

含磷化合物、药物组合物及其应用

本申请要求申请日为 2022/10/27 的中国专利申请 202211328612.4 的优先权，本申请引用上述中国专利申请的全文。

本申请要求申请日为 2023/03/30 的中国专利申请 202310331481.3 的优先权，本申请引用上述中国专利申请的全文。

本申请要求申请日为 2023/10/20 的中国专利申请 202311368477.0 的优先权，本申请引用上述中国专利申请的全文。

本申请要求申请日为 2023/10/20 的中国专利申请 202311368432.3 的优先权，本申请引用上述中国专利申请的全文。

本申请要求申请日为 2023/10/20 的中国专利申请 202311368532.6 的优先权，本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及一种含磷化合物、药物组合物及其应用。

背景技术

Hippo 信号通路是一条从果蝇到哺乳动物高度保守的细胞信号通路，该通路主要功能包括调控机体正常发育、决定组织器官大小比例、维持细胞增殖死亡平衡与干细胞的干性维持。该信号通路的核心元件主要由①上游信号因子；②核心激酶级联反应链；③下游效应分子组成。一旦被上游刺激因子激活（例如细胞接触抑制），MST1/2 激酶和 SAV1 与上游调节因子相互作用并产生磷酸化而被激活，从而磷酸化 MOB1A/B 与 LATS1/2，致使 LATS1/2 激酶复合体完全活化。该复合物进一步磷酸化转录共激活因子 YAP/TAZ，磷酸化的 YAP/TAZ 被 14-3-3 蛋白阻滞在细胞质中，并被 E3 连接酶 β -TrCP 诱导多聚泛素化，从而被蛋白酶体识别并降解。而当 Hippo 通路被抑制时（例如血清因子刺激），未被磷酸化的 YAP/TAZ 进入细胞核并主要和转录因子 TEAD 蛋白家族形成转录复合体，从而激活下游靶基因的转录（例如 CTGF、FGF1、AMOTL2 和 CYR61），促进细胞存活与增殖。与此同时，该通路还可调控干细胞的自我更新和分化，从而参与组织再生和伤口愈合。因此，在一些条件下，YAP/TAZ-TEAD 转录复合体发挥致癌基因的作用，而 Hippo 通路则发挥肿瘤抑制的作用。

目前，在多种肿瘤中包括但不限于肝癌、肺癌、卵巢癌、脑癌、恶性间皮瘤、乳腺癌、头颈癌、结直肠癌、前列腺癌和白血病中均可发现 Hippo 信号通路上游抑制因子例如 NF2、MST1/2 与 LATS1/2 的失活或者丢失。同时，在多种肿瘤中 YAP/TAZ 与 TEAD 家族蛋白被发现存在异常扩增，并且大量报道鉴定 TEAD 家族蛋白为 YAP/TAZ 促癌能力的关键介导因子。临床研究则提示 YAP/TAZ 的扩增可作为多种肿瘤的预后与诊断的生物标志物。

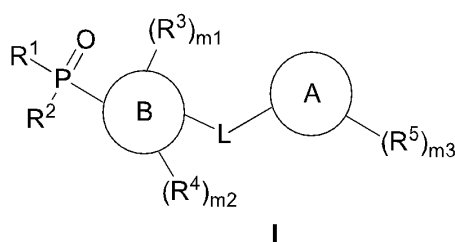
一般认为 YAP 和 TAZ 的过度活化可调控细胞增殖、迁移和凋亡，参与肿瘤干细胞相关的自我更新和 EMT（上皮-间质转化）特性，并且促进维持肿瘤微环境的免疫抑制效果，从而介导肿瘤细胞对于常规化疗，靶向治疗与免疫疗法的耐药。因此，靶向 YAP/TAZ-TEAD 蛋白复合体将会是治疗具备这一通路功能改变的多种癌症的极具潜力的方法。

YAP/TAZ 与 TEAD 形成的转录复合体主要由三个蛋白-蛋白相互作用界面维持, 其中界面二与界面三均对此蛋白复合体的形成至关重要, 然而这两个界面均缺乏小分子结合蛋白质所需要的具有几何学特性且含有静电富集的口袋。近年来研究者发现在 TEAD 蛋白质的 YAP 结合结构域的中含有一个结合棕榈酸/豆蔻酸的口袋, 且棕榈酸分子在该位点对 TEAD 蛋白质进行可逆的棕榈酰修饰。而 TEAD 蛋白的棕榈酰化修饰对于其蛋白稳定性, 以及 YAP/TAZ-TEAD 转录复合体的形成与转录活性至关重要, 并且抑制 TEAD 家族蛋白对成体组织器官的稳态无显著影响。因此通过直接通过抑制 TEAD 家族蛋白棕榈酰化修饰可有效阻碍 YAP/TAZ 的致癌活性, 特别是可用于治疗 Hippo 上游基因失活的各种肿瘤。

发明内容

本发明提供了与 Hippo 途径网络的一个或多个成员相关的抑制剂, 尤其是抑制 YAP/TAZ-TEAD 蛋白复合体转录活性的新的化合物。本发明的化合物还具有较好的物理化学性质(例如溶解度、物理和/或化学稳定性)、改善的药物代谢动力学性质(例如改善的生物利用度、改善的代谢稳定性、合适的半衰期和作用持续时间)、改善的安全性(较低的毒性(例如降低的心脏毒性)和/或较少的副作用)等更优异的性质。

本发明提供了如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯、其立体异构体、其互变异构体、其多晶型物、其溶剂合物、其代谢物、其同位素衍生物或其前药,



其中,

R^1 和 R^2 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_6 - C_{10} 芳基;

或者, R^1 、 R^2 和与其相连的原子一起形成 3-12 元杂环烷基或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 3-12 元杂环烷基, 其中, 所述 3-12 元杂环烷基中, 除了所连接的 P 原子外, 还额外含有 0 个、1 个、2 个或 3 个选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种的杂原子;

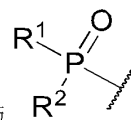
R^{1-1} 独立地为 C_1 - C_6 烷基;

环 B 为 C_3 - C_{12} 饱和或不饱和的碳环、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数为 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个的 5-16 元饱和或不饱和的杂环”;

环 B 为单环或多环; 当环 B 为单环时, 环 B 为具有芳香性的环; 当环 B 为多环时, 与相连的环为具有芳香性的环, 其余的环为饱和或不饱和的环;

m_1 为 0 或 1;

R^3 为“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元饱



和或不饱和的杂环基”、被一个或多个 R^{3-1} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元饱和或不饱和的杂环基”、 C_6-C_{10} 芳基或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

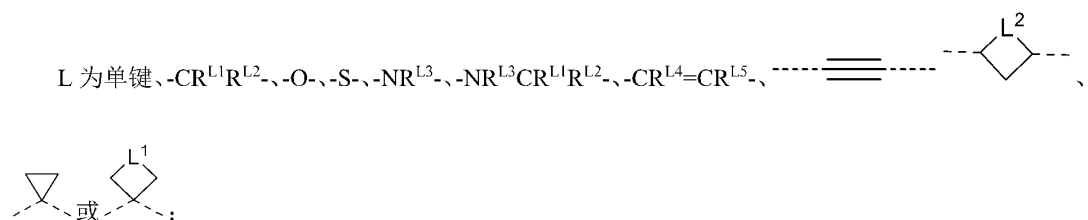
R^{3-1} 和 R^{3-5} 独立地为 H、氘、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、CN、被一个或多个 R^{3-2} 取代的 C_1-C_6 烷基、被一个或多个 R^{3-3} 取代的 C_1-C_6 烷氧基、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 3-12 元杂环烷基”、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元杂芳基”、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 C_3-C_6 环烷基、被一个或多个 R^{3-4} 取代的 C_3-C_6 环烷基；

R^{3-2} 和 R^{3-3} 独立地为氘、卤素、OH、CN、 C_1-C_6 烷氧基、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 3-12 元杂环烷基”、 $C(=O)NR^cR^d$ 或 $NR^bC(=O)R^a$ ；

R^{3-4} 独立地为 CN、 $C(=O)NR^cR^d$ 或 $C(=O)OR^a$ ；

m2 为 0、1、2 或 3；

R^4 独立地为氧代基 ($=O$)、CN、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基或 C_1-C_6 卤代烷氧基；



R^{L1} 、 R^{L2} 和 R^{L3} 独立地为 H、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

R^{L4} 和 R^{L5} 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基；

L^1 和 L^2 独立地为 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NH-$ ；

环 A 为 C_3-C_{12} 饱和或不饱和的碳环、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元饱和或不饱和的杂环”；

m3 为 0、1、2 或 3；

R^5 独立地为 SF_5 、卤素、 C_1-C_6 烷基、被一个或多个 R^{5-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、 SR^{5-2} 、 OR^{5-3} 、CN、 $S(=O)_2R^{5-4}$ 、 $C(=O)R^{5-5}$ 、 $S(=O)_2NR^dR^{5-6}$ 、 NR^dR^{5-6} 、 C_3-C_6 环烷基或被一个或多个 R^{5-7} 取代的 C_3-C_6 环烷基；

R^{5-1} 独立地为羟基、CN 或卤素；

R^{5-2} 、 R^{5-3} 、 R^{5-4} 、 R^{5-6} 独立地为 H、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基或被一个或多个 R^{5-8} 取代的 C_3-C_6 环烷基；

R^{5-5} 独立地为 C_1-C_6 卤代烷基、H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_3-C_6 环烷基或被一个或多个 R^{5-8} 取代的 C_3-C_6 环烷基、 NR^dR^{5-6} ；

R^{5-7} 和 R^{5-8} 独立地为卤素或 C_1-C_6 卤代烷基；

R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基。

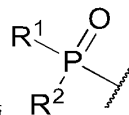
在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的化合物或、其药学上可接受的盐、其酯、其立体异构体、其互变异构体、其多晶型物、其溶剂合物、其代谢物、其同位素衍生物或其前药中的某些基团如下定义，未提及的基团同本发明任一方案所述（简称“在一些实施方式中”）， R^5 独立地为 C_3 - C_6 环烷基。

在一些实施方式中， R^1 和 R^2 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_6 - C_{10} 芳基；

或者， R^1 、 R^2 和与其相连的原子一起形成 3-12 元杂环烷基或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 3-12 元杂环烷基，其中，所述 3-12 元杂环烷基中，除了所连接的 P 原子外，还额外含有 0 个、1 个、2 个或 3 个选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种的杂原子；

R^{1-1} 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

环 B 为 C_3 - C_{12} 饱和或不饱和的碳环、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个的 5-16 元饱和或不饱和的杂环”；



环 B 为单环或多环；当环 B 为单环时，环 B 为具有芳香性的环；当环 B 为多环时，与相连的环为具有芳香性的环，其余的环为饱和或不饱和的环；

m_1 为 0 或 1；

R^3 为“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元饱和或不饱和的杂环基”、被一个或多个 R^{3-1} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元饱和或不饱和的杂环基”、 C_6 - C_{10} 芳基或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基；

R^{3-1} 和 R^{3-5} 独立地为 H、氘、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、CN、被一个或多个 R^{3-2} 取代的 C_1 - C_6 烷基、被一个或多个 R^{3-3} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 3-12 元杂环烷基”、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元杂芳基”、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 C_3 - C_6 环烷基、被一个或多个 R^{3-4} 取代的 C_3 - C_6 环烷基；

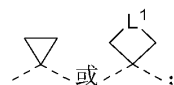
R^{3-2} 和 R^{3-3} 独立地为氘、卤素、OH、CN、 C_1 - C_6 烷氧基、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 3-12 元杂环烷基”、 $C(=O)NR^cR^d$ 或 $NR^bC(=O)R^a$ ；

R^{3-4} 独立地为 CN、 $C(=O)NR^cR^d$ 或 $C(=O)OR^a$ ；

m_2 为 0、1、2 或 3；

R^4 独立地为氧代基 ($=O$)、CN、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 卤代烷氧基；

L 为单键、 $-CR^{L1}R^{L2}$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{L3}$ 、 $-NR^{L3}CR^{L1}R^{L2}$ 、 $-CR^{L4}=CR^{L5}$ 、 $-----\equiv-----$ 、 $-----\triangle^{L2}-----$ 、



R^{L1} 、 R^{L2} 和 R^{L3} 独立地为 H、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 环烷基；

R^{L4} 和 R^{L5} 独立地为 H 或 C_1 - C_6 烷基；

L^1 和 L^2 独立地为 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NH-$ ；

环 A 为 C_3 - C_{12} 饱和或不饱和的碳环、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元饱和或不饱和的杂环”；

m_3 为 0、1、2 或 3；

R^5 独立地为 SF_5 、卤素、 C_1 - C_6 烷基、被一个或多个 R^{5-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、 SR^{5-2} 、 OR^{5-3} 、CN、 $S(=O)_2R^{5-4}$ 、 $C(=O)R^{5-5}$ 、 $S(=O)_2NR^dR^{5-6}$ 、 NR^dR^{5-6} 或被一个或多个 R^{5-7} 取代的 C_3 - C_6 环烷基；

R^{5-1} 独立地为羟基、CN 或卤素；

R^{5-2} 、 R^{5-3} 、 R^{5-4} 、 R^{5-5} 独立地为 H、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基或被一个或多个 R^{5-8} 取代的 C_3 - C_6 环烷基；

R^{5-5} 独立地为 C_1 - C_6 卤代烷基、H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基或被一个或多个 R^{5-8} 取代的 C_3 - C_6 环烷基、 NR^dR^{5-6} ；

R^{5-7} 和 R^{5-8} 独立地为卤素或 C_1 - C_6 卤代烷基；

R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 独立地为 H 或 C_1 - C_6 烷基。

在一些实施方式中，所述“卤素”分别独立地为氟、氯、溴或碘，优选氟或氯，例如 F。

在一些实施方式中，所述“ C_1 - C_6 烷基”分别独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基，优选甲基或乙基，例如甲基。

在一些实施方式中，所述“ C_1 - C_6 烷氧基”分别独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基，优选甲氧基或乙氧基。

在一些实施方式中，所述“ C_1 - C_6 卤代烷基”分别独立地为 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 或 $-CF_3$ ，例如 $-CF_3$ 。

在一些实施方式中，所述“ C_1 - C_6 卤代烷氧基”分别独立地为 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 或 $-OCF_3$ 。

在一些实施方式中，所述“ C_3 - C_6 环烷基”分别独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基，优选环丙基或环丁基，例如环丙基。

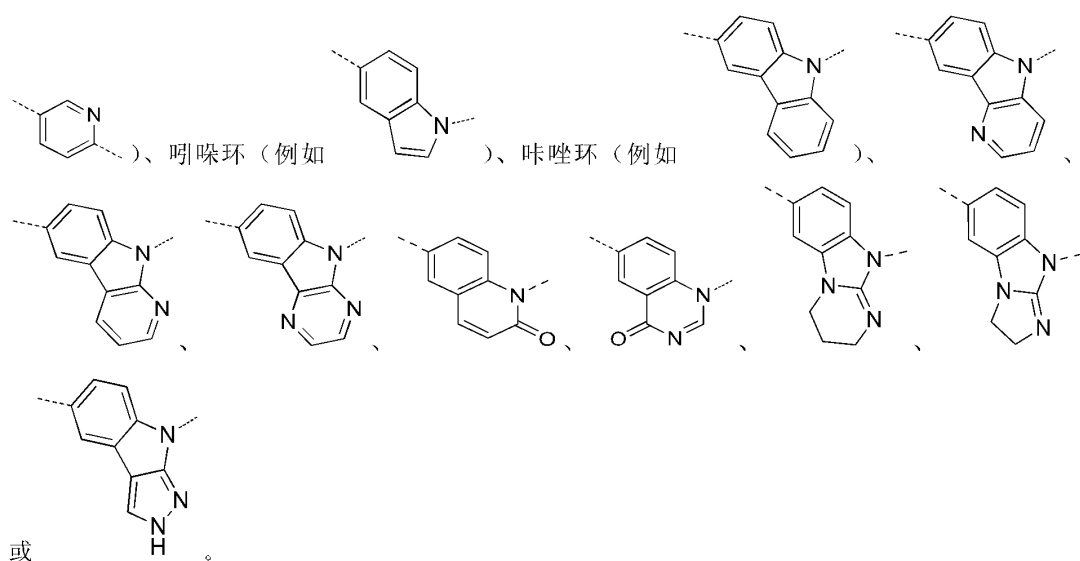
在一些实施方式中，所述“ C_6 - C_{10} 芳基”分别独立地为苯基或萘基，优选苯基。

在一些实施方式中，所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 3-12 元杂环烷基”分别独立地为“杂原子选自 N 和 O 中的 1 种或 2 种，杂原子数为 1 个或 2 个的 5-6 元杂环烷基”。

在一些实施方式中，所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元杂芳基”为“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-6 元杂芳基”。

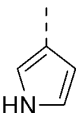
在一些实施方式中，环 B 中，所述“ C_3 - C_{12} 饱和或不饱和的碳环”为 C_6 - C_{10} 不饱和的碳环，例如苯环、萘环或二氢化茚环，优选为 C_6 - C_{10} 芳环，例如苯环。

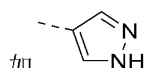
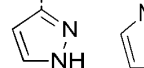
在一些实施方式中，环 B 中，所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个的 5-16 元饱和或不饱和的杂环”为“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个的 6-15 元不饱和的杂环”，例如吡啶环（例如

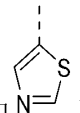
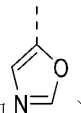
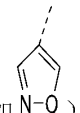
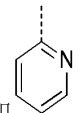
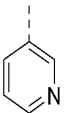
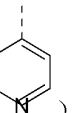


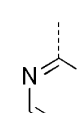
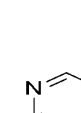
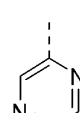
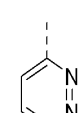
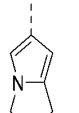
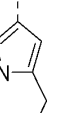
或

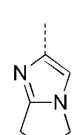
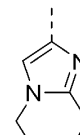
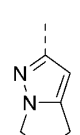
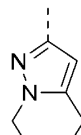
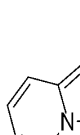
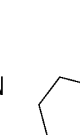
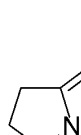
在一些实施方式中， R^3 中，所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元饱和或不饱和的杂环基”为“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，

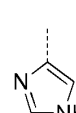
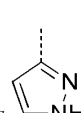
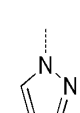
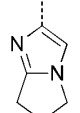
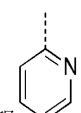
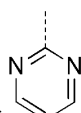
杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-10 元不饱和的杂环基”，例如为吡咯基 (例如 )、吡唑基 (例

如  、 、)、咪唑基 (例如 )、三唑基 (例如 )、噻唑

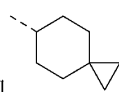
基 (例如 )、恶唑基 (例如 )、异恶唑基 (例如 )、吡啶基 (例如 )、)、)、

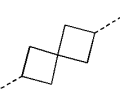
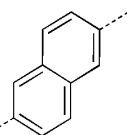
嘧啶基 (例如 )、)、吡嗪基 (例如 )、哒嗪基 (例如 )、)、)、

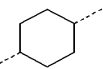
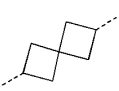
 、 、 、 、 、 或  ，又如为咪唑基 (例如

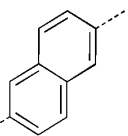
)、吡唑基 (例如 )、)、)、吡啶基 (例如 ) 或嘧啶基 (例如 )。

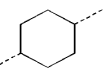
在一些实施方式中，环 A 中，所述“C₃-C₁₂ 饱和或不饱和的碳环”为 C₄-C₁₀ 饱和或不饱和的碳环，

例如环丁烷环（例如 ）、环己烷环（例如 ）、螺[2.5]辛烷（例如 ）、螺

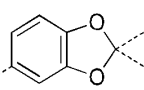
[3.3]庚烷环（例如 ）、苯环（例如 ）、萘环（例如 ）、二氢化茛环或四氢化萘环，又如 C₄-C₁₀ 饱和的碳环或 C₆-C₁₀ 芳环，优选为 C₆-C₁₀ 芳环，进一步优选为

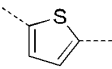
环丁烷环（例如 ）、环己烷环（例如 ）、螺[3.3]庚烷环（例如 ）、苯环

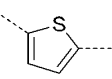
（例如 、）、萘环（例如 ）、二氢化茛环或四氢化萘环，更进一步优选为 C₆-C₁₀ 芳环。

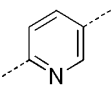
在一些实施方式中，环 A 中，所述“C₃-C₁₂ 饱和或不饱和的碳环”为环己烷环（例如 ）或苯环（例如 ）。

在一些实施方式中，环 A 中，所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元饱和或不饱和的杂环”（例如为 5-10 元饱和或不饱和杂环）为“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-6 元单环杂芳环或 9-10 元双环

杂环”，例如，苯并氧杂戊烷环（例如 ），吡啶环（例如 ）或噻吩环（例如

），又如为“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个

的 5-6 元杂芳环”，再如吡啶环（例如 ）或噻吩环（例如 ），优选为吡啶环（例如

）。

在一些实施方式中，R¹ 和 R² 独立地为 C₁-C₆ 烷基，或者，R¹、R² 和与其相连的原子一起形成 3-

12 元杂环烷基, 其中, 所述 3-12 元杂环烷基中, 除了所连接的 P 原子外, 还额外含有 0 个、1 个、2 个或 3 个选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种的杂原子, 例如 C₁-C₆ 烷基。

在一些实施方式中, R³ 为“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元饱和或不饱和的杂环基”或被一个或多个 R³⁻¹ 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元饱和或不饱和的杂环基”。

在一些实施方式中, R³⁻¹ 独立地为 C₁-C₆ 烷基或被一个或多个 R³⁻² 取代的 C₁-C₆ 烷基, 例如 C₁-C₆ 烷基。

在一些实施方式中, R³⁻² 独立地为卤素。

在一些实施方式中, R⁴ 独立地为卤素、C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基, 例如 C₁-C₆ 烷基。

在一些实施方式中, 环 B 为 C₆-C₁₀ 不饱和的碳环或“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数为 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个的 6-15 元不饱和的杂环”。

在一些实施方式中, L 为单键、-CR^{L1}R^{L2}-、-O-、-S-或-NR^{L3}-; 较佳地, L 为单键、-O-、-S-或-NR^{L3}-; 更佳地, L 为-NR^{L3}-。

在一些实施方式中, R^{L3} 为 H。

在一些实施方式中, 环 A 为 C₄-C₁₀ 饱和碳环、C₆-C₁₀ 芳环或“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-9 元饱和或不饱和杂环”, 例如, 环 A 为 C₆-C₁₀ 芳环或“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-6 元杂芳环”。

在一些实施方式中, m₃ 为 0、1 或 2, 例如 1。

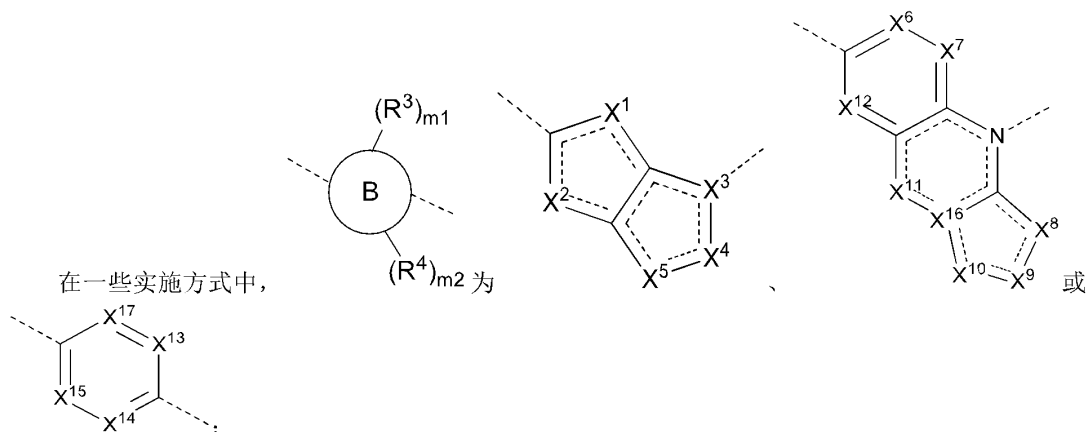
在一些实施方式中, R⁵ 独立地为 SF₅、C₃-C₆ 环烷基、卤素、C₁-C₆ 烷基、被一个或多个 R⁵⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基或 OR⁵⁻³, 例如, R⁵ 独立地为卤素、C₁-C₆ 烷基、被一个或多个 R⁵⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基, 例如被一个或多个 R⁵⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基, 又如 R⁵ 独立地为 SF₅、卤素或被一个或多个 R⁵⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基。

在一些实施方式中, R⁵⁻¹ 独立地为卤素。

在一些实施方式中, R⁵⁻³ 独立地为 C₁-C₆ 卤代烷基。

在一些实施方式中, m₂ 为 0 或 1, 例如 0。

在一些实施方式中, m₁ 为 1。



其中,

—表示单键或双键;

X^1 为 S、 $-\text{CR}^{X1}=\text{CR}^{X1}-$ 、 $-\text{N}=\text{CR}^{X1}-$ 或 $-\text{CR}^{X1}=\text{N}-$;

X^2 为 CR^{X1} 、N 或 S;

X^3 为 C、 CR^{X1} 或 N;

X^4 为 CR^{X1} 、N、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $\text{CR}^{X1}\text{R}^{X2}$;

X^5 为 N、 NR^{X3} 、 CR^{X1} 、 $\text{CR}^{X1}\text{R}^{X2}$ 、 $-\text{CR}^{X1}=\text{CR}^{X1}-$ 、 $-\text{N}=\text{CR}^{X1}-$ 、 $-\text{CR}^{X1}=\text{N}-$ 、 $-\text{CR}^{X1}\text{R}^{X2}-\text{CR}^{X1}\text{R}^{X2}-$ 、 $-\text{O}-\text{CR}^{X1}\text{R}^{X2}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}=-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^{X1}=-$ 或 $-\text{NR}^{X3}-\text{CR}^{X1}\text{R}^{X2}-$;

X^6 为 CR^{X1} 或 N;

X^7 为 CR^{X1} 或 N;

X^8 为 CR^{X1} 、 $\text{CR}^{X1}\text{R}^{X2}$ 、N、 NR^{X3} 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、O 或 S;

X^9 为 CR^{X1} 、N、 NR^{X3} 、 $-\text{CR}^{X1}=\text{CR}^{X1}-$ 、 $=\text{CR}^{X1}-\text{CR}^{X1}=-$ 、 $-\text{CR}^{X1}\text{R}^{X2}-$ 、 $-\text{CR}^{X1}\text{R}^{X2}-\text{CR}^{X1}\text{R}^{X2}-$ 、 $=\text{N}-\text{CR}^{X1}=-$ 、 $=\text{CR}^{X1}-\text{N}=-$ 、 $=\text{CR}^{X1}-\text{NR}^{X3}-$ 、 $-\text{NR}^{X3}-\text{CR}^{X1}=-$ 、 $-\text{NR}^{X3}-\text{N}=-$ 、 $=\text{N}-\text{NR}^{X3}-$;

X^{10} 为 CR^{X1} 、 $\text{CR}^{X1}\text{R}^{X2}$ 、N、 NR^{X3} 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、O 或 S;

X^{11} 为不存在、O 或 S;

X^{12} 为 CR^{X1} 或 N;

X^{16} 为 C 或 N;

X^{13} 为 CR^{X1} 或 N;

X^{14} 为 CR^{X4} 或 N;

X^{15} 为 CR^{X1} 或 N;

X^{17} 为 CR^{X1} 或 N;

各 R^{X1} 和 R^{X2} 独立地为 H、 C_1 - C_6 烷基、卤素或 CN; 或者, R^{X1} 、 R^{X2} 和与其相连的原子一起形成 C_3 - C_4 环烷基;

各 R^{X3} 独立地为 H、 C_1 - C_6 烷基、卤素或 CN;

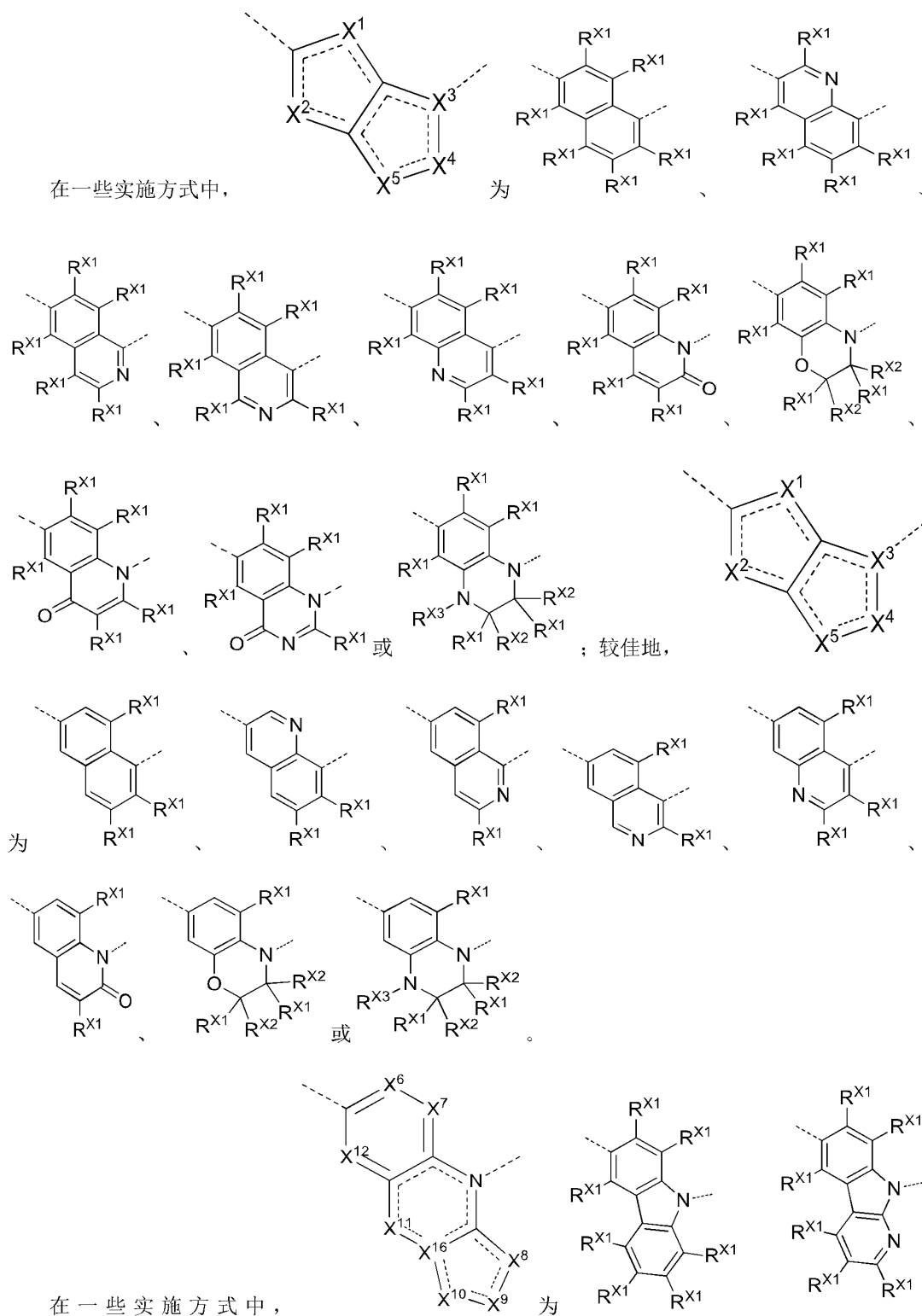
R^{X4} 为 H、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元饱和或不饱和的杂环基”、被一个或多个 R^{X4-1} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元饱和或不饱和的杂环基”、 C_6 - C_{10} 芳基或被一个或多个 R^{X4-5} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基;

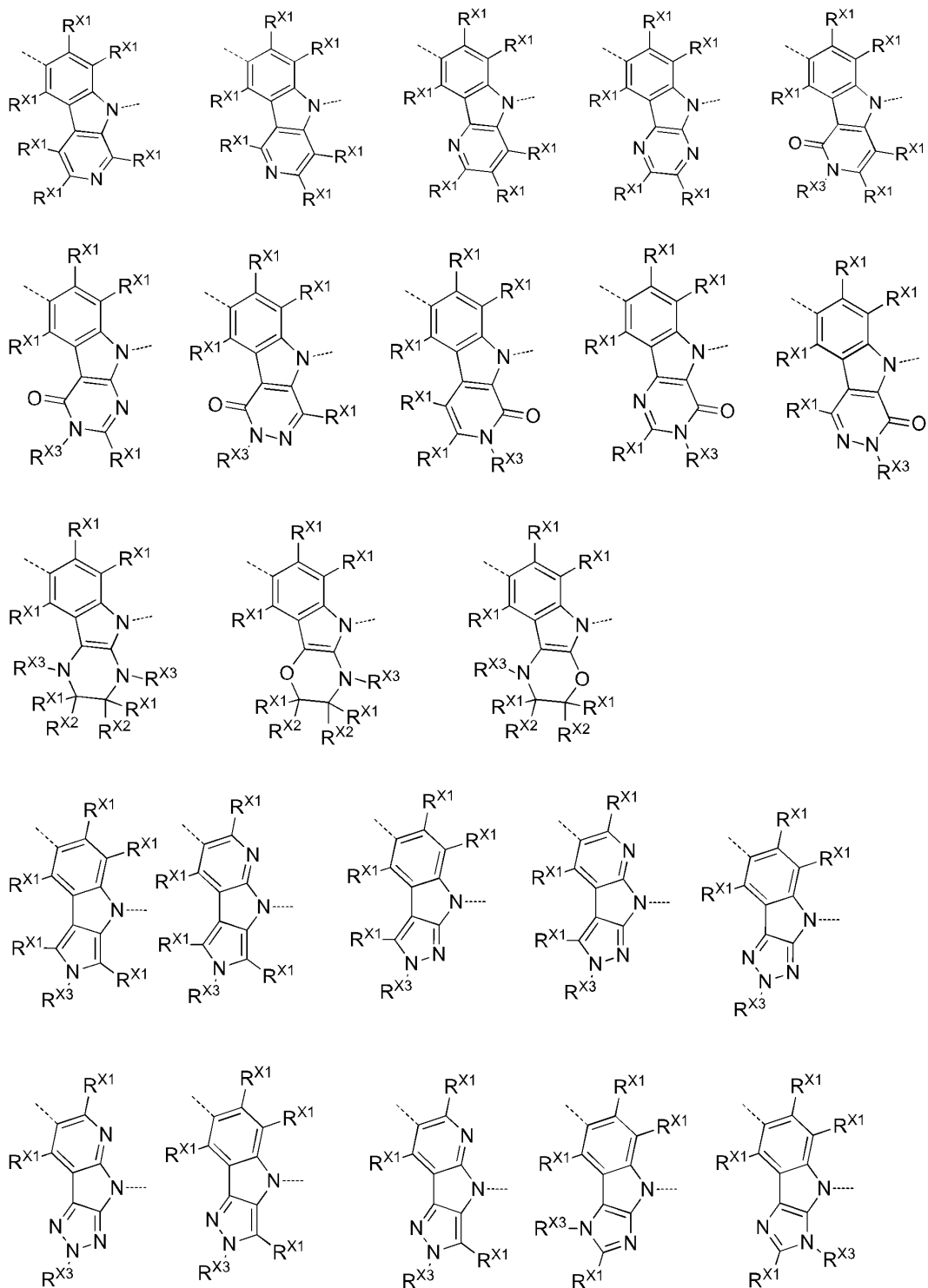
R^{X4-1} 和 R^{X4-5} 独立地为 H、氘、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、CN、被一个或多个 R^{X4-2} 取代的 C_1 - C_6 烷基、被一个或多个 R^{X4-3} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 3-12 元杂环烷基”、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元杂芳基”、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_3 - C_6 环烷基、被一个或多个 R^{X4-4} 取代的 C_3 - C_6 环烷基;

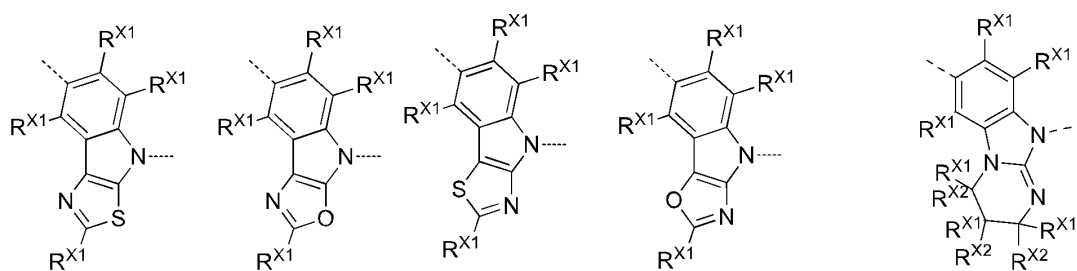
R^{X4-2} 和 R^{X4-3} 独立地为氘、卤素、OH、CN、 C_1 - C_6 烷氧基、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 3-12 元杂环烷基”、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 或 $\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$;

R^{X4-4} 独立地为 CN、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 或 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$;

R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 独立地为 H 或 C_1 - C_6 烷基。

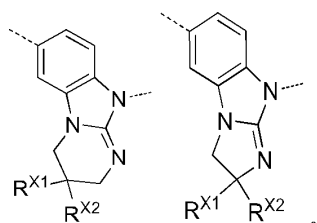
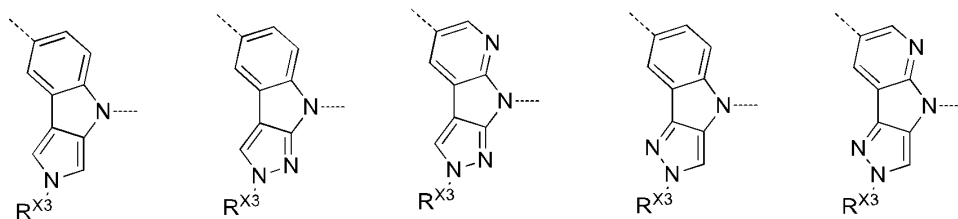
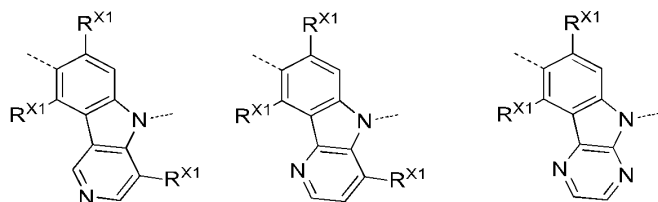
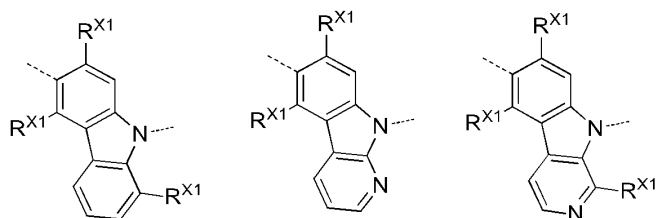


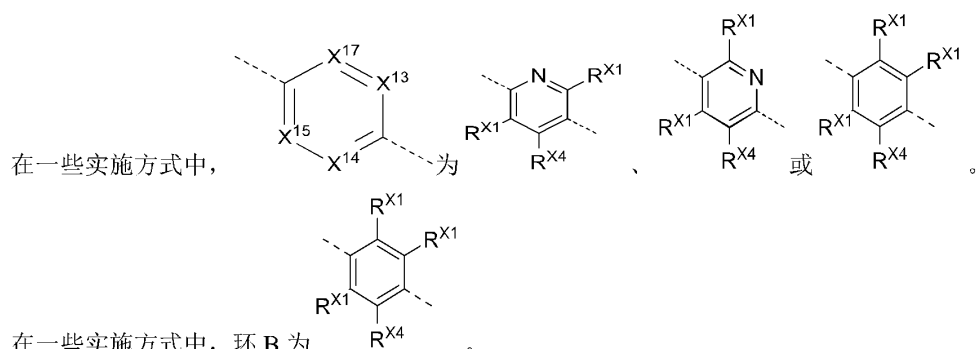




； 较 佳 地 ，

为



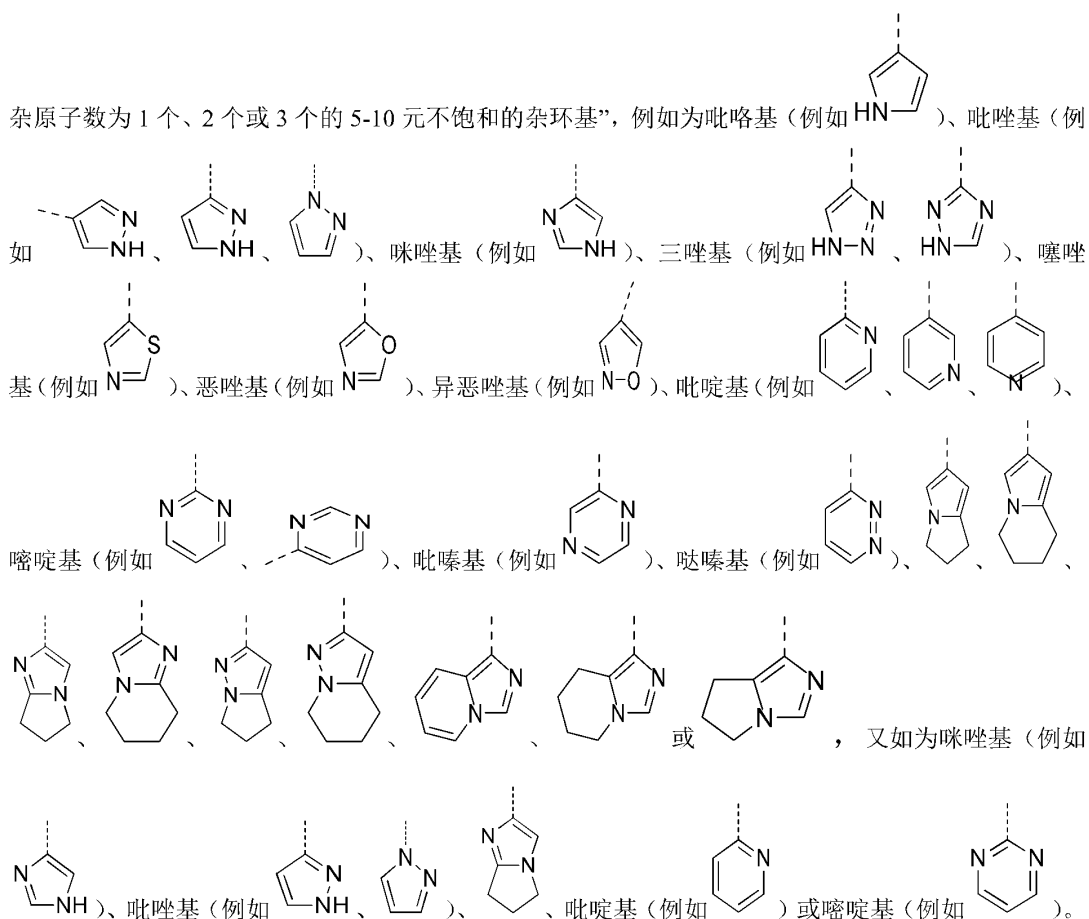


在一些实施方式中，各 R^{X1} 独立地为 H。

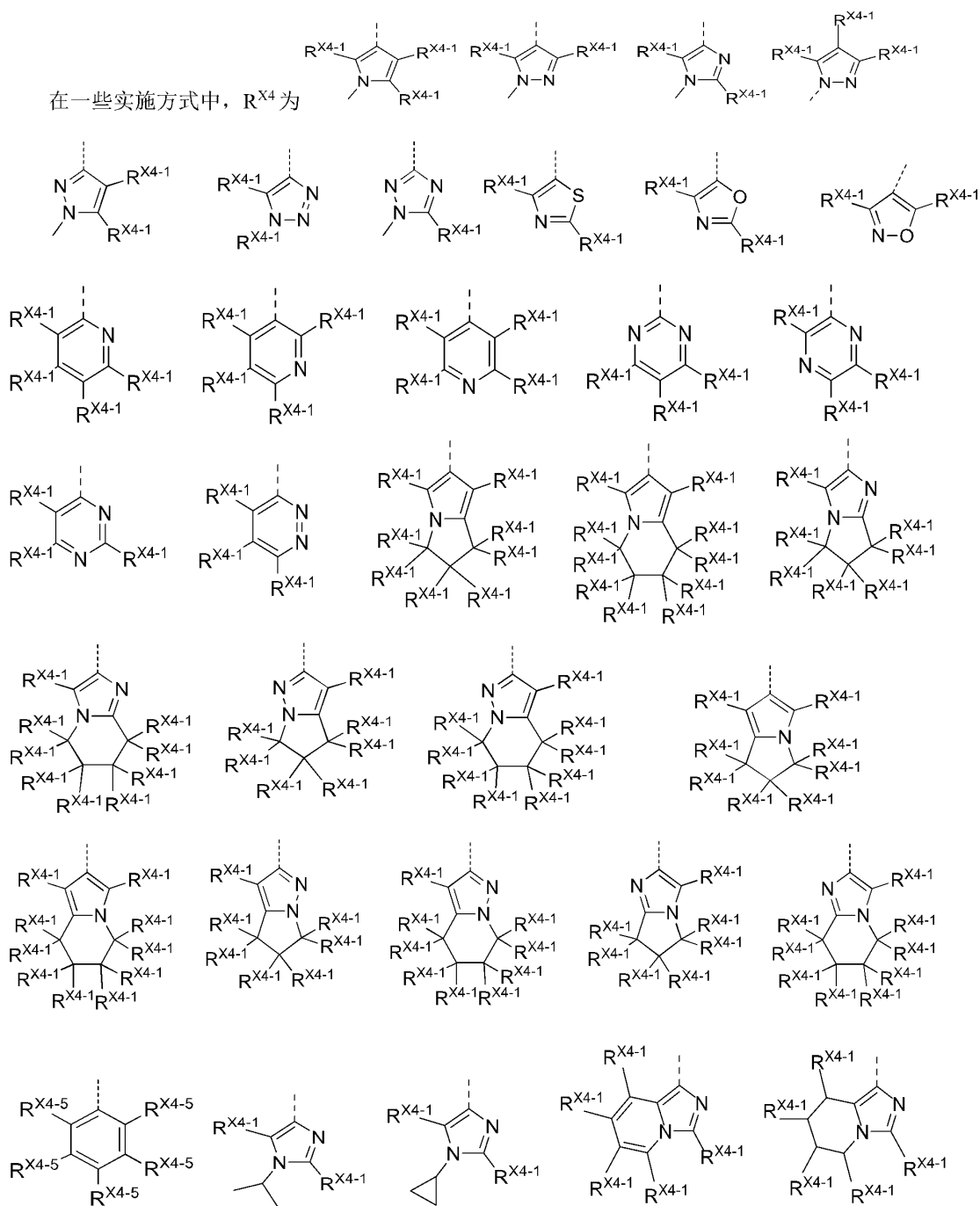
在一些实施方式中， R^{X4} 为“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元饱和或不饱和的杂环基”或被一个或多个 R^{X4+1} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元饱和或不饱和的杂环基”。

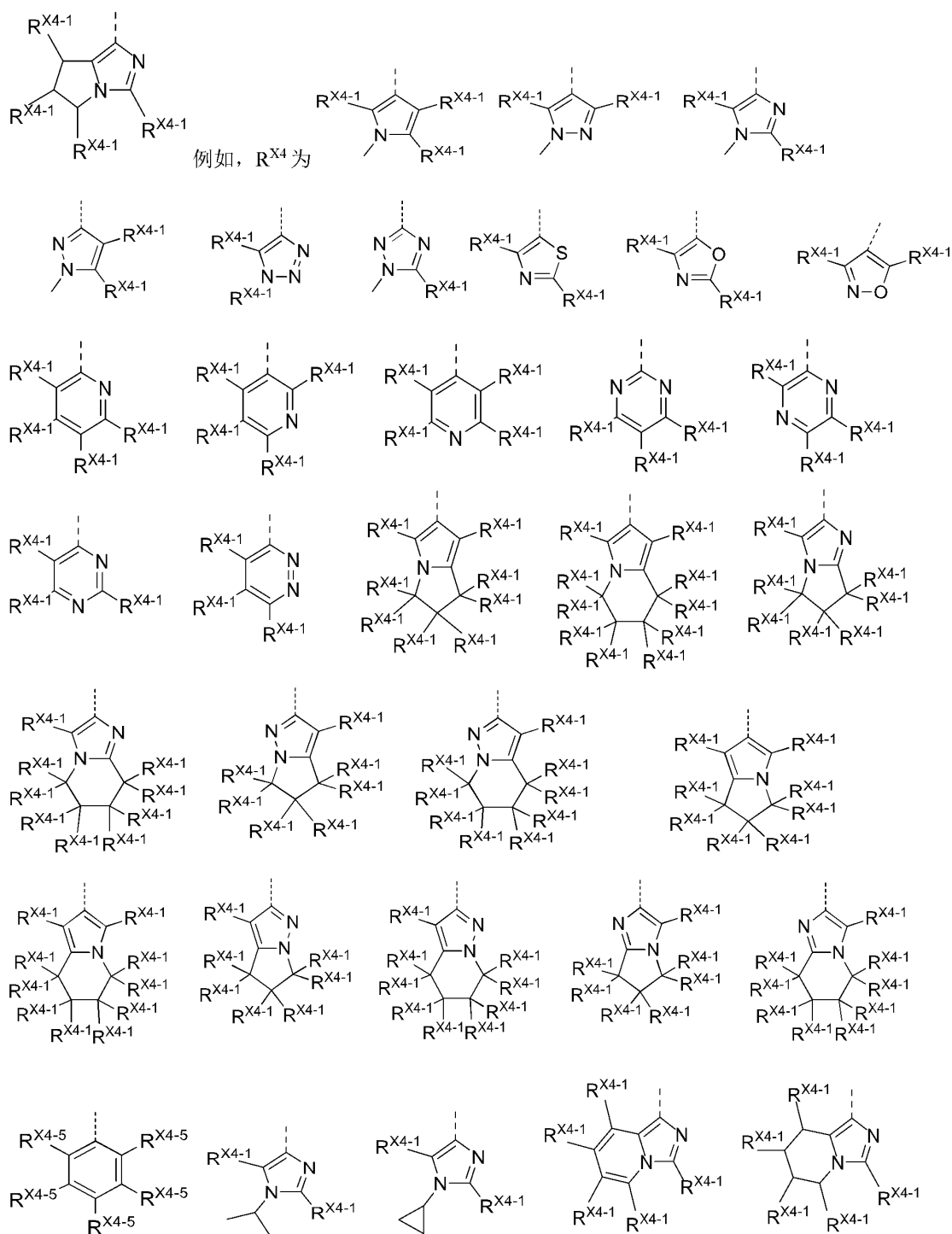
在一些实施方式中， R^{X4+1} 和 R^{X4+5} 独立地为 H 或 C_1 - C_6 烷基，例如 C_1 - C_6 烷基。

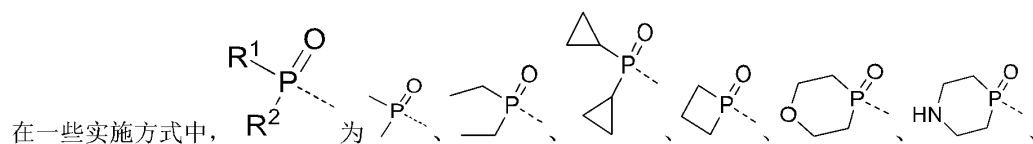
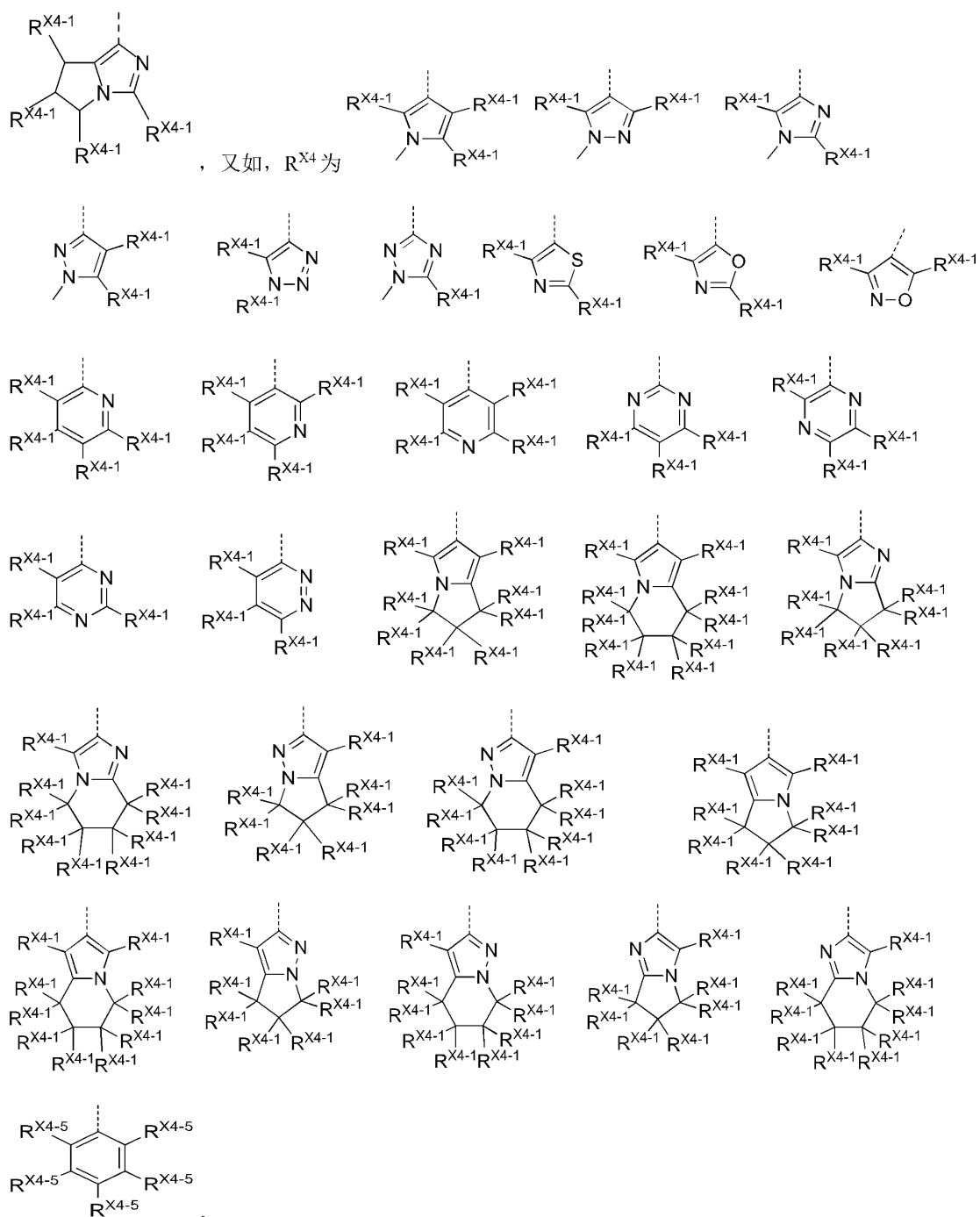
在一些实施方式中， R^{X4} 中，所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元饱和或不饱和的杂环基”为“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，

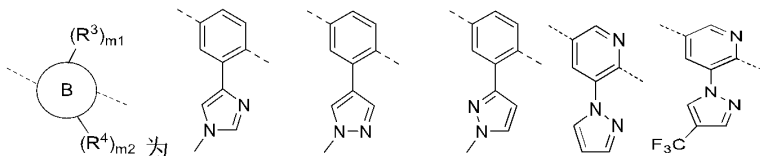
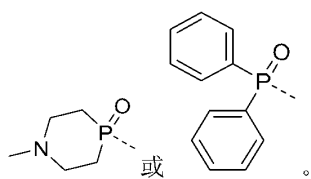


在一些实施方式中， R^{X4} 为

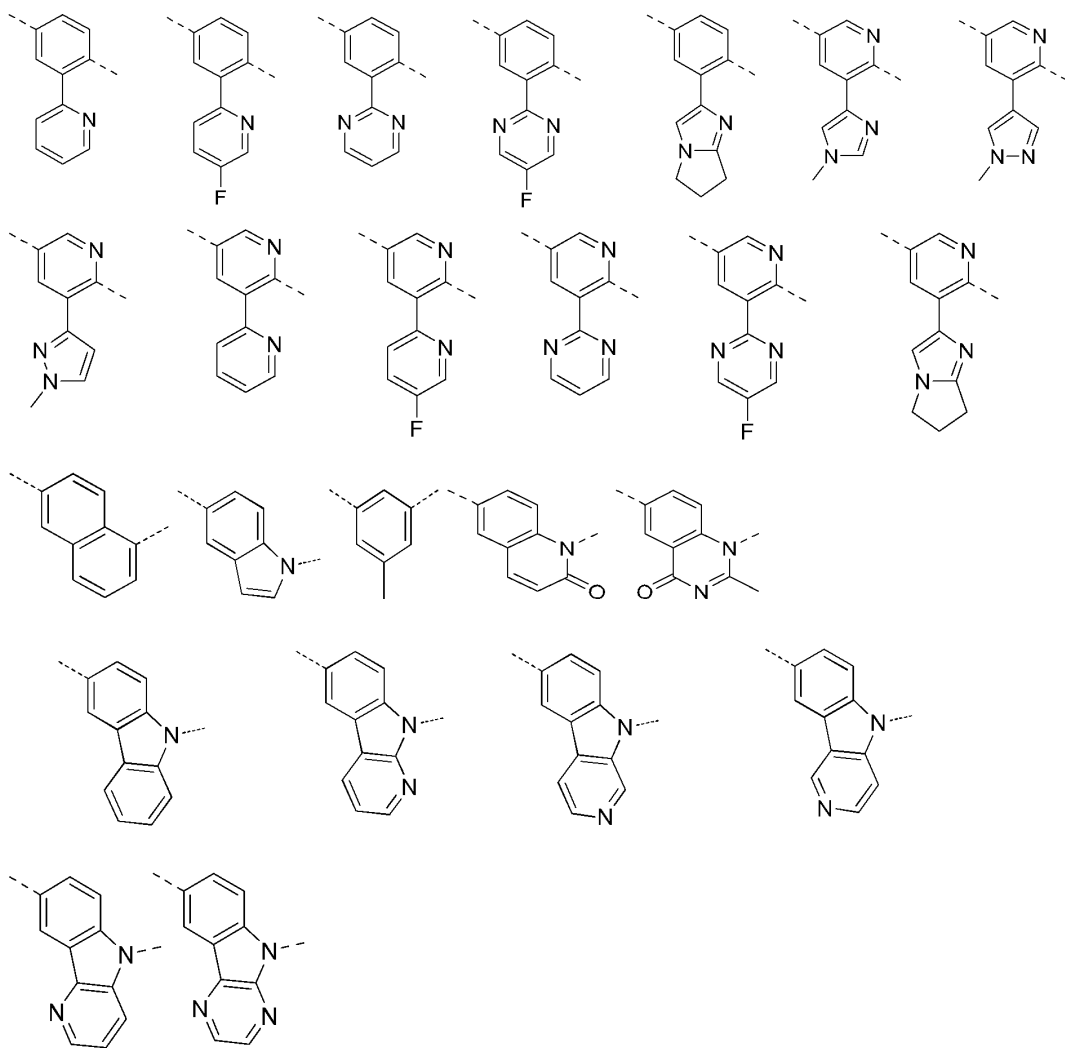


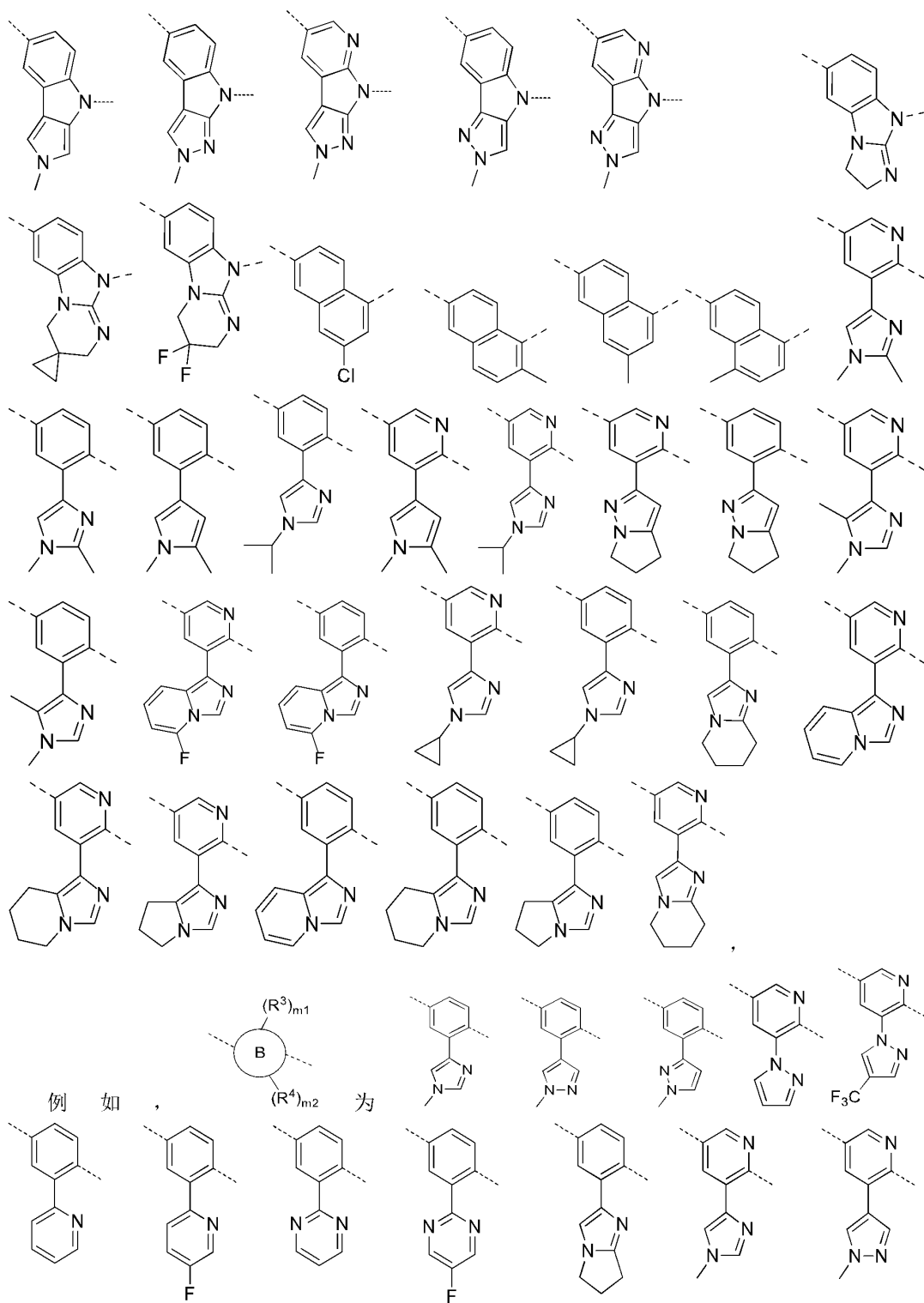


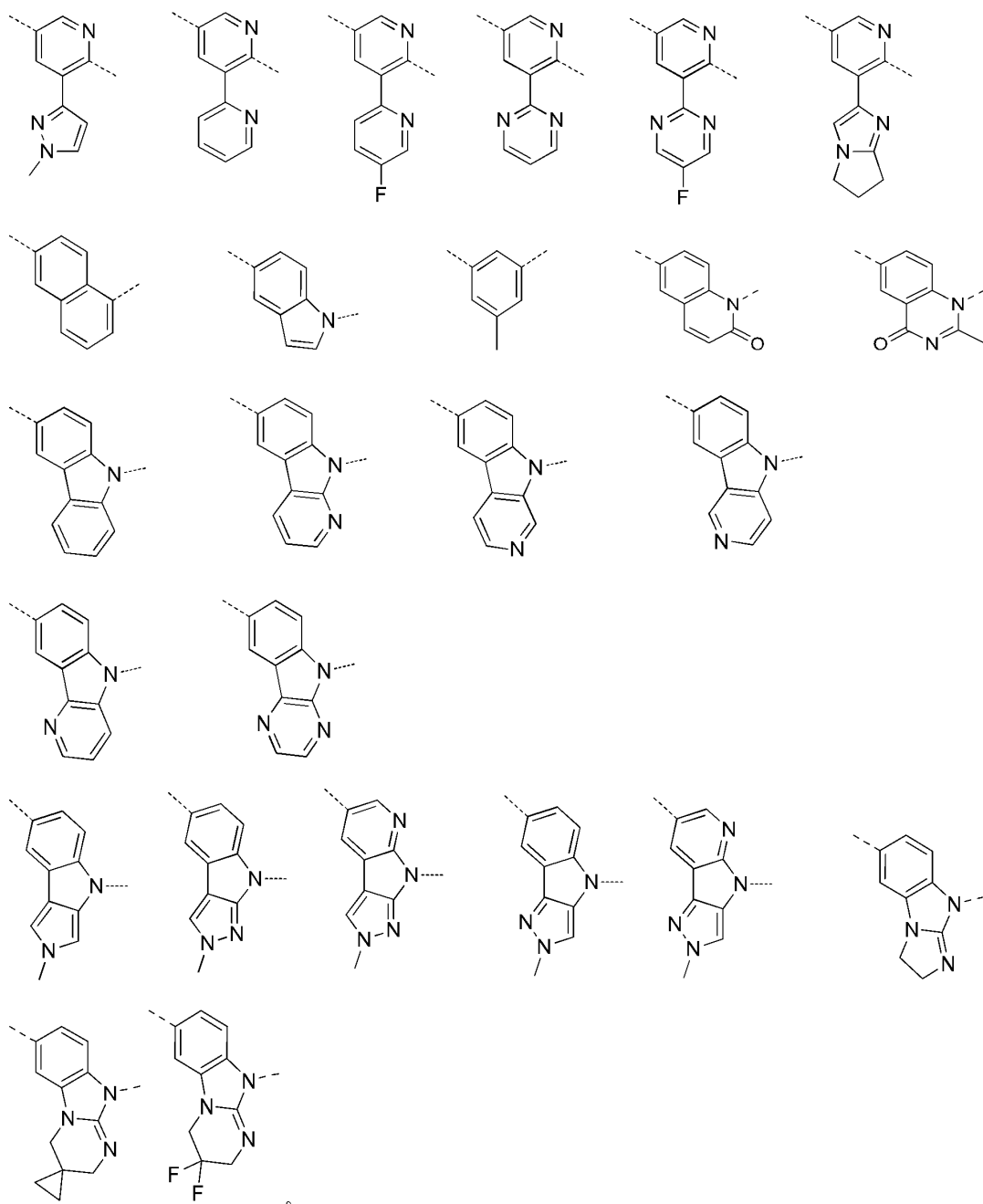




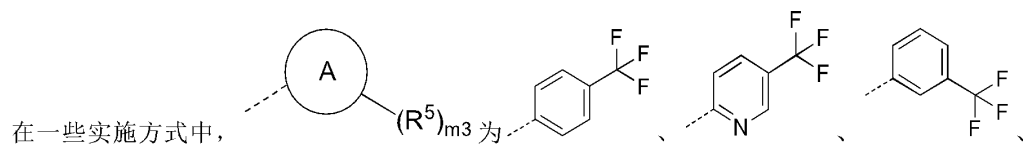
在一些实施方式中，

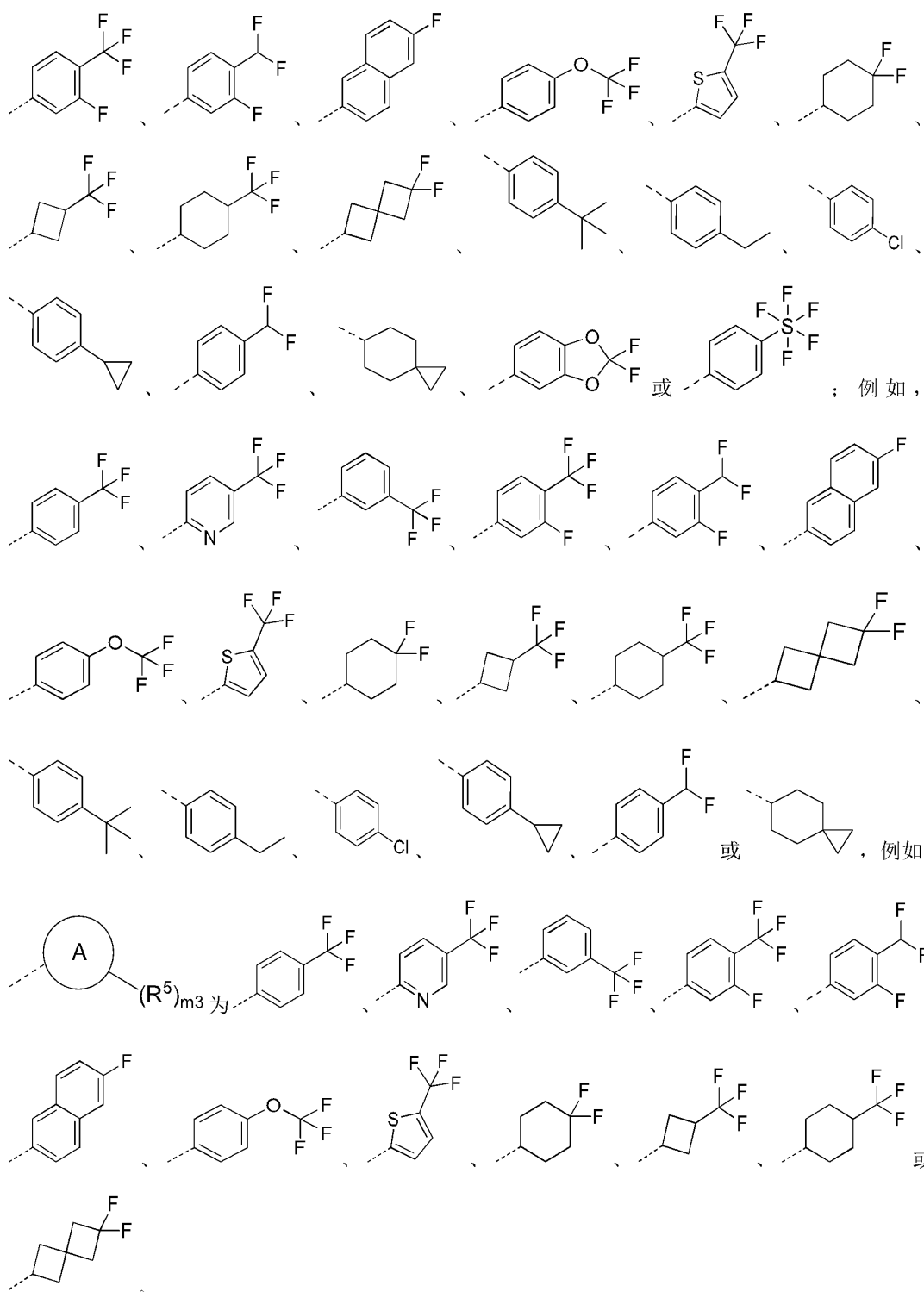




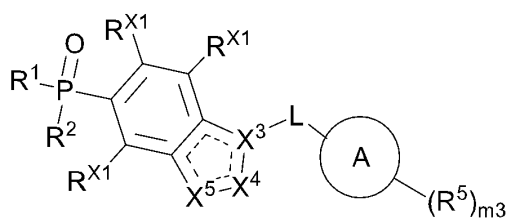


在一些实施方式中，L 为单键、 $-CR^{L1}R^{L2}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NH-$ ，例如，L 为单键、 $-O-$ 或 $-NH-$ 。

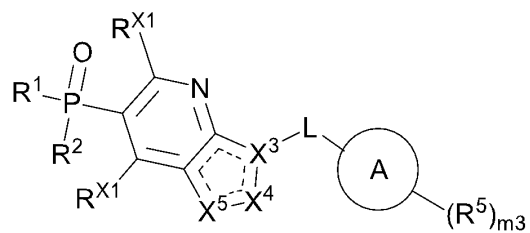




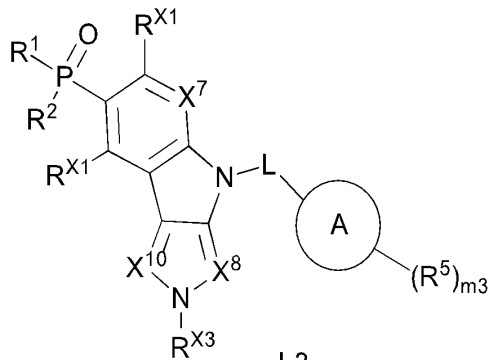
在一些实施方式中, 所述如式 I 所示的化合物为如下式 I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6 或 I-7 所示的化合物:



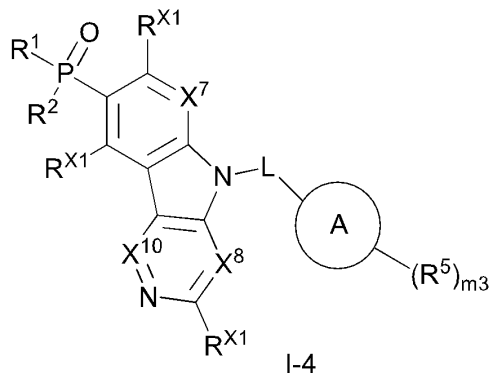
I-1



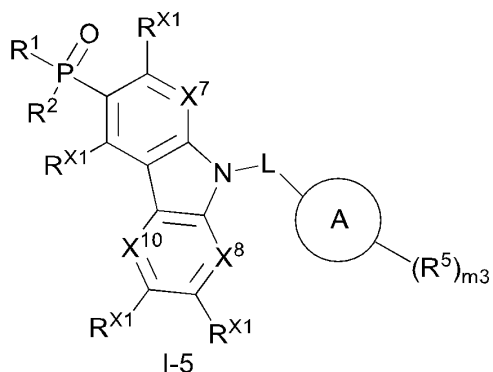
I-2



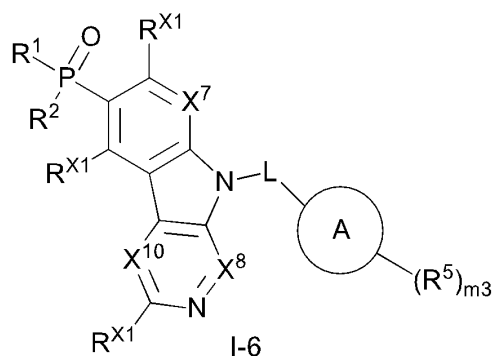
I-3



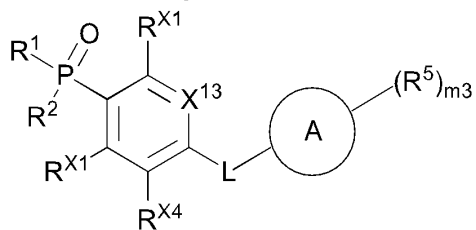
I-4



I-5



I-6



I-7

;

其中, X^3 为 C 或 N;

X^4 为 CR^{X1} 、N、 $-C(O)-$ 或 $CR^{X1}R^{X2}$;

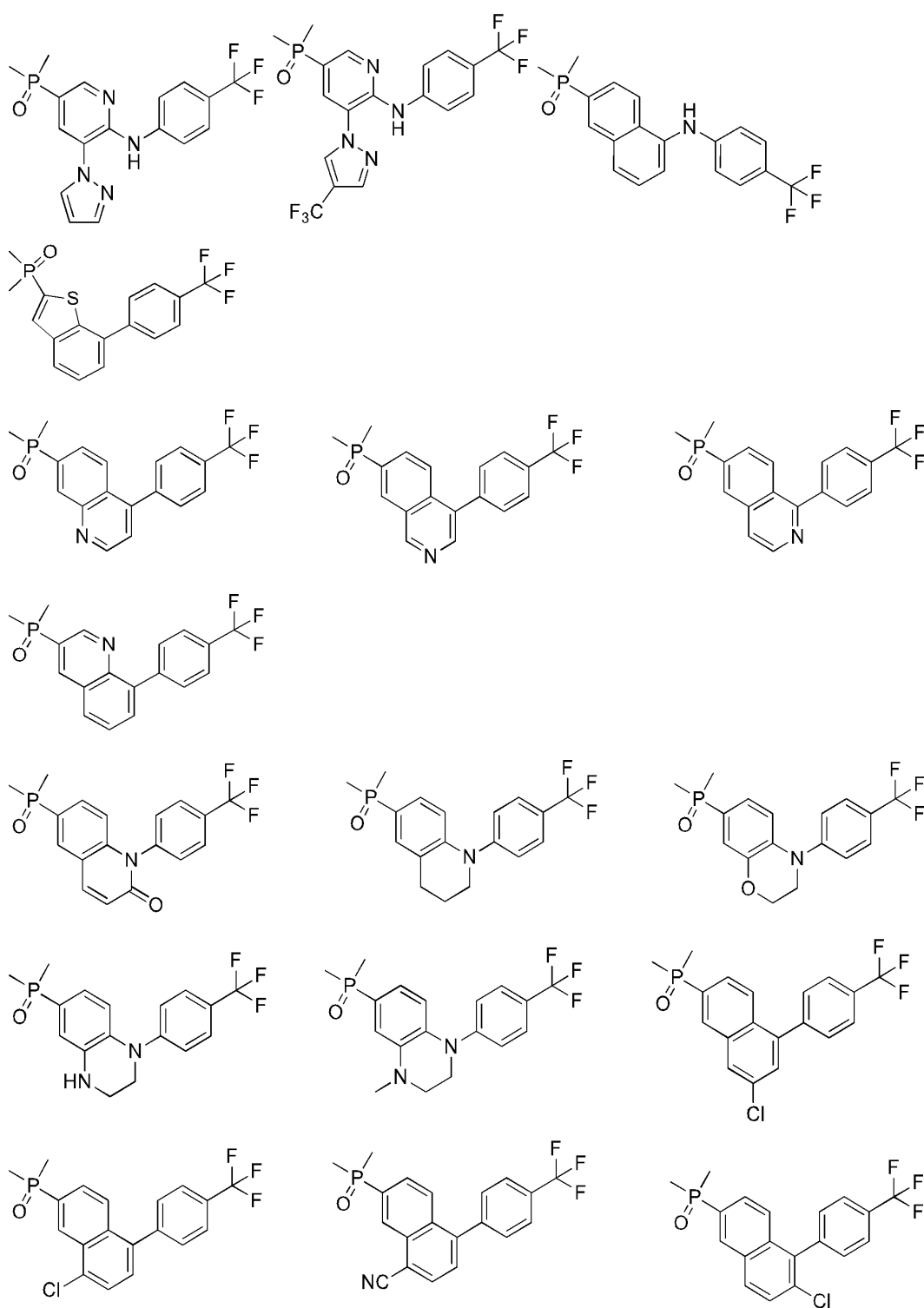
X^5 为 $-CR^{X1}=CR^{X1}-$ 、 $-N=CR^{X1}-$ 、 $-CR^{X1}=N-$ 、 $-O-CR^{X1}R^{X2}-$ 或 $-NR^{X3}-CR^{X1}R^{X2}-$;

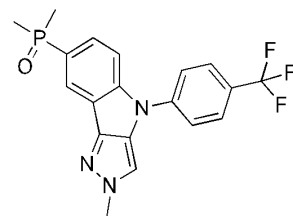
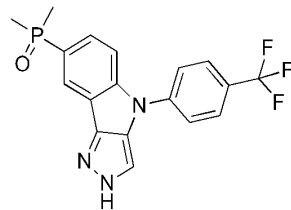
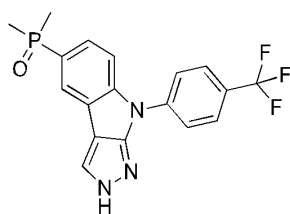
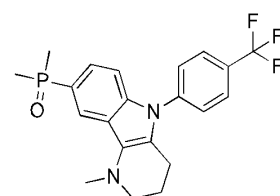
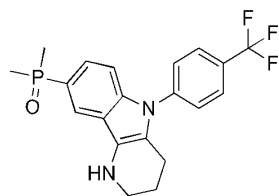
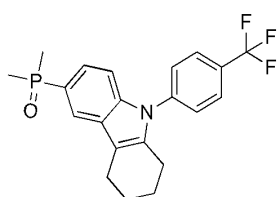
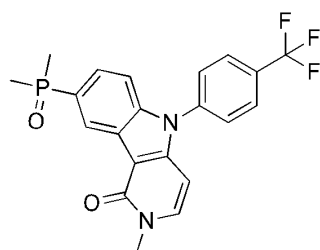
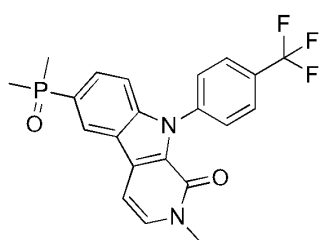
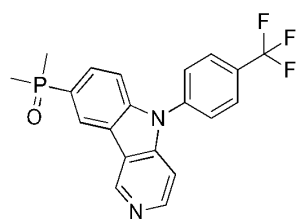
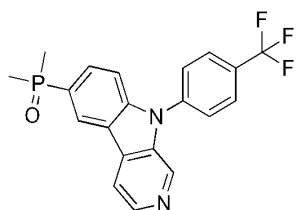
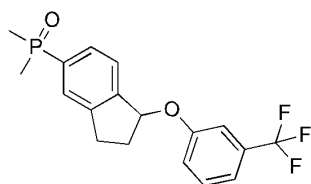
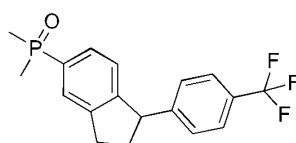
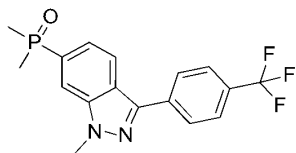
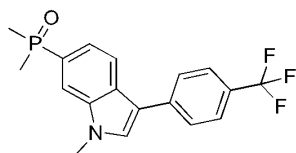
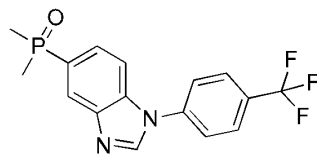
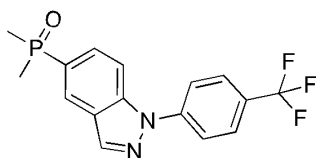
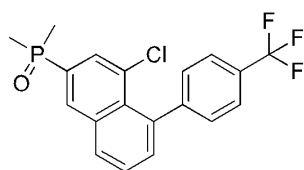
X^8 为 CR^{X1} 或 N;

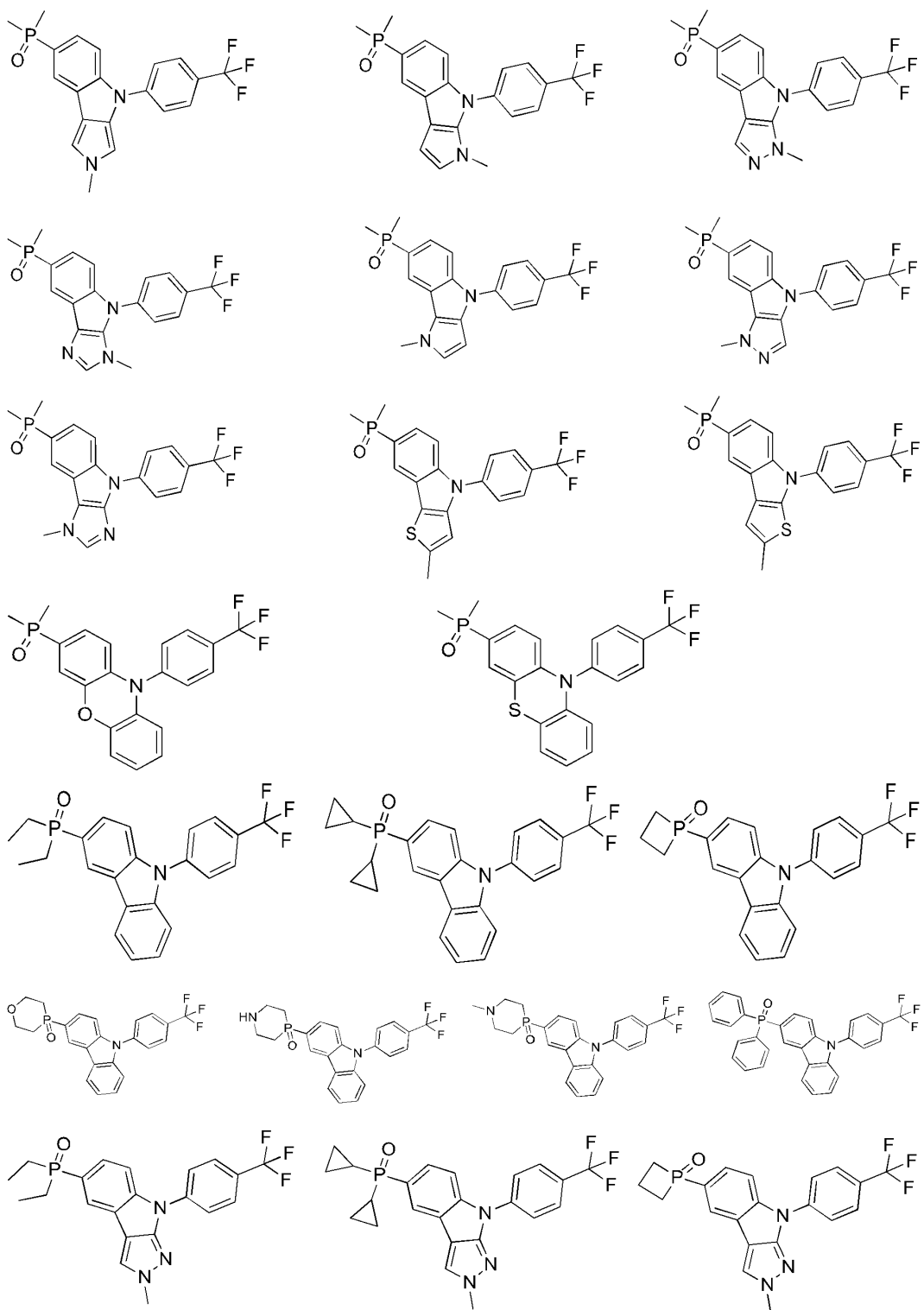
X^{10} 为 CR^{X1} 或 N。

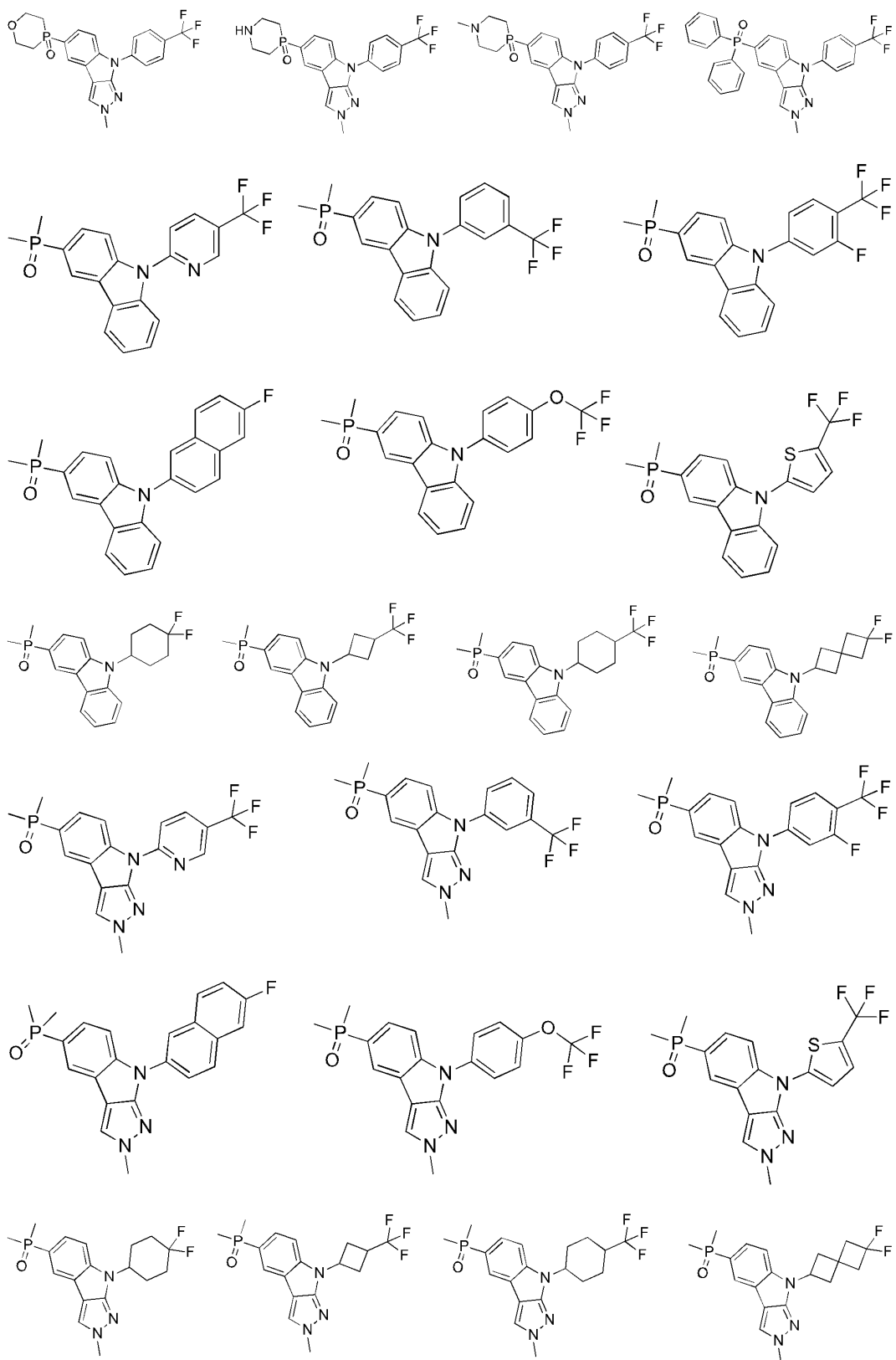
在一些实施方式中, 所述如式 I 所示的化合物为如下任一化合物:

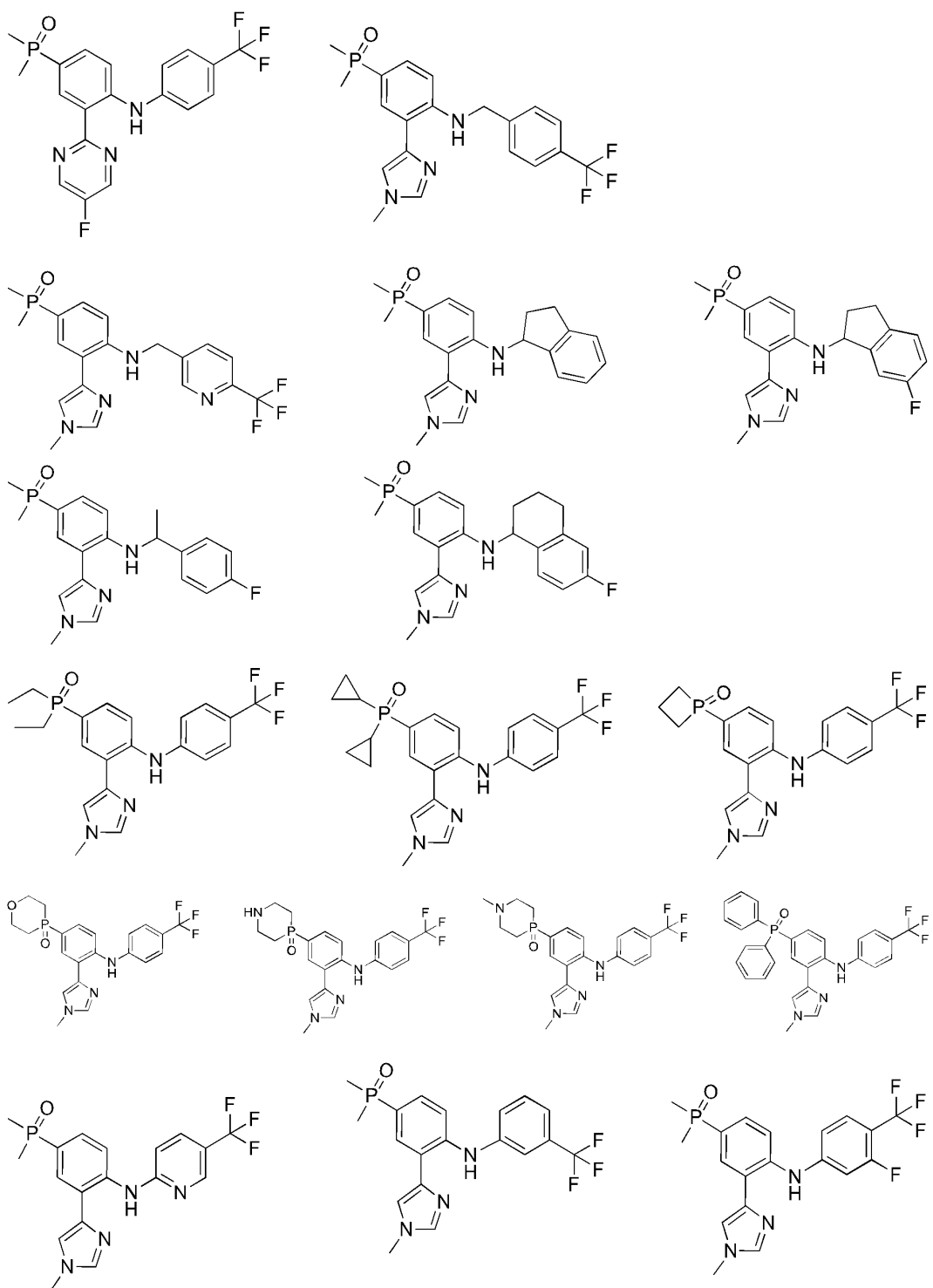


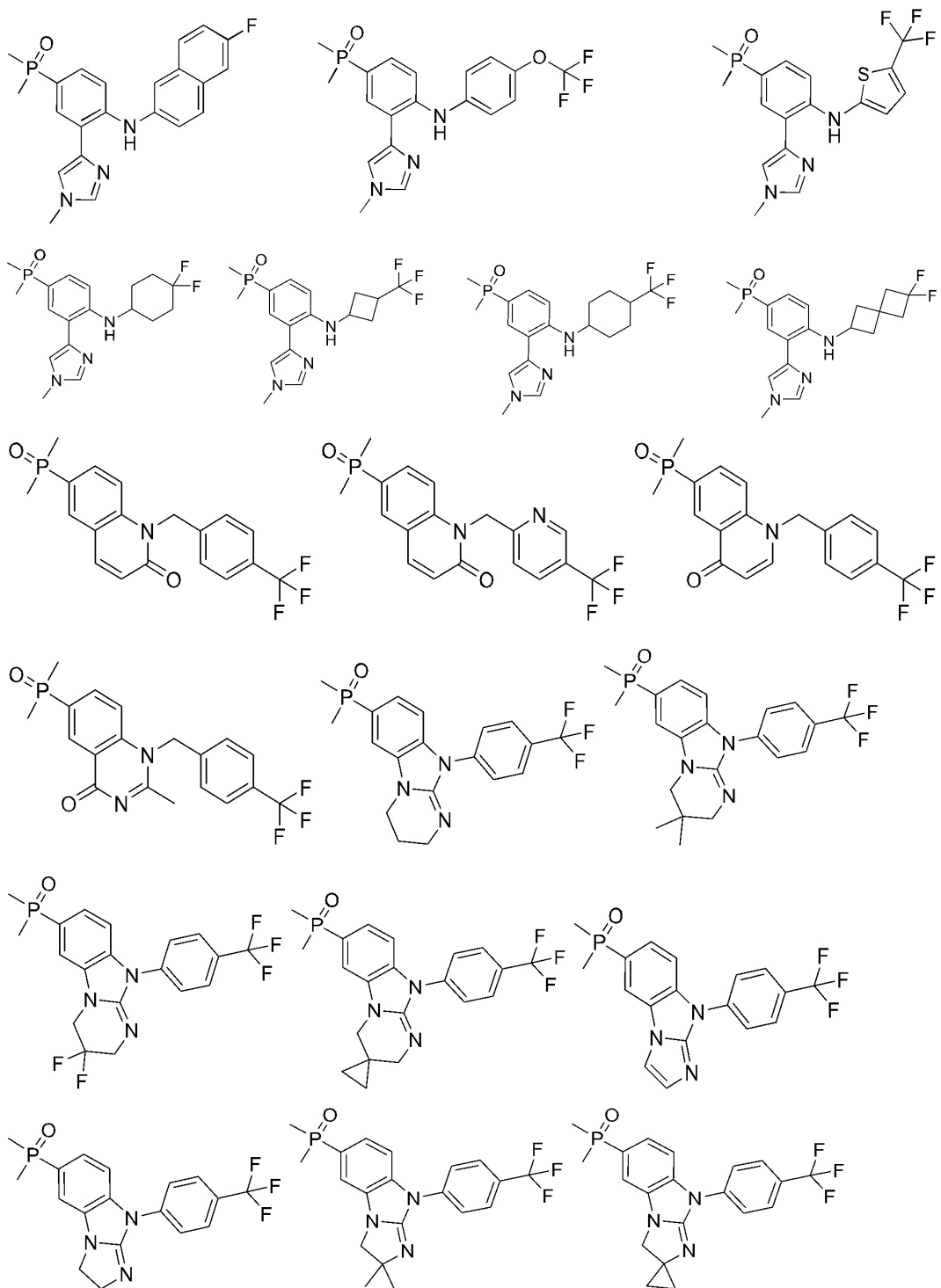


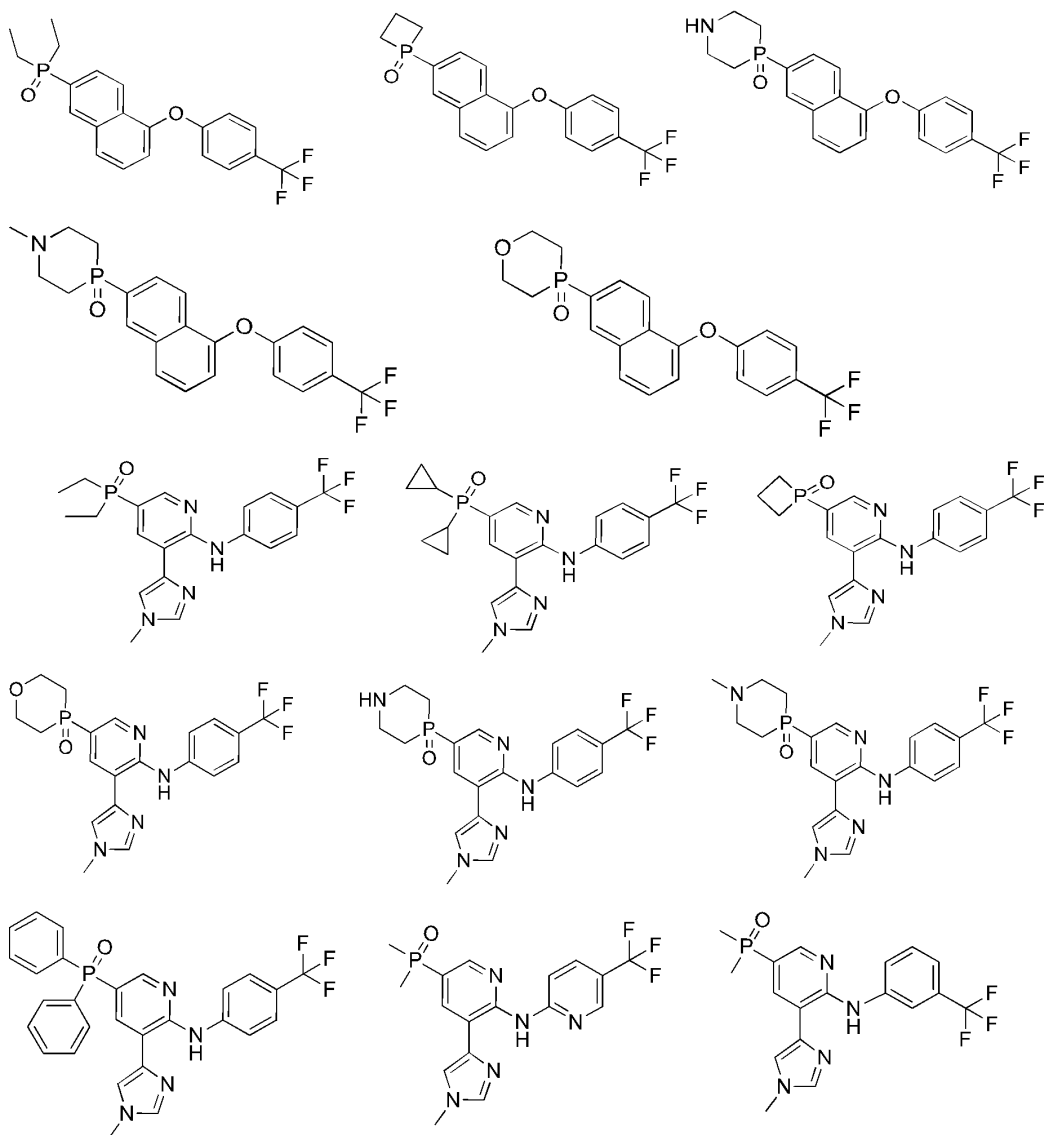


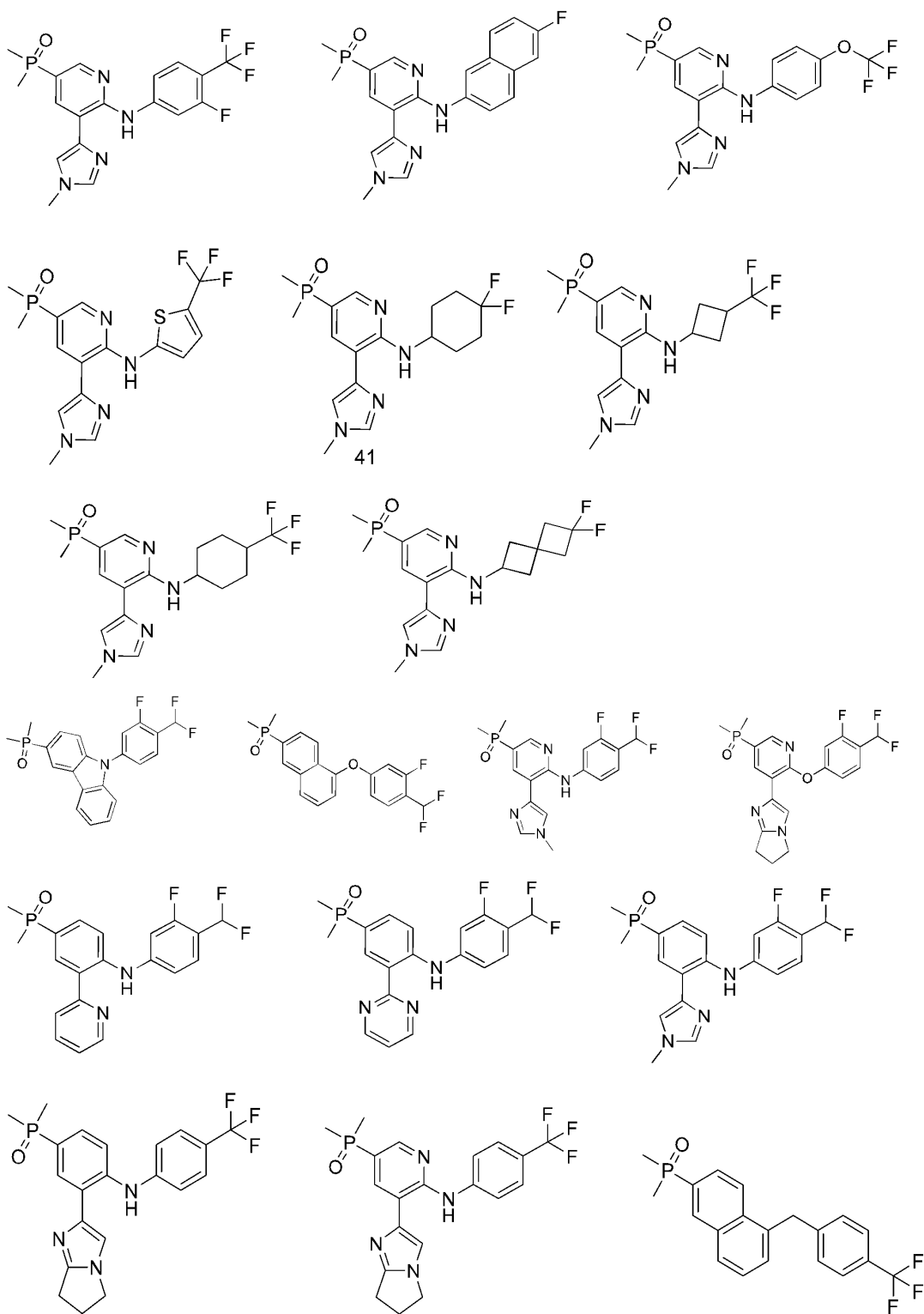


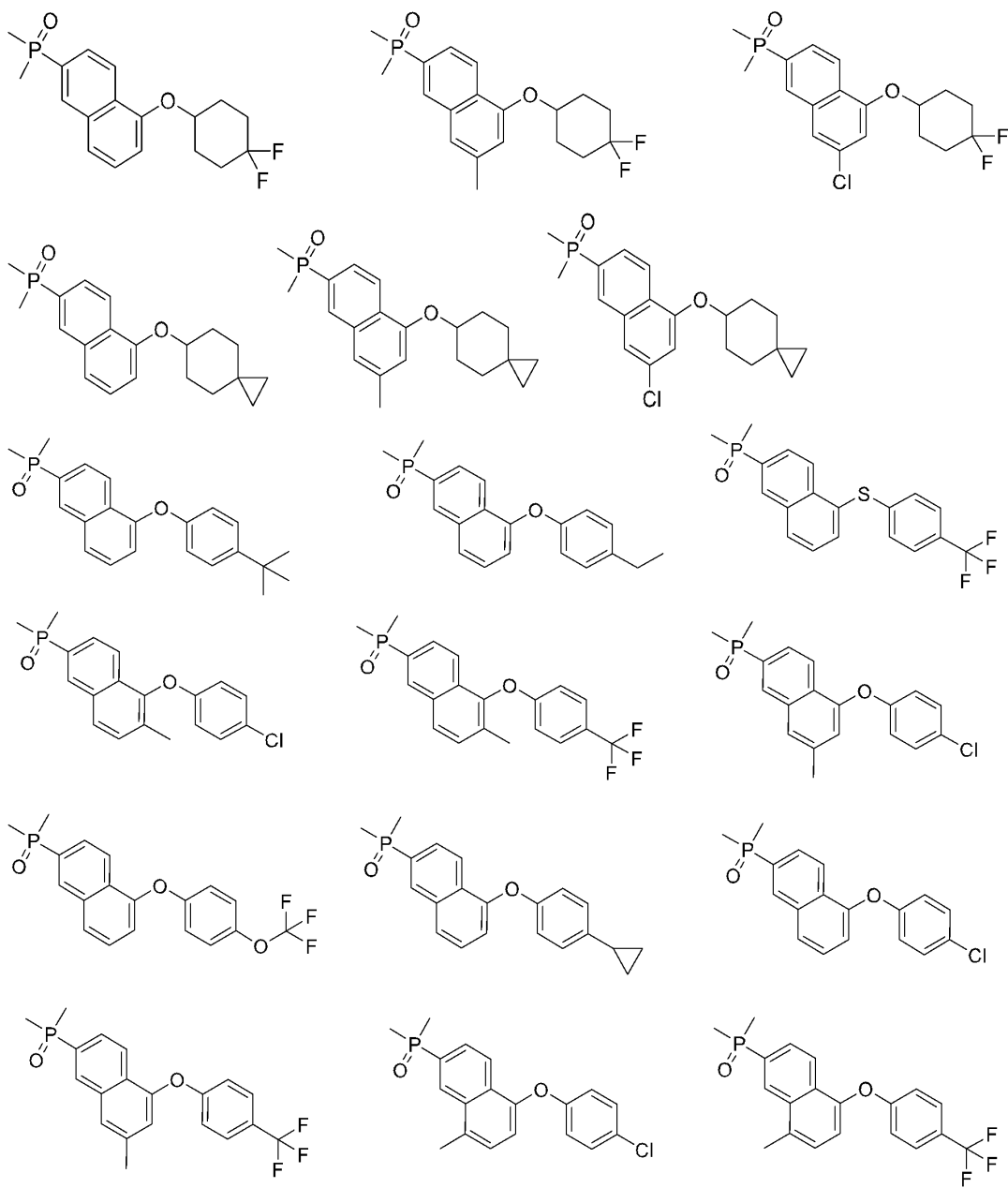


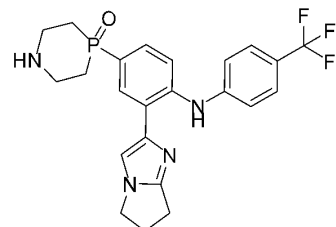
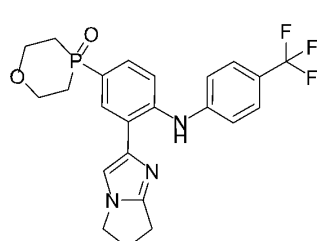
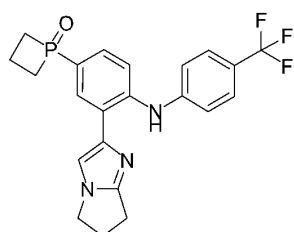
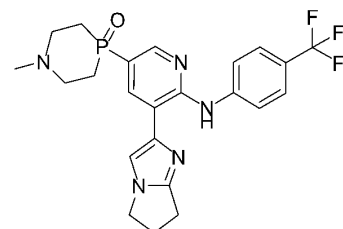
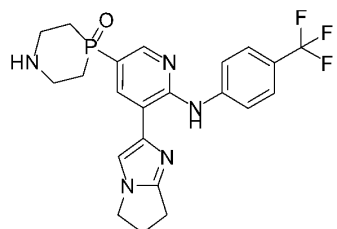
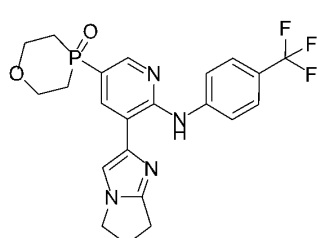
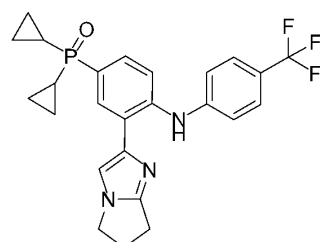
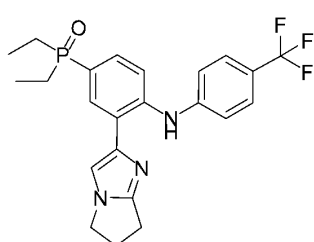
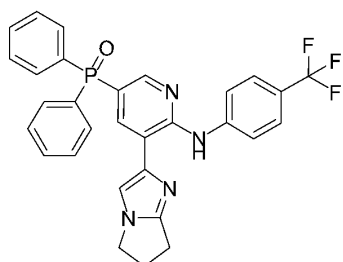
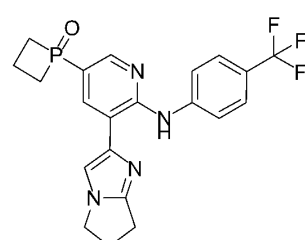
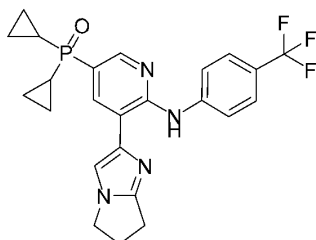
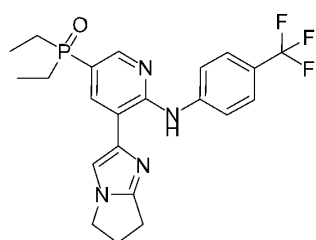


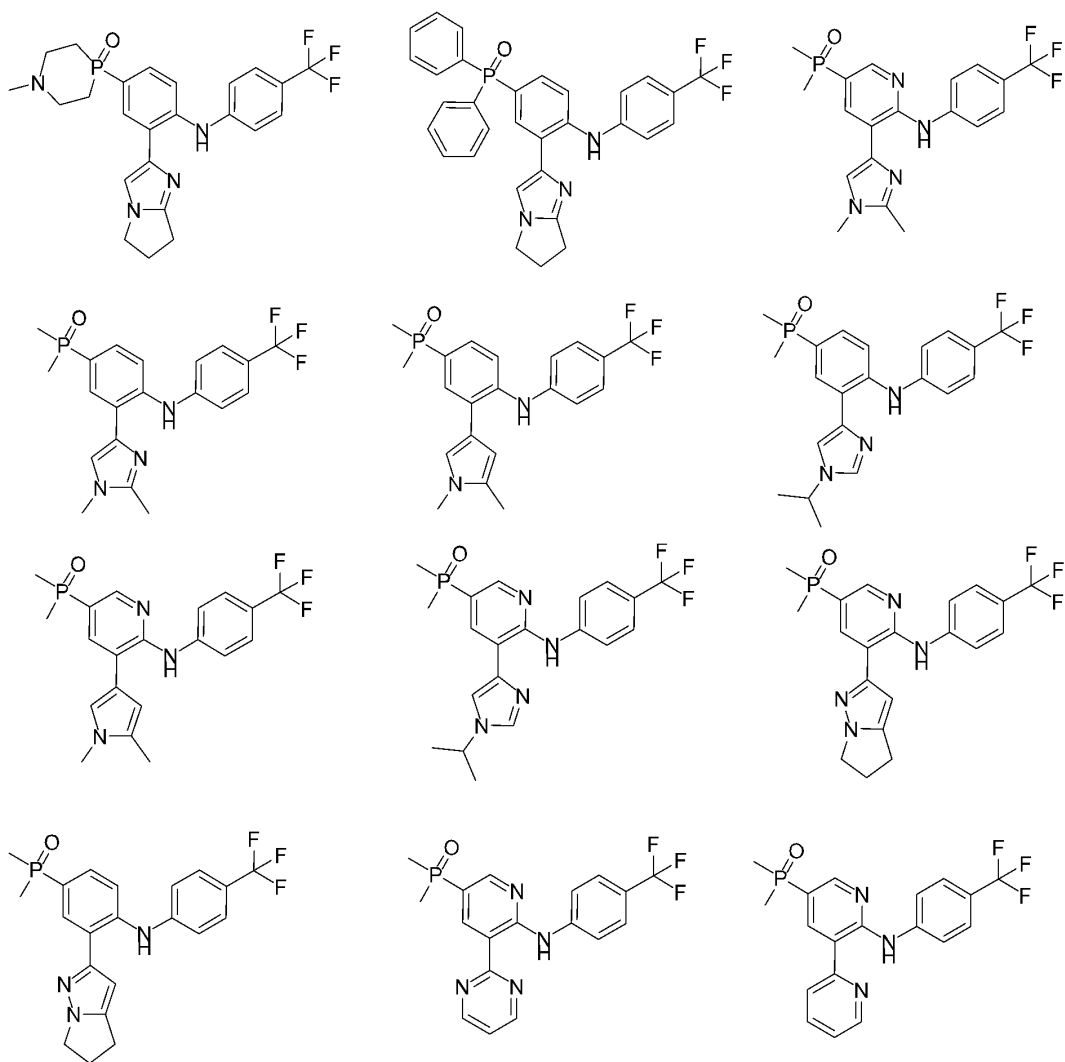


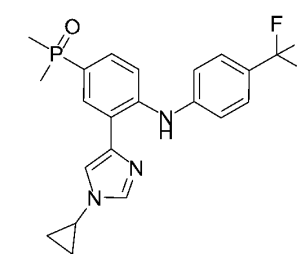
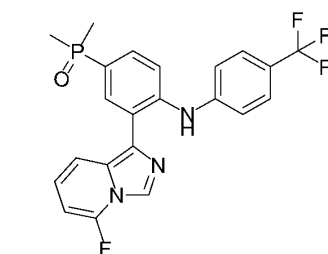
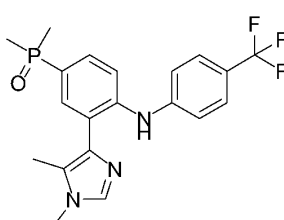
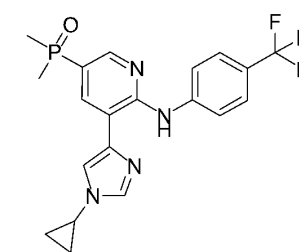
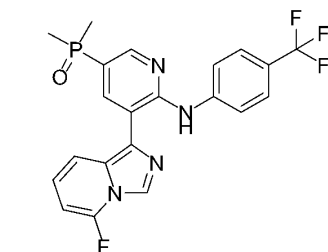
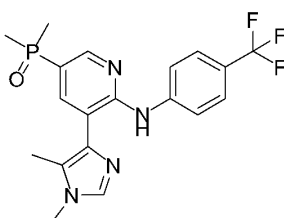
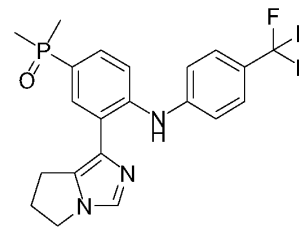
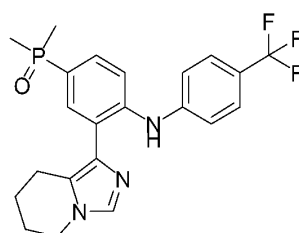
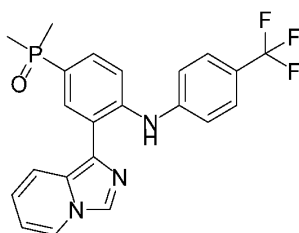
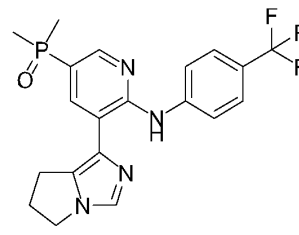
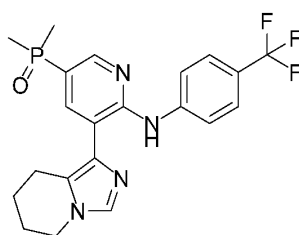
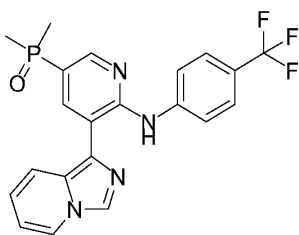


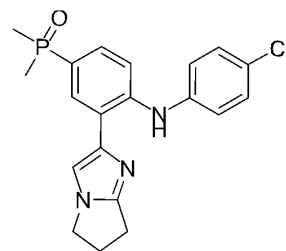
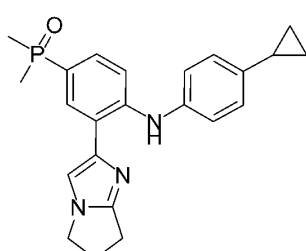
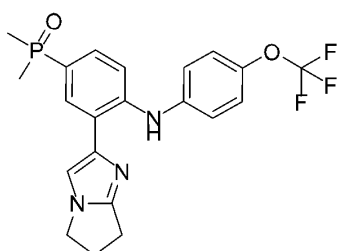
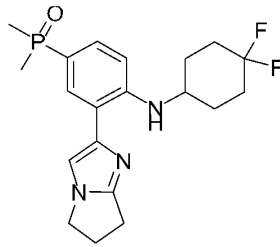
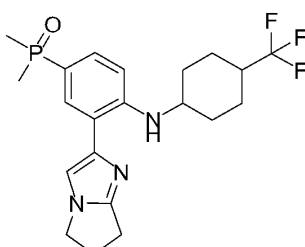
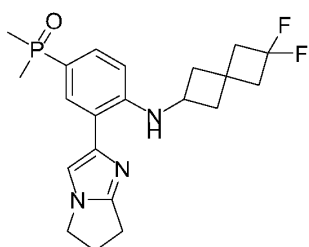
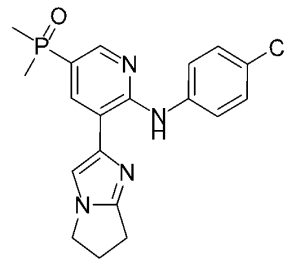
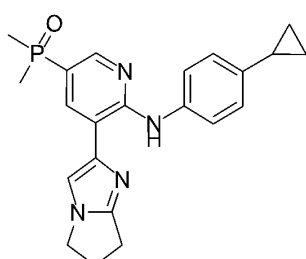
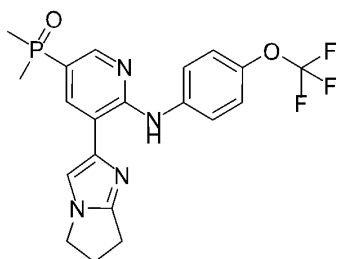
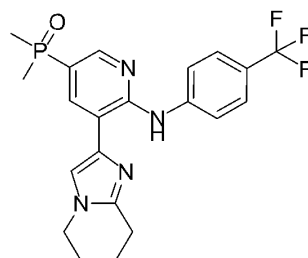
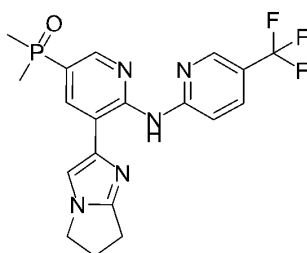
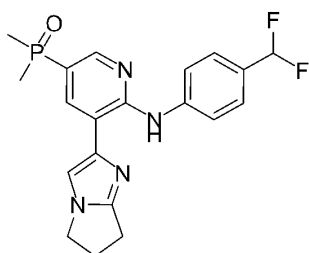
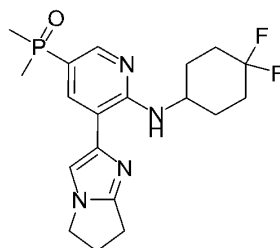
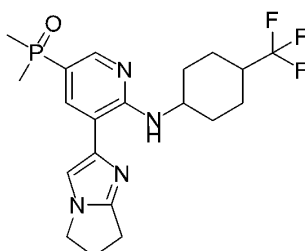
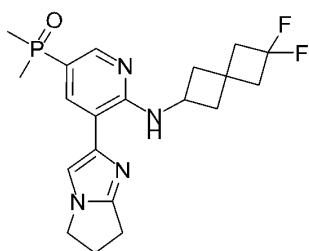


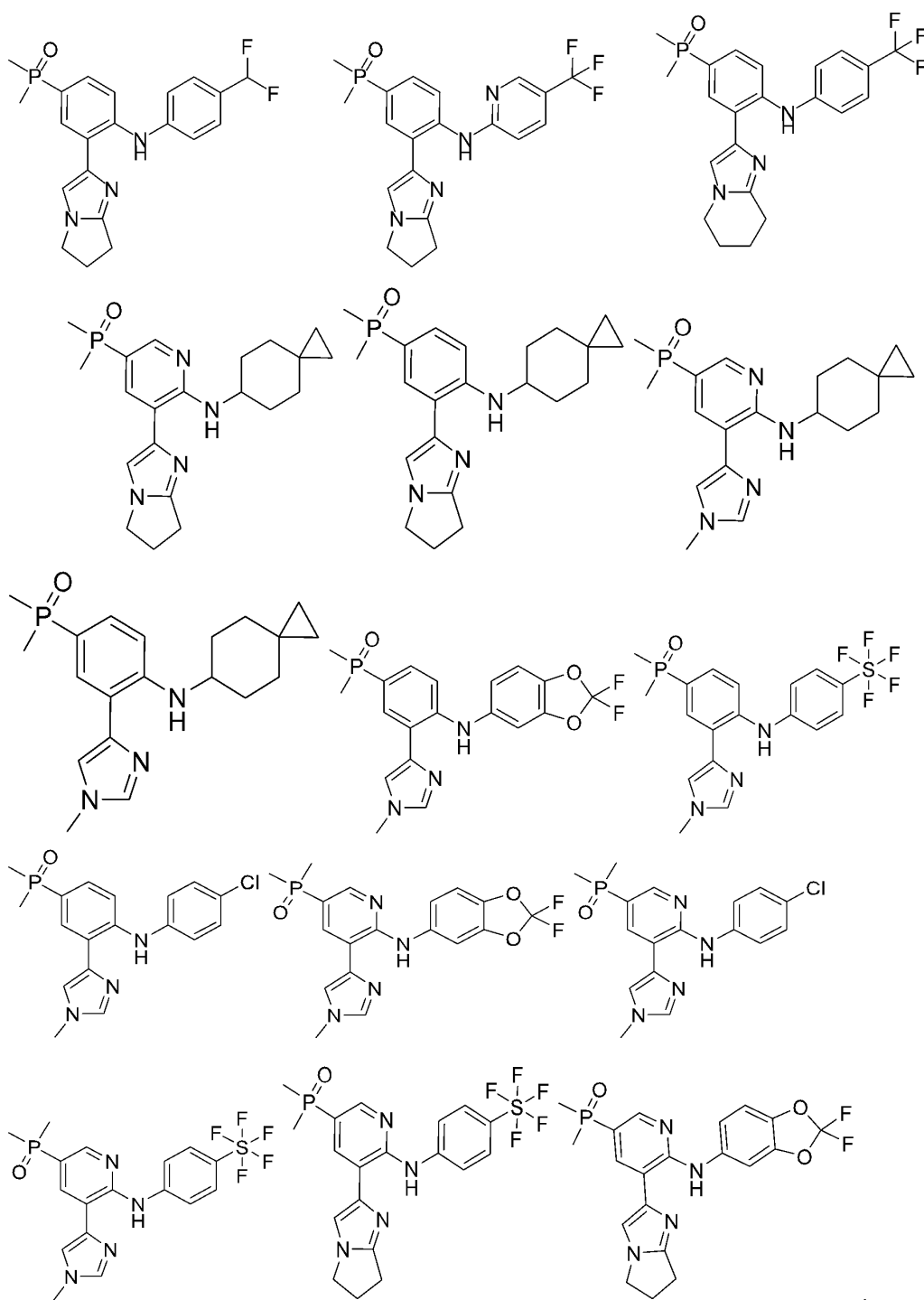












本发明提供了一种药物组合物，所述药物组合物包括：

(1) 上述如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯、其立体异构体、其互变异构体、其多晶型物、其溶剂合物、其代谢物、其同位素衍生物或其前药，和

(2) 药学上可接受的辅料。

本发明还提供了上述如式 1 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯、其立体异构体、其互变异构体、其多晶型物、其溶剂合物、其代谢物、其同位素衍生物或其前药，或上述药物组合物在制备药物中的应用，所述的药物用于治疗由 TEAD 介导的疾病和病症，例如癌症（例如实体瘤、白血病等）、器官再生、伤口愈合、纤维化等。

术语说明

本发明中，术语“药学上可接受的盐”是指化合物与药学上可接受的酸或碱反应得到的盐。当化合物中含有相对酸性的官能团时，可以通过在合适的惰性溶剂中用足量的药学上可接受的碱与化合物接触的方式获得碱加成盐。当化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在合适的惰性溶剂中用足量的药学上可接受的酸与化合物接触的方式获得酸加成盐。具体可参见 Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth, 2011, 2nd Revised Edition)。

术语“酯”包括生理上可水解的酯(可在生理条件下水解以释放游离酸或醇形式的本发明的化合物)。除此以外，本发明的化合物本身也可以是酯。

术语“立体异构体”是指顺反异构体或旋光异构体，顺反异构体是因双键或成环碳原子的单键不能自由旋转而引起的异构体，旋光异构体是因分子中没有反轴对称性而引起的具有不同旋光性能的立体异构体。

术语“互变异构体”是指在室温下，不同官能团异构体处于动态平衡，并能很快的相互转化。若互变异构体是可能的（如在溶液中），则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体 (proton tautomer) (也称质子转移互变异构体 (prototropic tautomer)) 包括通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键异构体 (valence tautomer) 包括一些成键电子的重组来进行的相互转化。其中酮-烯醇互变异构化的具体实例是戊烷-2,4-二酮与 4-羟基戊-3-烯-2-酮两个互变异构体之间的互变。

术语“多晶型物”是指化合物以多种晶型的形式存在。

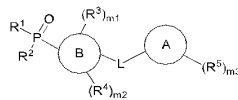
术语“溶剂合物”是指化合物与溶剂结合形成的物质。溶剂合物分为化学计量类溶剂合物和非化学计量类溶剂合物。

术语“代谢物”在施用本发明的化合物后体内形成的物质。

术语“同位素衍生物”是指其中的一个或多个原子的同位素丰度与其自然丰度不同的化合物。例如，化合物中的一个或多个原子被在自然界中占比较低的质量数的原子替代——化合物中的一个氢原子被氘替代。

术语“前药”是指包含生物反应官能团的化合物的衍生物，使得在生物条件下（体外或体内），生物反应官能团可从化合物上裂解或以其他方式发生反应以提供所述化合物。通常，前药无活性，或者至少比化合物本身活性低，使得直到将所述化合物从生物反应官能团上裂解后才能发挥其活性。生物反应官能团可在生物条件下水解或氧化以提供所述化合物。例如，前药可包含可生物水解的基团。可生物水解的基团实例包括但不限于可生物水解的磷酸盐、可生物水解的酯、可生物水解的酰胺、可生物水解的碳酸酯、可生物水解的氨基甲酸酯和可生物水解的脲。

本发明，所用的取代基前面可以加单破折号“-”，表明被命名取代基与母体部分之间通过单键相连。本发明所列举的连接基团没有指明其连接方向时，其连接方向是按与从左往右的读取顺序相同的方向进行连接的，举例说明如下，



中连接基团 L 为 -C-D-，此时 -C-D- 按与从左

往右的读取顺序相同的方向连接环 B 和环 A 构成 ，而不构成 。具体到本发明中，L 为 “-NR^{L3}CR^{L1}R^{L2}-” 时表示 N 与母体中的环 B 通过单键相连，而不是 C 端与母体中的环 B 相连。

本发明中，结构片段中的 “” 是指该结构片段通过该键与分子其余部分相连。例如， 是指吡啶基。

本发明中，术语“一个或多个”是指 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个，例如 1 个、2 个或 3 个。

本发明中，术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

术语“氧代”是指=O，氧原子替代同一碳原子上的两个氢，也即，以羰基替代亚甲基。

本发明中，术语“烷基”是指具有指定碳原子数（例如，C₁-C₆）的、直链或支链的、饱和的一价烃基。烷基包括但不限于：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基等。

本发明中，术语“烷氧基”是指基团 R^Y-O-，R^Y 的定义同术语“烷基”。烷氧基包括但不限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基等。

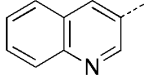
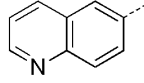
本发明中，术语“环烷基”是指具有指定碳原子数（例如，C₃-C₆）的、环状的、饱和的一价烃基。

环烷基包括但不限于： 等。

本发明中，术语“杂环烷基”是指具有指定环原子数（例如，3-12 元、5-6 元）的、指定杂原子数（例如，1 个、2 个或 3 个）的、指定杂原子种类（N、O 和 S 中的一种或多种）的、环状的、饱和的

一价基团。杂环烷基通过碳原子或杂原子与分子其余部分相连。杂环烷基包括但不限于： 等。

本发明中，术语“杂芳基”是指具有指定环原子数（例如，5-12 元、5-6 元）的、指定杂原子数（例如，1 个、2 个或 3 个）的、指定杂原子种类（N、O 和 S 中的一种或多种）的、环状的、不饱和的基团，其为单环或多环，为多环时，单环之间共用两个原子和一根键，且每一个环都具有芳香性。杂芳基通过碳原子或杂原子与分子其余部分相连；杂芳基通过具有杂原子的环或不具有杂原子的环与分子

其余部分相连。杂芳基包括但不限于 、、、 等。

本发明中，术语“芳基”是指具有指定碳原子数（例如，C₆-C₁₀）的、环状的、不饱和的烃基，其为单环或多环（例如，2个或3个），为多环时，单环之间共用两个原子和一根键，且每一个环都具有芳香性。芳基包括但不限于：苯基、萘基等。

本发明中，术语“药学上可接受辅料”是指除活性药物成分以外，包含在药物制剂中的所有物质，一般分为赋形剂和附加剂两大类。具体可参见《中华人民共和国药典（2020年版）》、Handbook of Pharmaceutical Excipients (Paul J Sheskey, Bruno C Hancock, Gary P Moss, David J Goldfarb, 2020, 9th Edition)。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

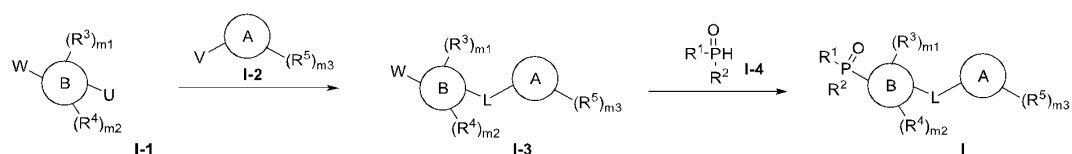
本发明所用试剂和原料均市售可得。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

本发明如式 I 所示的化合物可以通过以下路线得到：

路线 1：



步骤一：化合物 **I-1** 和化合物 **I-2** 反应得到化合物 **I-3**。

其中，W 选自卤素或烷基/芳基磺酸酯基团，其中，卤素优选氯、溴和碘，烷基/芳基磺酸酯基团包括但不限于甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯、苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯或萘磺酸酯，优选甲磺酸酯和对甲苯磺酸酯；U 选自 H、OH、SH、NHR^{L3}、CR^{L1}R^{L2} 锡试剂、CR^{L1}R^{L2} 锌试剂、CR^{L1}R^{L2} 镁试剂等；V 选自硼酸、硼酸酯、卤素或烷基/芳基磺酸酯基团，其中，卤素优选氯、溴和碘，烷基/芳基磺酸酯基团包括但不限于甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯、苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯或萘磺酸酯，优选甲磺酸酯和对甲苯磺酸酯；

该反应在合适的催化剂存在下发生，如：四（三苯基膦）钯、双（三苯基膦）二氯化钯、1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯、三二亚苄基丙酮二钯、二氯化钯、醋酸钯、氯(2-二环己基膦基-2',6'-二-异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯等，优选 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯；

该反应在合适的碱存在下发生，如：碳酸钠、碳酸铯、叔丁醇钾、叔丁醇钠等，优选碳酸钠；

该反应在合适的溶剂中发生，如 1,4-二氧六环、1,4-二氧六环/水、1,2-二氯乙烷、1,2-二氯乙烷/水、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺/水、二甲基亚砜、二甲基亚砜/水、N-甲基吡咯烷酮、N-甲基吡咯烷酮/水等，优选 1,4-二氧六环/水和 N,N-二甲基甲酰胺；

该反应在合适的温度下发生，如 25~140℃，优选 80~110℃。

步骤二：化合物 **I-3** 和氧化膦 **I-4** 反应得到化合物 **I**。

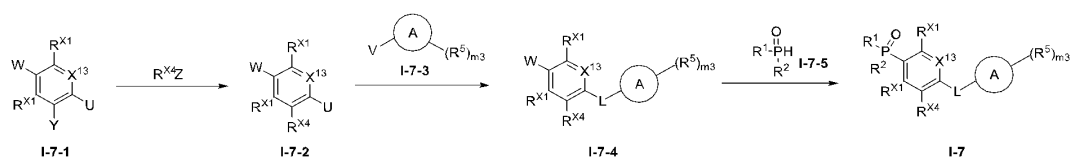
其中，该反应在合适的催化剂存在下发生，如：四（三苯基膦）钯、双（三苯基膦）二氯化钯、1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯、三二亚苄基丙酮二钯、二氯化钯、醋酸钯、氯(2-二环己基膦基-2',6'-二-异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯等，优选氯(2-二环己基膦基-2',6'-二-异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯和三二亚苄基丙酮二钯；

该反应在合适的碱存在下发生，如：碳酸钠、碳酸铯、叔丁醇钾、叔丁醇钠等，优选碳酸铯；

该反应在合适的溶剂中发生，如 1,4-二氧六环、1,4-二氧六环/水、1,2-二氯乙烷、1,2-二氯乙烷/水、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺/水、二甲基亚砜、二甲基亚砜/水、N-甲基吡咯烷酮、N-甲基吡咯烷酮/水等，优选 1,4-二氧六环和 N,N-二甲基甲酰胺；

该反应在合适的温度下发生，如 25~140℃，优选 40~110℃。

路线 2：



步骤一：化合物 **I-7-1** 和化合物 $R^{X4}-Z$ 反应得到化合物 **I-7-2**。

其中，Y 选自卤素或烷基/芳基磺酸酯基团，其中，卤素优选氯、溴和碘，烷基/芳基磺酸酯基团包括但不限于甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯、苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯或萘磺酸酯，优选甲磺酸酯和对甲苯磺酸酯；Z 选自硼酸、硼酸酯、锡试剂、锌试剂或镁试剂，优选硼酸和硼酸酯；

该反应在合适的催化剂存在下发生，如：四（三苯基膦）钯、双（三苯基膦）二氯化钯、1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯、三二亚苄基丙酮二钯、二氯化钯、醋酸钯、氯(2-二环己基膦基-2',6'-二-异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯等，优选四（三苯基膦）钯和 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯；

该反应在合适的碱存在下发生，如：碳酸钠、碳酸铯、叔丁醇钾、叔丁醇钠等，优选碳酸钠；

该反应在合适的溶剂中发生，如 1,4-二氧六环、1,4-二氧六环/水、1,2-二氯乙烷、1,2-二氯乙烷/水、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺/水、二甲基亚砜、二甲基亚砜/水、N-甲基吡咯烷酮、N-甲基吡咯烷酮/水等，优选 1,4-二氧六环/水和 N,N-二甲基甲酰胺；

该反应在合适的温度下发生，如 25~140℃，优选 40~110℃；

步骤二：化合物 **I-7-2** 和化合物 **I-7-3** 反应得到化合物 **I-7-4**。

其中，该反应在合适的催化剂存在下发生，如：四（三苯基膦）钯、双（三苯基膦）二氯化钯、1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯、三二亚苄基丙酮二钯、二氯化钯、醋酸钯、氯(2-二环己基膦基-2',6'-二-异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯等，优选 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯；

该反应在合适的碱存在下发生，如：碳酸钠、碳酸铯、叔丁醇钾、叔丁醇钠等，优选碳酸钠；

该反应在合适的溶剂中发生，如 1,4-二氧六环、1,4-二氧六环/水、1,2-二氯乙烷、1,2-二氯乙烷/水、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺/水、二甲基亚砜、二甲基亚砜/水、N-甲基吡咯烷酮、N-甲基

吡咯烷酮/水等, 优选 1,4-二氧六环/水和 N,N-二甲基甲酰胺;

该反应在合适的温度下发生, 如 25~140℃, 优选 80~110℃。

步骤三: 化合物 **I-7-4** 和氧化膦 **I-7-5** 反应得到化合物 **I-7**。

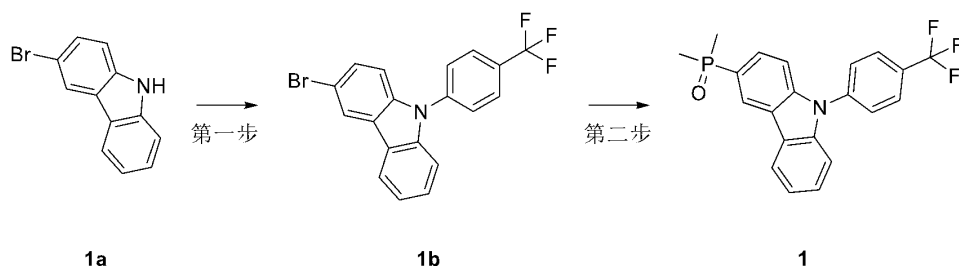
其中, 该反应在合适的催化剂存在下发生, 如: 四(三苯基膦)钯、双(三苯基膦)二氯化钯、1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯、三二亚苄基丙酮二钯、二氯化钯、醋酸钯、氯(2-二环己基膦基-2',6'-二-异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯等, 优选氯(2-二环己基膦基-2',6'-二-异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯和三二亚苄基丙酮二钯;

该反应在合适的碱存在下发生, 如: 碳酸钠、碳酸铯、叔丁醇钾、叔丁醇钠等, 优选碳酸铯;

该反应在合适的溶剂中发生, 如 1,4-二氧六环、1,4-二氧六环/水、1,2-二氯乙烷、1,2-二氯乙烷/水、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺/水、二甲基亚砜、二甲基亚砜/水、N-甲基吡咯烷酮、N-甲基吡咯烷酮/水等, 优选 1,4-二氧六环和 N,N-二甲基甲酰胺;

该反应在合适的温度下发生, 如 25~140℃, 优选 40~110℃。

实施例 1: (化合物 **1**)



第一步: (化合物 **1b**)

将 **1a** (1 g, 4.06 mmol), 对三氟甲基碘苯(1.33 g, 4.88 mmol), N, N-二异丙基乙胺(106 mg, 813 μmol), 氢氧化钾 (456 mg, 8 mmol)和碘化亚铜 (155 mg, 813 μmol)溶于 N, N-二甲基甲酰胺(15 mL), 氮气置换三次, 110℃ 下搅拌反应 12 小时。LCMS 监测反应完全。将反应液用水(15 ml) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL*3)萃取, 有机相经干燥后浓缩, 所得固体用乙腈(10 mL) 打浆, 得到灰白色固体 **1b** (0.78 g, 1.93 mmol, 产率: 48%)。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.51 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.36 (m, 1H).

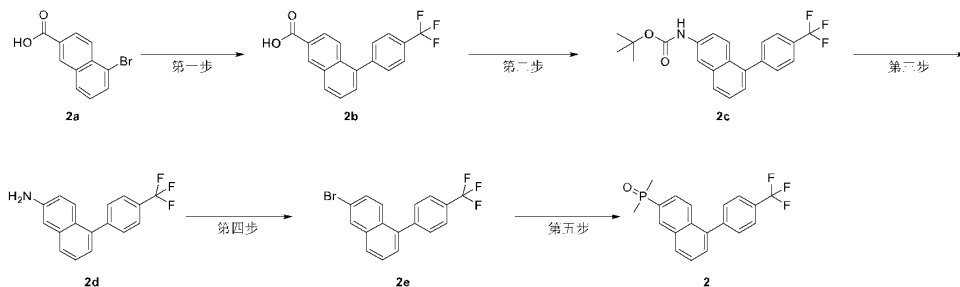
第二步: (化合物 **1**)

将化合物 **1b** (0.1 g, 256 μmol), 二甲基氧化膦(40 mg, 512 μmol), Pd(dba)₂ (15 mg, 26 μmol), 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽 (30 mg, 51 μmol)和碳酸铯(84 mg, 256 μmol)溶于 1, 4-二氧六环(3 mL), 混合物用氮气置换三次, 110℃ 下搅拌反应 12 小时。LCMS 监测反应完全。将反应液用水(5 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (5 mL*3)萃取, 有机相经干燥后浓缩。所得粗品经反相制备纯化, 得到黄色胶状物 **1** (0.083 g, 214 μmol, 产率: 83%)。

LCMS *m/z*[*M*+H]⁺: 388.3

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.71 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.81 - 7.83 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.48 - 7.54 (m, 2H), 7.38 - 7.40 (m, 1H), 1.74 (d, $J = 13.2$ Hz, 6H).

实施例 2: (化合物 2)



第一步: (化合物 2b)

将 **2a** (5 g, 19.9 mmol)、4-三氟甲基苯硼酸(4.5 g, 23.9 mmol)、碳酸钠(6.3 g, 59.7 mmol) 加入到 1,4-二氧六环(100 mL)和水(12 mL)中, 室温下加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(0.6 g, 0.8 mmol), 置换氮气三次, 升温至 90°C 反应 16 小时。TLC 显示反应完全, 降温, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 加入 1M 盐酸溶液至 pH~1, 加入乙酸乙酯洗涤, 有机相盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后粗品经柱层析分离得到棕色固体, 固体用二氯甲烷/甲醇打浆, 得白色固体 **2b** (6g, 收率 95%)

第二步: (化合物 2c)

室温下将 **2b** (6 g, 19 mmol) 加入到叔丁醇(100mL)中, 加入叠氮磷酸二苯酯 (6.3 g, 22.8 mmol), 三乙胺 (5.8 g, 56.9 mmol), 氮气置换三次, 升温至 90°C 反应 16 小时。LCMS 显示反应完全, 降温, 加入乙酸乙酯和水洗涤, 有机相用盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后经柱层析分离纯化得到淡黄色固体化合物 **2c** (5.5 g, 收率: 75 %)。

第三步: (化合物 2d)

向搅拌中的化合物 **2c** (5.5 g, 14.2 mmol) 的二氯甲烷 (20mL) 溶液中滴加三氟乙酸 (16.2g, 142 mmol), 室温下搅拌 1 小时。LCMS 显示反应完全, 反应液浓缩后经柱层析纯化, 得到化合物 **2d** (5 g, 收率: 88%)。

LCMS m/z [$M+H$] $^+$: 288.2.

第四步: (化合物 2e)

将 **2d** (300 mg, 1.04 mmol) 和溴化铜(260 mg, 1.14 mmol) 加入到乙腈(10mL)中, 冰水浴降温至 0°C, 缓慢加入亚硝酸叔丁酯(320 mg, 3.12 mmol), 0°C 下反应 1 小时。LCMS 显示反应完全, 将反应液浓缩后柱层析纯化得到固体 **2e**(280 mg, 产率: 76.4%)。

第二步: (化合物 2)

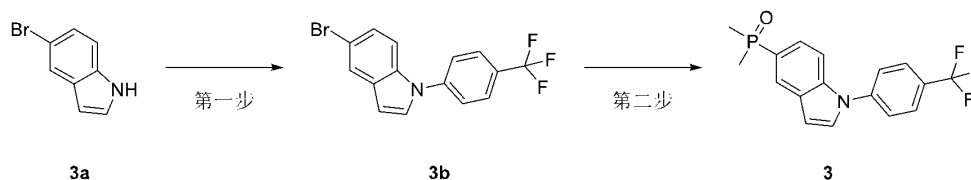
将 **2e** (280 mg, 0.8 mmol)、碳酸钡(260 mg, 0.8 mmol)、醋酸钡(18 mg, 0.08 mmol) 和 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(93 mg, 0.16 mmol) 加入到 1, 4-二氧六环(10 ml) 中, 加入二甲基氧化膦 (120 mg, 1.6 mmol), 氮气置换三次, 升温至 90°C 反应 16 小时, LCMS 显示反应完全, 降温, 过滤,

乙酸乙酯洗涤，合并滤液及洗液，浓缩后反相制备纯化，得到白色固体 **2** (13 mg, 产率: 5%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 349.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.49 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.75 - 7.70 (m, 3H), 7.61 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.71 (s, 3H).

实施例 3: (化合物 3)



第一步：(化合物 3b)

3a (1.11 g, 4.08 mmol), 碘化亚铜(78 mg, 408 μ mol), 碳酸钾(564 mg, 4.08 mmol) 加到 N,N 二甲基甲酰胺(16 mL)中, 升温至 140 $^{\circ}$ C, 搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应完成。将反应液用乙酸乙酯(50 mL)稀释, 有机相经水(20 mL*2) 和饱和氯化钠溶液(20 mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后得到粗品, 粗品经柱层析纯化, 得到无色油状物 **3b** (1.5 g, 3.86 mmol, 产率: 94.6%)。

LCMS m/z[M+H]⁺: 342.2

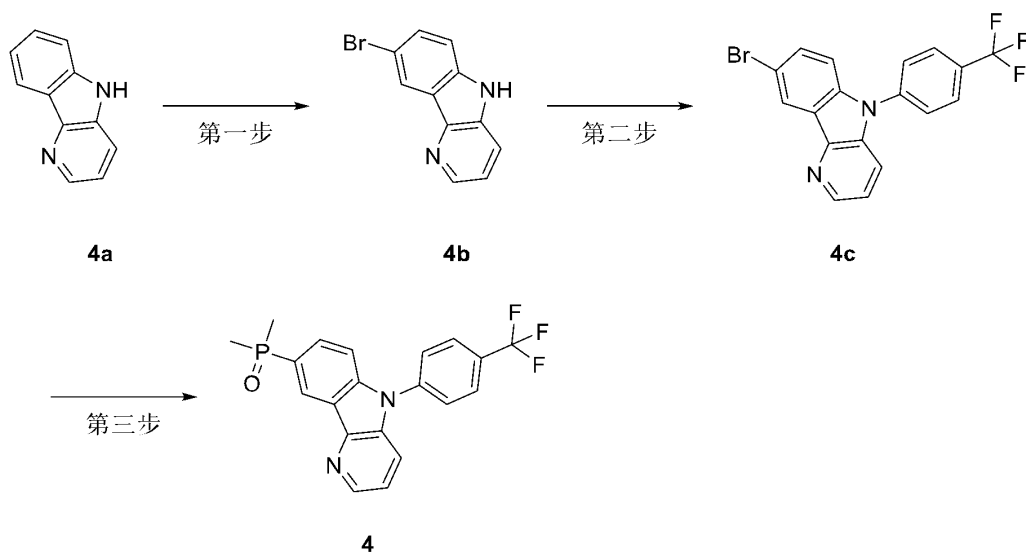
第二步：(化合物 3)

在氮气氛围下将 **3b** (1.3 g, 3.82 mmol), 二甲基氧化膦 (597 mg, 7.64 mmol), Pd(dba)₂ (220 mg, 382 μmol), 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽 (442 mg, 764 μmol) 和碳酸铯 (1.25 g, 3.82 mmol) 加到 1,4-二氧六环 (26 mL) 中, 将温度升至 80℃ 搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应完成。将反应液旋干得到粗品, 粗品经柱层析纯化, 得到的产品再反相制备, 冻干后得到黄色胶状物 **3** (28 mg, 83 μmol, 产率: 6.96%)。

LCMS m/z[M+H]⁺: 338.3

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.64 - 7.69 (m, 3H), 7.53 - 7.60 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.83 (s, 3H).

实施例 4: (化合物 4)



第一步: (化合物 **4b**)

向反应瓶中加入 **4a** (0.9 g, 5.4 mmol), N-溴代琥珀酰亚胺(0.95 g, 5.4 mmol), 二氯甲烷(5 mL)。室温下搅拌 2 小时。LCMS 显示反应完全。反应液浓缩, 粗品柱层析纯化得到白色固体物 **4b** (1 g, 产率: 75.6%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 247.0.

第二步: (化合物 **4c**)

向反应瓶中加入 **4b** (500 mg, 2.0 mmol), 对三氟甲基碘苯(550 mg, 2.0 mmol), 碘化亚铜(77 mg, 0.40 mmol), 氢氧化钾(230 mg, 4.40 mmol), N,N-二异丙基乙胺(52 mg, 0.40 mmol), N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)。110°C 搅拌 5 小时。LCMS 显示反应完全。反应液浓缩, 粗品经柱层析纯化得到黄色固体物 **4c** (500 mg, 产率: 63.2%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 391.1.

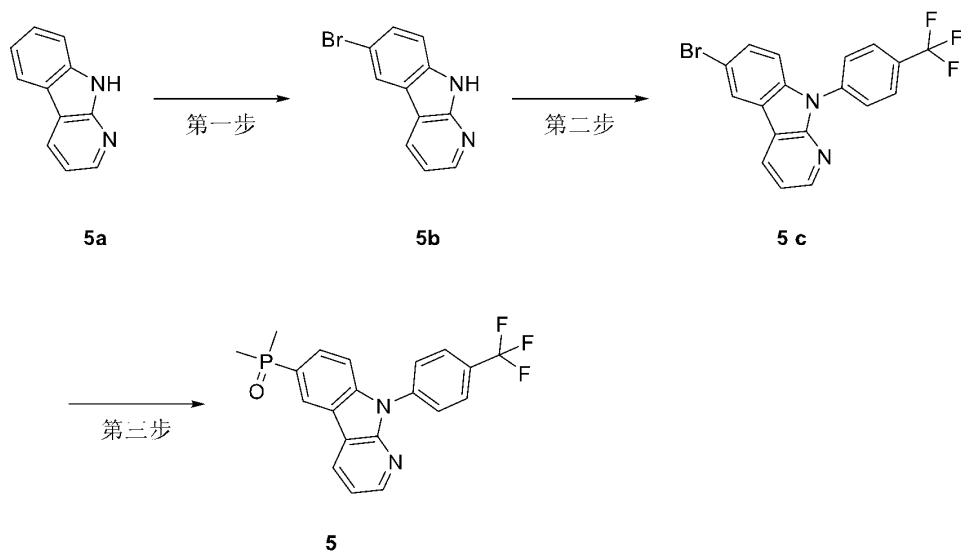
第三步: (化合物 **4**)

向反应瓶中加入 **4c** (500 mg, 1.3 mmol), 二甲基氧化膦(200 mg, 2.6 mmol), 碳酸铯(830 mg, 2.6 mmol), 醋酸钯(57 mg, 0.3 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(300 mg, 0.5 mmol), 二氧六环(5 mL)。110 °C 搅拌 12 小时。LCMS 显示反应完全。反应液浓缩, 粗品反相柱纯化得到白色固体物 **4** (75 mg, 产率: 15.1%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 389.3

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (dd, $J = 11.6, 1.2$ Hz, 1H), 8.66 (dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.00 - 7.93 (m, 4H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.74 (s, 3H).

实施例 5: (化合物 **5**)



第一步: (化合物 **5b**)

5a (3 g, 17.84 mmol), N-溴代琥珀酰亚胺(2.54 g, 14.27 mmol), 加入二氯甲烷(30 mL)。室温下搅拌 2 小时。LCMS 显示反应完全。反应液浓缩, 粗品经柱层析纯化得到白色固体物 **2** (2.4 g, 产率: 54.45%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 247.0.

第二步: (化合物 **5c**)

5b (500 mg, 2.0 mmol), 对三氟甲基碘苯(660 mg, 2.4 mmol), 碘化亚铜(77 mg, 0.4 mmol), 氢氧化钾(230 mg, 4.4 mmol), N,N-二异丙基乙胺(52 mg, 0.4 mmol), 加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)。110 °C 搅拌 5 小时。LCMS 显示反应完全。反应液浓缩, 粗品经柱层析纯化得到黄色固体物 **3** (500 mg, 产率: 63.17%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 391.1.

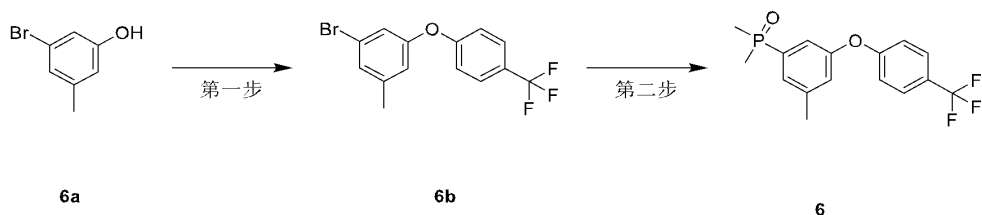
第三步: (化合物 **5**)

5c (200 mg, 0.5 mmol), 二甲基氧化膦(80 mg, 1.0 mmol), 碳酸铯(330 mg, 1.0 mmol), 醋酸钯(23 mg, 0.1 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基杂蒽(120 mg, 0.2 mmol), 加入二氧六环(2 mL)。110°C 搅拌 12 小时。LCMS 显示反应完全。反应液浓缩, 粗品反相柱纯化得到白色固体 **5** (110 mg, 产率: 55.10%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 389.3.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.79 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.53 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.94 (ddd, $J = 10.4, 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.76 (s, 3H).

实施例 6: (化合物 **6**)



第一步: (化合物 **6b**)

6a (202 mg, 1.1 mmol), 4-碘三氟甲苯(345 mg, 1.3 mmol), 磷酸钾(450 mg, 2.1 mmol), 2-吡啶甲酸 (12 mg, 101.5 μmol), 碘化亚铜(12 mg, 63.4 μmol)加入DMSO(5 mL), 氮气置换, 120 $^{\circ}\text{C}$ 反应12小时。LCMS显示反应完成。向反应液中加入50 mL水, 乙酸乙酯萃取(50 mL * 2), 饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥并浓缩, 制备板纯化, 得到无色液体**6b** (199 mg, 产率: 47%)。

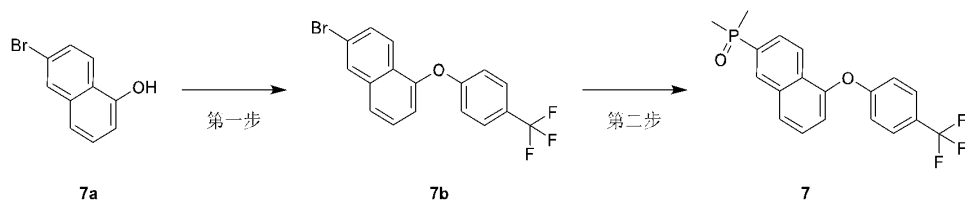
第二步: (化合物 **6**)

6b (50 mg, 151 μmol), 二甲基氧化膦(12 mg, 151 μmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14 mg, 15 μmol), 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽 (17 mg, 30 μmol), 碳酸铯(148 mg, 453 μmol)加入1,4-二氧六环(5 mL), 氮气置换, 50 $^{\circ}\text{C}$ 反应12小时。LCMS显示反应完成。向反应液中加入水(20 mL), 乙酸乙酯萃取(20 mL * 2), 饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥并浓缩, 制备板纯化, 得到无色油状液体**6** (5 mg, 产率: 10%)。

LCMS $m/z[\text{M}+\text{H}]^+$: 329.1

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.47 - 7.44 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 7.31 - 7.28 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.14 - 7.18 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.62 (s, 3H).

实施例 7: (化合物 **7**)



第一步: (化合物 **7b**)

7a(0.35 g, 1.6 mmol), 对三氟甲基碘苯(853 mg, 3.1 mmol), 磷酸钾(556 mg, 2.6 mmol), 碘化亚铜(15 mg, 78.5 μmol), 2-吡啶甲酸(15 mg, 125.5 μmol)加到二甲基亚砜(18 mL)中。升温至 120 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 12 小时, LCMS 检测反应完全。反应液倒入水(60 mL)和乙酸乙酯(60 mL)中, 有机相用饱和食盐水(60 mL*2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后经柱层析纯化得到无色油状物 **7b** (1.5 g, 产率: 94.6%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72-8.32 (m, 3H), 7.56-7.65 (m, 3H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.05-7.08 (m, 2H).

第二步: (化合物 **7**)

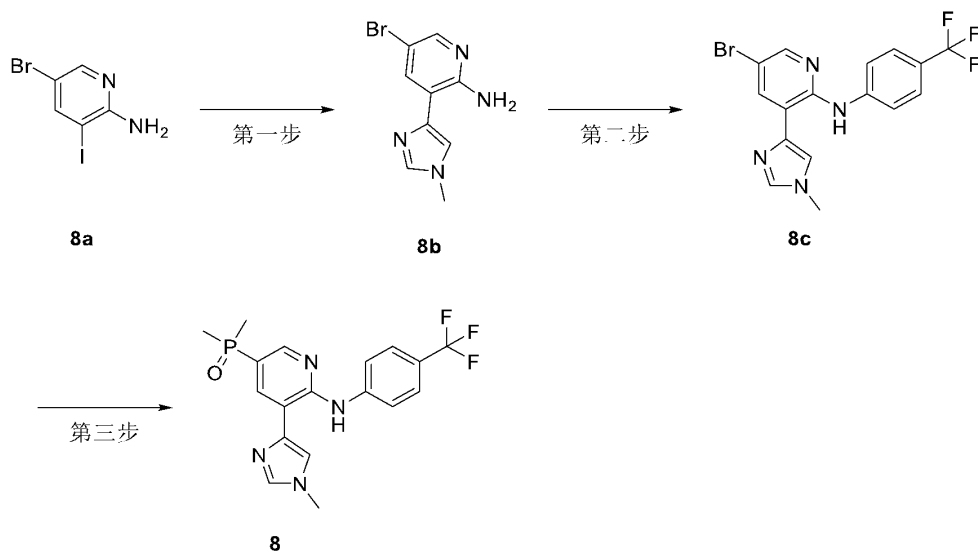
7b (500 mg, 1.4 mmol), 二甲基氧化膦(159 mg, 2.04 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (125 mg, 136 μmol), 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽 (181 mg, 313 μmol)和碳酸铯(1.33 g, 4.1 mmol) 加到二氧六环(10 mL)中, 升温至 50 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完全。将反应液浓缩, 反相制备得到黄色固体 **7** (76 mg, 产

率: 15.0%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 365.1

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.86 (td, $J = 1.2, 9.6$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.66 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.71 (s, 3H).

实施例 8: (化合物 **8**)



第一步: (化合物 **8b**)

化合物 **8a**(330 mg, 1.1 mmol), 1-甲基-4-三正丁基锡基咪唑(408 mg, 1.1 mmol), 四(三苯基膦)钯(127 mg, 0.1 mmol)加入到 1,4-二氧六环(10 mL)中, 置换氮气三次, 升温至 60°C 搅拌 14 小时, LCMS 显示反应完全, 反应液降温至室温, 垫硅藻土过滤, 柱层析得亮蓝色固体 **8b**(263.0 mg, 产率: 94.1%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 253.1.

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.88 (q, $J = 2.4$ Hz, 2H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.19 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

第二步: (化合物 **8c**)

8b(260 mg, 1.0 mmol)溶于 1,2-二氯乙烷(5 mL)中, 加入对三氟甲基苯硼酸(300 mg, 1.6 mmol), 醋酸铜(920 mg, 0.1 mmol), 加毕, 反应液空气氛下搅拌 4 天, LCMS 显示大部分产物生成, 反应液垫硅藻土过滤, 二氯甲烷淋洗, 浓缩, 柱层析(得到棕色固体 **8c**(80 mg, 产率: 19.6%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 397.2.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.06 (s, 1H), 8.24 - 8.19 (m, 2H), 8.03 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H).

第三步: (化合物 **8**)

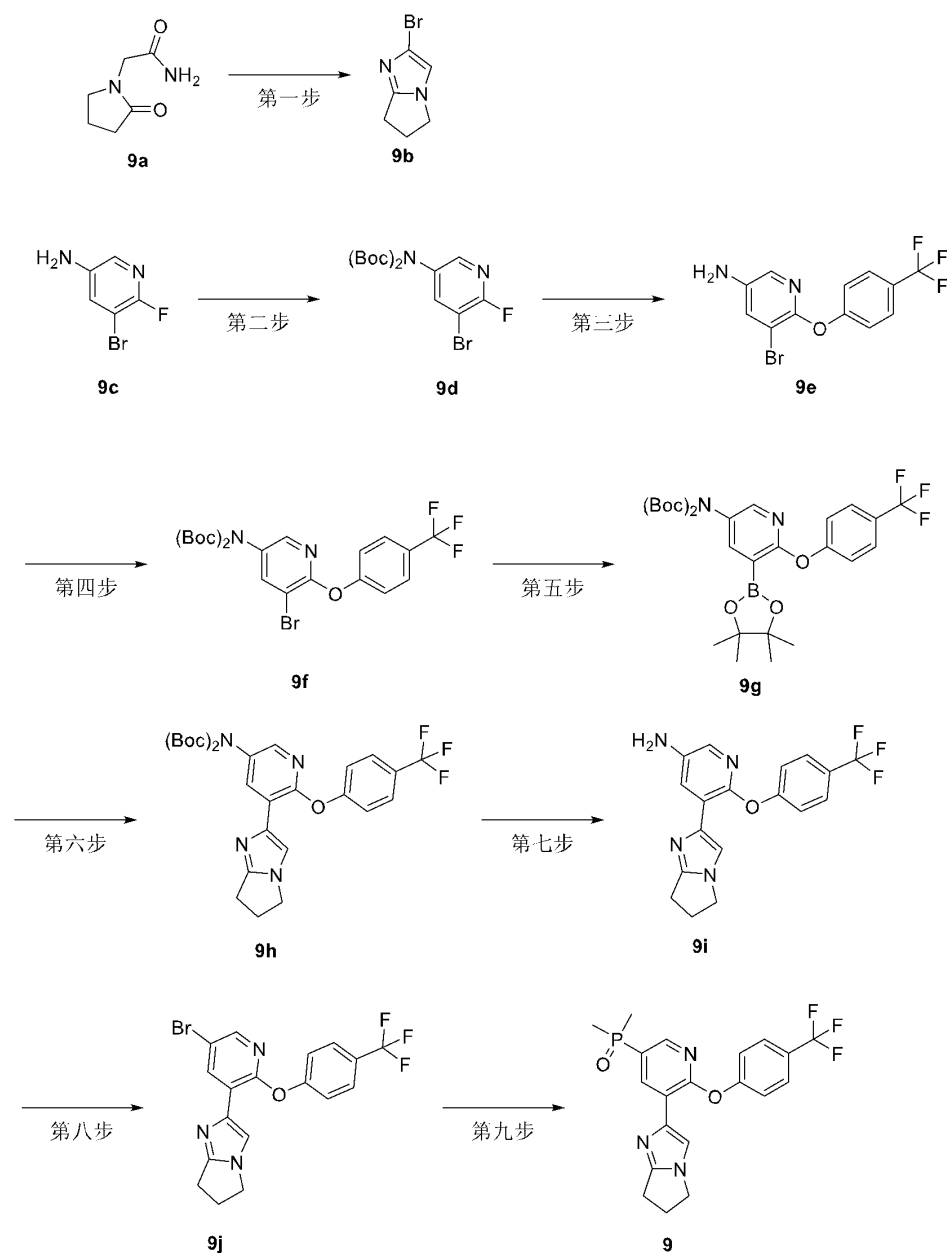
化合物 **8c** (70 mg, 0.2 mmol), 二甲基氧化磷(29 mg, 0.4 mmol), 碳酸铯(65 mg, 0.2 mmol)溶于 1,4-二氧六环(7 mL)中, 置换氮气三次, 氮气保护下加入醋酸钯(9 mg, 0.04 mmol), 4,5-双(二苯基膦基)

-9,9-二甲基氧杂蒽 (46 mg, 0.08 mmol), 加毕, 升温至 110℃, 搅拌 12 小时, LCMS 显示原料反应完全, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析得到棕色粘稠固体 **8** (20 mg, 产率: 28.8%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 395.2.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.27 (s, 1H), 8.43 (dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 11.2, 2.0$ Hz, 1H), 8.06 - 7.94 (m, 4H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.69 (s, 3H).

实施例 9: (化合物 9)



第一步: (化合物 **9b**)

化合物 **9a** (4 g, 28 mmol) 加入到三溴氧磷(20 mL)中, 置换氮气三次, 升温至 70°C, 搅拌 14 小时, LCMS 显示反应完全, 反应液倒入冰水中, 加入碳酸氢钠水溶液和碳酸钾水溶液调节 pH = 9~10, 二氯甲烷萃取, 有机相盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得棕色固体 **9b** (4.8 g, 产率: 91%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 186.9.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.85 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 2H), 2.86 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.56 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H).

第二步: (化合物 **9d**)

9c (2.0 g, 10 mmol) 加入到四氢呋喃(15 mL)中, 氮气保护下加入 DMAP (3.84 g, 31 mmol), 二碳酸二叔丁酯(5.71 g, 26 mmol)。加毕, 升温至 45°C 搅拌 2 小时, LCMS 显示无原料剩余, 反应液倒入柠檬酸水溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析纯化, 然后在经过石油醚打浆, 过滤, 干燥得白色固体 **9d** (2.3 g, 产率: 75%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 291.0.

第三步: (化合物 **9e**)

化合物 **9d** (2.6 g, 7 mmol) 加入到 DMSO (20 mL) 中, 置换氮气三次, 加入对三氟甲基苯酚 (1.3 g, 8 mmol), 碳酸铯(4.34 g, 13 mmol), 加毕, 升温至 110°C 搅拌 1 小时, LCMS 显示反应完全, 反应液降温至室温, 乙酸乙酯稀释, 加入少量水, 分液, 乙酸乙酯萃取, 有机相盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品柱层析纯化得黄色固体 **9e** (1.8 g, 产率: 81.31%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 333.1.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.52 (s, 2H).

第四步: (化合物 **9f**)

化合物 **9e** (1.8 g, 5 mmol) 加入到四氢呋喃(20 mL)中, 氮气保护下加入 DMAP (2.0 g, 16 mmol), 二碳酸二叔丁酯(3.6 g, 16 mmol) 加毕, 室温搅拌 2 小时, LCMS 显示反应完全, 反应液倒入柠檬酸水溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经过石油醚打浆, 过滤, 干燥得白色固体 **9f** (1.2 g, 产率: 41%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 1.40 (s, 18H).

第五步: (化合物 **9g**)

9f (1.4 g, 3 mmol), 联硼酸频那醇酯(1.38 g, 5 mmol), 醋酸钾(645 mg, 7 mmol) 加入到 1, 4-二氧六环(28 mL)中, 置换氮气三次, 氮气保护下加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (190 mg, 0.3 mmol), 加毕升温至 100°C, 搅拌 2 小时, LCMS 显示反应完全, 反应液降温至室温, 乙酸乙酯稀释, 垫硅藻土过滤, 乙酸乙酯淋洗两次, 滤液浓缩, 粗品柱层析得黄色固体 **9g** (1.2 g, 产率: 92%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 499.3.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.17 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 1.41 (s, 18H), 1.27 (s, 12H).

第六步: (化合物 **9h**)

9g (500 mg, 1 mmol), **9b** (225 mg, 1 mmol), 碳酸钾(280 mg, 2 mmol)加入 1, 4-二氧六环(10 mL)和水(1 mL)中, 置换氮气三次, 氮气保护下加入 Pd(dppf)Cl₂ (74 mg, 0.1 mmol, 加毕, 升温至 80℃ 搅拌 3 小时, LCMS 显示反应完全, 反应液降温至室温, 垫硅藻土过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品柱层析纯化得类白色固体 **9h** (400 mg, 产率: 71%)。

LCMS m/z[M+H]⁺: 561.3.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (s, 18H).

第七步: (化合物 **9i**)

9h (350 mg, 0.6 mmol)加入到氯化氢二氧六环溶液(4M, 15 mL)中, 加毕, 室温搅拌 2 小时, LCMS 显示反应完全, 反应液浓缩, 倒入碳酸氢钠水溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得类白色固体 **9i** (225 mg, 产率: 100%)。

LCMS m/z[M+H]⁺: 361.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.80 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H).

第八步: (化合物 **9j**)

9i (350 mg, 0.6 mmol)和溴化亚铜(320 mg, 2 mmol)溶于氢溴酸(560 mg, 7 mmol)水(3 mL)溶液中, 0~5℃ 下滴加亚硝酸钠(80 mg, 1 mmol)水(1 mL)溶液, 滴毕, 缓慢回温至室温, 搅拌 5 小时。LCMS 显示产物生成, 反应液倒入亚硫酸氢钠水溶液中, 氢氧化钠水溶液调节 pH = 10, 乙酸乙酯萃取, 有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析纯化得到白色固体 **9j** (100 mg, 产率: 42%)。

LCMS m/z[M+H]⁺: 424.1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.54 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).

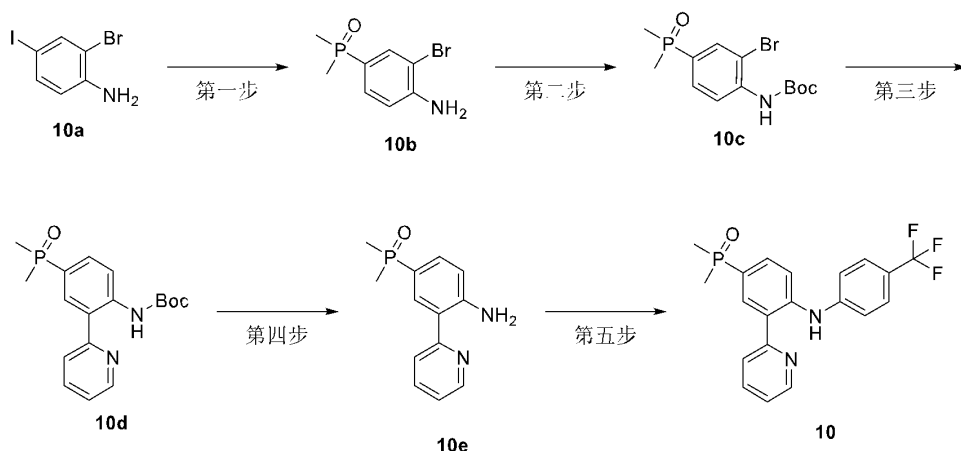
第九步: (化合物 **9**)

9j (80 mg, 0.2 mmol), 二甲基氧化磷(30 mg, 2 mmol), 磷酸钾(80 mg, 0.4 mmol)溶于 1, 4-二氧六环(2 mL)中, 置换氮气三次, 氮气保护下加入醋酸钨(10 mg, 0.05 mmol), 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽 (51 mg, 0.09 mmol), 加毕, 升温至 110℃, 搅拌 1 小时, LCMS 显示原料反应完全, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经过反相制备得到类白色固体 **9** (25 mg, 产率: 31%)。

LCMS m/z[M+H]⁺: 422.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77 (dd, *J* = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.54 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.70 (s, 3H).

实施例 10: (化合物 10)



第一步: (化合物 10b)

将 **10a** (2.0 g, 7 mmol) 溶于 1,4-二氧六环(20 mL), 加入二甲基氧化膦(0.58 g, 7 mmol), 磷酸钾(1.56 g, 7 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.23 g, 0.4 mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0.18 g, 0.2 mmol), 氮气置换三次, 升温至 100°C 搅拌 3 小时。LCMS 监控反应结束后, 将反应液浓缩, 旋干得粗品用柱层析分离纯化得到棕色固体 **10b** (1.5g, 产率 89%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 248.0.

第二步: (化合物 10c)

将 **10b** (500 mg, 2.0 mmol) 溶于四氢呋喃(10 mL), 加入氢化钠(242 mg, 6 mmol, 60 w%)升温至 65°C 搅拌 1 小时。加入二碳酸二叔丁酯(660 mg, 3. mmol), 65°C 搅拌 16 小时。LCMS 监控反应结束后, 将反应液中加入冰水(20ml), 加入乙酸乙酯萃取三次, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用柱层析纯化得黄色固体到 **10c** (420 mg, 产率 59%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 348.0.

第三步: (化合物 10d)

将 **10c** (400 mg, 1 mmol) 溶于二氧六环(10 mL)中, 加入 2-(三丁基甲锡烷基)吡啶(590 mg, 2 mmol), 无水氯化锂(97 mg, 2 mmol), 四(三苯基膦)钯(132 mg, 0.1 mmol), 氮气置换三次, 然后升温到 100°C 反应 16 小时。LCMS 监控反应结束后, 将反应液浓缩。粗品用柱层析分离纯化得到白色固体 **10d** (200 mg, 产率 50%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 347.0

第四步: 化合物 10e)

将 **10d** (150 mg, 0.4 mmol) 溶解于二氯甲烷(3 mL), 然后加入三氟乙酸(1 mL)。保持室温搅拌 2 小时。LCMS 监控反应结束后, 将反应液浓缩, 乙酸乙酯稀释, 有机相用碳酸氢钠水溶液洗涤三次, 氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。粗品用柱层析分离纯化得到黄色固体 **10e** (120 mg, 产率 90%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 247.1.

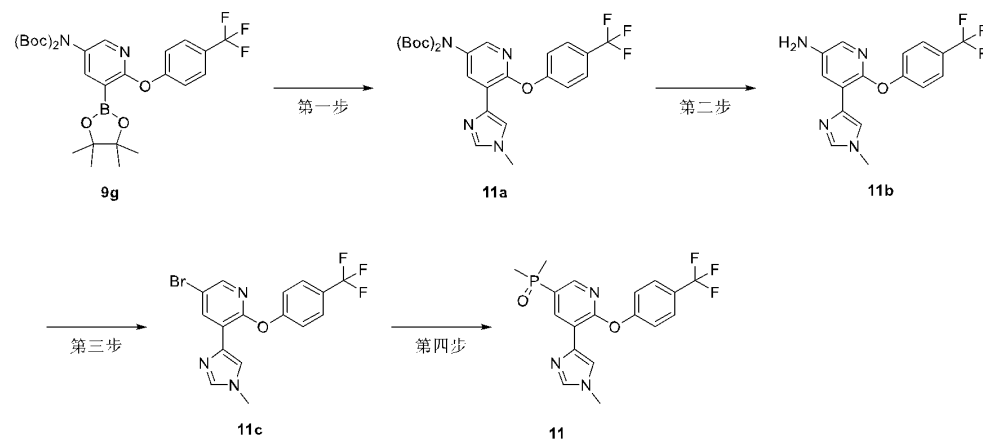
第五步: (化合物 **10**)

将 **10e** (30 mg, 0.1 mmol)溶于乙腈(2 mL), 加入 4-三氟甲基苯硼酸(35 mg, 0.2 mmol), 2,6-二甲基吡啶(20 mg, 0.2 mmol), 醋酸铜(22 mg, 0.1 mmol)和三乙胺(19 mg, 0.2 mmol), 氧气置换三次, 室温搅拌反应 3 小时。LCMS 监控反应结束后, 将反应液浓缩, 粗品用柱层析分离纯化, 再用反相制备得到白色固体 **10** (21 mg, 产率 44.4%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 391.1.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.53 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 11.6, 1.6$ Hz, 1H), 8.00 - 7.88 (m, 2H), 7.79 - 7.68 (m, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 3H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 1.69 (m, 6H).

实施例 11: (化合物 **11**)



第一步: (化合物 **11a**)

9g (550 mg, 1 mmol), 1-甲基-4-溴咪唑(200 mg, 1 mmol), 碳酸钾(265 mg, 2 mmol), 加入 1, 4-二氧六环(20 mL)和水(2 mL)中, 置换氮气三次, 氮气保护下加入 Pd(dppf)Cl_2 (76 mg, 0.1 mmol), 加毕, 升温至 80°C 搅拌 3 小时, LCMS 显示反应完全, 反应液降温至室温, 垫硅藻土过滤, 滤液浓缩, 柱层析纯化得棕色固体 **11a** (300 mg, 产率: 59%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 535.2.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.41 (s, 18H).

第二步: (化合物 **11b**)

11a (270 mg, 0.51 mmol)加入到氯化氢二氧六环溶液(4M, 5 mL)中, 加毕, 室温搅拌 2 小时, LCMS 显示反应完全, 反应液浓缩, 倒入碳酸氢钠水溶液(pH=9), 乙酸乙酯萃取, 有机相盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得棕色固体 **11b** (200 mg, 产率: 100%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 335.1.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 3H), 7.43 (dd, $J = 4.4, 2.0$ Hz,

2H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.64 (s, 3H).

第三步: (化合物 **11c**)

化合物 **11b** (180 mg, 0.5 mmol) 和溴化亚铜 (306 mg, 2 mmol) 溶于氢溴酸 (530 mg, 7 mmol) 水 (4 mL) 溶液中, 0~5℃ 下滴加亚硝酸钠 (72 mg, 1 mmol) 水 (1 mL) 溶液, 滴毕, 缓慢回温至室温, 搅拌 5 小时。LCMS 显示产物生成, 反应液倒入亚硫酸氢钠水溶液中, 氢氧化钠水溶液调节 pH = 10, 乙酸乙酯萃取, 有机相盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析纯化得到黄色固体 **11c** (40 mg, 产率: 18%)。

LCMS m/z [M+H]⁺: 398.0.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 3H), 7.75 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H).

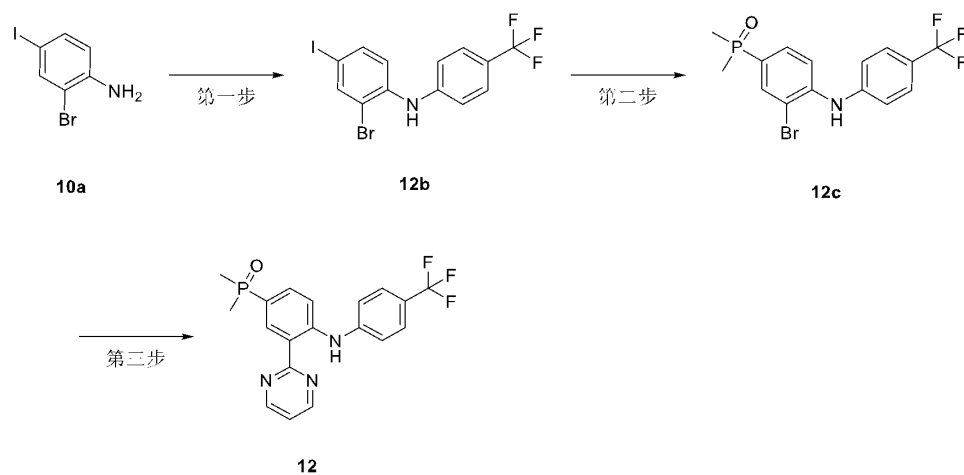
第四步: (化合物 **11**)

11c (30 mg, 0.08 mmol), 二甲基氧化磷 (12 mg, 0.2 mmol), 碳酸铯 (29 mg, 0.09 mmol) 溶于 1, 4-二氧六环 (3 mL) 中, 置换氮气三次, 氮气保护下加入醋酸钨 (12 mg, 0.05 mmol), 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽 (65 mg, 0.1 mmol), 加毕, 升温至 110℃, 搅拌 4 小时, LCMS 显示原料反应完全, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品反相制备得到白色固体 **11** (3 mg, 产率: 10%)。

LCMS m/z [M+H]⁺: 396.2.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80 (dd, *J* = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.70 (s, 3H).

实施例 12: (化合物 **12**)



第一步: (化合物 **12b**)

将 **10a** (5.7 g, 19 mmol) 和对三氟甲基苯硼酸 (7.8 g, 38 mmol) 溶于二氯甲烷 (114 mL), 再加入三乙胺 (3.9 g, 38 mmol) 和 Cu(OAc)₂ (5.2 g, 29 mmol), 在氧气氛围下室温反应 2 小时。LCMS 显示产物生成。将反应液浓缩, 柱层析纯化得到橙色油状液体 **12b** (2.31 g, 产率: 24.5%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 443.9

第二步: (化合物 **12c**)

12b (2.3 g, 5 mmol), 二甲基氧化膦(366 mg, 5 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (429 mg, 469 μ mol), 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽 (543 mg, 938 μ mol), Cs_2CO_3 (4.6 g, 14 mmol) 加入1,4-二氧六环(231 mL)中, 氮气置换, 50℃反应12小时。TLC显示反应完成。反应液过滤后浓缩, 柱层析纯化得到棕色油状液体**12c** (1.80 g, 产率: 97.8%)。

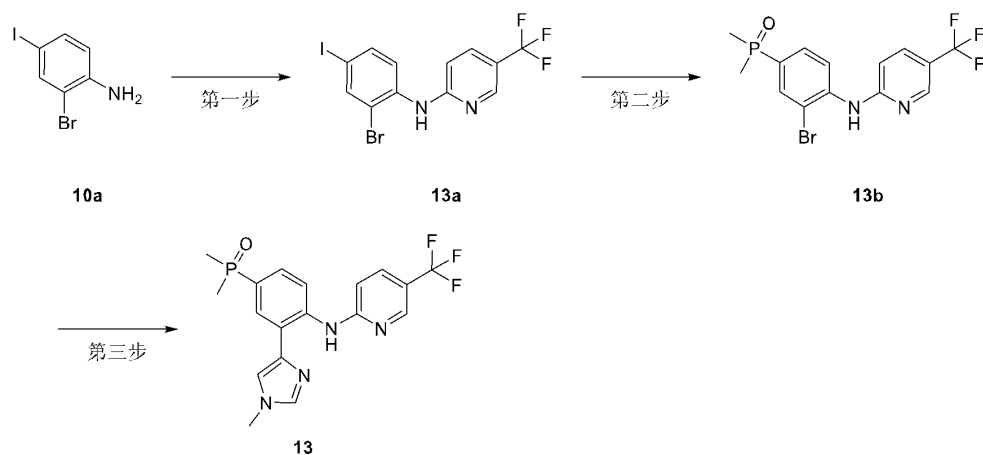
第三步: (化合物 **12**)

将**12c** (200 mg, 510 μ mol), 2-溴嘧啶(81 mg, 510 μ mol), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (33 mg, 51 μ mol)和六甲基二锡烷(184 mg, 561 μ mol)溶于1,4-二氧六环(5 mL), 氮气氛围下, 110℃反应24小时。LCMS显示反应完成。向反应液中加入水(30mL), 乙酸乙酯萃取(30 mL * 3), 有机相用饱和氯化钾溶液(20mL * 2)洗, 无水硫酸钠干燥并浓缩。制备板纯化后, 反相制备纯化得到灰色固体**12** (7 mg, 产率: 3.4%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 392.1

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.39 (s, 1H), 9.01 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.86 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 7.71 - 7.74 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.46 - 7.53 (m, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.64 (s, 3H)。

实施例 13: (化合物 **13**)



第一步: (化合物 **13a**)

将**10a** (5.0 g, 17 mmol)和2-氯-5-三氟甲基吡啶(3.1 g, 17 mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(50 mL), 再加入叔丁醇钠(4.8 g, 50 mmol), 120℃反应12小时。LCMS显示产物生成。将反应液倒入水(200mL)中, 乙酸乙酯(100mL * 3)萃取, 饱和食盐水(50mL * 2)洗, 无水硫酸钠干燥并浓缩。柱层析纯化得到黄色油状液体**13a** (490 mg, 产率: 6.59%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 445.0

第二步: (化合物 **13b**)

13a (200 mg, 451 μ mol), 二甲基氧化膦(35 mg, 451 μ mol), $Pd_2(dba)_3$ (41 mg, 45 μ mol), 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽 (52 mg, 90 μ mol), 碳酸铯(441 mg, 1.4 mmol)加入1,4-二氧六环(10 mL), 氮气置换, 室温反应2小时。LCMS显示反应完成。向反应液中加入水(20 mL), 乙酸乙酯(20 mL * 3)萃

取, 饱和食盐水(5 mL * 2)洗, 无水硫酸钠干燥并浓缩。制备板纯化得到黄色油状液体**13b** (70.0 mg, 产率: 38.9%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 395.1

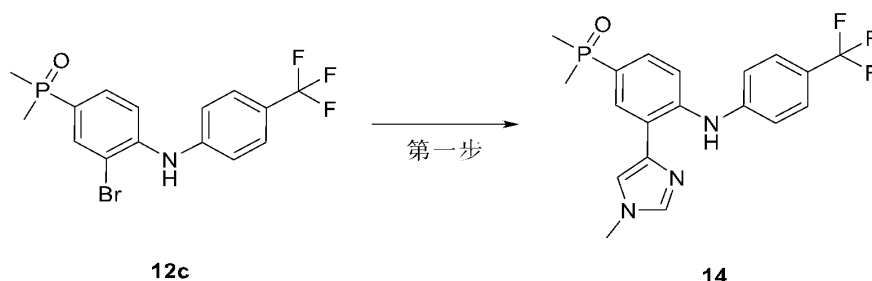
第三步: (化合物 **13**)

将**13b** (65 mg, 162 μ mol), 4-溴-1-甲基-1H-咪唑(26 mg, 162 μ mol), Pd(dtbpf) Cl_2 (10 mg, 16 μ mol)和六甲基二锡烷(58 mg, 178 μ mol)溶于1,4-二氧六环(7 mL), 氮气氛围下, 110 $^{\circ}C$ 反应24小时。LCMS显示反应完成。反应液过滤浓缩。反相制备纯化得到灰棕色胶状固体**13** (6.6 mg, 产率: 10%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 395.1

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.03 (s, 1H), 8.77 (dd, $J = 2.8, 8.4$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.04 (dd, $J = 1.6, 12.4$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 - 7.41 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.73 (s, 3H).

实施例 14: (化合物 **14**)

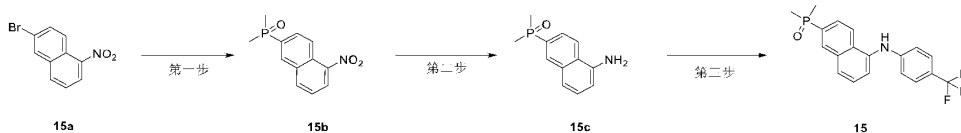


将**12c** (100 mg, 255 μ mol), 4-溴-1-甲基-1H-咪唑(41 mg, 255 μ mol), Pd(dtbpf) Cl_2 (17 mg, 26 μ mol)和六甲基二锡烷(92 mg, 280 μ mol)溶于1,4-二氧六环(3 mL), 氮气氛围下, 110 $^{\circ}C$ 反应24小时。LCMS显示反应完成。反应液过滤旋干。反相制备纯化得到棕色胶状固体**14** (16 mg, 产率: 16.2%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 394.2

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.77 (s, 1H), 7.99 - 8.02 (m, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.60 - 7.51 (m, 4H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.63 (s, 3H).

实施例 15: (化合物 **15**)



第一步: (化合物 **15b**)

将化合物 **15a** (200 mg, 0.8 mmol), 二甲基氧化磷 (120 mg, 1.6 mmol), 碳酸铯 (510 mg, 1.6 mmol), 醋酸钯 (35 mg, 0.2 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (180 mg, 0.3 mmol) 加入二氧六环 (5 mL) 溶液中。氮气置换三次, 升温至 110 $^{\circ}C$ 搅拌 4 小时。反应液直接浓缩经柱层析分离得到化合物 **15b** (150 mg, 产率: 76%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 250.1

第二步: (化合物 **15c**)

将化合物 **15b** (150 mg, 0.6 mmol), 铁粉 (0.34 g, 6 mmol), 氯化铵 (0.32 g, 6 mmol) 和水 (1 mL), 加入甲醇 (5 mL)。升温至 50℃, 搅拌 16 小时。反应液用硅藻土过滤, 浓缩滤液得到粗品化合物 **15c** (0.12 g), 直接用于下一步。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 220.1

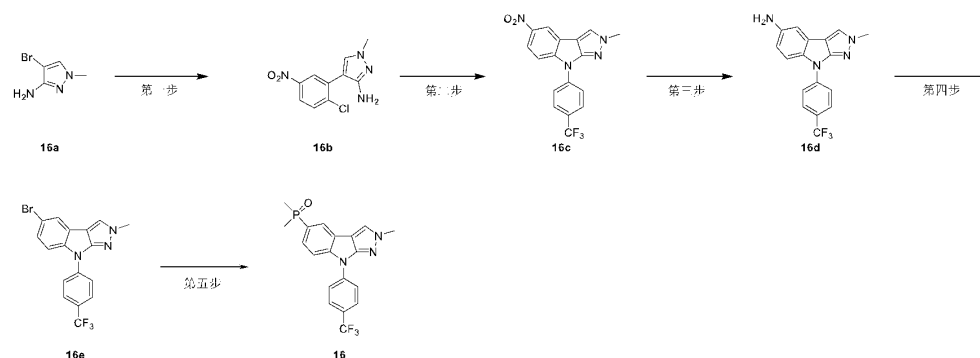
第三步: (化合物 **15**)

将化合物 **15c** (0.12 g, 0.54 mmol), 4-三氟甲基苯硼酸 (0.21 g, 1.1 mmol) 和醋酸铜 (54 mg, 0.3 mmol), 三乙胺 (0.16 g, 1.6 mmol), 加入二氧六环 (1 mL) 溶液中。升温至 60℃, 敞口搅拌 3 小时。反应液直接浓缩经柱层析分离得到黄色固体化合物 **15** (4 mg, 产率: 2%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 364.1

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.85 (s, 1H), 8.44 (dd, $J = 13.1, 1.5$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.93 – 7.80 (m, 2H), 7.66 – 7.56 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.75 (s, 3H).

实施例 16: (化合物 **16**)



第一步: (化合物 **16b**)

16a (2.1 g, 11.93 mmol), 2-氯-5-硝基苯基硼酸 (3.87 g, 19.22 mmol), 碳酸钾 (6.27 g, 45.33 mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (1.75 g, 2.39 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (50 mL) 和水 (10 mL) 中, 氮气保护下 85℃ 搅拌 6 小时, 反应液恢复至室温, 加入硅胶, 柱层析分离得到化合物 **16b** (700 mg, 产率: 15%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 253.1

第二步: (化合物 **16c**)

16b (700 mg, 2.77 mmol), 对溴三氟甲苯 (0.81 g, 3.6 mmol), 碳酸铯 (2.71 g, 8.31 mmol) 和甲烷磺酸(2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (0.12 g, 0.14 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (20 mL) 中, 氮气保护下 120℃ 搅拌 16 小时, 反应液恢复至室温, 加入硅胶, 柱层析分离得到化合物 **16c** (800 mg, 产率: 40%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 361.2

第三步: (化合物 **16d**)

16c (850 mg, 2.36 mmol), 锌粉 (2.31 g, 35.4 mmol) 和饱和氯化铵水溶液 (4 mL) 加入到乙醇 (20 mL) 中, 氮气保护下 80℃ 搅拌 2 小时, 反应液恢复至室温, 过滤, 滤液中加入硅胶, 柱层析分离得到化合物 **16d** (330mg, 产率: 42%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 331.1

第四步: (化合物 **16e**)

16d (250 mg, 0.76 mmol), 溴化亚铜 (220 mg, 1.52 mmol) 加入到乙腈 (5 mL) 中, 0℃ 下加入亚硝酸叔丁酯 (240 mg, 2.28 mmol), 氮气保护下室温搅拌 2 小时, 加入碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯, 分液萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 有机相中加入硅胶, 柱层析分离得到化合物 **16e** (100mg, 产率: 34%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 394.0

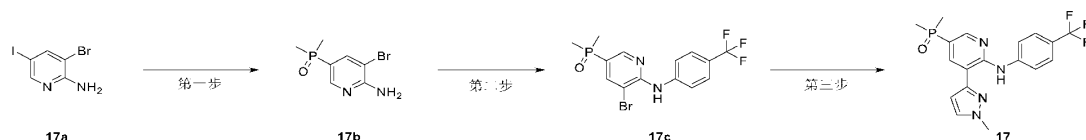
第五步: (化合物 **16**)

16e (42 mg, 0.11 mmol), 二甲基氧化膦 (17 mg, 0.22 mmol) 碳酸铯 (220 mg, 1.52 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (13 mg, 0.02 mmol) 和三(二亚苄基丙酮)钯 (10 mg, 0.01 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (1.5 mL) 中, 氮气保护下 110℃ 搅拌 12 小时, 反应液恢复至室温, 经高效液相色谱制备得到化合物 **16** (12 mg, 产率: 29%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 392.1

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (dd, $J = 12.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.69 (q, $J = 3.1, 2.2$ Hz, 2H), 7.56 (ddd, $J = 11.4, 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.80 (d, $J = 13.0$ Hz, 6H).

实施例 17: (化合物 **17**)



第一步: (化合物 **17b**)

将 **17a** (3.0 g, 10 mmol) 溶于二氧六环 (50 mL), 加入二甲基氧化膦 (0.86 g, 11 mmol), 磷酸钾 (2.33 g, 11 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (0.35 g, 0.6 mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.27 g, 0.3 mmol), 氮气置换三次, 升温至 100° C 搅拌 3 小时。将反应液浓缩得粗品用柱层析分离得到棕色固体 **17b** (2 g, 产率: 80%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 249.0

第二步: (化合物 **17c**)

将 **17b** (500 mg, 2.01 mmol) 溶于乙腈 (10 mL), 加入 4-三氟甲基苯硼酸 (766.7 mg, 4.02 mmol), 2,6-二甲基吡啶 (430 mg, 4.02 mmol), 醋酸铜 (547 mg, 3.01 mmol) 和三乙胺 (406.3 mg, 4.02 mmol), 氧气置换三次, 升温至 80° C 搅拌反应 24 小时。将反应液浓缩, 粗品用柱层析分离得到棕色固体 **17c** (200 mg, 产率: 25%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 393.0

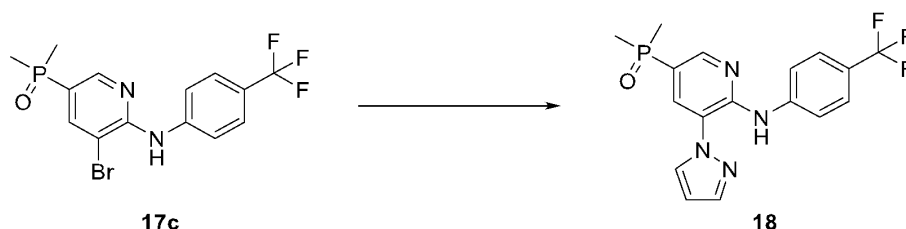
第三步: (化合物 **17**)

将 **17c** (90 mg, 0.23 mmol) 溶于二氧六环 (3 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入 1-甲基吡唑-3-硼酸 (43.2 mg, 0.34 mmol), 碳酸钾 (63.3 mg, 0.46 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (16.8 mg, 0.023 mmol), 氮气置换三次, 然后升温到 100° C 反应 16 小时。将反应液浓缩。粗品用柱层析分离, 再经高效液相色谱分离得到白色固体 **17** (50.8 mg, 产率: 56%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 395.1

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.53 (dd, J = 6.0, 2.1 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.86 (s, 3H).

实施例 18: (化合物 **18**)

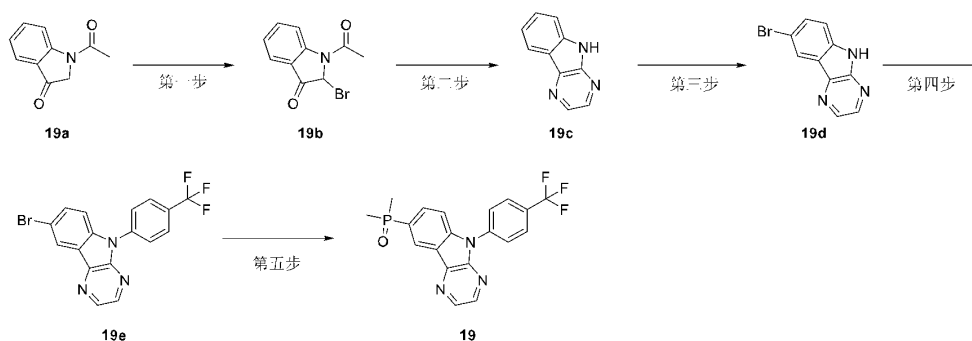


将 **17c** (200 mg, 0.51 mmol) 溶于二氧六环 (10 mL) 中, 加入吡唑 (173.2 mg, 2.55 mmol), 氧化亚铜 (36.4 mg, 0.25 mmol), 碳酸铯 (331.5 mg, 1.02 mmol), 水杨酸酐 (69.8 mg, 0.51 mmol), 然后氮气保护下 120° C 反应 60 小时。将反应液浓缩, 用柱层析分离, 粗品再经高效液相色谱分离得到白色固体 (53.3 mg, 产率: 28%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 381.2

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 8.33 – 8.28 (m, 1H), 8.09 (dd, J = 11.2, 2.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 12.1, 5.2 Hz, 3H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.66 – 6.61 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.82 (s, 3H).

实施例 19: (化合物 **19**)



第一步: (化合物 **19b**)

将 **19a** (2.0 g, 11.45 mmol) 加入干燥的二氯甲烷(50 mL)中, 氩气置换后, 在室温条件下搅拌, 滴加溴(680 μ L, 13.28 mmol)搅拌 20 分钟。减压蒸馏除去溶剂, 剩余物分散在石油醚中(20 mL)。将棕色固体过滤, 滤饼用石油醚(2 $\times$ 10 mL)洗涤, 在真空下干燥, 得到化合物 **19b** (1.9 g, 产率: 68%)。

LCMS m/z [M+H]⁺: 253.1

第二步: (化合物 **19c**)

室温下, 在氩气氛围中, 向化合物 **19b** (1.9 g, 7.6 mmol) 的 1,4-二氧六环 (50 mL) 溶液中滴加 3,4-二氨基吡啶(1.63 g, 15.2 mmol)的 1,4-二氧六环和甲醇的 1:1 溶液(20 mL)。反应 2 小时后减压除去溶剂, 所得剩余物用甲醇和乙酸乙酯的混合溶剂(20 mL/20 mL)溶解, 然后在氧气(1 atm)氛围下加热至 80℃, 反应 3 小时。在减压下除去溶剂, 剩余物经柱层析分离得到黄色固体化合物 **19c** (450 mg, 产率: 37%)。

LCMS m/z [M+H]⁺: 170.1

第三步: (化合物 **19d**)

在 0℃下, 向化合物 **19c** (450 mg, 1.57 mmol)的四氢呋喃(12 mL)溶液中加入 N-溴代琥珀酰亚胺(396 mg, 9.42 mmol), 再升温至 60℃继续搅拌 2 小时。反应结束后, 体系用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩后, 经柱层析分离得到灰白色固体 **19d** (512 mg, 产率: 78%)。

LCMS m/z [M+H]⁺: 248.1

第四步: (化合物 **19e**)

将 **19d** (350 mg, 1.4 mmol)、4-三氟甲基苯硼酸(532 mg, 2.8 mmol)、醋酸铜(126 mg, 0.7 mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(404 mg, 0.7 mmol)和吡啶(332 mg, 4.2 mmol)加入到二氯甲烷(40 mL)中, 60℃时在氧气氛围下反应 16 小时。将反应混合物冷却浓缩, 所得剩余物经柱层析分离得到灰白色固体 **19e** (289 mg, 产率: 53%)。

LCMS m/z [M+H]⁺: 392.1

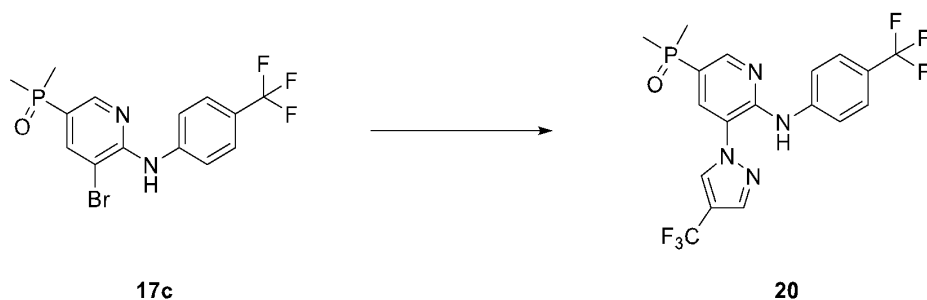
第五步: (化合物 **19**)

将 **19e** (150 mg, 0.38 mmol)、二甲基氧化膦(292 mg, 3.8 mmol)、醋酸铯(16 mg, 0.07 mol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(45 mg, 0.076 mmol)和碳酸铯(247 mg, 0.76 mmol)加入到 1,4-二氧六环(10 mL)中, 氮气氛围下, 在 110℃下反应 16 小时。反应混合物冷却浓缩, 所得剩余物经柱层析分离, 高效液相色谱分离, 得到白色固体 **19** (67 mg, 产率: 54%)。

LCMS m/z [M+H]⁺: 390.1

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.87 - 8.82 (m, 1H), 8.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 - 7.94 (m, 5H), 7.83 - 7.80 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.88 (s, 3H).

实施例 20: (化合物 **20**)

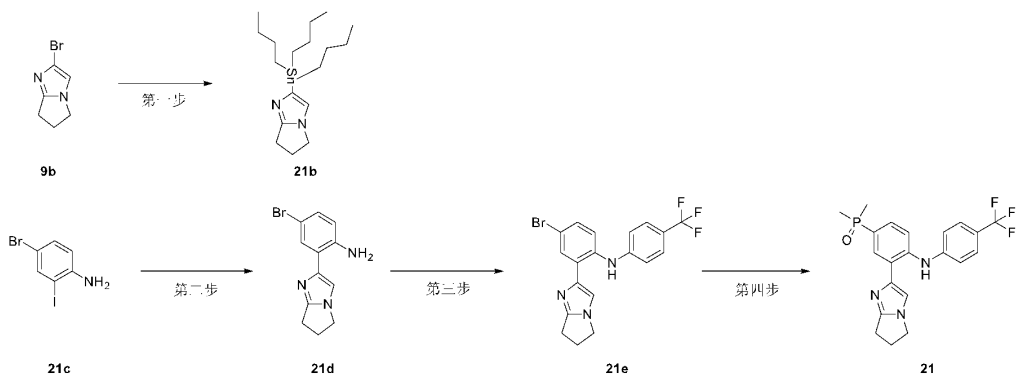


将 **17c** (200 mg, 0.51 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 加入 4-(三氟甲基)-1H-吡唑 (348.7 mg, 2.54 mmol), 氧化亚铜 (36.4 mg, 0.25 mmol), 碳酸铯 (331.5 mg, 1.02 mmol), 水杨酸酐 (69.8 mg, 0.51 mmol), 然后在氮气保护下 120° C 反应 72 小时。将反应液浓缩, 剩余物用柱层析分离, 粗品再经高效液相色谱分离得到白色固体 **20** (28.8 mg, 产率: 13%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 449.1

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.60 (dd, $J = 5.9, 2.0$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (dd, $J = 11.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)。

实施例 21: (化合物 **21**)



第一步: (化合物 **21b**)

化合物 **9b** (500 mg, 2.67 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (10 mL) 中, 置换氩气三次, 降温至 -5-0° C, 滴加异丙基氯化镁 (412 mg, 4.01 mmol) 四氢呋喃溶液 (2 M), 滴毕, 搅拌 1 小时, 滴加四丁基氯化锡 (956 mg, 2.94 mmol), 滴毕, 搅拌 4 小时, 滴加氟化钾水溶液至反应液中, 搅拌 1 小时, 垫硅藻土过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取, 有机相盐水洗一遍, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗品油状物 **21b** (1060 mg, 产率: 100%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 399.2

第二步: (化合物 **21d**)

化合物 **21c** (950 mg, 3.2 mmol), **21b** (1270 mg, 3.2 mmol), 四(三苯基膦)钯 (370 mg, 0.32 mmol), 碘化亚铜 (61 mg, 0.32 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 置换氩气三次, 升温至 80° C 搅拌 16 小时, 反应液浓缩, 柱层析分离得到棕色固体 **21d** (740 mg, 产率: 83%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 278.0

第三步: (化合物 **21e**)

化合物 **21d** (300 mg, 1.08 mmol) 溶于乙腈 (6 mL) 中, 加入 4-三氟甲基苯硼酸 (308 mg, 1.62 mmol), 三乙胺 (110 mg, 1.09 mmol), 2,6-二甲基吡啶 (12 mg, 0.11 mmol), 醋酸铜 (20 mg, 0.11 mmol), 加毕, 反应液暴露在空气环境下搅拌 3 小时, 反应液乙酸乙酯稀释, 浓缩, 柱层析分离得到棕色油状 **21e** (180 mg, 产率: 39%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 422.1

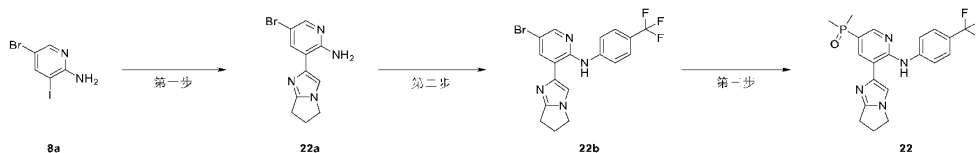
第四步: (化合物 **21**)

化合物 **21e** (180 mg, 0.43 mmol), 二甲基氧化磷 (50 mg, 0.64 mmol), 磷酸钾 (183 mg, 0.86 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 置换氩气三次, 氩气保护下加入三二亚苄基丙酮二钯 (40 mg, 0.044 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (50 mg, 0.086 mmol), 加毕, 升温至 110℃, 搅拌 12 小时, 反应液合并, 垫硅藻土过滤, 乙酸乙酯淋洗, 有机相盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析分离得到白色固体, 再经过石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 (5 mL) 打浆, 过滤, 滤饼真空干燥得黄色固体 **21** (100 mg, 产率: 56%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 420.2

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.79 (s, 1H), 8.04 – 7.94 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.03 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.56 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.63 (s, 3H)。

实施例 22: (化合物 **22**)



第一步: (化合物 **22a**)

化合物 **8a** (980 mg, 3.28 mmol), **21b** (1200 mg, 2.72 mmol), 四(三苯基膦)钯 (314 mg, 0.27 mmol), 碘化亚铜 (52 mg, 0.27 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 置换氩气三次, 升温至 80℃ 搅拌 26 小时, 反应液浓缩, 柱层析分离得到棕色固体 **22a** (450 mg, 产率: 59%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 279.1

第二步: (化合物 **22b**)

化合物 **22a** (330 mg, 1.18 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (10 mL) 中, 加入 4-三氟甲基苯硼酸 (240 mg, 1.26 mmol), 醋酸铜 (200 mg, 1.1 mmol), 加毕, 反应液暴露在空气环境下搅拌 3 小时, 反应液乙酸乙酯稀释, 浓缩, 柱层析分离得到黄色固体 **22b** (250 mg, 产率: 50%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 423.1

第三步: (化合物 **22**)

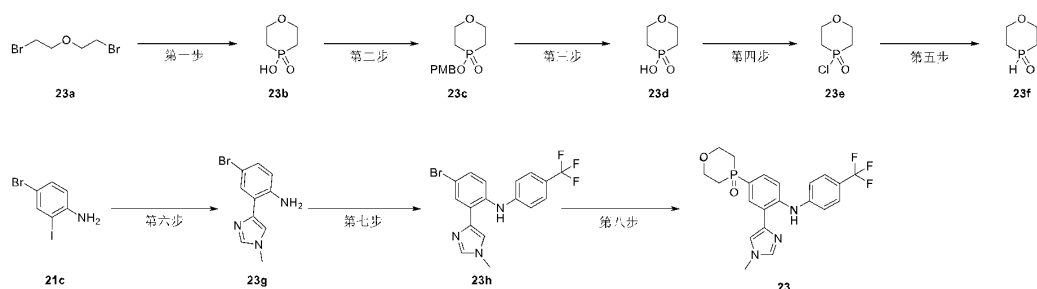
化合物 **22b** (170 mg, 0.40 mmol), 二甲基氧化磷 (51 mg, 0.65 mmol), 磷酸钾 (170 mg, 0.80 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 置换氩气三次, 氩气保护下加入三二亚苄基丙酮二钯 (44 mg, 0.048

mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (54 mg, 0.093 mmol), 加毕, 升温至 110℃, 搅拌 12 小时, 反应液合并, 垫硅藻土过滤, 乙酸乙酯淋洗, 有机相盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析分离得到白色固体, 再经过石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 (5 mL) 打浆, 过滤, 滤饼真空干燥得黄色固体 **22** (120 mg, 产率: 71%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 421.2

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.35 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 8.41 (dq, *J* = 4.4, 2.1 Hz, 1H), 8.22 (dq, *J* = 11.1, 2.1 Hz, 1H), 7.99 (dt, *J* = 8.7, 3.5 Hz, 3H), 7.70–7.61 (m, 2H), 4.09 (q, *J* = 6.0, 3.7 Hz, 2H), 2.98–2.88 (m, 2H), 2.60 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.72 (d, *J* = 3.8 Hz, 3H), 1.69 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H).

实施例 23: (化合物 23)



第一步：（化合物 **23b**）

23a (6 g, 25.87 mmol), 次磷酸铵 (3.22 g, 38.8mmol), 六甲基二硅氮烷 (16.7 g, 103.48 mmol) 加入到 1,2,4-三甲苯 (42 mL) 中, 氮气保护下 150℃搅拌 12 个小时, 反应液恢复至室温, 过滤, 滤液减压浓缩, 有固体析出, 过滤, 滤液再次减压浓缩, 有固体析出, 过滤, 再次浓缩得到油状物 **23b** (4 g, 产率: 114%)。

LCMS m/z[M+H]⁺: 137.0

第二步：（化合物 **23c**）

23b (3.3 g, 24.25 mmol), 碳酸铯 (15.8 g, 48.5 mmol), 4-甲氧基苄氯 (5.7 g, 36.38 mmol) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (24 mL) 中, 氮气保护下 110℃ 搅拌 16 小时, 反应液恢复至室温, 加入硅胶, 柱层析分离得到 **23c** (1.5 g, 产率: 24%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 257.2

第三步：（化合物 **23d**）

23c (1.4 g, 2.36 mmol) 和钨碳 (200 mg) 加入到四氢呋喃 (40 mL) 中, 氢气置换五次, 氢气保护下室温搅拌 16 小时, 反应液过滤, 滤液浓缩得到 **23d** (700 mg, 产率: 94%)。

第四步：（化合物 **23e**）

23d (125 mg, 0.92 mmol), N,N-二甲基甲酰胺 (15 mg, 0.21 mmol) 加入到二氯甲烷 (4 mL) 中, 再缓慢加入草酰氯 (0.35 g, 2.76 mmol), 氮气保护下室温搅拌 16 小时, 反应液浓缩得到 **23e** (130 mg, 产率: 92%), 直接用于下一步。

第五步：（化合物 **23f**）

23e (125 mg, 0.81 mmol) 加入到二氯甲烷 (3 mL) 中, 降温到 -78°C , 再加入 1 M 二异丁基氢化

铝的己烷溶液 (1.62 mL), 氮气保护下 -78℃ 搅拌 2 小时, 反应液中加入 10 mL 二氯甲烷稀释, 加入硅胶, 剧烈搅拌, 再加入 2 mL 甲醇和 0.5 mL 乙酸, 恢复至室温, 搅拌 1 个小时, 浓缩后经柱层析分离得到 **23f** (35 mg, 产率: 36%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 121.0

第六步: (化合物 **23g**)

21c (23.0 g, 77.20 mmol), N-甲基-4-(三正丁基锡)咪唑 (25 g, 70.0 mmol), 四(三苯基磷)钯 (2.0 g, 1.75 mmol), 碘化亚铜 (0.7 g, 3.5 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (220 mL) 中, 置换氩气三次, 升温至 80℃ 搅拌 26 小时, 反应液浓缩, 柱层析分离得到棕色固体 **23g** (14 g, 产率: 79%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 252.1

第七步: (化合物 **23h**)

23g (2.0 g, 7.93 mmol) 溶于乙腈 (20 mL) 中, 加入 4-三氟甲基苯硼酸 (2.26 g, 11.89 mmol), 三乙胺 (0.8 g, 7.93 mmol), 2,6-二甲基吡啶 (85 mg, 0.79 mmol), 醋酸铜 (140 mg, 0.79 mmol), 加毕, 反应液暴露在空气环境下搅拌 4 小时, 合并浓缩, 柱层析分离得到棕色油状 **23h** (10 g, 产率: 46%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 396.2

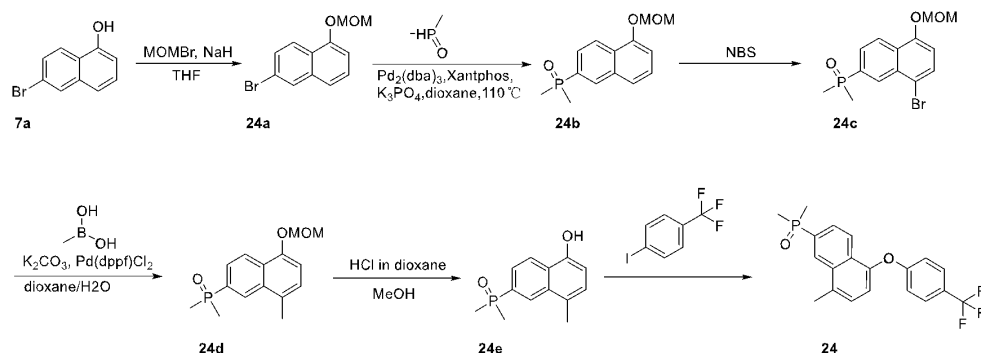
第八步: (化合物 **23**)

23h (30 mg, 0.076 mmol) 和 **23f** (11 mg, 0.091 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (1 mL) 中, 再加入磷酸钾 (32 mg, 0.15 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲氧杂蒽 (8.8 mg, 0.015 mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (7 mg, 0.0076 mmol), 氮气保护下 110℃ 搅拌 8 小时, 反应液中加入硅胶, 柱层析分离得到 **23** (30.5 mg, 产率: 92%)。

LCMS $m/z[M+H]^+$: 436.2

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.95 (s, 1H), 8.04 (dd, $J = 11.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 15.1, 1.3$ Hz, 2H), 7.66 – 7.50 (m, 4H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.07 – 3.83 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 2.38 (tt, $J = 9.9, 5.0$ Hz, 2H), 1.93 (q, $J = 16.0$ Hz, 2H).

实施例 24: (化合物 **24**)



第一步: (化合物 **24a**)

化合物 **7a** (1000 mg, 4.48 mmol) 溶于 THF (15 mL), 置换氩气三次, 降温至 0℃, 缓慢加入氢氧化钠 (270 mg, 6.75 mmol), 加毕, 搅拌 30 分钟, 加入溴甲基甲基醚 (672 mg, 5.38 mmol) 中, 搅拌 1 小时, LC-MS 显示反应完全, 反应液倒入冰水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相盐水洗, 无水硫酸钠干燥,

浓缩，得棕色油状液体 24a (1100 mg, 收率：91%)。

第二步：(化合物 24b)

化合物 24a (1100 mg, 4.12 mmol)，二甲基氧化磷 (386 mg, 4.95 mmol)，磷酸钾 (1750 mg, 8.24 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (22 mL) 中，置换氩气三次，加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (377 mg, 0.41 mmol)，Xantphos (238 mg, 0.41 mmol)，加毕，反应液升温至 110℃，搅拌 18 小时，LC-MS 显示反应完全，反应液降温，倒入水中，乙酸乙酯萃取，有机相盐水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗品柱层析纯化得棕色油状液体 24b (800 mg, 收率：73%)。LCMS (ESI) $m/z=529.3 [2M+1]^+$ 。1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (dt, $J=13.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J=8.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.82 (ddd, $J=9.9, 8.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=7.7, 0.9$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.71 (s, 3H)。

第三步：(化合物 24c)

化合物 24b (800 mg, 3.03 mmol) 溶于乙腈 (20 mL)，搅拌下加入 NBS (600 mg, 3.37 mmol)，将反应混合物室温下搅拌 1 小时。LCMS 显示原料反应完全。将反应液加入水中，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得粗产物。粗产物通过柱层析纯化得黄色油状液体 24c (935 mg, 收率：90%)。LCMS (ESI) $m/z=685.1 [2M+1]^+$ 。1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (dt, $J=13.3, 0.9$ Hz, 1H), 8.35 (dd, $J=8.6, 2.7$ Hz, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 1H), 7.89 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.73 (s, 3H)。

第四步：(化合物 24d)

化合物 24c (1200 mg, 3.5 mmol)，甲基硼酸 (420 mg, 7.02 mmol)，碳酸钾 (1210 mg, 8.75 mmol)， $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (256 mg, 0.35 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (25 mL) 和水 (2.5 mL) 中，将反应混合物氩气置换三次，加热至 90℃ 下搅拌 5 小时。LCMS 显示原料反应完全。反应液减压浓缩得粗产物。粗产物通过柱层析纯化得棕色固体 24d (768 mg, 收率：79%)。LCMS (ESI) $m/z=557.3 [2M+1]^+$ 。

第五步：(化合物 24e)

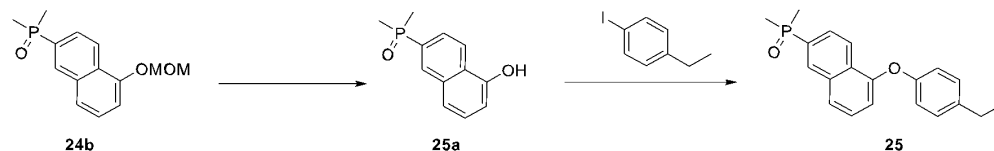
化合物 24d (1000 mg, 2.7 mmol) 溶于甲醇 (20 mL)，室温下加入盐酸的二氧六环溶液 (4 mL, 4 Mol/L in dioxane)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。LCMS 显示原料反应完全。将反应液减压浓缩得粗产物，粗产物通过柱层析纯化得黄色油状液体 24e (500 mg, 收率：79%)。LCMS (ESI) $m/z=235.2 [M+H]^+$ 。

第六步：(化合物 24)

化合物 24e (600 mg, 2.56 mmol)，4-三氟甲基碘苯 (836 mg, 3.07 mmol)，碳酸钾 (425 mg, 3.08 mmol)，2-吡啶甲酸 (32 mg, 0.26 mmol)，碘化亚铜 (50 mg, 0.26 mmol) 溶于 DMSO (10 mL)，将反应混合物氩气置换三次，加热至 120℃ 下搅拌 14 小时。LCMS 显示原料反应完全。将反应液倒入水中，乙酸乙酯萃取，有机相用饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得粗产物。柱层析纯化和 Prep-HPLC 制备纯化得黄色胶体化合物 24 (302 mg, 收率：31%)。LCMS (ESI) $m/z=379.2 [M+H]^+$ 。1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 - 8.47 (m, 1H), 8.02 (dd, $J=8.6, 2.7$ Hz, 1H), 7.86 (td, $J=9.0, 8.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J=7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=$

8.5 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.72 (s, 3H).

实施例 25: (化合物 25)



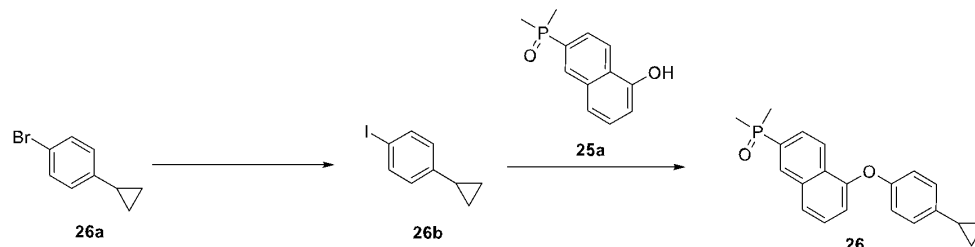
第一步: (化合物 25a)

100 mL 单口瓶中依次加入 24b (11.1 g, 0.04 mmol) 和 40 mL 4M HCl 的 1,4-二氧六环溶液, 常温搅拌 4 h, 有固体析出。过滤得到白色固体 25a (8.3g, 79%)。

第二步: (化合物 25)

25 mL 单口瓶中依次加入 25a (70 mg, 0.32 mmol), 4-乙基碘苯 (148 mg, 0.64 mmol), 碳酸钾 (110 mg, 0.77 mmol), 二甲基亚砜 (1.5 mL), 吡啶甲酸盐 (25 mg, 0.15 mmol) 和碘化亚铜 (18 mg, 0.096 mmol), 氮气球置换 5 次, 氮气保护下, 120°C 搅拌 16 个小时。加入 20 毫升水, 乙酸乙酯 (25 mL) 萃取两次, 合并有机相, 有机相再用饱和食盐水 (20 mL) 洗一次, 有机相无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析得到产品 25 (50 mg, 收率: 56%)。LCMS (ESI) $m/z = 325.1$ $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.85 (td, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 2H), 7.55 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.01 – 6.94 (m, 2H), 2.60 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.73 (d, $J = 13.3$ Hz, 6H), 1.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

实施例 26: (化合物 26)



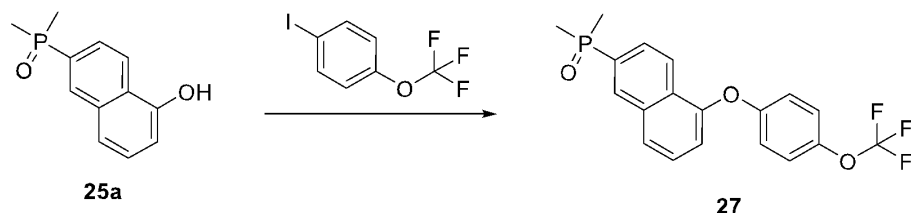
第一步: (化合物 26b) 25 mL 单口瓶中依次加入 26a (160 mg, 0.81 mmol), 碘化钠 (360 mg, 2.43 mmol), 正丁醇 (1.5 mL), 反-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺 (23 mg, 0.16 mmol) 和碘化亚铜 (15.4 mg, 0.081 mmol), 氮气球置换 5 次, 氮气保护下, 120°C 搅拌 16 个小时。加入 20 毫升水, 乙酸乙酯 (25 mL) 萃取两次, 合并有机相, 有机相再用饱和食盐水 (20 mL) 洗一次, 有机相无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析得到产品 26b (180 mg, 收率: 91%)。直接用于下一步

第二步: (化合物 26c)

25 mL 单口瓶中依次加入 25a (70 mg, 0.32 mmol), 26b (160 mg, 0.64 mmol), 碳酸钾 (110 mg, 0.77 mmol), 二甲基亚砜 (1.5 mL), 吡啶甲酸盐 (25 mg, 0.15 mmol) 和碘化亚铜 (18 mg, 0.096 mmol), 氮气球置换 5 次, 氮气保护下, 120°C 搅拌 16 个小时。加入 20 毫升水, 乙酸乙酯 (25 mL) 萃取两

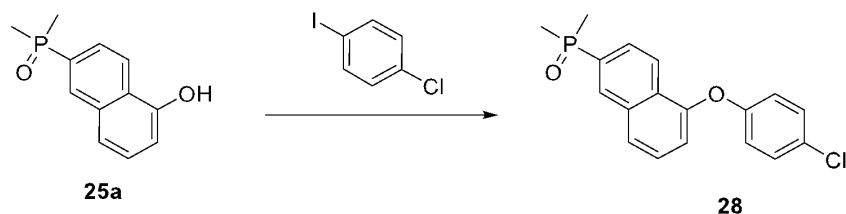
次, 合并有机相, 有机相再用饱和食盐水(20 mL)洗一次, 有机相无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析得到产品 26 (72 mg, 收率: 67%)。LCMS (ESI) $m/z = 337.1$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47–8.39 (m, 1H), 8.19 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.88–7.79 (m, 2H), 7.54 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.15–7.08 (m, 2H), 7.02 (dd, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 6.98–6.91 (m, 2H), 1.93 (tt, $J = 8.3, 5.3$ Hz, 1H), 1.73 (d, $J = 13.3$ Hz, 6H), 0.97–0.89 (m, 2H), 0.68–0.60 (m, 2H).

实施例 27: (化合物 27)



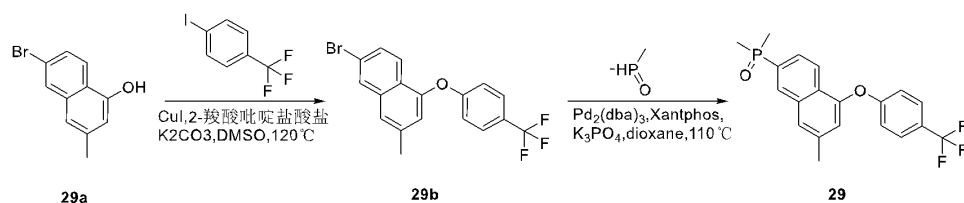
25 mL 单口瓶中依次加入 25a (70 mg, 0.32 mmol), 4-三氟甲氧基碘苯 (184 mg, 0.64 mmol), 碳酸钾(110 mg, 0.77 mmol), 二甲基亚砜(1.5 mL), 吡啶甲酸盐(25 mg, 0.15 mmol)和碘化亚铜(18 mg, 0.096 mmol), 氮气球置换 5 次, 氮气保护下, 120°C 搅拌 16 个小时。加入 20 毫升水, 乙酸乙酯 (25 mL)萃取两次, 合并有机相, 有机相再用饱和食盐水(20 mL)洗一次, 有机相无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析得到产品 27 (35 mg, 收率: 34%)。LCMS (ESI) $m/z = 381.1$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.91–7.82 (m, 1H), 7.61 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.18–7.10 (m, 2H), 1.73 (d, $J = 13.3$ Hz, 6H).

实施例 28: (化合物 28)



25 mL 单口瓶中依次加入 25a (70 mg, 0.32 mmol), 4-氯碘苯 (150 mg, 0.64 mmol), 碳酸钾(110 mg, 0.77 mmol), 二甲基亚砜(1.5 mL), 吡啶甲酸盐(25 mg, 0.15 mmol)和碘化亚铜(18 mg, 0.096 mmol), 氮气球置换 5 次, 氮气保护下, 120°C 搅拌 16 个小时。加入 20 毫升水, 乙酸乙酯 (25 mL)萃取两次, 合并有机相, 有机相再用饱和食盐水(20 mL)洗一次, 有机相无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析得到产品 28 (17 mg, 收率: 16.2%)。LCMS (ESI) $m/z = 331.0$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (dd, $J = 13.0, 1.3$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.86 (ddd, $J = 9.9, 8.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.49–7.41 (m, 2H), 7.18 (dd, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.10–7.03 (m, 2H), 1.73 (d, $J = 13.3$ Hz, 6H).

实施例 29: (化合物 29)



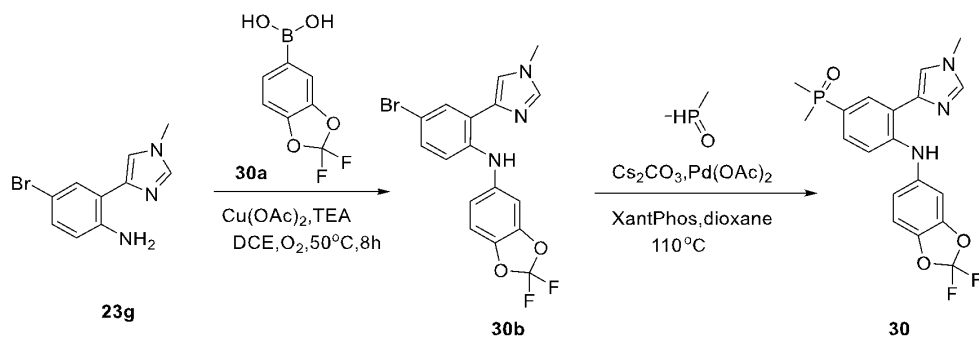
第一步：(化合物 29b)

化合物 29a (500 mg, 2.11 mmol, 参考专利 WO2013103738A1 Example 20 部分合成), 4-三氟甲基碘苯 (688 mg, 2.53 mmol), 碳酸钾 (584 mg, 4.23 mmol) 溶于 DMSO (10 mL) 中, 置换氩气三次, 加入 CuI (81 mg, 0.43 mmol), 2-羧酸吡啶 (104 mg, 0.84 mmol), 加毕, 反应液升温至 120°C, 搅拌 12 小时, LC-MS 监测原料反应完全, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析得无色油状液体 29b (360 mg, 收率: 45%)。

第二步：(化合物 29)

化合物 29b (200 mg, 0.52 mmol), 二甲基氧化磷 (61 mg, 0.78 mmol), 磷酸钾 (220 mg, 1.04 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (3 mL) 中, 置换氩气三次, 加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (48 mg, 0.05 mmol), Xantphos (60 mg, 0.1 mmol), 加毕, 反应液升温至 110°C, 搅拌 14 小时, LC-MS 显示反应完全, 反应液降温, 垫硅藻土过滤, 乙酸乙酯洗两次, 浓缩滤液, 粗品柱层析纯化得粗品, 溶于少量乙酸乙酯, 加入石油醚析晶。待固体析出完全, 过滤, 干燥固体得棕色固体 29 (160 mg, 收率: 80%)。LCMS (ESI) $m/z = 379.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.41 - 8.33 (m, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.13 (dd, $J = 4.7, 1.2$ Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.84 (s, 3H).

实施例 30: (化合物 30)

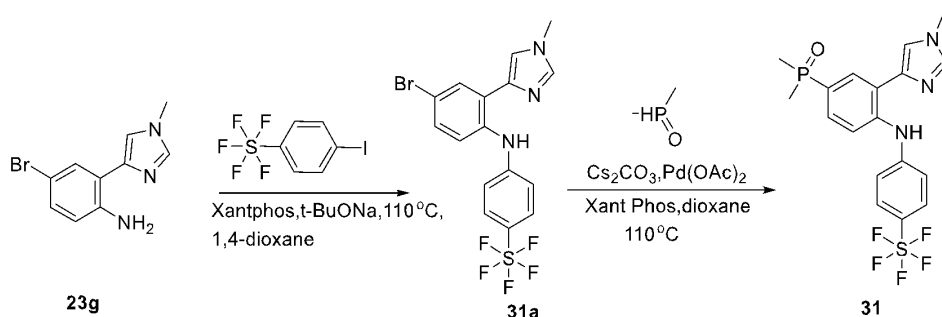


第一步：(化合物 30b)

将化合物 23g (310 mg, 1.23 mmol), 化合物 30a (397.43 mg, 1.97 mmol), 三乙胺 (124.23 mg, 1.23 mmol) 和醋酸铜 (45.5 mg, 0.25 mmol) 加入到 1,2-二氯乙烷 (10 mL) 中, 氧气置换三次, 氧气氛围下加热至 50°C 搅拌 8 小时, 反应液减压浓缩, 剩余物经柱层析纯化得到黄色固体 30b (162 mg, 收率 32.29%)。LCMS (ESI) $m/z = 407.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

第二步：(化合物 30) 将化合物 30b (110 mg, 0.27 mmol)，二甲基氧化磷 (52.61 mg, 0.67 mmol)，碳酸铯 (131.63 mg, 0.41 mmol)，Xantphos (62.49 mg, 0.11 mmol) 和醋酸钯 (12.07 mg, 0.05 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (10 mL) 中，氮气置换三次，氮气保护下加热至 110°C 搅拌过夜，反应液降至室温，减压浓缩，剩余物经柱层析纯化得到灰白色固体 30 (50 mg，收率 45.78%)。LCMS (ESI) $m/z=406.1[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.61 (s, 1H), 7.95-7.91 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.80 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.62 (s, 3H).

实施例 31: (化合物 31)



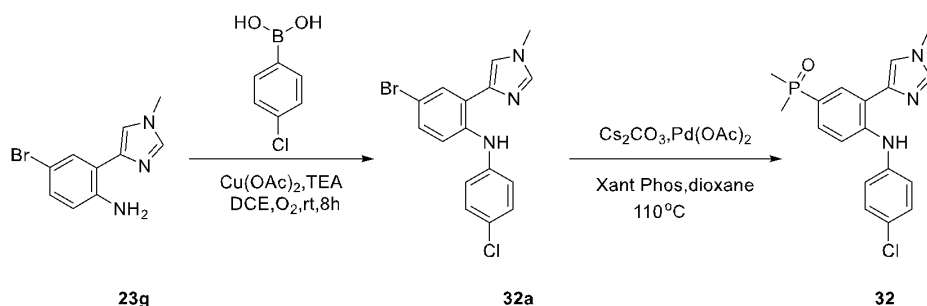
第一步：(化合物 31a)

将化合物 23g (100 mg, 0.40 mmol)，4-五氟化硫基碘苯 (261.83 mg, 0.79 mmol)，氯[(4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽)-2-(2-氨基联苯)]钯(II) (35.22 mg, 0.04 mmol) 和叔丁醇钠 (76.8 mg, 0.80 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (15 mL) 中，氮气置换三次，氮气保护下加热至 110°C 搅拌过夜，LC-MS 显示原料反应完全，反应液降至室温，减压浓缩，剩余物经柱层析纯化得到棕色固体 31a (160 mg，收率 89%)。LCMS (ESI) $m/z=455.9[M+H]^+$

第二步：(化合物 31)

将化合物 31a (100 mg, 0.22 mmol)，二甲基氧化磷 (43.04 mg, 0.55 mmol)，碳酸铯 (107.25 mg, 0.33 mmol)，Xantphos (50.92 mg, 0.08 mmol) 和醋酸钯 (9.85 mg, 0.04 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (10 mL) 中，氮气置换三次，氮气保护下加热至 110°C 搅拌过夜，反应液降至室温，减压浓缩，剩余物经柱层析纯化得到白色固体 31 (65 mg，收率 65.59%)。LCMS (ESI) $m/z=452.1[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.76 (s, 1H), 8.03 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78-7.34 (m, 3H), 7.54 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).

实施例 32: (化合物 32)



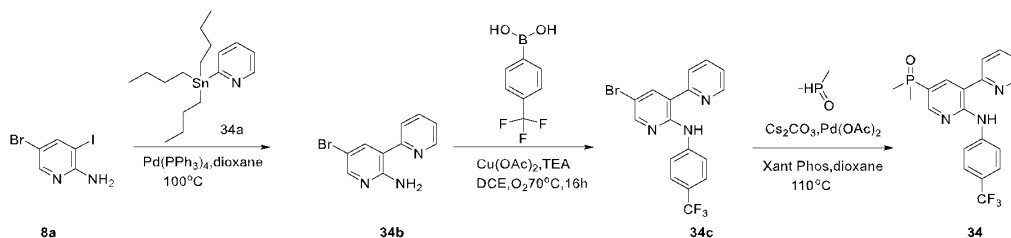
第一步：(化合物 32a)

将化合物 23g (300 mg, 1.18 mmol), 4-氯苯硼酸 (185 mg, 1.18 mmol), 三乙胺 (120 mg, 1.18 mmol) 和醋酸铜 (22 mg, 0.12 mol) 加入到 1,2-二氯乙烷 (20 mL) 中, 氧气置换三次, 氧气氛围下室温搅拌 8 小时, LC-MS 显示原料反应完全, 反应液减压浓缩, 剩余物经柱层析纯化得到黄色固体 32a (129 mg, 收率 30.3%)。LCMS (ESI) $m/z=362.1[M+H]^+$

第二步：(化合物 32)

将化合物 32a (129 mg, 0.35 mmol), 二甲基氧化磷 (56 mg, 0.71 mmol), 碳酸铯 (117 mg, 0.35 mmol), Xantphos (83 mg, 0.14 mmol) 和醋酸钯 (16 mg, 0.07 mol) 加入到 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 氮气置换三次, 氮气保护下加热至 110°C 搅拌过夜, LC-MS 显示原料反应完全, 反应液降至室温, 减压浓缩, 剩余物经柱层析纯化得到白色固体 32 (52 mg, 收率 40.9%)。LCMS (ESI) $m/z=360.1[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.62 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 1H), 7.83 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 3H), 7.22-7.19 (m, 2H), 3.74 (s, 3 H), 1.64 (s, 3 H), 1.61 (s, 3 H).

实施例 33: (化合物 34)



第一步：(化合物 34b)

将化合物 8a (1.0 g, 3.34 mmol), 化合物 34a (1.23 g, 3.34 mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0.37 g, 0.03 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (40 mL) 中, 氮气置换三次, 氮气保护下加热至 100°C 搅拌过夜, LC-MS 显示有部分原料未反应完全, 反应液降至室温, 减压浓缩, 剩余物经柱层析 (PE/EA=5:1-3:1) 纯化得到黄色固体 34b (250 mg, 收率 30%)。LCMS (ESI) $m/z=252.0[M+H]^+$.

第二步：(化合物 34c)

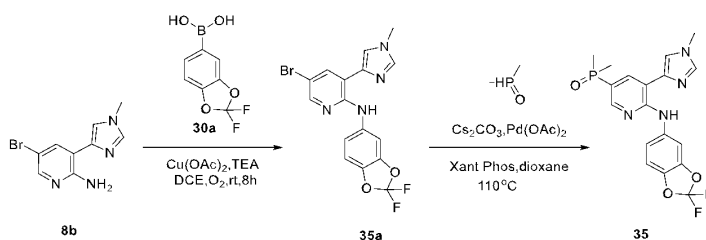
将化合物 34b (250 mg, 1.0 mmol), 4-三氟甲基苯硼酸 (303.84 mg, 1.6 mmol), 三乙胺 (101.19 mg, 1.0 mmol) 和醋酸铜 (18.2 mg, 0.1 mmol) 加入到 1,2-二氯乙烷 (10 mL) 中, 氧气置换三次, 氧气氛围下加热至 70°C 搅拌 16 小时, 反应液减压浓缩, 剩余物经柱层析纯化得到黄色固体 34c (180

mg, 收率 4.7 %)。LCMS (ESI) $m/z=394.0[M+H]^+$ 。

第三步: (化合物 34)

将化合物 34c (100 mg, 0.25 mmol), 二甲基氧化磷 (49.5 mg, 0.63 mmol), 碳酸铯 (121.87 mg, 0.38 mmol), Xantphos (57.86 mg, 0.1 mmol) 和醋酸钯 (11.2 mg, 0.05 mol) 加入到 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 氮气置换三次, 氮气保护下加热至 110°C 搅拌过夜, 反应液降至室温, 减压浓缩, 剩余物经柱层析纯化得到白色固体 34 (45 mg, 收率 45.35%)。LCMS (ESI) $m/z=392.1[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.68 (s, 1H), 8.86-8.85 (m, 1H), 8.63-8.62 (s, 1H), 8.56-8.52 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.10-8.04 (m, 3H), 7.68 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.55-7.52 (m, 1H), 1.78 (s, 3 H), 1.74 (s, 3 H)。

实施例 34: (化合物 35)



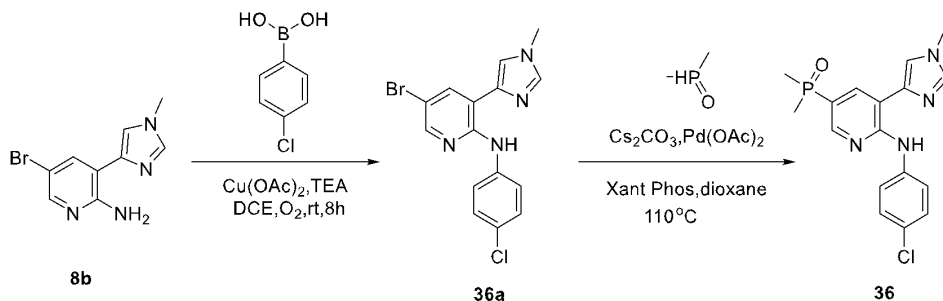
第一步: (化合物 35a)

将化合物 8b (300 mg, 1.18 mmol), 化合物 30a (238 mg, 1.18 mmol), 三乙胺 (120 mg, 1.18 mmol) 和醋酸铜 (22 mg, 0.12 mol) 加入到 1,2-二氯乙烷 (20 mL) 中, 氧气置换三次, 氧气氛围下室温搅拌 8 小时, 反应液减压浓缩, 剩余物经柱层析纯化得到黄色固体 35a (185 mg, 收率 38.5%)。LCMS (ESI) $m/z=409.1[M+H]^+$ 。

第二步: (化合物 35)

将化合物 35a (143 mg, 0.35 mmol), 二甲基氧化磷 (56 mg, 0.71 mmol), 碳酸铯 (117 mg, 0.35 mmol), Xantphos (83 mg, 0.14 mmol) 和醋酸钯 (16 mg, 0.07 mol) 加入到 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 氮气置换三次, 氮气保护下加热至 110°C 搅拌过夜, 反应液降至室温, 减压浓缩, 剩余物经柱层析纯化得到白色固体 35 (92.5 mg, 收率 65.1%)。LCMS (ESI) $m/z=407.1[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.00 (s, 1H), 8.39-8.36 (m, 1H), 8.22-8.19 (m, 1H), 8.15 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 3.78 (s, 3 H), 1.71 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H)。

实施例 35: (化合物 36)



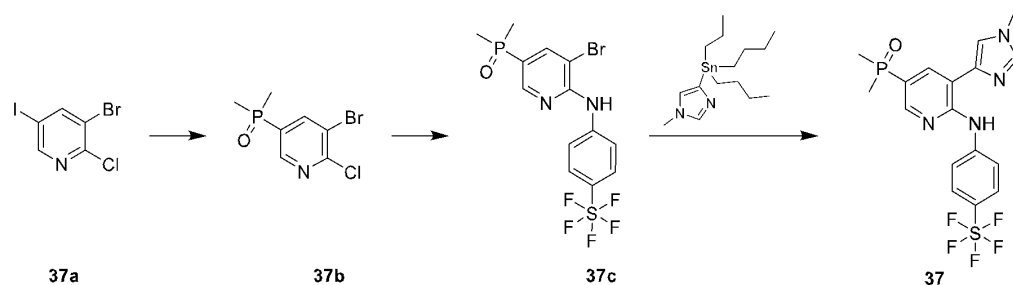
第一步：(化合物 36a)

将化合物 8b (225 mg, 0.89 mmol), 4-氯苯硼酸 (223 mg, 1.42 mmol), 三乙胺 (90 mg, 0.89 mmol) 和醋酸铜 (16 mg, 0.09 mol) 加入到 1,2-二氯乙烷 (40 mL) 中, 氧气置换三次, 氧气氛围下室温搅拌 8 小时, LC-MS 显示原料反应完全, 反应液减压浓缩, 剩余物经柱层析纯化得到黄色固体 36a (180 mg, 收率 55.5%)。LCMS (ESI) $m/z=363.0[M+H]^+$ 。

第二步：(化合物 36)

将化合物 36a (100 mg, 0.27 mmol), 二甲基氧化膦 (43 mg, 0.55 mmol), 碳酸铯 (90 mg, 0.27 mmol), Xantphos (64 mg, 0.11 mmol) 和醋酸铯 (11 mg, 0.05 mol) 加入到 1,4-二氧六环 (5 mL) 中, 氮气置换三次, 氮气保护下加热至 110°C 搅拌过夜, LC-MS 显示原料反应完全, 反应液降至室温, 减压浓缩, 剩余物经柱层析纯化得到白色固体 36 (48 mg, 收率 48.4%)。LCMS (ESI) $m/z=361.0[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.97 (s, 1H), 8.38-8.36 (m, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 8.00 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 2H), 3.78 (s, 3 H), 1.70 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H)。

实施例 36: (化合物 37)



第一步：(化合物 37b)

将化合物 37a (4.0 g, 12.6 mmol) 溶于 1, 4-二氧六环 (40 mL) 中, 加入二甲基氧化膦 (1.5 g, 18.9 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (1.5 g, 2.52 mmol), 三乙胺 (3.8 g, 37.8 mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (2.3 g, 2.52 mmol), 然后氮气保护下 50°C 搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液冷却至室温, 过滤, 滤液用水 (100 mL) 稀释, 用含有 10% 甲醇的乙酸乙酯混合液 (100 mL $\times$ 6) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到粗品 6 g, 用反向制备得到化合物 37b (1 g, 黄色固体, 产率 29.64 %)。MS (ESI): $m/z = 267.8 [M+1]^+$ 。

第二步：(化合物 37c)

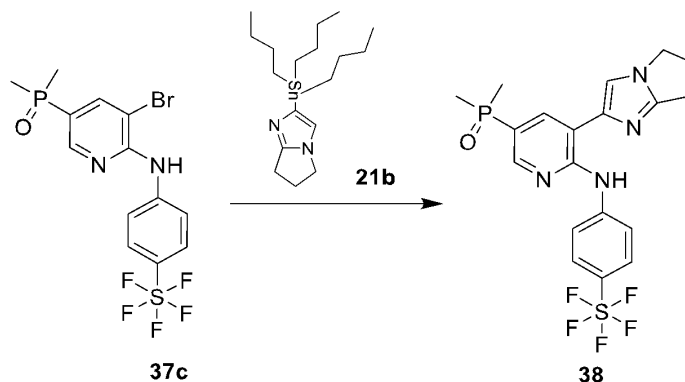
将化合物 37b (500 mg, 1.86 mmol) 溶于二甲基亚砜 (10 mL) 中, 加入五氟化(4-氨基苯基)硫 (490 mg, 2.23 mmol) 和碳酸铯 (1.2 g, 3.72 mmol), 然后在氮气保护下 110°C 搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 用水 (100 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (50 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 37c (450 mg, 黄色油状, 产率 53.55 %)。MS (ESI): $m/z = 450.9 [M+1]^+$ 。

第三步：(化合物 37)

将化合物 37c (50 mg, 0.11 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (2 mL) 中, 加入 N-甲基-4-(三正丁基锡)咪

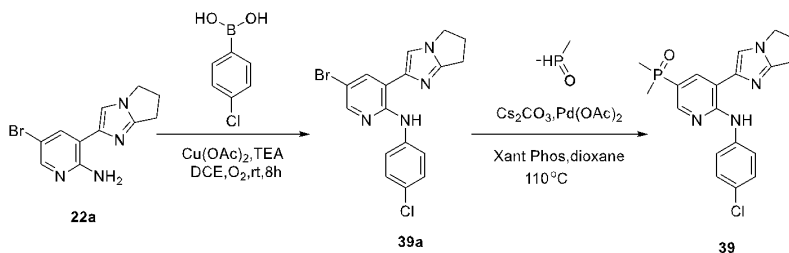
唑 (41 mg, 0.11 mmol), 碘化亚铜 (3 mg, 0.02 mmol) 和四三苯基磷钯 (12.8 mg, 0.01 mmol), 然后在氮气保护下 80 °C 搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液冷却至室温, 用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (8 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (5 mL×2) 洗涤, 减压脱溶, 残余物用 prep-TLC 分离得到 37 (5 mg, 绿色固体)。MS (ESI): $m/z = 452.9 [M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ (ppm) 11.96 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.24 – 8.16 (m, 1H), 7.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.76 (s, 3H).

实施例 37: (化合物 38)



将化合物 37c (100 mg, 0.22 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5 mL) 中, 加入化合物 21b (146 mg, 0.22 mmol, 60%), 碘化亚铜 (6 mg, 0.03 mmol) 和四三苯基磷钯 (25.6 mg, 0.02 mmol), 然后在氮气保护下 80 °C 搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液冷却至室温, 用水 (15 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL×2) 洗涤, 减压脱溶, 残余物用 prep-TLC 分离得到粗品 (100 mg), 粗品化合物再通过 HPLC 纯化得到化合物 38 (20 mg, 类白色固体)。MS (ESI): $m/z = 479.1 [M+1]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12.42 (s, 1H), 8.50 – 8.35 (m, 1H), 8.24 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 8.07 – 7.91 (m, 3H), 7.83 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.73 (s, 3H) 1.68 (s, 3H).

实施例 38: (化合物 39)



第一步: (化合物 39a)

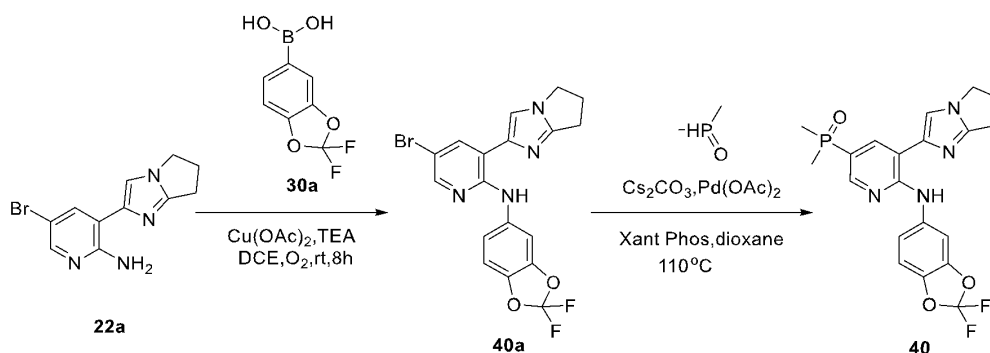
将化合物 22a (182 mg, 0.64 mmol), 4-氯苯硼酸 (164 mg, 1.04 mmol), 三乙胺 (68 mg, 0.64 mmol) 和醋酸铜 (24 mg, 0.02 mol) 加入到 1,2-二氯乙烷 (10 mL) 中, 氧气置换三次, 氧气氛围下室温搅拌 8 小时, LC-MS 显示原料反应完全, 反应液减压浓缩, 剩余物经柱层析纯化得到黄色固体 39a (130

mg, 收率 51.1%)。LCMS (ESI) $m/z=389.1[M+H]^+$

第二步: (化合物 39)

将化合物 39a (130 mg, 0.33 mmol), 二甲基氧化磷 (53 mg, 0.67 mmol), 碳酸铯 (109 mg, 0.33 mmol), Xantphos (78 mg, 0.13 mmol) 和醋酸钯 (15 mg, 0.06 mol) 加入到 1,4-二氧六环 (15 mL) 中, 氮气置换三次, 氮气保护下加热至 110°C 搅拌过夜, LC-MS 显示原料反应完全, 反应液降至室温, 减压浓缩, 剩余物经柱层析纯化得到棕色固体 39 (80 mg, 收率 62.0%)。LCMS (ESI) $m/z=387.0[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.04 (s, 1H), 7.35 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.18-8.15 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.10-4.06 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 2H), 2.60-2.56 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.66 (s, 3H).

实施例 39: (化合物 40)



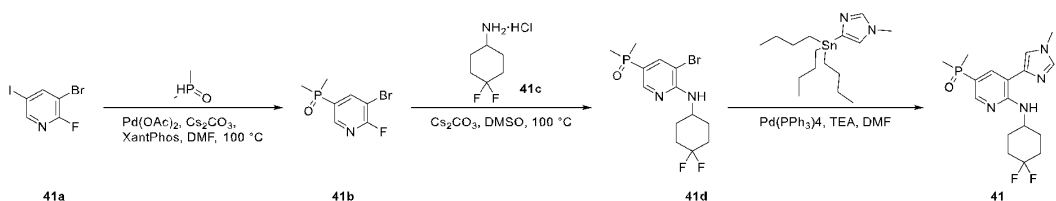
第一步: (化合物 40a)

将化合物 22a (182 mg, 0.64 mmol), 化合物 30a (210.1 mg, 1.04 mmol), 三乙胺 (68 mg, 0.64 mmol) 和醋酸铜 (24 mg, 0.02 mol) 加入到 1,2-二氯乙烷 (10 mL) 中, 氧气置换三次, 氧气氛围下室温搅拌 8 小时, 反应液减压浓缩, 剩余物经柱层析纯化得到黄色固体 40a (130 mg, 收率 46.9%)。LCMS (ESI) $m/z=435.1[M+H]^+$

第二步: (化合物 40)

将化合物 40a (130 mg, 0.33 mmol), 二甲基氧化磷 (53 mg, 0.67 mmol), 碳酸铯 (109 mg, 0.33 mmol), Xantphos (78 mg, 0.13 mmol) 和醋酸钯 (15 mg, 0.06 mol) 加入到 1,4-二氧六环 (15 mL) 中, 氮气置换三次, 氮气保护下加热至 110°C 搅拌过夜, 反应液降至室温, 减压浓缩, 剩余物经柱层析纯化得到棕色固体 40 (65 mg, 收率 45.8%)。LCMS (ESI) $m/z=433.1[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.09 (s, 1H), 8.37-8.35 (m, 1H), 8.19-8.16 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.34 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 2H), 2.60-2.56 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.67 (s, 3H).

实施例 40: (化合物 41)



第一步：（化合物 41b）

将化合物 41a (1 g, 3.14 mmol), 二甲基氧化磷 (245 mg, 3.14 mmol), 碳酸铯 (2 g, 6.28 mmol), 醋酸钯 (78 mg, 0.35 mmol), XantPhos (382 mg, 0.66 mmol) 加入 DMF (5 mL) 溶液中。置换氩气三次, 升温至 100 °C 搅拌 16 小时。LCMS 显示反应完全, 反应液加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到棕色油状产物 41b (0.3 g, 收率: 51%)。

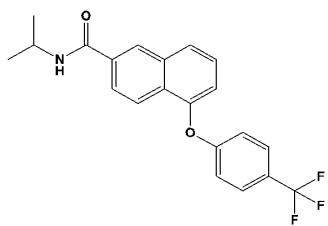
第二步：（化合物 41d）

将化合物 41b (300 mg, 2.64 mmol), 化合物 41c (0.36 g, 2.64 mmol), 碳酸铯 (1.7 g, 5.28 mmol) 加入 DMSO (3 mL) 溶液中, 氩气鼓泡 1 min, 升温至 100 °C 搅拌 16 小时。LCMS 显示反应完全, 反应液浓缩, 柱层析纯化得到类白色固体产物 41d (0.5 g, 纯度: 78%)。LCMS (ESI) $m/z = 367.1 [M+H]^+$

第三步：（化合物 41）

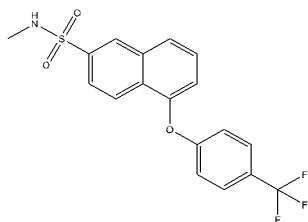
将化合物 41d (150 mg, 0.45 mmol), N-甲基-4-(三正丁基锡)咪唑 (330 mg, 0.90 mmol), 四三苯基膦钯 (52 mg, 0.045 mmol), 三乙胺 (140 mg, 1.35 mmol) 加入 DMF (2 mL) 溶液中, LCMS 显示反应完成, 真空下除去反应液, 柱层析得到白色固体产物 41 (130 mg, 收率: 86%, 纯度: 100%)。LCMS (ESI) $m/z = 369.2 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 6.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 10.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 10.8, 1.3$ Hz, 2H), 4.24 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.13 – 1.95 (m, 8H), 1.67 (s, 3H), 1.64 (s, 3H)。

效果实验例

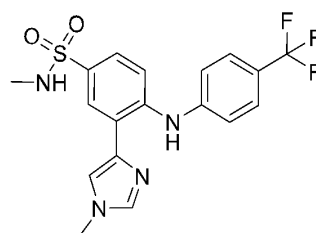


对比化合物 B1 结构为：

对比化合物 B2 结构为：



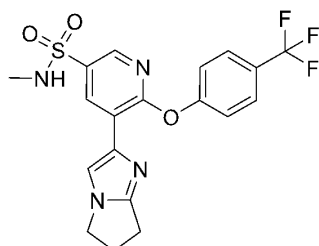
, 对比化合物 B1 和对比化合物 B2 由参考专利 WO2020214734A1 中的合



成路线合成得到。对比化合物 B3(VT103)的结构为:

CAS 号:2290608-

13-6, 参考专利 WO2019040380A1 中的合成路线合成得到。对比化合物 B4 (MRK-A) 的结构为



, CAS 号: 2821763-12-4, 购买来源: 江苏艾康生物医药研发有限公司,

批号: AK23-1338803-1-1。

效果实验例一:

YAP-TEAD 报告基因

YAP-TEAD 报告基因测定如下进行。首先将 8xGT11C 启动子序列 (GAGCTCTTACGCGTGCTAGCCCGGCCAGTGCCAAGTTGAGACACATTCCACACATTCCACTGC AAGCTTGAGACACATTCCACACATTCC

ACTGCAAGCTTGCCAGTGCCAAGTTGAGACACATTCCACACATTCCACTGCAAGCTTGAG ACACATTCCACACATTCCACTGCAAGCTT

CTAGAGATCTGCAGGTCGAGGTCGACGGTATCGATAAGCTTGGGGGTGGGCGCCGGGGGA CCTTAAAGCCTCTGCCCCCAAGGAGCCC

TTCCAGACAGCCGCGGCACCCACCGTCCGTGGGACGATCCCCAAGAGCTTGGCATTC CGGTACTGTTGGTAAA) 构建入 pGL4.20(luc2-Puro)质粒, 并将与 hippo 通路无关的 TK 启动子 (AAATGAGTCTTCGGACCTCGCGGGGGCCGCTTAAGCGGTGGTTAGGGTTTGTCTGACGCGGG GGGAGGGGAAGGAACGAAACACTCTCA

TTCGAGGCGGCTCGGGGTTTGGTCTTGGTGGCCACGGGCACGCAGAAGAGCGCCGCGAT CCTCTTAAGCACCCCCCGCCCTCCGTGGA

GGCGGGGGTTTGGTCGGCGGGTGGTAACTGGCGGGCCGCTGACTCGGGCGGGTCGCGCGC CCCAGAGTGTGACCTTTTCGGTCTGCTCGC

AGACCCCCGGGCGGCGCCGCCGCGGCGGCGACGGGCTCGCTGGGTCTAGGCTCCATGGG GACCGTATACGTGGACAGGCTCTGGAGCAT

CCGCACGACTGCGGTGATATTACCGGAGACCTTCTGCGGGACGAGCCGGGTCACGCGGCTG ACGCGGAGCGTCCGTTGGGCGACAAACAC

CAGGACGGGGCACAGGTACACTATCTTGTCACCCGGAGGCGCGAGGGACTGCAGGAGCTT
CAGGGAGTGGCGCAGCTGCTTCATCCCCGT
GGCCCCGTTGCTCGCGTTTGCTGGCGGTGTCCCCGGAAGAAATATATTTGCATGTCTTTAGTTC
TATGATGACACAAACCCCGCCCAGCGT
CTTGTCATTGGCGAATTCGAACACGCAGATGCAGTCGGGGCGGCGCGGTCCCAGGTCCACT
TCGCATATTAAGGTGACGCGTGTGGCCTC

GAACACCGAGCGACCCTGCAGCGACCCGCTTAA) 构建入 pGL4.78(hRlucCP/Hygro)质粒, 从而构建可稳定持续反应 YAP-TEAD 转录复合体转录活性的 293T 稳转细胞。选择并鉴定单个克隆后, 使克隆生长并保持在 DMEM、10%胎牛血清、青霉素链霉素溶液、1ug/mL puromycin 与 150ug/ml hygromycin 培养液中。为了用待测化合物进行报告基因测定, 取上述生长状态良好的细胞, 以 3000 每孔的细胞密度铺到 384 孔板中, 每孔 90μl, 周围用适量 PBS 进行水封, 以防边缘孔内水分蒸发。细胞铺板后第二天进行给药, 每孔加不同浓度梯度的化合物, 每个浓度点设三个复孔, 化合物浓度以 5μM 浓度为起始浓度,并以 5 倍梯度向后稀释七次。另外设置相应的 DMSO 阴性处理对照组。药物处理 24h 后, 首先准备检测试剂, 融解 Dual-Lumi™萤火虫萤光素酶检测试剂和 Dual-Lumi™海肾萤光素酶检测缓冲液, 并达到室温。Dual-Lumi™海肾 萤光素酶检测底物(100X) 置于冰浴或冰盒上备用。按照检测每个样品需 100μl Dual-Lumi™海肾萤光素酶检测工作液的量, 配制适量 Dual-Lumi™海肾萤光素酶检测工作液。按照 1:100 的比例混合适量的 Dual-Lumi™海肾萤光素酶检测底物(100X)和 Dual-Lumi™海肾萤光素酶检测缓冲液, 即配制成 Dual-Lumi™海肾萤光素酶检测工作液。取出细胞培养板在室温平衡 10 分钟(通常不宜超过 30 分钟)。然后 96 孔板每孔加入 100μl Dual-Lumi™萤火虫萤光素酶检测试剂(384 孔板每孔 25μl), 混匀。室温(约 25℃)孵育 10 分钟, 使发光信号趋于稳定, 然后使用具有检测化学发光功能的多功能酶标仪进行化学发光检测。之后开始海肾萤光素酶的检测, 首先 6 孔板每孔加入 100μl Dual-Lumi™海肾萤光素酶检测工作液(384 孔板每孔 25μl)并混匀。然后室温(约 25℃)孵育 10 分钟, 使发光信号趋于稳定。最后使用具有检测化学发光功能的多功能酶标仪进行化学发光检测。所得数据应用 GraphPad Prism 7.0 软件,使用非线性回归模型绘制 S 型剂量-存活率曲线并计算 IC₅₀ 值。测试结果如表 1 所示:

表 1

实施例编号	IC ₅₀ (nM)
实施例 1	39.71
实施例 4	123.4
实施例 5	57.07
实施例 7	4.09
实施例 8	42.38
实施例 9	160
实施例 10	100.4
实施例 12	92.13
实施例 13	343.6

实施例 14	20.24
实施例 16	31.75
实施例 17	11.81
实施例 20	438.8
实施例 21	7.46
实施例 22	13.64
实施例 23	27.42
实施例 24	134.9
实施例 28	283.2
实施例 29	4.65
实施例 30	23.71
实施例 31	61.85
实施例 32	78.5
实施例 33	19.76
实施例 34	190.9
实施例 36	39.16
实施例 37	5.93
实施例 38	28.7
实施例 39	32.44

效果实验例二：细胞增殖抑制

取 NCI-H2052 (NF2 mutant), NCI-H226 (NF2 mutant), NCI-H2452(NF2 wide-type), NCI-H28(NF2 wide-type)和 MSTO-211H(NF2 wide-type)细胞用 RPMI 1640 完全培养基培养。

上述生长正常的细胞，用胰酶细胞消化液进行消化，离心，计数，以每孔 1000 个细胞的密度铺到 96 孔板中。细胞铺板 24h 后进行给药，每孔加 10μL 不同浓度梯度的抑制剂,每个浓度点设三个复孔，以 20μM 浓度为起始浓度,并以 4 倍梯度向后稀释 8 次，另外设置相应的千分之一的 DMSO 阴性处理对照组。药物处理 72h 后，于培养箱中取出待测细胞培养板，吸出 96 孔板中的培养液，重新加入 190μL RPMI 1640 完全培养基，并再次给药培养细胞 72h。取出 96 孔板放置室温平衡 10min，吸出 96 孔板中的培养基加入 200μL 的 CellTiter-Lumi™发光法细胞活力检测液（与培养基 1：1 混合），震荡两分钟后室温反应 10min。从透明的 96 孔板中吸取 150μL 液体转移到 96 孔白板中进行化学发光读数。每孔数值减去本底值后，计算细胞存活率。存活率(%)=(Sample/Vehicle-1)*100。Sample 为药物处理组的化学发光，Vehicle 为 DMSO 对照组的吸光度。应用 GraphPad Prism 7.0 软件，使用非线性回归模型绘制 S 型剂量-存活率曲线并计算 IC₅₀ 或 GI₅₀ 值。测试结果如表 2 所示：

表 2

实施例编号	NCI-H2052 (NF2 mutant) IC ₅₀ (nM)	NCI-H226 (NF2 mutant) IC ₅₀ (nM)	NCI-H2452 (NF2 wide-type) IC ₅₀ (μM)	NCI-H28 (NF2 wide-type) IC ₅₀ (μM)	MSTO-211H (NF2 wide- type) IC ₅₀ (μM)
-------	--	---	---	---	---

实施例 1	14	25	>5	>5	>5
实施例 2	277	740	>5	>5	>20
实施例 4	214	394	>5	>1.25	>1.25
实施例 5	27	88	>20	>1.25	>5
实施例 7	39	50	>5	>5	>1.25
实施例 8	20	56	>5	1.6	>5
实施例 9	75	119	>5	>5	>1.25
实施例 10	51	86	>5	>1.25	>1.25
实施例 12	91	121	>20	>5	>20
实施例 13	398	442	>20	>5	>20
实施例 14	118	132	>5	>1.25	>5
实施例 16	22	48	>5	0.876	0.112
实施例 17	10	28	>1.25	0.958	-
实施例 18	791	-	>1.25	>20	>1.25
实施例 19	176	250	>5	>5	0.628
实施例 20	794	161	>20	>20	>1.25
实施例 21	5.1	11	>5	0.24	-
实施例 22	4	11	>5	>1.25	-
实施例 23	9.9	25	>5	>5	0.192
实施例 24	45	43	>5	>5	
实施例 25		214	>20	>20	
实施例 26	478	431	>5	>5	
实施例 27		425	>20	>5	
实施例 28	164	342	>50	>20	
实施例 29	6.7	4	>1.25	>1.25	
实施例 30	27	19	>5	>5	
实施例 32	61	32	>5	>5	
实施例 33	91	29	>5	>5	
实施例 34	156	97	>5	>5	
实施例 35	87	53	>5	>5	
实施例 36	28	17	>20	>20	
实施例 37	11	6	>1.25	>1.25	
实施例 38	14	10	>1.25	>1.25	
实施例 39	30	19	>1.25	>1.25	

效果实验例三：肝微粒体稳定性测试

评定受试化合物在 CD-1 小鼠、Sprague-Dawley 大鼠、和人的肝微粒体中的一相代谢稳定性。

实验体系:

该测试体系所用到的动物和人肝微粒体购买自 Xenotech、Corning 或其他有资质的供应商，在使用前储存在低于-60℃冰箱内。所使用的动物和人肝微粒体信息如下:

种类	产品信息	商家	缩写
人	Cat No. 452117	Corning	HLM
	Lot No. 38297		
SD 大鼠	Cat No. R1000	Xenotech	RLM
	Lot No. 2110178		
CD-1 小鼠	Cat No. M1000	Xenotech	MLM
	Lot No. 2110092		

实验简介:

供试品和对照化合物在 37±1℃条件下，分别与动物和人肝微粒体孵育一定的时间，最长孵育时间为 60 分钟，在指定的时间点取出样品，用含有内标的乙腈或其他有机溶剂终止反应。离心后，所产生的上清液用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)方法进行检测。

实验方法:

1. 缓冲液的配制

用 4000 mL 的超纯水溶解 73.21 g 三水磷酸氢二钾和 10.78 g 磷酸二氢钾。使用 10%磷酸或者 1 M 氢氧化钾调整溶液 pH 值在 7.40±0.10 之间，其终浓度为 100 mM。

2. 工作液的配制

供试品粉末用 DMSO 或其他有机溶剂配制成一定浓度的储备液，然后用合适的有机溶剂进行进一步的稀释。

对照化合物睾酮、双氯芬酸和普罗帕酮用 DMSO 配制成 10 mM 的储备液，然后用合适的有机溶剂进行进一步的稀释。

3. 肝微粒体溶液的配制

用 100 mM 磷酸钾盐缓冲液将各种属的微粒体稀释成 2×的工作液。在反应体系中微粒体的终浓度为 0.5 mg/mL。

4. 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADPH)再生体系的配制

称量适量的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADP)和异柠檬酸(ISO)粉末，溶于氯化镁溶液中，振荡混匀。加入适量的异柠檬酸脱氢酶(IDH)轻轻的上下颠倒混合均匀。在反应体系中终浓度分别为: 1 mM NADP、1 mM 氯化镁、6 mM ISO 和 1 unit/mL IDH。

5. 终止液的配制

终止液用含有内标(甲苯磺丁脲或其他合适的化合物)的乙腈或其他有机溶剂来配制。配制好的终止液储存于 2-8℃冰箱。

6. 孵育过程

孵育将在 96 孔板中完成。准备 8 块孵育板，分别命名为 T0、T5、T15、T30、T45、T60、Blank60 和 NCF60。前 6 块板对应反应时间点分别为 0、5、15、30、45 和 60 分钟。Blank60 板中不加入供试品或对照化合物，并在孵育 60 分钟后取样。NCF60 板中用磷酸钾盐缓冲液代替 NADPH 再生体系溶

液进行孵育 60 分钟。所有条件样品为三个平行。

将微粒体和供试品或对照化合物混合，然后将除 T0 和 NCF60 外的孵育板 Blank60、T5、T15、T30、T45 和 T60 放置于 37℃ 水浴锅中预孵育大约 10 分钟。孵育板 T0 中先加入终止液后再添加 NADPH 再生体系工作液，孵育板 NCF60 每个样品孔内添加 98 μL 磷酸钾盐缓冲液以启动反应。孵育板 Blank60、T5、T15、T30、T45 和 T60 预孵育结束后，每个样品孔内添加 98 μL NADPH 再生体系工作液以启动反应。反应的温度为 37±1℃，反应的最终体积是 200 μL，反应体系中包括 0.5 mg/mL 的微粒体、1.0 μM 的底物、1 mM NADP、6 mM ISO 和 1 unit/mL IDH。

分别在 5、15、30、45 和 60 分钟时，将含有内标的冷的终止液加入到反应板中以终止反应。

将终止后的所有反应板摇匀，并在 4℃，3220 ×g，离心 20 分钟。将上清液稀释一定比例后进行 LC-MS/MS 分析。

样品分析

样品分析采用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)方法进行，不含标准曲线和质控样品。使用分析物峰面积与内标峰面积的比值进行半定量测定。分析物和内标的保留时间、色谱图采集和色谱图的积分采用软件 Analyst (Sciex, Framingham, Massachusetts, USA)进行处理。

每个分析批中每种基质中的内标峰面积的 CV 应在 20%之内。

数据分析

通过下面公式中化合物与内标峰面积的比值转化成剩余率求得化合物的体外消除速率常数 k_e :

$$\text{剩余率 (\%)} = \frac{\text{任一时间点化合物与内标的峰面积比值}}{\text{0 分钟时化合物与内标的峰面积比值}} \times 100$$
$$C_t = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$$
$$\text{when } C_t = \frac{1}{2} C_0 ,$$
$$T_{1/2} = \frac{\text{Ln}2}{k_e} = \frac{0.693}{k_e}$$

$CL_{int(mic)} = 0.693 / T_{1/2}$ /微粒体蛋白含量(孵育时微粒体浓度 mg/mL)

$CL_{int(liver)} = CL_{int(mic)} \times \text{肝脏中微粒体蛋白量(mg/g)} \times \text{肝重体重比}$

根据充分搅拌模型(well stir model)，肝固有清除率和肝清除率可以通过如下公式换算。

$$CL_{(liver)} = (CL_{int(liver)} * Q_h) / (CL_{int(liver)} + Q_h)$$

公式中的参数见下表 3。

表 3

种属	肝重体重比 (g/kg 体重)	肝血流量(Q_h) (mL/min/kg)	微粒体蛋白量 (mg/g 肝重)
小鼠	88	90.0	
大鼠	40	55.2	45
人	20	20.7	

测试结果如表 4 所示：

表 4

实施例编号	$T_{1/2}$ (min) (人/大鼠/小鼠)	$CL_{int(liver)}$ (μL/min/mg) (人/大鼠/小鼠)
-------	------------------------------	--

实施例 1	>145/>145/>145	<8.6/<17.3/<38.0
实施例 7	>145/>145/>145	<8.6/<17.3/<38.0
实施例 8	>145/>145/>145	<8.6/<17.3/<38.0
实施例 10	>145/>145/>145	<8.6/<17.3/<38.0
实施例 12	>145/>145/>145	<8.6/<17.3/<38.0
实施例 14	>145/>145/>145	<8.6/<17.3/<38.0
实施例 16	>145/>145/>145	<8.6/<17.3/<38.0
实施例 22	>145/>145/>145	<8.6/<17.3/<38.0
实施例 24	166/82.0/119	10.5/30.3/45.7

效果实验例四：hERG

将 HEK293 细胞在含有 10%胎牛血清及 0.8 mg/mL G418 的 DMEM 培养基中培养，培养温度为 37℃，CO₂ 浓度为 5%。细胞用 TrypLE™ Express 消化后离心，调整细胞密度为 2×10⁶ cells/mL，然后用室温平衡摇床轻混细胞 15-20 min，上机进行膜片钳检测。将制备好的细胞的培养基置换为细胞外液。从液体池中吸取细胞内、外液分别加到 QPlate 芯片的细胞内液池、细胞与受试物池中。全细胞膜片钳记录全细胞 hERG 钾电流的电压刺激，并将试验数据由 Qpatch 进行采集并储存。化合物以 30 μM 起始，3 倍稀释，设置 6 个浓度点，每个药物浓度设定为两次给药，时间至少为 5 分钟。将每一个细胞在不含化合物的外液中检测到的电流作为自己的对照组，每个浓度至少使用两个细胞独立重复检测两次。所有电生理试验在室温下进行。

数据分析，首先将每一个药物浓度作用后的电流和空白对照电流标准化 ($\frac{\text{Peak tail current}_{\text{compound}}}{\text{Peak tail current}_{\text{vehicle}}}$)，然后计算每一个药物浓度对应的抑制率 ($1 - \frac{\text{Peak tail current}_{\text{compound}}}{\text{Peak tail current}_{\text{vehicle}}}$)。对每一个浓度计算平均数和标准误，并计算每种化合物的半抑制浓度：

$$Y = \text{Bottom} + \frac{\text{Top} - \text{Bottom}}{1 + 10^{-(\text{LogIC}_{50} - C) * \text{HillSlope}}}$$
 用以上方程对剂量依赖效应进行非线性拟合，其中 Y 代表抑制率、C 代表受试物浓度，IC₅₀ 为半抑制浓度，HillSlope 代表希尔系数。曲线拟合以及 IC₅₀ 的计算利用 Graphpad 软件完成。

效果实验例五：细胞色素氧化酶 P450 抑制

1) 缓冲液的配制：

100 mM K-Buffer: 将 9.5 mL 原液 A 混合到 40.5 mL 原液 B 中，用超纯水将总体积调至 500 mL，用 KOH 或 H₃PO₄ 滴定缓冲液至 pH 7.4。

原料 A (1 M 磷酸二氢钾): 136.5 g 磷酸二氢钾在 1 L 水中；

储备 B (1 M 磷酸二氢钾): 174.2 g 磷酸二氢钾在 1 L 水。

2) 受试物的配制

受试物粉末用 DMSO 或其他的有机溶剂配制成一定浓度的储备液，然后用合适的有机溶剂进行

进一步的稀释。

3) 体外孵育

CYP450 酶代谢表型研究的肝微粒体体外孵育体系，是由制备的肝微粒体辅以氧化还原型辅酶，再加入酶特异的选择性抑制剂，在模拟生理温度及生理环境的条件下进行的生化反应。

4)原型药物或代谢产物的检测

采用 LC-MS/MS 测定温孵液中原型药物或其代谢产物的浓度。测试结果如表 5 所示：

表 5

实施例编号	1A2/2D6/2C9/2C19/3A4-M IC ₅₀ (μM)
实施例 1	>10/>10/>10/>10/>10
实施例 7	>10/>10/>10/>10/>10
实施例 8	>10/>10/>10/>10/>10
实施例 14	>10/>10/>10/>10/>10
实施例 22	>10/>10/>10/>10/>10

效果实验例六：小鼠药代动力学测试

对 Balb/c 小鼠分别单次静脉注射和口服灌胃给予本发明化合物，采集各时间点的小鼠血浆。利用 LC-MS/MS 分析方法检测 BALB/C 血浆组织中待测化合物药物浓度，并进行药动力学分析。

1. 给药制剂的配制（低剂量）

口服和静脉给药制剂溶媒：3%二甲基亚砜和 5%聚乙二醇-15 羟基硬脂酸酯的 25%的磺丁基 β 环糊精溶液配制步骤：移取适量的浓度为 1mg/ml 的待测化合物 25%磺丁基 β 环糊精溶液，加入总体积 3% 磺丁基 β 环糊精溶液，涡旋、振荡、超声，加入剩余体积的 25%磺丁基 β 环糊精（已灭菌），配制成终浓度溶液或混悬液。

对于静脉注射制剂，将不过滤直接用于动物实验给药。IV 配药小瓶提前一天置于红外灭菌柜中消毒。

2. 给药

静脉注射：采用尾静脉给药。针头刺入后，慢慢回抽注射器，如有回血，表明针头已进入静脉内，可注入药液。

灌胃：选择适当型号的灌胃针和注射器，将灌胃针从舌根部插入食管，直至接近胃的贲门部，然后推注药物制剂拔出灌胃针使用一次性塑料灌胃针时，每个组别使用一根。

3. 血样采集和处理

各时间点颌下静脉或尾静脉(IV 组除外)采集全血 60 μL。置于含抗凝剂 EDTA-K₂(1 μL, 15% EDTA-K₂ 溶液)的预冷的抗凝采血管中，湿冰上放置，并于 1 小时之内完成离心处理(3000 g, 4℃，离心 10 分钟)，离心后立即取血浆，转移至 EP 管中，并保存于-90 ~ -60 ℃ 环境中。

4. 样本检测

制剂浓度检测:制剂浓度检测采用 HPLC 或 LCMS/MS 方法测定。

血浆浓度检测:本实验采用已经开发的 LC-MS/MS 方法检测血浆中的化合物。

5. 数据分析

采用非房室模型，使用 Phoenix® WinNonlin® (Version 8.2, Pharsight, Mountain View, CA)对血药浓度-时间数据进行分析。表 6 中的化合物的给药剂量为 IV: 2 mg/kg, PO: 10 mg/kg，测试结果如表 6 所示：

表 6

实施例编号	给药方式	AUC _{last} (nM*h)	T _{1/2} (h)	Cl (L/h/kg)	C _{max} (nM*h)	MRT (h)	F%
实施例 1	IV	30719	4.2	0.17	\	6.1	\
	PO	181895	3.9	\	12870	6.5	118
实施例 4	IV	9234	6.3	0.5	\	6.4	\
	PO	79024	3.3	\	9363	5.3	163
实施例 5	IV	9374	1.8	0.5	\	2.5	\
	PO	155083	2.6	\	15544	5.3	318
实施例 7	IV	50658	119.7	0.015	\	170.9	\
	PO	267210	146.5	\	12680	211.2	106
实施例 8	IV	7936	5.6	0.6	\	6.4	\
	PO	119205	34.2	\	14559	47.2	300
实施例 9	IV	5737	1.4	0.8	\	1.7	\
	PO	30475	1.9	\	9370	3.2	111
实施例 10	IV	59324	52	0.024	\	75	\
	PO	290094	28.2	\	14559	75.6	98
实施例 12	IV	58827	17.2	0.06	\	23.4	\
	PO	295169	25.6	\	16069	34.5	100
实施例 14	IV	21159	19.0	0.14	\	26.2	\
	PO	112116	12.3	\	8081	17.8	106
实施例 16	IV	5435	2.7	0.8	\	3.6	\
	PO	63501	3.1	\	7174	5.3	206
实施例 22	IV	16403	8.9	0.25	\	10.8	\
	PO	96371	7.6	\	7065	9.9	114
实施例 24	IV	22115	11	0.198	\		\
	PO	132517	16.2	\	7822		120
实施例 29	IV	50811	63.5	0.024	\		\
	PO	250810	17	\	13349		99
对比化合物 B1	IV	1243	1.4	4.25	\		\
	PO	4867	5.6	\	653		81
对比化合	IV	8749	19.6	0.362	\		\

物 B2	PO	52774	9.3	\	4210		87.5
------	----	-------	-----	---	------	--	------

由上表可知，本发明的化合物口服暴露量高，生物利用度良好。

化合物高剂量（100mpk 或 200mpk）小鼠药代动力学测试：口服给药制剂溶媒：5%二甲基亚砜和15%聚乙二醇-15 羟基硬脂酸酯的 10%的羟丙基 β 环糊精溶液配制步骤：称取适量化合物，根据给药剂量计算出溶液总体积（如给药剂量是 200mg/kg，小鼠固定给药体积为 10ml/kg，得出浓度为 20mg/ml），加入 5%DMSO 后涡旋，再加入 15%HS15 涡旋，最后加入 10%环糊精水溶液，涡旋，配制成终浓度溶液或混悬液。其余操作参考 10mpk 给药剂量的小鼠药代动力学操作。测试结果见表 7。

表 7

实施例编号	给药方式	AUC _{last} (nM*h)	C _{max} (nM*h)
实施例 7	PO 100 mpk	2832599	137376
实施例 8	PO 200 mpk	2433185	113607
实施例 10	PO 200 mpk	3379803	147509
实施例 14	PO 200 mpk	3143278	141079
实施例 22	PO 200 mpk	2521694	128253
实施例 29	PO 100 mpk	2163106	115931
对比化合物 B2	PO 200 mpk	901871	47808
对比化合物 B3	PO 200 mpk	1042083	54706

由上表可知，本发明的化合物在高剂量（100mpk 或 200mpk）下仍有很高的口服暴露量，与表 6 中的 10 mpk PO 结果比较，暴露量与剂量呈线性依赖关系。

效果实验例七：大鼠药代动力学测试

本实验例中测试化合物经静脉注射(IV)和灌胃(PO)给药后在SD大鼠体内的药代动力学行为。给药制剂配制参考小鼠低剂量药代动力学测试。

给药当天称量大鼠实际体重并计算给药体积。每组 3 只大鼠，每个化合物进行两组测试，一组单次静脉注射给药，另一组单次灌胃给药。通过颈静脉采血方式在规定的时间内(给药后 0.25、0.5、1、2、4、8、24h)采集全血样品。血样采集以后，立即转移至贴有标签的含 K2-EDTA (0.85-1.15 mg)的商品化样品管中，随后离心处理(3200 x g，4℃，10 分钟)并取血浆。将血浆转移至预冷的离心管，在干冰中速冻，随后储存在-60℃ 或更低的超低温冰箱中，直到进行 LC-MS/MS 分析。

血浆浓度使用LC-MS/MS方法进行测定。使用WinNonlin Version 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA) 药动学软件，以非房室模型对化合物的血浆药物浓度数据进行处理。使用线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。表8中的化合物的给药剂量为 IV: 2 mg/kg, PO: 10 mg/kg，测试结果如表8所示：

表 8

实施例编号	给药方式	AUC _{last} (nM*h)	T _{1/2} (h)	Cl (L/h/kg)	MRT (h)	F%
-------	------	-------------------------------	-------------------------	----------------	------------	----

实施例 1	IV	112664	32.4	0.02	46.3	\
	PO	604952	66.9	\	69.9	107
实施例 7	IV	44470	15.7	0.12	20.5	\
	PO	307971	19.5	\	28.5	142
实施例 8	IV	8887	6.2	0.54	7.8	\
	PO	59272	14.7	\	20.6	133
实施例 10	IV	21744	19.0	0.18	26.5	\
	PO	152322	17.8	\	25.7	140
实施例 12	IV	34929	54.2	0.07	76.3	\
	PO	113637	21.8	\	24.9	65
实施例 14	IV	16908	8.1	0.28	10.2	\
	PO	83224	10.9	\	15.0	98
实施例 22	IV	6417	5.8	0.66	7.6	\
	PO	32225	7.3	\	9.6	95

上表中的化合物的给样剂量为 IV: 2 mg/kg, PO: 10 mg/kg。由结果可见，本发明的化合物口服暴露量高，生物利用度良好。

效果实验例八：药效学测试

在动物伦理准则下使用 6-8 周大的健康雌性裸鼠（BALB/c nu/nu）在 SPF 环境下饲养。通过胰蛋白酶消化获取生长状态良好的 10⁷H226 细胞，然后在磷酸盐缓冲液(PBS)中洗涤，之后重悬于有 50% 基质胶(BD Biosciences)的 PBS 中。

然后在小鼠背外侧部位进行皮下注射，此后每三天量一次肿瘤体积。当肿瘤体积在 150-200mm³ 左右时，随机将小鼠分配至不同处理组，然后相应地配制本发明所述的任一种化合物，然后以合适的剂量施用。最后根据肿瘤的生长情况，在 4 到 6 周后分析裸鼠肿瘤生长情况。测试结果如表 9 所示：

表 9

实施例编号	TGI
实施例 1	50mpk QD TGI = 108.39%
	100mpk QD TGI = 113.05%
实施例 7	5mpk QD TGI = 111.84%
实施例 8	10mpk QD TGI = 115.60%
实施例 10	25mpk QD TGI = 100.89%
实施例 12	50mpk QD TGI = 111.58%
实施例 14	10mpk QD TGI = 100.38%
实施例 22	10mpk QD TGI = 106.26%
	30mpk QD TGI = 113.45%

在动物伦理准则下使用 6-8 周大的健康雌性裸鼠（BALB/c nu/nu）在 SPF 环境下饲养。通过胰蛋

白酶消化获取生长状态良好的 5MMSTO-211H 细胞，然后在磷酸盐缓冲液(PBS)中洗涤，之后重悬于有 50%基质胶(BD Biosciences)的 PBS 中。

然后在小鼠背外侧部位进行皮下注射，此后每三天量一次肿瘤体积。当肿瘤体积在 150-200mm³左右时，随机将小鼠分配至不同处理组，然后相应地配制本发明所述的任一种化合物，然后以合适的剂量施用。最后根据肿瘤的生长情况，在 4 到 6 周后分析裸鼠肿瘤生长情况。测试结果如表 10 所示：

表 10

实施例编号	TGI
实施例 7	25mpk QD TGI = 107.93%
实施例 8	50mpk QD TGI = 104.28%
实施例 14	50mpk QD TGI = 100.43%
	150mpk QD TGI = 118.27%
实施例 22	150mpk QD TGI = 102.62%

。

效果实验例九：样品在 FaSSIF 溶液中饱和溶解度的测试

1. 实验过程

1.1 FaSSIF 溶液配制

缓冲液（pH 6.5）配制：

称取氢氧化钠约 0.21g，磷酸二氢钠二水合物约 2.24g，氯化钠 3.09g，加水 500ml，溶解后，用 1N 氢氧化钠或 1N 盐酸调节 pH 至 6.5。

称取 FaSSIF 固体 112mg 于 50mL 容量瓶中，加入上述缓冲液溶解，并稀释至刻度，摇匀，室温静置 2h 以上。

1.2 样品配制

供试品：取供试品约 1mg，加 FaSSIF 溶液 1ml，室温搅拌过夜，离心，取上清液进样分析。

对照品溶液：精密称取供试品约 1.5mg 于 50mL 容量瓶中，加入 DMF 溶解并稀释至刻度，混匀，即得。

1.3 流动相配制

流动相 A：准确量取纯化水 1000mL，加入甲酸 1mL，混匀，超声脱气，即得。

流动相 B：乙腈。

1.4 色谱条件（表 11）

表 11

仪器	HPLC
色谱柱	Waters XBridge C18, 4.6*50mm 3.5um
样品盘（℃）	off
柱温（℃）	30
UV 波长（nm）	254
洗针溶液	MeOH

流速（mL/min）	1.0	
运行时间（min）	6	
梯度洗脱表		
时间（min）	流动相 A (%)	流动相 B(%)
0	90	10
0.5	90	10
6	10	90
7	10	90
7.1	90	10
10	90	10

2. 结果

将对照品主成份峰和供试品中与其保留时间一致的峰进行积分，按外标法计算其在 FaSSIF 溶液中的浓度。测试结果如表 12 所示。

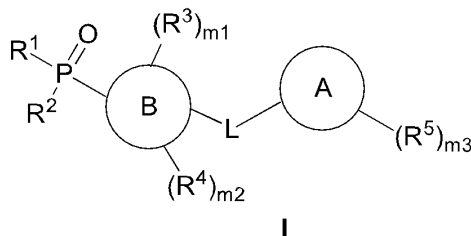
表 12

实施例编号	FaSSIF(pH = 6.5) (ug/mL)
实施例 1	>950.5
实施例 5	781.7
实施例 7	1499.5
实施例 8	433.97
实施例 10	89.75
实施例 14	674.6
实施例 22	337.6
实施例 24	193.3
实施例 29	223.4
对比化合物 B2	16.4
对比化合物 B3	14.0
对比化合物 B4	36.2

。

权利要求

1. 如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯、其立体异构体、其互变异构体、其多晶型物、其溶剂合物、其代谢物、其同位素衍生物或其前药，



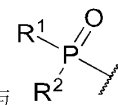
其中，

R^1 和 R^2 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_6 - C_{10} 芳基；

或者， R^1 、 R^2 和与其相连的原子一起形成 3-12 元杂环烷基或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 3-12 元杂环烷基，其中，所述 3-12 元杂环烷基中，除了所连接的 P 原子外，还额外含有 0 个、1 个、2 个或 3 个选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种的杂原子；

R^{1-1} 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

环 B 为 C_3 - C_{12} 饱和或不饱和的碳环、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个的 5-16 元饱和或不饱和的杂环”；



环 B 为单环或多环；当环 B 为单环时，环 B 为具有芳香性的环；当环 B 为多环时，与相连的环为具有芳香性的环，其余的环为饱和或不饱和的环；

m_1 为 0 或 1；

R^3 为“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元饱和或不饱和的杂环基”、被一个或多个 R^{3-1} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元饱和或不饱和的杂环基”、 C_6 - C_{10} 芳基或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基；

R^{3-1} 和 R^{3-5} 独立地为 H、氘、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、CN、被一个或多个 R^{3-2} 取代的 C_1 - C_6 烷基、被一个或多个 R^{3-3} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 3-12 元杂环烷基”、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元杂芳基”、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 C_3 - C_6 环烷基、被一个或多个 R^{3-4} 取代的 C_3 - C_6 环烷基；

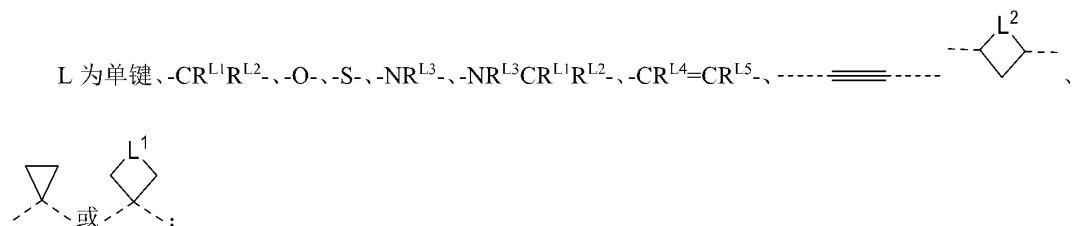
R^{3-2} 和 R^{3-3} 独立地为氘、卤素、OH、CN、 C_1 - C_6 烷氧基、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 3-12 元杂环烷基”、 $C(=O)NR^cR^d$ 或 $NR^bC(=O)R^a$ ；

R^{3-4} 独立地为 CN、 $C(=O)NR^cR^d$ 或 $C(=O)OR^a$ ；

m_2 为 0、1、2 或 3；

R^4 独立地为氧代基 ($=O$)、CN、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 卤代

烷氧基;



$\text{R}^{\text{L}1}$ 、 $\text{R}^{\text{L}2}$ 和 $\text{R}^{\text{L}3}$ 独立地为 H、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 环烷基;

$\text{R}^{\text{L}4}$ 和 $\text{R}^{\text{L}5}$ 独立地为 H 或 C_1 - C_6 烷基;

L^1 和 L^2 独立地为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{NH}-$;

环 A 为 C_3 - C_{12} 饱和或不饱和的碳环、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元饱和或不饱和的杂环”;

m_3 为 0、1、2 或 3;

R^5 独立地为 SF_5 、卤素、 C_1 - C_6 烷基、被一个或多个 R^{5-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、 SR^{5-2} 、 OR^{5-3} 、 CN 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{5-4}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{5-5}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{d}}\text{R}^{5-6}$ 、 $\text{NR}^{\text{d}}\text{R}^{5-6}$ 、 C_3 - C_6 环烷基或被一个或多个 R^{5-7} 取代的 C_3 - C_6 环烷基;

R^{5-1} 独立地为羟基、 CN 或卤素;

R^{5-2} 、 R^{5-3} 、 R^{5-4} 、 R^{5-6} 独立地为 H、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基或被一个或多个 R^{5-8} 取代的 C_3 - C_6 环烷基;

R^{5-5} 独立地为 C_1 - C_6 卤代烷基、H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基或被一个或多个 R^{5-8} 取代的 C_3 - C_6 环烷基、 $\text{NR}^{\text{d}}\text{R}^{5-6}$;

R^{5-7} 和 R^{5-8} 独立地为卤素或 C_1 - C_6 卤代烷基;

R^{a} 、 R^{b} 、 R^{c} 和 R^{d} 独立地为 H 或 C_1 - C_6 烷基。

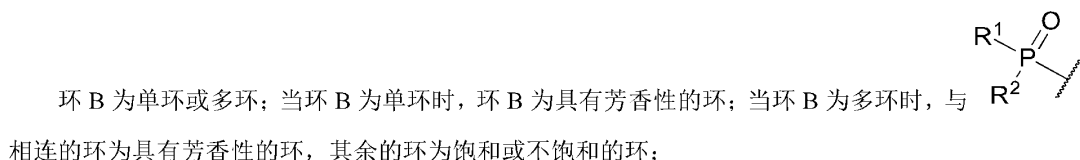
2. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯、其立体异构体、其互变异构体、其多晶型物、其溶剂合物、其代谢物、其同位素衍生物或其前药, 其特征在于,

R^1 和 R^2 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_6 - C_{10} 芳基;

或者, R^1 、 R^2 和与其相连的原子一起形成 3-12 元杂环烷基或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 3-12 元杂环烷基, 其中, 所述 3-12 元杂环烷基中, 除了所连接的 P 原子外, 还额外含有 0 个、1 个、2 个或 3 个选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种的杂原子;

R^{1-1} 独立地为 C_1 - C_6 烷基;

环 B 为 C_3 - C_{12} 饱和或不饱和的碳环、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数为 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个的 5-16 元饱和或不饱和的杂环”;



m1 为 0 或 1;

R^{3-1} 为“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元饱和或不饱和的杂环基”、被一个或多个 R^{3-1} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元饱和或不饱和的杂环基”、 C_6-C_{10} 芳基或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

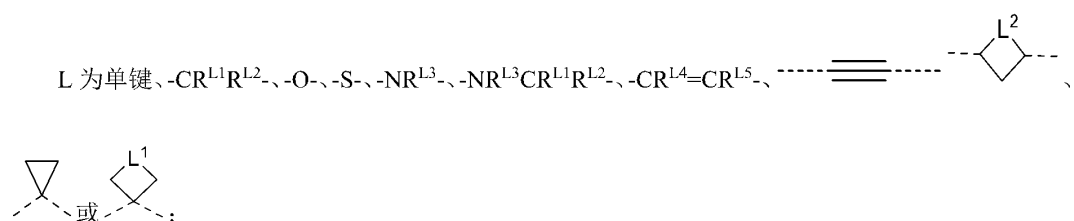
R^{3-1} 和 R^{3-5} 独立地为 H、氘、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、CN、被一个或多个 R^{3-2} 取代的 C_1-C_6 烷基、被一个或多个 R^{3-3} 取代的 C_1-C_6 烷氧基、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 3-12 元杂环烷基”、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元杂芳基”、 $C(=O)NR^d$ 、 C_3-C_6 环烷基、被一个或多个 R^{3-4} 取代的 C_3-C_6 环烷基;

R^{3-2} 和 R^{3-3} 独立地为氘、卤素、OH、CN、 C_1-C_6 烷氧基、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 3-12 元杂环烷基”、 $C(=O)NR^d$ 或 $NR^bC(=O)R^a$;

R^{3-4} 独立地为 CN、 $C(=O)NR^d$ 或 $C(=O)OR^a$;

m2 为 0、1、2 或 3;

R^4 独立地为氧代基 ($=O$)、CN、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基或 C_1-C_6 卤代烷氧基;



R^{L1} 、 R^{L2} 和 R^{L3} 独立地为 H、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基;

R^{L4} 和 R^{L5} 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基;

L^1 和 L^2 独立地为 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NH-$;

环 A 为 C_3-C_{12} 饱和或不饱和的碳环、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元饱和或不饱和的杂环”;

m3 为 0、1、2 或 3;

R^5 独立地为 SF_5 、卤素、 C_1-C_6 烷基、被一个或多个 R^{5-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、 SR^{5-2} 、 OR^{5-3} 、CN、 $S(=O)_2R^{5-4}$ 、 $C(=O)R^{5-5}$ 、 $S(=O)_2NR^dR^{5-6}$ 、 NR^dR^{5-6} 或被一个或多个 R^{5-7} 取代的 C_3-C_6 环烷基;

R^{5-1} 独立地为羟基、CN 或卤素;

R^{5-2} 、 R^{5-3} 、 R^{5-4} 、 R^{5-6} 独立地为 H、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基或被一个或多个 R^{5-8} 取代的 C_3-C_6 环烷基;

R^{5-5} 独立地为 C_1-C_6 卤代烷基、H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_3-C_6 环烷基或被一个或多个 R^{5-8} 取代的 C_3-C_6 环烷基、 NR^dR^{5-6} ;

R^{5-7} 和 R^{5-8} 独立地为卤素或 C_1-C_6 卤代烷基;

R^a、R^b、R^c和R^d独立地为H或C₁-C₆烷基。

3. 如权利要求1或2所述的如式I所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯、其立体异构体、其互变异构体、其多晶型物、其溶剂合物、其代谢物、其同位素衍生物或其前药，其特征在于，其满足以下条件中的一个或两个以上：

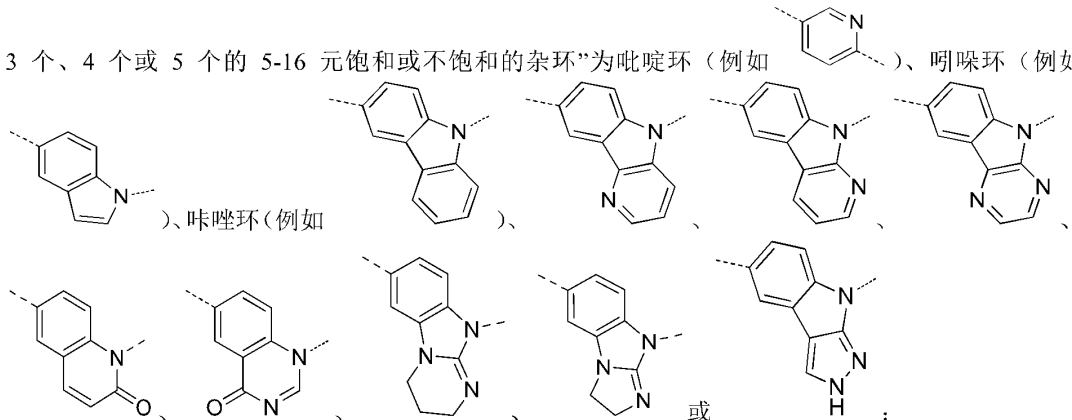
- (1) 所述“卤素”分别独立地为氟、氯、溴或碘；
- (2) 所述“C₁-C₆烷基”分别独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基；
- (3) 所述“C₁-C₆烷氧基”分别独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基；
- (4) 所述“C₁-C₆卤代烷基”分别独立地为-CHF₂、-CH₂F或-CF₃；
- (5) 所述“C₁-C₆卤代烷氧基”分别独立地为-OCHF₂、-OCH₂F或-OCF₃；
- (6) 所述“C₃-C₆环烷基”分别独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基；
- (7) 所述“C₆-C₁₀芳基”分别独立地为苯基或萘基；
- (8) 所述“杂原子选自N、O和S中的1种、2种或3种，杂原子数为1个、2个或3个的3-12元杂环烷基”分别独立地为“杂原子选自N和O中的1种或2种，杂原子数为1个或2个的5-6元杂环烷基”；
- (9) 所述“杂原子选自N、O和S中的1种、2种或3种，杂原子数为1个、2个或3个的5-12元杂芳基”为“杂原子选自N、O和S中的1种、2种或3种，杂原子数为1个、2个或3个的5-6元杂芳基”；
- (10) 环B中，所述“C₃-C₁₂饱和或不饱和的碳环”为C₆-C₁₀不饱和的碳环，优选为C₆-C₁₀芳环；
- (11) 环B中，所述“杂原子选自N、O和S中的1种、2种或3种，杂原子数为1个、2个、3个、4个或5个的5-16元饱和或不饱和的杂环”为“杂原子选自N、O和S中的1种、2种或3种，杂原子数为1个、2个、3个、4个或5个的6-15元不饱和的杂环”；
- (12) R³中，所述“杂原子选自N、O和S中的1种、2种或3种，杂原子数为1个、2个或3个的5-12元饱和或不饱和的杂环基”为“杂原子选自N、O和S中的1种、2种或3种，杂原子数为1个、2个或3个的5-10元不饱和的杂环基”；
- (13) 环A中，所述“C₃-C₁₂饱和或不饱和的碳环”为C₄-C₁₀饱和或不饱和的碳环，优选为C₆-C₁₀芳环；和
- (14) 环A中，所述“杂原子选自N、O和S中的1种、2种或3种，杂原子数为1个、2个或3个的5-12元饱和或不饱和的杂环”为“杂原子选自N、O和S中的1种、2种或3种，杂原子数为1个、2个或3个的5-6元杂芳环”。

4. 如权利要求1或2所述的如式I所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯、其立体异构体、其互变异构体、其多晶型物、其溶剂合物、其代谢物、其同位素衍生物或其前药，其特征在于，其满足以下条件中的一个或两个以上：

- (1) 所述“卤素”分别独立地为氟或氯；
- (2) 所述“C₁-C₆烷基”分别独立地为甲基或乙基；
- (3) 所述“C₁-C₆烷氧基”分别独立地为甲氧基或乙氧基；
- (4) 所述“C₃-C₆环烷基”分别独立地为环丙基或环丁基；

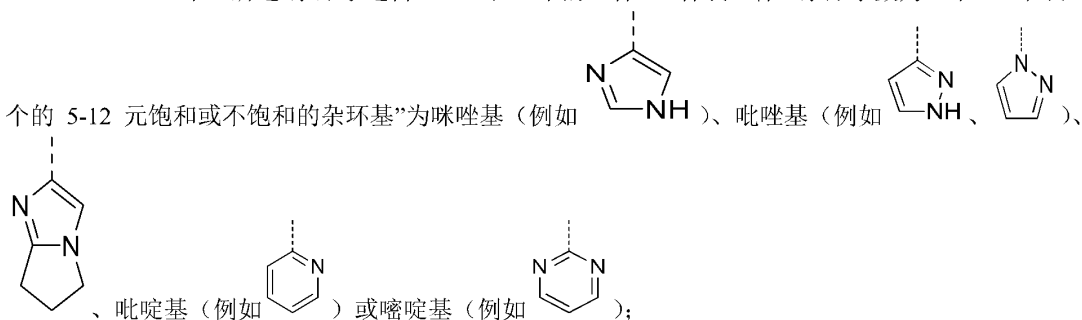
- (5) 所述“C₆-C₁₀芳基”分别独立地为苯基；
- (6) 环B中，所述“C₃-C₁₂饱和或不饱和的碳环”为苯环、萘环或二氢茛环；
- (7) 环B中，所述“杂原子选自N、O和S中的1种、2种或3种，杂原子数为1个、2个、

3 个、4 个或 5 个的 5-16 元饱和或不饱和的杂环”为吡啶环（例如 ）、吡咯环（例如



- (8) R^3 中, 所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数为 1 个、2 个或 3

个的 5-12 元饱和或不饱和的杂环基”为咪唑基（例如



- (9) 环 A 中, 所述“C₃-C₁₂ 饱和或不饱和的碳环”为环丁烷环(例如)、环己烷环(例

如 )、螺[3.3]庚烷环(例如 )、苯环(例如  、 )、萘环(例如 )、二氢化萘环或四氢化萘环; 和

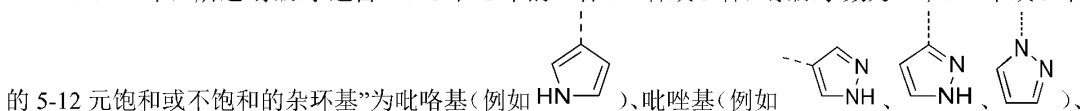
- (10) 环 A 中, 所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数为 1 个、2 个或

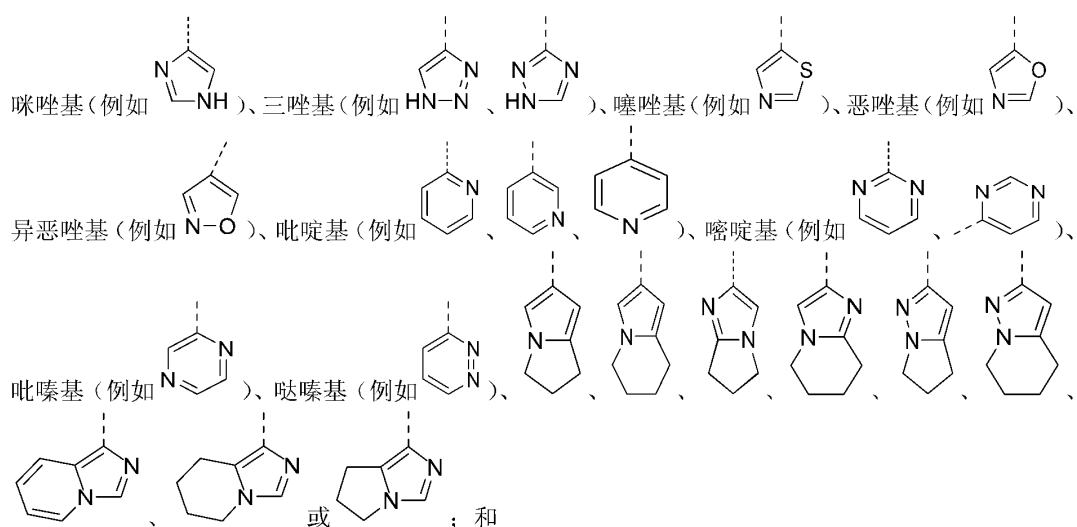
3 个的 5-12 元饱和或不饱和的杂环”为吡啶环（例如) 或噻吩环（例如 ）。

5. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯、其立体异构体、其互变异构体、其多晶型物、其溶剂合物、其代谢物、其同位素衍生物或其前药, 其特征在于, 其满足以下条件中的一个或两个以上:

- (1) R^3 中, 所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数为 1 个、2 个或 3 个”

的 5-12 元饱和或不饱和的杂环基”为吡咯基(例如)、吡唑基(例如)、





(12) R^{5-1} 独立地为卤素。

7. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯、其立体异构体、其互变异构体、其多晶型物、其溶剂合物、其代谢物、其同位素衍生物或其前药，其特征在于， R^5 独立地为 C_3 - C_6 环烷基。

8. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯、其立体异构体、其互变异构体、其多晶型物、其溶剂合物、其代谢物、其同位素衍生物或其前药，其特征在于，其满足以下条件中的一个或两个以上：

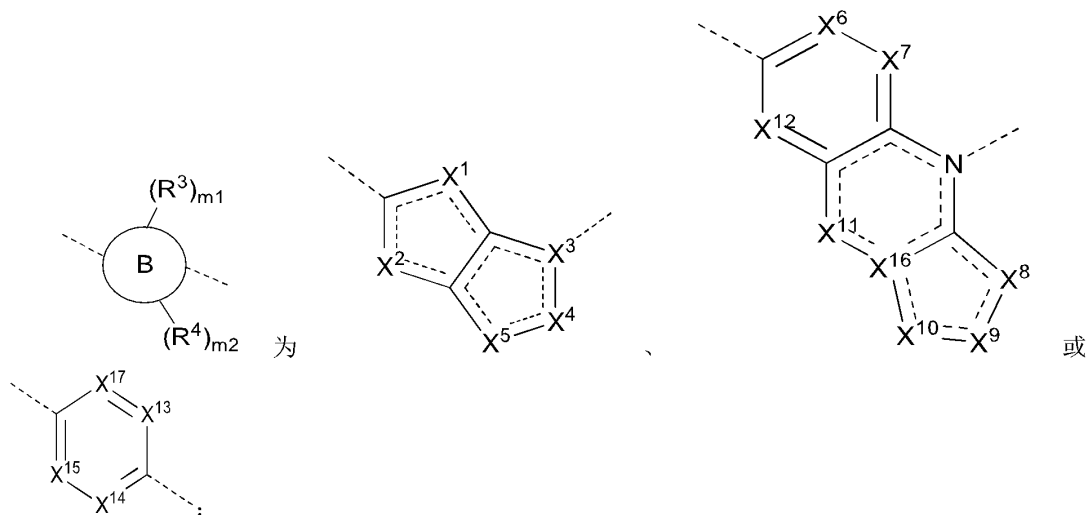
(1) R^1 和 R^2 独立地为 C_1 - C_6 烷基，或者， R^1 、 R^2 和与其相连的原子一起形成 3-12 元杂环烷基，其中，所述 3-12 元杂环烷基中，除了所连接的 P 原子外，还额外含有 0 个、1 个、2 个或 3 个选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种的杂原子；

(2) R^4 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

(3) R^5 独立地为被一个或多个 R^{5-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基；和

(4) m_2 为 0 或 1。

9. 如权利要求 1 或 2 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯、其立体异构体、其互变异构体、其多晶型物、其溶剂合物、其代谢物、其同位素衍生物或其前药，其特征在于，



其中，

==== 表示单键或双键；

X^1 为 S、 $-\text{CR}^{X1}=\text{CR}^{X1}-$ 、 $-\text{N}=\text{CR}^{X1}-$ 或 $-\text{CR}^{X1}=\text{N}-$ ；

X^2 为 CR^{X1} 、N 或 S；

X^3 为 C、 CR^{X1} 或 N；

X^4 为 CR^{X1} 、N、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $\text{CR}^{X1}\text{R}^{X2}$ ；

X^5 为 N、 NR^{X3} 、 CR^{X1} 、 $\text{CR}^{X1}\text{R}^{X2}$ 、 $-\text{CR}^{X1}=\text{CR}^{X1}-$ 、 $-\text{N}=\text{CR}^{X1}-$ 、 $-\text{CR}^{X1}=\text{N}-$ 、 $-\text{CR}^{X1}\text{R}^{X2}-\text{CR}^{X1}\text{R}^{X2}-$ 、 $-\text{O}-\text{CR}^{X1}\text{R}^{X2}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}=-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^{X1}=-$ 或 $-\text{NR}^{X3}-\text{CR}^{X1}\text{R}^{X2}-$ ；

X^6 为 CR^{X1} 或 N；

X^7 为 CR^{X1} 或 N；

X^8 为 CR^{X1} 、 $CR^{X1}R^{X2}$ 、N、 NR^{X3} 、 $-C(O)-$ 、O 或 S;

X^9 为 CR^{X1} 、N、 NR^{X3} 、 $-CR^{X1}=CR^{X1}-$ 、 $=CR^{X1}-CR^{X1}=$ 、 $-CR^{X1}R^{X2}-$ 、 $-CR^{X1}R^{X2}-CR^{X1}R^{X2}-$ 、 $=N-CR^{X1}=$ 、 $=CR^{X1}-N=$ 、 $=CR^{X1}-NR^{X3}-$ 、 $-NR^{X3}-CR^{X1}=$ 、 $-NR^{X3}-N=$ 、 $=N-NR^{X3}-$;

X^{10} 为 CR^{X1} 、 $CR^{X1}R^{X2}$ 、N、 NR^{X3} 、 $-C(O)-$ 、O 或 S;

X^{11} 为不存在、O 或 S;

X^{12} 为 CR^{X1} 或 N;

X^{16} 为 C 或 N;

X^{13} 为 CR^{X1} 或 N;

X^{14} 为 CR^{X4} 或 N;

X^{15} 为 CR^{X1} 或 N;

X^{17} 为 CR^{X1} 或 N;

各 R^{X1} 和 R^{X2} 独立地为 H、 C_1-C_6 烷基、卤素或 CN; 或者, R^{X1} 、 R^{X2} 和与其相连的原子一起形成 C_3-C_4 环烷基;

各 R^{X3} 独立地为 H、 C_1-C_6 烷基、卤素或 CN;

R^{X4} 为 H、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元饱和或不饱和的杂环基”、被一个或多个 R^{X4-1} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元饱和或不饱和的杂环基”、 C_6-C_{10} 芳基或被一个或多个 R^{X4-5} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

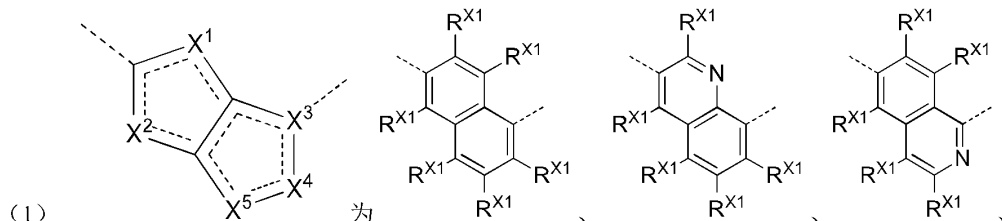
R^{X4-1} 和 R^{X4-5} 独立地为 H、氘、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、CN、被一个或多个 R^{X4-2} 取代的 C_1-C_6 烷基、被一个或多个 R^{X4-3} 取代的 C_1-C_6 烷氧基、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 3-12 元杂环烷基”、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元杂芳基”、 $C(=O)NR^d$ 、 C_3-C_6 环烷基、被一个或多个 R^{X4-4} 取代的 C_3-C_6 环烷基;

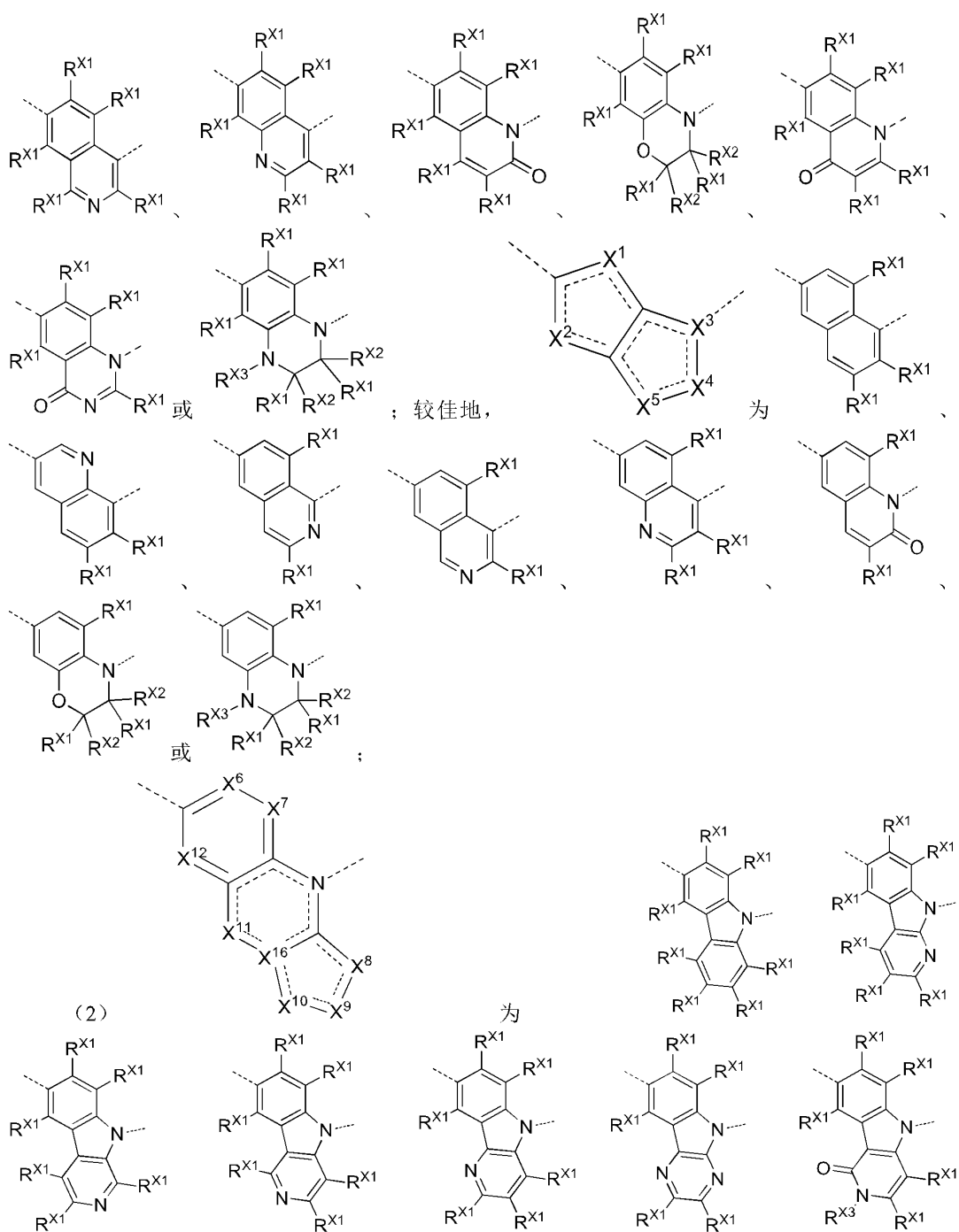
R^{X4-2} 和 R^{X4-3} 独立地为氘、卤素、OH、CN、 C_1-C_6 烷氧基、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 3-12 元杂环烷基”、 $C(=O)NR^d$ 或 $NR^bC(=O)R^a$;

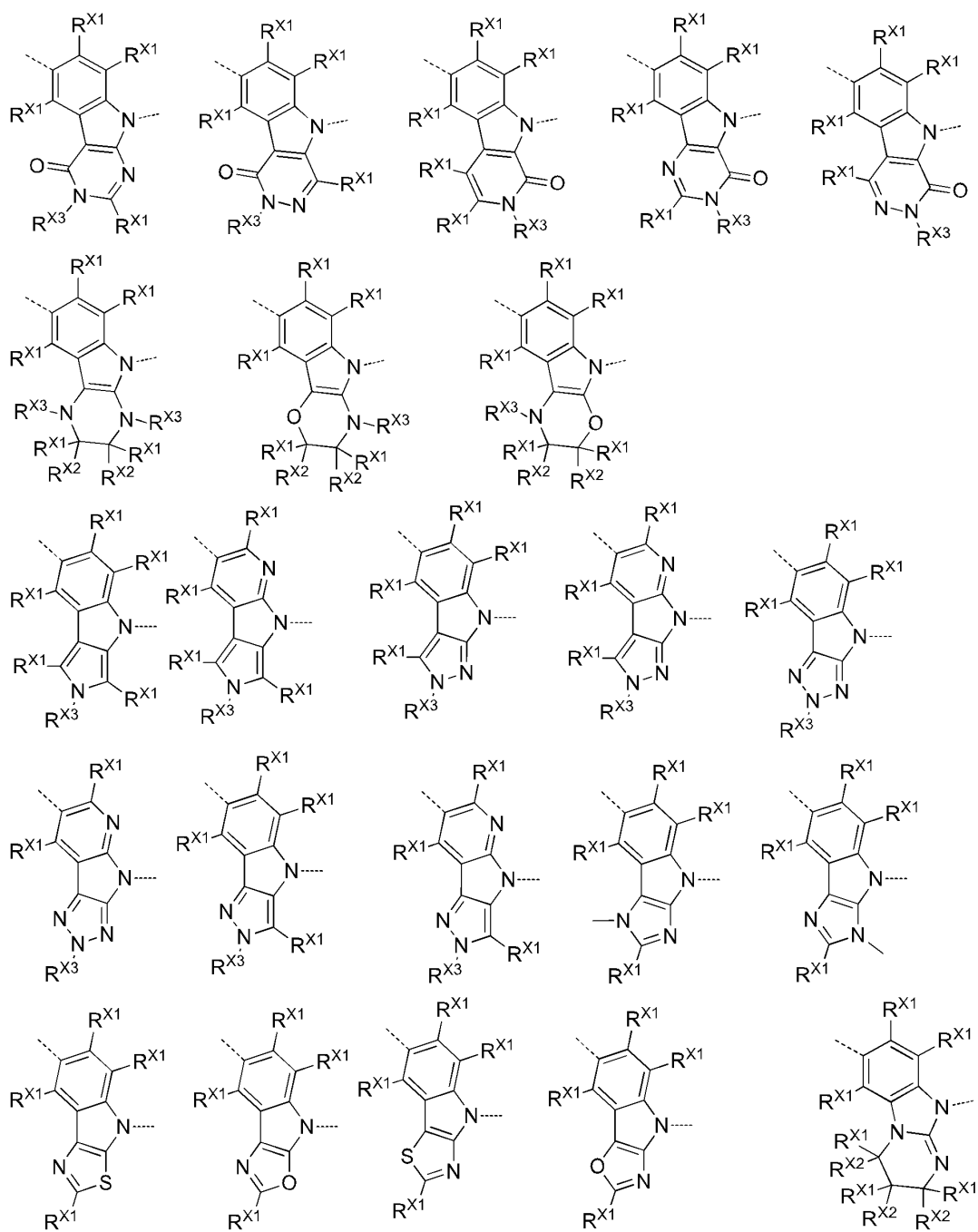
R^{X4-4} 独立地为 CN、 $C(=O)NR^d$ 或 $C(=O)OR^a$;

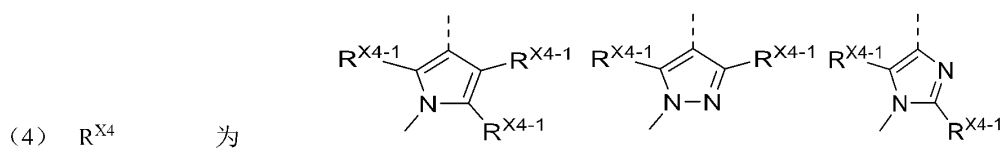
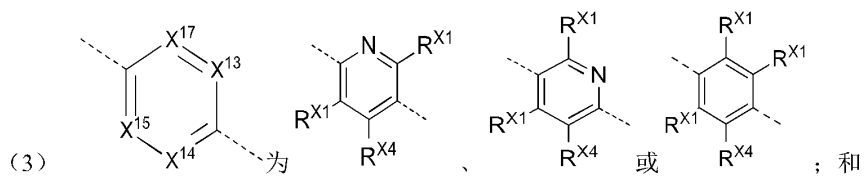
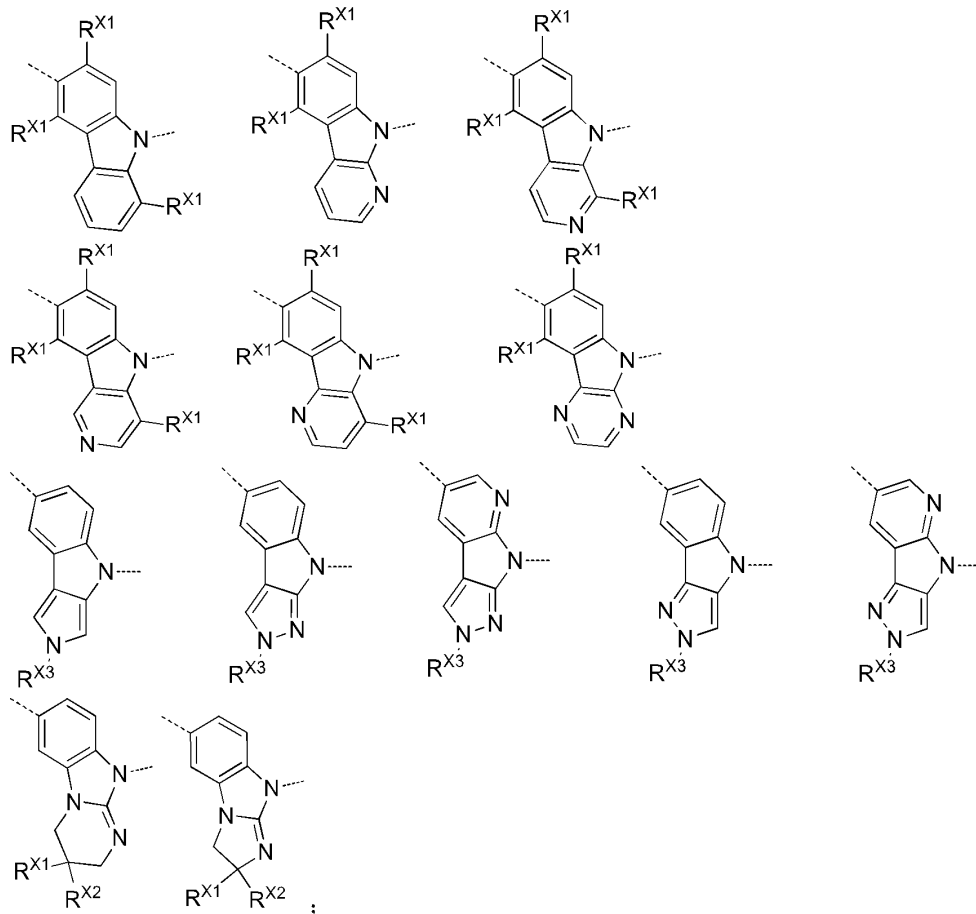
R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基。

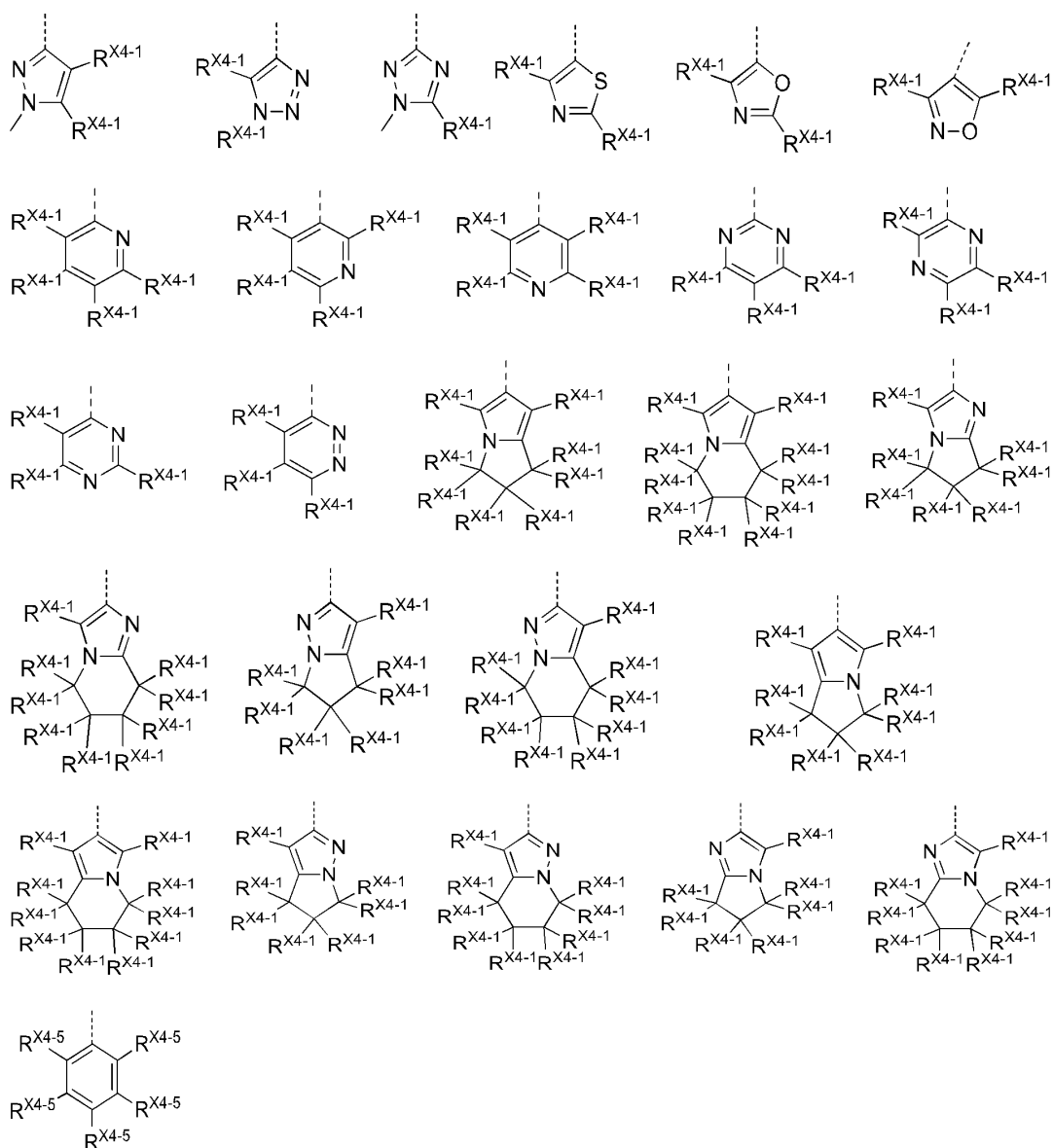
10. 如权利要求 9 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯、其立体异构体、其互变异构体、其多晶型物、其溶剂合物、其代谢物、其同位素衍生物或其前药, 其特征在于, 其满足以下条件中的一个或两个以上:



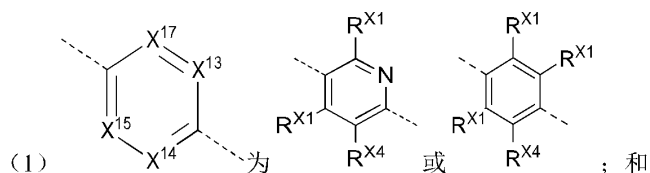


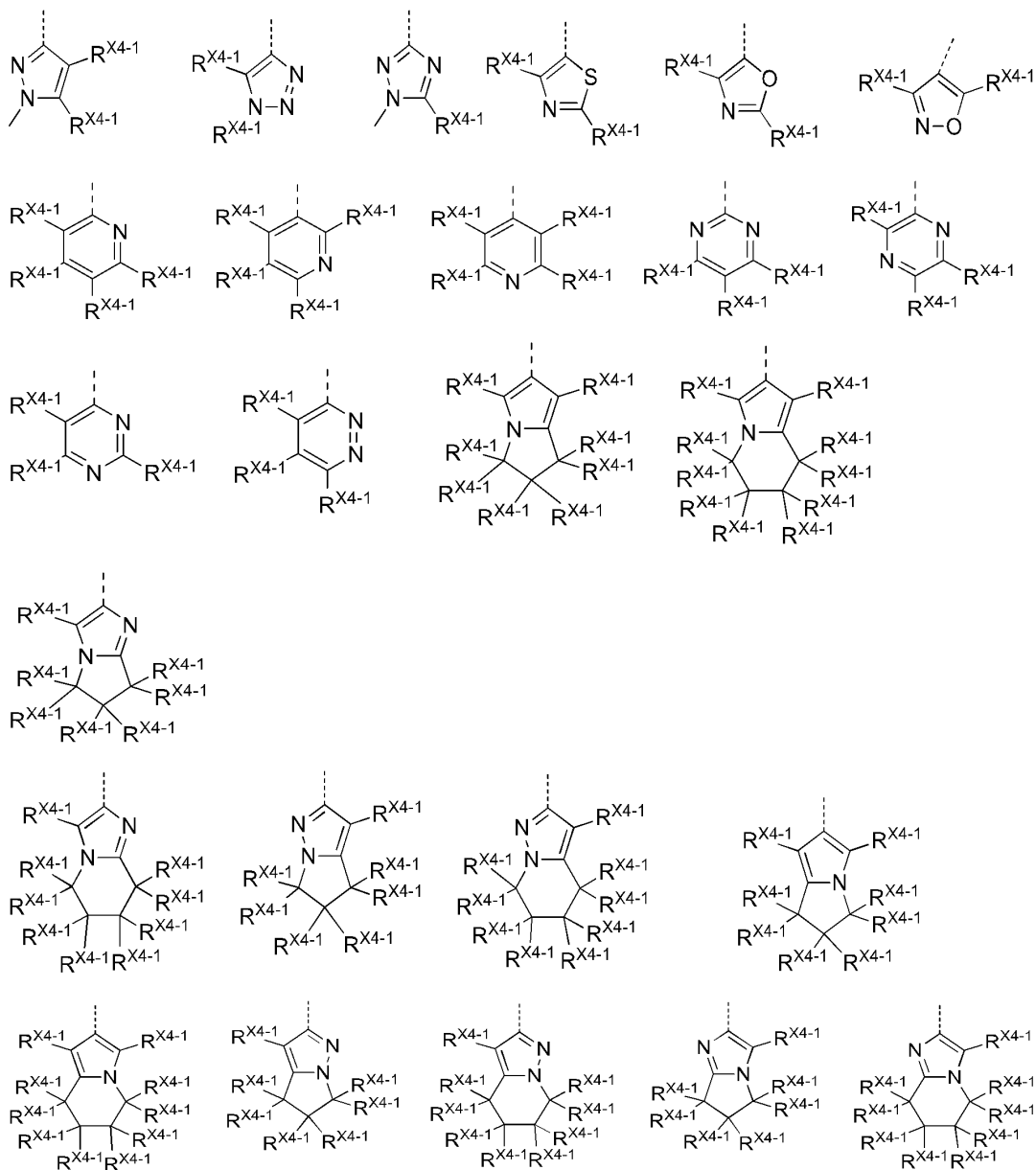
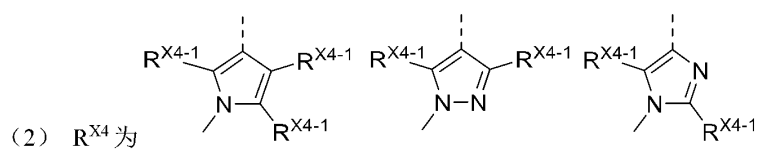


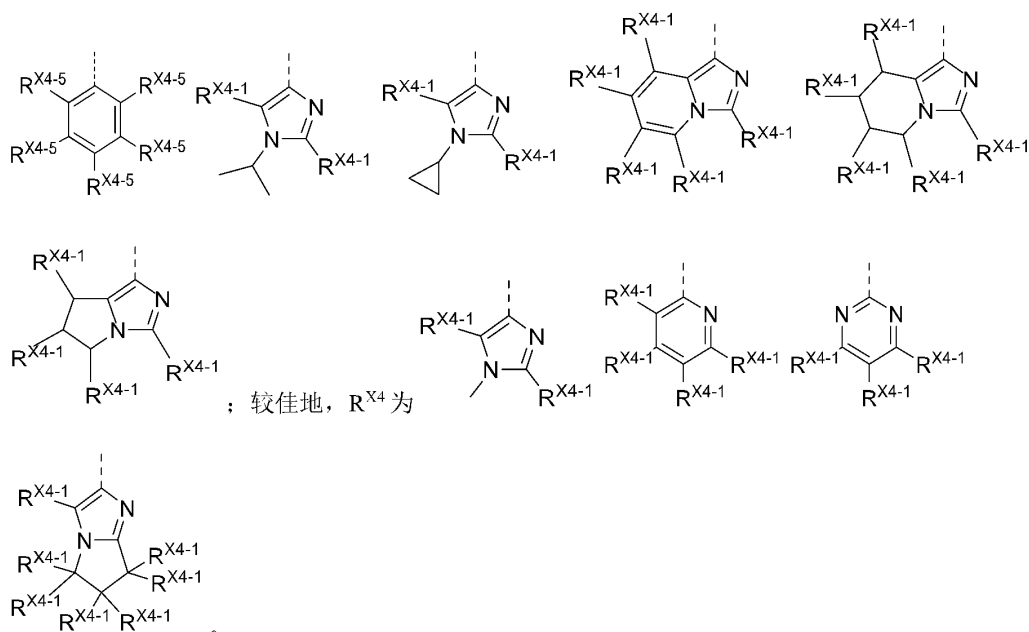




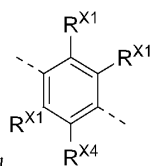
11. 如权利要求 9 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯、其立体异构体、其互变异构体、其多晶型物、其溶剂合物、其代谢物、其同位素衍生物或其前药，其特征在于，其满足以下条件中的一个或两个以上：







12. 如权利要求 9 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯、其立体异构体、其互变异构体、其多晶型物、其溶剂合物、其代谢物、其同位素衍生物或其前药，其特征在于，其满足以下条件中的一个或两个以上：



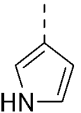
(1) 环 B 为

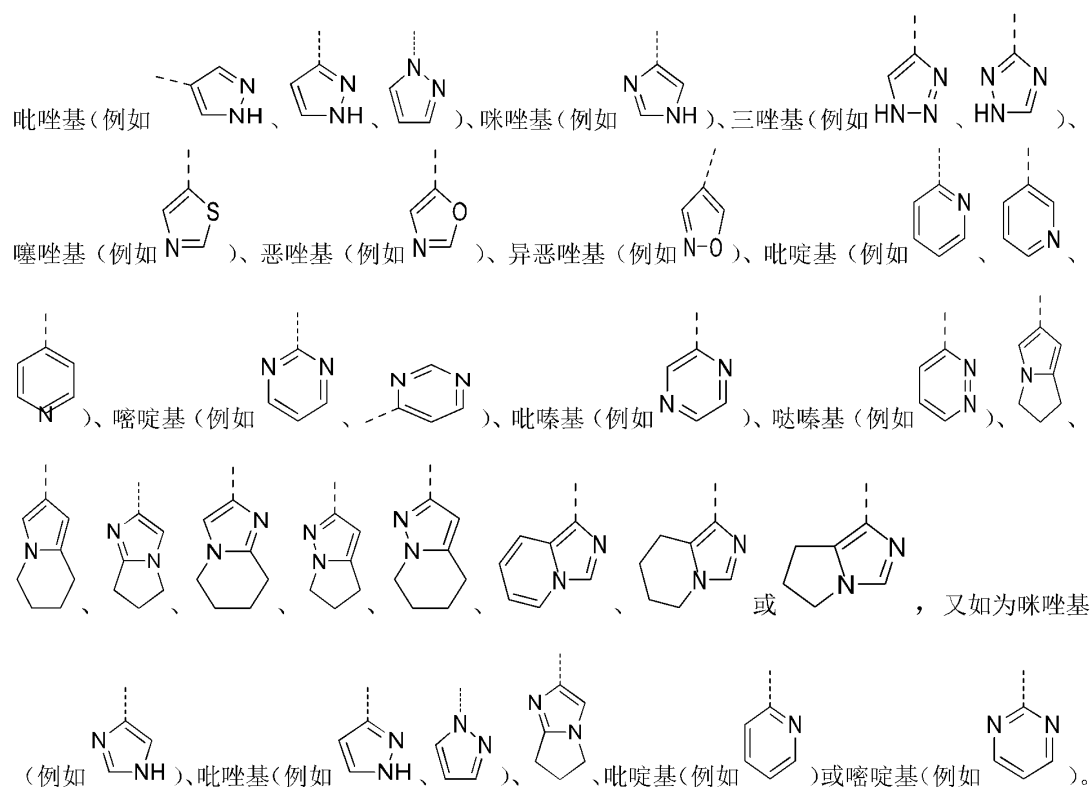
(2) 各 R^{X1} 独立地为 H；

(3) R^{X4} 为“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元饱和或不饱和的杂环基”或被一个或多个 R^{X4-1} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元饱和或不饱和的杂环基”；和

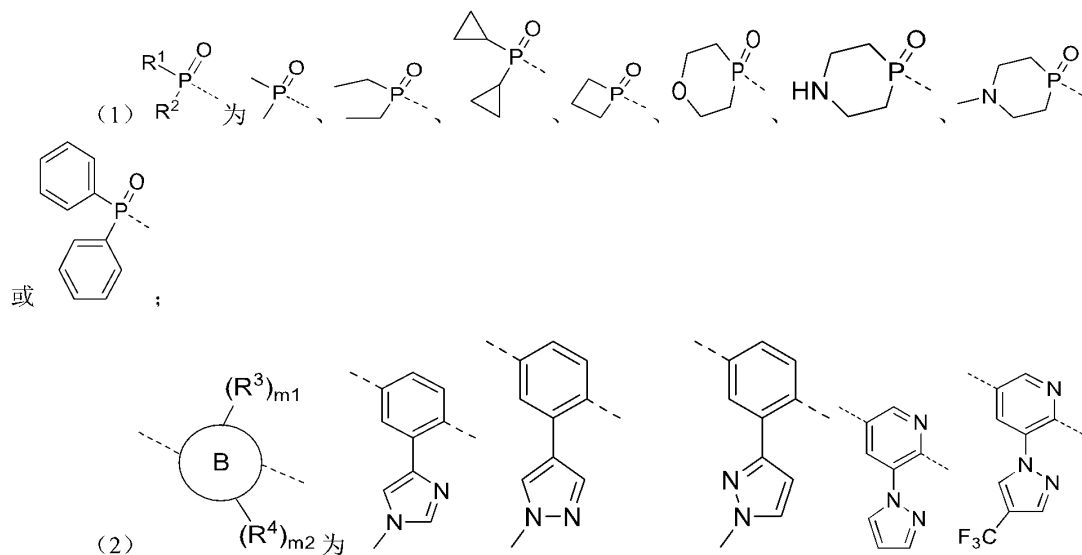
(4) R^{X4-1} 和 R^{X4-5} 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基，例如 C_1-C_6 烷基。

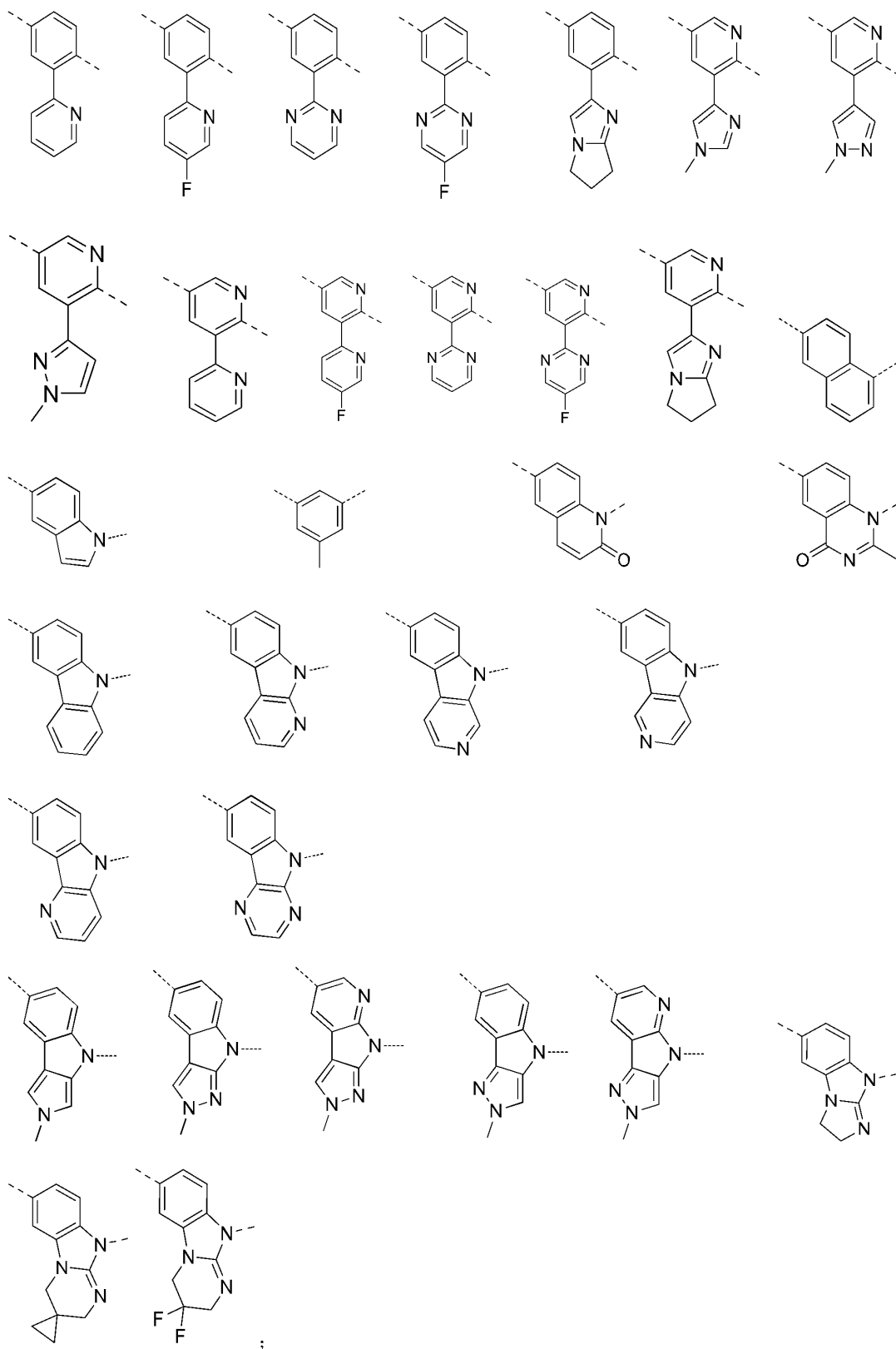
13. 如权利要求 9 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯、其立体异构体、其互变异构体、其多晶型物、其溶剂合物、其代谢物、其同位素衍生物或其前药，其特征在于，其满足以下条件中的一个或两个以上： R^{X4} 中，所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-12 元饱和或不饱和的杂环基”为“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2

种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-10 元不饱和的杂环基”，例如为吡咯基（例如 ）、

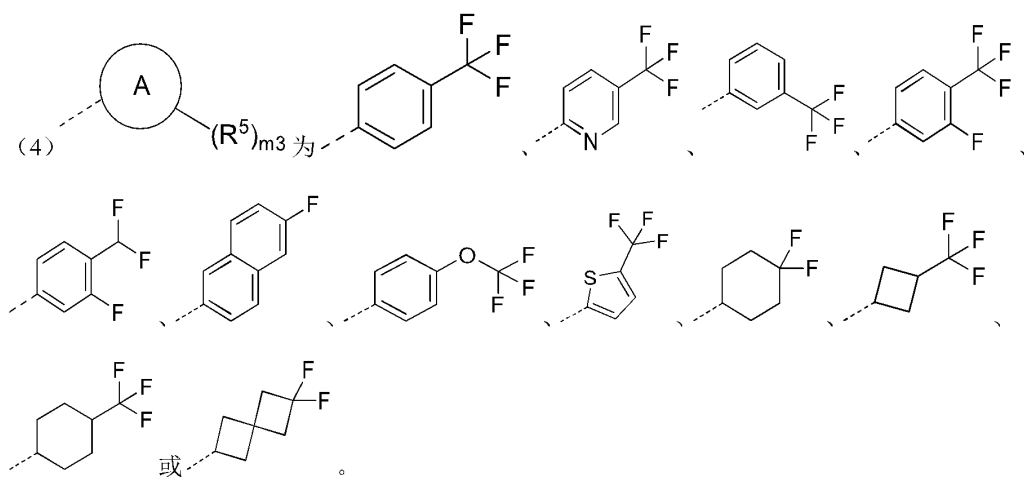


14. 如权利要求 1 或 2 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯、其立体异构体、其互变异构体、其多晶型物、其溶剂合物、其代谢物、其同位素衍生物或其前药,其特征在于,其满足以下条件中的一个或两个以上:

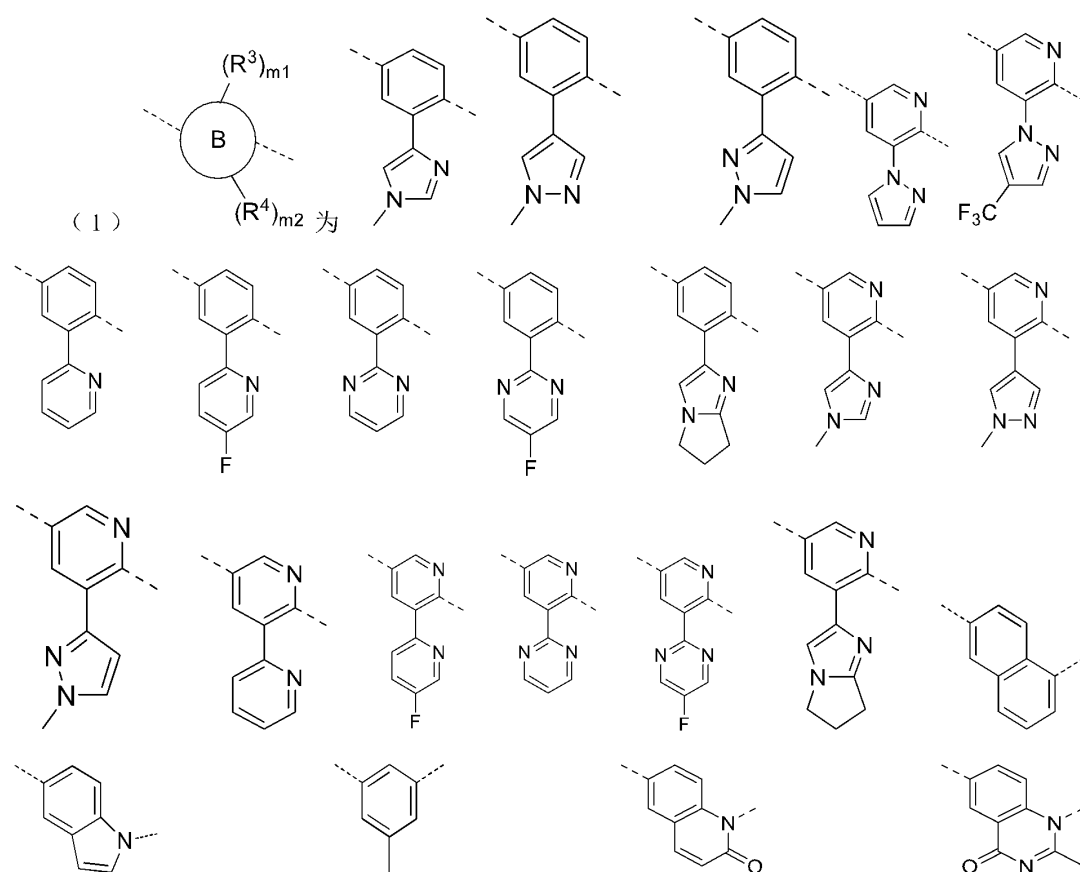


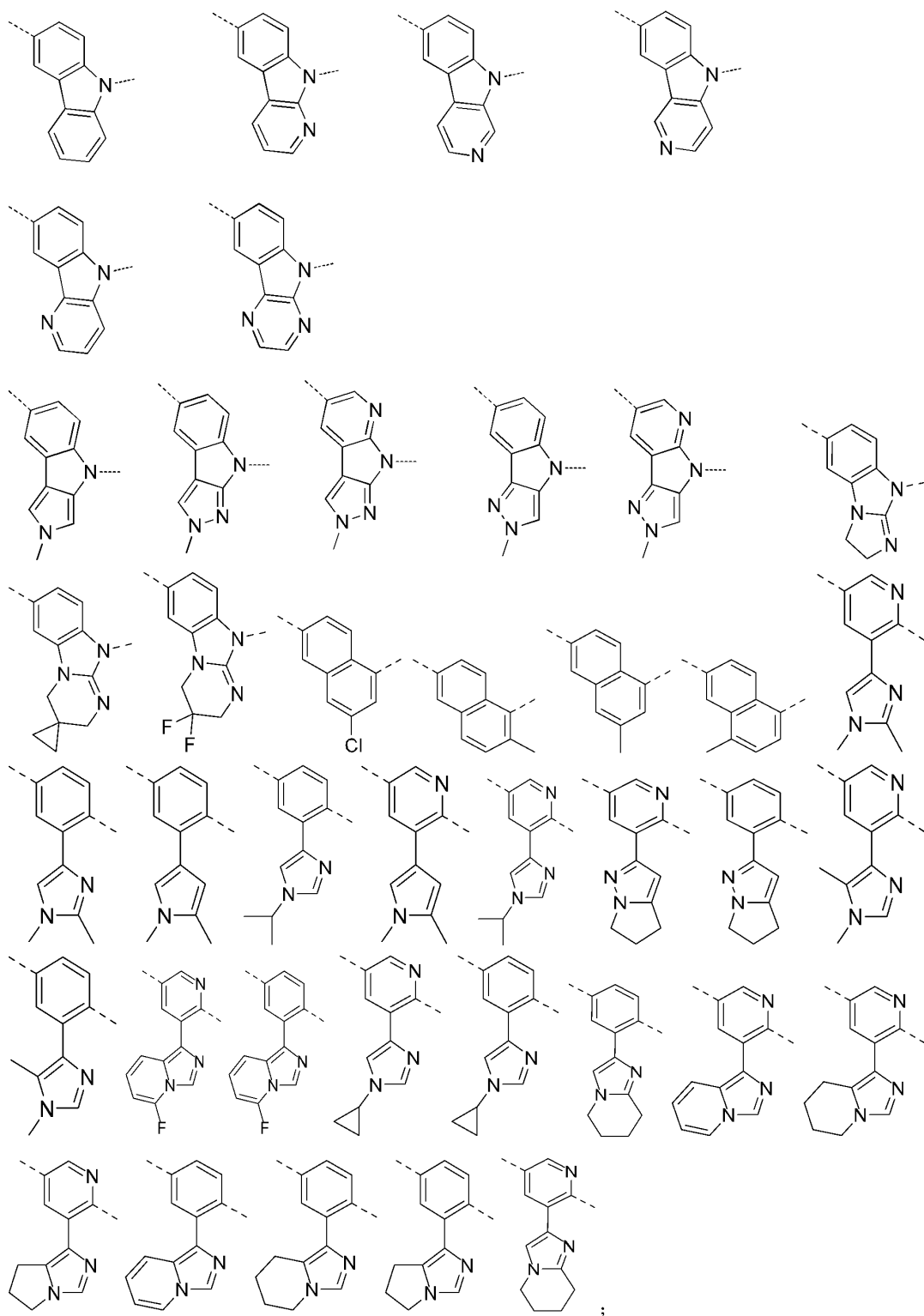


(3) L 为单键、-O-或-NH-; 和

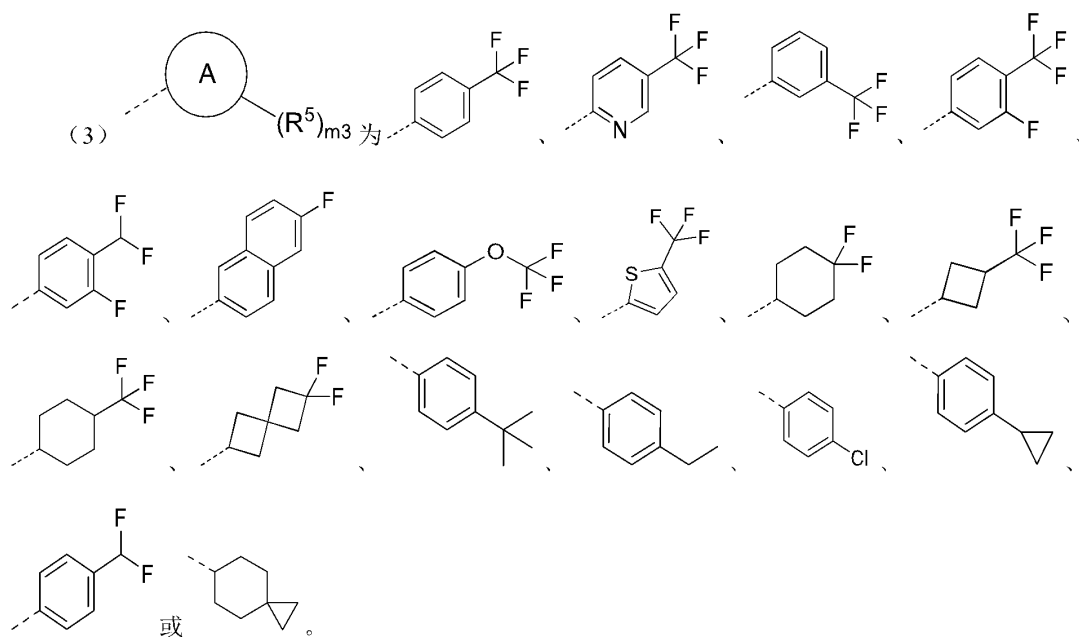


15. 如权利要求 1 或 2 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯、其立体异构体、其互变异构体、其多晶型物、其溶剂合物、其代谢物、其同位素衍生物或其前药, 其特征在于, 其满足以下条件中的一个或两个以上:

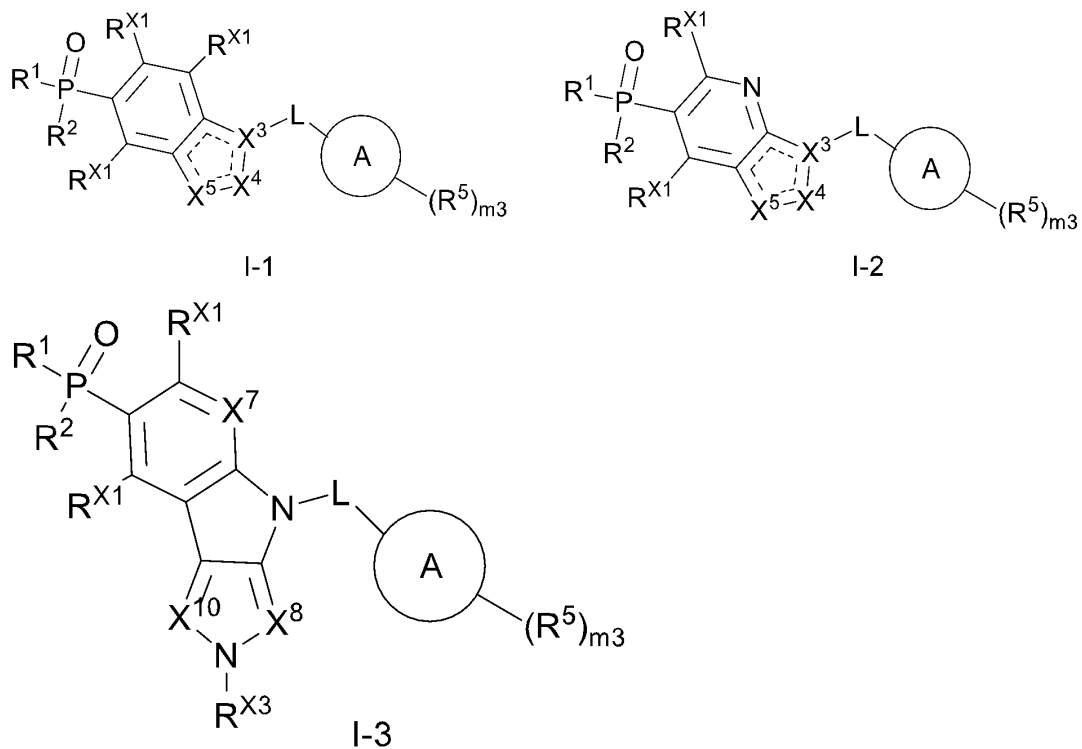


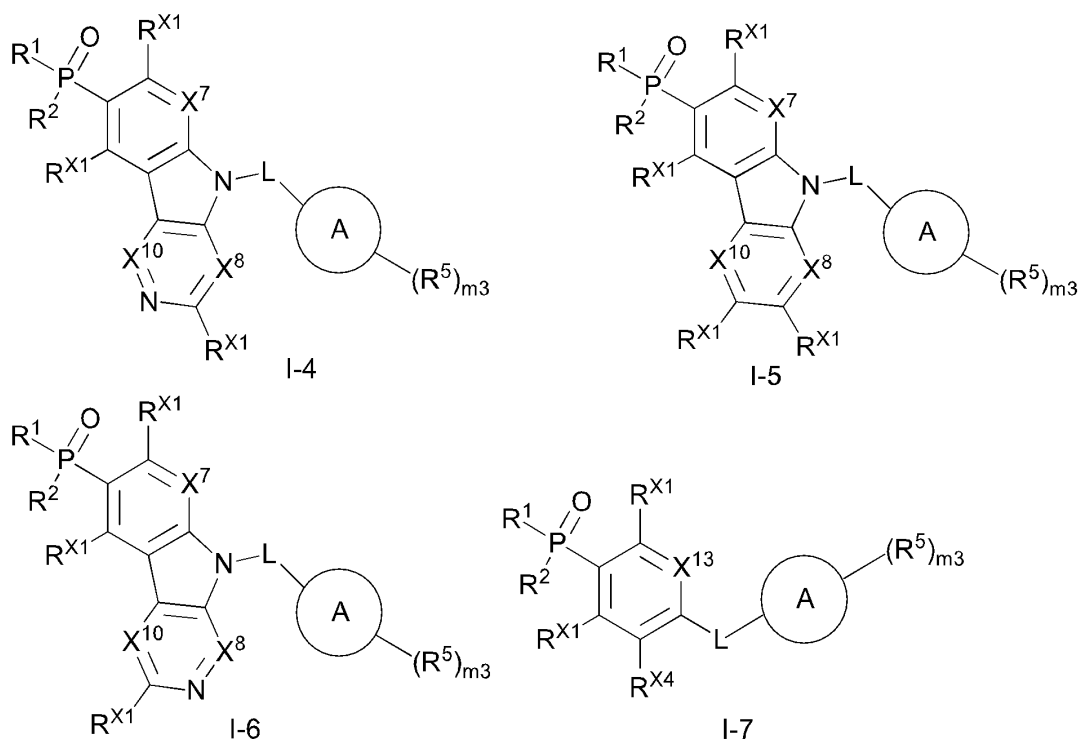


(2) L 为单键、 $-\text{CR}^{\text{L1}}\text{R}^{\text{L2}}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{NH}-$; 和



16. 如权利要求 1-15 任一项所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯、其立体异构体、其互变异构体、其多晶型物、其溶剂合物、其代谢物、其同位素衍生物或其前药, 其特征在于, 所述如式 I 所示的化合物为如下式 I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6 或 I-7 所示的化合物:





其中, X^3 为 C 或 N;

X^4 为 CR^{X1} 、N、 $-C(O)-$ 或 $CR^{X1}R^{X2}$;

X^5 为 $-CR^{X1}=CR^{X1}-$ 、 $-N=CR^{X1}-$ 、 $-CR^{X1}=N-$ 、 $-O-CR^{X1}R^{X2}-$ 或 $-NR^{X3}-CR^{X1}R^{X2}-$;

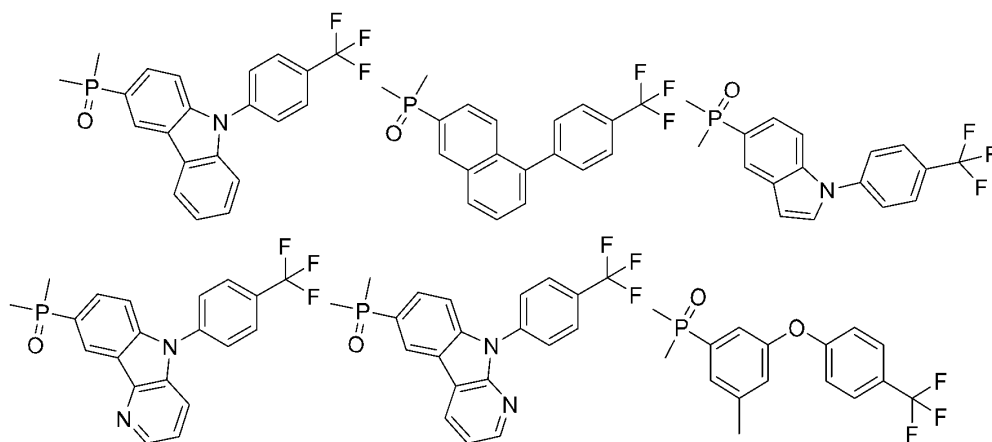
X^8 为 CR^{X1} 或 N;

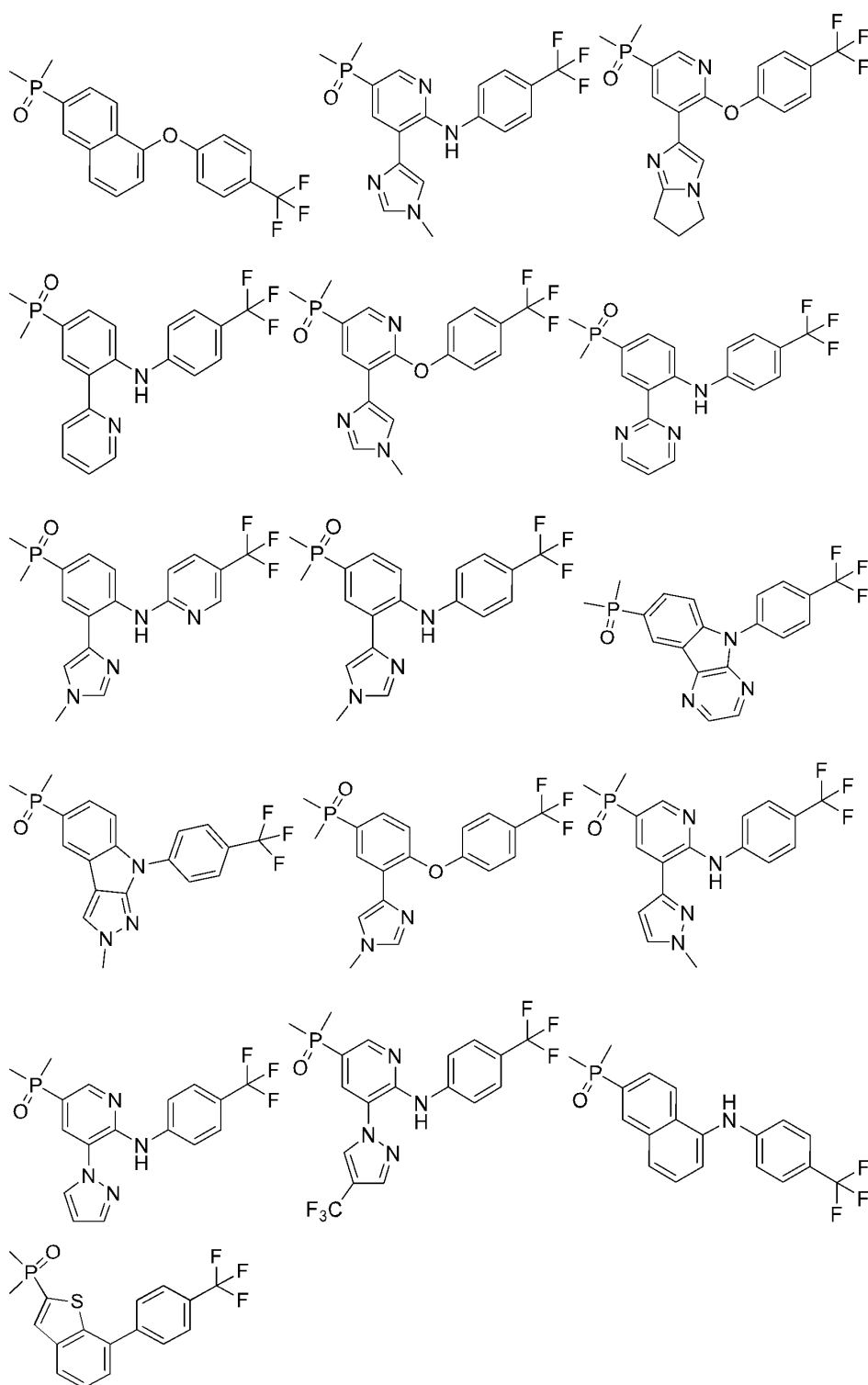
X^{10} 为 CR^{X1} 或 N;

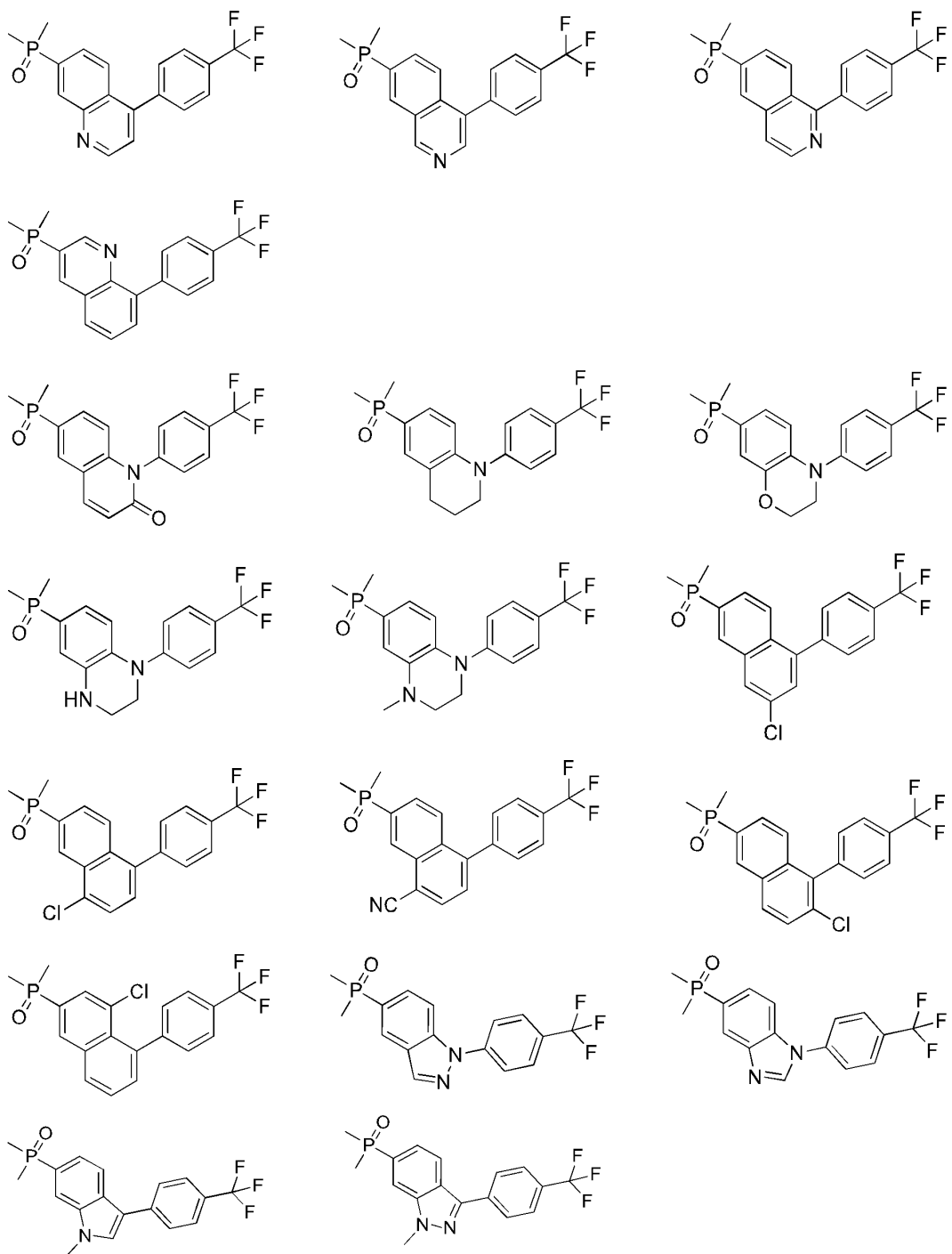
R^1 、 R^2 、L、环 A、 R^5 和 m_3 的定义如权利要求 1-15 任一项所述;

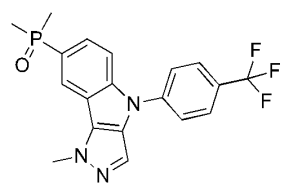
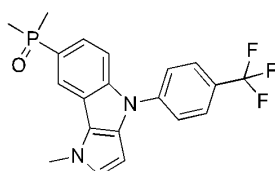
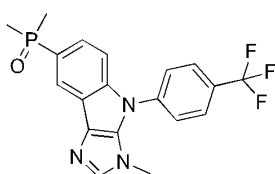
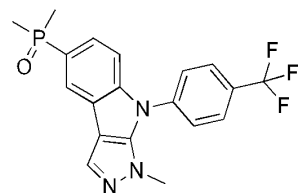
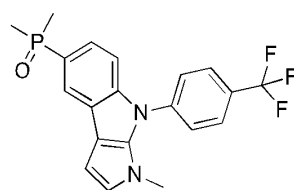
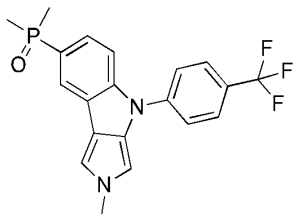
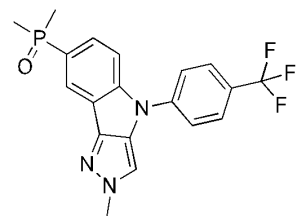
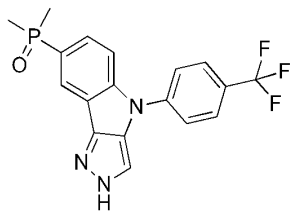
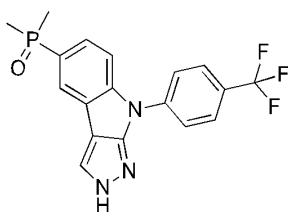
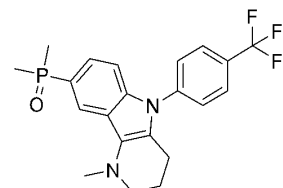
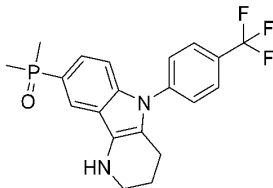
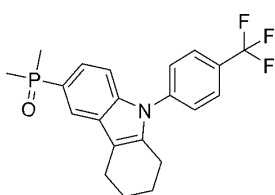
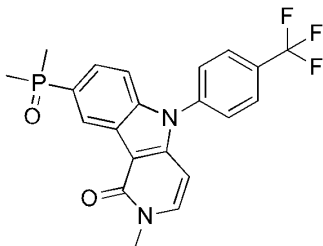
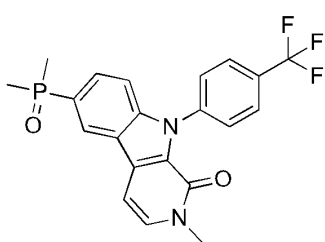
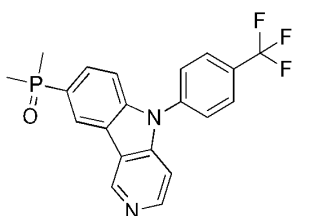
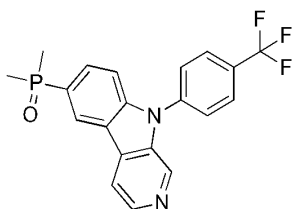
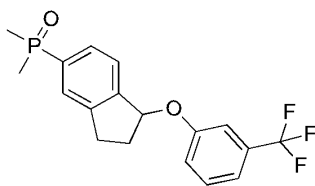
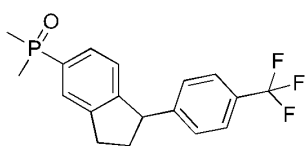
X^7 、 X^{13} 、 R^{X1} 、 R^{X2} 、 R^{X3} 和 R^{X4} 的定义如权利要求 9-15 任一项所述。

17. 如权利要求 1 或 2 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯、其立体异构体、其互变异构体、其多晶型物、其溶剂合物、其代谢物、其同位素衍生物或其前药,其特征在于,所述如式 I 所示的化合物为如下任一化合物:

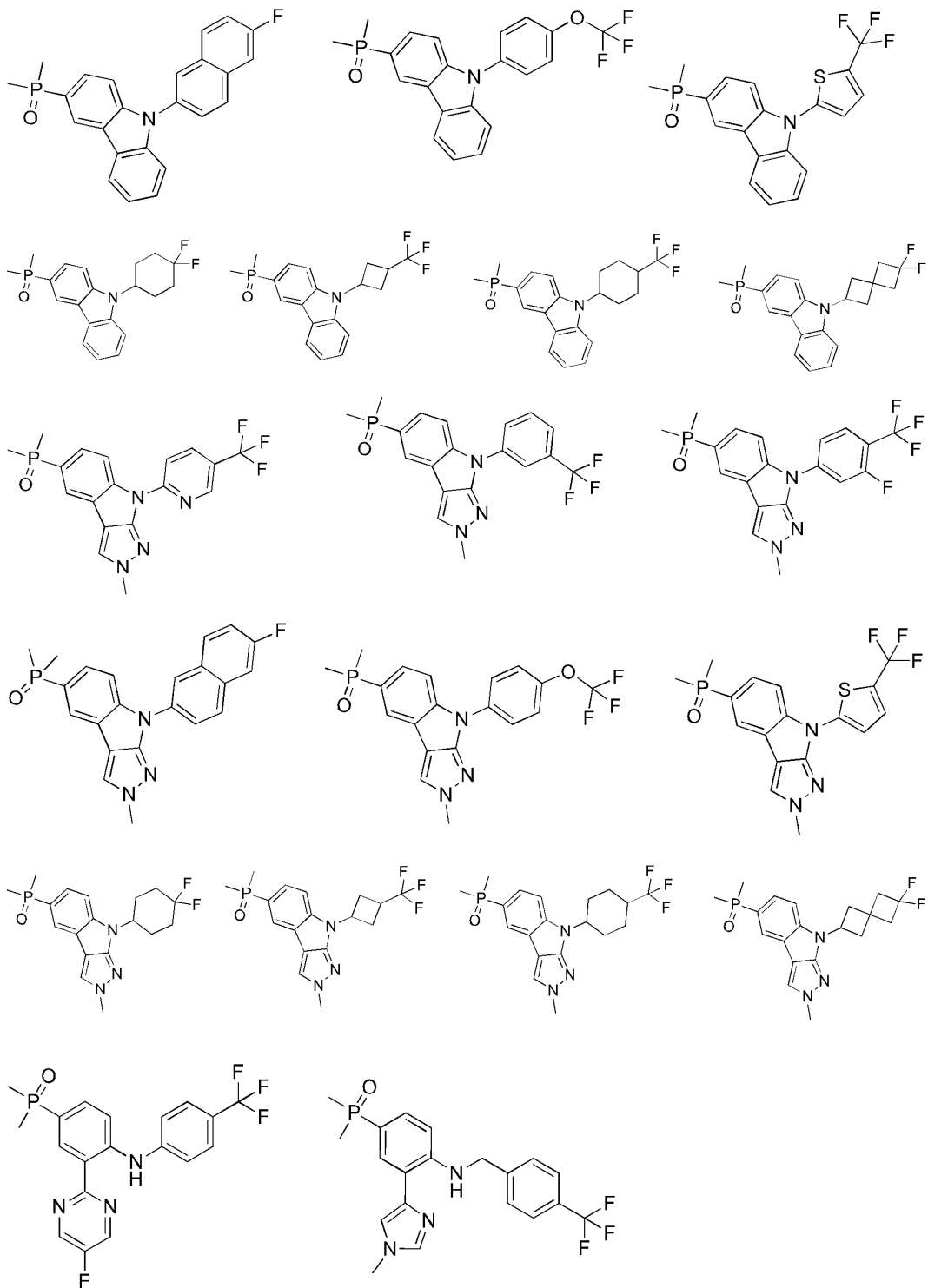


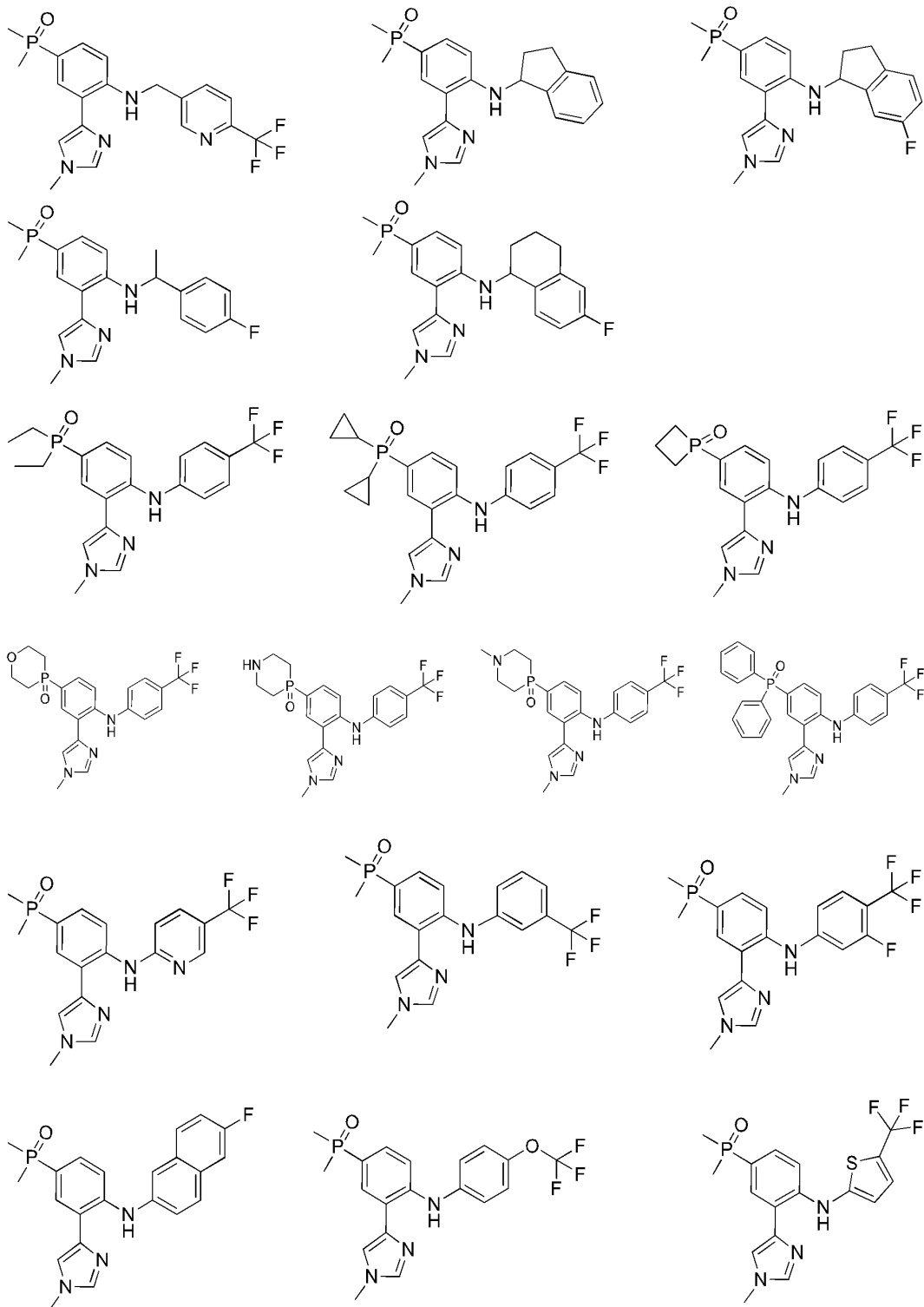


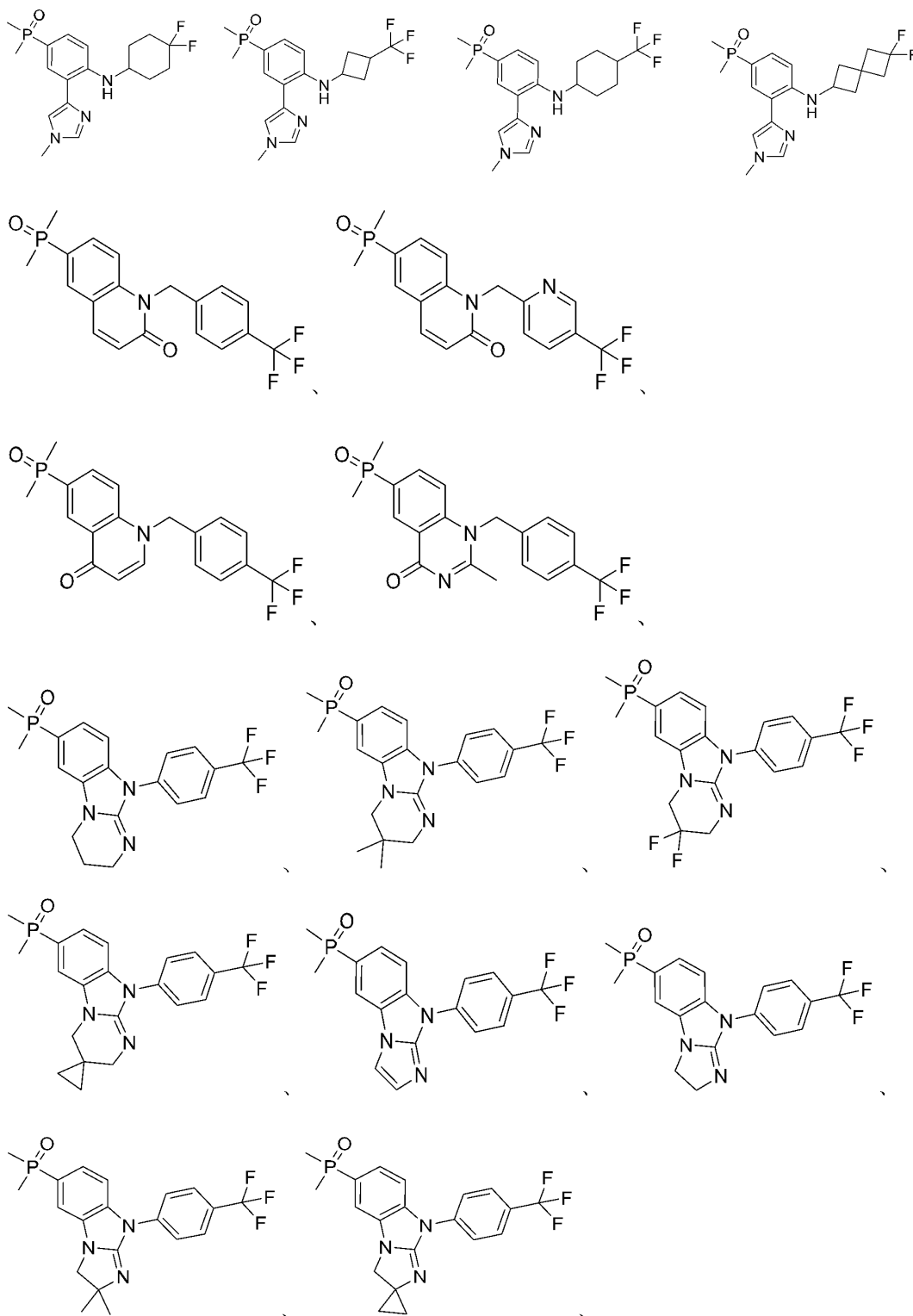


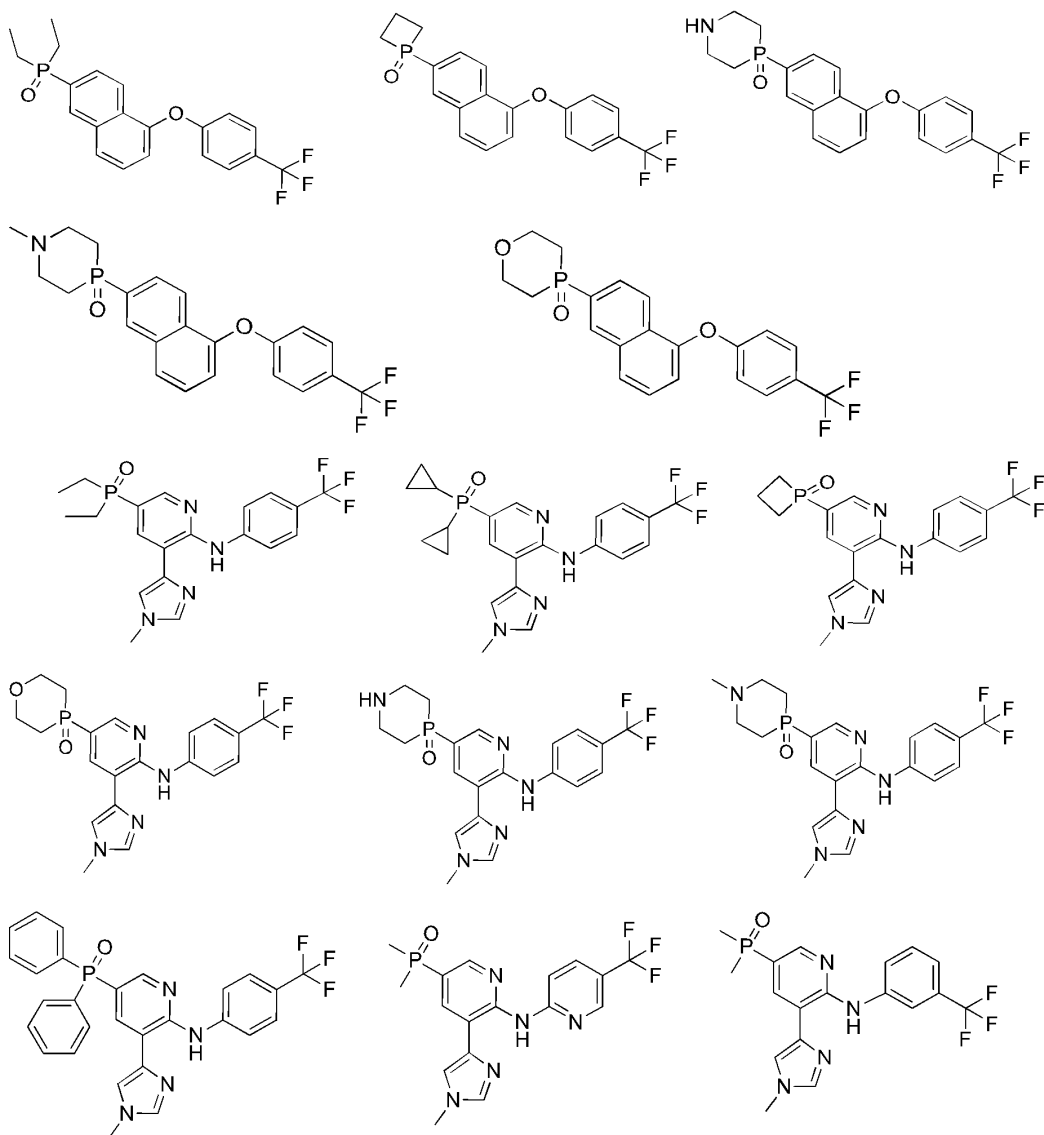


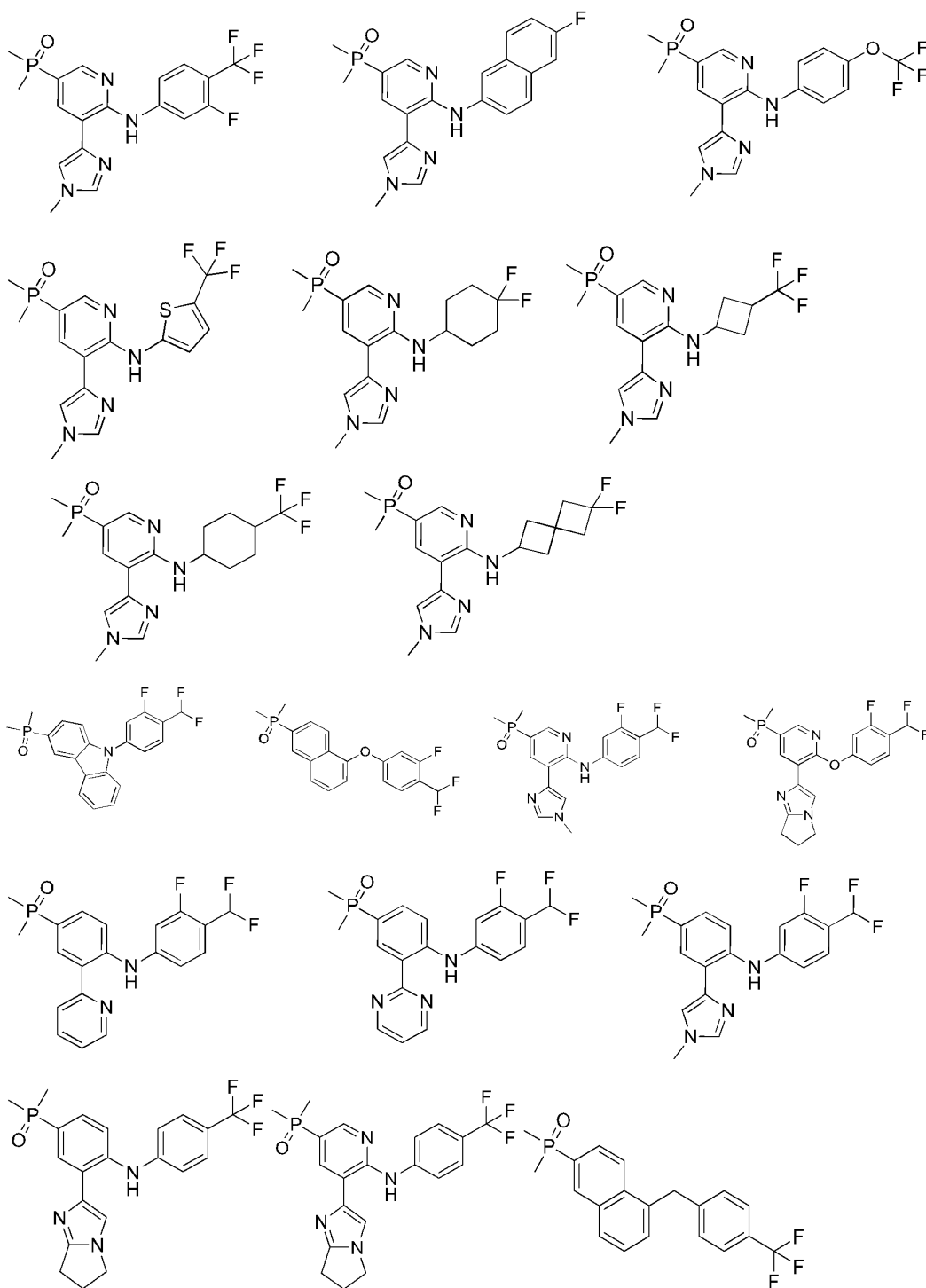


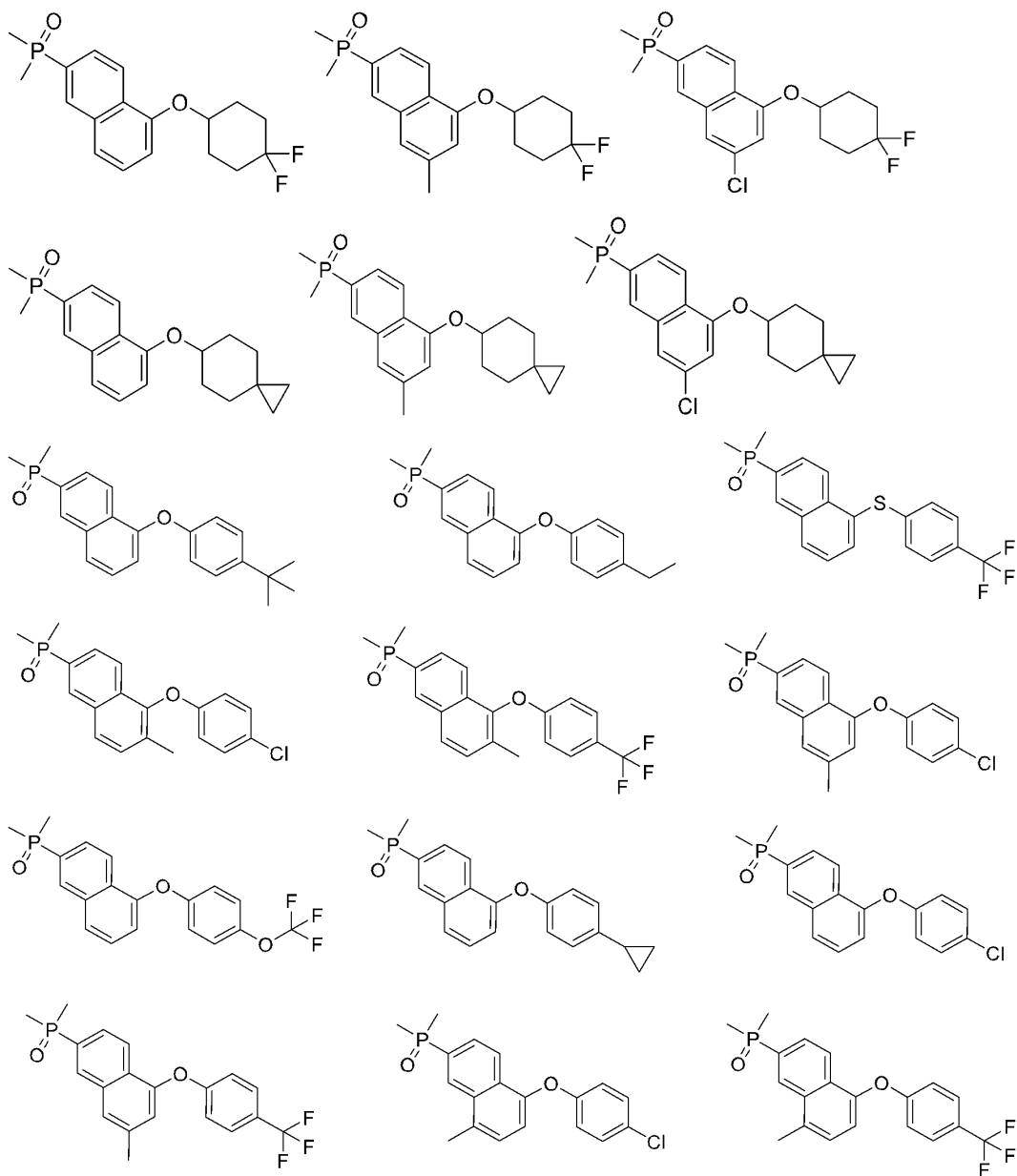


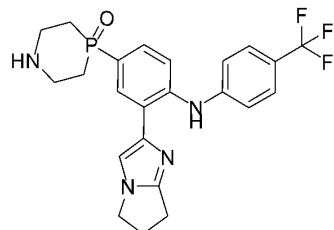
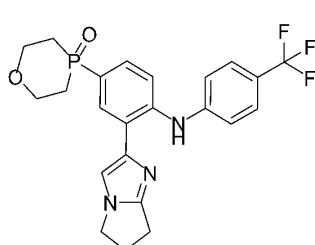
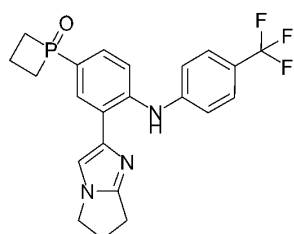
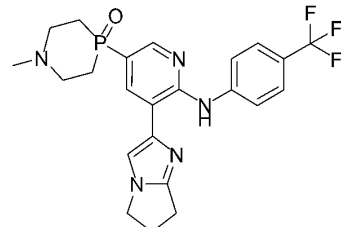
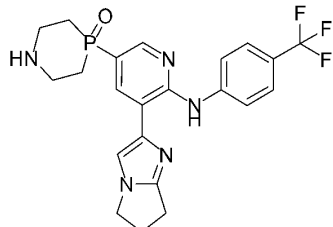
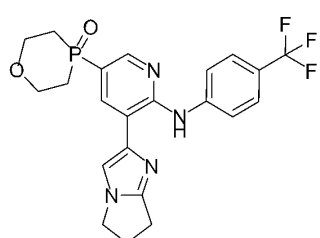
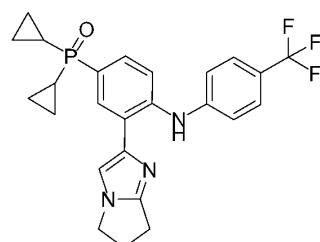
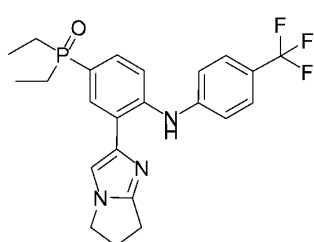
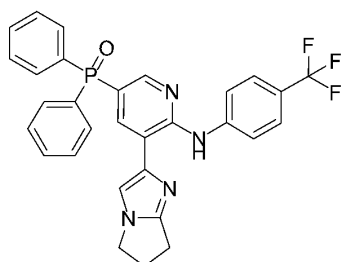
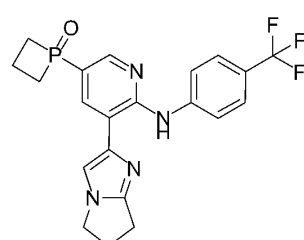
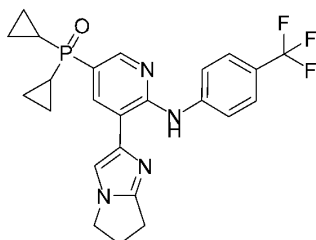
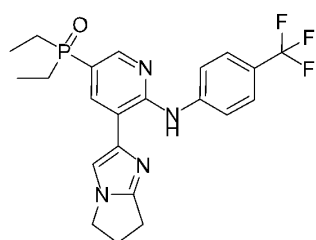


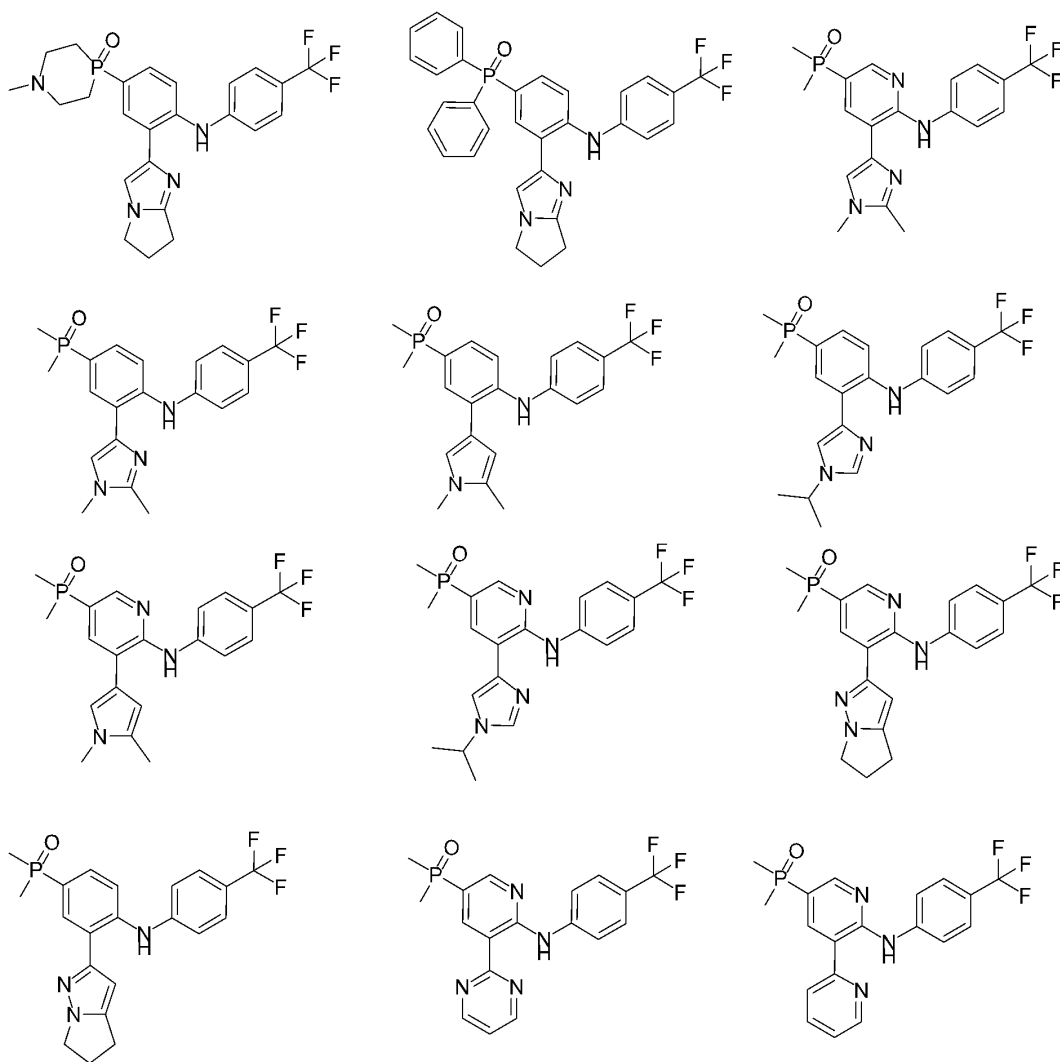


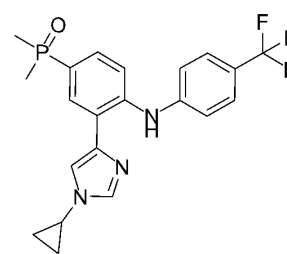
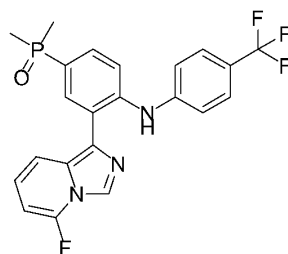
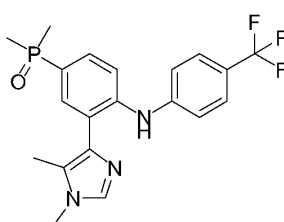
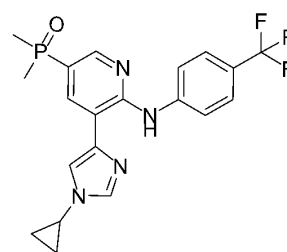
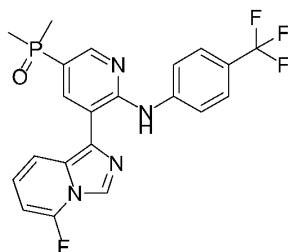
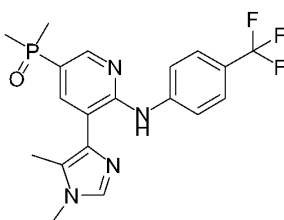
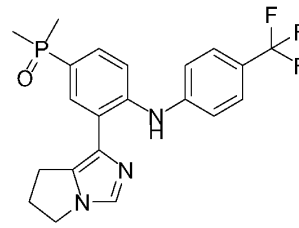
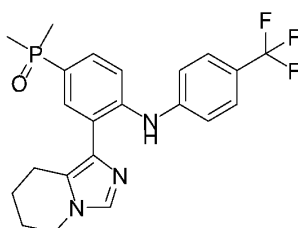
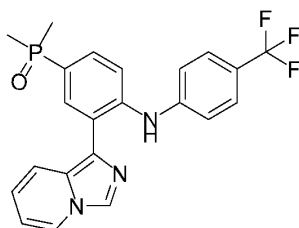
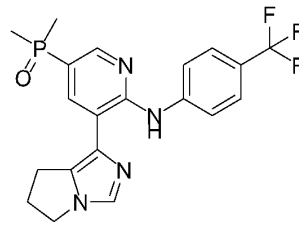
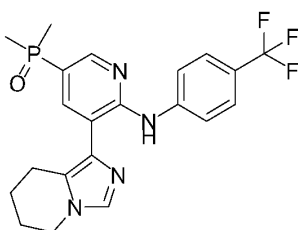
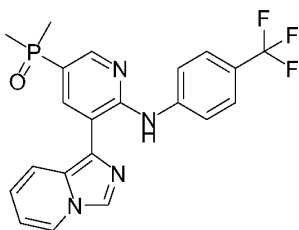


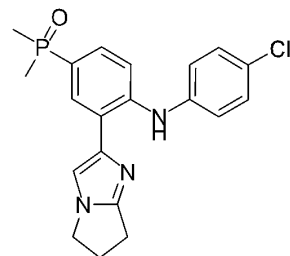
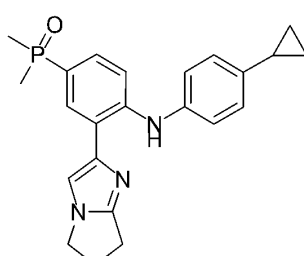
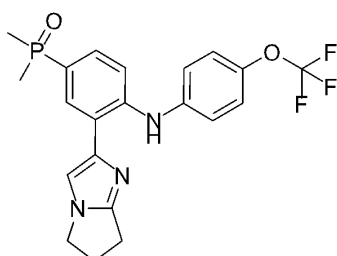
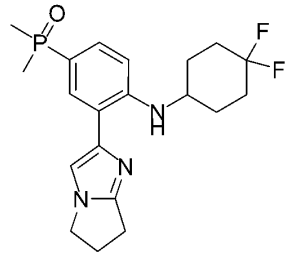
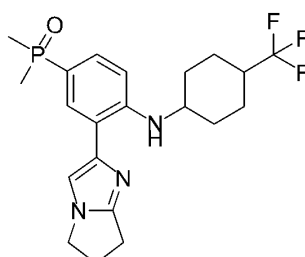
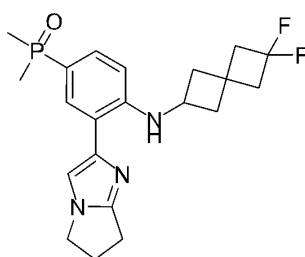
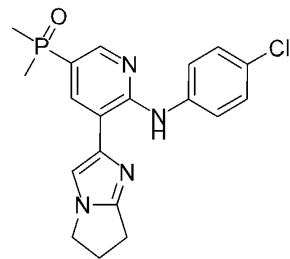
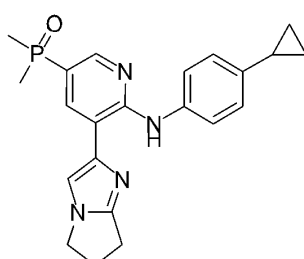
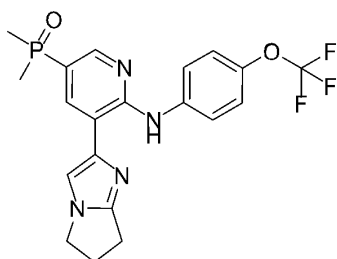
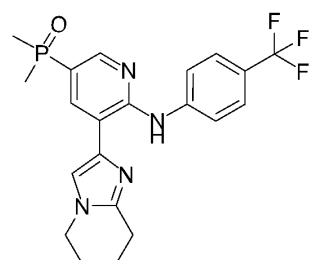
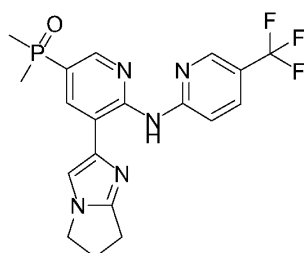
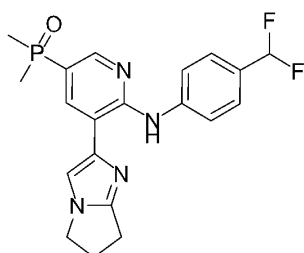
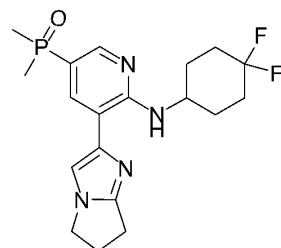
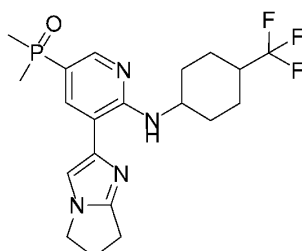
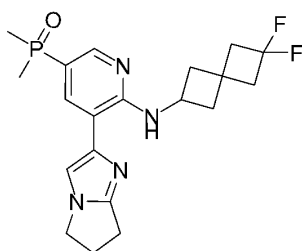


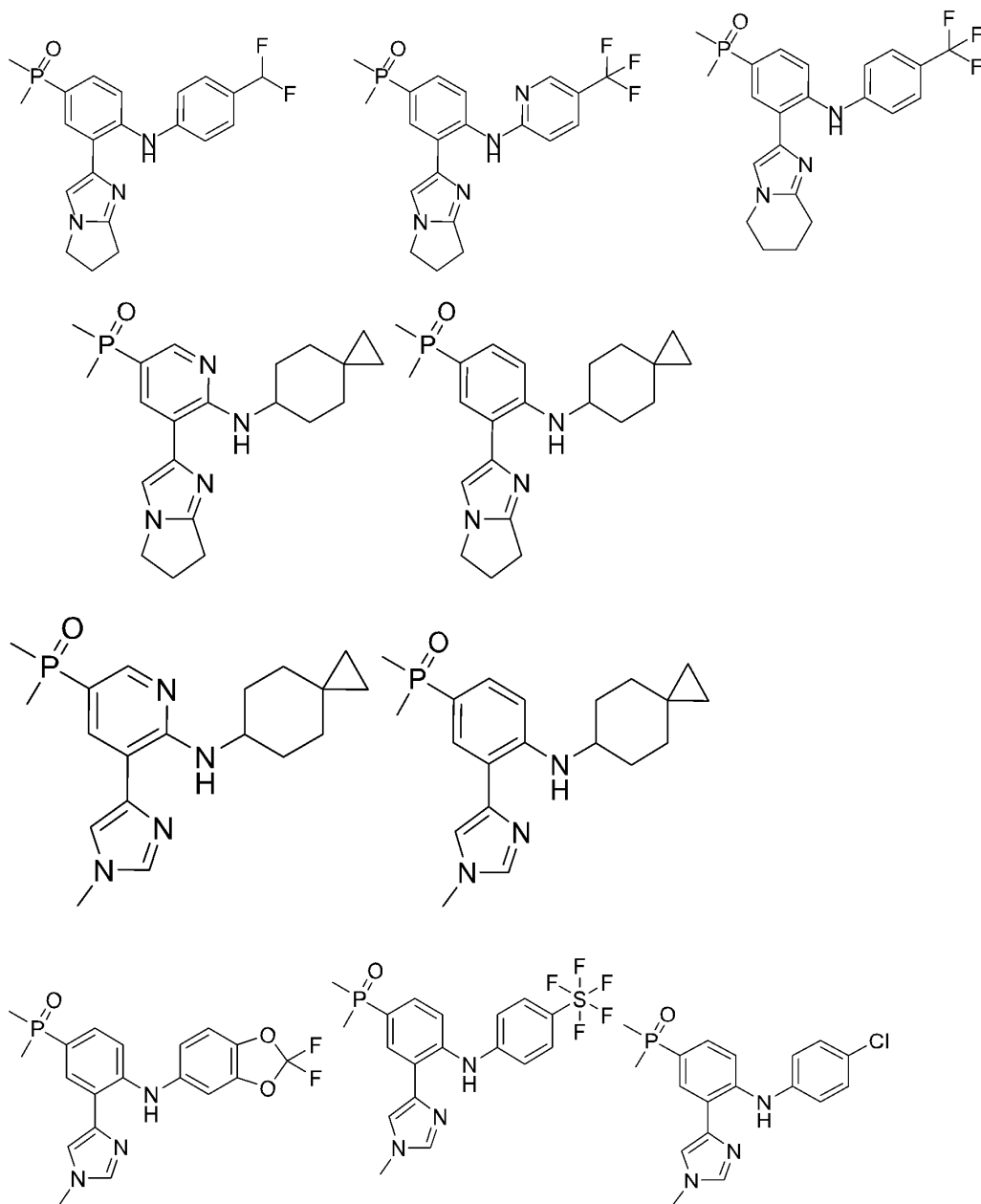


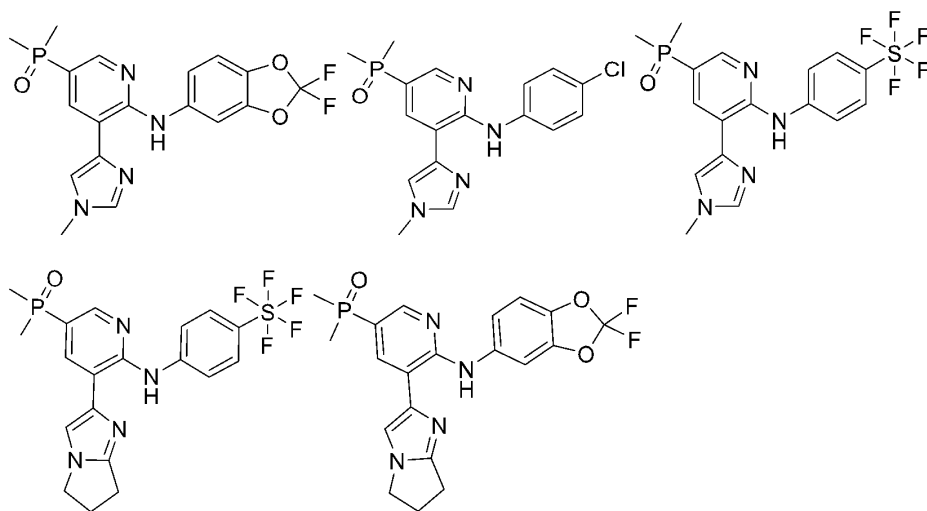












18. 一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包括：

- (1) 如权利要求 1-17 任一项所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯、其立体异构体、其互变异构体、其多晶型物、其溶剂合物、其代谢物、其同位素衍生物或其前药，和
- (2) 药学上可接受的辅料。

19. 如权利要求 1-17 任一项所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯、其立体异构体、其互变异构体、其多晶型物、其溶剂合物、其代谢物、其同位素衍生物或其前药，或如权利要求 18 所述的药物组合物在制备药物中的应用，所述的药物用于治疗由 TEAD 介导的疾病和病症，例如癌症（例如实体瘤、白血病）、器官再生、伤口愈合、纤维化。