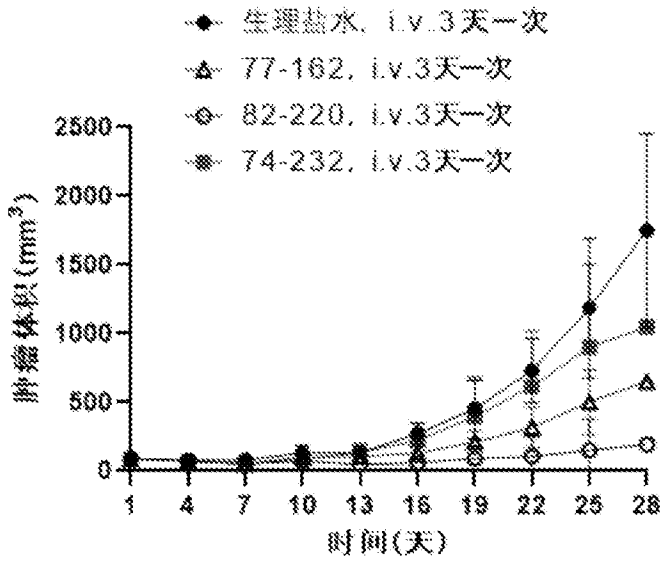
[图 17]



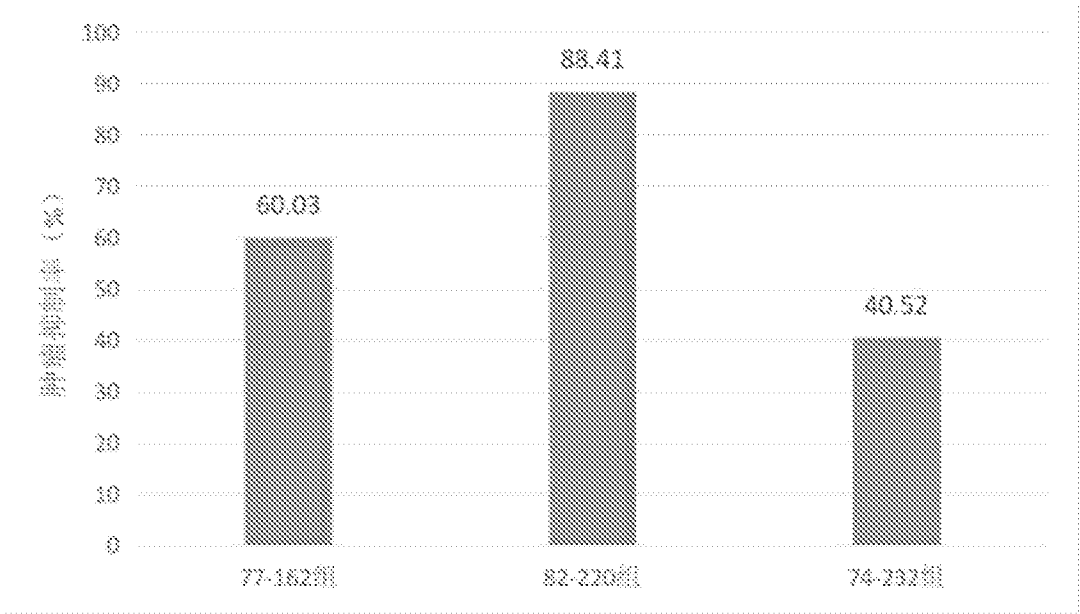
[图 18]



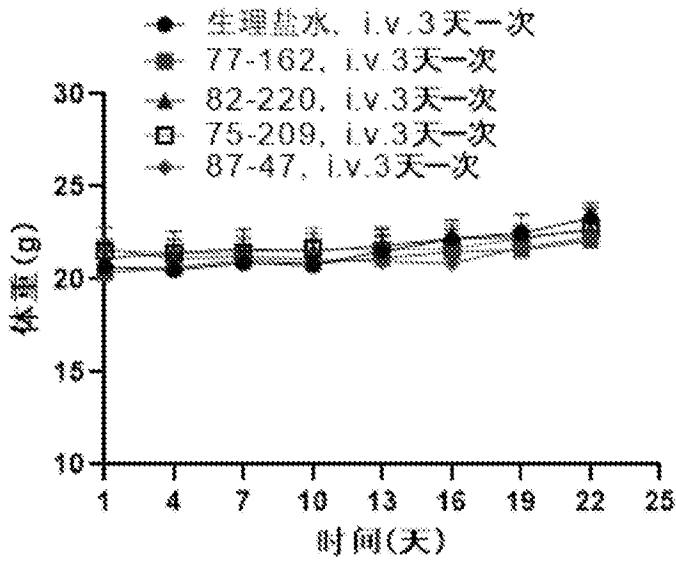
[图 19]



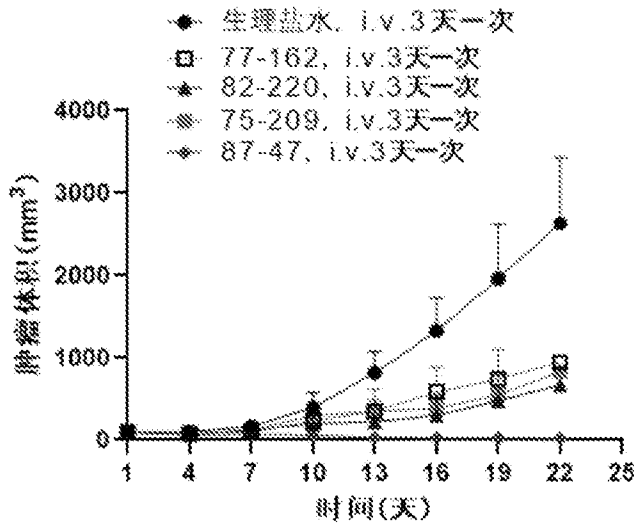
[图 20]



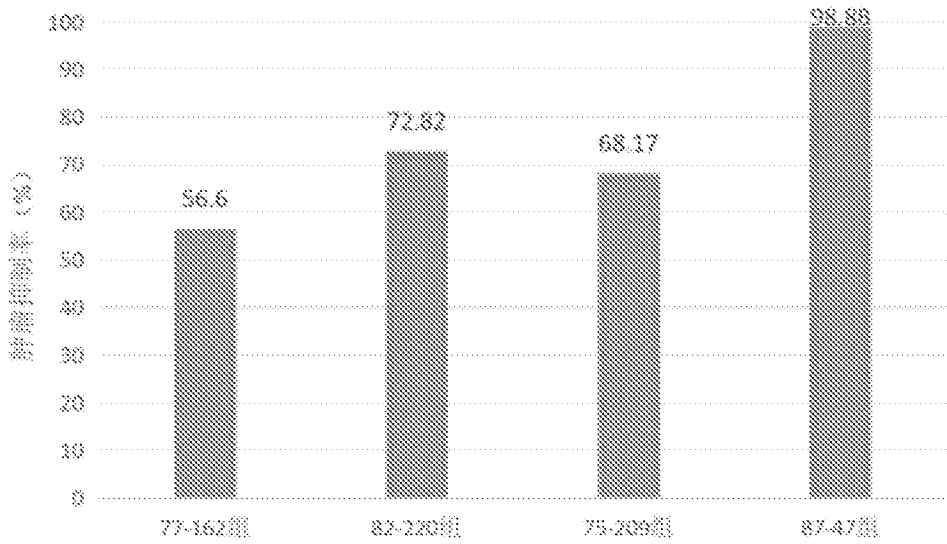
[图 21]



[图 22]



[图 23]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/099265

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08G69/40(2006.01)i; C08G69/08(2006.01)i; C08G65/333(2006.01)i; A61K47/60(2017.01)i; A61K47/64 (2017.01)i; A61P35/00(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)

IPC: C08G69, C08G65, A61K47, A61P35

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)

DWPI, WPABS, CNABS, CNTXT, ENTXT, CNKI, ISI web of knowledge: 多胺, 多元醇, 赖氨酸, 半胱氨酸, 苏氨酸, 色氨酸, 丝氨酸, 天冬氨酸, 谷氨酸, 聚乙二醇, 聚氧化烯, 聚多肽, 肿瘤, 癌症, polyamine, diamine, polyol, amino acid, polylysine, lysine, cysteine, threonine, serine, aspartic acid, glutamic acid, PEG, polyethylene glycol, polyethyleneglycol, polyethylene oxide, polyoxyethylene, polypeptide, peptide, cancer, tumor, tumour

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 113995846 A (CHONGQING APU GELEI BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 01 February 2022 (2022-02-01) claims 1-10	1-49
A	CN 112851928 A (CHONGQING APU GELEI BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 28 May 2021 (2021-05-28) entire document	1-49
A	CN 112843242 A (CHONGQING APU GELEI BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 28 May 2021 (2021-05-28) entire document	1-49
A	CN 112915210 A (CHONGQING APU GELEI BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 08 June 2021 (2021-06-08) entire document	1-49



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

“D” document cited by the applicant in the international application

“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

24 September 2024

Date of mailing of the international search report

27 September 2024

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,
Beijing 100088

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/099265

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 104987504 A (NANJING MINGZHEN PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 21 October 2015 (2015-10-21) entire document	1-49
A	CN 113995847 A (CHONGQING APU GELEI BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 01 February 2022 (2022-02-01) entire document	1-49

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/099265

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	113995846	A	01 February 2022	JP	2023537248	A	31 August 2023
				EP	4190360	A1	07 June 2023
				WO	2022022354	A1	03 February 2022
				US	2023348671	A1	02 November 2023
				CN	113995846	B	22 March 2024
CN	112851928	A	28 May 2021	JP	2022554026	A	27 December 2022
				AU	2020389657	A1	23 June 2022
				AU	2020389657	B2	01 August 2024
				BR	112022010360	A2	16 August 2022
				WO	2021104120	A1	03 June 2021
				US	2023088403	A1	23 March 2023
				US	11793881	B2	24 October 2023
				KR	20220102659	A	20 July 2022
				KR	102542715	B1	14 June 2023
				MX	2022006519	A	19 August 2022
				EP	4066861	A1	05 October 2022
				EP	4066861	A4	27 December 2023
				CA	3159842	A1	03 June 2021
				CN	112851928	B	25 April 2023
CN	112843242	A	28 May 2021	CN	112843242	B	01 March 2024
CN	112915210	A	08 June 2021	CN	112915210	B	20 August 2024
CN	104987504	A	21 October 2015	CN	104987504	B	01 May 2018
CN	113995847	A	01 February 2022	AU	2021319279	A1	23 February 2023
				EP	4190361	A1	07 June 2023
				US	2024115713	A1	11 April 2024
				JP	2023537247	A	31 August 2023
				WO	2022022360	A1	03 February 2022
				CA	3189933	A1	03 February 2022
				CN	113995847	B	25 June 2024

A. 主题的分类

C08G69/40(2006.01)i; C08G69/08(2006.01)i; C08G65/333(2006.01)i; A61K47/60(2017.01)i; A61K47/64 (2017.01)i; A61P35/00(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)

IPC: C08G69, C08G65, A61K47, A61P35

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))

DWPI, WPABS, CNABS, CNTXT, ENTXT, CNKI, ISI web of knowledge: 多胺, 多元醇, 赖氨酸, 半胱氨酸, 苏氨酸, 色氨酸, 丝氨酸, 天冬氨酸, 谷氨酸, 聚乙二醇, 聚氧化烯, 聚多肽, 肿瘤, 癌症, polyamine, diamine, polyol, amino acid, polylysine, lysine, cysteine, threonine, serine, aspartic acid, glutamic acid, PEG, polyethylene glycol, polyethylene glycol, polyethylene oxide, polyoxyethylene, polypeptide, peptide, cancer, tumor, tumour

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
A	CN 113995846 A (重庆阿普格雷生物科技有限公司) 2022年2月1日 (2022 - 02 - 01) 权利要求1-10	1-49
A	CN 112851928 A (重庆阿普格雷生物科技有限公司) 2021年5月28日 (2021 - 05 - 28) 全文	1-49
A	CN 112843242 A (重庆阿普格雷生物科技有限公司) 2021年5月28日 (2021 - 05 - 28) 全文	1-49
A	CN 112915210 A (重庆阿普格雷生物科技有限公司) 2021年6月8日 (2021 - 06 - 08) 全文	1-49
A	CN 104987504 A (南京明臻医药科技有限公司) 2015年10月21日 (2015 - 10 - 21) 全文	1-49
A	CN 113995847 A (重庆阿普格雷生物科技有限公司) 2022年2月1日 (2022 - 02 - 01) 全文	1-49

☐ 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

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“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

2024年9月24日

国际检索报告邮寄日期

2024年9月27日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

唐少华

电话号码 (+86) 010-62084439

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2024/099265

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	113995846	A	2022年2月1日	JP	2023537248	A	2023年8月31日
				EP	4190360	A1	2023年6月7日
				WO	2022022354	A1	2022年2月3日
				US	2023348671	A1	2023年11月2日
				CN	113995846	B	2024年3月22日
CN	112851928	A	2021年5月28日	JP	2022554026	A	2022年12月27日
				AU	2020389657	A1	2022年6月23日
				AU	2020389657	B2	2024年8月1日
				BR	112022010360	A2	2022年8月16日
				WO	2021104120	A1	2021年6月3日
				US	2023088403	A1	2023年3月23日
				US	11793881	B2	2023年10月24日
				KR	20220102659	A	2022年7月20日
				KR	102542715	B1	2023年6月14日
				MX	2022006519	A	2022年8月19日
				EP	4066861	A1	2022年10月5日
				EP	4066861	A4	2023年12月27日
				CA	3159842	A1	2021年6月3日
				CN	112851928	B	2023年4月25日
CN	112843242	A	2021年5月28日	CN	112843242	B	2024年3月1日
CN	112915210	A	2021年6月8日	CN	112915210	B	2024年8月20日
CN	104987504	A	2015年10月21日	CN	104987504	B	2018年5月1日
CN	113995847	A	2022年2月1日	AU	2021319279	A1	2023年2月23日
				EP	4190361	A1	2023年6月7日
				US	2024115713	A1	2024年4月11日
				JP	2023537247	A	2023年8月31日
				WO	2022022360	A1	2022年2月3日
				CA	3189933	A1	2022年2月3日
				CN	113995847	B	2024年6月25日