

(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11月16日 (16.11.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/217156 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 401/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/093095

(22) 国际申请日: 2023年5月9日 (09.05.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202210501749.9 2022年5月9日 (09.05.2022) CN

(71) 申请人: 浙江同源康医药股份有限公司 (TYK MEDICINES, INC.) [CN/CN]; 中国浙江省湖州市长兴经济开发区明珠路1278号长兴世贸大厦A座14层1403-2室, Zhejiang 313100 (CN)。

(72) 发明人: 梁阿朋 (LIANG, Apeng); 中国浙江省湖州市长兴经济开发区明珠路1278号长兴世贸大厦A座14层1403-2室, Zhejiang 313100 (CN)。 刘广斌 (LIU, Guangbin); 中国浙江省湖州市长兴经济开发区明珠路1278号长兴世贸大厦A座14层1403-2室, Zhejiang 313100 (CN)。 陈少清 (CHEN, Shaoqing); 中国浙江省湖州市长兴经济开发区明珠路1278号长兴世贸大厦A座14层1403-2室, Zhejiang 313100 (CN)。 李钧 (LI, Jun); 中国浙江省湖州市长兴经济开发区明珠路1278号长兴世贸大厦A座14层1403-2室, Zhejiang 313100 (CN)。 吴豫生 (WU, Yusheng); 中国浙江省湖州市长兴经济开发区明珠路1278号长兴世贸大厦A座14层1403-2室, Zhejiang 313100 (CN)。 尹洲 (YIN, Zhou); 中国浙江省湖州市长兴经济开发区明珠路1278号长兴世贸大厦A座14层1403-2室, Zhejiang 313100 (CN)。 董胜利 (DONG, Shengli); 中国浙江省湖州市长兴经济开发区明珠路1278号长兴世贸大厦A座14层1403-2室, Zhejiang 313100 (CN)。 牛成山 (NIU, Chengshan); 中国浙江省湖州市长兴经济开发区明珠路1278号长兴世贸大厦A座14层1403-2室, Zhejiang 313100 (CN)。

(CN)。 李美华 (LI, Meihua); 中国浙江省湖州市长兴经济开发区明珠路1278号长兴世贸大厦A座14层1403-2室, Zhejiang 313100 (CN)。

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

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

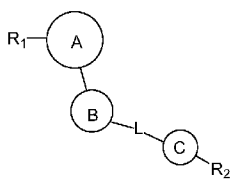
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI,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

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: POLYCYCLIC COMPOUND AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 多环类化合物及其用途



AA Formula

(57) Abstract: A polycyclic compound, a preparation method therefor, and the use thereof in the prevention and/or treatment of proliferative diseases. The compound has a structure as represented by formula (I):

(57) 摘要: 一种多环类化合物, 其制备方法以及在预防和/或治疗增殖性疾病方面的用途, 该化合物具有式(I)所示结构:

WO 2023/217156 A1

多环类化合物及其用途

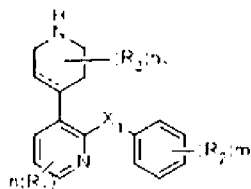
5 技术领域

本发明涉及医药技术领域，具体涉及用作调节Hippo通路的多环化合物及其制备方法和用途，主要用于增殖性疾病（如癌症）的治疗或预防，尤其是用于调节和治疗与YAP/TEAD的异常活性所导致的相关疾病。

10 背景技术

Hippo通路基本上由一个核心激酶级联反应组成，该级联反应包含蛋白激酶MST1-2的Ste-20家族，支架蛋白Salvador和大肿瘤抑制激酶LATS1-2，以及抑制转录共激活因子YAP（Yes1相关蛋白）和TAZ（具有PDZ结合基序的转录共激活子）。YAP和TAZ是Hippo信号通路的主要效应因子，它们与核内的TEAD（转录增强的缔合结构域）一起充当转录因子，从而增加诸如CTGF（结缔组织生长因子）、CYR61等靶基因的表达。Hippo途径是细胞生长、增殖和迁移的重要调节因子。TEAD转录因子位于Hippo途径的核心，对于调节器官生长和伤口修复至关重要。TEAD的失调和其调节辅因子Yes-相关蛋白（YAP）已涉及许多人类癌症和过度增殖病理过程，在人类癌症中经常检测到该通路的失调。与TEAD蛋白一样，YAP和TAZ激活已在许多人类肿瘤中被鉴定，并且对肿瘤的起始、进展和转移至关重要，如在乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、肝癌和胰腺癌患者中均存在YAP表达升高，且与生存率降低有关。与此一致，YAP或TAZ的激活或过表达增强TEAD依赖性基因表达（例如，CCN1，CTGF，ITGB2和Birc5/存活蛋白）并促进许多细胞类型中的细胞增殖和迁移。相反，阻断YAP/TAZ-TEAD复合物形成的信号或干预阻止许多促有丝分裂TEAD靶基因的表达，能显著降低细胞增殖和致癌转化活性。此外，Hippo通路还与其他信号传导通路诸如Wnt、Notch、Hedgehog和MAPK等通路发生串扰（cross-talk），从而影响多种生物功能，其功能失调可能除了参与到癌症中之外，还参与到很多人类疾病中。因此YAP-TEAD复合物是一种很有前景的治疗靶点。

30 另外，专利WO2009081259A1中公开了一些与本发明结构类似的化合物，

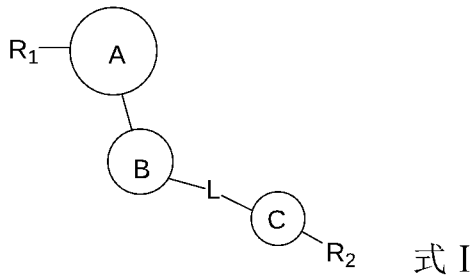


其结构通式为 R_2^m ，本发明人从中选出了一些具有代表性结构的化合物并进行了活性测试，结果显示这些化合物均无YAP/TEAD相关活性，详细结果见表2。

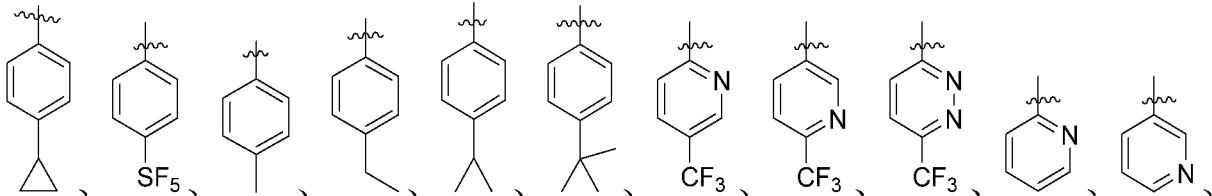
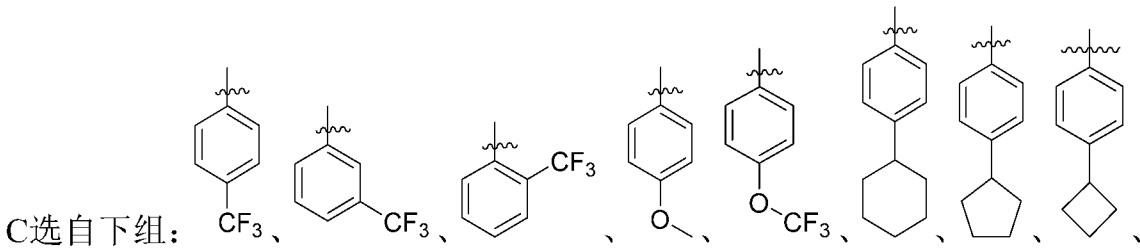
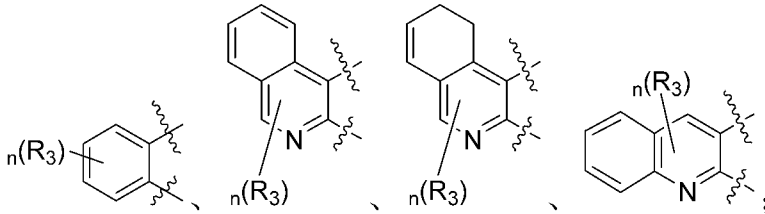
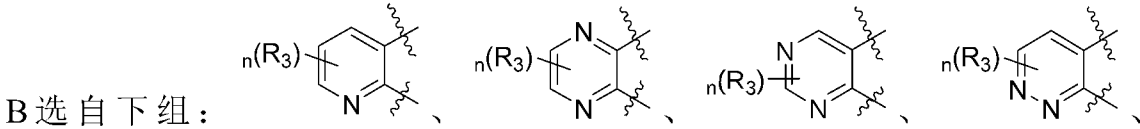
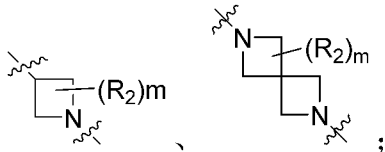
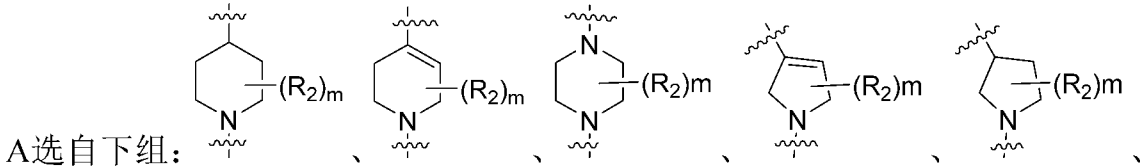
发明内容

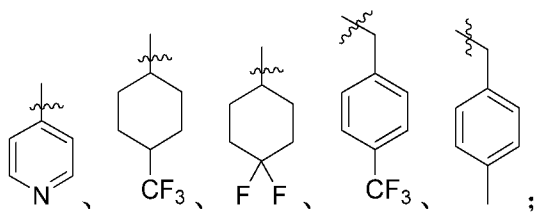
本发明的目的在于提供一种式I所示化合物及其制备方法和其在预防或治疗增殖性疾病方面的用途。

5 本发明的第一方面，提供了一种式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，

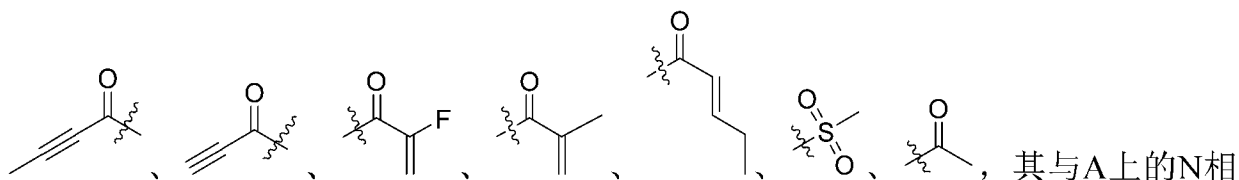
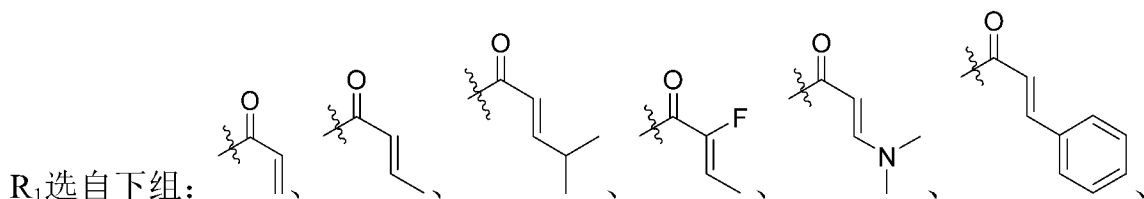


其中，





L选自下组：NR₄、O、S、Se、亚砷、砷、CR₂R₃；



5 连；

R₂各自独立地选自下组：H、卤素、CN、NH₂、羟基、酯基、脲基、氨基甲酸酯基、酰胺基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、芳基、杂芳基，其中，NH₂、酯基、脲基、氨基甲酸酯基、酰胺基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、芳基、杂芳基中的氢可以任意的被取代，所述的取代基为

10 H、卤素、CN、NH₂、羟基、酯基、脲基、氨基甲酸酯基、酰胺基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、芳基、杂芳基，或者R₂与所连接的结构形成3-7元的环，或者不同的R₂之间形成3-7元的环；

R₃各自独立地选自下组：H、卤素、CN、NH₂、羟基、酯基、脲基、氨基甲酸酯基、酰胺基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、芳基、杂芳基，其中，NH₂、酯基、脲基、氨基甲酸酯基、酰胺基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、芳基、杂芳基中的氢可以任意的被取代，所述的取代基为

15 H、卤素、CN、NH₂、羟基、酯基、脲基、氨基甲酸酯基、酰胺基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、芳基、杂芳基，或者不同的R₃之间与所连接的B形成5-7元的环；

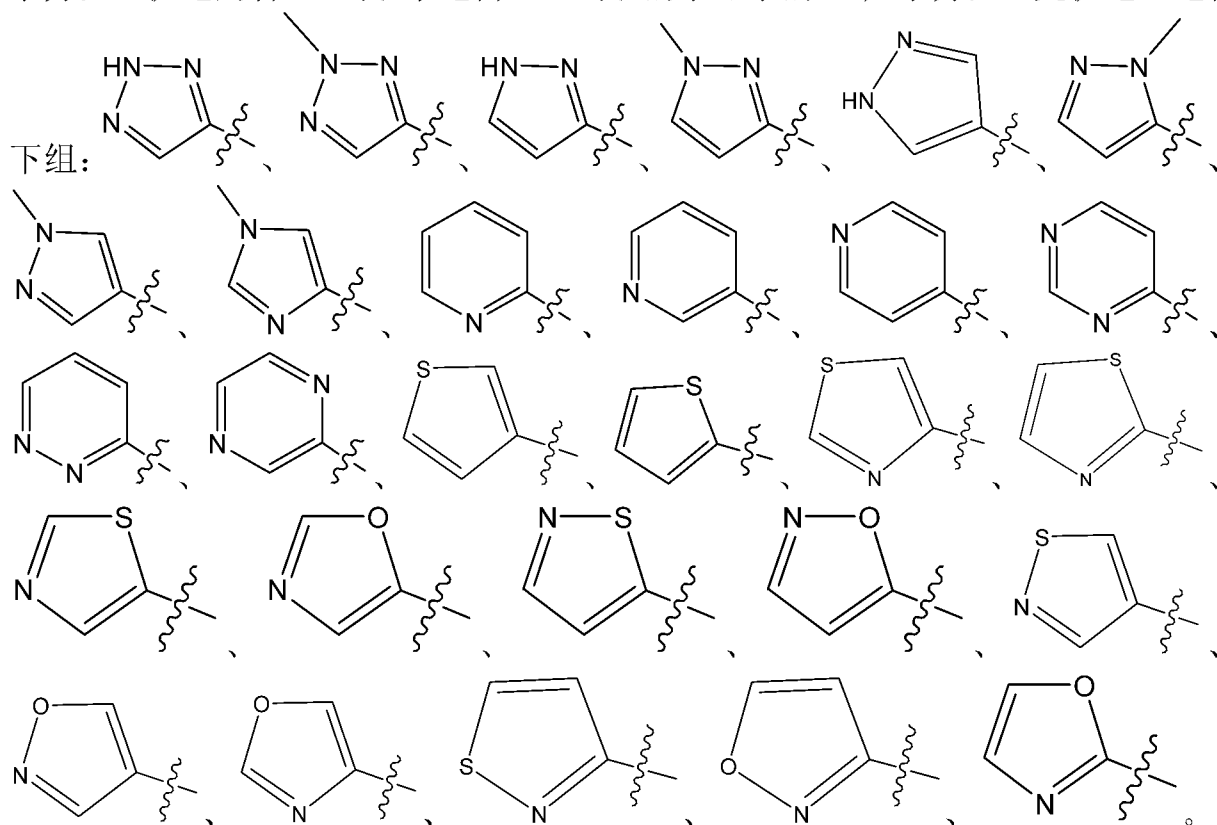
20 R₄选自下组：H、酯基、-C(O)R₅、脲基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、芳基、杂芳基，其中，酯基、脲基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、芳基、杂芳基中的氢可以任意的被取代，所述的取代基为H、卤素、CN、NH₂、羟基、酯基、脲基、氨基甲酸酯基、酰胺基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、

芳基、杂芳基；

R_3 选自下组：H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂芳基；

m、n各自独立地选自下组：0、1、2、3、4、5、6。

5 在另一优选例中，所述杂芳基为含1、2或3个选自N、O或S的杂原子的5-10元杂芳基，优选为含1、2或3个选自N、O或S的杂原子的5-6元杂芳基，更优选地选自



在另一优选例中，所述芳基为 C_6-C_{10} 芳基，优选为苯基或萘基。

在另一优选例中，所述酰胺基为 $-(C=O)-NH_2$ 。

在另一优选例中，所述砜为 $-S(=O)_2-$ 。

在另一优选例中，所述亚砜为 $-S(=O)-$ 。

15 在另一优选例中，所述酯基为 $-(C=O)-O-R$ 或者 $-O-(C=O)-R$ ，R为H或者 C_{1-6} 烷基。

在另一优选例中，所述脲基为 $-NH-(C=O)-NH_2$ 。

在另一优选例中，所述氨基甲酸酯基为 $-NH-(C=O)-O-CH_3$ 。

20 在另一优选例中， R_2 各自独立地选自下组：H、卤素、CN、 NH_2 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基，其中， NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基中的氢可以任意的被取代，所述的取代基为H、卤素、CN、 NH_2 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基。

在另一优选例中， R_2 各自独立地选自下组：H、卤素、 C_{1-6} 烷基，其中， C_{1-6} 烷基中的氢可以任意的被取代，所述的取代基为卤素。

在另一优选例中， R_3 各自独立地选自下组：H、卤素、CN、 NH_2 、羟基、酰胺基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、芳基、杂芳基，其中，
5 NH_2 、酰胺基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、芳基、杂芳基中的氢可以任意的被取代，所述的取代基为H、卤素、CN、 NH_2 、羟基、酰胺基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、芳基、杂芳基。

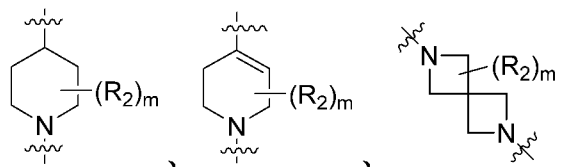
在另一优选例中， R_3 各自独立地选自下组：H、卤素、CN、 NH_2 、羟基、酰胺基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、杂芳基，其中， NH_2 、酰胺基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6}
10 烷氧基、芳基、杂芳基中的氢可以任意的被取代，所述的取代基为H、卤素、CN、 NH_2 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基。

在另一优选例中， R_4 选自下组：H、 C_{1-6} 烷基，其中， C_{1-6} 烷基中的氢可以任意的被取代，所述的取代基为H、卤素、CN、 NH_2 、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基。在另一优选例中， m 选自下组：0、1、2、3。

15 在另一优选例中， n 选自下组：0、1、2、3。

在另一优选例中， m 为0。

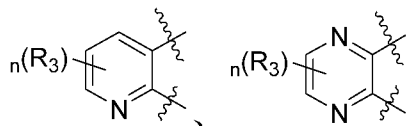
在另一优选例中， n 为0或1。



在另一优选例中，A选自下组：

R_2 、 m 如上文所定义。

20 在另一优选例中， m 为0。

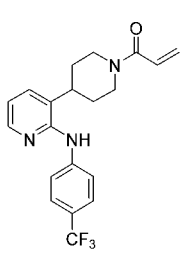


在另一优选例中，B选自下组：

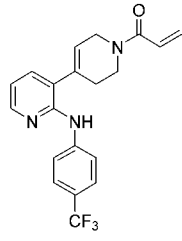
R_3 、 n 如上文所定义。

在另一优选例中， n 为0或1。

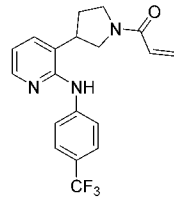
在另一优选例中，所述化合物选自下组：



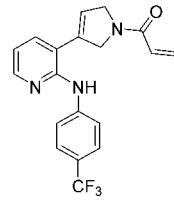
T1



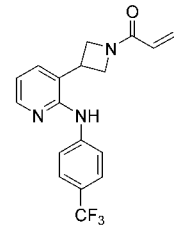
T2



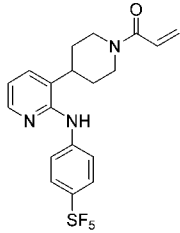
T3



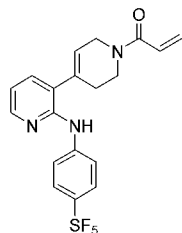
T4



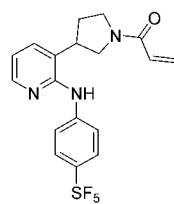
T5



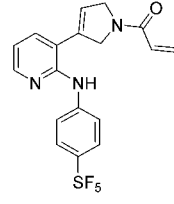
T6



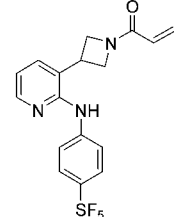
T7



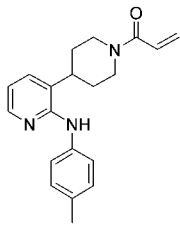
T8



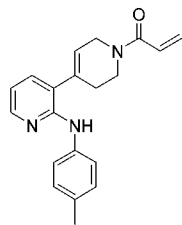
T9



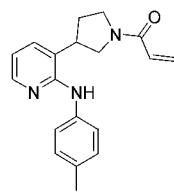
T10



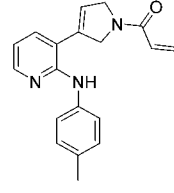
T11



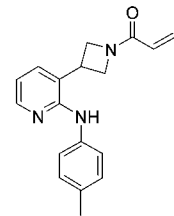
T12



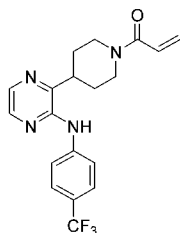
T13



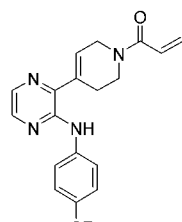
T14



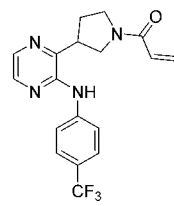
T15



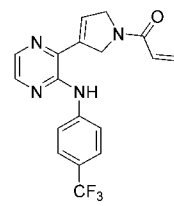
T16



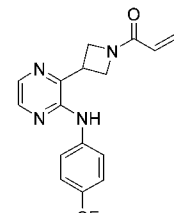
T17



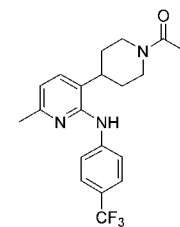
T18



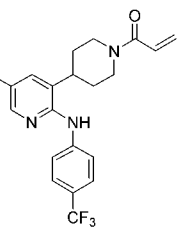
T19



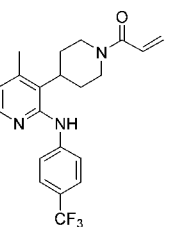
T20



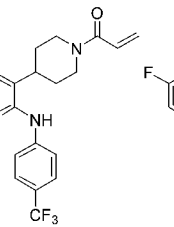
T21



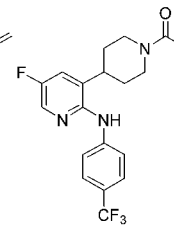
T22



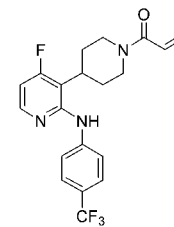
T23



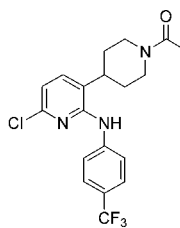
T24



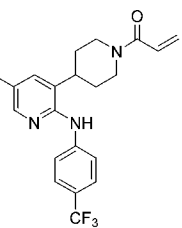
T25



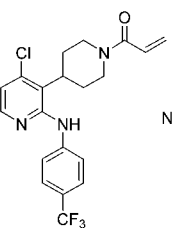
T26



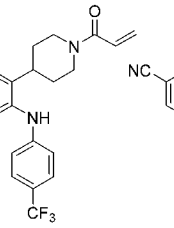
T27



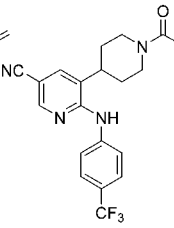
T28



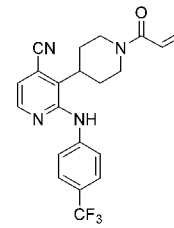
T29



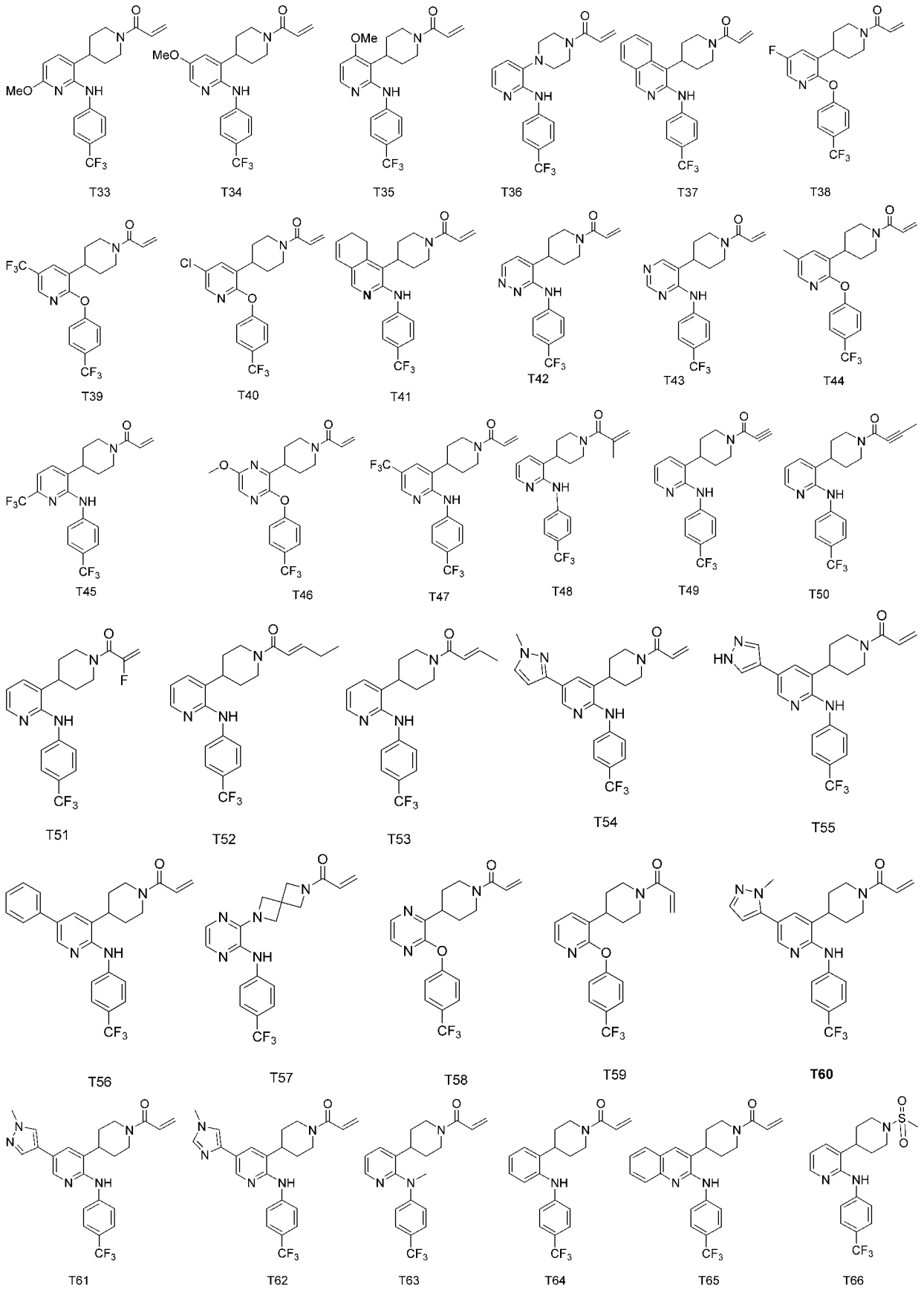
T30



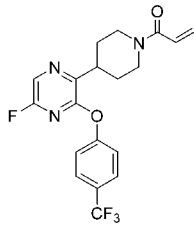
T31



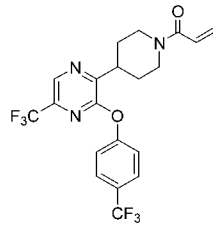
T32



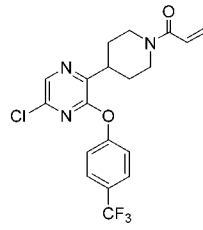
5



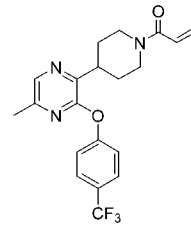
T67



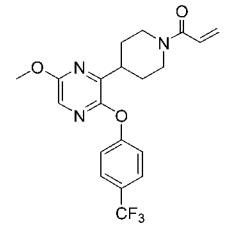
T68



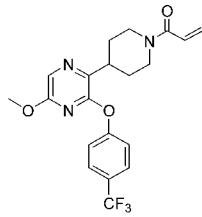
T69



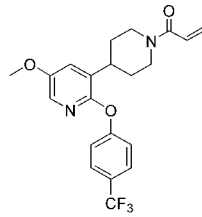
T70



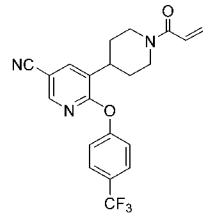
T71



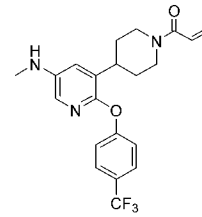
T72



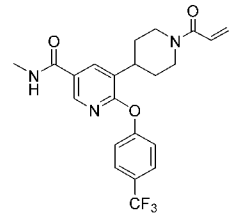
T73



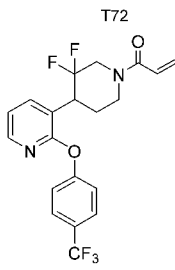
T74



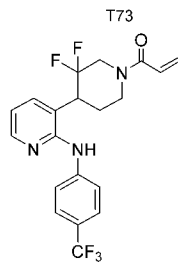
T75



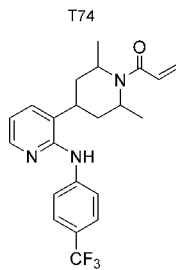
T76



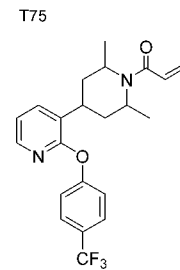
T77



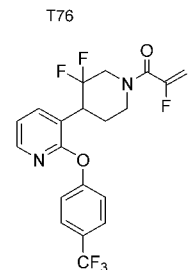
T78



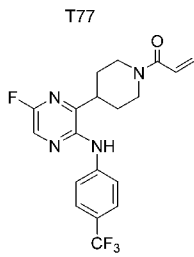
T79



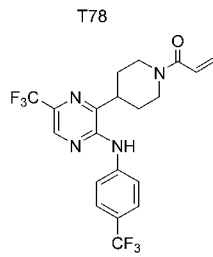
T80



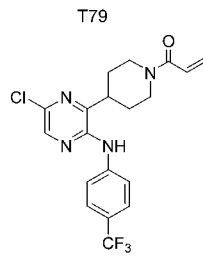
T81



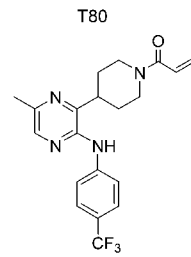
T82



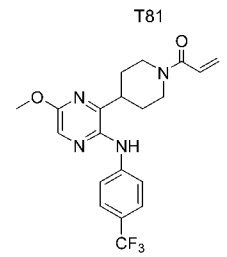
T83



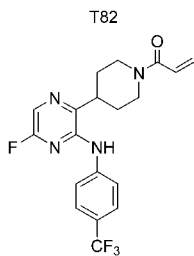
T84



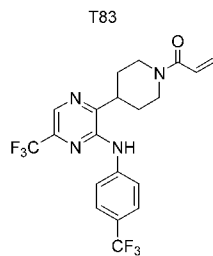
T85



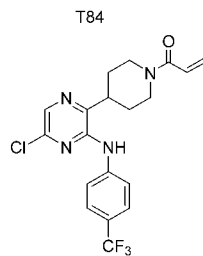
T86



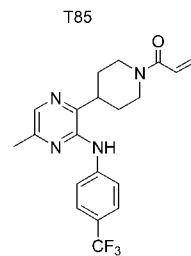
T87



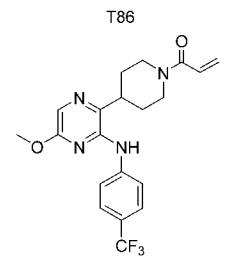
T88



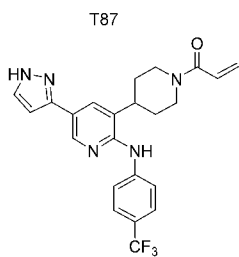
T89



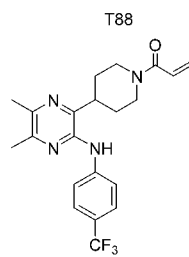
T90



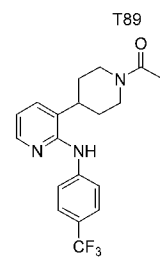
T91



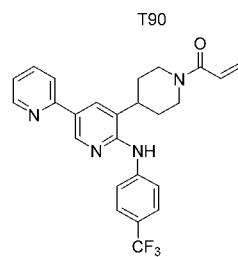
T92



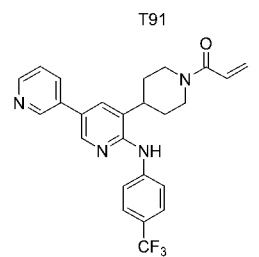
T93



T94

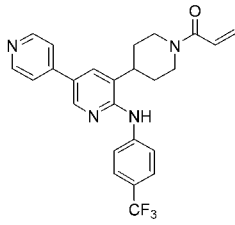


T95

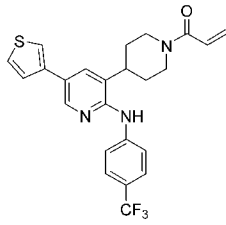


T96

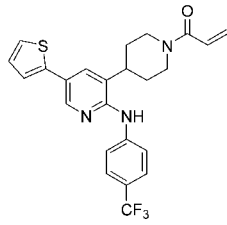
5



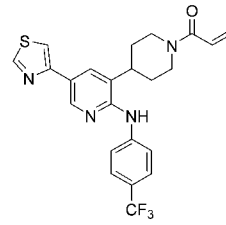
T97



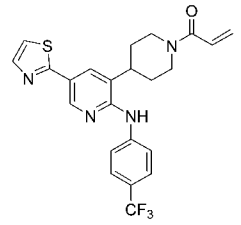
T98



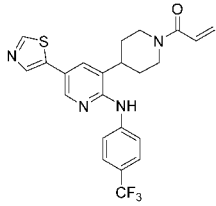
T99



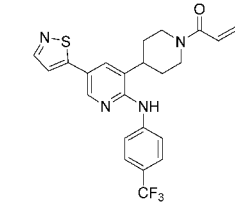
T100



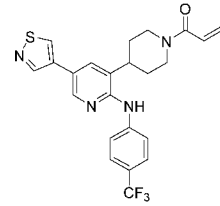
T101



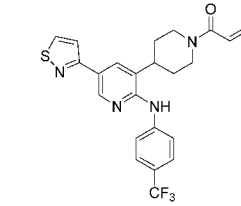
T102



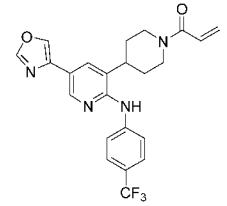
T103



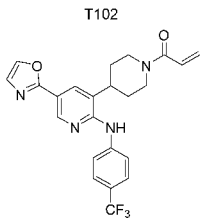
T104



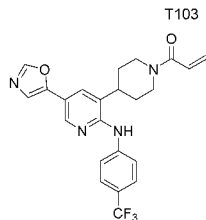
T105



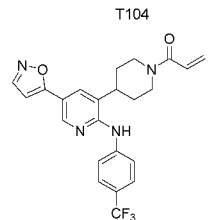
T106



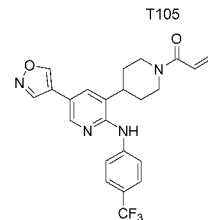
T107



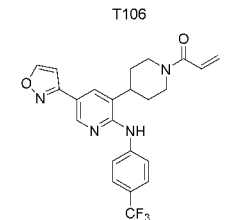
T108



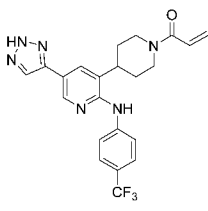
T109



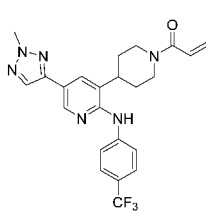
T110



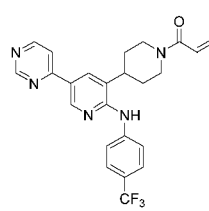
T111



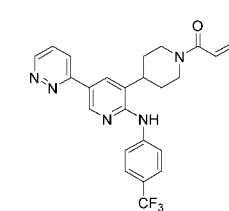
T112



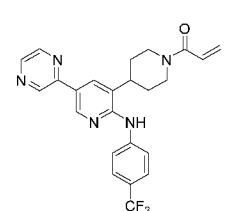
T113



T114

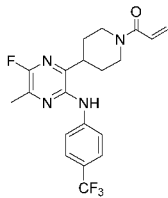


T115

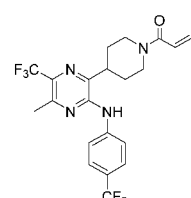


T116

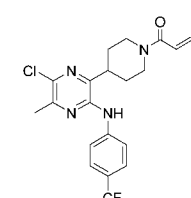
5



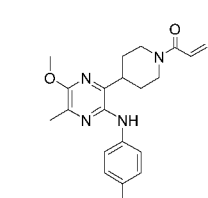
T117



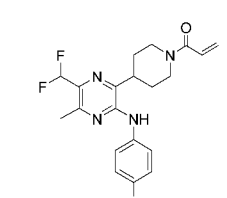
T118



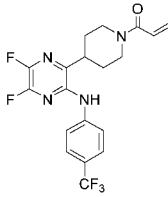
T119



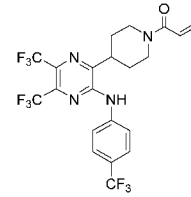
T120



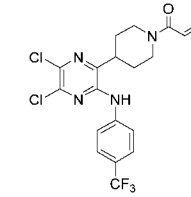
T121



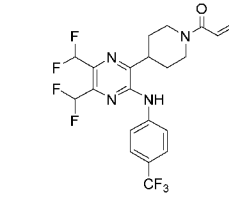
T122



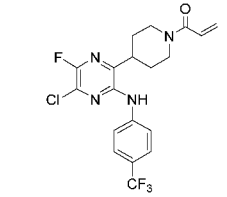
T123



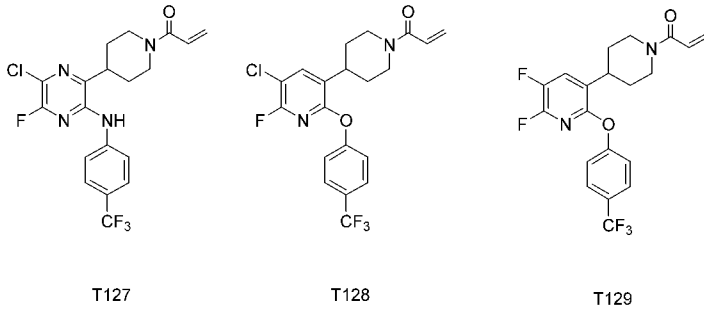
T124



T125



T126



本发明的第二方面，提供了一种药物组合物，包含药学上可接受的载体和一种或多种安全有效量的本发明第一方面所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂
5 化合物或前药。

本发明的第三方面，提供了一种本发明第二方面所述的药物组合物的用途，用于制备药物，所述药物用于预防和/或治疗增殖性疾病。

在另一优选例中，所述增殖性疾病为癌症。

10 在另一优选例中，所述癌症选自下组：脑胶质瘤、前列腺癌、胸间隔膜瘤、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、肝癌、胰腺癌、鳞状细胞癌。

本发明的第四方面，提供了一种本发明第二方面所述的药物组合物的用途，用于制备药物，所述药物用于选自下组的用途：

- 15
- 1) 预防和/或治疗YAP/TEAD的异常活性所导致的相关疾病；
 - 2) 预防和/或治疗Hippo通路失调导致的相关疾病；
 - 3) 预防和/或治疗YAP或TAZ或YAP/TAZ或YAP/TEAD或YAP/TAZ/TEAD失调导致的相关疾病。

20 在另一优选例中，所述药物用于预防和/或治疗YAP/TEAD或YAP/TAZ/TEAD失调导致的相关疾病。

在另一优选例中，所述YAP/TEAD的异常活性所导致的相关疾病为癌症。

在另一优选例中，所述Hippo通路失调导致的相关疾病为癌症。

在另一优选例中，所述YAP或TAZ或YAP/TAZ或YAP/TEAD或YAP/TAZ/TEAD失调导致的相关疾病为癌症。

25

本发明的第五方面，提供了一种本发明第一方面所述的化合物或其药学上可

接受的盐、溶剂化物或前药与第二药物的联用，用于预防和/或治疗癌症；

所述第二药物选自下组：ERK抑制剂、MEK抑制剂、KRAS抑制剂、BRAF抑制剂、EGFR抑制剂、Wnt抑制剂、PD-1抑制剂。

5 在另一优选例中，所述ERK抑制剂选自下组：AZD0364、Ulixertinib、或其组合。

在另一优选例中，所述MEK抑制剂选自下组：考比替尼(cobimetinib)、比美替尼(binimetinib)、或其组合。

在另一优选例中，所述KRAS抑制剂选自下组：Adagrasib(MRTX849)、JNJ-74699157 (ARS-3248)、JAB-3312、或其组合。

10 在另一优选例中，所述BRAF抑制剂选自下组：以索拉非尼(sorafenib)、瑞戈非尼(regorafenib)、或其组合。

在另一优选例中，所述EGFR抑制剂选自下组：奥西替尼、达克替尼、吉非替尼、或其组合。

在另一优选例中，所述Wnt抑制剂选自下组：IWR-1、ETC-159、或其组合。

15 在另一优选例中，所述PD-1抑制剂选自下组：纳武单抗、阿特珠单抗、派姆单抗、或其组合。

在另一优选例中，所述癌症选自下组：脑胶质瘤、前列腺癌、胸间隔膜瘤、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、肝癌、胰腺癌、鳞状细胞癌。

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

具体实施方式

25 本发明人经过长期而深入的研究，意外地制备了一种结构新颖、具有优异增殖抑制活性和优异YAP-TEAD抑制活性的式I化合物。优选地，本发明通过对R₁进行优化获得了具有上述优异性能的化合物。在此基础上，发明人完成了本发明。

30 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“卤素”指F、Cl、Br或I。

在本发明中，“C₁₋₆烷基”是指包括1-6个碳原子的直链或支链的烷基，例如
5 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、新戊基、特戊基、或类似基团。

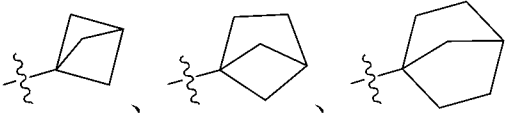
在本发明中，术语“C₂₋₆烯基”是指具有2-6个碳原子的含有一个双键的直链或支链烯基，非限制性地包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、异丁烯基、戊烯基和己烯基等。

10 在本发明中，术语“C₂₋₆炔基”是指具有2-6个碳原子的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、戊炔基和己炔基等。

在本发明中，术语“C₃₋₆环烷基”包括选自下组的基团：C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烯基、C₃₋₆环炔基。

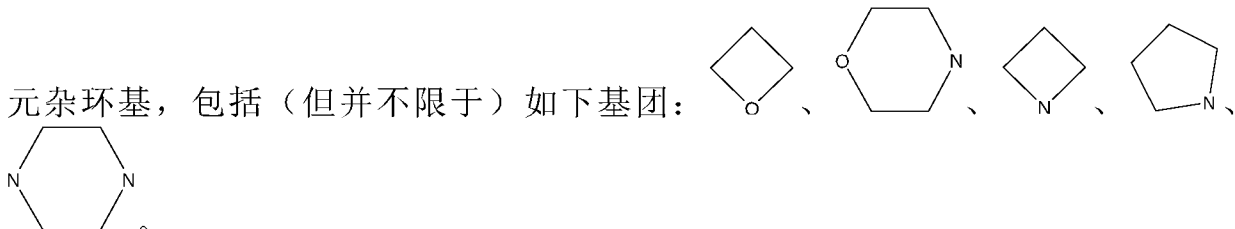
15 在本发明中，术语“C₃₋₆环烷基”是指在环上具有3-6个碳原子的环状烷基，非限制性地包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

在本发明中，术语“C₅₋₈桥环基”是指具有桥且具有5-8个碳原子的环状烷基，

非限制性地包括  等。

20 在本发明中，术语“C₁₋₆烷氧基”是指具有1-6个碳原子的直链或支链烷氧基，非限制性地包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基等。优选为C₁₋₄烷氧基。

在本发明中，术语“杂环基”为含1、2或3个选自N、O、S的杂原子的4-8

元杂环基，包括（但并不限于）如下基团：。

25 在本发明中，术语“芳环”或“芳基”具有相同的含义，优选为“C₆₋₁₀芳基”。术语“C₆₋₁₀芳基”是指在环上不含杂原子的具有6-10个碳原子的芳香族环基，如苯基、萘基等。

30 在本发明中，术语“芳香杂环”或“杂芳基”具有相同的含义，指包含一个到多个杂原子的杂芳族基团。例如“C₃-C₁₀杂芳基”是指含有1~4个选自氧、硫和氮中的杂原子以及3-10个碳原子的芳香杂环。非限制性例子包括：呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体

结构连接在一起的环为杂芳基环。杂芳基可以是任选取代的或未取代的。

在本发明中，术语“卤代”是指被卤素取代。

在本发明中，术语“氘代”是指被氘取代。

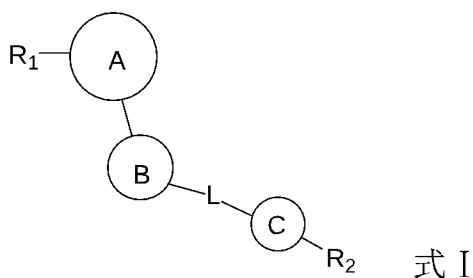
在本发明中，术语“取代”指特定的基团上的一个或多个氢原子被特定的取代基所取代。特定的取代基为在前文中相应描述的取代基，或各实施例中所出现的取代基。除非特别说明，某个取代的基团可以在该基团的任何可取代的位点上具有一个选自特定组的取代基，所述的取代基在各个位置上可以是相同或不同的。本领域技术人员应理解，本发明所预期的取代基的组合是那些稳定的或化学上可实现的组合。所述取代基例如(但并不限于)：卤素、羟基、羧基(-COOH)、C1-C6烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C3-C8环烷基、3-至12元杂环基、芳基、杂芳基、C1-C8醛基、C2-C10酰基、C2-C10酯基、氨基、C1-C6烷氧基、C1-C10磺酰基等。

在本发明中，术语1-6指1、2、3、4、5或6。其他类似术语各自独立地具有类似含义。术语“多个”指2-6个，如2、3、4、5或6个。

应理解，当某一基团同时存在于化合物的多个不同位置时，其在各位置的定义是相互独立的，可以相同也可以不同。亦即，术语“选自下组：”与术语“各独立地选自下组：”具有相同含义。

化合物和制备方法

本发明提供了式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，



其中，各基团如上文所定义。

在另一优选例中，所述的化合物中， R_1 、 R_2 、A、B、L、C中任一个分别独立地为所述具体化合物中所对应的基团。

在另一优选例中，所述化合物为本发明所示具体化合物。

如本文所用，术语“药学上可接受的盐”指本发明化合物与酸或碱所形成的适合用作药物的盐。药学上可接受的盐包括无机盐和有机盐。一类优选的盐是

本发明化合物与酸形成的盐。适合形成盐的酸包括但不限于：盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸；甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、苯甲酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、萘磺酸等有机酸；以及脯氨酸、苯丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等氨基酸。

另一类优选的盐是本发明化合物与碱形成的盐，例如碱金属盐(例如钠盐或钾盐)、碱土金属盐(例如镁盐或钙盐)、铵盐(如低级的烷醇铵盐以及其它药学上可接受的胺盐)，例如甲胺盐、乙胺盐、丙胺盐、二甲基胺盐、三甲基胺盐、二乙基胺盐、三乙基胺盐、叔丁基胺盐、乙二胺盐、羟乙胺盐、二羟乙胺盐、三羟乙胺盐，以及分别由吗啉、哌嗪、赖氨酸形成的胺盐。

术语“溶剂合物”指本发明化合物与溶剂分子配位形成特定比例的配合物。

此外，本发明化合物还包括式I所示的化合物的前药。术语“前药”包括其本身可以是具有生物学活性的或非活性的，当用适当的方法服用后，其在人体内进行代谢或化学反应而转变成式I的一类化合物，或式I的一个化合物所组成的盐或溶液。所述的前药包括(但不局限于)所述化合物的羧酸酯、碳酸酯、磷酸酯、硝酸酯、硫酸酯、砒酯、亚砒酯、氨基化合物、氨基甲酸盐、偶氮化合物、磷酰胺、葡萄糖苷、醚、乙缩醛等形式。

应理解，本发明化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便地制得，这样的组合可由本发明所属领域的技术人员容易地进行。

典型地，本发明化合物的制备工艺流程中所用原料和试剂如无特殊说明，均可通过商业途径购买。

25 药物组合物和施用方法

本发明还提供了一种药物组合物，包含药学上可接受的载体和一种或多种安全有效量的所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

由于本发明化合物具有优异的抗肿瘤活性，因此本发明化合物及其各种晶型，药学上可接受的无机或有机盐，水合物或溶剂合物，以及含有本发明化合

物为主要活性成分的药物组合物可用于治疗、预防以及缓解与肿瘤相关的疾病。

本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物或其药理上可接受的盐及药理上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全有效量”指的是：化合物的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。通常，药物组合物
5 含有1-2000mg本发明化合物/剂，更佳地，含有10-1000mg本发明化合物/剂。更佳地，所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

“药学上可以接受的载体”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
10 明显降低化合物的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热
15 原水等。

所述的药物组合物为注射剂、囊剂、片剂、丸剂、散剂或颗粒剂。

本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制，代表性的施用方式包括(但并不限于)：口服、瘤内、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、和局部给药。

20 用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：(a) 填料或增容剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；(b) 粘合剂，例如，羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(c) 保湿剂，例如，甘油；(d) 崩
25 解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠；(e) 缓溶剂，例如石蜡；(f) 吸收加速剂，例如，季胺化合物；(g) 润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h) 吸附剂，例如，高岭土；和(i) 润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

30 固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备，

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

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

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

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

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

 用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和
20 吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂，或必要时可能需要的推进剂一起混合。

 本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的其他化合物(如抗肿瘤药物)联合给药。

 本发明治疗方法可以单独施用，或者与其它治疗手段或者治疗药物联用。

25 使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于60kg体重的人而言，日给药剂量通常为1~2000mg，优选50~1000mg。当然，具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素，这些都是熟练医师技能范围内的。

与现有技术相比，本发明具有以下主要优点：

- (1) 所述化合物具有优异增殖抑制活性；
- (2) 所述化合物具有优异YAP-TEAD抑制活性；
- (3) 所述化合物具有优异的药代动力学性质；
- 5 (4) 所述化合物具有优异的透过血脑屏障（BBB）的性质。

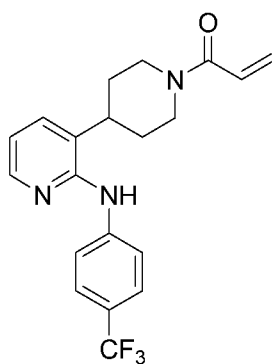
下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件如Sambrook等人，分子克隆：实验室手册(New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)中所述的条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非
10 另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

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。

15

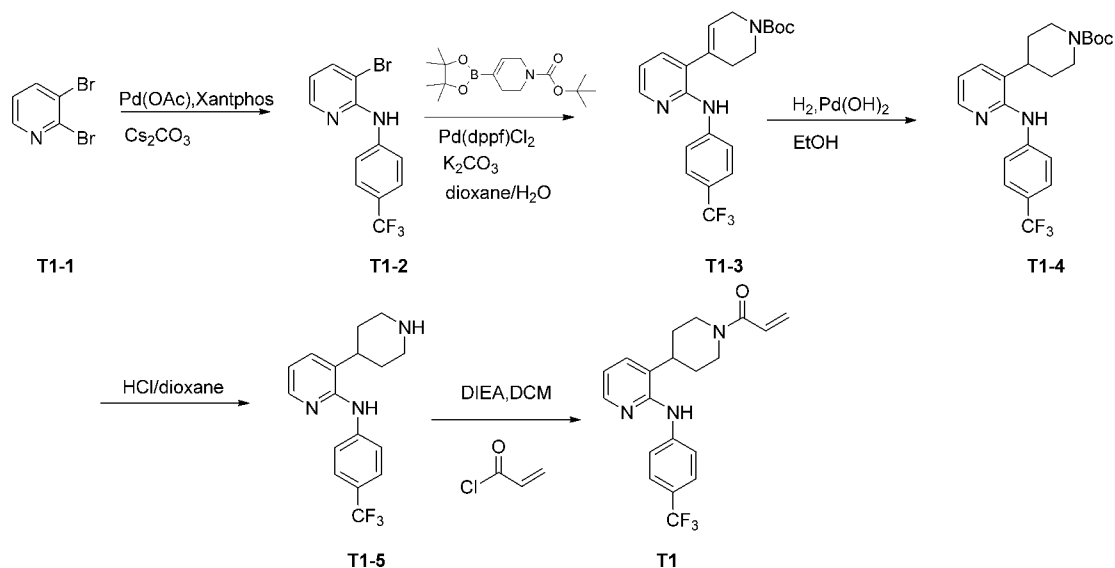
实施例1

本发明合成的化合物：



T1

合成路线如下：



实验过程如下：

(1) 化合物T1-2的合成

在500 mL的三口瓶中加入化合物T1-1(10 g, 42.21 mmol, 1.0 equiv),对三氟
5 苯胺(6.8 g,42.21 mmol, 1.0 equiv), Cs₂CO₃ (11.49 g, 84.43 mmol, 2.0 equiv), Pd(OAc)₂(473.86 mg, 2.11 mmol,5% equiv),Xantphos(2.44 g,4.22 mmol,10% equiv), 超干二氧六环 (200 mL), 抽真空换氮气, 升温至105度反应16 h。

反应完毕, 冷却至室温, 加入200 mL水, 使用乙酸乙酯进行萃取, 有机层
10 使用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品使用PE 100%,PE:EA=500:1进行柱层析纯化得到 5.4 g 产品T1-2 (白色固体)

(2) 化合物T1-3的合成

100 mL的单口瓶中依次加入化合物T1-2(1.2 g, 3.78 mol, 1.0 eq), 频哪醇硼
酸酯 (1.4 g, 4.54 mmol,1.2 equiv), 碳酸钾 (1.05 g, 7.57 mmol,2.0 equiv) 水/1,
4-二氧六环 (1/10) (22 mL), Pd(dppf)Cl₂ (135.64 mg, 0.189 mmol, 5% eq), 氮气
15 置换三次后放入油浴锅中, 升至105度16 h, 反应结束后降至室温后加入水 20 mL,使用乙酸乙酯 (25 ml*3) 萃取, 合并有机层使用饱和食盐水 (25 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤滤液旋干过柱子得到1.5 g产品T1-3 (淡黄色粘稠油状物)。

(3) 化合物T1-4的合成

20 将化合物T1-3(1.5 g)溶于乙醇(40 mL)中, 加入Pd/(OH)₂(150 mg, 10%), 氢气
环境下反应16小试至原料消失, 直接过滤旋干得到1.45 g粗品T1-4 (灰色粘
稠状)

(4) 化合物T1-5的合成

将化合物T1-4(1.45 g)加入甲醇(20 ml)中,再加入HCl/dioxane(40 mL, 4M),然后室温反应过夜。浓缩然后加入饱和碳酸氢钠,使用乙酸乙酯进行萃取,然后浓缩,使用二氯甲烷带溶剂后得到1.14 g灰色固体T1-5。

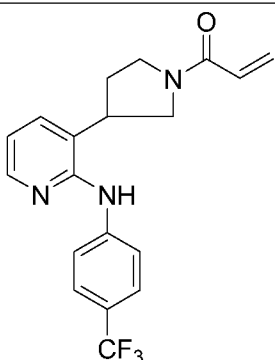
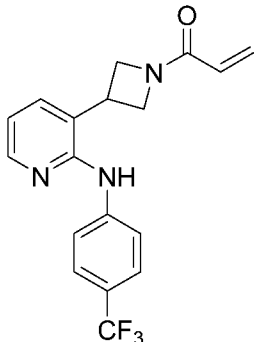
5 (7) 化合物T1的合成

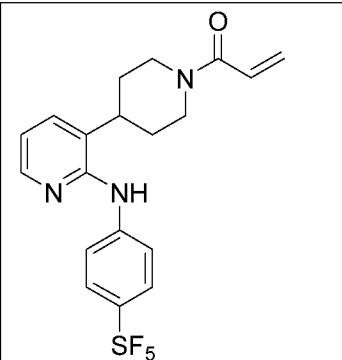
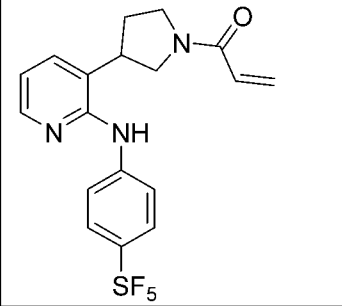
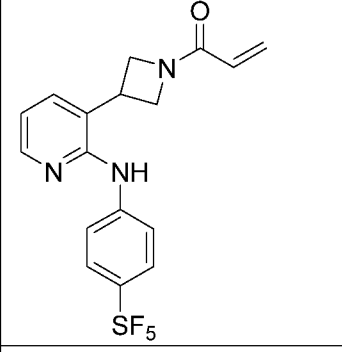
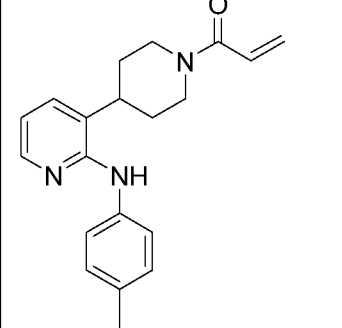
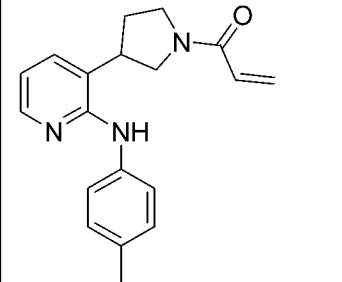
将化合物T1-5(138.5 mg, 0.43 mmol, 1.0 eq), DIEA (111.41 mg,0.86 mmol,2.e eq), DCM(2 ml)加入到反应管中,然后零度滴加丙烯酰氯(46.81 mg, 0.52 mmol, 1.2 eq)的DCM溶液(1 ml),室温搅拌过夜。使用0.1N HCl洗涤溶液,然后加入EA进行萃取,然后使用大板分离纯化得到42.6 mg T1(白色固体)。

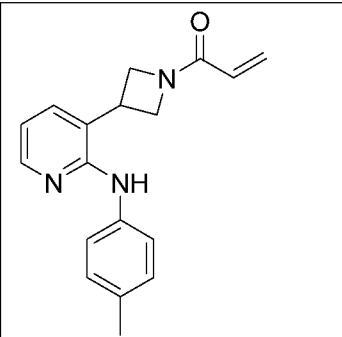
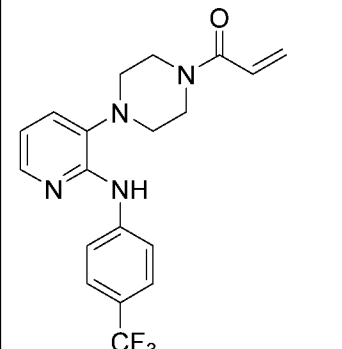
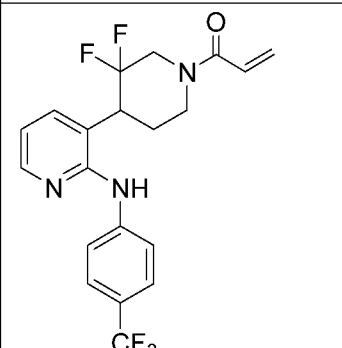
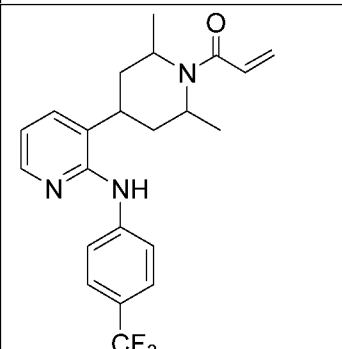
10 $^1\text{HNMR}$: CDCl_3 8.6(s,1H),7.44-7.49(m,4H),7.37-7.49(d,1H),6.83-6.86(m,1H), 6.52-6.59(s,1H),6.35(s,1H),6.23-6.27(d,1H),5.56-5.67(d,1H),4.81-4.85(d,1H), 4.10-4.13(d,1H), 3.13-3.19(t,1H), 2.67-2.77(d,2H), 1.91-1.94(d,2H),1.15-1.18(m,2H)

LC-MS[M+1]: 376.5。

参照实施例1的合成方法,合成如下化合物:

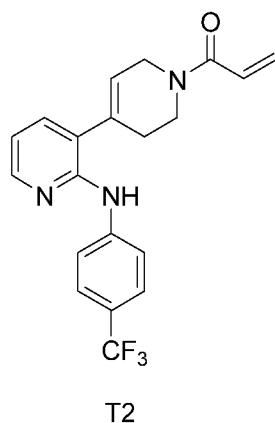
化合物编号	化合物结构	化合物表征
T3		LC-MS[M+1]: 362.1
T5		LC-MS[M+1]: 348.1

T6		LC-MS[M+1]: 434.1
T8		LC-MS[M+1]: 420.1
T10		LC-MS[M+1]: 406.1
T11		LC-MS[M+1]: 322.2
T13		LC-MS[M+1]: 308.2

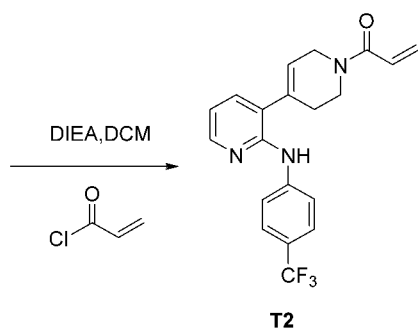
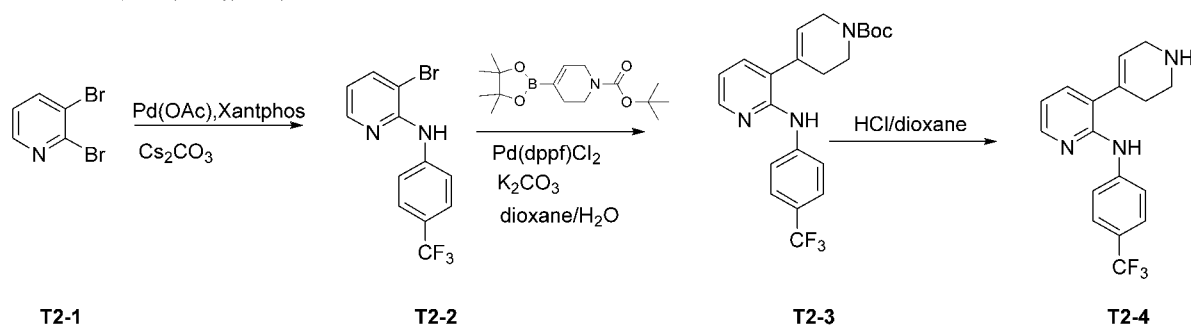
T15		LC-MS[M+1]: 294.1
T36		LC-MS[M+1]: 377.1
T78		LC-MS[M+1]: 404.2
T79		LC-MS[M+1]: 405.2

实施例2

本发明合成的化合物:



合成路线如下：



实验过程如下：

5 (1) 化合物T2-2的合成

在500 mL的三口瓶中加入化合物T2-1(10 g, 42.21 mmol, 1.0 equiv),对三氟苯胺(6.8 g,42.21 mmol, 1.0 equiv), Cs₂CO₃ (11.49 g, 84.43 mmol, 2.0 equiv), Pd(OAc)₂(473.86 mg, 2.11 mmol,5% equiv),Xantphos(2.44 g,4.22 mmol,10%),超干二氧六环 (200 mL) , 抽真空换氮气, 升温至105度反应16 h。

10 反应完毕, 冷却至室温, 加入200 mL水, 使用乙酸乙酯进行萃取, 有机层使用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品使用PE 100%,PE:EA=500:1进行柱层析纯化得到 5.4 g 产品T2-2 (白色固体)

(2) 化合物T2-3的合成

100 mL的单口瓶中依次加入化合物T2-2(1.2 g, 3.78 mol, 1.0 eq), 频哪醇硼

酸酯 (1.4 g, 4.54 mmol, 1.2 equiv), 碳酸钾 (1.05 g, 7.57 mmol, 2.0 equiv) 水/1, 4-二氧六环 (1/10) (22 mL), Pd(dppf)Cl₂ (135.64 mg, 0.189 mmol, 5% eq), 氮气置换三次后放入油浴锅中, 升至105度16 h, 反应结束后降至室温后加入水 20 mL, 使用乙酸乙酯 (25 ml*3) 萃取, 合并有机层使用饱和食盐水 (25 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤滤液旋干过柱子得到1.5 g产品T2-3 (淡黄色粘稠油状物)。

(3) 化合物T2-4的合成

将化合物T2-3(560 mg)加入甲醇(16 ml)中, 再加入HCl/dioxane(40 mL, 4M), 然后室温反应过夜。浓缩后加入饱和碳酸氢钠, 使用乙酸乙酯进行萃取, 饱和食盐水洗涤然后浓缩, 使用二氯甲烷带溶剂后得到424 mg白色固体T2-4(lcms: [M+1] 320.3)。

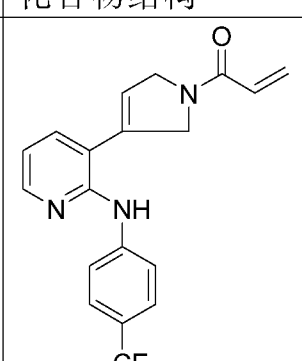
(4) 化合物T2的合成

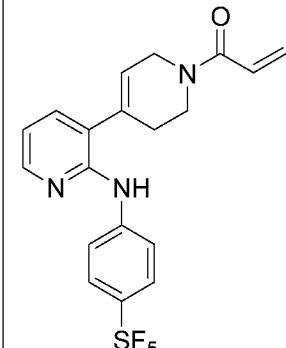
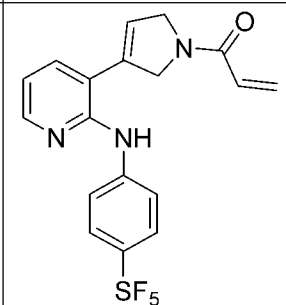
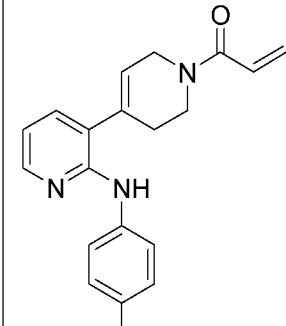
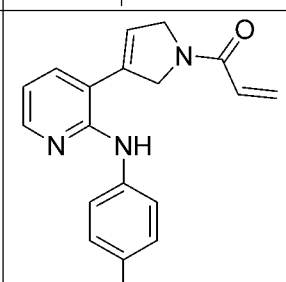
将化合物T2-4(424 mg, 1.33 mmol, 1.0 eq), DIEA (343.75 mg, 2.66 mmol, 2.0 e), DCM (10 ml) 加入到反应管中, 然后零度滴加丙烯酰氯 (144.36 mg, 1.6 mmol, 1.2 eq) 的DCM溶液 (1 ml), 室温搅拌过夜。使用0.1N HCl洗涤溶液, 以及饱和食盐水洗涤, 然后加入EA进行萃取, 然后使用过柱分离纯化得到90.8 mg T2(白色固体)。

¹HNMR: CDCl₃ 8.6(s,1H),7.91-7.93(m,1H),7.71-7.73(m,2H),7.60(s,1H),7.27(s,1H),6.77-6.84(m,2H),6.38-6.42(m,1H),6.18-6.22(d,2H),5.56-5.86(m,3H),3.94-4.15(m,2H),3.41-3.53(m,2H),1.92-2.43(m,2H)

LC-MS[M+1]: 374.4。

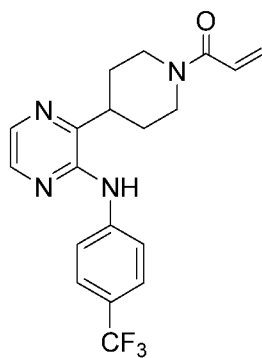
参照实施例2的合成方法, 合成如下化合物:

化合物编号	化合物结构	化合物表征
T4		LC-MS[M+1]: 360.5

T7		LC-MS[M+1]: 432.1
T9		LC-MS[M+1]: 418.1
T12		LC-MS[M+1]: 320.1
T14		LC-MS[M+1]: 306.1

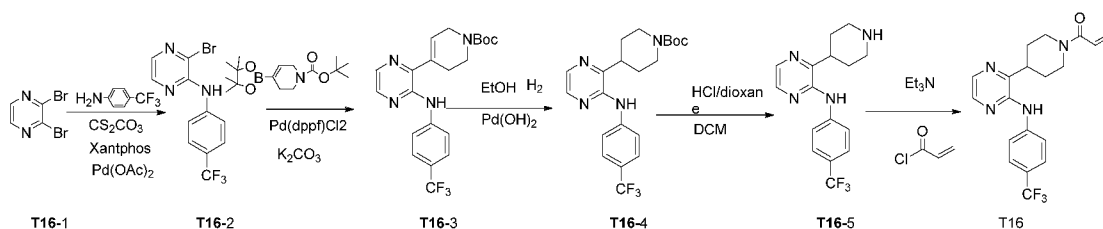
实施例3

本发明合成的化合物:



T16

合成路线如下:



实验过程如下：

(1) T16-2的合成

在反应瓶中依次加入T16-1(3g, 12.77mmol, 1.0eq), 对三氟苯胺 (2.06g, 12.77mmol, 1eq), CS_2CO_3 (8.3g, 25.54mmol, 2eq), Xantphos (740.6mg, 1.28mmol, 10%eq), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (143.66 mg, 0.639mmol,5% eqiv), 超干1, 4-二氧六环70ml, 氮气置换三次后放入油浴锅中, 升至105度16 h。

反应完毕, 冷却至室温, 使用硅藻土过滤, 加入100mL水, 使用乙酸乙酯进行萃取, 有机层使用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品使用 PE 100%,PE:EA=500: 1进行柱层析纯化得到 2.2g T16-2 (白色固体)

(2) T16-3的合成

100 mL的单口瓶中依次加入T16-2(2 g, 6.31m mol, 1.0 eq), 频哪醇硼酸酯 (2.33g, 7.57mmol,1.2 eqiv), 碳酸钾 (1.74g, 12.62mmol,2.0 eqiv) 水/1, 4-二氧六环 (1/10) (4mL/40 mL), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (230.63mg, 0.316mmol, 5% eq), 氮气置换三次后放入油浴锅中, 升至105度16 h, 反应结束后降至室温后EA稀释硅藻土过滤加入水 80 mL,使用乙酸乙酯 (80 ml*3) 萃取, 合并有机层使用饱和食盐水 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤滤液旋干过柱子得到2.6gT16-3 (淡黄色固体)。

(3) T16-4的合成

20 将T16-3(1 g)溶于乙醇(15mL)中, 加入 $\text{Pd}/(\text{OH})_2$ (100 mg, 10%), 氢气环境下反应16小试至原料消失, 直接过滤旋干得到800m g粗品T16-4 (白色固体)

(4) 化合物T16-5的合成

将化合物T16-4(700mg)加入DCM (10 ml) 中, 再加入HCl/dioxane(20mL, 4M), 然后室温反应过夜。直接旋干后得到600m g白色固体T16-5。

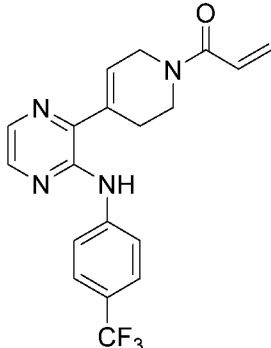
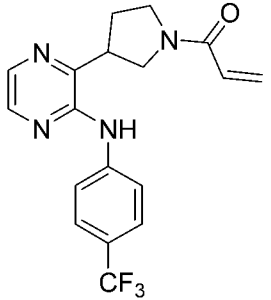
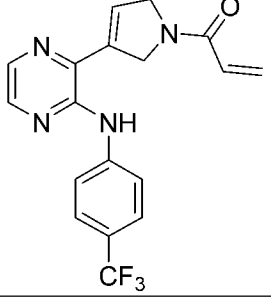
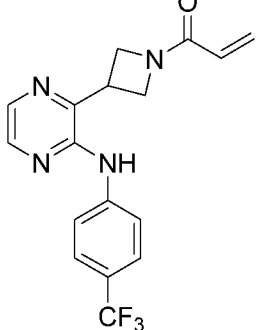
(7) 化合物T-16的合成

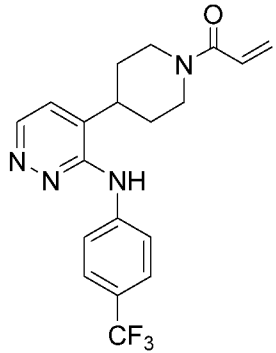
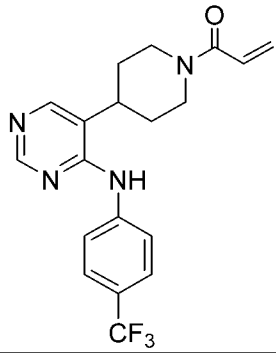
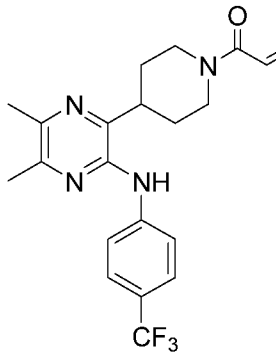
25 将化合物 T16-5(400 mg,1.24umol, 1.0 eq), 三乙胺 (376.4 mg,3.73 umol,3.0eq), DCM (3 ml) 加入到反应管中, 然后零度滴加丙烯酰氯 (77 mg,

1.36umol, 1.1eq) 的DCM溶液 (1 ml), 室温搅拌过夜。使用0.1N HCl洗涤溶液, 然后加入EA进行萃取, 然后使用大板分离纯化得到110 mg T16 (白色固体)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.07 (s, 2H), 7.66 – 7.58 (m, 4H), 6.63 (dd, $J = 16.8, 10.5$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.30 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.20 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.95 (d, $J = 34.7$ Hz, 2H), 1.99 (s, 4H).

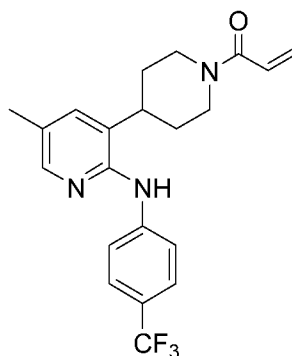
参照实施例3的合成方法, 合成如下化合物:

化合物编号	化合物结构	化合物表征
T17		LC-MS[M+1]: 375.1
T18		LC-MS[M+1]: 363.1
T19		LC-MS[M+1]: 361.1
T20		LC-MS[M+1]: 348.1

T42		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.68 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.69 – 6.58 (m, 2H), 6.34 (dd, <i>J</i> = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.75 (dd, <i>J</i> = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.93 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 4.24 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 3.27 (s, 1H), 2.88 – 2.68 (m, 2H), 2.10 – 2.02 (m, 2H), 1.77 (tt, <i>J</i> = 12.7, 6.3 Hz, 3H).
T43		LC-MS[M+1]: 377.1
T93		LC-MS[M+1]: 405.2

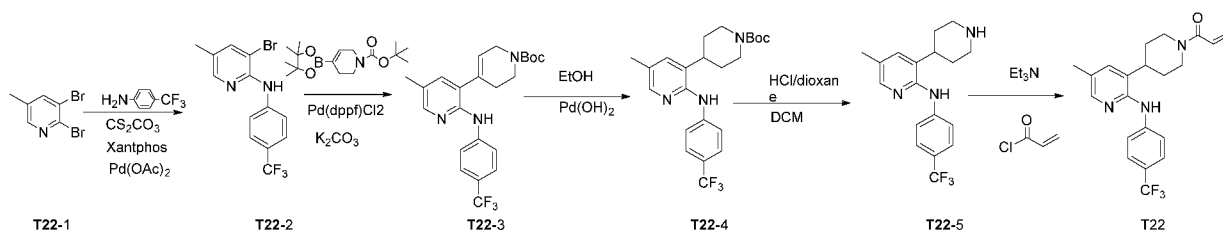
实施例4

本发明合成的化合物：



T22

合成路线如下：



实验过程如下：

(1) T22-2的合成

5 在反应瓶中依次加入T22-1(5g, 19.93mmol, 1.0eq), 对三氟苯胺 (3.21g, 19.93mmol, 1eq), CS_2CO_3 (12.98g, 39.85mmol, 2eq), Xantphos (1.15g, 1.99mmol, 10%eq), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (223.68 mg, 0.996mmol,5% eqiv), 超干1, 4-二氧六环70ml, 氮气置换三次后放入油浴锅中, 升至105度16 h。

10 反应完毕, 冷却至室温, 使用硅藻土过滤, 加入100mL水, 使用乙酸乙酯进行萃取, 有机层使用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品使用PE 100%,PE:EA=500: 1进行柱层析纯化得到 5.8g T22-2 (白色固体)

(2) T22-3的合成

15 100 mL的单口瓶中依次加入T22-2(3 g, 9.06m mol, 1.0 eq), 频哪醇硼酸酯 (3.36g, 10.87mmol,1.2 eqiv), 碳酸钾 (2.5g, 18.12mmol,2.0 eqiv) 水/1, 4-二氧六环 (1/10) (4mL/40 mL), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (331.45 mg, 453 umol, 5% eq), 氮气置换三次后放入油浴锅中, 升至105度16 h, 反应结束后降至室温后EA稀释硅藻土过滤加入水 80 mL,使用乙酸乙酯 (80 ml*3) 萃取, 合并有机层使用饱和食盐水 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤滤液旋干过柱子得到3.9gT22-3 (淡黄色固体)。

20 (3) T22-4的合成

将T22-3(3.9 g)溶于乙醇(40 mL)中, 加入 $\text{Pd}/(\text{OH})_2$ (390 mg, 10%), 氢气环境下反应16小试至原料消失, 直接过滤旋干得到3.7 g粗品T22-4 (灰色粘稠状)

(4) 化合物T22-5的合成

25 将化合物T22-4(1.4 g)加入DCM(10 ml)中, 再加入 $\text{HCl}/\text{dioxane}$ (25 mL, 4M), 然后室温反应过夜。直接旋干后得到1.2 g灰色固体T22-5。

(7) 化合物T22的合成

将化合物T22-5(300 mg, 0.773 mmol, 1.0 eq), 三乙胺 (234.3 mg,2.32

mmol, 3.0eq), DCM (2 ml) 加入到反应管中, 然后零度滴加丙烯酰氯 (77 mg, 0.85 mmol, 1.1eq) 的DCM溶液 (1 ml), 室温搅拌过夜。使用0.1N HCl洗涤溶液, 然后加入EA进行萃取, 然后使用大板分离纯化得到65 mg T22(白色固体)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.91 (dd, $J = 2.2, 0.9$ Hz, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 3H), 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.81 (dd, $J = 16.8, 10.7$ Hz, 1H), 6.20 (dd, $J = 16.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.74 (dd, $J = 10.6, 2.0$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.17 (td, $J = 8.5, 4.3$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 13.6, 10.9$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.92 (t, $J = 9.7$ Hz, 2H), 1.61 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H).

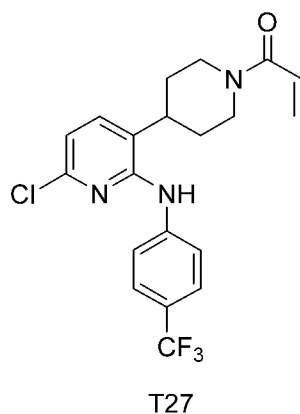
参照实施例4的合成方法, 合成如下化合物:

化合物编号	化合物结构	化合物表征
T21		LC-MS[M+1]: 390.1 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.53 (s, 4H), 7.35 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 16.8, 10.6$ Hz, 1H), 6.40 – 6.25 (m, 2H), 5.72 (dd, $J = 10.6, 2.0$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.21 (t, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.82 – 2.69 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.96 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 1.72 (s, 2H).
T23		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.00 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 16.8, 10.7$ Hz, 1H), 6.19 (dd, $J = 16.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $J = 10.6, 2.0$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.23 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.47 – 3.36 (m, 1H), 3.22 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.81 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.23 – 2.15 (m, 2H), 1.76 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H).

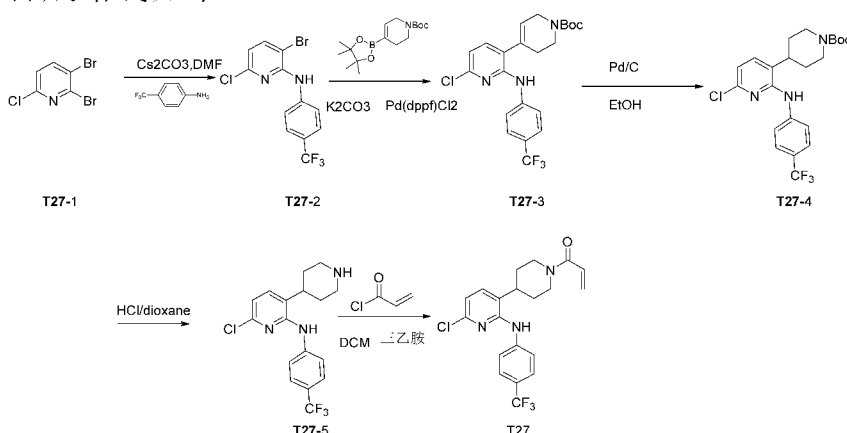
10

实施例5

本发明合成的化合物:



合成路线如下:



实验过程如下:

5 (1) T27-2的合成

在反应瓶中依次加入T27-1(5g, 18.42mmol, 1.0eq), 对三氟苯胺 (3.58g, 22.11mmol, 1.2eq), Cs_2CO_3 (14g, 43.2mmol, 2.5eq), DMF50ml, 氮气置换三次后放入油浴锅中, 升至100度16 h。

5 反应完毕, 冷却至室温, 使用硅藻土过滤, 加入100mL水, 使用乙酸乙酯进行萃取, 有机层使用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品使用纯PE进行柱层析纯化得到 2.2g T27-2 (白色固体)

(2) T27-3的合成

100 mL的单口瓶中依次加入T27-2(900mg, 2.47umol, 1.0 eq), 频哪醇硼酸酯 (916.8mg, 2.97umol, 1.2 eqiv), 碳酸钾 (682.4mg, 4.95umol, 2.0 eqiv) 水/1, 4-二氧六环 (1/10) (1mL/10 mL), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (181mg, 0.247mol, 10% eq), 氮气置换三次后放入油浴锅中, 升至105度16 h, 反应结束后降至室温后EA稀释硅藻土过滤加入水 10 mL, 使用乙酸乙酯 (15 ml*3) 萃取, 合并有机层使用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤滤液旋干过柱子得到1.2gT27-3 (淡黄色固体)。

(3) T27-4的合成

将T27-3(940mg)溶于乙醇(15mL)中,加入三苯基膦氯化铯(160 mg, 10%),在高压氢气条件下反应24h,原料未反应完,过柱子得T27-4 370mg(白色固体)

5 (4) 化合物T27-5的合成

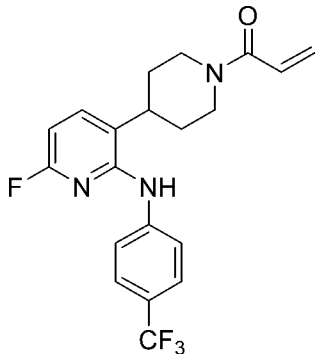
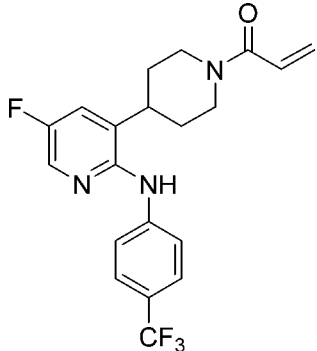
将化合物T27-4(350mg)加入DCM(5 ml)中,再加入HCl/dioxane(15mL, 4M),然后室温反应过夜。直接旋干后得到300mg白色固体T27-5。

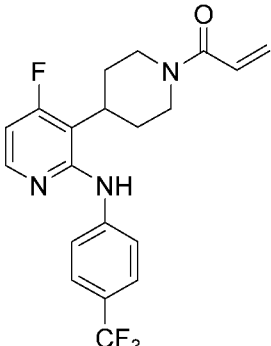
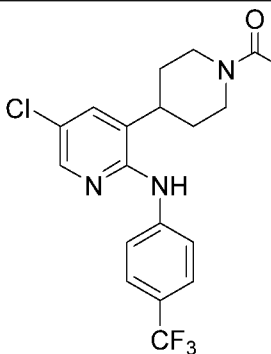
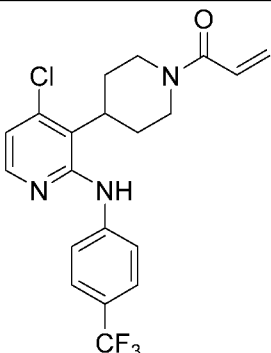
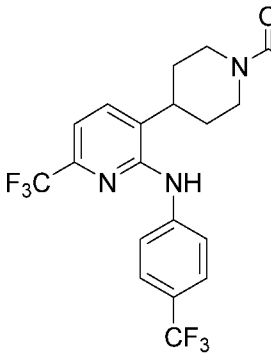
(5) 化合物T27的合成

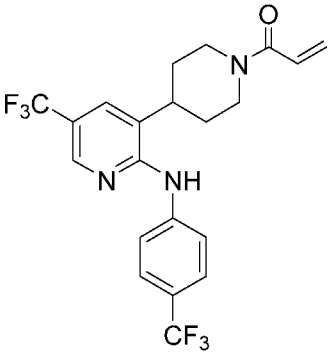
10 将化合物T27-5(300 mg, 0.85umol, 1.0 eq), 三乙胺(258 mg, 2.55 umol, 3.0eq), DCM(3 ml)加入到反应管中,然后零度滴加丙烯酰氯(84.1 mg, 0.93umol, 1.1eq)的DCM溶液(1 ml),室温搅拌过夜。使用0.1N HCl洗涤溶液,然后加入EA进行萃取,然后使用大板分离纯化得到180 mg T27(白色固体)。

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.64 – 7.55 (m, 4H), 7.38 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 16.8, 10.5$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.33 (dd, $J = 16.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.74 (dd, $J = 10.6, 1.9$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.84 – 2.70 (m, 2H), 1.98 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 1.63 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H).

参照实施例5的合成方法,合成如下化合物:

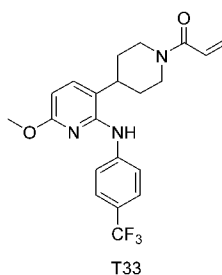
化合物编号	化合物结构	化合物表征
T24		LC-MS[M+1]: 394.1
T25		LC-MS[M+1]: 394.1

T26		LC-MS[M+1]: 394.1
T28		LC-MS[M+1]: 410.1
T29		LC-MS[M+1]: 410.1
T45		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 7.73 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 15.1, 8.1 Hz, 3H), 7.23 (s, 1H), 6.68 – 6.57 (m, 2H), 6.34 (dd, <i>J</i> = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.75 (dd, <i>J</i> = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.94 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 4.23 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.03 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 2H), 1.70 (s, 2H).

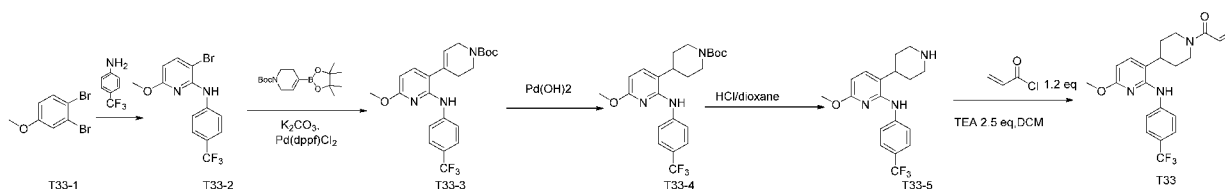
T47		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.41 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.64 – 7.56 (m, 3H), 6.68 – 6.57 (m, 2H), 6.33 (dd, $J = 16.8, 1.9$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J = 10.5, 1.9$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.27 (s, 1H), 2.81 (s, 2H), 2.05 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 1.73 (td, $J = 12.4, 3.8$ Hz, 2H).
-----	---	--

实施例6

本发明合成的化合物:



合成路线如下:



5

实验过程如下:

(1) T33-2的合成

在反应瓶中依次加入T33-1(5 g, 18.8mmol, 1.0eq), 对三氟苯胺 (3.03g, 18.8mmol, 1eq), CS_2CO_3 (12.25mg, 37.6mmol, 2eq), Xanthpos (1.09 g, 1.88mmol, 10%eq), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (211.06mg,0.94 mmol,5% equiv), 超干1, 4二氧六环100ml, 氮气置换三次后放入油浴锅中, 升至105度16 h, 反应结束后降至室温后EA稀释硅藻土过滤加入水 200 mL,使用乙酸乙酯 (100ml*3) 萃取, 合并有机层使用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤滤液旋干, 柱层析得到4gT33-2。

10

(2) T33-3的合成

100 mL的单口瓶中依次加入T33-2(2.0g, 5.7m mol, 1.0 eq), N-Boc-1,2,5,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯(2.13g,6.91mmol,1.2 eq),碳酸钾(1.59 g, 11.5mmol,2.0 eq)水/1, 4-二氧六环(1/10)(2mL/20 mL), Pd(dppf)Cl₂(210mg, 0.287mmol, 5% eq), 氮气置换三次后放入油浴锅中, 升至105度16 h, 反应结束后降至室温后EA稀释硅藻土过滤加入水 50 mL,使用乙酸乙酯(50ml*3)萃取, 合并有机层使用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤滤液旋干, 柱层析得到1.8gT33-3。

(3) T33-4合成

10 将T33-3(1.8g, 4mmol, 1.0eq)溶于乙醇(20 mL)中, 加入Pd(OH)₂(180mg, 10%), 50ml单口瓶氢气环境下室温反应20小时至原料反应完全, 过滤浓缩, 柱层析得产品化合物1.5g T33-4。

(4) T33-5合成

15 将T33-4(1.5mg)加入DCM(20 ml)中, 再加入HCl/dioxane(20mL, 4M), 然后室温反应过夜。直接旋干后得到T33-5 1.8g。

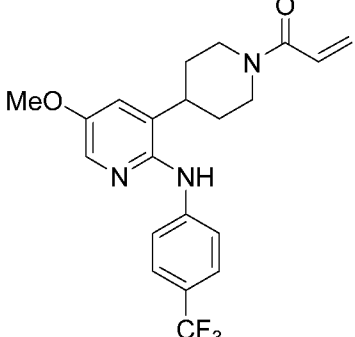
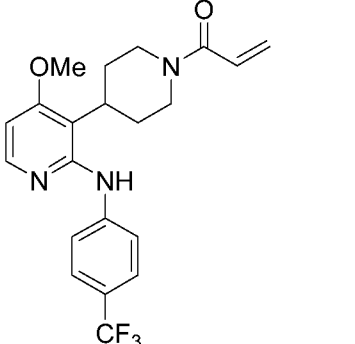
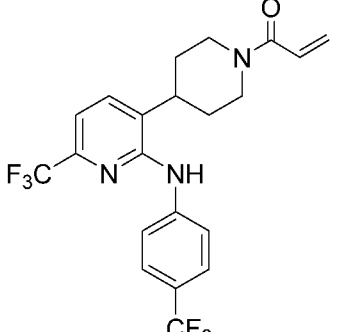
(5) 化合物T33的合成

20 将T33-5(520mg,1.48mmol, 1.0 eq), 三乙胺(448mg,4.44mmol,3.0eq), DMF(5 ml)加入到反应管中, 然后冰浴零度滴加氯丙酰氯(146.6 mg,1.62mmol,1.1eq)的DMF溶液(2ml), 室温搅拌过夜。使用水和EA进行萃取, 然后柱层析离纯化得到140 mg T33(白色固体)。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.71 – 7.47 (m, 4H), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.40 – 6.25 (m, 3H), 5.72 (dd, *J* = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.22 (t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.87 – 2.60 (m, 2H), 1.95 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H).

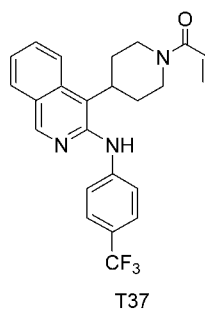
25 参照实施例6的合成方法, 合成如下化合物:

化合物编号	化合物结构	化合物表征
-------	-------	-------

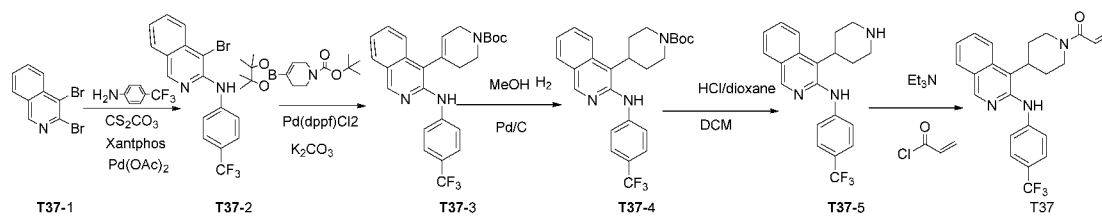
T34		LC-MS[M+1]: 406.1
T35		LC-MS[M+1]: 406.1
T45		LC-MS[M+1]: 444.1

实施例7

本发明合成的化合物:



合成路线如下:



5

实验过程如下:

(1) T37-2的合成

在微波管中依次加入T37-1(3.6g, 12.54mmol, 1.0eq), 对三氟苯胺(2.02g, 12.54mmol, 1eq), CS_2CO_3 (8.17g, 25.08mmol, 2eq), Xanthpos(727.7mg, 1.25mmol, 10%eq), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (140.77 mg, 0.627 mmol, 5% eqiv), 超干1, 4-二氧六环50ml, 微波下150°C反应45分钟。

反应完毕, 冷却至室温, 加入40 mL水, 使用乙酸乙酯进行萃取, 有机层使用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品使用PE 100%, PE:EA=500:1进行柱层析纯化得到 1.3g T37-2

(2) T37-3的合成

10 100 mL的单口瓶中依次加入T37-2(1.3 g, 3.55m mol, 1.0 eq), 频哪醇硼酸酯(1.32g, 4.26mmol, 1.2 eqiv), 碳酸钾(981.2m g, 7.1mmol, 2.0 eqiv) 水/1, 4-二氧六环(1/10)(1.5mL/15 mL), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (129.75 mg, 0.178mmol, 5% eq), 氮气置换三次后放入油浴锅中, 升至105度16 h, 反应结束后降至室温后EA稀释硅藻土过滤加入水 10 mL, 使用乙酸乙酯(20 ml*3)萃取, 合并有机层使用饱和食盐水(25 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤滤液旋干过柱子得到1.4g T37-3(淡黄色固体)。

(3) T37-4的合成

20 将T37-3(800mg)溶于乙醇(10 mL)中, 加入Pd/C(80 mg, 10%), 氢化釜中1.0mpa氢气环境下60°C反应16小试至原料消失, 最后产品在氢化中析出, 过滤得产品T37-4 350mg(白色固体)

(4) 化合物T37-5的合成

将化合物T37-4(350mg)加入二氯甲烷(5 ml)中, 再加入HCl/dioxane(20 mL, 4M), 然后室温反应过夜。后直接旋干得到T37-5 300mg固体。

(7) 化合物T37的合成

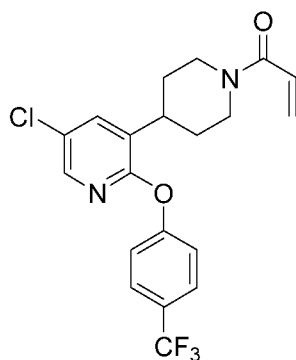
25 将化合物T37-5(300 mg, 1.2umol, 1.0 eq), 三乙胺(364.6 mg, 3.61umol, 3.0 eq), DCM(2 ml)加入到反应管中, 然后零度滴加丙烯酰氯(119.5mg, 1.32umol, 1.1 eq)的DCM溶液(1 ml), 室温搅拌过夜。使用水和EA进行萃取, 然后使用大板分离纯化得到60 mg T37(白色固体)。

30 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.24 – 7.10 (m, 4H), 6.51 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 5.66

(d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.76 – 4.58 (m, 2H), 4.43 (s, 1H), 4.00 (dd, $J = 37.0, 13.4$ Hz, 1H), 3.69 (s, 1H), 2.96 (d, $J = 47.1$ Hz, 2H), 2.49 (d, $J = 26.0$ Hz, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.56 (s, 2H).

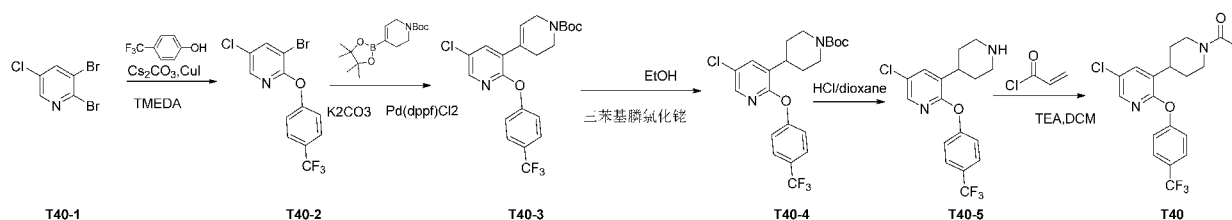
实施例8

5 本发明合成的化合物:



T40

合成路线如下:



实验过程如下:

10 (1) T40-2的合成

在反应瓶中依次加入T40-1(2g, 7.43mmol, 1.0eq), 对三氟苯酚 (1.45g, 8.92mmol, 1.2eq), CS_2CO_3 (4.83g, 14.86mmol, 2.0eq), CuI(140mg, 0.74mmol, 0.1eq), TMEDA(86mg, 0.74mmol, 0.1eq), DMSO(20ml), 氮气置换三次升至110度16 h。

15 反应完毕, 冷却至室温, 使用硅藻土过滤, 加入40mL水, 使用乙酸乙酯进行萃取, 有机层使用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品使用纯PE进行柱层析纯化得到 1.3g T40-2 (白色固体)

(2) T40-3的合成

20 将T40-2(1.3m g, 3.72umol, 1.0 eq), 频哪醇硼酸酯 (1.38mg, 4.46mmol, 1.2 eqiv), 碳酸钾 (1.03mg, 7.44mmol, 2.0 eqiv) 水/1, 4-二氧六环 (1/10) (1.5mL/15 mL), Pd(dppf)Cl₂ (136mg, 0.18mmol, 5% eq) 依次加入50 mL的单口瓶中, 氮气置换三次后升至105度反应16 h, 反应结束后降至室温后EA稀释硅藻土过滤加

入水 15 mL,使用乙酸乙酯(15 ml*3)萃取,合并有机层使用饱和食盐水(20 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤滤液旋干过柱子得到1.1g T40-3(淡黄色固体)。

(3) T40-4的合成

将T40-3(1.1mg)溶于乙醇(30mL)中,加入三苯基膦氯化铯(200 mg, 20%),
5 在高压氢气条件下反应16h,原料反应完毕,过柱子得T40-4 1g(白色固体)

(4) 化合物T40-5的合成

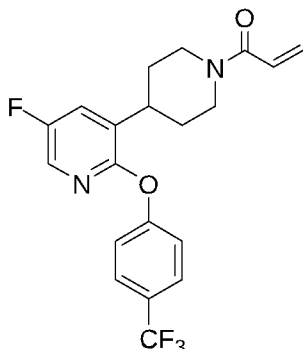
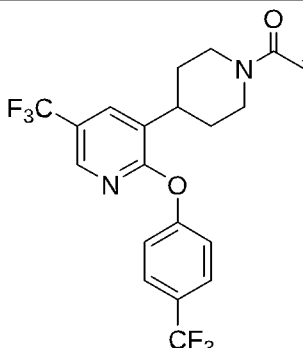
将化合物T40-4(1g)加入DCM(10ml)中,再加入HCl/dioxane(20mL, 4M),
然后室温反应过夜。直接旋干后得到0.8 g白色固体T40-5。

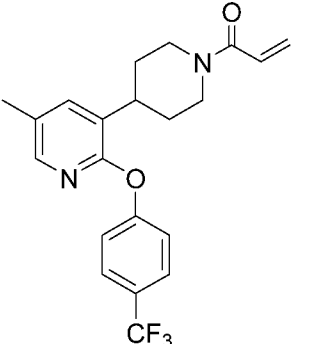
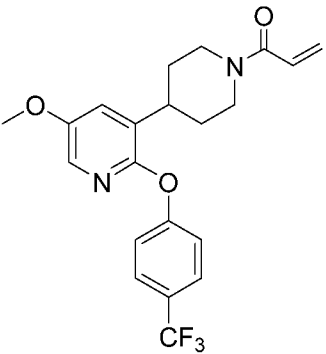
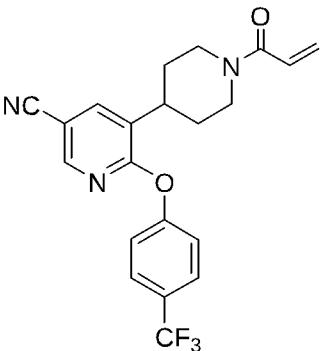
(5) 化合物T40的合成

10 将化合物T40-5(500 mg, 1.4 μ mol, 1.0 eq), 三乙胺(424.2 mg, 4.2 μ mol, 3.0eq), DCM(5ml)加入到反应管中,然后零度滴加丙烯酰氯(139.4 mg, 1.54 μ mol, 1.1 eq)的DCM溶液(2 ml),室温搅拌过夜。使用0.1N HCl洗涤溶液,然后加入EA进行萃取,然后使用大板分离纯化得到210mg T40(白色固体)。

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.97 (p, J = 2.5 Hz, 1H), 7.68 (dt, J = 8.3, 3.3 Hz, 2H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 8.5, 3.7 Hz, 2H), 6.68 – 6.56 (m, 1H), 6.37 – 6.26 (m, 1H), 5.72 (dp, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.22 (qd, J = 9.7, 8.9, 4.5 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 13.4 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.76 – 1.62 (m, 2H).

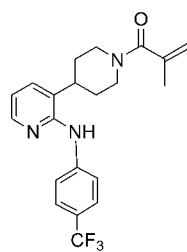
20 参照实施例8的合成方法,合成如下化合物:

化合物编号	化合物结构	化合物表征
T38		LC-MS[M+1]: 395.1
T39		LC-MS[M+1]: 445.1

T44		LC-MS[M+1]: 391.1
T73		LC-MS[M+1]: 407.1
T74		LC-MS[M+1]: 402.1

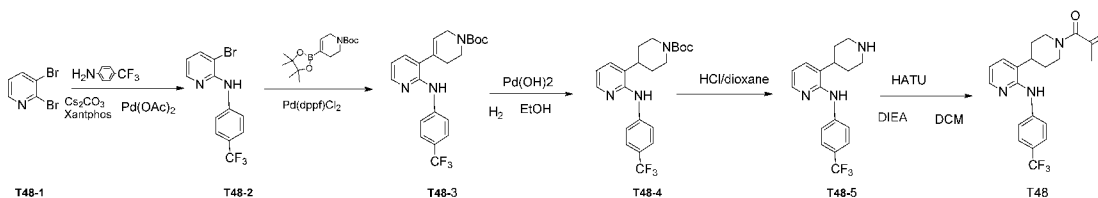
实施例9

本发明合成的化合物:



T48

合成路线如下:



5

实验过程如下:

(1) 化合物T48-2的合成

在500 mL的三口瓶中加入化合物T48-1(10 g, 42.21 mmol, 1.0 equiv),对三氟苯胺(6.8 g,42.21 mmol, 1.0 equiv), Cs₂CO₃ (11.49 g, 84.43 mmol, 2.0 equiv), Pd(OAc)₂(473.86 mg, 2.11 mmol,5% equiv),Xanthpos(2.44 g,4.22 mmol,10% equiv),超干二氧六环 (200 mL) , 抽真空换氮气, 升温至105度反应16 h。

5 反应完毕, 冷却至室温, 加入200 mL水, 使用乙酸乙酯进行萃取, 有机层使用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品使用PE 100%,PE:EA=500:1进行柱层析纯化得到 5.4 g 产品T48-2 (白色固体)

(2) 化合物T48-3的合成

10 100 mL的单口瓶中依次加入化合物T48-2(1.2 g, 3.78 mol, 1.0 eq), 频哪醇硼酸酯 (1.4 g, 4.54 mmol,1.2 equiv) ,碳酸钾 (1.05 g, 7.57 mmol,2.0 equiv) 水/1, 4-二氧六环 (1/10) (22 mL), Pd(dppf)Cl₂ (135.64 mg, 0.189 mmol, 5% eq), 氮气置换三次后放入油浴锅中, 升至105度16 h, 反应结束后降至室温后加入水 20 mL,使用乙酸乙酯 (25 ml*3) 萃取, 合并有机层使用饱和食盐水 (25 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤滤液旋干过柱子得到1.5 g产品T48-3 (淡黄色粘稠油状物)。

(3) 化合物T48-4的合成

将化合物T48-3(1.5 g)溶于乙醇(40 mL)中, 加入Pd/(OH)₂(150 mg, 10%), 氢气环境下反应16小试至原料消失, 直接过滤旋干得到1.45 g粗品T48-4 (灰色粘稠状)

20 (4) 化合物T48-5的合成

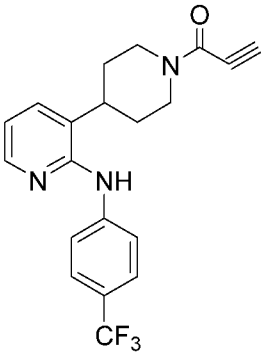
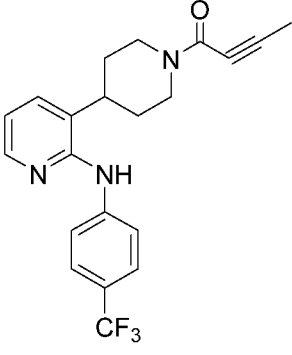
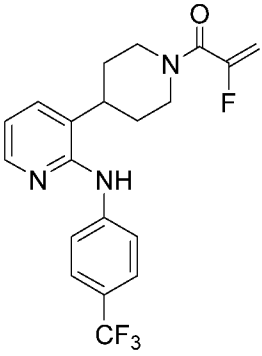
将化合物T48-4(1.45 g)加入甲醇(20 ml)中, 再加入HCl/dioxane(40 mL, 4M), 然后室温反应过夜。浓缩然后加入饱和碳酸氢钠, 使用乙酸乙酯进行萃取, 然后浓缩, 使用二氯甲烷带溶剂后得到1.14 g灰色固体T48-5。

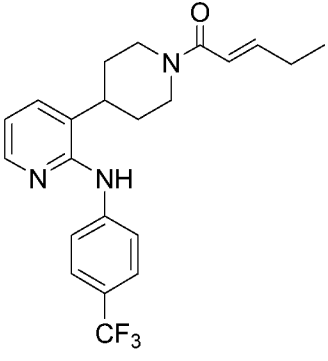
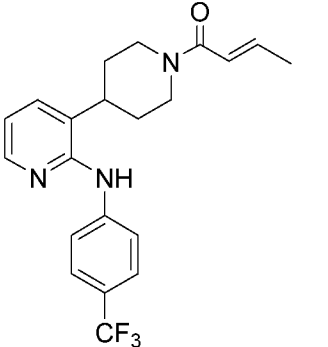
(7) 化合物T48的合成

25 将化合物 α -甲基丙烯酸 (96.55 mg, 0.78 mmol, 1eq), DIEA (201.79mg,0.1.56 mmol,2eq) , DCM (3 ml) 加入到反应管中, 在室温下搅拌10min, 后加入化合物T48-5(300 mg, 0.935 mmol, 1.2eq), 室温搅拌过夜。用水和DCM萃取有机层, 盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤后纯EA爬大板得到白色固体100mg。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.89 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 5.06 (dt, J = 53.9, 1.5 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.22 (td, J = 10.3, 8.7, 6.0 Hz, 2H), 2.74 (s, 1H), 1.85 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.79 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 13.5 Hz, 2H).

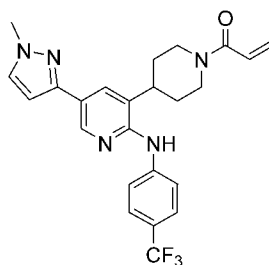
参照实施例9的合成方法，合成如下化合物：

化合物编号	化合物结构	化合物表征
T49		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.19 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (q, <i>J</i> = 8.9 Hz, 4H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.83 – 4.74 (m, 1H), 4.64 – 4.55 (m, 1H), 3.26 (td, <i>J</i> = 13.2, 2.8 Hz, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.87 – 2.74 (m, 2H), 2.08 – 1.94 (m, 2H), 1.71 (ddd, <i>J</i> = 25.0, 12.6, 4.3 Hz, 2H).
T50		LC-MS[M+1]: 388.4 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.48 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 3H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 4.45 (dd, <i>J</i> = 27.4, 13.2 Hz, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.80 (t, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.85 (t, <i>J</i> = 16.5 Hz, 2H), 1.62 – 1.51 (m, 1H), 1.43 (s, 1H).
T51		LC-MS[M+1]: 394.4 ¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.19 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 4H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, <i>J</i> = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.40 – 5.08 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.22 (s, 1H), 2.83 (tt, <i>J</i> = 11.9, 3.4 Hz, 2H), 2.05 – 1.96 (m, 2H), 1.71 (qd, <i>J</i> = 12.6, 4.2 Hz, 2H).

T52		<p>LC-MS[M+1]: 404.4</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.48 (s, 1H), 8.08 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.64 – 7.55 (m, 3H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.72 (dt, <i>J</i> = 15.0, 6.5 Hz, 1H), 6.49 (dt, <i>J</i> = 14.9, 1.6 Hz, 1H), 4.62 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 4.22 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 3.22 (dt, <i>J</i> = 25.1, 12.1 Hz, 2H), 2.79 – 2.67 (m, 1H), 2.26 – 2.14 (m, 2H), 1.83 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 1.47 (s, 2H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).</p>
T53		<p>LC-MS[M+1]: 389.2</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.48 (s, 1H), 8.08 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (td, <i>J</i> = 5.1, 4.7, 2.4 Hz, 3H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.75 – 6.62 (m, 1H), 6.55 (dd, <i>J</i> = 15.0, 1.6 Hz, 1H), 4.61 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 4.21 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 3.27 – 3.16 (m, 2H), 2.74 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 1.84 (dt, <i>J</i> = 8.1, 4.1 Hz, 5H), 1.46 (s, 2H).</p>

实施例10

本发明合成的化合物:



T54

合成路线如下:

(4) T54-5的合成

将T54-4 (1.5g, 3.29mmol, 1.0eq), S2 (1.72g, 8.23mmol, 2.5eq), NaHCO₃ (1.24g, 14.81mmol, 4.5eq) Pd (OAc)₂ (73.7mg, 0.33mmol, 0.1eq) 和Pcy₃ (184.53mg, 0.66mmol, 0.2eq) 加入反应瓶中, 溶剂用1,4-二氧六环/EtOH/水 (7:2:1) (11.9ml/3.4ml/1.7ml) 加入, 氮气置换三次后放入油浴锅升温至105度反应12h。反应结束后降至室温后加入水 20 mL,使用乙酸乙酯 (25 ml*3) 萃取, 合并有机层使用饱和食盐水 (25 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤滤液旋干过柱子得到1.53 g产品T54-5

(5) 化合物T54-6的合成

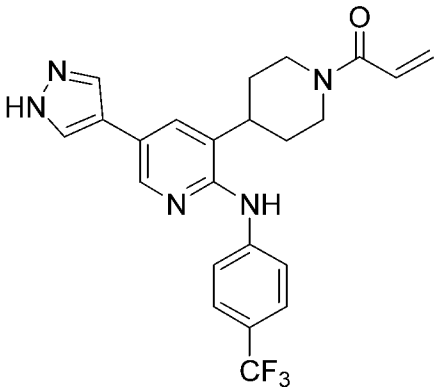
10 将化合物T54-5(1.53g)加入DCM(10 ml)中, 再加入HCl/dioxane(25mL, 4M), 然后室温反应过夜。直接旋干后得到1.6 g白色固体T54-6。

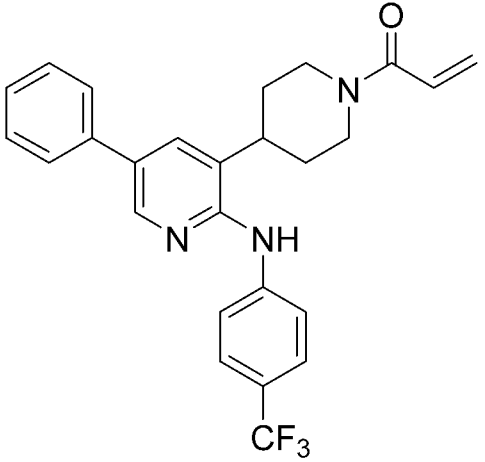
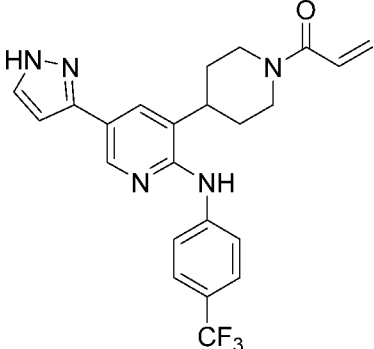
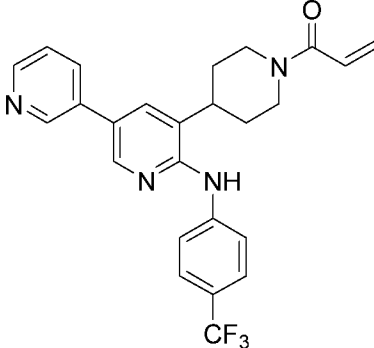
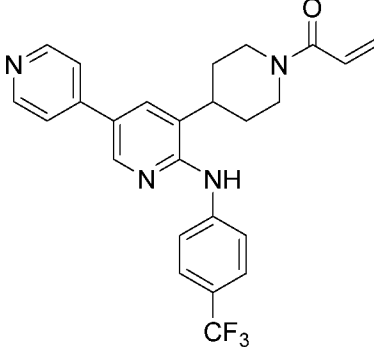
(6) 化合物T54的合成

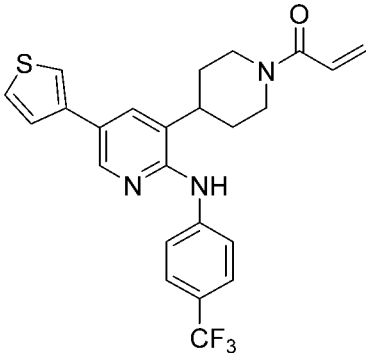
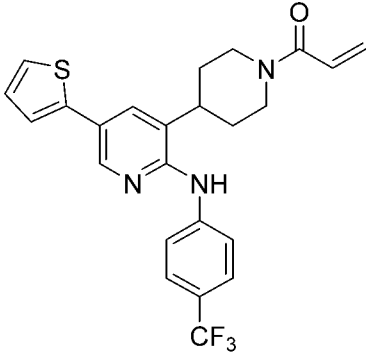
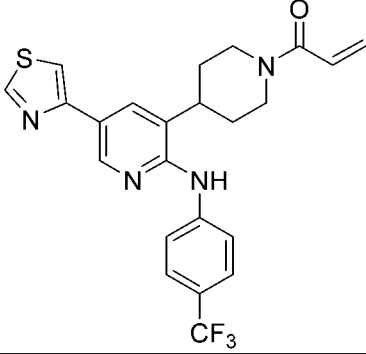
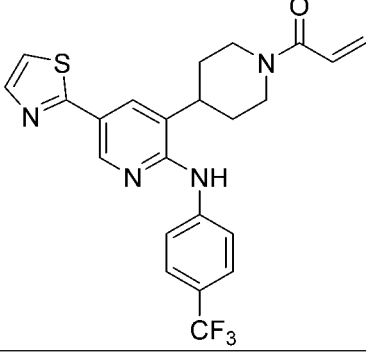
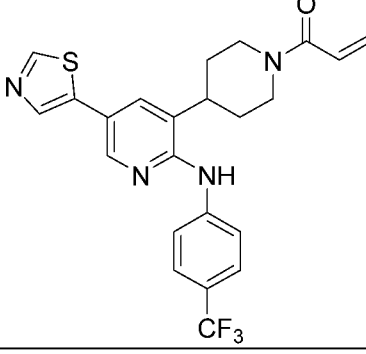
15 将化合物T54-6(1.6 mg,4mmol, 1.0 eq), 三乙胺 (1.2g,12mmol,3.0eq), DCM (12 ml) 加入到反应瓶中, 然后零度滴加丙烯酰氯 (397.3mg, 4.4mmol, 1.1eq) 的DCM溶液 (6 ml), 室温搅拌过夜。使用0.1N HCl洗涤溶液, 然后加入EA进行萃取, 然后使用石油醚和EA过柱层析纯化得到452 mg T54(白色固体)。

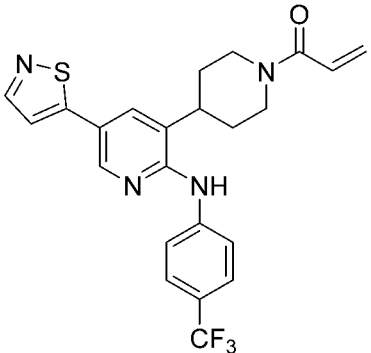
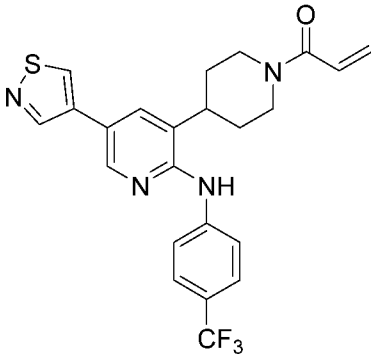
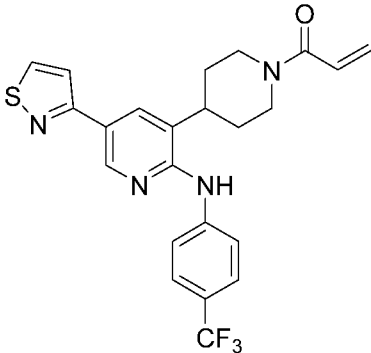
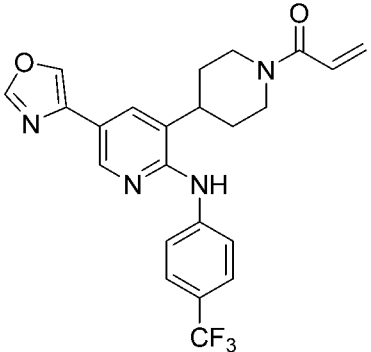
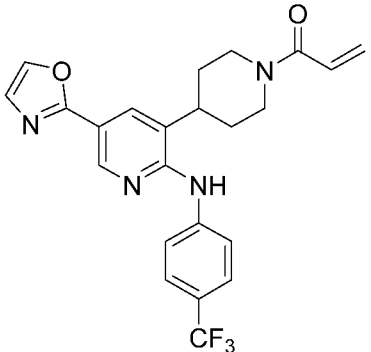
20 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.32 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 – 7.48 (m, 6H), 6.63 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.46 – 6.26 (m, 2H), 5.74 (dd, *J* = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.24 – 4.16 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.24 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.95 – 2.73 (m, 2H), 2.07 – 1.98 (m, 2H), 1.73 (s, 2H)。

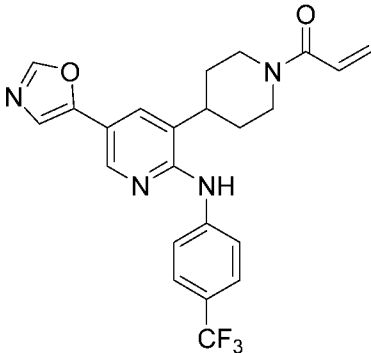
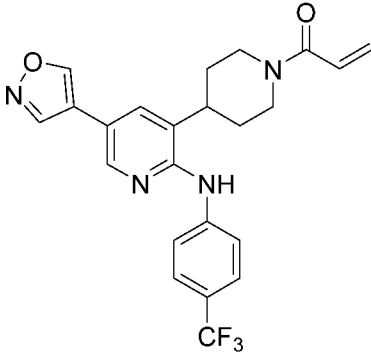
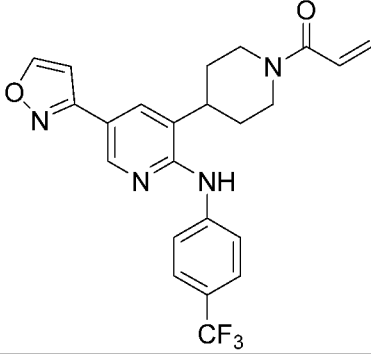
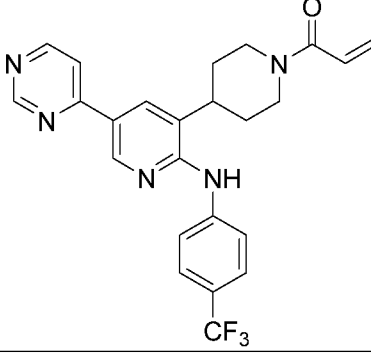
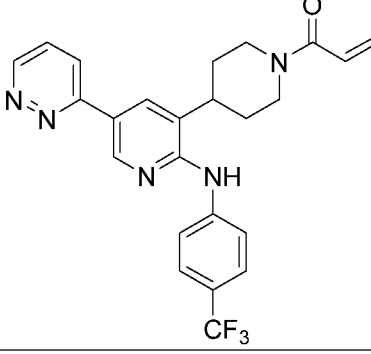
参照实施例10和实施例14的合成方法, 合成如下化合物:

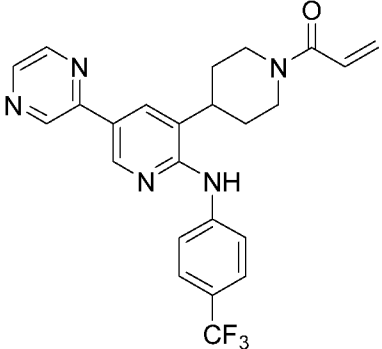
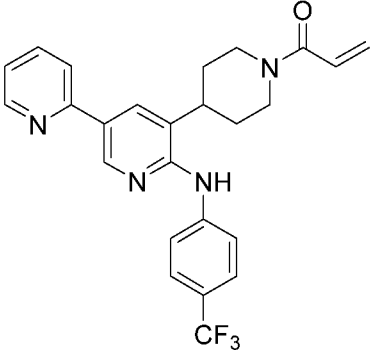
化合物编号	化合物结构	化合物表征
T55		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.37 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.54 (q, <i>J</i> = 8.7 Hz, 5H), 6.64 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.41 – 6.30 (m, 2H), 5.74 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 4.93 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 4.25 – 4.15 (m, 1H), 3.26 (s, 1H), 2.96 – 2.72 (m, 2H), 2.03 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 4H).

T56		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.43 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.58 (s, 4H), 7.54 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 16.8, 10.6$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.33 (dd, $J = 16.8, 1.9$ Hz, 1H), 5.74 (dd, $J = 10.6, 1.9$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.27 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.92 – 2.75 (m, 2H), 2.06 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H).
T92		LC-MS[M+1]: 442.1
T96		LC-MS[M+1]: 453.1
T97		LC-MS[M+1]: 453.1

T98		LC-MS[M+1]: 458.1
T99		LC-MS[M+1]: 458.1
T100		LC-MS[M+1]: 459.1
T101		LC-MS[M+1]: 459.1
T102		LC-MS[M+1]: 459.1

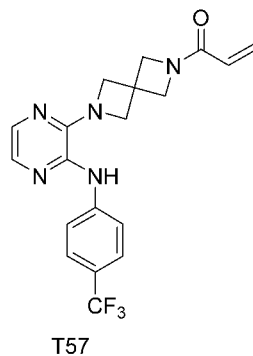
T103		LC-MS[M+1]: 459.1
T104		LC-MS[M+1]: 459.1
T105		LC-MS[M+1]: 459.1
T106		LC-MS[M+1]: 443.2
T107		LC-MS[M+1]: 443.2

T108		LC-MS[M+1]: 443.2
T110		LC-MS[M+1]: 443.2
T111		LC-MS[M+1]: 443.2
T114		LC-MS[M+1]: 454.2
T115		LC-MS[M+1]: 454.2

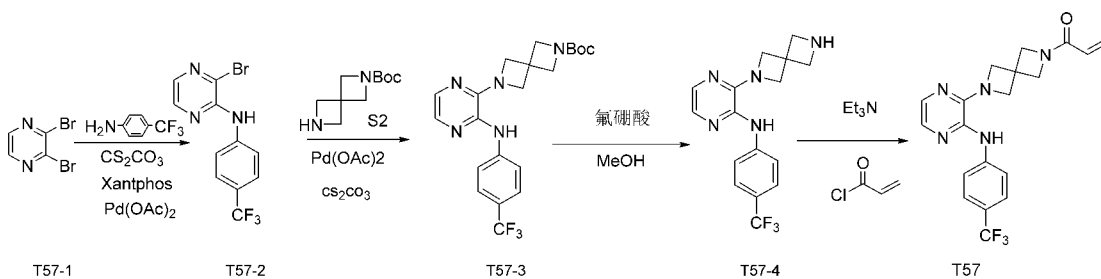
T116		LC-MS[M+1]: 454.2
T95		LC-MS[M+1]: 453.2

实施例11

本发明合成的化合物:



合成路线如下:



5

实验过程如下:

(1) 化合物T57-2的合成

在100 mL的三口瓶中加入化合物T57-1(5 g, 21.01 mmol, 1.0 equiv),对三氟苯胺(4.73 g, 21.01 mmol, 1.0 equiv), Cs₂CO₃ (13.66g, 42.02mmol, 2.0 equiv),
10 Pd(OAc)₂(235.85mg, 1.05 mmol, 5% equiv), Xantphos(1.22 g, 2.11mmol, 10% equiv),

超干二氧六环（50mL），抽真空换氮气，升温至105度反应16 h。

反应完毕，冷却至室温，加入200 mL水，使用乙酸乙酯进行萃取，有机层使用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得到粗品使用PE 100%,PE:EA=500:1进行柱层析纯化得到 910 mg 产品T57-2（白色固体）

5 (2) 化合物T57-3的合成

在 100 mL 的三口瓶中加入化合物 T57-2(800 g, 2.52 mmol, 1.0 eqiv),S2(499mg,2.52 mmol, 1.0 eqiv), Cs₂CO₃ (1.6g, 5.04mmol, 2.0 eqiv), Pd(OAc)₂(28.3mg,0.126 mmol,5% eqiv),Xanthpos(146m g,0.252mmol,10% eqiv), 超干二氧六环（10mL），抽真空换氮气，升温至105度反应16 h。氮气置换三次后放入油浴锅中，升至105度16 h，反应结束后降至室温后加入水 20 mL,使用乙酸乙酯（25 ml*3）萃取，合并有机层使用饱和食盐水（25 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤滤液旋干过柱子得到721m g产品T57-3（白色固体）。

(3) 化合物T57-4的合成

15 将化合物T57-3(500mg)加入MeOH（5 ml）中，再加入氟硼酸(5mL, 50%)，然后室温反应3h。用碳酸氢钠水溶液和EA萃取三次，饱和NaCl洗一次，无水Na₂SO₄干燥过滤旋干得457mg产物T57-4。

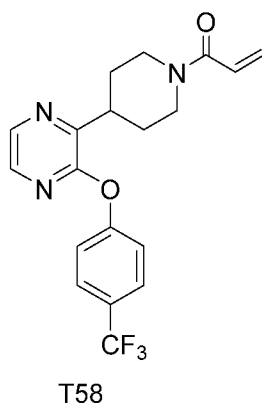
(4) 化合物T57的合成

20 将化合物 T57-4(450 mg,1.34mmol, 1.0 eq) ，三乙胺（406.02mg,4.02mmol,3.0eq）, DCM（4 ml）加入到反应瓶中，然后零度滴加丙烯酰氯（133.7mg, 1.47mmol, 1.1eq）的DCM溶液（2 ml），室温搅拌过夜。使用0.1N HCl洗涤溶液，然后加入EA进行萃取，然后使用石油醚和EA过柱层析纯化得到135 mg T57(黄色固体)。

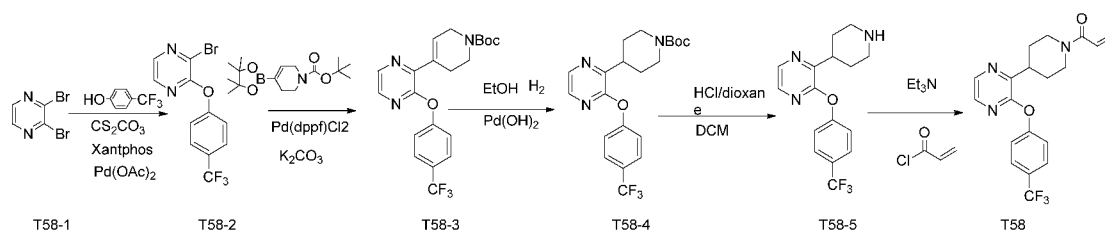
25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (s, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 3H), 7.66 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.30 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 17.0, 2.3 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 10.3, 2.3 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.23 (s, 4H), 4.11 (s, 2H).

实施例12

本发明合成的化合物：



合成路线如下：



实验过程如下：

5 (1) T58-2的合成

在反应瓶中依次加入T58-1(5g, 21.01mmol, 1.0eq), 对三氟苯酚 (3.4g, 21.01mmol, 1eq), CS_2CO_3 (10.24g, 42.02mmol, 2eq), Xantphos (1.22mg, 2.1mmol, 10%eq), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (962.3 mg, 1.05mmol, 5% eqiv), 超干1, 4-二氧六环50ml, 氮气置换三次后放入油浴锅中, 升至105度16 h。

10 反应完毕, 冷却至室温, 使用硅藻土过滤, 加入100mL水, 使用乙酸乙酯进行萃取, 有机层使用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品使用PE 100%, PE:EA=500: 1进行柱层析纯化得到 4g T58-2 (白色固体)

(2) T58-3的合成

15 100 mL的单口瓶中依次加入T58-2(2 g, 6.27m mol, 1.0 eq), 频哪醇硼酸酯 (2.91g, 9.41mmol, 1.5 eqiv), 碳酸钾 (1.73g, 12.54mmol, 2.0 eqiv) 水/1, 4-二氧六环 (1/10) (2mL/20 mL), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (229.2mg, 0.31mmol, 5% eq), 氮气置换三次后放入油浴锅中, 升至105度16 h, 反应结束后降至室温后EA稀释硅藻土过滤加入水 300 mL, 使用乙酸乙酯 (30 ml*3) 萃取, 合并有机层使用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤滤液旋干过柱子得到2.01g T58-3 (淡黄色固体)。

(3) T58-4的合成

20 将T58-3(500m g)溶于乙醇(8mL)中, 加入 $\text{Pd}/(\text{OH})_2$ (50mg, 10%), 氢气环境

下反应5小时至原料消失，直接过滤旋干得到490mg粗品T58-4（白色固体）

(4) 化合物T58-5的合成

将化合物T58-4(490mg)加入DCM(6 ml)中，再加入HCl/dioxane(6mL, 4M)，然后室温反应过夜。直接旋干后得到470mg灰色固体T58-5。

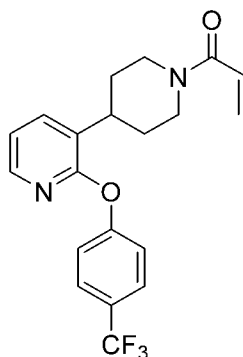
5 (7) 化合物T58的合成

将化合物T58-5(470 mg, 1.45mmol, 1.0 eq)，三乙胺(439.4mg, 4.35 umol, 3.0eq)，DCM(5 ml)加入到反应管中，然后零度滴加丙烯酰氯(144.4 mg, 1.6mmol, 1.1eq)的DCM溶液(2 ml)，室温搅拌过夜。使用0.1N HCl洗涤溶液，然后加入EA进行萃取，然后使用大板分离纯化得到210 mg T58(白色固体)。

10 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.24 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.24 (s, 2H), 6.63 (dd, $J = 16.9, 10.6$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 16.9, 1.9$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J = 10.6, 1.9$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.45 (td, $J = 10.7, 5.4$ Hz, 1H), 3.26 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.85 (t, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.11 – 1.83 (m, 4H).

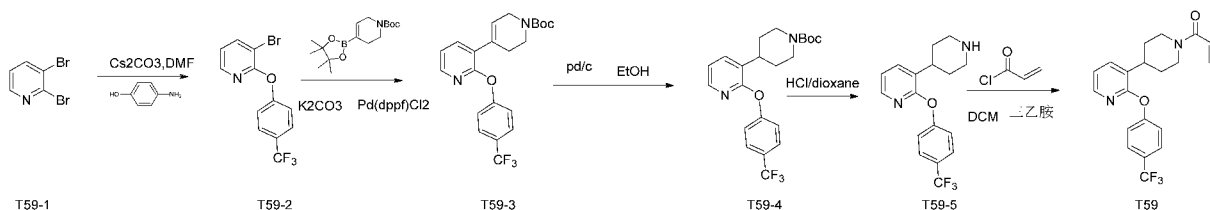
15 实施例13

本发明合成的化合物：



T59

合成路线如下：



20 实验过程如下：

(1) T59-2的合成

在反应瓶中依次加入T59-1(2g, 8.51mmol, 1.0eq)，对三氟苯酚(2.06g,

12.77mmol, 1.5eq), CS_2CO_3 (6.9g, 21.28mmol, 2.5eq), DMF20ml, 氮气置换三次后放入油浴锅中, 升至80度16 h。

反应完毕, 冷却至室温, 使用硅藻土过滤, 加入100mL水, 使用乙酸乙酯进行萃取, 有机层使用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品使用
5 纯PE进行柱层析纯化得到 1.34g T59-2 (白色固体)

(2) T59-3的合成

100 mL的单口瓶中依次加入T59-2(1.34g, 4.21mmol, 1.0 eq), 频哪醇硼酸酯 (1.56g, 5.05mmol, 1.2 eqiv), 碳酸钾 (1.16g, 8.42mol, 2.0 eqiv) 水/1, 4-二氧六环 (1/10) (1.5mL/15mL), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (153.88mg, 0.21mol, 5% eq), 氮气置换三
10 次后放入油浴锅中, 升至105度16 h, 反应结束后降至室温后EA稀释硅藻土过滤加入水 10 mL, 使用乙酸乙酯 (15 ml*3) 萃取, 合并有机层使用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤滤液旋干过柱子得到1.73gT59-3 (淡黄色固体)。

(3) T59-4的合成

15 将T59-3(1.73 g)溶于乙醇(20mL)中, 加入氢氧化钡(173 mg, 10%), 在常压常温氢气条件下反应12h, 原料反应完, 过柱子得T59-4 1.3mg (白色固体)

(4) 化合物T59-5的合成

将化合物T59-4(400mg)加入DCM(5ml)中, 再加入HCl/dioxane(15mL, 4M), 然后室温反应过夜。直接旋干后得到358mg白色固体T59-5。

(5) 化合物T59的合成

20 将化合物 T59-5(300 mg, 0.932mmol, 1.0 eq), 三乙胺 (282.3mg, 2.795mol, 3.0eq), DCM (3 ml) 加入到反应管中, 然后零度滴加丙烯酰氯 (92.8 mg, 1.03mol, 1.1eq) 的DCM溶液 (1 ml), 室温搅拌过夜。使用0.1N HCl洗涤溶液, 然后加入EA进行萃取, 然后使用大板分离纯化得到110
25 mg T59(白色固体)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.04 (dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.57 (dd, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.05 (dd, $J = 7.5, 4.9$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 16.8, 10.6$ Hz, 1H), 6.31 (dd, $J = 16.8, 1.9$ Hz, 1H), 5.71 (dd, $J = 10.6, 1.9$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H),

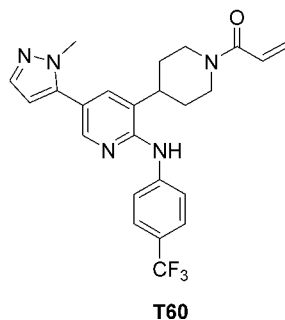
3.24 (tt, $J = 12.2, 3.8$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.02 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.72 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H).

参照实施例13的合成方法, 合成如下化合物:

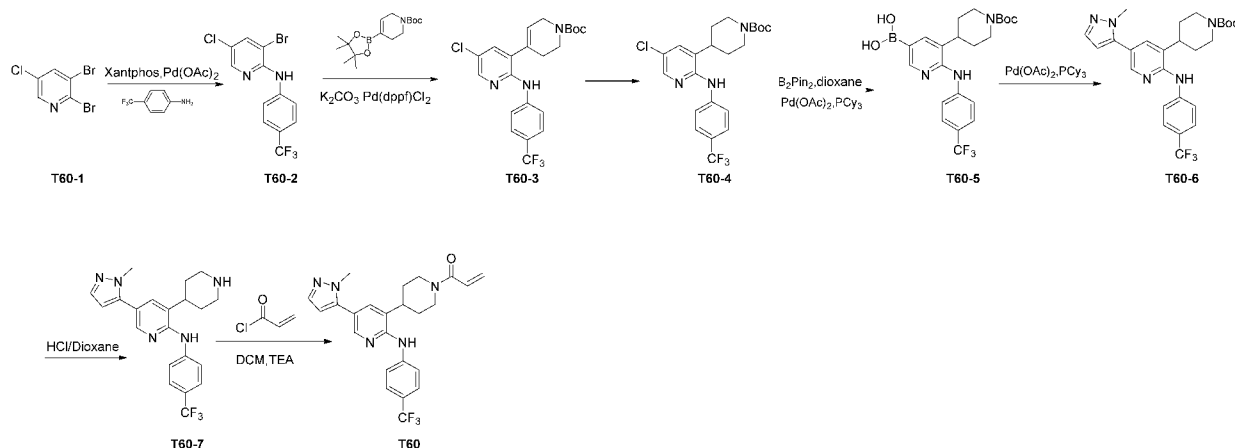
化合物编号	化合物结构	化合物表征
T77		LC-MS[M+1]: 413.1
T80		LC-MS[M+1]: 405.2
T81		LC-MS[M+1]: 431.1

实施例14

5 本发明合成的化合物:



合成路线如下:



实验过程如下：

(1) T60-2的合成

在微波管中依次加入T60-1(25 g, 93.28mmol, 1.0eq), 对三氟苯胺(15.02g, 93.28mmol, 1eq), CS_2CO_3 (60.6g, 186.56mmol, 2eq), Xantphos (5.39 g, 9.328mmol, 10%eq), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.044 g,4.66 mmol,5% eqiv), 超干1, 4-二氧六环250ml, 微波下150℃反应1小时反应完全, 冷却至室温, 加入40 mL水, 乙酸乙酯萃取, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 柱层析纯化得到 17.76 g T60-2。

(2) T60-3的合成

500 mL的单口瓶中依次加入T60-2(17.76 g, 45.08mmol, 1.0 eq), N-Boc-1,2,5,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯(22.6g,67.62mmol,1.5 eq),碳酸钾(13.5 g, 90.16mmol,2.0 eq)水/1, 4-二氧六环(1/10)(17.8/178 mL), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3.3g, 4.508mmol, 10% eq), 氮气置换三次, 105度下油浴反应16 h。反应结束后, 反应液降至室温, EA稀释硅藻土过滤, 加入水并乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 柱层析纯化得到15.5gT60-3。

(3) T60-4的合成

将T60-3(15.5g, 32.97mmol, 1.0eq)溶于乙醇(250 mL)中, 加入三苯基膦氧化铯(2.3 g, 15%), 氢化釜中1.0mpa氢气环境下60℃反应48小时至原料反应完全, 过滤浓缩, 柱层析得产品化合物T60-4 12.37g。

(4) 化合物T60-5的合成

将化合物T60-4(3.7 g, 8.17mmol, 1eq)、联硼酸频哪醇酯(5.2 g, 20.47mmol, 2.5eq)、三环己基膦(457 mg, 1.634mmol 0.2eq)、醋酸钯(183mg, 0.817mmol

0.1eq)、氟化铯 (5.59 g, 36.77mmol 4.5eq) 加入超干1, 4-二氧六环 (37 ml) 中, 105度反应3.5小时, lcms显示大部分为产品, 反应结束, 硅藻土过滤, 浓缩至干得到粗品5.5 g棕褐色固体T60-5。

(5) 化合物T60-6的合成

5 将化合物T60-5(253 mg, 0.543mol, 2.5 eq), 5-溴-1-甲基吡唑 (32mg, 0.217mmol, 1.0eq)、碳酸氢钠 (82.1mg, 0.977mmol, 4.5eq)、三环己基膦 (12.2 mg, 0.0434mmol 0.2eq)、醋酸钯 (4.9mg, 0.0217mmol 0.1eq) 加入1, 4-二氧六环/乙醇/水=7:2:1 (2mL) 中, 加热至105度反应16小时, 反应完全后硅藻土过滤, EA萃取, 有机相浓缩柱层析得到70mgT60-6。

10 (6) 化合物T60-7的合成

将化合物T60-6(70mg)加入二氯甲烷 (1 ml) 中, 再加入HCl/dioxane(2 mL, 4M), 然后室温反应过夜。后直接旋干得到粗品76mg固体T60-7。

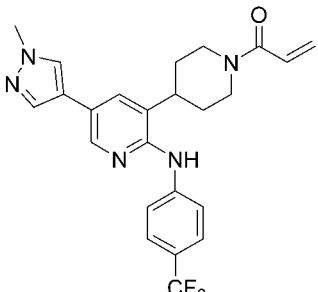
(7) 化合物T60的合成

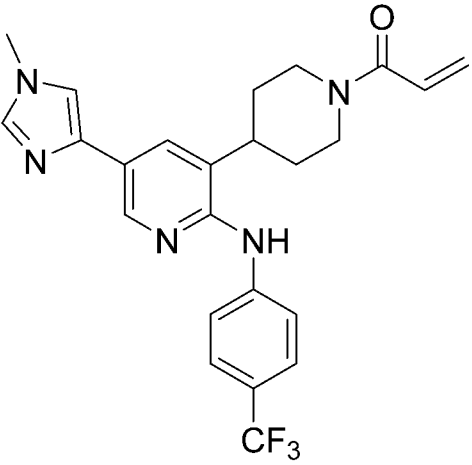
15 将化合物T60-7(76 mg, 0.25mmol, 1.0 eq), 三乙胺(76 mg,0.75mmol,3.0 eq), DCM (1 ml) 加入到反应管中, 然后零度滴加丙烯酰氯 (25mg, 0.275mmol, 1.1 eq) 的DCM溶液 (1 ml), 室温搅拌过夜。使用水和EA进行萃取, 然后使用大板分离纯化得到5 mg T60(白色固体)。

20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.24 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 14.6$ Hz, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.69 – 6.48 (m, 2H), 6.32 (d, $J = 19.7$ Hz, 2H), 5.74 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.27 (s, 1H), 2.83 (s, 2H), 2.06 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.77 – 1.66 (m, 2H)。

LC-MS[M+1]: 456.5

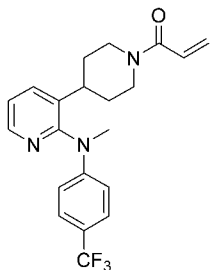
参照实施例14的合成方法, 合成如下化合物:

化合物编号	化合物结构	化合物表征
T61		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.32 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.54 (dt, $J = 24.1, 11.5$ Hz, 6H), 6.63 (t, $J = 14.0$ Hz, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.74 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.25 (s, 1H), 2.80 (dd, $J = 28.1, 13.7$ Hz,

		2H), 2.02 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 1.70 (s, 2H).
T62		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.55 – 8.45 (m, 2H), 7.88 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.87 (dd, $J = 16.7, 10.5$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 16.6, 2.5$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J = 10.4, 2.5$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.30 – 3.19 (m, 2H), 2.78 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.87 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.61 – 1.46 (m, 2H).

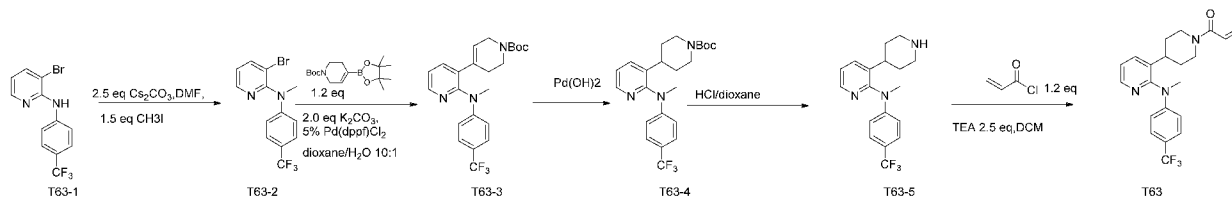
实施例15

本发明合成的化合物:



T63

合成路线如下:



5

实验过程如下:

(1) T63-2的合成

在微波管中依次加入T63-1(1.0g, 3.154mmol, 1.0eq), CS_2CO_3 (2.56g, 7.87mmol, 2.5eq) CH_3I , (660 mg, 4.68 mmol, 1.5eq), DMF 50ml, 室温下反应4

10

小时。

反应完毕, 加入10mL水, 使用50ml乙酸乙酯进行萃取, 有机层使用饱和

食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得到粗品的到油状产物T63-2 1.38g 含量约70%。

(2) T63-3的合成

100 mL 的单口瓶中依次加入 T63-2(1.38 g, 2.91m mol, 1.0 eq),
5 N-Boc-1,2,5,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯(1.12g,3.62mmol,1.2 eq),碳酸钾(820m
g, 5.8mmol,2.0 eqiv) 水/1, 4-二氧六环(1/10)(1.0mL/10 mL), Pd(dppf)Cl₂(110
mg, 0.15mmol, 5% eq), 氮气置换三次后放入油浴锅中, 升至105度16 h, 反应结
束后降至室温后EA稀释硅藻土过滤加入水 10 mL,使用乙酸乙酯(20 ml*3)萃
取, 合并有机层使用饱和食盐水(25 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤滤液
10 旋干柱层析得到1.2gT63-3(油状物)。

(3) T63-4的合成

将T63-3(650mg, 1.50mmol, 1.0eq)溶于乙醇(10 mL)中, 加入Pd(OH)₂(65m
g, 10%), 50ml单口瓶氢气环境下室温反应20小时至原料反应完全, 过滤浓缩,
得产品化合物620g T63-4。

15 (5) T63-5的合成

将T63-4(620mg)加入DCM(20 ml)中, 再加入HCl/dioxane(20mL, 4M),
然后室温反应过夜。直接旋干后得到520白色固体T63-5。

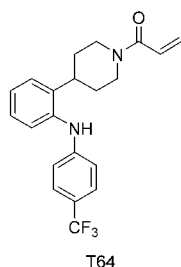
(6)化合物T63的合成

20 将T63-5(520 mg, 1.55mmol, 1.0 eq), 三乙胺(471 mg,4.66mmol,3.0 eq),
DCM(5 ml)加入到反应管中, 然后冰浴零度滴加丙烯酰氯(148mg, 1.36mmol,
1.05 eq)的DCM溶液(5 ml), 室温搅拌过夜。使用水和EA进行萃取, 然后
柱层析离纯化得到100 mg T63(白色固体)。

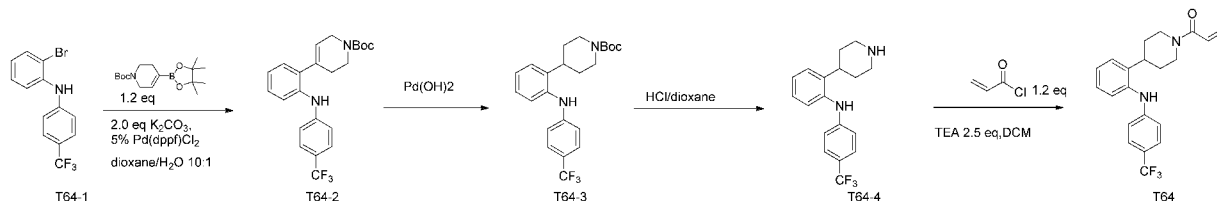
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.45 (dd, *J* = 4.7, 1.9 Hz, 1H), 7.66 (dd,
25 *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 6.68 – 6.50
(m, 3H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.79 (d, *J*
= 13.4 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.06 – 2.85 (m, 2H), 2.55 (t,
J = 12.9 Hz, 1H), 1.82 – 1.71 (m, 2H), 1.69 – 1.50 (m, 2H).

实施例16

本发明合成的化合物:



合成路线如下:



实验过程如下:

5 (1) T64-2的合成

100 mL的单口瓶中依次加入T64-1(1.0g, 3.17mmol, 1.0 eq), N-Boc-1,2,5,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯 (1.17g, 3.84mmol, 1.2 eq), 碳酸钾 (876mg, 6.34mmol, 2.0 eq) 水/1, 4-二氧六环 (1/10) (1.0mL/10 mL), Pd(dppf)Cl₂ (110 mg, 0.15mmol, 5% eq), 氮气置换三次后放入油浴锅中, 升至105度16 h, 反应结束后降至室温后EA稀释硅藻土过滤加入水 10 mL, 使用乙酸乙酯 (20 ml*3) 萃取, 合并有机层使用饱和食盐水 (25 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤滤液旋干, 柱层析得到744gT64-2。

(2) T64-3合成

15 将T64-2 (400mg, 0.95mmol, 1.0eq)溶于乙醇(10 mL)中, 加入Pd(OH)₂(40mg, 10%), 50ml单口瓶氢气环境下室温反应20小时至原料反应完全, 过滤浓缩, 得产品化合物410mgT64-3

(3) T64-4合成

将T64-3 (410mg)加入DCM (20 ml) 中, 再加入HCl/dioxane(20mL, 4M), 然后室温反应过夜。直接旋干后得到T64-4 320mg.

20 (4) 化合物T64的合成

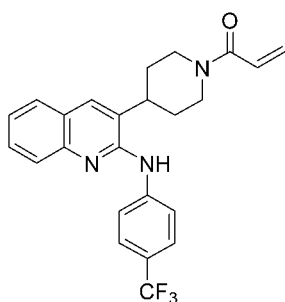
将T64-4 (130, 0.402mmol, 1.0 eq), 三乙胺 (123 mg, 1.2mmol, 3.0 eq), DCM (1 ml) 加入到反应管中, 然后冰浴零度滴加氯丙酰氯 (51mg, 0.40mmol, 1.0 eq) 的DCM溶液 (1 ml), 室温搅拌过夜。使用水和DCM进行萃取, 然后柱层析纯化得到50 mg T64(白色固体)。

25 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.23 – 7.20 (m,

1H), 7.19 – 7.14 (m, 3H), 6.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.53 (dd, $J = 16.8, 10.6$ Hz, 1H), 6.22 (dd, $J = 16.9, 1.9$ Hz, 1H), 5.62 (dd, $J = 10.6, 2.0$ Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.79 – 4.70 (m, 1H), 4.02 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.10 – 2.92 (m, 2H), 2.63 – 2.52 (m, 1H), 1.75 (dd, $J = 13.3, 3.4$ Hz, 2H), 1.57 – 1.51 (m, 1H).

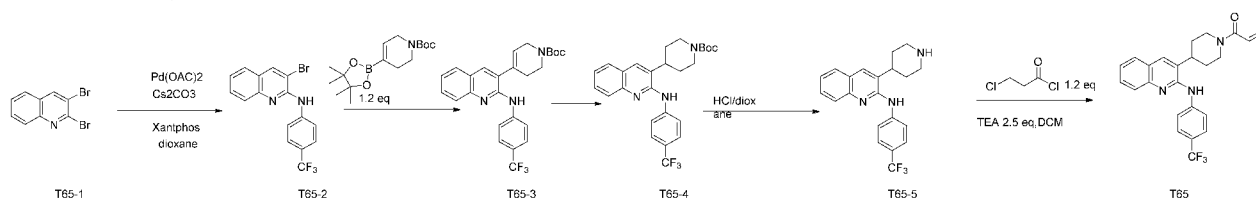
5 实施例17

本发明合成的化合物:



T65

合成路线如下:



10 实验过程如下:

(1) T65-2的合成

在反应瓶中依次加入T65-1(1.5 g, 5.2mmol, 1.0eq), 对三氟苯胺 (855g, 5.2mmol, 1eq), CS_2CO_3 (720mg, 10.4mmol, 2eq), Xantphos (300 g, 0.52mmol, 10%eq), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (60g, 0.26 mmol, 5% eqiv), 超干1, 4-二氧六环15ml, 氮气置换三次后放入油浴锅中, 升至105度16 h, 反应结束后降至室温后EA稀释硅藻土过滤加入水 20 mL, 使用乙酸乙酯 (30 ml*3) 萃取, 合并有机层使用饱和食盐水 (25 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤滤液旋干, 柱层析得到1.6gT65-2。

(2) T65-3的合成

100 mL的单口瓶中依次加入T65-2(1.46g, 3.97m mol, 1.0 eq), N-Boc-1,2,5,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯 (1.47g, 3.97mmol, 1.2 eq), 碳酸钾 (1.1 g, 7.94mmol, 2.0 eq) 水/1, 4-二氧六环 (1/10) (1.4mL/14 mL), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (146 mg, 0.2mmol, 5% eq), 氮气置换三次后放入油浴锅中, 升至105度16 h, 反应结束后降至室温后EA稀释硅藻土过滤加入水 10 mL, 使用乙酸乙酯 (20 ml*3) 萃取, 合并有机层使

用饱和食盐水（25 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤滤液旋干，柱层析得到1.3gT65-3。

（3）T65-4合成

5 将T65-3(1.2g, 2.55mmol, 1.0eq)溶于乙醇(10 mL)中，加入Pd(OH)₂(120mg, 10%)，50ml单口瓶氢气环境下室温反应20小时至原料反应完全，过滤浓缩，得产品化合物1.03g T65-4。

（4）T65-5合成

将T65-4(1.03mg)加入DCM（20 ml）中，再加入HCl/dioxane(20mL, 4M)，然后室温反应过夜。直接旋干后得到T65-5 800mg。

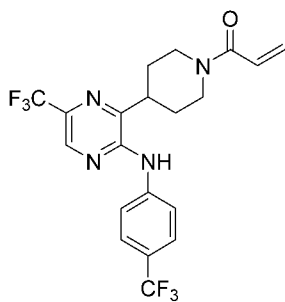
10 （5）化合物T65的合成

将T65-5(200mg, 0.539mmol, 1.0 eq)，三乙胺（163mg, 1.617mmol, 3.0eq），DCM（1 ml）加入到反应管中，然后冰浴零度滴加氯丙酰氯（72 mg, 0.566mmol, 1.05 eq）的DCM溶液（1 ml），室温搅拌过夜。使用水和DCM进行萃取，然后柱层析离纯化得到40 mg T65(白色固体)。

15 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.90 – 7.69 (m, 4H), 7.56 (td, *J* = 12.3, 10.4, 7.5 Hz, 4H), 7.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.74 – 6.50 (m, 2H), 6.27 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 10.5, 2.0 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.85 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.06 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H).

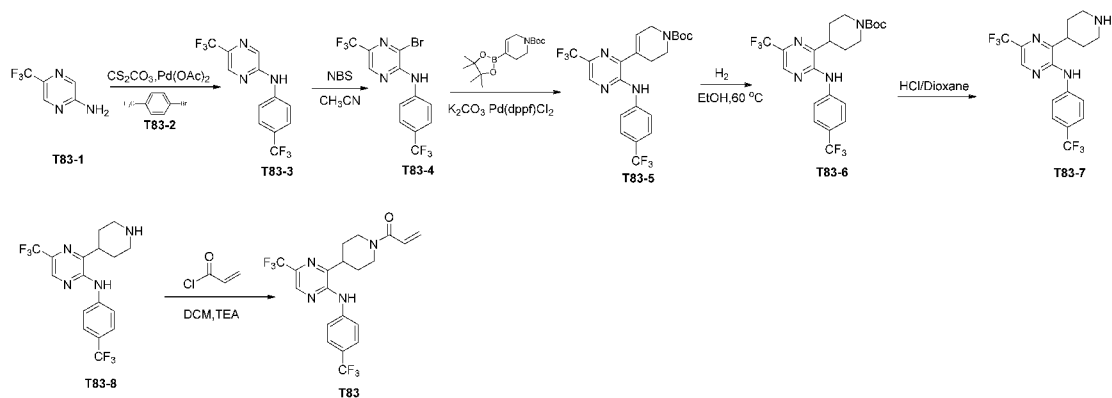
20 实施例18

本发明合成的化合物：



T83

合成路线：



实验过程如下：

T83-3 的合成

5 将化合物**T83-1** (4g, 1.0 eq)、**T83-2** (8.28g, 1.5 eq)、 CS_2CO_3 (16 g, 2.0 eq)、Xantphos (1.4g, 0.10eq) 溶于Dioxane (40 mL) 中, N_2 置换后升温至80摄氏度, 加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (275.3mg, 0.05 eq), 升温至105摄氏度加热搅拌过夜, 次日送样LCMS正确, TLC:OK。后处理: 加水和EA萃取, 旋干拌样后经柱层析得**T83-3** (3.98g)。

T83-4的合成

10 将化合物**T83-3** (3.98g, 1.0 eq)、NBS (4.6 g, 2.0 eq) 溶于 CH_3CN (40 mL) 中, N_2 置换后升温至90摄氏度加热搅拌过夜, 次日送样LCMS正确, TLC:OK。后处理: 加水和EA萃取, 旋干拌样后经柱层析得**T83-4** (972mg), LCMS正确。

T83-5 的合成

15 将**T83-4** (1 g, 1.0 eq)、联硼酸频那醇酯 (1.24g, 1.5eq)、 K_2CO_3 (737mg, 2.0eq)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (196mg, 0.1eq) 加溶于二氧六环 (10 mL) 和 H_2O (1 mL) 中, 置换 N_2 , 加热至105°C反应过夜, LCMS显示大部分为产物。后处理: EA稀释, 硅藻土过滤, 滤液浓缩至干, 旋干拌样后经柱层析得**T83-5** (1.05g)。

T83-6的合成

20 将**T83-5** (1.15g) 溶于乙醇 (19mL) 中, 加入 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (115mg, 0.1eq) 置换 H_2 , 大气压下同约1MPa, 升温至60摄氏度过夜反应, LCMS显示大部分为产物, TLC:OK。后处理: 硅藻土过滤, 滤液浓缩至干, 旋干拌样后经柱层析得产物**T83-6** (1.2g)。

T83-7的合成

25 将**T83-6** (1.2g) 溶于二氯甲烷 (6mL) 和盐酸1, 4-二氧六环 (12ml) 中, 置换 N_2 , 室温反应2h左右, LCMS显示大部分为产物, TLC:OK。后处理: 旋干, 加乙醇后再旋干, 重复3次。得产物粗品**T83-7** (1.2g), LCMS正确。

T83的合成

30 将**T83-7** (300mg, 1.0 eq) 溶于二氯甲烷溶液 (2mL) 中, 在冰浴条件下加入TEA (258mg, 3.0eq), 在 N_2 的保护下缓慢滴加含有丙烯酰氯 (84.4mg, 1.1 eq) 和二氯甲烷 (1 mL) 的混合溶液, 然后恢复室温反应4h左右, LCMS显示大部分为产物。后处理: 旋干拌样后经柱层析得**T83** (144mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.47 – 8.42 (m, 1H), 8.14 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.62 – 7.52 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.60 (dd, $J = 16.8, 10.5$ Hz, 1H), 6.31 (dd, $J = 16.8, 1.9$ Hz, 1H), 5.72 (dd, $J = 10.6, 1.9$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 14.0$

Hz, 1H), 3.15 (t, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.06 (tt, $J = 12.0, 3.6$ Hz, 1H), 2.69 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.88 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 1.72 (t, $J = 12.2$ Hz, 2H).

生物活性测试实验

5 实验例1 细胞抗增殖实验

YAP-TEAD抑制剂化合物对人胸膜间皮瘤细胞NCI-H226的增殖抑制测定

实验材料和设备：人胸膜间皮瘤细胞NCI-H226购于南京科佰生物科技有限公司。RPMI-1640培养基(Bio-Channel), DMSO(二甲基亚砷), CCK8 (WST-8) 细胞分析试剂盒(碧云天), 0.25% EDTA-Tripsin (胰酶消化液), 1xPBS (磷酸盐缓冲液, PH7.2), 96孔板 (Corning), 胎牛血清 (FBS), 10,000 U/mL 青霉素-G/链霉素, 高速冷冻离心机 (EPPENDORF 5810R), 酶联免疫检测仪 (Tecan Spark)。

实验准备：

1、细胞铺板

15 A) 肿瘤细胞在37° C, 5% CO²及饱和湿度的条件下, 在RPMI-1640 (含10%FBS和100U/mL青霉素-G/链霉素) 中培养至80-90%密集度。

B) 去除10cm培养皿中的培养基;

C) 用10 ml 1xPBS润洗细胞一遍;

20 D) 加4 ml 0.25% EDTA-Tripsin放入37 °C, 5% CO²培养箱胰酶消化5分钟, 转移到15 ml 离心管, 200g离心5分钟, 弃上清得到细胞沉淀;

E) 用4 ml DMEM培养基重悬, 计数并调整到10,000 细胞/ml。

F) 将细胞悬液加入96孔板每孔体积100 μ L, 在 37° C, 5% CO²培养箱中培养过夜。

2、化合物处理

25 化合物稀释

A) 配制受测化合物梯度稀释溶液：将测试化合物配置成1mM储液。然后用1.5 μ l 储液溶解于1.5ml 无DMSO培养液中, 再以0.1% DMSO培养液进行3倍连续梯度稀释, 共9个浓度, 稀释后化合物浓度如下：

333.33 nM, 111.11 nM, 37.03 nM, 12.35 nM, 4.15 nM, 1.37 nM, 0.46 nM,
30 0.15 nM

B)充分混匀后分别取100 μL培养化合物溶液替代细胞培养板中的培养液，每个浓度4个复孔；

C)将细胞转移至培养箱孵育3天。

3、CCK8 (WST-8) 细胞分析检测

5 A)取出细胞培养板，在生物安全柜中每孔加入10微升CCK-8 (WST-8) 溶液；

B)把细胞培养板放回培养箱继续孵育3小时；

C)在TECAN 酶联免疫检测仪上选择450nm波长测定吸光度值。

4、数据分析

10 使用如下公式计算细胞活力 (% Cell Viability) :

细胞活力 (%) = $[A(\text{加药}) - A(\text{空白})] / [A(0\text{加药}) - A(\text{空白})] \times 100$

A (加药) : 具有细胞、CCK8溶液和药物溶液的孔的吸光度

A (空白) : 具有培养基和CCK8溶液而没有细胞的孔的吸光度

A (0 加药) : 具有细胞、CCK8溶液而没有药物溶液的孔的吸光度

15 细胞活力: 细胞增殖活力或细胞毒性活力通过GraphPad Prism 8 软件进行曲线拟合得到 IC₅₀ 数值。

实验例2 Nano Luciferase方法检测YAP-TEAD抑制剂活性

(1) 实验材料和设备: 293T细胞购于南京科佰生物科技有限公司。DMEM
20 培养基(高糖,无酚红, Bio-Channel), DMSO(二甲基亚砷), Lipo6000™转染试剂
(碧云天), pGL3B-8xGTiiC-nLuc-CMV-fLuc质粒, 0.25% EDTA-Tripsin (胰
酶消化液), 1xPBS (磷酸盐缓冲液, PH7.2), 96孔白色细胞培养板
(PerkinElmer), 胎牛血清 (FBS), 10,000 U/mL青霉素-G/链霉素, 高速冷冻离
25 离心机 (EPPENDORF 5810R), 37° C CO₂培养箱, Vi-cell®细胞计数仪, Envision
酶标仪 (PerkinElmer)。

试剂

试剂 Catalog number 浓度

Nano-luciferase检测试剂 MES pH 6.0 69892-25G 100 mM

CDTA CAS:125572-95-4 1 mM

Tergitol NP10-100ML 0.5% (v/v)
Mazu DF 204 A8311-50ML 0.05% (v/v)

KCl CAS:7447-40-7 150 mM

DTT Roche 10197777001 1 mM

5 thiourea T8656-50G35 mM

Furimazine 1374040-24-0 20 μ M 使用前加入

(2) 293T细胞瞬时转染

将复苏的293T细胞接种到10cm培养皿，置于5%的CO²培养箱中，37℃恒温培养，为确保转染效率，应当使用处于对数期（细胞密度约50%-70%）的细胞。

10 在转染前一天，用Trypsin-EDTA消化对数期细胞，加入培养基终止反应，用移液器吹打混匀制成细胞悬液。

使用Vi-cell测定细胞浓度，稀释成每毫升 5×10^5 个细胞的悬液。细胞悬液制备完成后，轻轻混匀，在10cm培养皿中加入10ml液体。这样每个10cm培养皿中的细胞数量为 5×10^6 。在5%的CO²培养箱中，37℃恒温培养1天。

15 取两个洁净无菌离心管，分别加入750 μ L不含抗生素和血清的opti-MEM Medium，然后于其中一管加入15 μ g质粒(pGL3B-8xGTiiC-nLuc-CMV-fLuc)，并用移液器轻轻吹打混匀；另一管加入Lipo6000转染试剂，用移液器轻轻吹打混匀。室温静置5分钟后，将含有DNA的培养液轻轻加入含Lipo6000转染试剂的培养液中，轻轻颠倒离心管混匀，室温静置5分钟。

20 将上述的混合物均匀的滴加到10cm培养皿中，并在培养6小时后更换为新鲜的完全培养基。

(3) 96孔板铺板

转染1天后，Trypsin EDTA消化细胞，加入培养基终止反应，用移液器吹打混匀制成细胞悬液。

25 使用Vi-cell测定细胞浓度，稀释成每毫升20000个细胞的悬液。

细胞悬液制备完成后，轻轻混匀，在96孔板中，每孔加入100 μ L，这样待测的细胞的密度为2000个每孔。

(4) 加入化合物

将接种好的细胞培养板放入培养箱中培养，约24小时后加入浓度梯度的化

合物。

将10mM的化合物储液用培养基稀释到50 μ M，依次在深孔板的第三列加入50 μ M的化合物溶液，第四到十一列加入216 μ L含0.5%DMSO的培养基。

梯度稀释：从第三列吸取100 μ L溶液加入第四列，混匀以后；再从第四列
5 吸取100 μ L溶液加入第五列，重复该操作直至第十一列。

使用多通道移液器，从深孔板中吸取25 μ L化合物溶液加入96孔培养板，每个化合物在96孔板上重复四次。最终在96孔板上形成最高浓度为10000nM，1:3.16的浓度梯度。

(5) 加入Nano-luciferase检测试剂，读数

10 96孔板在5%的CO²培养箱中，37℃恒温培养48小时后，取出于室温平衡10分钟。

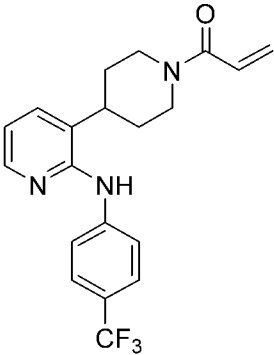
每孔加入100 μ L检测试剂，置于水平摇床低速震荡10分钟，充分裂解细胞。使用PerkinElmer Envision酶标仪检测每个孔的荧光值。

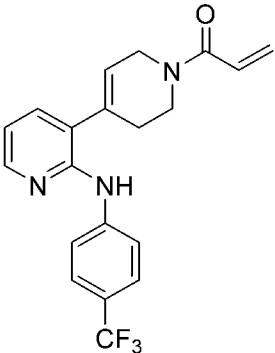
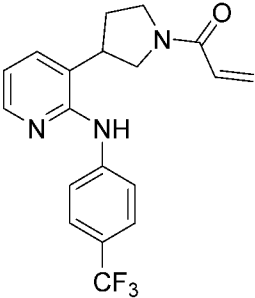
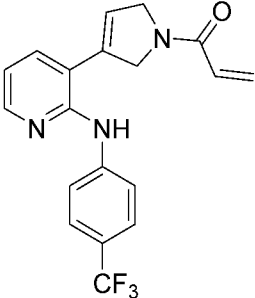
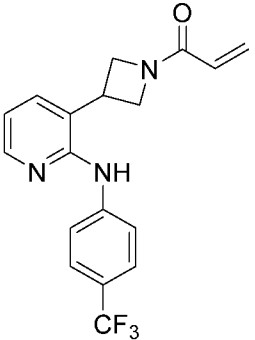
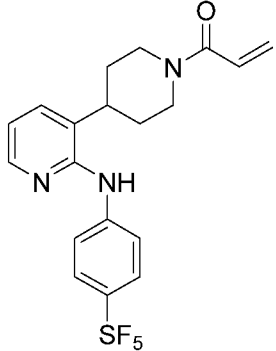
(6) 结果计算

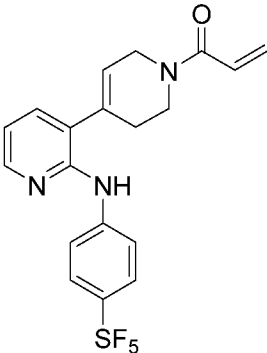
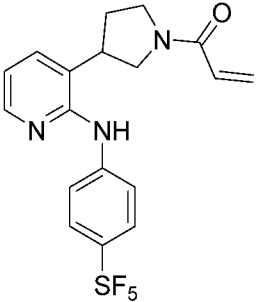
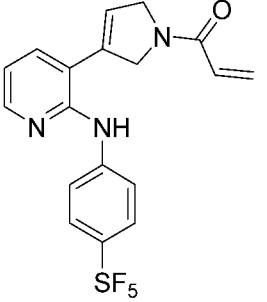
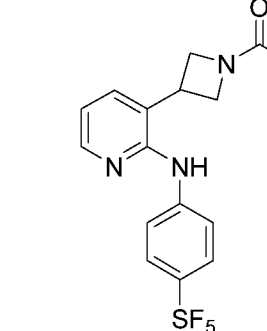
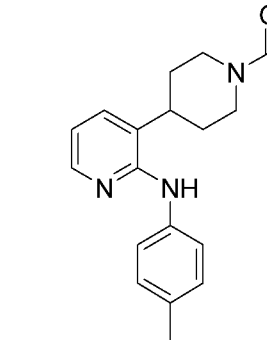
15 以0nM作为对照，将每个孔的数值转换成百分比，使用GrahPad prism软件中的[Inhibitor] vs. response (three parameters)进行非线性拟合计算IC₅₀。

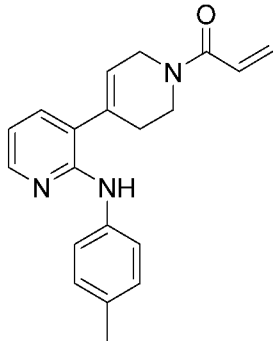
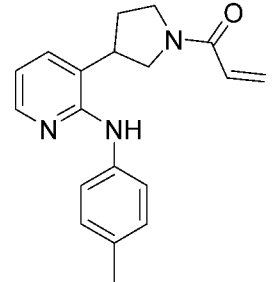
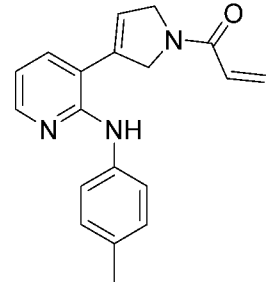
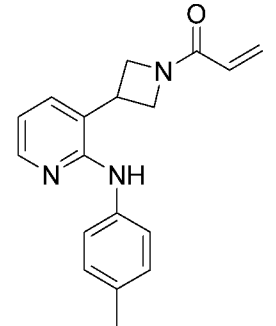
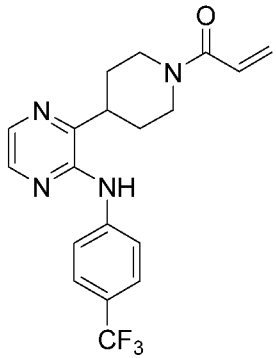
如表1所示，其中A \leq 100nM; 100nM<B<1 μ M; 5 μ M \geq C \geq 1 μ M

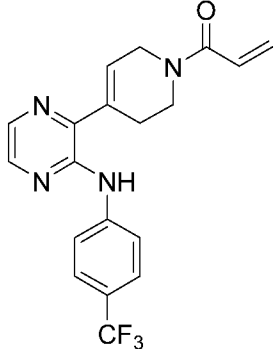
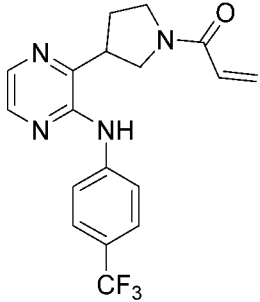
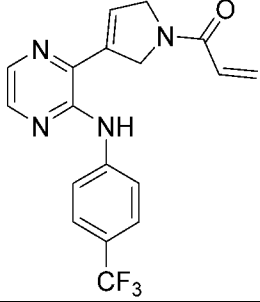
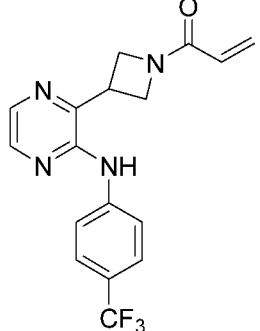
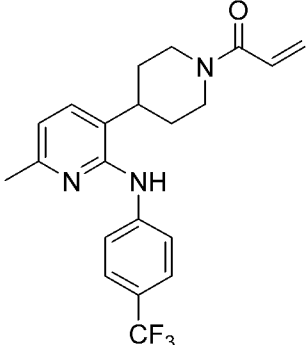
表1

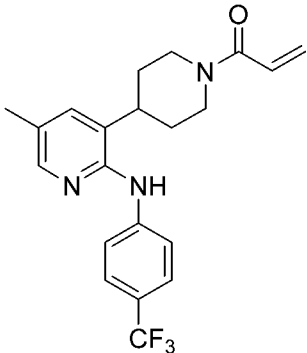
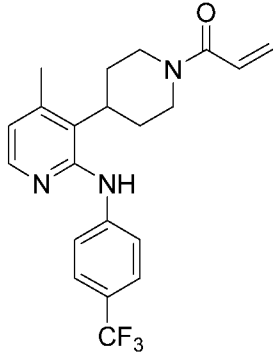
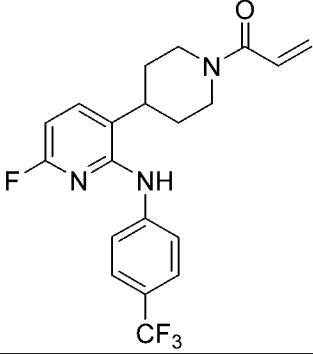
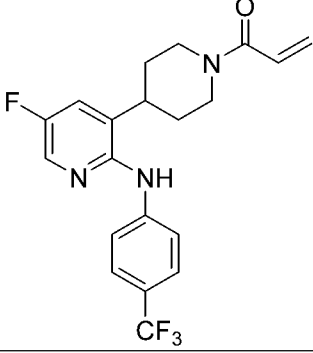
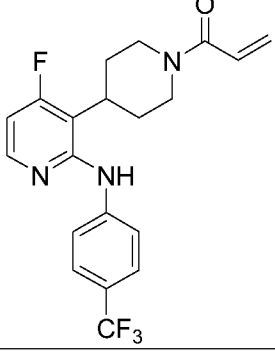
化合物	结构	NCI-H226活性 (IC ₅₀)	Nano Luciferas检测 (IC ₅₀)
T1		A	A

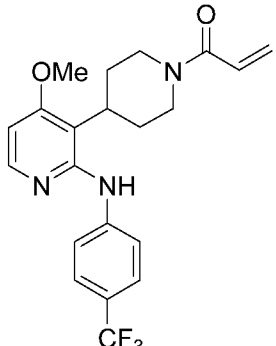
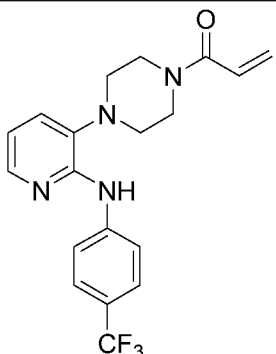
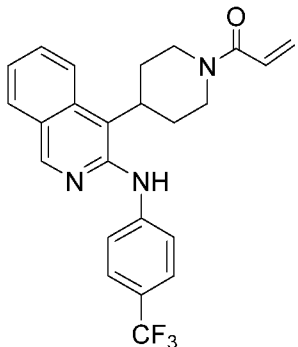
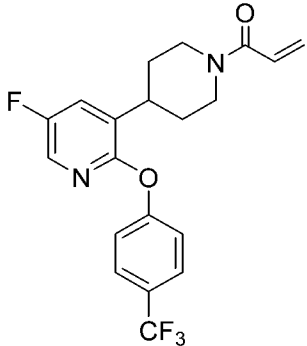
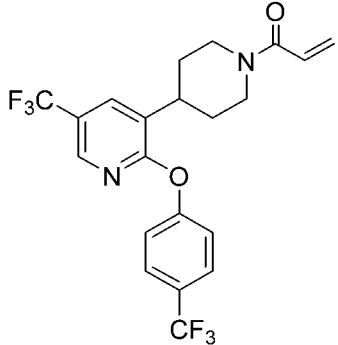
T2		A	A
T3		B	B
T4		A	A
T5		B	B
T6		A	A

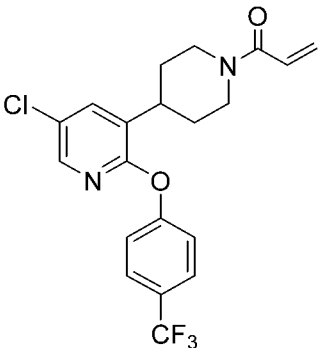
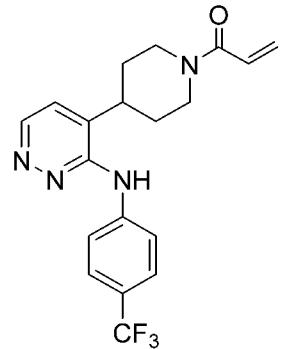
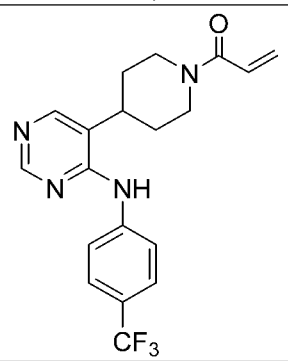
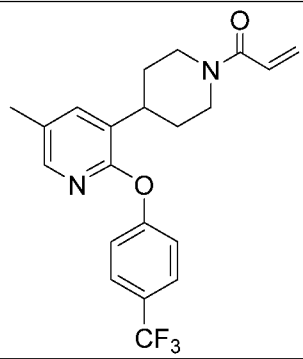
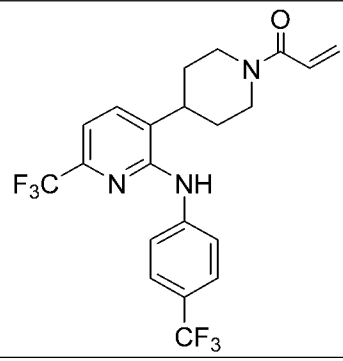
T7		A	A
T8		A	A
T9		A	A
T10		A	A
T11		A	A

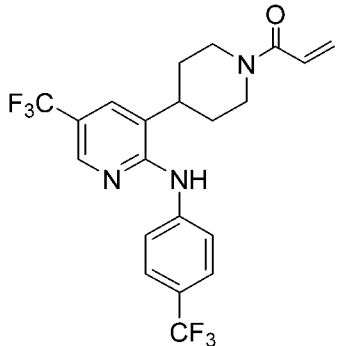
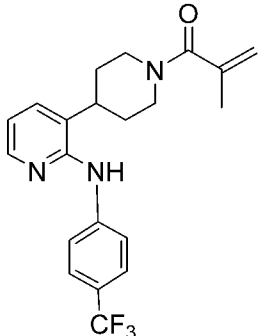
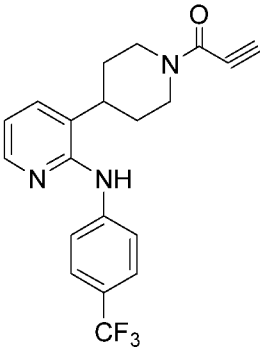
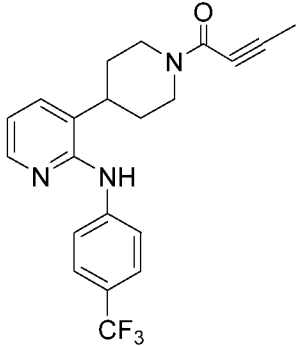
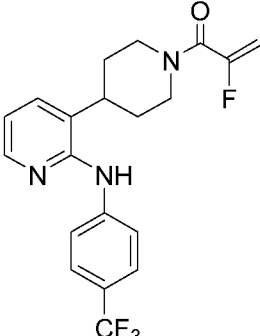
T12		A	A
T13		A	A
T14		A	A
T15		A	A
T16		A	A

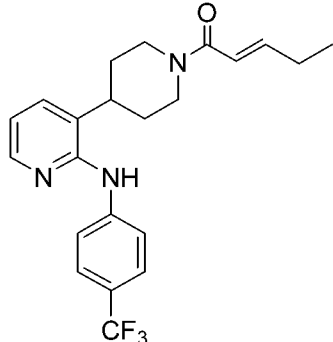
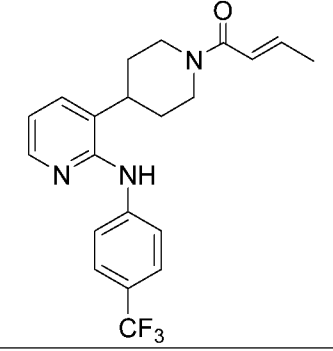
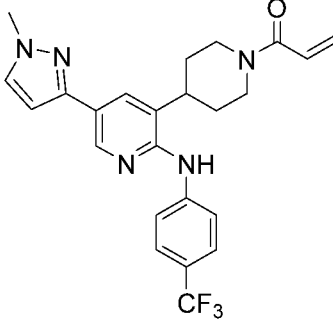
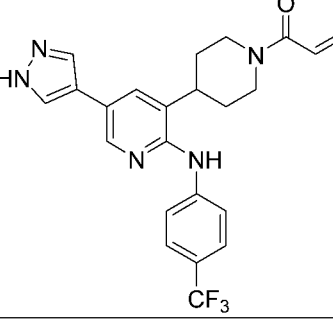
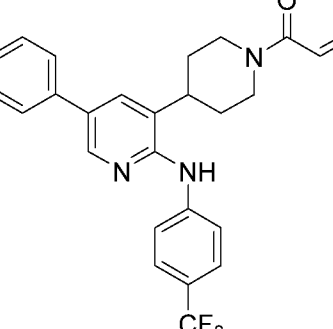
T17		A	A
T18		A	A
T19		A	A
T20		A	A
T21		A	A

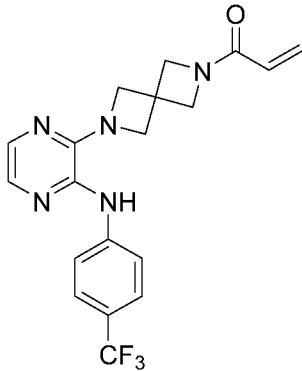
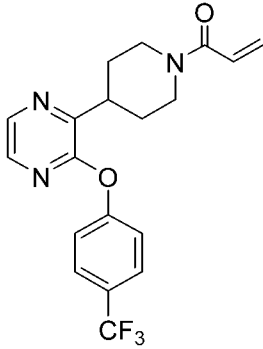
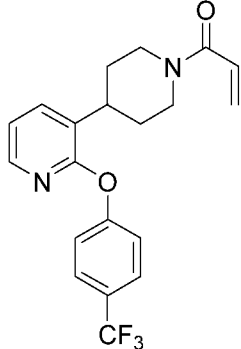
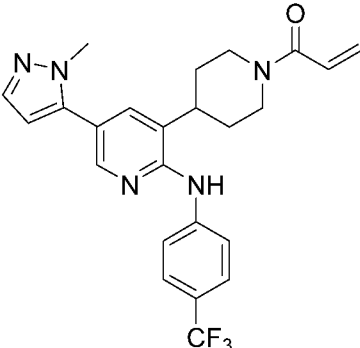
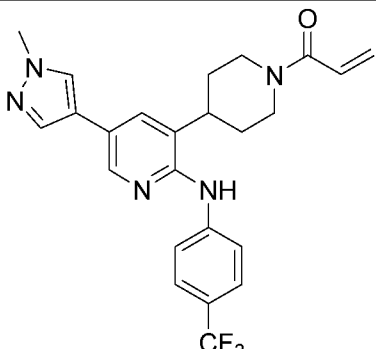
T22		A	A
T23		A	A
T24		A	A
T25		A	A
T26		A	A

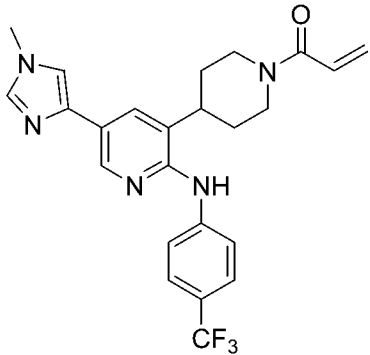
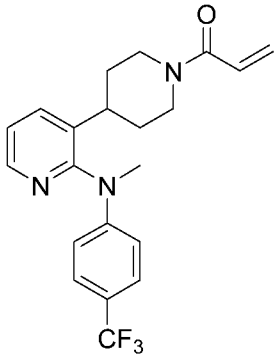
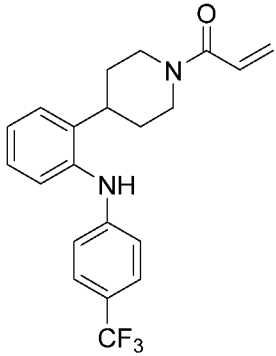
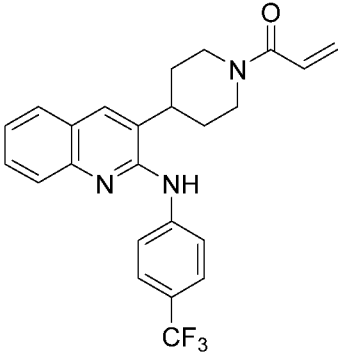
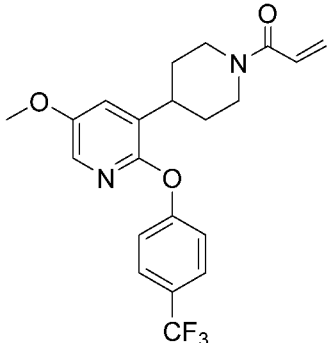
T35		B	B
T36		B	B
T37		B	B
T38		B	B
T39		B	B

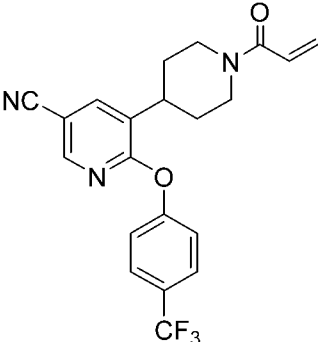
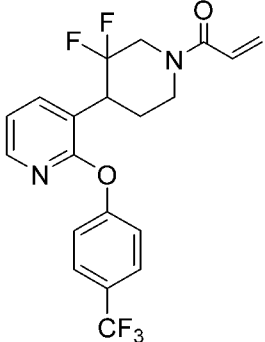
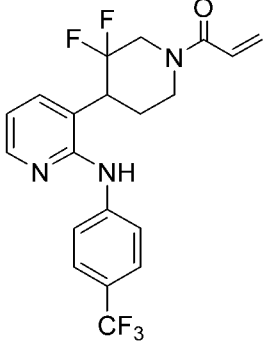
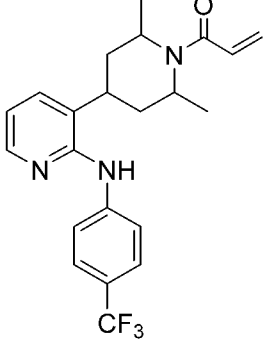
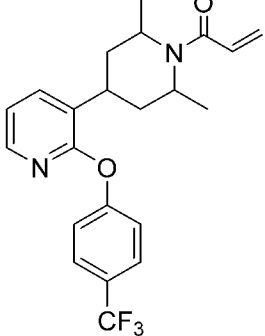
T40		A	A
T42		B	B
T43		B	B
T44		B	B
T45		C	B

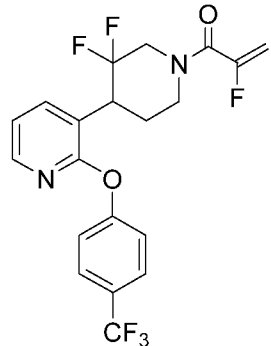
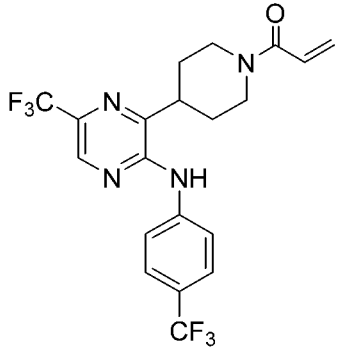
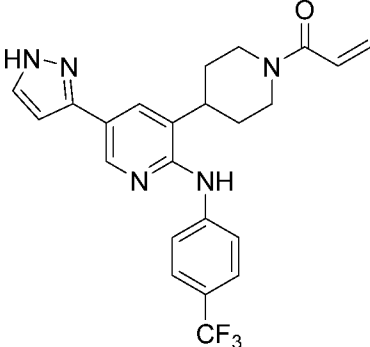
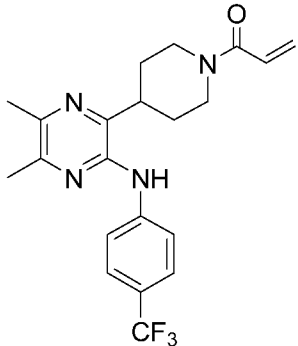
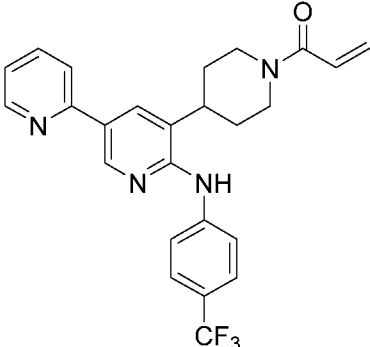
T47		B	B
T48		C	C
T49		C	A
T50		C	C
T51		B	B

T52		C	B
T53		C	B
T54		B	A
T55		B	B
T56		A	A

T57		A	A
T58		A	A
T59		A	A
T60		C	B
T61		C	A

T62		B	A
T63		B	B
T64		A	A
T65		B	B
T73		B	B

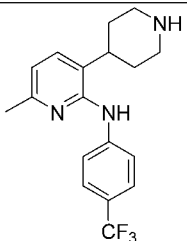
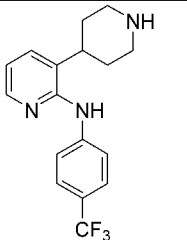
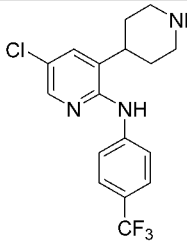
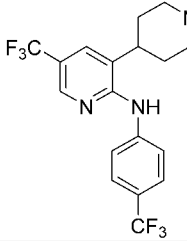
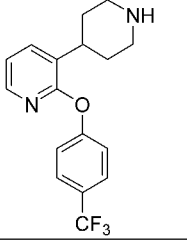
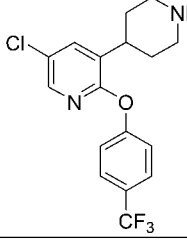
T74		B	B
T77		A	A
T78		A	A
T79		A	A
T80		A	A

T81		B	B
T83		A	A
T92		B	A
T93		B	B
T95		C	B

T96		C	B
T97		C	B
T98		C	B
T99		C	B

表2

化合物	结构	NCI-H226活性 (IC ₅₀)	Nano Luciferas检测 (IC ₅₀)
参照化合物1		> 5000 nM	> 5000 nM

参照化合物2		> 5000 nM	> 5000 nM
参照化合物3		> 5000 nM	> 5000 nM
参照化合物4		> 5000 nM	> 5000 nM
参照化合物5		> 5000 nM	> 5000 nM
参照化合物6		> 5000 nM	> 5000 nM
参照化合物7		> 5000 nM	> 5000 nM

实验例3 药物的药代动力学研究

口服给药溶媒：5%DMSO+10%Solutol HS15+85%生理盐水

口服给药制剂配制过程：称取适量粉末，加合适体积的DMSO，涡旋，再加合适体积的Solutol溶液，涡旋，另加入适量的生理盐水，涡旋超声成均一澄清状态的制剂溶液。

澄清溶液制剂，留样2份样品，100 μL/份，保存于2~8°C环境中

动物房装备空调系统，通风良好，室内温度维持在20~26°C范围，湿度维持在40%~70%范围内。动物房内采用人工照明，明暗各12小时（因实验操作、清洁需开启工作照明等情况除外），实验动物自由采食和饮水。

- 5 动物购入后正常喂养至少3天，经兽医检验，体征状况合格的大鼠入组本实验，每只大鼠均用尾标号标记。口服给药组动物在给药前一天禁食过夜，给药4小时后恢复喂食，饮水自由。

动物分组和给药

组别	动物编号	雄性数量	剂量 (mg/kg)	体积 (mL/kg)	浓度 (mg/mL)	给药途径	给药频次
1	R1-R3	3	10	10	1	PO	单次
2	R4-R6	3					
3	R7-R9	3					
4	R10-R12	3					
5	R13-R15	3					

备注：1) 给药前和给药后均可自由饮水；2) 所有实验按照动物实际体重给药。

- 10 给药前，检查给药制剂状态，以涡旋、搅拌或振荡的方式确保制剂均匀性，依照下述公式计算每组每只SD大鼠的理论给药体积。

$$\text{理论给药体积 (mL)} = \frac{\text{剂量 (mg} \cdot \text{kg}^{-1}\text{)}}{\text{制剂浓度 (mg} \cdot \text{mL}^{-1}\text{)}} \times \text{动物体重 (kg)}$$

给药方式：大鼠口服给药，给药前禁食过夜。

样品采集信息

组别	安乐死时间	样品采集
1	2 h	血浆，脑脊液、脑组织（灌流后）
2	4 h	
3	6 h	
4	8 h	
5	24 h	

- 15 备注：1小时及以内采血点（不包含给药前采血点）采血时间窗± 1分钟，其他时间点采血时间窗± 5%；样品寄出检测。

表3

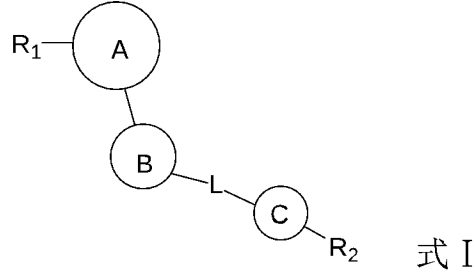
化合物编号	Tmax (h)	Cmax (ng/ml)	AUClast (h*ng/ml)	AUCinf (h*ng/ml)	HL ₀₋₁ (h)	MRTlast (h)	B/P value	K _{puu} Value
T1	1.33	919.33	5253.44	5255.52	1.93	4.28	ND	ND
T16	2.67	2840.00	17340.47	17356.14	2.07	4.48	1.41	0.518
T22	2.00	594.00	3294.25	3501.92	2.64	3.97	ND	ND
T27	3.33	1883.00	19396.00	19571.00	3.03	6.89	ND	ND
T37	4.67	804.00	12250.75	17966.74	13.97	9.85	ND	ND
T40	1.67	1646.67	17521.97	18021.23	4.40	6.75	1.88	0.286
T58	2.00	1183	7535	7556	2.67	5.81	2.01	0.269
T59	1.50	679.33	3905.96	3917.28	2.66	4.60	1.22	0.765
T61	2.67	1963.33	10832.50	13196.24	2.95	3.49	0.56	0.038
T92	2.67	901.33	4771.23	4834.51	1.59	3.80	ND	ND

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

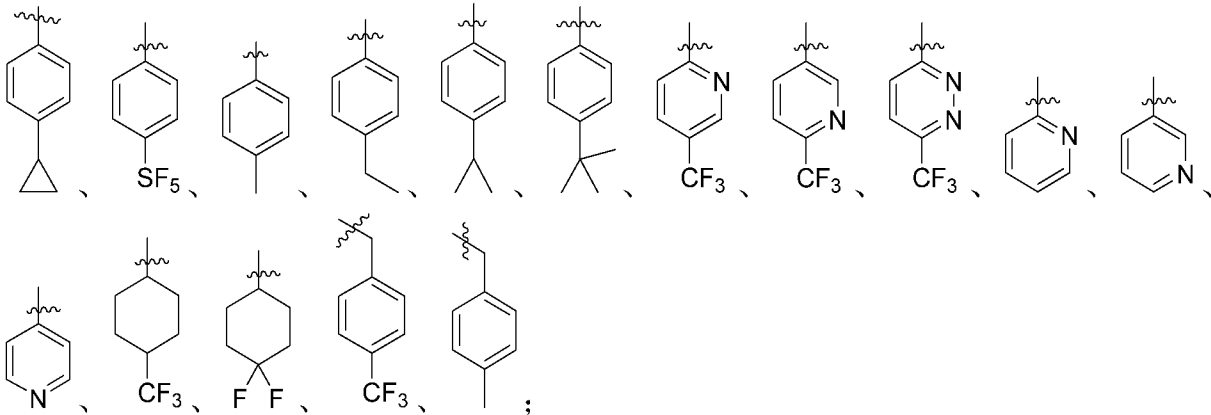
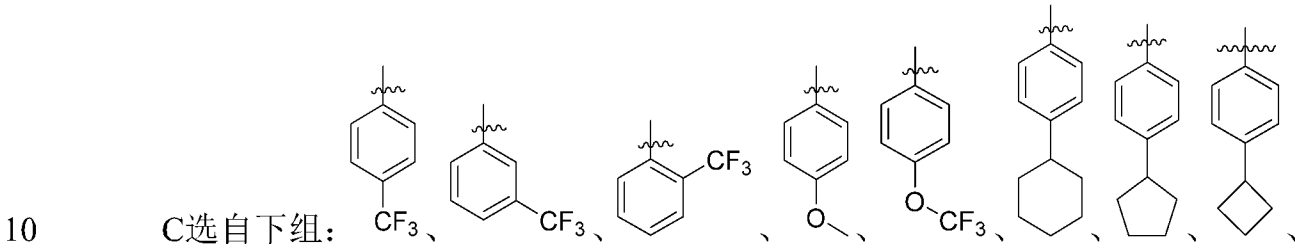
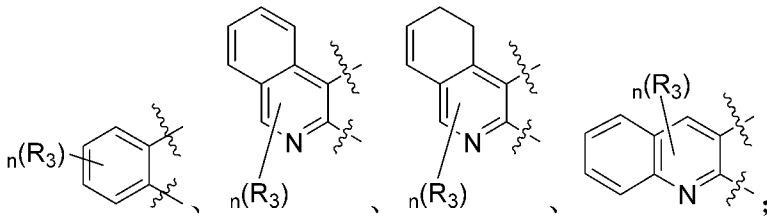
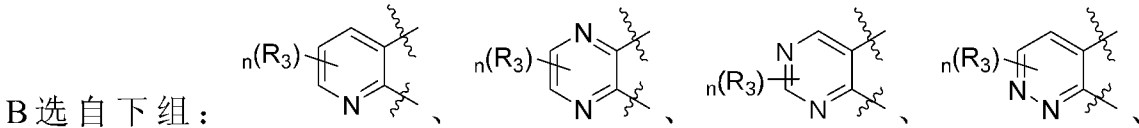
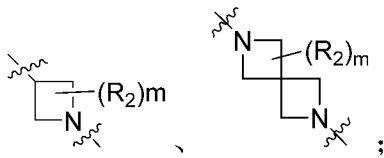
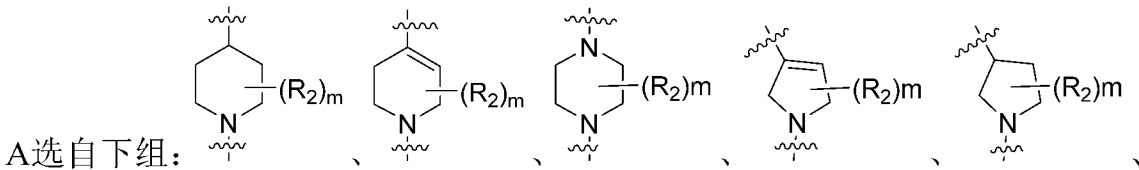
5 请所附权利要求书所限定的范围。

权利要求书

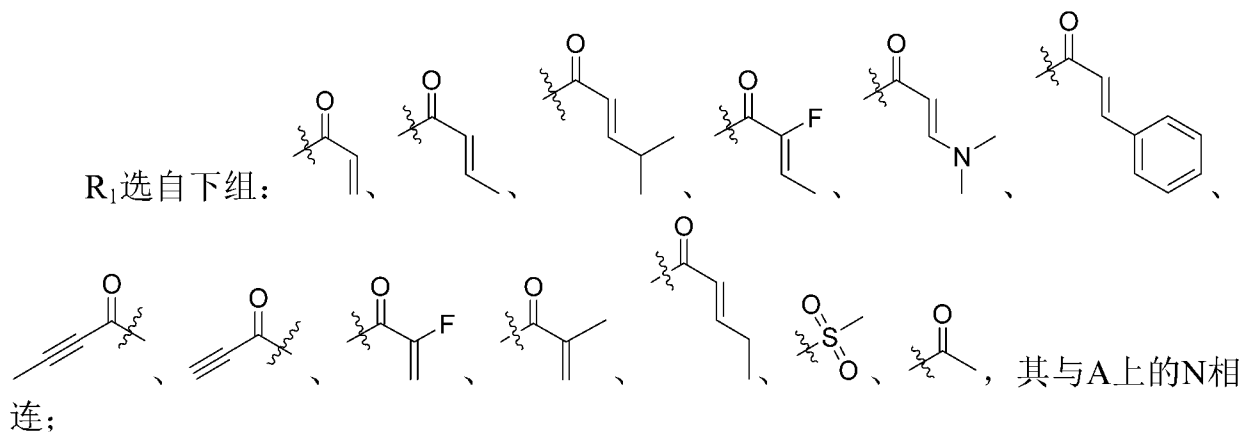
1、一种式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，



5 其中，



L选自下组：NR₄、O、S、Se、亚砷、砷、CR₂R₃；



- 5 R₂各自独立地选自下组：H、卤素、CN、NH₂、羟基、酯基、脲基、氨基甲酸酯基、酰胺基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、芳基、杂芳基，其中，NH₂、酯基、脲基、氨基甲酸酯基、酰胺基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、芳基、杂芳基中的氢可以任意的被取代，所述的取代基为H、卤素、CN、NH₂、羟基、酯基、脲基、氨基甲酸酯基、酰胺基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、芳基、杂芳基，或者R₂与所连接的结构形成3-7元的环，或者不同的R₂之间形成3-7元的环；

- 15 R₃各自独立地选自下组：H、卤素、CN、NH₂、羟基、酯基、脲基、氨基甲酸酯基、酰胺基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、芳基、杂芳基，其中，NH₂、酯基、脲基、氨基甲酸酯基、酰胺基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、芳基、杂芳基中的氢可以任意的被取代，所述的取代基为H、卤素、CN、NH₂、羟基、酯基、脲基、氨基甲酸酯基、酰胺基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、芳基、杂芳基，或者不同的R₃之间与所连接的B形成5-7元的环；

- 20 R₄选自下组：H、酯基、-C(O)R₅、脲基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、芳基、杂芳基，其中，酯基、脲基、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、芳基、杂芳基中的氢可以任意的被取代，所述的取代基为H、卤素、CN、NH₂、羟基、酯基、脲基、氨基甲酸酯基、酰胺基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、芳基、杂芳基；

R₅选自下组：H、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、芳基、杂芳基；

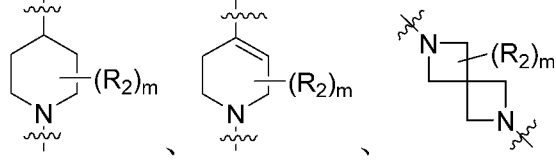
- 25 m、n各自独立地选自下组：0、1、2、3、4、5、6。

2、如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其

特征在于，m选自下组：0、1、2、3。

3、如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其特征
 特征在于，n选自下组：0、1、2、3。

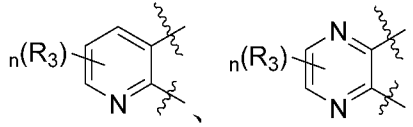
4、如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其



5 特征在于，A选自下组：

R₂、m如权利要求1所定义。

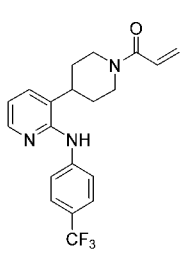
5、如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其



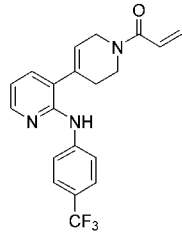
特征在于，B选自下组：

R₃、n如权利要求1所定义。

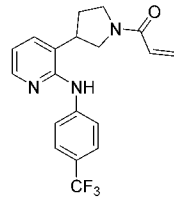
10 6、如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其
 特征在于，所述化合物选自下组：



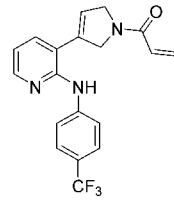
T1



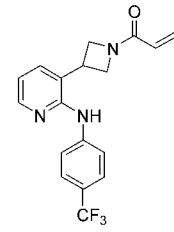
T2



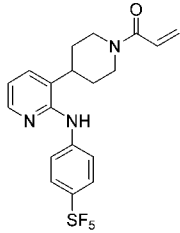
T3



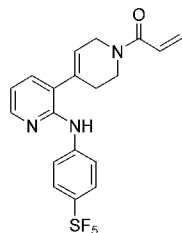
T4



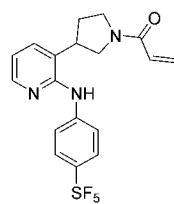
T5



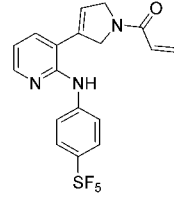
T6



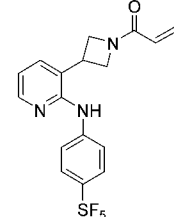
T7



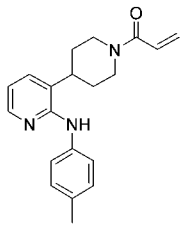
T8



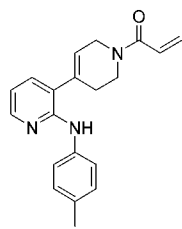
T9



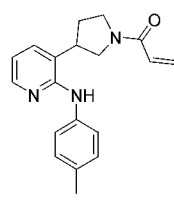
T10



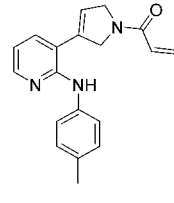
T11



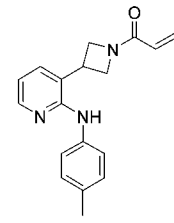
T12



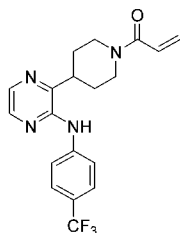
T13



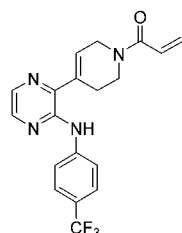
T14



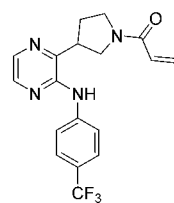
T15



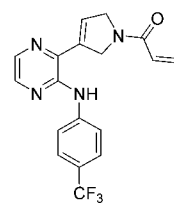
T16



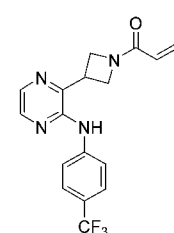
T17



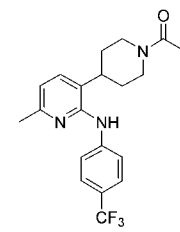
T18



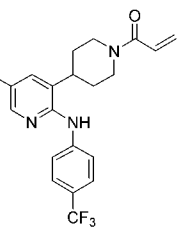
T19



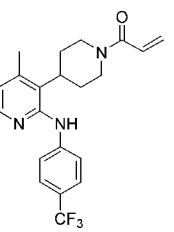
T20



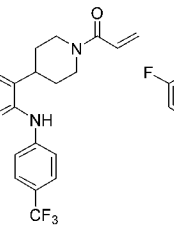
T21



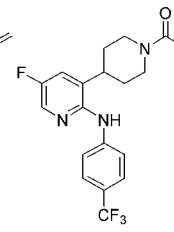
T22



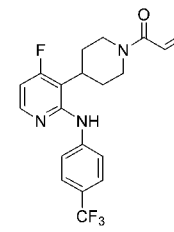
T23



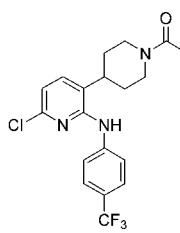
T24



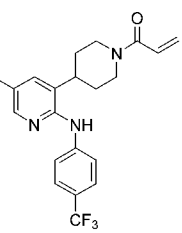
T25



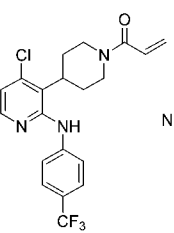
T26



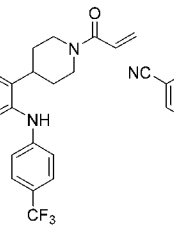
T27



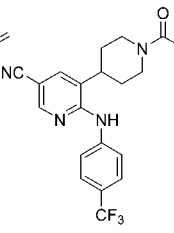
T28



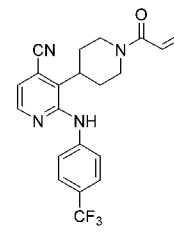
T29



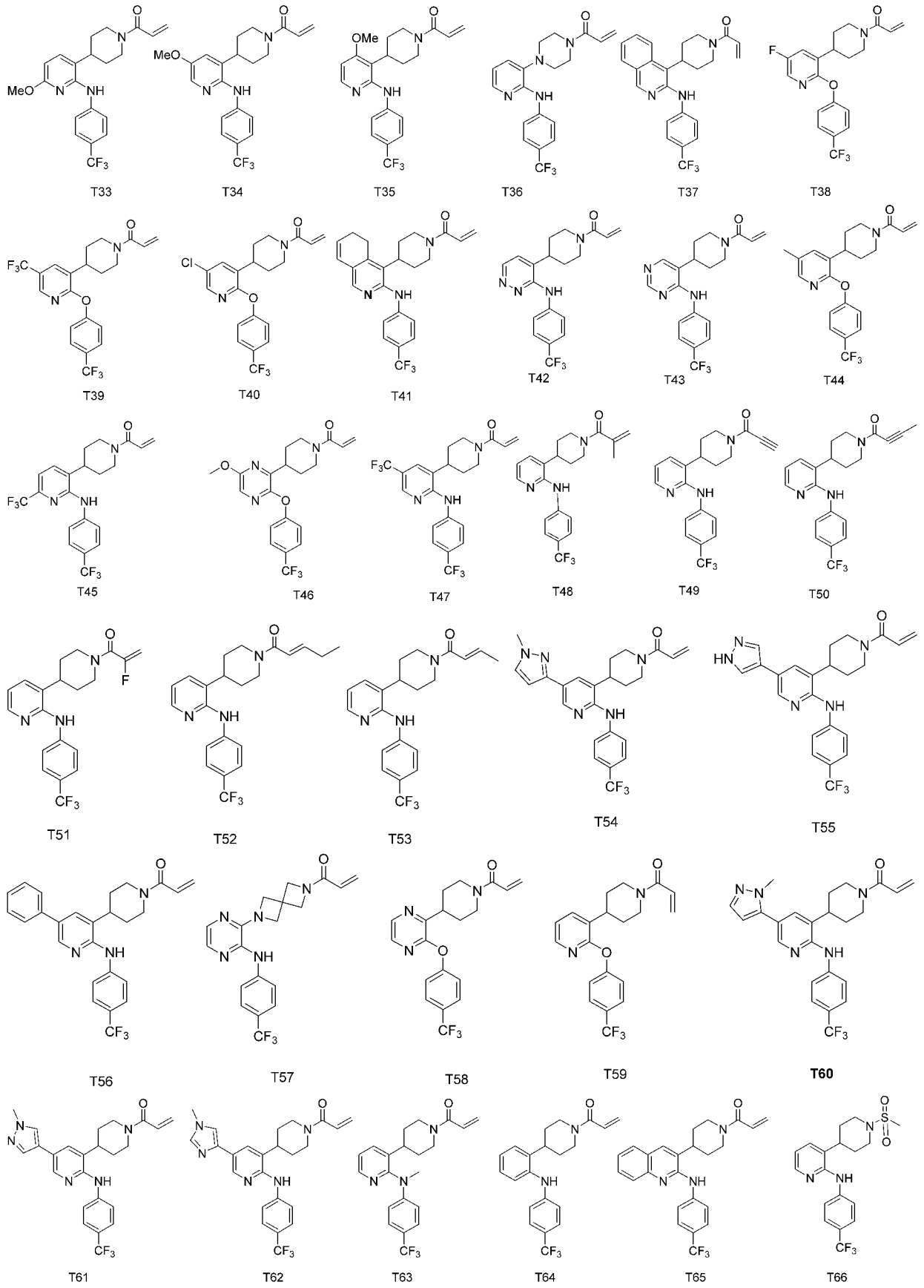
T30



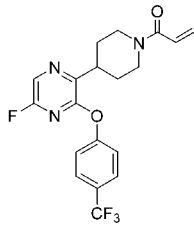
T31



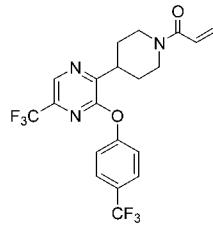
T32



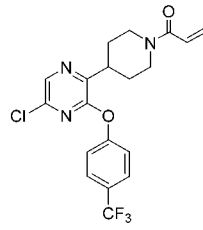
5



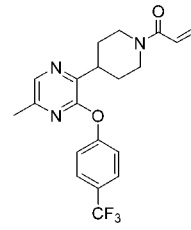
T67



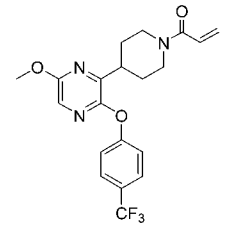
T68



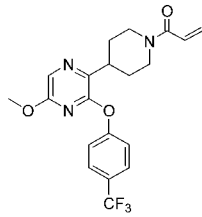
T69



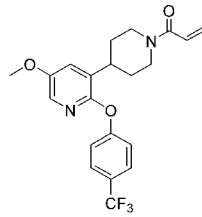
T70



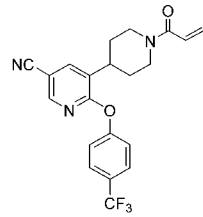
T71



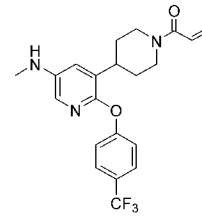
T72



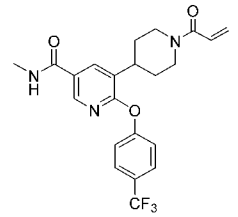
T73



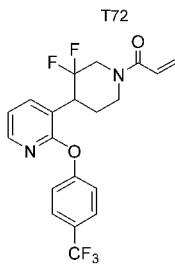
T74



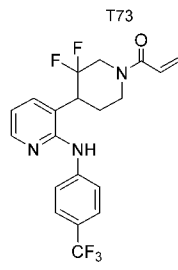
T75



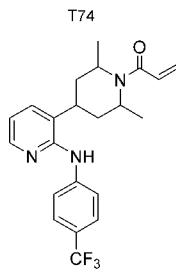
T76



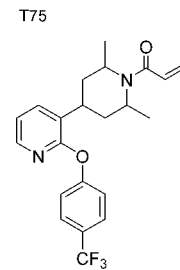
T77



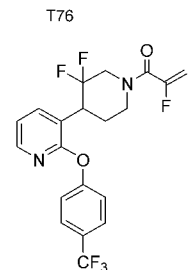
T78



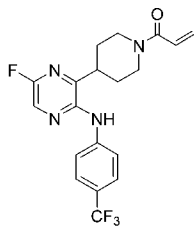
T79



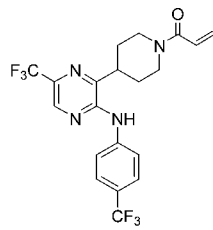
T80



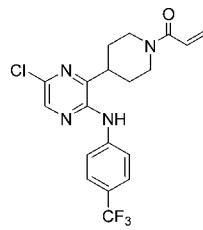
T81



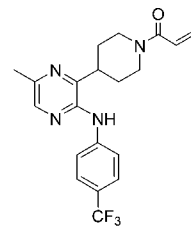
T82



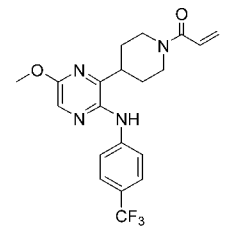
T83



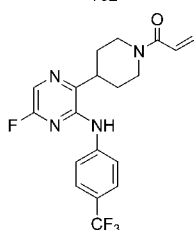
T84



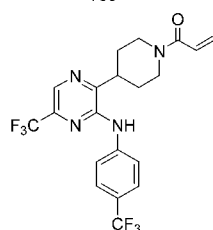
T85



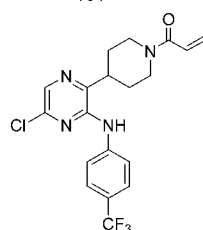
T86



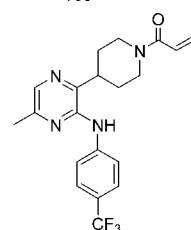
T87



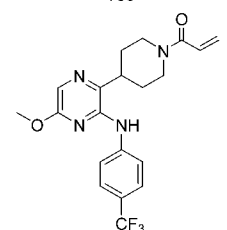
T88



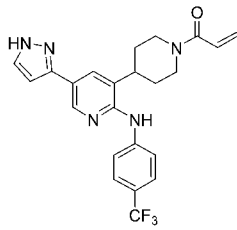
T89



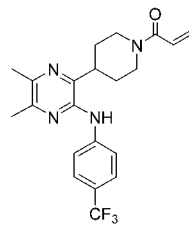
T90



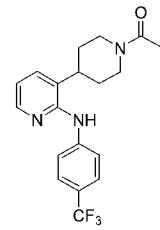
T91



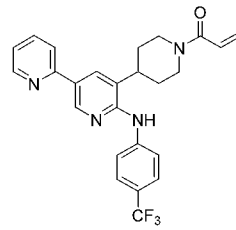
T92



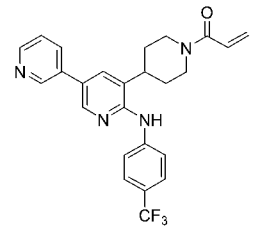
T93



T94

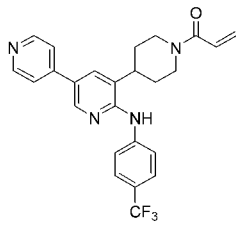


T95

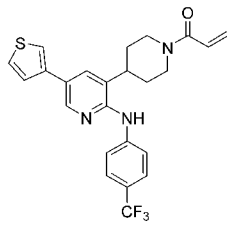


T96

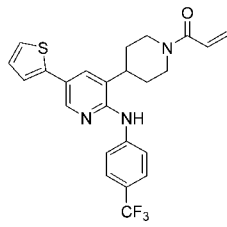
5



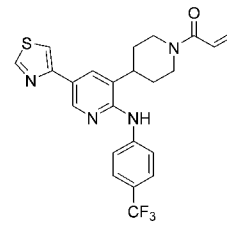
T97



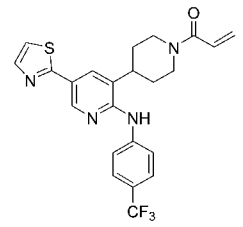
T98



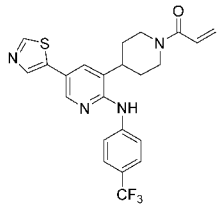
T99



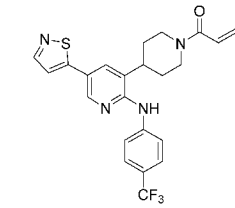
T100



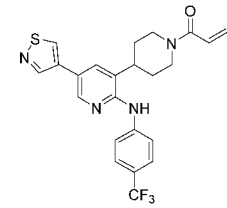
T101



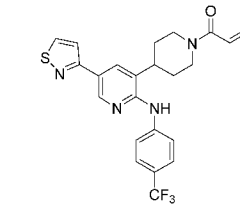
T102



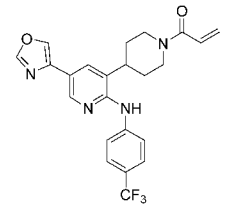
T103



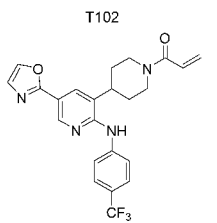
T104



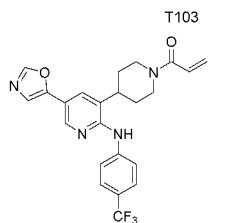
T105



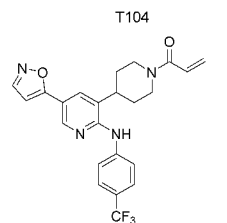
T106



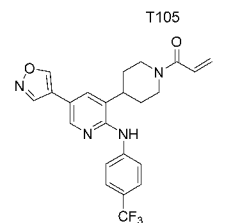
T107



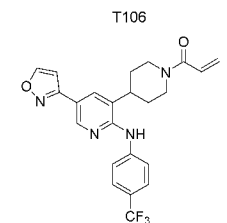
T108



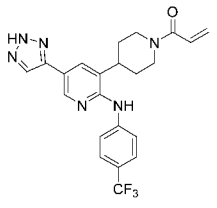
T109



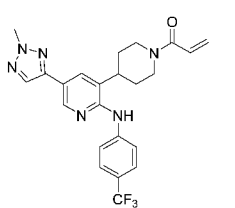
T110



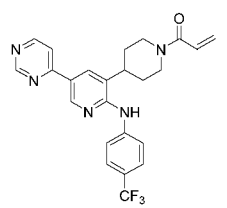
T111



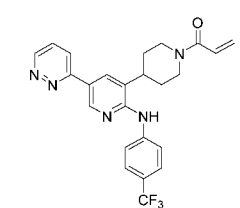
T112



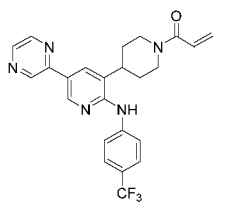
T113



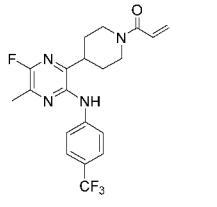
T114



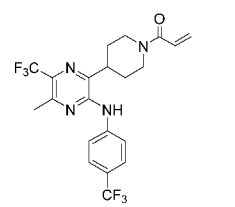
T115



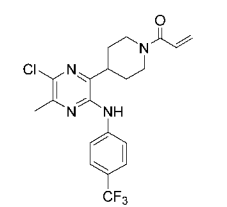
T116



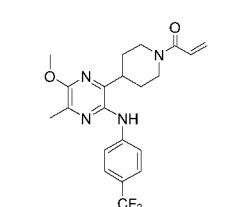
T117



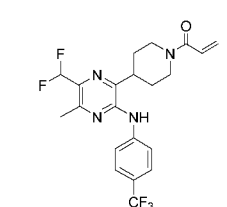
T118



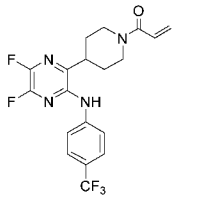
T119



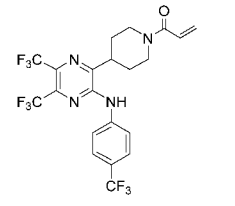
T120



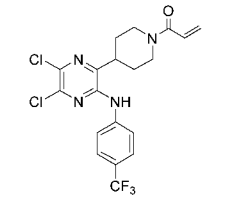
T121



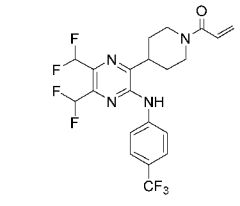
T122



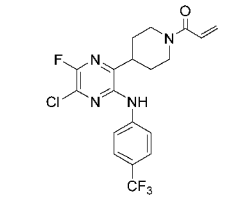
T123



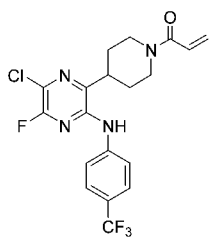
T124



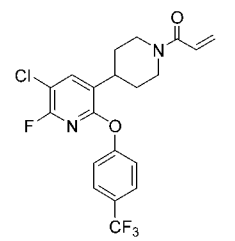
T125



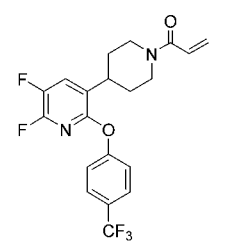
T126



T127



T128



T129

5

7、一种药物组合物，其特征在于，包含药学上可接受的载体和一种或多种安全有效量的权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

8、一种权利要求7所述的药物组合物的用途，其特征在于，用于制备药物，所述药物用于预防和/或治疗增殖性疾病。

5 9、一种权利要求7所述的药物组合物的用途，其特征在于，用于制备药物，所述药物用于选自下组的用途：

1) 预防和/或治疗YAP/TEAD的异常活性所导致的相关疾病；

2) 预防和/或治疗Hippo通路失调导致的相关疾病；

10 3) 预防和/或治疗YAP或TAZ或YAP/TAZ或YAP/TEAD或YAP/TAZ/TEAD失调导致的相关疾病。

10、一种权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药与第二药物的联用，其特征在于，用于预防和/或治疗癌症；

所述第二药物选自下组：ERK抑制剂、MEK抑制剂、KRAS抑制剂、BRAF抑制剂、EGFR抑制剂、Wnt抑制剂、PD-1抑制剂。

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/093095

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/04(2006.01)i; C07D401/14(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i; A61K31/44(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC:C07D A61P A61K

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

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

CNKI; CNABS; CNTXT; DWPI; VCN; ENTXT; ENTXTC; WPABS; ISI-WEB OF SCIENCE; STN: 浙江同源康医药, 梁阿朋, 刘广斌, 陈少清, 李钧, 吴豫生, 尹洲, 董胜利, 牛成山, 李美华, 多环, 吡嗪, 哌嗪, 哌咯, 吡啶, 吡嗪, 噻啶, 哒嗪, 癌症, 肿瘤, 增殖, Hippo, YAP, TAZ, TEAD, polycyclic, pyrazine, piperidine, piperazine, pyrrole, pyridine, pyrimidine, pyridazine, cancer, tumour, tumor, structural formula (I)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TALMON Maria et al. "Design, Synthesis and Biological Evaluation of Vortioxetine Derivatives as New COX-1/2 Inhibitors in Human Monocytes" <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i> , Vol. 28, No. 23, 11 September 2020 (2020-09-11), ISSN: 1464-3391, page 3, Fig.2, and page 5, Fig.3	1-3, 7
X	WO 2018014880 A1 (LI QINGENG) 25 January 2018 (2018-01-25) description, page 13, table	1-3
X	CN 102300860 A (AMGEN INC.) 28 December 2011 (2011-12-28) description, paragraphs [0666], [0675], and [1375]	1-5, 7-10
X	DATEBASE REGISTRY [Online]. "RN 2127383-47-3, RN 2127382-82-3, et al." <i>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE</i> , 14 September 2017 (2017-09-14), pages 1-50	1-5
X	CN 103814016 A (MERCK PATENT GMBH) 21 May 2014 (2014-05-21) claims 1-24	1-10

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 July 2023

Date of mailing of the international search report

12 August 2023

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,
Beijing 100088

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/093095

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009081259 A1 (PFIZER INC.) 02 July 2009 (2009-07-02) entire document	1-10
A	CN 102250022 A (ZHEJIANG UNIVERSITY) 23 November 2011 (2011-11-23) entire document	1-10
A	WO 2010077992 A1 (AMGEN INC.) 08 July 2010 (2010-07-08) entire document	1-10
A	WO 2019222538 A1 (THE UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA AT CHAPEL HILL) 21 November 2019 (2019-11-21) entire document	1-10
A	WO 2019089626 A1 (THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES et al.) 09 May 2019 (2019-05-09) entire document	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/093095

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2018014880	A1	25 January 2018	CA	3031458	A1	25 January 2018
				AU	2017300463	A1	14 March 2019
				KR	20190032418	A	27 March 2019
				IL	264403	A	31 March 2019
				EP	3489225	A1	29 May 2019
				CN	109890799	A	14 June 2019
				JP	2019523256	A	22 August 2019
				EP	3489225	A4	18 December 2019
				US	2021284615	A1	16 September 2021
				CN	102300860	A	28 December 2011
CA	2742993	A1	20 May 2010				
WO	2010057121	A1	20 May 2010				
US	2010137278	A1	03 June 2010				
TW	201030006	A	16 August 2010				
MX	2011005100	A	31 May 2011				
SG	171173	A1	29 June 2011				
US	2011160182	A1	30 June 2011				
US	2011160202	A1	30 June 2011				
KR	20110083746	A	20 July 2011				
EP	2364308	A1	14 September 2011				
US	8053438	B2	08 November 2011				
VN	27991	A	25 November 2011				
ID	201201086	A	01 March 2012				
ZA	201104380	A	28 March 2012				
JP	2012508776	A	12 April 2012				
US	8247418	B2	21 August 2012				
HK	1161251	A0	24 August 2012				
EP	2364308	B1	24 October 2012				
US	2012277209	A1	01 November 2012				
US	8329700	B2	11 December 2012				
AU	2009313768	B2	10 January 2013				
IL	212687	A	03 February 2013				
ES	2397218	T3	05 March 2013				
NZ	592508	A	26 April 2013				
TW	1396689	B	21 May 2013				
HK	1161251	A1	31 May 2013				
MX	312636	B	26 August 2013				
IN	201104425	P1	27 September 2013				
EA	019206	B1	30 January 2014				
CN	102300860	B	27 August 2014				
CA	2742993	C	20 January 2015				
JP	5746972	B2	08 July 2015				
BR	PI0922095	A2	24 September 2019				
CN	103814016	A	21 May 2014	JP	2016185953	A	27 October 2016
				JP	6298096	B2	20 March 2018
				MX	354412	B	05 March 2018
				IL	229863	A	29 June 2017
				KR	20150144817	A	28 December 2015
				EA	031153	B1	30 November 2018
				WO	2012170976	A2	13 December 2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/093095

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		WO 2012170976 A3	11 April 2013
		US 2017136048 A1	18 May 2017
		US 10016448 B2	10 July 2018
		KR 20140007954 A	20 January 2014
		US 2018243324 A1	30 August 2018
		US 10413562 B2	17 September 2019
		ES 2923760 T3	30 September 2022
		AU 2012267491 A1	31 October 2013
		AU 2012267491 B2	06 July 2017
		EP 2718270 A2	16 April 2014
		EP 2718270 B1	27 April 2022
		AU 2017235978 A1	19 October 2017
		AU 2017235978 B2	04 April 2019
		SG 194219 A1	29 November 2013
		KR 20170021367 A	27 February 2017
		KR 101880966 B1	23 July 2018
		EP 4056562 A1	14 September 2022
		JP 2020073593 A	14 May 2020
		JP 6849834 B2	31 March 2021
		EA 027584 B1	31 August 2017
		JP 6853204 B2	31 March 2021
		JP 2014517016 A	17 July 2014
		KR 20190011343 A	01 February 2019
		US 2014162983 A1	12 June 2014
		US 9073947 B2	07 July 2015
		CA 2833771 A1	13 December 2012
		CA 2833771 C	03 August 2021
		US 2015259363 A1	17 September 2015
		US 9580449 B2	28 February 2017
		KR 20180084153 A	24 July 2018
		MX 2013012983 A1	31 December 2013
		HK 1197234 A0	09 January 2015
		IN 201309111 P1	24 June 2016
		SG 194219 B	27 June 2016
		SG 10201604682 A1	28 July 2016
		CN 106831732 A	13 June 2017
		ZA 201306693 A	26 July 2017
		ZA 201307632 A	26 July 2017
		HK 1197234 A1	15 February 2018
		SG 10201604682 B	23 March 2018
		HK 1237779 A0	20 April 2018
		CN 106831732 B	24 December 2019
		HK 1237779 A1	30 October 2020
		BR 112013030442 B1	09 November 2021
		CN 103814016 B	08 March 2017
		SG 10201801668 A1	28 March 2018
		KR 20180084153 A	24 July 2018
		JP 2018115165 A	26 July 2018
		BR 112013030442 A2	27 September 2016
		SG 10201801668 B	01 June 2021

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/093095

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				IN	373365	B	06 August 2021
WO	2009081259	A1	02 July 2009	None			
CN	102250022	A	23 November 2011	CN	102250022	B	16 October 2013
WO	2010077992	A1	08 July 2010	US	2010160280	A1	24 June 2010
				CA	2746307	A1	08 July 2010
				TW	201035051	A	01 October 2010
				AU	2009333214	A1	30 June 2011
				EP	2376455	A1	19 October 2011
				MX	2011006575	A	31 October 2011
				JP	2012512255	A	31 May 2012
				EP	2376455	B1	14 November 2012
				ES	2397934	T3	12 March 2013
				AU	2009333214	B2	26 September 2013
				CA	2746307	C	19 November 2013
				US	8637500	B2	28 January 2014
				MX	318571	B	19 March 2014
WO	2019222538	A1	21 November 2019	None			
WO	2019089626	A1	09 May 2019	US	2021179630	A1	17 June 2021
				US	11505559	B2	22 November 2022
				US	2023079399	A1	16 March 2023
				EP	3704102	A1	09 September 2020
				EP	4155300	A1	29 March 2023

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D401/04(2006.01)i; C07D401/14(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i; A61K31/44(2006.01)i</p> <p>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</p>																	
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>IPC:C07D A61P A61K</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNKI;CNABS;CNTXT;DWPI;VCN;ENTXT;ENTXTC;WPABS;ISI-WEB OF SCIENCE;STN:浙江同源康医药, 梁阿朋, 刘广斌, 陈少清, 李钧, 吴豫生, 尹洲, 董胜利, 牛成山, 李美华, 多环, 吡嗪, 哌啶, 哌嗪, 吡咯, 吡啶, 吡嗪, 噻啶, 哒嗪, 癌症, 肿瘤, 增殖, Hippo, YAP, TAZ, TEAD, polycyclic, pyrazine, piperidine, piperazine, pyrrole, pyridine, pyrimidine, pyridazine, cancer, tumour, tumor, 结构式I</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <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>X</td> <td>TALMON Maria 等. "Design, Synthesis and Biological Evaluation of Vortioxetine Derivatives as New COX-1/2 Inhibitors in Human Monocytes" Bioorganic & Medicinal Chemistry, 第28卷, 第23期, 2020年9月11日 (2020 - 09 - 11), ISSN: 1464-3391, 第3页Fig. 2, 第5页Fig. 3</td> <td>1-3, 7</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2018014880 A1 (李勤耕) 2018年1月25日 (2018 - 01 - 25) 说明书第13页表格</td> <td>1-3</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 102300860 A (安姆根有限公司) 2011年12月28日 (2011 - 12 - 28) 说明书第[0666], [0675], [1375]段</td> <td>1-5, 7-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>DATEBASE REGISTRY [Online]. "RN 2127383-47-3, RN 2127382-82-3, 等" CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, 2017年9月14日 (2017 - 09 - 14), 第1-50页</td> <td>1-5</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	X	TALMON Maria 等. "Design, Synthesis and Biological Evaluation of Vortioxetine Derivatives as New COX-1/2 Inhibitors in Human Monocytes" Bioorganic & Medicinal Chemistry, 第28卷, 第23期, 2020年9月11日 (2020 - 09 - 11), ISSN: 1464-3391, 第3页Fig. 2, 第5页Fig. 3	1-3, 7	X	WO 2018014880 A1 (李勤耕) 2018年1月25日 (2018 - 01 - 25) 说明书第13页表格	1-3	X	CN 102300860 A (安姆根有限公司) 2011年12月28日 (2011 - 12 - 28) 说明书第[0666], [0675], [1375]段	1-5, 7-10	X	DATEBASE REGISTRY [Online]. "RN 2127383-47-3, RN 2127382-82-3, 等" CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, 2017年9月14日 (2017 - 09 - 14), 第1-50页	1-5
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
X	TALMON Maria 等. "Design, Synthesis and Biological Evaluation of Vortioxetine Derivatives as New COX-1/2 Inhibitors in Human Monocytes" Bioorganic & Medicinal Chemistry, 第28卷, 第23期, 2020年9月11日 (2020 - 09 - 11), ISSN: 1464-3391, 第3页Fig. 2, 第5页Fig. 3	1-3, 7															
X	WO 2018014880 A1 (李勤耕) 2018年1月25日 (2018 - 01 - 25) 说明书第13页表格	1-3															
X	CN 102300860 A (安姆根有限公司) 2011年12月28日 (2011 - 12 - 28) 说明书第[0666], [0675], [1375]段	1-5, 7-10															
X	DATEBASE REGISTRY [Online]. "RN 2127383-47-3, RN 2127382-82-3, 等" CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, 2017年9月14日 (2017 - 09 - 14), 第1-50页	1-5															
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"D" 申请人在国际申请中引证的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"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)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" 同族专利的文件</p>																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2023年7月26日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2023年8月12日</p>															
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p>		<p>授权官员</p> <p>吴姗姗</p> <p>电话号码 (+86) 0512-88996534</p>															

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 103814016 A (默克专利有限公司) 2014年5月21日 (2014 - 05 - 21) 权利要求1-24	1-10
A	WO 2009081259 A1 (PFIZER INC.) 2009年7月2日 (2009 - 07 - 02) 全文	1-10
A	CN 102250022 A (浙江大学) 2011年11月23日 (2011 - 11 - 23) 全文	1-10
A	WO 2010077992 A1 (AMGEN INC.) 2010年7月8日 (2010 - 07 - 08) 全文	1-10
A	WO 2019222538 A1 (THE UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA AT CHAPEL HILL) 2019年11月21日 (2019 - 11 - 21) 全文	1-10
A	WO 2019089626 A1 (THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES 等) 2019年5月9日 (2019 - 05 - 09) 全文	1-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/093095

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2018014880	A1	2018年1月25日	CA	3031458	A1	2018年1月25日
				AU	2017300463	A1	2019年3月14日
				KR	20190032418	A	2019年3月27日
				IL	264403	A	2019年3月31日
				EP	3489225	A1	2019年5月29日
				CN	109890799	A	2019年6月14日
				JP	2019523256	A	2019年8月22日
				EP	3489225	A4	2019年12月18日
				US	2021284615	A1	2021年9月16日
				CN	102300860	A	2011年12月28日
CA	2742993	A1	2010年5月20日				
WO	2010057121	A1	2010年5月20日				
US	2010137278	A1	2010年6月3日				
TW	201030006	A	2010年8月16日				
MX	2011005100	A	2011年5月31日				
SG	171173	A1	2011年6月29日				
US	2011160182	A1	2011年6月30日				
US	2011160202	A1	2011年6月30日				
KR	20110083746	A	2011年7月20日				
EP	2364308	A1	2011年9月14日				
US	8053438	B2	2011年11月8日				
VN	27991	A	2011年11月25日				
ID	201201086	A	2012年3月1日				
ZA	201104380	A	2012年3月28日				
JP	2012508776	A	2012年4月12日				
US	8247418	B2	2012年8月21日				
HK	1161251	A0	2012年8月24日				
EP	2364308	B1	2012年10月24日				
US	2012277209	A1	2012年11月1日				
US	8329700	B2	2012年12月11日				
AU	2009313768	B2	2013年1月10日				
IL	212687	A	2013年2月3日				
ES	2397218	T3	2013年3月5日				
NZ	592508	A	2013年4月26日				
TW	1396689	B	2013年5月21日				
HK	1161251	A1	2013年5月31日				
MX	312636	B	2013年8月26日				
IN	201104425	P1	2013年9月27日				
EA	019206	B1	2014年1月30日				
CN	102300860	B	2014年8月27日				
CA	2742993	C	2015年1月20日				
JP	5746972	B2	2015年7月8日				
BR	PI0922095	A2	2019年9月24日				
CN	103814016	A	2014年5月21日	JP	2016185953	A	2016年10月27日
				JP	6298096	B2	2018年3月20日
				MX	354412	B	2018年3月5日
				IL	229863	A	2017年6月29日
				KR	20150144817	A	2015年12月28日
				EA	031153	B1	2018年11月30日
				WO	2012170976	A2	2012年12月13日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/093095

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		WO 2012170976 A3	2013年4月11日
		US 2017136048 A1	2017年5月18日
		US 10016448 B2	2018年7月10日
		KR 20140007954 A	2014年1月20日
		US 2018243324 A1	2018年8月30日
		US 10413562 B2	2019年9月17日
		ES 2923760 T3	2022年9月30日
		AU 2012267491 A1	2013年10月31日
		AU 2012267491 B2	2017年7月6日
		EP 2718270 A2	2014年4月16日
		EP 2718270 B1	2022年4月27日
		AU 2017235978 A1	2017年10月19日
		AU 2017235978 B2	2019年4月4日
		SG 194219 A1	2013年11月29日
		KR 20170021367 A	2017年2月27日
		KR 101880966 B1	2018年7月23日
		EP 4056562 A1	2022年9月14日
		JP 2020073593 A	2020年5月14日
		JP 6849834 B2	2021年3月31日
		EA 027584 B1	2017年8月31日
		JP 6853204 B2	2021年3月31日
		JP 2014517016 A	2014年7月17日
		KR 20190011343 A	2019年2月1日
		US 2014162983 A1	2014年6月12日
		US 9073947 B2	2015年7月7日
		CA 2833771 A1	2012年12月13日
		CA 2833771 C	2021年8月3日
		US 2015259363 A1	2015年9月17日
		US 9580449 B2	2017年2月28日
		KR 20180084153 A	2018年7月24日
		MX 2013012983 A1	2013年12月31日
		HK 1197234 A0	2015年1月9日
		IN 201309111 P1	2016年6月24日
		SG 194219 B	2016年6月27日
		SG 10201604682 A1	2016年7月28日
		CN 106831732 A	2017年6月13日
		ZA 201306693 A	2017年7月26日
		ZA 201307632 A	2017年7月26日
		HK 1197234 A1	2018年2月15日
		SG 10201604682 B	2018年3月23日
		HK 1237779 A0	2018年4月20日
		CN 106831732 B	2019年12月24日
		HK 1237779 A1	2020年10月30日
		BR 112013030442 B1	2021年11月9日
		CN 103814016 B	2017年3月8日
		SG 10201801668 A1	2018年3月28日
		KR 20180084153 A	2018年7月24日
		JP 2018115165 A	2018年7月26日
		BR 112013030442 A2	2016年9月27日
		SG 10201801668 B	2021年6月1日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/093095

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)
				IN	373365	B	2021年8月6日
WO	2009081259	A1	2009年7月2日	无			
CN	102250022	A	2011年11月23日	CN	102250022	B	2013年10月16日
WO	2010077992	A1	2010年7月8日	US	2010160280	A1	2010年6月24日
				CA	2746307	A1	2010年7月8日
				TW	201035051	A	2010年10月1日
				AU	2009333214	A1	2011年6月30日
				EP	2376455	A1	2011年10月19日
				MX	2011006575	A	2011年10月31日
				JP	2012512255	A	2012年5月31日
				EP	2376455	B1	2012年11月14日
				ES	2397934	T3	2013年3月12日
				AU	2009333214	B2	2013年9月26日
				CA	2746307	C	2013年11月19日
				US	8637500	B2	2014年1月28日
				MX	318571	B	2014年3月19日
WO	2019222538	A1	2019年11月21日	无			
WO	2019089626	A1	2019年5月9日	US	2021179630	A1	2021年6月17日
				US	11505559	B2	2022年11月22日
				US	2023079399	A1	2023年3月16日
				EP	3704102	A1	2020年9月9日
				EP	4155300	A1	2023年3月29日