

(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
2023 年 3 月 30 日 (30.03.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/045986 A1

(51) 国际专利分类号:
C07C 57/13 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
C07C 57/42 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
C07C 61/35 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07C 55/28 (2006.01) *A61K 31/194* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/120328

(22) 国际申请日: 2022 年 9 月 21 日 (21.09.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202111116425.5 2021年9月23日 (23.09.2021) CN

(71) 申请人: 中国科学院上海药物研究所(SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 南发俊(NAN, Fajun); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。 李静雅(LI, Jingya); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 陈奕(CHEN, Yi); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai

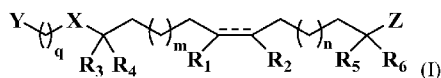
201203 (CN)。 宋高磊(SONG, Gaolei); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 谢治富(XIE, Zhifu); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 方艳芬(FANG, Yanfen); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 张梅(ZHANG, Mei); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 孙新宇(SUN, Xinyu); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 曹磊(CAO, Lei); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 马辉(MA, Hui); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 杨宇柔(YANG, Yurou); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (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,

(54) **Title:** LONG-CHAIN COMPOUND THAT ACTS ON ACLY, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一类作用于ACLY的长链类化合物、其制备方法及其用途



(57) **Abstract:** A long-chain compound, a preparation method therefor and the use thereof are disclosed. The structure of said compound is represented by formula (I). The definition of each substituent in the formula is as set out in the description and claims. The compound of the present invention can directly inhibit ACLY, inhibit lipid synthesis in primary hepatocytes, inhibit lipid de novo synthesis and histone acetylation in various cancer cells such as H358, and inhibit cancer cell proliferation. The compound may be used to prepare drugs that treat metabolic diseases such as hyperlipidemia and atherosclerosis or various cancers such as lung cancer, pancreatic cancer, breast cancer, ovarian cancer, liver cancer, intestinal cancer, brain cancer, and acute myeloid leukemia.

(57) **摘要:** 本发明公开了一类长链类化合物、其制备方法及其用途, 结构如式(I)所示, 式中, 各取代基的定义如说明书和权利要求书中所述。本发明的化合物, 能够直接抑制ACLY, 抑制原代肝细胞脂质合成, 且在H358等多种癌细胞中抑制脂质从头合成、组蛋白乙酰化, 并可抑制癌细胞增殖, 可应用于制备治疗高血脂症、动脉粥样硬化等代谢性疾病, 或者肺癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、肝癌、肠癌、脑癌、急性髓系白血病等多种癌症的药物。



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, ME, MG, MK,
MN, 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, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, 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, 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))。

一类作用于 ACLY 的长链类化合物、其制备方法及其用途

技术领域

本发明属于药物化学领域，涉及一类新型 ACLY 抑制剂或其在药学上可接受的盐及其制备方法，以及包含该类抑制剂的药物组合物，该类抑制剂能直接抑制 ACLY，并且在原代肝细胞中抑制脂质合成，在 H358 等多种癌细胞中抑制脂质从头合成、组蛋白乙酰化，并可抑制其增殖，可应用于制备高血脂症、动脉粥样硬化、非酒精性脂肪肝炎等代谢性疾病，或肺癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、肝癌、肠癌、脑癌、急性髓系白血病等多种癌症疾病的药物。

背景技术

ATP 柠檬酸裂解酶(ACLY)处在糖脂代谢的关键位置。在线粒体中产生的乙酰辅酶 A(Ac-CoA)并不能直接穿过线粒体膜到达胞质中，但 AC-CoA 可进入三羧酸循环，三羧酸循环产生的柠檬酸通过线粒体膜上的柠檬酸转运蛋白转运至胞质中，在胞质中柠檬酸和辅酶 A(CoA)可被 ACLY 催化产生乙酰辅酶 A 和草酰乙酸，同时消耗一分子 ATP。乙酰辅酶 A 在体内的生物功能可概括为三个：在脂肪酸合成途径中，它可经乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)的羧化作用形成丙二酰辅酶 A，再经相关脂肪酸合成酶最终生成脂肪酸；乙酰辅酶 A 也同样是甲羟戊酸途径的前体，这一途径可以合成焦磷酸法尼酯(FPP)，FPP 参与胆固醇的合成；另外，乙酰辅酶 A 也为乙酰化反应提供原料，参与了包括组蛋白在内的多种蛋白质乙酰化。ACLY 通过调控体内乙酰辅酶 A 从而参与了体内的脂质合成和表观遗传调控。

高血脂症、动脉粥样硬化以及非酒精脂肪肝等多种代谢性疾病都与自身脂质合成水平提高有关，ACLY 作为产生胞质中 Ac-CoA 的主要酶，为脂质合成提供原料，是脂质合成中的关键一环，作用于 ACLY 的药物 Bempedoic acid 能明显降低肝脏脂质合成水平。此外，苯磺酰胺类等 ACLY 抑制剂的降脂作用也在细胞水平上被验证。

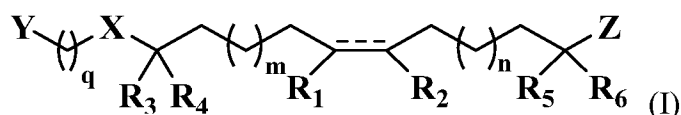
代谢重组是癌细胞最常见和最主要的特征，这是由于癌细胞的快速增长需要大量的能量和大分子物质，而为了满足癌细胞的这种“需求”，其代谢将发生很大的改变。由于癌组织经常发展成一些不规则形状的肿块，导致癌细胞从周围血管中获取脂质变得异常困难，其自身脂质从头合成通常处于较高水平，是其增殖所需脂质的主要来源。表观遗传调控异常是癌细胞另外一个主要特征，作为表观遗传调控的关键一环，组蛋白的乙酰化有着十分重要的作用，组蛋白乙酰化水平升高时，染色质结构松弛，此时处于转录激活状态；反之，组蛋白乙酰化水平低，染色质结构紧密，此时处在转录抑制状态。研究表明许多癌症的发生都与组蛋白乙酰化水平的升高有着密切联系。ACLY 所催化产生的乙酰辅酶 A 既是脂质合成的原料，又参与组蛋白乙酰化。研究表明，包括非小细胞肺癌、乳腺癌、肝癌等多种癌症中 ACLY 均高表达，ACLY 的高表达与相关癌症的不良预后密切相关。

综上所述，ACLY 抑制剂的研发有望用于代谢性疾病和癌症的临床治疗。

发明内容

本发明的目的在于提供一类新型的具有 ACLY 抑制活性的化合物或其在药学上可接受的盐，“药学上可接受的盐”包括但不限于所述化合物中羧酸基团形成的钠盐、钾盐、镁盐、钙盐，或当该系列化合物含有氮时所形成的无机酸盐。

本发明的第一方面，提供一种通式(I)所示的化合物，或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋体或其药学上可接受的盐，



式中， --- 表示双键或单键；

R_1 、 R_2 各自独立为 H、C1-C4 烷基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、C3-C7 环烷基、C3-C7 环烯基或 C6-C10 芳基；或者， R_1 和 R_2 与连接的碳一起形成饱和的 3-7 元环，或含有不饱和双键的 3-7 元环；

R_3 、 R_4 各自独立为 H、C1-C4 烷基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、C3-C7 环烷基、C3-C7 环烯基、C6-C10 芳基；或者， R_3 和 R_4 与连接的碳一起形成饱和的 3-7 元环，或含有不饱和双键的 3-7 元环；

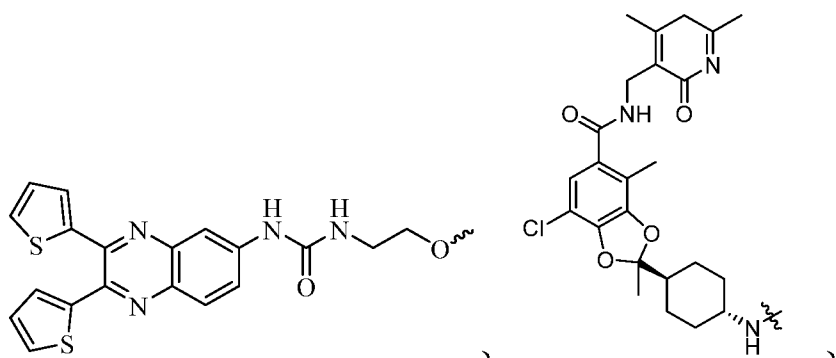
R_5 、 R_6 各自独立为 H、C1-C4 烷基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、C3-C7 环烷基、C3-C7 环烯基、C6-C10 芳基；或者， R_5 和 R_6 与连接的碳一起形成饱和的 3-7 元环，或含有不饱和双键的 3-7 元环；

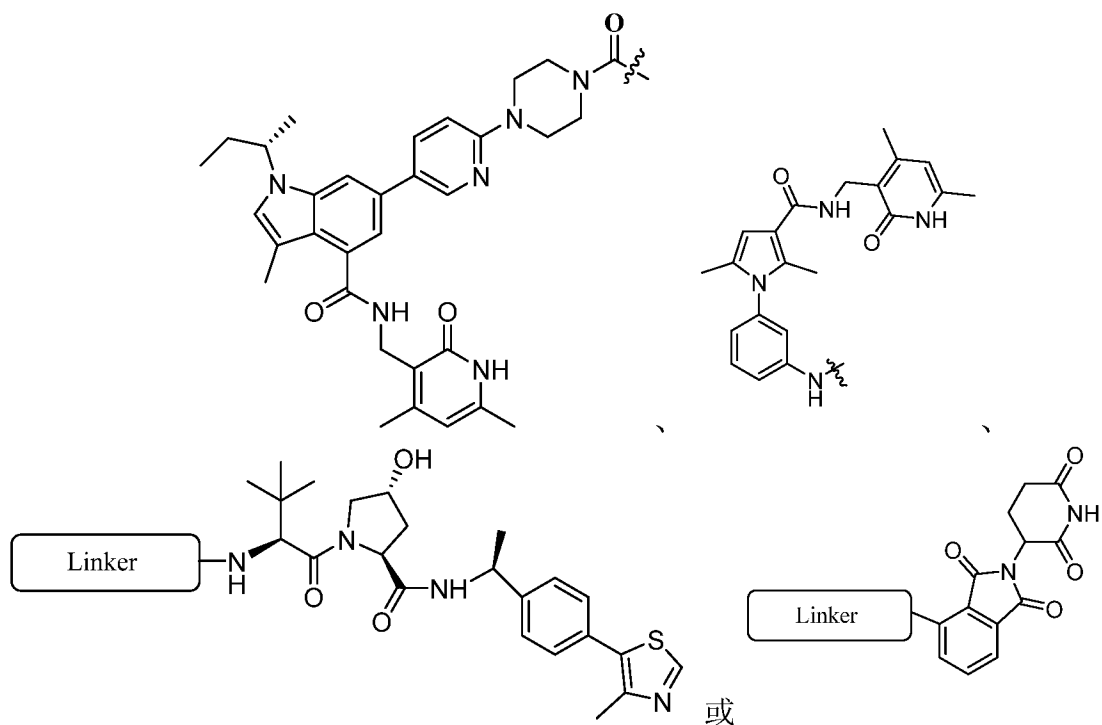
m 、 n 和 q 各自独立地为 0、1、2、3、4、5 或 6；

Z 为 -OH、-COOH、-COOR₇、-SO₃H 或 -CONHR₇，其中 R_7 为 C1-C4 烷基；

X 为 -CO-、-O-、-NH-、-S-、-CH₂-、 $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{O---}$ 、-CONH-、 $\text{---}\text{O}\text{C}(=\text{O})\text{---}$ 、-NHOC-、 $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{S---}$ 、 $\text{---}\text{S}\text{C}(=\text{O})\text{---}$ 、-CH₂CO-或-COCH₂-；

Y 为 H、C6-C10 芳基、C1-C4 烷基或金刚烷基(Ad-)；或者 Y 为：

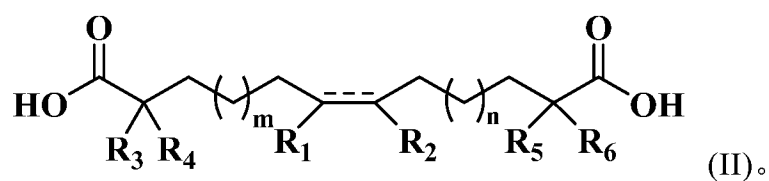




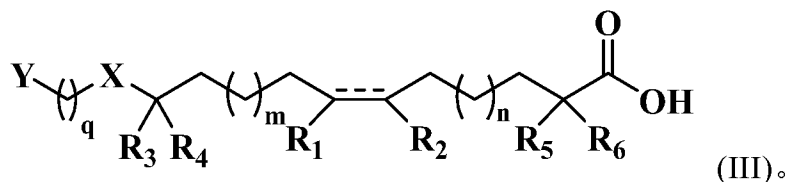
上述各 C1-C4 烷基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、C3-C7 环烷基、C3-C7 环烯基或 C6-C10 芳基为未取代的或取代的，其中，所述取代是指被选自下组的 1、2、3、4 或 5 个取代基取代：卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、C3-C7 环烷基、C3-C7 环烯基、C6-C10 芳基。

在另一优选例中， $\equiv$ 表示双键，双键构型为顺式或反式。

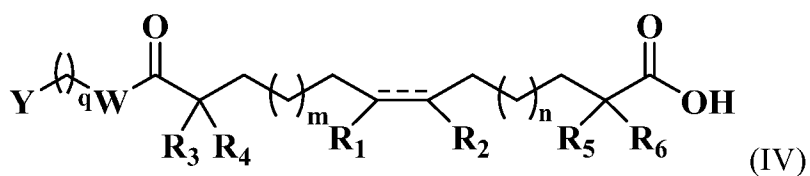
在另一优选例中，所述化合物具有式II所示的结构：



在另一优选例中，所述化合物具有式III所示的结构：



在另一优选例中，所述化合物具有式IV所示的结构：



W 为不存在、-O-、-NH-、-S-或-CH₂-。

在另一优选例中， R_1 、 R_2 各自独立为H、甲基、乙基、丙基、乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基、C3-C6环烷基、C3-C6环烯基或C6-C10芳基；或者， R_1 和 R_2 与连接的碳一起形成饱和的3-6元环，或含有一个不饱和双键的3-6元环。

在另一优选例中， R_1 、 R_2 各自独立为H、C1-C4烷基、C2-C4烯基、C2-C4炔基、C3-C7环烷基、C3-C7环烯基或C6-C10芳基；

上述C1-C4烷基、C2-C4烯基、C2-C4炔基、C3-C7环烷基、C3-C7环烯基或C6-C10芳基为未取代的或取代的，其中，所述取代是指被选自下组的1、2、3、4或5个取代基取代：卤素、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、C3-C7环烷基、C3-C7环烯基、C6-C10芳基、-CO-(5-7元杂环基)-(5-7元杂芳基)；上述基团任选进一步被选自下组的取代基取代：C6-C10芳基、卤代C6-C10芳基、羧基取代C6-C10芳基、C1-C4烷基取代C6-C10芳基、C1-C4卤代烷基取代C6-C10芳基。

在另一优选例中， R_1 、 R_2 各自独立为H、C1-C4烷基、C6-C7环烯基或C6-C10芳基；上述C1-C4烷基、C6-C7环烯基或C6-C10芳基为未取代的或取代的，其中，所述取代是指被选自下组的1、2或3个取代基取代：卤素、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、C5-C6环烷基、C6-C7环烯基、C6-C10芳基、-CO-(6元含氮杂环基)-(6元杂芳基)；上述基团任选进一步被选自下组的取代基取代：C6-C10芳基、卤代C6-C10芳基、羧基取代C6-C10芳基、C1-C4烷基取代C6-C10芳基、C1-C4卤代烷基取代C6-C10芳基。

在另一优选例中， R_3 、 R_4 各自独立为H、甲基、乙基、丙基、乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基、C3-C6环烷基、C3-C6环烯基或C6-C10芳基；或者， R_3 和 R_4 与连接的碳一起形成饱和的3-6元环，或含有一个不饱和双键的3-6元环。

在另一优选例中， R_5 、 R_6 各自独立为H、甲基、乙基、丙基、乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基、C3-C6环烷基、C3-C6环烯基或C6-C10芳基；或者， R_5 和 R_6 与连接的碳一起形成饱和的3-6元环，或含有一个不饱和双键的3-6元环。

在另一优选例中， m 、 n 各自独立地为1、2、3、4或5。

在另一优选例中， q 为0、1、2、3或4。

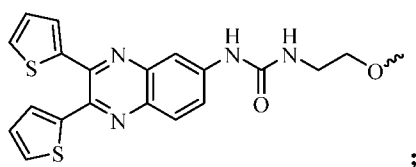
在另一优选例中， R_1 和 R_2 与连接的碳一起形成饱和的四元环、饱和的五元环、饱和的六元环、含有一个不饱和双键的四元环、含有一个不饱和双键的五元环或含有一个不饱和双键的六元环。

在另一优选例中， R_3 和 R_3 与连接的碳一起形成饱和的四元环、饱和的五元环、饱和的六元环、含有一个不饱和双键的四元环、含有一个不饱和双键的五元环或含有一个不饱和双键的六元环。

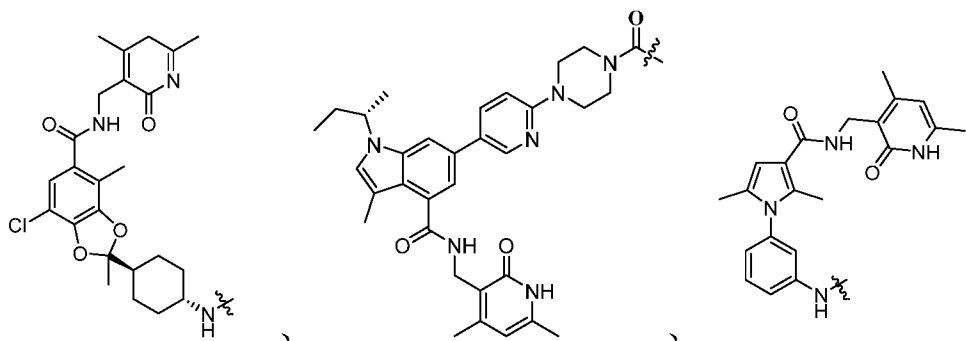
在另一优选例中， R_5 和 R_6 与连接的碳一起形成饱和的四元环、饱和的五元环、饱和的六元环、含有一个不饱和双键的四元环、含有一个不饱和双键的五元环或含有一个不饱和双键的六元环。

在另一优选例中， Y 为H、甲基、乙基、丙基、苯环、萘环、甲氧基、乙氧基、金刚烷基，或带有 p 个卤素取代的芳香环（苯环或萘环），其中 p 为1、2、3、4、5，优选为1或2，上述卤素为F或Cl或Br或I；或 Y 为具有乙酰辅酶A合成酶2(ACSS2)抑制活性的

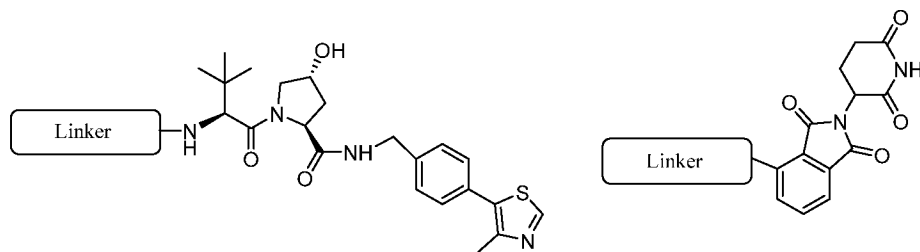
结构片段：



或Y为具有如下组蛋白甲基转移酶EZH2抑制活性的结构片段，此时化合物同时具有ACLY和EZH2抑制活性：



或Y为含有E3连接酶配体的结构：



在另一优选例中，所述化合物选自下组：M1-M40。

本发明的第二方面，提供具有ACLY活性的化合物的药物组合物，该组合物包含第一方面所述的通式(I)所示的化合物，或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋体或其药学上可接受的盐；和药学上可接受的载体。

本发明所述的药物组合的剂型可以是多样的，包括但不限于：片剂、胶囊、颗粒、糖浆、溶液、悬浮液或气雾剂。

“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的化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低活性成分的药效。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。

本发明的第三方面，提供第一方面所述的通式(I)所示的化合物，或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋体或其药学上可接受的盐或第二方面所述的药物组

合物的用途，用作 ACLY 抑制剂；用于制备 ACLY 抑制剂；或制备预防和/或治疗代谢性疾病或癌症的药物。

在另一优选例中，所述代谢性疾病选自下组：高血脂症、动脉粥样硬化、非酒精性脂肪肝、糖尿病。

在另一优选例中，所述癌症选自下组：肺癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、肝癌、肠癌、脑癌、急性髓系白血病。

本发明的第四方面，提供具有 ACLY 抑制活性的化合物与其他抗癌药物(疗法)组合使用的治疗方法。

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。说明书中所揭示的各个特征，可以被任何提供相同、均等或相似目的的替代性特征取代。限于篇幅，在此不再一一累述。

具体实施方式

本申请的发明人经过广泛而深入地研究，研发出一种长链化合物，该系列化合物具有 ACLY 抑制活性，在 A549、H358、ASPC-1、MIA-PACA、MCF-7 等多种癌细胞中显示了非常好的 ACLY 抑制活性，降低组蛋白乙酰化水平，抑制癌细胞自身增殖，作为癌症或代谢性疾病的治疗药物具有较好的开发潜力。在此基础上，完成了本发明。

术语

在本发明中，除非特别指出，所用术语具有本领域技术人员公知的一般含义。

在本发明中，术语“C1-C4”是指具有 1、2、3 或 4 个碳原子。术语“C3-C7”是指具有 3、4、5、6 或 7 个碳原子。以此类推。

在本发明中，术语“烷基”表示饱和的线性或支链烃部分，例如术语“C1-C4 烷基”是指具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基，非限制性地包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基。

在本发明中，术语“烯基”表示包含至少一个双键的直链或支链烃基部分，例如术语“C2-C4 烯基”是指具有 2 至 4 个碳原子的含有一个双键的直链或支链烯基，非限制性地包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、异丁烯基。

在本发明中，术语“炔基”是指含有一个三键的直链或支链炔基，非限制性地包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、异丁炔基等。

在本发明中，术语“环烷基”表示饱和的环状烃基部分，例如术语“C3-C7 环烷基”是指在环上具有 3 至 7 个碳原子的环状烷基，非限制性地包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

在本发明中，术语“环烯基”表示包含至少一个双键的环状烃基部分，例如术语“C3-C7 环烯基”是指在环上具有 3 至 7 个碳原子的环状烷基，非限制性地包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基等。

在本发明中，术语“芳基”表示包含一个或多个芳环的烃基部分。例如术语“C6-C10 芳基”是指在环上不含杂原子的具有 6 至 10 个碳原子的芳香族环基，如苯基、萘基。

在本发明中，术语“杂环基”表示包含至少一个(如 1、2、3 或 4 个)环杂原子(例如 N, O 或 S)的饱和或不饱和的、非芳香性的环状基团，例如四氢吡啶基、哌嗪基、吡咯啉基、二氢吡啶基、二氢呋喃基、二氢噻吩基、吗啉基。

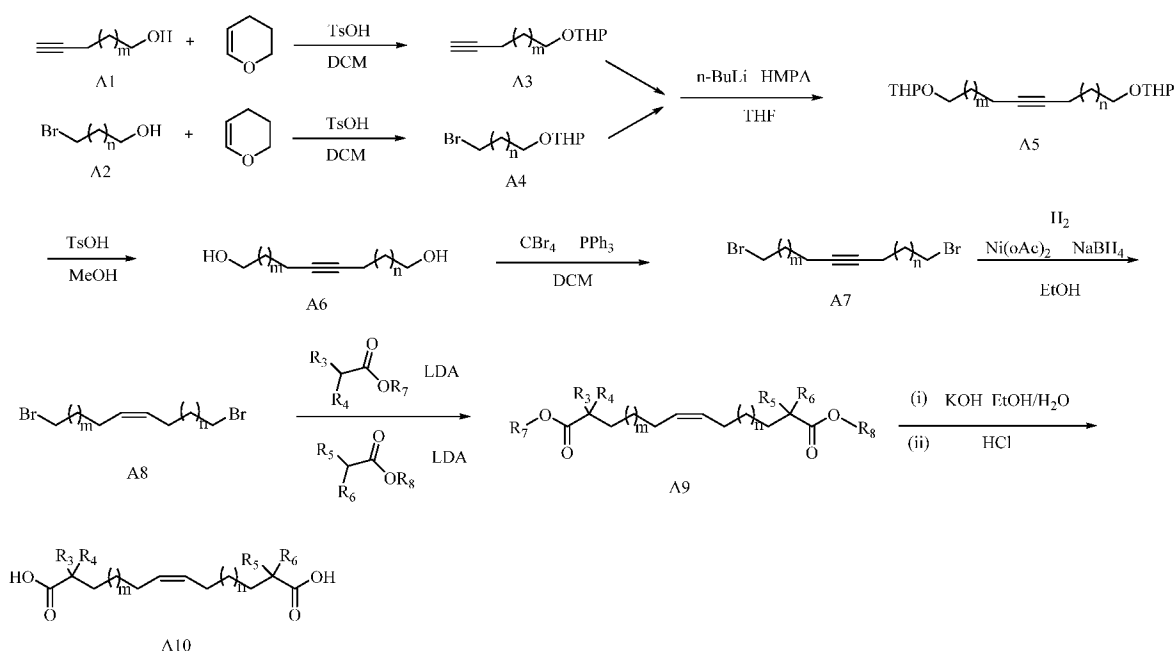
在本发明中，术语“杂芳基”表示包含至少一个(如 1、2、3 或 4 个)环杂原子(例如 N, O 或 S)的芳香性的环状基团，例如呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、嘧啶基、吡喃基。

本发明所述药学上可接受的盐可以是阴离子与式 I 化合物上带正电荷的基团形成的盐。合适的阴离子为氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硝酸根、磷酸根、柠檬酸根、甲基磺酸根、三氟乙酸根、乙酸根、苹果酸根、甲苯磺酸根、酒石酸根、富马酸根、谷氨酸根、葡萄糖醛酸根、乳酸根、戊二酸根或马来酸根。类似地，可以由阳离子与式 I 化合物上的带负电荷的基团形成盐。合适的阳离子包括钠离子、钾离子、镁离子、钙离子和铵离子，例如四甲基铵离子。

制备方法

本发明所述具有通式 I、II、III、IV 的化合物可通过如下路线制备合成。

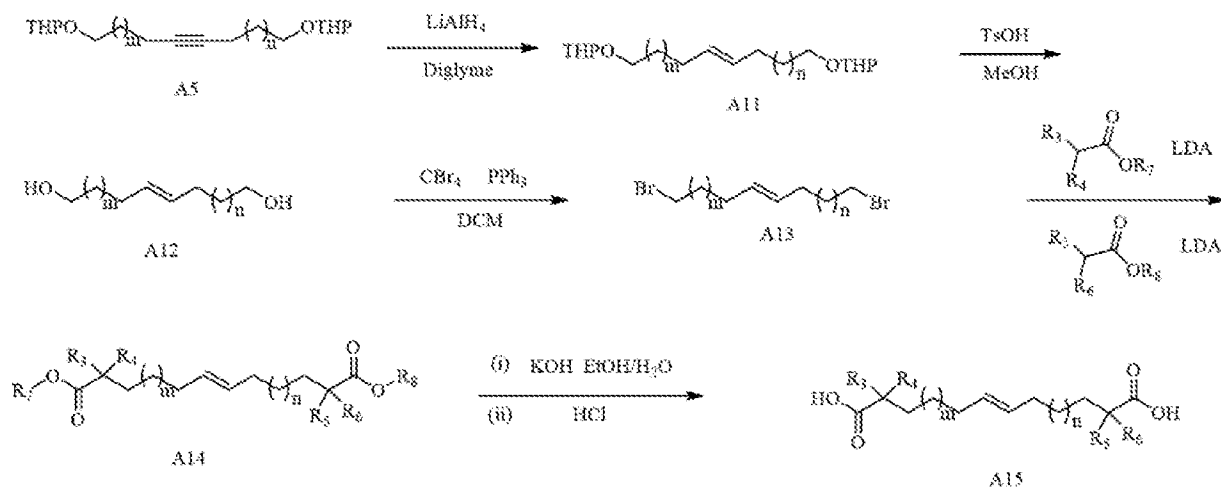
路线一



(1) 1-炔基醇化合物 A1 与过量的 3,4-二氢-2H-吡喃(DHP)在对甲基苯磺酸(TsOH)催化下生成中间体 A3; 1-羟基溴化物与过量 3,4-二氢-2H-吡喃(DHP)在对甲基苯磺酸(TsOH)催化下生成中间体 A4。

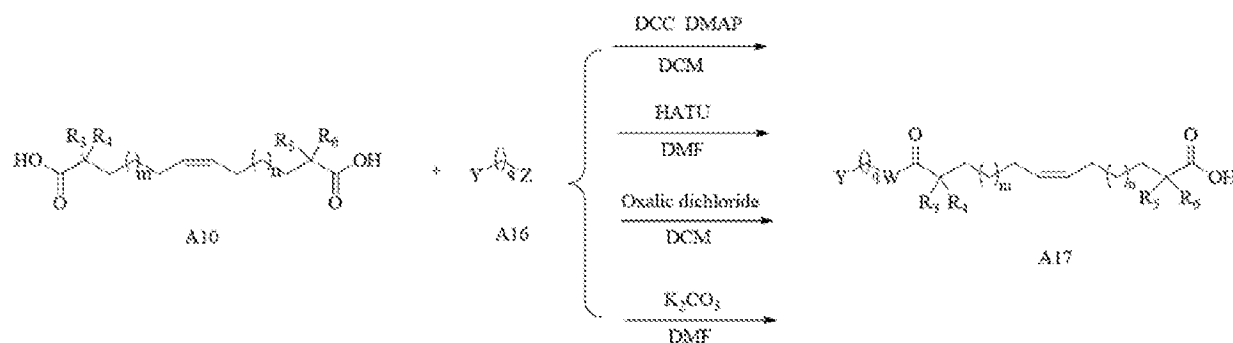
- (2) A3 和 A4 在正丁基锂(n-BuLi)和六甲基磷酰三胺(HMPA)条件下生成中间体 A5。
 (3) 中间体 A5 在 TsOH 催化下在甲醇中脱去保护基生成中间体 A6。
 (4) 中间体 A6 与四溴化碳和三苯基磷(PPh₃)发生 Appel 反应生成中间体 A7。
 (5) A7 用醋酸镍、硼氢化钠和乙二胺在氢气条件下转化为 A8。
 (6) A8 与 α 位具有活泼氢的酯在二异丙基氨基锂(LDA)条件下生成 A9。
 (7) A9 在氢氧化钾存在下发生水解, 进一步酸化得到 A10。
 R₃、R₄、R₅、R₆、m、n 如通式 I 所述, R₇、R₈ 各自独立的为甲基或乙基。

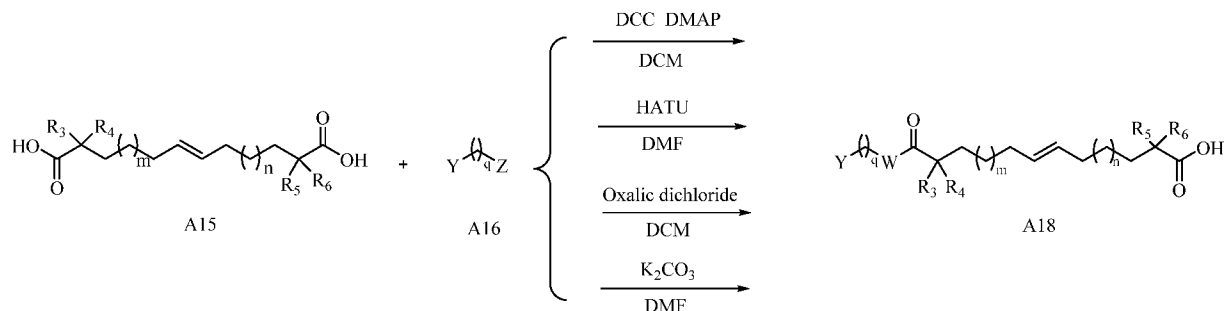
路线二



- (1) 中间体 A15 在 180°C 被四氢铝锂(LiAlH₄)还原为含反式双键的中间体 A11。
 (2) 中间体 A11 在 TsOH 催化下在甲醇中脱去保护基生成中间体 A12。
 (3) 中间体 A12 与四溴化碳和三苯基磷(PPh₃)发生 Appel 反应生成中间体 A13。
 (4) 中间体 A13 与 α 位具有活泼氢的酯在二异丙基氨基锂条件下生成 A14。
 (5) A14 在氢氧化钾存在下发生水解, 进一步酸化得到 A15。

路线三



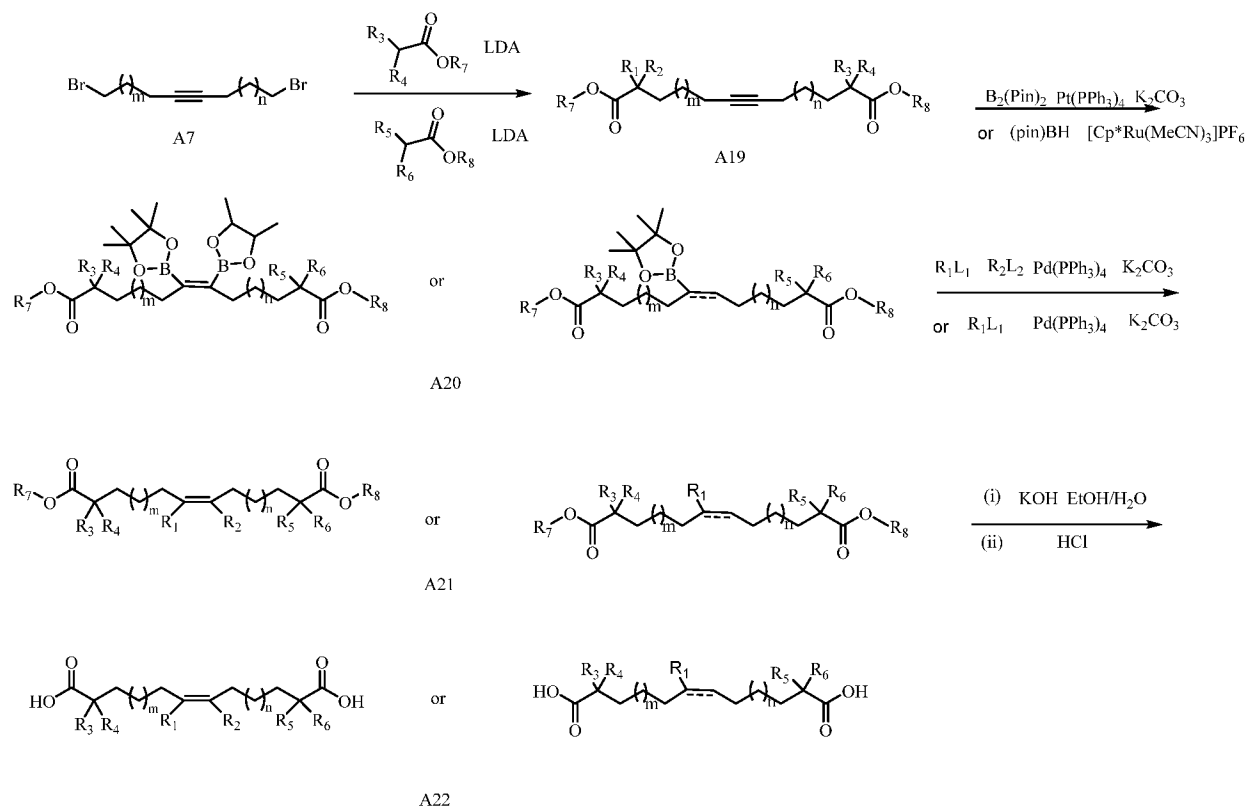


(1) 中间体 A15 在 140°C 被四氢铝锂(LiAlH_4)还原为含反式双键的中间体 A11。

(2) 化合物 A10 与化合物 A16 在二环己基碳二亚胺(DCC)、4-二甲氨基吡啶(DMAP)条件下发生缩合反应, 生成化合物 A17, 或在缩合剂 N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(HATU)条件下发生缩合反应, 生成化合物 A17, 或 A10 经草酰氯转化为酰氯再与 A16 转化为 A17, 或 A10 与 A16 在碳酸钾做碱生成 A17; 化合物 A15 与化合物 A16 在二环己基碳二亚胺(DCC)、4-二甲氨基吡啶(DMAP)条件下发生缩合反应, 生成化合物 A18, 或在缩合剂 N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(HATU)条件下发生缩合反应, 生成化合物 A18, 或 A15 经草酰氯转化为酰氯再与 A16 转化为 A18, 或 A15 与 A16 在碳酸钾做碱生成 A18。

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 m 、 n 、 Y 、 W 均同通式 IV 中所述, R_7 、 R_8 各自独立的为甲基或乙基, 此外, A16 中的 Z 为羟基或者卤素。

路线四



(1)中间体 A117 在与 α 位具有活泼氢的酯在二异丙基氨基锂(LDA)条件下生成中间体 A19。

(2)A19 在四三苯基磷铂催化下与联硼酸频那醇酯反应, 或者在三(乙腈基)环戊二烯六氟磷酸钨催化下与频那醇硼烷反应生成 A20。

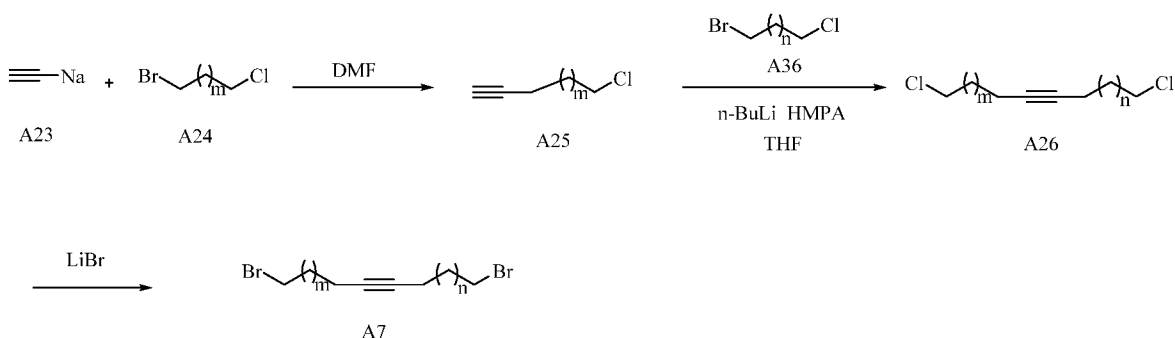
(3)A20 在四三苯基磷钯的催化下与 R_1L_1 或 R_2L_2 发生偶联反应得到化合物 A21。

(4)A21 在碱性条件下发生水解, 经酸化得到化合物 A22

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 m 、 n 、均同通式 I 中所述, R_7 、 R_8 各自独立的为甲基或乙基, L_1 、 L_2 各自独立的为卤素, 即 F、Cl、Br 或 I。

路线一中的中间体 A7 同样可用如下路线五合成。

路线五



(1)悬浮在二甲苯中的乙炔钠和二卤代物 A34 在 DMF 中反应生成中间体 A35。

(2)A35 在六甲基磷酰三胺(HMPA)存在下, 在溶剂四氢呋喃(THF)中经正丁基锂拔氢再与二卤代物 A36 反应, 生成二氯代物 A37。

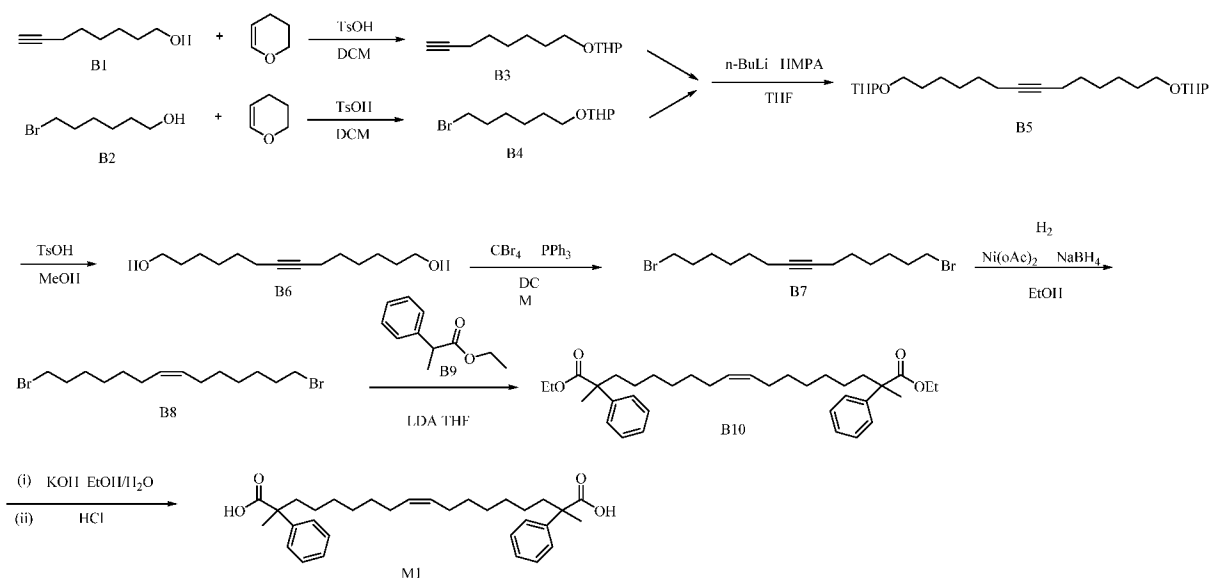
(3)中间体 A37 与溴化锂在有机溶剂中回流, 生成 A7。

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并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(如 Sambrook 等人, 分子克隆: 实验室手册(New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)中所述的条件)或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明, 否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。

除非另行定义, 文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外, 任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

在本发明所述的实施例中, NMR 采用布鲁克 400M 仪器测定, NMR 定标: δ 7.26ppm(CDCl_3), 2.50ppm(DMSO-d_6), 2.05ppm(Acetone-d_6), 质谱采用 Agilent 1200 Quadrupole LC/MS 液质联用仪; TLC 薄层层析硅胶板由山东烟台会友硅胶开发有限公司生产, 型号 HSGF 254; 化合物纯化使用的正相柱层析硅胶为山东青岛海洋化工厂分厂生产, 型号 zcx-11, 200-300 目, 其他常规使用的商品化试剂均由上海试剂公司提供。

实施例 1 M1 的合成



(1) 化合物 B3 和 B4 的制备

氮气保护下，将 4.6g 化合物 B1(36.0mmol)溶于 40ml 二氯甲烷(DCM)中，加入 1.2g 对甲基苯磺酸 TSOH(7.2mmol)，冰水浴冷却，滴加 6.1g 3,4-二氢-2H-吡喃，室温反应过夜。TLC 监测反应完全，加 DCM 80ml 稀释，水洗两次，饱和食盐水洗一次，无水硫酸钠干燥，浓缩，PE:EA=50:1 过柱，得产物 B3 7.1g，产率 95%。

氮气保护下，将 5.0g 化合物 B2(27.6mmol)溶于 40ml 二氯甲烷中，加入 951mg 对甲基苯磺酸 TSOH(5.5mmol)，冰水浴冷却，滴加 4.6g 3,4-二氢-2H-吡喃，室温反应过夜。TLC 监测反应完全，加 DCM 80ml 稀释，水洗两次，饱和食盐水洗一次，无水硫酸钠干燥，浓缩，PE:EA=50:1 过柱，得产物 B4 5.9g，无色油状物，产率 69%。

(2) 化合物 B5 的制备

将化合物 2.0g B3(9.4mmol)溶于 20ml 干燥四氢呋喃中(THF)，氮气保护，换气三次，-78°C 冷却，滴加正丁基锂 4.7ml (2.4M 11.3mmol)，加六甲基磷酰三胺(HMPA)4.0ml，-78°C 反应 30min，将 3.0g 化合物 B4(11.3mmol)溶于 8ml 干燥四氢呋喃后，滴加到上述反应瓶中，-78°C 到室温反应过夜，TLC 监测反应完全，加入饱和氯化铵溶液 80ml，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，饱和食盐水洗一次，无水硫酸钠干燥，浓缩，PE:EA=10:1 过柱，得产物 B5 3.2g，无色油状物，产率 84%。

(3) 化合物 B6 的制备

将 3.2g 化合物 B5 (7.9mmol)溶于 30ml 甲醇中，加入对甲基苯磺酸 TSOH 136mg (0.79mmol)，室温反应 4 小时，TLC 监测反应完全，旋去甲醇，加入 60ml 乙酸乙酯，水洗三次，饱和食盐水洗一次，无水硫酸钠干燥，浓缩，PE:EA=3:1 过柱得产物 B6 1.3g，白色固体，产率 73%。

(4) 化合物 B7 的制备

将 1.9g B6 (8.4mmol)和 5.6g 四溴化碳(16.8mmol)溶于 20ml 干燥氯甲烷中，氮气保护，0°C 冷却，将 4.4g 三苯基膦 (16.8mmol)溶于干燥二氯甲烷中，滴加到上述反应瓶中，升至室温反应 2h，TLC 监测反应完全，旋去大部分溶剂，慢慢滴加 80ml 乙醚，有大量固体

析出，硅藻土过滤除去固体，乙醚洗涤固体，浓缩滤液，PE:EA=50:1 过柱，得到产物 B7 2.8g，无色油状，产率 95%。

(5) 化合物 B8 的制备

将 477mg 醋酸镍(1.9mmol)悬浮于 10ml 乙醇中，加入硼氢化钠 72mg(1.9mmol)，溶液有淡绿色变黑，加氢气球，换气多次，加乙二胺 0.58ml，滴加 1.4g B7 的乙醇溶液，常温反应 3 小时，TLC 监测反应完全，加乙酸乙酯 40ml 稀释，硅藻土过滤出去固体，滤液浓缩，PE:EA=50:1 过柱，得到产物 900mg，无色油状，产率 67%。

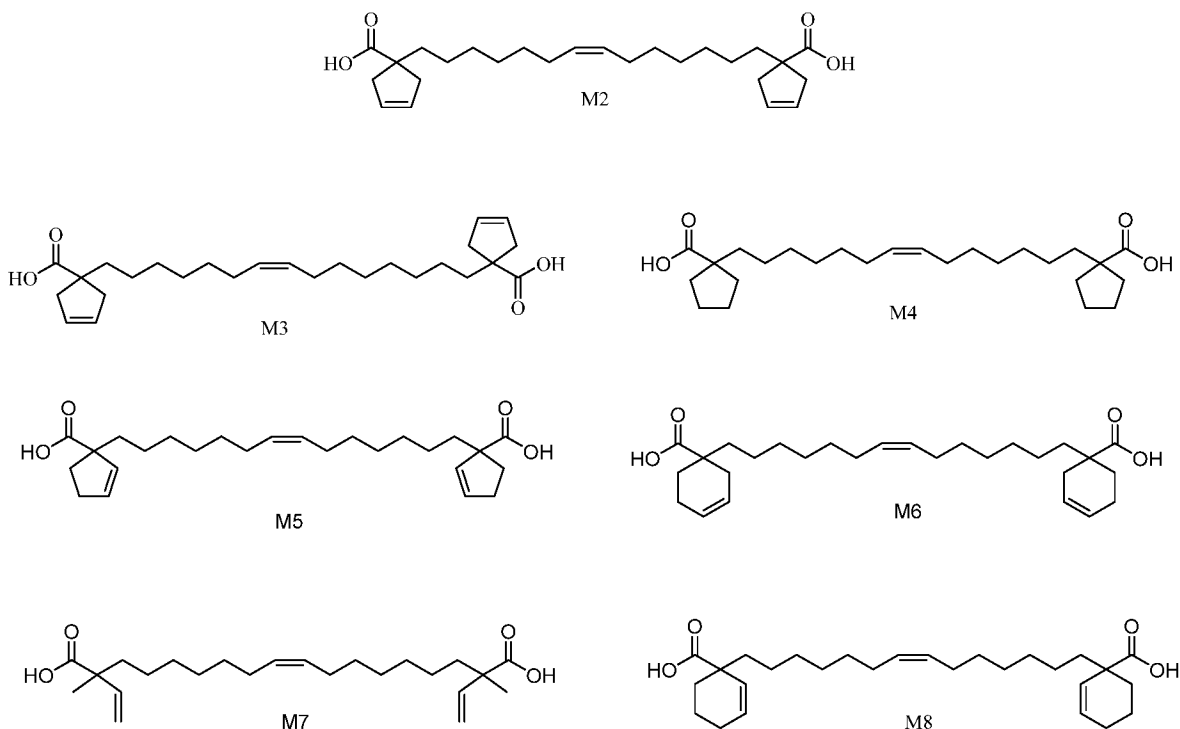
(6) 化合物 B10 的制备

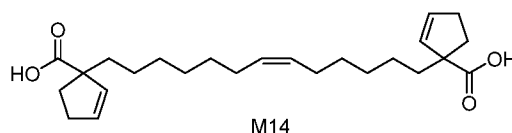
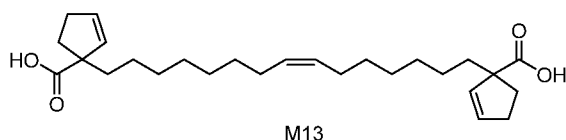
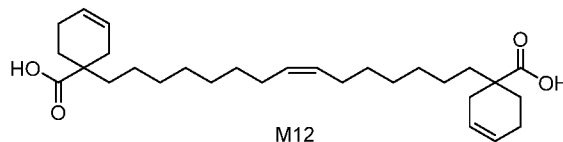
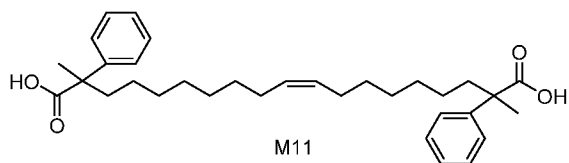
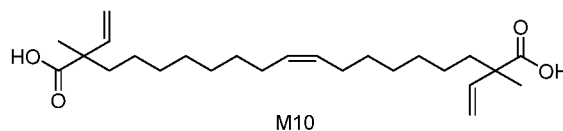
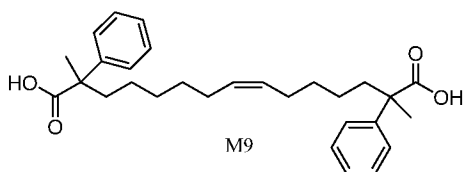
将 150mg B8 (0.4 mmol)和 453 mg B9 (2.5 mmol)溶于 8ml 干燥四氢呋喃，氮气保护，换气，-78 °C 冷却，滴加二异丙基氨基锂 LDA 1.3 ml (2.0 M 2.6 mmol)，溶液由无色变为橙黄色，-78 °C 到常温反应过夜，TLC 监测反应完全，加入饱和氯化铵溶液 40ml，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，饱和食盐水洗一次，无水硫酸钠干燥，浓缩，PE:EA=20:1 过柱，得产物 B10 200mg，无色油状，产率 77%。

(7) 化合物 M1 的制备

将 180mg B10(0.28mmol)溶于 8ml 乙醇中，将 180mg 氢氧化钾溶于 2ml 水，加入上述反应瓶中，回流反应过夜，TLC 监测反应完全，旋去乙醇，加水 16ml 稀释，1M 盐酸调 pH 到 2 左右，有固体析出，乙酸乙酯萃取三次，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩，PE: EA=2:1 过柱，得到产物 M1 110mg，微黄固体，产率 80%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.28 (m, 8H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 5.41 – 5.25 (m, 2H), 2.21 – 2.05 (m, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 4H), 1.92 – 1.80 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.42 – 1.02 (m, 16H).

替换不同底物，采用与 M1 相类似的合成路线，得到下列化合物。





化合物 M2: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.63 – 5.58 (m, 4H), 5.36 – 5.30 (m, 2H), 2.92 (d, J = 15.1 Hz, 4H), 2.29 (d, J = 15.1 Hz, 4H), 2.06 – 1.96 (m, 4H), 1.75 – 1.65 (m, 4H), 1.31 – 1.21 (m, 16H).

化合物 M3: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.66 – 5.55 (m, 4H), 5.39 – 5.26 (m, 2H), 2.91 (d, J = 16.1 Hz, 4H), 2.30 (d, J = 16.1 Hz, 4H), 2.08 – 1.93 (m, 4H), 1.75 – 1.64 (m, 4H), 1.35 – 1.22 (m, 18H).

化合物 M4: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.40 – 5.25 (m, 2H), 2.22 – 2.07 (m, 4H), 2.07 – 1.95 (m, 4H), 1.70 – 1.53 (m, 13H), 1.51 – 1.41 (m, 4H), 1.37 – 1.14 (m, 17H).

化合物 M5: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.85 – 5.78 (m, 2H), 5.77 – 5.70 (m, 2H), 5.39 – 5.27 (m, 2H), 2.46 – 2.30 (m, 6H), 2.07 – 1.95 (m, 4H), 1.76 (dt, J = 17.4, 6.1 Hz, 4H), 1.64 – 1.47 (m, 2H), 1.29 (d, J = 21.1 Hz, 16H).

化合物 M6: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.73 – 5.55 (m, 4H), 5.39 – 5.21 (m, 2H), 2.54 (d, J = 16.9 Hz, 2H), 2.21 – 2.09 (m, 2H), 2.09 – 1.95 (m, 8H), 1.95 – 1.85 (m, 2H), 1.68 – 1.55 (m, 4H), 1.54 – 1.45 (m, 2H), 1.37 – 1.28 (m, 4H), 1.28 – 1.15 (m, 12H).

化合物 M7: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.14 – 6.01 (m, 2H), 5.39 – 5.28 (m, 2H), 5.18 – 5.08 (m, 4H), 2.08 – 1.94 (m, 4H), 1.84 – 1.68 (m, 2H), 1.58 – 1.44 (m, 2H), 1.39 – 1.11 (m, 22H).

化合物 M8: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.70 – 5.58 (m, 4H), 5.37 – 5.27 (m, 2H), 2.54 (d, J = 16.9 Hz, 2H), 2.23 – 2.09 (m, 2H), 2.08 – 1.95 (m, 8H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.71 – 1.54 (m, 4H), 1.54 – 1.43 (m, 2H), 1.38 – 1.13 (m, 17H).

化合物 M9: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.31 (m, 10H), 5.44 – 5.31 (m, 2H), 2.14 – 1.89 (m, 8H), 1.55 – 1.50 (m, 6H), 1.40 – 1.15 (m, 10H).

化合物 M10: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.10 – 5.97 (m, 2H), 5.41 – 5.27 (m, 2H), 5.12 (d, J = 13.9 Hz, 4H), 2.07 – 1.92 (m, 4H), 1.80 – 1.66 (m, 2H), 1.64 – 1.49 (m, 2H), 1.35 – 1.23 (m, 24H).

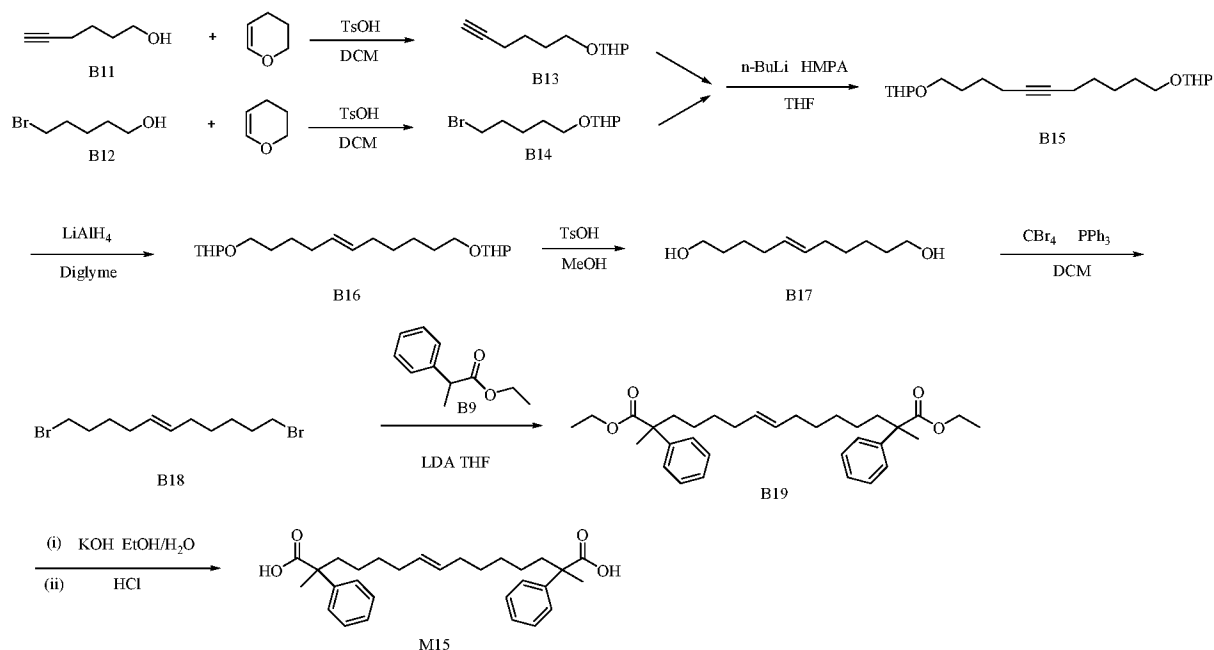
化合物 M11: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.31 (m, 8H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 5.41 – 5.23 (m, 2H), 2.10 – 1.85 (m, 8H), 1.55 (s, 6H), 1.33 – 1.18 (m, 18H).

化合物 M12: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.75 – 5.56 (m, 4H), 5.41 – 5.24 (m, 2H), 2.53 (d, $J = 17.3$ Hz, 2H), 2.21 – 2.08 (m, 2H), 2.05 – 1.97 (m, 6H), 1.95 – 1.87 (m, 2H), 1.67 – 1.48 (m, 6H), 1.33 – 1.23 (m, 22H).

化合物 M13: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.85 – 5.78 (m, 2H), 5.78 – 5.69 (m, 2H), 5.40 – 5.24 (m, 2H), 2.48 – 2.29 (m, 6H), 2.09 – 1.89 (m, 5H), 1.87 – 1.67 (m, 4H), 1.66 – 1.52 (m, 2H), 1.43 – 1.13 (m, 18H).

化合物 M14: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.86 – 5.78 (m, 2H), 5.77 – 5.69 (m, 2H), 5.39 – 5.28 (m, 2H), 2.46 – 2.32 (m, 6H), 2.06 – 1.93 (m, 4H), 1.83 – 1.71 (m, 4H), 1.64 – 1.55 (m, 2H), 1.32 – 1.24 (m, 14H).

实施例 2 化合物 M15 的合成



(1) 化合物 B13 和 B14 的制备

氮气保护下, 将 4.1g 化合物 B11(41.2mmol)溶于 30ml 二氯甲烷(DCM)中, 加入 1.5g 对甲基苯磺酸 TSOH(8.2mmol), 冰水浴冷却, 滴加 7.4ml 3,4-二氢-2H-吡喃, 室温反应过夜。TLC 监测反应完全, 加 DCM 80ml 稀释, 水洗两次, 饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, PE:EA=50:1 过柱, 得产物 B13 5.5g, 无色油状, 收率 39%。

氮气保护下, 将 3.5g 化合物 B12(20.9mmol)溶于 30ml 二氯甲烷中, 加入 794mg 对甲基苯磺酸 TSOH(4.2mmol), 冰水浴冷却, 滴加 3.9ml 3,4-二氢-2H-吡喃, 室温反应过夜。TLC 监测反应完全, 加 DCM 80ml 稀释, 水洗两次, 饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, PE:EA=50:1 过柱, 得产物 B14 6.3g, 无色油状物, 产率 75%。

(2) 化合物 B15 的制备

将化合物 1.8g B13 (9.9 mmol)溶于 20 ml 干燥四氢呋喃中(THF), 氮气保护, 换气三次, -78°C 冷却, 滴加正丁基锂 7.4ml (1.6M 11.9mmol), 加六甲基磷酰三胺(HMPA)3.0ml,

-78°C反应 30min, 2.5g 化合物 B14 (11.3mmol)溶于 6ml 干燥四氢呋喃后, 滴加到上述反应瓶中, -78°C到室温反应过夜, TLC 监测反应完全, 加入饱和氯化铵溶液 50ml, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, PE:EA=10:1 过柱, 得产物 B15 1.9g, 无色油状, 产率 55%。

(3)化合物 B16 的制备

氮气保护下, 将 726mg 四氢铝锂(18.2mmol)溶于 10ml 二乙二醇二甲醚, 将 800mg B15 (2.3mmol)溶于 4ml 二乙二醇二甲醚, 滴加如上述反应液, 140°C反应 28 小时, TLC 监测反应完全, 加 40ml 乙醚稀释, 冰水浴冷却条件下, 分批次加入十水硫酸钠至不冒泡为止, 硅藻土过滤除去固体, 无水乙醚洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, PE: EA=20: 1 过柱, 得产物 B16 487mg, 无色液体, 产率 61%。

(4)化合物 B17 的制备

将 1g B16(2.8mmol)溶于 20ml 甲醇, 加入 100mg 对甲基苯磺酸, 常温搅拌 3 小时, TLC 监测反应完全, 旋去甲醇, 加水 80ml, 乙酸乙酯萃取三次, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, PE:EA=3:1 过柱得产物 B17 470mg, 无色油状, 产率 90%。

(5)化合物 B18 的制备

氮气保护下, 将 470mg B18(2.5mmol)和 2.5g 四溴化碳(7.5mmol)溶于 10ml 干燥二氯甲烷, 0°C冷却, 将 1.9g 三苯基膦(7.5mmol)溶于干燥二氯甲烷中, 滴加到上述反应瓶中, 升至室温反应 2h, TLC 监测反应完全, 慢慢滴加 40ml 乙醚, 有大量固体析出, 硅藻土过滤除去固体, 乙醚洗涤固体, 浓缩滤液, PE:EA=50:1 过柱, 得产品 740mg, 无色油状, 产率 95%。

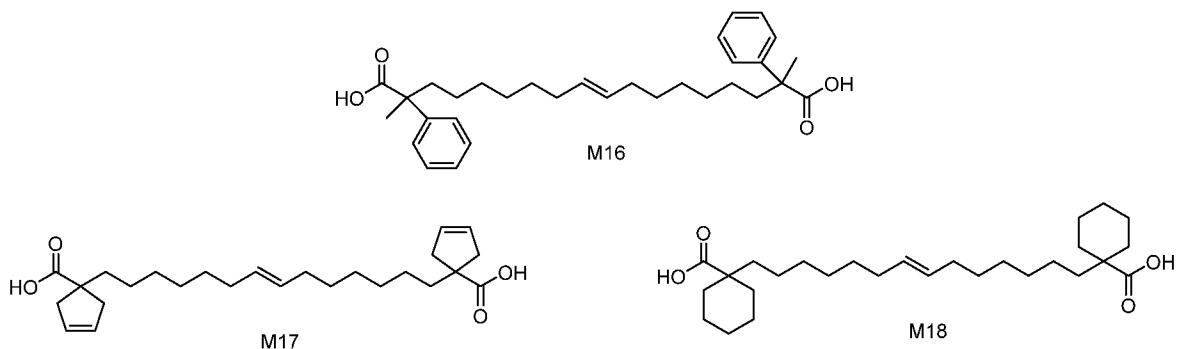
(6)化合物 B19 的制备

氮气保护下, 将 150mg B18(0.48mmol)和 510mg B9(2.9mmol)溶于干燥四氢呋喃, 氮气换气, -78°C冷却, 缓慢滴加 1.5ml 二异丙基氨基锂 LDA 1.5ml(2.0M 3.0mmol), 溶液由无色变为橙黄色, -78°C到常温反应过夜, TLC 监测反应完全, 加入饱和氯化铵溶液 40ml, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, PE:EA=20:1 过柱, 得产物 B19 130mg, 黄色油状物, 产率 54%。

(7)化合物 M15 的制备

将 130mg B19(0.26mmol)溶于 8ml 乙醇, 将 130mg 氢氧化钾溶于 2ml 水, 加入反应瓶, 回流反应过夜, TLC 监测反应完全, 旋去乙醇, 加水 20ml 稀释, 1M HCl 调节 pH 至 2, 有固体析出, 加乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, PE: EA=2:1 过柱, 得到产物 M23 80mg, 黄色油状, 产率 69%。1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.30 (m, 8H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 5.36 – 5.27 (m, 2H), 2.08 – 2.02 (m, 2H), 2.00 – 1.87 (m, 6H), 1.55 (s, 6H), 1.33 – 1.18 (m, 10H)。

采用同 M15 的合成路线, 换不同底物可得下列化合物。

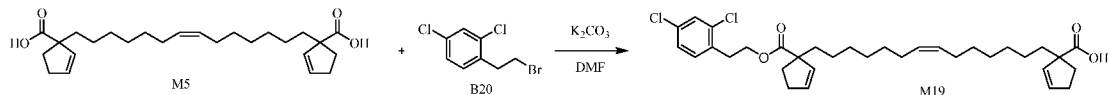


化合物 M16: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.28 (m, 8H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 5.42 – 5.23 (m, 2H), 2.31 – 2.16 (m, 2H), 2.08 – 1.71 (m, 6H), 1.52 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.34 – 1.24 (m, 16H).

化合物 M17: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.66 – 5.55 (m, 4H), 5.33 – 5.23 (m, 2H), 2.93 (d, $J = 15.7$ Hz, 4H), 2.29 (d, $J = 15.7$ Hz, 4H), 2.03 – 1.91 (m, 4H), 1.76 – 1.64 (m, 4H), 1.33 – 1.19 (m, 16H).

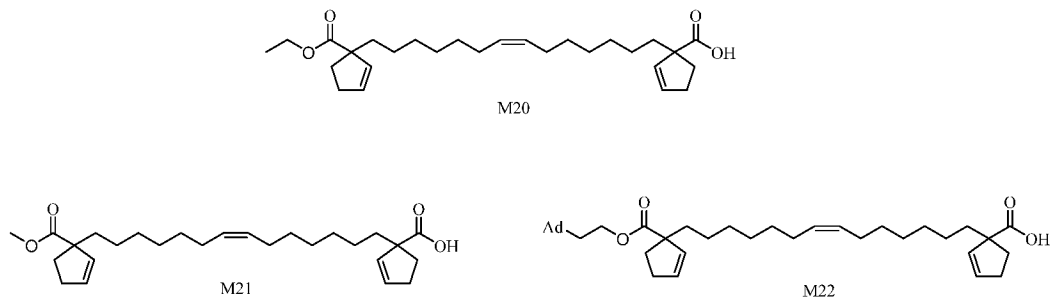
化合物 M18: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.34 – 5.21 (m, 2H), 2.15 – 2.03 (m, 4H), 2.02 – 1.90 (m, 4H), 1.64 – 1.53 (m, 6H), 1.51 – 1.44 (m, 4H), 1.45 – 1.34 (m, 4H), 1.34 – 1.11 (m, 22H).

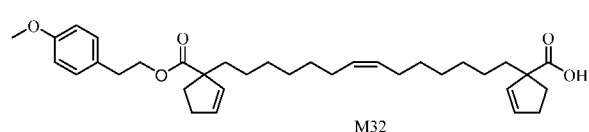
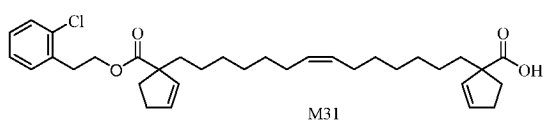
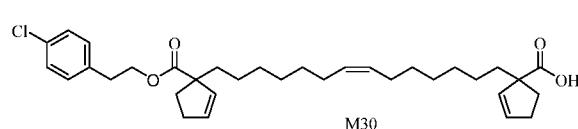
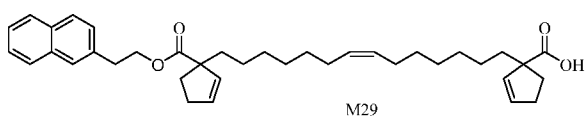
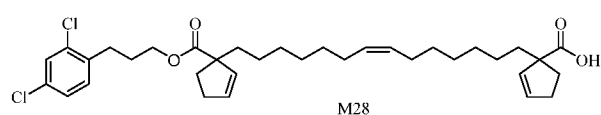
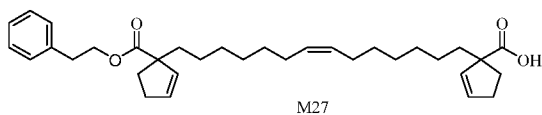
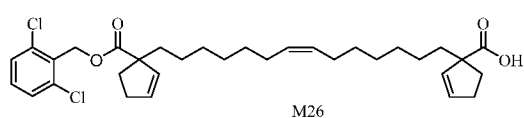
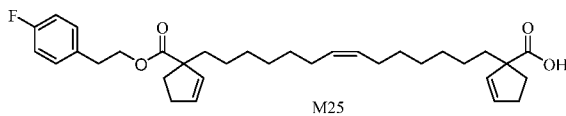
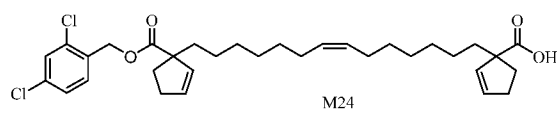
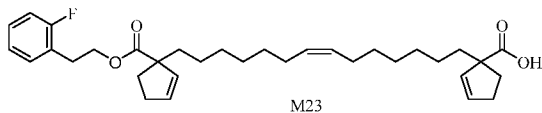
实施例 3 化合物 M19 的合成



氮气保护下, 将 190mg 化合物 M5 (0.46mmol) 溶于 6ml DMF 中, 加入 107 mg B20 (0.46mmol)、126mg 碳酸钾(0.92mmol)后常温反应过夜, TLC 监测有新点产生, 旋去溶剂, 加水 50ml 稀释, 1M HCl 调 pH 到 2, 乙酸乙酯萃取三次, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, DCM: MeOH=20:1 过柱, 得产物 100mg, 微黄色油状物, 产率 37%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 5.86 – 5.80 (m, 1H), 5.80 – 5.74 (m, 1H), 5.73 – 5.69 (m, 1H), 5.67 – 5.61 (m, 1H), 5.40 – 5.28 (m, 2H), 4.29 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.05 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.49 – 2.24 (m, 6H), 2.07 – 1.94 (m, 4H), 1.74 – 1.59 (m, 6H), 1.34 – 1.16 (m, 16H).

换不同的 B20 类似物, 采用 M19 类似的合成方法, 可得下列化合物。





化合物 M20: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.86 – 5.81 (m, 1H), 5.81 – 5.76 (m, 1H), 5.74 – 5.68 (m, 2H), 5.38 – 5.29 (m, 2H), 4.13 (t, $J = 7.1, 3.0$ Hz, 2H), 2.46 – 2.29 (m, 7H), 2.07 – 1.93 (m, 4H), 1.77 – 1.60 (m, 6H), 1.28 – 1.24 (m, 16H).

化合物 M21: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.85 – 5.77 (m, 2H), 5.75 – 5.67 (m, 2H), 5.38 – 5.30 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.48 – 2.30 (m, 6H), 2.05 – 1.93 (m, 4H), 1.81 – 1.55 (m, 6H), 1.34 – 1.23 (m, 16H).

化合物 M22: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.87 – 5.80 (m, 1H), 5.80 – 5.74 (m, 1H), 5.73 – 5.65 (m, 2H), 5.39 – 5.26 (m, 2H), 4.12 (td, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 2H), 2.46 – 2.30 (m, 6H), 2.02 – 1.93 (m, 6H), 1.84 – 1.56 (m, 12H), 1.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 6H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.27 (d, $J = 10.4$ Hz, 16H).

化合物 M23: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 – 7.16 (m, 2H), 7.09 – 6.98 (m, 2H), 5.86 – 5.80 (m, 1H), 5.78 – 5.73 (m, 1H), 5.73 – 5.68 (m, 1H), 5.66 – 5.61 (m, 1H), 5.39 – 5.28 (m, 2H), 4.29 (td, $J = 6.7, 1.8$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.48 – 2.26 (m, 6H), 2.05 – 1.93 (m, 4H), 1.82 – 1.47 (m, 6H), 1.32 – 1.10 (m, 16H).

化合物 M24: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 5.85 – 5.77 (m, 2H), 5.75 – 5.66 (m, 2H), 5.39 – 5.26 (m, 2H), 5.16 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 2.50 – 2.27 (m, 7H), 2.04 – 1.95 (m, 4H), 1.84 – 1.70 (m, 5H), 1.63 – 1.55 (m, 2H), 1.30 – 1.19 (m, 16H).

化合物 M25: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 – 7.12 (m, 2H), 7.03 – 6.91 (m, 2H), 5.87 – 5.80 (m, 1H), 5.80 – 5.73 (m, 1H), 5.73 – 5.67 (m, 1H), 5.67 – 5.61 (m, 1H), 5.40 – 5.28 (m, 2H), 4.26 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.48 – 2.25 (m, 6H), 2.06 – 1.93 (m, 4H), 1.84 – 1.46 (m, 6H), 1.32 – 1.18 (m, 16H).

化合物 M26: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 1H), 5.86 – 5.80 (m, 1H), 5.79 – 5.73 (m, 1H), 5.73 – 5.66 (m, 2H), 5.40 – 5.26 (m, 4H), 2.47 – 2.29 (m, 6H), 2.03 – 1.91 (m, 4H), 1.81 – 1.66 (m, 4H), 1.65 – 1.50 (m, 3H), 1.32 – 1.22 (m, 16H).

化合物 M27: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 3H), 5.85 – 5.80 (m, 1H), 5.79 – 5.74 (m, 1H), 5.73 – 5.68 (m, 1H), 5.68 – 5.63 (m, 1H), 5.39 – 5.28 (m, 2H), 4.29 (td, $J = 6.9, 2.9$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.50 – 2.26 (m, 6H), 2.07 – 1.92 (m, 4H), 1.80 – 1.50 (m, 6H), 1.32 – 1.19 (m, 16H).

化合物 M28: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 2H), 5.86 – 5.77 (m, 2H), 5.74 – 5.67 (m, 2H), 5.38 – 5.27 (m, 2H), 4.10 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.82 – 2.72 (m, 2H), 2.49 – 2.31 (m, 6H), 2.05 – 1.89 (m, 6H), 1.84 – 1.68 (m, 4H), 1.60 (dd, $J = 11.9, 3.5$ Hz, 2H), 1.32 – 1.23 (m, 16H).

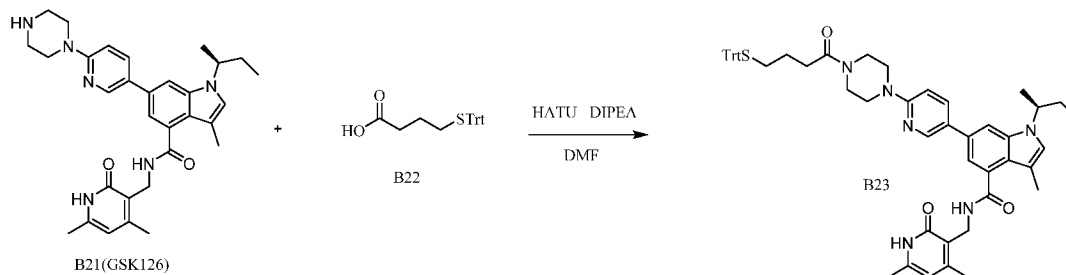
化合物 M29: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 – 7.74 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.35 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.84 – 5.79 (m, 1H), 5.78 – 5.73 (m, 1H), 5.73 – 5.68 (m, 1H), 5.67 – 5.63 (m, 1H), 5.36 – 5.27 (m, 2H), 4.44 – 4.31 (m, 2H), 3.09 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.43 – 2.28 (m, 6H), 2.04 – 1.91 (m, 5H), 1.81 – 1.66 (m, 4H), 1.62 – 1.49 (m, 2H), 1.29 – 1.11 (m, 16H).

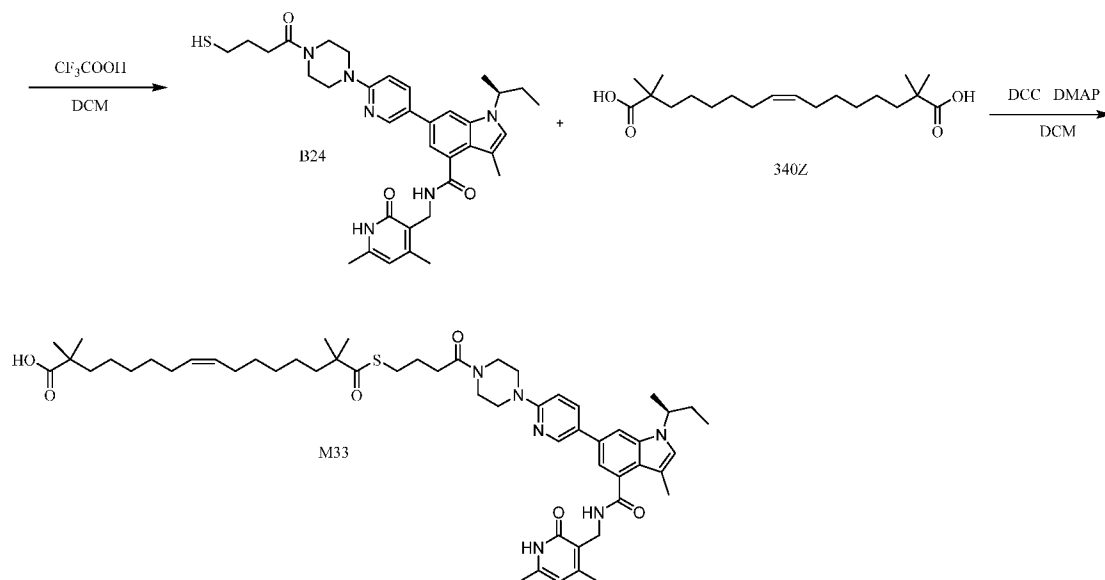
化合物 M30: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.87 – 5.80 (m, 1H), 5.80 – 5.75 (m, 1H), 5.73 – 5.68 (m, 1H), 5.66 – 5.61 (m, 1H), 5.38 – 5.28 (m, 2H), 4.30 – 4.19 (m, 2H), 2.90 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.46 – 2.24 (m, 6H), 2.06 – 1.94 (m, 4H), 1.80 – 1.52 (m, 6H), 1.32 – 1.19 (m, 16H).

化合物 M31: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 5.86 – 5.80 (m, 1H), 5.79 – 5.74 (m, 1H), 5.73 – 5.68 (m, 1H), 5.67 – 5.62 (m, 1H), 5.38 – 5.28 (m, 2H), 4.31 (td, $J = 6.8, 2.1$ Hz, 2H), 3.08 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.44 – 2.29 (m, 6H), 2.04 – 1.94 (m, 4H), 1.79 – 1.51 (m, 6H), 1.31 – 1.22 (m, 16H).

化合物 M32: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.85 – 5.80 (m, 1H), 5.79 – 5.75 (m, 1H), 5.73 – 5.68 (m, 1H), 5.68 – 5.64 (m, 1H), 5.38 – 5.28 (m, 2H), 4.24 (td, $J = 7.0, 2.7$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.44 – 2.26 (m, 6H), 2.05 – 1.94 (m, 4H), 1.80 – 1.53 (m, 6H), 1.32 – 1.18 (m, 16H).

实施例 4 化合物 M33 的合成





(1) 化合物 B23 的制备

氮气保护下，将 600mg 化合物 B21(1.1mmol)和 599mg 化合物 B22(1.7mmol)溶于 26ml 干燥 DMF (N, N-二甲基甲酰胺) 中，加入 646mg N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脒 HATU(1.7mmol), N,N-二异丙基乙胺 DIPEA 4.8ml, 常温反应过夜，TLC 监测反应完全，旋去 DMF，加乙酸乙酯 60ml，水洗三次，饱和食盐水洗一次，无水硫酸钠干燥，浓缩，DCM: MeOH=20:1 过柱，得产物 B23 900mg，橙色粉末状固体，产率 94%。

(2) 化合物 B24 的制备

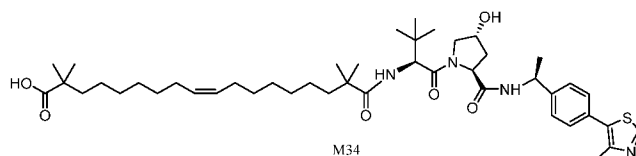
氮气保护下，将 900mg B23 溶于 8ml 二氯甲烷中，加入 2.0ml 三氟乙酸，常温反应 1 小时，TLC 监测反应完全，加饱和碳酸氢钠 50ml 淬灭反应，二氯甲烷萃取多次，浓缩，DCM: MeOH=10:1 过柱，得产物 B24 513mg，白色固体，产率 82%。

(3) 化合物 M33 的制备

氮气保护下，将 512mg B24(0.8mmol)和 514mg M18(1.5mmol)溶于 16ml 干燥二氯甲烷中，零度冷却，加入 309mg DCC(1.5mmol)和 98mg(0.8mmol)DMAP，零度到室温反应过夜，TLC 监测反应完全，过滤除去固体，加水 80ml，DCM 萃取三次，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，DCM: MeOH=20:1 过柱得 318mg，白色粉末状固体，产率 42%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 7.7, 5.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.76 – 6.68 (m, 1H), 6.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.35 – 5.26 (m, 3H), 4.60 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.39 (dd, J = 13.2, 6.5 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 0.83 (dd, J = 8.2, 6.3 Hz, 3H).

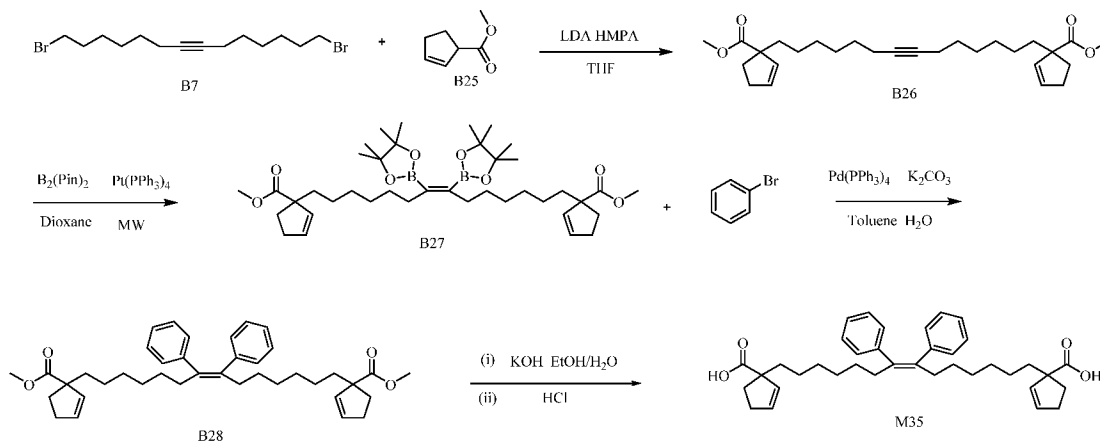
上述化合物 B22 可通过常规化学方法合成

换不同的底物，采用和上述类似及路线三种提到的合成方法，合成下列化合物。



化合物 M34: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 4H), 6.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 16.1$ Hz, 2H), 5.11 – 5.03 (m, 1H), 4.75 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.22 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.07 – 1.97 (m, 4H), 1.86 – 1.80 (m, 2H), 1.63 – 1.61 (m, 5H), 1.51 – 1.49 (m, 6H), 1.49 – 1.46 (m, 4H), 1.39 – 1.36 (m, 4H), 1.28 – 1.23 (m, 6H), 1.18 – 1.15 (m, 6H), 1.06 – 1.01 (m, 9H).

实施例 5 化合物 M35 的合成



(1) 化合物 B26 的制备

氮气保护下, 3.0g B7(8.5mmol)溶于 30ml 干燥四氢呋喃中, 加入六甲基磷酰三胺 HMPA 5.9ml (34mmol), -78°C 冷却, 氮气换气多次, 缓慢滴加 17ml 二异丙基氨基锂 LDA (2.0M 34mmol), 溶液由无色变为橙黄色, 30min 后滴加入 4.3g B25(34.0mmol), -78°C 到常温反应过夜, TLC 监测反应完全, 加入饱和氯化铵 80ml, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, PE: EA=10:1 过柱, 得产物 2.3g, 无色油状物, 产率 61%。

(2) 化合物 B27 的制备

将 400mg B26(0.93mmol)和 474mg 连硼酸频那醇酯(1.8mmol)溶于 6ml 二氧六环, 加入催化剂四三苯基膦铂 111mg(0.09mmol), 110°C 微波反应一小时, 溶液由黄色变为褐红色, TLC 监测反应完全, 过滤除去固体, 旋干溶剂, PE: EA=10:1 过柱, 得产物 338mg, 无色油状, 产率 52%。

(3) 化合物 B28 的制备

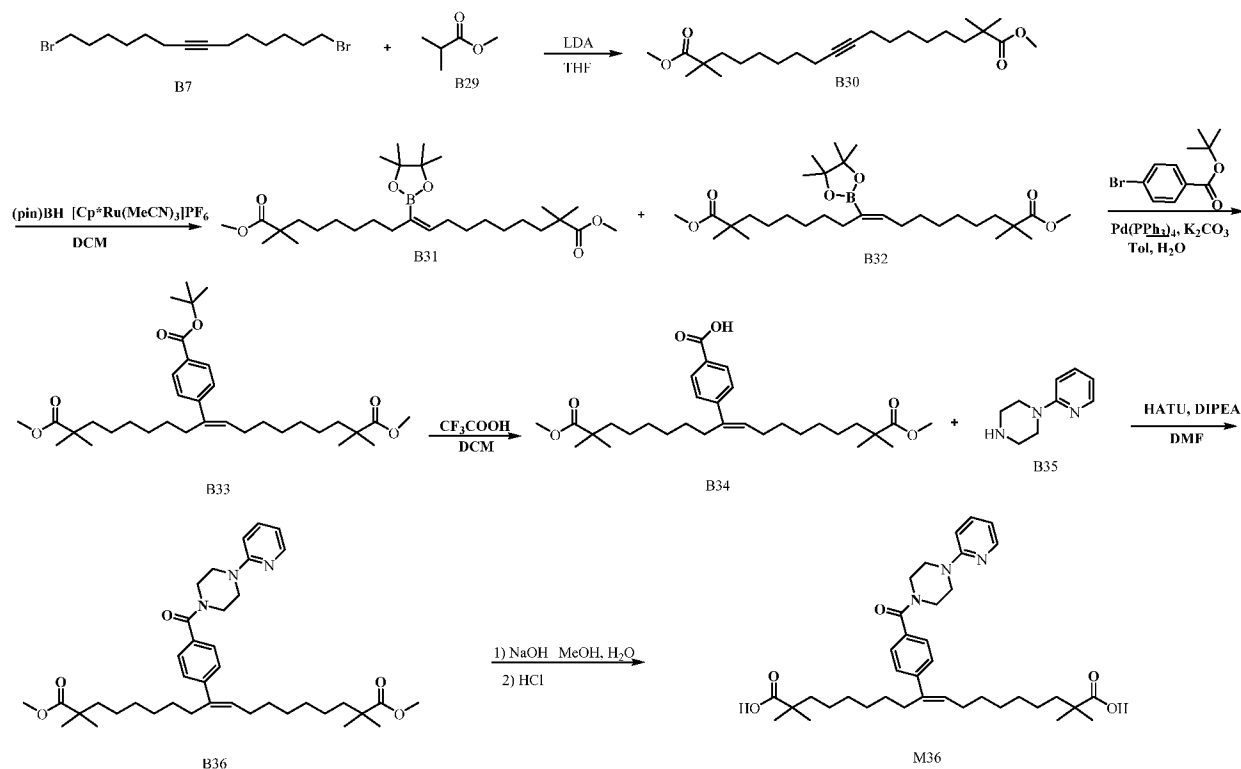
将 338mg B27(0.48mmol), 228mg 溴苯(1.45mmol)和 402mg 碳酸钾(2.91mmol)溶于 12ml 甲苯和 1.5ml 水中, 氮气换多次, 加入催化剂四三苯基膦钯 58mg(0.05mmol), 90°C 反应过夜, 溶液由黄色变为浅绿色, TLC 监测反应完全, 过滤除去固体, 加水 60ml 稀释, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩过柱得产物 188mg, 无色油状, 产率 66%。

(4) 化合物 M35 的制备

将 142mg B28(0.24mmol)溶于 16ml 乙醇和 2ml 水中, 加入氢氧化钾 284mg, 60°C 反应过夜, TLC 监测反应完全, 旋去乙醇, 加 30ml 水稀释, 1M HCl 调至酸性, 乙酸乙酯

萃取三次，合并有机相，饱和食盐水洗，无水硫酸干燥，浓缩过柱得产物 69mg，微黄粉末状固体，产率 51%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.07 – 6.90 (m, 10H), 5.86 – 5.78 (m, 2H), 5.77 – 5.70 (m, 2H), 2.56 – 2.46 (m, 4H), 2.46 – 2.30 (m, 7H), 1.81 – 1.69 (m, 4H), 1.64 – 1.52 (m, 2H), 1.35 – 1.25 (m, 16H)。

实施例 6 化合物 M36 的制备



1) 化合物 B30 的制备

氮气保护下，将 1.6g B7(5mmol) 和 2.04 g B29 (20mmol) 溶于干燥四氢呋喃，氮气多次换气，-78℃冷却，缓慢滴入 10ml LDA(20mmol)，反应液由无色变为橙色，-78℃到室温反应过夜，TLC 监测反应完全，加入饱和氯化铵 80ml，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，饱和食盐水洗涤一次，无水硫酸钠干燥，浓缩，PE: EA=20:1 过柱，得产物 1.2g，无色油状物，产率 61%。

2) 化合物 B31 和化合物 B32 的制备

氮气保护下，将 1.2g B30(3mmol)和 768mg 频那醇硼烷(6mmol) 溶于 50ml 二氯甲烷中，氮气多次换气，0℃冰浴下，加入 257mg 三(乙腈基)环戊二烯六氟磷酸钌(0.6mmol)，溶液由无色变为棕褐色，常温下反应 3h，TLC 监测反应完全，取出磁子，加入硅胶 1.5g，拌匀，干法上样，PE: EA=30:1 过柱，得到 501mg 化合物 B31，520mg 化合物 B32，均为无色油状化合物，产率 33%

3) 化合物 B33 的制备

将 520mg B32(1mmol) 和 514mg 4-溴苯甲酸叔丁酯(2mmol) 溶于 10ml 1, 4-二氧六环和 2ml 水，氮气多次换气，再依次加入 828mg 碳酸钾 (6mmol) 和 231mg 四(三苯基膦)钯(0.2mmol)，溶液由无色变为褐色，80℃反应过夜。TLC 监测反应完全，冷却至室温后，

加入 60ml 乙酸乙酯稀释，水洗 3 次，饱和食盐水洗 1 次，无水硫酸钠干燥，浓缩，PE:EA=20:1 过柱，得产物 497mg，产率 87%。

4) 化合物 B34 的制备

将 497mg 化合物(0.8mmol)B34 溶于 10ml 二氯甲烷中，冰浴下滴加 2ml 三氟乙酸，常温反应 3h，TLC 监测反应完全，浓缩后，加入 60ml 乙酸乙酯稀释，水洗 3 次，饱和食盐水洗三次，无水硫酸钠干燥，浓缩，DCM: MeOH=30:1 过柱，得到产物 422mg，产率 90%。

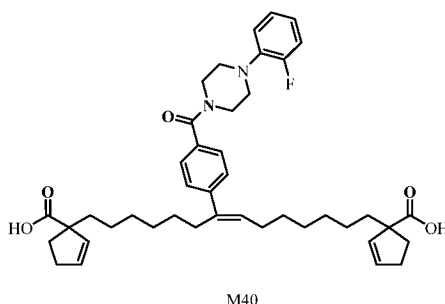
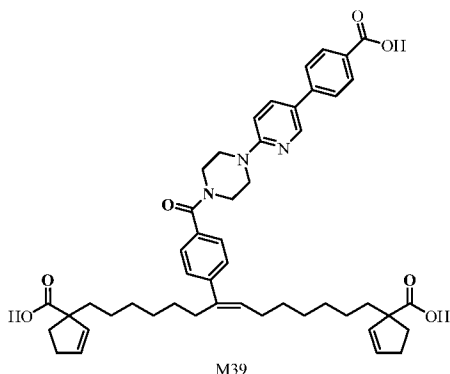
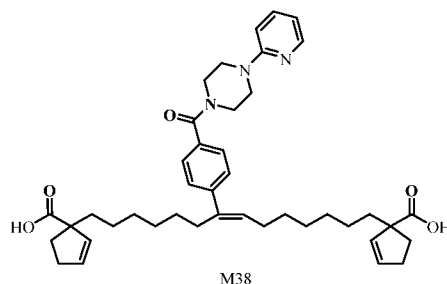
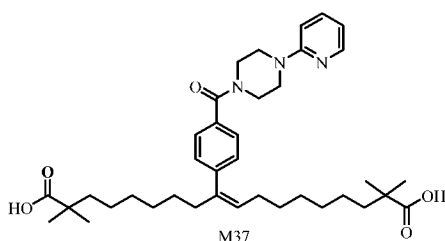
5) 化合物 B36 的制备

将 54mg B34(0.1mmol), 20mg B35(0.12mmol), 58mg HATU(0.15mmol) 溶于 5ml 干燥 DMF, 氮气换气, 加入 0.2ml DIPEA, 60℃反应 4h, TLC 监测反应完全, 冷却至室温后, 加水 60ml 稀释, 用 EA 萃取三次, 合并有机相, 饱和食盐水洗 1 次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, PE: EA=5:1 过柱, 得到产物 51mg, 产率 77%。

6) 化合物 M36 的制备

将 51mg 化合物 M36(0.07mmol)溶于 10ml 甲醇, 1ml 水, 加入 51mg NaOH, 60℃反应过夜, TLC 监测反应完全, 旋去甲醇, 加 30ml 水稀释, 1M HCl 调至酸性, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸干燥, 浓缩, 过柱得产物 23mg, 无色油状产物, 产率 47%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.27 (s, 2H), 8.19 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 4H), 6.66 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.67 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 122.7 Hz, 8H), 2.48 (s, 2H), 2.17 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 35.6 Hz, 6H), 1.21 (dd, J = 47.1, 14.9 Hz, 26H).

以 B7 和 B26 为原料，换不同的底物 B35，可以采用和上述类似的路线，合成下列化合物



化合物 M37: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.43 (d, $J = 6.9$

Hz, 1H), 3.75 (d, J = 122.3 Hz, 8H), 2.31 (s, 2H), 1.88 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.46 (s, 4H), 1.35 – 1.10 (m, 28H).

化合物 M38: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 4H), 6.67 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 5.69 (dd, J = 18.2, 10.7 Hz, 5H), 3.64 (t, J = 81.7 Hz, 9H), 2.29 (dd, J = 91.6, 33.5 Hz, 11H), 1.82 – 1.07 (m, 25H).

化合物 M39: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 3.1 Hz, 4H), 6.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.71 (s, 5H), 3.76 (d, J = 93.9 Hz, 8H), 2.54 (s, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.22 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 12.1 Hz, 6H), 1.47 (s, 2H), 1.28 (d, J = 25.8 Hz, 14H).

化合物 M40: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (s, 4H), 7.13 – 7.01 (m, 2H), 7.01 – 6.90 (m, 2H), 5.85 – 5.63 (m, 5H), 3.69 (s, 4H), 3.06 (s, 5H), 2.49 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.18 (s, 2H), 1.78 – 1.48 (m, 7H), 1.43 (s, 2H), 1.32 – 1.17 (m, 14H).

实施例 7 生物实验测试

7.1 ACLY 酶活测试

仪器: Envision (PerkinElmer, USA)

材料: Acl----人 ACLY / acly / ATP 柠檬酸裂解酶蛋白 (His 标签)从 Sino Biological 公司购买; 激酶检测试剂盒 ADP-GLO(promega 公司#V9102)。

实验原理: 本实验中 ATP 依赖的柠檬酸裂解酶 ACL 能将柠檬酸催化转变为乙酰辅酶 A, 进而产生脂肪酸合成的前体分子—丙二酸单酰辅酶 A, 该反应伴随 ATP 的消耗, 因此可以使用 ADP-Glo Kinase Assay (#V9102); 激酶检测试剂盒检测 ATP 的变化, 来间接反应化合物对 ACL 的酶活的抑制作用。该激酶检测试剂盒可以定量测定由 ACLY 酶活力所催化产生的 ADP 量。(首先, 将化合物、酶与底物 37 度共孵育半小时, 加入 ADP-Glo&#V9102; 试剂孵育半小时, 以终止反应, 并消耗完剩余的 ATP; 再加入激酶检测试剂(使 ADP 转化成 ATP 的同时, 还使用偶联的萤光素酶 / 萤光素反应来检测新合成的 ATP)孵育半小时用 Envision 读值)。

实验方法: 使用 ADP-Glo 发光方法进行测定。它通过定量检测 ADP 的量来反应 ACLY 酶的活力, ACLY 所催化的酶促反应与发光信号检测到的 ADP 的量成比例。首先, 将化合物稀释 10%DMSO 中, 再将 1ul 的化合物稀释液加到 5ul 的反应体系中, 使最终的反应体系中, DMSO 的含量为 2%。ACLY 所催化的酶促反应在 37°C 反应 30min, 5ul 的反应混合物包含如下成分(40 mM Tris, pH 8.0, 10 mM MgCl₂, 5 mM DTT, ATP, CoA, 柠檬酸钠和 ACLY)。酶促反应之后, 将 2.5ul ADP-Glo 试剂添加到每个反应体系中, 并在室温下孵育 1 小时。之后, 加入 5ul 的激酶检测试剂并在室温下孵育 30 分钟。发光信号使用 Envision (PerkinElmer, USA)进行检测。

数据处理: 对于化合物测试活性剂量依赖关系, IC₅₀ 值, 通过样品活性对样品浓度进行非线性拟和得到, 计算所用软件为 Graphpad Prism 7, 拟合所使用的模型为 sigmoidal dose-response (variable slope), 对于大多数抑制剂筛选模型, 将拟合曲线底部和顶部设定为

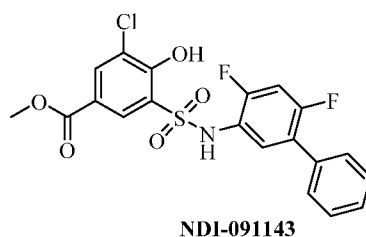
0 和 100。一般情况下，每个样品在测试中均设置复孔($n \geq 2$)，在结果中以标准偏差 (Standard Deviation, SD) 或者标准误差 (Standard Error, SE) 表示。

实验结果如下表 1 所示。NDI-091143 为已报道的 ACLY 抑制剂，作为阳性对照。

表 1 实施例中化合物对 ACLY 抑制活性

编号	IC50 (μM)	编号	IC50 (μM)
	人 ACLY		人 ACLY
M1	1.7 $\pm$ 0.3	M22	4.9 $\pm$ 3.3
M2	2.9 $\pm$ 0.95	M23	3.3 $\pm$ 0.72
M3	1.0 $\pm$ 0.13	M24	5.5 $\pm$ 1.9
M4	22.6 $\pm$ 2.7	M25	4.0 $\pm$ 0.86
M5	1.5 $\pm$ 0.45	M26	9.4 $\pm$ 5.4
M6	5.3 $\pm$ 0.98	M27	7.7 $\pm$ 0.39
M7	4.1 $\pm$ 1.7	M28	17.0 $\pm$ 2.5
M8	1.8 $\pm$ 0.39	M29	5.8 $\pm$ 1.8
M9	11.2 $\pm$ 1.61	M30	19.9 $\pm$ 7.8
M10	1.9 $\pm$ 0.2	M31	8.5 $\pm$ 3.2
M11	1.9 $\pm$ 0.31	M32	4.6 $\pm$ 1.3
M12	3.9 $\pm$ 0.2	M33	3.3 $\pm$ 0.45
M13	2.7 $\pm$ 0.8	M34	10.2 $\pm$ 0.3
M14	7.0 $\pm$ 0.16	M35	0.9 $\pm$ 0.1
M15	52.2 $\pm$ 0.27	M36	4.57 $\pm$ 0.41
M16	4.0 $\pm$ 1.31	M37	5.21 $\pm$ 0.27
M17	3.1 $\pm$ 0.52	M38	0.76 $\pm$ 0.01
M18	16.5 $\pm$ 2.21	M39	1.30 $\pm$ 0.15
M19	3.1 $\pm$ 1.3	M40	1.69 $\pm$ 0.2
M20	3.5 $\pm$ 1.7	NDI-091143	0.0021 $\pm$ 0.0004
M21	3.8 $\pm$ 0.83		

NDI-091143 为已报道的 ACLY 抑制剂，作为阳性对照，结构如下：



7.2 MTS 实验

实验仪器：Molecular Device VersaMax

实验材料：NCI-H358 细胞(H358, 人非小细胞肺癌细胞)购自中国科学院细胞库/干细胞库；培养基 RPMI-1640(GIBCO, 货号 3180002), 人源肿瘤细胞人非小细胞肺癌细胞

A549, 为中科院上海药物研究所李佳研究员课题组馈赠。CellTiter 96® AQueous One Solution Cell Proliferation Assay (MTS)购自 promega #G3581。

实验原理: 用 CellTiter 96® AQueous One Solution Cell Proliferation Assay (MTS)比色法检测细胞增殖。该分析方法以四唑化合物 [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium, 内盐; MTS] 为基础。黄色的 MTS 到蓝紫色水溶性甲臍的转化由脱氢酶催化, 而脱氢酶存在于有代谢活性的活细胞中; 死细胞不能完成 MTS 到甲臍的转化。由 490nm 处吸光度确定的甲臍(Formazan)的量与培养中活细胞的数量直接成正比。

实验方法:

样品处理: 样品用 DMSO 溶解, 低温保存。DMSO 在最终体系中的浓度控制在不影响检测活性的范围内。

用 MTS 法检测细胞存活率, 即将生长在对数生长期的细胞, 贴壁细胞经 0.025% 的胰酶消化, 计数; A549 细胞以 3000/well, H358 5000/well(均以 1%FBS 条件培养铺板)的密度接种到 96 孔板中 80ul, 置于 5% CO₂ 37°C 培养箱过夜生长。测试化合物每个以三倍浓度梯度进行稀释, 测试八个浓度, 每个浓度设置三复孔; 稀释后的化合物分别取 20ul 加到对应的细胞孔中, 贴壁细胞 A549、H358 在 5% CO₂ 37°C 培养箱中培养 72 小时; 分别加入 20ul 的 MTS, 在 5% CO₂ 37°C 培养箱中孵育 2 小时。使用 Molecular Device VersaMax 测试 490nm(L1)的光吸收值, 参考波长 690nm(L2), 将(L1-L2)值对抑制剂不同浓度作图, 经公式拟合得到 IC₅₀。

数据处理:

将实验结果利用 Graphpad Prism 7 进行 IC₅₀ 的拟合, 拟合所用的模型为 log(inhibitor)vs .Response---variable slop, 每次检测结果均设有三复孔以保证实验的精准性, 在结果中以标准偏差(Standard Deviation, SD)或者标准误差(Standard Error, SE)表示。

同理, 化合物对胰腺癌细胞系 ASPC-1、人胰腺癌细胞 MIA-PACA 以及乳腺癌细胞 MCF-7 抗增殖实验基本同上。

实验结果:

化合物 M5、M19、M25 和 M29 对各癌细胞增殖抑制活性如下表 2 所示, 其中※表示尚未测试, NDI-091143 为已报道的 ACLY 抑制剂, 作为阳性对照。

表 2 代表性化合物对各癌细胞体外增殖抑制活性

细胞系	IC ₅₀ (μM)				
	M5	M19	M25	M29	NDI-091143
A549	12.5±1.2	※	※	※	※
H358	23.6±1.9	3.5±0.4	5.6±0.5	9.0±1.9	50.2±27.7
MCF-7	31.8±1.7	3.9±0.5	5.7±1.5	6.5±0.4	84.8±45.3
ASPC-1	27.3±0.8	2.7±1.0	29.2±11.4	28.0±10.1	83.3±34.7
MIA-PACA	13.5±18	1.9±0.5	11.9±2.7	12.8±1.6	40.9±14.3

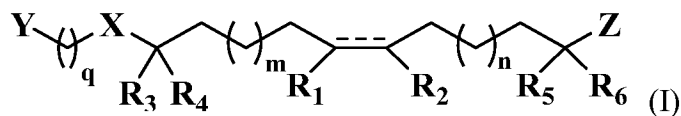
本发明所述的化合物对 ACLY 具有抑制活性, 细胞活性优于 NDI-091143。这是由于本发明的化合物具有疏水性长链, 其膜通透性优于苯磺酰胺类抑制剂 NDI-091143。本发

明所述化合物具有优异的类药性，更有潜力成为靶向 ACLY 的抑制剂，用于制备应用于代谢性疾病或癌症的药物。

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、一种通式(I)所示的化合物，或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋体或其药学上可接受的盐，



式中， --- 表示双键或单键；

R_1 、 R_2 各自独立为H、C1-C4烷基、C2-C4烯基、C2-C4炔基、C3-C7环烷基、C3-C7环烯基或C6-C10芳基；或者， R_1 和 R_2 与连接的碳一起形成饱和的3-7元环，或含有不饱和双键的3-7元环；

R_3 、 R_4 各自独立为H、C1-C4烷基、C2-C4烯基、C2-C4炔基、C3-C7环烷基、C3-C7环烯基、C6-C10芳基；或者， R_3 和 R_4 与连接的碳一起形成饱和的3-7元环，或含有不饱和双键的3-7元环；

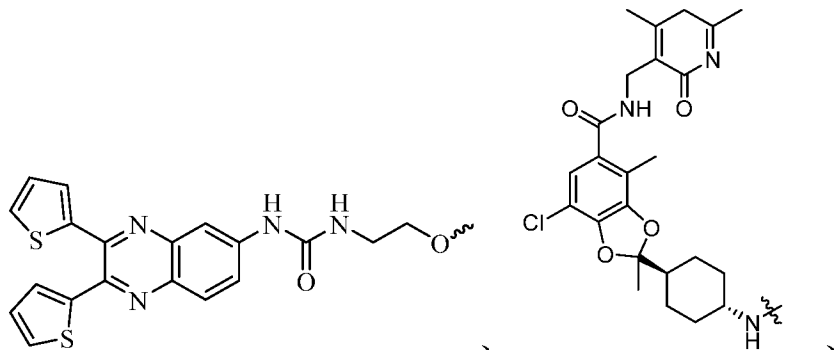
R_5 、 R_6 各自独立为H、C1-C4烷基、C2-C4烯基、C2-C4炔基、C3-C7环烷基、C3-C7环烯基、C6-C10芳基；或者， R_5 和 R_6 与连接的碳一起形成饱和的3-7元环，或含有不饱和双键的3-7元环；

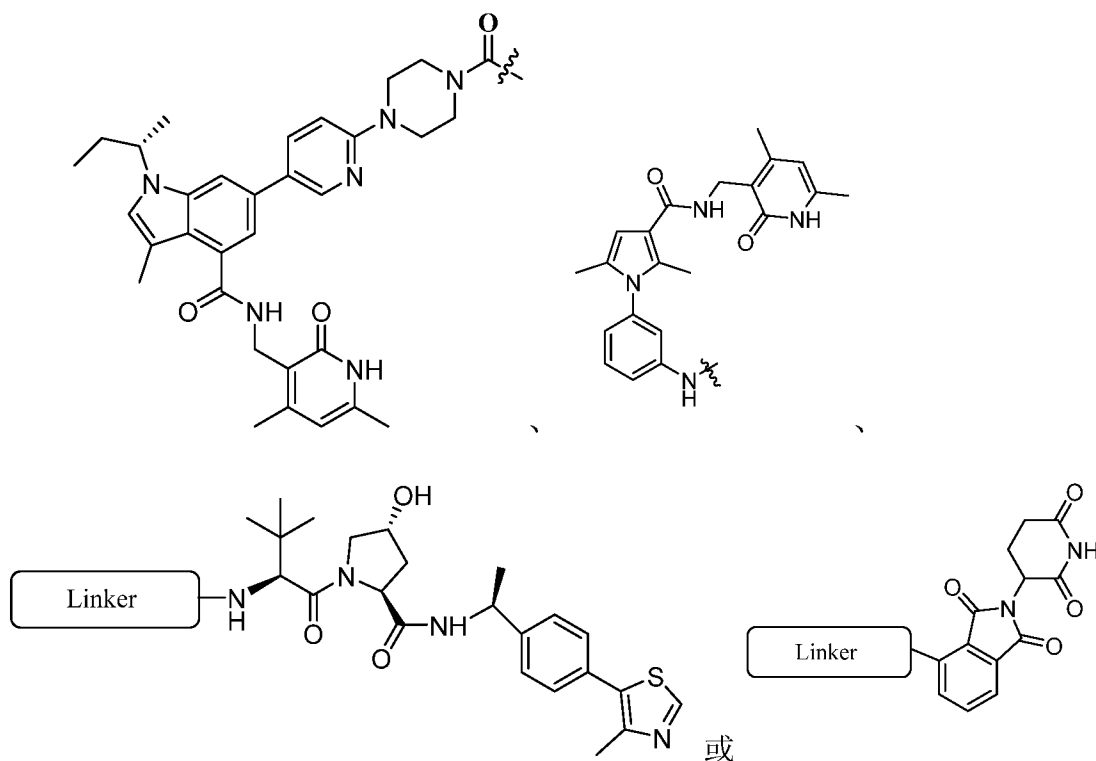
m 、 n 和 q 各自独立地为0、1、2、3、4、5或6；

Z 为-OH、-COOH、-COOR₇、-SO₃H或-CONHR₇，其中 R_7 为C1-C4烷基；

X 为-CO-、-O-、-NH-、-S-、-CH₂-、、-CONH-、、-NHOC-、、、-CH₂CO-或-COCH₂-；

Y 为H、C6-C10芳基、C1-C4烷基或金刚烷基(Ad-)；或者 Y 为：

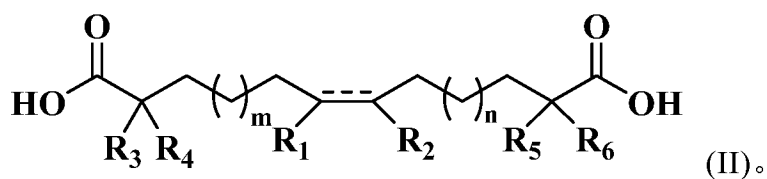




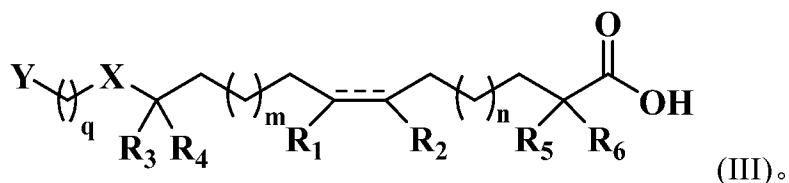
其中 linker 为 C1-C20 的亚烷基或聚乙二醇，或无该 linker；

上述各 C1-C4 烷基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、C3-C7 环烷基、C3-C7 环烯基或 C6-C10 芳基为未取代的或取代的，其中，所述取代是指被选自下组的 1、2、3、4 或 5 个取代基取代：卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、C3-C7 环烷基、C3-C7 环烯基、C6-C10 芳基。

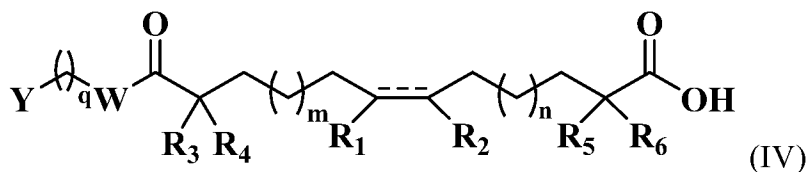
2、如权利要求1所述的化合物，或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋体或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物具有式II所示的结构：



3、如权利要求1所述的化合物，或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋体或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物具有式III所示的结构：



4、如权利要求1所述的化合物，或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋体或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物具有式IV所示的结构：



W 为不存在、-O-、-NH-、-S-或-CH₂-。

5、如权利要求1所述的化合物，或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋体或其药学上可接受的盐，其特征在于，R₁、R₂各自独立为H、甲基、乙基、丙基、乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基、C3-C6环烷基、C3-C6环烯基或C6-C10芳基；或者，R₁和R₂与连接的碳一起形成饱和的3-6元环，或含有一个不饱和双键的3-6元环；

R₃、R₄各自独立为H、甲基、乙基、丙基、乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基、C3-C6环烷基、C3-C6环烯基或C6-C10芳基；或者，R₃和R₄与连接的碳一起形成饱和的3-6元环，或含有一个不饱和双键的3-6元环；

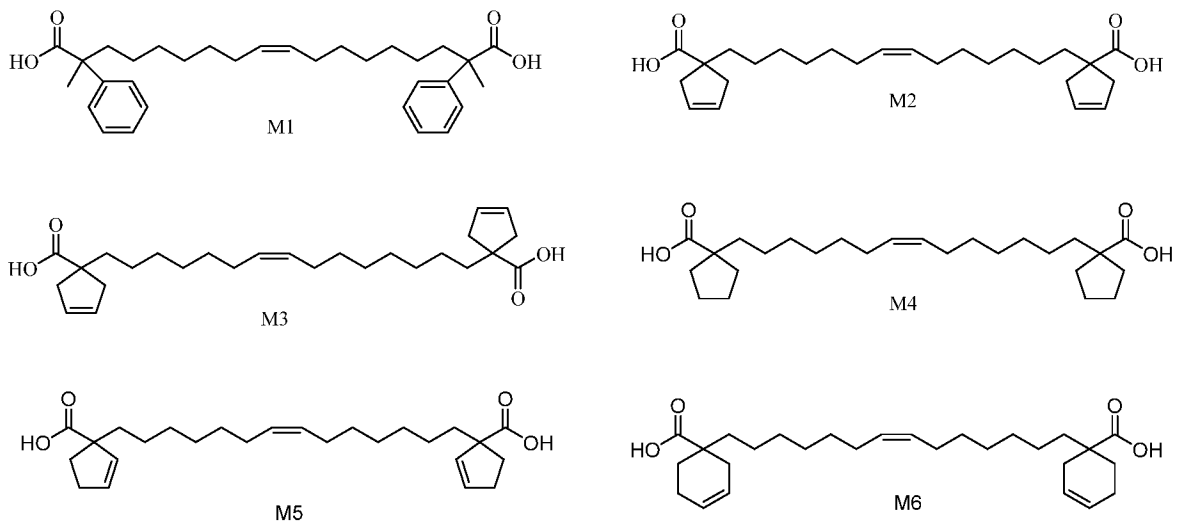
R₅、R₆各自独立为H、甲基、乙基、丙基、乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基、C3-C6环烷基、C3-C6环烯基或C6-C10芳基；或者，R₅和R₆与连接的碳一起形成饱和的3-6元环，或含有一个不饱和双键的3-6元环。

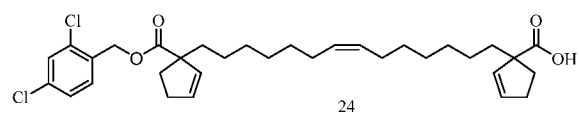
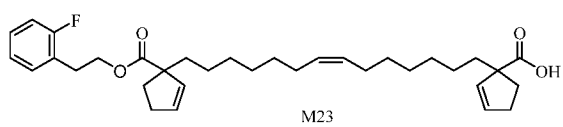
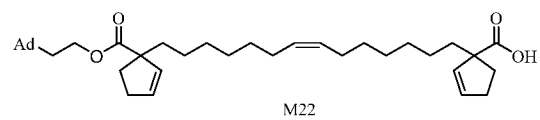
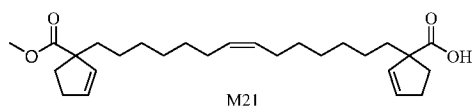
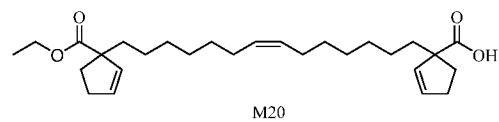
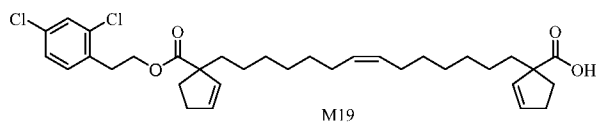
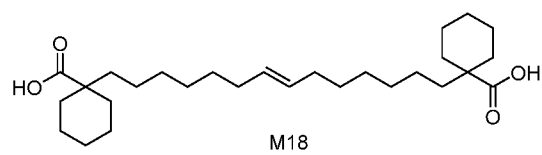
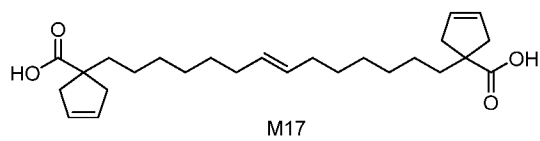
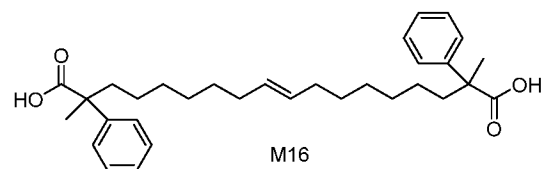
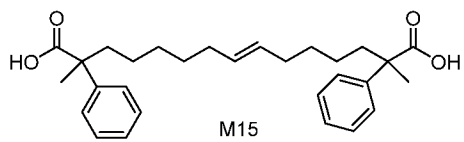
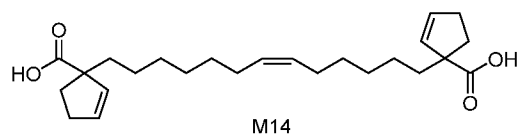
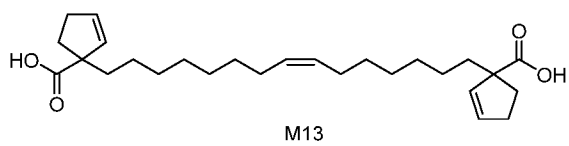
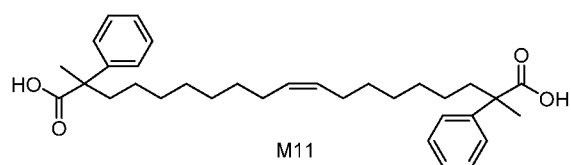
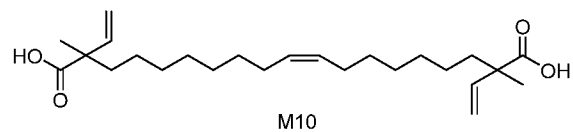
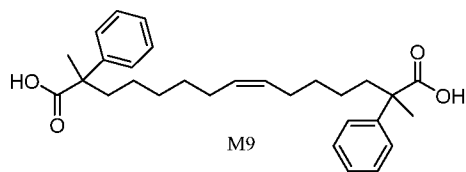
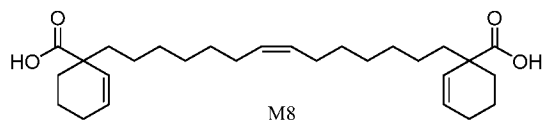
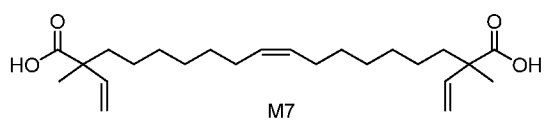
6、如权利要求1所述的化合物，或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋体或其药学上可接受的盐，其特征在于，m、n各自独立地为1、2、3、4或5；和/或q为0、1、2、3或4。

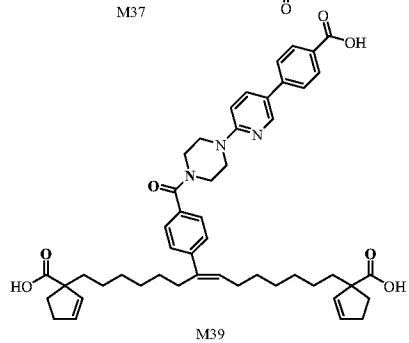
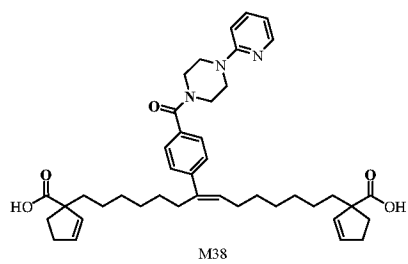
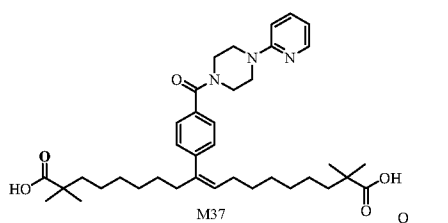
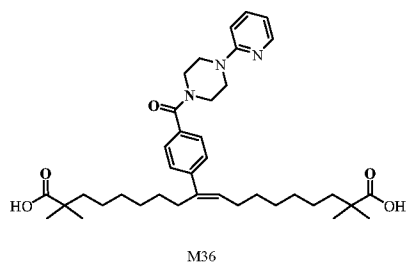
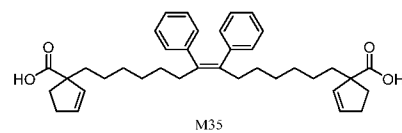
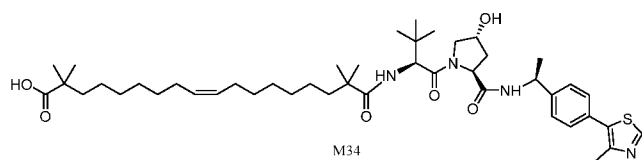
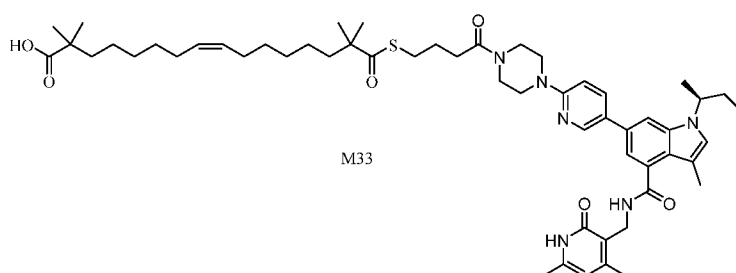
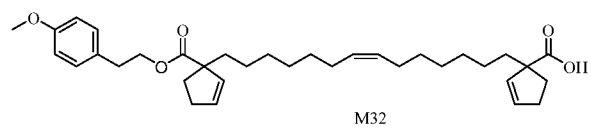
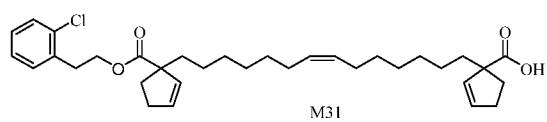
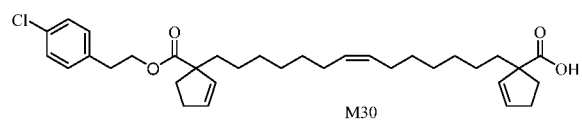
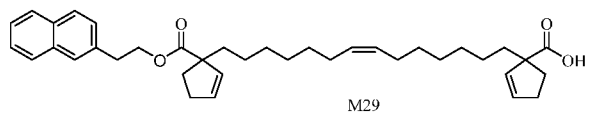
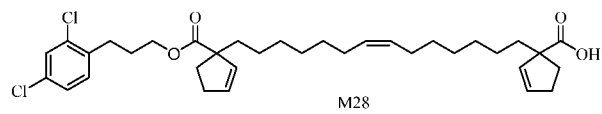
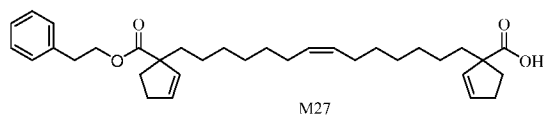
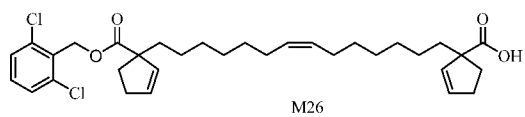
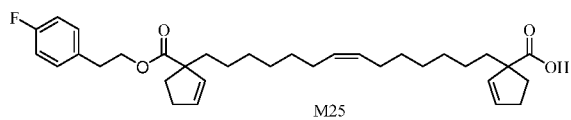
7、如权利要求1所述的化合物，或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋体或其药学上可接受的盐，其特征在于，R₁、R₂各自独立为H、C1-C4烷基、C2-C4烯基、C2-C4炔基、C3-C7环烷基、C3-C7环烯基或C6-C10芳基；

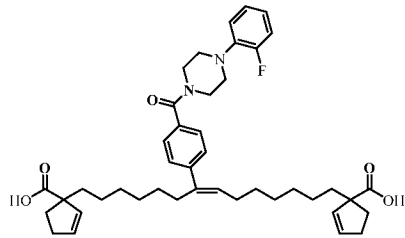
上述C1-C4烷基、C2-C4烯基、C2-C4炔基、C3-C7环烷基、C3-C7环烯基或C6-C10芳基为未取代的或取代的，其中，所述取代是指被选自下组的1、2、3、4或5个取代基取代：卤素、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、C3-C7环烷基、C3-C7环烯基、C6-C10芳基、-CO-(5-7元杂环基)-(5-7元杂芳基)；上述基团任选进一步被选自下组的取代基取代：C6-C10芳基、卤代C6-C10芳基、羧基取代C6-C10芳基、C1-C4烷基取代C6-C10芳基、C1-C4卤代烷基取代C6-C10芳基。

8、如权利要求1所述的化合物，或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋体或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物选自下组：









M40

o

9、一种药物组合物，其特征在于，包含：

如权利要求1-8任一项所述的通式(I)所示的化合物，或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋体或其药学上可接受的盐；和药学上可接受的载体。

10、如权利要求1-8任一项所述的通式(I)所示的化合物，或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋体或其药学上可接受的盐或权利要求9所述的药物组合物用途，其特征在于，用于制备ACLY抑制剂；或用于制备预防和/或治疗代谢性疾病或癌症的药物。

11、如权利要求10所述的用途，其特征在于，所述代谢性疾病选自下组：高血脂症、动脉粥样硬化、非酒精性脂肪肝、糖尿病；

所述癌症选自下组：肺癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、肝癌、肠癌、脑癌、急性髓系白血病。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/120328

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07C 57/13(2006.01)i; C07C 57/42(2006.01)i; C07C 61/35(2006.01)i; C07C 55/28(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61K 31/194(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) C07C; 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) CNTXT; ENTXT; VEN; STN-REG; STN-CAPLUS; CNKI: 中国科学院上海药物研究所, 南发俊, 长链, 二酸, 二元酸, 瘤, 癌, 糖尿病, 肥胖, ACLY, 柠檬酸裂解酶, long chain, diacid, tumour, tumor, cancer, obesity, diabetes, ACLY, citrate lyase,																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>Son Gao-Lei et al., "Discovery of Novel Long-Chain Alkenyl Diacid Derivatives as ACLY Inhibitors," <i>Chinese Journal of Chemistry</i>, Vol. 40, 01 August 2022 (2022-08-01), ISSN: 1001-604X, pp. 2663-2670</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>XIE, Zhihu et al., "Development of the Novel ACLY Inhibitor 326E as a Promising Treatment for Hypercholesterolemia," <i>Acta Pharmaceutica Sinica B</i>, 18 June 2022 (2022-06-18), ISSN: 2211-3835, pp. 1-15</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 107118098 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 01 September 2017 (2017-09-01) claims 1-14, description, paragraphs 0001 and 0262-0273, and figures 1-2</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 5026461 A (DU PONT) 25 June 1991 (1991-06-25) claim 1</td> <td>1-7</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	PX	Son Gao-Lei et al., "Discovery of Novel Long-Chain Alkenyl Diacid Derivatives as ACLY Inhibitors," <i>Chinese Journal of Chemistry</i> , Vol. 40, 01 August 2022 (2022-08-01), ISSN: 1001-604X, pp. 2663-2670	1-11	PX	XIE, Zhihu et al., "Development of the Novel ACLY Inhibitor 326E as a Promising Treatment for Hypercholesterolemia," <i>Acta Pharmaceutica Sinica B</i> , 18 June 2022 (2022-06-18), ISSN: 2211-3835, pp. 1-15	1-11	X	CN 107118098 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 01 September 2017 (2017-09-01) claims 1-14, description, paragraphs 0001 and 0262-0273, and figures 1-2	1-11	X	US 5026461 A (DU PONT) 25 June 1991 (1991-06-25) claim 1	1-7
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
PX	Son Gao-Lei et al., "Discovery of Novel Long-Chain Alkenyl Diacid Derivatives as ACLY Inhibitors," <i>Chinese Journal of Chemistry</i> , Vol. 40, 01 August 2022 (2022-08-01), ISSN: 1001-604X, pp. 2663-2670	1-11															
PX	XIE, Zhihu et al., "Development of the Novel ACLY Inhibitor 326E as a Promising Treatment for Hypercholesterolemia," <i>Acta Pharmaceutica Sinica B</i> , 18 June 2022 (2022-06-18), ISSN: 2211-3835, pp. 1-15	1-11															
X	CN 107118098 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 01 September 2017 (2017-09-01) claims 1-14, description, paragraphs 0001 and 0262-0273, and figures 1-2	1-11															
X	US 5026461 A (DU PONT) 25 June 1991 (1991-06-25) claim 1	1-7															
☒ 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 "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 15 December 2022		Date of mailing of the international search report 27 December 2022															
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.															

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/120328

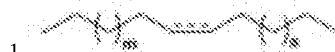
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Rolf Gleiter et al. "Synthesis of Cyclic, Vicinal Tetraketones" <i>Angewandte Chemie International Edition</i> , Vol. 25, No. 5, 31 December 1986 (1986-12-31), ISSN: 1433-7851, p. 449, Scheme 1 and 3	1, 5-7
A	US 4689344 A (EPIS SA) 25 August 1987 (1987-08-25) entire document	1-11
A	US 4711896 A (EPIS SA) 08 December 1987 (1987-12-08) entire document	1-11

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- [1] The common structure (long-chain alkylene or alkenylene AA) of general formula compound (1) of claim



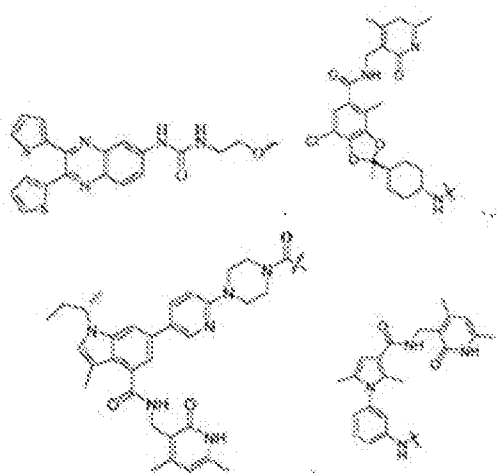
1 is not a special technical feature, and the variables R1-R6 and X, Y, and Z therein may have various different options, so that the general formula compounds set forth in claim 1 do not share a same or corresponding technical feature. Therefore, the present application does not comply with the requirement of unity in the sense of PCT Rule 13.

- [2] General formula compound (1) of claim 1 may be divided into the following three groups according to different substituents Y:

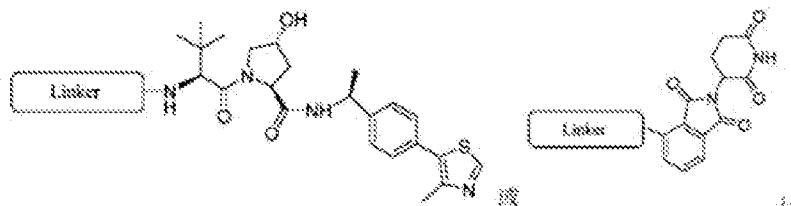
- [3] (1) Y is H, C6-C10 aryl, C1-C4 alkyl, or adamantyl (Ad-);

- [4] (2) Y is BB, CC, DD or EE; and

- [5]



- [6]



- (3) Y is FF or GG.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/120328

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: **first group of technical solutions of claims 1-11**

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/120328

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	107118098	A	01 September 2017	WO	2017143946	A1	31 August 2017
				JP	2019507150	A	14 March 2019
				EP	3421447	A1	02 January 2019
				US	2019039989	A1	07 February 2019
				CN	107118098	B	14 July 2020
				US	10414713	B2	17 September 2019
				EP	3421447	B1	24 March 2021
US	5026461	A	25 June 1991	EP	0438143	A1	24 July 1991
				DE	69103913	D1	20 October 1994
				KR	910014538	A	31 August 1991
				CA	2034543	A1	20 July 1991
				JP	H04210938	A	03 August 1992
US	4689344	A	25 August 1987	DE	3272373	D1	04 September 1986
				JP	S58131934	A	06 August 1983
				CA	1260952	A	26 September 1989
				JP	H069385	A	18 January 1994
				US	4634795	A	06 January 1987
				IL	64542	D0	31 March 1982
				EP	0081930	A1	22 June 1983
US	4711896	A	08 December 1987	IL	75549	D0	31 October 1985
				ZA	8504684	B	26 February 1986
				JP	S61502537	A	06 November 1986
				HU	T38892	A	28 July 1986
				GR	851509	B	25 June 1985
				ZA	854684	B	26 February 1986
				DE	3574130	D1	14 December 1989
				ES	544439	A0	01 February 1986
				FI	860711	A0	17 February 1986
				CA	1262552	A	31 October 1989
				EP	0185080	A1	25 June 1986
				DK	75986	A	18 February 1986
				WO	8600298	A1	16 January 1986
				NO	860661	L	21 February 1986
				PT	80681	A	01 July 1985
				AU	4607185	A	24 January 1986
				DD	240541	A5	05 November 1986
				DE	3423166	A1	02 January 1986

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/120328

A. 主题的分类 C07C 57/13(2006.01)i; C07C 57/42(2006.01)i; C07C 61/35(2006.01)i; C07C 55/28(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61K 31/194(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) C07C; 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)) CNTXT; ENTXT; VEN; STN-REG; STN-CAPLUS; CNKI: 中国科学院上海药物研究所, 南发俊, 长链, 二酸, 二元酸, 瘤, 癌, 糖尿病, 肥胖, ACLY, 柠檬酸裂解酶, long chain, diacid, tumour, tumor, cancer, obesity, diabetes, ACLY, citrate lyase,																	
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>Son Gao-Lei等, . "Discovery of Novel Long-Chain Alkenyl Diacid Derivatives as ACLY Inhibitors, " Chinese Journal of Chemistry, , 第40卷, 2022年8月1日 (2022 - 08 - 01), ISSN: 1001-604X, 第2663-2670页</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>Xie Zhihu等, . "Development of the Novel ACLY Inhibitor 326E as a Promising Treatment for Hypercholesterolemia, " Acta Pharmaceutica Sinica B, , 2022年6月18日 (2022 - 06 - 18), ISSN: 2211-3835, 第1-15页</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 107118098 A (中国科学院上海药物研究所) 2017年9月1日 (2017 - 09 - 01) 权利要求1-14, 说明书第0001、0262-0273段, 图1-2</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 5026461 A (DU PONT) 1991年6月25日 (1991 - 06 - 25) 权利要求1</td> <td>1-7</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	Son Gao-Lei等, . "Discovery of Novel Long-Chain Alkenyl Diacid Derivatives as ACLY Inhibitors, " Chinese Journal of Chemistry, , 第40卷, 2022年8月1日 (2022 - 08 - 01), ISSN: 1001-604X, 第2663-2670页	1-11	PX	Xie Zhihu等, . "Development of the Novel ACLY Inhibitor 326E as a Promising Treatment for Hypercholesterolemia, " Acta Pharmaceutica Sinica B, , 2022年6月18日 (2022 - 06 - 18), ISSN: 2211-3835, 第1-15页	1-11	X	CN 107118098 A (中国科学院上海药物研究所) 2017年9月1日 (2017 - 09 - 01) 权利要求1-14, 说明书第0001、0262-0273段, 图1-2	1-11	X	US 5026461 A (DU PONT) 1991年6月25日 (1991 - 06 - 25) 权利要求1	1-7
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
PX	Son Gao-Lei等, . "Discovery of Novel Long-Chain Alkenyl Diacid Derivatives as ACLY Inhibitors, " Chinese Journal of Chemistry, , 第40卷, 2022年8月1日 (2022 - 08 - 01), ISSN: 1001-604X, 第2663-2670页	1-11															
PX	Xie Zhihu等, . "Development of the Novel ACLY Inhibitor 326E as a Promising Treatment for Hypercholesterolemia, " Acta Pharmaceutica Sinica B, , 2022年6月18日 (2022 - 06 - 18), ISSN: 2211-3835, 第1-15页	1-11															
X	CN 107118098 A (中国科学院上海药物研究所) 2017年9月1日 (2017 - 09 - 01) 权利要求1-14, 说明书第0001、0262-0273段, 图1-2	1-11															
X	US 5026461 A (DU PONT) 1991年6月25日 (1991 - 06 - 25) 权利要求1	1-7															
☒ 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 "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 2022年12月15日		国际检索报告邮寄日期 2022年12月27日															
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 陈蔚 电话号码 010-62084576															

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	Rolf Gleiter等. "Synthesis of Cyclic, Vicinal Tetraketones" Angewandte Chemie International Edition, 第25卷，第5期，1986年12月31日 (1986 - 12 - 31)， ISSN: 1433-7851， 第449页Scheme 1和3	1, 5-7
A	US 4689344 A (EPIS SA) 1987年8月25日 (1987 - 08 - 25) 全文	1-11
A	US 4711896 A (EPIS SA) 1987年12月8日 (1987 - 12 - 08) 全文	1-11

第III栏

缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明, 即:

[1]

权利要求1的通式化合物(1)的共同结构(长链亚烷基或亚烯基)并非特定技术特征, 且其中的变量R1-R6和X、Y、Z可以有各种不同的选择, 使得其请求保护的通式化合物之间不具有相同或相应的技术特征, 因此本申请不符合PCT细则第13条有关单一性的要求。

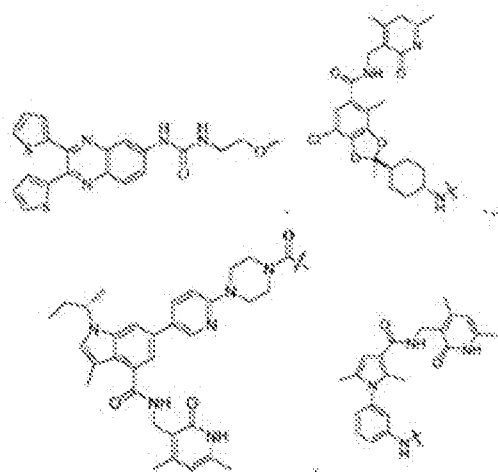


[2] 权利要求1的通式化合物(1)根据取代基Y的不同, 可分为以下三组发明:

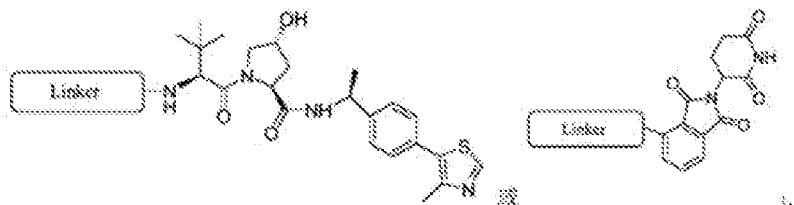
[3] ① Y为H、C6-C10芳基、C1-C4烷基或金刚烷基(Ad-);

[4] ②Y为:

[5]



[6]



③Y为:

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费, 本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。
2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索, 本单位未通知缴纳任何加费。
3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费, 本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求, 具体地说, 是权利要求:
4. ☒ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此, 本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明; 包含该发明的权利要求是: 1-11的第①组技术方案

对异议的意见

- ☐ 申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 适用时, 缴纳了异议费。
- ☐ 申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
- ☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/120328

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	107118098	A	2017年9月1日	WO	2017143946	A1	2017年8月31日
				JP	2019507150	A	2019年3月14日
				EP	3421447	A1	2019年1月2日
				US	2019039989	A1	2019年2月7日
				CN	107118098	B	2020年7月14日
				US	10414713	B2	2019年9月17日
				EP	3421447	B1	2021年3月24日
US	5026461	A	1991年6月25日	EP	0438143	A1	1991年7月24日
				DE	69103913	D1	1994年10月20日
				KR	910014538	A	1991年8月31日
				CA	2034543	A1	1991年7月20日
				JP	H04210938	A	1992年8月3日
US	4689344	A	1987年8月25日	DE	3272373	D1	1986年9月4日
				JP	S58131934	A	1983年8月6日
				CA	1260952	A	1989年9月26日
				JP	H069385	A	1994年1月18日
				US	4634795	A	1987年1月6日
				IL	64542	D0	1982年3月31日
				EP	0081930	A1	1983年6月22日
US	4711896	A	1987年12月8日	IL	75549	D0	1985年10月31日
				ZA	8504684	B	1986年2月26日
				JP	S61502537	A	1986年11月6日
				HU	T38892	A	1986年7月28日
				GR	851509	B	1985年6月25日
				ZA	854684	B	1986年2月26日
				DE	3574130	D1	1989年12月14日
				ES	544439	A0	1986年2月1日
				FI	860711	A0	1986年2月17日
				CA	1262552	A	1989年10月31日
				EP	0185080	A1	1986年6月25日
				DK	75986	A	1986年2月18日
				WO	8600298	A1	1986年1月16日
				NO	860661	L	1986年2月21日
				PT	80681	A	1985年7月1日
				AU	4607185	A	1986年1月24日
				DD	240541	A5	1986年11月5日
				DE	3423166	A1	1986年1月2日