



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112409268 A

(43) 申请公布日 2021.02.26

(21) 申请号 202011392729.X

(22) 申请日 2020.12.03

(71) 申请人 西南交通大学

地址 610031 四川省成都市二环路北一段
111号

(72) 发明人 张岚 符雷蕾 王贯 赵荣演
甄泳棋

(51) Int.Cl.

C07D 239/48 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书4页 说明书9页

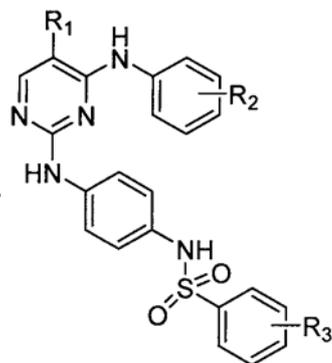
(54) 发明名称

靶向Fam20C抑制剂的制备及其抗三阴性乳腺癌作用

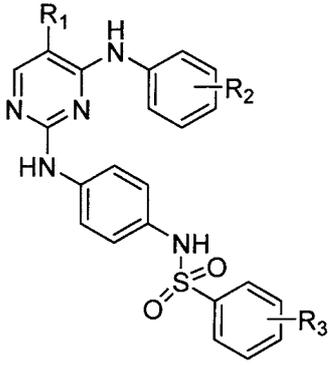
(57) 摘要

本发明涉及靶向Fam20C抑制剂及其在三阴性乳腺癌治疗中的应用,属于抗肿瘤药学技术领域。本发明解决的技术问题是提供一类作为Fam20C抑制剂抗三阴性乳腺癌化合物的制备。该类化合物包括如下所示的化合物或其药学上可接受的盐。本发明的化合物或其药学上可接受的盐是Fam20C抑制剂,具有较好的抗三阴性乳腺癌

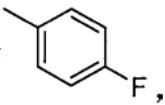
作用。

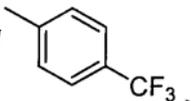
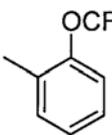
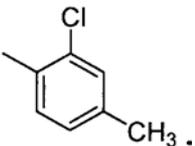


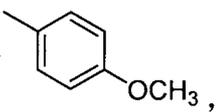
1. 结构式如式I, 所示的化合物及其药学上可接受的盐:

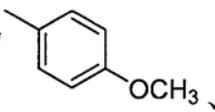
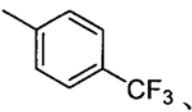
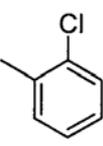
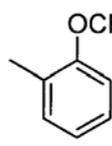
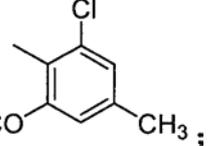


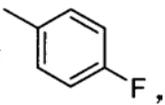
式 I,

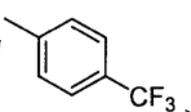
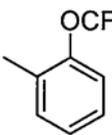
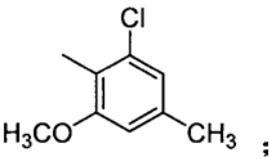
其中, R₁为-CF₃, R₂为 ,

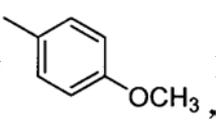
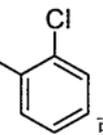
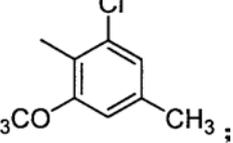
R₃为 、 或 ;

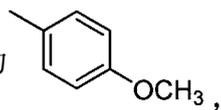
或R₁为-CF₃, R₂为 ,

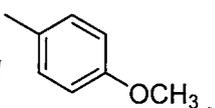
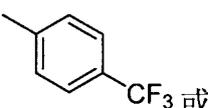
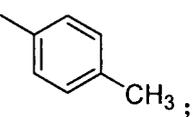
R₃为 、、、 或 ;

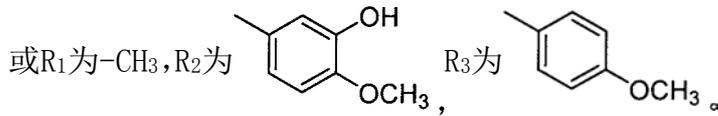
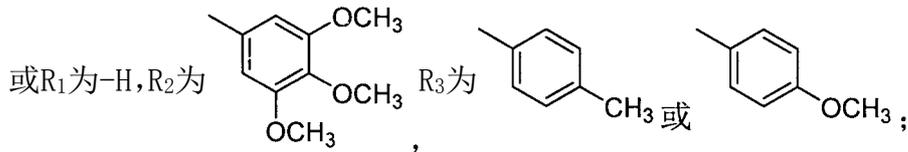
或R₁为-CH₃, R₂为 ,

R₃为 、 或 ;

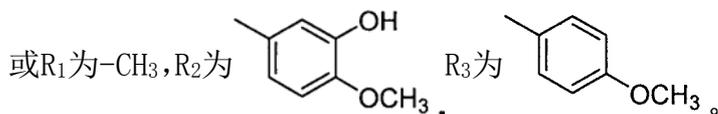
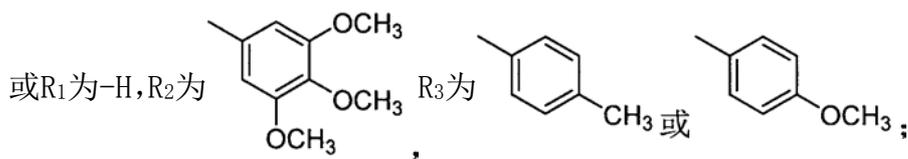
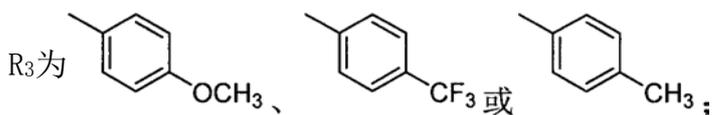
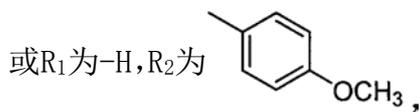
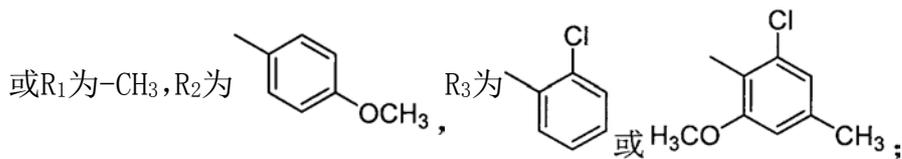
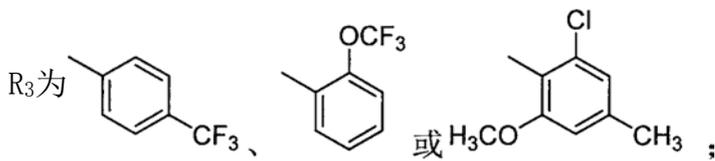
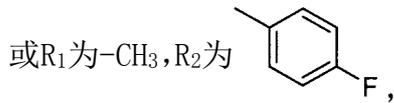
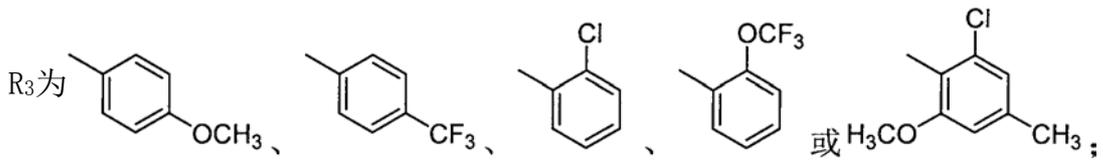
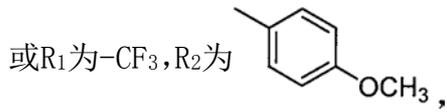
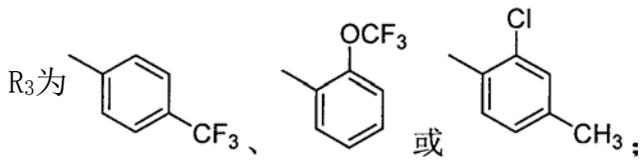
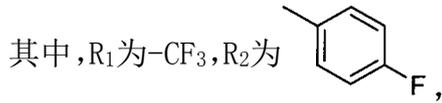
或R₁为-CH₃, R₂为 , R₃为  或 ;

或R₁为-H, R₂为 ,

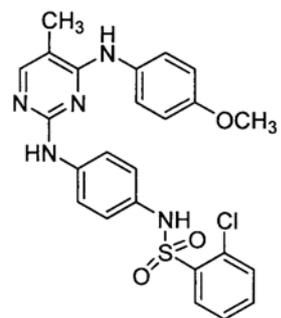
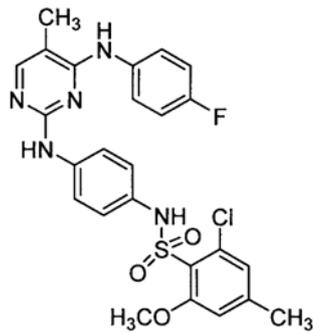
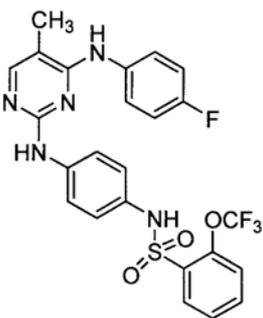
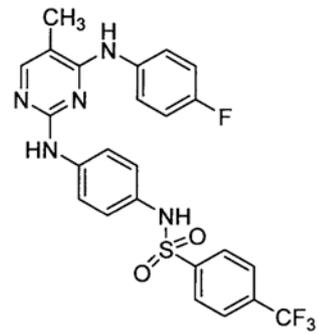
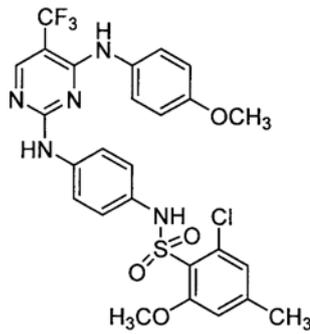
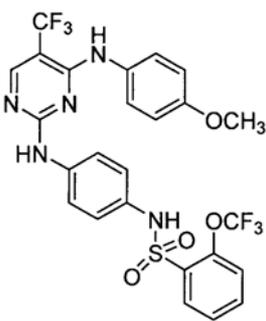
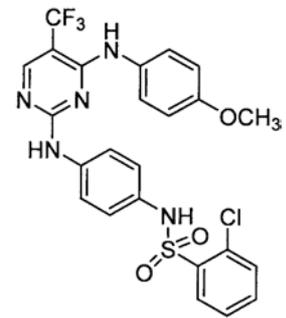
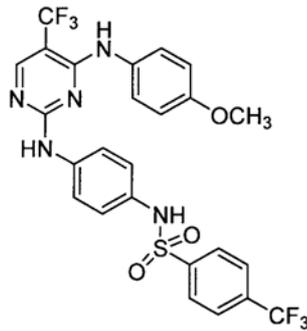
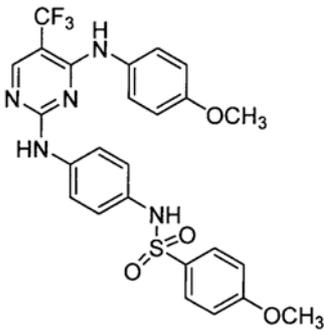
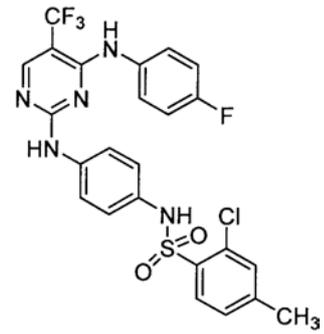
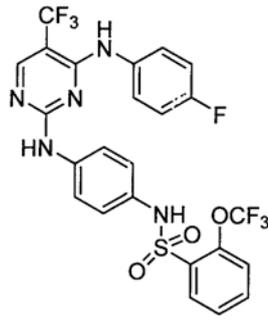
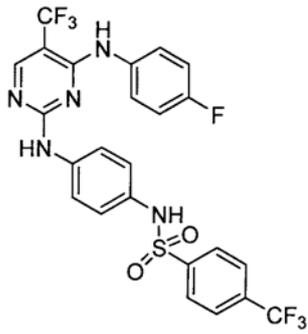
R₃为 、 或 ;

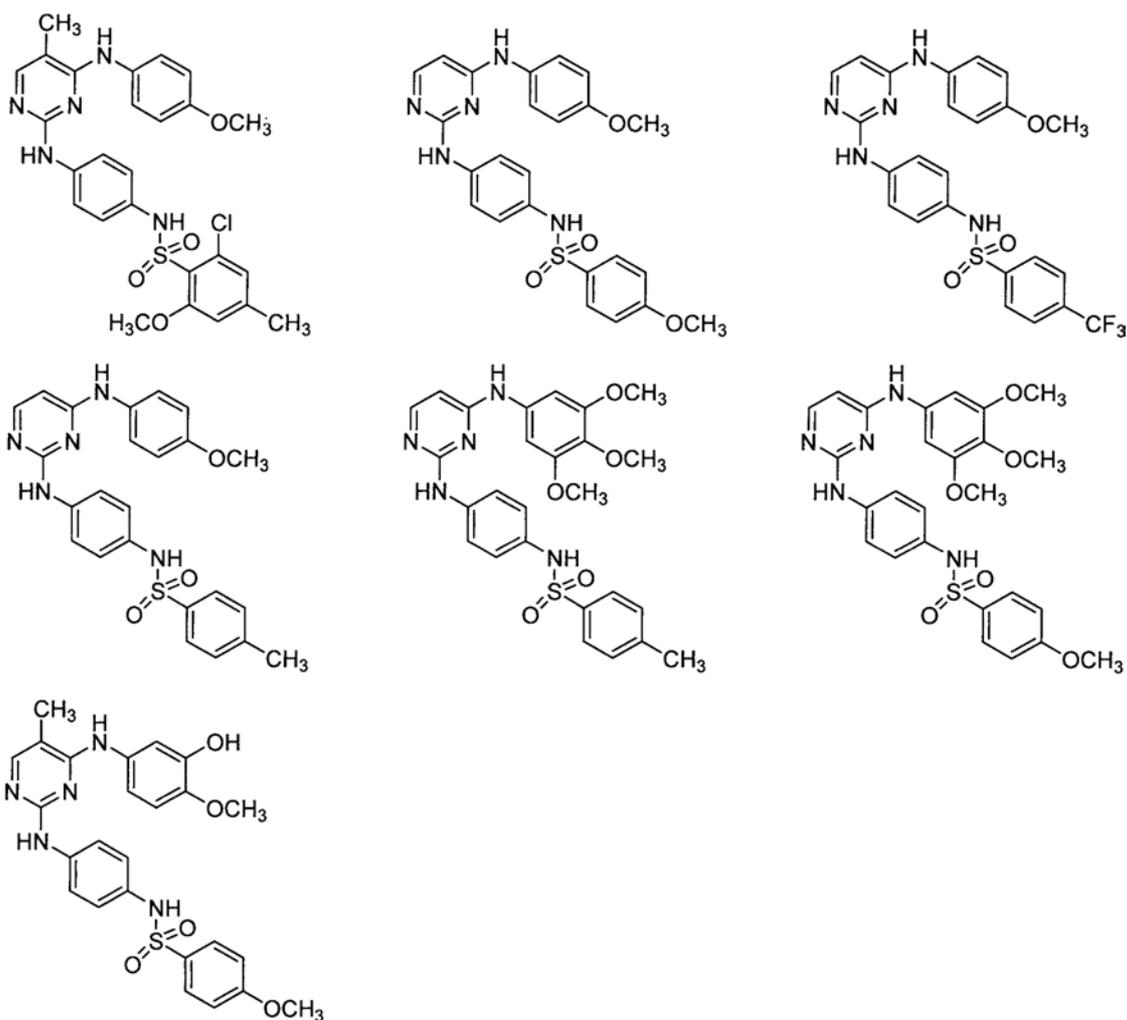


2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于:



3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于:所述式I化合物为如下化合物:





4. 权利要求1~3任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备抗三阴性乳腺癌药物中的用途。

5. 根据权利要求4所述的用途,其特征在于:所述抗肿瘤药物为Fam20C抑制剂药物。

6. 根据权利要求4所述的用途,其特征在于:所述抗肿瘤药物为治疗三阴性乳腺癌的药物。

7. 一种药物组合物,其特征在于:它是包含有效剂量的权利要求1~3任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的制剂。

靶向Fam20C抑制剂的制备及其抗三阴性乳腺癌作用

技术领域

[0001] 本发明公开一类嘧啶类化合物以及在三阴性乳腺癌治疗中的应用,属于抗肿瘤药化学技术领域。本发明涉及靶向Fam20C抑制剂的制备及其在三阴性乳腺癌治疗中的应用,属于抗肿瘤药物发现技术领域。

背景技术

[0002] 乳腺癌是临床上女性常见的高发恶性肿瘤之一,全球每年约170万女性被确诊为乳腺癌,导致50万患者死亡。三阴性乳腺癌是指雌激素受体,孕激素受体和人表皮生长因子受体2均为阴性的乳腺癌,占有乳腺癌病理类型的15-20%左右,具有特殊的生物学行为和临床病理特征,与其他亚型乳腺癌相比具有细胞分化差、侵袭性病程、远端转移高等特点,因此预后较差,早期复发风险高、五年生存率极低。

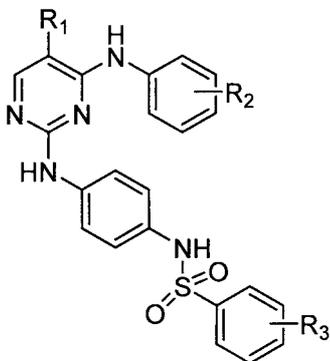
[0003] 目前临床上常用的三阴性乳腺癌治疗手段仍然是手术和常规的全身细胞毒化学治疗。目前用于三阴性乳腺癌治疗的化学治疗策略受到耐药性和严重副作用(例如器官损伤)的限制,这增加了三阴性乳腺癌患者的痛苦。因此,迫切需要开发治疗这种类型癌症的新靶点。Fam20C是一种高尔基酪蛋白激酶,可磷酸化分泌蛋白上的Ser(S)-x-Glu(E)/pSer(pS)(S-x-E/pS)基序。其底物包括IGFBP3,IGFBP5,OPN,卵泡抑素样3,降钙素-2和胱抑素C等乳腺癌生物标志物。在MDA-MB-231细胞中敲除Fam20C能够抑制其迁移和侵袭能力。因此,针对Fam20C进行抑制剂的发现能够发挥较好的抗三阴性乳腺癌作用,并能防止三阴性乳腺癌细胞的转移。

[0004] 本发明公开一类嘧啶类化合物,对人三阴性乳腺癌细胞MDA-MB-231具有较好的抑制作用,对于三阴性乳腺癌的治疗具有重要意义。

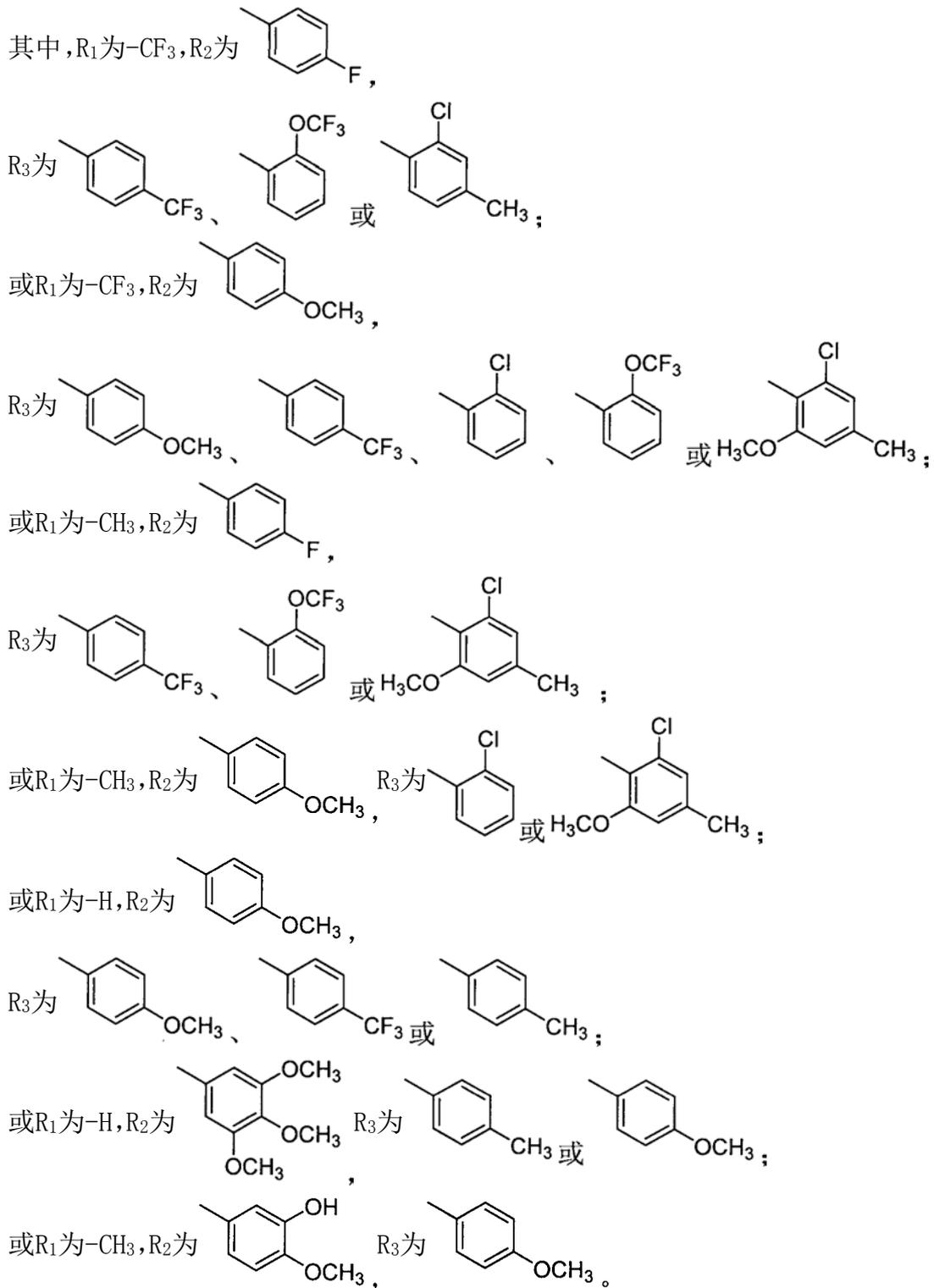
发明内容

[0005] 本发明解决的技术问题是提供一类嘧啶类化合物,该化合物能够有效抗三阴性乳腺癌。

[0006] 本发明提供结构式如式I所示的化合物或其药学上可接受的盐:



式 I,

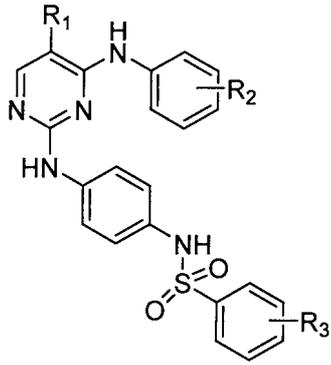


[0006] 本发明还提供上述化合物或其药学上可接受的盐在制备三阴性乳腺癌治疗药物中的用途。

[0007] 本发明制备的化合物或其药学上可接受的盐,可以作为Fam20C抑制剂,具有较明显的抗三阴性乳腺癌作用。

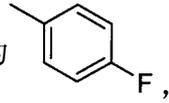
具体实施方式

[0008] 本发明提供如式I所示的化合物:

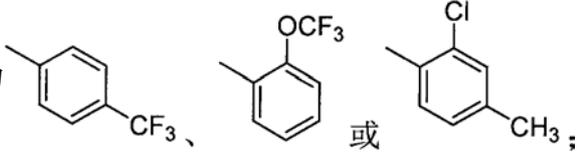


式 I,

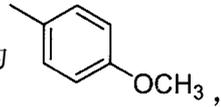
其中, R₁为-CF₃, R₂为



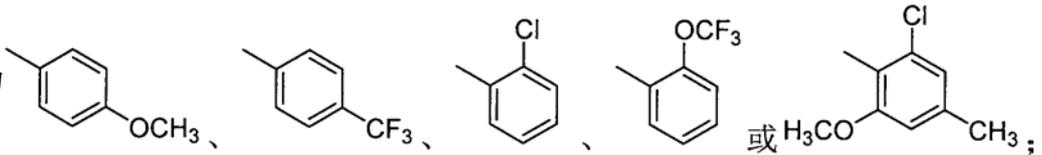
R₃为



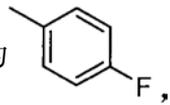
或R₁为-CF₃, R₂为



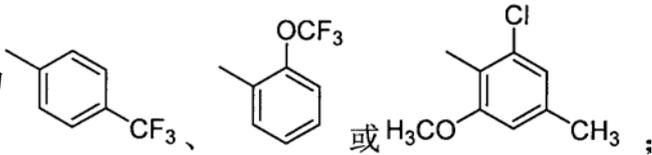
R₃为



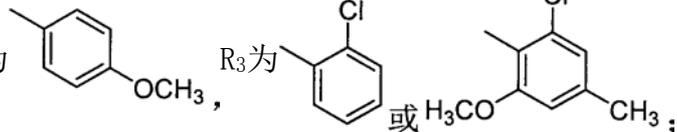
或R₁为-CH₃, R₂为



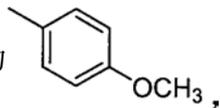
R₃为



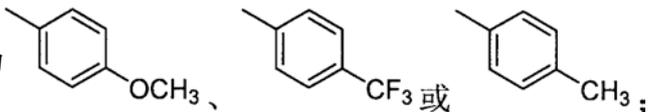
或R₁为-CH₃, R₂为



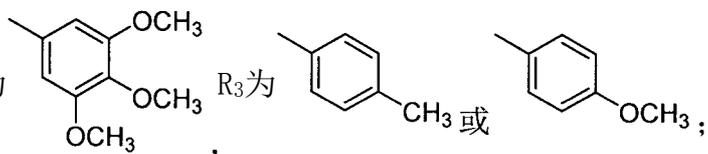
或R₁为-H, R₂为

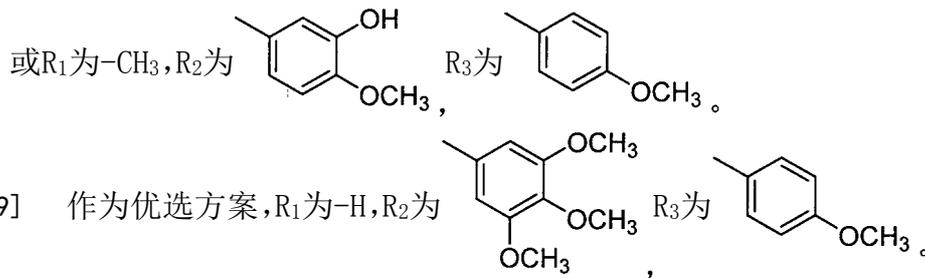


R₃为

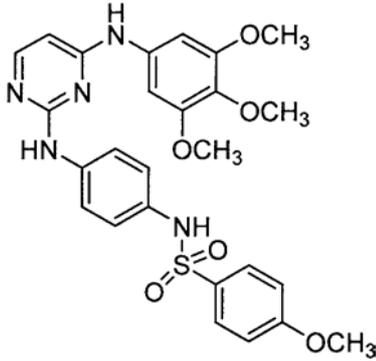


或R₁为-H, R₂为





[0010] 下面是本发明的化合物的优选结构:



[0011] 本发明还提供本发明所述的化合物的药学上可接受的盐。所述盐可以为硝酸盐、盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐等。

[0012] 本发明还提供上述化合物或其药学上可接受的盐在制备及其抗三阴性乳腺癌的作用。

[0013] 本发明还提供一种药物组合物,它是包含有效剂量的上述化合物或其药学上可接受的盐的制剂。可以通过本领域已知的方法可将本发明化合物制成以下形式:片剂、胶囊剂、水性或油性溶液剂、混悬剂、乳剂、乳膏剂、软膏剂、凝胶剂、喷鼻剂、栓剂、用于吸入的细小分散的粉剂或气雾剂或喷雾剂、用于胃肠道外(包括静脉内、肌内或输注)的无菌水性或油性溶液或混悬剂或无菌乳剂。可采用无菌水或水-丙二醇溶液作为溶剂来制备液体制剂,还可将活性组分配制在聚乙二醇水溶液中。用于口服给予的水性溶液可通过将活性组分溶解在水中并按需要加入合适的着色剂、矫味剂、稳定剂和增稠剂来制备。口服使用的水性混悬剂可通过将细小分散的活性组分与粘性物质一道分散在水中,所述粘性物质如为天然合成胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素和其他药剂领域已知的悬浮剂。

[0014] 药物组合物可为单位剂量形式。在这些形式中,将所述组合物分成含适量活性组分的单位剂量。该单位剂量形式可为包装制剂,包装中包括分隔量的制剂,例如盒装片剂、胶囊剂和管形瓶或安瓿中的粉剂。单位剂量形式还可为胶囊剂、扁囊剂或片剂或其可为适当数量的任何这些包装形式。

[0015] 本发明的药物组合物,其活性成分可仅为本发明的化合物,也可与其他抗三阴性乳腺癌化合物组合作为活性成分。

[0016] 在治疗过程中,可采用本发明的药物组合物与其他抗三阴性乳腺癌药进行联合治疗。

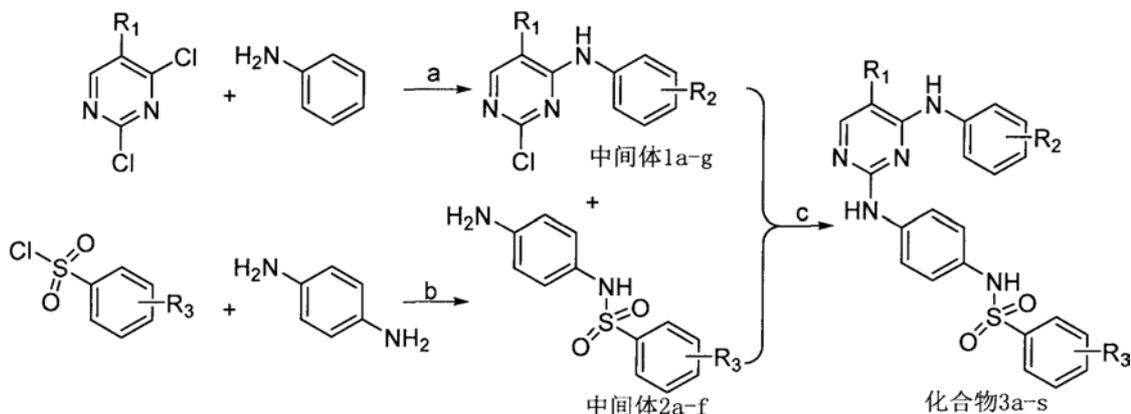
[0017] 可通过同时、序贯或单独给予各种治疗成分可实现这种联合治疗。此类组合产品应用有效剂量范围内的本发明化合物和准许剂量范围内的其他药学活性剂。

[0018] 下面结合实施例对本发明的具体实施方式做进一步的描述,并不因此将本发明限

制在所述的实施例范围之内。

[0019] 实施例1 化合物3a-s的合成。

[0020] 化合物3a-s采用如下反应式合成：



a, N,N-二异丙基乙胺, 无水乙醇, 回流8小时;

b, 三乙胺, 二氯甲烷, 反应1小时;

c, N,N-二异丙基乙胺, 叔丁醇, 回流8小时。

[0021] 取不同取代基的2,4-二氯嘧啶30.0毫摩尔, 苯胺30.0毫摩尔和N,N-二异丙基乙胺60.0毫摩尔溶于100毫升无水乙醇中, 反应混合物加热回流8小时。反应完成后, 布氏漏斗过滤, 用无水乙醇进行洗涤。合并滤液浓缩干燥得到粗品, 粗品用硅胶柱层析纯化, 石油醚:乙酸乙酯=3:1洗脱, 得到中间体1系列为白色至黄色固体。另外取二氯甲烷100毫升于0摄氏度的条件下预冷, 10分钟后, 取22毫摩尔的对苯二胺溶解, 缓慢加入20毫摩尔的三乙胺, 多次分批加入20毫摩尔苯磺酰氯, 反应1小时后, 反应完成析出大量固体。布氏漏斗过滤, 二氯甲烷反复洗涤, 得到中间体2系列。

[0022] 取中间体1系列衍生物2.0毫摩尔溶于5毫升叔丁醇中, 然后加入N,N-二异丙基乙胺2.2毫摩尔, 随后加入中间体2系列衍生物2.0毫摩尔, 加热至83摄氏度, 回流8小时。反应完成后, 减压浓缩, 得到粗品。粗品用硅胶柱层析纯化, 甲醇:二氯甲烷=15:1洗脱, 得终产物。

[0023] 化合物3a, 黄色粉末; 产率67%; m. p. 172~175°C; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 10.26 (1H, s), 9.85 (1H, s), 9.66 (1H, s), 7.95 (4H, m), 7.64 (2H, m), 7.54 (2H, m), 6.97 (2H, dd, J=8.7, 8.6Hz), 6.89 (2H, d, J=8.9Hz), 6.51 (1H, s). ¹³C-NMR (100MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 161.7, 160.3, 159.8, 157.4, 144.0, 137.7, 135.8, 133.1, 132.8, 132.5, 131.3, 128.1 (2), 126.9, 125.2, 123.2, 122.7, 122.6 (2), 122.5, 121.1, 120.1, 115.7, 115.5。

[0024] 化合物3b, 黄色粉末; 产率71%; m. p. 167~169°C; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 10.29 (1H, s), 9.84 (1H, s), 9.62 (1H, s), 7.94 (1H, dd, J=7.9, 1.6Hz), 7.75 (1H, m), 7.64 (2H, m), 7.52 (4H, m), 7.10 (2H, dd, J=8.9, 8.7Hz), 6.98 (2H, d, J=8.9Hz), 6.50 (1H, s). ¹³C-NMR (100MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): ¹³C-NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 161.7, 160.3, 159.8, 157.4, 145.6, 137.2, 135.8, 135.7, 132.2, 131.5, 131.4, 127.9, 123.2, 122.8, 121.7 (2), 121.6, 121.4, 121.1, 120.0, 119.1, 115.8, 115.5。

[0025] 化合物3c, 黄色粉末; 产率59%; m. p. 175~177°C; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 9.83 (1H, s), 9.82 (1H, s), 9.59 (1H, s), 7.64 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.48 (2H, d, J=

8.3Hz), 7.23 (1H, s), 6.97 (2H, dd, $J=8.9, 8.8$ Hz), 6.91 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 6.49 (1H, s), 3.92 (3H, s), 2.33 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 161.8, 160.3, 159.8, 157.4, 155.4, 143.4, 137.1, 135.8, 131.9, 129.9, 126.0, 125.5, 124.3, 123.2, 122.8, 121.8 (2), 121.1, 120.0, 116.1, 115.8, 115.5, 56.9, 20.5。

[0026] 化合物3d, 黄色粉末; 产率72%; m. p. 181~183°C; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 9.85 (1H, s), 9.66 (1H, s), 9.55 (1H, s), 7.65 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.52 (4H, m), 7.04 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 6.95 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 6.89 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 6.44 (1H, s), 3.78 (6H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 162.8, 162.0, 160.3, 156.1, 153.6, 137.2, 132.3, 132.1, 131.7, 129.3 (2), 125.6, 123.4, 122.8, 121.9 (2), 120.7, 120.1, 114.7 (2), 114.4, 94.5, 56.0, 55.7。

[0027] 化合物3e, 淡黄色粉末; 产率62%; m. p. 172~175°C; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 10.25 (1H, s), 9.67 (1H, s), 9.59 (1H, s), 7.94 (4H, m), 7.53 (4H, m), 6.97 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.89 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.46 (1H, s), 3.77 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 161.9, 160.3, 156.1, 153.8, 144.0, 137.9, 133.1, 132.8, 132.2, 131.1, 128.1 (2), 126.9, 126.9, 125.5, 125.1, 123.5, 122.8, 122.5 (2), 120.8, 120.1, 114.3, 55.7。

[0028] 化合物3f, 白色粉末; 产率60%; m. p. 170~171°C; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 10.32 (1H, s), 9.66 (1H, s), 9.54 (1H, s), 7.98 (1H, dd, $J=7.8, 1.2$ Hz), 7.62 (2H, m), 7.50 (5H, m), 6.99 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 6.91 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 6.44 (1H, s), 3.79 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 162.0, 160.3, 156.1, 153.3, 137.3, 137.2, 134.9, 132.2 (2), 131.9, 131.2, 131.1, 128.1, 123.4, 122.8, 121.3 (2), 120.8, 120.1, 114.4, 55.7。

[0029] 化合物3g, 白色粉末; 产率59%; m. p. 167~169°C; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 10.27 (1H, s), 9.67 (1H, s), 9.57 (1H, s), 7.92 (1H, dd, $J=7.8, 1.5$ Hz), 7.74 (1H, m), 7.53 (6H, m), 6.97 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 6.91 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 6.47 (1H, s), 3.79 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 162.0, 160.3, 156.1, 153.3, 145.6, 145.6, 137.5, 135.7, 132.2, 131.4, 131.2, 127.8, 125.5, 124.2, 123.5, 122.8, 121.7, 121.7, 121.6, 121.4, 120.7, 120.1, 119.1, 114.7, 56.0。

[0030] 化合物3h, 白色粉末; 产率67%; m. p. 167~178°C; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 9.79 (1H, s), 9.65 (1H, s), 9.53 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.50 (4H, m), 7.22 (1H, s), 6.97 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 6.91 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 6.44 (1H, s), 3.91 (3H, s), 3.79 (3H, s), 2.32 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 162.0, 160.3, 156.1, 155.3, 153.2, 143.4, 138.5, 137.3, 134.7, 132.3, 131.6, 129.3, 126.0, 124.3, 123.5, 122.8, 121.7, 121.7, 120.7, 120.1, 116.1, 114.3, 56.9, 55.7, 20.5。

[0031] 化合物3i, 黄色粉末; 产率80%; m. p. 171~173°C; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 10.16 (1H, s), 9.22 (1H, s), 9.11 (1H, s), 7.95 (4H, m), 7.60 (4H, m), 7.06 (2H, m), 6.95 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 6.04 (1H, s), 2.20 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 165.6, 161.4, 159.7, 159.1, 156.8, 144.0, 139.0, 136.9, 133.0, 130.1, 128.2, 121.7, 126.8, 125.2, 122.9, 122.9, 122.5, 120.2, 120.2, 115.5, 115.3, 96.9, 24.0。

[0032] 化合物3j, 黄色粉末; 产率69%; m. p. 172~174°C; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 10.18 (1H, s), 9.26 (1H, s), 9.10 (1H, s), 7.91 (1H, d, $J=7.9, 1.5$ Hz), 7.71 (1H, m),

7.61 (2H,m), 7.55 (4H,m), 7.06 (2H,m), 6.95 (2H,d, J=8.8Hz), 6.04 (1H,s), 2.19 (3H,s). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 165.3, 161.4, 159.6, 159.2, 156.8, 145.6, 138.4, 136.9, 135.6, 132.3, 131.4, 130.4, 127.8, 122.6, 122.5, 122.1, 122.1, 121.7, 121.4, 120.3, 115.5, 115.3, 96.9, 23.9.

[0033] 化合物3k, 黄色粉末; 产率78%; m.p. 173~175°C; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 10.62 (1H,s), 10.10 (1H,s), 9.89 (1H,s), 7.64 (1H,s), 7.53 (2H,d, J=7.9Hz), 7.32 (2H,d, J=8.4Hz), 7.24 (1H,s), 7.13 (2H,d, J=7.9Hz), 7.10 (2H,d, J=8.8Hz), 6.21 (1H,s), 3.90 (3H,s), 2.32 (3H,s), 2.29 (3H,s). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 161.7, 160.8, 158.4, 155.4, 153.2, 145.2, 143.7, 138.7, 134.9, 134.2, 133.4, 122.9, 128.7, 128.7, 125.9, 125.9, 124.3, 122.2, 116.3, 115.9, 115.7, 95.9, 57.0, 21.2, 20.5.

[0034] 化合物3l, 白色粉末; 产率54%; m.p. 171~172°C; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 10.83 (1H,s), 10.62 (1H,s), 10.16 (1H,s), 8.01 (1H,m), 7.62 (2H,m), 7.49 (1H,m), 7.37 (4H,m), 7.09 (2H,d, J=8.9Hz), 6.88 (2H,m), 6.24 (1H,s), 3.81 (3H,s), 2.30 (3H,s). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 164.2, 161.2, 157.0, 153.0, 141.4, 137.0, 135.1, 134.1, 133.4, 132.3, 131.9, 131.2, 130.6, 129.5, 128.7, 128.2, 126.0, 124.3, 123.5, 120.6, 120.5, 114.3, 55.8, 19.0.

[0035] 化合物3m, 白色粉末; 产率54%; m.p. 181~183°C; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 10.81 (1H,s), 10.15 (1H,s), 10.09 (1H,s), 7.64 (1H,s), 7.54 (1H,m), 7.39 (4H,m), 7.08 (2H,d, J=8.7Hz), 6.91 (2H,m), 6.24 (1H,s), 3.88 (3H,s), 3.80 (3H,s), 2.32 (3H,s), 2.30 (3H,s). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 161.3, 157.1, 155.4, 152.9, 145.3, 143.6, 138.6, 134.5, 134.2, 133.4, 130.7, 129.9, 128.7, 125.9, 125.9, 124.3, 123.3, 121.7, 121.2, 121.2, 116.24, 114.27, 56.97, 55.78, 20.52, 19.00.

[0036] 化合物3n, 白色粉末; 产率62%; m.p. 165~167°C; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 10.95 (1H,s), 10.57 (1H,s), 10.18 (1H,s), 7.93 (1H,d, J=7.1Hz), 7.72 (2H,m), 7.49 (2H,d, J=8.6Hz), 7.37 (2H,d, J=8.4Hz), 7.09 (2H,m), 7.04 (2H,m), 6.89 (2H,d, J=8.5Hz), 6.45 (1H,m), 3.79 (3H,s), 3.78 (3H,s). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 162.9, 161.1, 157.2, 152.9, 135.1, 133.3, 131.6, 131.6, 130.7, 129.3, 129.3, 124.3, 123.6, 121.3, 121.3, 114.8, 114.8, 114.3, 114.3, 99.7, 56.1, 55.8.

[0037] 化合物3o, 白色粉末; 产率78%; m.p. 169~171°C; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 10.90 (1H,s), 10.60 (1H,s), 10.55 (1H,s), 7.96 (4H,m), 7.51 (1H,d, J=8.0Hz), 7.46 (2H,d, J=7.6Hz), 7.39 (2H,d, J=8.0Hz), 7.12 (2H,m), 6.88 (2H,d, J=8.7Hz), 6.43 (1H,d, brs), 3.79 (3H,s). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 161.2, 157.2, 152.6, 145.8, 143.9, 138.3, 134.3, 133.9, 133.2, 132.9, 130.5, 128.6, 128.1, 128.1, 127.0, 126.0, 125.2, 124.4, 123.8, 122.5, 121.8, 114.3, 100.0, 55.8.

[0038] 化合物3p, 白色粉末; 产率61%; m.p. 168~171°C; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 11.05 (1H,s), 10.63 (1H,s), 10.27 (1H,s), 7.93 (1H,d, J=7.2Hz), 7.69-7.60 (2H,m), 7.49 (2H,d, J=8.5Hz), 7.34 (4H,dd, J=8.8, 8.7Hz), 7.14-7.05 (2H,m), 6.88 (2H,d, J=8.5Hz), 6.47 (1H,s), 3.79 (3H,s), 2.32 (3H,s). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 161.0, 157.1, 152.5, 143.7, 142.6, 140.8, 137.2, 135.1, 133.2, 130.6, 130.1, 130.1, 127.1,

127.1,124.2,123.8,121.3 (2),115.6,114.3,99.9,55.8,21.4。

[0039] 化合物3q,白色粉末;产率62%;m.p.181~182℃;¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆),δ(ppm):11.08(1H,s),10.69(1H,s),10.30(1H,s),7.97(1H,d,J=7.2Hz),7.69-7.60(m,2H),7.39(2H,d,J=8.4Hz),7.34(2H,d,J=8.0Hz),7.06(2H,d,J=8.5Hz),6.88(2H,s),6.51(1H,d,J=7.2Hz),3.68(3H,s),3.60(6H,s),2.33(3H,s)。¹³C-NMR(100MHz,DMSO-d₆),δ(ppm):161.6,153.3,152.5,143.7,143.0,137.2(2),135.6,135.2,133.5,133.1,130.1,130.1,128.6,127.1,127.1,125.9,123.3,121.1(2),101.1,100.0,60.6,56.3(2),21.4。

[0040] 化合物3r,白色粉末;产率56%;m.p.168~171℃;¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆),δ(ppm):10.98(1H,s),10.62(1H,s),10.22(1H,s),7.96(1H,d,J=7.2Hz),7.69(2H,d,J=8.5Hz),7.39(2H,d,J=8.5Hz),7.06(4H,m),6.87(2H,s),6.48(1H,d,J=7.2Hz),3.79(3H,s),3.68(3H,s),3.61(6H,s)。¹³C-NMR(100MHz,DMSO-d₆),δ(ppm):162.9,161.6,153.3(2),152.6,143.3,135.7,135.3,133.5,133.1,131.6,129.3,129.3,128.6,126.0,123.3,121.0,121.0,114.8,114.8,101.1,99.9,60.6,56.3,56.3,56.1。

[0041] 化合物3s,黄色粉末;产率74%;m.p.173~175℃;¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆),δ(ppm):10.26(1H,s),10.14(1H,s),9.30(1H,s),7.68(2H,d,J=9.1Hz),7.39(2H,d,J=7.2Hz),7.08(2H,d,J=9.1Hz),7.03(2H,d,J=8.8Hz),6.89(3H,m),6.23(1H,s),3.80(3H,s),3.78(3H,s),2.29(3H,s)。¹³C-NMR(100MHz,DMSO-d₆),δ(ppm):165.5,162.8,152.9,147.2,134.7,134.8,133.5,131.6,131.6,129.3,129.3,122.5,121.3,121.3,120.5,116.0,122.0,122.0,114.0,114.0,112.6,100.12,56.4,56.1,19.1。

[0042] 试验例1 化合物3a-s对Fam20C抑制活性及抗肿瘤活性。

[0043] 本实验的目的是检测本发明的化合物对体外Fam20C酶激活活性,及对细胞的抗增殖活性。

[0044] 化合物3a-s对Fam20C激酶抑制活性及对三阴性乳腺癌细胞的抗增殖活性结果见表1

[0045] 表1 化合物3a-s激酶抑制活性及抗增殖活性

编号	MDA-MB-231 细胞抗肿瘤活性	
	(IC ₅₀ , μM)	Fam20C 酶抑制活性 (%)
化合物 3a	60.23	15

化合物 3b	20.84	24
化合物 3c	27.78	18
化合物 3d	21.19	43
化合物 3e	23.29	19
化合物 3f	43.57	21
化合物 3g	32.95	18
化合物 3h	70.79	11
化合物 3i	17.55	24
化合物 3j	23.82	23
化合物 3k	67.83	12
化合物 3l	15.34	40
化合物 3m	69.60	12
化合物 3n	6.87	25
化合物 3o	27.19	18
化合物 3p	21.23	28
化合物 3q	17.30	28
化合物 3r	5.99	68
化合物 3s	65.28	11

[0046] 实验结果表明,本发明的化合物对Fam20C均具有较强的抑制活性,对三阴性乳腺癌细胞也具有较强的抗增殖活性。其中化合物3r表现出对Fam20C最强的抑制活性,对三阴性乳腺癌细胞也具有最强的抗增殖活性。