



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117677608 A

(43) 申请公布日 2024.03.08

(21) 申请号 202280047848.2

(22) 申请日 2022.08.12

(66) 本国优先权数据

202110926274.3 2021.08.12 CN

202111485631.3 2021.12.07 CN

202210624529.5 2022.06.02 CN

(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/CN2022/112259 2022.08.12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/016562 ZH 2023.02.16

(71) 申请人 浙江同源康医药股份有限公司

地址 313100 浙江省湖州市长兴经济开发区明珠路1278号长兴世贸大厦A座14层1403-2室

(72) 发明人 梁阿朋 李钧 吴豫生 陈少清

刘广斌 尹洲 董胜利 李美华

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266

专利代理师 徐迅 崔佳佳

(51) Int.Cl.

C07D 215/48 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/4704 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 241/44 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

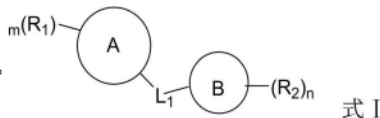
(54) 发明名称

多环类化合物及其用途

(57) 摘要

本发明涉及多环类化合物及其用途。具体地,本发明化合物具有式I所示结构,其中各基团和取代基的定义如说明书中所述;本发明还公开了所述化合物的制备方法及其在调节和治疗与YAP/TEAD的异常活性所导致的相关疾病方面的

用途。



(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2023年2月16日 (16.02.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/016562 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 215/48 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/4745 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) A61K 31/498 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 241/44 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/112259

(22) 国际申请日: 2022年8月12日 (12.08.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202110926274.3 2021年8月12日 (12.08.2021) CN
202111485631.3 2021年12月7日 (07.12.2021) CN
202210624529.5 2022年6月2日 (02.06.2022) CN

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

(72) 发明人: 梁阿朋 (LIANG, Apeng); 中国浙江省湖州市长兴经济开发区明珠路1278号长兴世贸大厦A座14层1403-2室, Zhejiang 313100 (CN)。李钧 (LI, Jun); 中国浙江省湖州市长兴经济开发区明珠路1278号长兴世贸大厦A座14层1403-2室, Zhejiang 313100 (CN)。吴豫生 (WU, Yusheng); 中国浙江省湖州市长兴经济开发区明珠路1278号

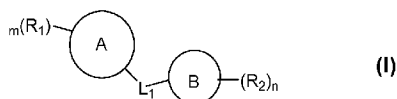
长兴世贸大厦A座14层1403-2室, Zhejiang 313100 (CN)。陈少卿 (CHEN, Shaoqing); 中国浙江省湖州市长兴经济开发区明珠路1278号长兴世贸大厦A座14层1403-2室, Zhejiang 313100 (CN)。刘广斌 (LIU, Guangbin); 中国浙江省湖州市长兴经济开发区明珠路1278号长兴世贸大厦A座14层1403-2室, Zhejiang 313100 (CN)。尹洲 (YIN, Zhou); 中国浙江省湖州市长兴经济开发区明珠路1278号长兴世贸大厦A座14层1403-2室, Zhejiang 313100 (CN)。董胜利 (DONG, Shengli); 中国浙江省湖州市长兴经济开发区明珠路1278号长兴世贸大厦A座14层1403-2室, Zhejiang 313100 (CN)。李美华 (LI, Meihua); 中国浙江省湖州市长兴经济开发区明珠路1278号长兴世贸大厦A座14层1403-2室, Zhejiang 313100 (CN)。

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

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

(54) Title: POLYCYCLIC COMPOUND AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 多环类化合物及其用途



(57) Abstract: The present invention relates to a polycyclic compound and the use thereof. Specifically, the compound of the present invention has a structure as represented by formula (I), wherein the definitions of each group and each substituent are as described in the description. Also disclosed in the present invention are a method for preparing the compound and the use of the compound in regulating and treating related diseases caused by abnormal activity of YAP/TEAD.

(57) 摘要: 本发明涉及多环类化合物及其用途。具体地, 本发明化合物具有式I所示结构, 其中各基团和取代基的定义如说明书中所述; 本发明还公开了所述化合物的制备方法及其在调节和治疗与YAP/TEAD的异常活性所导致的相关疾病方面的用途。

WO 2023/016562 A1

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

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

多环类化合物及其用途

技术领域

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

背景技术

10 Hippo 通路基本上由一个核心激酶级联反应组成，该级联反应包含蛋白激酶 MST1-2 的 Ste-20 家族，支架蛋白 Salvador 和大肿瘤抑制激酶 LATS1-2，以及抑制转录共激活因子 YAP (Yes1 相关蛋白) 和 TAZ (具有 PDZ 结合基序的转录共激活子)。YAP 和 TAZ 是 Hippo 信号通路的主要效应因子，它们与核内的 TEAD (转录增强的缔合结构域) 一起充当转录因子，从而增加诸如 CTGF (结缔组织生长因子)、CYR61 等靶基因的表达。

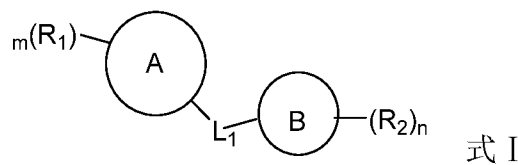
15 Hippo 途径是细胞生长、增殖和迁移的重要调节因子。TEAD 转录因子位于 Hippo 途径的核心，对于调节器官生长和伤口修复至关重要。TEAD 的失调和其调节辅因子 Yes-相关蛋白 (YAP) 已涉及许多人类癌症和过度增殖病理过程，在人类癌症中经常检测到该通路的失调。与 TEAD 蛋白一样，YAP 和 TAZ 激活已在许多人类肿瘤中被鉴定，并且对肿瘤的起始、进展和转移至关重要，如在乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、肝癌和胰腺癌患者中均存在 YAP 表达升高，且与生存率降低有关。与此一致，YAP 或 TAZ 的激活或过表达增强 TEAD 依赖性基因表达 (例如，CCN1, CTGF, ITGB2 和 Birc5/存活蛋白) 并促进许多细胞类型中的细胞增殖和迁移。相反，阻断 YAP/TAZ-TEAD 复合物形成的信号或干预阻止许多促有丝分裂 TEAD 靶基因的表达，能显著降低细胞增殖和致癌转化活性。

20 此外，Hippo 通路还与其他信号传导通路诸如 Wnt、Notch、Hedgehog 和 MAPK 等通路发生串扰 (cross-talk)，从而影响多种生物功能，其功能失调可能除了参与到癌症中之外，还参与到很多人类疾病中。因此 YAP-TEAD 复合物是一种很有前景的治疗靶点。

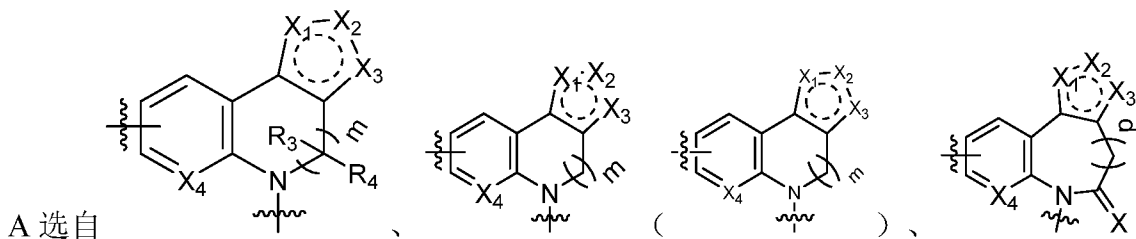
发明内容

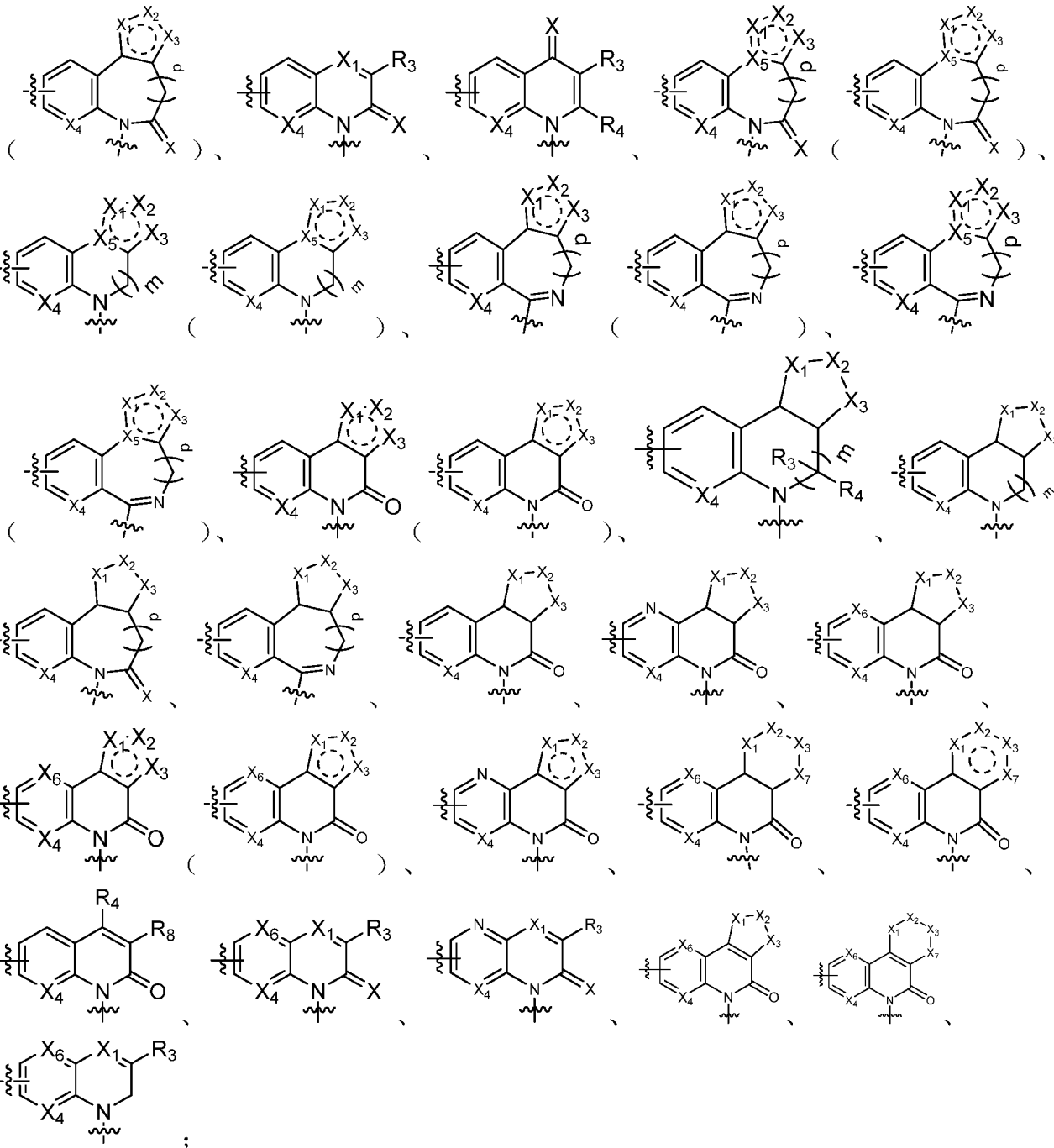
30 本发明的目的在于提供一种式 I 所示化合物及其制备方法和用途。

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



35 其中，





5

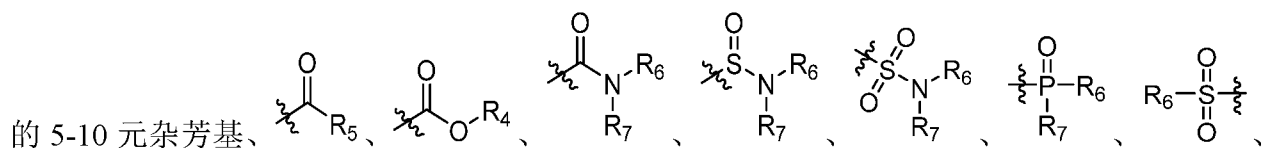
L₁ 选自不存在或者 CR₃R₄;

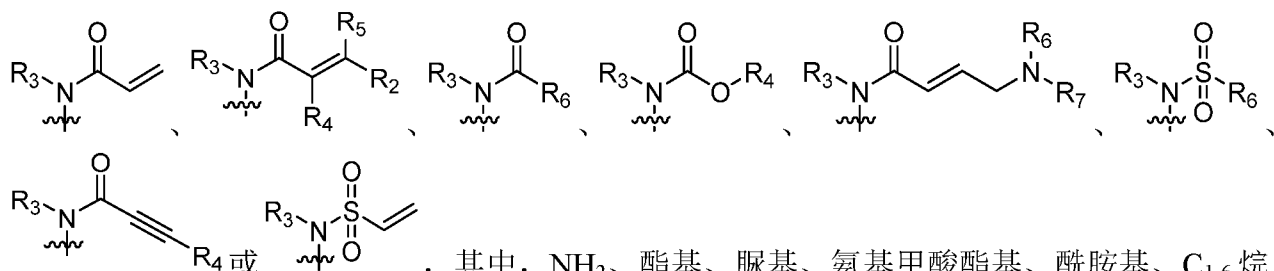
10 B 选自 C₆-C₁₀ 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、C₅-C₁₀ 的环烷基;

X 选自 O、NH、CR₃R₄ 或者 S;

X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆ 和 X₇ 各自独立地选自 CR₃、(CR₃)₂、N、O、S、SR₃、SR₃R₄、NR₄、CR₃R₄、(CR₃R₄)₂;

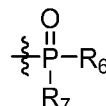
15 R₁ 各自独立地选自 H、D、卤素、CN、NH₂、脲基、羧基、氨基甲酸酯基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₆-C₁₀ 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子





其中, NH₂、酯基、脲基、氨基甲酸酯基、酰胺基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₆₋₁₀ 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基任选地被 1、2 或 3 个 R 取代;

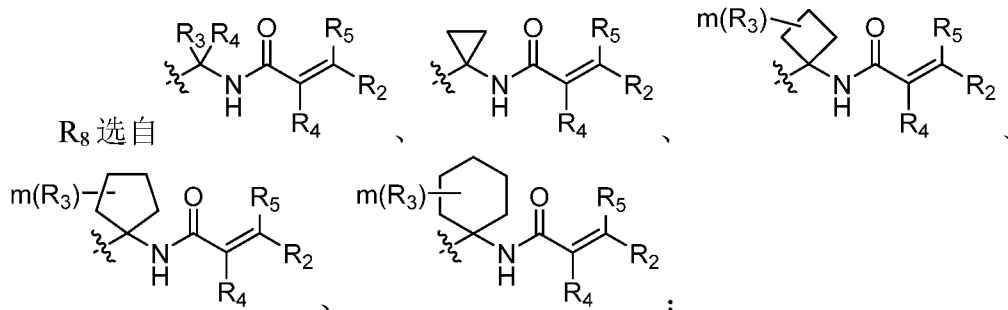
5 各 R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 各自独立地选自 H、D、卤素、CN、NH₂、-CO-(C₁₋₆ 烷基)、=O、



-C(=O)-O-(C₁₋₆ 烷基)、-C(=O)-O-OBi、-S(=O)₂-NR₆R₇、酯基、脲基、氨基甲酸酯基、酰胺基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₆₋₁₀ 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、SF₅，其中，NH₂、酯基、脲基、氨基甲酸酯基、酰胺基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₆₋₁₀ 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基任选地被 1、2 或 3 个 R 取代; 或者, X₁ 和 X₇ 分别独立地为 CR₃R₄，且 X₁ 和 X₇ 共用 1 个 R₃，且 R₃ 为 C₁₋₆ 亚烷基;

10 R₆ 和 R₇ 各自独立地选自氢、D、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、NH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂环基、-S(O)₂-(C₁₋₆ 烷基)、-S(O)₂-(C₂₋₆ 烯基)，其中，C₁₋₆ 烷基、

15 C₃₋₆ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基任选地被 1、2 或 3 个 R 取代，或者 R₆ 和 R₇ 形成 3-7 元的碳环，或者 R₆ 和 R₇ 形成含有 N、O 或 S 的 3-7 元的杂环;

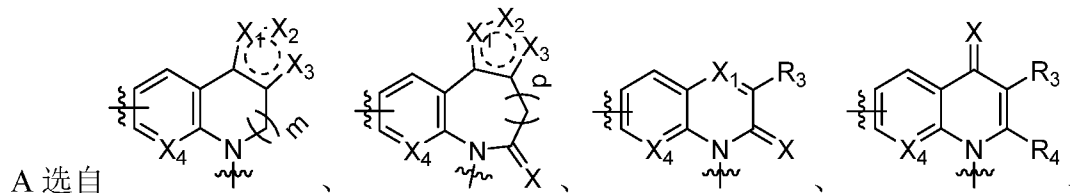


20 各 R 独立地选自卤素、CN、OH、-(C₁₋₆ 亚烷基)-N(C₁₋₆ 烷基)₂、NH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、酯基、脲基、氨基甲酸酯基、酰胺基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂环基或 R' 取代或未取代的含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基; R' 选自下组: C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、NH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、CN、卤素、=O;

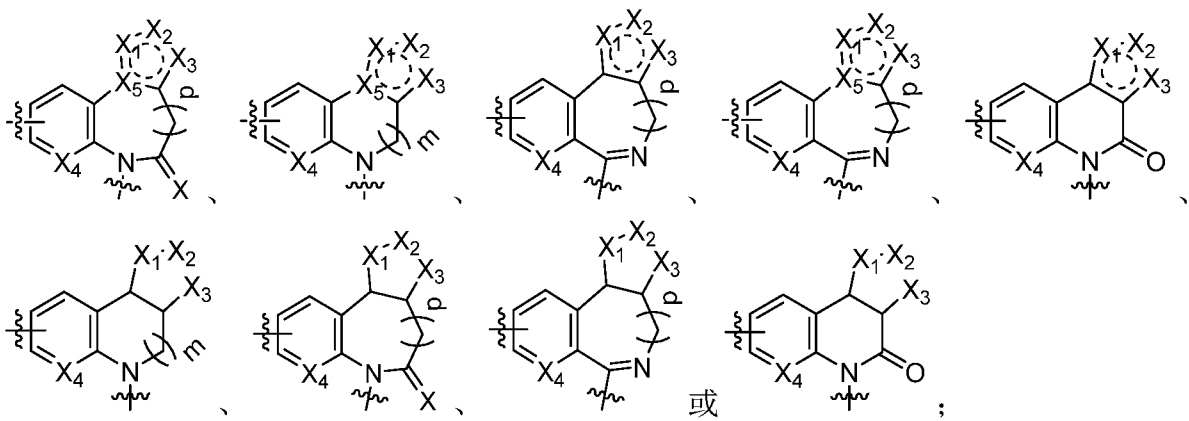
25 各 m 和 n 各自独立地选自 1、2、3 或 4;

p 选自 0、1 或 2。

在另一优选例中，



A 选自



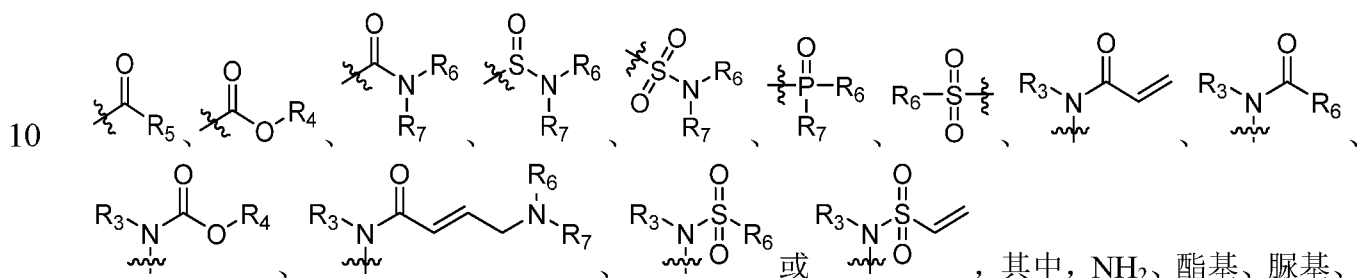
L_1 选自不存在或者 CR_3R_4 ;

5 B 选自 C6-C10 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、C5-C10 的环烷基;

X 选自 O、NH 或者 S;

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 和 X_5 各自独立地选自 CR_3 、 $(CR_3)_2$ 、N、O、S、 NR_4 、 CR_3R_4 、 $(CR_3R_4)_2$;

R_1 选自 H、卤素、CN、 NH_2 、脲基、羧基、氨基甲酸酯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、C6-C10 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、



10 其中， NH_2 、酯基、脲基、氨基甲酸酯基、酰胺基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、C6-C10 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基任选地被 1、2 或 3 个 R 取代;

15 各 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地选自 H、卤素、CN、 NH_2 、 $-CO-(C_{1-6}$ 烷基)、酯基、脲基、氨基甲酸酯基、酰胺基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、C6-C10 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、 SF_5 ，其中， NH_2 、酯基、脲基、氨基甲酸酯基、酰胺基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、C6-C10 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基任选地被 1、2 或 3 个 R 取代;

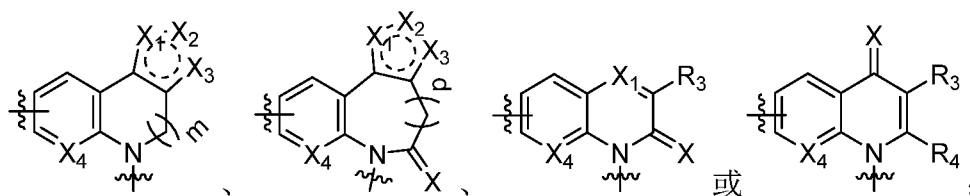
20 R_6 和 R_7 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、C6-C10 芳基、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂环基、 $-S(O)_2-(C_{1-6}$ 烷基)、 $-S(O)_2-(C_{2-6}$ 烯基)，其中， C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、C6-C10 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基任选地被 1、2 或 3 个 R 取代，或者 R_6 和 R_7 形成 3-7 元的碳环，或者 R_6 和 R_7 形成含有 N、O 或 S 的 3-7 元的杂环;

25 各 R 独立地选自卤素、CN、OH、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基)- $N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ 烷基)、酯基、脲基、氨基甲酸酯基、酰胺基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、C6-C10 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂环基或 R' 取代或未取代的含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基; R' 选自下组: C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、CN、卤素;

30 各 m 和 n 各自独立地选自 1、2、3 或 4;

p 选自 0、1 或 2。

在另一优选例中，



A 选自

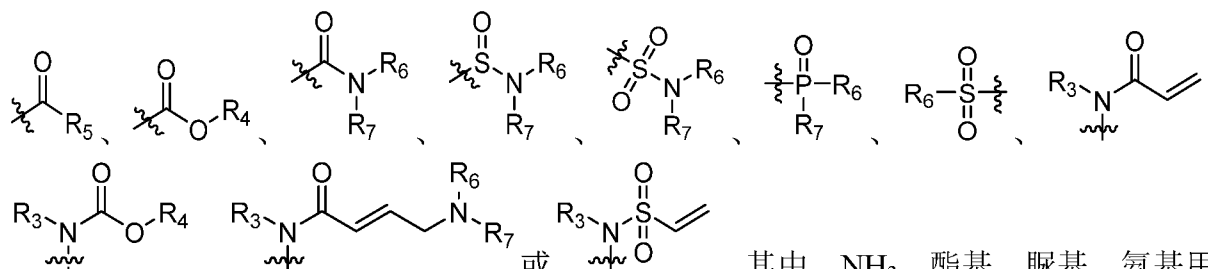
L₁ 选自不存在或者 CR₃R₄;

B 选自 C6-C10 芳基或含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基;

X 选自 O、NH 或者 S;

5 X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 各自独立地选自 CR₃、N、O、S 或 NR₄;

R₁ 选自 H、卤素、CN、NH₂、脲基、羧基、氨基甲酸酯基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、C6-C10 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、



10 基、酰胺基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、C6-C10 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基任选地被 1、2 或 3 个 R 取代;

各 R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 各自独立地选自 H、卤素、CN、NH₂、-CO-(C₁₋₆ 烷基)、酯基、脲基、氨基甲酸酯基、酰胺基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、C6-C10 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基，其中，NH₂、酯基、脲基、氨基甲酸酯基、酰胺基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、C6-C10 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基任选地被 1、2 或 3 个 R 取代;

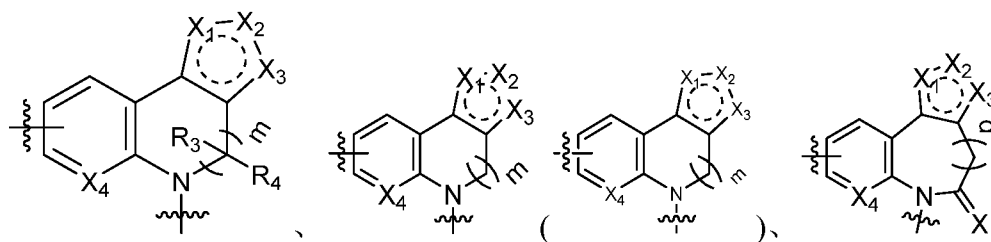
15 R₆ 和 R₇ 各自独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C6-C10 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、-S(O)₂-(C₁₋₆ 烷基)、-S(O)₂-(C₂₋₆ 烯基)，其中，C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C6-C10 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基任选地被 1、2 或 3 个 R 取代，或者 R₆ 和 R₇ 形成 3-7 元的碳环，或者 R₆ 和 R₇ 形成含有 N、O 或 S 的 3-7 元的杂环;

各 R 独立地选自卤素、CN、OH、NH₂、酯基、脲基、氨基甲酸酯基、酰胺基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C6-C10 芳基、或含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基;

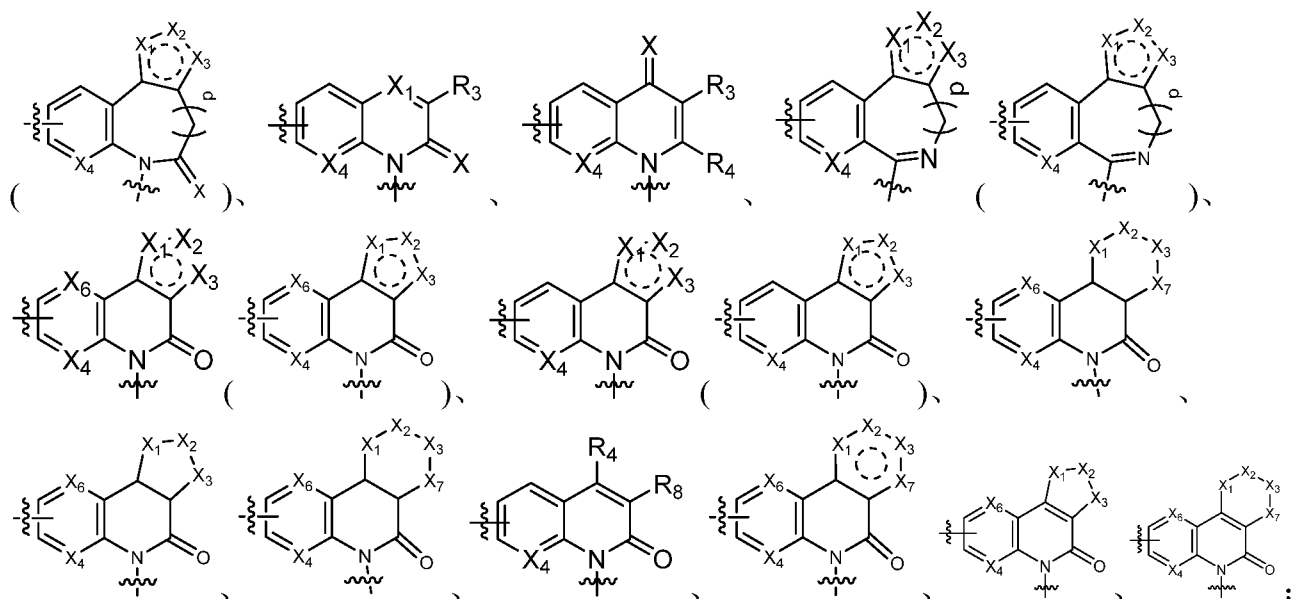
25 各 m 和 n 各自独立地选自 1、2、3 或 4;

p 选自 0、1 或 2。

在另一优选例中，



A 选自

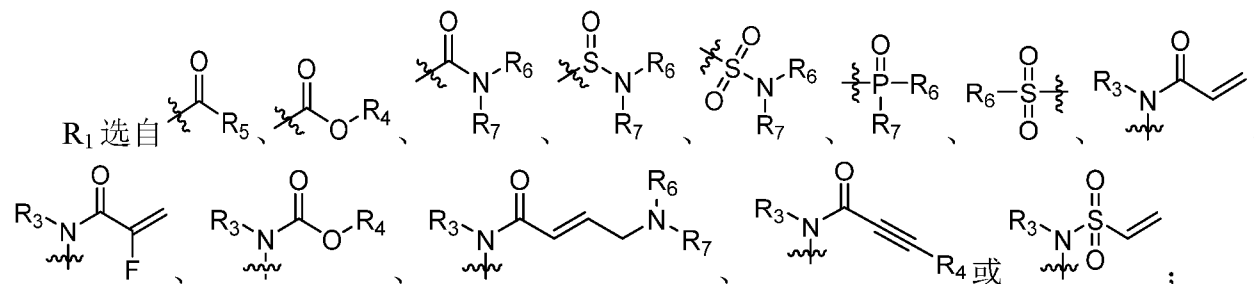


L₁ 选自不存在或者 CR₃R₄;

5 B 为 C₆-C₁₀ 芳基;

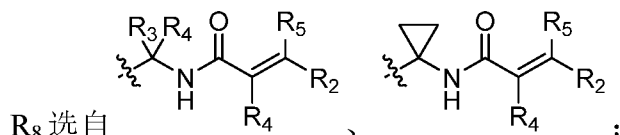
X 为 O;

X₁、X₂、X₃、X₄、X₆ 和 X₇ 各自独立地选自 CR₃、N、CR₃R₄、或 NR₄;



10 各 R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 各自独立地选自 H、卤素、CN、NH₂、-CO-(C₁₋₆ 烷基)、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₆-C₁₀ 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基，其中，NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₆-C₁₀ 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基任选地被 1、2 或 3 个 R 取代;

15 R₆ 和 R₇ 各自独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₆-C₁₀ 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、-S(O)₂-(C₁₋₆ 烷基)、-S(O)₂-(C₂₋₆ 烯基)，其中，C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₆-C₁₀ 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基任选地被 1、2 或 3 个 R 取代，或者 R₆ 和 R₇ 形成 3-7 元的碳环，或者 R₆ 和 R₇ 形成含有 N、O 或 S 的 3-7 元的杂环;

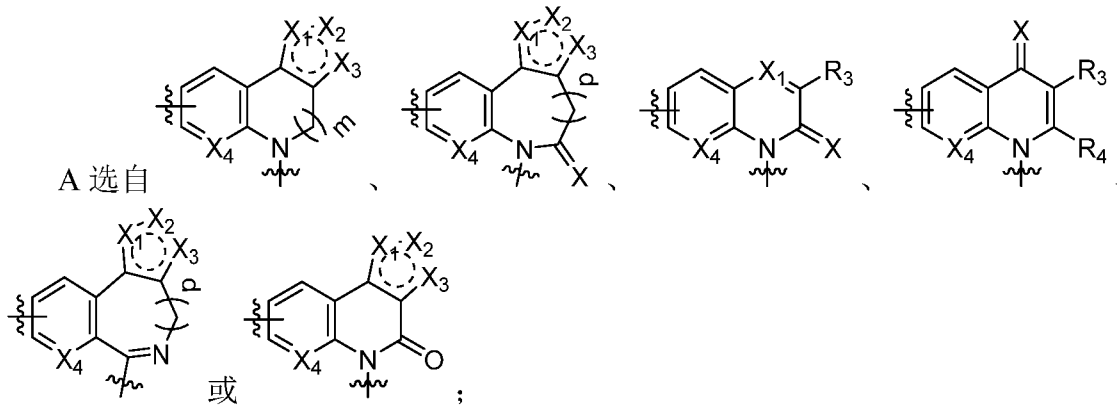


20 各 R 独立地选自卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆-C₁₀ 芳基、或含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基;

各 m 和 n 各自独立地选自 1、2、3 或 4;

p 选自 0、1 或 2。

25 在另一优选例中，

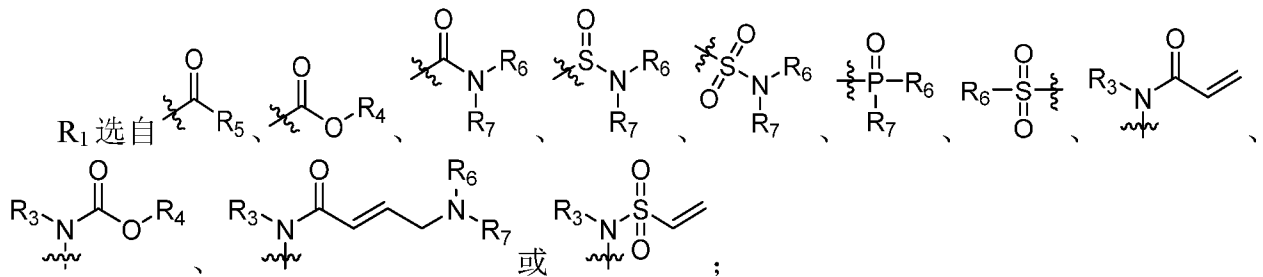


L₁ 选自不存在或者 CR₃R₄;

B 为 C₆-C₁₀ 芳基;

5 X 为 O;

X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 各自独立地选自 CR₃、N、或 NR₄;



10 各 R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 各自独立地选自 H、卤素、CN、NH₂、-CO-(C₁₋₆ 烷基)、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₆-C₁₀ 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基，其中，NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₆-C₁₀ 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基任选地被 1、2 或 3 个 R 取代;

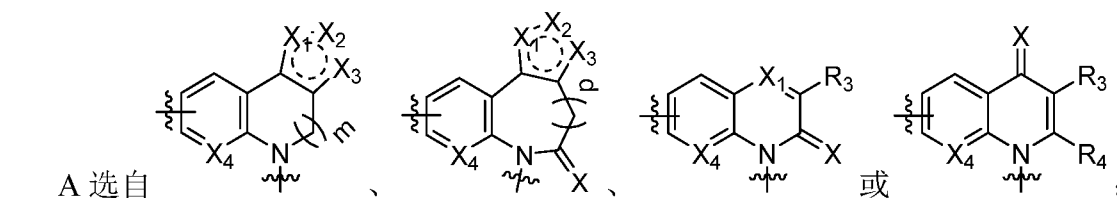
15 R₆ 和 R₇ 各自独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₆-C₁₀ 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、-S(O)₂-(C₁₋₆ 烷基)、-S(O)₂-(C₂₋₆ 烯基)，其中，C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₆-C₁₀ 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基任选地被 1、2 或 3 个 R 取代，或者 R₆ 和 R₇ 形成 3-7 元的碳环，或者 R₆ 和 R₇ 形成含有 N、O 或 S 的 3-7 元的杂环;

20 各 R 独立地选自卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆-C₁₀ 芳基、或含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基;

各 m 和 n 各自独立地选自 1、2、3 或 4;

p 选自 0、1 或 2。

在另一优选例中，

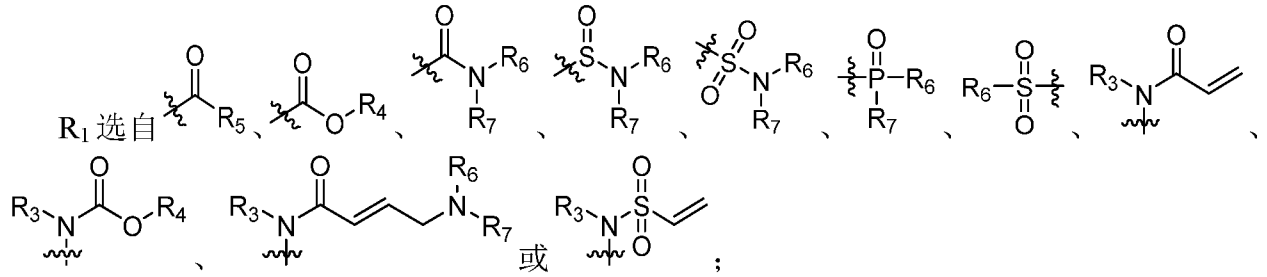


25 L₁ 选自不存在或者 CR₃R₄;

B 为 C₆-C₁₀ 芳基;

X 为 O;

X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 各自独立地选自 CR₃、N、或 NR₄;



5 各 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地选自 H、卤素、CN、 NH_2 、 $-\text{CO}-(\text{C}_{1-6}\text{ 烷基})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基，其中， NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基任选地被 1、2 或 3 个 R 取代；

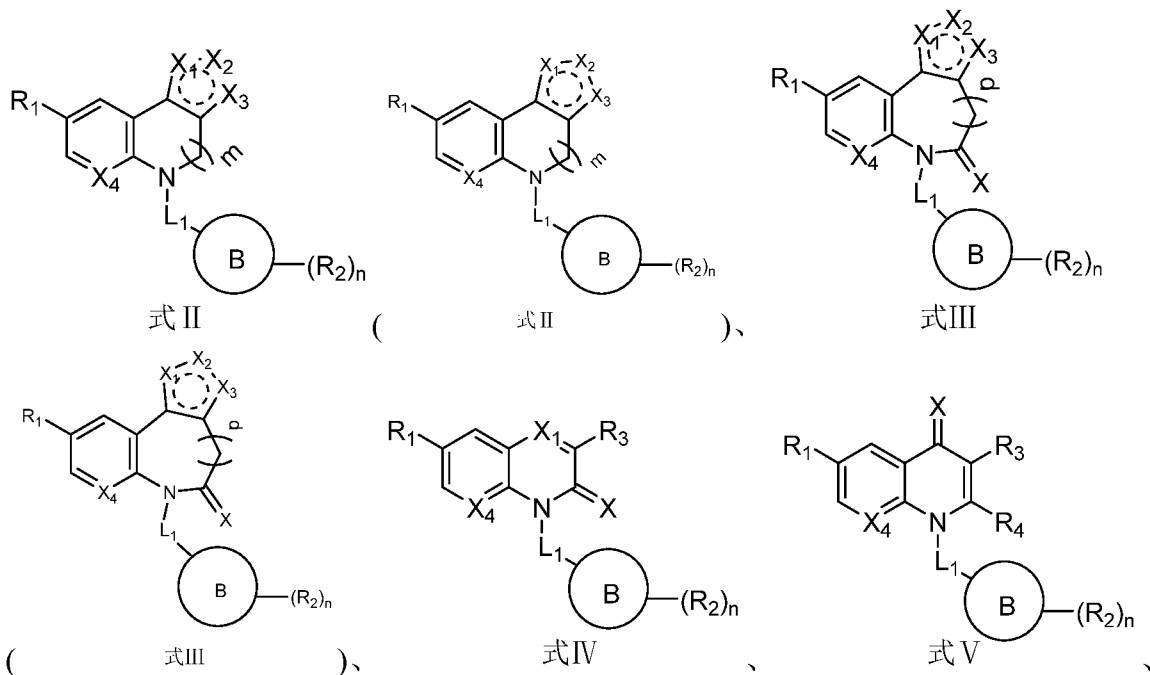
10 R_6 和 R_7 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_{1-6}\text{ 烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_{2-6}\text{ 烯基})$ ，其中， C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基任选地被 1、2 或 3 个 R 取代，或者 R_6 和 R_7 形成 3-7 元的碳环，或者 R_6 和 R_7 形成含有 N、O 或 S 的 3-7 元的杂环；

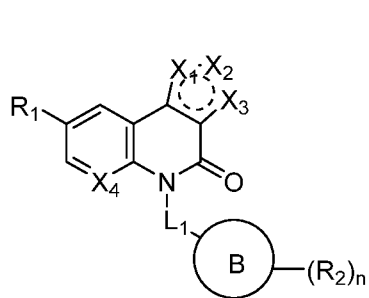
各 R 独立地选自卤素、CN、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、或含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基；

15 各 m 和 n 各自独立地选自 1、2、3 或 4；

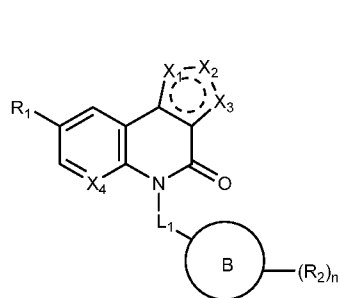
p 选自 0、1 或 2。

在另一优选例中，所述化合物选自下组：

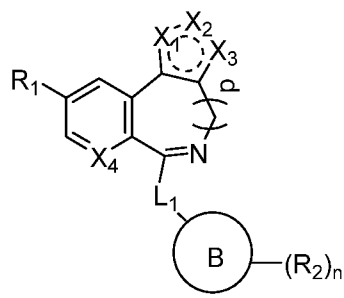




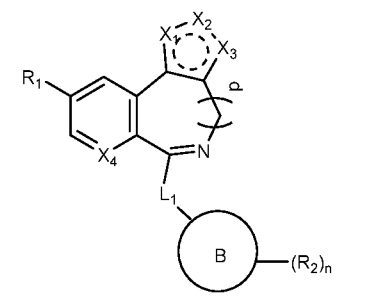
式VI



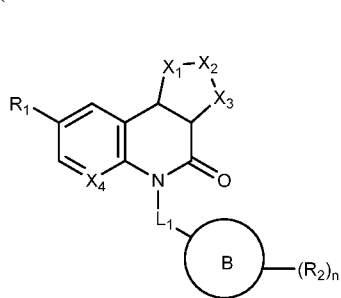
式VI



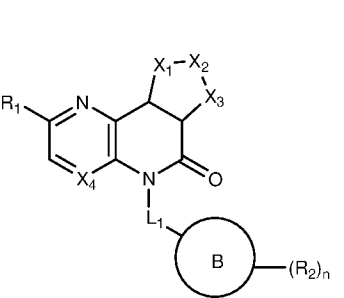
式VII



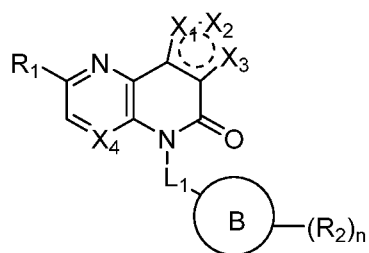
式VII



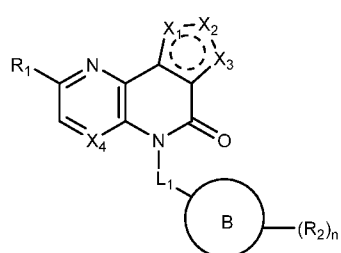
式VIII



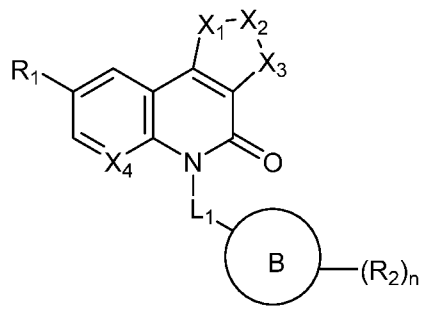
式IX



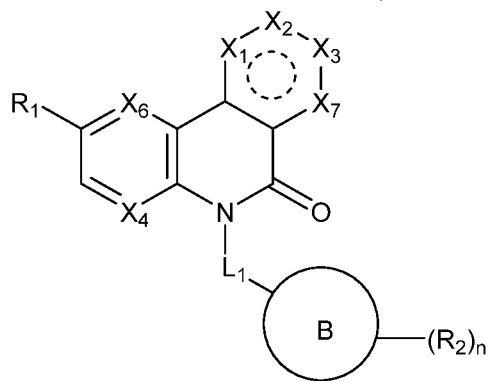
式X



式X

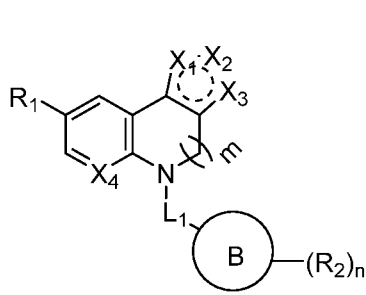


式13

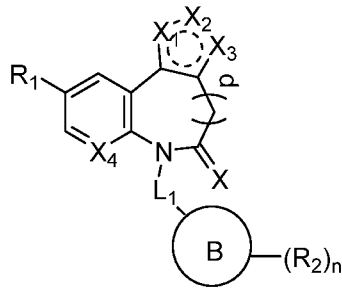


式14

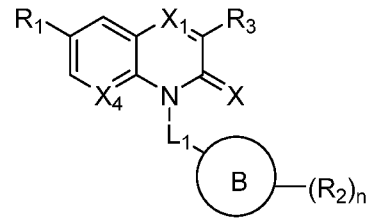
5 其中，各基团如上文所定义。
在另一优选例中，所述化合物选自下组：



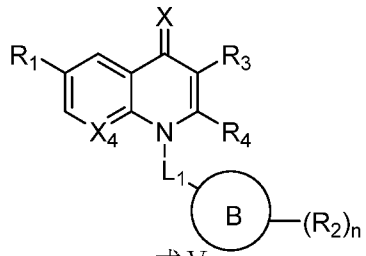
式II



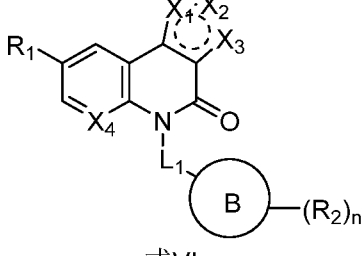
式III



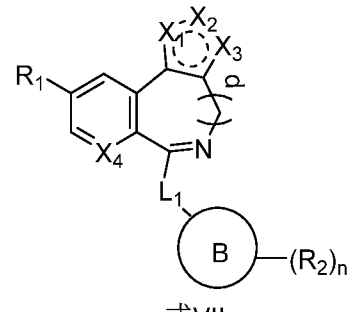
式IV



式V



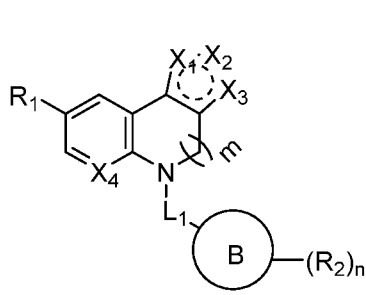
式VI



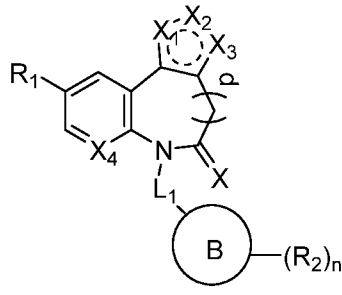
式VII

其中，各基团如上文所定义。

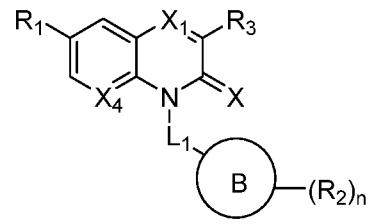
在另一优选例中，所述化合物选自下组：



式II

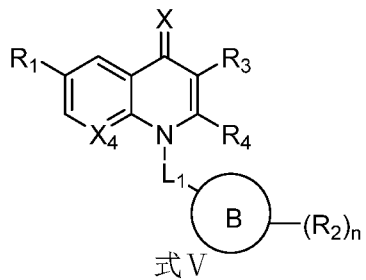


式III



式IV

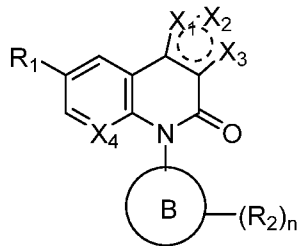
5



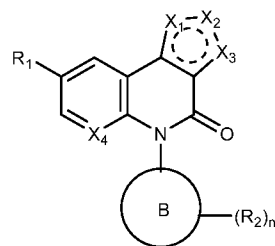
式V

其中，各基团如上文所定义。

在另一优选例中，



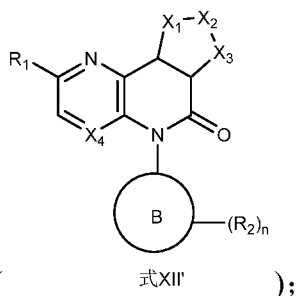
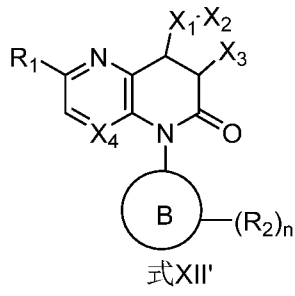
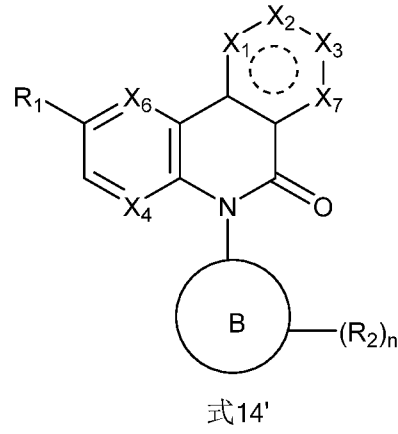
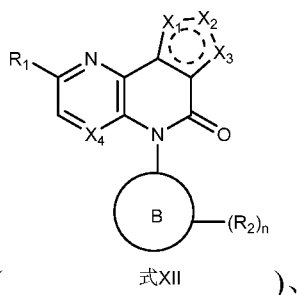
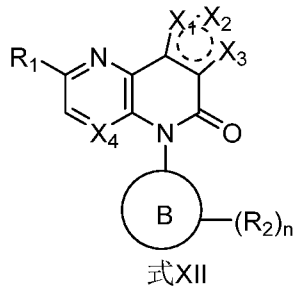
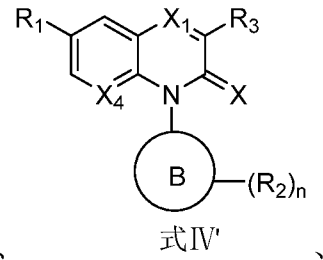
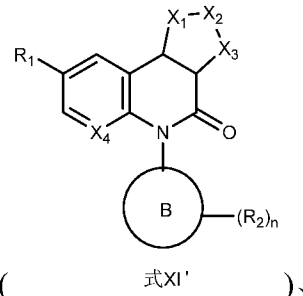
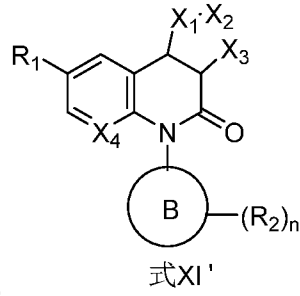
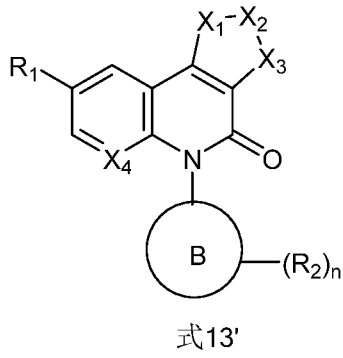
式XI



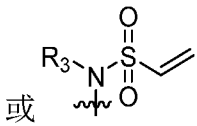
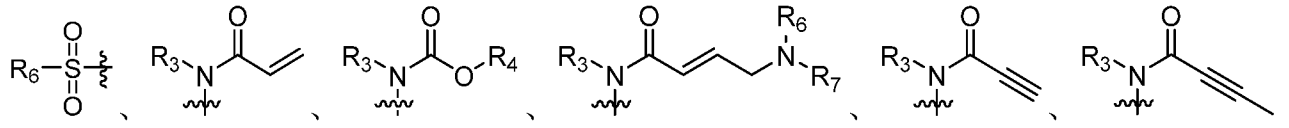
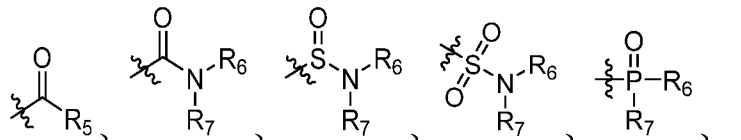
式XI

所述化合物选自下组：

()、

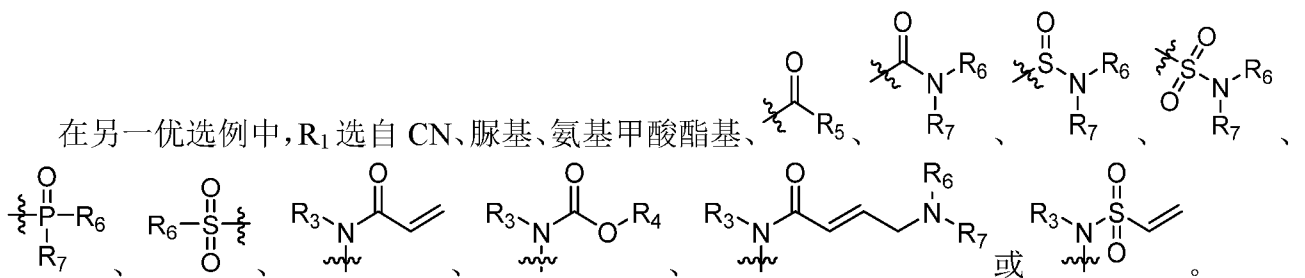


R₁ 选自 CN、脲基、氨基甲酸酯基、



其中，各基团如上文所定义。


在另一优选例中，R₁ 选自 CN、脲基、氨基甲酸酯基、





在另一优选例中，R₂ 选自三氟甲基、氟、氯、溴、碘、甲基、环戊基、或环己基或 5 氟

化硫基。

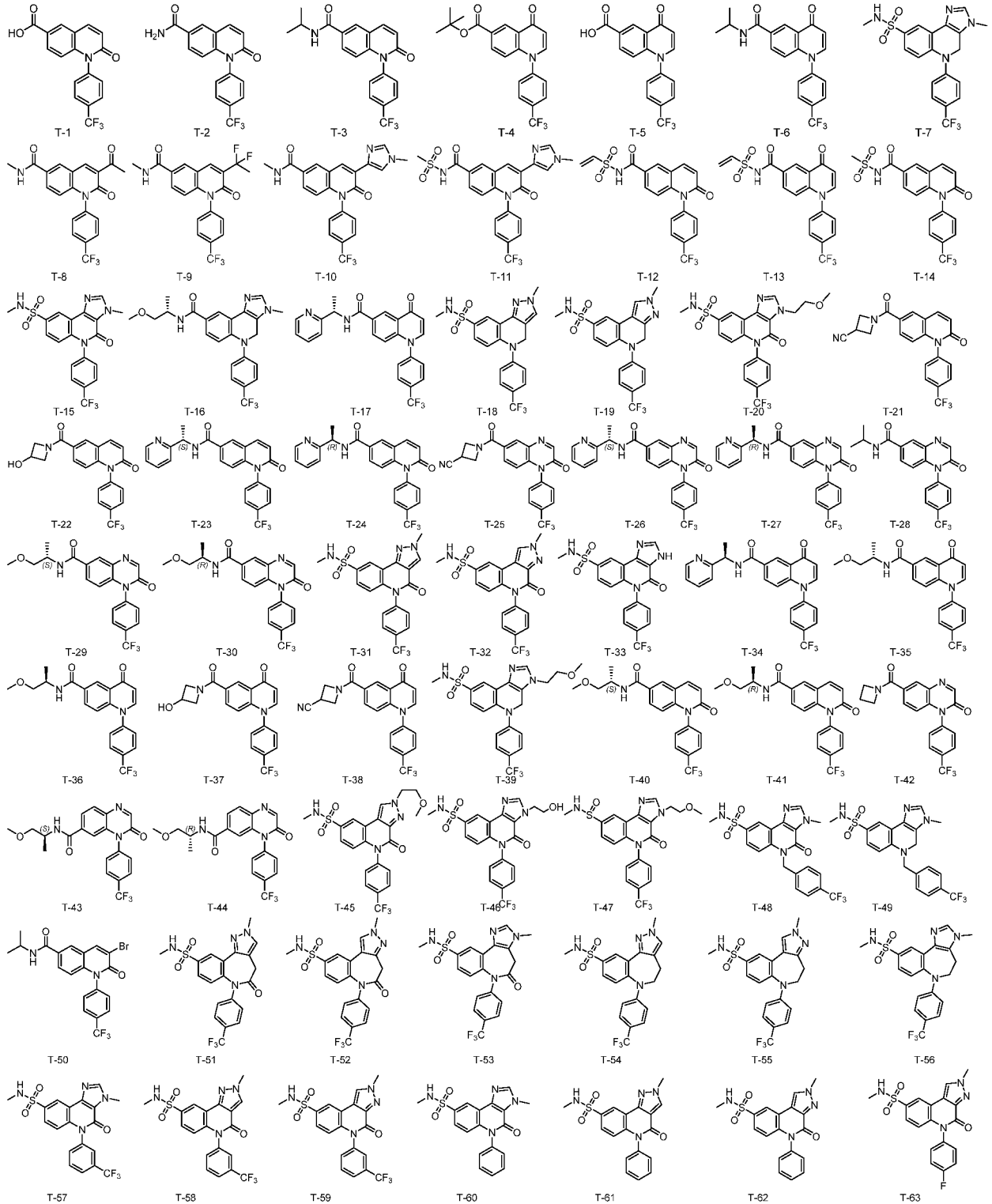
在另一优选例中，R₂选自三氟甲基、氟、氯、溴、碘、甲基、环戊基、或环己基。

在另一优选例中，为芳香性基团或不饱和基团。

在另一优选例中，为非芳香性基团或饱和基团。类似格式基团具有类似含义。

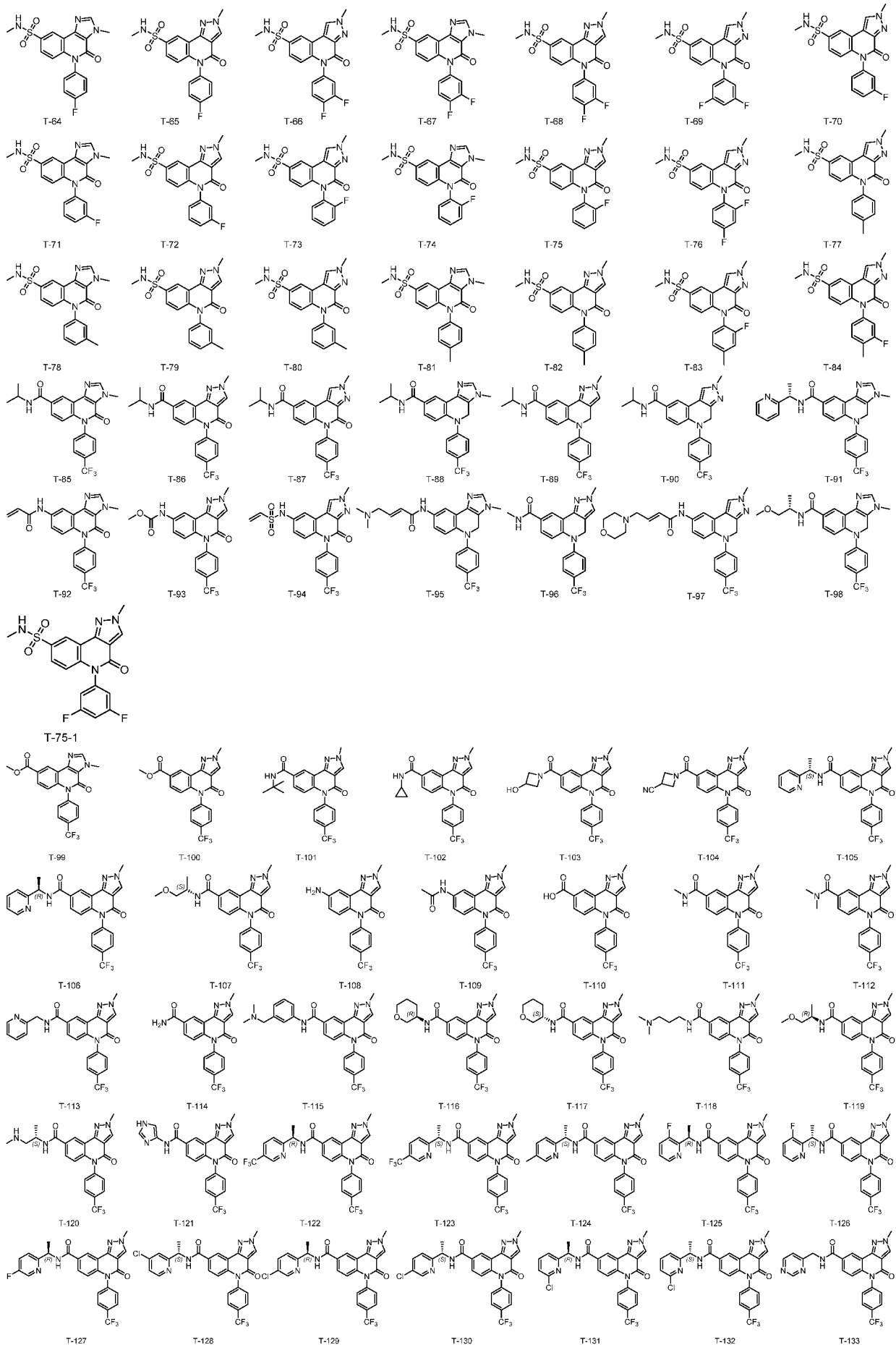
5 在另一优选例中，表示含其结构为芳香性基团或不饱和基团。

在另一优选例中，所述化合物选自下组：



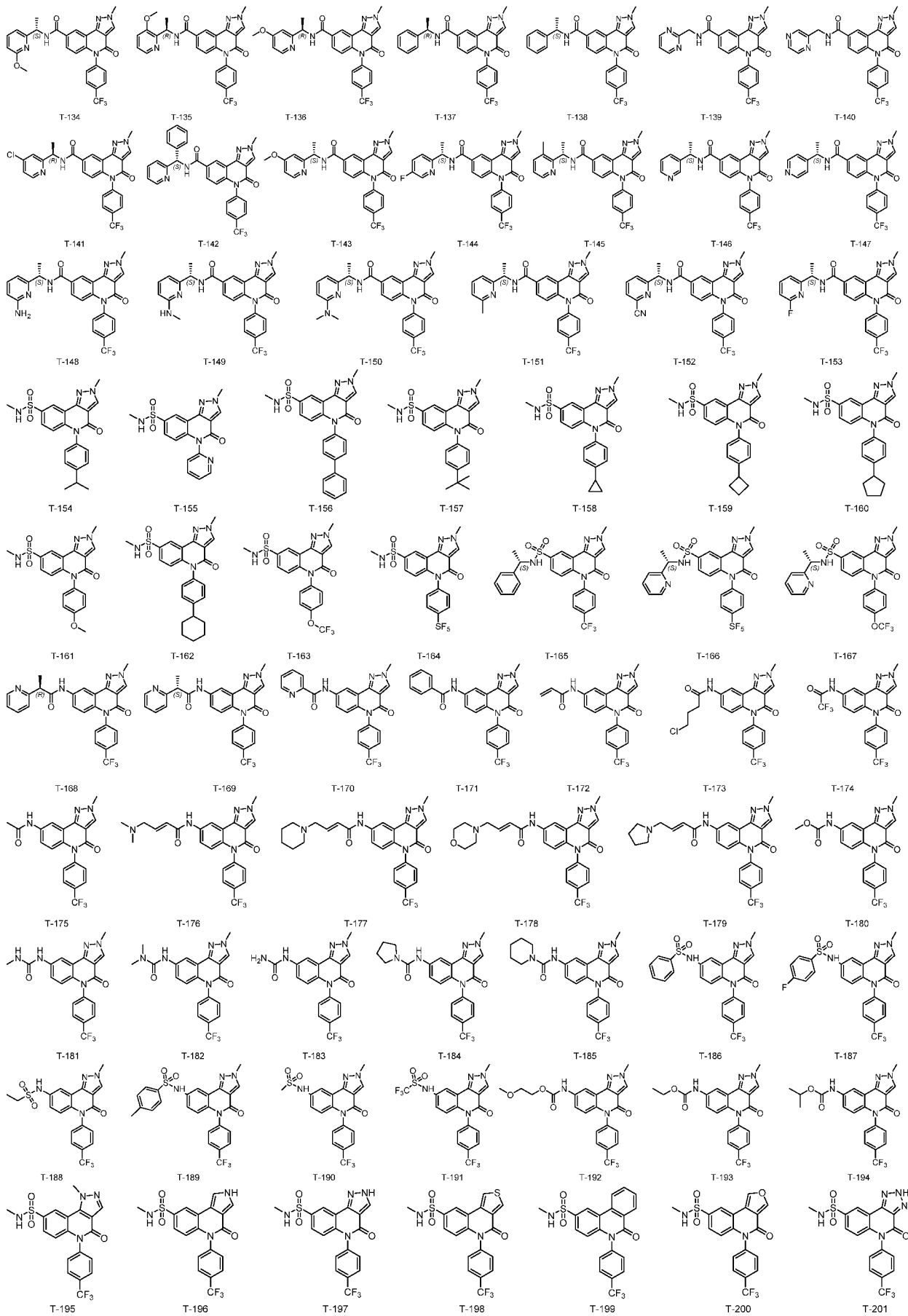
10

15



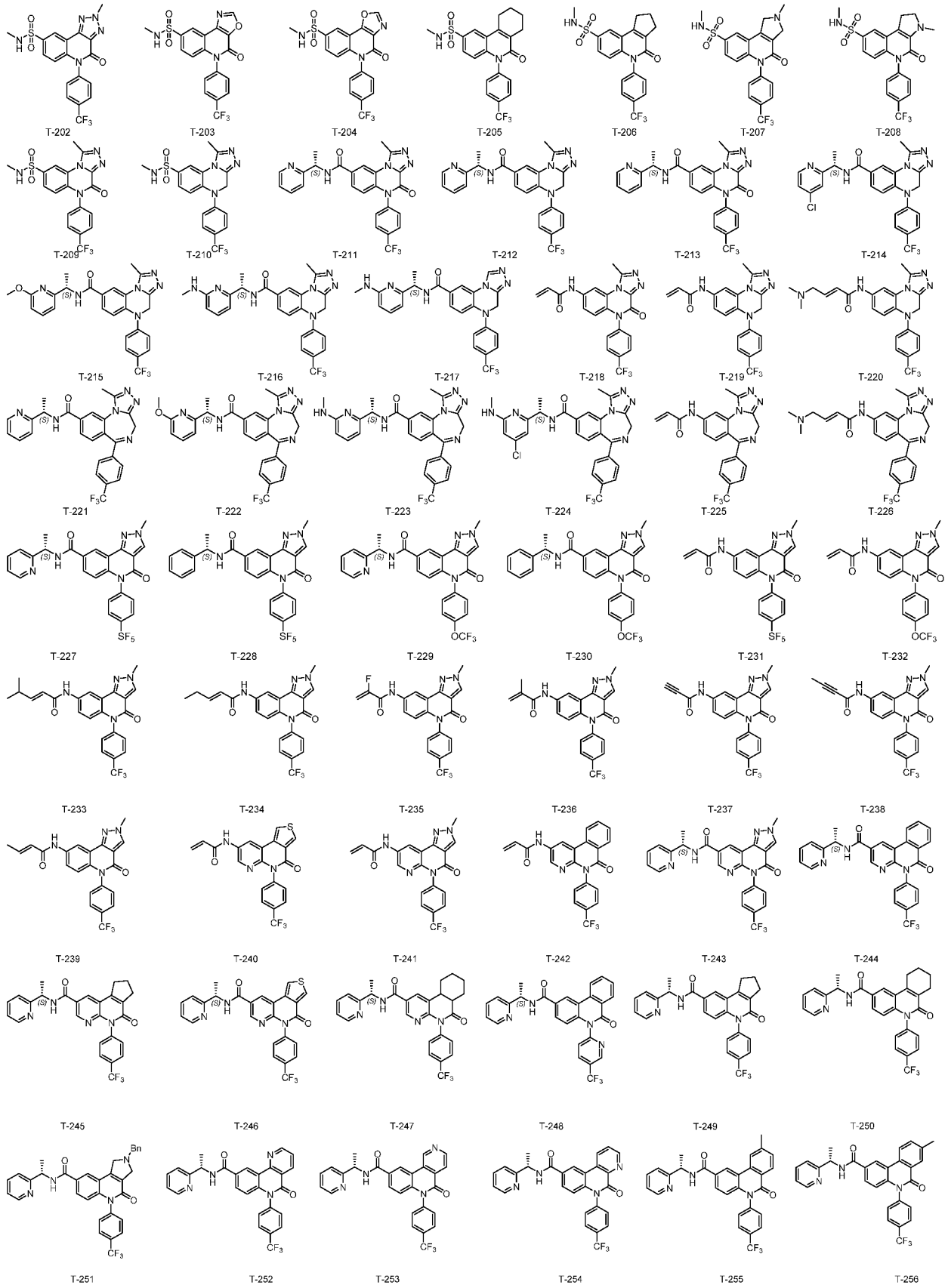
5

10

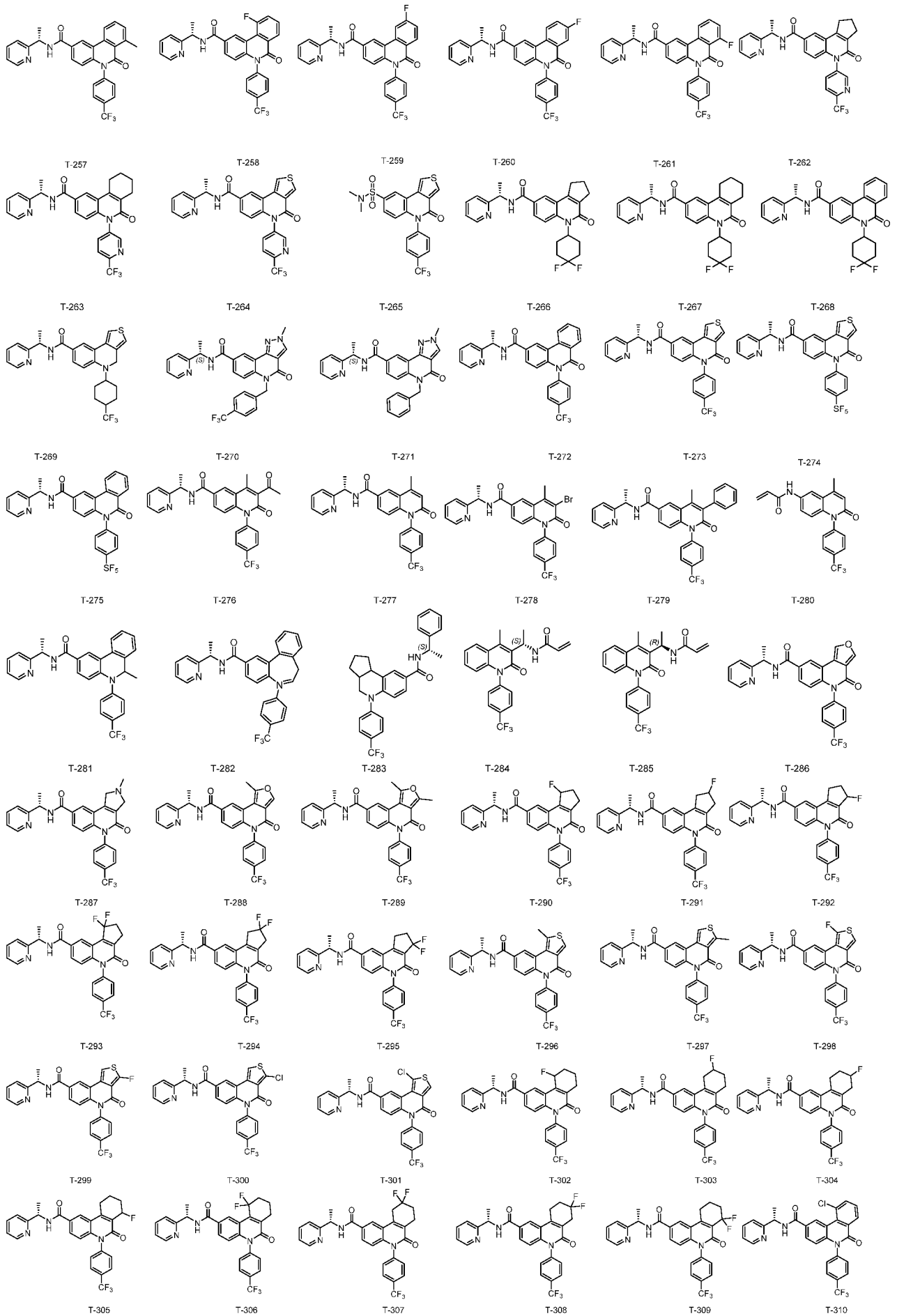


5

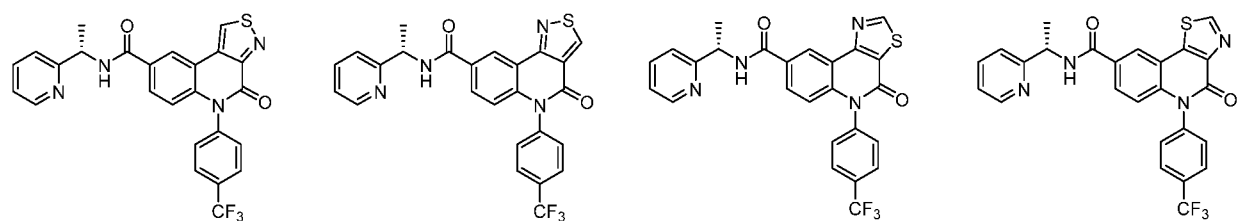
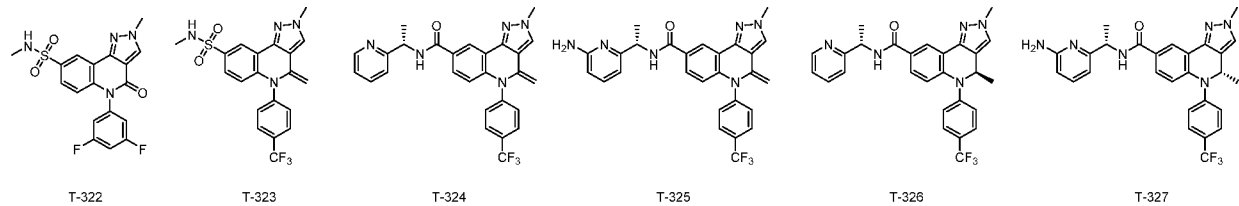
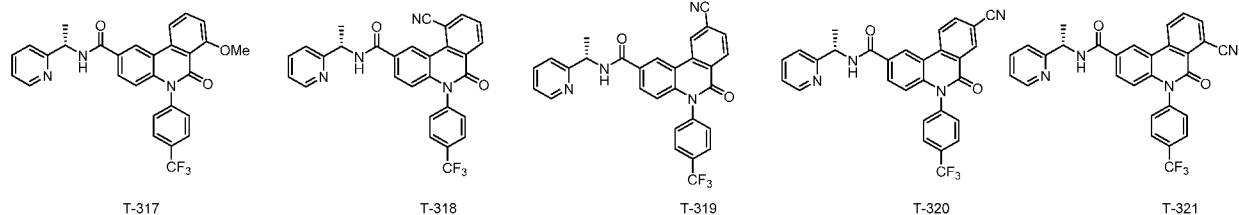
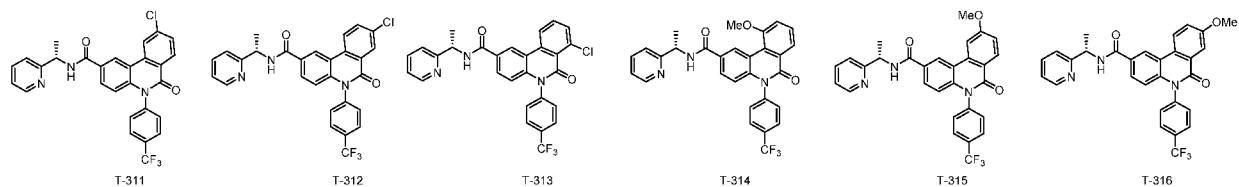
10



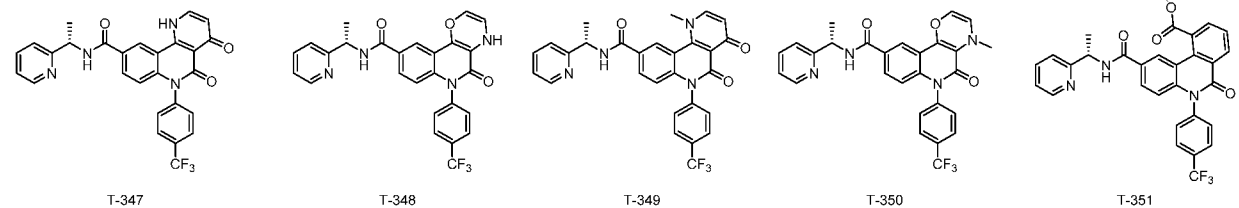
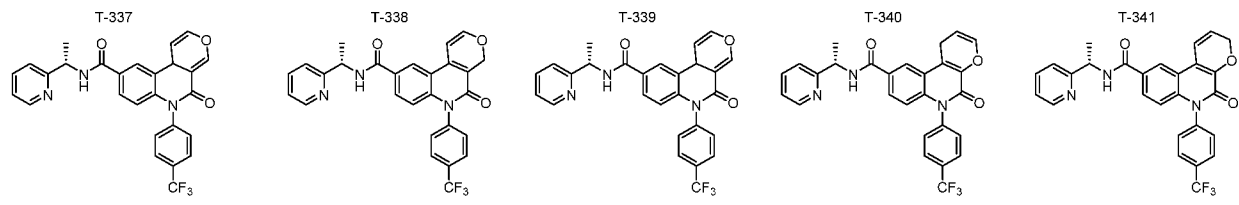
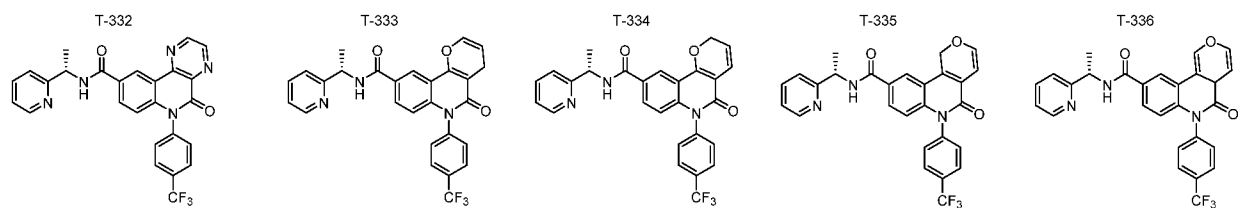
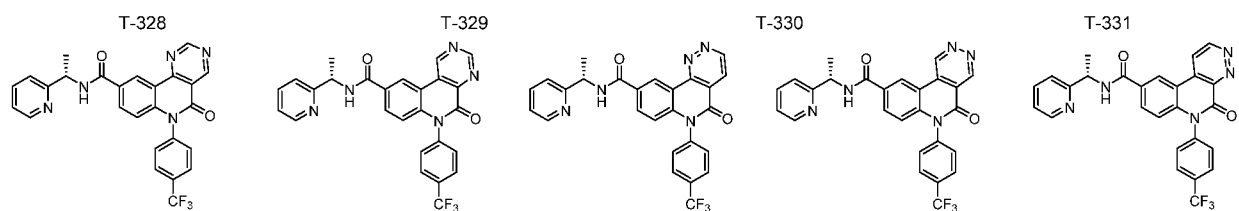
5

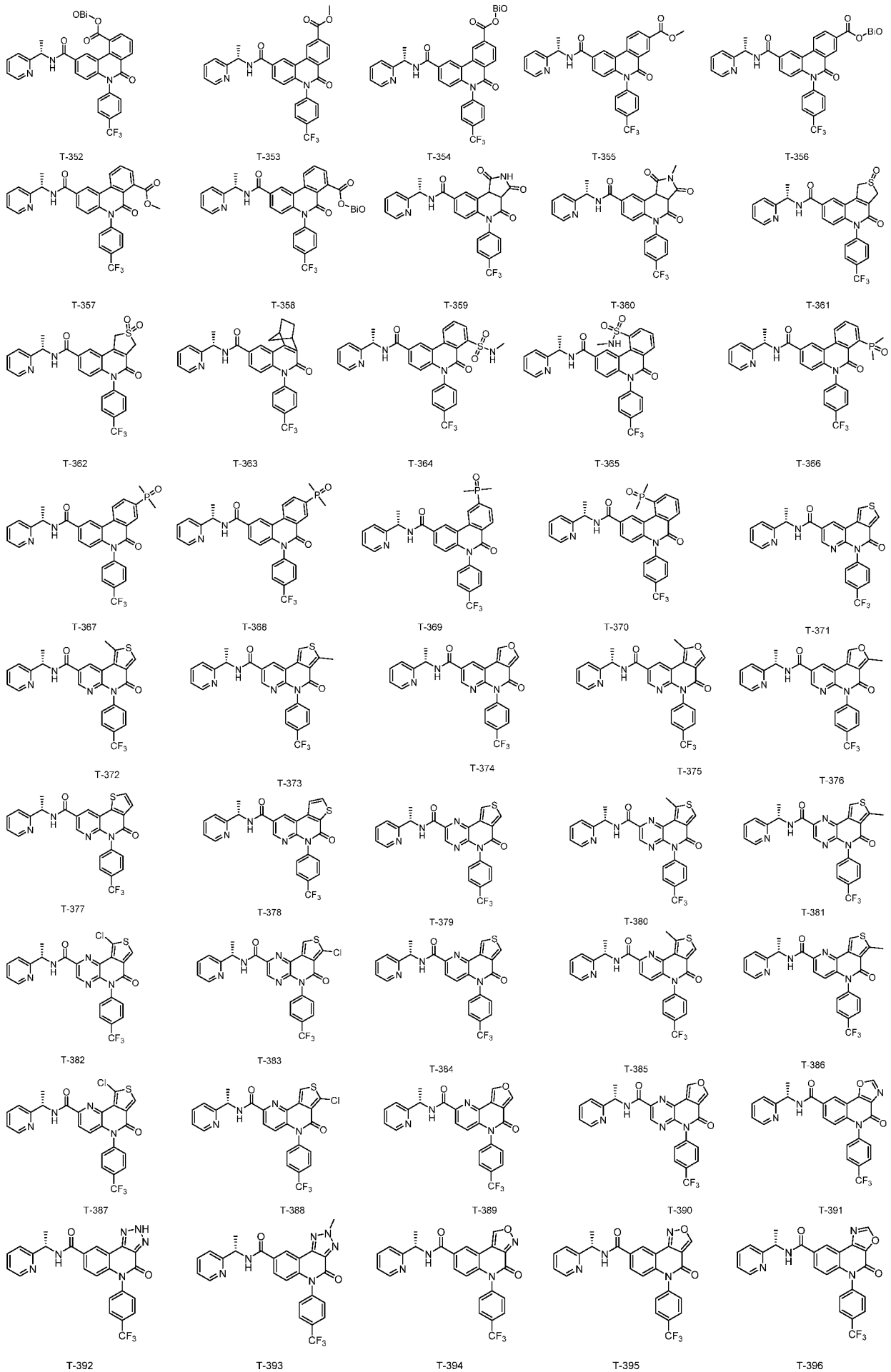


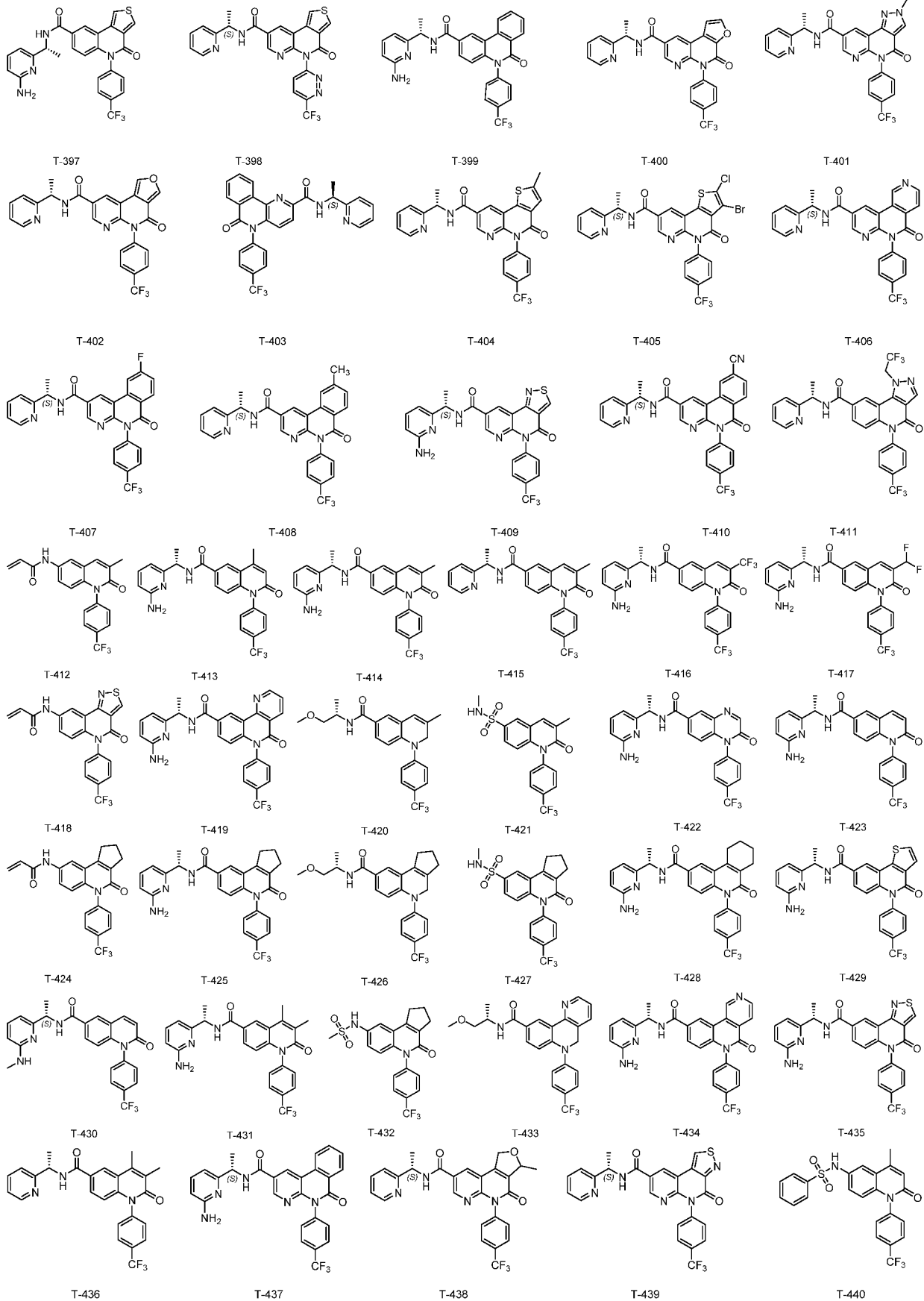
5



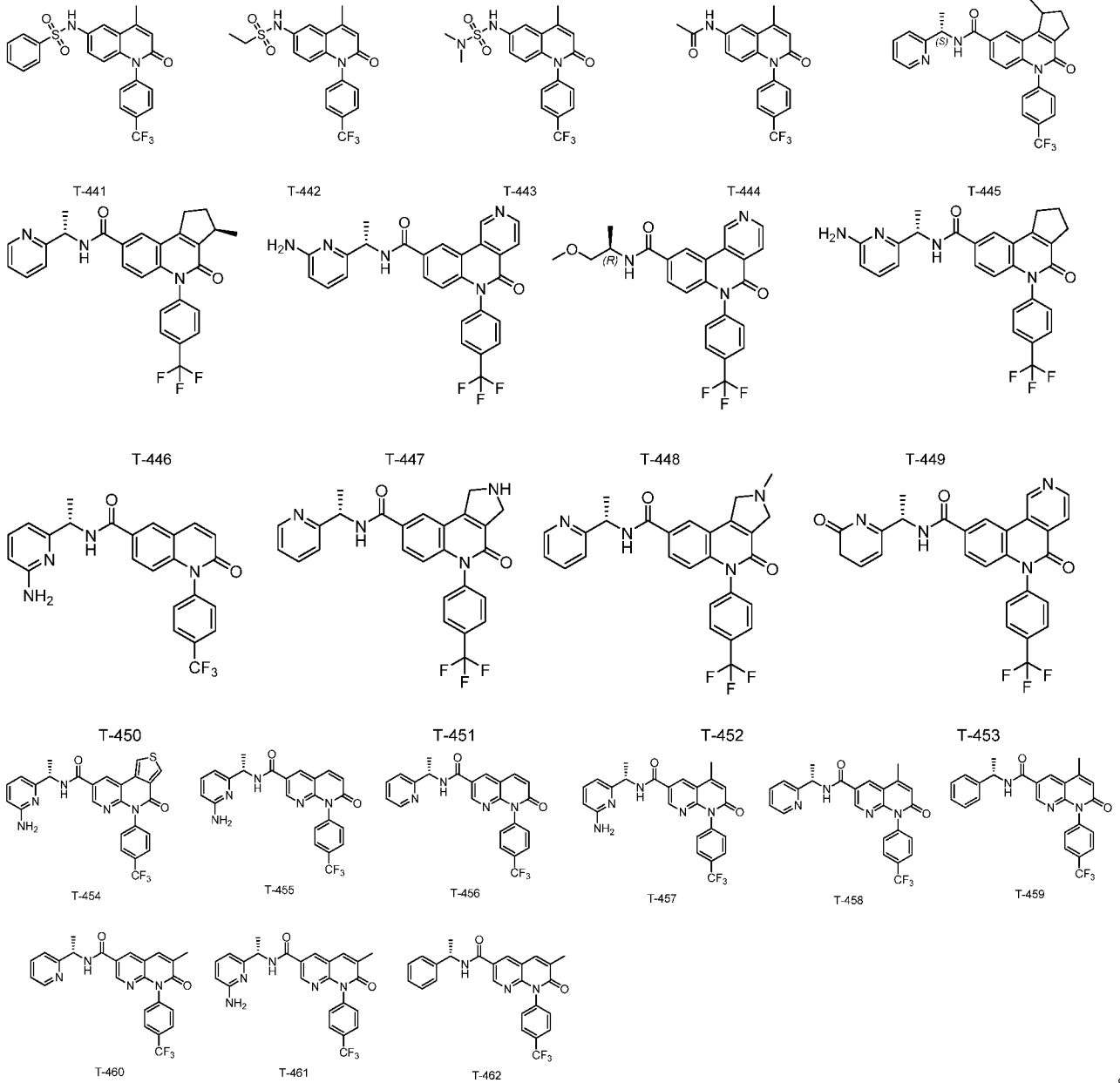
5







5



5

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

10 本发明的第三方面，提供了一种本发明第二方面所述的药物组合物的用途，用于制备预防和/或治疗由 Hippo 通路失调导致的相关疾病的药物。

本发明的第四方面，提供了一种本发明第二方面所述的药物组合物的用途，用于制备预防和/或治疗由 YAP 或 TAZ 或 YAP/TAZ 或 YAP/TEAD 或 YAP/TAZ/TEAD 失调导致的相关疾病的药物。

15 在另一优选例中，所述疾病选自下组：肺癌、乳腺癌、前列腺癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌、卵巢癌、白血病、神经母细胞瘤、胃癌、肾癌、食管癌、子宫癌、胸膜间皮瘤。

本发明的第五方面，提供了一种本发明第一方面所述的化合物或其药学上可以接受的盐、溶剂化物或前药和第二药物的联用，用于制备预防和/或治疗癌症的药物；

20 所述第二药物选自下组：ERK 抑制剂、MEK 抑制剂、KRAS 抑制剂、BRAF 抑制剂、EGFR

抑制剂、Wnt 抑制剂、PD-1 抑制剂、或其组合。

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

具体实施方式

本发明人经过长期而深入的研究，意外地制备了一类具有优异 YAP/TEAD 抑制活性的化合物。在此基础上，发明人完成了本发明。

术语

在本发明中，除非特别指出，所用术语具有本领域技术人员公知的一般含义。

在本发明中，术语“卤素”指 F、Cl、Br 或 I。

在本发明中，“C1-C6 烷基”是指包括 1-6 个碳原子的直链或支链的烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、新戊基、特戊基、或类似基团。术语“C₁₋₆ 烷基”具有类似含义。

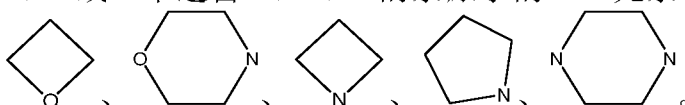
在本发明中，术语“C2-C6 烯基”是指具有 2-6 个碳原子的含有一个双键的直链或支链烯基，非限制性地包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、异丁烯基、戊烯基和己烯基等。术语“C₂₋₆ 烯基”具有类似含义。

在本发明中，术语“C2-C6 炔基”是指具有 2-6 个碳原子的含有一个三键的直链或支链炔基，非限制性地包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、异丁炔基、戊炔基和己炔基等。术语“C₂₋₆ 炔基”具有类似含义。

在本发明中，术语“C3-C8 环烷基”是指在环上具有 3-8 个碳原子的环状烷基，非限制性地包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。术语“C₃₋₈ 环烷基”、“C₃₋₆ 环烷基”、“C₅₋₁₀ 环烷基”具有类似含义。

在本发明中，术语“C1-C6 烷氧基”是指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基，非限制性地包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基等。优选为 C1-C4 烷氧基。术语“C₁₋₆ 烷氧基”具有类似含义。

在本发明中，术语“杂环基”为含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 4-8 元杂

环基，包括（但并不限于）如下基团：

在本发明中，术语“芳环”或“芳基”具有相同的含义，优选为“C6-C10 芳基”。术语“C6-C10 芳基”是指在环上不含杂原子的具有 6-10 个碳原子的芳香族环基，如苯基、萘基等。

在本发明中，术语“芳香杂环”或“杂芳基”具有相同的含义，指包含一个到多个杂原子的杂芳族基团。例如“C3-C10 杂芳基”是指含有 1~4 个选自氧、硫和氮中的杂原子以及 3-10 个碳原子的芳香杂环。非限制性例子包括：呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环。杂芳基可以是任选取代的或未取代的。

在本发明中，术语“卤代”是指被卤素取代。

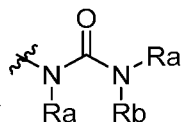
在本发明中，术语“氘代”是指被氘取代。

在本发明中，术语“取代”指特定的基团上的一个或多个氢原子被特定的取代基所取代。特定的取代基为在前文中相应描述的取代基，或各实施例中所出现的取代基。除非特别说明，某个取代的基团可以在该基团的任何可取代的位点上具有一个选自特定组的取代基，所述的取代基在各个位置上可以是相同或不同的。本领域技术人员应理解，本

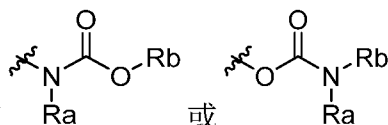
发明所预期的取代基的组合是那些稳定的或化学上可实现的组合。所述取代基例如(但不限于): 卤素、羟基、羧基(-COOH)、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、3-至 12 元杂环基、芳基、杂芳基、C1-C8 醛基、C2-C10 酰基、C2-C10 酯基、氨基、C1-C6 烷氧基、C1-C10 磺酰基等。

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

术语“酯基”具有-C(O)-O-R'或 R'-C(O)-O-结构, 其中, R'独立地代表氢、C1-C6 烷基、C3-C6 环烷基、C6-C10 芳基、杂芳基、杂环基, 如上文所定义。



10 术语“脲基”具有 $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N}-\text{Ra} \\ | \\ \text{N}-\text{Rb} \end{matrix}$ 结构, 其中 Ra、Rb 各自独立地选自 H、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C6-C10 芳基。



术语“氨基甲酸酯基”具有 $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N}-\text{Ra} \\ | \\ \text{O}-\text{Rb} \end{matrix}$ 或 $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \\ | \\ \text{N}-\text{Ra} \\ | \\ \text{Rb} \end{matrix}$ 结构, 其中 Ra、Rb 各自独立地选自 H、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C6-C10 芳基。

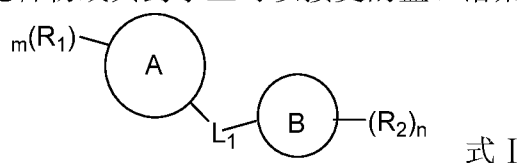
15 术语“酰胺基”是指带有结构-CONRR'的基团, 其中, R 和 R'可以独立地代表氢、烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、芳基或取代的芳基、杂环或取代的杂环, 如上文所定义。R 和 R'在二烷基胺片段中可以相同或不同。

术语“芳烷基”表示芳基或杂芳基取代的烷基, 其中所述芳基、杂芳基和烷基如文中所定义。通常, 所述芳基可具有 6-14 个碳原子, 所述杂芳基可具有 5-14 个环原子, 并且所述烷基可具有 1-6 个碳原子。示例性芳烷基包括但不限于苄基、苯基乙基、苯基丙基、苯基丁基。

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

化合物

25 本发明提供了式 I 所示化合物或其药学上可以接受的盐、溶剂化物或前药,



其中, 各基团如上文所定义。

在另一优选例中, A、L1、B、R1、R2、m、n 各自独立地为本发明中各具体化合物对应的基团。

30 如本文所用, 术语“药学上可以接受的盐”指本发明化合物与酸或碱所形成的适合用作药物的盐。药学上可接受的盐包括无机盐和有机盐。一类优选的盐是本发明化合物与酸形成的盐。适合形成盐的酸包括但不限于: 盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸; 甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、苯甲酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、萘磺酸等有机酸; 以及脯氨酸、苯丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等氨基酸。

35 另一类优选的盐是本发明化合物与碱形成的盐, 例如碱金属盐(例如钠盐或钾盐)、碱土金属盐(例如镁盐或钙盐)、铵盐(如低级的烷醇铵盐以及其它药学上可接受的胺盐), 例如甲胺盐、乙胺盐、丙胺盐、二甲基胺盐、三甲基胺盐、二乙基胺盐、三乙基胺盐、

叔丁基胺盐、乙二胺盐、羟乙胺盐、二羟乙胺盐、三羟乙胺盐，以及分别由吗啉、哌嗪、赖氨酸形成的胺盐。

术语“溶剂化物”指本发明化合物与溶剂分子配位形成特定比例的配合物。“水合物”是指本发明化合物与水进行配位形成的配合物。

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

10

药物组合物和施用方法

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

15 由于本发明化合物具有优异的抗肿瘤活性，因此本发明化合物及其各种晶型，药学上可接受的无机或有机盐，水合物或溶剂化物，以及含有本发明化合物为主要活性成分的药物组合物可用于治疗、预防以及缓解与肿瘤相关的疾病。

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

“药学上可以接受的载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明的化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低化合物的药效。25 药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

30 所述的药物组合物为注射剂、囊剂、片剂、丸剂、散剂或颗粒剂。

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

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，35 或与下述成分混合：(a) 填料或增容剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；(b) 粘合剂，例如，羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(c) 保湿剂，例如，甘油；(d) 崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠；(e) 缓溶剂，例如石蜡；(f) 吸收加速剂，例如，季胺化合物；(g) 润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h) 吸附剂，例如，40 高岭土；和(i) 润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚45 合物质和蜡类物质。必要时，活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

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

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

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

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

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

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

本发明治疗方法可以单独施用，或者与其它治疗手段或者治疗药物联用。

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

与现有技术相比，本发明具有以下主要优点：

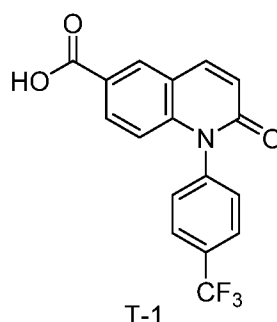
- (1) 所述化合物具有优异的 YAP、TAZ 和/或 TEAD 抑制活性；
- (2) 所述化合物具有优异的药代动力学性质。

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

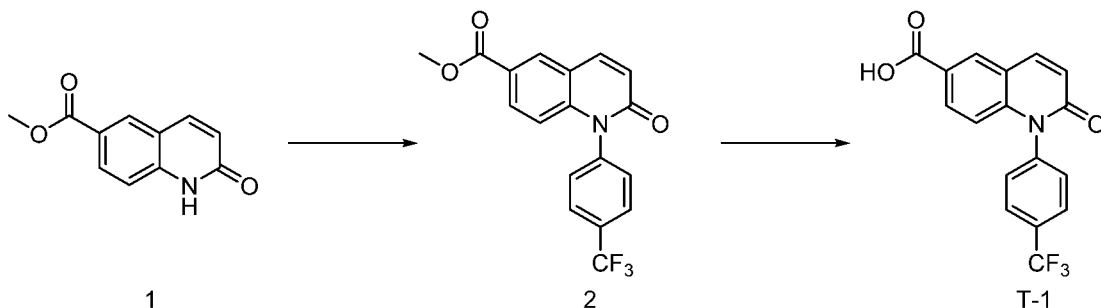
除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

实施例 T-1

本发明合成的化合物：



合成路线如下：



实验过程如下：

(1) 化合物 2 的合成

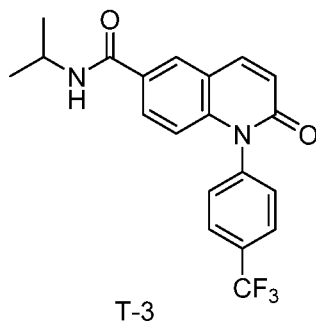
5 将 50mg (1.0eq) 化合物 1、4-三氟甲基苯硼酸 150mg (3.0eq)、无水醋酸铜 60mg (2.4eq)、DIPEA 64mg (2.0eq)，溶剂 1,6-二氧六环 10ml 和 1g 4A 分子筛混合均匀，用氮气置换三次后，氧气保护，室温下反应 18 小时。TLC 和 LC-MS 显示主要都是产物，有少许原料剩余，反应液加水淬灭后用 EA 萃取。有机相干燥旋干，用制备板分离纯化，得到 1.91mg 的化合物 2。HPLC 纯度：98.01%。

10 (2) 化合物 T-1 的合成

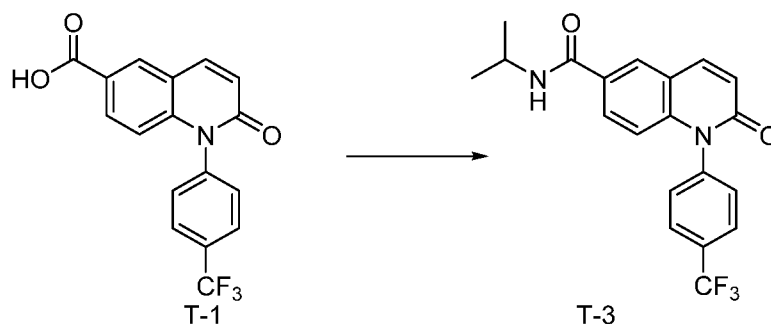
将 30mg (1.0eq) 化合物 2、无水氢氧化锂 12mg (3.0eq) 加入到溶剂中（四氢呋喃/甲醇/水=6: 3:1）(10ml) 混合均匀，用氮气置换三次后，室温，反应过夜。TLC 显示原料消失，LC-MS 检测主要为产物。将反应液用 2N 盐酸淬灭并调 pH 到 4，然后用 EA 萃取。有机相干燥，旋干，用制备板分离纯化得到 1.87mg 的化合物 T-1。HPLC 纯度：97.20%。

实施例 T-3

本发明合成的化合物：



合成路线如下：



20

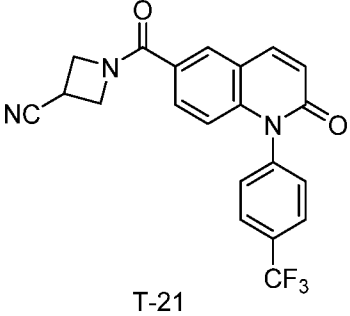
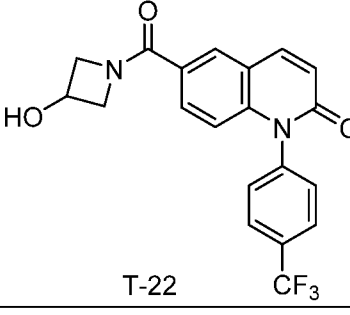
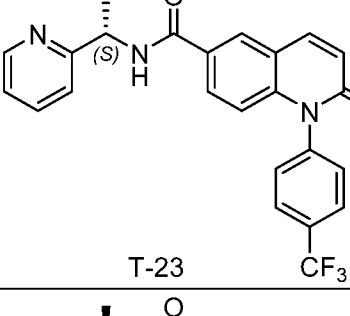
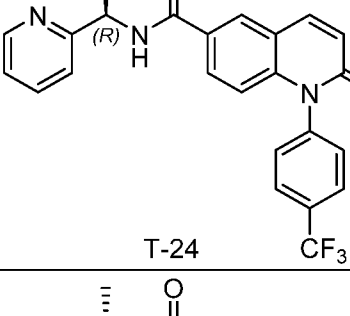
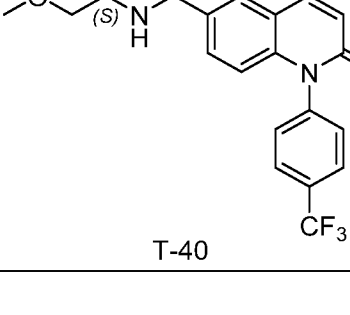
实验过程如下：

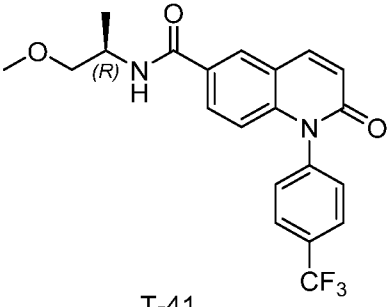
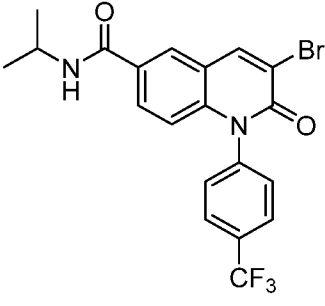
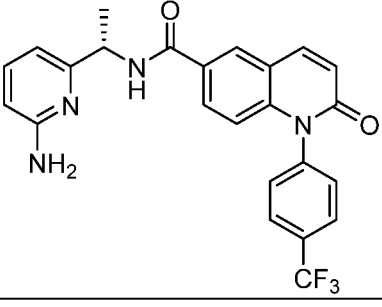
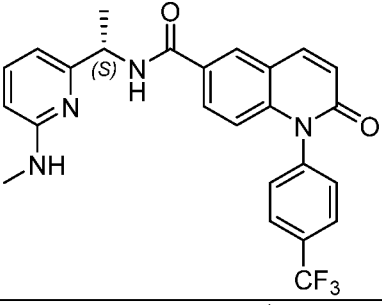
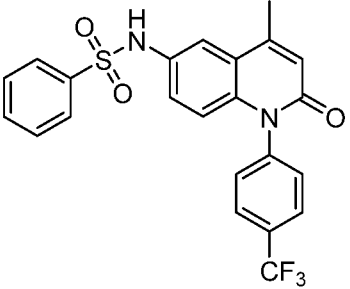
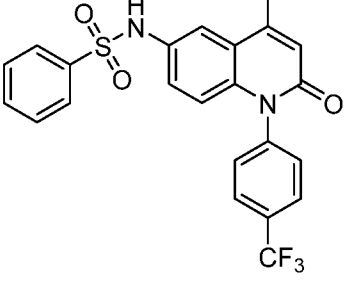
化合物 T-3 的合成

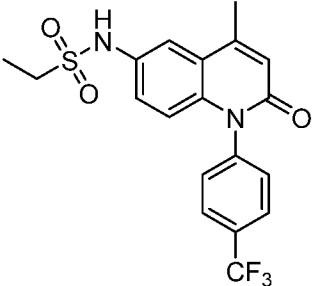
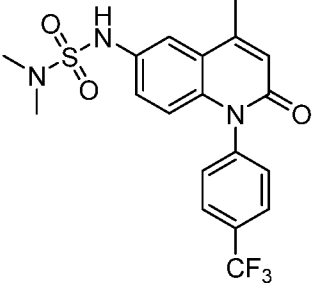
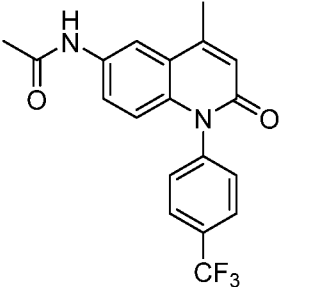
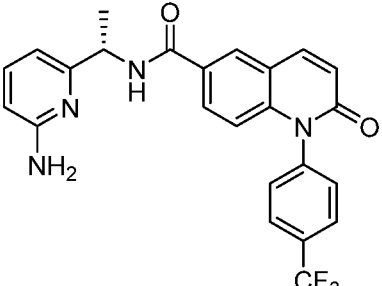
将 T-1 100mg (1.0eq)、异丙胺 53mg (3.0eq)、HATU 343mg (3.0eq)、DIPEA 388mg (10.0eq)，溶剂 DMF 5ml 混合均匀，用氮气置换三次后，氮气保护下，室温反应 18

小时。反应液加水淬灭后用 EA 萃取。合并有机相，然后用饱和食盐水洗涤，然后有机相干燥旋干，用制备板分离纯化得到 15mg 化合物 T-3。HPLC 纯度：95.80%。

参照实施例 T-1 和 T-3 的合成方法，合成如下化合物：

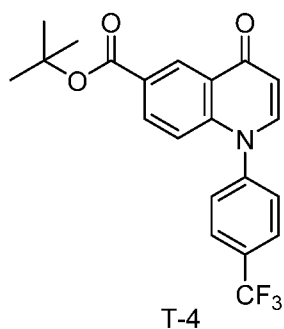
实施例	化合物结构	化合物表征
实施例 T-21	 <p style="text-align: center;">T-21</p>	LC-MS[M+1]: 391.0
实施例 T-22	 <p style="text-align: center;">T-22</p>	LC-MS[M+1]: 409.0
实施例 T-23	 <p style="text-align: center;">T-23</p>	LC-MS[M+1]: 392.0
实施例 T-24	 <p style="text-align: center;">T-24</p>	LC-MS[M+1]: 433.1
实施例 T-40	 <p style="text-align: center;">T-40</p>	LC-MS[M+1]: 432.1

实施例 T-41	 <p style="text-align: center;">T-41</p>	LC-MS[M+1]: 432.1
实施例 T-50	 <p style="text-align: center;">T-50</p>	LC-MS[M+1]: 449.0
T-423		LC-MS[M+1]: 453.1
T-430		LC-MS[M+1]: 467.1
T-440		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.39 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.79 – 7.74 (m, 2H), 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 4H), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.37 (d, J = 1.2 Hz, 3H)
T-441		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.78 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.49 – 2.46 (m, 3H)

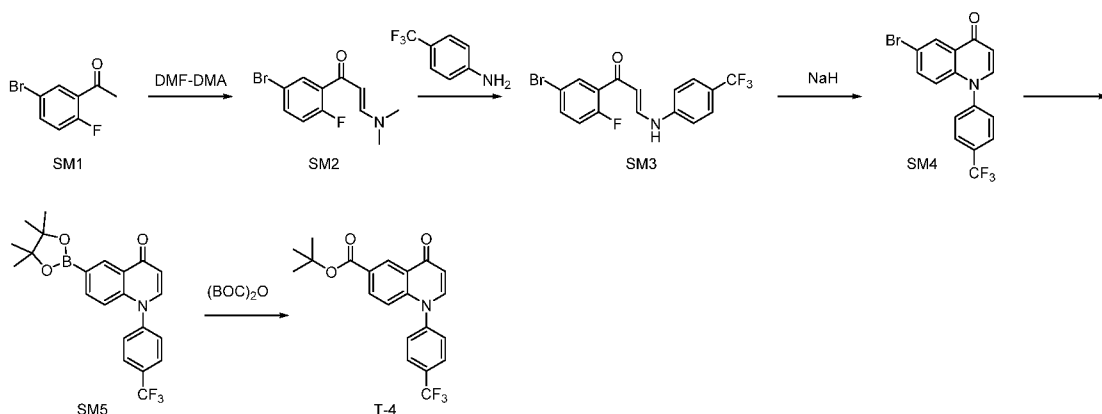
T-442		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.85 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.07 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.48 – 2.44 (m, 3H), 1.18 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
T-443		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.98 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.69 (s, 6H), 2.46 (d, J = 1.2 Hz, 3H).
T-444		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.12 (s, 1H), 8.17 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.47 – 2.44 (m, 3H), 2.04 (s, 3H).
T-450		LC-MS[M+1]:452.1460

实施例 T-4

本发明合成的化合物:



合成路线如下:



实验过程如下：

(1) 化合物 SM2 的合成

5 将原料化合物 SM1 1.0g (1.0eq)、DMF-DMA 5ml (8.2eq)、一水合对甲基苯磺酸 0.13g (0.1eq)，溶剂甲苯 5ml 混合均匀，用氮气置换三次后，氮气保护，油浴升温至回流，反应 18h。TLC 显示无原料剩余，反应液直接旋蒸至干燥得到粗品化合物 SM2 1.3g。

(2) 化合物 SM3 的合成

10 将 SM2 1.2g (1.0eq)、对三氟甲基苯胺 0.85g (1.2eq)，溶剂甲苯 12ml (10 倍体积) 混合均匀，用氮气置换三次后，氮气保护，油浴升温至回流，反应 18h。TLC 显示部分原料剩余，LCMS 正确，反应液直接拌样过柱得到 SM3 70mg。

(3) 化合物 SM4 的合成

15 将 SM3 70mg (1.0eq)，溶剂 DMF 2ml 混合均匀，用氮气置换三次后，氮气保护，冰水浴降温至 0℃，分批次加入 NaH 10mg，加完后自然升至室温后搅拌 15min，油浴升温至 100℃，反应 18h。TLC 显示无原料剩余，LCMS 正确，反应液降温用水淬灭后用 EA 萃取，EA 相用制备板分离纯化得到 15mg 的 SM4。

(4) 化合物 SM5 的合成

20 将 SM4 500mg (1.0eq)、频哪醇联硼酸酯 518mg (1.5eq)、醋酸钾 400mg (3.0eq)、Pd(dppf)Cl₂ 100mg (0.1eq)，溶剂二氧六环 5ml (10 倍体积) 混合均匀，后氮气置换三次，升温至 90℃，反应 18h。TLC 检测原料反应完全。PE:EA=1:1 柱层析纯化得到 200mg 的 SM5。

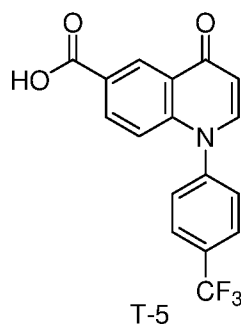
(5) 化合物 T-4 的合成

25 200mg SM5 (1.0eq)、5mg 醋酸钯 (0.05eq)、19mg 三苯基膦 (0.15eq)、二碳酸二叔丁酯 210mg (2.0eq)，1ml 二氧六环加入至反应体系中，后氮气置换三次 100℃ 反应 18h 后 TLC 检测反应结束，由制备液相纯化得到 T-4 30mg，纯度 99.9%。

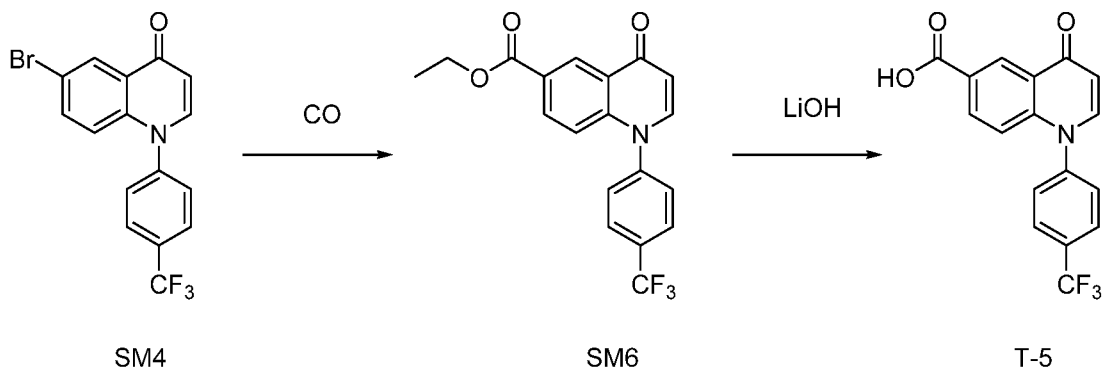
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.61 – 7.54 (m, 3H), 6.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.62 (s, 9H).

实施例 T-5

本发明合成的化合物：



合成路线如下：



实验过程如下：

(1) 化合物 SM6 的合成

- 5 将原料化合物 SM4 (5g, 1.0eq)、醋酸钯 (0.3g, 0.1eq)、dppf (1.5g, 0.2eq)、三乙胺 (9ml, 5eq), 溶剂乙醇 (10ml)、DMF (15ml) 混合均匀, 用氮气置换三次后, 再用 CO 置换三次, 并用 CO 气球正压保护, 40℃ 反应, 反应 18h。TLC 显示无原料剩余, 反应液直接浓缩后用水和 EA 萃取分液, EA 相浓缩后过柱纯化得到 2.5g 化合物 SM6。HPLC 纯度: 97.16%。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.12 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.59 (dd, $J = 8.1, 2.7$ Hz, 3H), 7.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

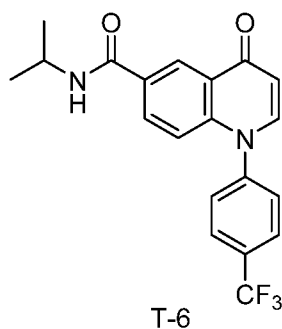
(2) 化合物 T-5 的合成

- 15 将原料化合物 SM6 (2.4g, 1.0eq)、氢氧化锂 (0.84g, 3.0eq), 溶剂四氢呋喃 (29ml)、甲醇 (14ml)、水 (5ml) 混合均匀, 用氮气置换三次后, 室温反应 18h。TLC 显示无原料剩余, 反应液直接浓缩后加水 50ml, 滴加 2N 盐酸约 10ml 后大量固体析出, 抽滤, 滤饼用乙酸乙酯溶解后浓缩得到 2.3g 的化合物 T-5。HPLC 纯度: 98.10%。

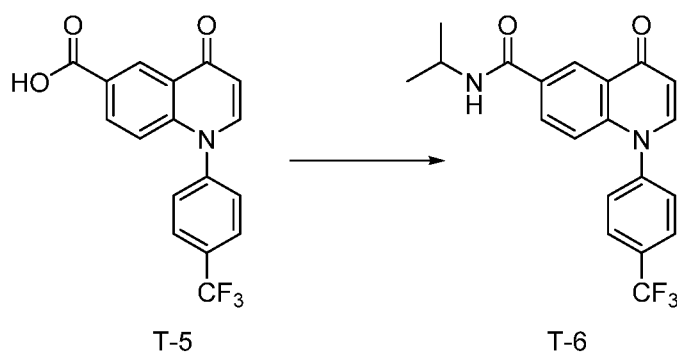
- $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.15 – 8.04 (m, 4H), 7.11 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)。

20 实施例 T-6

本发明合成的化合物：



合成路线如下：



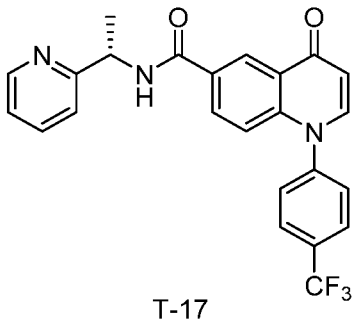
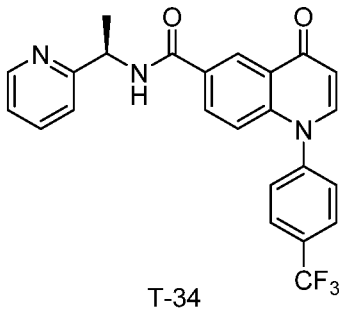
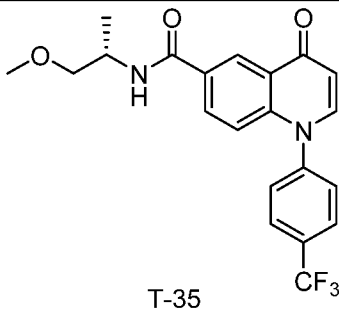
实验过程如下：

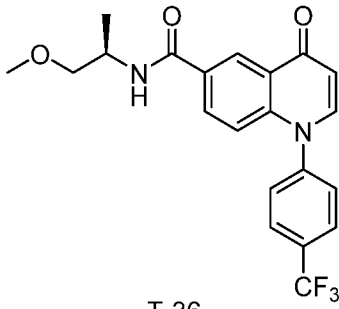
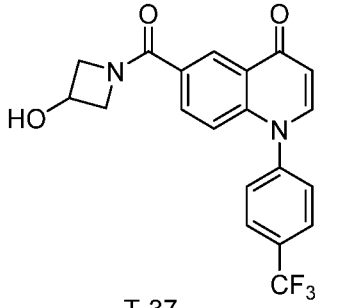
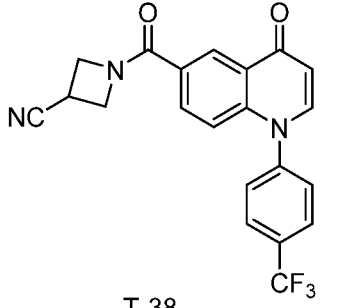
化合物 T-6 的合成

5 将 T-5 (30mg, 1.0eq)、异丙胺 (22mg, 2.0eq)、HATU (52mg, 1.5eq)、DIPEA (46.5mg, 4.0eq), 溶剂 DMF (1ml) 混合均匀, 用氮气置换三次后, 氮气保护, 室温反应 18h。TLC 显示无原料剩余, LCMS 正确, 反应液加水淬灭后用 EA 萃取。EA 相用制备板分离纯化, 得到 12mg 的化合物 T-6。HPLC 纯度: 99.3%。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 13.7, 8.0 Hz, 3H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.38 – 4.25 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 7H)。

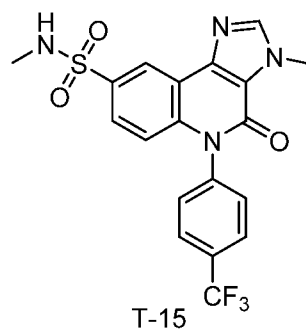
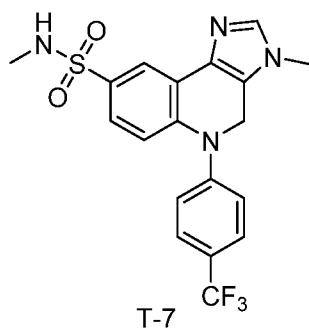
10 参照实施例 T-6 的合成方法, 合成如下化合物:

实施例	化合物结构	化合物表征
实施例 T-17		LC-MS[M+1]: 438.1 ¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.63 – 8.57 (m, 1H), 8.17 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.69 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 3H), 7.31 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 7.6, 4.9, 1.2 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.37 (p, J = 6.4, 6.0 Hz, 2H), 1.61 (s, 27H).
实施例 T-34		LC-MS[M+1]: 438.1 ¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.63 – 8.57 (m, 1H), 8.17 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.69 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 3H), 7.31 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 7.6, 4.9, 1.2 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.37 (p, J = 6.4, 6.0 Hz, 2H), 1.61 (s, 27H).
实施例 T-35		LC-MS[M+1]: 405.1 ¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 11.7, 8.0 Hz, 3H), 6.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.33 (dt, J = 13.9, 6.8, 3.4 Hz, 1H), 3.41 (qd, J = 9.5, 4.3 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 4H).

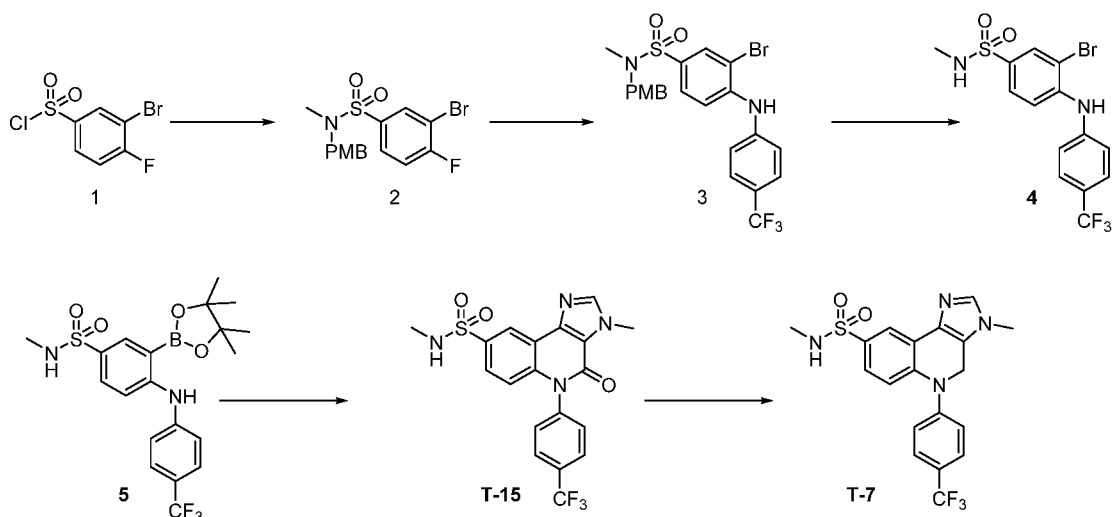
实施例 T-36	 <p style="text-align: center;">T-36</p>	LC-MS[M+1]: 405.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.06 (ddd, J = 10.9, 8.4, 2.3 Hz, 4H), 7.90 - 7.84 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.23 (dq, J = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 9.5, 6.6 Hz, 1H), 3.34 - 3.29 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
实施例 T-37	 <p style="text-align: center;">T-37</p>	LC-MS[M+1]: 389.1 ¹ H NMR (400 MHz,) δ 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32 - 8.22 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 39.6 Hz, 3H), 4.79 (d, J = 28.8 Hz, 3H), 4.45 (s, 2H), 3.74 (d, J = 6.4 Hz, 1H).
实施例 T-38	 <p style="text-align: center;">T-38</p>	LC-MS[M+1]: 398.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.08 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 7.91 - 7.81 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.29 (d, J = 58.3 Hz, 2H), 3.87 (p, J = 7.7 Hz, 1H).

实施例 T-7 & T-15

本发明合成的化合物:



合成路线如下:



实验过程如下：

(1) 化合物 2 的合成：

5 取 5.0g (1.0eq) 化合物 1 于 250mL 烧瓶中，加入 60mL DCM 和 2.85g (1.03eq) 4-甲氧基-N-甲基苄胺，随后缓慢滴加 11.5g (5eq) DIPEA，并于室温下反应 2h。待反应结束后，加入 60mL 水，DCM 萃取，合并有机相，蒸干过柱得 6.8g 化合物 2。HPLC 纯度：95.3%。

(2) 化合物 3 的合成：

10 取 3.33g (1.0eq) 对三氟甲基苯胺于烧瓶中，加入 80mL DMF，并在冰浴条件下，加入 2.48g (3.0eq) NaH，反应 10min。随后加入 8.0g (1.0eq) 的化合物 2，并缓慢升至室温反应。反应结束后，加水淬灭反应，EA 萃取，蒸干，过柱得 5.3g 的化合物 2。

(3) 化合物 4 的合成：

15 取 1.0g 化合物 3 于烧瓶中，加入 4.0mL TFA 和 12 mL DCM，在 rt 下反应。反应结束后，加水，DCM 萃取，蒸干过柱，得化合物 0.65g 的化合物 2。

(4) 化合物 5 的合成：

取 430mg (1.0eq) 化合物 4 于烧瓶中，加入 6mL 二氧六环、402mg (1.5eq) 联硼酸频那醇酯、206mg (2.0eq) KOAc 和 39mg (0.05eq) Pd(dppf)Cl₂，N₂ 保护下，100℃ 反应。反应结束后，加水 EA 萃取，蒸干过柱，得化合物 3 粗品直接用于下一步。

(5) 化合物 T-15 的合成：

20 取 200mg (1.2eq) 化合物 5 于烧瓶内，加入 4mL 二氧六环、0.4mL 水、85mg (1.0eq) 4-溴-1-甲基-5-乙氧羰基咪唑、21mg (0.05eq) Pd(PPh₃)₄ 和 100mg (2.0eq) K₂CO₃，N₂ 保护下，100℃ 反应。反应结束后，加水 EA 萃取，蒸干过柱，得 120mg 化合物 T-15。HPLC：97.7%。

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 – 7.65 (m, 3H), 7.60 (m, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.41 (d, J = 5.2 Hz, 3H)。

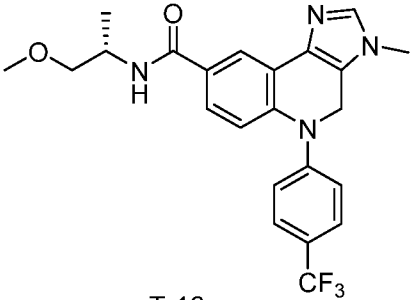
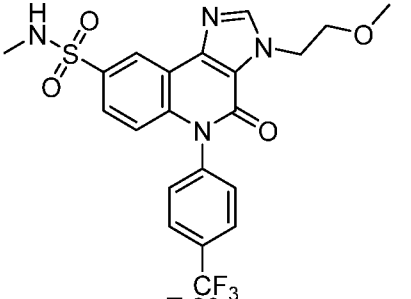
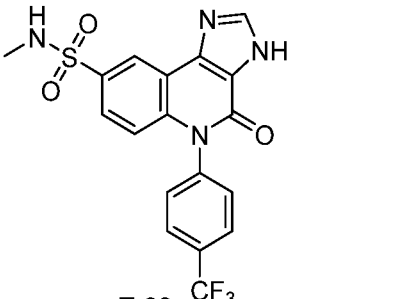
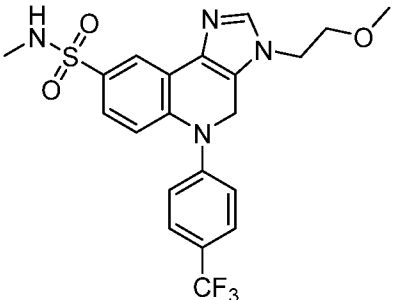
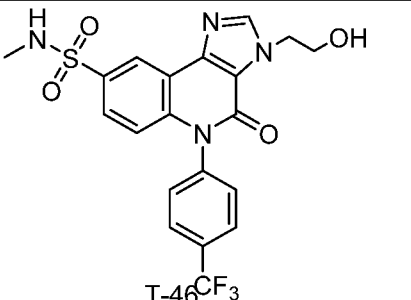
(6) 化合物 T-7 的合成：

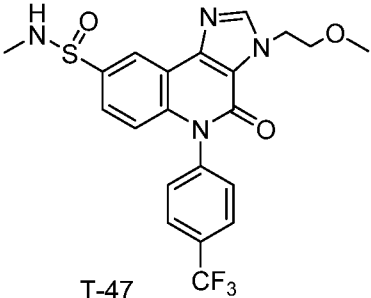
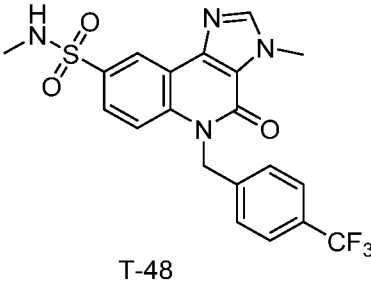
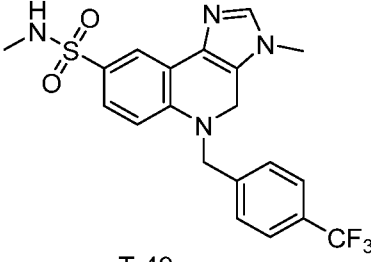
30 取 100mg (1.0eq) T-15 于烧瓶中，加入 3mL 超干 THF，在冰浴下，加入 46mg (5.0eq) LiAlH₄，并缓慢升至室温反应。反应结束后，加水，EA 萃取，制备得到 36mg 的化合物 T-7。HPLC：95.1%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

参照实施例 T-7&T-15 的合成方法，合成如下化合物：

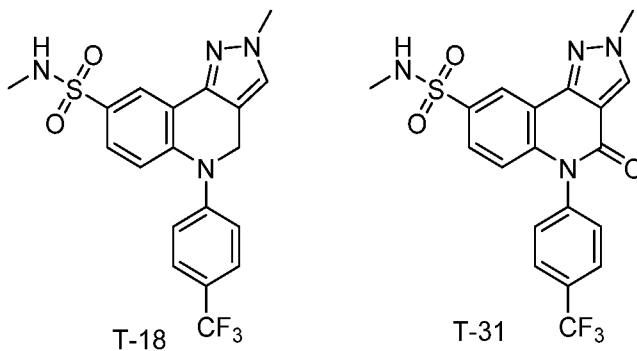
实施例	化合物结构	化合物表征
-----	-------	-------

实施例 T-16	 <p style="text-align: center;">T-16</p>	LC-MS[M+1]: 445.2
实施例 T-20	 <p style="text-align: center;">T-20³</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.59 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.85 – 7.65 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.62 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.71 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).
实施例 T-33	 <p style="text-align: center;">T-33</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.02 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.78 – 7.66 (m, 3H), 7.61 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 2.41 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H).
实施例 T-39	 <p style="text-align: center;">T-39³</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.87 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.15 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).
实施例 T-46	 <p style="text-align: center;">T-46³</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.59 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 7.61 (m, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.00 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.50 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.75 (m, 2H), 2.41 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H).

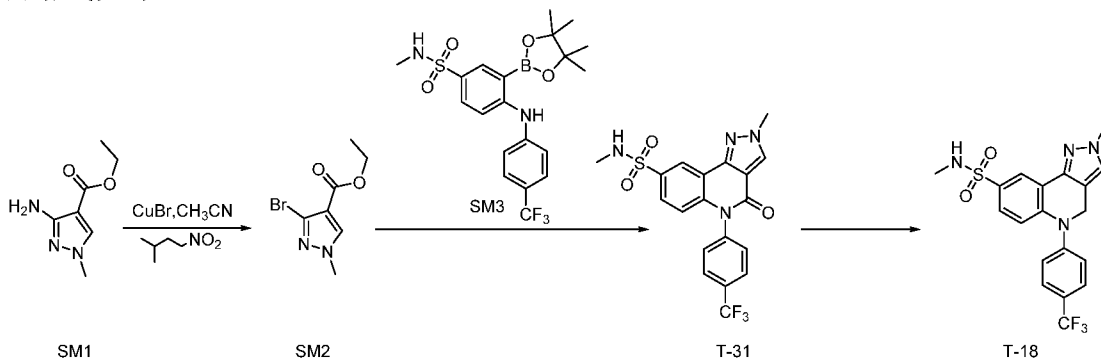
实施例 T-47	 <p style="text-align: center;">T-47</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.15 (m, 2.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 – 7.82 (m, 2H), 7.70 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.43 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.37 – 4.07 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.23 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H), 2.78 (s, 2H), 2.41 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 3H).
实施例 T-48	 <p style="text-align: center;">T-48</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.55 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.41 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 3H).
实施例 T-49	 <p style="text-align: center;">T-49</p>	LC-MS[M+1]: 437.0

实施例 T-18 & T-31

本发明合成的化合物:



合成路线如下:



5

实验过程如下:

(1) 化合物 SM2 的合成:

将 SM1 (6.57 g, 39 mmol, 1.0 eq)、CuBr (11.12 g, 78 mmol, 2.0 eq) 加入到乙腈 (245 mL) 中, 氮气保护, 然后冷却到零度, 加入亚硝酸异戊酯 (13.39 g, 105 mmol, 2.7 eq)。

升温到 50 度，反应过夜。TLC (PE:EA=5:1) 显示原料反应完毕。浓缩反应液然后加入 300 mL 水以及 300 mL 乙酸乙酯。硅藻土过滤，分出有机层，水层使用 300 mL 乙酸乙酯萃取两次。合并有机层，300 mL 水洗两次，300 mL 盐水洗 2 次，无水硫酸钠干燥过滤浓缩得到粗品然后过硅胶柱得到产品 5.5 g。

5 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.13 (s, 1H), 4.27 (q, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.33 (t, 3H)。

(2) 化合物 T-31 的合成：

将 SM2 (169 mg, 0.73 mmol, 1.0 eq)、SM3 (400 mg, 0.87 mmol, 1.2 eq)、Pd(PPh₃)₄ (84 mg, 0.073 mol, 0.1 eq)、碳酸钾 (201.4 mg, 1.46 mmol, 2.0 eq) 加入到 1,4-二氧六环 (5 mL) 和水 (0.5 mL) 中，氮气保护。然后 105 度反应过夜，LCMS 显示产品峰。

10 将反应液冷却到室温，减压去除溶剂加入水 30 mL 以及乙酸乙酯 50 mL。分出有机层，水层使用 50 mL 乙酸乙酯萃取两次，合并有机层 20 mL 水洗一次，饱和食盐水 20 mL 洗涤两次。无水硫酸钠干燥，浓缩过柱得到产品 100 mg

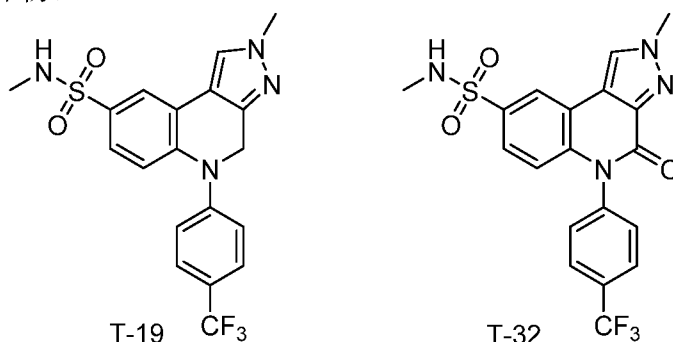
^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.67 (dd, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 6.63 (d, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.63 (d, 3H)。

15 (3) 化合物 T-18 的合成：

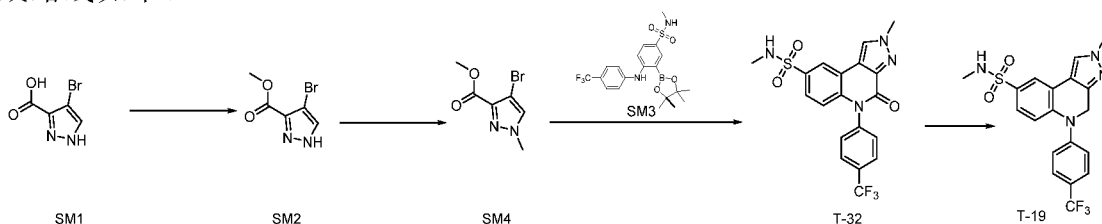
取 100mg (1.0eq) T-31 于烧瓶中，加入 5mL 超干 THF，在冰浴下，加入 46mg (5.0eq) LiAlH₄，并缓慢升至室温，然后回流反应。反应结束后，加水，EA 萃取，制备得到 16mg 的化合物 T-18。HPLC: 95.1%。

实施例 T-19 & T-32

20 本发明合成的化合物：



合成路线如下：



实验过程如下：

25 (1) 化合物 SM2 的合成：

将 SM1 (5.7 g, 29 mmol, 1.0 eq) 溶于甲醇 (100 mL) 中，冷却到 0 度，滴加浓硫酸 (3.5 g, 1.9 mL, 1.2 eq) 然后升温到 70 度回流过夜。LCMS 显示原料反应完毕。冷却到室温，浓缩除去甲醇。加入饱和碳酸氢钠然后使用乙酸乙酯萃取，饱和食盐水洗涤无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到产品 (5.6 g) 白色固体。

30 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 3.91 (s, 3H)。

(2) 化合物 SM4 的合成：

将 NaH (0.39 g, 9.8 mmol, 2.0 eq) 加入到 THF (20 mL) 中，冷却到零度，加入 SM2 (1 g, 4.9 mmol, 1.0 eq)，搅拌 20 分钟。然后滴加碘甲烷 (0.9 g, 0.4 ml, 6.4 mmol, 1.3 eq)。缓慢恢复到室温，搅拌过夜。将反应液倒入冰水中 (100 ml)，使用 50 mL 乙

酸乙酯萃取三次，饱和食盐水洗涤。无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到产品（1.0g，白色固体）

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.13 (s, 1H), 4.8 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。

(3) 化合物 T-32 的合成：

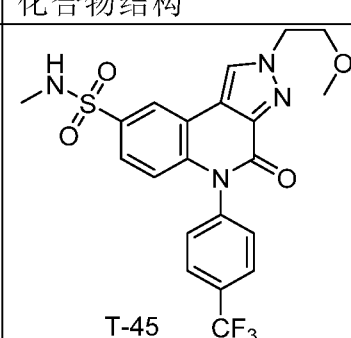
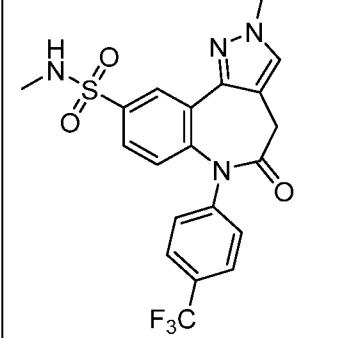
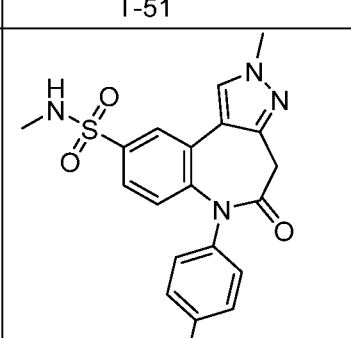
5 将 SM4 (169 mg, 0.73 mmol, 1.0 eq)、SM3 (400 mg, 0.87 mmol, 1.2 eq)、Pd(PPh₃)₄ (84 mg, 0.073 mol, 0.1 eq)、碳酸钾 (201.4 mg, 1.46 mmol, 2.0 eq) 加入到 1,4-二氧六环 (5 mL) 和水 (0.5 mL) 中，氮气保护。然后 105 度反应过夜，LC-MS 显示产品峰。将反应液冷却到室温，减压去除溶剂加入水 30 mL 以及乙酸乙酯 50 mL。分出有机层，水层使用 50 mL 乙酸乙酯萃取两次，合并有机层 20 mL 水洗一次，饱和食盐水 20 mL
10 洗涤两次。无水硫酸钠干燥，浓缩过柱得到产品 80 mg

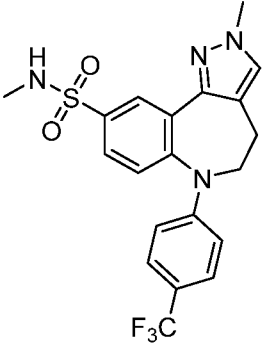
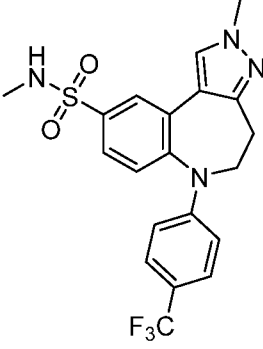
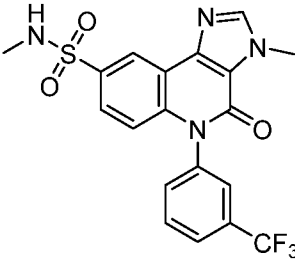
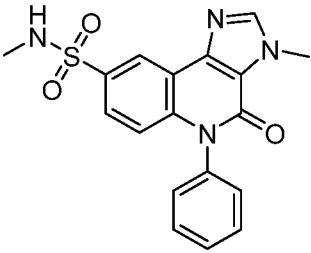
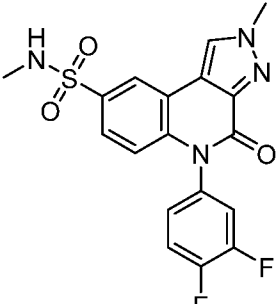
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 6.63 (d, 1H), 4.36 (q, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.63 (d, 3H)。

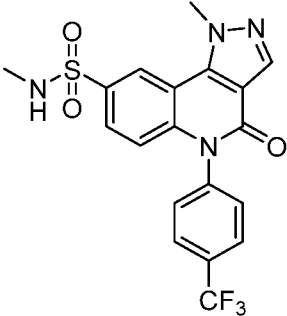
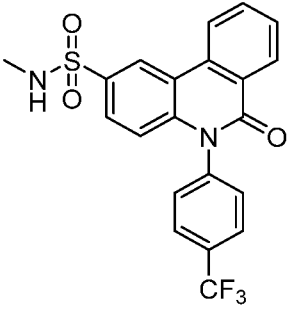
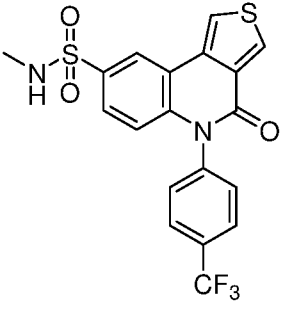
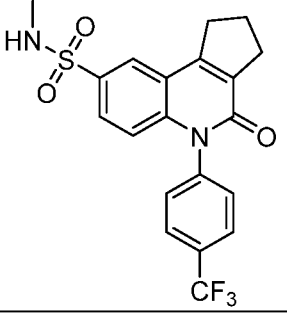
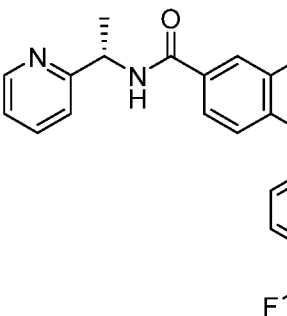
(4) 化合物 T-19 的合成：

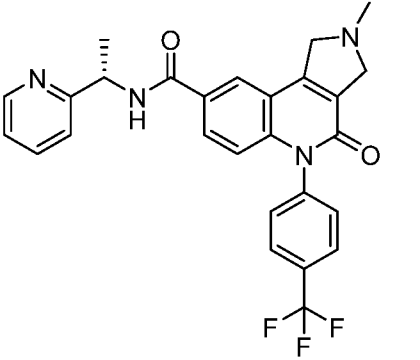
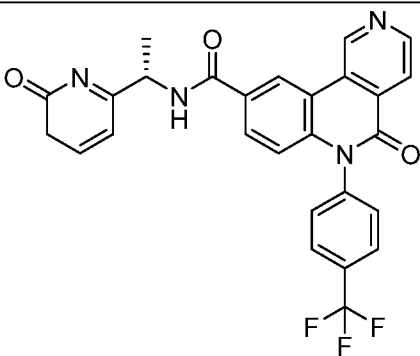
15 取 50mg (1.0eq) T-32 于烧瓶中，加入 3mL 超干 THF，在冰浴下，加入 25mg (5.0eq) LiAlH₄，并缓慢升至室温，然后回流反应。反应结束后，加水，EA 萃取，制备得到 12mg 的化合物 T-19。HPLC: 97.2%。

参照实施例 T-18、T-19、T-31&T-32 的合成方法，合成如下化合物：

实施例	化合物结构	化合物表征
实施例 T-45	 T-45	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 4.90 (t, 2H), 4.34 (q, 1H), 3.82 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.63 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H)
实施例 T-51	 T-51	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 7.97 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.57 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.72 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H).
实施例 T-52	 T-52	LC-MS[M+1]: 451.1

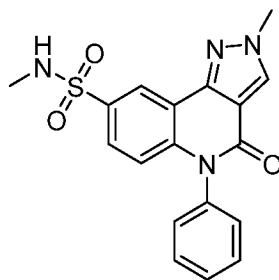
实施例 T-54	 <p>T-54</p>	LC-MS[M+1]: 437.0
实施例 T-55	 <p>T-55</p>	LC-MS[M+1]: 437.0
实施例 T-57	 <p>T-57</p>	LC-MS[M+1]: 437.0
实施例 T-60	 <p>T-60</p>	LC-MS[M+1]: 369.1
实施例 T-66	 <p>T-66</p>	LC-MS[M+1]: 405.0

T-195	 <p style="text-align: center;">T-195</p>	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.66 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 6.83 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.50 (s, 3H), 2.71 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 3H)
T-199	 <p style="text-align: center;">T-199</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.84 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.36 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 8.01 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.82 – 7.72 (m, 4H), 7.57 (q, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 2.44 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H).
T-265	 <p style="text-align: center;">T-265</p>	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.55 – 8.52 (m, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.10 – 8.04 (m, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (dt, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.65 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 4.42 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 2.70 (dd, <i>J</i> = 5.4, 1.6 Hz, 3H).
T-427	 <p style="text-align: center;">T-427</p>	LC-MS[M+1]: 423.0
T-451	 <p style="text-align: center;">T-451</p>	LC-MS[M+1]: 478.2

T-452		LC-MS[M+1]: 492.2
T-453		LC-MS[M+1]: 504.1

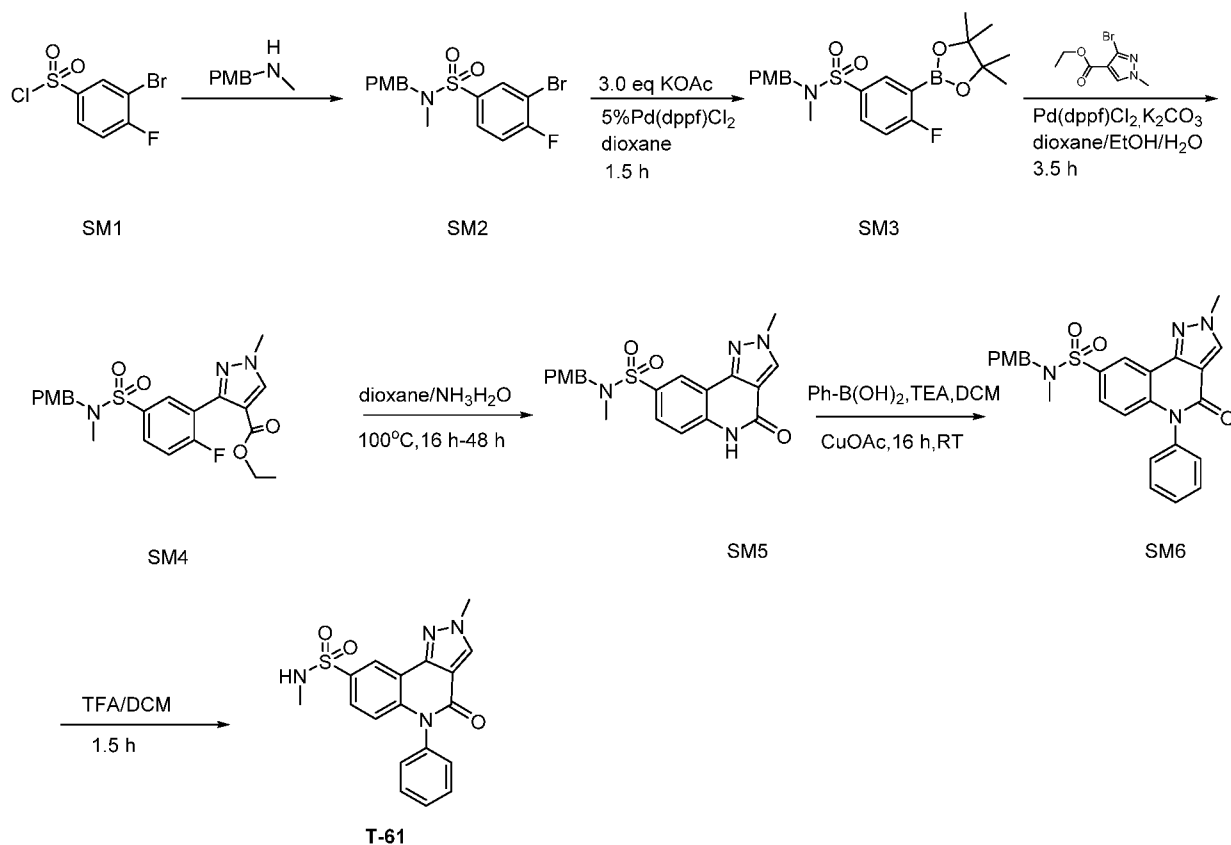
实施例 T-61

本发明合成的化合物:



T-61

5 合成路线如下:



实验过程如下：

(1) SM2 的合成：

5 将 SM1 (50 g, 183 mmol, 1.0 eq)、N-(4-甲氧基苄基)-N-甲胺 (28 g, 185 mmol, 1.01 eq)、加入到 DCM (500 ml) 中，滴加 DIEA (28.33 g, 219.6 mmol, 1.2 eq)，氮气保护，然后保持温度在 30°C，LC (PE:EA=2:1) 显示原料反应完毕。反应液用 NaCl 清洗 (300 ml)，加 70 g 硅胶拌，过柱，得 74.2 g 产品。

(2) SM3 的合成：

10 将 SM2 (5 g, 122 mmol, 1.0 eq)、B₂Pin₂ (34.1 g, 134.2 mmol, 1.1 eq)、Pd(dppf)Cl₂ (4.46 g, 6.1 mmol, 0.05 eq)、KOAc (35.9 g, 366 mmol, 3 eq)、加入到 1,4-二氧六环 (764 ml) 中，氮气保护，然后升温到 105°C，反应 1.5 h。LCMS 显示产物已经得到，并且较纯。反应液加 1 L EA 稀释，100 g 硅藻土过滤，旋干，加 250 ml 甲苯，400 ml 乙醇，旋干，加 250 ml 甲苯，400 ml 乙醇，旋干，加 PE 洗涤，得 48 g SM3。

(3) SM4 的合成：

15 将 SM3(4.93 g, 11.33 mmol, 1.2 eq)、3-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(2.2 g, 9.44 mmol, 1.0 eq)、K₂CO₃(2.61 g, 18.88 mmol, 2.0 eq)、Pd(dppf)Cl₂(0.345 g, 0.47 mmol, 0.05 eq) 以及混合溶剂 (乙醇、1,4-二氧六环、水 5:2:1, 共 35.2 mL) 加入到反应瓶中，抽真空换氮气 3 次，然后升温至 95 度，反应 3 个小时。TLC (PE:EA=2:1) 显示原料反应完毕。冷却到室温，加入 200 mL EtOAc 以及 30 mL 水，加硅藻土过滤，分出 EA 层，
20 然后使用饱和食盐水洗涤 (30 mL*1)，使用无水硫酸钠干燥，浓缩得到粗品，然后过柱子得到 2 g 油状物产品

(4) SM5 的合成：

25 将 SM4 (2g)、dioxane (20 mL)、氨水 (15 mL) 加入到高压釜中，抽真空换氮气三次，然后升温至 100 度，反应 24h。TLC 显示原料反应完毕。冷却到室温，抽滤，滤饼使用水洗，甲醇洗涤，石油醚洗涤，真空干燥得到 0.8 g 产品。

(5) SM6 的合成：

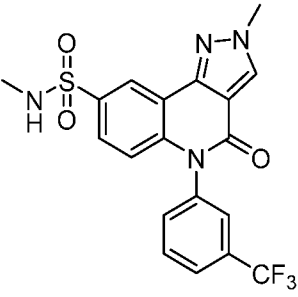
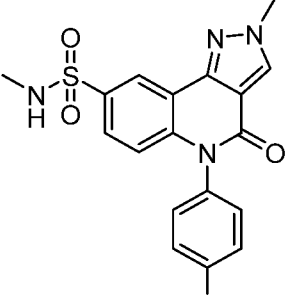
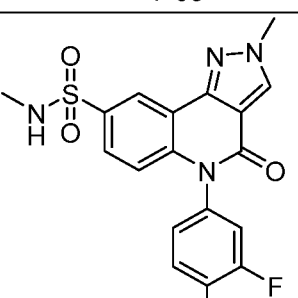
将 SM5 (100 mg, 0.2424 mmol, 1 eq)、苯硼酸 (59.1 mg, 0.4848 mmol, 2 eq)、Cu(OAc)₂ (4.4 mg, 0.02424 mmol, 0.1 eq)、TEA (49 mg, 0.4848 mmol, 2 eq)、加入到 DCM (3 ml) 中, 3 g 分子筛, 氧气保护, 反应过夜。TLC (PE:EA=1:2) 显示原料基本反应完毕, 反应液加 DCM 和水稀释, 硅藻土过滤, DCM 萃取, 饱和 NaCl 清洗, 无水硫酸钠干燥, 拌样, 过柱得 25 mg SM6。

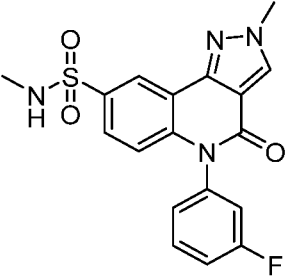
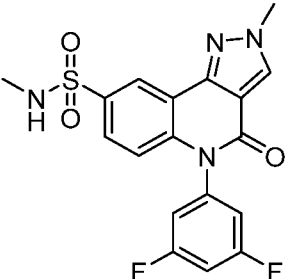
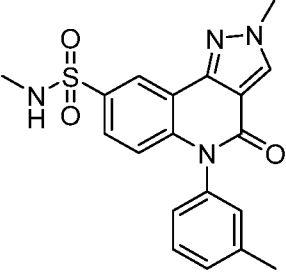
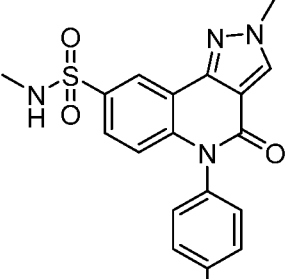
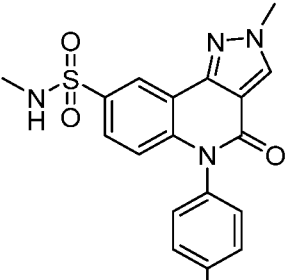
(6) T-61 的合成:

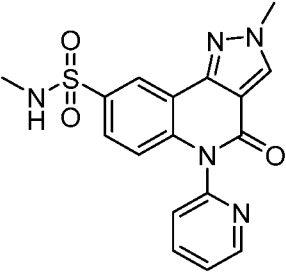
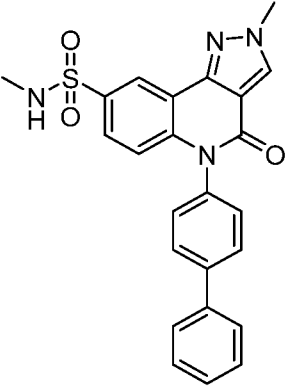
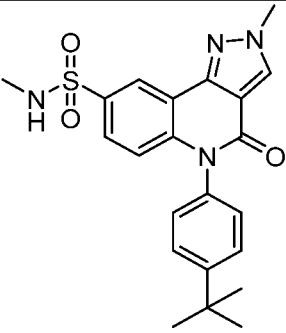
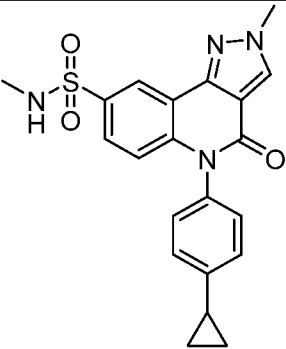
将 SM6 (25mg, 0.051 mmol, 1 eq)、0.83 ml TFA 加入到 4.2 ml DCM 中, 氮气保护, 反应过夜。TLC (PE:EA=1:3) 显示原料基本反应完毕, 反应液加饱和 NaHCO₃ 溶液, 直至溶液呈碱性, DCM 萃取, 饱和 NaCl 清洗, 无水硫酸钠干燥, 拌样, 过柱得 20 mg T-61。

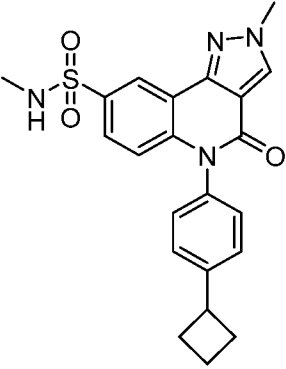
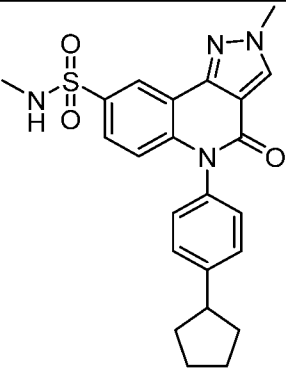
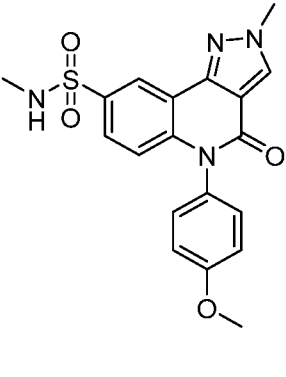
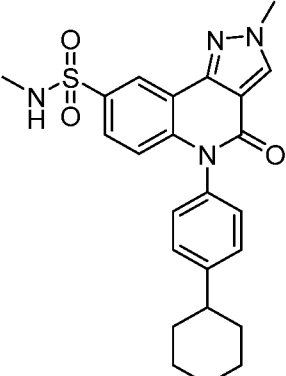
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.82 – 8.77 (m, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.76 (m, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 2H), 7.70 – 7.56 (m, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 2.47 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H)。

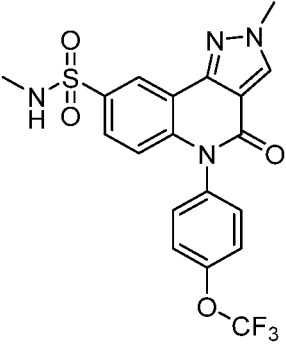
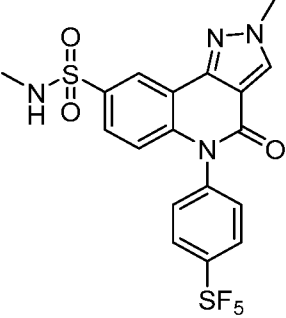
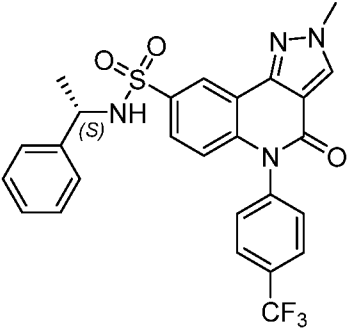
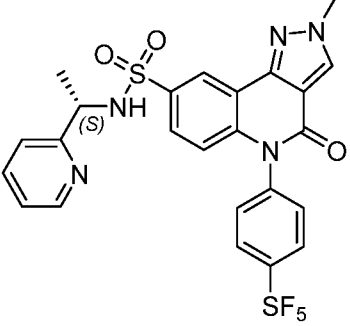
参照实施例 T-61 的合成方法, 合成如下化合物:

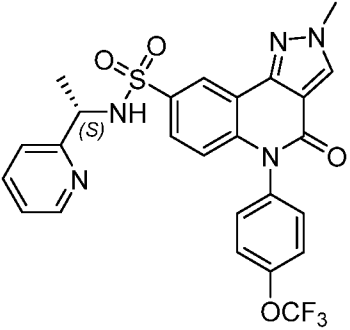
实施例	化合物结构	化合物表征
T-58	 <p style="text-align: center;">T-58</p>	LC-MS[M+1]: 437
T-65	 <p style="text-align: center;">T-65</p>	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.68 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.66 (m, <i>J</i> = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 3H), 6.68 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.34 (q, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.62 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 3H)。
T-68	 <p style="text-align: center;">T-68</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.78 – 7.69 (m, 2H), 7.69 (m, <i>J</i> = 4.6, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (q, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.33 m, <i>J</i> = 7.2, 3.7 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.41 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H)。

T-72	 <p style="text-align: center;">T-72</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.76 – 7.64 (m, 2H), 7.57 (q, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.38 (m, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.41 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H).
T-75-1	 <p style="text-align: center;">T-75-1</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.73 (m, <i>J</i> = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.63 – 7.48 (m, 2H), 7.35 (m, <i>J</i> = 7.5, 2.3 Hz, 2H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.41 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 3H).
T-79	 <p style="text-align: center;">T-79</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.78 (m, <i>J</i> = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.62 (q, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 6.78 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.54 – 2.46 (m, 6H)
T-82	 <p style="text-align: center;">T-82</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.70 (m, <i>J</i> = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.54 (q, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 6.70 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.46 – 2.38 (m, 6H).
T-154	 <p style="text-align: center;">T-154</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (m, <i>J</i> = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.54 (q, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 6.68 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.04 (m, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 2.41 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H).

T-155	 <p style="text-align: center;">T-155</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.80 – 8.72 (m, 2H), 8.52 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.74 – 7.52 (m, 4H), 6.56 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.41 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H).
T-156	 <p style="text-align: center;">T-156</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 2H), 7.84 – 7.77 (m, 2H), 7.74 (m, <i>J</i> = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 3H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.44 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.42 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H).
T-157	 <p style="text-align: center;">T-157</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.75 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.72 (m, <i>J</i> = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 2H), 7.54 (q, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 6.68 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.41 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H), 1.39 (s, 9H).
T-158	 <p style="text-align: center;">T-158</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.70 (m, <i>J</i> = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (q, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 6.70 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.41 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H), 1.32 – 1.13 (m, 1H), 1.10 – 1.01 (m, 2H), 0.88 – 0.75 (m, 2H).

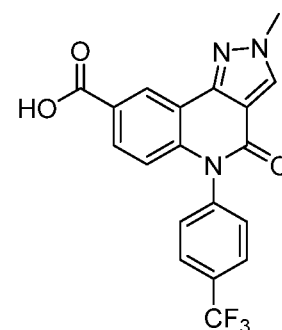
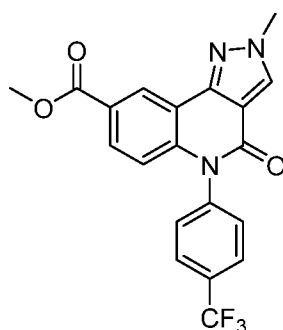
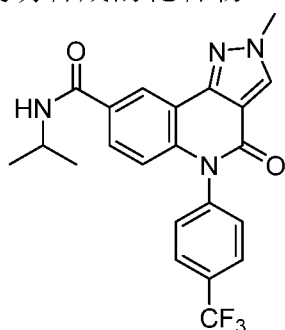
T-159	 <p style="text-align: center;">T-159</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (m, <i>J</i> = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (q, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 6.70 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.65 (p, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 2.44 – 2.35 (m, 3H), 2.35 (m, <i>J</i> = 8.2, 2.4 Hz, 2H), 2.20 (m, <i>J</i> = 9.0, 8.6, 2.5 Hz, 2H), 2.11 – 1.97 (m, 2H).
T-160	 <p style="text-align: center;">T-160</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 3H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 6.70 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.11 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 2.41 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H), 2.11 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H), 1.82 (m, <i>J</i> = 6.4, 3.0 Hz, 2H), 1.77 – 1.58 (m, 4H).
T-161	 <p style="text-align: center;">T-161</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.55 (q, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.41 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H).
T-162	 <p style="text-align: center;">T-162</p>	LC-MS[M+1]: 451

T-163	 <p style="text-align: center;">T-163</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.73 (m, <i>J</i> = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.62 – 7.53 (m, 3H), 6.71 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.41 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 3H).
T-164	 <p style="text-align: center;">T-164</p>	LC-MS[M+1]: 495
T-165	 <p style="text-align: center;">T-165</p>	LC-MS[M+1]: 537
T-166	 <p style="text-align: center;">T-166</p>	LC-MS[M+1]: 586

T-167	 <p style="text-align: center;">T-167</p>	LC-MS[M+1]: 544
-------	--	-----------------

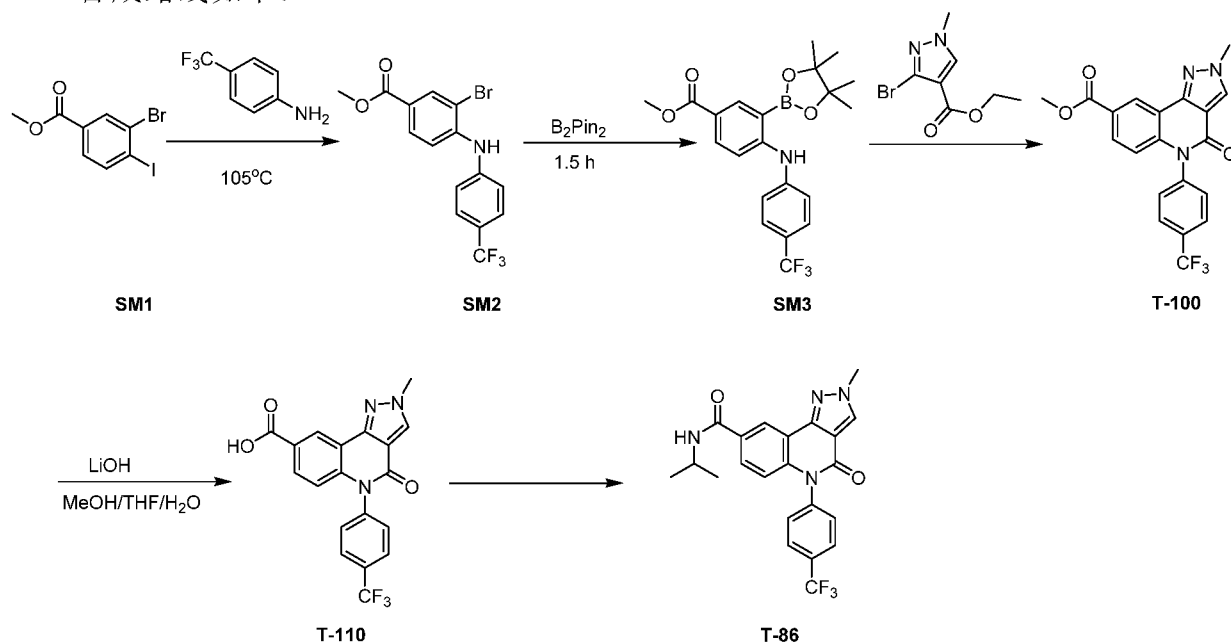
实施例 T-86、T-100 & T-110

本发明合成的化合物:



5

合成路线如下:



实

验过程如下:

(1) SM2 的合成

10 将 SM1 50g (1.0eq)、碳酸铯 72g (1.5eq)、Xantphos 22g(0.25eq)、醋酸钼 1.64g(0.05eq)和 1L 1,4-二氧六元环混合均匀,将 4-(trifluoromethyl)aniline 31g 缓慢加入,抽真空换氮气,105 度回流反应 16 小时,TLC 显示原料反应完毕。用 1L EA 稀释,然后用硅藻土抽滤,滤液加入硅胶拌样,柱层析得到 38 g SM2。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.25 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.29 (dd, $J = 8.5, 5.7$ Hz, 4H), 6.58 (s, 1H), 3.90 (s, 3H).

(2) SM3 的合成

5 将 SM2 24 g (1.0eq)、 B_2Pin_2 21.5 g (1.3eq)、KOAc 12.6 g (2.0eq)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{d}_2$ 2.4 g (0.05eq) 和 1,4-二氧六环 300 ml 混合均匀, 氮气保护, 105 °C 回流反应 1.5 h。冷却到室温, 加 500 mL EA, 然后用硅藻土抽滤。然后用甲苯: 无水乙醇=5:8 超声混匀, 搅拌 5 min, 旋蒸。重复此过程, 直到旋蒸状态成固体, 然后用适量 PE 将固体混匀, 发现有固体析出。抽滤, 收集固体, 晾干得 SM3 20 g。

10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.85 - 3.71 (m, 3H), 3.36 (s, 12H)。

(3) T-100 的合成

15 将 SM3 18 g (1.2eq)、3-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 21.5 g (1.3eq)、 K_2CO_3 15.0 g (2.0eq)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{d}_2$ 1.3 g (0.05eq) 和 1,4-二氧六环/水/无水甲醇=5:2:1 250 ml 混合均匀, 氮气保护, 105 °C 回流反应 1.5 h, 后 TLC 显示有产物形成。冷却到室温, 然后用硅藻土抽滤, 旋干, 水淬灭, EA 萃取。用柱层析得 9.5 g T-100。

20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.89 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 6.61 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)。

(4) T-110 的合成

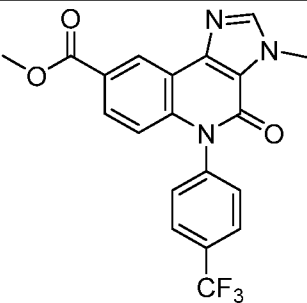
将 T-100 4.5 g (1.0eq)、一水 LiOH 1.42 g (3.0eq) 和 THF/水/无水甲醇=2:1:4 50 ml 混合均匀, 氮气保护, 50 °C 反应 2-5 h, 后 TLC 显示有产物形成。冷却到室温, 旋干, 水淬灭, EA 萃取去除有机杂质, 水相调 pH=2, EA 萃取, 得 3.6 g T-110。

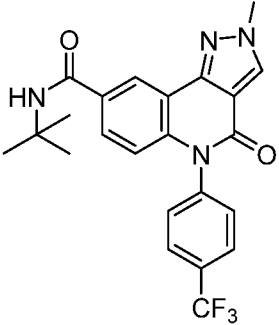
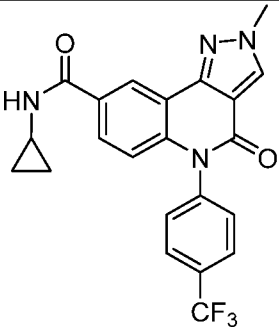
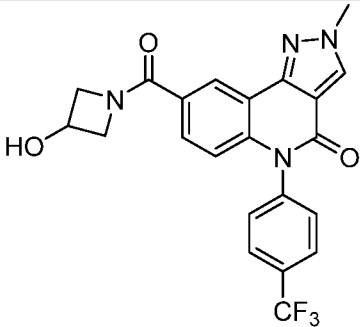
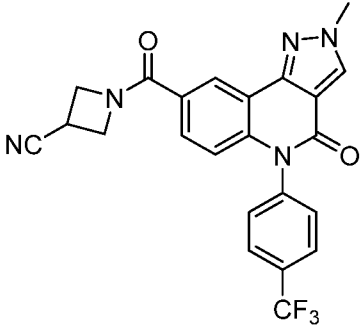
25 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.02 - 7.90 (m, 3H), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.21 (s, 3H)。

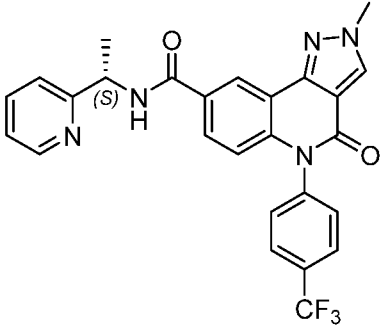
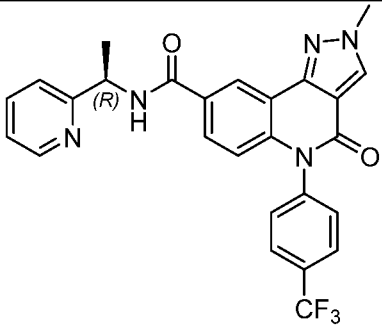
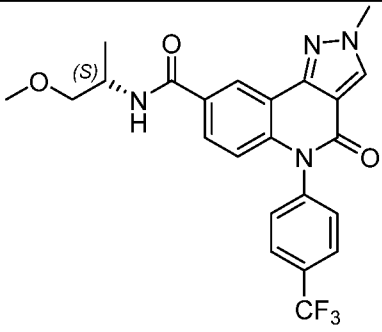
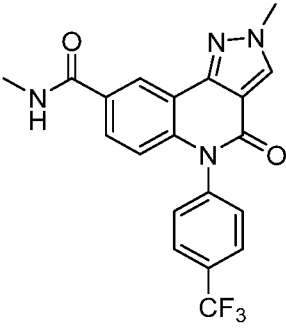
(5) T-86 的合成:

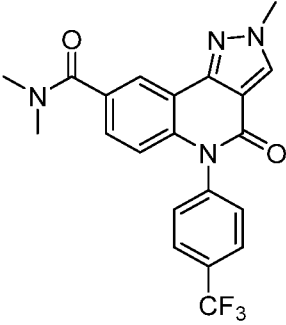
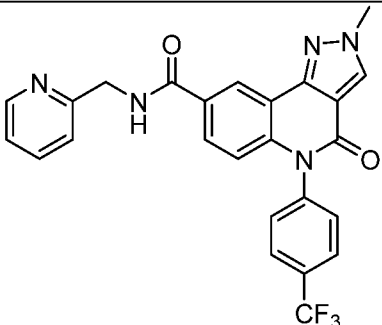
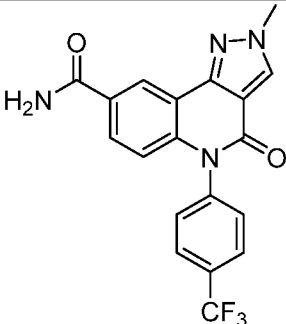
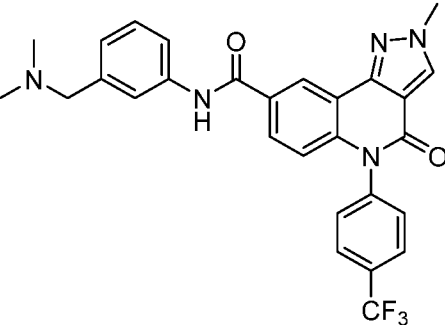
30 将 T-110 (387mg, 1eq)、DIPEA (258mg, 2eq) 和 HATU (380mg, 1eq) 溶于 DCM 中, 室温搅拌 10min, 再投入异丙胺 (71mg, 1.2eq), 继续反应 12h。反应结束后, TLC (纯 EA) 进行监测, T-110 反应完全。加入约十倍的 DCM 进行稀释, 用 0.05% 柠檬酸洗去 DIPEA, 然后使用饱和 NaCl 溶液洗涤, 然后进行干燥, 旋干后, 粗产品加入 DCM 和甲醇溶解然后使用 PTLC 或者柱层析纯化得到 302mg T-86。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.49 (s, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.87 (dd, $J = 17.7, 8.4$ Hz, 3H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H)。

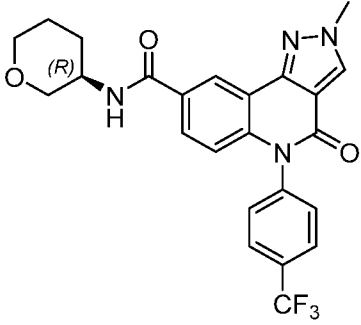
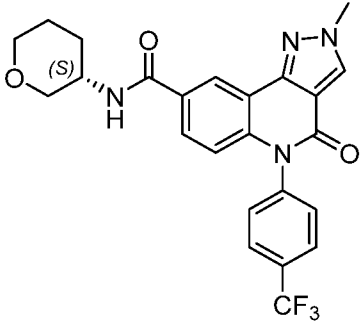
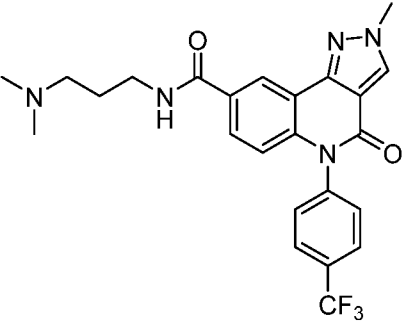
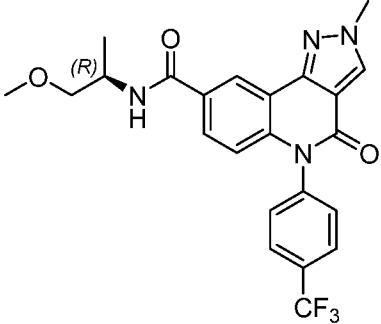
参照实施例 T-86、T-100&T-110 的合成方法, 合成如下表所示的化合物:

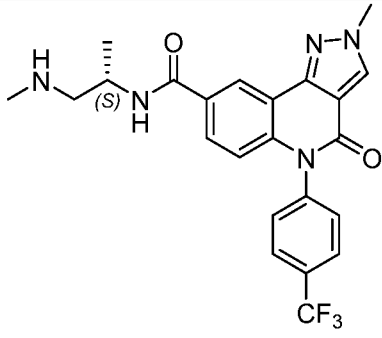
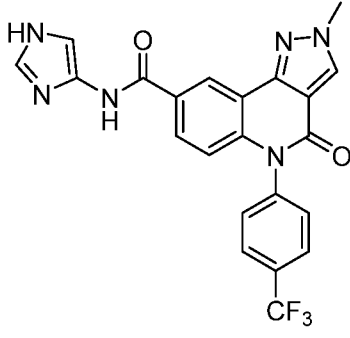
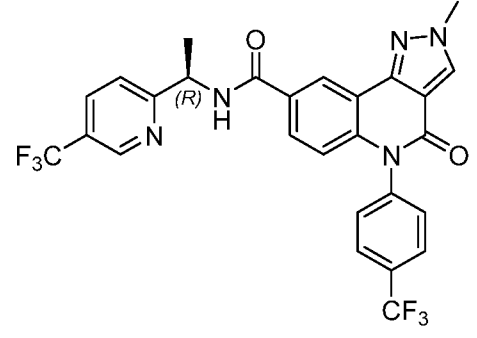
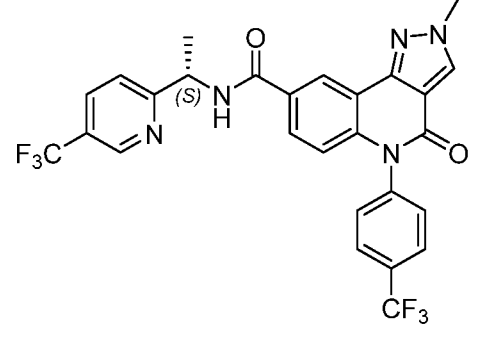
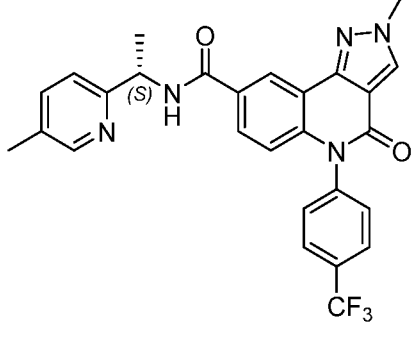
实施例	化合物结构	化合物表征
T-99	 <p style="text-align: center;">T-99</p>	LC-MS[M+1]: 402

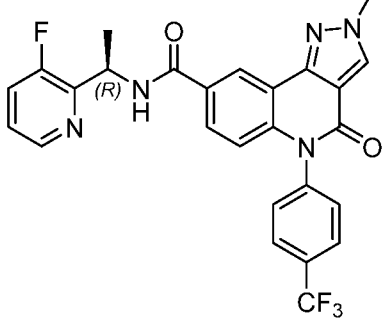
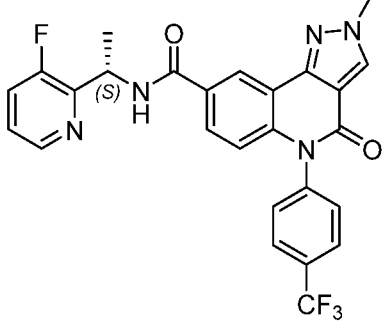
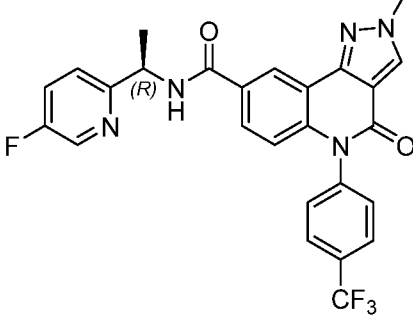
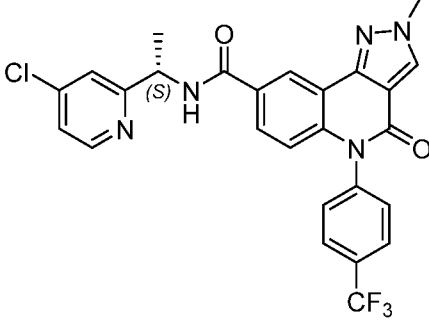
T-101	 <p>T-101</p>	LC-MS[M+1]: 443
T-102	 <p>T-102</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.48 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.94 (tt, $J = 7.1, 3.5$ Hz, 1H), 0.90 – 0.79 (m, 2H), 0.70 – 0.62 (m, 2H).
T-103	 <p>T-103</p>	LC-MS[M+1]: 443
T-104	 <p>T-104</p>	LC-MS[M+1]: 452

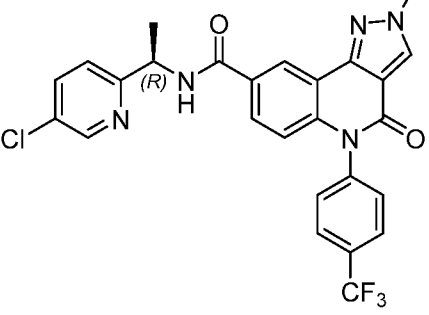
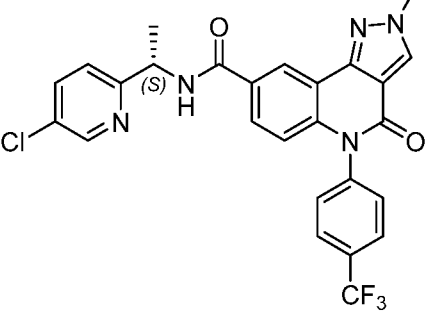
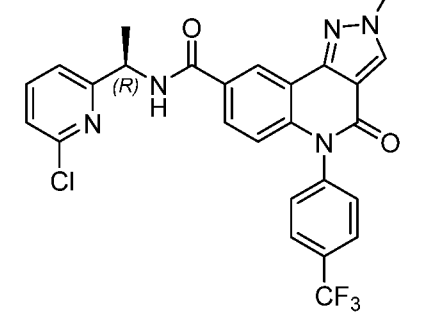
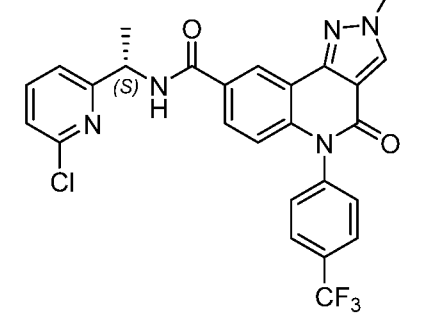
T-105	 <p style="text-align: center;">T-105</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.13 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.77 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 5.27 – 5.19 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
T-106	 <p style="text-align: center;">T-106</p>	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.72 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.58 (ddd, <i>J</i> = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.70 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 7.7, 3.5 Hz, 2H), 7.32 (dt, <i>J</i> = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.23 (ddd, <i>J</i> = 7.5, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 6.64 (s, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.38 (m, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 1.61 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H).
T-107	 <p style="text-align: center;">T-107</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.75 – 8.67 (m, 2H), 8.50 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.60 – 6.52 (m, 1H), 4.23 (dt, <i>J</i> = 13.9, 6.9 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.34 – 3.28 (m, 2H), 1.15 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H).
T-111	 <p style="text-align: center;">T-111</p>	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.54 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.64 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.05 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 3H).

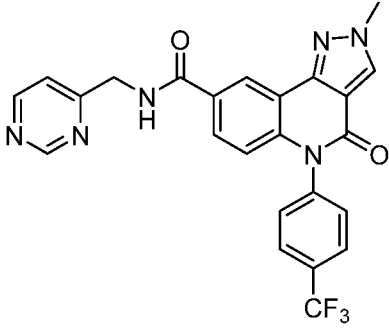
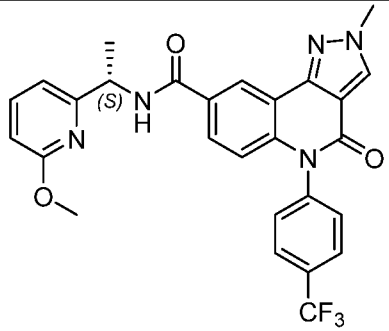
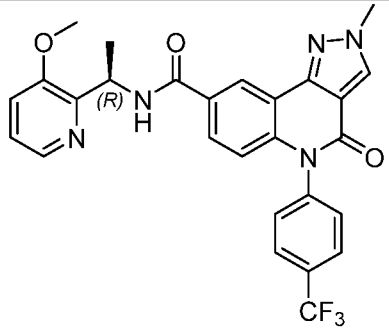
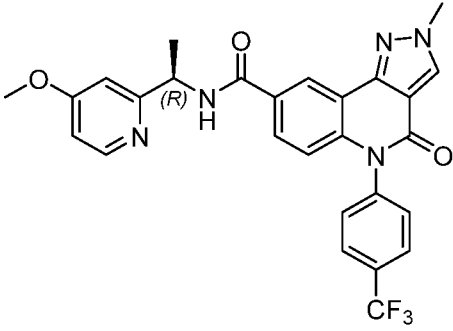
T-112	 <p style="text-align: center;">T-112</p>	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.33 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.08 (s, 3H).
T-113	 <p style="text-align: center;">T-113</p>	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.81 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.89 – 7.78 (m, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (ddd, <i>J</i> = 7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.20 (s, 3H).
T-114	 <p style="text-align: center;">T-114</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.74 – 8.67 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.53 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H)
T-115	 <p style="text-align: center;">T-115</p>	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.84 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.72 – 7.58 (m, 4H), 7.36 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.30 (s, 3H).

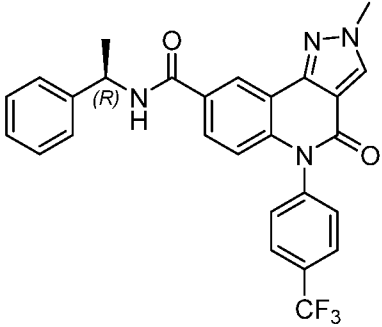
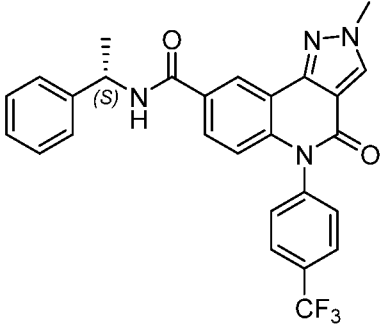
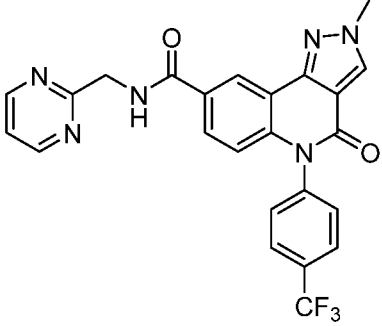
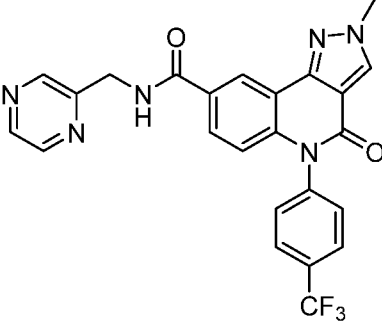
T-116	 <p style="text-align: center;">T-116</p>	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.70 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.07 (ddd, <i>J</i> = 13.4, 8.4, 4.0 Hz, 1H), 3.95 (ddd, <i>J</i> = 10.8, 4.2, 1.6 Hz, 1H), 3.87 – 3.79 (m, 1H), 3.55 – 3.43 (m, 1H), 3.40 – 3.33 (m, 1H), 2.02 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 1.83 – 1.75 (m, 1H), 1.75 – 1.67 (m, 2H).
T-117	 <p style="text-align: center;">T-117</p>	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.69 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.65 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.07 (td, <i>J</i> = 9.2, 8.8, 4.4 Hz, 1H), 3.94 (ddd, <i>J</i> = 10.9, 4.3, 1.6 Hz, 1H), 3.86 – 3.79 (m, 1H), 3.54 – 3.42 (m, 1H), 3.39 – 3.32 (m, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.80 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 1.75 – 1.66 (m, 2H).
T-118	 <p style="text-align: center;">T-118</p>	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.76 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 6.67 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.51 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.25 – 3.16 (m, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.05 (dt, <i>J</i> = 14.0, 6.8 Hz, 3H).
T-119	 <p style="text-align: center;">T-119</p>	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.72 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.33 (p, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.55 – 3.39 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).

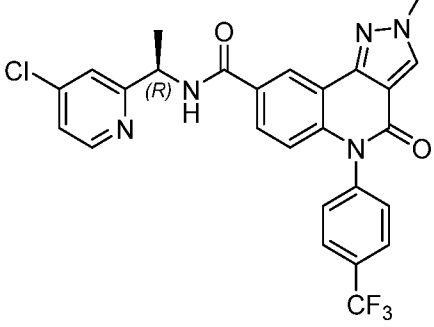
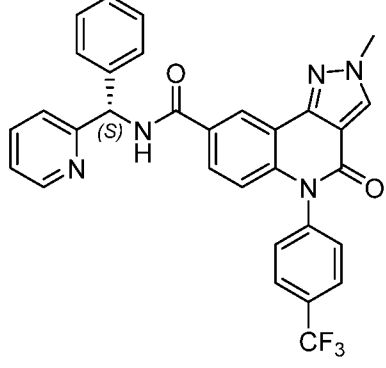
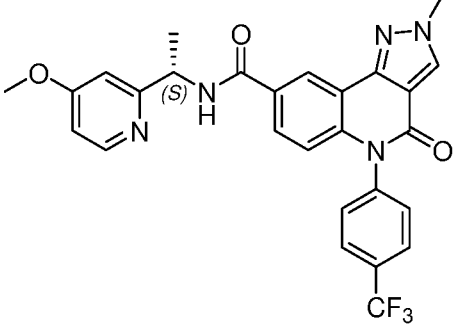
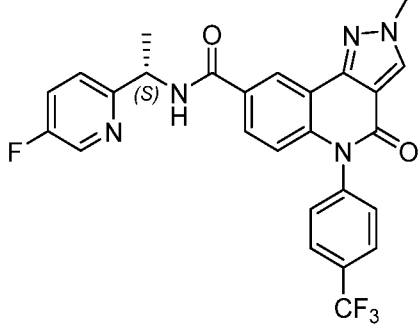
T-120	 <p style="text-align: center;">T-120</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.75 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 – 8.48 (m, 1H), 8.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 1.98 (s, 1H), 1.16 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).
T-121	 <p style="text-align: center;">T-121</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{Methanol-}d_4$) δ 8.78 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.35 – 8.24 (m, 1H), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.89 – 7.75 (m, 1H), 7.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.20 (s, 3H).
T-122	 <p style="text-align: center;">T-122</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.20 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.14 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.81 (dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.52 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.26 – 5.18 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).
T-123	 <p style="text-align: center;">T-123</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.25 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.92 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.18 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.85 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 8.4$ Hz, 3H), 6.57 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.27 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.57 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
T-124	 <p style="text-align: center;">T-124</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.07 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 15.4$ Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.23 – 5.15 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.51 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

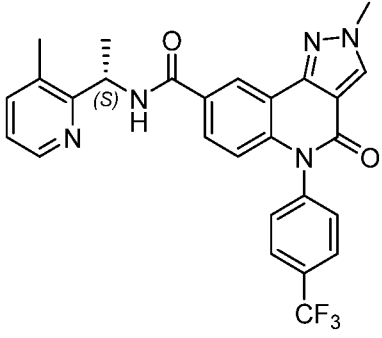
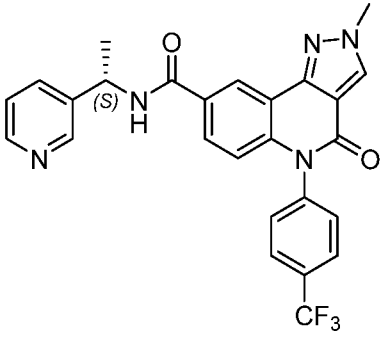
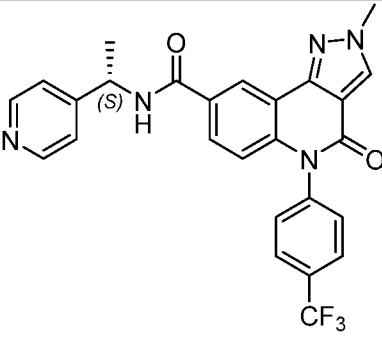
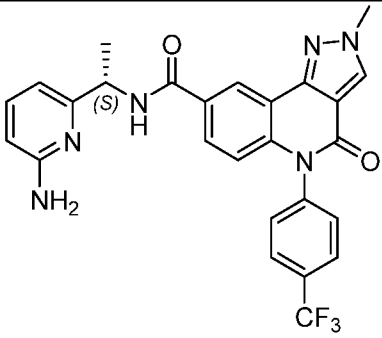
T-125	 <p style="text-align: center;">T-125</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.13 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.80 – 8.72 (m, 2H), 8.40 (dt, $J = 4.6, 1.5$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.69 (ddd, $J = 10.1, 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.39 (dt, $J = 8.5, 4.3$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.49 (p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).
T-126	 <p style="text-align: center;">T-126</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.20 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.87 – 8.74 (m, 2H), 8.46 (dt, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.93 (ddd, $J = 23.1, 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.80 – 7.68 (m, 3H), 7.46 (dt, $J = 8.5, 4.4$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 20.6, 8.8$ Hz, 1H), 5.56 (p, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).
T-127	 <p style="text-align: center;">T-127</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.68 (q, $J = 8.7$ Hz, 3H), 7.49 (q, $J = 8.9, 6.5$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.28 – 5.19 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).
T-128	 <p style="text-align: center;">T-128</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.14 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.86 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 5.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.21 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.53 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

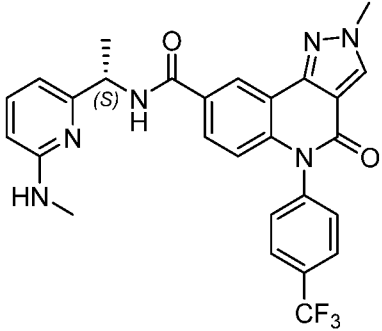
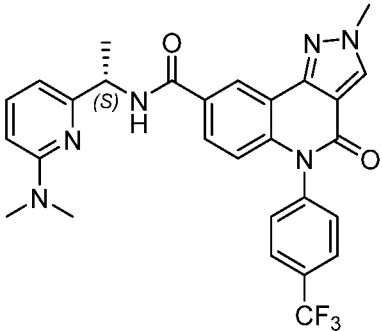
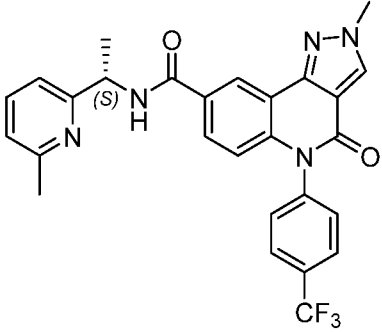
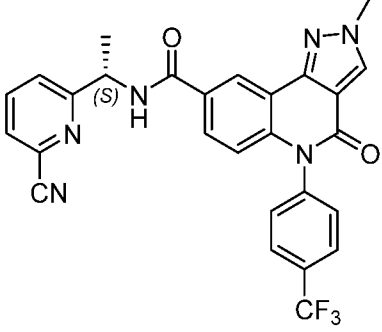
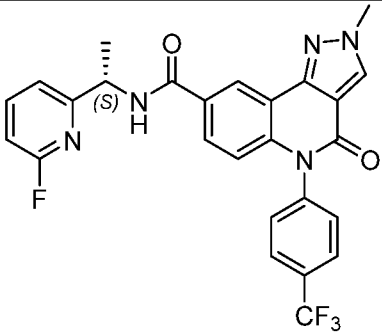
T-129	 <p style="text-align: center;">T-129</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.16 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.60 – 8.55 (m, 1H), 8.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.30 – 5.13 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).
T-130	 <p style="text-align: center;">T-130</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.87 (dd, $J = 16.8, 8.6$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).
T-131	 <p style="text-align: center;">T-131</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.20 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.89 – 7.79 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J = 12.8, 7.7$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).
T-132	 <p style="text-align: center;">T-132</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.20 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.89 – 7.79 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J = 12.5, 7.8$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.16 (p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.53 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

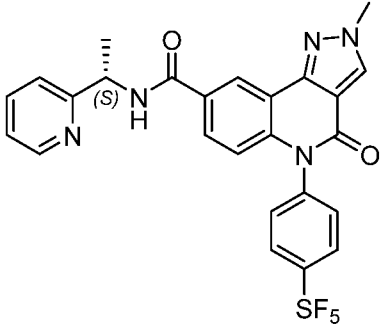
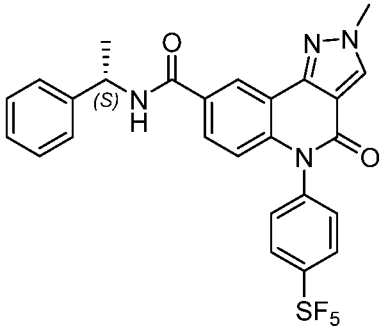
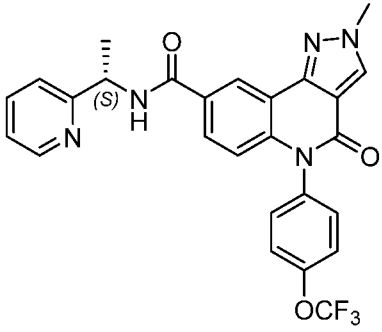
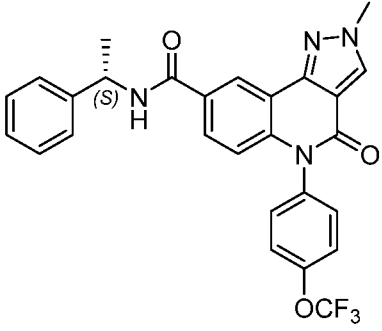
T-133	 <p style="text-align: center;">T-133</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.42 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.81 – 8.71 (m, 3H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H).
T-134	 <p style="text-align: center;">T-134</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.06 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.83 – 8.78 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.90 – 7.83 (m, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 3H), 6.97 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 5.13 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.53 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
T-135	 <p style="text-align: center;">T-135</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.77 – 8.72 (m, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
T-136	 <p style="text-align: center;">T-136</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.06 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 15.4 Hz, 2H), 8.35 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 5.17 (p, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.51 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).

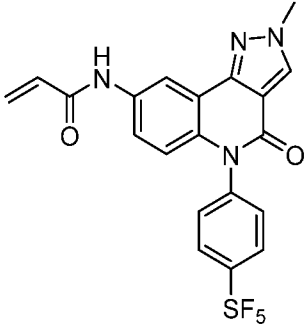
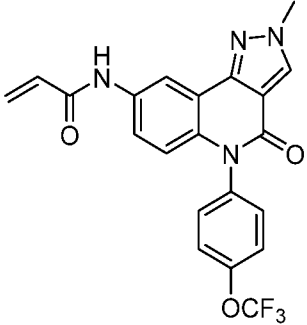
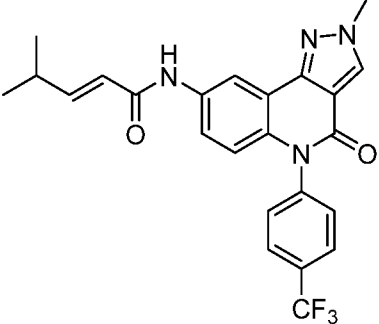
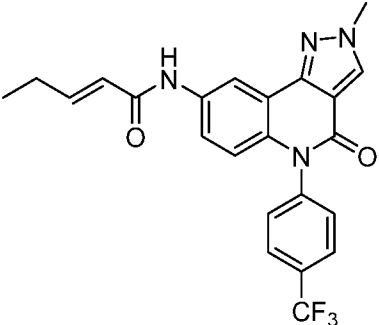
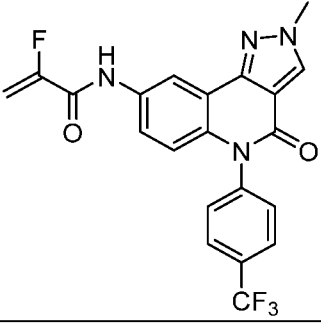
T-137	 <p style="text-align: center;">T-137</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.79 – 8.72 (m, 2H), 8.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.41 – 7.18 (m, 4H), 6.55 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.20 (p, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.51 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
T-138	 <p style="text-align: center;">T-138</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.87 – 7.80 (m, 1H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.32 (q, $J = 6.4, 5.4$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.51 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
T-139	 <p style="text-align: center;">T-139</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.29 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.80 – 8.72 (m, 4H), 8.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.88 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.15 (s, 3H).
T-140	 <p style="text-align: center;">T-140</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.41 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 8.62 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.15 (s, 3H).

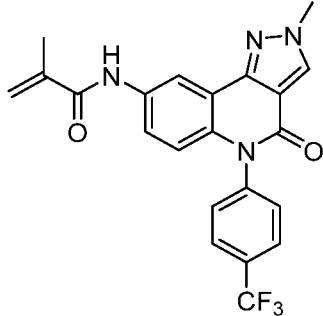
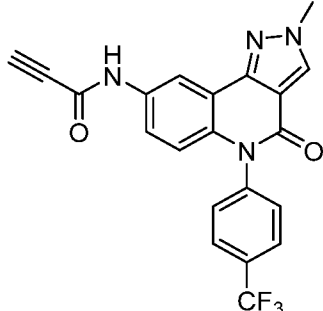
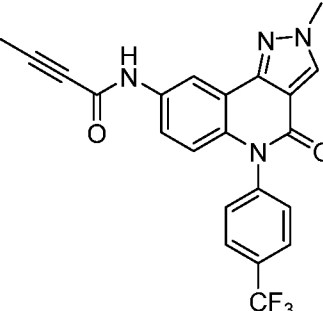
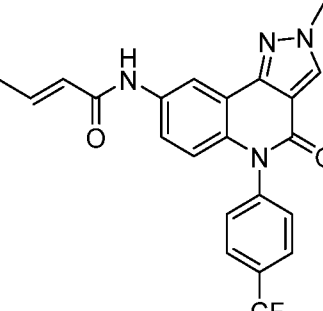
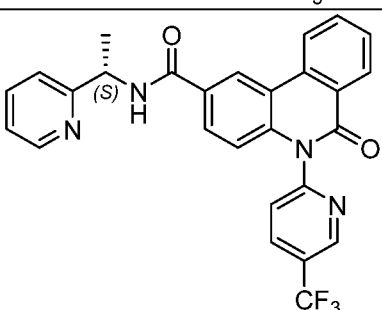
T-141	 <p style="text-align: center;">T-141</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.88 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 6.62 – 6.54 (m, 1H), 5.28 – 5.17 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.54 (s, 3H).
T-142	 <p style="text-align: center;">T-142</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.59 – 8.53 (m, 1H), 8.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.88 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.81 (td, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.38 – 7.22 (m, 4H), 6.56 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.15 (s, 3H).
T-143	 <p style="text-align: center;">T-143</p>	LC-MS[M+1]: 522
T-144	 <p style="text-align: center;">T-144</p>	LC-MS[M+1]: 510

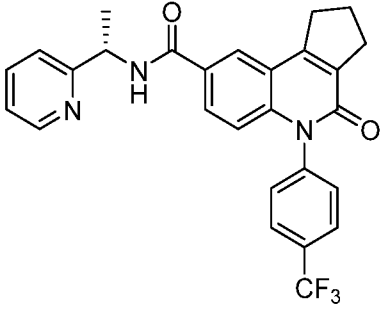
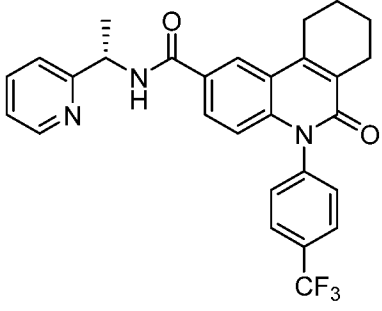
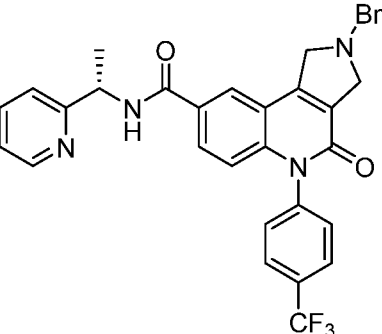
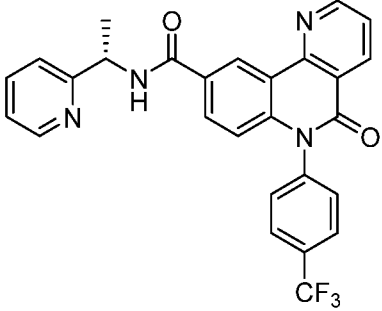
T-145	 <p style="text-align: center;">T-145</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.03 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.41 – 8.35 (m, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 5.45 – 5.37 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H).
T-146	 <p style="text-align: center;">T-146</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.17 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.82 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 5.26 – 5.18 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.54 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
T-147	 <p style="text-align: center;">T-147</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.86 – 8.78 (m, 2H), 8.60 – 8.54 (m, 2H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 6.62 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.22 (p, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 1.57 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
T-148	 <p style="text-align: center;">T-148</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.97 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.82 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.38 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, <i>J</i> = 17.8, 8.1 Hz, 2H), 6.36 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.07 – 4.99 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 1.52 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).

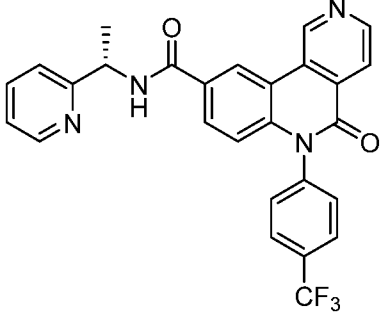
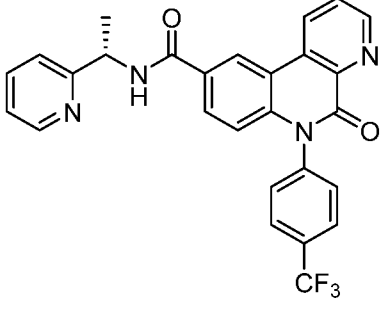
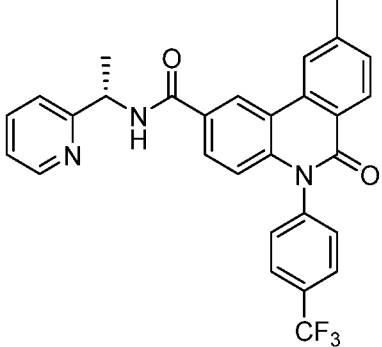
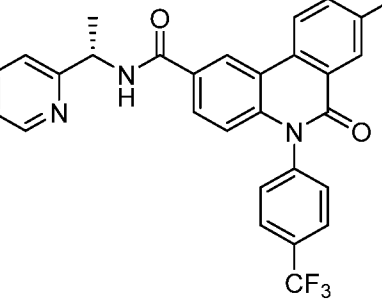
T-149	 <p style="text-align: center;">T-149</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.93 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.80 – 8.73 (m, 2H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.89 – 7.82 (m, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.47 – 6.40 (m, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 5.00 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.78 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 3H), 1.48 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
T-150	 <p style="text-align: center;">T-150</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 2H), 8.05 – 7.98 (m, 2H), 7.88 – 7.82 (m, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.51 – 6.44 (m, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.03 (s, 6H), 1.49 (s, 3H).
T-151	 <p style="text-align: center;">T-151</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.09 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 13.8, 7.7 Hz, 3H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 5.20 – 5.12 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.51 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
T-152	 <p style="text-align: center;">T-152</p>	LC-MS[M+1]: 517
T-153	 <p style="text-align: center;">T-153</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.19 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.83 – 8.78 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.95 (q, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.90 – 7.83 (m, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.19 – 5.11 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.52 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).

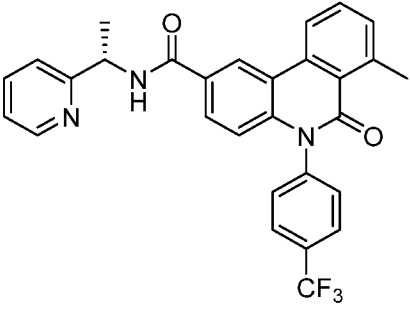
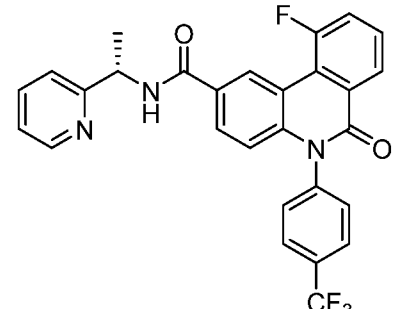
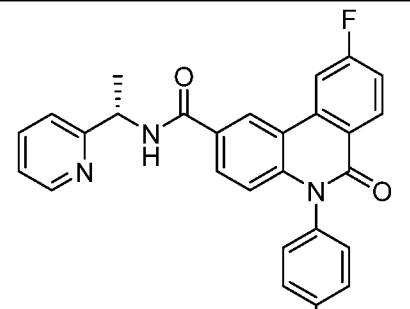
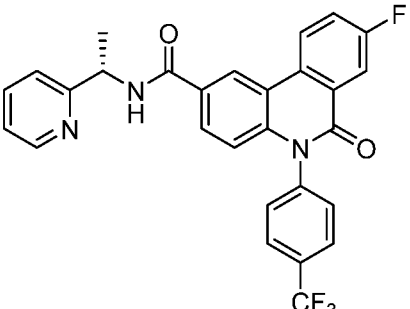
T-227	 <p style="text-align: center;">T-227</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.22 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.90 – 8.81 (m, 2H), 8.60 (m, <i>J</i> = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.31 – 8.24 (m, 2H), 7.95 (m, <i>J</i> = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.83 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.33 (m, <i>J</i> = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 5.29 (p, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 1.60 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)
T-228	 <p style="text-align: center;">T-228</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.12 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.76 (dd, <i>J</i> = 3.9, 1.3 Hz, 2H), 8.24 – 8.16 (m, 2H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 5.19 (p, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.51 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
T-229	 <p style="text-align: center;">T-229</p>	LC-MS[M+1]: 508
T-230	 <p style="text-align: center;">T-230</p>	LC-MS[M+1]: 507

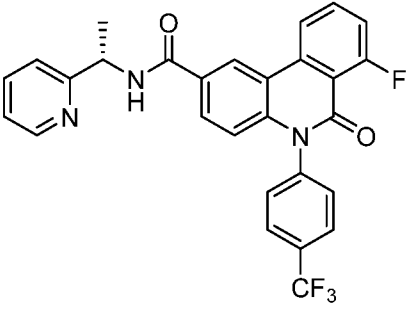
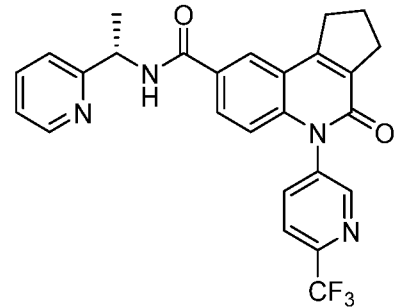
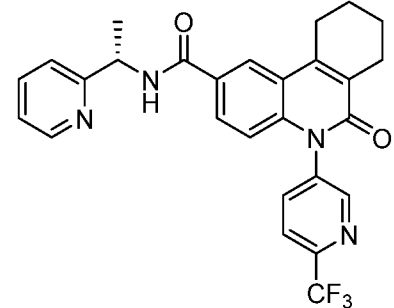
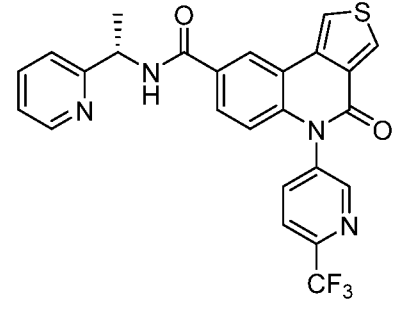
T-231	 <p style="text-align: center;">T-231</p>	LC-MS[M+1]: 471
T-232	 <p style="text-align: center;">T-232</p>	LC-MS[M+1]: 429
T-233	 <p style="text-align: center;">T-233</p>	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.23 – 8.15 (m, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.03 – 6.93 (m, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 5.87 (dd, <i>J</i> = 15.3, 1.5 Hz, 1H), 4.14 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 2.57 – 2.44 (m, 1H), 1.09 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
T-234	 <p style="text-align: center;">T-234</p>	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.18 – 8.09 (m, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.05 – 6.93 (m, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 5.85 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.25 – 2.13 (m, 2H), 1.04 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).
T-235	 <p style="text-align: center;">T-235</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.00 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 3H), 6.49 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 5.74 (d, <i>J</i> = 47.5 Hz, 1H), 5.45 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H).

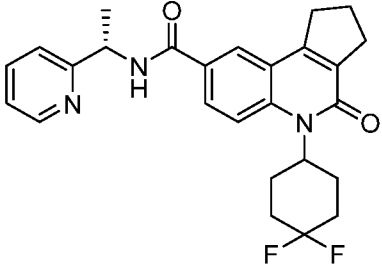
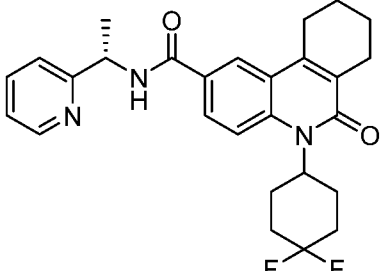
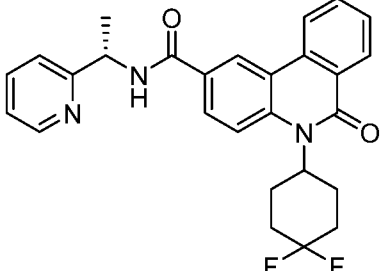
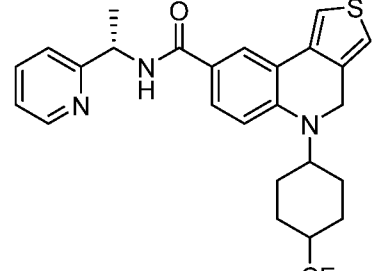
T-236		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.96 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 3H), 6.46 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).
T-237		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.19 (s, 3H).
T-238		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.86 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).
T-239		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.13 (s, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 2H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.82 (dq, <i>J</i> = 14.3, 6.8 Hz, 1H), 6.46 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 6.12 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 1.87 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).
T-248		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.22 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 9.16 – 9.07 (m, 2H), 8.78 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.64 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 8.55 (ddd, <i>J</i> = 4.9, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.38 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 8.09 – 7.95 (m, 2H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.84 – 7.73 (m, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (ddd, <i>J</i> = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.29 (h, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 1.59 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).

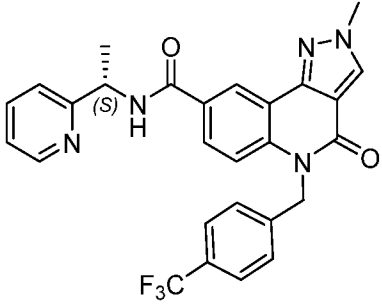
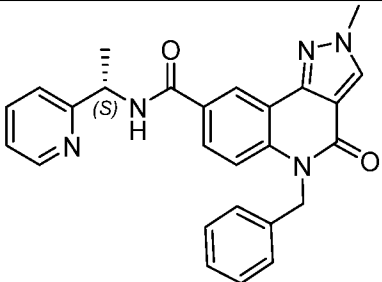
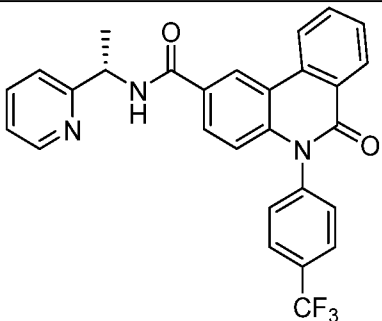
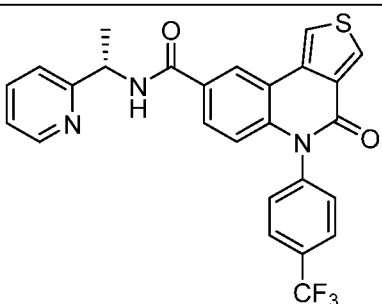
T-249		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.55 (ddd, $J = 4.8, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.95 – 7.81 (m, 3H), 7.80 – 7.66 (m, 2H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.32 (dt, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.23 (ddd, $J = 7.5, 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.40 – 5.28 (m, 1H), 3.33 – 3.24 (m, 2H), 3.07 – 2.98 (m, 2H), 2.34 – 2.20 (m, 2H), 1.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).
T-250		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.57 – 8.53 (m, 1H), 8.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 – 7.85 (m, 2H), 7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.7, 3.3$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.35 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.89 – 1.83 (m, 2H), 1.60 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
T-251		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.52 (dt, $J = 4.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 7.77 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.69 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 6H), 7.34 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.20 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.35 – 5.29 (m, 1H), 4.33 (t, $J = 3.7$ Hz, 2H), 4.13 (t, $J = 3.7$ Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 1.57 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).
T-252		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.37 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 9.11 (dd, $J = 4.6, 1.8$ Hz, 1H), 8.76 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 1H), 8.64 – 8.57 (m, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 10.8, 7.6$ Hz, 3H), 7.70 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.0, 4.6$ Hz, 1H), 7.51 (q, $J = 5.8, 5.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.40 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

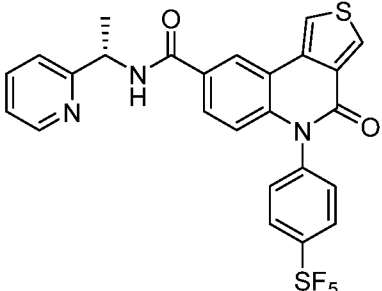
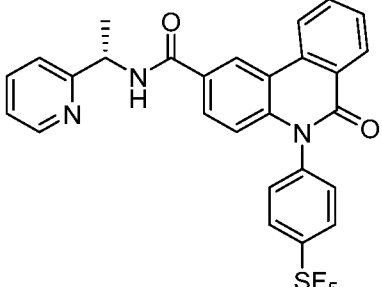
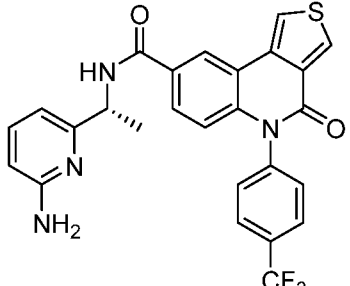
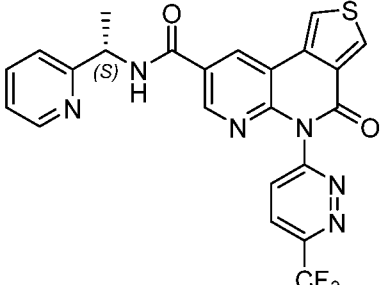
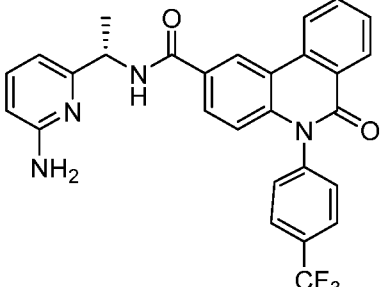
T-253		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.90 (s, 1H), 9.02 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.57 (dt, $J = 4.7, 1.4$ Hz, 1H), 8.30 (dd, $J = 5.2, 0.9$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.85 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.72 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.35 – 7.32 (m, 1H), 6.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.37 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.62 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).
T-254		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.02 (dd, $J = 4.4, 1.5$ Hz, 1H), 8.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.81 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 1H), 8.52 (ddd, $J = 5.0, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.86 – 7.73 (m, 2H), 7.70 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.33 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J = 7.5, 4.9, 1.1$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.36 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).
T-255		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.59 – 8.53 (m, 1H), 8.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.92 (dd, $J = 13.2, 7.4$ Hz, 3H), 7.76 – 7.68 (m, 2H), 7.52 – 7.44 (m, 3H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (ddd, $J = 7.5, 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.38 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.66 – 1.56 (m, 3H).
T-256		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.88 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.59 – 8.53 (m, 1H), 8.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 15.4, 7.4$ Hz, 3H), 7.72 (ddt, $J = 13.1, 8.1, 1.9$ Hz, 3H), 7.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.1$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.37 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).

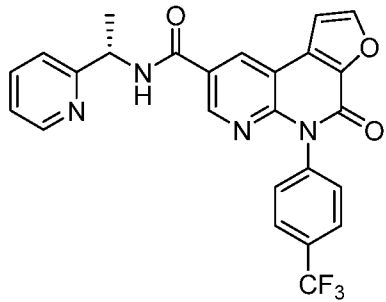
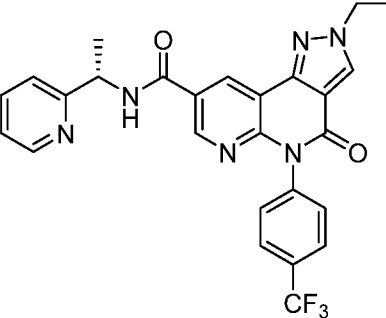
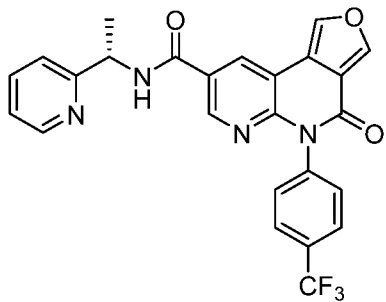
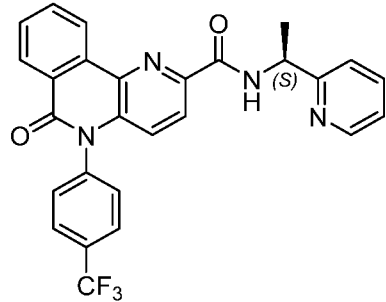
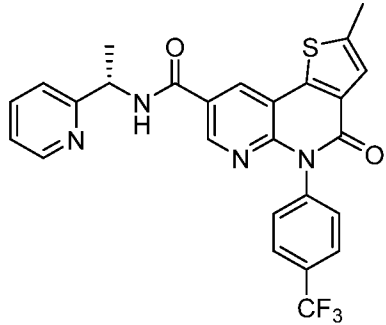
T-257		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,) δ 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.60 – 8.53 (m, 1H), 8.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 17.0, 7.5 Hz, 3H), 7.72 (ddt, J = 10.3, 7.6, 1.9 Hz, 3H), 7.46 (dd, J = 12.5, 7.7 Hz, 3H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 6.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.37 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.61 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
T-258		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.32 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 8.61 – 8.55 (m, 1H), 8.44 – 8.39 (m, 1H), 7.98 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.85 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.71 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 – 7.21 (m, 1H), 5.36 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H).
T-259		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.60 – 8.52 (m, 2H), 8.10 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 2H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 6.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.37 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.64 – 1.58 (m, 3H).
T-260		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (dt, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.79 – 7.67 (m, 2H), 7.60 (ddd, J = 8.9, 7.8, 2.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 7.5, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.37 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

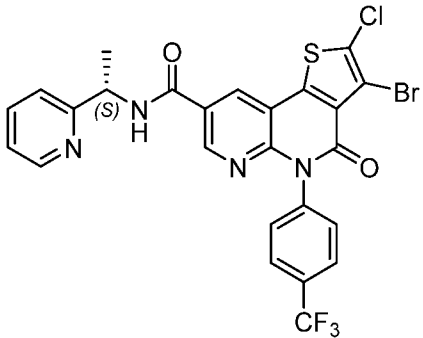
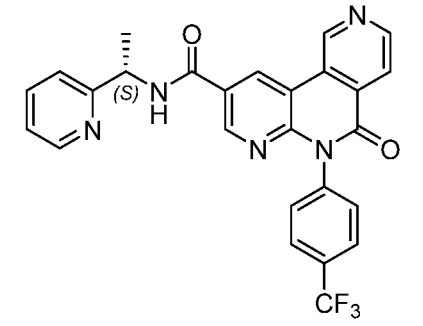
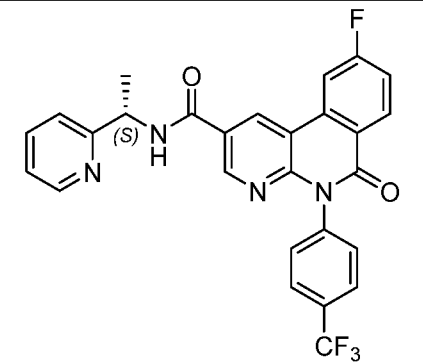
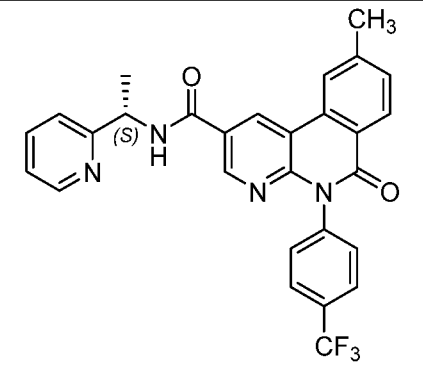
T-261		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.89 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.59 – 8.52 (m, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.83 (dt, <i>J</i> = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 7.80 – 7.75 (m, 1H), 7.71 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 7.23 (ddd, <i>J</i> = 7.6, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.36 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 1.62 – 1.58 (m, 3H).
T-262		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.68 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.98 – 7.93 (m, 1H), 7.92 – 7.85 (m, 3H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.70 (ddt, <i>J</i> = 7.8, 3.3, 1.8 Hz, 2H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.34 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.30 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.03 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.29 (p, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.63 – 1.55 (m, 3H).
T-263		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.67 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.71 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.24 – 7.21 (m, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.34 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.02 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.95 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 1.90 – 1.84 (m, 2H), 1.60 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
T-264		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.92 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.82 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 8.56 – 8.50 (m, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.84 – 7.72 (m, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.25 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 1.56 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).

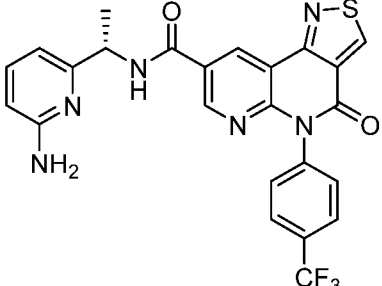
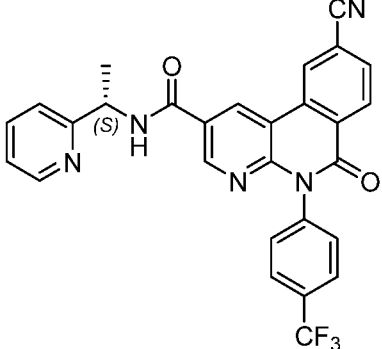
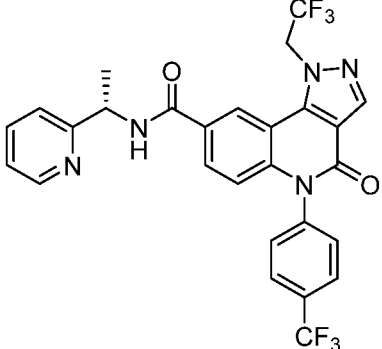
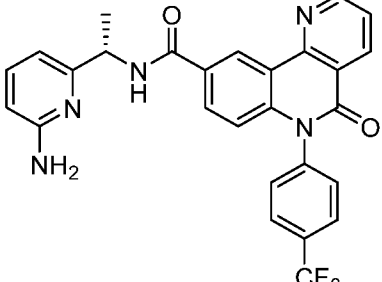
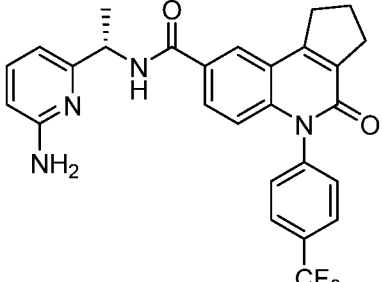
T-266		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.62 – 8.56 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (t, <i>J</i> = 10.1 Hz, 2H), 7.76 – 7.61 (m, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 5.36 (p, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 3.20 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.97 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.27 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H), 2.29 – 2.23 (m, 2H), 2.23 – 2.17 (m, 2H), 2.17 – 1.95 (m, 4H), 1.83 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H), 1.61 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
T-267		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.62 – 8.56 (m, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.74 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 5.37 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 2.92 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 2.67 – 2.60 (m, 2H), 2.27 (d, <i>J</i> = 15.8 Hz, 2H), 2.12 – 1.77 (m, 10H), 1.61 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H).
T-268		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.90 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.85 – 7.71 (m, 2H), 7.68 – 7.58 (m, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 5.41 (p, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.33 (s, 2H), 2.14 – 1.85 (m, 6H), 1.63 (s, 3H).
T-269		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.94 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.57 – 8.50 (m, 2H), 8.44 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 7.96 (m, <i>J</i> = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.77 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.44 (m, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.27 m, <i>J</i> = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 5.26 (p, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 2.74 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.01 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 1.85 – 1.77 (m, 2H), 1.63 (m, <i>J</i> = 13.2, 7.1 Hz, 2H), 1.56 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H).

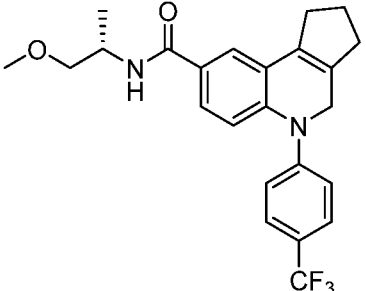
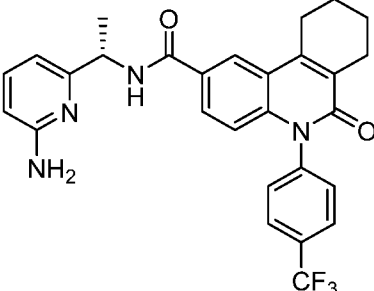
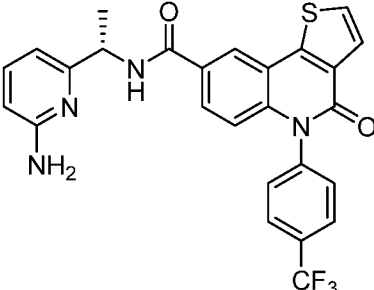
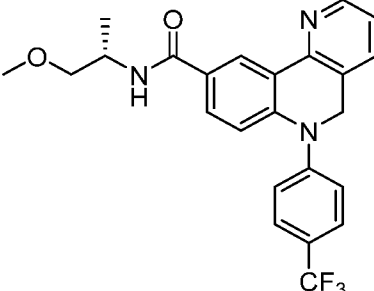
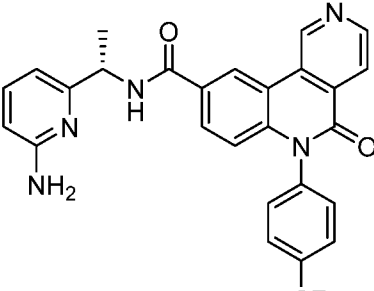
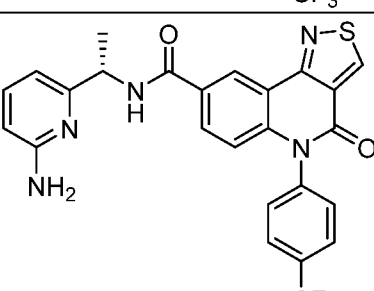
T-270		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.14 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.80 – 8.71 (m, 2H), 8.55 – 8.48 (m, 1H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.74 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.4, 3.6 Hz, 4H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 7.4, 5.0 Hz, 1H), 5.71 – 5.66 (m, 2H), 5.20 (p, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.47 (dd, <i>J</i> = 29.2, 7.1 Hz, 3H).
T-271		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.14 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 8.58 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 15.3, 7.4 Hz, 4H), 5.64 (s, 2H), 5.27 (p, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 1.58 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
T-272		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.19 (q, <i>J</i> = 3.9, 3.2 Hz, 2H), 8.83 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.60 (dd, <i>J</i> = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 8.43 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.13 – 8.04 (m, 2H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.87 – 7.75 (m, 4H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 5.33 (p, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 1.64 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
T-273		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.94 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.55 – 8.50 (m, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.83 – 7.72 (m, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.27 – 5.19 (m, 1H), 1.55 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).

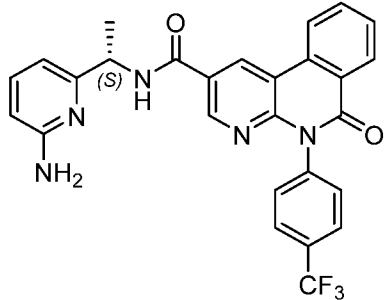
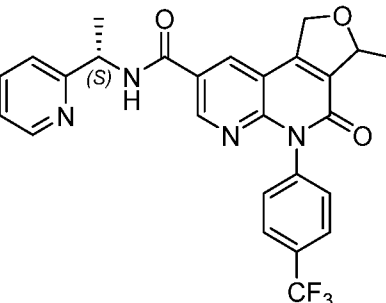
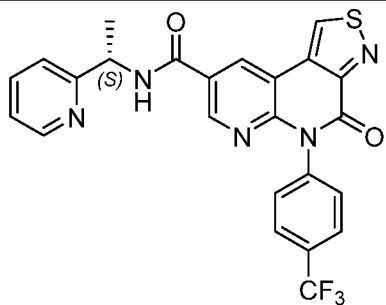
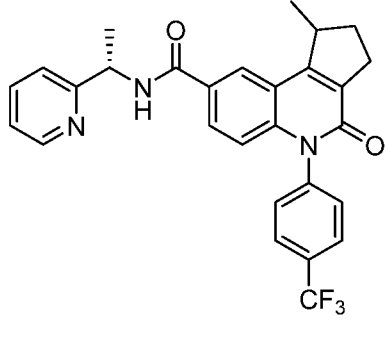
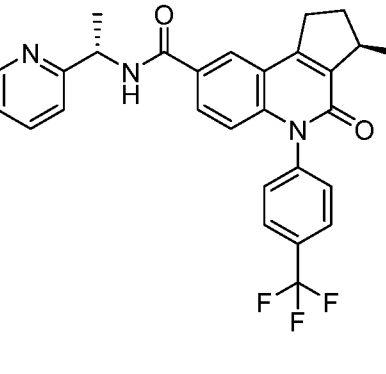
T-274		LC-MS[M+1]: 552.61
T-275		LC-MS[M+1]: 488.32
T-397		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.62 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 3H), 6.66 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.43 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.21 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 1.56 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H).
T-398		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.62 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 8.17 – 8.10 (m, 2H), 8.00 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.37 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 1.62 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
T-399		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.10 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.92 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.37 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 8.09 – 8.00 (m, 3H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.81 – 7.70 (m, 3H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.30 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.02 (p, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 1.50 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).

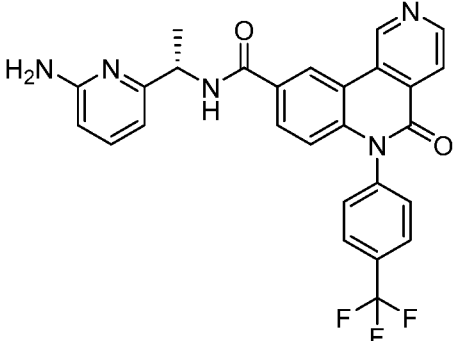
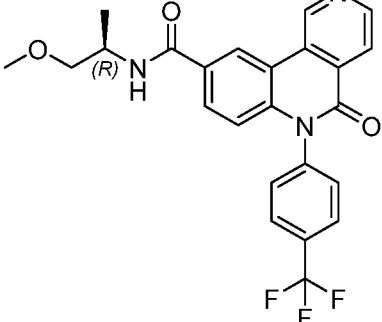
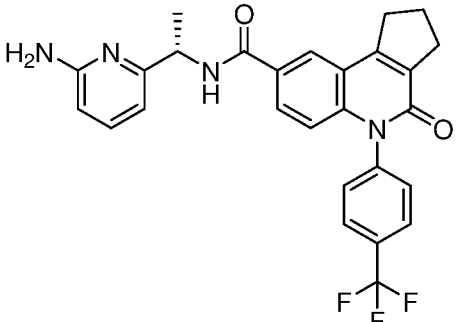
T-400		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 – 9.07 (m, 2H), 8.84 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.53 (ddd, J = 4.7, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.99 – 7.92 (m, 2H), 7.76 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.46 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 5.24 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 7.1 Hz, 3H).
T-401		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.27 (s, 1H), 5.33 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.58 (s, 3H).
T-402		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.96 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.74 – 8.69 (m, 2H), 8.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.09 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 7.1 Hz, 3H).
T-403		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.10 – 8.03 (m, 4H), 7.94 – 7.74 (m, 4H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.64 (dd, J = 7.0, 0.0 Hz, 3H).
T-404		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.79 (q, J = 2.2 Hz, 2H), 8.54 (ddd, J = 4.8, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.77 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.27 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 5.24 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.55 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

T-405		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.91 (dd, J = 4.8, 2.1 Hz, 2H), 8.56 – 8.50 (m, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.77 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 5.23 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 7.1 Hz, 3H).
T-406		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 9.85 (s, 1H), 9.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.99 – 8.88 (m, 2H), 8.56 – 8.50 (m, 1H), 8.33 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.72 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 4.9, 1.1 Hz, 1H), 5.36 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
T-407		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.58 – 8.52 (m, 1H), 8.45 (dd, J = 8.9, 5.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.79 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.66 (td, J = 8.8, 2.3 Hz, 3H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 5.27 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 7.0 Hz, 3H).
T-408		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 2H), 8.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 3H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 1H), 5.27 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.58 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

T-409		LC-MS[M+1]: 511.0
T-410		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.97 – 7.91 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.80 – 7.71 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.37 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
T-411		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.57 (ddd, J = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.91 (t, J = 8.2 Hz, 3H), 7.84 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.70 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (tdd, J = 9.9, 8.8, 3.2, 1.7 Hz, 2H), 7.33 (dt, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 7.5, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.38 (h, J = 7.0 Hz, 1H), 4.98 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
T-419		LC-MS[M+1]: 504.1
T-425		LC-MS[M+1]: 493.1

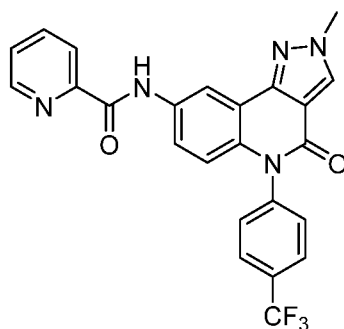
T-426		LC-MS[M+1]: 431.2
T-428		LC-MS[M+1]: 507.1
T-429		LC-MS[M+1]: 509.1
T-433		LC-MS[M+1]: 442.2
T-434		LC-MS[M+1]: 504.1
T-435		LC-MS[M+1]: 510.1

T-437		LC-MS[M+1] : 504.1
T-438		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.05 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.91 – 8.82 (m, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.55 – 8.48 (m, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.76 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (ddd, <i>J</i> = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 5.49 (dd, <i>J</i> = 14.2, 4.3 Hz, 1H), 5.42 – 5.30 (m, 2H), 5.21 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 1.51 (dd, <i>J</i> = 15.5, 6.6 Hz, 3H), 1.50 (dd, 3H).
T-439		LC-MS[M+1] : 495.4802
T-445		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.58 – 8.48 (m, 1H), 8.24 (dd, <i>J</i> = 4.4, 2.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 16.9, 7.1 Hz, 3H), 7.78 – 7.66 (m, 2H), 7.43 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (ddd, <i>J</i> = 7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.33 (dq, <i>J</i> = 12.3, 6.5, 4.9 Hz, 1H), 3.77 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.09 – 2.89 (m, 2H), 2.50 – 2.34 (m, 1H), 1.94 (dd, <i>J</i> = 12.4, 7.6 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.41 (dd, <i>J</i> = 7.1, 2.7 Hz, 3H).
T-446		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.48 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 7.3, 4.2 Hz, 3H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.63 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.27 (p, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.42 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.23 (dt, <i>J</i> = 15.9, 7.6 Hz, 1H), 3.15 – 3.02 (m, 1H), 2.49 – 2.33 (m, 1H), 2.02 – 1.85 (m, 1H), 1.79 (ddt, <i>J</i> = 13.6, 9.3, 4.9 Hz, 1H), 1.30 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).

T-447		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.15 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.91 (dd, <i>J</i> = 12.4, 6.5 Hz, 2H), 8.18 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 8.00 – 7.93 (m, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.31 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 5.88 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.04 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 1.51 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
T-448		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.11 (s, 1H), 9.19 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.92 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, <i>J</i> = 5.3, 0.8 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.95 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.27 (dt, <i>J</i> = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 3.47 (dd, <i>J</i> = 9.5, 6.2 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.22 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
T-449		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.78 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.30 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.98 (p, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 2.87 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.21 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.46 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).

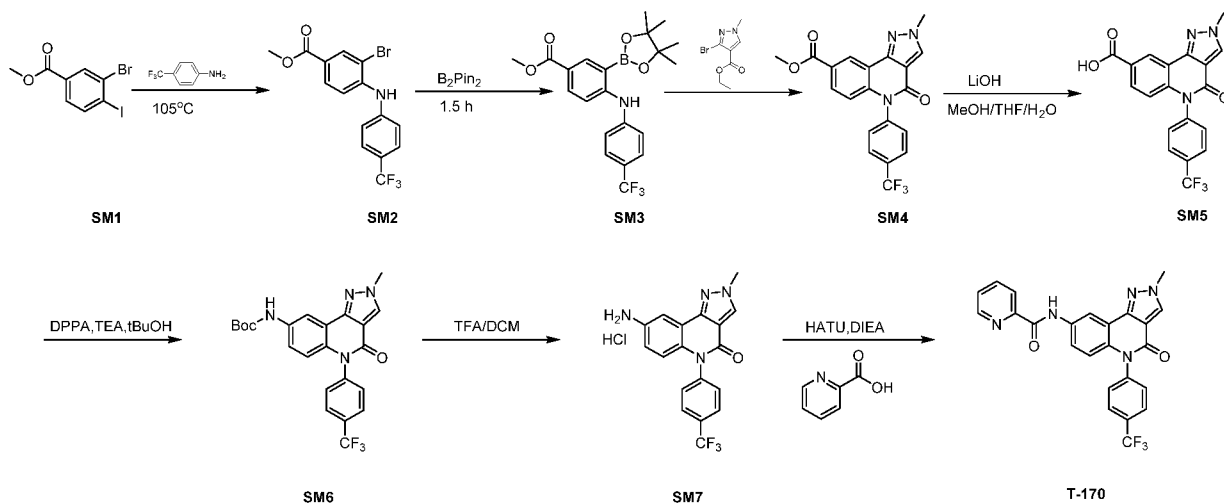
实施例 T-170

本发明合成的化合物:



T-170

5 合成路线如下:



实验过程如下：

(1) SM2 的合成：

5 将 SM1 50g (1.0eq)、碳酸铯 72g (1.5eq)、Xantphos 22g (0.25eq)、醋酸钾 1.64g (0.05eq) 和 1L 1,4-二氧六元环混合均匀，将 4-(trifluoromethyl)aniline 31g 缓慢加入，抽真空换氮气，105 度回流反应 16 小时，TLC 显示原料反应完毕。用 1L EA 稀释，然后用硅藻土抽滤，滤液加入硅胶拌样，柱层析得到 38 g SM2。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.25 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.29 (dd, $J = 8.5, 5.7$ Hz, 4H), 6.58 (s, 1H), 3.90 (s, 3H)。

10 (2) SM3 的合成：

将 SM2 24 g (1.0eq)、 B_2Pin_2 21.5 g (1.3eq)、KOAc 12.6 g (2.0eq)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{d}_2$ 2.4 g (0.05eq) 和 1,4-二氧六环 300 ml 混合均匀，氮气保护，105 °C 回流反应 1.5 h。冷却到室温，加 500 mL EA，然后用硅藻土抽滤。然后用甲苯：无水乙醇=5:8 超声混匀，搅拌 5 min，旋蒸。重复此过程，直到旋蒸状态成固体，然后用适量 PE 将固体混匀，发现有固体析出。
 15 抽滤，收集固体，晾干得 SM3 20 g。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.47 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.85 – 3.71 (m, 3H), 3.36 (s, 12H)。

(3) SM4 的合成：

20 将 SM3 18 g (1.2eq)、3-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 21.5 g (1.3eq)、 K_2CO_3 15.0 g (2.0eq)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{d}_2$ 1.3 g (0.05eq) 和 1,4-二氧六环/水/无水甲醇=5:2:1 250 ml 混合均匀，氮气保护，105 °C 回流反应 1.5 h，后 TLC 显示有产物形成。冷却到室温，然后用硅藻土抽滤，旋干，水淬灭，EA 萃取。用柱层析得 9.5 g SM4。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.89 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 6.61 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)。

(4) SM5 的合成：

30 将 SM4 4.5 g (1.0eq)、一水 LiOH 1.42 g (3.0eq) 和 THF/水/无水甲醇=2:1:4 50 ml 混合均匀，氮气保护，50 °C 反应 2-5 h，后 TLC 显示有产物形成。冷却到室温，旋干，水淬灭，EA 萃取去除有机杂质，水相调 pH=2, EA 萃取，得 3.6 g SM5。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.02 – 7.90 (m, 3H), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.21 (s, 3H)。

(5) SM6 的合成：

35 将 SM5 1.0 g (1.0eq)、TEA 0.4 g (1.5 eq) 和 t-BuOH 20 ml 混合均匀，氮气保护，80 °C 回流，滴加 DPPA 0.85 g (1.2eq)，反应 2 h，TLC 显示有产物形成。冷却到室温，旋干，水淬灭，EA 萃取，柱层析得 2.3 g SM6。

(6) SM7 的合成：

将 SM6 2.3g、TEA 23 ml 和 DCM 30 ml 混合均匀，氮气保护，过夜常温反应，旋干，水淬灭，DCM 萃取，柱层析得 280 mg SM7。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.40 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.58 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 4H), 7.22 – 7.12 (m, 1H), 4.16 (s, 3H).

5 (7) T-170 的合成:

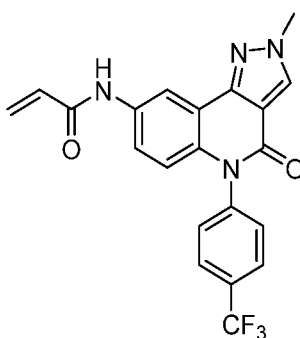
将 2-吡啶羧酸 (147.6mg, 1.2 eq)、HATU (465.6mg, 1.2eq)、DIPEA (490mg, 4.0eq) 和 2ml 无水二氯甲烷混匀常温反应 20min，然后将化合物 SM7 (394mg, 1.0eq) 加入到反应液中，常温反应 18 h。TLC 显示原料消失，LCMS 正确，反应液旋干后加水淬灭，用 EA 萃取，EA 相用 0.5% 柠檬酸洗一遍，无水硫酸钠干燥。EA 相用制备板分离纯化，得到产品 T-170。

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.96 (d, 1H), 8.74 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.18 – 8.16 (d, H), 8.10-8.06 (m, 1H), 8.01 – 7.99 (d, 1H), 7.76 – 7.60 (m, 4H), 4.14 (s, 3H).

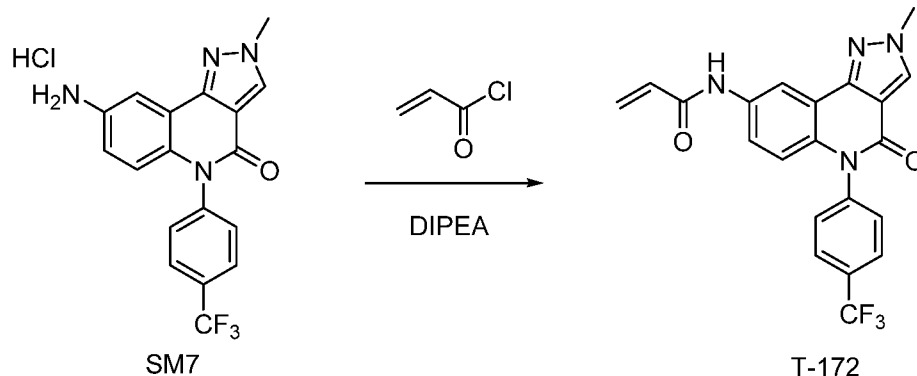
实施例 T-172

本发明合成的化合物:



15

合成路线如下:



实验过程如下:

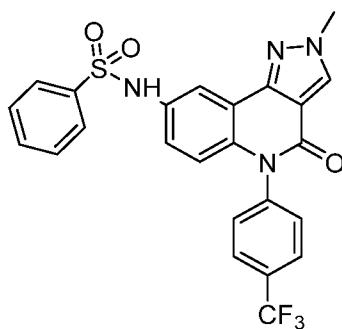
T-172 的合成:

20 将 SM7 (394mg, 1.0 eq)、DIPEA (490mg, 4.0eq) 和 2ml 无水二氯甲烷混匀常温反应 20min，然后将化合物丙烯酰氯 (108mg, 1.2eq) 加入到反应液中，常温反应 18 h。TLC 显示原料消失，LCMS 正确，反应液旋干后加水淬灭，用 EA 萃取，EA 相用 0.5% 柠檬酸洗一遍，无水硫酸钠干燥。EA 相用制备液相分离纯化，得到产品 T-172。

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.45 (dd, $J = 9.1, 2.5$ Hz, 1H), 6.51 – 6.36 (m, 2H), 6.27 (dd, $J = 17.0, 2.1$ Hz, 1H), 5.77 (dd, $J = 10.0, 2.1$ Hz, 1H), 4.13 (s, 3H).

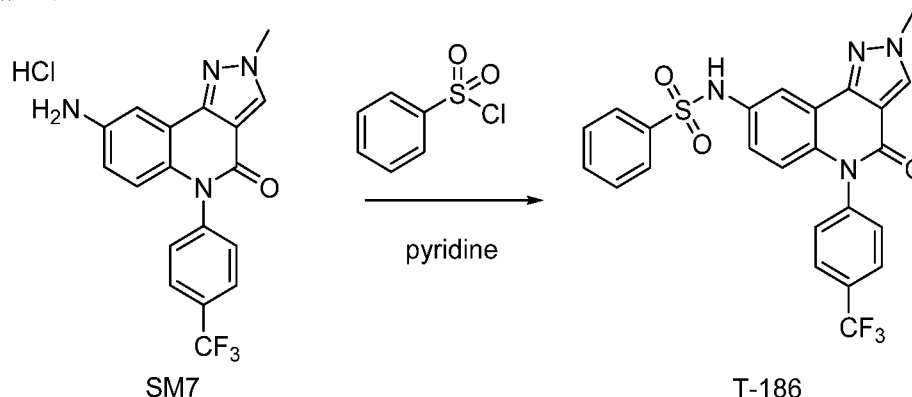
实施例 T-186

本发明合成的化合物:



T-186

合成路线如下:



实验过程如下:

5

T-186 的合成:

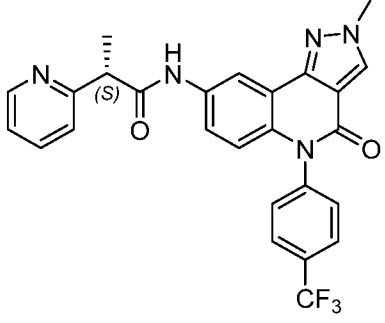
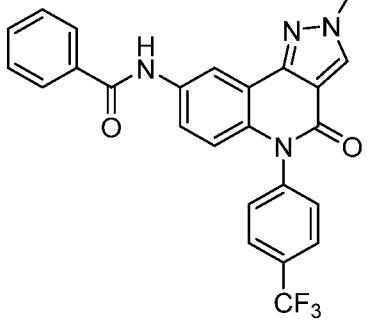
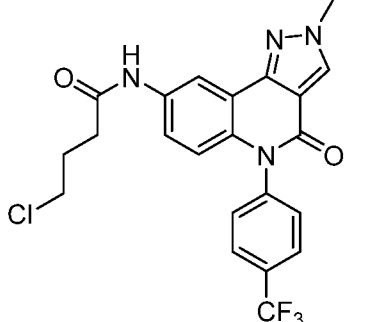
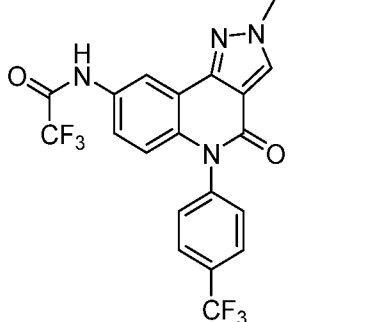
将 SM7 (394mg, 1.0eq)、吡啶 (237mg, 3.0eq)、苯磺酰氯 (352mg, 2.0eq) 和溶剂无水二氯甲烷 2ml 混合均匀, 常温反应 18 h。TLC 显示原料消失, LCMS 正确, 反应液旋干后加水淬灭, 用 EA 萃取, EA 相用 0.5% 柠檬酸洗一遍, 无水硫酸钠干燥。EA 相用制备板分离纯化, 得到产品 T-186。

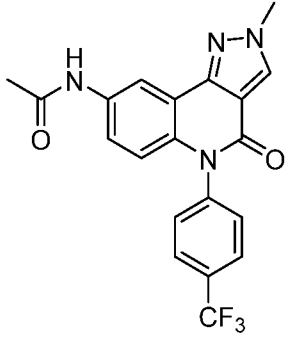
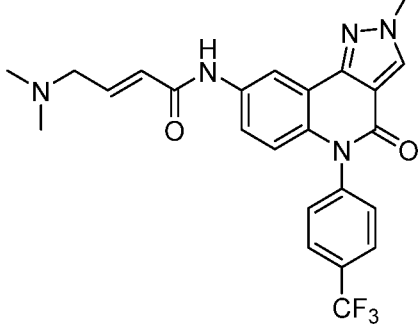
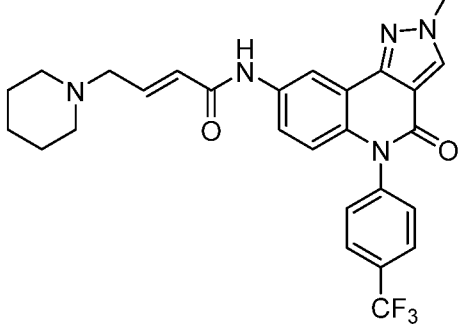
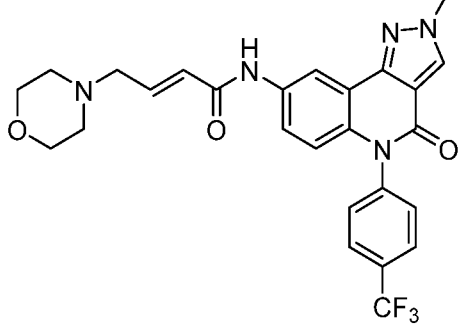
10

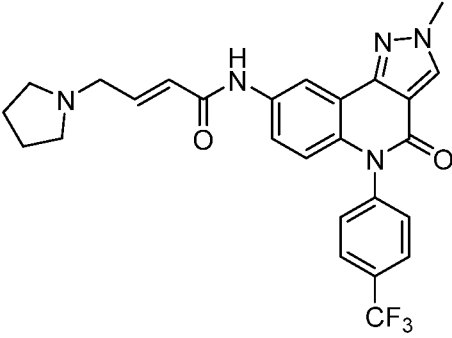
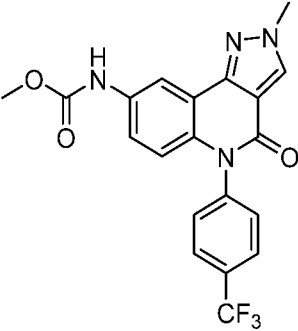
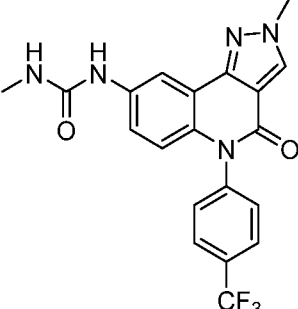
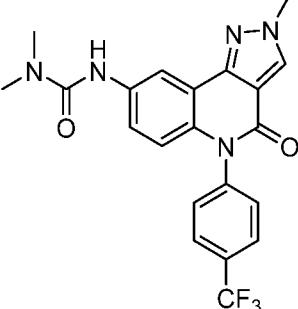
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.39 (s, 1H), 8.00 – 7.87 (m, 5H), 7.87 – 7.69 (m, 3H), 7.60 – 7.36 (m, 1H), 7.08 (dd, $J = 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.15 (s, 3H).

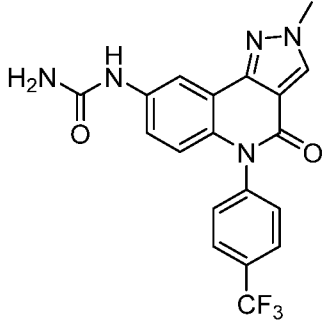
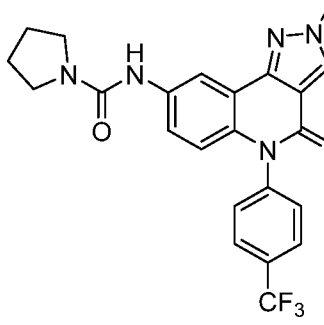
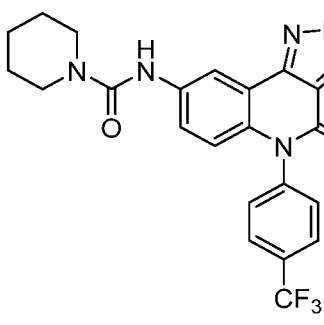
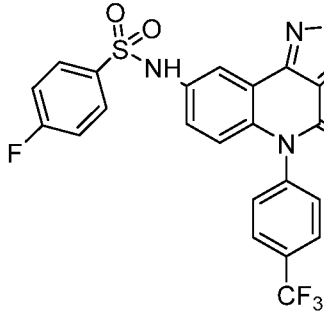
参照实施例 T-170、T-172&T-186 的合成方法, 合成如下化合物:

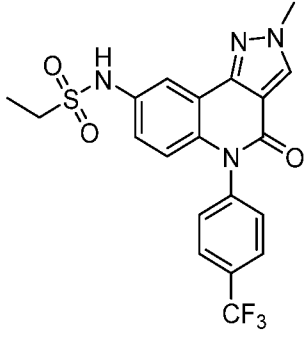
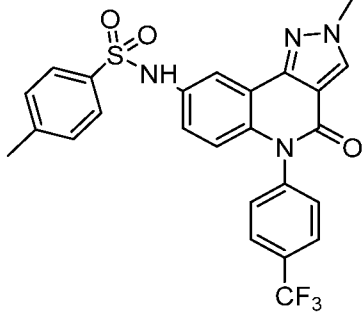
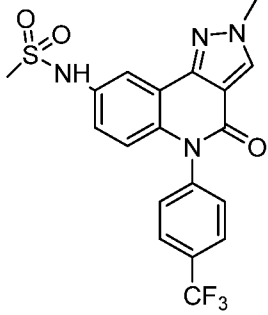
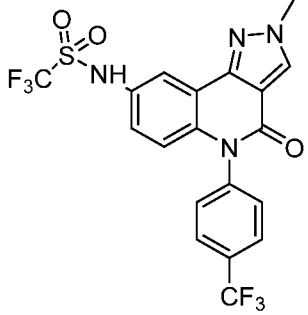
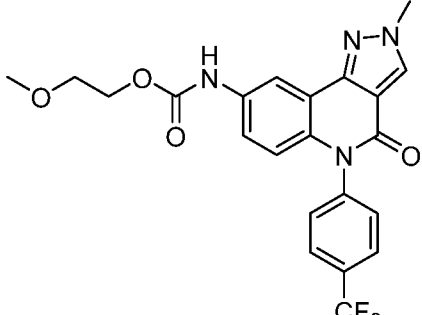
实施例	化合物结构	化合物表征
T-168		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.14 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.92 – 7.82 (m, 2H), 7.58 – 7.42 (m, 2H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.25 – 6.98 (m, 4H), 6.12 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.75 – 3.49 (m, 1H), 1.37 (dd, $J = 28.6, 7.0$ Hz, 3H)

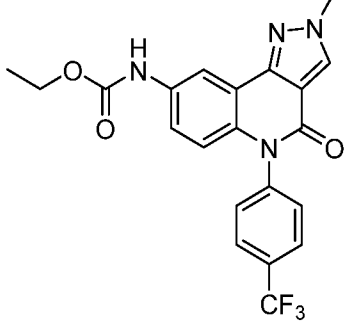
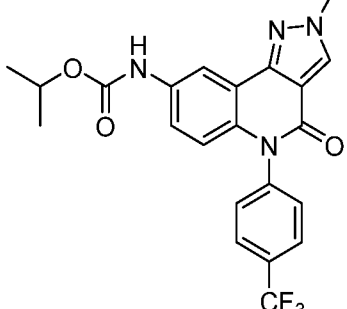
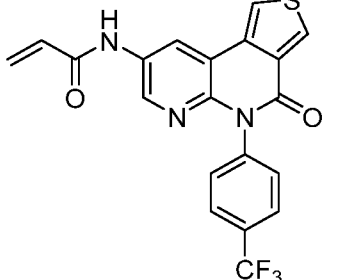
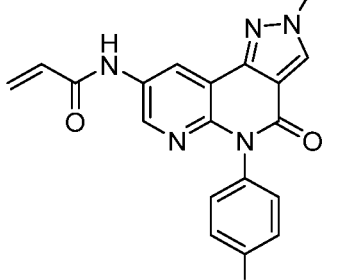
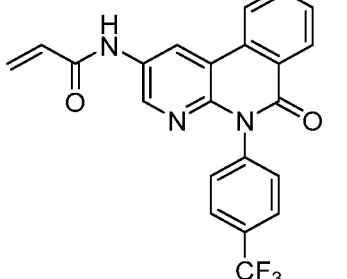
T-169	 <p style="text-align: center;">T-169</p>	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.97 (m, <i>J</i> = 13.1, 8.3, 2.2 Hz, 2H), 7.69 – 7.51 (m, 2H), 7.47 – 7.35 (m, 2H), 7.32 – 7.13 (m, 4H), 6.16 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.69 (m, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 1.50 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
T-171	 <p style="text-align: center;">T-171</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.04 – 7.96 (m, 4H), 7.72 – 7.50 (m, 6H), 6.50 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H).
T-173	 <p style="text-align: center;">T-173</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.16 (s, 1H), 8.70 – 8.62 (m, 2H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 6.44 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.12 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 3H), 3.69 (dt, <i>J</i> = 17.3, 6.5 Hz, 2H), 2.49 – 2.32 (m, 2H), 2.08 – 1.86 (m, 2H), 1.22 (s, 1H).
T-174	 <p style="text-align: center;">T-174</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.43 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H).

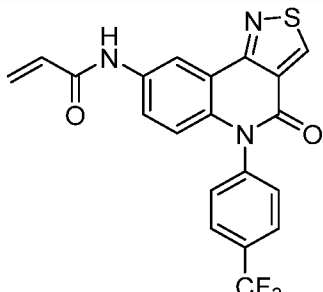
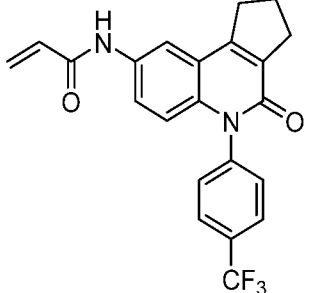
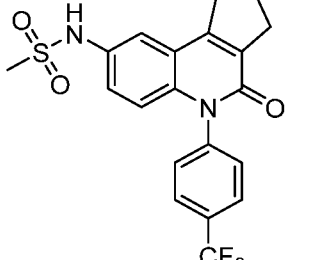
T-175	 <p>T-175</p>	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.59 (dd, $J = 9.1, 2.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.54 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
T-176	 <p>T-176</p>	LC-MS[M+1]: 470
T-177	 <p>T-177</p>	LC-MS[M+1]: 510
T-178	 <p>T-178</p>	LC-MS[M+1]: 512

T-179	 <p style="text-align: center;">T-179</p>	LC-MS[M+1]: 496
T-180	 <p style="text-align: center;">T-180</p>	LC-MS[M+1]: 417
T-181	 <p style="text-align: center;">T-181</p>	LC-MS[M+1]: 416
T-182	 <p style="text-align: center;">T-182</p>	LC-MS[M+1]: 430

T-183	 <p style="text-align: center;">T-183</p>	LC-MS[M+1]: 402
T-184	 <p style="text-align: center;">T-184</p>	LC-MS[M+1]: 456
T-185	 <p style="text-align: center;">T-185</p>	LC-MS[M+1]: 470
T-187	 <p style="text-align: center;">T-187</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.88 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.86 – 7.76 (m, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H).

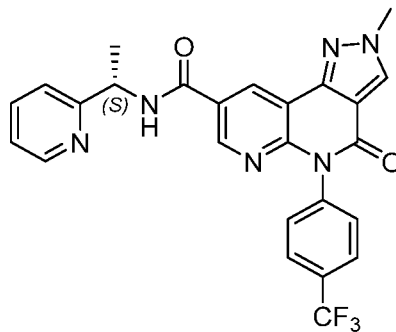
T-188	 <p style="text-align: center;">T-188</p>	LC-MS[M+1]: 451
T-189	 <p style="text-align: center;">T-189</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.37 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.41 – 7.29 (m, 2H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 6.38 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).
T-190	 <p style="text-align: center;">T-190</p>	LC-MS[M+1]: 437
T-191	 <p style="text-align: center;">T-191</p>	LC-MS[M+1]: 491
T-192	 <p style="text-align: center;">T-192</p>	LC-MS[M+1]: 461

T-193	 <p style="text-align: center;">T-193</p>	LC-MS[M+1]: 431
T-194	 <p style="text-align: center;">T-194</p>	LC-MS[M+1]: 445
T-240	 <p style="text-align: center;">T-240</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.51 (s, 1H), 8.92 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.47 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.32 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.83 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.1 Hz, 1H).
T-241	 <p style="text-align: center;">T-241</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.97 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.38 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 6.25 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 5.76 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H).
T-242	 <p style="text-align: center;">T-242</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.57 (s, 1H), 9.24 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.50 – 8.35 (m, 3H), 8.04 – 7.91 (m, 3H), 7.78 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.48 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 6.34 (dd, <i>J</i> = 16.9, 2.1 Hz, 1H), 5.88 – 5.81 (m, 1H).

T-418		LC-MS[M+1]: 416.0
T-424		LC-MS[M+1]: 399.1
T-432		LC-MS[M+1]: 423.1

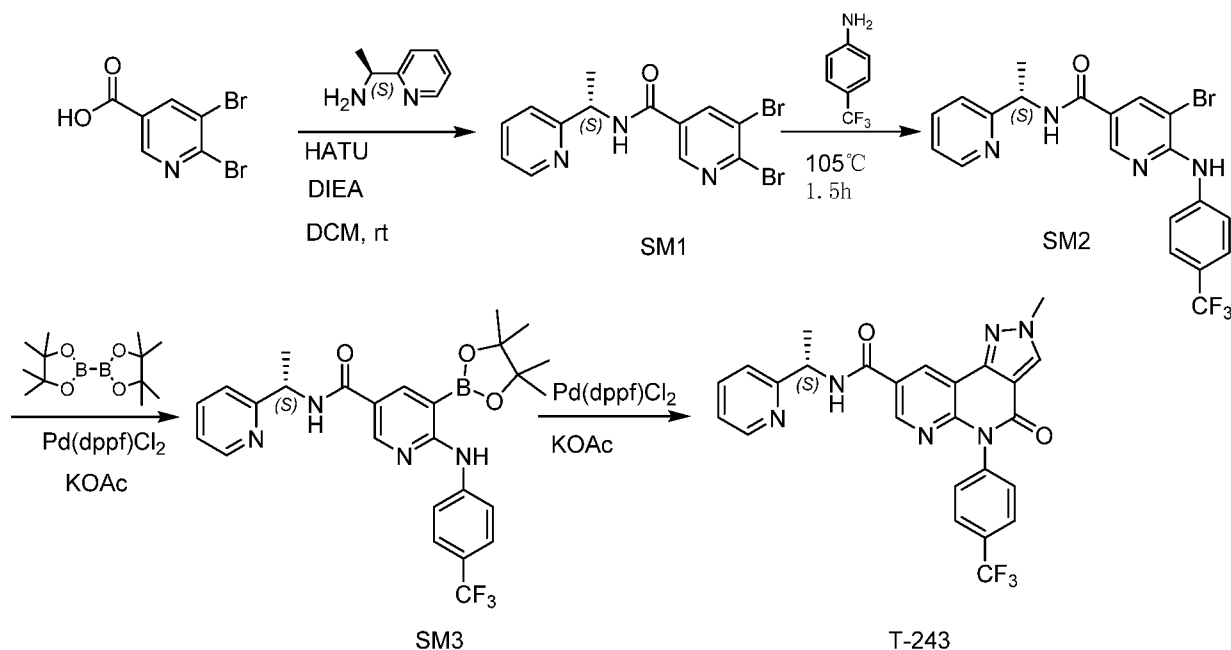
实施例 T-243

本发明合成的化合物:



T-243

合成路线如下:



(1) SM1 的合成

将 5,6-二溴烟酸 25g (1eq)、DIPEA 23.13g (2eq, d 为盐酸盐时, 3eq) 和 HATU 34.083g (1eq) 溶于 DCM (250ml) 中 rt 搅拌 10min, 再投入化合物吡啶乙胺 13.14g (1.2eq), 继续反应 1.5h。反应结束后, TLC (纯 EA) 进行监测, 5,6-二溴烟酸反应完全, 加五倍的 DCM 进行稀释, 用 0.1mol 盐酸洗去 DIPEA, 饱和 NaCl 溶液进行干燥, 2~2.5 倍硅胶进行拌样过柱 PE:EA=3:1 过出黄色黏状液体 30.7g SM1。

(2) SM2 的合成

依次将 SM1 30.7g (1eq)、 Cs_2CO_3 52.2g (2eq)、xantphos 4.6g (0.1eq) 和对氟苯胺 12.9g (1eq) 溶于超干 1, 4-二氧六环溶液 (300ml) 中, 置于圆底烧瓶中。再加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 0.9g (0.05eq), 氮气置换 2~3 次, 升温至 105°C, 反应 1.5h。反应结束后, TLC (PE:EA=1:1) 进行监测, 原料反应完全。用溶剂的十倍 EA 进行稀释, 硅藻土进行抽滤, 拌样, 用层析柱进行分离, PE:EA=2:1 过出产物, 黄色固体 15.2g SM2。

(3) SM3 的合成

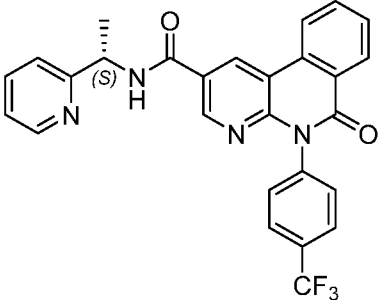
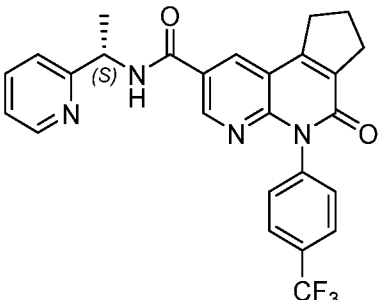
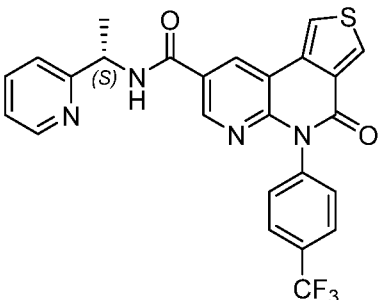
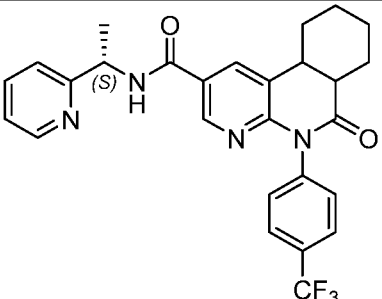
依次将 SM2 13.2g (1eq)、联硼酸频哪醇酯 14.5g (2eq) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 1.04g (0.05eq) 溶于 1, 4-二氧六环溶液 (132ml), 置于圆底烧瓶中搅拌, 再加入 KOAc 5.6g (2eq), 氮气置换 2~3 次, 油浴锅升温至 105°C 反应 3h。反应结束后, TLC (PE:EA=1:1.5) 进行监测, 原料反应完全, 用显色剂茜素熏, SM3 显黄色。用溶剂的十倍 EA 进行稀释, 硅藻土进行抽滤, 旋干溶剂。加入 5: 8 的甲苯和乙醇溶液搅拌 5min, 旋干溶剂。再重复上一步, 旋干溶剂。再加入少量 PE, 充分晃动震荡, 抽滤得到灰棕色固体 13.1g SM3。

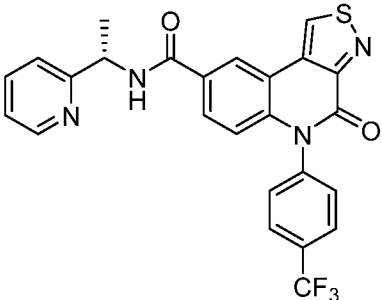
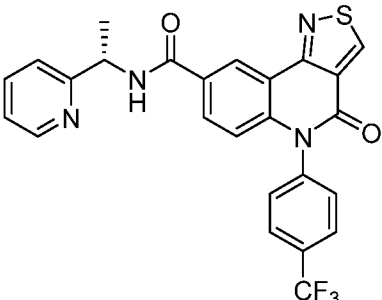
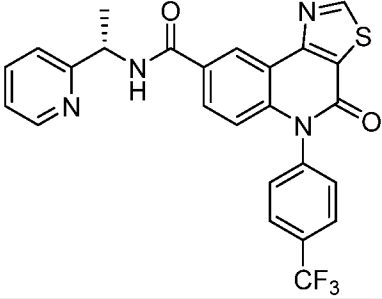
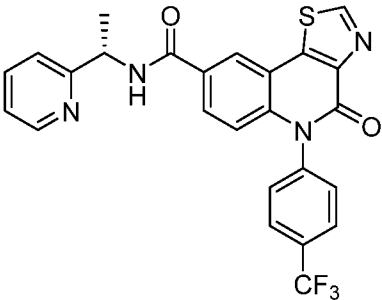
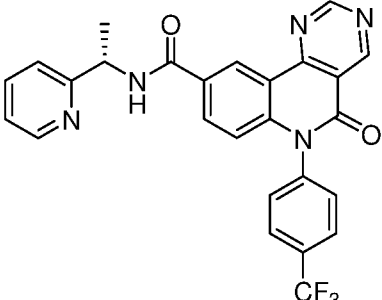
(4) TM 的合成

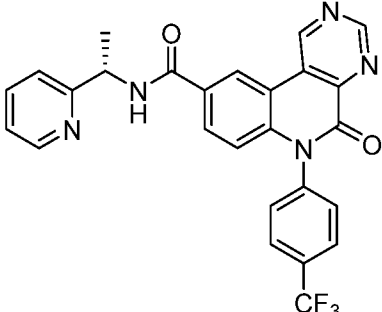
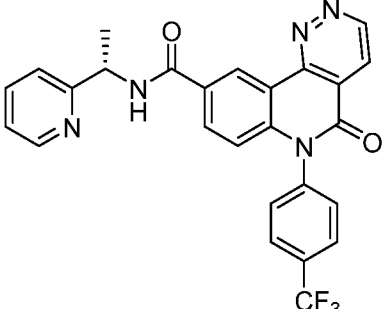
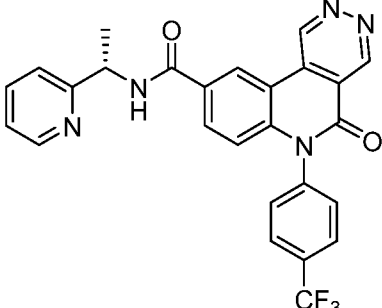
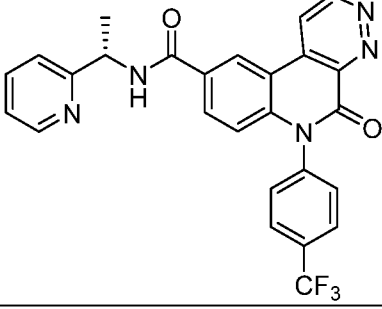
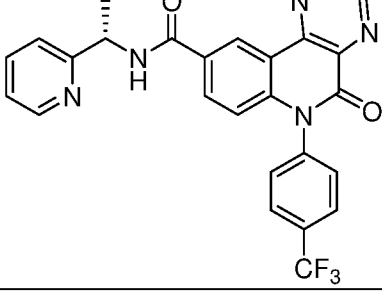
将 SM3 (1eq) 溶于 1, 4-dioxane 溶液中, 再依次加入 K_2CO_3 (3eq), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.16eq) 和 4-溴-1-甲基吡啶-3-甲酸乙酯 (1eq) 于圆底烧瓶中, 氮气置换 2~3 次, 升温至 105°C, 反应 1h。反应结束后, TLC (PE:EA=3: 1) 进行监测, SM3 完全反应, 产物极性较大。TLC (PE:EA=1: 1) 进行监测, SM4 完全爬离远点。抽滤, 加 EA 进行拌样, 用层析柱进行分离 (PE:EA=1:1) 过出产物点, 米棕色固体 24mg。

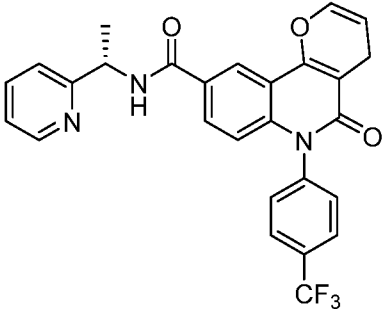
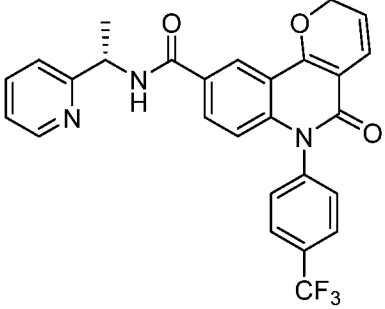
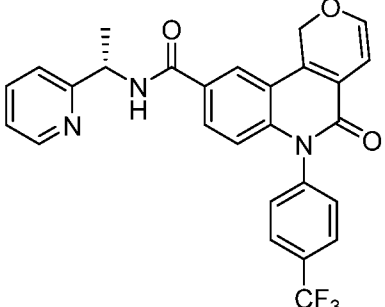
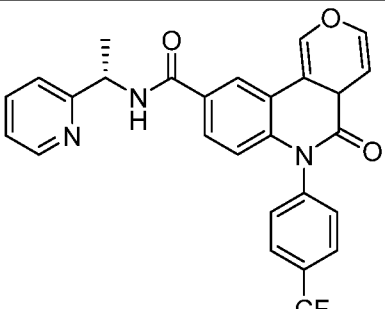
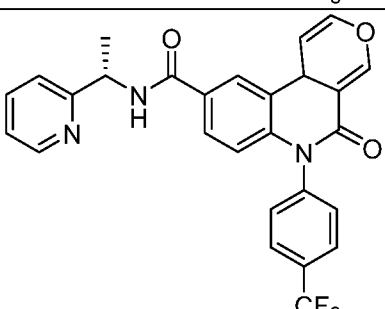
参照实施例 T-243 的合成方法, 合成如下化合物:

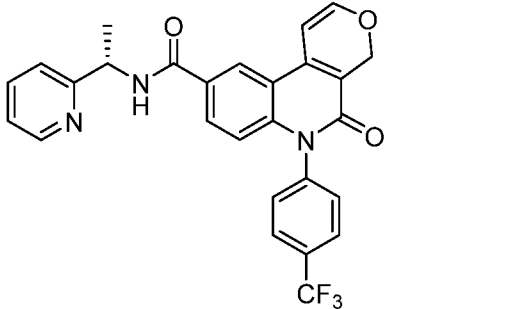
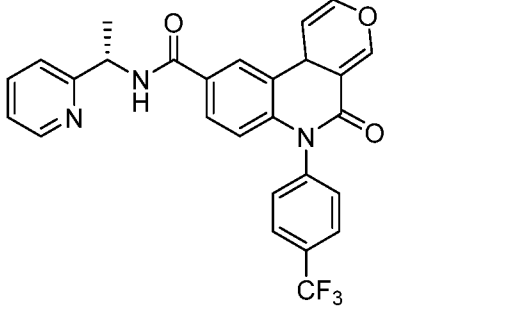
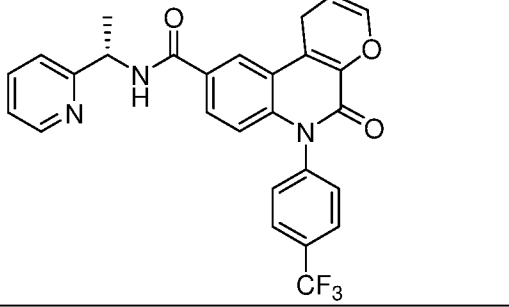
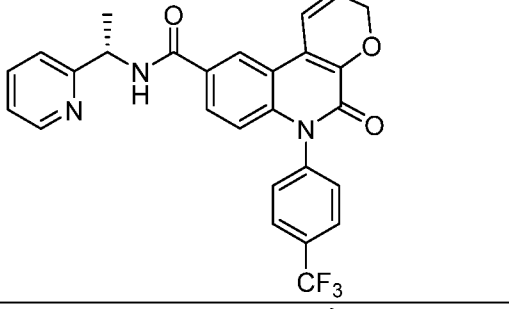
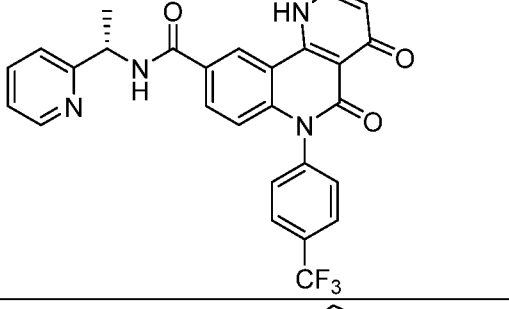
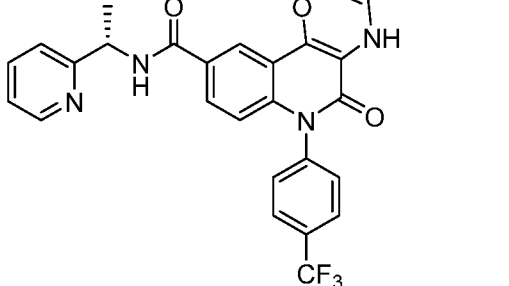
实施例	化合物结构	化合物表征
-----	-------	-------

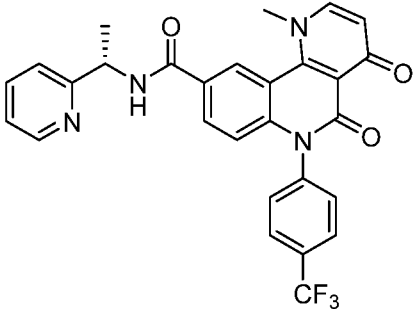
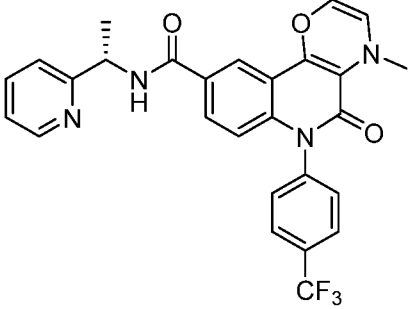
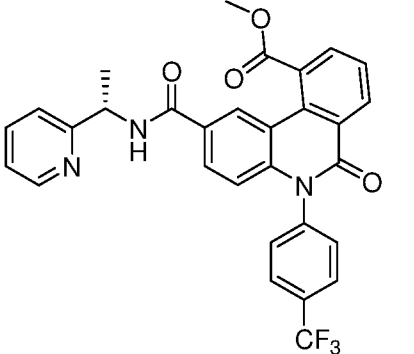
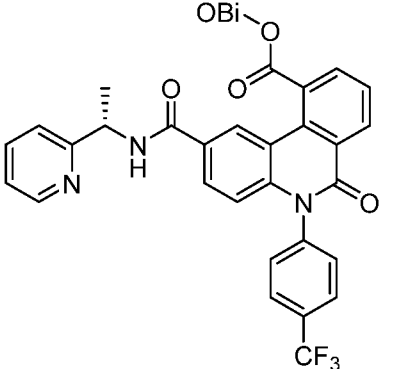
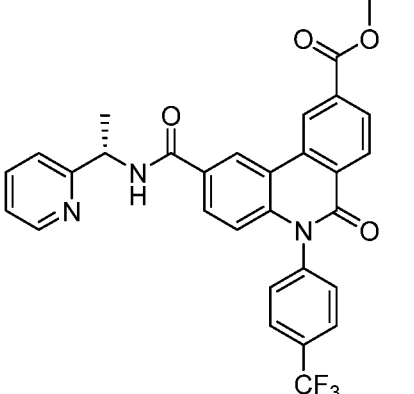
T-244		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.45 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 9.18 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.61 – 8.55 (m, 1H), 8.43 (dd, $J = 8.0$, 1.4 Hz, 1H), 8.13 – 8.04 (m, 1H), 7.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.89 – 7.76 (m, 2H), 7.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 1H), 5.38 – 5.26 (m, 1H), 1.61 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
T-245		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.45 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 9.18 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.61 – 8.55 (m, 1H), 8.43 (dd, $J = 8.0$, 1.4 Hz, 1H), 8.13 – 8.04 (m, 1H), 7.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.89 – 7.76 (m, 2H), 7.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 1H), 5.38 – 5.26 (m, 1H), 1.61 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
T-246		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.84 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.53 (dd, $J = 7.8$, 3.8 Hz, 2H), 8.13 – 8.08 (m, 2H), 7.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.71 (td, $J = 7.7$, 1.8 Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (ddd, $J = 7.6$, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 5.34 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).
T-247		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.82 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.52 (dd, $J = 4.6$, 1.6 Hz, 1H), 8.08 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.71 (td, $J = 7.7$, 1.8 Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.32 (p, $J = 6.7$, 6.0 Hz, 1H), 2.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.70 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.95 (q, $J = 5.0$ Hz, 2H), 1.90 – 1.85 (m, 2H), 1.58 (d, 3H)

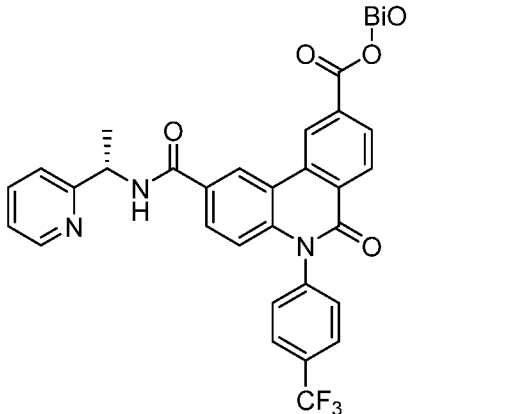
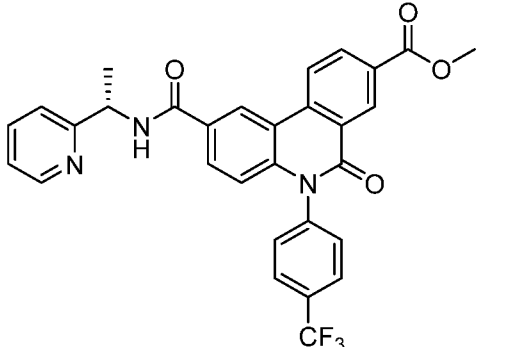
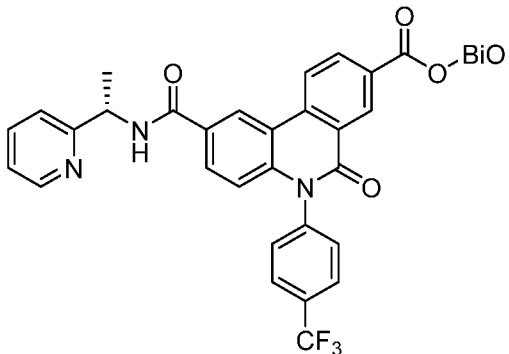
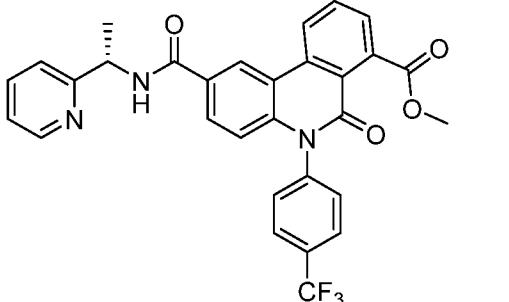
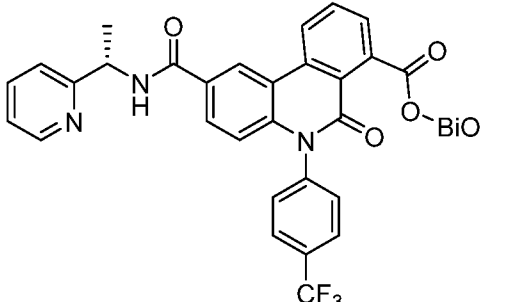
T-328		<p>LC-MS[M+1]: 494.49 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.47 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.67 (ddd, J = 15.1, 8.7, 4.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.29 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H).</p>
T-329		<p>LC-MS[M+1]: 494.49</p>
T-330		<p>LC-MS[M+1] : 494.49</p>
T-331		<p>LC-MS[M+1] : 494.49</p>
T-332		<p>LC-MS[M+1] : 489.14</p>

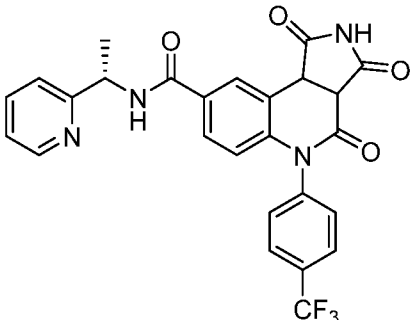
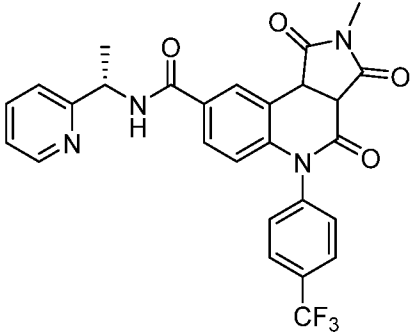
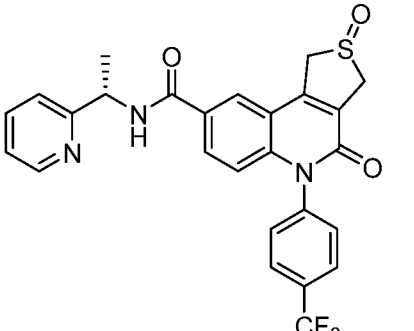
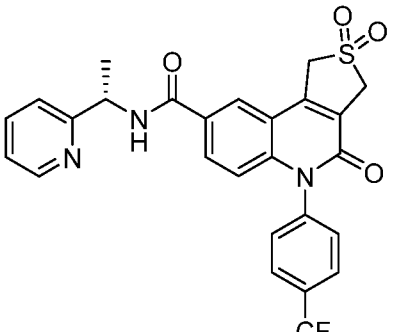
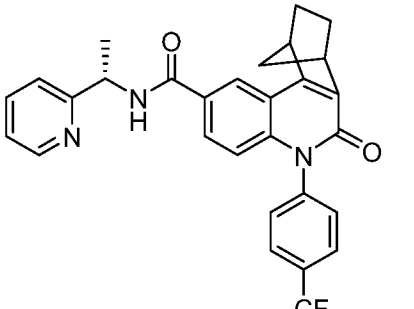
T-333		LC-MS[M+1] : 489.14
T-334		LC-MS[M+1] : 489.14
T-335		LC-MS[M+1] : 489.14
T-336		LC-MS[M+1] : 489.14
T-337		LC-MS[M+1] : 489.14

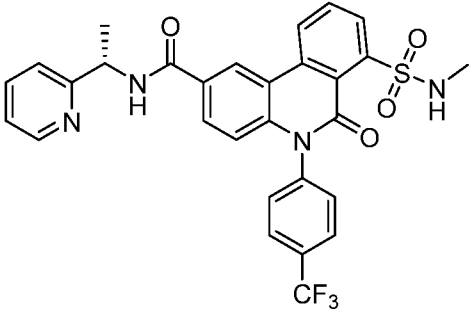
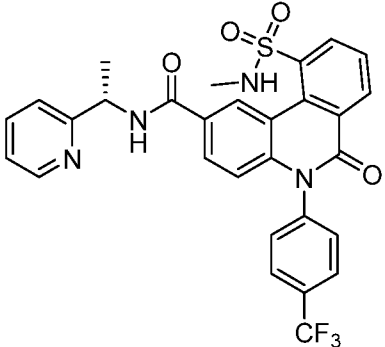
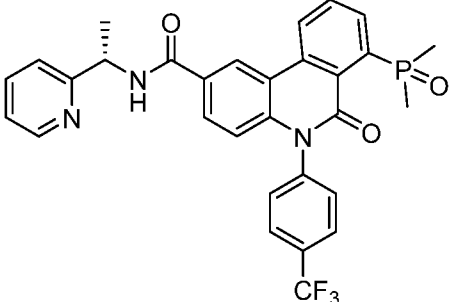
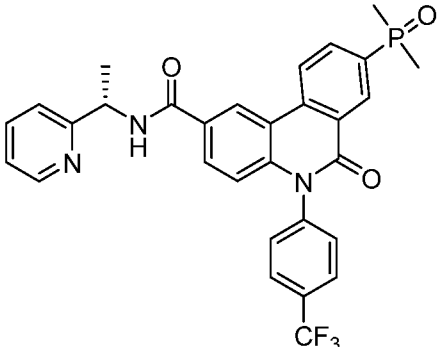
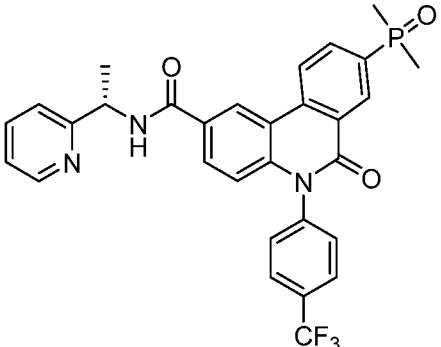
T-338		LC-MS[M+1] : 491.14
T-339		LC-MS[M+1] : 489.14
T-340		LC-MS[M+1] : 489.14
T-341		LC-MS[M+1] :
T-342		LC-MS[M+1] : 489.14

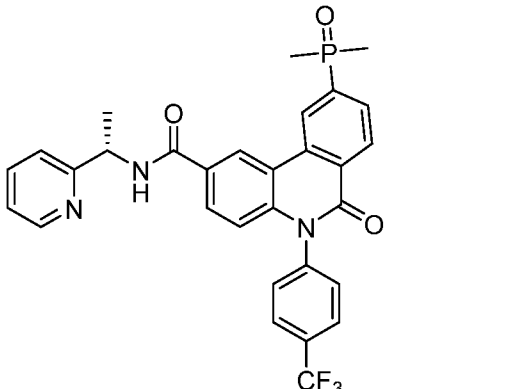
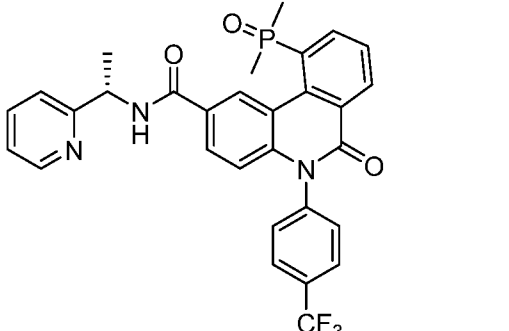
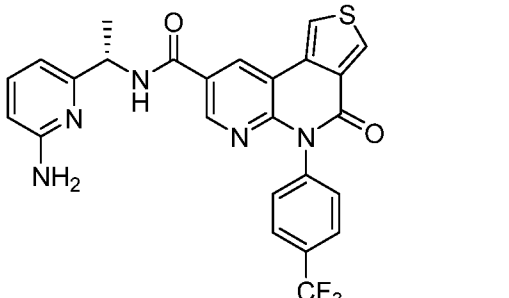
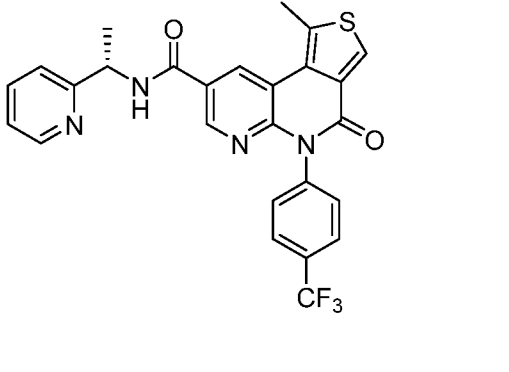
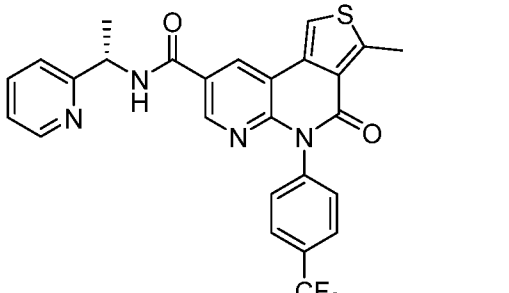
T-343		LC-MS[M+1] : 489.14
T-344		LC-MS[M+1] : 489.14
T-345		LC-MS[M+1] : 489.14
T-346		LC-MS[M+1] : 489.14
T-347		LC-MS[M+1] : 504.14
T-348		LC-MS[M+1] : 492.14

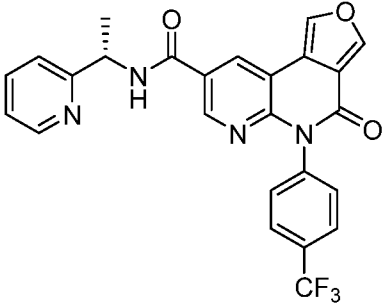
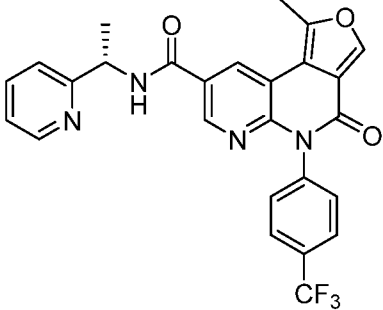
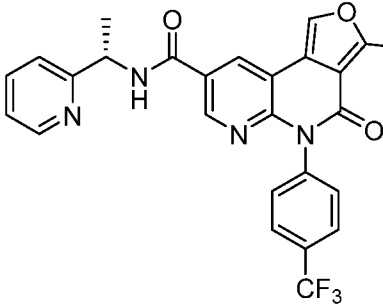
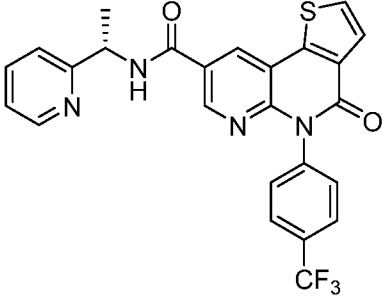
T-349		LC-MS[M+1] : 518.15
T-350		LC-MS[M+1] : 506.15
T-351		LC-MS[M+1] : 545.15
T-352		LC-MS[M+1] : 755.10
T-353		LC-MS[M+1] : 545.15

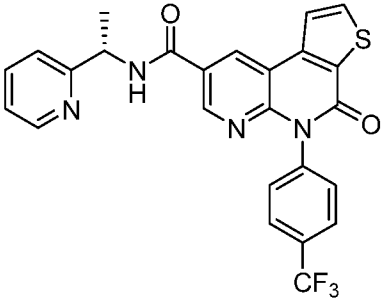
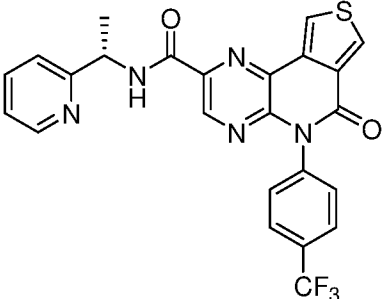
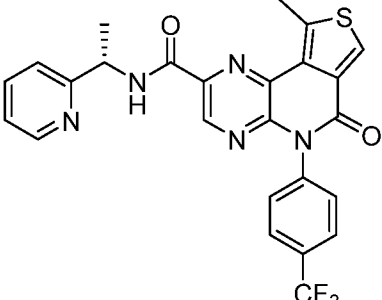
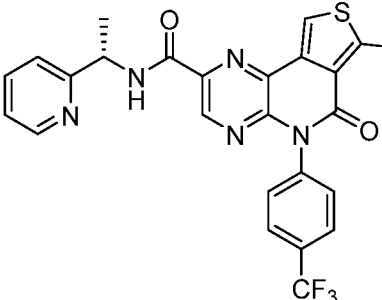
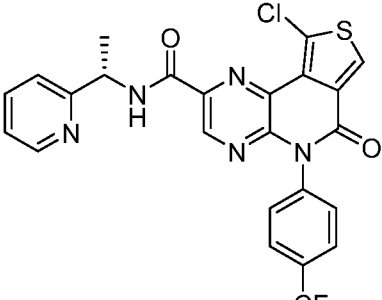
T-354		LC-MS[M+1] : 755.10
T-355		LC-MS[M+1] : 545.15
T-356		LC-MS[M+1] : 755.10
T-357		LC-MS[M+1] : 545.15
T-358		LC-MS[M+1] : 755.10

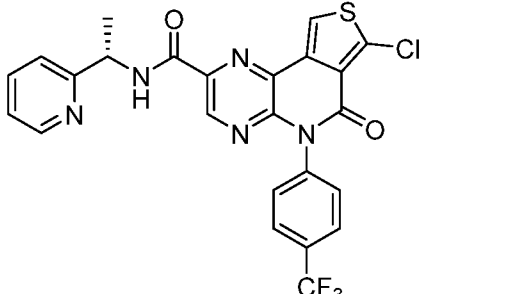
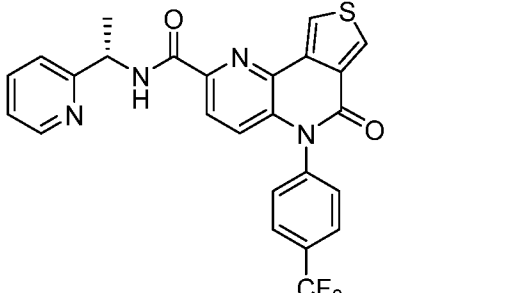
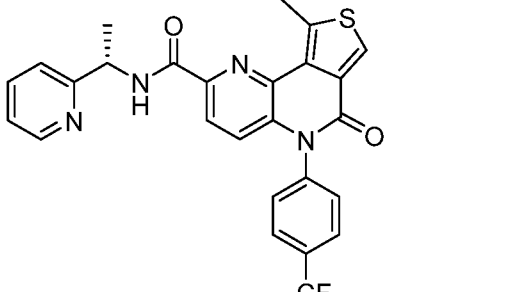
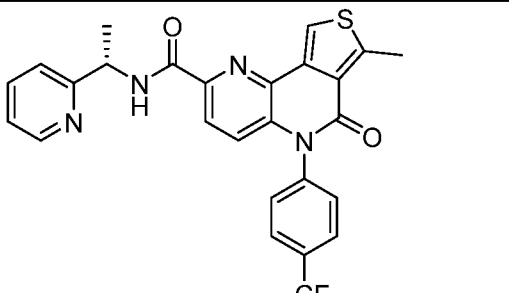
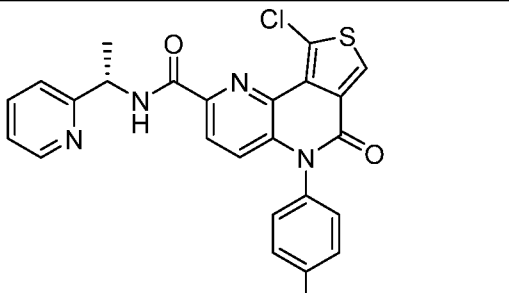
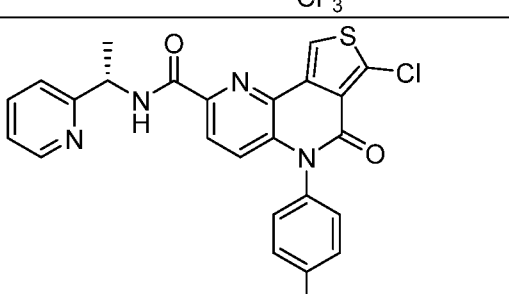
T-359		LC-MS[M+1] : 508.13
T-360		LC-MS[M+1] : 522.15
T-361		LC-MS[M+1] : 511.12
T-362		LC-MS[M+1] : 527.11
T-363		LC-MS[M+1] : 503.18

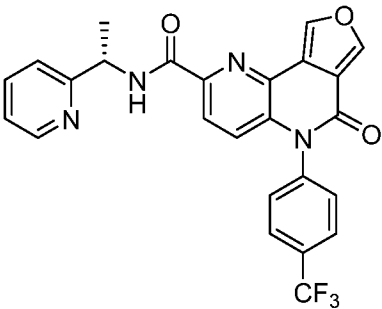
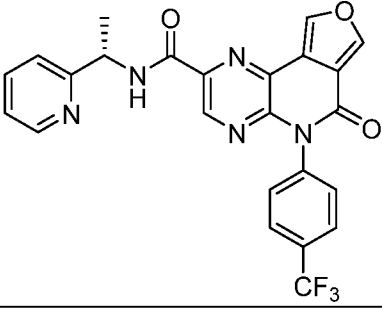
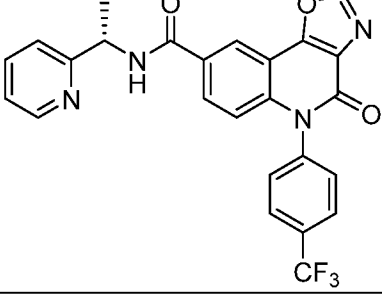
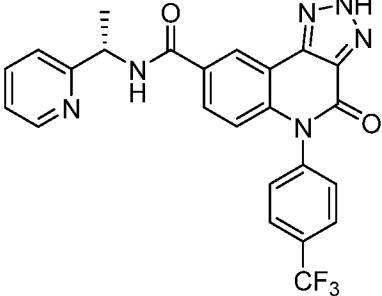
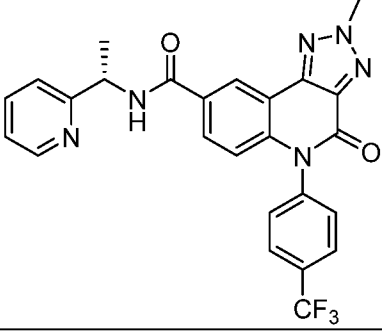
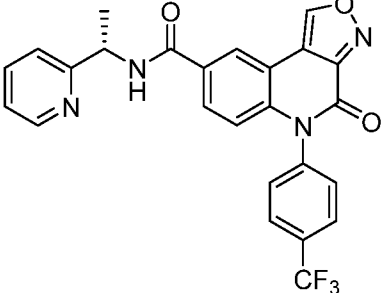
T-364		LC-MS[M+1] : 580.58
T-365		LC-MS[M+1] : 580.58
T-366		LC-MS[M+1] : 560.15
T-367		LC-MS[M+1] : 560.15
T-368		LC-MS[M+1] : 560.15

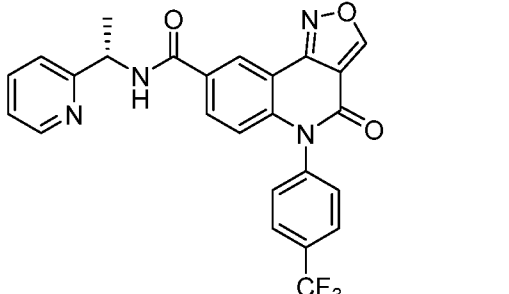
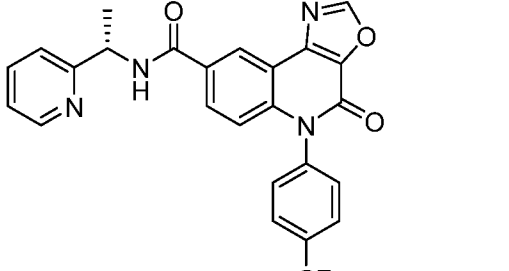
T-369		LC-MS[M+1] : 560.15
T-370		LC-MS[M+1] : 560.15
T-454		LC-MS[M+1] : 510.5
T-372		¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.34 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.62 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
T-373		LC-MS[M+1] : 508.11

T-374		LC-MS[M+1] : 478.12
T-375		LC-MS[M+1] : 492.14
T-376		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.05 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.91 – 8.82 (m, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.55 – 8.48 (m, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.76 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (ddd, <i>J</i> = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 5.49 (dd, <i>J</i> = 14.2, 4.3 Hz, 1H), 5.42 – 5.30 (m, 2H), 5.21 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 1.51 (dd, <i>J</i> = 15.5, 6.6 Hz, 3H), 1.50 (dd, 3H).
T-377		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.20 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.94 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.81 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.58 – 8.52 (m, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.79 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (ddd, <i>J</i> = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 5.25 (p, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 1.56 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).

T-378		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.19 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 9.08 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.55 (dd, $J = 4.9, 2.2$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.79 (td, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 7.5, 4.9$ Hz, 1H), 5.25 (p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.56 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
T-379		LC-MS[M+1] : 495.09
T-380		LC-MS[M+1] : 509.11
T-381		LC-MS[M+1] : 509.11
T-382		LC-MS[M+1] : 529.05

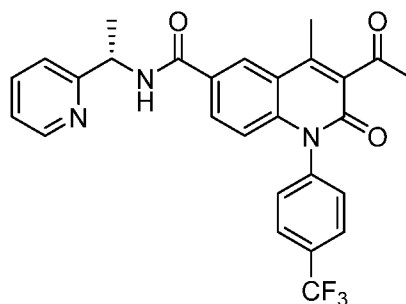
T-383		LC-MS[M+1] : 529.05
T-384		LC-MS[M+1] : 494.10
T-385		LC-MS[M+1] : 508.11
T-386		LC-MS[M+1] : 508.11
T-387		LC-MS[M+1] : 528.06
T-388		LC-MS[M+1] : 528.06

T-389		LC-MS[M+1] : 478.12
T-390		LC-MS[M+1] : 479.12
T-391		LC-MS[M+1] : 478.12
T-392		LC-MS[M+1] : 478.13
T-393		LC-MS[M+1] : 492.12
T-394		LC-MS[M+1] : 478.12

T-395		LC-MS[M+1] : 478.12
T-396		LC-MS[M+1] : 478.12

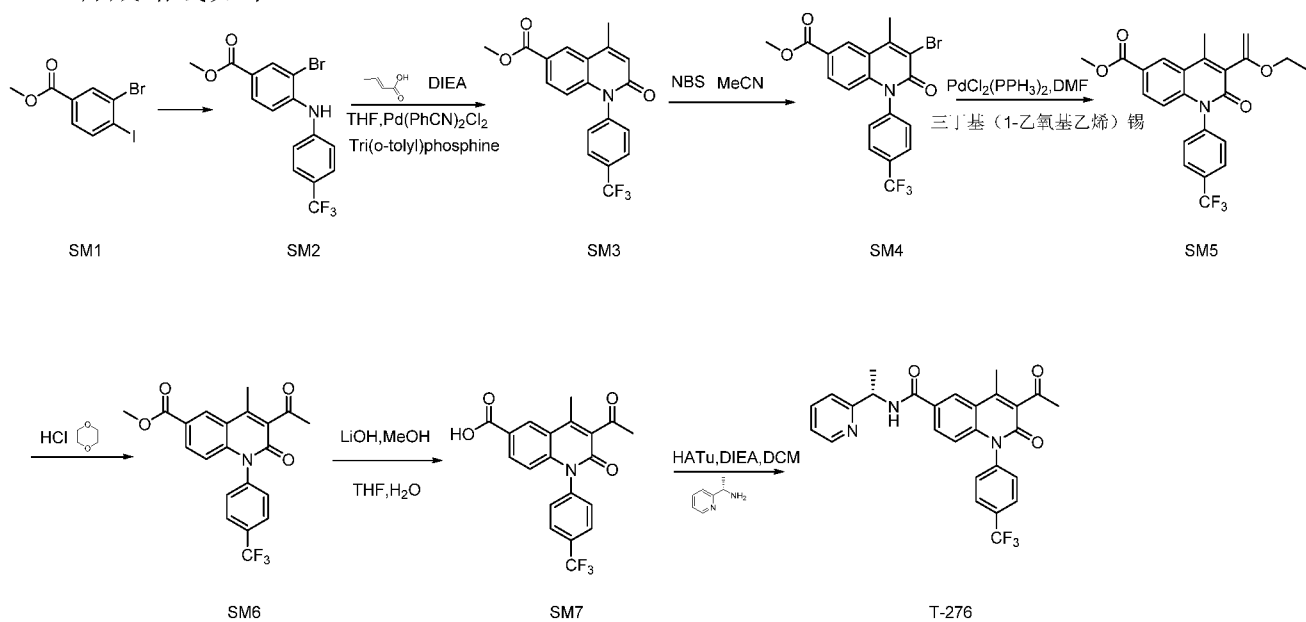
实施例 T-276

本发明合成的化合物:



T-276

5 合成路线如下:



实验过程如下:

SM3 的合成:

50ml 的圆底烧瓶先用氮气保护, 将 SM2 (2 g, 5.362 mmol, 1 eq)、巴豆酸 (1.154 g, 13.4 mmol, 2.5 eq)、DIEA (6.92 g, 53.62 mmol, 10 eq)、THF (10 ml) 投入原圆底烧瓶内, 抽氮气, 再继续加 Pd(PHCN)₃Cl₂ (102.8 mg, 0.268 mmol, 0.05 eq)、

- 5 Tri(o-tolyl)phosphine (81.6 g, 0.26 mmol, 0.05 eq)、乙酸酐 (1.68 ml) 氮气保护, 加热到 70°C, 回流, 反应过夜。TLC (PE:EA=10:1) 显示原料全部反应完。冷却, 加 20ml 2N HCl, 10ml 水, 50ml EA 萃取, 再用 NaHCO₃ 洗, EA 萃取 (20ml×3), 饱和氯化钠清洗 (20ml×2), 无水硫酸钠干燥, 拌样, 过柱, 共得到 892mg SM5。

SM4 的合成:

- 10 将 SM3 (85 mg, 0.235 mmol, 1 eq)、LiOH (16.9 mg, 0.705 mmol, 3 eq)、MeOH (1.2ml)、H₂O (0.3ml)、THF (0.6ml), 氮气保护, 反应 4.5h, LC-MS 显示反应为完全。反应液冷却, 旋蒸, 加 DCM 旋干, 得到 80mg 产品。

SM5 的合成:

- 15 将 SM4 (640 mg, 1.458 mmol, 1 eq)、三丁基 (1-乙氧基乙烯) 锡 (789.8 mg, 52.187 mmol, 1.5 eq)、Pd (PPh₃) Cl₂ (102.3mg, 0.1458 mmol, 0.1 eq)、DMF (13 ml) 投入圆底烧瓶内, 氮气保护, 加热到 120°C, 回流, 0.5h。TLC (PE:EA=3:1) 显示原料已反应完。冷却, 加 15ml 水, 硅藻土过滤, EA 萃取 (30ml×3), 饱和氯化钠清洗 (40ml×2), 无水硫酸钠干燥, 拌样, 过柱, 共得到 363mg SM4。

SM6 的合成:

- 20 将 SM5 (363 mg, 0.842 mmol, 1 eq)、甲醇 (10 ml)、HCl.1,4-二氧六环 (10 ml) 投入圆底烧瓶内, 氮气保护, 25°C, 2.5h。TLC (PE:EA=3:1) 显示原料已反应完。旋干得到 312mg SM6。

SM7 的合成:

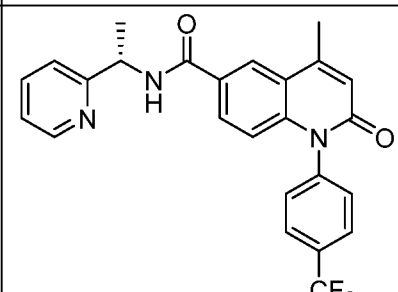
- 25 将 SM6 (312 mg, 0.774 mmol, 1 eq)、LiOH (55.6 mg, 2.322 mmol, 3 eq)、MeOH (6ml)、H₂O (1.5ml)、THF (3ml), 25°C, 氮气保护, 反应过夜, TLC(DCM:MeOH=10:1) 显示已完全反应。反应液冷却, 旋蒸, 加 5ml 水, 2ml 2N HCl, 有大量白色固体析出, 过滤, 滤液用 EA 萃取, 饱和 NaCl 洗, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 共得 280mg SM7。

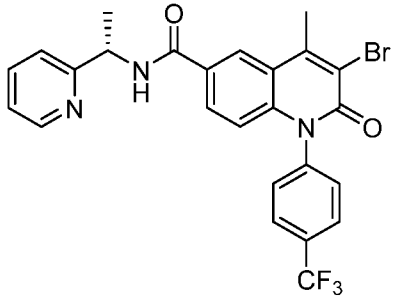
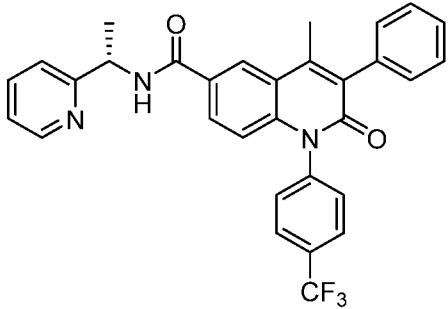
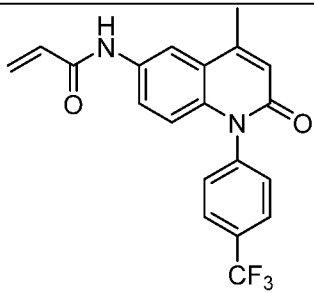
T-276 的合成:

- 30 将 SM7 (280 mg, 0.72 mmol, 1 eq)、吡啶乙胺 (105.4 mg, 0.864 mmol, 1.2 eq)、HATu (237.8 mg, 0.72 mmol, 1 eq)、DIEA (185.8mg, 1.44 mmol, 2 eq) 加入到 5 ml DCM 中, 氮气保护, 常温, 反应过夜, TLC (EA) 显示原料反应完毕, 产物已生成。反应液加水 and EA 萃取, 再用 0.5% 柠檬酸清洗, 饱和氯化钠清洗, 无水硫酸钠干燥, 过柱得到 335 mg 产品。HPLC:97%

- 35 ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 3H), 7.80 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6, 5.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.27 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.60 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

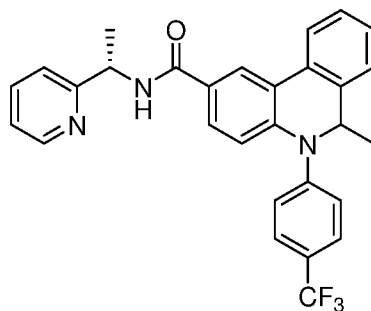
参照实施例 T-276 的合成方法, 合成如下化合物:

实施例	化合物结构	化合物表征
T-277		¹ H NMR (400 MHz, Methanol-d ₄) δ 8.49 (m, J = 10.9, 3.3 Hz, 2H), 8.01 – 7.92 (m, 3H), 7.81 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.28 (q, J = 7.1 Hz, 1H),

		2.68 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.61 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
T-278		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.41 (m, $J = 4.9, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.92 – 7.84 (m, 3H), 7.71 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 7.21 (m, $J = 7.6, 5.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.51 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
T-279		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.30 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.64 – 8.56 (m, 2H), 8.12 – 8.05 (m, 3H), 7.83 (td, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.61 – 7.50 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 7.32 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.31 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.62 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
T-280		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.42 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.66 (t, $J = 10.1$ Hz, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 16.9, 10.0$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 17.0, 2.1$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).

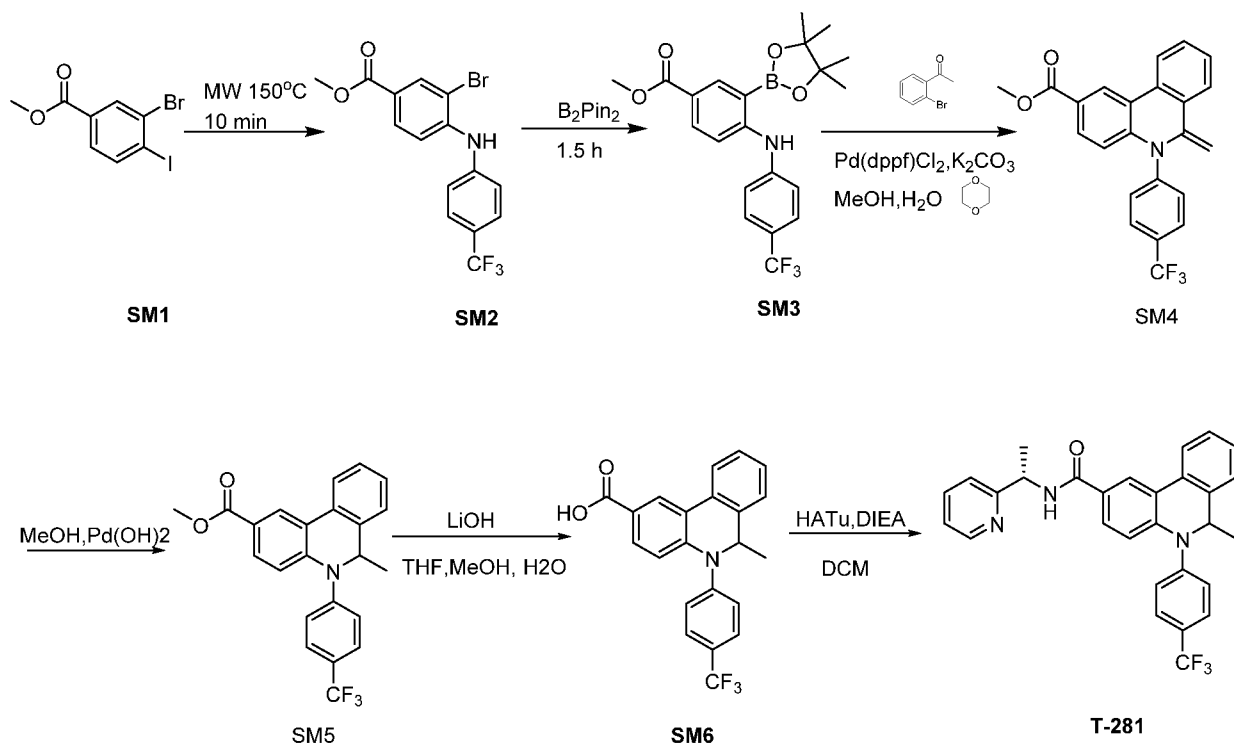
实施例 T-281

本发明合成的化合物:



T-281

合成路线如下:



实验过程如下：

SM4 的合成：

5 将 SM3 (2.54 g, 6.02 mmol, 1.2 eq)、邻溴苯乙酮 (1 g, 5.02 mmol, 1eq)、Pd (dppf) Cl₂ (183.7mg, 0.251 mmol, 0.05 eq)、K₂CO₃ (1.385mg, 10.04 mmol, 2eq)、甲醇 (10ml)、水 (5ml)、1,4-二氧六环 (25ml) 投入圆底烧瓶内，氮气保护，加热到 90°C，回流，反应过夜。TLC (PE:EA=3:1) 显示原料大部分已反应。冷却，加 15ml 水，硅藻土过滤，EA 萃取 (50ml×3)，饱和氯化钠清洗 (50ml×2)，无水硫酸钠干燥，拌样，过柱，共得到 161mg SM4。

10 SM5 的合成：

将 SM4 (161 mg, 0.393 mmol, 1eq)、Pd (OH)₂ (20 mg, 0.142 mmol, 0.36 eq)、乙醇 (3ml) 投入圆底烧瓶内，氮气保护，常温反应，反应过夜。TLC (PE:EA=5:1) 显示原料已反应完。硅藻土过滤，拌样，过柱，共得到 100mg SM5。

SM6 的合成：

15 将 SM5 (100 mg, 0.252 mmol, 1 eq)、LiOH (18.1 mg, 0.756 mmol, 3 eq)、MeOH (2ml)、H₂O (0.5ml)、THF (1ml)，25°C，氮气保护，过夜，TLC (DCM:MeOH=10:1) 显示已完全反应。反应液冷却，旋蒸，加水，2N HCl，有大量白色固体析出，过滤得 85 mg SM6。

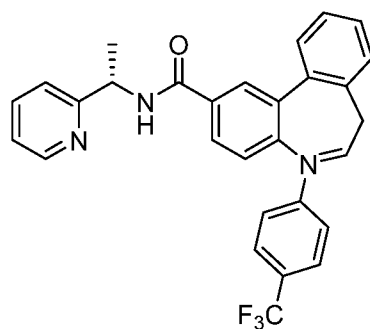
T-281 的合成

20 将 SM6 (85 mg, 0.222 mmol, 1 eq)、吡啶乙胺 (32.5 mg, 0.2664 mmol, 1.2 eq)、HATu (84.4 mg, 0.222 mmol, 1 eq)、DIEA (57.3mg, 0.444 mmol, 2 eq) 加入到 2 ml DCM 中，氮气保护，常温，反应过夜，TLC (PE:EA=1:3) 显示原料反应完毕，产物已生成。反应液加水和 EA 萃取，再用 0.5% 柠檬酸清洗，饱和氯化钠清洗，无水硫酸钠干燥，爬板得到 62 mg 产品。HPLC:99.03%

25 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.59 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (dt, *J* = 15.6, 6.7 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.32 (q, *J* = 8.6 Hz, 5H), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.38 (dt, *J* = 12.6, 6.2 Hz, 1H), 5.03 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.62 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

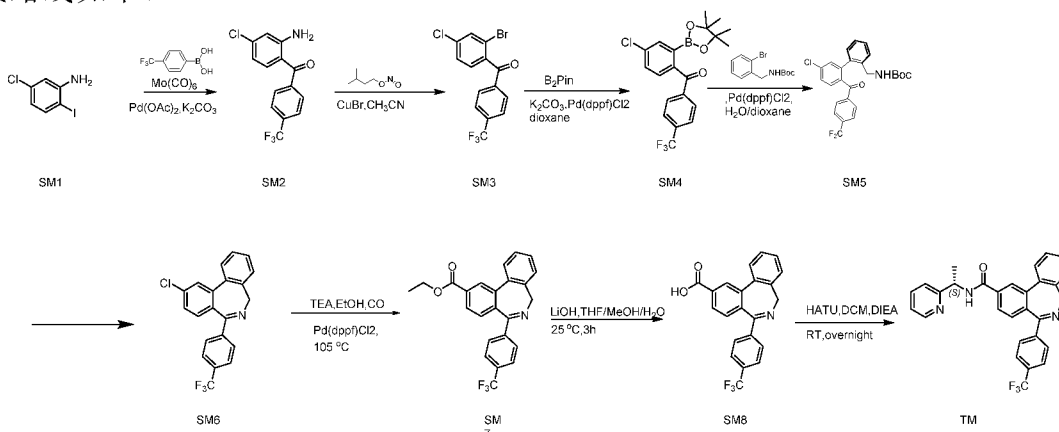
实施例 T-282

本发明合成的化合物：



T-282

合成路线如下：



实验过程如下：

5 Sm2 的合成：
将 SM1 (15 g, 59.18 mmol, 1.0 eq), 对三氟甲基苯硼酸 (16.86 g, 88.77 mmol, 1.5 eq), $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (15.62 g, 39.18 mmol, 1.0 eq), 碳酸钾 (24.54 g, 177.54 mmol, 3.0 eq), 醋酸钯 (398.59 mg, 1.78 mmol, 0.03 eq) 苯甲醚 (150 ml) 依次加入 500 ml 三口瓶中, 抽真空换氮气, 然后升温至 105 度反应 16h。TLC (PE:EA=10:1, UV) 显示原料消耗完

10 毕。
冷却至室温, 加入 300 ml 甲醇稀释反应体系, 然后使用布氏漏斗加硅藻土抽滤, 滤饼使用甲醇洗涤。滤液在 45 度进行浓缩后加入 300ml EA 以及 300ml 水, 分出有机层, 水层使用 EA (300ml*2) 进行萃取, 合并有机层, 使用饱和氯化钠洗涤硫酸钠干燥。浓缩后加入 40g 硅胶拌样过柱子得到 2.8g SM2(黄色油状物)

15 SM3 的合成
SM2 (2.8g, 0.009 mol, 1.0 eq) 以及溴化亚铜 (2.68 g, 0.0186 mol, 2.0 eq) 乙腈 (50 ml) 加入 100 ml 反应瓶中, 0 度滴加亚硝酸异戊酯 (2.87 g, 3.3 ml, 0.0243 mol, 2.7 eq), 然后升温至 50 度反应 16h。TLC 显示有一点点 SM2 剩余。

20 将反应体系冷却到室温, 加入 EA (200 ml) 稀释, 使用布氏漏斗加硅藻土过滤。滤液中加入水 (200 ml), 分出 EA 层, 水层使用 EA (200ml*2) 萃取, 合并有机层加入饱和硫酸钠干燥。然后浓缩过柱子得到 2.2g 产品 SM3

Sm4 的合成

25 将 SM3 (2.0g, 5.5 mmol, 1.0 eq), 频哪醇硼酸酯 (1.7 g, 6.6 mmol, 1.2 eq), 无水醋酸钾 (1.6 g, 16.5 mmol, 3.0 eq), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.201 g, 0.28 mmol, 5%), 超干二氧六环 (20 ml) 加入反应瓶中, 然后抽真空换氮气升温至 100 度反应 16 h。冷却到室温后加入乙酸乙酯稀释, 加硅藻土抽滤, 滤液浓缩后依次加入甲苯: 乙醇 (6: 1) 进行浓缩, 最后得到 2.2g SM4

SM5 的合成

将 SM4(1.38g, 4.8 mmol, 1.0 eq), tert-butyl (2-bromobenzyl)carbamate(2.8 g, 6.8 mmol, 1.4 eq)、碳酸钾(1.33 g, 9.7 mmol, 2.0 eq)、Pd(dppf)Cl₂(0.177 g, 0.24 mmol, 5% eq) 以及二氧六环/水(50 ml: 5 ml)加入反应瓶中, 抽真空换氮气反应过夜。LCMS 显示原料反应完毕。冷却到室温, 加入 EA(100 ml) 以及水(50 ml) 分出有机层, 水层使用 EA(100 ml*2) 萃取, 合并有机层使用饱和食盐水洗涤, 干燥后浓缩过柱得到 800 mg 产品

SM6 的合成:

将 SM5(540 mg) 溶于甲醇(2 ml) 中然后加入盐酸/二氧六环(10 ml) 室温搅拌过夜。TLC 显示原料反应完毕(PE:EA=5:1)。拉干反应液加入饱和碳酸氢钠溶液, 使用 EA 进行萃取, 分出有机层干燥浓缩过柱得到 300 mg 产品 SM6

SM7 的合成

将 SM6(300 mg, 0.806 mmol, 1.0 eq), 三乙胺(244 mg, 334 微升, 2.4 mmol, 3.0 eq), Pd(dppf)Cl₂(30 mg, 0.0403 mmol, 5%), 乙醇(35ml) 加入高压釜中然后抽真空换一氧化氮。升温至 100 度反应 24h。TLC 显示仍有少量原料剩余。冷却到室温, 使用布氏漏斗加硅藻土过滤, 滤液加 EA 稀释后加硅胶(100-200 目, 3g) 拌样然后使用过主机分离纯化得到 200 mg SM7 以及 80 mg 原料 SM6

SM8 的合成

将 SM7(200 mg, 0.) 加入到反应瓶中, 加入 THF/MeOH/H₂O(4ml: 2ml: 1ml), 然后加入氢氧化锂(35.2 mg, 1.46 mmol, 3.0 eq) 然后室温搅拌过夜。TLC 显示原料反应完毕。冷却到室温, 然后加入 5ml 水, 滴加几滴浓盐酸调节 PH 为酸性, 有白色固体析出, 抽滤得到 150 mg 白色固体

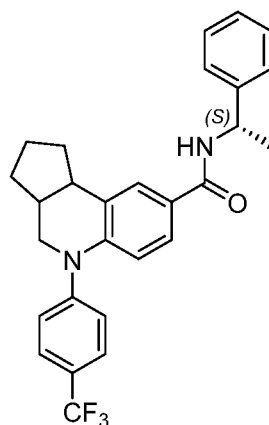
TM 的合成:

将 SM9(150 mg, 0.39 mmol, 1.0 eq), HATU(147.38 mg, 0.387 mmol, 1.0 eq)、DIEA(100 mg, 141 微升, 0.775 mmol, 2.0 eq), DCM(2 ml) 加入反应管中室温搅拌 10min, 然后加入(S)-1-(pyridin-2-yl)ethan-1-amine(56.82mg, 0.465 mmol, 1.2 eq), 室温反应过夜。Lcms 显示原料反应完毕。反应液加入 DCM(10 ml) 进行稀释, 然后使用 0.5% 柠檬酸洗涤、饱和食盐水洗涤。干燥浓缩过柱子得到 161 mg 白色固体。

¹HNMR (400 MHz, MeOD) δ 8.55-8.50 (t, 1H), 8.39-8.35 (d, 1H), 7.96-7.89(m, 2H), 7.86-7.78(m, 1H), 7.70-7.68(d, 2H), 7.61-7.59(d, 2H), 7.55-7.47(m, 4H), 7.43-7.41(d, 1H), 7.34-7.31(m, 1H), 5.33-5.31(q, 1H), 3.98-3.96(d, 1H), 1.64-1.62(q, 3H)

实施例 T-283

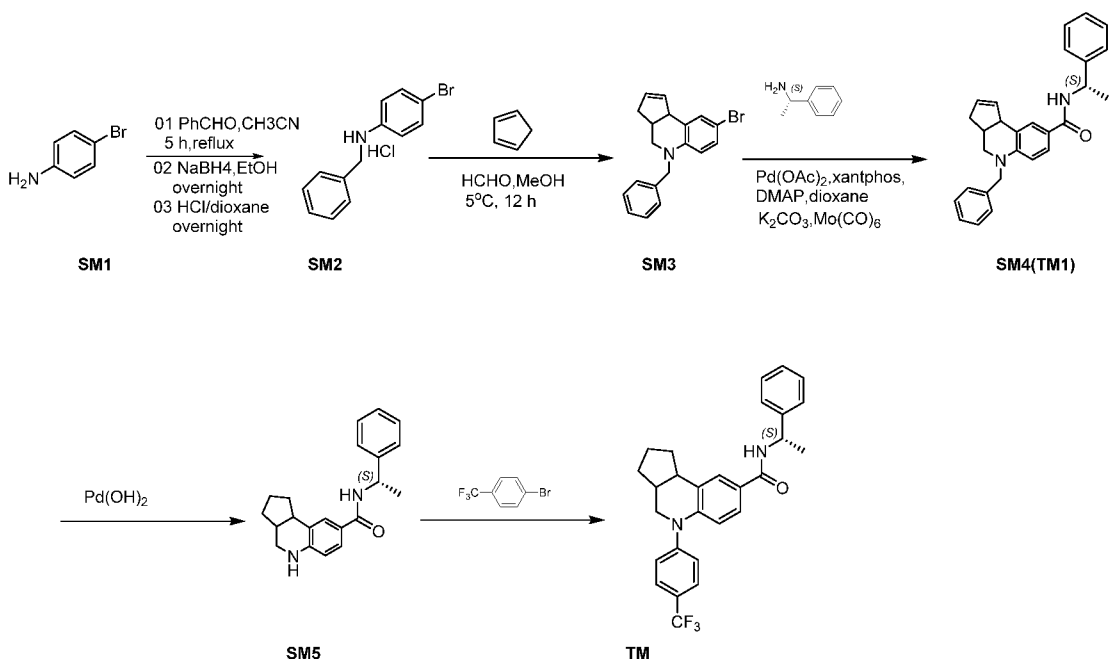
本发明合成的化合物:



T-283

35

合成路线如下:



实验过程如下：

SM2 的合成

5 将 SM1 (5.3 g, 0.05 mol, 1.0 eq)、苯甲醛(9.46 g, 0.055 mol, 1.1 eq)以及乙醇 (75 ml) 加入到反应瓶中，抽真空换氮气然后升温至 80 度反应 3.5h 后，冷却至室温，冰浴下分批加入 NaBH₄ (2.28g, 0.06 mol, 1.2 eq) 然后室温搅拌过夜。将反应体系倒入 1L 的三角瓶中，缓慢加入 1N HCl (200 ml)，使用 EA (150 ml*3) 进行萃取，饱和食盐水洗涤后干燥浓缩得到粗品。然后加入甲醇 20ml，HCl/dioxane 溶液 100 ml 室温搅拌过夜，水泵除去盐酸气后旋干溶剂得到 SM2(11.6g, 白色固体 SM2)

10 SM3 的合成

使用电加热套将购买的二聚环戊二烯在 180 度常压蒸馏，收集 40-42 度的馏分得到环戊二烯单体用于 SM3 的合成

15 0 度左右向 250ml 的三口瓶中，加入 SM2(5.5 g)，甲醇(55 ml)以及环戊二烯(3.3g) 以及甲醛水溶液 (2.86 g)，然后室温反应 72 h，TLC (PE:EA=10:1) 显示原料反应完毕，有白色固体析出。使用砂芯漏斗抽滤，滤饼使用真空干燥箱 25 度干燥得到目标产品 (约 2.6 g)

SM4 的合成：

20 2 批次。将 SM3(425 mg, 1.25 mmol, 1.0 eq)，无水磷酸钾 (1.59 g, 7.49 mmol, 5.0 eq)，醋酸钯 (20.19 mg, 0.09 mmol, 8%)、(S)-1-(pyridin-2-yl)ethan-1-amine (457.79 mg, 3.75 mmol, 3.0 eq)、DMAP (302.72 mg, 2.5 mmol, 2.0 eq)、Mo(CO)₆(108.16 mg, 0.409 mmol, 0.32 eq)、Xantphos(106.96 mg, 0.184 mmol, 14% eq)、二氧六环 (10 ml) 加入 30 ml 微波反应管中，然后 120 度反应 20min，TLC (PE:EA=1:1) 显示原料反应完毕。冷却到室温，将两个批次反应液合并处理。加入 EA (100 ml)、水 (50 ml) 分出 EA 层，水层使用 EA(50 ml*2)

25 萃取，合并有机层使用饱和氯化钠溶液洗涤，硫酸钠干燥后浓缩后使用过主机过柱得到 630 mg SM4 (黄色固体)

SM5 的合成

30 将 SM4 (200 mg) 加入乙醇 (10 ml) 中，然后加入氢氧化钯 (30 mg, w/w 15%)，加入 0.2 ml 2N HCl 抽真空换氮气 3 次，然后再抽真空换氢气三次 (氢气球)。升温至 80 度然后回流反应 19h，TLC 显示原料反应完毕 (PE:EA=1:1)。冷却到室温，加入 EA (30 ml)，加硅藻土抽滤，然后滤液加硅胶拌样使用过柱机过柱得到 SM5 (60 mg, 白

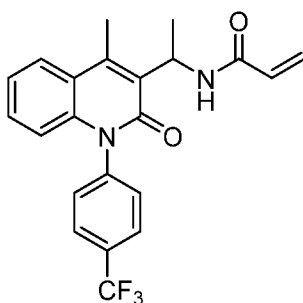
色固体)

T-283 的合成

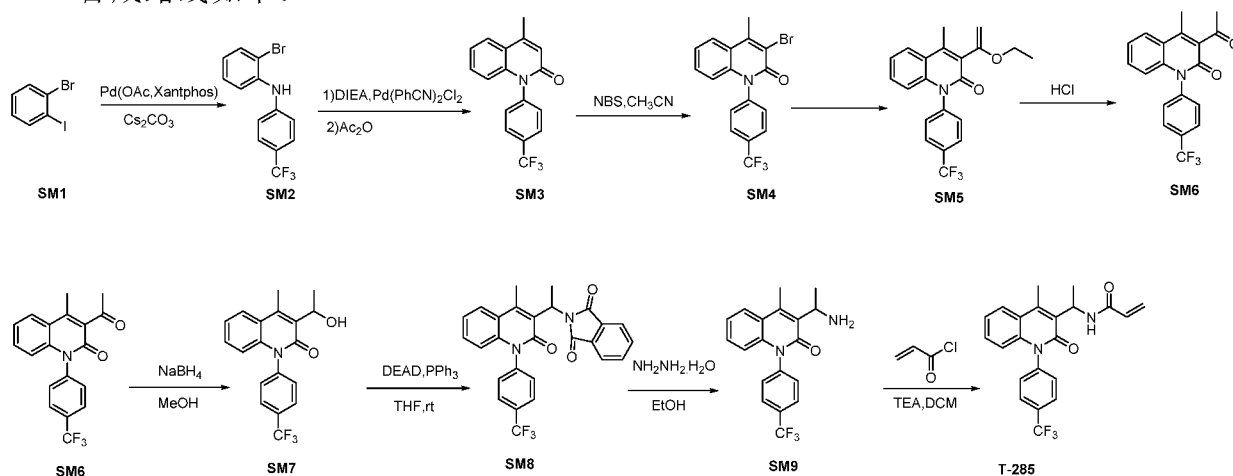
将 SM5 (60 mg, 0.186 mmol, 1.0 eq)、对三氟甲基溴苯 (50.4 mg, 0.224 mol, 1.2 eq)、碳酸铯 (121.64 mg, 0.373 mmol, 2.0 eq)、醋酸钯 (2.1 mg, 0.01 mmol, 5% eq) xantphos (10.8 mg, 0.018 mmol, 10% eq) 以及无水二氧六环 (1 ml) 加入到反应管中, 然后升温到 105 度反应 16h, TLC 显示原料反应完毕。将反应液冷却到室温, 加入 1ml 水, 使用 EA (6 ml*2) 进行萃取然后使用 PTLC 进行分离得到 SM6(28 mg, 白色固体)
¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50-8.49 (d, 1H), 8.39-8.35 (d, 1H), 7.71-7.51 (m, 2H), 7.49-7.44(m, 3H), 7.41-7.36(d, 1H), 7.257.23(d, 2H), 7.157.12(m, 2H), 6.926.86(m, 1H), 5.295 .25(m, 1H), 4.04-3.50(m, 1H), 3.20-3.07(d, 1H), 2.43-2.26(m, 2H), 1.96-1.87(m, 2H), 1.74-1.60(m, 2H), 1.49 (m, 3H) , 1.40-1.26(m, 2H)

实施例 T-285

本发明合成的化合物:



15 合成路线如下:



实验过程如下:

20 **SM2** 的合成:将化合物 **SM1** (1 g, 1.0 eq)、对三氟苯胺 (728 mg, 1.28 eq)、Cs₂CO₃ (1.71 g, 1.5 eq)、Pd(OAc)₂(39 mg, 0.05 eq)、Xantphos (506 mg, 0.25 eq) 溶于二氧六环 (20 mL) 中, N₂ 下保护 105℃ 下搅拌 14 h, 原料基本反应完成。后处理: 反应液加 EA 稀释, 加少量水, EA 萃取, 得有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 滤液浓缩至干得到粗品 **SM3**(1.02 g)。

SM3 的合成

25 将化合物 **SM2** (200 mg, 1.0 eq)、巴豆酸 (137 mg, 2.5 eq)、DIEA (813 mg, 10 eq) 加入 THF 中, 置换 N₂ 后加入 Pd(PhCN)₂Cl₂ (12 mg, 0.05 eq)、3 (甲苯基) 磷 (10 mg, 0.05 eq), 70 °C 过夜反应, 原料基本反应完成, 但生成大部分未关环产物, 因此补加乙酸酐 (0.2 mL) 促进反应关环, 1 小时后, 大部分已关环。LCMS 正确。后处理: 反应液加 EA 稀释, 加少量水, EA 萃取, 得有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 滤液浓缩至干得到粗品 **SM3**(126 mg)。

SM4 的合成

将化合物 **SM3** (6.0 g, 1.0 eq)、NBS (7.13 g, 2 eq) 加入乙腈 (60 mL) 中, 置换 N₂ 后 90 °C 过夜反应, 原料基本反应完成, LCMS 正确。后处理: 反应液加 EA 稀释, 加少量水, EA 萃取, 得有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱层析

5 PE→PE:EA=50:1→20:1→10:1), 得到 **SM4**(7.42 g)。

SM5 的合成

将化合物 **SM4**(4 g, 1.0 eq)、三丁基(1-乙氧基乙烯)锡(5.67 g, 1.5 eq)、Pd(PPh₃)Cl₂ (738mg, 0.1 eq) 加入 DMF (40 mL) 中, 置换 N₂ 后 120 °C 过夜反应, 原料基本反应完成, LCMS 正确。后处理: 反应液加 EA 稀释, 加少量水, EA 萃取, 得有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过柱机 (PE:EA=5:1), 得到 **SM5**(970 mg)。¹HNMR 正确。

10

SM6 的合成

将化合物 **SM5**(970 mg, 1.0 eq) 加入 MeOH (10 mL) 中, 加入盐酸二氧六环 (10 mL), 过夜室温反应后原料基本反应完成, LCMS 正确。后处理: 反应液直接旋干, 得到粗产品 **SM6**(728 mg)。

15

SM7 的合成

将化合物 **SM6** (728 mg, 1.0 eq) 加入 MeOH (5 mL) 中, 冰浴下加入硼氢化钠 (200 mg, 2.5 eq), 恢复室温反应, 后续反应不动, 补加硼氢化钠至 10 倍当量, 半个小时后原料基本反应完成, LCMS 正确。后处理: 反应液加 EA 稀释, 加少量水, EA 萃取, 得有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 得到粗产品 **SM7**(734 mg)。¹HNMR 正确。

20

SM8 的合成

将化合物 **SM7**(690 mg, 1.0 eq)、邻苯二甲酰亚胺(438 mg, 1.5 eq)、三苯基膦(1.563 g, 3 eq) 加入 THF (15 mL) 中, 冰浴下加入 DEAD (865 mg, 2.5 eq), 恢复室温反应, 过周末后原料基本反应完成, 有新点生产。后处理: 反应液直接旋干, 过柱机

25 (PE:EA=5:1) 得到产品 **SM8**(2.55 g)。

SM9 的合成

将化合物 **SM8** (2.5 g, 1.0 eq)、水合肼 (2.683 g, 10 eq) 加入 EtOH (25 mL) 中, 过夜回流反应。后处理: 反应液直接旋干, 柱层析得到粗产品 **SM9**(327 mg)。

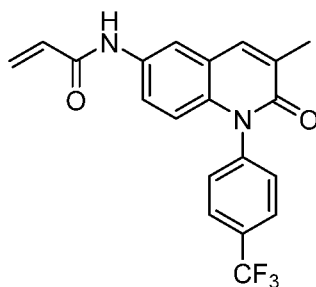
T-285 的合成

30 将化合物 **SM9** (166 mg, 1.0 eq)、TEA (145 mg, 3 eq) 加入 DCM (1 mL) 中, 冰浴下滴加丙烯酰氯 (50 mg, 1.15 eq), 恢复室温反应, 过夜反应原料基本反应完成, LCMS 正确。后处理: 反应液直接旋干, 柱层析 (PE→PE:EA=5:1→PE:EA=2:1→1:1) 得到产品 **T-285**(33 mg)。

35 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.89 (ddd, *J* = 7.7, 6.2, 2.1 Hz, 3H), 7.71 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 2H), 7.35 (ddd, *J* = 8.5, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.28 (m, 1H), 6.61 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 17.0, 1.6 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J* = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 5.83 (dq, *J* = 9.4, 7.0 Hz, 1H), 5.60 (dd, *J* = 10.2, 1.5 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

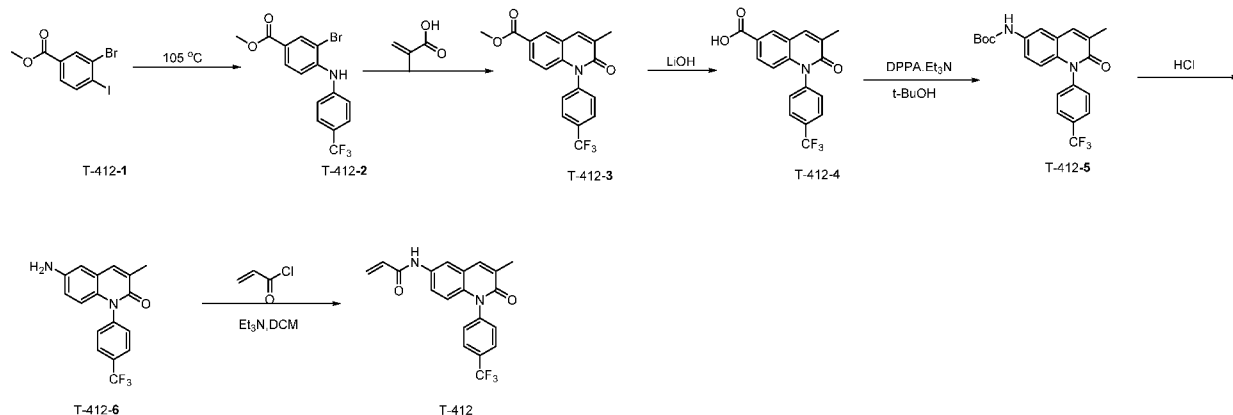
实施例 T-412

40 本发明合成的化合物:



T-412

合成路线如下：



实验过程如下：

5 T-412-2 的合成

将化合物 T-412-1 (20 g, 1.0 eq)、对三氟苯胺 (12.12 g, 1.28 eq)、Cs₂CO₃ (28.75 g, 1.5 eq)、Pd(OAc)₂ (660 mg, 0.05 eq)、Xantphos (850 mg, 0.25 eq) 溶于二氧六环 (400 mL) 中，N₂ 下保护 105 °C 下搅拌 14 h，原料基本反应完成。后处理：反应液加 EA 稀释，加少量水，EA 萃取，得有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，滤液浓缩至干，纯化 (PE→PE:EA=50:1) 得到粗品 T-412-2 (20.7 g)。注：T-412-2 纯度不够可以采取水解在酯化的策略，¹HNMR 正确。

T-412-3 的合成

将化合物 T-412-2 (10.6 g, 1.0 eq)、巴豆酸 (6.11 g, 2.5 eq)、DIEA (36.09 g, 10 eq) 加入 THF (53 mL) 中，置换 N₂ 后加入 Pd(PhCN)₂Cl₂ (545 mg, 0.05 eq)、3 (甲基) 磷 (432 mg, 0.05 eq)，70 °C 过夜反应，原料基本反应完成，但生成大部分未关环产物，因此补加乙酸酐 (8.9 mL) 活化促进反应关环，2 小时后，全部生成关环产物。LCMS 正确。后处理：加 EA 稀释，加少量水，EA 萃取，得有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，滤液浓缩至干，过柱子 (PE:EA=5:1) 得到粗品 T-412-3 (4.6 g)。

T-412-4 的合成

将化合物 T-412-3 (4.6 g, 1.0 eq)、LiOH (917.5 mg, 3.0 eq) 溶于 MeOH/THF/H₂O (76 ml / 38 mL / 19 mL) 中，N₂ 下保护 50 室温下搅拌 14 h，原料基本反应完成，LCMS 正确。后处理：反应液加 EA 稀释，加少量水，分层得水层 (此时产物为盐在水相中)，水相加 1N HCl 调 pH=3 左右，EA 萃取，得有机相 (此时产物在有机相中)，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，滤液浓缩至干得到粗品 T-412-4 (3.9 g)。LCMS 正确。

25 T-412-5 的合成

将化合物 T-412-4 (3.9 g, 1.0 eq)、DPPA (4.33 g, 1.4 eq)、Et₃N (2.04 g, 1.8 eq) 加入叔丁醇 (80 mL) 中，90 °C 过夜反应，原料基本反应完成，LCMS 正确。后处理：反应液加 EA 稀释，加少量水，EA 萃取，得有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过柱子 (PE:EA=5:1)，得到 T-412-5 (944 mg)。¹HNMR 正确。

T-412-6 的合成

将化合物 T-412-5 (944 mg, 1.0 eq) 加入 MeOH (15 mL) 中, 冰浴下加入 4M 盐酸二氧六环 (15 mL), 过夜反应, 原料基本反应完成。后处理: 直接旋干, 得到粗品 T-412-6(709 mg)。

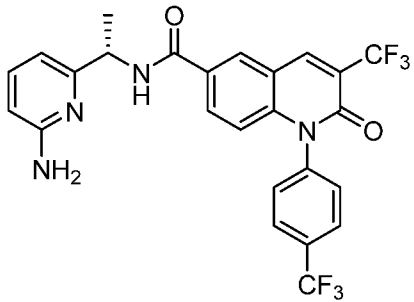
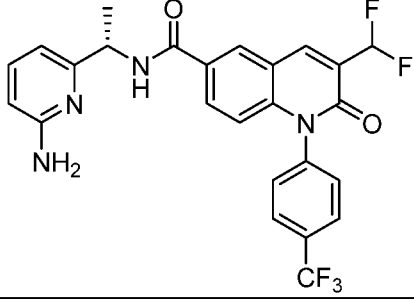
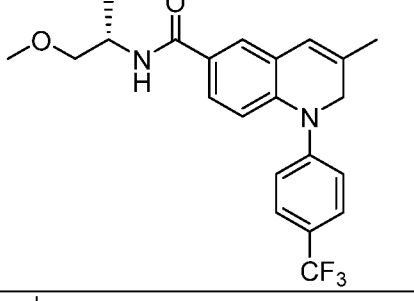
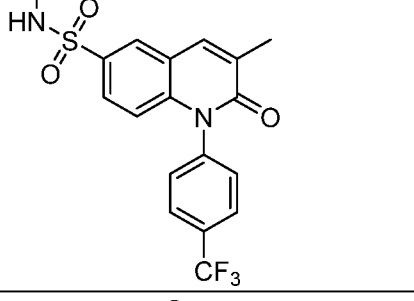
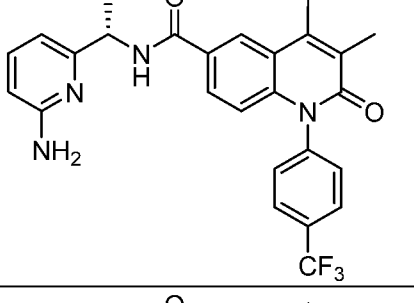
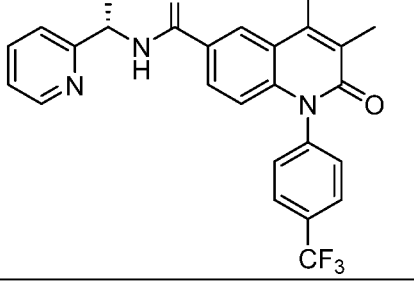
5 T-412 的合成

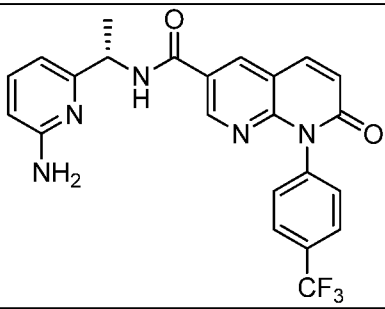
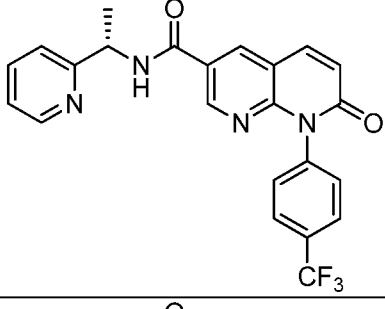
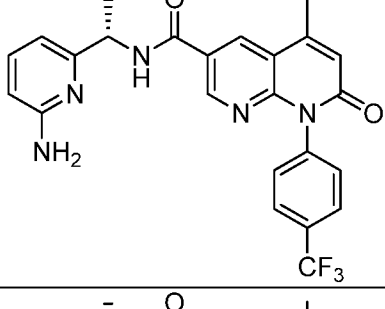
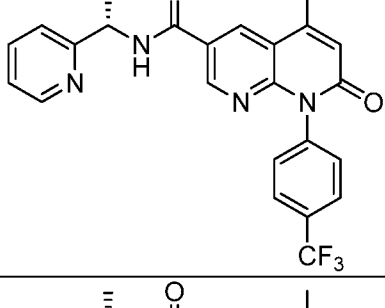
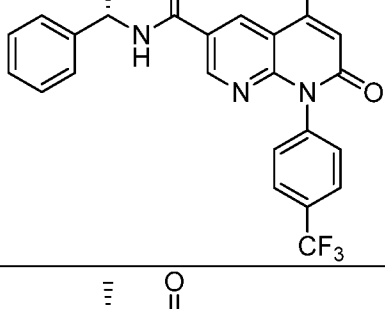
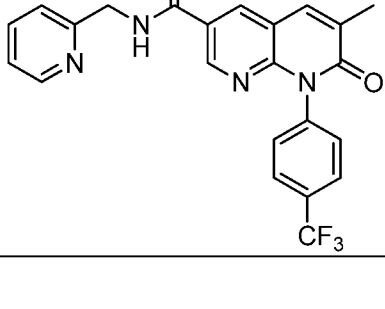
将化合物 T-412-6 (709 mg, 1.0 eq)、TEA (684 mg, 3 eq) 加入 DCM (15 mL) 中, 冰浴下滴加丙烯酰氯 (244 mg, 1.15 eq), 恢复室温反应, 过夜反应原料基本反应完成, LCMS 正确。后处理: 反应液直接旋干, 柱层析得到产品 T-425(536 mg)。继续纯化得到 363 mg, 纯度为 93.3%; 继续结晶 160 mg, 纯度为 97.6%, 余混合产物 220 mg。

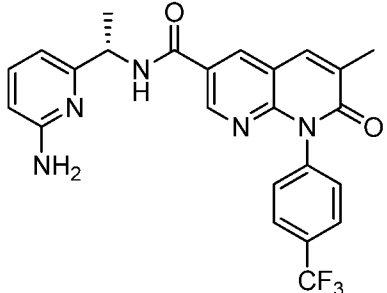
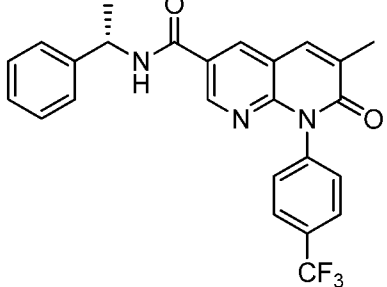
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.45 – 6.37 (m, 1H), 6.26 (dd, $J = 17.0, 2.1$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 10.0, 2.1$ Hz, 1H), 2.15 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H)。

参照实施例 T-243、T-412 的合成方法, 合成如下化合物:

实施例	化合物结构	化合物表征
T-413		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.04 – 7.99 (m, 2H), 7.94 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.98 (p, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。
T-414		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.06 – 7.99 (m, 3H), 7.86 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.52 (dd, $J = 16.6, 8.1$ Hz, 2H), 6.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.94 (p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.18 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.43 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。
T-415		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.56 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90 (dd, $J = 14.9, 6.6$ Hz, 3H), 7.74 (dq, $J = 15.4, 8.3, 7.8$ Hz, 3H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.38 – 5.30 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

T-416		LC-MS[M+1] : 521.1
T-417		LC-MS[M+1] : 503.1
T-420		LC-MS[M+1] : 405.2
T-421		LC-MS[M+1] : 397.1
T-431		LC-MS[M+1] : 481.2
T-436		LC-MS[M+1] : 466.1

T-455		LC-MS[M+1] : 454.2
T-456		LC-MS[M+1] : 439.1
T-457		LC-MS[M+1] : 468.1
T-458		LC-MS[M+1] : 453.1
T-459		LC-MS[M+1] : 452.1
T-460		LC-MS[M+1] : 453.1

T-461		LC-MS[M+1] : 468.1
T-462		LC-MS[M+1] : 452.1

生物活性测试实验过程如下：

试验例 1 细胞抗增殖实验

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

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

10 实验准备：

1、细胞铺板

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

B) 去除 10cm 培养皿中的培养基;

15 C) 用 10 ml 1xPBS 润洗细胞一遍;

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

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

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

20 2、化合物处理

化合物稀释

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

25 333.33 nM, 111.11 nM, 37.03 nM, 12.35 nM, 4.15 nM, 1.37 nM, 0.46 nM, 0.15 nM

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

C) 将细胞转移至培养箱孵育 3 天。

3、CCK8 (WST-8) 细胞分析检测

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

B) 把细胞培养板放回培养箱继续孵育 3 小时;

C) 在 TECAN 酶联免疫检测仪上选择 450nm 波长测定吸光度值。

4、数据分析

使用如下公式计算细胞活力 (% Cell Viability) :

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

5 A (加药): 具有细胞、CCK8 溶液和药物溶液的孔的吸光度

A (空白): 具有培养基和 CCK8 溶液而没有细胞的孔的吸光度

A (0 加药): 具有细胞、CCK8 溶液而没有药物溶液的孔的吸光度

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

10 实验例 2、Nano Luciferase 方法检测 YAP-TEAD 抑制剂活性

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

试剂

试剂	Catalog number	浓度	
Nano-luciferase检测试剂	MES pH 6.0	69892-25G	100 mM
	CDTA	CAS:125572-95-4	1 mM
	Tergitol	NP10-100ML	0.5% (v/v)
	Mazu DF 204	A8311-50ML	0.05% (v/v)
	KCl	CAS:7447-40-7	150 mM
	DTT	Roche 10197777001	1 mM
	thiourea	T8656-50G	35 mM
	Furimazine	1374040-24-0	20μM 使用前加入

(2) 293T 细胞瞬时转染

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

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

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

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

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

(3) 96 孔板铺板

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

使用 Vi-cell 测定细胞浓度, 稀释成每毫升 20000 个细胞的悬液。

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

(4) 加入化合物

将接种好的细胞培养板放入培养箱中培养，约 24 小时后加入浓度梯度的化合物。

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

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

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

(5) 加入 Nano-luciferase 检测试剂，读数

96 孔板在 5%的 CO₂ 培养箱中，37 $^{\circ}$ C 恒温培养 48 小时后，取出于室温平衡 10 分钟。

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

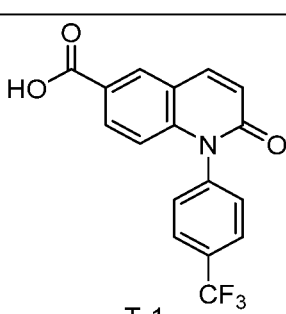
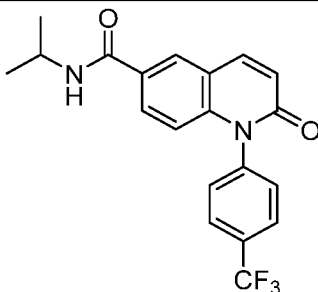
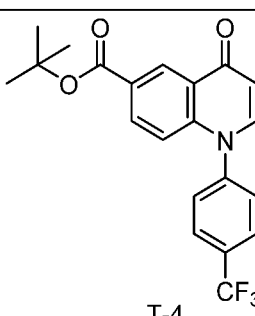
(6) 结果计算

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

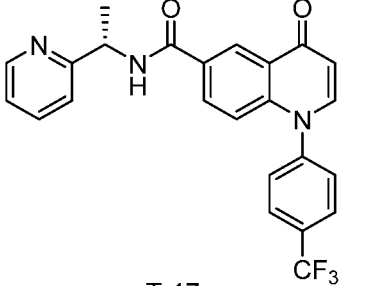
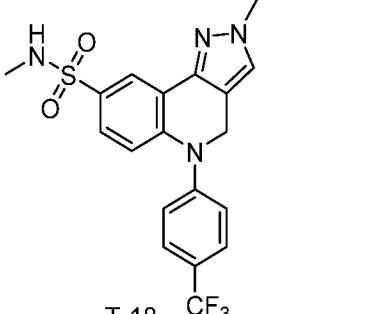
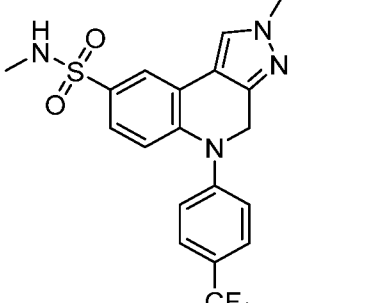
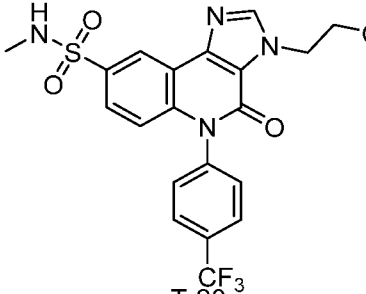
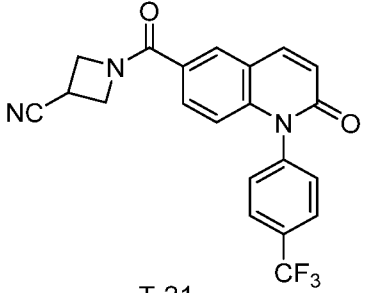
如表 1 所示，其中 A \leq 1 μ M; 1 μ M<B<5 μ M; C \geq 5 μ M

20

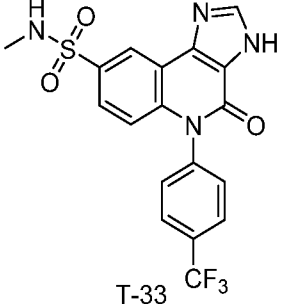
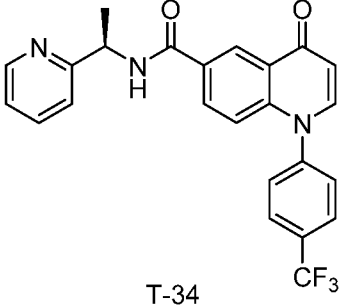
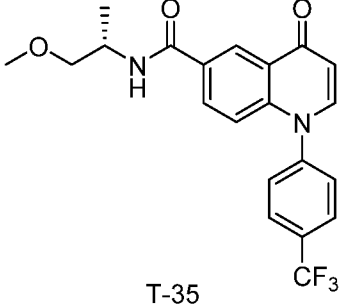
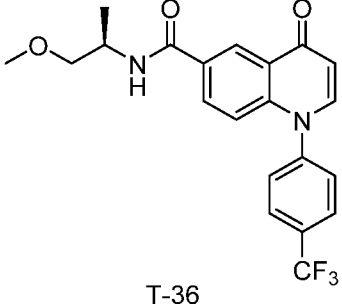
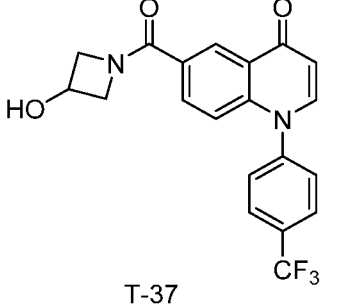
表 1

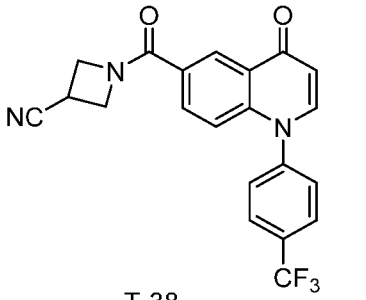
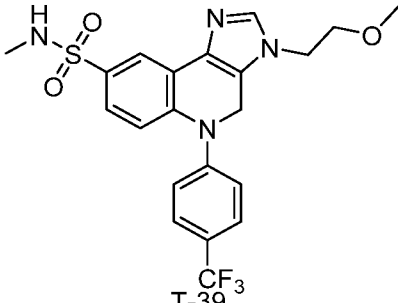
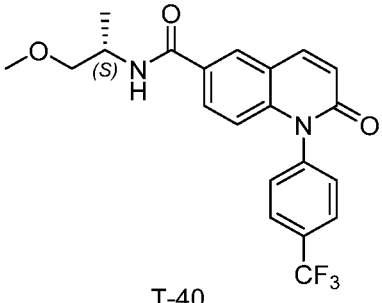
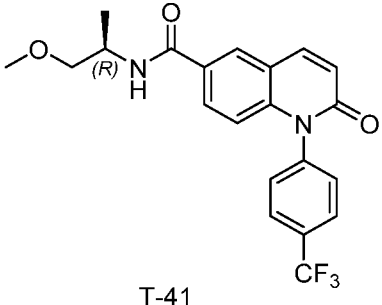
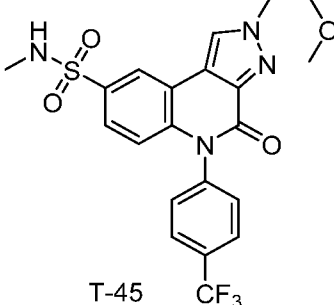
实施例	结构	NCI-H226 活性 (IC ₅₀)	Nano Luciferas 检测 (IC ₅₀)
T-1		B	B
T-3		A	A
T-4			B

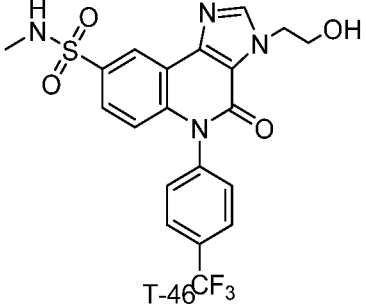
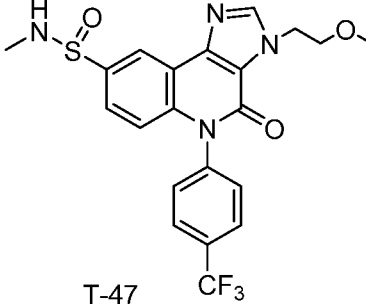
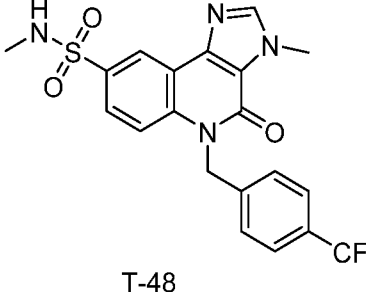
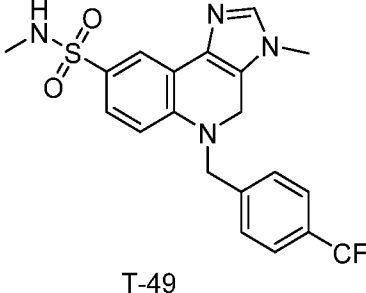
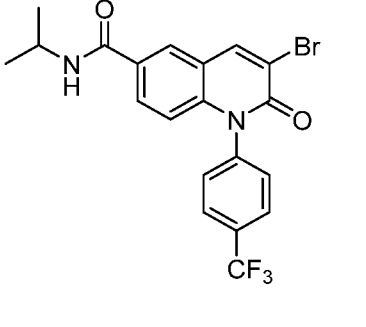
T-5	 T-5	B	A
T-6	 T-6	A	A
T-7	 T-7	A	A
T-15	 T-15	A	A
T-16	 T-16	A	A

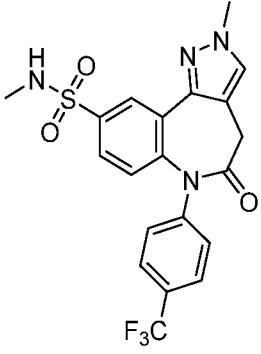
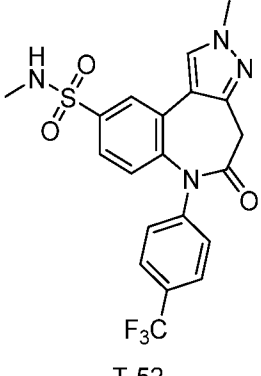
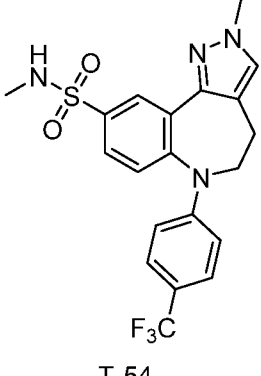
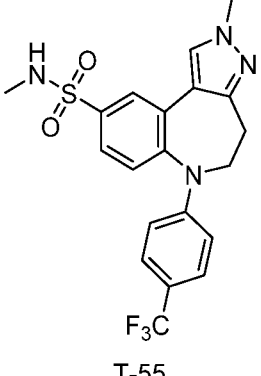
T-17	 <p>T-17</p>	B	A
T-18	 <p>T-18</p>	A	A
T-19	 <p>T-19</p>	A	A
T-20	 <p>T-20</p>	A	A
T-21	 <p>T-21</p>	B	B

T-22	<p>T-22</p>	B	B
T-23	<p>T-23</p>	B	A
T-24	<p>T-24</p>	B	B
T-31	<p>T-31</p>	A	A
T-32	<p>T-32</p>	A	A

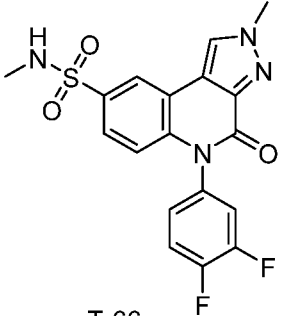
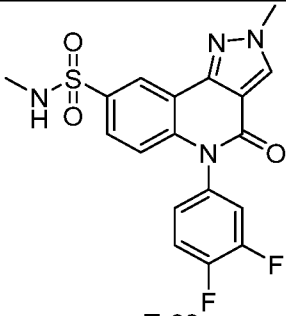
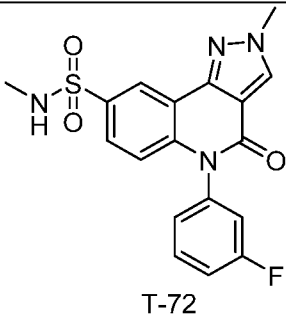
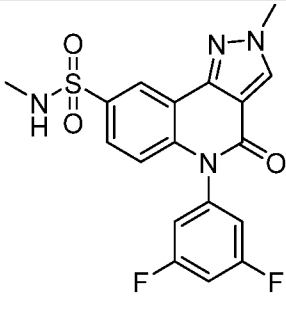
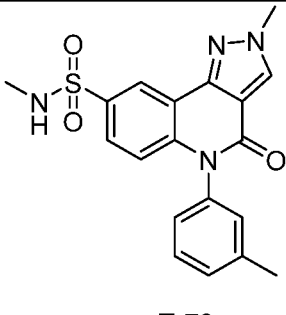
T-33	 <p>T-33</p>	A	A
T-34	 <p>T-34</p>	B	A
T-35	 <p>T-35</p>	B	A
T-36	 <p>T-36</p>		B
T-37	 <p>T-37</p>		B

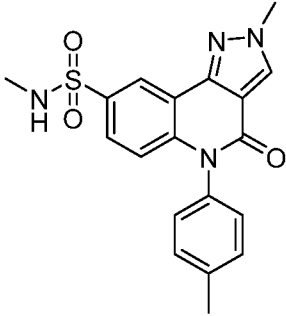
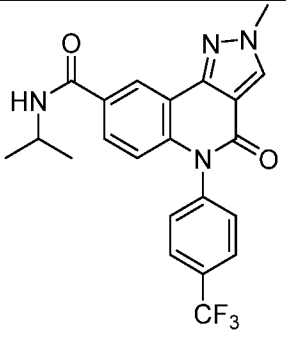
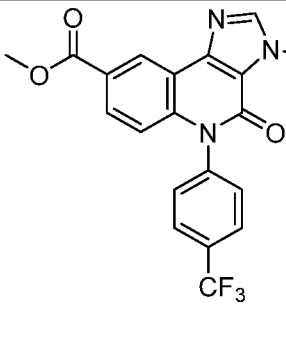
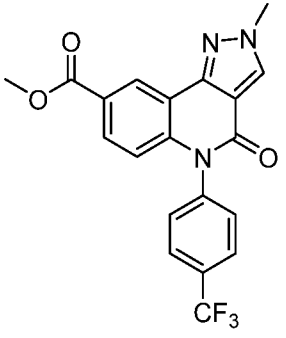
T-38	 <p>T-38</p>	B	B
T-39	 <p>T-39</p>	A	A
T-40	 <p>T-40</p>	B	B
T-41	 <p>T-41</p>		B
T-45	 <p>T-45</p>	A	A

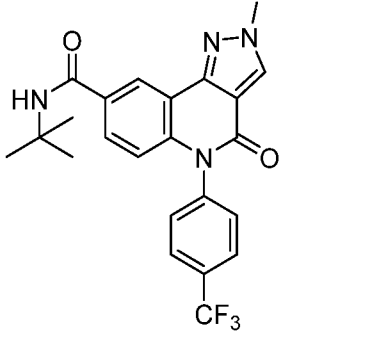
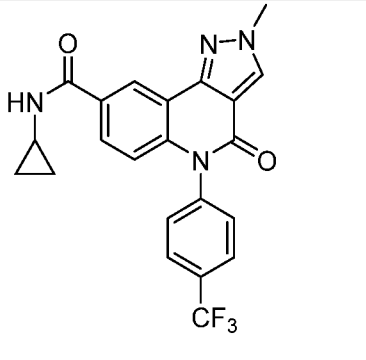
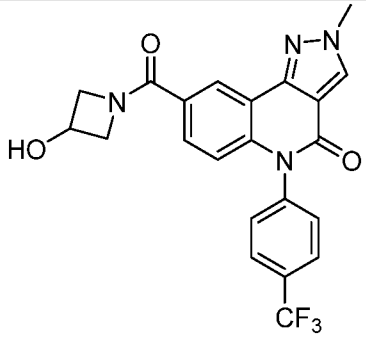
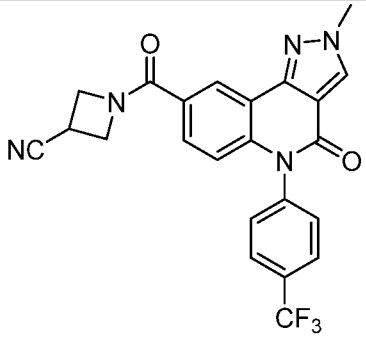
T-46	 <p>T-46</p>	A	A
T-47	 <p>T-47</p>	A	A
T-48	 <p>T-48</p>	A	A
T-49	 <p>T-49</p>	A	A
T-50	 <p>T-50</p>	B	B

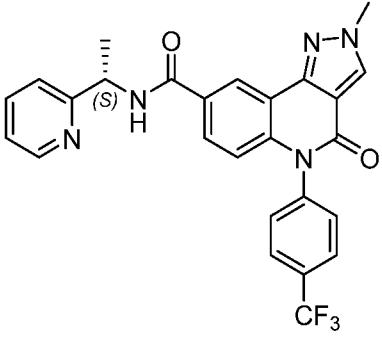
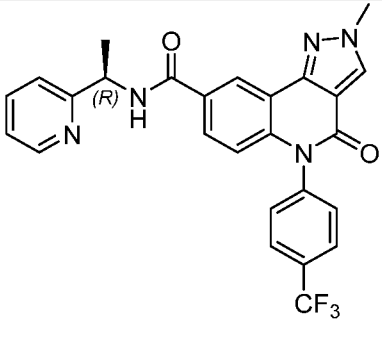
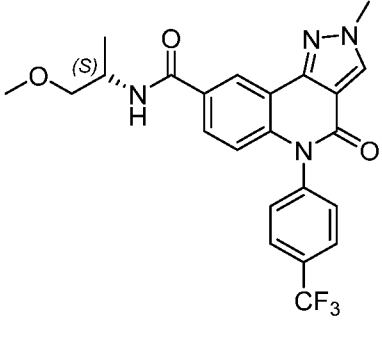
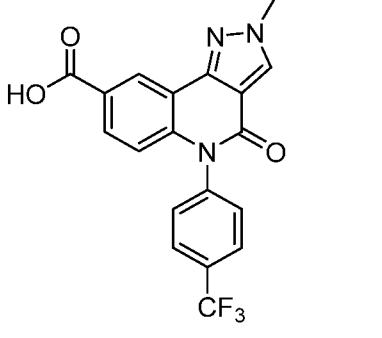
T-51	 <p>T-51</p>	A	A
T-52	 <p>T-52</p>	A	A
T-54	 <p>T-54</p>	A	A
T-55	 <p>T-55</p>	A	A

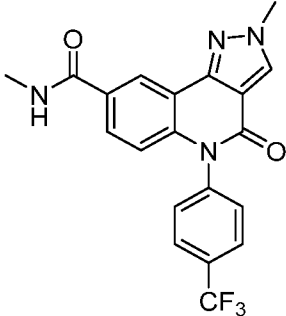
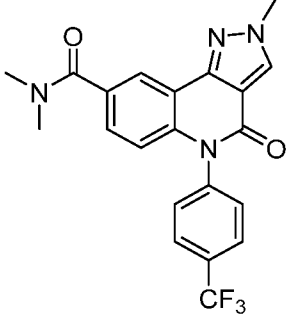
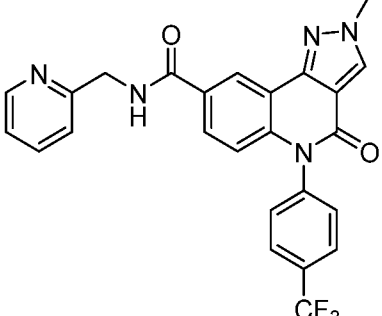
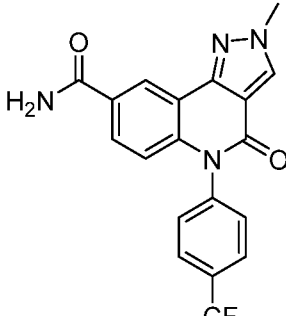
T-57	<p>T-57</p>	A	A
T-58	<p>T-58</p>	A	A
T-60	<p>T-60</p>	A	A
T-61	<p>T-61</p>	A	A
T-65	<p>T-65</p>	A	A

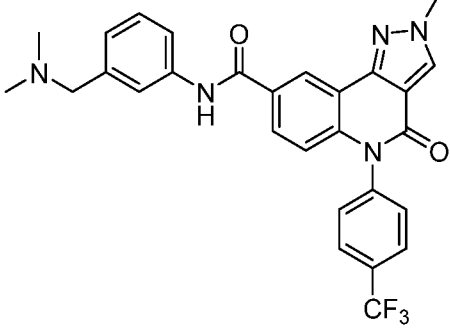
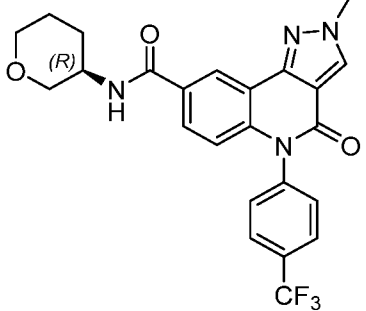
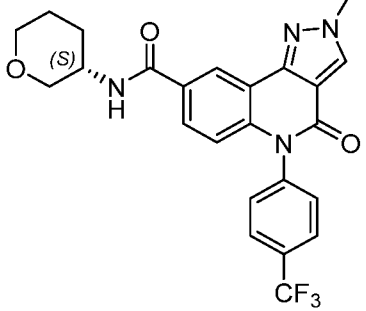
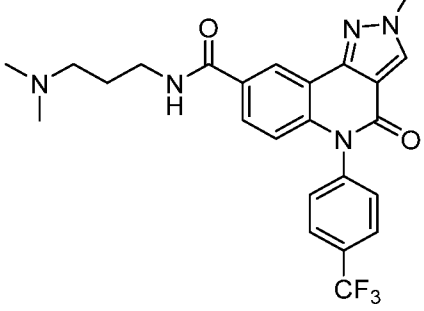
T-66	 <p>T-66</p>	A	A
T-68	 <p>T-68</p>	A	A
T-72	 <p>T-72</p>	A	A
T-75	 <p>T-75</p>	A	A
T-79	 <p>T-79</p>	B	A

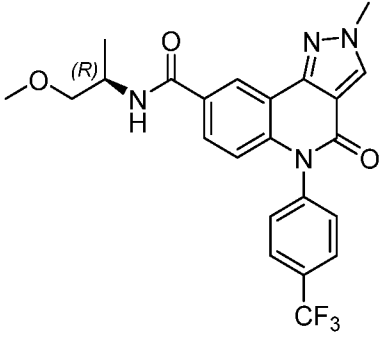
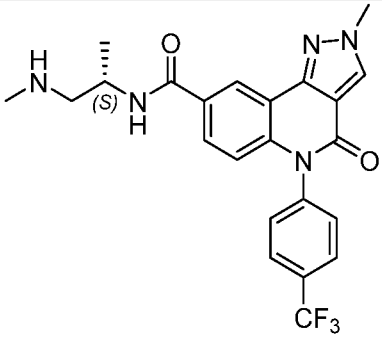
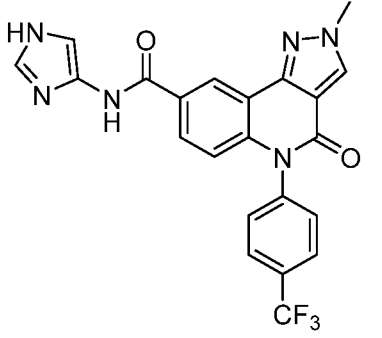
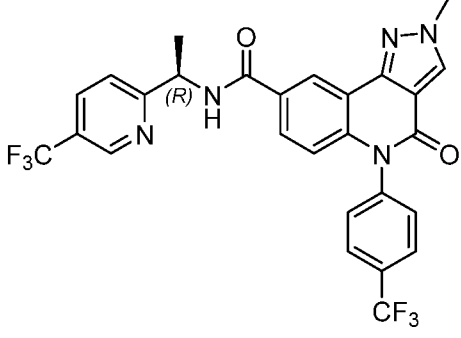
T-82	 <p style="text-align: center;">T-82</p>	A	A
T-86	 <p style="text-align: center;">T-86</p>	A	A
T-99	 <p style="text-align: center;">T-99</p>	B	B
T-100	 <p style="text-align: center;">T-100</p>	B	B

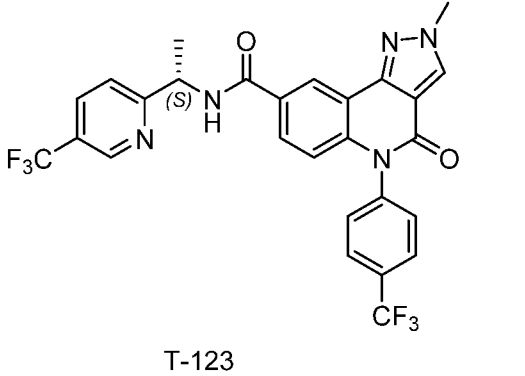
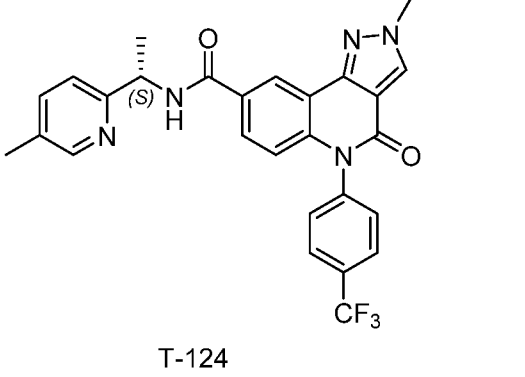
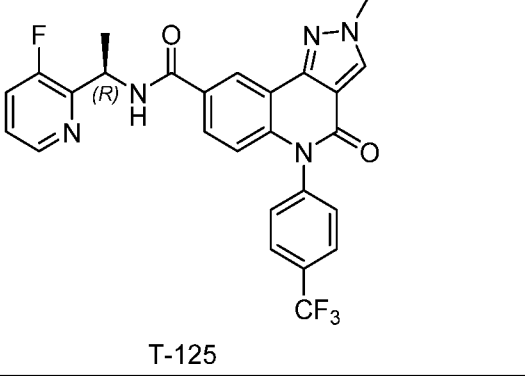
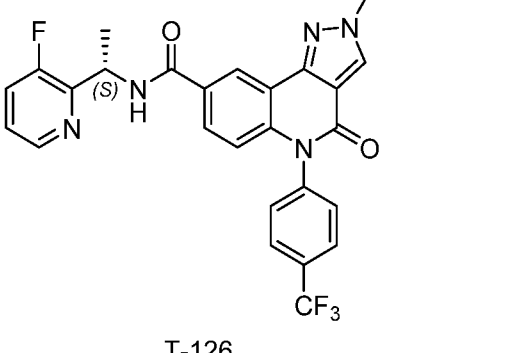
T-101	 <p>T-101</p>	A	A
T-102	 <p>T-102</p>	A	A
T-103	 <p>T-103</p>	B	
T-104	 <p>T-104</p>	B	

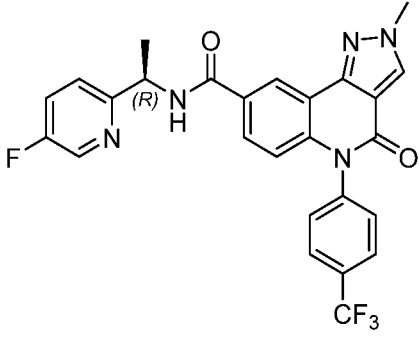
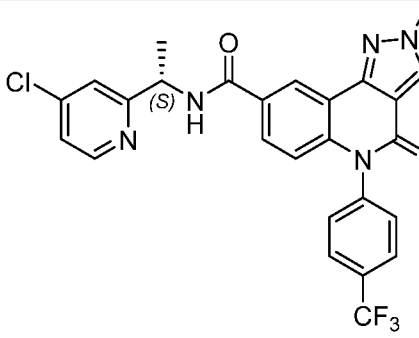
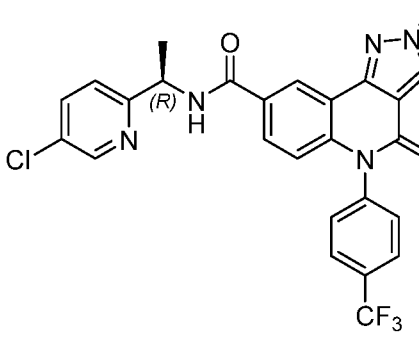
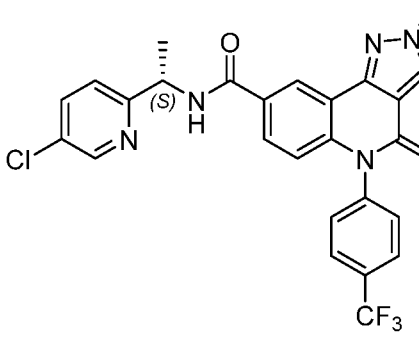
T-105	 <p>T-105</p>	A	A
T-106	 <p>T-106</p>	B	
T-107	 <p>T-107</p>	A	A
T-110	 <p>T-110</p>	B	B

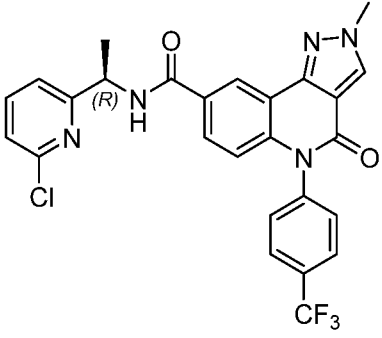
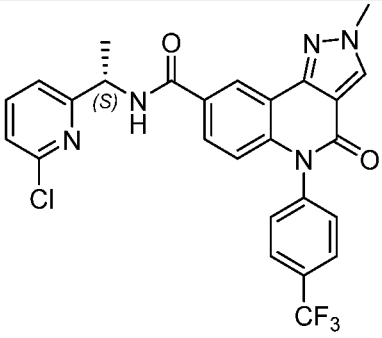
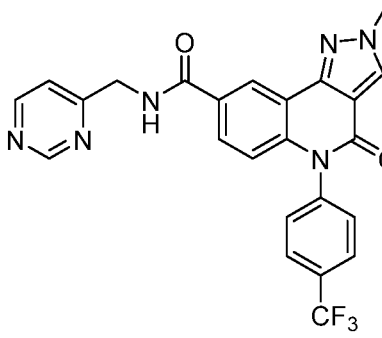
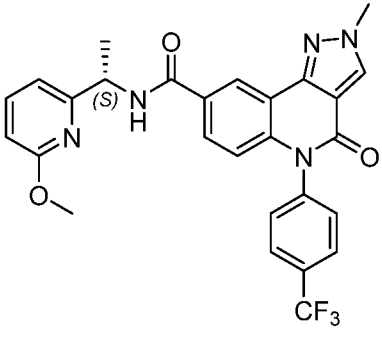
T-111	 <p>T-111</p>	A	A
T-112	 <p>T-112</p>	B	
T-113	 <p>T-113</p>	A	A
T-114	 <p>T-114</p>	A	B

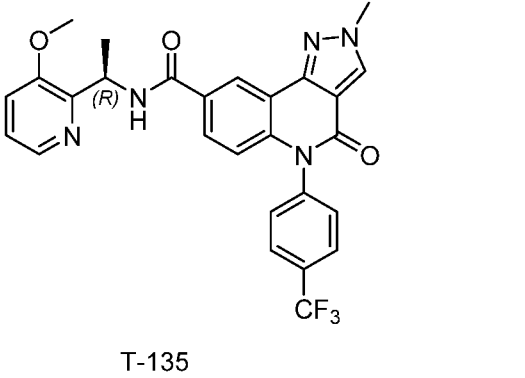
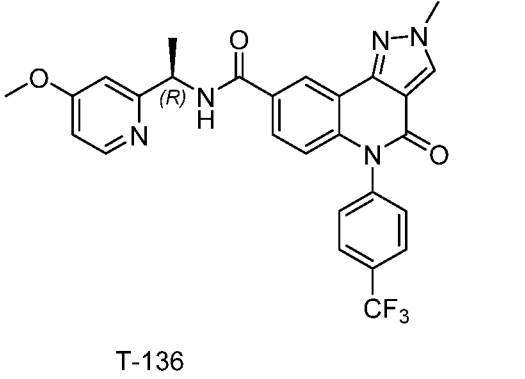
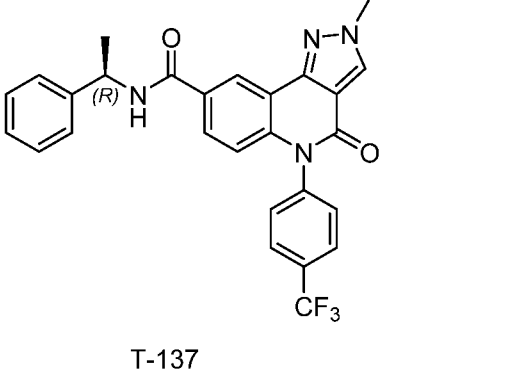
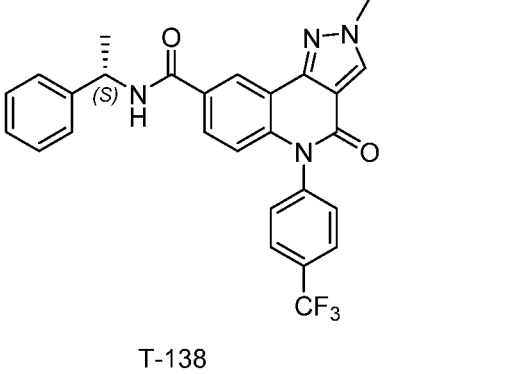
T-115	 <p>T-115</p>	B	B
T-116	 <p>T-116</p>		
T-117	 <p>T-117</p>		
T-118	 <p>T-118</p>	B	B

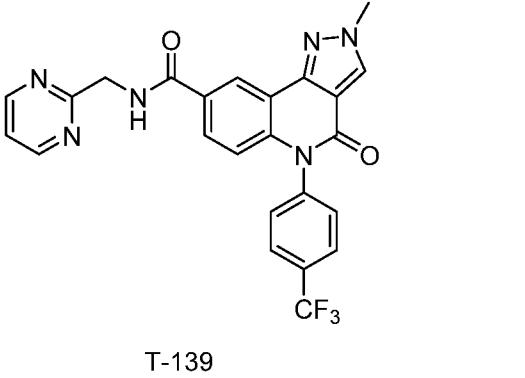
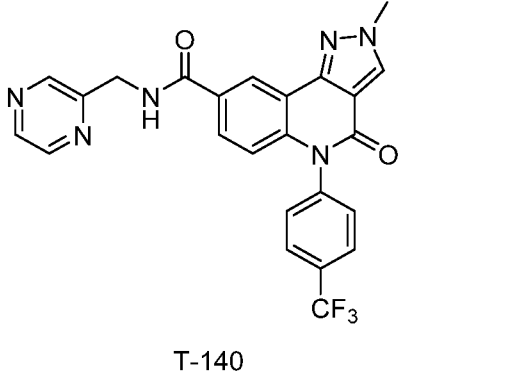
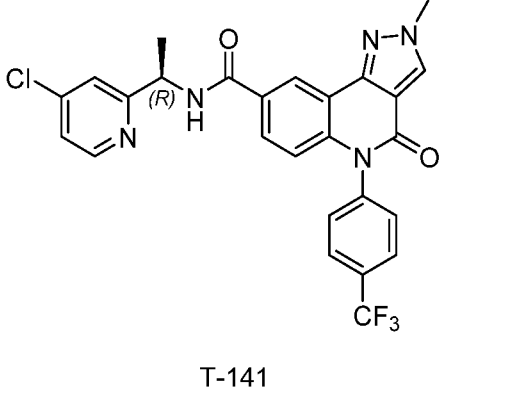
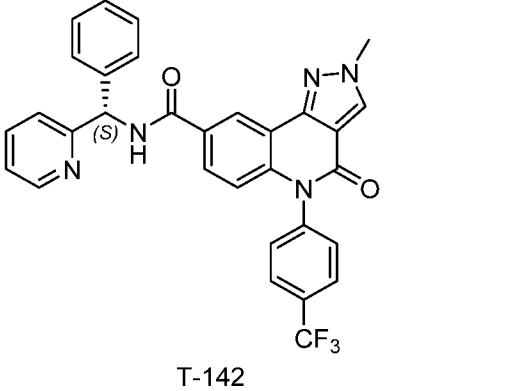
T-119	 <p style="text-align: center;">T-119</p>	B	
T-120	 <p style="text-align: center;">T-120</p>	B	B
T-121	 <p style="text-align: center;">T-121</p>	B	B
T-122	 <p style="text-align: center;">T-122</p>		

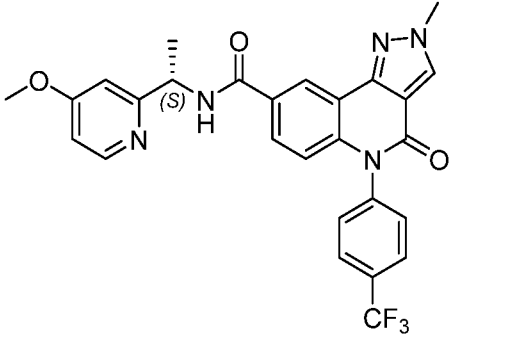
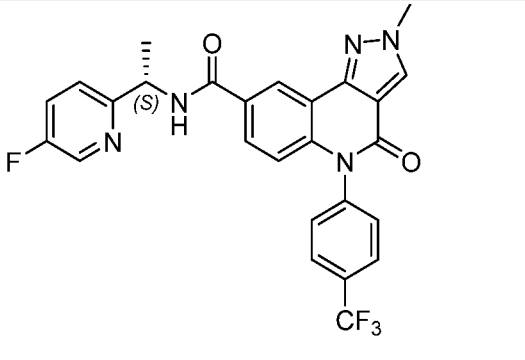
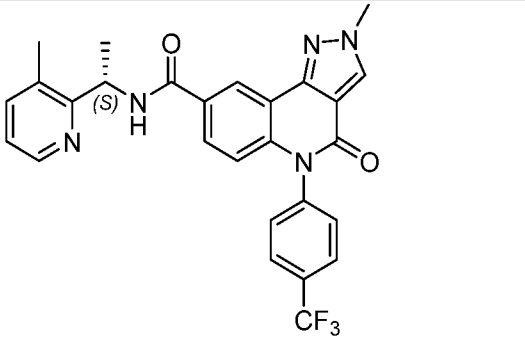
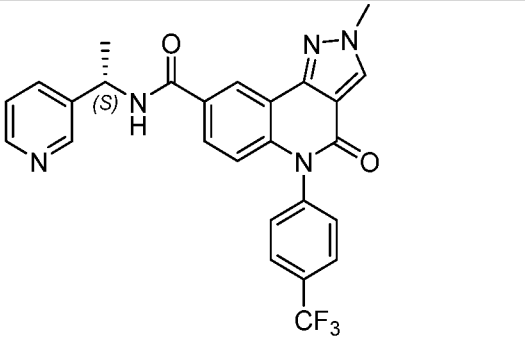
T-123	 <p>T-123</p>	B	B
T-124	 <p>T-124</p>	B	B
T-125	 <p>T-125</p>	B	B
T-126	 <p>T-126</p>	A	A

T-127	 <p>T-127</p>	B	B
T-128	 <p>T-128</p>	A	A
T-129	 <p>T-129</p>		
T-130	 <p>T-130</p>	B	B

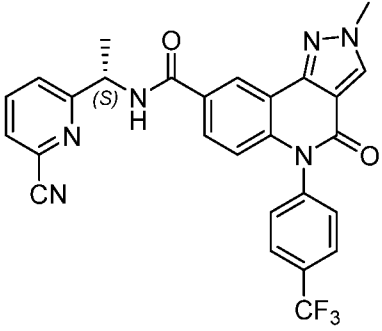
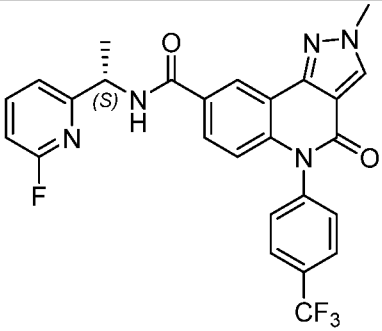
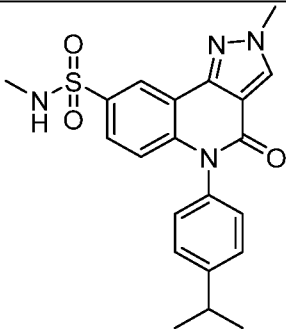
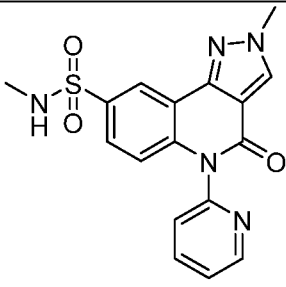
T-131	 <p>T-131</p>		
T-132	 <p>T-132</p>	B	B
T-133	 <p>T-133</p>	B	B
T-134	 <p>T-134</p>	A	A

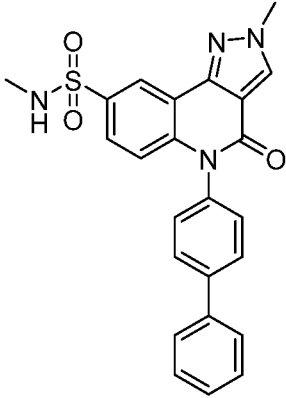
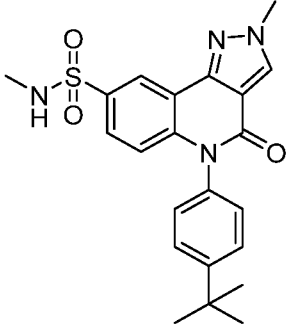
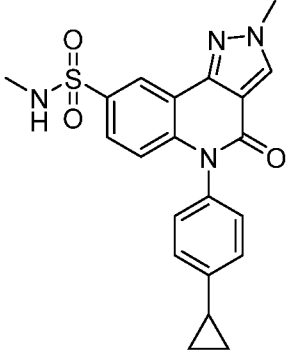
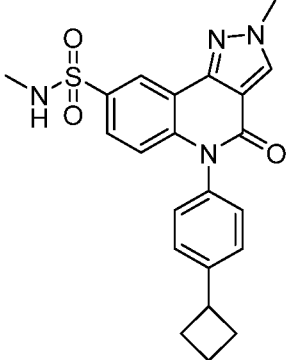
T-135	 <p>T-135</p>	B	B
T-136	 <p>T-136</p>	B	B
T-137	 <p>T-137</p>		
T-138	 <p>T-138</p>	A	A

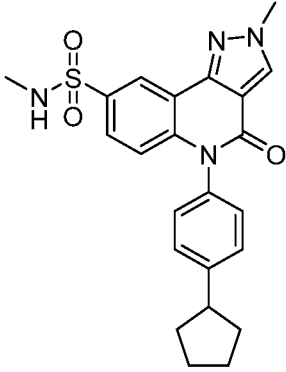
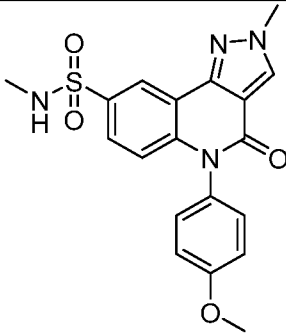
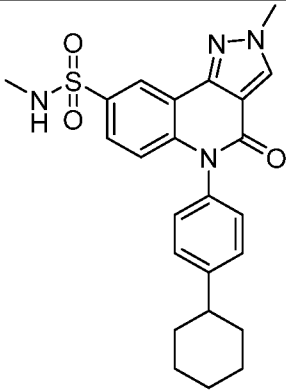
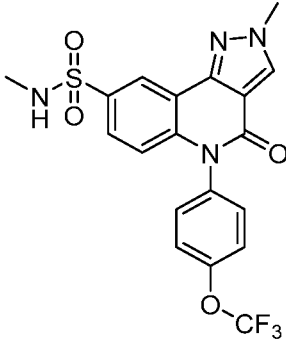
T-139	 <p>T-139</p>	B	B
T-140	 <p>T-140</p>	B	B
T-141	 <p>T-141</p>		
T-142	 <p>T-142</p>	B	B

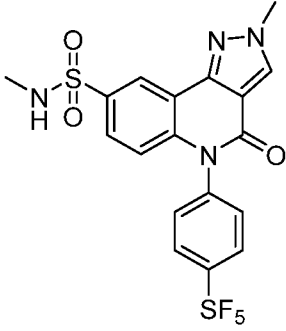
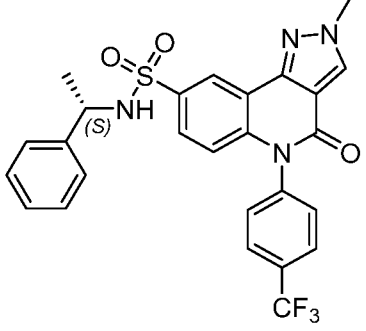
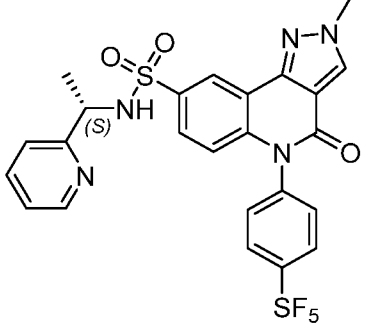
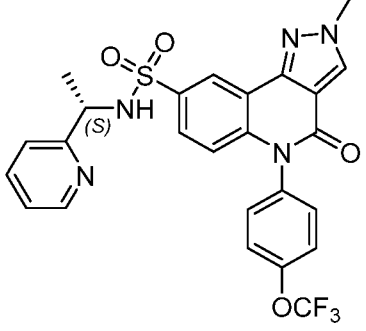
T-143	 <p style="text-align: center;">T-143</p>	B	B
T-144	 <p style="text-align: center;">T-144</p>	B	B
T-145	 <p style="text-align: center;">T-145</p>	A	A
T-146	 <p style="text-align: center;">T-146</p>	B	B

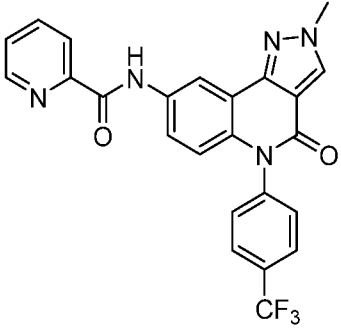
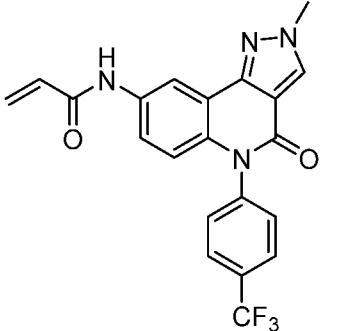
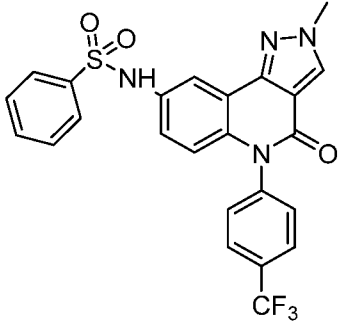
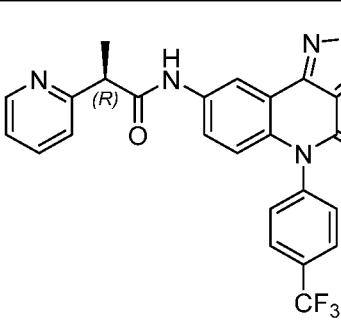
T-147	<p style="text-align: center;">T-147</p>	B	B
T-148	<p style="text-align: center;">T-148</p>	A	A
T-149	<p style="text-align: center;">T-149</p>	A	A
T-150	<p style="text-align: center;">T-150</p>	A	A
T-151	<p style="text-align: center;">T-151</p>	A	A

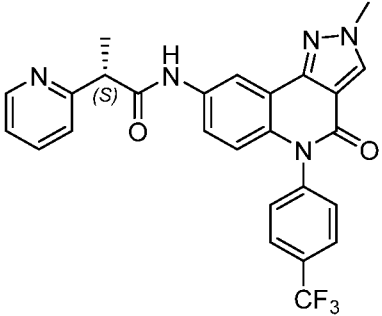
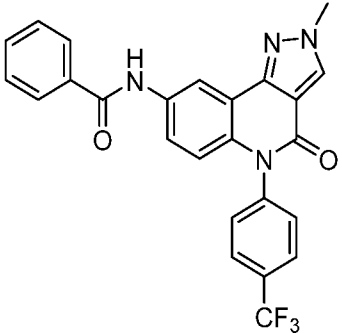
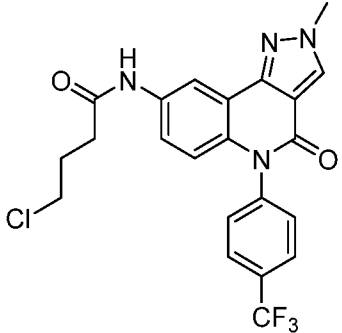
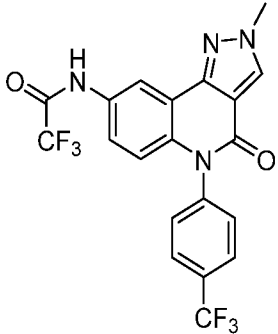
T-152	 <p>T-152</p>	A	A
T-153	 <p>T-153</p>	A	A
T-154	 <p>T-154</p>	A	A
T-155	 <p>T-155</p>	B	B

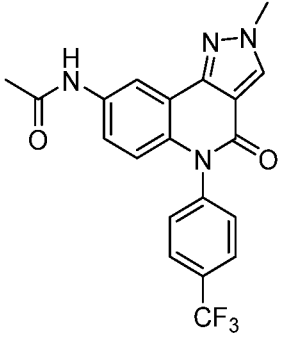
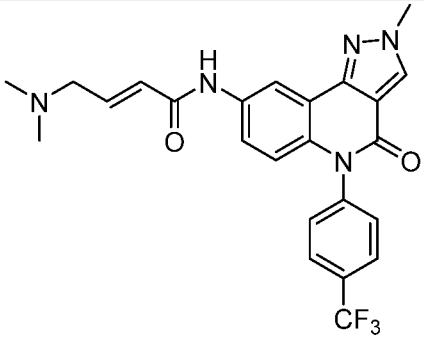
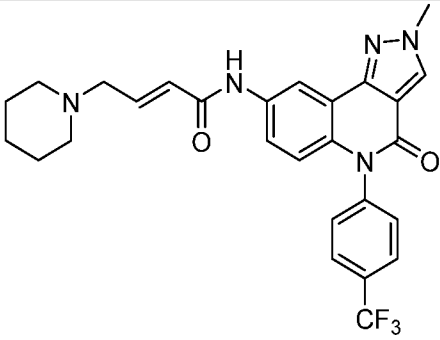
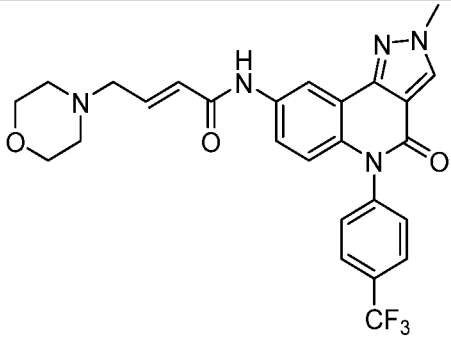
T-156	 <p>T-156</p>	B	B
T-157	 <p>T-157</p>	A	A
T-158	 <p>T-158</p>	A	A
T-159	 <p>T-159</p>	A	A

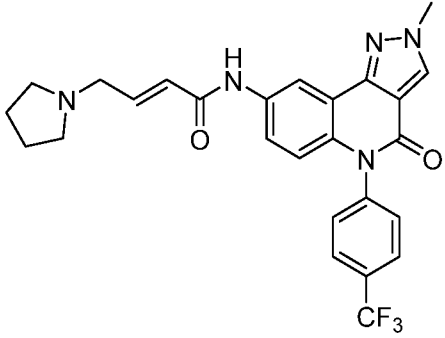
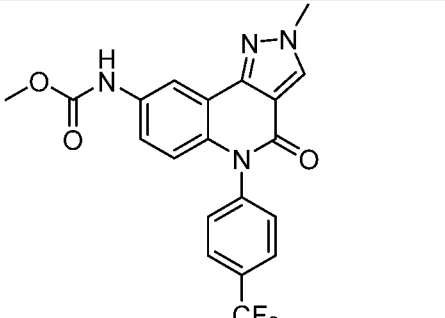
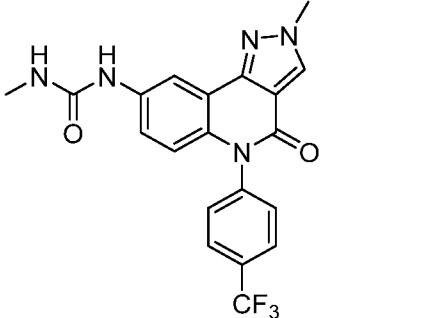
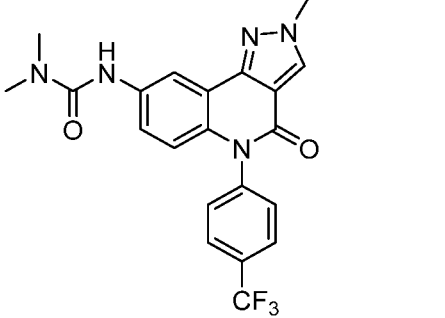
T-160	 <p>T-160</p>	A	A
T-161	 <p>T-161</p>	B	B
T-162	 <p>T-162</p>	B	B
T-163	 <p>T-163</p>	A	A

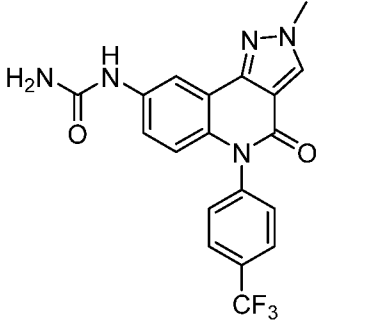
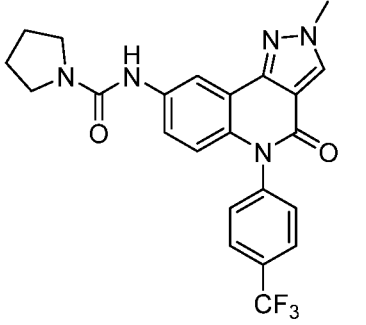
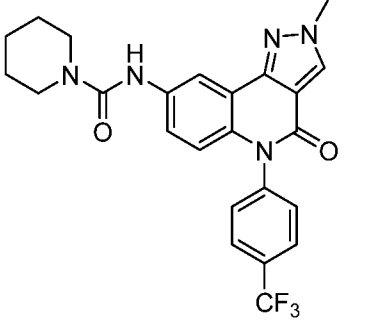
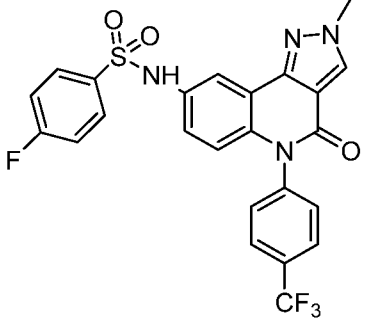
T-164	 <p>T-164</p>	A	A
T-165	 <p>T-165</p>	B	B
T-166	 <p>T-166</p>	B	B
T-167	 <p>T-167</p>	B	B

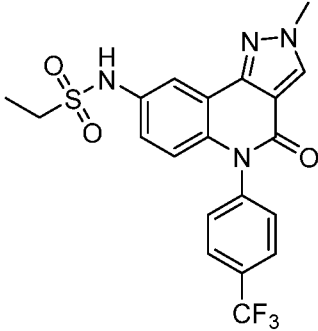
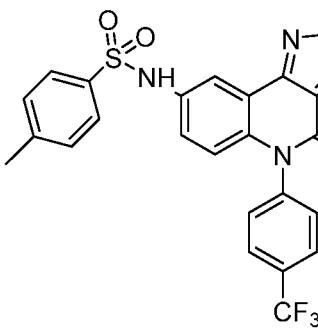
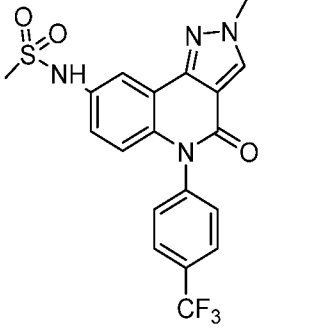
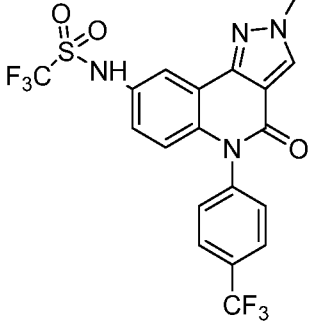
T-170	 <p style="text-align: center;">T-170</p>	A	A
T-172	 <p style="text-align: center;">T-172</p>	A	A
T-186	 <p style="text-align: center;">T-186</p>	A	A
T-168	 <p style="text-align: center;">T-168</p>	B	B

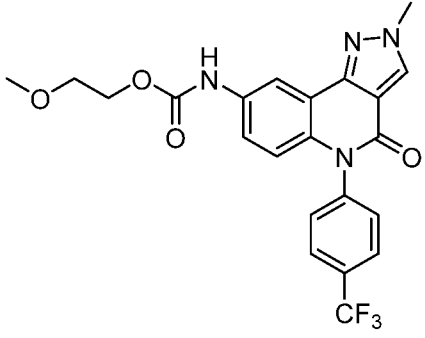
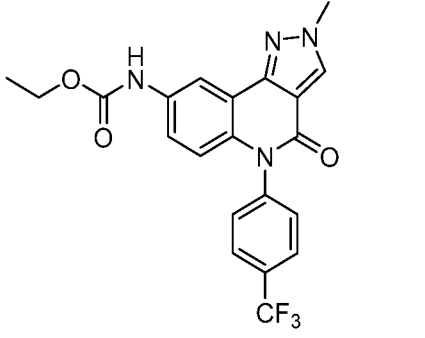
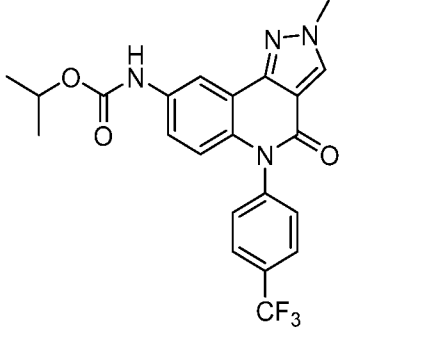
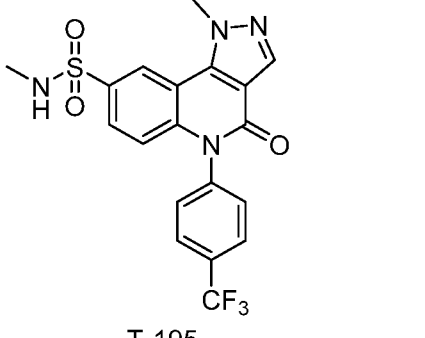
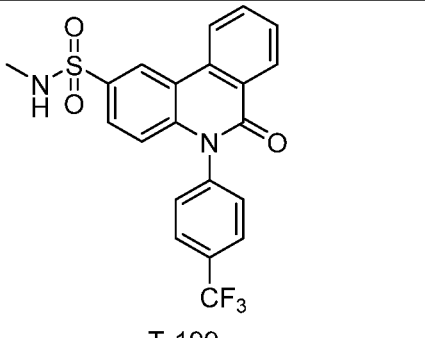
T-169	 <p>T-169</p>	B	B
T-171	 <p>T-171</p>	A	A
T-173	 <p>T-173</p>	B	B
T-174	 <p>T-174</p>	A	A

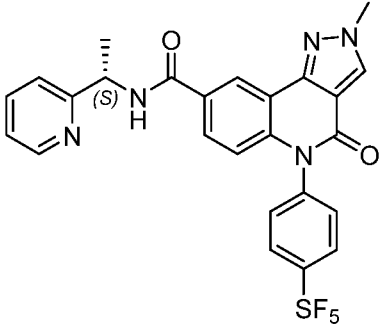
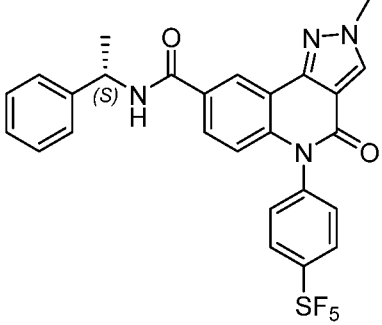
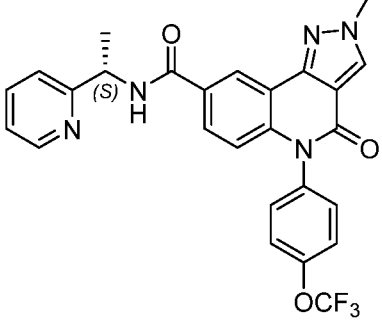
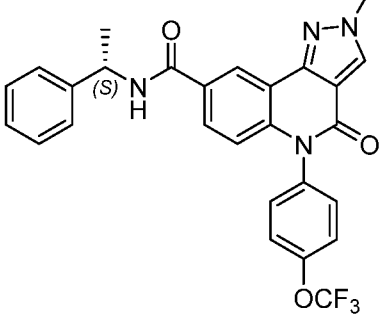
T-175	 <p>T-175</p>	A	A
T-176	 <p>T-176</p>	A	A
T-177	 <p>T-177</p>	A	A
T-178	 <p>T-178</p>	A	A

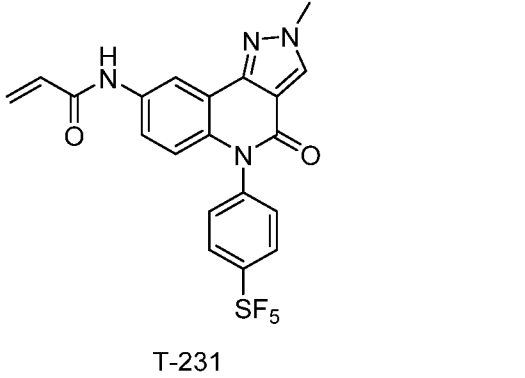
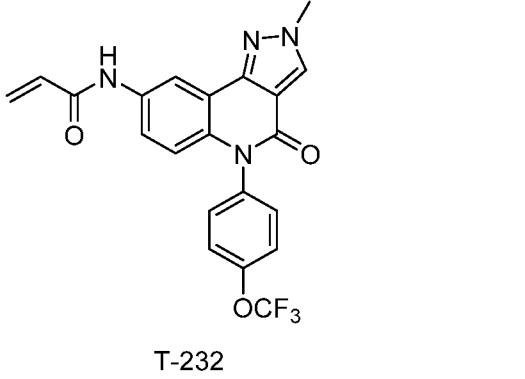
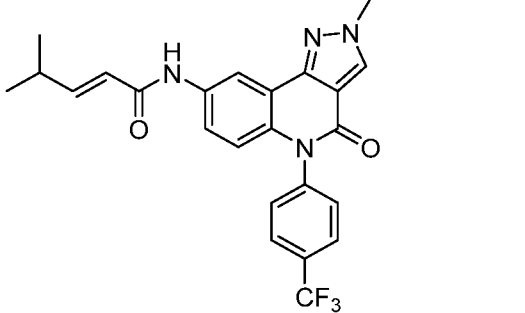
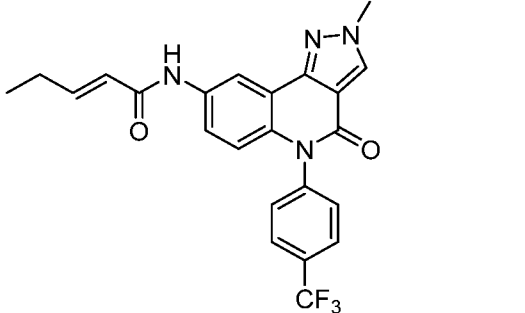
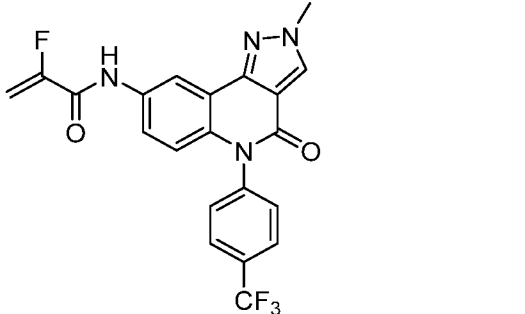
T-179	 <p>T-179</p>	A	A
T-180	 <p>T-180</p>	A	A
T-181	 <p>T-181</p>	A	A
T-182	 <p>T-182</p>	A	A

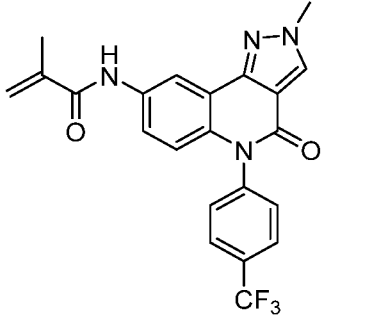
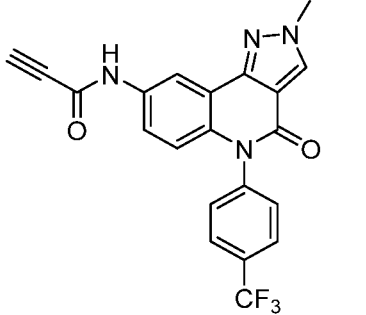
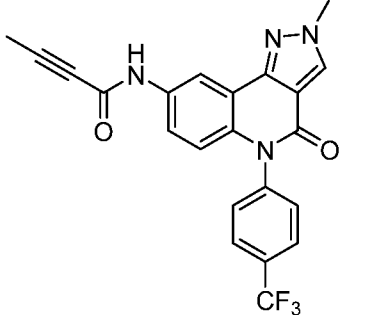
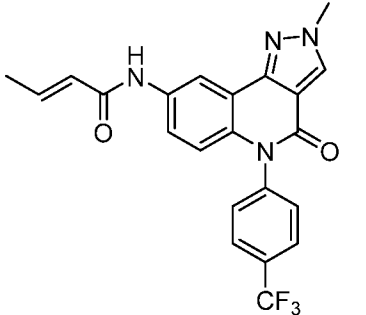
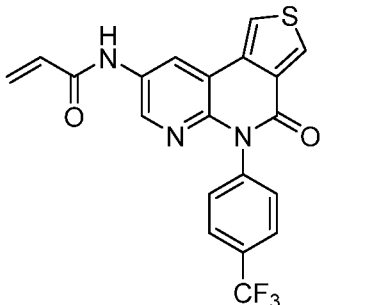
T-183	 <p>T-183</p>	A	A
T-184	 <p>T-184</p>	A	A
T-185	 <p>T-185</p>	A	A
T-187	 <p>T-187</p>	A	A

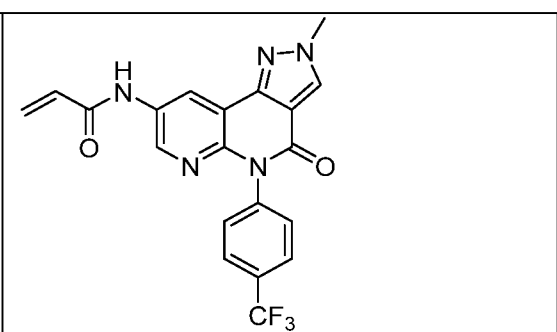
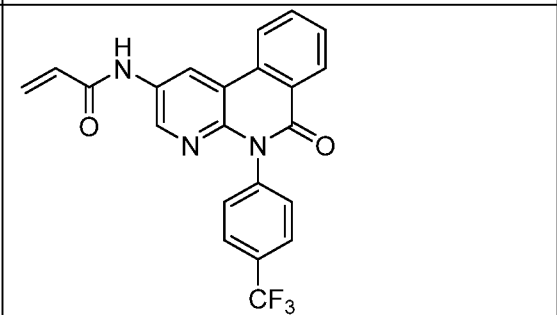
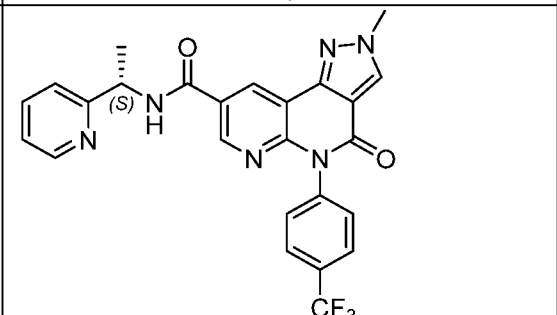
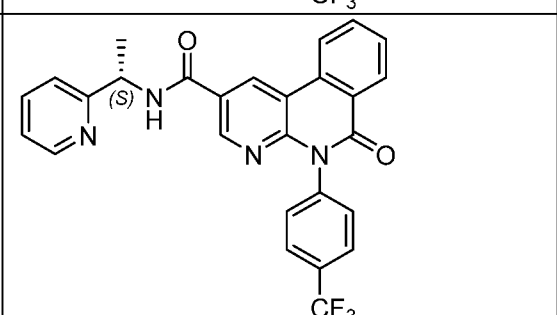
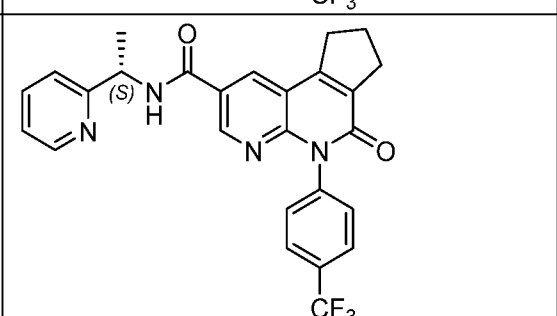
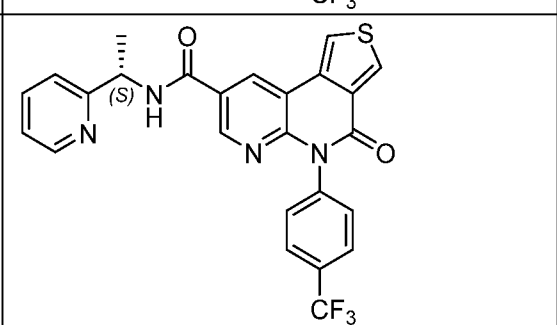
T-188	 <p>T-188</p>	A	A
T-189	 <p>T-189</p>	A	A
T-190	 <p>T-190</p>	A	A
T-191	 <p>T-191</p>	A	A

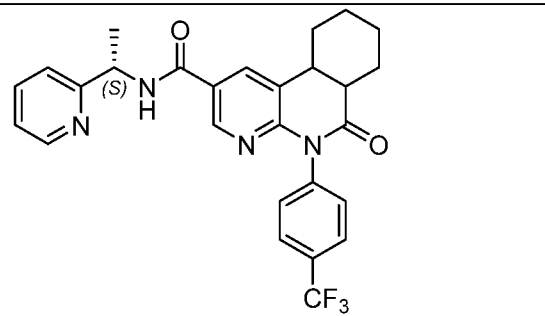
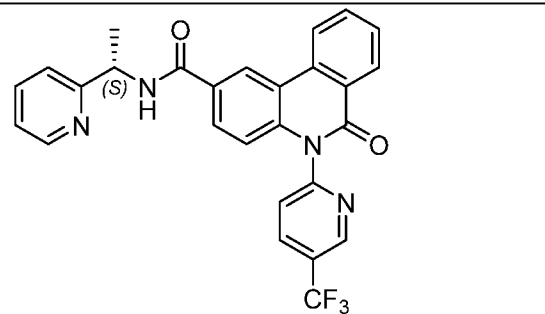
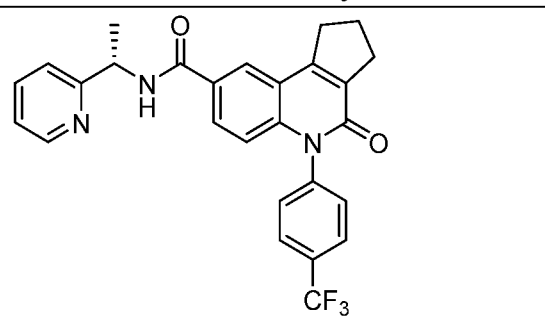
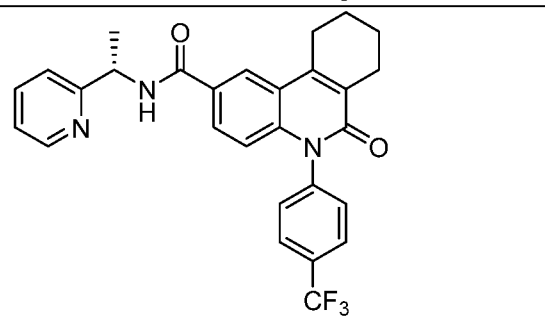
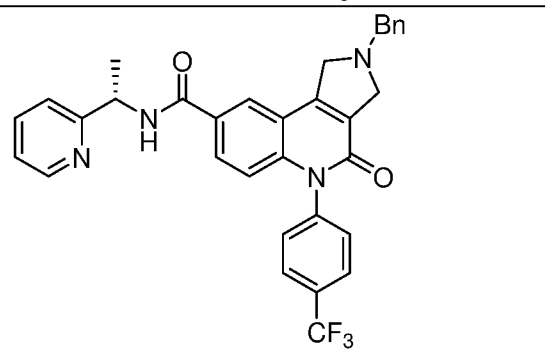
T-192	 <p>T-192</p>	A	A
T-193	 <p>T-193</p>	A	A
T-194	 <p>T-194</p>	A	A
T-195	 <p>T-195</p>	B	B
T-199	 <p>T-199</p>	B	B

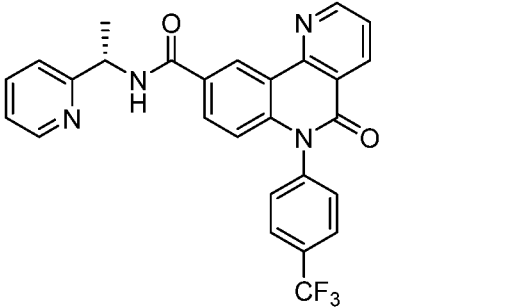
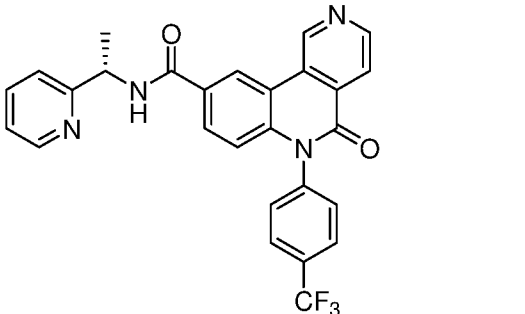
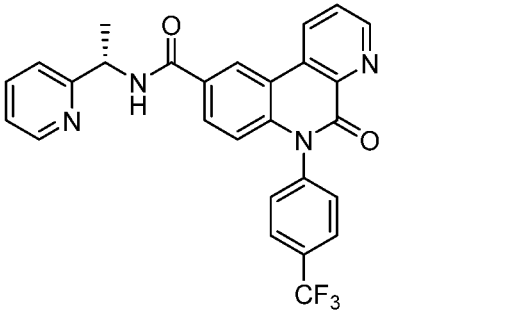
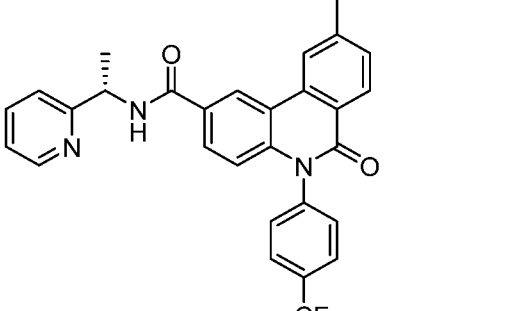
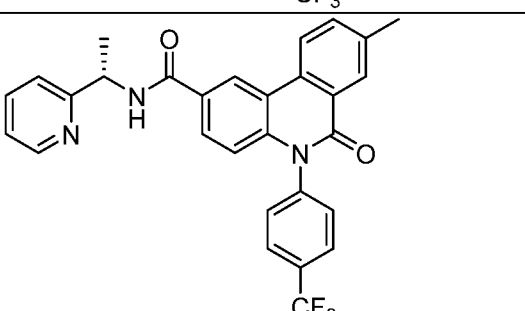
T-227	 <p>T-227</p>	A	A
T-228	 <p>T-228</p>	A	A
T-229	 <p>T-229</p>	A	A
T-230	 <p>T-230</p>	A	A

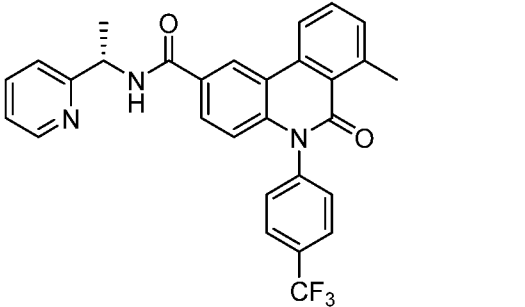
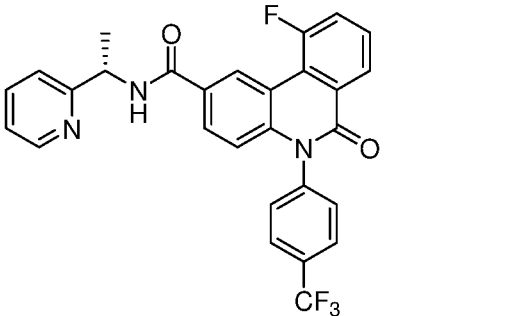
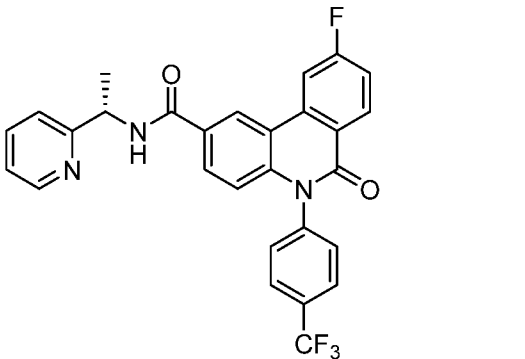
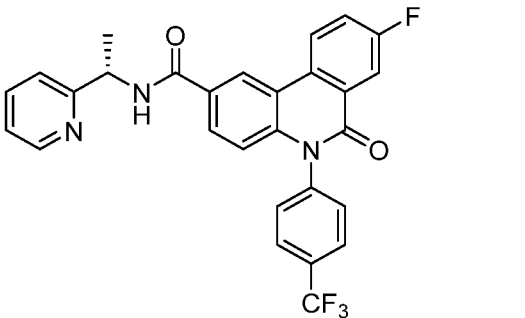
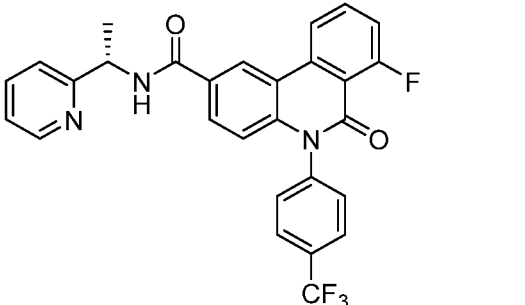
T-231	 <p>T-231</p>	A	A
T-232	 <p>T-232</p>	A	A
T-233	 <p>T-233</p>	A	A
T-234	 <p>T-234</p>	A	A
T-235	 <p>T-235</p>	A	A

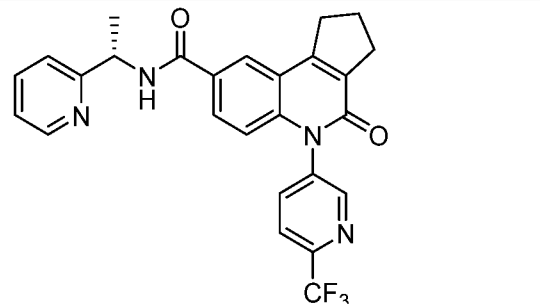
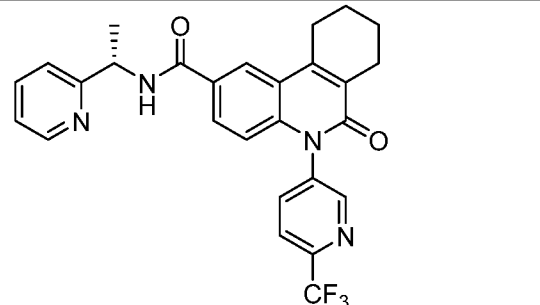
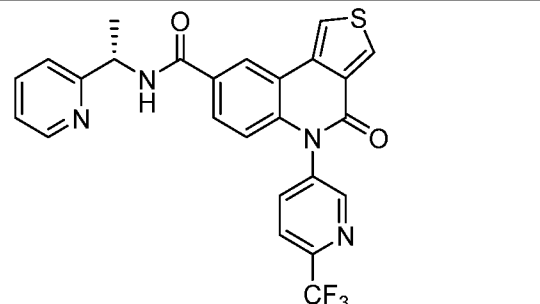
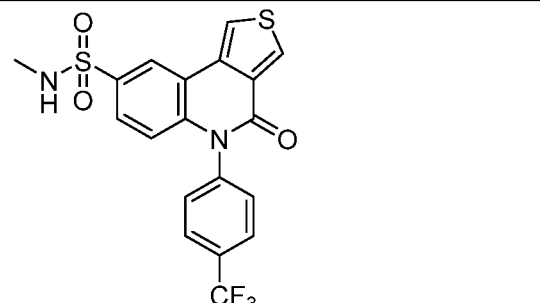
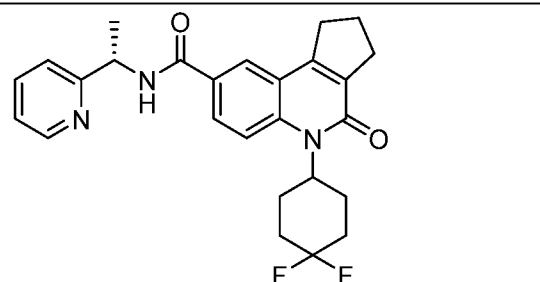
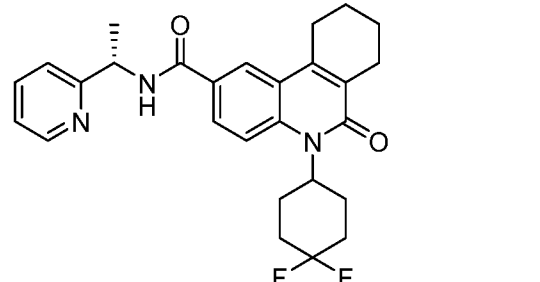
T-236		A	A
T-237		A	A
T-238		A	A
T-239		A	A
T-240		A	A

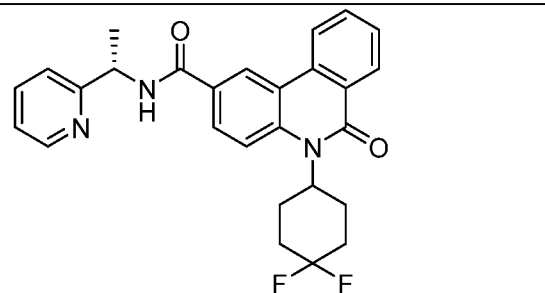
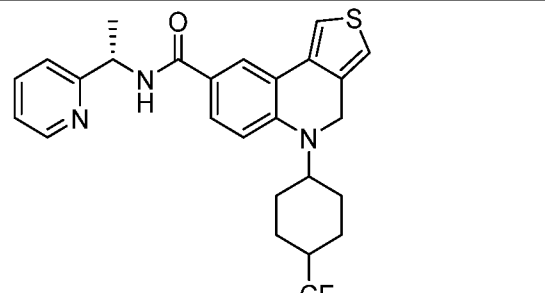
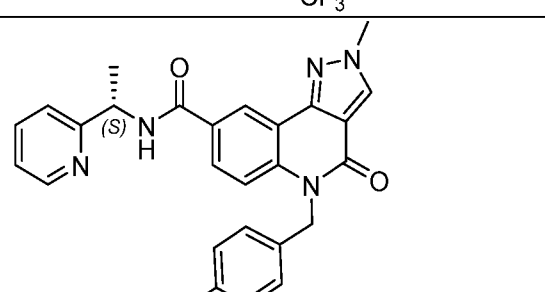
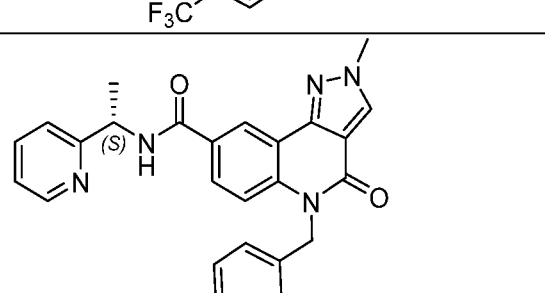
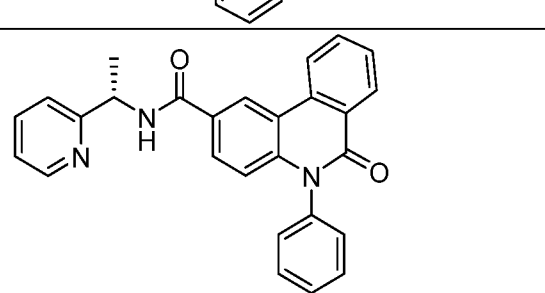
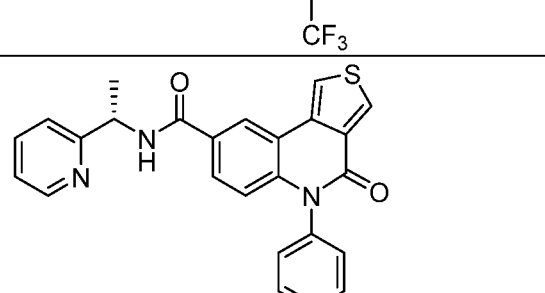
T-241		A	A
T-242		A	A
T-243		A	A
T-244		A	A
T-245		A	A
T-246		A	A

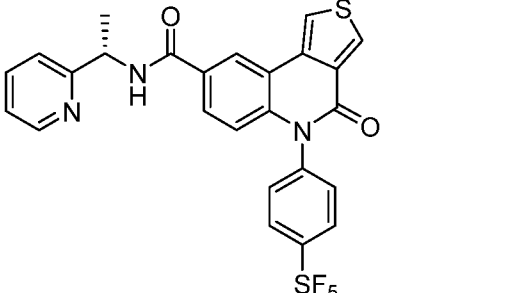
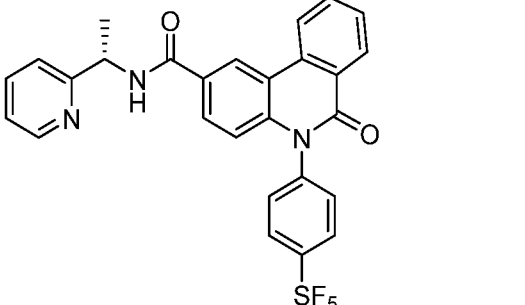
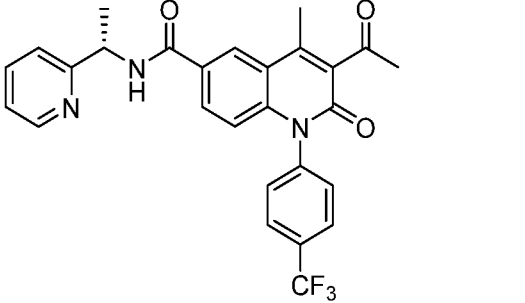
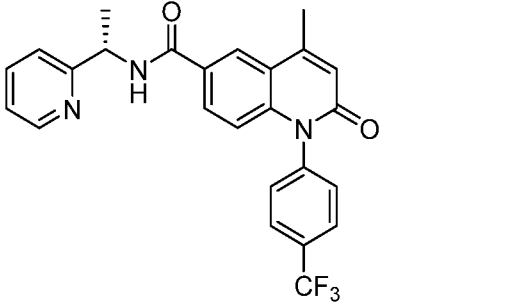
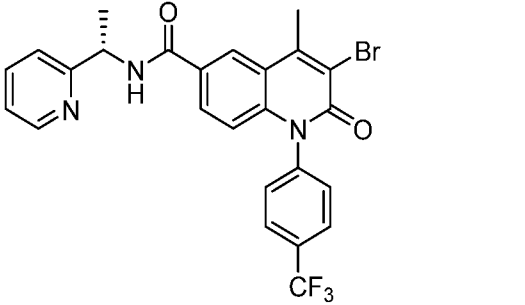
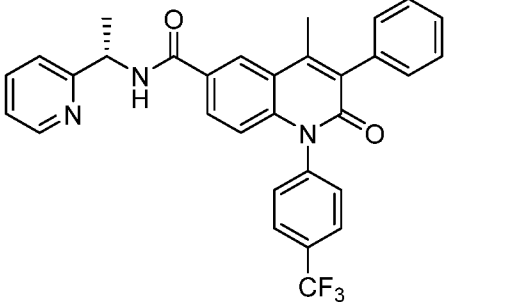
T-247		A	A
T-248		A	A
T-249		A	A
T-250		A	A
T-251		B	B

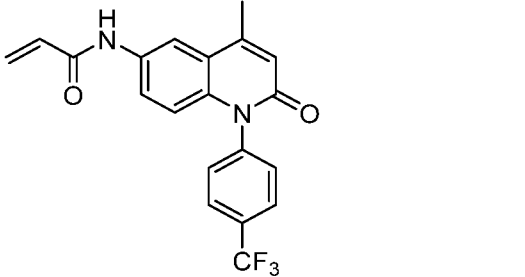
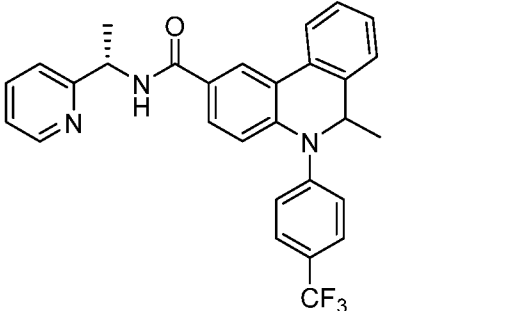
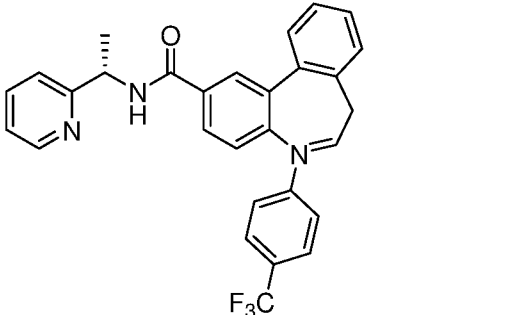
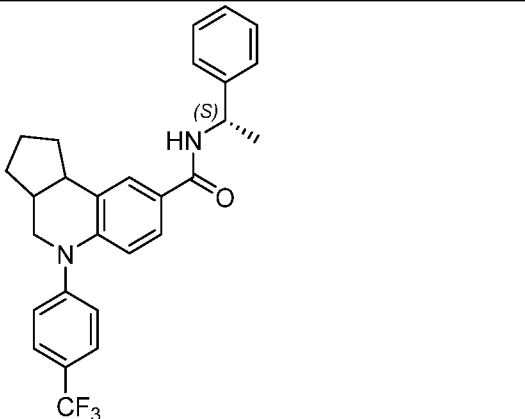
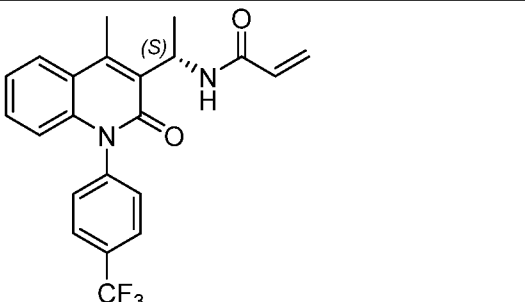
T-252		A	A
T-253		A	A
T-254		A	A
T-255		A	A
T-256		A	A

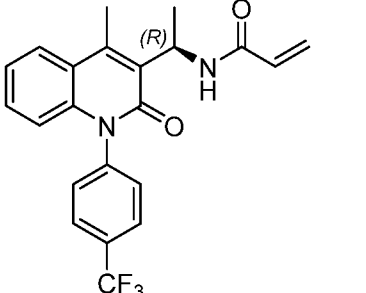
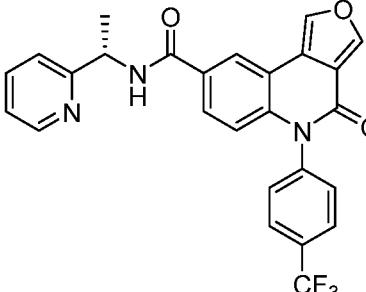
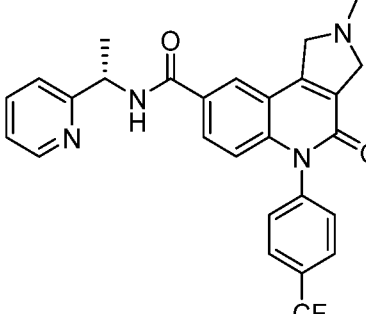
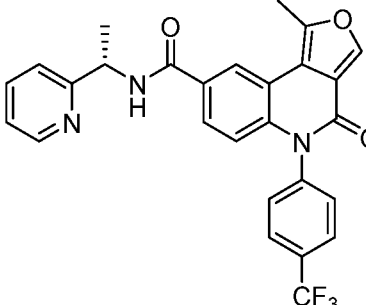
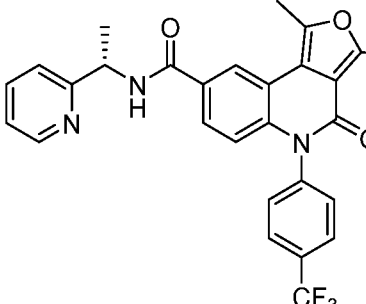
T-257		A	A
T-258		A	A
T-259		A	A
T-260		A	B
T-261		A	B

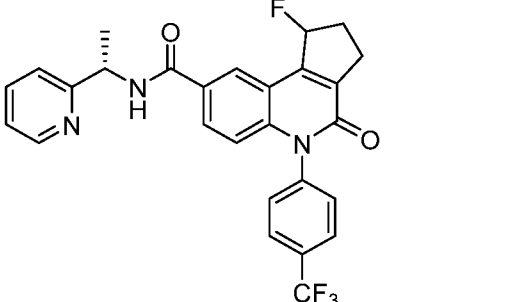
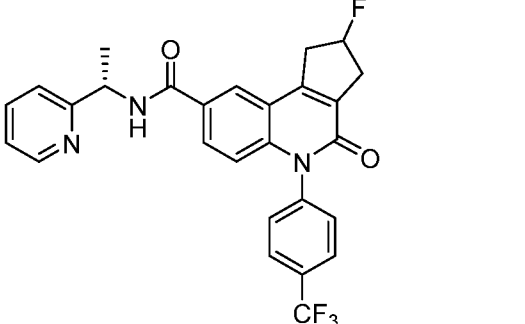
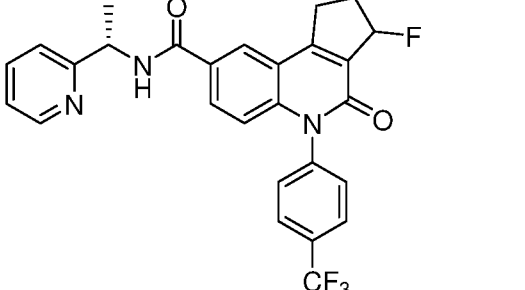
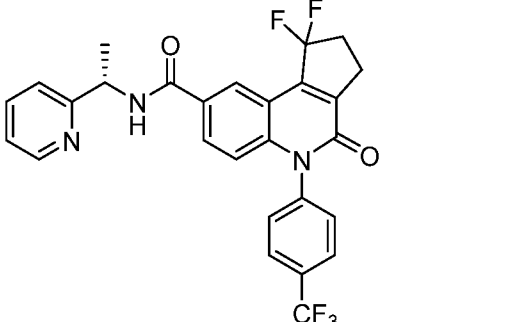
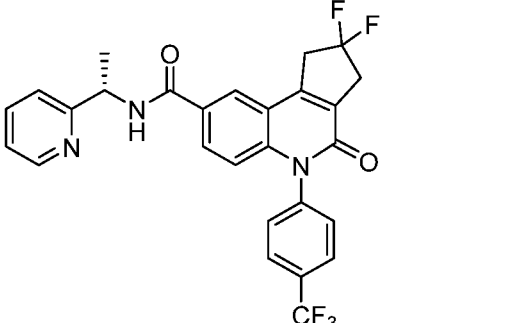
T-262		A	A
T-263		A	A
T-264		A	A
T-265		A	A
T-266		A	A
T-267		A	A

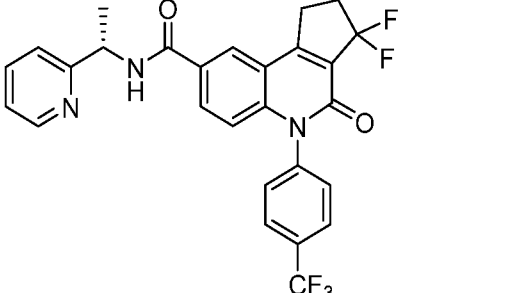
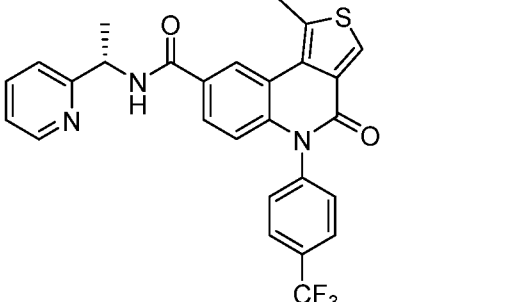
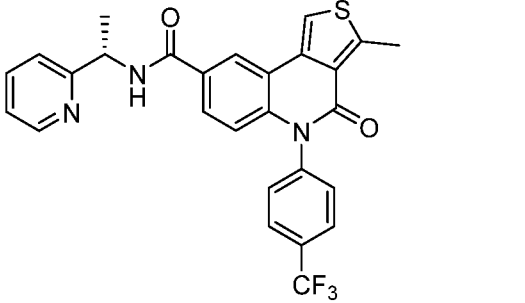
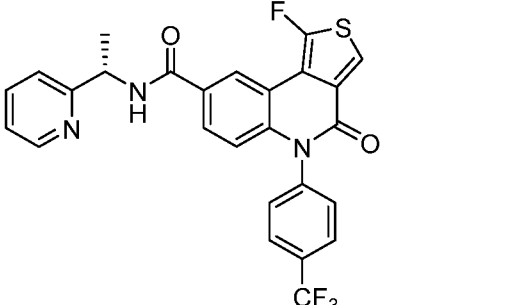
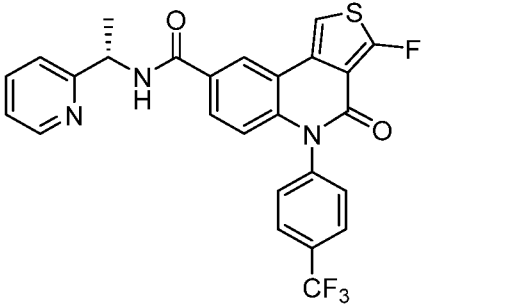
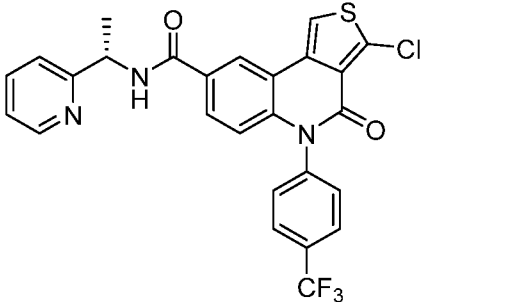
T-268		A	A
T-269		A	A
T-270		A	A
T-271		A	A
T-272		A	A
T-273		A	A

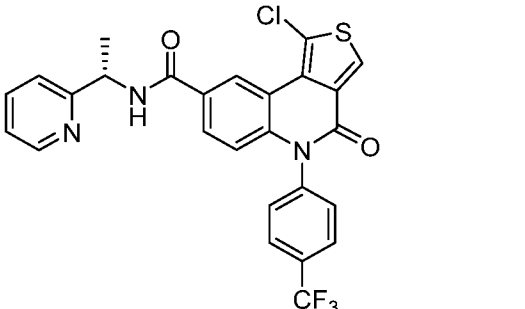
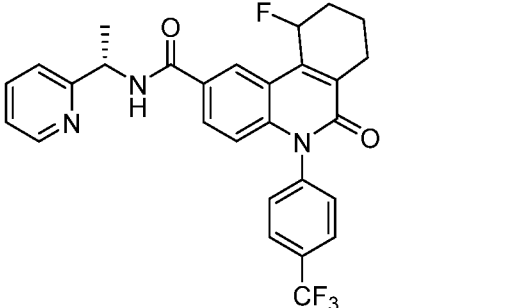
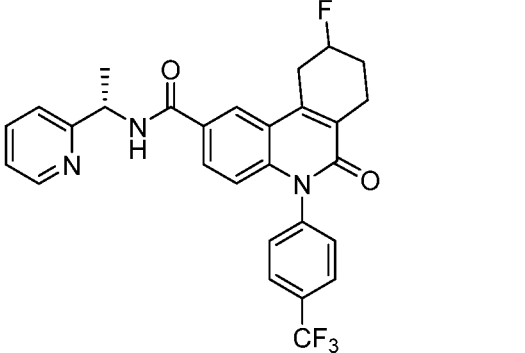
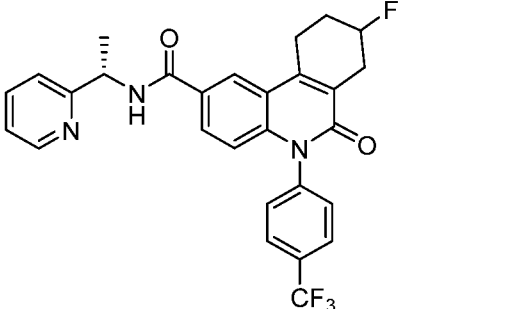
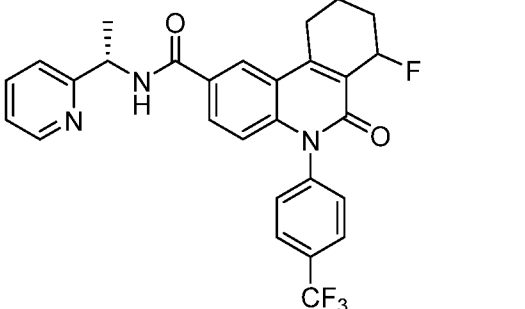
T-274		A	A
T-275		A	A
T-276		B	B
T-277		A	A
T-278		A	A
T-279		A	B

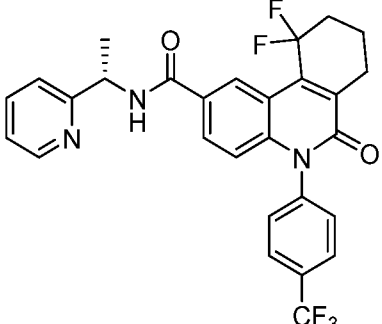
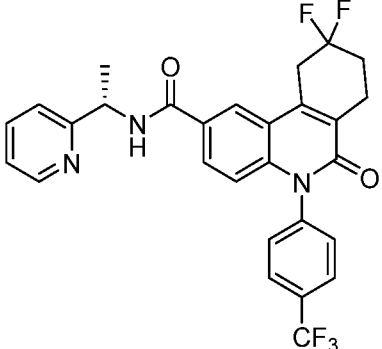
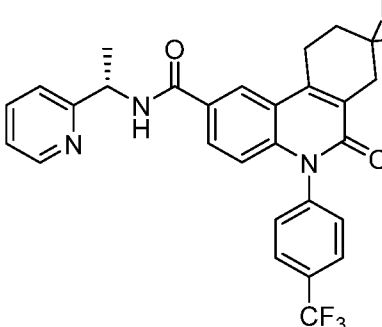
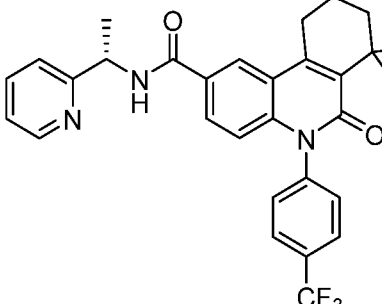
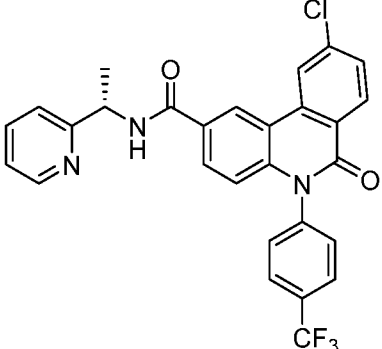
T-280		A	A
T-281		A	A
T-282		B	B
T-283		B	B
T-284		B	B

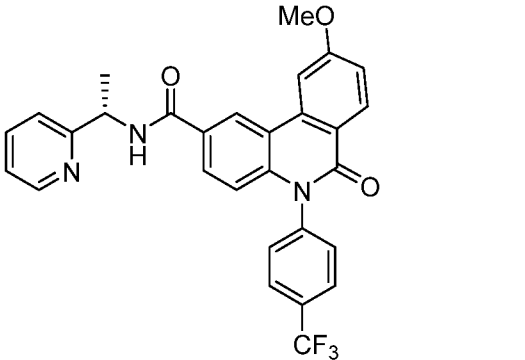
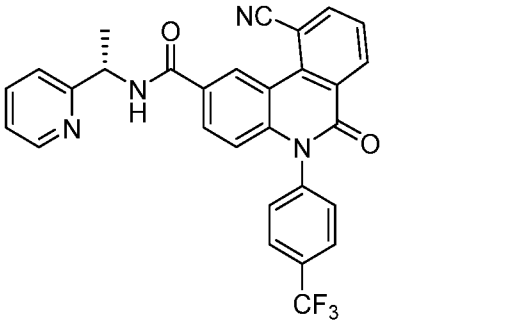
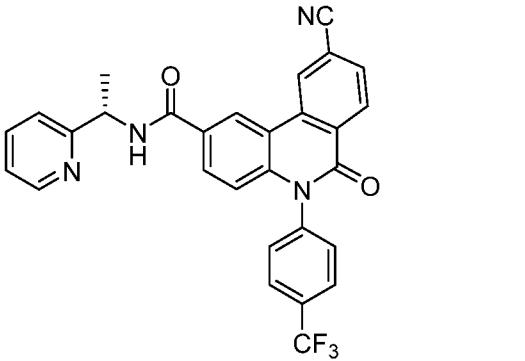
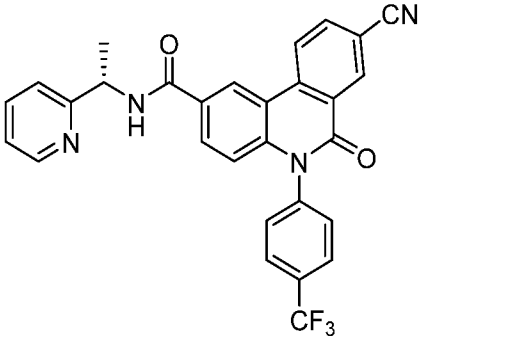
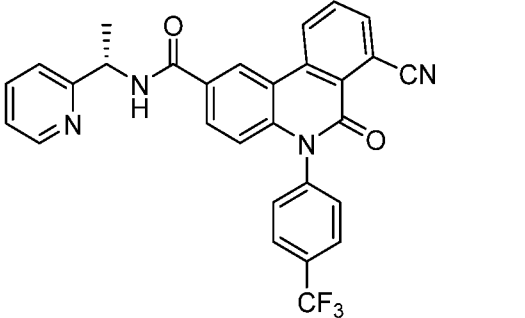
T-285		B	B
T-286		A	A
T-287		A	A
T-288		A	A
T-289		A	A

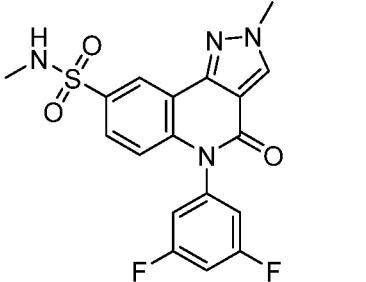
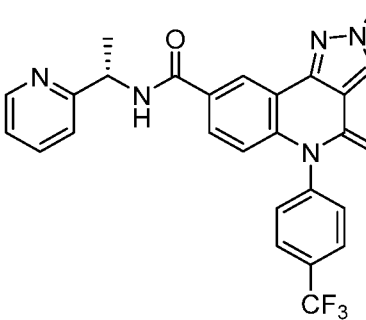
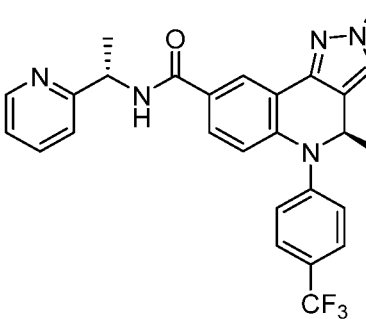
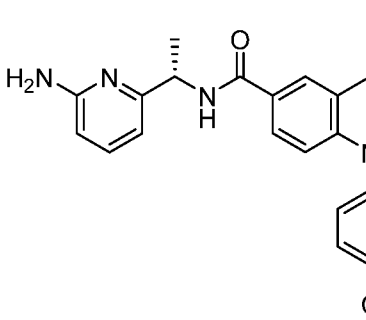
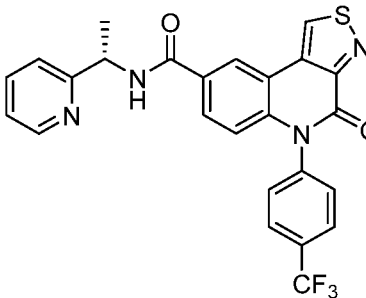
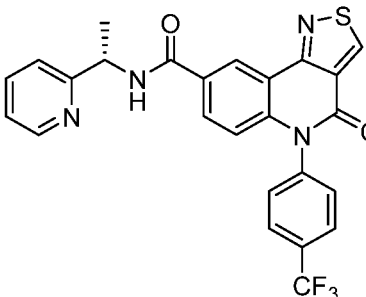
T-290		A	A
T-291		A	A
T-292		A	A
T-293		A	A
T-294		A	A

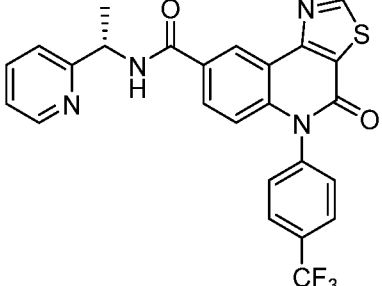
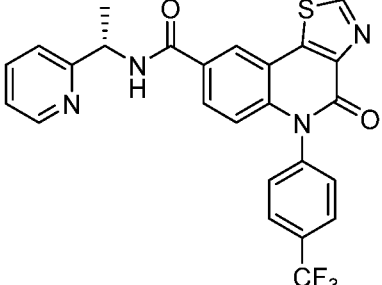
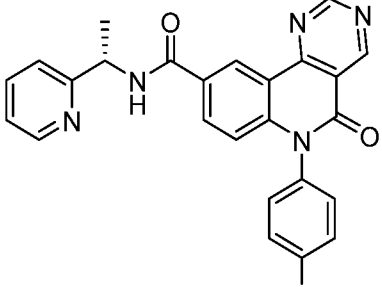
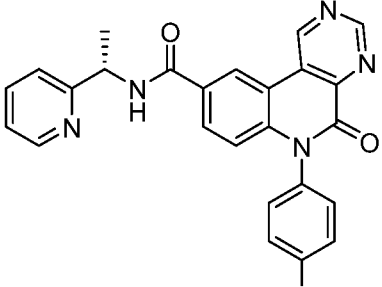
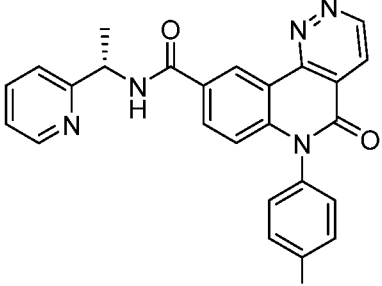
T-295		A	A
T-296		A	A
T-297		A	A
T-298		A	A
T-299		A	A
T-300		A	A

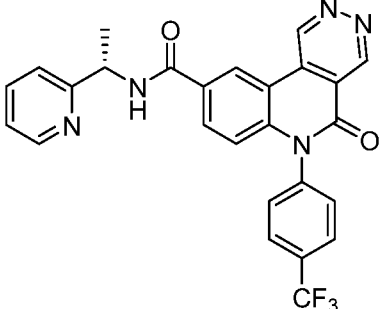
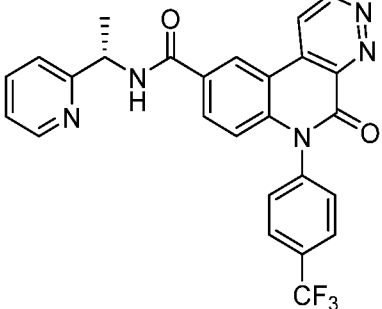
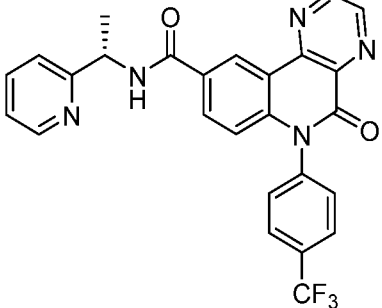
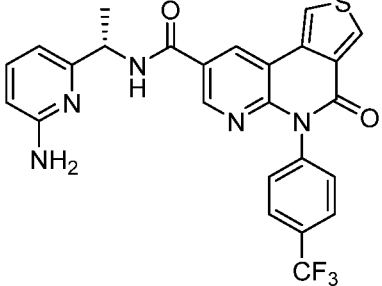
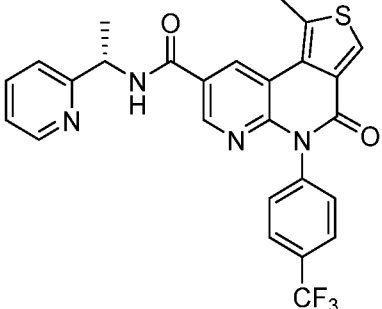
T-301		A	A
T-302		A	A
T-303		A	A
T-304		NA	A
T-305		NA	A

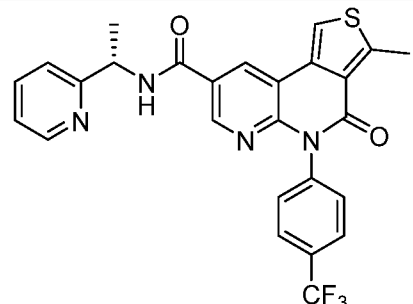
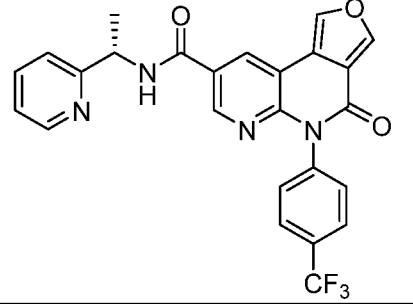
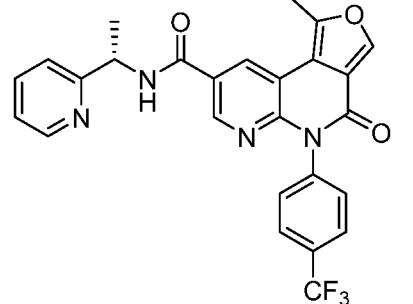
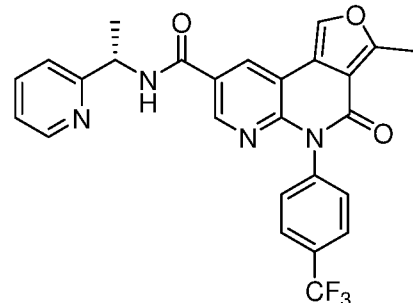
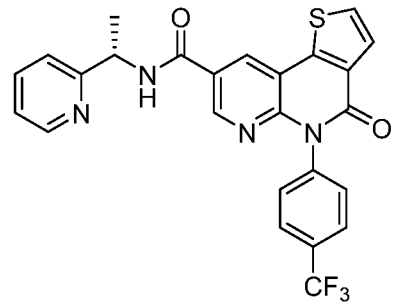
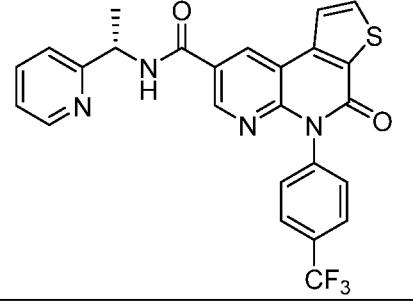
T-306		A	A
T-307		A	A
T-308		NA	A
T-309		NA	A
T-311		A	A

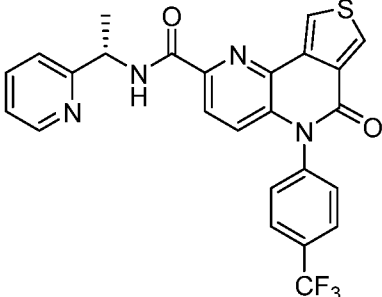
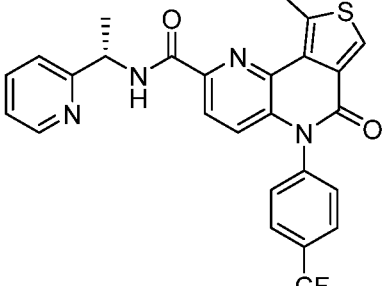
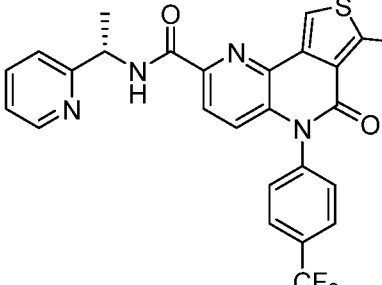
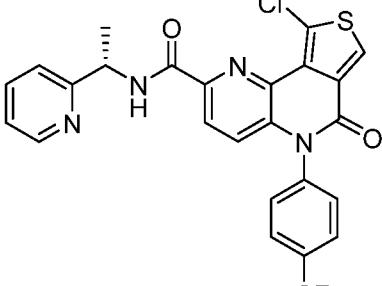
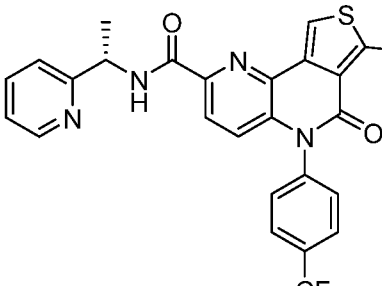
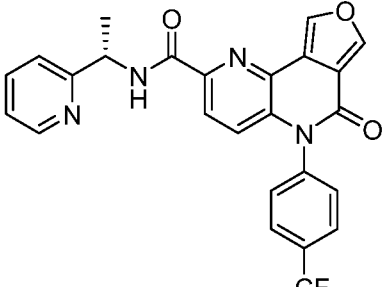
T-315		A	A
T-318		A	A
T-319		A	A
T-320		A	A
T-321		A	A

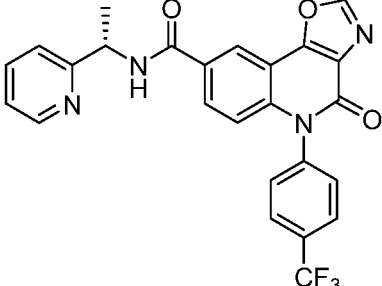
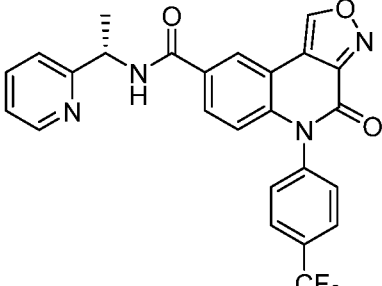
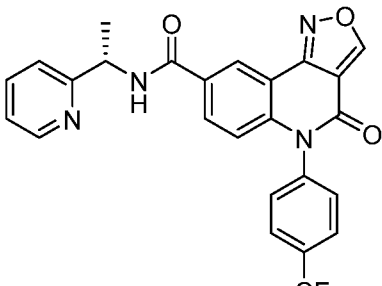
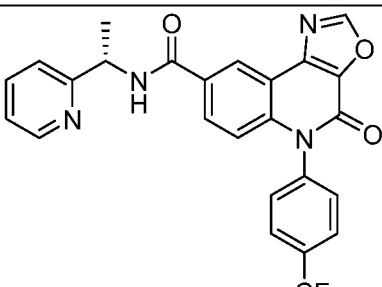
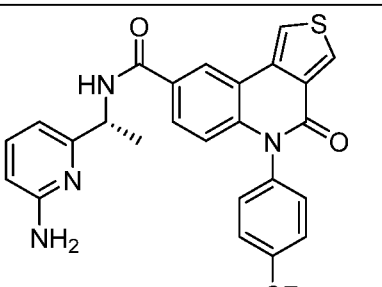
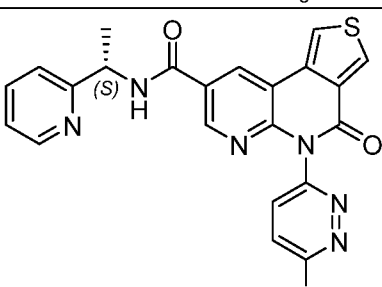
T-322		A	A
T-324		A	A
T-326		A	A
T-327		A	A
T-328		A	A
T-329		A	A

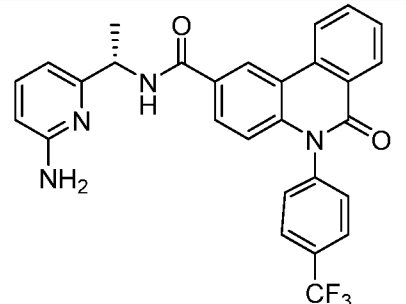
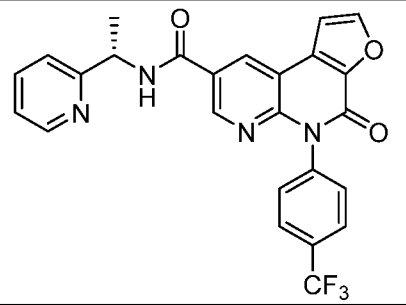
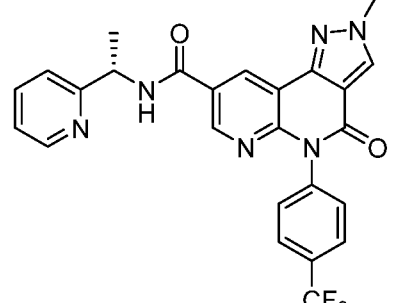
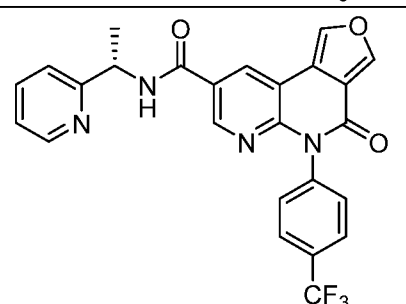
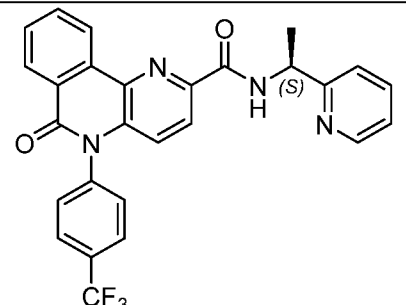
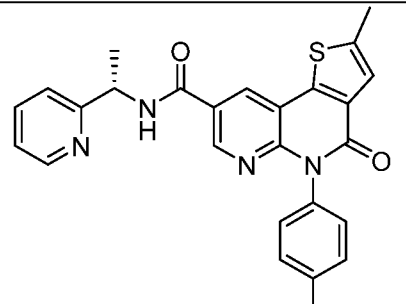
T-330		A	A
T-331		A	A
T-332		A	A
T-333		A	A
T-334		A	A

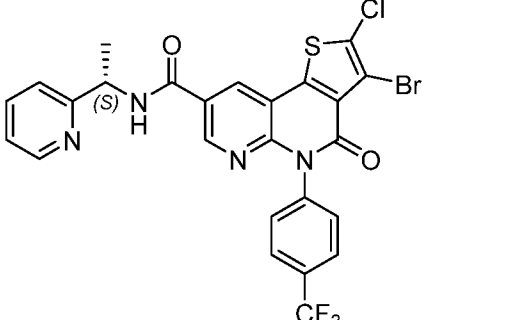
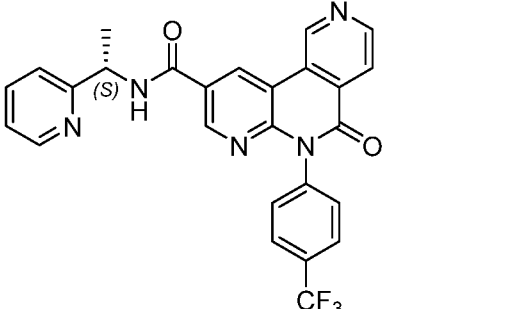
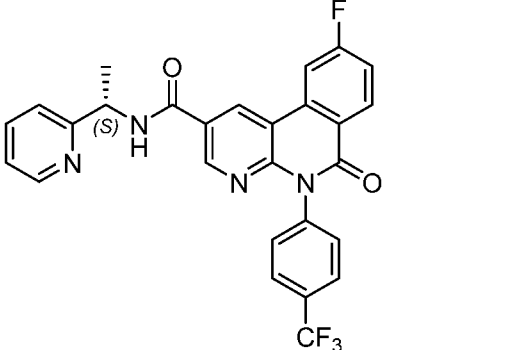
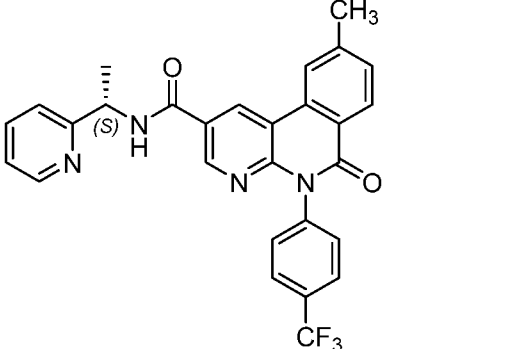
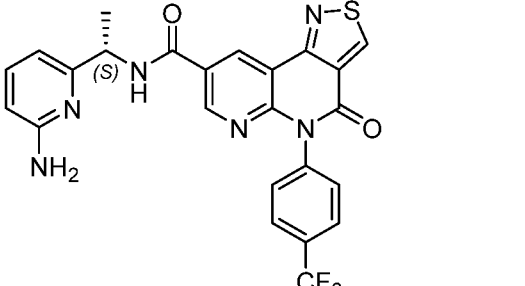
T-335		A	A
T-336		A	A
T-337		A	A
T-454		A	A
T-372		B	B

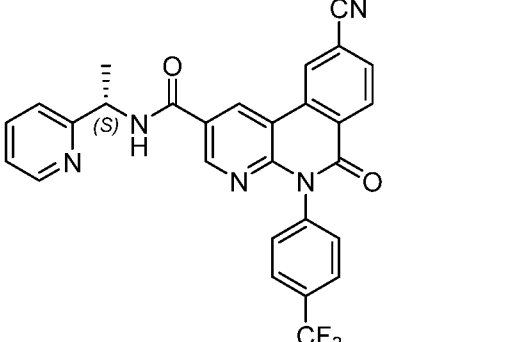
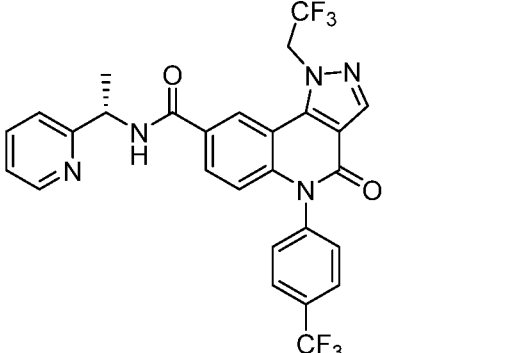
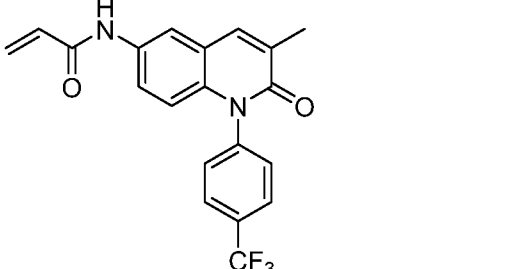
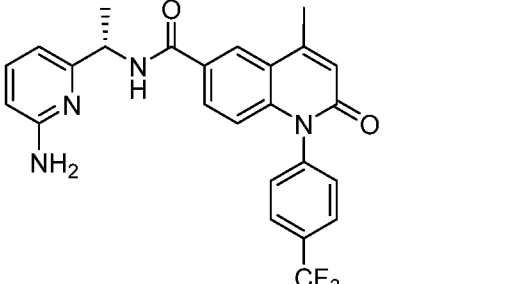
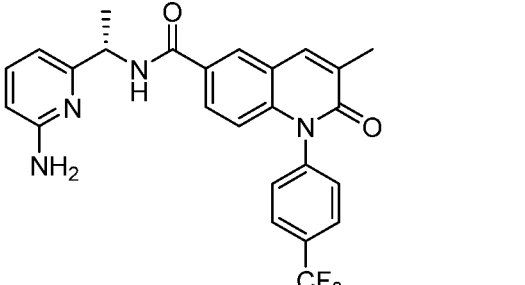
T-373		B	B
T-374		A	A
T-375		A	A
T-376		A	A
T-377		A	A
T-378		A	A

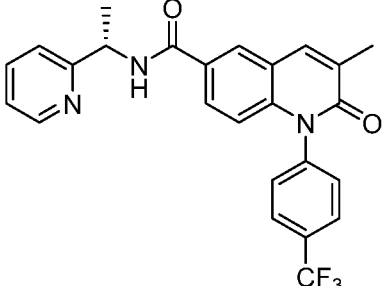
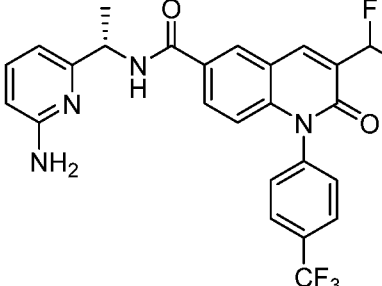
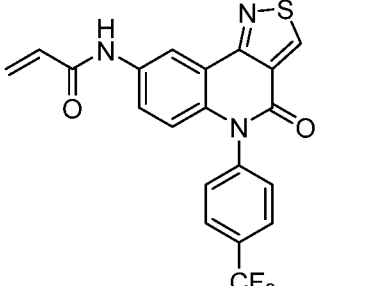
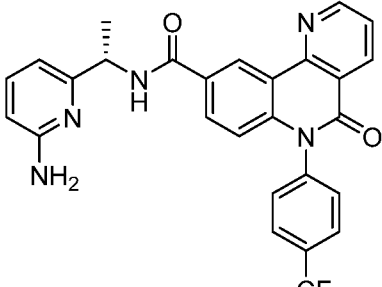
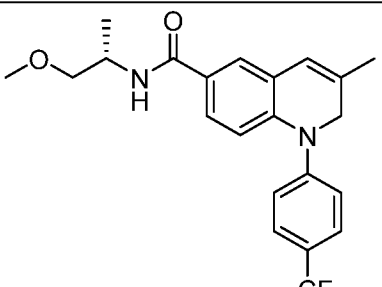
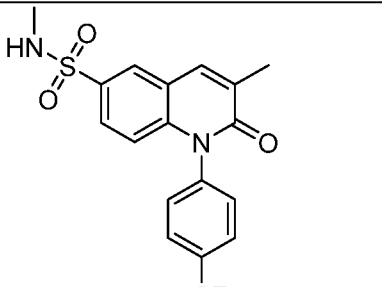
T-384		A	A
T-385		A	A
T-386		A	A
T-387		A	A
T-388		A	A
T-389		A	A

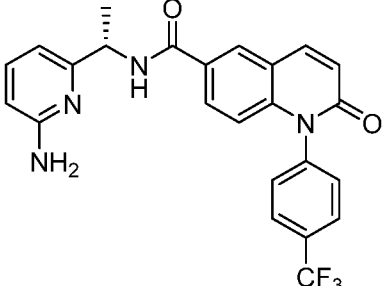
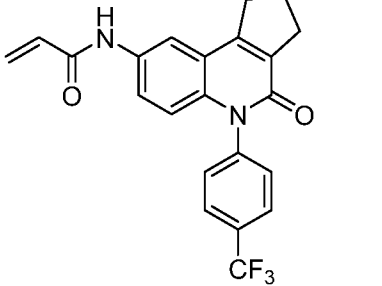
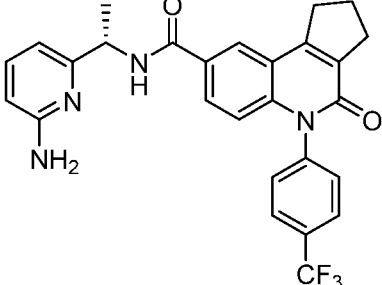
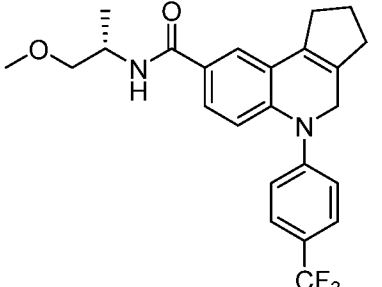
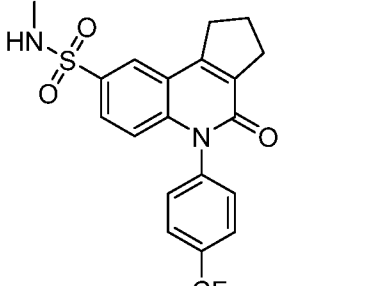
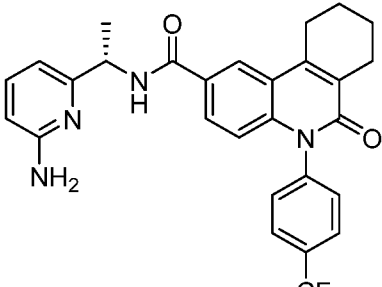
T-391		A	A
T-394		A	A
T-395		A	A
T-396		A	A
T-397		A	A
T-398		B	B

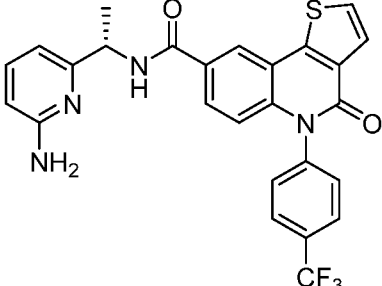
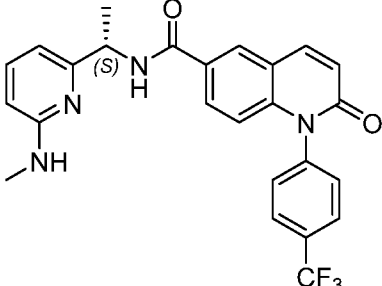
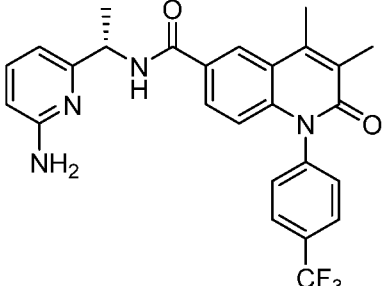
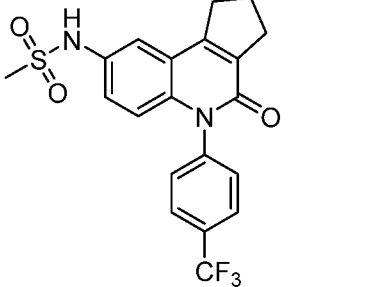
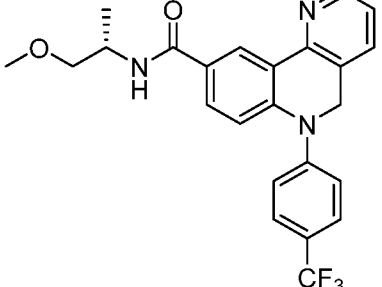
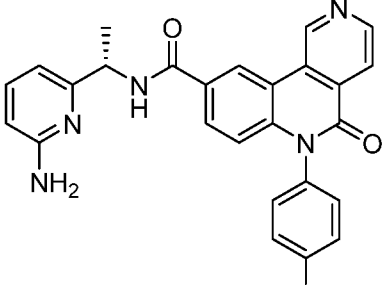
T-399		A	A
T-400		A	A
T-401		A	A
T-402		A	A
T-403		A	A
T-404		A	A

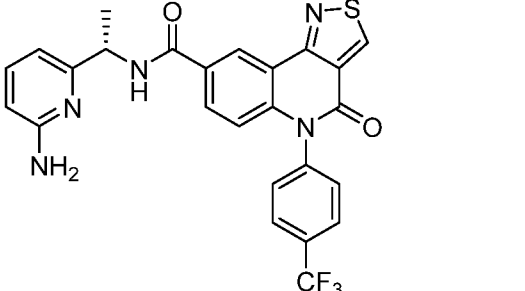
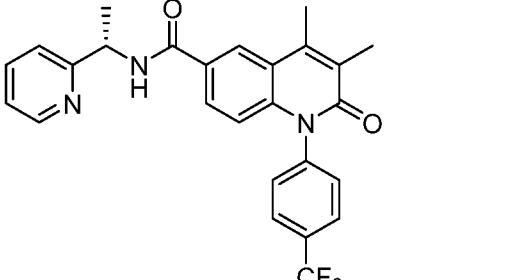
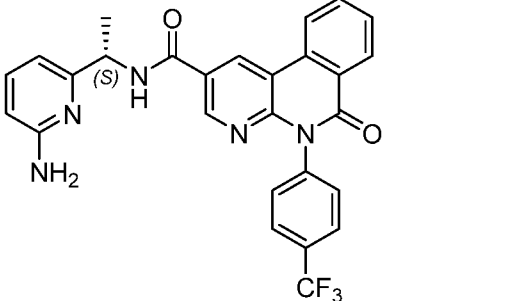
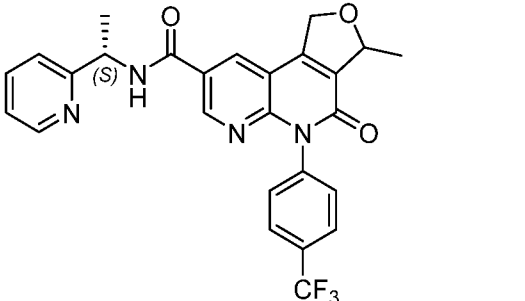
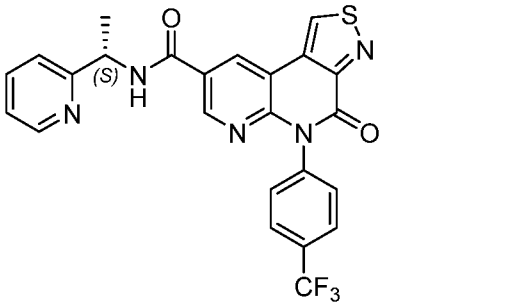
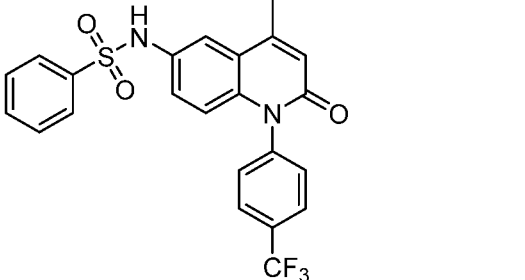
T-405		A	A
T-406		A	A
T-407		A	A
T-408		A	A
T-409		A	A

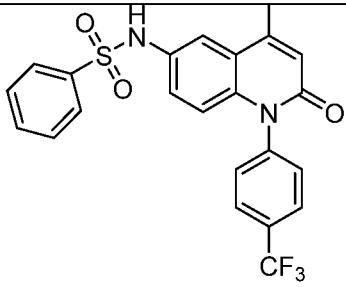
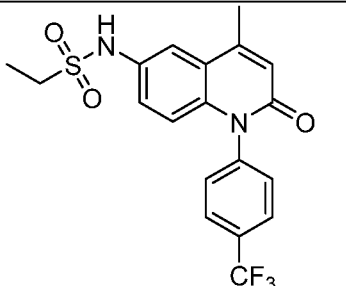
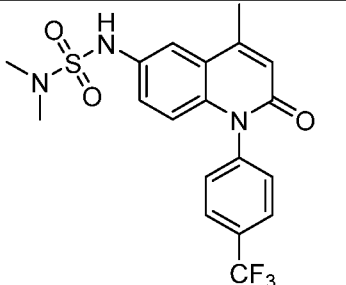
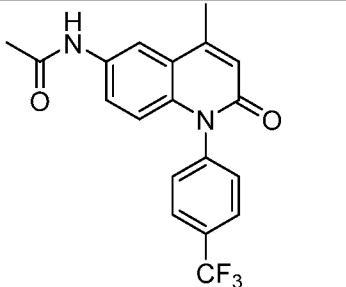
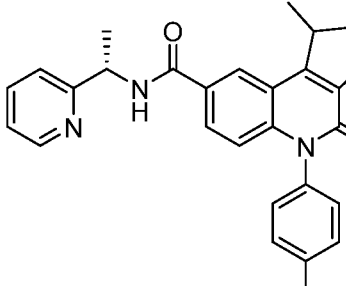
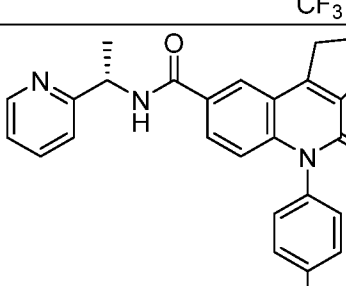
T-410		A	A
T-411		B	A
T-412		A	A
T-413		A	A
T-414		A	A

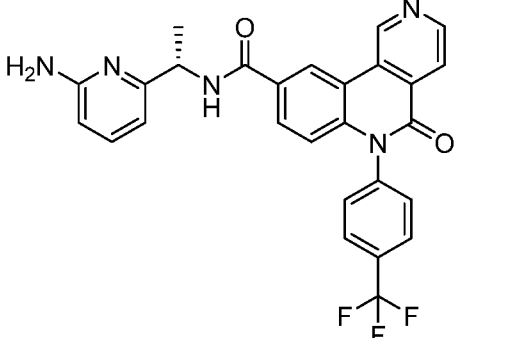
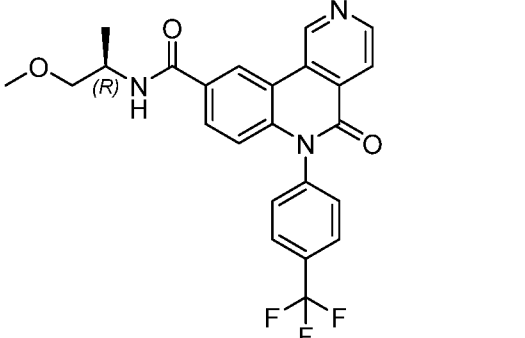
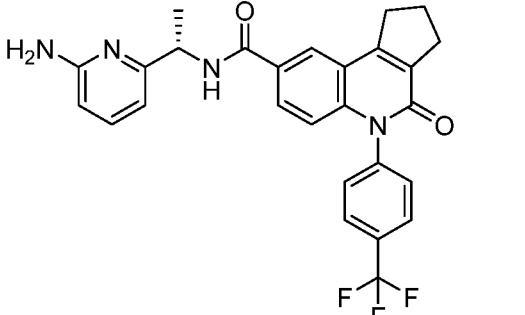
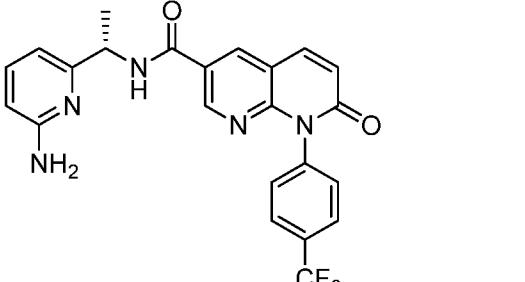
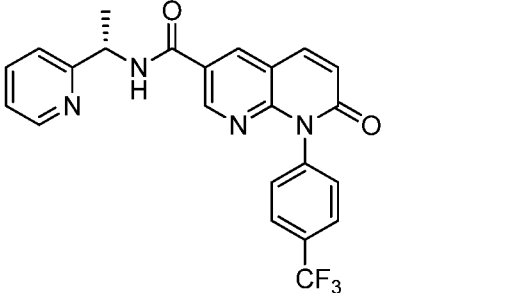
T-415		A	A
T-417		A	A
T-418		A	A
T-419		A	A
T-420		A	A
T-421		A	A

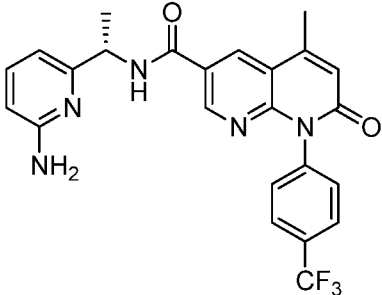
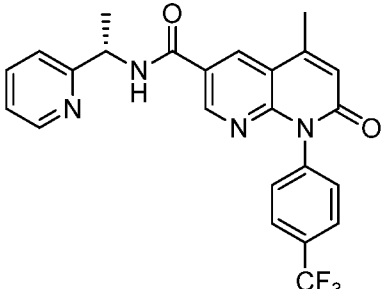
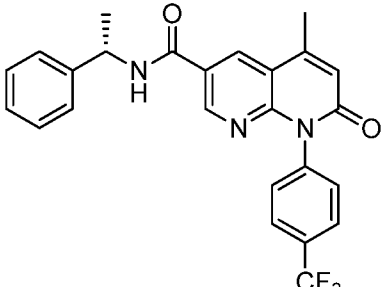
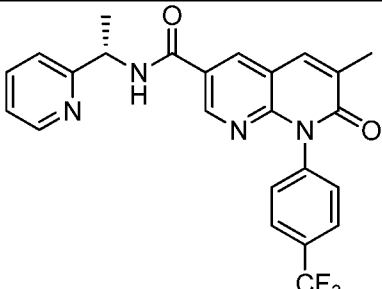
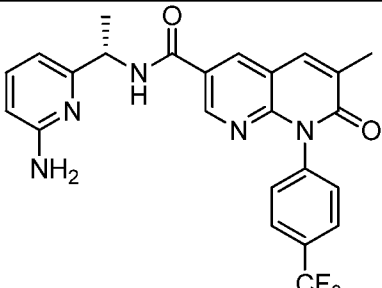
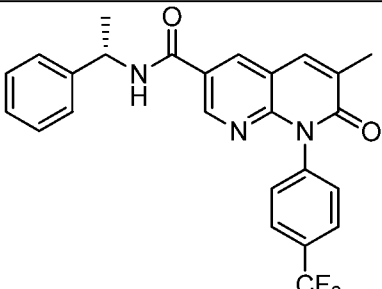
T-423		A	A
T-424		A	A
T-425		A	A
T-426		A	A
T-427		A	A
T-428		A	A

T-429		A	A
T-430		A	A
T-431		A	A
T-432		A	A
T-433		A	A
T-434		A	A

T-435		A	A
T-436		A	A
T-437		A	A
T-438			B
T-439		A	A
T-440			

T-441			
T-442			A
T-443			
T-444			B
T-445		A	A
T-446		A	A

T-447		A	A
T-448		B	B
T-449		A	A
T-455		A	A
T-456		A	A

T-457		A	A
T-458		A	A
T-459		A	A
T-460		A	A
T-461		A	A
T-462		A	A

由表 1 可以看出，本发明大部分化合物对人胸膜间皮瘤细胞 NCI-H226 有非常好的抑制作用。

试验例 3 化合物药代动力学实验

本发明化合物 T-32/T-105/T-253/T-272/T-273/T-277 的药代动力学测试。

大鼠药代动力学实验方案

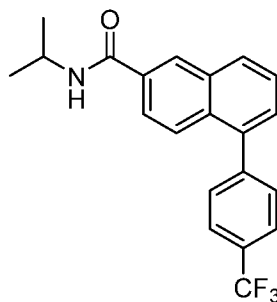
- (1) 所需动物：健康成年 SD 大鼠，雄性，3 只，6-8 周龄；体重 200-300 克。
- 5 (2) 所需设备：分析天平、动物体重秤、磁力搅拌器、冷冻离心机、单道手动移液器等。
- (3) 所需试剂：EDTA-Na₂ 抗凝剂等。称取 EDTA-Na₂ 11.2 g，置于试剂瓶中，加入生理盐水 100 mL，振荡使完全溶解。配制完成后分装入 1.5 mL 离心管中，每支 20 uL，用于全血样品采集。
- 10 (3) 精密称量约 10 mg 的待测样品，加入换算后 5% 的 DMSO 溶解，再加入百分之 30 的 PEG400 和 65% 的 (10%Hp-β-CD in PBS) 超声，涡旋混匀，获得浓度为 1 mg/mL 的溶液；临用前新鲜配制。
- (4) 吸取 0.1mL 样品于 1.5 mL 离心管中，于 -80° C 保存，用于给药溶液浓度分析。
- (5) 动物饲养于大鼠笼中，开试验前一天开始禁食 (不少于 10 h) 不禁水；试验当天
- 15 分别称重、并于尾部标记。给药前分别采集空白血。采血方式采用尾静脉取血。
- (6) 给药途径：灌胃 (p. o.)；给药剂量：10 mg/kg；给药体积：10mL/kg。
- (7) 操作流程：用带防咬手套的左手将大鼠捉拿，使其直立，将 16 号灌胃针从口中喉咙处伸入，试探能感受到无明显阻力的情况下进针，再将药物注射入胃中即可。
- (8) 受试动物分别于给药前及给药后 0.5 h, 1 h, 2h, 4 h, 6 h, 8h, 12h, 24 h
- 20 采集全血 0.2 ml 于 EDTA-Na₂ 抗凝管中，上下颠倒 3-4 次混匀，于 4° C 10000 g 离心 5 min 分离血浆，于 -80° C 保存待测。采血方式采用尾静脉取血。
- (9) 建立 LC-MS/MS 法测定血浆中的原形药物浓度，绘制血药浓度-时间曲线，并采用非房室模型计算主要药动学参数。
- (10) T-32/T-105/T-253/T-272/T-273/T-277 的药代动力学参数具体如下表 2 所示。

25

表 2

表 2 参数	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (h*ng/ml)	MRT _{last} (h)
T-32	2.5	2220	22233.5	6.88
T-105	4.0	3873.02	53858.70	9.48
T-253	4.7	2640	39243	9.78
T-272	5.3	1407	21201	9.96
T-273	4.0	1377	11544	6.34
T-277	4.7	2653	26919	7.28
对照化合物 1	2.0	584	2181	2.92

其中对照化合物 1 为专利 WO2020097389A1 中公开的一个性质最优的化合物，其化合物结构式如下图所示：



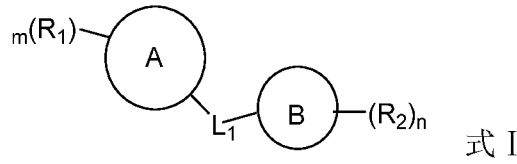
对照化合物1

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引

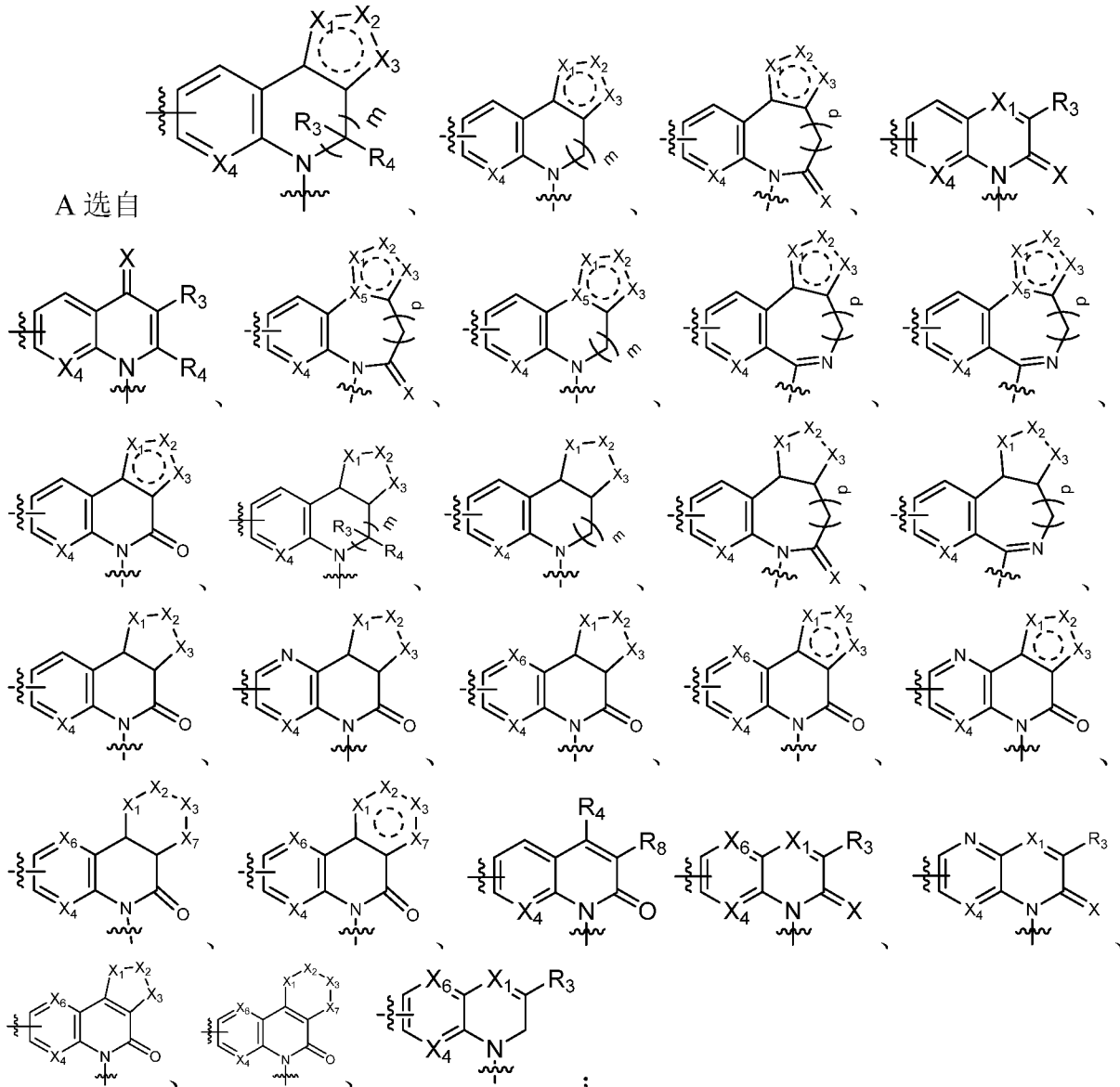
用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权利要求

1、一种式 I 所示化合物或其药学上可以接受的盐、溶剂化物或前药，



5 其中，



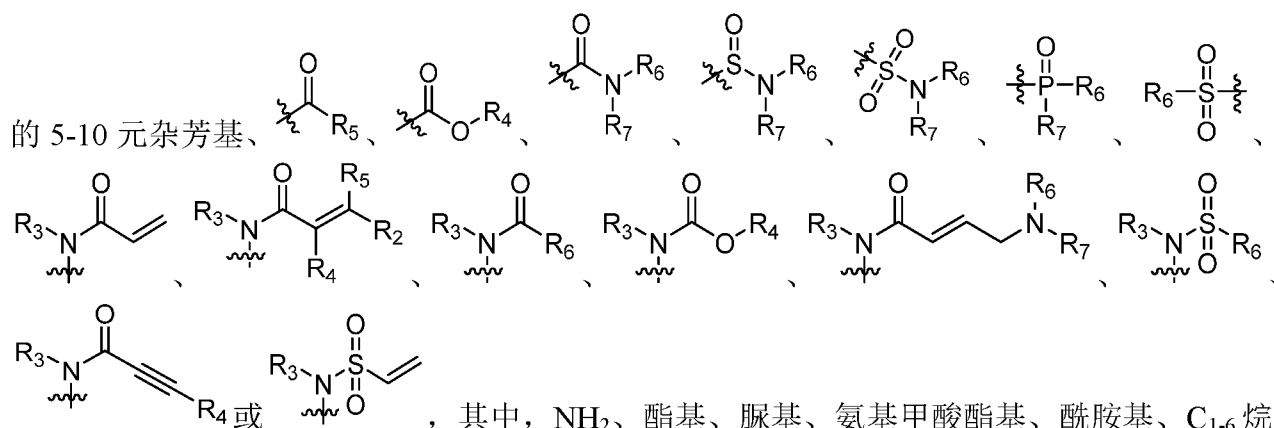
L_1 选自不存在或者 CR_3R_4 ;

B 选自 C6-C10 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、C5-C10 的环烷基;

15 X 选自 O、NH、 CR_3R_4 或者 S;

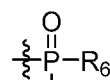
X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 和 X_7 各自独立地选自 CR_3 、 $(CR_3)_2$ 、N、O、S、 SR_3 、 SR_3R_4 、 NR_4 、 CR_3R_4 、 $(CR_3R_4)_2$;

R_1 各自独立地选自 H、D、卤素、CN、 NH_2 、脲基、羧基、氨基甲酸酯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、C6-C10 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子



5

各 R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 各自独立地选自 H、D、卤素、CN、NH₂、-CO-(C₁₋₆ 烷基)、=O、

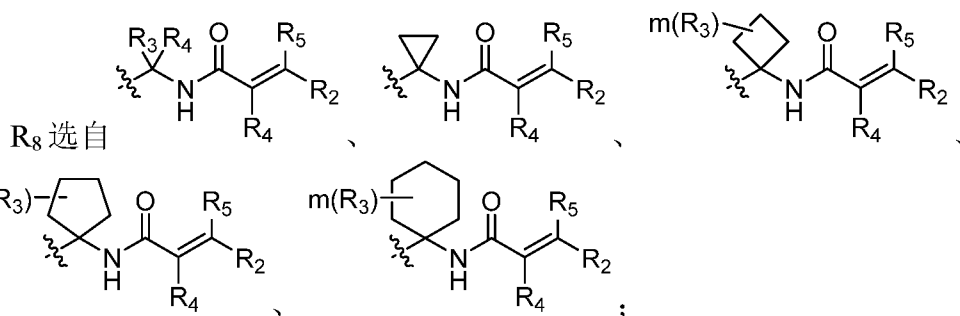


10

-C(=O)-O-(C₁₋₆ 烷基)、-C(=O)-O-OBi、-S(=O)₂-NR₆R₇、 $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P}-\text{R}_6 \\ | \\ \text{R}_7 \end{matrix}$ 、酯基、脲基、氨基甲酸酯基、酰胺基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₆₋₁₀ 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、SF₅，其中，NH₂、酯基、脲基、氨基甲酸酯基、酰胺基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₆₋₁₀ 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基任选地被 1、2 或 3 个 R 取代；或者，X₁ 和 X₇ 分别独立地为 CR₃R₄，且 X₁ 和 X₇ 共用 1 个 R₃，且 R₃ 为 C₁₋₆ 亚烷基；

15

R₆ 和 R₇ 各自独立地选自氢、D、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、NH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂环基、-S(O)₂-(C₁₋₆ 烷基)、-S(O)₂-(C₂₋₆ 烯基)，其中，C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基任选地被 1、2 或 3 个 R 取代，或者 R₆ 和 R₇ 形成 3-7 元的碳环，或者 R₆ 和 R₇ 形成含有 N、O 或 S 的 3-7 元的杂环；



20

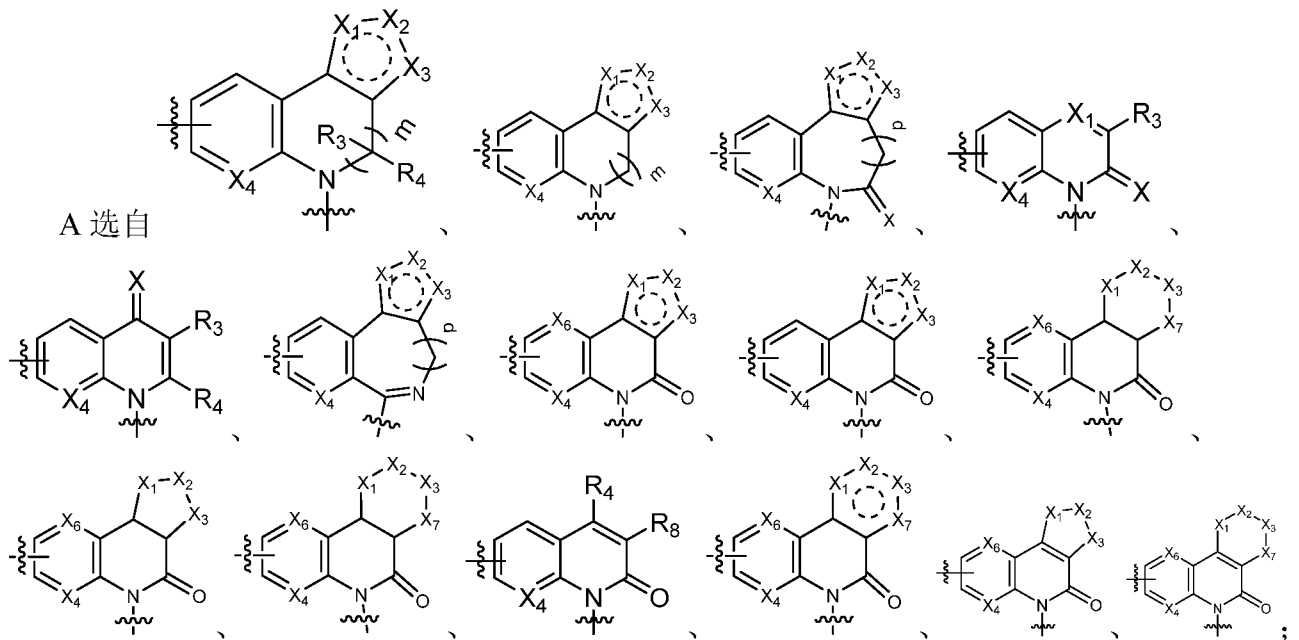
各 R 独立地选自卤素、CN、OH、-(C₁₋₆ 亚烷基)-N(C₁₋₆ 烷基)₂、NH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、酯基、脲基、氨基甲酸酯基、酰胺基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂环基或 R' 取代或未取代的含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基；R' 选自下组：C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、NH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、CN、卤素、=O；

25

各 m 和 n 各自独立地选自 1、2、3 或 4；

p 选自 0、1 或 2。

2、如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可以接受的盐、溶剂化物或前药，其特征在于，

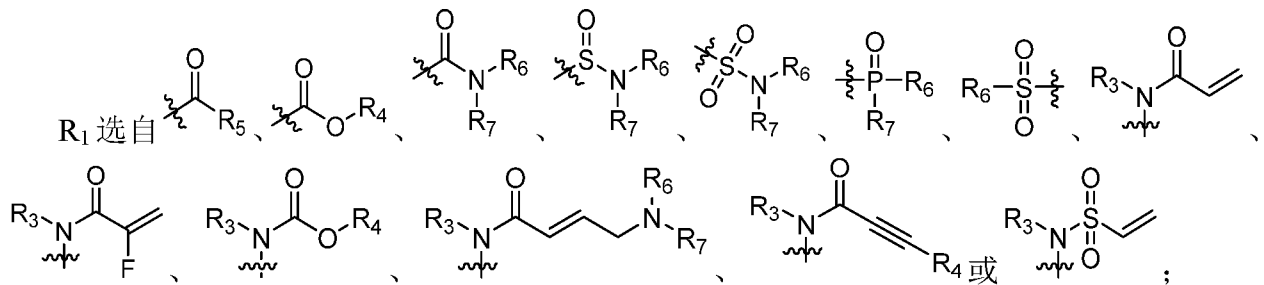


L₁ 选自不存在或者 CR₃R₄;

5 B 为 C₆-C₁₀ 芳基;

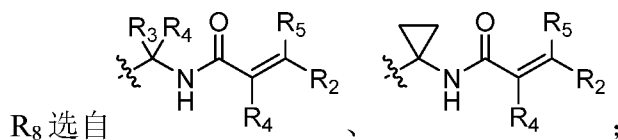
X 为 O;

X₁、X₂、X₃、X₄、X₆ 和 X₇ 各自独立地选自 CR₃、N、CR₃R₄、或 NR₄;



10 各 R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 各自独立地选自 H、卤素、CN、NH₂、-CO-(C₁₋₆ 烷基)、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₆-C₁₀ 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基，其中，NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₆-C₁₀ 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基任选地被 1、2 或 3 个 R 取代;

15 R₆ 和 R₇ 各自独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₆-C₁₀ 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、-S(O)₂-(C₁₋₆ 烷基)、-S(O)₂-(C₂₋₆ 烯基)，其中，C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₆-C₁₀ 芳基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基任选地被 1、2 或 3 个 R 取代，或者 R₆ 和 R₇ 形成 3-7 元的碳环，或者 R₆ 和 R₇ 形成含有 N、O 或 S 的 3-7 元的杂环;

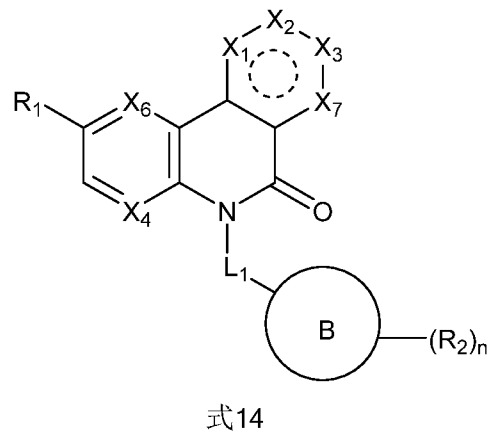
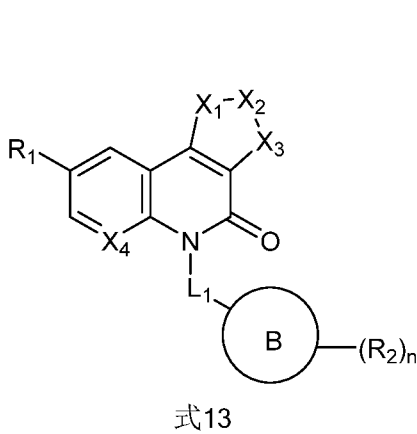
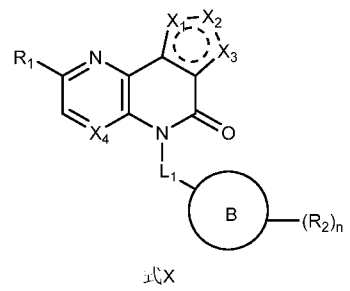
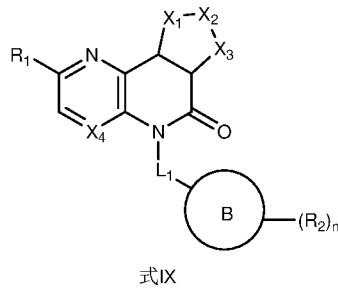
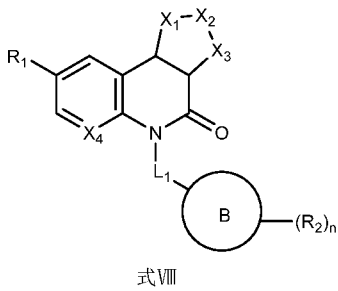
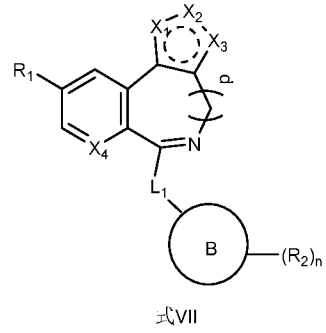
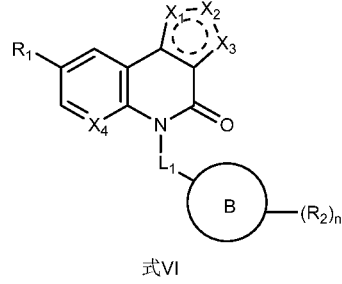
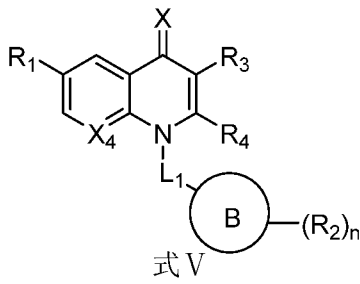
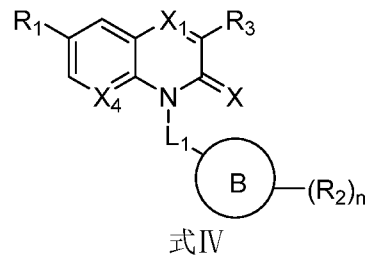
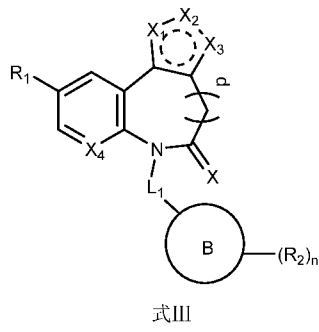
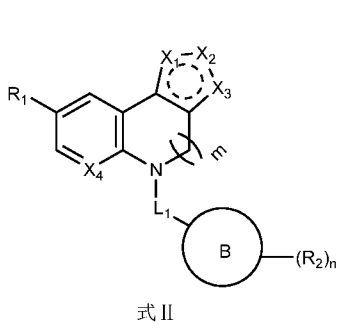


20 各 R 独立地选自卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆-C₁₀ 芳基、或含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基;

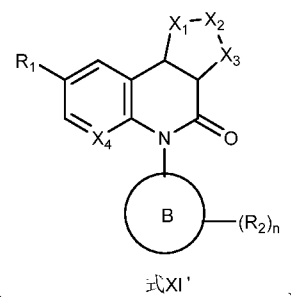
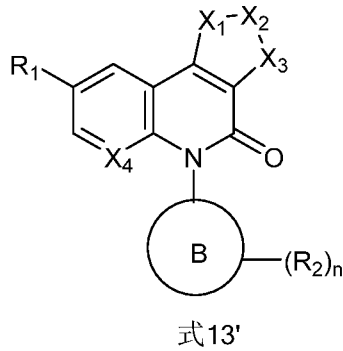
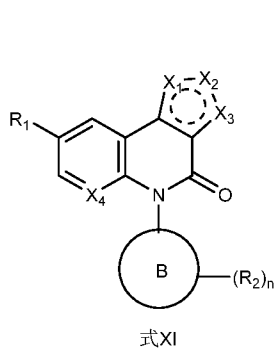
各 m 和 n 各自独立地选自 1、2、3 或 4;

p 选自 0、1 或 2。

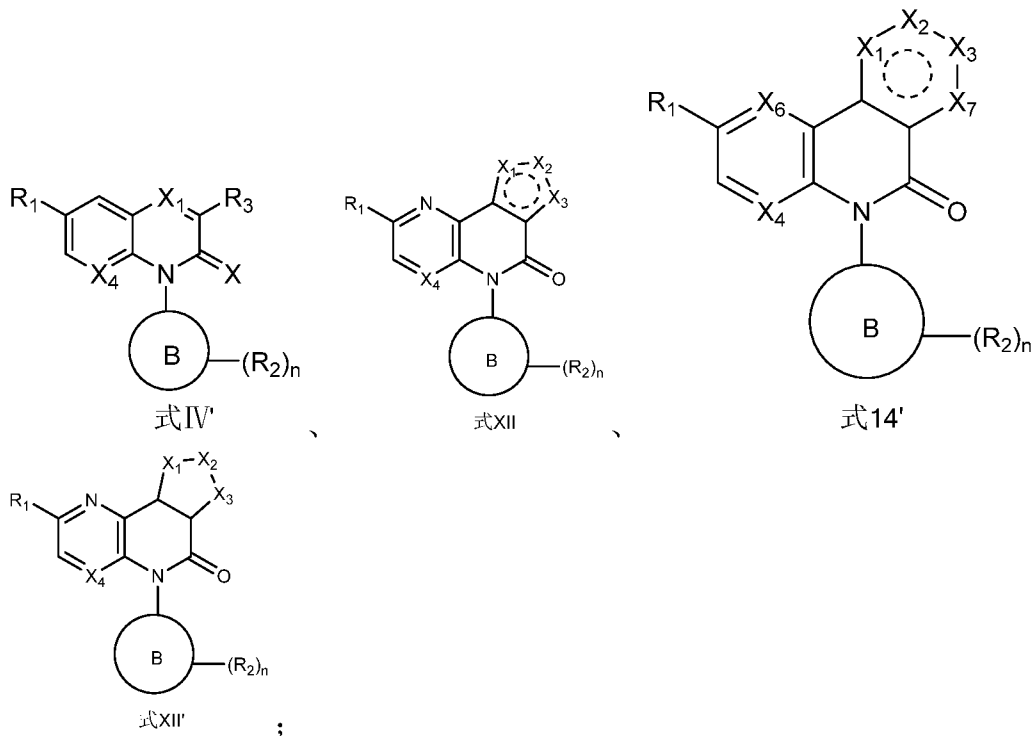
25 3、如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可以接受的盐、溶剂化物或前药，其特征在于，所述化合物选自下组:



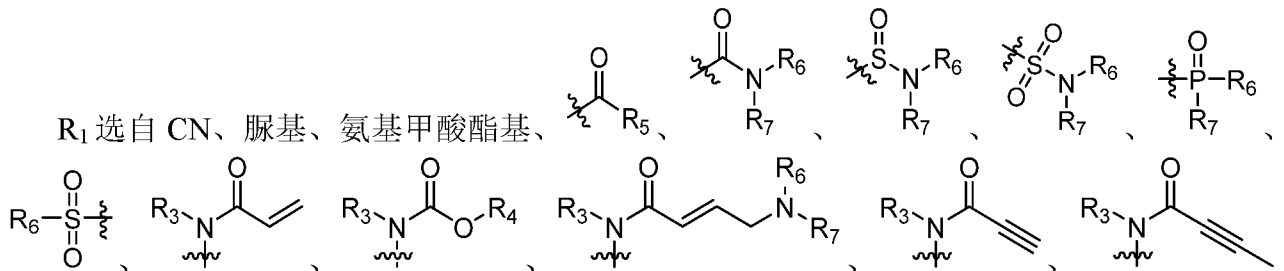
5 其中，各基团如权利要求 1 所定义。
4、如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可以接受的盐、溶剂化物或前药，其特征在于，



所述化合物选自下组：



R₁ 选自 CN、脲基、氨基甲酸酯基、

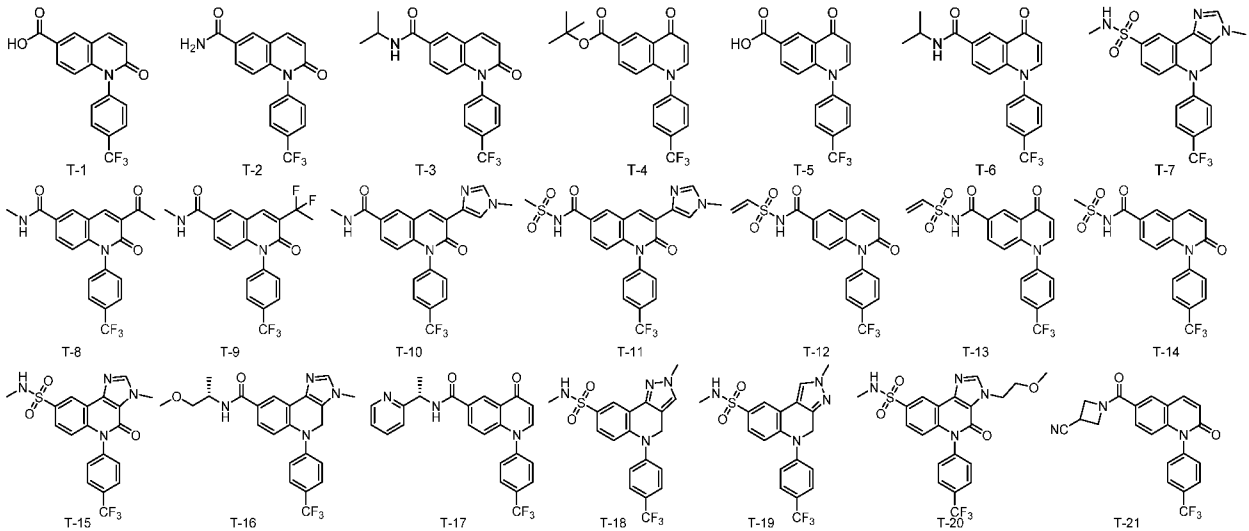


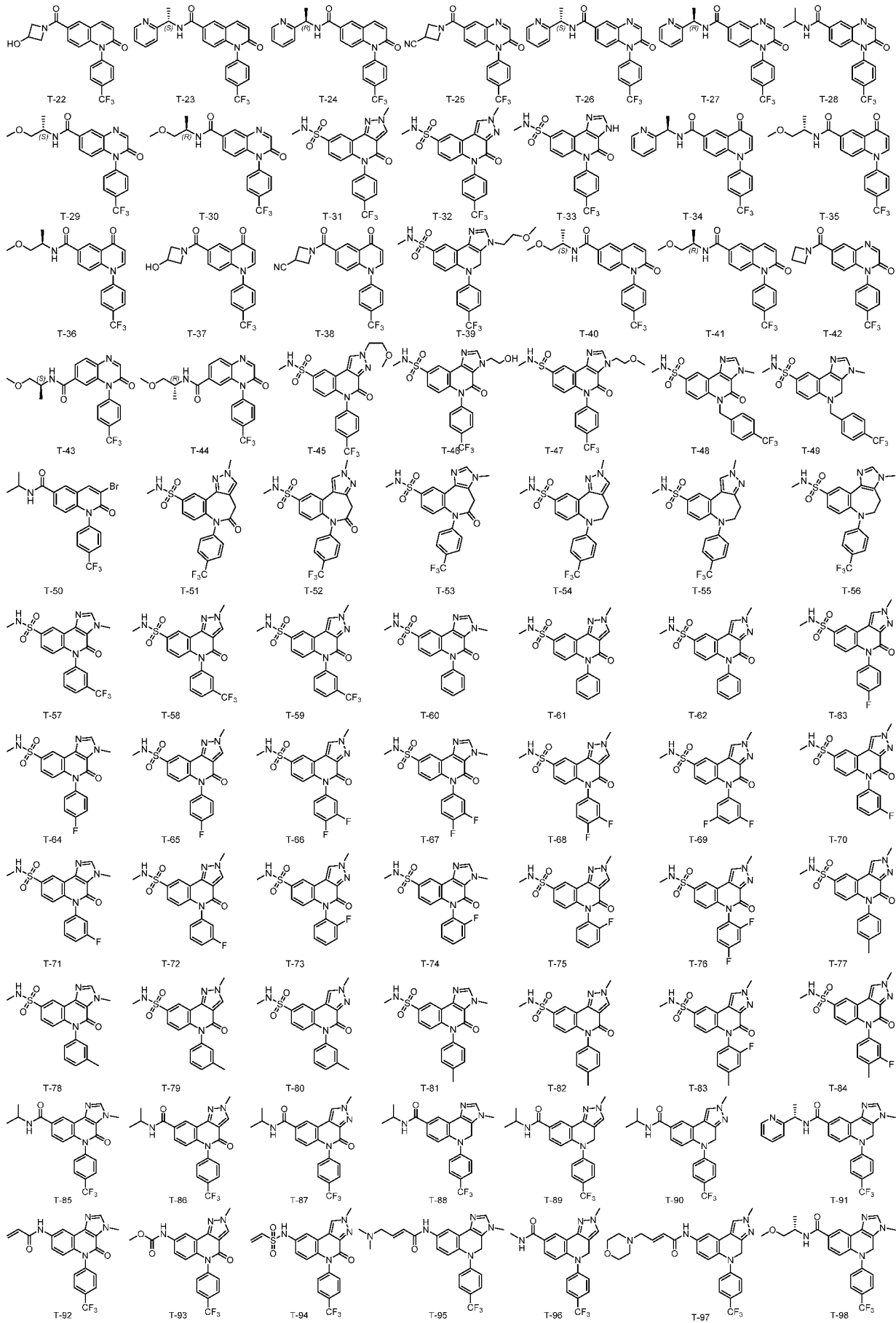
5 或

其中，各基团如权利要求 1 所定义。

5、如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可以接受的盐、溶剂化物或前药，其特征在于，R₂ 选自三氟甲基、氟、氯、溴、碘、甲基、环戊基、或环己基或五氟化硫基。

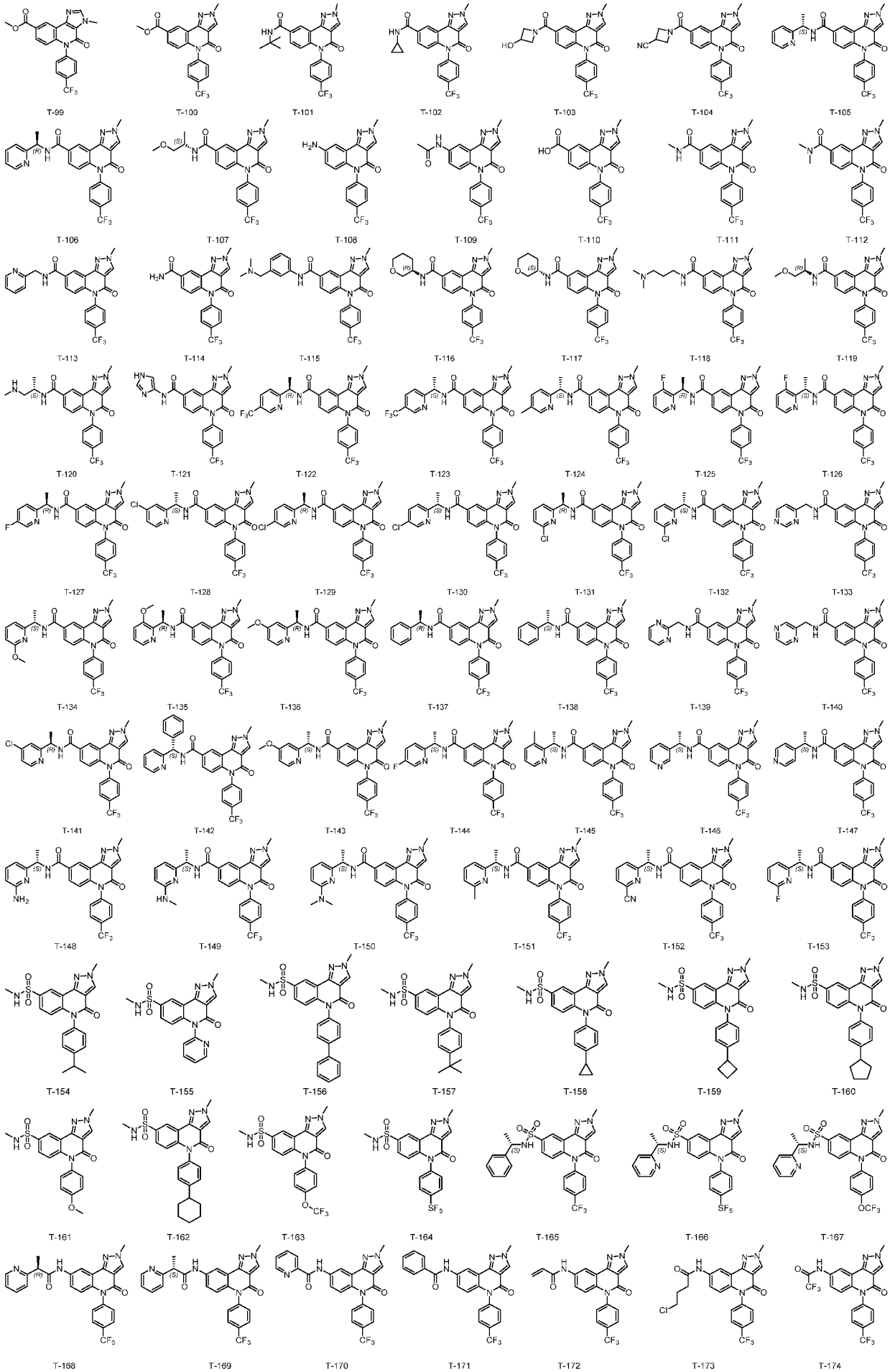
10 6、如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可以接受的盐、溶剂化物或前药，其特征在于，所述化合物选自下组：





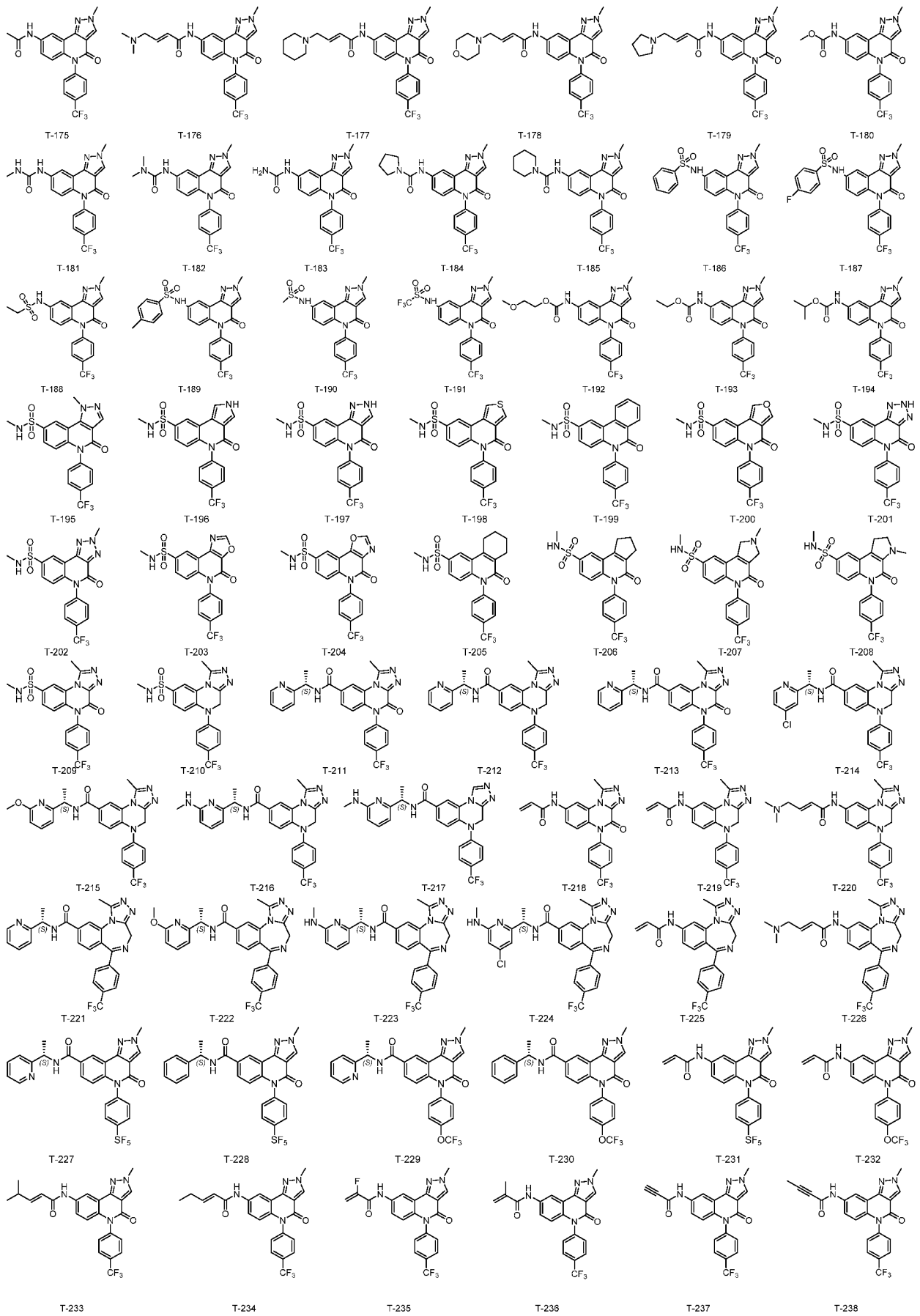
5

10



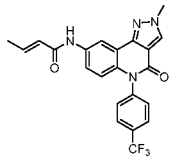
5

10

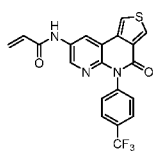


5

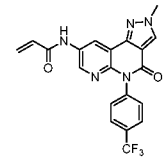
10



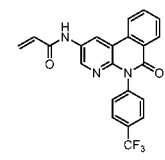
T-239



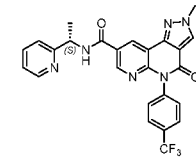
T-240



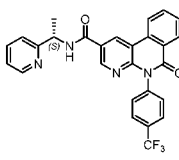
T-241



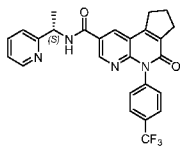
T-242



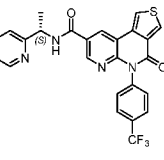
T-243



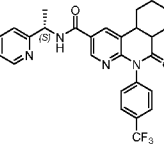
T-244



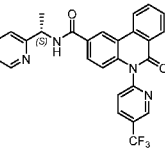
T-245



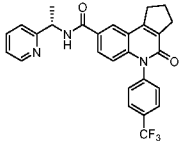
T-246



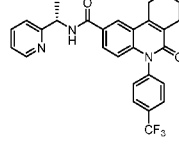
T-247



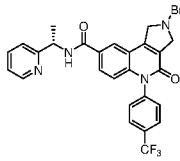
T-248



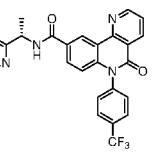
T-249



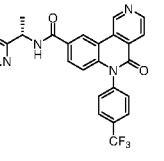
T-250



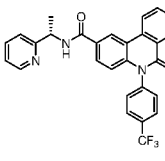
T-251



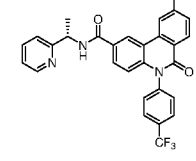
T-252



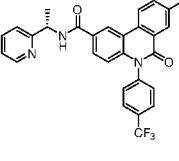
T-253



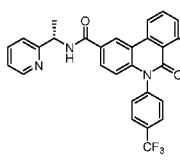
T-254



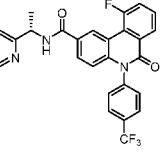
T-255



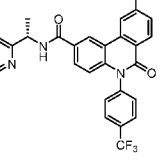
T-256



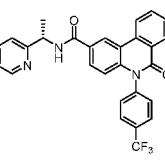
T-257



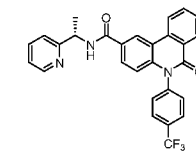
T-258



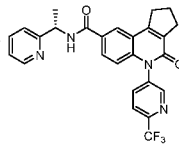
T-259



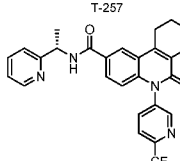
T-260



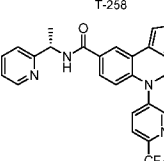
T-261



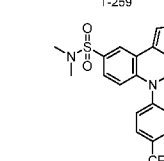
T-262



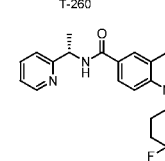
T-263



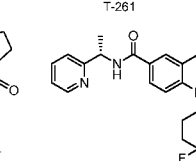
T-264



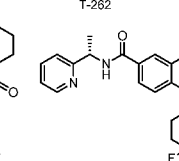
T-265



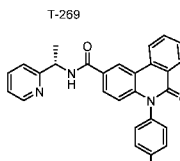
T-266



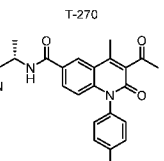
T-267



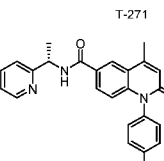
T-268



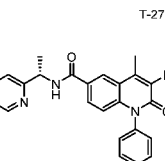
T-269



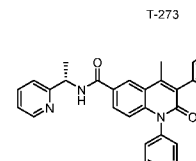
T-270



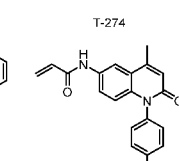
T-271



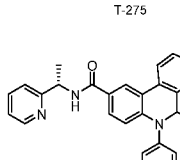
T-272



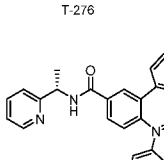
T-273



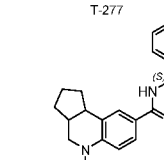
T-274



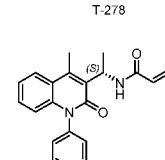
T-275



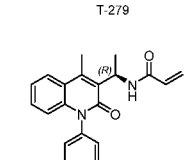
T-276



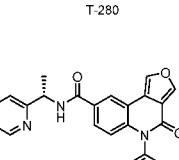
T-277



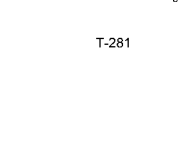
T-278



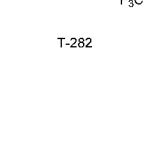
T-279



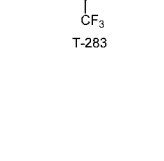
T-280



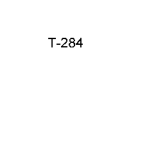
T-281



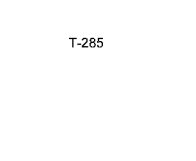
T-282



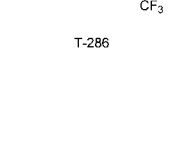
T-283



T-284

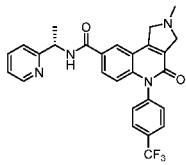


T-285

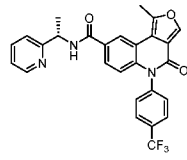


T-286

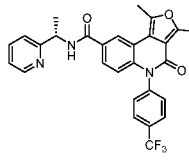
5



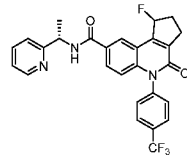
T-287



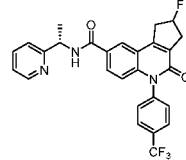
T-288



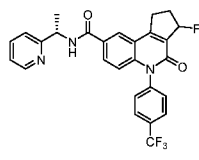
T-289



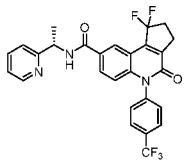
T-290



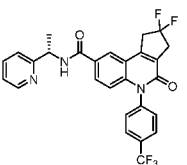
T-291



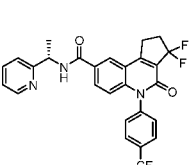
T-292



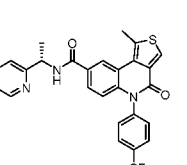
T-293



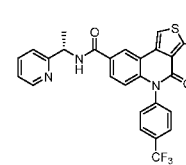
T-294



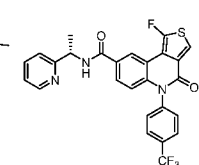
T-295



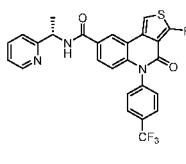
T-296



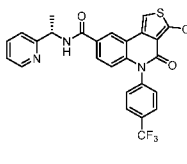
T-297



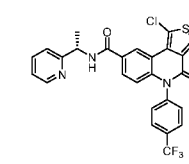
T-298



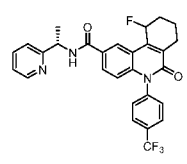
T-299



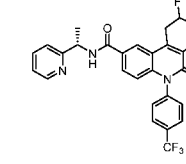
T-300



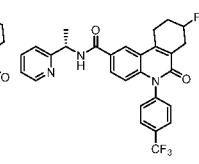
T-301



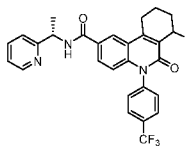
T-302



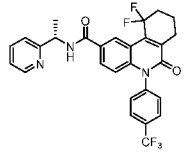
T-303



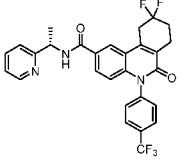
T-304



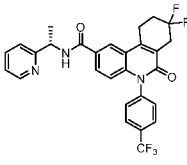
T-305



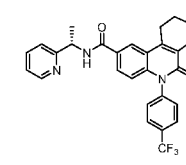
T-306



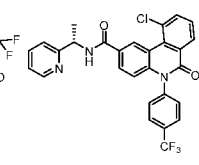
T-307



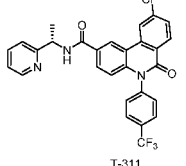
T-308



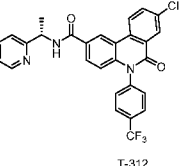
T-309



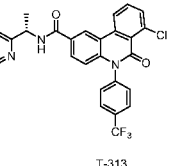
T-310



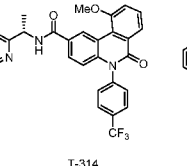
T-311



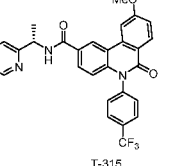
T-312



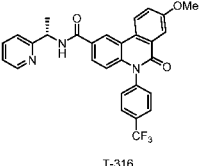
T-313



T-314

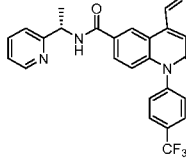


T-315

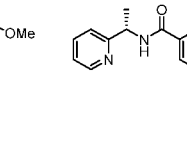


T-316

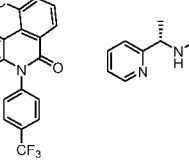
5



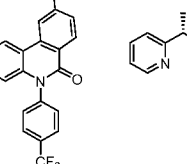
T-317



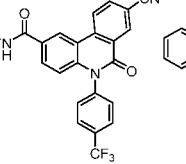
T-318



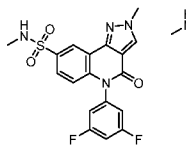
T-319



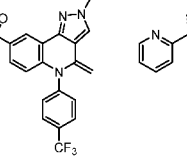
T-320



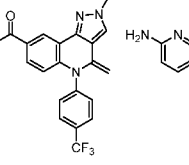
T-321



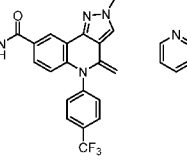
T-322



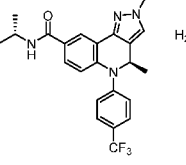
T-323



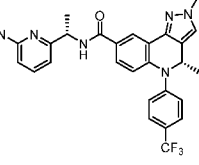
T-324



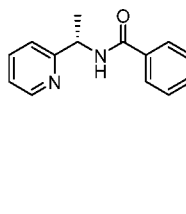
T-325



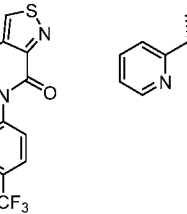
T-326



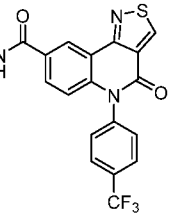
T-327



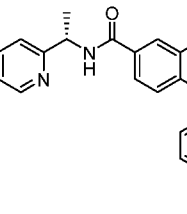
T-328



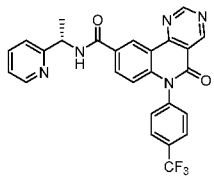
T-329



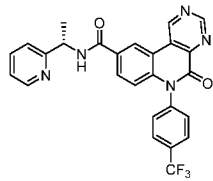
T-330



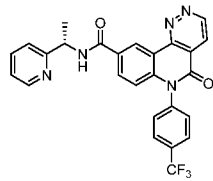
T-331



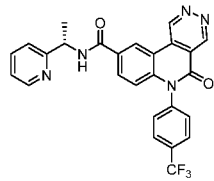
T-332



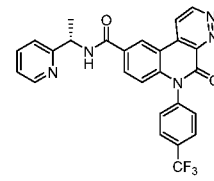
T-333



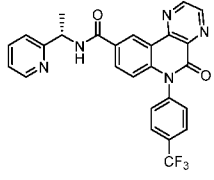
T-334



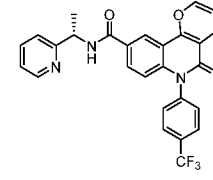
T-335



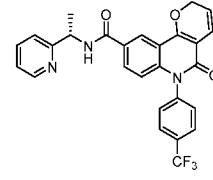
T-336



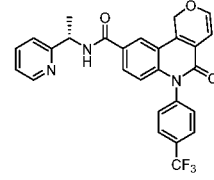
T-337



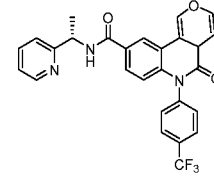
T-338



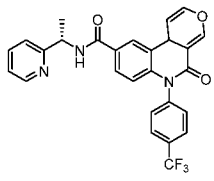
T-339



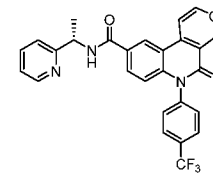
T-340



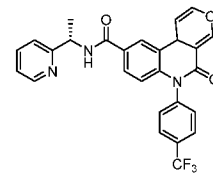
T-341



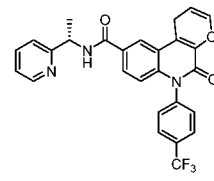
T-342



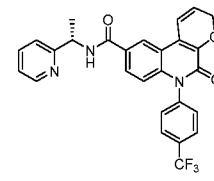
T-343



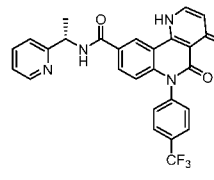
T-344



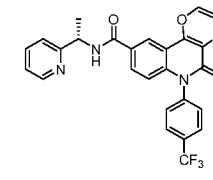
T-345



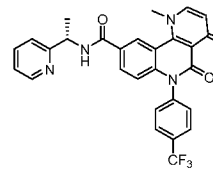
T-346



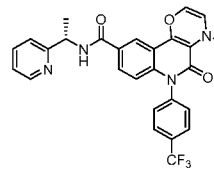
T-347



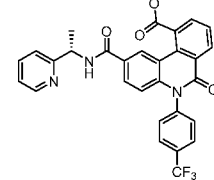
T-348



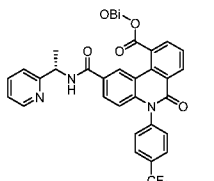
T-349



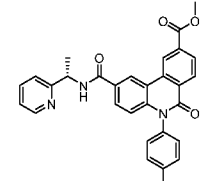
T-350



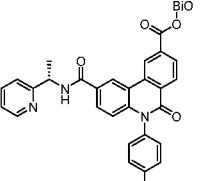
T-351



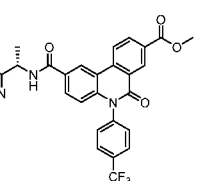
T-352



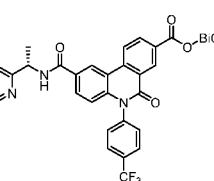
T-353



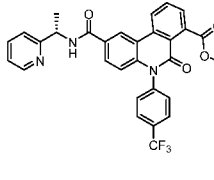
T-354



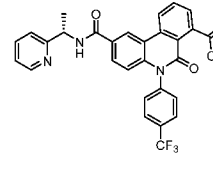
T-355



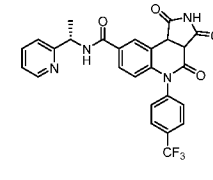
T-356



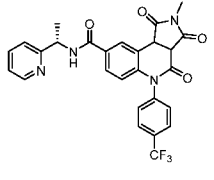
T-357



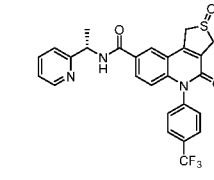
T-358



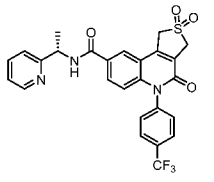
T-359



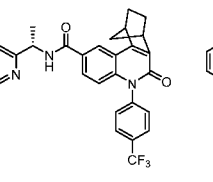
T-360



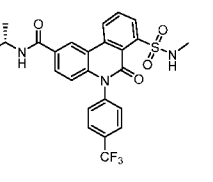
T-361



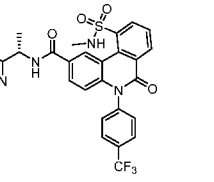
T-362



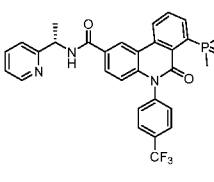
T-363



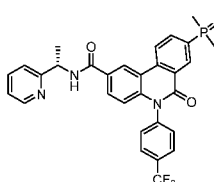
T-364



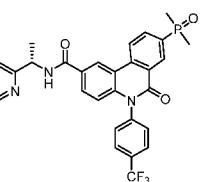
T-365



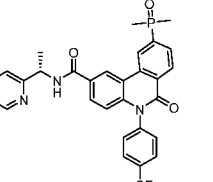
T-366



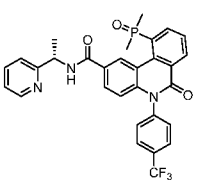
T-367



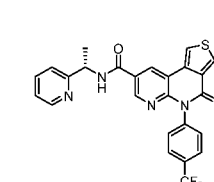
T-368



T-369

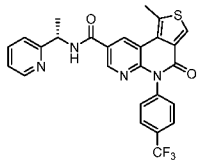


T-370

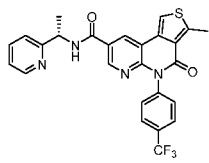


T-371

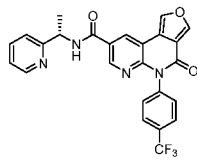
5



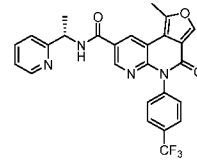
T-372



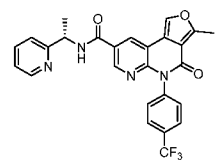
T-373



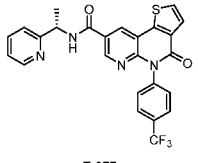
T-374



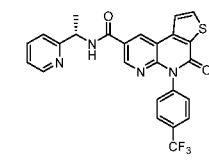
T-375



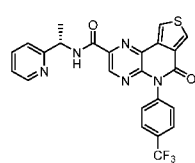
T-376



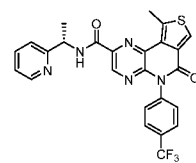
T-377



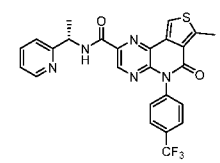
T-378



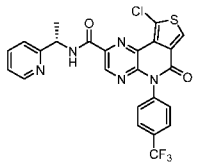
T-379



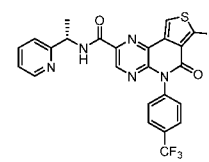
T-380



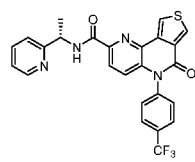
T-381



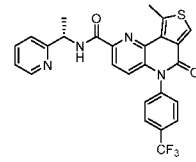
T-382



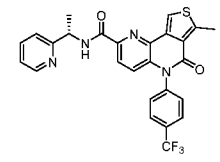
T-383



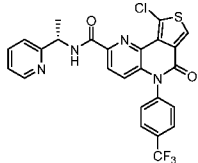
T-384



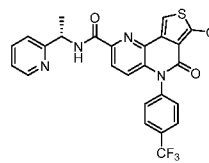
T-385



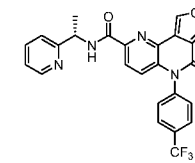
T-386



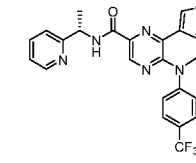
T-387



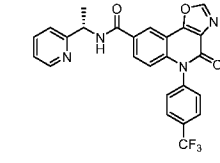
T-388



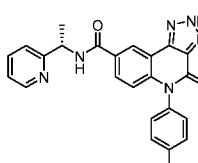
T-389



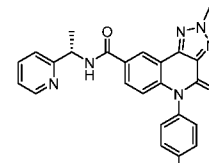
T-390



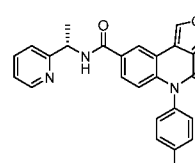
T-391



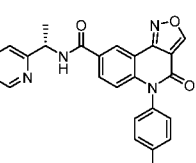
T-392



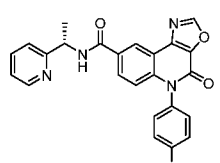
T-393



T-394

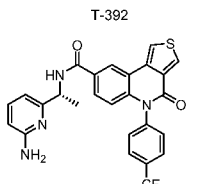


T-395

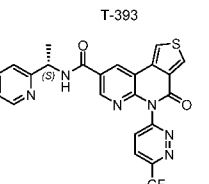


T-396

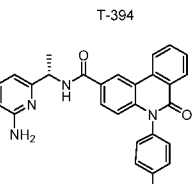
5



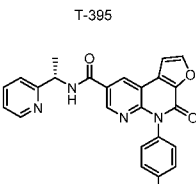
T-397



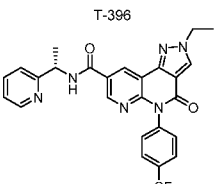
T-398



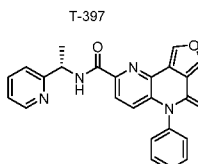
T-399



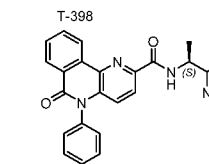
T-400



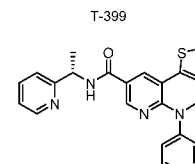
T-401



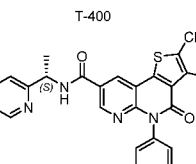
T-402



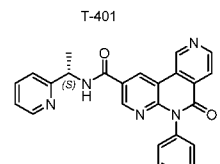
T-403



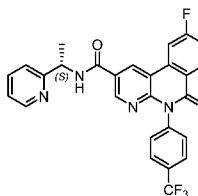
T-404



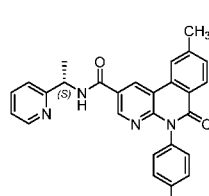
T-405



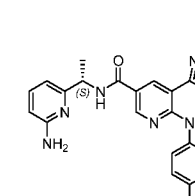
T-406



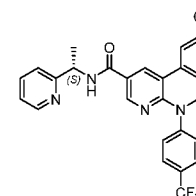
T-407



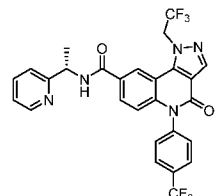
T-408



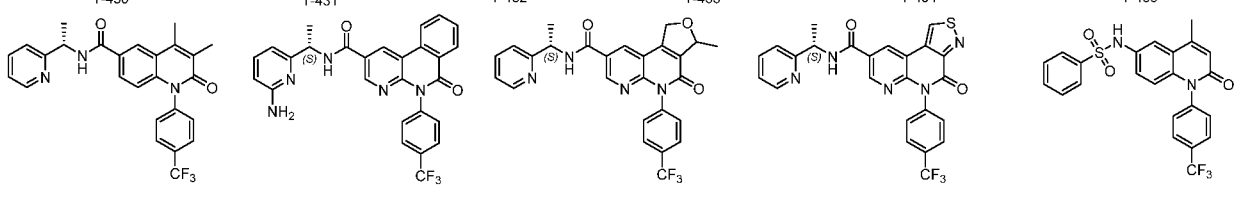
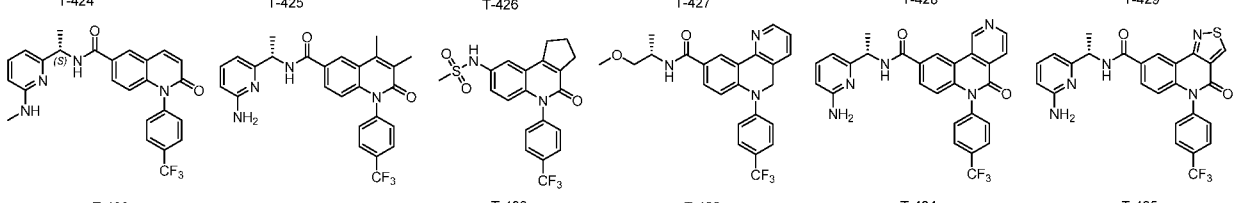
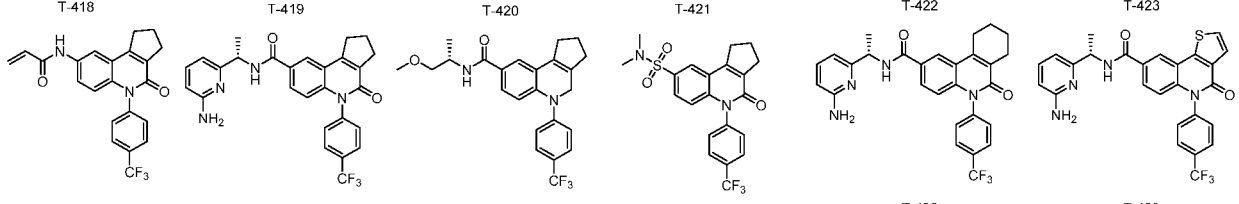
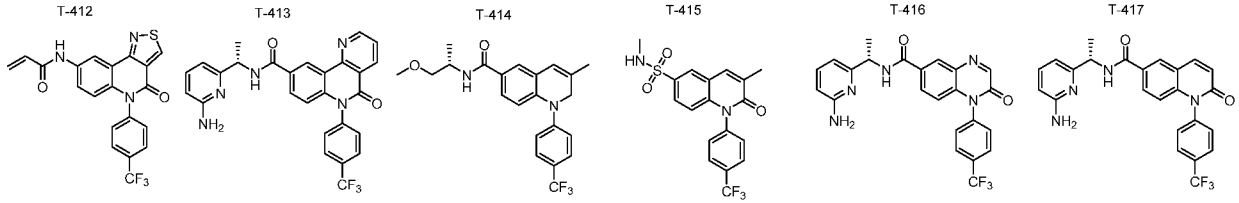
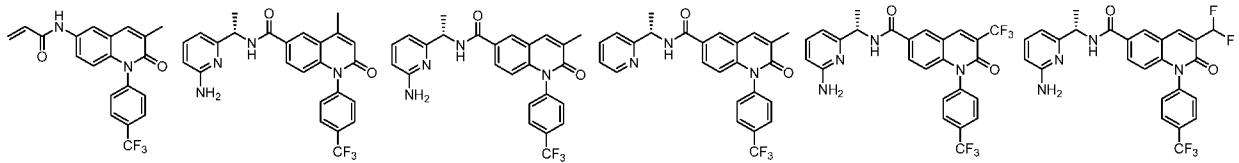
T-409



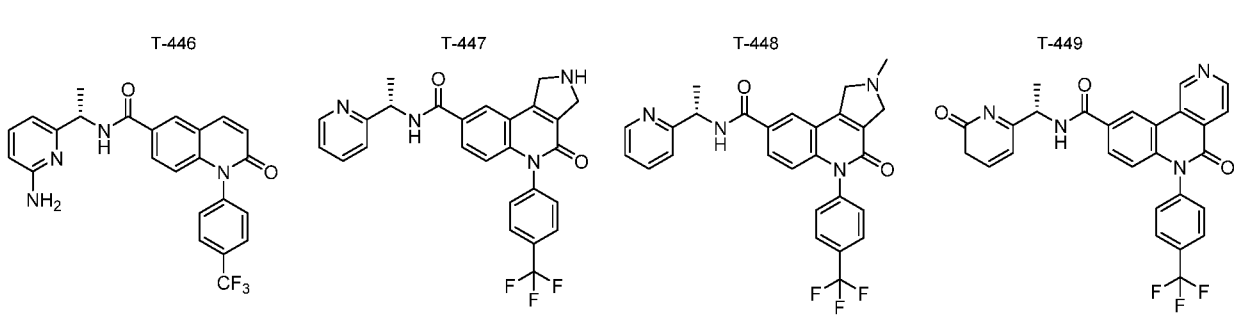
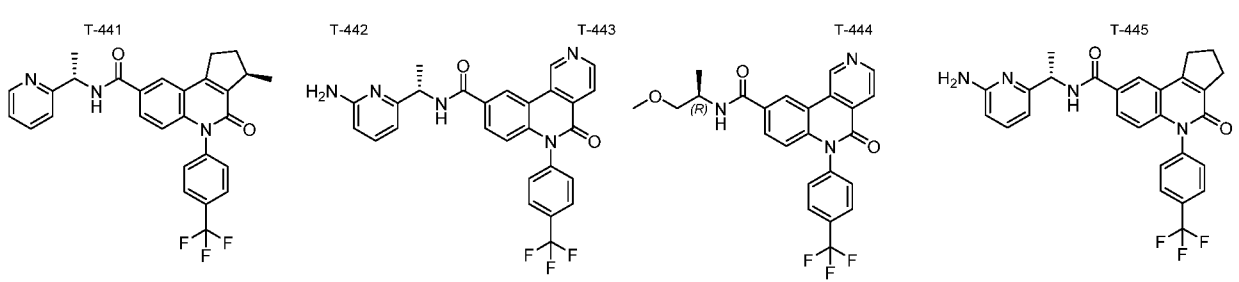
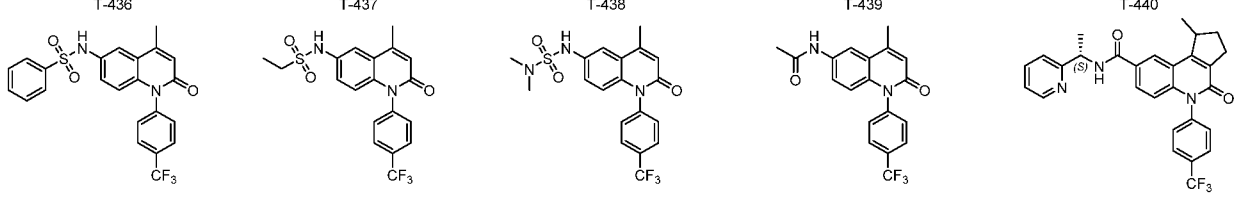
T-410

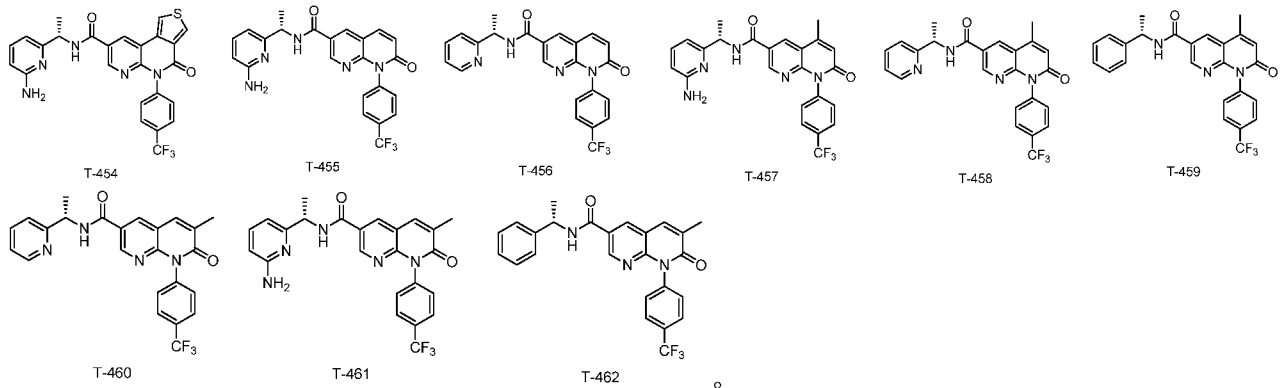


T-411



5





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

5 8、一种权利要求 7 所述的药物组合物的用途，其特征在于，用于制备预防和/或治疗由 Hippo 通路失调导致的相关疾病的药物。

9、一种权利要求 7 所述的药物组合物的用途，其特征在于，用于制备预防和/或治疗由 YAP 或 TAZ 或 YAP/TAZ 或 YAP/TEAD 或 YAP/TAZ/TEAD 失调导致的相关疾病的药物。

10 10、一种权利要求 1 所述的化合物或其药学上可以接受的盐、溶剂化物或前药和第二药物的联用，其特征在于，用于制备预防和/或治疗癌症的药物；

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/112259

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 215/48(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 401/04(2006.01)i; C07D 401/06(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 403/06(2006.01)i; C07D 241/44(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/4704(2006.01)i; A61K 31/4709(2006.01)i; A61K 31/47(2006.01)i; A61K 31/4745(2006.01)i; A61K 31/498(2006.01)i; A61K 31/55(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 45/06(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS, CNTXT, VEN, WOTXT, EPTXT, USTXT, CNKI, 万方, WANFANG, 百度, BAIDU, caplus, marpat, registry: 同源康, 梁阿朋, 李钧, 吴豫生, 陈少卿, 刘广斌, 尹洲, 董胜利, 李美华, Hippo, YAP, TAZ, TEAD, 人胸膜间皮瘤, NCI-H226, 瘤, 瘤, cancer?, tumor?		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016022915 A1 (THE REGENT OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA et al.) 11 February 2016 (2016-02-11) claims 1-18, and description, paragraph [0084]	1-4, 7
X	CN 1511883 A (63971 FORCES OF PLA) 14 July 2004 (2004-07-14) embodiment 4	1-4
X	CN 1091131 A (TAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 24 August 1994 (1994-08-24) description, abstract, and tables 1 and 3	1-4, 7
X	CN 113372184 A (WUHAN UNIVERSITY) 10 September 2021 (2021-09-10) embodiments 14-15	1-4
X	PURANDARE, A. V. et al. "Solid-phase synthesis of 'diverse' heterocycles" <i>Tetrahedron Letters</i> , Vol. 43, No. 21, 20 May 2002 (2002-05-20), ISSN: 0040-4039, pp. 3903-3906	1-4
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 October 2022		Date of mailing of the international search report 28 October 2022
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/112259

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SHANG, Xiaobo et al. "BF ₃ -OEt ₂ -Promoted Intramolecular Nucleophilic Substitution; Synthesis of Dibenzopyranones and Coumarins from Biaryltriazenes" <i>Eur. J. Org. Chem.</i> , Vol. 2013, No. 24, 12 July 2013 (2013-07-12), ISSN: 1099-0690, pp. 5475-5484	1-5
X	"CAS-RN: 96491-10-0" <i>Registry</i> , 25 May 1985 (1985-05-25),	1-4
X	WO 2020097389 A1 (VIVACE THERAPEUTICS INC.) 14 May 2020 (2020-05-14) text, in particular, claims 1-124, description, paragraphs [0183]-[0213], embodiments 1-288 and A1-A3	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/112259

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2016022915	A1	11 February 2016	AR	101489	A1	21 December 2016
CN	1511883	A	14 July 2004	CN	1325481	C	11 July 2007
CN	1091131	A	24 August 1994	WO	9411355	A1	26 May 1994
				AU	5433594	A	08 June 1994
CN	113372184	A	10 September 2021	None			
WO	2020097389	A1	14 May 2020	JP	2022507020	A	18 January 2022
				BR	112021008741	A2	10 August 2021
				EP	3877356	A1	15 September 2021
				CN	113302175	A	24 August 2021
				AU	2019375983	A1	10 June 2021
				IL	282984	A	30 June 2021
				KR	20210108367	A	02 September 2021
				CA	3118752	A1	14 May 2020

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 215/48(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 401/04(2006.01)i; C07D 401/06(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 403/06(2006.01)i; C07D 241/44(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/4704(2006.01)i; A61K 31/4709(2006.01)i; A61K 31/47(2006.01)i; A61K 31/4745(2006.01)i; A61K 31/498(2006.01)i; A61K 31/55(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 45/06(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNABS, CNTXT, VEN, WOTXT, EPTXT, USTXT, CNKI, 万方, 百度, caplus, marpat, registry:同源康, 梁阿朋, 李钧, 吴豫生, 陈少卿, 刘广斌, 尹洲, 董胜利, 李美华, Hippo, YAP, TAZ, TEAD, 人胸膜间皮瘤, NCI-H226, 癌, 瘤, cancer?, tumo?r</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2016022915 A1 (UNIV CALIFORNIA等) 2016年2月11日 (2016 - 02 - 11) 权利要求1-18, 说明书第[0084]段</td> <td>1-4, 7</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 1511883 A (中国人民解放军63971部队) 2004年7月14日 (2004 - 07 - 14) 实施例4</td> <td>1-4</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 1091131 A (大日本制药株式会社) 1994年8月24日 (1994 - 08 - 24) 说明书摘要, 表1和表3</td> <td>1-4, 7</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 113372184 A (武汉大学) 2021年9月10日 (2021 - 09 - 10) 实施例14-15</td> <td>1-4</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>Ashok V. Purandare等. "Solid-phase synthesis of 'diverse' heterocycles" 《Tetrahedron Letters》, 第43卷, 第21期, 2002年5月20日 (2002 - 05 - 20), ISSN: 0040-4039, 第3903 - 3906页</td> <td>1-4</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	WO 2016022915 A1 (UNIV CALIFORNIA等) 2016年2月11日 (2016 - 02 - 11) 权利要求1-18, 说明书第[0084]段	1-4, 7	X	CN 1511883 A (中国人民解放军63971部队) 2004年7月14日 (2004 - 07 - 14) 实施例4	1-4	X	CN 1091131 A (大日本制药株式会社) 1994年8月24日 (1994 - 08 - 24) 说明书摘要, 表1和表3	1-4, 7	X	CN 113372184 A (武汉大学) 2021年9月10日 (2021 - 09 - 10) 实施例14-15	1-4	X	Ashok V. Purandare等. "Solid-phase synthesis of 'diverse' heterocycles" 《Tetrahedron Letters》, 第43卷, 第21期, 2002年5月20日 (2002 - 05 - 20), ISSN: 0040-4039, 第3903 - 3906页	1-4
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	WO 2016022915 A1 (UNIV CALIFORNIA等) 2016年2月11日 (2016 - 02 - 11) 权利要求1-18, 说明书第[0084]段	1-4, 7																		
X	CN 1511883 A (中国人民解放军63971部队) 2004年7月14日 (2004 - 07 - 14) 实施例4	1-4																		
X	CN 1091131 A (大日本制药株式会社) 1994年8月24日 (1994 - 08 - 24) 说明书摘要, 表1和表3	1-4, 7																		
X	CN 113372184 A (武汉大学) 2021年9月10日 (2021 - 09 - 10) 实施例14-15	1-4																		
X	Ashok V. Purandare等. "Solid-phase synthesis of 'diverse' heterocycles" 《Tetrahedron Letters》, 第43卷, 第21期, 2002年5月20日 (2002 - 05 - 20), ISSN: 0040-4039, 第3903 - 3906页	1-4																		
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																				
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2022年10月17日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2022年10月28日</p>																		
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>吴永英</p> <p>电话号码 86-(20)-28950515</p>																		

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	Xiaobo Shang等. "BF ₃ ·OEt ₂ -Promoted Intramolecular Nucleophilic Substitution; Synthesis of Dibenzopyranones and Coumarins from Biaryltriazenes" 《Eur. J. Org. Chem.》, 第2013卷, 第24期, 2013年7月12日 (2013 - 07 - 12), ISSN: 1099-0690, 第5475-5484页	1-5
X	"CAS-RN:96491-10-0" 《Registry》, 1985年5月25日 (1985 - 05 - 25),	1-4
X	WO 2020097389 A1 (VIVACE THERAPEUTICS INC) 2020年5月14日 (2020 - 05 - 14) 全文, 尤其是权利要求1-124, 说明书[0183]-[0213], 实施例1-288, A1-A3	1-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/112259

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2016022915	A1	2016年2月11日	AR	101489	A1	2016年12月21日
CN	1511883	A	2004年7月14日	CN	1325481	C	2007年7月11日
CN	1091131	A	1994年8月24日	WO	9411355	A1	1994年5月26日
				AU	5433594	A	1994年6月8日
CN	113372184	A	2021年9月10日	无			
WO	2020097389	A1	2020年5月14日	JP	2022507020	A	2022年1月18日
				BR	112021008741	A2	2021年8月10日
				EP	3877356	A1	2021年9月15日
				CN	113302175	A	2021年8月24日
				AU	2019375983	A1	2021年6月10日
				IL	282984	A	2021年6月30日
				KR	20210108367	A	2021年9月2日
				CA	3118752	A1	2020年5月14日