

一种氘代喜树碱化合物及其制备和应用

相关申请的交叉引用

本申请要求 2023 年 05 月 06 日向中国国家知识产权局提交的第 202310506357.6 号专利申请、2023 年 11 月 16 日向中国国家知识产权局提交的第 202311533730.3 号专利申请以及 2024 年 04 月 29 日向中国国家知识产权局提交的第 202410535444.9 号专利申请的权益和优先权，在此将它们的全部内容以援引的方式整体并入本文中。

技术领域

本公开属于药物化学领域，具体涉及一类氘代喜树碱化合物及其药学上可接受的盐、其制备方法、含有所述氘代喜树碱化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物、以及所述氘代喜树碱化合物或其药学上可接受的盐或所述药物组合物在治疗肿瘤相关疾病中的用途。

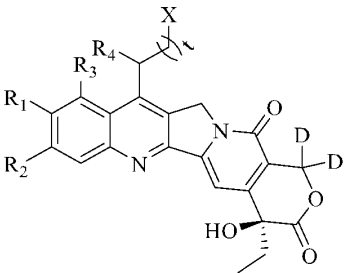
背景技术

喜树碱 (Camptothecin, CPT) 为一种吡咯喹啉细胞毒性生物碱，是除紫杉醇之外研究最多的天然抗肿瘤药物之一，主要存在于在我国特有的珙桐科植物喜树的果实或根皮中。1985 年，Hsiang 等人发现喜树碱及其衍生物是以拓扑异构酶 (Topoisomerase I, Topo I) 为作用靶点抑制 DNA 的合成而发挥抗癌作用的机理后，才又一次引起人们的广泛关注，许多衍生物应运而生，成为抗癌领域研究的新热点。此后，10-羟基喜树碱 (HCPT)、伊立替康、拓扑替康、SN-38、贝洛替康等新一代喜树碱类药物陆续获批上市，用于结直肠癌、小细胞肺癌、卵巢癌等肿瘤疾病的治疗，并且其适应症和剂型的研究也取得了可喜的成果。

随着药物传递系统的发展，使以前不能成药和副作用大的一系列喜树碱类药物重新得到了应用，但是仍没有完全避免喜树碱类药物的体内毒性的问题。如何进一步降低该类药物的毒性仍然是目前需要关注的问题。

发明内容

一方面，本公开提供了式 II 化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体：



式 II

其中，R₁ 选自 H、卤素、OH、SH、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基或 C₁₋₄ 烷氧基；

R₂ 选自 H、卤素、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基；

或者 R₁ 与 R₂ 环化为-O-(CH₂)_m-O-，其中 m 选自 1、2、3；

R₃ 和 R₄ 各自独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基或 C₁₋₄ 卤代烷氧基；

或者 R₃ 与 R₄ 环化为-(CH₂)_k-，其中 k 选自 1、2、3、4；

X 选自 H、OH、HO-CH(R₅)-(CH₂)_p-CO-NH-或-N(R₆)(R₇)，其中 p 选自 0、1、2；

R₅ 选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、3-6 元环烷基或 3-6 元杂环烷基；

R₆ 选自 H、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基；

R₇ 选自 H 或 R₈-S(O)₂-；

R₈ 选自 C₁₋₄ 烷基；以及

t 选自 0、1、2、3、4、5。

在本公开中，表述“R₁ 与 R₂ 环化为-O-(CH₂)_m-O-”是指 R₁ 与 R₂ 连接以形成-O-(CH₂)_m-O-。表述“R₃ 与 R₄ 环化为-(CH₂)_k-”是指 R₃ 与 R₄ 连接以形成-(CH₂)_k-。

在本公开的式 II 化合物的任一实施方案中，R₁ 为 C₁₋₄ 烷基，并且 R₂ 为卤素。

在本公开的式 II 化合物的任一实施方案中, R_1 为甲基, 并且 R_2 为 F。

在本公开的式 II 化合物的任一实施方案中, R_1 为 H, 并且 R_2 为 H。

在本公开的式 II 化合物的任一实施方案中, R_1 与 R_2 环化为 -O-CH₂-O-。

在本公开的式 II 化合物的任一实施方案中, R_1 为 NH₂, 并且 R_2 为 H 或卤素。在本公开的式 II 化合物

5 的任一实施方案中, R_1 为 NH₂, 并且 R_2 为 H 或 F。

在本公开的式 II 化合物的任一实施方案中, R_3 为 H, 并且 R_4 为 H。

在本公开的式 II 化合物的任一实施方案中, R_3 为 H, 并且 R_4 为 C₁₋₄ 烷基。

在本公开的式 II 化合物的任一实施方案中, R_3 为 H, 并且 R_4 为甲基。

在本公开的式 II 化合物的任一实施方案中, R_3 与 R_4 环化为 -CH₂-CH₂-。

10 在本公开的式 II 化合物的任一实施方案中, X 为 HO-CH(R₅)-(CH₂)_p-CO-NH-, 其中 p 选自 0、1、2。

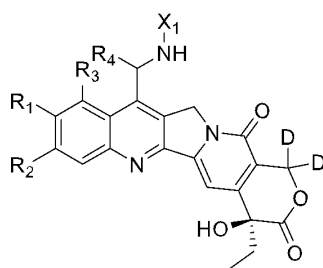
在本公开的式 II 化合物的任一实施方案中, X 选自 OH 或 NH₂。

在本公开的式 II 化合物的任一实施方案中, X 为 H, 并且 t 为 0。

在本公开的式 II 化合物的任一实施方案中, X 为 -N(R₆)(R₇)。

在本公开的式 II 化合物的一个实施方案中, 式 II 化合物为式 IIa 化合物或其药学上可接受盐或其立体

15 异构体;



式 IIa

其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 如式 II 化合物的任一实施方案中所定义; X_1 选自 H、HO-CH(R₅)-(CH₂)_p-CO-, p 选自 0、1、2; R_5 选自 H、C₁₋₄ 烷基、3-6 元环烷基或 3-6 元杂环烷基。

20 在本公开的式 IIa 化合物的任一实施方案中, R_1 选自甲基或甲氧基; 或者 R_1 为甲基。

在本公开的式 IIa 化合物的任一实施方案中, R_2 选自 F 或 Cl; 或者 R_2 为 F。

在本公开的式 IIa 化合物的任一实施方案中, R_1 为甲基, 并且 R_2 为 F。

在本公开的式 IIa 化合物的任一实施方案中, R_3 与 R_4 环化为 -(CH₂)_k-, 其中 k 为 2。

在本公开的式 IIa 化合物的任一实施方案中, R_3 为 H; 并且 R_4 为 H。

25 在本公开的式 IIa 化合物的任一实施方案中, X_1 为 HO-CH(R₅)-(CH₂)_p-CO-, 其中 p 选自 0 或者 1, R_5 选自 H、C₁₋₄ 烷基或 3-6 元环烷基。

在本公开的式 IIa 化合物的任一实施方案中, X_1 为 HO-CH(R₅)-(CH₂)_p-CO-, 其中 p 选自 0 或者 1, R_5 选自 H、甲基或环丙基。

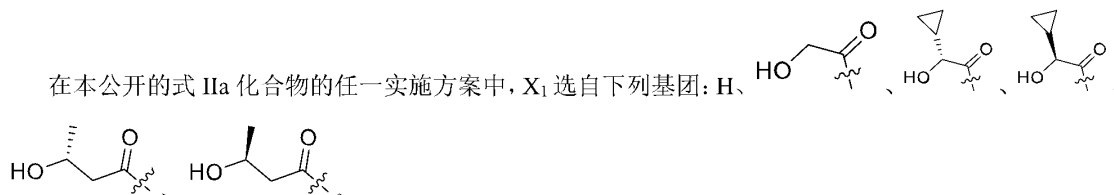
在本公开的式 IIa 化合物的任一实施方案中, X_1 为 HO-CH(R₅)-CO-, 并且 R_5 选自 H 或 3-6 元环烷基。

30 在本公开的式 IIa 化合物的任一实施方案中, X_1 为 HO-CH(R₅)-CO-, 并且 R_5 选自 H 或环丙基。

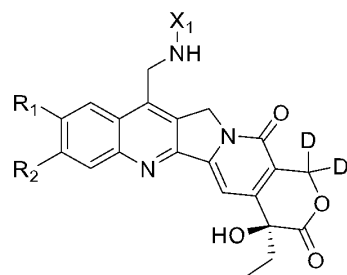
在本公开的式 IIa 化合物的任一实施方案中, X_1 为 HO-CH(R₅)-CH₂-CO-, 并且 R_5 为 C₁₋₄ 烷基。

在本公开的式 IIa 化合物的任一实施方案中, X_1 为 HO-CH(R₅)-CH₂-CO-, 并且 R_5 为甲基。

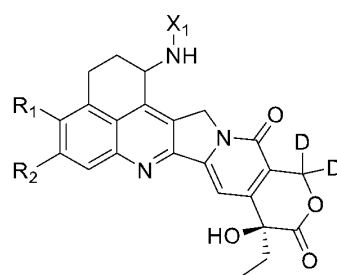
在本公开的式 IIa 化合物的任一实施方案中, X_1 选自下列基团: H、



在本公开的式 IIa 化合物的一些实施方案中，式 IIa 化合物选自下列式 IIa-1 或式 IIa-2 的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体；



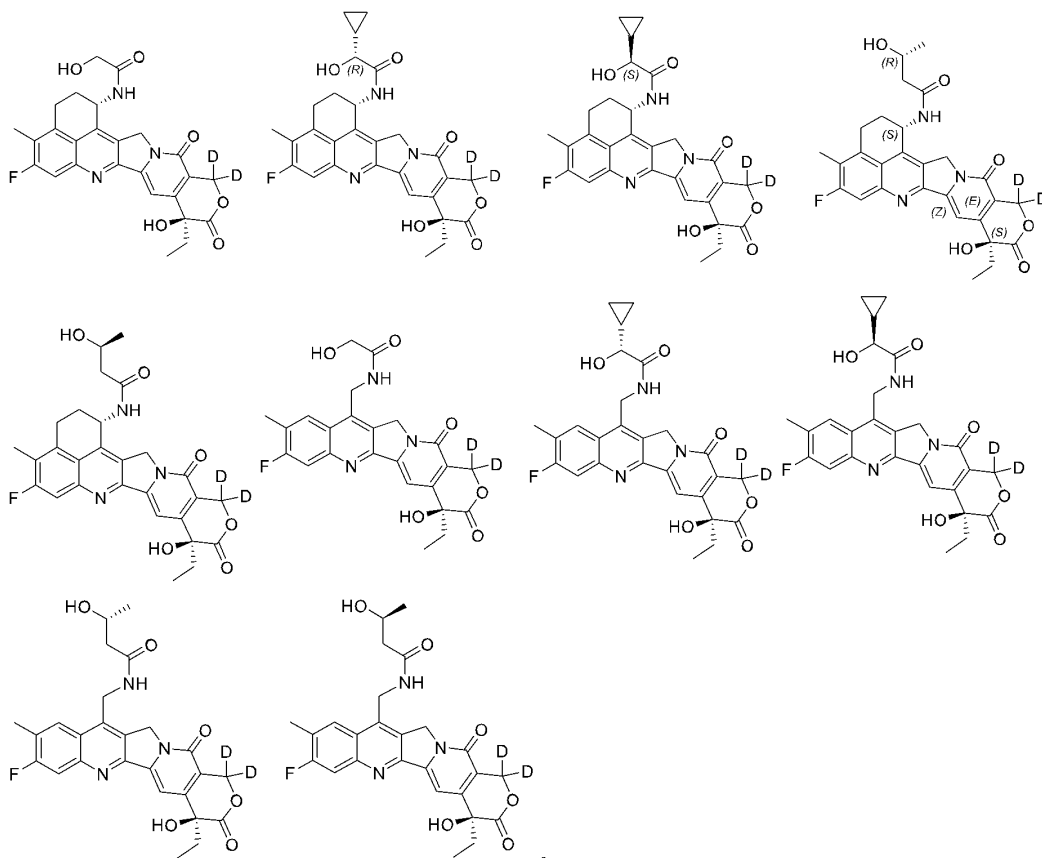
式 IIa-1



式 IIa-2

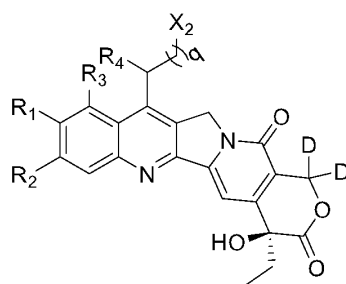
5 其中，R₁、R₂、X₁ 如式 IIa 化合物的任一实施方案中所定义。

在本公开的式 IIa 化合物的一些实施方案中，式 IIa 化合物选自下列化合物或其药学上可接受盐或其立体异构体：



10

在本公开的式 II 化合物的一个实施方案中，式 II 化合物为式 IIb 化合物或其药学上可接受盐或其立体异构体；



式 IIb

其中, R_1 选自 H、OH、卤素、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

R_2 选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

5 或者 R_1 与 R_2 环化为 $-O-(CH_2)_m-O-$, 其中 m 选自 1, 2, 3;

R_3 和 R_4 各自独立地选自 H、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

或者 R_3 与 R_4 环化为 $-(CH_2)_k-$, 其中 k 选自 1, 2, 3;

X_2 选自 H、OH 或 $-N(R_6)(R_7)$;

R_6 选自 H 或 C_{1-4} 烷基;

10 R_7 选自 H 或 $R_8-S(O)_2-$;

R_8 选自 C_{1-4} 烷基; 以及

q 选自 0, 1, 2, 3, 4。

在本公开的式 IIb 化合物的任一实施方案中, R_1 选自甲基, 并且 R_2 选自 H、Cl、F。

在本公开的式 IIb 化合物的任一实施方案中, R_1 与 R_2 环化为 $-O-(CH_2)_m-O-$, 其中 m 选自 1 或 2。

15 在本公开的式 IIb 化合物的任一实施方案中, R_3 与 R_4 均为 H。

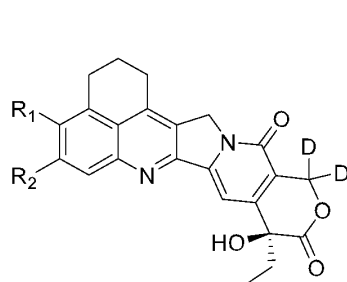
在本公开的式 IIb 化合物的任一实施方案中, R_3 为 H, 并且 R_4 为甲基。

在本公开的式 IIb 化合物的任一实施方案中, X_2 选自 H、OH、 NH_2 或 $N(i-Pr)-S(O)_2-CH_3$ 。

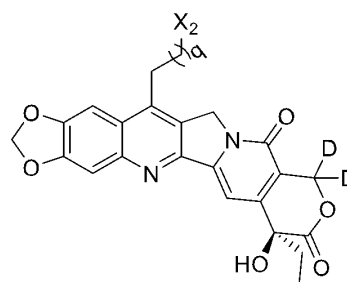
在本公开的式 IIb 化合物的任一实施方案中, X_2 选自 H 且 q 为 0; 或者, X_2 选自 OH 或 $-N(R_6)(R_7)$ 且 q 为 0, 1, 2, 3 或 4。

20 在本公开的式 IIb 化合物的任一实施方案中, X_2 选自 OH 或 $-N(R_6)(R_7)$; q 为 1, 2, 3 或 4; R_3 与 R_4 均为 H; R_1 选自甲基且 R_2 选自 H、Cl 或 F, 或 R_1 与 R_2 环化为 $-O-(CH_2)_m-O-$, 其中 m 选自 1 或 2。

在本公开的式 IIb 化合物的一些实施方案中, 所述式 IIb 化合物选自下列式 IIb-1 或式 IIb-2 的化合物;



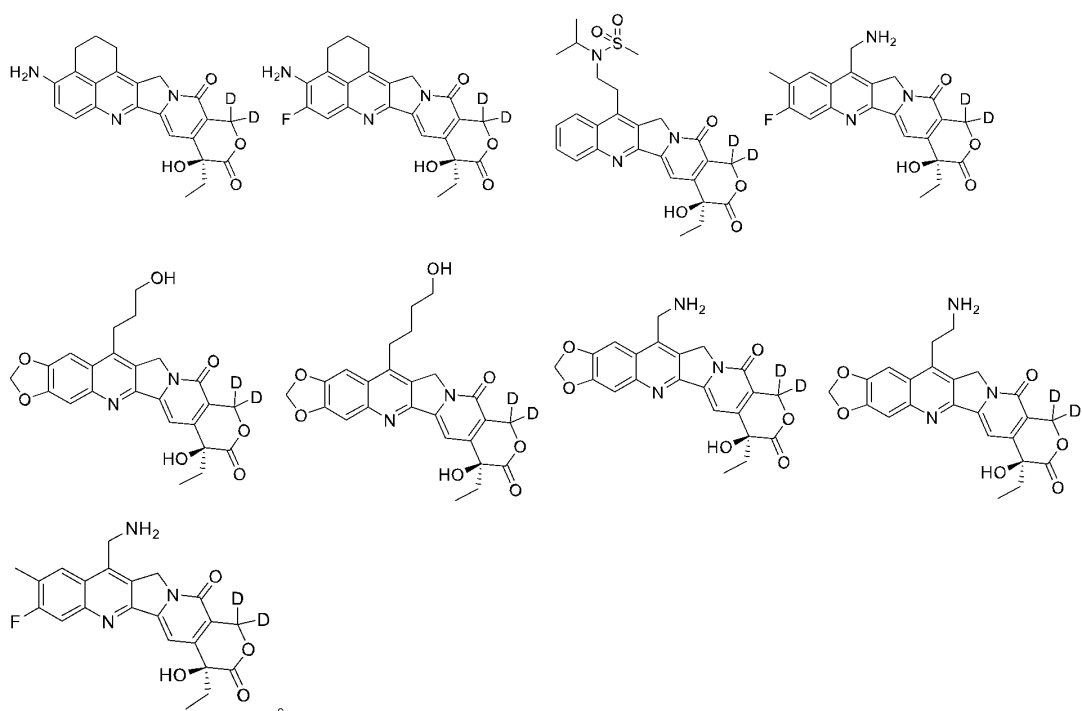
式 IIb-1



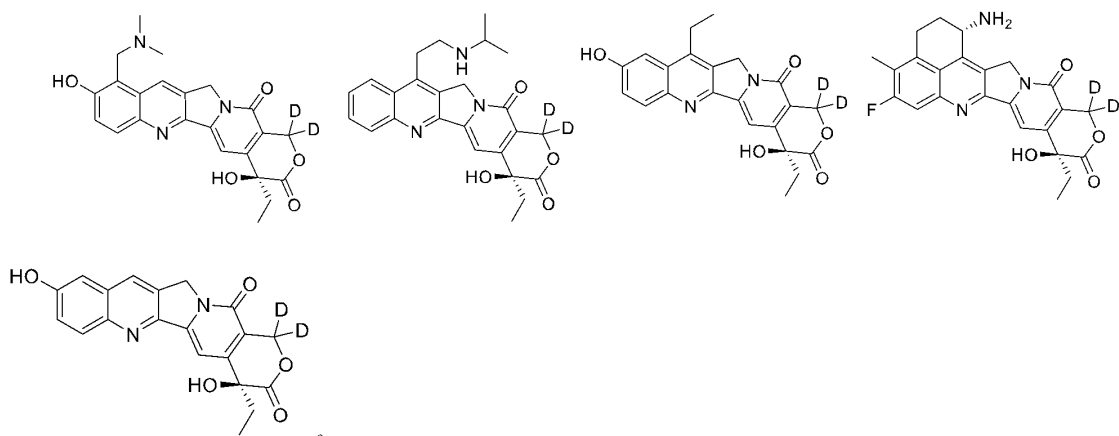
式 IIb-2

25 在式 IIb-1 和式 IIb-2 的化合物中, R_1 、 R_2 、 X_2 和 q 如式 IIb 化合物中的任一实施方案中所定义。

在式 IIb 化合物的一些实施方案中, 式 IIb 选自下列化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体;



在本公开的一个实施方案中，式 II、式 IIa、式 IIb、式 IIa-1、式 IIb-1、式 IIa-2 和式 IIb-2 的化合物不
5 包括以下化合物：



另一方面，本公开提供了药物组合物，其包含所述式 II、式 IIa、式 IIb、式 IIa-1、式 IIb-1、式 IIa-2 或
式 IIb-2 的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

10 再一方面，本公开提供了所述式 II、式 IIa、式 IIb、式 IIa-1、式 IIb-1、式 IIa-2 或式 IIb-2 的化合物或
其药学上可接受的盐或所述药物组合物在制备用于治疗肿瘤的药物中的用途。

还一方面，本公开提供了治疗肿瘤的方法，其包括向有需要的患者施用有效量的所述式 II、式 IIa、式
IIb、式 IIa-1、式 IIb-1、式 IIa-2 或式 IIb-2 的化合物或其药学上可接受的盐或所述药物组合物。

15 还一方面，本公开提供了用于治疗肿瘤的所述式 II、式 IIa、式 IIb、式 IIa-1、式 IIb-1、式 IIa-2 或式
IIb-2 的化合物或其药学上可接受的盐或所述药物组合物。

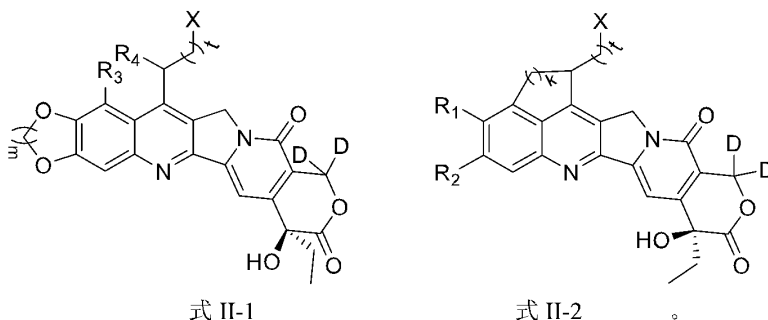
还一方面，本公开提供了所述式 II、式 IIa、式 IIb、式 IIa-1、式 IIb-1、式 IIa-2 或式 IIb-2 的化合物或
其药学上可接受的盐或所述药物组合物在治疗肿瘤中的用途。

本领域技术人员公知，抗体药物偶联物（ADC）一般会因为少量载荷在体内脱落而产生毒性作用，而本公开的化合物，特别是化合物 2，在血浆中具有更好的稳定性，在体内具有更短的半衰期和更低的体内暴露量，其作为 ADC 的载荷在体内出现脱落后更容易被消除，产生的毒性更低。另外，本公开的毒性试验已经证明，本公开化合物在相同剂量下具有更低的体内毒性，其无论独立用作癌症治疗剂还是用作制备 ADC 的药物，均能展现出更好的安全性。

术语与说明

除非另有说明，本文所用术语具有本技术领域的通用含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

在本公开的式 II 化合物的任一实施方案中，当 R_1 与 R_2 环化为 $-O-(CH_2)_m-O-$ 时，式 II 化合物为如下式 II-1 化合物。在本公开的式 II 或其任一实施方案中，当 R_3 、 R_4 环化为 $-(CH_2)_k-$ 时，即是呈现为如下式 II-2 形式。



式 II-1

式 II-2

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可以发生或不发生，该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。例如，术语“任选地”被取代是指基团可以是未取代的或者被指定的取代基取代；无论是否被取代，均在“任选地”所涵盖的范围内。

术语“独立地选自”或者“各自独立地选自”是指该术语前述的取代基中的每个取代基均可以从指定的选择范围内选择不同的可选变量，且不受其他取代基选择结果的影响。当某一可“独立地选自”的取代基在化学通式中存在多个同样的取代基时，其仍然可以选择相同或不同的可选变量。

术语“卤素”或“卤原子”是指氟、氯、溴、碘。

术语“卤代”是指取代基中的 1 个或多个氢原子被卤原子取代后所形成的基团。

术语“烷基”是指碳原子与碳原子之间以单键相连的直链或支链的烃基。烷基优选 C_{1-4} 或者 C_{1-6} 的烷基。 C_{1-4} 烷基”表示具有 1、2、3 或 4 个碳原子的直链或支链的烷基。 C_{1-4} 烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基。“ C_{1-6} 烷基”表示具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的直链或支链的烷基。 C_{1-6} 烷基的实例包括但不限于：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、正己基。

术语“卤代烷基”是指其中一个或多个氢原子被卤原子取代的烷基。 C_{1-4} 卤代烷基的实例包括但不限于三氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、2,2,2-三氯乙基。

术语“烷氧基”是指烷基-O-，其中烷基如前文所定义，其包括 C_{1-4} 烷氧基或者 C_{1-6} 烷氧基。 C_{1-4} 烷氧基可理解为“ C_{1-4} 烷基-O-”，其实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基。 C_{1-6} 烷氧基可理解为“ C_{1-6} 烷基-O-”，其实例除了前述 C_{1-4} 烷氧基的具体实例以外，还包括但不限于正戊氧基、新戊氧基、正己基氧基等。

术语“卤代烷氧基”是指其中一个或多个氢原子被卤原子取代的烷氧基。 C_{1-4} 卤代烷氧基的实例包括但不限于三氟甲氧基、三氯甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基。

术语“环烷基”是指碳原子与碳原子之间以单键相连而形成的环状饱和的单环或多环烷基。其环 C 原子的 H 任选被氧代，即环中的“-CH₂-”任选地被氧代以形成“-C(O)-”。3-6 元环烷基是指 3、4、5 或 6 元的环烷基，其具体实例包括但不限于：环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

术语“杂环烷基”是指其中 1 个或多个（例如 2、3 或 4 个）环碳原子被杂原子或杂原子团（即含有杂原子的原子团）取代的环烷基。所述环碳原子是指组成环状骨架结构的碳原子；所述杂原子是指有机化合物中除 C、H 以外的原子，例如氮原子(N)、氧原子(O)、硫原子(S)、磷原子(P)或硼原子(B)，所述杂原子如氮原

子和硫原子可以被氧化，以及所述氮原子可以被季铵化；所述杂原子团的实例包括但不限于-S(=O)₂-、-S(=O)-以及任选被取代的-NH-、-S(=O)(=NH)-、-C(=O)NH-、-C(=NH)-、-S(=O)₂NH-、S(=O)NH-或-NHC(=O)NH-等。3-6 元杂环烷基是指 3、4、5 或 6 元的杂环烷基，其具体实例包括但不限于氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、氮杂环戊烷基、氧杂环戊烷基、硫杂环戊烷基、哌嗪基、哌啶基、氧杂环己基、吗啉基、1,4 二氧六环基。

术语“组合物”意指包括包含指定量的各指定成分的产品，以及直接或间接从指定量的各指定成分的组合产生的任何产品。本领域技术人员可以通过改变本公开的药物组合物中各活性成分的实际剂量水平，以便所得的活性化合物量能有效针对具体患者、组合物和给药方式并得到所需的治疗反应。

术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指药学上可接受的酸或碱的盐，包括化合物与无机酸或有机酸形成的盐，以及化合物与无机碱或有机碱形成的盐。

术语“赋形剂”通常是指配制有效的药物组合物所需要的载体、稀释剂和/或介质。

术语“有效量”是指本公开的化合物或其药学上可接受的盐的以适用于任何医学治疗的合理效果/风险比治疗疾病或病症的量。构成“有效量”的本公开化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

本公开中，取代基中的“”表示该取代基与母体结构或其他片段的连接位置。取代基结构中出现破折号“-”用于指示取代基的连接点，例如-CH₃表示该基团通过 C 原子与母体结构或其他片段连接。“”和“”表示一个立体中心的绝对构型，即 R 或 S 构型。

在本公开中，由实线和虚线描绘的化学键“”表示单键或双键，可根据该化学键两端的原子的化合价在本领域技术人员公知的范围内进行判断。

在本公开中，所述的“异构体”包括几何异构体以及立体异构体，例如阻转异构体、顺反异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、及其外消旋混合物和其他混合物，所有这些混合物都属于本公开的范围之内。术语“对映异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。术语“互变异构体”是指官能团异构体的一种，其通过一个或多个双键位移而具有不同的氢的连接点，例如，酮和它的烯醇形式是酮-烯醇互变异构体。术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心，并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。术语“顺反异构体”是指分子中双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而存在的不同空间构型。术语“阻转异构体”由于单键旋转受到阻碍或旋转非常缓慢从而能够分离出来的立体异构体。

本公开化合物的立体异构体可以通过手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备。例如本公开某化合物的一种对映体，可以通过不对称催化技术或者手性助剂衍生技术制备得到。或者通过手性拆分技术，从混合物中得到单一立体构型的化合物。或者用手性起始原料，直接制备得到。本公开中的光学纯化化合物的分离通常是使用制备色谱法完成的，采用手性色谱柱，达到分离手性化合物的目的。

在本公开中，溶液浓度单位 M 表示 mol/L，mM 表示 mmol/L，nM 表示 nmol/L。溶液浓度单位 N 表示当量浓度，即 1 升溶液中所含溶质的克当量数来表示的叫当量浓度，用符号 N 表示。例如，1 升浓盐酸中含 12.0 克当量的盐酸(HCl)，则浓度为 12.0N。当量浓度=溶质的克当量数/溶液体积（升）。

在本公开中使用的化学缩写形式及其指代的化学名称如下：

化学缩写	化学名称
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
HOBt	1-羟基苯并三唑
EDCI	碳二亚胺
DIPEA	二异丙基乙胺
TCEP	三(2-羧乙基)膦盐酸盐
DME	乙二醇二甲醚

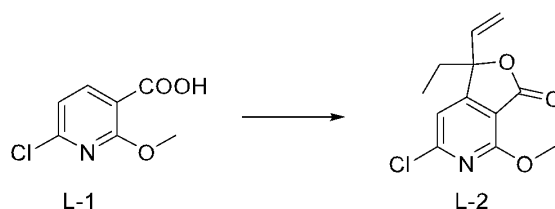
DMTMM	4-(4,6-二甲氧基三嗪)-4-甲基吗啉盐酸盐
MTBE	甲基叔丁基醚

实施例

下面通过具体的制备实施例和生物学实验进一步详细说明本公开，但是，应当理解，这些实施例和生物学实验仅仅是用于具体地说明之用，而不应将其理解为用于以任何形式限制本公开。本领域技术人员清楚，在下文中，如果未特别说明，所用的材料是本领域公知的，可以通过市场购买得到或者本领域技术人员根据已经公开文献或常规方法即可获得。除非另外说明，本公开的所有反应均在连续的磁力搅拌下，在干燥氮气或氩气气氛下进行，溶剂为干燥溶剂，其中：(i)温度以摄氏度(°C)表示，操作在室温下进行，所述室温一般指 15-35°C，优选 20-30°C，更优选 20-25°C；(ii)溶剂的去除采用旋转蒸发仪减压蒸发，浴温不高于 60°C；(iii)反应过程用薄层色谱法(TLC)跟踪；(iv)终产物具有满意的氢核磁共振光谱(¹H-NMR)和/或质谱(MS)数据。

实施例 1 化合物 1 的制备

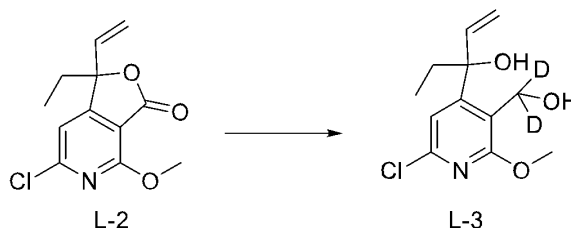
步骤 1:



将 86.4mL 2,2,6,6-四甲基哌啶加入到 3L 三口瓶中，加入 1L 无水四氢呋喃，体系降温至 -78°C，反应 15 分钟。加入 272mL 的 2.5M 正丁基锂的石油醚溶液，反应 30 分钟。将 32g 化合物 L-1 用 200mL 无水四氢呋喃溶解后，加入体系，反应 1 小时。将 50mL 1-戊烯-3-酮用 200mL 无水四氢呋喃溶解后，加入体系，反应 1 小时。TLC 监测反应完全后，加入 640mL 4N 盐酸，用乙酸乙酯萃取。合并有机相，饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥。体系真空浓缩后，经柱层析纯化得到 21g 化合物 L-2，收率：49%。ESI-MS m/z: 253.68, [M+H]⁺。

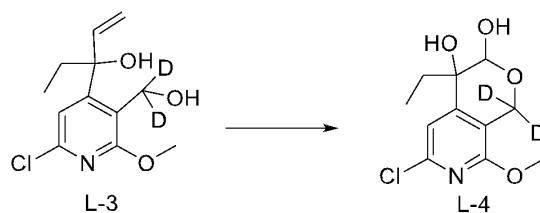
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (s, 1H), 6.13 (dd, J = 17.3, 10.6 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.73 (s, 2H), 2.04 (dt, J = 14.8, 7.3 Hz, 1H), 1.98 – 1.87 (m, 1H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

步骤 2



将 21g 化合物 L-2 加入到 1L 三口瓶中，加入 400mL 无水乙醇，体系降温至 0°C 后，加入 14.21g 硼氘化钠，搅拌 15 分钟，再升至室温反应 12 小时。TLC 监测反应完全，加入 30mL 1N 盐酸，二氯甲烷萃取，合并有机相，依次使用饱和碳酸氢钠水溶液洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥。体系真空浓缩后，经柱层析纯化得到 17g 化合物 L-3 为透明粘稠状液体，收率：80%。ESI-MS m/z: 259.73, [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (s, 1H), 6.13 (dd, J = 17.3, 10.6 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.73 (s, 2H), 2.04 (dt, J = 14.8, 7.3 Hz, 1H), 1.98 – 1.87 (m, 1H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

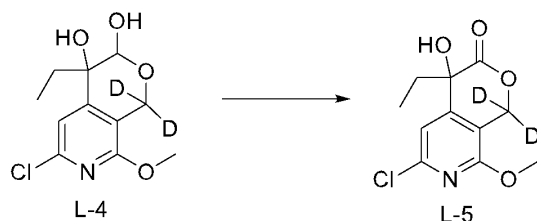
步骤 3:



将 2g 化合物 L-3 加入到 250mL 圆底烧瓶中, 加入 100mL 二氯甲烷, 体系降温至 -78℃, 在此条件下通入臭氧; TLC 监测反应完全后, 加入 0.5mL 二甲硫醚, 升至室温搅拌 30 分钟。体系真空浓缩后经柱层析纯化得到 1.9g 化合物 L-4, 收率: 95%。产物无需进一步分离纯化直接用于下一步反应。ESI-MS m/z : 261.70, $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (s, 1H), 5.19 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.21 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.64 (s, 1H), 1.80 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。

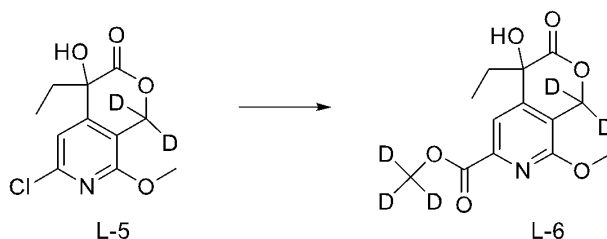
步骤 4:



将 12g 化合物 L-4 加入到 1L 单口瓶中, 加入 240mL 二氯甲烷, 搅拌 30 分钟, 体系降温至 0℃。加入 286mg 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物, 616mg 碳酸氢钠, 654mg 溴化钾, 18mL 水, 搅拌 15 分钟。加入 120mL 次氯酸钠水溶液 (>7.5 wt%), 反应 30 分钟。TLC 监测反应完全, 加入 12g 亚硫酸氢钠, 二氯甲烷萃取; 合并有机相, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。体系真空浓缩后, 经柱层析纯化得到 6.6g 化合物 L-5, 收率: 55%。ESI-MS m/z : 259.68, $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.64 (s, 1H), 1.79 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

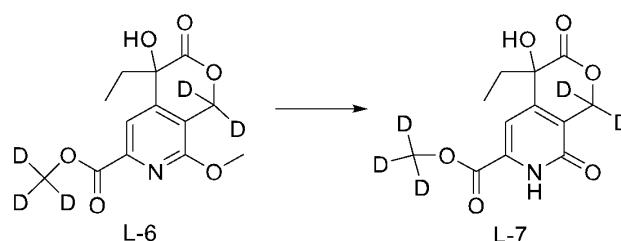
步骤 5:



一氧化碳氛围下, 将 3g 化合物 L-5 加入到 100mL 三口瓶中, 加入 286mg 1,3-双(二苯基膦)丙烷、2.4g 碳酸钾、129mg 醋酸钨、15mL N,N-二甲基甲酰胺、30mL 氘代甲醇, 体系升温至 65℃ 反应 12 小时。TLC 监测反应完全, 加入 20mL 1N 盐酸, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。体系真空浓缩后, 经柱层析纯化得到 1.33g 化合物 L-6, 收率: 40%。ESI-MS m/z : 286.29, $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 3.71 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 0.96 (td, $J = 7.3, 1.9$ Hz, 3H)。

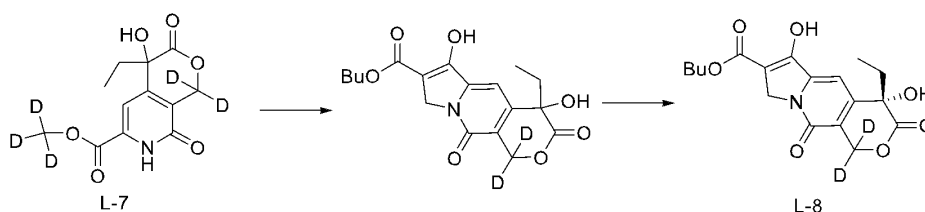
步骤 6:



将 1g 化合物 L-6 加入到 50mL 双口瓶中, 加入 1.05g 碘化钠、10mL 乙腈, 体系降温至 0℃, 搅拌 30 分钟。加入 0.89mL 三甲氯硅烷, 体系升温至室温反应 12 小时; TLC 监测反应完全, 加入 40mL 水, 1mL 饱和亚硫酸氢钠水溶液, 搅拌 1 小时, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥。体系真空浓缩后, 经柱层析

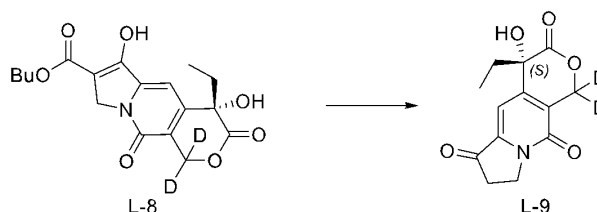
纯化得到 800mg 化合物 L-7, 收率: 84%。ESI-MS m/z : 272.27, $[M+H]^+$ 。

步骤 7:



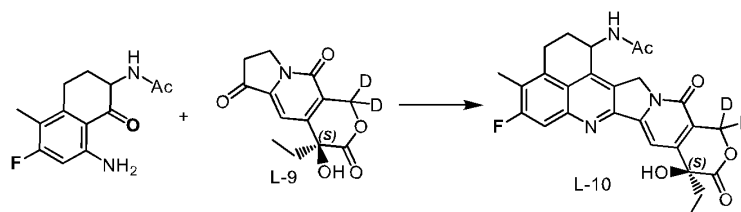
将 620mg 化合物 L-7 加入到 25mL 双口瓶中, 加入 1.48g 碳酸铯、8mL 二甲亚砜、1.67mL 丙烯酸叔丁酯, 体系升温至 50℃ 反应 12 小时; TLC 监测反应完全, 加入 1mL 浓盐酸, 加入 40mL 水, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥。体系真空浓缩后, 经制备 SPC 手性分离 (仪器型号: SFC-350 (Waters), 色谱柱: AS 25*250mm, 10um, 流动相: CO₂/MeOH=65/35, 流速: 200 ml/min) 得到 468mg 化合物 L-8, 收率: 55%。ESI-MS m/z : 365.38, $[M+H]^+$ 。

步骤 8:



将 200mg 化合物 L-8 加入到 10mL 单口瓶中, 加入 5mL 甲苯、0.5mL 三氟醋酸, 体系升温至 110℃ 反应 2 小时; TLC 监测反应完全, 体系真空浓缩后, 经柱层析纯化得到 140mg 化合物 L-9, 收率: 98%。ESI-MS m/z : 265.26, $[M+H]^+$ 。

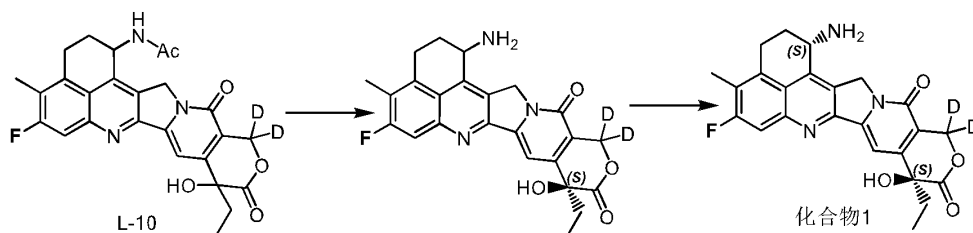
步骤 9:



将 300mg 化合物 L-9 加入到 25mL 单口瓶中, 加入 266mg N-(5-甲基-6-氟-8-氨基-1-氧代-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙酰胺、9mL 甲苯、770mL 邻甲酚、133mg 对甲苯磺酸吡啶盐。体系升温至 110℃ 反应 18 小时;

TLC 监测反应完全，体系真空浓缩后，经柱层析纯化（二氯甲烷：甲醇=10：1）得到 443mg 化合物 L-10，收率：81%。

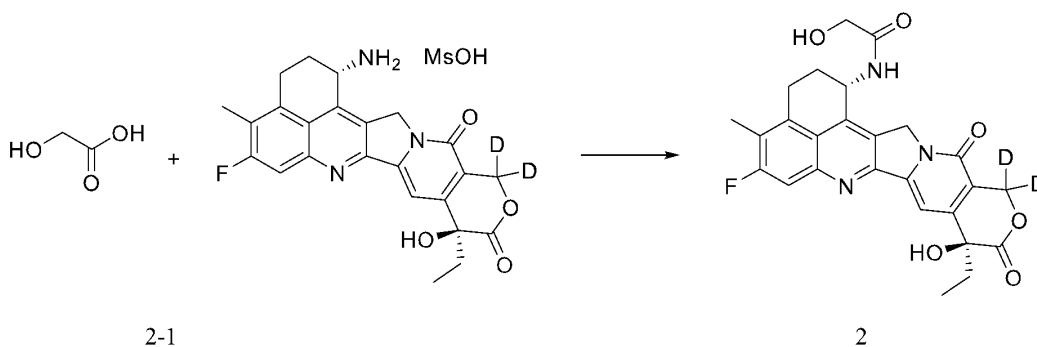
步骤 10：



5 将 443mg 中间体化合物 L-10 加入到 25mL 单口瓶中，加入 7mL 纯净水、2.2mL 甲磺酸，置换体系为氮气氛围。体系升温至 85℃ 反应 10 小时；TLC 监测反应完全，体系真空浓缩后，经柱层析纯化（二氯甲烷：甲醇）得到 141mg 化合物 1，收率：35%。ESI-MS m/z : 437.47, $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.20 – 7.06 (m, 2H), 5.42 – 5.14 (m, 5H), 3.30 (dd, J = 18.1, 4.0 Hz, 1H), 3.06 – 2.91 (m, 1H), 2.69 (s, 2H), 2.62 – 2.47 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.80 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 0.79 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

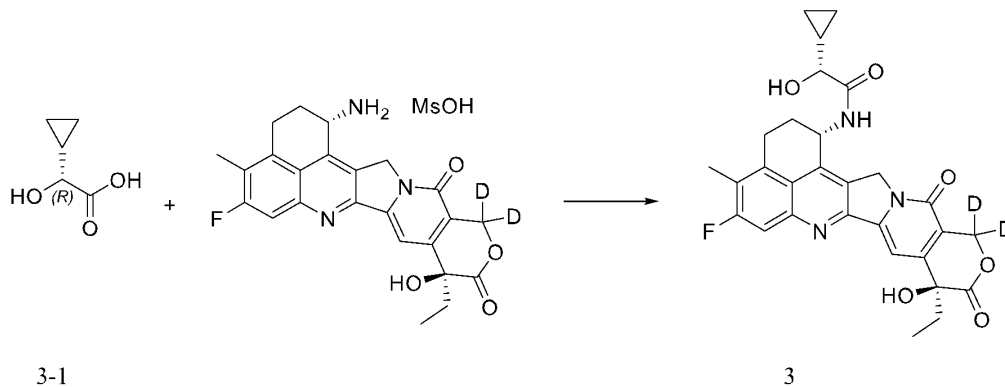
10 实施例 2 化合物 2 的制备



向无水硫酸钠 (2.25eq)、2-肟乙酸乙酯 (2.25eq)、2-羟基乙酸 (1.45eq)，化合物 1 的甲磺酸盐 (100mg) 的混合物中加入水 2.4 mL 和四氢呋喃 3.0 mL，室温搅拌 15 分钟后，加入 N-甲基吗啉 (1.10eq)，室温搅拌 15 分钟后，加入 EDCI (2eq)，室温搅拌 3 小时。HPLC 监测化合物 1 反应完全，过滤，滤饼晾干后，使用硅胶柱层析分离纯化 (DCM:MeOH)，得到标题化合物。

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.58 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.49 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.20 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.28 – 3.05 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.29 – 2.11 (m, 2H), 1.96 – 1.78 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 496.1。

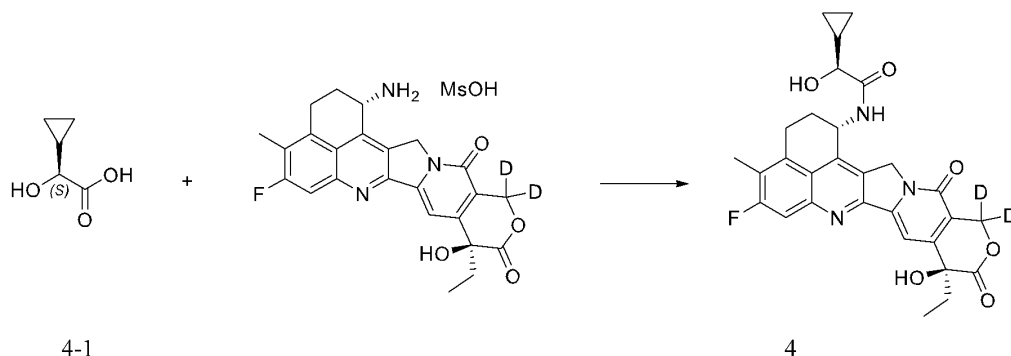
20 实施例 3 化合物 3 的制备



参照实施例 2 的制备方法, 以 (R)-2-环丙基-2-羟基乙酸为原料, 制备得到 52mg 化合物 3, 收率 52%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.52 (s, 0H), 5.58 – 5.48 (m, 1H), 5.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.21 (q, J = 19.0 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 11.2, 5.7 Hz, 3H), 2.39 (s, 4H), 2.22 – 2.12 (m, 3H), 1.86 (dt, J = 14.3, 7.1 Hz, 2H), 1.14 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.38 (dd, J = 20.9, 5.6 Hz, 4H). MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 536.2。

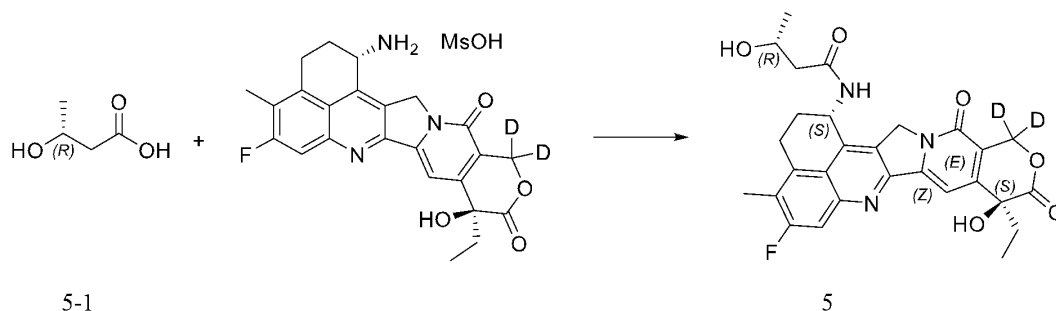
实施例 4 化合物 4 的制备



参照实施例 2 的制备方法, 以 (S)-2-环丙基-2-羟基乙酸为原料, 制备得到 54mg 化合物 4, 收率 54%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.58 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.35 – 5.06 (m, 2H), 3.60 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.17 (q, J = 17.2 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.16 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.85 (dq, J = 14.2, 7.1 Hz, 2H), 1.24 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.59 – 0.32 (m, 4H). MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 536.2。

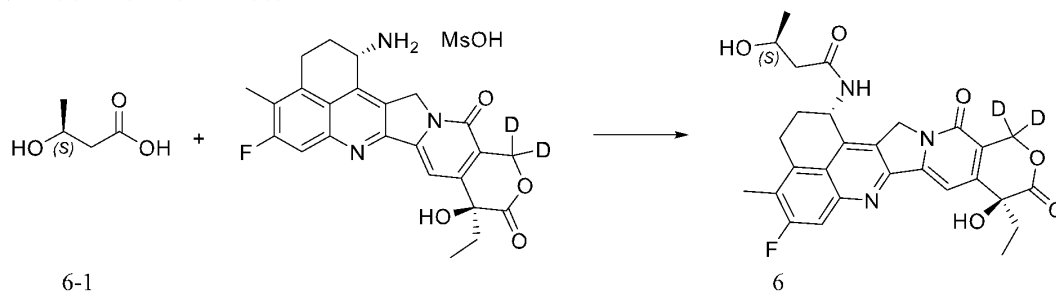
实施例 5 化合物 5 的制备



参照实施例 2 的制备方法, 以 (R)-3-羟基丁酸为原料, 制备得到 55mg 化合物 5, 收率 56%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.55 (dt, J = 9.3, 5.0 Hz, 1H), 5.29 – 5.12 (m, 2H), 4.66 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.05 (dt, J = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 3.25 – 3.09 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.33 – 2.17 (m, 2H), 2.13 (dd, J = 10.7, 5.4 Hz, 2H), 1.86 (hept, J = 7.1 Hz, 2H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 524.2。

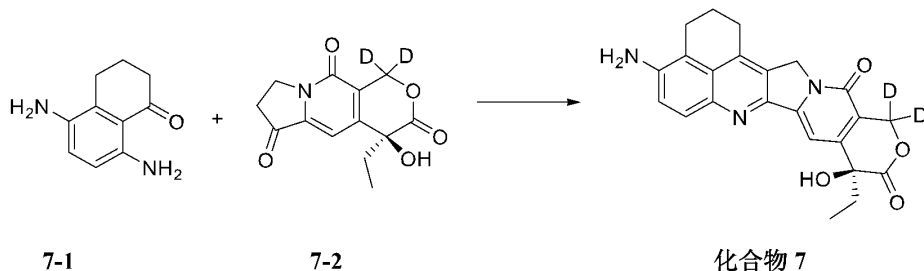
实施例 6 化合物 6 的制备



参照实施例 2 的制备方法, 以 (S)-3-羟基丁酸为原料, 制备得到 51mg 化合物 6, 收率 52%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.41 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.57 (dt, $J=8.8, 4.5$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J=2.7$ Hz, 2H), 4.64 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.05 (dt, $J=11.9, 6.1$ Hz, 1H), 3.16 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.32–2.17 (m, 2H), 2.17–2.04 (m, 2H), 1.86 (hept, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.08 (d, $J=6.1$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J=7.3$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 524.2。

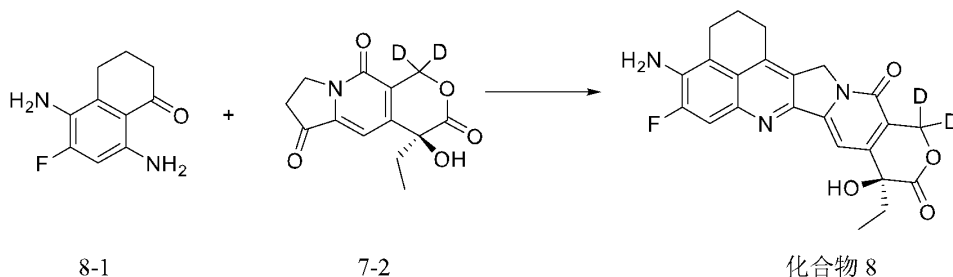
实施例 7 化合物 7 的制备



将化合物 7-1 (87mg, 1eq)、化合物 7-2 (144mg, 1.1eq)、对甲苯磺酸吡啶盐 (50mg, 0.4eq)、乙酸 (2.6mL, 30V), 甲苯 (2.6mL, 30V), 投入反应瓶中, 110°C 反应 18 小时, TLC 监测反应完全, 旋除溶剂, 使用硅胶柱层析分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇), 得到 123mg 化合物 7, 收率 61%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.72 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.04 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.08–1.95 (m, 2H), 1.85 (hept, $J=7.1$ Hz, 2H), 0.88 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 406.1。

实施例 8 化合物 8 的制备

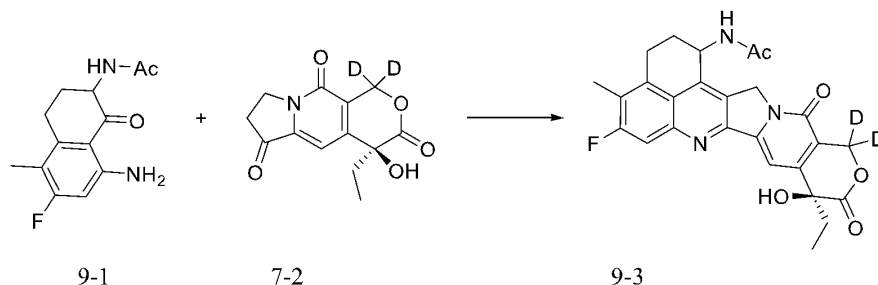


参照实施例 7 的制备方法, 以化合物 8-1、7-2 为起始原料制备得到 127mg 化合物 8, 收率 60%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.41 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.57 (dt, $J=8.8, 4.5$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J=2.7$ Hz, 2H), 4.64 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.05 (dt, $J=11.9, 6.1$ Hz, 1H), 3.16 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.32–2.17 (m, 2H), 2.17–2.04 (m, 2H), 1.86 (hept, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.08 (d, $J=6.1$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J=7.3$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 424.1。

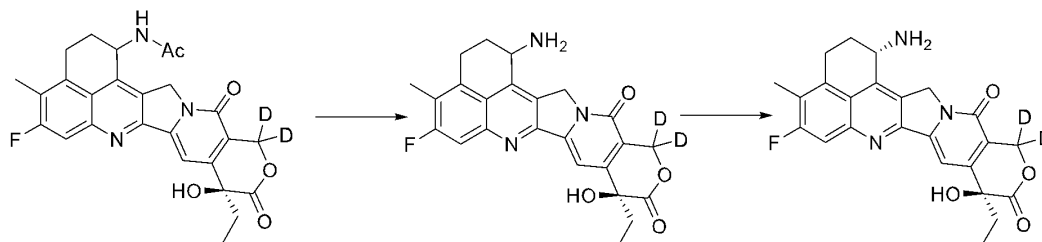
实施例 9 化合物 9 的制备

步骤 1:



将 250 mg 化合物 9-1、300mg 化合物 7-2，7.5 mL 乙酸，7.5 mL 甲苯，68 mg 对甲苯磺酸吡啶盐加入到 50 mL 单口瓶中，110℃反应 18 小时。TLC 监测反应完全，减压蒸出溶剂，使用硅胶柱层析分离纯化 (DCM:MeOH)，得到 386 mg 化合物 9-3，收率：81%。MS (ESI) m/z $[M+H]^+$:480.2。

步骤 2:



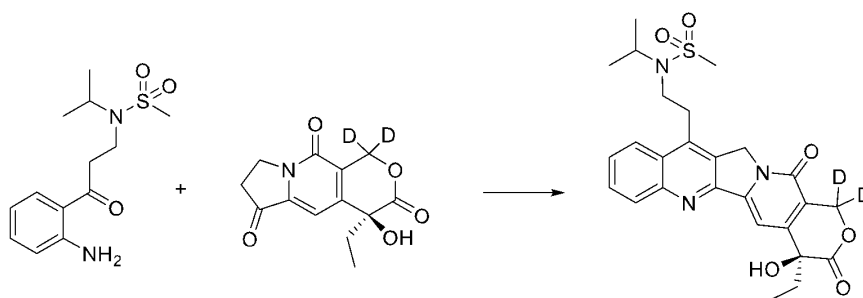
9-3

化合物 9

将 380 mg 化合物 9-3 加入到 100 mL 单口瓶中，加入 7.6 mL 纯净水、3.8 mL 甲磺酸，氮气保护下，85℃反应 10 小时。TLC 监测反应完全，降至室温，加入甲醇 22.8 mL，室温搅拌 2 小时，过滤，得粗品，使用硅胶柱层析分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇)，得到 148 mg 化合物 9，收率：35%。

1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.20–7.06 (m, 2H), 5.42–5.14 (m, 5H), 3.30 (dd, J = 18.1, 4.0 Hz, 1H), 3.06–2.91 (m, 1H), 2.69 (s, 2H), 2.62–2.47 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.80 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 0.79 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 438.2。

实施例 10 化合物 10 的制备



10-1

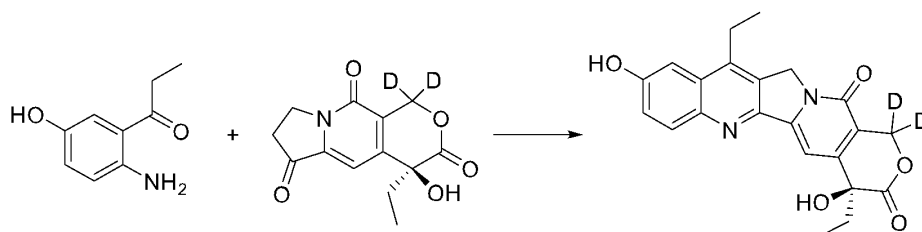
7-2

化合物 10

参加实施例 9 的制备方法，以化合物 10-1、化合物 7-2 为原料，制备得到 70mg 化合物 10，收率 34%。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.93–7.84 (m, 1H), 7.79 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.98 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.50 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.42–3.35 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.88 (hept, J = 7.3 Hz, 2H), 1.15 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 514.2。

实施例 11 化合物 11 的制备



11-1

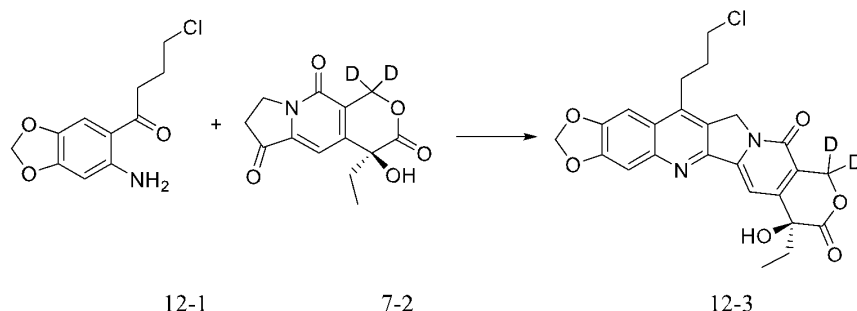
7-2

11

参加实施例 9 的制备方法，以化合物 11-1、化合物 7-2 为原料，制备得到 80mg 化合物 11，收率 37%。

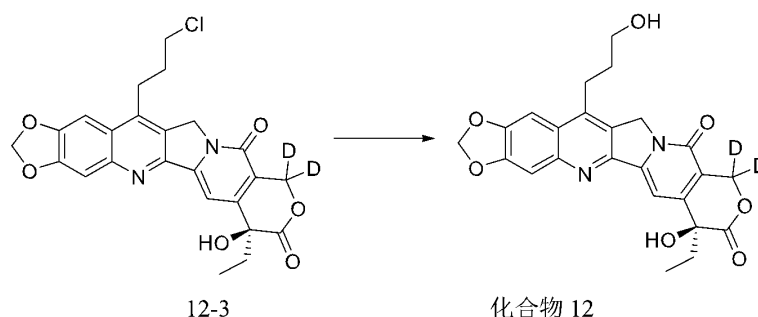
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 0.88 (t, J = 7.25 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.85 (m, 2H), 3.11 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.41 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 10.3 (s, 1H). MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 395.1.

实施例 12 化合物 12 的制备



将 255mg 化合物 12-1、300mg 化合物 7-2、7.5 mL 乙酸、7.5 mL 甲苯、68 mg 对甲苯磺酸吡啶盐加入到 50 mL 单口瓶中，110°C 反应 18 小时。TLC 监测反应完全，减压蒸出溶剂，使用硅胶柱层析分离纯化 (DCM: MeOH)，得到 330mg 化合物 12-3，收率：70%。

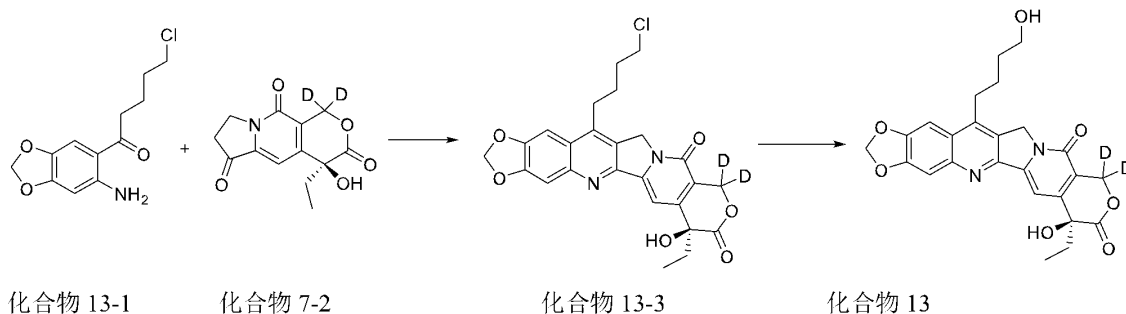
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.30 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.81 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.22 (s, 2H), 1.98 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 471.1。



将中间体化合物 12-3 300mg，溶于 10% 硫酸 15mL，110°C 反应 48 小时。TLC 监测反应完全，加入饱和碳酸钠水溶液调至中性，二氯甲烷萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得粗产品，使用硅胶柱层析分离纯化 (DCM: MeOH)，得到 89mg 化合物 12，收率：31%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.28 (s, 2H), 5.32-5.19 (m, 2H), 3.51-3.46 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 4H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 453.2。

实施例 13 化合物 13 的制备

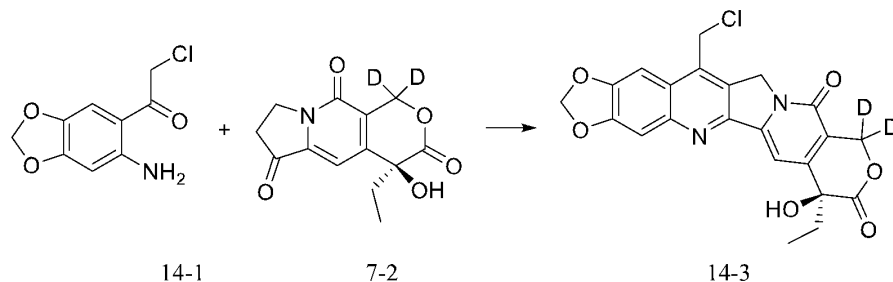


参照实施例 12 的制备方法, 以化合物 13-1、化合物 7-2 为原料, 制备得到 74mg 化合物 13, 两步收率: 16%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 (s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.28 (s, 2H), 5.32-5.19 (m, 2H), 3.51-3.46 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 2H), 1.94 – 1.76 (m, 6H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 467.2。

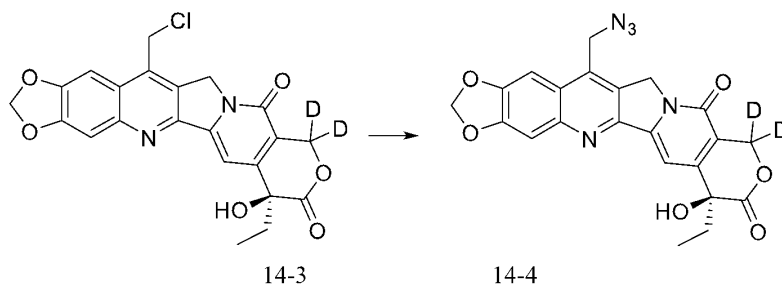
实施例 14 化合物 14 的制备

步骤 1:



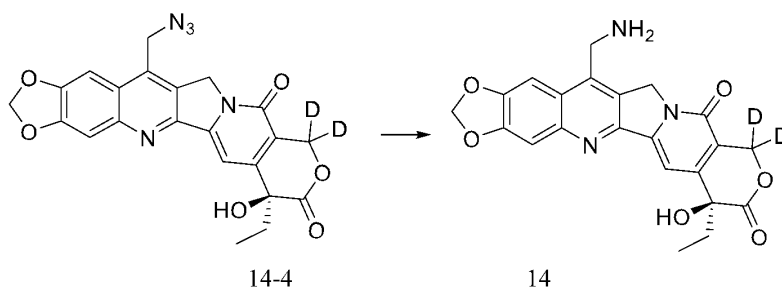
将 213mg 化合物 14-1、300 mg 化合物 7-2、7.5 mL 乙酸、7.5 mL 甲苯、68 mg 对甲苯磺酸吡啶盐加入到 50 mL 单口瓶中, 110°C 反应 18 小时。TLC 监测反应完全, 旋除溶剂, 使用硅胶柱层析分离纯化 (DCM:MeOH), 得到 300mg 化合物 14-3, 收率: 68%。MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 443.1。

步骤 2:



将 300 mg 化合物 14-3 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 3mL, 加入叠氮化钠 (48mg, 1.1eq), 80°C 反应 16 小时, TLC 监测反应完全, 降至室温, 加水 18mL, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 水洗, 有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 旋干, 得到 186mg 化合物 14-4 粗品, 收率 63%。MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 436.1。

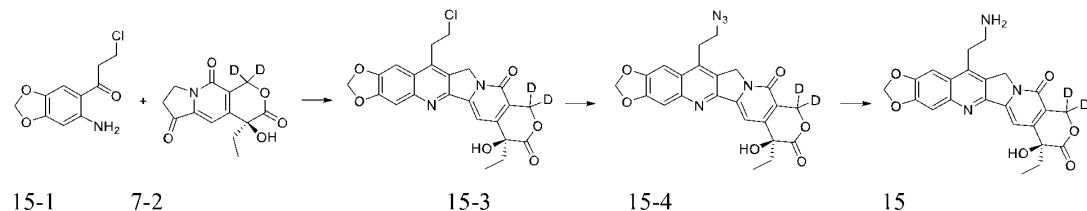
步骤 3:



将 186 mg 化合物 14-4 溶于 4 mL 四氢呋喃中, 加入三苯基膦 (134mg, 1.2eq), 室温搅拌 4 小时, TLC 监测反应完全, 向反应体系中加入盐酸 (4M, 1mL), 55° C 反应 16 小时, 减压浓缩, 使用反相柱(SEPA FLASH SW025, Spherical C18, 20-45 μm , 100Å, 流动相 A: 0.05%甲酸/水, 流动相 B: 乙腈; 流动相 A: 流动相 B = 40: 60, 流速 20mL/min) 分离纯化, 得到 63 mg 化合物 14, 收率: 35%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.28 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.70 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.86 (tt, J = 14.2, 6.1 Hz, 2H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 424.1。

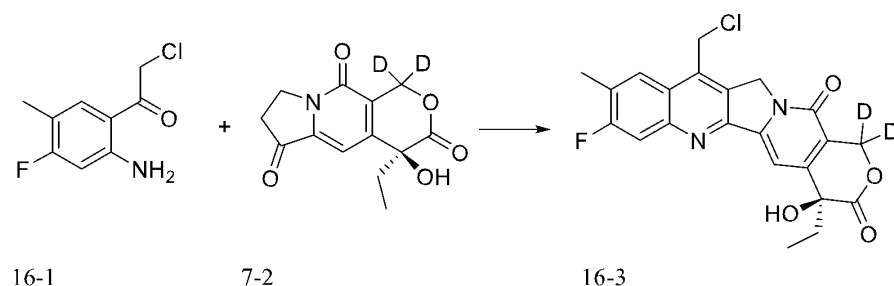
实施例 15 化合物 15 的制备



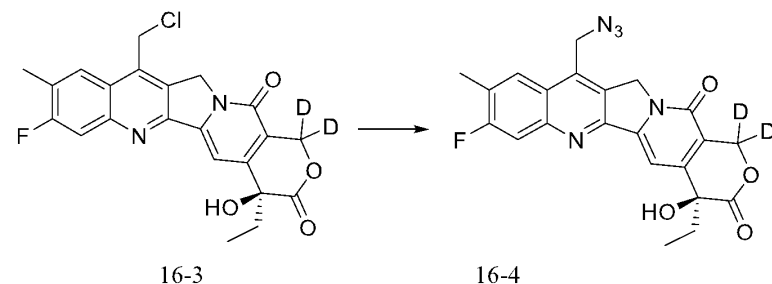
参照实施例 14 的制备方法, 以化合物 15-1、7-2 为起始原料, 制备得到 50mg 化合物 15, 三步收率 11%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.28 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.51-3.46 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 2H), 1.86 (tt, J = 14.2, 6.1 Hz, 2H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 438.2。

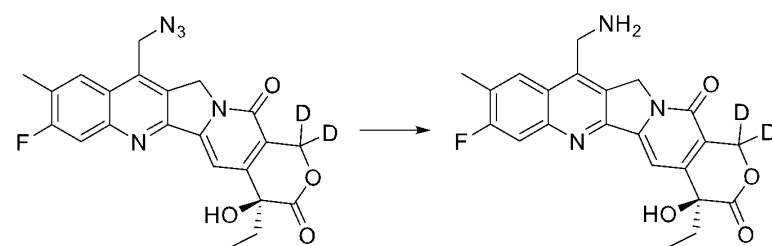
实施例 16 化合物 16 的制备



将 1 g 化合物 16-1、1.5 g 化合物 7-2、30 mL 乙酸, 30 mL 甲苯, 340 mg 对甲苯磺酸吡啶盐加入到 250 mL 单口瓶中, 110°C 反应 18 小时。TLC 监测反应完全, 旋除溶剂, 使用硅胶柱层析分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇), 得目标中间体化合物 16-3 1.6 g, 收率: 75%。MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 431.1。



将化合物 16-3 1.6 g 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 16 mL, 加入叠氮化钠 (256 mg, 1.1eq), 80°C 反应 16 小时, TLC 监测反应完全, 降至室温, 加水 96 mL, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 水洗, 有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 旋干, 得到化合物 16-4 粗品 1.1 g, 收率 68%。MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 438.2。



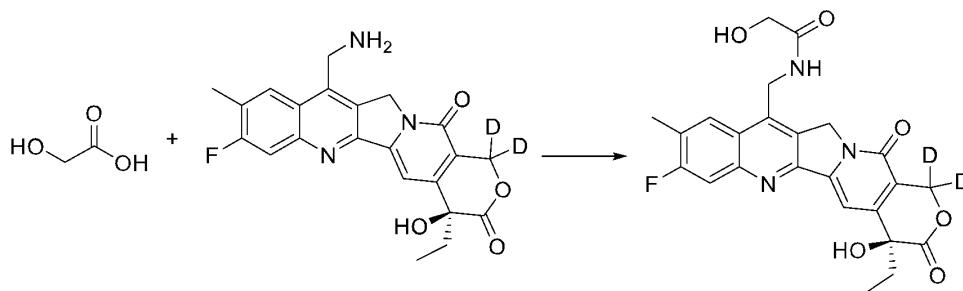
16-4

16

将化合物 16-4 1.1 g 溶于四氢呋喃 22 mL, 加入三苯基膦 (0.79 g, 1.2eq), 室温搅拌 4 小时, TLC 监测反应完全, 向反应体系中加入盐酸 (4 M, 5 mL), 55° C 反应 16 小时, 减压浓缩, 使用反相柱分离纯化 (仪器型号 SEPA FLASH SW025, 色谱柱: Spherical C18, 20-45 μ m, 100Å, 流动相 A: 0.05%甲酸/水, 流动相 B: 乙腈; 流动相 A: 流动相 B = 45: 55, 流速 20mL/min), 得到 0.58 g 化合物 16, 收率: 56%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (s, 3H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.70 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.88 (hept, J = 7.1 Hz, 2H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (ESI) m/z [M+H] $^+$: 412.2。

实施例 17 化合物 17 的制备



2-1

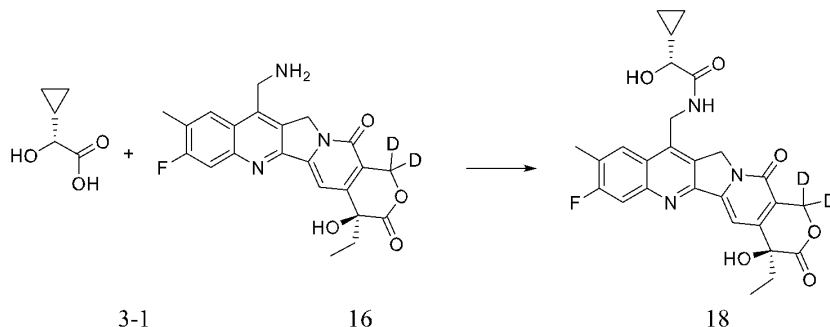
16

17

向无水硫酸钠 (2.25eq)、2-羟基乙酸 (1.45eq) 和化合物 16 (100mg) 的混合物中加入水 2.4 mL 和四氢呋喃 3.0 mL, 室温搅拌 15 分钟后, 加入 N-甲基吗啉 (1.10eq), 室温搅拌 15 分钟后, 加入 EDCI (2eq), 室温搅拌 3 小时。HPLC 监测化合物 16 反应完全, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋除溶剂, 使用硅胶柱层析分离纯化 (DCM:MeOH), 得到 82mg 化合物 17, 收率 72%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.58 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.49 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.20 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.96 – 1.78 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z [M+H] $^+$: 470.2。

实施例 18 化合物 18 的制备



3-1

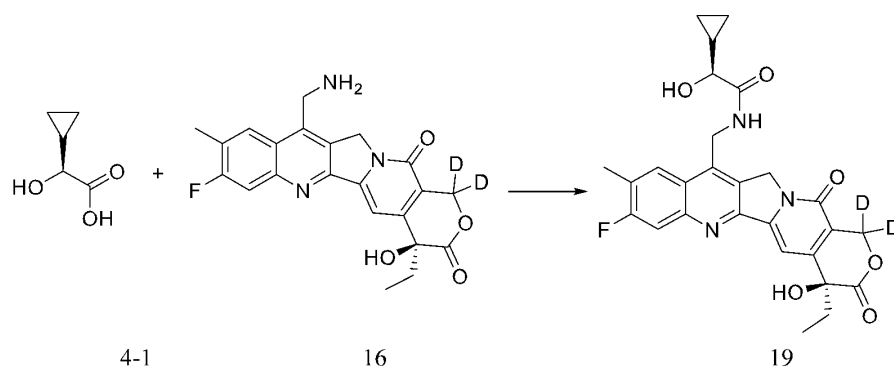
16

18

参照实施例 17 的制备方法, 以化合物 3-1、化合物 16 为起始原料, 制备得到 78mg 化合物 18, 收率 63%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.52 (s, 0H), 5.58 – 5.48 (m, 1H), 5.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.21 (q, J = 19.0 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.39 (s, 4H), 1.86 (dt, J = 14.3, 7.1 Hz, 2H), 1.14 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.38 (dd, J = 20.9, 5.6 Hz, 4H). MS (ESI) m/z [M+H] $^+$: 510.2。

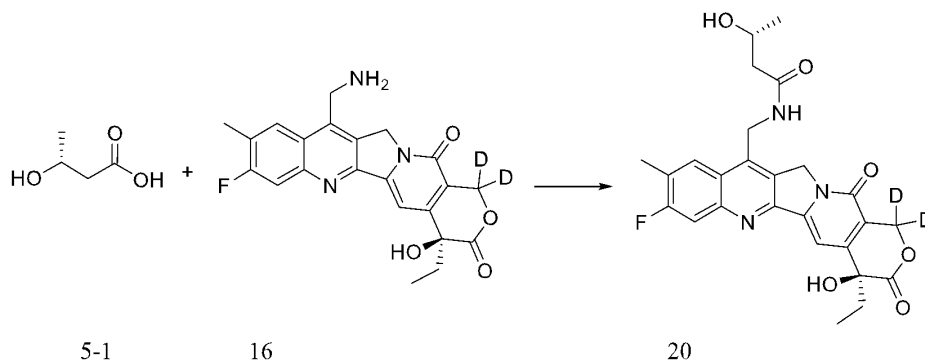
实施例 19 化合物 19 的制备



参照实施例 17 的制备方法, 以化合物 4-1、化合物 16 为起始原料, 制备得到 74mg 化合物 19, 收率 60%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.58 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.35 – 5.06 (m, 2H), 3.60 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.85 (dq, J = 14.2, 7.1 Hz, 2H), 1.24 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.59 - 0.32 (m, 4H). MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 510.2。

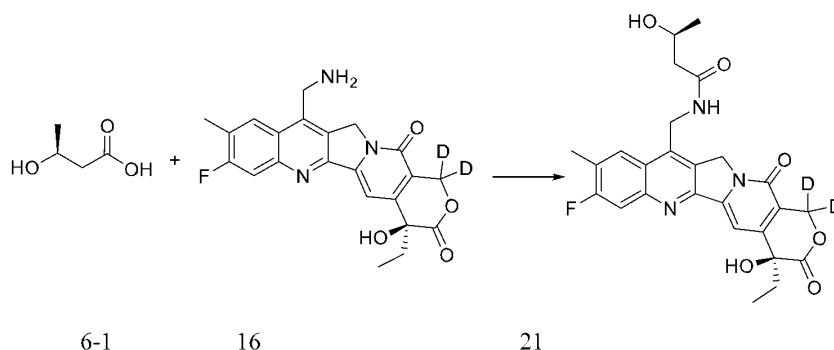
实施例 20 化合物 20 的制备



参照实施例 17 的制备方法, 以化合物 5-1、化合物 16 为起始原料, 制备得到 70mg 化合物 20, 收率 58%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.55 (dt, J = 9.3, 5.0 Hz, 1H), 5.29 – 5.12 (m, 2H), 4.66 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.05 (dt, J = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.13 (dd, J = 10.7, 5.4 Hz, 2H), 1.86 (hept, J = 7.1 Hz, 2H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 498.2。

实施例 21 化合物 21 的制备



参照实施例 17 的制备方法，以化合物 6-1、化合物 16 为起始原料，制备得到 75mg 化合物 21，收率 62%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.57 (dt, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.05 (dt, J = 11.9, 6.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.17–2.04 (m, 2H), 1.86 (hept, J = 7.1 Hz, 2H), 1.08 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 498.2。

生物活性试验

1、本公开载荷化合物的体外抗肿瘤活性检测

试验目的：为了检测本公开中的化合物对NCI-N87（人胃癌细胞）、Calu-3（人肺腺癌细胞）、MDA-MB-453（人乳腺癌细胞）、KPL-4（人乳腺癌细胞）、或MDA-MB-468（人乳腺癌细胞）的体外抑制活性。

取对数生长期的肿瘤细胞 NCI-N87（来源：ATCC，货号：CRL-5822）、Calu-3（来源：ATCC，货号：HTB-55）、MDA-MB-453（来源：ATCC，货号：HTB-131）、KPL-4（来源：南京科佰生物，货号：CBP60379）或 MDA-MB-468（来源：ATCC，货号：HTB-132），按照 5000 细胞/孔的数量加入细胞板中，将细胞板放于 37℃，5% CO₂ 细胞培养箱中孵育 12-16h。每孔加入 100μl 样品（以 10μM 起始，4 倍稀释，10 个浓度），轻轻摇匀后放入培养箱中孵育。孵育 48h 后加入 70 μL CellTiter-Glo™（Promega，货号：G7572）工作液，轻轻摇晃以裂解细胞，于酶标仪上读板。细胞增殖抑制率计算公式：细胞增殖抑制率=（1-样品孔/对照孔）×100%。使用 GraphPad Prism 8.0 软件，以样品浓度的 Log 值为横坐标，以 Cytotoxicity%为纵坐标作图，并对数据进行 Nonlinear regression (curve fit) 分析，获得各样品的 IC₅₀ 值，具体结果见表 1-1 和表 1-2。

表 1-1 本公开化合物的体外活性测试结果

化合物	NCI-N87	Calu-3	MDA-MB-453	MDA-MB-468
	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
2	7.17	27.15	114.5	0.98
3	4.37	17.13	40.27	0.97
4	4.06	19.32	55.34	0.88
5	9.18	32.9	94.6	1.3
6	13.35	46.63	121.1	3.11

表 1-2 本公开化合物的体外活性测试结果

化合物	NCI-N87	KPL-4	MDA-MB-468
	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
12	7.29	7.05	1.7

实验结果表明，本公开化合物对 NCI-N87、Calu-3、MDA-MB-453、KPL-4 或 MDA-MB-468 具有明显的增殖抑制活性。

2、本公开化合物在小鼠中的药物代谢动力学

实验目的：为了评估本公开中的化合物在小鼠中的代谢动力学特征。

取 Balb/c 小鼠，以 12 只/组，雌雄各半，随机分组，单次注射样品（制剂 A 为：5%DMSO+95%（15% 磺丁基-β-环糊精-生理盐水），制剂 B 为：5%DMSO-10%Solutol HS 15-85%生理盐水，根据剂量稀释），交叉采点，分别于给药前和给药后 5min，30min，1h，2h，4h，6h，8h，10h，24h 采集血浆，用 LC-MS 方法检测血浆中样品浓度，计算药物代谢动力学参数见表 2-1。

表 2-1 本公开化合物在小鼠中的 PK 参数

化合物	小鼠 PK (IV, 3 mpk)		
	T _{1/2} (h)	C _{max} (ng/ml)	制剂

Dxd	1.17	521	A
2	0.455	449	A
3	0.607	4305	B
5	0.674	3515	B
6	0.679	2582.5	B

实验结果说明本公开的化合物在小鼠中具有较短的体内半衰期，当其作为 ADC 的载荷化合物时，所述 ADC 在体内出现载荷脱落时能够被较快地清除，具有更好的体内安全性。

3、本公开化合物在大鼠中的药物代谢动力学

实验目的：评估本公开中的化合物在大鼠中的代谢动力学特征。

5 取 SD 大鼠（北京维通利华实验动物技术有限公司），以 6 只/组，雌雄各半，随机分组，单次注射样品（制剂 A 为：5%DMSO+95%（15%磺丁基-β-环糊精-生理盐水），根据剂量稀释），交叉采点，分别于给药前和给药后 5min，30min，1h，2h，4h，6h，8h，10h，24h 采集血浆，用 LC-MS 方法检测血浆中样品浓度，计算药物代谢动力学参数，结果见表 3-1。

表 3-1 本公开化合物在大鼠中的 PK 参数

化合物	大鼠 PK (IV, 3 mpk)				
	T _{1/2} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{inf} (h*ng/ml)	Cl (ml/h/kg)	制剂
Dxd	1.172	621.2	352.1	8629.5	A
2	0.661	406.2	217.7	14072.1	A

10 实验结果表明，本公开化合物在大鼠中也具有较短的体内半衰期和较快的体内清除率。

4、本公开化合物的体外血浆稳定性

取 398 μL 血浆，预热至 37℃ 共孵育 15 分钟。2 μL 样品溶液加入血浆中配置样品终浓度为 5 μM。上述溶液于 37℃ 共孵育，分别于 0、15、30、60 和 120 分钟取 50 μL 溶液加入 450 μL 冰的乙腈(含内标品)。溶液涡旋 10 分钟后，离心，通过 LC-MS/MS 方法检测底物原形的剩余含量。具体结果参见表 4-1。

15 表 4-1 本公开化合物的血浆稳定性

化合物	120 分钟时毒素原形剩余含量（相对于 0 分钟）	
	人血浆	CD1 小鼠血浆
Dxd	87.57%	95.42%
2	111.04%	102.54%
3	105.54%	104.97%
5	107.73%	96.02%
6	94.89%	105.93%

实验结果表明，本公开化合物具有良好的血浆稳定性。

5、本公开化合物在大鼠中的重复给药毒性实验

供试品配制：按照预定重量称取供试样品于玻璃瓶中；先加入 1 mL DMSO 混匀，待供试样品溶解后加入 1 mL Solutol HS-15，混匀后加入 8 mL 氯化钠注射液涡旋混匀，得到澄清透明溶液。

20 以 SD 大鼠（购自北京维通利华）为受试动物，连续 7 天尾静脉注射给予化合物 2 和阳性对照 Dxd，化合物 2 和阳性对照 Dxd 均设置 0.3 mg/kg、1.0 mg/kg 两个剂量。适应期每天进行 1 次笼旁观察；给药期，

所有动物上下午各进行 1 次临床观察。记录皮肤、被毛、眼（巩膜）耳、鼻、口腔、胸部、腹部、泌尿生殖部、四肢等部位，以及呼吸、运动、泌尿、排便（尿液及粪便颜色等）和行为改变等各方面的反应情况，记录主试验组动物每日称重数据；计划解剖的动物，解剖前测量临终体重（禁食）。并记录受试动物的摄食量情况。具体试验结果见表 5-1。

5表 5-1 本公开化合物在大鼠中的重复给药毒性实验结果

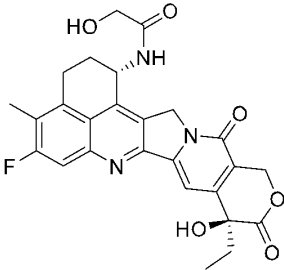
观察指标	试验结果	
	对照 Dxd 组	化合物 2 组
临床观察	主试验组+TK 组： Dxd: 0.3 mpk 剂量组 31%(5/16)动物给药后立即共济失调，其中 40%(2/5)恢复过程中死亡，其他大鼠逐渐恢复； Dxd: 1 mpk 剂量组 31%(5/16)动物给药后立即共济失调，其中 40%(2/5)恢复过程中死亡，其他大鼠逐渐恢复；	主试验组+TK 组： 化合物 2: 0.3 mpk 剂量组 13%(2/16)动物给药后立即共济失调，后逐渐恢复； 化合物 2: 1 mpk 剂量组 25%(4/16)动物给药后立即共济失调，后逐渐恢复；
	体重、摄食 体重增长缓慢/降低； 摄食量降低	同剂量下，化合物 2 和 Dxd 对大鼠体重及摄食量影响基本相当； 对于♀大鼠而言，同剂量下，化合物 2 组平均摄食量均高于对照组；

其中，♂表示雄性，♀表示雌性；

给药结束，于药后 D8 进行大体解剖，发现 Dxd 对照组死亡大鼠中部分动物肺脏局灶性/点状暗红色变色，而化合物 2 剂量组均未发现该病状。

上述实验数据说明，本公开的化合物 2 相对于阳性对照 Dxd 具有更低的体内毒性和更优的体内安全性。

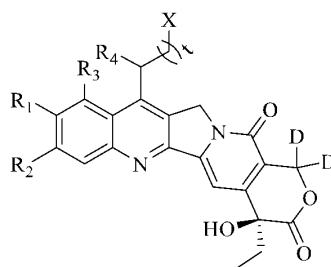
10在本公开中，对比化合物 Dxd 是指如下化合物，其可以根据已公开的文献 WO2014057687A 制备。



化合物 Dxd

权利要求

1、式 II 化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体：



5 其中，R₁ 选自 H、卤素、OH、SH、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基或 C₁₋₄ 烷氧基；

R₂ 选自 H、卤素、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基；

或者 R₁ 与 R₂ 环化为 -O-(CH₂)_m-O-，其中 m 选自 1、2 或 3；

R₃ 和 R₄ 各自独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基或 C₁₋₄ 卤代烷氧基；

10 或者 R₃ 与 R₄ 环化为 -(CH₂)_k-，其中 k 选自 1、2、3 或 4；

X 选自 H、OH、HO-CH(R₅)-(CH₂)_p-CO-NH-或-N(R₆)(R₇)，其中 p 选自 0、1 或 2；

R₅ 选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、3-6 元环烷基或 3-6 元杂环烷基；

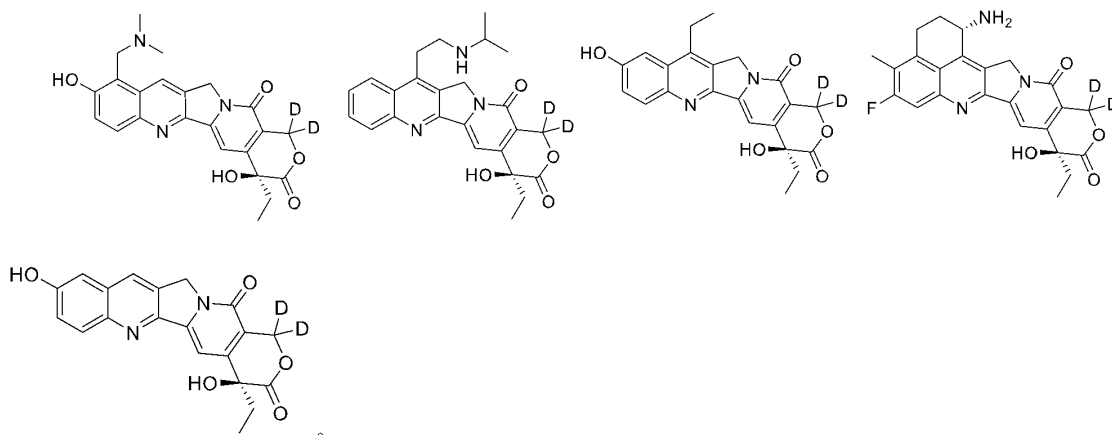
R₆ 选自 H、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基；

R₇ 选自 H 或 R₈-S(O)₂-；

15 R₈ 选自 C₁₋₄ 烷基；以及

t 选自 0、1、2、3、4 或 5；

且所述式 II 化合物不包括如下的任一化合物：



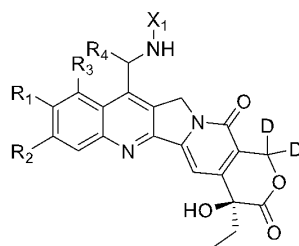
20 2、根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体，其中 R₁ 为 C₁₋₄ 烷基，并且 R₂ 为卤素；或者，R₁ 为甲基，并且 R₂ 为 F；或者 R₁ 为 H，并且 R₂ 为 H；或者 R₁ 与 R₂ 环化为 -O-CH₂-O-；或者，R₁ 为 NH₂，并且 R₂ 为 H 或卤素；或者，R₁ 为 NH₂，并且 R₂ 为 H 或 F。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体，其中 R₃ 为 H，并且 R₄ 为 H；或者 R₃ 为 H，并且 R₄ 为 C₁₋₄ 烷基；或者 R₃ 为 H，并且 R₄ 为甲基；或者 R₃ 与 R₄ 环化为 -CH₂-CH₂-。

25

4、根据权利要求 1-3 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体，其中 X 为 HO-CH(R₅)-(CH₂)_p-CO-NH-，并且 p 选自 0、1、2；或者 X 选自 OH 或 NH₂；或者 X 为 H，并且 t 为 0；或者 X 为-N(R₆)(R₇)。

5、根据权利要求 1-3 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体，其中所述式 II 化合物为式 IIa 化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体：



式 IIa

其中，R₁、R₂、R₃和 R₄如权利要求 1-3 中任一项所定义，并且 X₁选自 H、HO-CH(R₅)-(CH₂)_p-CO-，p 选自 0、1、2；R₅选自 H、C₁₋₄烷基、3-6 元环烷基或 3-6 元杂环烷基。

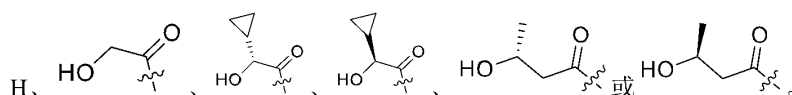
6、根据权利要求 5 所述的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体，其中 R₁选自甲基或甲氧基；或者 R₁为甲基。

7、根据权利要求 5 或 6 所述的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体，其中 R₂选自 F 或 Cl；或者 R₂为 F。

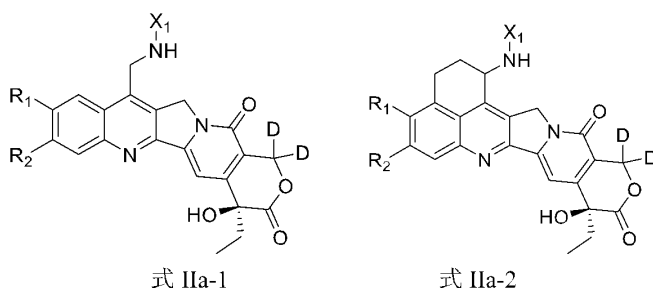
8、根据权利要求 5 所述的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体，其中 R₁为甲基，并且 R₂为 F。

9、根据权利要求 5-8 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体，其中 R₃与 R₄环化为-(CH₂)_k-，并且 k 为 2；或者 R₃为 H，并且 R₄为 H。

10、根据权利要求 5-9 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体，其中 X₁为 HO-CH(R₅)-(CH₂)_p-CO-，p 选自 0 或者 1，并且 R₅选自 H、C₁₋₄烷基或 3-6 元环烷基；或者，X₁为 HO-CH(R₅)-(CH₂)_p-CO-，p 选自 0 或 1，并且 R₅选自 H、甲基或环丙基；或者，X₁为 HO-CH(R₅)-CO-，并且 R₅选自 H 或 3-6 元环烷基；或者，X₁为 HO-CH(R₅)-CO-，并且 R₅选自 H 或环丙基；或者，X₁为 HO-CH(R₅)-CH₂-CO-，并且 R₅为 C₁₋₄烷基；或者，X₁为 HO-CH(R₅)-CH₂-CO-，并且 R₅为甲基；或者 X₁选自下列基团：



11、根据权利要求 5-10 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体，其中所述式 IIa 化合物选自式 IIa-1 化合物、式 IIa-2 化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体：

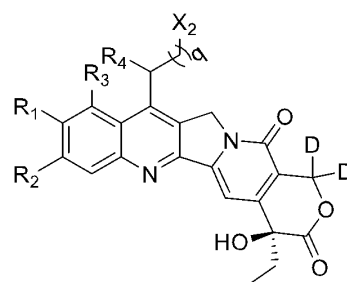


式 IIa-1

式 IIa-2

其中，R₁、R₂和 X₁如权利要求 5-8 和 10 中任一项所定义。

12、根据权利要求 1-3 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体，其中所述式 II 化合物为式 IIb 化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体：



式 IIb

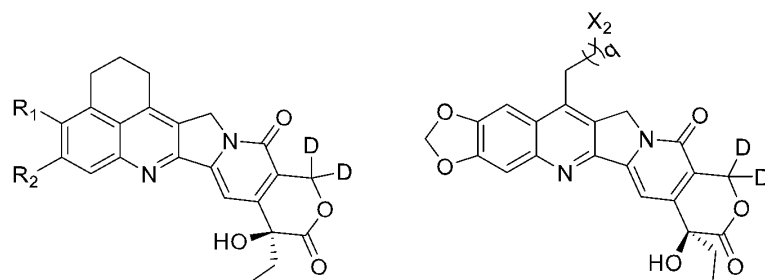
其中, R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如权利要求 1-3 中任一项所定义; X_2 选自 H、OH 或 $-N(R_6)(R_7)$; R_6 选自 H 或 C_{1-4} 烷基; R_7 选自 H 或 $R_8-S(O)_2-$; R_8 为 C_{1-4} 烷基; 并且 q 选自 0, 1, 2, 3, 4。

13、根据权利要求 12 所述的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体, 其中 R_1 选自甲基, 并且 R_2 选自 H、Cl、F; 或者 R_1 与 R_2 环化为 $-O-(CH_2)_m-O-$, 并且 m 选自 1 或 2。

14、根据权利要求 12 或 13 所述的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体, 其中 R_3 和 R_4 均为 H; 或者 R_3 为 H, 并且 R_4 为甲基。

15、根据权利要求 12-14 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体, 其中 X_2 选自 H 且 q 为 0; 或者, X_2 选自 OH 或 $-N(R_6)(R_7)$ 且 q 为 0, 1, 2, 3 或 4; 或者, X_2 选自 OH 或 $-N(R_6)(R_7)$, q 为 0, 1, 2, 3 或 4, R_3 与 R_4 均为 H, R_1 选自甲基且 R_2 选自 H、Cl 或 F, 或 R_1 与 R_2 环化为 $-O-(CH_2)_m-O-$, 其中 m 选自 1 或 2; 或者, X_2 选自 H、OH、 NH_2 或 $N(i-Pr)-S(O)_2-CH_3$ 。

16、根据权利要求 12-15 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体, 其中所述式 IIb 为式 IIb-1 化合物、式 IIb-2 化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体;

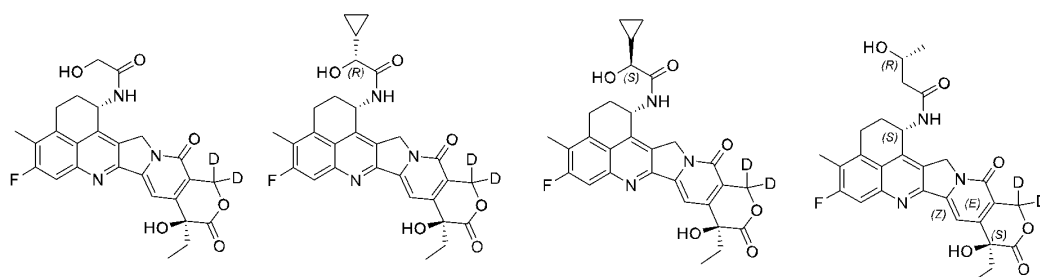


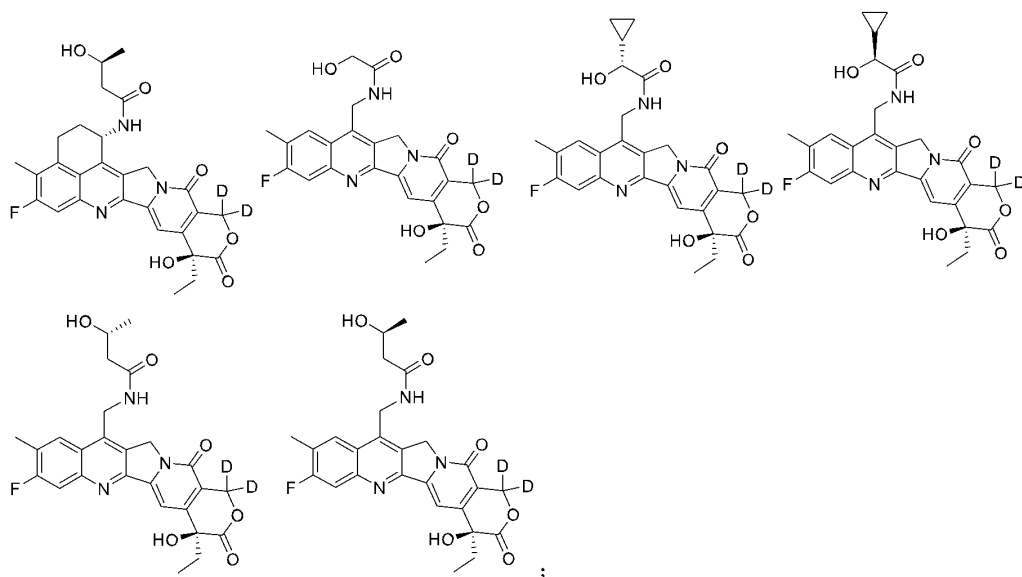
式 IIb-1

式 IIb-2

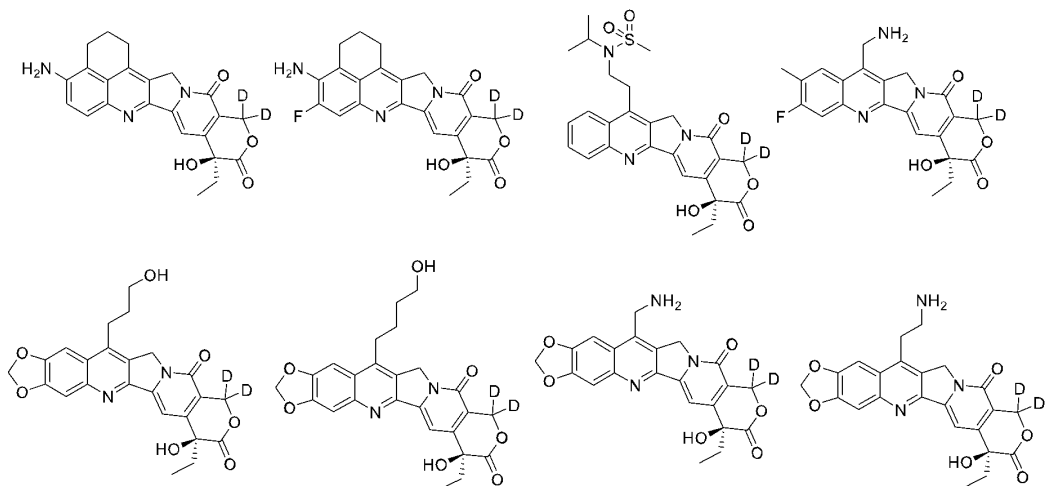
其中, R_1 、 R_2 、 X_2 和 q 如权利要求 12-13 和 15 中任一项定义。

17、根据权利要求 5 或 12 所述的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体, 其中所述式 IIa 化合物选自下列化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体:





所述式 IIb 选自下列化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体:



5

18、药物组合物，其包含权利要求 1-17 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体以及药学上可接受的赋形剂。

19、权利要求 1-17 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体或权利要求 18 所述的药物组合物在制备用于治疗肿瘤的药物中的用途。

10

20、用于治疗肿瘤的方法，其包括向有需要的个体施用权利要求 1-17 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体或权利要求 18 所述的药物组合物。