(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2024 年 2 月 1 日 (01.02.2024)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2024/022520 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 491/22 (2006.01) *A61K 31/4375* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/109975

(22) 国际申请日: 2023 年 7 月 28 日 (28.07.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202210903758.0 2022年7月28日 (28.07.2022) CN

(71) 申请人: 明慧医药（杭州）有限公司 (**MINGHUI PHARMACEUTICAL (HANGZHOU) LIMITED**) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市钱塘新区和享科技中心4-401室, Zhejiang 310018 (CN)。明慧医药（上海）有限公司(**MINGHUI PHARMACEUTICAL (SHANGHAI) LIMITED**) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区伽利略路338号6幢6305室, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人:陈以乐(**CHEN, Yile**); 中国浙江省杭州市钱塘新区和享科技中心4-401室, Zhejiang 310018 (CN)。李傲(**LI, Ao**); 中国浙江省杭州市钱塘新区和享科技中心4-401室, Zhejiang 310018 (CN)。姚智理(**YAO, Zhili**); 中国浙江省杭州市钱塘新区和享科技中心4-401室, Zhejiang 310018 (CN)。曹国庆(**CAO, Guoqing**); 中国浙江省杭州市钱塘新区和享科技中心4-401室, Zhejiang 310018 (CN)。

(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司 (**XU & PARTNERS, LLC.**); 中国上海市普陀区真北路958号天地科技广场1号楼106室, Shanghai 200333 (CN)。

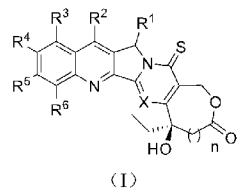
(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR,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

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

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。
— 在修改权利要求的期限届满之前进行，在收到该修改后将重新公布(细则48.2(h))。

(54) **Title:** TOXIN MOLECULE SUITABLE FOR ANTIBODY-DRUG CONJUGATE

(54) 发明名称: 适用于抗体-药物偶联物的毒素分子



(I)

(57) **Abstract:** A toxin molecule suitable for an antibody-drug conjugate is provided. Specifically, a compound represented by the following formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof is provided. The compound can be used to prepare a pharmaceutical composition used for treating diseases associated with tumor cell proliferation.

(57) 摘要: 提供了一种适用于抗体-药物偶联物的毒素分子，具体地，提供了一种如下式(I)所示的化合物，或其药学上可接受的盐或水合物，所述化合物可以用于制备治疗与肿瘤细胞增殖相关疾病的药物组合物。

WO 2024/022520 A1

适用于抗体-药物偶联物的毒素分子

技术领域

本发明涉及药物化学领域，具体地，本发明提供了一种具有肿瘤细胞增殖抑制活性的毒素分子。

背景技术

抗体-药物偶联物(antibody drug conjugate, ADC)将单克隆抗体或者抗体片段通过稳定的化学接头化合物与具有生物活性的细胞毒素相连，充分利用了抗体对正常细胞和肿瘤细胞表面抗原结合的特异性和细胞毒性物质的高效性，同时又避免了前者疗效偏低和后者毒副作用过大等缺陷。这也就意味着，与以往传统的化疗药物相比，抗体-药物偶联物能更精准地结合肿瘤细胞并降低将对正常细胞的影响。

目前已有多种ADC药物被用于临床或临床研究，如Kadcyla，是靶向Her2的曲妥珠单抗与DM1形成的ADC药物。同时，也有靶向B7H3的抗体及ADC药物的专利报道。

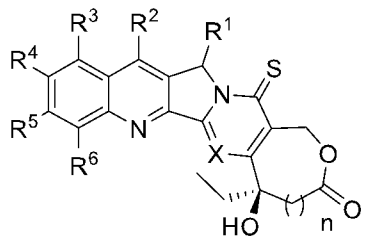
用于抗体药物偶联物的具有细胞毒性的小分子有几类；其中有一类是喜树碱衍生物，它们通过抑制拓扑异构酶I而具有抗肿瘤作用的。喜树碱衍生物依沙替康应用于抗体偶联药物(ADC)已有文献报道，但本领域仍需进一步开发疗效更好的ADC药物。

DNA拓扑异构酶（Topoisomerase, Topo）是生物体内广泛存在的一类必需酶，参与DNA复制、转录、重组、修复等所有关键的核内过程。根据拓扑异构酶引起瞬间DNA链断裂形式的不同，可将拓扑异构酶分为两大类：拓扑异构酶I和拓扑异构酶II。拓扑异构酶I和拓扑异构酶II共同催化了DNA复制过程中的超螺旋的DNA的解旋，但拓扑异构酶II涉及了双链的断裂，而拓扑异构酶I只引起单链的断裂。喜树碱及其类似物通过与DNA拓扑异构酶I-DNA复合物可逆结合，形成喜树碱及其类似物-DNA拓扑异构酶I-DNA三元复合物，使进行性解旋终止，最终导致复制叉撞上三元复合物，发生不可修复的DNA断裂，使细胞死亡。

发明内容

本发明的目的是提供一种适用于抗体偶联药物的毒素分子。

本发明的第一方面，提供了一种如下式（I）所示的化合物，或其药学上可接受的盐或水合物：



I

其中，n为0或1；

X选自下组：N或CR^0；

R^0选自下组：氢原子、氘原子、卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、OH、NH_2、N_3或NO_2；

R^1选自下组：氢原子、氘原子、卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8卤代烷氧基、N_3、NO_2、NH_2、NH-OH、-NR'R"、-COOR'、-CONR'R"、-NHR'"NR'R"；其中R'、R"和R'"各自独立地选自氢，烷基，芳基，芳基烷基，酰基，烷氧羰基，芳基氧羰基；

R^2、R^3、R^4、R^5和R^6各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、羟基、氰基、NH_2、NO_2、取代或未取代的C_1-C_8烷基、取代或未取代的C_1-C_8烷氧基、取代或未取代的C_1-C_8烷硫基、取代或未取代的C_1-C_8氘代烷基、-$(CH_2)_m$三(C_1-C_4烷基)硅基、-$(CH_2)_m$(C_3-C_8环烷基)、-$(CH_2)_m$(3-12元杂环基)、-$(CH_2)_mN(R^7)_2$、-$(CH_2)_mS(CH_2)_pR^7$、-$(CH_2)_mS(O)(CH_2)_pR^7$、-$(CH_2)_mS(O)_2(CH_2)_pR^7$、-$(CH_2)_mNH(CH_2)_pR^7$、-$(CH_2)_mNHC(O)(CH_2)_pR^7$、-$(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pR^7$、-$(CH_2)_mC(O)(CH_2)_pR^7$、-CH=N(OtBu)；其中，m和p各自独立地为0、1、2、3或4；

或者，R^2和R^3与其相连接的碳原子一起形成取代或未取代的C_5-C_8碳环或取代或未取代的5-12元杂环基；

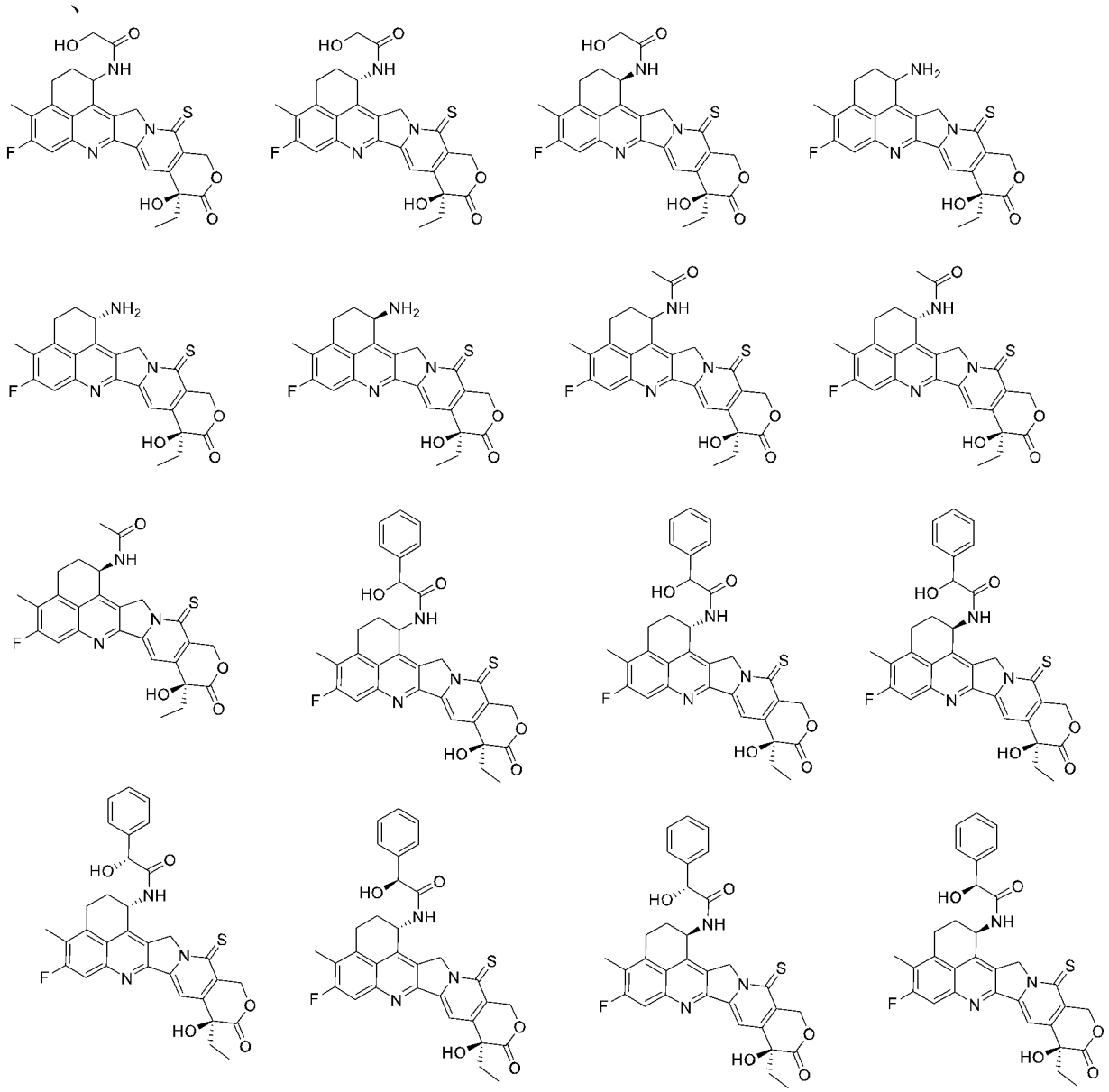
或者，R^2和R^3与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：未取代或被一个或多个R^a取代的饱和或不饱和的5-6元碳环、未取代或被一个或多个R^a取代的饱和或不饱和的5-6元杂环；

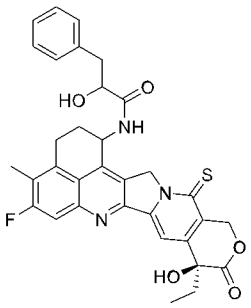
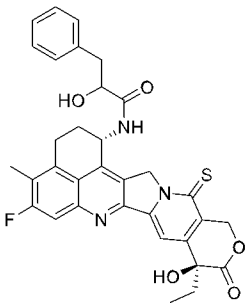
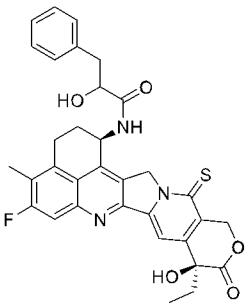
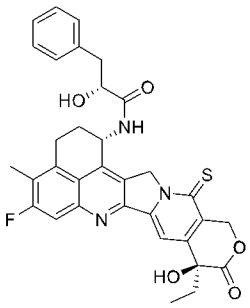
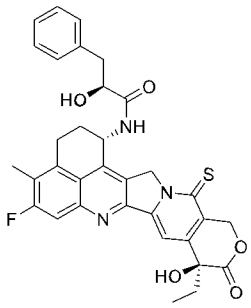
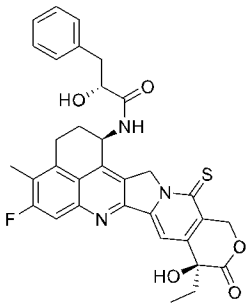
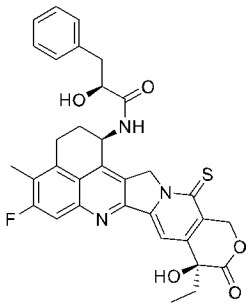
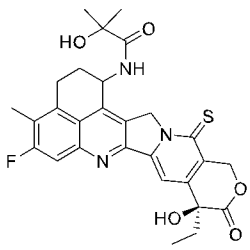
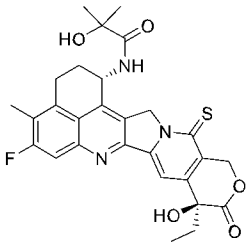
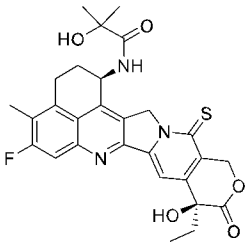
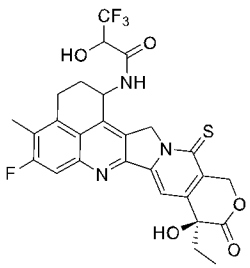
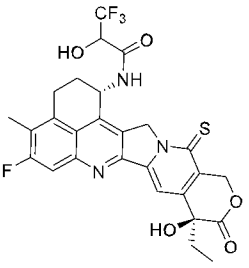
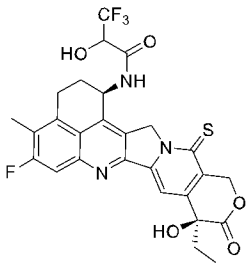
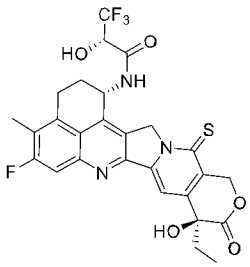
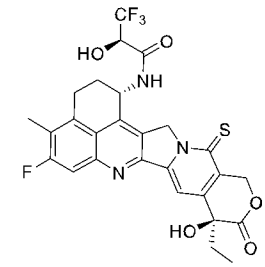
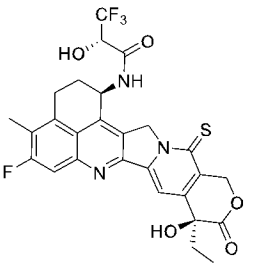
或者，R^3和R^4，或R^4和R^5与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：未取代或被一个或多个R^a取代的饱和或不饱和的5-12元碳环、未取代或被一个或多个R^a取代的饱和或不饱和的5-12元杂环；所述R^a为取代或未取代的选自下组的取代基：氢原子、氘原子、卤素、腈基、硝基、羟基、氨基、C_1-C_6烷基-NH-、(C_1-C_6烷基)$_2$N-、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、烯丙基、苄基、C_6-C_{12}芳基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-羰基、苯氧羰基、C_2-C_6炔基-羰基、C_2-C_6烯基-羰基、C_3-C_6环烷基-羰基、C_1-C_6烷基-磺酰基、苯基、5-7元杂芳基、C_3-C_8环烷基、3-12元杂环基、-$(CH_2)_mN(R^7)_2$、-$(CH_2)_mS(CH_2)_pR^7$、-$(CH_2)_mS(O)(CH_2)_pR^7$、-$(CH_2)_mS(O)_2(CH_2)_pR^7$、-$(CH_2)_mNH(CH_2)_pR^7$、-$(CH_2)_mNHC(O)(CH_2)_pR^7$、-$(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pR^7$、-$(CH_2)_mC(O)(CH_2)_pR^7$；其中，m和p各自独立地为0、1、2、3或4，优选为0、1或2；

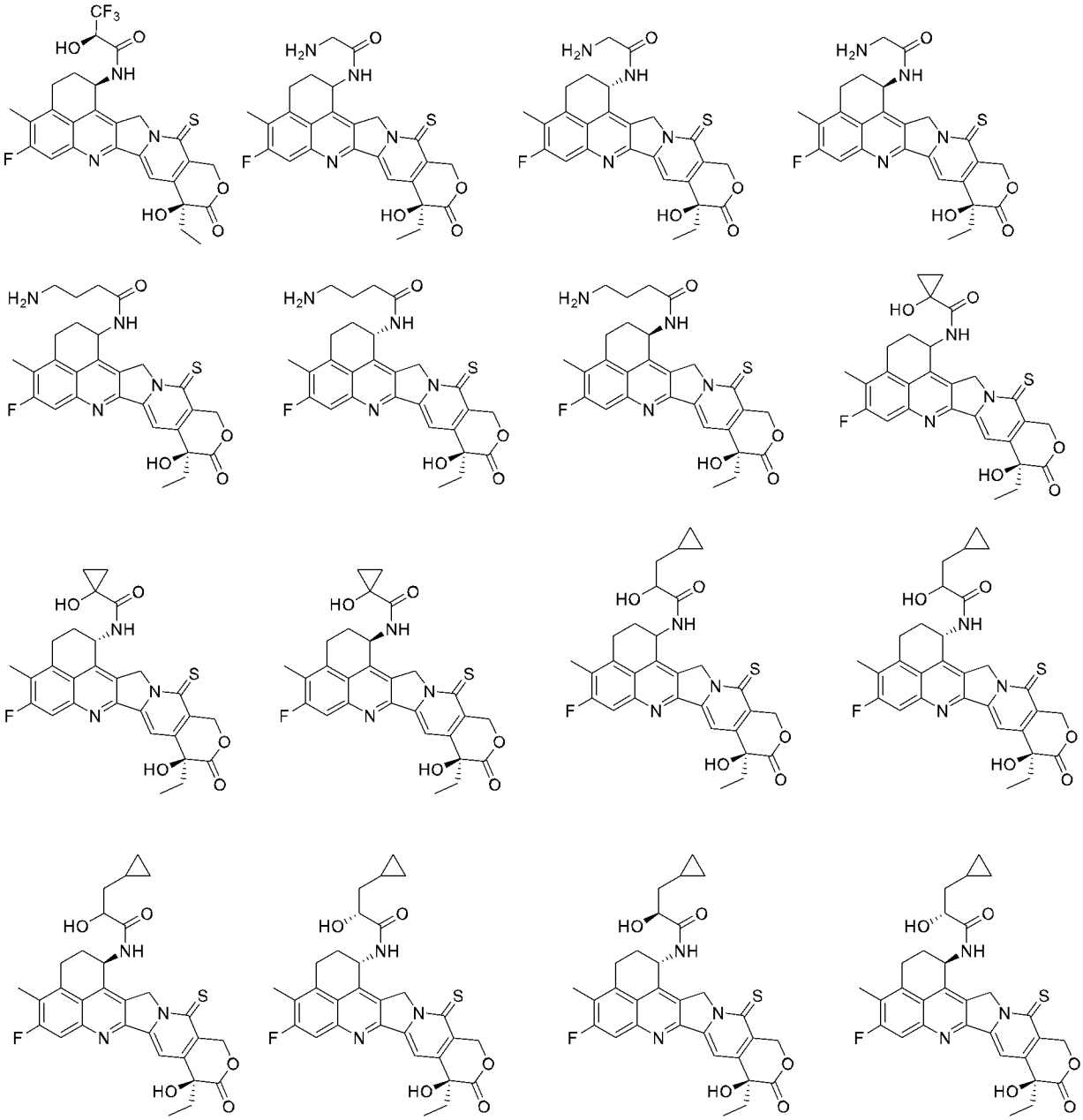
各个R^7各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、取代或未取代的C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8氘代烷基、取代或未取代的C_1-C_8烷氧基、羟基、氨基、氰基、硝基、巯基、取代或未取代的C_1-C_8亚烷基-OH、取代或未取代的C_1-C_8亚烷基-NH_2、SO_2Me、-OC(O)(取代或未取代的C_1-C_4烷基)、-C(O)(取代或未取代的C_1-C_4烷基)、取代或未取代的苯基、取代或未取代的5-7元杂芳基、取代或未取代的C_3-C_8环烷基、取代或未取代的3-12元杂环基；

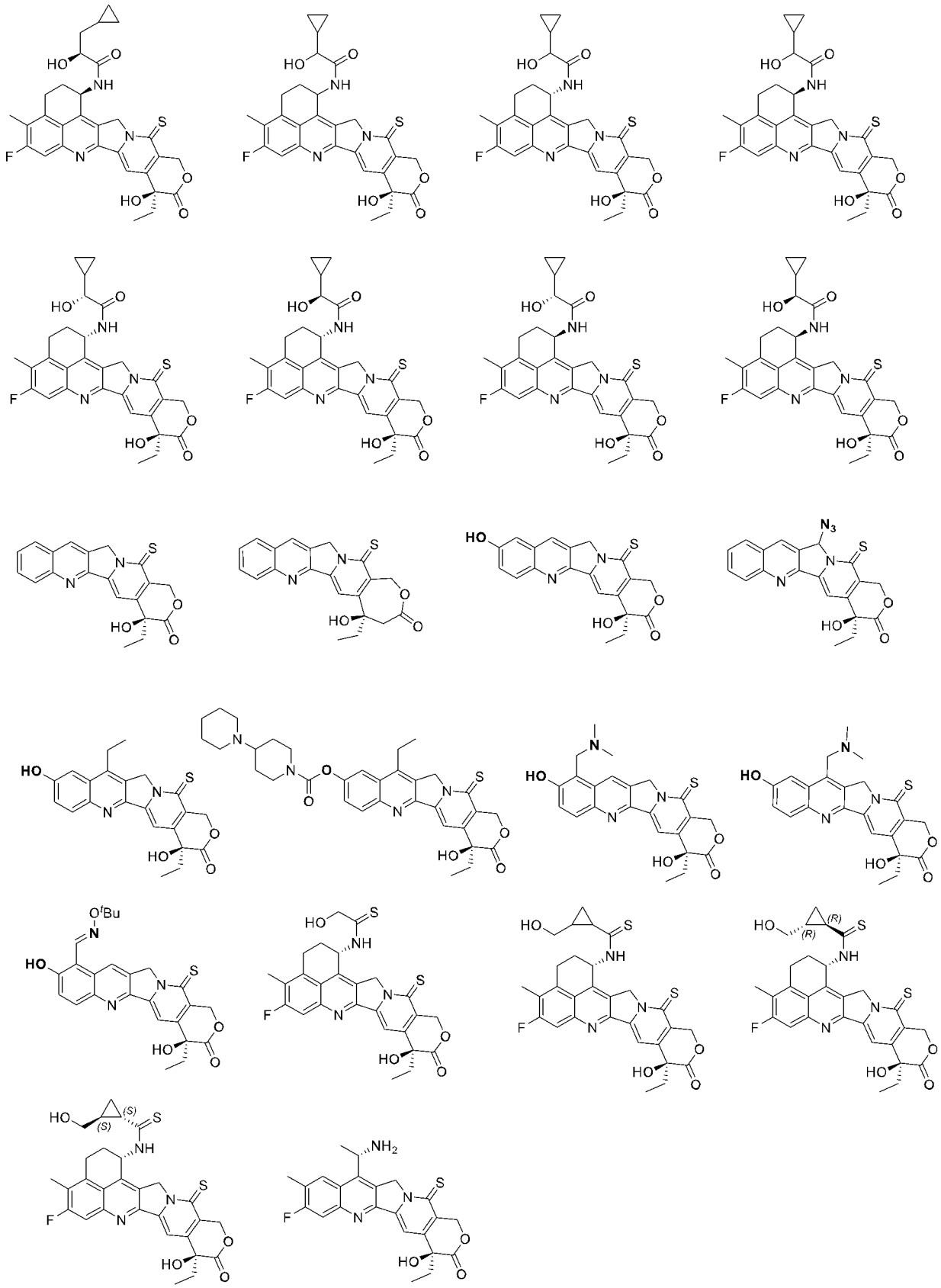
除非特别说明，上述各个基团均可被选自下组的取代基所取代：氘原子、卤素、腈基、硝基、羟基、氨基、C_1-C_6烷基-NH-、(C_1-C_6烷基)$_2$N-、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、卤代C_1-C_6烷基、卤代C_2-C_6烯基、卤代C_2-C_6炔基、卤代C_1-C_6烷氧基、烯丙基、苄基、C_6-C_{12}芳基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-羰基、苯氧羰基、C_2-C_6炔

基-羰基、C_2-C_6烯基-羰基、C_3-C_6环烷基-羰基、C_1-C_6烷基-磺酰基、苯基、5-7元杂芳基、C_3-C_8环烷基、3-12元杂环基；且所述的化合物不为选自下组的结构：

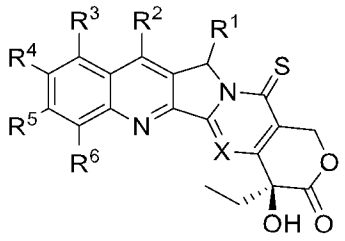


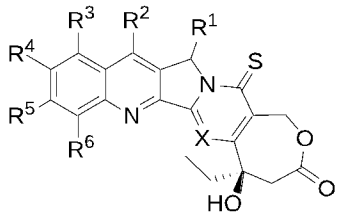




在另一优选例中，所述的式I化合物具有如下式II或式III所示的结构：

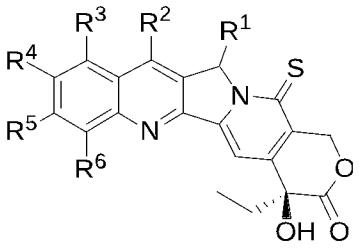


II

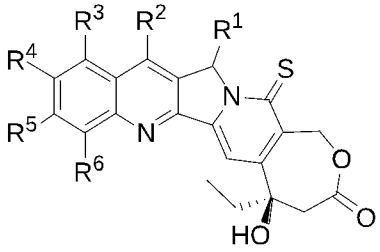


III。

在另一优选例中，所述的式I化合物具有如下式IV或式V所示的结构：

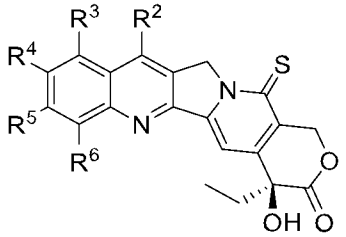


IV

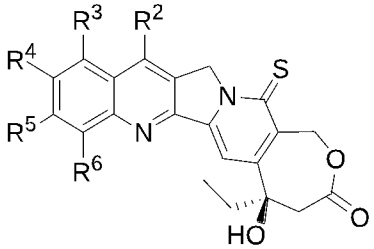


V。

在另一优选例中，所述的式I化合物具有如下式VI或式VII所示的结构：



VI



VII。

在另一优选例中，其特征在于，所述R^4选自下组：氢原子、氘原子、卤素、羟基、氰基、NH_2、NO_2、取代或未取代的C_1-C_8烷基、取代或未取代的C_1-C_8烷氧基、取代或未取代的C_1-C_8烷硫基、取代或未取代的C_1-C_8氘代烷基、-$(CH_2)_m$(C_3-C_8环烷基)、-$(CH_2)_m$(3-12元杂环基)、-$(CH_2)_mN(R^7)_2$、-$(CH_2)_mS(O)(CH_2)_pR^7$、-$(CH_2)_mS(O)_2(CH_2)_pR^7$、-$(CH_2)_mNH(CH_2)_pR^7$；其中，m和p各自独立地为0、1或2，$R^7$的定义如上文中所述；

R^5选自下组：氢原子、氘原子、卤素、NH_2、OH、取代或未取代的C_1-C_8烷基、取代或未取代的C_1-C_8烷氧基；

或者，R^4和R^5与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：未取代或被一个或多个R^a取代的饱和或不饱和的5-6元碳环、未取代或被一个或多个R^a取代的饱和或不饱和的5-6元杂环；其中，R^a的定义如上文中所述。

在另一优选例中，R^4选自下组：氢原子、氘原子、卤素、羟基、氨基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、氘代C_1-C_3烷基、氘代C_1-C_3烷氧基、卤素取代的C_1-C_3烷基、卤素取代的C_1-C_3烷氧基、C_2-C_4炔基、C_3-C_6环烷基；

在另一优选例中，R^5选自下组：氢原子、氘原子、卤素、羟基、氨基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、氘代C_1-C_3烷基、氘代C_1-C_3烷氧基、卤素取代的C_1-C_3烷基、卤素取代的C_1-C_3烷氧基；

在另一优选例中，R^4选自下组：甲基、乙基、甲氧基、氘代甲氧基，一氟甲基，二氟甲基、三氟甲基、一氟甲氧基，二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙炔基、环丙基；

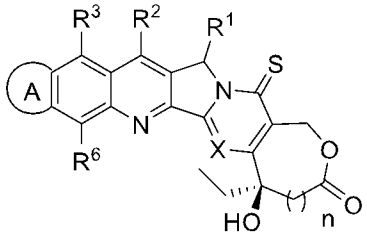
在另一优选例中，R^5选自下组：甲基、乙基、甲氧基、氘代甲氧基，一氟甲基，二氟

甲基、三氟甲基、一氟甲氧基，二氟甲氧基、三氟甲氧基；

在另一优选例中，R^4和R^5相连共同形成取代或未取代的-OCH_2O-，或取代或未取代的-$O(CH_2)_2O$-。

在另一优选例中，R^4和R^5相连共同形成-OCH_2O-、-OCF_2O-或-$O(CH_2)_2O$-。

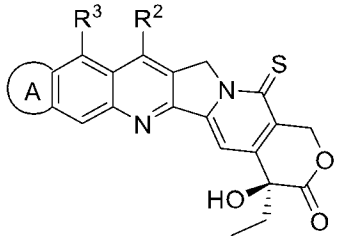
在另一优选例中，所述的式I化合物具有如下式VIII所示的结构：



VIII

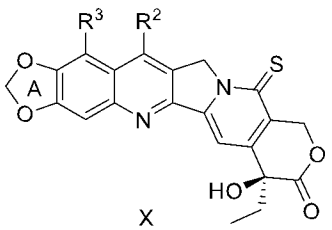
其中，环A为取代或被一个或多个R^a取代的饱和或不饱和的5-6元碳环、未取代或被一个或多个R^a取代的饱和或不饱和的5-6元杂环；其中，R^a的定义如上文中所述，R^1、R^2、R^3、R^6、X的定义如上文中所述。

在另一优选例中，所述的式I化合物具有如下式IX所示的结构：

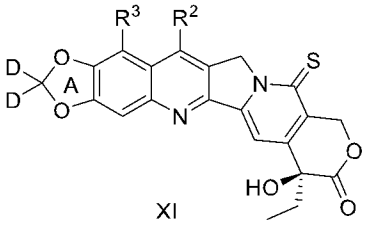


IX

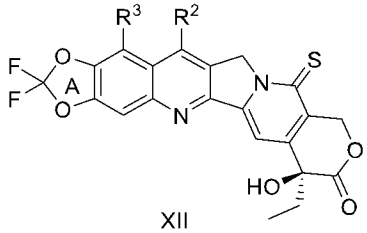
在另一优选例中，所述的式I化合物具有如下式X-XV所示的结构：



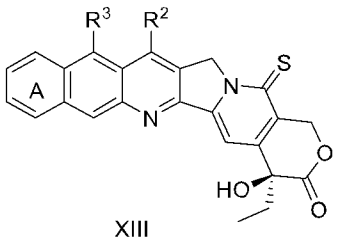
X



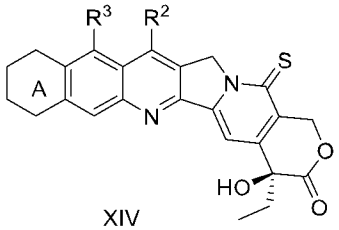
XI



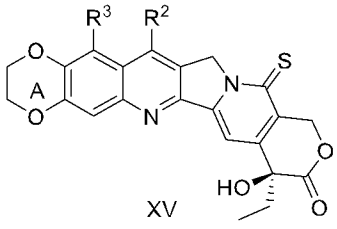
XII



XIII



XIV



XV

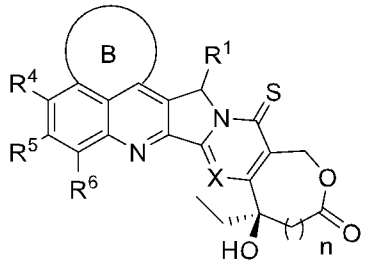
其中，环A可以未取代或者被任意取代；其中，取代基的定义如文中所述。

在另一优选例中，R^2和R^3各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、NH_2、取代或未取代的C_1-C_8烷基、取代或未取代的C_1-C_8氘代烷基、-$(CH_2)_m$(C_3-C_6环烷基)、-$(CH_2)_m$(3-6元杂环基)、-$(CH_2)_mN(R^7)_2$、-$(CH_2)_mOC(O)R^7$；其中，m为0、1、2、3或4，R^7的定义如上

文中所述；

或者，R^2和R^3与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：未取代或被一个或多个R^a取代的饱和或不饱和的5-6元碳环、未取代或被一个或多个R^a取代的饱和或不饱和的5-6元杂环；其中，R^a的定义如上文中所述。

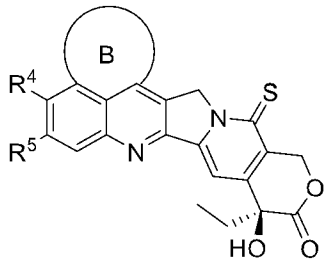
在另一优选例中，所述的式I化合物具有如下式XVI所示的结构：



XVI

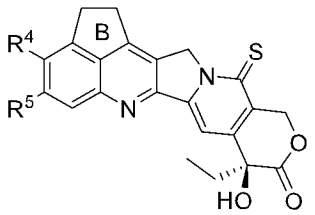
R^2和R^3与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：未取代或被一个或多个R^a取代的饱和或不饱和的5-6元碳环、未取代或被一个或多个R^a取代的饱和或不饱和的5-6元杂环；其中，R^a的定义如上文中所述。

在另一优选例中，所述的式I化合物具有如下式XVII所示的结构：

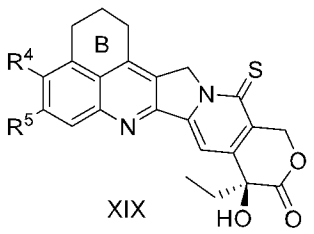


XVII

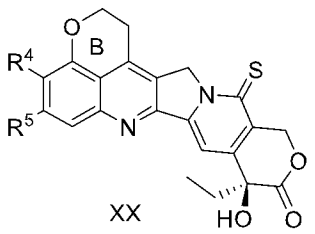
在另一优选例中，所述的式I化合物具有如下式XVIII-X所示的结构：



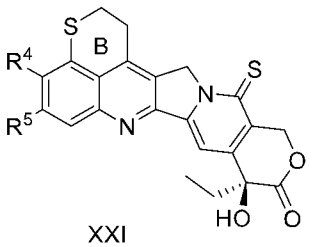
XVIII



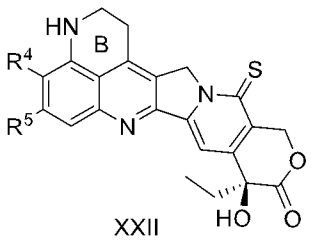
XIX



XX



XXI



XXII

环B可以未取代或者被任意取代；其中，取代基的定义如文中所述。

在另一优选例中，所述的环B被如下式所示的取代基取代：

$$-L_x-R^{11}$$

其中，x为1、2、3、4、5或6；

各个L各自独立地选自下组：CH_2、O、S、NH、NHC(O)、C(O)、C(NH)、S(O)、$S(O)_2$、C_6-C_{10}的芳基、5-10元杂芳基、3-8元饱和或不饱和的碳环、4-10元饱和或不饱和的杂环；

R^{11}选自下组：OH、SH、NH_2。

在另一优选例中，环B可以未取代或者被-L_x-R^{11}任意取代;

其中，x为0至10任一整数；

各个L各自独立地选自下组：CR^wR^x、O、S、NH、NR^y、NHC(O)、C(O)、C(NH)、S(O)、$S(O)_2$、C_6-C_{10}的芳基、5-10元杂芳基、3-8元饱和或不饱和的碳环、3-10元饱和或不饱和的杂环；

R^{11}选自下组：氢原子、OH、SH、NH_2、NHR^z。

所述R^w、R^x、R^y和R^z各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、羟基、NH_2、取代或未取代的C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_4-C_{10}环烷基烷基、取代或未取代的C_3-C_6环烷基。

在另一优选例中，所述的R^a选自下组：氢原子、氘原子、卤素、腈基、硝基、羟基、氨基、C_1-C_6烷基-NH-、$(C_1$-C_6烷基$)_2$N-、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、卤代C_1-C_6烷基、卤代C_2-C_6烯基、卤代C_2-C_6炔基、卤代C_1-C_6烷氧基、烯丙基、苄基、C_6-C_{12}芳基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-羰基、-$(CH_2)_mN(R^7)_2$、-$(CH_2)_mNH(CH_2)_pR^7$、-$(CH_2)_mNHC(O)(CH_2)_pR^7$；其中，m和p各自独立地为0、1、2、3或4，优选为0、1或2。

在另一优选例中，R^1和R^6各自独立地为氢原子。

在另一优选例中，X独立地选自N、CH。

在另一优选例中，X独立地选自CH。

在另一优选例中，所述R^4和R^5各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、羟基、NH_2、取代或未取代的C_1-C_4烷基、取代或未取代的C_1-C_4烷氧基、环丙基；

或者，R^4和R^5与其相连接的碳原子共同形成未取代或被一个或多个R^a取代的氧杂5-6元杂环；其中，R^a的定义如上文中所述。

在另一优选例中，R^2选自下组：氢原子、氘原子、卤素、NH_2、取代或未取代的C_1-C_8烷基、取代或未取代的C_1-C_8氘代烷基、-$(CH_2)_m$(C_3-C_6环烷基)、-$(CH_2)_m$(3-6元杂环基)、-$(CH_2)_mN(R^7)_2$、-$(CH_2)_mOC(O)R^7$；其中，m为0、1、2、3或4；

R^3各选自下组：氢原子、氘原子、卤素、取代或未取代的C_1-C_8烷基、取代或未取代的C_1-C_8氘代烷基、-$(CH_2)_m$(C_3-C_6环烷基)、-$(CH_2)_m$(3-6元杂环基)、-$(CH_2)_mN(R^7)_2$、-$(CH_2)_mOC(O)R^7$；其中，m为0、1、2、3或4；

或者，R^2和R^3与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：未取代或被一个或多个R^a取代的饱和或不饱和的5-6元碳环、未取代或被一个或多个R^a取代的饱和或不饱和的5-6元杂环；

R^4选自下组：氢原子、氘原子、卤素、羟基、氰基、NH_2、NO_2、取代或未取代的C_1-C_8烷基、取代或未取代的C_1-C_8烷氧基；

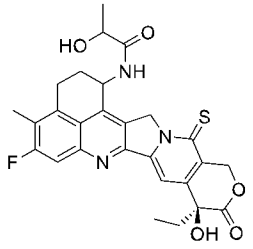
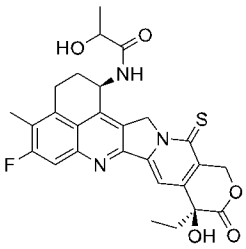
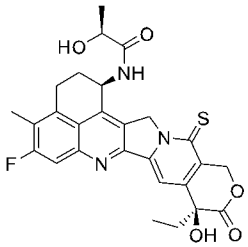
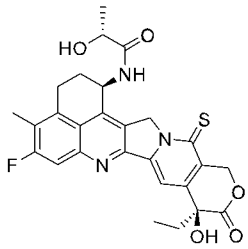
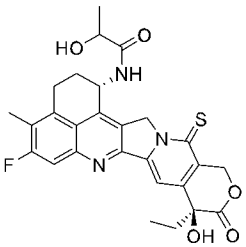
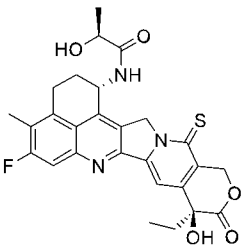
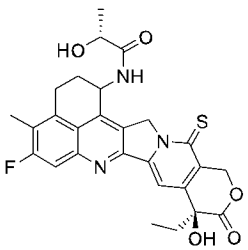
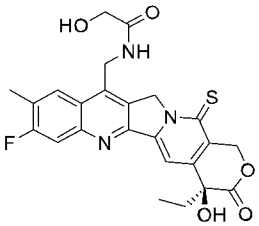
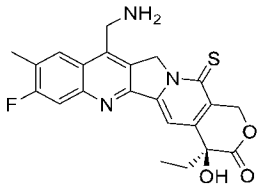
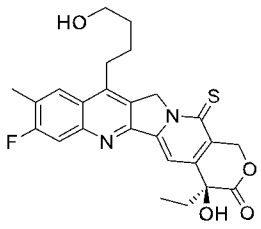
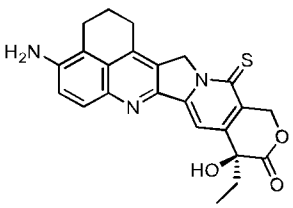
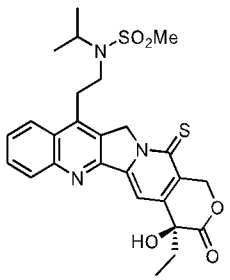
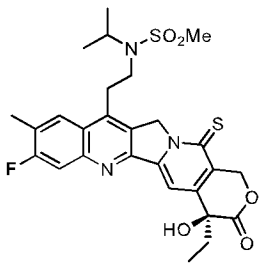
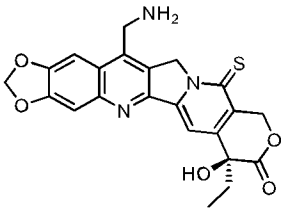
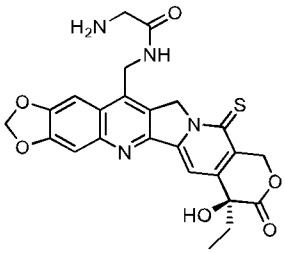
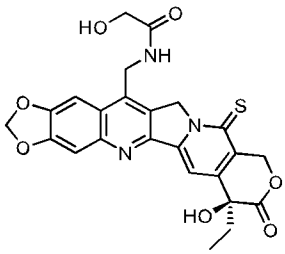
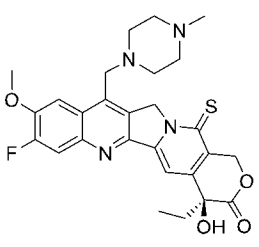
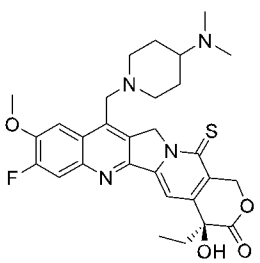
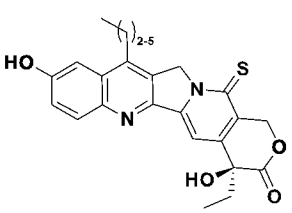
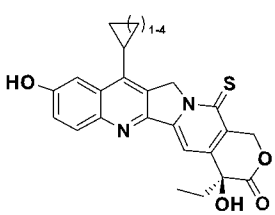
R^5选自下组：氢原子、氘原子、卤素、取代或未取代的C_1-C_8烷基；

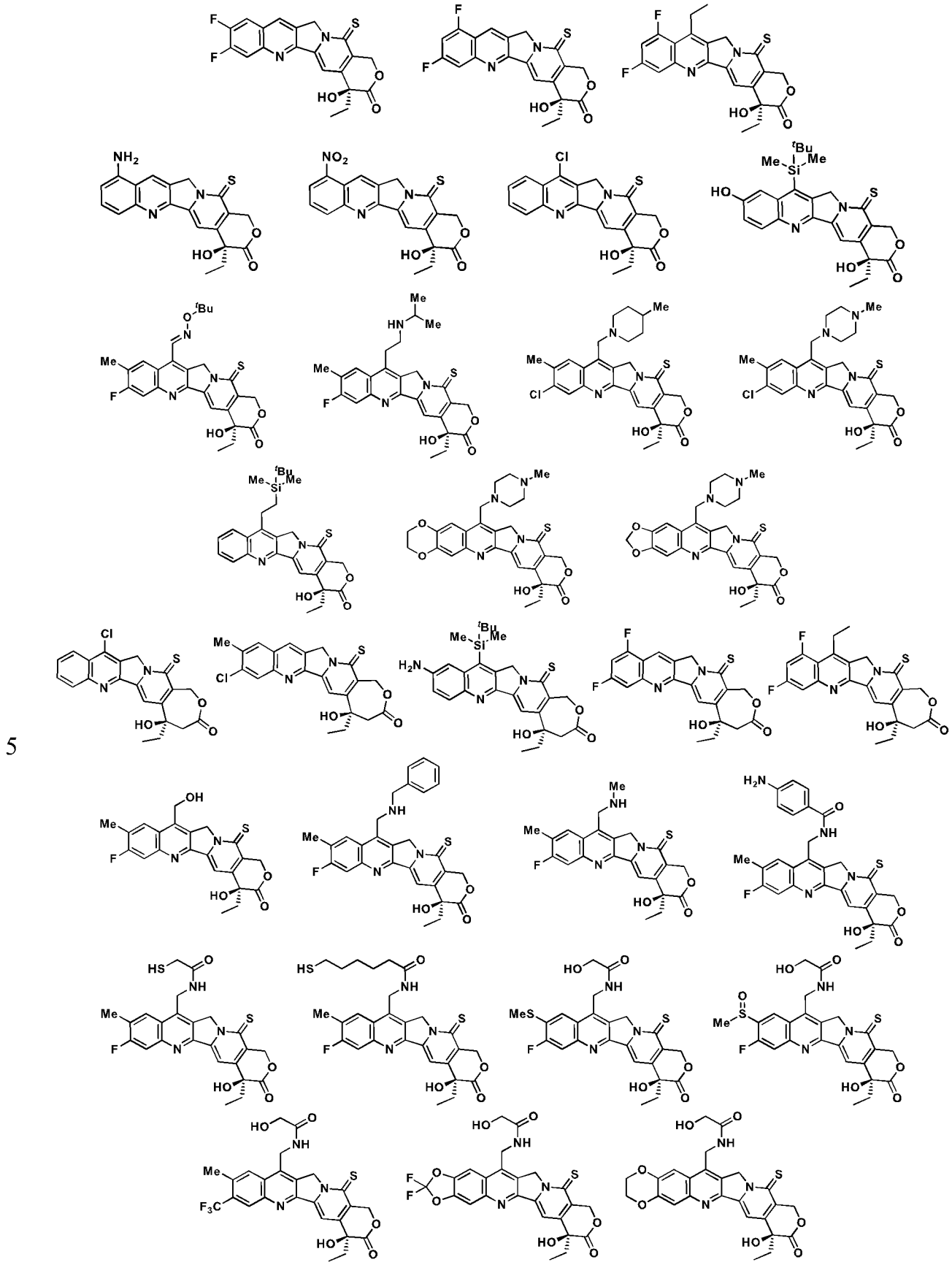
或者，R^4和R^5相连从而共同形成未取代或被一个或多个R^a取代的选自下组的结构：-OCH_2O-或-$O(CH_2)_2O$-；

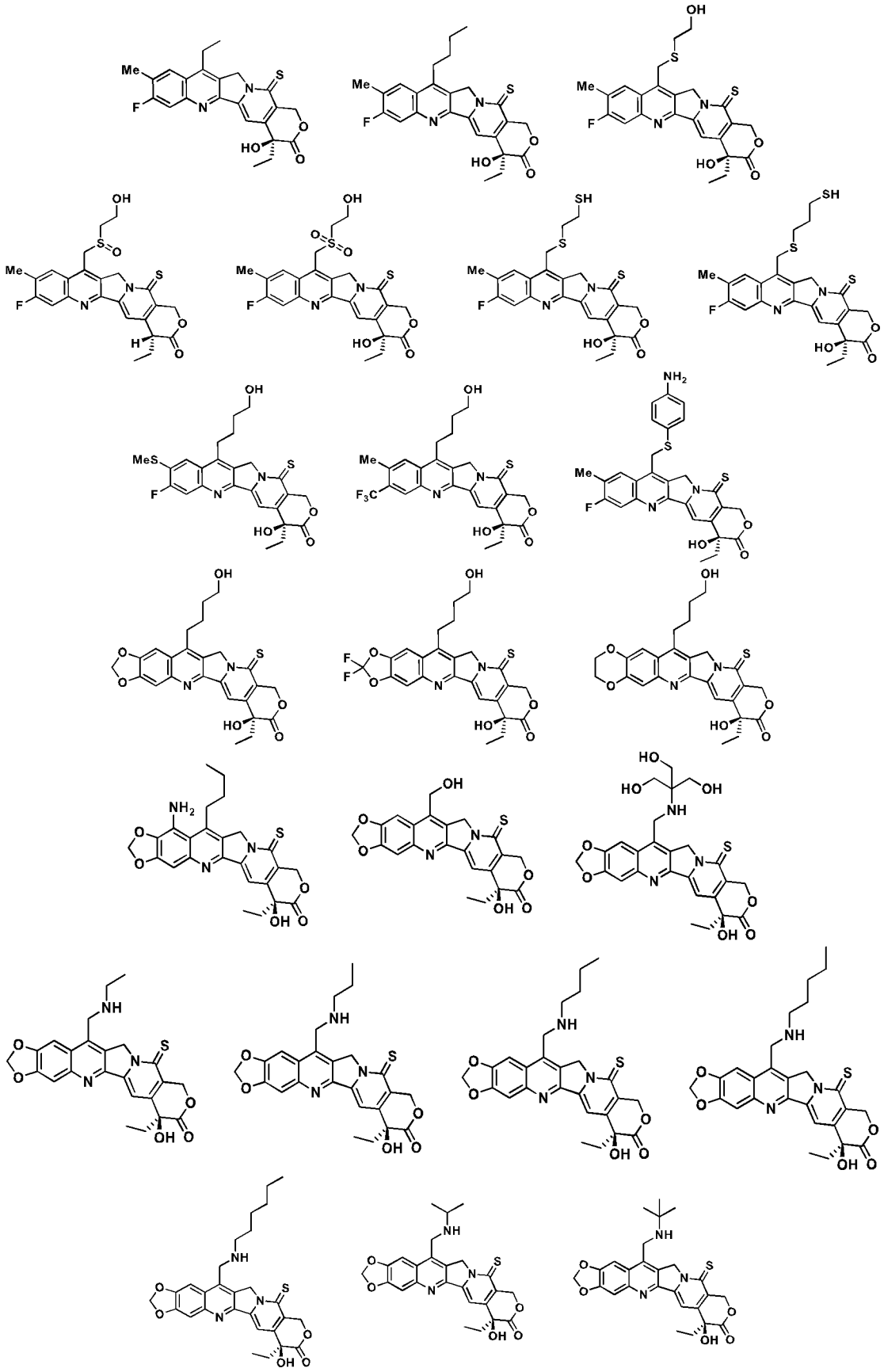
R^7选自下组：氢原子、氘原子、卤素、取代或未取代的C_1-C_8烷基、羟基、氨基、氰基、硝基、巯基；

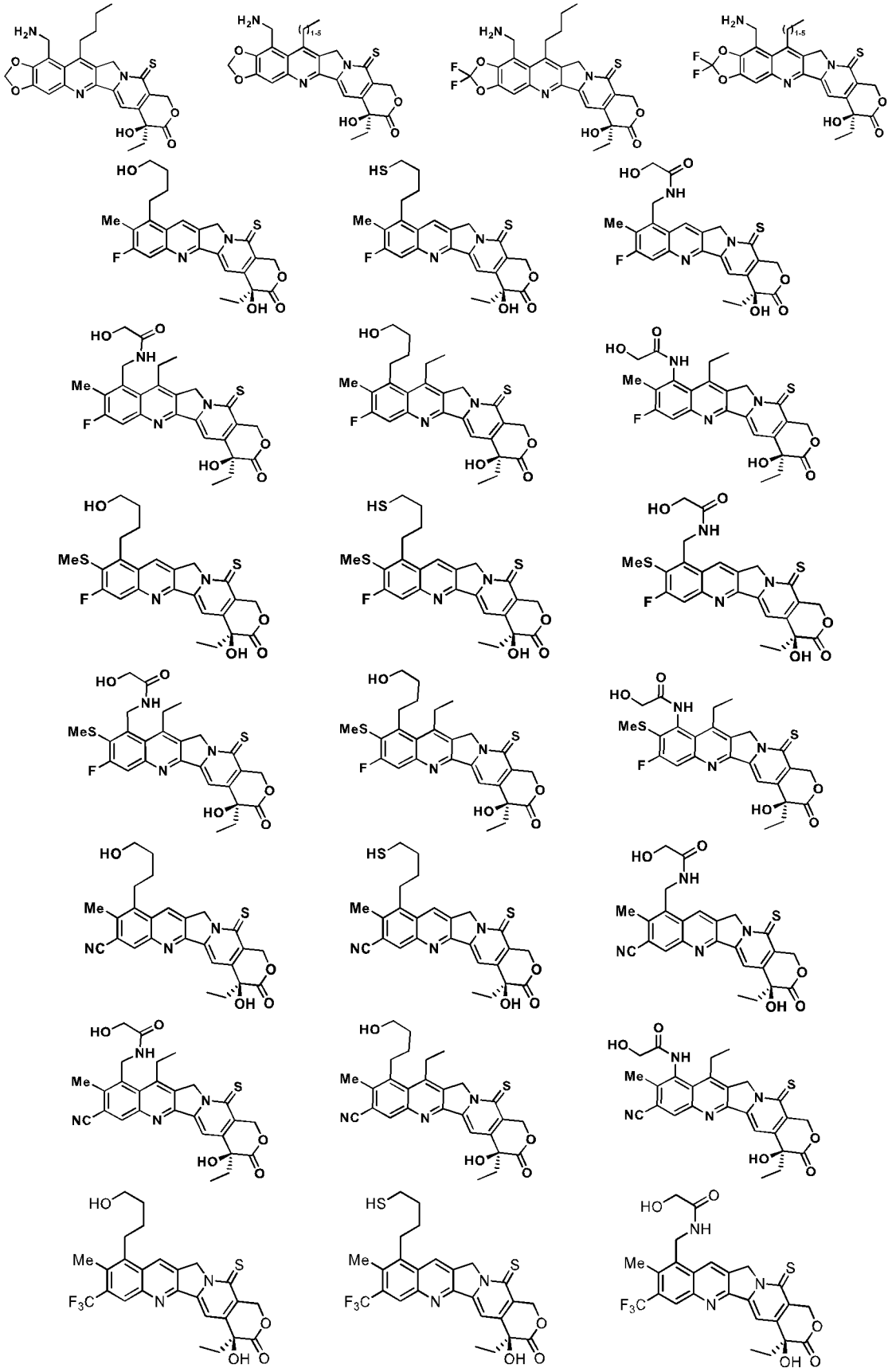
其中，R^a的定义如上文中所述。

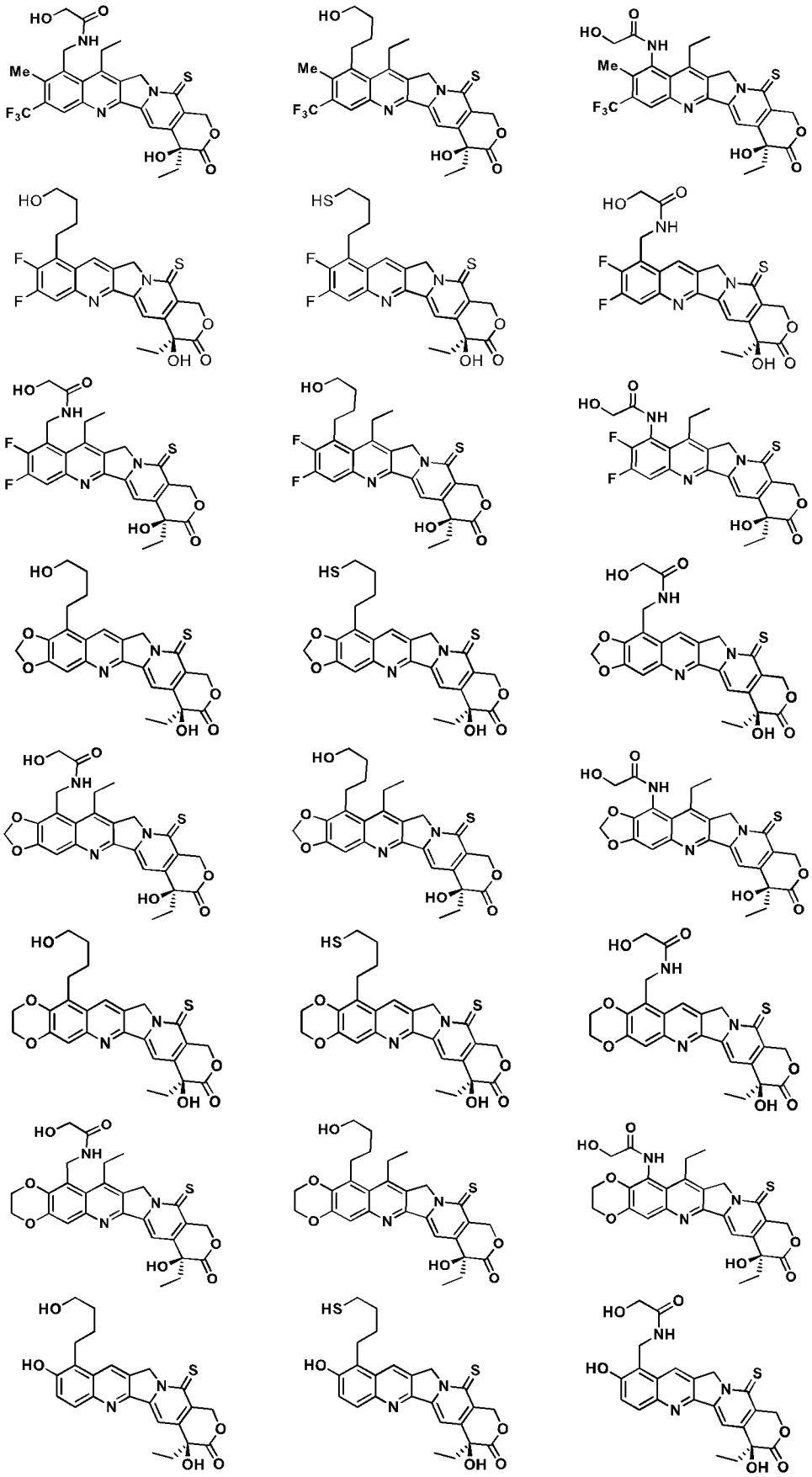
在另一优选例中，所述的化合物具有如下式所示的结构：

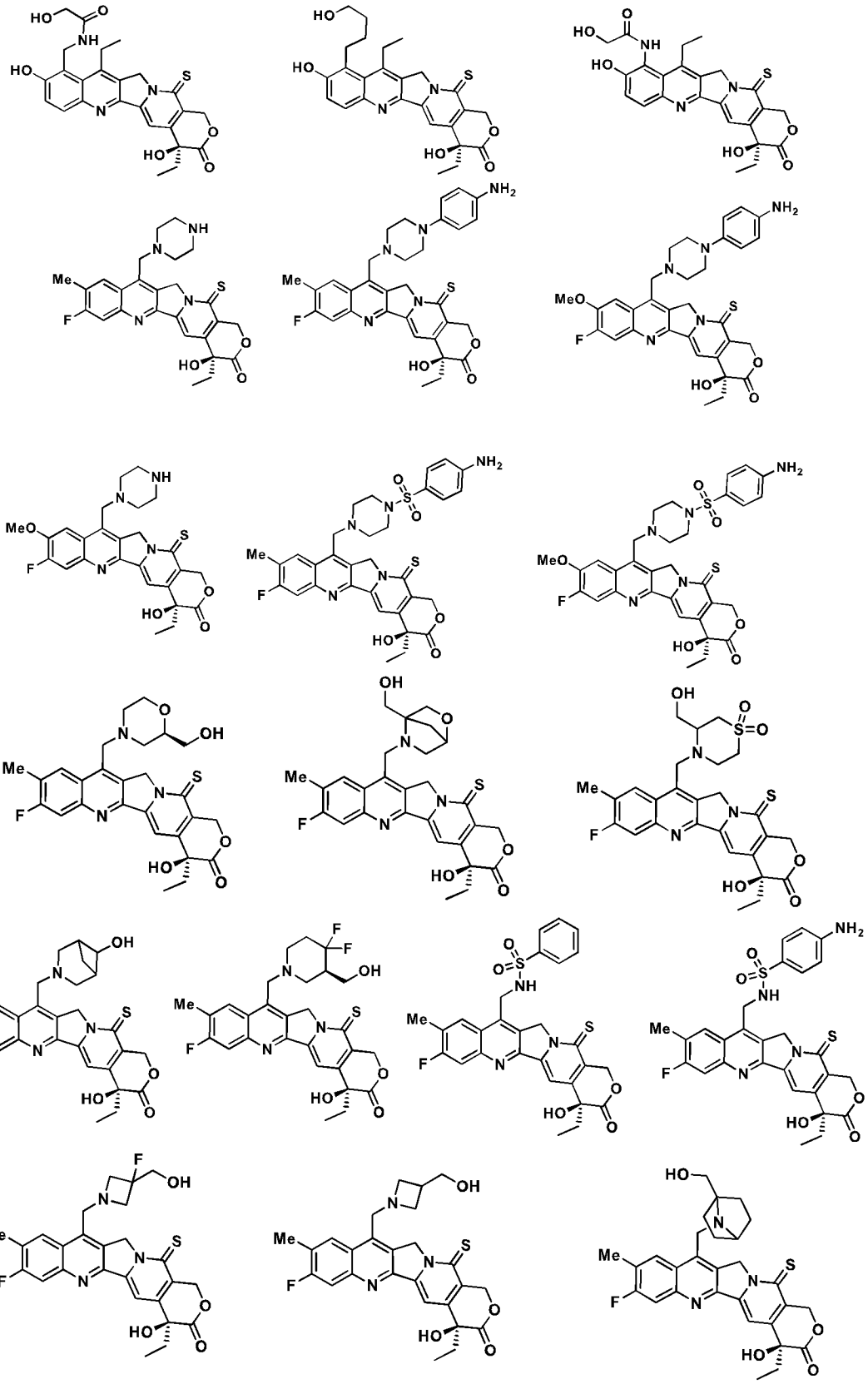





















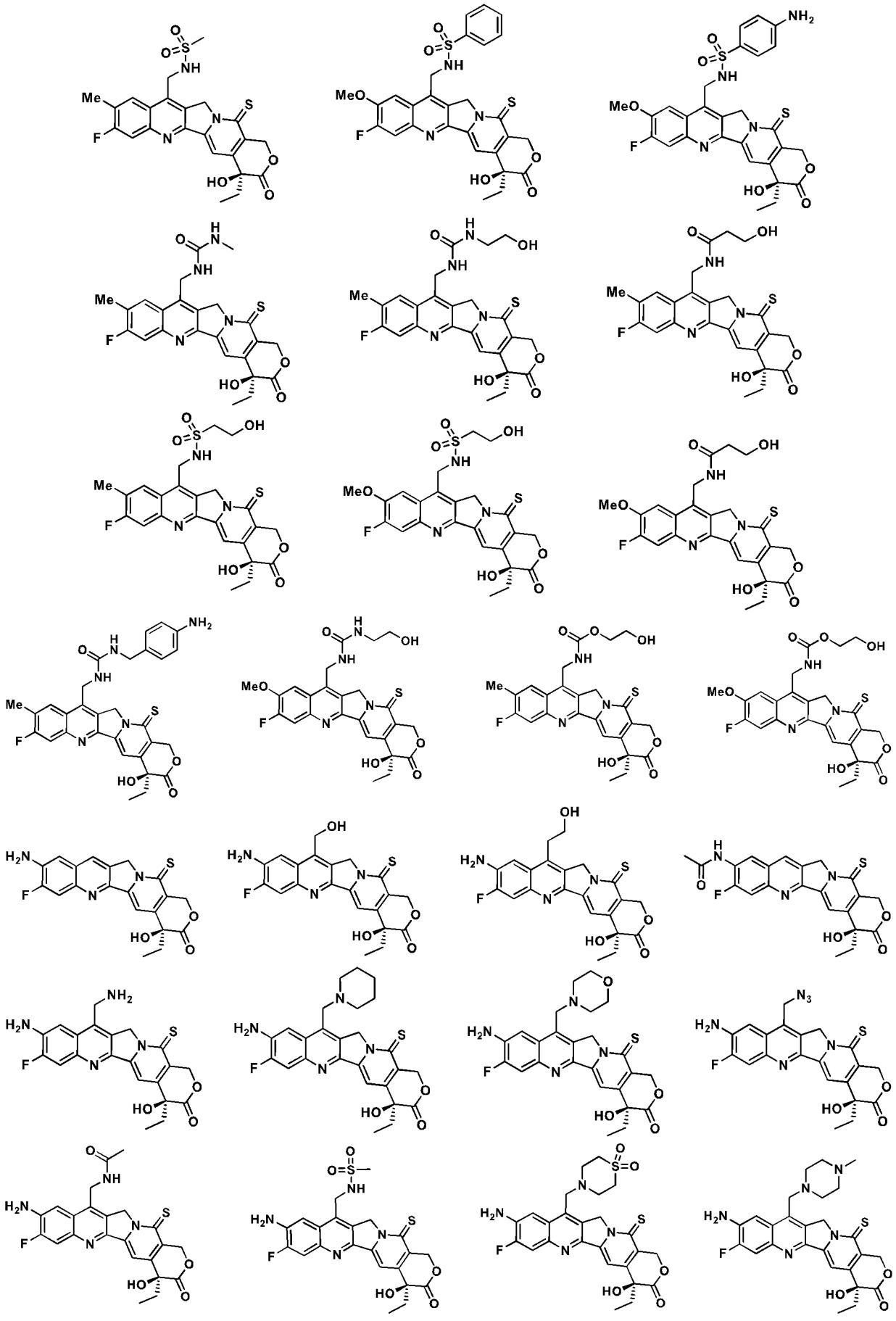


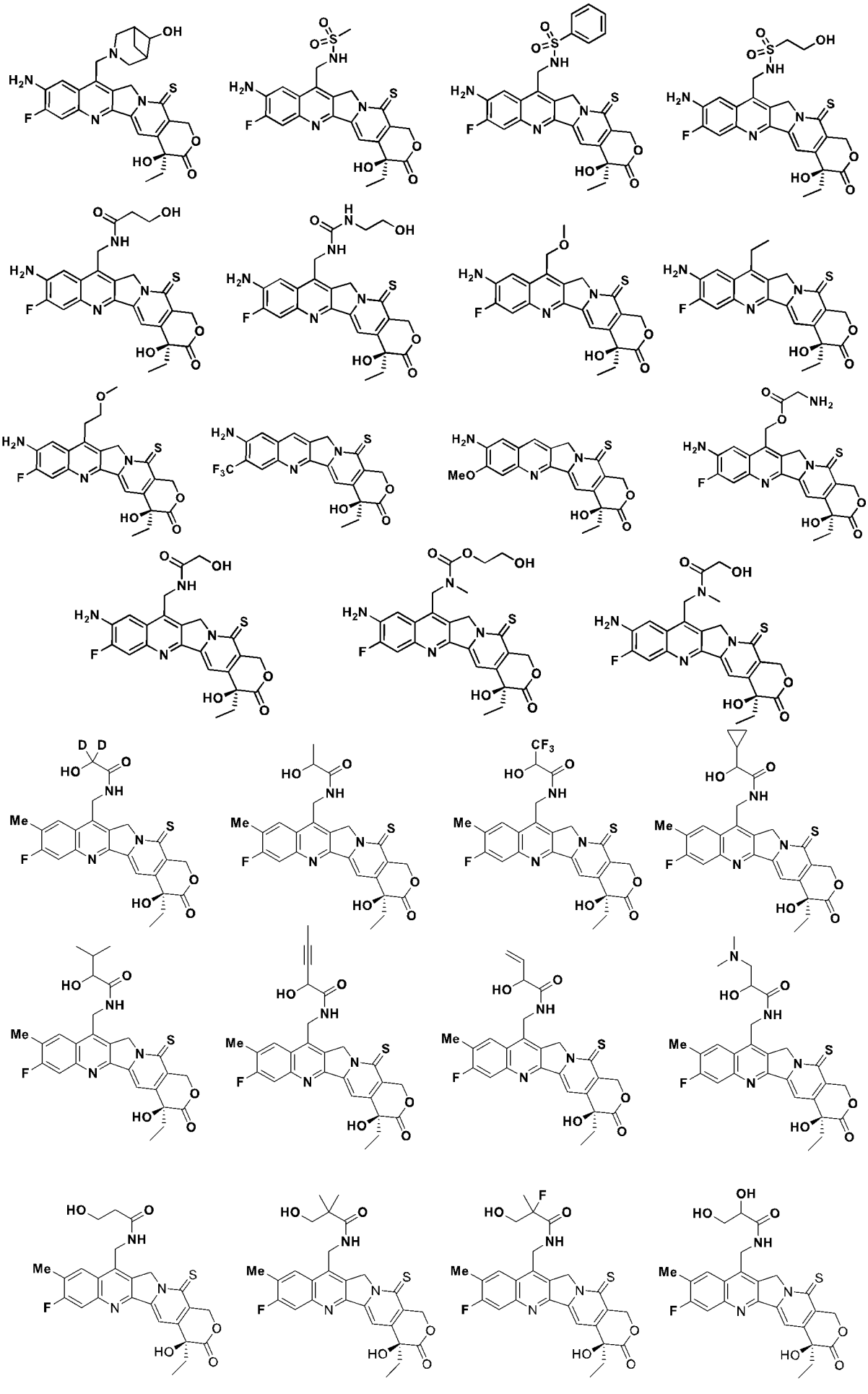


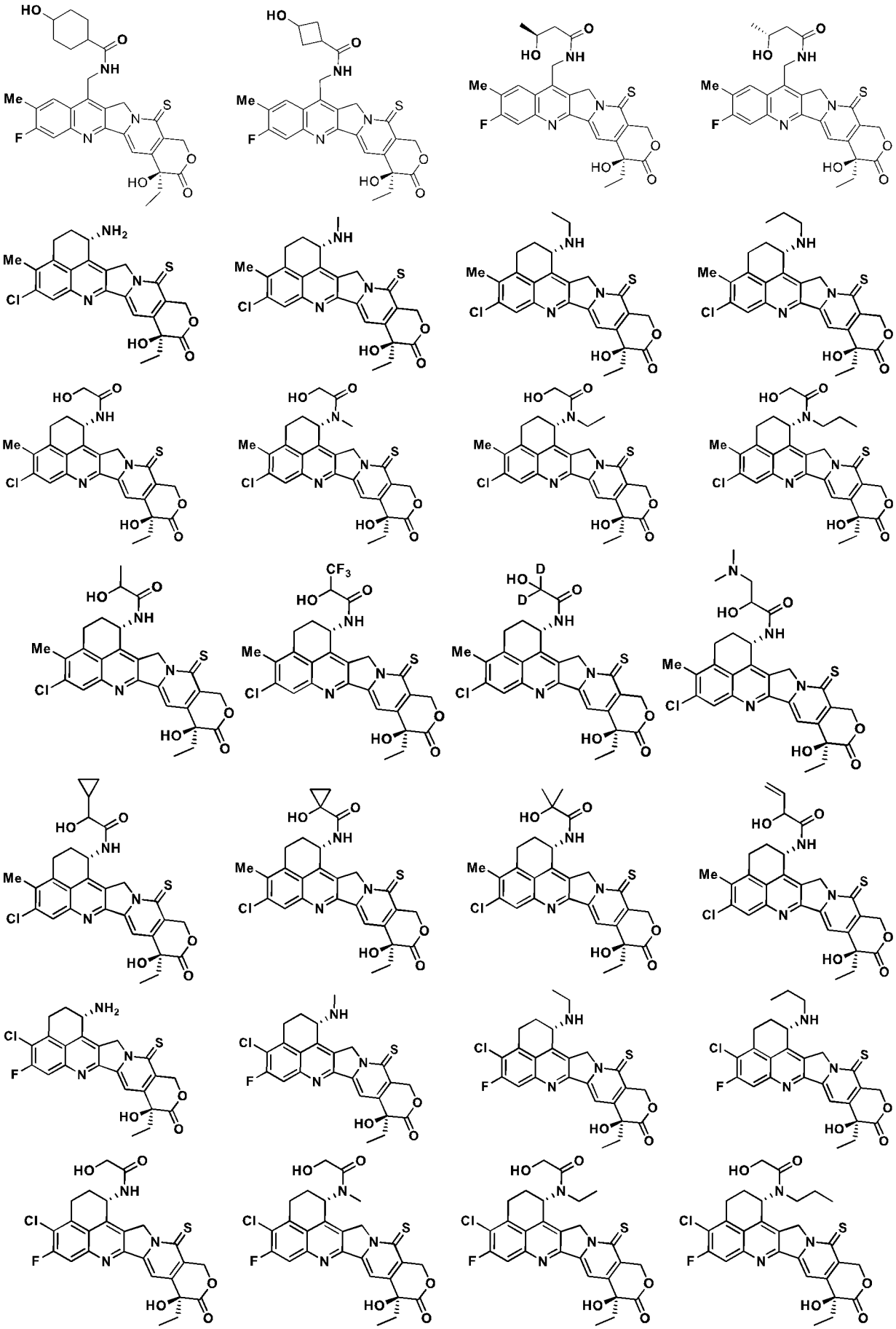


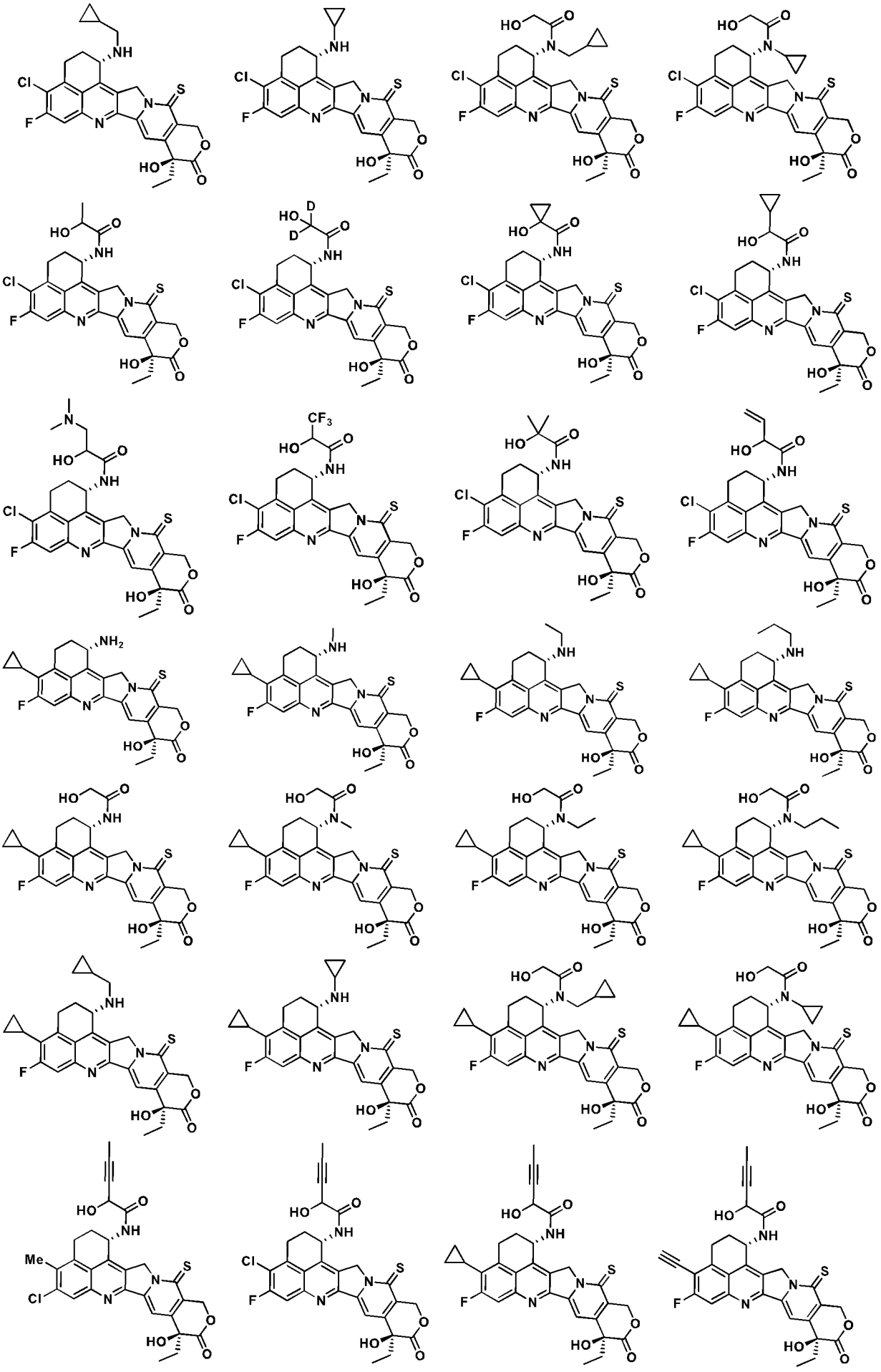


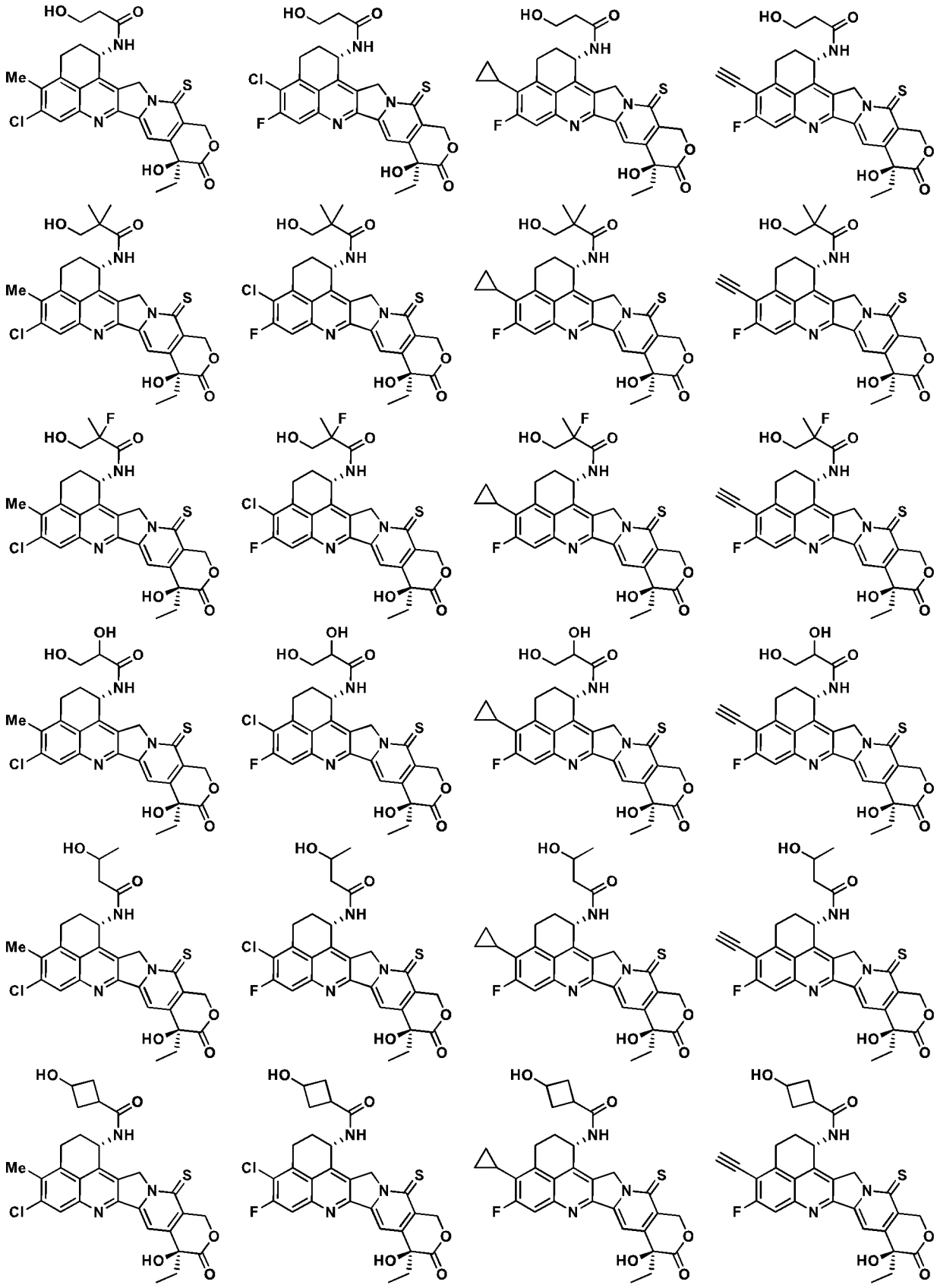


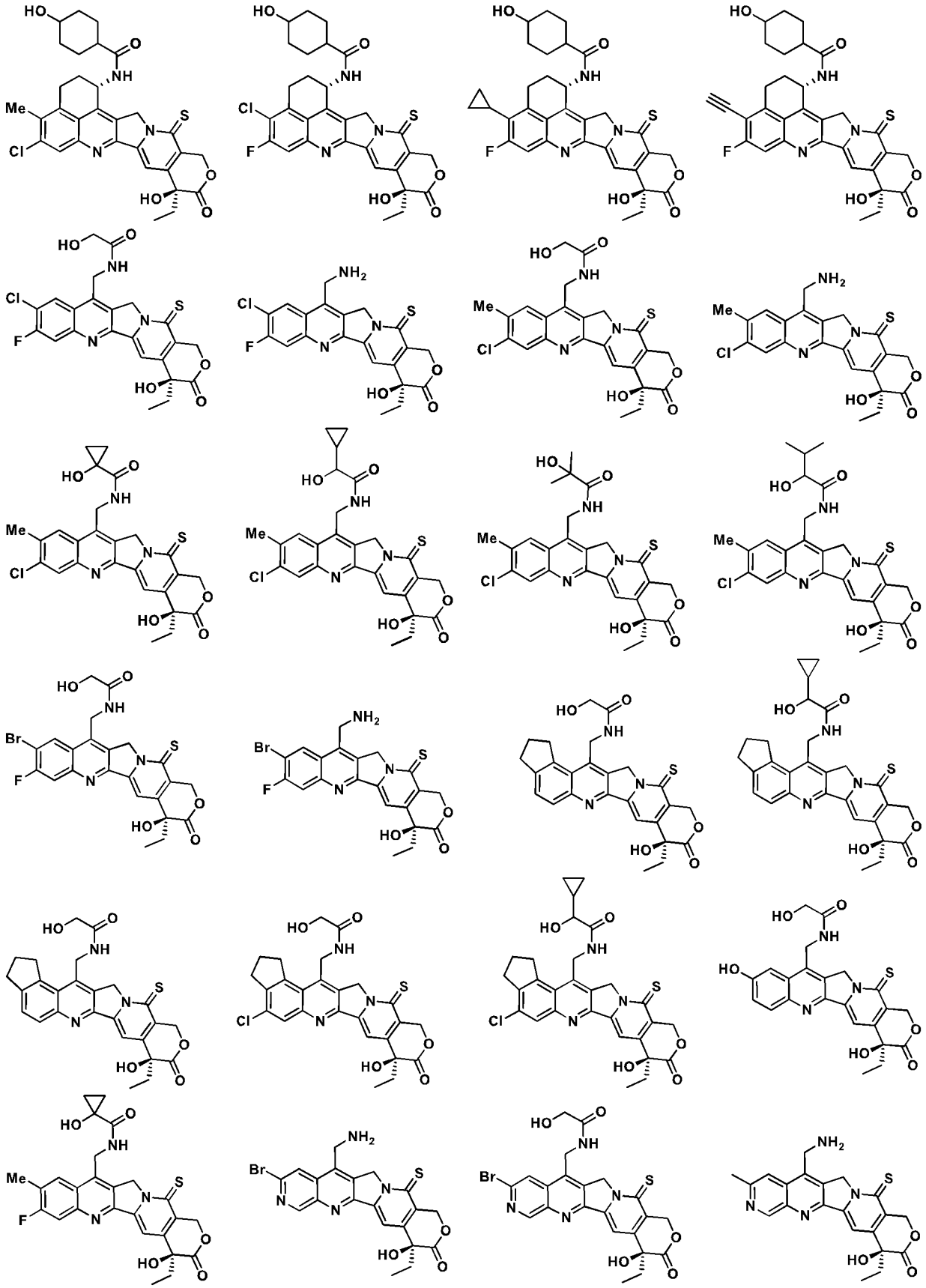


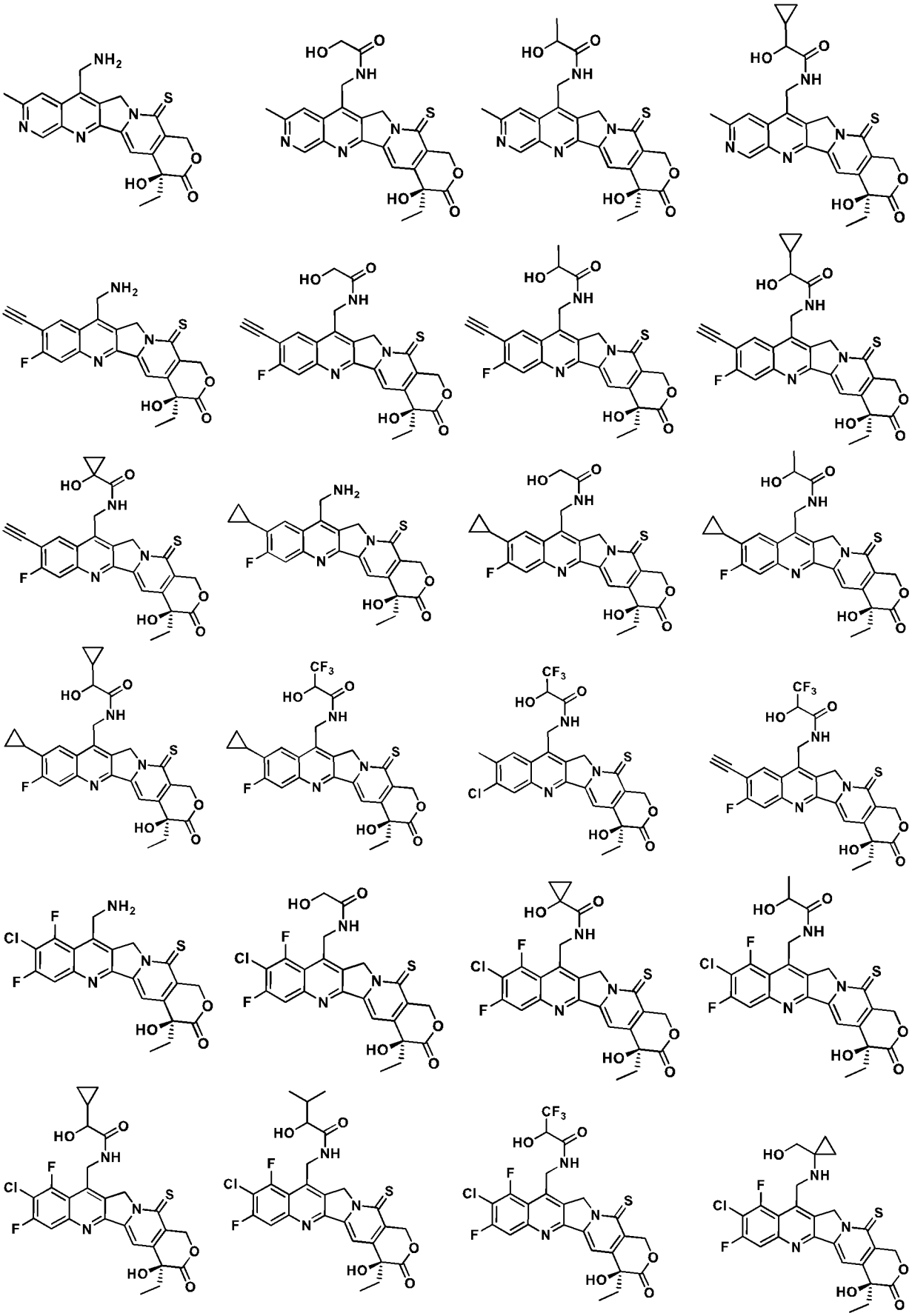


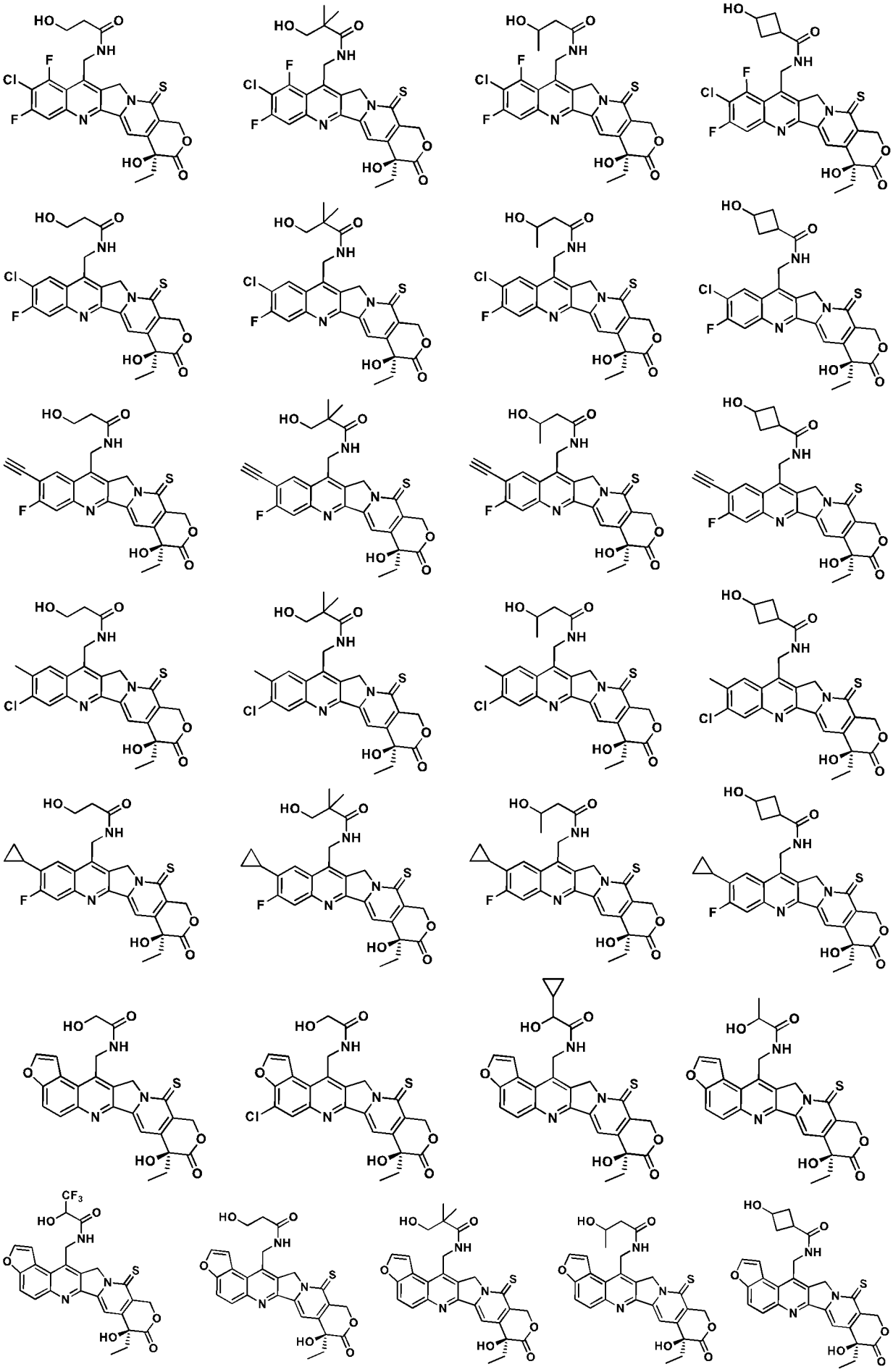


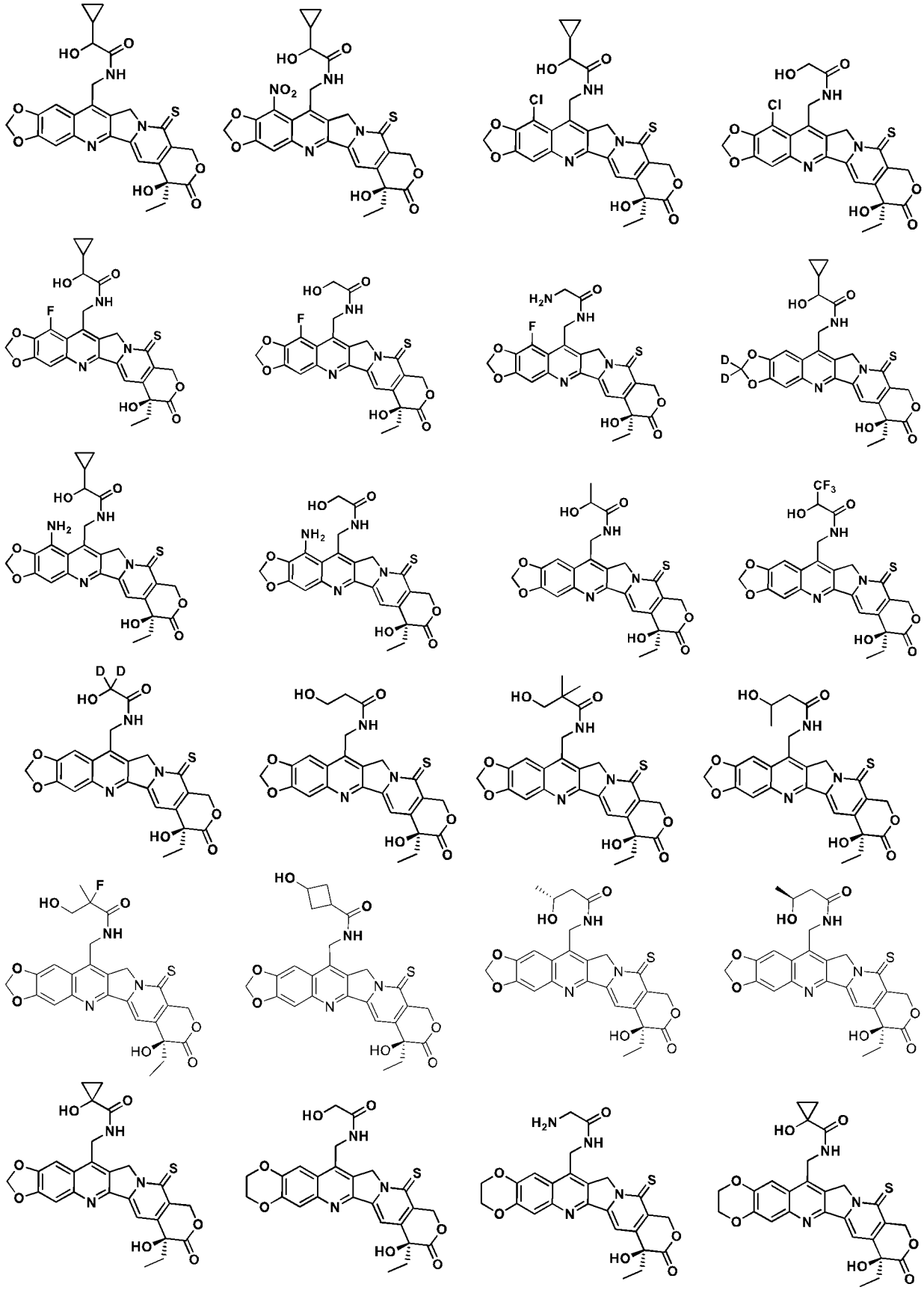


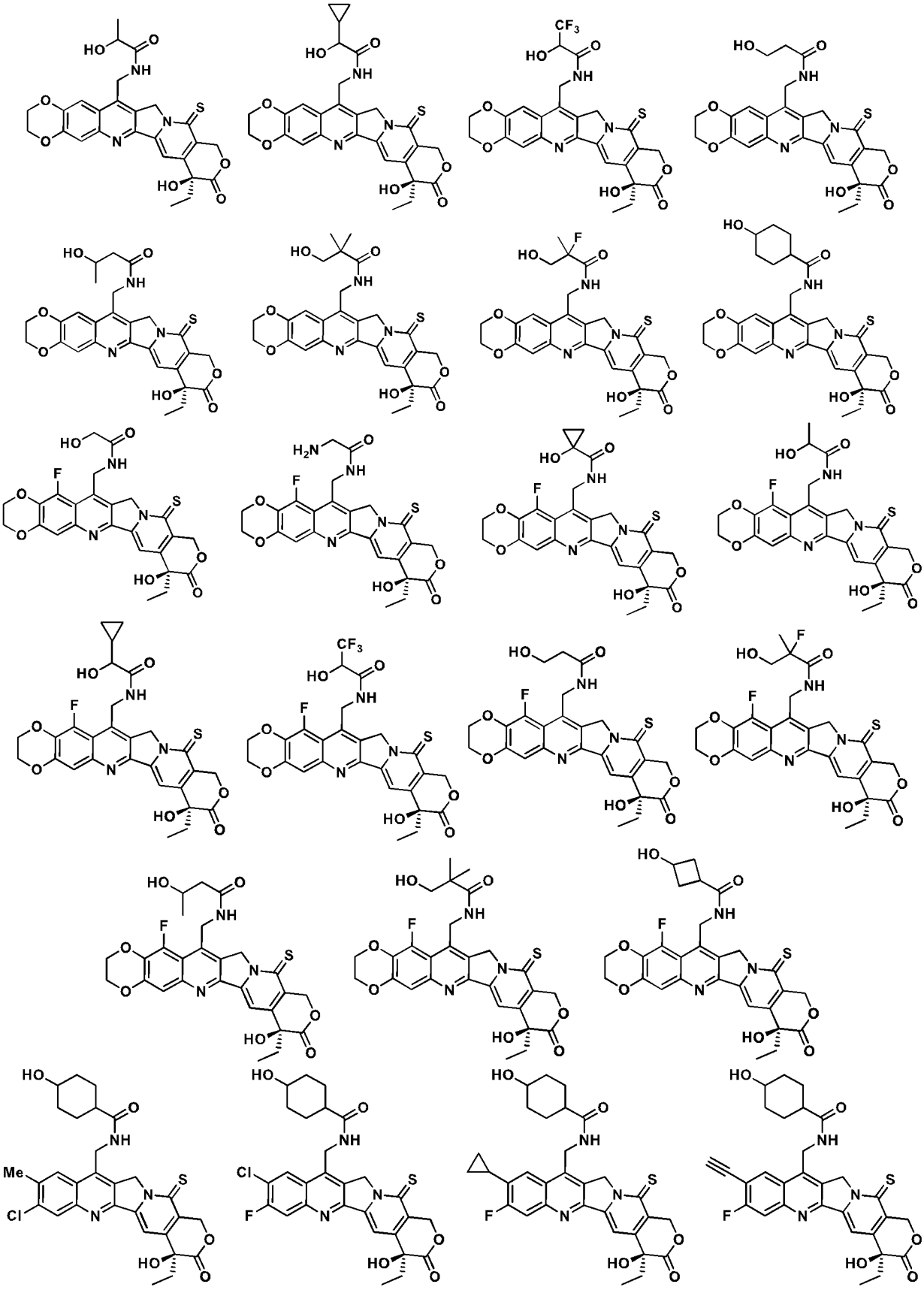


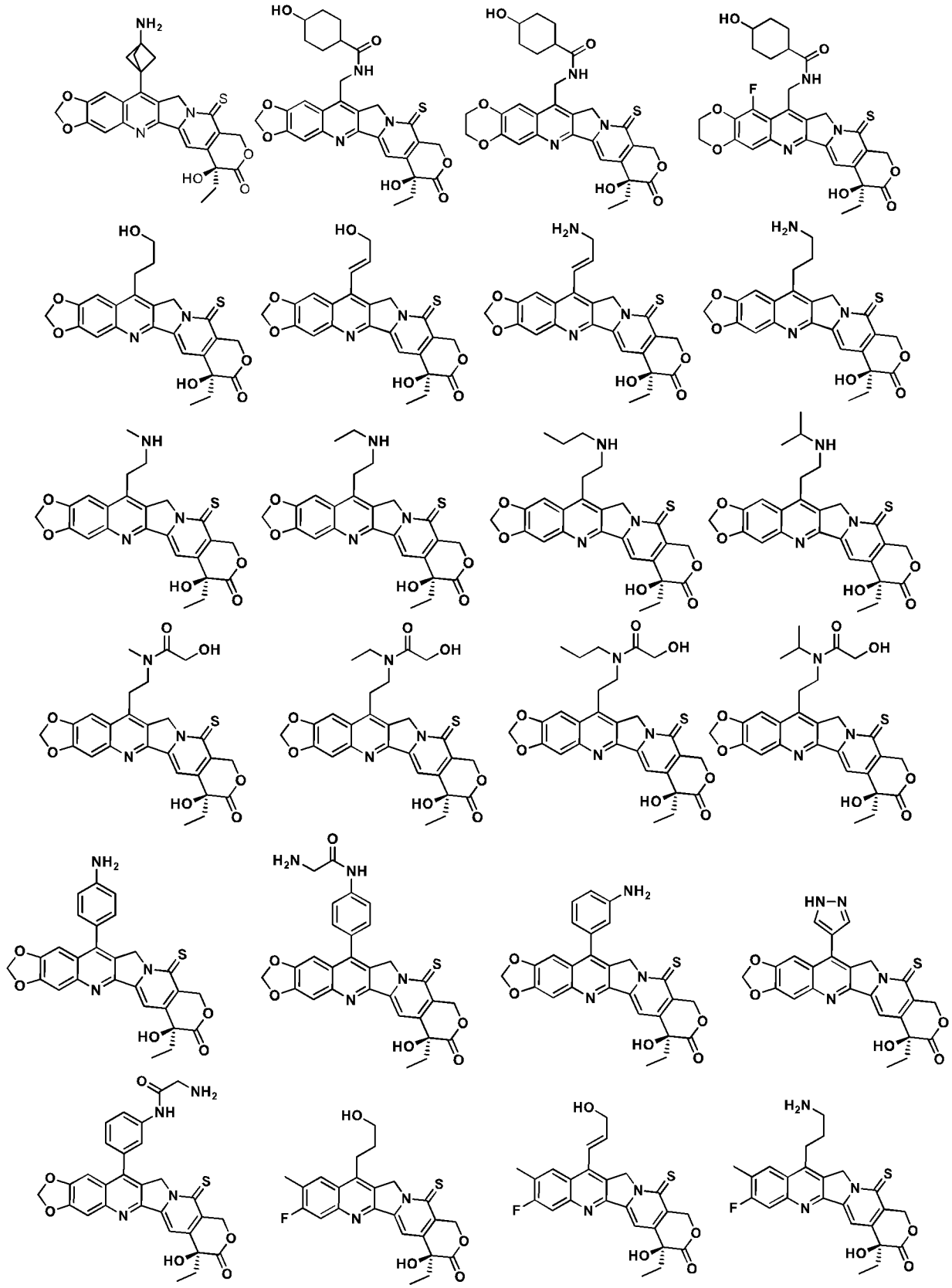


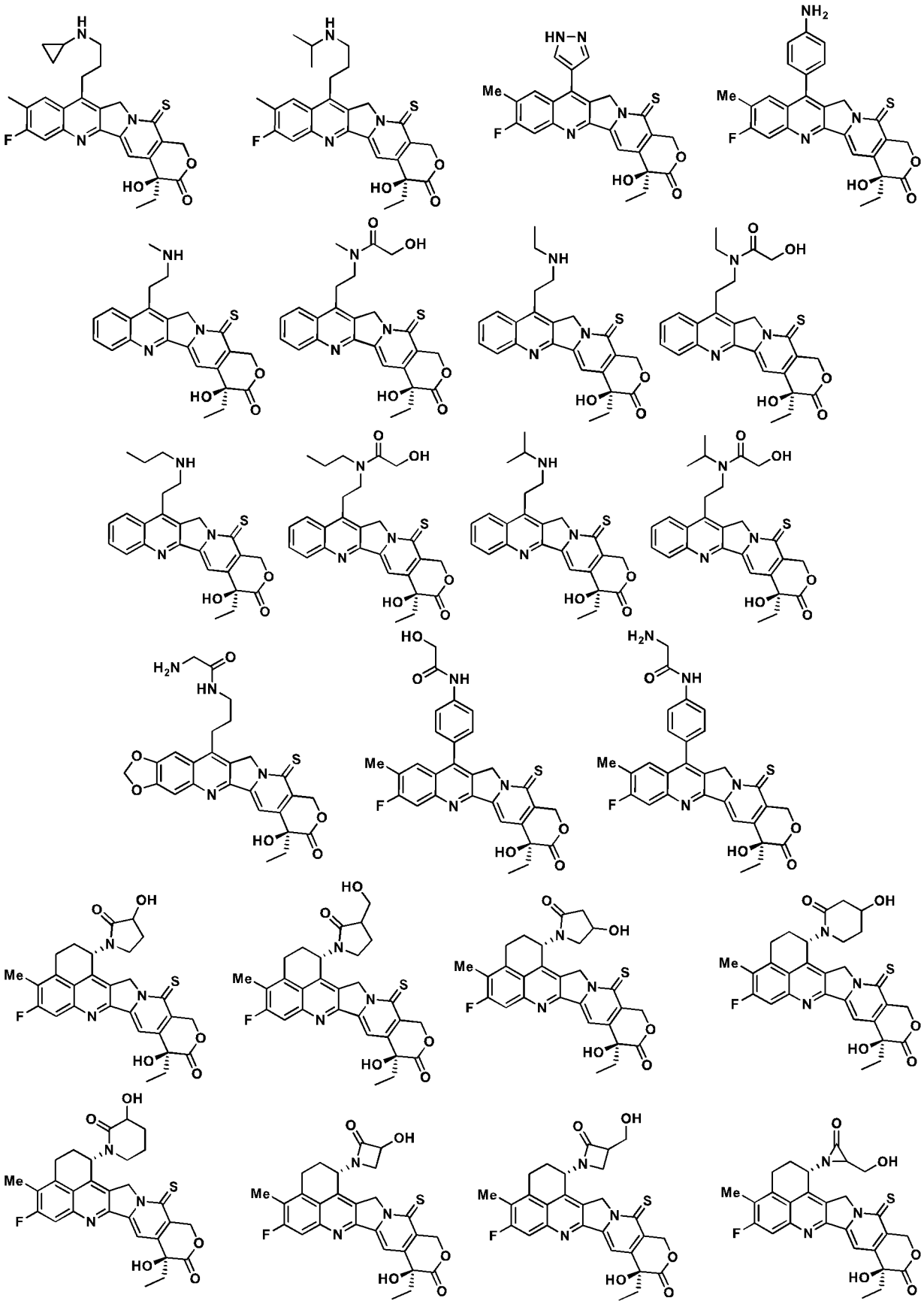


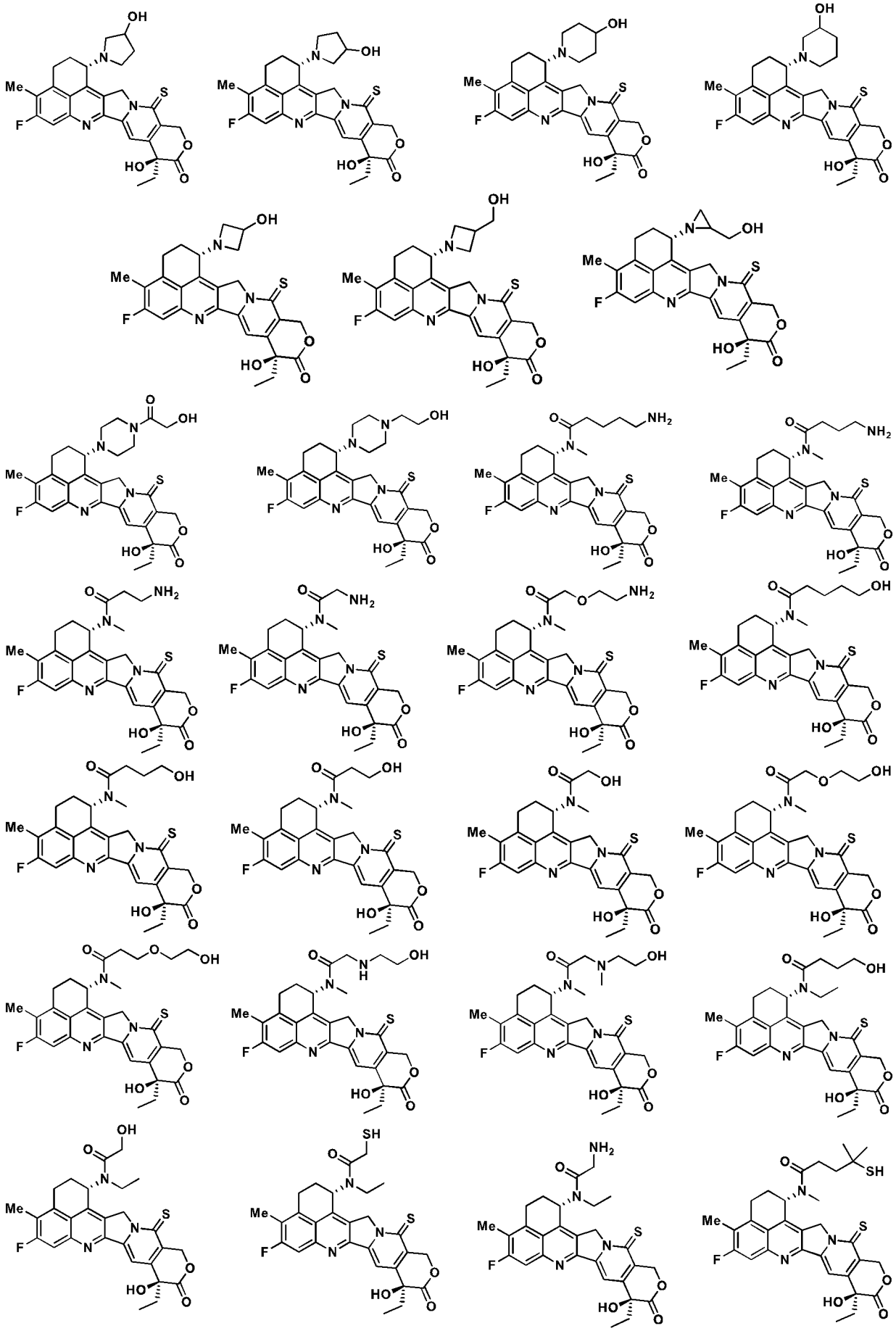


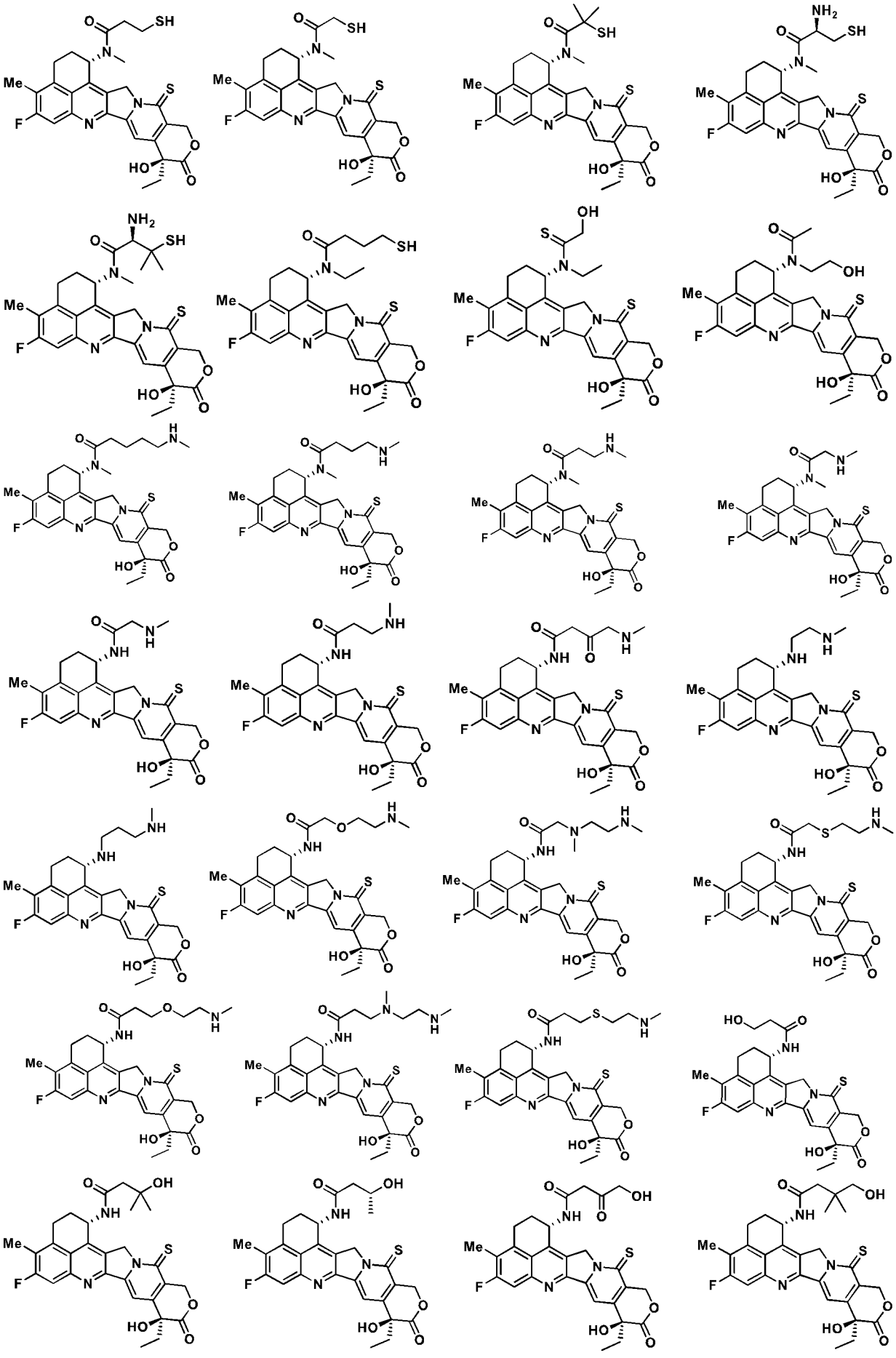


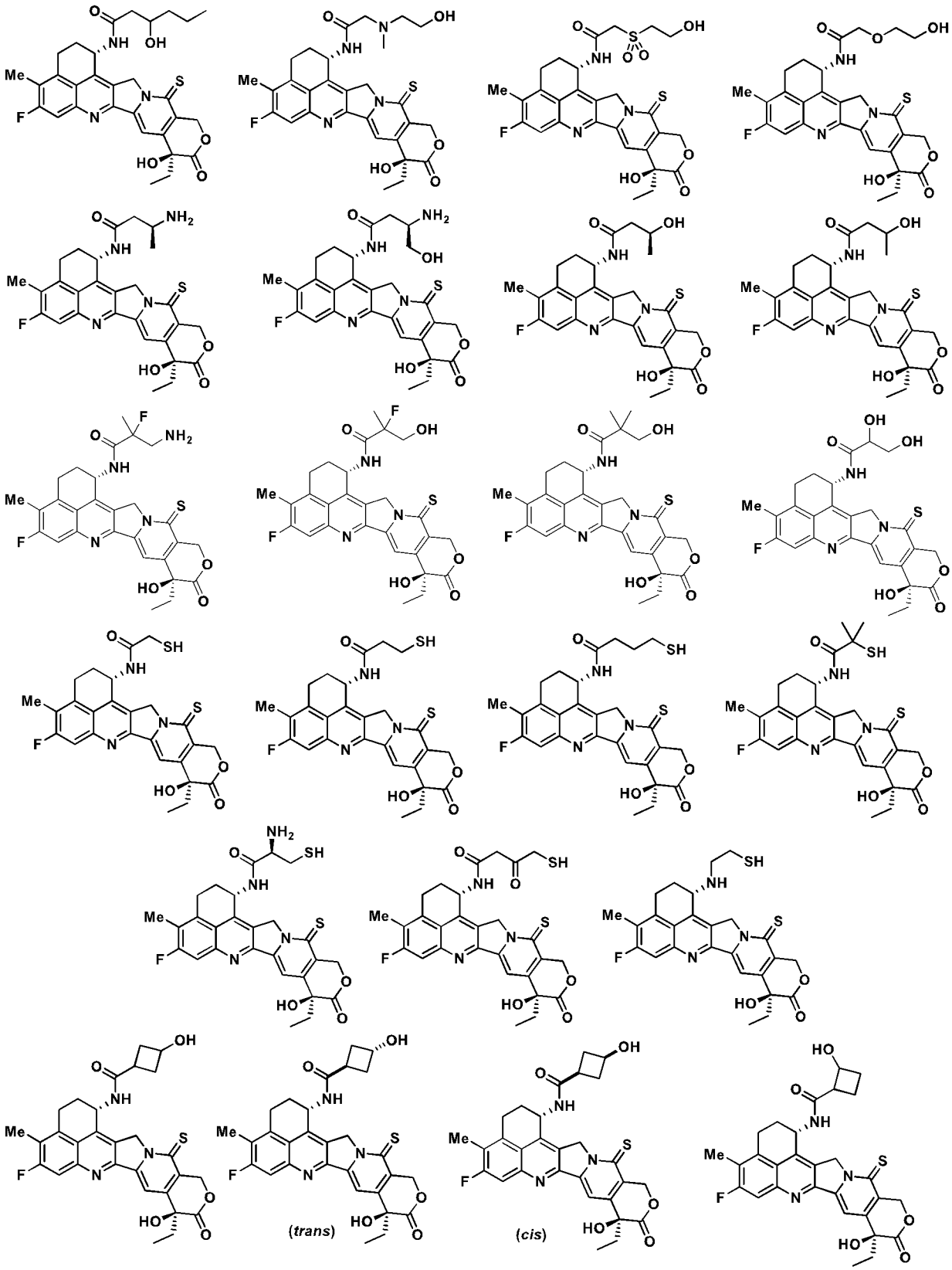


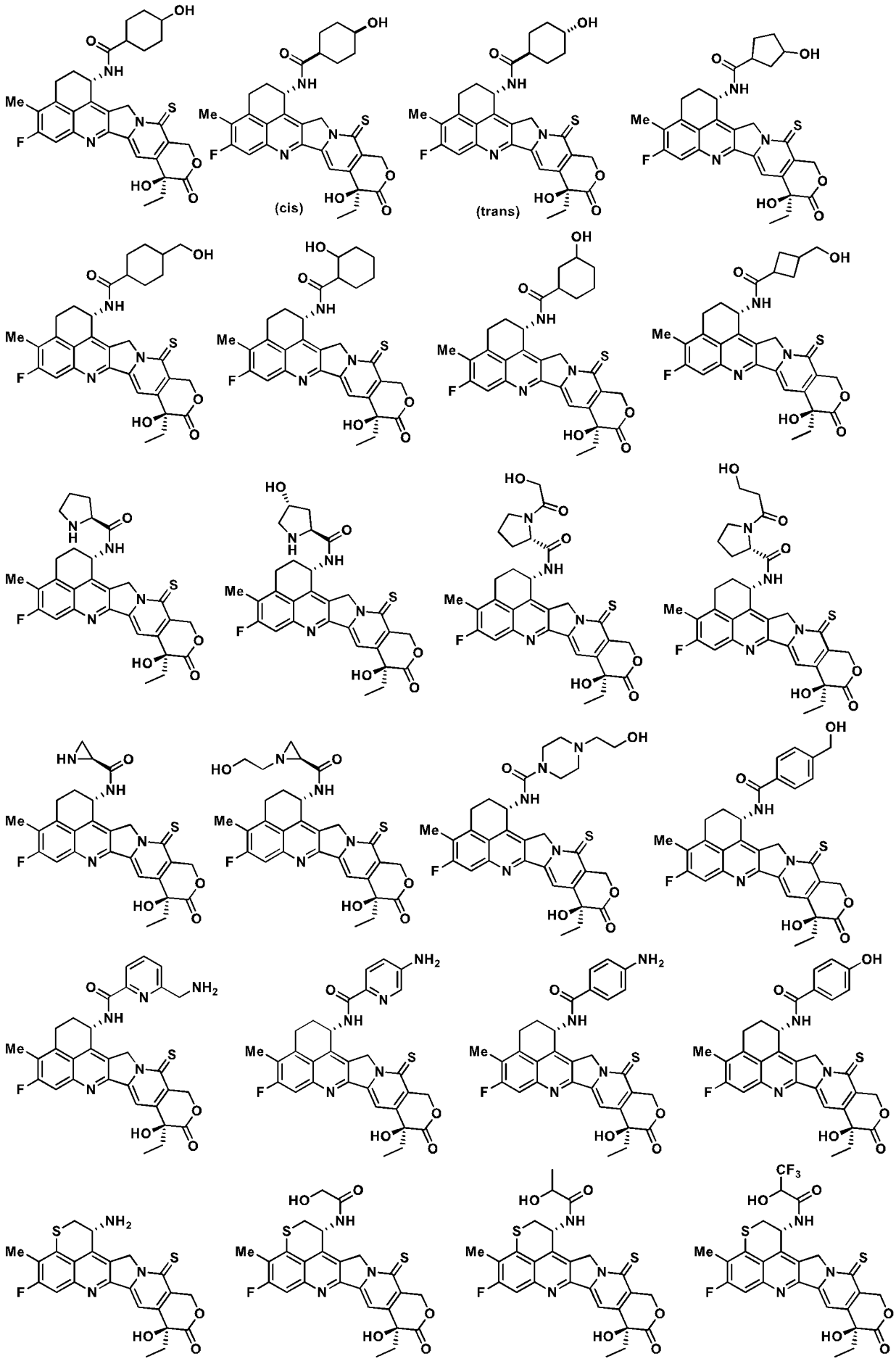


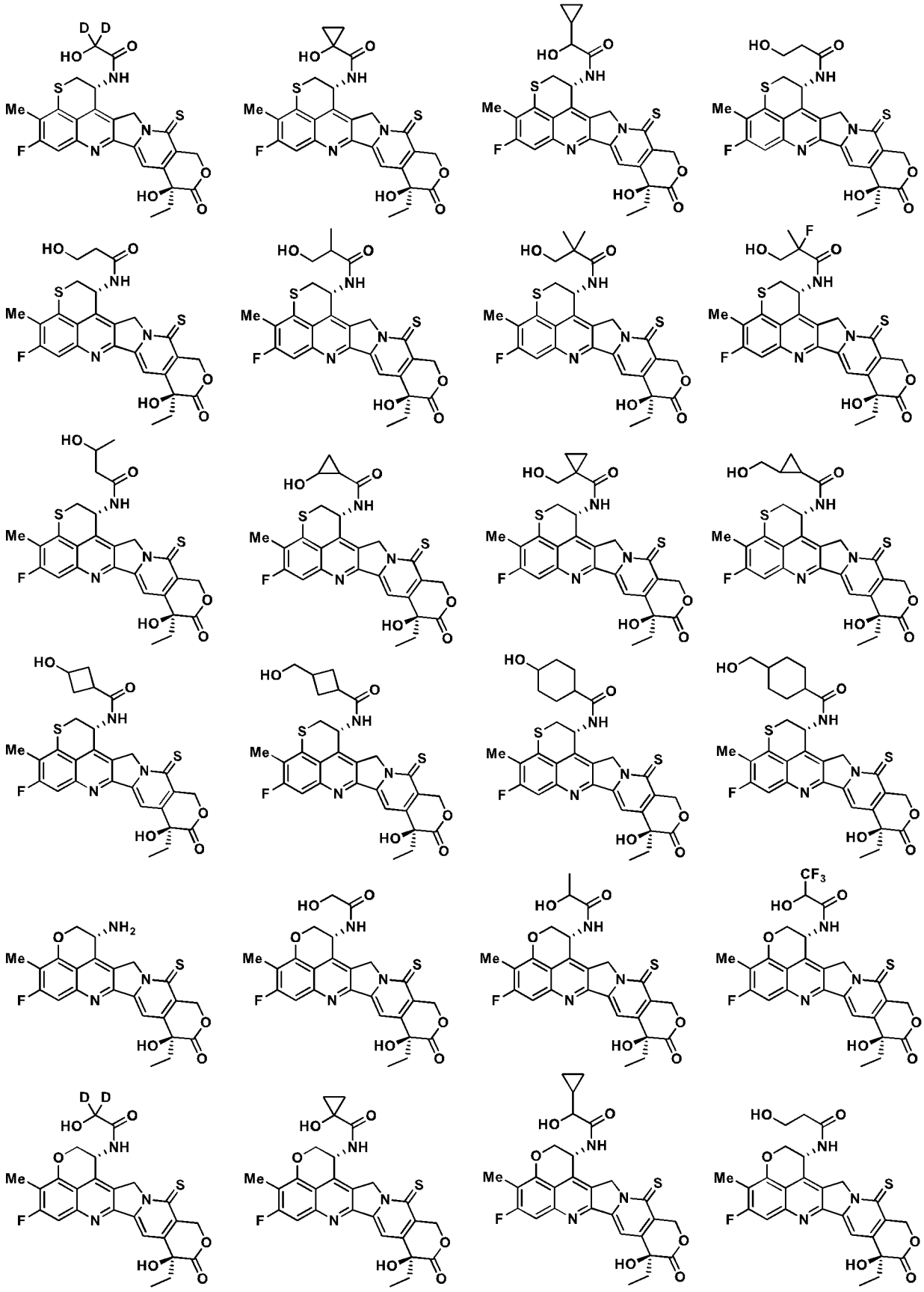


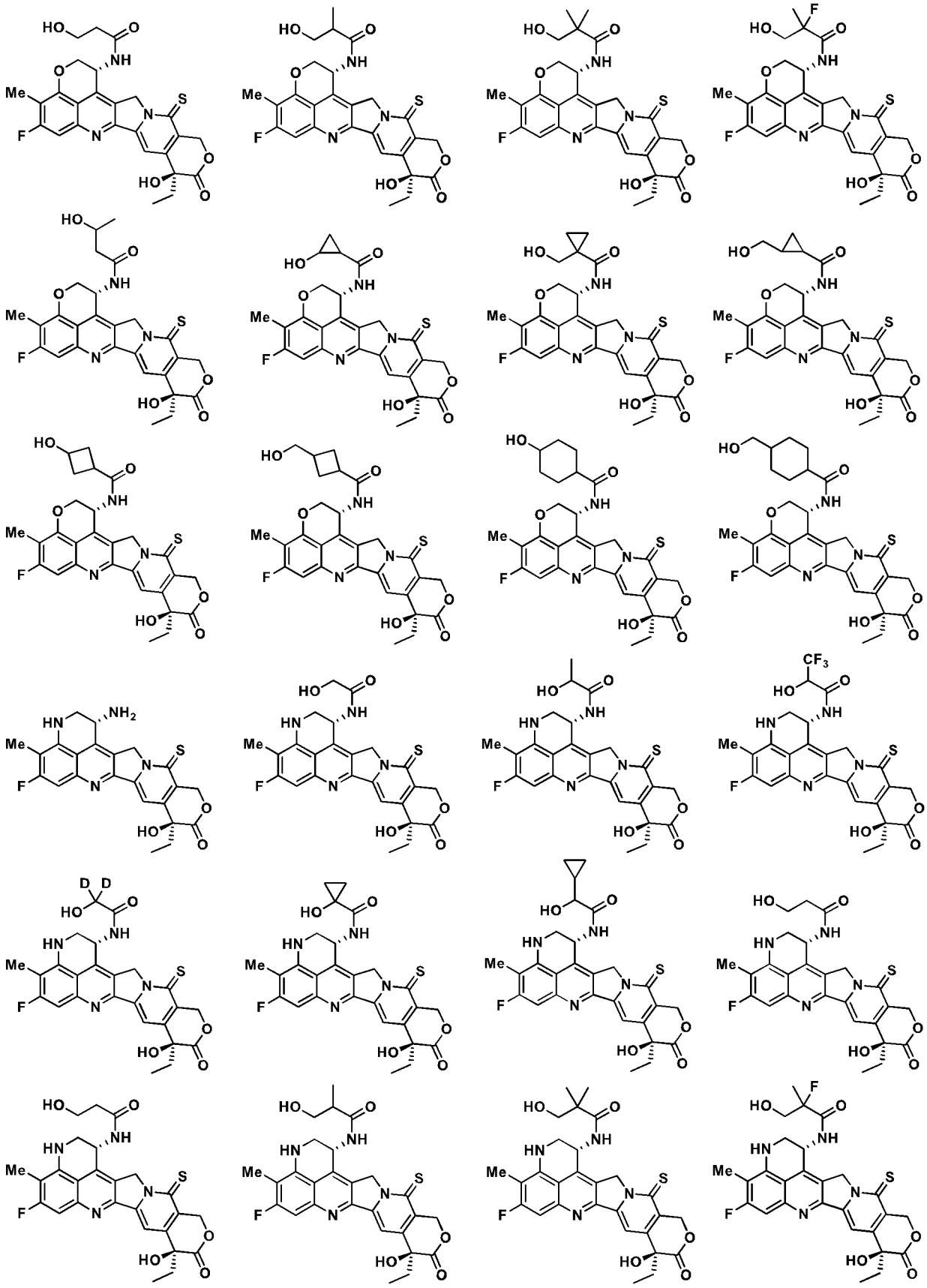


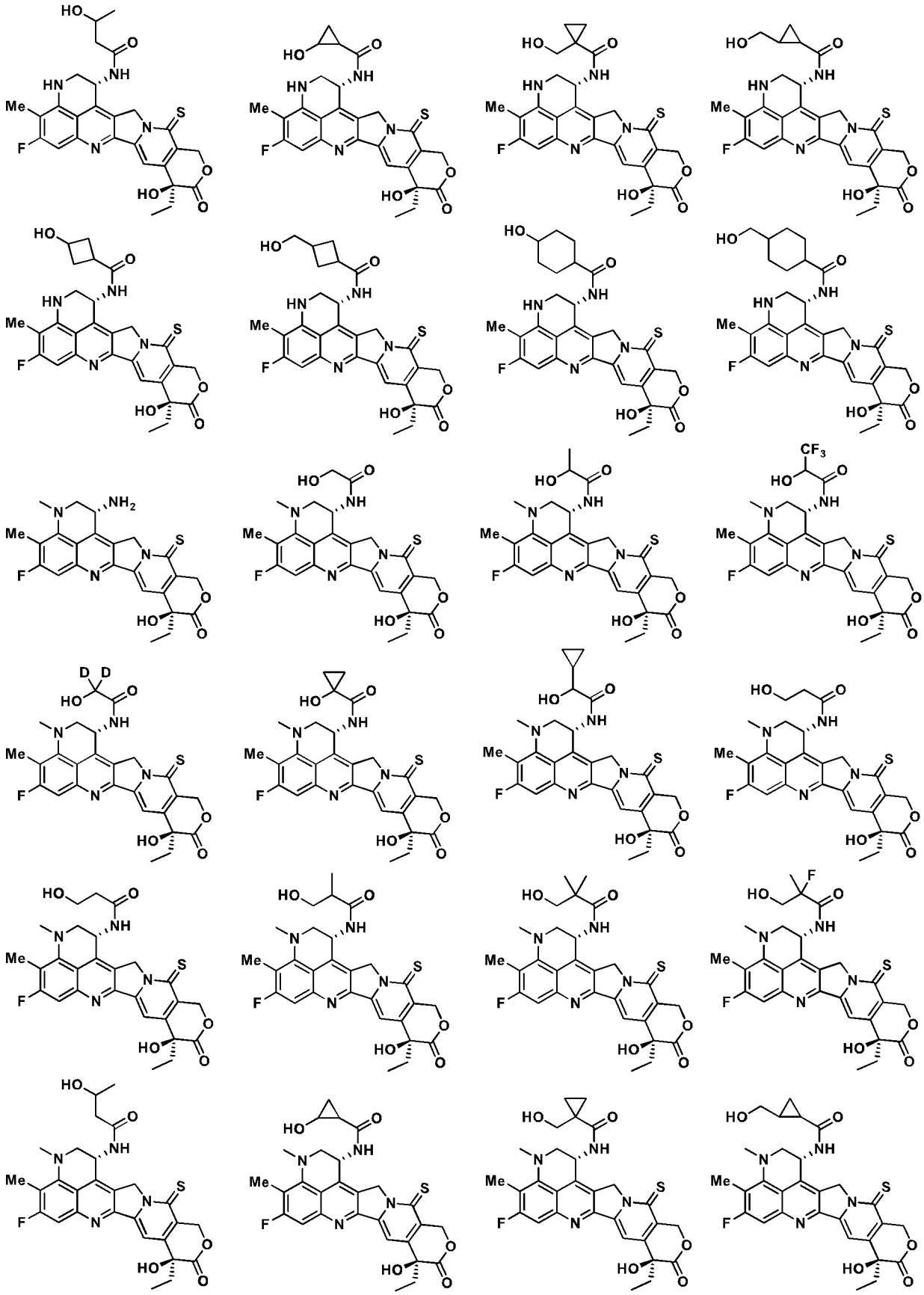


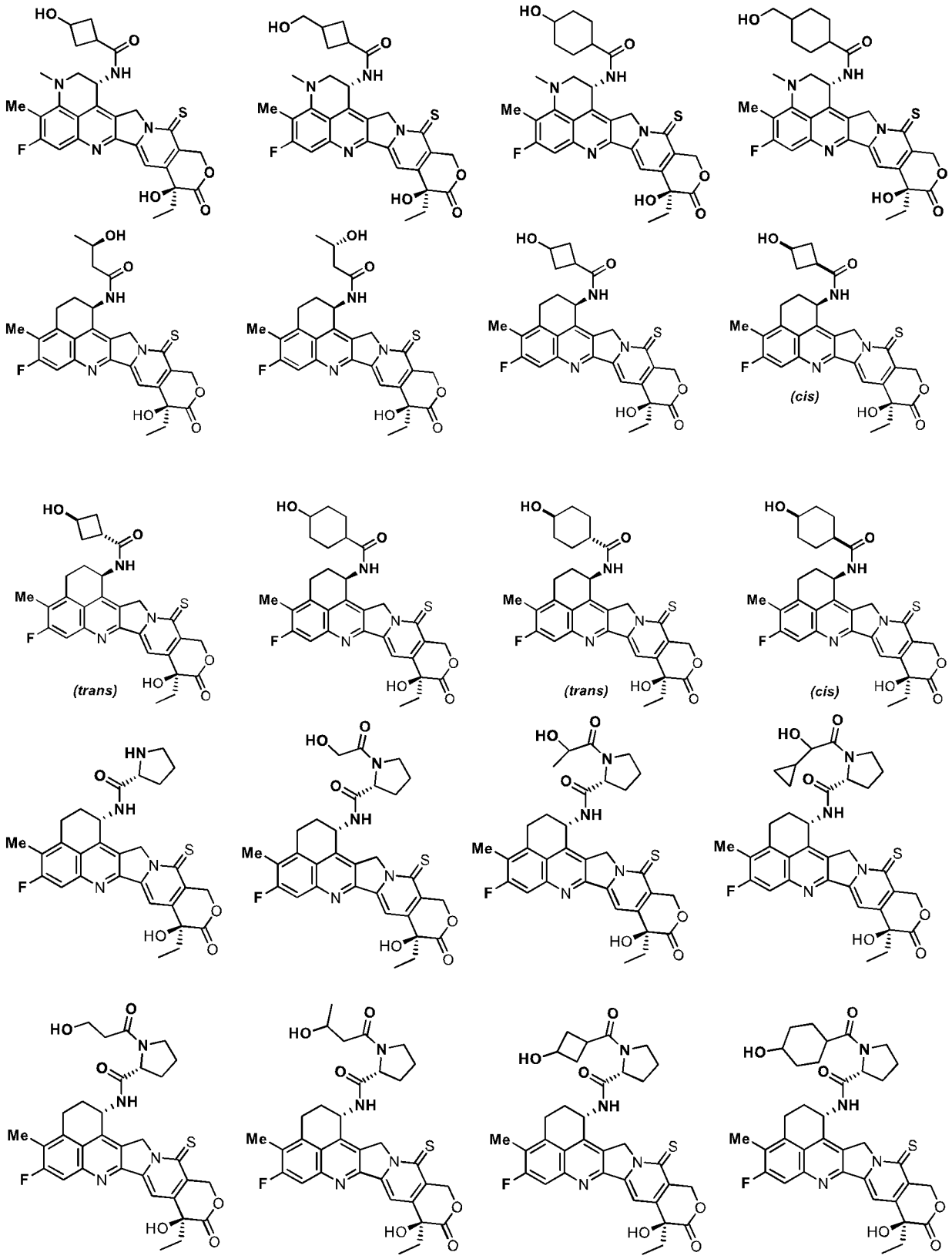

(trans)
(cis)


(cis)
(trans)









。

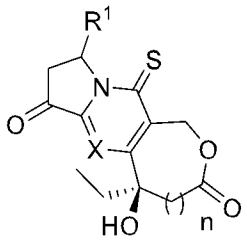
本发明的第二方面，提供了一种药物组合物，其包含本发明第一方面中任一项所述的式I化合物，或其药学上可接受的盐或水合物，以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

本发明的第三方面，提供了一种如本发明第一方面所述的式I化合物的用途，用于制备治疗与肿瘤细胞增殖相关的疾病的药物组合物。

在另一优选例中，所述的疾病选自下组：乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、肺癌、子宫癌、前列腺癌、肾癌、尿道癌、膀胱癌、肝癌、胃癌、子宫内膜癌、唾液腺癌、食道癌、黑色素瘤、神经胶质瘤、神经母细胞瘤、肉瘤、咽头癌、结肠癌、直肠癌、结直肠癌、白血病、骨癌、皮肤癌、甲状腺癌、胰腺癌、淋巴瘤。

本发明的第四方面，提供了一种如本发明第一方面中所述的式I化合物的用途，其特征在于，用作毒素分子从而用于制备偶联药物，所述的偶联药物包括：抗体偶联药物，多肽药物偶联物，小分子偶联药物，聚合物偶联药物，脂质药物偶联物以及蛋白药物偶联物。

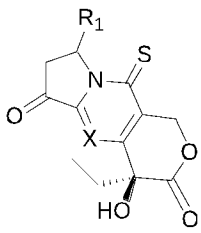
本发明的第五方面，提供了一种如下式所示的中间体化合物：



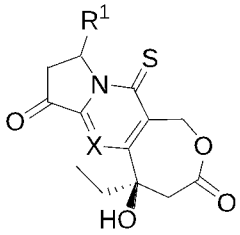
I-b

其中，各个基团的定义如上文中所述。

在另一优选例中，所述的化合物具有如下式II-b或III-b所述的结构：

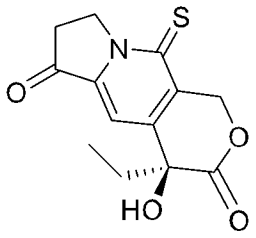


II-b

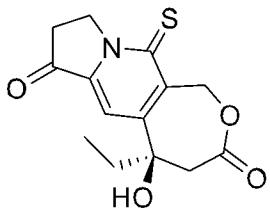


III-b 。

在另一优选例中，所述的化合物具有如下式IV-b或V-b所述的结构：

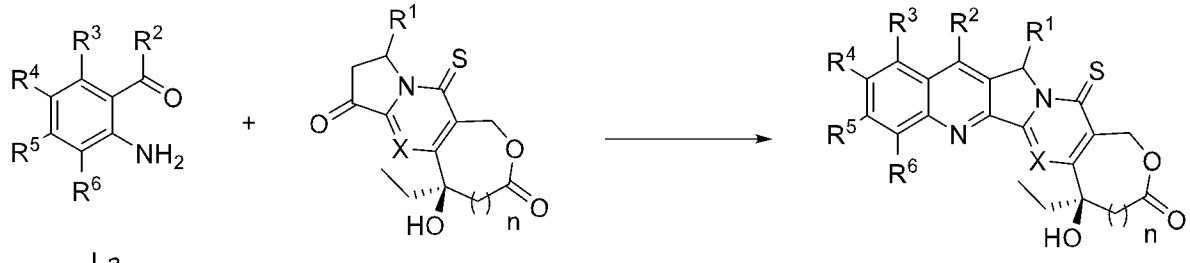


IV-b



V-b 。

本发明的第六方面，提供了一种如本发明第一方面所述的式I化合物的制备方法，所述的方法包括步骤：



I-a + I-b → I

在惰性溶剂中，用式I-a化合物与式I-b化合物反应，得到式I化合物。

应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

具体实施方式

本发明人经过长期而深入的研究，意外地发现了一种如式I所示的化合物。所述的化合物对抑制肿瘤细胞增殖具有出乎意料的活性，可用于治疗与肿瘤细胞增殖相关的疾病。基于上述发现，发明人完成了本发明。

定义

如本文所用，术语“烷基”包括直链或支链的烷基。例如C_1-C_8烷基表示具有1-8个碳原子的直链或支链的烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基等。

如本文所用，术语“烯基”包括直链或支链的烯基。例如C_2-C_6烯基指具有2-6个碳原子的直链或支链的烯基，例如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、或类似基团。

如本文所用，术语“炔基”包括直链或支链的炔基。例如C_2-C_6炔基是指具有2-6个碳原子的直链或支链的炔基，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、或类似基团。

如本文所用，术语“C_3-C_{10}环烷基”指具有3-10个碳原子的环烷基。其可以是单环，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或类似基团。也可以是双环形式，例如桥环或螺环形式。

如本文所用，术语“C_1-C_8烷胺基”是指被C_1-C_8烷基所取代的胺基，可以是单取代或双取代的；例如，甲胺基、乙胺基、丙胺基、异丙胺基、丁胺基、异丁胺基、叔丁胺基、二甲胺基、二乙胺基、二丙胺基、二异丙胺基、二丁胺基、二异丁胺基、二叔丁胺基等。

如本文所用，术语“C_1-C_8烷氧基”是指具有1-8个碳原子的直链或支链的烷氧基；例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基等。

如本文所用，术语“具有1-3个选自下组N、S和O的杂原子的3-10元杂环烷基”是指具有3-10个原子的且其中1-3个原子为选自下组N、S和O的杂原子的饱和或部分饱和的环状基团。其可以是单环，也可以是双环形式，例如桥环或螺环形式。具体的实例可以为氧杂环丁烷、氮杂环丁烷、四氢-2H-吡喃基、哌啶基、四氢呋喃基、吗啉基和吡咯烷基等。

如本文所用，术语“C_6-C_{10}芳基”是指具有6-10个碳原子的芳基，例如，苯基或萘基等类似基团。

如本文所用，术语“具有1-3个选自下组N、S和O的杂原子的5-10元杂芳基”指具有5-10个原子的且其中1-3个原子为选自下组N、S和O的杂原子的环状芳香基团。其可以是单环，也可以是稠环形式。具体的实例可以为吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、(1,2,3)-三唑基以及(1,2,4)-三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异恶唑基、噻唑基、恶唑基等。

本发明所述的基团除非特别说明是“取代的或未取代的”，否则本发明的基团均可被选自下组的取代基所取代：卤素、腈基、硝基、羟基、氨基、C_1-C_6烷基-胺基、C_1-C_6烷基、

C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、卤代C_1-C_6烷基、卤代C_2-C_6烯基、卤代C_2-C_6炔基、卤代C_1-C_6烷氧基、烯丙基、苄基、C_6-C_{12}芳基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-羰基、苯氧羰基、C_2-C_6炔基-羰基、C_2-C_6烯基-羰基、C_3-C_6环烷基-羰基、C_1-C_6烷基-磺酰基等。

如本文所用，“卤素”或“卤原子”指F、Cl、Br、和I。更佳地，卤素或卤原子选自F、Cl和Br。“卤代的”是指被选自F、Cl、Br、和I的原子所取代。

除非特别说明，本发明所描述的结构式意在包括所有的同分异构形式(如对映异构，非对映异构和几何异构体(或构象异构体))：例如含有不对称中心的R、S构型，双键的(Z)、(E)异构体等。因此，本发明化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体、非对映异构体或几何异构体(或构象异构体)的混合物都属于本发明的范围。

如本文所用，术语“互变异构体”表示具有不同能量的结构同分异构体可以超过低能垒，从而互相转化。比如，质子互变异构体(即质子移变)包括通过质子迁移进行互变，如1H-吲唑与2H-吲唑。化合价互变异构体包括通过一些成键电子重组而进行互变。

如本文所用，术语“水合物”是指本发明化合物与水进行配位形成的配合物。

本申请的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、具体实施方式与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式、以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本申请的实施例。

本申请所使用的溶剂可以经市售获得，化合物经人工或者ChemDraw®软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

药物组合物和施用方法

由于本发明化合物具有优异的肿瘤细胞增殖的抑制活性，因此本发明化合物及其各种晶型，药学上可接受的无机或有机盐，水合物或溶剂合物，以及含有本发明化合物为主要活性成分的药物组合物可用于预防和/或治疗(稳定、减轻或治愈)治疗与肿瘤细胞增殖相关的疾病。

本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物及药学上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全有效量”指的是：化合物的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。通常，药物组合物含有1-2000mg本发明化合物/剂，更佳地，含有1-200mg本发明化合物/剂。较佳地，所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

“药学上可接受的载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低化合物的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制，代表性的施用方式包括(但并

不限于)：口服、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：(a) 填料或增容剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；(b) 粘合剂，例如，羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(c) 保湿剂，例如，甘油；(d) 崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠；(e) 缓溶剂，例如石蜡；(f) 吸收加速剂，例如，季胺化合物；(g) 润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h) 吸附剂，例如，高岭土；和(i) 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，或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物质和蜡类物质。必要时，活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酊剂。除了活性化合物外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，例知，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

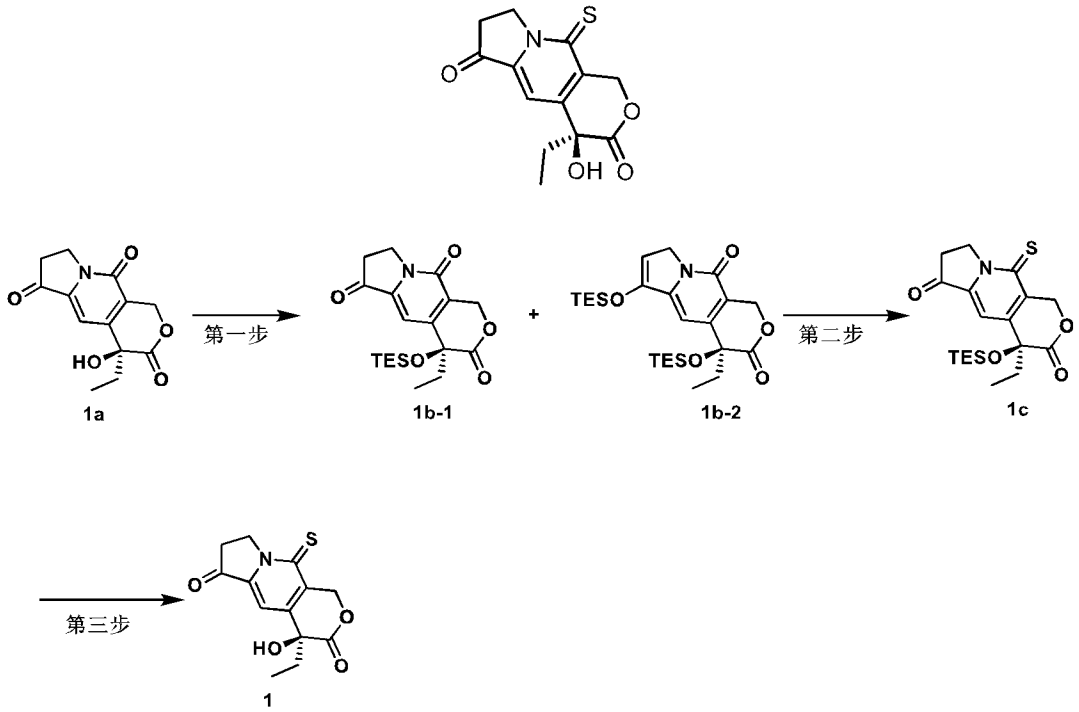
本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的治疗剂联合给药。

联合给药时，所述药物组合物还包括与一种或多种(2种，3种，4种，或更多种)其他药学上可接受的治疗剂。该其他药学上可接受的治疗剂中的一种或多种(2种，3种，4种，或更多种)可与本发明的化合物同时、分开或顺序地用于预防和/或治疗肿瘤细胞增殖相关的疾病。

使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用时剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于60kg体重的人而言，日给药剂量通常为1～2000mg，优选1～500mg。当然，具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素，这些都是熟练医师技能范围之内的。

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

实施例1



第一步

依次将**1a**（1.95 g，7.40 mmol），咪唑（2.52 g，37.00 mmol）置于三口瓶（100 mL）内，氮气置换后，向三口瓶中加入无水*N*,*N*-二甲基甲酰胺（30 mL），混合体系降温至0°C，依次加入三乙基氯硅烷（4.45 g，29.60 mmol）和4-二甲氨基吡啶（0.90 g，7.40 mmol），加料完全后混合体系保持在0°C下继续搅拌反应2小时。反应液用乙酸乙酯（200 mL）稀释，有机相用饱和食盐水（25 mL x 4）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到**1b-1**（0.90 g），**1b-2**（1.50 g），总收率：73%。

1b-1：

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 378，实测值为378。

1b-2：

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 492，实测值为378（脱一分子TES）。

第二步

依次将**1b-2**（1.10 g，2.20 mmol），劳森试剂（1.80 g，4.40 mmol）置于三口瓶（100 mL）内，氮气置换后，向三口瓶中加入无水甲苯（30 mL），混合体系升温至90°C搅拌反应5-6小时。反应液用乙酸乙酯（200 mL）稀释，有机相经饱和食盐水（25 mL x 2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到**1c**（620 mg），收率：51%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 394，实测值为394。

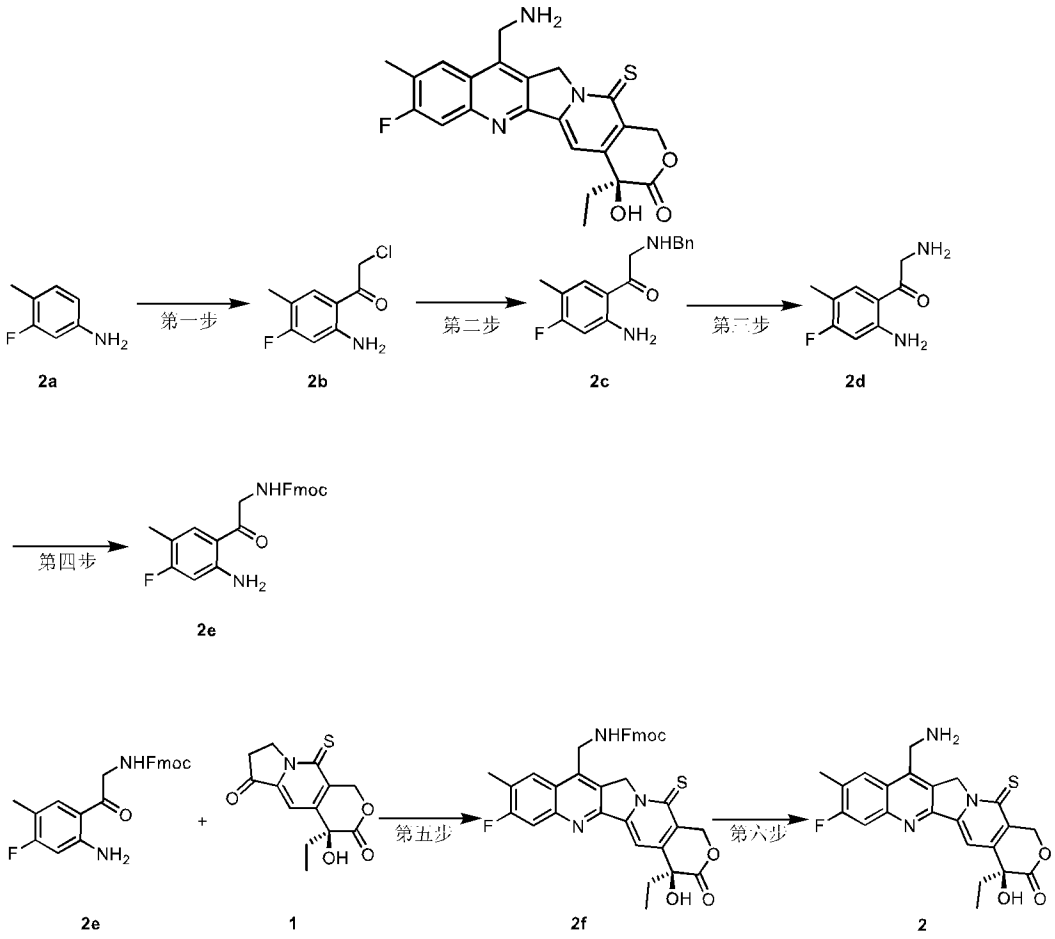
第三步

将化合物**1c**（540 mg，1.37 mmol）溶于四氢呋喃（20 mL）中，冰浴下加入三乙胺三氟化氢（552 mg，3.43 mmol），加料完全后缓慢恢复室温搅拌反应过夜。反应液用乙酸乙酯（100 mL）稀释，有机相经饱和食盐水（25 mL x 2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到**1**（210 mg），收率：55%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 280，实测值为280。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (s, 1H), 6.12 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.71–4.52 (m, 2H), 3.09–3.03 (m, 2H), 1.80 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

实施例2



第一步

氮气氛下，将1.0M的三氯化硼正庚烷溶液（94 mL，94.00 mmol），加入干燥后的三口瓶（500 mL）中，加入无水1,2-二氯乙烷（150 mL），混合溶液降温至0°C，分批加入**2a**（9.00 g，72.00 mmol），保持0°C下搅拌十分钟后加入氯乙腈（7.05 g，94.00 mmol）和三氯化铝（13.43 g, 101.00 mmol），加料完全后混合体系缓慢升温至80°C回流反应40小时。反应体系降温至0°C，缓慢依次加入冰水（50 mL）和盐酸水溶液（1N, 100 mL），保持0°C下继续搅拌半小时后分液，水相用二氯甲烷/甲醇混合溶剂（$V_{二氯甲烷}$：$V_{甲醇}$ =4：1，200 mL）萃取，有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到粗产物**2b**（5.5 g），直接用于下一步。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 202，实测值为202。

第二步

氮气氛下，将上一步粗产物**2b**（700 mg）溶于无水二氯甲烷（5 mL）内，加入苄胺（3 mL），混合体系室温搅拌反应5小时。反应液直接减压浓缩得到残余物，残余

物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到化合物**2c**（390 mg），收率：41%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 273，实测值为273。

第三步

依次将化合物**2c**（390 mg，1.43 mmol），10%湿钯碳（90 mg）加入单口瓶（100 mL）中，加入无水四氢呋喃（10 mL），氢气球置换氢气后，混合体系氢气氛下室温搅拌反应20小时。反应体系过滤除去不溶物，滤液减压浓缩得到粗产物**2d**（290 mg）。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 183，实测值为183。

第四步

将上一步粗产物**2d**（290 mg）溶于四氢呋喃/水混合溶剂（$V_{四氢呋喃}$：$V_{水}$ =1：1，10 mL）中，加入氯甲酸-9-芴基甲酯（410 mg，1.59 mmol）和碳酸钾（439 mg，3.18 mmol），混合体系0°C下搅拌反应半小时。反应体系加乙酸乙酯（100 mL）稀释，有机相用饱和食盐水（25 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到化合物**2e**（390 mg），两步收率：67%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 405，实测值为405。

第五步

向Schlenk反应管（100 mL）中依次加入**2e**（240 mg，0.59 mmol），**1**（165 mg，0.59 mmol）和对甲苯磺酸（60 mg，0.35 mmol），加入无水甲苯（6 mL），混合体系升温至110°C搅拌反应2小时。反应液减压浓缩得粗产物，粗产物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到化合物**2f**（120 mg），收率：31%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 648，实测值为648。

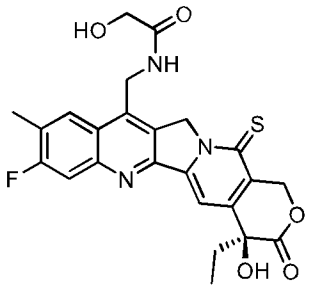
第六步

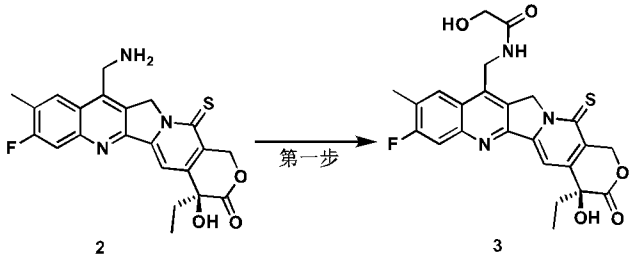
将**2f**（120 mg，0.19 mmol）溶于无水四氢呋喃（2.5 mL）中，加入二乙胺（135 mg，1.85 mmol），混合体系室温下搅拌反应5小时。反应体系减压浓缩得粗产物，粗产物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷= 0-100%）纯化得到化合物**2**（30 mg），收率：38%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 426，实测值为426。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.93 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.51 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.96–1.85 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例3





2 3

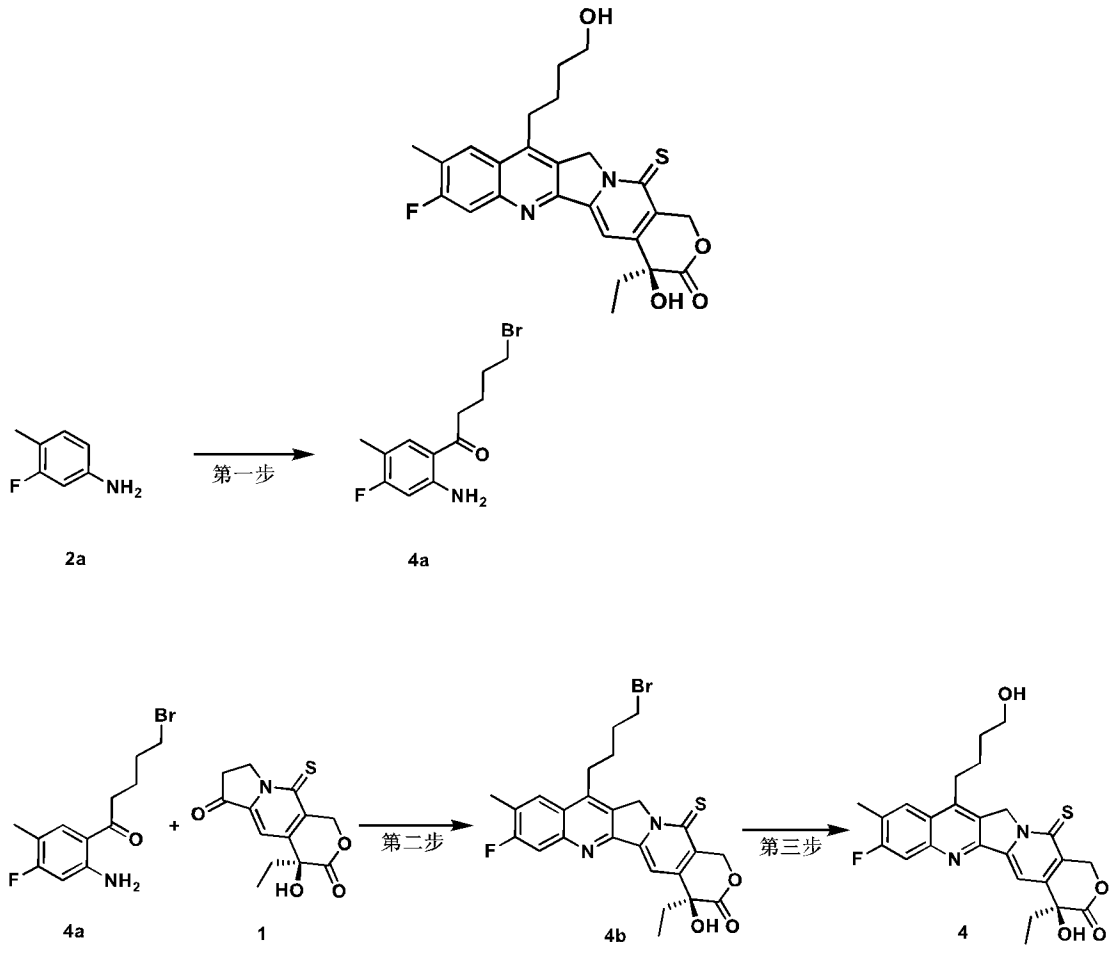
第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入**2**（18 mg，0.04 mmol）和羟乙酸（6 mg，0.08 mmol），加入*N*,*N*-二甲基甲酰胺（1.5 mL），反应体系降温至0°C，向反应体系中依次加入*N*,*N*-二异丙基乙胺（16 mg，0.12 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸盐（15 mg，0.04 mmol），反应体系保持0°C下搅拌反应半小时。反应液加乙酸乙酯（100 mL）稀释，有机相经饱和食盐水（25 mL x 3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经制备薄层色谱（甲醇：二氯甲烷）纯化得到化合物**3**（4.4 mg），收率：21%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 484，实测值为484。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.93 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.52 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.95–1.83 (m, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

实施例4



第一步

氮气氛下，将1.0M的三氯化硼正庚烷溶液（12.8 mL，12.80 mmol）加入干燥后的三口瓶（100 mL）中，加入无水1,2-二氯乙烷（50 mL），混合溶液降温至0°C，分批加入**2a**（2.00 g，16.00 mmol），保持0°C下搅拌十分钟后加入5-溴戊腈（3.63 g，22.40 mmol）和三氯化铝（3.38 g，22.40 mmol），加料完全后混合体系缓慢升温至80°C回流反应30小时。反应体系降温至0°C，缓慢依次加入冰水（50 mL）和盐酸水溶液（1N，60 mL），保持0°C下继续搅拌半小时后分液，水相用二氯甲烷/甲醇混合溶剂（$V_{二氯甲烷}$：$V_{甲醇}$ = 4：1，200 mL）萃取，合并有机相，有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到粗产品**4a**（3.1 g），直接用于下一步。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 288，290，实测值为288，290。

第二步

向Schlenk反应管（100 mL）中依次加入**4a**（495 mg），**1**（320 mg，1.15 mmol）和对甲苯磺酸（198 mg，1.15 mmol），加入无水甲苯（6 mL），混合体系升温至110°C搅拌反应2小时。反应液减压浓缩得粗产物，粗产物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到粗产物**4b**（200 mg）。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 531，533，实测值为531，533。

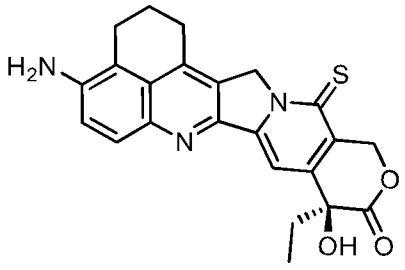
第三步

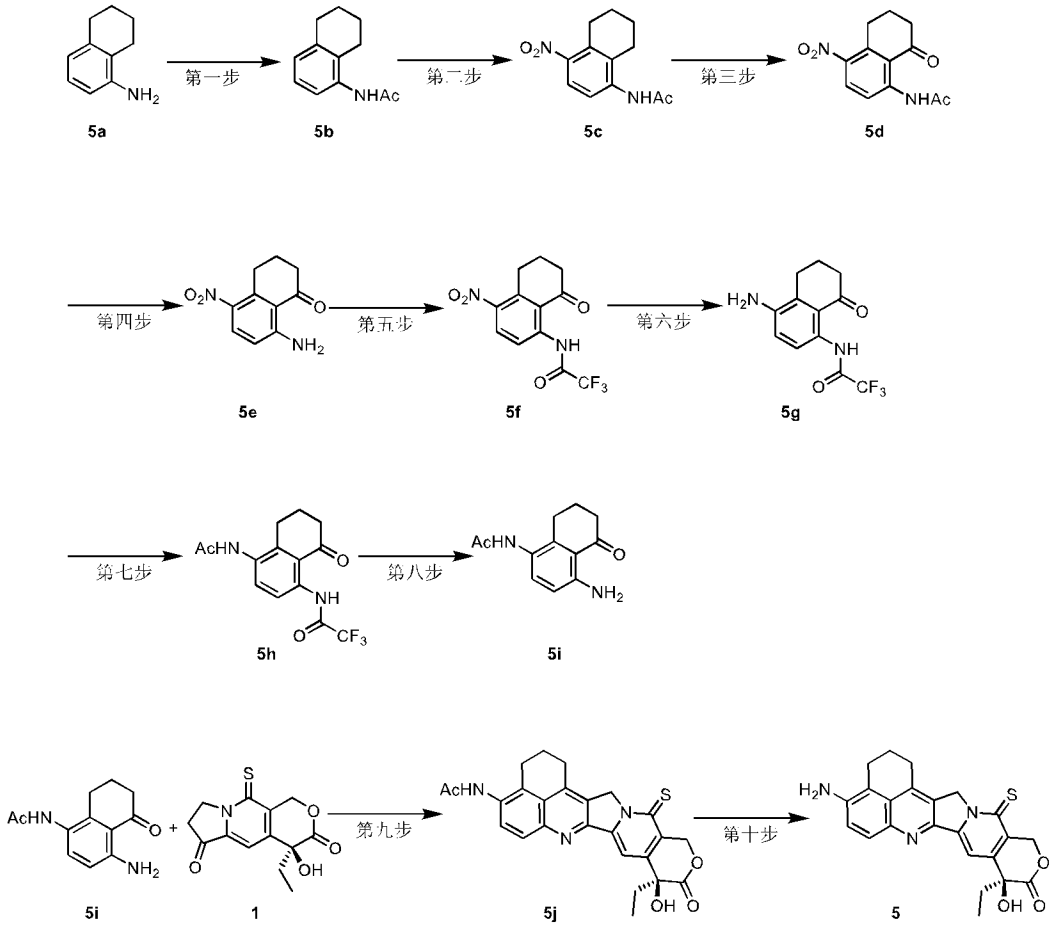
将**4b**（90 mg）溶于六甲基磷酰三胺（0.9 mL）和水（0.1 mL），混合体系升温至101°C搅拌反应4小时。反应体系用乙酸乙酯（100 mL）稀释，有机相经饱和食盐水（25 mL x 3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经制备高效液相色谱分离纯化得到化合物**4**（12 mg），收率：15%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 469，实测值为469。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.92 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 5.49 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.29–3.20 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.94–1.82 (m, 2H), 1.82–1.70 (m, 2H), 1.67–1.56 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例5





第一步

将**5a**（2.50 g，17.00 mmol）溶于无水二氯甲烷（25 mL）中，降温至0°C，依次加入三乙胺（2.60 g，20.00 mmol）和乙酰氯（1.40 g，18.00 mmol），混合体系保持0°C下搅拌反应1小时。反应体系用二氯甲烷（100 mL）稀释，有机相经饱和食盐水（25 mL x 3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经甲基叔丁醚（50 mL）打浆纯化得到化合物**5b**（2.80 g），收率：87%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 190，实测值为190。

第二步

-20°C下，将**5b**（2.00 g，10.60 mmol）分批缓慢加入浓硫酸（35 mL）中，搅拌溶解后分批加入硝酸钾（1.07 g，10.58 mmol），混合体系保持-20°C下搅拌反应1小时。将反应体系逐滴缓慢加入冰水（100 mL）中，水相用二氯甲烷（500 mL）萃取，有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经甲基叔丁醚打浆（25 mL）打浆纯化得到第一批次化合物**5c**（1.00 g），母液浓缩后继续甲基叔丁醚打浆（15 mL）打浆得第二批次化合物**5c**（1.20 g），总收率：89%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 235，实测值为235。

第三步

将**5c**（2.10 g，8.97 mmol）溶于丙酮（60 mL）中，加入硫酸镁水溶液（1.51 g，12.56 mmol，1.5 M），混合体系降温至0°C，分批加入高锰酸钾（5.95 g，37.68 mmol），加料完全后保持0°C下继续搅拌反应1.5小时。反应体系过滤除去不溶固体，滤饼用二氯甲烷（200 mL）洗，有机相经饱和食盐水（50 mL x 3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）

纯化得到化合物**5d**（400 mg），收率：18%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 249，实测值为249。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (s, 1H), 8.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.12 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.06–1.95 (m, 2H).

第四步

将**5d**（400 mg，1.61 mmol）溶于盐酸水溶液（6 N，6 mL）中，升温至80°C下搅拌反应2.5小时。反应液加水（25 mL）稀释，缓慢加入碳酸氢钠调节pH至9左右，水相用二氯甲烷（100 mL x 2）萃取，合并有机相，有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到粗产物**5e**（350 mg）。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 207，实测值为207。

第五步

将上一步粗产品**5e**（350 mg）溶于无水二氯甲烷（25 mL）中，冰浴下依次加入吡啶（254 mg，3.22 mmol）和三氟乙酸酐（676 mg，3.22 mmol），混合体系保持0°C下搅拌反应0.5小时。反应体系加二氯甲烷（50 mL）稀释，有机相用饱和食盐水（25 mL x 2）洗，无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到化合物**5f**（410 mg），两步收率：84%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 303，实测值为303。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.64 (s, 1H), 8.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.27 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.21–2.11 (m, 2H).

第六步

将**5f**（410 mg，1.36 mmol）溶于甲醇（50 mL），水（4 mL）和甲酸（4 mL）的混合溶剂中，冰浴下分批加入锌粉（1.74 g，27.20 mmol），混合体系保持0°C下搅拌反应0.5小时。反应体系过滤除去不溶物，滤饼依次用乙酸乙酯（200 mL）和水（50 mL）洗，滤液缓慢加入碳酸氢钠调节pH至8-9，分液，有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗产物**5g**（330 mg）。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 273，实测值为273。

第七步

将上一步粗产物**5g**（330 mg）溶于无水二氯甲烷（25 mL）中，冰浴下依次加入三乙胺（260 mg，2.57 mmol）和乙酰氯（200 mg，2.57 mmol），混合体系保持0°C下搅拌反应1小时。反应体系加二氯甲烷（50 mL）稀释，有机相用饱和食盐水（25 mL x 2）洗，无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷= 0-100%）纯化得到化合物**5h**（310 mg），两步收率：72%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 315，实测值为315。

第八步

将**5h**（310 mg，0.99 mmol）溶于甲醇（22 mL）和水（1.5 mL）混合溶剂中，加入碳酸钾（550 mg，3.99 mmol），混合体系升温至50°C搅拌反应1小时。反应体系加二氯甲烷（100 mL）和水（25 mL）稀释，分液，水相用二氯甲烷/甲醇混合溶剂（$V_{二氯甲烷}$：$V_{甲醇}$ =4：1，50 mL）洗，合并有机相，无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷= 0-100%）纯化得到化合物**5i**（205 mg），收率：95%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 219，实测值为219。

第九步

向Schlenk反应管（100 mL）中依次加入**5i**（200 mg，0.92 mmol），**1**（257 mg，0.92 mmol）和对甲苯磺酸（158 mg，0.92 mmol），加入无水甲苯（10 mL），混合体系升温至110°C搅拌反应6小时。反应体系减压浓缩得粗产物，粗产物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷= 0-100%）纯化得到粗产品**5j**（170 mg），直接用于下一步。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 462，实测值为462。

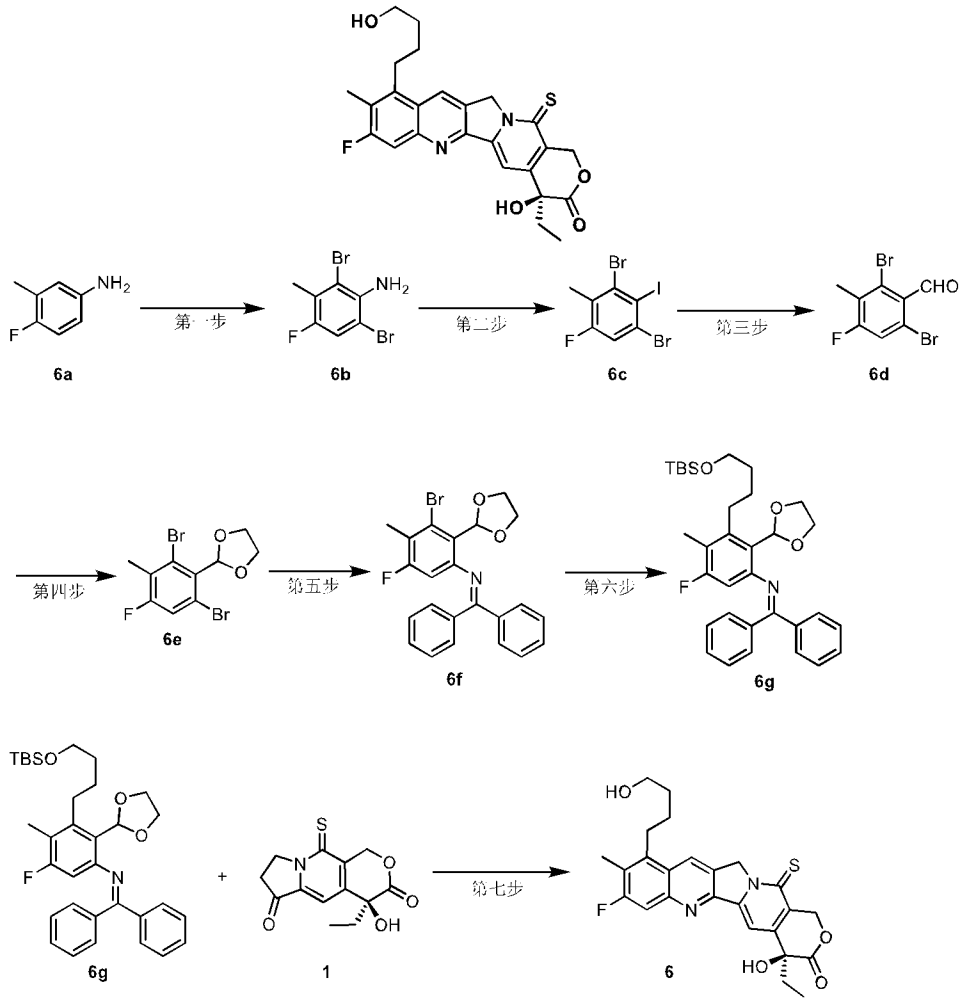
第十步

将上一步粗产物**5j**（170 mg）溶于盐酸水溶液（6N，2 mL）中，混合体系升温至80°C搅拌反应4小时。反应体系用二氯甲烷/甲醇混合溶剂（$V_{二氯甲烷}$：$V_{甲醇}$ =10：1，100 mL）和水（20 mL）稀释，缓慢加入碳酸氢钠调节pH至9左右，分液，水相用二氯甲烷/甲醇混合溶剂（$V_{二氯甲烷}$：$V_{甲醇}$ =10：1，100 mL）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得粗产物，粗产物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷= 0-100%）纯化得到化合物**5**（100 mg），两步收率：26%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 420，实测值为420。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.32 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.91 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.49 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.09 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.07–1.98 (m, 2H), 1.88 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例6



第一步

将**6a**（20.00 g，159.80 mmol）溶于二氯甲烷/甲醇混合溶剂（$V_{二氯甲烷}$：$V_{甲醇}$ = 1：1，350 mL）中，降温至0°C，将液溴（63.84 g，399.50 mmol）溶于二氯甲烷/甲醇混合溶剂（$V_{二氯甲烷}$：$V_{甲醇}$ = 1：1，50 mL）中后逐滴加至上述溶液中，滴加完毕后，混合体系保持25°C下搅拌反应4小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物中加入硫代硫酸钠水溶液（1M，350 mL）和乙酸乙酯（350 mL）稀释，混合体系搅拌10 min后加入碳酸钠水溶液（1M，50 mL），分液。有机相依次用硫代硫酸钠水溶液（1M，230 mL x 1）和饱和食盐水（230 mL x 1 ）洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到残余物。残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到化合物**6b**（40 g），收率：89%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.40 (br s, 2H), 2.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).

第二步

将对甲苯磺酸（1.83 g，10.63 mmol）溶于无水乙腈（15 mL）中，搅拌溶解后降温至0°C，加入**6b**（1.00 g，3.53 mmol），将碘化钾（1.47 g，8.86 mmol）和亚硝酸钠（480 mg，7.10 mmol）的水（2 mL）溶液逐滴加入上述反应液中。混合体系保持0°C下搅拌反应10 min后恢复室温继续搅拌反应1小时。将反应体系加入水（8 mL）中，水相用饱和碳酸氢钠水溶液调节pH至9左右，再加入硫代硫酸钠水溶液（2.5 mL，2M），水相用乙酸乙酯（30 mL x 3）萃取，合并上述有机相，有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到化合物**6c**（500 mg），收率：36%。

第三步

氮气氛下，将**6c**（9.00 g，22.85 mmol）溶于无水甲苯（54 mL）中，降温至-30°C，逐滴滴加异丙基氯化镁四氢呋喃溶液（2.82 g，27.42 mmol，2M），加料后保持-30°C下继续搅拌反应1.5小时，逐滴滴加N,N-二甲基甲酰胺（5.51 g，75.42 mmol），加料完全后，混合体系恢复至20°C下继续搅拌反应2小时。反应液加饱和氯化铵水溶液（150 mL）稀释，水相用乙酸乙酯（150 mL x 3）萃取，合并有机相，有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到化合物**6d**（4.2 g），收率：62%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.20 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).

第四步

将**6d**（4.20 g，14.19 mmol）溶于无水1,2-二氯乙烷（35 mL）中，加入乙二醇（4.43 g，71.45 mmol），原甲酸三乙酯（2.31 g，5.61 mmol）和对甲苯磺酸（244.40 mg，1.42 mmol），混合体系升温至80°C搅拌反应12小时。反应液依次用饱和碳酸钠水溶液（80 mL），饱和氯化铵水溶液（80 mL）洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到化合物**6e**（3.9 g），收率：81%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.36-4.30 (m, 2H), 4.11-4.04 (m, 2H), 2.32 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H).

第五步

氮气保护下，将**6e**（1.5 g，4.41 mmol ），二苯甲酮亚胺（880 mg，4.85 mmol），醋酸钯（99 mg，0.44 mmol），（255 mg，0.44 mmol），叔丁醇钠（850 mg，8.82 mmol）溶于无水甲苯（15 mL），混合体系升温至100°C搅拌反应12小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到化合物**6f**（300 mg），收率：15%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.91 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 4.10-4.04 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 2H), 2.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H).

第六步

氮气保护下，将(丁-3-烯-1-基氧基)(叔丁基)二甲基硅烷（30 mg，0.16 mmol）溶于无水甲苯（1 mL）， 降温至0°C，加入9-硼双环[3.3.1]壬烷（24 mg，0.19 mmol），混合体系升温至80°C搅拌反应20min后降温至0°C，逐滴加入氢氧化钠（13 mg，0.32 mmol）的水（1 mL）溶液，混合体系继续保持0°C搅拌10min，加入**6f**（57 mg，0.13 mmol），四丁基碘化铵（3 mg，0.008 mmol）和1,1'-双(二苯膦基)二茂铁合氯化钯（3 mg，0.003 mmol），加毕混合体系升温至80°C搅拌反应12小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经制备薄层色谱纯化得到化合物**6g**（40 mg），收率：56%。

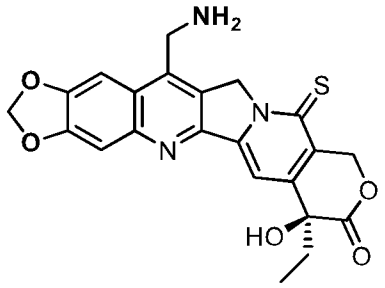
第七步

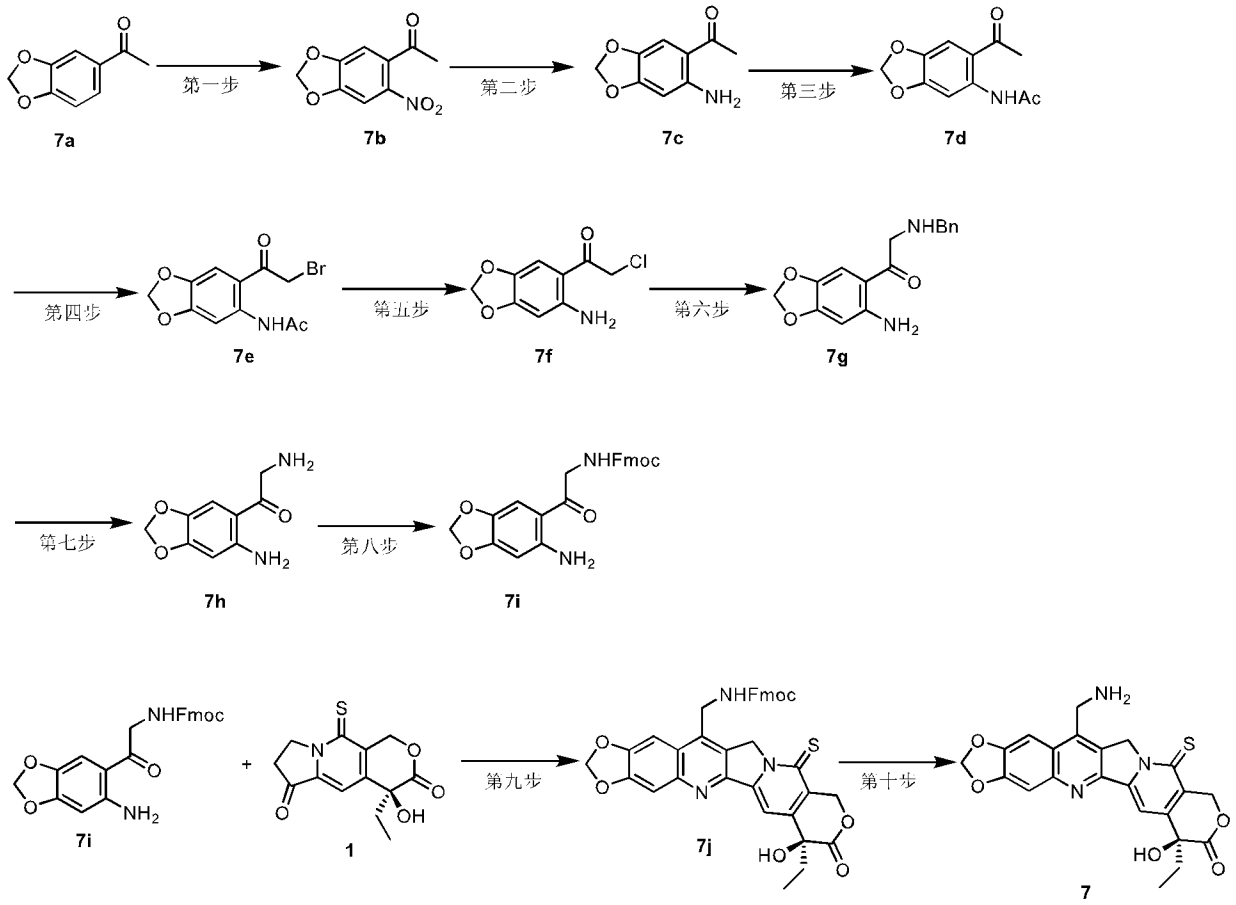
将**6g**（120 mg，0.22 mmol）溶于无水乙醇（4 mL）中，再加入化合物**1**（62 mg，0.22 mmol）和浓盐酸（52.56 mg，1.44 mmol，12N）混合体系升温至80°C搅拌反应2小时。反应液浓缩得到残余物，残余物经制备薄层色谱纯化得**6**（7 mg），收率：7%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 469，实测值为469。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8.98 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.92 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.497 (s, 2H), 3.19-3.12 (m, 2H), 2.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 4H), 0.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

实施例7





第一步

将**7a**（11.00 g，67.00 mmol）溶于三氟乙酸（165 mL）中，分批次加入亚硝酸钠（13.78 g，199.72 mmol），混合体系保持25°C下搅拌反应12小时。反应体系用水（100 mL）稀释，二氯甲烷（100 m x 3）萃取，合并有机相，有机相用饱和碳酸氢钠水溶液（100 mL x 3）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到化合物**7b**（7.20 g），收率：51%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 210，实测值为210。

第二步

将**7b**（7.20 g，34.42 mmol）溶于四氢呋喃/水混合溶剂（$V_{四氢呋喃}$：$V_{水}$ =3：1，35 mL），再加入湿钯碳（700 mg，6.58 mmol，10% w/w），混合体系保持氢气氛下室温搅拌反应12小时。反应体系过滤除去不溶物，滤饼用二氯甲烷淋洗，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到化合物**7c**（5.60 g），收率：91%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 180，实测值为180。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.16 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).

第三步

将**7c**（5.50 g，30.70 mmol）溶于二氯甲烷（110 mL）中，混合体系降温至0°C，逐滴滴加N,N-二异丙基乙胺（5.95 g，46.04 mmol）和乙酰氯（3.61 g，46.04 mmol），加料完全后保持室温下继续搅拌反应1小时。反应液加甲醇（5 mL）淬灭，反应液减

压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到化合物**7d**（6.60 g），收率：96%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 222，实测值为222。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.06 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

第四步

将**7d**（6.60 g，29.84 mmol）溶于冰乙酸（105 mL）中，混合体系降温至0°C，依次逐滴滴加液溴（4.77 g，29.84 mmol）和氢溴酸乙酸溶液（12 M，4.83 g，59.68 mmol），加料完全后保持室温下继续搅拌反应1小时。反应液倒入冰水（100 mL）中，析出固体，过滤，滤饼加二氯甲烷（100 mL）溶解，有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到化合物**7e**（7.00 g），收率：78%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 300, 302，实测值为300, 302。

第五步

将**7e**（5.90 g，19.67 mmol））溶于无水乙醇（60 mL）中，再加入浓盐酸（12 M，5.0 mL，60.00 mmol），加料完全后混合体系升温至80°C搅拌反应4小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到粗产品**7f**（4.56 g）。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 214, 216，实测值为214, 216。

第六步

将**7f**（4.0 g，18.70 mmol）溶于无水二氯甲烷（40 mL）中，再加入苄胺（10 mL），加料完全后混合体系室温下搅拌反应4小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到化合物**7g**（2.5 g），两步收率：47%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 285，实测值为285。

第七步

将**7g**（2.0 g，7.04 mmol）溶于无水四氢呋喃（25 mL）中，再加入湿钯碳（200 mg，10% w/w），混合体系保持氢气氛下50°C搅拌反应20小时。反应液过滤除去不溶物，滤液减压浓缩得到粗产物**7h**（1.3 g）。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 195，实测值为195。

第八步

将上一步粗产物**7h**（1.3 g）溶于四氢呋喃/水的混合溶剂（$V_{四氢呋喃}$：$V_{水}$ =2：1，24 mL）中， 加入碳酸钾（1.85 g，13.40 mmol）和氯甲酸-9-芴基甲酯（1.38 g，5.36 mmol），反应体系维持0°C搅拌反应1小时。反应体系加入水（20 mL）和乙酸乙酯（100 mL）稀释，分液，有机相用饱和氯化钠水溶液（250 mL x 2）洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到化合物**7i**（820 mg），两步收率：28%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 417，实测值为417。

第九步

向Schlenk反应管（100 mL）中依次加入**7i**（200 mg，0.48 mmol），**1**（107 mg，0.38 mmol）和对甲苯磺酸（34 mg，0.20 mmol），加入无水甲苯（10 mL），混合体系升温至110°C搅拌反应6小时。反应体系减压浓缩得粗产物，粗产物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷= 0-100%）纯化得到粗产品**7j**（200 mg），直接用于下一步。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 660，实测值为660。

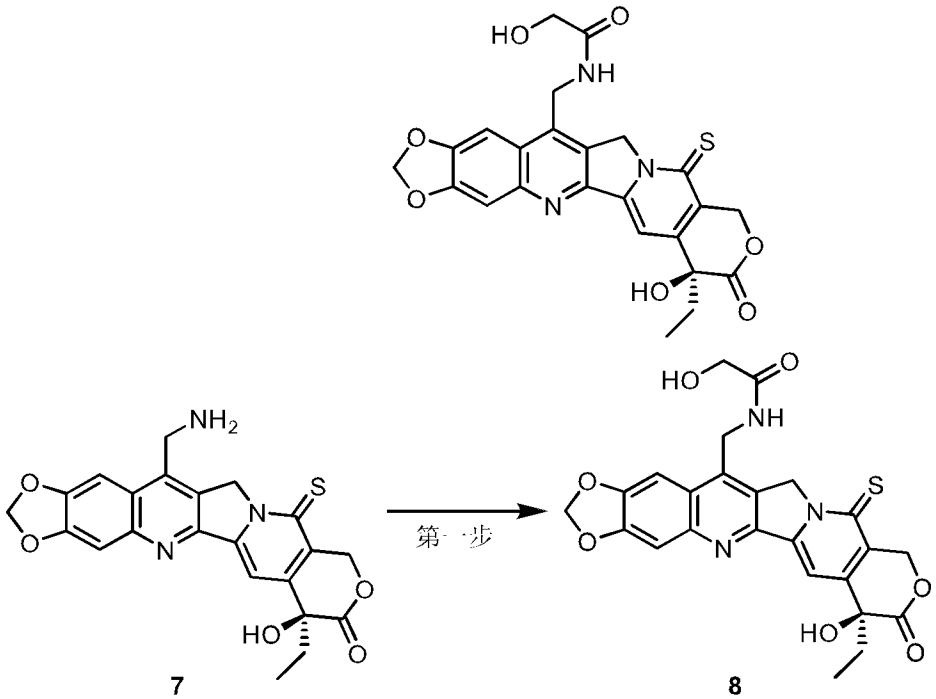
第十步

将**7j**（200 mg，0.30 mmol）溶于无水四氢呋喃（5 mL）中，加入哌啶（255 mg, 3.00 mmol），混合体系室温下搅拌反应3.5小时。反应体系减压浓缩得粗产物，粗产物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷= 0-100%）纯化得到化合物**7**（80 mg），收率：61%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 438，实测值为438。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.29 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 5.91 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 1.92-1.84 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

实施例8

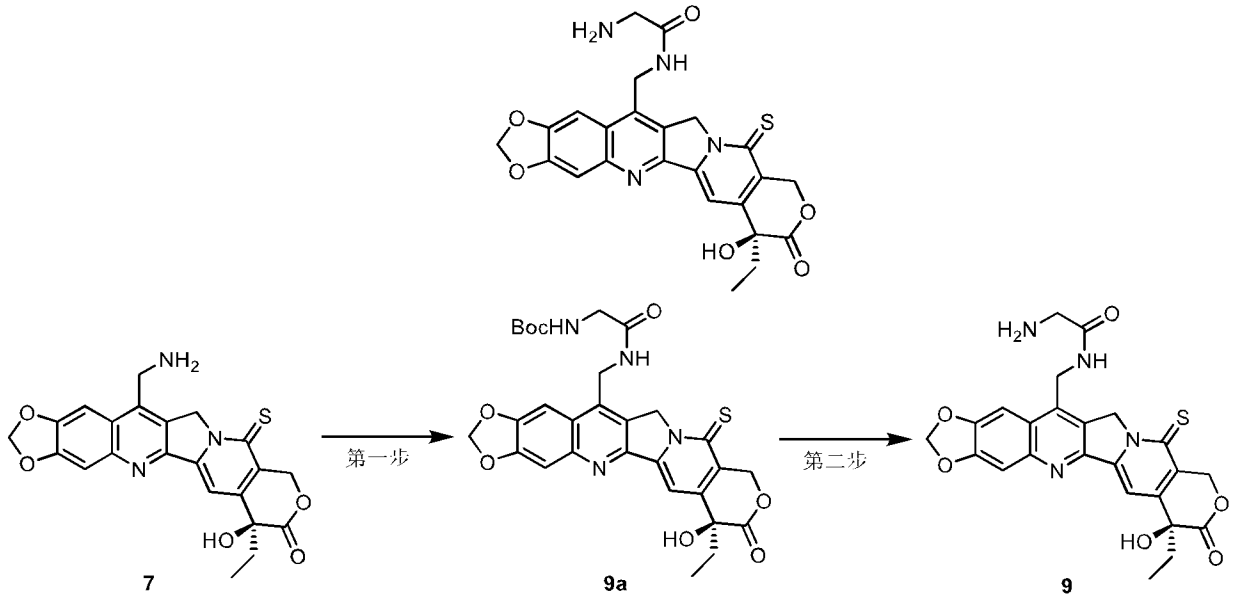


第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入**7**（30 mg，0.07 mmol）和羟基乙酸（10.6 mg，0.14 mmol），加入无水二氯甲烷（1.0 mL），反应体系降温至0°C，向反应体系中依次加入*N*,*N*-二异丙基乙胺（18 mg，0.14 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸盐（24 mg，0.06 mmol），反应体系保持0°C下搅拌反应半小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷=0-100%）纯化得到化合物**8**（12 mg），收率：35%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 496，实测值为496。

实施例9



第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入**7**（65 mg，0.15 mmol）和N-叔丁氧羰基-甘氨酸（52 mg，0.30 mmol），加入无水二氯甲烷（2 mL），反应体系降温至0°C，向反应体系中依次加入*N*,*N*-二异丙基乙胺（39 mg，0.38 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸盐（54 mg，0.14 mmol），反应体系保持0°C下搅拌反应半小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷=0-100%）纯化得到化合物**9a**（80 mg），收率：90%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 595，实测值为595。

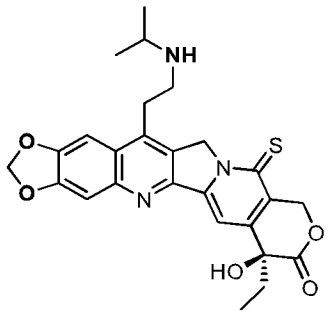
第二步

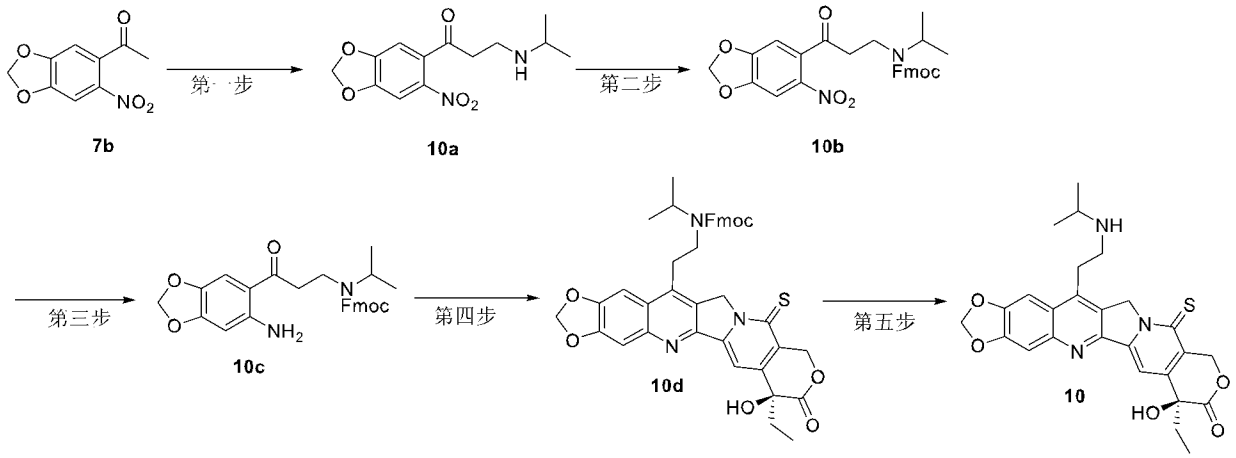
将**9a**（60 mg，0.10 mmol）溶于无水二氯甲烷（4 mL），冰浴下加入三氟乙酸（0.4 mL），反应体系恢复至室温搅拌反应2.5小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷=0-100%）纯化得到化合物**9**（15 mg），收率：30%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 495，实测值为495。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 6.32 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 5.92 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.50 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 1.92-1.84 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

实施例10





第一步

将**7b**（500 mg，2.39 mmol）溶于乙醇（2 mL），再加入多聚甲醛（1.08g，35.64 mmol），异丙胺（3.43 g，35.89 mmol），混合体系保持100℃下搅拌反应72小时。混合体系减压浓缩得到残余物，残余物用水（10 mL)稀释，水相用饱和碳酸氢钠水溶液调节pH至7， 水相用二氯甲烷（30 mL x 3）萃取，合并有机相，有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷= 0-100%）纯化得到化合物**10a**（80 mg），收率：12%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 281，实测值为281。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.30 (s, 2H), 3.40-3.20 (m, 5H), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

第二步

将**10a**（80 mg，0.29 mmol）溶于四氢呋喃/水混合溶剂（$V_{四氢呋喃}$：$V_{水}$ = 3：1，2 mL）中，依次加入芴甲氧羰酰氯（74 mg，0.29 mmol），碳酸氢钠（24 mg，0.29 mmol），混合体系保持25℃下搅拌反应12小时。混合体系减压浓缩得到残余物，残余物用水（10 mL）稀释，水相用二氯甲烷（20 mL x 3）萃取，合并有机相，有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到化合物**10b**（70 mg），收率：78%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 503，实测值为503。

第三步

将**10b**（540 mg，1.07 mmol）溶于乙醇（10 mL）中，再加入湿钯碳（10% w/w，54 mg），反应体系升温至40°C搅拌反应4小时。混合体系减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到化合物**10c**（360 mg），收率：71%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 473，实测值为473。

第四步

将**10c**（150 mg，0.32 mmol））溶于无水甲苯（4 mL）中，再加入**1**（89 mg，0.32 mmol），对甲苯磺酸（28 mg，0.16 mmol），加料完全后混合体系升温至120°C搅拌反应4小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷= 0-

100%）纯化得到化合物**10d**（70 mg），收率：31%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 716，实测值为716。

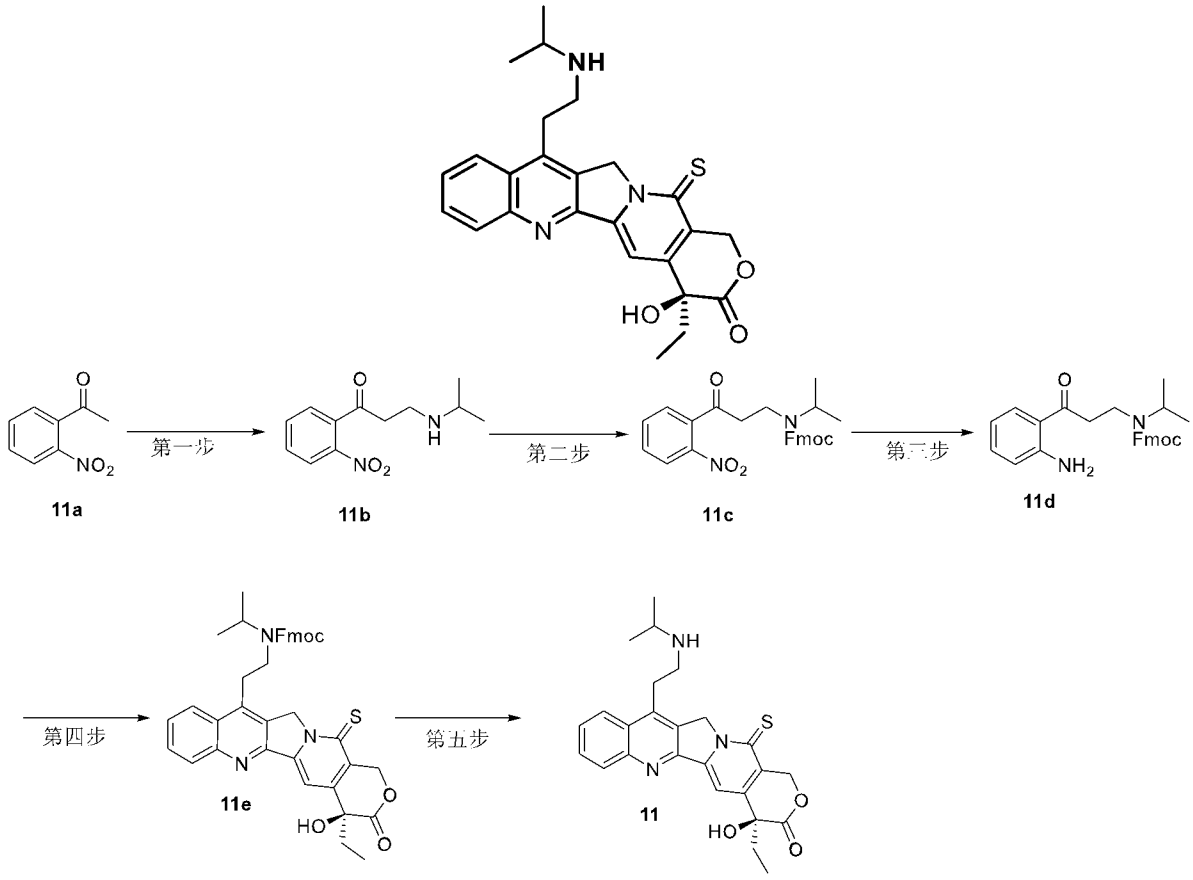
第五步

将**10d**（80 mg，0.11 mmol）溶于四氢呋喃(2 mL)中，再加入哌啶（19 mg，0.22 mmol），混合体系升温至40℃搅拌反应12小时。混合体系减压浓缩得到残余物，残余物经制备薄层色谱纯化得到化合物**10**（30 mg），收率：55%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 494，实测值为494。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.28 (s, 2H), 5.91 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.45-5.40 (m, 1H), 3.36-3.28 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 1H), 3.09-3.00 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例11



第一步

将**11a**（2.5 g，215.14 mmol）溶于乙醇（30 mL），再加入多聚甲醛（6.82 g，227.11 mmol），异丙胺（21.70 g，227.06 mmol），混合体系保持100℃下搅拌反应72小时。混合体系减压浓缩得到残余物，残余物用水（30 mL）稀释，水相用饱和碳酸氢钠水溶液调节pH~7， 水相用二氯甲烷（100 mL x 3）萃取，合并有机相，有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷= 0-100%）纯化得到化合物**11b**（2.20 g），收率：61%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 237，实测值为237。

第二步

将**11b**（2.20 g，9.65 mmol）溶于四氢呋喃/水混合溶剂（$V_{四氢呋喃}$：$V_{水}$ = 3：1，13 mL）中，加入苏甲氧羰酰氯（3.75 g，14.50 mmol），碳酸氢钠（1.26 g，14.50 mmol），混合体系保持25℃下搅拌反应12小时。混合体系减压浓缩得到残余物，残余物用水（30 mL）稀释，水相用二氯甲烷（20 mL x 3）萃取，合并有机相，有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到化合物**11c**（345 mg），收率：8%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 459，实测值为459。

第三步

将**11c**（345 mg，0.72 mmol）溶于乙醇（10 mL）中，再加入湿钯碳（10% w/w，35 mg），混合体系升温至40°C搅拌反应4小时。混合体系减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到化合物**11d**（220 mg），收率：71%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 429，实测值为429。

第四步

将**11d**（100 mg，0.23 mmol））溶于无水甲苯（4 mL）中，再加入**1**（66 mg，0.24 mmol），对甲苯磺酸（20 mg，0.12 mmol），加料完全后混合体系升温至120℃搅拌反应4小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷= 0-100%）纯化得到化合物**11e**（100 mg），收率：64%。

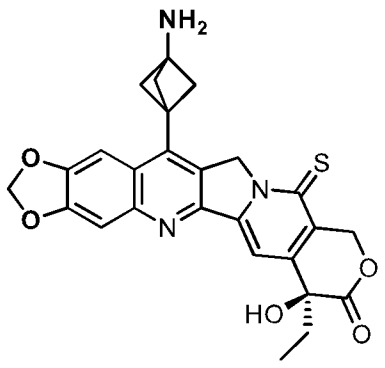
MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 672，实测值为672。

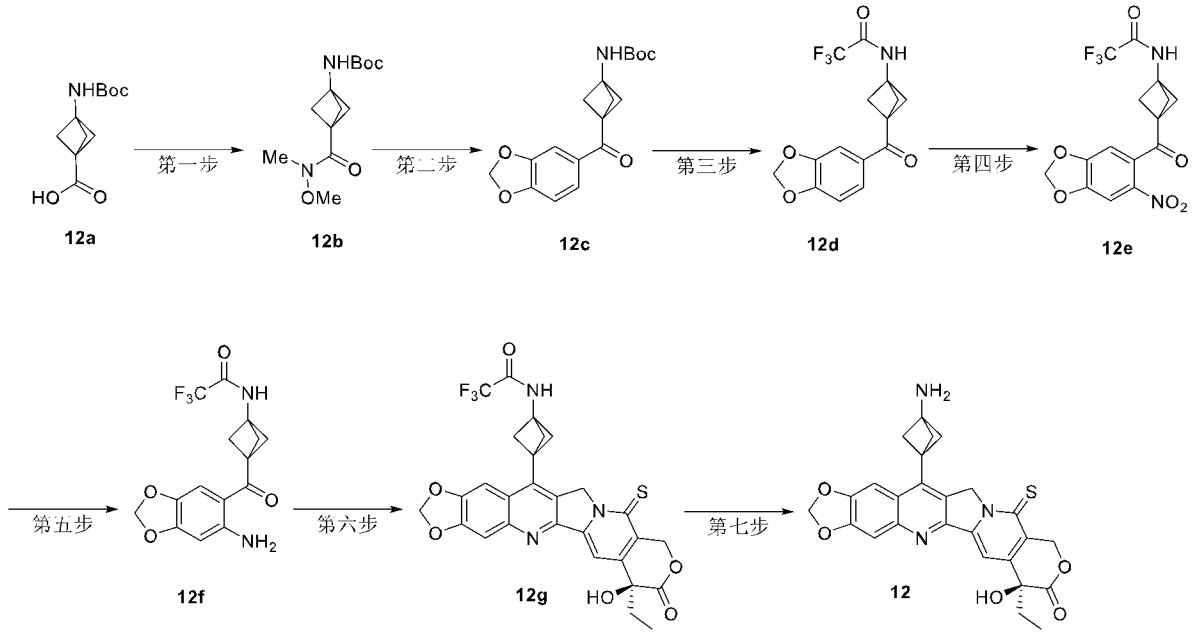
第五步

将**11e**（80 mg，0.12 mmol）溶于四氢呋喃(2 mL)中，再加入哌啶（21 mg，0.25 mmol），混合体系升温至40℃搅拌反应12小时。混合体系减压浓缩得到残余物，残余物经薄层色谱纯化得到化合物**11**（6 mg），收率：11%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 450，实测值为450。

实施例12





第一步

将**12a**（5.00 g，22.00 mmol）溶于二氯甲烷（450 mL）中，再加入2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-四甲基脲六氟磷酸酯（12.55 g，33.00 mmol），*N*,*N*-二异丙基乙胺（5.69 g，44.00 mmol），*N*-甲基-*N*-甲氧基胺盐酸盐（1.41 g，33.00 mmol），混合体系保持25℃下搅拌反应12小时。反应体系用二氯甲烷（200 mL）稀释，再加入盐酸水溶液（1N，50 mL），分液，有机相依次用饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL x 1）和饱和食盐水（50 mL x 1）洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到化合物**12b**（5.30 g），收率：89%。

第二步

将4-溴-1,2-亚甲二氧基苯（9.37 g，46.61 mmol）溶于四氢呋喃（100 mL）中，降温至-65℃后逐滴滴加正丁基锂（1.6 M 正己烷溶液，29 mL），混合体系保持-65℃搅拌反应0.5小时。将**12b**（5.04 g，18.64 mmol）溶于无水四氢呋喃（40 mL）中，逐滴滴加至上述反应体系中，滴加完毕后，混合体系保持-65℃下搅拌反应3小时。混合体系用饱和氯化铵水溶液（500 mL）淬灭，再加入乙酸乙酯（500 mL x 3）萃取。有机相用饱和食盐水（500 mL x 1）洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到化合物**12c**（4.00 g），收率：45%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 2.50 (s, 6H), 1.46 (s, 9H).

第三步

将**12c**（3.00 g，9.05 mmol）溶于二氯甲烷（100 mL），降温至0℃，再加入三氟乙酸（27.61 g，242.15 mmol），混合体系升温至25℃搅拌反应3小时。混合体系减压浓缩，残余物溶于二氯甲烷（40 mL）中，降温至0℃，逐滴滴加*N*,*N*-二异丙基乙胺（7.42 g，57.41 mmol），三氟乙酸酐（3.85 g，18.33 mmol），滴加完毕后，混合体系升温至25℃搅拌反应4小时。混合体系加水（200 mL）淬灭，乙酸乙酯（200 mL x 3）萃取，

有机相用饱和食盐水（200 mL x 1）洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到化合物**12d**（2.50 g），收率：84%。

第四步

将**12d**（2.50 g，7.64 mmol）溶于乙酸酐（5.8 mL）中，降温至0℃，分批次加入硝酸铜（860 mg，4.59 mmol），加入完全后混合体系保持0℃搅拌反应3小时。混合体系加水（30 mL）淬灭，加入乙酸乙酯（30 mL x 3）萃取。有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到化合物**12e**（900 mg），收率：75%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 373，实测值为373。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (s, 1H), 6.66 (br s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.21 (s, 2H), 2.43 (s, 6H).

第五步

将**12e**（400 mg，1.07 mmol）溶于乙醇（10 mL）中，再加入湿钯碳（10% w/w，40 mg），混合体系升温至40°C搅拌反应4小时。混合体系减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 0-100%）纯化得到化合物**12f**（220 mg），收率：60%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 343，实测值为343。

第六步

将**12f**（100 mg，0.29 mmol）溶于无水甲苯（4 mL）中，再加入**1**（82 mg，0.32 mmol），对甲苯磺酸（26 mg，0.15 mmol），加料完全后混合体系升温至120°C搅拌反应4小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷= 0-100%）纯化得到化合物**12g**（80 mg），收率：47%。

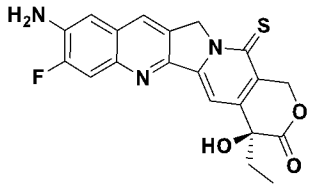
第七步

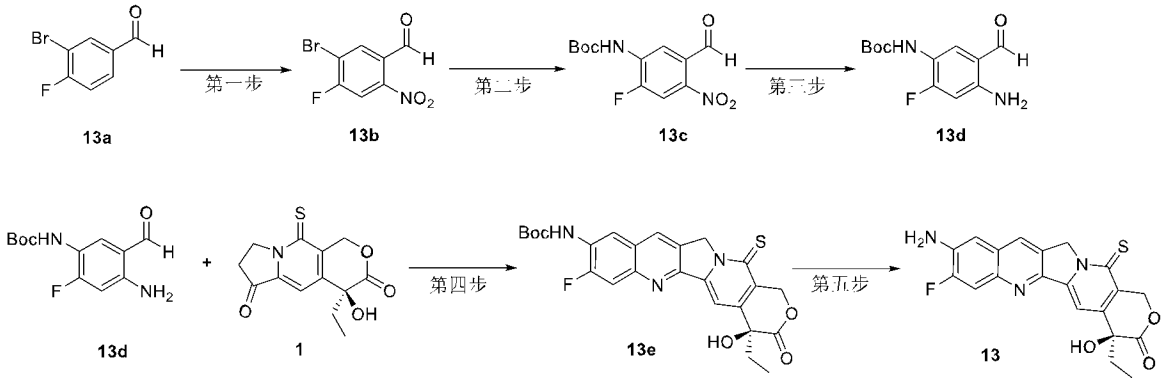
将**12g**（80 mg，0.14 mmol）溶于甲醇（4 mL）中，再加入盐酸（1.6 mL，4M），混合体系升温至65℃搅拌反应4小时。混合体系减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷= 0-100%）纯化得到化合物**12**（14 mg），收率：21%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 490，实测值为490。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 5.92 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.50 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.81 (s, 6H), 1.93-1.84 (m, 2H), 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例13





第一步

冰浴下分批将**13a**（15g, 73.90 mmol）加入至浓硫酸（45 mL）和浓硝酸（12 mL）的混合溶剂中，加料完全后反应体系逐渐恢复至室温搅拌反应5小时。将反应液倒入冰水（1L）中，析出黄色固体，过滤干燥得到化合物**13b**（22 g）。

第二步

依次将**13b**（750 mg，3.02 mmol），氨基甲酸叔丁酯（424 mg, 3.62 mmol），$Pd_2(dba)_3$（138 mg, 0.15 mmol），XPhos（288 mg, 0.60 mmol）和碳酸铯（1.96 g，6.04 mmol）加入至Schlenk反应管内，抽换氮气三次后加入无水甲苯（8 mL），密闭后置于90°C油浴中搅拌反应过夜。反应液加入乙酸乙酯（100 mL）稀释，有机相依次经水（25mL x 1）和食盐水（25 mL x 2）洗，干燥，过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚=0-100%）纯化得到化合物**13c**（550 mg），收率：64%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.44 (s, 1H), 8.75 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 1.55 (s, 9H).

第三步

将**13c**（500 mg, 1.76 mmol）和氯化铵（156 mg，2.94 mmol）溶于乙醇（8 mL）和水（2 mL）的混合溶剂中，分批加入铁粉（394 mg，7.04 mmol），反应体系升温至60°C搅拌反应2小时。反应液加入乙酸乙酯（100 mL）稀释，有机相依次经水（25mL x 1）和食盐水（25 mL x 1）洗，干燥，过滤，滤液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚=0-100%）纯化得到化合物**13d**（310 mg），收率：69%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 255，实测值为255。

第四步

向Schlenk反应管（100 mL）中依次加入**13d**（250 mg，0.98 mmol），**1**（167 mg，0.60 mmol）和对甲苯磺酸（26 mg，0.15 mmol），加入无水甲苯（3 mL），混合体系升温至110°C搅拌反应2小时。反应体系减压浓缩得粗产物，粗产物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷= 0-100%）纯化得到粗产品**13e**（180 mg），直接用于下一步。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 498，实测值为498。

第五步

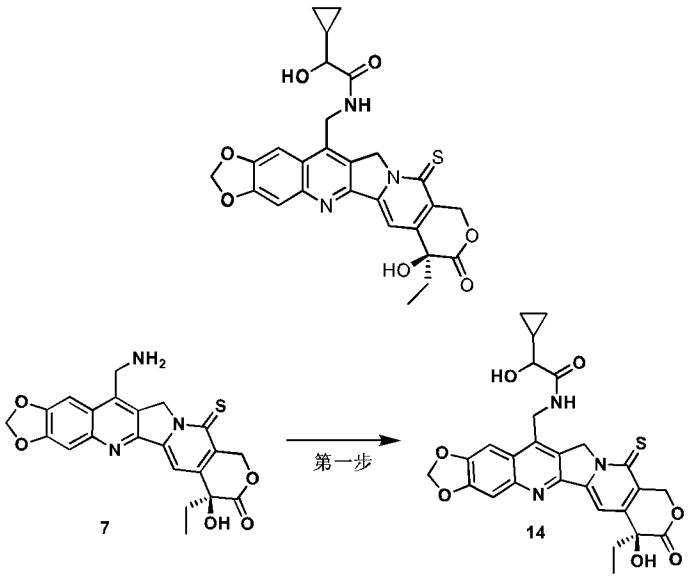
将**13e**（45 mg，0.09 mmol）溶于无水二氯甲烷（1 mL），冰浴下加入三氟乙酸

（0.3 mL），反应体系恢复至室温搅拌反应5小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷=0-100%）纯化得到化合物**9**（20 mg），收率：30%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 398，实测值为398。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 7.80 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.16 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 1.93-1.80 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例14



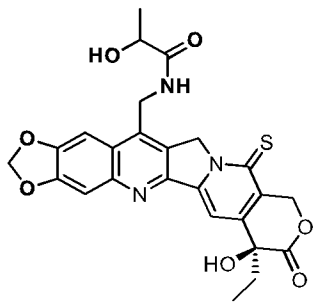
第一步

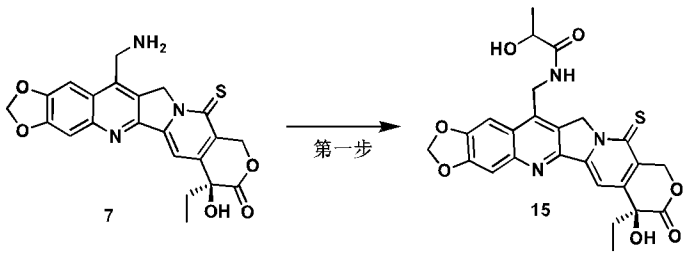
向单口瓶（25 mL）中依次加入**7**（20 mg，0.05 mmol）和2-环丙基-2-羟基乙酸（12 mg，0.10 mmol），加入无水二氯甲烷（1.0 mL），反应体系降温至0°C，向反应体系中依次加入三乙胺（10 mg，0.10 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸盐（23 mg，0.06 mmol），反应体系保持0°C下搅拌反应半小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷=0-100%）纯化得到化合物**14**（12 mg），收率：49%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 536，实测值为536。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.87 (s,1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.30 (s, 2H), 5.92 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.49 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.56-3.51 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.07-0.97 (m, 1H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.39-0.29 (m, 2H), 0.28-0.18 (m, 2H).

实施例15





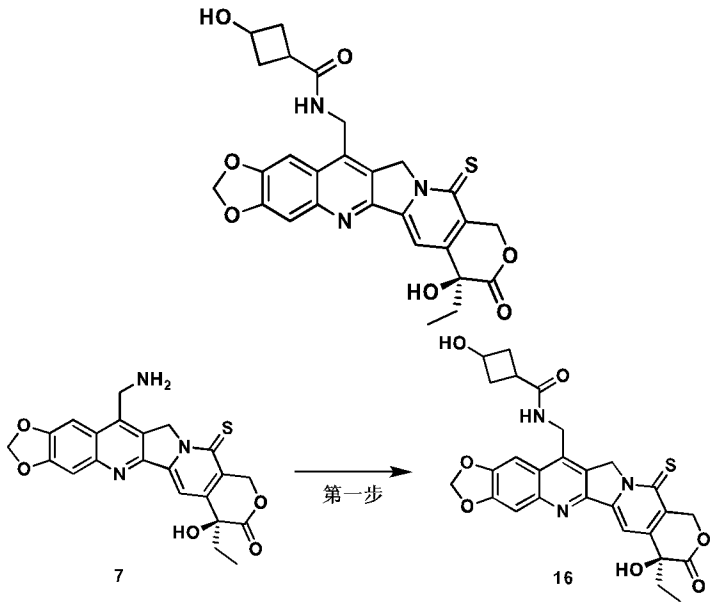
第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入**7**（20 mg，0.05 mmol）和乳酸（9 mg，0.10 mmol），加入无水二氯甲烷（1.0 mL），反应体系降温至0°C，向反应体系中依次加入*N*,*N*-二异丙基乙胺（20 mg，0.15 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸盐（20 mg，0.05 mmol），反应体系保持0°C下搅拌反应半小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷=0-100%）纯化得到化合物**15**（10 mg），收率：43%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 510，实测值为510。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8.74 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 5.94 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.51 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.05-3.96 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 2H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

实施例16



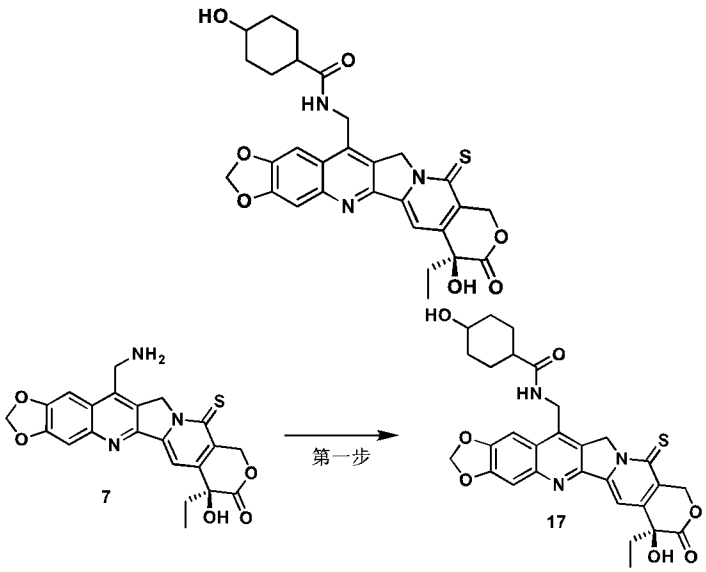
第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入**7**（20 mg，0.05 mmol）和3-羟基环丁基甲酸（12 mg，0.10 mmol），加入无水二氯甲烷（1.0 mL），反应体系降温至0°C，向反应体系中依次加入*N*,*N*-二异丙基乙胺（17 mg，0.13 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸盐（23 mg，0.06 mmol），反应体系保持0°C下搅拌反应半小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷=0-100%）纯化得到化合物**16**（15 mg），收率：61%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 536，实测值为536。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.91 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.48 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.77-4.69 (m, 2H), 3.97-3.82 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 2H), 2.00-1.82 (m, 4H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例17



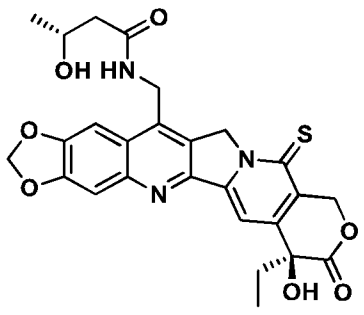
第一步

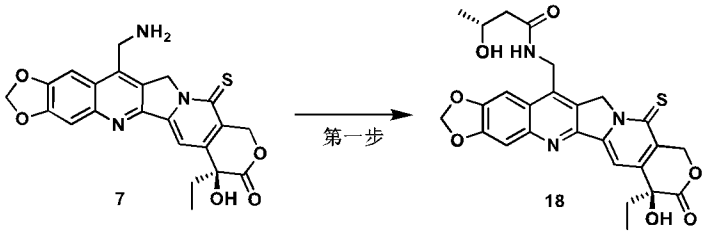
向单口瓶（25 mL）中依次加入**7**（20 mg，0.05 mmol）和4-羟基环己烷甲酸（14 mg，0.10 mmol），加入无水二氯甲烷（1.0 mL），反应体系降温至0°C，向反应体系中依次加入*N*,*N*-二异丙基乙胺（17 mg，0.13 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸盐（23 mg，0.06 mmol），反应体系保持0°C下搅拌反应半小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷=0-100%）纯化得到化合物**17**（9 mg），收率：35%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 564，实测值为564。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.30 (s, 2H), 5.92 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.67-5.57 (m, 2H), 5.48 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.79-4.70 (m, 2H), 3.35-3.22 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 2H), 1.15-1.02 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例18





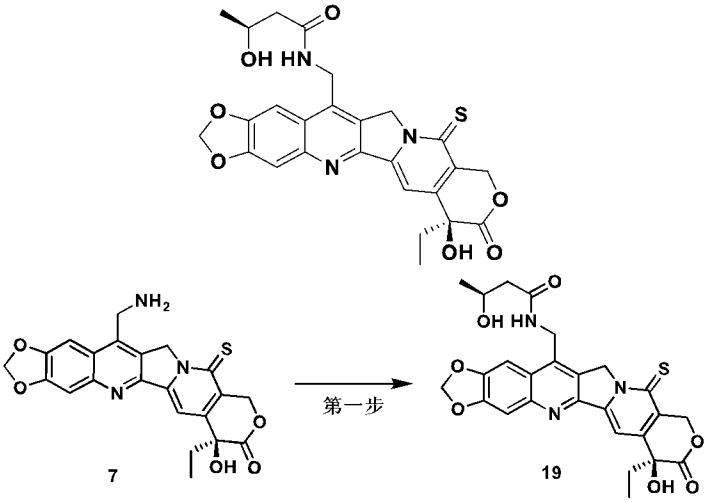
第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入**7**（20 mg，0.05 mmol）和 (R)-3-羟基丁酸（10 mg，0.10 mmol），加入无水二氯甲烷（1.0 mL），反应体系降温至0°C，向反应体系中依次加入*N*,*N*-二异丙基乙胺（20 mg，0.15 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸盐（23 mg，0.06 mmol），反应体系保持0°C下搅拌反应半小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷=0-100%）纯化得到化合物**18**（17 mg），收率：71%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 524，实测值为524。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.730 (s,1H), 7.726 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 5.92 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.49 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.81-4.65 (m, 2H), 4.00-3.89 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 2H), 0.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

实施例19



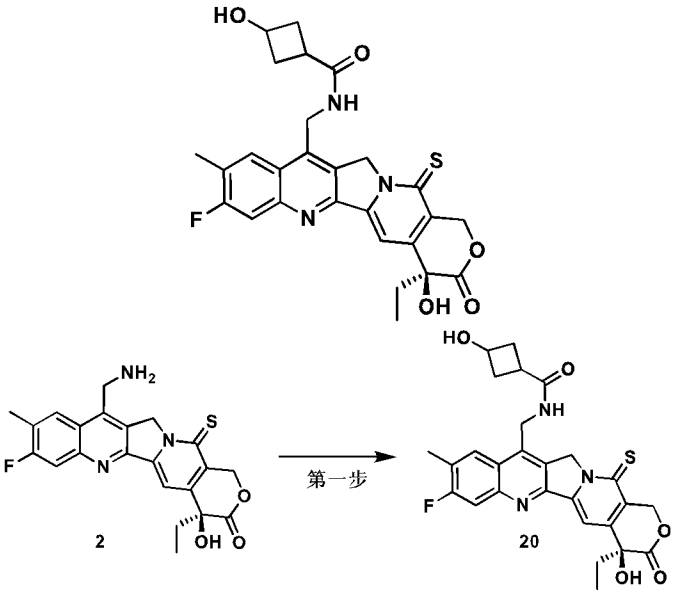
第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入**7**（20 mg，0.05 mmol）和 (S)-3-羟基丁酸（10 mg，0.10 mmol），加入无水二氯甲烷（1.0 mL），反应体系降温至0°C，向反应体系中依次加入*N*,*N*-二异丙基乙胺（20 mg，0.15 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸盐（23 mg，0.06 mmol），反应体系保持0°C下搅拌反应半小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷=0-100%）纯化得到化合物**19**（15 mg），收率：63%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 524，实测值为524。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 6.30 (s, 2H), 5.92 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.68-5.62 (m, 2H), 5.49 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.77-4.71 (m, 2H), 4.00-3.89 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

实施例20



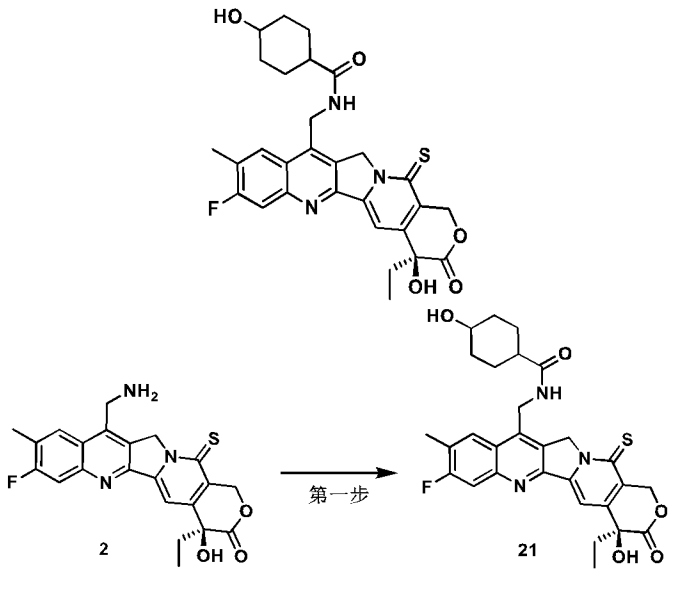
第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入**2**（20 mg，0.05 mmol）和3-羟基环丁基甲酸（12 mg，0.10 mmol），加入无水二氯甲烷（1.0 mL），反应体系降温至0°C，向反应体系中依次加入*N*,*N*-二异丙基乙胺（20 mg，0.15 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸盐（23 mg，0.06 mmol），反应体系保持0°C下搅拌反应半小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷=0-100%）纯化得到化合物**20**（15 mg），收率：61%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 524，实测值为524。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.91 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.49 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.89-4.81 (m ,2H), 3.98-3.85 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 4H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例21



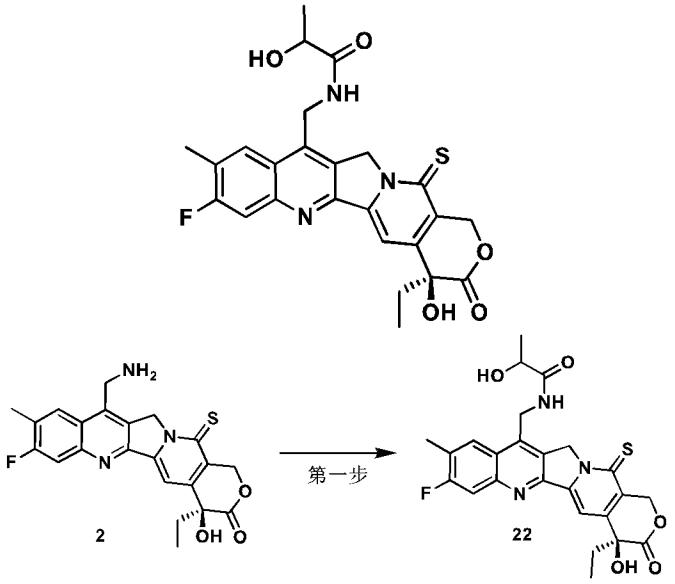
第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入**2**（20 mg，0.05 mmol）和4-羟基环己烷甲酸（14 mg，0.10 mmol），加入无水二氯甲烷（1.0 mL），反应体系降温至0°C，向反应体系中依次加入*N*,*N*-二异丙基乙胺（20 mg，0.15 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸盐（23 mg，0.06 mmol），反应体系保持0°C下搅拌反应半小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷=0-100%）纯化得到化合物**20**（22 mg），收率：89%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 552，实测值为552。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.92 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.66-5.60 (m, 2H), 5.49 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.36-3.25 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.85-1.68 (m, 4H), 1.55-1.35 (m, 2H), 1.16-1.02 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例22



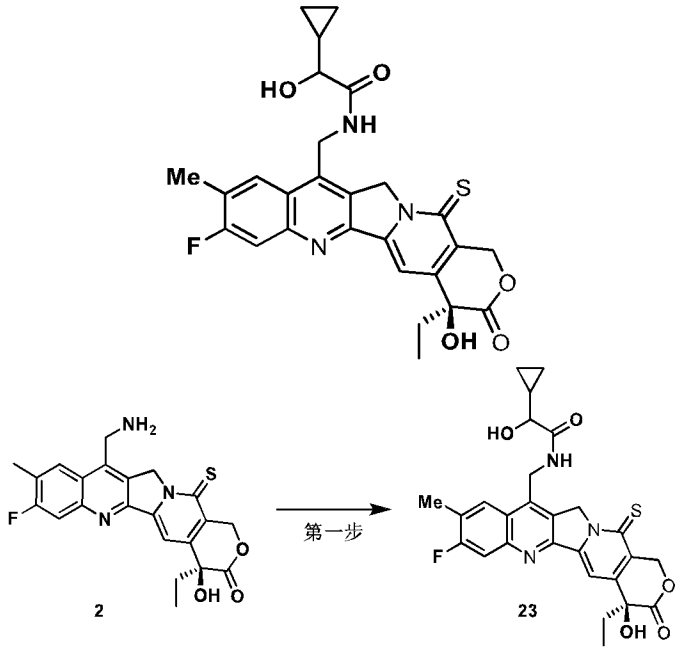
第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入**2**（25 mg，0.06 mmol）和乳酸（11 mg，0.10 mmol），加入无水二氯甲烷（1.0 mL），反应体系降温至0°C，向反应体系中依次加入三乙胺（23 mg，0.18 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸盐（27 mg，0.07 mmol），反应体系保持0°C下搅拌反应半小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷=0-100%）纯化得到化合物**22**（28 mg），收率：96%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 498，实测值为498。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.92 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.78-5.68 (m, 2H), 5.50 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.00-4.76 (m ,2H), 4.06-3.95 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例23



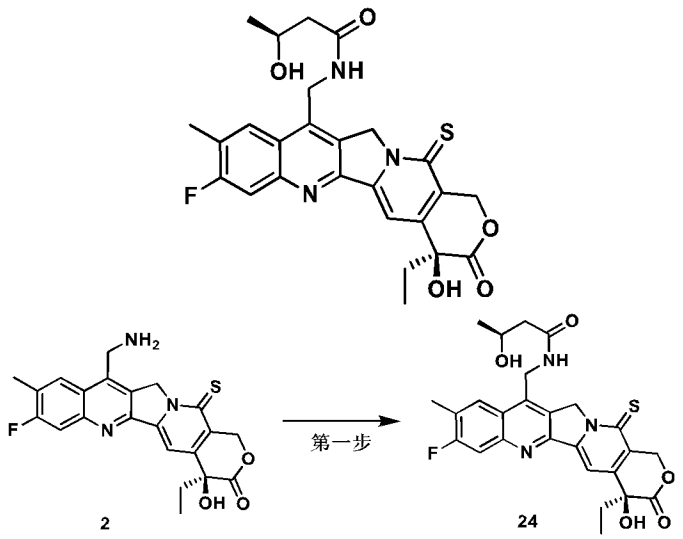
第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入**2**（25 mg，0.06 mmol）和2-环丙基-2-羟基乙酸（14 mg，0.12 mmol），加入无水二氯甲烷（1.0 mL），反应体系降温至0°C，向反应体系中依次加入*N*,*N*-二异丙基乙胺（23 mg，0.18 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸盐（34 mg，0.09 mmol），反应体系保持0°C下搅拌反应半小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷=0-100%）纯化得到化合物**23**（28 mg），收率：91%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 524，实测值为524。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.92 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.78-5.70 (m, 2H), 5.50 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.00-4.79 (m ,2H), 3.57-3.52 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.09-0.97 (m, 1H), 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.38-0.28 (m, 2H), 0.28-0.18 (m, 2H).

实施例24



第一步

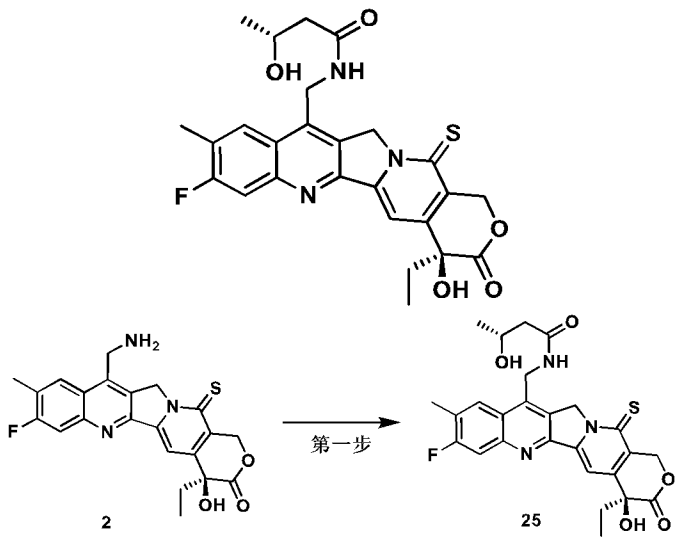
向单口瓶（25 mL）中依次加入**2**（20 mg，0.05 mmol）和 (S)-3-羟基丁酸（10

mg，0.10 mmol），加入无水二氯甲烷（1.0 mL），反应体系降温至0°C，向反应体系中依次加入*N*,*N*-二异丙基乙胺（19 mg，0.15 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸盐（23 mg，0.06 mmol），反应体系保持0°C下搅拌反应半小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷=0-100%）纯化得到化合物**24**（18 mg），收率：75%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 512，实测值为512。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.92 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 5.50 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.91-4.76 (m, 2H), 4.00-3.90 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.93-1.84 (m. 2H), 0.99 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例25



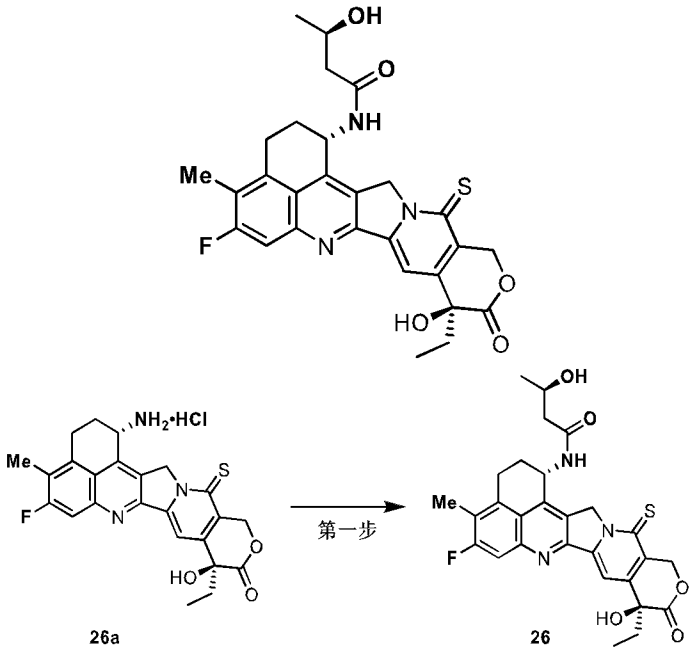
第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入**2**（25 mg，0.06 mmol）和 (R)-3-羟基丁酸（13 mg，0.12 mmol），加入无水二氯甲烷（1.0 mL），反应体系降温至0°C，向反应体系中依次加入*N*,*N*-二异丙基乙胺（23 mg，0.18 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸盐（27 mg，0.07 mmol），反应体系保持0°C下搅拌反应半小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷=0-100%）纯化得到化合物**25**（18 mg），收率：60%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 512，实测值为512。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.91 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.72-5.56 (m, 2H), 5.49 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.92-4.76 (m, 2H), 4.00-3.90 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.94-1.82 (m. 2H), 0.99 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例26



26a 26

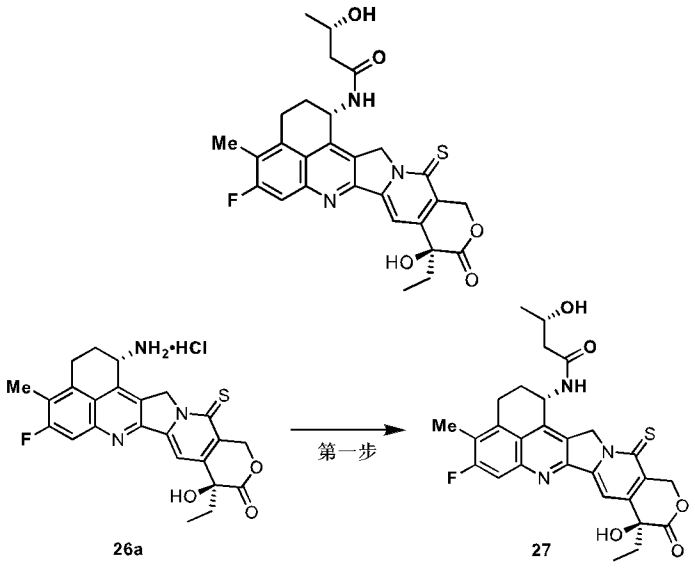
第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入**26a**（30 mg，0.06 mmol）和 (S)-3-羟基丁酸（10 mg，0.12 mmol），加入无水二氯甲烷（1.0 mL），反应体系降温至0°C，向反应体系中依次加入*N*,*N*-二异丙基乙胺（20 mg，0.15 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸盐（27 mg，0.07 mmol），反应体系保持0°C下搅拌反应半小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷=0-100%）纯化得到化合物**26**（22 mg），收率：67%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 538，实测值为538。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.793 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.789 (s, 1H), 5.90 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.63-5.54 (m, 1H), 5.52-5.54 (m, 2H), 5.41-5.32 (m, 1H), 4.15-4.04 (m, 1H), 3.28-3.03 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.38-2.25 (m, 2H), 2.22-2.07 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例27



26a 27

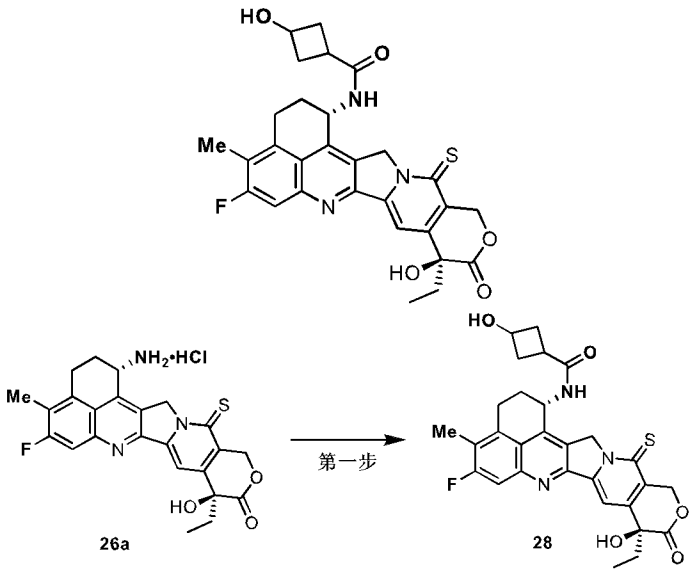
第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入**26a**（45 mg，0.09 mmol）和 (R)-3-羟基丁酸（19 mg，0.18 mmol），加入无水二氯甲烷（1.0 mL），反应体系降温至0°C，向反应体系中依次加入*N*,*N*-二异丙基乙胺（30 mg，0.23 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸盐（42 mg，0.11 mmol），反应体系保持0°C下搅拌反应半小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷=0-100%）纯化得到化合物**27**（45 mg），收率：91%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 538，实测值为538。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80-7.72 (m, 2H), 5.90 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.62-5.53 (m, 1H), 5.52-5.43 (m, 2H), 5.35 (d, J = 20.0 Hz, 1H), 4.12-4.00 (m, 1H), 3.27-3.05 (m, 2H), 2.44-2.39 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例28



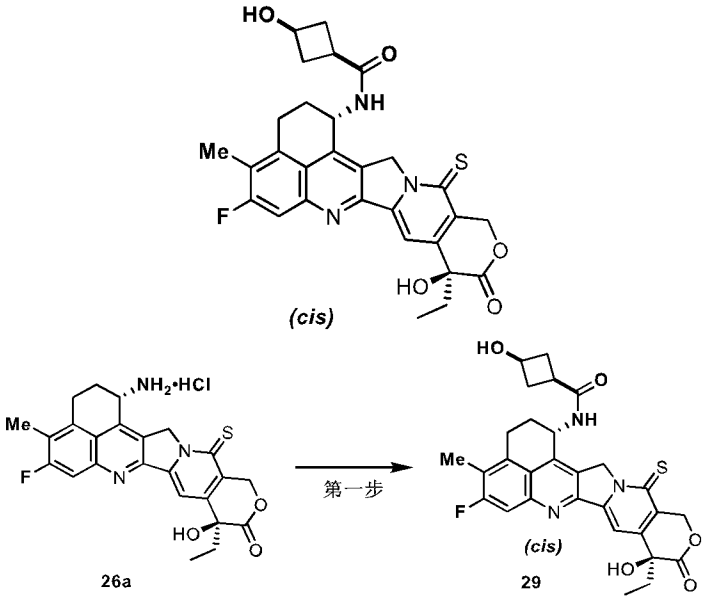
第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入**26a**（25 mg，0.05 mmol）和 3-羟基环丁基甲酸（12 mg，0.10 mmol），加入无水二氯甲烷（1.0 mL），反应体系降温至0°C，向反应体系中依次加入*N*,*N*-二异丙基乙胺（17 mg，0.13 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸盐（23 mg，0.06 mmol），反应体系保持0°C下搅拌反应半小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷=0-100%）纯化得到化合物**28**（26 mg），收率：92%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 550，实测值为550。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81-7.75 (m, 2H), 5.90 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.60-5.53 (m, 1H), 5.48 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 20.0 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 20.0 Hz, 1H), 4.00-3.89 (m, 1H), 3.30-3.05 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.25-2.00 (m, 4H), 1.94-1.83 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例29



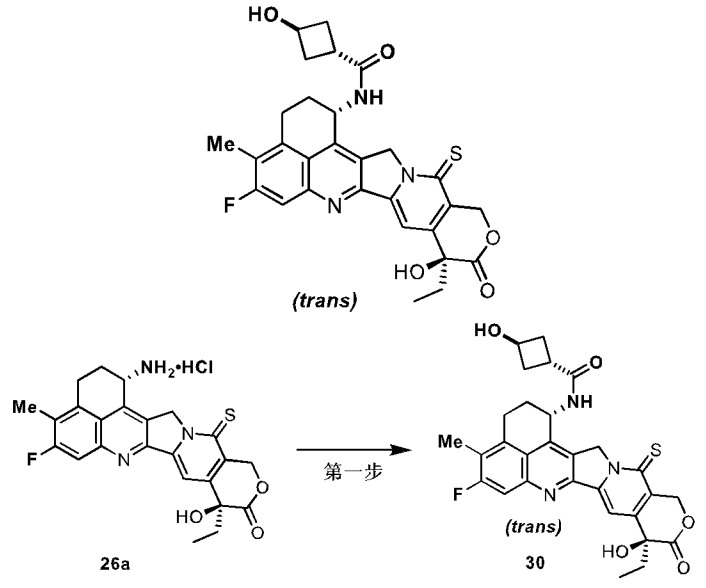
第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入**26a**（30 mg，0.06 mmol）和 顺式-3-羟基环丁基甲酸（14 mg，0.12 mmol），加入无水二氯甲烷（1.0 mL），反应体系降温至0°C，向反应体系中依次加入*N*,*N*-二异丙基乙胺（20 mg，0.15 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸盐（27 mg，0.07 mmol），反应体系保持0°C下搅拌反应半小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷=0-100%）纯化得到化合物**29**（33 mg），收率：99%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 550，实测值为550。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.77 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.61-5.52 (m, 1H), 5.48 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 20.0 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 20.0 Hz, 1H), 4.01-3.89 (m, 1H), 3.30-3.05 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.25-2.00 (m, 4H), 1.94-1.82 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例30



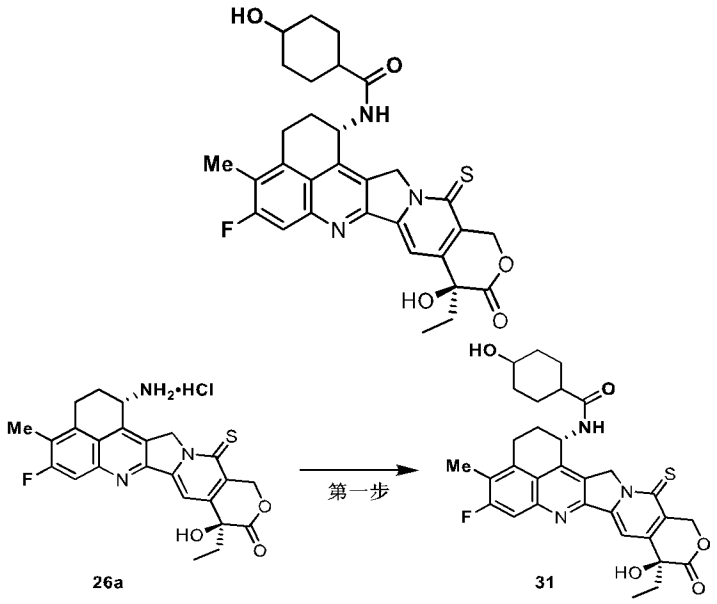
第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入**26a**（30 mg，0.06 mmol）和反式-3-羟基环丁基甲酸（14 mg，0.12 mmol），加入无水二氯甲烷（1.0 mL），反应体系降温至0°C，向反应体系中依次加入*N*,*N*-二异丙基乙胺（20 mg，0.15 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸盐（27 mg，0.07 mmol），反应体系保持0°C下搅拌反应半小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷=0-100%）纯化得到化合物**30**（22 mg），收率：65%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 550，实测值为550。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.90 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.62-5.53 (m, 1H), 5.47 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.44-5.27 (m, 2H), 4.42-4.32 (m, 1H), 3.28-3.06 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.25-1.98 (m, 4H), 1.94-1.82 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例31



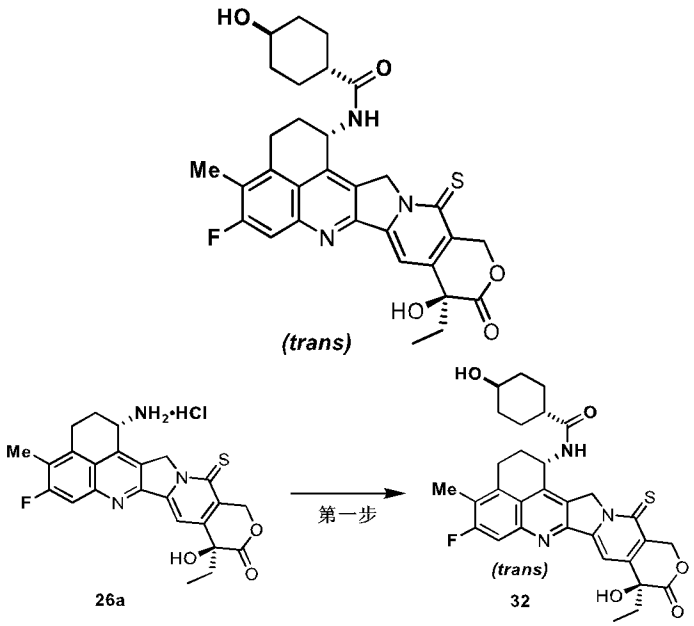
第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入**26a**（30 mg，0.06 mmol）和3-羟基环丁基甲酸（17 mg，0.12 mmol），加入无水二氯甲烷（1.0 mL），反应体系降温至0°C，向反应体系中依次加入*N*,*N*-二异丙基乙胺（20 mg，0.15 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸盐（27 mg，0.07 mmol），反应体系保持0°C下搅拌反应半小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷=0-100%）纯化得到化合物**31**（32 mg），收率：90%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 578，实测值为578。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (s, 1H), 7.75 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.60-5.51 (m, 1H), 5.50-5.37 (m, 2H), 5.34-5.20 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.28-3.05 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.21-2.11 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.94-1.62 (m, 6H), 1.60-1.35 (m, 2H), 1.19-1.04 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例32



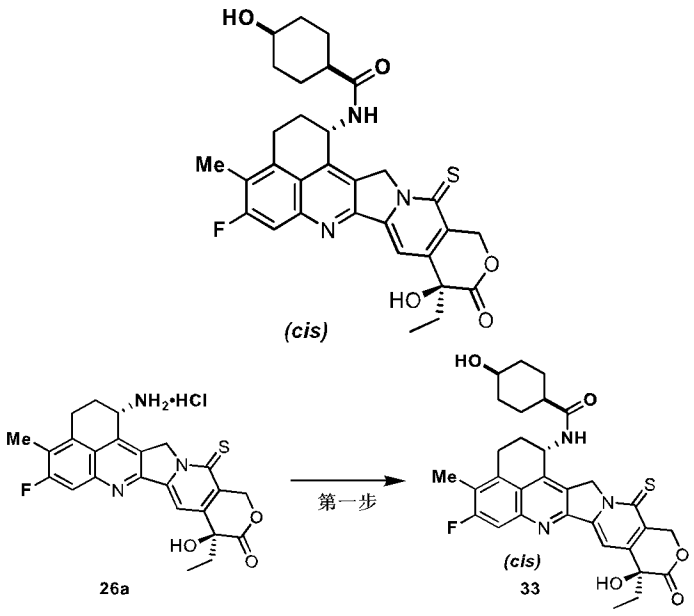
第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入**26a**（30 mg，0.06 mmol）和反式-4-羟基环己烷羧酸（17 mg，0.12 mmol），加入无水二氯甲烷（1.0 mL），反应体系降温至0°C，向反应体系中依次加入*N*,*N*-二异丙基乙胺（20 mg，0.15 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸盐（27 mg，0.07 mmol），反应体系保持0°C下搅拌反应半小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷=0-100%）纯化得到化合物**32**（25 mg），收率：70%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 578，实测值为578。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 5.90 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.59-5.51 (m, 1H), 5.47 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 19.6 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 19.6 Hz, 1H), 3.27-3.05 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.22-2.11 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.94-1.77 (m, 6H), 1.58-1.42 (m, 2H), 1.18-1.05 (m, 2H), 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

实施例33



第一步

向单口瓶（25 mL）中依次加入**26a**（30 mg，0.06 mmol）和顺式-4-羟基环己烷羧酸（17 mg，0.12 mmol），加入无水二氯甲烷（1.0 mL），反应体系降温至0°C，向反应体系中依次加入*N*,*N*-二异丙基乙胺（20 mg，0.15 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸盐（27 mg，0.07 mmol），反应体系保持0°C下搅拌反应半小时。反应液减压浓缩得到残余物，残余物经硅胶柱层析（甲醇：二氯甲烷=0-100%）纯化得到化合物**33**（25 mg），收率：79%。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 578，实测值为578。

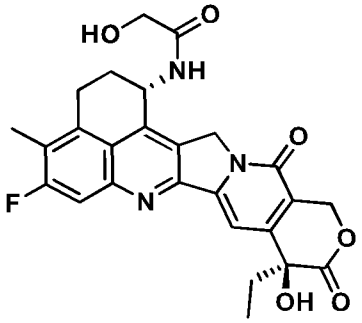
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.61-5.52 (m, 1H), 5.47 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 20.0 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 20.0 Hz, 1H), 3.28-3.05 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.30-2.03 (m, 4H), 1.95-1.80 (m, 4H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.56-1.34 (m, 4H), 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

生物活性测试

细胞增殖抑制实验

取对数生长期的KPL-4肿瘤细胞，采用新鲜RPMI1640培养液重悬细胞，计数并将细胞悬液调至2×10^{4}个/mL。将细胞悬液接种至96孔细胞培养板中，100 μL/孔，置于二氧化碳培养箱（37℃，5% CO_2）中培养过夜。第二天取出其中一块接种细胞的96孔板，平衡至室温后向测试板各孔中加入预先平衡至室温并配制混匀的CellTiter-Glo试剂（Promega, USA）100 μL，避光孵育30分钟后在酶标仪中读取luminescence数值（记为G_0值）；取另一块平行板并在测试板的相应孔内加入不同浓度的待测化合物或者DMSO（终浓度0.5%），于二氧化碳培养箱中培养72h后，将测试板平衡至室温并采用CellTiter-Glo试剂检测细胞活性，记为G_3值。

以DXd为阳性对照化合物，结构如下：



根据以下公式计算细胞增殖率：细胞增殖率（%）= (待测化合物孔G_3平均值–G_0平均值)/（DMSO对照孔G_3平均值–G_0平均值）*100。采用Graphpad Prism软件拟合抑制曲线并计算GI_{50}值（见下表）。

表1：细胞增殖抑制实验结果

实施例	GI_{50} (nM)
实施例2	2.82
实施例3	6.27
实施例4	2.23
实施例5	1.84
DXd	45.4[a]

注：[a]表示2次测量平均值。

表2：细胞增殖抑制实验结果

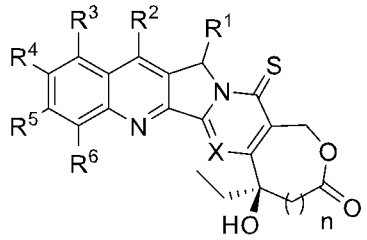
实施例	GI_{50} (nM)
实施例6	3.45
实施例7	1.94
实施例8	12
实施例9	12.2
实施例10	2.24
实施例11	6.48
实施例12	2.98
实施例13	0.63
实施例14	3.49
实施例15	4.13
实施例16	14.5
实施例18	4.35
实施例19	4.27
实施例20	8.88
实施例21	16.8
实施例22	2.81
实施例23	1.73
实施例24	2.81
实施例25	2.21
实施例26	3.24
实施例27	2.93
实施例28	10.8
实施例29	5.96
实施例30	11.3
实施例31	8.62
实施例32	8.47
实施例33	6.34
DXd	22.8

结果表明：本发明的多个化合物在上述肿瘤细胞增殖抑制实验中展现了较高的抑制增殖活性，活性明显优于DXd。由于本发明化合物具有优异的肿瘤细胞增殖抑制活性，因此可以作为肿瘤治疗药物使用，或者作为毒素分子，用于制备治疗肿瘤的抗体-药物偶联物。

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权 利 要 求 书

1、一种如下式（I）所示的化合物，或其药学上可接受的盐或水合物：



I

其中，n为0或1；

X选自下组：N或CR^0；

R^0选自下组：氢原子、氘原子、卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、OH、NH_2、N_3或NO_2；

R^1选自下组：氢原子、氘原子、卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8卤代烷氧基、N_3、NO_2、NH_2、NH-OH、-NR'R"、-COOR'、-CONR'R"、-NHR'"NR'R"；其中R'、R"和R'"各自独立地选自氢，烷基，芳基，芳基烷基，酰基，烷氧羰基，芳基氧羰基；

R^2、R^3、R^4、R^5和R^6各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、羟基、氰基、NH_2、NO_2、取代或未取代的C_1-C_8烷基、取代或未取代的C_1-C_8烷氧基、取代或未取代的C_1-C_8烷硫基、取代或未取代的C_1-C_8氘代烷基、-$(CH_2)_m$三(C_1-C_4烷基)硅基、-$(CH_2)_m$(C_3-C_8环烷基)、-$(CH_2)_m$(3-12元杂环基)、-$(CH_2)_mN(R^7)_2$、-$(CH_2)_mS(CH_2)_pR^7$、-$(CH_2)_mS(O)(CH_2)_pR^7$、-$(CH_2)_mS(O)_2(CH_2)_pR^7$、-$(CH_2)_mNH(CH_2)_pR^7$、-$(CH_2)_mNHC(O)(CH_2)_pR^7$、-$(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pR^7$、-$(CH_2)_mC(O)(CH_2)_pR^7$、-CH=N(OtBu)；其中，m和p各自独立地为0、1、2、3或4；

或者，R^2和R^3与其相连接的碳原子一起形成取代或未取代的C_5-C_8碳环或取代或未取代的5-12元杂环基；

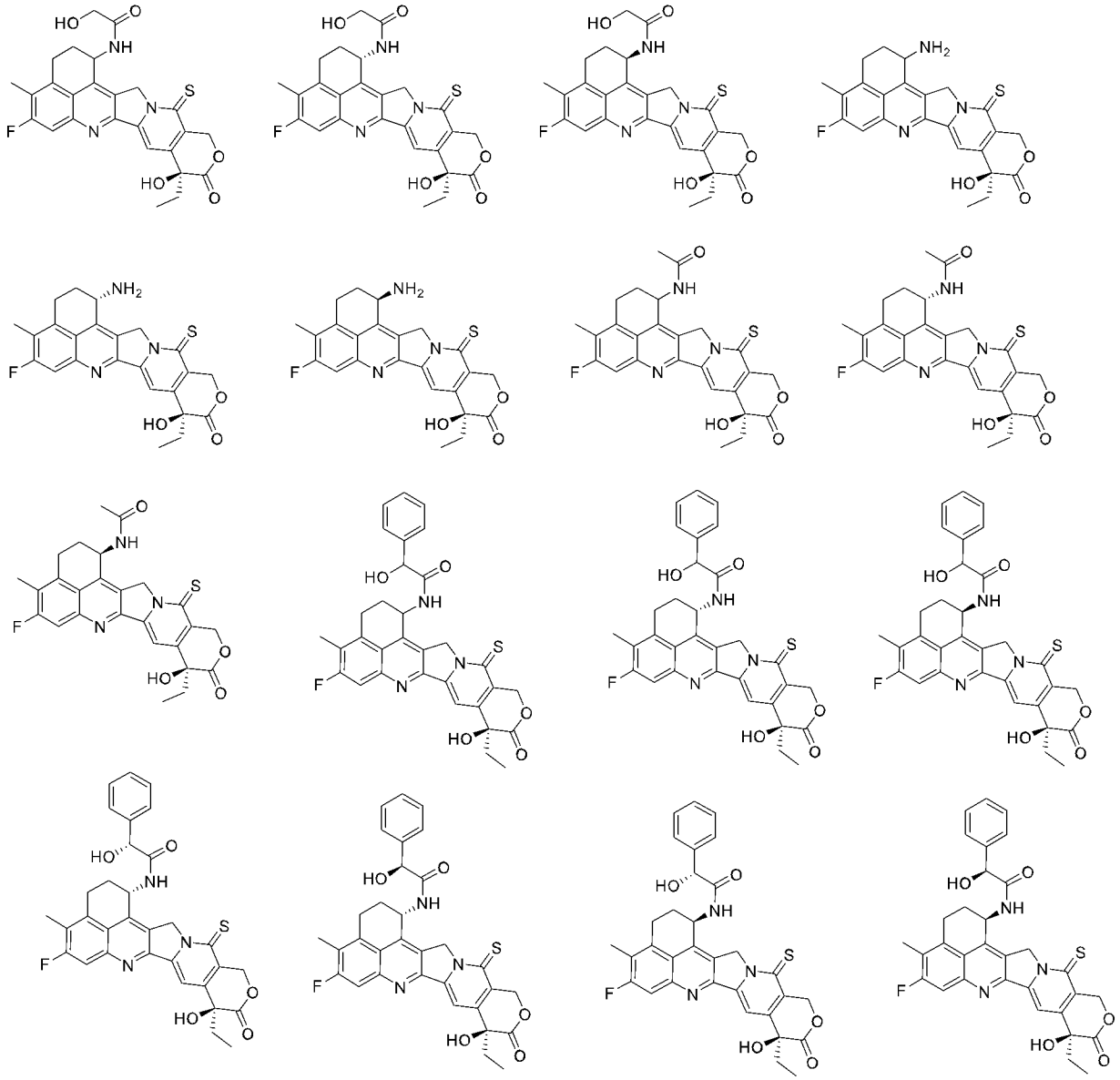
或者，R^2和R^3与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：未取代或被一个或多个R^a取代的饱和或不饱和的5-6元碳环、未取代或被一个或多个R^a取代的饱和或不饱和的5-6元杂环；

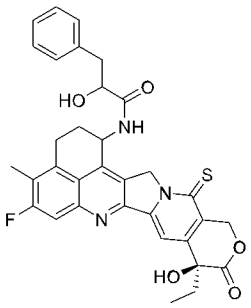
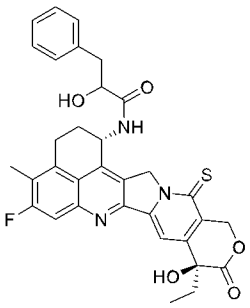
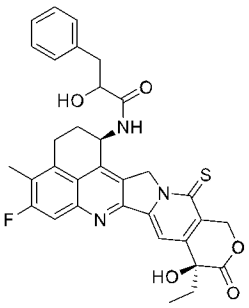
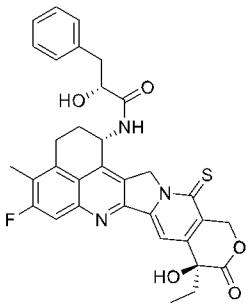
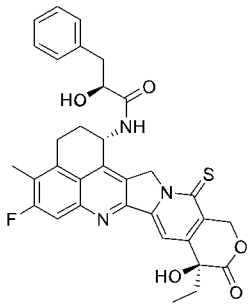
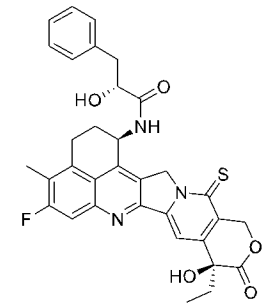
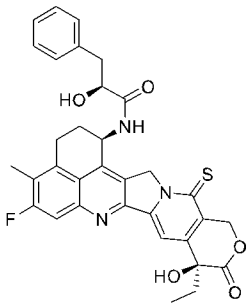
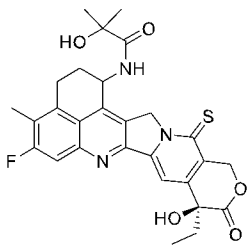
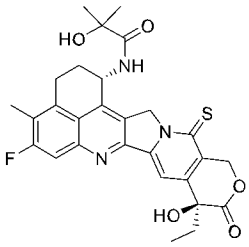
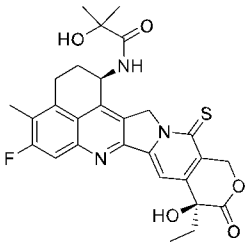
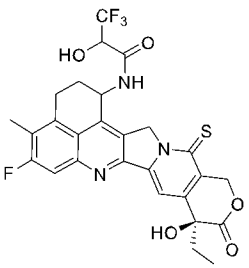
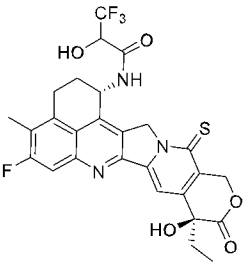
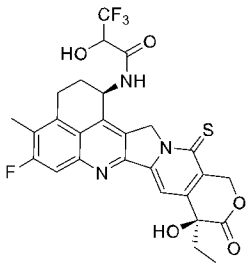
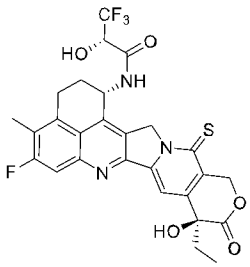
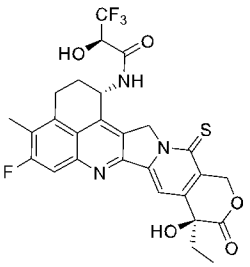
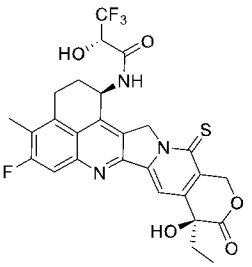
或者，R^3和R^4，或R^4和R^5与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：未取代或被一个或多个R^a取代的饱和或不饱和的5-12元碳环、未取代或被一个或多个R^a取代的饱和或不饱和的5-12元杂环；所述R^a为取代或未取代的选自下组的取代基：氢原子、氘原子、卤素、腈基、硝基、羟基、氨基、C_1-C_6烷基-NH-、(C_1-C_6烷基)$_2$N-、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、烯丙基、苄基、C_6-C_{12}芳基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-羰基、苯氧羰基、C_2-C_6炔基-羰基、C_2-C_6烯基-羰基、C_3-C_6环烷基-羰基、C_1-C_6烷基-磺酰基、苯基、5-7元杂芳基、C_3-C_8环烷基、3-12元杂环基、-$(CH_2)_mN(R^7)_2$、-$(CH_2)_mS(CH_2)_pR^7$、-$(CH_2)_mS(O)(CH_2)_pR^7$、-$(CH_2)_mS(O)_2(CH_2)_pR^7$、-$(CH_2)_mNH(CH_2)_pR^7$、-$(CH_2)_mNHC(O)(CH_2)_pR^7$、-$(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pR^7$、-$(CH_2)_mC(O)(CH_2)_pR^7$；其中，m和p各自独立地为0、1、2、3或4，优选为0、1或2；

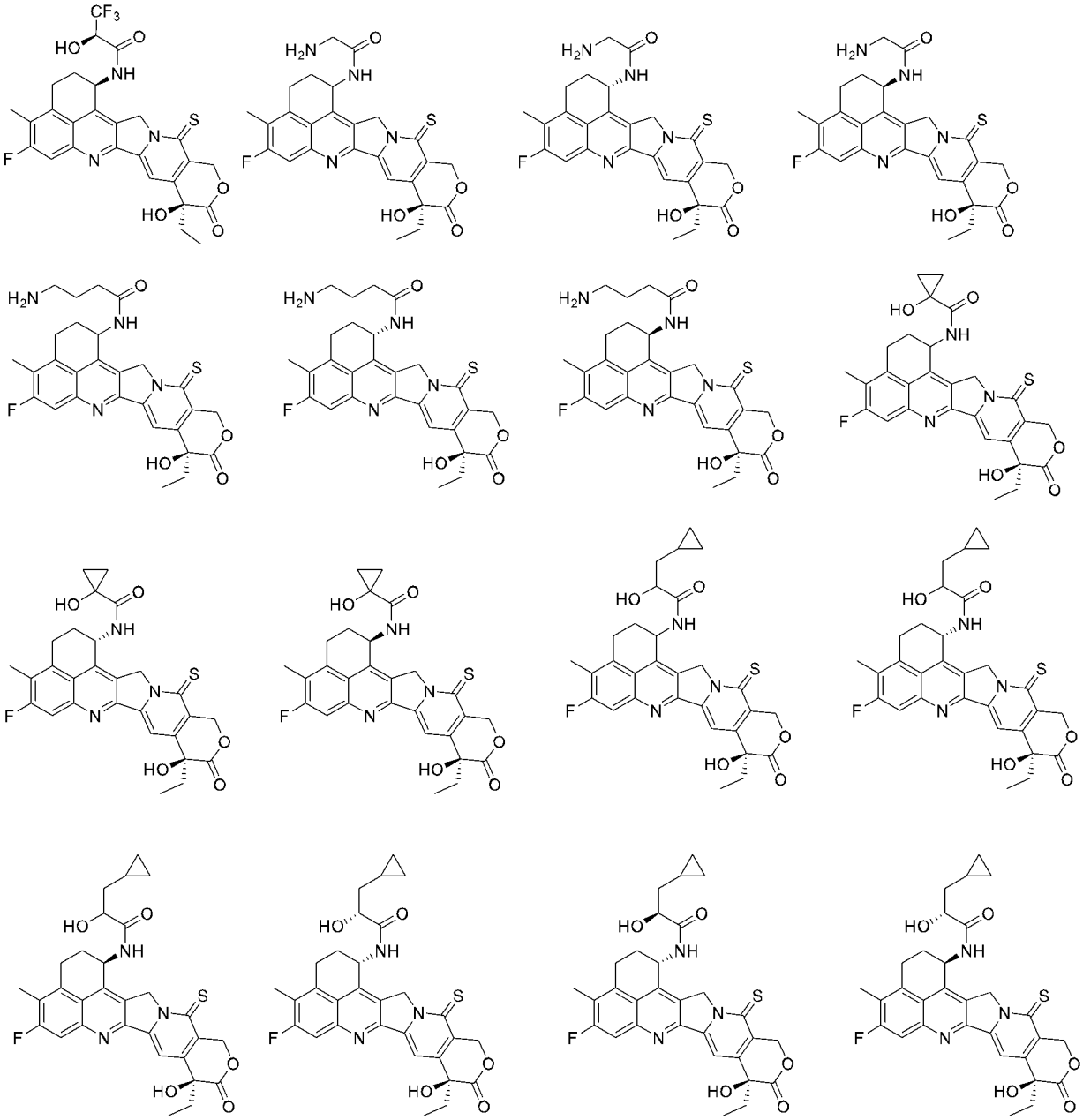
各个R^7各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、取代或未取代的C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8氘代烷基、取代或未取代的C_1-C_8烷氧基、羟基、氨基、氰基、硝基、巯基、取代或未取代的C_1-C_8亚烷基-OH、取代或未取代的C_1-C_8亚烷基-NH_2、SO_2Me、-OC(O)(取代或未取代的C_1-C_4烷基)、-C(O)(取代或未取代的C_1-C_4烷基)、取代或未取代的苯基、取代或未取代的5-7元杂芳基、取代或未取代的C_3-C_8环烷基、取代或未取代的3-12元杂环基；

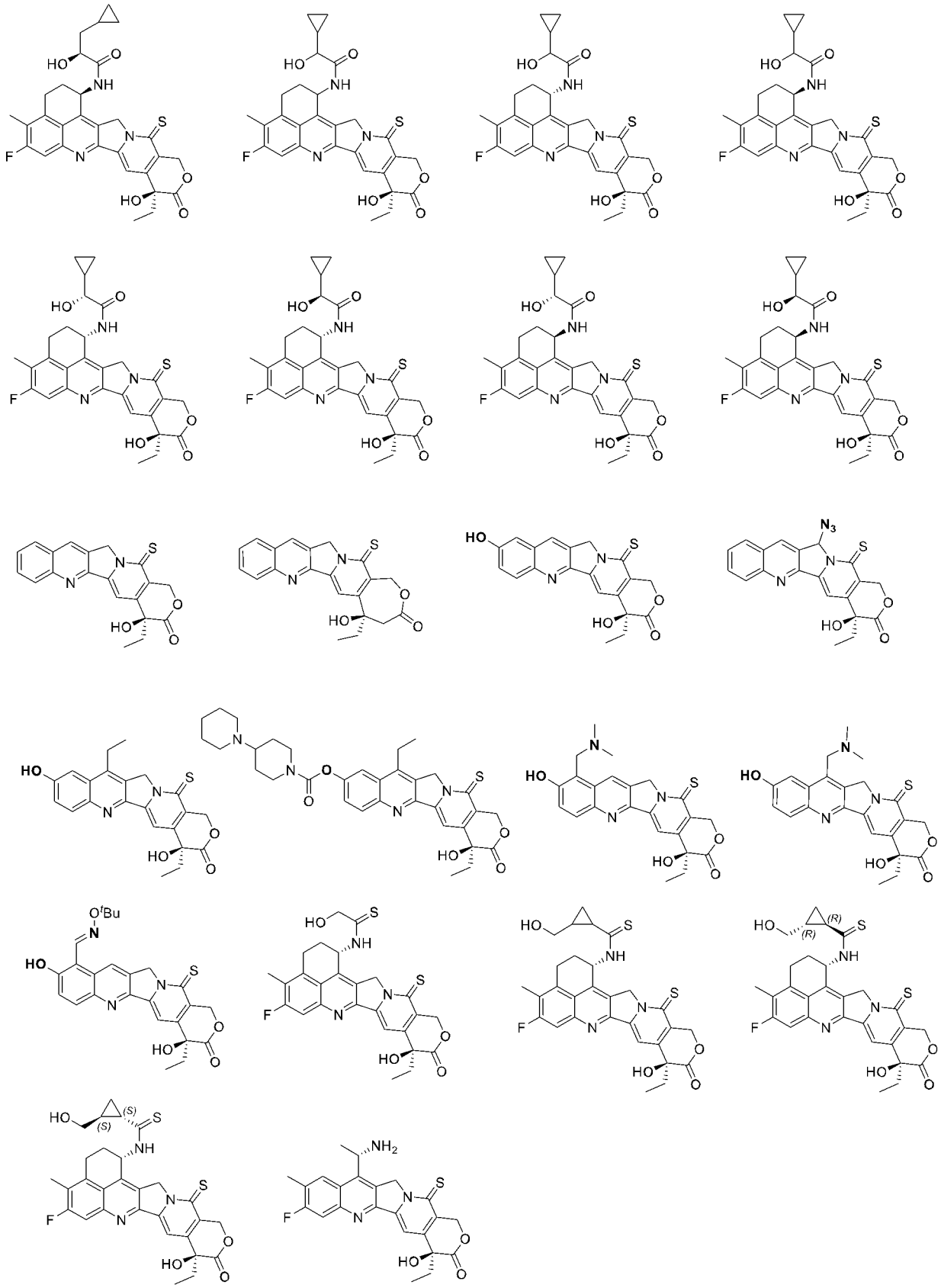
除非特别说明，上述各个基团均可被选自下组的取代基所取代：氘原子、卤素、腈基、硝基、羟基、氨基、C_1-C_6烷基-NH-、$(C_1$-C_6烷基$)_2$N-、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、卤代C_1-C_6烷基、卤代C_2-C_6烯基、卤代C_2-C_6炔基、卤代C_1-C_6烷氧基、烯丙基、苄基、C_6-C_{12}芳基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-羰基、苯氧羰基、C_2-C_6炔基-羰基、C_2-C_6烯基-羰基、C_3-C_6环烷基-羰基、C_1-C_6烷基-磺酰基、苯基、5-7元杂芳基、C_3-C_8环烷基、3-12元杂环基；

且所述的化合物不为选自下组的结构：

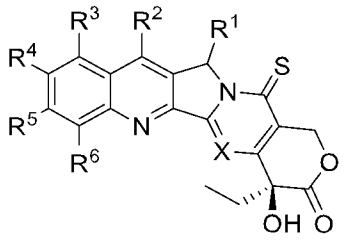


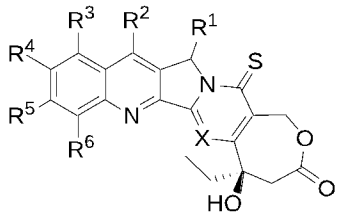




2、如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐或水合物，其特征在于，所述的式I化合物具有如下式II或式III所示的结构：

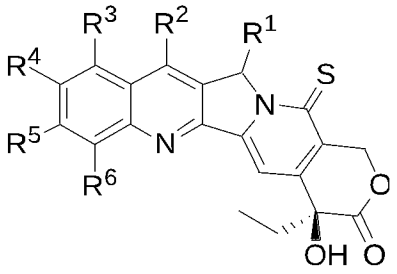


II

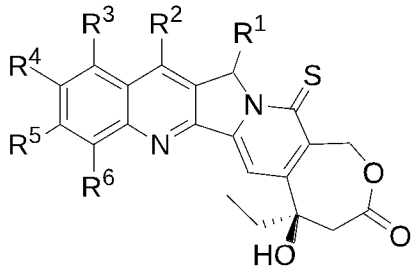


III。

3、如权利要求1-2任一所述的化合物，或其药学上可接受的盐或水合物，其特征在于，所述的式I化合物具有如下式IV或式V所示的结构：

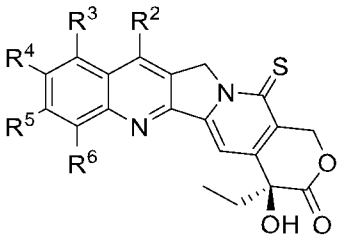


IV

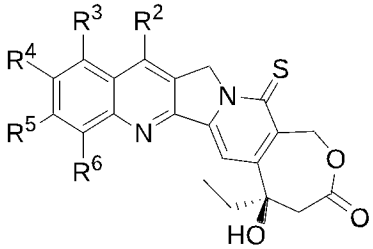


V。

4、如权利要求1-3任一所述的化合物，或其药学上可接受的盐或水合物，其特征在于，所述的式I化合物具有如下式VI或式VII所示的结构：



VI



VII。

5、如权利要求1-4任一所述的化合物，或其药学上可接受的盐或水合物，其特征在于，所述R^4选自下组：氢原子、氘原子、卤素、羟基、氰基、NH_2、NO_2、取代或未取代的C_1-C_8烷基、取代或未取代的C_1-C_8烷氧基、取代或未取代的C_1-C_8烷硫基、取代或未取代的C_1-C_8氘代烷基、$-(CH_2)_m(C_3$-C_8环烷基)、$-(CH_2)_m$(3-12元杂环基)、$-(CH_2)_mN(R^7)_2$、$-(CH_2)_mS(O)(CH_2)_pR^7$、$-(CH_2)_mS(O)_2(CH_2)_pR^7$、$-(CH_2)_mNH(CH_2)_pR^7$；其中，m和p各自独立地为0、1或2，$R^7$的定义如上文中所述；

R^5选自下组：氢原子、氘原子、卤素、NH_2、OH、取代或未取代的C_1-C_8烷基、取代或未取代的C_1-C_8烷氧基；

或者，R^4和R^5与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：未取代或被一个或多个R^a取代的饱和或不饱和的5-6元碳环、未取代或被一个或多个R^a取代的饱和或不饱和的5-6元杂环；其中，R^a的定义如上文中所述。

6、如权利要求1-5任一所述的化合物，或其药学上可接受的盐或水合物，其特征在于，R^2和R^3各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、NH_2、取代或未取代的C_1-C_8烷基、取代或未取代的C_1-C_8氘代烷基、$-(CH_2)_m(C_3$-C_6环烷基)、$-(CH_2)_m$(3-6元杂环基)、$-(CH_2)_mN(R^7)_2$、$-(CH_2)_mOC(O)R^7$；其中，m为0、1、2、3或4，R^7的定义如上文中所述；

或者，R^2和R^3与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：未取代或被一个或多个R^a取代的饱和或不饱和的5-6元碳环、未取代或被一个或多个R^a取代的饱和或不饱和的5-6

元杂环；其中，R^a的定义如上文中所述。

7、如权利要求1-6任一所述的化合物，或其药学上可接受的盐或水合物，其特征在于，R^1和R^6各自独立地为氢原子。

8、如权利要求1-7任一所述的化合物，或其药学上可接受的盐或水合物，其特征在于，所述R^4和R^5各自独立地选自下组：氢原子、氘原子、卤素、羟基、NH_2、取代或未取代的C_1-C_4烷基、取代或未取代的C_1-C_4烷氧基、环丙基；

或者，R^4和R^5与其相连接的碳原子共同形成未取代或被一个或多个R^a取代的氧杂5-6元杂环；其中，R^a的定义如上文中所述。

9、如权利要求1-8任一所述的化合物，或其药学上可接受的盐或水合物，其特征在于，

R^2选自下组：氘原子、卤素、NH_2、取代或未取代的C_1-C_8烷基、取代或未取代的C_1-C_8氘代烷基、-$(CH_2)_m$(C_3-C_6环烷基)、-$(CH_2)_m$(3-6元杂环基)、-$(CH_2)_mN(R^7)_2$、-$(CH_2)_mOC(O)R^7$；其中，m为0、1、2、3或4；

R^3选自下组：氢原子、氘原子、卤素、取代或未取代的C_1-C_8烷基、取代或未取代的C_1-C_8氘代烷基、-$(CH_2)_m$(C_3-C_6环烷基)、-$(CH_2)_m$(3-6元杂环基)、-$(CH_2)_mN(R^7)_2$、-$(CH_2)_mOC(O)R^7$；其中，m为0、1、2、3或4；

或者，R^2和R^3与其相连接的碳原子共同形成选自下组的结构：未取代或被一个或多个R^a取代的饱和或不饱和的5-6元碳环、未取代或被一个或多个R^a取代的饱和或不饱和的5-6元杂环；

R^4选自下组：氢原子、氘原子、卤素、羟基、氰基、NH_2、NO_2、取代或未取代的C_1-C_8烷基、取代或未取代的C_1-C_8烷氧基；

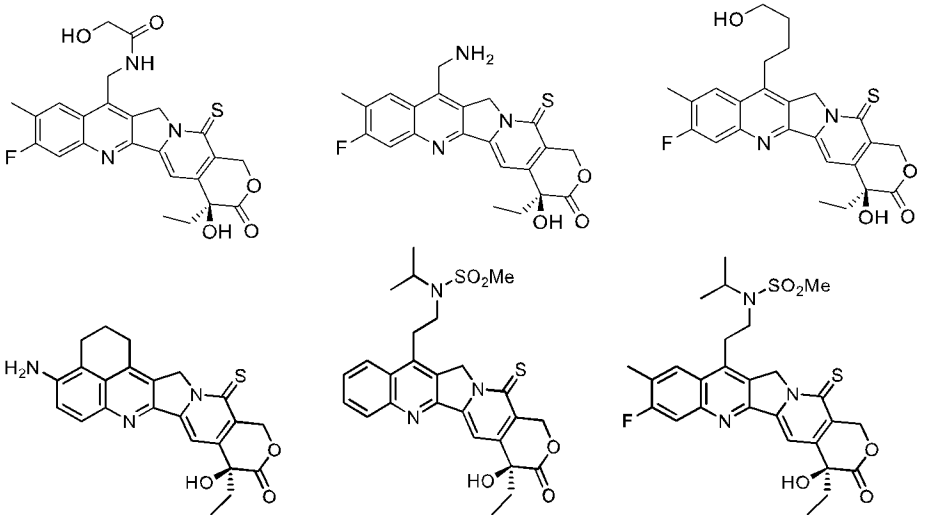
R^5选自下组：氢原子、氘原子、卤素、取代或未取代的C_1-C_8烷基；

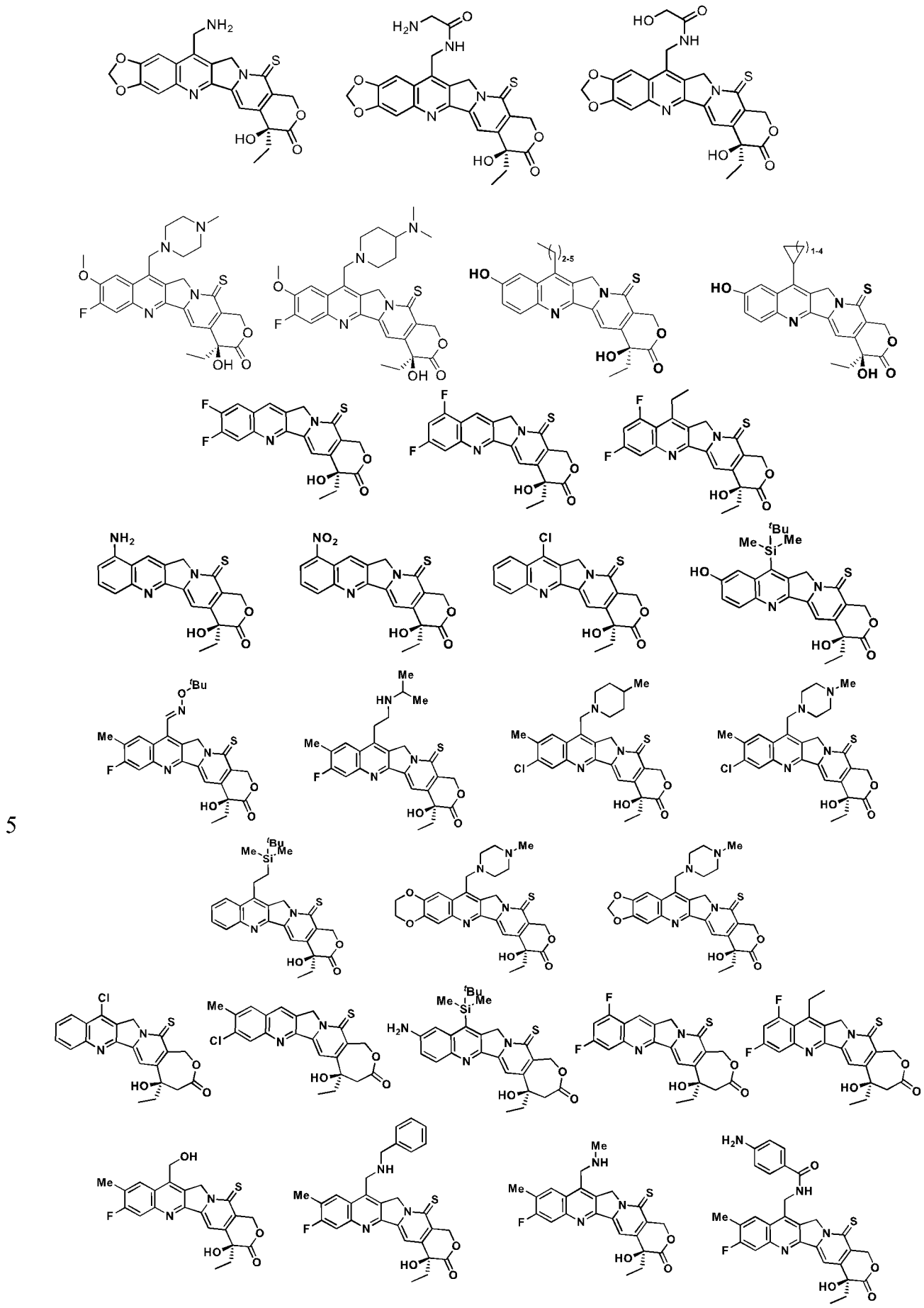
或者，R^4和R^5相连从而共同形成未取代或被一个或多个R^a取代的选自下组的结构：-OCH_2O-或-$O(CH_2)_2O$-；

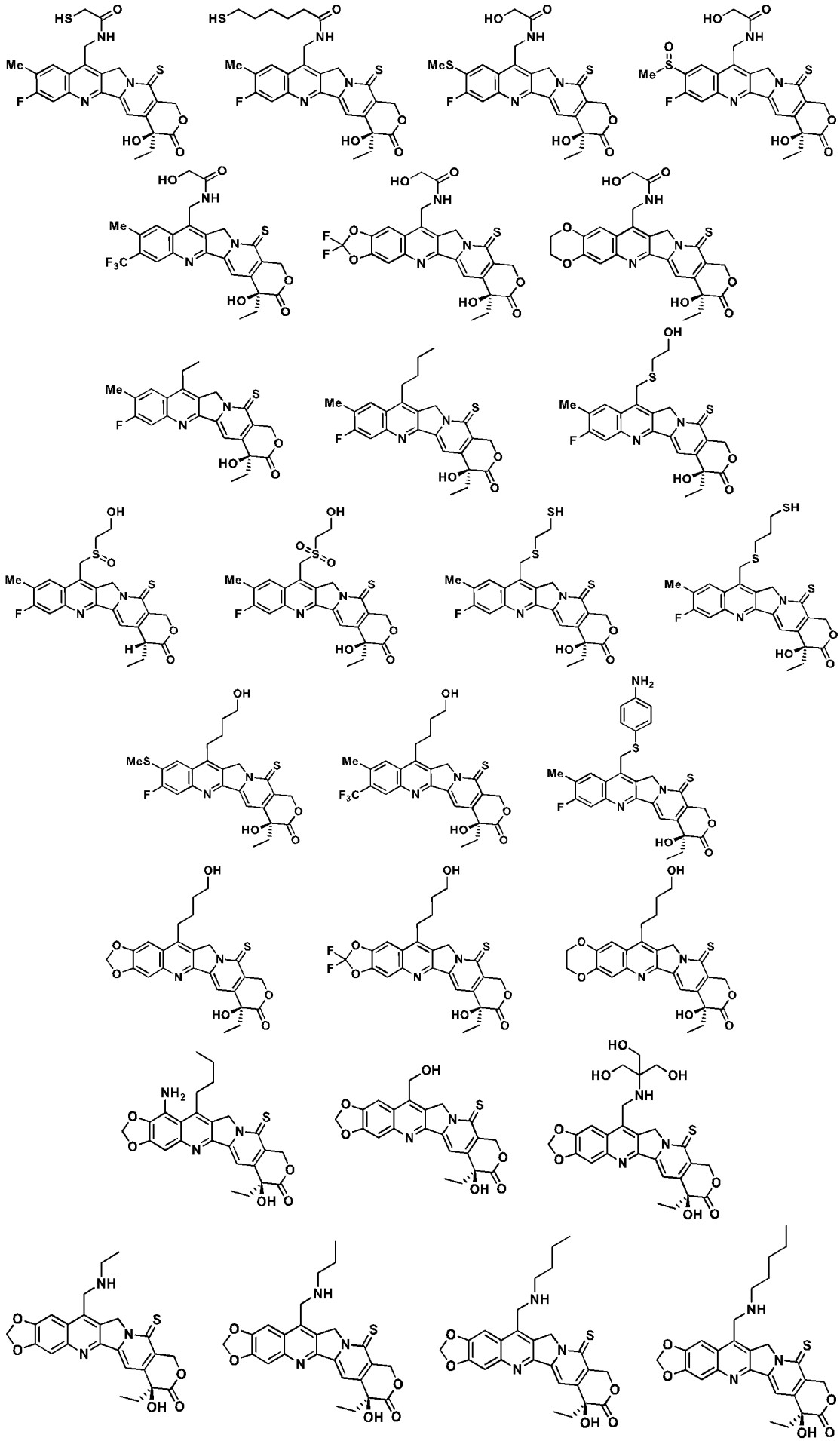
R^7选自下组：氢原子、氘原子、卤素、取代或未取代的C_1-C_8烷基、羟基、氨基、氰基、硝基、巯基；

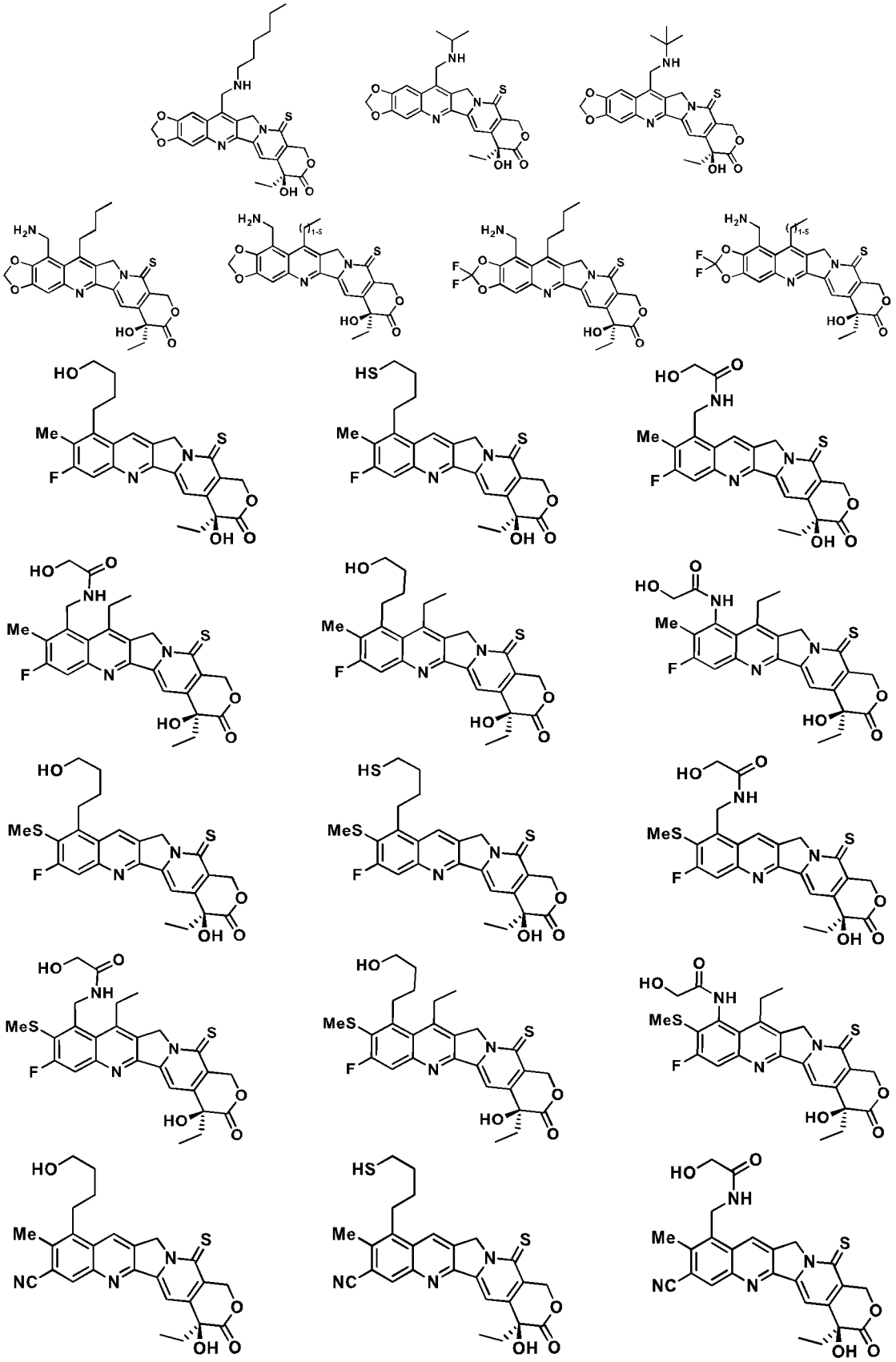
其中，R^a的定义如上文中所述。

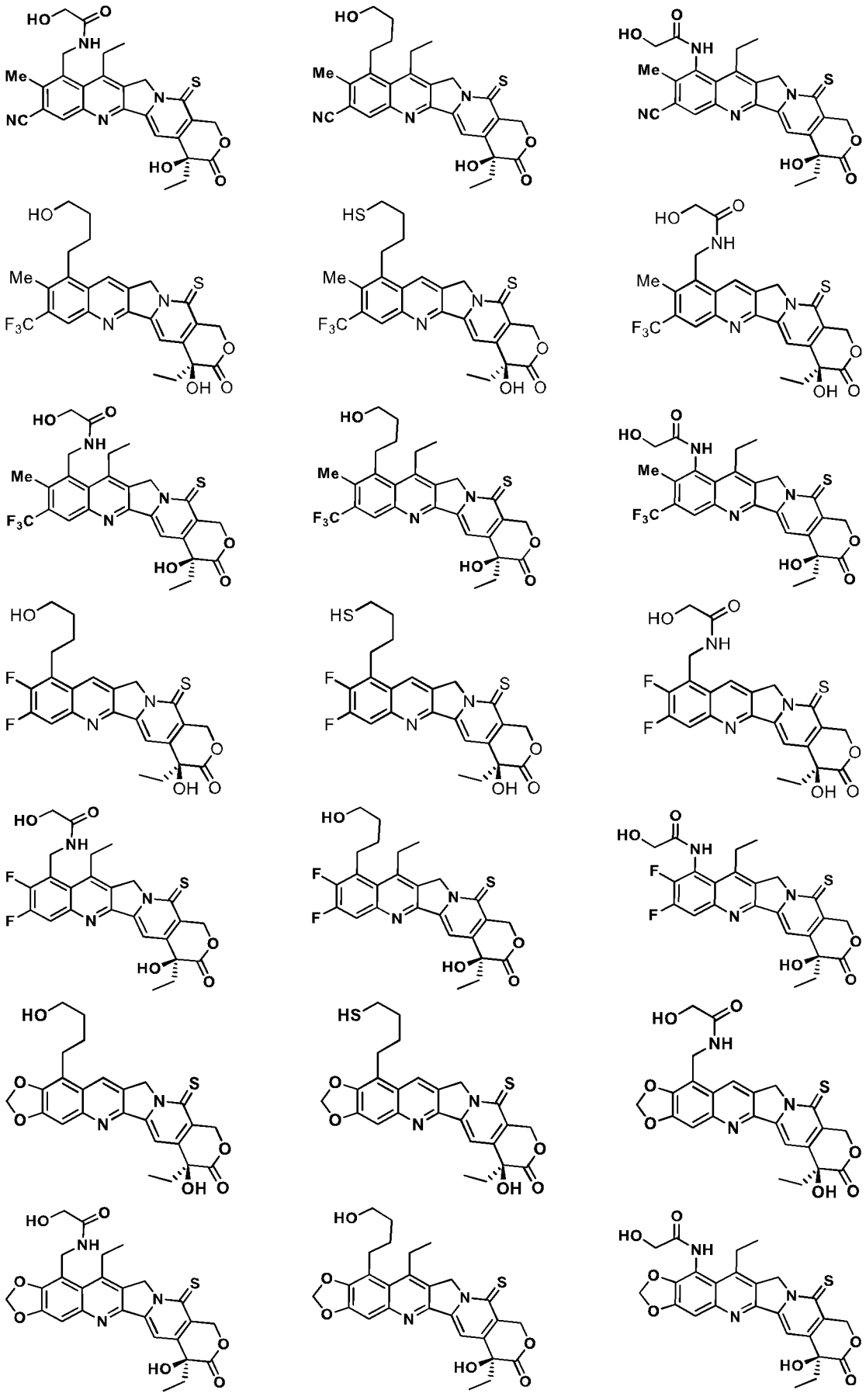
10、如权利要求1-9任一所述的化合物，或其药学上可接受的盐或水合物，其特征在于，所述的化合物具有如下式所示的结构：

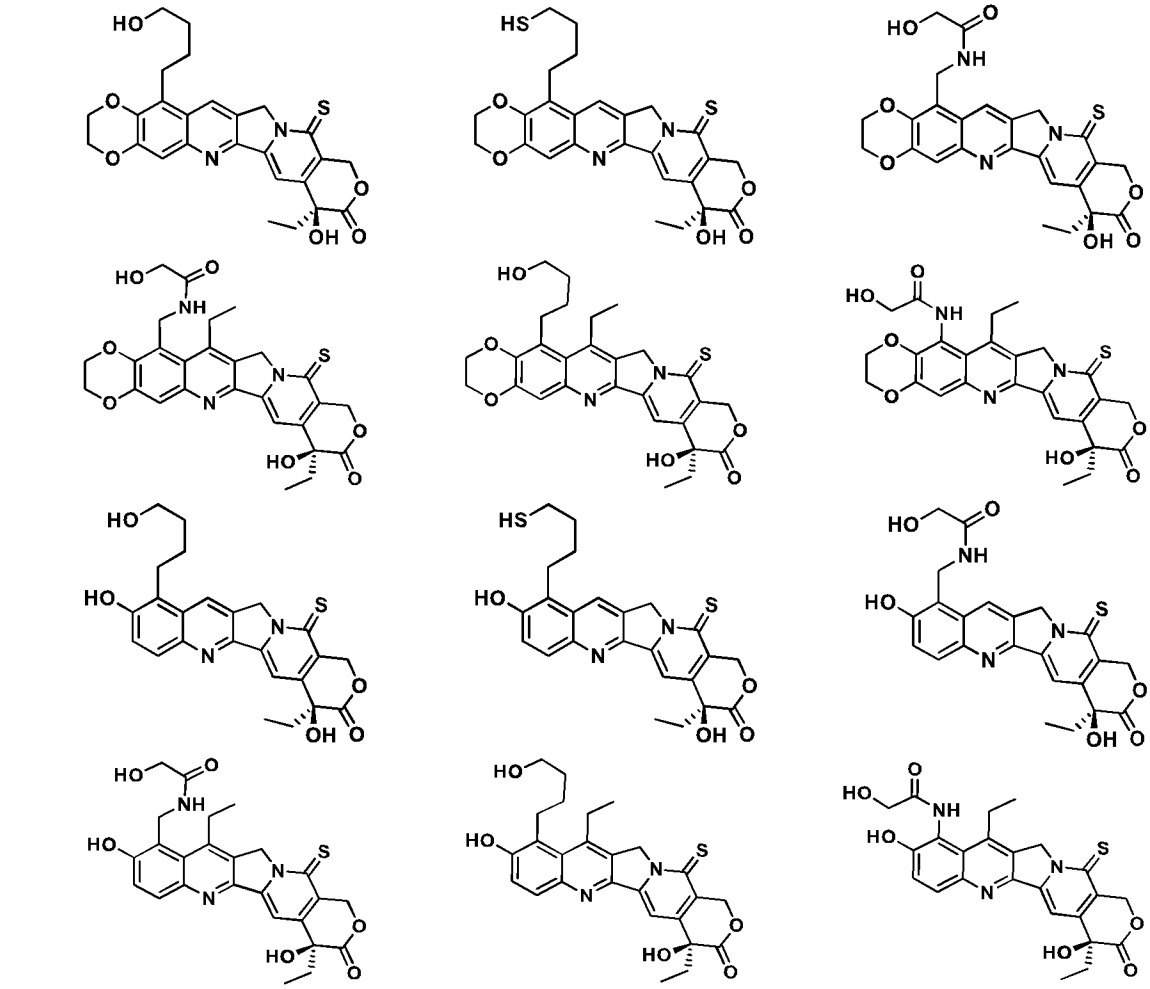


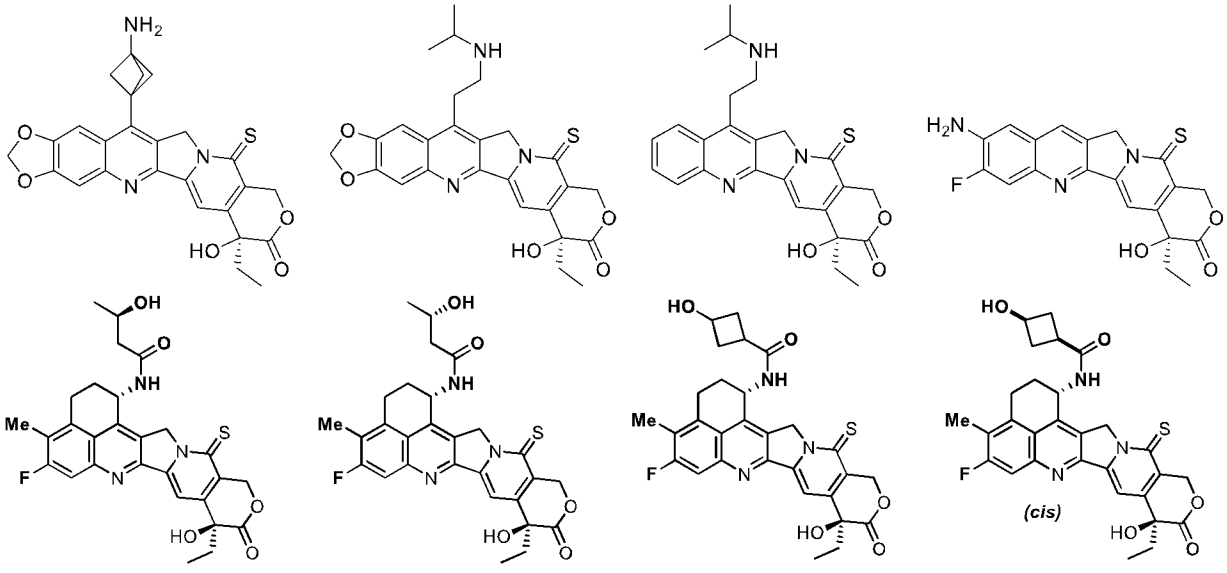


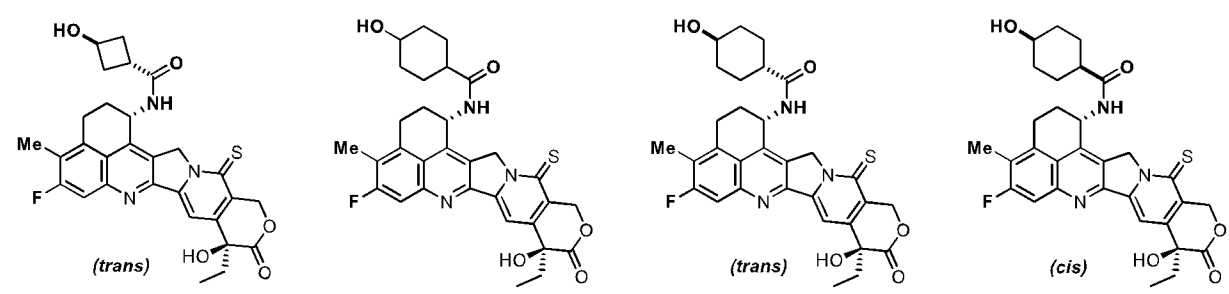


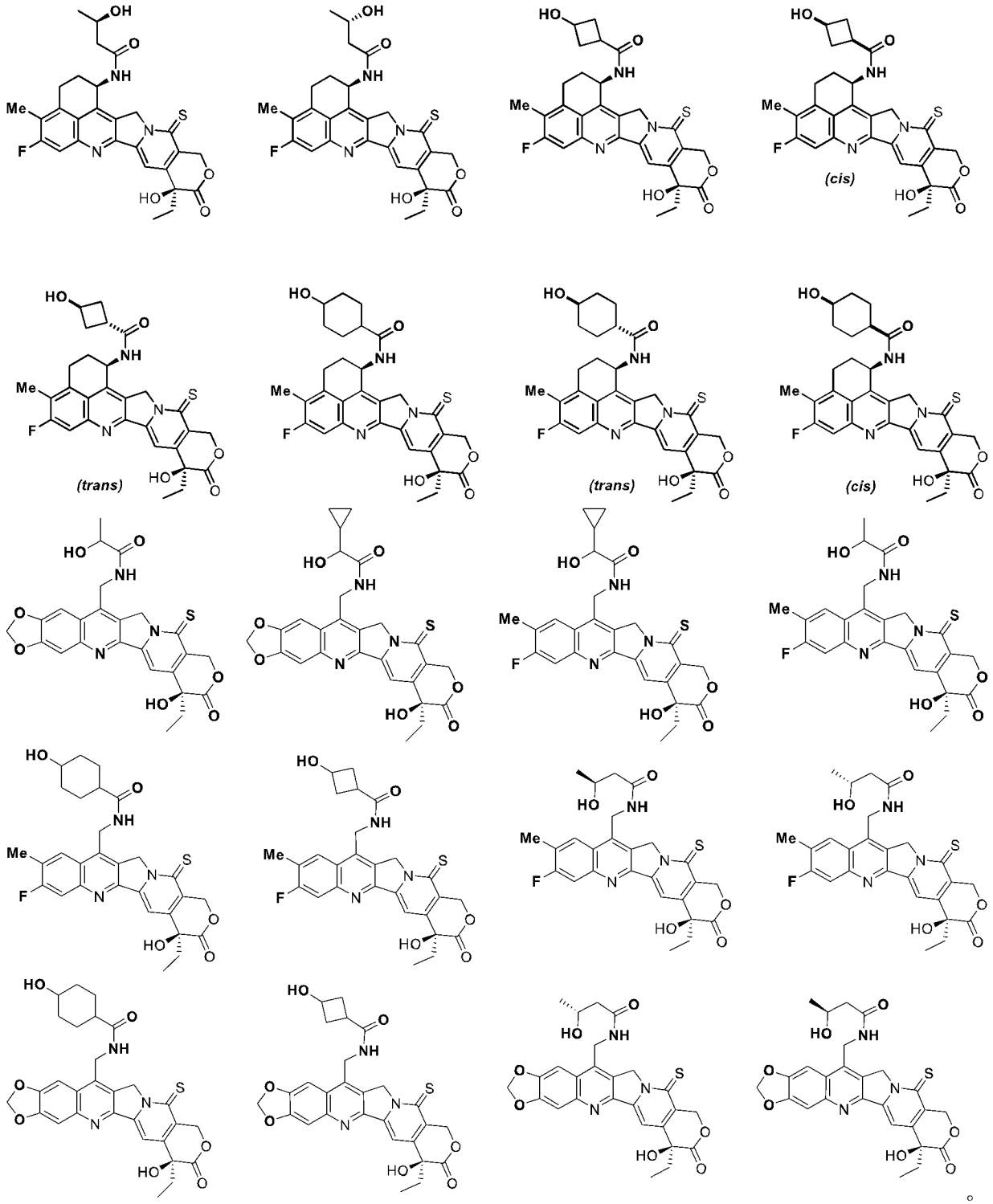







(cis)


(trans)
(trans)
(cis)



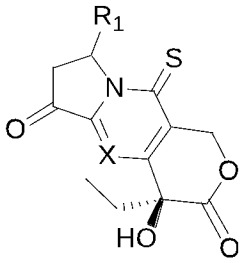
。

11、一种药物组合物，其包含根据权利要求1-10中任一项所述的式I化合物，或其药学上可接受的盐或水合物，以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

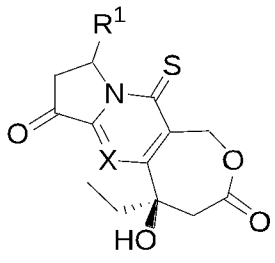
12、如权利要求1-10中任一所述的式I化合物的用途，其特征在于，用于制备治疗与肿瘤细胞增殖相关的疾病的药物组合物。

13、如权利要求1-10中任一所述的式I化合物的用途，其特征在于，用作抗体-药物偶联物中的毒素从而制备抗体-药物偶联物。

14、一种如下式II-b或III-b所示的化合物：



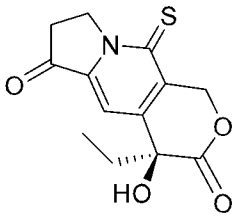
II-b



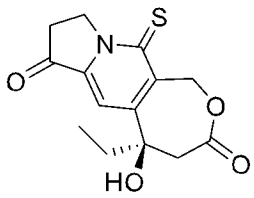
III-b 。

其中，各个基团的定义如权利要求1中所述。

15、如权利要求14所述的化合物，其特征在于，所述的化合物具有如下式IV-b或V-b所述的结构：

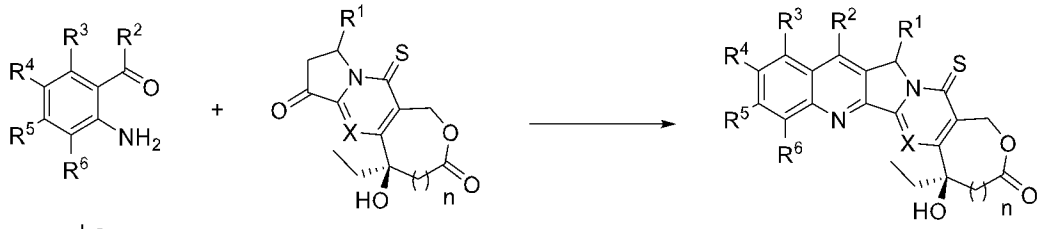


IV-b



V-b 。

16、如权利要求1-10任一所述的式I化合物的制备方法，其特征在于，所述的方法包括步骤：



I-a I-b I

在惰性溶剂中，用式I-a化合物与式I-b化合物反应，得到式I化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/109975

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D491/22(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i; A61K31/4375(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D A61P A61K

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

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

DWPI CNTXT ENTXTC STN: 喜树碱衍生物, 癌症, 偶联, camptothecin, cancer, coupling, STN structural formula search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2023030364 A1 (SHANGHAI BEST-LINK BIOSCIENCE, LLC) 09 March 2023 (2023-03-09) claims 1-17	1-16
PX	CN 114805377 A (MINGHUI PHARMACEUTICAL (HANGZHOU) CO., LTD. et al.) 29 July 2022 (2022-07-29) claims 1-10, and description, paragraphs [0054]-[0055]	1-16
PX	WO 2022161479 A1 (MINGHUI PHARMACEUTICAL (HANGZHOU) CO., LTD. et al.) 04 August 2022 (2022-08-04) claims 1-12	1-13
PX	WO 2022236136 A1 (ALX ONCOLOGY INC.) 10 November 2022 (2022-11-10) claims 1-92	1-16
X	CN 101495486 A (INDENA S.P.A) 29 July 2009 (2009-07-29) claims 1-8, and description, pages 6-7	1-13
X	CN 113766954 A (IMMUNOGEN, INC.) 07 December 2021 (2021-12-07) claims 1 and 114-119, and description, table 1A and IB, and paragraphs [0562]-[0563] and [0568]-[0569]	1-16

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
08 December 2023	**08 December 2023**

Name and mailing address of the ISA/CN	Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020259258 A1 (SHANGHAI FUDAN-ZHANGJIANG BIO-PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 30 December 2020 (2020-12-30) description, page 5	1-10
X	CN 104755494 A (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) 01 July 2015 (2015-07-01) claim 1	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/109975

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2023030364 A1	09 March 2023	None	
CN 114805377 A	29 July 2022	None	
WO 2022161479 A1	04 August 2022	None	
WO 2022236136 A1	10 November 2022	TW 202309042 A	01 March 2023
CN 101495486 A	29 July 2009	IL 196653 A0	18 November 2009
		IL 196653 A	30 April 2015
		MX 2009000827 A	03 February 2009
		KR 20090033456 A	03 April 2009
		KR 101412157 B1	25 June 2014
		PT 2044079 E	09 March 2016
		SI 2044079 T1	29 February 2016
		RU 2009102243 A	27 July 2010
		RU 2450008 C2	10 May 2012
		HK 1135691 A1	11 June 2010
		CA 2658900 A1	31 January 2008
		CA 2658900 C	15 September 2015
		PL 2044079 T3	30 June 2016
		ITMI 20061473 A1	27 January 2008
		DK 2044079 T3	29 February 2016
		US 2010120816 A1	13 May 2010
		US 8217053 B2	10 July 2012
		WO 2008011994 A1	31 January 2008
		JP 2009544634 A	17 December 2009
		JP 5313894 B2	09 October 2013
		NO 20090251 L	16 January 2009
		NO 341812 B1	29 January 2018
		EP 2044079 A1	08 April 2009
		EP 2044079 B1	09 December 2015
		ES 2561356 T3	25 February 2016
		BRPI 0714553 A2	26 March 2013
		BRPI 0714553 B1	17 November 2020
		BRPI 0714553 B8	25 May 2021
		AU 2007278500 A1	31 January 2008
		AU 2007278500 A2	09 September 2010
		AU 2007278500 B2	07 June 2012
		HUE 027890 T2	28 November 2016
CN 113766954 A	07 December 2021	TW 202106691 A	16 February 2021
		AU 2020263231 A1	18 November 2021
		JP 2022529854 A	24 June 2022
		KR 20220027828 A	08 March 2022
		US 2021077482 A1	18 March 2021
		US 11229639 B2	25 January 2022
		SG 11202110922 QA	28 October 2021
		CA 3137125 A1	29 October 2020
		US 2022133711 A1	05 May 2022
		WO 2020219287 A1	29 October 2020
		EP 3958977 A1	02 March 2022
		EP 3958977 B1	13 September 2023
		IL 286846 A	31 October 2021

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/109975

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2020259258 A1	30 December 2020	EP 3991754 A1	04 May 2022
		EP 3991754 A4	17 May 2023
		KR 20220025861 A	03 March 2022
		AU 2020301289 A1	24 February 2022
		BR 112021026580 A2	03 May 2022
		US 2022233708 A1	28 July 2022
		JP 2022542222 A	30 September 2022
		CA 3144790 A1	30 December 2020
CN 104755494 A	01 July 2015	US 2016279259 A1	29 September 2016
		US 9808537 B2	07 November 2017
		LT 2907824 T	11 June 2018
		JP 2022008581 A	13 January 2022
		JP 7170812 B2	14 November 2022
		JP 6030267 B1	24 November 2016
		JP 2017036274 A	16 February 2017
		JP 2023011799 A	24 January 2023
		BR 122021014396 B1	05 July 2022
		CA 3021435 A1	17 April 2014
		CA 3021435 C	12 October 2021
		SI 2907824 T1	29 June 2018
		BR 112015006521 A2	05 September 2017
		BR 112015006521 B1	03 March 2022
		JP 5953378 B2	20 July 2016
		JPWO 2014057687 A1	05 September 2016
		US 2020282073 A1	10 September 2020
		US 11633493 B2	25 April 2023
		SG 10201804788 XA	30 July 2018
		NZ 746440 A	29 November 2019
		PT 3342785 T	25 February 2020
		KR 20220100727 A	15 July 2022
		KR 102456726 B1	20 October 2022
		PT 2907824 T	07 June 2018
		CY 1122789 T1	05 May 2021
		WO 2014057687 A1	17 April 2014
		ES 2773710 T3	14 July 2020
		CA 2885800 A1	17 April 2014
		CA 2885800 C	04 December 2018
		US 2015297748 A1	22 October 2015
		US 10195288 B2	05 February 2019
		IL 302494 A	01 June 2023
		AU 2020200548 A1	13 February 2020
		AU 2020200548 B2	25 August 2022
		TR 201809636 T4	23 July 2018
		HRP 20180870 T1	13 July 2018
		KR 20150067149 A	17 June 2015
		KR 101841818 B1	26 March 2018
		TW 202233186 A	01 September 2022
		MX 2020010964 A	09 November 2020
		KR 20180030734 A	23 March 2018
		KR 101901558 B1	21 September 2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/109975

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
		KR	20190135559	A	06 December 2019
		KR	102087017	B1	10 March 2020
		KR	20180105271	A	27 September 2018
		KR	102052319	B1	05 December 2019
		SG	11201502887	WA	28 May 2015
		CY	1120363	T1	10 July 2019
		EP	3632471	A1	08 April 2020
		DK	3342785	T3	23 March 2020
		TW	201811746	A	01 April 2018
		TWI	650312	B	11 February 2019
		TW	201420117	A	01 June 2014
		TWI	615152	B	21 February 2018
		MY	170251	A	13 July 2019
		RS	57278	B1	31 August 2018
		KR	20220029776	A	08 March 2022
		KR	102417310	B1	05 July 2022
		PL	3342785	T3	07 September 2020
		TW	202033499	A	16 September 2020
		TWI	757740	B	11 March 2022
		PH	12018501433	A1	27 February 2019
		DK	2907824	T3	23 July 2018
		ZA	201501825	B	25 May 2022
		PL	2907824	T3	31 August 2018
		KR	20210132240	A	03 November 2021
		KR	102369419	B1	02 March 2022
		KR	20210038728	A	07 April 2021
		KR	102320907	B1	02 November 2021
		HK	1256631	A1	27 September 2019
		IL	238143	A0	31 May 2015
		IL	238143	B	30 January 2020
		JP	2016196484	A	24 November 2016
		JP	6186045	B2	23 August 2017
		KR	20200026323	A	10 March 2020
		KR	102237639	B1	07 April 2021
		SI	3342785	T1	28 February 2020
		NZ	705394	A	26 October 2018
		EP	2907824	A1	19 August 2015
		EP	2907824	A4	08 June 2016
		EP	2907824	B1	11 April 2018
		RU	2015113767	A	10 December 2016
		RU	2664465	C2	17 August 2018
		RS	60000	B1	30 April 2020
		AU	2013328111	A1	12 March 2015
		AU	2013328111	B2	02 November 2017
		IL	271760	A	27 February 2020
		IL	271760	B	01 August 2022
		ES	2671644	T3	07 June 2018
		TW	201920098	A	01 June 2019
		TWI	696611	B	21 June 2020
		MX	2015003903	A	17 July 2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/109975

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
		MX	364484	B	29 April 2019
		EP	3342785	A1	04 July 2018
		EP	3342785	B1	25 December 2019
		JP	2020180124	A	05 November 2020
		JP	6952835	B2	27 October 2021
		HK	1210477	A1	22 April 2016
		NZ	746439	A	29 November 2019
		NZ	740948	A	29 November 2019
		BR	122021014365	B1	05 July 2022
		JP	2018188455	A	29 November 2018
		JP	6715888	B2	01 July 2020
		KR	20230086800	A	15 June 2023
		KR	102584005	B1	27 September 2023
		HUE	039000	T2	28 December 2018
		KR	20220146669	A	01 November 2022
		KR	102498405	B1	09 February 2023
		US	2019008981	A1	10 January 2019
		US	10973924	B2	13 April 2021
		MX	2019004502	A	21 August 2019
		PH	12015500667	A1	18 May 2015
		ZA	201900820	B	31 August 2022
		LT	3342785	T	10 February 2020
		JP	2018008982	A	18 January 2018
		JP	6371452	B2	08 August 2018
		HRP	20200353	T1	12 June 2020
		KR	20230024433	A	20 February 2023
		KR	102540419	B1	05 June 2023
		HUE	048748	T2	28 August 2020
		IL	294622	A	01 September 2022
		IL	294622	B1	01 June 2023
		AU	2022203560	A1	16 June 2022
		RU	2018128384	A	02 October 2018
		RU	2018128384	A3	20 December 2021
		AU	2018200308	A1	01 February 2018
		AU	2018200308	B2	07 November 2019

更正版

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/109975

A. 主题的分类

C07D491/22(2006.01)i；A61P35/00(2006.01)i；A61K31/4375(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D A61P A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

DWPI CNTXT ENTXTC STN:喜树碱衍生物，癌症，偶联，camptothecin, cancer, coupling, STN结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
PX	WO 2023030364 A1 (上海弼领生物技术有限公司) 2023年3月9日 (2023 - 03 - 09) 权利要求1-17	1-16
PX	CN 114805377 A (明慧医药（杭州）有限公司等) 2022年7月29日 (2022 - 07 - 29) 权利要求1-10，说明书第[0054]-[0055]段	1-16
PX	WO 2022161479 A1 (明慧医药（杭州）有限公司等) 2022年8月4日 (2022 - 08 - 04) 权利要求1-12	1-13
PX	WO 2022236136 A1 (ALX ONCOLOGY INC.) 2022年11月10日 (2022 - 11 - 10) 权利要求1-92	1-16
X	CN 101495486 A (因德纳有限公司) 2009年7月29日 (2009 - 07 - 29) 权利要求1-8，说明书第6-7页	1-13
X	CN 113766954 A (伊缪诺金公司) 2021年12月7日 (2021 - 12 - 07) 权利要求1、114-119，说明书表1A、IB，说明书第[0562]-[0563]、[0568]-[0569]段	1-16
X	WO 2020259258 A1 (上海复旦张江生物医药股份有限公司) 2020年12月30日 (2020 - 12 - 30) 说明书第5页	1-10

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2023年12月8日	2023年12月8日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	受权官员 张英姝 电话号码 (+86) 010-53962163

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 104755494 A (第一三共株式会社) 2015年7月1日 (2015 - 07 - 01) 权利要求1	1-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/109975

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2023030364	A1	2023年3月9日	无			
CN	114805377	A	2022年7月29日	无			
WO	2022161479	A1	2022年8月4日	无			
WO	2022236136	A1	2022年11月10日	TW	202309042	A	2023年3月1日
CN	101495486	A	2009年7月29日	IL	196653	A0	2009年11月18日
				IL	196653	A	2015年4月30日
				MX	2009000827	A	2009年2月3日
				KR	20090033456	A	2009年4月3日
				KR	101412157	B1	2014年6月25日
				PT	2044079	E	2016年3月9日
				SI	2044079	T1	2016年2月29日
				RU	2009102243	A	2010年7月27日
				RU	2450008	C2	2012年5月10日
				HK	1135691	A1	2010年6月11日
				CA	2658900	A1	2008年1月31日
				CA	2658900	C	2015年9月15日
				PL	2044079	T3	2016年6月30日
				ITMI	20061473	A1	2008年1月27日
				DK	2044079	T3	2016年2月29日
				US	2010120816	A1	2010年5月13日
				US	8217053	B2	2012年7月10日
				WO	2008011994	A1	2008年1月31日
				JP	2009544634	A	2009年12月17日
				JP	5313894	B2	2013年10月9日
				NO	20090251	L	2009年1月16日
				NO	341812	B1	2018年1月29日
				EP	2044079	A1	2009年4月8日
				EP	2044079	B1	2015年12月9日
				ES	2561356	T3	2016年2月25日
				BR-PI	0714553	A2	2013年3月26日
				BR-PI	0714553	B1	2020年11月17日
				BR-PI	0714553	B8	2021年5月25日
				AU	2007278500	A1	2008年1月31日
				AU	2007278500	A2	2010年9月9日
				AU	2007278500	B2	2012年6月7日
				HUE	027890	T2	2016年11月28日
CN	113766954	A	2021年12月7日	TW	202106691	A	2021年2月16日
				AU	2020263231	A1	2021年11月18日
				JP	2022529854	A	2022年6月24日
				KR	20220027828	A	2022年3月8日
				US	2021077482	A1	2021年3月18日
				US	11229639	B2	2022年1月25日
				SG	11202110922	QA	2021年10月28日
				CA	3137125	A1	2020年10月29日
				US	2022133711	A1	2022年5月5日
				WO	2020219287	A1	2020年10月29日
				EP	3958977	A1	2022年3月2日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/109975

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				EP	3958977	B1	2023年9月13日
				IL	286846	A	2021年10月31日
WO	2020259258	A1	2020年12月30日	EP	3991754	A1	2022年5月4日
				EP	3991754	A4	2023年5月17日
				KR	20220025861	A	2022年3月3日
				AU	2020301289	A1	2022年2月24日
				BR	112021026580	A2	2022年5月3日
				US	2022233708	A1	2022年7月28日
				JP	2022542222	A	2022年9月30日
				CA	3144790	A1	2020年12月30日
CN	104755494	A	2015年7月1日	US	2016279259	A1	2016年9月29日
				US	9808537	B2	2017年11月7日
				LT	2907824	T	2018年6月11日
				JP	2022008581	A	2022年1月13日
				JP	7170812	B2	2022年11月14日
				JP	6030267	B1	2016年11月24日
				JP	2017036274	A	2017年2月16日
				JP	2023011799	A	2023年1月24日
				BR	122021014396	B1	2022年7月5日
				CA	3021435	A1	2014年4月17日
				CA	3021435	C	2021年10月12日
				SI	2907824	T1	2018年6月29日
				BR	112015006521	A2	2017年9月5日
				BR	112015006521	B1	2022年3月3日
				JP	5953378	B2	2016年7月20日
				JPWO	2014057687	A1	2016年9月5日
				US	2020282073	A1	2020年9月10日
				US	11633493	B2	2023年4月25日
				SG	10201804788	XA	2018年7月30日
				NZ	746440	A	2019年11月29日
				PT	3342785	T	2020年2月25日
				KR	20220100727	A	2022年7月15日
				KR	102456726	B1	2022年10月20日
				PT	2907824	T	2018年6月7日
				CY	1122789	T1	2021年5月5日
				WO	2014057687	A1	2014年4月17日
				ES	2773710	T3	2020年7月14日
				CA	2885800	A1	2014年4月17日
				CA	2885800	C	2018年12月4日
				US	2015297748	A1	2015年10月22日
				US	10195288	B2	2019年2月5日
				IL	302494	A	2023年6月1日
				AU	2020200548	A1	2020年2月13日
				AU	2020200548	B2	2022年8月25日
				TR	201809636	T4	2018年7月23日
				HRP	20180870	T1	2018年7月13日
				KR	20150067149	A	2015年6月17日
				KR	101841818	B1	2018年3月26日
				TW	202233186	A	2022年9月1日
				MX	2020010964	A	2020年11月9日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/109975

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
		KR	20180030734	A	2018年3月23日
		KR	101901558	B1	2018年9月21日
		KR	20190135559	A	2019年12月6日
		KR	102087017	B1	2020年3月10日
		KR	20180105271	A	2018年9月27日
		KR	102052319	B1	2019年12月5日
		SG	11201502887	WA	2015年5月28日
		CY	1120363	T1	2019年7月10日
		EP	3632471	A1	2020年4月8日
		DK	3342785	T3	2020年3月23日
		TW	201811746	A	2018年4月1日
		TWI	650312	B	2019年2月11日
		TW	201420117	A	2014年6月1日
		TWI	615152	B	2018年2月21日
		MY	170251	A	2019年7月13日
		RS	57278	B1	2018年8月31日
		KR	20220029776	A	2022年3月8日
		KR	102417310	B1	2022年7月5日
		PL	3342785	T3	2020年9月7日
		TW	202033499	A	2020年9月16日
		TWI	757740	B	2022年3月11日
		PH	12018501433	A1	2019年2月27日
		DK	2907824	T3	2018年7月23日
		ZA	201501825	B	2022年5月25日
		PL	2907824	T3	2018年8月31日
		KR	20210132240	A	2021年11月3日
		KR	102369419	B1	2022年3月2日
		KR	20210038728	A	2021年4月7日
		KR	102320907	B1	2021年11月2日
		HK	1256631	A1	2019年9月27日
		IL	238143	A0	2015年5月31日
		IL	238143	B	2020年1月30日
		JP	2016196484	A	2016年11月24日
		JP	6186045	B2	2017年8月23日
		KR	20200026323	A	2020年3月10日
		KR	102237639	B1	2021年4月7日
		SI	3342785	T1	2020年2月28日
		NZ	705394	A	2018年10月26日
		EP	2907824	A1	2015年8月19日
		EP	2907824	A4	2016年6月8日
		EP	2907824	B1	2018年4月11日
		RU	2015113767	A	2016年12月10日
		RU	2664465	C2	2018年8月17日
		RS	60000	B1	2020年4月30日
		AU	2013328111	A1	2015年3月12日
		AU	2013328111	B2	2017年11月2日
		IL	271760	A	2020年2月27日
		IL	271760	B	2022年8月1日
		ES	2671644	T3	2018年6月7日
		TW	201920098	A	2019年6月1日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/109975

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
		TWI	696611	B	2020年6月21日
		MX	2015003903	A	2015年7月17日
		MX	364484	B	2019年4月29日
		EP	3342785	A1	2018年7月4日
		EP	3342785	B1	2019年12月25日
		JP	2020180124	A	2020年11月5日
		JP	6952835	B2	2021年10月27日
		HK	1210477	A1	2016年4月22日
		NZ	746439	A	2019年11月29日
		NZ	740948	A	2019年11月29日
		BR	122021014365	B1	2022年7月5日
		JP	2018188455	A	2018年11月29日
		JP	6715888	B2	2020年7月1日
		KR	20230086800	A	2023年6月15日
		KR	102584005	B1	2023年9月27日
		HUE	039000	T2	2018年12月28日
		KR	20220146669	A	2022年11月1日
		KR	102498405	B1	2023年2月9日
		US	2019008981	A1	2019年1月10日
		US	10973924	B2	2021年4月13日
		MX	2019004502	A	2019年8月21日
		PH	12015500667	A1	2015年5月18日
		ZA	201900820	B	2022年8月31日
		LT	3342785	T	2020年2月10日
		JP	2018008982	A	2018年1月18日
		JP	6371452	B2	2018年8月8日
		HRP	20200353	T1	2020年6月12日
		KR	20230024433	A	2023年2月20日
		KR	102540419	B1	2023年6月5日
		HUE	048748	T2	2020年8月28日
		IL	294622	A	2022年9月1日
		IL	294622	B1	2023年6月1日
		AU	2022203560	A1	2022年6月16日
		RU	2018128384	A	2018年10月2日
		RU	2018128384	A3	2021年12月20日
		AU	2018200308	A1	2018年2月1日
		AU	2018200308	B2	2019年11月7日