

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2019 年 5 月 9 日 (09.05.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/085978 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 513/04 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/113549

(22) 国际申请日: 2018 年 11 月 2 日 (02.11.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201711069948.2 2017 年 11 月 3 日 (03.11.2017) CN

(71) 申请人: 上海交通大学医学院附属瑞金医院(RUI JIN HOSPITAL AFFILIATED TO SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE) [CN/CN]; 中国上海市黄浦区瑞金二路197号, Shanghai 200025 (CN)。 厦门大学(XIAMEN UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国福建省厦门市思明区思明南路422号, Fujian 361005 (CN)。

(72) 发明人: 任瑞宝(REN, Ruibao); 中国上海市黄浦区瑞金二路197号, Shanghai 200025 (CN)。 邓贤明(DENG, Xianming); 中国福建省厦门市思明区思明南路422号, Fujian 361005 (CN)。 吴敏(WU, Min); 中国上海市黄浦区瑞金二路197号, Shanghai 200025 (CN)。 张婷(ZHANG, Ting); 中国福建省厦门市思明区思明南路422号, Fujian 361005 (CN)。 焦波(JIAO, Bo); 中国上海市黄浦区瑞金二路197号, Shanghai 200025 (CN)。 康巧凤(KANG, Qiaofeng); 中国福建省厦门市思明区思明南路422号, Fujian 361005 (CN)。 黄伟(HUANG, Wei); 中国福建省厦门市思明区思明南路422号, Fujian 361005 (CN)。

(74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所(CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市西城区阜成门外大街2号万通新世界广场8层, Beijing 100037 (CN)。

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

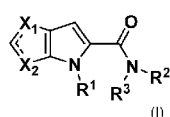
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) **Title:** HETEROARYL AMIDE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF, AND APPLICATIONS THEREOF

(54) 发明名称: 杂芳基酰胺类化合物、其制备方法、药用组合物及其应用



(57) **Abstract:** The present invention relates to heteroaryl amide compounds, a preparation method therefor, pharmaceutical compositions thereof and applications thereof, and specifically, relates to a type of compounds having broad-spectrum tumor resistant activity, a preparation method therefor, pharmaceutical compositions containing the compounds, and uses of the compounds in the preparation of drugs for treating tumors.

(57) **摘要:** 本发明涉及杂芳基酰胺类化合物、其制备方法、药用组合物及其应用; 具体地, 涉及一类具有广谱抗肿瘤活性的化合物, 其制备方法、包含该化合物的药物组合物, 以及这些化合物在制备用于治疗肿瘤的药物中的用途。



WO 2019/085978 A1

杂芳基酰胺类化合物、其制备方法、药用组合物及其应用

技术领域

5 本发明涉及药物化学领域，具体地，涉及一类具有广谱抗肿瘤活性的化合物，其制备方法、包含该化合物的药物组合物，以及这些化合物在制备用于治疗肿瘤的药物中的用途。

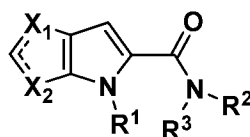
背景技术

10 肿瘤是严重威胁人类生命健康的恶性疾病，其总体发病在世界仍呈上升趋势。近年来的肿瘤基因组大规模测序结果揭示了肿瘤遗传变异的高度复杂性，肿瘤治疗研发面临多数肿瘤细胞有多个肿瘤驱动突变基因、肿瘤异质性及肿瘤进化、多数肿瘤驱动突变基因难以成为治疗靶点等挑战。本发明旨在获得具有广谱抗肿瘤活性的化合物。

发明内容

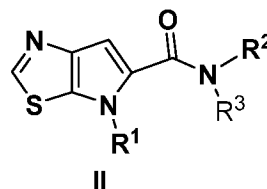
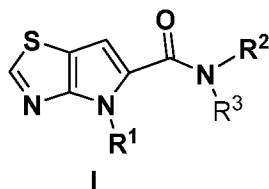
15 本发明发明人为了寻找肿瘤抑制剂，经过广泛深入的研究，设计、合成了一系列结构新颖、安全性高、具有较高的活性的杂芳基酰胺类类衍生物，并且研究了这一类新型衍生物对肿瘤的抑制活性。

本发明提供了以下通式的化合物：



或上述化合物的立体异构体、其前药、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂合物。

更具体地说，本发明提供了以下通式（I、II）的化合物：



20 其中取代基和符号的定义下面详细说明。

本发明的一个目的是提供一类具有广泛抗肿瘤活性的化合物及其立体异构体、其前药、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂合物。

本发明的另一个目的是提供上述化合物的制备方法。

25 本发明的另一个目的是提供包含上述化合物的药物组合物。

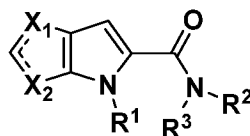
本发明的另一个目的是提供上述化合物及包含所述化合物的药物组合物在制备抗肿瘤药物中的用途。

发明详述

30 本文描述了各种具体实施方案、方式和实施例，包括为了理解所要求保护的本发明而采用的示例性实施方式和定义。尽管以下详细描述给出了具体的优选实施方案，但是本领域技术人员将理解，这些实施方式仅是示例性的，并且本发明可以以其他方式实践。为了确定侵权的目的，本发明的范围将涉及所附权利要求中的任何一个或多个，包括其等同物，以及等同于所述的那些的要素或限制。

本发明是通过下面技术方案实现的。

35 第一方面，本发明提供了以下通式的化合物：

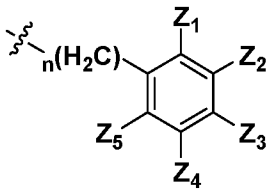


其中，X₁选自N，S；X₂选自N，S；且X₁与X₂不相同；

R¹选自H，C1-C6烷基，C3-C6环烷基；

R²选自H，C1-C6烷基，C3-C6环烷基；

40 R³选自；



1) 其中 $n=0, 1$ 或 2 , Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 各自独立地选自:

(1) 氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 硝基, 氰基, 氨基, 任选被-C1-C6 烷基、C1-C3 烷基、-C1-C6 烷基磺酰基或-C1-C6 烷基羰基取代的氨基, 羟基, 羟基甲酰基, 甲氧基甲酰基, 乙氧基甲酰基, 正丙氧基甲酰基, 异丙氧基甲酰基, 氨基甲酰基, *N*-甲基氨基甲酰基, *N*-乙基氨基甲酰基, *N*-正丙基氨基甲酰基, *N*-异丙基氨基甲酰基, *N*-环丙基氨基甲酰基, *N*-正丁基氨基甲酰基, *N*-异丁基氨基甲酰基, *N*-叔丁基氨基甲酰基, *N*-环丁基氨基甲酰基, *N*-正戊基氨基甲酰基, *N*-异戊基氨基甲酰基, *N*-环戊基氨基甲酰基, *N*-正己基氨基甲酰基, *N*-异己基氨基甲酰基, *N*-环己基氨基甲酰基, *N*, *N*-二甲基氨基甲酰基, *N*, *N*-二乙基氨基甲酰基, *N*, *N*-二正丙基氨基甲酰基, *N*, *N*-二异丙基氨基甲酰基, 环丙胺基甲酰基, 环丁胺基甲酰基, 环戊胺基甲酰基, 环己胺基甲酰基, 4-羟基哌啶基甲酰基, 哌嗪基甲酰基, 4-甲基哌嗪基甲酰基, 4-乙基哌嗪基甲酰基, 4-正丙基哌嗪基甲酰基, 4-异丙基哌嗪基甲酰基, 甲磺酰基, 乙磺酰基, 正丙基磺酰基, 异丙基磺酰基, 正丁基磺酰基, 异丁基磺酰基, 羧基磺酰基, 氨基磺酰基, *N*-甲基氨基磺酰基, *N*-乙基氨基磺酰基, *N*-正丙基氨基磺酰基, *N*-异丙基氨基磺酰基, *N*-环丙基氨基磺酰基, *N*-正丁基氨基磺酰基, *N*-异丁基氨基磺酰基, *N*-叔丁基氨基磺酰基, *N*-环丁基氨基磺酰基, *N*-正戊基氨基磺酰基, *N*-异戊基氨基磺酰基, *N*-环戊基氨基磺酰基, *N*-正己基氨基磺酰基, *N*-异己基氨基磺酰基, *N*-环己基氨基磺酰基, *N*, *N*-二甲基氨基磺酰基, *N*, *N*-二乙基氨基磺酰基, *N*, *N*-二正丙基氨基磺酰基, *N*, *N*-二异丙基氨基磺酰基, 环丙胺基磺酰基, 环丁胺基磺酰基, 环戊胺基磺酰基, 环己胺基磺酰基, 4-羟基哌啶基磺酰基, 哌嗪基磺酰基, 4-甲基哌嗪基磺酰基, 4-乙基哌嗪基磺酰基, 4-正丙基哌嗪基磺酰基, 4-异丙基哌嗪基磺酰基, 甲酰胺基, 乙酰胺基, 丙酰胺基, 正丁酰胺基, 异丁酰胺基, 环丙基甲酰胺基, 环丁基甲酰胺基, 环戊基甲酰胺基, 环己基甲酰胺基, 甲磺酰胺基, 乙磺酰胺基, 正丙磺酰胺基, 异丙磺酰胺基, 正丁磺酰胺基, 异丁磺酰胺基, 取代的苯基-C1-C6 烷基-氨基羰基-C1-C6 烷基, 经 C1-C6 烷基-O-、卤素、C1-C6 烷基-S-或 C1-C6 烷基磺酰基取代的苯基-O-C1-C6 烷基, 被-C1-C6 烷基取代的 6 元杂环基-C1-C6 烷基;

(2) -O-C1-C6 烷基, -O-C1-C6 含氟烷基, -C1-C6 含氟烷基, -C1-C6 烷氧基羰基, C1-C3 烷基, C1-C3 烷氧基, C1-C3 含氧烷基, C1-C3 含氟烷基, C1-C3 含氟烷氧基;

(3) 包含选自 N、O 和 S 的一个或多个杂原子的五元或六元杂环, 所述五元或六元杂环任选地被 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、羟基、氨基、C1-C6 烷氧羰基、C1-C6 酰基、氰基、任选被取代的杂环基取代,

包括但不限于: 哌啶基, 4-*N*, *N*-二甲基氨基哌啶基, 4-*N*, *N*-二乙基氨基哌啶基, 4-*N*, *N*-二异丙基氨基哌啶基, 4-羟基哌啶基, 4-(4-甲基哌嗪基)哌啶基, 4-(4-乙基哌嗪基)哌啶基, 4-(4-异丙基哌嗪基)哌啶基, 4-(4-乙基哌嗪基)哌啶基, 4-(4-叔丁氧基甲酰基哌嗪基)哌啶基, 4-(4-甲磺酰基哌嗪基)哌啶基, 4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(4-(2-氟基乙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(4-(3-羟基丙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(4-(2-*N*, *N*-二甲基氨基乙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(4-(2-*N*, *N*-二乙基氨基乙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(4-(3-*N*, *N*-二甲基氨基丙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(4-(3-*N*, *N*-二乙基氨基丙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(四氢吡咯基)哌啶基, 4-(3-*N*, *N*-二甲基氨基四氢吡咯基)哌啶基;

4-甲基哌嗪基, 4-乙基哌嗪基, 4-异丙基哌嗪基, 4-乙酰基哌嗪基, 4-叔丁氧基甲酰基哌嗪基, 4-甲磺酰基哌嗪基, 4-(2-羟基乙基)哌嗪基, 4-(2-氟基乙基)哌嗪基, 4-(3-羟基丙基)哌嗪基, 4-(2-*N*, *N*-二甲基氨基乙基)哌嗪基, 4-(2-*N*, *N*-二乙基氨基乙基)哌嗪基, 4-(3-*N*, *N*-二甲基氨基丙基)哌嗪基, 4-(3-*N*, *N*-二乙基氨基丙基)哌嗪基, 2-氧代-哌嗪-4-基, 4-(*N*-甲基-4-哌啶基)哌嗪基, 4-(*N*-乙基-4-哌啶基)哌嗪基, 4-(*N*-乙酰基-4-哌啶基)哌嗪基;

吗啡啶基, 3,5-二甲基吗啡啶基, 硫代吗啡啶基, 四氢吡咯基, 3-*N*, *N*-二甲基四氢吡咯基, 3-*N*, *N*-二乙基四氢吡咯基;

(4) 杂芳基, 例如但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、苯并呋喃基;

(5) Z_2 与 Z_3 可以形成含氧的取代或未取代的五元环或六元环; 取代基可以选自与 Z_1 相同的取代基;

(6) Z_4 与 Z_5 可以形成含氮的取代或未取代的五元环或六元环; 取代基可以选自与 Z_1 相同的取代基;

2) 氢, C1-C6 烷基, 环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, *N*, *N*-二甲基氨基, *N*, *N*-二乙基氨基, *N*, *N*-二异丙基氨基, 2-*N*, *N*-二甲基氨基乙基, 2-羟基乙基, 2-吗啡啶基乙基, 2-硫代吗啡啶基乙基, 2-(4-

甲基哌嗪基)乙基, 3-N,N-二甲基氨基丙基, 3-N,N-二乙基氨基丙基, 3-N,N-二异丙基氨基丙基, 3-羟基丙基, 3-吗啡啉基丙基, 3-硫代吗啡啉基丙基, 3-(4-甲基哌嗪基)丙基, N-甲基-4-哌啶基, N-乙基-4-哌啶基, N-异丙基-4-哌啶基, N-乙酰基-4-哌啶基;

或上述化合物的立体异构体、其前药、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂合物。

5 在一些实施方案中, R^1 选自 H, C1-C3 烷基。

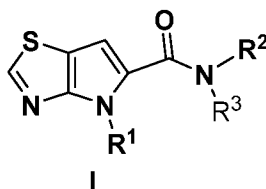
在一些实施方案中, R^1 选自 H, 甲基、乙基。

在一些实施方案中, R^2 选自 H, C1-C3 烷基。

在一些实施方案中, R^2 选自 H, 甲基、乙基。

10 在一些实施方案中, 所述药学上可接受的盐为无机酸盐或有机酸盐, 其中, 所述无机酸盐为盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐、硫酸盐或磷酸盐, 所述有机酸盐为甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸盐、 α -甘油磷酸盐、烷基磺酸盐或芳基磺酸盐; 优选地, 所述烷基磺酸盐为甲基磺酸盐或乙基磺酸盐; 所述芳基磺酸盐为苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

15 第二方面, 本发明提供了一种下面通式 I 表示的化合物、其立体异构体、其前药、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂合物,

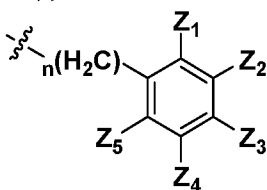


其中:

R^1 选自 H, C1-C6 烷基, C3-C6 环烷基;

R^2 选自 H, C1-C6 烷基, C3-C6 环烷基;

20 R^3 选自;



1) , 其中 $n=0, 1$ 或 2 , Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 各自独立地选自:

(1) 氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 硝基, 氰基, 氨基, 任选被-C1-C6 烷基、C1-C3 烷基、-C1-C6 烷基磺酰基或-C1-C6 烷基羰基取代的氨基, 羟基, 羟基甲酰基, 甲氧基甲酰基, 乙氧基甲酰基, 正丙氧基甲酰基, 异丙氧基甲酰基, 氨基甲酰基, N-甲基氨基甲酰基, N-乙基氨基甲酰基, N-正丙基氨基甲酰基, N-异丙基氨基甲酰基, N-环丙基氨基甲酰基, N-正丁基氨基甲酰基, N-异丁基氨基甲酰基, N-叔丁基氨基甲酰基, N-环丁基氨基甲酰基, N-正戊基氨基甲酰基, N-异戊基氨基甲酰基, N-环戊基氨基甲酰基, N-正己基氨基甲酰基, N-异己基氨基甲酰基, N-环己基氨基甲酰基, N, N-二甲基氨基甲酰基, N, N-二乙基氨基甲酰基, N, N-二正丙基氨基甲酰基, N, N-二异丙基氨基甲酰基, 环丙胺基甲酰基, 环丁胺基甲酰基, 环戊胺基甲酰基, 环己胺基甲酰基, 4-羟基哌啶基甲酰基, 哌嗪基甲酰基, 4-甲基哌嗪基甲酰基, 4-乙基哌嗪基甲酰基, 4-正丙基哌嗪基甲酰基, 4-异丙基哌嗪基甲酰基, 甲磺酰基, 乙磺酰基, 正丙基磺酰基, 异丙基磺酰基, 正丁基磺酰基, 异丁基磺酰基, 羟基磺酰基, 氨基磺酰基, N-甲基氨基磺酰基, N-乙基氨基磺酰基, N-正丙基氨基磺酰基, N-异丙基氨基磺酰基, N-环丙基氨基磺酰基, N-正丁基氨基磺酰基, N-异丁基氨基磺酰基, N-叔丁基氨基磺酰基, N-环丁基氨基磺酰基, N-正戊基氨基磺酰基, N-异戊基氨基磺酰基, N-环戊基氨基磺酰基, N-正己基氨基磺酰基, N-异己基氨基磺酰基, N-环己基氨基磺酰基, N, N-二甲基氨基磺酰基, N, N-二乙基氨基磺酰基, N, N-二正丙基氨基磺酰基, N, N-二异丙基氨基磺酰基, 环丙胺基磺酰基, 环丁胺基磺酰基, 环戊胺基磺酰基, 环己胺基磺酰基, 4-羟基哌啶基磺酰基, 哌嗪基磺酰基, 4-甲基哌嗪基磺酰基, 4-乙基哌嗪基磺酰基, 4-正丙基哌嗪基磺酰基, 4-异丙基哌嗪基磺酰基, 甲酰胺基, 乙酰胺基, 丙酰胺基, 正丁酰胺基, 异丁酰胺基, 环丙基甲酰胺基, 环丁基甲酰胺基, 环戊基甲酰胺基, 环己基甲酰胺基, 甲磺酰胺基, 乙磺酰胺基, 正丙磺酰胺基, 异丙磺酰胺基, 正丁磺酰胺基, 异丁磺酰胺基, 取代的苯基-C1-C6 烷基-氨基羰基-C1-C6 烷基, 经 C1-C6 烷基-O-、卤素、C1-C6 烷基-S-或 C1-C6 烷基磺酰基取代的苯基-O-C1-C6 烷基, 被-C1-C6 烷基取代的 6 元杂环基-C1-C6 烷基;

(2) -O-C1-C6 烷基, -O-C1-C6 含氟烷基, -C1-C6 含氟烷基, -C1-C6 烷氧基羰基, C1-C3 烷基, C1-C3 烷氧基, C1-C3 含氧烷基, C1-C3 含氟烷基, C1-C3 含氟烷氧基;

(3) 包含选自 N、O 和 S 的一个或多个杂原子的五元或六元杂环, 所述五元或六元杂环任选地被 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、羟基、氨基、C1-C6 烷氧羰基、C1-C6 酰基、氰基、任选被取代的杂环基取代,

包括但不限于: 哌啶基, 4-N,N-二甲基氨基哌啶基, 4-N,N-二乙基氨基哌啶基, 4-N,N-二异丙基氨基哌啶基, 4-羟基哌啶基, 4-(4-甲基哌嗪基)哌啶基, 4-(4-乙基哌嗪基)哌啶基, 4-(4-异丙基哌嗪基)哌啶基, 4-(4-乙酰基哌嗪基)哌啶基, 4-(4-叔丁氧甲酰基哌嗪基)哌啶基, 4-(4-甲磺酰基哌嗪基)哌啶基, 4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(4-(2-氰基乙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(4-(3-羟基丙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(四氢吡咯基)哌啶基, 4-(3-N,N-二甲基氨基四氢吡咯基)哌啶基;

4-甲基哌嗪基, 4-乙基哌嗪基, 4-异丙基哌嗪基, 4-乙酰基哌嗪基, 4-叔丁氧甲酰基哌嗪基, 4-甲磺酰基哌嗪基, 4-(2-羟基乙基)哌嗪基, 4-(2-氰基乙基)哌嗪基, 4-(3-羟基丙基)哌嗪基, 4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌嗪基, 4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌嗪基, 4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌嗪基, 4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌嗪基, 2-氧代-哌嗪-4-基, 4-(N-甲基-4-哌啶基)哌嗪基, 4-(N-乙基-4-哌啶基)哌嗪基, 4-(N-乙酰基-4-哌啶基)哌嗪基;

吗啡啶基, 3,5-二甲基吗啡啶基, 硫代吗啡啶基, 四氢吡咯基, 3-N,N-二甲基氨基四氢吡咯基, 3-N,N-二乙基氨基四氢吡咯基;

(4) 杂芳基, 例如但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、苯并呋喃基;

(5) Z_2 与 Z_3 可以形成含氧的取代或未取代的五元环或六元环; 取代基可以选自与 Z_1 相同的取代基;

(6) Z_4 与 Z_5 可以形成含氮的取代或未取代的五元环或六元环; 取代基可以选自与 Z_1 相同的取代基;

2) 氢, C1-C6 烷基, 环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, N,N-二甲基氨基, N,N-二乙基氨基, N,N-二异丙基氨基, 2-N,N-二甲基氨基乙基, 2-羟基乙基, 2-吗啡啶基乙基, 2-硫代吗啡啶基乙基, 2-(4-甲基哌嗪基)乙基, 3-N,N-二甲基氨基丙基, 3-N,N-二乙基氨基丙基, 3-N,N-二异丙基氨基丙基, 3-羟基丙基, 3-吗啡啶基丙基, 3-硫代吗啡啶基丙基, 3-(4-甲基哌嗪基)丙基, N-甲基-4-哌啶基, N-乙基-4-哌啶基, N-异丙基-4-哌啶基, N-乙酰基-4-哌啶基。

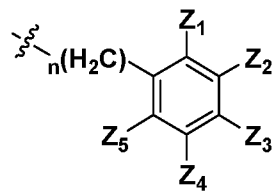
在一些实施方案中, R^1 选自 H, C1-C3 烷基。

在一些实施方案中, R^1 选自 H, 甲基、乙基。

在一些实施方案中, R^2 选自 H, C1-C3 烷基。

在一些实施方案中, R^2 选自 H, 甲基、乙基。

在一些实施方案中, R^3 选自:



, 其中 $n=0, 1$ 或 2 ,

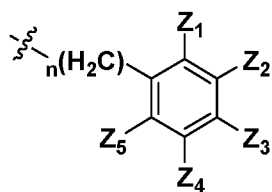
当 $n=0$ 时, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 中的一个选自以下, 其余为-H: 羟基, -O-C1-C6 烷基, -O-C1-C6 含氟烷基, -C1-C6 含氟烷基, -C1-C6 烷氧基羰基, 氨基, 任选被-C1-C6 烷基、-C1-C6 烷基磺酰基或 -C1-C6 烷基羰基取代的氨基, 氨基磺酰基, 硝基, 取代的苯基-C1-C6 烷基-氨基羰基-C1-C6 烷基 (更优选被卤素取代的苯基-C1-C6 烷基-氨基羰基-C1-C6 烷基), 经 C1-C6 烷基-O-、卤素、C1-C6 烷基-S-或 C1-C6 烷基磺酰基取代的苯基-O-C1-C6 烷基;

或者, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 中的 2 个独立地选自以下, 其余为-H (更优选 Z_2, Z_3 各自或者 Z_1, Z_4 各自或者 Z_2, Z_4 各自独立地选自以下, 其余为-H): -C1-C6 含氟烷基, 被-C1-C6 烷基取代的 6 元杂环基-C1-C6 烷基 (更优选被-C1-C6 烷基取代的哌嗪基-C1-C6 烷基), -C1-C6 烷基, 取代的苯基羰基-氨基, -C1-C6 烷基-O-羰基, -C1-C6 烷基取代的 5 元杂芳基 (更优选-C1-C6 烷基取代的咪唑基);

当 $n=1$ 时, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 中的一个选自以下, 其余为-H: 吡啶基、呋喃基、噻吩基、苯并呋喃基;

当 $n=2$ 时, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 中的一个选自以下, 其余为-H: 氨基磺酰基。

在一些实施方案中, R^3 选自:



, 其中 $n=0$ 或 1 ,

当 $n=0$ 时, Z_1, Z_2, Z_4, Z_5 各自为-H, Z_3 选自以下: 羟基, -O-C1-C6 烷基, -O-C1-C6 含氟烷基, -C1-C6 含氟烷基, -C1-C6 烷氧基羰基, 氨基, 任选被-C1-C6 烷基、-C1-C6 烷基磺酰基或-C1-C6 烷基羰基取代的氨基, 氨基磺酰基, 硝基;

5 或者, Z_2 或 Z_4 选自以下, 其余为-H: -C1-C6 烷氧基羰基, 取代的苯基-C1-C6 烷基-氨基羰基-C1-C6 烷基 (更优选被卤素取代的苯基-C1-C6 烷基-氨基羰基-C1-C6 烷基), 经 C1-C6 烷基-O-、卤素、C1-C6 烷基-S-或 C1-C6 烷基磺酰基取代的苯基-O-C1-C6 烷基,

或者, Z_2, Z_3 各自独立地选自以下, 其余为-H: -C1-C6 含氟烷基, 被-C1-C6 烷基取代的 6 元杂环基-C1-C6 烷基 (更优选被-C1-C6 烷基取代的哌嗪基-C1-C6 烷基);

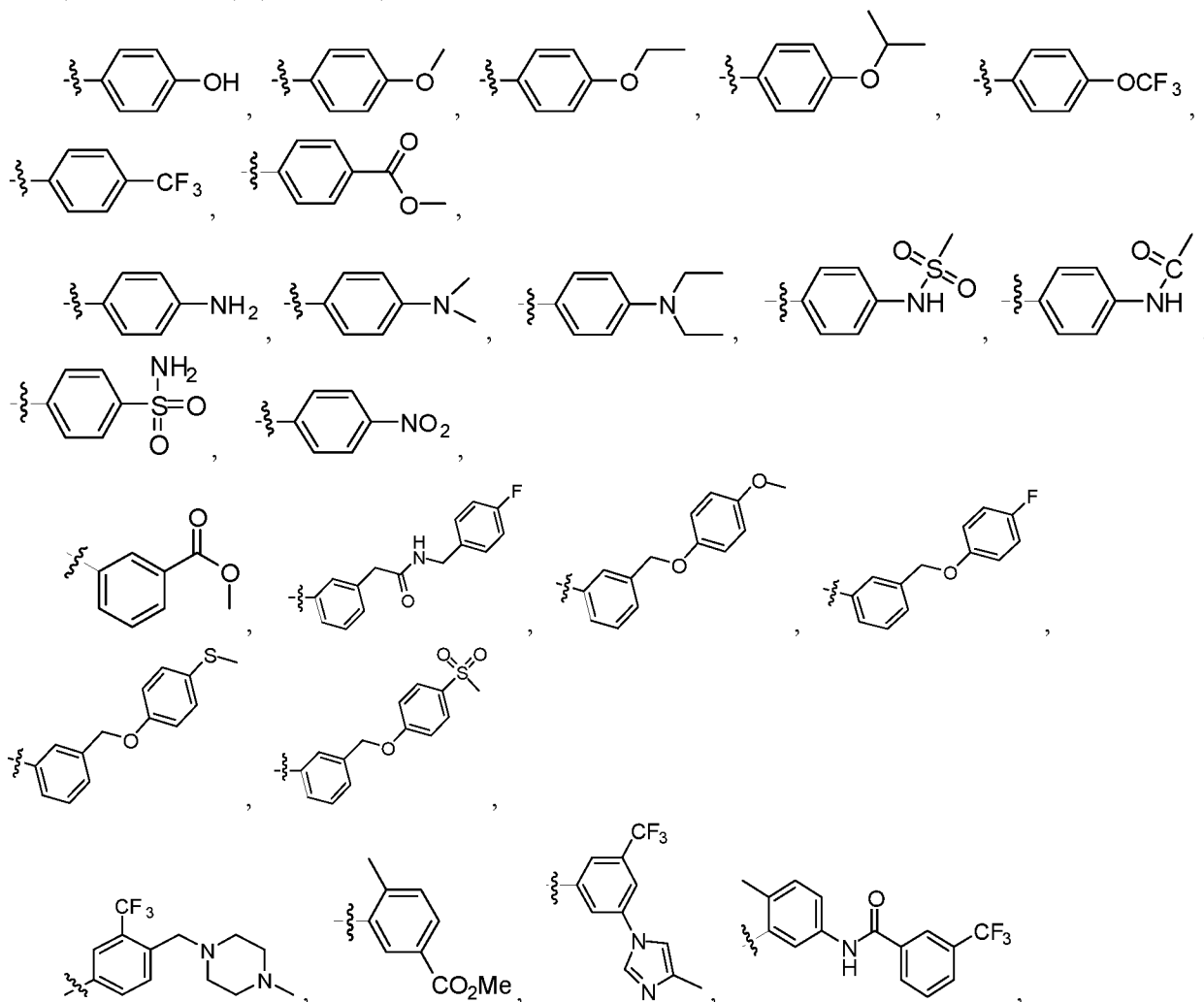
10 或者, Z₁, Z₄各自独立地选自以下, 其余为-H: -C1-C6 烷基, 取代的苯基羰基-氨基, -C1-C6 烷基-O-羰基;

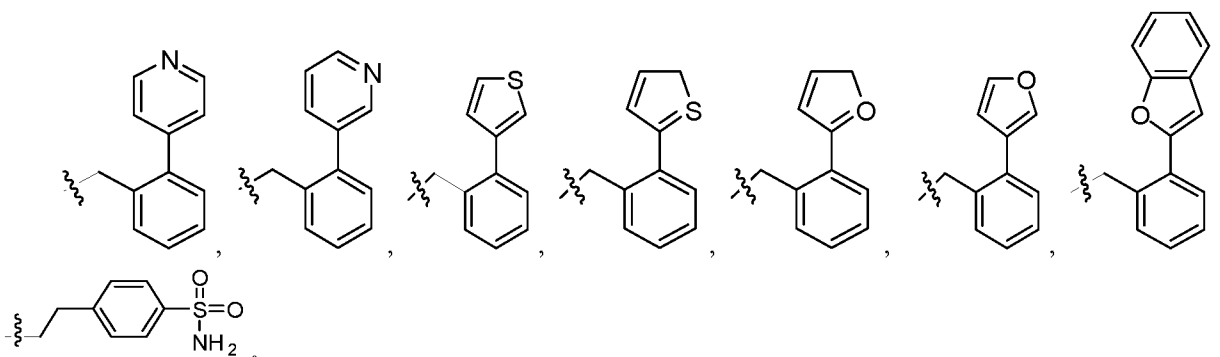
或者, Z_2, Z_4 各自独立地选自以下, 其余为-H: -C1-C6 含氟烷基, -C1-C6 烷基取代的 5 元杂芳基 (更优选-C1-C6 烷基取代的咪唑基);

当 $n=1$ 时, Z_1 或 Z_5 选自以下, 其余为-H: 吡啶-4-基、吡啶-3-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、苯并呋喃基;

当 $n=2$ 时, Z_1, Z_2, Z_4, Z_5 各自为 $-H$, Z_3 为氨基磺酰基。

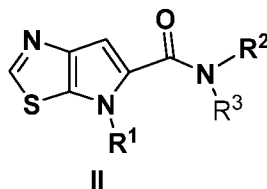
在一些实施方案中， R^3 选自：





在一些实施方案中,所述药学上可接受的盐为无机酸盐或有机酸盐,其中,所述无机酸盐为盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐、硫酸盐或磷酸盐,所述有机酸盐为甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸盐、 α -甘油磷酸盐、烷基磺酸盐或芳基磺酸盐;优选地,所述烷基磺酸盐为甲基磺酸盐或乙基磺酸盐;所述芳基磺酸盐为苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

第三方面,本发明提供了以下通式 II 结构的化合物、其立体异构体、其前药、或者其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物:

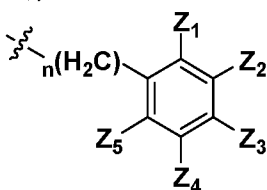


其中:

R^1 选自 H, C1-C6 烷基, C3-C6 环烷基;

R^2 选自 H, C1-C6 烷基, C3-C6 环烷基;

R^3 选自:



1) 其中 $n=0, 1$ 或 2 , Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 各自独立地选自:

(1) 氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 硝基, 氰基, 氨基, 羟基, 羟基甲酰基, 甲氧基甲酰基, 乙氧基甲酰基, 正丙氧基甲酰基, 异丙氧基甲酰基, 氨基甲酰基, N -甲基氨基甲酰基, N -乙基氨基甲酰基, N -正丙基氨基甲酰基, N -异丙基氨基甲酰基, N -环丙基氨基甲酰基, N -正丁基氨基甲酰基, N -异丁基氨基甲酰基, N -叔丁基氨基甲酰基, N -环丁基氨基甲酰基, N -正戊基氨基甲酰基, N -异戊基氨基甲酰基, N -环戊基氨基甲酰基, N -正己基氨基甲酰基, N -异己基氨基甲酰基, N -环己基氨基甲酰基, N, N -二甲基氨基甲酰基, N, N -二乙基氨基甲酰基, N, N -二正丙基氨基甲酰基, N, N -二异丙基氨基甲酰基, 环丙胺基甲酰基, 环丁胺基甲酰基, 环戊胺基甲酰基, 环己胺基甲酰基, 4-羟基哌啶基甲酰基, 哌嗪基甲酰基, 4-甲基哌嗪基甲酰基, 4-乙基哌嗪基甲酰基, 4-正丙基哌嗪基甲酰基, 4-异丙基哌嗪基甲酰基, 甲磺酰基, 乙磺酰基, 正丙基磺酰基, 异丙基磺酰基, 正丁基磺酰基, 异丁基磺酰基, 羟基磺酰基, 氨基磺酰基, N -甲基氨基磺酰基, N -乙基氨基磺酰基, N -正丙基氨基磺酰基, N -异丙基氨基磺酰基, N -环丙基氨基磺酰基, N -正丁基氨基磺酰基, N -异丁基氨基磺酰基, N -叔丁基氨基磺酰基, N -环丁基氨基磺酰基, N -正戊基氨基磺酰基, N -异戊基氨基磺酰基, N -环戊基氨基磺酰基, N -正己基氨基磺酰基, N -异己基氨基磺酰基, N -环己基氨基磺酰基, N, N -二甲基氨基磺酰基, N, N -二乙基氨基磺酰基, N, N -二正丙基氨基磺酰基, N, N -二异丙基氨基磺酰基, 环丙胺基磺酰基, 环丁胺基磺酰基, 环戊胺基磺酰基, 环己胺基磺酰基, 4-羟基哌啶基磺酰基, 哌嗪基磺酰基, 4-甲基哌嗪基磺酰基, 4-乙基哌嗪基磺酰基, 4-正丙基哌嗪基磺酰基, 4-异丙基哌嗪基磺酰基, 甲酰胺基, 乙酰胺基, 丙酰胺基, 正丁酰胺基, 异丁酰胺基, 环丙基甲酰胺基, 环丁基甲酰胺基, 环戊基甲酰胺基, 环己基甲酰胺基, 甲磺酰胺基, 乙磺酰胺基, 正丙磺酰胺基, 异丙磺酰胺基, 正丁磺酰胺基, 异丁磺酰胺基;

(2) -O-C1-C6 烷基, -O-C1-C6 含氟烷基, -C1-C6 含氟烷基, C1-C3 烷基, C1-C3 烷氧基, C1-C3 含氧烷基, C1-C3 含氟烷基, C1-C3 含氟烷氧基, 被-C1-C6 烷基取代的 6 元杂环基-C1-C6 烷基;

(3) 包含选自 N、O 和 S 的一个或多个杂原子的五元或六元杂环, 所述五元或六元杂环任选地被

C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、羟基、氨基、C1-C6 烷氧羰基、C1-C6 酰基、氟基、任选被取代的杂环基取代，

包括但不限于：哌啶基，4-*N,N*-二甲基氨基哌啶基，4-*N,N*-二乙基氨基哌啶基，4-*N,N*-二异丙基氨基哌啶基，4-羟基哌啶基，4-(4-甲基哌嗪基)哌啶基，4-(4-乙基哌嗪基)哌啶基，4-(4-异丙基哌嗪基)哌啶基，4-(4-乙酰基哌嗪基)哌啶基，4-(4-叔丁氧甲酰基哌嗪基)哌啶基，4-(4-甲磺酰基哌嗪基)哌啶基，4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪基)哌啶基，4-(4-(2-氟基乙基)哌嗪基)哌啶基，4-(4-(3-羟基丙基)哌嗪基)哌啶基，4-(4-(2-*N,N*-二甲基氨基乙基)哌嗪基)哌啶基，4-(4-(2-*N,N*-二乙基氨基乙基)哌嗪基)哌啶基，4-(4-(3-*N,N*-二甲基氨基丙基)哌嗪基)哌啶基，4-(4-(3-*N,N*-二乙基氨基丙基)哌嗪基)哌啶基，4-(四氢吡咯基)哌啶基，4-(3-*N,N*-二甲基氨基四氢吡咯基)哌啶基；

4-甲基哌嗪基，4-乙基哌嗪基，4-异丙基哌嗪基，4-乙酰基哌嗪基，4-叔丁氧甲酰基哌嗪基，4-甲磺酰基哌嗪基，4-(2-羟基乙基)哌嗪基，4-(2-氟基乙基)哌嗪基，4-(3-羟基丙基)哌嗪基，4-(2-*N,N*-二甲基氨基乙基)哌嗪基，4-(2-*N,N*-二乙基氨基乙基)哌嗪基，4-(3-*N,N*-二甲基氨基丙基)哌嗪基，4-(3-*N,N*-二乙基氨基丙基)哌嗪基，2-氧代-哌嗪-4-基，4-(*N*-甲基-4-哌啶基)哌嗪基，4-(*N*-乙基-4-哌啶基)哌嗪基，4-(*N*-乙酰基-4-哌啶基)哌嗪基；

吗啡啶基，3,5-二甲基吗啡啶基，硫代吗啡啶基，四氢吡咯基，3-*N,N*-二甲基氨基四氢吡咯基，3-*N,N*-二乙基氨基四氢吡咯基；

(4) 杂芳基，例如但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、苯并呋喃基；

(5) Z_2 与 Z_3 可以形成含氧的取代或未取代的五元环或六元环；取代基可以选自与 Z_1 相同的取代基；

(6) Z_4 与 Z_5 可以形成含氮的取代或未取代的五元环或六元环；取代基可以选自与 Z_1 相同的取代基；

2) 氢，C1-C6 烷基，环丙基，环丁基，环戊基，环己基，*N,N*-二甲基氨基，*N,N*-二乙基氨基，*N,N*-二异丙基氨基，2-*N,N*-二甲基氨基乙基，2-羟基乙基，2-吗啡啶基乙基，2-硫代吗啡啶基乙基，2-(4-甲基哌嗪基)乙基，3-*N,N*-二甲基氨基丙基，3-*N,N*-二乙基氨基丙基，3-*N,N*-二异丙基氨基丙基，3-羟基丙基，3-吗啡啶基丙基，3-硫代吗啡啶基丙基，3-(4-甲基哌嗪基)丙基，*N*-甲基-4-哌啶基，*N*-乙基-4-哌啶基，*N*-异丙基-4-哌啶基，*N*-乙酰基-4-哌啶基。

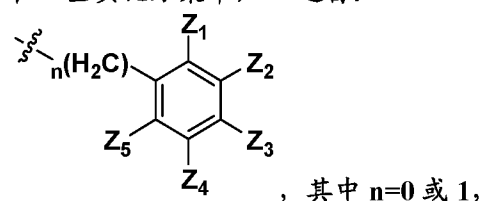
在一些实施方案中， R^1 选自 H，C1-C3 烷基。

在一些实施方案中， R^1 选自 H，甲基、乙基。

在一些实施方案中， R_2 选自 H，C1-C3 烷基。

在一些实施方案中， R_2 选自 H，甲基、乙基。

在一些实施方案中， R^3 选自：

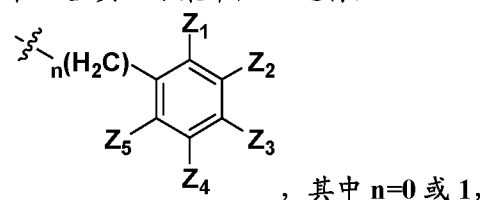


当 $n=0$ 时， Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 中的一个选自以下，其余为-H：羟基，-O-C1-C6 烷基，-O-C1-C6 含氟烷基，-C1-C6 含氟烷基；

或者， Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 中的 2 个独立地选自以下，其余为-H（更优选 Z_2, Z_4 各自或者 Z_2, Z_3 各自独立地选自以下，其余为-H）：-C1-C6 含氟烷基，-C1-C6 烷基取代的 5 元杂芳基（更优选-C1-C6 烷基取代的咪唑基），被-C1-C6 烷基取代的 6 元杂环基-C1-C6 烷基（更优选被-C1-C6 烷基取代的哌嗪基-C1-C6 烷基）；

当 $n=1$ 时， Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 中的一个为苯并呋喃基，其余为-H。

在一些实施方案中， R^3 选自：



当 $n=0$ 时， Z_1, Z_2, Z_4, Z_5 各自为-H， Z_3 选自以下：羟基，-O-C1-C6 烷基，-O-C1-C6 含氟烷基，-C1-C6 含氟烷基；

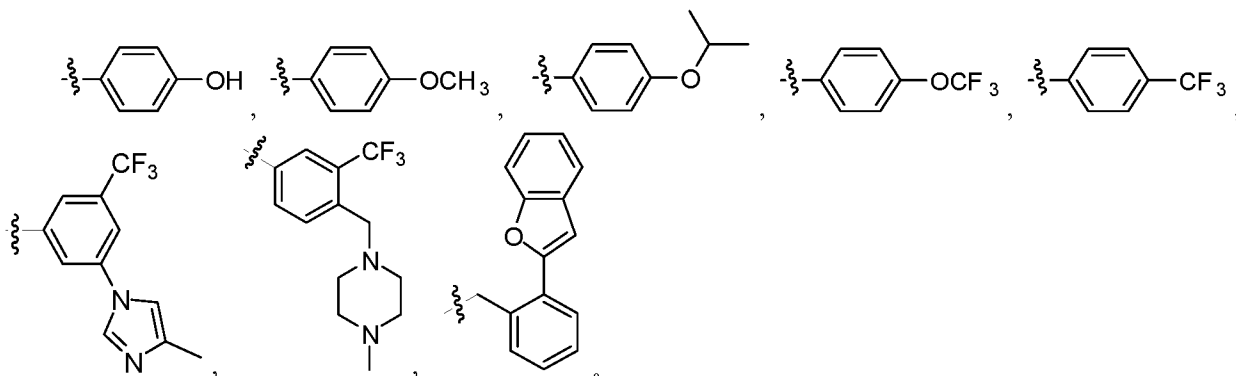
或者， Z_2, Z_4 各自独立地选自以下，其余为-H：-C1-C6 含氟烷基，-C1-C6 烷基取代的 5 元杂芳

基(更优选-C1-C6 烷基取代的咪唑基);

或者, Z_2 , Z_3 各自或 Z_3 , Z_4 各自独立地选自以下, 其余为-H: -C1-C6 含氟烷基, 被-C1-C6 烷基取代的 6 元杂环基-C1-C6 烷基(更优选被-C1-C6 烷基取代的哌嗪基-C1-C6 烷基);

当 $n=1$ 时, Z_1 , Z_3 , Z_4 , Z_5 各自为-H, Z_2 为苯并呋喃基。

5 在一些实施方案中, R^3 选自:



10 在一些实施方案中, 所述药学上可接受的盐为无机酸盐或有机酸盐, 其中, 所述无机酸盐为盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐、硫酸盐或磷酸盐, 所述有机酸盐为甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸盐、 α -甘油磷酸盐、烷基磺酸盐或芳基磺酸盐; 优选地, 所述烷基磺酸盐为甲基磺酸盐或乙基磺酸盐; 所述芳基磺酸盐为苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

除非特殊说明, 上述基团和取代基具有药物化学领域的普通含义。

15 术语“C₁-C₆ 烷基”指的是任意的含有 1-6 个碳原子的直链或支链基团, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、叔戊基、正己基等。

术语“C₁-C₃ 烷基”指的是任意的含有 1-3 个碳原子的直链或支链基团, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基等。

需要说明的是, “含氧烷基”是指是指烷基骨架被一个或多个烷氧基取代所成的基团, 例如, 甲氧基乙基, 甲氧基乙氧基甲基等。

20 例如, C₁-C₆ 含氧烷基是指是指 C₁-C₆ 烷基骨架被一个或多个 C₁-C₆ 烷氧基取代所成的基团, 例如, 甲氧基乙基, 甲氧基乙氧基甲基等。类似地, C₁-C₃ 含氧烷基是指是指 C₁-C₃ 烷基骨架被一个或多个 C₁-C₆ 烷氧基取代所成的基团。

“含氟烷基”是指烷基骨架被一个或多个氟基取代所成的基团, 例如, 单氟甲基, 二氟乙基, 三氟甲基等。

25 术语“C₃-C₆ 环烷基”是指具有饱和环的 3-6 元单环系统的烃, C₃-C₆ 环烷基可以为环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

术语“氰基”指的是-CN 残基。

术语“硝基”指的是-NO₂ 基团。

30 术语“烷氧基”、“环基氧基”及其衍生物指的是任意上述烷基(例如 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₃ 烷基等)、环烷基(例如 C₃-C₆ 环烷基), 其通过氧原子(-O-)连接到分子的其余部分。

35 术语“杂芳基”是指芳族的杂环, 通常为具有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-、6-、7-、8-元的杂环; 杂芳基环可以任选地进一步稠合或连接于芳族和非芳族的碳环和杂环。所述杂芳基的非限制性的实例例如吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、𫔇啉基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噻𫔇唑基、吡咯基、苯基-吡咯基、呋喃基、苯基-呋喃基、𫔇唑基、异𫔇唑基、吡唑基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并 1,3-二氧戊环(苯并二𫔇茂)、异二氢𫔇啉基、苯并咪唑基、𫔇啉基、喹啉基、异喹啉基、1,2,3-三唑基、1-苯基-1,2,3-三唑基、2,3-二氢𫔇啉基、2,3-二氢苯并呋喃基、2,3-二氢苯并噻吩基、苯并吡喃基、2,3-二氢苯并𫔇嗪基、2,3-二氢喹啉基等。

40 术语“杂环基”(也称作“杂环烷基”)指的是 3-、4-、5-、6-和 7-元饱和或部分不饱和碳环, 其中一个或多个碳原子被杂原子例如氮、氧和硫替代。杂环基的非限制性实例是, 例如吡喃、吡咯烷、吡咯啉、咪唑啉、咪唑烷、吡唑啉、吡唑烷、噻唑啉、噻唑烷、二氢呋喃、四氢呋喃、1,3-二氧戊环、哌啶、哌嗪、吗啉、吗啡啉基、四氢吡咯基、硫吗啉基等。

例如, “6 元杂环基”指的是 6-元饱和或部分不饱和碳环, 其中一个或多个碳原子被杂原子例如氮、氧和硫替代。6 元杂环基的非限制性实例是, 例如吡喃、哌啶、哌嗪、吗啉、吗啡啉基、硫吗啉基等。

“5元杂环基”指的是5-元饱和或部分不饱和碳环，其中一个或多个碳原子被杂原子例如氮、氧和硫替代。5元杂环基的非限制性实例是，例如吡咯烷、吡咯啉、咪唑啉、咪唑烷、吡唑烷、吡唑啉、噻唑啉、噻唑烷、1,3-二氧戊环等。

术语“任选被取代的杂环基”指的是上述“杂环基”被一个或多个“C1-C6烷基”、“C1-C3烷基”、“C3-C6环烷基”等取代。

术语“C1-C6含氟烷基”是指C1-C6烷基骨架被一个或多个氟基取代所成的基团，例如，四氟化碳，单氟甲基，二氟乙基，三氟甲基等。

类似地，术语“C1-C3含氟烷基”是指C1-C3烷基骨架被一个或多个氟基取代所成的基团，例如，四氟化碳，单氟甲基，二氟乙基，三氟甲基等。

术语“C1-C6酰基”指的是 $-C(=O)-H$ 和 $-C(=O)-C1-C5$ 烷基，例如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基等。

术语“磺酰基”指的是和 $-S(=O)_2-$ 。

术语“C1-C6烷基磺酰基”指的是和 $-S(=O)_2-C1-C6$ 烷基，例如甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、丁磺酰基等。

术语“烷氧基”、“环基氧基”及其衍生物指的是任意上述烷基（例如C₁-C₆烷基、C₁-C₃烷基等）、环烷基（例如C₃-C₆环烷基），其通过氧原子(-O-)连接到分子的其余部分。

从所有上述描述中，对本领域技术人员显而易见的是，其名称是复合名称的任意基团，例如“含氟含氧烷基”，应该指的是常规地从其衍生的部分例如从被氟基取代的含氧烷基来构建，其中烷基如上文所定义。类似地，还有“含氟烷氧基”。又例如，“芳基氨基”，应该指的是常规地从其衍生的部分例如从被芳基取代的氨基来构建，其中芳基如上文所定义。类似地，可以理解“杂芳氨基”的含义。类似地，可以理解“羟基磺酰基”、“氨基磺酰基”等的含义。

同样，任意术语例如烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、杂环基羰基、杂环基羰基氨基、环烷基氧基羰基、烷氧基甲酰基等包括基团，其中烷基、烷氧基、芳基、C₃-C₇环烷基和杂环基部分如上文所定义。

根据本发明和除非另有提供，任意上述基团可以任选地在其任意自由位置上被一个或多个基团取代，例如被1-6个基团取代，该基团独立地选自：卤素原子、硝基、氧代(=O)、氟基、C1-C6烷基、多氟化烷基、多氟化烷氧基、烯基、炔基、羟基烷基、羟基烷基氨基、羟基杂环基、芳基、芳基-烷基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环基、杂环基-烷基、C3-C7环烷基、环烷基-烷基、烷基-芳基、烷基-杂芳基、烷基-杂环基、烷基-环烷基、烷基-芳基-烷基、烷基-杂芳基-烷基、烷基-杂环基-烷基、烷基-环烷基-烷基、烷基-杂环基-杂环基、杂环基-杂环基、杂环基-烷基-杂环基、杂环基-烷基氨基、烷基-杂环基-烷基-氨基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂环基氧基、烷基-杂环基氧基、亚甲二氧基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、环烯基氧基、杂环基羰基氧基、亚烷基氨基氧基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、环烷基氧基羰基、杂环基氧基羰基、氨基、脲基、烷基氨基、氨基-烷基氨基、二烷基氨基、二烷基氨基-杂环基、二烷基氨基-烷基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基、二芳基氨基、杂环基氨基、烷基-杂环基氨基、烷基-杂环基羰基、甲酰基氨基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂环基羰基氨基、烷基-杂环基羰基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、杂环基氨基羰基、烷氧基羰基氨基、烷氧基羰基氨基-烷基氨基、烷氧基羰基杂环基-烷基氨基、烷氧基-芳基-烷基、羟基氨基-羰基、烷氧基亚氨基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、甲酰基、烷基羰基、芳基羰基、环烷基羰基、杂环基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、芳基氨基磺酰基、杂环基氨基磺酰基、芳基磺基、烷磺基、膦酸酯基和烷基膦酸酯基。

进而，如果适合，上述取代基各自可以进一步被一个或多个上述举出的基团取代。

从所有上述描述中，对本领域技术人员显而易见的是，其名称是复合名称的任意基团，例如“含氟含氧烷基”，应该指的是常规地从其衍生的部分例如从被氟基取代的含氧烷基来构建，其中烷基如上文所定义。

术语“含氧的取代或未取代的五元环或六元环”或“含氮的取代或未取代的五元环或六元环”指的是5-或6-元饱和或部分不饱和碳环，其中一个或多个碳原子被氧或氮替代。非限制性实例是，例如吡喃、吡咯烷、吡咯啉、咪唑啉、咪唑烷、吡唑烷、吡唑啉、二氢呋喃、四氢呋喃、1,3-二氧戊环、哌啶、哌嗪、吗啉、四氢吡咯基等。

如本文所使用，除非另外说明，术语“前药”是指可以在生物学条件（体外或体内）下水解、氧化或进行其他反应以提供本发明的化合物的衍生物。前药仅在生物学条件下经过该反应成为活性化合物，或者它们在它们不反应的形式中具有活性。通常可以使用公知的方法制备前药，例如Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff 编，第5版)中描述的那些方法。

如本文所使用，术语“式(I)化合物的药学上可以接受的盐”的例子是由形成药学上可以接受的阴离子的有机酸形成的有机酸加合盐，包括但不限于甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸盐、 α -甘油磷酸盐、烷基磺酸盐或芳基磺酸盐；优选地，所述烷基磺酸盐为甲基磺酸盐或乙基磺酸盐；所述芳基磺酸盐为苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐。也可形成合适的无机盐，包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐、碳酸盐、硫酸盐或磷酸盐等。

药学上可以接受的盐可使用本领域熟知的标准程序获得，例如，通过将足量的碱性化合物和提供药学上可以接受的阴离子的合适的酸反应。

本文使用的术语“治疗”一般是指获得需要的药理和/或生理效应。该效应根据完全或部分地预防疾病或其症状，可以是预防性的；和/或根据部分或完全稳定或治愈疾病和/或由于疾病产生的副作用，可以是治疗性的。本文使用的“治疗”涵盖了对患者疾病的任何治疗，包括：(a)预防易感染疾病或症状但还没诊断出患病的患者所发生的疾病或症状；(b)抑制疾病的症状，即阻止其发展；或(c)缓解疾病的症状，即，导致疾病或症状退化。

按照本发明的一种具体技术方案，所述化合物、其立体异构体、其前药、或者其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物，其中所述化合物为下面实施例所述化合物之一。

另一方面，本发明提供了药物组合物，其包含上述任一技术方案所述的化合物、其立体异构体、其前药、或者其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物，和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

制备各种含有一定量的活性成分的药物组合物的方法是已知的，或根据本发明的公开内容对于本领域技术人员是显而易见的。如 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, Martin, E.W., ed., Mack Publishing Company, 19th ed.(1995)所述，制备所述药物组合物的方法包括掺入适当的药学赋形剂、载体、稀释剂等。

以已知的方法制造本发明的药物制剂，包括常规的混合、溶解或冻干方法。本发明的化合物可以制成药物组合物，并向患者以适于选定的施用方式的各种途径施用，例如，口服或肠胃外（通过静脉内、肌内、局部或皮下途径）。

因此，本发明的化合物结合药学上可以接受的载体（如惰性稀释剂或可同化的可食用的载体）可以全身施用，例如，口服。它们可以封闭在硬或软壳的明胶胶囊中，可以压为片剂。对于口服治疗施用，活性化合物可以结合一种或多种赋形剂，并以可吞咽的片剂、颊含片剂、含片、胶囊剂、酏剂、悬浮剂、糖浆、圆片等的形式使用。这种组合物和制剂应该包含至少 0.1% 的活性化合物。这种组合物和制剂的比例当然可以变化，可以占给定的单位剂型重量的大约 1% 至大约 99%。在这种治疗有用的组合物中，活性化合物的量使得能够获得有效剂量水平。

片剂、含片、丸剂、胶囊剂等也可以包含：粘合剂，如黄耆胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶；赋形剂，如磷酸氢二钙；崩解剂，如玉米淀粉、马铃薯淀粉、藻酸等；润滑剂，如硬脂酸镁；和甜味剂，如蔗糖、果糖、乳糖或阿司帕坦；或调味剂，如薄荷、冬青油或樱桃香味。当单位剂型是胶囊时，除了上面类型的材料，它还可以包含液体载体，如植物油或聚乙二醇。各种其他材料可以存在，作为包衣，或以其他方式改变固体单位剂型的物理形式。例如，片剂、丸剂或胶囊剂可以用明胶、蜡、虫胶或糖等包衣。糖浆或酏剂可以包含活性化合物，蔗糖或果糖作为甜味剂，对羧苯甲酸甲酯或对羧苯甲酸丙酯作为防腐剂，染料和调味剂（如樱桃香料或桔子香料）。当然，用于制备任何单位剂型的任何材料应该是药学上可以接受的且以应用的量基本上无毒。此外，活性化合物可以掺入缓释制剂和缓释装置中。

活性化合物也可以通过输注或注射来静脉内或腹膜内施用。可以制备活性化合物或其盐的水溶液，任选地混和无毒的表面活性剂。也可以制备在甘油、液体聚乙二醇、甘油三乙酸酯及其混合物以及油中的分散剂。在普通的储存和使用条件下，这些制剂包含防腐剂以防止微生物生长。

适于注射或输注的药物剂型可以包括包含适于无菌的可注射或可输注的溶液或分散剂的即时制剂的活性成分（任选封装在脂质体中）的无菌水溶液或分散剂或无菌粉末。在所有情况下，最终的剂型在生产和储存条件下必须是无菌的、液体的和稳定的。液体载体可以是溶剂或液体分散介质，包括，例如水、乙醇、多元醇（例如，甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等）、植物油、无毒的甘油酯及其合适的混合物。可以维持合适的流动性，例如，通过脂质体的形成，通过在分散剂的情况下维持所需的粒子大小，或通过表面活性剂的使用。可以通过各种抗菌剂和抗真菌剂（如对羧苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等）产生预防微生物的作用。在许多情况下，优选包括等渗剂，如糖、缓冲剂或氯化钠。通过使用延缓吸收剂的组合物（例如，单硬脂酸铝和明胶）可以产生可注射的组合物的延长吸收。

通过将合适的溶剂中的需要量的活性化合物与需要的上面列举的各种其他成分结合，然后进行过

滤灭菌, 制备无菌可注射溶液。在用于制备无菌注射溶液的无菌粉末的情况下, 优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术, 这会产生活性成分加上任何另外需要的以前无菌过滤溶液中存在的成分的粉末。

有用的固体载体包括粉碎的固体(如滑石、粘土、微晶纤维素、二氧化硅、氧化铝等)。有用的液体载体包括水、乙醇或乙二醇或水-乙醇/乙二醇混合物, 本发明的化合物可以任选在无毒的表面活性剂的帮助下以有效含量溶解或分散在其中。可以加入佐剂(如香味)和另外的抗微生物剂来优化对于给定用途的性质。

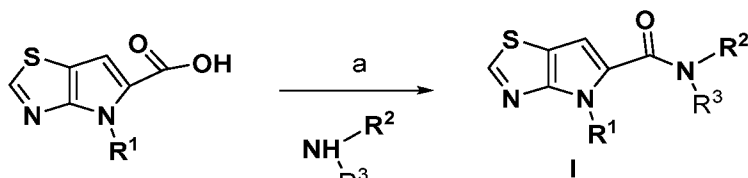
增稠剂(如合成的聚合物、脂肪酸、脂肪酸盐和酯、脂肪醇、改性纤维素或改性无机材料)也可和液体载体用于形成可涂覆的糊剂、凝胶、软膏、肥皂等, 直接用于使用者的皮肤上。

化合物或其活性盐或衍生物的治疗需要量, 不仅取决于选择的特定的盐, 而且取决于施药方式、待治疗的疾病的本质和患者的年龄和状态, 最终取决于在场医师或临床医生的决定。

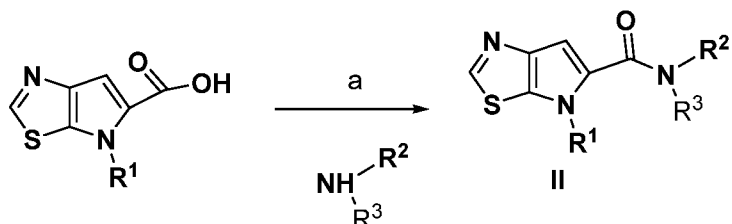
上述制剂可以以单位剂型存在, 该单位剂型是含有单位剂量的物理分散单元, 适于向人体和其它哺乳动物体给药。单位剂型可以是胶囊或片剂, 或是很多胶囊或片剂。根据所涉及的具体治疗, 活性成分的单位剂量的量可以在大约 0.1 到大约 1000 毫克或更多之间进行变化或调整。

此外, 还包括各种药物新剂型如乳脂质体、微球和纳米球的应用, 如使用微粒分散体系包括聚合物胶束(polymeric micelles)、纳米乳(nanoemulsion)、亚微乳(submicroemuls)、微囊(microcapsule)、微球(microsphere)、脂质体(liposomes)和类脂囊泡(niosomes)(又称非离子表面活性剂囊泡)等制备的药剂。

另一方面, 本发明还提供了上述任一技术方案所述化合物的制备方法, 包括下面步骤:



反应条件: (a) 碱性条件下(三乙胺, 二异丙基乙基胺等)酰胺缩合反应;



反应条件: (a) 碱性条件下(三乙胺, 二异丙基乙基胺等)酰胺缩合反应。

另一方面, 本发明还提供了上述任一技术方案所述化合物、其立体异构体、其前药、或者其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物及包含该化合物的药物组合治疗肿瘤的药物中的用途, 其中所述肿瘤包括但不限于: 胃癌、肝癌、血液肿瘤、骨肉瘤、前列腺癌、乳腺癌、肺癌。

实验部分

就如下涉及的实施例而言, 使用本文所述的方法或本领域众所周知的其他方法合成本发明的化合物。

通用纯化和分析方法

在硅胶 GF254 预涂覆板(青岛海洋化工厂)上进行薄层色谱。在中压下经硅胶(300-400 目, 烟台芝黄务硅胶开发试剂厂)进行柱色谱分离或通过使用 ISCO Combiflash Rf200 快速纯化系统用预装的硅胶筒(ISCO 或 Welch)进行柱色谱分离。成分通过 UV 光(λ : 254 nm)和通过碘蒸气显影。当必要时, 将化合物通过制备型 HPLC 制备经 Waters Symmetry C18 (19 x 50 mm, 5 μ m)柱或经 Waters X Terra RP 18 (30 x 150 mm, 5 μ m)柱纯化, 使用装配有 996 Waters PDA 检测器的 Waters 制备型 HPLC 600 和 Micromass mod. ZMD 单四级质谱(电喷雾离子化, 阳离子模式)。方法 1: 相 A: 0.1% TFA/MeOH 95/5; 相 B: MeOH/H₂O 95/5。梯度: 10 至 90% B 进行 8 min, 保持 90% B 2 min; 流速 20 mL/min。方法 2: 相 A: 0.05% NH₄OH/MeOH 95/5; 相 B: MeOH/H₂O 95/5。梯度: 10 至 100% B 进行 8 min, 保持 100% B 2 min。流速 20 mL/min。

将 ¹H-NMR 谱在 600 MHz 操作的 Bruker Avance 600 谱仪(对于 ¹H 而言)进行记录。将四甲基硅烷信号用作参比(δ = 0 ppm)。化学位移(δ)以百万分率(ppm)进行报道且偶合常数(J)以 Hz 计。以下缩写用于峰裂分: s = 单; br. s. = 宽信号; d = 双; t = 三; m = 多重; dd = 双双。

电喷雾(ESI)质谱经 Finnigan LCQ 离子阱获得。

除非另外说明,所有最终化合物均是均质的(纯度不低于 95%),由高效液相色谱(HPLC)所确定。用于评价化合物纯度的 HPLC-UV-MS 分析通过组合离子阱 MS 设备与 HPLC 系统 SSP4000 (Thermo Separation Products)来进行,所述 HPLC 系统装配有自动进样器 LC Pal (CTC Analytics) 和 UV6000LP 二极管阵列检测器(UV 检测 215-400 nm)。用 Xcalibur 1.2 软件(Finnigan)进行设备控制、数据采集和处理。HPLC 色谱法在室温和 1 mL/min 流速下进行,其使用 Waters X Terra RP 18 柱(4.6x 50 mm; 3.5 μ m)。流动相 A 是乙酸铵 5 mM 缓冲液(采用乙酸得到 pH 5.5):乙腈 90:10,流动相 B 乙酸铵 5 mM 缓冲液(采用乙酸得到 pH 5.5):乙腈 10:90; 梯度为 0 至 100% B 进行 7 分钟,然后在再平衡前保持 100% B 达 2 分钟。

试剂纯化参考 Purification of Laboratory Chemicals (Perrin, D. D., Armarego, W. L. F. and Perrins Eds, D. R.; Pergamon Press: Oxford, 1980)一书进行。石油醚是 60-90 $^{\circ}$ C 馏分、乙酸乙酯、甲醇、二氯甲烷均为分析纯。

下文中的缩写具有以下含义:

HPLC: 高效液相色谱法

TFA: 三氟乙酸

HATU: O-(7-氯苯并三唑)-N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯

DIEA: N,N-二异丙基乙胺

EDCI·HCl: 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐

HOBt: 1-羟基苯并三唑

DCM: 二氯甲烷

MsCl: 甲基磺酰氯

rt: 室温

DMF: N,N-二甲基甲酰胺

Zn: 锌

UV: 紫外

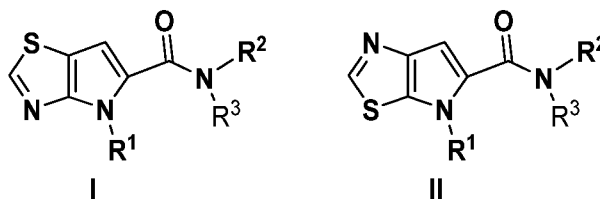
DMSO: 二甲基亚砷

Methanol: 甲醇

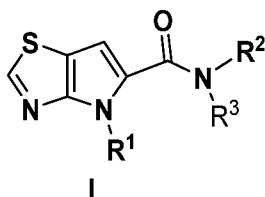
DMAP: 4-二甲氨基吡啶

具体实施方式

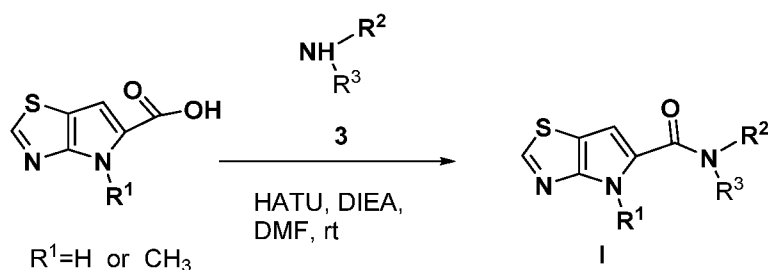
下面通过具体实施例详细描述本发明的实施方式,但是无论如何它们不能解释为对本发明的限制。



其中,化合物 I 的合成通式:



方法一:



化合物 I 的制备:

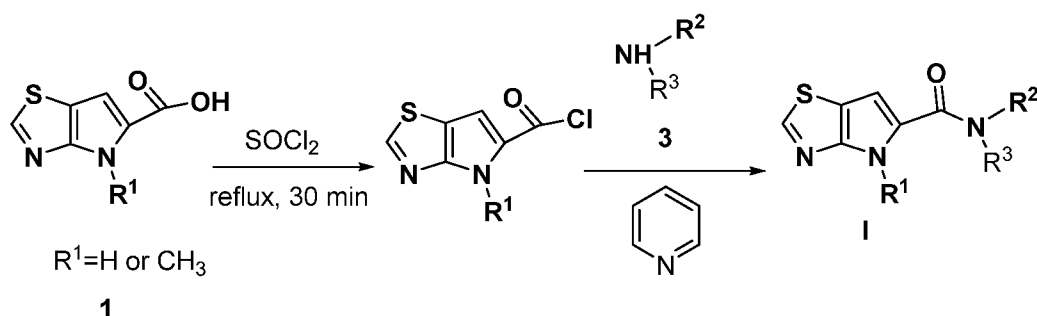
方法 1:

5 将化合物 1 (0.2 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 HATU (0.3 mmol)、DIEA (0.8 mmol), 室温下搅拌下再加入化合物 3 (0.2 mmol)。室温下反应过夜。水/乙酸乙酯萃取 (3 x 15 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥。浓缩, 硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇) 得化合物 I。

方法 2:

10 将化合物 1 (0.2 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 HATU (0.3 mmol)、DIEA (0.8 mmol), 室温下搅拌下再加入化合物 3 (0.2 mmol)。室温下反应过夜。水/乙酸乙酯萃取 (3 x 15 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥。浓缩, 经反相制备型 HPLC 纯化 (以含 0.35% 三氟乙酸的水溶液和甲醇为流动相), 经真空浓缩得化合物 I。

方法二:



15 化合物 2 的制备:

将化合物 1 (0.5 mmol) 溶于氯化亚砷 (5 mmol), 回流 30 min。反应结束后冷却至室温, 浓缩后于真空泵上抽干得化合物 2。

化合物 I 的制备:

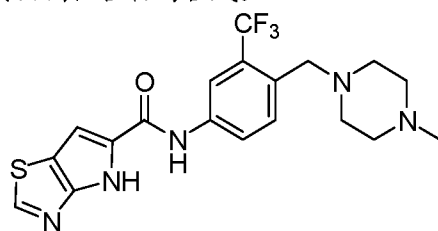
方法 1:

20 将化合物 2 (0.3 mmol) 溶于 0.5 mL 吡啶中, 再于冰浴下缓慢滴加至化合物 3 (0.2 mmol) 的吡啶溶液中。恢复至室温反应 4 h。浓缩, 再用 1N 盐酸/乙酸乙酯萃取 (3 x 15 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥。浓缩, 硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇) 得化合物 I。

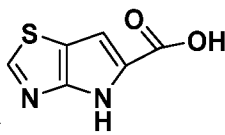
方法 2:

25 将化合物 2 (0.3 mmol) 溶于 0.5 mL 吡啶中, 再于冰浴下缓慢滴加至化合物 3 (0.2 mmol) 的吡啶溶液中。恢复至室温反应 4 h。浓缩, 再用 1N 盐酸/乙酸乙酯萃取 (3 x 15 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥。浓缩, 经反相制备型 HPLC 纯化 (以含 0.35% 三氟乙酸的水溶液和甲醇为流动相), 经真空浓缩得化合物 I。

下面具体描述实施例化合物的合成。

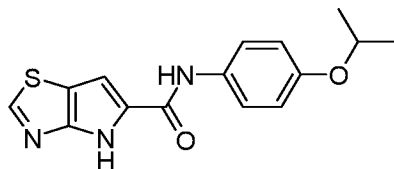


30 1. 化合物 I-1:

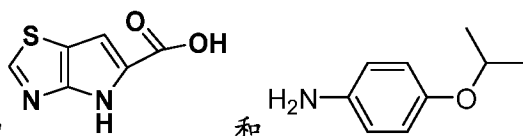


将化合物 (0.2 mmol, 33.6 mg) (CAS: 1007386-72-2, 桑迪亚, 上海) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 HATU (0.3 mmol, 114.1 mg)、DIEA (0.8 mmol, 0.132 mL), 室温下

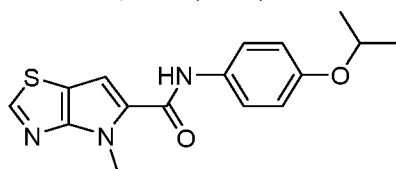
5 搅拌下再加入化合物 (0.2 mmol, 54.7 mg) (CAS: 694499-26-8, 桑迪亚, 上海)。室温下反应过夜。用水/乙酸乙酯萃取 (3 x 15 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤有机相, 经无水硫酸钠干燥。浓缩, 经反相制备型 HPLC 纯化 (以含 0.35% 三氟乙酸的水溶液和甲醇为流动相), 经真空浓缩得化合物 I-1 (5.1 mg, 4.7%)。



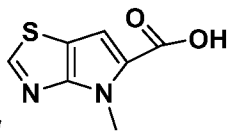
2. 化合物 I-2:



以化合物 和 (CAS: 7664-66-6, 安耐吉, 上海) 为原料, 以类似于对于上述化合物 I-1 的方法来获得化合物 I-2。

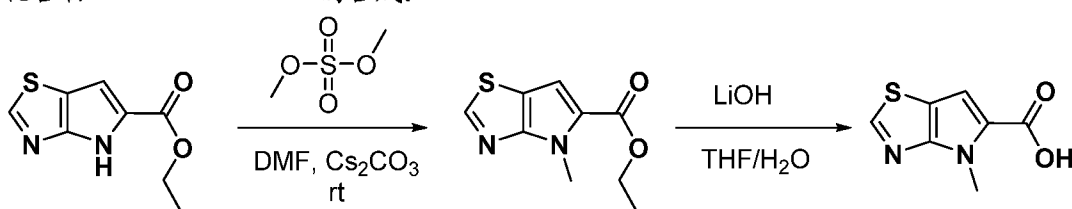


3. 化合物 I-3:



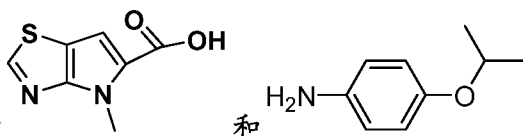
化合物

的合成:

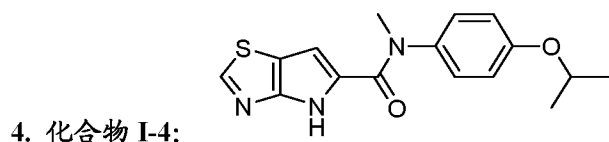


15 将 4H-吡咯并[2,3-d]噻唑-5-甲酸乙酯 (ethyl 4H-pyrrolo[2,3-d]thiazole-5-carboxylate) (4 mmol, 784.92 mg) (CAS: 238749-53-6, 桑迪亚, 上海)、碳酸铯 (Cs₂CO₃) (4.8 mmol, 1.563 g) 溶于 15 mL N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 中。再于 0°C 下缓慢滴加硫酸二甲酯 (4.8 mmol, 605.43 mg), 恢复至室温过夜。用水/乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤有机相, 经无水硫酸钠干燥。浓缩, 得 704 mg 4-甲基-4H-吡咯并[2,3-d]噻唑-5-甲酸乙酯 (ethyl 4-methyl-4H-pyrrolo[2,3-d]thiazole-5-carboxylate)。

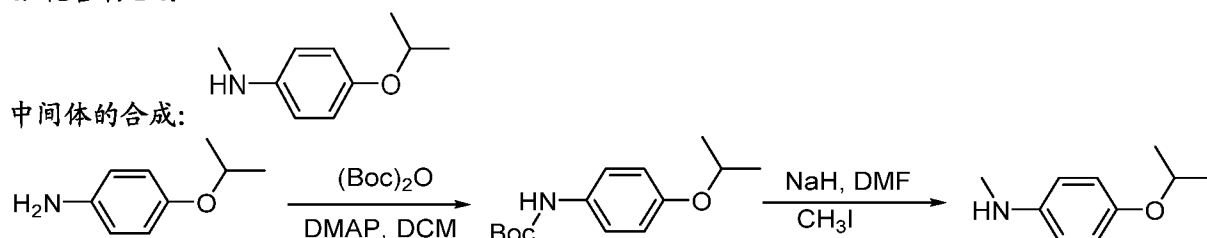
20 将 4-甲基-4H-吡咯并[2,3-d]噻唑-5-甲酸乙酯 (3 mmol, 630.75 mg) 溶于 12 mL 四氢呋喃中, 再加入 4 mL 1 N 的氢氧化锂溶液, 52°C 下反应 7 h。减压浓缩除去大部分溶剂后, 加入冰水, 用 1 N 的稀盐酸调节 pH 至弱酸性, 析出固体。离心、水洗固体, 收集沉淀得到 480 mg 4-甲基-4H-吡咯并[2,3-d]噻唑-5-甲酸 (4-methyl-4H-pyrrolo[2,3-d]thiazole-5-carboxylic acid)。



以化合物 和 为原料, 以类似于对于上述化合物 I-1 的方法来获得化合物 I-3。

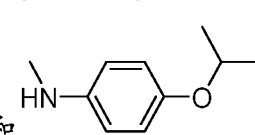
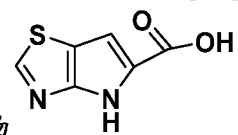


中间体的合成:

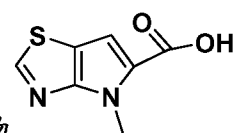
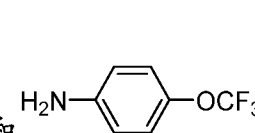


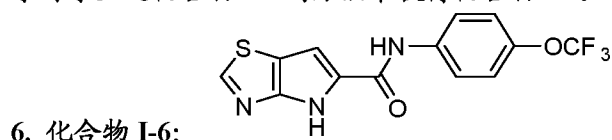
5 将对异丙氧基苯胺 (3 mmol, 453.6 mg)、DMAP (0.3 mmol, 45 mg) 溶于 5 mL DCM 中。于 0℃ 下缓慢滴加 (Boc)₂O (3 mmol, 654 mg), 恢复至室温反应 20 h。用水/二氯甲烷萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤有机相, 经无水硫酸钠干燥。浓缩, 得 720 mg (4-异丙氧基苯基) 氨基甲酸叔丁酯 (tert-butyl (4-isopropoxyphenyl)carbamate)。

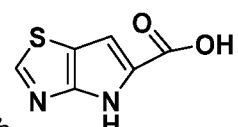
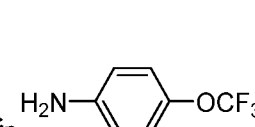
10 将 (4-异丙氧基苯基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.26 mmol, 316.25 mg)、NaH (2.52 mmol, 60.48 mg) 溶于 3 mL N,N-二甲基甲酰胺中。于 0℃ 下缓慢滴加碘甲烷(CH₃I) (1.26 mmol, 178.84 mg), 恢复至室温反应 20 h。用水/乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤有机相, 经无水硫酸钠干燥。浓缩, 得 250 mg 4-异丙氧基-N-甲基苯胺 (4-isopropoxy-N-methylaniline)。

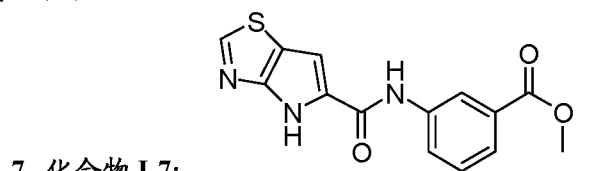
以化合物  和  为原料, 以类似于对于上述化合物 I-1 的方法来
获得化合物 I-4。

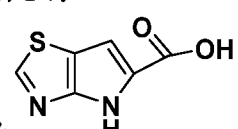
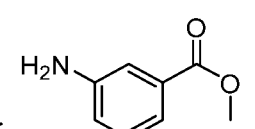
15 5. 化合物 I-5:

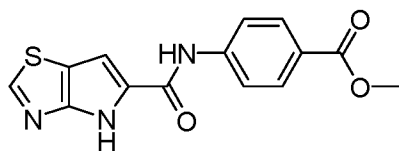
以化合物  和  (CAS: 461-82-5, 安耐吉, 上海) 为原料, 以类似于对于上述化合物 I-1 的方法来获得化合物 I-5。



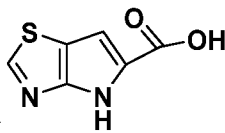
20 以化合物  和  为原料, 以类似于对于上述化合物 I-1 的方法来
获得化合物 I-6。



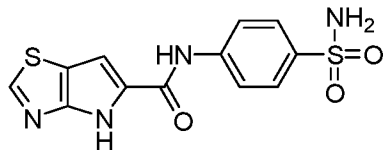
以化合物  和  (CAS: 4518-10-9, 安耐吉, 上海) 为原料, 以类似于对于上述化合物 I-1 的方法来获得化合物 I-7。



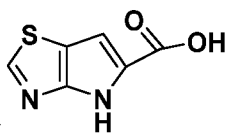
8. 化合物 I-8:



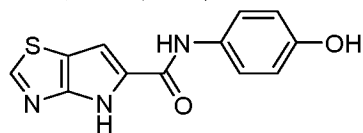
以化合物 和 NC(=O)c1ccc(N)cc1 (CAS: 619-45-4, 安耐吉, 上海) 为原料, 以类似于对于上述化合物 I-1 的方法来获得化合物 I-8。



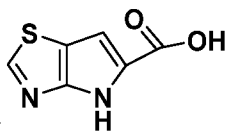
9. 化合物 I-9:



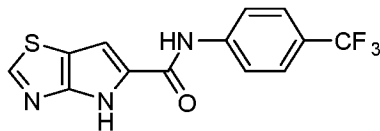
以化合物 和 NC(=O)c1ccc(N)cc1 (CAS: 63-74-1, 安耐吉, 上海) 为原料, 以类似于对于上述化合物 I-1 的方法来获得化合物 I-9。



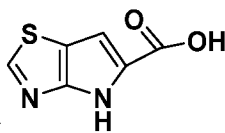
10. 化合物 I-10:



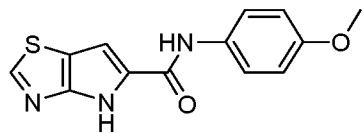
以化合物 和 NC(=O)c1ccc(N)cc1 (CAS: 123-30-8, 安耐吉, 上海) 为原料, 以类似于对于上述化合物 I-1 的方法来获得化合物 I-10。



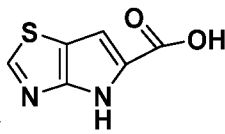
11. 化合物 I-11:



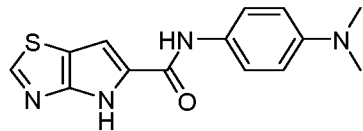
以化合物 和 NC(=O)c1ccc(N)cc1 (CAS: 455-14-1, 安耐吉, 上海) 为原料, 以类似于对于上述化合物 I-1 的方法来获得化合物 I-11。



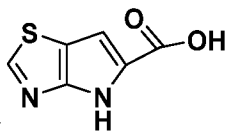
12. 化合物 I-12:



以化合物 和 NC(=O)c1ccc(N)cc1 (CAS: 104-94-9, 安耐吉, 上海) 为原料, 以类似于对于上述化合物 I-1 的方法来获得化合物 I-12。



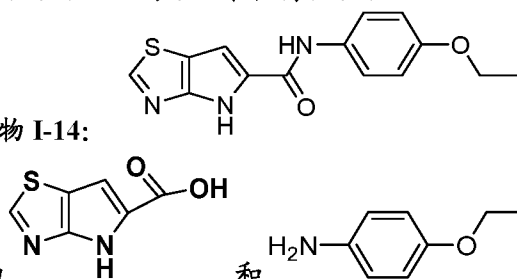
13. 化合物 I-13:



以化合物 和 NC(=O)c1ccc(N)cc1 (CAS: 99-98-9, 安耐吉, 上海) 为原料, 以类

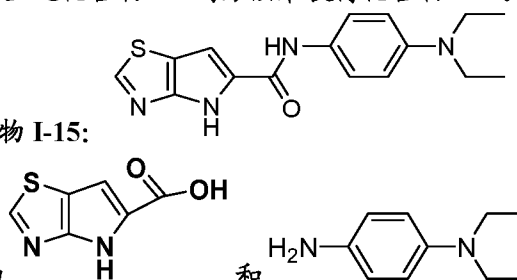
似于对于上述化合物 I-1 的方法来获得化合物 I-13。

14. 化合物 I-14:



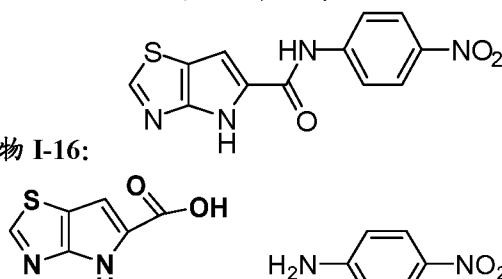
以化合物 和 (CAS: 156-43-4, 安耐吉, 上海) 为原料, 以类似于对于上述化合物 I-1 的方法来获得化合物 I-14。

15. 化合物 I-15:



以化合物 和 (CAS: 93-05-0, 安耐吉, 上海) 为原料, 以类似于对于上述化合物 I-1 的方法来获得化合物 I-15。

16. 化合物 I-16:

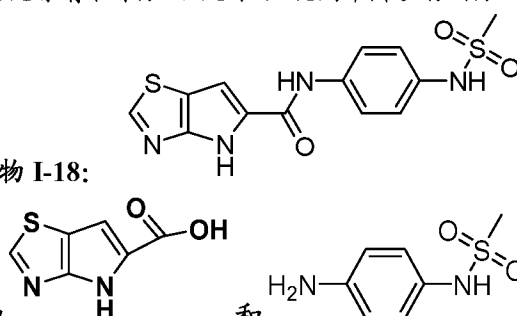


以化合物 和 (CAS: 100-01-6, 安耐吉, 上海) 为原料, 以类似于对于上述化合物 I-1 的方法来获得化合物 I-16。

17. 化合物 I-17:

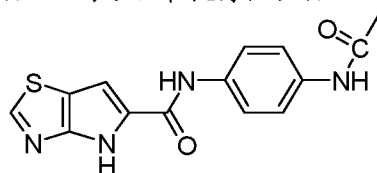
将化合物 16 (0.1 mmol, 28.8 mg) 和 Zn (1 mmol, 65 mg) 溶于 1 mL 的 EtOH 中, 再滴加 0.2 mL NH₄Cl (0.4 mmol, 21.3 mg) 水溶液。加热至 50℃, 过夜。反应体系用硅胶过滤后, 加水/乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤有机相, 经无水硫酸钠干燥。浓缩, 硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇) 得化合物 I-17。

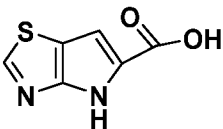
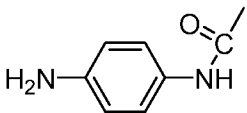
18. 化合物 I-18:



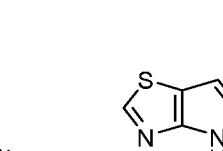
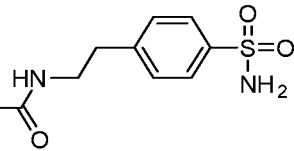
以化合物 和 (CAS: 53250-82-1, 安耐吉, 上海) 为原料, 以类似于对于上述化合物 I-1 的方法来获得化合物 I-18。

19. 化合物 I-19:



以化合物  和  (CAS: 122-80-5, 安耐吉, 上海) 为原料, 以类似于对于上述化合物 I-1 的方法来获得化合物 I-19。

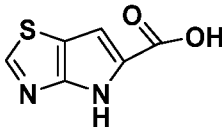
20. 化合物 I-20:

以化合物  和  (CAS: 33303-76-5, 安耐吉, 上海) 为原料, 以类似于对于上述化合物 I-1 的方法来获得化合物 I-20。

21. 化合物 I-21:

中间体化合物的合成:

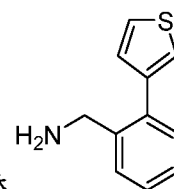
将4-氨基苯乙酸(6.7 mmol, 1.01 g)溶于15 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入EDCI·HCl(10.05 mmol, 1.926 g)、HOBt(7.37 mmol, 995.8 mg)、DIEA(26.8 mmol, 4.67 mL)。室温下搅拌30 min后加入对氟苄胺(6.7 mmol, 838.4 mg), 室温下反应过夜。用水/乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤有机相, 经无水硫酸钠干燥。浓缩, 硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇)得520 mg的上述中间体。

将化合物  (0.2 mmol, 33.6 mg) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 HATU(0.3 mmol, 114.1 mg)、DIEA(0.8 mmol, 0.132 mL), 室温下搅拌下再加入上述制备的中间体化合物(0.2 mmol, 51.6 mg)。室温下反应过夜。用水/乙酸乙酯萃取(3 x 15 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤有机相, 经无水硫酸钠干燥。浓缩, 经反相制备型 HPLC 纯化(以含 0.35% 三氟乙酸的水溶液和甲醇为流动相), 经真空浓缩得化合物 I-21(26.1 mg, 32%)。

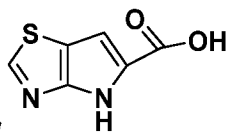
22. 化合物 I-22:

中间体化合物

的合成方法类似于下面 24 中的中间体



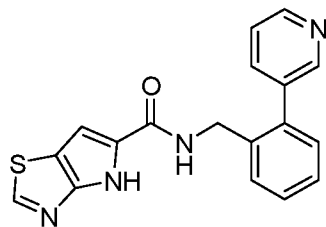
的合成方法。



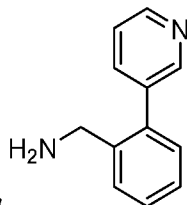
以化合物
物 I-22。

和上述中间体为原料, 以类似于对于上述化合物 I-1 的方法来获得化合物

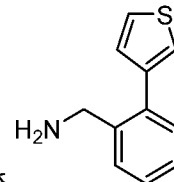
23. 化合物 I-23:



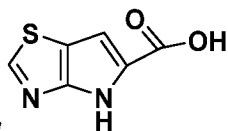
中间体化合物



的合成方法类似于下面 24 中的中间体



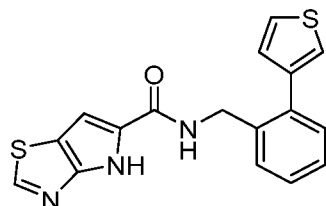
的合成方法。



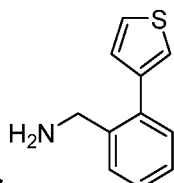
以化合物
物 I-23。

和上述中间体为原料, 以类似于对于上述化合物 I-1 的方法来获得化合物

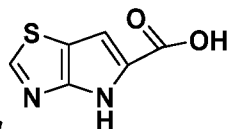
24. 化合物 I-24:



中间体化合物



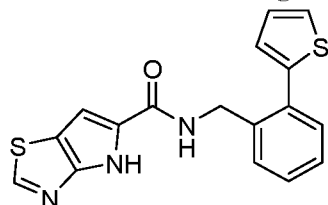
的合成方法参照文献 *European Journal of Medicinal Chemistry*, 87, 529-539; 2014。



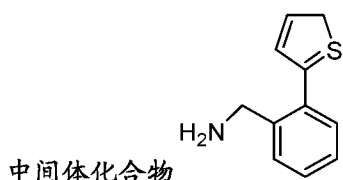
将化合物

(0.2 mmol, 33.6 mg) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 HATU (0.3 mmol, 114.1 mg)、DIEA (0.8 mmol, 0.132 mL), 室温下搅拌下再加入上述中间体化合物 (0.2 mmol, 37.8 mg)。

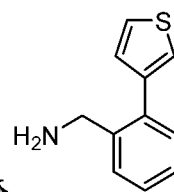
用水/乙酸乙酯萃取 (3 x 15 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤有机相, 经无水硫酸钠干燥。浓缩, 硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇) 得化合物 I-24 (23.5 mg, 34.6%)。



25. 化合物 I-25:



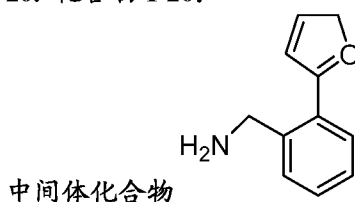
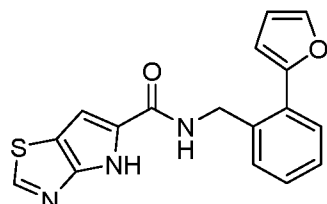
的合成方法类似于上述 24 中的中间体



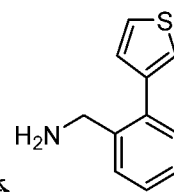
的合成方法。



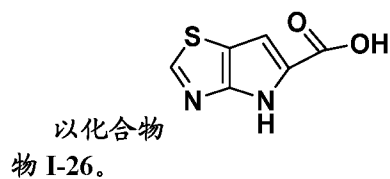
26. 化合物 I-26:



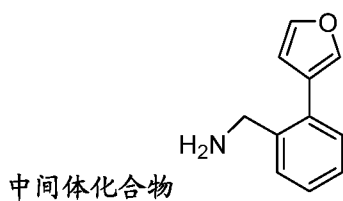
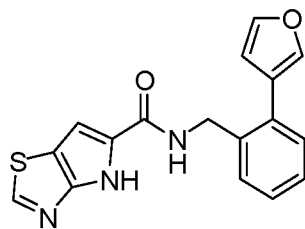
的合成方法类似于上述 24 中的中间体



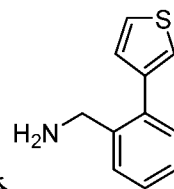
的合成方法。



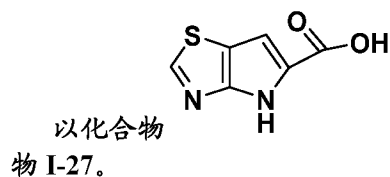
27. 化合物 I-27:



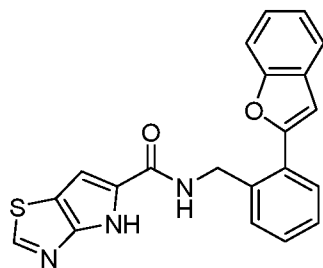
的合成方法类似于上述 24 中的中间体

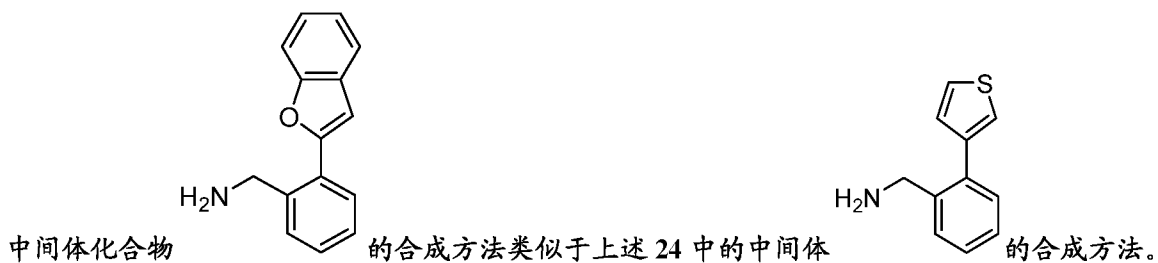


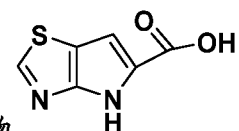
的合成方法。

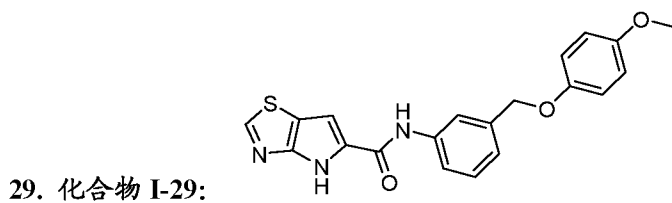


28. 化合物 I-28:

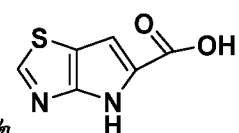


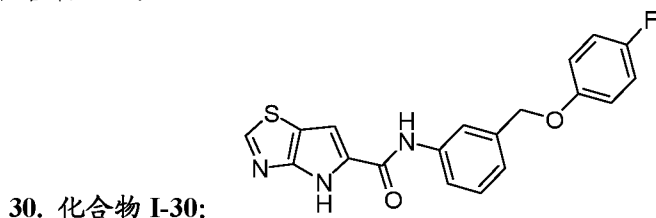


以化合物  和上述中间体为原料，以类似于对于上述化合物 I-1 的方法来获
得化合物 I-28。

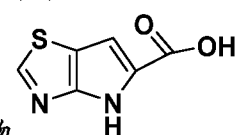


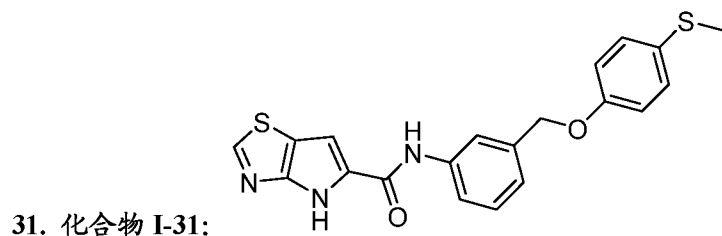
5 中间体化合物的合成方法类似于下面 31 中的中间体的合成方法。

以化合物  和上述中间体化合物为原料，以类似于对于上述化合物 I-1 的方法来获
得化合物 I-29。

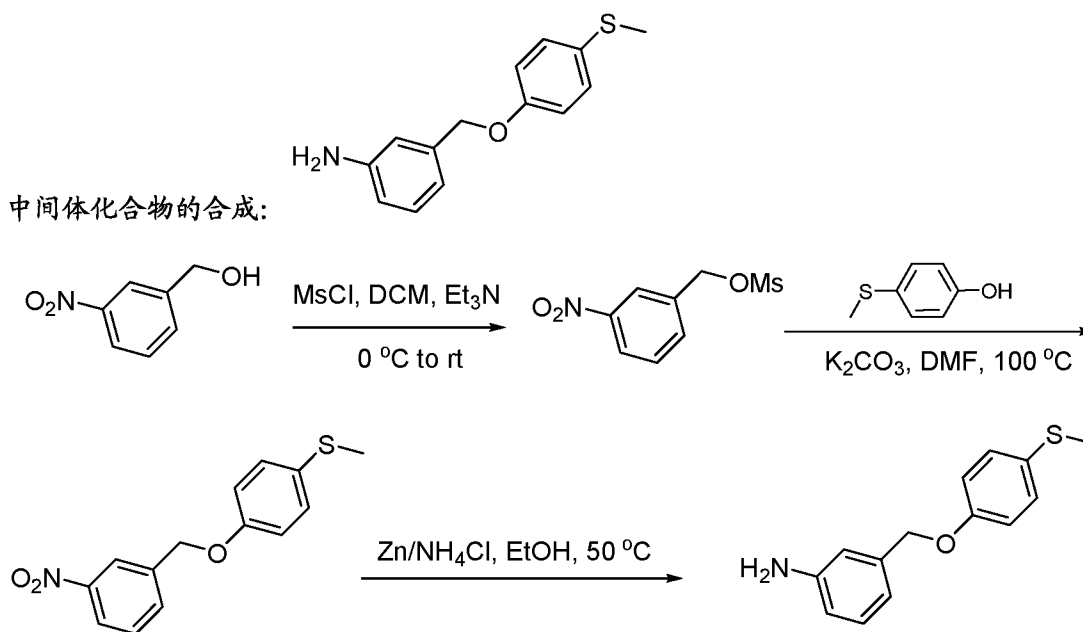


中间体化合物的合成方法类似于下面 31 中的中间体的合成方法。

10 以化合物  和上述中间体化合物为原料，以类似于对于上述化合物 I-1 的方法来获
得化合物 I-30。



中间体化合物的合成:

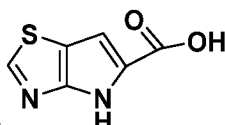


将

间硝基苯甲醇 (20 mmol, 3.06 g) 和三乙胺 (Et₃N) (60 mmol, 8.3 mL) 溶于 50 mL 的二氯甲烷 (DCM) 中, 0 °C 下搅拌 15 min。再于 0 °C 下缓慢滴加甲基磺酰氯 (MsCl) (30 mmol, 2.32 mL), 逐渐恢复至室温反应 5 h。用水/二氯甲烷萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤有机相, 经无水硫酸钠干燥。浓缩, 得 1.8 g 3-硝基苄基甲磺酸酯。

将 3-硝基苄基甲磺酸酯 (2.16 mmol, 500 mg), K₂CO₃ (4.32 mmol, 596.2 mg) 溶于 8 mL N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 中。再加入 4-(甲硫基)苯酚 (3.24 mmol, 454.2 mg) 于 100 °C 下反应 2 h。用水/乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤有机相, 经无水硫酸钠干燥。浓缩, 硅胶柱层析得 470 mg 甲基(4-((3-硝基苄基)氧基)苯基)硫烷 (methyl(4-((3-nitrobenzyl)oxy)phenyl)sulfane)。

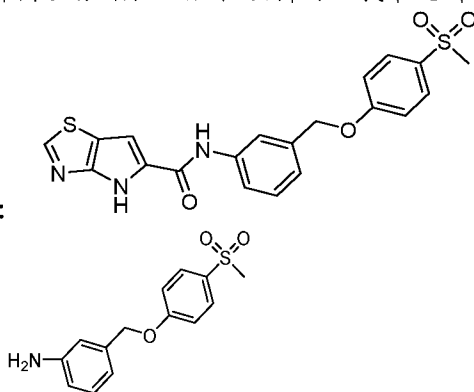
将甲基(4-((3-硝基苄基)氧基)苯基)硫烷 (2 mmol, 614.6 mg) 和 Zn (10 mmol, 650 mg) 溶于 10 mL 的 EtOH 中, 再滴加 2 mL NH₄Cl (4 mmol, 213.9 mg) 水溶液。加热至 50 °C, 过夜。反应体系用硅胶过滤后, 加水/乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤有机相, 经无水硫酸钠干燥。浓缩, 得 502 mg 所述中间体化合物 3-((4-(甲硫基)苯氧基)甲基)苯胺 (3-((4-(methylthio)phenoxy)methyl)aniline)。



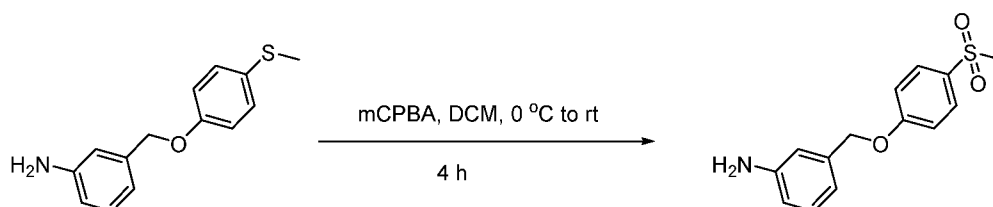
将化合物

(0.2 mmol, 33.6 mg) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入 HATU (0.3 mmol, 114.1 mg)、DIEA (0.8 mmol, 0.132 mL), 室温下搅拌下再加入上述中间体化合物 3-((4-(甲硫基)苯氧基)甲基)苯胺 (0.2 mmol, 49.1 mg)。用水/乙酸乙酯萃取 (3 x 15 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤有机相, 经无水硫酸钠干燥。浓缩, 硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇) 得化合物 I-31 (12.8 mg, 16.2%)。

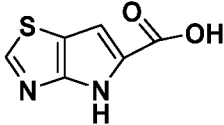
32. 化合物 I-32:

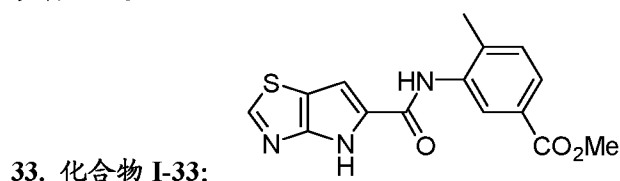


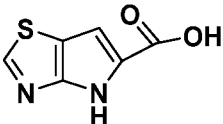
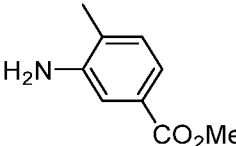
中间体的合成:



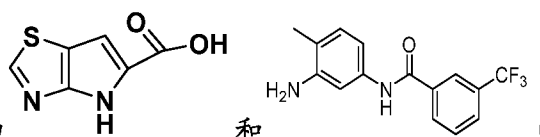
将 3-((4-甲基硫基)苯氧基)甲基)苯胺 (4 mmol, 1.1 g) 溶于 15 mL 的二氯甲烷(DCM)中, 0℃下加入间氯过氧苯甲酸 (mCPBA) (12 mmol, 2.07 g), 室温下反应 4 h。水/乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥。浓缩, 硅胶柱层析得 1.2 g 上述中间体。

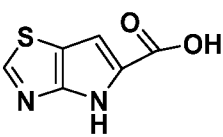
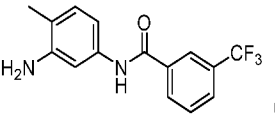
- 5 以化合物  和上述中间体化合物为原料, 以类似于对于上述化合物 I-1 的方法来获
得化合物 I-32。

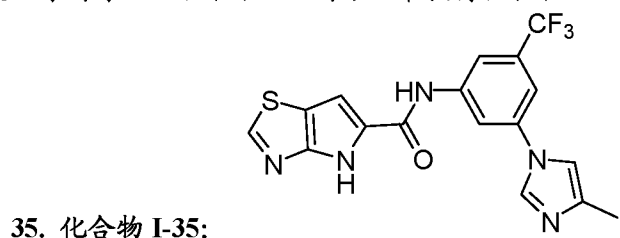


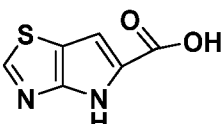
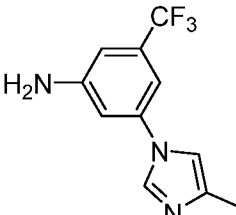
以化合物  和  (CAS: 18595-18-1, 安耐吉, 上海) 为原料, 以类似于对于上述化合物 I-1 的方法来获
得化合物 I-33。

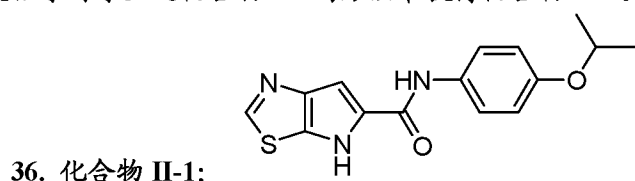
- 10 34. 化合物 I-34:

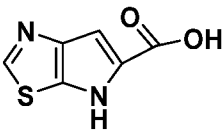
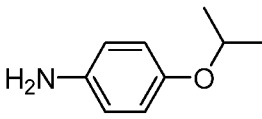


以化合物  和  (CAS: 30069-31-9, 桑迪亚, 上海) 为原料, 以类似于对于上述化合物 I-1 的方法来获
得化合物 I-34。

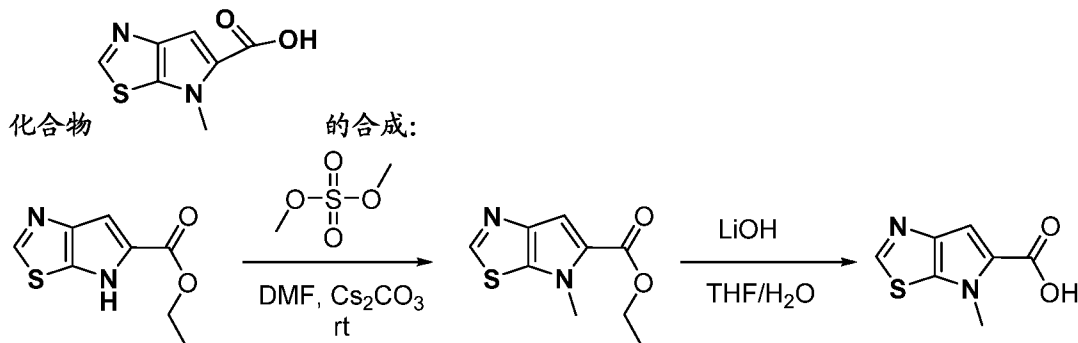


- 15 以化合物  和  (CAS: 641571-11-1, 安耐吉, 上海) 为原料, 以类似于对于上述化合物 I-1 的方法来获
得化合物 I-35。



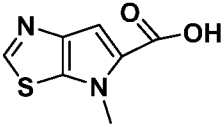
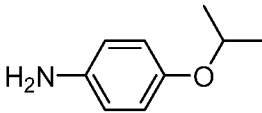
以化合物  (CAS: 1007386-66-4, 桑迪亚, 上海) 和  为原料, 以类似于对于上述通式 I 中的具体化合物的方法来获得化合物 II-1。

37. 化合物 II-2:

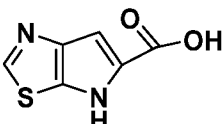
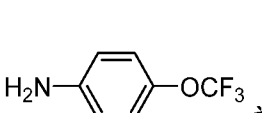


将 4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-甲酸乙酯 (ethyl 4H-pyrrolo[3,2-d]thiazole-5-carboxylate) (4 mmol, 784.92 mg) (CAS: 75103-40-1, 桑迪亚, 上海)、碳酸铯 (Cs_2CO_3) (4.8 mmol, 1.563 g) 溶于 15 mL N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中。再于 0°C 下缓慢滴加硫酸二甲酯 (4.8 mmol, 605.43 mg), 恢复至室温过夜。用水/乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤有机相, 经无水硫酸钠干燥。浓缩, 得 680 mg 4-甲基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-甲酸乙酯 (ethyl 4-methyl-4H-pyrrolo[3,2-d]thiazole-5-carboxylate)。

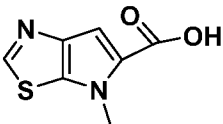
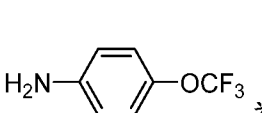
将 4-甲基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-甲酸乙酯 (3 mmol, 630.75 mg) 溶于 12 mL 四氢呋喃(THF)中, 再加入 4 mL 1 N 的氢氧化锂溶液(LiOH), 52°C 下反应 7 h。减压浓缩除去大部分溶剂后, 加入冰水, 用 1 N 的稀盐酸调节 pH 至弱酸性, 析出固体。离心、水洗固体, 收集沉淀得到 471 mg 4-甲基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-5-甲酸 (4-methyl-4H-pyrrolo[3,2-d]thiazole-5-carboxylic acid)。

以化合物  和  为原料, 以类似于对于上述通式 I 中的具体化合物的方法来获得化合物 II-2。

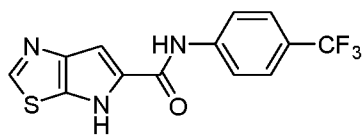
38. 化合物 II-3:

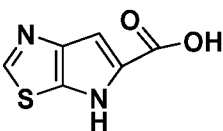
以化合物  和  为原料, 以类似于对于上述通式 I 中的具体化合物的方法来获得化合物 II-3。

39. 化合物 II-4:

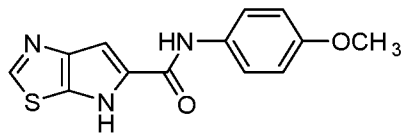
以化合物  和  为原料, 以类似于对于上述通式 I 中的具体化合物的方法来获得化合物 II-4。

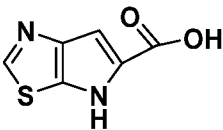
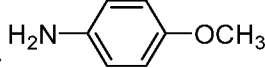
40. 化合物 II-5:



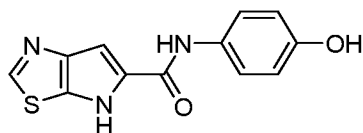
以化合物  和  为原料, 以类似于对于上述通式 I 中的具体化合物的方法来获得化合物 II-5。

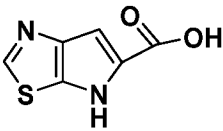
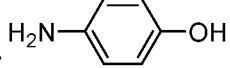
41. 化合物 II-6:



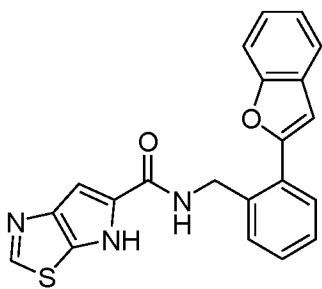
5 以化合物  和  为原料, 以类似于对于上述通式 I 中的具体化合物的方法来获得化合物 II-6。

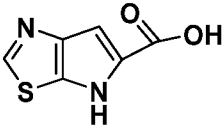
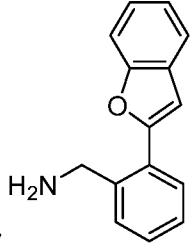
42. 化合物 II-7:



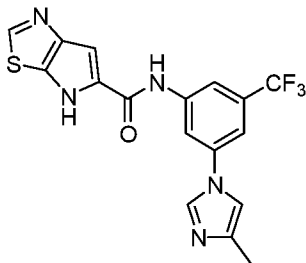
以化合物  和  为原料, 以类似于对于上述通式 I 中的具体化合物的方法来获得化合物 II-7。

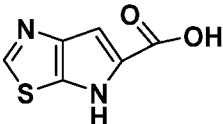
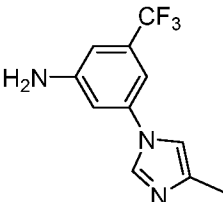
43. 化合物 II-8:



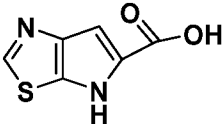
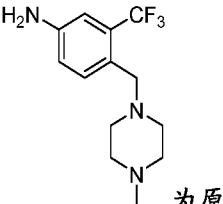
10 以化合物  和  为原料, 以类似于对于上述通式 I 中的具体化合物的方法来获得化合物 II-8。

44. 化合物 II-9:



以化合物  和  为原料，以类似于对于上述通式 I 中的具体化合物的方法来获得化合物 II-9。

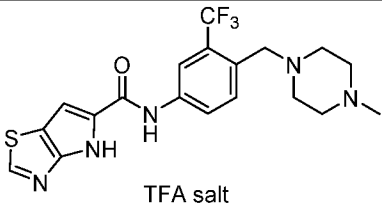
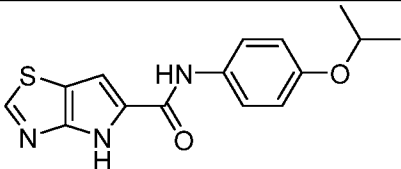
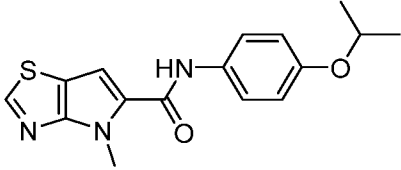
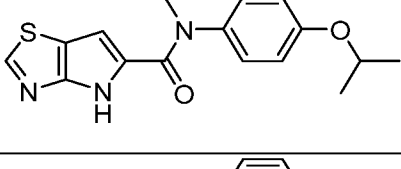
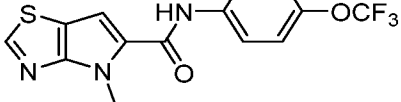
45. 化合物 II-10:

以化合物  和  为原料，以类似于对于上述通式 I 中的具体化合物的方法来获得化合物 II-10。

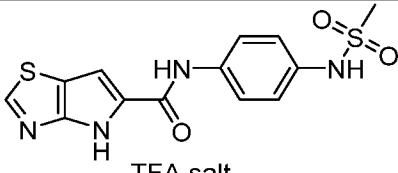
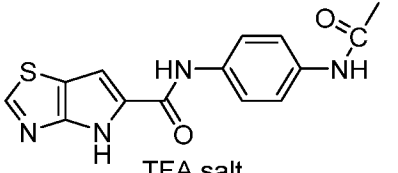
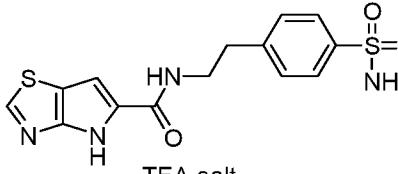
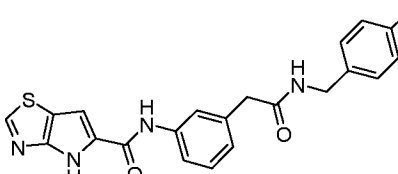
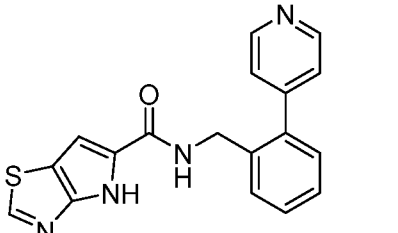
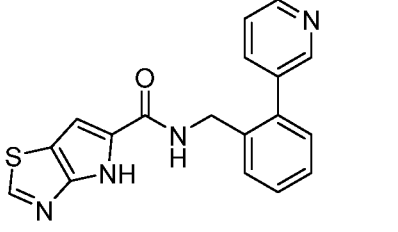
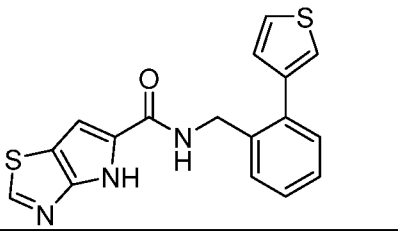
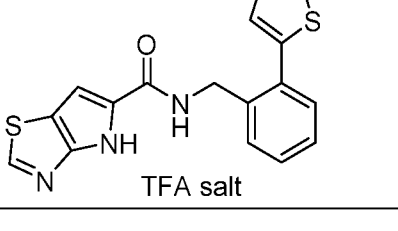
上面合成中未进行说明的所用的原料均是商品化试剂。

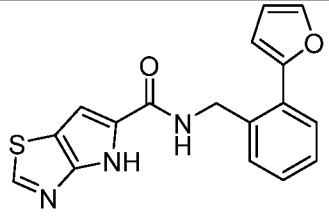
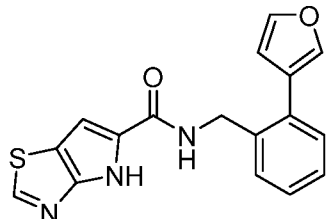
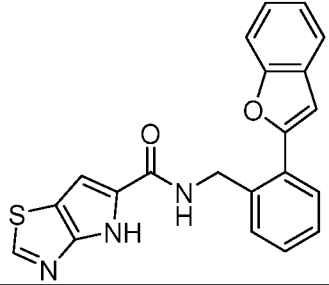
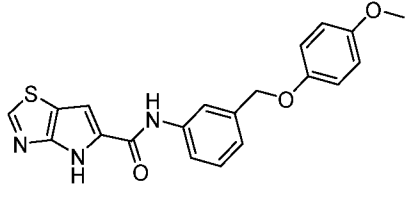
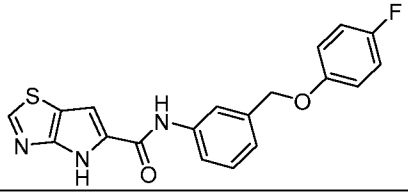
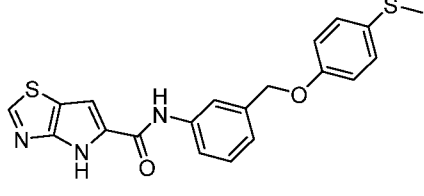
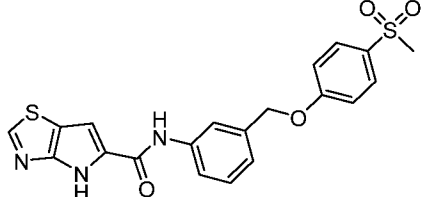
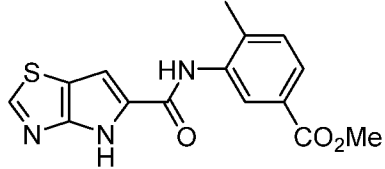
下表列出具体化合物及结构鉴定数据。

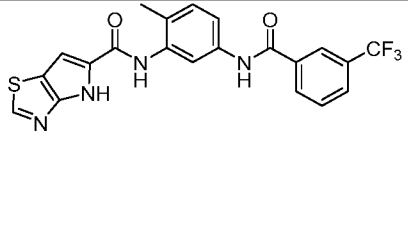
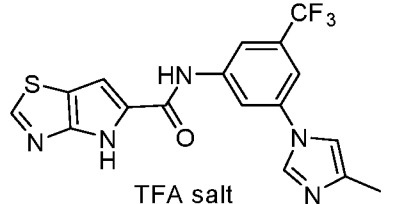
表 1. 化合物 I 结构及表征

化合物编号	化合物结构	氢谱或质谱数据
I-1	 TFA salt	^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.67 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.41 (s, 2H). MS (ESI) m/z : 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
I-2		^1H NMR (600 MHz, Chloroform- d) δ 10.01 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 6.95 – 6.86 (m, 3H), 4.87 – 3.98 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
I-3		^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.59 – 7.44 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.92 – 6.69 (m, 2H), 4.47 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
I-4		^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.34 – 7.15 (m, 2H), 7.08 – 6.87 (m, 2H), 5.28 (s, 1H), 4.85 – 4.46 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
I-5		^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.87 – 7.74 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.33 – 7.30 (m, 2H), 4.06 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

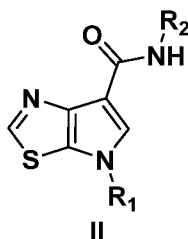
I-6		¹ H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.68 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 328 [M+H] ⁺ .
I-7		¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.64 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.00 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.40 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.08 (ddd, <i>J</i> = 8.2, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.66 (dt, <i>J</i> = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 302[M+H] ⁺ .
I-8		¹ H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.75 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.30 – 8.80 (m, 1H), 7.97 (s, 4H), 7.72 – 7.27 (m, 1H), 3.85 (s, 3H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 302[M+H] ⁺ .
I-9		¹ H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.69 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.25 (s, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 323[M+H] ⁺ .
I-10		¹ H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.54 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.78 – 6.73 (m, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 260[M+H] ⁺ .
I-11		¹ H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.72 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 312[M+H] ⁺ .
I-12		¹ H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.57 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 274[M+H] ⁺ .
I-13		¹ H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.53 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 2.88 (s, 6H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 287[M+H] ⁺ .
I-14		¹ H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.58 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.78 – 7.58 (m, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.04 – 6.81 (m, 2H), 4.02 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.33 (s, 3H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 288[M+H] ⁺ .
I-15		¹ H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.52 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 3.32 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 4H), 1.09 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 6H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 315[M+H] ⁺ .
I-16		¹ H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.79 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 8.07 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 289[M+H] ⁺ .
I-17		¹ H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.67 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.45 – 7.22 (m, 3H), 6.56 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.92 (s, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 259[M+H] ⁺ .

I-18	 TFA salt	¹ H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.60 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 2.95 (s, 3H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 337[M+H] ⁺ .
I-19	 TFA salt	¹ H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.59 (s, 1H), 10.09 – 9.74 (m, 2H), 9.00 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 2.04 (s, 3H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 301[M+H] ⁺ .
I-20	 TFA salt	¹ H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.39 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.39 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 3.52 (dd, <i>J</i> = 13.1, 6.9 Hz, 2H), 2.93 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 351[M+H] ⁺ .
I-21		¹ H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.58 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.72 – 7.58 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.35 – 7.19 (m, 3H), 7.18 – 7.05 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 4.26 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 409[M+H] ⁺ .
I-22		¹ H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.42 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.66 (dd, <i>J</i> = 4.4, 1.6 Hz, 2H), 7.53 – 7.48 (m, 3H), 7.45 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.44 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 335[M+H] ⁺ .
I-23		¹ H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.43 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.74 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.66 (dd, <i>J</i> = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.61 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.94 – 7.87 (m, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.44 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.39 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 4.42 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 335[M+H] ⁺ .
I-24		¹ H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.45 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 4.9, 3.0 Hz, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 340[M+H] ⁺ .
I-25	 TFA salt	¹ H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.46 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 – 7.31 (m, 4H), 7.31 – 7.15 (m, 3H), 4.58 (s, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 340[M+H] ⁺ .

I-26		^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.48 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.79 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 7.2, 4.6, 1.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 3.4, 0.7 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 5.8 Hz, 2H). MS (ESI) m/z : 324[M+H] $^+$.
I-27		^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.47 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.77 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 1.4, 0.9 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.8 Hz, 2H). MS (ESI) m/z : 324[M+H] $^+$.
I-28		^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.50 (s, 1H), 9.01 – 8.71 (m, 2H), 7.95 – 7.61 (m, 3H), 7.60 – 7.07 (m, 7H), 4.80 (s, 2H). MS (ESI) m/z : 374[M+H] $^+$.
I-29		^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.62 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 – 6.94 (m, 2H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.70 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 380[M+H] $^+$.
I-30		^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.63 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 3H), 7.07 – 6.99 (m, 2H), 5.10 (s, 2H). MS (ESI) m/z : 368[M+H] $^+$.
I-31		^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.62 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 2.42 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 396[M+H] $^+$.
I-32		^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.63 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.94 – 7.83 (m, 3H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.16 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 428[M+H] $^+$.
I-33		^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.65 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 316[M+H] $^+$.

I-34		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.60 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.99 – 7.94 (m, 1H), 7.86 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-35		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{Methanol}-d_4$) δ 9.43 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 2.46 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$

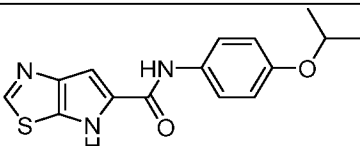
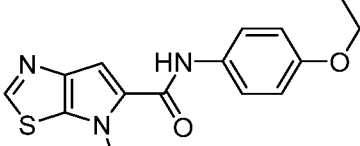
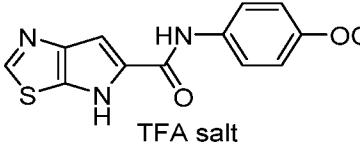
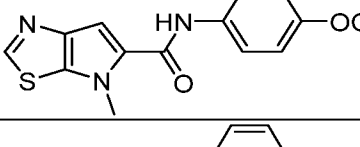
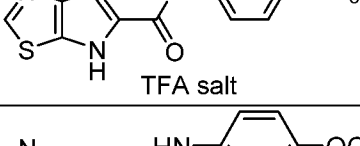
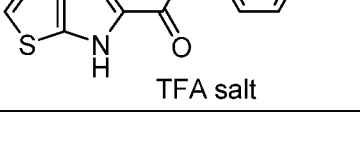
化合物 II 的合成通式:

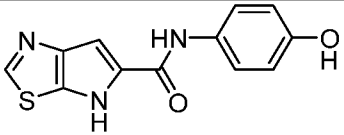
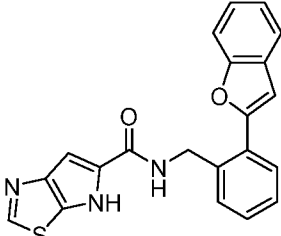
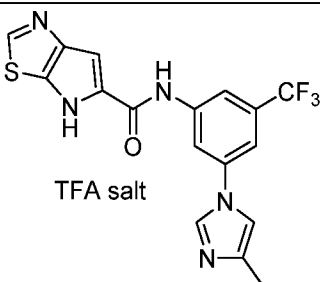
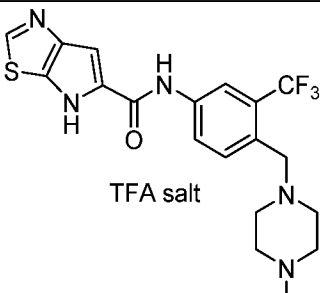


化合物 II 的制备方法类似于化合物 I。

5 下表列出具体化合物及结构鉴定数据。

表 2. 化合物 II 结构及表征

序号 号	化合物结构	氢谱数据或质谱数据
II-1		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.21 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.50 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.58 (p, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.27 (dd, $J = 6.1, 0.9$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$
II-2		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.93 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.57 (p, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 1.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$
II-3		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.29 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H). MS (ESI) m/z : 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$
II-4		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.24 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$
II-5		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.36 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z : 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$
II-6		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.19 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$

II-7		MS (ESI) m/z : 260 $[M+H]^+$
II-8		1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.12 (s, 1H), 8.92 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.88 – 7.84 (m, 1H), 7.72 (dt, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 4.80 (d, J = 5.9 Hz, 2H). MS (ESI) m/z : 374 $[M+H]^+$
II-9		1H NMR (600 MHz, Methanol- d_4) δ 9.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.53 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 2.48 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 392 $[M+H]^+$
II-10		MS (ESI) m/z : 424 $[M+H]^+$

试验例

生物活性测试

具体试验方法如下:

- 5 1) 培养基: DMEM (Dulbecco's modified eagle medium) 或 RPMI1640 (含 10% 胎牛血清, 100 μ g/mL 氨苄青霉素, 100 μ g/mL 链霉素)。

2) 试剂: MTS 反应液 (含 2 mg/mL 的 MTS [3-(4, 5-二甲基噻唑-2-基)-5-(3-羧基甲氧基苯基)-2-(4-磺苯基)-2H-四唑, 内盐] (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium, inner salt); 100 μ g/mL 的 PES (phenazine methosulfate))。

- 10 3) 化合物测试:

(1) 若测试的肿瘤细胞为悬浮细胞:

体外培养人早幼粒白血病细胞 HL-60 (2×10^4 个/孔) 接入 96-孔培养板, 细胞液体积为 90 μ L, 然后加入各梯度浓度化合物 10 μ L (最高浓度为 10 μ M, 依次按 1/3 逐级稀释, 共设置 8 个浓度点, 体系中含 0.1% DMSO (二甲基亚砜))。混匀化合物的细胞板置于细胞培养箱中 (37 $^{\circ}$ C; 5% CO_2) 培养 48 h, 再加入 20 μ L 的 MTS 反应液, 混匀后置于细胞培养箱中 (37 $^{\circ}$ C; 5% CO_2) 孵育 1-4 hr; 采用酶标仪 (VARIOSKAN FLASH, Thermo) 测量 490 nm 波长下的 OD 值。每组实验设置三个平行, 以终浓度为 0.1% DMSO 为阴性对照, 以不含细胞及化合物的培养基为空白对照。细胞生长抑制率由如下公式计算:

$$\text{细胞抑制率} \% = 1 - (\text{OD 实验组} - \text{OD 空白组}) / (\text{OD 阴性组} - \text{OD 空白组}) * 100\%$$

4) IC_{50} 值计算: 根据测量的细胞抑制率利用 GradPad Prism 5 软件计算化合物作用于细胞的半抑制浓度。

- 20 (2) 若测试的肿瘤细胞为贴壁细胞:

体外培养人肺癌细胞 A549, 人胃癌细胞 BGC-823, 人肝癌细胞 HepG-2 和人乳腺癌细胞 MCF-7, 人骨肉瘤细胞 U20S, 人前列腺癌细胞 LNCAP, 以 1000-10000 细胞/孔加入 96-孔培养板中, 孵育至贴壁后加化合物。其它参照上述 (1) 的方法进行。

测试结果见下表:

表 3. 化合物在单一浓度下对不同肿瘤细胞的生长抑制率 (化合物浓度 C = 10 μ M)

化合物编号	在 10 μ M 时的 A549 抑制 (%)	在 10 μ M 时的 BGC-823 抑制 (%)	在 10 μ M 时的 HepG-2 抑制 (%)	在 10 μ M 时的 MCF-7 抑制 (%)	在 10 μ M 时的 HL-60 抑制 (%)	在 10 μ M 时的 U2OS 抑制 (%)	在 10 μ M 时的 LNCAP 抑制 (%)
I-2	81.9%	61.7%	60.1%	23.1%	N	19.4%	22.2%
I-6	6.3%	64.5%	66.5%	3.4%	69.1%	56.2%	55.8%
I-8	56.8%	72.2%	58.1%	21.2%	69.4%	50.9%	/
I-11	7.6%	58.8%	62.9%	7.4%	71.2%	56.2%	56.1%
I-12	9.3%	47.4%	58.3%	5.9%	68.9%	57.7%	54.6%
I-13	3.4%	54.3%	54.7%	N	69.7%	53.2%	48.6%
I-15	69.4%	71.7%	57.8%	23.8%	63.2%	53.5%	/
I-16	32.4%	63.3%	38.6%	17.6%	44.6%	40.2%	58.0%
I-22	54.8%	64.6%	48.9%	15.1%	65.2%	50%	64.3%
I-23	53.4%	71.1%	60.4%	27%	70.5%	56%	64.4%
I-24	20.1%	51.2%	38.2%	31.5%	64.3%	37.6%	48.7%
I-26	N	23.4%	29.7%	3.1%	64.8%	44.5%	44.9%
I-27	67.9%	55.1%	43.2%	1.7%	68.8%	44.9%	/
I-28	50.3%	60.3%	44.4%	21.0%	74.8%	48.7%	71%
I-31	N	20.4%	18.5%	13.9%	71.8%	54.9%	59.3%
I-32	N	9.2%	N	N	70.3%	45.2%	41.5%
I-35	59.5%	44.4%	50.5%	N	80.4%	42.2%	61.9%

表 4. 化合物对不同肿瘤细胞的生长抑制活性 IC₅₀ (单位: μ M)

化合物编号	BGC-823 (IC ₅₀ , μ M)	HepG-2 (IC ₅₀ , μ M)	HL-60 (IC ₅₀ , μ M)	U2OS (IC ₅₀ , μ M)	LNCAP (IC ₅₀ , μ M)
I-6	0.582	1.985	0.217	0.929	0.319
I-8	/	/	1.777	6.352	6.043
I-11	0.849	1.468	0.653	1.510	5.259
I-12	0.952	0.223	0.590	1.516	6.31
I-13	1.111	1.933	1.301	2.684	N
I-15	/	/	2.712	N	N
I-22	/	/	0.672	3.660	2.572
I-23	/	/	0.475	2.925	1.578
I-24	/	/	2.298	2.752	0.849
I-26	/	/	3.212	6.172	0.163
I-27	/	/	1.20E-05	0.006	0.032

I-28	/	/	0.005	0.928	0.130
I-31	/	/	0.491	8.918	2.597
I-32	/	/	1.847	5.469	7.034
I-35	/	/	7.034	7.850	4.738

* N 指没有活性; “/”指未测定。

从上述结果看: 化合物 **I-27**、**I-28** 对人早幼粒白血病细胞 HL-60、人骨肉瘤细胞 U20S、人前列腺癌细胞 LNCAP 均有较好的生长抑制活性。

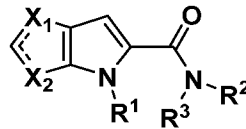
- 5 以化合物 **I-2** 为例, 如表 5 所示, 我们分别选取了 3 株肺癌细胞 (NCI-1975, HCC827, A549)、3 株白血病细胞 (SHI-1, THP-1, NB-4) 和 2 株人胚肺细胞 (WI-38 和 HFL-1) 进行测试。化合物表现出了对肿瘤细胞生长抑制的选择性 (IC_{50} 为 $0.008 \sim 0.280 \mu M$), 而对正常的人胚肺细胞的生长影响较小 ($IC_{50} > 5 \mu M$), 具有良好的治疗窗口。

- 10 表 5. 化合物 **I-2** 对不同肿瘤细胞的生长抑制活性 IC_{50} (单位: μM)。

化合物 编号	肺癌细胞 IC_{50}			人胚肺细胞 IC_{50}		白血病细胞 IC_{50}		
	NCI-1975	HCC827	A549	WI-38	HFL-1	SHI-1	THP-1	NB4
I-2	0.057	0.008	0.030	5.619	8.589	0.221	2.464	0.280

权 利 要 求

1. 以下通式的化合物:

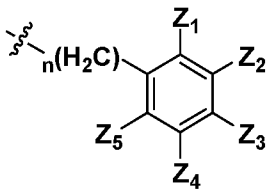


其中, X_1 选自 N, S; X_2 选自 N, S; 且 X_1 与 X_2 不相同;

R^1 选自 H, C1-C6 烷基, C3-C6 环烷基; 优选 R^1 选自 H, C1-C3 烷基; 更优选 R^1 选自 H, 甲基、乙基;

R^2 选自 H, C1-C6 烷基, C3-C6 环烷基; 优选 R^2 选自 H, C1-C3 烷基; 更优选 R^2 选自 H, 甲基、乙基;

R^3 选自;



1) , 其中 $n=0, 1$ 或 2 , Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 各自独立地选自:

(1) 氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 硝基, 氰基, 氨基, 任选被-C1-C6 烷基、C1-C3 烷基、-C1-C6 烷基磺酰基或-C1-C6 烷基羰基取代的氨基, 羟基, 羟基甲酰基, 甲氧基甲酰基, 乙氧基甲酰基, 正丙氧基甲酰基, 异丙氧基甲酰基, 氨基甲酰基, *N*-甲基氨基甲酰基, *N*-乙基氨基甲酰基, *N*-正丙基氨基甲酰基, *N*-异丙基氨基甲酰基, *N*-环丙基氨基甲酰基, *N*-正丁基氨基甲酰基, *N*-异丁基氨基甲酰基, *N*-叔丁基氨基甲酰基, *N*-环丁基氨基甲酰基, *N*-正戊基氨基甲酰基, *N*-异戊基氨基甲酰基, *N*-环戊基氨基甲酰基, *N*-正己基氨基甲酰基, *N*-异己基氨基甲酰基, *N*-环己基氨基甲酰基, *N*, *N*-二甲基氨基甲酰基, *N*, *N*-二乙基氨基甲酰基, *N*, *N*-二正丙基氨基甲酰基, *N*, *N*-二异丙基氨基甲酰基, 环丙胺基甲酰基, 环丁胺基甲酰基, 环戊胺基甲酰基, 环己胺基甲酰基, 4-羟基哌啶基甲酰基, 哌嗪基甲酰基, 4-甲基哌嗪基甲酰基, 4-乙基哌嗪基甲酰基, 4-正丙基哌嗪基甲酰基, 4-异丙基哌嗪基甲酰基, 甲磺酰基, 乙磺酰基, 正丙基磺酰基, 异丙基磺酰基, 正丁基磺酰基, 异丁基磺酰基, 羧基磺酰基, 氨基磺酰基, *N*-甲基氨基磺酰基, *N*-乙基氨基磺酰基, *N*-正丙基氨基磺酰基, *N*-异丙基氨基磺酰基, *N*-环丙基氨基磺酰基, *N*-正丁基氨基磺酰基, *N*-异丁基氨基磺酰基, *N*-叔丁基氨基磺酰基, *N*-环丁基氨基磺酰基, *N*-正戊基氨基磺酰基, *N*-异戊基氨基磺酰基, *N*-环戊基氨基磺酰基, *N*-正己基氨基磺酰基, *N*-异己基氨基磺酰基, *N*-环己基氨基磺酰基, *N*, *N*-二甲基氨基磺酰基, *N*, *N*-二乙基氨基磺酰基, *N*, *N*-二正丙基氨基磺酰基, *N*, *N*-二异丙基氨基磺酰基, 环丙胺基磺酰基, 环丁胺基磺酰基, 环戊胺基磺酰基, 环己胺基磺酰基, 4-羟基哌啶基磺酰基, 哌嗪基磺酰基, 4-甲基哌嗪基磺酰基, 4-乙基哌嗪基磺酰基, 4-正丙基哌嗪基磺酰基, 4-异丙基哌嗪基磺酰基, 甲酰胺基, 乙酰胺基, 丙酰胺基, 正丁酰胺基, 异丁酰胺基, 环丙基甲酰胺基, 环丁基甲酰胺基, 环戊基甲酰胺基, 环己基甲酰胺基, 甲磺酰胺基, 乙磺酰胺基, 正丙磺酰胺基, 异丙磺酰胺基, 正丁磺酰胺基, 异丁磺酰胺基, 取代的苯基-C1-C6 烷基-氨基羰基-C1-C6 烷基, 经 C1-C6 烷基-O-、卤素、C1-C6 烷基-S-或 C1-C6 烷基磺酰基取代的苯基-O-C1-C6 烷基, 被-C1-C6 烷基取代的 6 元杂环基-C1-C6 烷基;

(2) -O-C1-C6 烷基, -O-C1-C6 含氟烷基, -C1-C6 含氟烷基, -C1-C6 烷氧基羰基, C1-C3 烷基, C1-C3 烷氧基, C1-C3 含氧烷基, C1-C3 含氟烷基, C1-C3 含氟烷氧基;

(3) 包含选自 N、O 和 S 的一个或多个杂原子的五元或六元杂环, 所述五元或六元杂环任选地被 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、羟基、氨基、C1-C6 烷氧羰基、C1-C6 酰基、氰基、任选被取代的杂环基取代,

包括但不限于: 哌啶基, 4-*N*, *N*-二甲基氨基哌啶基, 4-*N*, *N*-二乙基氨基哌啶基, 4-*N*, *N*-二异丙基氨基哌啶基, 4-羟基哌啶基, 4-(4-甲基哌嗪基)哌啶基, 4-(4-乙基哌嗪基)哌啶基, 4-(4-异丙基哌嗪基)哌啶基, 4-(4-乙基哌嗪基)哌啶基, 4-(4-叔丁基哌嗪基)哌啶基, 4-(4-甲磺酰基哌嗪基)哌啶基, 4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(4-(2-氟基乙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(4-(3-羟基丙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(4-(2-*N*, *N*-二甲基氨基乙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(4-(2-*N*, *N*-二乙基氨基乙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(4-(3-*N*, *N*-二甲基氨基丙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(4-(3-*N*, *N*-二乙基氨基丙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(四氢吡咯基)哌啶基, 4-(3-*N*, *N*-二甲基氨基四氢吡咯基)哌啶基;

4-甲基哌嗪基, 4-乙基哌嗪基, 4-异丙基哌嗪基, 4-乙酰基哌嗪基, 4-叔丁基氧甲酰基哌嗪基, 4-甲

磺酰基哌嗪基, 4-(2-羟基乙基)哌嗪基, 4-(2-氟基乙基)哌嗪基, 4-(3-羟基丙基)哌嗪基, 4-(2-*N,N*-二甲基氨基乙基)哌嗪基, 4-(2-*N,N*-二乙基氨基乙基)哌嗪基, 4-(3-*N,N*-二甲基氨基丙基)哌嗪基, 4-(3-*N,N*-二乙基氨基丙基)哌嗪基, 2-氧代-哌嗪-4-基, 4-(*N*-甲基-4-哌啶基)哌嗪基, 4-(*N*-乙基-4-哌啶基)哌嗪基, 4-(*N*-乙酰基-4-哌啶基)哌嗪基;

吗啡啉基, 3,5-二甲基吗啡啉基, 硫代吗啡啉基, 四氢吡咯基, 3-*N,N*-二甲基四氢吡咯基, 3-*N,N*-二乙基四氢吡咯基;

(4) 杂芳基, 例如但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、苯并呋喃基;

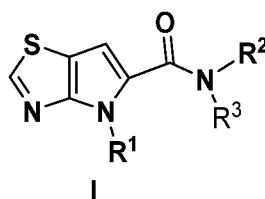
(5) Z_2 与 Z_3 可以形成含氧的取代或未取代的五元环或六元环; 取代基可以选自与 Z_1 相同的取代基;

(6) Z_4 与 Z_5 可以形成含氮的取代或未取代的五元环或六元环; 取代基可以选自与 Z_1 相同的取代基;

2) 氢, C1-C6 烷基, 环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, *N,N*-二甲基氨基, *N,N*-二乙基氨基, *N,N*-二异丙基氨基, 2-*N,N*-二甲基氨基乙基, 2-羟基乙基, 2-吗啡啉基乙基, 2-硫代吗啡啉基乙基, 2-(4-甲基哌嗪基)乙基, 3-*N,N*-二甲基氨基丙基, 3-*N,N*-二乙基氨基丙基, 3-*N,N*-二异丙基氨基丙基, 3-羟基丙基, 3-吗啡啉基丙基, 3-硫代吗啡啉基丙基, 3-(4-甲基哌嗪基)丙基, *N*-甲基-4-哌啶基, *N*-乙基-4-哌啶基, *N*-异丙基-4-哌啶基, *N*-乙酰基-4-哌啶基;

或上述化合物的立体异构体、其前药、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂合物。

2. 根据权利要求1的化合物, 其为以下:

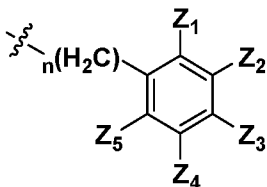


其中:

R^1 选自 H, C1-C6 烷基, C3-C6 环烷基; 优选 R^1 选自 H, C1-C3 烷基; 更优选 R^1 选自 H, 甲基、乙基;

R^2 选自 H, C1-C6 烷基, C3-C6 环烷基; 优选 R^2 选自 H, C1-C3 烷基; 更优选 R^2 选自 H, 甲基、乙基;

R^3 选自;



1) 其中 $n=0, 1$ 或 2 , Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 各自独立地选自:

(1) 氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 硝基, 氰基, 氨基, 任选被-C1-C6 烷基、C1-C3 烷基、-C1-C6 烷基磺酰基或-C1-C6 烷基羰基取代的氨基, 羟基, 羟基甲酰基, 甲氧基甲酰基, 乙氧基甲酰基, 正丙氧基甲酰基, 异丙氧基甲酰基, 氨基甲酰基, *N*-甲基氨基甲酰基, *N*-乙基氨基甲酰基, *N*-正丙基氨基甲酰基, *N*-异丙基氨基甲酰基, *N*-环丙基氨基甲酰基, *N*-正丁基氨基甲酰基, *N*-异丁基氨基甲酰基, *N*-叔丁基氨基甲酰基, *N*-环丁基氨基甲酰基, *N*-正戊基氨基甲酰基, *N*-异戊基氨基甲酰基, *N*-环戊基氨基甲酰基, *N*-正己基氨基甲酰基, *N*-异己基氨基甲酰基, *N*-环己基氨基甲酰基, *N,N*-二甲基氨基甲酰基, *N,N*-二乙基氨基甲酰基, *N,N*-二正丙基氨基甲酰基, *N,N*-二异丙基氨基甲酰基, 环丙胺基甲酰基, 环丁胺基甲酰基, 环戊胺基甲酰基, 环己胺基甲酰基, 4-羟基哌啶基甲酰基, 哌嗪基甲酰基, 4-甲基哌嗪基甲酰基, 4-乙基哌嗪基甲酰基, 4-正丙基哌嗪基甲酰基, 4-异丙基哌嗪基甲酰基, 甲磺酰基, 乙磺酰基, 正丙基磺酰基, 异丙基磺酰基, 正丁基磺酰基, 异丁基磺酰基, 羟基磺酰基, 氨基磺酰基, *N*-甲基氨基磺酰基, *N*-乙基氨基磺酰基, *N*-正丙基氨基磺酰基, *N*-异丙基氨基磺酰基, *N*-环丙基氨基磺酰基, *N*-正丁基氨基磺酰基, *N*-异丁基氨基磺酰基, *N*-叔丁基氨基磺酰基, *N*-环丁基氨基磺酰基, *N*-正戊基氨基磺酰基, *N*-异戊基氨基磺酰基, *N*-环戊基氨基磺酰基, *N*-正己基氨基磺酰基, *N*-异己基氨基磺酰基, *N*-环己基氨基磺酰基, *N,N*-二甲基氨基磺酰基, *N,N*-二乙基氨基磺酰基, *N,N*-二正丙基氨基磺酰基, *N,N*-二异丙基氨基磺酰基, 环丙胺基磺酰基, 环丁胺基磺酰基, 环戊胺基磺酰基, 环己胺基磺酰基, 4-羟基哌啶基磺酰基, 哌嗪基磺酰基, 4-甲基哌嗪基磺酰基, 4-乙基哌嗪基磺酰基, 4-正丙基哌嗪基磺酰基, 4-异丙基哌嗪基磺酰基, 甲酰胺基, 乙酰胺基, 丙酰胺基, 正丁酰胺基, 异丁酰胺基, 环丙基甲酰胺基, 环丁基甲酰胺基, 环戊基甲酰胺基, 环己基甲酰胺基, 甲磺酰胺基, 乙磺

磺胺基, 正丙磺酰胺基, 异丙磺酰胺基, 正丁磺酰胺基, 异丁磺酰胺基, 取代的苯基-C1-C6 烷基-氨基羰基-C1-C6 烷基, 经 C1-C6 烷基-O-、卤素、C1-C6 烷基-S-或 C1-C6 烷基磺酰基取代的苯基-O-C1-C6 烷基, 被-C1-C6 烷基取代的 6 元杂环基-C1-C6 烷基;

(2) -O-C1-C6 烷基, -O-C1-C6 含氟烷基, -C1-C6 含氟烷基, -C1-C6 烷氧基羰基, C1-C3 烷基, C1-C3 烷氧基, C1-C3 含氧烷基, C1-C3 含氟烷基, C1-C3 含氟烷氧基;

(3) 包含选自 N、O 和 S 的一个或多个杂原子的五元或六元杂环, 所述五元或六元杂环任选地被 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、羟基、氨基、C1-C6 烷氧羰基、C1-C6 酰基、氟基、任选被取代的杂环基取代,

包括但不限于: 哌啶基, 4-N,N-二甲基氨基哌啶基, 4-N,N-二乙基氨基哌啶基, 4-N,N-二异丙基氨基哌啶基, 4-羟基哌啶基, 4-(4-甲基哌嗪基)哌啶基, 4-(4-乙基哌嗪基)哌啶基, 4-(4-异丙基哌嗪基)哌啶基, 4-(4-乙酰基哌嗪基)哌啶基, 4-(4-叔丁氧甲酰基哌嗪基)哌啶基, 4-(4-甲磺酰基哌嗪基)哌啶基, 4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(4-(2-氟基乙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(4-(3-羟基丙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(四氢吡咯基)哌啶基, 4-(3-N,N-二甲基氨基四氢吡咯基)哌啶基;

4-甲基哌嗪基, 4-乙基哌嗪基, 4-异丙基哌嗪基, 4-乙酰基哌嗪基, 4-叔丁氧甲酰基哌嗪基, 4-甲磺酰基哌嗪基, 4-(2-羟基乙基)哌嗪基, 4-(2-氟基乙基)哌嗪基, 4-(3-羟基丙基)哌嗪基, 4-(2-N,N-二甲基氨基乙基)哌嗪基, 4-(2-N,N-二乙基氨基乙基)哌嗪基, 4-(3-N,N-二甲基氨基丙基)哌嗪基, 4-(3-N,N-二乙基氨基丙基)哌嗪基, 2-氧代-哌嗪-4-基, 4-(N-甲基-4-哌啶基)哌嗪基, 4-(N-乙基-4-哌啶基)哌嗪基, 4-(N-乙酰基-4-哌啶基)哌嗪基;

吗啡啶基, 3,5-二甲基吗啡啶基, 硫代吗啡啶基, 四氢吡咯基, 3-N,N-二甲基氨基四氢吡咯基, 3-N,N-二乙基氨基四氢吡咯基;

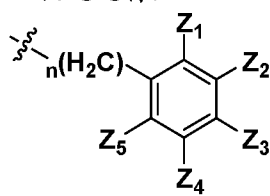
(4) 杂芳基, 例如但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、苯并呋喃基;

(5) Z_2 与 Z_3 可以形成含氧的取代或未取代的五元环或六元环; 取代基可以选自与 Z_1 相同的取代基;

(6) Z_4 与 Z_5 可以形成含氮的取代或未取代的五元环或六元环; 取代基可以选自与 Z_1 相同的取代基;

2) 氢, C1-C6 烷基, 环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, N,N-二甲基氨基, N,N-二乙基氨基, N,N-二异丙基氨基, 2-N,N-二甲基氨基乙基, 2-羟基乙基, 2-吗啡啶基乙基, 2-硫代吗啡啶基乙基, 2-(4-甲基哌嗪基)乙基, 3-N,N-二甲基氨基丙基, 3-N,N-二乙基氨基丙基, 3-N,N-二异丙基氨基丙基, 3-羟基丙基, 3-吗啡啶基丙基, 3-硫代吗啡啶基丙基, 3-(4-甲基哌嗪基)丙基, N-甲基-4-哌啶基, N-乙基-4-哌啶基, N-异丙基-4-哌啶基, N-乙酰基-4-哌啶基;

R^3 优选选自:



, 其中 $n=0, 1$ 或 2 ,

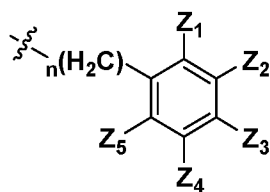
当 $n=0$ 时, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 中的一个选自以下, 其余为-H: 羟基, -O-C1-C6 烷基, -O-C1-C6 含氟烷基, -C1-C6 含氟烷基, -C1-C6 烷氧基羰基, 氨基, 任选被-C1-C6 烷基、-C1-C6 烷基磺酰基或-C1-C6 烷基羰基取代的氨基, 氨基磺酰基, 硝基, 取代的苯基-C1-C6 烷基-氨基羰基-C1-C6 烷基 (更优选被卤素取代的苯基-C1-C6 烷基-氨基羰基-C1-C6 烷基), 经 C1-C6 烷基-O-、卤素、C1-C6 烷基-S-或 C1-C6 烷基磺酰基取代的苯基-O-C1-C6 烷基;

或者, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 中的 2 个独立地选自以下, 其余为-H (更优选 Z_2, Z_3 各自或者 Z_1, Z_4 各自或者 Z_2, Z_4 各自独立地选自以下, 其余为-H): -C1-C6 含氟烷基, 被-C1-C6 烷基取代的 6 元杂环基-C1-C6 烷基 (更优选被-C1-C6 烷基取代的哌嗪基-C1-C6 烷基), -C1-C6 烷基, 取代的苯基羰基-氨基, -C1-C6 烷基-O-羰基, -C1-C6 烷基取代的 5 元杂芳基 (更优选-C1-C6 烷基取代的咪唑基);

当 $n=1$ 时, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 中的一个选自以下, 其余为-H: 吡啶基、呋喃基、噻吩基、苯并呋喃基;

当 $n=2$ 时, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 中的一个选自以下, 其余为-H: 氨基磺酰基;

R^3 更优选选自:



, 其中 $n=0$ 或 1 ,

当 $n=0$ 时, Z_1, Z_2, Z_4, Z_5 各自为-H, Z_3 选自以下: 羟基, -O-C1-C6 烷基, -O-C1-C6 含氟烷基, -C1-C6 含氟烷基, -C1-C6 烷氧基羰基, 氨基, 任选被-C1-C6 烷基、-C1-C6 烷基磺酰基或-C1-C6 烷基羰基取代的氨基, 氨基磺酰基, 硝基;

或者, Z₂ 或 Z₄ 选自以下, 其余为 -H: -C1-C6 烷氧基羰基, 取代的苯基-C1-C6 烷基-氨基羰基-C1-C6 烷基 (更优选被卤素取代的苯基-C1-C6 烷基-氨基羰基-C1-C6 烷基), 经 C1-C6 烷基-O-、卤素、C1-C6 烷基-S-或 C1-C6 烷基磺酰基取代的苯基-O-C1-C6 烷基,

或者, Z₂, Z₃各自独立地选自以下, 其余为-H: -C1-C6 含氟烷基, 被-C1-C6 烷基取代的 6 元杂环基-C1-C6 烷基 (更优选被-C1-C6 烷基取代的哌嗪基-C1-C6 烷基);

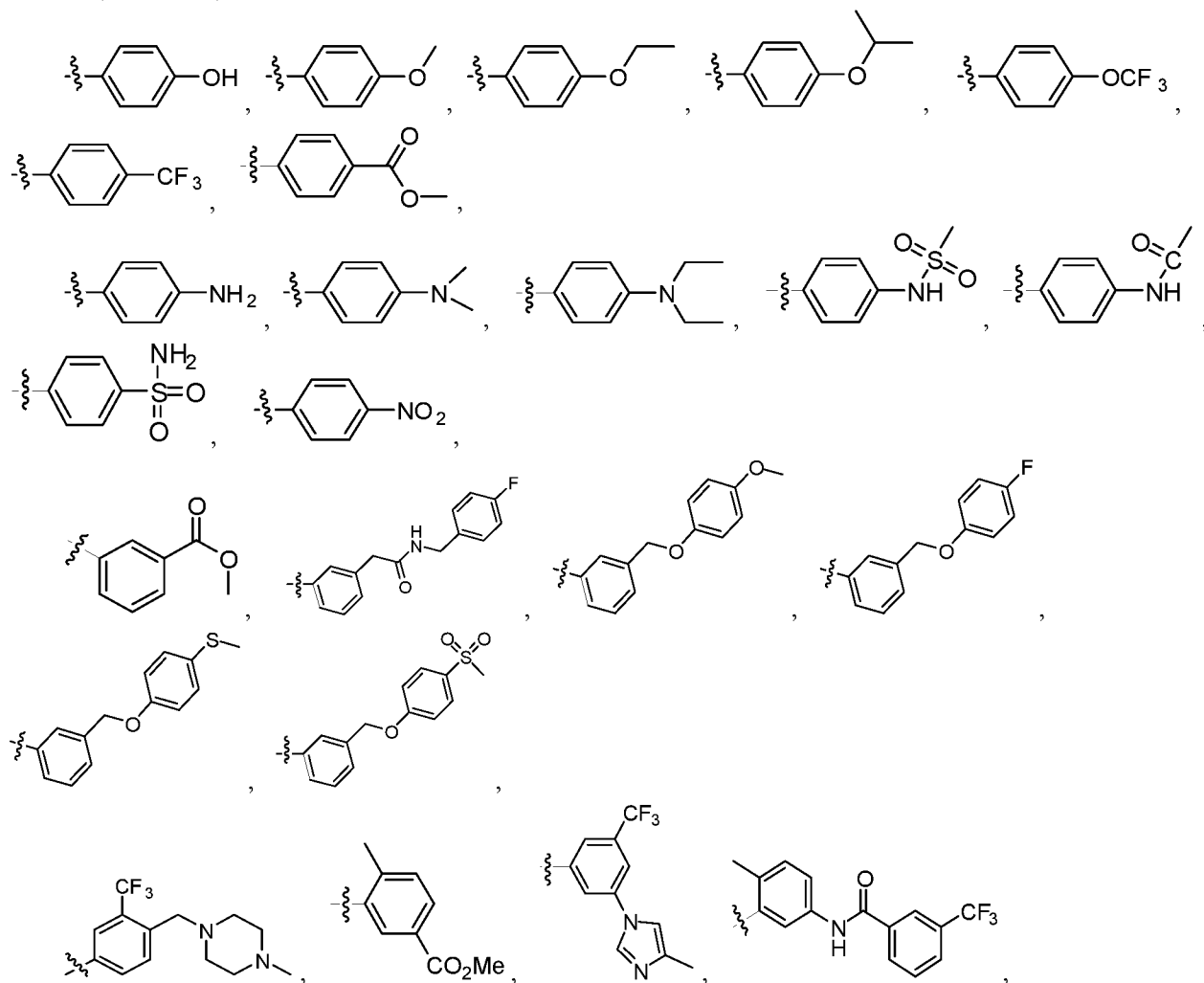
或者, Z₁, Z₄各自独立地选自以下, 其余为-H: -C1-C6 烷基, 取代的苯基羰基-氨基, -C1-C6 烷基-O-羰基;

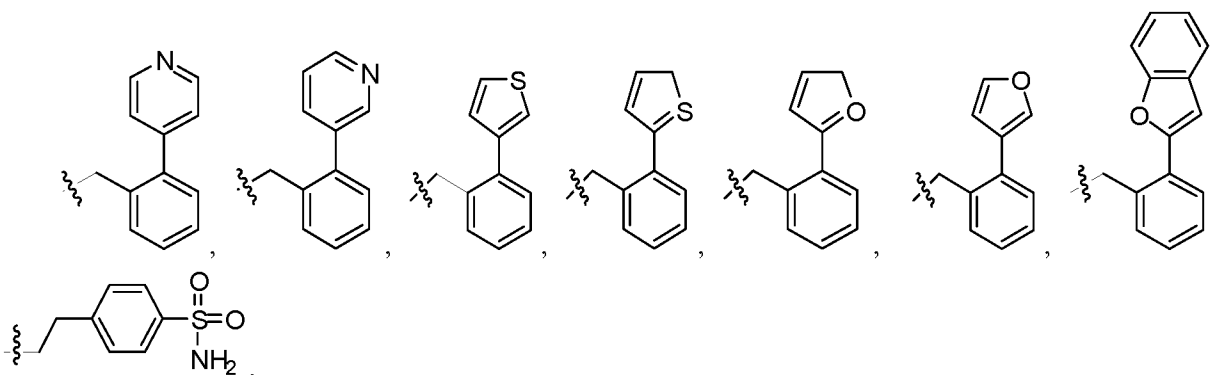
或者, Z_2 , Z_4 各自独立地选自以下, 其余为-H: -C1-C6 含氟烷基, -C1-C6 烷基取代的 5 元杂芳基 (更优选-C1-C6 烷基取代的咪唑基);

当 n=1 时, Z₁ 或 Z₅ 选自以下, 其余为-H: 吡啶-4-基、吡啶-3-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、苯并呋喃基;

当 $n=2$ 时, Z_1, Z_2, Z_4, Z_5 各自为 $-H$, Z_3 为氨基磺酰基;

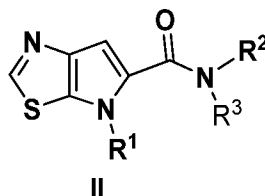
R^3 最优选选自:





或上述化合物的立体异构体、其前药、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂合物。

3. 根据权利要求1的化合物，其为以下：

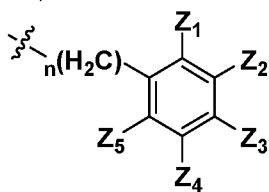


其中：

R^1 选自 H, C1-C6 烷基, C3-C6 环烷基；优选 R^1 选自 H, C1-C3 烷基；更优选 R^1 选自 H, 甲基、乙基；

R^2 选自 H, C1-C6 烷基, C3-C6 环烷基；优选 R^2 选自 H, C1-C3 烷基；更优选 R^2 选自 H, 甲基、乙基；

R^3 选自：



1) $n=0, 1$ 或 2 , $\text{Z}_1, \text{Z}_2, \text{Z}_3, \text{Z}_4, \text{Z}_5$ 各自独立地选自：

(1) 氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 硝基, 氰基, 氨基, 羟基, 羟基甲酰基, 甲氧基甲酰基, 乙氧基甲酰基, 正丙氧基甲酰基, 异丙氧基甲酰基, 氨基甲酰基, *N*-甲基氨基甲酰基, *N*-乙基氨基甲酰基, *N*-正丙基氨基甲酰基, *N*-异丙基氨基甲酰基, *N*-环丙基氨基甲酰基, *N*-正丁基氨基甲酰基, *N*-异丁基氨基甲酰基, *N*-叔丁基氨基甲酰基, *N*-环丁基氨基甲酰基, *N*-正戊基氨基甲酰基, *N*-异戊基氨基甲酰基, *N*-环戊基氨基甲酰基, *N*-正己基氨基甲酰基, *N*-异己基氨基甲酰基, *N*-环己基氨基甲酰基, *N*, *N*-二甲基氨基甲酰基, *N*, *N*-二乙基氨基甲酰基, *N*, *N*-二正丙基氨基甲酰基, *N*, *N*-二异丙基氨基甲酰基, 环丙胺基甲酰基, 环丁胺基甲酰基, 环戊胺基甲酰基, 环己胺基甲酰基, 4-羟基哌啶基甲酰基, 哌嗪基甲酰基, 4-甲基哌嗪基甲酰基, 4-乙基哌嗪基甲酰基, 4-正丙基哌嗪基甲酰基, 4-异丙基哌嗪基甲酰基, 甲磺酰基, 乙磺酰基, 正丙基磺酰基, 异丙基磺酰基, 正丁基磺酰基, 异丁基磺酰基, 羟基磺酰基, 氨基磺酰基, *N*-甲基氨基磺酰基, *N*-乙基氨基磺酰基, *N*-正丙基氨基磺酰基, *N*-异丙基氨基磺酰基, *N*-环丙基氨基磺酰基, *N*-正丁基氨基磺酰基, *N*-异丁基氨基磺酰基, *N*-叔丁基氨基磺酰基, *N*-环丁基氨基磺酰基, *N*-正戊基氨基磺酰基, *N*-异戊基氨基磺酰基, *N*-环戊基氨基磺酰基, *N*-正己基氨基磺酰基, *N*-异己基氨基磺酰基, *N*-环己基氨基磺酰基, *N*, *N*-二甲基氨基磺酰基, *N*, *N*-二乙基氨基磺酰基, *N*, *N*-二正丙基氨基磺酰基, *N*, *N*-二异丙基氨基磺酰基, 环丙胺基磺酰基, 环丁胺基磺酰基, 环戊胺基磺酰基, 环己胺基磺酰基, 4-羟基哌啶基磺酰基, 哌嗪基磺酰基, 4-甲基哌嗪基磺酰基, 4-乙基哌嗪基磺酰基, 4-正丙基哌嗪基磺酰基, 4-异丙基哌嗪基磺酰基, 甲酰胺基, 乙酰胺基, 丙酰胺基, 正丁酰胺基, 异丁酰胺基, 环丙基甲酰胺基, 环丁基甲酰胺基, 环戊基甲酰胺基, 环己基甲酰胺基, 甲磺酰胺基, 乙磺酰胺基, 正丙磺酰胺基, 异丙磺酰胺基, 正丁磺酰胺基, 异丁磺酰胺基；

(2) -O-C1-C6 烷基, -O-C1-C6 含氟烷基, -C1-C6 含氟烷基, C1-C3 烷基, C1-C3 烷氧基, C1-C3 含氧烷基, C1-C3 含氟烷基, C1-C3 含氟烷氧基, 被-C1-C6 烷基取代的 6 元杂环基-C1-C6 烷基；

(3) 包含选自 N、O 和 S 的一个或多个杂原子的五元或六元杂环, 所述五元或六元杂环任选地被 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、羟基、氨基、C1-C6 烷氧羰基、C1-C6 酰基、氰基、任选被取代的杂环基取代,

包括但不限于：哌啶基，4-*N,N*-二甲基氨基哌啶基，4-*N,N*-二乙基氨基哌啶基，4-*N,N*-二异丙基氨基哌啶基，4-羟基哌啶基，4-(4-甲基哌嗪基)哌啶基，4-(4-乙基哌嗪基)哌啶基，4-(4-异丙基哌嗪基)哌啶基，4-(4-乙酰基哌嗪基)哌啶基，4-(4-叔丁氧甲酰基哌嗪基)哌啶基，4-(4-甲磺酰基哌嗪基)哌啶基，4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪基)哌啶基，4-(4-(2-氰基乙基)哌嗪基)哌啶基，4-(4-(3-羟基丙基)哌嗪基)哌啶基，4-(4-(2-*N,N*-二甲基氨基乙基)哌嗪基)哌啶基，4-(4-(2-*N,N*-二乙基氨基乙基)哌嗪基)哌啶基，4-(4-(3-*N,N*-二甲基氨基丙基)哌嗪基)哌啶基，4-(4-(3-*N,N*-二乙基氨基丙基)哌嗪基)哌啶基，4-(四氢吡咯基)哌啶基，4-(3-*N,N*-二甲基氨基四氢吡咯基)哌啶基；

4-甲基哌嗪基，4-乙基哌嗪基，4-异丙基哌嗪基，4-乙酰基哌嗪基，4-叔丁氧甲酰基哌嗪基，4-甲磺酰基哌嗪基，4-(2-羟基乙基)哌嗪基，4-(2-氰基乙基)哌嗪基，4-(3-羟基丙基)哌嗪基，4-(2-*N,N*-二甲基氨基乙基)哌嗪基，4-(2-*N,N*-二乙基氨基乙基)哌嗪基，4-(3-*N,N*-二甲基氨基丙基)哌嗪基，4-(3-*N,N*-二乙基氨基丙基)哌嗪基，2-氧代-哌嗪-4-基，4-(*N*-甲基-4-哌啶基)哌嗪基，4-(*N*-乙基-4-哌啶基)哌嗪基，4-(*N*-乙酰基-4-哌啶基)哌嗪基；

吗啡啶基，3,5-二甲基吗啡啶基，硫代吗啡啶基，四氢吡咯基，3-*N,N*-二甲基氨基四氢吡咯基，3-*N,N*-二乙基氨基四氢吡咯基；

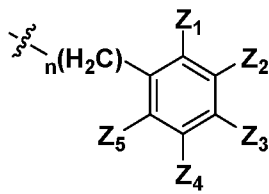
(4) 杂芳基，例如但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、苯并呋喃基；

(5) Z_2 与 Z_3 可以形成含氧的取代或未取代的五元环或六元环；取代基可以选自与 Z_1 相同的取代基；

(6) Z_4 与 Z_5 可以形成含氮的取代或未取代的五元环或六元环；取代基可以选自与 Z_1 相同的取代基；

2) 氢，C1-C6 烷基，环丙基，环丁基，环戊基，环己基，*N,N*-二甲基氨基，*N,N*-二乙基氨基，*N,N*-二异丙基氨基，2-*N,N*-二甲基氨基乙基，2-羟基乙基，2-吗啡啶基乙基，2-硫代吗啡啶基乙基，2-(4-甲基哌嗪基)乙基，3-*N,N*-二甲基氨基丙基，3-*N,N*-二乙基氨基丙基，3-*N,N*-二异丙基氨基丙基，3-羟基丙基，3-吗啡啶基丙基，3-硫代吗啡啶基丙基，3-(4-甲基哌嗪基)丙基，*N*-甲基-4-哌啶基，*N*-乙基-4-哌啶基，*N*-异丙基-4-哌啶基，*N*-乙酰基-4-哌啶基；

R^3 优选选自：



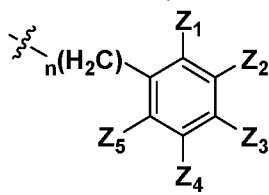
，其中 $n=0$ 或 1，

当 $n=0$ 时， Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 中的一个选自以下，其余为-H：羟基，-O-C1-C6 烷基，-O-C1-C6 含氟烷基，-C1-C6 含氟烷基；

或者， Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 中的 2 个独立地选自以下，其余为-H（更优选 Z_2 ， Z_4 各自或者 Z_2 ， Z_3 各自独立地选自以下，其余为-H）：-C1-C6 含氟烷基，-C1-C6 烷基取代的 5 元杂芳基（更优选-C1-C6 烷基取代的咪唑基），被-C1-C6 烷基取代的 6 元杂环基-C1-C6 烷基（更优选被-C1-C6 烷基取代的哌嗪基-C1-C6 烷基）；

当 $n=1$ 时， Z_1 ， Z_2 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 中的一个为苯并呋喃基，其余为-H；

R^3 更优选选自：



，其中 $n=0$ 或 1，

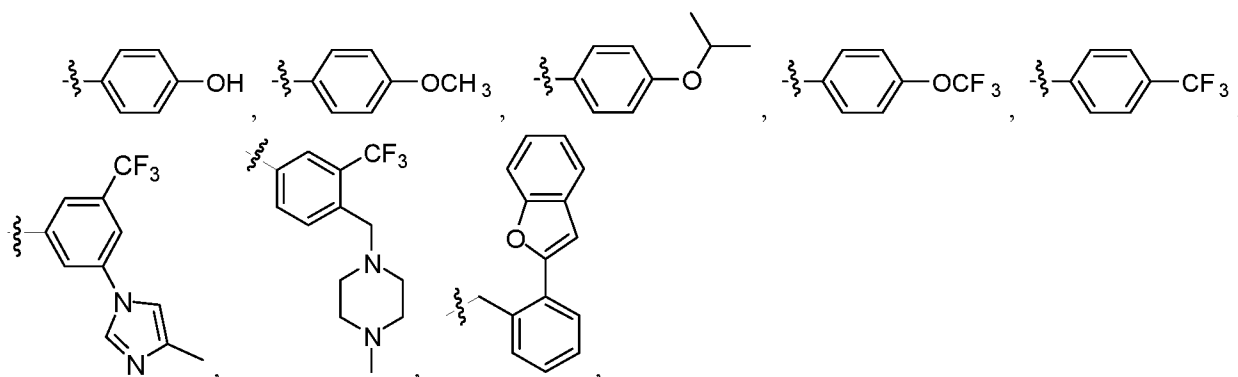
当 $n=0$ 时， Z_1 ， Z_2 ， Z_4 ， Z_5 各自为-H， Z_3 选自以下：羟基，-O-C1-C6 烷基，-O-C1-C6 含氟烷基，-C1-C6 含氟烷基；

或者， Z_2 ， Z_4 各自独立地选自以下，其余为-H：-C1-C6 含氟烷基，-C1-C6 烷基取代的 5 元杂芳基（更优选-C1-C6 烷基取代的咪唑基）；

或者， Z_2 ， Z_3 各自或 Z_3 ， Z_4 各自独立地选自以下，其余为-H：-C1-C6 含氟烷基，被-C1-C6 烷基取代的 6 元杂环基-C1-C6 烷基（更优选被-C1-C6 烷基取代的哌嗪基-C1-C6 烷基）；

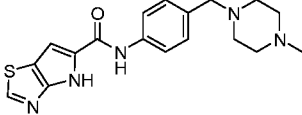
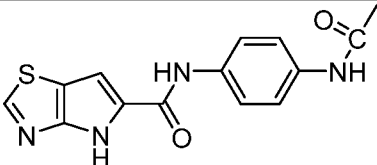
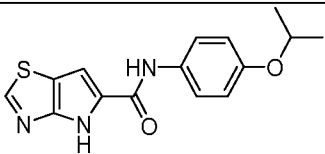
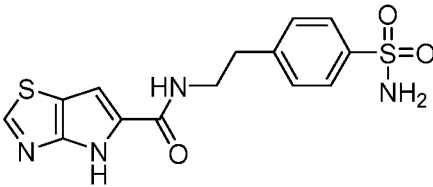
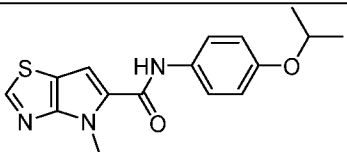
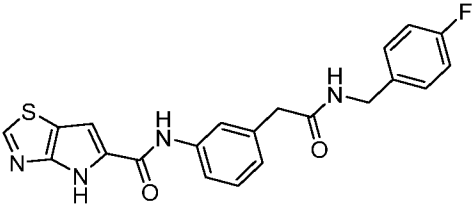
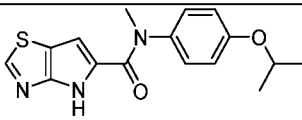
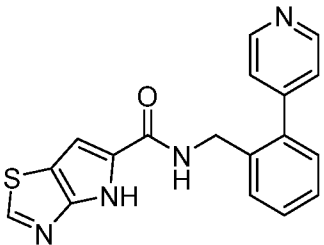
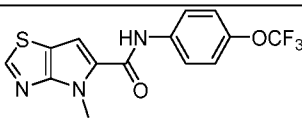
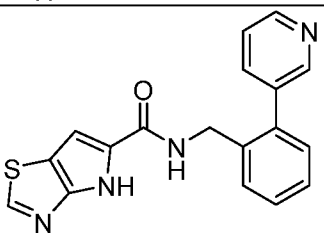
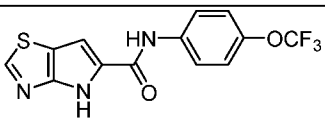
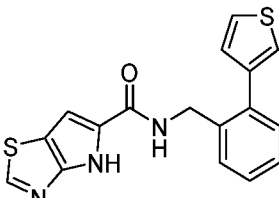
当 $n=1$ 时， Z_1 ， Z_3 ， Z_4 ， Z_5 各自为-H， Z_2 为苯并呋喃基；

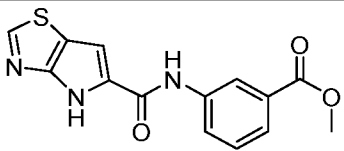
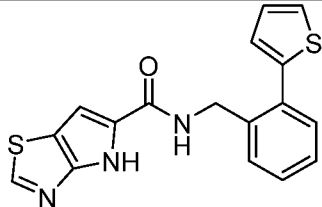
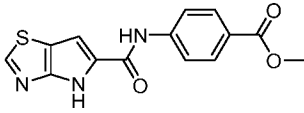
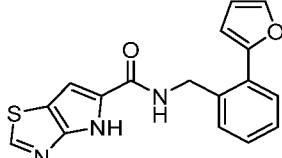
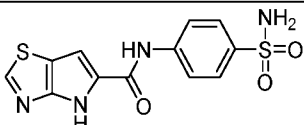
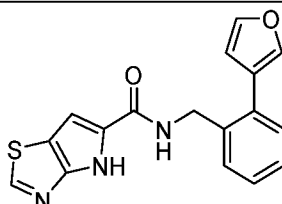
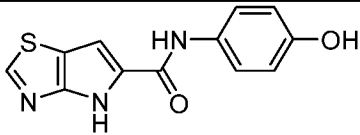
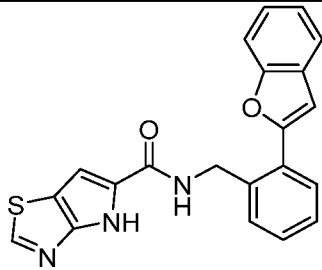
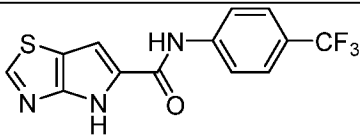
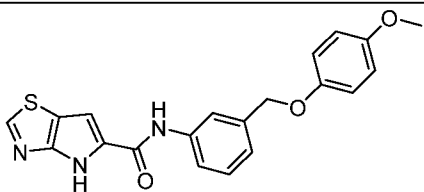
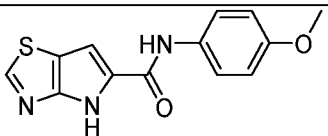
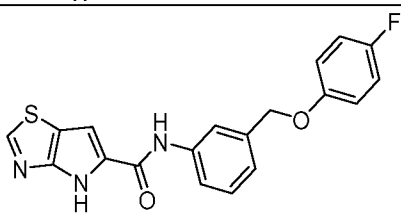
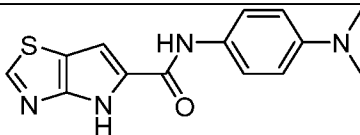
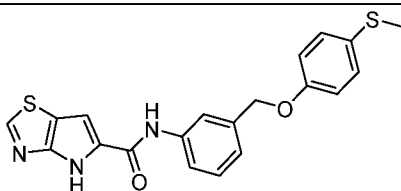
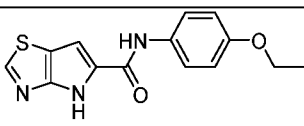
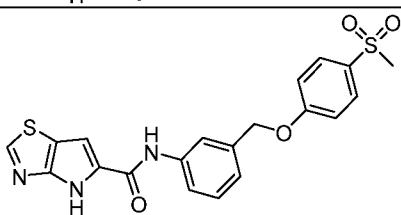
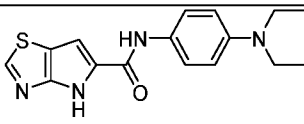
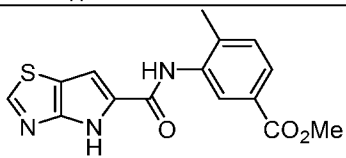
R^3 最优选选自：

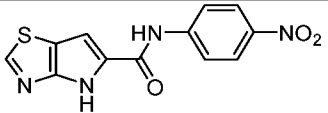
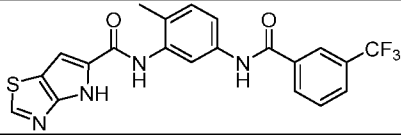
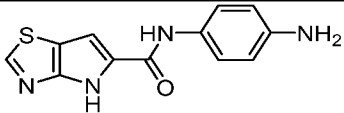
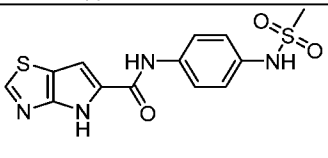
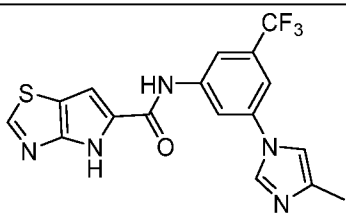
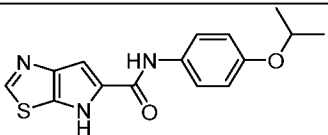
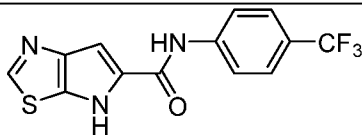
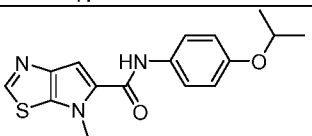
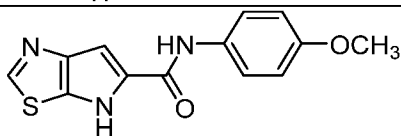
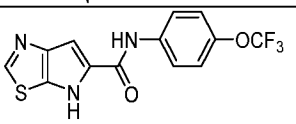
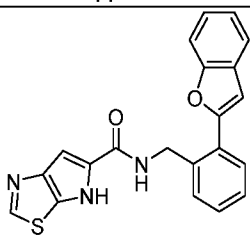
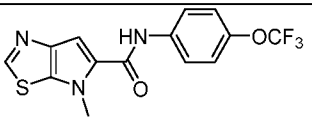
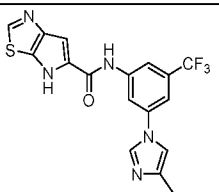
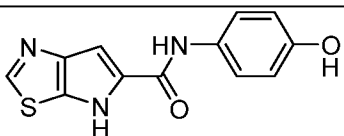
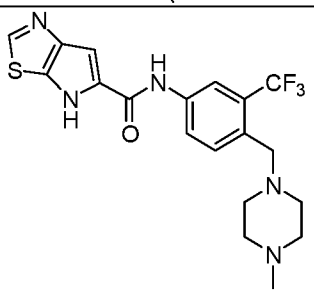


或上述化合物的立体异构体、其前药、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂合物。

4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的化合物, 选自以下:

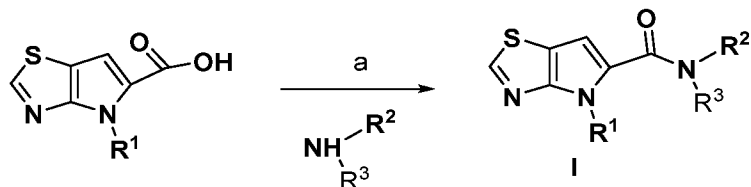
编号	结构	编号	结构
I-1		I-19	
I-2		I-20	
I-3		I-21	
I-4		I-22	
I-5		I-23	
I-6		I-24	

I-7		I-25	
I-8		I-26	
I-9		I-27	
I-10		I-28	
I-11		I-29	
I-12		I-30	
I-13		I-31	
I-14		I-32	
I-15		I-33	

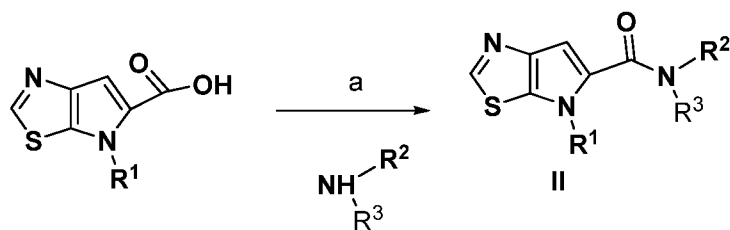
I-16		I-34	
I-17			
I-18		I-35	
II-1		II-5	
II-2		II-6	
II-3		II-8	
II-4		II-9	
II-7		II-10	

或上述化合物的立体异构体、其前药、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂合物。

5. 制备权利要求 1-4 任一项所述的化合物的方法，包括下面步骤：



反应条件：（a）碱性条件下（三乙胺，二异丙基乙基胺）酰胺缩合反应；



反应条件：(a) 碱性条件下（三乙胺，二异丙基乙基胺）酰胺缩合反应。

6. 药物组合物，其包含权利要求 1-4 中任一项的化合物或其立体异构体、其前药、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂合物以及任选的药学上可以接受的赋形剂。

7. 权利要求 1-4 中任一项的化合物或其立体异构体、其前药、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂合物或者权利要求 6 所述的药物组合物在制备用于治疗肿瘤生长与转移的药物中的用途，其中所述肿瘤包括但不限于：胃癌、肝癌、血液肿瘤、骨肉瘤、前列腺癌、乳腺癌、肺癌。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/113549

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 513/04(2006.01)i; A61K 31/425(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 513/04

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

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

CNKI, CNABS, CNTXT, EPODOC, WPI, REGISTRY, CAPLUS, MARPAT, 吡咯, 噻唑, pyrrol, thiazole, cancer, tumor, 肿瘤, search according to structural formula I.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SARTORI, L. et al. "Thieno[3, 2-b]pyrrole-5-carboxamides as New Reversible Inhibitors of Histone Lysine Demethylase KDM1A/LSD1. Part 1. High-Throughput Screening and Preliminary Exploration" <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 60, No. (5), 10 February 2017 (2017-02-10), 1673-1692	1-7
A	CN 101790313 A (GLAXOSMITHKLINE LLC) 28 July 2010 (2010-07-28) entire document	1-7

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

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 January 2019

Date of mailing of the international search report

11 February 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/113549

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	101790313	A	28 July 2010	TW	200901969	A	16 January 2009
				PE	03302009	A1	30 April 2009
				UA	98784	C2	25 June 2012
				US	2010216746	A1	26 August 2010
				MX	2009013349	A	20 January 2010
				EP	2166856	A1	31 March 2010
				AR	066909	A1	23 September 2009
				MA	31500	B1	01 July 2010
				JP	2010529965	A	02 September 2010
				CR	11196	A	08 March 2010
				NZ	581409	A	30 March 2012
				DO	P2009000266	A	15 February 2010
				CO	6251246	A2	21 February 2011
				ZA	200908604	B	23 February 2011
				WO	2008154271	A1	18 December 2008
				SG	182162	A1	30 July 2012
				EA	200901490	A1	30 June 2010
				EA	017141	B1	30 October 2012
				BR	PI0812738	A2	30 September 2014
				IL	202217	D0	16 June 2010
				CA	2694871	A1	18 December 2008
				EP	2166856	A4	30 May 2012
				UY	31132	A1	31 March 2009
				AU	2008261977	A1	18 December 2008
				KR	20100039301	A	15 April 2010
				US	8304419	B2	06 November 2012

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/113549

A. 主题的分类 C07D 513/04(2006.01)i; A61K 31/425(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类											
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D 513/04 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNKI, CNABS, CNTXT, EPDOC, WPI, REGISTRY, CAPLUS, MARPAT, 吡咯, 噻唑, pyrrol, thiazole, cancer, tumor, 肿瘤, 根据式I进行的结构式检索。											
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>Sartori, Luca; et al. "Thieno[3, 2-b]pyrrole-5-carboxamides as New Reversible Inhibitors of Histone Lysine Demethylase KDM1A/LSD1. Part 1. High-Throughput Screening and Preliminary Exploration" Journal of Medicinal Chemistry, 第60卷, 第5期, 2017年 2月 10日 (2017 - 02 - 10), 1673-1692</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101790313 A (葛兰素史密斯克莱恩有限责任公司) 2010年 7月 28日 (2010 - 07 - 28) 全文</td> <td>1-7</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	Sartori, Luca; et al. "Thieno[3, 2-b]pyrrole-5-carboxamides as New Reversible Inhibitors of Histone Lysine Demethylase KDM1A/LSD1. Part 1. High-Throughput Screening and Preliminary Exploration" Journal of Medicinal Chemistry, 第60卷, 第5期, 2017年 2月 10日 (2017 - 02 - 10), 1673-1692	1-7	A	CN 101790313 A (葛兰素史密斯克莱恩有限责任公司) 2010年 7月 28日 (2010 - 07 - 28) 全文	1-7
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求									
X	Sartori, Luca; et al. "Thieno[3, 2-b]pyrrole-5-carboxamides as New Reversible Inhibitors of Histone Lysine Demethylase KDM1A/LSD1. Part 1. High-Throughput Screening and Preliminary Exploration" Journal of Medicinal Chemistry, 第60卷, 第5期, 2017年 2月 10日 (2017 - 02 - 10), 1673-1692	1-7									
A	CN 101790313 A (葛兰素史密斯克莱恩有限责任公司) 2010年 7月 28日 (2010 - 07 - 28) 全文	1-7									
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。											
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件											
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期									
2019年 1月 25日		2019年 2月 11日									
ISA/CN的名称和邮寄地址		授权官员									
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		解佳烨 电话号码 62089649									

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/113549

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	101790313	A	2010年 7月 28日	TW	200901969	A	2009年 1月 16日
				PE	03302009	A1	2009年 4月 30日
				UA	98784	C2	2012年 6月 25日
				US	2010216746	A1	2010年 8月 26日
				MX	2009013349	A	2010年 1月 20日
				EP	2166856	A1	2010年 3月 31日
				AR	066909	A1	2009年 9月 23日
				MA	31500	B1	2010年 7月 1日
				JP	2010529965	A	2010年 9月 2日
				CR	11196	A	2010年 3月 8日
				NZ	581409	A	2012年 3月 30日
				DO	P2009000266	A	2010年 2月 15日
				CO	6251246	A2	2011年 2月 21日
				ZA	200908604	B	2011年 2月 23日
				WO	2008154271	A1	2008年 12月 18日
				SG	182162	A1	2012年 7月 30日
				EA	200901490	A1	2010年 6月 30日
				EA	017141	B1	2012年 10月 30日
				BR	PI0812738	A2	2014年 9月 30日
				IL	202217	D0	2010年 6月 16日
				CA	2694871	A1	2008年 12月 18日
				EP	2166856	A4	2012年 5月 30日
				UY	31132	A1	2009年 3月 31日
				AU	2008261977	A1	2008年 12月 18日
				KR	20100039301	A	2010年 4月 15日
				US	8304419	B2	2012年 11月 6日