



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111763217 B

(45) 授权公告日 2022.06.28

(21) 申请号 202010236388.0	A61P 35/02 (2006.01)
(22) 申请日 2020.03.30	A61P 37/00 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号	A61P 29/00 (2006.01)
申请公布号 CN 111763217 A	A61P 37/06 (2006.01)
(43) 申请公布日 2020.10.13	A61P 19/06 (2006.01)
(66) 本国优先权数据	A61P 11/00 (2006.01)
201910253851.X 2019.03.30 CN	A61P 17/14 (2006.01)
201910721904.6 2019.08.06 CN	A61P 25/28 (2006.01)
(73) 专利权人 上海凌达生物医药有限公司	A61P 9/10 (2006.01)
地址 201203 上海市浦东新区自由贸易试	A61P 11/06 (2006.01)
验区哈雷路866号三层305室	A61P 19/02 (2006.01)
(72) 发明人 万惠新 沈竞康 潘建峰 马金贵	A61P 17/00 (2006.01)
查传涛	A61P 37/08 (2006.01)
(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283	A61P 1/16 (2006.01)
专利代理师 薛琦 陈卓	A61P 13/12 (2006.01)
(51) Int. Cl.	A61P 1/00 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)	A61P 21/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)	A61P 31/10 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)	A61P 1/18 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)	A61P 25/16 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)	A61P 7/06 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)	A61P 17/06 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)	A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)	A61P 15/00 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)	A61P 9/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)

审查员 王青华

权利要求书8页 说明书60页

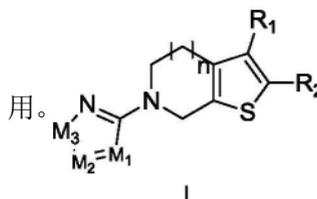
(54) 发明名称

一类噻吩并氮杂环类化合物、制备方法和用

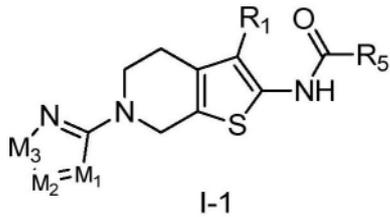
途

(57) 摘要

本发明公开了一种如通式I所示的噻吩并氮杂环类结构、或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药、其制备方法以及在药学上的应

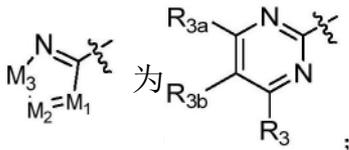


1. 一种如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物为如式I-1所示化合物,



其中,R1为-CONHR或氰基;R为氢或C1-C6烷基;

R5为5-6元杂芳基;所述的5-6元杂芳基任选被一个或多个取代基所取代的,所述的取代基为C1-C6烷基;R5中,所述的杂芳基包含1-3个选自下组的杂原子:N、O和S;

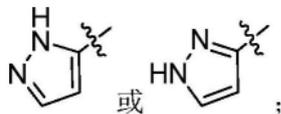


其中,R3为氢或卤素;

R3a独立地为氢;

R3b独立地为氰基、卤素、苯基、5-10元的杂芳基或 ;

当R3b独立地为5-10元的杂芳基时,所述的5-10元的杂芳基为 、 、 、



R3b中,所述的苯基或5-10元的杂芳基上的一个或多个氢原子任选被选自下组的取代基所取代:羟基、卤素、C1-C8烷基和C1-C8烷氧基;所述的C1-C8烷基任选被一个或多个取代基所取代的,所述的取代基独立地选自:羟基、氰基、卤素、C1-C8烷氧基、NH₂C(=O)-和5-8元杂芳基;

R3b中,所述的5-8元杂芳基中,杂原子选自N、O和S;

当所述的苯基或5-10元的杂芳基上的一个或多个氢原子任选被取代基所取代,所述的取代基为C1-C8烷氧基时,所述的C1-C8烷氧基为甲氧基或乙氧基。

2. 如权利要求1所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,

R1为-CONH₂或氰基;

R5中,所述的5-6元杂芳基中,杂原子选自N、O和S,杂原子数为1、2或3个;当取代基为多个时,相同或不同;

R3a独立地为氢;

R3b中,所述的5-8元杂芳基中,杂原子选自N、O和S,杂原子数为1、2或3个;当取代基为多个时,相同或不同。

3. 如权利要求1所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于,

当R5为5-6元杂芳基时, 其中, 杂原子选自N和O, 杂原子个数为1、2或3个; 和/或, 当R5为5-6元杂芳基, 所述的5-6元杂芳基任选被一个或多个取代基所取代的, 所述的取代基为C1-C6烷基时, 所述的C1-C6烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

和/或, 当R3独立地为卤素时, 所述的卤素为氟、氯、溴或碘;

和/或, 当R3b独立地为卤素时, 所述的卤素为氟、氯、溴或碘;

和/或, R3b中, 当所述的苯基或5-10元的杂芳基上的一个或多个氢原子任选被取代基所取代, 所述的取代基为卤素时, 所述的卤素为氟、氯、溴或碘;

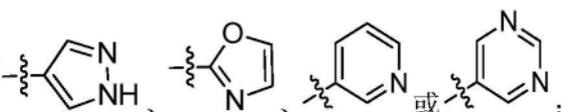
和/或, R3b中, 当所述的苯基或5-10元的杂芳基上的一个或多个氢原子任选被取代基所取代, 所述的取代基为C1-C8烷基时, 所述的C1-C8烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

和/或, R3b中, 当所述的苯基或5-10元的杂芳基上的一个或多个氢原子任选被取代基所取代, 所述的取代基为C1-C8烷基, 所述的C1-C8烷基任选被一个或多个卤素所取代时, 所述的卤素为氟、氯、溴或碘;

和/或, R3b中, 当所述的苯基或5-10元的杂芳基上的一个或多个氢原子任选被取代基所取代, 所述的取代基为C1-C8烷基, 所述的C1-C8烷基任选被一个或多个C1-C8烷氧基所取代时, 所述的C1-C8烷氧基为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基;

和/或, R3b中, 当所述的苯基或5-10元的杂芳基上的一个或多个氢原子任选被取代基所取代, 所述的取代基为C1-C8烷基, 所述的C1-C8烷基任选被一个或多个5-8元杂芳基所取代时, 所述的5-8元杂芳基为5-6元杂芳基, 其中, 杂原子选自N和O, 杂原子个数为1、2或3个。

4. 如权利要求3所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于,

当R5为5-6元杂芳基时, 所述的5-6元杂芳基为 ;

和/或, 当R5为5-6元杂芳基, 所述的5-6元杂芳基任选被一个或多个取代基所取代的, 所述的取代基为C1-C6烷基时, 所述的C1-C6烷基为甲基或乙基;

和/或, 当R3独立地为卤素时, 所述的卤素为溴;

和/或, 当R3b独立地为卤素时, 所述的卤素为溴;

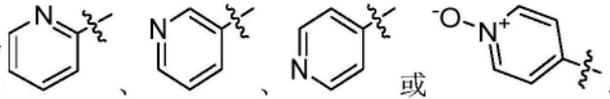
和/或, R3b中, 当所述的苯基或5-10元的杂芳基上的一个或多个氢原子任选被取代基所取代, 所述的取代基为卤素时, 所述的卤素为氟;

和/或, R3b中, 当所述的苯基或5-10元的杂芳基上的一个或多个氢原子任选被取代基所取代, 所述的取代基为C1-C8烷基时, 所述的C1-C8烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基或仲丁基;

和/或, R3b中, 当所述的苯基或5-10元的杂芳基上的一个或多个氢原子任选被取代基所取代, 所述的取代基为C1-C8烷基, 所述的C1-C8烷基任选被一个或多个卤素所取代时, 所述的卤素为氟;

和/或,R3b中,当所述的苯基或5-10元的杂芳基上的一个或多个氢原子任选被取代基所取代,所述的取代基为C1-C8烷基,所述的C1-C8烷基任选被一个或多个C1-C8烷氧基所取代时,所述的C1-C8烷氧基为甲氧基;

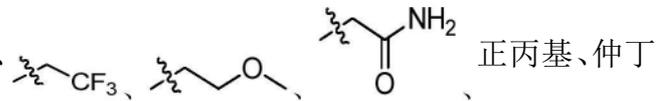
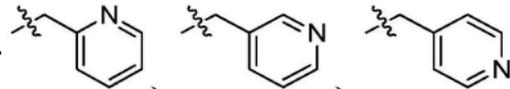
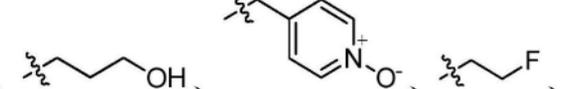
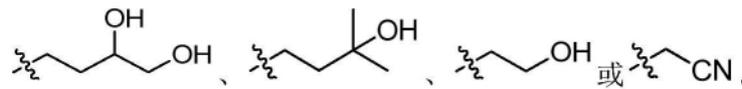
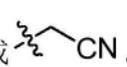
和/或,R3b中,当所述的苯基或5-10元的杂芳基上的一个或多个氢原子任选被取代基所取代,所述的取代基为C1-C8烷基,所述的C1-C8烷基任选被一个或多个5-8元杂芳基所取

代时,所述的5-8元杂芳基为  。

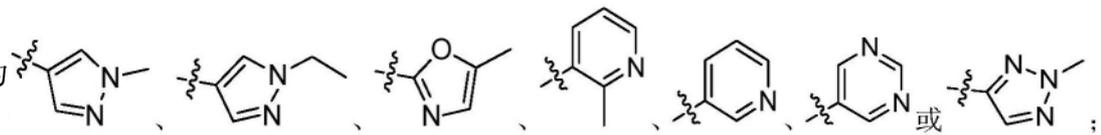
5. 如权利要求3或4所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,

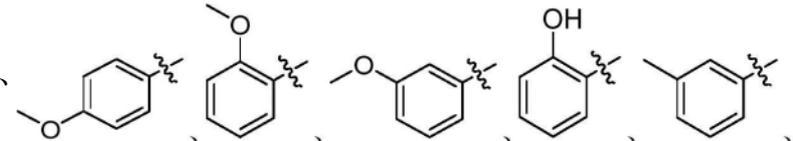
R3为H或Br;

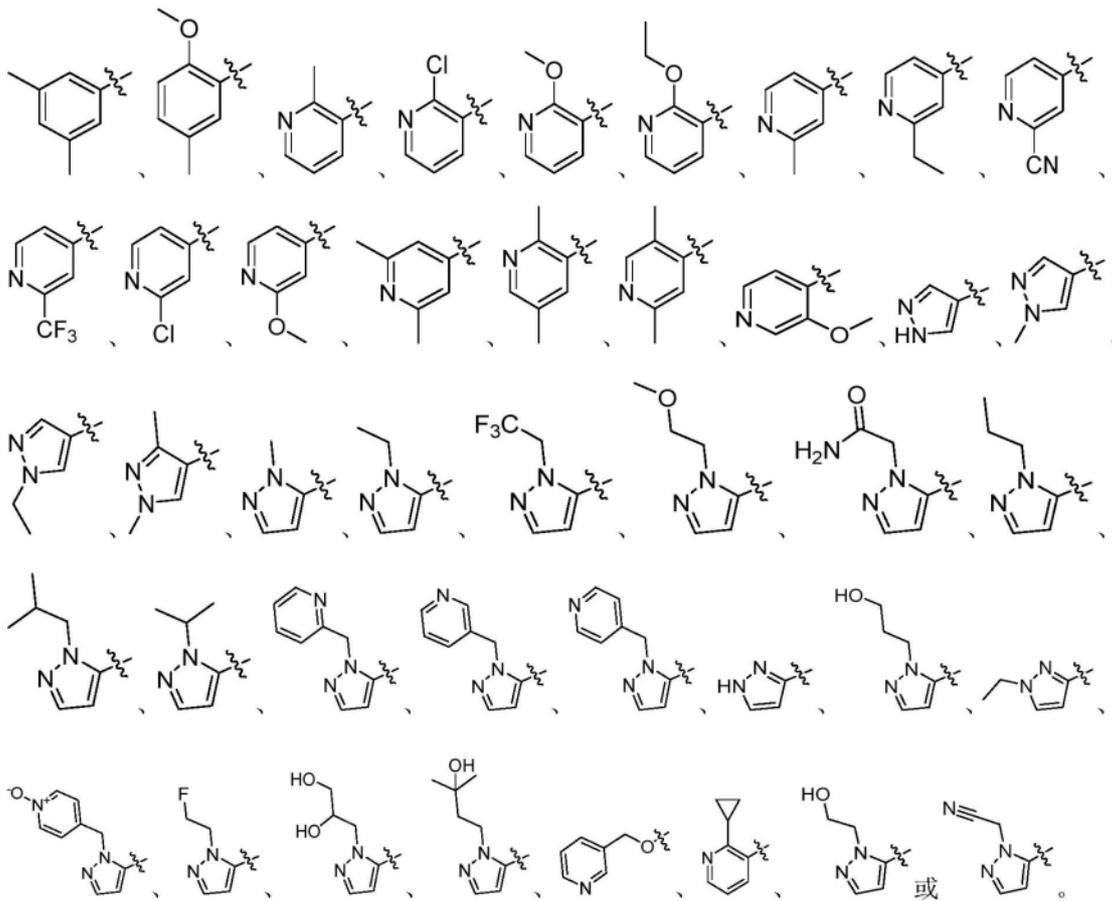
和/或,R3b中,当所述的苯基或5-10元的杂芳基上的一个或多个氢原子任选被取代基所取代,所述的取代基为羟基、卤素、氰基、C1-C8烷基或C1-C8烷氧基时,所述的取代基为甲氧基、三

氟甲基、羟基、甲基、氯、乙氧基、乙基、氰基、、正丙基、仲丁基、异丙基、、、 或  。

6. 如权利要求5所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,

R5为  ;

和/或,R3b独立地为Br、F、CN、 。



7. 如权利要求1所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物为方案二、方案三或方案四；

方案二：

R1为-CONH₂或氰基；

R5为5-6元杂芳基；所述的5-6元杂芳基任选被一个或多个取代基所取代的，所述的取代基为C1-C6烷基；



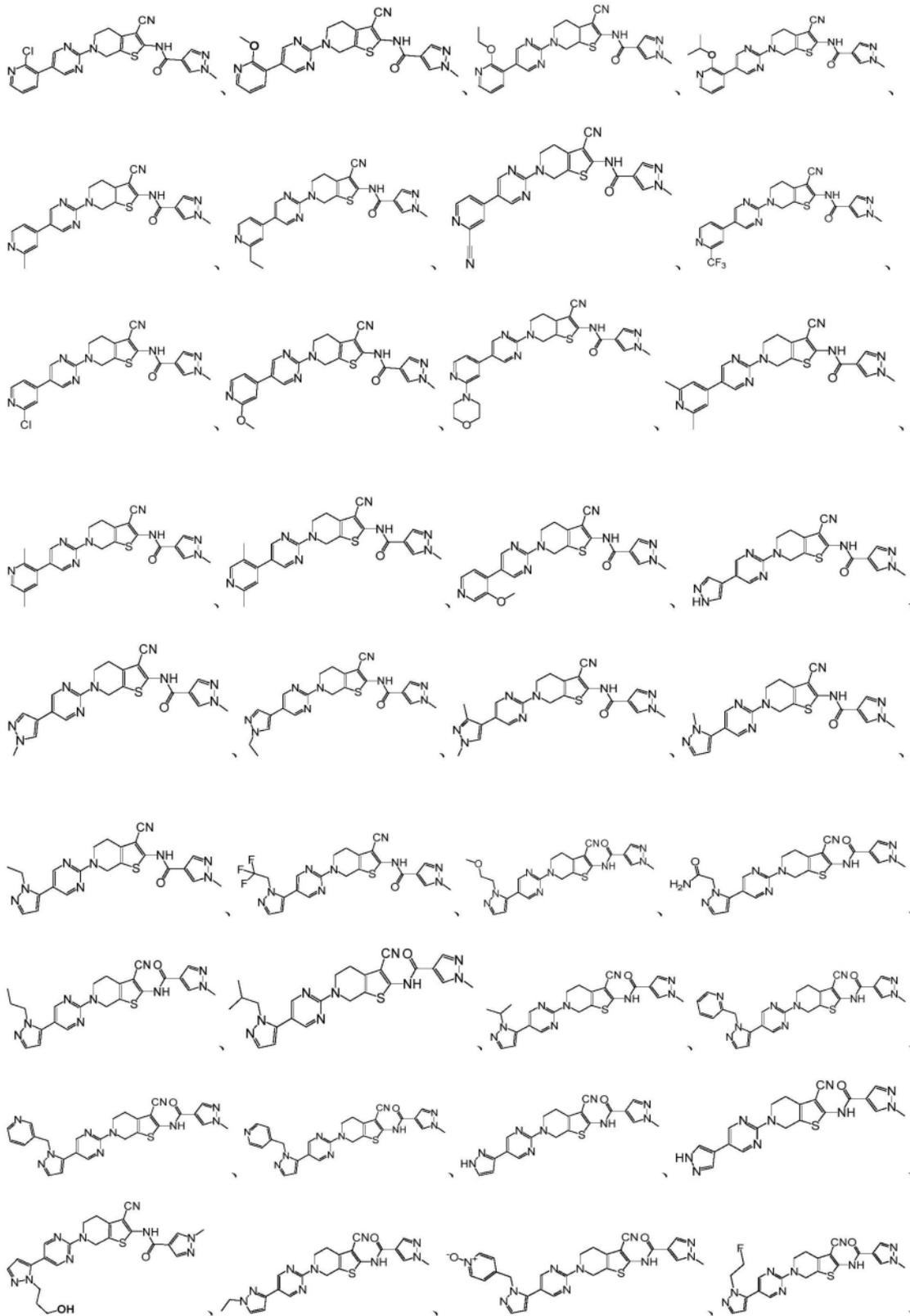
R3a独立地为H；

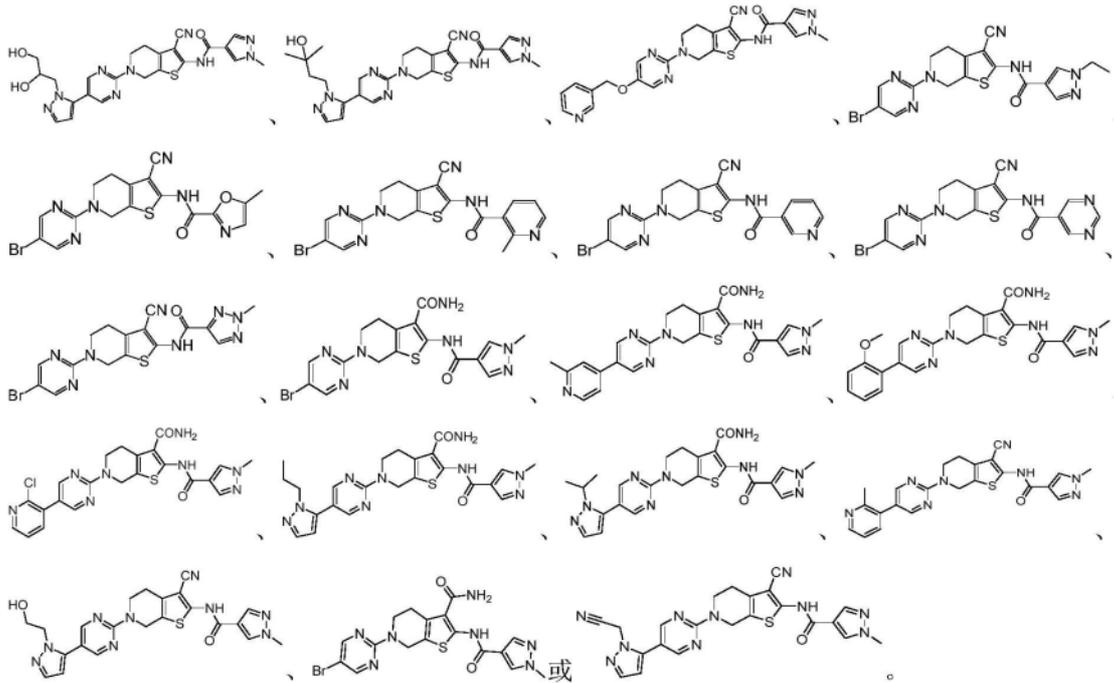
R3b独立地为氰基、卤素、苯基、5-10元的杂芳基或 ；

R3b中，所述的苯基或5-10元的杂芳基上的一个或多个氢原子任选被选自下组的取代基所取代：羟基、卤素、C1-C8烷基和C1-C2烷氧基；所述的C1-C8烷基任选被一个或二个取代基所取代的，所述的取代基独立地选自：羟基、氰基、卤素、C1-C8烷氧基、NH₂C(=O)-和5-8元杂芳基；

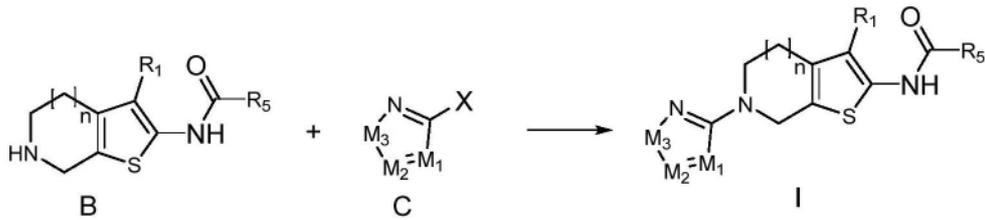
方案三：

所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物为如通式I-2或通式I-3所示化合物，





9. 一种如权利要求1-8中任一项所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物的制备方法,其特征在于,其包括以下步骤:溶剂中,在碱的存在下,将如式B所示化合物与如式C所示化合物进行如下所示的取代反应,即可;



其中,R1、R5、M1、M2和M3的定义如权利要求1-8中任一项所述,n为1;
X为氯、溴、碘或甲砒基。

10. 一种药物组合物,其包括如权利要求1-8中任一项所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体。

11. 一种如权利要求1-8中任一项所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物或其药学上可接受的盐、或者如权利要求10所述的药物组合物在制备STAT抑制剂、预防或治疗与STAT蛋白活性或表达量相关的疾病的药物、或预防或治疗肿瘤、免疫性疾病和炎症性疾病中的一种或多种的药物的应用。

12. 如权利要求11所述的应用,其特征在于,

所述的肿瘤独立地选自非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌、胃癌、肠癌、胆管癌、脑癌、白血病、淋巴瘤、纤维瘤、肉瘤、基底细胞癌、胶质瘤、肾癌、黑色素瘤、骨癌、甲状腺癌、鼻咽癌和胰腺癌。

13. 如权利要求11所述的应用,其特征在于,

所述的免疫性疾病和炎症性疾病独立地选自移植器官的排斥反应、痛风、鼻炎、脱发、阿尔茨海默氏病、阑尾炎、动脉粥样硬化、哮喘、关节炎、过敏性皮炎、贝切特氏病、大疱性皮肤病、胆囊炎、慢性特发性血小板减少性紫癜、慢性阻塞性肺病、肝硬化、退行性关节病、皮

肤炎、皮炎、湿疹、肠炎、脑炎、胃炎、肾炎、桥本氏甲状腺炎、肝炎、垂体炎、炎性肠病、肠易激综合征、川崎病、脑脊膜炎、多发性硬化、心肌炎、重症肌无力、蕈样真菌病、肌炎、肾炎、骨髓炎、胰腺炎、帕金森病、心包炎、恶性贫血、肺炎、原发性胆汁性硬化性胆管炎、结节性多动脉炎、银屑病、纤维化、红斑狼疮、组织移植排斥、甲状腺炎、I型糖尿病、尿道炎、葡萄膜炎、血管炎、白癜风和瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症。

一类噻吩并氮杂环类化合物、制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明属于药物化学领域,具体地,涉及一类噻吩并氮杂环类JAK-STAT信号通路抑制剂类化合物、制备方法和用途。

背景技术

[0002] 信号转导和转录激活因子(STAT)家族是潜在的胞质转录因子,与酪氨酸磷酸化信号通路相偶联,在细胞中起到传递胞浆信号和启动核内基因转录的双重功能,尤其是STAT3,在胚胎发育和细胞增殖分化中起到重要作用。在正常生理状态下,STAT3的激活是快速而短暂的,仅持续数分钟到几小时并受到严格的调控,而在许多肿瘤组织中STAT3是持续化激活的,其中包括白血病、胰腺癌、多发性骨髓瘤、头颈部鳞状细胞癌、前列腺癌、乳腺癌、肺癌、卵巢癌、骨肉瘤和胃癌等。同时,STAT3是EGFR、Src和IL-6/JAK等多条致癌性酪氨酸信号通路汇聚的焦点,可以被多种细胞因子、激素、生长因子等激活发生磷酸化(pSTAT3),进而影响细胞的增殖、分化和凋亡等。

[0003] STAT3磷酸化后形成二聚体,移位到细胞核内,与STAT3依赖的基因启动子区域特异DNA反应元件结合,启动目的基因转录,在许多肿瘤中起到了致癌基因的作用,同时STAT3还介导多种化疗药物的耐药产生。化疗药物通常对STAT3信号通路异常激活的肿瘤耐药细胞治疗效果差,阻断该信号通路能改善甚至逆转肿瘤细胞化疗耐药。因此,STAT3成为肿瘤治疗的重要潜在靶点。因此,STAT3蛋白的持续性激活状态广泛存在于肿瘤发生、发展过程中,是肿瘤不断复制、繁殖的“阀门”。

[0004] 根据STAT3的信号通路,科研人员试图设计一系列不同靶点的抑制剂来关闭“阀门”。目前研究主要集中在以下四个方面:寻找能抑制STAT3蛋白磷酸化的分子、寻找能抑制STAT3蛋白偶联化的分子、寻找能抑制STAT3二聚体与DNA结合的分子和寻找能够直接抑制STAT3蛋白表达的分子。目前已有一些STAT3抑制剂及其抗肿瘤活性的研究报道,如反义核苷酸、JAK激酶抑制剂TG-101348、WP1066、INCB018424、S-Ruxolitinib、抑制STAT3二聚化的Stattic和S3I-201等。上述抑制剂存在诸多问题:或药效较弱、或成药性差、或靶点不明确、或毒性较大,严重限制了STAT3抑制剂在临床前的生物学功能研究和临床应用。

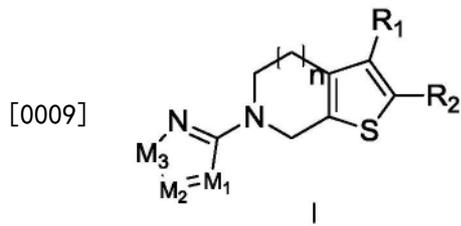
[0005] 因此寻找结构新颖、机制明确、高效低毒并具有良好成药性的新型小分子STAT3抑制剂或者STAT3蛋白降解剂已成为目前抗肿瘤药物研发领域的热点之一。

发明内容

[0006] 本发明需要解决的技术问题之一是提供一种新型的STAT3抑制剂或降解剂,用于制备肿瘤或者炎性疾病相关的治疗药物。

[0007] 解决上述技术问题的方案如下:

[0008] 一种如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药,



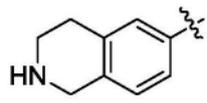
[0010] 其中,R1为氢、卤素、C1-C6烷基、3-8元环烷基、3-8元杂环烷基、5-8元的芳基、5-8元的杂芳基、取代或未取代的氨基、-COOR、-CONHR、氰基、砷基或亚砷基;R2为氢、C1-C6烷基、3-8元环烷基或3-8元杂环烷基;

[0011] R2为取代或未取代的氨基、酰胺基、酯基、5-8元的芳基或5-8元的杂芳基;

[0012] n为0-2的整数;

[0013] M1、M2和M3独立地选自N、O、S、NH、-CR3a=CR3b-或-CR3 ();

[0014] 其中,R3、R3a和R3b独立地为氢、卤素、C1-C10烷基、3-10元环烷基、3-10元杂环烷基、5-10元的芳基、5-10元的杂芳基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的羟基、氰基、砷基、亚砷基、酰基、磺酰基、亚磺酰基、脲基、磺酰脲基、烯基、炔基、巯基、HC(=O)NH-或



或者,上述R3a和R3b可以通过碳链或者杂原子形成3-8元的饱和、不饱和或部分不饱和的环系;

部分不饱和的环系;

[0015] 或者,相邻两个R3与其相连接的碳原子一起形成苯基;所述的苯基任选被一个或多个C1-C6烷氧基所取代;

[0016] 上述R、R1、R2、R3、R3a、R3b、M1、M2、M3任一基团上的一个或多个氢原子任选被选自下组的取代或未取代的基团所取代:氘、卤素、羟基、氨基、环氨基、氰基、硝基、砷基、亚砷基、C1-C8烷基、3-8元环烷基、3-8元杂环烷基、C1-C8烷氧基、C1-C8烷硫基、C1-C8烷氨基、烯基、炔基、酰基、磺酰基、脲或磺酰脲、5-8元芳基、5-8元杂芳基、 $\text{NH}_2\text{S}(=\text{O})_2$ 、 $\text{NH}_2\text{C}(=\text{O})$ -或 Ra-L_a -(Rb) $_{m_1}$ -L $_b$ -(Rc) $_{m_2}$ -L $_c$ -;其中,所述的杂芳基包含1-3个选自下组的杂原子:N、O、P或S,所述的杂环烷基包含1-3个选自下组的杂原子:N、O、P或S,所述的环系包含螺环、桥环、稠环、并环等饱和或部分不饱和的环系;

[0017] 或者,R3a、R3b上任意相邻的两个取代基与其相连接的碳原子一起形成5-8元杂环烯基或5-8元杂芳基;

[0018] 所述的取代基中,所述的3-8元环烷基、3-8元杂环烷基或5-8元杂芳基任选被一个或多个取代基所取代的,所述的取代基选自:C1-C6烷基、被一个或多个Rd取代的C1-C6烷基或3-8元杂环烷基;

[0019] Rd独立地为羟基、卤素、C1-C6烷氧基、3-8元环烷基、 或(C1-C6烷基)-S(=O) $_2$;

[0020] Rd1和Rd2独立地为氢或C1-C6烷基;

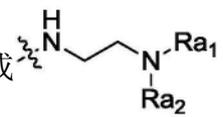
[0021] 所述的取代基中,所述的C1-C8烷基或C1-C8烷氧基任选被一个或多个取代基取代的,所述的取代基选自:羟基、氰基、卤素、C1-C8烷氧基、被一个或多个卤素取代的C1-C8烷

氧基、 $\begin{matrix} \text{Re} \\ | \\ \text{N} \\ / \backslash \\ \text{m}_1 \text{ m}_2 \\ \text{Rf} \end{matrix}$ 、 $\text{NH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $(\text{C}1-\text{C}6\text{烷基})-\text{C}(=\text{O})-$ 、3-8元杂环烷基、5-8元杂芳基或 $(\text{C}1-\text{C}6\text{烷基})-\text{S}(=\text{O})_2-$ ；

[0022] Re和Rf独立地为氢或C1-C6烷基；

[0023] m_1 和 m_2 独立地为0或1；

[0024] L_a 、 L_b 和 L_c 独立地为化学键、 $-(\text{C}1-\text{C}6\text{亚烷基})-$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}6\text{亚烷基})-0-$ 、 $-0-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-$ ；

[0025] Ra为氨基、3-8元杂环烷基、6-10元芳基、5-8元杂芳基或  所述的3-8元杂环烷基、6-10元芳基或5-8元杂芳基任选被一个或多个取代基取代的，所述的取代基选自：氨基、卤素、C1-C6烷基、被一个或多个卤素取代的C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、被一个或多个卤素取代的C1-C6烷氧基、 $\text{NH}_2-\text{S}(=\text{O})_2-$ 或 $(\text{C}1-\text{C}6\text{烷基})-\text{S}(=\text{O})_2-$ ；

[0026] Ra1和Ra2独立地为氢或C1-C6烷基；

[0027] Rb和Rc独立地为3-8元杂环烷基、6-10元芳基或5-10元杂芳基；所述的3-8元杂环烷基、6-10元芳基或5-10元杂芳基任选被一个或多个C1-C6烷基所取代。

[0028] 本发明某些优选实施方案中，所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中，所述的如的通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物为如式I-1所示化合物，某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

[0029] 式中：R1独立地选自氢、卤素、C1-C6烷基、3-8元环烷基或杂环烷基、5-8元的芳基或杂芳基、取代或未取代的氨基、 $-\text{COOR}$ 、 $-\text{CONHR}$ 、氰基、砜基、亚砜基等；R选自氢、C1-C6烷基、3-8元环烷基或杂环烷基等；

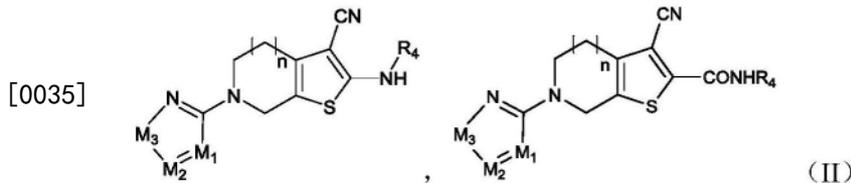
[0030] R2独立地选自取代或未取代的氨基、酰胺基、酯基、5-8元的芳基或杂芳基等；

[0031] n独立地选自0-2的整数；

[0032] M1、M2、M3分别独立地选自N、O、S、 $-\text{CR}3a=\text{CR}3b-$ 、 $-\text{CR}3$ ，其中R3、R3a、R3b分别独立地选自氢、卤素、C1-C10烷基、3-10元环烷基或杂环烷基、5-10元的芳基或杂芳基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的羟基、氰基、砜基、亚砜基、酰基、磺酰基、亚磺酰基、脲基、磺酰脲基、烯基、炔基等，并且上述R3a和R3b可以通过碳链或者杂原子形成3-8元的饱和、不饱和或部分不饱和的环系；

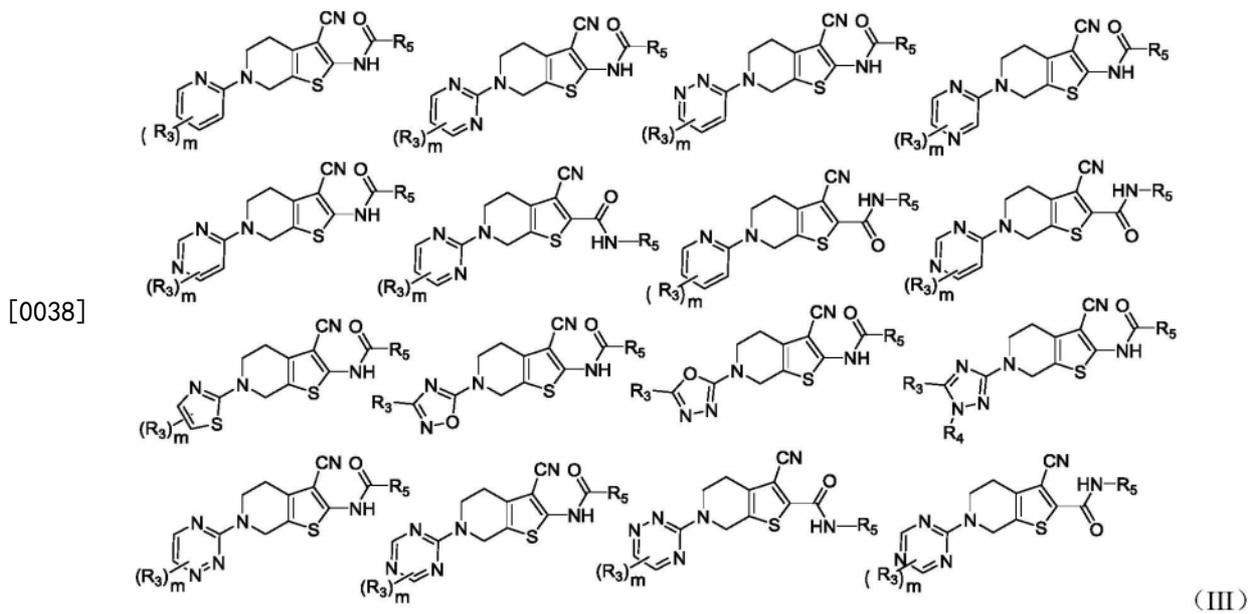
[0033] 上述R、R1、R2、R3、R3a、R3b、M1、M2、M3任一基团上的一个或多个氢原子可以被选自下组的取代或未取代的基团所取代：包括但不限于氘、卤素、羟基、氨基或环氨基、氰基、硝基、砜基或亚砜基、C1-C8烷基、3-8元环烷基或杂环烷基、C1-C8烷氧基或烷硫基、C1-C8烷基氨基、烯基、炔基、酰基或磺酰基、脲或磺酰脲、5~8元芳基或杂芳基；其中，所述的杂芳基包含1-3个选自下组的杂原子：N、O、P或S，所述的杂环烷基包含1-3个选自下组的杂原子：N、O、P或S，所述的环系包含螺环、桥环、稠环、并环等饱和或部分不饱和的环系。

[0034] 进一步优选为通式(II)所示的化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药：



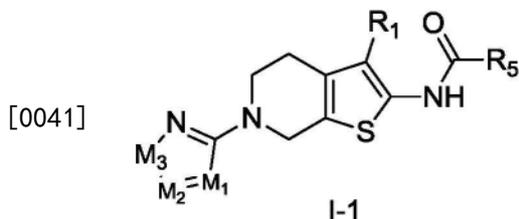
[0036] 其中, R4独立地选自C1-C10烷基、3-10元的环烷基或杂环烷基、5-12元芳基或杂芳基等, 并且上述R4基团上的一个或多个氢原子可以被选自下组的取代或未取代的基团所取代: 包括但不限于氘、卤素、羟基、氨基或环氨基、氰基、硝基、砷基或亚砷基、C1-C8烷基、3-8元环烷基或杂环烷基、C1-C8烷氧基或烷硫基、C1-C8烷氨基、烯基、炔基、酰基或磺酰基、脲或磺酰脲、5~8元芳基或杂芳基; n、M1、M2、M3的定义如上所述。

[0037] 更进一步优选为通式(III)所示的化合物, 或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药, 其特征在于:



[0039] 其中R5独立地选自C1-C10烷基、3-10元的环烷基或杂环烷基、5-12元芳基或杂芳基等; m独立地选自1-4的整数, 优选自1, 2; R3、R4的定义如上所述。

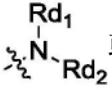
[0040] 本发明某些优选实施方案中, 所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物, 或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中, 所述的如的通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物为如式I-1所示化合物, 某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),



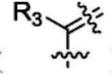
[0042] R1为-CONH₂或氰基;

[0043] R5为3-10元杂环烷基或5-12元杂芳基; 所述的3-10元杂环烷基任选被一个或多个C1-C8烷基所取代; 所述的5-12元杂芳基任选被一个或多个取代基所取代的, 所述的取代基

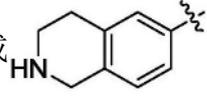
独立地选自:C1-C6烷基、被一个或多个Rd取代的C1-C6烷基和3-8元杂环烷基;所述的3-10元杂环烷基和5-12元杂芳基中,杂原子选自N、O和S,杂原子数为1、2或3个;当取代基为多个时,相同或不同;

[0044] Rd独立地为羟基、卤素、C1-C6烷氧基、3-8元环烷基、 或(C1-C6烷基)-S(=O)₂-;

[0045] Rd1和Rd2独立地为氢或C1-C6烷基;

[0046] M1、M2和M3独立地选自N、O、S、NH、-CR3a=CR3b-和-CR3();

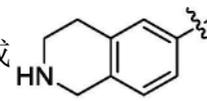
[0047] R3独立地为氢或卤素;

[0048] R3a和R3b独立地为氢、氰基、卤素、3-10元杂环烷基、5-10元的芳基、5-10元的杂芳基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的羟基、巯基、HC(=O)NH-或 所述的

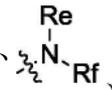
3-10元杂环烷基和5-10元杂芳基中,杂原子选自N、O和S,杂原子数为1、2或3个;当取代基为多个时,相同或不同;

[0049] 或者,R3a和R3b通过碳链原子形成苯基或5-8元杂芳基;所述的苯基任选被一个或多个卤素所取代;

[0050] 或者,相邻两个R3与其相连接的碳原子一起形成苯基;所述的苯基任选被一个或多个C1-C6烷氧基所取代;

[0051] R3a和R3b中,所述的3-10元杂环烷基、5-10元的芳基、5-10元的杂芳基、取代或未取代的羟基、巯基、HC(=O)NH-或 上的一个或多个氢原子任选被选自下组的

取代基所取代:羟基、卤素、氰基、C1-C8烷基、C1-C8烷氧基、3-8元环烷基、3-8元杂环烷基、NH₂S(=O)₂-、NH₂C(=O)-和Ra-L_a-(Rb)_{m1}-L_b-(Rc)_{m2}-L_c-;

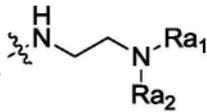
所述的C1-C8烷基任选被一个或多个取代基所取代的,所述的取代基独立地选自:羟基、氰基、卤素、C1-C8烷氧基、 NH₂C

(=O)-、(C1-C6烷基)-C(=O)-、3-8元杂环烷基、5-8元杂芳基和(C1-C6烷基)-S(=O)₂-;所述的C1-C8烷氧基、3-8元环烷基或3-8元杂环烷基任选被一个或多个取代基所取代的,所述的取代基选自:卤素和C1-C6烷基;所述的3-8元杂环烷基、3-10元杂环烷基、5-8元杂芳基和5-10元杂芳基中,杂原子选自N、O和S,杂原子数为1、2或3个;当取代基为多个时,相同或不同;

[0052] 或者,R3a、R3b上任意相邻的两个取代基与其相连接的碳原子一起形成5-8元杂环烯基或5-8元杂芳基;所述的5-8元杂芳基中,杂原子选自N、O和S,杂原子数为1、2或3个;当取代基为多个时,相同或不同;

[0053] Re和Rf独立地为氢或C1-C6烷基;

[0054] L_a、L_b和L_c独立地为化学键、-(C1-C6亚烷基)-、-(C1-C6亚烷基)-O-、-O-或-C(=O)-;

[0055] Ra为氨基、3-8元杂环烷基、6-10元芳基、5-8元杂芳基或  所述的3-

8元杂环烷基、6-10元芳基或5-8元杂芳基任选被一个或多个取代基取代的,所述的取代基选自:氨基、卤素、C1-C6烷基、被一个或多个卤素取代的C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、被一个或多个卤素取代的C1-C6烷氧基、 $\text{NH}_2\text{-S}(=\text{O})_2\text{-}$ 和 $(\text{C1-C6烷基})\text{-S}(=\text{O})_2\text{-}$;所述的3-8元杂环烷基和5-8元杂芳基中,杂原子选自N、O和S,杂原子数为1、2或3个;当取代基为多个时,相同或不同;

[0056] Ra1和Ra2独立地为氢或C1-C6烷基;

[0057] Rb和Rc独立地为3-8元杂环烷基、6-10元芳基或5-10元杂芳基;所述的3-8元杂环烷基、6-10元芳基或5-10元杂芳基任选被一个或多个C1-C6烷基所取代;所述的3-8元杂环烷基和5-8元杂芳基中,杂原子选自N、O和S,杂原子数为1、2或3个;当取代基为多个时,相同或不同。

[0058] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0059] R5为5-12元杂芳基;所述的5-12元杂芳基任选被一个或多个取代基所取代的,所述的取代基独立地选自:C1-C6烷基或被一个或多个Rd取代的C1-C6烷基。

[0060] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0061] R5为5-12元杂芳基;所述的5-12元杂芳基任选被一个或多个取代基所取代的,所述的取代基为C1-C6烷基。

[0062] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0063] Rd为C1-C6烷氧基。

[0064] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0065] M1、M2和M3独立地选自N、O、S、 $-\text{CR}3\text{a}=\text{CR}3\text{b}-$ 或 $-\text{CR}3$ 。

[0066] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0067] R3为氢或卤素。

[0068] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0069] R3a和R3b独立地为氢、氰基、卤素、3-10元杂环烷基、5-10元的芳基、5-10元的杂芳

基、取代或未取代的羟基、巯基或 $\text{HC}(=\text{O})\text{NH}-$ 。

[0070] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0071] R3a和R3b独立地为氢、氰基、卤素、3-10元杂环烷基、5-10元的芳基、5-10元的杂芳基或取代或未取代的羟基。

[0072] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0073] R3a和R3b中,所述的3-10元杂环烷基、5-10元的芳基、5-10元的杂芳基、取代或未取代的羟基、巯基或 $\text{HC}(=\text{O})\text{NH}-$ 上的一个或多个氢原子任选被选自下组的取代基所取代:羟基、卤素、氰基、C1-C8烷基、C1-C8烷氧基、3-8元杂环烷基、 $\text{NH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 和 $\text{Ra}-\text{L}_a-(\text{Rb})_{m_1}-\text{L}_b-(\text{Rc})_{m_2}-\text{L}_c-$;所述的C1-C8烷基任选被一个或多个取代基所取代的,所述的取代基独立地选自:

羟基、氰基、卤素、C1-C8烷氧基、 $\begin{matrix} \text{Re} \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{Rf} \end{matrix}$ 、 $\text{NH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 、3-8元杂环烷基或5-8元杂芳基;所述的C1-C8烷氧基任选被一个或多个卤素所取代;所述的3-8元杂环烷基任选被一个或多个C1-C6烷基所取代。

[0074] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0075] R3a和R3b中,所述的3-10元杂环烷基、5-10元的芳基、5-10元的杂芳基或取代或未取代的羟基上的一个或多个氢原子任选被选自下组的取代基所取代:羟基、卤素、C1-C8烷基、C1-C2烷氧基、3-8元杂环烷基和 $\text{Ra}-\text{L}_a-(\text{Rb})_{m_1}-\text{L}_b-(\text{Rc})_{m_2}-\text{L}_c-$;所述的C1-C8烷基任选被一个或二个取代基所取代的,所述的取代基独立地选自:羟基、氰基、卤素、C1-C8烷氧基、 $\text{NH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 、3-8元杂环烷基或5-8元杂芳基;所述的C1-C8烷氧基任选被一个或多个卤素所取代;所述的3-8元杂环烷基任选被一个或多个C1-C6烷基所取代。

[0076] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0077] L_a 、 L_b 和 L_c 独立地为化学键、-(C1-C6亚烷基)-、-(C1-C6亚烷基)-O-或-O-。

[0078] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0079] Ra为氨基、3-8元杂环烷基、6-10元芳基、5-8元杂芳基或 $\begin{matrix} \text{H} \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{Ra}_1 \\ | \\ \text{Ra}_2 \end{matrix}$; 所述的3-

8元杂环烷基、6-10元芳基或5-8元杂芳基任选被一个或多个取代基取代的,所述的取代基选自:氨基、卤素、C1-C6烷氧基、被一个或多个卤素取代的C1-C6烷氧基或(C1-C6烷基)-S(=O)₂-。

[0080] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

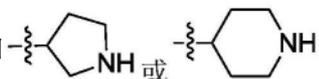
[0081] Ra为氨基、3-8元杂环烷基或5-8元杂芳基;所述的3-8元杂环烷基或5-8元杂芳基任选被一个或多个取代基取代的,所述的取代基选自:氨基和(C1-C6烷基)-S(=O)₂-。

[0082] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0083] Rb和Rc独立地为3-8元杂环烷基、6-10元芳基或5-10元杂芳基;所述的3-8元杂环烷基、6-10元芳基或5-10元杂芳基任选被一个或多个C1-C6烷基所取代。

[0084] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0085] 当R5为3-10元杂环烷基时,所述的3-10元杂环烷基为3-6元杂环烷基,其中,杂原子

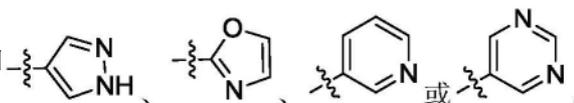
选自N、O和S,杂原子数为1或2,例如  。

[0086] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0087] 当R5为3-10元杂环烷基时,所述的3-10元杂环烷基任选被一个或多个C1-C8烷基所取代时,所述的C1-C8烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,例如甲基。

[0088] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0089] 当R5为5-12元杂芳基时,所述的5-12元杂芳基为5-6元杂芳基,其中,杂原子选自N

和O,杂原子个数为1、2或3个;例如  。

[0090] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0091] 当R5为5-12元杂芳基,所述的5-12元杂芳基任选被一个或多个取代基所取代的,所述的取代基为C1-C6烷基或被一个或多个Rd取代的C1-C6烷基时,所述的C1-C6烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,例如甲基或乙基。

[0092] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0093] 当R5为5-12元杂芳基,所述的5-12元杂芳基任选被一个或多个取代基所取代的,

所述的取代基为3-8元杂环烷基时,所述的3-8元杂环烷基为3-6元杂环烷基,其中,杂原子选自N、O和S,杂原子数为1或2个,例如 .

[0094] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0095] 当Rd独立地为卤素时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘,例如氟。

[0096] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0097] 当Rd独立地为C1-C6烷氧基时,所述的C1-C6烷氧基为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基,例如甲氧基。

[0098] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0099] 当Rd独立地为3-8元环烷基时,所述的3-8元环烷基为3-6元环烷基,例如 .

[0100] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0101] 当Rd独立地为(C1-C6烷基)-S(=O)₂-时,其中的C1-C6烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,例如甲基。

[0102] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0103] 当Rd1和Rd2独立地为C1-C6烷基时,所述的C1-C6烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,例如甲基。

[0104] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0105] 当R3独立地为卤素时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘,例如溴。

[0106] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0107] 当R3a和R3b独立地为卤素时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘,例如溴。

[0108] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0109] 当R3a和R3b独立地为3-10元杂环烷基时,所述的杂环烷基为3-6元杂环烷基,其

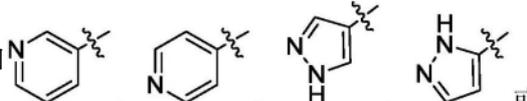
中,杂原子选自N和O,杂原子数为1或2个,优选5-6元杂环烷基,例如 。

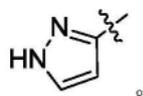
[0110] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0111] 当R3a和R3b独立地为5-10元的芳基时,所述的5-10元的芳基为苯基。

[0112] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

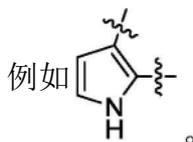
[0113] 当R3a和R3b独立地为5-10元的杂芳基时,所述的5-10元的杂芳基为5-6元的杂芳

基,其中,杂原子选自N和O,杂原子数为1、2或3个,例如  或



[0114] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0115] 当R3a和R3b通过碳链原子形成5-8元杂芳基,所述的5-8元杂芳基为5-6元杂芳基,



[0116] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0117] 当R3a和R3b通过碳链原子形成苯基,所述的苯基任选被一个或多个卤素所取代时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘,例如氟。

[0118] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0119] 当R3a和R3b通过碳链原子形成苯基,所述的苯基任选被一个或多个C1-C6烷氧基所取代时,所述的C1-C6烷氧基为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基,例如甲氧基。

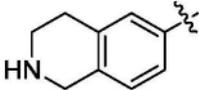
[0120] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0121] 当相邻两个R3与其相连接的碳原子一起形成苯基,所述的苯基任选被一个或多个C1-C6烷氧基所取代时,所述的C1-C6烷氧基为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧

基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基,例如甲氧基。

[0122] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

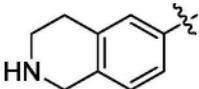
[0123] R3a和R3b中,当所述的3-10元杂环烷基、5-10元的芳基、5-10元的杂芳基、取代或

未取代的羟基、巯基、HC(=O)NH-或  上的一个或多个氢原子任选被取代基所

取代,所述的取代基为卤素时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘,例如氟。

[0124] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

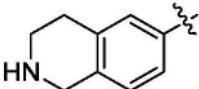
[0125] R3a和R3b中,当所述的3-10元杂环烷基、5-10元的芳基、5-10元的杂芳基、取代或

未取代的羟基、巯基、HC(=O)NH-或  上的一个或多个氢原子任选被取代基所

取代,所述的取代基为C1-C8烷基时,所述的C1-C8烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基或仲丁基。

[0126] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

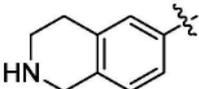
[0127] R3a和R3b中,当所述的3-10元杂环烷基、5-10元的芳基、5-10元的杂芳基、取代或

未取代的羟基、巯基、HC(=O)NH-或  上的一个或多个氢原子任选被取代基所

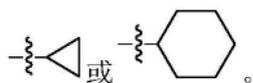
取代,所述的取代基为C1-C8烷氧基时,所述的C1-C8烷氧基为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基或正丁氧基。

[0128] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

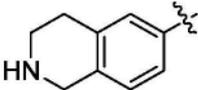
[0129] R3a和R3b中,当所述的3-10元杂环烷基、5-10元的芳基、5-10元的杂芳基、取代或

未取代的羟基、巯基、HC(=O)NH-或  上的一个或多个氢原子任选被取代基所

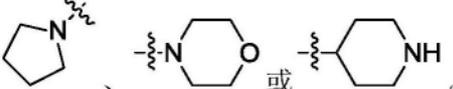
取代,所述的取代基为3-8元环烷基时,所述的3-8元环烷基为3-6元环烷基,例如



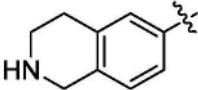
[0130] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0131] R3a和R3b中,当所述的3-10元杂环烷基、5-10元的芳基、5-10元的杂芳基、取代或未取代的羟基、巯基、HC(=O)NH-或  上的一个或多个氢原子任选被取代基所

取代,所述的取代基为3-8元杂环烷基时,所述的3-8元杂环烷基为3-6元杂环烷基,其中,杂

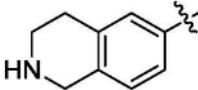
原子选自N、O和S,杂原子数为1或2,例如 .

[0132] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0133] R3a和R3b中,当所述的3-10元杂环烷基、5-10元的芳基、5-10元的杂芳基、取代或未取代的羟基、巯基、HC(=O)NH-或  上的一个或多个氢原子任选被取代基所

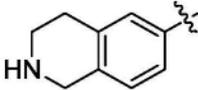
取代,所述的取代基为C1-C8烷基,所述的C1-C8烷基任选被一个或多个卤素所取代时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘,例如氟。

[0134] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0135] R3a和R3b中,当所述的3-10元杂环烷基、5-10元的芳基、5-10元的杂芳基、取代或未取代的羟基、巯基、HC(=O)NH-或  上的一个或多个氢原子任选被取代基所

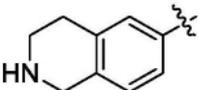
取代,所述的取代基为C1-C8烷基,所述的C1-C8烷基任选被一个或多个C1-C8烷氧基所取代时,所述的C1-C8烷氧基为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基,例如甲氧基。

[0136] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0137] R3a和R3b中,当所述的3-10元杂环烷基、5-10元的芳基、5-10元的杂芳基、取代或未取代的羟基、巯基、HC(=O)NH-或  上的一个或多个氢原子任选被取代基所

取代,所述的取代基为C1-C8烷基,所述的C1-C8烷基任选被一个或多个(C1-C6烷基)-C(=O)-或(C1-C6烷基)-S(=O)₂-所取代时,所述的(C1-C6烷基)-C(=O)-或(C1-C6烷基)-S(=O)₂-中的C1-C6烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,例如甲基。

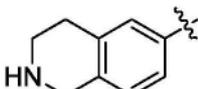
[0138] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0139] R3a和R3b中,当所述的3-10元杂环烷基、5-10元的芳基、5-10元的杂芳基、取代或未取代的羟基、巯基、HC(=O)NH-或  上的一个或多个氢原子任选被取代基所

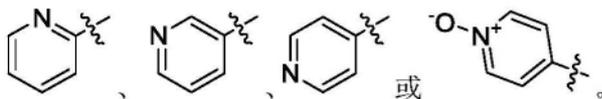
取代,所述的取代基为C1-C8烷基,所述的C1-C8烷基任选被一个或多个3-8元杂环烷基所取代时,所述的3-8元杂环烷基为3-6元杂环烷基,其中,杂原子选自N、O和S,杂原子数为1或

2个,优选5-6元杂环烷基,例如 .

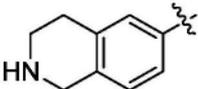
[0140] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0141] R3a和R3b中,当所述的3-10元杂环烷基、5-10元的芳基、5-10元的杂芳基、取代或未取代的羟基、巯基、HC(=O)NH-或  上的一个或多个氢原子任选被取代基所

取代,所述的取代基为C1-C8烷基,所述的C1-C8烷基任选被一个或多个5-8元杂芳基所取代时,所述的5-8元杂芳基为5-6元杂芳基,其中,杂原子为N和O,杂原子个数为1、2或3个,例如

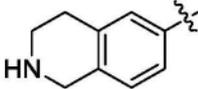


[0142] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0143] R3a和R3b中,当所述的3-10元杂环烷基、5-10元的芳基、5-10元的杂芳基、取代或未取代的羟基、巯基、HC(=O)NH-或  上的一个或多个氢原子任选被取代基所

取代,所述的取代基为C1-C8烷氧基、3-8元环烷基或3-8元杂环烷基,所述的C1-C8烷氧基、3-8元环烷基或3-8元杂环烷基任选被一个或多个卤素所取代时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘,例如氟。

[0144] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0145] R3a和R3b中,当所述的3-10元杂环烷基、5-10元的芳基、5-10元的杂芳基、取代或未取代的羟基、巯基、HC(=O)NH-或  上的一个或多个氢原子任选被取代基所

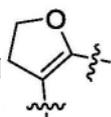
取代,所述的取代基为C1-C8烷氧基、3-8元环烷基或3-8元杂环烷基,所述的C1-C8烷氧基、3-8元环烷基或3-8元杂环烷基任选被一个或多个C1-C6烷基所取代时,所述的C1-C6烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,例如甲基。

[0146] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前

药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

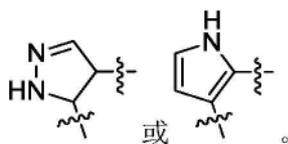
[0147] 当R3a、R3b上任意相邻的两个取代基与其相连接的碳原子一起形成5-8元杂环烯

基时,所述的5-8元杂环烯基为5-6元杂环烯基,例如



[0148] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0149] 当R3a、R3b上任意相邻的两个取代基与其相连接的碳原子一起形成5-8元杂芳基时,所述的5-8元杂芳基为5-6元杂芳基,其中,杂原子选自N和O,杂原子为1或2个,例如



[0150] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0151] 当Re和Rf独立地为C1-C6烷基时,所述的C1-C6烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,例如甲基。

[0152] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

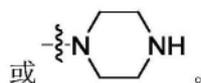
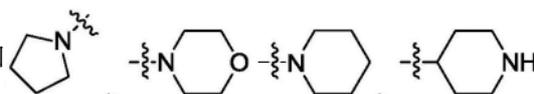
[0153] 当L_a、L_b和L_c独立地为-(C1-C6亚烷基)-或-(C1-C6亚烷基)-O-时,所述的-(C1-C6亚烷基)-或-(C1-C6亚烷基)-O-中的C1-C6亚烷基为亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚异丙基、亚正丁基、亚异丁基、亚仲丁基或亚叔丁基,例如-CH₂-或



[0154] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0155] 当Ra为3-8元杂环烷基时,所述的3-8元杂环烷基为3-6元杂环烷基,其中,杂原子选自

N、O和S,杂原子数为1或2个,优选5-6元杂环烷基,例如

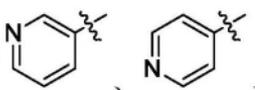
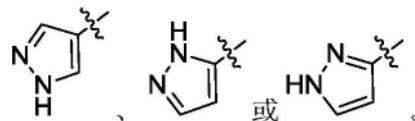


[0156] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0157] 当Ra为6-10元芳基时,所述的6-10元芳基为苯基。

[0158] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其

药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0159] 当Ra为5-8元杂芳基时,所述的5-8元杂芳基为5-6元杂芳基,例如 、
。

[0160] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0161] 当Ra为3-8元杂环烷基、6-10元芳基或5-8元杂芳基,所述的3-8元杂环烷基、6-10元芳基或5-8元杂芳基任选被一个或多个取代基所取代,所述的取代基为卤素或被一个或多个卤素取代的C1-C6烷氧基时,其中所述的卤素为氟、氯、溴或碘,例如氟。

[0162] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0163] 当Ra为3-8元杂环烷基、6-10元芳基或5-8元杂芳基,所述的3-8元杂环烷基、6-10元芳基或5-8元杂芳基任选被一个或多个取代基所取代,所述的取代基为C1-C6烷氧基或被一个或多个卤素取代的C1-C6烷氧基时,其中所述的C1-C6烷氧基为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基,例如甲氧基。

[0164] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

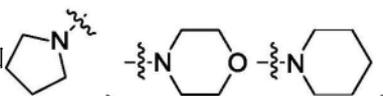
[0165] 当Ra为3-8元杂环烷基、6-10元芳基或5-8元杂芳基,所述的3-8元杂环烷基、6-10元芳基或5-8元杂芳基任选被一个或多个取代基所取代,所述的取代基为(C1-C6烷基)-S(=O)₂-时,其中所述的C1-C6烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,例如甲基。

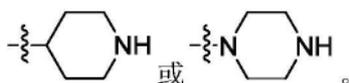
[0166] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0167] 当Ra1和Ra2独立地为C1-C6烷基时,所述的C1-C6烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,例如甲基。

[0168] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0169] 当Rb和Rc独立地为3-8元杂环烷基时,所述的3-8元杂环烷基为3-6元杂环烷基,其中,

杂原子选自N、O和S,杂原子数为1或2个,优选5-6元杂环烷基,例如 、



[0170] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0171] 当Rb和Rc独立地为6-10元芳基时,所述的6-10元芳基为苯基。

[0172] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0173] 当Rb和Rc独立地为5-10元杂芳基时,所述的5-10元杂芳基为5-6元单环杂芳基或8-10

元双环杂芳基,所述的5-6元单环杂芳基例如 ;

所述的8-10元双环杂芳基例如吲哚基)。

[0174] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0175] 当Rb和Rc独立地为3-8元杂环烷基、6-10元芳基或5-10元杂芳基,所述的3-8元杂环烷基、6-10元芳基或5-10元杂芳基任选被一个或多个C1-C6烷基所取代时,所述的C1-C6烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,例如甲基。

[0176] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0177] R3a和R3b中,当所述的3-10元杂环烷基、5-10元的芳基、5-10元的杂芳基、取代或

未取代的羟基、巯基、HC(=O)NH-或 上的一个或多个氢原子任选被取代基所

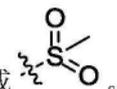
取代,所述的取代基为Ra-L_a-(Rb)_{m1}-L_b-(Rc)_{m2}-L_c-时,所述的Ra-L_a-(Rb)_{m1}-L_b-(Rc)_{m2}-L_c-为

(6-10元芳基)-(C1-C6亚烷基)-、(5-8元杂芳基)-(C1-C6亚烷基)-、(3-8

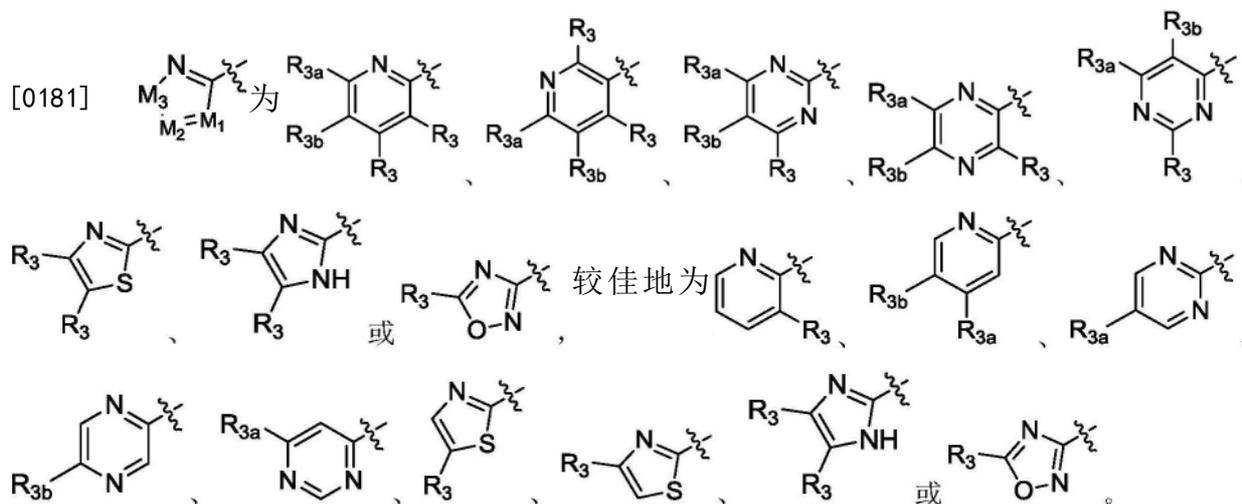
元杂环烷基)-(C1-C6亚烷基)-(5-10元杂芳基)-、(3-8元杂环烷基)-C(=O)-(5-10元杂芳基)-、(3-8元杂环烷基)-(C1-C6亚烷基)-(6-10元芳基)-(C1-C6亚烷基)-、(3-8元杂环烷基)-O-(6-10元芳基)-(C1-C6亚烷基)-、(3-8元杂环烷基)-(C1-C6亚烷基)-O-(6-10元芳基)-、(3-8元杂环烷基)-(6-10元芳基)-(C1-C6亚烷基)-、(3-8元杂环烷基)-(6-10元芳基)-O-、(3-8元杂环烷基)-C(=O)-(5-10元杂芳基)-O-、(3-8元杂环烷基)-(5-10元杂芳基)-O-、(6-10元芳基)-(C1-C6亚烷基)-(3-8元杂环烷基)-C(=O)-(5-10元杂芳基)、(6-10元芳基)-(C1-C6亚烷基)-(3-8

元杂环烷基)-C(=O)-、(6-10元芳基)-(C1-C6亚烷基)-(3-8元杂环烷基)-、(6-10元芳基)-(3-8元杂环烷基)-C(=O)-、(6-10元芳基)-(C1-C6亚烷基)-(3-8元杂环烷基)-C(=O)-(5-10元杂芳基)-O-、(6-10元芳基)-(3-8元杂环烷基)-C(=O)-(5-10元杂芳基)-O-、(6-10元芳基)-(C1-C6亚烷基)-(3-8元杂环烷基)-C(=O)-(6-10元芳基)-O-或(6-10元芳基)-(3-8元杂环烷基)-C(=O)-(6-10元芳基)-O-。

[0178] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0179] Rd为羟基、氟、甲氧基、环丙基、或.

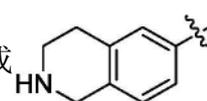
[0180] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),



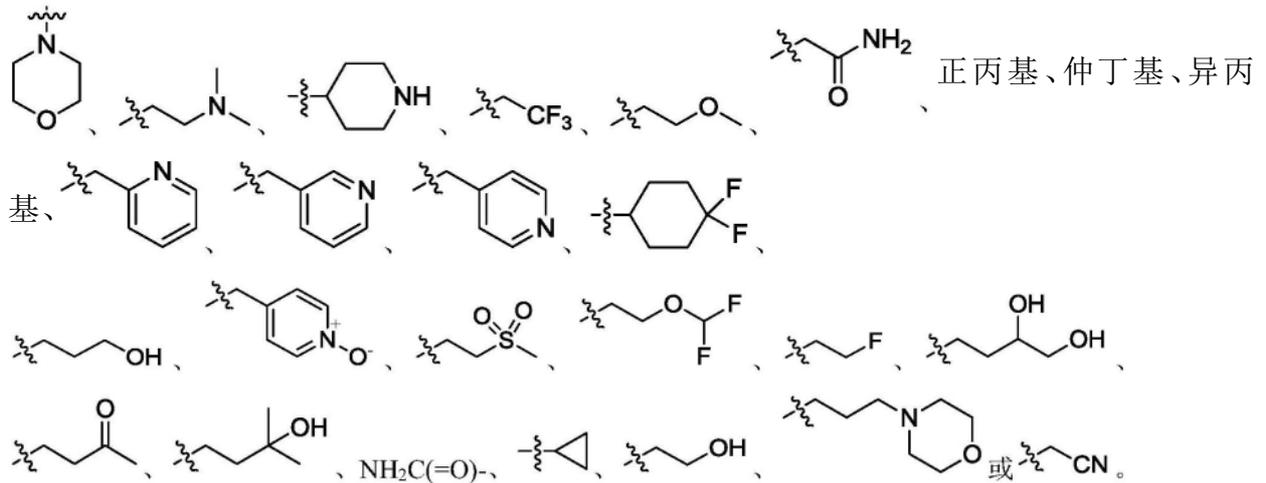
[0182] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0183] R3为H或Br。

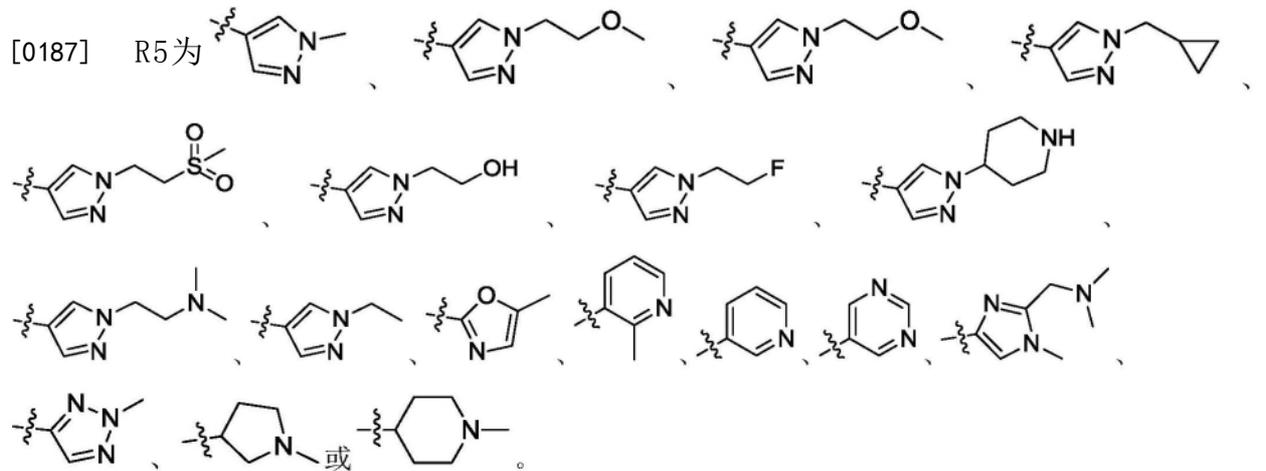
[0184] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0185] R3a和R3b中,当所述的3-10元杂环烷基、5-10元的芳基、5-10元的杂芳基、取代或未取代的羟基、巯基、HC(=O)NH-或上的一个或多个氢原子任选被取代基所

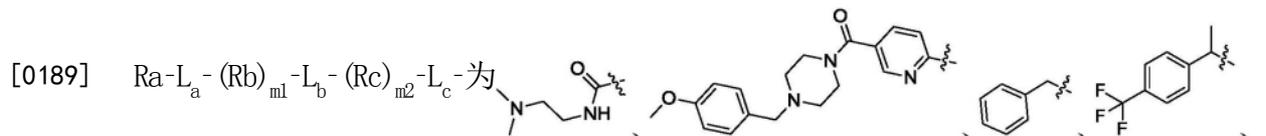
取代,所述的取代基为羟基、卤素、氰基、C1-C8烷基、C1-C8烷氧基、3-8元环烷基、3-8元杂环烷基、NH₂S(=O)₂-或NH₂C(=O)-时,所述的取代基为甲氧基、、三氟甲基、羟基、丁氧基、甲基、NH₂S(=O)₂-、氯、乙氧基、异丙氧基、乙基、氰基、



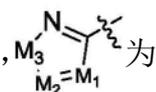
[0186] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

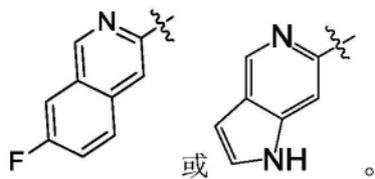


[0188] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

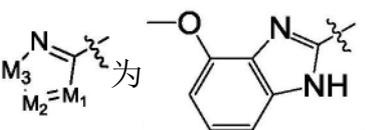


药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0196] 当R3a和R3b通过碳链原子形成苯基或5-8元杂芳基时,  为



[0197] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0198] 当相邻两个R3与其相连接的碳原子一起形成苯基时,  为

[0199] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0200] R1为-CONH₂或氰基;

[0201] R5为5-12元杂芳基;所述的5-12元杂芳基任选被一个或多个取代基所取代的,所述的取代基独立地选自:C1-C6烷基或被一个或多个Rd取代的C1-C6烷基;

[0202] Rd为C1-C6烷氧基;

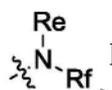
[0203] M1、M2和M3独立地选自N、O、S、NH、-CR3a=CR3b-或-CR3;

[0204] R3独立地为氢或卤素;

[0205] R3a和R3b独立地为氢、氰基、卤素、3-10元杂环烷基、5-10元的芳基、5-10元的杂芳基、取代或未取代的羟基、巯基或HC(=O)NH-;

[0206] 或者,相邻两个R3与其相连接的碳原子一起形成苯基;所述的苯基任选被一个或多个C1-C6烷氧基所取代;

[0207] R3a和R3b中,所述的3-10元杂环烷基、5-10元的芳基、5-10元的杂芳基、取代或未取代的羟基、巯基或HC(=O)NH-上的一个或多个氢原子任选被选自下组的取代基所取代:羟基、卤素、氰基、C1-C8烷基、C1-C8烷氧基、3-8元杂环烷基、NH₂C(=O)-和Ra-L_a-(Rb)_{m1}-L_b-(Rc)_{m2}-L_c-;

所述的C1-C8烷基任选被一个或多个取代基所取代的,所述的取代基独立地选自:羟基、氰基、卤素、C1-C8烷氧基、 NH₂C(=O)-、3-8元杂环烷基或5-8元杂芳基;所

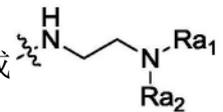
述的C1-C8烷氧基任选被一个或多个卤素所取代;所述的3-8元杂环烷基任选被一个或多个C1-C6烷基所取代;

[0208] 或者,R3a、R3b上任意相邻的两个取代基与其相连接的碳原子一起形成5-8元杂环烯基或5-8元杂芳基;

[0209] Re和Rf独立地为氢或C1-C6烷基;

[0210] L_a、L_b和L_c独立地为化学键、-(C1-C6亚烷基)-、-(C1-C6亚烷基)-O-、-O-或-C(=

0) -;

[0211] Ra为氨基、3-8元杂环烷基、6-10元芳基、5-8元杂芳基或  所述的3-

8元杂环烷基、6-10元芳基或5-8元杂芳基任选被一个或多个取代基取代的,所述的取代基选自:氨基、卤素、C1-C6烷氧基、被一个或多个卤素取代的C1-C6烷氧基或(C1-C6烷基)-S(=O)₂-;

[0212] Ra1和Ra2独立地为氢或C1-C6烷基;

[0213] Rb和Rc独立地为3-8元杂环烷基、6-10元芳基或5-10元杂芳基;所述的3-8元杂环烷基、6-10元芳基或5-10元杂芳基任选被一个或多个C1-C6烷基所取代。

[0214] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中,某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),

[0215] R1为-CONH₂或氰基;

[0216] R5为5-12元杂芳基;所述的5-12元杂芳基任选被一个或多个取代基所取代的,所述的取代基为C1-C6烷基;

[0217] Rd为C1-C6烷氧基;

[0218] M1、M2和M3独立地选自N、O、S、-CR3a=CR3b-或-CR3;

[0219] R3独立地为氢或卤素;

[0220] R3a和R3b独立地为氢、氰基、卤素、3-10元杂环烷基、5-10元的芳基、5-10元的杂芳基或取代或未取代的羟基;

[0221] 或者,相邻两个R3与其相连接的碳原子一起形成苯基;所述的苯基任选被一个或多个C1-C6烷氧基所取代;

[0222] R3a和R3b中,所述的3-10元杂环烷基、5-10元的芳基、5-10元的杂芳基或取代或未取代的羟基上的一个或多个氢原子任选被选自下组的取代基所取代:羟基、卤素、C1-C8烷基、C1-C2烷氧基、3-8元杂环烷基和Ra-L_a-(Rb)_{m1}-L_b-(Rc)_{m2}-L_c-;所述的C1-C8烷基任选被一个或二个取代基所取代的,所述的取代基独立地选自:羟基、氰基、卤素、C1-C8烷氧基、NH₂C(=O)-、3-8元杂环烷基或5-8元杂芳基;所述的C1-C8烷氧基任选被一个或多个卤素所取代;所述的3-8元杂环烷基任选被一个或多个C1-C6烷基所取代;

[0223] 或者,R3a、R3b上任意相邻的两个取代基与其相连接的碳原子一起形成5-8元杂环烯基或5-8元杂芳基;

[0224] Re和Rf独立地为氢或C1-C6烷基;

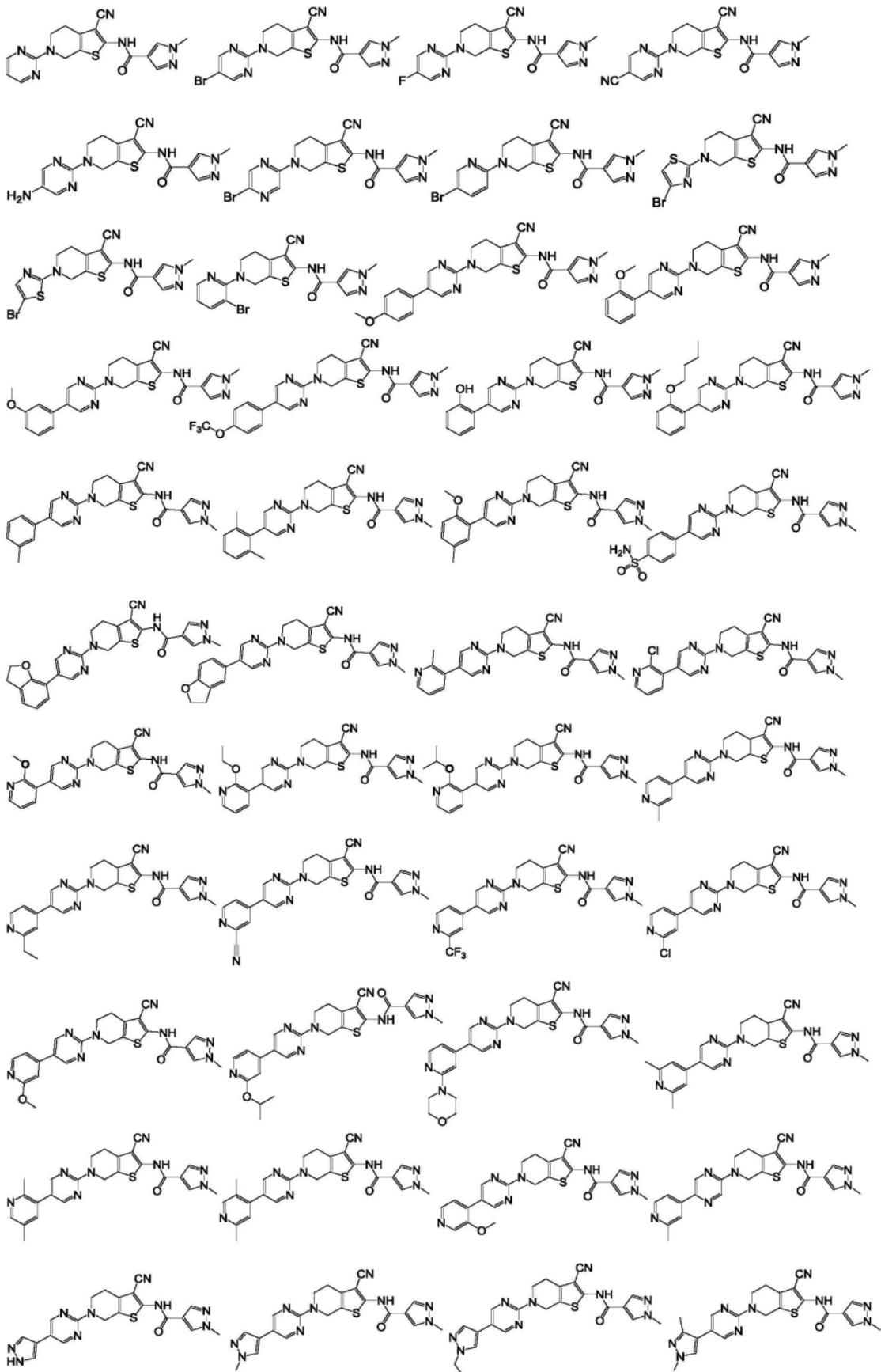
[0225] L_a、L_b和L_c独立地为化学键、-(C1-C6亚烷基)-、-(C1-C6亚烷基)-O-或-O-;

[0226] Ra为氨基、3-8元杂环烷基或5-8元杂芳基;所述的3-8元杂环烷基或5-8元杂芳基任选被一个或多个取代基取代的,所述的取代基选自:氨基和(C1-C6烷基)-S(=O)₂-;

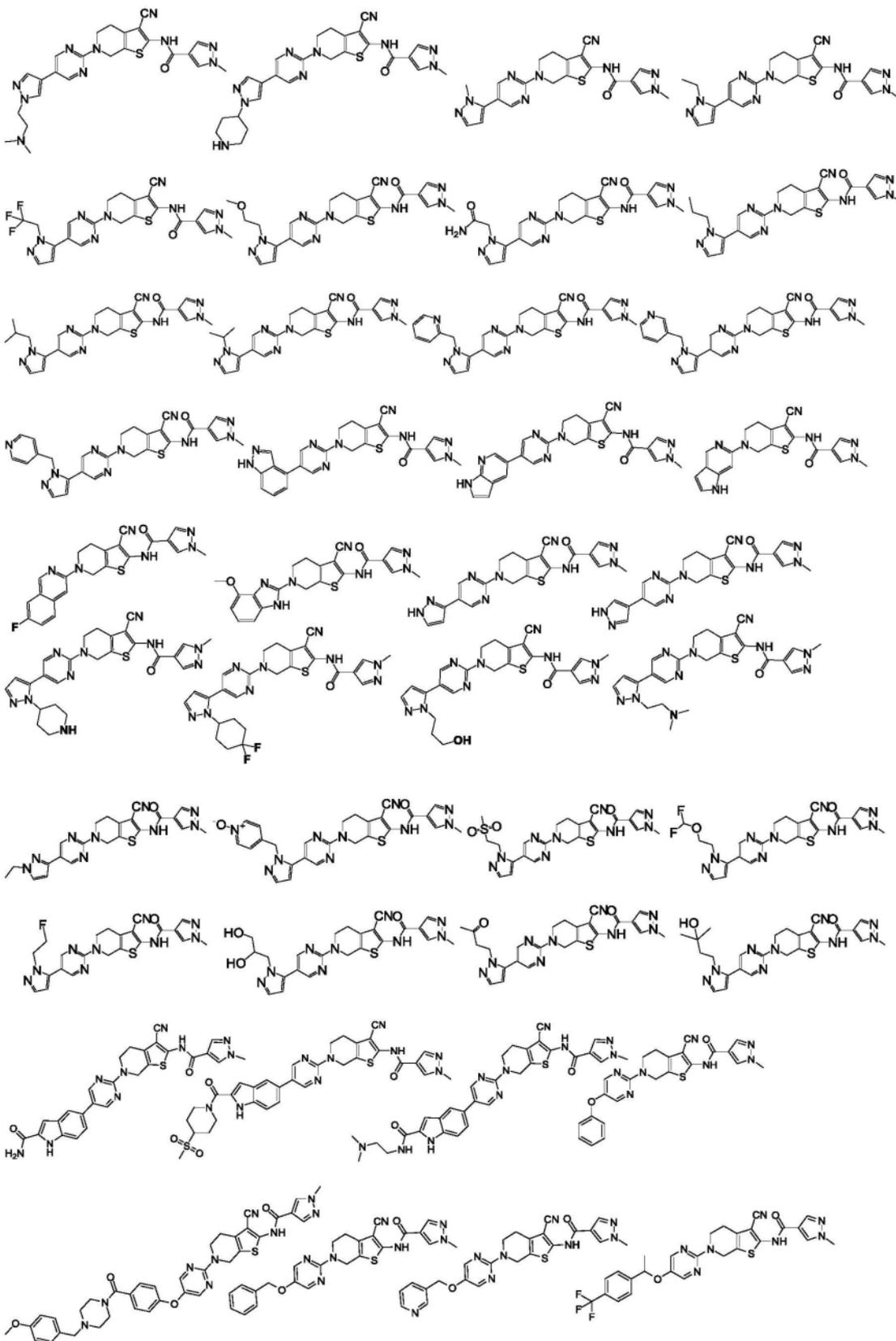
[0227] Ra1和Ra2独立地为氢或C1-C6烷基;

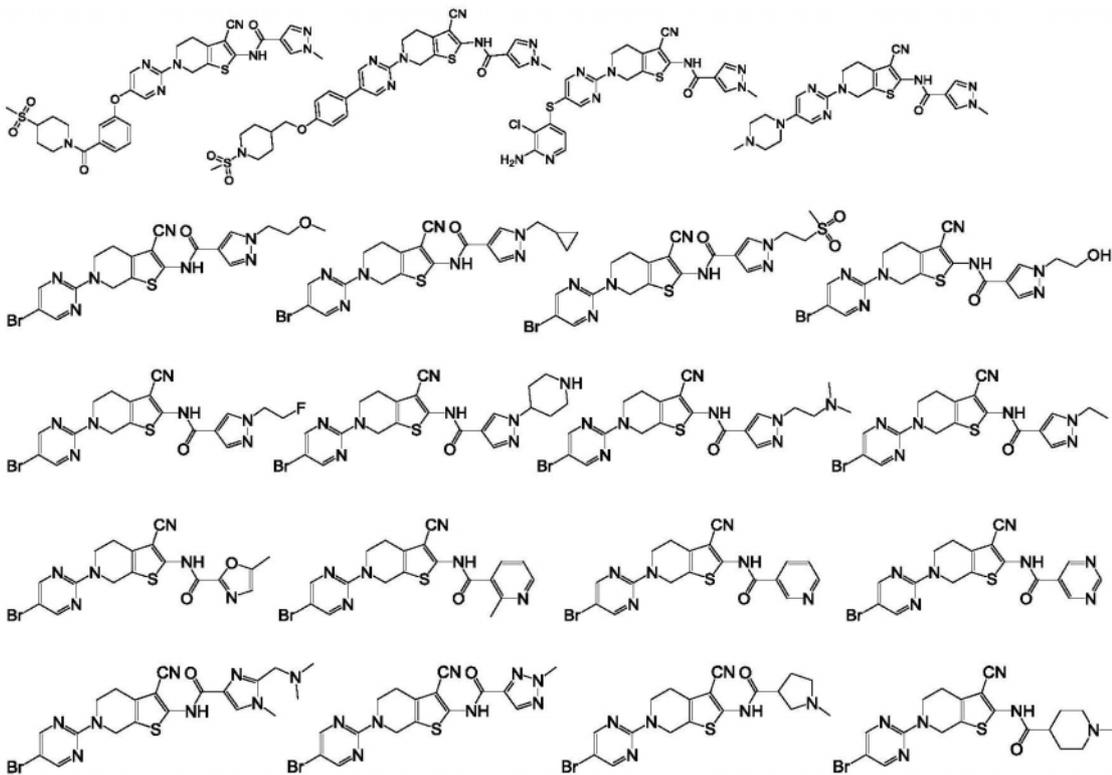
[0228] Rb和Rc独立地为3-8元杂环烷基、6-10元芳基或5-10元杂芳基;所述的3-8元杂环烷基、6-10元芳基或5-10元杂芳基任选被一个或多个C1-C6烷基所取代。

[0229] 本发明某些优选实施方案中,所述的如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其

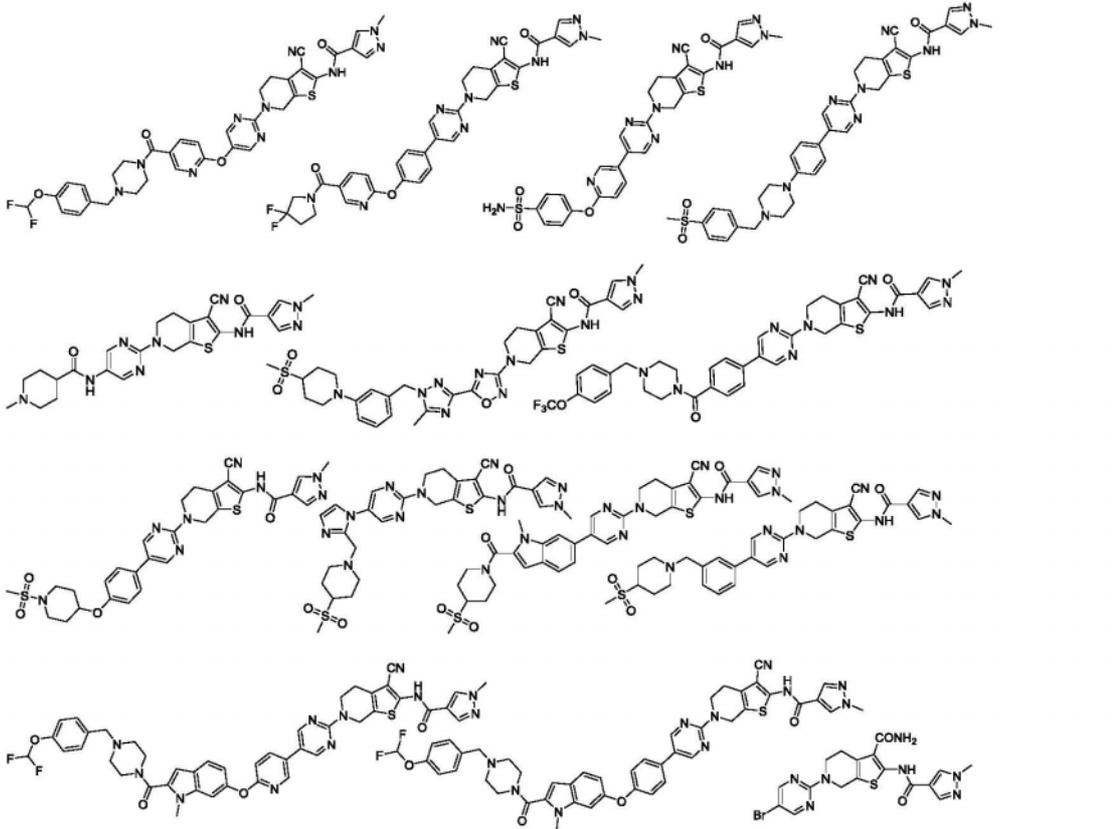


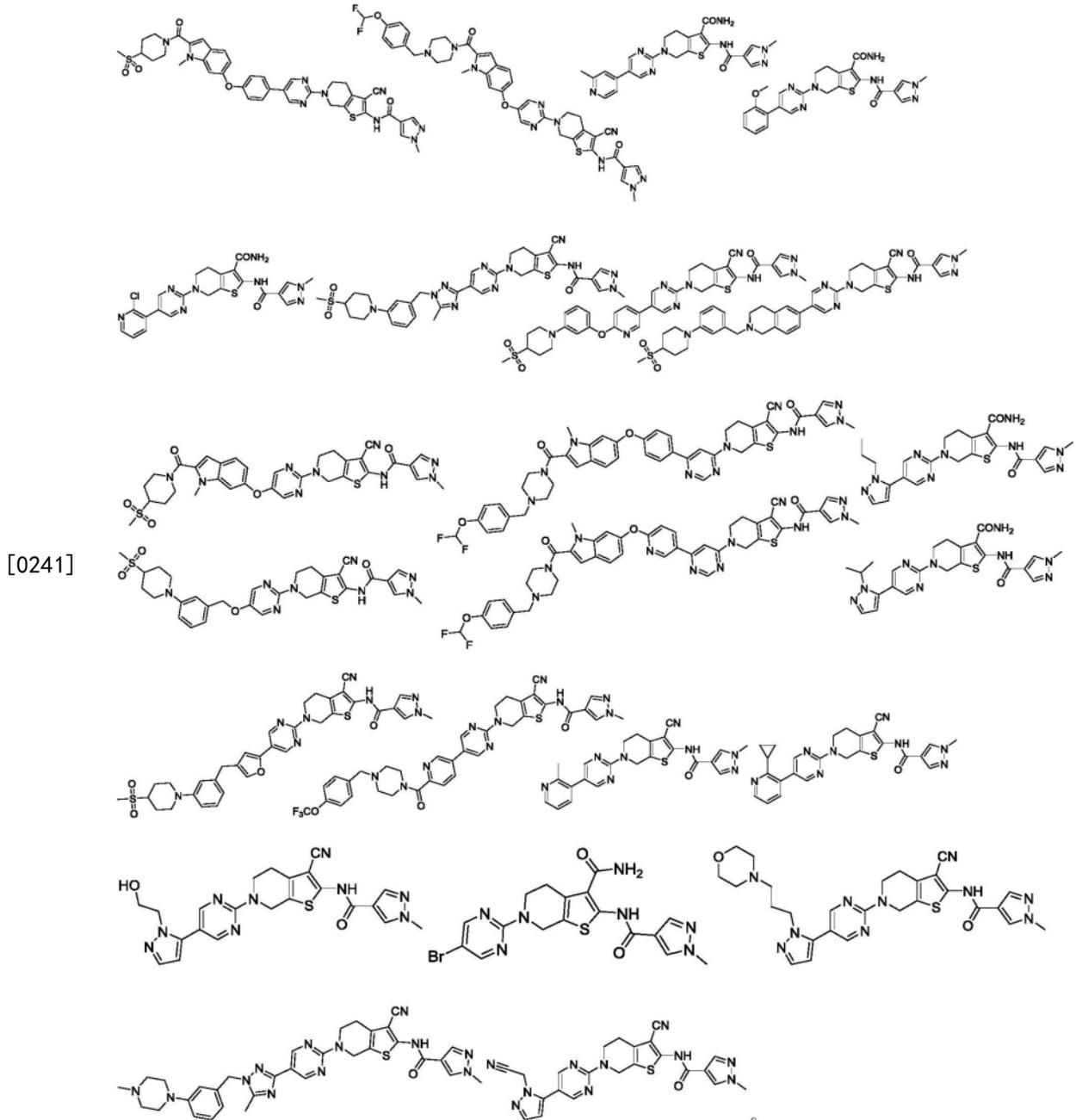
[0239]



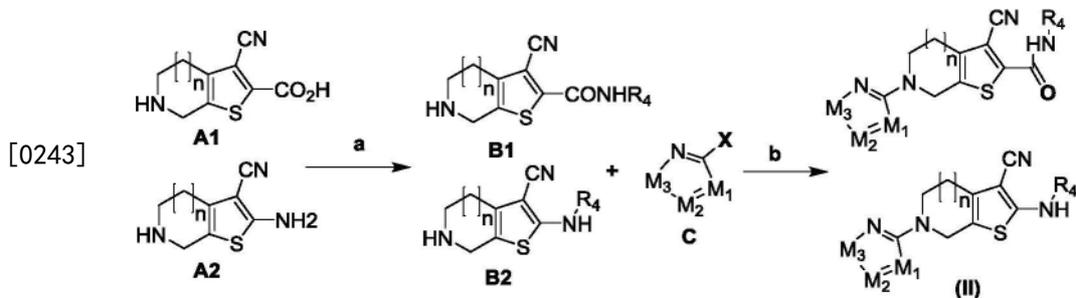


[0240]





[0242] 一种制备通式 (II) 化合物的方法, 其特征在于, 所述方法包括步骤a-b:



[0244] a) 将通式 (A1) 化合物在缩合试剂条件下和 R_4NH_2 化合物反应得到通式 (B1) 化合物; 或者将通式 (A2) 化合物通过烷基化、酰化、还原胺化等官能团转化得到中间体 (B2); 和

[0245] b) 将通式 (B1) 或 (B2) 化合物与通式 (C) 化合物在碱性条件下发生取代反应或者过

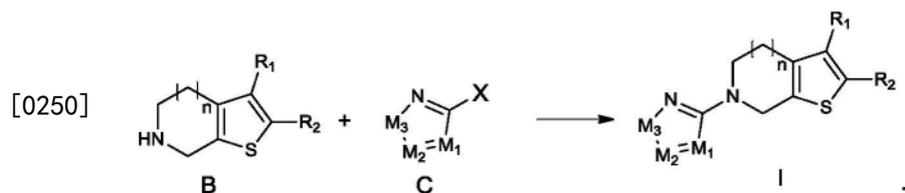
渡金属催化偶联反应得到通式化合物(II);所示各基团的定义如上所述;

[0246] 优选地,所述步骤a)、b)各自在溶剂中进行,且所述溶剂选自下组:水、甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇、乙二醇甲醚、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜,四氢呋喃、甲苯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二氧六环,或其组合物。

[0247] 优选地,所述过渡金属催化剂选自下组:三(二亚苄基丙酮)二钯($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)、四(三苯基膦)钯($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、醋酸钯、氯化钯、二氯二(三苯基膦)钯、三氟醋酸钯、三苯基膦醋酸钯、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯、双(三邻苯甲基膦)二氯化钯、1,2-二(二苯基膦基)乙烷二氯化钯,或其组合物;所述催化剂配体选自下组:三叔丁基膦、四氟硼酸三叔丁基膦、三正丁基膦、三苯基膦、三对苯甲基膦、三环己基膦、三邻苯甲基膦,或其组合物。

[0248] 优选地,所述无机碱选自下组:氢化钠、氢氧化钾、醋酸钠、醋酸钾、叔丁醇钾、叔丁醇钠、氟化钾、氟化铯、磷酸钾、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠,或其组合物;所述有机碱选自下组:吡啶,三乙胺,N,N-二异丙基乙胺、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、六甲基二硅基锂、六甲基二硅基钠、二甲基吡啶,或其组合物。

[0249] 本发明提供了一种如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物的制备方法,其包括以下步骤:溶剂中,在碱的存在下,将如式B所示化合物与如式C所示化合物进行如下所示的取代反应,即可;



[0251] 其中,n、R1、R2、M1、M2和M3的定义如前任一方案所述;

[0252] X为氯、溴、碘或甲砜基。

[0253] 所述的制备方法中,所述的溶剂可为本领域常规的溶剂,又可为水、醇类溶剂(例如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇和乙二醇中的一种或多种)、醚类溶剂(例如乙二醇甲醚、四氢呋喃和二氧六环中的一种或多种)、酮类溶剂(例如N-甲基吡咯烷酮)、亚砜类溶剂(例如二甲基亚砜)、芳香烃类溶剂(例如甲苯)、卤代烃类溶剂(例如二氯甲烷和/或1,2-二氯乙烷)、腈类溶剂(例如乙腈)、酰胺类溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺和/或N,N-二甲基乙酰胺)中的一种或多种,较佳地为醚类溶剂和/或酰胺类溶剂。

[0254] 所述的制备方法中,所述的溶剂可为无机碱和/或有机碱。所述的无机碱可为氢化钠、氢氧化钾、醋酸钠、醋酸钾、叔丁醇钾、叔丁醇钠、氟化钾、氟化铯、磷酸钾、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠和碳酸氢钠中的一种或多种。所述的有机碱可为吡啶,三乙胺,N,N-二异丙基乙胺、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、六甲基二硅基锂、六甲基二硅基钠、二甲基吡啶中的一种或多种,较佳地为N-二异丙基乙胺。

[0255] 本发明的另一目的是提供一种治疗或预防肿瘤或炎症性疾病的药物及其组合物。实现上述目的的技术方案如下:

[0256] 一种治疗肿瘤或炎症性疾病的药物组合物,其由上述通式(I)所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药与药学上可接受的载体组成。

[0257] 本发明的另一目的是提供一种上述化合物的用途。实现上述目的的技术方案如

下:

[0258] 所述通式(I)所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药用于制备治疗与STAT蛋白活性或表达量相关的疾病的药物,特别是肿瘤、免疫性疾病和炎症性疾病的治疗药物。所述的肿瘤独立地选自非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌、胃癌、肠癌、胆管癌、脑癌、白血病、淋巴瘤、纤维瘤、肉瘤、基底细胞癌、胶质瘤、肾癌、黑色素瘤、骨癌、甲状腺癌、鼻咽癌、胰腺癌等。所述的免疫性疾病和炎症性疾病独立地选自移植器官的排斥反应、痛风、鼻炎、脱发、阿尔茨海默氏病、阑尾炎、动脉粥样硬化、哮喘、关节炎、过敏性皮炎、贝切特氏病、大疱性皮肤病、胆囊炎、慢性特发性血小板减少性紫癜、慢性阻塞性肺病、肝硬化、退行性关节病、皮肤炎、皮炎、湿疹、肠炎、脑炎、胃炎、肾炎、桥本氏甲状腺炎、肝炎、垂体炎、炎性肠病、肠易激综合征、川崎病、脑脊膜炎、多发性硬化、心肌炎、重症肌无力、蕈样真菌病、肌炎、肾炎、骨髓炎、胰腺炎、帕金森病、心包炎、恶性贫血、肺炎、原发性胆汁性硬化性胆管炎、结节性多动脉炎、银屑病、纤维化、红斑狼疮、组织移植排斥、甲状腺炎、I型糖尿病、尿道炎、葡萄膜炎、血管炎、白癜风、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症等。

[0259] 本发明涉及具有通式(I)结构特征的噻吩并氮杂环类化合物,可以抑制多种肿瘤细胞,尤其是能高效地杀死STAT3信号通路异常相关的肿瘤,比如白血病、前列腺癌、胰腺癌、乳腺癌等,是一类全新作用机制的治疗药物。

[0260] 本发明提供了一种药物组合物,其包括上述如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药,和药学上可接受的载体。所述的如通式I或IV所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药可为治疗有效量。

[0261] 本发明还提供了一种上述如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药、或者上述的药物组合物在制备STAT抑制剂中的应用。所述的STAT抑制剂优选STAT3抑制剂。

[0262] 本发明还提供了一种如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药、或者上述的药物组合物在制备预防或治疗与STAT蛋白活性或表达量相关的疾病的药物中的应用。所述的与STAT蛋白活性或表达量相关的疾病优选肿瘤、免疫性疾病和炎症性疾病中的一种或多种。

[0263] 本发明还提供了一种如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药、或者上述的药物组合物在制备药物中的应用。所述的药物优选预防或治疗肿瘤、免疫性疾病和炎症性疾病中的一种或多种的药物。

[0264] 本发明还提供了一种治疗肿瘤、免疫性疾病和炎症性疾病中的一种或多种的方法,其包括向患者施用治疗有效量的上述如通式I所示的噻吩并氮杂环类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药、或者上述的药物组合物。

[0265] 所述的肿瘤独立地选自非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌、胃癌、肠癌、胆管癌、脑癌、白血病、淋巴瘤、纤维瘤、肉瘤、基底细胞癌、胶质瘤、肾癌、黑色素瘤、骨癌、甲状腺癌、鼻咽癌、胰腺癌等。

[0266] 所述的免疫性疾病和炎症性疾病独立地选自移植器官的排斥反应、痛风、鼻炎、脱发、阿尔茨海默氏病、阑尾炎、动脉粥样硬化、哮喘、关节炎、过敏性皮炎、贝切特氏病、大疱性皮肤病、胆囊炎、慢性特发性血小板减少性紫癜、慢性阻塞性肺病、肝硬化、退行性关节炎、皮炎、皮炎、湿疹、肠炎、脑炎、胃炎、肾炎、桥本氏甲状腺炎、肝炎、垂体炎、炎性肠病、肠易激综合征、川崎病、脑脊膜炎、多发性硬化、心肌炎、重症肌无力、蕈样真菌病、肌炎、肾炎、骨髓炎、胰腺炎、帕金森病、心包炎、恶性贫血、肺炎、原发性胆汁性硬化性胆管炎、结节性多动脉炎、银屑病、纤维化、红斑狼疮、组织移植排斥、甲状腺炎、I型糖尿病、尿道炎、葡萄膜炎、血管炎、白癜风、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症等。

[0267] 应理解,在本发明范围内中,本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合、从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅在此不再一一累述。

[0268] 在符合本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

[0269] 本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0270] 本发明的积极进步效果在于:本发明的如通式I或IV所示的噻吩并氮杂环类化合物结构新颖,对STAT尤其是STAT3具有良好的抑制活性和选择性,并且,其具有良好的代谢稳定性和药代动力学性质,口服生物利用度较好,安全性高,对多种肿瘤均有良好的抑制效果。

具体实施方式

[0271] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

[0272] 实施例1发明人经过长期而深入的研究,制备了一类具有式I或式II所示结构新颖的化合物,并发现其具有较好的抑制STAT3磷酸化活性或降解STAT3蛋白的活性,且所述的化合物在极低浓度(可低至 $\leq 100\text{nmol/L}$)下,即对STAT3磷酸化产生特异性抑制或降解STAT3作用,并且对STAT3阳性相关的细胞增殖抑制活性相当优异,因而可以用于治疗与STAT3表达异常引起的相关疾病如肿瘤。基于上述发现,发明人完成了本发明。

[0273] 术语

[0274] 除非另有定义,否则本文所有科技术语具有的涵义与权利要求主题所属领域技术人员通常理解的涵义相同。除非另有说明,本文全文引用的所有专利、专利申请、公开材料通过引用方式整体并入本文。

[0275] 应理解,上述简述和下文的详述为示例性且仅用于解释,而不对本发明主题作任何限制。在本申请中,除非另有具体说明,否则使用单数时也包括复数。必须注意,除非文中另有清楚的说明,否则在本说明书和权利要求书中所用的单数形式包括所指事物的复数形式。还应注意,除非另有说明,否则所用“或”、“或者”表示“和/或”。此外,所用术语“包括”以

及其它形式,例如“包含”、“含”和“含有”并非限制性。

[0276] 可在参考文献(包括Carey and Sundberg“ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED.”Vols.A(2000)and B(2001),Plenum Press,New York)中找到对标准化学术语的定义。除非另有说明,否则采用本领域技术范围内的常规方法,如质谱、NMR、IR和UV/VIS光谱法和药理学方法。除非提出具体定义,否则本文在分析化学、有机合成化学以及药物和药物化学的有关描述中采用的术语是本领域已知的。可在化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递送,以及对患者的治疗中使用标准技术。例如,可利用厂商对试剂盒的使用说明,或者按照本领域公知的方式或本发明的说明来实施反应和进行纯化。通常可根据本说明书中引用和讨论的多个概要性和较具体的文献中的描述,按照本领域熟知的常规方法实施上述技术和方法。在本说明书中,可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的结构部分和化合物。

[0277] 当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时,该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等价的取代基。举例而言, $-\text{CH}_2\text{O}-$ 等同于 $-\text{OCH}_2-$ 。

[0278] 本文所用的章节标题仅用于组织文章的目的,而不应被解释为对所述主题的限制。本申请中引用的所有文献或文献部分包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、操作手册和论文,均通过引用方式整体并入本文。

[0279] 在本文中定义的某些化学基团前面通过简化符号来表示该基团中存在的碳原子总数。例如,C1-6烷基是指具有总共1至6个碳原子的如下文所定义的烷基。简化符号中的碳原子总数不包括可能存在于所述基团的取代基中的碳。

[0280] 除前述以外,当用于本申请的说明书及权利要求书中时,除非另外特别指明,否则以下术语具有如下所示的含义。

[0281] 在本申请中,术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘;“羟基”是指-OH基团;“羟基烷基”是指被羟基(-OH)取代的如下文所定义的烷基;“羰基”是指 $-\text{C}(=\text{O})-$ 基团;“硝基”是指 $-\text{NO}_2$;“氰基”是指 $-\text{CN}$;“氨基”是指 $-\text{NH}_2$;“取代的氨基”是指被一个或两个如下文所定义的烷基、烷基羰基、芳烷基、杂芳烷基取代的氨基,例如,单烷基氨基、二烷基氨基、烷基酰氨基、芳烷基氨基、杂芳烷基氨基;“羧基”是指 $-\text{COOH}$ 。

[0282] 在本申请中,作为基团或是其它基团的一部分(例如用在卤素取代的烷基等基团中),术语“烷基”意指仅由碳原子和氢原子组成、不含不饱和键、具有例如1至12个(优选为1至8个,更优选为1至6个)碳原子且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、辛基、壬基和癸基等。

[0283] 在本申请中,作为基团或是其它基团的一部分,术语“烯基”意指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个双键、具有例如2至14个(优选为2至10个,更优选为2至6个)碳原子且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团,例如但不限于乙烯基、丙烯基、烯丙基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。

[0284] 在本申请中,作为基团或是其它基团的一部分,术语“炔基”意指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个三键和任选的一个或多个双键、具有例如2至14个(优选为2至10个,更优选为2至6个)碳原子且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团,

例如但不限于乙炔基、丙-1-炔基、丁-1-炔基、戊-1-烯-4-炔基等。

[0285] 在本申请中,作为基团或是其它基团的一部分,术语“环烷基”意指仅由碳原子和氢原子组成的稳定的饱和或部分不饱和的单环或多环烷基,其可包括稠合环体系、桥环体系或螺环体系,具有3至15个碳原子,优选具有3至10个碳原子,更优选具有3至8个碳原子,且其为饱和或不饱和并可经由任何适宜的碳原子通过单键与分子的其余部分连接。除非本说明书中另外特别指明,环烷基中的碳原子可以任选地被氧化。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、1H-茛基、2,3-二氢化茛基、1,2,3,4-四氢-萘基、5,6,7,8-四氢-萘基、8,9-二氢-7H-苯并环庚烯-6-基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚烯基、5,6,7,8,9,10-六氢-苯并环辛烯基、茛基、二环[2.2.1]庚基、7,7-二甲基-二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.1]庚烯基、二环[2.2.2]辛基、二环[3.1.1]庚基、二环[3.2.1]辛基、二环[2.2.2]辛烯基、二环[3.2.1]辛烯基、金刚烷基、八氢-4,7-亚甲基-1H-茛基和八氢-2,5-亚甲基-并环戊二烯基等。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚基、环辛基、1,2,3,4-四氢-萘基、5,6,7,8-四氢-萘基等。

[0286] 在本申请中,作为基团或是其它基团的一部分,术语“杂环基”意指由2至14个碳原子以及1至6个选自氮、磷、氧和硫的杂原子组成的稳定的3元至20元非芳香族环状基团。除非本说明书中另外特别指明,否则杂环基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系,其可包括稠合环体系、桥环体系或螺环体系;其杂环基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化;氮原子可任选地被季铵化;且杂环基可为部分或完全饱和。杂环基可以经由碳原子或者杂原子并通过单键与分子其余部分连接。在包含稠环的杂环基中,一个或多个环可以是下文所定义的芳基或杂芳基,条件是分子其余部分的连接点为非芳香族环原子。就本发明的目的而言,杂环基优选为包含1至3个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的4元至11元非芳香性单环、双环、桥环或螺环基团,更优选为包含1至3个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的4元至8元非芳香性单环、双环、桥环或螺环基团。杂环基的实例包括但不限于:吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基、哌啶基、硫代吗啉基、2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-基、2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷-6-基、2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-基、氮杂环丁烷基、吡喃基、四氢吡喃基、噻喃基、四氢呋喃基、噁嗪基、二氧环戊基、四氢异喹啉基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、喹啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、二氢吡啶基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、吡咯烷基、吡唑烷基、邻苯二甲酰亚氨基等。

[0287] 在本申请中,作为基团或是其它基团的一部分,术语“芳基”意指具有6至18个碳原子(优选具有6至10个碳原子)的共轭烃环体系基团。就本发明的目的而言,芳基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系,还可以与上文所定义的环境基或杂环基稠合,条件是芳基经由芳香环上的原子通过单键与分子的其余部分连接。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基、菲基、茛基、2,3-二氢-1H-异吡啶基、2-苯并噁唑啉酮、2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-7-基等。

[0288] 在本申请中,术语“芳基烷基”是指被上文所定义的芳基所取代的上文所定义的烷基。

[0289] 在本申请中,作为基团或是其它基团的一部分,术语“杂芳基”意指环内具有1至15个碳原子(优选具有1至10个碳原子)和1至6个选自氮、氧和硫的杂原子的5元至16元共轭环

系基团。除非本说明书中另外特别指明,否则杂芳基可为单环、双环、三环或更多环的环体系,还可以与上文所定义的环境基或杂环基稠合,条件是杂芳基经由芳香环上的原子通过单键与分子的其余部分连接。杂芳基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化;氮原子可任选地被季铵化。就本发明的目的而言,杂芳基优选为包含1至5个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的5元至12元芳香性基团,更优选为包含1至4个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的5元至10元芳香性基团或者包含1至3个选自氮、氧和硫的杂原子的5元至6元芳香性基团。杂芳基的实例包括但不限于噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、吲哚基、呋喃基、吡咯基、三唑基、四唑基、三嗪基、吡嗪基、异吡嗪基、吡啶基、异吡啶基、嘌呤基、喹啉基、二氮萘基、萘啶基、喹噁啉基、蝶啶基、咔唑基、咔啉基、菲啶基、菲咯啉基、吡啶基、吩嗪基、异噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、噁三唑基、噁唑基、喹啉基、苯硫基、中氮茛基、邻二氮杂菲基、异噁唑基、吩噁唑基、吩噁嗪基、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩基、萘并吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪、[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶、咪唑并[1,2-a]吡啶、咪唑并[1,2-b]哒嗪、咪唑并[1,2-a]吡嗪等。

[0290] 在本申请中,术语“杂芳基烷基”是指被上文所定义的杂芳基所取代的上文所定义的烷基。

[0291] 在本申请中,“任选的”或“任选地”表示随后描述的事件或状况可能发生也可能不发生,且该描述同时包括该事件或状况发生和不发生的情况。例如,“任选地被取代的芳基”表示芳基被取代或未被取代,且该描述同时包括被取代的芳基与未被取代的芳基。

[0292] 本文所用术语“部分”、“结构部分”、“化学部分”、“基团”、“化学基团”是指分子中的特定片段或官能团。化学部分通常被认为是嵌入或附加到分子上的化学实体。

[0293] “立体异构体”是指由相同原子组成,通过相同的键键合,但具有不同三维结构的化合物。本发明将涵盖各种立体异构体及其混合物。

[0294] 当本发明的化合物中含有烯双键时,除非另有说明,否则本发明的化合物旨在包含E-和Z-几何异构体。

[0295] “互变异构体”是指质子从分子的一个原子转移至相同分子的另一个原子而形成的异构体。本发明的化合物的所有互变异构形式也将包含在本发明的范围内。

[0296] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐可能含有一个或多个手性碳原子,且因此可产生对映异构体、非对映异构体及其它立体异构形式。每个手性碳原子可以基于立体化学而被定义为(R)-或(S)-。本发明旨在包括所有可能的异构体,以及其外消旋体和光学纯形式。本发明的化合物的制备可以选择外消旋体、非对映异构体或对映异构体作为原料或中间体。光学活性的异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备,或者使用常规技术进行拆分,例如采用结晶以及手性色谱等方法。

[0297] 制备/分离个别异构体的常规技术包括由合适的光学纯前体的手性合成,或者使用例如手性高效液相色谱法拆分外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体),例如可参见Gerald Gübitz and Martin G. Schmid (Eds.), *Chiral Separations, Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, Vol. 243, 2004; A.M. Stalcup, *Chiral Separations, Annu. Rev. Anal. Chem.* 3:341-63, 2010; Fumiss et al. (eds.), *VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5. sup. TH ED.*, Longman Scientific and Technical

Ltd., Essex, 1991, 809-816; Heller, Acc. Chem. Res. 1990, 23, 128.

[0298] 在本申请中,术语“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

[0299] “药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其它副作用的,与无机酸或有机酸所形成的盐。无机酸盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等;有机酸盐包括但不限于甲酸盐、乙酸盐、2,2-二氯乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、辛酸盐、癸酸盐、十一碳烯酸盐、乙醇酸盐、葡糖酸盐、乳酸盐、癸二酸盐、己二酸盐、戊二酸盐、丙二酸盐、草酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、油酸盐、肉桂酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、谷氨酸盐、焦谷氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐、4-氨基水杨酸盐、萘二磺酸盐等。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

[0300] “药学上可接受的碱加成盐”是指能够保持游离酸的生物有效性而无其它副作用的、与无机碱或有机碱所形成的盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐为铵盐、钠盐、钾盐、钙盐及镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下的盐:伯胺类、仲胺类及叔胺类,被取代的胺类,包括天然的被取代胺类、环状胺类及碱性离子交换树脂,例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。优选的有机碱包括异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱及咖啡因。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

[0301] “多晶型物”是指本发明的某些化合物在固体状态下由于存在两种或两种以上不同分子排列而产生的不同固体结晶相。本发明的某些化合物可以存在多于一种晶型,本发明旨在包括各种晶型及其混合物。

[0302] 通常,结晶化作用会产生本发明化合物的溶剂化物。本发明中使用的术语“溶剂化物”是指包含一个或多个本发明化合物分子与一个或多个溶剂分子的聚集体。溶剂可以是水,该情况下的溶剂化物为水合物。或者,溶剂可以是有机溶剂。因此,本发明的化合物可以以水合物存在,包括单水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等,以及相应的溶剂化形式。本发明化合物可形成真实的溶剂化物,但在某些情况下,也可以仅保留不定的水或者水加上部分不定溶剂的混合物。本发明的化合物可以在溶剂中反应或者从溶剂中沉淀析出或结晶出来。本发明化合物的溶剂化物也包含在本发明的范围之内。

[0303] 本发明还包括上述化合物的前药。在本申请中,术语“前药”表示可在生理学条件下或通过溶剂分解而被转化成本发明的生物活性化合物的化合物。因此,术语“前药”是指本发明的化合物的药学上可接受的代谢前体。当被给予有需要的个体时,前药可以不具有活性,但在体内被转化成本发明的活性化合物。前药通常在体内迅速转化,而产生本发明的母体化合物,例如通过在血液中水解来实现。前药化合物通常在哺乳动物生物体内提供溶解度、组织相容性或缓释的优点。前药包括已知的氨基保护基和羧基保护基。具体的前药制备方法可参照Saulnier, M.G., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1994, 4, 1985-1990; Greenwald, R.B., et al., J. Med. Chem. 2000, 43, 475。

[0304] 在本申请中，“药物组合物”是指本发明化合物与本领域通常接受的用于将生物活性化合物输送至哺乳动物(例如人)的介质的制剂。该介质包括药学上可接受的载体。药物组合物的目的是促进生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

[0305] 本文所用术语“药学上可接受的”是指不影响本发明化合物的生物活性或性质的物质(如载体或稀释剂),并且相对无毒,即该物质可施用于个体而不造成不良的生物反应或以不良方式与组合物中包含的任意组分相互作用。

[0306] 在本申请中,“药学上可接受的载体”包括但不限于任何被相关的政府管理部门许可为可接受供人类或家畜使用的佐剂、载体、赋形剂、助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

[0307] 本发明所述“肿瘤”,“细胞增殖异常相关疾病”等包括但不限于白血病、胃肠间质瘤、组织细胞性淋巴瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、肺鳞癌、肺腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌、上皮细胞癌、宫颈癌、卵巢癌、肠癌、鼻咽癌、脑癌、骨癌、食道癌、黑色素瘤、肾癌、口腔癌等疾病。

[0308] 本文所用术语“预防的”、“预防”和“防止”包括使病患减少疾病或病症的发生或恶化的可能性。

[0309] 本文所用的术语“治疗”和其它类似的同义词包括以下含义:

[0310] (i) 预防疾病或病症在哺乳动物中出现,特别是当这类哺乳动物易患有该疾病或病症,但尚未被诊断为已患有该疾病或病症时;

[0311] (ii) 抑制疾病或病症,即遏制其发展;

[0312] (iii) 缓解疾病或病症,即,使该疾病或病症的状态消退;或者

[0313] (iv) 减轻该疾病或病症所造成的症状。

[0314] 本文所使用术语“有效量”、“治疗有效量”或“药学有效量”是指服用后足以在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一个或多个症状的至少一种药剂或化合物的量。其结果可以为迹象、症状或病因的消滅和/或缓解,或生物系统的任何其它所需变化。例如,用于治疗“有效量”是在临床上提供显著的病症缓解效果所需的包含本文公开化合物的组合物的量。可使用诸如剂量递增试验的技术测定适合于任意个体病例中的有效量。

[0315] 本文所用术语“服用”、“施用”、“给药”等是指能够将化合物或组合物递送到进行生物作用的所需位点的方法。这些方法包括但不限于口服途径、经十二指肠途径、胃肠外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、动脉内注射或输注)、局部给药和经直肠给药。本领域技术人员熟知可用于本文所述化合物和方法的施用技术,例如在Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon; and Remington's, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa中讨论的那些。在优选的实施方案中,本文讨论的化合物和组合物通过口服施用。

[0316] 本文所使用术语“药物组合”、“药物联用”、“联合用药”、“施用其它治疗”、“施用其它治疗剂”等是指通过混合或组合不止一种活性成分而获得的药物治疗,其包括活性成分的固定和不固定组合。术语“固定组合”是指以单个实体或单个剂型的形式向患者同时施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同药剂。术语“不固定组合”是指以单独实体的形式向患者同时施用、合用或以可变的间隔时间顺次施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同制剂。这些也应用到鸡尾酒疗法中,例如施用三种或更多种活性成分。

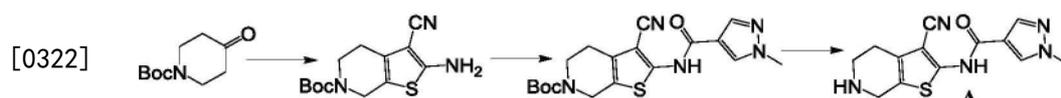
[0317] 本领域技术人员还应当理解,在下文所述的方法中,中间体化合物官能团可能需要由适当的保护基保护。这样的官能团包括羟基、氨基、巯基及羧酸。合适的羟基保护基包括三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)、四氢吡喃基、苄基等。合适的氨基、脒基及胍基的保护基包括叔丁氧羰基、苄氧羰基等。合适的巯基保护基包括-C(O)-R”(其中R”为烷基、芳基或芳烷基)、对甲氧基苄基、三苯甲基等。合适的羧基保护基包括烷基、芳基或芳烷基酯类。

[0318] 保护基可根据本领域技术人员已知的和如本文所述的标准技术来引入和除去。保护基的使用详述于Greene, T.W. 与P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, (1999), 4th Ed., Wiley中。保护基还可为聚合物树脂。

[0319] 下面结合具体实施例、进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法、通常按照常规条件、或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明、否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。

[0320] 中间体A制备

[0321] 中间体A:N-(3-氰基-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酰胺



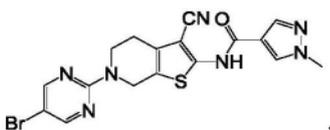
[0323] 第一步:将N-Boc-4-哌啶酮(5.0g, 25.1mmol)溶解于乙醇(EtOH)(75mL)中,氮气保护下,加入丙二腈(1.8g, 27.3mmol)、升华硫(0.88g, 27.5mmol)和吗啉(4.4g, 50.6mmol),加热至88度搅拌2.5小时。反应液降至室温,抽滤,乙醇洗涤滤饼,干燥得到2-氨基-3-氰基-4,7-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶-6(5H)-羧酸叔丁酯(3.3g, 黄色固体)。LC-MS:m/z 278.0[M-H]⁺。

[0324] 第二步:将2-氨基-3-氰基-4,7-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶-6(5H)-羧酸叔丁酯(22.2g, 79.6mmol)和1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸(13.0g, 103.2mmol)溶于二氯甲烷(DCM)(330mL)中,氮气保护下,加入2-氯-1-甲基吡啶碘化物(26.5g, 103.9mmol)、N,N-二甲基氨基吡啶(DMAP)(2.1g, 17.2mmol),三乙胺(TEA)(49mL, 350.2mmol),加热至50度搅拌过夜。反应液降至室温,饱和碳酸钠Na₂CO₃溶液洗滤2次,然后水洗2次,减压浓缩,乙酸乙酯和石油醚(石油醚PE:乙酸乙酯EA=5:1)打浆纯化得到3-氰基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-酰胺基)-4,7-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶-6(5H)-羧酸叔丁酯(17.6g, 黄色固体)。LC-MS:m/z 410.0[M+Na]⁺; ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): 11.53(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.07(s, 1H), 4.46(s, 2H), 3.91(s, 3H), 3.61-3.64(m, 2H), 2.60(t, J=5.6Hz, 2H), 1.43(s, 9H)。

[0325] 第三步:将3-氰基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-酰胺基)-4,7-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶-6(5H)-羧酸叔丁酯(7.6g, 19.6mmol)溶于无水二氯甲烷(57mL)中,逐滴加入三氟乙酸(TFA)(28mL),室温下反应1h,浓缩得到中间体A(5.6g, 黄色固体),直接用于下步反应。LC-MS:m/z 288.0[M+H]⁺。

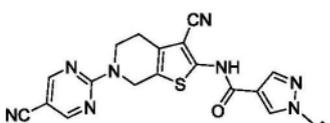
[0326] 实施例制备

[0327] 实施例1:N-(6-(5-溴嘧啶-2-基)-3-氰基-4,5,6,7-四氢噻吩[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酰胺

[0328]  将中间体A (5.6g, 19.5mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺

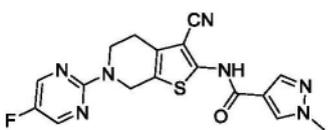
(DMF) (80mL), 加入5-溴-2-氯嘧啶 (3.2g, 16.7mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (DIEA) (10.6g, 82.2mmol), 90度反应过夜。反应液降至室温, 有固体析出, 加石油醚搅拌10分钟后过滤, 滤饼用甲醇打浆纯化得到目标化合物 (3.2g, 黄色固体)。MS (M+H): 444.0/446.1; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.53 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.06 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.68 (t, J=5.2Hz, 2H)。

[0329] 实施例2:N-(3-氰基-6-(5-氰基嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酰胺

[0330]  以中间体A和5-氰基-2-氯嘧啶为原料, 参照实施例1的合

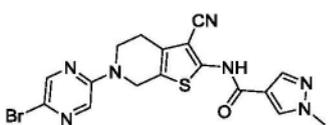
成方法制备得到目标化合物。MS (M+H): 391.2; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 11.53 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.18 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.71 (t, J=5.6Hz, 2H)。

[0331] 实施例3:N-(3-氰基-6-(5-氟嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酰胺

[0332]  以中间体A和5-氟-2-氯嘧啶为原料, 参照实施例1的合成

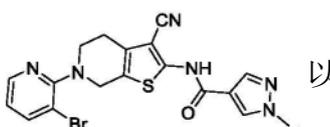
方法制备得到目标化合物。MS (M+H): 384.2; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 11.52 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.10 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.71 (t, J=5.6Hz, 2H)。

[0333] 实施例4:N-(6-(5-溴嘧啶-2-基)-3-氰基-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酰胺

[0334]  以中间体A和2,5-二溴吡啶为原料, 参照实施例1的合成

方法制备得到目标化合物。MS (M+H): 444.2; ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): 11.52 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.95 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.72 (t, J=4.8Hz, 2H)。

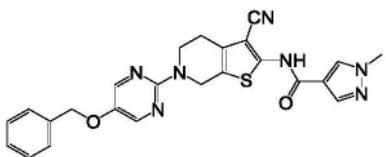
[0335] 实施例5:N-(6-(3-溴吡啶-2-基)-3-氰基-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酰胺

[0336]  以中间体A和2-氯-3-溴吡啶为原料, 参照实施例1的合成方

法制备得到目标化合物。MS (M+H): 443.2; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 11.50 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (dd, J=1.6, 4.8Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.01 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H), 6.96 (dd, J=

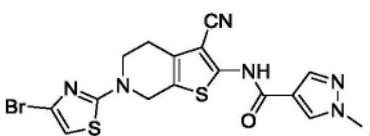
4.8, 8.0Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.60 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.80 (s, 2H)。

[0337] 实施例6:N-(6-(5-(苄氧基)嘧啶-2-基)-3-氰基-4,5,6,7-四氢噻吩[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酰胺

[0338]  以中间体A和2-氯-5-(苄甲氧基)嘧啶为原料,参照

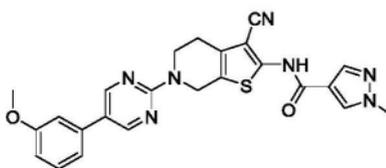
实施例1的合成方法制备得到目标化合物。MS (M+H): 472.1。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 11.50 (br s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.35-7.43 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.01 (br s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.65 (br s, 2H)。

[0339] 实施例7:N-(6-(4-溴噻唑-2-基)-3-氰基-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酰胺

[0340]  将中间体A (120mg, 0.42mmol)、2,4-二溴噻唑 (100mg,

0.41mmol)、1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (BINAP) (50mg, 0.080mmol) 和叔丁醇钠 (80mg, 0.83mmol) 溶于1,4-二氧六环 (10mL) 中,氮气保护下,加入三(二亚苄基丙酮)二钯[Pd₂(dba)₃] (50mg, 0.080mmol),加热至80度搅拌过夜。反应液冷却至室温,硅藻土过滤,减压浓缩,柱层析纯化得到目标化合物。MS (M+H): 449.2;¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.29 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.72 (t, J=5.6Hz, 2H)。

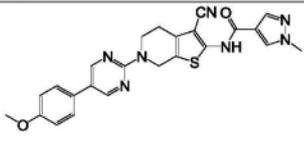
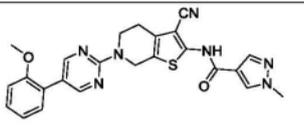
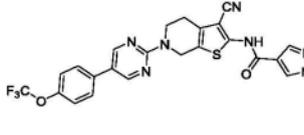
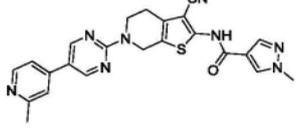
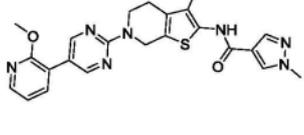
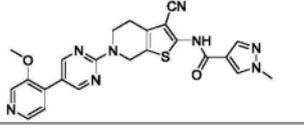
[0341] 实施例8:N-(3-氰基-6-(5-(3-甲氧基苯基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酰胺

[0342]  将N-(6-(5-溴嘧啶-2-基)-3-氰基-4,5,6,7-四氢噻

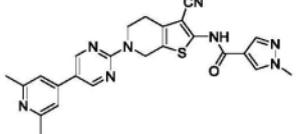
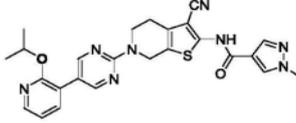
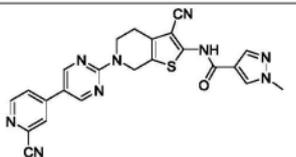
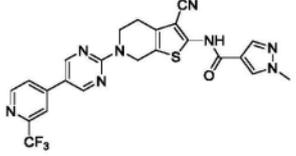
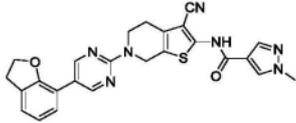
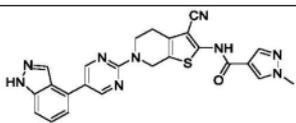
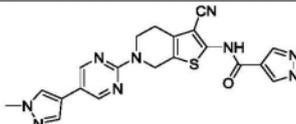
吩[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酰胺(实施例1) (110mg, 0.25mmol) 和3-甲氧基苯硼酸 (57mg, 0.38mmol) 溶于1,4-二氧六环/水 (5mL/1mL) 中,氮气保护下,加入碳酸钠 (Na₂CO₃) (53mg, 0.50mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合[Pd(dppf)Cl₂] (12.4mg, 0.017mmol),加热至90度反应过夜。反应液冷却至室温,减压浓缩,制备色谱纯化得到目标化合物 (9.8mg, 淡黄色固体)。MS (M+H): 472.4;¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 11.52 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.35 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.21-7.23 (m, 2H), 6.92 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.15 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.71 (brs, 2H)。

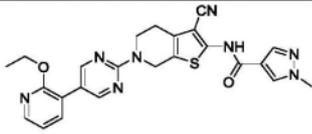
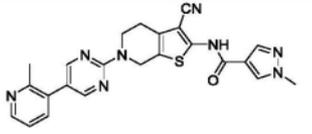
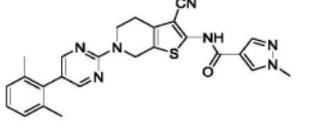
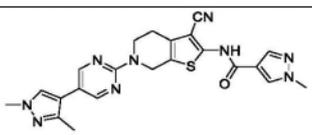
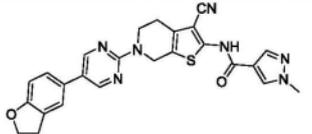
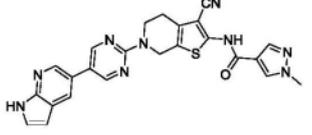
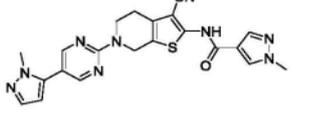
[0343] 采用实施例1化合物和商品化的试剂为原料,参照实施例8的合成方法制备得到以下实施例化合物。

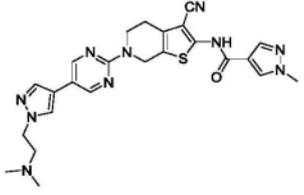
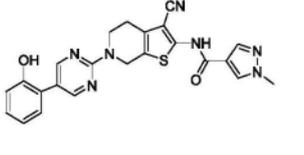
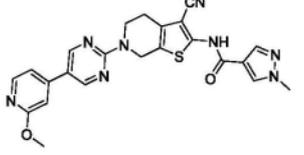
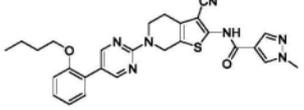
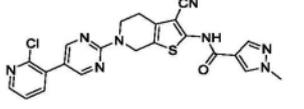
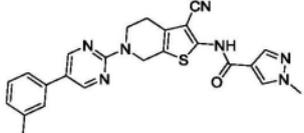
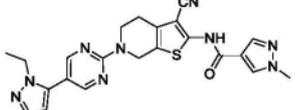
[0344]

编号	结构	分析数据
实施例 9		MS(M+H):472.2; ¹ H-NMR(400MHz,DMSO-d ₆): 11.53 (s,1H),8.71(s,2H),8.48(s,1H),8.08 (s,1H), 7.59 (d,J=8.8Hz,2H), 7.02(d,J=8.4Hz,2H), 4.90(s,2H), 4.13(t,J=5.6Hz,2H), 3.92(s,3H), 3.78(s,3H), 2.71(brs, 2H)。
实施例 10		MS(M+H):472.2; ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): 11.51(s, 1H), 8.57(s,2H), 8.47(s,1H), 8.07(s,1H), 7.33-7.37 (m,2H), 7.11(d,J=4.0Hz,1H), 7.01-7.05(m,1H), 4.90 (s,2H), 4.14(t,J=5.6Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 3.78(s, 3H), 2.70(t, J=5.6Hz, 2H)。
实施例 11		MS(M+H):526.2; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : 11.52(s, 1H),8.79(s,2H),8.47(s,1H),8.07(s,1H), 7.79(d, J=8.0Hz,2H),7.45(d,J=8.0Hz, 2H),4.92(s,2H), 4.16(t,J=5.6Hz,2H),3.91(s,3H),2.72(t,J=5.6Hz, 2H)。
实施例 12		MS(M+H): 457.0; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : 11.52(s, 1H), 8.90(s, 2H), 8.45-8.47(m, 2H), 8.07(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.52(s, 1H), 4.94(s, 2H), 4.16(d, J=4.8Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 3.19(s, 3H), 2.72(s, 2H)。
实施例 13		MS(M+H):473.2; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : 8.63(s, 2H), 8.15(dd, J=1.6, 5.6Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.82(dd, J=1.6, 7.2Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.08(dd, J=4.8, 7.2Hz, 1H), 4.72(s, 2H),4.11(t,J=5.6Hz, 2H), 3.89(s, 3H), 3.82(s, 3H), 2.58(t, J=5.6Hz, 2H)。
实施例 14		MS(M+H):473.4; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : 11.52(s, 1H), 8.72(s, 2H), 8.45(s, 2H), 8.27(d, J=4.8Hz,

[0345]

		1H), 8.05(s, 1H), 7.46(d, J=4.8Hz, 1H), 4.92(s, 2H), 4.16(t, J=6.0Hz, 2H), 3.92(s, 3H), 3.91(s, 3H), 2.71(brs, 2H)。
实施例 15		MS(M+H):471.0; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 11.53(s, 1H), 8.87(s, 2H), 8.47(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.40(s, 2H), 4.93(s, 2H), 4.17(t, J=6.0Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 2.73(brs, 2H), 2.46(s, 6H)。
实施例 16		MS(M+H):501.0; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 11.53(brs, 1H), 8.68(s, 2H), 8.47(s, 1H), 8.13(dd, J=1.6, 5.2Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.82(dd, J=1.6, 7.2Hz, 1H), 7.05(dd, J=5.2, 7.2Hz, 1H), 5.32-5.36(m, 1H), 4.91(s, 2H), 4.15(t, J=5.6Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 2.72(brs, 2H), 1.30(d, J=6.4Hz, 6H)。
实施例 17		MS(M+H):468.5; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 11.54(s, 1H), 9.03(s, 2H), 8.75(d, J=5.2Hz, 1H), 8.48(s, 2H), 8.11(d, J=5.2Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 4.96(s, 2H), 4.20(t, J=5.6Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 2.73(br s, 2H)。
实施例 18		MS(M+H):511.4; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 11.55(s, 1H), 9.05(s, 2H), 8.78(d, J=5.2Hz, 1H), 8.48(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.08(s, 2H), 4.97(s, 2H), 4.20(t, J=5.6Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 2.74(br s, 2H)。
实施例 19		MS(M+H):483.9; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 11.52(s, 1H), 8.75(s, 2H), 8.46(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.33(d, J=7.6Hz, 1H), 7.21(d, J=7.6Hz, 1H), 6.92(t, J=7.6Hz, 1H), 4.90(s, 2H), 4.58(t, J=8.8Hz, 2H), 4.14(t, J=5.6Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 3.23(t, J=8.8Hz, 2H), 2.71(brs, 2H)。
实施例 20		MS(M+H):482.3; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 13.25(brs, 1H), 11.53(s, 1H), 8.83(s, 2H), 8.48(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.54(d, J=8.4Hz, 1H), 7.43(t, J=8.4Hz, 1H), 7.23(d, J=6.4Hz, 1H), 4.96(s, 2H), 4.19(t, J=5.6Hz, 2H), 3.92(s, 3H), 2.74(brs, 2H)。
实施例 21		MS(M+H):446.3; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 11.50(s, 1H), 8.66(s, 2H), 8.47(s, 1H), 8.10(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.84(s, 1H), 4.86(s, 2H), 4.10(brs, 2H), 3.91(s, 3H),

		3.86(s, 3H), 2.69(brs, 2H)。
实施例 22		MS(M+H): 487.5; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 11.54(s, 1H), 8.69(s, 2H), 8.48(s, 1H), 8.14(dd, J=1.6, 5.2Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.82(dd, J=1.6, 7.2Hz, 1H), 7.07(dd, J=5.2, 7.2Hz, 1H), 4.92(s, 2H), 4.36(q, J=7.2Hz, 2H), 4.15(t, J=5.6Hz, 2H), 3.92(s, 3H), 2.72(brs, 2H), 1.32(t, J=7.2Hz, 3H)。
实施例 23		MS(M+H): 457.4; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 11.54(s, 1H), 8.53(s, 2H), 8.45-8.48(m, 2H), 8.07(s, 1H), 7.67(d, J=7.6Hz, 1H), 7.30-7.33(m, 1H), 4.93(s, 2H), 4.16(t, J=5.6Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 2.73(brs, 2H), 2.48(s, 3H)。
实施例 24		MS(M+H): 470.5; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 11.55(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.30(s, 2H), 8.08(s, 1H), 7.14-7.19(m, 3H), 4.91(s, 2H), 4.16(t, J=5.6Hz, 2H), 3.92(s, 3H), 2.73(brs, 2H), 2.04(s, 6H)。
[0346] 实施例 25		MS(M+H): 460.4; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 11.54(s, 1H), 8.58(s, 2H), 8.48(s, 1H), 8.07(s, 1H), 6.20(s, 1H), 4.92(s, 2H), 4.15(t, J=5.6Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 3.75(s, 3H), 2.71(brs, 2H), 2.15(s, 3H)。
实施例 26		MS(M+H): 484.5; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 11.52(s, 1H), 8.68(s, 2H), 8.47(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.37(d, J=8.4Hz, 1H), 6.84(d, J=8.4Hz, 1H), 4.89(s, 2H), 4.56(t, J=8.8Hz, 2H), 4.13(t, J=5.6Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 3.22(t, J=8.4Hz, 2H), 2.71(t, J=5.6Hz, 2H)。
实施例 27		MS(M+H): 482.4; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 11.74(s, 1H), 11.52(s, 1H), 8.80(s, 2H), 8.47-8.49(m, 2H), 8.20(d, J=2.0Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.52(t, J=2.8Hz, 1H), 6.48-6.50(m, 1H), 4.93(s, 2H), 4.16(t, J=5.6Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 2.73(brs, 2H)。
实施例 28		MS(M+H): 446.0; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 11.51(brs, 1H), 8.61(s, 2H), 8.41(brs, 1H), 8.03(brs, 1H), 7.47(s, 1H), 6.43(s, 1H), 4.91(s, 2H), 4.16(t, J=5.6Hz, 2H), 3.93(s, 3H), 3.88(s, 3H), 2.71(brs, 2H)。

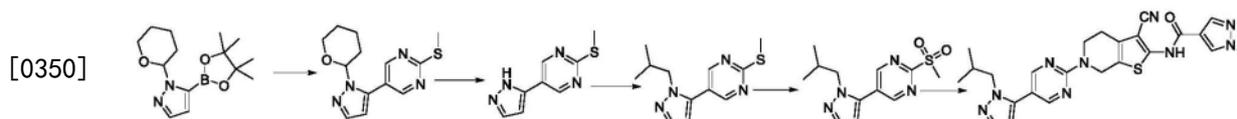
实施例 29		MS(M+H): 503.6; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 11.50(s, 1H), 8.69(s, 2H), 8.47(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.07(s, 1H), 8.01(s, 1H), 4.86(s, 2H), 4.54(t, J=6.0Hz, 2H), 4.11(t, J=5.6Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 3.66(brs, 2H), 2.82(s, 6H), 2.70(brs, 2H)。
实施例 30		MS(M+H): 458.0; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 11.52(s, 1H), 9.72(s, 1H), 8.62(s, 2H), 8.47(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.14-7.31(m, 2H), 6.88-6.95(m, 2H), 4.90(s, 2H), 4.14(t, J=5.6Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 2.71(brs, 2H)。
实施例 31		MS(M+H): 473.0; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 11.51(s, 1H), 8.90(s, 2H), 8.47(s, 1H), 8.20(d, J=5.6Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.34(dd, J=1.6,5.6Hz, 1H), 7.17(s, 1H), 4.94(s, 2H), 4.17(t, J=5.6Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 3.88(s, 3H), 2.71(br s, 2H)。
实施例 32		MS(M+H): 514.2; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 11.50(s, 1H), 8.59(s, 2H), 8.47(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.30-7.36(m, 2H), 7.00-7.12(m, 2H), 4.90(s, 2H), 4.14(t, J=5.6Hz, 2H), 4.00(t, J=6.8Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 2.72(brs, 2H), 1.63-1.68(m, 2H), 1.35-1.40(m, 2H), 0.89(t, J=7.2Hz, 3H)。
实施例 33		MS(M+H): 477.0; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 11.52(s, 1H), 8.60(s, 2H), 8.47(s, 1H), 8.42-8.44(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.97(dd, J=2.0,7.6Hz, 1H), 7.53-7.56(m, 1H), 4.94(s, 2H), 4.17(t, J=5.6Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 2.72(brs, 2H)。
实施例 34		MS(M+H): 456.0; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 11.50(s, 1H), 8.75(s, 2H), 8.47(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.43-7.48(m, 2H), 7.16-7.36(m, 2H), 4.91(s, 2H), 4.15(t, J=5.6Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 2.72(brs, 2H), 2.36(s, 3H)。
实施例 35		MS(M+H): 460.0; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 11.52(s, 1H), 8.54(s, 2H), 8.47(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.51(d, J=1.6Hz, 1H), 6.38(d, J=2.0Hz, 1H), 4.93(s, 2H), 4.09-4.18(m, 4H), 3.91(s, 3H), 2.73(brs, 2H), 1.31(t, J=7.2Hz, 3H)。

[0347]

[0348]

实施例 36		MS(M+H): 476.9; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 11.52(brs, 1H), 8.97(s, 2H), 8.39-8.43(m, 2H), 8.03(brs, 1H), 7.91(d, J=4.8Hz, 1H), 7.77-7.79(m, 1H), 4.94(s, 2H), 4.18(t, J=5.6Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 2.72(brs, 2H)。
实施例 37		MS(M+H): 486.0; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 11.51(s, 1H), 8.55(s, 2H), 8.47(s, 1H), 8.07(s, 1H), 6.99-7.16(m, 3H), 4.90(s, 2H), 4.14(t, J=5.6Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 3.75(s, 3H), 2.71(brs, 2H), 2.28(s, 3H)。
实施例 38		MS(M+H): 432.4; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 12.97(brs, 1H), 11.49(s, 1H), 8.70(s, 2H), 8.47(s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.90(s, 1H), 4.86(s, 2H), 4.10(t, J=5.6Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 2.69(brs, 2H)。
实施例 39		MS(M+H): 474.1; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 11.52 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.16 (brs, 2H), 4.03 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.72 (brs, 2H), 1.69-1.75 (m, 2H), 0.76 (t, J=7.2 Hz, 3H)。
实施例 40		MS(M+H): 474.0; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 11.54 (s, 1H), 8.47-8.50 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.42-4.45 (m, 1H), 4.16 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.73 (brs, 2H), 1.37 (d, J=6.4 Hz, 6H)。
实施例 41		MS(M+H): 471.2; ¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 8.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.26 (t, J=5.2 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.85 (brs, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。
实施例 42		MS(M+H): 471.2; ¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 8.64 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.23 (t, J=5.2 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.85 (brs, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

[0349] 实施例43:N-(3-氰基-6-(5-(1-异丁基-1H-吡唑-5-基)噻啉-2-基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-酰胺



[0351] 第一步:将1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-硼酸频哪醇酯(3.5g,12.6mmol)和5-溴-2-(甲硫基)噻啉(1.7g,8.3mmol)溶于1,4-二氧六环/水(60mL/6mL)中,在氮气保护下,加入碳酸钾(K₂CO₃)(2.7g,19.6mmol)和Pd(dppf)Cl₂(310mg,0.42mmol),再氮气置换三次,加热至90度反应过夜。反应液冷却至室温,减压浓缩,柱层析纯化得到目标化合物

(1.1g, 白色固体)。MS (M+H) : 277.0。

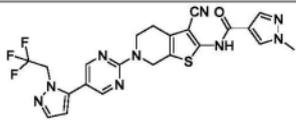
[0352] 第二步: 将2-(甲硫基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基) 嘧啶 (1.2g, 4.35mmol) 溶于甲醇 (30mL) 中, 加入氯化氢的甲醇溶液 (HCl/MeOH, 0.5mL, 4mol/L), 氮气保护下, 室温反应4.5小时, 减压浓缩得到目标化合物 (956mg, 白色固体)。MS (M+H) : 193.1; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 9.04 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 2.55 (s, 3H)。

[0353] 第三步: 将2-(甲硫基)-5-(1H-吡唑-5-基) 嘧啶 (200mg, 1.04mmol) 和溴代异丁烷 (285mg, 2.09mmol) 溶于DMF (10mL) 中, 加入K₂CO₃ (575mg, 4.17mmol), 在氮气保护下, 加热至65度反应过夜。反应液冷却至室温, 加入饱和氯化铵NH₄Cl溶液, 乙酸乙酯萃取二次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到目标化合物 (223mg, 淡黄色固体)。MS (M+H) : 249.1; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 9.00 (s, 2H), 7.84 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.84 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.96-3.98 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.14-2.17 (m, 1H), 0.85-0.87 (m, 6H)。

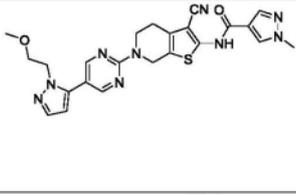
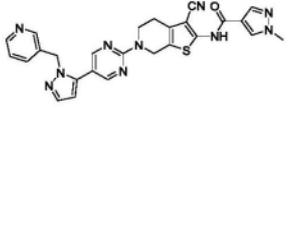
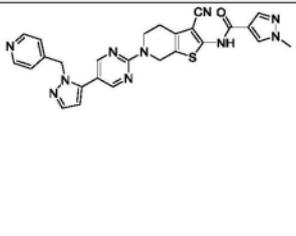
[0354] 第四步: 将5-(1-异丁基-1H-吡唑-5-基)-2-(甲硫基) 嘧啶 (223mg, 0.90mmol) 中溶于四氢呋喃/水混合溶剂 (THF/H₂O, 6mL/6mL), 加入过硫酸氢钾复合盐 (Oxone) (1.1g, 1.8mmol), 在氮气保护下, 室温反应过夜。减压浓缩除去THF, 加入水, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼干燥得到目标化合物 (144mg, 白色固体)。MS (M+H) : 281.1; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 9.41 (s, 2H), 7.94 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.07 (d, J=1.6Hz, 1H), 4.04 (d, J=7.2Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.17-2.20 (m, 1H), 0.88 (d, J=6.4Hz, 6H)。

[0355] 第五步: 将5-(1-异丁基-1H-吡唑-5-基)-2-(甲硫基) 嘧啶 (144mg, 0.51mmol) 和N-(3-氰基-4,5,6,7-四氢噻吩[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-酰胺 (177mg, 0.62mmol) 溶于1,4-二氧六环 (5mL) 中, 加入DIEA (198mg, 1.53mmol), 在氮气保护下, 加热至100度反应过夜, 再加入DIEA (198mg, 1.53mmol), 加热至120度反应过夜。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 柱层析纯化得到目标化合物 (32mg, 淡黄色固体)。MS (M+H) : 488.1; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 11.51 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.74-7.76 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.12 (brs, 2H), 3.91-3.94 (m, 5H), 2.70 (brs, 2H), 2.12-2.15 (m, 1H), 0.85 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0356] 采用商品化的试剂为原料, 参照实施例43的合成方法制备得到以下实施例化合物。

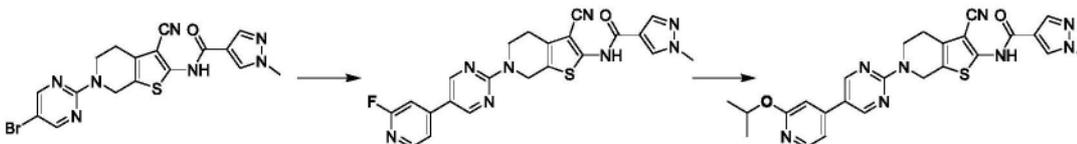
编号	结构	分析数据
实施例 44 [0357]		MS(M+H):514.1; ¹ H-NMR(400MHz,DMSO-d ₆): 11.51 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.83 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.17-5.20 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.14 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 2.71 (brs, 2H)。

[0358]

实施例 45		MS(M+H):490.2; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 11.51(s, 1H), 9.01(s, 2H), 8.47(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.75(s, 1H), 6.66(s, 1H), 4.85(s, 2H), 4.29(bris, 2H), 4.20 (bris, 2H), 3.91(s, 3H), 3.78(bris, 2H), 3.44(s, 3H), 2.70(bris, 2H)。
实施例 46		MS(M+H):472.2; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 11.51(s, 1H), 8.57(s, 2H), 8.47(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.33-7.37(m, 2H), 7.11(d, J=4.0Hz, 1H), 7.01-7.05(m, 1H), 4.90(s, 2H), 4.14(t, J=5.6Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 3.78(s, 3H), 2.70(t, J=5.6Hz, 2H)。
实施例 47		MS(M+H):523.0; ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 8.80(s, 2H), 8.53(d, J=5.2 Hz, 2H), 7.95(s, 2H), 7.15(d, J=5.2 Hz, 2H), 6.78(d, J=2.4 Hz, 1H), 5.45(s, 2H), 4.85(s, 2H), 4.85(bris, 2H), 4.11(t, J=5.6 Hz, 2H), 3.89(s, 3H), 2.67(bris, 2H)。

[0359] 实施例48:N-(3-氰基-6-(5-(2-异丙氧基吡啶-4-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酰胺

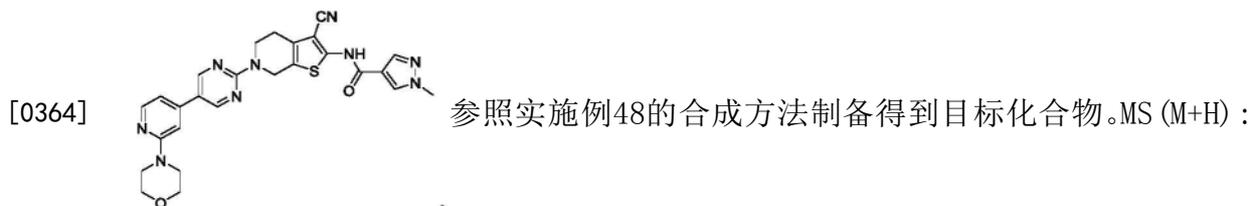
[0360]



[0361] 第一步:将N-(6-(5-溴吡啶-2-基)-3-氰基-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酰胺(实施例1)(300mg, 0.68mmol)和2-氟吡啶硼酸(140mg, 0.99mmol)溶于1,4-二氧六环/水(10mL/2mL)中,氮气保护下,加入Na₂CO₃(144mg, 1.36mmol)和Pd(dppf)Cl₂(50mg, 0.068mmol),加热至85度反应过夜。反应液冷却至室温,减压浓缩,制备色谱纯化得到目标化合物(310mg)。MS(M+H):461.5; ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆):11.53(s, 1H), 8.99(s, 2H), 8.47(s, 1H), 8.27(d, J=5.2Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.74(d, J=5.2Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 4.96(s, 2H), 4.19(t, J=5.6Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 2.73(t, J=5.6Hz, 2H)。

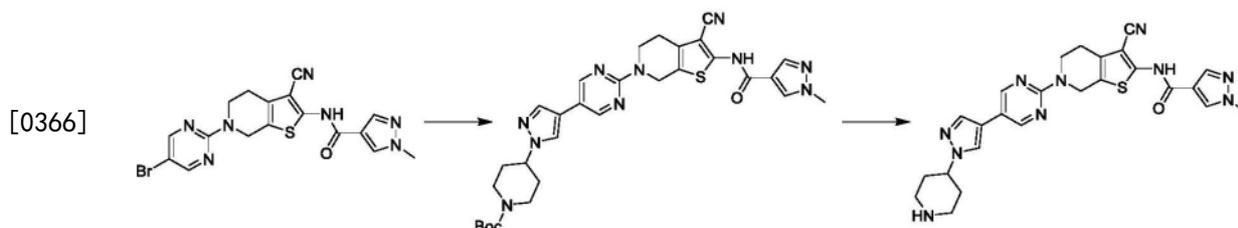
[0362] 第二步:将N-(3-氰基-6-(5-(2-氟吡啶-4-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酰胺(60mg, 0.13mmol)溶于异丙醇(3mL)中,氮气保护下,加入NaH(15mg, 60%矿物油中, 0.38mmol),加热至65度反应3天。反应液冷却至室温,减压浓缩,制备色谱纯化得到目标化合物。MS(M+H):501.5; ¹H-NMR(400MHz, CD₃OD):12.34(bris, 1H), 9.71(s, 2H), 9.29(s, 1H), 8.98(d, J=5.6Hz, 1H), 8.88(s, 1H), 8.10(dd, J=1.2, 5.6Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 6.08-6.12(m, 1H), 5.75(s, 2H), 4.98(t, J=5.6Hz, 2H), 4.72(s, 3H), 3.52(bris, 2H), 2.12(d, J=6.0Hz, 6H)。

[0363] 实施例49:N-(3-氰基-6-(5-(2-吗啡啉吡啶-4-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酰胺



528.5; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : 8.77 (s, 2H) , 8.28 (s, 1H) , 8.13 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H) , 8.07 (s, 1H) , 6.95-7.02 (m, 2H) , 5.20 (s, 2H) , 4.24 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H) , 3.87 (s, 3H) , 3.77-3.82 (m, 4H) , 3.50-3.54 (m, 4H) , 2.79 (brs, 2H) 。

[0365] 实施例50: N-(3-氰基-6-(5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)噻啶-2-基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-酰胺



[0367] 第一步: 将N-(6-(5-溴噻啶-2-基)-3-氰基-4,5,6,7-四氢噻吩[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-酰胺(实施例1) (150mg, 0.34mmol) 和1-(N-Boc-哌啶-4-基)-4-吡唑硼酸频哪醇酯(192mg, 0.51mmol) 溶于1,4-二氧六环/水(10mL/2mL) 中, 氮气保护下, 加入 Na_2CO_3 (72mg, 0.68mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (25mg, 0.034mmol) , 加热至85度反应过夜。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 制备色谱纯化得到目标化合物(150mg) 。MS (M+H) : 615.0。

[0368] 第二步: 将4-(4-(2-(3-氰基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-羧酰胺)-4,7-二氢噻吩[2,3-c]吡啶-6(5H)-基)噻啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-碳酸叔丁酯(150mg, 0.24mmol) 溶于甲醇(5mL) 中, 加入1M氯化氢的甲醇溶液(5mL) , 室温反应2小时。减压浓缩, 制备色谱纯化得到目标化合物(63mg) 。MS (M+H) : 515.0; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : 11.52 (s, 1H) , 9.11 (brs, 1H) , 8.85 (brs, 1H) , 8.70 (s, 2H) , 8.47 (s, 1H) , 8.21 (s, 1H) , 8.07 (s, 1H) , 7.93 (s, 1H) , 4.87 (s, 2H) , 4.46-4.53 (m, 1H) , 4.11 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H) , 3.91 (s, 3H) , 3.37-3.40 (m, 2H) , 3.04-3.09 (m, 2H) , 2.70 (brs, 2H) , 2.10-2.24 (m, 4H) 。

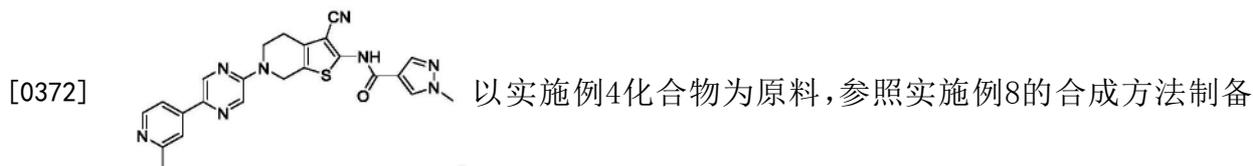
[0369] 实施例51: N-(3-氰基-6-(5-(4-甲基哌啶-1-基)噻啶-2-基)-4,5,6,7-四氢噻吩[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-酰胺



[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-酰胺(实施例1) (110mg, 0.25mmol) 、1-甲基哌啶(35mg, 0.35mmol) 、BINAP(35mg, 0.06mmol) 和叔丁醇钠(50mg, 0.52mmol) 溶于甲苯(10mL) 中, 混合物用氮气置换三次后, 快速加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25mg, 0.03mmol) , 氮气保护下加热至100度搅拌过夜。反应液冷却至室温, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯洗涤, 滤液分别用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 制备色谱纯化得到目标化合物(20mg, 淡黄色固体) 。MS (M+H) : 464.2; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : 11.51 (s, 1H) , 8.47 (s, 1H) , 8.31 (s, 2H) ,

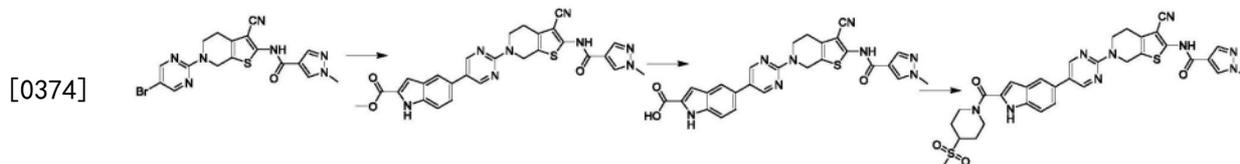
8.06 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.01-4.08 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.64-3.67 (m, 2H), 3.49-3.52 (m, 2H), 3.16-3.19 (m, 2H), 2.90-2.96 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.55 (t, J=5.2Hz, 2H)。

[0371] 实施例52:N-(3-氰基-6-(5-(2-甲基吡啶-4-基)哌嗪-2-基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酰胺



得到目标化合物。MS (M+H): 457.2; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 11.54 (s, 1H), 8.85 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.56 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.48 (d, J=5.6Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.07 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.78 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.49 (s, 3H)。

[0373] 实施例53:N-(3-氰基-6-(5-(2-(4-(甲磺基)哌啶-1-羰基)-1H-吡啶-5-基)噻啶-2-基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酰胺



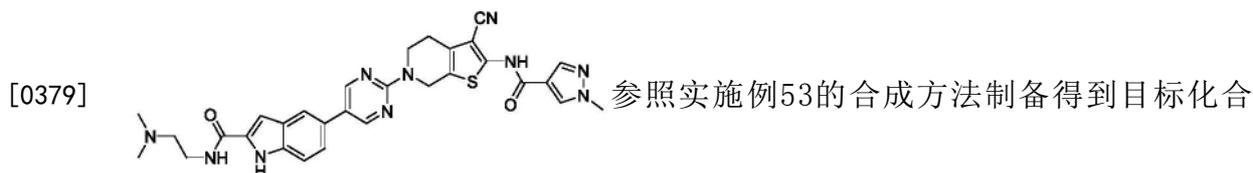
[0375] 第一步:将N-(6-(5-溴噻啶-2-基)-3-氰基-4,5,6,7-四氢噻吩[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酰胺(实施例1)(1.0g, 2.26mmol)和2-甲氧基羰基吡啶-5-硼酸频那醇酯(1.0g, 3.32mmol)溶于1,4-二氧六环/水(20mL/4mL)中,氮气保护下,加入Na₂CO₃(478mg, 4.51mmol)和Pd(dppf)Cl₂(165mg, 0.23mmol),加热至90度反应过夜。反应液冷却至室温,减压浓缩,打浆纯化得到目标化合物(650mg, 黄色固体)。MS (M+H): 539.5; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 12.02 (brs, 1H), 11.52 (brs, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (brs, 2H), 7.18 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.14 (brs, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.71 (brs, 2H)。

[0376] 第二步:将5-(2-(3-氰基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-酰胺基)-4,7-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶-6(5H)-基)噻啶-5-基)-1H-吡啶-2-羧酸甲酯(600mg, 1.12mmol)溶于MeOH/H₂O(5/1, 15mL)中,加入氢氧化钠(NaOH)(440mg, 11.0mmol),室温反应2小时。加水稀释,减压浓缩除去大部分有机溶剂,1M稀盐酸条件pH=3,有固体析出,过滤,干燥得到目标化合物(400mg, 黄色固体)。MS (M+H): 525.5; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 11.85 (brs, 1H), 11.52 (brs, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.52 (brs, 2H), 7.12 (d, J=1.2Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.13 (brs, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.72 (brs, 2H)。

[0377] 第三步:将5-(2-(3-氰基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-酰胺基)-4,7-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶-6(5H)-基)噻啶-5-基)-1H-吡啶-2-羧酸(80mg, 0.15mmol)、4-(甲磺基)哌啶(32mg, 0.20mmol)和DIPEA(59mg, 0.46mmol)溶于DMF(2mL)中,氮气保护下加入HATU(77mg, 0.20mmol),室温下搅拌过夜。减压浓缩,制备色谱纯化得到目标化合物(30mg, 黄色固体)。MS (M+H): 670.6; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 11.69 (brs, 1H), 11.52 (brs, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.49 (brs, 2H), 6.85 (d, J=1.6Hz, 1H), 4.92 (s, 2H),

4.56-4.59 (m, 2H), 3.85-4.19 (m, 7H), 3.40-3.50 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.72 (brs, 2H), 2.12-2.16 (m, 2H), 1.62-1.65 (m, 2H)。

[0378] 实施例54:5-(2-(3-氰基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-酰胺基)-4,7-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶-6(5H)-基)噻啶-5-基)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-1H-吡啶-2-酰胺



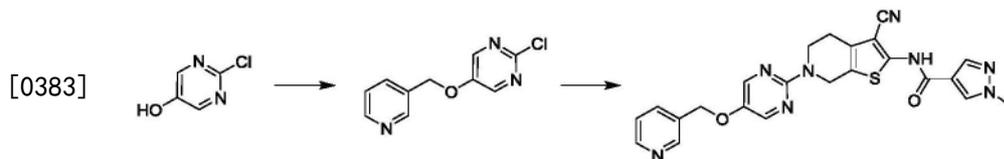
物。MS (M+H) : 595.6; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 11.73 (brs, 1H), 11.53 (s, 1H), 9.47 (brs, 1H), 8.74-8.78 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.16 (d, J=1.2Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.15 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.63-3.67 (m, 2H), 3.28-3.30 (m, 2H), 2.88 (d, J=4.0Hz, 6H), 2.72 (brs, 2H)。

[0380] 实施例55:5-(2-(3-氰基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-酰胺基)-4,7-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶-6(5H)-基)噻啶-5-基)-1H-吡啶-2-酰胺



MS (M+H) : 524.5; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 11.60 (brs, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.00 (brs, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (brs, 1H), 7.38-7.50 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.12 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.62 (brs, 2H)。

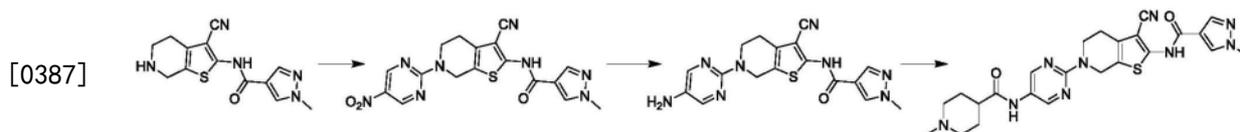
[0382] 实施例56:N-(3-氰基-6-(5-(吡啶-3-基甲氧基)噻啶-2-基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-酰胺



[0384] 第一步:将2-氯噻啶-5-酚(390mg, 3.0mmol)、3-(氯甲基)吡啶盐酸盐(538mg, 3.3mmol)溶于DMF(15mL)中,氮气保护下加入K₂CO₃(621mg, 4.5mmol),室温下搅拌过夜。反应液倒入水中,乙酸乙酯萃取三次,萃取液分别用水和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,柱层析纯化得到目标化合物。MS (M+H) : 222.1。

[0385] 第二步:将中间体A(170mg, 0.59mmol)溶于DMF(10mL),加入2-氯-5-(吡啶-3-基甲氧基)噻啶(120mg, 0.54mmol)和DIEA(270mg, 2.1mmol),90度反应过夜。反应液降至室温,倒入水中,有固体析出,过滤,滤饼用甲醇打浆纯化得到目标化合物。MS (M+H) : 473.2; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 8.60-8.65 (m, 3H), 8.16 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.09 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.78 (t, t=5.6Hz, 2H)。

[0386] 实施例57:N-(2-(3-氰基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-酰胺基)-4,7-二氢噻吩[2,3-c]吡啶-6(5H)-基)噻啶-5-基)-1-甲基哌啶-4-酰胺

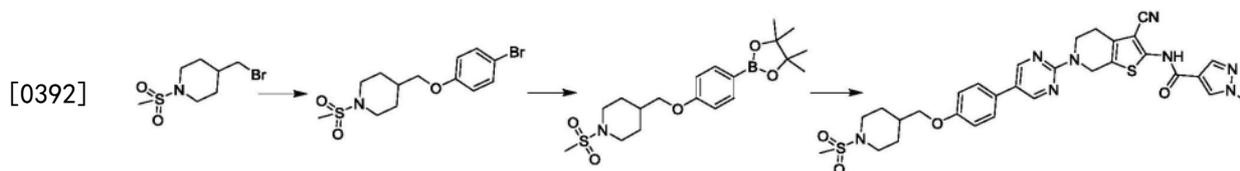


[0388] 第一步:将中间体A (500mg, 1.74mmol) 溶于DMF (20mL), 加入5-硝基-2-氯嘧啶 (270mg, 1.70mmol) 和DIEA (877mg, 6.8mmol), 50度反应过夜。反应液降至室温, 有固体析出, 加石油醚搅拌10分钟后过滤, 滤饼用甲醇打浆纯化得到目标化合物。MS (M+H): 411.2。

[0389] 第二步:将N-(3-氰基-6-(5-硝基嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酰胺 (450mg, 1.1mmol) 溶于THF/DMF (20mL/4mL), 加入10%Pd/C (45mg, 10%wt), 15psi氢气氛围下室温反应过夜。反应液硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 甲醇打浆纯化得到目标化合物。MS (M+H): 381.4。

[0390] 第三步:将N-(6-(5-氨基嘧啶-2-基)-3-氰基-4,5,6,7-四氢噻吩[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酰胺 (120mg, 0.32mmol)、1-甲基哌啶-4-甲酸 (50mg, 0.35mmol) 和DIPEA (62mg, 0.48mmol) 溶于DMF (10mL) 中, 氮气保护下加入2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯 (HATU) (160mg, 0.42mmol), 室温下搅拌过夜。反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取三次, 萃取液分别用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离纯化得到目标化合物。MS (M+H): 506.2。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 11.35 (br s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.04 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.87 (d, J=11.6Hz, 2H), 2.65 (brs, 2H), 2.22-2.29 (m, 4H), 1.95-2.00 (m, 2H), 1.60-1.78 (m, 4H)。

[0391] 实施例58:N-(3-氰基-6-(5-(4-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酰胺



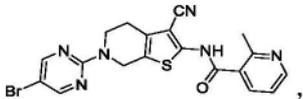
[0393] 第一步:将4-溴苯酚 (300mg, 1.7mmol)、4-(溴甲基)-1-(甲磺基)哌啶 (434mg, 1.7mmol) 溶于DMF (15mL) 中, 氮气保护下加入K₂CO₃ (704mg, 5.1mmol), 室温下搅拌过夜。反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取三次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析纯化得到目标化合物。MS (M+H): 348.1/350.1。

[0394] 第二步:将4-((4-溴苯氧基)甲基)-1-(甲磺基)哌啶 (350mg, 1.0mmol), 双联硼频哪醇酯 (305mg, 1.2mmol) 和dppf (111mg, 0.2mmol) 溶于1,4-二氧六环 (15mL), 氮气保护下加入醋酸钾 (200mg, 2.0mmol) 和Pd(dppf)Cl₂ (73mg, 0.1mmol), 80度反应过夜。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 柱层析纯化得到目标化合物。MS (M+H): 396.2。

[0395] 第三步:将N-(6-(5-溴嘧啶-2-基)-3-氰基-4,5,6,7-四氢噻吩[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酰胺 (实施例1) (110mg, 0.25mmol) 和1-(甲磺基)-4-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯氧基)甲基)哌啶 (120mg, 0.30mmol) 溶于1,4-二氧六环/水 (10mL/2mL) 中, 氮气保护下, 加入Na₂CO₃ (53mg, 0.50mmol) 和Pd(dppf)Cl₂ (12.4mg, 0.017mmol), 加热至90度反应过夜。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 制备色谱纯化得到目标化合物。MS (M+H): 633.2;¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 11.50 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.37 (s,

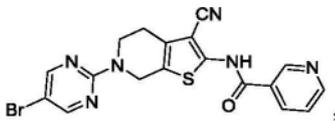
1H), 8.05 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.07-4.12 (m, 2H), 3.84-3.90 (m, 5H), 3.55-3.58 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.63-2.75 (m, 4H), 1.83-1.89 (m, 3H), 1.36-1.39 (m, 2H)。

[0396] 实施例59:N-(6-(5-溴嘧啶-2-基)-3-氰基-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)-2-甲基烟酰胺

[0397]  参照中间体A和实施例1的合成方法制备得到目标化合物。

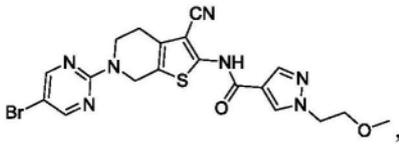
MS (M+H): 455.2; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 12.32 (s, 1H), 8.59 (dd, J=1.6, 4.8Hz, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.92 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H), 7.37 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H), 4.85 (d, 2H), 4.07 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.70 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.54 (s, 3H)。

[0398] 实施例60:N-(6-(5-溴嘧啶-2-基)-3-氰基-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)烟酰胺

[0399]  参照中间体A和实施例1的合成方法制备得到目标化合物。

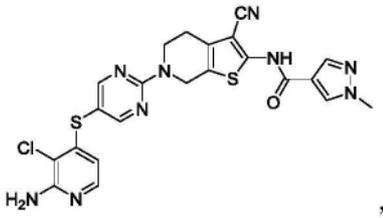
MS (M+H): 441.2; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 12.18 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.80 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.28-8.31 (m, 1H), 7.58-7.62 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.08 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.70 (t, J=5.6Hz, 2H)。

[0400] 实施例61:N-(6-(5-溴嘧啶-2-基)-3-氰基-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-酰胺

[0401]  参照中间体A和实施例1的合成方法制备得到目标化合物。

MS (M+H): 488.4; ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): 11.52 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.34 (t, J=4.4Hz, 2H), 4.06 (t, J=4.4Hz, 2H), 3.71 (t, J=4.4Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.68 (t, J=4.4Hz, 2H)。

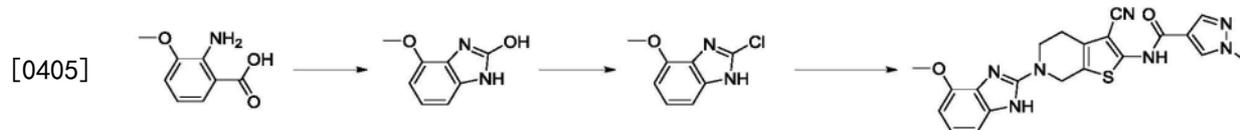
[0402] 实施例62:N-(6-(5-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)嘧啶-2-基)-3-氰基-4,5,6,7-四氢噻吩[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-酰胺

[0403]  将N-(6-(5-溴嘧啶-2-基)-3-氰基-4,5,6,7-四氢噻吩[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-酰胺(实施例1) (300mg, 0.68mmol)、四甲基菲罗啉(47mg, 0.20mmol)、碳酸钾(376mg, 2.72mmol)和CuI(38mg, 0.20mmol)加入到2-氨基-3-氯吡啶-4-硫酚钠盐(2.03mmol)的DMSO溶液(3mL)中,氮气保护下120度搅拌16小时。反应液冷却至室温,到入水中,二氯甲烷萃取3次,合并有机相,减压浓缩,柱层析纯化得到黄色油状粗品,进一步制备色谱纯化得到目标化合物(10.1mg, 黄色固体)。

MS (M+H): 524.4; ¹H-NMR

(400MHz, DMSO-d₆): 11.53 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.69 (d, J=5.6Hz, 1H), 6.84 (brs, 2H), 5.95 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.18 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.74 (t, J=5.2Hz, 2H)。

[0404] 实施例63: N-(3-氰基-6-(4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-酰胺

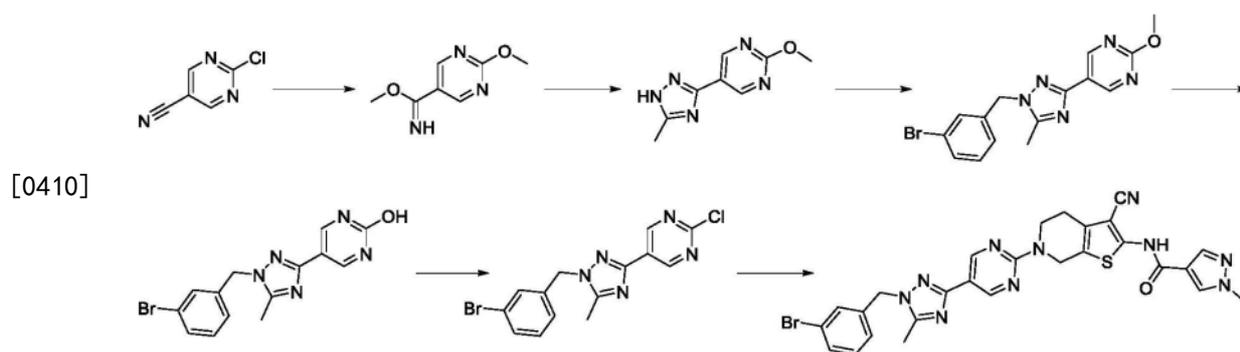


[0406] 第一步: 将2-氨基-3-甲氧基苯甲酸(1.0g, 6.0mmol)溶于1,4-二氧六环(20mL)中, 氮气保护下, 加入DPPA(3.29g, 12.0mmol)和TEA(2.42g, 24.0mmol), 加热至110度反应过夜。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 加入50mL水, 再用饱和碳酸氢钠(NaHCO₃)水溶液调节pH值到9, 再加入15mL乙酸乙酯, 搅拌30分钟, 析出固体, 过滤, 干燥得到目标化合物(250mg, 白色固体)。MS (M+H): 165.4。

[0407] 第二步: 将4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-酚(250mg, 1.52mmol)溶于三氯氧磷POCl₃(5mL)中, 氮气保护下, 加入1滴N,N-二甲基苯胺, 加热至110度反应过夜。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 加入50mL水, 再用饱和NaHCO₃水溶液调节pH值到6, 析出固体, 过滤, 干燥得到目标化合物(202mg, 白色固体)。MS (M+H): 183.2。

[0408] 第三步: 将N-(3-氰基-4,5,6,7-四氢噻吩[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-酰胺(150mg, 0.52mmol)溶于1,4-dioxane(10mL), 加入2-氯-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑(185mg, 1.02mmol)和DIEA(336mg, 2.60mmol), 加热至90度反应2天。反应液降温至室温, 倒入水(50mL)中, 析出固体, 过滤, 滤饼干燥后, 制备色谱纯化得到目标化合物。MS (M+H): 434.1; ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): 11.54 (brs, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.87 (brs, 2H), 6.58 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.87-3.89 (m, 8H), 2.69 (brs, 2H)。

[0409] 实施例64: N-(6-(5-(1-(3-溴苄基)-5-甲基-1H-1,2,4-三氮唑-3-基)嘧啶-2-基)-3-氰基-4,5,6,7-四氢噻吩[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-酰胺



[0411] 第一步: 将2-氯嘧啶-5-甲腈(3.0g, 21.6mmol)溶于MeOH(30mL)中, 加入MeONa(3.5g, 64.8mmol), 室温下反应1小时。加AcOH调节pH=7, 减压浓缩得到目标化合物(8.7g, 粗品, 白色固体)。MS (M+H): 168.4。

[0412] 第二步: 将2-甲氧基嘧啶-5-咪甲酯(1.5g, 粗品)和乙酰肼(318mg, 4.3mmol)溶于DMF(6mL), 加热至130度反应过夜。反应液冷却至室温, 过滤, 滤液浓缩, 柱层析纯化得到目标化合物(560mg, 黄色固体)。MS (M+H): 192.4。

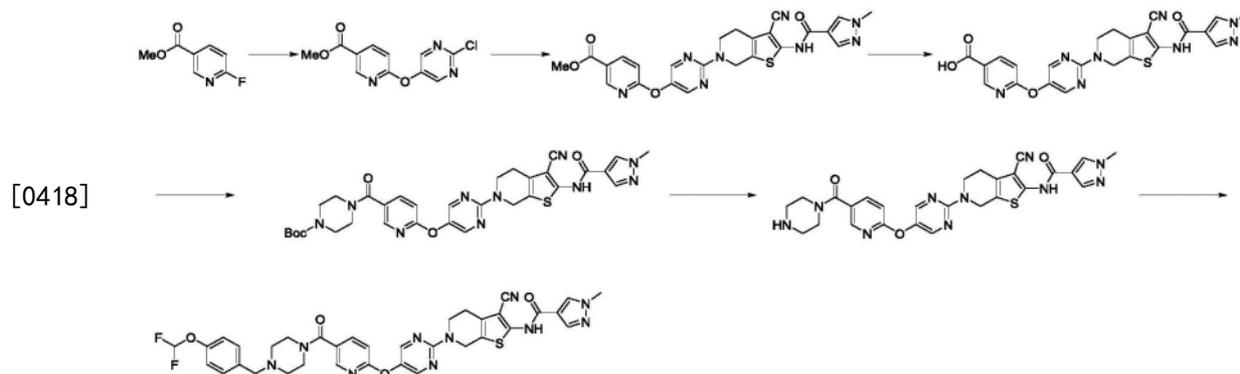
[0413] 第三步:将2-甲氧基-5-(5-甲基-1H-1,2,4-三氮唑-3-基)嘧啶(2.0g,10.5mmol)溶于DMF(80mL)中,分批加入NaH(60%在矿物油中,0.52g,12.9mmol),室温下反应1小时,再加入1-溴-3-(氯甲基)苯(2.4g,11.8mmol),室温下继续反应2小时。反应液加入400mL水,过滤,滤饼干燥得到目标化合物(2.2g,淡黄色固体)。MS(M+H):359.9。

[0414] 第四步:将5-(1-(3-溴苄基)-5-甲基-1H-1,2,4-三氮唑-3-基)-2-甲氧基嘧啶(2.0g,5.6mmol)溶于MeOH(5mL)中,加入浓盐酸(15mL),加热至80度反应2小时。反应液冷却至室温,减压浓缩得到目标化合物(2.8g,粗品,淡黄色固体)。MS(M+H):345.9/347.9。

[0415] 第五步:将5-(1-(3-溴苄基)-5-甲基-1H-1,2,4-三氮唑-3-基)嘧啶-2-酚(2.8g,粗品)溶于POCl₃(10mL)中,加热至120度反应3小时。反应液冷却至室温,减压浓缩得到目标化合物(3.4g,粗品,淡黄色固体)。MS(M+H):364.2。

[0416] 第六步:将5-(1-(3-溴苄基)-5-甲基-1H-1,2,4-三氮唑-3-基)-2-氯嘧啶(340mg,粗品)、N-(3-氰基-4,5,6,7-四氢噻吩[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-酰胺(200mg,0.7mmol)和DIEA(452mg,3.5mmol)溶于DMF(5mL),加热至95度反应过夜。反应液冷却至室温,加入乙酸乙酯(50mL)稀释,用水(50mL)洗涤3次,有机相干燥,过滤,减压浓缩,柱层析纯化得到目标化合物(55mg,黄色固体)。MS(M+H):615.3/617.3。

[0417] 实施例65:N-(3-氰基-6-(5-((5-(4-(4-(二氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-酰基)吡啶-2-基)氧代)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢噻吩[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-酰胺



[0419] 第一步:将6-氟烟酸甲酯(2.3g,14.8mmol)溶解于DMF(50mL)中,加入2-氯嘧啶-5-酚(2.85g,21.9mmol)和碳酸铯(9.6g,29.4mmol),氮气保护下加热至60度搅拌过夜。反应液冷却至室温,加入饱和氯化铵水溶液,乙酸乙酯萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,柱层析纯化得到目标化合物(2.6g,白色固体)。MS(M+H):266.0;¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆):8.88(s,2H),8.70(d,J=2.0Hz,1H),8.40(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),7.38(d,J=8.4Hz,1H),3.87(s,3H)。

[0420] 第二步:将N-(3-氰基-4,5,6,7-四氢噻吩[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-酰胺(1.0g,3.5mmol)和6-((2-氯嘧啶-5-基)氧代)烟酸甲酯(1.0g,3.8mmol)溶于DMF(30mL)中,氮气保护下,加入DIEA(2.2g,17.1mmol),加热至90度搅拌过夜。反应液冷却至室温,减压浓缩,柱层析纯化得到目标化合物(0.91g,黄色固体)。MS(M+H):517.0;¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆):11.53(brs,1H),8.67(d,J=2.0Hz,1H),8.31-8.44(m,4H),8.02(s,1H),7.25(d,J=8.8Hz,1H),4.85(s,2H),4.10(t,J=5.6Hz,2H),3.90(s,3H),3.85(s,3H),2.70(brs,2H)。

[0421] 第三步:将6-((2-(3-氰基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-酰基)-4,7-二氢噻吩[2,3-c]

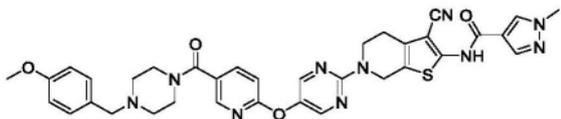
吡啶-6(5H)-基) 嘧啶-5-基) 氧代) 烟酸甲酯(700mg, 1.36mmol) 溶于MeOH(40.5mL) 中, 加入NaOH(13.5mL, 1mol/L) 水溶液, 室温反应3.5小时。用1mol/L的HCl溶液调节pH=5~6, 析出大量固体, 过滤, 滤饼经水洗, 干燥得到目标化合物(638mg, 黄色固体)。MS (M+H): 502.9; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 11.56 (brs, 1H), 8.64 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.29-8.48 (m, 4H), 8.08 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.11 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.72 (brs, 2H)。

[0422] 第四步: 将6-((2-(3-氰基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-酰基))-4,7-二氢噻吩[2,3-c]吡啶-6(5H)-基) 嘧啶-5-基) 氧代) 烟酸(638mg, 1.3mmol) 溶于DMF(30mL), 加入1-Boc-哌嗪(236mg, 1.3mmol)、HATU(964mg, 2.5mmol) 和DIEA(672mg, 5.2mmol), 室温下搅拌3小时。倒入饱和NH₄Cl溶液, 过滤, 滤饼经水洗, 干燥得到目标化合物(580mg, 黄色固体)。MS (M+H): 671.0; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 11.51 (brs, 1H), 8.42-8.47 (m, 3H), 8.19 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.10 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.36-3.54 (m, 8H), 2.71 (brs, 2H), 1.40 (s, 9H)。

[0423] 第五步: 将4-(6-((2-(3-氰基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-酰基))-4,7-二氢噻吩[2,3-c]吡啶-6(5H)-基) 嘧啶-5-基) 氧代) 烟酰基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯(530mg, 0.79mmol) 溶于无水二氯甲烷(10mL) 中, 逐滴加入TFA(5mL), 室温下反应2小时。浓缩得到粗品, 用饱和NaHCO₃溶液和去离子水打浆两次, 过滤, 滤饼经水洗, 干燥得到目标化合物(270mg, 黄色固体)。MS (M+H): 571.2; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.38-8.42 (m, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 7.18 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.08 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.36-3.38 (m, 4H), 2.69-2.77 (m, 6H)。

[0424] 第六步: 将N-(3-氰基-6-(5-((5-(哌嗪-1-酰基) 吡啶-2-基) 氧代) 嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢噻吩[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酰胺(100mg, 0.17mmol)、4-(二氟甲氧基) 苯甲醛(45mg, 0.26mmol) 和NaBH₃CN(11mg, 0.17mmol) 溶于无水甲醇(5mL) 中, 加入AcOH(0.5mL), 室温下反应4小时。浓缩得到粗品, 用饱和NaHCO₃溶液和去离子水打浆两次, 过滤, 滤饼经制备色谱纯化得到目标化合物(25mg, 黄色固体)。MS (M+H): 727.1; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 11.53 (brs, 1H), 8.41-8.47 (m, 3H), 8.16 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89-7.92 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.12-7.21 (m, 4H), 4.83 (s, 2H), 4.10 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.27-3.63 (m, 6H), 2.70 (brs, 2H), 2.30 (brs, 4H)。

[0425] 实施例66: N-(3-氰基-6-(5-((5-(4-(4-甲氧基苄基) 哌嗪-1-酰基) 吡啶-2-基) 氧代) 嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酰胺

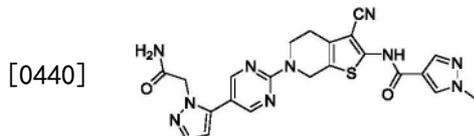
[0426]  参照实施例65的合成方法制备得到目标

化合物。MS (M+H): 691.2; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 11.53 (brs, 1H), 8.41 (s, 3H), 8.15 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88-7.91 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 3H), 6.86-6.89 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.10 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.29-3.58 (m, 6H), 2.70 (brs, 2H), 2.33 (brs, 4H)。

[0427] 实施例67: N-(3-氰基-6-(5-(1-(2-hydroxyethyl)-1H-吡啶-5-yl) 嘧啶-2-yl)-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-2-yl)-1-甲基-1H-吡啶-4-酰胺

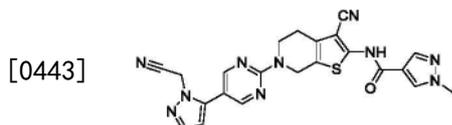
加水析出固体,过滤得到目标化合物(45mg,黑色固体)。MS (M+H):461.9; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆):12.35 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.01 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.91 (brs, 2H)。

[0439] 实施例71:N-(6-(5-(1-(2-氨基-2-氧代乙基)-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)-3-氰基-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-酰胺



[0441] 以实施例1和(1-(2-氨基-2-氧代乙基)-1H-吡唑-5-基)硼酸为原料,采用实施例50相同的方法制备得到实施例71(23mg,浅黄色固体)。MS (M+H):489.1; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆):11.51 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.75 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.70 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.13 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.71 (brs, 2H)。

[0442] 实施例72:N-(3-氰基-6-(5-(1-(氰基甲基)-1H-吡唑-5-yl)嘧啶-2-yl)-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-2-yl)-1-甲基-1H-吡唑-4-酰胺



[0444] 以实施例1和(1-(氰乙基)-1H-吡唑-5-基)硼酸为原料,采用实施例50相同的方法制备得到实施例72(35mg,黄色固体)。MS (M+H):471.1; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆):11.50 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.73 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.15 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.73 (brs, 2H)。

[0445] 测试例1:DU145细胞Western blot实验测试pY705-STAT3的抑制。

[0446] 测试步骤:1、铺板加药:将DU145细胞以 5×10^5 个/孔的细胞量接种到六孔板中;37℃细胞培养箱中培养24h,加入化合物,继续培养24h。2、DU145细胞总蛋白提取及定量:取出六孔板,吸净培养液,PBS洗三次;每孔细胞加200μL 2% SDS细胞裂解液;超声破碎,4℃ 14000xg离心10min;转移上清,Bradford法测定蛋白浓度。3、上样:每孔加入15μg蛋白。4、Western Blot分析:80V,恒压电泳30min,溴酚蓝迁移至分离胶后,120V恒压电泳65min;100V、90min恒压转膜;转膜结束后,封闭膜并根据目标蛋白分子量对膜进行剪裁;分别用一抗和二抗孵育后,ECL使用Bio-Rad化学发光成像系统进行成像和分析。

[0447] 结果显示,大部分实施例化合物对DU145细胞pY705-STAT3蛋白磷酸化具有较强的抑制作用,如实施例1、10、12、21、28、33、35、38、39、40、68等在1μM浓度下的抑制作用强于阳性对照化合物C188-9(30μM浓度下)对Y705-STAT3蛋白磷酸化的抑制作用。

[0448] 测试例2:实施例化合物对DU145、PANC-1、BxPC-3、MiaPaca-2等STAT3阳性细胞增殖能力的影响试验

[0449] 1、使用Cell counting kit-8(CCK-8)分别检测实施例化合物对DU145、PANC-1、BxPC-3、MiaPaca-2的生长影响,在96孔板中接种细胞,3000Cells/well,24h后按预定浓度加入实施例化合物,再24h加10uL cck-8/well,37℃,4h,使用Top Count 384测量发光。采用以下公式计算化合物对肿瘤细胞生长的抑制率(%):抑制率(%)=(OD阴性对照孔-OD

给药孔)/OD阴性对照孔 $\times 100\%$ 。 IC_{50} 值采用酶标仪随机附带软件以四参数法回归求得。(A代表 $IC_{50} \leq 100\text{nM}$, B代表 $100\text{nM} < IC_{50} \leq 500\text{nM}$, C代表 $500\text{nM} < IC_{50} \leq 1000\text{nM}$, D代表 $IC_{50} > 1000\text{nM}$)

[0450] 2. 结果: 本发明提供的实施例化合物对DU145、PANC-1、BxPC-3、MiaPaca-2等细胞的增殖抑制活性, 绝大部分 IC_{50} 值小于20000nM; 绝大部分实施例化合物对上述细胞的增殖抑制活性 IC_{50} 值小于1000nM; 部分实施例化合物如实施例1、10、12、13、14、21、28、33、35、38、39、40等的抑制活性 IC_{50} 值甚至小于100nM, 显示了较强的细胞增殖抑制活性。

细胞	抑制活性			
	A	B	C	D
DU145	10、12、	1、2、3、4、7、8、9、	5、11、19、	6、17、18、29、
	13、14、	16、21、22、23、25、28、	20、26、27、	32、、48、50、53、
	33、35、	30、31、34、36、41、42、	51、52、、49、	54、55、57、61、
	38、39、	43、44、45、46、47、56、	58、59、69	62、63、64、65、
	40、67、68	60、70、71、72、50		66
PANC-1	12、13、	1、2、3、4、7、8、9、	5、11、20、	6、29、32、、48、
	14、21、	10、16、19、22、23、25、	26、27、30、	53、54、55、57、
	28、33、	31、34、36、41、42、43、	50、51、52、、	61、62、63、64、
	35、38、	44、45、46、47、49、56、	58、69、	65、66
	39、40、	59、60、70、71、72、50		
	67、68			
BxPC-3	1、12、13、	2、3、4、7、8、9、16、	5、11、19、	6、29、32、、48、
	14、21、	22、23、25、31、34、36、	20、26、27、	53、54、55、57、
	28、33、	41、42、43、44、45、46、	30、50、51、	61、62、63、64、
	35、38、	47、49、56、59、60、70、	52、、58、69	65、66
	39、40、	71、72、50		
	67、68			
MiaPaca-2	1、10、12、	2、3、4、7、8、9、16、	5、11、19、	6、17、18、24、
	13、14、	22、23、25、28、31、34、	20、26、27、	29、32、、48、53、
	21、33、	36、41、42、43、44、45、	30、49、50、	54、55、57、61、
	35、38、	46、47、56、59、60、70、	51、52、、58、	62、63、64、65、
	39、40、	71、72、50	69	66
	67、68			

[0453] 测试例3: 实施例化合物对不同激酶抑制活性的测试

[0454] 本发明化合物对不同激酶如CDK家族、EGFR家族、JAK家族、ROCK家族如CDK1、CDK2、CDK9、EGFR、VEGFR、PDGFR、FGFR、RET、MET、Src、Lyn、Syk、MEK、RAF、ROCK1、ROC2等的抑制活性也进行了测试, 部分实施例化合物如1、10、12、21、28、35、40、68等显示了较好的靶点选择性, 选择性大于100倍。

[0455] 测试例4:实施例化合物对STAT3非活化的细胞增殖抑制活性测试

[0456] 采用CCK8细胞增殖抑制实验方法测试STAT3非活化细胞NIH-3T3细胞增殖抑制活性,本发明部分实施例如1、10、12、21、28、35、40、68等对NIH-3T3增殖抑制活性较弱,IC₅₀大于1 μ M,显示了较好的细胞增殖抑制选择性。

[0457] 测试例5:实施例化合物的ADMET测试

[0458] (1) 代谢稳定性试验:用体系为150 μ L的肝微粒体(终浓度0.5mg/mL)进行代谢稳定性温孵,体系含NADPH(终浓度1mM)、1 μ M受试化合物和阳性对照咪达唑仑或阴性对照阿替洛尔,分别在0min、5min、10min和30min用含替硝唑的乙腈终止反应,涡旋10min,15000rpm离心10min,取50 μ L上清于96孔板中进样。通过测定原药的相对减少量计算化合物代谢稳定性。

[0459] 结果:本发明实施例化合物对各种属(大鼠、小鼠、犬、人)肝微粒体稳定性高,半衰期大于30min,如实施例化合物1、10、12、21等。

编号	肝微粒体稳定性 (T _{1/2} /min)			
	大鼠	小鼠	犬	人
[0460] 1	352	403	400	56
10	46	64	37	35
12	81	79	124	50
21	49	45	35	37

[0461] (2) 直接抑制试验(DI试验):用体系为100 μ L的人肝微粒体(终浓度0.2mg/mL)进行直接抑制温孵,体系含NADPH(终浓度1mM)、10 μ M化合物、阳性抑制剂cocktail(酮康唑10 μ M,奎尼丁10 μ M,磺胺苯吡唑100 μ M, α -萘黄酮10 μ M,反苯环丙胺1000 μ M)、阴性对照(0.1%DMSO的BPS)和混合探针底物(咪达唑仑10 μ M、睾酮100 μ M、右美沙芬10 μ M、双氯芬酸20 μ M、非那西丁100 μ M,美芬妥英100 μ M),温孵20min后终止反应。通过测定代谢物的相对生成量计算酶相对活性。

[0462] 结果:本发明实施例化合物对,如实施例化合物1、10、12、21、28、33、38等,对主要代谢酶亚型(CYP1A2、2C8、2C19、3A4)无明显抑制,IC₅₀大于10 μ M。

[0463] (3) hERG抑制测试:将20mM的化合物母液用DMSO进行稀释,取10 μ L 20mM的化合物母液加入至20 μ L DMSO溶液中,3倍连续稀释至6个DMSO浓度;分别取4 μ L 6个DMSO浓度的化合物,加入至396 μ L的细胞外液中,100倍稀释至6个中间浓度,再分别取80 μ L的6个中间浓度化合物,加入至320 μ L的细胞外液中,5倍稀释至需要测试的最终浓度;最高测试浓度为40 μ M,依次分别为40,13.3,4.4,1.48,0.494,0.165 μ M共6个浓度;最终测试浓度中的DMSO含量不超过0.2%,此浓度的DMSO对hERG钾通道没有影响;化合物准备由Bravo仪器完成整个稀释过程;读取化合物对hERG钾通道的电流图和时程图,拟合曲线做出化合物对hERG的抑制曲线。

[0464] 结果:本发明实施例化合物如1、7、10、12、21、28、33、35、38、40等对hERG钾通道无明显抑制作用,IC₅₀大于20 μ M。

[0465] 测试例6:实施例化合物在大鼠、小鼠的体内药代动力学参数测试

[0466] 6只雄性SPF级SD大鼠或Balb c小鼠(上海西普尔-必凯实验动物)分成两组,受试化合物配置成合适溶液或混悬液;一组静脉注射给药(1mg/kg),一组口服给药(5mg/kg)。经颈静脉穿刺采血,每个样品采集约0.2mL/时间点,肝素钠抗凝,采血时间点如下:给药前及给药后5、15和30min,1、2、4、6、8和24h;血液样本采集后置于冰上,离心分离血浆(离心条件:8000转/分钟,6分钟,2-8℃),收集的血浆分析前存放于-80℃。血浆样品采用LC-MS/MS进行分析。

[0467] 根据药物的血药浓度数据,使用药代动力学计算软件WinNonlin5.2非房室模型分别计算供试品的药代动力学参数 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $MRT_{0-\infty}$ 、 C_{max} 、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ 和 V_d 等参数及其平均值和标准差。此外,生物利用度(F)将通过下面的公式进行计算。

$$[0468] \quad F = \frac{AUC_{(0-t)(PO)} \times Dose_{IV}}{AUC_{(0-t)(IV)} \times Dose_{(PO)}} \times 100\%$$

[0469] 对于浓度低于定量下限的样品,在进行药代动力学参数计算时,在达到 C_{max} 以前取样的样品应以零值计算,在达到 C_{max} 以后取样点样品应以无法定量(BLQ)计算。

[0470] 结果:本发明部分实施例化合物1、10、12、21等对于小鼠体内药代动力学性质良好,口服生物利用度均大于30%,半衰期大于2小时, C_{max} 均大于250nM, AUC (hr*nM)大于2000,甚至大于25000,生物利用度均大于30%。

编号	iv(1 mg/kg)			po(5mg/kg)		
	清除率 Cl (ml/min/kg)	半衰期 t1/2 (hr)	曲线下面积 AUClast (hr*nM)	峰浓度 Cmax (nM)	药时曲线下面积 AUClast (hr*nM)	生物利用度 F
[0471] 1	NT	16.5	14089	1451	26426	38%
[0471] 10	14	2.9	2471	387	3831	37%
[0472] 12	10	2.6	3515	1078	5956	35%
[0472] 21	28	2.2	1300	277	2342	36%

[0473] 测试例7:实施例化合物对PANC-1、MiaPaca-2、BxPC-3裸小鼠移植瘤生长抑制的测试

[0474] 取生长旺盛期的瘤组织剪切成 1.5mm^3 左右,在无菌条件下,接种于裸小鼠右侧腋窝皮下。裸小鼠皮下移植瘤用游标卡尺测量移植瘤直径,待肿瘤平均体积至 100mm^3 左右将动物随机分组。实施例化合物(用含1%Tween80的注射用水配置到所需浓度后待用)以给定剂量每天口服给药,连续给药三周,溶剂对照组给等量溶剂。整个实验过程中,每周2次测量移植瘤直径,同时称量小鼠体重。肿瘤体积(tumor volume, TV)的计算公式为: $TV = 1/2 \times a \times b^2$,其中a、b分别表示长、宽。根据测量的结果计算出相对肿瘤体积(relative tumor volume, RTV),计算公式为: $RTV = V_t / V_0$ 。其中 V_0 为分笼给药时(即d0)测量所得肿瘤体积, V_t 为每一次测量时的肿瘤体积。抗肿瘤活性的评价指标为1)相对肿瘤增殖率T/C(%),计算公式如下: $T/C(\%) = (TRTV / CRTV) \times 100\%$,TRTV:治疗组RTV;CRTV:阴性对照组RTV;2)肿瘤体积增长抑制率GI%,计算公式如下: $GI\% = [1 - (TV_t - TV_0) / (CV_t - CT_0)] \times 100\%$, TV_t 为治疗组每次测量的瘤体积; TV_0 为治疗组分笼给药时所得瘤体积; CV_t 为对照组每次测量的瘤体

积;CV0为对照组分笼给药时所得瘤体积;3) 瘤重抑制率,计算公式如下:瘤重抑制率% = $(W_c - W_T) / W_c \times 100\%$, W_c :对照组瘤重, W_T :治疗组瘤重。

[0475] 结果:本发明部分实施例化合物,如实施例1、10、12、39等,在10mg/kg~100mg/kg剂量下,每天一次连续口服给药28天,显示了较好的体内抑瘤效果,抑瘤率均大于50%,部分化合物如实施例1、12等的抑瘤率大于70%。

[0476] 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考,就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解,在阅读了本发明的上述讲授内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。