(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109475567 A
(43)申请公布日 2019.03.15

(21)申请号 201780045309.4

(22)申请日 2017.06.09

(30)优先权数据
62/347,700 2016.06.09 US
62/349,274 2016.06.13 US
62/477,695 2017.03.28 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.01.22

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/036728 2017.06.09

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/214491 EN 2017.12.14

(71)申请人 布兰克生物股份有限公司
地址 美国佛罗里达

(72)发明人 J·万纳尔 H·N·阮 D·S·沃纳 L·O·奥弗里

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 徐达

(51)Int.Cl.
A61K 31/695(2006.01)
A61K 47/54(2017.01)
A61K 47/64(2017.01)
A61K 47/60(2017.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书4页 说明书110页

(54)发明名称

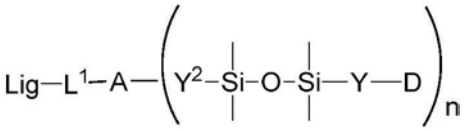
基于硅烷醇的治疗有效载荷

(57)摘要

本文部分描述了基于硅烷醇的治疗有效载荷,其包含硅烷醇末端、二价间隔子部分以及能够影响靶细胞或组织的药物部分。

CN 109475567 A

1.一种向有需要的患者递送治疗有效量的硅烷醇药物部分的方法，所述方法包括向所述患者施用由下式表示的药物缀合物：



其中

Lig为靶向部分；

L^1为接头部分；

A为衔接子部分或键；

Y^2由：L^{22}或-BO-L^{22}-SL-表示，其中BO为键或为稠合的双正交接头部分，L^{22}为第二接头部分，并且SL为任选的催化部分；

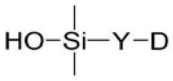
n为1、2、3、4、5、6或7；

Y为二价间隔子部分；以及

D，每次出现时，为影响靶细胞或组织的药物部分。

2.如权利要求2所述的方法，其中所述药物缀合物以pH依赖性方式释放所述硅烷醇药物部分。

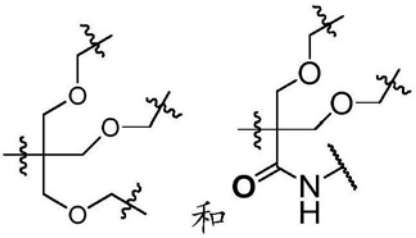
3.如权利要求1或2所述的方法，其中所述硅烷醇药物部分由下式表示：



。

4.如权利要求1-3中任一项所述的方法，其中选择SL以在25℃或37℃下在小于约7或大于约7.5的pH下从所述缀合物释放所述硅烷醇药物部分。

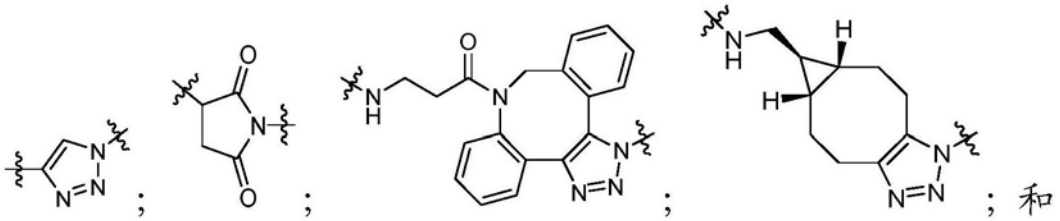
5.如权利要求1-4中任一项所述的方法，其中A选自由以下组成的组：键、



和

。

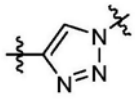
6.如权利要求1-5中任一项所述的方法，其中BO选自由以下组成的组：



；和

-S-。

7.如权利要求1-6中任一项所述的方法，其中BO为：



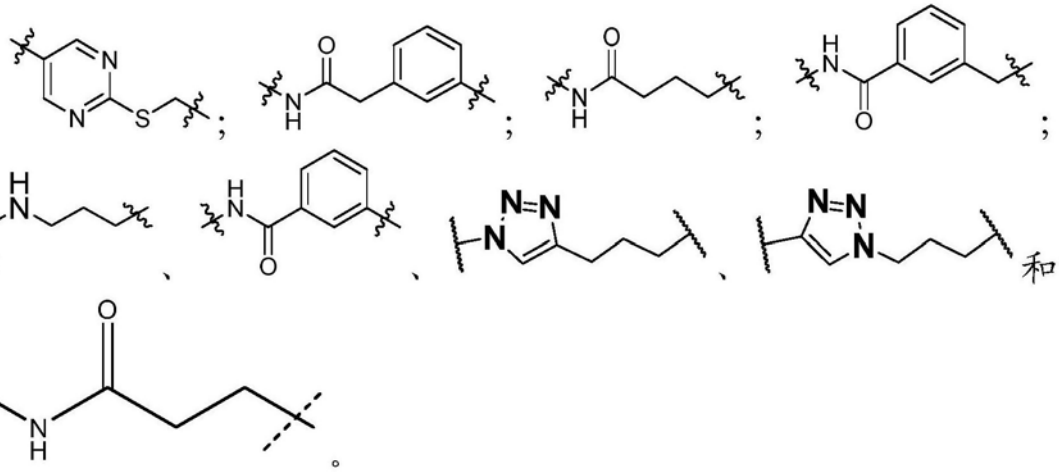
。

8.如权利要求1-7中任一项所述的方法，其中L^{22}选自由以下组成的组：-$(CH_2-CH_2-O)_s$-、-

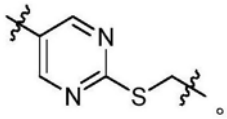
$(OCH_2-CH_2)_s$-、-$(CH_2-CH_2-O)_s$-$(CH_2)_i$-、-$(CH_2)_i$-$(OCH_2-CH_2)_s$-和C_{1-6}亚烷基；其中s每次出现时为0至10；并且i为1、2或3。

9.如权利要求1-8中任一项所述的方法，其中SL选自由以下组成的组：-NR^Y-C(O)-$(CH_2)_j$-苯基-$(CH_2)_q$-(其中R^Y为氢或C_{1-3}烷基；j为0、1、2、3或4；并且q为0、1或2)；5-6元杂芳基-S-$(CH_2)_p$-(其中p为0、1、2或3)、键和-NR^Y-C(O)-C_{1-4}亚烷基(其中R^Y为氢或C_{1-3}烷基)。

10.如权利要求1-9中任一项所述的方法，其中SL选自由以下组成的组：

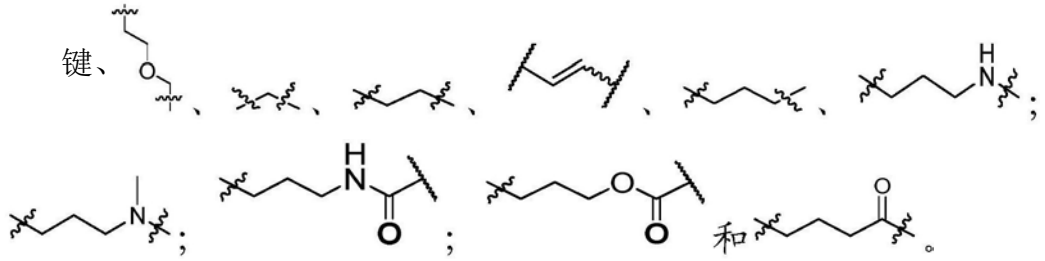


11.如权利要求1-10中任一项所述的方法，其中SL为：



12.如权利要求1-11中任一项所述的方法，其中Y选自由以下组成的组：键、C_{1-4}亚烷基、C_{1-4}亚烷基-NR^Y-、C_{1-4}亚烷基-C(O)-和C_{1-4}亚烷基-C(O)-NR^Y-，其中R^Y为氢或C_{1-3}烷基。

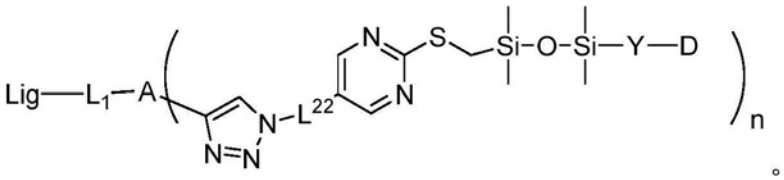
13.如权利要求1-12中任一项所述的方法，其中Y选自由以下组成的组：



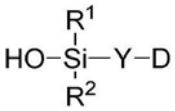
14.如权利要求1-13中任一项所述的方法，其中L^1为C_{1-30}亚烷基；其中L^1的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个亚甲基单位任选地且独立地被各自选自由以下组成的组的取代基替代：苯基、杂芳基、-N($R1^Y$)-、C(O)N(R^{1Y})-、-N(R^{1Y})C(O))-、-O-、(-O-CH_2-CH_2)$_s$-和(CH_2-CH_2-O)$_s$-，其中s为3-10的整数；并且R^{1Y}每次出现时独立地选自由氢和C_{1-3}烷基组成的组。

15.如权利要求1-14中任一项所述的方法，其中D选自由以下组成的组：长春花生物碱、澳瑞他汀、美登素、吡咯并苯并二氮杂□二聚体、喜树碱、SN38、PARP抑制剂、沙利霉素、激酶抑制剂、siRNA和核激素调节剂。

16.如权利要求1-15中任一项所述的方法，其中所述药物缀合物由下式表示：



17.一种由下式表示的基于硅烷醇的治疗有效载荷：



及其药学上可接受的盐、共晶体、立体异构体、代谢物、互变异构体、溶剂合物和水合物，其中：

D为能够影响靶细胞或组织的药物部分；

Y为选自由以下组成的组的二价间隔子部分：键和C_{1-20}亚烷基，其中C_{1-20}亚烷基的1个、2个、3个或4个亚甲基单位任选地且独立地被C_{3-8}环亚烷基、C_{2-10}亚烯基、C_{2-10}亚炔基、芳基、螺环基、杂芳基、$-NR^{1Y}-$、$-N(R^{1Y})C(O)-$、$-C(O)N(R^{1Y})-$、$-O-$、$-C(O)-$、$-OC(O)-$、$-C(O)O-$、$-S-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-C(=S)-$、$-C(=NR^{1Y})-$、$-NR^{1Y}-C_{1-15}$烷基$-NR^{1Y}-C(O)-$；$-(CH_2-CH_2-O)_s-$、$-(O-CH_2-CH_2)_s-$、$-NR^{1Y}-(CH_2-CH_2-O)_s-C_{1-6}$烷基$-NR^{1Y}-C(O)-$；$-(O-CH_2-CH_2)_s-NR^{1Y}-C(O)-$；$-S-C_{0-6}$烷基$-$；$-NR^{1Y}-C_{1-6}$烷基$-$；$-N(C_{1-3}$烷基$)-C_{1-6}$烷基$-NH-C(O)-$；$-NH-C_{1-6}$烷基$-N(C_{1-3}$烷基$)-C(O)-$；$-SO_2-NR^{1Y}-C_{0-6}$烷基$-$；$-N(R^{1Y})SO_2-C_{0-6}$烷基$-$；$-SO_2-$杂环基$-C_{0-6}$烷基$-$；$-$杂环基$-C(O)-$；$-$杂环基$-C_{0-6}$烷基$-NR^{1Y}-C(O)-$；$-NR^{1Y}-C_{0-6}$亚烷基$-$杂环基$-C(O)-$；$-O-C_{1-6}$亚烷基$-C(O)-$；$-O-C_{1-15}$亚烷基$-NR^{1Y}-C(O)-$；和$-O-C_{1-15}$亚烷基$-C(O)-NR^{1Y}-$；$-O-C_{1-6}$亚烷基-替代；其中Y任选地被取代；

其中，每次出现时，R^{1Y}独立地选自由以下组成的组：H、C_{1-6}烷基、环烷基、卤代烷基、卤代环烷基、杂烷基、杂环烷基、杂卤代烷基、杂卤代环烷基、芳基、联芳基、杂芳基、杂联芳基、单或双环杂环，其中所述环烷基、卤代烷基、卤代环烷基、杂烷基、杂环烷基、杂卤代烷基、杂卤代环烷基、芳基、联芳基、杂芳基、杂联芳基、单或双环杂环任选地被选自-COOH、羰基、肟、酰肼、脲、脲、硫脲、脒、胍、磺酰胺、酰基磺酰胺和磺酰基酰胺的一个或多个取代基取代；

s为1-15的整数；

R^1和R^2各自独立地选自由以下组成的组：-OH、C_{1-6}烷基、$-O-C_{1-6}$烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、$-C_{1-6}$烷基$-NR^aR^b$、苯基、杂环基和杂芳基；其中C_{1-6}烷基、$-O-C_{1-6}$烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、$-C_{1-6}$烷基$-NR^aR^b$、苯基、杂环基和杂芳基任选地被选自由以下组成的组的一个或多个取代基取代：卤素、氰基、羟基、氨基、$-NH(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(C_{1-6}$烷基$)_2$、氧代、-COOH、$-C(O)O-C_{1-6}$烷基、$-O-C(O)-C_{1-6}$烷基、$-NHC(O)C_{1-6}$烷基、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NHC_{1-6}$烷基、$-C(O)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-NHC(O)CF_3$、PO_3H、OPO_3H、$-C(O)-NR^a-SO_2-C_{1-6}$烷基、$-SO_3H$、$-SO_2-NR^aR^b$、$-NR^a-SO_2-C_{1-6}$烷基和$-SO_2-NR^a-C_{1-6}$烷基；

或R^1、R^2、Y和D的任意配对组合可独立地与它们所连接的原子一起各自形成4-10元碳环或杂环或螺环，其中所述4-10元杂环可以任选地含有一个或多个选自O、S、SO、SO_2或N的另外的杂原子；其中所述4-10元碳环或杂环被任选地取代；形成的每个环可任选地通过单个共享原子或单个共享键与另一个环稠合；以及

R^a和R^b每次出现时独立地选自由以下组成的组：氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和苯基；其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和苯基可以任选地被取代；或R^a和R^b与它们所连接的氮一起形成4-8元杂环，

任选地含有选自O、S、SO、SO_2或N的另外的杂原子;其中所述4-8元杂环任选地被取代。

18.如权利要求17所述的基于硅烷醇的有效载荷,其中R^1和R^2可以是相同的或不同的。

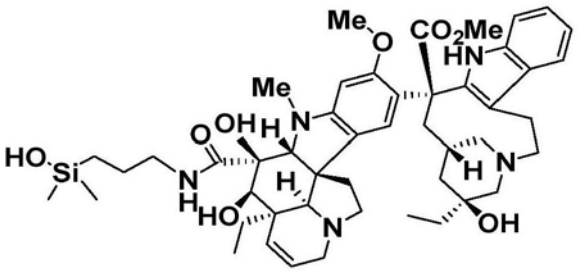
19.如权利要求17或18所述的基于硅烷醇的有效载荷,其中R^1和R^2各自独立地选自C_{1-6}烷基。

20.如权利要求19所述的基于硅烷醇的有效载荷,其中R^1和R^2为甲基。

21.如权利要求17-20中任一项所述的基于硅烷醇的有效载荷,其中所述有效载荷能够与细胞内生物分子靶标结合。

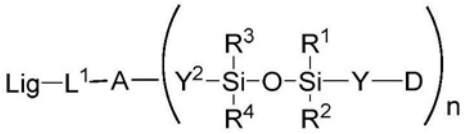
22.如权利要求17-21中任一项所述的基于硅烷醇的有效载荷,其中所述有效载荷是选自由以下组成的组的疾病改善剂的基于硅烷醇的类似物:细胞毒性剂、代谢调节剂、抗炎剂、抗病毒剂、抗感染剂、抗原、siRNA、mRNA和miRNA。

23.如权利要求17-22中任一项所述的基于硅烷醇的有效载荷,其中所述有效载荷由下式表示:



。

24.一种将权利要求17-23中任一项所述的基于硅烷醇的有效载荷递送至细胞或组织的方法,包括将所述细胞或组织与由下式表示的药物缀合物接触:



其中

Lig为靶向部分;

L^1为接头部分;

A为衔接子部分或键;

Y^2由L^{22}或-BO-L^{22}-SL-表示,其中BO为键或为稠合的双正交接头部分,L^{22}为第二接头部分,并且SL为任选的催化部分;

R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地选自C_{1-6}烷基;

n为1、2、3、4、5、6或7;

Y为二价间隔子部分;以及

D,每次出现时,为药物部分。

基于硅烷醇的治疗有效载荷

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年3月28日提交的美国临时申请序列号62/477,695、2016年6月13日提交的62/349,274和2016年6月9日提交的62/347,700的权益和优先权;所述临时申请序列中的每一个的内容在此通过引用整体并入本文。

背景技术

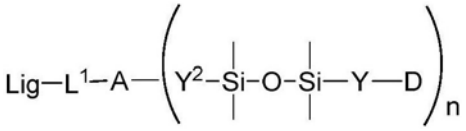
[0003] 用于将所需组分递送到目标部位的装置和方法仍然是不断增长的需求。已经开发了多种方法和施用途径来递送药物或诊断剂,诸如小分子药物、成像剂和/或其他生物活性化合物(例如,肽、激素、蛋白质和酶),并且已知许多施用途径用于将所需药物递送至患者。然而,随着获知更多关于药物毒性以及通过仅将药物递送至身体的特定部分而引起特定反应的能力的知识,药物在其施用后的控制释放已成为非常重要的研究领域。

[0004] 例如,活性剂的治疗功效通常受限于不能选择性地将药物递送至细胞,例如,大多数目前可用的抗癌药物具有高细胞毒性并且可将正常细胞与癌细胞一起杀死。因此,当使用高剂量的药物时,可产生严重的副作用。因此,大多数目前使用的抗癌药物具有相当有限的治疗指数。这种对剂量的限制可以阻止患者中癌细胞的完全根除,并且可能导致许多患者的癌症复发。剂量限制还可使复发的癌症易于发生耐药性,从而恶化患者的预后。

[0005] 更一般地,能够在涉及病毒、细菌、炎症、代谢和神经不平衡的疾病中向受影响的组织特异性递送药物的技术代表了重要的治疗突破。通常,这些疾病的治疗剂非常严格地需要大的治疗窗口来考虑进行临床研究。将这些治疗剂直接且特异性地递送至患病组织或致疾试剂的部分的引入降低了治疗剂本身的特异性要求。因此,一直需要新的治疗方法,所述治疗方法允许将活性剂选择性递送至患病细胞,从而提供改善的治疗指数。

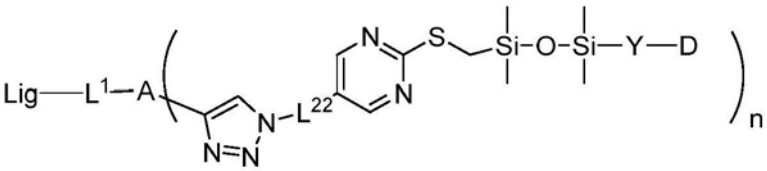
发明内容

[0006] 例如,本公开内容提供了向有需要的患者递送治疗有效量的硅烷醇药物部分的方法,包括向患者施用由下式表示的药物缀合物:

[0007] 

[0008] 其中Lig、L^1、A、Y^2、Y、D和n是如本文所定义的。例如,药物缀合物可以以pH依赖性方式释放硅烷醇药物部分。

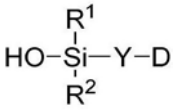
[0009] 在一些实施方案中,例如,所公开的药物缀合物可由下表示:

[0010] 

[0011] 其中Lig、L^1、A、Y^{22}、Y、D和n是如本文所定义的。

[0012] 本公开还提供了例如基于硅烷醇的治疗剂(例如,治疗有效载荷),其可以例如作为药物缀合物的一部分使用,所述药物缀合物可包括例如靶向部分和公开的基于硅烷醇的化合物。例如,本文提供了包括硅烷醇部分(例如,可以用作药物-靶标缀合物的基础的硅烷醇末端)和治疗或药物部分的化合物。在实施方案中,本文提供治疗剂,其包含a)直接或通过接头与药物部分(例如,能够影响靶细胞或组织)结合的硅烷醇部分,和/或b)替代现有治疗剂的一个或多个碳原子或杂原子从而促进例如药物缀合物的硅烷醇部分。

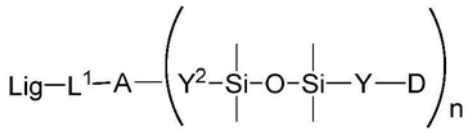
[0013] 例如,本文提供了治疗剂,其包括硅烷醇末端,和任选地二价间隔子部分,以及药物部分,例如,由下式表示的基于硅烷醇的有效载荷:

[0014] 

[0015] 及其药学上可接受的盐、共晶体、立体异构体、代谢物、互变异构体、溶剂合物和水合物,其中R^1、R^2、Y和D是如本文所定义的。

具体实施方式

[0016] 本公开至少部分地涉及向有需要的患者递送治疗有效量的硅烷醇药物部分的方法,其包括向患者施用由下式表示的药物缀合物:

[0017] 

[0018] 其中

[0019] Lig是靶向部分;

[0020] L^1是接头部分;

[0021] A是衔接子部分或键;

[0022] Y^2由L^{22}或-BO-L^{22}-SL-表示,其中BO为键或为稠合的双正交接头部分,L^{22}为第二接头部分,并且SL为任选的催化部分;

[0023] n为1、2、3、4、5、6或7;

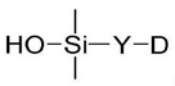
[0024] Y为二价间隔子部分;和

[0025] D,每次出现时,是影响靶细胞或组织的药物部分。

[0026] 在一些实施方案中,Lig例如可以是例如小分子部分、肽、抗体、抗体片段、肽和/或碳水化合物。

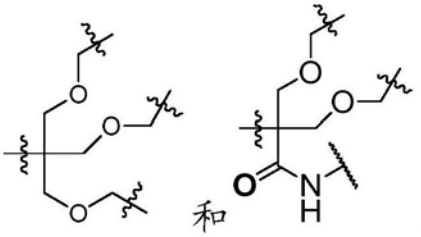
[0027] 在一些实施方案中,药物缀合物可以以pH依赖性方式释放硅烷醇药物部分。

[0028] 在某些实施方案中,硅烷醇药物部分可以例如由下式表示:

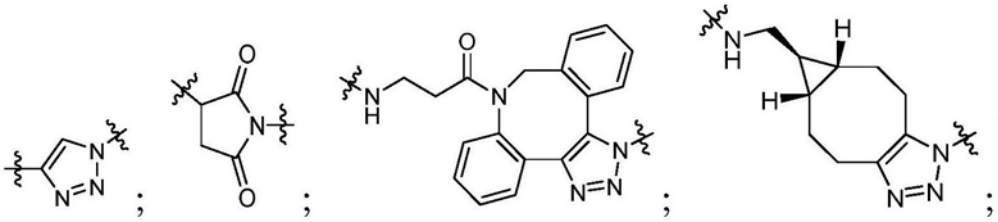
[0029] 。

[0030] 在实施方案中,可以选择SL以在25℃或37℃下在小于约7或大于约7.5的pH下从缀合物释放硅烷醇药物部分。

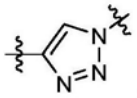
[0031] 在某些实施方案中,A可以选自例如由以下组成的组:键、

[0032] 

[0033] 在某些其他实施方案中,BO可以选自例如由以下组成的组:

[0034] 

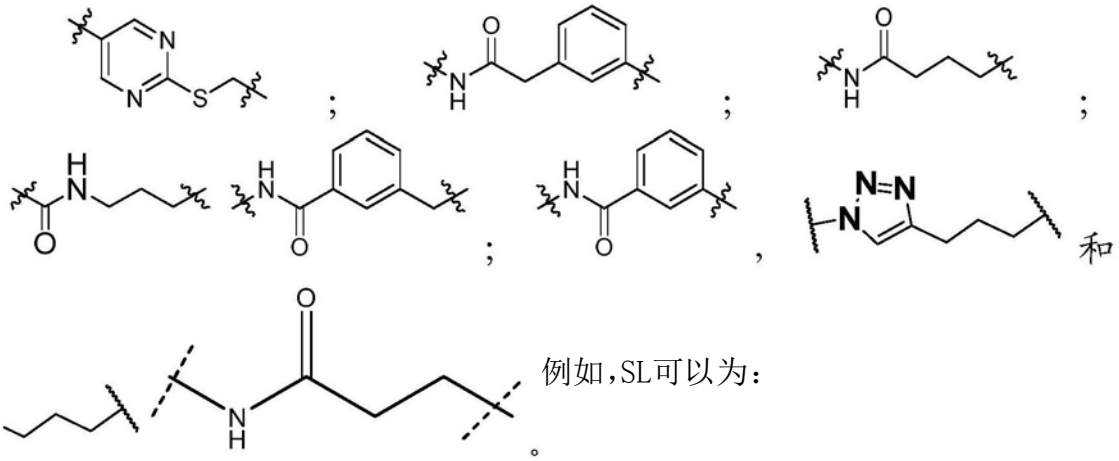
[0035] 例如,BO可以是:

[0036] 

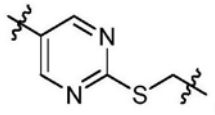
[0037] 在某些其他实施方案中,L^{22}可以选自例如由以下组成的组:$-(CH_2-CH_2-O)_s-$、$-(OCH_2-CH_2)_s-$、$-(CH_2-CH_2-O)_s-(CH_2)_i-$、$-(CH_2)_i-(OCH_2-CH_2)_s-$和$C_{1-6}$亚烷基;其中s每次出现时为0至10;并且i为1、2或3。

[0038] 在某些实施方案中,SL可以选自例如由以下组成的组:$-NR^Y-C(O)-(CH_2)_j-$苯基$-(CH_2)_q-$(其中R^Y为氢或C_{1-3}烷基;j为0、1、2、3或4;q为0、1或2);5-6元杂芳基$-S-(CH_2)_p-$(其中p为0、1、2或3)、键和$-NR^Y-C(O)-C_{1-4}$亚烷基(其中R^Y为氢或C_{1-3}烷基)。

[0039] 例如,SL可选自由以下组成的组:

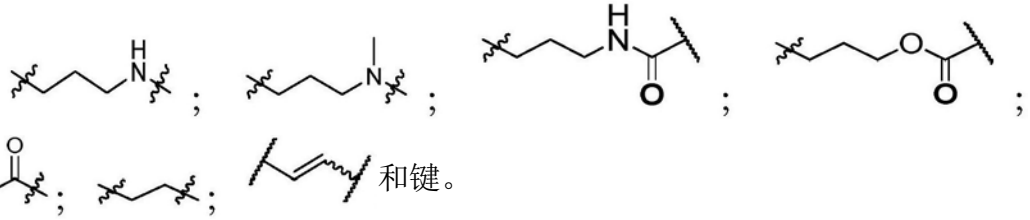
[0040] 

例如,SL可以为:

[0041] 

[0042] 在某些实施方案中,Y可以选自例如由以下组成的组:键、C_{1-4}亚烷基、C_{1-4}亚烷基$-NR^Y-$、C_{1-4}亚烷基$-C(O)-$和C_{1-4}亚烷基$-C(O)-NR^Y-$,其中R^Y为氢或C_{1-3}烷基。

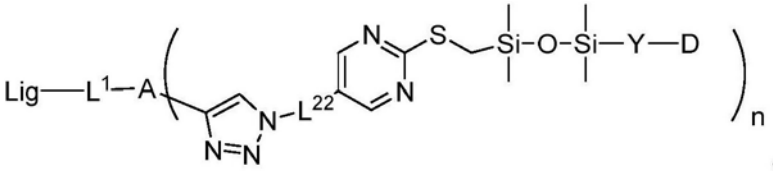
[0043] 例如,Y可选自由以下组成的组:

[0044] 

[0045] 在某些实施方案中，L^1可为例如C_{1-30}亚烷基；其中L^1的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个亚甲基单位任选地且独立地被各自选自由以下组成的组的取代基代替：苯基、杂芳基、-N(R^{1Y})-、C(O)N(R^{1Y})-、-N(R^{1Y})C(O))-、-O-、(-O-CH_2-CH_2)$_s$-和(CH_2-CH_2-O)$_s$-，其中s为3-10的整数；并且R^{1Y}每次出现时独立地选自由氢和C_{1-3}烷基组成的组。

[0046] 在一些实施方案中，D可以选自例如由以下组成的组：长春花生物碱、澳瑞他汀、美登素、吡咯并苯并二氮杂□、喜树碱、SN38、PARP抑制剂、沙利霉素、激酶抑制剂、siRNA和核激素调节剂。

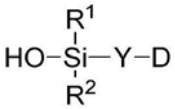
[0047] 在一些实施方案中，例如，所公开的药物缀合物可由下表示：

[0048]  其中Lig、L_1、A、L^{22}、Y、D和n是如本文所定义的。

[0049] 可以理解，Lig是靶向部分，其可包括选择性结合或识别叶酸受体、前列腺特异性膜抗原(PSMA)、白血病SAIL中的表面抗原、整合素$\alpha_v\beta_3$、脱唾液酸糖蛋白受体、羟基磷灰石、δ样蛋白-3DLL3受体、受体肌营养不良蛋白聚糖、胆囊收缩素受体、生长抑素受体、癌胚抗原、受体酪氨酸激酶、GPCR、GPCRmAB靶标、σ受体、转铁蛋白受体、甘露糖受体维生素受体、Trop-2、Notch受体、CD33、CD44和CD206中的至少一种的一种或多种配体。例如，靶向部分可选自由以下组成的组：叶酸及其衍生物、DUPA及其衍生物、RGD及其衍生物、GPCR mAB、转铁蛋白、G11及其靶向EGFR的类似物、碳水化合物、适体、生长抑素类似物和在结合时诱导受体内化的细胞外配体。例如，靶向部分可选自由以下组成的组：小分子、肽、肽模拟物、适体、抗体和碳水化合物及其衍生物。在某些实施方案中，靶向部分是蛋白质(例如，抗体或抗体片段)、核酸、脂质、寡聚物、糖肽、多糖、聚合物(例如树枝状聚合物)、纳米颗粒或其任意组合。例如，考虑了病毒外壳蛋白，如例如某些细胞表面受体的同源配体。

[0050] 治疗有效载荷

[0051] 本公开还提供了例如含有硅烷醇的治疗有效载荷，诸如包含硅烷醇末端、任选的二价间隔子部分以及能够影响靶细胞或组织的药物部分的有效载荷。例如，本文公开了由下式表示的基于硅烷醇的有效载荷：

[0052] 

[0053] 及其药学上可接受的盐、共晶体、立体异构体、代谢物、互变异构体、溶剂合物和水合物，其中：

[0054] D，每次出现时，是影响靶细胞或组织的药物部分；

[0055] Y为选自由以下组成的组的二价间隔子部分：键和C_{1-20}亚烷基，其中C_{1-20}亚烷基的1个、2个、3个或4个亚甲基单位任选地且独立地被C_{3-8}环亚烷基、C_{2-10}亚烯基、C_{2-10}亚炔基、芳基、螺环基、杂芳基、$-NR^{1Y}-$、$-N(R^{1Y})C(O)-$、$-C(O)N(R^{1Y})-$、$-O-$、$-C(O)-$、$-OC(O)-$、$-C(O)O-$、$-S-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-C(=S)-$、$-C(=NR^{1Y})-$、$-NR^{1Y}-C_{1-15}$烷基$-NR^{1Y}-C(O)-$；$-(CH_2-CH_2-O)_s-$、$-(O-CH_2-CH_2)_s-$、$-NR^{1Y}-(CH_2-CH_2-O)_s-C_{1-6}$烷基$-NR^{1Y}-C(O)-$；$-(O-CH_2-CH_2)_s-NR^{1Y}-C(O)-$；$-S-C_{0-6}$烷基$-$；$-NR^{1Y}-C_{1-6}$烷基$-$；$-N(C_{1-3}alkyl)-C_{1-6}$烷基$-NH-C(O)-$；$-NH-C_{1-6}$烷基$-N(C_{1-3}$烷基$)-C(O)-$；$-SO_2-NR^{1Y}-C_{0-6}$烷基$-$；$-N(R^{1Y})SO_2-C_{0-6}$烷基$-$；$-SO_2-$杂环基$-C_{0-6}$烷基$-$；$-$杂环基$-C(O)-$；$-$杂环基$-C_{0-6}$烷基$-NR^{1Y}-C(O)-$；$-NR^{1Y}-C_{0-6}$亚烷基$-$杂环基$-C(O)-$；$-O-C_{1-6}$亚烷基$-C(O)-$；$-O-C_{1-15}$亚烷基$-NR^{1Y}-C(O)-$；和$-O-C_{1-15}$亚烷基$-C(O)-NR^{1Y}-$；$-O-C_{1-6}$亚烷基$-$替代；其中Y任选地被取代；

[0056] 其中，每次出现时，R^{1Y}独立地选自由以下组成的组：H、C_{1-6}烷基、环烷基、卤代烷基、卤代环烷基、杂烷基、杂环烷基、杂卤代烷基、杂卤代环烷基、芳基、联芳基、杂芳基、杂联芳基、单或双环杂环，其中所述环烷基、卤代烷基、卤代环烷基、杂烷基、杂环烷基、杂卤代烷基、杂卤代环烷基、芳基、联芳基、杂芳基、杂联芳基、单或双环杂环任选地被选自-COOH、羰基、肟、酰肼、腙、脲、硫脲、脒、胍、磺酰胺、酰基磺酰胺和磺酰基酰胺的一个或多个取代基取代；

[0057] S为1-15的整数；

[0058] R^1和R^2各自独立地选自由以下组成的组：-OH、C_{1-6}烷基、$-O-C_{1-6}$烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、$-C_{1-6}$烷基$-NR^aR^b$、苯基、杂环基和杂芳基；其中C_{1-6}烷基、$-O-C_{1-6}$烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、$-C_{1-6}$烷基$-NR^aR^b$、苯基、杂环基和杂芳基任选地被选自由以下组成的组的一个或多个取代基取代：卤素、氰基、羟基、氨基、$-NH(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(C_{1-6}$烷基$)_2$、氧代、-COOH、$-C(O)O-C_{1-6}$烷基、$-O-C(O)-C_{1-6}$烷基、$-NHC(O)C_{1-6}$烷基、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NHC_{1-6}$烷基、$-C(O)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-NHC(O)CF_3$、PO_3H、OPO_3H、$-C(O)-NR^a-SO_2-C_{1-6}$烷基、$-SO_3H$、$-SO_2-NR^aR^b$、$-NR^a-SO_2-C_{1-6}$烷基和$-SO_2-NR^a-C_{1-6}$烷基；

[0059] 或R^1、R^2、Y和D的任意配对组合可独立地与它们所连接的原子一起各自形成4-10元碳环或杂环或螺环，其中4-10元杂环可以任选地含有一个或多个选自O、S、SO、SO_2或N的另外的杂原子；并且其中4-10元碳环或杂环任选地被取代；形成的每个环可任选地通过单个共享原子或单个共享键与另一个环稠合；以及

[0060] R^a和R^b，每次出现时，独立地选自由以下组成的组：氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和苯基；其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和苯基可以任选地被取代；或R^a和R^b与它们所连接的氮一起形成4-8元杂环，任选地含有选自O、S、SO、SO_2或N的另外的杂原子；其中4-8元杂环任选地被取代。

[0061] 在某些实施方案中，R^1和R^2各自可以相同或不同。

[0062] 在一些实施方案中，R^1和R^2各自独立地选自C_{1-6}烷基。例如，R^1和R^2可为甲基。

[0063] 在某些实施方案中，本文公开的基于硅烷醇的有效载荷可以是例如选自由以下组成的组的疾病改善剂的基于硅烷醇的类似物：抗原、蛋白质、细胞毒性剂、代谢调节剂、抗炎剂、抗病毒剂、抗生素、通路调节剂、siRNA、mRNA、miRNA和内体逃逸增强剂。例如，本文公开的基于硅烷醇的有效载荷可以是选自由以下组成的组的治疗剂的基于硅烷醇的类似物：检查点抑制剂、激酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、微管蛋白抑制剂、雷帕霉素类似物、澳瑞他汀F类似物、美登木素生物碱类似物、多卡霉素(duocarmycin)类似物、加利

车霉素类似物和DM4类似物，例如，选自喜树碱类似物、多柔比星类似物、长春花生物碱类似物、紫杉烷类似物(多西紫杉醇、紫杉醇)、雷帕霉素类似物、基于铂的化学治疗剂和微管溶素类似物。在一些情况下，基于硅烷醇的有效载荷可以是例如通过与生物分子(诸如，例如，蛋白质或特定蛋白质结构域、生物细胞的组分(诸如核糖体(由蛋白质和核酸组成))或酶活性部位结合来调节细胞途径的分子。例如，所公开的硅基有效载荷可以能够与细胞内生物分子靶标结合。

[0064] 在各种实施方案中，公开的基于硅烷醇的有效载荷可以是治疗性部分。治疗部分可以是例如细胞毒性部分。细胞毒性部分可以是SN-38、苯达莫司汀、VDA、多柔比星、培美曲塞、伏立诺他、来那度胺、伊立替康、ganetespib、多西紫杉醇、17-AAG、5-FU、阿比特龙、克里唑替尼、KW-2189、BUMB2、DC1、CC-1065、阿多来新的类似物或(a)其一种或多种片段。

[0065] 在各种实施方案中，所公开的基于硅烷醇的有效载荷可以是DNA烷化剂的类似物或其片段的(例如，替莫唑胺、米托唑胺、氮芥、雌莫司汀或双氯乙基甲胺(chloromethine))。

[0066] 在各种实施方案中，所公开的基于硅烷醇的有效载荷可以是选自由以下组成的组的治疗剂的类似物：肽基-脯氨酰异构酶配体，例如FK506(他克莫司)、雷帕霉素和环孢菌素A；类固醇激素受体配体，例如天然存在的类固醇激素诸如雌激素、孕激素、睾酮以及其合成衍生物和模拟物；与细胞骨架蛋白结合的小分子，例如抗有丝分裂剂(诸如紫杉烷类、秋水仙碱、秋水仙胺、诺卡多唑、长春碱和长春新碱)、肌动蛋白结合剂(诸如细胞松弛素、红海海绵素(latrunculin)、鬼笔环肽)；来那度胺、泊马度胺、喜树碱，包括SN-38、拓扑替康、考布他汀、卡培他滨、吉西他滨、长春花生物碱、含铂化合物、二甲双胍、HDAC抑制剂(例如，辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA))、胸苷酸合酶抑制剂诸如甲氨蝶呤、培美曲塞和雷替曲塞；氮芥，诸如苯达莫司汀和美法仑；5-氟尿嘧啶(5-FU)及其衍生物；和ADC药物中使用的药剂，诸如贝伦妥单抗(brentuximab)、维多汀(vedotin)、曲妥珠单抗艾坦辛(trastuzumab emtansine)(T-DM1)和吉姆单抗奥佐米星(gemtuzumab ozogamicin)(麦罗塔(Mylotarg))。

[0067] 在各种实施方案中，所公开的基于硅烷醇的有效载荷可以是选自由以下组成的组的治疗剂的类似物：中枢神经系统抑制剂，例如全身麻醉剂(巴比妥酸盐、苯二氮□类、类固醇、环己酮衍生物和其它药剂)、镇静催眠药(苯二氮类、巴比妥酸盐类、哌啶二酮和三酮类、喹唑啉衍生物、氨基甲酸酯类、醛类和其衍生物、酰胺类、无环酰脲类、苯并氮杂□类和相关药物、吩噻嗪类)、中枢随意肌张力调节药物(central voluntary muscle tone modifying drug)(抗惊厥药诸如乙内酰脲类、巴比妥酸盐类、噁唑烷二酮类、琥珀酰亚胺、酰基酰脲类、戊二酰亚胺、苯二氮□类、仲醇和叔醇、二苯并氮□衍生物、丙戊酸和衍生物、GABA类似物)、镇痛药(吗啡和衍生物、东罂粟碱衍生物、吗啡喃衍生物、苯基哌啶、2,6-甲烷-3-苯并氮杂环辛四烯(benzazocaine)衍生物、二苯基丙胺类和电子等排体、水杨酸盐、7-氨基苯酚衍生物、5-吡唑啉酮衍生物、芳基乙酸衍生物、芬那酸酯类和电子等排体)和止吐药(抗胆碱能药、抗组胺剂、抗多巴胺类药)；中枢神经系统兴奋剂，例如兴奋剂(呼吸兴奋剂、惊厥兴奋剂、精神运动兴奋剂)、麻醉药品拮抗剂(吗啡衍生物、东罂粟碱衍生物、2,6-甲烷-3-苯唑卡因衍生物、吗啡喃衍生物)、益智药；精神药理学药物/精神药物、例如抗焦虑镇静药(苯二氮□类、氨基甲酸丙二醇酯)、抗精神病药(吩噻嗪衍生物、硫代黄嘌呤衍生物、其它的三环化合物、丁酰苯衍生物和电子等排体、二苯基丁基胺衍生物、取代苯甲酰胺、芳基哌嗪衍生物、

吲哚衍生物)、抗抑郁药(三环化合物、MAO抑制剂)。

[0068] 在各种实施方案中,所公开的基于硅烷醇的有效载荷可以是选自由以下组成的组的治疗剂的类似物:呼吸道药物,诸如中枢性镇咳药(鸦片生物碱及其衍生物);免疫抑制剂;药效学试剂,诸如周围神经系统药物,诸如局部麻醉剂(酯衍生物、酰胺衍生物);在突触或神经效应器连接部位起作用的药物,例如胆碱能剂、胆碱能阻断剂、神经肌肉阻滞剂、肾上腺素能药、抗肾上腺素能药;平滑肌活性药物,例如,解痉剂(抗胆碱能药、肌肉痉挛性解痉药)、血管扩张剂、平滑肌刺激剂;组胺和抗组胺药,例如组胺及其衍生物(倍他唑)、抗组胺药(H1-拮抗剂、H2-拮抗剂)、组胺代谢药物;心血管药物,例如强心剂(植物提取物、丁烯酸内酯、戊二烯酸内酯类、来自格木属物种的生物碱、离子载体、-肾上腺素能受体兴奋剂)、抗心律失常药、抗高血压药、降血脂药(氯贝酸(clofibric acid)衍生物、烟酸衍生物、激素和类似物、抗生素、水杨酸和衍生物)、抗静脉曲张药、止血剂;化学治疗剂,例如抗感染剂,例如杀外寄生物药(氯化烃、除虫菊酯、硫化化合物)、驱肠虫药、抗原虫剂、抗疟药、抗阿米巴药、抗利什曼虫药、抗毛滴虫药、抗锥体虫药、磺胺类药、抗分支杆菌药、抗病毒化疗剂和细胞抑制剂,即抗肿瘤剂或细胞毒性药物,诸如烷基化剂,例如盐酸氮芥(氮芥、氮芥(mustargen)、HN2)、环磷酰胺(Cytovan、Endoxana)、异环磷酰胺(IFEX)、苯丁酸氮芥(Leukeran)、美法仑(苯丙氨酸氮芥、L-溶肉瘤素、Alkeran、L-PAM)、白消安(马利兰)、噻替派(三亚乙基硫代磷酰胺)、卡莫司汀(BiCNU、BCNU)、洛莫司汀(CeeNU、CCNU)、链脲菌素(Zanosar);植物生物碱,例如长春新碱(Oncovin)、长春花碱(Velban、Velbe)、紫杉醇(泰素);抗代谢物,例如甲氨蝶呤(MTX)、巯基嘌呤(Purinethol、6-MP)、硫鸟嘌呤(6-TG)、氟尿嘧啶(5-FU)、阿糖胞苷(Cytosar-U、Ara-C)、阿扎胞苷(Mylosar、5-AZA);抗生素,例如更生霉素(放线菌素D、Cosmegen)、多柔比星(亚德里亚霉素(Adriamycin))、柔红霉素(道诺霉素、正定霉素(Cerubidine))、伊达比星(Idamycin)、博来霉素(Blenoxane)、普卡霉素(光神霉素、Mithracin)、丝裂霉素(突变霉素(Mutamycin))和其它抗细胞增殖剂,例如羟基脲(Hydrea)、丙卡巴肼(Mutalane)、达卡巴嗪(DTIC-Dome)、顺铂(Platinol)、卡铂(Paraplatin)、天冬酰胺酶(Elspar)、依托泊苷(VePesid、VP-16-213)、安杀克宁(amsarcrine)(AMSA、m-AMSA)、米托坦(Lysodren)或米托蒽醌(Novatrone)。

[0069] 在各种实施方案中,所公开的基于硅烷醇的有效载荷可以是选自由以下组成的组的治疗剂的类似物:抗炎剂;抗生素,诸如:氨基糖苷类,例如阿米卡星、安普霉素、阿贝卡星、班贝霉素类、丁酰苷菌素、地贝卡星、双氢链霉素、福提霉素、庆大霉素、异帕米星、卡那霉素、小诺霉素、新霉素、奈替米星、巴龙霉素、核糖霉素、西索米星、壮观霉素、链霉素、妥布霉素、丙大观霉素;酰胺醇类(amphenicols),例如叠氮氯霉素、氯霉素、氟苯尼考和甲砜霉素(theimaphenicol);安莎霉素类,例如利福酰胺、利福平、利福霉素、利福喷汀、利福昔明;β-内酰胺类,例如碳头孢烯类(carbacephems)、碳青霉烯类、头孢菌素类、头霉素类(cehpamycins)、单环内酰胺类(monobactams)、氧头孢烯类(oxaphems)、青霉素类;林可酰胺类,例如克林霉素(clinamycin)、林可霉素;大环内酯类,例如克拉霉素、地红霉素、红霉素;多肽类,例如安福霉素、杆菌肽、卷曲霉素;四环素类,例如阿哌环素、氯四环素、氯莫环素;合成抗菌剂,如2,4-二氨基嘧啶、硝基呋喃类、喹诺酮及其类似物、磺胺类药或砜。

[0070] 在各种实施方案中,所公开的基于硅烷醇的有效载荷可以是选自由以下组成的组的治疗剂的类似物:抗真菌剂诸如:多烯类,例如两性霉素B、杀念珠菌素、制皮菌素、菲律

平、制霉色基素、曲古霉素、哈霉素、光明霉素、美帕曲星、那他霉素、制霉菌素、培西洛星、真菌霉素;合成抗真菌剂,诸如烯丙胺,例如布替萘芬、萘替芬、特比萘芬;咪唑类,例如联苯苄唑、布康唑、氯登妥因、氯米达唑、硫代氨基甲酸酯类,例如托西拉酯,三唑类,例如氟康唑、伊曲康唑或特康唑。

[0071] 在各种实施方案中、公开的基于硅烷醇的有效载荷可以是选自由以下组成的组的治疗剂的类似物:驱肠虫药,诸如:槟榔碱、绵马素、绵马酚、二氯酚、摁贝素、苦辛、萘、氯硝柳胺、石榴皮碱、奎纳克林、土木香内酯、阿莫卡嗪、硝硫氰胺、驱蛔素、节酷宁、双硫氰苯、四氯化碳、香芹酚、环苯达唑或乙胺嗪。

[0072] 在各种实施方案中、所公开的基于硅烷醇的有效载荷可以是选自由以下组成的组的治疗剂的类似物:抗疟药,如:醋氨苯砜、氨酪喹、蒿乙醚、蒿甲醚、青蒿素、青蒿琥酯、阿托伐醌、比比林、黄连素、印度当药、氯胍、氯喹、氯丙胍、金鸡纳霜、辛可尼丁、辛可宁、环氯胍、龙胆苦苷、卤泛曲林、轻氯喹、盐酸甲氟喹、3-甲基醋氨苯肿、帕马奎宁、抗症素(plasmocid)、伯氨喹、乙胺啼陡、奎纳克林、奎尼丁、奎宁、喹西特、喹啉或砷酸氢二钠。

[0073] 在各种实施方案中、所公开的基于硅烷醇的有效载荷可以是选自由以下组成的组的治疗剂的类似物:抗原虫剂,诸如:氯甲氧吖胺、替硝唑、异丙硝唑、乙睇胺、喷他脒、乙酰胺肿、醋胺硝唑、茴香霉素、硝呋太尔、替硝唑、苯并咪唑或苏拉明。

[0074] 在各种实施方案中,所公开的基于硅烷醇的有效载荷可以是选自由以下组成的组的治疗剂的类似物:紫杉醇、BEZ235、坦西莫司、PLX4032、顺铂、AZD8055和克里唑替尼。

[0075] 在各种实施方案中,所公开的基于硅烷醇的有效载荷可以是托泊替康或伊立替康的类似物。

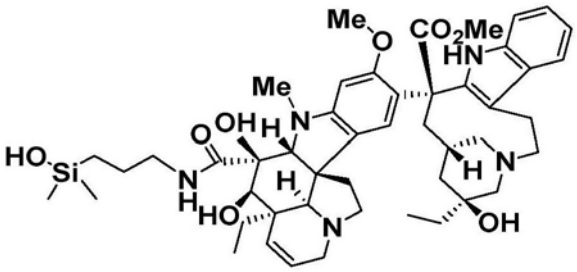
[0076] 在各种实施方案中,所公开的基于硅烷醇的有效载荷可以是任选地与内体逃逸增强剂组合的siRNA、mRNA或miRNA的类似物。

[0077] 在各种实施方案中,所公开的基于硅烷醇的有效载荷可以是抗原的类似物。

[0078] 在各种实施方案中,所公开的基于硅烷醇的有效载荷可以是选自由以下组成的组的治疗剂的类似物:雷帕霉素(mTOR)抑制剂的机制靶标,例如阿哌利塞(apitolisib)和依维莫司;BCR-ABL融合基因试剂,例如达沙替尼,potanibib和格列卫;泛细胞周期蛋白依赖性激酶(pan-CDK)抑制剂,例如(R)-roscovitine和(S)-CR8;选择性细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂,例如帕博西尼(palbociclib)、abemaciclib、ribociclib和SNS-032;布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂,例如依罗替尼、Janus激酶(JAK)抑制剂;Aurora激酶抑制剂,例如VX-680;酪氨酸激酶抑制剂,例如阿西替尼;MET原癌基因/受体酪氨酸激酶(c-MET)抑制剂,例如AMG458;血管内皮生长因子(VEGF)剂,例如莫特塞尼;表皮生长因子受体(EGFR)剂,例如IRESSA、tykerb和舒尼替尼;EFGR T790M试剂,例如WZ4002、AZD9291和CO-1686;B-Raf原癌基因(丝氨酸/苏氨酸激酶)剂,例如索拉非尼;Rho相关蛋白激酶(Rho/ROCK)抑制剂,例如法舒地尔;Wee1激酶试剂,例如AZD1775;聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂,例如奥拉帕利和鲁卡帕尼(rucaparib);B细胞淋巴瘤2(Bcl-2)剂,例如navitoclax和维奈托克(venetoclax);微管蛋白效应剂,例如紫杉醇、长春碱、去乙酰基长春碱、微管溶素B、澳瑞他汀(例如,单甲基澳瑞他汀E)、秋水仙碱、考布他汀和艾日布林;DNA交联剂,例如环磷酰胺、奥沙利铂、卡铂、苯丁酸氮芥、甲基二氯二乙胺(mechloethamine)、美法仑、丝裂霉素C、吡咯并苯并二氮杂□、顺铂和衍生物,和布沙芬;DNA嵌入剂,例如多柔比星;拓扑异构酶I抑制

剂,例如喜树碱、SN-38和依沙替康(DX-8951f);雌激素受体拮抗剂,例如他莫昔芬;BRD4/cMYC抑制剂;HSP70/HSP90抑制剂,例如雷公藤内酯和加替尼(genetinib);蛋白酶体抑制剂,例如,环氧酶素、卡非佐米、万珂(velcade)和盐孢菌酰胺(salinosporamide);过氧化物酶体增殖物激活受体γ(PPAR-γ)激动剂,例如吡格列酮;前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型(PCSK9)RNAi类似物;zetia类似物;TGR5(非系统性takeda G蛋白受体5)剂;非系统性μ-阿片类拮抗剂,例如纳洛醇;和双膦酸盐类似物,例如唑来膦酸盐、三唑唑来膦酸(triazole zoledronate)、伊班膦酸盐和利塞膦酸盐。

[0079] 在各种实施方案中,所公开的基于硅烷醇的有效载荷可由下式表示

[0080] 

。

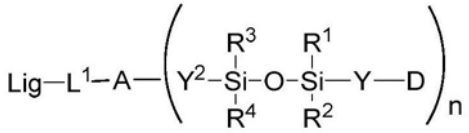
[0081] 在各种实施方案中,所公开的基于硅烷醇的有效载荷可以与第二公开的基于硅烷醇的有效载荷组合,并且所得的基于硅烷醇的有效载荷组合可以充当合成致死性组合或充当协同组合。

[0082] 在各种实施方案中,所公开的基于硅烷醇的有效载荷可以是条件激活的有效载荷(CAP):该条件激活的有效载荷将在pH7.4下带有电荷,导致差的细胞效应;然而,靶向递送和内体或微环境释放将激活有效载荷并导致高效的细胞杀伤。

[0083] 在一些实施方案中,这些条件激活的有效载荷的靶向递送将导致<80nM的细胞EC50,在一些实施方案中,这些条件激活的有效载荷的靶向递送将导致<20nM的细胞EC50,这些条件激活的有效载荷的靶向递送将导致<10nM的细胞EC50,这些条件激活的有效载荷的靶向递送将导致<1nM的细胞EC50,这些条件激活的有效载荷的靶向递送将导致<0.1nM的细胞EC50。在某些实施方案中,所公开的基于硅烷醇的有效载荷的靶向递送可以导致改善的细胞内浓度,并且例如可以克服暴露攻击。在一些实施方案中,硅烷醇部分(HO-Si(R^1)(R^2)-)的存在可能不会消除药物部分D的效力。在一个实施方案中,所公开的基于硅烷醇的有效载荷可具有改善的细胞渗透性并且,例如,可以渗透到相邻细胞中。

[0084] 方法

[0085] 本文还提供了将基于硅烷醇的有效载荷递送至细胞或组织的方法,其包括使细胞或组织与由下式表示的药物缀合物接触:

[0086] 

[0087] 其中

[0088] Lig是靶向部分;

[0089] L^1为接头部分;

[0090] A为衔接头部分或键;

[0091] Y^2由L^{22}或-BO-L^{22}-SL-表示,其中BO为键或为稠合的双正交接头部分,L^{22}为第二接

头部分，并且SL为任选的催化部分；

[0092] R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地选自C_{1-6}烷基；

[0093] n为1、2、3、4、5、6或7；

[0094] Y为二价间隔子部分；和

[0095] D，每次出现时，为药物部分。

[0096] 在某些实施方案中，Lig例如可以是例如小分子部分、肽、抗体、抗体片段、肽和/或碳水化合物。

[0097] 在一些实施方案中，可以向有需要的患者施用治疗有效量的预期的基于硅烷醇的有效载荷(例如，通过施用预期的药物缀合物)。在一些实施方案中，所公开的基于硅烷醇的有效载荷可具有50Da至2000Da的分子量，在一些实施方案中，可具有50Da至1500Da的分子量，在一些实施方案中，可具有50Da至1000Da的分子量，以及在一些实施方案中，可具有50Da至500Da的分子量。在某些实施方案中，靶向部分可具有小于2000Da的分子量，在一些实施方案中，小于1000Da的分子量，以及在一些实施方案中小于500Da的分子量。

[0098] 可以以将提供最佳药效的剂量向需要此类治疗的患者(动物和人)施用(例如，通过施用预期的药物缀合物)所公开的基于硅烷醇的有效载荷。应当理解，用于在任何特定应用中使用的所需剂量将因患者而异，不仅与所选择的特定化合物或组合物相关，而且还与施用途径、所治疗病症的性质、患者的年龄和状况、患者当时所遵循的同时用药或特殊饮食以及本领域技术人员将认识到的其它因素相关，其中适当的剂量最终由主治医师决定。对于治疗上述临床病症和疾病，可以以含有常规无毒药学上可接受的载体、佐剂和媒介物的剂量单位制剂口服、皮下、局部、肠胃外、通过吸入喷雾或经直肠施用化合物(例如，预期的基于硅的有效载荷和/或药物缀合物)肠胃外施用可包括皮下注射、静脉内或肌内注射或输注技术。

[0099] 治疗可以根据需要持续长的一段时间或短的一段时间。组合物可按例如每天一至四次或更多次的方案施用。合适的治疗期可以是，例如，至少约一周，至少约两周，至少约一个月，至少约六个月，至少约1年，或无限期。当达到期望的结果，例如部分或完全缓解症状时，治疗期可以终止。

[0100] 在另一方面，可将本文公开的基于硅烷醇的有效载荷和/或药物缀合物与所提供的药学上可接受的载体一起配制。特别地，本公开提供了与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的本文公开的基于硅烷醇的有效载荷和/或药物缀合物。这些制剂包括适合口服、直肠、局部、口腔、肠胃外(例如，皮下、肌内、皮内或静脉内)、直肠、阴道或气雾剂施用的那些制剂，尽管在任何给定的情况下最合适的施用形式将取决于所治疗的病症的程度和严重度以及所用的特定化合物的性质。例如，可将所公开的组合物配制成单位剂量，和/或配制用于口服、静脉内或皮下施用。

[0101] 示例性药物组合物可以以与适用于外部、肠内或肠胃外应用的有机或无机载体或赋形剂混合的药物制剂的形式(例如，以固体、半固体、喷雾干燥、分散体或液体形式)使用，所述形式含有一种或多种化合物作为活性成分。可将活性成分与例如通常无毒的药学上可接受的载体复合，用于片剂、丸剂、胶囊、栓剂、溶液、乳液、悬浮液和任何其它适合使用的形式。活性目标化合物以足以对疾病的过程或状况产生所需效果的量包含在药物组合物中。

[0102] 为了制备固体组合物诸如片剂，可将主要活性成分与药物载体(例如常规压片成

分，诸如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或树胶，和其它药物稀释剂，例如水)混合，以形成固体预配组合物，其含有化合物或其无毒的药学上可接受的盐的均匀混合物。当将这些预配组合物称为均匀时，意指活性成分均匀地分散在整个组合物中，使得组合物可以容易地细分成等效的单位剂型诸如片剂、丸剂和胶囊剂。

[0103] 在用于口服给药的固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、糖锭剂、粉剂、粒剂等)中，将本发明的组合物与一种或多种药学上可接受的载体(诸如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或以下物质中的任一种)混合：(1)填充剂或增量剂，如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸；(2)粘合剂，例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶；(3)保湿剂诸如甘油；(4)崩解剂诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠；(5)溶液阻溶剂诸如石蜡；(6)吸收促进剂诸如季铵化合物；(7)润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(8)吸附剂诸如高岭土和膨润土；(9)润滑剂，例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物；和(10)着色剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，组合物还可包含缓冲剂。也可采用相似类型的固体组合物作为软和硬明胶填充胶囊的填料；使用诸如乳糖或奶糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。

[0104] 适用于肠胃外施用的药物组合物包含与一种或多种药学上可接受的无菌等渗水性或非水性溶液、分散体、悬浮液或乳液，或无菌粉末(可在即将使用时将其复水成无菌可注射液或分散体)组合的主题组合物，所述组合物可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质或混悬剂或增稠剂。

[0105] 可用于药物组合物中的合适的水性和非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其合适的混合物、植物油诸如橄榄油，以及可注射的有机酯，诸如油酸乙酯和环糊精。例如，通过使用包衣材料诸如卵磷脂，通过在分散体的情况下保持所需的粒径，以及通过使用表面活性剂，可以保持适当的流动性。

[0106] 在另一方面，提供了肠内药物制剂，其包括公开的基于硅烷醇的有效载荷、肠溶材料和其药学上可接受的载体或赋形剂。肠溶材料是指在胃的酸性环境中基本上不溶，并且在特定的pH下主要溶于肠液的聚合物。小肠是胃与大肠之间的胃肠道(肠)的一部分，包括十二指肠、空肠和回肠。十二指肠的pH约为5.5，空肠的pH约为6.5，远端回肠的pH约为7.5。因此，肠溶材料，例如，直至达到约5.0、约5.2、约5.4、约5.6、约5.8、约6.0、约6.2、约6.4、约6.6、约6.8、约7.0、约7.2、约7.4、约7.6、约7.8、约8.0、约8.2、约8.4、约8.6、约8.8、约9.0、约9.2、约9.4、约9.6、约9.8或约10.0的pH时才可溶解。示例性肠溶材料包括乙酸纤维素邻苯二甲酸酯(CAP)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)、乙酸纤维素偏苯三酸酯、羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、乙酸纤维素琥珀酸酸、乙酸纤维素六氢邻苯二甲酸酯、丙酸纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素马来酸酯、乙酸纤维素丁酸酯、甲基甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸的共聚物、甲基乙烯基醚和马来酸酐的共聚物(Gantrez ES系列)、甲基丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-氯三甲基铵乙基丙烯酸酯共聚物、天然树脂诸如玉米醇蛋白、虫胶和柯巴脂松香和几种商购可得的肠溶分散系统(例如EudragitL30D55、EudragitFS30D、EudragitL100、EudragitS100、Kollicoat EMM30D、Estacryl 30D、Coateric和Aquateric)。每种上述物质的溶解度是已知的或可在体外容易地确定。以上是可能材料的列表，但是受益于本公开的本领域技术人员将认识到其并不全

面并且存在可以使用的其它肠溶材料。

[0107] 在此收集说明书、实施例和所附权利要求中使用的某些术语。应根据本公开的全部内容阅读这些定义，并且本领域技术人员应理解这些定义。除非另外定义，否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常理解的含义相同的含义。

[0108] 定义

[0109] 在一些实施方案中，如本文所述的基于硅烷醇的有效载荷可以被任何数量的取代基或官能部分取代。通常，术语“取代的”无论是否在术语“任选地”之前，和在式中包含的取代基，是指用指定的取代基的基团置换给定结构中的氢基团。

[0110] 在一些情况下，当任何给定结构中的不止一个位置可以被选自指定组群的不止一个取代基取代时，每个位置上的取代基可以相同或不同。

[0111] 如本文中所用，术语“取代的”包括有机化合物的所有允许的取代基。在广义方面，允许的取代基包括有机化合物的非环状和环状、支化的和未支化的、碳环和杂环、芳族和非芳族取代基。在一些实施方案中，杂原子诸如氮可具有氢取代基和/或本文所述的有机化合物的任何允许的取代基，其满足杂原子的化合价。取代基的非限制性实例包括酰基；脂族基；杂脂族基；芳基；杂芳基；芳基烷基；杂芳基烷基；烷氧基；环烷氧基；杂环基烷氧基；杂环基氧基；杂环基氧基烷基；烯基氧基；炔基氧基；芳基氧基；杂烷氧基；杂芳基氧基；烷基硫基；芳基硫基；杂烷基硫基；杂芳基硫基；氧代；-F；-Cl；-Br；-I；-OH；$-NO_2$；-CN；-SCN；$-SR_x$；$-CF_3$；$-CH_2CF_3$；$-CHCl_2$；$-CH_2OH$；$-CH_2CH_2OH$；$-CH_2NH_2$；$-CH_2SO_2CH_3$；$-OR_x$，$-C(O)R_x$；$-CO_2(R_x)$；$-C(O)N(R_x)_2$；$-OC(O)R_x$；$-OCO_2R_x$；$-OC(O)N(R_x)_2$；$-N(R_x)_2$；$-SOR_x$；$-S(O)_2R_x$；$-NR_xC(O)R_x$或$-C(R_x)_3$；其中每次出现的R_x独立地包括但不限于氢、脂族、杂脂族、芳基、杂芳基、芳基烷基或杂芳基烷基，其中上文和本文中所述的任何脂族、杂脂族、芳基烷基或杂芳基烷基取代基可以是取代的或未取代的，支化的或未支化的，环状或非环状的，并且其中上文和本文中描述的任何芳基或杂芳基取代基可以是取代的或未取代的。此外，本文所述的化合物无意以任何方式受到有机化合物的允许取代基的限制。在一些实施方案中，本文所述的取代基和变量的组合可以优选地是导致稳定化合物形成的那些。如本文中所用，术语“稳定的”是指具有足以允许制造的稳定性并且使化合物的完整性维持足够长的时间以被检测到，优选维持足够的时间以用于本文详述的目的的化合物。

[0112] 如本文中所用，术语“酰基”是指包含羰基基团的部分。在一些实施方案中，酰基可具有选自$-C(O)R_x$；$-CO_2(R_x)$；$-C(O)N(R_x)_2$；$-OC(O)R_x$；$-OCO_2R_x$和$-OC(O)N(R_x)_2$的通式；其中每次出现的R_x独立地包括但不限于氢、脂族、杂脂族、芳基、杂芳基、芳基烷基或杂芳基烷基，其中上文和本文中所述的任何脂族、杂脂族、芳基烷基或杂芳基烷基取代基可以是取代的或未取代的，支化的或未支化的，环状或非环状的，并且其中上文和本文中描述的任何芳基或杂芳基取代基可以是取代的或未取代的。

[0113] 如本文中所用，术语“脂族”包括饱和和不饱和的直链(即未支化的)、支化的、非环状的、环状的或多环脂族烃，它们任选被一个或多个官能团取代。如本领域普通技术人员所理解的，“脂族”在本文中意图包括但不限于烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基和环炔基部分。如本文中所用，术语“杂脂族”是指含有一个或多个氧、硫、氮、磷或硅原子(例如代替碳原子)的脂族部分。杂脂族部分可以是支化的、未支化的、环状的或非环状的，包括饱和和不饱和杂环，诸如吗啉代、吡咯烷基等。在某些实施方案中，通过用一个或多个部分独立地置

换杂脂族部分上的一个或多个氢原子来取代杂脂族部分，所述一个或多个部分包括但不限于酰基；脂族基；杂脂族基；芳基；杂芳基；芳基烷基；杂芳基烷基；烷氧基；环烷氧基；杂环基烷氧基；杂环基氧基；杂环基氧基烷基；烯基氧基；炔基氧基；芳基氧基；杂烷氧基；杂芳基氧基；烷基硫基；芳基硫基；杂烷基硫基；杂芳基硫基；氧代；-F；-Cl；-Br；-I；-OH；$-NO_2$；-CN；-SCN；$-SR_x$；$-CF_3$；$-CH_2CF_3$；$-CHCl_2$；$-CH_2OH$；$-CH_2CH_2OH$；$-CH_2NH_2$；$-CH_2SO_2CH_3$；$-OR_x$；$-C(O)R_x$；$-CO_2(R_x)$；$-C(O)N(R_x)_2$；$-OC(O)R_x$；$-OCO_2R_x$；$-OC(O)N(R_x)_2$；$-N(R_x)_2$；$-SOR_x$；$-S(O)_2R_x$；$-NR_xC(O)R_x$或$-C(R_x)_3$；其中每次出现的R_x独立地包括但不限于氢、脂族、杂脂族、芳基、杂芳基、芳基烷基或杂芳基烷基，其中上文和本文中所述的任何脂族、杂脂族、芳基烷基或杂芳基烷基取代基可以是取代的或未取代的，支化的或未支化的，环状或非环状的，并且其中上文和本文中描述的任何芳基或杂芳基取代基可以是取代的或未取代的。

[0114] 通常，如本文中所用，术语“芳基”和“杂芳基”是指具有3-14个碳原子的稳定的单环或多环、杂环、多环和多杂环不饱和部分，其中每个部分可以是取代的或未取代的。取代基包括但不限于任何前述取代基，即针对脂族部分，或本文公开的其它部分所述的取代基，其导致稳定化合物的形成。在某些实施方案中，芳基是指具有一个或两个芳环的单环或双环碳环系统，包括但不限于苯基、萘基、四氢萘基、茚满基、茚基等。在某些实施方案中，如本文中所用，术语杂芳基是指具有5至10个环原子的环状芳族基团(其中一个环原子选自由S、O和N组成的组；0个、1个或2个环原子是独立地选自由S、O和N组成的组的另外的杂原子；并且剩余的环原子是碳，该基团通过任何环原子与分子的其余部分连接)，例如吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基等。在某些实施方案中，任何上述芳基或杂芳基环可以与杂环稠合。

[0115] 应理解，芳基和杂芳基基团可以是未取代的或取代的，其中取代包括用以下部分的任何一种或多种部分独立地置换其上的一个、两个、三个或更多个氢原子，所述部分包括但不限于：脂族基；杂脂族基；芳基；杂芳基；芳基烷基；杂芳基烷基；烷氧基；环烷氧基；杂环基烷氧基；杂环基氧基；杂环基氧基烷基；烯基氧基；炔基氧基；芳基氧基；杂烷氧基；杂芳基氧基；烷基硫基；芳基硫基；杂烷基硫基；杂芳基硫基；氧代；-F；-Cl；-Br；-I；-OH；$-NO_2$；-CN；$-CF_3$；$-CH_2CF_3$；$-CHCl_2$；$-CH_2OH$；$-CH_2CH_2OH$；$-CH_2NH_2$；$-CH_2SO_2CH_3$；$-C(O)R_x$；$-CO_2(R_x)$；$-CON(R_x)_2$；$-OC(O)R_x$；$-OCO_2R_x$；$-OCON(R_x)_2$；$-N(R_x)_2$；$-S(O)_2R_x$；$-NR_x(CO)R_x$；其中每次出现的R_x独立地包括但不限于氢、脂族、杂脂族、芳基、杂芳基、芳基烷基或杂芳基烷基，其中上文和本文中所述的任何脂族、杂脂族、芳基烷基或杂芳基烷基取代基可以是取代的或未取代的，支化的或非支化的，环状或非环状的，并且其中上文和本文中描述的任何芳基或杂芳基取代基可以是取代的或未取代的。通用适用的取代基的其它实例通过本文描述的实施例中所示的具体实施方案来说明。

[0116] 如本文中所用，术语“杂环”是指芳族或非芳族的部分不饱和或完全饱和的3至10元环系统，其包括3至8个原子大小的单环以及可包括与非芳族环稠合的芳族五元或六元芳基或芳族杂环基团的双环和三环系统。这些杂环包括具有1至3个独立地选自由氧、硫和氮组成的组的杂原子的那些杂环，其中氮和硫杂原子可任选被氧化，并且氮杂原子可任选被季铵化。在某些实施方案中，术语杂环是指非芳族5-、6-或7-元环或多环基团，其中至少一个环原子是选自由O、S和N组成的组的杂原子(其中氮和硫杂原子可任选被氧化)，包括但不

限于双-或三-环基团，包括具有1至3个杂原子的稠合六元环，所述杂原子独立地选自由氧、硫和氮组成的组，其中(i)每个5元环具有0至2个双键，每个6元环具有0至2个双键，并且每个7元环具有0至3个双键，(ii)氮和硫杂原子可任选被氧化，(iii)氮杂原子可任选被季铵化，以及(iv)任何上述杂环可与芳基或杂芳基环稠合。

[0117] 如本文中所用，术语“烯基”是指具有至少一个碳-碳双键的不饱和直链或支链烃，诸如2-6或3-4个碳原子的直链或支链基团，在本文中分别称为例如C_{2-6}烯基，和C_{3-4}烯基。示例性烯基基团包括但不限于乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基等。

[0118] 如本文中所用，术语“烯基氧基”是指与氧连接的直链或支链烯基基团(烯基-O)。示例性烯氧基包括但不限于具有3-6个碳原子的烯基基团的基团，在本文中称为C_{3-6}烯基氧基。示例性“烯基氧基”基团包括但不限于烯丙基氧基、丁烯基氧基等。

[0119] 如本文中所用，术语“烷氧基”是指与氧连接的直链或支链烷基(烷基-O-)。示例性烷氧基包括但不限于具有1-6个或2-6个碳原子的烷基基团的基团，在本文中分别称为C_{1-6}烷氧基和C_2-C_6烷氧基。示例性“烷氧基”基团包括但不限于甲氧基、乙氧基、异丙基氧基等。

[0120] 如本文中所用，术语“烷氧基羰基”是指与与羰基连接的氧连接的直链或支链烷基基团(烷基-O-C(O)-)。示例性烷氧基羰基包括但不限于具有1-6个碳原子的烷氧基羰基基团，在本文中称为C_{1-6}烷氧基羰基。示例性烷氧基羰基基团包括但不限于甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔-丁氧基羰基等。

[0121] 如本文中所用，术语“炔基氧基”是指与氧连接的直链或支链炔基基团(炔基-O))。示例性“炔基氧基”基团包括但不限于丙炔基氧基。

[0122] 如本文中所用，术语“烷基”是指饱和直链或支链烃，例如，诸如1-6、1-4或1-3个碳原子的直链或支链基团，在本文中分别称为例如C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷基和C_{1-3}烷基。示例性烷基基团包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、3-甲基-2-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、异丁基、叔-丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基等。

[0123] 如本文中所用，术语“烷基羰基”是指与羰基基团连接的直链或支链烷基基团(烷基-C(O)-)。示例性烷基羰基包括但不限于具有1-6个碳原子的烷基羰基基团，在本文中称为C_{1-6}烷基羰基基团。示例性烷基羰基基团包括但不限于乙酰基、丙酰基、异丙酰基、丁酰基等。

[0124] 如本文中所用，术语“炔基”是指具有至少一个碳-碳三键的不饱和直链或支链烃，诸如2-6或3-6个碳原子的直链或支链基团，在本文中分别称为例如C_{2-6}炔基，和C_{3-6}炔基。示例性的炔基包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、甲基丙炔基等。

[0125] 如本文中所用，术语“羰基”是指基团-C(O)-。

[0126] 如本文中所用，术语“羧酸”是指式-CO_2H的基团。

[0127] 如本文中所用，术语“氰基”是指基团-CN。

[0128] 如本文中所用，术语“环烷氧基”是指与氧连接的环烷基基团(环烷基-O-)。

[0129] 本文所用的术语“环烷基”是指具有例如3-6个或4-6个碳的单环饱和或部分不饱和烃基团，在本文中称为例如C_{3-6}环烷基或C_{4-6}环烷基，并且衍生自环烷烃。示例性环烷基基团包括但不限于环己基、环己烯基、环戊基、环丁基或环丙基。

[0130] 如本文中所用，术语“卤代”或“卤素”是指F、Cl、Br或I。

[0131] 如本文中所用，术语“杂环基烷氧基”是指杂环基-烷基-O-基团。

[0132] 如本文中所用，术语“杂环基氧基烷基”是指杂环基-O-烷基-基团。

[0133] 如本文中所用，术语“杂环基氧基”是指杂环基-O-基团。

[0134] 如本文中所用，术语“杂芳基氧基”是指杂芳基-O-基团。

[0135] 如本文中所用，术语“羟基(hydroxy)”和“羟基(hydroxyl)”是指基团-OH。

[0136] 如本文中所用，术语“氧代”是指基团＝O。

[0137] 如本文中所用，术语“连接体”是指任选地用于连接互连部分的原子或原子集合，诸如所公开的接头和药效团。预期的连接体通常是水解稳定的。

[0138] “治疗”包括导致病患、疾病、病症等的改善的任何作用，例如减轻、减少、调节或消除。

[0139] “药学上或药理学上可接受的”包括分子实体和组合物，其在适当时施用于动物或人时不产生不利的、过敏的或其它不良反应。对于人的施用，制剂应满足FDA生物制品标准办公室要求的无菌、致热原性、一般安全性和纯度标准。

[0140] 如本文中所用，术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”是指与药物施用相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、等渗和吸收延迟剂等。此类介质和试剂用于药物活性物质的用途是本领域熟知的。所述组合物还可含有其它活性化合物，提供补充的、附加的或增强的治疗功能。

[0141] 如本文中所用，术语“药物组合物”是指包含与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的至少一种本文公开的化合物的组合物。

[0142] “个体”、“患者”或“受试者”可互换使用，包括任何动物，包括哺乳动物，优选小鼠、大鼠，其它啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马或灵长类动物，并且最优选是人。所述化合物可以施用于哺乳动物(诸如人)，但也可以施用于其它哺乳动物，诸如需要兽医治疗的动物，例如家养动物(例如，狗、猫等)、农场动物(例如，牛、绵羊、猪、马等)和实验室动物(例如，大鼠、小鼠、豚鼠等)。“调节”包括拮抗作用(例如，抑制)、激动作用、部分拮抗作用和/或部分激动作用。

[0143] 在本说明书中，术语“治疗有效量”是指将会引起正由研究人员、兽医、医生或其他临床医生寻求的组织、系统、动物或人的生物学或医学反应的主题化合物的量。以治疗有效量施用化合物以治疗疾病。或者，治疗有效量的化合物是达到所需治疗和/或预防效果所需的量。

[0144] 如本文中所用，术语“一种或多种药学上可接受的盐”是指可存在于本发明组合物中使用的化合物中的酸性或碱性基团的盐。包含在本发明组合物中的性质为碱性的化合物能够与各种无机和有机酸形成多种盐。可用于制备此类碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸是形成无毒酸加成盐的那些酸、所述酸加成盐即为含有药理学上可接受的阴离子的盐，包括但不限于苹果酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、丹宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、蔗糖盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对-甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐(即1,1’-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸))盐。包含在本发明

组合物中的性质为酸性的化合物能够与各种药学上可接受的阳离子形成碱性盐。此类盐的实例包括碱金属或碱土金属盐，特别是钙、镁、钠、锂、锌、钾和铁盐。包含在本发明组合物中的包含碱性或酸性部分的化合物也可以与各种氨基酸形成药学上可接受的盐。本公开的化合物可含有酸性和碱性基团；例如，一个氨基和一个羧酸基团。在这种情况下，化合物可以作为酸加成盐、两性离子或碱式盐存在。

[0145] 本公开的基于硅烷醇的有效载荷可含有一个或多个手性中心和/或双键，因此以立体异构体(诸如几何异构体、对映异构体、阻转异构体或非对映异构体)形式存在。当在本文中使用时，术语“立体异构体”由所有几何异构体、对映异构体或非对映异构体组成。这些化合物可用符号“R”或“S”表示，这取决于手性碳原子周围的取代基的构型。本公开涵盖这些化合物的各种立体异构体及其混合物。立体异构体包括对映异构体和非对映异构体。对映异构体或非对映异构体的混合物在命名法中可被命名为“(±)”，但本领域技术人员将认识到结构可隐含地表示手性中心。

[0146] 本公开的化合物可含有一个或多个手性中心和/或双键，因此以几何异构体、对映异构体、阻转异构体或非对映异构体形式存在。对映异构体和非对映异构体可用符号“(+)”、“(-)”表示。“R”或“S”取决于手性碳原子周围的取代基的构型，但本领域技术人员将认识到结构可以隐含地表示手性中心。由碳-碳双键周围的取代基排列或环烷基或杂环周围的取代基排列产生的几何异构体也可存在于化合物中。符号═表示可以是如本文所述的单键、双键或三键的键。碳-碳双键周围的取代基指定为以“Z”或“E”构型存在，其中术语“Z”和“E”根据IUPAC标准使用。除非另有说明，否则描述双键的结构包括“E”和“Z”异构体。碳-碳双键周围的取代基可选地称为“顺式”或“反式”，其中“顺式”表示取代基在双键同一侧上，“反式”表示取代基在双键相对侧上。碳环周围的取代基的排列也可被称为“顺式”或“反式”。术语“顺式”表示取代基在环平面同一侧上，术语“反式”表示取代基在环平面相对侧上。其中取代基位于环平面的同一侧和相对侧的化合物的混合物称为“顺式/反式”。

[0147] 化合物的单个对映异构体和非对映异构体可以从含有不对称或立体中心的商购可得的原料合成制备，或者通过制备外消旋混合物，然后通过本领域普通技术人员熟知的拆分方法来制备。这些拆分方法的实例是(1)使对映体混合物附着到手性助剂上，通过重结晶或色谱分离所得的非对映异构体的混合物，并从助剂中释放出光学纯的产物，(2)使用光学活性拆分剂的盐形成，(3)在手性液相色谱柱上直接分离光学对映体的混合物或(4)使用立体选择性化学或酶促试剂的动力学拆分。外消旋混合物还可通过公知的方法(诸如手性相气相色谱法或在手性溶剂中结晶化合物)拆分成其组分对映体。立体选择性合成(一种其中单一反应物在新立体中心的产生过程中或在预先存在的立体中心的转化过程中形成不等的立体异构体的混合物的化学或酶促反应)是本领域熟知的。立体选择性合成包括对映选择性和非对映选择性转化。例如，参见Carreira和Kvaerno，Classics in Stereoselective Synthesis,Wiley-VCH:Weinheim,2009。

[0148] 本文公开的化合物可以溶剂化形式以及非溶剂化形式与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等一起存在。在一个实施方案中，化合物是无定形的。在一个实施方案中，化合物是多晶型物。在另一个实施方案中，化合物为结晶形式。

[0149] 还包括同位素标记的化合物，除一个或多个原子被原子质量或质量数不同于通常在自然界中发现的原子质量或质量数的原子取代外，所述化合物与本文所述的那些相同。

可以掺入化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，分别为诸如^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{10}B和^{36}Cl。例如，化合物可以用氘代替一个或多个H原子。

[0150] 某些同位素标记的所公开的化合物(例如，用^{3}H和^{14}C标记的那些化合物)可用于化合物和/或底物组织分布测定。氚化(即^{3}H)和碳-14(即^{14}C)同位素因其易于制备和可检测性而特别优选。另外，用较重的同位素诸如氘(即^{2}H)取代可以提供由于更高的代谢稳定性(例如，体内半衰期延长或剂量需求减少)而导致的某些治疗有利方面，因此在某些情况下可以是优选的。同位素标记的化合物通常可以按照与本文实施例中公开的那些方法类似的方法，通过用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。

[0151] 术语“前药”是指在体内转化以产生所公开的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物的化合物。转化可以通过各种机制(诸如通过酯酶、酰胺酶、磷酸酶、氧化和/或还原代谢)在各种位置(诸如在肠腔中或在肠、血液或肝脏的转运时)发生。前药在本领域中是公知的(例如，参见Rautio,Kumpulainen等,Nature Reviews Drug Discovery 2008,7,255)。例如，如果化合物或所述化合物的药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物含有羧酸官能团，则前药可包含通过用诸如以下基团置换酸基团的氢原子而形成的酯：(C_{1-8})烷基、(C_{2-12})烷酰基氧基甲基、具有4至9个碳原子的1-(烷酰基氧基)乙基、具有5至10个碳原子的1-甲基-1-(烷酰基氧基)-乙基、具有3至6个碳原子的烷氧基羰基氧基甲基、具有4至7个碳原子的1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有5至8个碳原子的1-甲基-1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有3-9个碳原子的N-(烷氧基羰基)氨基甲基、具有4至10个碳原子的1-(N-(烷氧基羰基)氨基)乙基、3-酞基(phthalidyl)、4-巴豆酸内酯基、γ-丁内酯-4-基、二-N,N-(C_1-C_2)烷基氨基(C_2-C_3)烷基(诸如β-二甲基氨基乙基)、氨基甲酰基-(C_1-C_2)烷基、N,N-二(C_1-C_2)烷基氨基甲酰基-(C_1-C_2)烷基和哌啶基-、吡咯烷基-或吗啉代(C_2-C_3)烷基。

[0152] 类似地，如果化合物含有醇官能团，则可以通过用诸如以下基团置换所述醇基团的氢原子来形成前药：(C_{1-6})烷酰基氧基甲基、1-((C_{1-6})烷酰基氧基)乙基、1-甲基-1-((C_{1-6})烷酰基氧基)乙基(C_{1-6})烷氧基羰基氧基甲基、N-(C_{1-6})烷氧基羰基氨基甲基、琥珀酰基、(C_{1-6})烷酰基、α-氨基(C_{1-4})烷酰基、芳基酰基和α-氨基酰基，或α-氨基酰基-α-氨基酰基，其中每个α-氨基酰基基团独立地选自天然存在的L-氨基酸、P(O)(OH)$_2$、-P(O)(O(C_1-C_6)烷基)$_2$或糖基(由除去糖类的半缩醛形式的羟基基团而产生的基团)。

[0153] 如果化合物包含胺官能团，则可以例如通过生成酰胺或氨基甲酸酯、N-酰氧基烷基衍生物、(氧代间二氧杂环戊烯基)甲基衍生物、N-曼尼希碱、亚胺或烯胺来形成前药。另外，仲胺可被代谢地切割以产生生物活性伯胺，或者叔胺可被代谢地切割以产生生物活性伯胺或仲胺。例如，见Simplício等,Molecules 2008,13,519及其中的参考文献。

[0154] 实施例

[0155] 本文所述的化合物可以以许多基于本文包含的教导的方式和本领域已知的合成方法来制备。在下文所述的合成方法的说明中，应理解，除非另有说明，否则所有提出的反应条件，包括溶剂、反应气氛、反应温度、实验的持续时间和后处理方法的选择，可被选择作为该反应的条件标准。有机合成领域的技术人员应理解，分子各部分上存在的官能度应与所提出的试剂和反应相容。与反应条件不相容的取代基对于本领域技术人员而言是显而易见的，因此指出了替代方法。实施例的原料可以商购获得，或者可以通过标准方法由已知材

料容易地制备。

[0156] 在Waters Acquity UPLC/SQD2质谱仪上根据以下参数进行液相色谱质谱(LCMS)：柱子:ACE Excel 2SuperC18;长度:100mm;直径:2.1mm;孔径:2.0μm;柱子温度:40℃,样品温度:25℃或37℃。梯度洗脱方法和流动相洗脱液如下所示。

[0157] 极性_3min_0_1500(以0.8mL/分钟流动)

[0158]

时间(分钟)	溶剂A(%)	溶剂B(%)
0	95	5
0.2	95	5
1.50	10	90
2.00	10	90
2.20	95	5
3.00	95	5

[0159] 极性_3min_0_1500(以0.6mL/分钟流动)

[0160]

时间(分钟)	溶剂 A (%)	溶剂 B (%)
0	95	5

[0161]

0.2	95	5
1.50	10	90
2.00	10	90
2.20	95	5
3.00	95	5

[0162] 非极性_3min(以0.8mL/分钟流动)

[0163]

时间(分钟)	溶剂A(%)	溶剂B(%)
0	85	15
0.2	85	15
1.60	1	99
2.20	1	99
2.80	85	15
3.00	85	15

[0164] 非极性_3min_1500(以0.6mL/分钟流动)

[0165]

时间(分钟)	溶剂A(%)	溶剂B(%)
0	85	15
0.2	85	15
1.60	1	99
2.20	1	99
2.80	85	15
3.00	85	15

[0166] 酸性流动相

[0167] 溶剂A(0.1％的甲酸水溶液,pH＝2.3)

[0168] 溶剂B(0.1％的甲酸的乙腈溶液)

[0169] 碱性流动相

[0170] 溶剂A(0.1％的NH_4OH水溶液,pH＝10.63)

[0171] 溶剂B(100％的乙腈)

[0172] 中性流动相A

[0173] 溶剂A(5mM的甲酸铵水溶液,pH＝7.7)

[0174] 溶剂B(100％的乙腈)

[0175] 中性流动相B

[0176] 溶剂A(10mM的碳酸氢铵水溶液,pH＝7.4)

[0177] 溶剂B(100％的乙腈)

[0178] 微酸性流动相

[0179] 溶剂A(10mM的醋酸铵水溶液,pH＝6.33)

[0180] 溶剂B(100％的乙腈)

[0181] 使用ChromScope软件并根据以下条件在配备有UV/Vis检测器、2545二元梯度模块(2545Binary Gradient Module)和水级分收集器III(Waters Fraction Collector III)的Waters 2489HPLC上进行制备型高效液相色谱(HPLC):制备型柱子:XBridge Prep C18 5mm;OBD19x250mm的柱子;柱子温度:25℃;样品温度:25℃。中性流动相洗脱剂为溶剂A(10mM碳酸氢铵水溶液,5％乙腈,pH＝7.4,脱气的)和溶剂B(100％乙腈,脱气的)。梯度洗脱方法和流动相洗脱剂如下所示。

[0182] 制备型HPLC梯度1

[0183]

时间(分钟)	流动(mL/分钟)	溶剂A(％)	溶剂B(％)
初始	18	95	5
5	18	90	10
20	18	40	60
25	18	20	80
30	18	10	90
35	18	5	95
40	18	95	5

[0184] 制备型HPLC梯度2

[0185]

时间(分钟)	流动(mL/分钟)	溶剂 A (%)	溶剂 B (%)
初始	20	80	20

[0186]

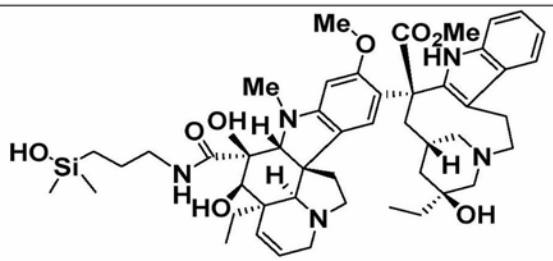
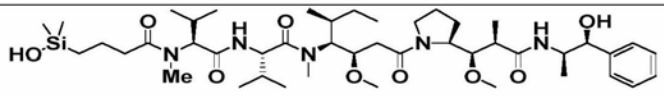
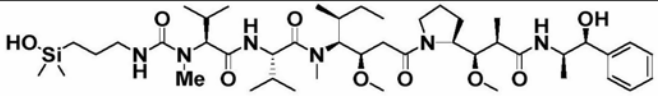
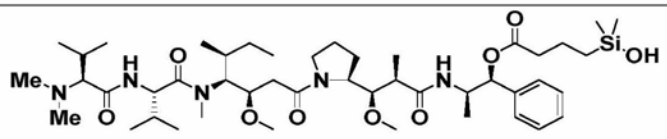
2	20	60	40
5	20	50	50
10	20	40	60
20	20	20	80
35	20	20	80
45	20	20	80
50	20	15	85
60	20	5	95
65	20	5	95
80	20	5	95
100	20	90	10

[0187] 基于硅的有效载荷：

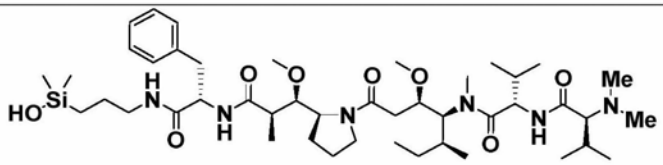
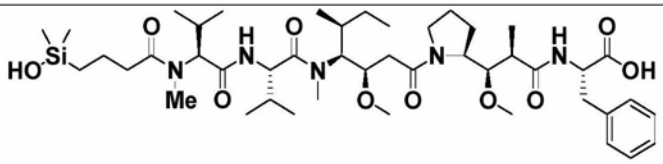
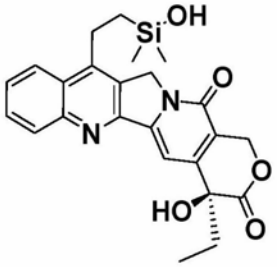
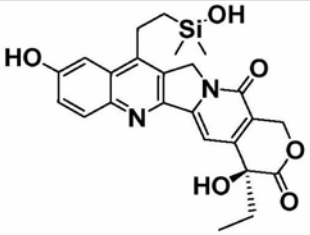
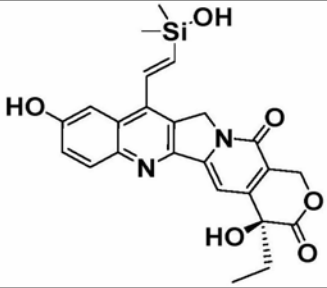
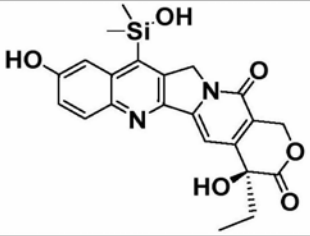
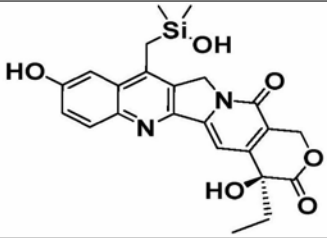
[0188] 表1中显示了本公开中设想的基于硅烷醇的有效载荷的实例以及选择的生理化学性质。

[0189] 表1

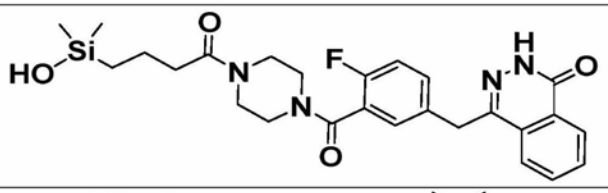
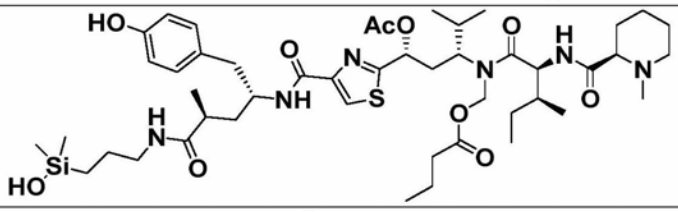
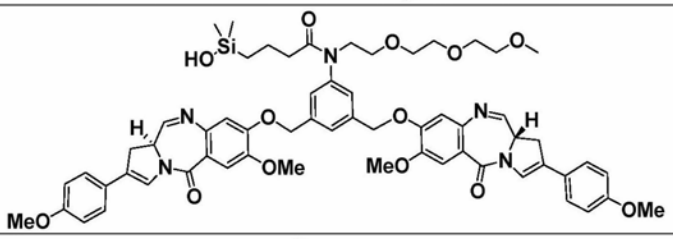
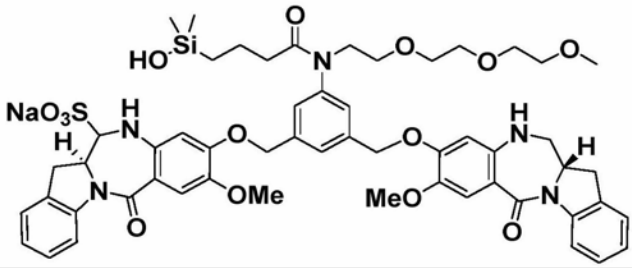
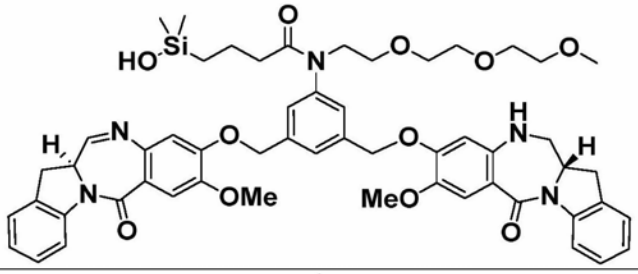
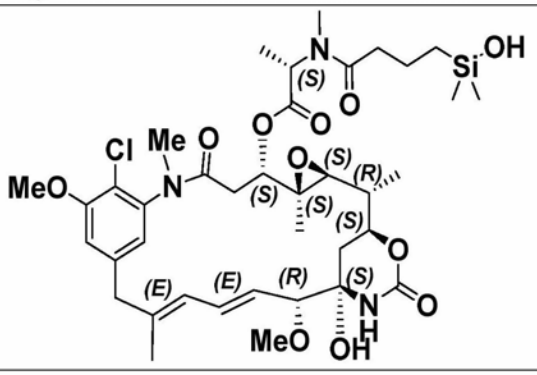
[0190]

实施例	硅烷醇化合物	cLogP[a] 硅烷醇	保留时间(分钟) 硅烷醇
1		4.234	2.37[c]
2		4.156	2.16[d]
3		3.977	2.10[d]
4		5.138	

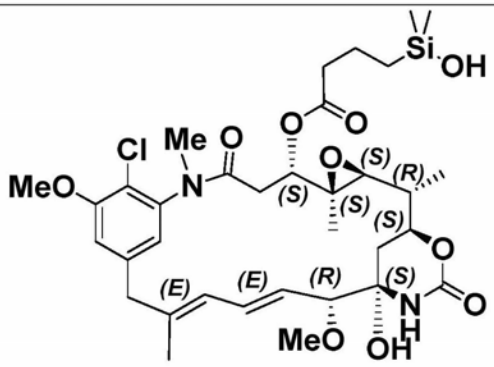
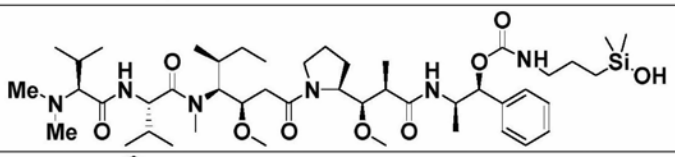
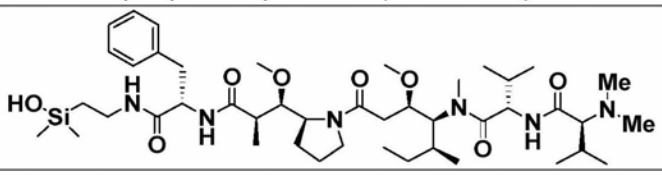
[0191]

5		4.823	1.88[c]
6		3.944	2.23[c]
7		2.295	1.98[b]
8		1.886	
9		2.146	
10		1.551	
11		1.547	

[0192]

12		3.742	
13		5.969	1.83[b]
14		6.104	
15		4.442	
16		5.367	
17		4.055	

[0193]

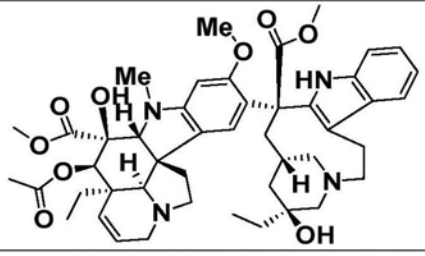
18		4.237	
19		4.958	
20		3.786	

[0194] [a]计算的cLogP。[b]来自极性_3min_1500法的LCMS保留时间。[c]来自非极性_3min_1500法的LCMS保留时间。[d]来自非极性_3min_中性法的LCMS保留时间(0.6mL/分钟流速)

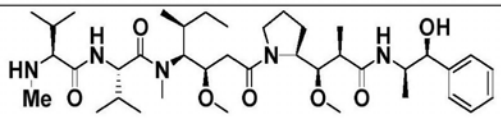
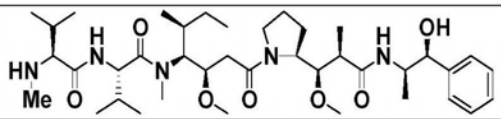
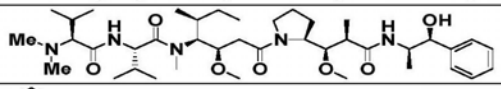
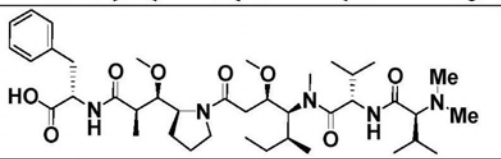
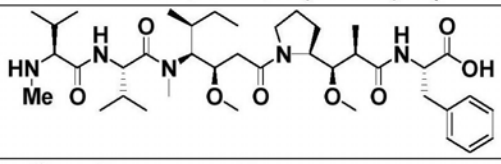
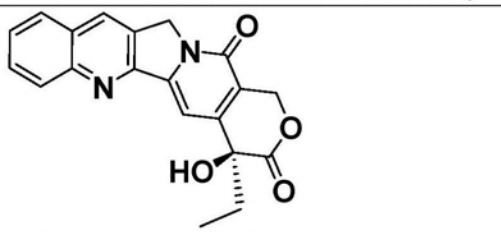
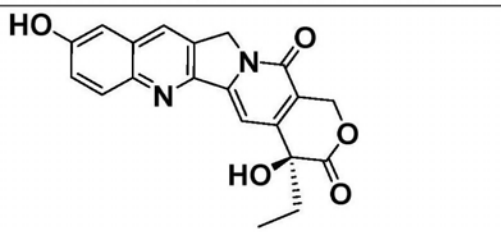
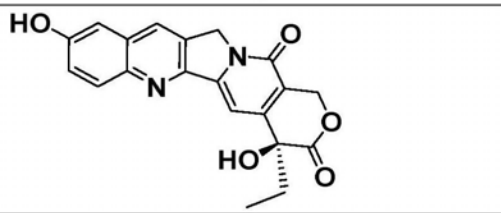
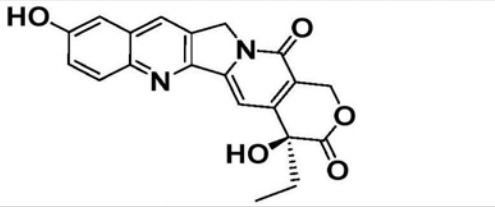
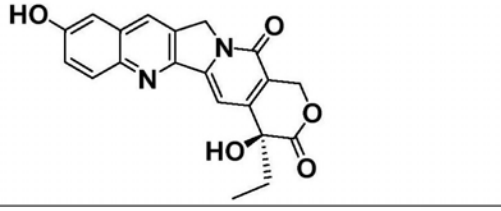
[0195] 表2分别显示了表1中基于硅烷醇的有效载荷的母体化合物,以及来自母体化合物的基于硅烷醇的有效载荷的选择的生理化学性质和所述物理学性质的值的差异。如表2所示,通过掺入硅烷醇部分观察亲脂性的增强。

[0196] 表2

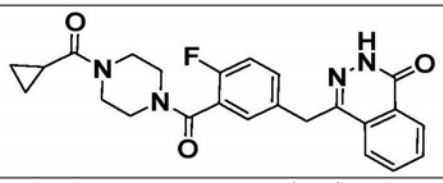
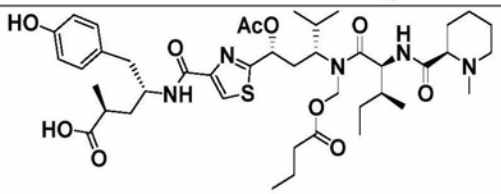
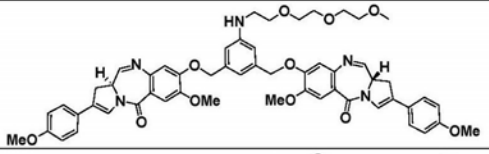
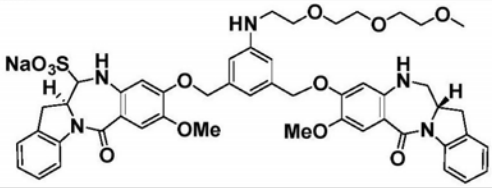
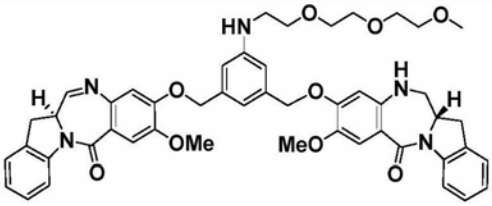
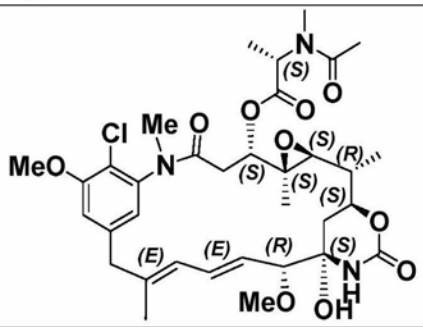
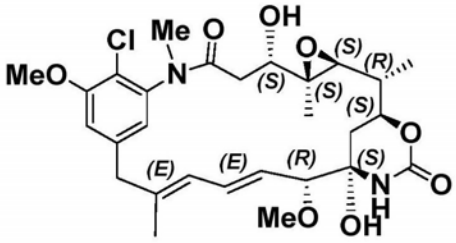
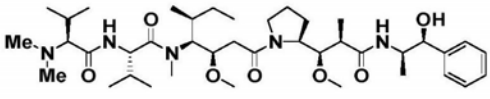
[0197]

母体化合物实验编号:	结构	cLogP[a] 母体	保留时间(分钟) 母体	Δ[d] cLogP	Δ[d] 保留时间(分钟)
1		3.925	2.30[c]	0.309	0.07[c]

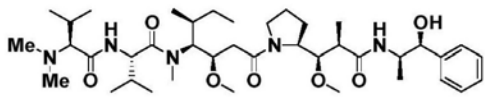
[0198]

2		3.162	2.03[d]	0.994	0.13
3		3.162	2.03[d]	0.815	0.07
4		3.411		1.727	
5		3.896	1.82[c]	0.927	0.41
6		2.950	1.74[c]	0.994	0.14
7		1.423	1.83[b]	0.872	0.15
8		1.014	1.69[b]	0.872	
9		1.014	1.69[b]	1.132	
10		1.014	1.69[b]	0.537	
11		1.014	1.69[b]	0.533	

[0199]

12		2.753		0.989	
13		5.042	1.80[b]	0.927	0.03
14		5.392		0.712	
15		3.730		0.712	
16		4.655		0.712	
17		3.067		0.988	
18		2.510		1.727	
19		3.411		1.547	

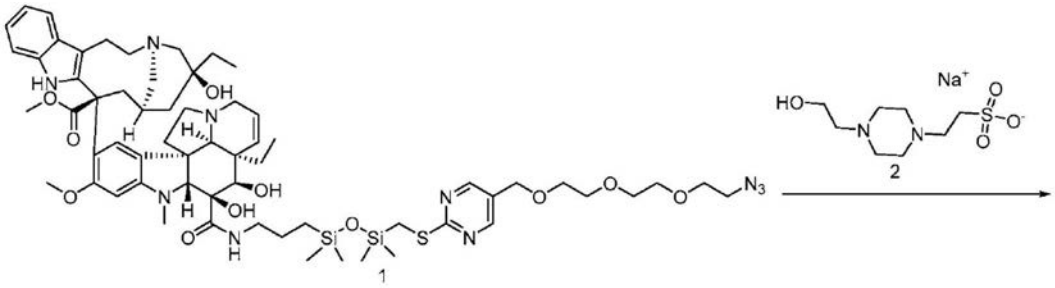
[0200]

20		3.411		0.375	

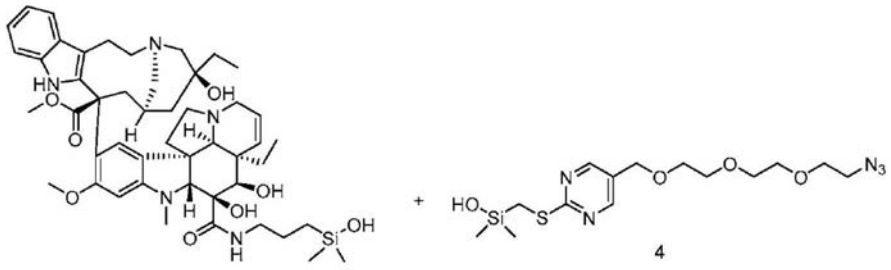
[0201] [a]计算的cLogP。[b]来自极性_3min_1500法的LCMS保留时间。[c]来自非极性_3min_1500法的LCMS保留时间。[d]△为来自母体化合物的硅烷醇的值差异。

[0202] 合成：

[0203] 实施例1:实施例1的制备方案



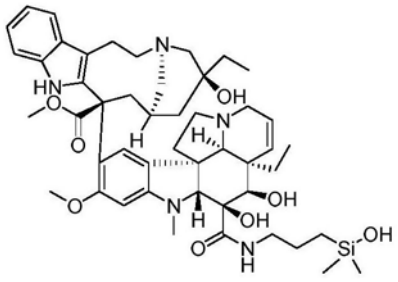
[0204]



实施例 1

[0205] (3R,5S,7R,9S)-5-乙基-9-((3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)-3a-乙基-4,5-二羟基-5-((3-(羟基二甲基甲硅烷基)丙基)氨基甲酰基)-8-甲氧基-6-甲基-3a,3a1,4,5,5a,6,11,12-八氢-1H-吲哚嗪并[8,1-cd]咔唑-9-基)-5-羟基-1,4,5,6,7,8,9,10-八氢-2H-3,7-甲桥[1]氮杂环十一碳烯并[5,4-b]吲哚-9-羧酸甲酯[实施例1]:

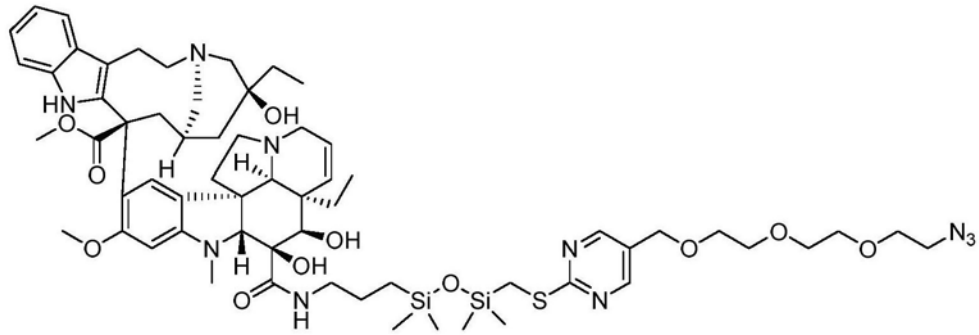
[0206]



[0207] 向(3R,5S,7R,9S)-9-((3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)-5-((3-(3-(((5-((2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丙基)氨基甲酰基)-3a-乙基-4,5-二羟基-8-甲氧基-6-甲基-3a,3a1,4,5,5a,6,11,12-八氢-1H-吲哚嗪并[8,1-cd]咔唑-9-基)-5-乙基-5-羟基-2,4,5,6,7,8,9,10-八氢-1H-3,7-甲桥[1]氮杂环十一碳烯并[5,4-b]吲哚-9-羧酸甲酯(50mg,0.040mmol)的DMSO(2.0ml)溶液中加入50mM HEPES缓冲液(pH 5.0)(2.0ml,0.100mmol)(注意:在添加HEPES缓冲液后样品从溶液中析出)。在搅拌下,向反应混合物中加入1滴6N HCl并加热至40℃,持续16小

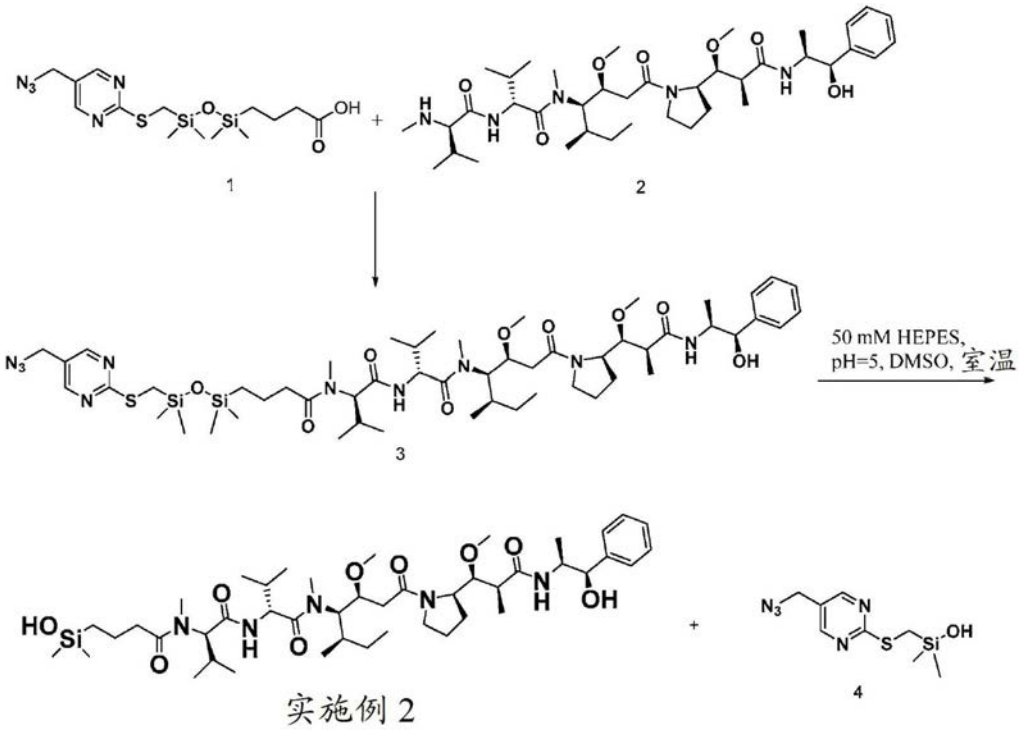
时。(注意:在添加HCl后,溶液再次变均匀)通过反相制备型HPLC[Prep_AmmBicarb-pH7.4_Method1B]纯化反应物,冻干后得到18mg为白色固体的标题化合物,收率为20.3%收率。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(pp m)9.33(s,1H),8.50(s,1H),7.75(br t,J=5.9Hz,1H),7.37(d,J=8.1Hz,1H),7.26(d,J=8.1Hz,1H),6.97-7.04(m,1H),6.88-6.95(m,1H),6.45(s,1H),6.20(s,1H),5.69(br dd,J=10.6,4.8Hz,1H),5.56-5.62(m,1H),5.23-5.53(m,1H),4.00-4.11(m,1H),3.96(br s,2H),3.83(br s,1H),3.67-3.78(m,5H),3.54(s,4H),3.34(br s,4H),3.27(br d,J=14.1Hz,1H),3.02-3.22(m,7H),2.83-2.93(m,2H),2.61-2.78(m,8H),2.28-2.41(m,2H),1.90-2.06(m,2H),1.43-1.67(m,5H),1.25-1.39(m,2H),1.12-1.23(m,3H),0.71-0.84(m,6H),0.57-0.67(m,1H),0.42-0.50(m,2H),0.00(s,6H);MS(ES$^+$):m/z=870.55[M+H]$^+$;LCMS:t_R=1.66分钟[极性_3min_1500]。

[0208] (3R,5S,7R,9S)-9-((3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)-5-((3-(3-(((5-((2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丙基)氨基甲酰基)-3a-乙基-4,5-二羟基-8-甲氧基-6-甲基-3a,3a1,4,5,5a,6,11,12-八氢-1H-吲哚嗪并[8,1-cd]咔唑-9-基)-5-乙基-5-羟基-1,4,5,6,7,8,9,10-八氢-2H-3,7-甲桥[1]氮杂环十一碳烯并[5,4-b]吲哚-9-羧酸甲酯[1]:

[0209] 

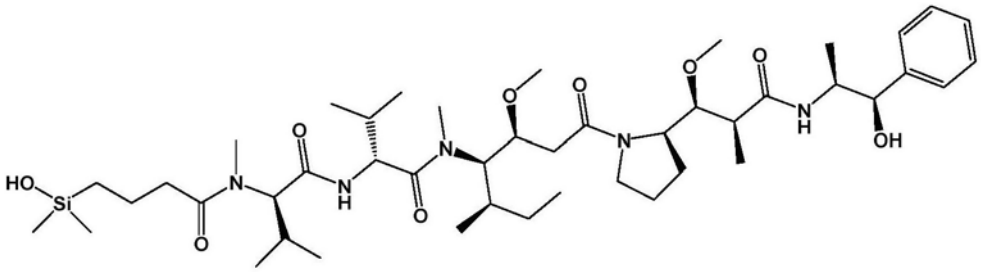
[0210] 化合物1的合成可见于WO2016183359中。

[0211] 实施例2:实施例2的制备方案

[0212] 

实施例 2

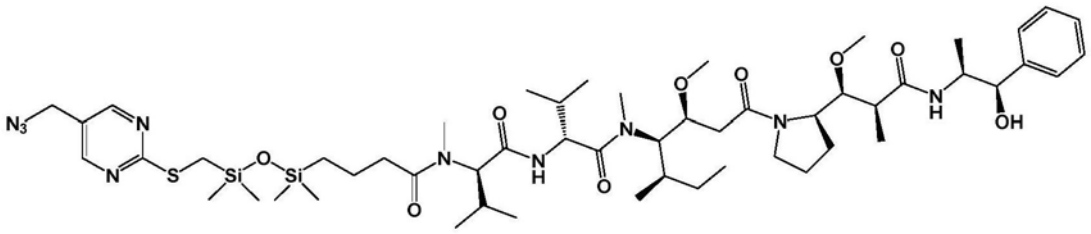
[0213] (R)-N-((3S,4R,5R)-1-((R)-2-((1S,2S)-3-(((1R,2S)-1-羟基-1-苯基丙-2-基)氨基)-1-甲氧基-2-甲基-3-氧代丙基)吡咯烷-1-基)-3-甲氧基-5-甲基-1-氧代庚-4-基)-2-((R)-2-(4-(羟基二甲基甲硅烷基)-N-甲基丁酰氨基)-3-甲基丁酰氨基)-N,3-二甲基丁酰胺[实施例2]:

[0214] 

[0215] 向(R)-2-((R)-2-(4-(3-(((5-(叠氮基甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)-N-甲基丁酰氨基)-3-甲基丁酰氨基)-N-((3S,4R,5R)-1-((R)-2-((1S,2S)-3-(((1R,2S)-1-羟基-1-苯基丙-2-基)氨基)-1-甲氧基-2-甲基-3-氧代丙基)吡咯烷-1-基)-3-甲氧基-5-甲基-1-氧代庚-4-基)-N,3-二甲基丁酰胺(15mg,0.014mmol)的DMSO(700μl)溶液中加入50mM HEPES缓冲液(pH 5.0)(273μl,0.014mmol)和1滴6N HCl并在室温下搅拌2h。根据LCMS,反应看起来完全,因此通过制备型HPLC[Prep_AmmBicarb_pH7.4_Method1B]纯化反应物,得到5.3mg为白色固体的标题化合物,收率为45%。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)7.90(br dd,J=8.6,4.0Hz,1H),7.85-8.60(m,1H),7.60-7.75(m,1H),7.23-7.36(m,4H),7.12-7.21(m,1H),5.28-5.46(m,2H),4.74(br d,J=4.3Hz,1H),4.37-4.67(m,3H),3.82-4.06(m,2H),3.73-3.82(m,1H),3.52-3.64(m,1H),3.23(dd,J=7.5,1.1Hz,4H),3.16-3.21(m,3H),3.12(d,J=8.3Hz,2H),2.95-3.00(m,1H),2.89-3.00(m,2H),2.84(d,J=17.4Hz,2H),2.21-2.46(m,5H),2.07-2.19(m,2H),1.90-2.05(m,1H),1.65-1.86(m,3H),1.43-1.61(m,4H),1.29(br dd,J=10.7,2.7Hz,1H),0.95-1.07(m,7H),

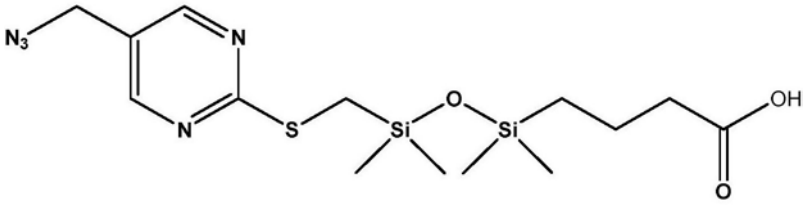
0.70-0.92(m,20H),0.45-0.54(m,2H),-0.03-0.01(m,6H);MS(ES$^+$):m/z＝844.67[M-18]$^+$;LCMS:t_R＝2.21分钟[极性_3min_1500]。

[0216] (R)-2-((R)-2-(4-(3-(((5-(叠氮基甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)-N-甲基丁酰氨基)-3-甲基丁酰氨基)-N-((3S,4R,5R)-1-((R)-2-((1S,2S)-3-(((1R,2S)-1-羟基-1-苯基丙-2-基)氨基)-1-甲氧基-2-甲基-3-氧代丙基)吡咯烷-1-基)-3-甲氧基-5-甲基-1-氧代庚-4-基)-N,3-二甲基丁酰胺[3]:

[0217] 

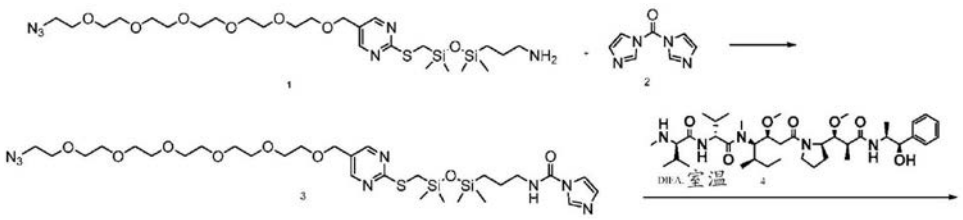
[0218] 向丁酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基4-(3-(((5-(叠氮基甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)酯(22.83mg,0.046mmol)和(R)-N-((3S,4R,5R)-1-((R)-2-((1S,2S)-3-(((1R,2S)-1-羟基-1-苯基丙-2-基)氨基)-1-甲氧基-2-甲基-3-氧代丙基)吡咯烷-1-基)-3-甲氧基-5-甲基-1-氧代庚-4-基)-N,3-二甲基-2-((R)-3-甲基-2-(甲基氨基)丁酰氨基)丁酰胺(30mg,0.042mmol)的DCM(0.500ml)溶液中加入DIEA(0.015ml,0.084mmol)并在室温下搅拌48h。根据LCMS,几乎没有反应发生,因此将反应物加热至40℃持续3或4天,通过LCMS定期检查反应混合物的进展。反应混合物已有进展,但转化仍然低。将反应混合物加热至70℃持续多天,通过LCMS定期检查反应进展。在约65%转化成产物后,终止反应。通过ISCO柱色谱在硅胶上纯化粗反应混合物,用[0%的(10%7N的氨的甲醇溶液)的DCM溶液至8%的(10%7N的氨的甲醇溶液)的DCM溶液洗脱,得到22mg为清亮无色油状物的标题化合物,收率为47.9%。^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ(ppm)8.24-8.30(m,2H),7.09-7.21(m,5H),7.00-7.08(m,1H),6.30-6.42(m,2H),4.74(br d,J＝2.3Hz,1H),4.48-4.57(m,1H),4.37-4.47(m,2H),4.12(s,2H),4.05(td,J＝7.1,2.8Hz,1H),3.91-3.99(m,2H),3.85(br s,1H),3.63(br dd,J＝8.6,1.5Hz,1H),3.26-3.57(m,3H),3.16-3.24(m,5H),3.07-3.14(m,4H),2.91(s,1H),2.74-2.84(m,6H),2.65-2.73(m,1H),2.52-2.57(m,1H),2.10-2.30(m,8H),1.98-2.08(m,2H),1.72-1.95(m,7H),1.64(br d,J＝8.3Hz,3H),1.41-1.52(m,3H),1.11-1.24(m,2H),0.99-1.10(m,6H),0.52-0.89(m,32H),0.35-0.44(m,2H),0.00(s,6H),-0.11(s,6H);MS(ES$^+$):m/z＝1099.69[M+H]$^+$,859.61[M-18]$^+$;LCMS:t_R＝2.78分钟[非极性_3min].

[0219] 4-(3-(((5-(叠氮基甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丁酸[1]:

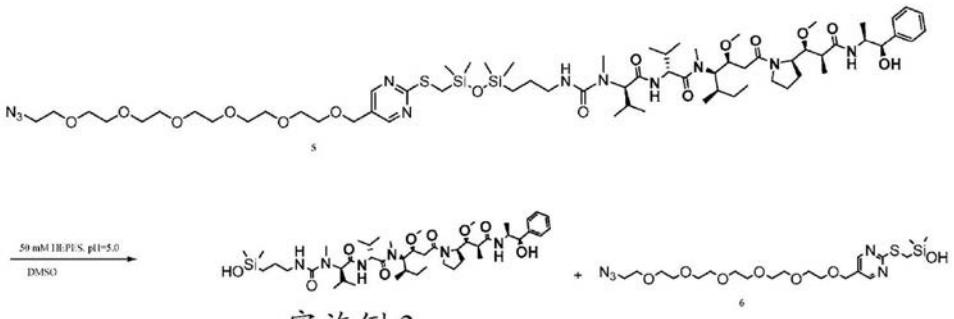
[0220] 

[0221] 化合物[1]的合成可见于WO2016183359中。

[0222] 实施例3:实施例3的制备方案



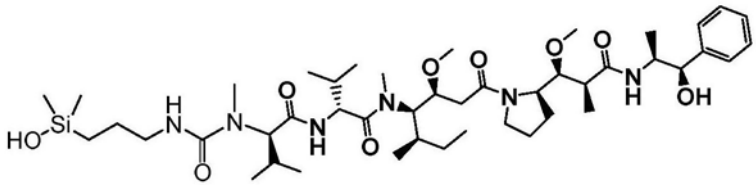
[0223]



实施例 3

[0224] (R)-N-((3S,4R,5R)-1-((R)-2-((1S,2S)-3-(((1R,2S)-1-羟基-1-苯基丙-2-基)氨基)-1-甲氧基-2-甲基-3-氧代丙基)吡咯烷-1-基)-3-甲氧基-5-甲基-1-氧代庚-4-基)-2-((R)-2-(3-(3-(羟基二甲基甲硅烷基)丙基)-1-甲基脲基)-3-甲基丁酰氨基)-N,3-二甲基丁酰胺[实施例3]:

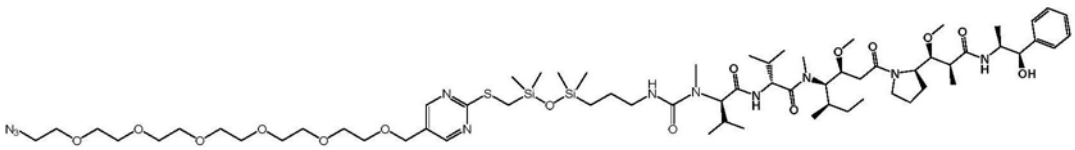
[0225]



[0226] 向(R)-2-((R)-2-(3-(3-(3-(((5-(19-叠氮基-2,5,8,11,14,17-六氧杂十九烷基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丙基)-1-甲基脲基)-3-甲基丁酰氨基)-N-((3S,4R,5R)-1-((R)-2-((1S,2S)-3-(((1R,2S)-1-羟基-1-苯基丙-2-基)氨基)-1-甲氧基-2-甲基-3-氧代丙基)吡咯烷-1-基)-3-甲氧基-5-甲基-1-氧代庚-4-基)-N,3-二甲基丁酰胺(27mg,0.020mmol)的DMSO(1mL)溶液中加入50mM HEPES缓冲液(pH 5.0)(0.392mL,0.020mmol)和2滴6N HCl并在室温下搅拌2h。将这在室温下搅拌2小时并通过制备型HPLC[方法:PREP_AmmBicarb_pH7.4_Method1B)]直接纯化粗制物,得到7mg为白色固体的标题化合物,收率为40.8%。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)7.85-7.94(m,1H),7.63(d,J=8.6Hz,1H),7.23-7.35(m,4H),7.13-7.19(m,1H),6.44-6.58(m,1H),5.24-5.47(m,2H),4.69-4.79(m,1H),4.57(br t,J=8.8Hz,1H),4.39-4.50(m,1H),3.89-4.07(m,3H),3.78(dd,J=9.5,2.1Hz,1H),3.51-3.62(m,1H),3.40-3.50(m,1H),3.24(d,J=7.8Hz,4H),3.17-3.21(m,3H),3.10(s,2H),2.97-3.07(m,2H),2.95(s,2H),2.74(d,J=14.7Hz,2H),2.64-2.78(m,1H),2.36-2.45(m,1H),2.06-2.34(m,3H),1.87-2.03(m,1H),1.65-1.85(m,3H),1.36-1.60(m,4H),1.24-1.35(m,1H),0.95-1.08(m,6H),0.66-0.91(m,18H),0.42(td,J=8.5,2.8Hz,2H),-0.02(s,6H);MS(ES$^+$):m/z=877.59[M+H]$^+$,859.61[M-18]$^+$;LCMS:t_R=2.23分钟[极性_3min_1500]。

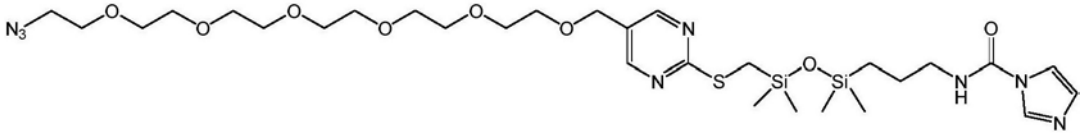
[0227] (R)-2-((R)-2-(3-(3-(3-(((5-(19-叠氮基-2,5,8,11,14,17-六氧杂十九烷基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丙基)-1-甲基脲基)-3-甲基丁酰氨

基)-N-((3S,4R,5R)-1-((R)-2-((1S,2S)-3-(((1R,2S)-1-羟基-1-苯基丙-2-基)氨基)-1-甲氧基-2-甲基-3-氧代丙基)吡咯烷-1-基)-3-甲氧基-5-甲基-1-氧代庚-4-基)-N,3-二甲基丁酰胺[5]:

[0228] 

[0229] 向N-(3-(3-(((5-(19-叠氮基-2,5,8,11,14,17-六氧杂十九烷基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丙基)-1H-咪唑-1-甲酰胺(20.31mg,0.028mmol)的无水乙腈(0.250ml)溶液中加入TEA(7.77μl,0.056mmol),冷却至0℃并在2分钟内逐滴加入(R)-N-((3S,4R,5R)-1-((R)-2-((1S,2S)-3-(((1R,2S)-1-羟基-1-苯基丙-2-基)氨基)-1-甲氧基-2-甲基-3-氧代丙基)吡咯烷-1-基)-3-甲氧基-5-甲基-1-氧代庚-4-基)-N,3-二甲基-2-((R)-3-甲基-2-(甲基氨基)丁酰氨基)丁酰胺(20.0mg,0.028mmol)的乙腈(0.250ml)溶液,并在0℃搅拌30分钟,然后使溶液升温至室温并在室温下再搅拌48h。根据TLC,看起来所有的sm物质胺已被消耗,因此处理反应混合物。将反应物在DCM和水之间分配,并进行分离。将水相用DCM(3X)萃取,并将合并的DCM级分经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,并通过ISCO CombiFlash硅胶色谱(4g金柱)纯化,用8%的(10%7N的氨的甲醇溶液)的DCM溶液]洗脱。得到27mg为清亮无色油状的标题化合物,收率为70%。^{1}H NMR(氯仿-d,400MHz):δ(ppm)8.46-8.52(m,2H),7.30-7.42(m,4H),7.21-7.27(m,1H),6.66-6.95(m,1H),6.50-6.63(m,1H),4.92-4.99(m,1H),4.58-4.78(m,3H),4.50(s,2H),4.22-4.34(m,2H),4.16(br d,J=4.8Hz,1H),4.05(br s,1H),3.84(br dd,J=8.6,1.8Hz,1H),3.60-3.71(m,22H),3.47-3.56(m,1H),3.37-3.45(m,6H),3.30-3.35(m,3H),3.09-3.29(m,3H),2.97-3.05(m,2H),2.80-2.86(m,2H),2.72-2.79(m,1H),2.31-2.51(m,5H),2.15-2.26(m,1H),1.97-2.12(m,4H),1.78-1.92(m,4H),1.46-1.57(m,2H),1.31-1.43(m,1H),1.21-1.29(m,4H),0.76-1.08(m,25H),0.53(dd,J=10.9,6.3Hz,2H),0.17-0.25(m,6H),0.04-0.12(m,6H);MS(ES^+):m/z=1378.82$[M+H]^+$;LCMS:t_R=2.30分钟[极性_3min_1500]。

[0230] N-(3-(3-(((5-(19-叠氮基-2,5,8,11,14,17-六氧杂十九烷基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丙基)-1H-咪唑-1-甲酰胺[3]:

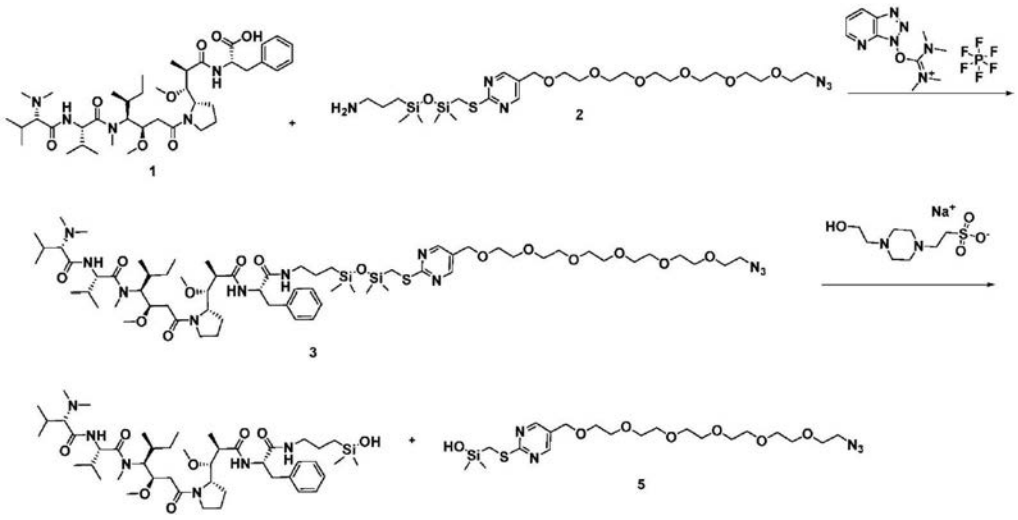
[0231] 

[0232] 将二(1H-咪唑-1-基)甲酮(192mg,1.181mmol)的无水THF(14.00mL)溶液冷却至0℃并在5分钟内逐滴加入3-(3-(((5-(19-叠氮基-2,5,8,11,14,17-六氧杂十九烷基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丙-1-胺(500mg,0.787mmol)的THF(1.50mL)溶液,在0℃下搅拌30分钟,然后使溶液升温至室温。根据TLC,看起来所有的sm物质胺已被消耗[8%的(10%7N氨的甲醇溶液)的DCM溶液]。将反应物在DCM和H_2O之间分配,并进行分离。将水相用DCM(3X)萃取,并将合并的有机级分用盐水(1X)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,并通过硅胶色谱纯化粗品,用0%的(10%7N NH_3的甲醇溶液)的DCM溶液至5%的(10%7N NH_3的甲醇溶液)的DCM溶液洗脱,得到350mg为清亮无色稠油状的标题化合物,收率为60%。^{1}H NMR(氯仿-d,400MHz):δ(ppm)8.48(s,2H),8.20(s,1H),7.46(s,1H),

7.04-7.12(m,1H),6.45-6.55(m,1H),5.30(s,5H),4.49(s,2H),3.62-3.70(m,24H),3.35-3.42(m,4H),2.43(s,2H),1.81-1.89(m,2H),1.64-1.75(m,2H),0.54-0.62(m,2H),0.22(s,6H),0.10(s,6H);MS(ES$^+$):m/z＝729.19,730.48[M+H]$^+$;LCMS:t_R＝1.88分钟[非极性_3min]。

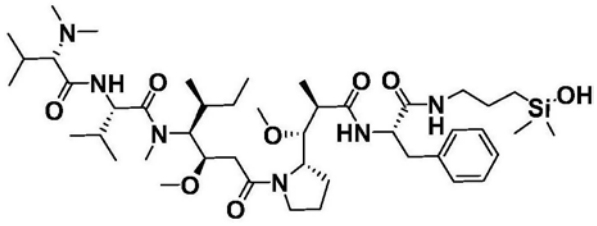
[0233] 实施例5:(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((3R,4R,7S)-7-苄基-13-羟基-4,13-二甲基-5,8-二氧代-2-氧杂-6,9-二氮杂-13-硅杂十四烷-3-基)吡咯烷-1-基)-3-甲氧基-5-甲基-1-氧代庚-4-基)-2-((S)-2-(二甲基氨基)-3-甲基丁酰氨基)-N,3-二甲基丁酰胺

[0234] 按照下文显示的方案制备标准化合物。

[0235] 

实施例5

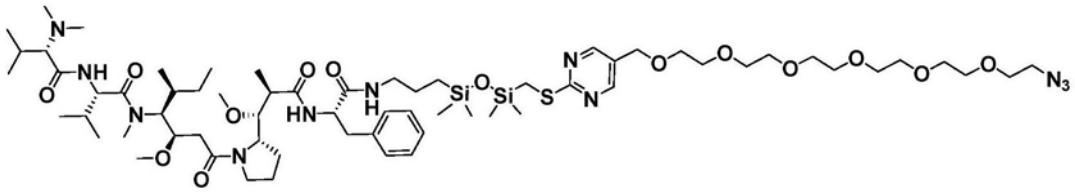
[0236] (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((3R,4R,7S)-7-苄基-13-羟基-4,13-二甲基-5,8-二氧代-2-氧杂-6,9-二氮杂-13-硅杂十四烷-3-基)吡咯烷-1-基)-3-甲氧基-5-甲基-1-氧代庚-4-基)-2-((S)-2-(二甲基氨基)-3-甲基丁酰氨基)-N,3-二甲基丁酰胺[实施例5]:

[0237] 

[0238] 向(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((10S,13R,14R)-1-((5-(19-叠氮基-2,5,8,11,14,17-六氧杂十九烷基)嘧啶-2-基)硫代)-10-苄基-2,2,4,4,13-五甲基-9,12-二氧代-3,15-二氧杂-8,11-二氮杂-2,4-二硅杂十六烷-14-基)吡咯烷-1-基)-3-甲氧基-5-甲基-1-氧代庚-4-基)-2-((S)-2-(二甲基氨基)-3-甲基丁酰氨基)-N,3-二甲基丁酰胺(26mg,0.019mmol)的DMSO(1.00ml)溶液中加入50mM HEPES缓冲液(pH 5.0)(0.500ml,0.025mmol)和1滴6N HCl并在室温下搅拌3h。将粗品直接注入HPLC中,得到7mg为白色固体的标题化合物,收率为32.5%。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)8.29(br d,J＝9.1Hz,1H),8.02-8.33(m,1H),7.95(br t,J＝5.7Hz,1H),7.88(br t,J＝5.7Hz,1H),7.18-7.30(m,4H),7.09-7.17(m,1H),4.63-4.75(m,1H),4.49-4.62(m,1H),4.42-4.48(m,1H),3.80(dd,J＝9.9,2.0Hz,1H),3.97(br s,1H),3.42-3.58(m,3H),3.22(s,3H),3.18(d,J＝6.8Hz,3H),2.95-3.11(m,7H),2.76(br dd,J＝13.5,10.7Hz,1H),2.61-2.68(m,2H),2.36-2.46(m,

1H),2.24-2.34(m,2H),2.20(d,J＝8.8Hz,6H),1.64-2.05(m,6H),1.24-1.56(m,6H),1.03(br d,J＝6.6Hz,2H),0.80-0.99(m,16H),0.66-0.79(m,6H),0.41(dt,J＝12.4,4.4Hz,2H),-0.02(s,6H);MS(ES+):m/z＝861.52,862.65[M+H]+;LCMS:tR＝1.68分钟[极性_3min_1500]。

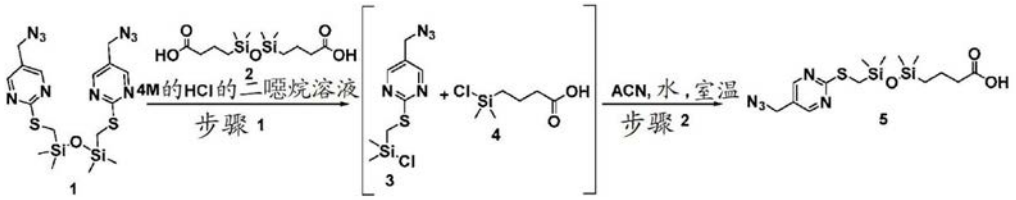
[0239] (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((3R,4R,7S)-7-苄基-13-羟基-4,13-二甲基-5,8-二氧代-2-氧杂-6,9-二氮杂-13-硅杂十四烷-3-基)吡咯烷-1-基)-3-甲氧基-5-甲基-1-氧代庚-4-基)-2-((S)-2-(二甲基氨基)-3-甲基丁酰氨基)-N,3-二甲基丁酰胺[3]:

[0240] 

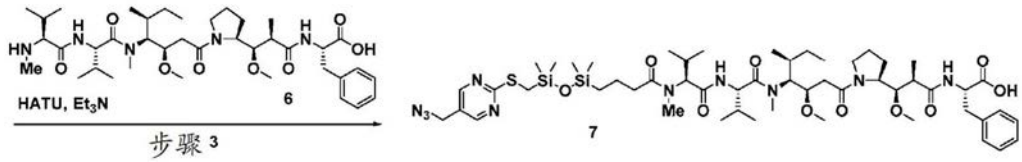
[0241] 将(S)-1-(((S)-1-(((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-羧基-2-苯基乙基)氨基)-1-甲氧基-2-甲基-3-氧代丙基)吡咯烷-1-基)-3-甲氧基-5-甲基-1-氧代庚-4-基)(甲基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-N,N,3-三甲基-1-氧代丁烷-2-铵,2,2,2-三氟乙酸盐(387mg,0.450mmol)的DMF(5.00ml)溶液冷却至0℃,并加入DIEA(0.327ml,1.873mmol)和HATU(171mg,0.450mmol)的DMF(2.00ml)溶液,并在0℃搅拌30分钟。向反应混合物中加入2-(4-(3-(3-氨基丙基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)苯基)-N-(17-叠氮基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)乙酰胺(230mg,0.375mmol)的DMF(2.00ml)溶液,然后使其升温至室温并在室温下再搅拌16h。将反应混合物在DCM(30mL)和H2O(20mL)之间分配,并进行分离。将水相用DCM(5X15mL)萃取,并将合并的有机级分用水(2X20mL)、盐水(1X30mL)洗涤,经Na2SO4干燥,过滤并真空浓缩,得到粗油状物,将所述粗油状物通过硅胶色谱[ISCO CombiFlash,用100%DCM至8%的(10%7N NH3的MeOH溶液在甲醇中的溶液洗脱]纯化,得到420mg为白色泡沫状固体的标题化合物,收率为84%。1H NMR(CDCl3,400MHz):δ(ppm)7.32-7.43(m,2H),7.06-7.30(m,8H),6.78-6.96(m,1H),6.71(br d,J＝4.8Hz,1H),6.58(br d,J＝7.8Hz,1H),6.31-6.47(m,1H),4.74(br dd,J＝9.0,6.9Hz,1H),4.56-4.68(m,1H),3.99(br d,J＝5.6Hz,1H),3.80(br d,J＝8.6Hz,1H),3.45-3.65(m,23H),3.36(dt,J＝17.3,5.1Hz,6H),3.27(d,J＝18.2Hz,5H),2.94-3.13(m,7H),2.18-2.31(m,7H),1.85-2.11(m,4H),1.71-1.83(m,2H),1.24-1.38(m,3H),1.04-1.16(m,3H),0.84-1.00(m,16H),0.71-0.81(m,4H),0.33-0.41(m,2H),0.26(s,6H),-0.05-0.04(m,6H);MS(ES+):m/z＝1341.95[M+H]+;LCMS:tR＝2.03分钟[非极性_3min]。

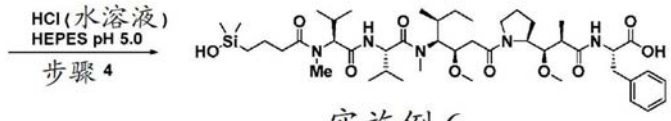
[0242] 实施例6:((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(4-(羟基二甲基甲硅烷基)-N-甲基丁酰氨基)-3-甲基丁酰氨基)-N,3-二甲基丁酰氨基)-3-甲氧基-5-甲基庚酰基)吡咯烷-2-基)-3-甲氧基-2-甲基丙酰基)-L-苯丙氨酸

[0243] 按照下文显示的方案制备标准化合物。



[0244]

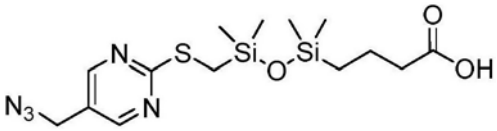




实施例 6

[0245] 步骤1和2。4-(3-(((5-(叠氮基甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丁酸[5]的合成：

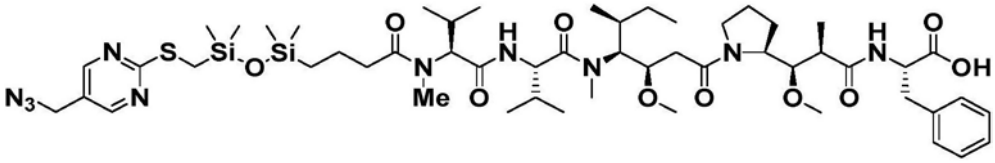
[0246]



[0247] 将1,3-双(((5-(叠氮基甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷1(1.5g,3.048mmol;WO2016183359)和4,4'-(1,1,3,3-四甲基二硅氧烷-1,3-二基)二丁酸2(932mg,3.048mmol)在4M的HCl的二噁烷溶液(30mL)中的溶液在室温下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩，得到粗中间体3和4。将中间体3和4溶解在乙腈(200mL)中，然后添加水(0.11mL,6.097mmol)和DIPEA(3.09mL,18.29mmol)，并在室温下再搅拌1h。将反应混合物真空浓缩，得到粗化合物，通过CombiFlash柱色谱纯化所述粗化合物，用10-30％的乙酸乙酯的正-己烷溶液洗脱，以提供1.2g为无色油状物的化合物，收率为50％。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝11.95(s,1H),8.67(s,2H),4.50(s,2H),2.39-2.44(m,2H),2.22(dt,J＝3.67,7.21Hz,2H),1.48-1.60(m,2H),0.52(td,J＝4.59,12.35Hz,2H),0.18(s,6H),0.06(s,6H)。

[0248] 步骤3。((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(4-(3-(((5-(叠氮基甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)-N-甲基丁酰氨基)-3-甲基丁酰氨基)-N,3-二甲基丁酰氨基)-3-甲氧基-5-甲基庚酰基)吡咯烷-2-基)-3-甲氧基-2-甲基丙酰基)-L-苯丙氨酸的合成

[0249]



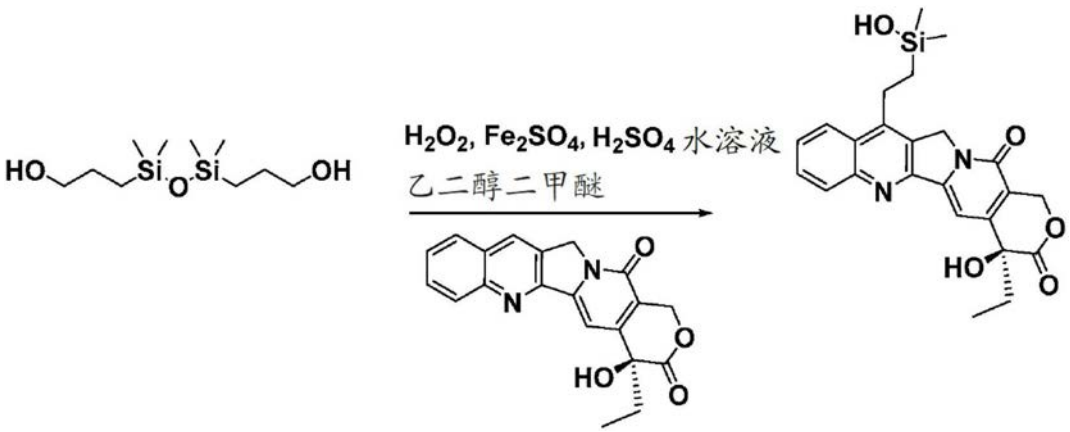
[0250] 将4-(3-(((5-(叠氮基甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丁酸(16.38mg,0.041mmol)和HATU(15.58mg,0.041mmol)在DMF(1997μl)中的溶液搅拌15分钟，然后加入(S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-N,3-二甲基-2-((S)-3-甲基-2-(甲基氨基)丁酰氨基)丁酰氨基)-3-甲氧基-5-甲基庚酰基)吡咯烷-2-基)-3-甲

氧基-2-甲基丙酰氨基)-3-苯基丙酸(20mg,0.027mmol)和TEA(6.47μL,0.046mmol)在DMF(1331μL)中的溶液。在于室温下搅拌7小时后,用DCM(20mL)稀释反应物,并用水(2x10mL)洗涤。用盐水洗涤滤液,经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。将该物质进行水解步骤。MS(ES^+):m/z=1,113.74$[M+H]^+$;LCMS:t_R=2.77分钟。

[0251] 步骤4。((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(4-(羟基二甲基甲硅烷基)-N-甲基丁酰氨基)-3-甲基丁酰氨基)-N,3-二甲基丁酰氨基)-3-甲氧基-5-甲基庚酰基)吡咯烷-2-基)-3-甲氧基-2-甲基丙酰基)-L-苯基丙氨酸

[0252] 将来自步骤3的粗产物溶解在DMSO(0.500mL)中,得到白色悬浮液。随后,加入2滴6N HCl水溶液(4.55μL,0.027mmol)。反应物在5分钟内变得清亮。通过LCMS在254和230nm处监测反应物。在1小时30分钟后,用0.5mL的DMSO稀释反应物,并将其通过ISCO固体加载柱。将滤液注入制备型HPLC。使用具有梯度1的制备型HPLC,获得为白色固体的(S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((8S,11S,14S,15R)-14-((S)-仲-丁基)-2-羟基-8,11-二异丙基-15-甲氧基-2,7,13-三甲基-6,9,12-三氧代-7,10,13-三氮杂-2-硅杂十七烷-17-酰基)吡咯烷-2-基)-3-甲氧基-2-甲基丙酰氨基)-3-苯基丙酸(8.00mg,9.13μmol,33.4%的收率)。MS(ES^+):m/z=858.63$[M-OH]^+$;LCMS:t_R=2.27分钟[极性_3min_1500,在230nm处检测]。^1H NMR(400MHz,DMS O-d_6)δppm 7.09-7.33(m,5H)5.26-5.38(m,1H)4.29-4.78(m,3H)3.69-4.05(m,2H)3.40-3.62(m,2H)3.12-3.30(m,10H)2.63-3.12(m,9H)2.09-2.46(m,7H)1.70-2.01(m,4H)1.40-1.62(m,3H)1.17-1.39(m,3H)0.97-1.11(m,2H)0.67-0.96(m,21H)0.44-0.56(m,2H)0.01-0.07(m,2H)-0.06-0.01(m,4H)。在^1H NMR中观察到旋转异构体。

[0253] 实施例7:(S)-4-乙基-4-羟基-11-(2-(羟基二甲基甲硅烷基)乙基)-1,12-二氢-14H-吡喃并[3',4':6,7]吲哚嗪并[1,2-b]喹啉-3,14(4H)-二酮

[0254] 

[0255] 将硫酸亚铁(II)七水合物(24.0mg,0.055mmol)在室温下溶解在30%的含水硫酸(148μl,0.086mmol)中。在于室温下搅拌20分钟,随后将3,3'-(1,1,3,3-四甲基二硅氧烷-1,3-二基)双(丙-1-醇)(53.9mg,0.215mmol;按照Frampton,Mark B.,Izabela Subczynska和Paul M.Zelisko."Biocatalytic synthesis of silicone polyesters."Biomacromolecules 11.7(2010):1818-1825制备的)于1,2-二甲氧基乙烷(598μl)中的溶液逐滴加入到烧瓶中,并将整个反应混合物搅拌15分钟。在30分钟的时间内向上述混合物中缓慢添加含有喜树碱(30.0mg,0.086mmol)、30%的含水硫酸(1656μl,0.086mmol)和30%的含水过氧化氢(77μl,0.689mmol)的溶液。将溶液在室温下搅拌1小时,并在30分钟的时间内加入另外231uL的30%的含水过氧化氢。5小时后,LCMS显示产物形成。22小时后,将反应混合物冷却

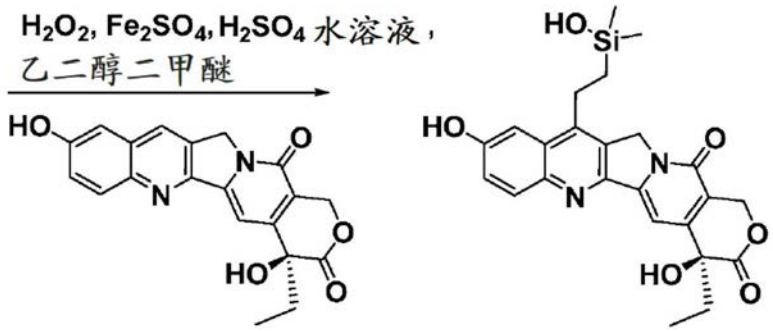
至0℃并用饱和$NaHCO_3$水溶液中和。将混合物通过ISCO硅胶干燥加载柱过滤。将滤液离心，然后将上清液注射至制备型HPLC(7×5mL,HPLC法1B)上。收集含有产物的级分，在冷冻干燥器上除去溶剂，得到为白色固体的(S)-4-乙基-4-羟基-11-(2-(羟基二甲基甲硅烷基)乙基)-1H-吡喃并[3',4':6,7]吲哚嗪并[1,2-b]喹啉-3,14(4H,12H)-二酮(3mg,6.66μmol,7.73%的收率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.16-8.25(m,2H)7.86(t,J=7.30Hz,1H)7.75(ddd,J=8.40,7.01,1.26Hz,1H)7.33(s,1H)6.53(s,1H)5.68(s,1H)5.44(s,2H)5.33(s,2H)3.37-3.50(m,1H)3.26-3.30(m,1H)3.14-3.24(m,2H)2.52-2.60(m,2H)1.82-1.93(m,2H)1.23(s,1H)0.84-0.96(m,5H)0.06-0.15(m,6H)。2D NMR确证了标题化合物;MS(ES$^+$):m/z=[M+1]=451.01;LCM S:t_R=1.98分钟[极性_3min_1500]。

[0256] 实施例8:(S)-4-乙基-4,9-二羟基-11-(2-(羟基二甲基甲硅烷基)乙基)-1,12-二氢-14H-吡喃并[3',4':6,7]吲哚嗪并[1,2-b]喹啉-3,14(4H)-二酮

[0257] 按照下文显示的方案制备标准化合物。



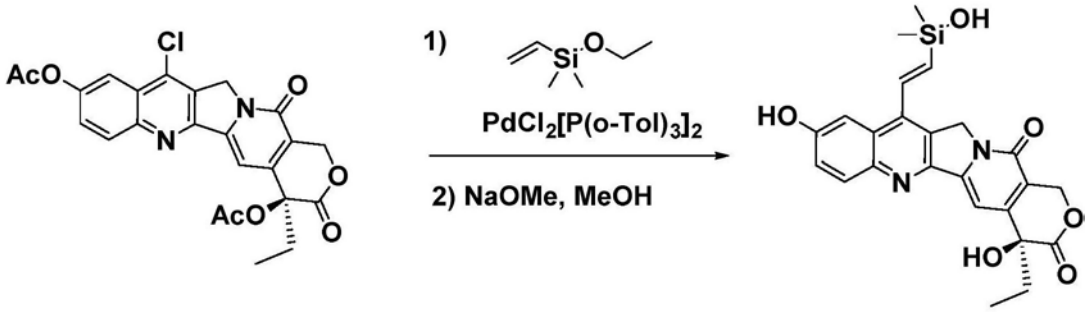
[0258]



[0259] 实施例9:(S,E)-4-乙基-4,9-二羟基-11-(2-(羟基二甲基甲硅烷基)乙烯基)-1,12-二氢-14H-吡喃并[3',4':6,7]吲哚嗪并[1,2-b]喹啉-3,14(4H)-二酮

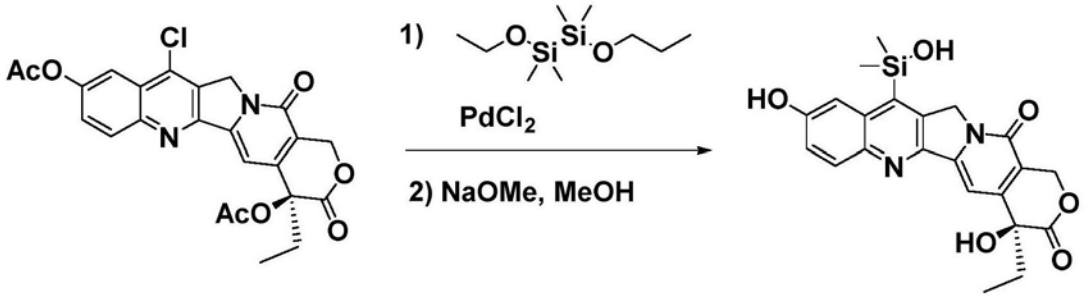
[0260] 按照下文显示的方案制备标准化合物。

[0261]

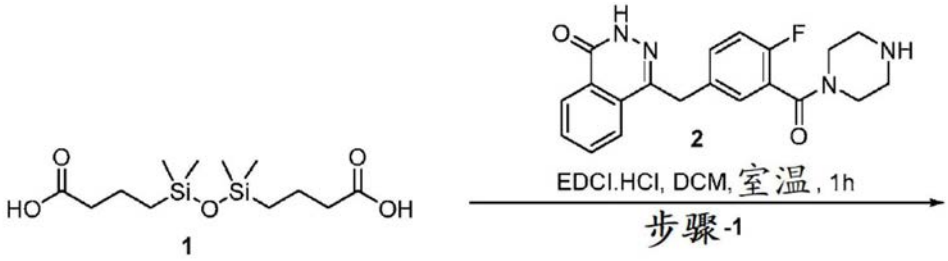


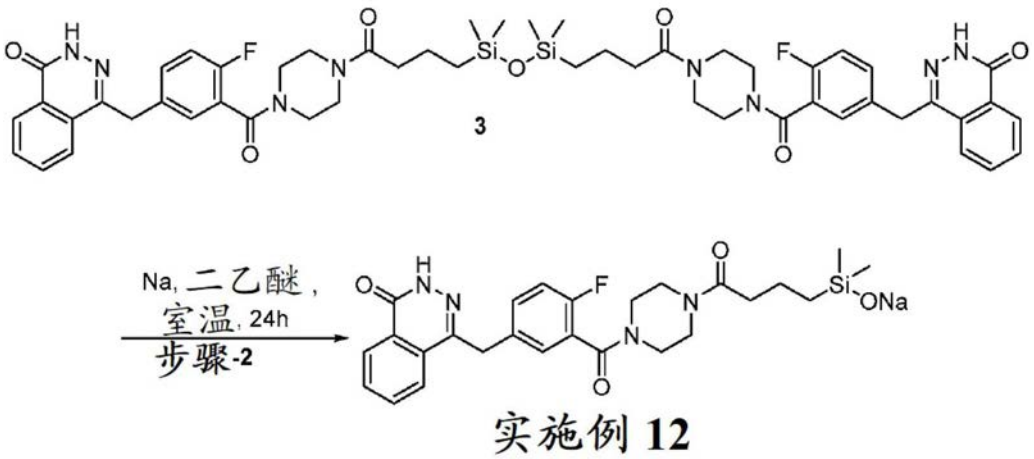
[0262] 实施例10:(S)-4-乙基-4,9-二羟基-11-(羟基二甲基甲硅烷基)-1,12-二氢-14H-吡喃并[3',4':6,7]吲哚嗪并[1,2-b]喹啉-3,14(4H)-二酮

[0263] 按照下文显示的方案制备标准化合物。

[0264] 

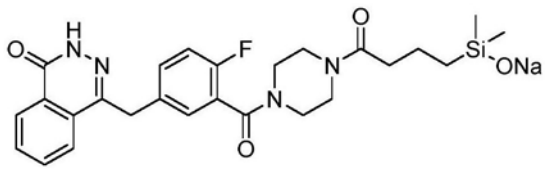
[0265] 实施例12:实施例12的制备方案



[0266] 

实施例 12

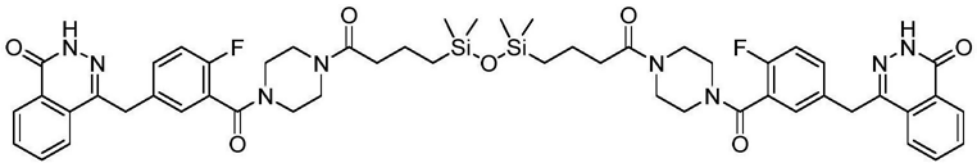
[0267] (4-(4-(2-氟-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)二甲基硅醇钠[实施例12]:

[0268] 

[0269] 在室温下向4,4'-(((4,4'-(4,4'-(1,1,3,3-四甲基二硅氧烷-1,3-二基)双(丁酰基))双(哌嗪-4,1-二基-1-羰基))双(4-氟-3,1-亚苯基))双(亚甲基))双(酞嗪-1(2H)-酮)(200mg,0.1993mmol)的二乙醚(5mL)溶液中加入金属钠(5mg,0.1993mmol)并搅拌24h。倾析二乙醚层,用水稀释所得溶液。过滤沉淀物,将收集的滤液冻干,以提供100mg为灰白色固体的标题化合物,收率为94%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.07(d,J=6.48Hz,1H),7.97-8.04(m,1H),7.57-7.64(m,1H),7.41-7.52(m,3H),7.34-7.39(m,1H),7.13(d,J=7.58Hz,1H),4.22(d,J=8.68Hz,2H),3.37-3.51(m,4H),3.17-3.33(m,4H),2.24-3.00(m,2H),1.44-1.55(m,2H),0.18-0.25(m,2H),-0.28(br.s,6H);^{1}HNMR(400MHz,D_2O)δ8.11-8.15(m,1H),7.63-7.74(m,3H),7.34-7.42(m,1H),7.02-7.11(m,2H),4.36(s,2H),3.50-3.67(m,

4H),3.07-3.25(m,4H),2.38(t,J＝7.09Hz,1H),2.29(t,J＝7.34Hz,1H),1.45-1.58(m,2H),0.44-0.52(m,2H),-0.02(s,3H),-0.02(s,3H);MS(ES+):m/z＝533.00[M+H]$^+$;LCMS:t_R＝1.75分钟。

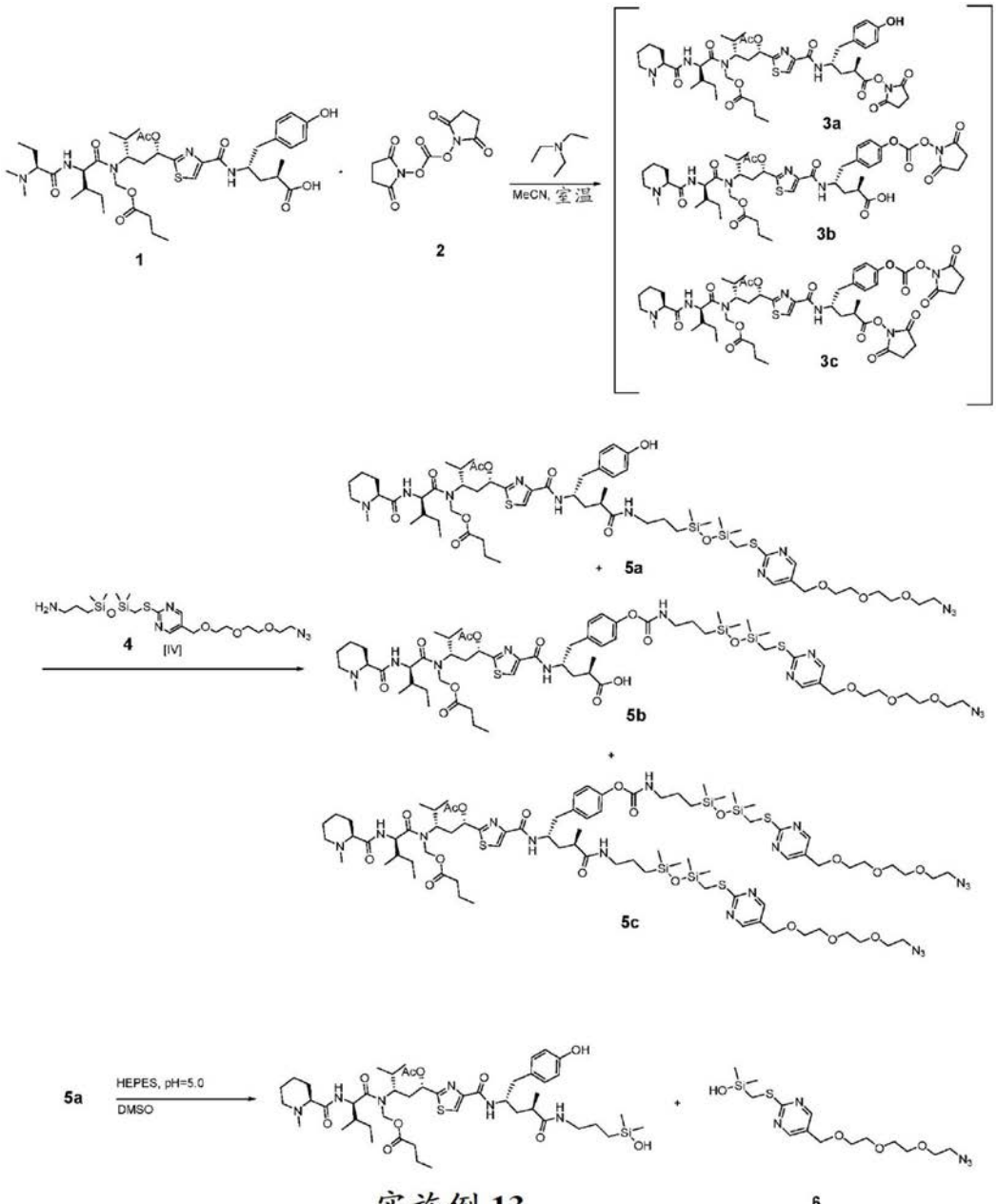
[0270] 4,4'-(((4,4'-(4,4'-(1,1,3,3-四甲基二硅氧烷-1,3-二基)双(丁酰基))双(哌嗪-4,1-二基-1-羰基))双(4-氟-3,1-亚苯基))双(亚甲基))双(酞嗪-1(2H)-酮):[3]:

[0271] 

[0272] 在室温下向4,4'-(1,1,3,3-四甲基二硅氧烷-1,3-二基)二丁酸(250mg,0.816mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入EDCI-HCl(396mg,2.042mmol)和4-(4-氟-3-(哌嗪-1-羰基)苄基)酞嗪-1(2H)-酮(598mg,1.633mmol)并搅拌1h。在反应完成后(通过TLC监测的),在反应混合物中加入水(5mL),分离有机层,得到粗化合物。通过CombiFlash色谱,使用1-10％的MeOH的DCM溶液纯化粗化合物,得到286mg为灰白色固体的标题化合物,收率为38％。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.57(s,2H),8.55(d,J＝10.27Hz,2H),8.23(d,J＝7.83Hz,1H),7.92-7.96(m,1H),7.84-7.89(m,2H),7.78-7.83(m,2H),7.38-7.44(m,2H),7.33(br.s,2H),7.21(t,J＝8.80Hz,2H),4.44(s,2H),4.30(s,2H),3.49-3.62(m,14H),3.33-3.38(m,4H),3.08-3.18(m,2H),2.25-2.38(m,4H),1.44-1.55(m,2H),0.46-0.54(m,2H),0.14(br.s,3H),0.13(br.s,3H),0.04(br.s,3H),0.03(br.s,3H);MS(ES+):m/z＝493.20[M+H]$^+$;LCMS:t_R＝0.792分钟。

[0273] 实施例13:实施例13的制备方案

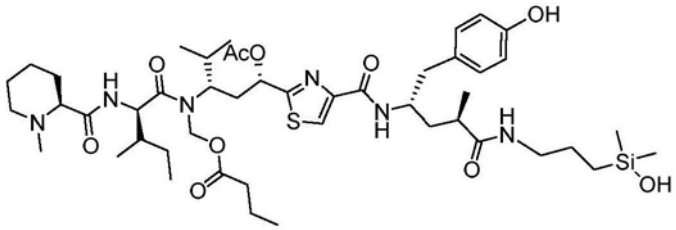
[0274]



实施例 13

[0275] 丁酸((2R,3S)-N-((1S,3S)-1-乙酰氧基-1-(4-(((2S,4R)-5-((3-(羟基二甲基甲硅烷基)丙基)氨基)-1-(4-羟基苯基)-4-甲基-5-氧代戊-2-基)氨基甲酰基)噻唑-2-基)-4-甲基戊-3-基)-3-甲基-2-((S)-1-甲基哌啶-2-甲酰氨基)戊酰氨基)甲酯[实施例13]

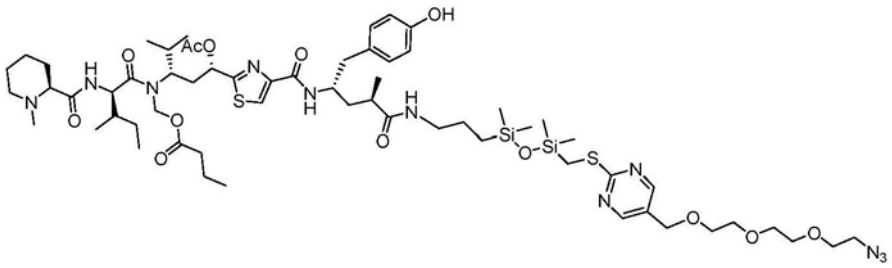
[0276]



[0277] 向丁酸((2R,3S)-N-((1S,3S)-1-乙酰氧基-1-(4-(((2S,4R)-5-((3-(3-(((5-((2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丙基)氨基)-1-(4-羟基苯基)-4-甲基-5-氧代戊-2-基)氨基甲酰基)噻唑-2-

基)-4-甲基戊-3-基)-3-甲基-2-((S)-1-甲基哌啶-2-甲酰氨基)戊酰氨基)甲酯(8.00mg,6.08μmol)的DMSO(500μL)的溶液中加入50mM HEPES缓冲液(pH 5.0)(122μL,6.08μmol)和10uL的6N HCl并在室温下搅拌2h。然后通过制备型HPLC[PREP2_AmmBicarb_pH7.4_Method1B]纯化粗反应混合物,得到5.1mg为白色固体的标题化合物,收率为89%。^{1}H NMR(DMSO-d_6,700MHz):δ(ppm)8.19(s,1H),7.93(br d,J=8.6Hz,1H),7.80(br d,J=9.0Hz,1H),7.77(br t,J=5.8Hz,1H),6.96(d,J=8.4Hz,2H),6.61(d,J=8.4Hz,2H),6.19-6.30(m,1H),5.74(dd,J=11.5,1.8Hz,1H),5.27(d,J=12.0Hz,1H),4.42(br t,J=9.0Hz,1H),3.99-4.06(m,1H),3.01-3.07(m,1H),2.94(br d,J=4.1Hz,1H),2.80-2.85(m,1H),2.69-2.74(m,3H),2.66(br dd,J=13.7,6.1Hz,4H),2.30-2.39(m,1H),2.18-2.29(m,1H),2.12(s,3H),2.05(s,3H),1.90-1.97(m,1H),1.69-1.84(m,1H),1.34-1.46(m,5H),1.34-1.67(m,10H),1.24(br s,2H),1.15(s,4H),1.04-1.14(m,1H),0.97(t,J=6.2Hz,6H),0.84-0.88(m,1H),0.78-0.84(m,10H),0.68(br d,J=6.5Hz,2H),0.41-0.48(m,1H),0.07(d,J=1.3Hz,3H),-0.03-0.01(m,6H);MS(ES$^+$):m/z=945.92[M+H]$^+$;LCMS:t_R=1.84分钟[极性_3min_1500]。

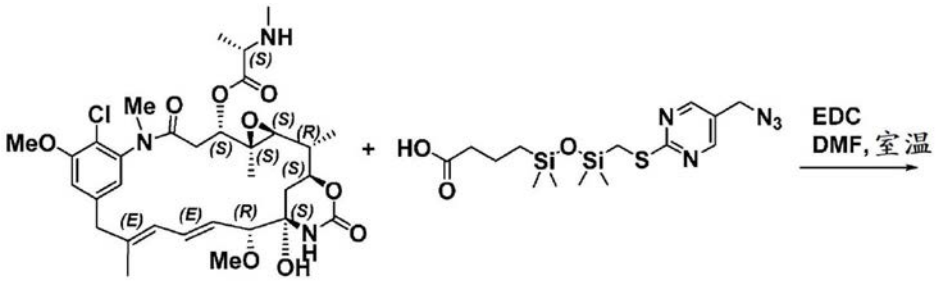
[0278] 丁酸((2R,3S)-N-((1S,3S)-1-乙酰氧基-1-(4-(((2S,4R)-5-((3-(3-(((5-((2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丙基)氨基)-1-(4-羟基苯基)-4-甲基-5-氧代戊-2-基)氨基甲酰基)噻唑-2-基)-4-甲基戊-3-基)-3-甲基-2-((S)-1-甲基哌啶-2-甲酰氨基)戊酰氨基)甲酯[5a]:

[0279] 

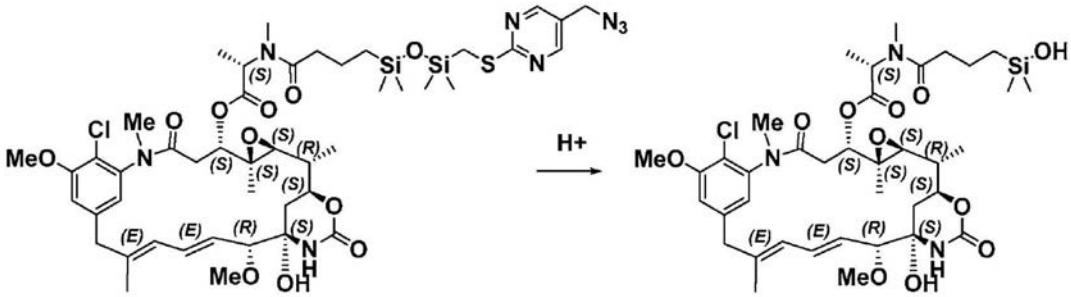
[0280] 向(2R,4S)-4-(2-((1S,3S)-1-乙酰氧基-3-((2R,3S)-N-((丁酰氧基)甲基)-3-甲基-2-((S)-1-甲基哌啶-2-甲酰胺基)戊酰胺基)-4-甲基戊基)噻唑-4-甲酰氨基)-5-(4-羟基苯基)-2-甲基戊酸(8.00mg,9.64μmol)的MeCN(200μL)的溶液中加入碳酸双(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)酯(3.70mg,0.014mmol)和100mM TEA在MeCN中的溶液(116μL,0.012mmol)并搅拌30分钟中。根据LCMS,存在活性酯和碳酸酯以及双活化酯的混合物。然后向反应物中加入丁酸((2R,3S)-N-((1S,3S)-1-乙酰氧基-1-(4-(((2S,4R)-5-((3-(3-(((5-((2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丙基)氨基)-1-(4-羟基苯基)-4-甲基-5-氧代戊-2-基)氨基甲酰基)噻唑-2-基)-4-甲基戊-3-基)-3-甲基-2-((S)-1-甲基哌啶-2-甲酰氨基)戊酰氨基)甲酯(8mg,6.08μmol,63.1%的收率)的MeCN(200μL)溶液并在室温下搅拌16h。根据LCMS,反应是完全的,因此通过HPLC[PREP2_AmmBicarb_pH7.4_Method1B]纯化反应物,得到8mg为白色泡沫固体的标题化合物(产物P1),收率为63%。

[0281] 实施例17:丙氨酸(14S,16S,32S,33S,2R,4S,10E,12E,14R)-86-氯-14-羟基-85,14-二甲氧基-33,2,7,10-四甲基-12,6-二氧代-7-氮杂-1(6,4)-噁嗪烷-3(2,3)-环氧乙烷-8(1,3)-苯杂环十四蕃-10,12-二烯-4-基N-(4-(羟基二甲基甲硅烷基)丁酰基)-N-甲

基-L-酯



[0282]



[0283] 步骤1。丙氨酸(14S,16S,32S,33S,2R,4S,10E,12E,14R)-86-氯-14-羟基-85,14-二甲氧基-33,2,7,10-四甲基-12,6-二氧代-7-氮杂-1(6,4)-噁嗪烷-3(2,3)-环氧乙烷-8(1,3)-苯杂环十四蕃-10,12-二烯-4-基N-(4-(3-(((5-(叠氮基甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丁酰基)-N-甲基-L-酯的合成

[0284] 可用溶解在DMF(1261μL)中的粗丙氨酸(14S,16S,32S,33S,2R,4S,10E,12E,14R)-86-氯-14-羟基-85,14-二甲氧基-33,2,7,10-四甲基-12,6-二氧代-7-氮杂-1(6,4)-噁嗪烷-3(2,3)-环氧乙烷-8(1,3)-苯杂环十四蕃-10,12-二烯-4-基甲基-L-酯)(按照CN103333179A制备的)制备标题化合物,将其冷却至0℃。在0℃下加入EDC(19.34mg,0.101mmol)并使混合物升温至室温过夜,用水猝灭反应,并用EtOAc进行萃取。

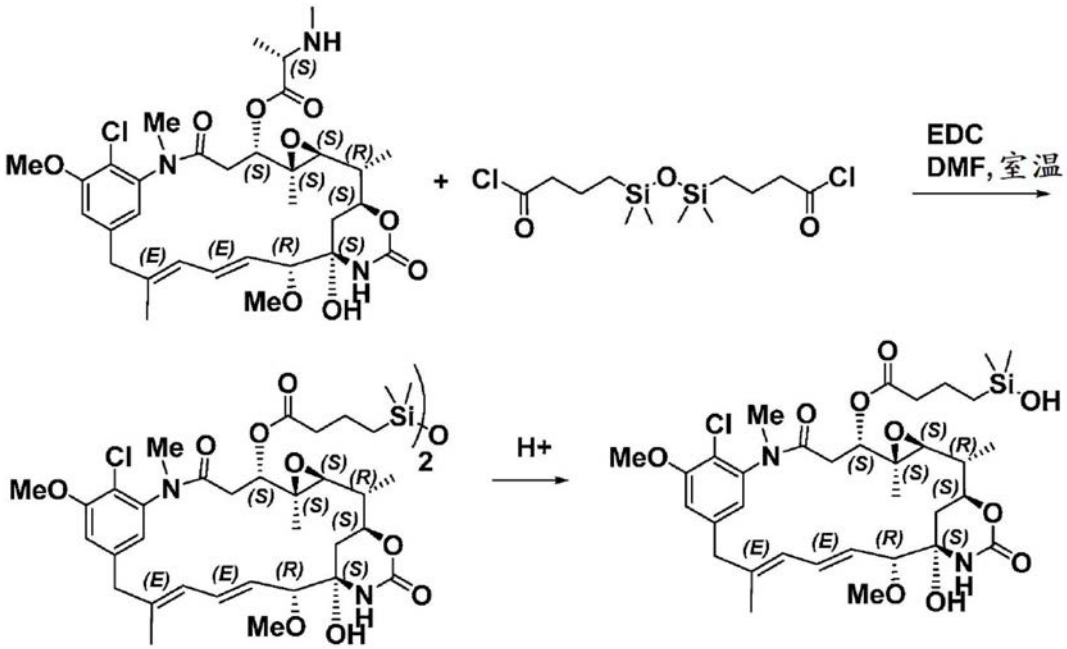
[0285] 步骤2。丙氨酸(14S,16S,32S,33S,2R,4S,10E,12E,14R)-86-氯-14-羟基-85,14-二甲氧基-33,2,7,10-四甲基-12,6-二氧代-7-氮杂-1(6,4)-噁嗪烷-3(2,3)-环氧乙烷-8(1,3)-苯杂环十四蕃-10,12-二烯-4-基N-(4-(羟基二甲基甲硅烷基)丁酰基)-N-甲基-L-酯的合成

[0286] 向(14S,16S,32S,33S,2R,4S,10E,12E,14R)-86-氯-14-羟基-85,14-二甲氧基-33,2,7,10-四甲基-12,6-二氧代-7-氮杂-1(6,4)-噁嗪烷-3(2,3)-环氧乙烷-8(1,3)-苯杂环十四蕃-10,12-二烯-4-基N-(4-(3-(((5-(叠氮基甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丁酰基)-N-甲基-L-丙氨酸酯(26mg,0.019mmol)的DMSO(1.00mL)溶液中加入50mM HEPES缓冲液(pH 5.0)(0.500mL,0.025mmol)和1滴6N HCl,并在室温下搅拌3h。(注意:在加入HEPES后,反应混合物变得略微混浊,但在加入1滴6N HCl后,反应物变得均匀)。通过LCMS监测反应。用HPLC进行纯化。

[0287] 实施例18:丁酸(14S,16S,32S,33S,2R,4S,10E,12E,14R)-86-氯-14-羟基-85,14-二甲氧基-33,2,7,10-四甲基-12,6-二氧代-7-氮杂-1(6,4)-噁嗪烷-3(2,3)-环氧乙烷-8(1,3)-苯杂环十四蕃-10,12-二烯-4-基4-(羟基二甲基甲硅烷基)酯

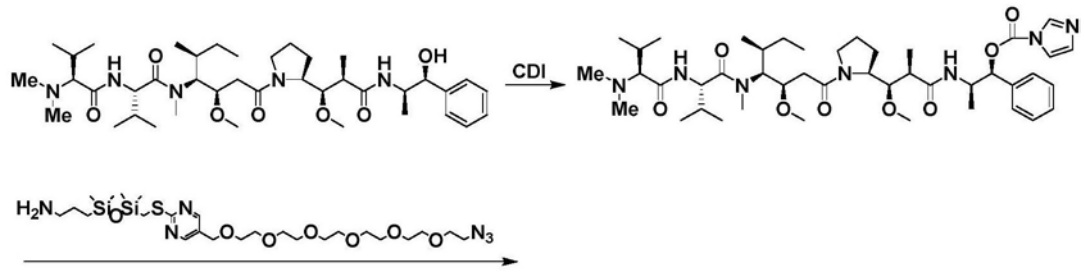
[0288] 按照下文显示的方案制备标准化合物。

[0289]

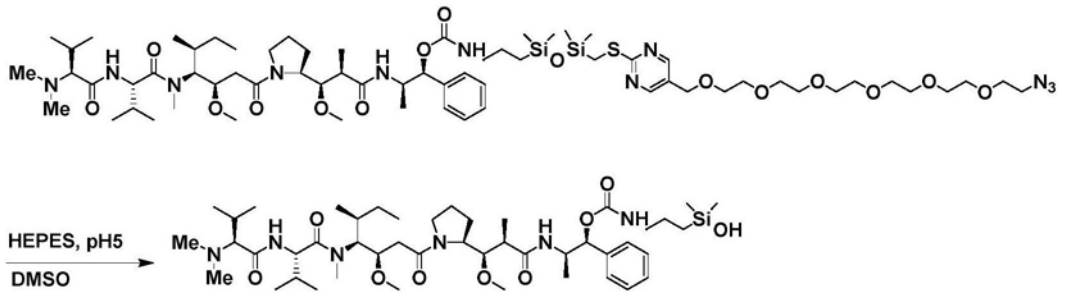


[0290] 实施例19:氨基甲酸(1S,2R)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(二甲基氨基)-3-甲基丁酰氨基)-N,3-二甲基丁酰氨基)-3-甲氧基-5-甲基庚酰基)吡咯烷-2-基)-3-甲氧基-2-甲基丙酰氨基)-1-苯基丙基(3-(羟基二甲基甲硅烷基)丙基)酯

[0291] 按照下文显示的方案制备标准化合物。

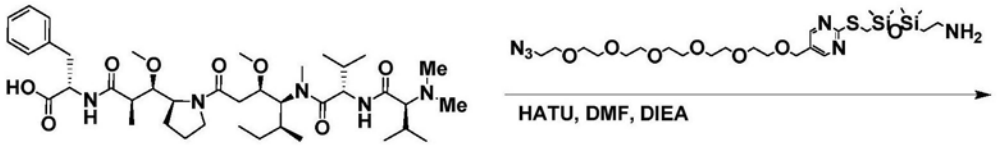


[0292]

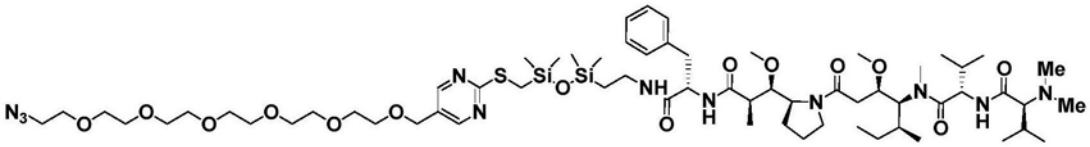


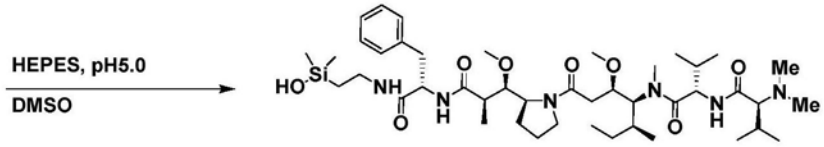
[0293] 实施例20:(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((7S,10R,11R)-7-苄基-2-羟基-2,10-二甲基-6,9-二氧代-12-氧杂-5,8-二氮杂-2-硅杂十三烷-11-基)吡咯烷-1-基)-3-甲氧基-5-甲基-1-氧代庚-4-基)-2-((S)-2-(二甲基氨基)-3-甲基丁酰氨基)-N,3-二甲基丁酰胺

[0294] 按照下文显示的方案制备标准化合物。



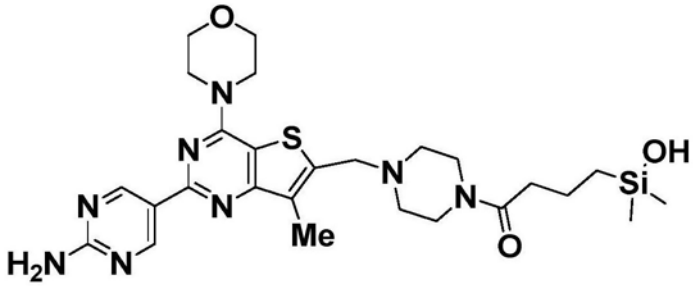
[0295]



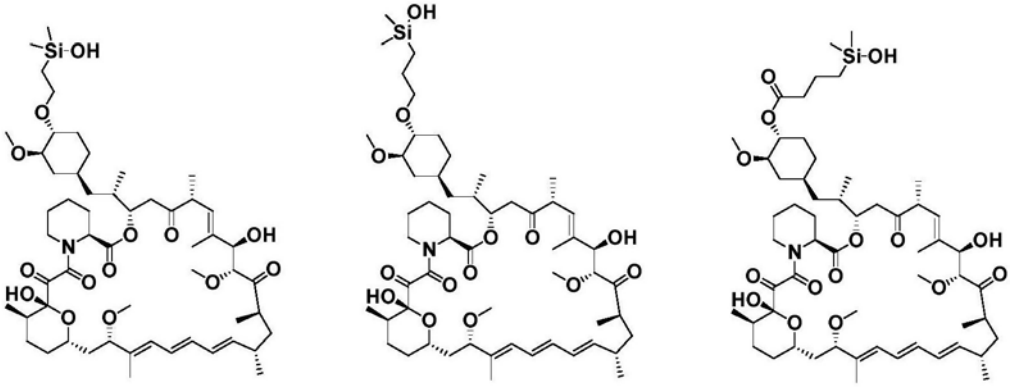


[0296] 本公开的其它非限制性基于硅烷醇的有效载荷及其作用机理如下所示。

[0297] mTOR硅烷醇:

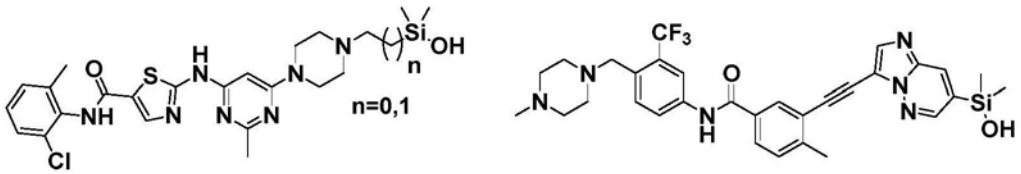


[0298]

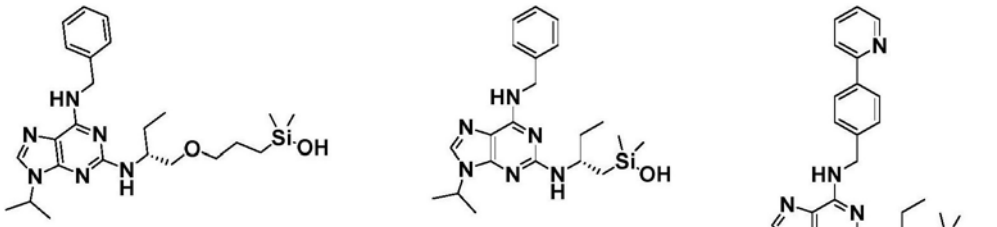


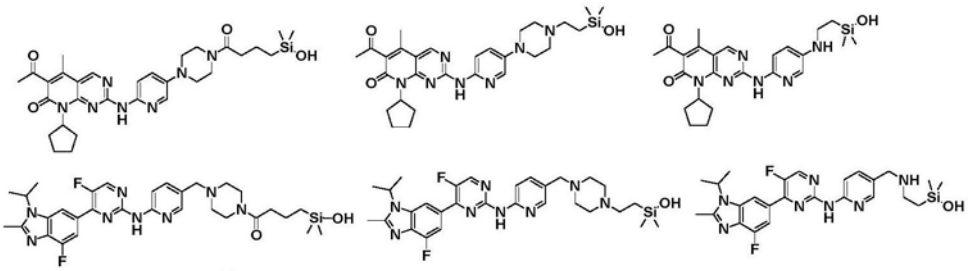
[0299] BCR-Abl硅烷醇:

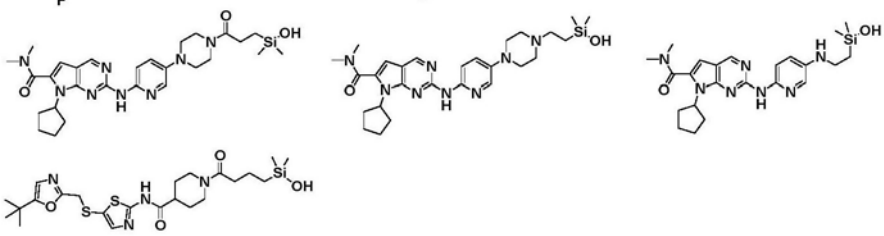
[0300]

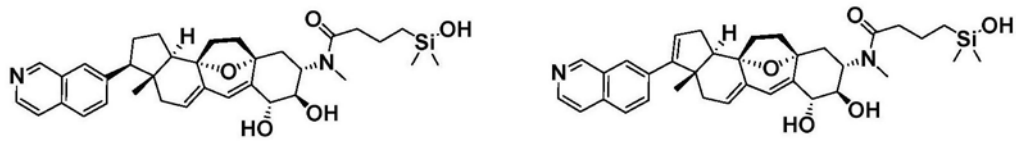


[0301] CDK抑制剂硅烷醇

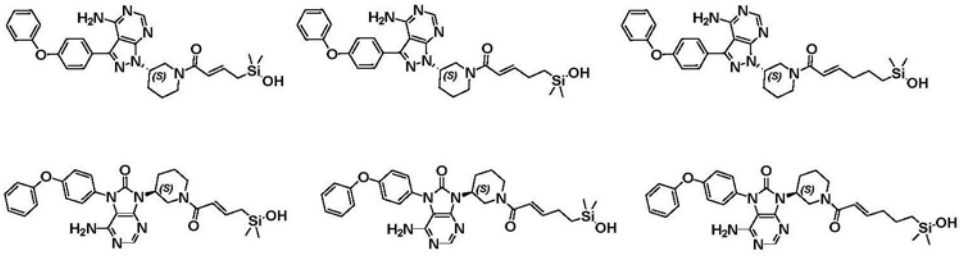
[0302] 

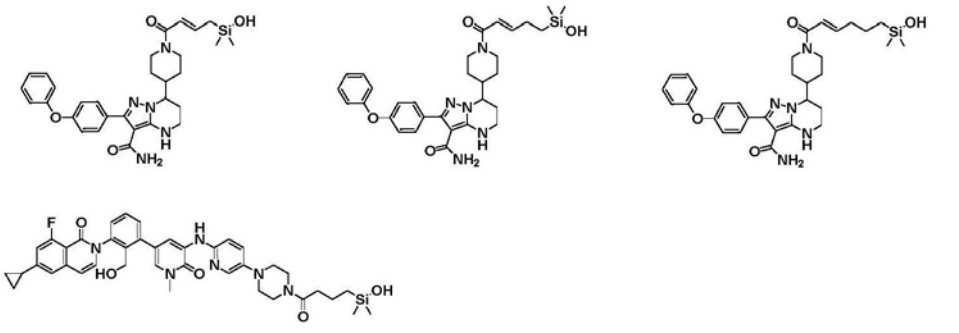


[0303] 

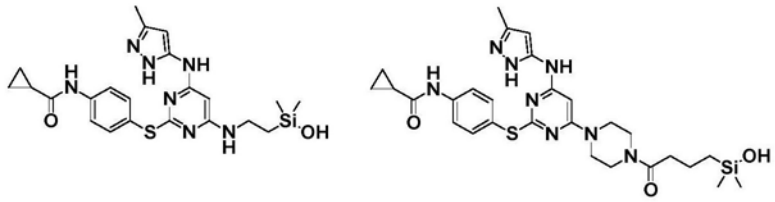


[0304] BTK抑制剂硅烷醇:

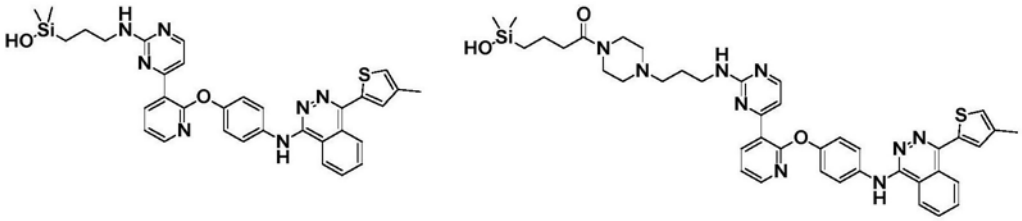


[0305] 

[0306] Aurora抑制剂硅烷醇:

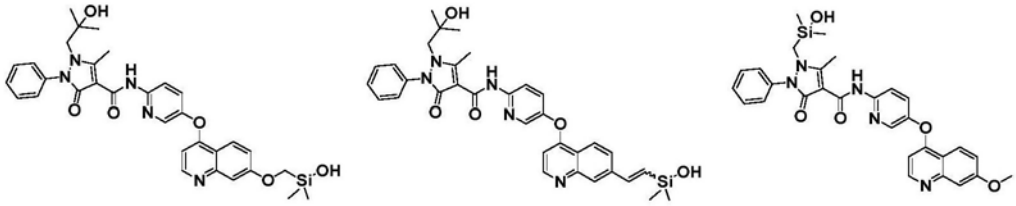


[0307]



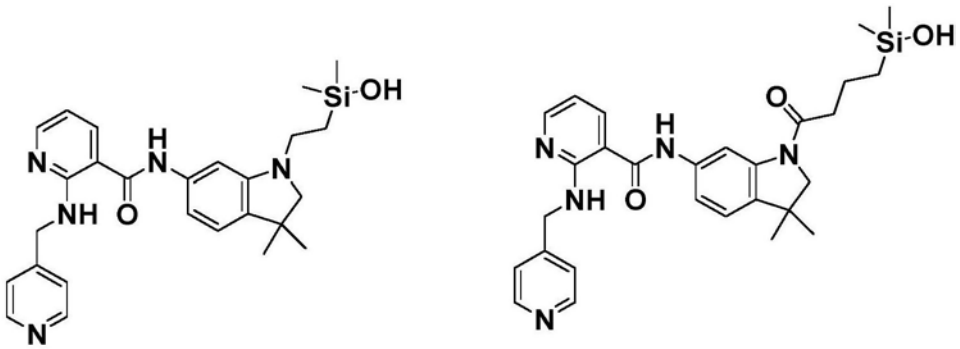
[0308] cMET抑制剂硅烷醇:

[0309]

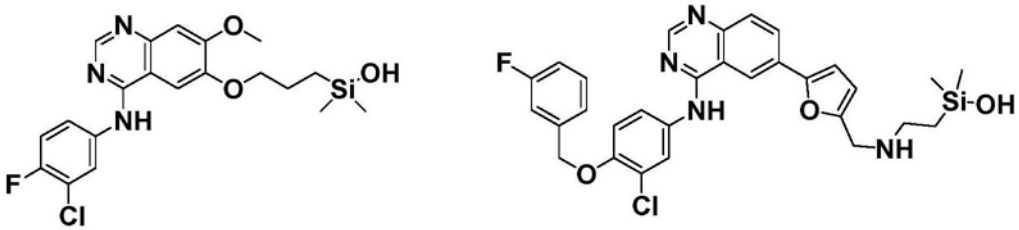


[0310] VEGF抑制剂硅烷醇:

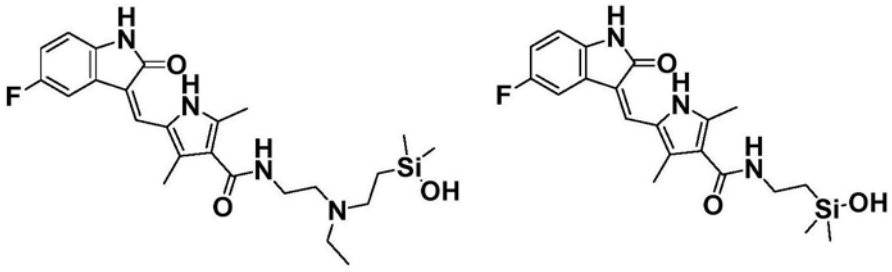
[0311]



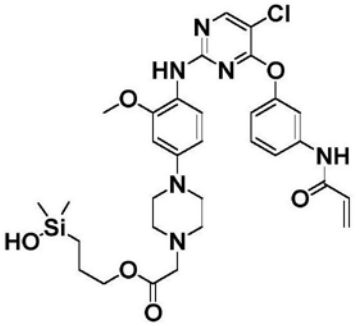
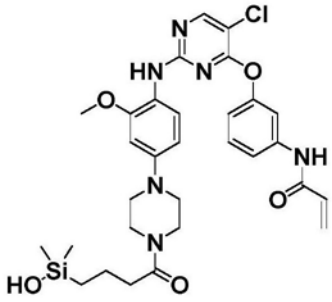
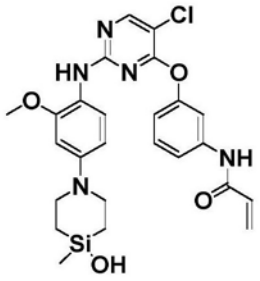
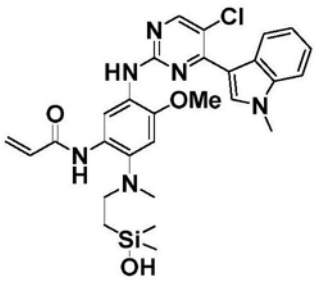
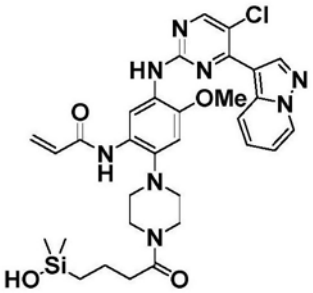
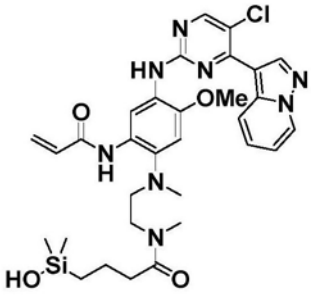
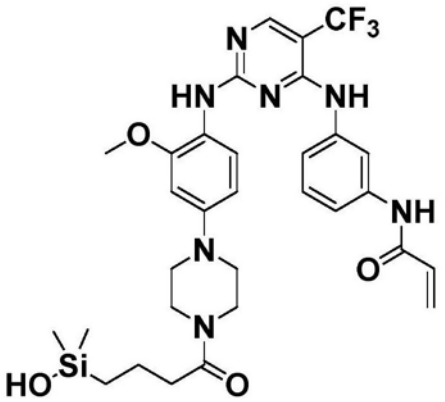
[0312] EGFR抑制剂硅烷醇:



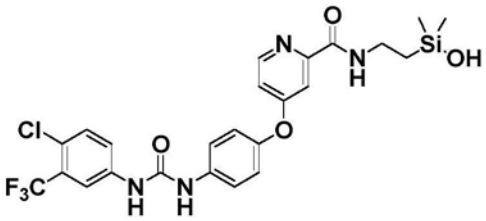
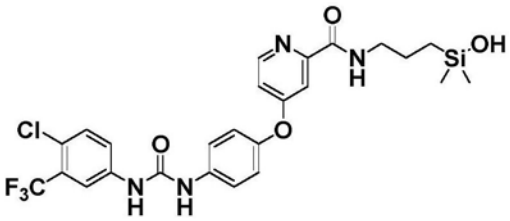
[0313]



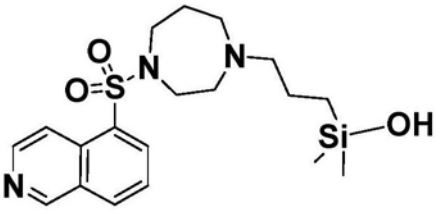
[0314] EGFR T790M抑制剂硅烷醇:

[0315] 







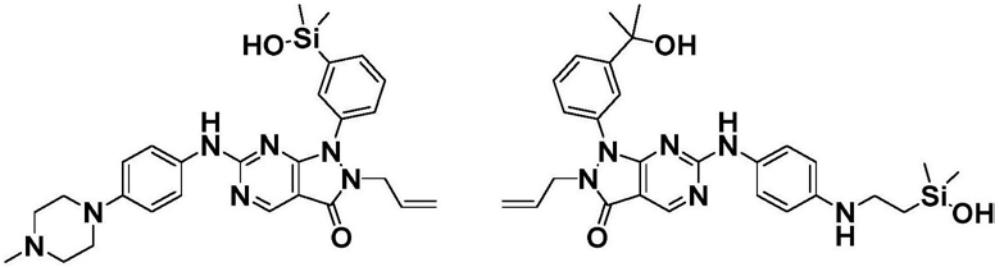
[0316] b-RAF抑制剂硅烷醇:

[0317] 


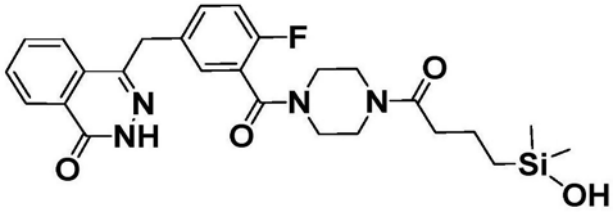
[0318] RHO/ROCK抑制剂硅烷醇:

[0319] 

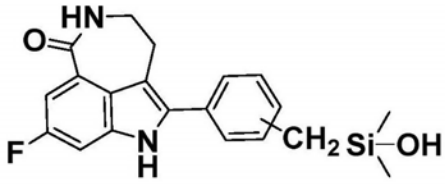
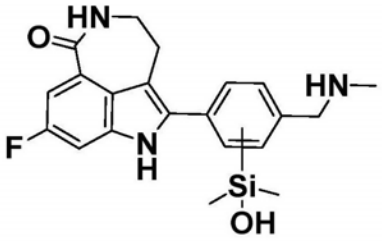
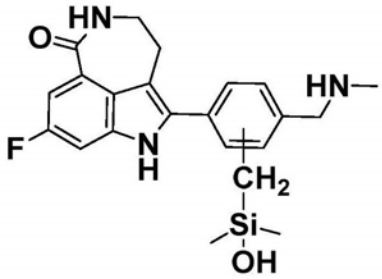
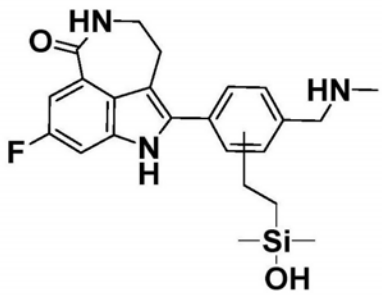
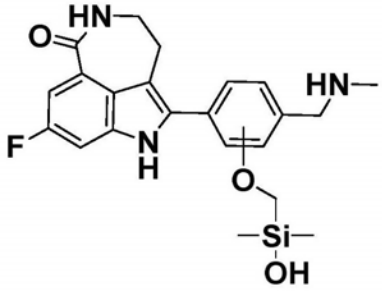
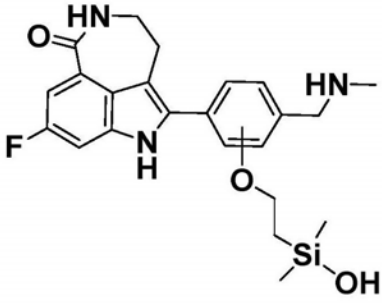
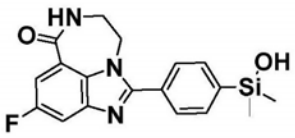
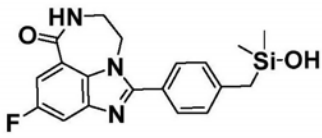
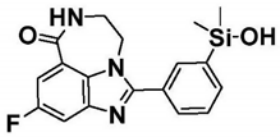
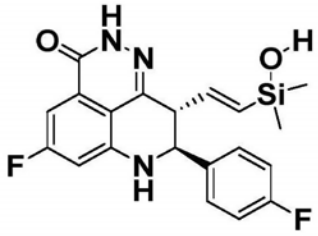
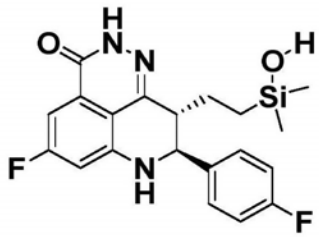
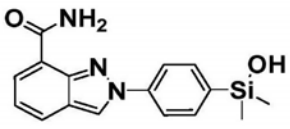
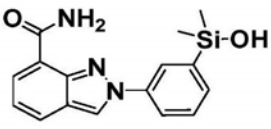
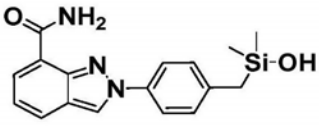
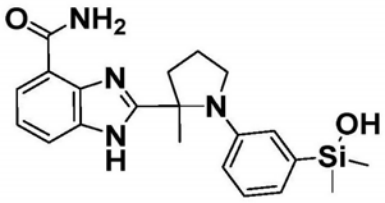
[0320] WEE1抑制剂硅烷醇:

[0321] 

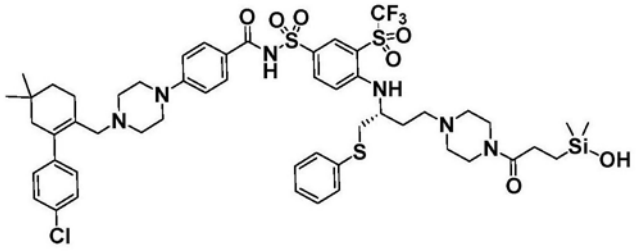
[0322] PARP抑制剂硅烷醇:

[0323] 

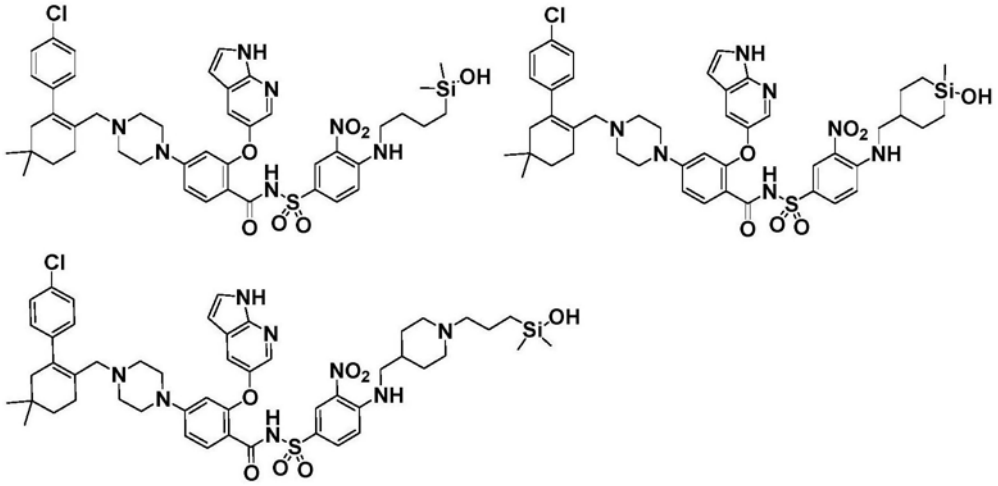
[0324]

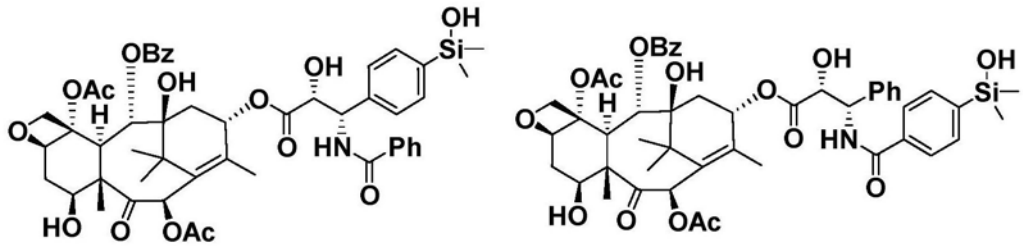
[0325] Bcl-2蛋白抑制剂硅烷醇:



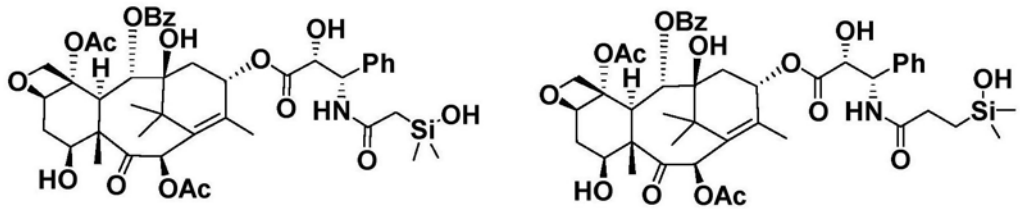
[0326]



[0327] 泰素硅烷醇:

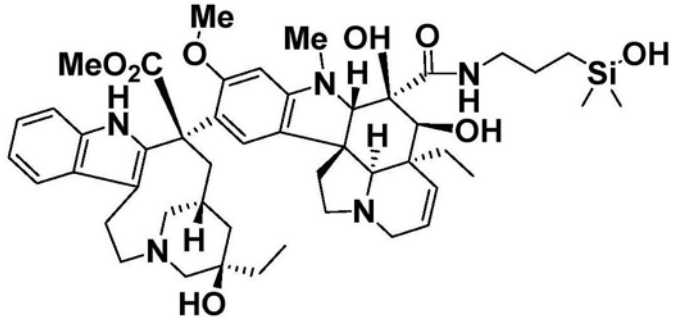


[0328]

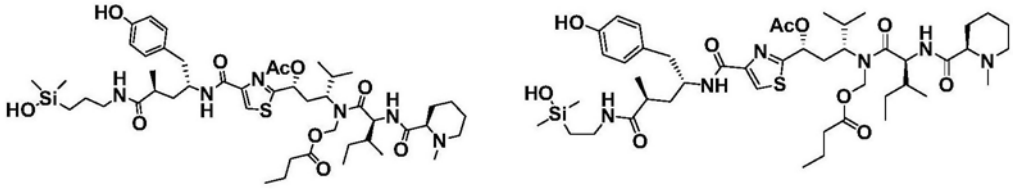


[0329] 长春碱硅烷醇:

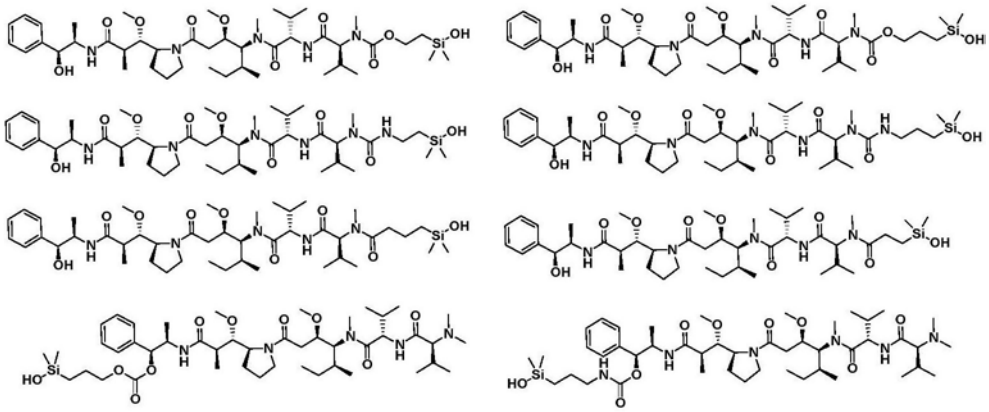
[0330]

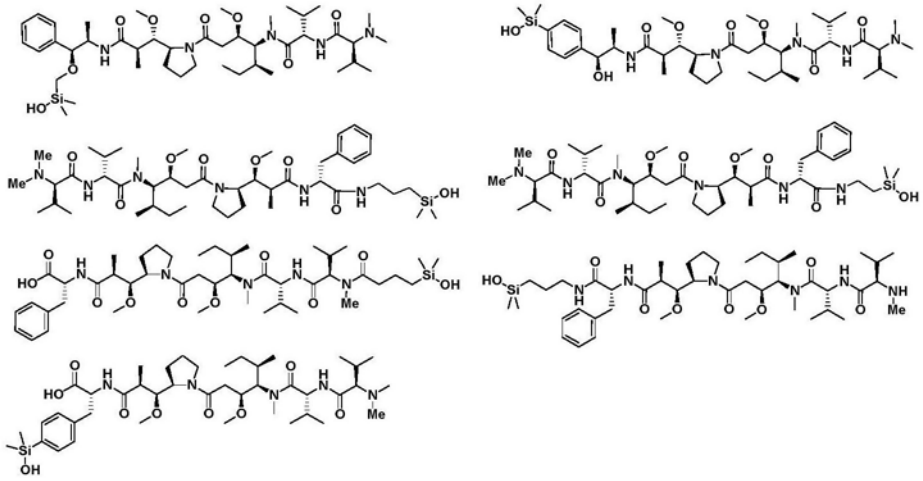


[0331] 微管蛋白抑制剂硅烷醇(Tubulysin Silanols):

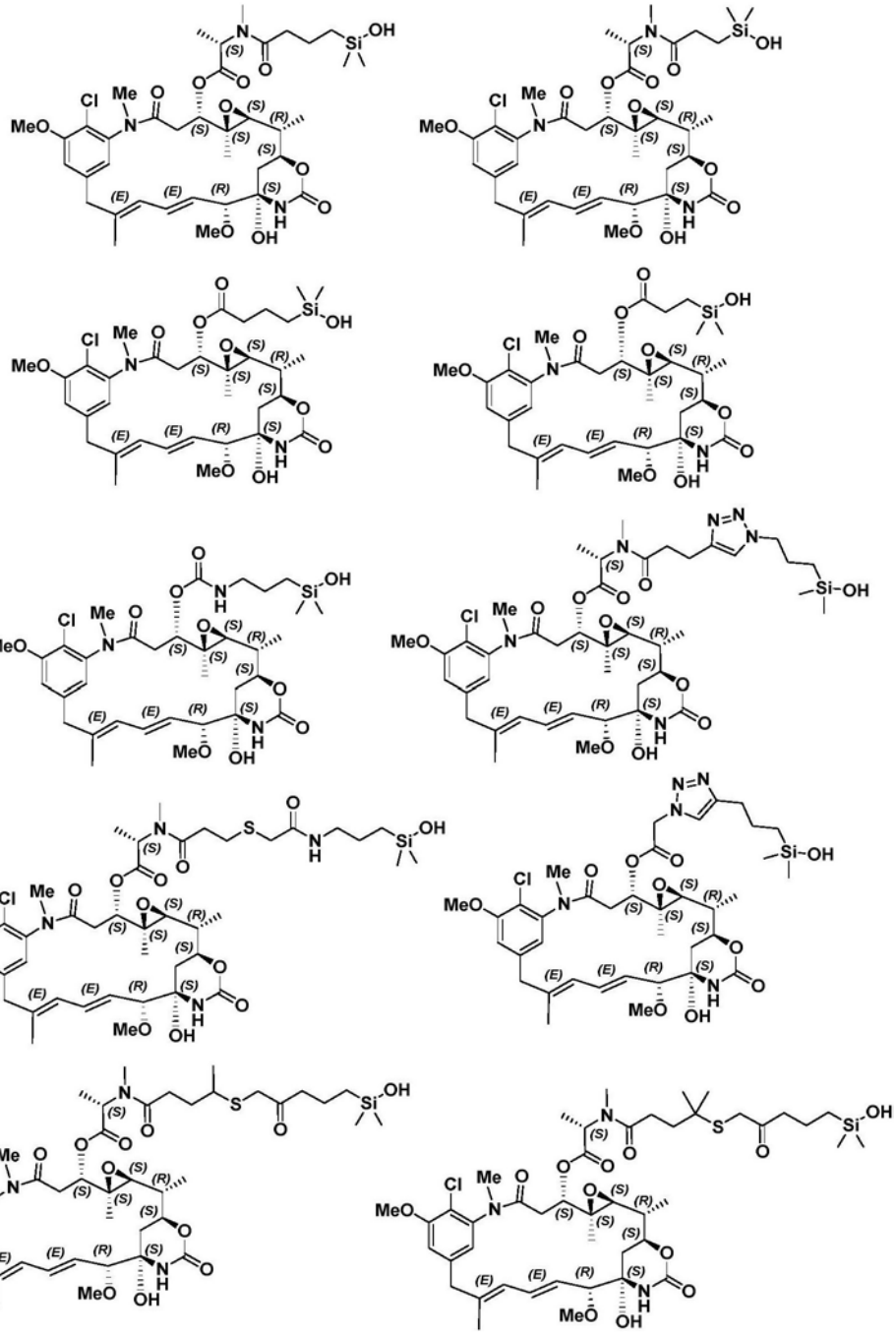
[0332] 

[0333] 澳瑞他汀硅烷醇:

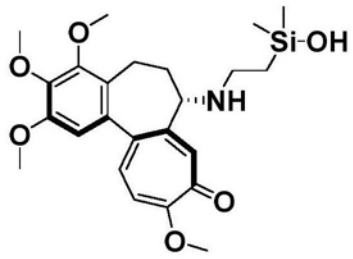
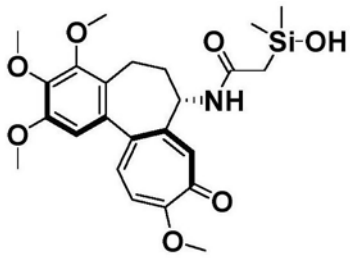


[0334] 

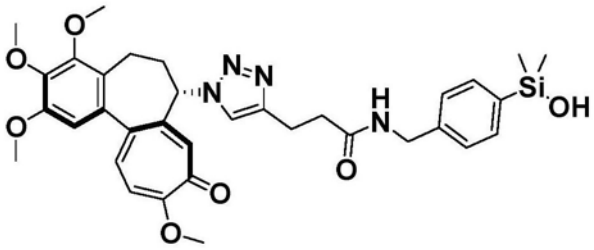
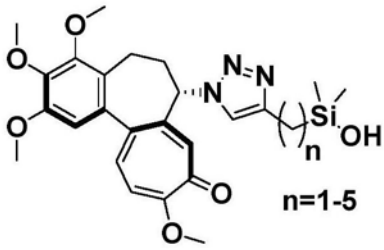
[0335] 美坦辛硅烷醇:

[0336] 

[0337] 秋水仙碱硅烷醇：

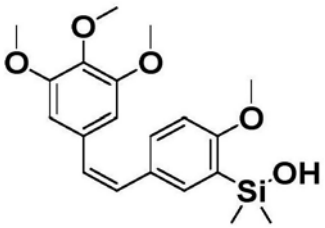
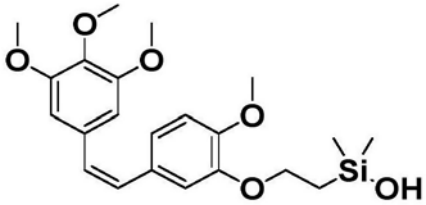



[0338]

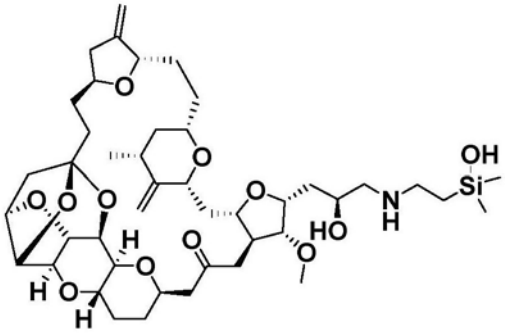
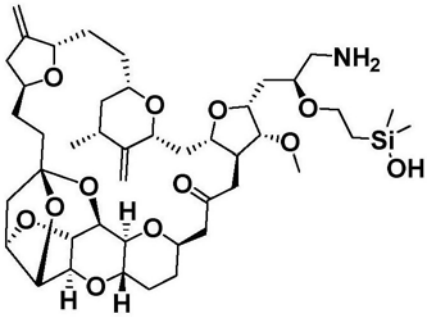
[0339] 微管解聚硅烷醇:

[0340]

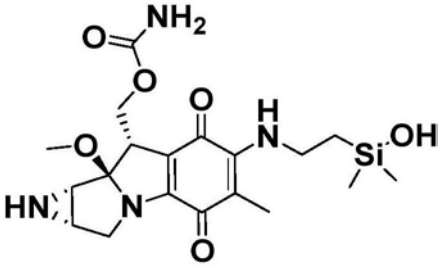
[0341] 基于微管蛋白的抗有丝分裂硅烷醇:

[0342]

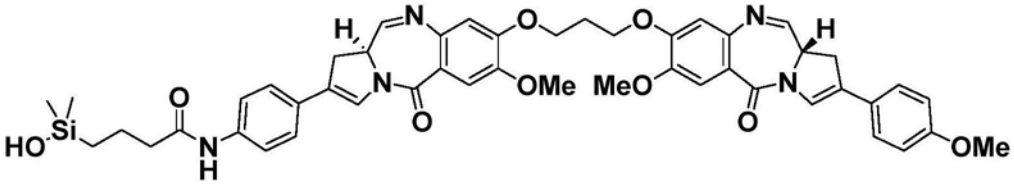



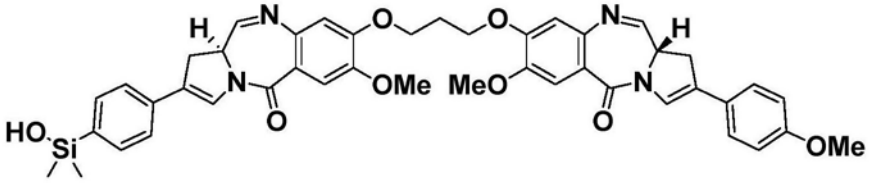
[0343] 丝裂霉素硅烷醇:

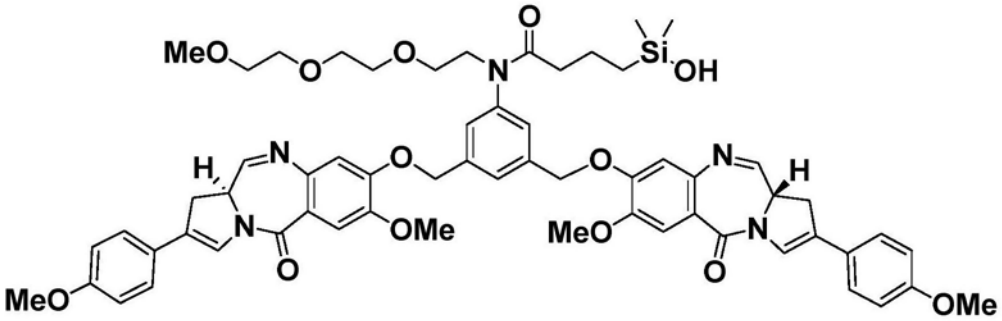
[0344]



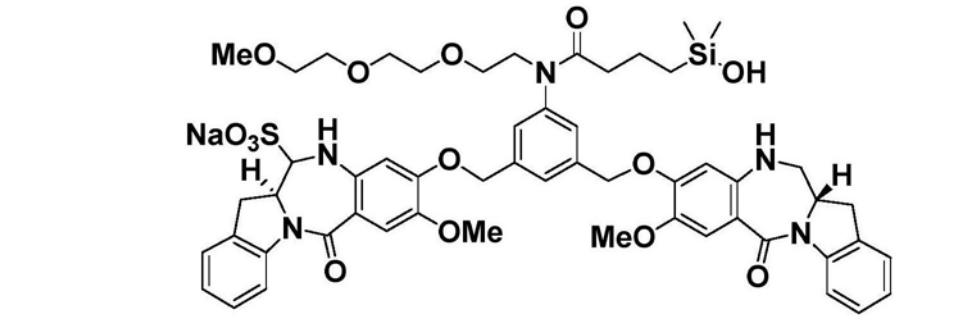
[0345] DNA-交联硅烷醇:

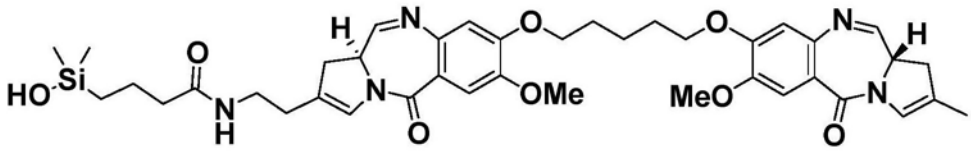


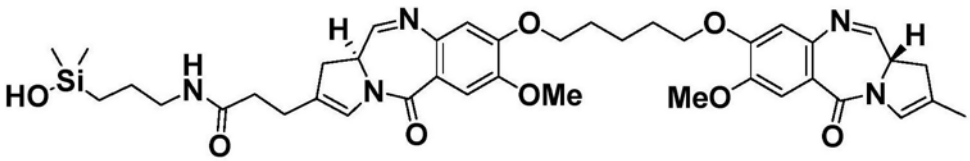




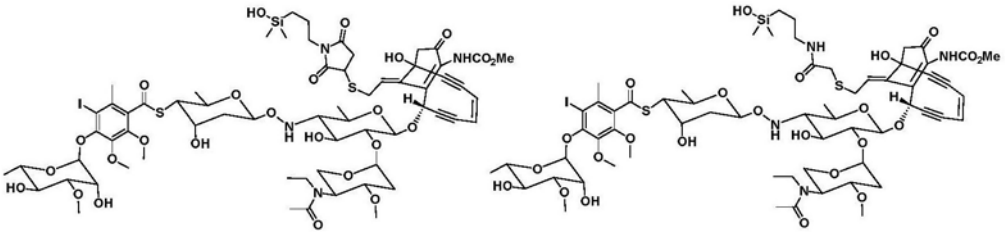
[0346]



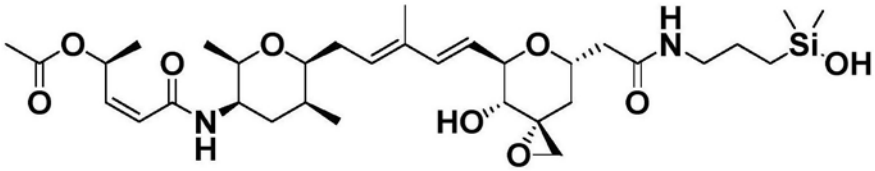




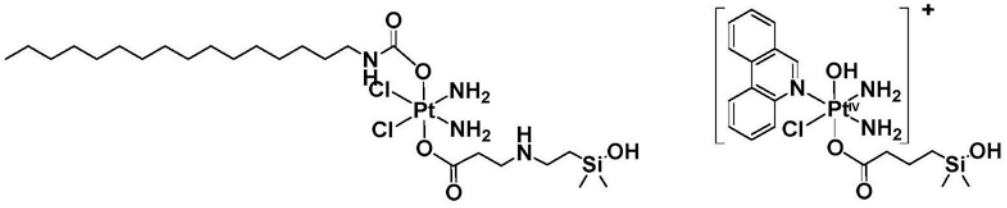
[0347] DNA链剪切硅烷醇:

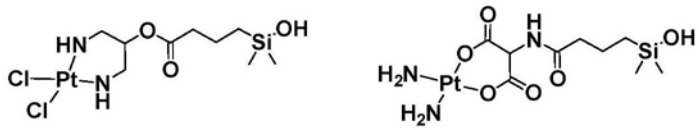
[0348] 

[0349] RNA-链剪接硅烷醇

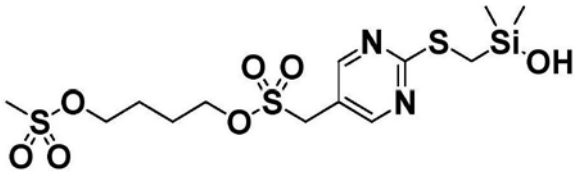
[0350] 

[0351] 含铂硅烷醇:

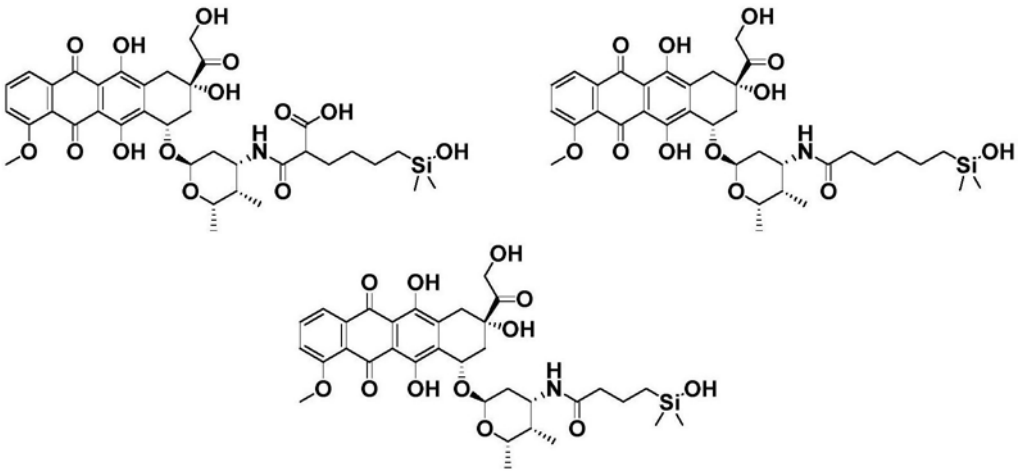
[0352] 



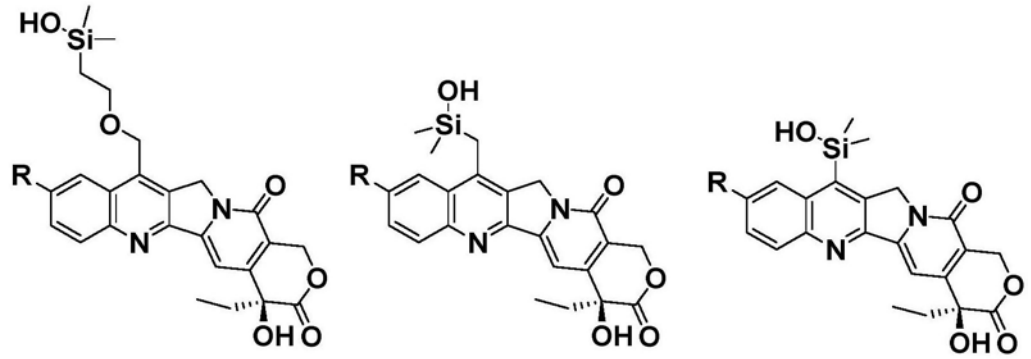
[0353] DNA烷基化硅烷醇:

[0354] 

[0355] 多柔比星硅烷醇:

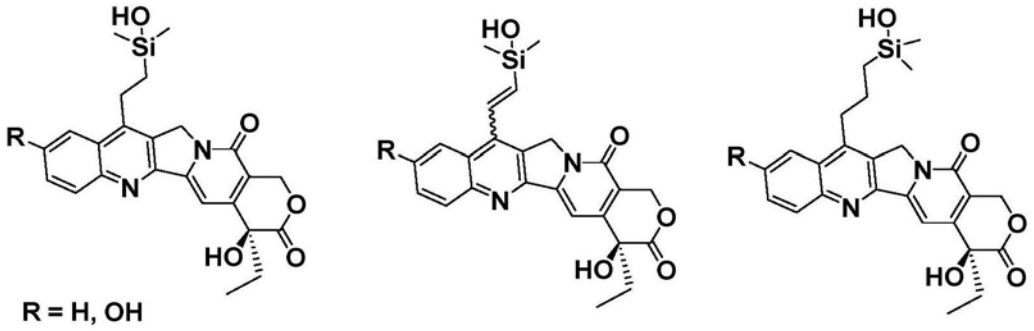
[0356] 

[0357] 喜树碱和SN38硅烷醇:

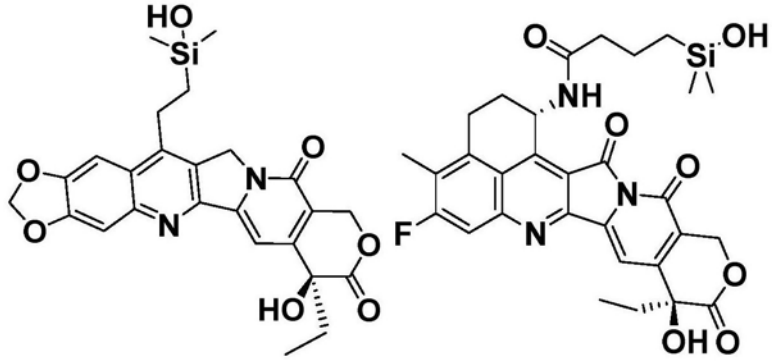


R = H, OH

[0358]

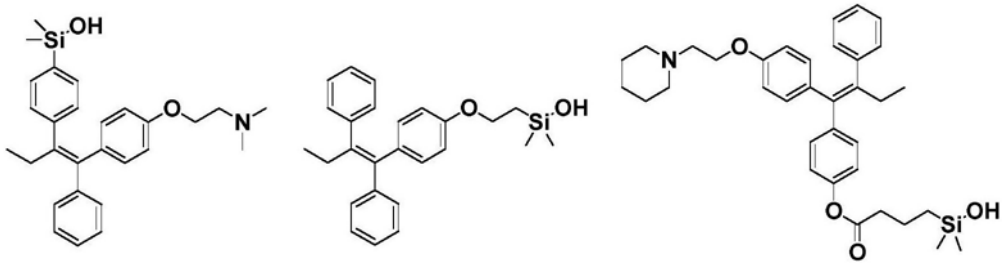


R = H, OH



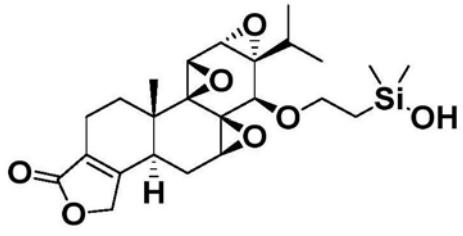
[0359] 雌激素受体硅烷醇拮抗剂:

[0360]

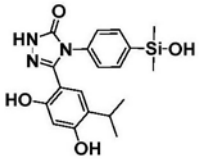
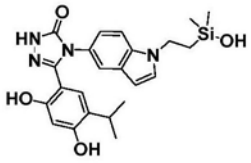
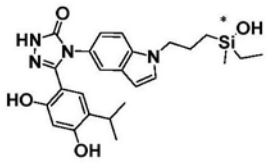


[0361] 雷公藤内酯硅烷醇:

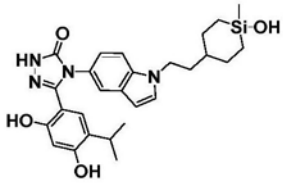
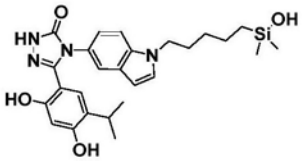
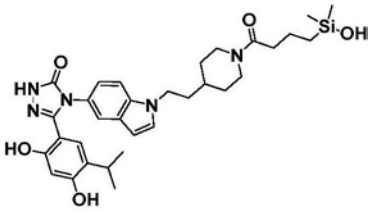
[0362]



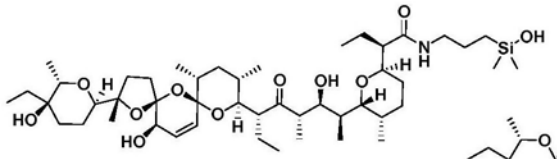
[0363] HSP70/HSP90硅烷醇:

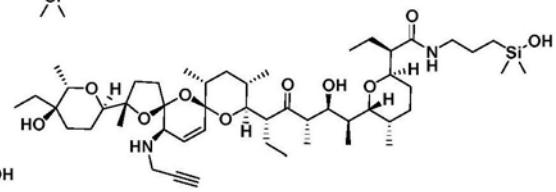
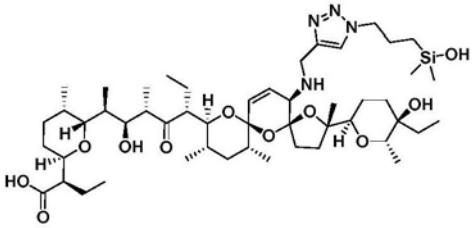
[0364]

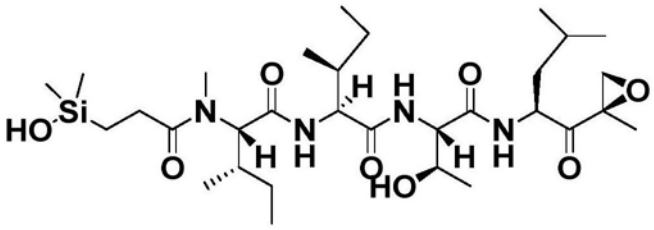
[0365] 癌症干细胞抑制剂硅烷醇:

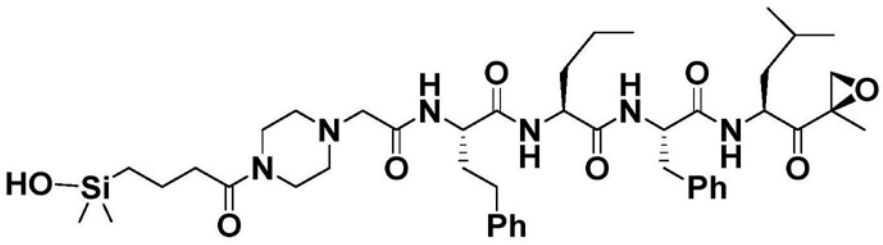


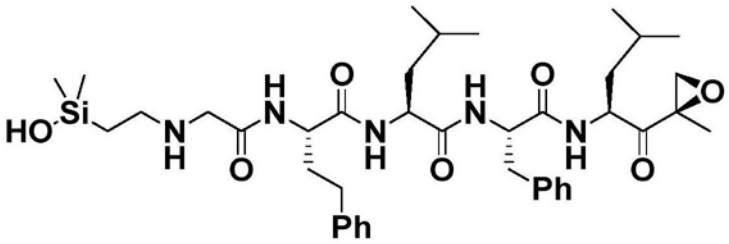
[0366]

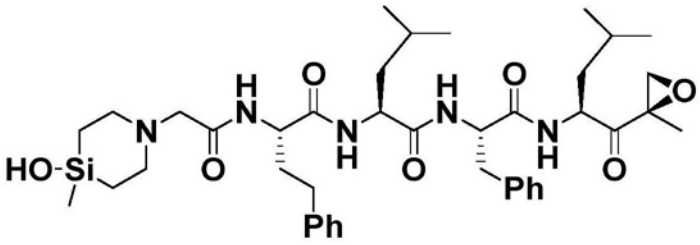
[0367] 蛋白体抑制剂硅烷醇:

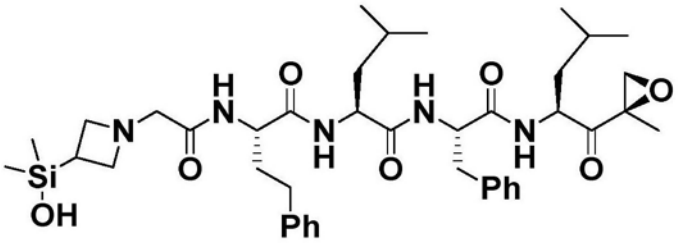


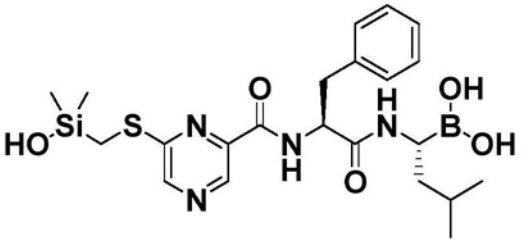


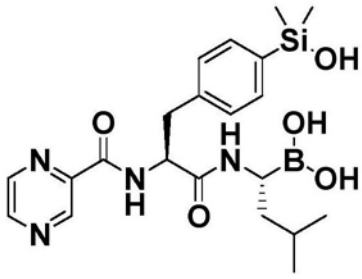


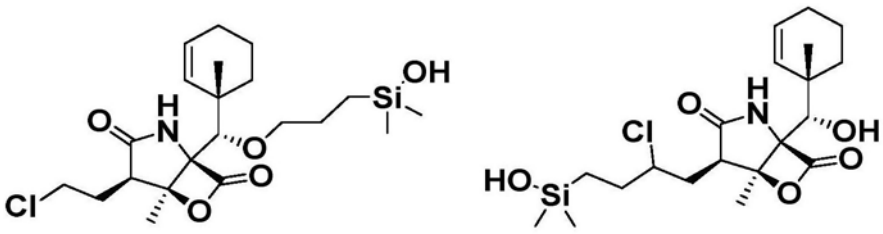
[0368]



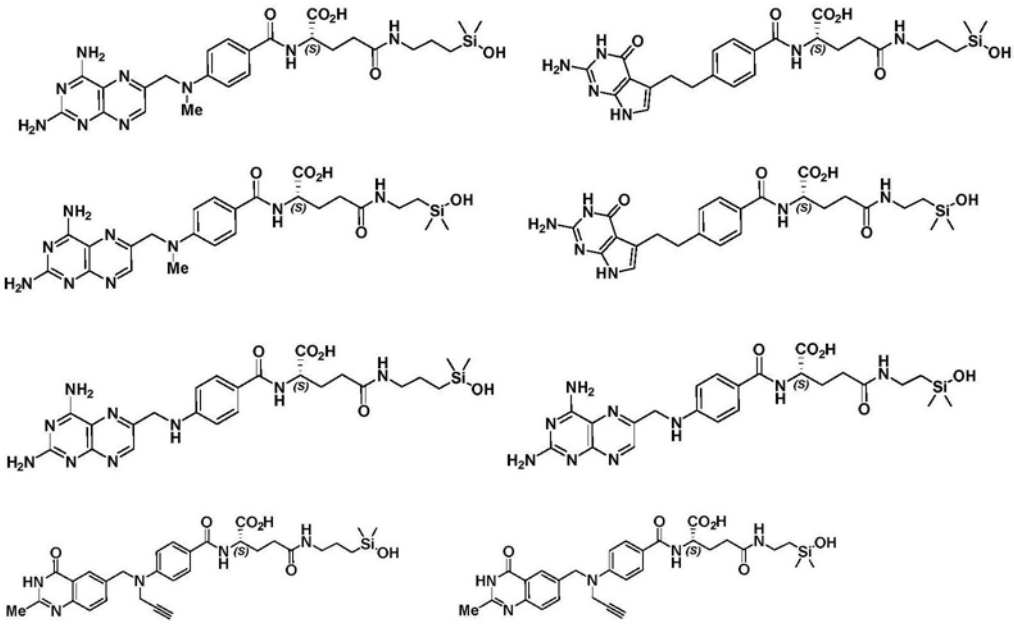


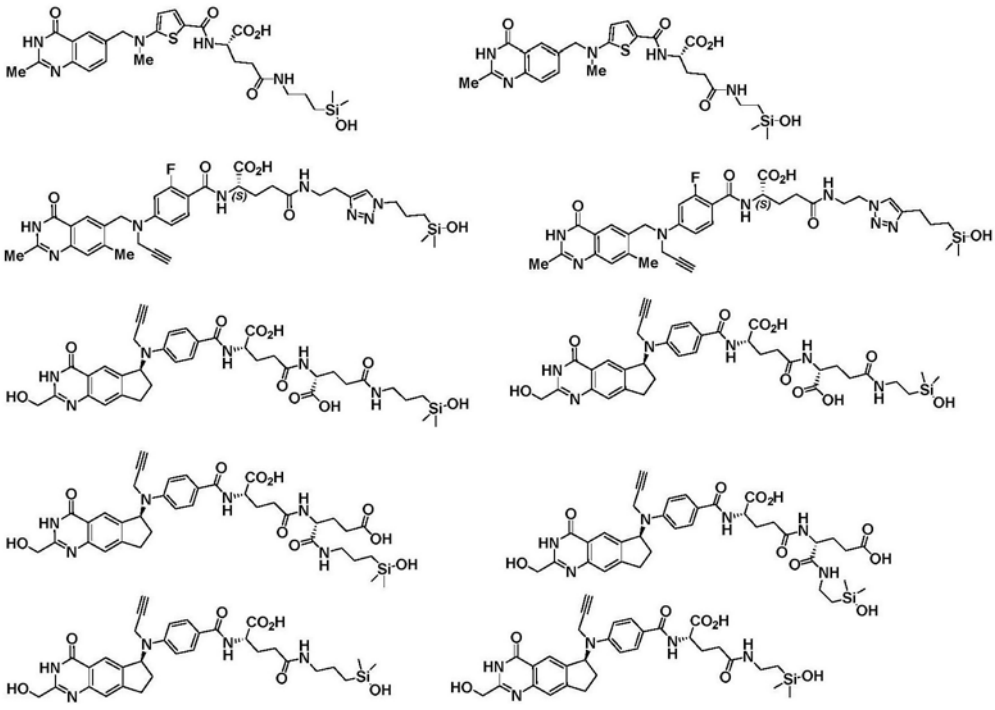




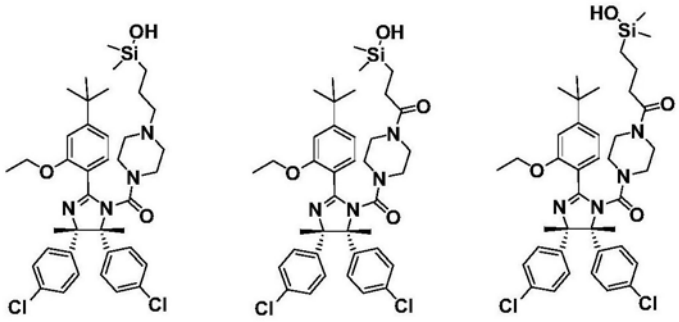
[0369] 

[0370] 抗叶酸硅烷醇

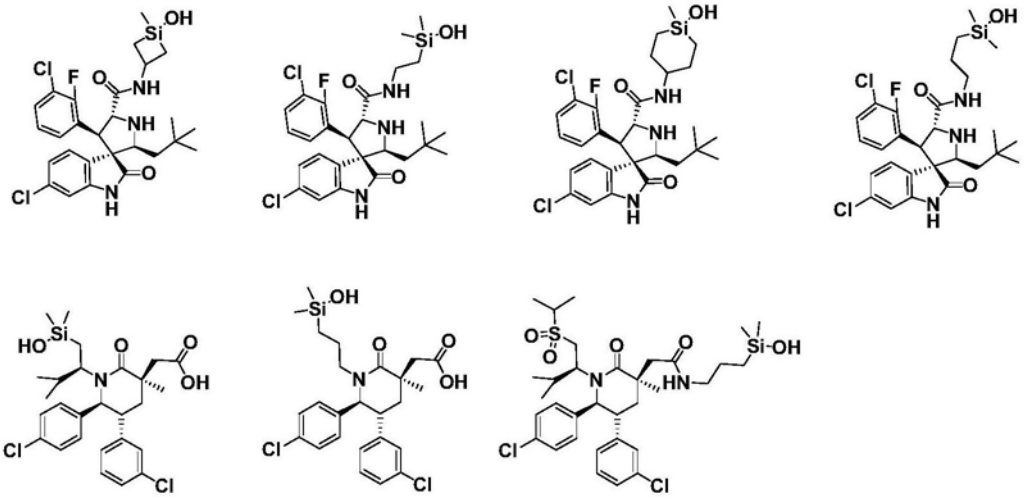


[0371] 

[0372] MDM2-P53硅烷醇：

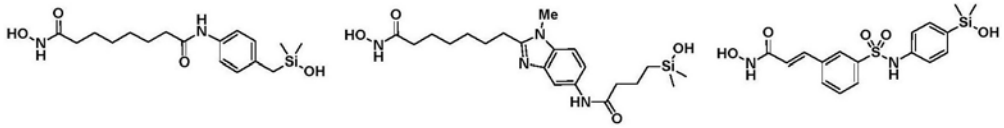


[0373]



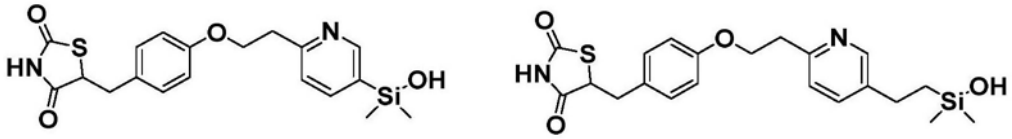
[0374] 表观遗传硅烷醇(Epigenetic Silanols):

[0375]



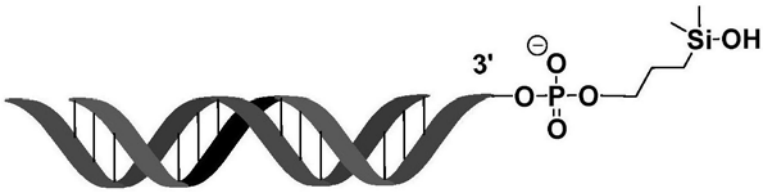
[0376] PPAR-γ硅烷醇:

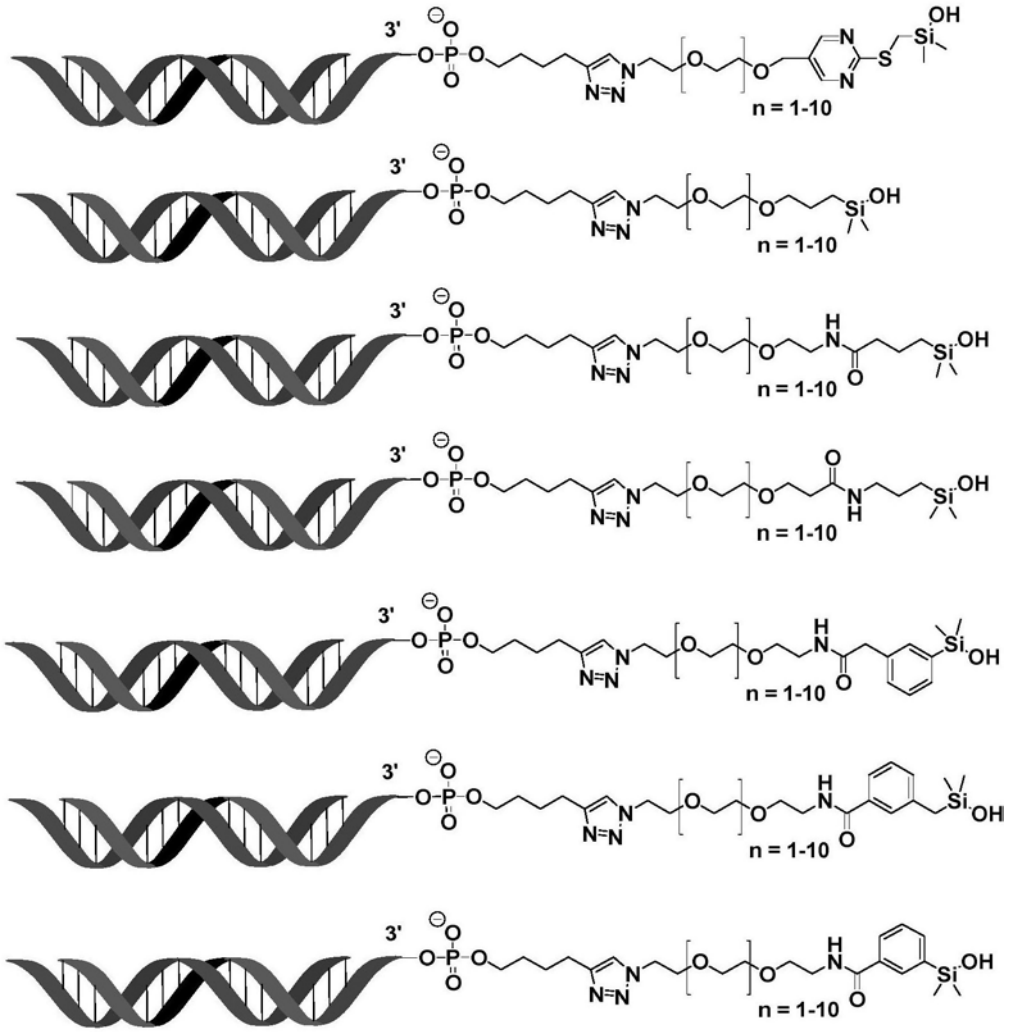
[0377]



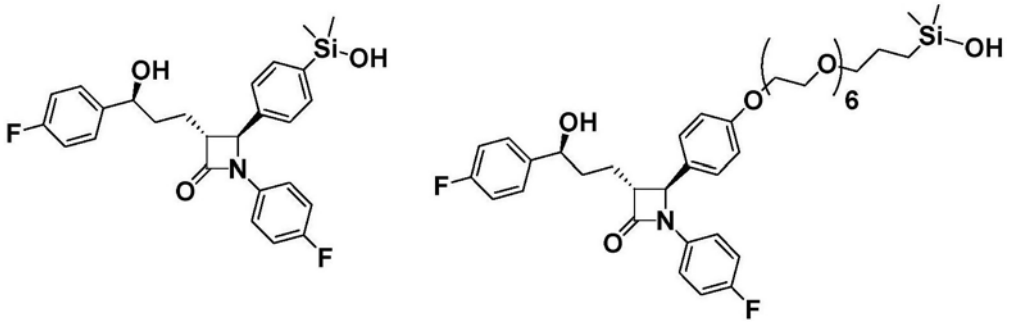
[0378] siRNA硅烷醇:

[0379]

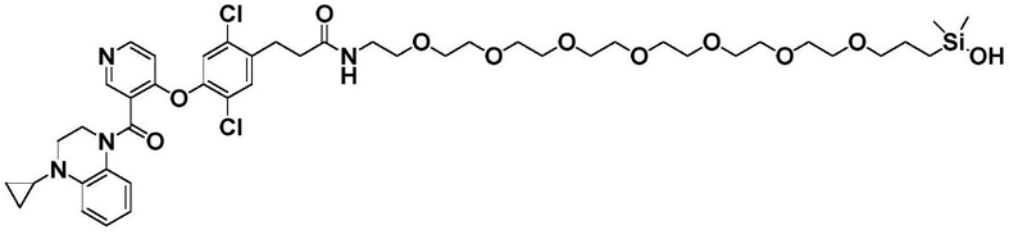


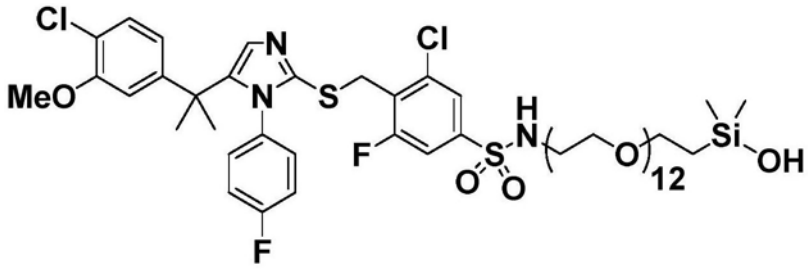
[0380] 

[0381] 降脂硅烷醇:

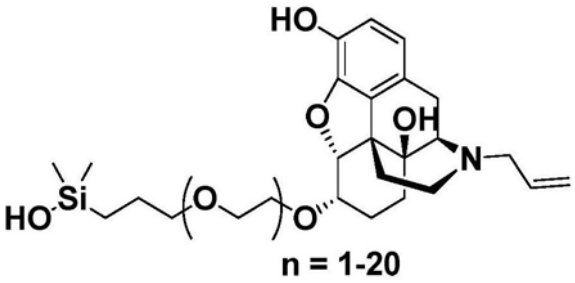
[0382] 

[0383] TGR5(非系统性Takeda G蛋白受体5)PEG硅烷醇:

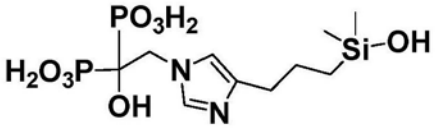
[0384] 

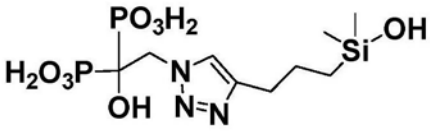
[0385] 

[0386] 非系统性μ-阿片类物质硅烷醇:

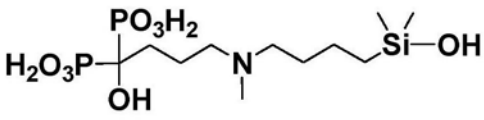
[0387] 

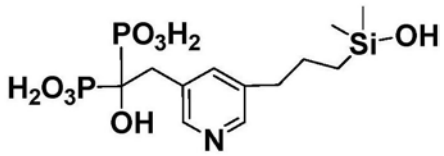
[0388] 二膦酸盐硅烷醇:



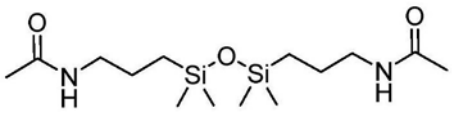


[0389]



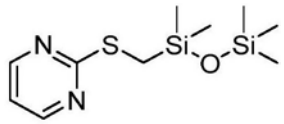


[0390] 实施例21:N,N'-((1,1,3,3-四甲基二硅氧烷-1,3-二基)双(丙烷-3,1-二基))二乙酰胺

[0391] 

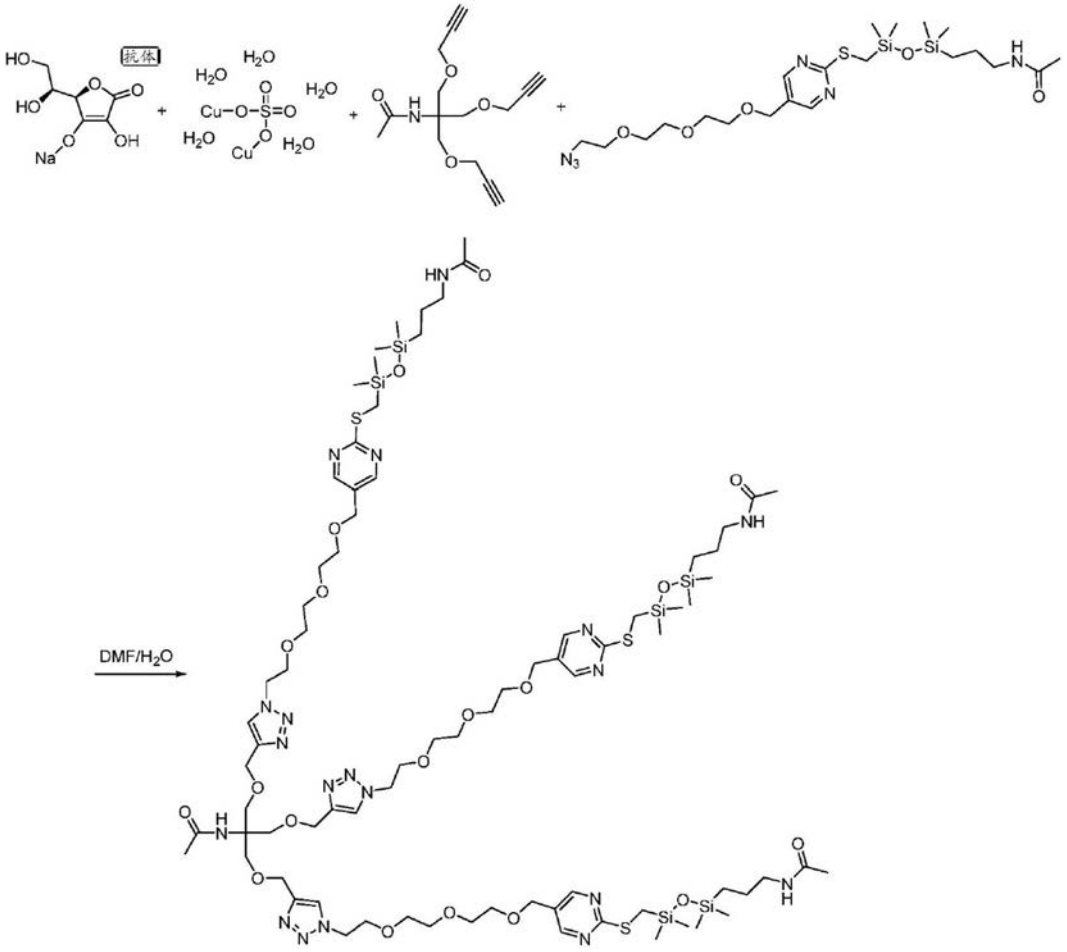
[0392] 在0℃下向3,3'-(1,1,3,3-四甲基二硅氧烷-1,3-二基)双(丙-1-胺)(2g,8.04mmol)的二乙醚(100mL)溶液中加入三乙基胺(2.8mL,20.1mmol)和乙酰氯(1.4mL,19.2mmol)并在室温下搅拌1h。过滤沉淀的固体,用二乙醚洗涤,将滤液真空浓缩,得到2.67g为无色油状物的标题化合物。粗化合物无需进一步纯化即可用于下一步骤。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.77(br.s,2H),2.94(d,J=6.36Hz,4H),1.69-1.83(m,6H),1.35(d,J=6.85Hz,4H),0.36-0.50(m,4H),0.00(s,12H),^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=6.04(br.s,1H),3.21(q,J=6.68Hz,4H),1.93-2.07(m,6H),1.53(td,J=7.83,15.65Hz,4H),0.46-0.55(m,4H),0.05(s,12H);MS(ESMS+):m/z=355.05$[M+H]^+$;LCMS:t_R=0.13分钟m/z=377.00$[M+2Na]^+$;ESMS:t_R=0.15分钟;MS(ES^+):m/z=333.00$[M+H]^+$;LCMS:t_R=2.07分钟。

[0393] 实施例22:2-(((1,1,3,3,3-五甲基二硅氧烷基)甲基)硫代)嘧啶:

[0394] 

[0395] 在室温下向嘧啶-2-硫醇(2g,17.8mmol)的乙腈(60mL)溶液中加入碳酸钾(3.69g,26.7mmol)和1-(氯甲基)-1,1,3,3,3-五甲基二硅氧烷2(3.86g,19.6mmol),并将其进一步加热至55℃,持续3h。将反应混合物真空浓缩,用二乙醚稀释,并搅拌15分钟。过滤沉淀的固体,将滤液真空浓缩,得到粗化合物,将其通过硅胶柱色谱纯化,用0-5%的乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱,以提供3g为无色油状物的标题化合物,收率为62%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.55(d,J=4.89Hz,2H),7.12(t,J=4.65Hz,1H),2.31(s,2H),0.09(s,6H),0.00(s,9H);MS(ES$^+$):m/z=273.05[M+H]$^+$;LCMS:t_R=3.46分钟。

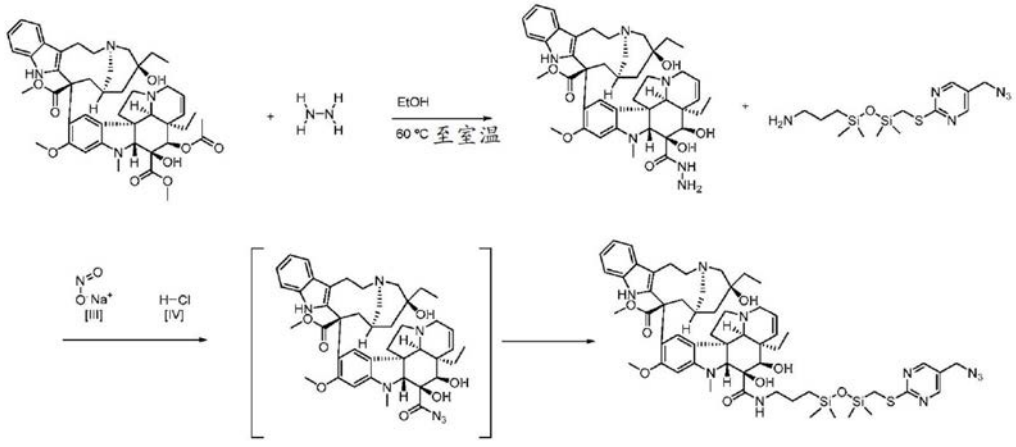
[0396] 实施例23:

[0397] 

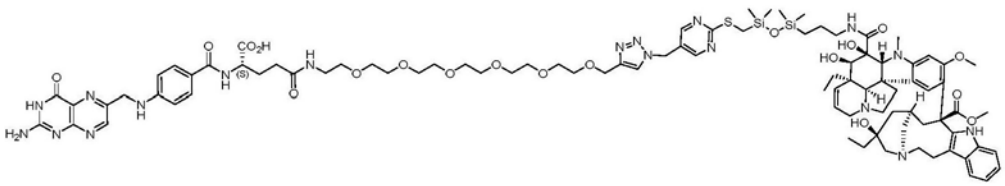
[0398] 将N-(1,3-双(丙-2-炔-1-基氧基)-2-((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)丙-2-基)乙酰胺(10.00mg,0.036mmol)和N-(3-(3-(((5-((2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丙基)乙酰胺(60.9mg,0.112mmol)的溶液溶解在DMF(36.1μl)中。向反应混合物中加入抗坏血酸钠(7.14mg,0.036mmol)的水(36.1μl)溶液,然后加入硫酸铜五水合物(8.47mg,0.027mmol)的水(36.1μl)溶液。15分钟后,通过LCMS检查反应混合物,发现其质量与所需产物一致。将反应混合物在DCM和水之间分配,并进行分离。将水相用DCM(3X)萃取,并将合并的级分经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到粗品,将其通过硅胶ISCO色谱纯化[4g柱,用0%的(10%NH_4OH的MeOH溶

液)的DCM溶液至8%的(10%NH_4OH的MeOH溶液)的DCM溶液洗脱],得到11.000mg为清亮无色油状物的标题化合物,收率为15.96%。^1H NMR(氯仿-d,400MHz):δ(ppm)8.50(s,6H),7.71(s,3H),6.28(s,1H),5.73-5.86(m,3H),4.57(s,6H),4.54(t,J=5.2Hz,6H),4.50(s,6H),3.86-3.90(m,6H),3.81(s,6H),3.63(d,J=10.9Hz,23H),3.18-3.25(m,6H),2.41(s,6H),1.97(s,9H),1.93(s,3H),1.77(s,8H),1.48-1.57(m,6H),0.50-0.57(m,6H),0.21(s,18H),0.09(s,18H),MS(ES^+):m/z=1911.43,1912.44.1913.23$[M+H]^+$;LCMS:t_R=2.31分钟[极性_3min_1500]。

[0399] 实施例24:

[0400] 

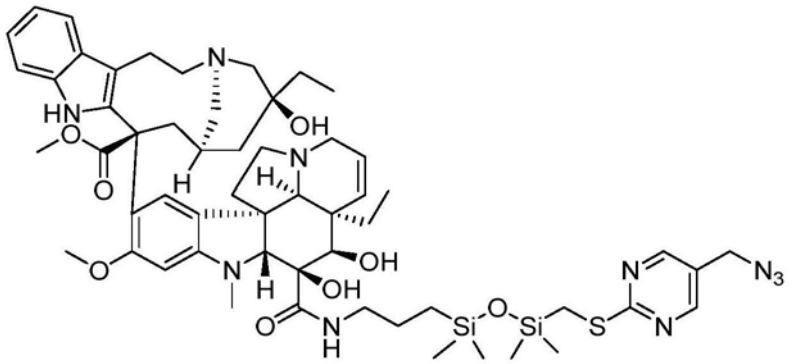
[0401] (S)-24-(4-(((2-氨基-4-氧代-3,4-二氢蝶啶-6-基)甲基)氨基)苯甲酰胺基)-1-(1-((2-(((3-(3-((3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)-3a-乙基-9-((3S,5S,7S,9S)-5-乙基-5-羟基-9-(甲氧基羰基)-1,4,5,6,7,8,9,10-八氢-2H-3,7-甲桥[1]氮杂环十一碳烯并[5,4-b]吲哚-9-基)-4,5-二羟基-8-甲氧基-6-甲基-3a,3a1,4,5,5a,6,11,12-八氢-1H-吲哚嗪并[8,1-cd]咔唑-5-甲酰氨基)丙基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)甲基)硫代)嘧啶-5-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-21-氧代-2,5,8,11,14,17-六氧杂-20-氮杂二十五烷-25-酸:

[0402] 

[0403] 向Eppendorf小瓶中,将DMF(219μl)加入到(S)-26-(4-(((2-氨基-4-氧代-3,4-二

氢蝶啶-6-基)甲基)氨基)苯甲酰胺基)-23-氧代-4,7,10,13,16,19-六氧杂-22-氮杂二十七烷-1-炔-27-酸(15.87mg,0.021mmol)和(3R,5S,7R,9S)-9-((3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)-5-((3-(3-(((5-(叠氮基甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丙基)氨基甲酰基)-3a-乙基-4,5-二羟基-8-甲氧基-6-甲基-3a,3a1,4,5,5a,6,11,12-八氢-1H-吲哚嗪并[8,1-cd]咔唑-9-基)-5-乙基-5-羟基-2,4,5,6,7,8,9,10-八氢-1H-3,7-甲桥[1]氮杂环十一碳烯并[5,4-b]吲哚-9-羧酸甲酯(18.2mg,0.016mmol)的混合物中。加入更多DMF(219μL)以溶解两种反应物。将小瓶用氮气吹扫,加盖并超声处理5分钟。然后加入新制备的抗坏血酸钠(100mM于水中,32.9μL,3.29μmol)的水(55μL)溶液,然后加入新制备的硫酸铜五水合物(100mM的水溶液,32.9μL,3.29μmol)的水(55μL)溶液。将小瓶用氮气吹扫,加盖,超声处理5分钟,并在室温下于振荡器上搅拌。形成黄色悬浮液。随着反应的进行,更多固体进入溶液。2.5小时后,LCMS显示主要产物。终止反应。将整个溶液用1.5mL DMSO溶解,并借助于真空使其通过ISCO固体加载过滤塞。对于残余物,用约0.5mL DMSO溶解并使其通过相同的过滤塞。通过反相制备型HPLC纯化合并的滤液(2mL)。使用10mM碳酸氢铵水溶液和具有梯度1的MeCN流动相进行反相制备型HPLC,冻干后,得到6.15mg为浅黄色固体的标题化合物,收率为20.2%。1.51分钟LCMS使用酸性流协相和方法[极性_3min_0_1500](M+2)=1851.2,(M+2)/2=926.0,(M+3)/3=617.7,(M+4)/4=463.6。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.01-0.09(m,7H)0.16(s,7H)0.43-0.55(m,2H)0.63(br s,1H)0.70-0.88(m,7H)1.09-1.37(m,7H)1.38-1.66(m,5H)1.81-2.09(m,6H)2.16(br d,J=7.07Hz,2H)2.27-2.43(m,6H)2.60-2.77(m,8H)2.89(br d,J=9.85Hz,2H)3.01-3.22(m,15H)3.43-3.57(m,18H)3.71(s,5H)3.83(br d,J=5.81Hz,1H)3.91-4.11(m,3H)4.23(br s,1H)4.43-4.55(m,4H)5.52-5.73(m,5H)6.19(s,1H)6.44(s,1H)6.54-6.70(m,3H)6.86-7.05(m,5H)7.26(d,J=8.08Hz,1H)7.37(d,J=7.83Hz,1H)7.63(br d,J=8.34Hz,2H)7.77(br t,J=5.68Hz,1H)7.89(br s,1H)8.09(br s,1H)8.20(s,1H)8.48-8.73(m,4H)9.33(s,1H)。MS(ES$^+$):m/z=(M+2)=1851.2,(M+2)/2=926.0,(M+3)/3=617.7,(M+4)/4=463.6.$[M+H]^+$;LCMS:t_R=1.51分钟[极性_3min_1500]。

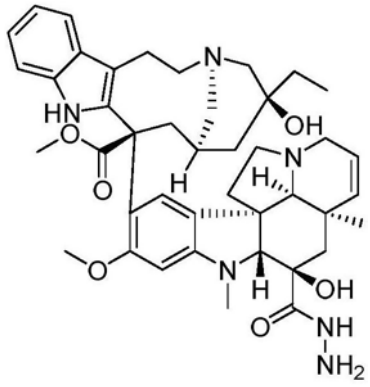
[0404] (3R,5S,7R,9S)-9-((3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)-5-((3-(3-(((5-(叠氮基甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丙基)氨基甲酰基)-3a-乙基-4,5-二羟基-8-甲氧基-6-甲基-3a,3a1,4,5,5a,6,11,12-八氢-1H-吲哚嗪并[8,1-cd]咔唑-9-基)-5-乙基-5-羟基-1,4,5,6,7,8,9,10-八氢-2H-3,7-甲桥[1]氮杂环十一碳烯并[5,4-b]吲哚-9-羧酸甲酯:

[0405] 

[0406] 将(3R,5S,7R,9S)-5-乙基-9-((3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)-3a-乙基-5-(肼羰

基)-4,5-二羟基-8-甲氧基-6-甲基-3a,3a1,4,5,5a,6,11,12-八氢-1H-吲哚嗪并[8,1-cd]咔唑-9-基)-5-羟基-2,4,5,6,7,8,9,10-八氢-1H-3,7-甲桥[1]氮杂环十一碳烯并[5,4-b]吲哚-9-羧酸甲酯(200mg,0.260mmol)于乙腈(3.34ml)中的溶液冷却至-10℃,然后加入1M HCl的水溶液(12.33ml,12.33mmol)并保持在-10℃,然后加入固体亚硝酸钠(41.3mg,0.598mmol)(注意:在加入$NaNO_2$后,颜色从浅黄色/无色变成黄棕色)。10分钟后,通过逐滴加入冷的饱和$NaHCO_3$溶液(加入约13.2mL的$NaHCO_3$)将黄棕色溶液调整至pH约8.00。将溶液用DCM(5X10mL)快速萃取,并将合并的有机层用盐水(1X20mL)洗涤,并经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩至约8.00mL-10mL,冷却至0℃,加入3-(3-(((5-(叠氮基甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丙-1-胺(96mg,0.260mmol)的DCM(8.0mL)溶液,并将其在0℃下搅拌2小时。将反应混合物真空浓缩,得到淡褐色固体。通过硅胶色谱[ISCO CombiFlash,12g金柱,用0%的(10%7N NH3的MeOH溶液)的DCM溶液至8%的(10%7N NH3的MeOH溶液)的DCM溶液洗脱]进一步纯化粗品,得到127mg为浅黄色泡沫状固体的标题化合物,收率为44%。^{1}H NMR(氯仿-d,400MHz):δ(ppm)9.47-9.59(m,1H),8.49(s,2H),8.04(s,1H),7.54(d,J=8.1Hz,1H),7.15-7.21(m,3H),7.08-7.14(m,1H),6.61(s,1H),6.08(s,1H),5.84(s,2H),4.34(s,2H),4.19(d,J=4.8Hz,1H),3.92-4.03(m,1H),3.78(s,3H),3.63-3.74(m,1H),3.61(s,3H),3.38-3.45(m,2H),3.07-3.37(m,8H),2.83-2.89(m,1H),2.79-2.83(m,5H),2.62(s,1H),2.60(d,J=4.8Hz,1H),2.37-2.50(m,4H),2.24-2.33(m,1H),1.98-2.10(m,1H),1.68-1.83(m,2H),1.52-1.60(m,4H),1.45-1.51(m,1H),1.37-1.45(m,1H),1.21-1.36(m,4H),0.87-1.00(m,7H),0.85(br d,J=6.1Hz,1H),0.54-0.62(m,2H),0.19-0.25(m,6H),0.10(s,6H),MS(ES$^+$):m/z=1107.61,1108.56[M+H]$^+$;LCMS:t_R=1.62分钟[极性_3min_1500]。

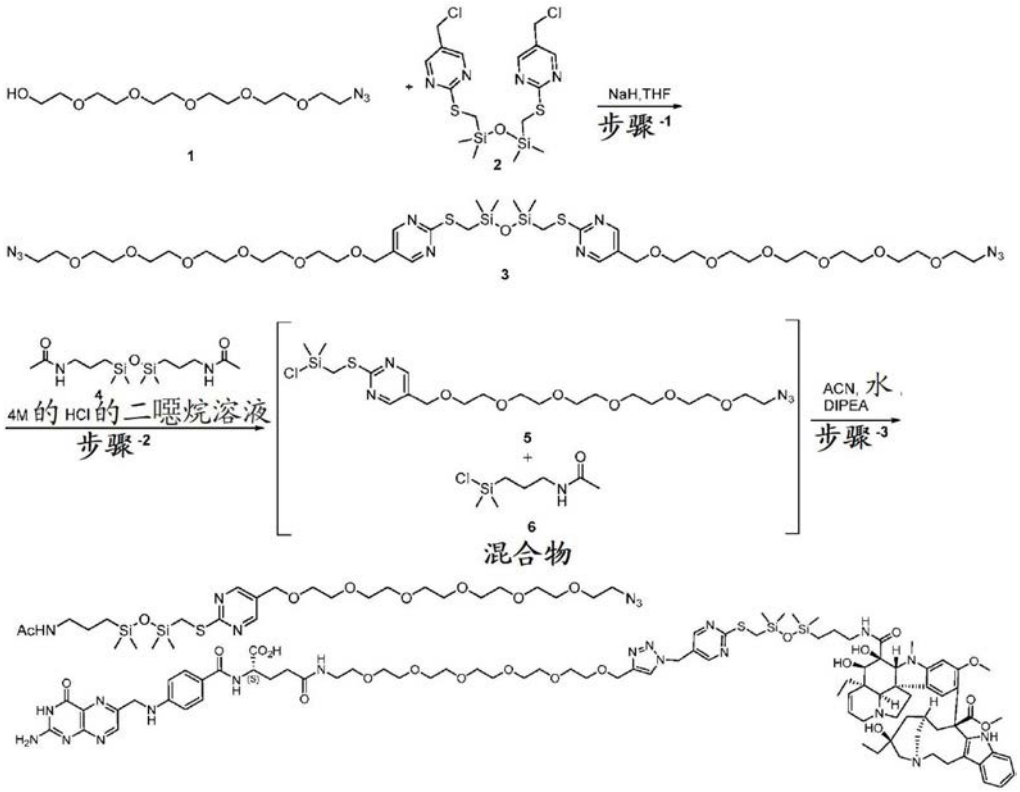
[0407] (3R,5S,7R,9S)-9-((3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)-5-((3-(3-(((5-(叠氮基甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丙基)氨基甲酰基)-3a-乙基-4,5-二羟基-8-甲氧基-6-甲基-3a,3a1,4,5,5a,6,11,12-八氢-1H-吲哚嗪并[8,1-cd]咔唑-9-基)-5-乙基-5-羟基-1,4,5,6,7,8,9,10-八氢-2H-3,7-甲桥[1]氮杂环十一碳烯并[5,4-b]吲哚-9-羧酸甲酯:

[0408] 

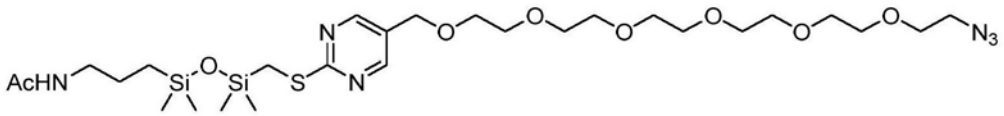
[0409] 向肼(12.77ml,407mmol)的乙醇(15.03ml)溶液中加入(3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)-4-乙酰氧基-3a-乙基-9-((3R,5S,7R,9S)-5-乙基-5-羟基-9-(甲氧基羰基)-2,4,5,6,7,8,9,10-八氢-1H-3,7-甲桥[1]氮杂环十一碳烯并[5,4-b]吲哚-9-基)-5-羟基-8-甲氧基-6-甲基-3a,3a1,4,5,5a,6,11,12-八氢-1H-吲哚嗪并[8,1-cd]咔唑-5-羧酸甲酯,硫酸盐(2.5g,2.75mmol)并在N_2气氛下加热至60℃。将反应混合物加热至60℃,持续16小时,然

后在室温下再搅拌6小时。将反应混合物倒入90mL HPLC级水中，将水相用5X90mL DCM萃取，将合并的有机级分用1X90mL的水和1X120mL的盐水洗涤，经无水Na_2SO_4干燥，过滤并真空浓缩，得到粗产物，通过硅胶柱色谱[ISCO Combiflash，12g金柱]进一步纯化，用100％DCM至8％的(7N NH3的MeOH溶液)的DCM溶液梯度洗脱]，得到1.42g为灰白色固体的标题化合物，收率为67.1％。^{1}H NMR(DMSO-d_6，400MHz)：δ(ppm)9.31(s,1H)，8.87-9.03(m,1H)，8.81(br s,1H)，8.33(s,1H)，7.37(d,J＝7.8Hz,1H)，7.26(d,J＝8.1Hz,1H)，6.96-7.04(m,1H)，6.88-6.95(m,1H)，6.45(s,1H)，6.20(s,1H)，5.76(s,2H)，5.66-5.72(m,1H)，5.54-5.62(m,1H)，4.23(br d,J＝3.8Hz,2H)，4.12(br d,J＝3.5Hz,1H)，4.05(br dd,J＝15.2,13.6Hz,1H)，3.90-3.97(m,2H)，3.82(d,J＝6.1Hz,1H)，3.65-3.78(m,4H)，3.54(s,3H)，3.36(s,1H)，3.26(br d,J＝14.1Hz,1H)，3.03-3.22(m,4H)，2.89(br dd,J＝14.4,4.5Hz,1H)，2.61-2.77(m,6H)，2.28-2.42(m,2H)，1.97-2.05(m,1H)，1.88-1.97(m,1H)，1.74(s,2H)，1.51-1.66(m,2H)，1.25-1.38(m,2H)，1.12-1.21(m,3H)，0.71-0.85(m,6H)，0.56-0.67(m,1H)，MS(ES$^+$)：m/z＝769.40，770.41[M+H]$^+$；LCMS：t_R＝132分钟[极性_3min_1500]。

[0410] 实施例25：

[0411] 

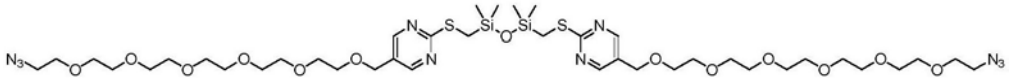
[0412] N-(3-(3-(((5-(19-叠氮基-2,5,8,11,14,17-六氧杂十九烷基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丙基)乙酰胺：

[0413] 

[0414] 将1,3-双(((5-(19-叠氮基-2,5,8,11,14,17-六氧杂十九烷基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷(4.90g，4.799mmol)和N,N'-(1,1,3,3-四甲基二硅氧烷-1,3-二基)双(丙烷-3,1-二基))二乙酰胺(3.30g，4.799mmol)在4M的HCl的二噁烷溶液

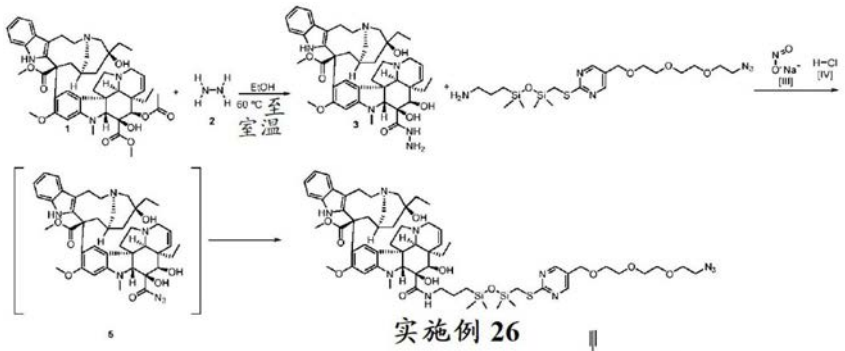
(100mL)中的溶液在室温下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩，得到粗中间体5和6。将中间体5和6溶解在乙腈(250mL)中，然后加入水(250mL)和DIPEA(4.90mL，28.79mmol)并在室温下再搅拌1小时。将反应混合物真空浓缩，得到粗化合物，将其通过combiflash硅胶色谱纯化，用50-80％的乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱，以提供3.56g为无色油状物的标题化合物，收率为55％。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝8.60(s,2H)，7.76-7.82(m,1H)，4.47-4.51(m,2H)，3.49-3.64(m,22H)，3.37-3.42(m,2H)，2.94-3.02(m,2H)，2.36-2.42(m,2H)，1.78(s,3H)，1.34-1.45(m,2H)，0.44-0.53(m,2H)，0.18(s,6H)，0.07(s,6H)；MS(ES$^+$)：m/z＝676.70[M+H]$^+$；LCMS：t_R＝3.27分钟。

[0415] 1,3-双(((5-(19-叠氮基-2,5,8,11,14,17-六氧杂十九烷基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷(3)：

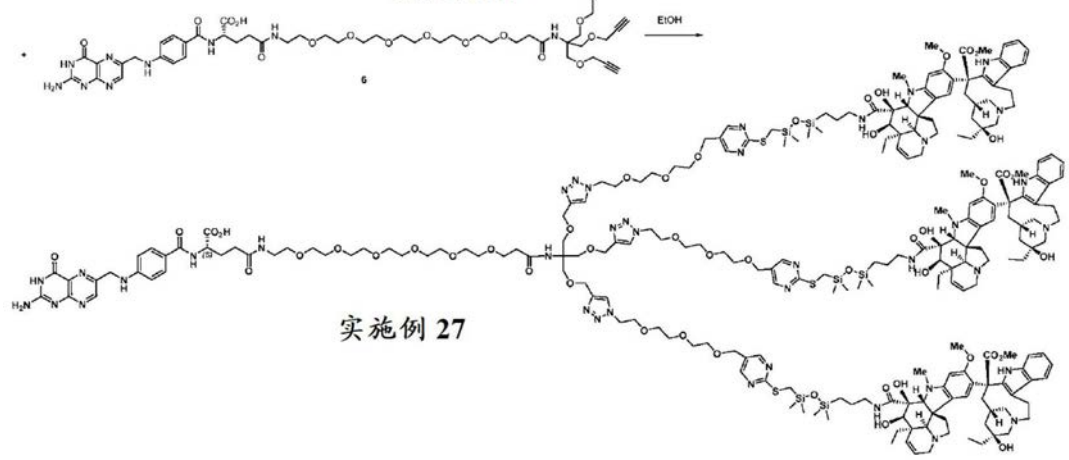
[0416] 

[0417] 在0℃向17-叠氮基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷-1-醇(3g,9.771mmol)的THF(250mL)溶液中加入氢化钠(502mg,14.65mmol)并在相同温度下搅拌30分钟。随后向所得溶液中加入1,3-双(((5-(氯甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷(7g,14.65mmol)，并在相同温度下再搅拌1h。将反应混合物真空浓缩，得到粗化合物，将其通过combiflash柱色谱纯化，用0-5％甲醇的DCM溶液洗脱，以提供5.90g为无色油状物的标题化合物，收率为60％.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝8.60(s,1H)，8.57(s,3H)，4.46-4.49(m,4H)，3.49-3.63(m,45H)，3.36-3.43(m,6H)，2.39-2.42(m,4H)，0.18(s,9H)；MS(ES$^+$)：m/z＝511.40[M/2+H]$^+$；LCMS：t_R＝3.53分钟。

[0418] 实施例26和27：



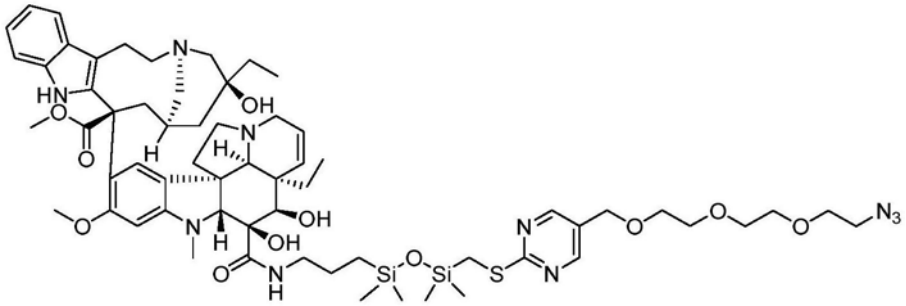
实施例 26

[0419] 

实施例 27

[0420] (3R,5S,7R,9S)-9-((3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)-5-((3-(3-(((5-((2-(2-(2-叠

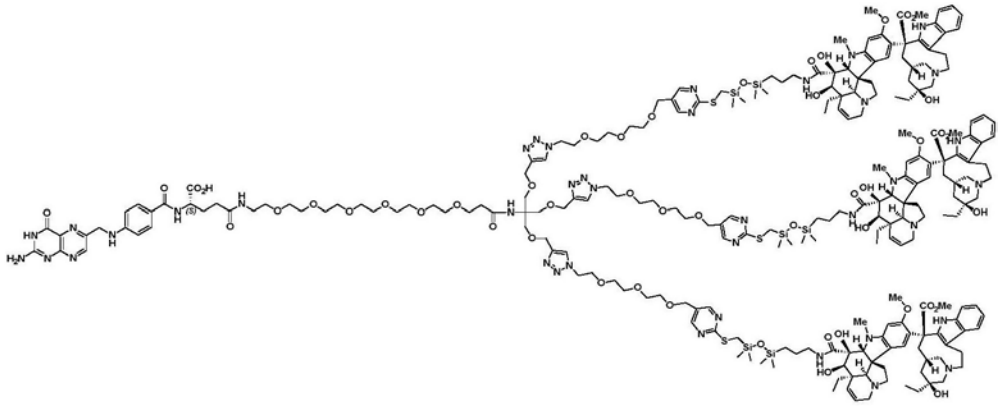
氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丙基)氨基甲酰基)-3a-乙基-4,5-二羟基-8-甲氧基-6-甲基-3a,3a1,4,5,5a,6,11,12-八氢-1H-吲哚嗪并[8,1-cd]咔唑-9-基)-5-乙基-5-羟基-1,4,5,6,7,8,9,10-八氢-2H-3,7-甲桥[1]氮杂环十一碳烯并[5,4-b]吲哚-9-羧酸甲酯[实施例26]:

[0421] 

[0422] 将(3R,5S,7R,9S)-5-乙基-9-((3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)-3a-乙基-5-(肼羰基)-4,5-二羟基-8-甲氧基-6-甲基-3a,3a1,4,5,5a,6,11,12-八氢-1H-吲哚嗪并[8,1-cd]咔唑-9-基)-5-羟基-2,4,5,6,7,8,9,10-八氢-1H-3,7-甲桥[1]氮杂环十一碳烯并[5,4-b]吲哚-9-羧酸甲酯(100mg,0.130mmol)的乙腈(1.67ml)溶液和1M的HCl的水(6.16ml,6.16mmol)溶液冷却至-10℃,然后加入亚硝酸钠(20.64mg,0.299mmol)。10分钟后,将黄棕色溶液调节至pH约8.00,逐滴加入冷的饱和$NaHCO_3$溶液(加入约6.6mL $NaHCO_3$)。将溶液用DCM(5X5.0mL)快速萃取,并将合并的有机层用盐水(1X10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至约4.00mL,冷却至0℃,并加入3-(3-(((5-((2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丙-1-胺(65.4mg,0.130mmol)在4.0mL DCM中的溶液,并在0℃下搅拌2小时。将反应混合物真空浓缩,得到淡褐色固体,将其通过硅胶色谱纯化[ISCO CombiFlash,12g金柱,用0%(10%7N NH3的MeOH溶液)至8%(10%7N NH3的MeOH溶液)的DCM溶液洗脱],得到65.5mg为浅黄色固体的标题化合物,收率为41%。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)9.33(s,1H),8.58(s,2H),8.51(s,1H),7.77(br t,J=5.8Hz,1H),7.37(d,J=8.1Hz,1H),7.26(d,J=8.1Hz,1H),7.00(t,J=7.6Hz,1H),6.88-6.95(m,1H),6.44(s,1H),6.19(s,1H),5.69(br dd,J=10.7,5.4Hz,1H),5.54-5.61(m,1H),4.47(s,2H),4.00-4.10(m,1H),3.96(s,1H),3.92(s,1H),3.83(d,J=5.8Hz,1H),3.68-3.76(m,4H),3.49-3.62(m,13H),3.36-3.40(m,2H),3.30-3.34(m,6H),2.98-3.28(m,7H),2.84-2.93(m,1H),2.59-2.77(m,6H),2.52-2.55(m,1H),2.48-2.52(m,7H),2.30-2.42(m,4H),1.89-2.05(m,2H),1.42-1.65(m,4H),1.12-1.36(m,5H),0.69-0.85(m,6H),0.57-0.68(m,1H),0.46-0.55(m,2H),0.17(s,6H),0.07(s,6H),MS(ES$^+$):m/z=1240.00,1240.90 $[M+H]^+$;LCMS:t_R=1.65分钟[极性_3min_1500]。

[0423] (31S)-31-(4-(((2-氨基-4-氧代-3,4-二氢蝶啶-6-基)甲基)氨基)苯甲酰胺基)-1-(1-(2-(2-(2-((2-(((3-(3-((3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)-3a-乙基-9-((5S,7S,9S)-5-乙基-5-羟基-9-(甲氧基羰基)-1,4,5,6,7,8,9,10-八氢-2H-3,7-甲桥[1]氮杂环十一碳烯并[5,4-b]吲哚-9-基)-4,5-二羟基-8-甲氧基-6-甲基-3a,3a1,4,5,5a,6,11,12-八氢-1H-吲哚嗪并[8,1-cd]咔唑-5-甲酰氨基)丙基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)甲基)硫代)嘧啶-5-基)甲氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4,4-双(((1-(2-(2-((2-(((3-(3-((3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)-3a-乙基-9-((5S,7S,9S)-5-乙基-5-羟基-9-

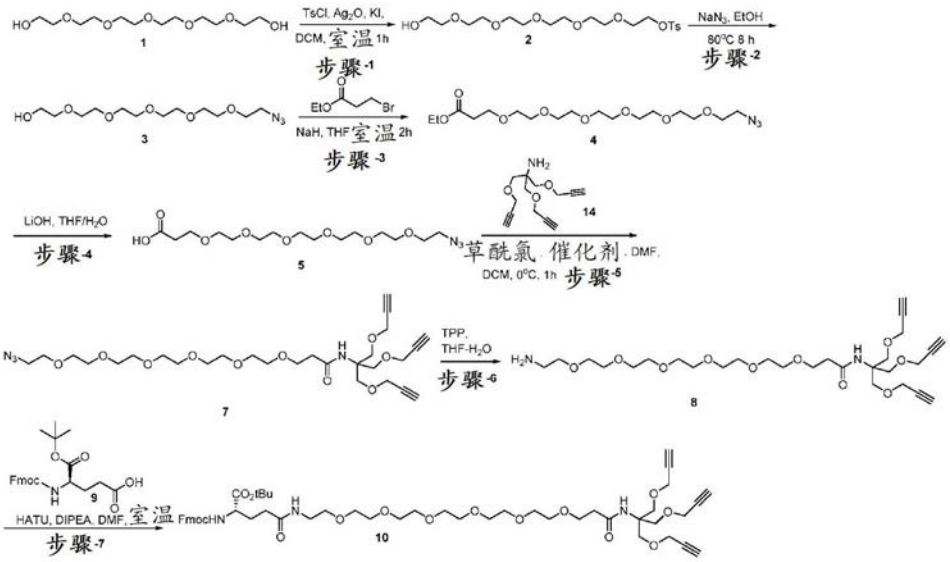
(甲氧基羰基)-1,4,5,6,7,8,9,10-八氢-2H-3,7-甲桥[1]氮杂环十一碳烯并[5,4-b]吲哚-9-基)-4,5-二羟基-8-甲氧基-6-甲基-3a,3a1,4,5,5a,6,11,12-八氢-1H-吲哚嗪并[8,1-cd]咔唑-5-甲酰氨基)丙基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)甲基)硫代)嘧啶-5-基)甲氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)甲基)-6,28-二氧代-2,9,12,15,18,21,24-七氧杂-5,27-二氮杂三十二烷-32-酸[实施例27]:

[0424] 

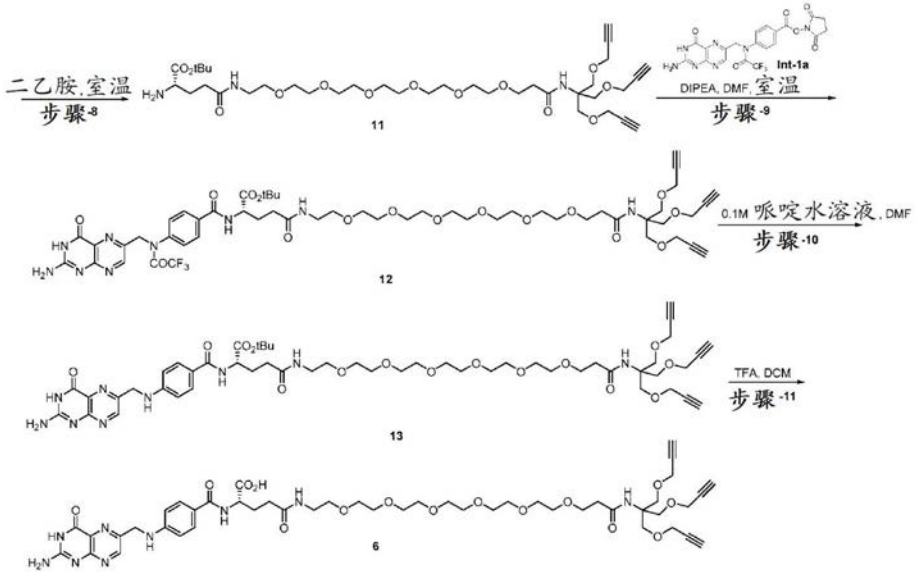
[0425] 向Eppendorf小瓶中,将DMF(134μL)加入到(S)-33-(4-(((2-氨基-4-氧代-3,4-二氢蝶啶-6-基)甲基)氨基)苯甲酰胺基)-8,30-二氧代-6,6-双((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)-4,11,14,17,20,23,26-七氧杂-7,29-二氮杂三十四烷-1-炔-34-酸(10mg,10.06μmol)和(5S,7S,9S)-9-((3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)-5-((3-(3-(((5-((2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丙基)氨基甲酰基)-3a-乙基-4,5-二羟基-8-甲氧基-6-甲基-3a,3a1,4,5,5a,6,11,12-八氢-1H-吲哚嗪并[8,1-cd]咔唑-9-基)-5-乙基-5-羟基-2,4,5,6,7,8,9,10-八氢-1H-3,7-甲桥[1]氮杂环十一碳烯并[5,4-b]吲哚-9-羧酸甲酯(43.6mg,0.035mmol)的混合物中。加入更多DMF(134μL)以溶解两种反应物。将小瓶用氮气吹扫,加盖并超声处理5分钟。然后加入新制备的抗坏血酸钠(100mM的水溶液,40.2μL,4.02μmol)的水(55L)溶液,然后加入新制备的硫酸铜五水合物(100mM的水溶液,20.12L,2.01μmol)的水(55L)溶液。将整个混合物用氮气吹扫,加盖,超声处理5分钟,并在室温下于振荡器上搅拌。1.5小时后,LCMS显示主要两种SM,但大量的胶状固体粘附在Eppendorf小瓶上。加入更多的抗坏血酸钠(100mM于水中,80μL,8μmol)和硫酸铜五水合物(100mM于水中,40μL,4μmol)。15分钟后,停止反应。借助于真空使整个混合物通过ISCO固体加载过滤塞。对于残余物,用约0.5mL DMSO溶解并使其通过相同的过滤塞。通过反相制备型HPLC[梯度2]纯化合并的滤液(1.7mL),得到2.12mg为浅黄色固体的标题化合物,收率为4.47%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.32(s,1H)8.63(s,1H)8.56(s,2H)7.98(s,2H)7.69-7.85(m,1H)7.61(br d,J=8.08Hz,1H)7.32-7.49(m,1H)7.16-7.32(m,1H)6.85-7.13(m,3H)6.63(br d,J=8.84Hz,1H)6.44(s,1H)6.19(s,1H)5.76(br s,1H)5.63-5.73(m,1H)5.49-5.63(m,1H)5.39(br d,J=7.58Hz,1H)4.37-4.67(m,9H)3.87-4.15(m,7H)3.74-3.87(m,6H)3.71(s,5H)3.63(br s,5H)3.41-3.57(m,26H)3.21-3.27(m,1H)3.00-3.21(m,4H)2.89(br d,J=10.36Hz,1H)2.70(s,4H)2.63(br d,J=14.15Hz,2H)2.53-2.58(m,1H)2.29-2.40(m,3H)1.86-2.03(m,1H)1.59(br dd,J=13.39,7.33Hz,1H)1.47(dt,J=15.85,7.61Hz,2H)1.20-1.36(m,3H)1.16(br d,J=7.83Hz,3H)0.67-0.86(m,5H)0.63(br s,1H)0.45-0.58(m,2H)0.16(s,5H)0.00-0.11(m,7H)。MS(ES^+):m/z=(M+3)/3

＝1571.9,(M+4)/4＝1179.4,(M+5)/5＝943.7,(M+6)/6＝786.6;LCMS:t_R＝1.58分钟[极性_3min_1500]。

[0426] 化合物6：

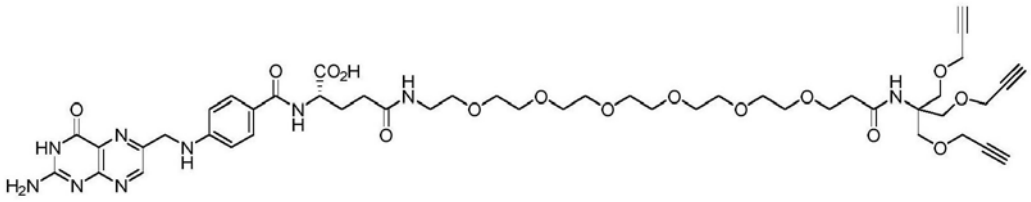


[0427]



[0428] (S)-33-(4-(((2-氨基-4-氧代-3,4-二氢蝶啶-6-基)甲基)氨基)苯甲酰胺基)-8,30-二氧代-6,6-双((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)-4,11,14,17,20,23,26-七氧杂-7,29-二氮杂三十四烷-1-炔-34-酸(6)：

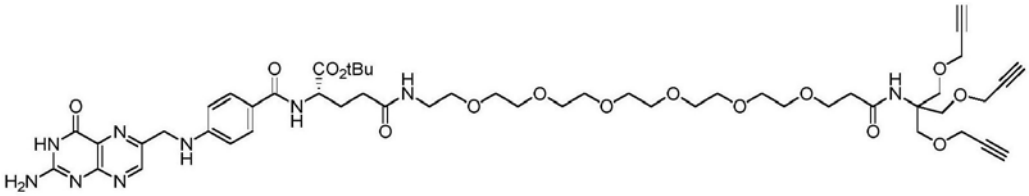
[0429]



[0430] 向(S)-33-(4-(((2-氨基-4-氧代-3,4-二氢蝶啶-6-基)甲基)氨基)苯甲酰胺基)-8,30-二氧代-6,6-双((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)-4,11,14,17,20,23,26-七氧杂-7,29-二氮杂三十四烷-1-炔-34-酸叔丁酯(2.2g,2.095mmol)的DCM(25mL)溶液中加入三氟乙酸(25mL)并在室温下搅拌12h。将反应混合物真空浓缩,得到粗化合物。通过反相combiflash

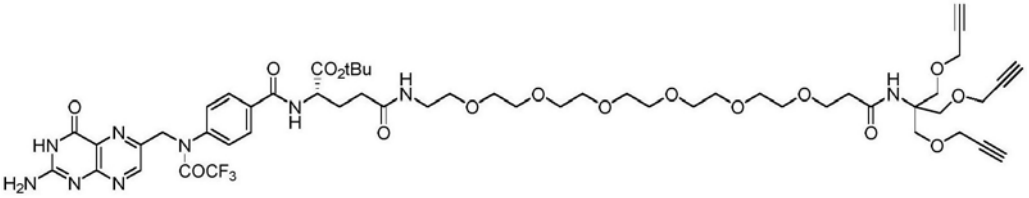
柱色谱(乙腈:水:0.1%TFA)纯化粗化合物,以提供91mg为黄色固体的标题化合物,收率为4%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.44(br.s,2H),11.56(br.s,2H),8.71(s,1H),8.20(br.s,1H),7.96(br.s,1H),7.71(d,J=8.31Hz,2H),7.37(br.s,1H),6.97-7.03(m,2H),6.70(d,J=8.31Hz,2H),4.55(d,J=5.38Hz,1H),4.31(br.s,1H),4.18(br.s,4H),3.71(s,4H),3.35-3.65(m,31H),3.23(d,J=5.38Hz,2H),2.35-2.42(m,2H),2.24(d,J=6.36Hz,2H),2.04-2.19(m,1H),1.87-2.00(m,1H),MS(ES$^+$):m/z=994.55[M+H]$^+$;LCMS:t_R=2.23分钟。

[0431] (S)-33-(4-(((2-氨基-4-氧代-3,4-二氢蝶啶-6-基)甲基)氨基)苯甲酰胺基)-8,30-二氧代-6,6-双((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)-4,11,14,17,20,23,26-七氧杂-7,29-二氮杂三十四烷-1-炔-34-酸叔丁酯(13):

[0432] 

[0433] 向(S)-33-(4-(N-((2-氨基-4-氧代-3,4-二氢蝶啶-6-基)甲基)-2,2,2-三氟乙酰氨基)苯甲酰胺基)-8,30-二氧代-6,6-双((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)-4,11,14,17,20,23,26-七氧杂-7,29-二氮杂三十四烷-1-炔-34-酸叔丁酯(2.9g,2.530mmol)的DMF(25mL)溶液中加入0.1M哌啶溶液(50mL)并在室温下搅拌3h。将反应混合物真空浓缩,得到粗化合物。将粗化合物在二乙醚(40mL)中搅拌10分钟,过滤固体,并用二乙醚(20mL)洗涤,然后干燥,以提供2.2g为黄色固体的标题化合物,收率为83%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.64(s,1H),8.17(d,J=7.34Hz,1H),7.95(s,2H),7.89(t,J=5.38Hz,1H),7.64(d,J=8.80Hz,2H),7.30(s,1H),6.89-6.94(m,2H),6.64(d,J=8.80Hz,2H),4.48(d,J=5.87Hz,2H),4.17-4.23(m,1H),4.11(d,J=1.47Hz,4H),3.65(s,4H),3.55(t,J=6.36Hz,2H),3.35-3.51(m,27H),3.14-3.21(m,2H),2.32(t,J=6.11Hz,2H),2.19(dd,J=7.09,11.49Hz,2H),1.81-2.03(m,2H),1.44-1.61(m,2H),1.39(s,9H);MS(ES+):m/z=1050.00[M]$^+$;LCMS:t_R=1.90分钟。

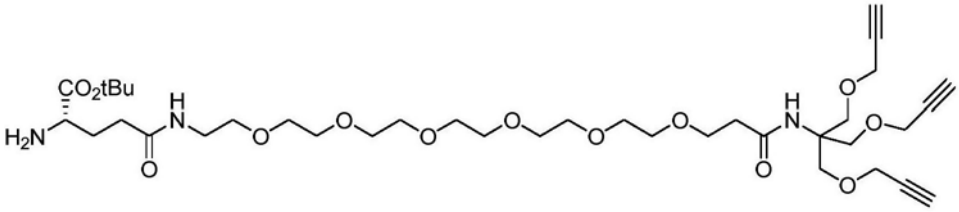
[0434] (S)-33-(4-(N-((2-氨基-4-氧代-3,4-二氢蝶啶-6-基)甲基)-2,2,2-三氟乙酰氨基)苯甲酰胺基)-8,30-二氧代-6,6-双((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)-4,11,14,17,20,23,26-七氧杂-7,29-二氮杂三十四烷-1-炔-34-酸叔丁酯(12):

[0435] 

[0436] 在氮气氛下向苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基4-(N-((2-氨基-4-氧代-3,4-二氢蝶啶-6-基)甲基)-2,2,2-三氟乙酰氨基)酯(1.5g,2.913mmol)和(S)-33-氨基-8,30-二氧代-6,6-双((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)-4,11,14,17,20,23,26-七氧杂-7,29-二氮杂三十四烷-1-炔-34-酸叔丁酯(2.2g,2.913mmol)的DMF(25mL)溶液中加入DIPEA(1.01mL,5.826mmol),持续4h。将反应混合物真空浓缩,得到粗化合物。将粗化合物在二乙醚(125mL)

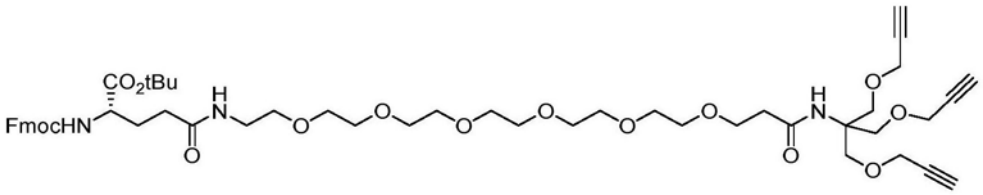
中搅拌15分钟，过滤沉淀的固体，并用二乙醚(50mL)洗涤，然后干燥，以提供3g为黄色固体的标题化合物，收率为90％。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝11.42(s,2H),8.76(d,J＝6.85Hz,1H),8.62(br.s,1H),7.89(d,J＝7.34Hz,2H),7.63(d,J＝7.82Hz,2H),7.25-7.32(m,1H),6.79-7.08(m,2H),4.20-4.30(m,1H),4.04-4.14(m,6H),3.65(s,4H),3.55(t,J＝6.11Hz,3H),3.38-3.51(m,20H),3.09-3.22(m,8H),2.32(t,J＝5.87Hz,2H),2.21(d,J＝6.36Hz,2H),1.99-2.11(m,2H),1.91(dd,J＝6.60,14.43Hz,2H),1.40(s,9H)；MS(ES$^+$)：m/z＝1146.63[M+H]$^+$；LCMS：t_R＝2.64分钟。

[0437] (S)-33-氨基-8,30-二氧代-6,6-双((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)-4,11,14,17,20,23,26-七氧杂-7,29-二氮杂三十四烷-1-炔-34-酸叔丁酯(11)：

[0438] 

[0439] 在氮气氛下将(S)-33-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-8,30-二氧代-6,6-双((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)-4,11,14,17,20,23,26-七氧杂-7,29-二氮杂三十四烷-1-炔-34-酸叔丁酯(3.8g,3.885mmol)的二乙基胺(50mL)溶液在室温下搅拌12h。将反应混合物真空浓缩，得到粗化合物，将其通过闪式柱色谱(flash column chromatography)进行纯化，用利用铵的DCM溶液饱和的0-15％甲醇洗脱，以提供2.2g为无色油状物的标题化合物，收率为75％。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝4.15(d,J＝2.45Hz,6H),3.83(s,6H),3.70-3.75(m,3H),3.62-3.69(m,19H),3.59(t,J＝5.14Hz,2H),3.48-3.50(m,2H),3.42-3.47(m,2H),2.80(s,6H),2.42-2.49(m,6H),1.49(s,9H)。

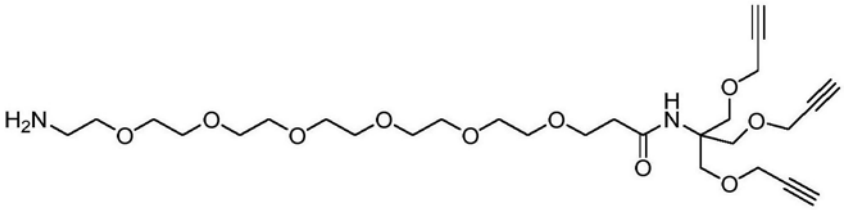
[0440] (S)-33-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-8,30-二氧代-6,6-双((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)-4,11,14,17,20,23,26-七氧杂-7,29-二氮杂三十四烷-1-炔-34-酸叔丁酯(10)：

[0441] 

[0442] 向1-氨基-N-(1,3-双(丙-2-炔-1-基氧基)-2-((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)丙-2-基)-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十一烷-21-酰胺(1.71g,4.035mmol)的DCM(50mL)溶液中加入(R)-4-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-5-(叔-丁氧基)-5-氧代戊酸(2.3g,4.035mmol)、HATU(2.3g,6.052mmol)和DIPEA(1.4mL,8.070mmol)，并且在室温下搅拌16h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯进行萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥，过滤并真空浓缩，得到粗化合物，将其通过combiflash上的柱色谱纯化，用0-5％的乙醇的DCM溶液洗脱，以提供3.51g为黄色油状物的标题化合物，收率为89％。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝7.76(d,J＝7.82Hz,2H),7.59-7.64(m,2H),7.37-7.43(m,2H),7.29-7.34(m,2H),6.44(br.s,1H),6.26(br.s,1H),5.74(d,J＝7.82Hz,1H),4.39(t,J＝7.09Hz,2H),4.23(t,J＝6.85Hz,2H),4.14(d,J＝1.96Hz,5H),3.83(s,4H),3.60-3.73(m,16H),3.56(t,J＝4.89Hz,2H),

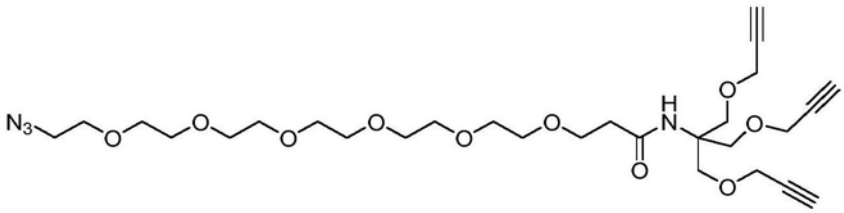
3.39-3.48(m,2H),3.17(q,J＝7.34Hz,1H),2.80(s,4H),2.41-2.46(m,4H),2.15-2.32(m,2H),1.90-2.04(m,1H),1.54-1.60(m,6H),1.47(s,9H);MS(ES$^+$):m/z＝978.58[M+H]$^+$;LCMS:t_R＝3.24分钟。

[0443] 1-氨基-N-(1,3-双(丙-2-炔-1-基氧基)-2-((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)丙-2-基)-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十一烷-21-酰胺(8):

[0444] 

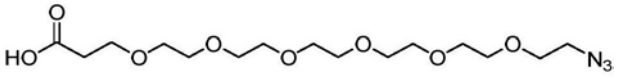
[0445] 向1-叠氮基-N-(1,3-双(丙-2-炔-1-基氧基)-2-((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)丙-2-基)-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十一烷-21-酰胺(3.2g,5.369mmol)的THF:H_2O(4:1,62.5mL)溶液中加入TPP(4.22g,16.11mmol)并在室温下搅拌14h。将反应混合物真空浓缩,得到粗化合物,将其通过硅胶柱色谱纯化,用0-10%的甲醇的DCM溶液洗脱,以提供2.35g为浅黄色油状物的标题化合物,收率为77%。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝6.37(s,1H),4.13-4.17(m,6H),3.84(s,6H),3.71(t,J＝5.87Hz,2H),3.61-3.68(m,23H),3.48-3.53(m,2H),2.86(t,J＝5.38Hz,2H),2.43-2.46(m,4H)。

[0446] 1-叠氮基-N-(1,3-双(丙-2-炔-1-基氧基)-2-((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)丙-2-基)-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十一烷-21-酰胺(7):

[0447] 

[0448] 向1-叠氮基-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十一烷-21-酸(2.6g,6.860mmol)的DCM(50mL)溶液中加入草酰氯(0.87mL,10.29mmol)和催化性DMF(3滴)并在室温下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩,得到粗中间体酰氯,将其不经分离直接用于进一步反应。在0℃下向所得溶液中加入DIPEA(4.7mL,27.44mmol)和1,3-双(丙-2-炔-1-基氧基)-2-((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)丙-2-胺(2.28g,6.860mmol),并在室温下搅拌2小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,以提供3.6g为浅黄色固体的标题化合物,收率为88%。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝6.59(s,1H),4.13-4.19(m,6H),3.82-3.89(m,6H),3.61-3.71(m,25H),3.39(t,J＝4.89Hz,2H),2.43-2.48(m,2H),1.47-1.52(m,2H)。

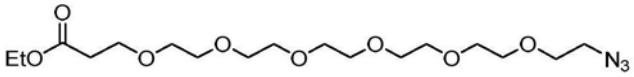
[0449] 1-叠氮基-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十一烷-21-酸(5):

[0450] 

[0451] 在0℃向1-叠氮基-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十一烷-21-酸乙酯(5g,12.27mmol)的THF:H_2O(4:1,40mL)的溶液中加入氢氧化锂(1.47g,61.35mmol)并在室温下搅拌2h。将反应混合溶剂蒸发,并用DCM洗涤水层。将分离的水层用2N HCl溶液酸化,并用10%的甲醇的DCM溶液萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到粗化合物,将其通

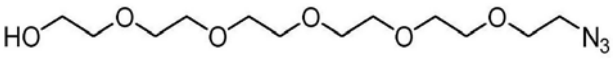
过硅胶柱色谱纯化，用1-10％的甲醇的DCM溶液洗脱，以提供3.8g为无色油状物的标题化合物，收率为80％。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝3.79(t,J＝5.87Hz,2H),3.63-3.71(m,23H),3.40(t,J＝4.89Hz,2H),2.61(t,J＝5.87Hz,2H)。

[0452] 1-叠氮基-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十一烷-21-酸乙酯(4)：

[0453] 

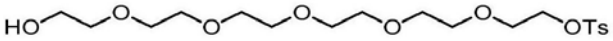
[0454] 在0℃下于在30分钟内向17-叠氮基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷-1-醇(10g,32.57mmol)的THF(100mL)溶液中加入氢化钠(1.94g,48.85mmol)。然后在相同温度下加入3-溴丙酸乙酯(5mL,39.08mmol)并搅拌2小时。将反应混合物用氯化铵溶液猝灭，并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥，过滤并真空浓缩，得到粗化合物，将其通过硅胶柱色谱纯化，用1-3％的甲醇的DCM溶液洗脱，以提供5.2g为无色油状物的标题化合物，收率为40％。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝4.11-4.19(m,2H),3.73-3.79(m,2H),3.60-3.70(m,21H),3.36-3.43(m,2H),2.56-2.62(m,2H),1.26(t,J＝7.09Hz,3H)。

[0455] 17-叠氮基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷-1-醇(3)：

[0456] 

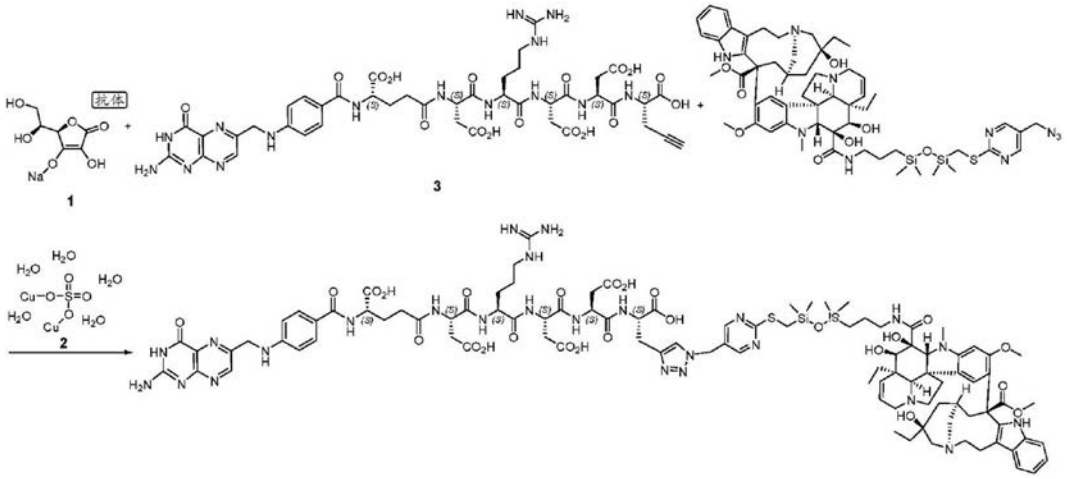
[0457] 向苯磺酸17-羟基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基-4-甲酯(16g,36.69mmol)的乙醇(200mL)溶液中加入叠氮化钠(7.15g,110.1mmol)并在80℃加热，持续8小时。将反应混合物冷却至室温，蒸发溶剂直至干燥。将所得残余物在乙酸乙酯中搅拌，过滤，并将滤液真空浓缩，得到11.6g为黄色油状物的粗化合物。粗化合物无需进一步纯化即可用于下一步骤。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝3.59-3.77(m,23H),3.37-3.41(m,2H)。

[0458] 苯磺酸17-羟基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基4-甲酯(2)：

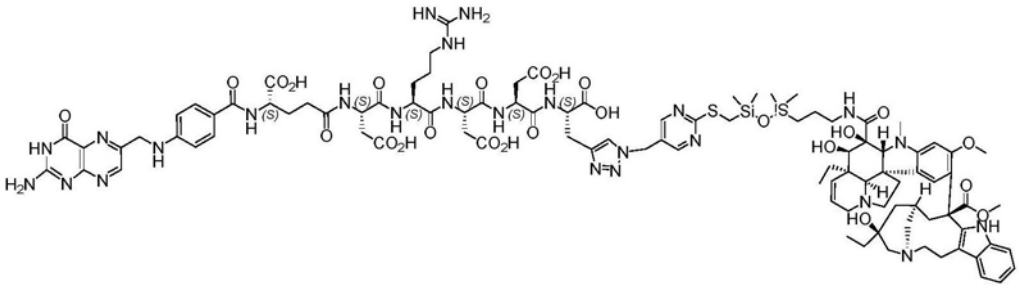
[0459] 

[0460] 在0℃下，向3,6,9,12,15-五氧杂十七烷-1,17-二醇(25g,88.59mmol)的DCM(900mL)溶液中加入氧化银(30.5g,132.88mmol)、碘化钾(2.94g,17.71mmol)和甲苯磺酰氯(18.51g,97.44mmol)并在0℃下搅拌1小时。将反应混合物过滤，用DCM洗涤，将滤液真空浓缩，得到粗化合物，将其通过硅胶柱色谱纯化，用1-3％的甲醇的DCM溶液洗脱，以提供16g为淡黄色油状物的标题化合物，收率为41％。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝7.80(d,J＝7.83Hz,2H),7.34(d,J＝7.83Hz,2H),4.14-4.18(m,2H),3.57-3.75(m,23H),2.45(s,3H)。

[0461] 实施例28：

[0462] 

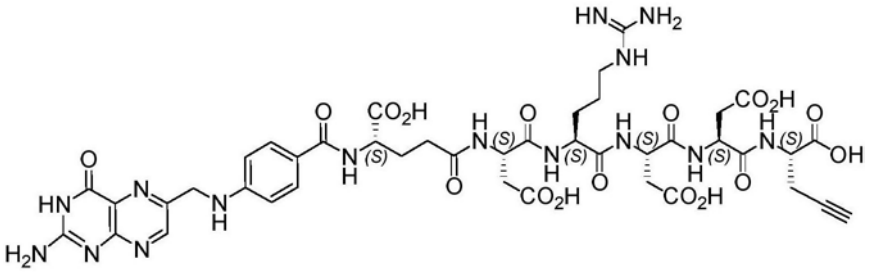
[0463] (2S,5S,8S,11S,14S,19S)-19-(4-(((2-氨基-4-氧代-3,4-二氢蝶啶-6-基)甲基)氨基)苯甲酰胺基)-5,8,14-三(羧基甲基)-2-((1-((2-(((3-(3-((3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)-3a-乙基-9-((3S,5S,7S,9S)-5-乙基-5-羟基-9-(甲氧基羰基)-2,4,5,6,7,8,9,10-八氢-1H-3,7-甲桥[1]氮杂环十一碳烯并[5,4-b]吲哚-9-基)-4,5-二羟基-8-甲氧基-6-甲基-3a,3a1,4,5,5a,6,11,12-八氢-1H-吲哚嗪并[8,1-cd]咔唑-5-甲酰氨基)丙基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)甲基)硫代)嘧啶-5-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-11-(3-胍基丙基)-4,7,10,13,16-五氧代-3,6,9,12,15-五氮杂二十烷-1,20-二酸：

[0464] 

[0465] 在室温下,向Eppendorf小瓶中,将DMSO(1mL)加入到(2S,5S,8S,11S,14S,19S)-19-(4-(((2-氨基-4-氧代-3,4-二氢蝶啶-6-基)甲基)氨基)苯甲酰胺基)-5,8,14-三(羧基甲基)-11-(3-胍基丙基)-4,7,10,13,16-五氧代-2-(丙-2-炔-1-基)-3,6,9,12,15-五氮杂二十烷-1,20-二酸(17.0mg,0.016mmol)和羧酸(3R,5S,7R,9S)-甲基-9-((3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)-5-((3-(3-(((5-(叠氮基甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丙基)氨基甲酰基)-3a-乙基-4,5-二羟基-8-甲氧基-6-甲基-3a,3a1,4,5,5a,6,11,12-八氢-1H-吲哚嗪并[8,1-cd]咔唑-9-基)-5-乙基-5-羟基-2,4,5,6,7,8,9,10-八氢-1H-3,7-甲桥[1]氮杂环十一碳烯并[5,4-b]吲哚-9-酯(18.14mg,0.016mmol)的混合物中。将小瓶用氮气吹扫,加盖并超声处理5分钟。然后加入新制备的抗坏血酸钠(100mM于水中,32.8L,3.29mol)的水(55L)溶液,然后加入新制备的硫酸铜五水合物(100mM于水中,32.8L,3.28μmol)的水(55L)溶液。将整个混合物用氮气吹扫,加盖,超声处理5分钟,并在室温下于振荡器上搅拌。1小时后,LCMS显示主要产物。终止反应。借助于真空使整个混合物通过ISCO固体加载过滤塞。对于残余物,用约0.5mL DMSO溶解并使其通过相同的过滤塞。通过反相制备型HPLC[梯度1]纯化合并的滤液(2mL),冻干后,得到10.3mg为浅黄色固体的标题化合物,收率为29.3%的收率。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.52-8.70(m,4H)8.45(br s,1H)8.25

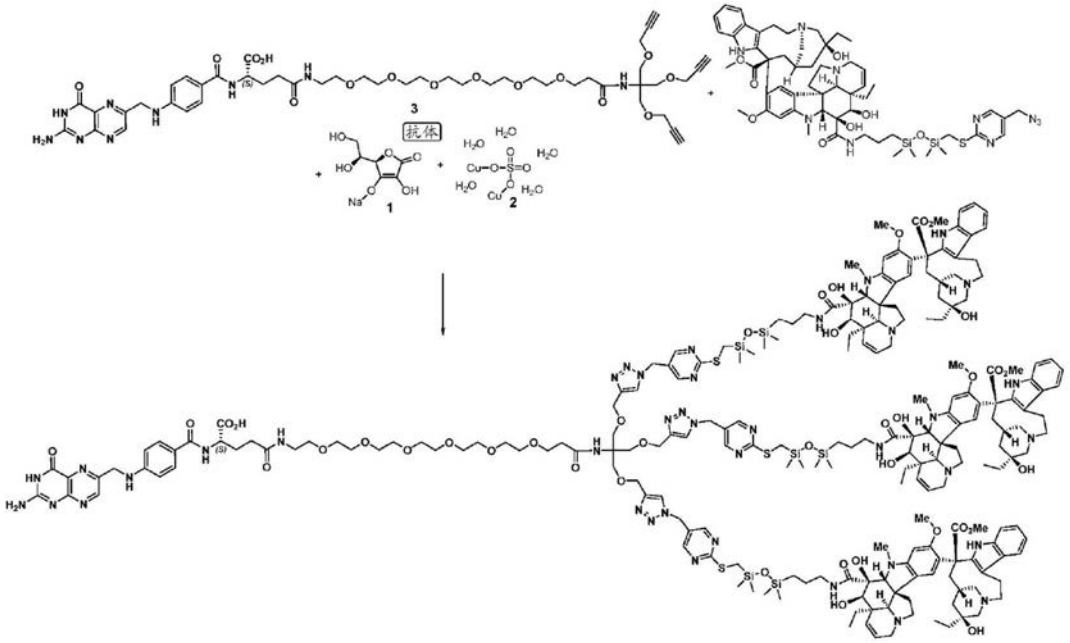
(br d,J＝6.32Hz,1H)8.17(br s,1H)7.98(s,1H)7.72-7.90(m,2H)7.63(m,J＝8.84Hz,2H)7.54(br s,1H)7.35-7.43(m,1H)7.12-7.33(m,2H)6.85-7.11(m,6H)6.62(m,J＝8.84Hz,2H)6.43(s,1H)6.20(s,1H)5.68(br dd,J＝10.36,5.56Hz,1H)5.48-5.61(m,3H)4.53-4.79(m,2H)4.42-4.53(m,3H)4.25-4.41(m,3H)4.16(br d,J＝5.31Hz,2H)3.94-4.10(m,3H)3.89(br s,1H)3.74-3.85(m,3H)3.62-3.74(m,5H)3.51-3.62(m,7H)3.03-3.33(m,36H)2.93(br s,4H)2.64-2.78(m,7H)2.53-2.64(m,2H)2.21-2.47(m,10H)1.80-2.05(m,5H)1.39-1.65(m,7H)1.13-1.39(m,6H)0.64-0.86(m,7H)0.44-0.61(m,2H)0.16(s,6H)-0.03-0.14(m,8H),MS(ES$^+$):m/z＝[M+2]＝1073.3,[M+3]/3＝716.1,[M+4]/4＝537.4;LCMS:t_R＝1.74分钟[极性_3min_0_1500]。

[0466] (2S,5S,8S,11S,14S,19S)-19-(4-(((2-氨基-4-氧代-3,4-二氢蝶啶-6-基)甲基)氨基)苯甲酰胺基)-5,8,14-三(羧基甲基)-11-(3-胍基丙基)-4,7,10,13,16-五氧代-2-(丙-2-炔-1-基)-3,6,9,12,15-五氮杂二十烷二酸(3):

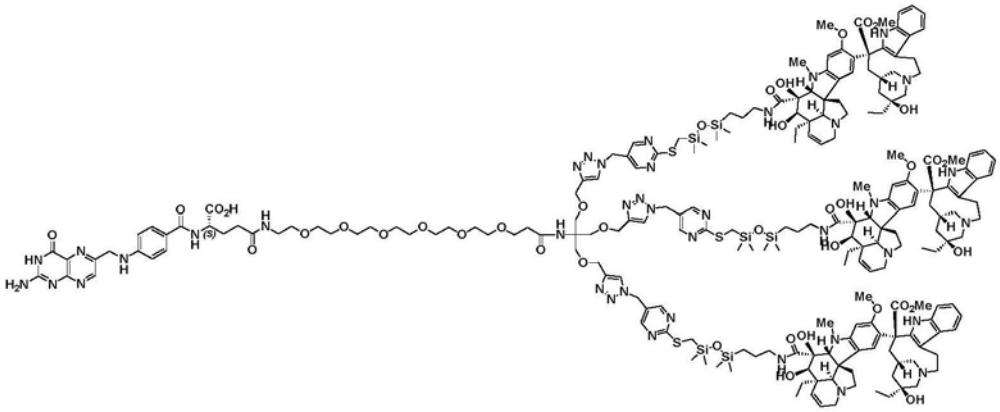
[0467] 

[0468] 如这些出版物中所述,使用L-炔丙基赖氨酸通过类似的固相合成途径制备标题化合物:(1)Vlahov,Iontcho R.等"Design and regioselective synthesis of a new generation of targeted chemotherapeutics.第1部分:EC145,a folic acid conjugate of desacetylvinblastine monohydrazide."Bioorganic&medicinal chemistry letters 16.19(2006):5093-5096.(2)Vlahov,Iontcho R.等"Design and regioselective synthesis of a new generation of targeted chemotherapeutics.第II部分:Folic acid conjugates of tubulysins and their hydrazides."Bioorganic&medicinal chemistry letters 18.16(2008):4558-4561。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.65(s,1H)8.25(br d,J＝7.33Hz,1H)8.04-8.18(m,4H)7.95(d,J＝7.58Hz,1H)7.82(br d,J＝7.83Hz,1H)7.67(d,J＝8.84Hz,2H)7.35(br s,1H)6.96(br s,3H)6.65(d,J＝8.84Hz,3H)4.45-4.66(m,6H)4.15-4.36(m,4H)3.04(br d,J＝6.57Hz,4H)2.83-2.90(m,1H)2.65-2.80(m,4H)2.54-2.64(m,4H)2.31(br t,J＝7.96Hz,3H)1.80-2.08(m,3H)1.63-1.78(m,2H)1.38-1.59(m,4H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm-73.74.MS(ES$^+$):m/z＝1038.3[M+H]$^+$,520.0[M+2H]$^+$/2;LCMS:t_R＝1.19分钟[极性_3min_1500]。

[0469] 实施例29:

[0470] 

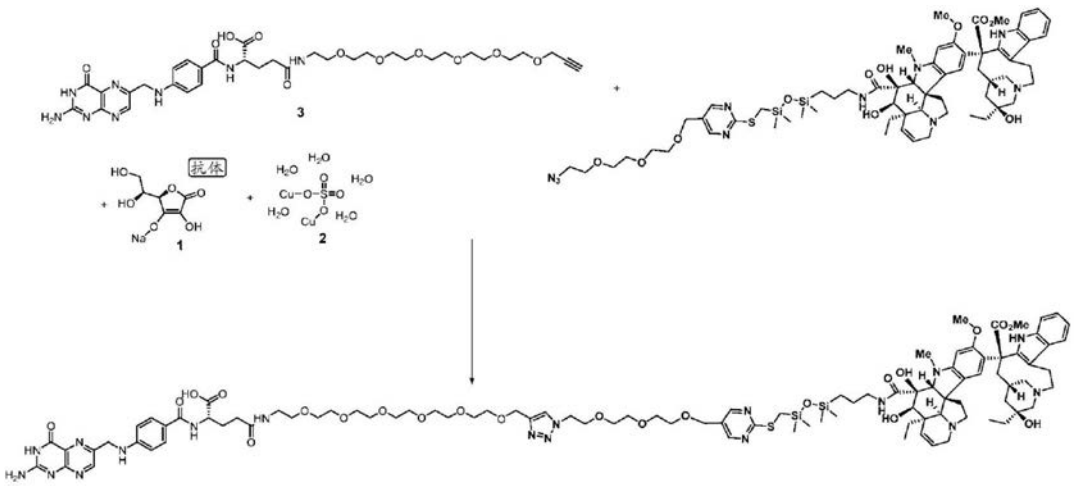
[0471] (31S)-31-(4-(((2-氨基-4-氧代-3,4-二氢蝶啶-6-基)甲基)氨基)苯甲酰胺基)-1-(1-((2-(((3-(3-((3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)-3a-乙基-9-((5S,7S,9S)-5-乙基-5-羟基-9-(甲氧基羰基)-1,4,5,6,7,8,9,10-八氢-2H-3,7-甲桥[1]氮杂环十一碳烯并[5,4-b]吲哚-9-基)-4,5-二羟基-8-甲氧基-6-甲基-3a,3a1,4,5,5a,6,11,12-八氢-1H-吲哚嗪并[8,1-cd]咔唑-5-甲酰氨基)丙基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)甲基)硫代)嘧啶-5-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4,4-双(((1-((2-(((3-(3-((3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)-3a-乙基-9-((5S,7S,9S)-5-乙基-5-羟基-9-(甲氧基羰基)-1,4,5,6,7,8,9,10-八氢-2H-3,7-甲桥[1]氮杂环十一碳烯并[5,4-b]吲哚-9-基)-4,5-二羟基-8-甲氧基-6-甲基-3a,3a1,4,5,5a,6,11,12-八氢-1H-吲哚嗪并[8,1-cd]咔唑-5-甲酰氨基)丙基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)甲基)硫代)嘧啶-5-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)甲基)-6,28-二氧代-2,9,12,15,18,21,24-七氧杂-5,27-二氮杂三十二烷-32-酸:

[0472] 

[0473] 向Eppendorf小瓶中,将DMF(87μL)加入到(S)-33-(4-(((2-氨基-4-氧代-3,4-二氢蝶啶-6-基)甲基)氨基)苯甲酰胺基)-8,30-二氧代-6,6-双((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)-4,11,14,17,20,23,26-七氧杂-7,29-二氮杂三十四烷-1-炔-34-酸(6.50mg,6.54μmol)和(3R,5S,7R,9S)-9-((3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)-5-((3-(3-(((5-(叠氮基甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丙基)氨基甲酰基)-3a-乙基-4,5-二羟基-8-

甲氧基-6-甲基-3a,3a1,4,5,5a,6,11,12-八氢-1H-吲哚嗪并[8,1-cd]咔唑-9-基)-5-乙基-5-羟基-2,4,5,6,7,8,9,10-八氢-1H-3,7-甲桥[1]氮杂环十一碳烯并[5,4-b]吲哚-9-羧酸甲酯(25.3mg,0.023mmol)的混合物中。加入更多DMF(87μL)以溶解两种反应物。用氮气吹扫整个混合物,加盖并超声处理5分钟。然后加入新制备的抗坏血酸钠溶液(100mM的水溶液,26.2μL,2.62μmol),随后加入新制备的硫酸铜五水合物溶液(100mM的水溶液,13.08μL,1.308μmol)。将整个混合物用氮气吹扫,加盖,超声处理5分钟,并在室温下于振荡器上搅拌1.5h。反应不完全,因此将另外的抗坏血酸钠(100mM于水中,4.02μL,0.402μmol)和硫酸铜五水合物(100mM于水中,2.012μL,0.201μmol)加入到反应混合物中并在振荡器上搅拌1小时。将整个溶液用1mL DMSO溶解,并借助于真空使其通过ISCO固体加载过滤塞。将残余物用约0.3mL DMSO溶解并通过相同的过滤塞,将合并的滤液(1约2mL)通过反相制备型HPLC[梯度2]纯化,得到1.94mg为淡黄色固体的化合物,收率为6.87%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ ppm 9.33(s,2H)8.61-8.71(m,7H)8.52(br s,2H)8.16(s,3H)7.97(br s,1H)7.77(s,3H)7.57(br s,2H)7.36(br d,J=7.58Hz,3H)7.26(br d,J=7.83Hz,3H)6.84-7.04(m,7H)6.63(d,J=8.59Hz,1H)6.53-6.71(m,1H)6.56(s,1H)6.44(s,2H)6.19(s,2H)5.50-5.80(m,11H)4.40-4.52(m,8H)3.91-4.11(m,11H)3.82(br d,J=5.81Hz,2H)3.71(s,15H)3.38-3.62(m,61H)2.96-3.22(m,21H)2.88(br d,J=10.61Hz,4H)2.59-2.77(m,17H)2.22-2.41(m,11H)1.86-2.14(m,7H)1.39-1.64(m,12H)1.10-1.37(m,28H)0.67-0.90(m,21H)0.63(br s,3H)0.42-0.54(m,6H)0.15(s,18H)-0.02-0.08(m,21H),MS(ES$^+$):m/z=[M+3]/3=1439.3,[M+4]/4=1080.4,[M+5]/5=864.4,[M+6]/6=720.5;LCMS:t_R=1.52分钟[极性_3min_0_1500]。

[0474] 实施例30:

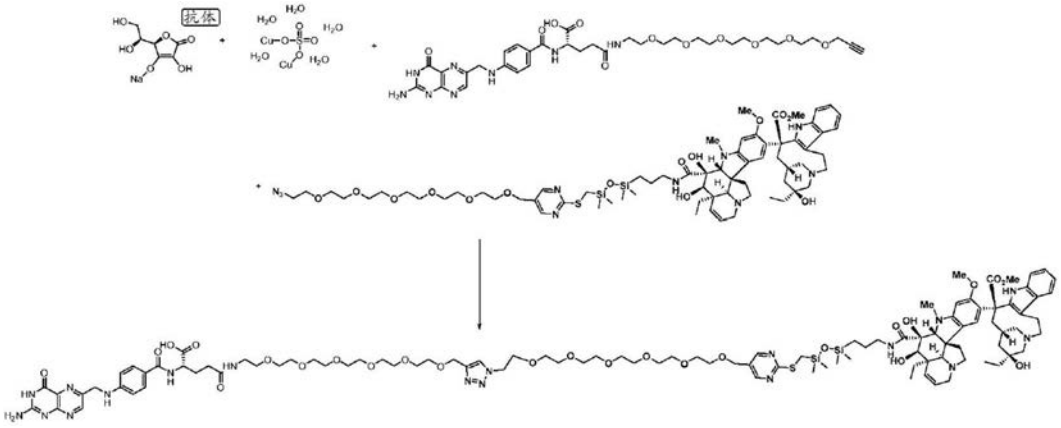
[0475] 

[0476] (24S)-24-(4-(((2-氨基-4-氧代-3,4-二氢蝶啶-6-基)甲基)氨基)苯甲酰胺基)-1-(1-(2-(2-(2-((2-(((3-(3-((3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)-3a-乙基-9-((5S,7S,9S)-5-乙基-5-羟基-9-(甲氧基羰基)-2,4,5,6,7,8,9,10-八氢-1H-3,7-甲桥[1]氮杂环十一碳烯并[5,4-b]吲哚-9-基)-4,5-二羟基-8-甲氧基-6-甲基-3a,3a1,4,5,5a,6,11,12-八氢-1H-吲哚嗪并[8,1-cd]咔唑-5-甲酰氨基)丙基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)甲基)硫代)嘧啶-5-基)甲氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-21-氧代-2,5,8,11,14,17-六氧杂-20-氮杂二十五烷-25-酸

[0477] 使用如上所述的类似方法,使用DMF(26μL)、(S)-26-(4-(((2-氨基-4-氧代-3,4-

二氢蝶啶-6-基)甲基)氨基)苯甲酰胺基)-23-氧代-4,7,10,13,16,19-六氧杂-22-氮杂二七烷-1-炔-27-酸(2mg,2.69μmol)、(5S,7S,9S)-9-((3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)-5-((3-(3-(((5-((2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丙基)氨基甲酰基)-3a-乙基-4,5-二羟基-8-甲氧基-6-甲基-3a,3a1,4,5,5a,6,11,12-八氢-1H-吲哚嗪并[8,1-cd]咔唑-9-基)-5-乙基-5-羟基-2,4,5,6,7,8,9,10-八氢-1H-3,7-甲桥[1]氮杂环十一碳烯并[5,4-b]吲哚-9-羧酸甲酯(5.01mg,4.04μmol)、抗坏血酸钠(新制备的100mM的水溶液,5.39μl,0.539μmol)、水(13.46μL)、硫酸酮五水合物(新制备的100mM的水溶液,2.69μl,0.269μmol)和水(13.46μL)合成标题化合物。通过反相制备型HPLC[梯度1]纯化样品,冻干后,得到1.29mg为浅黄色固体的标题化合物,收率为24.2%。使用酸性流动相和方法极性_3min_0_1500(0.8mL/分钟的流速)的LCMS显示98.0%的纯度(保留时间=1.56分钟)并确认了标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ ppm 9.33(s,1H)8.47-8.73(m,4H)8.04(s,1H)7.95(brs,1H)7.78(s,1H)7.59(br d,J=8.08Hz,2H)7.37(d,J=7.83Hz,1H)7.26(d,J=8.34Hz,1H)6.86-7.08(m,4H)6.56-6.73(m,3H)6.44(s,1H)6.19(s,1H)5.50-5.78(m,2H)4.39-4.58(m,9H)3.67-4.03(m,13H)3.42-3.62(m,30H)2.99-3.19(m,1H)2.94-3.22(m,6H)2.89(br d,J=10.61Hz,1H)2.58-2.79(m,6H)2.28-2.42(m,4H)1.77-2.20(m,5H)1.07-1.66(m,10H)0.58-0.89(m,7H)0.52(br d,J=7.58Hz,2H)0.17(s,6H)0.06(s,8H),MS(ES$^+$):m/z=.[M+2]/2=992.2,[M+3]/3=661.8;LCMS:t_R=1.52分钟[极性_3min_0_1500]。

[0478] 实施例31:

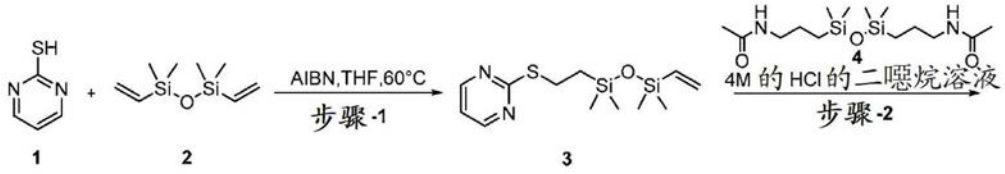
[0479] 

[0480] (24S)-24-(4-(((2-氨基-4-氧代-3,4-二氢蝶啶-6-基)甲基)氨基)苯甲酰胺基)-1-(1-(1-(2-(((3-(3-((3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)-3a-乙基-9-((5S,7S,9S)-5-乙基-5-羟基-9-(甲氧基羰基)-2,4,5,6,7,8,9,10-八氢-1H-3,7-甲桥[1]氮杂环十一碳烯并[5,4-b]吲哚-9-基)-4,5-二羟基-8-甲氧基-6-甲基-3a,3a1,4,5,5a,6,11,12-八氢-1H-吲哚嗪并[8,1-cd]咔唑-5-甲酰氨基)丙基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)甲基)硫代)嘧啶-5-基)-2,5,8,11,14,17-六氧杂十九烷-19-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-21-氧代-2,5,8,11,14,17-六氧杂-20-氮杂二十五烷-25-酸:

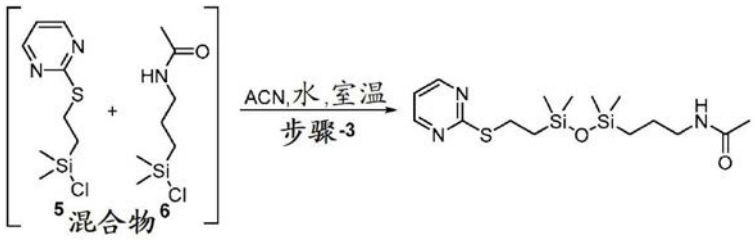
[0481] 向Eppendorf小瓶中,将DMSO(359μL)加入到(S)-26-(4-(((2-氨基-4-氧代-3,4-二氢蝶啶-6-基)甲基)氨基)苯甲酰胺基)-23-氧代-4,7,10,13,16,19-六氧杂-22-氮杂二十七烷-1-炔-27-酸(12.0mg,0.016mmol)和(5S,7S,9S)-9-((3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)-5-((3-(3-(((5-(19-叠氮基-2,5,8,11,14,17-六氧杂十九烷基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-

1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丙基)氨基甲酰基)-3a-乙基-4,5-二羟基-8-甲氧基-6-甲基-3a,3a1,4,5,5a,6,11,12-八氢-1H-吲哚嗪并[8,1-cd]咔唑-9-基)-5-乙基-5-羟基-2,4,5,6,7,8,9,10-八氢-1H-3,7-甲桥[1]氮杂环十一碳烯并[5,4-b]吲哚-9-羧酸甲酯(22.2mg,0.016mmol)的混合物中。用氮气吹扫整个混合物,加盖并超声处理5分钟。然后加入新制备的抗坏血酸钠溶液(100mM的水溶液,32.3μL,3.23μmol),随后加入新制备的硫酸铜五水合物溶液(100mM水溶液,16.2μL,1.62μmol)。形成深棕色均一溶液。将整个混合物用氮气吹扫,加盖,超声处理5分钟,并在室温下于振荡器上搅拌。1小时后,加入更多的抗坏血酸钠(100mM的水溶液,32.3μL,3.23μmol)和硫酸铜五水合物(100mM的水溶液,16.2μL,1.62μmol)。1小时后,停止反应。将整个混合物用2.5mL DMSO稀释,并借助于真空使其通过ISCO固体加载过滤塞,并将残余物用约0.3mL DMSO溶解并通过相同的过滤塞。通过反相制备型HPLC[梯度1]纯化合并的滤液(3mL),冻干后,得到9.55mg为浅黄色固体的标题化合物,收率为28.0%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.64(s,1H)8.58(s,2H)8.04(s,1H)7.64(br d,J=8.34Hz,1H)7.37(d,J=8.08Hz,1H)7.26(d,J=7.83Hz,1H)6.87-7.03(m,4H)6.64(br d,J=8.59Hz,2H)5.66-5.71(m,1H)4.44-4.52(m,8H)3.89-4.09(m,3H)3.69-3.84(m,8H)3.65(br d,J=9.09Hz,1H)3.42-3.56(m,49H)3.01-3.26(m,6H)2.90(br d,J=17.18Hz,2H)2.61-2.78(m,6H)2.30-2.46(m,4H)2.17(br s,2H)1.85-2.07(m,4H)1.54-1.63(m,2H)1.48(br dd,J=15.66,7.83Hz,2H)1.21-1.35(m,2H)1.13-1.21(m,3H)0.70-0.84(m,6H)0.64(br s,1H)0.46-0.54(m,2H)0.17(s,6H)0.06(s,7H),MS(ES$^+$):m/z=[M+2]/2=1058.1,[M+3]/3=705.8;LCMS:t_R=1.57分钟[极性_3min_0_1500]。

[0482] 实施例32:

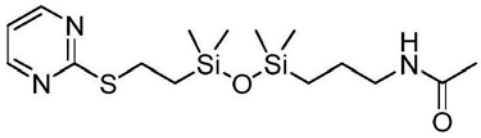


[0483]



[0484] N-(3-(1,1,3,3-四甲基-3-(2-(嘧啶-2-基硫代)乙基)二硅氧烷基)丙基)乙酰胺[实施例33]:

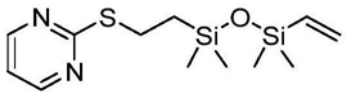
[0485]



[0486] 将2-((2-(1,1,3,3-四甲基-3-乙烯基二硅氧烷基)乙基)硫代)嘧啶(500mg,1.677mmol)和N,N'-((1,1,3,3-四甲基二硅氧烷-1,3-二基)双(丙烷-3,1-二基))二乙酰胺(570mg,1.677mmol)的混合物在4M的HCl的二噁烷溶液(25mL)中的溶液在室温下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩,得到粗中间体5和6。将中间体5和6的混合物溶解在乙腈(20mL)中,然

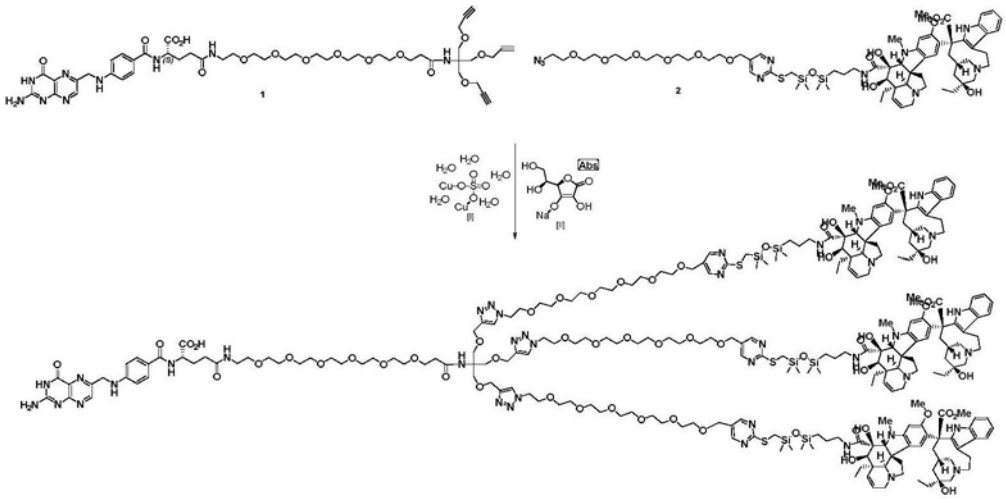
后加入水(0.12mL,6.711mmol)和DIPEA(1.85mL,10.06mmol)并在室温下搅拌1小时。将反应混合物真空浓缩,得到粗化合物,将其通过硅胶Combi快速色谱纯化,用0-10%的甲醇的DCM溶液洗脱,以提供510mg为浅黄色油状物的标题化合物,收率为41%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.55(d,J=4.89Hz,2H),7.72(br.s,1H),7.09-7.15(m,1H),3.04-3.11(m,2H),2.88-2.96(m,2H),1.72(s,3H),1.27-1.38(m,2H),0.89-0.97(m,2H),0.39-0.46(m,2H),0.05(s,6H),0.00(s,6H);MS(ES$^+$):m/z=372.10[M+H]$^+$;LCMS:t_R=3.20分钟。

[0487] 2-((2-(1,1,3,3-四甲基-3-乙烯基二硅氧烷基)乙基)硫代)嘧啶(3):

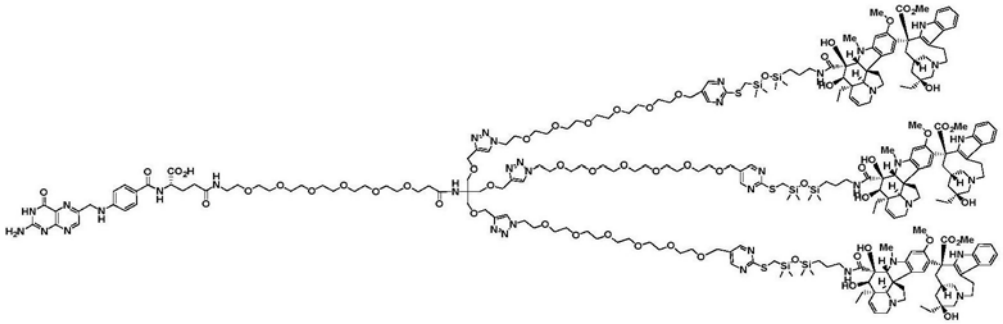
[0488] 

[0489] 在室温下向嘧啶-2-硫醇(1g,8.928mmol)和1,1,3,3-四甲基-1,3-二乙烯基二硅氧烷(3.32g,17.85mmol)在THF(50mL)中的溶液中加入AIBN(146mg,0.892mmol)和二氧化硅(100mg,10%w/w)。将所得溶液在60℃下加热至回流4小时。将反应混合物真空浓缩,得到粗化合物,将其通过硅胶Combi快速色谱纯化,用0-100%的乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱,以提供1g为无色油状物的标题化合物,收率为40%。MS(ES$^+$):m/z=299.05[M+H]$^+$;LCMS:t_R=3.71分钟、3.87分钟和3.97分钟。

[0490] 实施例34:

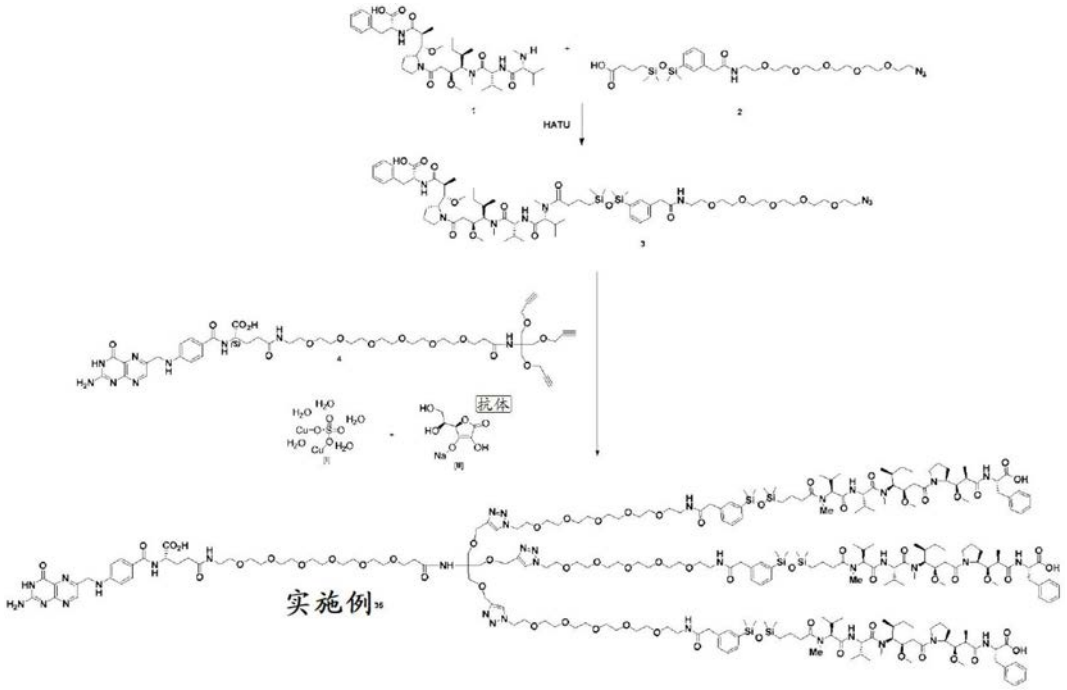
[0491] 

[0492] (31S)-31-(4-(((2-氨基-4-氧代-3,4-二氢蝶啶-6-基)甲基)氨基)苯甲酰胺基)-1-(1-(1-(2-(((3-(3-((3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)-3a-乙基-9-((5S,7S,9S)-5-乙基-5-羟基-9-(甲氧基羰基)-1,4,5,6,7,8,9,10-八氢-2H-3,7-甲桥[1]氮杂环十一碳烯并[5,4-b]吲哚-9-基)-4,5-二羟基-8-甲氧基-6-甲基-3a,3a1,4,5,5a,6,11,12-八氢-1H-吲哚嗪并[8,1-cd]咔唑-5-甲酰氨基)丙基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)甲基)硫代)嘧啶-5-基)-2,5,8,11,14,17-六氧杂十九烷-19-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4,4-双(((1-(1-(2-(((3-(3-((3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)-3a-乙基-9-((5S,7S,9S)-5-乙基-5-羟基-9-(甲氧基羰基)-1,4,5,6,7,8,9,10-八氢-2H-3,7-甲桥[1]氮杂环十一碳烯并[5,4-b]吲哚-9-基)-4,5-二羟基-8-甲氧基-6-甲基-3a,3a1,4,5,5a,6,11,12-八氢-1H-吲哚嗪并[8,1-cd]咔唑-5-甲酰氨基)丙基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)甲基)硫代)嘧啶-5-基)-2,5,8,11,14,17-六氧杂十九烷-19-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)甲基)-6,28-二氧代-2,9,12,15,18,21,24-七氧杂-5,27-二氮杂三十二烷-32-酸[实施例34]:

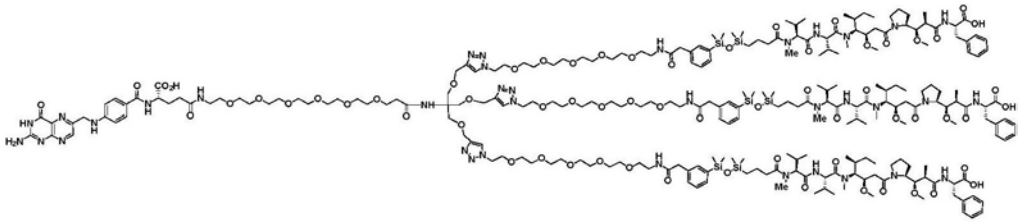
[0493] 

[0494] 将(S)-33-(4-(((2-氨基-4-氧代-3,4-二氢蝶啶-6-基)甲基)氨基)苯甲酰胺基)-8,30-二氧代-6,6-双((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)-4,11,14,17,20,23,26-七氧杂-7,29-二氮杂三十四烷-1-炔-34-酸(35mg,0.035mmol)和(3S,5S,7S,9S)-9-((3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)-5-((3-(3-(((5-(19-叠氮基-2,5,8,11,14,17-六氧杂十九烷基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丙基)氨基甲酰基)-3a-乙基-4,5-二羟基-8-甲氧基-6-甲基-3a,3a1,4,5,5a,6,11,12-八氢-1H-吲哚嗪并[8,1-cd]咔唑-9-基)-5-乙基-5-羟基-2,4,5,6,7,8,9,10-八氢-1H-3,7-甲桥[1]氮杂环十一碳烯并[5,4-b]吲哚-9-羧酸甲酯(147mg,0.109mmol)在DMSO(5.00mL)中的溶液通过真空排空脱气,并加入氮气,然后加入(R)-2-((S)-1,2-二羟基乙基)-4-羟基-5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-醇钠(6.93mg,0.035mmol)的水(0.300mL)溶液,然后加入硫酸铜(II)五水合物(6.58mg,0.021mmol)的水(0.300mL)溶液,并在室温下搅拌3h。通过反相制备型HPLC纯化反应物,得到78mg为浅黄色固体的标题化合物,收率为43.5%。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)9.33(s,2H),8.63(s,1H),8.57(s,5H),8.51(br s,2H),7.99(s,3H),7.91-7.97(m,1H),7.77(br t,J=5.8Hz,3H),7.59(br d,J=8.1Hz,2H),7.36(br d,J=7.8Hz,3H),7.26(d,J=8.1Hz,2H),6.87-7.04(m,8H),6.64(br d,J=8.6Hz,2H),6.44(s,2H),6.19(s,2H),5.55-5.61(m,1H),5.54-5.71(m,4H),4.41-4.54(m,20H),4.00-4.10(m,4H),3.96(s,3H),3.93(d,J=6.1Hz,3H),3.77-3.85(m,10H),3.71(s,12H),3.63(br s,8H),3.41-3.57(m,95H),3.00-3.23(m,21H),2.84-2.93(m,4H),2.61-2.76(m,22H),2.39(s,6H),2.27-2.36(m,6H),1.85-2.17(m,10H),1.57(td,J=13.5,7.6Hz,6H),1.41-1.51(m,6H),1.11-1.36(m,15H),0.69-0.85(m,17H),0.63(br s,3H),0.44-0.54(m,6H),0.16(s,18H),0.03-0.09(m,20H);MS(ES$^+$):m/z=1371.43,1372.17,1373.50[M+H]$^+$;LCMS:t_R=1.95分钟[极性_3min_1500]。

[0495] 实施例35:

[0496] 

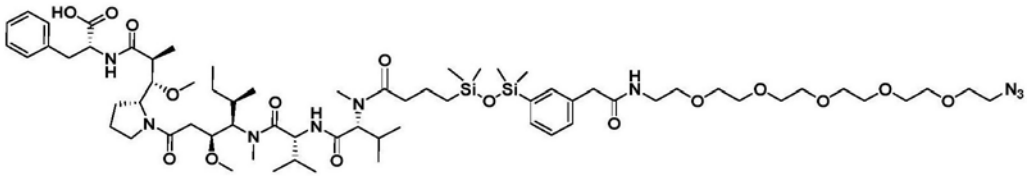
[0497] 实施例35:叶酸-PEG-衔接子-苯基硅接头-三澳瑞他汀

[0498] 

[0499] 将(S)-33-(4-(((2-氨基-4-氧代-3,4-二氢蝶啶-6-基)甲基)氨基)苯甲酰胺基)-8,30-二氧代-6,6-双((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)-4,11,14,17,20,23,26-七氧杂-7,29-二氮杂三十四烷-1-炔-34-酸(12mg,0.012mmol)的DMSO(5.00mL)溶液通过真空排空脱气,并加入氮气,然后加入(R)-2-((S)-1,2-二羟基乙基)-4-羟基-5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-醇钠(2.391mg,0.012mmol)的水(0.187mL)溶液,随后加入硫酸铜(II)五水合物(2.269mg,7.24μmol)的水(0.187mL)溶液,并在室温下搅拌3h。通过反相HPLC纯化反应物,得到为浅黄色固体的标题化合物。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)9.33(s,2H),8.63(s,1H),8.57(s,5H),8.51(br s,2H),7.99(s,3H),7.91-7.97(m,1H),7.77(br t,J=5.8Hz,3H),7.59(br d,J=8.1Hz,2H),7.36(br d,J=7.8Hz,3H),7.26(d,J=8.1Hz,2H),6.87-7.04(m,8H),6.64(br d,J=8.6Hz,2H),6.44(s,2H),6.19(s,2H),5.55-5.61(m,1H),5.54-5.71(m,4H),4.41-4.54(m,20H),4.00-4.10(m,4H),3.96(s,3H),3.93(d,J=6.1Hz,3H),3.77-3.85(m,10H),3.71(s,12H),3.63(br s,8H),3.41-3.57(m,95H),3.00-3.23(m,21H),2.84-2.93(m,4H),2.61-2.76(m,22H),2.39(s,6H),2.27-2.36(m,6H),1.85-2.17(m,10H),1.57(td,J=13.5,7.6Hz,6H),1.41-1.51(m,6H),1.11-1.36(m,15H),0.69-0.85(m,17H),0.63(br s,3H),0.44-0.54(m,6H),0.16(s,18H),0.03-0.09(m,20H);MS(ES$^+$):m/z=1689.32[M+H/3]$^+$;LCMS:t_R=2.62分钟[非极性_3min];HPLC:Waters BEH,C18,柱子,1.7uM,2.1mmX100mm:t_R=9.00分钟,[PREP2_AmmBicarb_pH7.4_Method2]

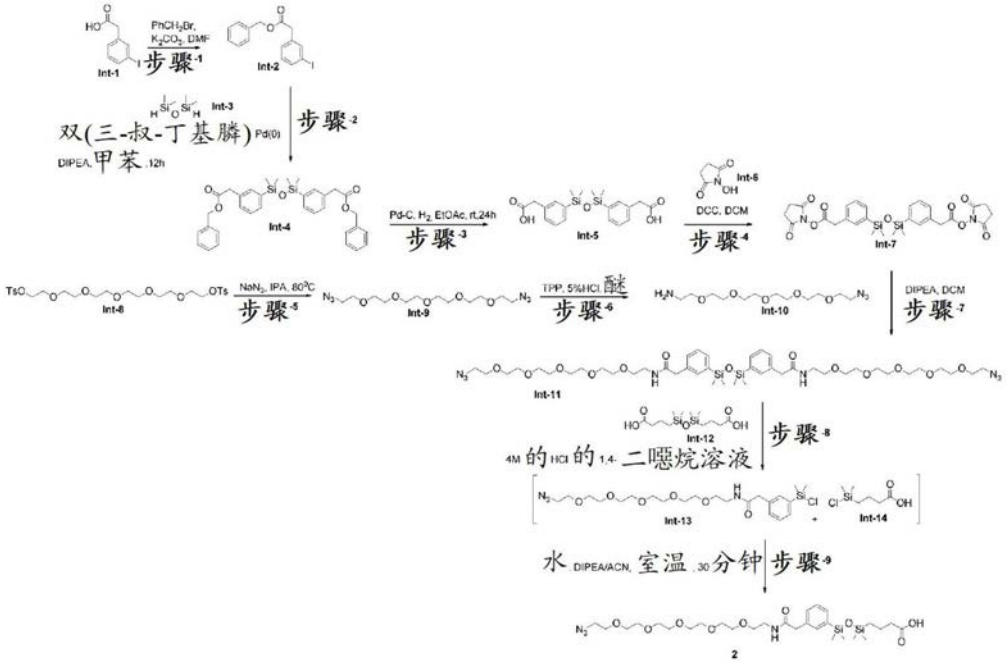
[0500] ((2S,3S)-3-((R)-1-((3S,4R,5R)-4-((R)-2-((R)-2-(4-(3-(3-(20-叠氮基-2-

氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷基)苯基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)-N-甲基丁酰氨基)-3-甲基丁酰氨基)-N,3-二甲基丁酰氨基)-3-甲氧基-5-甲基庚酰基)吡咯烷-2-基)-3-甲氧基-2-甲基丙酰基)-D-苯基丙氨酸[3]:

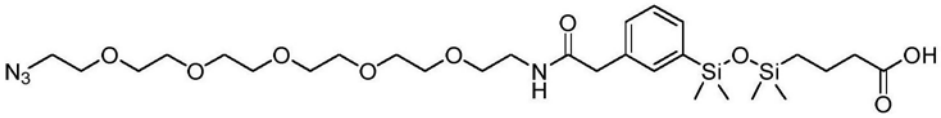
[0501] 

[0502] 将4-(3-(4-(20-叠氮基-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷基)苯基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丁酸(165mg,0.256mmol)、TEA(0.048mL,0.342mmol)和HATU(97mg,0.256mmol)在DMF(2.00mL)中的溶液冷却至0℃并搅拌30分钟,然后加入(S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-N,3-二甲基-2-((S)-3-甲基-2-(甲基氨基)丁酰氨基)丁酰氨基)-3-甲氧基-5-甲基庚酰基)吡咯烷-2-基)-3-甲氧基-2-甲基丙酰氨酸)-3-苯基丙酸(125mg,0.171mmol)的DMF(2.50mL)溶液并在室温下搅拌16h。根据LCMS,看起来像产物已经形成,因此使用(Waters BEH,C18,柱子,1.7uM,2.1mmX100mm,[PREP2_AmmBicarb_pH7.4_Method1B]),通过制备型HPLC纯化反应物,得到100mg为泡沫状固体的标题化合物,产率43.2%。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)8.49-8.58(m,1H),8.10-8.23(m,1H),7.85-7.94(m,1H),7.83-8.09(m,1H),7.54-7.75(m,1H),7.38-7.42(m,1H),7.32-7.37(m,1H),7.24-7.32(m,2H),7.07-7.23(m,5H),4.23-4.76(m,3H),3.93-4.03(m,1H),3.63-3.87(m,1H),3.46-3.62(m,20H),3.38-3.43(m,8H),3.14-3.24(m,10H),3.03-3.10(m,3H),2.96(br d,J=9.9Hz,1H),2.80-2.90(m,4H),2.17-2.43(m,5H),1.03(dd,J=13.0,6.7Hz,3H),0.69-0.95(m,20H),0.49-0.59(m,2H),0.25-0.31(m,6H),0.02-0.07(m,6H);MS(ES$^+$):m/z=1356.89[M+H]$^+$;LCMS:t_R=2.57分钟[极性_3min_1500]。

[0503] 化合物2的合成方案:

[0504] 

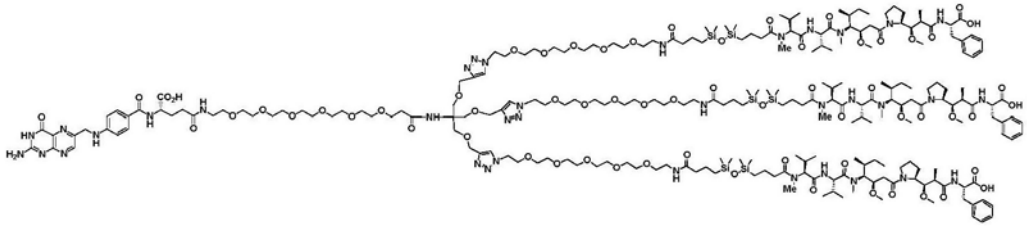
[0505] 4-(3-(3-(20-叠氮基-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷基)苯基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丁酸[2]:

[0506] 

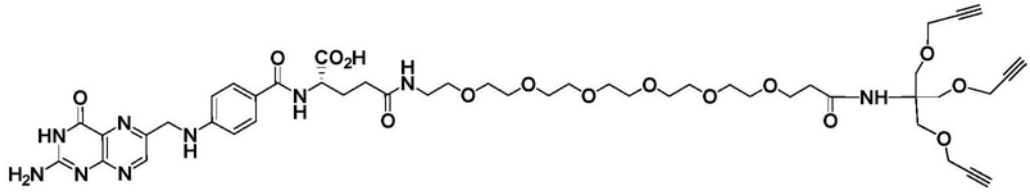
[0507] 将2,2'-((1,1,3,3-四甲基二硅氧烷-1,3-二基)双(3,1-亚苯基))双(N-(17-叠氮基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)乙酰胺)(1g,1.021mmol;Int-11)和4,4'-(1,1,3,3-四甲基二硅氧烷-1,3-二基)二丁酸(312g,1.021mmol;Int-12)在4M的HCl的二噁烷溶液(30mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。减压浓缩反应混合物,得到粗Int-13和Int-14。在室温下向Int-13和Int-14的乙腈(30mL)溶液中加入水(0.073mL,4.084mmol)和DIPEA(1.06mL,6.126mmol)并搅拌30分钟。完成反应后,减压浓缩反应混合物,得到粗化合物,将其通过CombiFlash柱色谱纯化,用0-10%的甲醇的DCM溶液洗脱,以提供700mg为无色油状物的标题化合物2,收率为53%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=11.95(s,1H),8.12(t,J=5.38Hz,1H),7.41(s,1H),7.37(d,J=6.36Hz,1H),7.28-7.32(m,2H),3.58-3.62(m,2H),3.49-3.57(m,16H),3.37-3.44(m,6H),3.21(q,J=5.87Hz,2H),2.21(t,J=7.34Hz,2H),1.49-1.58(m,2H),0.51-0.56(m,2H),0.30(s,6H),0.06(s,6H);MS(ES+):m/z=643.90[M+H]$^+$;LCMS:t_R=2.01分钟。

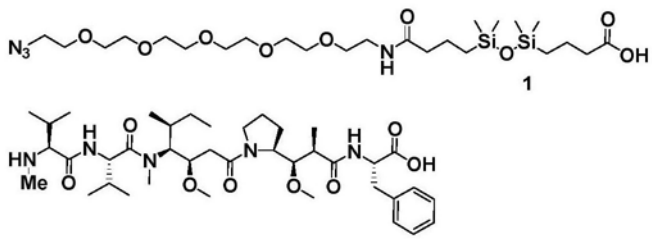
[0508] 实施例36:

[0509] 叶酸-PEG-衔接子-酰胺硅接头-三澳瑞他汀

[0510] 

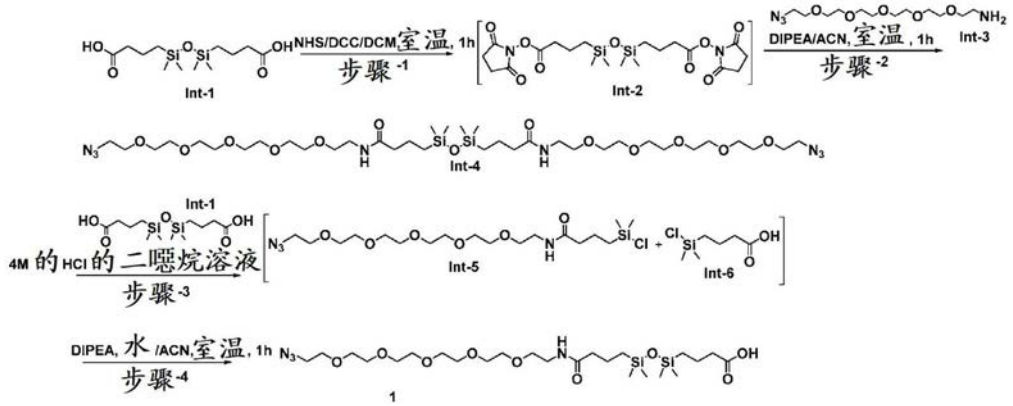
[0511] 按照针对实施例35所述的方法,使用以下方案中显示的中间体合成实施例36:



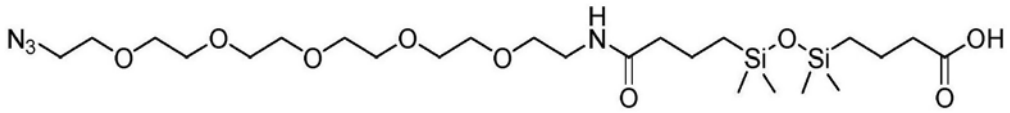
[0512] 

1

[0513] 化合物1的合成:

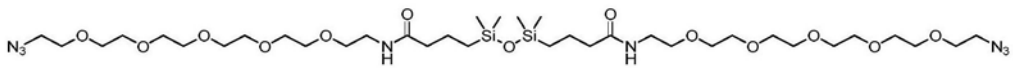
[0514] 

[0515] 1-叠氮基-23,23,25,25-四甲基-19-氧代-3,6,9,12,15,24-六氧杂-18-氮杂-23,25-二硅杂二十九烷-29-酸(1):

[0516] 

[0517] 将4,4'-(1,1,3,3-四甲基二硅氧烷-1,3-二基)双(N-(17-叠氮基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)丁酰胺)Int-4(1.43g,1.614mmol)和4,4'-(1,1,3,3-四甲基二硅氧烷-1,3-二基)二丁酸双(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)酯Int-1(495mg,1.614mmol;商购可得的)的混合物在4M的HCl的二噁烷溶液(40mL)中的溶液在室温下搅拌1h。真空浓缩反应混合物,得到粗中间体Int-5和Int-6。将中间体Int-5和Int-6的混合物溶解在乙腈(50mL)中,然后加入水(0.12mL,6.459mmol)和DIPEA(1.7mL,9.689mmol)并在室温下搅拌1小时。将反应混合物真空浓缩,得到粗化合物,将其通过Combiflash色谱纯化,用0-5%的甲醇的DCM溶液洗脱,得到57mg为无色油状物的1,收率为30%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=11.91(s,1H),7.75(t,J=5.38Hz,1H),3.54-3.58(m,2H),3.51(d,J=2.93Hz,3H),3.43-3.48(m,10H),3.32-3.37(m,4H),3.14(q,J=5.87Hz,2H),2.17(t,J=7.34Hz,3H),2.03(t,J=7.34Hz,2H),1.47(qd,J=8.05,15.96Hz,5H),0.39-0.50(m,5H),0.01(s,12H);MS(ES+):m/z=593.00 $[M-H]^+$;LCMS:t_R=2.29分钟。

[0518] 4,4'-(1,1,3,3-四甲基二硅氧烷-1,3-二基)双(N-(17-叠氮基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)丁酰胺)(Int-4):

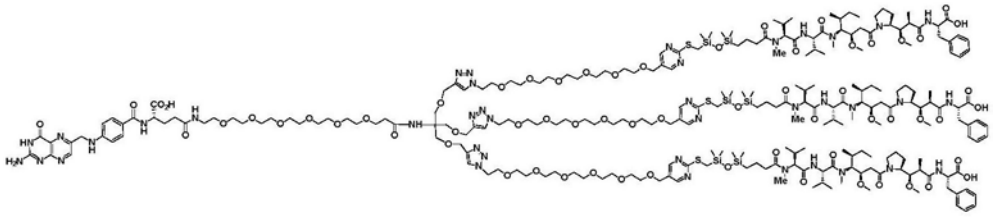
[0519] 

[0520] 向4,4'-(1,1,3,3-四甲基二硅氧烷-1,3-二基)二丁酸Int-1(1g,3.267mmol)的DCM(30mL)溶液中加入DCC(1.4g,6.535mmol)和NHS(789mg,6.862mmol)并在室温下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩,用乙腈稀释并重新浓缩。将浆液冷却,过滤固体,洗涤并真空浓缩,得到粗Int-2。加入4,4'-(1,1,3,3-四甲基二硅氧烷-1,3-二基)二丁酸双(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)酯Int-2(1.63g,3.267mmol)的乙腈(100mL)溶液,然后加入DIPEA(1.7mL,9.803mmol)和叠氮化胺六PEG Int-3(2.21g,7.189mmol)并在室温下再搅拌1h。将反应混合物真空浓缩,得到粗化合物,将其通过Combiflash色谱纯化,用0-10%的甲醇的DCM溶液洗脱,得到1.43g为无色油状物的标题化合物Int-4,收率为50%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.83(t,J=5.38Hz,2H),3.60-3.64(m,4H),3.56(d,J=2.93Hz,8H),3.52(t,J=3.18Hz,23H),3.38-3.42(m,8H),3.19(q,J=5.71Hz,4H),2.08(t,J=7.34Hz,4H),1.47-1.56(m,

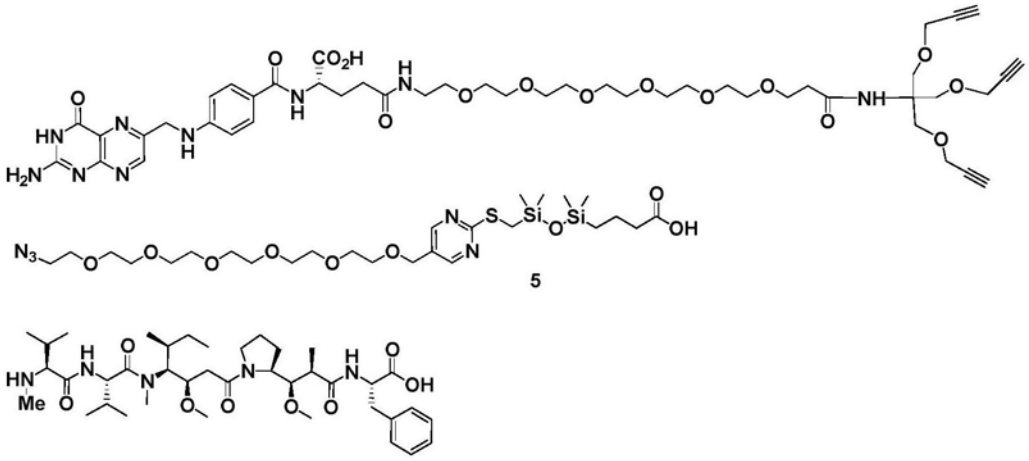
5H),0.45-0.50(m,4H),0.05(s,12H)。

[0521] 实施例37：

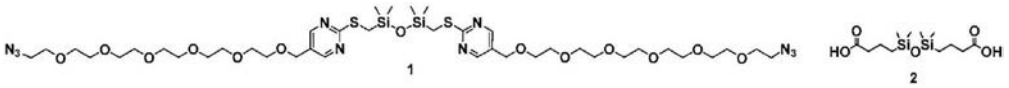
[0522] 叶酸-PEG-衔接子-嘧啶硅接头-三澳瑞他汀

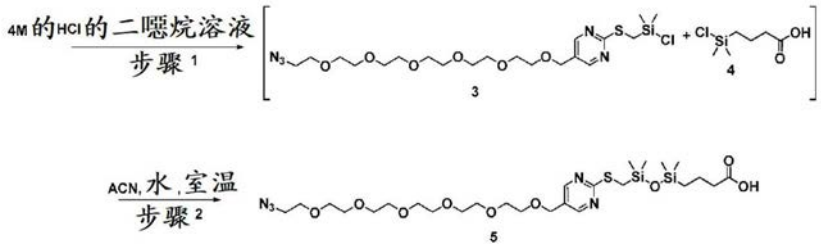
[0523] 

[0524] 按照针对实施例35所述的方法，使用以下方案中显示的中间体合成实施例37：

[0525] 

[0526] 5的合成：4-(3-(((5-(叠氮基甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丁酸

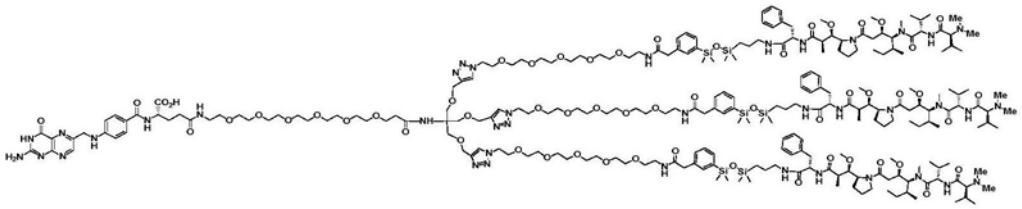


[0527] 

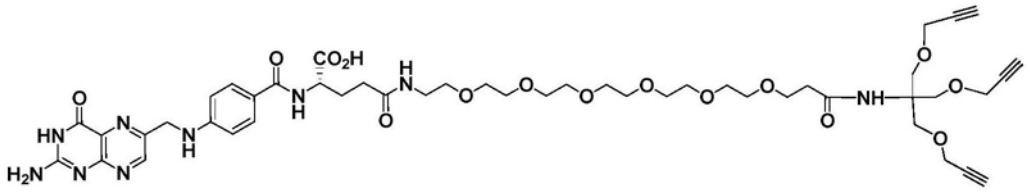
[0528] 将1,3-双(((5-(19-叠氮基-2,5,8,11,14,17-六氧杂十九烷基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷1(3.000mmol)和4,4'-(1,1,3,3-四甲基二硅氧烷-1,3-二基)二丁酸2(932mg,3.000mmol)在4M的HCl的二噁烷(30mL)中的溶液在室温下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩，得到粗中间体3和4。将中间体3和4溶解在乙腈(200mL)中，然后加入水(6.000mmol)和DIPEA(18.00mmol)并在室温下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩，得到粗化合物，将其通过CombiFlash柱色谱纯化，用10-30％的乙酸乙酯的正-己烷溶液洗脱，得到4-(3-(((5-(19-叠氮基-2,5,8,11,14,17-六氧杂十九烷基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丁酸。

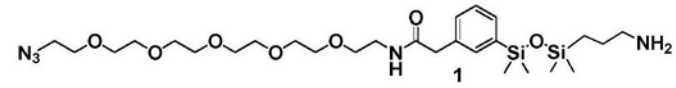
[0529] 实施例38：

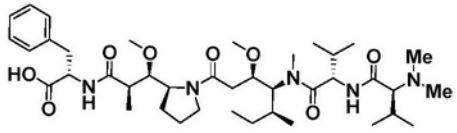
[0530] 叶酸-PEG-衔接子-苯基硅接头-三澳瑞他汀

[0531] 

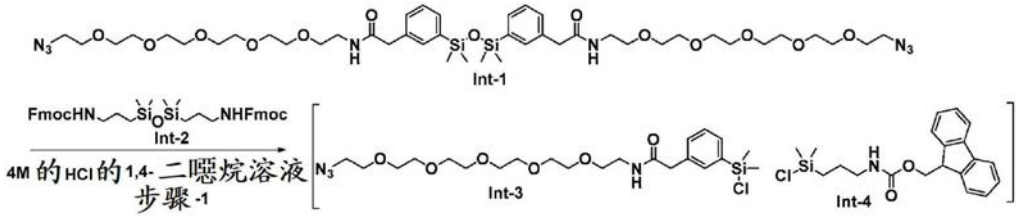
[0532] 按照针对实施例35所述的方法，使用以下方案中显示的中间体合成实施例38：



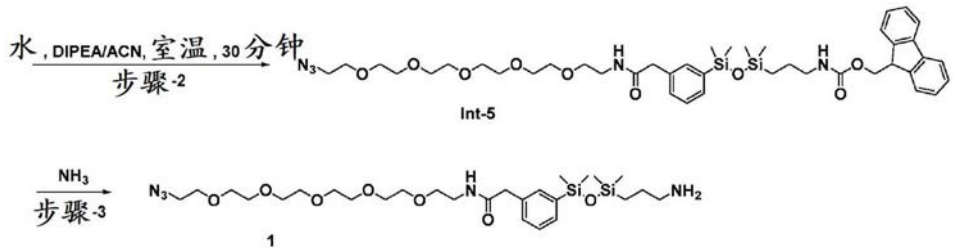
[0533] 



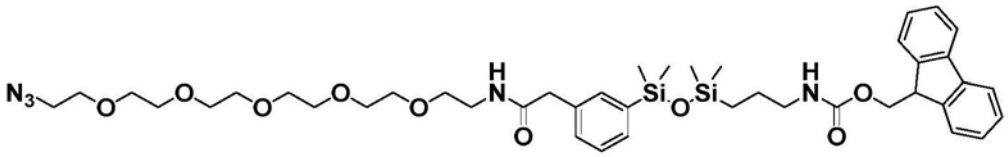
[0534] 1的合成方案：



[0535]



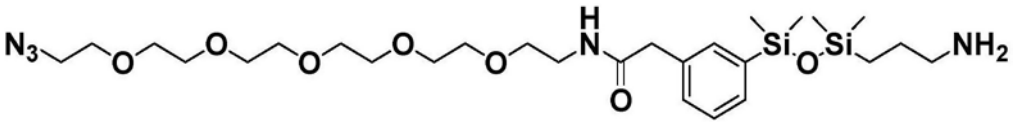
[0536] (3-(3-(3-(20-叠氮基-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷基)苯基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丙基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(Int-5)

[0537] 

[0538] 将2,2'-((1,1,3,3-四甲基二硅氧烷-1,3-二基)双(3,1-亚苯基))双(N-(17-叠氮基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)乙酰胺)Int-1(3g,3.063mmol)和((1,1,3,3-四甲基二硅氧烷-1,3-二基)双(丙烷-3,1-二基))二氨基甲酸双((9H-芴-9-基)甲基)酯Int-2(2.12g,3.063mmol;从3,3'-(1,1,3,3-四甲基二硅氧烷-1,3-二基)双(丙-1-胺)和Fmoc-Cl制备Int-2)在4M的HCl的二噁烷溶液(30mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。将反应混合物减压浓缩，得到粗Int-3和Int-4。在室温下向Int-3和Int-4的乙腈(50mL)溶液中加入水(0.22mL,12.25mmol)和DIPEA(3.2mL,18.38mmol)并搅拌30分钟。在反应完成后，将反应混

合物减压浓缩，得到粗化合物，将其通过CombiFlash柱色谱纯化，用0-10％的甲醇的DCM溶液洗脱，得到1.8g为无色油状物的Int-5，收率为35％。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝8.10(br.s,1H),7.87(d,J＝7.83Hz,2H),7.66(d,J＝7.34Hz,2H),7.23-7.42(m,9H),4.26(d,J＝6.85Hz,2H),4.16-4.22(m,1H),3.57(t,J＝4.40Hz,2H),3.45-3.53(m,16H),3.39(s,2H),3.34-3.39(m,4H),3.15-3.21(m,2H),2.87-2.95(m,2H),1.39(td,J＝7.58,15.16Hz,2H),0.42-0.49(m,2H),0.26(s,6H),0.03(s,6H)；MS(ES+):m/z＝836.40[M+H]$^+$；LCMS:t_R＝2.03分钟。

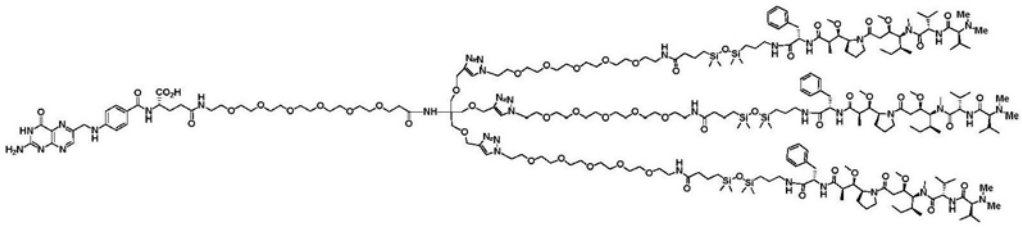
[0539] 2-(3-(3-(3-氨基丙基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)苯基)-N-(17-叠氮基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)乙酰胺(1)

[0540] 

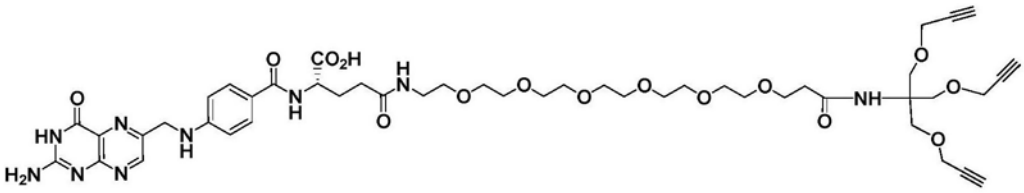
[0541] 在-5℃下对(3-(3-(3-(20-叠氮基-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷基)苯基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丙基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(1.00g,1.196mmol)在2M的氨的乙醇溶液(21.29ml,42.6mmol)中的溶液进行氨气鼓泡，持续3分钟，然后在室温下于密封的管中搅拌16h(注意：在约5小时的时段内，反应混合物变混浊)。根据TLC和LCMS，反应完成，因此纯化反应物。向粗反应混合物中加入硅胶并以干燥形式加载到ISCO CombiFlash上以进行纯化[用0％的(10％7N NH_3的MeOH溶液)的DCM溶液至8％的(10％-7N NH_3的MeOH溶液)的DCM溶液洗脱，得到488mg为清亮/无色油状物的标题化合物，收率为66.5％。根据HNMR和LCMS，该材料看起来足够清澈，足以用于下一反应。^{1}H NMR(氯仿-d,400MHz):δ(ppm)7.40-7.47(m,2H),7.29-7.37(m,2H),6.42(br s,1H),3.60-3.69(m,16H),3.55-3.58(m,6H),3.50-3.55(m,3H),3.40-3.45(m,2H),3.36-3.40(m,2H),2.64(t,J＝7.1Hz,2H),1.40-1.50(m,2H),0.50-0.56(m,2H),0.32(s,6H),0.08(s,6H),MS(ES$^+$):m/z＝614.28[M+H]$^+$；LCMS:t_R＝1.93分钟[极性_3min_1500]。

[0542] 实施例39：

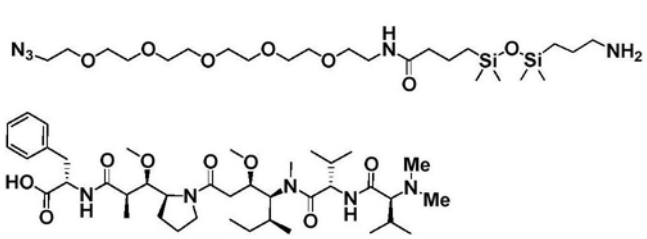
[0543] 叶酸-PEG-衔接子-酰胺硅接头-三澳瑞他汀

[0544] 

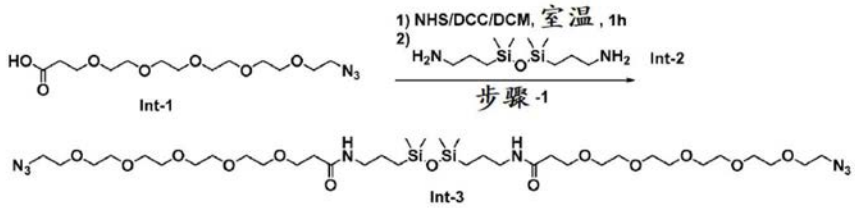
[0545] 按照针对实施例35所述的方法，使用以下方案中显示的中间体合成实施例39：



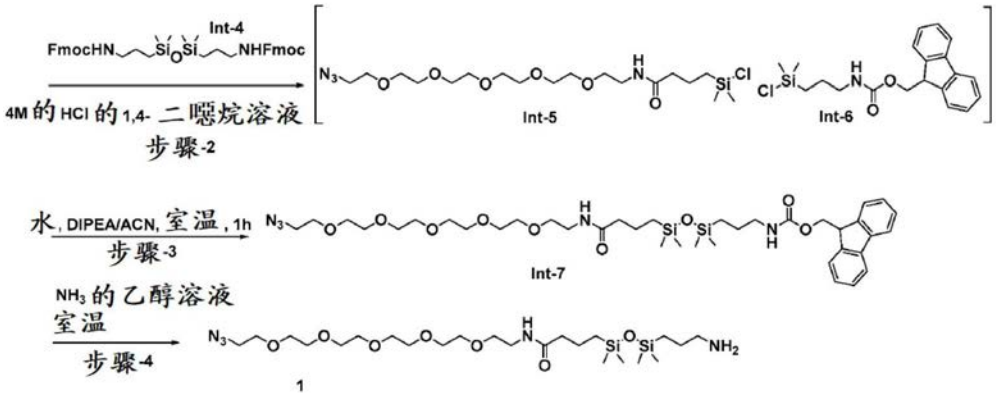
[0546]



[0547] 1的合成方案：

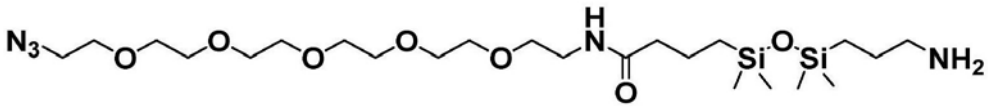


[0548]



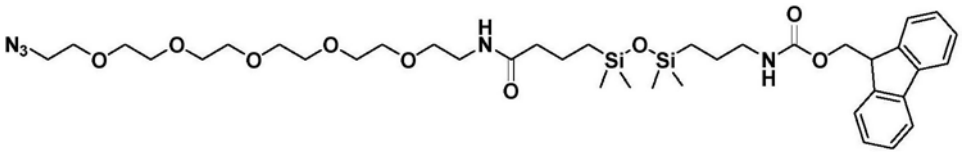
[0549] 4-(3-(3-氨基丙基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)-N-(17-叠氮基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)丁酰胺(1)

[0550]



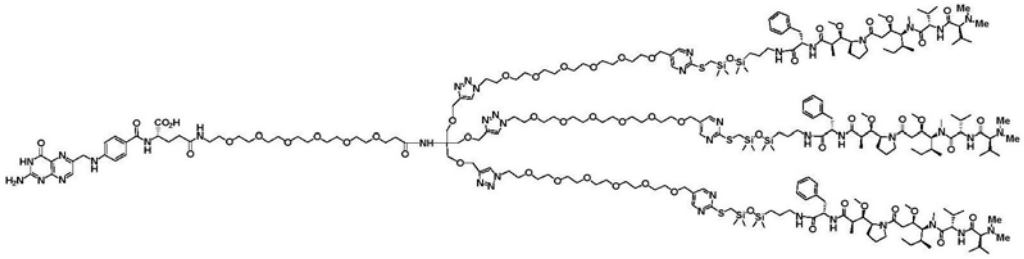
[0551] 在-5℃下对(1-叠氮基-23,23,25,25-四甲基-19-氧代-3,6,9,12,15,24-六氧杂-18-氮杂-23,25-二硅杂二十八烷-28-基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(1.196mmol)在2M的氨的乙醇溶液(42.6mmol)中的溶液进行氮气鼓泡，持续3分钟，然后在室温下于密封的管中搅拌16h(注意：在约5小时的时段内，反应混合物变混浊)。根据TLC和LCMS，反应完成，因此纯化反应物。向粗反应混合物中加入硅胶并以干燥形式加载到ISCO CombiFlash上以进行纯化[用0％的(10％7N NH_3的MeOH溶液)的DCM溶液至8％的(10％-7N NH_3的MeOH溶液)的DCM溶液洗脱，得到为清亮/无色油状物的标题化合物。根据HNMR和LCMS，该材料看起来足够清澈，足以用于下一反应。

[0552] (1-叠氮基-23,23,25,25-四甲基-19-氧代-3,6,9,12,15,24-六氧杂-18-氮杂-23,25-二硅杂二十八烷-28-基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(Int-8)：

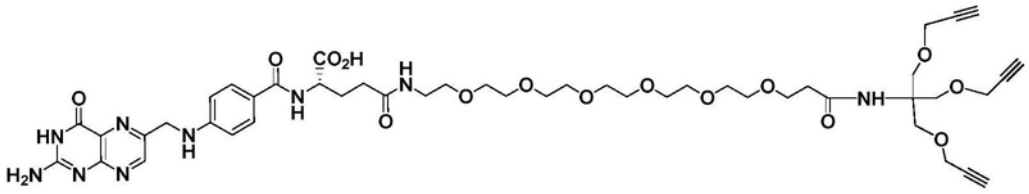
[0553] 

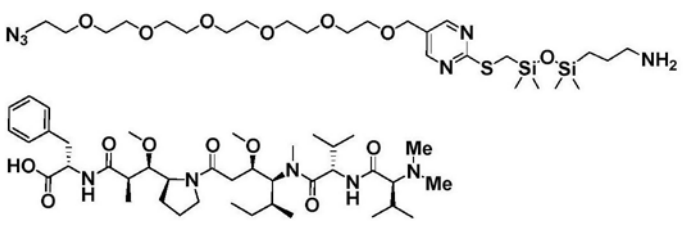
[0554] 将N,N'-((1,1,3,3-四甲基二硅氧烷-1,3-二基)双(丙烷-3,1-二基))双(1-叠氮基-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酰胺)Int-4(2.16g,2.445mmol)和((1,1,3,3-四甲基二硅氧烷-1,3-二基)双(丙烷-3,1-二基))二氨基甲酸双((9H-芴-9-基)甲基)酯Int-5(1.694g,2.445mmol)在4M的HCl的二噁烷溶液(40mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。将反应混合物减压浓缩,得到粗Int-6和Int-7。在室温下向Int-6和Int-7的乙腈(100mL)溶液中加入水(0.17mL,9.782mmol)和DIPEA(2.56mL,14.67mmol)并搅拌30分钟。在反应完成后,将反应混合物减压浓缩。将粗化合物通过CombiFlash柱色谱纯化,用0-10%的甲醇的DCM溶液洗脱,以提供1g为无色油状物的Int-8,收率为52%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.86(d,J=7.82Hz,2H),7.77(br.s,1H),7.66(d,J=7.82Hz,2H),7.38(t,J=7.58Hz,2H),7.24-7.32(m,3H),4.26(d,J=6.85Hz,2H),4.15-4.20(m,1H),3.54-3.58(m,2H),3.51(d,J=2.93Hz,2H),3.47(d,J=4.40Hz,12H),3.35(t,J=5.14Hz,4H),3.15(q,J=5.71Hz,2H),2.88-2.95(m,2H),2.04(t,J=7.09Hz,2H),1.30-1.53(m,6H),0.40-0.47(m,4H),0.00(s,6H),0.00(s,6H);MS(ES+):m/z=788.45$[M+H]^+$;LCMS:t_R=2.32分钟。

[0555] 实施例40:叶酸-PEG-衔接子-嘧啶硅接头-三澳瑞他汀

[0556] 

[0557] 按照针对实施例35所述的方法,使用以下方案中显示的中间体合成实施例40:

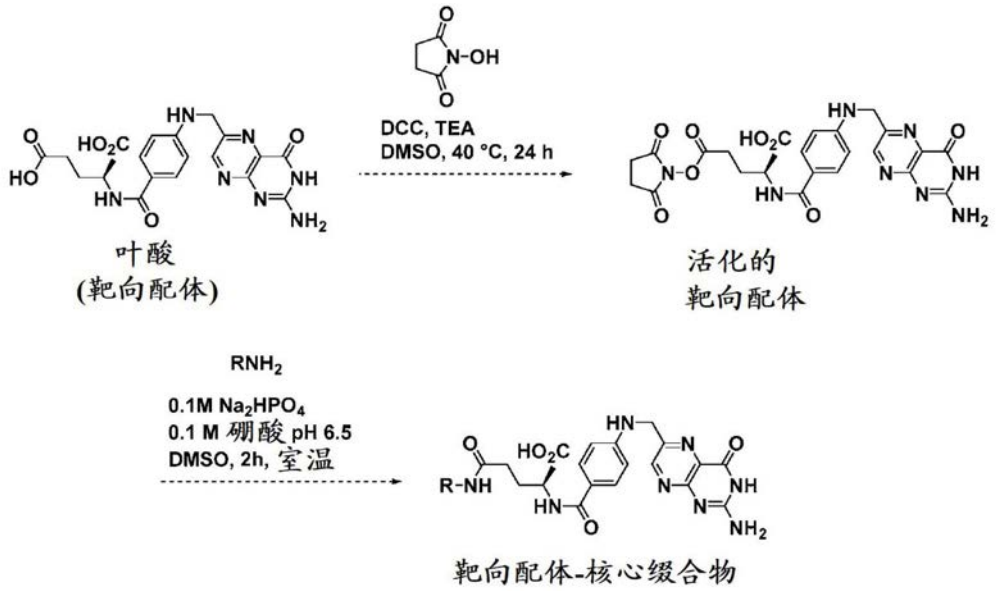


[0558] 

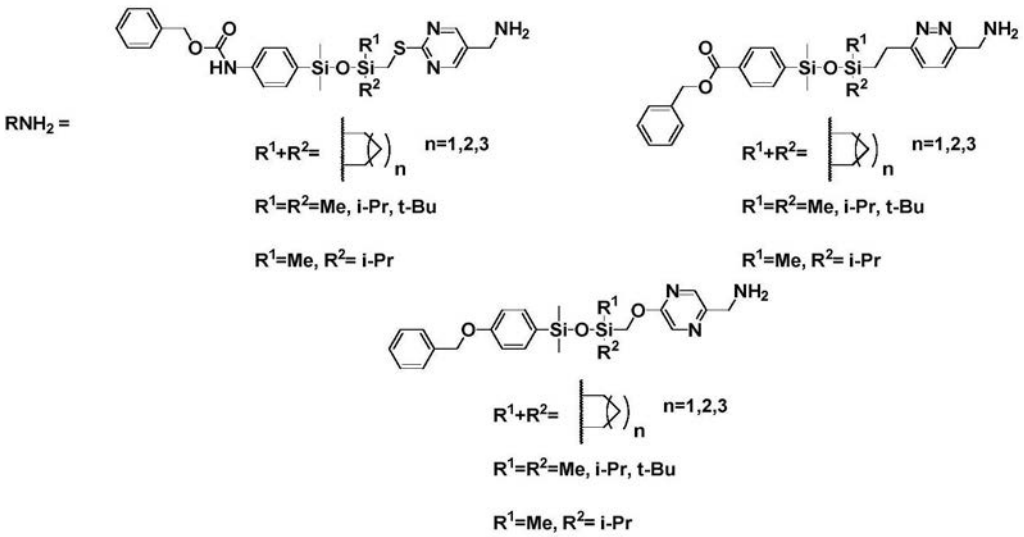
[0559] 实施例41:缀合物的合成

[0560] 如下文中的方案1和2中举例说明的那样合成缀合物。方案1描述了这样的途径,其中首先通过与DCC和N-羟基琥珀酰亚胺反应活化靶向部分叶酸,然后与受保护的硅氧烷或甲硅烷基醚核心反应以形成靶向部分-核心缀合物。

[0561] 方案1。



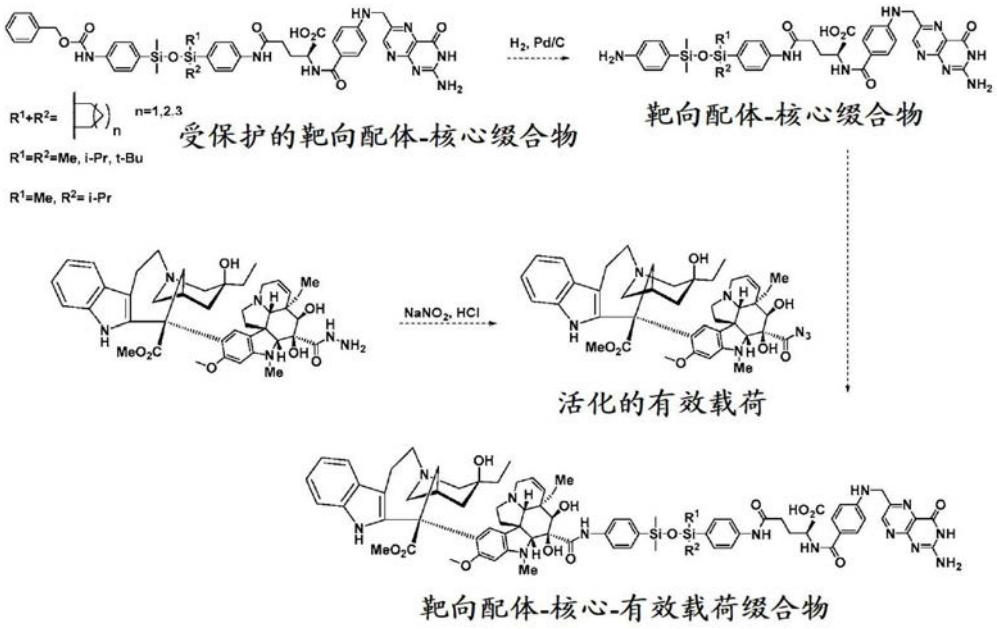
[0562]



[0563] 下文中的方案2显示了另一种途径,其中受保护的靶向部分-核心缀合物与活化的有效载荷反应以形成靶向部分-核心-有效载荷缀合物。

[0564] 方案2。

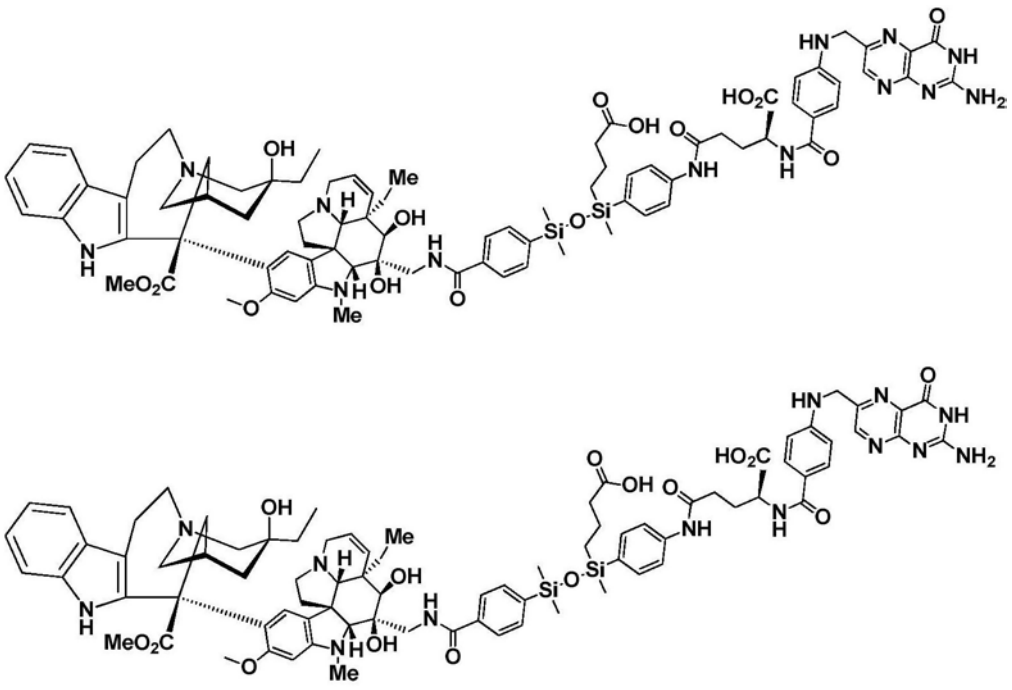
[0565]

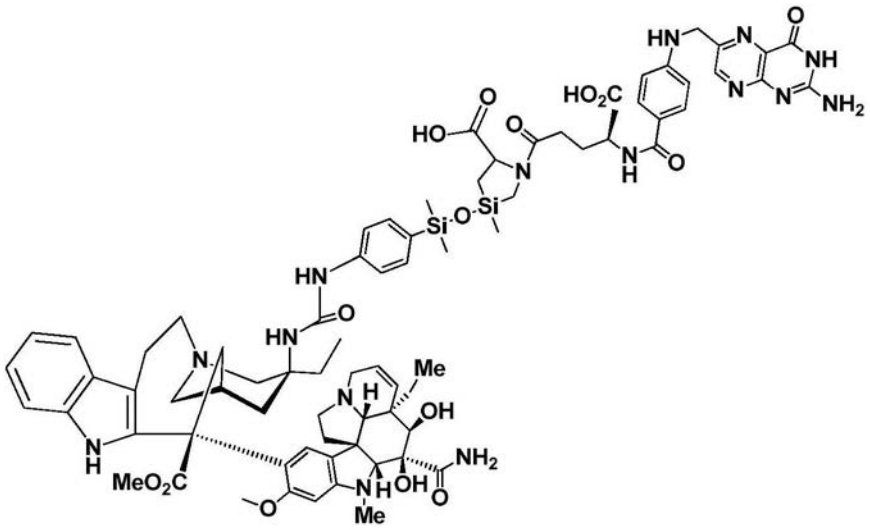


[0566] 实施例42:长春碱-叶酸缀合物:

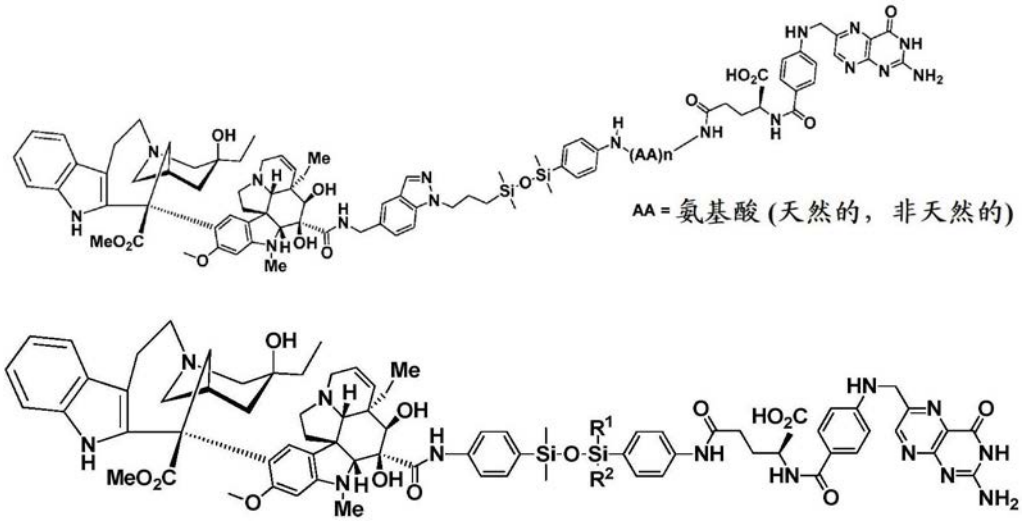
[0567] 按照实施例41中所述的途径合成具有长春碱有效载荷和叶酸靶向部分的硅氧烷缀合物。

[0568]





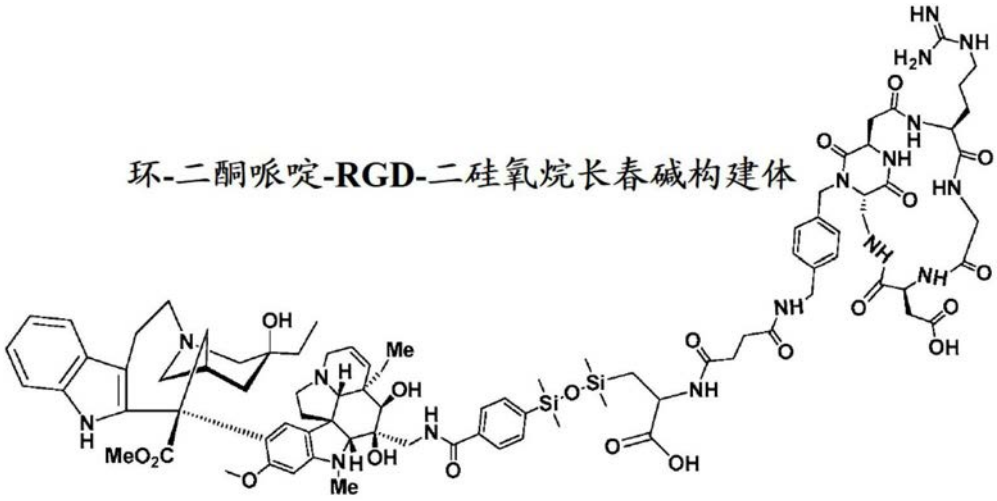
[0569]



[0570] 实施例43:长春碱-精氨酰甘氨酰天冬氨酸(长春碱-RGD)缀合物:

[0571] 按照实施例41中所述的途径合成具有长春碱载荷和RGD靶向部分的硅氧烷缀合物。

[0572]

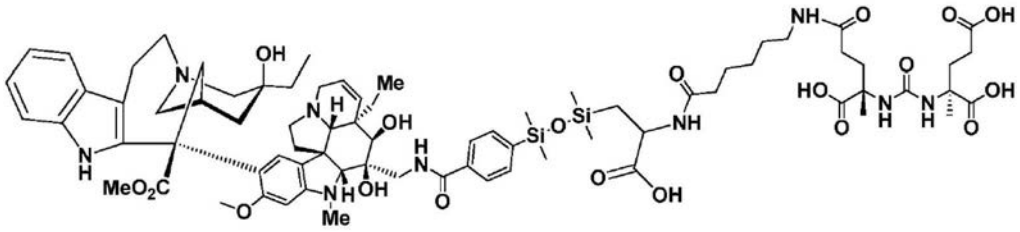


[0573] 实施例44:长春碱-2-[3-(1,3-二羧基丙基)脲基]戊二酸(长春碱-DUPA)缀合物:

[0574] 按照实施例41中所述的途径合成具有长春碱载荷和DUPA靶向部分的硅氧烷缀合

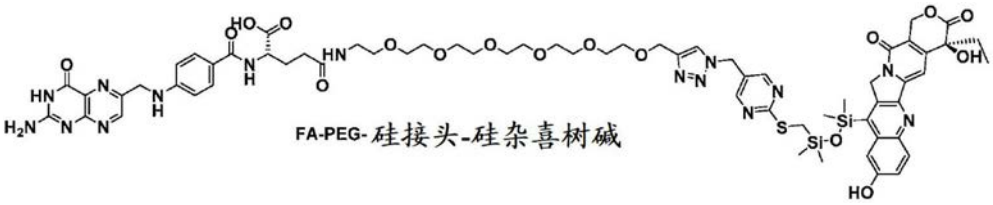
物。

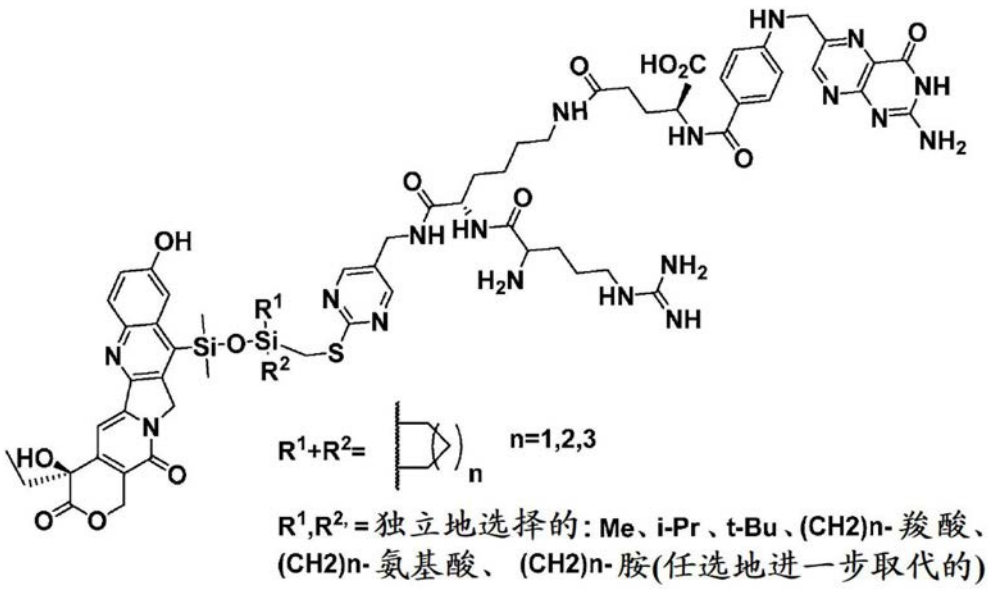
DUPA-二硅氧烷长春碱构建体

[0575] 

[0576] 实施例45:喜树碱-叶酸缀合物:

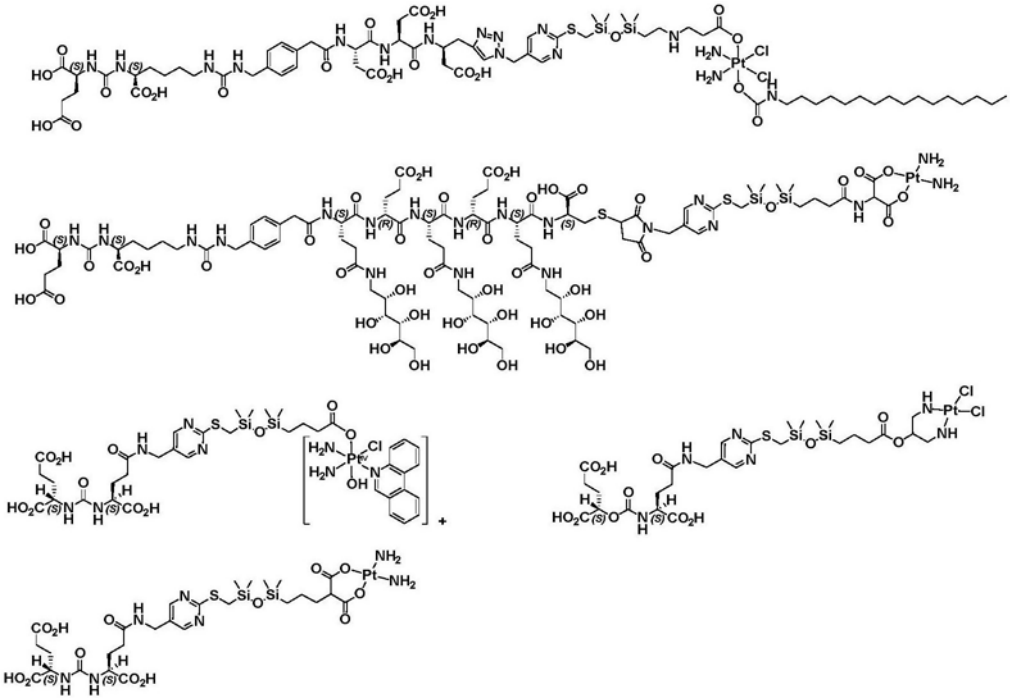
[0577] 按照实施例41中所述的途径合成具有喜树碱/SN38有效载荷和叶酸靶向部分的硅氧烷缀合物。

[0578] 

[0579] 

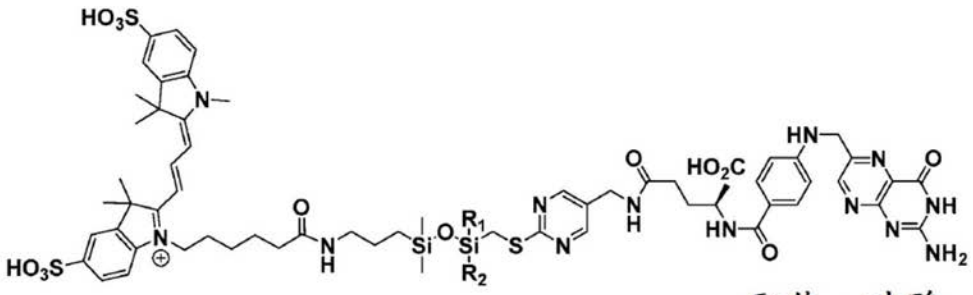
[0580] 实施例46:铂(II)-叶酸和铂(IV)-DUPA酸缀合物:

[0581] 按照实施例41中所述的途径合成具有铂铂(II)和铂(IV)有效载荷以及DUPA靶向部分的硅氧烷缀合物。

[0582] 

[0583] 实施例47:荧光团/猝灭剂-叶酸缀合物:

[0584] 按照实施例41中所述的途径合成具有荧光团/猝灭剂有效载荷和叶酸靶向部分的硅氧烷缀合物。

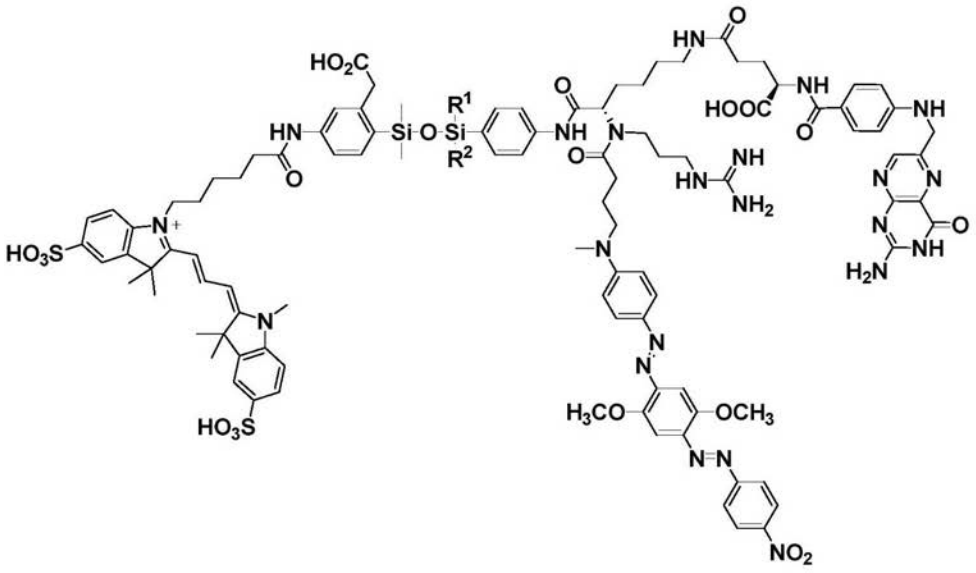


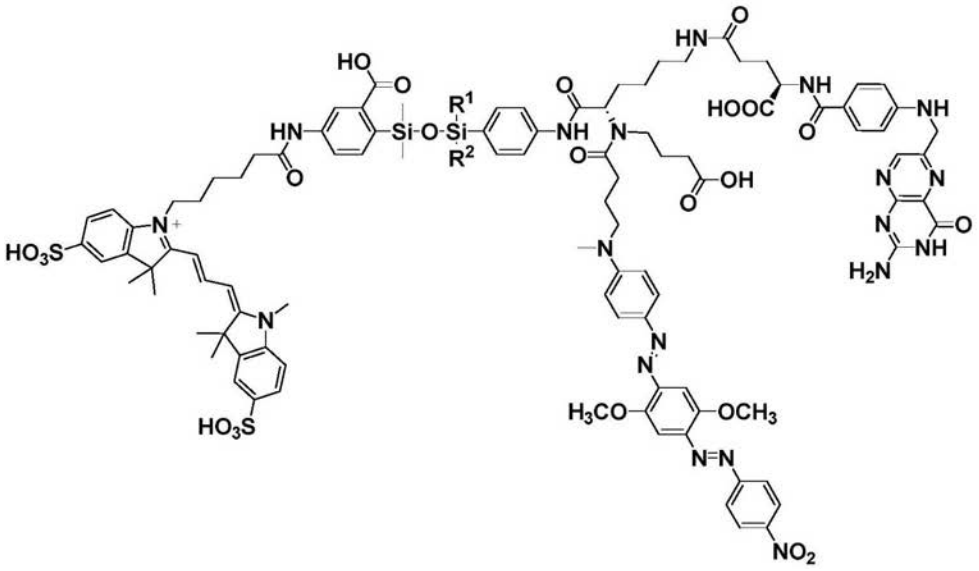
配体：叶酸

$R^1+R^2=$  n=1,2,3

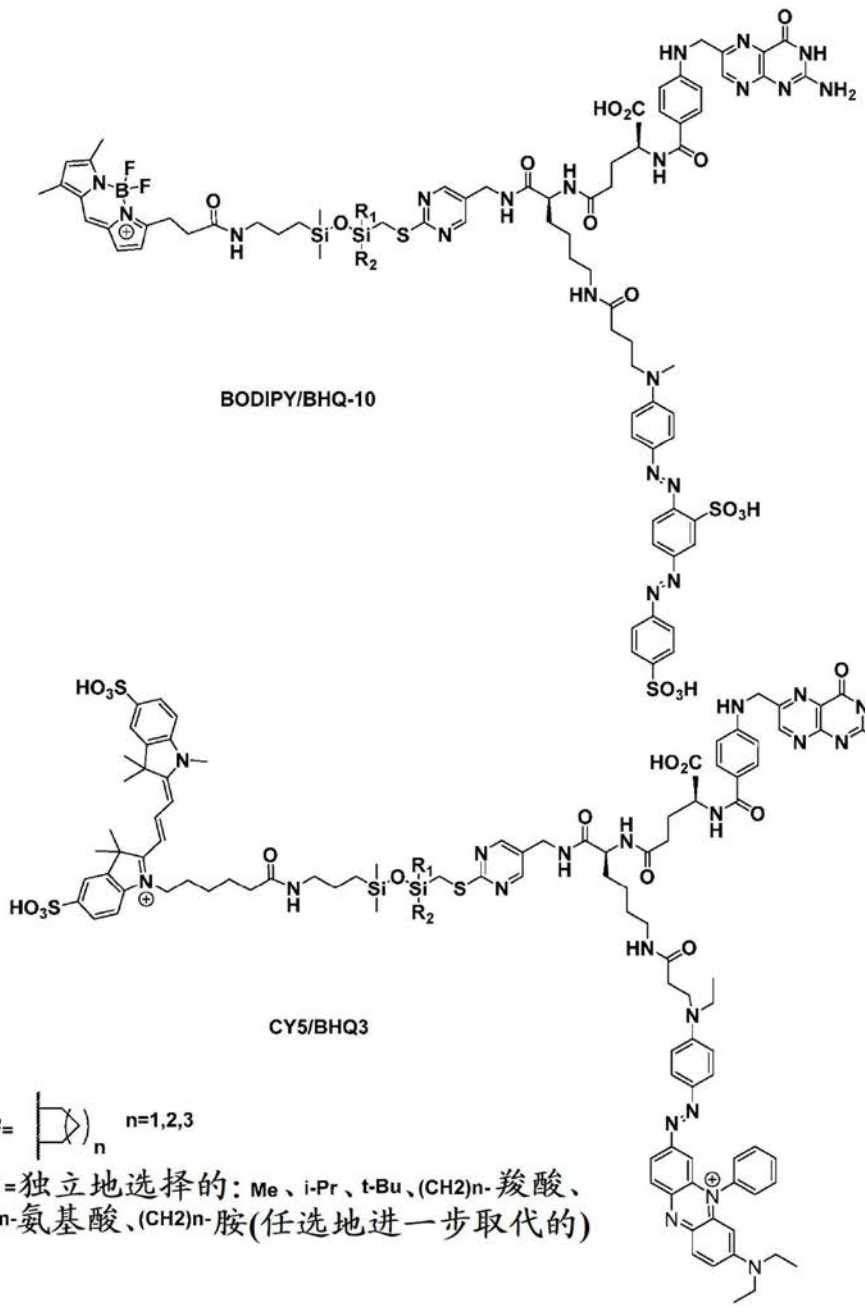
$R^1,R^{2,}$ = 独立地选择的：Me、i-Pr、t-Bu、(CH2)n-羧酸、(CH2)n-氨基酸、(CH2)n-胺(任选地进一步取代的)

[0585]



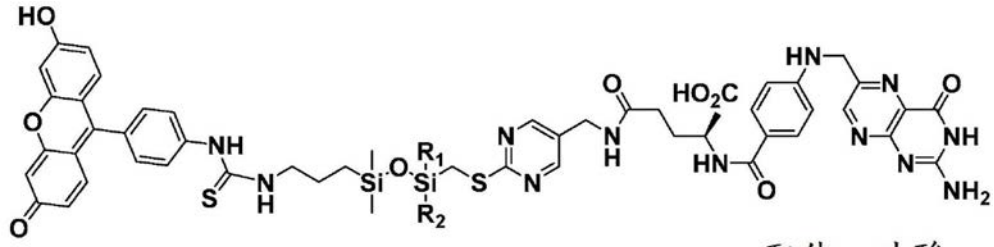


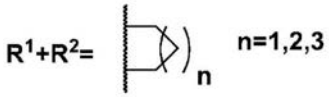
[0586]



[0587] 实施例48：荧光素-叶酸缀合物：

[0588] 按照实施例41中所述的途径合成具有有荧光素有效载荷和叶酸靶向部分的硅氧烷缀合物。

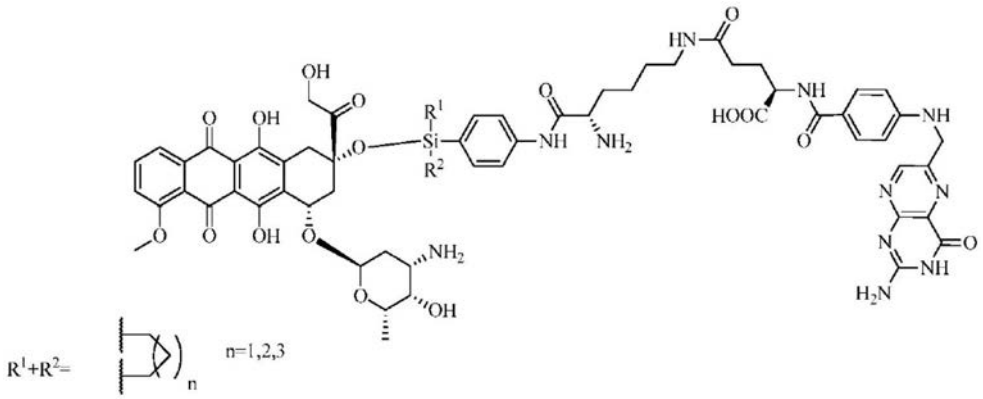
[0589] 



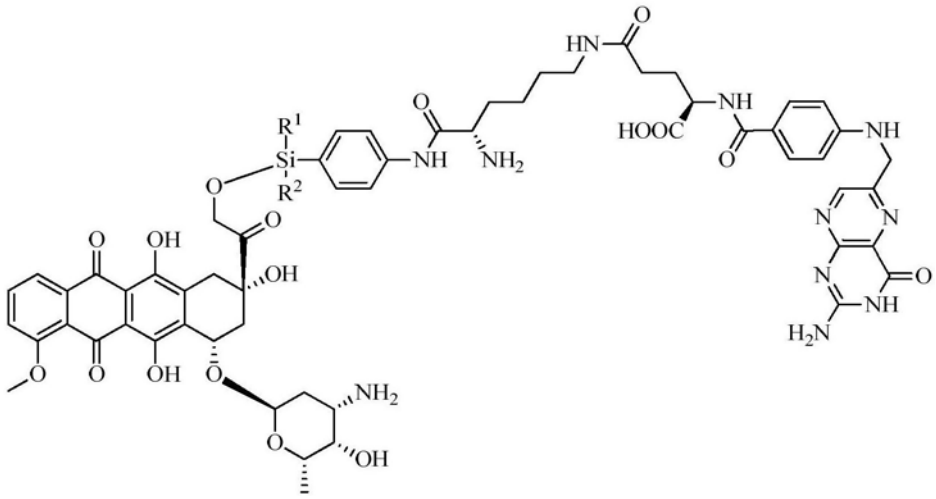
[0590] R^1,$R^{2'}$＝独立地选择的:Me、i-Pr、t-Bu、$(CH_2)_n$-羧酸、$(CH_2)_n$-氨基酸、(CH_2)n-胺(任选地进一步取代的)

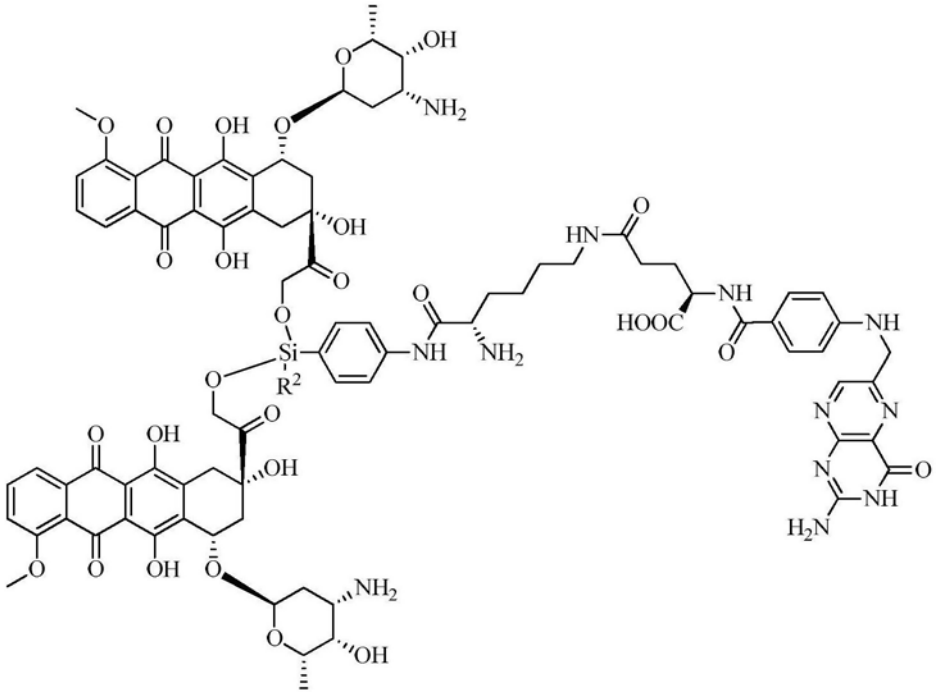
[0591] 实施例49:甲硅烷基二醚和甲硅烷基单醚缀合物:

[0592] 按照实施例41中所述的途径合成具有有效载荷和靶向部分的甲硅烷基二醚和甲硅烷基单醚缀合物。

[0593] 

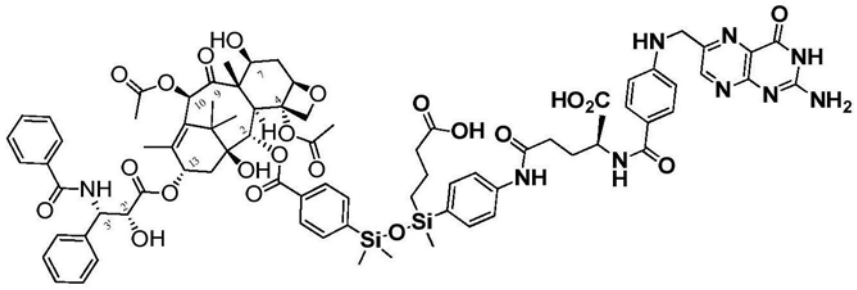
[0594] R^1,$R^{2'}$独立地选择的:Me、i-Pr、t-Bu、(CH2)n-羧酸、(CH2)n-氨基酸、$(CH_2)_n$-胺(任选地进一步取代的)

[0595] 

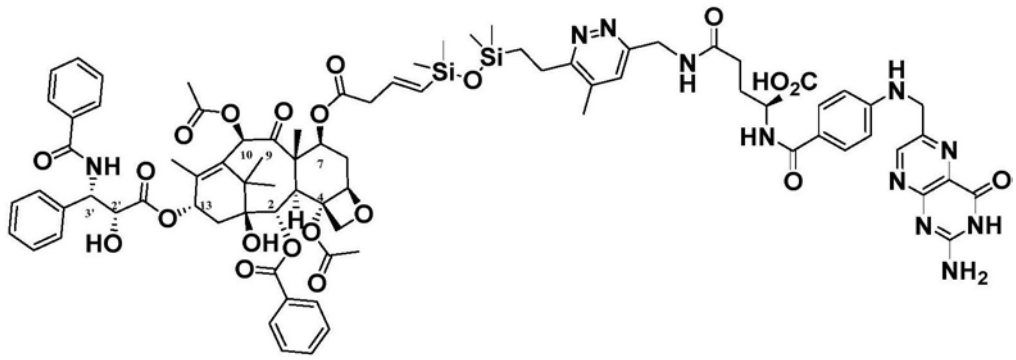
[0596] 

[0597] 实施例50:紫杉醇-叶酸缀合物:

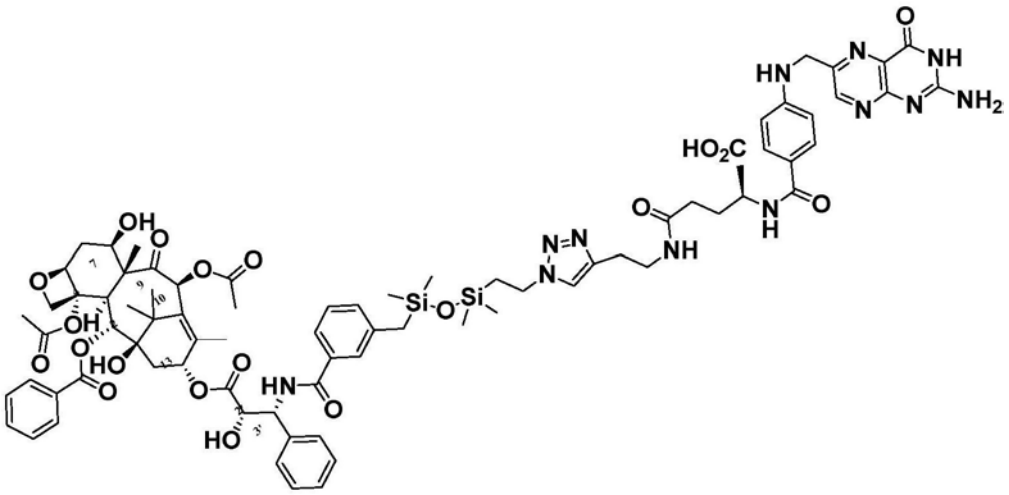
[0598] 按照实施例41中所述的途径合成具有紫杉醇有效载荷和叶酸靶向部分的硅氧烷缀合物。

[0599] 

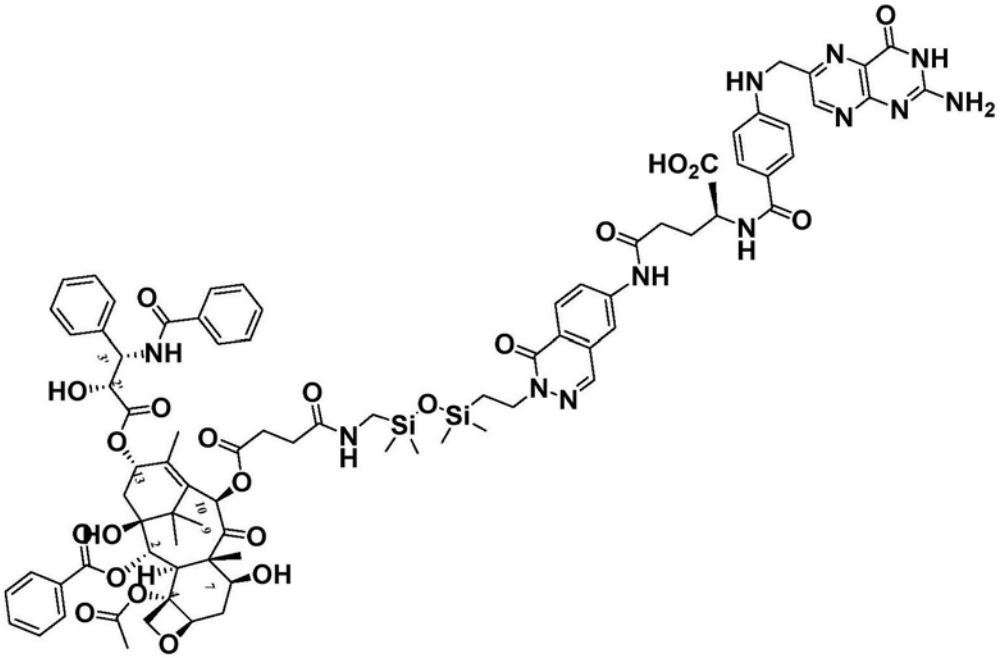
[0600] (在紫杉醇C2位置处的附接)

[0601] 

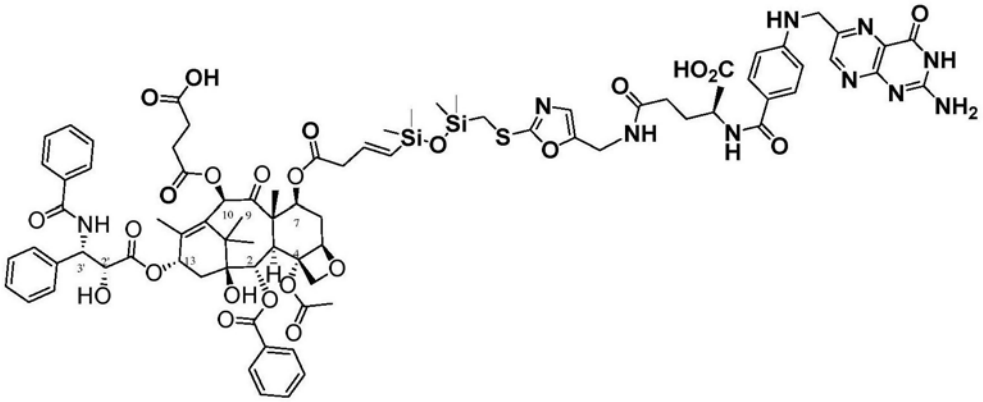
[0602] (在紫杉醇C7位置处的附接)

[0603] 

[0604] (在紫杉醇C3’位置处的附接)

[0605] 

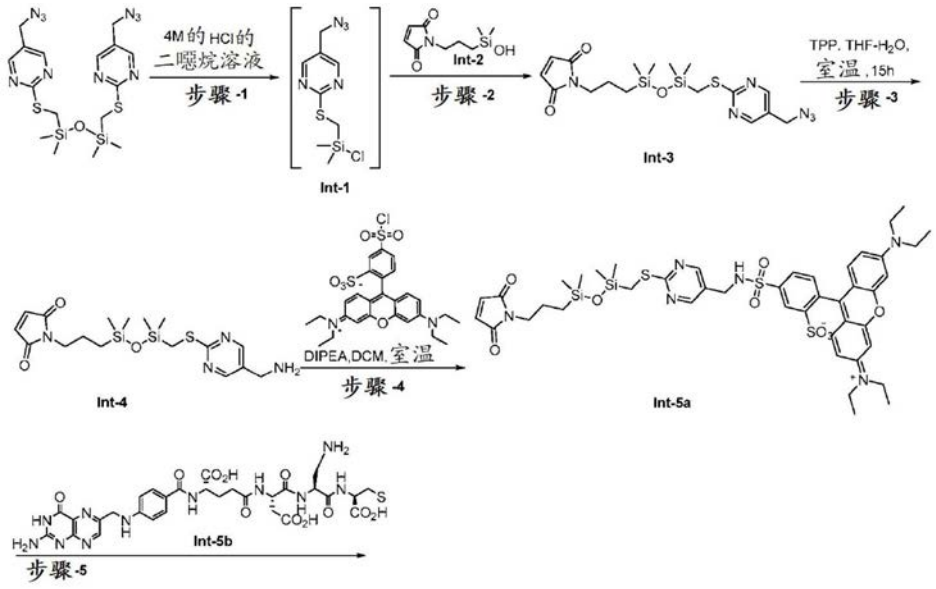
[0606] (在紫杉醇C10位置处的附接)

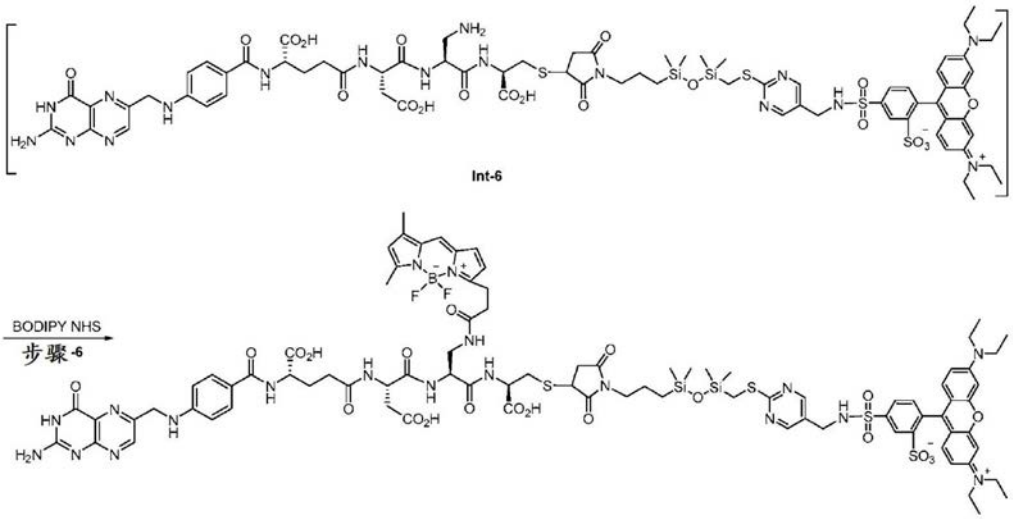
[0607] 

[0608] (具有在紫杉醇C7位置处的附接和在紫杉醇C10位置处的修饰的C10/C7杂交体)。

[0609] 实施例51：

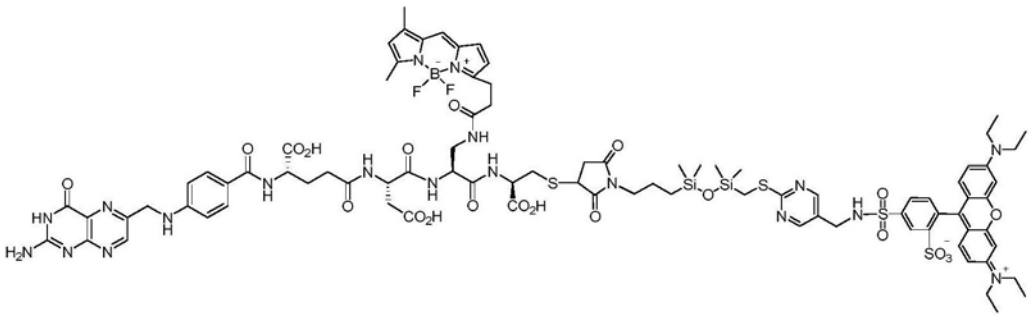
[0610]





[0611] 苯磺酸5-(N-((2-(((3-(3-(3-(((3S,8S,11S,14R)-1-(4-(((2-氨基-4-氧代-3,4-二氢蝶啶-6-基)甲基)氨基)苯基)-3,14-二羧基-8-(羧基甲基)-11-((3-(5,5-二氟-7,9-二甲基-5H-414,514-二吡咯并[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]二氮杂硼啶-3-基)丙酰胺)甲基)-1,6,9,12-四氧代-2,7,10,13-四氮杂十五烷-15-基)硫代)-2,5-二氧代吡咯烷-1-基)丙基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)甲基)硫代)嘧啶-5-基)甲基)氨磺酰基)-2-(6-(二乙基氨基)-3-(二乙基亚氨基)-3H-呫吨-9-基)酯：

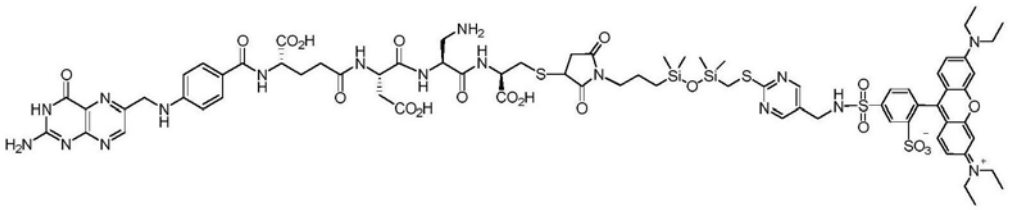
[0612]



[0613] 向苯磺酸5-(N-((2-(((3-(3-(3-(((3S,8S,11S,14R)-1-(4-(((2-氨基-4-氧代-3,4-二氢蝶啶-6-基)甲基)氨基)苯基)-11-(氨基甲基)-3,14-二羧基-8-(羧基甲基)-1,6,

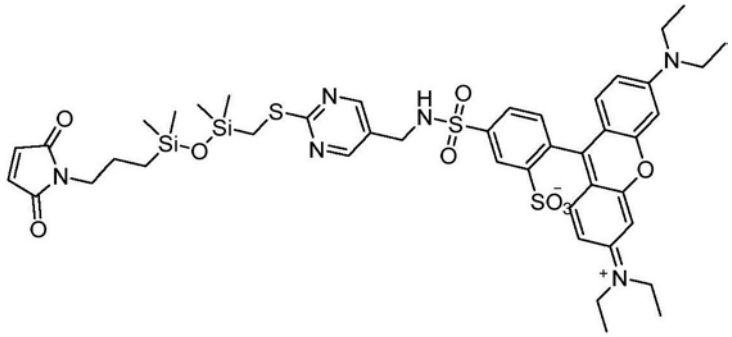
9,12-四氧代-2,7,10,13-四氮杂十五烷-15-基)硫代)-2,5-二氧代吡咯烷-1-基)丙基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)甲基)硫代)嘧啶-5-基)甲基)氨磺酰基)-2-(6-(二乙基氨基)-3-(二乙基亚氨基)-3H-呫吨-9-基)酯(17.62mg,10.30mmol)的DMF溶液中加入Bodipy NHS酯,在室温下搅拌1h。TLC显示原料的消耗。将反应混合物真空浓缩,得到粗中间体,通过在乙腈中研磨纯化,得到35mg(粗品)为紫色固体的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.98(s,1H),12.45(s,1H),12.28(s,1H),11.38(s,1H),8.62(br.s,1H),8.55(s,1H),8.44(br.s,2H),8.26(s,2H),8.20(d,J=6.36Hz,1H),8.16(d,J=6.36Hz,1H),8.01(s,2H),7.85(d,J=7.83Hz,2H),7.60-7.68(m,4H),7.40(d,J=7.34Hz,1H),6.85-7.06(m,8H),6.61(d,J=7.34Hz,2H),6.28(d,J=19.56Hz,2H),4.45(br.s,4H),4.25-4.38(m,4H),4.13(br.s,2H),3.98(d,J=16.63Hz,2H),3.55-3.70(m,8H),3.02-3.07(m,2H),2.84-2.89(m,2H),2.65(br.s,3H),2.32(d,J=10.27Hz,4H),2.22(br.s,6H),1.82-2.11(m,8H),1.42-1.46(m,2H),1.12-1.27(m,12H),0.10(br.s,6H),0.03(br.s,6H);MS(ES$^+$):m/z=993.40[M+H]$^+$;LCMS:t_R=3.07分钟。

[0614] 苯磺酸5-(N-((2-(((3-(3-(3-(((3S,8S,11S,14R)-1-(4-(((2-氨基-4-氧代-3,4-二氢蝶啶-6-基)甲基)氨基)苯基)-11-(氨基甲基)-3,14-二羧基-8-(羧基甲基)-1,6,9,12-四氧代-2,7,10,13-四氮杂十五烷-15-基)硫代)-2,5-二氧代吡咯烷-1-基)丙基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)甲基)硫代)嘧啶-5-基)甲基)氨磺酰基)-2-(6-(二乙基氨基)-3-(二乙基亚氨基)-3H-呫吨-9-基)酯(6):

[0615] 

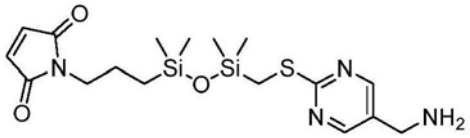
[0616] 在室温下向苯磺酸2-(6-(二乙基氨基)-3-(二乙基亚氨基)-3H-呫吨-9-基)-5-(N-((2-(((3-(3-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)甲基)硫代)嘧啶-5-基)甲基)氨磺酰基)酯(10mg,0.01mmol)和N5-((S)-1-(((S)-3-氨基-1-(((R)-1-羧基-2-(11-硫烷基)乙基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-3-羧基-1-氧代丙-2-基)-N2-(4-(((2-氨基-4-氧代-3,4-二氢蝶啶-6-基)甲基)氨基)苯甲酰基)-L-谷氨酰胺(7.7mg,0.01mmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入DIPEA(0.01mL,0.04mmol)并搅拌1h。通过LCMS监测反应(显示80%的所需产物6)。将反应混合物不进行后处理而原样用于下一步骤。MS(ES$^+$):m/z=857.15[M/2+H]$^+$;LCMS:t_R=2.47分钟。

[0617] 苯磺酸2-(6-(二乙基氨基)-3-(二乙基亚氨基)-3H-呫吨-9-基)-5-(N-((2-(((3-(3-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)甲基)硫代)嘧啶-5-基)甲基)氨磺酰基)酯(5a):

[0618] 

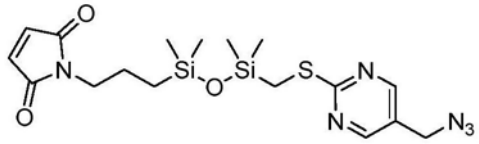
[0619] 在室温下向1-(3-(3-(((5-(氨基甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丙基)-1H-吡咯-2,5-二酮(300mg,0.707mmol)的THF(10mL)溶液中加入DIPEA(0.24mL,1.41mmol)和5-(氯磺酰基)-2-(6-(二乙基氨基)-3-(二乙基亚氨基)-3H-呫吨-9-基)苯磺酸酯(408mg,0.707mmol)并搅拌1h。通过TLC监测反应的完成。将反应混合物真空浓缩,得到粗化合物,将其用硅胶柱色谱纯化,用0-10%的甲醇的DCM溶液洗脱,得到150mg为深粉红色固体的标题化合物,收率为22%。MS(ES$^+$):m/z=965.20[M+H]$^+$,483.40[M/2+H]$^+$;LCMS:t_R=3.47分钟。

[0620] 1-(3-(3-(((5-(氨基甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丙基)-1H-吡咯-2,5-二酮(4):

[0621] 

[0622] 向1-(3-(3-(((5-(叠氮基甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丙基)-1H-吡咯-2,5-二酮(750mg,1.66mmol)在THF:H_2O(2.25:0.75mL)中的溶液中加入TPP(1.3g,4.99mmol)并在室温下搅拌10h。通过TLC监测反应的完成。将反应混合物真空浓缩,得到粗化合物,将其通过硅胶柱色谱纯化,用0-10%的甲醇的DCM溶液洗脱,得到300mg为无色油状物的标题化合物,收率为42%。MS(ES$^+$):m/z=424.67[M+H]$^+$

[0623] 1-(3-(3-(((5-(叠氮基甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷基)丙基)-1H-吡咯-2,5-二酮(3):

[0624] 

[0625] 将1,3-双(((5-(叠氮基甲基)嘧啶-2-基)硫代)甲基)-1,1,3,3-四甲基二硅氧烷(1g,2.03mmol)在4M的HCl的二噁烷溶液(20mL)中的溶液在室温下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩,得到粗中间体Int-1。将粗中间体Int-1(1.1g,4.02mmol)溶解在乙腈(20mL)中,并加入1-(3-(羟基二甲基甲硅烷基)丙基)-1H-吡咯-2,5-二酮2(865mg,4.06mmol),然后加入三乙基胺(1.09mL,8.05mmol)并在室温下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩,得到粗化合物,将其通过硅胶柱色谱纯化,用0-40%的乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱,以提供750mg为无色油状物的标题化合物,收率为82%。MS(ES$^+$):m/z=450.66[M+H]$^+$。

[0626] 实施例52:显示内吞作用和Si-O裂解的成像研究:

[0627] 如上所示的实施例51含有叶酸受体靶向配体、间隔子部分、硅氧烷核心和位于硅

氧烷核心两侧的任一侧上的两种不同的荧光染料(BODIPY和罗丹明)。将表达叶酸受体α的KB细胞在无叶酸培养基中生长。将细胞在冰上与50nM的实施例51一起孵育30分钟,用新鲜培养基洗涤,然后在37℃下于培养基中孵育所需的时间长度。使用Zeiss LSM 780激光扫描显微镜,使用共聚焦显微镜术同时监测两种染料的命运。成像研究显示,在t＝0时,如通过红色和绿色信号的共定位和荧光染料在细胞表面上的重叠所显示的,完整的实施例51与细胞表面上的叶酸受体结合,从而显示基于硅的缀合物的叶酸受体特异性结合。在t＝30分钟时,观察到如通过BODIPY和罗丹明荧光信号以及细胞内染料(即,内体内部)的重叠所显示的完整实施例51至细胞内的内吞作用。在t＝30分钟时,观察到如通过两种荧光染料的颜色分离所显示的硅氧烷核心的裂解。

[0628] 实施例53:细胞数据:

[0629] 冲洗方案(Washout protocol):在加入化合物前一天,将培养的KB细胞在含10％FBS的无叶酸RPMI培养基中以每孔5,000个细胞的密度接种在白色透明底96孔组织培养板中。用血细胞计数器对细胞进行视觉计数,并相应地稀释以获得所需的密度。使细胞在37℃的恒温箱中在潮湿的CO2气氛中孵育24小时。抽吸消耗培养基并用100μL含有3倍连续稀释的化合物(浓度范围为0.3至2000nM并且终DMSO浓度为0.1％)的新鲜培养基补充。无化合物的空白孔也用含有0.1％DMSO的培养基处理。将细胞孵育2小时并用新鲜培养基洗涤4次。将板在37℃的培养箱中在100uL新鲜无叶酸RPMI中再孵育70小时。在70小时结束时,除去消耗培养基,用新鲜培养基洗涤细胞一次,然后悬浮于100μL的PBS。向每个孔中加入100μL构成的细胞滴度-glo试剂,并按照制造商的方案用VICTOR板读数器记录发光。

[0630] 72小时孵育方案:将CellTiter-Glo(CTG)测定(Promega)用于测量从美国典型培养物保藏中心(ATCC)获得的包含KB细胞的各种不同细胞系中的细胞活力。仅使用显示出大于95％活力的细胞。对于该测定,将每孔5,000个细胞于含有5％FBS的RPMI 1640培养基(ThermoFisher Scientific)中涂铺在96孔组织培养物处理的平板中。使细胞在37℃下在潮湿的CO2培养箱中沉降24小时。将化合物或媒介物对照一式两份在37℃下于潮湿的CO2培养箱中对细胞进行给药,持续72小时。在72小时给药期后,按照制造商的说明书进行CTG测定。使用Victor X5(PerkinElmer)读板仪读取发光。使用Prism软件分析数据并将其针对媒介物对照进行标准化。

[0631] 表3显示了基于硅烷醇的有效载荷的EC50值(72小时孵育方案)。

[0632] 表3.

[0633]

化合物	EC50
实施例1:	约6nM
实施例5:	约0.5nM
实施例6:	约500nM(CAP实例)
实施例7:	约56nM
实施例13:	<0.1nM

[0634] 表4显示基于硅氧烷的缀合物的EC50值(冲洗方案)。

[0635] 表4.

[0636]

化合物	EC50
实施例24：	约265nM
实施例28：	约156nM
实施例27：	约193nM
实施例35：	约8nM(CAP实例)

[0637] 表5显示在48h时使用硅基缀合物的细胞杀伤百分比(冲洗方案)。

[0638] 表5.

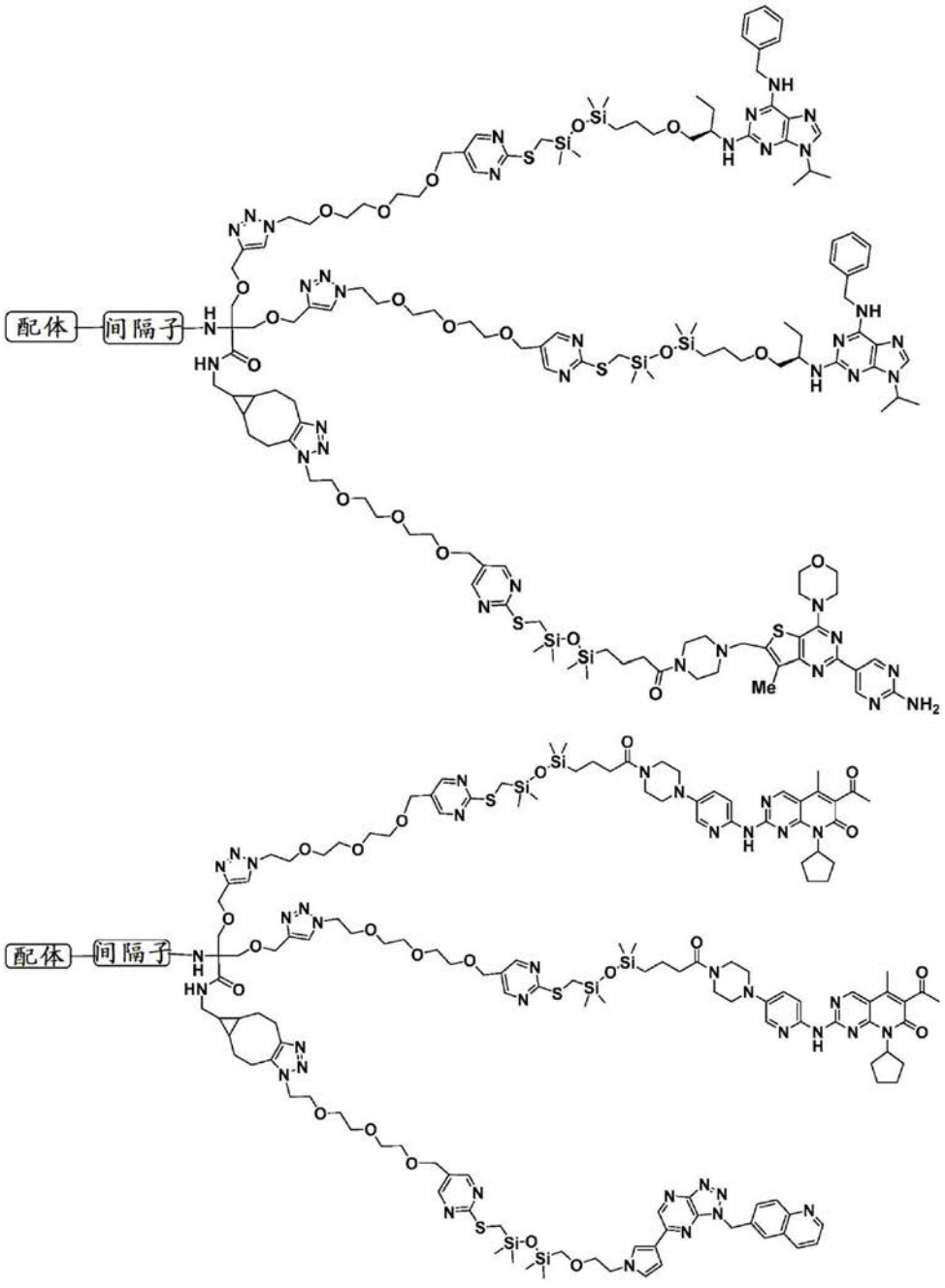
[0639]

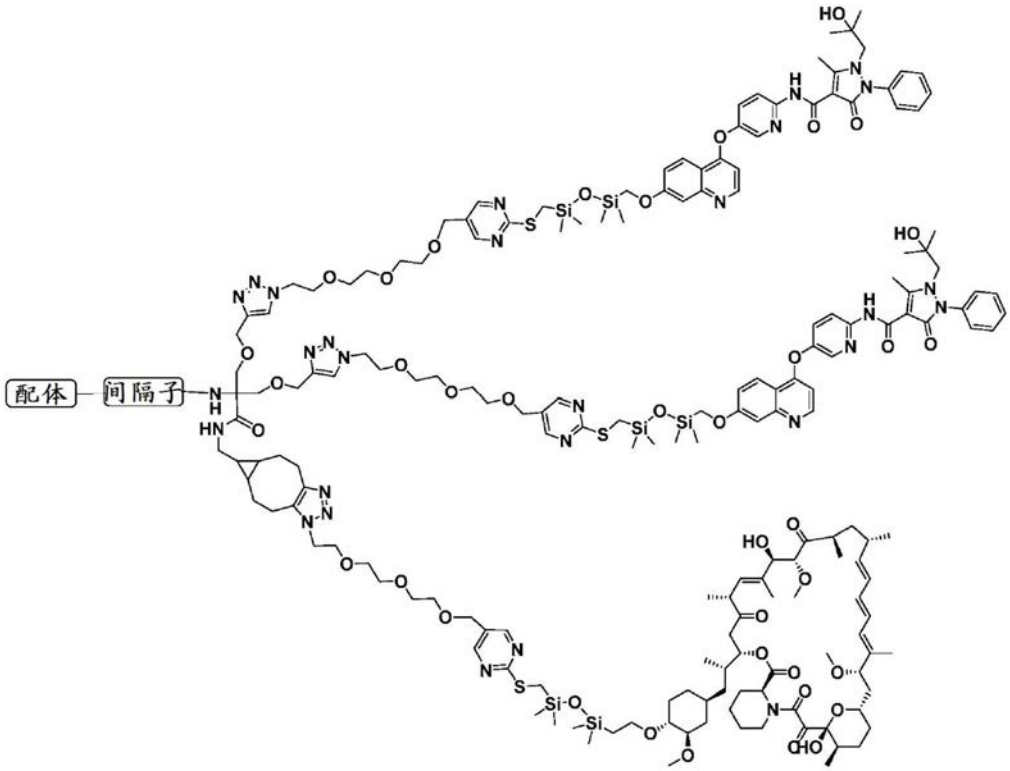
化合物	杀伤%(48h)
实施例24：	84
实施例28：	86
实施例27：	80

[0640] 实施例54:合成致死性有效载荷组合：

[0641] 用于通过递送合成致死性有效载荷组合来治疗VHL透明细胞肾癌的硅基缀合物包括：

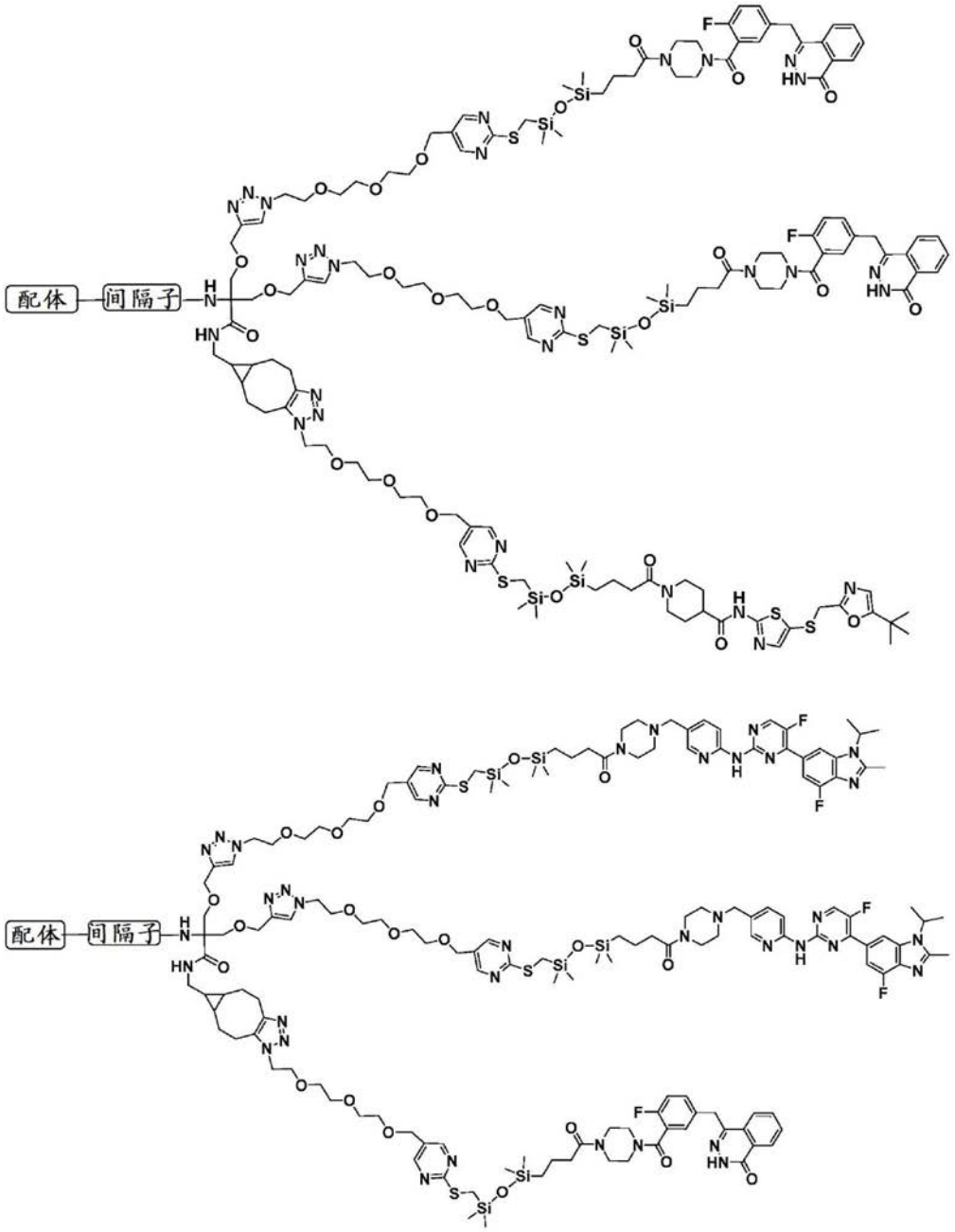
[0642]



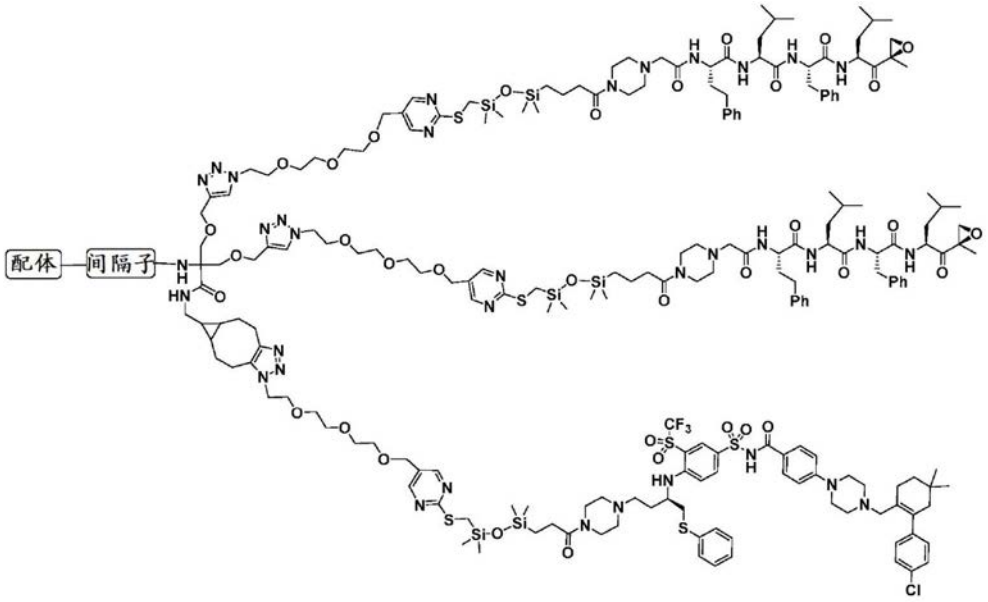
[0643] 

[0644] 通过使用叶酸作为靶向配体递送合成致死性有效载荷组合来治疗三阴性乳腺癌的硅基缀合物包括：

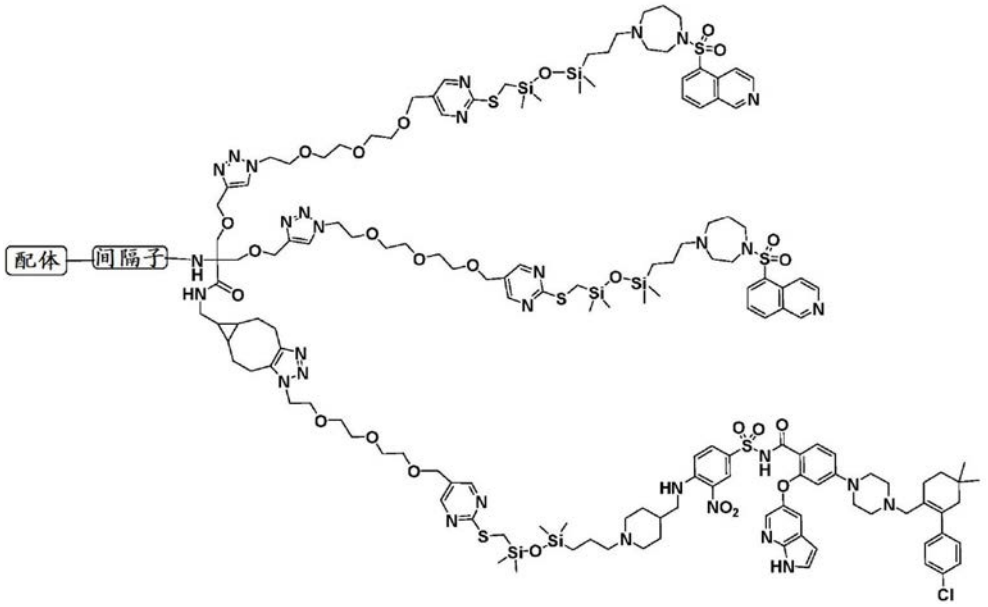
[0645]



[0646] 用于通过EGFR靶向方法治疗突变型KRAS癌的硅基缀合物包括(其中可以理解,上面定义的L_1可以包括[SPACER]:



[0647]



[0648] 通过引用并入

[0649] 本文提及的所有出版物和专利，包括下面列出的那些项目，出于所有目的通过引用整体并入本文，如同每个单独的出版物或专利通过引用明确地和单独地并入本文。在矛盾的情况下，以本申请(包括本文中的任何定义)为准。

[0650] 等同物

[0651] 虽然已经讨论了特定实施方案，但上述说明书是说明性的而非限制性的。在阅读本说明书后，许多变化对于本领域技术人员而言将变得显而易见。应该通过参考权利要求及其等同物的全部范围和说明书以及此类变化来确定实施方案的全部范围。

[0652] 除非另有说明，否则在说明书和权利要求中使用的表示成分的量、反应条件等的所有数字应理解为在所有情况下均由术语“约”修饰。因此，除非有相反的指示，否则本说明书和所附权利要求中所示的数值参数是近似值，其可以根据试图获得的所需性质而变化。