(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117956996 A
(43)申请公布日 2024.04.30

(21)申请号 202280048076.4
(22)申请日 2022.05.11
(30)优先权数据
63/187,226 2021.05.11 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.01.05
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/028736 2022.05.11
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/240966 EN 2022.11.17
(71)申请人 OPNA 生物公司
地址 瑞士沃州
(72)发明人 A·阿伯斯 Z·郭 C·李
W·斯皮耶瓦克 M·范德瓦
D·张 J·张 Y·张
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
A61K 31/472(2006.01)
C07F 9/62(2006.01)
C07D 217/04(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61K 31/47(2006.01)

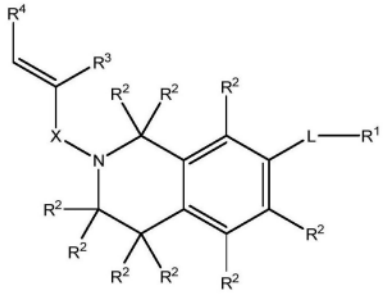
权利要求书4页 说明书61页

(54)发明名称

用于YAP/TEAD调节的化合物和方法及其适应证

(57)摘要

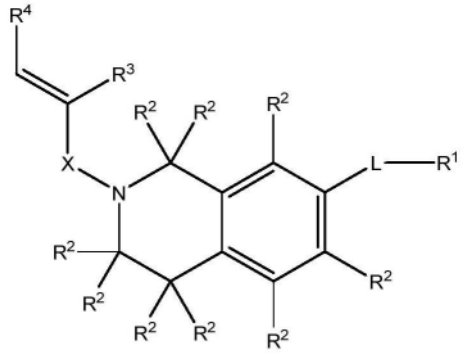
公开了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或氘代类似物,其中R^1、R^2、R^3、R^4、L和X如本公开文本中描述的任何实施方案中所述;其组合物;及其用途。



(I)

CN 117956996 A

1.一种式(I)的化合物：



(I)

或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或氘代类似物,其中：

R^1是苯基、杂芳基、环烷基或杂环烷基,其中R^1被0-1个G^1基团和0-4个G^2基团取代；

X是-C(O)-或-$S(O)_2$-；

G^1是-$S(O)_2$烷基、任选地被一个或多个R^5取代的环烷基或任选地被一个或多个R^5取代的苯基；

每个G^2独立地选自卤素、OH、CN、任选地被一个或多个R^5取代的烷基、任选地被一个或多个R^5取代的烷氧基；

每个R^2独立地是H、卤素、-C(O)O-烷基或任选地被1-3个卤素取代的C_1-C_3烷基,或者两个R^2基团连同其所附接的碳一起能够形成-CO-,条件是不多于一个R^2是-C(O)O-烷基；

L是-O-、-$OC(R^8)_2$-、-$N(R^6)$-、-$N(R^6)C(R^8)_2$-、-$[C(R^8)_2]_{1-2}$-、-$C(R^8)_2O$-或-$C(R^8)_2N(R^6)$-；

R^3是H、卤素、烷基、羟基烷基或卤代烷基；

R^4是H、卤素、烷基、羟基烷基、杂环烷基烷基、杂芳基烷基或-烷基-$N(R^6)_2$,其中每个烷基、羟基烷基、杂环烷基烷基、杂芳基烷基、-烷基-$N(R^6)_2$任选地被1-3个R^7取代；

每个R^5独立地是卤素或OH；

每个R^6独立地是H或任选地被一个或多个R^5取代的烷基；

每个R^7独立地是烷基、烷氧基、羟基烷基、卤素或羟基;并且

每个R^8独立地是H、卤素、或任选地被一个或多个R^5取代的烷基。

2.根据权利要求1所述的化合物,其中：

R^1是苯基、5-6元杂芳基、C_4-C_{10}环烷基或5-6元杂环烷基,

其中R^1是经取代的0-4个G^2基团,

每个G^2独立地选自卤素、OH、CN、任选地被1-3个R^5取代的C_1-C_6烷基、任选地被1-3个R^5取代的C_1-C_6烷氧基；

每个R^2独立地是H、卤素或CH_3；

R^3是H、卤素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3羟基烷基或C_1-C_3卤代烷基；

L是-O-、-OCH_2-、-N(H)-、-$N(CH_3)$-、-N(H)-$C(R^8)_2$-、-$[(CR^8)_2]_{1-2}$-、-$C(R^8)_2O$-或-$C(R^8)_2N$(H)；

R^4是H、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6羟基烷基、4-6元杂环烷基烷基、5-6元杂芳基烷基或-C_1-C_6烷基-$N(R^6)_2$,其中每个C_1-C_6烷基、C_1-C_6羟基烷基、4-6元杂环烷基烷基、5-6元杂芳基烷基或-烷基-$N(R^6)_2$任选地被1-3个R^7取代；

每个R^5独立地是卤素、C_1-C_3卤代烷基或OH;

每个R^6独立地是H或任选地被1-3个R^5取代的C_1-C_6烷基;

每个R^7独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6羟基烷基、卤素或羟基;并且

每个R^8独立地是H、卤素或任选地被1-3个R^5取代的C_1-C_6烷基。

3.根据权利要求2所述的化合物,其中:

R^1是苯基、5-6元杂芳基、C_4-C_{10}环烷基或5-6元杂环烷基,其中R^1是经取代的0-3个G^2基团,

每个G^2独立地选自Cl、F、OH、CN、任选地被1-3个R^5取代的C_1-C_4烷基、任选地被1-3个R^5取代的C_1-C_4烷氧基;

每个R^2独立地是H、Cl、F或CH_3;

R^3是H、Cl、F、C_1-C_2烷基、C_1-C_2羟基烷基或C_1-C_2卤代烷基;

L是-O-、-OCH_2-、-N(H)-或N(H)C(H)$_2$;

R^4是H、F、Cl、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、4-6元杂环烷基烷基、5-6元杂芳基烷基或-C_1-C_4烷基-N(R^6)$_2$,其中每个C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、4-6元杂环烷基烷基、5-6元杂芳基烷基或-C_1-C_4烷基-N(R^6)$_2$任选地被1-3个R^7取代;

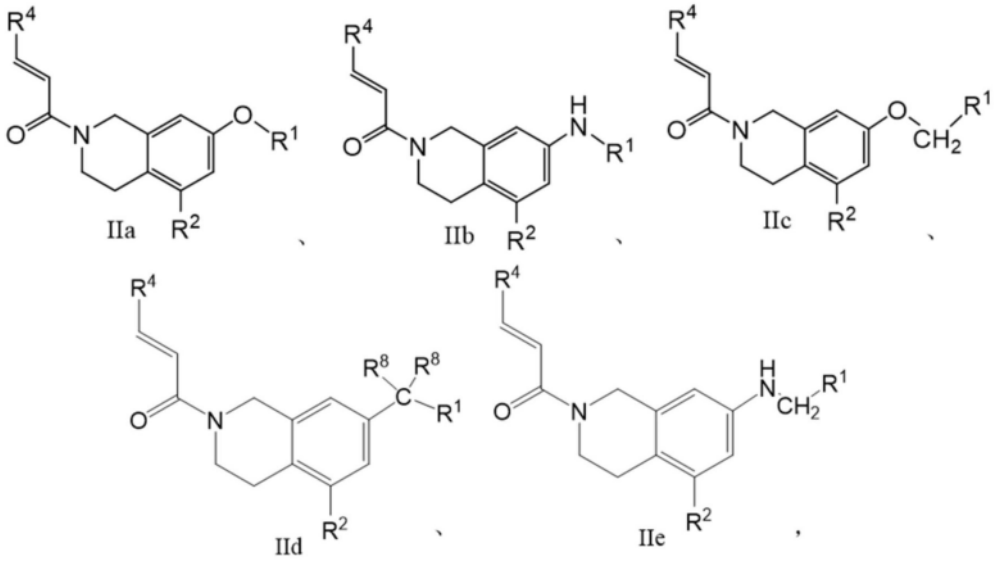
每个R^5独立地是Cl、F或OH;

每个R^6独立地是H或任选地被1-3个R^5取代的C_1-C_4烷基;

每个R^7独立地是C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4羟基烷基、Cl、F或羟基;并且

每个R^8独立地是H、卤素或任选地被1-3个R^5取代的C_1-C_4烷基。

4.根据权利要求1所述的化合物,所述化合物具有下式之一:



或式IIa、IIb、IIc、IId或IIe中任一个的药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或氘代类似物。

5.根据权利要求4所述的化合物,其中:

R^1是苯基、5-6元杂芳基、C_4-C_{10}环烷基或5-6元杂环烷基,其中R^1是经取代的0-4个G^2基团,

每个G^2独立地选自卤素、OH、CN、任选地被一个或多个R^5取代的C_1-C_6烷基、任选地被1-3个R^5取代的C_1-C_6烷氧基;

R^2是H、卤素或CH_3；

R^4是H、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6羟基烷基、4-6元杂环烷基烷基、5-6元杂芳基烷基或-C_1-C_6烷基-N$(R^6)_2$，其中每个C_1-C_6烷基、C_1-C_6羟基烷基、4-6元杂环烷基烷基、5-6元杂芳基烷基或-烷基-N$(R^6)_2$任选地被1-3个R^7取代；

每个R^5独立地是卤素、C_1-C_3卤代烷基或OH；

每个R^6独立地是H或任选地被1-3个R^5取代的C_1-C_6烷基；

每个R^7独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6羟基烷基、卤素或羟基；并且

每个R^8独立地是H、卤素或任选地被1-3个R^5取代的C_1-C_6烷基。

6.根据权利要求5所述的化合物，其中：

R^1是苯基、5-6元杂芳基、C_4-C_{10}环烷基或5-6元杂环烷基，其中R^1是经取代的0-3个G^2基团，

每个G^2独立地选自Cl、F、OH、CN、任选地被一个或多个R^5取代的C_1-C_4烷基、任选地被1-3个R^5取代的C_1-C_4烷氧基；

R^2是H、Cl、F或CH_3；

R^4是H、F、Cl、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、4-6元杂环烷基烷基、5-6元杂芳基烷基或-C_1-C_4烷基-N$(R^6)_2$，其中每个C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、4-6元杂环烷基烷基、5-6元杂芳基烷基或-C_1-C_4烷基-N$(R^6)_2$任选地被1-3个R^7取代；

每个R^5独立地是Cl、F或OH；

每个R^6独立地是H或任选地被1-3个R^5取代的C_1-C_4烷基；

每个R^7独立地是C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4羟基烷基、Cl、F或羟基；并且

每个R^8独立地是H、卤素或任选地被1-3个R^5取代的C_1-C_4烷基。

7.根据权利要求6所述的化合物，其中R^1是被1-3个独立地选自Cl、F、CF_3和CN的基团取代的苯基或吡啶基。

8.根据权利要求7所述的化合物，其中R^1是苯基或吡啶基，其中所述苯基或吡啶基被1个CF_3取代并且任选地被1-2个F取代。

9.一种根据前述权利要求中任一项所述的化合物的甲酸盐。

10.一种选自表1的化合物或其药学上可接受的盐。

11.一种药物组合物，所述药物组合物包含根据前述权利要求中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

12.根据权利要求11所述的药物组合物，所述药物组合物进一步包含第二药剂。

13.一种用于治疗患有由YAP/TEAD介导的疾病或病症的受试者的方法，所述方法包括向所述受试者施用有效量的根据权利要求1-10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、氘代类似物、互变异构体或立体异构体，或根据权利要求11-12中任一项所述的药物组合物。

14.根据权利要求13所述的用于治疗疾病或病症的方法，其中所述疾病或病症是癌症、神经系统变性疾病、心脏相关障碍或肾脏相关障碍。

15.根据权利要求13或14所述的用于治疗疾病或病症的方法，其中所述疾病或病症是多囊肾病、阿尔茨海默病、致心律失常性心肌病、遗传性心血管上肢畸形综合征、肝癌、上皮样血管内皮瘤、乳腺癌、肺癌、恶性间皮瘤、胰腺癌、卡波西肉瘤、葡萄膜黑色素瘤、肾细胞

癌、结直肠癌、多发性骨髓瘤、2型神经纤维瘤病、神经胶质瘤或胶质母细胞瘤。

16.根据权利要求13-15中任一项所述的方法,所述方法进一步包括施用一种或多种另外的治疗剂。

17.根据权利要求16所述的方法,其中所述一种或多种另外的治疗剂是以下中的一种或多种:i)烷基化剂,其选自阿多来新、六甲蜜胺、比折来新、白消安、卡铂、卡波醌、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、环磷酰胺、达卡巴嗪、雌莫司汀、福莫司汀、hepsulfam、异环磷酰胺、英丙舒凡、伊洛福芬、洛莫司汀、氮芥、美法仑、奥沙利铂、哌泊舒凡、司莫司汀、链脲佐菌素、替莫唑胺、噻替哌和曲奥舒凡;ii)抗生素,其选自博来霉素、更生霉素、道诺霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、美诺立尔、丝裂霉素、米托蒽醌、新制癌菌素、喷司他丁和普卡霉素;iii)抗代谢药,其选自阿扎胞苷、卡培他滨、克拉屈滨、氯法拉滨、阿糖胞苷、地西他滨、氟尿苷、氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、替加氟、吉西他滨、羟基脲、巯基嘌呤、甲氨蝶呤、奈拉滨、培美曲塞、雷替曲塞、硫鸟嘌呤和三甲曲沙;iv)免疫检查点药剂,其选自PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂和抗CTLA4抑制剂;v)激素或激素拮抗剂,其选自恩扎鲁胺、阿比特龙、阿那曲唑、雄激素、布舍瑞林、己烯雌酚、依西美坦、氟他胺、氟维司群、戈舍瑞林、艾多昔芬、来曲唑、亮丙瑞林、甲地孕酮、雷洛昔芬、他莫昔芬和托瑞米芬;vi)紫杉烷,其选自DJ-927、多西他赛、TPI 287、紫杉醇和DHA-紫杉醇;vii)类视黄醇,其选自阿利维A酸、贝沙罗汀、芬维A胺、异维A酸和维A酸;viii)生物碱,其选自依托泊苷、高三尖杉酯碱、替尼泊苷、长春碱、长春新碱、长春地辛和长春瑞滨;ix)抗血管生成剂,其选自AE-941(GW786034,新伐司他)、ABT-510、2-甲氧基雌二醇、来那度胺和沙利度胺;x)拓扑异构酶抑制剂,其选自安吖啶、edotecarin、依喜替康、伊立替康、SN-38(7-乙基-10-羟基-喜树碱)、鲁比替康、拓扑替康和9-氨基喜树碱;xi)激酶抑制剂,其选自厄洛替尼、吉非替尼、夫拉平度、甲磺酸伊马替尼、拉帕替尼、索拉非尼、苹果酸舒尼替尼、7-羟基星形孢菌素和瓦他拉尼;xii)靶向信号转导抑制剂,其选自硼替佐米、格尔德霉素和雷帕霉素;xiii)生物反应修饰剂,其选自咪喹莫特、干扰素-α和白细胞介素-2;xiv)IDO抑制剂;xv)化学治疗剂,其选自3-AP(3-氨基-2-羧基甲醛缩氨基硫脲)、阿曲生坦、氨鲁米特、阿那格雷、天冬酰胺酶、苔藓虫素-1、西仑吉肽、伊利司莫、甲磺酸艾日布林、伊沙匹隆、氯尼达明、马索罗酚、米托胍腙、奥利默森、舒林酸、睾内酯、噻唑呋林、mTOR抑制剂、PI3K抑制剂、Cdk4抑制剂、Akt抑制剂、Hsp90抑制剂、法尼基转移酶抑制剂和芳香化酶抑制剂(阿那曲唑、来曲唑、依西美坦);xvi)BRAF抑制剂;xvii)Mek抑制剂;xviii)c-Kit突变体抑制剂;xix)EGFR抑制剂;xx)表观遗传调节剂;xxi)其他腺苷轴阻断剂,其选自CD39、CD38、A2AR和A2BR;或xxii)TNFA超家族成员的激动剂;和xxiii)抗ErbB2 mAb。

用于YAP/TEAD调节的化合物和方法及其适应证

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求2021年5月11日提交的美国临时申请号63/187,226的权益。将上述申请的全部传授内容通过引用并入本文。

技术领域

[0002] 本公开文本涉及可用于哺乳动物治疗并且特别是用于调节YAP与TEAD的相互作用以治疗与Hippo信号传导途径相关的各种疾病的有机化合物。

背景技术

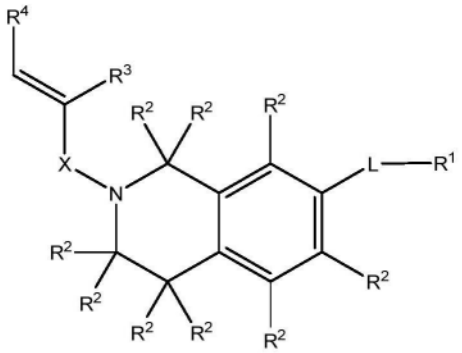
[0003] YAP和TEAD是参与Hippo信号传导途径的两种蛋白质,所述Hippo信号传导途径调节组织稳态、细胞增殖、肿瘤转化和细胞凋亡。此途径涉及导致两种转录辅激活物YAP和TAZ的磷酸化的一系列激酶。YAP/TAZ不包含DNA结合结构域,但它们结合TEAD转录因子家族(TEAD-1、TEAD-2、TEAD-3和TEAD-4)以介导靶基因表达(如结缔组织生长因子(CTGF)、富含半胱氨酸的血管生成诱导物61(CYR61)等),从而促进细胞生长、增殖、迁移和存活。(Gandhi T.K.Boopathy等人,Role of Hippo Pathway-YAP/TAZ Signaling in Angiogenesis, Front Cell Dev Biol.2019;7:49)。当上游激酶无活性时,YAP和TAZ不会被磷酸化并转位至细胞核从而结合TEAD。Hippo途径的失调涉及许多种肿瘤(包括乳腺肿瘤),因此,它的靶向代表用于治疗具有此途径功能改变的癌症的方法。(Dominguez-Berrocal等人,New Therapeutic Approach for Targeting Hippo Signalling Pathway.Sci Rep 9,4771 (2019))。例如,用于靶向此信号传导途径的小分子之一是维替泊芬,其与YAP缔合并抑制与TEAD的结合。

[0004] 调节、以及更具体地抑制YAP与TEAD之间相互作用并且从而减少YAP/TEAD靶基因的表达并在由Hippo信号传导途径控制的癌细胞系中显示抗增殖作用的化合物(即YAP/TEAD抑制剂)代表能够调节肿瘤生长和其他疾病的一类新的潜在治疗剂。由于目前没有批准用于治疗或预防人疾病的YAP/TEAD抑制剂,因此对能够调节YAP/TEAD的新化合物存在尚未满足的需求。

发明内容

[0005] 本公开文本的一个实施方案涉及如本文任何实施方案中所述的新型化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或氘代类似物,其中这些新型化合物可以调节YAP/TEAD。

[0006] 本公开文本的另一个实施方案涉及式(I)的化合物:



(I)

或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或氘代类似物,其中R^1、R^2、R^3、R^4、L和X如本公开文本中的任何实施方案(包括其任何子实施方案)中所述。

[0007] 本公开文本在本文进一步描述了式(I)的其他实施方案和子实施方案。

[0008] 本公开文本的另一个实施方案涉及一种药物组合物,所述药物组合物包含根据式(I)或本公开文本中在本文描述的式(I)的任何实施方案和子实施方案的化合物,或任何这些化合物的药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或氘代类似物,和药学上可接受的载体或赋形剂。

[0009] 本公开文本的另一个实施方案涉及一种药物组合物,所述药物组合物包含根据式(I)或本公开文本中在本文描述的式(I)的任何实施方案的化合物,或任何这些化合物的药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或氘代类似物,和另一种治疗剂。

[0010] 本公开文本的另一个实施方案涉及一种用于治疗患有至少部分由YAP/TEAD介导的疾病或病症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的根据式(I)或本公开文本中描述的式(I)的任何实施方案的化合物,或任何这些化合物的药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或氘代类似物,或如本公开文本中所述的任何化合物的药物组合物。

[0011] 本文还提供了根据式(I)或本公开文本中描述的式(I)的任何实施方案的化合物,或任何这些化合物的药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或氘代类似物,或如本公开文本中所述的任何化合物的药物组合物用于治疗由YAP/TEAD介导的疾病或病症的用途。

[0012] 在本公开文本的具体实施方式中进一步描述了另外的实施方案。

具体实施方式

I.定义

[0013] 如本文所用,除非另外明确指示,否则应用以下定义:

[0014] 这里应当注意,如本文和所附权利要求书所用,单数形式的“一个/一种(a)”、“一个/一种(an)”和“所述”包括复数指示物,除非上下文清楚地另外指明。

[0015] 除非附接点另有指示,否则本公开文本的式(I)及其所有实施方案的变量的定义中列出的化学部分从左至右阅读,其中右侧直接附接至所定义的母结构。然而,如果附接点(例如,破折号“-”)显示在化学部分的左侧(例如,$-C_1-C_6$烷基$-N(R^6)_2$),则此化学部分的左侧直接附接至所定义的母体部分。

[0016] 假定当出于构建化合物的目的考虑本文所述的化合物的一般性描述时,这种构建

导致稳定结构的产生。也就是说,本领域普通技术人员将认识到,理论上,一些构建体通常不被认为是稳定的化合物(即,空间上合适的和/或合成上可行的)。

[0017] 除非另有说明,否则"烷基"本身或作为另一个取代基的一部分意指具有所指定的碳原子数的直链或支链烃(即,C_1-C_6意指一至六个碳)。代表性烷基包括具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个碳原子的直链和支链烷基。另外的代表性烷基包括具有1、2、3、4、5、6、7或8个碳原子的直链和支链烷基。烷基的例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。对于本文中的每个定义(例如,烷基、烷氧基、杂环烷基烷基、杂芳基烷基等),当不包括前缀以指示烷基部分中的碳原子数时,烷基部分或其部分将具有12个或更少的主链碳原子或8个或更少的主链碳原子或6个或更少的主链碳原子。例如,C_1-C_6烷基是指具有1、2、3、4、5或6个碳原子的直链或支链烃,并且包括但不限于-CH_3、C_2烷基、C_3烷基、C_4烷基、C_5烷基、C_6烷基、C_1-C_2烷基、C_2烷基、C_3烷基、C_1-C_3烷基、C_1-C_4烷基、C_1-C_5烷基、C_1-C_6烷基、C_2-C_3烷基、C_2-C_4烷基、C_2-C_5烷基、C_2-C_6烷基、C_3-C_4烷基、C_3-C_5烷基、C_3-C_6烷基、C_4-C_5烷基、C_4-C_6烷基、C_5-C_6烷基和C_6烷基。虽然应当理解,取代附接在任何可用的原子上以产生稳定的化合物,但是当任选地经取代的烷基是部分的R基团(如-OR(例如,烷氧基)、-SR(例如,硫代烷基)、-NHR(例如,烷基氨基)、-C(O)NHR等)时,烷基R基团的取代使得与部分的任何O、S或N(除了N是杂芳基环原子的情况)结合的烷基碳的取代不包括导致取代基的任何O、S或N(除了N是杂芳基环原子的情况)与结合部分的任何O、S或N的烷基碳结合的取代基。

[0018] "亚烷基"本身或作为另一个取代基的一部分意指源自具有前缀中所指示的碳原子数的烷烃的直链或支链饱和二价烃部分。例如,(即,C_1-C_6意指一至六个碳;C_1-C_6亚烷基意欲包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基、亚戊基、亚己基等)。C_{1-4}亚烷基包括亚甲基-CH_2-、亚乙基-CH_2CH_2-、亚丙基-$CH_2CH_2CH_2$-、和异亚丙基-$CH(CH_3)CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)$-、-CH_2-$(CH_2)_2CH_2$-、-CH_2-$CH(CH_3)CH_2$-、-CH_2-$C(CH_3)_2$-CH_2-$CH_2CH(CH_3)$-。典型地,烷基(或亚烷基)将具有1至24个碳原子,其中那些基团具有10个或更少、8个或更少、或6个或更少的碳原子。当不包括前缀以指示亚烷基部分中的碳原子数时,亚烷基部分或其部分将具有12个或更少的主链碳原子或8个或更少的主链碳原子、6个或更少的主链碳原子、或4个或更少的主链碳原子、或3个或更少的主链碳原子、或2个或更少的主链碳原子、或1个碳原子。

[0019] "烷氧基(Alkoxy)"或"烷氧基(alkoxyl)"是指-O-烷基,其中烷基如本文所定义。举例来说,"C_1-C_6烷氧基"是指-O-C_1-C_6烷基,其中烷基如本文所定义。虽然应当理解烷氧基上的取代附接在任何可用的原子上以产生稳定的化合物,但是烷氧基的取代使得O、S或N(除了N是杂芳基环原子的情况)不与结合烷氧基O的烷基碳结合。此外,在烷氧基被描述为另一个部分的取代基的情况下,烷氧基氧不与结合另一个部分的O、S或N(除了N是杂芳基环原子的情况)或另一个部分的烯烃或炔烃碳的碳原子结合。

[0020] "氨基"或"胺"表示基团NH_2。

[0021] 除非另有说明,否则"芳基"本身或作为另一个取代基的一部分是指含有6至14个环碳原子的单环、双环或多环多不饱和芳香烃基团,其可以是单个环或稠合在一起或共价连接的多个环(多达三个环)。然而,芳基不以任何方式涵盖下文所定义的杂芳基或与下文所定义的杂芳基重叠。如果一个或多个芳基环与杂芳基环稠合,则所得环体系是杂芳基。未取代的芳基的非限制性例子包括苯基、1-萘基和2-萘基。术语"亚芳基"是指二价芳基,其中

所述芳基是如本文所定义的。

[0022] 除非另有说明,否则“环烷基”或“碳环”或“碳环的”本身或作为另一个取代基的一部分是指饱和或部分不饱和的非芳香单环、桥环、螺环、稠环(例如,二环或三环碳环体系)或立方烷,其具有前缀中指示的碳原子数,或者如果未指定,则每个环具有3-6、4-6以及5-6个环成员,如环丙基、环戊基、环已基,其中一个或两个环碳原子可以任选地被羰基替代。此外,术语环烷基旨在涵盖与芳香环(例如,芳基或杂芳基的)稠合的环体系,而不管与分子其余部分的附接点。环烷基是指具有指示数目的环原子的烃环(例如,C_{3-6}环烷基和3-6元环烷基二者意指三至六个环碳原子)。术语“环烯基”是指具有至少一个不饱和单元的环烷基。环烷基或环烯基的取代基可以在环烷基或环烯基的附接点处,以形成季碳中心(quaternary center)。

[0023] “卤素”或“卤基”是指所有卤素,即氯(Cl)、氟(F)、溴(Br)或碘(I)。

[0024] “杂原子”意在包括氧(O)、氮(N)和硫(S)。

[0025] “杂芳基”是指含有5-9个环原子的单环或二环芳香环基团(在本公开文本中也称为5-9元杂芳基,包括含有5或6个环原子(在本公开文本中也称为5-6元杂芳基),含有一个或多个、14个、13个或12个独立地选自O、S和N的杂原子的单环芳香环基团。任何含有至少一个杂原子的芳香环或环体系都是杂芳基,而不管附接点(即通过任何一个稠环)。杂芳基还旨在包括氧化的S或N,如亚磺酰基、磺酰基和叔环氮的N-氧化物。碳或氮原子是杂芳基环结构的附接点,使得产生稳定化合物。杂芳基的例子包括但不限于吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、吲哚嗪基、苯并[b]噻吩基、喹唑啉基、嘌呤基、吲哚基、喹啉基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、噻吩基、异噁唑基、噁噻二唑基、异噻唑基、四唑基、咪唑基、三唑基、呋喃基、苯并呋喃基、吲哚基、三嗪基、喹喔啉基、噌啉基、酞嗪基、苯并三嗪基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、异苯并呋喃基、异吲哚基、吲哚嗪基、苯并三嗪基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶、苯并噻唑基(benzothiaxolyl)、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、吲唑基、蝶啶基和噻二唑基。“含氮杂芳基”是指其中至少一个环杂原子是N的杂芳基。

[0026] 术语“杂芳基烷基”是指被杂芳基取代的烷基,其中这两个术语如本文所定义。

[0027] “杂环烷基”是指含有一至五个选自N、O、S(包括S(O)和$S(O)_2$)或P(包括氧化膦)的杂原子的饱和或部分不饱和的非芳香环烷基,其中氮、硫和磷原子任选地被氧化,并且一个或多个氮原子任选地被季铵化,其余环原子是C,其中一个或两个C原子可以任选地作为羰基存在。此外,术语杂环烷基旨在涵盖不是杂芳基的任何含有至少一个杂原子的环或环体系,而不管其与分子其余部分的附接点。杂环烷基包括具有含有形式上电荷分离的芳香共振结构的环的杂环烷基(例如,N-甲基吡啶酮基)。杂环烷基可以被一个或两个氧代基团取代,并且可以包括砜和亚砜衍生物。杂环烷基可以是3至12、4至10、5至10、或5至6个环原子的单环、稠合二环或稠合多环环体系,其中一至五个环原子是选自-N=、-N-、-O-、-S-、-S(O)-或$-S(O)_2-$的杂原子,并且进一步其中一个或两个环原子任选地被-C(O)-基团替代。作为例子,4-6元杂环烷基是具有含有至少一个杂原子的4-6个环成员的杂环烷基。杂环烷基也可以是与环烷基稠合的杂环烷基环。杂环烷基的非限制性例子包括吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、吡啶酮基等。杂环烷基可以通过环碳或杂原子与分子的其余部分附接。“杂环烯基”是指具有至少一个不饱和单元的杂环烷基。杂环烷基或杂环烯基的取代基可以在杂环烷基或

杂环烯基的附接点处,以形成季碳中心。

[0028] 术语“杂环烷基烷基”是指被杂环烷基取代的烷基。例子包括但不限于氮杂环丁烷基甲基、吗啉基甲基等。

[0029] “羟基(hydroxyl)”或“羟基(hydroxy)”是指基团OH。术语“羟基烷基”或“羟基亚烷基”分别是指被1-5个羟基取代的如本文所定义的烷基或亚烷基。

[0030] 如贯穿本公开文本使用的“任选的取代基”或“任选地经取代的”意指化合物上的取代可以发生或可以不发生,并且该描述包括取代发生的情况和取代不发生的情况。例如,短语“任选地被1-3个T^1基团取代”意指T^1基团可以存在但不是必须存在。在本公开文本中假定化合物上的任选的取代以导致稳定化合物的方式发生。

[0031] 如本文关于本公开文本的化合物所使用的,术语“合成”和类似术语意指从一种或多种前体材料化学合成。

[0032] 如本文所用,术语“组合物”是指适于出于治疗目的而施用于预期动物受试者的配制品,该配制品含有至少一种药学活性化合物和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0033] 术语“药学上可接受的”指示,考虑到待治疗的疾病或病症和相应的施用途径,指示的材料不具有导致合理谨慎的医学从业者避免向患者施用该材料的特性。例如,通常要求这种材料基本上是无菌的,例如对于可注射的材料。

[0034] “药学上可接受的盐”是指对于施用于患者(如哺乳动物)而言可接受的盐(例如,对于给定给药方案具有可接受的哺乳动物安全性的盐)。考虑的药学上可接受的盐形式包括而不限于单、双、三、四等。药学上可接受的盐在其施用的量和浓度下是无毒的。此类盐的制备可以通过改变化合物的物理特征而不妨碍化合物发挥其生理作用来促进药理学用途。物理特性的有用改变包括降低熔点以促进透粘膜施用以及增加溶解度以促进施用更高浓度的药物。此类盐可以源自药学上可接受的无机碱或有机碱以及源自药学上可接受的无机酸或有机酸,这取决于在本文所述的化合物上发现的特定取代基。

[0035] 可以通过标准技术制备药学上可接受的盐。例如,化合物的游离碱形式可以溶解在合适的溶剂(如含有合适的酸的水溶液或水-醇溶液)中,然后通过蒸发溶液来分离。在另一个例子中,可以通过使游离碱和酸在有机溶剂中反应来制备盐。

[0036] 当本公开文本的化合物含有相对酸性的官能团时,可以通过使此类化合物的中性形式与足量的所需碱(即,伯胺、仲胺、叔胺、季胺或环胺;碱金属氢氧化物;碱土金属氢氧化物等)纯净地或在合适的惰性溶剂中接触来获得碱加成盐。所需酸可以是例如吡喃糖苷酸(pyranosidyl acid)(如葡糖醛酸或半乳糖醛酸)、α-羟基酸(如柠檬酸或酒石酸)、氨基酸(如天冬氨酸或谷氨酸)、芳香酸(如苯甲酸或肉桂酸)、磺酸(如对甲苯磺酸或乙磺酸)等。在一些实施方案中,盐可以源自药学上可接受的酸,如乙酸、三氟乙酸、丙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、乙醇酸、葡糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、草酸、甲磺酸、粘酸、萘磺酸、烟酸、硝酸、帕莫酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、氨基磺酸、氢碘酸、碳酸、酒石酸、对甲苯磺酸、丙酮酸、天冬氨酸、苯甲酸、肉桂酸、氨茴酸、甲磺酸、水杨酸、对羟基苯甲酸、苯乙酸、扑酸(帕莫酸)、乙磺酸、苯磺酸、2-羟基乙磺酸、对氨基苯磺酸、硬脂酸、环己基氨基磺酸(cyclohexylsulfamic acid)、环己基氨基磺酸(cyclohexylaminosulfonic acid)、奎宁酸、海藻酸、羟基丁酸、半乳糖二酸和半乳糖醛酸等。

[0037] 还包括氨基酸的盐(如精氨酸盐等)和有机酸(像葡糖醛酸或半乳糖醛酸等)的盐(参见例如,Berge,S.M.等人,“Pharmaceutical Salts,”J.Pharmaceutical Science,1977,66:1-19)。本公开文本的某些特定化合物同时含有碱性和酸性官能度,从而允许所述化合物转化为碱加成盐或酸加成盐。

[0038] 化合物的中性形式可以通过以下方式再生:使盐与碱或酸接触并且以常规方式分离母体化合物。所述化合物的母体形式在某些物理特性上与各种盐形式不同,诸如在极性溶剂中的溶解度,但是在其他方面为了本公开文本的目的,所述盐与所述化合物的母体形式等同。

[0039] 不同化合物的药学上可接受的盐可以作为复合物存在。复合物的例子包括8-氯茶碱复合物(类似于例如茶苯海明:苯海拉明8-氯茶碱(1:1)复合物;晕海宁)和各种环糊精包合物。

[0040] 如本文单独或作为基团的一部分使用的术语“氘代”意指取代的氘原子。如本文单独或作为基团的一部分使用的术语“氘代类似物”意指替代氢的取代的氘原子。本公开文本的氘代类似物可以是完全或部分氘取代的衍生物。在一些实施方案中,本公开文本的氘取代的衍生物具有完全或部分氘取代的烷基、芳基或杂芳基。

[0041] 本公开文本还包括同位素标记的本公开文本的化合物,其与本文所述的化合物相同,不同之处在于一个或多个原子被原子质量或质量数不同于在自然界中通常发现的原子质量或质量数的原子替代。本公开文本的化合物的所有同位素变体(无论是否具有放射性)均旨在包括在本公开文本的范围内。可以掺入本公开文本的化合物的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,如但不限于^{2}H(氘,D)、^{3}H(氚)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}F、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl和^{125}I。除非另有说明,否则当位置被具体指定为“H”或“氢”时,该位置应理解为具有其天然丰度同位素组成的氢或其同位素(氘(D)或氚(^{3}H))。某些同位素标记的本公开文本的化合物(例如,用^{3}H和^{14}C标记的化合物)可用于化合物和/或底物组织分布测定。氚化的(即^{3}H)和碳-14(即^{14}C)以及氟-18(^{18}F)同位素因其易于制备和可检测性而有用。此外,用较重的同位素(例如氘,即^{2}H)取代可以提供某些治疗优势,这是由于其具有更高的代谢稳定性(例如,体内半衰期延长或剂量需求减少),并且因此在某些情况下可能是优选的。同位素标记的本公开文本的化合物通常可以通过类似于下文方案和实施例中描述的那些的程序,通过用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。

[0042] “前药”意指当将这种前药施用于受试者时,在体内释放根据式(I)的活性母体药物的任何化合物。通过以如下方式修饰式(I)的化合物中存在的官能团制备式(I)的化合物的前药:以常规操作或使得修饰可能会被体内切割以释放母体化合物的体内方式。前药可以在单个步骤中从前药形式变为活性形式,或者可以具有一种或多种本身可以具有活性或可以是无活性的中间体形式。一些前药被酶促激活以产生活性化合物,或在进一步的化学反应后产生活性化合物的化合物。前药包括式(I)的化合物,其中式(I)的化合物中的羟基、氨基、羧基或巯基键合至任何基团,其可以在体内切割以分别再生游离羟基、氨基或巯基。前药的例子包括但不限于式(I)的化合物中的羟基官能团的酯(例如,乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物)、酰胺、胍、氨基甲酸酯(例如,N,N-二甲基氨基羰基)等。前药的其他例子包括而不限于活性化合物的碳酸盐、酰脲、溶剂化物或水合物。前药的制备、选择和用途论述于以下文献中:T.Higuchi和V.Stella,“Pro-drugs as Novel Delivery Systems,”

A.C.S.Symposium Series的第14卷;“Design of Prodrugs,”编辑H.Bundgaard,Elsevier,1985;和Bioreversible Carriers in Drug Design,编辑Edward B.Roche,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987,将每一篇文献均通过引用以其整体并入。

[0043] 如The Practice of Medicinal Chemistry,第31-32章(编辑Wermuth,Academic Press,San Diego,CA,2001)中所述,前药在概念上可以分为两个非排他性类别,即生物前体前药和载体前药。通常,生物前体药物是与对应的活性药物化合物相比无活性或具有低活性、含有一个或多个保护基团并通过代谢或溶剂分解转化为活性形式的化合物。活性药物形式和任何释放的代谢产物二者应具有可接受的低毒性。典型地,活性药物化合物的形成涉及以下类型之一的代谢过程或反应:

(1)氧化反应:氧化反应例如而不限于诸如以下的反应:醇、羰基和酸官能团的氧化,脂族碳的羟基化,脂环碳原子的羟基化,芳香碳原子的氧化,碳-碳双键的氧化,含氮官能团的氧化,硅、磷、砷和硫的氧化,氧化N-脱烷基化,氧化O-和S-脱烷基化,氧化脱氨以及其他氧化反应。

(2)还原反应:还原反应例如而不限于诸如以下的反应:羰基官能团的还原、醇官能团和碳-碳双键的还原、含氮官能团的还原和其他还原反应。

(3)不改变氧化状态的反应:不改变氧化状态的反应例如而不限于诸如以下的反应:酯和醚的水解、碳-氮单键的水解切割、非芳香杂环的水解切割、在多个键处的水合和脱水、由脱水反应导致的新的原子连接、水解脱卤、卤化氢分子的去除和其他此类反应。

[0044] 载体前药是含有例如改善摄取和/或局部递送至一个或多个作用位点的转运部分的药物化合物。理想地,对于这种载体前药,药物部分与转运部分之间的连接是共价键,前药是无活性的或活性低于药物化合物,前药和任何释放转运部分是可接受地无毒性的。对于其中转运部分旨在增强摄取的前药,典型地转运部分的释放应该是快速的。在其他情况下,期望利用提供缓慢释放的部分,例如某些聚合物或其他部分(如环糊精)。(参见例如,Cheng等人,美国专利公开号2004/0077595,将文献通过引用并入本文。)此类载体前药对于口服施用的药物通常是有利的。载体前药可以例如用于改善以下特性中的一种或多种:增加的亲脂性、增加的药理效应持续时间、增加的位点特异性、降低的毒性和不良反应和/或药物配制品(例如,稳定性、水溶性、不良的感官或生理化学特性的抑制)的改善。例如,可以通过羟基与亲脂性羧酸的酯化或羧酸基团与醇(例如,脂族醇)的酯化来增加亲脂性。

[0045] 术语“载体”还意在包括微球体、脂质体、胶束、纳米颗粒(天然配备的纳米载体,例如外体)等。已知外体可以是高度有效的药物载体,并且存在可以将药物装载到外体中的各种方式,包括在J Control Release.2015年12月10日;219:396-405中描述的那些技术,将文献的内容通过引用以其整体并入。

[0046] 代谢物(例如,活性代谢物)与如上所述的前药(例如,生物前体前药)重叠。因此,此类代谢物是药理活性化合物或进一步代谢为药理活性化合物的化合物,该药理活性化合物是由受试者体内的代谢过程产生的衍生物。其中,活性代谢物是此类药理活性衍生化合物。对于前药,前药化合物通常是无活性的或具有比代谢产物低的活性。对于活性代谢物,母体化合物可以是活性化合物或可以是无活性前药。

[0047] 可以使用本领域已知的常规技术鉴定前药和活性代谢物。参见例如,Bertolini等

人,1997,J.Med.Chem.,40:2011-2016;Shan等人,1997,J Pharm Sci 86(7):756-757;Bagshawe,1995,Drug Dev.Res.,34:220-230。

[0048] “互变异构体”意指通过如下现象产生的化合物,在该现象中,分子的一个原子的质子迁移到另一个原子上。参见Jerry March,Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms and Structures,第四版,John Wiley&Sons,第69-74页(1992)。互变异构体还指两种或更多种结构异构体之一,所述结构异构体平衡存在且易于从一种异构形式转化为另一种。例子包括酮-烯醇互变异构体(如丙酮/丙-2-醇、亚胺-烯胺互变异构体等)、环-链互变异构体(如葡萄糖/2,3,4,5,6-五羟基-己醛等)、含有-N=C(H)-NH-环原子排列的杂芳基的互变异构形式(如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑和四唑)。在化合物含有例如酮基或肟基或芳香部分的情况下,可发生互变异构现象(“互变异构”)。本文所述的化合物可具有一个或多个互变异构体并且因此包括多个异构体。本领域普通技术人员会认识到其他互变异构环原子排列是可能的。这些化合物的所有此类异构形式明确地包括在本公开文本中。

[0049] “异构体”意指具有相同分子式但其原子键合的性质或序列或其原子在空间中的排列不同的化合物。它们的原子在空间上的排列不同的异构体称为“立体异构体”。“立体异构体(Stereoisomer和stereoisomers)”是指这样的化合物,例如如果化合物具有一个或多个不对称中心或含不对称取代的双键并且因此可以作为单独的立体异构体或作为混合物产生则所述化合物以不同立体异构形式存在。立体异构体包括对映异构体和非对映异构体。彼此不互为镜像的立体异构体称为“非对映异构体”,并且作为彼此不可重叠的镜像的立体异构体称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心(例如,原子,如键合至四个不同基团的碳)时,可能存在对映异构体对。对映异构体可以由其不对称中心的绝对构型表征,并且通过卡恩和普雷洛格的R-和S-顺序规则描述,或通过其中分子使偏振光平面旋转并且被指定为右旋或左旋(即分别为(+)或(-)-异构体)的方式描述。手性化合物可以作为单独的对映异构体或其混合物存在。含有相同比例的对映异构体的混合物称为“外消旋混合物”。作为另一个例子,立体异构体包括几何异构体,如双键的相邻碳上的取代基的顺式或反式取向。除非另有说明,否则该描述旨在包括单独的立体异构体以及混合物。立体化学的确定方法和立体异构体的分离方法是本领域中熟知的(参见Advanced Organic Chemistry,第6版J.March,John Wiley and Sons,New York,2007的第4章的讨论),其不同之处在于一个或多个立体中心的手性。

[0050] 在使用、测试或筛选作为或可以作为调节剂的化合物的上下文中,术语“接触”意指使一种或多种化合物足够接近特定分子、复合物、细胞、组织、生物体、或其他指定材料,以使得化合物与其他指定材料之间可能发生潜在的结合相互作用和/或化学反应。

[0051] “测定”意指产生实验条件和收集关于暴露于特定实验条件的特定结果的数据。例如,可以基于酶作用于可检测底物的能力来测定酶。可以基于化合物结合一种或多种特定靶分子的能力来测定化合物。

[0052] 如本文所用,术语“配体”和“调节剂”等效地用于指改变(即,增加或降低)靶生物分子(例如,酶,如本文所述的那些酶)的活性的化合物。通常,配体或调节剂将是小分子,其中“小分子”是指分子量为1500道尔顿或更小、1000道尔顿或更小、800道尔顿或更小或600道尔顿或更小的化合物。因此,“改进的配体”是具有比参考化合物更好的药理学和/或药代动力学特性的配体,其中“更好”可以由相关领域技术人员针对特定生物系统或治疗用途来

定义。

[0053] 关于靶标与潜在结合化合物之间的相互作用的术语“结合”指示潜在结合化合物与靶标缔合的程度与通常与蛋白质的缔合(即非特异性结合)相比是在统计学上显著的。因此,术语“结合化合物”是指与靶分子具有统计学上显著缔合的化合物。在一些实施方案中,结合化合物以以下的解离常数(K_D)与指定靶标相互作用:10mM或更小、1,000μM或更小、100μM或更小、10μM或更小、1μM或更小、1,000nM或更小、100nM或更小、10nM或更小、或1nM或更小。在化合物结合靶标的上下文中,术语“更大的亲和力”和“选择性”指示化合物比参考化合物或比在参考条件下的相同化合物更紧密地结合(即具有更低解离常数)。在一些实施方案中,更大的亲和力是至少2、3、4、5、8、10、50、100、200、400、500、1000或10,000倍的亲和力。

[0054] 术语“调节(modulate)”、“调节(modulation)”等是指化合物增加或减少靶标的功能和/或表达(如YAP与TEAD之间的相互作用)的能力,其中这种功能可以包括转录调节活性和/或结合。调节可以在体外或体内发生。如本文所述,调节包括直接或间接抑制、拮抗、部分拮抗、激活、激动或部分激动与YAP/TEAD相关的功能或特征,和/或直接或间接上调或下调YAP/TEAD的表达。在另一个实施方案中,调节是直接的。抑制剂或拮抗剂是例如结合、部分或完全阻断刺激、降低、预防、抑制、延迟激活、灭活、脱敏或下调信号转导的化合物。激活剂或激动剂是例如结合、刺激、增加、打开、激活、促进、增强激活、激活、敏化或上调信号转导的化合物。

[0055] 如本文所用,术语“治疗(treat/treating)”、“疗法(therapy、therapies)”和类似术语是指以有效抑制YAP/TEAD的量施用材料(例如,如本文所述的任何一种或多种化合物)。在其他实施方案中,术语“治疗(treat、treating)”、“疗法(therapy、therapies)”和类似术语是指以有效预防、缓解、或改善疾病或病症的一种或多种症状(即适应证)和/或延长所治疗的受试者的存活期的量施用材料(例如,如本文所述的任何一种或多种化合物)。

[0056] 如本文所用,术语“预防(prevent、preventing、prevention)”及其语法变体是指部分或完全延迟或排除疾病、障碍或病症和/或其一种或多种伴随症状的发作或复发或者阻止受试者患上或再次患上障碍或病症或者降低受试者患上或再次患上障碍或病症或其一种或多种伴随症状的风险的方法。

[0057] 如本文所用,术语“受试者”、“动物受试者”等是指活的生物体,包括但不限于人和非人脊椎动物,例如任何哺乳动物(如人、其他灵长类动物、运动动物和具有商业利益的动物(如牛、马、绵羊或猪、啮齿动物或宠物如狗和猫))。

[0058] “单位剂型”是指旨在单次施用以治疗遭受疾病或医学病症的受试者的组合物。每个单位剂型典型地包含本公开文本的每种活性成分加上药学上可接受的赋形剂。单位剂型的例子是单独的片剂、单独的胶囊、散装粉末、液体溶液、软膏、乳膏、滴眼剂、栓剂、乳剂或混悬剂。疾病或病症的治疗可能需要定期施用单位剂型,例如:一个单位剂型一天两次或更多次、每餐一个单位剂型、每四小时或其他间隔一个单位剂型、或每天仅一个单位剂型。词语“口服单位剂型”指示设计用于口服的单位剂型。

[0059] 术语“施用”是指向受试者口服施用、作为栓剂施用、局部接触、静脉内、腹膜内、肌内、病灶内、鼻内或皮下施用,或者植入缓释装置(例如,微量渗透泵)。施用通过任何途径进行,包括肠胃外和经粘膜(例如,经颊、舌下、经腭、经牙龈、经鼻、经阴道、经直肠或透皮)。肠

胃外施用包括例如静脉内、肌内、微动脉内、真皮内、皮下、腹膜内、心室内和颅内。其他递送方式包括但不限于使用脂质体配制品、静脉内输注、透皮贴剂等。

[0060] 在本发明的上下文中,术语“治疗有效的”或“有效量”指示化合物或材料或化合物或材料的量在施用时足以或有效地预防、缓解或改善所治疗的疾病、障碍或医学病症的一种或多种症状和/或延长所治疗受试者的存活期。“治疗有效量”将根据化合物、疾病、障碍或病症及其严重程度和待治疗的哺乳动物的年龄、体重等而变化。一般而言,指示在约0.1至约10g/kg受试者体重的日剂量下,在受试者中获得令人满意的结果。在一些实施方案中,日剂量范围为约0.10至10.0mg/kg体重、约1.0至3.0mg/kg体重、约3至10mg/kg体重、约3至150mg/kg体重、约3至100mg/kg体重、约10至100mg/kg体重、约10至150mg/kg体重、或约150至1000mg/kg体重。可以例如以每天最多四次的分开的剂量或以缓释形式方便地施用该剂量。

[0061] 如本文所用,术语“YAP/TEAD介导的疾病或病症”(其也意在意指“YAP或TEAD介导的疾病或病症”或“YAP和/或TEAD介导的疾病或病症”)是指这样的疾病或病症,其中YAP/TEAD的生物学功能影响疾病或病症的发展和/或进程和/或其中YAP/TEAD的相互作用(如YAP/TEAD介导的转录)的调节改变发展、进程和/或症状。YAP/TEAD介导的疾病或病症包括这样的疾病或病症,YAP/TEAD相互作用的破坏(例如,通过TEAD抑制)和/或YAP/TEAD介导的转录的抑制提供针对所述疾病或病症的治疗益处,例如,其中用YAP/TEAD抑制剂(包括本文所述的化合物)治疗为遭受疾病或病症或处于疾病或病症的风险中的受试者提供治疗益处。YAP/TEAD介导的疾病或病症旨在包括具有YAP/TEAD中的功能丧失突变的癌症,或其中存在YAP/TEAD激活的癌症。YAP/TEAD介导的疾病或病症还旨在包括各种人癌症,包括结肠、肺、胰腺和卵巢的癌症,以及与肿瘤心血管形成和侵袭性相关的疾病或病症。

[0062] 此外,在化合物与生物分子靶标结合的上下文中,术语“更大的特异性”指示化合物与指定靶标的结合程度大于与在相关结合条件下可能存在的另一种生物分子或多种生物分子的结合程度,其中与此类其他生物分子的结合产生与结合指定靶标不同的生物活性。典型地,特异性参考一组有限的其他生物分子,例如在YAP或TEAD的情况下。在特定实施方案中,更大的特异性是至少2、3、4、5、8、10、50、100、200、400、500或1000倍的特异性。

[0063] 如本文关于结合化合物或配体所使用的,术语“对YAP/TEAD具有特异性的”和类似含义的术语意指特定化合物与YAP或TEAD的结合程度在统计学上比与可能存在于特定样品中的其他表观遗传靶标的结合程度更大。此外,在指示除结合之外的生物活性的情况下,术语“对YAP或TEAD具有特异性的”指示特定化合物具有与结合YAP或TEAD相关的比其他酶更大的生物效应(例如,酶活性抑制)。

[0064] 术语“一线癌症疗法”是指作为初始方案施用于受试者以减少癌细胞数量的疗法。一线疗法也称为诱导疗法、初级疗法和初级治疗。一线疗法可以与一种或多种药剂组合施用。目前接受的用于某些疾病的一线治疗方法的总结可以在针对此类疾病的NCI指南中找到。

[0065] 术语“二线癌症疗法”是指施用于对一线疗法无反应(即通常施用一线疗法或在缓解后癌症复发)的受试者的癌症治疗。在某些实施方案中,可以施用的二线疗法包括重复初始成功的癌症疗法,其可以是在“一线癌症疗法”下描述的任何治疗。目前接受的用于某些疾病的二线治疗方法的总结描述于针对此类疾病的NCI指南中。

[0066] 术语“难治的”是指其中受试者对癌症疗法或治疗无反应或以其他方式耐药。所述癌症疗法可以是一线、二线或任何随后施用的治疗。在某些实施方案中,难治是指受试者在两次诱导尝试后未能实现完全缓解的病症。受试者可能由于癌细胞对特定疗法的内在耐药性而难治,或者受试者可能由于在特定疗法的过程期间发展的获得性耐药性而难治。

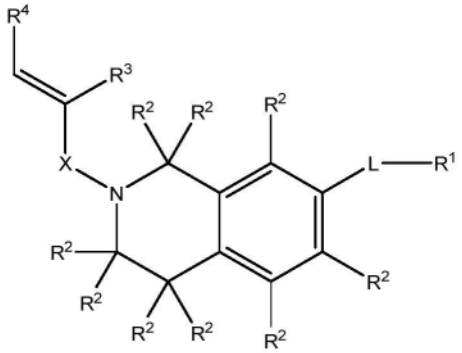
[0067] 此外,如本文所使用的缩写具有如下各自的含义:

ºC	摄氏度
AcOH	乙酸
BOC	叔丁氧基羰基
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砜
EtOAc	乙酸乙酯
ESI	电喷雾电离
HPLC	高效液相色谱法
IC_{50}	半数最小（50%）抑制浓度
LCMS	液相色谱质谱法
[M+H+]+或(MH)+	质量峰加氢
[M-H-]-或(MH)-	质量峰减氢
Me	甲基
MeOH	甲醇
MS	质谱法
N	正常
PMB	(4-甲氧基苯基)甲胺或对甲氧基苄基

RP	反相
RT	室温
TLC	薄层色谱法
THF	四氢呋喃
XantPhos	4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨

II.化合物

[0068] 本公开文本的实施方案1涉及具有式(I)的化合物:



(I)

或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或氘代类似物,其中:

R^1是苯基、杂芳基、环烷基或杂环烷基,其中R^1被0-1个G^1基团和0-4个G^2基团取代;

X是-C(O)-或-$S(O)_2$-;

G^1是-$S(O)_2$烷基、任选地被一个或多个R^5取代的环烷基或任选地被一个或多个R^5

取代的苯基;

每个G^2独立地选自卤素、OH、CN、任选地被一个或多个R^5取代的烷基、任选地被一个或多个R^5取代的烷氧基;

每个R^2独立地是H、卤素、-C(O)O-烷基或任选地被1-3个卤素取代的C_1-C_3烷基,或者两个R^2基团连同其所附接的碳一起可以形成-CO-,条件是不多于一个R^2是-C(O)O-烷基;

L是-O-、-OC$(R^8)_2$-、-N(R^6)-、-N(R^6)-C$(R^8)_2$-、-[C$(R^8)_2$]$_{1-2}$-、-C$(R^8)_2$O-或-C$(R^8)_2$-N(R^6)-;

R^3是H、卤素、烷基、羟基烷基或卤代烷基;

R^4是H、卤素、烷基、羟基烷基、杂环烷基烷基、杂芳基烷基或-烷基-N$(R^6)_2$,其中每个烷基、羟基烷基、杂环烷基烷基、杂芳基烷基、-烷基-N$(R^6)_2$任选地被1-3个R^7取代;

每个R^5独立地是卤素或OH;

每个R^6独立地是H或任选地被一个或多个R^5取代的烷基;

每个R^7独立地是烷基、烷氧基、羟基烷基、卤素或羟基;并且

每个R^8独立地是H、卤素、或任选地被一个或多个R^5取代的烷基。

[0069] 本公开文本的实施方案2涉及根据实施方案1所述的化合物,其中:

R^1是苯基、5-6元杂芳基、C_4-C_{10}环烷基或5-6元杂环烷基,

其中R^1是经取代的0-4个G^2基团,

每个G^2独立地选自卤素、OH、CN、任选地被1-3个R^5取代的C_1-C_6烷基、任选地被1-3个R^5取代的C_1-C_6烷氧基;

每个R^2独立地是H、卤素或CH_3;

R^3是H、卤素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3羟基烷基或C_1-C_3卤代烷基;

L是-O-、-OCH_2-、-N(H)-、-N(CH_3)-、-N(H)-C$(R^8)_2$-、-[$(CR^8)_2$]$_{1-2}$-、-C$(R^8)_2$O-或-C$(R^8)_2$-N(H);

R^4是H、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6羟基烷基、4-6元杂环烷基烷基、5-6元杂芳基烷基或-C_1-C_6烷基-N$(R^6)_2$,其中每个C_1-C_6烷基、C_1-C_6羟基烷基、4-6元杂环烷基烷基、5-6元杂芳基烷基或-烷基-N$(R^6)_2$任选地被1-3个R^7取代;

每个R^5独立地是卤素、C_1-C_3卤代烷基或OH;

每个R^6独立地是H或任选地被1-3个R^5取代的C_1-C_6烷基;

每个R^7独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6羟基烷基、卤素或羟基;并且

每个R^8独立地是H、卤素或任选地被1-3个R^5取代的C_1-C_6烷基。

[0070] 本公开文本的实施方案3涉及根据实施方案2所述的化合物,其中:

R^1是苯基、5-6元杂芳基、C_4-C_{10}环烷基或5-6元杂环烷基,其中R^1是经取代的0-3个G^2基团,

每个G^2独立地选自Cl、F、OH、CN、任选地被1-3个R^5取代的C_1-C_4烷基、任选地被1-3个R^5取代的C_1-C_4烷氧基;

每个R^2独立地是H、Cl、F或CH_3;

R^3是H、Cl、F、C_1-C_2烷基、C_1-C_2羟基烷基或C_1-C_2卤代烷基;

L是-O-、-OCH_2-、-N(H)-或N(H)C$(H)_2$;

R^4是H、F、Cl、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、4-6元杂环烷基烷基、5-6元杂芳基烷基或-

C_1-C_4烷基-N(R^6)$_2$,其中每个C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、4-6元杂环烷基烷基、5-6元杂芳基烷基或-C_1-C_4烷基-N(R^6)$_2$任选地被1-3个R^7取代;

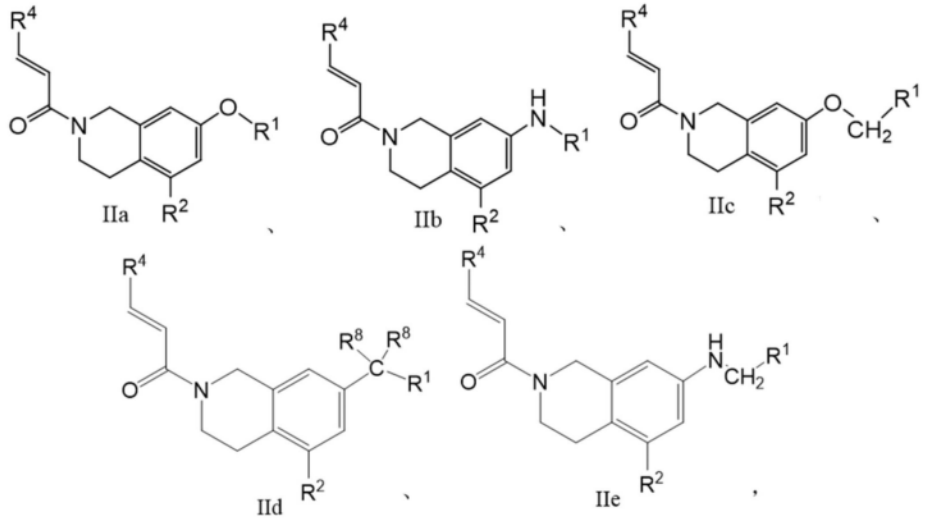
每个R^5独立地是Cl、F或OH;

每个R^6独立地是H或任选地被1-3个R^5取代的C_1-C_4烷基;

每个R^7独立地是C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4羟基烷基、Cl、F或羟基;并且

每个R^8独立地是H、卤素或任选地被1-3个R^5取代的C_1-C_4烷基。

[0071] 本公开文本的实施方案4涉及根据实施方案1所述的化合物,其具有下式之一:



或式IIa、IIb、IIc、IId或IIe中任一个的药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或氘代类似物。

[0072] 本公开文本的实施方案5涉及根据实施方案4所述的化合物,其中:

R^1是苯基、5-6元杂芳基、C_4-C_{10}环烷基或5-6元杂环烷基,其中R^1是经取代的0-4个G^2基团,

每个G^2独立地选自卤素、OH、CN、任选地被一个或多个R^5取代的C_1-C_6烷基、任选地被1-3个R^5取代的C_1-C_6烷氧基;

R^2是H、卤素或CH_3;

R^4是H、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6羟基烷基、4-6元杂环烷基烷基、5-6元杂芳基烷基或-C_1-C_6烷基-N(R^6)$_2$,其中每个C_1-C_6烷基、C_1-C_6羟基烷基、4-6元杂环烷基烷基、5-6元杂芳基烷基或-烷基-N(R^6)$_2$任选地被1-3个R^7取代;

每个R^5独立地是卤素、C_1-C_3卤代烷基或OH;

每个R^6独立地是H或任选地被1-3个R^5取代的C_1-C_6烷基;

每个R^7独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6羟基烷基、卤素或羟基;并且

每个R^8独立地是H、卤素或任选地被1-3个R^5取代的C_1-C_6烷基。

[0073] 本公开文本的实施方案6涉及根据实施方案5所述的化合物,其中:

R^1是苯基、5-6元杂芳基、C_4-C_{10}环烷基或5-6元杂环烷基,其中R^1是经取代的0-3个G^2基团,

每个G^2独立地选自Cl、F、OH、CN、任选地被一个或多个R^5取代的C_1-C_4烷基、任选地被1-3个R^5取代的C_1-C_4烷氧基;

R^2是H、Cl、F或CH_3;

R^4是H、F、Cl、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、4-6元杂环烷基烷基、5-6元杂芳基烷基或-C_1-C_4烷基-N(R^6)$_2$，其中每个C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、4-6元杂环烷基烷基、5-6元杂芳基烷基或-C_1-C_4烷基-N(R^6)$_2$任选地被1-3个R^7取代；

每个R^5独立地是Cl、F或OH；

每个R^6独立地是H或任选地被1-3个R^5取代的C_1-C_4烷基；

每个R^7独立地是C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4羟基烷基、Cl、F或羟基；并且

每个R^8独立地是H、卤素或任选地被1-3个R^5取代的C_1-C_4烷基。

[0074] 本公开文本的实施方案7涉及根据实施方案6所述的化合物，其中R^1是被1-3个独立地选自Cl、F、CF_3和CN的基团取代的苯基或吡啶基。

[0075] 本公开文本的实施方案8涉及根据实施方案7所述的化合物，其中R^1是苯基或吡啶基，其中苯基或吡啶基被1个CF_3取代并且任选地被1-2个F取代。

[0076] 本公开文本的实施方案9涉及根据前述实施方案中任一项所述的化合物的甲酸盐。

[0077] 本公开文本的实施方案10涉及选自表1的根据实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0078] 参考通式和具体化合物二者描述本文考虑的化合物。此外，本文所述的化合物可以以多种不同形式或衍生物存在，所有形式或衍生物均在本公开文本的范围内。这些包括例如互变异构体、立体异构体、外消旋混合物、区域异构体、盐、前药(例如，羧酸酯)和活性代谢物。

[0079] 应当理解，一些化合物可能展现出互变异构。在这种情况下，本文提供的式仅明确描绘一种可能的互变异构形式。因此，应当理解，本文提供的式旨在表示所描绘的化合物的任何互变异构形式，并且不仅限于由式的附图描绘的具体互变异构形式。

[0080] 同样地，根据本公开文本所述的一些化合物可以作为如本文所定义的立体异构体存在。所有此类单一立体异构体、外消旋物及其混合物旨在处于本公开文本的范围内。除非相反地说明，否则所有此类立体异构形式都包括在本文提供的式中。

[0081] 在一些实施方案中，本公开文本的手性化合物呈如下形式，该形式含有至少80％的单一异构体(60％对映异构体过量(“e.e.”)或非对映异构体过量(“d.e.”))或至少85％(70％e.e.或d.e.)、90％(80％e.e.或d.e.)、95％(90％e.e.或d.e.)、97.5％(95％e.e.或d.e.)或99％(98％e.e.或d.e.)。如本领域技术人员通常理解的，具有一个手性中心的光学纯化合物是基本上由两种可能的对映异构体之一组成(即，是对映异构体纯的)的化合物，并且具有多于一个手性中心的光学纯化合物是既非对映异构体纯又对映异构体纯的化合物。在一些实施方案中，化合物以光学纯的形式存在。

[0082] 对于其中合成涉及在双键(特别是碳-碳双键)处添加单个基团的化合物，添加可以发生在双键连接的原子中的任一者处。对于此类化合物，本公开文本包括两种此类区域异构体。

[0083] 除了本文所述的式和化合物，本公开文本还包括前药(通常是药学上可接受的前药)、活性代谢衍生物(活性代谢物)及其药学上可接受的盐。

[0084] 除非相反地说明，否则本文对化合物的说明包括这种化合物的药学上可接受的盐。

[0085] 在一些实施方案中,本公开文本的化合物与酸或碱复合,包括碱加成盐,如铵、二乙胺、乙醇胺、乙二胺、二乙醇胺、叔丁胺、哌嗪、葡甲胺;酸加成盐,如乙酸盐、乙酰水杨酸盐、苯磺酸盐、右旋樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、甲酸盐、富马酸盐、戊二酸盐、盐酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐和甲苯磺酸盐;以及氨基酸,如丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸。在一些情况下,通过另外的处理来促进复合物的无定形形式,如通过喷雾干燥、机械化学方法(如碾压或微波辐照与酸或碱混合的母体化合物)。此类方法还可以包括添加离子和/或非离子聚合物体系,包括但不限于乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)和甲基丙烯酸共聚物(例如,Eudragit® L100-55),这进一步稳定复合物的无定形性质。此类无定形复合物提供几个优点。例如,相对于游离碱降低熔解温度有利于另外的加工(如热熔挤出),以进一步改善化合物的生物制药特性。此外,无定形复合物非常易碎,这将提供改善的压缩以便将固体装载到胶囊或片剂形式中。

III.配制品和施用

[0086] 本公开文本的实施方案11涉及一种药物组合物,所述药物组合物包含实施方案1-10中的一项或其任何子实施方案中的化合物和药学上可接受的载体。

[0087] 本公开文本的实施方案12涉及实施方案11的药物组合物,所述药物组合物进一步包含第二药剂。

[0088] 合适的剂型部分取决于用途或施用途径,例如口服、透皮、透粘膜、吸入或通过注射(肠胃外)。此类剂型应允许化合物到达靶细胞。其他因素是本领域熟知的,并且包括诸如毒性和延缓化合物或组合物发挥其作用的剂型的考虑。技术和配制品通常可见于The Science and Practice of Pharmacy,第21版,Lippincott,Williams and Wilkins,Philadelphia,PA,2005中(通过引用特此并入本文)。

[0089] 可以将本公开文本的化合物(即,实施方案1-9(包括其任何子实施方案)中所述的任何化合物)配制为药学上可接受的盐。

[0090] 载体或赋形剂可以用于产生组合物。可以选择载体或赋形剂以促进化合物的施用。载体的例子包括碳酸钙、磷酸钙、各种糖(如乳糖、葡萄糖或蔗糖)、或各种类型的淀粉、纤维素衍生物、明胶、植物油、聚乙二醇和生理上相容的溶剂。生理上相容的溶剂的例子包括注射用水(WFI)、盐水溶液和右旋糖的无菌溶液。

[0091] 可以通过不同途径施用化合物,所述途径包括静脉内、腹膜内、皮下、肌内、口服、透粘膜、直肠、透皮或吸入。在一些实施方案中,可以通过口服施用来施用化合物。对于口服施用,例如,可以将化合物配制成常规的口服剂型,如胶囊、片剂和液体制剂(如糖浆剂、酏剂和浓缩滴剂)。

[0092] 对于吸入剂,可以将本公开文本的化合物配制为干燥散剂或合适的溶液、混悬剂或气雾剂。可以用本领域已知的合适添加剂配制散剂和溶液。例如,散剂可以包括合适的粉末基底(如乳糖或淀粉),并且溶液可以包含丙二醇、无菌水、乙醇、氯化钠和其他添加剂(如酸、碱和缓冲盐)。可以通过经由喷雾、泵、喷雾器或雾化器等吸入施用此类溶液或混悬剂。本公开文本的化合物还可以与其他吸入疗法组合使用,例如皮质类固醇,如丙酸氟替卡松、二丙酸倍氯米松、曲安奈德、布地奈德和糠酸莫米松;β激动剂,如阿布叔醇、沙美特罗和福

莫特罗;抗胆碱能剂,如异丙托溴铵或噻托溴铵;血管扩张剂,如曲前列环素(treprostinal)和伊洛前列素;酶,如DNA酶;治疗性蛋白质;免疫球蛋白抗体;寡核苷酸,如单链或双链DNA或RNA,siRNA;抗生素,如妥布霉素;毒蕈碱受体拮抗剂;白三烯拮抗剂;细胞因子拮抗剂;蛋白酶抑制剂;色甘酸钠(cromolyn sodium);奈多罗米钠(nedocril sodium);以及色甘酸钠(sodium cromoglycate)。

[0093] 用于口服使用的药物制剂可以通过以下方式获得:例如,将活性化合物与固体赋形剂组合,任选地研磨所得混合物,并且如果需要,在添加合适的助剂后加工颗粒混合物以获得片剂或糖衣丸芯。合适的赋形剂特别地是填充剂,如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇;纤维素制剂,例如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠(CMC)和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP:聚维酮)。如果需要,可以添加崩解剂,如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐(如海藻酸钠)。

[0094] 糖衣丸芯提供有合适的包衣。为此目的,可以使用浓缩的糖溶液,其可以任选地含有例如阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇(PEG)和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可以将染料或色素添加到片剂或糖衣丸包衣中,用于鉴定或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0095] 可以口服使用的药物制剂包括由明胶制成的推入配合型胶囊(“软明胶胶囊”)以及由明胶和增塑剂(如甘油或山梨糖醇)制成的软密封胶囊。推入配合型胶囊可以含有与填充剂(如乳糖)、粘合剂(如淀粉)和/或润滑剂(如滑石或硬脂酸镁)以及任选地稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,活性化合物可以溶解或悬浮在合适的液体(如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇(PEG))中。此外,可以添加稳定剂。

[0096] 可替代地,可以使用注射(肠胃外施用),例如肌内、静脉内、腹膜内和/或皮下注射。对于注射,将本公开文本的化合物配制在无菌液体溶液中,如在生理上相容的缓冲液或溶液(如盐水溶液、汉克氏溶液(Hank’s solution)或林格氏溶液)中。此外,可以将化合物配制成固体形式,并在使用前立即重新溶解或悬浮。也可以生产冻干形式。

[0097] 还可以通过透粘膜、局部、透皮或吸入方式施用。对于透粘膜、局部或透皮施用,在配制品中使用适于待渗透屏障的渗透剂。此类渗透剂在本领域通常是已知的,并且例如就透粘膜施用而言,包括胆盐和夫西地酸衍生物。此外,可以使用洗涤剂以促进渗透。例如,透粘膜施用可以是通过鼻喷雾剂或栓剂(直肠或阴道)。

[0098] 通过选择本领域已知的适当载体,将本公开文本的局部组合物配制为油、乳膏、洗剂、软膏等。合适的载体包括植物油或矿物油、白矿脂(白软石蜡)、支链脂肪或油、动物脂肪和高分子量醇(大于C_{12})。在另一个实施方案中,载体是活性成分在其中是可溶的那些载体。如果需要,还可以包括乳化剂、稳定剂、保湿剂和抗氧化剂以及赋予颜色或香味的药剂。用于局部施加的乳膏由矿物油、自乳化蜂蜡和水的混合物配制,在该混合物中混合溶解在少量溶剂(例如,油)中的活性成分。另外,通过透皮方式施用可以包括透皮贴剂或敷料(如浸渍有活性成分的绷带)和任选的一种或多种本领域已知的载体或稀释剂。为了以透皮递送系统的形式施用,剂量施用在整个给药方案中当然是连续的而不是间歇的。

[0099] 可以通过考虑了诸如以下的因素的标准程序来确定待施用的各种化合物的量:化合物IC_{50}、化合物的生物半衰期、受试者的年龄、体型和体重以及所治疗的适应证。这些和其他因素的重要性是本领域普通技术人员熟知的。通常,剂量将为约0.01与50mg/kg所治疗的

受试者之间,或0.1与20mg/kg所治疗的受试者之间。可以使用多个剂量。

[0100] 本公开文本的化合物还可以与用于治疗相同疾病的其他疗法组合使用。这种组合使用包括在不同时间施用化合物和一种或多种其他治疗剂,或共施用化合物和一种或多种其他疗法。在一些实施方案中,可以通过本领域普通技术人员熟知的方法,针对一种或多种本公开文本的化合物或组合使用的其他治疗剂修改剂量,例如相对于单独使用的化合物或疗法减少给药量。

[0101] 应理解,组合使用包括与其他疗法、药物、医疗程序等一起使用,其中可以在与本公开文本的化合物不同的时间(例如在短时间内,如在几小时(例如,1、2、3、4-24小时)内,或在较长的时间(例如,1-2天、2-4天、4-7天、1-4周)内)或与本公开文本的化合物同时施用其他疗法或程序。组合使用还包括与一次或不频繁施用的疗法或医疗程序(例如,手术)以及在其他疗法或程序之前或之后短时间或较长时间内施用的本公开文本的化合物一起使用。在一些实施方案中,本公开文本提供了通过不同的施用途径或通过相同的施用途径递送的本公开文本的化合物和一种或多种其他药物治疗剂的递送。用于任何施用途径的组合使用包括在任何配制品中一起通过相同施用途径递送的本公开文本的化合物和一种或多种其他药物治疗剂的递送,该配制品包括其中两种化合物以使得该两种化合物在施用时保持其治疗活性的方式化学连接的配制品。在一方面,其他药物疗法可以与本公开文本的一种或多种化合物共施用。通过共施用的组合使用包括施用化学连接的化合物的共配制品或配制品,或在彼此的短时间内(例如,在1小时、2小时、3小时、最多24小时内)施用分开的配制品中的两种或更多种化合物(通过相同或不同的途径施用)。分开的配制品的共施用包括通过经由一个装置(例如,相同的吸入装置、相同的注射筒等)递送的共施用,或在彼此的短时间内从分开的装置施用。通过相同途径递送的本公开文本的化合物和一种或多种另外的药物疗法的共配制包括将材料制备在一起,使得可以通过一个装置施用材料,所述材料包括组合在一种配制品中的分开的化合物,或被修饰使得化合物化学连接但仍保持其生物活性的化合物。此类化学连接的化合物可以具有在体内基本上保持的连接,或者该连接可以在体内分解,从而分离两种活性组分。

IV.使用方法

疾病适应证和调节YAP/TEAD

与YAP/TEAD相关的示例性疾病

多囊肾病

[0102] YAP和TAZ显现出在多囊肾病(PKD)进展中起作用。在人PKD患者中也观察到增加的YAP表达。TAZ与多囊蛋白-2(PC2,PKD1的蛋白产物)形成复合物,从而靶向其以进行泛素化和降解。观察到TAZ敲除导致PKD,并且还导致适当纤毛发育和功能所必需的其他基因的下调,这表明YAP是PKD的潜在治疗靶标(Steven W Plouffe等人;Disease Implications of the Hippo/YAP Pathway;Trends Mol Med.2015年4月;21(4):212-222)。

神经系统变性疾病

[0103] Hippo途径组分参与神经系统疾病。例如,研究报道YAP/TAZ介导由AβPP(即被认为是阿尔茨海默病的驱动因素的淀粉样蛋白β的前体)诱导的基因转录,这表明YAP是阿尔茨海默病的潜在治疗靶标(Steven W Plouffe等人,2015)。

致心律失常性心肌病和遗传性心血管上肢畸形综合征

[0104] Hippo途径在心脏病中起作用。致心律失常性右心室心肌病(ARVC)的特征是右心室壁变薄、心律失常和纤维脂肪细胞替代心肌膜。已经显示,YAP在人ARVC心脏中被磷酸化,并且在心肌细胞中过表达组成型活性YAP突变体导致脂肪生成,进一步支持Hippo途径在ARVC中的作用,并表明YAP是ARVC的潜在治疗靶标(Steven W Plouffe等人,2015)。

肝癌

[0105] YAP频繁在肝细胞癌(HCC)中过表达,并且是维持增加的细胞增殖和肿瘤生长所必需的。此外,HCC的风险因素包括肝炎感染和对异生素的暴露,并且这些因素也与激活YAP有关。例如,乙型肝炎病毒X蛋白(HBx)通过增强YAP基因转录直接增加YAP表达。在另一个例子中,TCPOBOP是一种激活组成型雄固烷受体以增加YAP蛋白水平并诱导HCC的异生素模拟物。此外,观察到在肝脏特异性转基因模型中诱导YAP过表达引起异常肝细胞增殖和抑制的凋亡,这导致肝脏大小增加和HCC,表明YAP是HCC的潜在治疗靶标(Steven W Plouffe等人,2015)。

上皮样血管内皮瘤

[0106] 上皮样血管内皮瘤(EHE)是通常在肺、骨和皮肤中发现的血管肿瘤。已经观察到YAP/TAZ染色体易位发生在几乎所有EHE病例中,这强烈表明调节异常的YAP/TAZ融合蛋白可能充当EHE的癌症驱动因素,暗示YAP是EHE的潜在治疗靶标。(Steven W Plouffe等人,2015)。

乳腺癌

[0107] 在各种人类乳腺癌亚型中,YAP/TAZ活性与转移风险增加和存活期减少相关。TAZ在侵袭性乳腺癌细胞系和原发性乳腺癌中高度表达。此外,TAZ过表达足以诱导乳腺癌细胞系中的细胞增殖、转化。类似地,在异种移植实验中在乳腺癌细胞系中过表达YAP诱导肿瘤形成和生长,并且缺失YAP在癌基因诱导的乳腺癌模型中阻止肿瘤生长,这表明YAP是乳腺癌的潜在治疗靶标(Steven W Plouffe等人,2015)。

肺癌

[0108] YAP/TAZ二者在人的非小细胞肺癌(NSCLC)中高表达。在NSCLC细胞中敲低YAP或TAZ抑制小鼠中的增殖、侵袭和肿瘤生长。YAP的高表达与肺癌的晚期、淋巴结转移和存活期减少有关。此外,已经显示,YAP或TAZ的敲低足以减少肺癌中的细胞体外迁移和体内转移,这表明YAP是NSCLC的潜在治疗靶标(Steven W Plouffe等人,2015)。

恶性间皮瘤

[0109] 已经观察到,在恶性间皮瘤细胞中敲低YAP足以抑制细胞增殖和锚定非依赖性生长,这表明恶性间皮瘤中Hippo途径的调节异常,并且YAP是恶性间皮瘤的潜在治疗靶标(Steven W Plouffe等人,2015)。

胰腺癌

[0110] 胰腺导管腺癌(PDAC)通常具有增加的YAP表达,并且升高的YAP表达与不良预后相关。此外,已经观察到YAP敲低导致胰腺癌细胞的增殖减少和锚定非依赖性生长减少,这表明YAP可能在PDAC进展中起重要作用。还报道了在表达突变KRAS的小鼠模型中,缺失YAP足以预防PDAC(Steven W Plouffe等人,2015)。

卡波西肉瘤

[0111] YAP/TAZ在卡波西肉瘤(KS)中起主要作用。已经显示,在来自人KS患者的组织样品

中YAP/TAZ的水平升高。最近,显示KSHV编码病毒GPCR(vGPCR),从而激活YAP/TAZ,并且当YAP/TAZ耗尽时,过表达vGPCR的细胞无法在异种移植小鼠模型中生长,这表明YAP/TAZ是KSHV诱导的肿瘤发生所必需的(Steven W Plouffe等人,2015)。

葡萄膜黑色素瘤

[0112] 80%的葡萄膜黑色素瘤(UM)病例的特征是激活分别编码Gq或G11(Gq/11)的GNAQ或GNA11中的突变。已经显示,Gq/11可以激活YAP,并且用阻断YAP-TEAD相互作用的药物维替泊芬治疗UM会抑制小鼠的UM肿瘤生长(Steven W Plouffe等人,2015)。

肾细胞癌

[0113] 已表明YAP与肾细胞癌(RCC)有关。最近的报告发现RCC中YAP活性增加,并且RCC组织显示出YAP水平升高,并且在RCC细胞系中敲低YAP会阻断细胞增殖并增加细胞凋亡(Steven W Plouffe等人,2015)。

结直肠癌

[0114] 已经观察到YAP通常在结直肠癌(CRC)中过表达,并且YAP/TAZ活性与存活期减少相关。在小鼠中,在肠中诱导YAP过表达在两天后导致发育异常,但一旦诱导停止,肠就再生。此外,观察到在13周后患上腺瘤并在13个月后患上息肉的敲除小鼠中,这些表型由于缺失YAP被阻断,这表明这些病理是YAP依赖性的。此外,增加的YAP蛋白水平在人CRC肝转移中被观察到,并且与CRC复发相关(Steven W Plouffe等人,2015)。

多发性骨髓瘤

Hippo途径在调节淋巴细胞细胞凋亡中起重要作用。YAP在几种血液癌症(包括多发性骨髓瘤(MM)、淋巴瘤和白血病)中充当肿瘤抑制剂(Steven W Plouffe等人,2015)。

神经系统肿瘤

[0115] Hippo途径参与几种神经系统肿瘤。NF2中的功能丧失突变引起以YAP表达增加为特征的遗传性障碍2型神经纤维瘤病,并且NF2抑制YAP活性,并且NF2中的功能丧失突变导致YAP积累增加,因此NF2的丧失和随后的肿瘤生长可能是由于YAP活性异常所致。在中枢神经系统中,NF2表达在人恶性神经胶质瘤中也显著减少,并且NF2的表达已显示抑制人神经胶质瘤体外和体内生长。同样地,YAP在包括浸润性神经胶质瘤在内的许多人脑肿瘤中高度表达,并且YAP过表达促进胶质母细胞瘤的体外生长(Steven W Plouffe等人,2015)。

[0116] 所述方法和化合物将典型地用于人受试者的治疗。然而,它们也可以用于治疗其他动物受试者的类似或相同适应证。

[0117] 在某些实施方案中,患者为60岁或以上并且在一线癌症疗法后复发。在某些实施方案中,患者为18岁或以上并且在二线癌症疗法后复发或难治的。在某些实施方案中,患者为60岁或以上并且对于一线癌症疗法后是原发性难治的。在某些实施方案中,患者为70岁或以上并且先前未治疗。在某些实施方案中,患者为70岁或以上,并且不适合和/或不太可能受益于癌症疗法。

[0118] 在某些实施方案中,本文提供的方法中使用的治疗有效量是至少10mg/天。在某些实施方案中,治疗有效量是每天10、50、90、100、135、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1000、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2200、或2500mg。在其他实施方案中,治疗有效量是每天10、50、90、100、135、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1000、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、

2000、2200、2500、3000、3500、4000、4500、或5000mg或更多。在某些实施方案中,连续施用化合物。

[0119] 在某些实施方案中,本文提供了一种用于治疗由YAP或TEAD介导的疾病或病症的方法,所述方法通过向患有疾病或病症的哺乳动物每天施用至少10、50、90、100、135、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1000、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2200、2500、3000、3500、4000、4500、或5000mg的实施方案1-10中的一项中的化合物中描述的任何化合物,或其药学上可接受的盐、氘代类似物、互变异构体或立体异构体,并且其中空腹施用所述化合物。

[0120] 本公开文本的实施方案13涉及一种用于治疗患有由YAP/TEAD介导的疾病或病症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的实施方案1-10中的一项或其任何子实施方案中的化合物或其药学上可接受的盐、氘代类似物、互变异构体或立体异构体,或实施方案11-12中的一项中的药物组合物。

[0121] 本公开文本的实施方案14涉及一种用于治疗根据实施方案13的疾病或病症的方法,其中所述疾病或病症是癌症、神经系统变性疾病、心脏相关障碍或肾脏相关障碍。

本公开文本的实施方案15涉及一种用于治疗根据实施方案13或14的疾病或病症的方法,其中所述疾病或病症是多囊肾病、阿尔茨海默病、致心律失常性心肌病、遗传性心血管上肢畸形综合征、肝癌、上皮样血管内皮瘤、乳腺癌、肺癌、恶性间皮瘤、胰腺癌、卡波西肉瘤、葡萄膜黑色素瘤、肾细胞癌、结直肠癌、多发性骨髓瘤、2型神经纤维瘤病、神经胶质瘤或胶质母细胞瘤。

V.组合疗法

[0122] YAP/TEAD调节剂可以与另一种药理活性化合物或与两种或更多种其他药理活性化合物组合使用,特别是在癌症的治疗中组合使用。在一个实施方案中,所述组合物包括如本文所述的任何一种或多种化合物以及对相同疾病适应证治疗有效的一种或多种化合物,其中所述化合物对所述疾病适应证具有协同效应。在一个实施方案中,所述组合物包括有效治疗癌症的如本文所述的任何一种或多种化合物和有效治疗相同癌症的一种或多种其他化合物,进一步其中所述化合物在治疗所述癌症中是协同有效的。

[0123] 本公开文本的实施方案16涉及根据实施方案13-15中任一项所述的方法,所述方法进一步包括施用一种或多种另外的治疗剂。

[0124] 本公开文本的实施方案17涉及根据实施方案16所述的方法,其中所述一种或多种另外的治疗剂是以下中的一种或多种:所述一种或多种另外的治疗剂是以下中的一种或多种:i)烷基化剂,其选自阿多来新、六甲蜜胺、比折来新、白消安、卡铂、卡波醌、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、环磷酰胺、达卡巴嗪、雌莫司汀、福莫司汀、hepsulfam、异环磷酰胺、英丙舒凡、伊洛福芬、洛莫司汀、氮芥、美法仑、奥沙利铂、哌泊舒凡、司莫司汀、链脲佐菌素、替莫唑胺、噻替哌和曲奥舒凡;ii)抗生素,其选自博来霉素、更生霉素、道诺霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、美诺立尔、丝裂霉素、米托蒽醌、新制癌菌素、喷司他丁和普卡霉素;iii)抗代谢药,其选自阿扎胞苷、卡培他滨、克拉屈滨、氯法拉滨、阿糖胞苷、地西他滨、氟尿苷、氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、替加氟、吉西他滨、羟基脲、巯基嘌呤、甲氨蝶呤、奈拉滨、培美曲塞、雷替曲塞、硫鸟嘌呤和三甲曲沙;iv)免疫检查点药剂,其选自PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂和抗CTLA4抑制剂;v)激素或激素拮抗剂,其选自恩扎鲁胺、阿比特龙、阿那曲唑、雄激素、布舍瑞

林、己烯雌酚、依西美坦、氟他胺、氟维司群、戈舍瑞林、艾多昔芬、来曲唑、亮丙瑞林、甲地孕酮、雷洛昔芬、他莫昔芬和托瑞米芬;vi)紫杉烷,其选自DJ-927、多西他赛、TPI 287、紫杉醇和DHA-紫杉醇;vii)类视黄醇,其选自阿利维A酸、贝沙罗汀、芬维A胺、异维A酸和维A酸;viii)生物碱,其选自依托泊苷、高三尖杉酯碱、替尼泊苷、长春碱、长春新碱、长春地辛和长春瑞滨;ix)抗血管生成剂,其选自AE-941(GW786034,新伐司他)、ABT-510、2-甲氧基雌二醇、来那度胺和沙利度胺;x)拓扑异构酶抑制剂,其选自安吖啶、edotecarin、依喜替康、伊立替康、SN-38(7-乙基-10-羟基-喜树碱)、鲁比替康、拓扑替康和9-氨基喜树碱;xi)激酶抑制剂,其选自厄洛替尼、吉非替尼、夫拉平度、甲磺酸伊马替尼、拉帕替尼、索拉非尼、苹果酸舒尼替尼、7-羟基星形孢菌素和瓦他拉尼;xii)靶向信号转导抑制剂,其选自硼替佐米、格尔德霉素和雷帕霉素;xiii)生物反应修饰剂,其选自咪喹莫特、干扰素-α和白细胞介素-2;xiv)IDO抑制剂;xv)化学治疗剂,其选自3-AP(3-氨基-2-羧基甲醛缩氨基硫脲)、阿曲生坦、氨鲁米特、阿那格雷、天冬酰胺酶、苔藓虫素-1、西仑吉肽、伊利司莫、甲磺酸艾日布林、伊沙匹隆、氯尼达明、马索罗酚、米托胍腙、奥利默森、舒林酸、睾内酯、噻唑呋林、mTOR抑制剂、PI3K抑制剂、Cdk4抑制剂、Akt抑制剂、Hsp90抑制剂、法尼基转移酶抑制剂和芳香化酶抑制剂(阿那曲唑、来曲唑、依西美坦);xvi)BRAF抑制剂,例如维莫非尼、达拉菲尼或康奈非尼;xvii)Mek抑制剂,例如考比非尼、曲美替尼、贝美替尼或司美替尼;xviii)c-Kit突变体抑制剂;xix)EGFR抑制剂;xx)表观遗传调节剂;xxi)其他腺苷轴阻断剂,其选自CD39、CD38、A2AR和A2BR;xxii)TNFA超家族成员的激动剂;或xxiii)抗ErbB2 mAb。

[0125] 在另一个实施方案中,本公开文本提供了一种通过向受试者施用有效量的包含如本文所述的任何一种或多种化合物的组合物与有效治疗癌症的一种或多种其他疗法或医疗程序的组合来治疗有需要的受试者的癌症的方法。其他疗法或医疗程序包括合适的抗癌疗法(例如,药物疗法、疫苗疗法、基因疗法、光动力疗法)或医疗程序(例如,手术、放射治疗、热疗加热、骨髓或干细胞移植)。在一个实施方案中,所述一种或多种合适的抗癌疗法或医疗程序选自用化学治疗剂(例如,化学治疗药物)治疗、放射治疗(例如x射线、γ射线或电子、质子、中子或α粒子束)、热疗加热(例如,微波、超声、射频消融)、疫苗疗法(例如,AFP基因肝细胞癌疫苗、AFP腺病毒载体疫苗、AG-858、同种异体GM-CSF分泌乳腺癌疫苗、树突细胞肽疫苗)、基因疗法(例如,Ad5CMV-p53载体、编码MDA7的腺病毒载体、腺病毒5-肿瘤坏死因子α)、光动力疗法(例如,氨基乙酰丙酸、莫特沙芬镥(motexatin lutetium))、手术或骨髓和干细胞移植。

VI.试剂盒

[0126] 在另一方面,本公开文本提供了试剂盒,所述试剂盒包含如实施方案1-10中的一项中的任一种化合物中所述的一种或多种化合物,或其药学上可接受的盐、氘代类似物、互变异构体或立体异构体,或实施方案11-12中的一项中的药物组合物。在一些实施方案中,将所述化合物或组合物包装在例如小瓶、瓶、烧瓶中,其可以进一步包装在例如盒、封套或袋中。所述化合物或组合物可以由美国食品和药物管理局(U.S.Food and Drug Administration)或类似的管理机构批准用于施用于哺乳动物(例如,人)。所述化合物或组合物可以被批准用于施用于哺乳动物(例如,人),以用于YAP/TEAD介导的疾病或病症。本文所述的试剂盒可以包含使用的书面说明书和/或所述化合物或组合物适合或被批准施用于哺乳动物(例如,人)以用于YAP/TEAD介导的疾病或病症的其他指示。可以以单位剂量或单

剂量形式(例如,单剂量丸剂、胶囊等)包装所述化合物或组合物。

VII.结合测定

[0127] 本公开文本的方法可以涉及能够检测化合物与靶分子的结合的测定。这种结合处于统计学上显著的水平,具有至少90%的置信水平,或至少95%、97%、98%、99%或更高的置信水平,测定信号表示与靶分子的结合,即区别于背景。在一些实施方案中,将对照用于区分靶标结合与非特异性结合。指示结合的多种测定对于不同的靶标类型是已知的,并且可以用于本公开文本。

[0128] 可以通过结合化合物对靶分子活性的影响来表征结合化合物。因此,“低活性”化合物在标准条件下的抑制浓度(IC_{50})或有效浓度(EC_{50})大于1μM。“非常低的活性”是指在标准条件下IC_{50}或EC_{50}高于100μM。“极低活性”是指在标准条件下IC_{50}或EC_{50}高于1mM。“中等活性”是指在标准条件下IC_{50}或EC_{50}为200nM至1μM。“适度高活性”是指IC_{50}或EC_{50}为1nM至200nM。“高活性”是指在标准条件下IC_{50}或EC_{50}低于1nM。IC_{50}或EC_{50}被定义为相对于当不存在化合物时观察到的活性范围,所测量的靶分子(例如,酶或其他蛋白质)活性的50%活性损失或获得时的化合物浓度。可以使用本领域普通技术人员已知的方法测量活性,例如通过测量由酶促反应的发生产生的任何可检测产物或信号,或被测量的蛋白质的其他活性。

[0129] 关于结合测定的“背景信号”是指在不存在结合靶分子的测试化合物、分子支架或配体的情况下在特定测定的标准条件下记录的信号。本领域普通技术人员将认识到,可接受的方法存在并且可广泛用于确定背景信号。

[0130] “标准差”是指方差的平方根。方差是分布如何分散的量度。它被计算为每个数字相比于其平均值的平均平方偏差。例如,对于数字1、2和3,平均值是2,并且方差是:

$$\sigma^2 = \frac{(1-2)^2 + (2-2)^2 + (3-2)^2}{3} = 0.667。$$

表面等离子体共振

[0131] 可以使用表面等离子体共振(例如,用固定的结合组分包被的BIAcore®芯片(Biacore,日本))来测量结合参数。将表面等离子体共振用于表征针对靶分子的sFv或其他配体之间的反应的微观缔合和解离常数。此类方法一般描述于以下参考文献中,将这些参考文献通过引用并入本文。Vely F.等人,(2000) BIAcore® analysis to test phosphopeptide-SH2 domain interactions,Methods in Molecular Biology.121:313-21;Liparoto等人,(1999)Biosensor analysis of the interleukin-2receptor complex,Journal of Molecular Recognition.12:316-21;Lipschultz等人,(2000) Experimental design for analysis of complex kinetics using surface plasmon resonance,Methods.20(3):310-8;Malmqvist.,(1999)BIACORE:an affinity biosensor system for characterization of biomolecular interactions,Biochemical Society Transactions 27:335-40;Alfthan,(1998)Surface plasmon resonance biosensors as a tool in antibody engineering,Biosensors&Bioelectronics.13:653-63;Fivash等人,(1998)BIAcore for macromolecular interaction,Current Opinion in Biotechnology.9:97-101;Price等人;(1998)Summary report on the ISOBM TD-4 Workshop:analysis of 56 monoclonal antibodies against the MUC1 mucin.Tumour Biology 19增刊1:1-20;Malmqvist等人,(1997)Biomolecular interaction analysis:

affinity biosensor technologies for functional analysis of proteins,Current Opinion in Chemical Biology.1:378-83;O'Shannessy等人,(1996)Interpretation of deviations from pseudo-first-order kinetic behavior in the characterization of ligand binding by biosensor technology,Analytical Biochemistry.236:275-83;Malmborg等人,(1995)BIAcore as a tool in antibody engineering,Journal of Immunological Methods.183:7-13;Van Regenmortel,(1994)Use of biosensors to characterize recombinant proteins,Developments in Biological Standardization.83:143-51;以及O'Shannessy,(1994)Determination of kinetic rate and equilibrium binding constants for macromolecular interactions:a critique of the surface plasmon resonance literature,Current Opinions in Biotechnology.5:65-71。

[0132] BIAcore®使用表面等离子体共振(SPR)的光学特性来检测与位于金/玻璃传感芯片界面表面上的右旋糖酐基质(右旋糖酐生物传感器基质)结合的蛋白质浓度的变化。简言之,蛋白质以已知浓度与右旋糖酐基质共价结合,并且注射蛋白质的配体通过右旋糖酐基质。被引导到传感芯片表面的相对侧上的近红外光被反射,并且还在金膜中诱导消散波,这进而引起在被称为共振角的特定角度处的反射光的强度下降。如果(例如,通过配体与结合的蛋白质的结合)改变传感芯片表面的折射率,则共振角发生变化。可以测量此角度变化并将其表示为共振单位(RU),使得1000RU相当于1ng/mm^2的表面蛋白浓度的变化。这些变化沿传感图的y轴随着时间显示出来,该传感图描绘了任何生物反应的缔合和解离。

高通量筛选(HTS)测定

[0133] HTS典型地使用自动化测定来搜索大量化合物以获得所需活性。典型地,将HTS测定用于通过筛选作用于特定酶或分子的化学物质来发现新药。例如,如果化学物质使酶失活,则该化学物质可能被证明可以有效地防止细胞中引起疾病的过程。高通量方法使研究人员能够使用机器人处理系统和结果的自动分析非常快速地针对每个靶分子测定数千种不同的化学物质。

[0134] 如本文所用,"高通量筛选"或"HTS"是指使用机器人筛选测定快速体外筛选大量化合物(文库);通常数万至数十万化合物。超高通量筛选(uHTS)通常是指加速到每天大于100,000次测试的高通量筛选。

[0135] 为了实现高通量筛选,将样品置于多容器载体或平台上是有利的。多容器载体有助于同时测量多个化合物候选物的反应。可以将多孔微板用作载体。此类多孔微板及其在许多测定中的使用方法在本领域中是已知的并且是可商购的。

[0136] 筛选测定可以包括用于校准和确认测定组分的适当操作的目的的对照。通常包括含有所有反应物但不含化学文库成员的空白孔。作为另一个例子,可以将寻求调节剂的酶的已知抑制剂(或激活剂)与一个测定样品一起孵育,并将所得酶活性的降低(或增加)用作比较或对照。应当理解,也可以将调节剂与酶激活剂或抑制剂组合以找到抑制酶激活或抑制的调节剂,该酶激活或抑制另外由已知的酶调节剂的存在引起。

在筛选测定期间测量酶促和结合反应

[0137] 用于测量例如在多容器载体中的酶促和结合反应的进展的技术是本领域已知的,并且包括但不限于以下。

[0138] 分光光度和分光荧光测定是本领域熟知的。此类测定的例子包括使用比色测定来检测过氧化物,如Gordon,A.J.和Ford,R.A.,(1972)The Chemist's Companion:A Handbook Of Practical Data,Techniques,And References,John Wiley and Sons,N.Y.,第437页中所述。

[0139] 可以将荧光光谱法用于监测反应产物的产生。荧光方法通常比吸收方法更灵敏。荧光探针的使用是本领域技术人员熟知的。关于综述,参见Bashford等人,(1987)Spectrophotometry and Spectrofluorometry:A Practical Approach,第91-114页,IRL Press Ltd.;和Bell,(1981)Spectroscopy In Biochemistry,第I卷,第155-194页,CRC Press。

[0140] 在分光荧光方法中,酶暴露于在被靶酶加工时改变其固有荧光的底物。典型地,底物是非荧光的并且通过一个或多个反应转化为荧光团。作为非限制性例子可以使用Amplex®Red试剂(分子探针(Molecular Probes),俄勒冈州尤金)检测鞘磷脂酶活性。为了使用Amplex®Red测量鞘磷脂酶活性,发生以下反应。首先,鞘磷脂酶水解鞘磷脂以产生神经酰胺和磷酸胆碱。其次,碱性磷酸酶水解磷酸胆碱以产生胆碱。第三,胆碱被胆碱氧化酶氧化成甜菜碱。最后,在辣根过氧化物酶的存在下,H_2O_2与Amplex®Red反应以产生荧光产物试卤灵,并使用分光荧光检测其信号。

[0141] 荧光偏振(FP)基于荧光团的分子旋转速度的降低,该降低在结合较大分子(如受体蛋白)时发生,从而允许结合的配体的偏振荧光发射。通过测量用平面偏振光激发后荧光团发射的垂直和水平组分,凭经验确定FP。当荧光团的分子旋转减少时,偏振发射增加。当荧光团与较大的分子(即受体)结合时,荧光团产生较大的偏振信号,从而减慢荧光团的分子旋转。偏振信号的大小与荧光配体结合的程度定量相关。因此,"结合"信号的极化取决于高亲和力结合的维持。

[0142] FP是一种均相技术,并且反应非常迅速,需要几秒钟到几分钟能达到平衡。试剂是稳定的,并且可以大批量制备,从而导致高再现性。由于这些特性,FP已被证明是高度自动化的,通常通过与单一预混的示踪剂-受体试剂的单次孵育来进行。关于综述,参见Owicki等人,(1997),Application of Fluorescence Polarization Assays in High-Throughput Screening,Genetic Engineering News,17:27。

[0143] FP是特别理想的,因为其读数与发射强度无关(Checovich,W.J.等人,(1995)Nature375:254-256;Dandliker,W.B.等人,(1981)Methods in Enzymology 74:3-28),因此对淬灭荧光发射的有色化合物的存在不敏感。FP和FRET(见下文)非常适合于鉴定阻断鞘脂受体与其配体之间相互作用的化合物。参见例如,Parker等人,(2000)Development of high throughput screening assays using fluorescence polarization:nuclear receptor-ligand-binding and kinase/phosphatase assays,J Biomol Screen 5:77-88。

[0144] 可用于FP测定的源自鞘脂的荧光团是可商购的。例如,分子探针(俄勒冈州尤金)目前销售鞘磷脂和一种神经酰胺荧光团。这些分别是N-(4,4-二氟-5,7-二甲基-4-硼-3a,4a-二氮杂-对称引达省-3-戊酰基)鞘氨醇磷酸胆碱(BODIPY®FL C5-鞘磷脂);N-(4,4-二氟-5,7-二甲基-4-硼-3a,4a-二氮杂-对称引达省-3-十二酰基)鞘氨醇磷酸胆碱(

BODIPY®FL C12-鞘磷脂);以及N-(4,4-二氟-5,7-二甲基-4-硼-3a,4a-二氮杂-对称引达省-3-戊酰基)鞘氨醇(BODIPY®FL C5-神经酰胺)。美国专利号4,150,949(庆大霉素免疫测定)披露了荧光素标记的庆大霉素,包括荧光素硫代羰基庆大霉素。可以使用熟练技术人员熟知的方法制备另外的荧光团。

[0145] 示例性的正常和偏振荧光读取器包括POLARION®荧光偏振系统(Tecan AG,瑞士Hombrechtikon)。可获取用于其他测定的通用多孔板读取器如VERSAMAX®读取器和SPECTRAMAX®

多孔板分光光度计(均来自Molecular Devices)。

[0146] 荧光共振能量转移(FRET)是用于检测相互作用的另一种有用的测定,并且已经被描述。参见例如,Heim等人,(1996)Curr.Biol.6:178-182;Mitra等人,(1996)Gene173:13-17;以及Selvin等人,(1995)Meth.Enzymol.246:300-345。FRET检测具有已知激发和发射波长的两种紧密接近的荧光物质之间的能量转移。作为例子,蛋白质可以表达为与绿色荧光蛋白(GFP)的融合蛋白。当两个荧光蛋白接近时(如当蛋白质与靶分子特异性相互作用时),共振能量可以从一个经激发分子转移到另一个。结果,样品的发射光谱偏移,这可以通过荧光计(如fMAX多孔荧光计(Molecular Devices,加利福尼亚州森尼韦尔))测量。

[0147] 临近闪烁测定(SPA)是用于检测与靶分子的相互作用的特别有用的测定。SPA广泛用于制药工业中,并且已经被描述(Hanselman等人,(1997)J.Lipid Res.38:2365-2373;Kahl等人,(1996)Anal.Biochem.243:282-283;Undenfriend等人,(1987)Anal.Biochem.161:494-500)。也参见美国专利号4,626,513和4,568,649,以及欧洲专利号0,154,734。一种可商购的系统使用FLASHPLATE®闪烁体包被板(NEN Life Science Products,马萨诸塞州波士顿)。

[0148] 靶分子可以通过各种熟知的方法结合闪烁板。闪烁板是可获取的,其被衍生化以结合融合蛋白(如GST、His6或Flag融合蛋白)。在靶分子是蛋白质复合物或多聚体的情况下,可以首先将一种蛋白质或亚基附接到板上,然后在结合条件下添加复合物的其他组分,从而产生结合的复合物。

[0149] 在典型的SPA测定中,表达池中的基因产物将被放射性标记并添加到孔中,并允许与固相相互作用,该固相是孔中的经固定的靶分子和闪烁体涂层。可以立即测量该测定或允许达到平衡。无论哪种方式,当放射性标记变得足够接近闪烁体涂层时,它会产生可通过诸如TOPCOUNT NXT®微板闪烁计数器(Packard BioScience Co.,康涅狄格州梅里登)的装置检测的信号。如果放射性标记的表达产物结合靶分子,则放射性标记在闪烁体附近保持足够长的时间以产生可检测的信号。

[0150] 相反,不结合靶分子或仅短暂结合的经标记蛋白不会在闪烁体附近保持足够长的时间以产生高于背景的信号。由随机布朗运动引起的在闪烁体附近花费的任何时间也不会导致大量的信号。同样,可能存在表达步骤中使用的残留的未掺入的放射性标记,但不会产生显著的信号,因为它将在溶液中而不是与靶分子相互作用。因此,这些非结合相互作用将引起一定水平的可以在数学上被去除的背景信号。如果获得太多的信号,可以将盐或其他改性剂直接添加到测定板中,直到获得所需的特异性(Nichols等人,(1998)Anal.Biochem.257:112-119)。

一般合成

[0151] 可以使用本文公开的方法及其常规修饰来制备化合物,鉴于本文的公开文本和本领域熟知的方法,该常规修饰将是清楚的。除了本文的教导之外,还可以使用常规的和众所周知的合成方法。本文所述的典型化合物的合成可以如以下实施例中所述完成。如果可用,则试剂可以商购,例如从Sigma Aldrich或其他化学供应商。

[0152] 本公开文本的化合物可以使用例如以下通用方法和程序从容易获得的起始材料制备。应理解,除非另有说明,否则在给出典型的或优选的方法条件(即,反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)的情况下,也可以使用其他方法条件。最佳反应条件可以随所用的特定反应物或溶剂而变化,但是此类条件可以由本领域技术人员通过常规优化程序确定。

[0153] 另外,如对于本领域技术人员而言将清楚的,常规保护基团可能是必要的以防止某些官能团经历不希望的反应。用于各种官能团的合适保护基团以及用于保护和去保护特定官能团的合适条件是本领域熟知的。例如,许多保护基团描述于Wuts,P.G.M.,Greene,T.W.,&Greene,T.W.(2006).Greene's protective groups in organic synthesis.Hoboken,N.J.,Wiley-Interscience,以及其中引用的参考文献中。

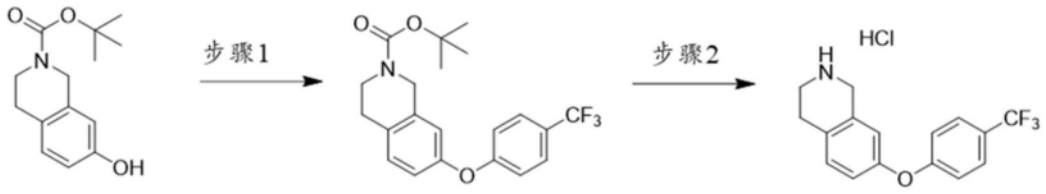
[0154] 本公开文本的化合物可以含有一个或多个不对称或手性中心。因此,如果需要,可以将此类化合物制备或分离为纯的立体异构体,即作为单独的对映异构体或非对映异构体或者作为立体异构体富集的混合物。除非另有指示,否则所有此类立体异构体(和富集的混合物)都被包括在本公开文本的范围内。纯的立体异构体(或富集的混合物)可以使用例如本领域熟知的光活性起始材料或立体选择性试剂来制备。可替代地,此类化合物的外消旋混合物可以使用例如手性柱色谱法、超临界流体色谱法、手性晶种、手性拆分剂等来分离。

[0155] 用于以下反应的起始材料通常是已知的化合物,或者可以通过已知的程序或其明显的修改来制备。例如,许多起始材料可从商业供应商(诸如Aldrich Chemical Co.(美国威斯康辛州密尔沃基)、Bachem(美国加利福尼亚州托伦斯)、Emka-Chemce或Sigma(美国密苏里州圣路易斯))处获得。其他起始材料可以通过在标准参考文本中描述的程序或其明显的修改来制备,所述标准参考文本如Fieser和Fieser的Reagents for Organic Synthesis,第1-15卷(John Wiley,and Sons,1991)、Rodd的Chemistry of Carbon Compounds,第1-5卷和增刊(Elsevier Science Publishers,1989)organic Reactions,第1-40卷(John Wiley,and Sons,1991)、March的Advanced Organic Chemistry(John Wiley,and Sons,第5版,2001)和Larock的Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc.,1989)。

[0156] 还将理解,在每种方案中,任何取代基的添加都可能导致产生多种异构产物(包括但不限于对映异构体或者一种或多种非对映异构体),其中的任一种或所有可以使用常规技术分离和纯化。当需要对映异构体纯的或富集的化合物时,可以如本领域常规使用或如实施例中所述采用手性色谱法和/或对映异构体纯的或富集的起始材料。

[0157] 可以根据以下描述的实施例合成本公开文本的化合物。可以通过用具有类似结构的其他材料取代起始材料来改变实施例,以导致对应的产物。所需产物的结构通常使本领域技术人员清楚所需的起始材料。

[0158] 中间体3的合成

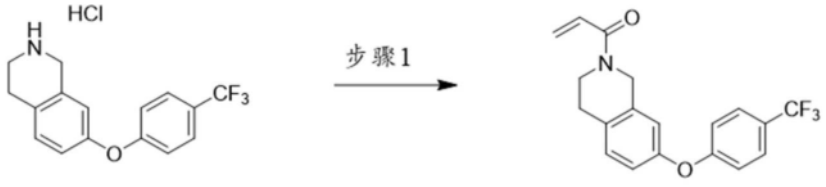


1 2 3

[0159] 步骤1:7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯2的制备:向含有干燥微波兼容跳蚤搅拌子的20mL干燥可微波加热小瓶中添加7-羟基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(1,454mg,1.82mmol)、1-碘-4-(三氟甲基)苯(296μL,548mg,2.01mmol)、N,N-二甲基甘氨酸(125mg,1.22mmol)、碘化亚铜(70.3mg,0.369mmol)、碳酸铯(1.20g,3.67mmol)和DMSO(15.0mL)。将反应置于氮气下,密封,并加热至130℃持续8h。随后将反应添加到5.3M氯化铵(250mL)中并用乙酸乙酯(2x 250mL)萃取。将有机级分用水(1x 250mL)和5M氯化钠(1x 250mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,蒸发,并通过正相快速柱色谱法(硅胶,在己烷中的0%-50%乙酸乙酯)纯化,以得到7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(2,545mg)。LC/ESI-MS[M-tBu+MeCN+2H]$^+$=379.0。

[0160] 步骤2:7-[4-(三氟甲基)苯氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐3的制备:向含有干燥跳蚤搅拌子的20mL干燥玻璃闪烁小瓶中添加7-[4-(三氟甲基)苯氧基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(2,335mg,0.850mmol)和HCl(1,4-二噁烷中的4.0M,5.0mL,20.0mmol)。将反应置于氮气下并在20℃下搅拌5分钟。随后将反应蒸发并从醚(20mL)中沉淀,以得到7-[4-(三氟甲基)苯氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(3,252mg)。LC/ESI-MS[M+H]$^+$=294.4。

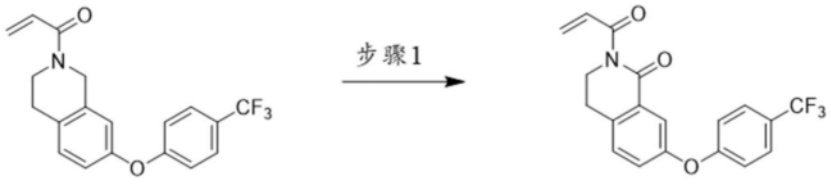
[0161] 实施例1



3 P-0018

[0162] 步骤1:1-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮(P-0018)的制备:向含有干燥跳蚤搅拌子的20mL干燥玻璃闪烁小瓶中添加7-[4-(三氟甲基)苯氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(3,252mg,0.765mmol)和乙腈(5.0mL)。将反应置于氮气下并冷却至0℃,然后通过微量移液器缓慢逐滴添加三乙胺(352μL,256mg,2.53mmol)。将反应在0℃下搅拌1分钟。随后通过微量移液器向反应中缓慢逐滴添加丙烯酰氯(68.4μL,76.2mg,0.842mmol)。将反应在0℃下搅拌1小时。随后将反应添加到5.3M氯化铵(100mL)中并用乙酸乙酯(2x 100mL)萃取。将有机级分用水(1x 100mL)和5M氯化钠(1x 100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,蒸发,并通过正相快速柱色谱法(硅胶,在己烷中的0%-100%乙酸乙酯)纯化,以得到1-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮(P-0018,164mg)。LC/ESI-MS[M+H]$^+$=348.0。

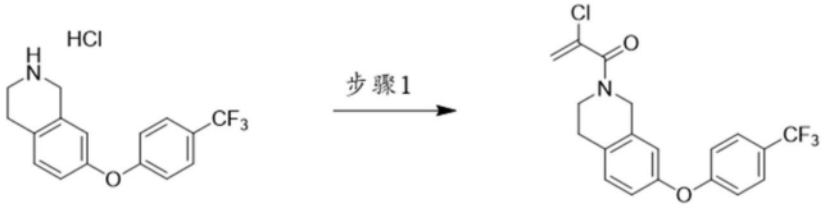
[0163] 实施例2



P-0018 P-0128

[0164] 步骤1:2-丙烯酰基-7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(P-0128)的制备:向1-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮(P-0018,150mg,432μmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中添加间氯过氧苯甲酸(186mg,864μmol,80%纯度)。将混合物在25℃下搅拌2小时,然后在40℃下搅拌3天。添加饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(10mL)以淬灭反应。然后将混合物用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到粗材料,随后将粗材料通过制备型HPLC(在具有0.1%甲酸的水中的0%-100% MeCN)纯化,以得到2-丙烯酰基-7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(P-0128,8.2mg)。LC/ESI-MS$[M+H]^+$=362.0。

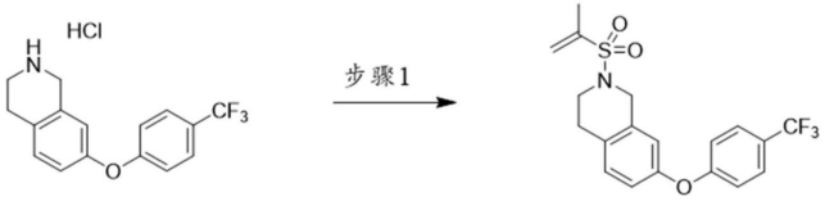
[0165] 实施例3



3 P-0124

[0166] 步骤1:2-氯-1-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮(P-0124)的制备:在0℃下向7-[4-(三氟甲基)苯氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(3,0.69g,2.09mmol)和三乙胺(0.87mL,6.28mmol)在THF(20.0mL)中的溶液中逐滴添加2-氯丙-2-烯酰氯(0.23mL,2.51mmol)。将反应在0℃下搅拌45分钟。将反应混合物用饱和氯化铵(100mL)稀释,用乙酸乙酯(2x 30mL)萃取,经硫酸镁干燥,过滤,浓缩至硅藻土上,并通过正相色谱法(24g硅胶,在己烷中的0%-60%乙酸乙酯)纯化,以得到残余物。将残余物再溶解于20%水/二噁烷(10mL)中,在-78℃下冷冻,并在冻干条件下放置15小时。此程序得到2-氯-1-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮(P-0124,668mg)。LC/ESI-MS$[M+H]^+$=382.1。

[0167] 实施例4

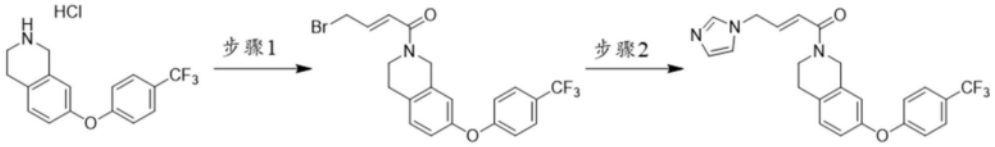


3 P-0127

[0168] 步骤1:2-(丙-1-烯-2-基磺酰基)-7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(P-0127)的制备:向7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(3,200mg,

608μmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中添加三乙胺(138mg,1.36mmol)并将混合物冷却至0℃。然后添加丙-1-烯-2-磺酰氯(95.9mg,682μmol),并将混合物在0℃下搅拌5分钟。将混合物用二氯甲烷(20mL)稀释并用水(10mL x 2)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,以得到粗混合物,将粗混合物通过制备型HPLC(在具有0.1%甲酸的水中的0%-100% MeCN)纯化,以得到2-(丙-1-烯-2-基磺酰基)-7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(P-0127,6.7mg)。LC/ESI-MS[M+H]$^+$=398.0。

[0169] 实施例5

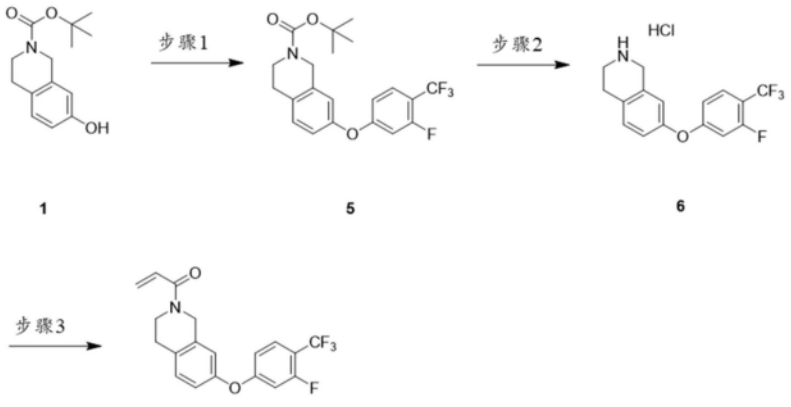


3 4 P-0119

[0170] 步骤1:(E)-4-溴-1-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丁-2-烯-1-酮4的制备:在氮气下向100mL圆底烧瓶中添加(E)-4-溴丁-2-烯酸(1.50g,9.10mmol)、二氯甲烷(10mL)和DMF(66.5mg,910μmol,70.0μL)。然后,逐滴添加草酰氯(1.15g,9.10mmol,796μL),并在0℃下搅拌30分钟。将所得溶液在25℃下搅拌另外的60分钟。在0℃下,将上述反应溶液添加到7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(3,3.0g,9.10mmol)和碳酸钠(2.89g,27.3mmol)在二氯甲烷(30mL)中的混合物中,并将所得混合物在该温度下搅拌1小时。将反应混合物过滤并将滤液浓缩以得到粗材料,随后将粗材料通过柱色谱法(硅胶柱,在石油醚中的85%-100%乙酸乙酯)纯化,以得到(E)-4-溴-1-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丁-2-烯-1-酮(4,2.8g)。LC/ESI-MS[M+H]$^+$=442.0。

[0171] 步骤2:(E)-4-(1H-咪唑-1-基)-1-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丁-2-烯-1-酮甲酸盐P-0119(甲酸盐)的制备:将溶解于二氯甲烷(5mL)中的(E)-4-溴-1-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丁-2-烯-1-酮(4,300mg,681μmol)和1H-咪唑(139mg,2.04mmol)的混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物浓缩以得到粗材料,随后将粗材料通过制备型HPLC(在具有0.1%甲酸的水中的0%-100% MeCN)纯化,以得到(E)-4-(1H-咪唑-1-基)-1-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丁-2-烯-1-酮甲酸盐(P-0119甲酸盐,62.2mg)。LC/ESI-MS[M+H]$^+$=428.1。

[0172] 实施例6



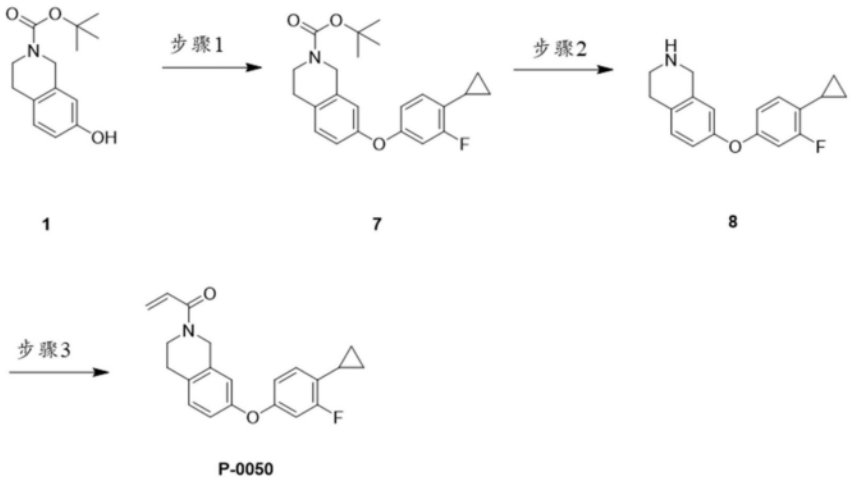
1 5 6 P-0045

[0173] 步骤1:7-[3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯5的制备:向含有干燥微波兼容跳蚤搅拌子的20mL干燥可微波加热小瓶中添加7-羟基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(1,499mg,2.00mmol)、4-溴-2-氟-1-(三氟甲基)苯(424μL,729mg,3.00mmol)、N,N-二甲基甘氨酸(131mg,1.27mmol)、碘化亚铜(80.4mg,0.422mmol)、碳酸铯(1.31g,4.02mmol)和DMSO(15.0mL)。将反应置于氮气下,密封,并加热至130℃持续5小时。随后将反应添加到5.3M氯化铵(100mL)中并用乙酸乙酯(2x 100mL)萃取。将有机级分用水(1x 100mL)和5M氯化钠(1x 100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,蒸发,并通过正相快速柱色谱法(硅胶,在已烷中的0%-25%乙酸乙酯)纯化。材料仍然不纯,并且随后将其通过反相快速柱色谱法(C18柱,在水(0.1%甲酸)中的50%-100% MeCN(0.1%甲酸))纯化,以得到7-[3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(5,291mg)。LC/ESI-MS[M-tBu+MeCN+2H]$^+$=397.4。

[0174] 步骤2:7-[3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐6的制备:向含有干燥跳蚤搅拌子的20mL干燥玻璃闪烁小瓶中添加7-[3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(5,291mg,0.707mmol)和HCl(1,4-二噁烷中的4.0M,2.0mL,8.00mmol)。将反应置于氮气下并在20℃下搅拌15分钟。随后将反应蒸发并从醚(20mL)中沉淀,以得到7-[3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(6,199mg)。LC/ESI-MS[M+H]$^+$=312.4。

[0175] 步骤3:1-(7-(3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮P-0045的制备:向含有干燥跳蚤搅拌子的20mL干燥玻璃闪烁小瓶中添加7-[3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(6,199mg,0.573mmol)和THF(5.0mL)。将反应置于氮气下并冷却至0℃,然后通过微量移液器缓慢逐滴添加三乙胺(240μL,174mg,1.72mmol)。将反应在0℃下搅拌1分钟。随后通过微量移液器向反应中缓慢逐滴添加丙烯酰氯(69.8μL,77.8mg,0.859mmol)。将反应在0℃下搅拌30分钟。随后将反应添加到5.3M氯化铵(100mL)中并用乙酸乙酯(2x 100mL)萃取。将有机级分经硫酸钠干燥,过滤,蒸发,并通过反相快速柱色谱法(C18柱,在水(0.1%甲酸)中的0%-100%MeCN(0.1%甲酸))纯化,以得到1-(7-(3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮(P-0045,150mg)。LC/ESI-MS[M+H]$^+$=366.4。

[0176] 实施例7



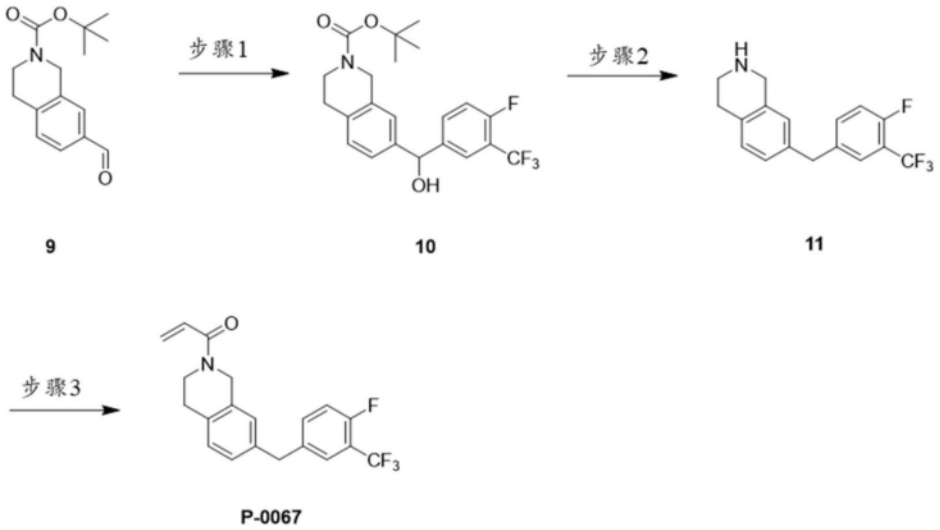
[0177] 步骤1:7-(4-环丙基-3-氟-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯7的制

备:向含有干燥微波兼容跳蚤搅拌子的5mL干燥可微波加热小瓶中添加7-羟基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(1,126mg,0.505mmol)、4-溴-1-环丙基-2-氟-苯(74.0μL,118mg,0.551mmol)、N,N-二甲基甘氨酸(38.3mg,0.371mmol)、碘化亚铜(21.7mg,0.114mmol)、碳酸铯(328mg,1.01mmol)和DMSO(5.0mL)。将反应置于氮气下,密封,并加热至130℃持续17小时。随后将反应添加到5.3M氯化铵(100mL)中并用乙酸乙酯(2x 100mL)萃取。将有机级分用水(1x 100mL)和5M氯化钠(1x 100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,蒸发,并通过正相快速柱色谱法(硅胶,在己烷中的0%-50%乙酸乙酯)纯化,以得到7-(4-环丙基-3-氟-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(7,125mg)。LC/ESI-MS[M-tBu+MeCN+2H]$^+$=369.1。

[0178] 步骤2:7-(4-环丙基-3-氟-苯氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐8的制备:向含有干燥跳蚤搅拌子的20mL干燥玻璃闪烁小瓶中添加7-(4-环丙基-3-氟-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(7,125mg,0.327mmol)和二氯甲烷(2.0mL)。将反应置于氮气下并在20℃下搅拌,随后通过注射筒缓慢逐滴添加三氟乙酸(2.0mL,2.98g,26.1mmol)。将反应在20℃下搅拌30分钟。随后将反应蒸发,添加到1.2M碳酸氢钠(10mL)中并用乙酸乙酯(2x 10mL)萃取。将有机级分经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,以得到7-(4-环丙基-3-氟-苯氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(8,86.4mg)。LC/ESI-MS[M+H]$^+$=284.4。

[0179] 步骤3:1-(7-(4-环丙基-3-氟苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮(P-0050)的制备:向含有干燥跳蚤搅拌子的20mL干燥玻璃闪烁小瓶中添加7-(4-环丙基-3-氟-苯氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(8,86.4mg,0.305mmol)和二氯甲烷(3.0mL)。将反应置于氮气下并冷却至0℃,然后通过微量移液器缓慢逐滴添加三乙胺(93.5μL,67.9mg,0.671mmol)。将反应在0℃下搅拌1分钟。随后通过微量移液器向反应中缓慢逐滴添加丙烯酰氯(27.3μL,30.4mg,0.336mmol)。将反应在0℃下搅拌1小时。随后将反应蒸发,通过正相快速柱色谱法(硅胶,在己烷中的0%-50%乙酸乙酯)纯化,然后通过反相快速柱色谱法(C18柱,在水(0.1%甲酸)中的0%-100% MeCN(0.1%甲酸))纯化,以得到1-(7-(4-环丙基-3-氟苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮(P-0050,4.9mg)。LC/ESI-MS[M+H]$^+$=338.1。

[0180] 实施例8



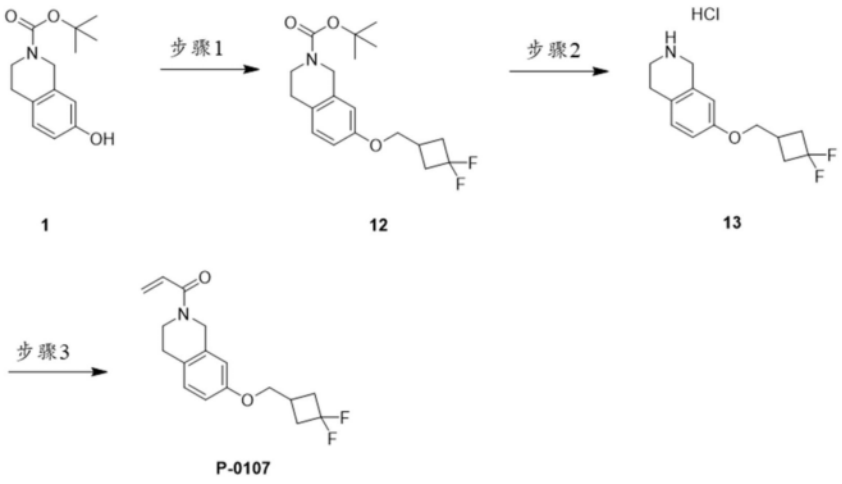
[0181] 步骤1:7-[[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-羟基-甲基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯10的制备:向含有干燥跳蚤搅拌子的20mL干燥玻璃闪烁小瓶中添加1-氟-4-碘-2-(三氟甲基)苯(153μL,290mg,1.00mmol)和THF(5.0mL)。将反应置于氮气下并冷却至0℃,随

后通过注射筒缓慢逐滴添加异丙基氯化镁(在THF中的2.0M,500μL,1.00mmol)。将反应在0℃下搅拌30分钟。向含有干燥跳蚤搅拌子的单独的20mL干燥玻璃闪烁小瓶中添加7-甲酰基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(9,266mg,1.02mmol)和THF(5.0mL)。将反应置于氮气下并在0℃下搅拌,随后通过注射筒缓慢逐滴添加之前的卤素交换溶液的全部。将反应在0℃下搅拌1小时。随后将反应用乙酸(117μL,123mg,2.05mmol)淬灭,添加到5.3M氯化铵(100mL)中并用乙酸乙酯(2x 100mL)萃取。将有机级分经硫酸钠干燥,过滤,蒸发,通过反相快速柱色谱法(C18柱,在水(0.1%甲酸)中的0%-100%MeCN(0.1%甲酸))纯化,然后通过正相快速柱色谱法(硅胶,在己烷中的0%-50%乙酸乙酯)纯化,以得到7-[[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-羟基-甲基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(10,130mg)。LC/ESI-MS[M-tBu+MeCN+2H]$^+$=411.0。

[0182] 步骤2:7-[[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉11的制备:向含有干燥跳蚤搅拌子的20mL干燥玻璃闪烁小瓶中添加7-[[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-羟基-甲基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(10,130mg,0.306mmol)、三乙基硅烷(500μL,364mg,3.13mmol)和二氯甲烷(2.0mL)。将反应置于氮气下并在20℃下搅拌,随后通过注射筒缓慢逐滴添加三氟乙酸(1.0mL,1.49g,13.1mmol)。将反应在20℃下搅拌5天。随后将反应蒸发并通过反相快速柱色谱法(C18柱,在水(0.1%甲酸)中的0%-100% MeCN(0.1%甲酸))纯化,以得到7-[[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(11,96.3mg)。LC/ESI-MS[M+H]$^+$=310.4。

[0183] 步骤3:1-(7-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮(P-0067)的制备:向含有干燥跳蚤搅拌子的20mL干燥玻璃闪烁小瓶中添加7-[[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(11,96.3mg,0.311mmol)和THF(3.0mL)。将反应置于氮气下并冷却至0℃,然后通过微量移液器缓慢逐滴添加三乙胺(130μL,94.5mg,0.934mmol)。将反应在0℃下搅拌1分钟。随后通过微量移液器向反应中缓慢逐滴添加丙烯酰氯(38.0μL,42.3mg,0.468mmol)。将反应在0℃下搅拌30分钟。随后将反应添加到5.3M氯化铵(100mL)中并用乙酸乙酯(2x 100mL)萃取。将有机级分经硫酸钠干燥,过滤,蒸发,并通过反相快速柱色谱法(C18柱,在水(0.1%甲酸)中的0%-100%MeCN(0.1%甲酸))纯化,以得到1-(7-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮(P-0067,17.1mg)。LC/ESI-MS[M+H]$^+$=364.4。

[0184] 实施例9



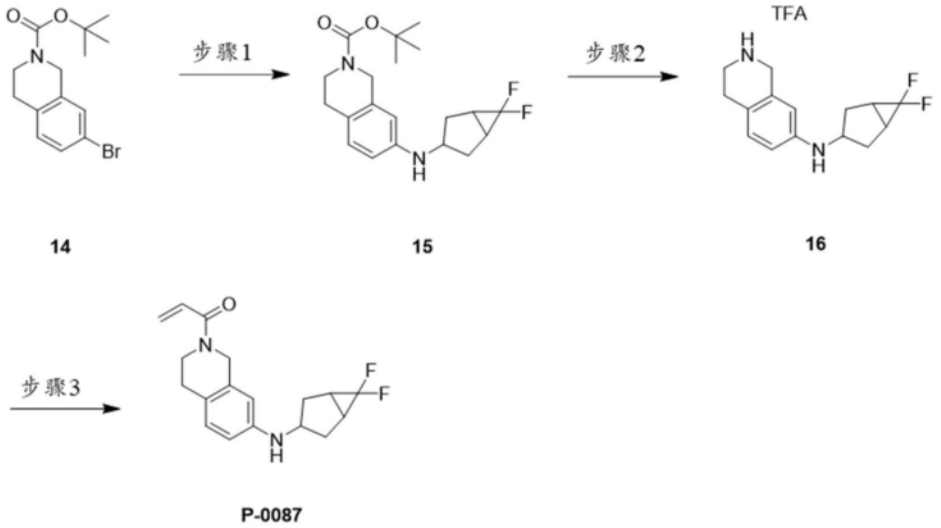
1 12 13 P-0107

[0185] 步骤1:7-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯12的制备:在0℃下向7-羟基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(1,0.10g,0.40mmol)在DMF(4.0mL)中的溶液中添加NaH(在矿物油中的60%,0.024g,0.60mmol)。将反应在0℃下搅拌5分钟。随后,添加3-(溴甲基)-1,1-二氟-环丁烷(0.15g,0.80mmol),并将混合物在60℃下在油浴中加热3.5小时。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯(2x 10mL)萃取,经硫酸镁干燥,过滤,浓缩至硅藻土上,并通过正相色谱法(12g硅胶,在己烷中的0%-60%乙酸乙酯)纯化,以得到7-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(12,89mg)。

[0186] 步骤2:7-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐13的制备:向7-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(12,0.089g,0.25mmol)在二氯甲烷(3.0mL)中的溶液中添加HCl(在二噁烷中的4N,0.63mL),并将反应在室温下搅拌2小时。然后将混合物在真空中浓缩并干燥,以得到7-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(13,73mg)。LC/ESI-MS[M+H]$^+$=254.2。

[0187] 步骤3:1-(7-((3,3-二氟环丁基)甲氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮(P-0107)的制备:在0℃下向7-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(13,0.073g,0.25mmol)和三乙胺(0.10mL,0.75mmol)的混合物中添加丙-2-烯酰氯(0.02mL,0.25mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌20分钟。将反应用饱和氯化铵水溶液稀释,用乙酸乙酯(2x 10mL)萃取,经硫酸镁干燥,过滤,浓缩至硅藻土上,并通过正相色谱法(4g硅胶,在己烷中的0%-50%乙酸乙酯)纯化,以得到1-(7-((3,3-二氟环丁基)甲氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮(P-0107,58mg)。LC/ESI-MS[M+H]$^+$=308.2。

[0188] 实施例10



14 15 16

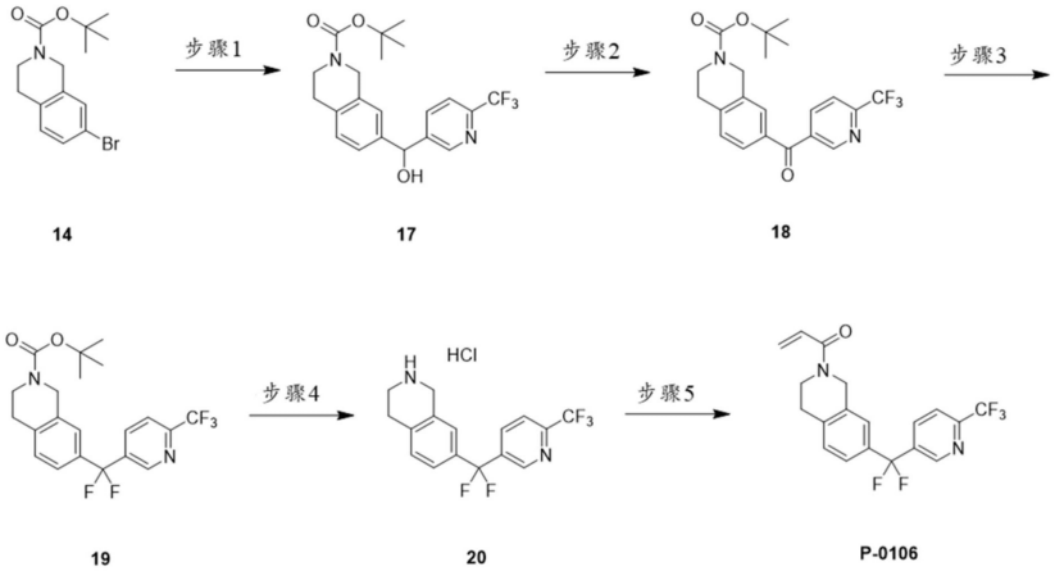
P-0087

[0189] 步骤1:7-((6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯15的制备:向7-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(14,500mg,1.60mmol)在甲苯(10mL)中的溶液中添加6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-3-胺盐酸盐(407mg,2.40mmol)、Xphos-Pd-G2(126mg,160μmol)和叔丁醇钠(308mg,3.20mmol)。在氮气下将混合物在100℃下搅拌12小时。将混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释并用水(15mL x 3)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到残余物,随后将残余物通过柱色谱法(硅胶,在石油醚中的85%-100%乙酸乙酯)纯化,以得到7-((6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(15,167mg,29%)。LC/ESI-MS[M+H]$^+$=365.2。

[0190] 步骤2:N-(6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺三氟乙酸盐16的制备:向7-((6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(15,167mg,458μmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中添加三氟乙酸(2mL)。将混合物在25℃下搅拌30分钟。将混合物浓缩,以得到N-(6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺三氟乙酸盐(16,110mg)。LC/ESI-MS[M+H]$^+$=265.2。

[0191] 步骤3:1-(7-((6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮(P-0087)的制备:向N-(6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺三氟乙酸盐(16,110mg,291μmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液中添加三乙胺(58.8mg,581μmol)。将混合物冷却至0℃,并缓慢添加丙烯酰氯(15.8mg,174μmol)。将混合物在0℃下搅拌5分钟。将混合物用二氯甲烷(5mL)稀释并用水(3mL x 2)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到残余物,随后将残余物通过制备型HPLC(在具有0.1%甲酸的水中的0%-100% MeCN)纯化,以得到1-(7-((6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮(P-0087,14.7mg)。LC/ESI-MS[M+H]$^+$=319.1。

[0192] 实施例11



[0193] 步骤1:7-(羟基(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯17的制备:在氮气下在-78℃下向7-溴-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(14,10.0g,32.0mmol)在THF(300mL)中的溶液中逐滴添加n-BuLi(在己烷中的2.5M,26.9mL)。将混合物在-78℃下搅拌20分钟。随后,一次性添加6-(三氟甲基)烟醛(11.2g,64.1mmol)。将混合物在-78℃下搅拌5分钟。添加饱和氯化铵水溶液(100mL)以淬灭反应。将混合物用乙酸乙酯(200mL)萃取。将有机层用水(80mL x 2)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到粗材料,将粗材料通过柱色谱法(硅胶,在石油醚中的78%-100%乙酸乙酯)纯化,以得到7-(羟基(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(17,2.73g)。LC/ESI-MS[M-tBu+H]$^+$=352.9。

[0194] 步骤2:7-(6-(三氟甲基)烟酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯18的制备:在0℃下向7-(羟基(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(17,2.73g,6.68mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液中添加戴斯-马丁高碘烷(4.25g,10.0mmol,3.10mL)。将混合物在25℃下搅拌3小时。将混合物用二氯甲烷(50mL)稀释并用水

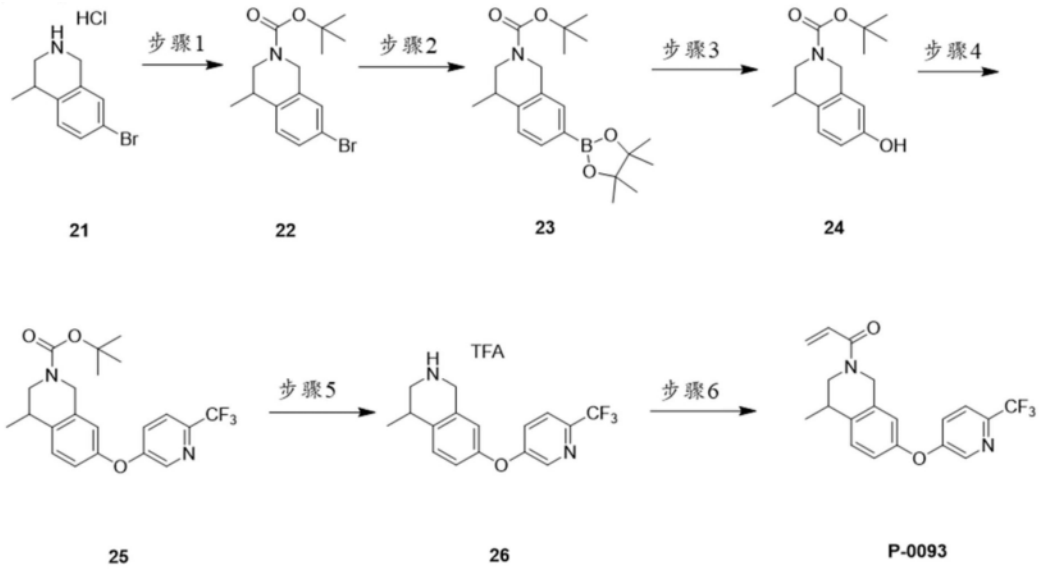
(25mL x 3)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,以得到粗材料,随后将粗材料通过硅胶色谱法(在石油醚中的85%-100%乙酸乙酯)纯化,以得到7-(6-(三氟甲基)烟酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(18,2.53g)。LC/ESI-MS[M-tBu+H]$^+$=352.0。

[0195] 步骤3:7-[二氟-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯19的制备:在0℃下向7-(6-(三氟甲基)烟酰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(18,2.53g,6.23mmol)中添加DAST(25mL)。将混合物在25℃下搅拌3天,然后在30℃下搅拌1天。将反应用二氯甲烷(30mL)稀释,并将混合物在0℃下添加到饱和氯化铵水溶液(50mL)中。然后将混合物分离并用乙酸乙酯(80mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,以得到粗材料,随后将粗材料通过硅胶色谱法(在石油醚中的85%-100%乙酸乙酯)纯化,以提供7-[二氟-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(19,838mg)。LC/ESI-MS[M-tBu+H]$^+$=372.8。

[0196] 步骤4:7-(二氟(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐20的制备:向7-[二氟-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(19,838mg,1.96mmol)在二氯甲烷(6mL)中的溶液中添加盐酸(在二噁烷中的4M,5mL)。将混合物在25℃下搅拌30分钟。将混合物浓缩,以得到7-(二氟(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(20,710mg)。LC/ESI-MS[M+H]$^+$=328.5。

[0197] 步骤5:1-(7-(二氟(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮(P-0106)的制备:向7-(二氟(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(20,710mg,1.95mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中添加三乙胺(394mg,3.89mmol)。将混合物冷却至0℃,并缓慢添加丙烯酰氯(176mg,1.95mmol)。将混合物在该温度下搅拌5分钟。将混合物浓缩,并将残余物通过制备型HPLC(在具有0.1%甲酸的水中的0%-100% MeCN)纯化,以得到1-(7-(二氟(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮(P-0106,228mg)。LC/ESI-MS[M+H]$^+$=382.9。

[0198] 实施例12



[0199] 步骤1:7-溴-4-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯22的制备:将7-溴-4-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(21,900mg,3.98mmol)、碳酸氢钠(1.00g,11.9mmol)和boc酸酐(1.30g,5.97mmol)在乙酸乙酯(10mL)和水(10mL)中的混合物在20℃下搅拌16小时。将

反应混合物倒入水(10mL)中,并将水相用乙酸乙酯(20mL x 2)萃取。将合并的有机溶液用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过快速硅胶色谱法(在石油醚中的0%-40%乙酸乙酯)纯化,以得到7-溴-4-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(22,1.07g)。LC/ESI-MS[M-tBu+H]$^+$=270.0。

[0200] 步骤2:4-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯23的制备:在氮气下向7-溴-4-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(22,1.0g,3.07mmol)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(934mg,3.68mmol)在二噁烷(10mL)中的混合物中添加乙酸钾(903mg,9.20mmol)和Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2(250mg,307μmol)。将混合物在100℃下搅拌16小时。将粗反应倒入水(10mL)中,并将水相用乙酸乙酯(10mL)萃取。将合并的有机溶液用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过快速硅胶色谱法(在石油醚中的0%-100%乙酸乙酯)纯化,以得到4-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(23,1.09g)。LC/ESI-MS[M-tBu+H]$^+$=318.0。

[0201] 步骤3:7-羟基-4-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯24的制备:在氮气下在0℃下向4-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(23,1.0g,2.68mmol)和NaOH(6M水溶液,2.23mL)在二氯甲烷(10mL)中的混合物中一次性添加过氧化氢(2.46g,21.7mmol,2.08mL,在水中的30%)。将混合物在20℃下搅拌1小时。在0℃下将反应通过添加$Na_2S_2O_3$水溶液(50mL)淬灭,并将所得混合物在该温度下搅拌10分钟。将水相用二氯甲烷(10mL x 2)萃取,并将合并的有机溶液用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。将所得残余物通过快速硅胶色谱法(在石油醚中的0%-30%乙酸乙酯)纯化,以得到7-羟基-4-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(24,0.46g)。LC/ESI-MS[M-tBu+H]$^+$=208.8。

[0202] 步骤4:4-甲基-7-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯25的制备:向5-碘-2-(三氟甲基)吡啶(207mg,760μmol)和7-羟基-4-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(24,200mg,760μmol)在DMSO(5mL)中的混合物中添加N,N-二甲基甘氨酸(54.8mg,532μmol)、CuI(28.9mg,152μmol)和碳酸铯(495mg,1.52mmol)。在氮气下将混合物在130℃下搅拌16小时。将水(10mL)添加到粗反应混合物中并将水相用乙酸乙酯(10mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过快速硅胶色谱法(在石油醚中的0%-30%乙酸乙酯)纯化,以得到4-甲基-7-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(25,0.20g)。LC/ESI-MS[M-tBu+H]$^+$=352.6。

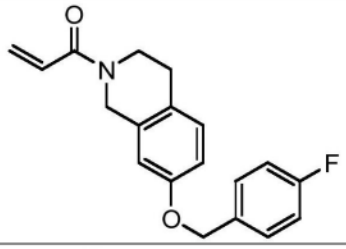
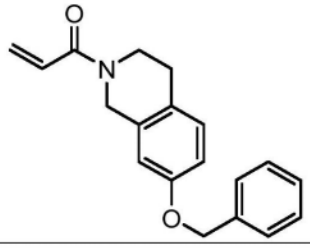
[0203] 步骤5:4-甲基-7-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉三氟乙酸盐26的制备:在20℃下向4-甲基-7-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(25,200mg,490μmol)在二氯甲烷(4mL)中的混合物中添加三氟乙酸(55.8mg,490μmol,36.3μL)。将混合物搅拌30分钟。将悬浮液通过在减压下蒸发浓缩,以得到4-甲基-7-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉三氟乙酸盐(26,0.20g)。LC/ESI-MS[M+H]$^+$=309.4。

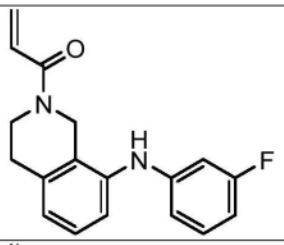
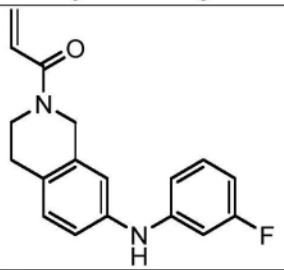
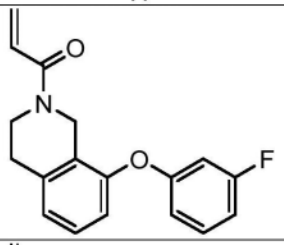
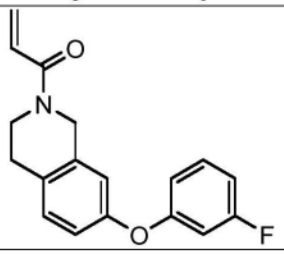
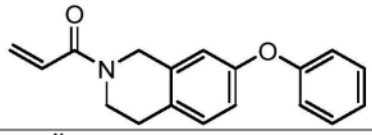
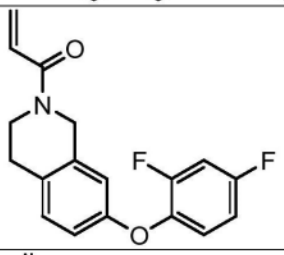
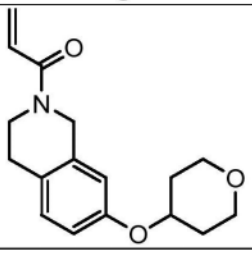
[0204] 步骤6:1-(4-甲基-7-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮(P-0093)的制备:在氮气下在0℃下向4-甲基-7-((6-(三氟甲基)吡啶-3-

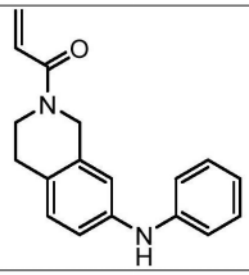
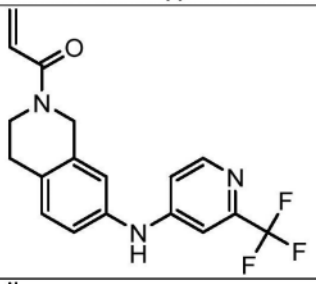
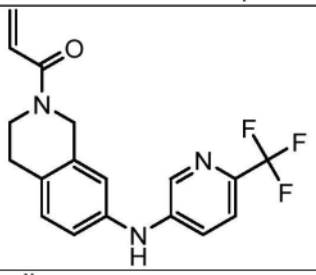
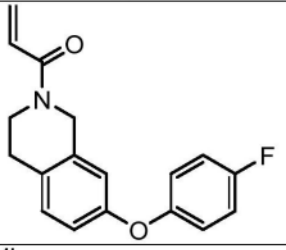
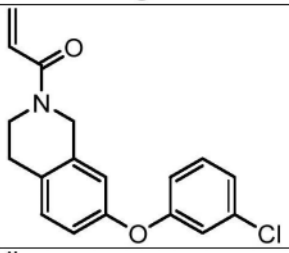
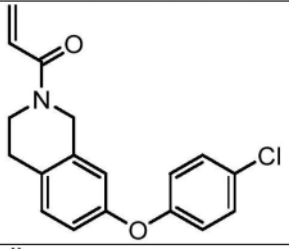
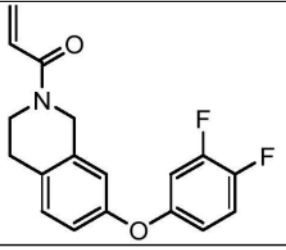
基)氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉三氟乙酸盐(26,200mg,粗品)在二氯甲烷(1mL)中的混合物中添加三乙胺(95.8mg,947μmol,132μL)和丙烯酰氯(42.9mg,474μmol)在二氯甲烷(1mL)中的溶液。将混合物在0℃下搅拌1小时。然后,将反应用饱和氯化铵水溶液(3mL)淬灭。将混合物用二氯甲烷(5mL)萃取,并将合并的有机层用盐水(2mL x 2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并通过在减压下蒸发浓缩,以得到粗材料。然后,将此材料通过制备型HPLC(在具有0.1%甲酸的水中的0%-100% MeCN)纯化,以得到1-(4-甲基-7-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮(P-0093,41.9mg)。LC/ESI-MS[M+H]$^+$=363.0。

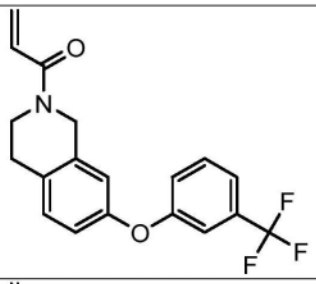
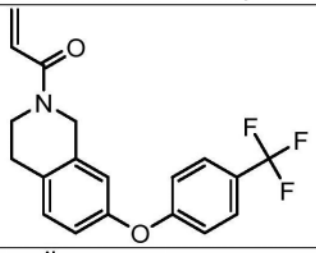
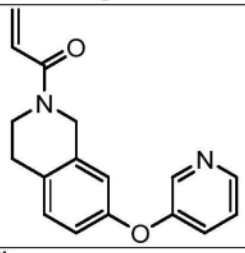
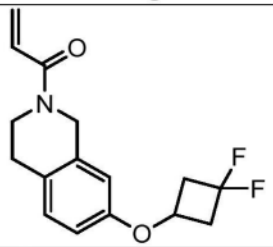
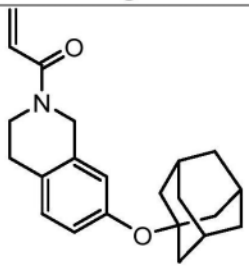
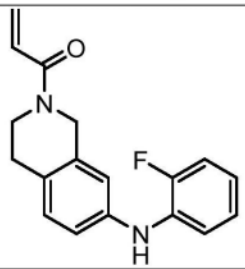
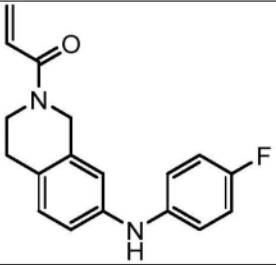
[0205] 可以根据本公开文本中描述的合成例子,并通过对本领域技术人员能够商购或以其他方式获得的起始材料进行任何必要的取代来制备下面列出的表1中的所有化合物。

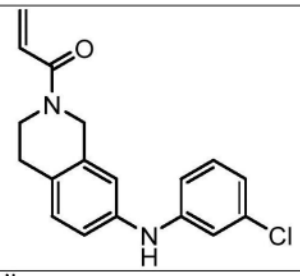
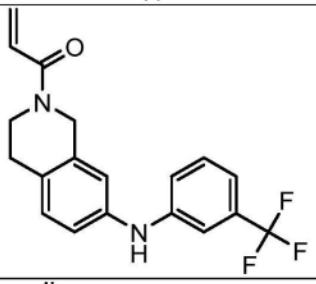
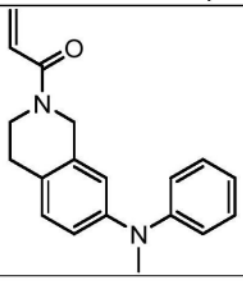
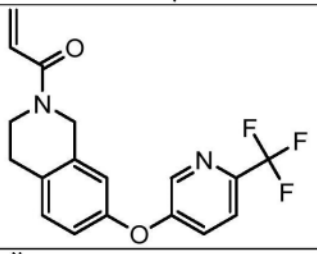
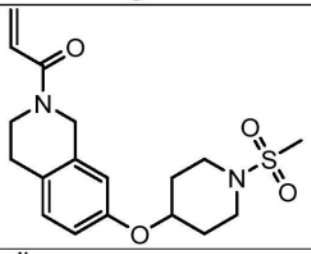
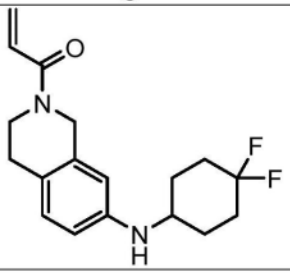
表1

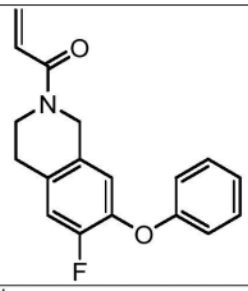
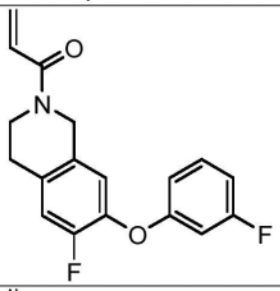
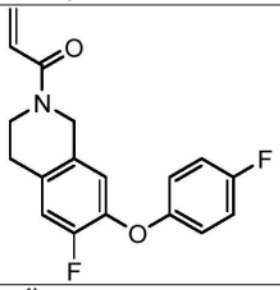
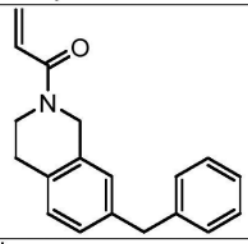
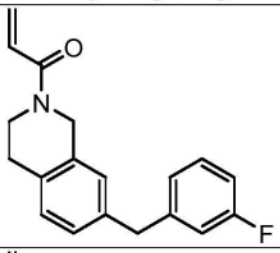
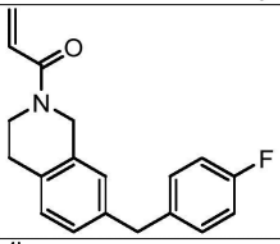
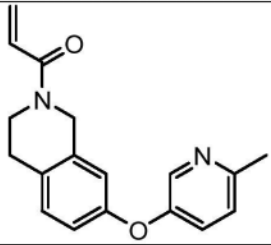
P编号	结构	名称	(MH)+
P-0001		1-(7-((4-氟苄基)氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	312.2
P-0002		1-(7-(苄氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	294.2

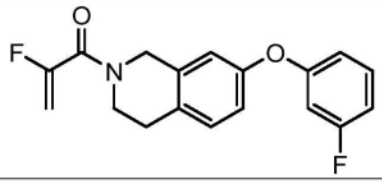
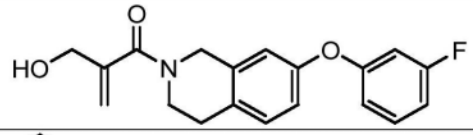
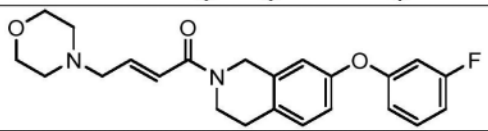
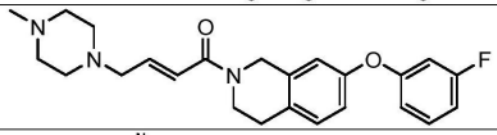
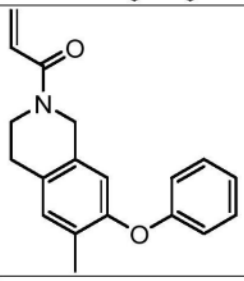
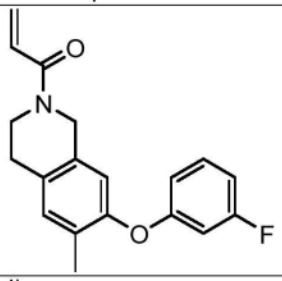
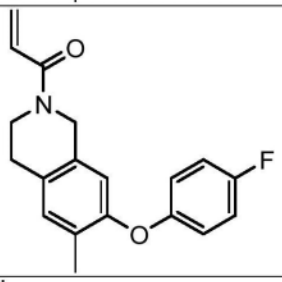
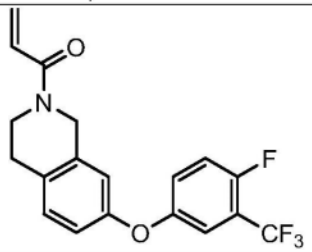
P-0003		1-(8-((3-氟苯基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	297.4
P-0004		1-(7-((3-氟苯基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	297.4
P-0005		1-(8-(3-氟苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	298.4
P-0006		1-(7-(3-氟苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	298.4
P-0007		1-(7-苯氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0008		1-(7-(2,4-二氟苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0009		1-(7-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	

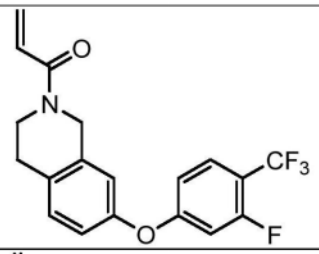
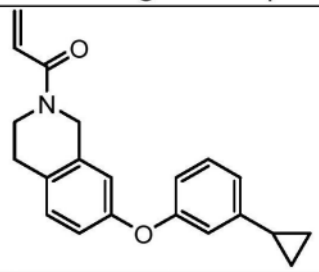
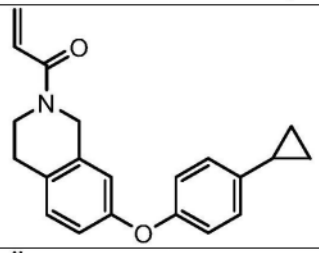
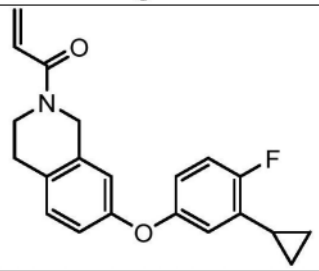
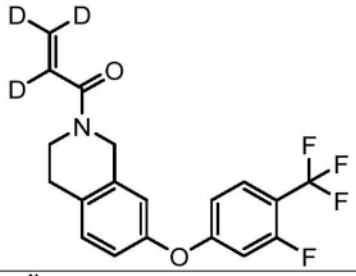
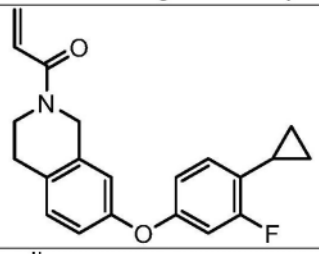
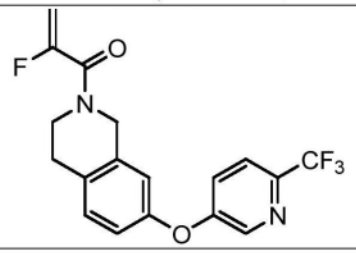
P-0010		1-(7-(苯基氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0011		1-(7-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0012		1-(7-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0013		1-(7-(4-氟苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0014		1-(7-(3-氯苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0015		1-(7-(4-氯苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0016		1-(7-(3,4-二氟苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	

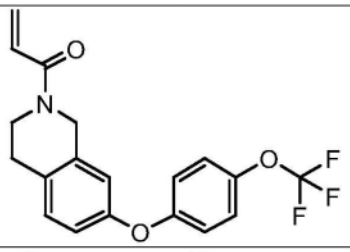
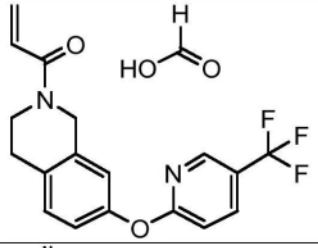
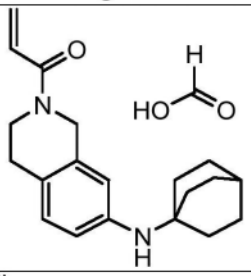
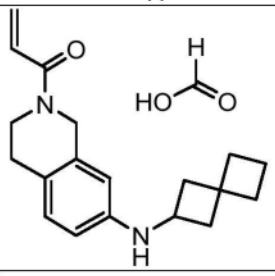
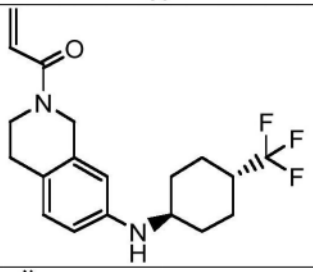
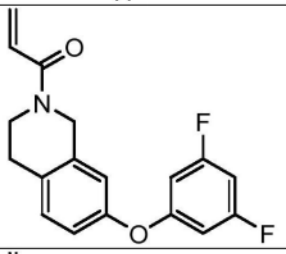
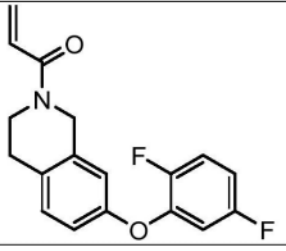
P-0017		1-(7-(3-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0018		1-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	347.33
P-019		1-(7-(吡啶-3-基氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0020		1-(7-(3,3-二氟环丁氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0021		1-(7-(((3R,5R)-金刚烷-1-基)氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0022		1-(7-((2-氟苯基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0023		1-(7-((4-氟苯基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	

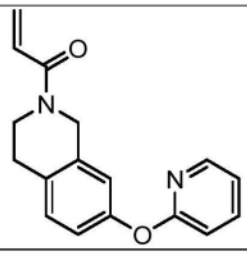
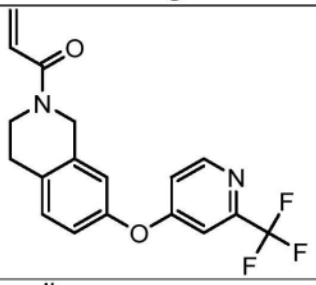
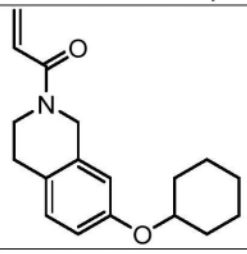
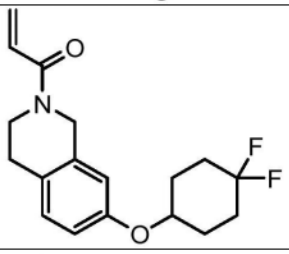
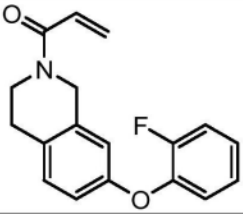
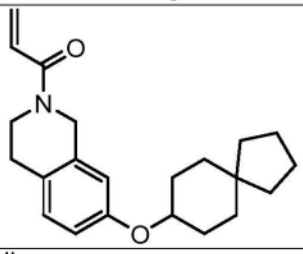
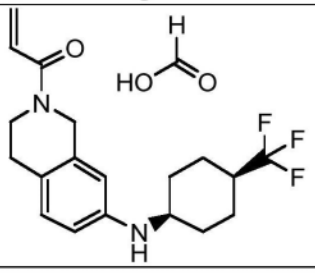
P-0024		1-(7-((3-氯苯基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0025		1-(7-((3-(三氟甲基)苯基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0026		1-(7-(甲基(苯基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0027		1-(7-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	349.35
P-0028		1-(7-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0029		1-(7-((4,4-二氟环己基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	

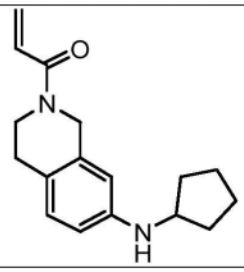
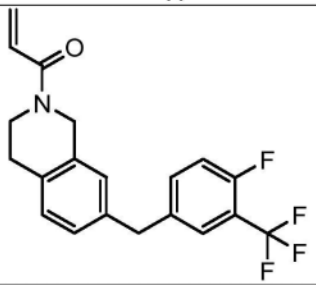
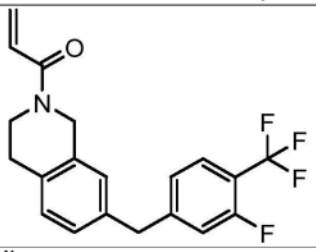
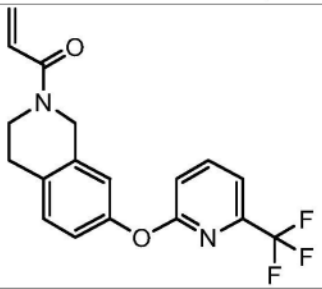
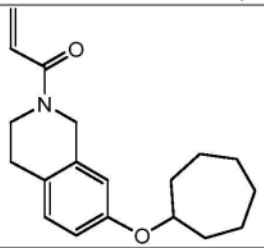
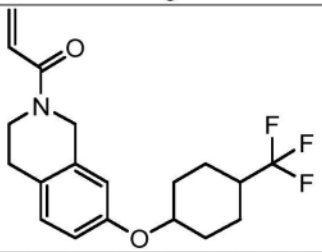
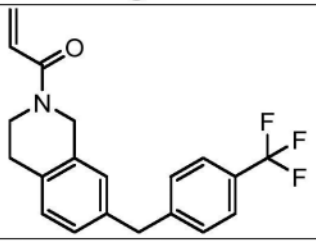
P-0030		1-(6-氟-7-苯氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	298.40
P-0031		1-(6-氟-7-(3-氟苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	316.35
P-0032		1-(6-氟-7-(4-氟苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	316.35
P-0033		1-(7-苄基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	278.45
P-0034		1-(7-(3-氟苄基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	296.45
P-0035		1-(7-(4-氟苄基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	296.45
P-0036		1-(7-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	

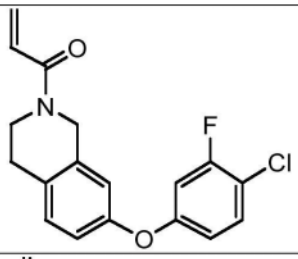
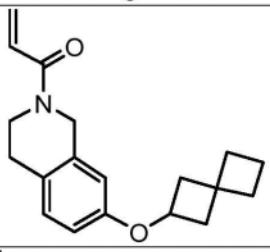
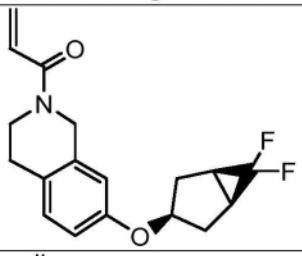
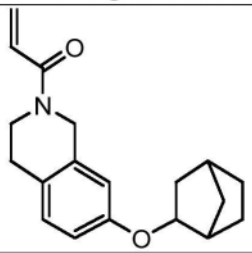
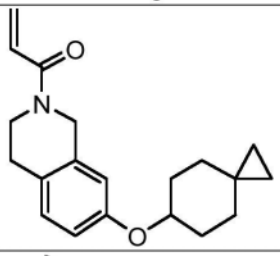
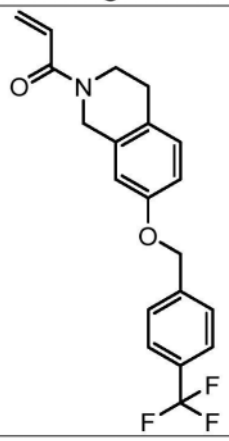
P-0037		2-氟-1-(7-(3-氟苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0038		1-(7-(3-氟苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(羟甲基)丙-2-烯-1-酮	
P-0039		(E)-1-(7-(3-氟苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-4-吗啉代丁-2-烯-1-酮	
P-0040		(E)-1-(7-(3-氟苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)丁-2-烯-1-酮	
P-0041		1-(6-甲基-7-苯氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	294.4
P-0042		1-(7-(3-氟苯氧基)-6-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	312.4
P-0043		1-(7-(4-氟苯氧基)-6-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	312.4
P-0044		1-(7-(4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	366.4

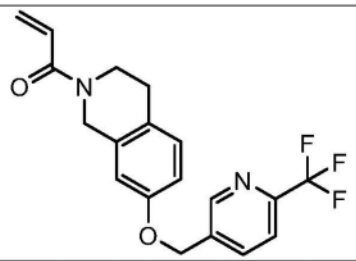
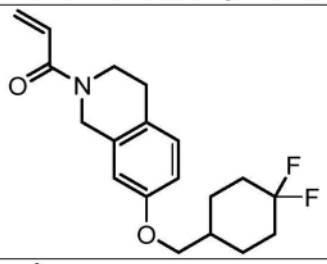
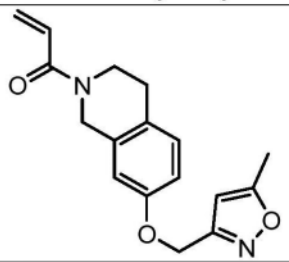
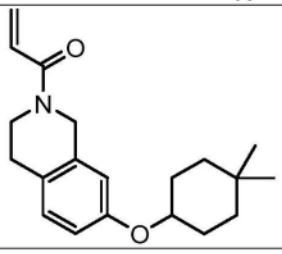
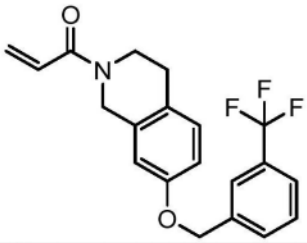
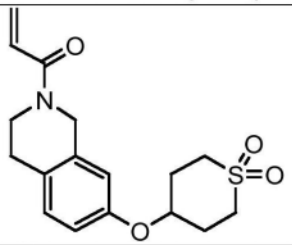
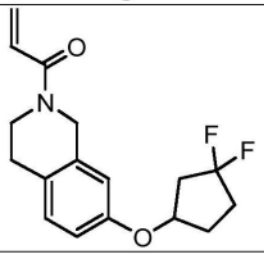
P-0045		1-(7-(3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	366.4
P-0046		1-(7-(3-环丙基苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	320.1
P-0047		1-(7-(4-环丙基苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	320.0
P-0048		1-(7-(3-环丙基-4-氟苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	338.5
P-0049		1-(7-(3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮-2,3,3-d3	369.2
P-0050		1-(7-(4-环丙基-3-氟苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	366.0
P-0051		2-氟-1-(7-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	367.0

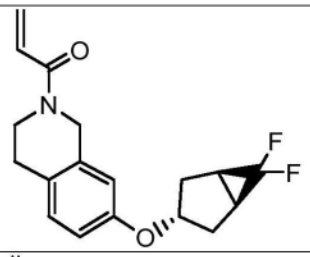
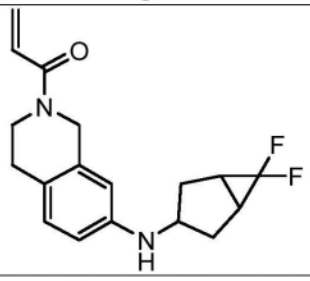
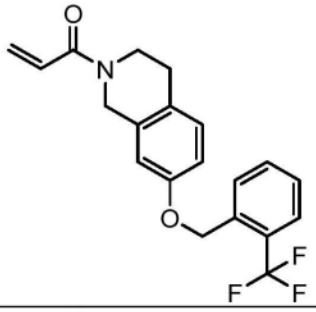
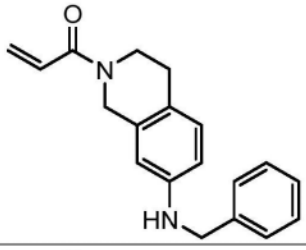
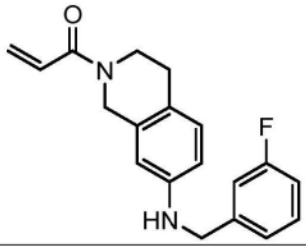
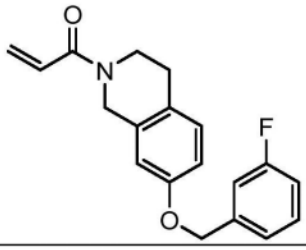
P-0052		1-(7-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0053		1-(7-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮甲酸盐	
P-0054		1-(7-(双环[2.2.2]辛烷-1-基氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮甲酸盐	
P-0055		1-(7-(螺[3.3]庚烷-2-基氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮甲酸盐	
P-0056		1-(7-(((1r,4r)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0057		1-(7-(3,5-二氟苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0058		1-(7-(2,5-二氟苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	

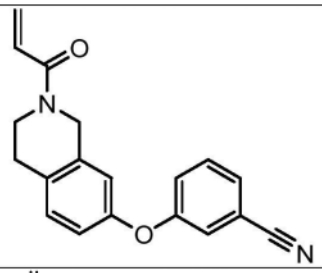
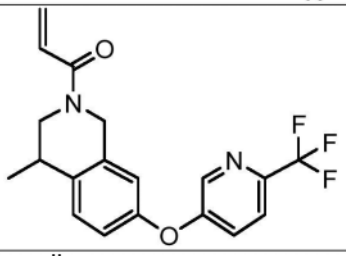
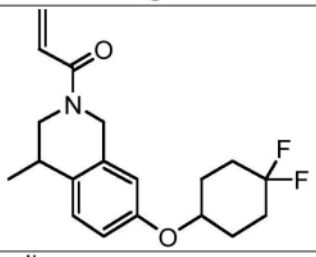
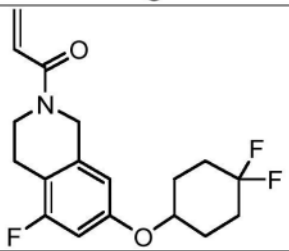
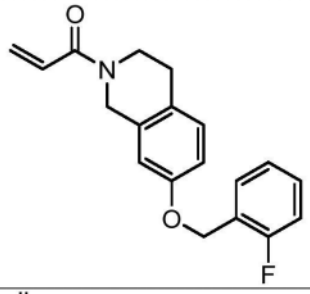
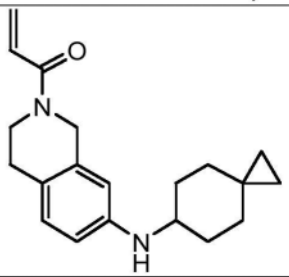
P-0059		1-(7-(吡啶-2-基氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0060		1-(7-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0061		1-(7-(环己基氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0062		1-(7-((4,4-二氟环己基)氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0063		1-(7-(2-氟苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0064		1-(7-(螺[4.5]癸烷-8-基氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0065		1-(7-(((1s,4s)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮甲酸盐	

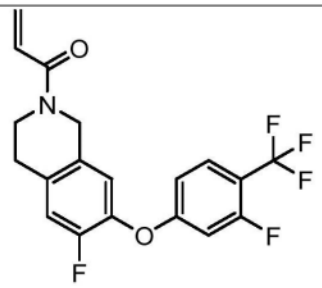
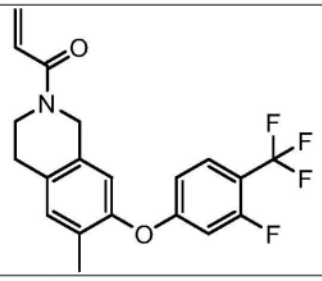
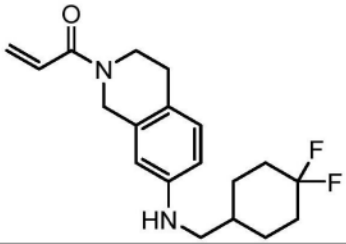
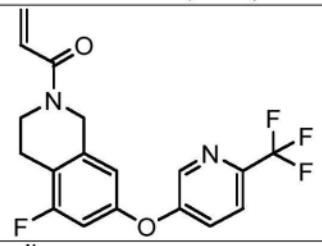
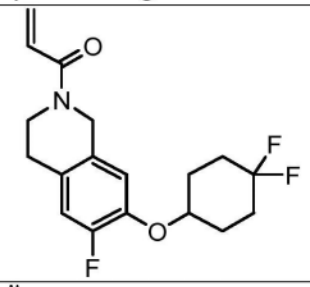
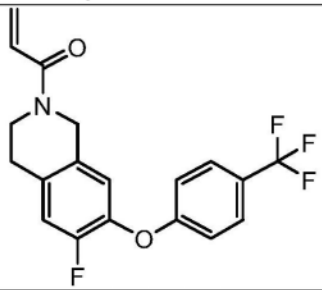
P-0066		1-(7-(环戊基氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0067		1-(7-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	364.4
P-0068		1-(7-(3-氟-4-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	364.4
P-0069		1-(7-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0070		1-(7-(环庚基氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0071		1-(7-((4-(三氟甲基)环己基)氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0072		1-(7-(4-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	346.4

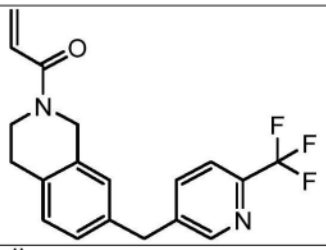
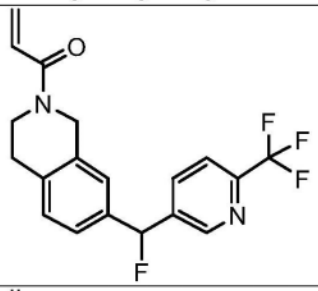
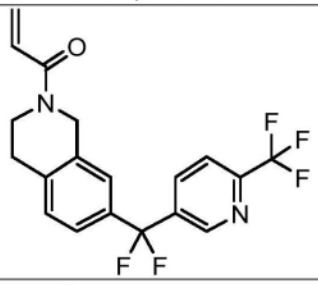
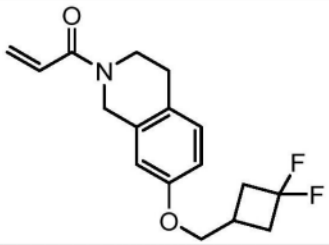
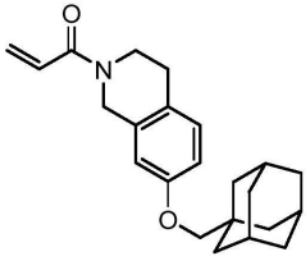
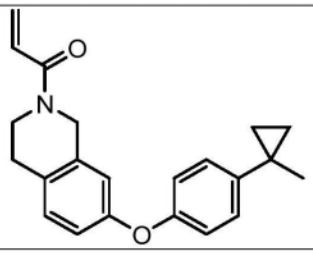
P-0073		1-(7-(4-氯-3-氟苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0074		1-(7-(螺[3.3]庚烷-2-基氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0075		1-(7-(((1R,3r,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0076		1-(7-(双环[2.2.1]庚烷-2-基氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0077		1-(7-(螺[2.5]辛烷-6-基氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0078		1-(7-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	362.2

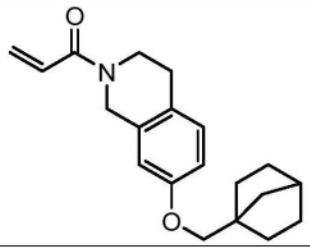
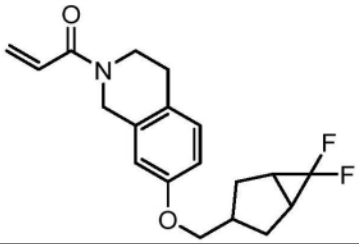
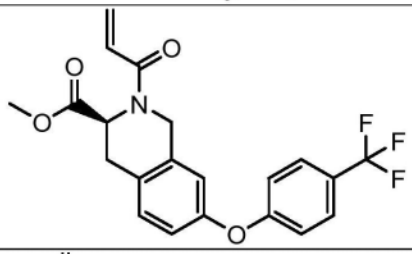
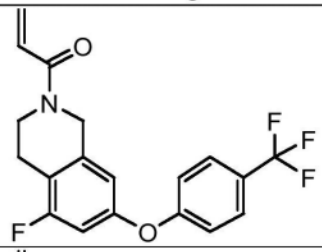
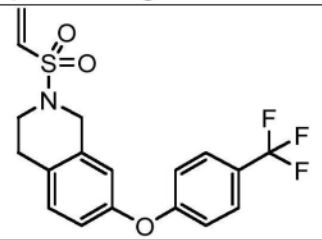
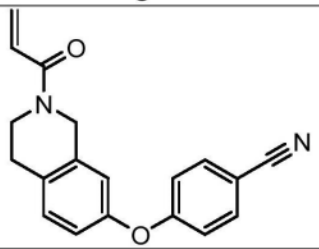
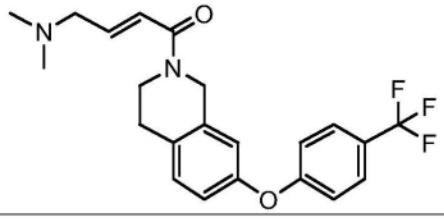
P-0079		1-(7-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	363.1
P-0080		1-(7-((4,4-二氟环己基)甲氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	336.2
P-0081		1-(7-((5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	299.1
P-0082		1-(7-((4,4-二甲基环己基)氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	314.5
P-0083		1-(7-((3-(三氟甲基)苄基)氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	362.2
P-0084		1-(7-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0085		1-(7-((3,3-二氟环戊基)氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	

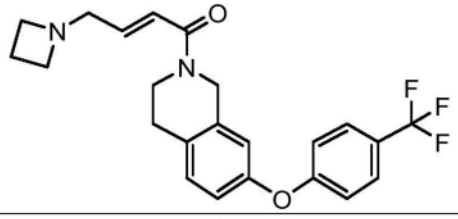
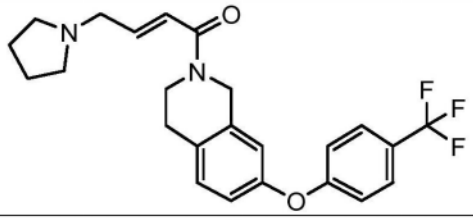
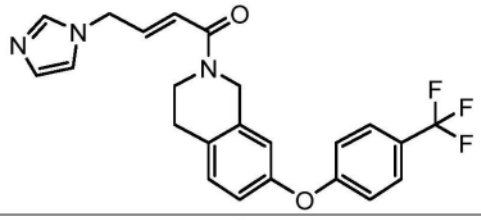
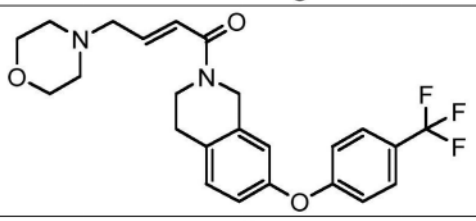
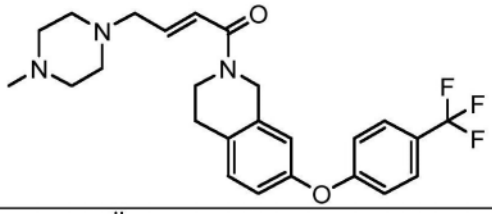
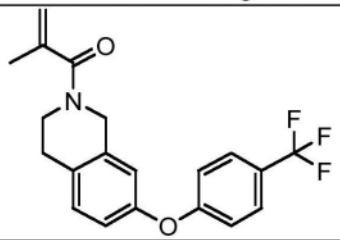
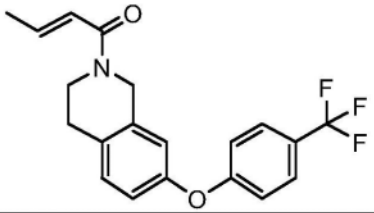
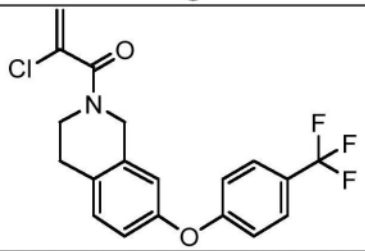
P-0086		1-(7-(((1R,3s,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0087		1-(7-((6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0088		1-(7-((2-(三氟甲基)苄基)氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	362.2
P-0089		1-(7-(苄基氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	293.2
P-0090		1-(7-((3-氟苄基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	311.2
P-0091		1-(7-((3-氟苄基)氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	311.2

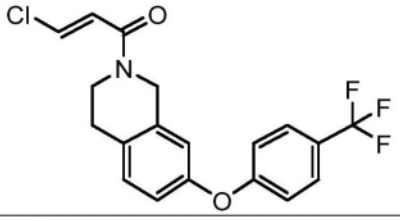
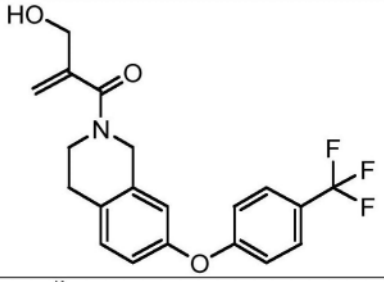
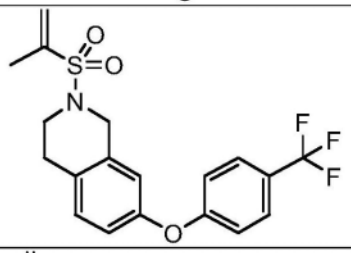
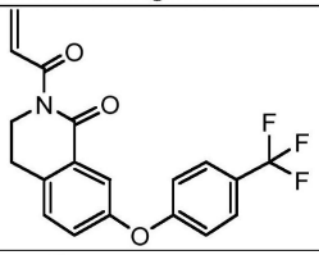
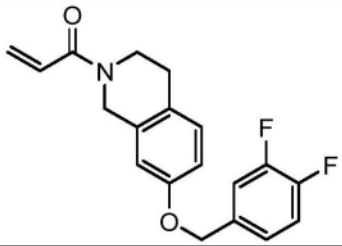
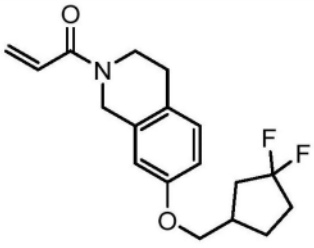
P-0092		3-((2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氧基)苯甲腈	305.2
P-0093		1-(4-甲基-7-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0094		1-(7-((4,4-二氟环己基)氧基)-4-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0095		1-(7-((4,4-二氟环己基)氧基)-5-氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0096		1-(7-((2-氟苄基)氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	312.2
P-0097		1-(7-(螺[2.5]辛烷-6-基氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	

P-0098		1-(6-氟-7-(3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	383.95
P-0099		1-(7-(3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)-6-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	380.35
P-0100		1-(7-(((4,4-二氟环己基)甲基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	335.2
P-0101		1-(5-氟-7-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0102		1-(7-((4,4-二氟环己基)氧基)-6-氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0103		1-(6-氟-7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	

P-0104		1-(7-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0105		1-(7-(氟(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0106		1-(7-(二氟(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0107		1-(7-((3,3-二氟环丁基)甲氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	308.2
P-0108		1-(7-(((3r,5r,7r)-金刚烷-1-基)甲氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	352.3
P-0109		1-(7-(4-(1-甲基环丙基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	334.50

P-0110		1-(7-(双环[2.2.1]庚烷-1-基甲氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	312.2
P-0111		1-(7-((6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-3-基)甲氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	334.2
P-0112		(S)-2-丙烯酰基-7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸甲酯	406.35
P-0113		1-(5-氟-7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0114		7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2-(乙烯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉	
P-0115		4-((2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氧基)苯甲腈	305.2
P-0116		(E)-4-(二甲基氨基)-1-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丁-2-烯-1-酮	

P-0117		(E)-4-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丁-2-烯-1-酮	
P-0118		(E)-4-(吡咯烷-1-基)-1-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丁-2-烯-1-酮	
P-0119		(E)-4-(1H-咪唑-1-基)-1-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丁-2-烯-1-酮	
P-0120		(E)-4-吗啉代-1-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丁-2-烯-1-酮	
P-0121		(E)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丁-2-烯-1-酮	
P-0122		2-甲基-1-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0123		(E)-1-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丁-2-烯-1-酮	
P-0124		2-氯-1-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	382.1

P-0125		(E)-3-氯-1-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0126		2-(羟甲基)-1-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	
P-0127		2-(丙-1-烯-2-基磺酰基)-7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉	
P-0128		2-丙烯酰基-7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	
P-0129		1-(7-((3,4-二氟苄基)氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	330.2
P-0130		1-(7-((3,3-二氟环戊基)甲氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	322.2

生物实施例

生物测试方法

在基于细胞的报告测定中确定针对TEAD依赖性转录的抑制剂活性

使用Lipofectamine转染试剂(Thermo Fisher),用含有合成启动子的pGL4.21质粒稳定转染人间皮瘤细胞系MSTO-211H,所述合成启动子具有12个拷贝的GTIIC TEAD应答元件且驱动萤光素酶报告基因[1]的表达。使用嘌呤霉素选择经转染的细胞,并通过有限稀释产生表达此构建体的单细胞克隆(称为MSTO-211H+12XGTIIC)。MSTO-211H细胞的特征在于

Hippo途径的关键组分的遗传改变[2],导致YAP/TEAD介导的转录的上调。12XGTIIC报告构建体在MSTO-211H细胞中的稳定表达导致组成型萤光素酶表达。用靶向TEAD的抑制剂处理这些细胞导致萤光素酶表达减少。为了评价TEAD抑制剂,将MSTO-211H+12XGTIIC细胞系以1×10^4个细胞/孔接种于96孔板中的50μL培养基中,并在37℃下孵育过夜。将化合物的连续稀释液(在50μL总体积的培养基中)添加至细胞并在37℃下孵育24小时。每个板包括用DMSO处理的细胞作为高对照,和用20μM参考化合物K-975(已知的TEAD抑制剂)[3]处理的细胞作为低对照。通过以下方式测定细胞活力:添加25μL的CellTiter-Fluor试剂(Promega),然后在37℃下孵育30分钟,并对荧光信号进行定量(Ex400/Em505)。随后,通过以下方式测定萤光素酶表达:添加25μL的ONE-Glo试剂(Promega),然后在室温下孵育10分钟,并对发光信号进行定量。将发光信号相对于荧光信号归一化,以校正24小时化合物孵育期内细胞活力的任何损失。计算在相对于高和低对照的单独化合物浓度下,归一化发光信号的抑制百分比,其指示化合物介导的对TEAD依赖性转录的抑制。通过使用非线性回归产生单独化合物的IC_{50}值来分析数据。

参考文献

1.Dupont,S.et al.Role of YAP/TAZ in mechanotransduction.Nature 474,179-184(2011).

2.Miyanaga,A.et al.Hippo pathway gene mutations in malignant mesothelioma:Revealed by RNA and targeted exon sequencing.Journal of Thoracic Oncology 10,844-851(2015).

3.Kaneda,A.et al.The novel potent TEAD inhibitor,K-975,inhibits YAP1/TAZ-TEAD protein-protein interactions and exerts an anti-tumor effect on malignant pleural mesothelioma.Am J Cancer Res vol.10(2020).

[0206] 下表2提供了指示如本文表1中所述的示例性化合物的生物化学和/或细胞抑制活性的数据。在下表2中,活性提供如下:+++＝0.001μM<IC_{50}<0.5μM;++＝0.5μM<IC_{50}<20μM,+＝IC_{50}>20μM,X＝>20μM

表2

P编号	MSTO-211H 几何平均值 IC50（uM） 细胞测定 报告细胞变体：TEAD
P-0001	+++
P-0002	+++
P-0003	++
P-0004	+++
P-0005	+++
P-0006	+++
P-0007	+++
P-0008	+++
P-0009	+++
P-0010	+++
P-0011	++
P-0012	++
P-0013	+++
P-0014	+++
P-0015	+++
P-0016	+++
P-0017	+++
P-0018	+++
P-019	+++
P-0020	+++

P-0021	+++
P-0022	+++
P-0023	+++
P-0024	+++
P-0025	+++
P-0026	+++
P-0027	+++
P-0028	++
P-0029	+++
P-0030	+++
P-0031	+++
P-0032	+++
P-0033	+++
P-0034	+++
P-0035	+++
P-0036	+++
P-0037	+++
P-0038	+++
P-0039	+
P-0040	+
P-0041	+++
P-0042	+++
P-0043	+++
P-0044	+++
P-0045	+++
P-0046	+++
P-0047	+++
P-0048	+++
P-0049	+++
P-0050	+++
P-0051	+++
P-0052	+
P-0053	+++
P-0054	+++
P-0055	+++
P-0056	+++
P-0057	+++
P-0058	+++
P-0059	+
P-0060	+++
P-0061	+++
P-0062	+++
P-0063	+++
P-0064	++
P-0065	+++
P-0066	+++
P-0067	+++
P-0068	+++
P-0069	++
P-0070	+++
P-0071	+++
P-0072	+++
P-0073	+++
P-0074	+++
P-0075	+++
P-0076	+++
P-0077	+++
P-0078	++

P-0079	+
P-0080	+++
P-0081	+
P-0082	+++
P-0083	+++
P-0084	+++
P-0085	+++
P-0086	+++
P-0087	+++
P-0088	+++
P-0089	+++
P-0090	+++
P-0091	+++
P-0092	+++
P-0093	+++
P-0094	+++
P-0095	+++
P-0096	+
P-0097	++
P-0098	+++
P-0099	+++
P-0100	+++
P-0101	+++
P-0102	+++
P-0103	+++
P-0104	+++
P-0105	++
P-0106	+++
P-0107	+++
P-0108	+++
P-0109	+++
P-0110	+++
P-0111	+++
P-0112	+++
P-0113	+++
P-0114	++
P-0115	+++
P-0116	++
P-0117	++
P-0118	++
P-0119	+++
P-0120	++
P-0121	++
P-0122	++
P-0123	+++
P-0124	+++
P-0125	+++
P-0126	+++
P-0127	+++
P-0128	+++
P-0129	+
P-0130	+++

[0207] 本文引用的所有专利和其他参考文献指示本公开文本所属领域的技术人员的技术水平,并且通过引用以其整体并入,包括任何表格和附图,其程度如同每个参考文献通过引用以其整体单独并入。

[0208] 本领域技术人员将容易理解,本公开文本非常适合于获得所提及的结果和优点、以及其中固有的那些。本文所述的目前代表本文所述实施方案的方法、变体和组合物是示

例性的,并不旨在限制本公开文本的范围。本领域技术人员将想到其中的改变和其他用途,这些改变和其他用途被涵盖在本公开文本的精神内,由权利要求的范围限定。

[0209] 对于本领域技术人员来说清楚的是,可以在不脱离本公开文本的范围和精神的情况下对本文所述的本公开文本进行不同的替换和修改。例如,可以进行变化以提供本公开文本的化合物的另外的化合物和/或可以使用各种施用方法。因此,此类另外的实施方案在本公开文本和以下权利要求的范围内。

[0210] 可以在不存在本文没有明确描述的任一种要素或多种要素、任何一种限制或多种限制的情况下适当地实践本文说明性描述的本公开文本。采用的术语和表达被用作描述性而非限制性的术语,并且在使用此类术语和表达时并非意图排除所示和所述特征或其部分的任何等效物,而是认为在要求保护的本公开文本的范围内可以进行各种修改。因此,应当理解地是,虽然本公开文本已通过实施方案和任选特征明确描述,但本文描述的概念的修饰和变更可以由本领域的技术人员采取,并且这样的修饰和变更被认为是在所附权利要求所定义的本公开文本的范围内。

[0211] 另外,在本公开文本的特征或方面按可替代组来描述的情况下,本领域技术人员应认识到,本公开文本因此也按本文所述组的任何单独成员或成员亚组来描述。

[0212] 此外,除非相反地指示,否则在为实施方案提供各种数值的情况下,通过采用任何2个不同的值作为范围的端点来描述另外的实施方案。此类范围也在本公开文本的范围内。

[0213] 因此,另外的实施方案在本公开文本的范围内并且在以下权利要求内。