



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107151250 B

(45)授权公告日 2020.03.27

(21)申请号 201710118734.3

(22)申请日 2017.03.02

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107151250 A

(43)申请公布日 2017.09.12

(66)本国优先权数据
201610121108.5 2016.03.04 CN

(73)专利权人 安徽省新星药物开发有限责任公
司

地址 230088 安徽省合肥市高新技术产业
开发区科学大道110号创业中心F9A三
层西

(72)发明人 邓贤明 周大旺 陈兰芬 何志祥
樊福钦

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038

代理人 崔锡强

(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01) (续)

(56)对比文件
WO 2014/145909 A2,2014.09.18,
WO 2010/080712 A2,2010.07.15,
WO 2015/117087 A1,2015.08.06,
CN 101257948 A,2008.09.03, (续)

审查员 马冲

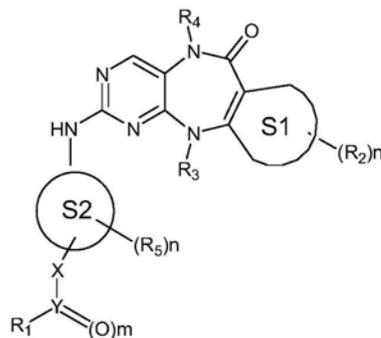
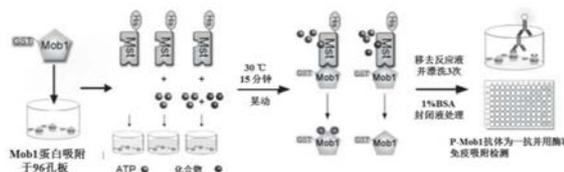
权利要求书11页 说明书69页 附图1页

(54)发明名称

嘧啶类七元环化合物、其制备方法、药用组
合物及其应用

(57)摘要

本发明涉及嘧啶类七元环化合物、其制备方
法、药用组合物及其应用。具体地说,本发明涉及
一类具有抑制Mst1/2蛋白激酶活性的化合物,其
制备方法、包含该化合物的药物组合物,以及这
些化合物及包含该化合物的药物组合物在制备
用于促进组织和器官的再生与修复,促进干细胞
增殖和成体细胞去分化,免疫抑制,预防或治疗
与生物体内神经紊乱相关疾病和局部缺血的疾
病药物中的用途。



CN 107151250 B

[接上页]

(51) Int.Cl.

C07D 495/14(2006.01)

C07D 487/16(2006.01)

A61K 31/551(2006.01)

A61K 31/5517(2006.01)

A61K 31/5513(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

A61P 1/16(2006.01)

A61P 1/00(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

A61P 17/00(2006.01)

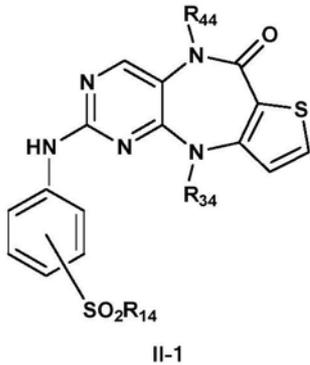
A61P 25/28(2006.01)

A61P 25/16(2006.01)

(56)对比文件

Xianming Deng et al..“Structural determinants for ERK5 (MAPK7) and leucine rich repeat kinase 2 activities of benzo [e]pyrimido-[5,4-b]diazepine-6(11H)-ones”.《European Journal of Medicinal Chemistry》.2013,第70卷第758-767页.

1. 下式的化合物:



R₁₄选自:氨基,N,N-二甲基氨基,N,N-二乙基氨基,环丙基氨基,环丁基氨基,环戊基氨基,环己基氨基,C1-C6烷基,-O-C6-C10芳基,N-甲基哌嗪基,N-乙基哌嗪基,N-异丙基哌嗪基,4-羟基哌啶基,哌啶基,4-N,N-二甲基氨基哌啶基,4-N,N-二乙基氨基哌啶基,4-N,N-二异丙基氨基哌啶基;

R₃₄选自:氢;C1-C6烷基;

R₄₄选自:氢;C1-C6烷基;

或上述化合物的药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1的化合物,其中,R₁₄选自

- 1) 甲基;
- 2) 氨基,环丙基氨基;
- 3) 4-羟基哌啶基;
- 4) N-甲基哌嗪基;
- 5) 苯氧基。

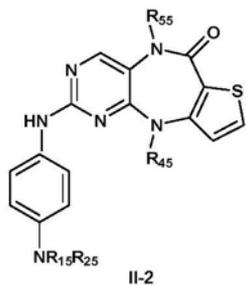
3. 根据权利要求1的化合物,其中,R₃₄选自:氢、甲基。

4. 根据权利要求1的化合物,其中,R₄₄选自:氢、甲基。

5. 根据权利要求1-4任一项的化合物,其中,所述药学上可接受的盐为无机酸盐或有机酸盐,其中,所述无机酸盐为盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐、硫酸盐或磷酸盐,所述有机酸盐为甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸盐、 α -甘油磷酸盐、烷基磺酸盐或芳基磺酸盐。

6. 根据权利要求5的化合物,其中,所述烷基磺酸盐为甲基磺酸盐或乙基磺酸盐;所述芳基磺酸盐为苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

7. 下式的化合物:



R₁₅、R₂₅独立地选自：

1) 氢；

2) -SO₂C₁-C₆烷基；-SO₂C₂-C₆烯基；-COC₁-C₆烷基，其任选地被卤素取代；-COC₂-C₆烯基；

或者，R₁₅和R₂₅以及它们所连接的N原子一起形成哌啶环、哌嗪环，所述哌啶环、哌嗪环任选地被羟基、C₁-C₆烷基取代；

R₄₅选自：C₁-C₆烷基；

R₅₅选自：C₁-C₆烷基；

或上述化合物的药学上可接受的盐。

8. 根据权利要求7的化合物，其中，R₁₅、R₂₅独立地选自：氢；-SO₂CH₃；-SO₂C₂H₃；-COCH₃，其任选地被氯或溴取代；-COC₂H₃；或者，R₁₅和R₂₅以及它们所连接的N原子一起形成哌啶环、哌嗪环，所述哌啶环、哌嗪环任选地被羟基、甲基取代。

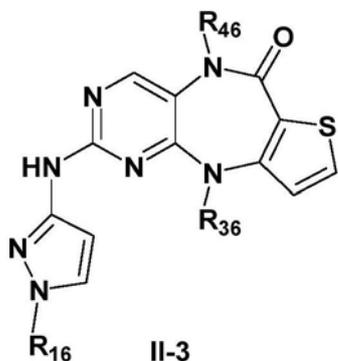
9. 根据权利要求7的化合物，其中，R₄₅选自：甲基。

10. 根据权利要求7的化合物，其中，R₅₅选自：甲基。

11. 根据权利要求7-10中任一项的化合物，其中，所述药学上可接受的盐为无机酸盐或有机酸盐，其中，所述无机酸盐为盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐、硫酸盐或磷酸盐，所述有机酸盐为甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸盐、 α -甘油磷酸盐、烷基磺酸盐或芳基磺酸盐。

12. 根据权利要求11的化合物，其中，所述烷基磺酸盐为甲基磺酸盐或乙基磺酸盐；所述芳基磺酸盐为苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

13. 下式的化合物：



R₁₆选自：

1) 氢；C₁-C₆烷基，其任选地被卤素取代；

2) -COC₁-C₆烷基，其任选地被卤素取代；-COC₂-C₆烯基；

R₃₆选自：氢；C₁-C₆烷基；

R₄₆选自：氢；C₁-C₆烷基；

或上述化合物的药学上可接受的盐。

14. 根据权利要求13的化合物，其中，R₁₆选自：氢；甲基；乙酰基，氯乙酰基，溴乙酰基，丙烯酰基。

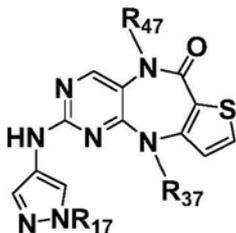
15. 根据权利要求13的化合物，其中，R₃₆选自：氢，甲基。

16. 根据权利要求13的化合物,其中, R_{46} 选自:氢,甲基。

17. 根据权利要求13-16中任一项的化合物,其中,所述药学上可接受的盐为无机酸盐或有机酸盐,其中,所述无机酸盐为盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐、硫酸盐或磷酸盐,所述有机酸盐为甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸盐、 α -甘油磷酸盐、烷基磺酸盐或芳基磺酸盐。

18. 根据权利要求17的化合物,其中,所述烷基磺酸盐为甲基磺酸盐或乙基磺酸盐;所述芳基磺酸盐为苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

19. 下式的化合物:



II-4

R_{17} 选自:

- 1) 氢;C1-C6烷基,其任选地被卤素取代;
- 2) -COC1-C6烷基,其任选地被卤素取代;-COC2-C6烯基,

R_{37} 选自:氢;C1-C6烷基;

R_{47} 选自:氢;C1-C6烷基;

或上述化合物的药学上可接受的盐。

20. 根据权利要求19的化合物,其中, R_{17} 选自氢;氢;甲基;乙酰基,溴乙酰基,丙烯酰基,-COCH₃,其任选地被氯取代。

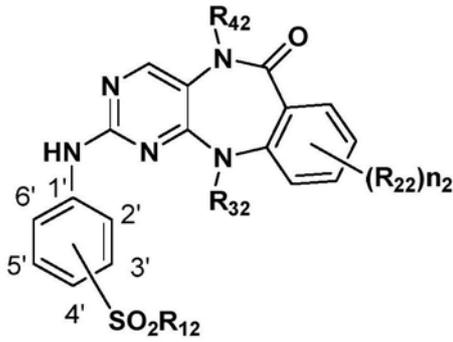
21. 根据权利要求19的化合物,其中, R_{37} 选自:氢,甲基。

22. 根据权利要求19的化合物,其中, R_{47} 选自:氢,甲基。

23. 根据权利要求19-22中任一项的化合物,其中,所述药学上可接受的盐为无机酸盐或有机酸盐,其中,所述无机酸盐为盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐、硫酸盐或磷酸盐,所述有机酸盐为甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸盐、 α -甘油磷酸盐、烷基磺酸盐或芳基磺酸盐。

24. 根据权利要求23的化合物,其中,所述烷基磺酸盐为甲基磺酸盐或乙基磺酸盐;所述芳基磺酸盐为苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

25. 下式的化合物:



I-1

其中，

n_2 选自0, 1；

R_{12} 选自：

- 1) 甲基；
- 2) 氨基, 环丙基氨基；
- 3) 4-N,N-二甲基氨基哌啶基, 4-羟基哌啶基；
- 4) N-甲基哌嗪基, N-乙酰基哌嗪基, N-(2-羟基乙基)哌嗪基；
- 5) 吗啉基；
- 6) 苯氧基；

R_{22} 选自：氢、氟、氯、甲基；

R_{32} 选自：氢、乙基、异丙基或环戊基；

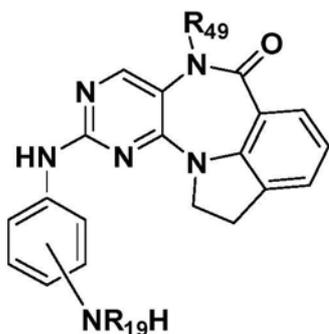
R_{42} 选自：氢、甲基；

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

26. 根据权利要求25的化合物, 其中, 所述药学上可接受的盐为无机酸盐或有机酸盐, 其中, 所述无机酸盐为盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐、硫酸盐或磷酸盐, 所述有机酸盐为甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸盐、 α -甘油磷酸盐、烷基磺酸盐或芳基磺酸盐。

27. 根据权利要求26的化合物, 其中, 所述烷基磺酸盐为甲基磺酸盐或乙基磺酸盐; 所述芳基磺酸盐为苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

28. 下式的化合物：



IV-1

R₁₉选自: -SO₂C₁-C₆烷基;

R₄₉选自: 氢; C₁-C₆烷基;

或上述化合物的药学上可接受的盐。

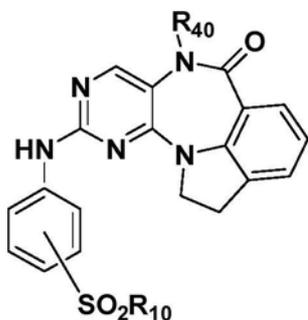
29. 根据权利要求28的化合物, 其中, R₁₉为甲磺酰基。

30. 根据权利要求28的化合物, 其中, R₄₉选自: 氢; 甲基。

31. 根据权利要求28-30中任一项的化合物, 其中, 所述药学上可接受的盐为无机酸盐或有机酸盐, 其中, 所述无机酸盐为盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐、硫酸盐或磷酸盐, 所述有机酸盐为甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸盐、 α -甘油磷酸盐、烷基磺酸盐或芳基磺酸盐。

32. 根据权利要求31的化合物, 其中, 所述烷基磺酸盐为甲基磺酸盐或乙基磺酸盐; 所述芳基磺酸盐为苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

33. 下式的化合物:



IV-2

R₁₀选自: 氨基, N, N-二甲基氨基, N, N-二乙基氨基, 环丙基氨基, 环丁基氨基, 环戊基氨基, 环己基氨基;

R₄₀选自: 氢; C₁-C₆烷基;

或上述化合物的药学上可接受的盐。

34. 根据权利要求33的化合物, 其中, R₁₀为氨基。

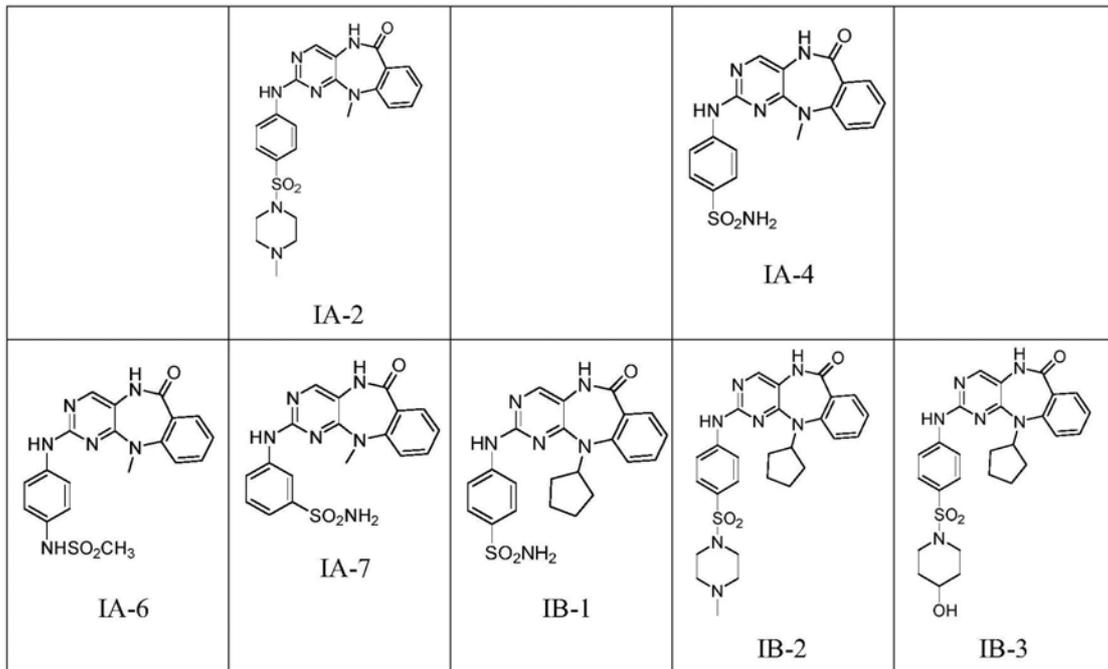
35. 根据权利要求33的化合物, 其中, R₄₀选自: 氢; 甲基。

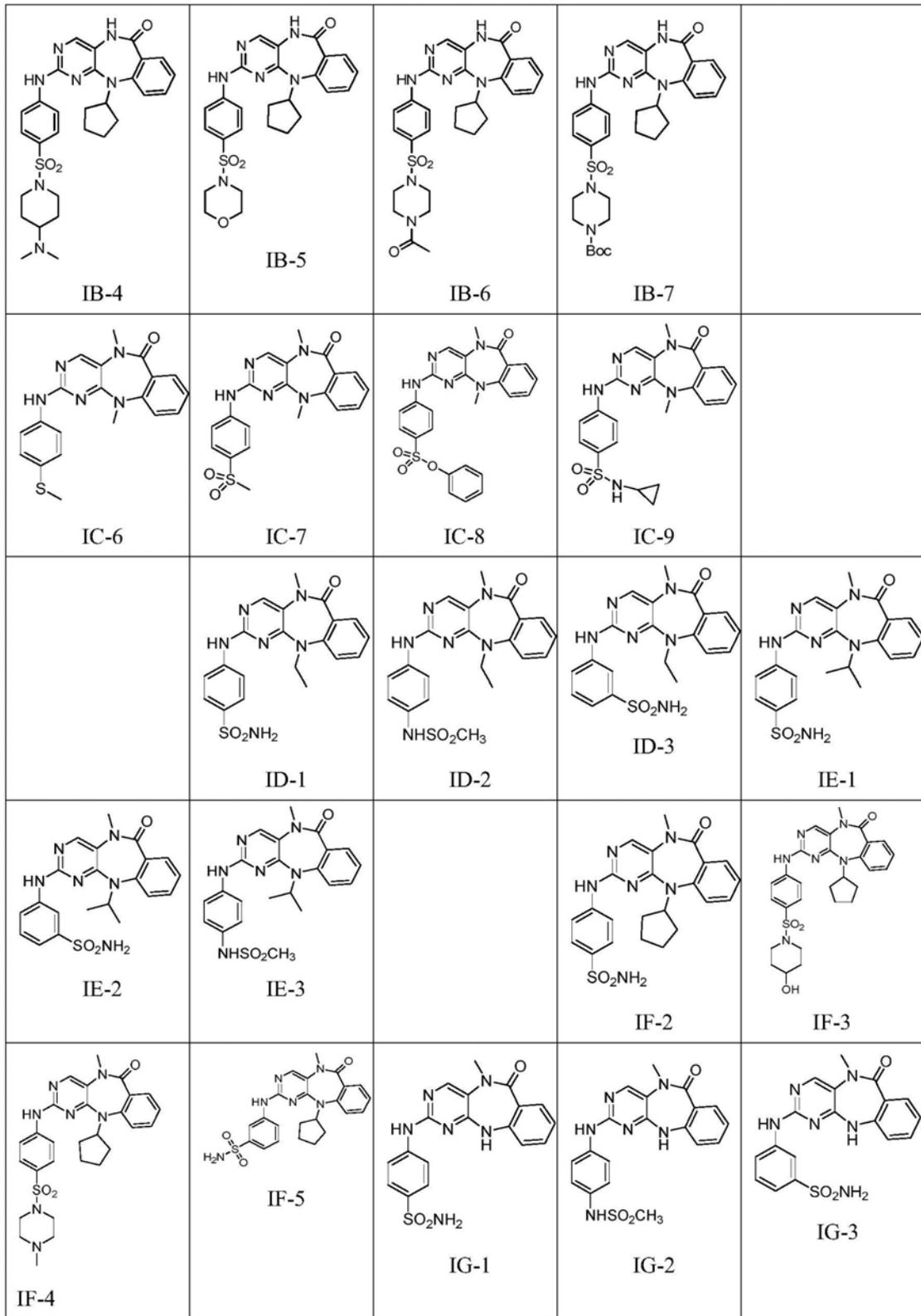
36. 根据权利要求33-35中任一项的化合物, 其中, 所述药学上可接受的盐为无机酸盐或有机酸盐, 其中, 所述无机酸盐为盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐、硫酸盐或磷酸盐, 所述有机酸盐为甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸盐、 α -甘油磷酸盐、烷基磺酸盐

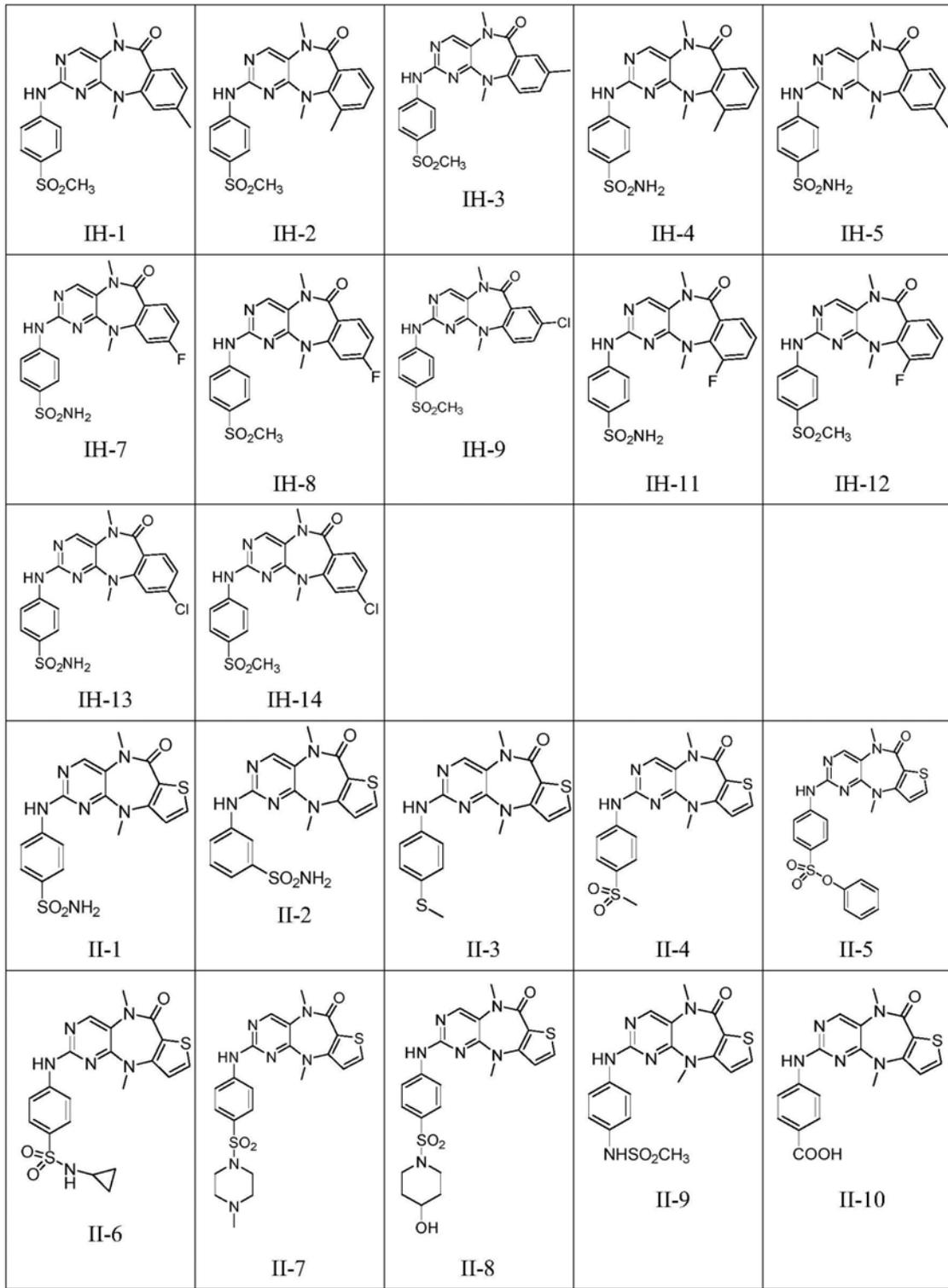
或芳基磺酸盐。

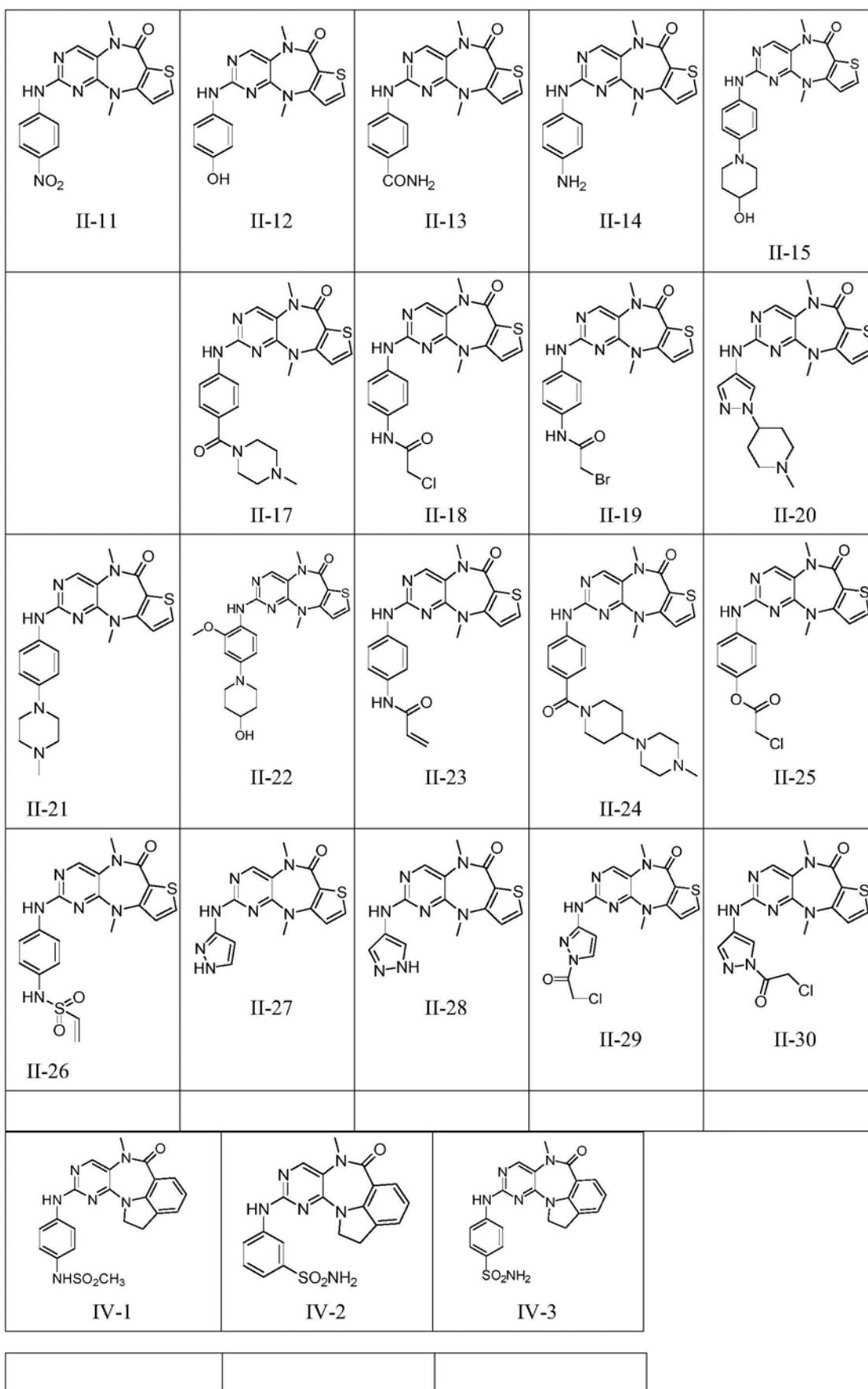
37. 根据权利要求36的化合物, 其中, 所述烷基磺酸盐为甲基磺酸盐或乙基磺酸盐; 所述芳基磺酸盐为苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

38. 化合物, 选自以下:



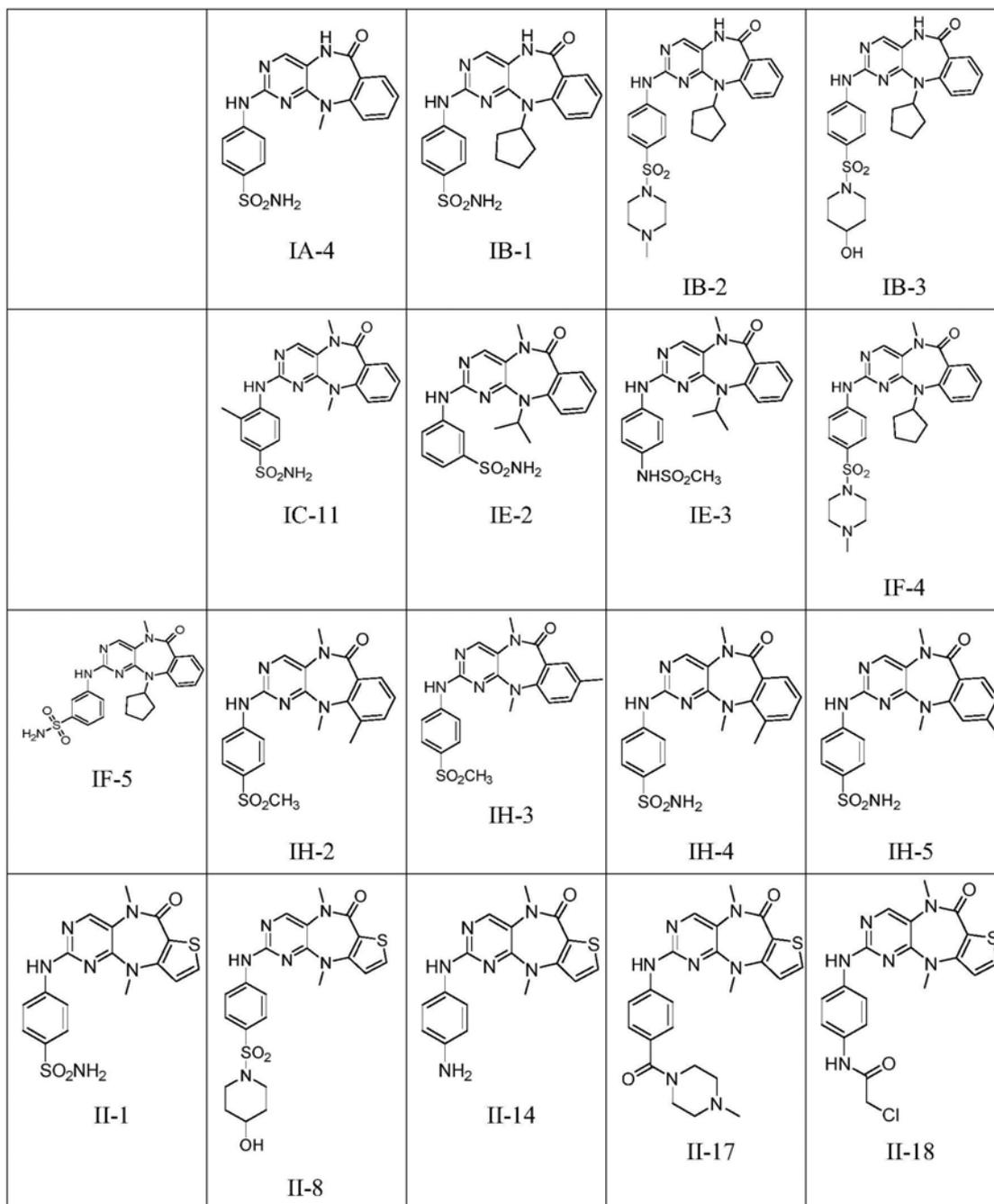


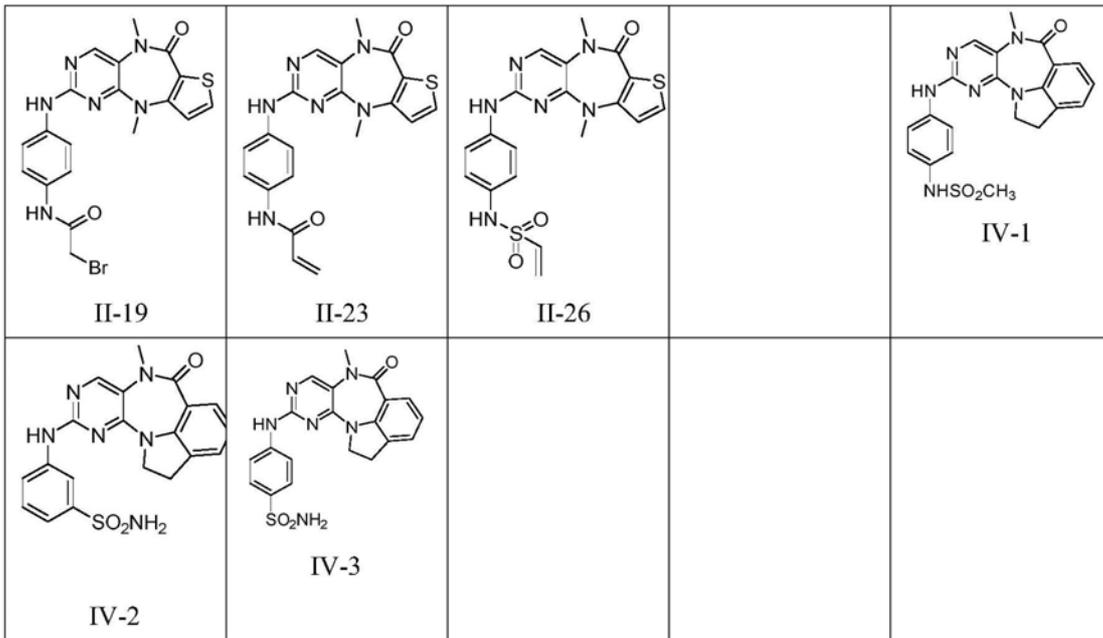




或上述化合物的药学上可接受的盐。

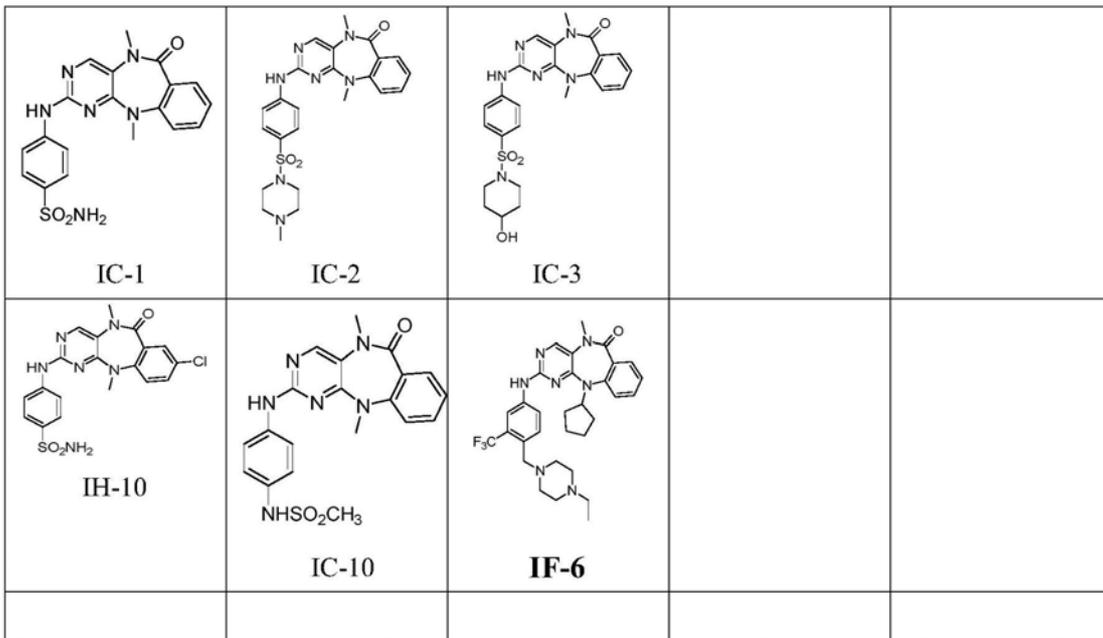
39. 以下化合物的TFA盐, 所述化合物选自以下:





40. 药物组合物,其包含权利要求1-39中任一项的化合物或其药学上可接受的盐以及任选的药学上可以接受的赋形剂。

41. 权利要求1-39中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或者以下具体化合物或其药学上可接受的盐、或者权利要求40所述的药物组合物在制备用于促进组织和器官的再生与修复的药物中的用途:



42. 根据权利要求41所述的用途,其中所述促进组织和器官再生与修复为肝脏再生和修复,肠道再生和修复,心脏再生与修复,皮肤再生与修复。

嘧啶类七元环化合物、其制备方法、药用组合物及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域,具体地,涉及一类具有抑制Mst1/2蛋白激酶活性的化合物,其制备方法、包含该化合物的药物组合物,以及这些化合物及包含该化合物的药物组合物在制备用于促进组织和器官的再生与修复,促进干细胞增殖和成体细胞去分化,免疫抑制,预防或治疗与生物体内神经紊乱相关疾病和局部缺血的疾病药物中的用途。

背景技术

[0002] 蛋白激酶通过对底物的磷酸化,在细胞的信号传导中发挥了关键作用,几乎涉及细胞生理学的各个方面(Science,2002,298,p1912-1934)。激酶过表达和功能的紊乱与癌症、代谢性疾病、神经退行性疾病和炎症等疾病密切相关。2001年,第一个针对慢性髓性粒细胞白血病的Bcr-Abl激酶抑制剂格列卫(Gleevec®)的成功上市开启了靶向抗肿瘤药物的时代(Nat.Rev.Cancer,2009,9,p28-39)。过去的十多年,激酶成为制药公司最为关注的第二大药物靶标进行新药开发,已有32个小分子激酶抑制剂获得美国FDA批准被用于临床治疗。

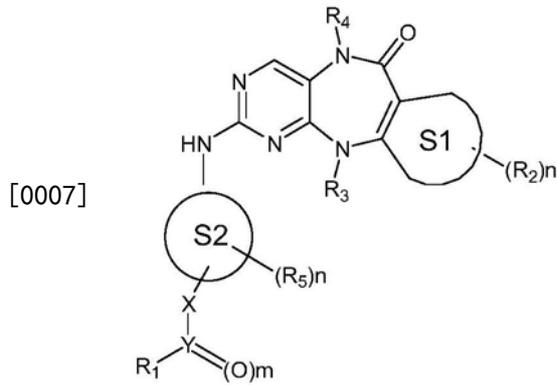
[0003] 研究表明,Hippo信号通路在调节组织成体干细胞的分化和增殖,调控器官大小和维持组织稳态具有重要作用(Cell Biosci.,2013,3,p34;Nat Cell Biol.2011,13(8):p877-83.)。条件性敲除Hippo信号通路中的关键分子Mst1/2蛋白激酶的可以促进肝脏的再生(Cancer Cell,2009,16,p425-438),起到免疫抑制作用(J.Exp.Med.2012,209,p741-759)。降低激酶Mst1/2的蛋白水平或激酶活性将有利于减少神经细胞的死亡,从而可用于预防和治疗神经紊乱或神经退行性疾病,包括阿尔茨海默病、多发性硬化症、帕金森症、脑卒中等(Cell 2006,125,p987-1001);以及氧化应激相关的心肌缺血和外周缺血性疾病(US 2008/0242608)。

[0004] 因此,发展针对蛋白激酶Mst1/2的小分子抑制剂,将可用与激酶Mst1/2相关疾病的治疗,包括促进组织和器官的再生与修复,免疫抑制,预防或治疗与生物体内神经紊乱相关疾病和局部缺血的疾病,具有的经济和社会价值。

发明内容

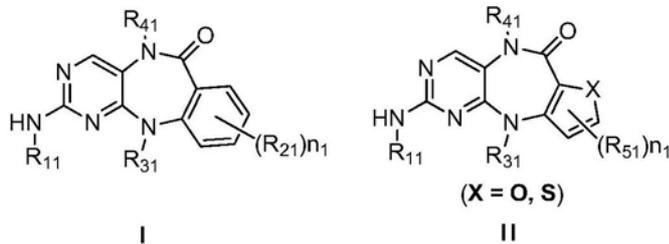
[0005] 本发明中发明人为了寻找具有Mst高选择性的抑制剂,经过广泛深入的研究,设计、合成了一系列结构新颖、安全性高、对Mst1/2激酶具有较高活性的多取代嘧啶类七元环衍生物,并且研究了这一类新型衍生物促进组织再生和修复的活性。

[0006] 因此,本发明提供了以下通式的化合物:

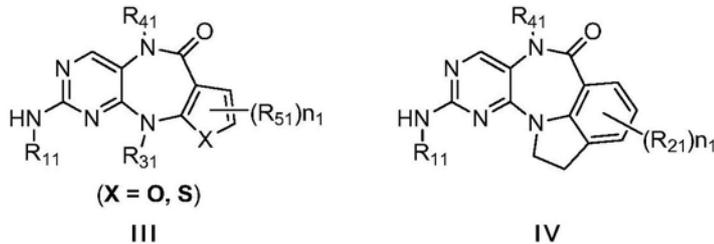


[0008] 或上述化合物的立体异构体、其前药、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂合物。

[0009] 更具体地说,本发明提供了以下通式(I-IV)的化合物:



[0010]



[0011] 或上述化合物的立体异构体、其前药、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂合物。

[0012] 其中取代基和符号的定义下面详细说明。

[0013] 本发明的一个目的是提供一类具有抑制Mst1/2激酶活性的化合物及其立体异构体、其前药、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂合物。

[0014] 本发明的另一个目的是提供上述化合物的制备方法。

[0015] 本发明的另一个目的是提供包含上述化合物的药物组合物。

[0016] 本发明的另一个目的是提供上述化合物及包含所述化合物的药物组合物在制备在制备用于促进组织和器官的再生与修复,促进干细胞增殖和成体细胞去分化,免疫抑制,预防或治疗与生物体内神经紊乱相关疾病和局部缺血的血管疾病药物中的用途。

附图说明

[0017] 图1为免疫酶联吸附法激酶Mst1/2活性测定示意图。

[0018] 图2说明化合物II-1能有效促进部分肝叶片切除的肝脏再生。小鼠在肝叶片切除后,用化合物II-1 (1mg/kg体重) 或对照组溶剂每天注射两次后,a) 肝脏和体重的比率;b)

Ki67阳性的增殖的肝细胞在肝组织切片中的百分比。Student's t-test比较药物处理组和对照组,*P<0.05,***P<0.001。

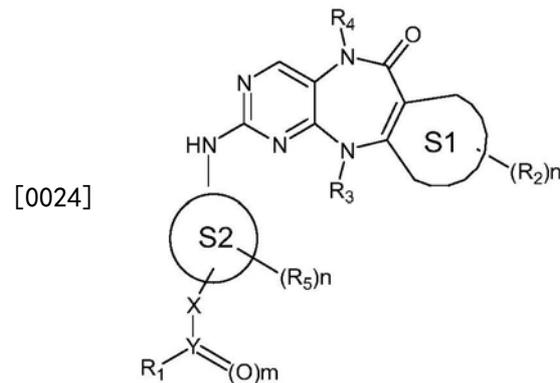
[0019] 图3说明化合物II-1在DSS诱导的肠道损伤模型中能有效促进肠道修复。DSS喂养(1-7天)的小鼠分别每天腹腔注射一次化合物II-1(1mg/kg体重)或对照溶剂,a)体重变化的百分数;b)每天的DAI值记录;c)实验组和对照组小鼠肠道组织的Yap,BrdU和Ki67的免疫组化染色;d)和e)BrdU和Ki67阳性细胞在实验组和对照组小鼠肠道组织中的百分数统计。Student's t-test比较药物处理实验组和对照组,*P<0.05,***P<0.001。

[0020] 发明详述

[0021] 本文描述了各种具体实施方案、方式和实施例,包括为了理解所要求保护的本发明而采用的示例性实施方式和定义。尽管以下详细描述给出了具体的优选实施方案,但是本领域技术人员将理解,这些实施方式仅是示例性的,并且本发明可以以其他方式实践。为了确定侵权的目的,本发明的范围将涉及所附权利要求中的任何一个或多个,包括其等同物,以及等同于所述的那些的要素或限制。

[0022] 本发明是通过下面技术方案实现的。

[0023] 第一方面,本发明提供了下面通式表示的化合物:



[0025] 其中,

[0026] R_1 选自:

[0027] 1) C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氰基取代;C1-C6含氧烷基;C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氰基取代;-O-C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;-O-C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C6-C10芳基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;-O-C6-C10芳基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C2-C6烯基;

[0028] 2) 3-N,N-二甲基氨基丙烯基,3-四氢吡咯基丙烯基;

[0029] 3) 氨基,环丙基氨基,环丁基氨基,环戊基氨基,环己基氨基,N,N-二甲基氨基,N,N-二乙基氨基,N,N-二异丙基氨基,2-N,N-二甲基氨基乙基氨基,2-羟基乙基氨基,2-吗啡啉基乙基氨基,2-硫代吗啡啉基乙基氨基,2-(4-N-甲基哌嗪基)乙基氨基,3-N,N-二甲基氨基丙基氨基,3-N,N-二乙基氨基丙基氨基,3-N,N-二异丙基氨基丙基氨基,3-羟基丙基氨基,3-吗啡啉基丙基氨基,3-硫代吗啡啉基丙基氨基,3-(4-N-甲基哌嗪基)丙基氨基,N-甲基哌啶-4-氨基,N-乙基哌啶-4-氨基,N-异丙基哌啶-4-氨基,N-乙酰基哌啶-4-氨基;

[0030] 4) 羟基,2-N,N-二甲基氨基乙氧基,2-N,N-二乙基氨基乙氧基,2-N,N-二异丙基氨基乙氧基,2-(N-甲基哌嗪基)乙氧基,2-(N-乙酰基哌嗪基)乙氧基,2-吗啡啉基乙氧基,2-硫代吗啡啉基乙氧基,2-哌啶基乙氧基,3-N,N-二甲基氨基丙氧基,3-N,N-二乙基氨基丙氧基

基,3-N,N-二异丙基氨基丙氧基,3-(N-甲基哌嗪基)丙氧基,3-(N-乙酰基哌嗪基)丙氧基,3-吗啡啉基丙氧基,3-硫代吗啡啉基丙氧基,3-哌啶基丙氧基,2-吡啶基甲氧基,3-吡啶基甲氧基,4-吡啶基甲氧基,苯基甲氧基,单卤素取代苯基甲氧基,偕二卤素取代苯基甲氧基,杂二卤素取代苯基甲氧基;

[0031] 5) 包含选自N、O和S的一个或多个杂原子的五元或六元杂环,所述五元或六元杂环任选地被C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、羟基、氨基、C1-C6酰基、氰基、杂环基取代,

[0032] 包括但不限于:哌啶基,4-N,N-二甲基氨基哌啶基,4-N,N-二乙基氨基哌啶基,4-N,N-二异丙基氨基哌啶基,4-羟基哌啶基,4-(N-甲基哌嗪基)哌啶基,4-(N-乙基哌嗪基)哌啶基,4-(N-异丙基哌嗪基)哌啶基,4-(N-乙酰基哌嗪基)哌啶基,4-(N-叔丁氧甲酰基哌嗪基)哌啶基,4-(N-甲磺酰基哌嗪基)哌啶基,4-(N-(2-羟基乙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(2-氰基乙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(3-羟基丙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(2-N,N-二甲基乙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(2-N,N-二乙基乙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(3-N,N-二甲基丙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(3-N,N-二乙基丙基)哌嗪基)哌啶基,4-(四氢吡咯基)哌啶基,4-(3-N,N-二甲基四氢吡咯基)哌啶基;

[0033] N-甲基哌嗪基,N-乙基哌嗪基,N-异丙基哌嗪基,N-乙酰基哌嗪基,N-叔丁氧甲酰基哌嗪基,N-甲磺酰基哌嗪基,N-(2-羟基乙基)哌嗪基,N-(2-氰基乙基)哌嗪基,N-(3-羟基丙基)哌嗪基,N-(2-N,N-二甲基乙基)哌嗪基,N-(2-N,N-二乙基乙基)哌嗪基,N-(3-N,N-二甲基丙基)哌嗪基,N-(3-N,N-二乙基丙基)哌嗪基,2-氧代-哌嗪-4-基,N-(N-甲基-4-哌啶基)哌嗪基,N-(N-乙基-4-哌啶基)哌嗪基,N-(N-乙酰基-4-哌啶基)哌嗪基;

[0034] 吗啡啉基,3,5-二甲基吗啡啉基,硫代吗啡啉基,四氢吡咯基,3-N,N-二甲基四氢吡咯基,3-N,N-二乙基四氢吡咯基;

[0035] R₂选自:

[0036] 1) 氢,卤素,硝基,氨基,氰基;

[0037] 2) C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;-O-C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C1-C6含氧烷基;

[0038] 3) 甲硫基,乙硫基,异丙硫基,甲亚磺酰基,乙亚磺酰基,异丙亚磺酰基,甲磺酰基,乙磺酰基,异丙磺酰基,氨基磺酰基,乙氨基磺酰基,丙氨基磺酰基,异丙氨基磺酰基,环丙氨基磺酰基,羟基甲酰基,甲氧基甲酰基,乙氧基甲酰基,丙氧基甲酰基,异丙氧基甲酰基,正丁氧基甲酰基,异丁氧基甲酰基,叔丁氧基甲酰基,氨基甲酰基,甲胺基甲酰基,乙胺基甲酰基,丙胺基甲酰基,异丙胺基甲酰基,环丙基胺基甲酰基,环丁基胺基甲酰基,环戊基胺基甲酰基,乙酰胺基,丙酰胺基,正丁基酰胺基,异丁基酰胺基,环丙基甲酰胺基,环丁基甲酰胺基,环戊基甲酰胺基,甲磺酰胺基,乙磺酰胺基,丙磺酰胺基,异丙磺酰胺基,二甲基次磷酰基,二乙基次磷酰基,二异丙基次磷酰基;

[0039] R₃选自:氢;C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0040] 或者,R₃可以与其所连接的N以及S1环上的C原子连接成为五元环;

[0041] R₄选自:氢;C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0042] R₅选自:

[0043] 1) 氢, 卤素, 硝基, 氨基, 氰基;

[0044] 2) C1-C6烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; -O-C1-C6烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; C1-C6含氧烷基;

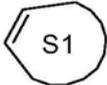
[0045] 3) 甲硫基, 乙硫基, 异丙硫基, 甲亚磺酰基, 乙亚磺酰基, 异丙亚磺酰基, 甲磺酰基, 乙磺酰基, 异丙磺酰基, 氨基磺酰基, 乙氨基磺酰基, 丙氨基磺酰基, 异丙氨基磺酰基, 环丙氨基磺酰基, 羟基甲酰基, 甲氧基甲酰基, 乙氧基甲酰基, 丙氧基甲酰基, 异丙氧基甲酰基, 正丁氧基甲酰基, 异丁氧基甲酰基, 叔丁氧基甲酰基, 氨基甲酰基, 甲胺基甲酰基, 乙胺基甲酰基, 丙胺基甲酰基, 异丙胺基甲酰基, 环丙基胺基甲酰基, 环丁基胺基甲酰基, 环戊基胺基甲酰基, 乙酰胺基, 丙酰胺基, 正丁基酰胺基, 异丁基酰胺基, 环丙基甲酰胺基, 环丁基甲酰胺基, 环戊基甲酰胺基, 甲磺酰胺基, 乙磺酰胺基, 丙磺酰胺基, 异丙磺酰胺基, 二甲基次磷酰基, 二乙基次磷酰基, 二异丙基次磷酰基;

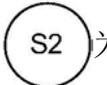
[0046] X=O, NH或直接的键;

[0047] Y=S, C, P, N, OH, NH₂或CH₂;

[0048] m=0, 1或2;

[0049] n=0, 1, 2, 3或4;

[0050]  为与七元二氮杂环稠合的芳基或杂芳基;

[0051]  为芳基或杂芳基;

[0052] 或上述化合物的立体异构体、其前药、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂合物。

[0053] 在一些实施方案中, R₁选自:

[0054] 1) C1-C6烷基, 其任选地被卤素、硝基、氰基取代; C1-C6含氧烷基; C3-C7环烷基, 其任选地被卤素、硝基、氰基取代; -O-C1-C6烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; -O-C3-C7环烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; C6-C10芳基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; -O-C6-C10芳基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; C2-C6烯基; 3-N, N-二甲基氨基丙烯基, 3-四氢吡咯基丙烯基; 氨基; 羟基;

[0055] 2) 包含选自N、O和S的一个或多个杂原子的五元或六元杂环, 所述五元或六元杂环任选地被C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、羟基、氨基、C1-C6酰基、氰基、杂环基取代,

[0056] 包括但不限于: 哌啶基, 4-N, N-二甲基氨基哌啶基, 4-N, N-二乙基氨基哌啶基, 4-N, N-二异丙基氨基哌啶基, 4-羟基哌啶基, 4-(N-甲基哌啶基) 哌啶基, 4-(N-乙基哌啶基) 哌啶基, 4-(N-异丙基哌啶基) 哌啶基, 4-(N-乙酰基哌啶基) 哌啶基, 4-(N-叔丁氧甲酰基哌啶基) 哌啶基, 4-(N-甲磺酰基哌啶基) 哌啶基, 4-(N-(2-羟基乙基) 哌啶基) 哌啶基, 4-(N-(2-氰基乙基) 哌啶基) 哌啶基, 4-(N-(3-羟基丙基) 哌啶基) 哌啶基, 4-(N-(2-N, N-二甲基乙基) 哌啶基) 哌啶基, 4-(N-(2-N, N-二乙基乙基) 哌啶基) 哌啶基, 4-(N-(3-N, N-二甲基丙基) 哌啶基) 哌啶基, 4-(N-(3-N, N-二乙基丙基) 哌啶基) 哌啶基, 4-(四氢吡咯基) 哌啶基, 4-(3-N, N-二甲基四氢吡咯基) 哌啶基;

[0057] N-甲基哌啶基, N-乙基哌啶基, N-异丙基哌啶基, N-乙酰基哌啶基, N-叔丁氧甲酰

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

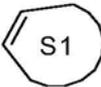
[0058] 吗啡啉基, 3,5-二甲基吗啡啉基, 硫代吗啡啉基, 四氢吡咯基, 3-N,N-二甲基四氢吡咯基, 3-N,N-二乙基四氢吡咯基。

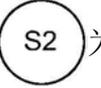
[0059] 在一些实施方案中, R_2 选自: 氢, 卤素, 硝基, 氨基, 氰基; C1-C6烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; -O-C1-C6烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; C1-C6含氧烷基。

[0060] 在一些实施方案中, R_3 选自: 氢; C1-C6烷基; C3-C7环烷基。

[0061] 在一些实施方案中, R_4 选自: 氢; C1-C6烷基; C3-C7环烷基。

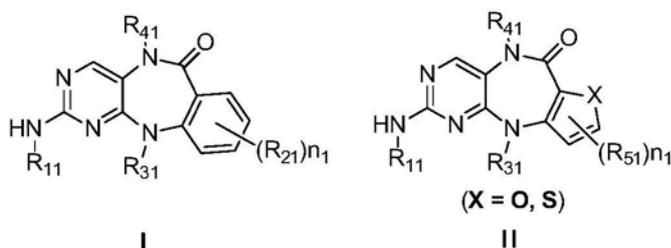
[0062] 在一些实施方案中, R_5 选自: 氢, 卤素, 硝基, 氨基, 氰基; C1-C6烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; C3-C7环烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代。

[0063] 在一些实施方案中,  S1 为与七元二氮杂环稠合的苯环基或噻吩环基、呋喃环基、吡啶环基、噁唑环基、噻唑环基。

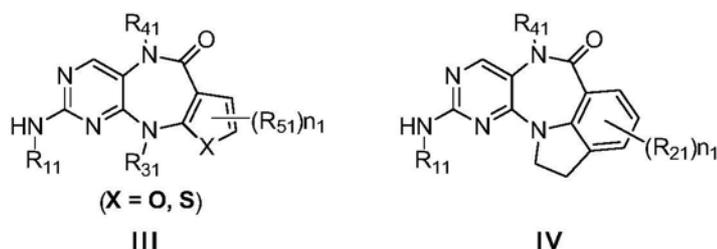
[0064] 在一些实施方案中,  S2 为苯环基或吡啶环基。

[0065] 在一些实施方案中, 所述药学上可接受的盐为无机酸盐或有机酸盐, 其中, 所述无机酸盐为盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐、硫酸盐或磷酸盐, 所述有机酸盐为甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸盐、 α -甘油磷酸盐、烷基磺酸盐或芳基磺酸盐; 优选地, 所述烷基磺酸盐为甲基磺酸盐或乙基磺酸盐; 所述芳基磺酸盐为苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

[0066] 第二方面, 本发明提供了下面通式I、II、III、IV表示的化合物:



[0067]

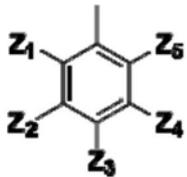


[0068] 其中: n_1 选自0, 1, 2, 3或4;

[0069] R₁₁选自:

[0070] 1) C1-C6烷基,其任选地被卤素、氨基、硝基、氰基取代;C1-C6含氧烷基;C3-C7环烷基,其任选地被卤素、氨基、硝基、氰基取代;C6-C10芳基,其任选地被卤素、硝基、氨基、羟基、氰基取代;C3-C6烯基;

[0071] 2) 2-N,N-二甲基氨基乙基,2-羟基乙基,2-N,N-二乙基氨基乙基,2-N,N-二异丙基氨基乙基,2-吗啡啉基乙基,2-硫代吗啡啉基乙基,2-(4-N-甲基哌嗪基)乙基,3-N,N-二甲基氨基丙基,3-N,N-二乙基氨基丙基,3-N,N-二异丙基氨基丙基,3-吗啡啉基丙基,3-硫代吗啡啉基丙基,3-(4-N-甲基哌嗪基)丙基,4-N,N-二甲基氨基环己基,4-N,N-二乙基氨基环己基,N-甲基-4-哌啶基,N-乙基-4-哌啶基,N-异丙基-4-哌啶基,1,3-二甲基-5-吡啶基,1-甲基-4-吡啶基,3-甲基-5-异噁唑啉基,1-(N-甲基-4-哌啶基)-4-吡啶基,1-(N-叔丁氧甲酰基-4-哌啶基)-4-吡啶基;

[0072] 3)  , 其中Z₁,Z₂,Z₃,Z₄,Z₅各自独立地选自:

[0073] (1) 氢,卤素,硝基,氨基,羟基,氰基,

[0074] (2) C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,C1-C6含氧烷基,C1-C6含氟烷基,C1-C6含氟烷氧基,4-哌啶基,N-甲基-4-哌啶基,

[0075] (3) N,N-二甲基氨基,N,N-二乙基氨基,N,N-二异丙基氨基,2-N,N-二甲基氨基乙基氨基,2-吗啡啉基乙基氨基,2-硫代吗啡啉基乙基氨基,2-(4-N-甲基哌嗪基)乙基氨基,3-N,N-二甲基氨基丙基氨基,3-N,N-二乙基氨基丙基氨基,3-N,N-二异丙基氨基丙基氨基,3-吗啡啉基丙基氨基,3-硫代吗啡啉基丙基氨基,3-(4-N-甲基哌嗪基)丙基氨基,N-甲基哌啶-4-氨基,N-乙基哌啶-4-氨基,N-异丙基哌啶-4-氨基,

[0076] (4) 2-N,N-二甲基氨基乙氧基,2-N,N-二乙基氨基乙氧基,2-N,N-二异丙基氨基乙氧基,2-(N-甲基哌嗪基)乙氧基,2-(N-乙酰基哌嗪基)乙氧基,2-吗啡啉基乙氧基,2-硫代吗啡啉基乙氧基,2-哌啶基乙氧基,3-N,N-二甲基氨基丙氧基,3-N,N-二乙基氨基丙氧基,3-N,N-二异丙基氨基丙氧基,3-(N-甲基哌嗪基)丙氧基,3-(N-乙酰基哌嗪基)丙氧基,3-吗啡啉基丙氧基,3-硫代吗啡啉基丙氧基,3-哌啶基丙氧基,2-吡啶基甲氧基,3-吡啶基甲氧基,4-吡啶基甲氧基,苯基甲氧基,单卤素取代苯基甲氧基,偕二卤素取代苯基甲氧基,杂二卤素取代苯基甲氧基,

[0077] (5) 哌啶基,4-N,N-二甲基氨基哌啶基,4-N,N-二乙基氨基哌啶基,4-N,N-二异丙基氨基哌啶基,4-羟基哌啶基,吗啡啉基,3,5-二甲基吗啡啉基,硫代吗啡啉基,四氢吡咯基,3-N,N-二甲基四氢吡咯基,3-N,N-二乙基四氢吡咯基,N-甲基哌嗪基,N-乙基哌嗪基,N-异丙基哌嗪基,N-乙酰基哌嗪基,N-叔丁氧甲酰基哌嗪基,N-甲磺酰基哌嗪基,N-(2-羟基乙基)哌嗪基,N-(2-氰基乙基)哌嗪基,N-(3-羟基丙基)哌嗪基,N-(2-N,N-二甲基乙基)哌嗪基,N-(2-N,N-二乙基乙基)哌嗪基,N-(3-N,N-二甲基丙基)哌嗪基,N-(3-N,N-二乙基丙基)哌嗪基,2-氧代-哌嗪基,2-氧代-哌嗪-4-基,咪唑基,4-甲基咪唑基,

[0078] (6) 4-(N-甲基哌嗪基)哌啶基,4-(N-乙基哌嗪基)哌啶基,4-(N-异丙基哌嗪基)哌啶基,4-(N-乙酰基哌嗪基)哌啶基,4-(N-叔丁氧甲酰基哌嗪基)哌啶基,4-(N-甲磺酰基哌

嗪基)哌啶基,4-(N-(2-羟基乙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(2-氰基乙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(3-羟基丙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(2-N,N-二甲基乙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(2-N,N-二乙基乙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(3-N,N-二甲基丙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(3-N,N-二乙基丙基)哌嗪基)哌啶基,4-(四氢吡咯基)哌啶基,4-(3-N,N-二甲基四氢吡咯基)哌啶基,N-(N-甲基-4-哌啶基)哌嗪基,N-(N-乙基-4-哌啶基)哌嗪基,

[0079] (7) 羟基磺酰基,氨基磺酰基,甲胺基磺酰基,乙胺基磺酰基,丙胺基磺酰基,异丙胺基磺酰基,环丙基胺基磺酰基,环丁基胺基磺酰基,环戊基胺基磺酰基,哌啶基-1-磺酰基,4-羟基哌啶基-1-磺酰基,4-N,N-二甲基哌啶基-1-磺酰基,4-N,N-二乙基哌啶基-1-磺酰基,四氢吡咯基-1-磺酰基,3-N,N-二甲基四氢吡咯基-1-磺酰基,3-N,N-二乙基四氢吡咯基-1-磺酰基,N-甲基哌嗪基-1-磺酰基,N-乙基哌嗪基-1-磺酰基,N-乙酰基哌嗪基-1-磺酰基,N-叔丁氧甲酰基哌嗪基-1-磺酰基,N-(2-羟基乙基)哌嗪基-1-磺酰基,N-(2-氰基乙基)哌嗪基-1-磺酰基,N-(2-N,N-二甲基乙基)哌嗪基-1-磺酰基,N-(2-N,N-二乙基乙基)哌嗪基-1-磺酰基,N-(3-羟基丙基)哌嗪基-1-磺酰基,N-(3-N,N-二甲基丙基)哌嗪基-1-磺酰基,N-(3-N,N-二乙基丙基)哌嗪基-1-磺酰基,吗啡啶基-1-磺酰基,3,5-二甲基吗啡啶基-1-磺酰基,4-(N-甲基-1-哌嗪基)哌啶基-1-磺酰基,4-(N-乙基-1-哌嗪基)哌啶基-1-磺酰基,4-(N-乙酰基-1-哌嗪基)哌啶基-1-磺酰基,N-(N-甲基-4-哌啶基)哌嗪基-1-磺酰基,

[0080] (8) 氨基甲酰基,甲胺基甲酰基,乙胺基甲酰基,丙胺基甲酰基,异丙胺基甲酰基,环丙基胺基甲酰基,环丁基胺基甲酰基,环戊基胺基甲酰基,哌啶基-1-甲酰基,4-羟基哌啶基-1-甲酰基,4-N,N-二甲基哌啶基-1-甲酰基,4-N,N-二乙基哌啶基-1-甲酰基,四氢吡咯基-1-甲酰基,3-N,N-二甲基四氢吡咯基-1-甲酰基,3-N,N-二乙基四氢吡咯基-1-甲酰基,N-甲基哌嗪基-1-甲酰基,N-乙基哌嗪基-1-甲酰基,N-乙酰基哌嗪基-1-甲酰基,N-叔丁氧甲酰基哌嗪基-1-甲酰基,N-(2-羟基乙基)哌嗪基-1-甲酰基,N-(2-氰基乙基)哌嗪基-1-甲酰基,N-(2-N,N-二甲基乙基)哌嗪基-1-甲酰基,N-(2-N,N-二乙基乙基)哌嗪基-1-甲酰基,N-(3-羟基丙基)哌嗪基-1-甲酰基,N-(3-N,N-二甲基丙基)哌嗪基-1-甲酰基,N-(3-N,N-二乙基丙基)哌嗪基-1-甲酰基,吗啡啶基-1-甲酰基,3,5-二甲基吗啡啶基-1-甲酰基,4-(N-甲基-1-哌嗪基)哌啶基-1-甲酰基,4-(N-乙基-1-哌嗪基)哌啶基-1-甲酰基,4-(N-乙酰基-1-哌嗪基)哌啶基-1-甲酰基,N-(N-甲基-4-哌啶基)哌嗪基-1-甲酰基,

[0081] (9) 羟基甲酰基,甲氧基甲酰基,乙氧基甲酰基,丙氧基甲酰基,异丙氧基甲酰基,正丁氧基甲酰基,异丁氧基甲酰基,叔丁氧基甲酰基,

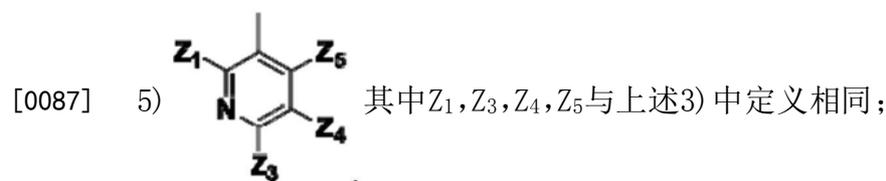
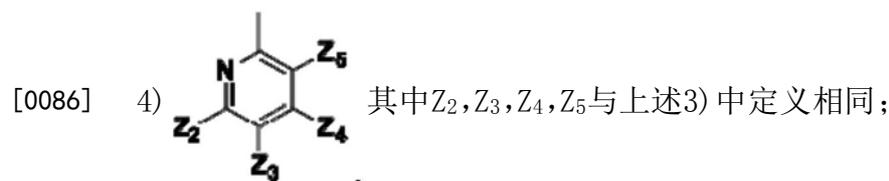
[0082] (10) 氨基甲酰胺基,甲胺基甲酰胺基,乙胺基甲酰胺基,丙胺基甲酰胺基,异丙胺基甲酰胺基,环丙基胺基甲酰胺基,环丁基胺基甲酰胺基,环戊基胺基甲酰胺基,哌啶基-1-甲酰胺基,4-羟基哌啶基-1-甲酰胺基,4-N,N-二甲基哌啶基-1-甲酰胺基,4-N,N-二乙基哌啶基-1-甲酰胺基,四氢吡咯基-1-甲酰胺基,3-N,N-二甲基四氢吡咯基-1-甲酰胺基,3-N,N-二乙基四氢吡咯基-1-甲酰胺基,N-甲基哌嗪基-1-甲酰胺基,N-乙基哌嗪基-1-甲酰胺基,N-乙酰基哌嗪基-1-甲酰胺基,N-叔丁氧甲酰基哌嗪基-1-甲酰胺基,N-(2-羟基乙基)哌嗪基-1-甲酰胺基,N-(2-氰基乙基)哌嗪基-1-甲酰胺基,N-(2-N,N-二甲基乙基)哌嗪基-1-甲酰胺基,N-(2-N,N-二乙基乙基)哌嗪基-1-甲酰胺基,N-(3-羟基丙基)哌嗪基-1-甲酰胺基,N-(3-N,N-二甲基丙基)哌嗪基-1-甲酰胺基,N-(3-N,N-二乙基丙基)哌嗪基-1-甲酰胺基,吗啡啶基-1-甲酰胺基,3,5-二甲基吗啡啶基-1-甲酰胺基,4-(N-甲基-1-哌嗪基)哌啶

基-1-甲酰胺基,4-(N-乙基-1-哌嗪基)哌啶基-1-甲酰胺基,4-(N-乙酰基-1-哌嗪基)哌啶基-1-甲酰胺基,N-(N-甲基-4-哌啶基)哌嗪基-1-甲酰胺基;或

[0083] (11) 氨基乙酰胺基,N-叔丁氧甲酰基乙酰胺基,N-乙酰基氨基乙酰胺基,丙烯酰胺基,环丙酰胺基,氯乙酰胺基,溴乙酰胺基,哌啶基乙酰胺基,4-羟基哌啶基乙酰胺基,4-N,N-二甲基哌啶基乙酰胺基,4-N,N-二乙基哌啶基乙酰胺基,四氢吡咯基乙酰胺基,3-N,N-二甲基四氢吡咯基乙酰胺基,3-N,N-二乙基四氢吡咯基乙酰胺基,N-甲基哌嗪基乙酰胺基,N-乙基哌嗪基乙酰胺基,N-乙酰基哌嗪基乙酰胺基,N-叔丁氧甲酰基哌嗪基乙酰胺基,N-(2-羟基乙基)哌嗪基乙酰胺基,N-(2-氰基乙基)哌嗪基乙酰胺基,N-(2-N,N-二甲基乙基)哌嗪基乙酰胺基,N-(2-N,N-二乙基乙基)哌嗪基乙酰胺基,N-(3-羟基丙基)哌嗪基乙酰胺基,N-(3-N,N-二甲基丙基)哌嗪基乙酰胺基,N-(3-N,N-二乙基丙基)哌嗪基乙酰胺基,吗啡啶基乙酰胺基,3,5-二甲基吗啡啶基乙酰胺基,4-(N-甲基-1-哌嗪基)哌啶基乙酰胺基,4-(N-乙基-1-哌嗪基)哌啶基乙酰胺基,4-(N-乙酰基-1-哌嗪基)哌啶基乙酰胺基,N-(N-甲基-4-哌啶基)哌嗪基乙酰胺基,4-(四氢吡咯-1-基)哌啶基乙酰胺基;2-甲基氨基乙酰胺基,2-(1-甲基乙基)氨基乙酰胺基;N-苄氧基甲酰基-2-甲基氨基乙酰胺基;

[0084] (12) Z_2 与 Z_3 可以形成含氧的取代或未取代的五元环或六元环;取代基可以选自与 Z_1 相同的上述取代基,

[0085] (13) Z_2 与 Z_3 可以形成含氮的取代或未取代的五元环或六元环;取代基可以选自与 Z_1 相同的上述取代基,



[0088] R_{21} 选自:

[0089] 1) 氢,卤素,硝基,氨基,氰基;

[0090] 2) C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;-O-C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C1-C6含氧烷基;

[0091] 3) 甲硫基,乙硫基,异丙硫基,甲亚磺酰基,乙亚磺酰基,异丙亚磺酰基,甲磺酰基,乙磺酰基,异丙磺酰基,氨基磺酰基,乙氨基磺酰基,丙氨基磺酰基,异丙氨基磺酰基,环丙氨基磺酰基,羟基甲酰基,甲氧基甲酰基,乙氧基甲酰基,丙氧基甲酰基,异丙氧基甲酰基,正丁氧基甲酰基,异丁氧基甲酰基,叔丁氧基甲酰基,氨基甲酰基,甲胺基甲酰基,乙胺基甲酰基,丙胺基甲酰基,异丙胺基甲酰基,环丙基胺基甲酰基,环丁基胺基甲酰基,环戊基胺基甲酰基,乙酰胺基,丙酰胺基,正丁基酰胺基,异丁基酰胺基,环丙基甲酰胺基,环丁基甲酰胺基,环戊基甲酰胺基,甲磺酰胺基,乙磺酰胺基,丙磺酰胺基,异丙磺酰胺基,二甲基次磷酰基,二乙基次磷酰基,二异丙基次磷酰基;

[0092] R₃₁选自:

[0093] 氢;C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0094] R₄₁选自:

[0095] 氢;C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0096] R₅₁选自:

[0097] 1) 氢,卤素,硝基,氨基,氰基;

[0098] 2) C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;-O-C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C1-C6含氧烷基;

[0099] 3) 甲硫基,乙硫基,异丙硫基,甲亚磺酰基,乙亚磺酰基,异丙亚磺酰基,甲磺酰基,乙磺酰基,异丙磺酰基,氨基磺酰基,乙氨基磺酰基,丙氨基磺酰基,异丙氨基磺酰基,环丙氨基磺酰基,羟基甲酰基,甲氧基甲酰基,乙氧基甲酰基,丙氧基甲酰基,异丙氧基甲酰基,正丁氧基甲酰基,异丁氧基甲酰基,叔丁氧基甲酰基,氨基甲酰基,甲胺基甲酰基,乙胺基甲酰基,丙胺基甲酰基,异丙胺基甲酰基,环丙基胺基甲酰基,环丁基胺基甲酰基,环戊基胺基甲酰基,乙酰胺基,丙酰胺基,正丁基酰胺基,异丁基酰胺基,环丙基甲酰胺基,环丁基甲酰胺基,环戊基甲酰胺基,甲磺酰胺基,乙磺酰胺基,丙磺酰胺基,异丙磺酰胺基,二甲基次磷酰基,二乙基次磷酰基,二异丙基次磷酰基;

[0100] 或上述化合物的立体异构体、其前药、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂合物。

[0101] 在一些实施方案中,R₁₁选自:

[0102] 1) C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氰基取代;C1-C6含氧烷基;C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氰基取代;C6-10芳基,其任选地被卤素、硝基、氨基、羟基、氰基取代;

[0103] 2) 2-N,N-二甲基氨基乙基,2-羟基乙基,2-N,N-二乙基氨基乙基,2-N,N-二异丙基氨基乙基,2-吗啡啉基乙基,2-硫代吗啡啉基乙基,2-(4-N-甲基哌嗪基)乙基,3-N,N-二甲基氨基丙基,3-N,N-二乙基氨基丙基,3-N,N-二异丙基氨基丙基,3-吗啡啉基丙基,3-硫代吗啡啉基丙基,3-(4-N-甲基哌嗪基)丙基,4-N,N-二甲基氨基环己基,4-N,N-二乙基氨基环己基,N-甲基-4-哌啶基,N-乙基-4-哌啶基,N-异丙基-4-哌啶基,1,3-二甲基-5-吡唑基,1-甲基-4-吡唑基,3-甲基-5-异噁唑啉基,1-(N-甲基-4-哌啶基)-4-吡唑基,1-(N-叔丁氧甲酰基-4-哌啶基)-4-吡唑基。

[0104] 在一些实施方案中,R₁₁中Z₃选自氨基、氨基磺酰基、甲胺基磺酰基、环丙基胺基磺酰基、哌啶基-1-磺酰基、4-羟基哌啶基-1-磺酰基、4-N,N-二甲基哌啶基-1-磺酰基、四氢吡咯基-1-磺酰基、3-N,N-二甲基四氢吡咯基-1-磺酰基、N-甲基哌嗪基-1-磺酰基、N-乙基哌嗪基-1-磺酰基、吗啡啉基-1-磺酰基、甲基磺酰胺基,乙基磺酰胺基,异丙基磺酰胺基,乙烯基磺酰胺基,甲酸基、氨基甲酰基、甲胺基甲酰基、乙胺基甲酰基、异丙胺基甲酰基、环丙基胺基甲酰基、哌啶基-1-甲酰基、4-羟基哌啶基-1-甲酰基、4-N,N-二甲基哌啶基-1-甲酰基、四氢吡咯基-1-甲酰基、3-N,N-二甲基四氢吡咯基-1-甲酰基、N-甲基哌嗪基-1-甲酰基、N-乙基哌嗪基-1-甲酰基、N-乙酰基哌嗪基-1-甲酰基、吗啡啉基-1-甲酰基、4-(N-甲基-1-哌嗪基)哌啶基-1-甲酰基、4-(N-乙基-1-哌嗪基)哌啶基-1-甲酰基、4-(N-乙酰基-1-哌嗪基)

哌啶基-1-甲酰基、N-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基-1-甲酰基, 氯乙酰胺基, 溴乙酰胺基, 丙烯酰胺基。

[0105] 在一些实施方案中, R_{21} 选自: 氢, 卤素, 硝基, 氨基, 氰基; C1-C6烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; -O-C1-C6烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; C1-C6含氧烷基。

[0106] 在一些实施方案中, R_{31} 选自: 氢; C1-C6烷基; C3-C7环烷基。

[0107] 在一些实施方案中, R_{41} 选自: 氢; C1-C6烷基; C3-C7环烷基。

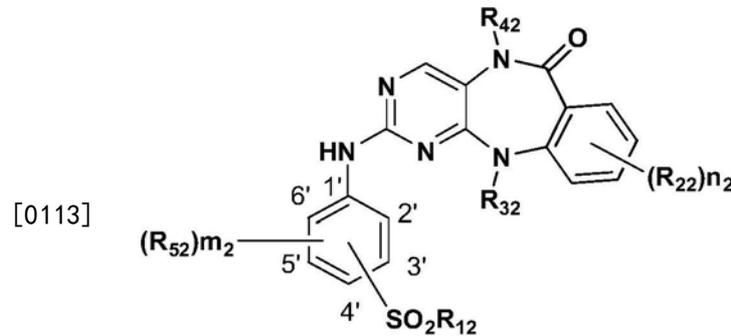
[0108] 在一些实施方案中, R_{51} 选自: 氢, 卤素, 硝基, 氨基, 氰基; C1-C6烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; -O-C1-C6烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; C1-C6含氧烷基。

[0109] 在一些实施方案中, n_1 选自0, 1, 2, 3。

[0110] 在一些优选的实施方案中, n_1 选自0, 1, 2。

[0111] 在一些实施方案中, 所述药学上可接受的盐为无机酸盐或有机酸盐, 其中, 所述无机酸盐为盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐、硫酸盐或磷酸盐, 所述有机酸盐为甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸盐、 α -甘油磷酸盐、烷基磺酸盐或芳基磺酸盐; 优选地, 所述烷基磺酸盐为甲基磺酸盐或乙基磺酸盐; 所述芳基磺酸盐为苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

[0112] 第三方面, 本发明提供了下面结构式表示的化合物:



I-1

[0114] 其中,

[0115] m_2 选自0, 1, 2, 3或4;

[0116] n_2 选自0, 1, 2, 3或4;

[0117] R_{12} 选自:

[0118] 1) 包含选自N、O和S的一个或多个杂原子的五元杂环或六元杂环, 所述五元杂或六元杂环任选地被C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、C1-C6酰基、氰基、任选被C1-C6烷基、-O-C1-C6烷基、羟基、羟基C1-C6烷基、C1-C6酰基、烷基氨基、二烷基氨基取代的杂环基取代,

[0119] 包括但不限于: 4-N,N-二甲基氨基哌啶基, 4-N,N-二乙基氨基哌啶基, 4-N,N-二异丙基氨基哌啶基, 4-羟基哌啶基, 4-(N-甲基哌啶基)哌啶基, 4-(N-乙基哌啶基)哌啶基, 4-(N-异丙基哌啶基)哌啶基, 4-(N-乙酰基哌啶基)哌啶基, 4-(N-叔丁氧甲酰基哌啶基)哌啶

基,4-(N-甲磺酰基哌嗪基)哌啶基,4-(N-(2-羟基乙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(2-氰基乙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(3-羟基丙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(2-N,N-二甲基乙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(2-N,N-二乙基乙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(3-N,N-二甲基丙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(3-N,N-二乙基丙基)哌嗪基)哌啶基,4-(四氢吡咯基)哌啶基,4-(3-N,N-二甲基四氢吡咯基)哌啶基;

[0120] 2) 氨基,环丙基氨基,环丁基氨基,环戊基氨基,环己基氨基,N,N-二甲基氨基,N,N-二乙基氨基,N,N-二异丙基氨基,2-N,N-二甲基氨基乙基氨基,2-羟基乙基氨基,2-吗啡啉基乙基氨基,2-(4-N-甲基哌嗪基)乙基氨基,3-N,N-二甲基氨基丙基氨基,3-N,N-二乙基氨基丙基氨基,3-N,N-二异丙基氨基丙基氨基,3-羟基丙基氨基,3-吗啡啉基丙基氨基,3-(4-N-甲基哌嗪基)丙基氨基,N-甲基哌啶-4-氨基,N-乙基哌啶-4-氨基,N-异丙基哌啶-4-氨基,N-乙酰基哌啶-4-氨基;N-甲基哌嗪基,N-乙基哌嗪基,N-异丙基哌嗪基,N-乙酰基哌嗪基,N-叔丁氧甲酰基哌嗪基,N-甲磺酰基哌嗪基,N-(2-羟基乙基)哌嗪基,N-(2-氰基乙基)哌嗪基,N-(3-羟基丙基)哌嗪基,N-(2-N,N-二甲基乙基)哌嗪基,N-(2-N,N-二乙基乙基)哌嗪基,N-(3-N,N-二甲基丙基)哌嗪基,N-(3-N,N-二乙基丙基)哌嗪基,2-氧代-哌嗪-4-基,N-(N-甲基-4-哌啶基)哌嗪基,N-(N-乙基-4-哌啶基)哌嗪基,N-(N-乙酰基-4-哌啶基)哌嗪基;吗啡啉基,3,5-二甲基吗啡啉基,硫代吗啡啉基,四氢吡咯基,3-N,N-二甲基四氢吡咯基,3-N,N-二乙基四氢吡咯基;

[0121] 3) C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氰基取代;

[0122] 4) C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氰基取代;

[0123] 5) -O-C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0124] 6) -O-C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0125] 7) C6-C10芳基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;-O-C6-C10芳基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0126] 8) C2-C6烯基;

[0127] 9) 羟基,2-N,N-二甲基氨基乙氧基,2-N,N-二乙基氨基乙氧基,2-N,N-二异丙基氨基乙氧基,2-(N-甲基哌嗪基)乙氧基,2-(N-乙酰基哌嗪基)乙氧基,2-吗啡啉基乙氧基,2-硫代吗啡啉基乙氧基,2-哌啶基乙氧基,3-N,N-二甲基氨基丙氧基,3-N,N-二乙基氨基丙氧基,3-N,N-二异丙基氨基丙氧基,3-(N-甲基哌嗪基)丙氧基,3-(N-乙酰基哌嗪基)丙氧基,3-吗啡啉基丙氧基,3-硫代吗啡啉基丙氧基,3-哌啶基丙氧基,2-吡啶基甲氧基,3-吡啶基甲氧基,4-吡啶基甲氧基,苯基甲氧基,单卤素取代苯基甲氧基,偕二卤素取代苯基甲氧基,杂二卤素取代苯基甲氧基;

[0128] R₂₂选自:

[0129] 1) 氢,卤素,硝基,氨基,氰基;

[0130] 2) C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;-O-C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C1-C6含氧烷基;

[0131] 3) 甲硫基,乙硫基,异丙硫基,甲亚磺酰基,乙亚磺酰基,异丙亚磺酰基,甲磺酰基,乙磺酰基,异丙磺酰基,氨基磺酰基,乙氨基磺酰基,丙氨基磺酰基,异丙氨基磺酰基,环丙氨基磺酰基,羟基甲酰基,甲氧基甲酰基,乙氧基甲酰基,丙氧基甲酰基,异丙氧基甲酰基,正丁氧基甲酰基,异丁氧基甲酰基,叔丁氧基甲酰基,氨基甲酰基,甲胺基甲酰基,乙胺基甲

酰基,丙胺基甲酰基,异丙胺基甲酰基,环丙基胺基甲酰基,环丁基胺基甲酰基,环戊基胺基甲酰基,乙酰胺基,丙酰胺基,正丁基酰胺基,异丁基酰胺基,环丙基甲酰胺基,环丁基甲酰胺基,环戊基甲酰胺基,甲磺酰胺基,乙磺酰胺基,丙磺酰胺基,异丙磺酰胺基,二甲基次磷酰基,二乙基次磷酰基,二异丙基次磷酰基;

[0132] R_{32} 选自:氢;C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0133] R_{42} 选自:氢;C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0134] R_{52} 选自:

[0135] 1) 氢,卤素,硝基,氨基,氰基;

[0136] 2) C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;-O-C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C1-C6含氧烷基;

[0137] 3) 甲硫基,乙硫基,异丙硫基,甲亚磺酰基,乙亚磺酰基,异丙亚磺酰基,甲磺酰基,乙磺酰基,异丙磺酰基,氨基磺酰基,乙氨基磺酰基,丙氨基磺酰基,异丙氨基磺酰基,环丙氨基磺酰基,羟基甲酰基,甲氧基甲酰基,乙氧基甲酰基,丙氧基甲酰基,异丙氧基甲酰基,正丁氧基甲酰基,异丁氧基甲酰基,叔丁氧基甲酰基,氨基甲酰基,甲胺基甲酰基,乙胺基甲酰基,丙胺基甲酰基,异丙胺基甲酰基,环丙基胺基甲酰基,环丁基胺基甲酰基,环戊基胺基甲酰基,乙酰胺基,丙酰胺基,正丁基酰胺基,异丁基酰胺基,环丙基甲酰胺基,环丁基甲酰胺基,环戊基甲酰胺基,甲磺酰胺基,乙磺酰胺基,丙磺酰胺基,异丙磺酰胺基,二甲基次磷酰基,二乙基次磷酰基,二异丙基次磷酰基;

[0138] 或上述化合物的立体异构体、其前药、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂合物。

[0139] 在一些实施方案中, R_{12} 选自:

[0140] 1) C1-C6烷基,C3-C7环烷基;

[0141] 2) 氨基,环丙基氨基,环戊基氨基,环己基氨基,N,N-二甲基氨基,N,N-二乙基氨基,N,N-二异丙基氨基,2-N,N-二甲基氨基乙基氨基,2-羟基乙基氨基,2-吗啡啉基乙基氨基,2-(4-N-甲基哌嗪基)乙基氨基,N-甲基哌啶-4-氨基,N-乙基哌啶-4-氨基,N-异丙基哌啶-4-氨基,N-乙酰基哌啶-4-氨基;

[0142] 4) 羟基,2-N,N-二甲基氨基乙氧基,2-N,N-二乙基氨基乙氧基,2-N,N-二异丙基氨基乙氧基,2-(N-甲基哌嗪基)乙氧基,2-(N-乙酰基哌嗪基)乙氧基,2-吗啡啉基乙氧基,2-硫代吗啡啉基乙氧基,2-哌啶基乙氧基,3-N,N-二甲基氨基丙氧基,3-N,N-二乙基氨基丙氧基,3-N,N-二异丙基氨基丙氧基,3-(N-甲基哌嗪基)丙氧基,3-(N-乙酰基哌嗪基)丙氧基,3-吗啡啉基丙氧基,3-硫代吗啡啉基丙氧基,3-哌啶基丙氧基,2-吡啶基甲氧基,3-吡啶基甲氧基,4-吡啶基甲氧基;

[0143] 5) 哌啶基,4-N,N-二甲基氨基哌啶基,4-羟基哌啶基,4-(N-甲基哌嗪基)哌啶基,4-(N-乙基哌嗪基)哌啶基,4-(N-乙酰基哌嗪基)哌啶基,4-(N-叔丁氧甲酰基哌嗪基)哌啶基,4-(N-甲磺酰基哌嗪基)哌啶基,4-(N-(2-羟基乙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(2-氰基乙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(3-羟基丙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(2-N,N-二甲基乙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(2-N,N-二乙基乙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(3-N,N-二甲基丙基)哌嗪基)哌啶基;

哌啶基,4-(N-(3-N,N-二乙基丙基)哌嗪基)哌啶基,4-(四氢吡咯基)哌啶基,4-(3-N,N-二甲基四氢吡咯基)哌啶基;

[0144] 6) N-甲基哌嗪基,N-乙基哌嗪基,N-异丙基哌嗪基,N-乙酰基哌嗪基,N-(2-羟基乙基)哌嗪基,N-(2-氰基乙基)哌嗪基,N-(3-羟基丙基)哌嗪基,N-(2-N,N-二甲基乙基)哌嗪基,N-(2-N,N-二乙基乙基)哌嗪基,N-(3-N,N-二甲基丙基)哌嗪基,N-(3-N,N-二乙基丙基)哌嗪基,2-氧代-哌嗪-4-基,N-(N-甲基-4-哌啶基)哌嗪基,N-(N-乙基-4-哌啶基)哌嗪基,N-(N-乙酰基-4-哌啶基)哌嗪基;

[0145] 7) 吗啡啉基,3,5-二甲基吗啡啉基,硫代吗啡啉基,四氢吡咯基,3-N,N-二甲基四氢吡咯基,3-N,N-二乙基四氢吡咯基。

[0146] 在一些优选的实施方案中,R₁₂选自

[0147] 1) 甲基,乙基,异丙基,三氟甲基;

[0148] 2) 氨基,环丙基氨基,N,N-二甲基氨基,N,N-二乙基氨基,N,N-二异丙基氨基;

[0149] 4) 羟基;

[0150] 5) 哌啶基,4-N,N-二甲基氨基哌啶基,4-羟基哌啶基,4-(N-甲基哌嗪基)哌啶基,4-(四氢吡咯基)哌啶基,4-(3-N,N-二甲基四氢吡咯基)哌啶基;

[0151] 6) N-甲基哌嗪基,N-乙基哌嗪基,N-异丙基哌嗪基,N-乙酰基哌嗪基,N-(2-羟基乙基)哌嗪基,N-(2-氰基乙基)哌嗪基,N-(3-羟基丙基)哌嗪基,N-(2-N,N-二甲基乙基)哌嗪基,N-(2-N,N-二乙基乙基)哌嗪基,N-(3-N,N-二甲基丙基)哌嗪基,N-(3-N,N-二乙基丙基)哌嗪基,2-氧代-哌嗪-4-基,N-(N-甲基-4-哌啶基)哌嗪基,N-(N-乙基-4-哌啶基)哌嗪基,N-(N-乙酰基-4-哌啶基)哌嗪基;

[0152] 7) 吗啡啉基,3,5-二甲基吗啡啉基,硫代吗啡啉基,四氢吡咯基,3-N,N-二甲基四氢吡咯基,3-N,N-二乙基四氢吡咯基。

[0153] 在一些实施方案中,R₂₂选自:氢、卤素、硝基、氨基、氰基、C₁-C₆烷基,所述C₁-C₆烷基任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;-O-C₁-C₆烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代。

[0154] 在一些优选的实施方案中,R₂₂选自:氢、卤素、氰基、C₁-C₆烷基,所述C₁-C₆烷基任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代。

[0155] 在一些更优选的实施方案中,R₂₂选自:氢、氟、氯、甲基。

[0156] 在一些实施方案中,R₃₂选自:氢;C₁-C₆烷基;C₃-C₇环烷基。

[0157] 在一些优选的实施方案中,R₃₂选自:氢、甲基、乙基、异丙基、环丙基或环戊基。

[0158] 在一些实施方案中,R₄₂选自:氢;C₁-C₆烷基;C₃-C₇环烷基。

[0159] 在一些优选的实施方案中,R₄₂选自:氢、甲基、乙基、异丙基、环丙基或环戊基。

[0160] 在一些实施方案中,R₅₂选自:氢、卤素、硝基、氨基、氰基;C₁-C₆烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C₃-C₇环烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代。

[0161] 在一些优选的实施方案中,R₅₂选自:氢、氟、氯、氨基、甲基、三氟甲基。

[0162] 在一些实施方案中,m₂选自0,1,2,3。

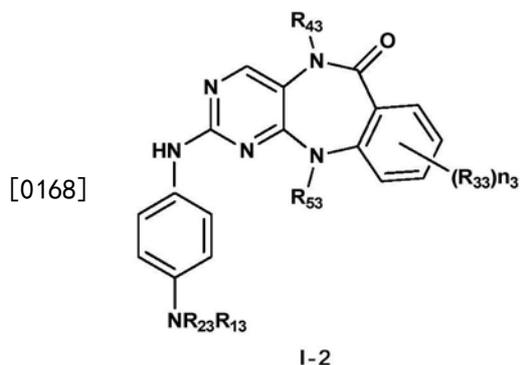
[0163] 在一些优选的实施方案中,m₂选自0,1,2。

[0164] 在一些实施方案中,n₂选自0,1,2,3。

[0165] 在一些优选的实施方案中,n₂选自0,1,2。

[0166] 在一些实施方案中,所述药学上可接受的盐为无机酸盐或有机酸盐,其中,所述无机酸盐为盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐、硫酸盐或磷酸盐,所述有机酸盐为甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸盐、 α -甘油磷酸盐、烷基磺酸盐或芳基磺酸盐;优选地,所述烷基磺酸盐为甲基磺酸盐或乙基磺酸盐;所述芳基磺酸盐为苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

[0167] 第四方面,本发明提供了下面结构式表示的化合物:



[0169] 其中,

[0170] n_3 选自0, 1, 2, 3或4;

[0171] R_{23} 为 $-SO_2X$,其中X选自:羟基;C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0172] R_{13} 选自:氢;C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0173] R_{33} 选自:

[0174] 1) 氢, 卤素, 硝基, 氨基, 氰基;

[0175] 2) C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;-O-C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C1-C6含氧烷基;

[0176] 3) 甲硫基,乙硫基,异丙硫基,甲亚磺酰基,乙亚磺酰基,异丙亚磺酰基,甲磺酰基,乙磺酰基,异丙磺酰基,氨基磺酰基,乙氨基磺酰基,丙氨基磺酰基,异丙氨基磺酰基,环丙氨基磺酰基,羟基甲酰基,甲氧基甲酰基,乙氧基甲酰基,丙氧基甲酰基,异丙氧基甲酰基,正丁氧基甲酰基,异丁氧基甲酰基,叔丁氧基甲酰基,氨基甲酰基,甲胺基甲酰基,乙胺基甲酰基,丙胺基甲酰基,异丙胺基甲酰基,环丙基胺基甲酰基,环丁基胺基甲酰基,环戊基胺基甲酰基,乙酰胺基,丙酰胺基,正丁基酰胺基,异丁基酰胺基,环丙基甲酰胺基,环丁基甲酰胺基,环戊基甲酰胺基,甲磺酰胺基,乙磺酰胺基,丙磺酰胺基,异丙磺酰胺基,二甲基次磷酰基,二乙基次磷酰基,二异丙基次磷酰基;

[0177] R_{53} 选自:氢;C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0178] R_{43} 选自:氢;C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0179] 或上述化合物的立体异构体、其前药、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂合物。

[0180] 在一些实施方案中, R_{23} 为 $-SO_2X$, 其中X选自: 羟基; C1-C6烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代。

[0181] 在一些实施方案中, R_{13} 选自: 氢; C1-C6烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代。

[0182] 在一些实施方案中, R_{33} 选自: 氢、卤素、硝基、氨基、氰基、C1-C6烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; C3-C7环烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代。

[0183] 在一些优选的实施方案中, R_{33} 选自: 氢、卤素、C1-C6烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代。

[0184] 在一些实施方案中, R_{53} 选自: 氢; C1-C6烷基, C3-C7环烷基。

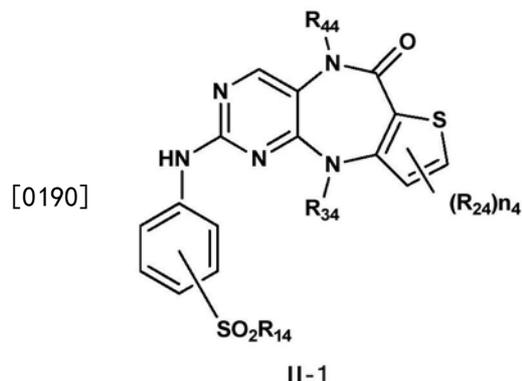
[0185] 在一些实施方案中, R_{43} 选自: 氢; C1-C6烷基, C3-C7环烷基。

[0186] 在一些实施方案中, n_3 选自0, 1, 2, 3。

[0187] 在一些优选的实施方案中, n_3 选自0, 1, 2。

[0188] 在一些实施方案中, 所述药学上可接受的盐为无机酸盐或有机酸盐, 其中, 所述无机酸盐为盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐、硫酸盐或磷酸盐, 所述有机酸盐为甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸盐、 α -甘油磷酸盐、烷基磺酸盐或芳基磺酸盐; 优选地, 所述烷基磺酸盐为甲基磺酸盐或乙基磺酸盐; 所述芳基磺酸盐为苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

[0189] 第五方面, 本发明提供了下面结构式表示的化合物:



[0191] n_4 选自0, 1或2;

[0192] R_{14} 选自:

[0193] 1) 包含选自N、O和S的一个或多个杂原子的五元杂环或六元杂环, 所述五元杂环或六元杂环任选地被C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、C1-C6酰基、氰基、任选被C1-C6烷基、-O-C1-C6烷基、羟基、羟基C1-C6烷基、C1-C6酰基、烷基氨基、二烷基氨基取代的杂环基取代,

[0194] 包括但不限于: 4-N,N-二甲基氨基哌啶基, 4-N,N-二乙基氨基哌啶基, 4-N,N-二异丙基氨基哌啶基, 4-羟基哌啶基, 4-(N-甲基哌嗪基)哌啶基, 4-(N-乙基哌嗪基)哌啶基, 4-(N-异丙基哌嗪基)哌啶基, 4-(N-乙酰基哌嗪基)哌啶基, 4-(N-叔丁氧甲酰基哌嗪基)哌啶基, 4-(N-甲磺酰基哌嗪基)哌啶基, 4-(N-(2-羟基乙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(N-(2-氰基乙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(N-(3-羟基丙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(N-(2-N,N-二甲基乙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(N-(2-N,N-二乙基乙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(N-(3-N,N-二甲基丙基)哌嗪基)哌啶基,

哌啶基,4-(N-(3-N,N-二乙基丙基)哌啶基)哌啶基,4-(四氢吡咯基)哌啶基,4-(3-N,N-二甲基四氢吡咯基)哌啶基;

[0195] 2) 氨基,环丙基氨基,环丁基氨基,环戊基氨基,环己基氨基,N,N-二甲基氨基,N,N-二乙基氨基,N,N-二异丙基氨基,2-N,N-二甲基氨基乙基氨基,2-羟基乙基氨基,2-吗啡啶基乙基氨基,2-(4-N-甲基哌啶基)乙基氨基,3-N,N-二甲基氨基丙基氨基,3-N,N-二乙基氨基丙基氨基,3-N,N-二异丙基氨基丙基氨基,3-羟基丙基氨基,3-吗啡啶基丙基氨基,3-(4-N-甲基哌啶基)丙基氨基,N-甲基哌啶-4-氨基,N-乙基哌啶-4-氨基,N-异丙基哌啶-4-氨基,N-乙酰基哌啶-4-氨基;N-甲基哌啶基,N-乙基哌啶基,N-异丙基哌啶基,N-乙酰基哌啶基,N-叔丁氧甲酰基哌啶基,N-甲磺酰基哌啶基,N-(2-羟基乙基)哌啶基,N-(2-氰基乙基)哌啶基,N-(3-羟基丙基)哌啶基,N-(2-N,N-二甲基乙基)哌啶基,N-(2-N,N-二乙基乙基)哌啶基,N-(3-N,N-二甲基丙基)哌啶基,N-(3-N,N-二乙基丙基)哌啶基,2-氧代-哌啶-4-基,N-(N-甲基-4-哌啶基)哌啶基,N-(N-乙基-4-哌啶基)哌啶基,N-(N-乙酰基-4-哌啶基)哌啶基;吗啡啶基,3,5-二甲基吗啡啶基,硫代吗啡啶基,四氢吡咯基,3-N,N-二甲基四氢吡咯基,3-N,N-二乙基四氢吡咯基;

[0196] 3) C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氰基取代;

[0197] 4) C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氰基取代;

[0198] 5) -O-C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0199] 6) -O-C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0200] 7) C6-C10芳基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;-O-C6-C10芳基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0201] 8) C2-C6烯基;

[0202] 9) 羟基,2-N,N-二甲基氨基乙氧基,2-N,N-二乙基氨基乙氧基,2-N,N-二异丙基氨基乙氧基,2-(N-甲基哌啶基)乙氧基,2-(N-乙酰基哌啶基)乙氧基,2-吗啡啶基乙氧基,2-硫代吗啡啶基乙氧基,2-哌啶基乙氧基,3-N,N-二甲基氨基丙氧基,3-N,N-二乙基氨基丙氧基,3-N,N-二异丙基氨基丙氧基,3-(N-甲基哌啶基)丙氧基,3-(N-乙酰基哌啶基)丙氧基,3-吗啡啶基丙氧基,3-硫代吗啡啶基丙氧基,3-哌啶基丙氧基,2-吡啶基甲氧基,3-吡啶基甲氧基,4-吡啶基甲氧基,苯基甲氧基,单卤素取代苯基甲氧基,偕二卤素取代苯基甲氧基,杂二卤素取代苯基甲氧基;

[0203] R₂₄选自:

[0204] 1) 氢,卤素,硝基,氨基,氰基;

[0205] 2) C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;-O-C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C1-C6含氧烷基;

[0206] 3) 甲硫基,乙硫基,异丙硫基,甲亚磺酰基,乙亚磺酰基,异丙亚磺酰基,甲磺酰基,乙磺酰基,异丙磺酰基,氨基磺酰基,乙氨基磺酰基,丙氨基磺酰基,异丙氨基磺酰基,环丙氨基磺酰基,羟基甲酰基,甲氧基甲酰基,乙氧基甲酰基,丙氧基甲酰基,异丙氧基甲酰基,正丁氧基甲酰基,异丁氧基甲酰基,叔丁氧基甲酰基,氨基甲酰基,甲胺基甲酰基,乙胺基甲酰基,丙胺基甲酰基,异丙胺基甲酰基,环丙基胺基甲酰基,环丁基胺基甲酰基,环戊基胺基甲酰基,乙酰胺基,丙酰胺基,正丁基酰胺基,异丁基酰胺基,环丙基甲酰胺基,环丁基甲酰胺基,环戊基甲酰胺基,甲磺酰胺基,乙磺酰胺基,丙磺酰胺基,异丙磺酰胺基,二甲基次磷

酰基,二乙基次磷酰基,二异丙基次磷酰基;

[0207] R₃₄选自:

[0208] 氢;C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0209] R₄₄选自:

[0210] 氢;C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0211] 或上述化合物的立体异构体、其前药、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂合物。

[0212] 在一些实施方案中,R₁₄选自:

[0213] 1) C1-C6烷基,C3-C7环烷基;

[0214] 2) 氨基,环丙基氨基,环戊基氨基,环己基氨基,N,N-二甲基氨基,N,N-二乙基氨基,N,N-二异丙基氨基,2-N,N-二甲基氨基乙基氨基,2-羟基乙基氨基,2-吗啡啉基乙基氨基,2-(4-N-甲基哌嗪基)乙基氨基,N-甲基哌啶-4-氨基,N-乙基哌啶-4-氨基,N-异丙基哌啶-4-氨基,N-乙酰基哌啶-4-氨基;

[0215] 3) 羟基,2-N,N-二甲基氨基乙氧基,2-N,N-二乙基氨基乙氧基,2-N,N-二异丙基氨基乙氧基,2-(N-甲基哌嗪基)乙氧基,2-(N-乙酰基哌嗪基)乙氧基,2-吗啡啉基乙氧基,2-硫代吗啡啉基乙氧基,2-哌啶基乙氧基,3-N,N-二甲基氨基丙氧基,3-N,N-二乙基氨基丙氧基,3-N,N-二异丙基氨基丙氧基,3-(N-甲基哌嗪基)丙氧基,3-(N-乙酰基哌嗪基)丙氧基,3-吗啡啉基丙氧基,3-硫代吗啡啉基丙氧基,3-哌啶基丙氧基,2-吡啶基甲氧基,3-吡啶基甲氧基,4-吡啶基甲氧基;

[0216] 4) 哌啶基,4-N,N-二甲基氨基哌啶基,4-羟基哌啶基,4-(N-甲基哌嗪基)哌啶基,4-(N-乙基哌嗪基)哌啶基,4-(N-乙酰基哌嗪基)哌啶基,4-(N-叔丁氧甲酰基哌嗪基)哌啶基,4-(N-甲磺酰基哌嗪基)哌啶基,4-(N-(2-羟基乙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(2-氰基乙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(3-羟基丙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(2-N,N-二甲基乙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(2-N,N-二乙基乙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(3-N,N-二甲基丙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(3-N,N-二乙基丙基)哌嗪基)哌啶基,4-(四氢吡咯基)哌啶基,4-(3-N,N-二甲基四氢吡咯基)哌啶基;

[0217] 5) N-甲基哌嗪基,N-乙基哌嗪基,N-异丙基哌嗪基,N-乙酰基哌嗪基,N-(2-羟基乙基)哌嗪基,N-(2-氰基乙基)哌嗪基,N-(3-羟基丙基)哌嗪基,N-(2-N,N-二甲基乙基)哌嗪基,N-(2-N,N-二乙基乙基)哌嗪基,N-(3-N,N-二甲基丙基)哌嗪基,N-(3-N,N-二乙基丙基)哌嗪基,2-氧代-哌嗪-4-基,N-(N-甲基-4-哌啶基)哌嗪基,N-(N-乙基-4-哌啶基)哌嗪基,N-(N-乙酰基-4-哌啶基)哌嗪基;

[0218] 6) 吗啡啉基,3,5-二甲基吗啡啉基,硫代吗啡啉基,四氢吡咯基,3-N,N-二甲基四氢吡咯基,3-N,N-二乙基四氢吡咯基。

[0219] 在一些优选的实施方案中,R₁₄选自:

[0220] 1) 甲基,乙基,异丙基,三氟甲基;

[0221] 2) 氨基,环丙基氨基,N,N-二甲基氨基,N,N-二乙基氨基,N,N-二异丙基氨基;

[0222] 3) 羟基;

[0223] 4) 哌啶基, 4-N,N-二甲基氨基哌啶基, 4-羟基哌啶基, 4-(N-甲基哌嗪基) 哌啶基, 4-(四氢吡咯基) 哌啶基, 4-(3-N,N-二甲基四氢吡咯基) 哌啶基;

[0224] 5) N-甲基哌嗪基, N-乙基哌嗪基, N-异丙基哌嗪基, N-乙酰基哌嗪基, N-(2-羟基乙基) 哌嗪基, N-(2-氰基乙基) 哌嗪基, N-(3-羟基丙基) 哌嗪基, N-(2-N,N-二甲基乙基) 哌嗪基, N-(2-N,N-二乙基乙基) 哌嗪基, N-(3-N,N-二甲基丙基) 哌嗪基, N-(3-N,N-二乙基丙基) 哌嗪基, 2-氧代-哌嗪-4-基, N-(N-甲基-4-哌啶基) 哌嗪基, N-(N-乙基-4-哌啶基) 哌嗪基, N-(N-乙酰基-4-哌啶基) 哌嗪基;

[0225] 6) 吗啡啉基, 3,5-二甲基吗啡啉基, 硫代吗啡啉基, 四氢吡咯基, 3-N,N-二甲基四氢吡咯基, 3-N,N-二乙基四氢吡咯基。

[0226] 在一些实施方案中, R_{24} 选自: 氢、卤素、硝基、氨基、氰基、C1-C6烷基, 所述C1-C6烷基任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; -O-C1-C6烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代。

[0227] 在一些优选的实施方案中, R_{24} 选自: 氢、卤素、氰基、C1-C6烷基, 所述C1-C6烷基任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代。

[0228] 在一些实施方案中, R_{34} 选自: 氢; C1-C6烷基; C3-C7环烷基。

[0229] 在一些优选的实施方案中, R_{34} 选自: 氢、甲基、乙基、异丙基、环丙基或环戊基。

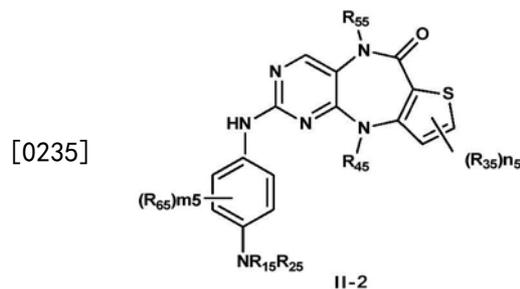
[0230] 在一些实施方案中, R_{44} 选自: 氢; C1-C6烷基; C3-C7环烷基。

[0231] 在一些优选的实施方案中, R_{44} 选自: 氢、甲基、乙基、异丙基、环丙基或环戊基。

[0232] 在一些优选的实施方案中, n_4 选自 0, 1。

[0233] 在一些实施方案中, 所述药学上可接受的盐为无机酸盐或有机酸盐, 其中, 所述无机酸盐为盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐、硫酸盐或磷酸盐, 所述有机酸盐为甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸盐、 α -甘油磷酸盐、烷基磺酸盐或芳基磺酸盐; 优选地, 所述烷基磺酸盐为甲基磺酸盐或乙基磺酸盐; 所述芳基磺酸盐为苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

[0234] 第六方面, 本发明提供了下面结构式表示的化合物:



[0236] m_5 选自 0, 1, 2, 3 或 4;

[0237] n_5 选自 0, 1 或 2;

[0238] R_{15} 、 R_{25} 独立地选自:

[0239] 1) 氢; C1-C6烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; C3-C7环烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; C1-C6含氧烷基;

[0240] 2) -SO₂C1-C6烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; -SO₂C2-C6烯基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; -CO-C1-C6烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; -

COC2-C6烯基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0241] 或者, R_{15} 和 R_{25} 以及它们所连接的N原子一起形成包含选自N、O和S的一个或多个杂原子的六元杂环,所述六元杂环任选地被C1-C6烷基、羟基、氨基取代;

[0242] R_{35} 选自:

[0243] 1) 氢,卤素,硝基,氨基,氰基;

[0244] 2) C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;-O-C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C1-C6含氧烷基;

[0245] 3) 甲硫基,乙硫基,异丙硫基,甲亚磺酰基,乙亚磺酰基,异丙亚磺酰基,甲磺酰基,乙磺酰基,异丙磺酰基,氨基磺酰基,乙氨基磺酰基,丙氨基磺酰基,异丙氨基磺酰基,环丙氨基磺酰基,羟基甲酰基,甲氧基甲酰基,乙氧基甲酰基,丙氧基甲酰基,异丙氧基甲酰基,正丁氧基甲酰基,异丁氧基甲酰基,叔丁氧基甲酰基,氨基甲酰基,甲胺基甲酰基,乙胺基甲酰基,丙胺基甲酰基,异丙胺基甲酰基,环丙基胺基甲酰基,环丁基胺基甲酰基,环戊基胺基甲酰基,乙酰胺基,丙酰胺基,正丁基酰胺基,异丁基酰胺基,环丙基甲酰胺基,环丁基甲酰胺基,环戊基甲酰胺基,甲磺酰胺基,乙磺酰胺基,丙磺酰胺基,异丙磺酰胺基,二甲基次磷酰基,二乙基次磷酰基,二异丙基次磷酰基;

[0246] R_{45} 选自:

[0247] 氢;C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0248] R_{55} 选自:

[0249] 氢;C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0250] R_{65} 选自:

[0251] 1) 氢,卤素,硝基,氨基,氰基;

[0252] 2) C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;-O-C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C1-C6含氧烷基;

[0253] 3) 甲硫基,乙硫基,异丙硫基,甲亚磺酰基,乙亚磺酰基,异丙亚磺酰基,甲磺酰基,乙磺酰基,异丙磺酰基,氨基磺酰基,乙氨基磺酰基,丙氨基磺酰基,异丙氨基磺酰基,环丙氨基磺酰基,羟基甲酰基,甲氧基甲酰基,乙氧基甲酰基,丙氧基甲酰基,异丙氧基甲酰基,正丁氧基甲酰基,异丁氧基甲酰基,叔丁氧基甲酰基,氨基甲酰基,甲胺基甲酰基,乙胺基甲酰基,丙胺基甲酰基,异丙胺基甲酰基,环丙基胺基甲酰基,环丁基胺基甲酰基,环戊基胺基甲酰基,乙酰胺基,丙酰胺基,正丁基酰胺基,异丁基酰胺基,环丙基甲酰胺基,环丁基甲酰胺基,环戊基甲酰胺基,甲磺酰胺基,乙磺酰胺基,丙磺酰胺基,异丙磺酰胺基,二甲基次磷酰基,二乙基次磷酰基,二异丙基次磷酰基;

[0254] 或上述化合物的立体异构体、其前药、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂合物。

[0255] 在一些实施方案中, R_{15} 选自:氢;C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;-SO₂C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;-SO₂C2-C6烯基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;-COC1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;-COC2-C6烯基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代。

[0256] 在一些实施方案中, R₂₅选自: 氢; C1-C6烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代。

[0257] 在一些优选的实施方案中, R₂₅为氢。

[0258] 在一些实施方案中, R₁₅和R₂₅以及它们所连接的N原子一起形成包含选自N、O和S的一个或多个杂原子的六元杂环, 所述六元杂环任选地被C1-C6烷基、羟基、氨基取代。

[0259] 在一些优选的实施方案中, R₁₅和R₂₅以及它们所连接的N原子一起形成哌啶环、哌嗪环, 所述哌啶环、哌嗪环任选地被C1-C6烷基、羟基取代。

[0260] 在一些实施方案中, R₃₅选自: 氢、卤素、硝基、氨基、氰基、C1-C6烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; C3-C7环烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代。

[0261] 在一些优选的实施方案中, R₃₅选自: 氢、卤素、硝基、氨基、氰基、C1-C6烷基。

[0262] 在一些实施方案中, R₄₅选自: 氢; C1-C6烷基; C3-C7环烷基。

[0263] 在一些优选的实施方案中, R₄₅选自: 氢、甲基、乙基、异丙基、环丙基或环戊基。

[0264] 在一些实施方案中, R₅₅选自: 氢; C1-C6烷基; C3-C7环烷基。

[0265] 在一些优选的实施方案中, R₅₅选自: 氢、甲基、乙基、异丙基、环丙基或环戊基。

[0266] 在一些实施方案中, R₆₅选自: 氢、卤素、硝基、氨基、氰基、C1-C6烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; C3-C7环烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代。

[0267] 在一些优选的实施方案中, R₆₅选自: 氢、卤素、硝基、氨基、氰基、C1-C6烷基。

[0268] 在一些实施方案中, m₅选自0, 1, 2, 3。

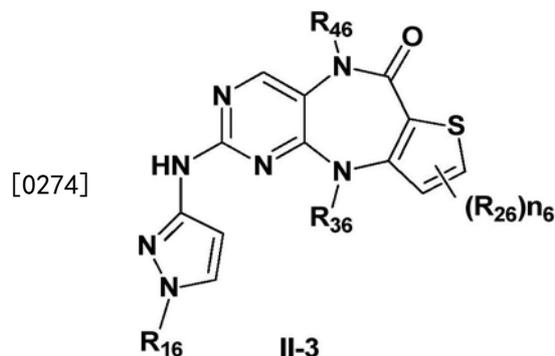
[0269] 在一些优选的实施方案中, m₅选自0, 1, 2。

[0270] 在一些实施方案中, n₅选自0, 1。

[0271] 在一些优选的实施方案中, n₅为0。

[0272] 在一些实施方案中, 所述药学上可接受的盐为无机酸盐或有机酸盐, 其中, 所述无机酸盐为盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐、硫酸盐或磷酸盐, 所述有机酸盐为甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸盐、 α -甘油磷酸盐、烷基磺酸盐或芳基磺酸盐; 优选地, 所述烷基磺酸盐为甲基磺酸盐或乙基磺酸盐; 所述芳基磺酸盐为苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

[0273] 第七方面, 本发明提供了下面结构式表示的化合物:



[0275] n₆选自0, 1或2;

[0276] R₁₆选自:

[0277] 1) 氢; C1-C6烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; C3-C7环烷基, 其任选地

被卤素、硝基、氨基、氰基取代；C1-C6含氧烷基；

[0278] 2) -SO₂C1-C6烷基，其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代；-SO₂C2-C6烯基，其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代；-COC1-C6烷基，其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代；-COC2-C6烯基，其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代；

[0279] 3) 哌啶基，4-N,N-二甲基氨基哌啶基，4-N,N-二乙基氨基哌啶基，4-N,N-二异丙基氨基哌啶基，4-羟基哌啶基，4-(N-甲基哌嗪基)哌啶基，4-(N-乙基哌嗪基)哌啶基，4-(N-异丙基哌嗪基)哌啶基，4-(N-乙酰基哌嗪基)哌啶基，4-(N-叔丁氧甲酰基哌嗪基)哌啶基，4-(N-甲磺酰基哌嗪基)哌啶基，4-(N-(2-羟基乙基)哌嗪基)哌啶基，4-(N-(2-氰基乙基)哌嗪基)哌啶基，4-(N-(3-羟基丙基)哌嗪基)哌啶基，4-(N-(2-N,N-二甲基乙基)哌嗪基)哌啶基，4-(N-(2-N,N-二乙基乙基)哌嗪基)哌啶基，4-(N-(3-N,N-二甲基丙基)哌嗪基)哌啶基，4-(N-(3-N,N-二乙基丙基)哌嗪基)哌啶基，4-(四氢吡咯基)哌啶基，4-(3-N,N-二甲基四氢吡咯基)哌啶基；

[0280] R₂₆选自：

[0281] 1) 氢，卤素，硝基，氨基，氰基；

[0282] 2) C1-C6烷基，其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代；-O-C1-C6烷基，其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代；C1-C6含氧烷基；

[0283] 3) 甲硫基，乙硫基，异丙硫基，甲亚磺酰基，乙亚磺酰基，异丙亚磺酰基，甲磺酰基，乙磺酰基，异丙磺酰基，氨基磺酰基，乙氨基磺酰基，丙氨基磺酰基，异丙氨基磺酰基，环丙氨基磺酰基，羟基甲酰基，甲氧基甲酰基，乙氧基甲酰基，丙氧基甲酰基，异丙氧基甲酰基，正丁氧基甲酰基，异丁氧基甲酰基，叔丁氧基甲酰基，氨基甲酰基，甲胺基甲酰基，乙胺基甲酰基，丙胺基甲酰基，异丙胺基甲酰基，环丙基胺基甲酰基，环丁基胺基甲酰基，环戊基胺基甲酰基，乙酰胺基，丙酰胺基，正丁基酰胺基，异丁基酰胺基，环丙基甲酰胺基，环丁基甲酰胺基，环戊基甲酰胺基，甲磺酰胺基，乙磺酰胺基，丙磺酰胺基，异丙磺酰胺基，二甲基次磷酰基，二乙基次磷酰基，二异丙基次磷酰基；

[0284] R₃₆选自：氢；C1-C6烷基，其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代；C3-C7环烷基，其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代；

[0285] R₄₆选自：氢；C1-C6烷基，其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代；C3-C7环烷基，其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代；

[0286] 或上述化合物的立体异构体、其前药、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂合物。

[0287] 在一些实施方案中，R₁₆选自：氢；C1-C6烷基；C3-C7环烷基；-SO₂C1-C6烷基；-SO₂C2-C6烯基；-COC1-C6烷基，其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代；-COC2-C6烯基，其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代。

[0288] 在一些优选的实施方案中，R₁₆选自氢；氢；甲基、乙基、异丙基、环丙基；甲磺酰基、乙磺酰基、异丙磺酰基、乙烯基磺酰基；乙酰基、氯乙酰基、溴乙酰基、丙烯酰基、4-N,N-二甲基氨基-2-丁烯酰基，4-四氢吡咯基-2-丁烯酰基。

[0289] 在一些实施方案中，R₂₆选自：氢、卤素、硝基、氨基、氰基、C1-C6烷基，其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代；C3-C7环烷基，其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代。

[0290] 在一些优选的实施方案中，R₂₆选自：氢、卤素、硝基、氨基、氰基、C1-C6烷基。

[0291] 在一些实施方案中, R_{36} 选自: 氢; C1-C6烷基; C3-C7环烷基。

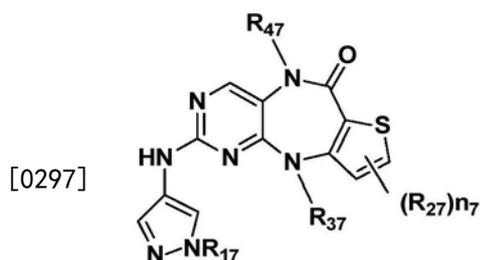
[0292] 在一些实施方案中, R_{46} 选自: 氢; C1-C6烷基; C3-C7环烷基。

[0293] 在一些实施方案中, n_6 选自0, 1。

[0294] 在一些优选的实施方案中, n_6 为0。

[0295] 在一些实施方案中, 所述药学上可接受的盐为无机酸盐或有机酸盐, 其中, 所述无机酸盐为盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐、硫酸盐或磷酸盐, 所述有机酸盐为甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸盐、 α -甘油磷酸盐、烷基磺酸盐或芳基磺酸盐; 优选地, 所述烷基磺酸盐为甲基磺酸盐或乙基磺酸盐; 所述芳基磺酸盐为苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

[0296] 第八方面, 本发明提供了下面结构式表示的化合物:



II-4

[0298] n_7 选自0, 1或2;

[0299] R_{17} 选自:

[0300] 1) 氢; C1-C6烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; C3-C7环烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; C1-C6含氧烷基;

[0301] 2) $-SO_2C_1-C_6$ 烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; $-SO_2C_2-C_6$ 烯基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; $-COC_1-C_6$ 烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; $-COC_2-C_6$ 烯基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0302] 3) 哌啶基, 4-N, N-二甲基氨基哌啶基, 4-N, N-二乙基氨基哌啶基, 4-N, N-二异丙基氨基哌啶基, 4-羟基哌啶基, 4-(N-甲基哌啶基)哌啶基, 4-(N-乙基哌啶基)哌啶基, 4-(N-异丙基哌啶基)哌啶基, 4-(N-乙酰基哌啶基)哌啶基, 4-(N-叔丁氧甲酰基哌啶基)哌啶基, 4-(N-甲磺酰基哌啶基)哌啶基, 4-(N-(2-羟基乙基)哌啶基)哌啶基, 4-(N-(2-氰基乙基)哌啶基)哌啶基, 4-(N-(3-羟基丙基)哌啶基)哌啶基, 4-(N-(2-N, N-二甲基乙基)哌啶基)哌啶基, 4-(N-(2-N, N-二乙基乙基)哌啶基)哌啶基, 4-(N-(3-N, N-二甲基丙基)哌啶基)哌啶基, 4-(N-(3-N, N-二乙基丙基)哌啶基)哌啶基, 4-(四氢吡咯基)哌啶基, 4-(3-N, N-二甲基四氢吡咯基)哌啶基;

[0303] R_{27} 选自:

[0304] 1) 氢, 卤素, 硝基, 氨基, 氰基;

[0305] 2) C1-C6烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; $-O-C_1-C_6$ 烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; C1-C6含氧烷基;

[0306] 3) 甲硫基, 乙硫基, 异丙硫基, 甲亚磺酰基, 乙亚磺酰基, 异丙亚磺酰基, 甲磺酰基, 乙磺酰基, 异丙磺酰基, 氨基磺酰基, 乙氨基磺酰基, 丙氨基磺酰基, 异丙氨基磺酰基, 环丙

氨基磺酰基,羟甲基酰基,甲氧基甲酰基,乙氧基甲酰基,丙氧基甲酰基,异丙氧基甲酰基,正丁氧基甲酰基,异丁氧基甲酰基,叔丁氧基甲酰基,氨基甲酰基,甲胺基甲酰基,乙胺基甲酰基,丙胺基甲酰基,异丙胺基甲酰基,环丙基胺基甲酰基,环丁基胺基甲酰基,环戊基胺基甲酰基,乙酰胺基,丙酰胺基,正丁基酰胺基,异丁基酰胺基,环丙基甲酰胺基,环丁基甲酰胺基,环戊基甲酰胺基,甲磺酰胺基,乙磺酰胺基,丙磺酰胺基,异丙磺酰胺基,二甲基次磷酰基,二乙基次磷酰基,二异丙基次磷酰基;

[0307] R₃₇选自:

[0308] 氢;C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0309] R₄₇选自:

[0310] 氢;C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0311] 或上述化合物的立体异构体、其前药、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂合物。

[0312] 在一些实施方案中,R₁₇选自氢;氢;C1-C6烷基;C3-C7环烷基;-SO₂C1-C6烷基;-SO₂C2-C6烯基;-CO-C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;-CO-C2-C6烯基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代。

[0313] 在一些优选的实施方案中,R₁₇选自氢;氢;甲基、乙基、异丙基、环丙基;甲磺酰基、乙磺酰基、异丙磺酰基、乙烯基磺酰基;乙酰基、氯乙酰基、溴乙酰基、丙烯酰基、4-N,N-二甲基氨基-2-丁烯酰基,4-四氢吡咯基-2-丁烯酰基。

[0314] 在一些实施方案中,R₂₇选自:氢、卤素、硝基、氨基、氰基、C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代。

[0315] 在一些优选的实施方案中,R₂₇选自:氢、卤素、硝基、氨基、氰基、C1-C6烷基。

[0316] 在一些实施方案中,R₃₇选自:氢;C1-C6烷基;C3-C7环烷基。

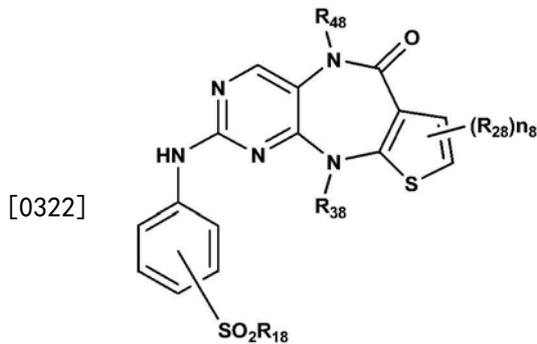
[0317] 在一些实施方案中,R₄₇选自:氢;C1-C6烷基;C3-C7环烷基。

[0318] 在一些实施方案中,n₇选自0,1。

[0319] 在一些优选的实施方案中,n₇为0。

[0320] 在一些实施方案中,所述药学上可接受的盐为无机酸盐或有机酸盐,其中,所述无机酸盐为盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐、硫酸盐或磷酸盐,所述有机酸盐为甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸盐、 α -甘油磷酸盐、烷基磺酸盐或芳基磺酸盐;优选地,所述烷基磺酸盐为甲基磺酸盐或乙基磺酸盐;所述芳基磺酸盐为苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

[0321] 第九方面,本发明提供了下面结构式表示的化合物:



III

[0323] n8选自0,1或2;

[0324] R₁₈选自:

[0325] 1) 包含选自N、O和S的一个或多个杂原子的五元杂环或六元杂环,所述五元杂环或六元杂环任选地被C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、羟基、氨基、C1-C6酰基、氰基、杂环基取代,

[0326] 包括但不限于:4-N,N-二甲基氨基哌啶基,4-N,N-二乙基氨基哌啶基,4-N,N-二异丙基氨基哌啶基,4-羟基哌啶基,4-(N-甲基哌嗪基)哌啶基,4-(N-乙基哌嗪基)哌啶基,4-(N-异丙基哌嗪基)哌啶基,4-(N-乙酰基哌嗪基)哌啶基,4-(N-叔丁氧甲酰基哌嗪基)哌啶基,4-(N-甲磺酰基哌嗪基)哌啶基,4-(N-(2-羟基乙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(2-氰基乙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(3-羟基丙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(2-N,N-二甲基乙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(2-N,N-二乙基乙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(3-N,N-二甲基丙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(3-N,N-二乙基丙基)哌嗪基)哌啶基,4-(四氢吡咯基)哌啶基,4-(3-N,N-二甲基四氢吡咯基)哌啶基;

[0327] 2) 氨基,环丙基氨基,环丁基氨基,环戊基氨基,环己基氨基,N,N-二甲基氨基,N,N-二乙基氨基,N,N-二异丙基氨基,2-N,N-二甲基氨基乙基氨基,2-羟基乙基氨基,2-吗啡啉基乙基氨基,2-(4-N-甲基哌嗪基)乙基氨基,3-N,N-二甲基氨基丙基氨基,3-N,N-二乙基氨基丙基氨基,3-N,N-二异丙基氨基丙基氨基,3-羟基丙基氨基,3-吗啡啉基丙基氨基,3-(4-N-甲基哌嗪基)丙基氨基,N-甲基哌啶-4-氨基,N-乙基哌啶-4-氨基,N-异丙基哌啶-4-氨基,N-乙酰基哌啶-4-氨基;N-甲基哌嗪基,N-乙基哌嗪基,N-异丙基哌嗪基,N-乙酰基哌嗪基,N-叔丁氧甲酰基哌嗪基,N-甲磺酰基哌嗪基,N-(2-羟基乙基)哌嗪基,N-(2-氰基乙基)哌嗪基,N-(3-羟基丙基)哌嗪基,N-(2-N,N-二甲基乙基)哌嗪基,N-(2-N,N-二乙基乙基)哌嗪基,N-(3-N,N-二甲基丙基)哌嗪基,N-(3-N,N-二乙基丙基)哌嗪基,2-氧代-哌嗪-4-基,N-(N-甲基-4-哌啶基)哌嗪基,N-(N-乙基-4-哌啶基)哌嗪基,N-(N-乙酰基-4-哌啶基)哌嗪基;吗啡啉基,3,5-二甲基吗啡啉基,硫代吗啡啉基,四氢吡咯基,3-N,N-二甲基四氢吡咯基,3-N,N-二乙基四氢吡咯基;

[0328] 3) C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氰基取代;

[0329] 4) C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氰基取代;

[0330] 5) -O-C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0331] 6) -O-C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0332] 7) C6-C10芳基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;-O-C6-C10芳基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0333] 8) C2-C6烯基;

[0334] 9) 羟基, 2-N,N-二甲基氨基乙氧基, 2-N,N-二乙基氨基乙氧基, 2-N,N-二异丙基氨基乙氧基, 2-(N-甲基哌嗪基)乙氧基, 2-(N-乙酰基哌嗪基)乙氧基, 2-吗啡啉基乙氧基, 2-硫代吗啡啉基乙氧基, 2-哌啶基乙氧基, 3-N,N-二甲基氨基丙氧基, 3-N,N-二乙基氨基丙氧基, 3-N,N-二异丙基氨基丙氧基, 3-(N-甲基哌嗪基)丙氧基, 3-(N-乙酰基哌嗪基)丙氧基, 3-吗啡啉基丙氧基, 3-硫代吗啡啉基丙氧基, 3-哌啶基丙氧基, 2-吡啶基甲氧基, 3-吡啶基甲氧基, 4-吡啶基甲氧基, 苯基甲氧基, 单卤素取代苯基甲氧基, 偕二卤素取代苯基甲氧基, 杂二卤素取代苯基甲氧基;

[0335] R₂₈选自:

[0336] 1) 氢, 卤素, 硝基, 氨基, 氰基;

[0337] 2) C1-C6烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; -O-C1-C6烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; C1-C6含氧烷基;

[0338] 3) 甲硫基, 乙硫基, 异丙硫基, 甲亚磺酰基, 乙亚磺酰基, 异丙亚磺酰基, 甲磺酰基, 乙磺酰基, 异丙磺酰基, 氨基磺酰基, 乙氨基磺酰基, 丙氨基磺酰基, 异丙氨基磺酰基, 环丙氨基磺酰基, 羟基甲酰基, 甲氧基甲酰基, 乙氧基甲酰基, 丙氧基甲酰基, 异丙氧基甲酰基, 正丁氧基甲酰基, 异丁氧基甲酰基, 叔丁氧基甲酰基, 氨基甲酰基, 甲胺基甲酰基, 乙胺基甲酰基, 丙胺基甲酰基, 异丙胺基甲酰基, 环丙基胺基甲酰基, 环丁基胺基甲酰基, 环戊基胺基甲酰基, 乙酰胺基, 丙酰胺基, 正丁基酰胺基, 异丁基酰胺基, 环丙基甲酰胺基, 环丁基甲酰胺基, 环戊基甲酰胺基, 甲磺酰胺基, 乙磺酰胺基, 丙磺酰胺基, 异丙磺酰胺基, 二甲基次磷酰基, 二乙基次磷酰基, 二异丙基次磷酰基;

[0339] R₃₈选自: 氢; C1-C6烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; C3-C7环烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0340] R₄₈选自: 氢; C1-C6烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; C3-C7环烷基, 其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0341] 或上述化合物的立体异构体、其前药、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂合物。

[0342] 在一些实施方案中, R₁₈选自:

[0343] 1) C1-C6烷基, C3-C7环烷基;

[0344] 2) 氨基, 环丙基氨基, 环戊基氨基, 环己基氨基, N,N-二甲基氨基, N,N-二乙基氨基, N,N-二异丙基氨基, 2-N,N-二甲基氨基乙基氨基, 2-羟基乙基氨基, 2-吗啡啉基乙基氨基, 2-(4-N-甲基哌嗪基)乙基氨基, N-甲基哌啶-4-氨基, N-乙基哌啶-4-氨基, N-异丙基哌啶-4-氨基, N-乙酰基哌啶-4-氨基;

[0345] 3) 羟基, 2-N,N-二甲基氨基乙氧基, 2-N,N-二乙基氨基乙氧基, 2-N,N-二异丙基氨基乙氧基, 2-(N-甲基哌嗪基)乙氧基, 2-(N-乙酰基哌嗪基)乙氧基, 2-吗啡啉基乙氧基, 2-硫代吗啡啉基乙氧基, 2-哌啶基乙氧基, 3-N,N-二甲基氨基丙氧基, 3-N,N-二乙基氨基丙氧基, 3-N,N-二异丙基氨基丙氧基, 3-(N-甲基哌嗪基)丙氧基, 3-(N-乙酰基哌嗪基)丙氧基, 3-吗啡啉基丙氧基, 3-硫代吗啡啉基丙氧基, 3-哌啶基丙氧基, 2-吡啶基甲氧基, 3-吡啶基甲氧基, 4-吡啶基甲氧基;

[0346] 4) 哌啶基, 4-N,N-二甲基氨基哌啶基, 4-羟基哌啶基, 4-(N-甲基哌嗪基)哌啶基,

4-(N-乙基哌嗪基)哌啶基,4-(N-乙酰基哌嗪基)哌啶基,4-(N-叔丁氧甲酰基哌嗪基)哌啶基,4-(N-甲磺酰基哌嗪基)哌啶基,4-(N-(2-羟基乙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(2-氰基乙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(3-羟基丙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(2-N,N-二甲基乙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(2-N,N-二乙基乙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(3-N,N-二甲基丙基)哌嗪基)哌啶基,4-(N-(3-N,N-二乙基丙基)哌嗪基)哌啶基,4-(四氢吡咯基)哌啶基,4-(3-N,N-二甲基四氢吡咯基)哌啶基;

[0347] 5) N-甲基哌嗪基,N-乙基哌嗪基,N-异丙基哌嗪基,N-乙酰基哌嗪基,N-(2-羟基乙基)哌嗪基,N-(2-氰基乙基)哌嗪基,N-(3-羟基丙基)哌嗪基,N-(2-N,N-二甲基乙基)哌嗪基,N-(2-N,N-二乙基乙基)哌嗪基,N-(3-N,N-二甲基丙基)哌嗪基,N-(3-N,N-二乙基丙基)哌嗪基,2-氧代-哌嗪-4-基,N-(N-甲基-4-哌啶基)哌嗪基,N-(N-乙基-4-哌啶基)哌嗪基,N-(N-乙酰基-4-哌啶基)哌嗪基;

[0348] 6) 吗啡啉基,3,5-二甲基吗啡啉基,硫代吗啡啉基,四氢吡咯基,3-N,N-二甲基四氢吡咯基,3-N,N-二乙基四氢吡咯基。

[0349] 在一些优选的实施方案中,R₁₈选自:

[0350] 1) 甲基,乙基,异丙基,三氟甲基;

[0351] 2) 氨基,环丙基氨基,N,N-二甲基氨基,N,N-二乙基氨基,N,N-二异丙基氨基;

[0352] 3) 羟基;

[0353] 4) 哌啶基,4-N,N-二甲基氨基哌啶基,4-羟基哌啶基,4-(N-甲基哌嗪基)哌啶基,4-(四氢吡咯基)哌啶基,4-(3-N,N-二甲基四氢吡咯基)哌啶基;

[0354] 5) N-甲基哌嗪基,N-乙基哌嗪基,N-异丙基哌嗪基,N-乙酰基哌嗪基,N-(2-羟基乙基)哌嗪基,N-(2-氰基乙基)哌嗪基,N-(3-羟基丙基)哌嗪基,N-(2-N,N-二甲基乙基)哌嗪基,N-(2-N,N-二乙基乙基)哌嗪基,N-(3-N,N-二甲基丙基)哌嗪基,N-(3-N,N-二乙基丙基)哌嗪基,2-氧代-哌嗪-4-基,N-(N-甲基-4-哌啶基)哌嗪基,N-(N-乙基-4-哌啶基)哌嗪基,N-(N-乙酰基-4-哌啶基)哌嗪基;

[0355] 6) 吗啡啉基,3,5-二甲基吗啡啉基,硫代吗啡啉基,四氢吡咯基,3-N,N-二甲基四氢吡咯基,3-N,N-二乙基四氢吡咯基。

[0356] 在一些实施方案中,R₂₈选自:氢、卤素、硝基、氨基、氰基、C₁-C₆烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C₃-C₇环烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代。

[0357] 在一些优选的实施方案中,R₂₈选自:氢、卤素、硝基、氨基、氰基、C₁-C₆烷基。

[0358] 在一些实施方案中,R₃₈选自:氢;C₁-C₆烷基;C₃-C₇环烷基。

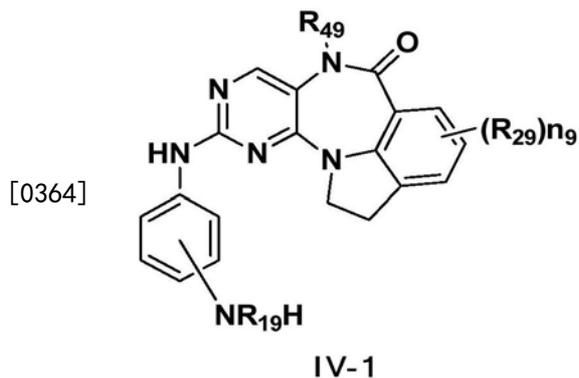
[0359] 在一些实施方案中,R₄₈选自:氢;C₁-C₆烷基;C₃-C₇环烷基。

[0360] 在一些实施方案中,n₈选自0,1。

[0361] 在一些优选的实施方案中,n₈为0。

[0362] 在一些实施方案中,所述药学上可接受的盐为无机酸盐或有机酸盐,其中,所述无机酸盐为盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐、硫酸盐或磷酸盐,所述有机酸盐为甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸盐、 α -甘油磷酸盐、烷基磺酸盐或芳基磺酸盐;优选地,所述烷基磺酸盐为甲基磺酸盐或乙基磺酸盐;所述芳基磺酸盐为苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

[0363] 第十方面,本发明提供了下面结构式表示的化合物:



[0365] n_9 选自0,1,2或3;

[0366] R_{19} 选自:

[0367] 1) 氢;C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C1-C6含氧烷基;

[0368] 2) $-SO_2C_1-C_6$ 烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; $-SO_2C_2-C_6$ 烯基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; $-COC_1-C_6$ 烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; $-COC_2-C_6$ 烯基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0369] R_{29} 选自:

[0370] 1) 氢,卤素,硝基,氨基,氰基;

[0371] 2) C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; $-O-C_1-C_6$ 烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C1-C6含氧烷基;

[0372] 3) 甲硫基,乙硫基,异丙硫基,甲亚磺酰基,乙亚磺酰基,异丙亚磺酰基,甲磺酰基,乙磺酰基,异丙磺酰基,氨基磺酰基,乙氨基磺酰基,丙氨基磺酰基,异丙氨基磺酰基,环丙氨基磺酰基,羟基甲酰基,甲氧基甲酰基,乙氧基甲酰基,丙氧基甲酰基,异丙氧基甲酰基,正丁氧基甲酰基,异丁氧基甲酰基,叔丁氧基甲酰基,氨基甲酰基,甲胺基甲酰基,乙胺基甲酰基,丙胺基甲酰基,异丙胺基甲酰基,环丙基胺基甲酰基,环丁基胺基甲酰基,环戊基胺基甲酰基,乙酰胺基,丙酰胺基,正丁基酰胺基,异丁基酰胺基,环丙基甲酰胺基,环丁基甲酰胺基,环戊基甲酰胺基,甲磺酰胺基,乙磺酰胺基,丙磺酰胺基,异丙磺酰胺基,二甲基次磷酰基,二乙基次磷酰基,二异丙基次磷酰基;

[0373] R_{49} 选自:氢;C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0374] 或上述化合物的立体异构体、其前药、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂合物。

[0375] 在一些实施方案中, R_{19} 选自氢;C1-C6烷基;C3-C7环烷基; $-SO_2C_1-C_6$ 烷基; $-SO_2C_2-C_6$ 烯基; $-COC_1-C_6$ 烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代; $-COC_2-C_6$ 烯基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代。

[0376] 在一些优选的实施方案中, R_{19} 选自甲基、乙基、异丙基、环丙基;甲磺酰基、乙磺酰基、异丙磺酰基、乙基磺酰基;乙酰基、氯乙酰基、溴乙酰基、丙烯酰基、4-N,N-二甲基氨基-2-丁烯酰基,4-四氢吡咯基-2-丁烯酰基。

[0377] 在一些实施方案中, R_{29} 选自:氢、卤素、硝基、氨基、氰基、C1-C6烷基。

[0378] 在一些优选的实施方案中, R₂₉选自: 氢、氟、氯、溴、硝基、氨基、氰基、甲基。

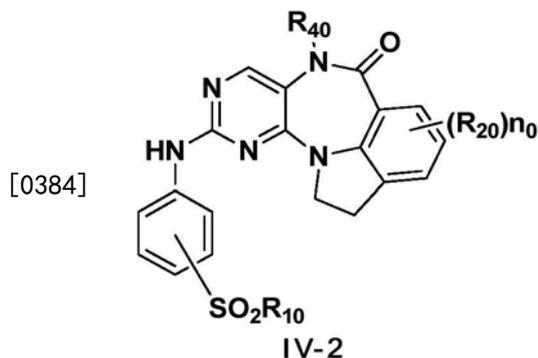
[0379] 在一些实施方案中, R₄₉选自: 氢; C1-C6烷基; C3-C7环烷基。

[0380] 在一些实施方案中, n₉选自0, 1, 2。

[0381] 在一些优选的实施方案中, n₉选自0, 1。

[0382] 在一些实施方案中, 所述药学上可接受的盐为无机酸盐或有机酸盐, 其中, 所述无机酸盐为盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐、硫酸盐或磷酸盐, 所述有机酸盐为甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸盐、 α -甘油磷酸盐、烷基磺酸盐或芳基磺酸盐; 优选地, 所述烷基磺酸盐为甲基磺酸盐或乙基磺酸盐; 所述芳基磺酸盐为苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

[0383] 第十一方面, 本发明提供了下面结构式表示的化合物:



[0385] n₀选自0, 1, 2或3;

[0386] R₁₀选自:

[0387] 1) 包含选自N、O和S的一个或多个杂原子的五元杂环或六元杂环, 所述五元杂环或六元杂环任选地被C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、C1-C6酰基、氰基、任选被C1-C6烷基、-O-C1-C6烷基、羟基、羟基C1-C6烷基、C1-C6酰基、烷基氨基、二烷基氨基取代的杂环基取代,

[0388] 包括但不限于: 4-N,N-二甲基氨基哌啶基, 4-N,N-二乙基氨基哌啶基, 4-N,N-二异丙基氨基哌啶基, 4-羟基哌啶基, 4-(N-甲基哌嗪基)哌啶基, 4-(N-乙基哌嗪基)哌啶基, 4-(N-异丙基哌嗪基)哌啶基, 4-(N-乙酰基哌嗪基)哌啶基, 4-(N-叔丁氧甲酰基哌嗪基)哌啶基, 4-(N-甲磺酰基哌嗪基)哌啶基, 4-(N-(2-羟基乙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(N-(2-氰基乙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(N-(3-羟基丙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(N-(2-N,N-二甲基乙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(N-(2-N,N-二乙基乙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(N-(3-N,N-二甲基丙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(N-(3-N,N-二乙基丙基)哌嗪基)哌啶基, 4-(四氢吡咯基)哌啶基, 4-(3-N,N-二甲基四氢吡咯基)哌啶基;

[0389] 2) 氨基, 环丙基氨基, 环丁基氨基, 环戊基氨基, 环己基氨基, N,N-二甲基氨基, N,N-二乙基氨基, N,N-二异丙基氨基, 2-N,N-二甲基氨基乙基氨基, 2-羟基乙基氨基, 2-吗啡啉基乙基氨基, 2-(4-N-甲基哌嗪基)乙基氨基, 3-N,N-二甲基氨基丙基氨基, 3-N,N-二乙基氨基丙基氨基, 3-N,N-二异丙基氨基丙基氨基, 3-羟基丙基氨基, 3-吗啡啉基丙基氨基, 3-(4-N-甲基哌嗪基)丙基氨基, N-甲基哌啶-4-氨基, N-乙基哌啶-4-氨基, N-异丙基哌啶-4-氨基, N-乙酰基哌啶-4-氨基; N-甲基哌嗪基, N-乙基哌嗪基, N-异丙基哌嗪基, N-乙酰基哌

嗪基,N-叔丁氧甲酰基哌嗪基,N-甲磺酰基哌嗪基,N-(2-羟基乙基)哌嗪基,N-(2-氰基乙基)哌嗪基,N-(3-羟基丙基)哌嗪基,N-(2-N,N-二甲基乙基)哌嗪基,N-(2-N,N-二乙基乙基)哌嗪基,N-(3-N,N-二甲基丙基)哌嗪基,N-(3-N,N-二乙基丙基)哌嗪基,2-氧代-哌嗪-4-基,N-(N-甲基-4-哌啶基)哌嗪基,N-(N-乙基-4-哌啶基)哌嗪基,N-(N-乙酰基-4-哌啶基)哌嗪基;吗啡啉基,3,5-二甲基吗啡啉基,硫代吗啡啉基,四氢吡咯基,3-N,N-二甲基四氢吡咯基,3-N,N-二乙基四氢吡咯基;

[0390] 3) C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氰基取代;

[0391] 4) C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氰基取代;

[0392] 5) -O-C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0393] 6) -O-C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0394] 7) C6-C10芳基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;-O-C6-C10芳基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0395] 8) C2-C6烯基;

[0396] 9) 羟基,2-N,N-二甲基氨基乙氧基,2-N,N-二乙基氨基乙氧基,2-N,N-二异丙基氨基乙氧基,2-(N-甲基哌嗪基)乙氧基,2-(N-乙酰基哌嗪基)乙氧基,2-吗啡啉基乙氧基,2-硫代吗啡啉基乙氧基,2-哌啶基乙氧基,3-N,N-二甲基氨基丙氧基,3-N,N-二乙基氨基丙氧基,3-N,N-二异丙基氨基丙氧基,3-(N-甲基哌嗪基)丙氧基,3-(N-乙酰基哌嗪基)丙氧基,3-吗啡啉基丙氧基,3-硫代吗啡啉基丙氧基,3-哌啶基丙氧基,2-吡啶基甲氧基,3-吡啶基甲氧基,4-吡啶基甲氧基,苯基甲氧基,单卤素取代苯基甲氧基,偕二卤素取代苯基甲氧基,杂二卤素取代苯基甲氧基;

[0397] R₂₀选自:

[0398] 1) 氢,卤素,硝基,氨基,氰基;

[0399] 2) C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;-O-C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C1-C6含氧烷基;

[0400] 3) 甲硫基,乙硫基,异丙硫基,甲亚磺酰基,乙亚磺酰基,异丙亚磺酰基,甲磺酰基,乙磺酰基,异丙磺酰基,氨基磺酰基,乙氨基磺酰基,丙氨基磺酰基,异丙氨基磺酰基,环丙氨基磺酰基,羟基甲酰基,甲氧基甲酰基,乙氧基甲酰基,丙氧基甲酰基,异丙氧基甲酰基,正丁氧基甲酰基,异丁氧基甲酰基,叔丁氧基甲酰基,氨基甲酰基,甲胺基甲酰基,乙胺基甲酰基,丙胺基甲酰基,异丙胺基甲酰基,环丙基胺基甲酰基,环丁基胺基甲酰基,环戊基胺基甲酰基,乙酰胺基,丙酰胺基,正丁基酰胺基,异丁基酰胺基,环丙基甲酰胺基,环丁基甲酰胺基,环戊基甲酰胺基,甲磺酰胺基,乙磺酰胺基,丙磺酰胺基,异丙磺酰胺基,二甲基次磷酰基,二乙基次磷酰基,二异丙基次磷酰基;

[0401] R₄₀选自:氢;C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;C3-C7环烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;

[0402] 或上述化合物的立体异构体、其前药、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂合物。

[0403] 在一些实施方案中,R₁₀选自-SO₂C1-C6烷基,其任选地被卤素、硝基、氨基、氰基取代;-SO₂NH₂。

[0404] 在一些优选的实施方案中,R₁₀为-SO₂NH₂。

- [0405] 在一些实施方案中, R_{20} 选自: 氢、卤素、硝基、氨基、氰基、C1-C6烷基。
- [0406] 在一些优选的实施方案中, R_{20} 选自: 氢、氟、氯、溴、硝基、氨基、氰基、甲基。
- [0407] 在一些实施方案中, R_{40} 选自: 氢; C1-C6烷基; C3-C7环烷基。
- [0408] 在一些实施方案中, n_0 选自0, 1, 2。
- [0409] 在一些优选的实施方案中, n_0 选自0, 1。
- [0410] 在一些实施方案中, 所述药学上可接受的盐为无机酸盐或有机酸盐, 其中, 所述无机酸盐为盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐、硫酸盐或磷酸盐, 所述有机酸盐为甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸盐、 α -甘油磷酸盐、烷基磺酸盐或芳基磺酸盐; 优选地, 所述烷基磺酸盐为甲基磺酸盐或乙基磺酸盐; 所述芳基磺酸盐为苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐。
- [0411] 除非特殊说明, 上述基团和取代基具有药物化学领域的普通含义。
- [0412] 需要说明的是, C1-C6含氧烷基是指是指C1-C6烷基骨架被一个或多个C1-C6烷氧基取代所成的基团, 例如, 甲氧基乙基, 甲氧基乙氧基甲基等。
- [0413] 术语“C6-10芳基”是指单-、二-或多-碳环烃, 其具有任选地进一步通过单键彼此稠合或连接的1至2个环系统, 其中所述碳环中至少一个是“芳族的”, 其中术语“芳族的”是指完全共轭的 π -电子键系统。芳基环可以任选地进一步稠合或连接于芳族的和非芳族的碳环和杂环的环。所述芳基的非限制性的实例是苯基、 α -或 β -萘基。
- [0414] 术语“杂芳基”是指芳族的杂环, 通常为具有1至3个选自N、O或S的杂原子的5-至8-元的杂环; 杂芳基环可以任选地进一步稠合或连接于芳族和非芳族的碳环和杂环。所述杂芳基的非限制性的实例例如吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、咪唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、吡咯基、苯基-吡咯基、呋喃基、苯基-呋喃基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、噻吩基、苯并噻吩基、异二氢咪唑基、苯并咪唑基、咪唑基、喹啉基、异喹啉基、1, 2, 3-三唑基、1-苯基-1, 2, 3-三唑基、2, 3-二氢咪唑基、2, 3-二氢苯并呋喃基、2, 3-二氢苯并噻吩基、苯并吡喃基、2, 3-二氢苯并噁嗪基、2, 3-二氢喹啉基等。
- [0415] 术语“杂环基”(也称作“杂环烷基”)指的是3-、4-、5-、6-和7-元饱和或部分不饱和和碳环, 其中一个或多个碳原子被杂原子例如氮、氧和硫替代。杂环基的非限制性实例是, 例如吡喃、吡咯烷、吡咯啉、咪唑啉、咪唑烷、吡唑啉、噻唑啉、噻唑烷、二氢呋喃、四氢呋喃、1, 3-二氧戊环、哌啶、哌嗪、吗啉、吗啡啉基、四氢吡咯基、硫吗啉基等。
- [0416] 术语“C₁-C₆烷基”指的是任意的含有1-6个碳原子的直链或支链基团, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、叔戊基、正己基等。
- [0417] 除非另有提供, 术语“C₃-C₇环烷基”指的是3-至7-元全-碳单环, 其可以包含一个或多个双键, 但不具有完全共轭的 π -电子系统。环烷基的实例是、但不限于环丙烷、环丁烷、环戊烷、环戊烯、环己烷、环己烯、环己二烯、环庚烷、环庚烯、环庚二烯。
- [0418] 术语“C₂-C₆烯基”指的是任意的含有2-6个碳原子且含有至少一个烯基的直链或支链基团, 例如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、1-己烯基等。
- [0419] 术语“C₂-C₆炔基”指的是任意的含有2-6个碳原子且含有至少一个炔基的直链或支链基团, 例如乙炔基、2-丙炔基、4-戊炔基等。

[0420] 术语“C₁-C₆酰基”指的是-C(=O)-H和-C(=O)-C₁-C₅烷基,例如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基等。

[0421] 其中,术语“C₁-C₅烷基”指的是任意的含有1-5个碳原子的直链或支链基团,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、叔戊基等。

[0422] 根据本发明和除非另有提供,任意上述基团可以任选地在其任意自由位置上被一个或多个基团取代,例如被1-6个基团取代,该基团独立地选自:卤素原子、硝基、氧代(=O)、氰基、C₁-C₆烷基、多氟化烷基、多氟化烷氧基、烯基、炔基、羟基烷基、羟基烷基氨基、羟基杂环基、芳基、芳基-烷基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环基、杂环基-烷基、C₃-C₇环烷基、环烷基-烷基、烷基-芳基、烷基-杂芳基、烷基-杂环基、烷基-环烷基、烷基-芳基-烷基、烷基-杂芳基-烷基、烷基-杂环基-烷基、烷基-环烷基-烷基、烷基-杂环基-杂环基、杂环基-杂环基、杂环基-烷基-杂环基、杂环基-烷基氨基、烷基-杂环基-烷基-氨基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂环基氧基、烷基-杂环基氧基、亚甲二氧基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、环烯基氧基、杂环基羰基氧基、亚烷基氨基氧基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、环烷基氧基羰基、杂环基氧基羰基、氨基、脲基、烷基氨基、氨基-烷基氨基、二烷基氨基、二烷基氨基-杂环基、二烷基氨基-烷基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基、二芳基氨基、杂环基氨基、烷基-杂环基氨基、烷基-杂环基羰基、甲酰基氨基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂环基羰基氨基、烷基-杂环基羰基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、杂环基氨基羰基、烷氧基羰基氨基、烷氧基羰基氨基-烷基氨基、烷氧基羰基杂环基-烷基氨基、烷氧基-芳基-烷基、羟基氨基-羰基、烷氧基亚氨基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、甲酰基、烷基羰基、芳基羰基、环烷基羰基、杂环基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、芳基氨基磺酰基、杂环基氨基磺酰基、芳硫基、烷硫基、磷酸酯基和烷基磷酸酯基。

[0423] 进而,如果适合,上述取代基各自可以进一步被一个或多个上述举出的基团取代。

[0424] 在这方面,术语“卤原子”指的是氟、氯、溴或碘原子。

[0425] 术语“氰基”指的是-CN残基。

[0426] 术语“硝基”指的是-NO₂基团。

[0427] 术语“烷氧基”、“环基氧基”、“芳基氧基”,“杂环基氧基”及其衍生物指的是任意上述C₁-C₆烷基、C₃-C₇环烷基、芳基或杂环基,其通过氧原子(-O-)连接到分子的其余部分。

[0428] 从所有上述描述中,对本领域技术人员显而易见的是,其名称是复合名称的任意基团,例如“芳基氨基”,应该指的是常规地从其衍生的部分例如从被芳基取代的氨基来构建,其中芳基如上文所定义。

[0429] 同样,任意术语例如烷硫基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、杂环基羰基、杂环基羰基氨基、环烷基氧基羰基等包括基团,其中烷基、烷氧基、芳基、C₃-C₇环烷基和杂环基部分如上文所定义。

[0430] 如本文所使用,除非另外说明,术语“前药”是指可以在生物学条件(体外或体内)下水解、氧化或进行其他反应以提供本发明的化合物的衍生物。前药仅在生物学条件下经过该反应成为活性化合物,或者它们在它们不反应的形式中具有活性。通常可以使用公知的方法制备前药,例如1Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery(1995)172-178,949-982(Manfred E.Wolff编,第5版)中描述的那些方法。

[0431] 如本文所使用,术语“式(I)化合物的药学上可以接受的盐”的例子是由形成药学上可以接受的阴离子的有机酸形成的有机酸加合盐,包括但不限于甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸盐、 α -甘油磷酸盐、烷基磺酸盐或芳基磺酸盐;优选地,所述烷基磺酸盐为甲基磺酸盐或乙基磺酸盐;所述芳基磺酸盐为苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐。也可形成合适的无机盐,包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐、硫酸盐或磷酸盐等。

[0432] 药学上可以接受的盐可使用本领域熟知的标准程序获得,例如,通过将足量的碱性化合物和提供药学上可以接受的阴离子的合适的酸反应。

[0433] 本文使用的术语“治疗”一般是指获得需要的药理和/或生理效应。该效应根据完全或部分地预防疾病或其症状,可以是预防性的;和/或根据部分或完全稳定或治愈疾病和/或由于疾病产生的副作用,可以是治疗性的。本文使用的“治疗”涵盖了对患者疾病的任何治疗,包括:(a) 预防易感染疾病或症状但还没诊断出患病的患者所发生的疾病或症状;(b) 抑制疾病的症状,即阻止其发展;或(c) 缓解疾病的症状,即,导致疾病或症状退化。

[0434] 按照本发明的一种具体技术方案,所述化合物、其立体异构体、其前药、或者其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物,其中所述化合物为下面实施例中所述化合物之一。

[0435] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含上述任一技术方案所述的化合物、其立体异构体、其前药、或者其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物,和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0436] 制备各种含有一定量的活性成分的药物组合物的方法是已知的,或根据本发明的公开内容对于本领域技术人员是显而易见的。如REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, Martin, E.W., ed., Mack Publishing Company, 19th ed. (1995) 所述,制备所述药物组合物的方法包括掺入适当的药学赋形剂、载体、稀释剂等。

[0437] 以已知的方法制造本发明的药物制剂,包括常规的混合、溶解或冻干方法。本发明的化合物可以制成药物组合物,并向患者以适于选定的施用方式的各种途径施用,例如,口服或肠胃外(通过静脉内、肌内、局部或皮下途径)。

[0438] 因此,本发明的化合物结合药学上可以接受的载体(如惰性稀释剂或可同化的可食用的载体)可以全身施用,例如,口服。它们可以封闭在硬或软壳的明胶胶囊中,可以压为片剂。对于口服治疗施用,活性化合物可以结合一种或多种赋形剂,并以可吞咽的片剂、颊含片剂、含片、胶囊剂、酞剂、悬浮剂、糖浆、圆片等的形式使用。这种组合物和制剂应该包含至少0.1%的活性化合物。这种组合物和制剂的比例当然可以变化,可以占给定的单位剂型重量的大约1%至大约99%。在这种治疗有用的组合物中,活性化合物的量使得能够获得有效剂量水平。

[0439] 片剂、含片、丸剂、胶囊剂等也可以包含:粘合剂,如黄蓍胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;赋形剂,如磷酸氢二钙;崩解剂,如玉米淀粉、马铃薯淀粉、藻酸等;润滑剂,如硬脂酸镁;和甜味剂,如蔗糖、果糖、乳糖或阿司帕坦;或调味剂,如薄荷、冬青油或樱桃香味。当单位剂型是胶囊时,除了上面类型的材料,它还可以包含液体载体,如植物油或聚乙二醇。各种其他材料可以存在,作为包衣,或以其他方式改变固体单位剂型的物理形式。例如,片剂、丸剂或胶囊剂可以用明胶、蜡、虫胶或糖等包衣。糖浆或酞剂可以包含活性化合物,蔗糖或

果糖作为甜味剂,对羟苯甲酸甲酯或对羟苯甲酸丙酯作为防腐剂,染料和调味剂(如樱桃香料或桔子香料)。当然,用于制备任何单位剂型的任何材料应该是药学上可以接受的且以应用的量基本上无毒。此外,活性化合物可以掺入缓释制剂和缓释装置中。

[0440] 活性化合物也可以通过输注或注射来静脉内或腹膜内施用。可以制备活性化合物或其盐的水溶液,任选地混和无毒的表面活性剂。也可以制备在甘油、液体聚乙二醇、甘油三乙酸酯及其混合物以及油中的分散剂。在普通的储存和使用条件下,这些制剂包含防腐剂以防止微生物生长。

[0441] 适于注射或输注的药物剂型可以包括包含适于无菌的可注射或可输注的溶液或分散剂的即时制剂的活性成分(任选封装在脂质体中)的无菌水溶液或分散剂或无菌粉末。在所有情况下,最终的剂型在生产和储存条件下必须是无菌的、液体的和稳定的。液体载体可以是溶剂或液体分散介质,包括,例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等)、植物油、无毒的甘油酯及其合适的混合物。可以维持合适的流动性,例如,通过脂质体的形成,通过在分散剂的情况下维持所需的粒子大小,或通过表面活性剂的使用。可以通过各种抗细菌剂和抗真菌剂(如对羟苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等)产生预防微生物的作用。在许多情况下,优选包括等渗剂,如糖、缓冲剂或氯化钠。通过使用延缓吸收剂的组合物(例如,单硬脂酸铝和明胶)可以产生可注射的组合物的延长吸收。

[0442] 通过将合适的溶剂中的需要量的活性化合物与需要的上面列举的各种其他成分结合,然后进行过滤灭菌,制备无菌可注射溶液。在用于制备无菌注射溶液的无菌粉末的情况下,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,这会产生活性成分加上任何另外需要的以前无菌过滤溶液中存在的成分的粉末。

[0443] 有用的固体载体包括粉碎的固体(如滑石、粘土、微晶纤维素、二氧化硅、氧化铝等)。有用的液体载体包括水、乙醇或乙二醇或水-乙醇/乙二醇混合物,本发明的化合物可以任选在无毒的表面活性剂的帮助下以有效含量溶解或分散在其中。可以加入佐剂(如香味)和另外的抗微生物剂来优化对于给定用途的性质。

[0444] 增稠剂(如合成的聚合物、脂肪酸、脂肪酸盐和酯、脂肪醇、改性纤维素或改性无机材料)也可和液体载体用于形成可涂覆的糊剂、凝胶、软膏、肥皂等,直接用于使用者的皮肤上。

[0445] 化合物或其活性盐或衍生物的治疗需要量,不仅取决于选择的特定的盐,而且取决于施药方式、待治疗的疾病的本质和患者的年龄和状态,最终取决于在场医师或临床医生的决定。

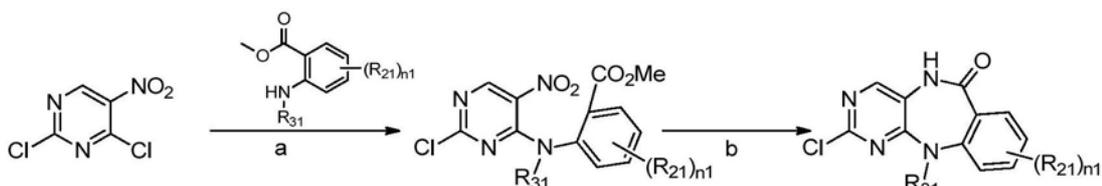
[0446] 上述制剂可以以单位剂型存在,该单位剂型是含有单位剂量的物理分散单元,适于向人体和其它哺乳动物体给药。单位剂型可以是胶囊或片剂,或是很多胶囊或片剂。根据所涉及的具体治疗,活性成分的单位剂量的量可以在大约0.1到大约1000毫克或更多之间进行变化或调整。

[0447] 此外,还包括各种药物新剂型如乳脂质体、微球和纳米球的应用,如使用微粒分散体系包括聚合物胶束(polymeric micelles)、纳米乳(nanoemulsion)、亚微乳(submicroemulsions)、微囊(microcapsule)、微球(microsphere)、脂质体(liposomes)和类脂囊泡(niosomes)(又称非离子表面活性剂囊泡)等制备的药剂。

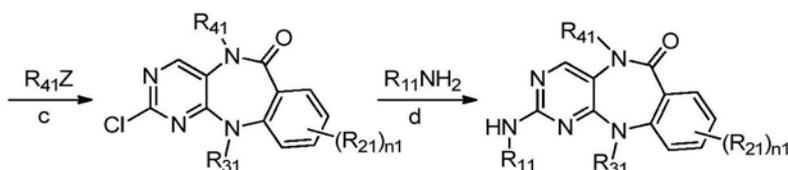
[0448] 另一方面,本发明还提供了上述任一技术方案所述化合物的制备方法,包括下面

步骤:

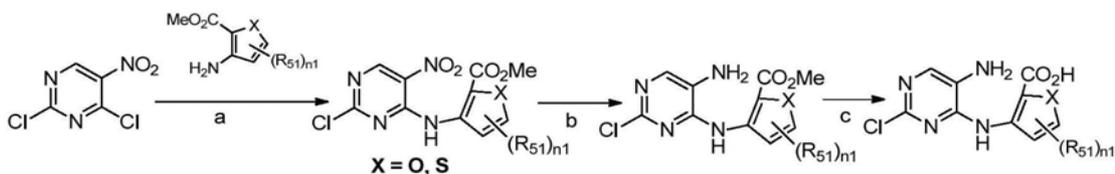
[0449] 在以下合成方法中,在式 $R_{41}Z$ 、 $R_{31}Z$ 符号Z表示离去基团,如卤素、甲磺酸根、三氟甲磺酸根,



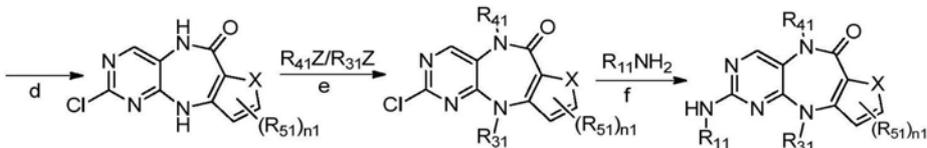
[0450]



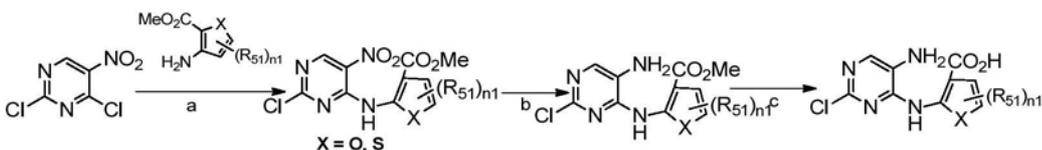
[0451] 反应条件:(a)碱性条件(如二异丙基乙基胺,三乙胺,碳酸钾等)或酸性条件(三氟乙酸,盐酸等)的取代反应;(b)硝基还原和酰胺环化反应(如铁粉/醋酸等);(c)碱性条件(如钠氢等);(d)酸性条件(三氟乙酸,盐酸等)或钯催化的胺化反应;或



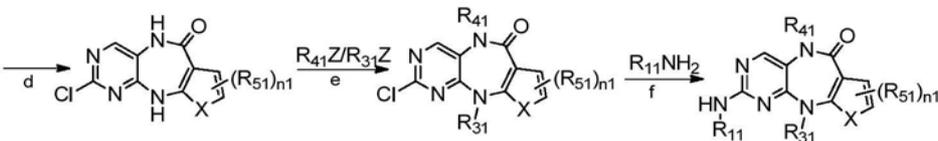
[0452]



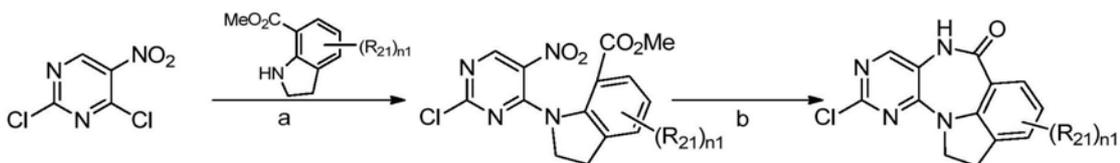
[0453] 反应条件:(a)碱性条件(如二异丙基乙基胺,三乙胺,碳酸钾等)的取代反应;(b)硝基还原反应(如铁粉/醋酸等);(c)碱性条件的酯水解反应(如氢氧化锂等);(d)酰胺缩合环化(如2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯等缩合试剂);(e)碱性条件(如钠氢等);(f)酸性条件(三氟乙酸,盐酸等)或钯催化的胺化反应;或



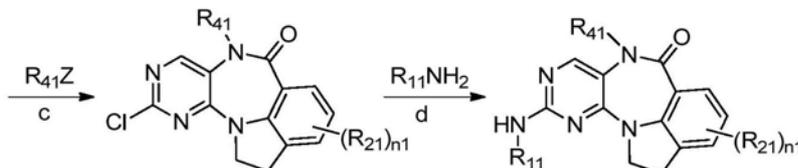
[0454]



[0455] 反应条件:(a)碱性条件(如二异丙基乙基胺,三乙胺,碳酸钾等)的取代反应;(b)硝基还原反应(如铁粉/醋酸等);(c)碱性条件的酯水解反应(如氢氧化锂等);(d)酰胺缩合环化(如2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯等缩合试剂);(e)碱性条件(如钠氢等);(f)酸性条件(三氟乙酸,盐酸等)或钯催化的胺化反应;或



[0456]



[0457] 反应条件：(a) 碱性条件（如二异丙基乙基胺等）；(b) 硝基还原和酰胺环化反应（如铁粉/醋酸等）；(c) 碱性条件（如钠氢等）；(d) 酸性条件（三氟乙酸，盐酸等）或钯催化的胺化反应。

[0458] 另一方面，本发明还提供了上述任一技术方案所述化合物、其立体异构体、其前药、或者其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物及包含该化合物的药物组合物在制备用于促进组织和器官的再生与修复，促进干细胞增殖和成体细胞去分化，免疫抑制，预防或治疗与生物体内神经紊乱相关疾病和局部缺血的血管疾病药物中的用途。优选地，其中所述促进组织和器官再生与修复为肝脏再生和修复，肠道再生和修复，心脏再生与修复，皮肤再生与修复；其中所述的预防或治疗与生物体内神经紊乱相关疾病为阿尔茨海默病、多发性硬化症、帕金森症、脑卒中。

[0459] 实验部分

[0460] 就如下涉及的实施例而言，使用本文所述的方法或本领域众所周知的其他方法合成本发明的化合物。

[0461] 通用纯化和分析方法

[0462] 在硅胶GF254预涂覆板（青岛海洋化工厂）上进行薄层色谱。在中压下经硅胶（300-400目，烟台芝黄务硅胶开发试剂厂）进行柱色谱分离或通过使用ISCO Combiflash Rf200快速纯化系统用预装的硅胶筒（ISCO或Welch）进行柱色谱分离。成分通过UV光（ λ :254nm）和通过碘蒸气显影。当必要时，将化合物通过制备型HPLC制备经Waters Symmetry C18（19x 50mm, 5 μ m）柱或经Waters X Terra RP 18（30x 150mm, 5 μ m）柱纯化，使用装配有996Waters PDA检测器的Waters制备型HPLC 600和Micromass mod.ZMD单四级质谱（电喷雾离子化，阳离子模式）。方法1：相A：0.1% TFA/MeOH 95/5；相B：MeOH/H₂O 95/5。梯度：10至90%B进行8min，保持90%B 2min；流速20mL/min。方法2：相A：0.05% NH₄OH/MeOH 95/5；相B：MeOH/H₂O 95/5。梯度：10至100%B进行8min，保持100%B 2min。流速20mL/min。

[0463] 将¹H-NMR谱在DMSO-d₆或CDCl₃中经在600MHz操作的Bruker Avance 600谱仪（对于¹H而言）进行记录。将残留溶剂信号用作参比（ δ =2.50或7.27ppm）。化学位移（ δ ）以百万分率（ppm）进行报道且偶合常数（J）以Hz计。以下缩写用于峰裂分：s=单；br.s.=宽信号；d=双；t=三；m=多重；dd=双双。

[0464] 电喷雾（ESI）质谱经Finnigan LCQ离子阱获得。

[0465] 除非另外说明，所有最终化合物均是均质的（纯度不低于95%），如高效液相色谱（HPLC）所确定。用于评价化合物纯度的HPLC-UV-MS分析通过组合离子阱MS设备与HPLC系统SSP4000（Thermo Separation Products）来进行，所述HPLC系统装配有自动进样器LC Pa1

(CTC Analytics) 和UV6000LP二极管阵列检测器 (UV检测215-400nm)。用Xcalibur 1.2软件 (Finnigan) 进行设备控制、数据采集和处理。HPLC色谱法在室温和1mL/min流速下进行,其使用Waters X Terra RP 18柱(4.6x 50mm;3.5 μ m)。流动相A是乙酸铵5mM缓冲液(采用乙酸得到pH 5.5):乙腈90:10,流动相B乙酸铵5mM缓冲液(采用乙酸得到pH 5.5):乙腈10:90;梯度为0至100%B进行7分钟,然后在再平衡前保持100%B达2分钟。

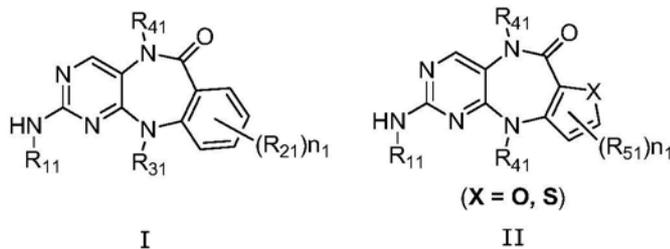
[0466] 试剂纯化参考Purification of Laboratory Chemicals (Perrin, D.D., Armarego, W.L.F. and Perrins Eds, D.R.; Pergamon Press: Oxford, 1980) 一书进行。石油醚是60-90 $^{\circ}$ C馏分、乙酸乙酯、甲醇、二氯甲烷均为分析纯。

[0467] 在如下实施例和本申请的上下文中,下列缩写具有如下含义。如果不定义,则术语具有其普遍可接受的含义。

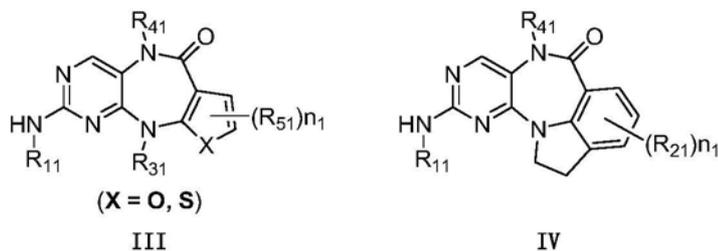
缩写	
DMSO	二甲亚砜
HCl	盐酸
MeOH	甲醇
[0468] NaHCO ₃	碳酸氢钠
NaOH	氢氧化钠
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸

具体实施方式

[0469] 下面通过具体实施例详细描述本发明的实施方式,但是无论如何它们不能解释为对本发明的限制。

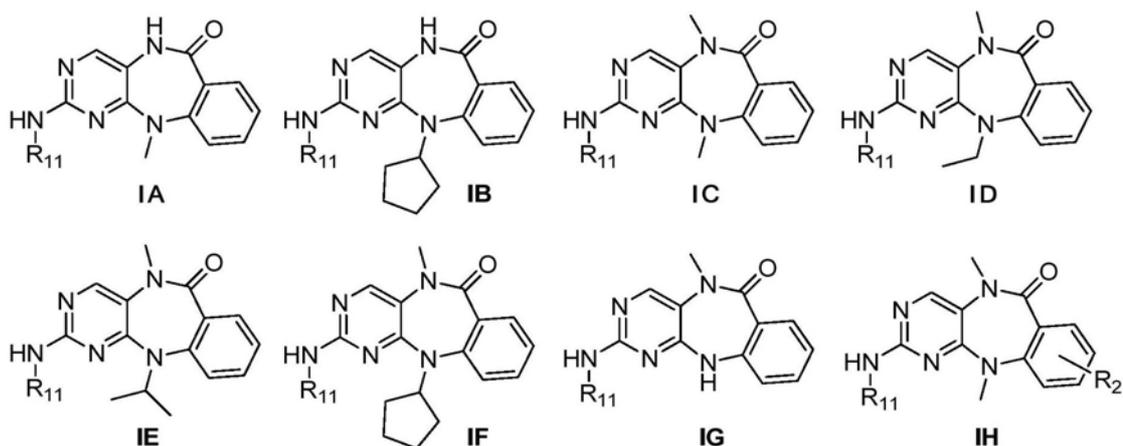


[0470]



[0471] 上述通式化合物分成几类合成制备。

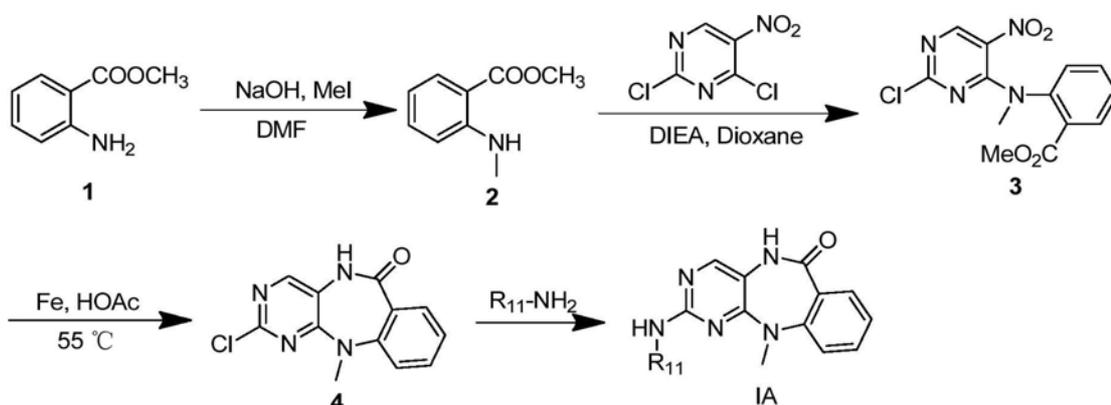
[0472] 化合物I的通式



[0473]

[0474] 其中,

[0475] 化合物IA的合成通式



[0476]

[0477] 化合物2的制备

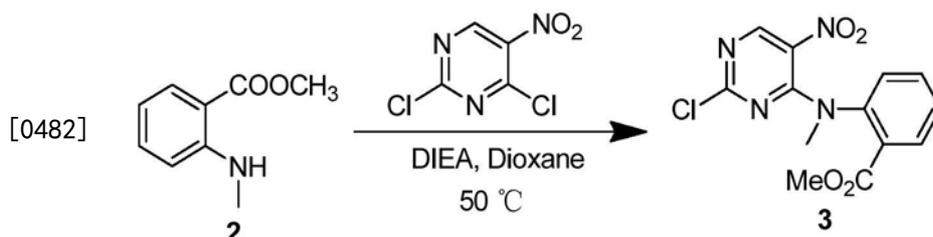


[0478]

[0479] 将化合物1 (4g, 26.5mmol)、氢氧化钠 (1.4g, 34.5mmol) 溶于20mL的N,N-二甲基甲酰胺中, 室温下搅拌5min, 再向该体系滴加碘甲烷 (1.65mL, 26.5mmol), 再在室温下搅拌1h, 最后置于预热至50℃的油浴中加热搅拌, 至化合物1反应完全 (LC-MS和TLC跟踪)。停止反应, 降温至室温, 体系倒入分液漏斗, 加入乙酸乙酯和水 (1:1) 分液萃取, 乙酸乙酯层多次水洗, 再饱和食盐水洗, 最后无水硫酸钠干燥, 浓缩硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=98/2) 得化合物2 (油状液体, 2.4g, 产率为57.0%), 直接用于下一步反应。

[0480] MS (ESI) m/z : 291 $[M+H]^+$.

[0481] 化合物3的制备



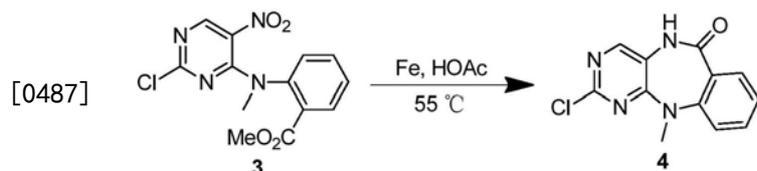
[0482]

[0483] 将化合物2 (2.4g, 14.5mmol), 2,4-二氯-5-硝基嘧啶 (2.8g, 14.5mmol) 溶于30mL的1,4-二氧六环溶液, 加入N,N-二异丙基乙胺 (4.8mL, 29.0mmol), 所得体系置于预热至50℃的油浴下搅拌反应, 至化合物2反应完全 (LC-MS和TLC跟踪)。停止反应, 旋干溶剂, 浓缩硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 得化合物3 (3.9g, 产率84.3%)。

[0484] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, Methanol- d_4) δ 8.54 (s, 1H), 8.02 (dd, $J=7.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.66 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7.49 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7.38 (dd, $J=7.9, 1.2\text{Hz}$, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.55 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 323

[0485] $[\text{M}+\text{H}]^+$

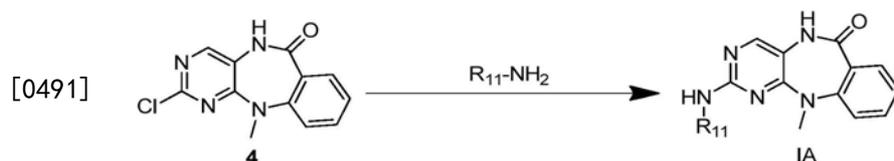
[0486] 化合物4的制备



[0488] 将化合物3 (3.7g, 11.6mmol) 溶于30mL醋酸中, 加入铁粉 (6.5g, 116mmol), 将体系置于已预热至55℃的油浴下加热搅拌反应过夜 (LC-MS和TLC检测反应完全), 停止反应, 将体系倒入冰水, 析出大量固体, 用布氏漏斗过滤, 滤饼多次冰水洗掉醋酸和无机盐, 最后收集固体抽干, 得化合物4 (1.5g, 产率49.6%)。

[0489] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6) δ 10.46 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73 (dd, $J=7.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.59 (ddd, $J=8.9, 7.2, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.28 (dd, $J=8.3, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.22 (td, $J=7.5, 1.0\text{Hz}$, 1H), 3.35 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 261 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0490] 化合物IA的制备



[0492] 方法A:

[0493] 将化合物4 (26mg, 0.1mmol) 和芳胺 (0.1mmol) 溶于1mL仲丁醇, 加入4N的HCl溶液 (50 μ L, 0.2mmol), 最后将密闭体系置于已预热至110℃的油浴下加热搅拌至反应完全 (LC-MS和TLC检测)。停止反应, 将反应液转移至2mL的离心管, 加入一定量的石油醚, 震荡, 离心, 倒掉上层液体, 加入少量甲醇, 再加石油醚, 重复上述操作直到上层液体变澄清为止, 收集固体旋干称重得化合物IA。

[0494] 方法B:

[0495] 将化合物4 (26mg, 0.1mmol) 和芳胺 (0.1mmol) 溶于1mL仲丁醇, 加入4N的HCl溶液 (50 μ L, 0.2mmol), 最后将密闭体系置于已预热至110℃的油浴下加热搅拌至反应完全 (LC-MS和TLC检测)。停止反应, 浓缩, 经反相制备型HPLC纯化 (以含0.35%三氟乙酸的水溶液和甲醇为流动相), 经真空浓缩得化合物IA。

[0496] 方法C:

[0497] 将化合物4 (26mg, 0.1mmol)、芳胺 (0.1mmol) 溶于1mL叔丁醇中, 并加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (5.5mg, 0.006mmol)、2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (4.3mg, 0.009mmol)

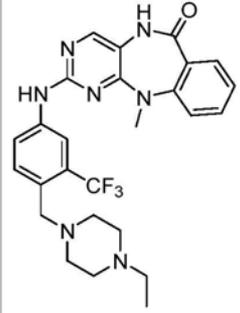
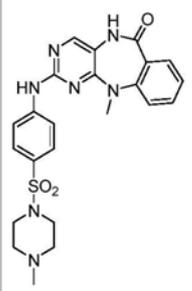
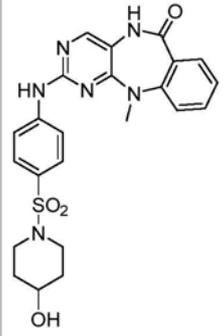
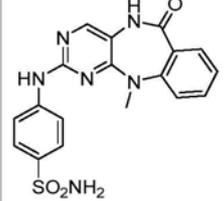
以及碳酸钾 (55.3mg, 0.4mmol), 体系抽放氮气, 并置于预热至100℃的油浴中加热搅拌, 5h后停止反应。体系经砂芯漏斗过滤掉固体, 收集液体浓缩, 经硅胶柱层析得产物IA。

[0498] 化合物IB、IC、ID、IE、IF、IG、IH均可使用类似的方法合成。

[0499] 下表列出了具体化合物及结构鉴定数据。

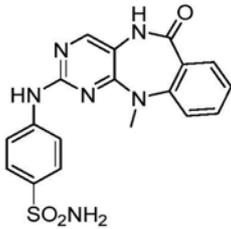
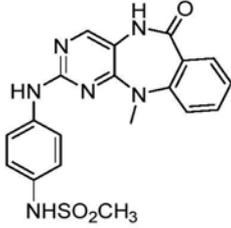
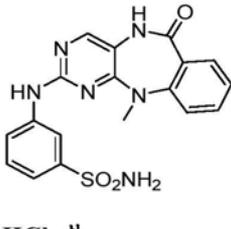
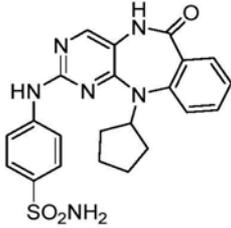
[0500] 表1. 化合物IA—IH结构及表征

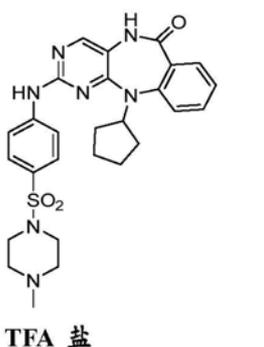
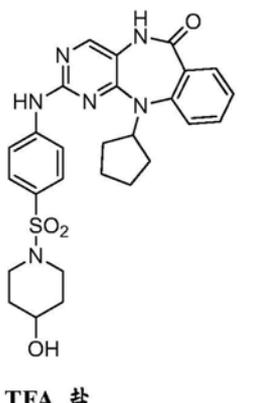
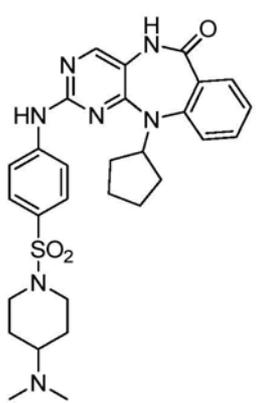
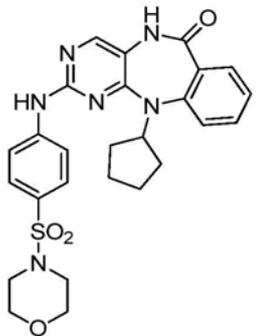
[0501]

序列号	结构	核磁共振谱和/或质谱数据
IA-1	 <p>TFA 盐</p>	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.14 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.17 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.21 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). ¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 167.6, 160.9, 155.5, 149.3, 148.4, 140.8, 133.3, 132.2, 131.5, 126.1, 125.3, 123.7, 121.5, 118.9, 116.6, 115.2, 114.7, 56.3, 50.7, 49.8, 49.1, 36.3, 8.9. MS (ESI) <i>m/z</i> : 512 [M+H] ⁺ .
IA-2		¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.15 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.56 (t, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.86 (s, 4H), 2.35 (s, 4H), 2.13 (s, 3H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 480 [M+H] ⁺ .
IA-3		¹ H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.57 – 7.53 (m, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 3.53 – 3.49 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 2.68 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 1.76 – 1.71 (m, 2H), 1.46 – 1.39 (m, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 481 [M+H] ⁺ .
IA-4	 <p>TFA 盐</p>	¹ H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.91 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.74 – 7.69 (m, 3H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 11.0, 4.0 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H). ¹³ C NMR (151 MHz, DMSO) δ 167.5, 160.8, 155.4, 149.3, 148.5, 143.7, 135.8, 133.2, 131.4, 126.6, 126.0, 123.6, 119.0, 117.5, 116.7, 36.4. MS (ESI) <i>m/z</i> : 397 [M+H] ⁺ .

[0502]

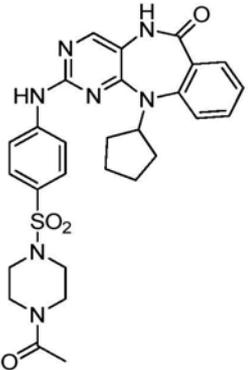
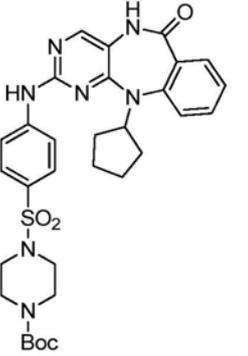
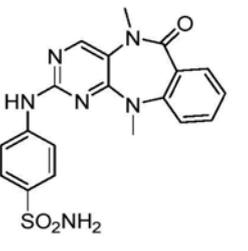
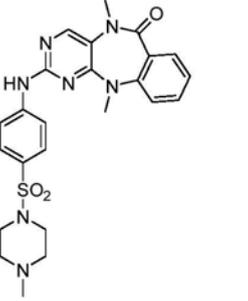
[0503]

IA-5	 <p>HCl 盐</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.18 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 3H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6) δ 167.9, 161.5, 155.4, 148.7, 148.6, 143.9, 136.6, 133.7, 131.8, 127.0, 126.4, 124.2, 119.6, 118.2, 117.1, 37.0. MS (ESI) m/z : 397 [M+H] $^+$.
IA-6	 <p>HCl 盐</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.16 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.56 (t, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.94 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6) δ 167.7, 162.3, 154.6, 148.0, 146.2, 136.7, 133.7, 132.9, 131.8, 126.3, 124.4, 122.1, 120.6, 119.8, 116.0, 49.1, 37.2. MS (ESI) m/z : 411 [M+H] $^+$.
IA-7	 <p>HCl 盐</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.16 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.53 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.73 (ddd, J = 7.8, 5.9, 1.8 Hz, 2H), 7.57 (ddd, J = 8.8, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6) δ 167.9, 161.6, 155.5, 148.7, 148.6, 145.0, 141.1, 133.7, 131.8, 129.6, 126.4, 124.1, 121.9, 119.5, 118.8, 116.7, 115.8, 37.1. MS (ESI) m/z : 397 [M+H] $^+$.
IB-1	 <p>TFA 盐</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.20 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.74 – 7.70 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 8.8, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.20 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 2H), 4.82 – 4.71 (m, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.65 – 1.54 (m, 4H), 1.41 (s, 2H). MS (ESI) m/z : 451 [M+H] $^+$.

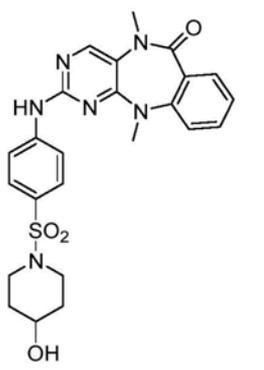
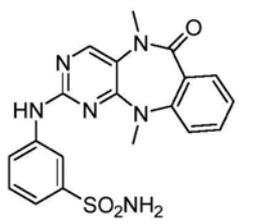
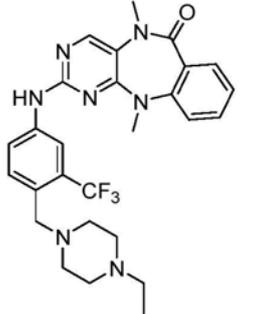
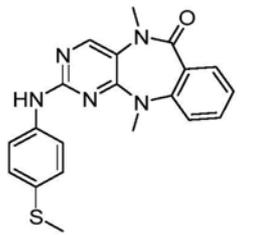
<p>IB-2</p>	 <p>TFA 盐</p>	<p>¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.23 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.82 – 4.74 (m, 1H), 2.89 (s, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.12 (s, 1H), 1.60 (s, 4H), 1.42 (s, 2H), 1.33 (s, 1H), 1.23 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 1.04 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i>: 534 [M+H]⁺.</p>
<p>IB-3</p>	 <p>TFA 盐</p>	<p>¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.65 – 7.59 (m, 3H), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 11.6, 4.3 Hz, 1H), 4.81 – 4.75 (m, 1H), 3.55 – 3.47 (m, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.68 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 2.34 (s, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.77 – 1.69 (m, 2H), 1.59 (s, 4H), 1.47 – 1.37 (m, 4H). MS (ESI) <i>m/z</i>: 535 [M+H]⁺.</p>
<p>IB-4</p>		<p>MS (ESI) <i>m/z</i>: 562 [M+H]⁺</p>
<p>IB-5</p>		<p>MS (ESI) <i>m/z</i>: 521 [M+H]⁺</p>

[0504]

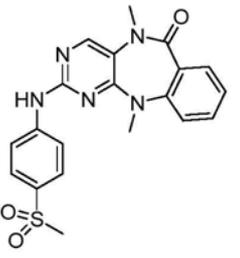
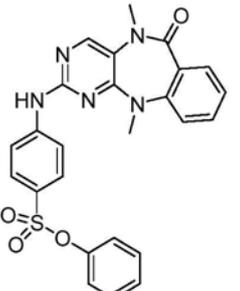
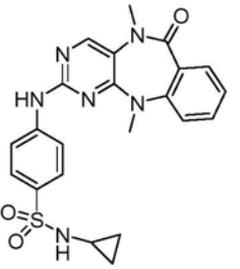
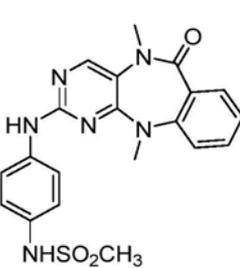
[0505]

<p>IB-6</p>		<p>MS (ESI) m/z: 562[M+H]⁺</p>
<p>IB-7</p>		<p>MS (ESI) m/z: 620 [M+H]⁺</p>
<p>IC-1</p>		<p>¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.35 (s, 1H), 7.91 – 7.88 (m, 2H), 7.84 – 7.81 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.45 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 411 [M+H]⁺.</p>
<p>IC-2</p> <p>TFA 盐</p>		<p>¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 7.52 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 2.78 (s, 4H). MS (ESI) m/z: 494 [M+H]⁺.</p>

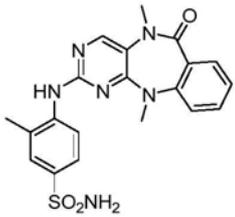
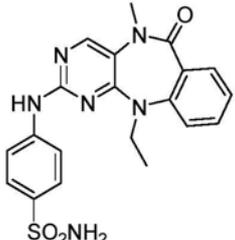
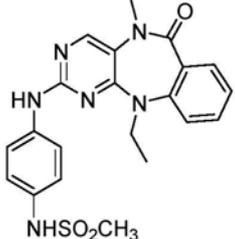
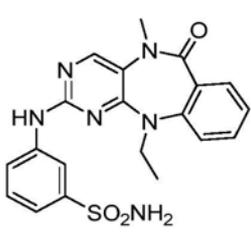
[0506]

IC-3	 <p>TFA 盐</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.19 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.71 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.53 (ddd, $J = 8.8, 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.20 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 3.56 – 3.50 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.16 (d, $J = 21.7$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 1.79 – 1.71 (m, 2H), 1.49 – 1.39 (m, 2H). MS (ESI) m/z : 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IC-4	 <p>TFA 盐</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.99 (s, 1H), 8.55 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J = 8.6, 7.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.40 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IC-5	 <p>TFA 盐</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO) δ 10.05 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.16 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.04 (s, 4H), 2.55 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z : 526 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IC-6		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.65 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 3H), 7.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

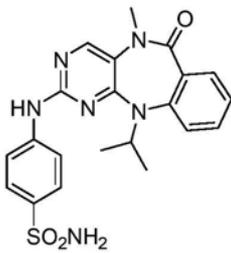
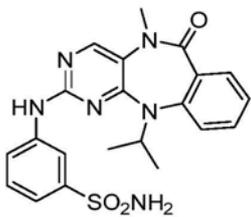
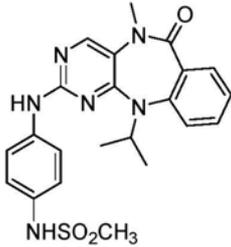
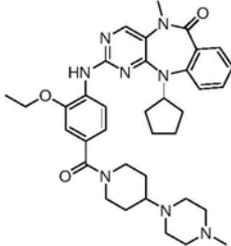
[0507]

IC-7		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.26 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.69 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 8.6, 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.18 (t, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.15 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IC-8		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO) δ 10.33 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.70 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 7.38 (dd, $J = 11.1, 4.6$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.04 – 7.01 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.39 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IC-9		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.19 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.13 – 2.06 (m, 1H), 0.50 – 0.43 (m, 2H), 0.40 – 0.32 (m, 2H). MS (ESI) m/z : 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IC-10	 HCl 盐	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.83 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.71 – 7.66 (m, 3H), 7.51 (ddd, $J = 8.7, 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.94 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 167.5, 163.9, 155.2, 150.9, 149.1, 137.0, 133.1, 132.7, 132.1, 126.5, 124.2, 122.2, 120.7, 120.4, 118.5, 39.3, 38.1, 36.3. MS (ESI) m/z : 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

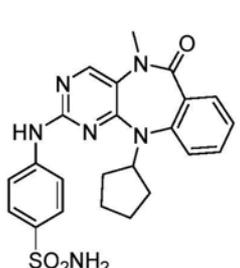
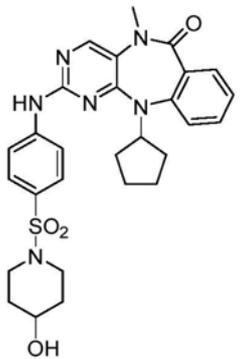
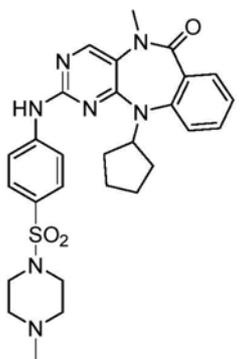
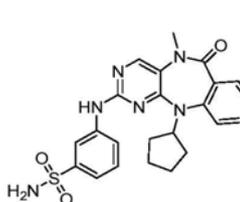
[0508]

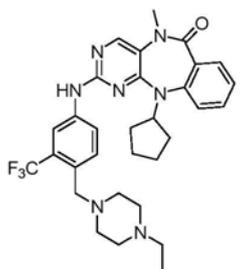
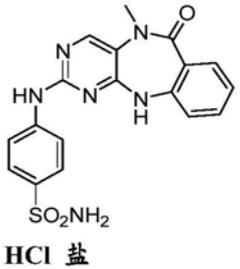
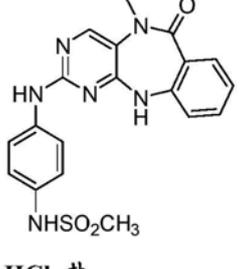
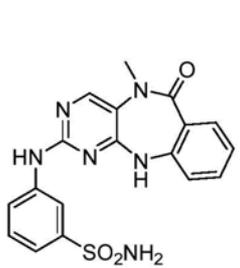
<p>IC-11</p>  <p>TFA 盐</p>	<p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.25 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.66 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 (dd, $J = 6.7, 4.3$ Hz, 2H), 7.23 – 7.14 (m, 2H), 6.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 167.3, 153.2, 151.7, 149.4, 133.1, 132.3, 130.4, 127.7, 126.3, 124.1, 120.2, 118.1, 112.7, 37.8, 36.2, 17.7. MS (ESI) m/z: 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$.</p>
<p>ID-1</p>  <p>HCl 盐</p>	<p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.12 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.51 (ddd, $J = 8.6, 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 167.6, 163.3, 155.7, 152.5, 148.9, 143.8, 136.7, 132.8, 131.9, 127.7, 127.1, 124.3, 122.7, 119.5, 118.1, 41.8, 37.7, 13.5. MS (ESI) m/z: 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$.</p>
<p>ID-2</p>  <p>HCl 盐</p>	<p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.81 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.69 – 7.64 (m, 3H), 7.50 (ddd, $J = 8.6, 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 1.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 167.5, 163.8, 155.6, 151.4, 148.7, 137.2, 132.8, 132.6, 131.9, 127.8, 124.3, 122.2, 121.7, 120.2, 119.6, 41.8, 39.4, 37.7, 13.5. MS (ESI) m/z: 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$.</p>
<p>ID-3</p>  <p>HCl 盐</p>	<p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.05 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 167.6, 163.4, 155.9, 152.5, 148.9, 145.0, 141.1, 132.8, 131.9, 129.6, 127.7, 124.3, 122.4, 121.9, 119.5, 119.0, 115.8, 41.8, 37.7, 13.5. MS (ESI) m/z: 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$.</p>

[0509]

IE-1	 <p>SO₂NH₂</p> <p>HCl 盐</p>	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.11 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (ddd, <i>J</i> = 8.8, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (t, <i>J</i> = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 4.51 (p, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.41 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 3H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H). ¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 167.7, 163.5, 155.8, 152.7, 148.7, 143.8, 136.7, 132.2, 131.1, 129.2, 127.1, 124.8, 124.3, 122.2, 118.1, 47.1, 37.1, 22.5, 22.3. MS (ESI) <i>m/z</i> : 501 [M+H] ⁺ .
IE-2	 <p>SO₂NH₂</p> <p>TFA 盐</p>	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.99 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.46 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.43 (dt, <i>J</i> = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 4.54 (p, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.41 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 3H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H). ¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 167.7, 163.4, 156.2, 153.0, 148.9, 145.0, 141.2, 132.1, 131.1, 129.6, 129.3, 124.7, 124.1, 122.1, 121.8, 118.9, 115.7, 62.5, 37.0, 25.9. MS (ESI) <i>m/z</i> : 439 [M+H] ⁺ .
IE-3	 <p>NHSO₂CH₃</p> <p>TFA 盐</p>	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.65 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (td, <i>J</i> = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.3, 6.8 Hz, 3H), 4.47 (p, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 1.40 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 3H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H). ¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 167.7, 163.6, 156.4, 152.7, 148.8, 137.6, 132.3, 132.1, 131.1, 129.3, 124.7, 123.4, 122.3, 122.1, 120.0, 47.0, 37.0, 22.5, 22.3. MS (ESI) <i>m/z</i> : 453 [M+H] ⁺ .
IF-1		MS (ESI) <i>m/z</i> : 639 [M+H] ⁺ .

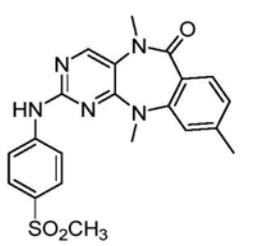
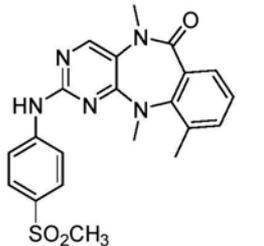
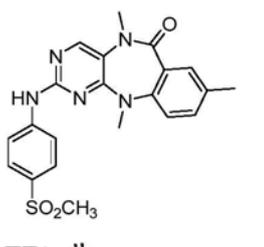
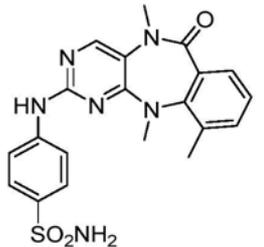
[0510]

IF-2	 <p>SO₂NH₂ HCl 盐</p>	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.06 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 8.8, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, 1H), 4.79 – 4.69 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.37 – 2.30 (m, 1H), 2.15 – 2.09 (m, 1H), 1.65 – 1.57 (m, 4H), 1.55 – 1.47 (m, 1H), 1.45 – 1.37 (m, 1H). ¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 167.7, 164.0, 156.1, 152.8, 149.6, 144.0, 136.6, 132.2, 131.1, 128.8, 127.1, 124.6, 124.0, 121.7, 117.9, 57.0, 37.1, 24.7, 24.5. MS (ESI) <i>m/z</i> : 465 [M+H] ⁺ .
IF-3	 <p>SO₂ OH</p>	¹ H NMR (600 MHz, Acetone) δ 9.18 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.88 – 4.83 (m, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 2.81 (s, 4H), 2.40 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 2.17 (dd, <i>J</i> = 12.9, 6.3 Hz, 1H), 1.89 – 1.81 (m, 2H), 1.70 – 1.61 (m, 4H), 1.61 – 1.51 (m, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 549 [M+H] ⁺ .
IF-4	 <p>SO₂</p> <p>TFA 盐</p>	¹ H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 4.80 – 4.74 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.46 (s, 5H), 3.17 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.39 – 2.31 (m, 1H), 2.12 (dd, <i>J</i> = 12.3, 6.7 Hz, 1H), 1.62 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 4H), 1.55 – 1.47 (m, 1H), 1.43 (dd, <i>J</i> = 13.2, 6.1 Hz, 1H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 548 [M+H] ⁺ .
IF-5	 <p>H₂N-SO₂</p> <p>TFA 盐</p>	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.99 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 3H), 7.17 (t, 1H), 4.85 – 4.71 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.43 – 2.36 (m, 1H), 2.13 – 2.08 (m, 1H), 1.64 – 1.56 (m, 4H), 1.50 – 1.46 (m, 1H), 1.43 – 1.37 (m, 1H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 465 [M+H] ⁺ .

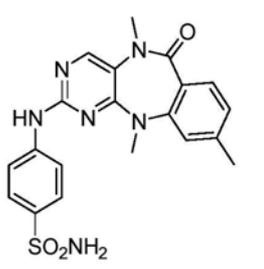
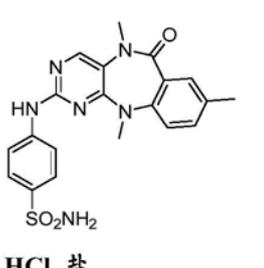
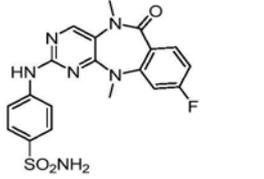
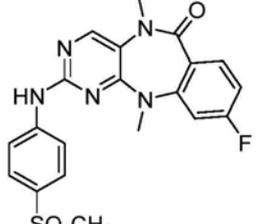
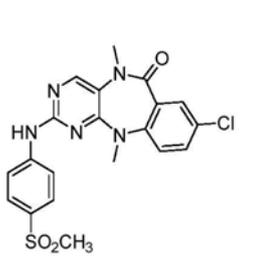
IF-6		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.96 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.73 – 4.67 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.46 – 2.30 (m, 8H), 1.66 – 1.55 (m, 4H), 1.53 – 1.44 (m, 1H), 1.43 – 1.38 (m, 1H), 1.35 – 1.28 (m, 1H), 1.22 (s, 1H), 0.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z : 580 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IG-1	 <p>HCl 盐</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.99 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.38 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 167.2, 161.1, 155.3, 151.5, 146.0, 143.8, 136.7, 133.4, 133.0, 127.0, 123.4, 123.0, 120.2, 119.8, 118.4, 38.4. MS (ESI) m/z : 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IG-2	 <p>HCl 盐</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.44 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 3H), 7.41 (ddd, $J = 8.6, 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.06 – 7.03 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.92 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 167.3, 160.9, 156.4, 152.8, 146.7, 137.9, 133.2, 132.9, 132.0, 123.6, 122.7, 122.3, 120.1, 120.0, 119.0, 39.2, 25.9. MS (ESI) m/z : 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IG-3		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.78 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.3, 2.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.20 (d, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.06 (t, 1H), 3.39 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 167.2, 160.9, 156.2, 152.7, 146.5, 144.9, 141.4, 133.3, 133.0, 129.6, 123.6, 122.8, 121.9, 120.1, 119.8, 118.6, 115.8, 38.3. MS (ESI) m/z : 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0511]

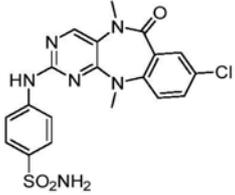
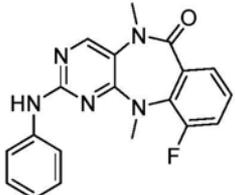
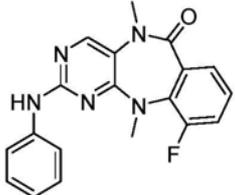
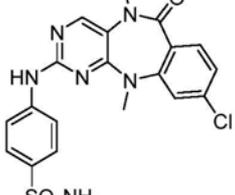
[0512]

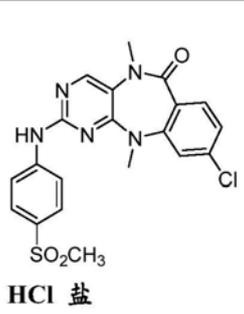
IH-1		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.13 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 167.5, 163.3, 155.6, 152.5, 149.5, 145.6, 143.4, 132.8, 132.2, 128.4, 124.8, 123.8, 122.2, 118.7, 118.4, 44.5, 37.8, 36.2, 21.5. MS (ESI) m/z : 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IH-2	 <p>TFA 盐</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.15 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 168.0, 163.4, 155.7, 152.4, 146.7, 145.7, 135.9, 133.4, 132.6, 131.0, 128.9, 128.5, 125.8, 123.5, 118.1, 44.5, 38.4, 38.1, 20.7. MS (ESI) m/z : 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IH-3	 <p>TFA 盐</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.18 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 167.5, 163.5, 155.6, 152.6, 147.2, 145.6, 133.6, 133.3, 132.7, 132.2, 128.5, 126.3, 122.1, 118.3, 44.5, 38.0, 36.2, 20.4. MS (ESI) m/z : 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
IH-4	 <p>TFA 盐</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.06 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 168.0, 163.5, 155.8, 152.3, 146.7, 144.1, 136.5, 135.9, 133.4, 131.0, 128.9, 127.0, 125.7, 123.2, 118.0, 38.4, 38.1, 20.6. MS (ESI) m/z : 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0513]

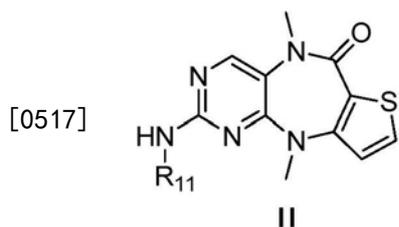
IH-5	 SO ₂ NH ₂ TFA 盐	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.03 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). ¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 167.5, 163.3, 155.8, 152.6, 149.5, 144.0, 143.4, 136.6, 132.1, 127.0, 124.8, 123.8, 121.9, 118.7, 118.2, 37.8, 36.2, 21.5. MS (ESI) <i>m/z</i> : 425 [M+H] ⁺ .
IH-6 IH-6	 SO ₂ NH ₂ HCl 盐	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.10 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). ¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 167.5, 163.6, 155.4, 152.0, 147.1, 143.8, 136.8, 133.6, 133.3, 132.2, 127.0, 126.3, 121.7, 118.3, 118.3, 38.0, 36.2, 20.4. MS (ESI) <i>m/z</i> : 425 [M+H] ⁺ .
IH-7	 SO ₂ NH ₂ HCl 盐	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.06 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.17 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.38 (s, 3H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 429 [M+H] ⁺ .
IH-8	 SO ₂ CH ₃	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.21 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.77 (t, <i>J</i> = 8.7, 6.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (t, <i>J</i> = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.16 (s, 3H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 428 [M+H] ⁺ .
IH-9	 SO ₂ CH ₃	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.24 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.16 (s, 3H). ¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 166.2, 162.9, 155.7, 153.1, 148.5, 145.5, 132.9, 132.6, 131.3, 128.5, 128.1, 128.1, 121.7, 120.5, 118.4, 44.5, 38.0, 36.3. MS (ESI) <i>m/z</i> : 444 [M+H] ⁺ .

[0514]

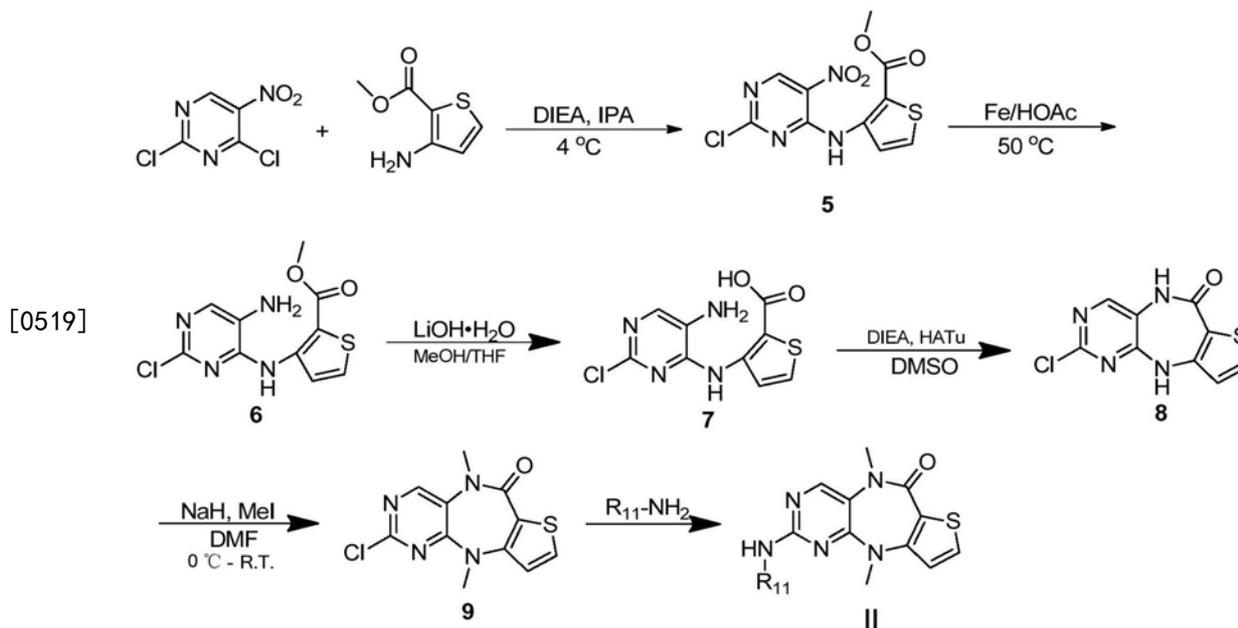
<p>IH-10 IH-10</p>	 <p>HCl 盐</p>	<p>^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.38 (s, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6) δ 166.2, 163.0, 155.8, 153.0, 148.5, 143.8, 136.8, 132.6, 131.3, 128.1, 128.1, 127.0, 121.4, 120.6, 118.3, 38.0, 36.3. MS (ESI) m/z: 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$.</p>
<p>IH-11</p>	 <p>HCl 盐</p>	<p>^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10.14 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.48 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.41 (ddd, $J = 13.2, 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.25 (td, $J = 8.0, 4.6$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.43 (s, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6) δ 166.6(d, $J = 3.3$ Hz), 163.4, 155.7, 154.5, 152.8, 143.8, 136.8, 135.8, 131.0, 127.4, 127.0, 126.2(d, $J = 8.7$ Hz), 122.1, 120.5(d, $J = 21.5$ Hz), 118.2, 38.3, 38.0(d, $J = 12.3$ Hz). MS (ESI) m/z: 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.</p>
<p>IH-12</p>	 <p>HCl 盐</p>	<p>^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 13.2, 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 3.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.16 (s, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6) δ 166.6(d, $J = 3.4$ Hz), 163.3, 155.6, 152.9, 145.5, 132.9, 131.0, 128.5, 127.4, 126.2(d, $J = 8.5$ Hz), 122.4, 120.6, 120.5, 118.3, 44.5, 38.3, 38.0(d, $J = 12.3$ Hz). MS (ESI) m/z: 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$.</p>
<p>IH-13</p>	 <p>HCl 盐</p>	<p>^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.40 (s, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6) δ 166.6, 162.7, 155.8, 152.9, 150.7, 143.8, 137.8, 136.7, 133.9, 127.0, 125.3, 124.1, 121.5, 118.5, 118.3, 37.9, 36.3. MS (ESI) m/z: 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$.</p>

[0515]	IH-14	 <p>HCl 盐</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.26 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.04 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 162.7, 155.7, 153.0, 150.7, 145.5, 137.8, 133.9, 132.9, 129.3, 128.5, 125.3, 124.1, 121.9, 118.4, 113.8, 44.9, 37.9, 36.3. MS (ESI) m/z : 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
--------	-------	--	---

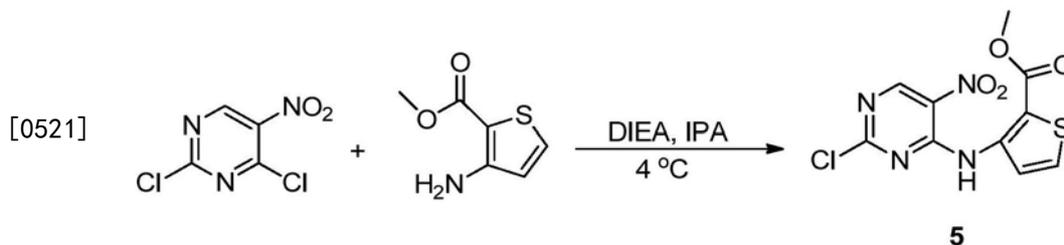
[0516] 化合物II的通式



[0518] 化合物II的合成通式



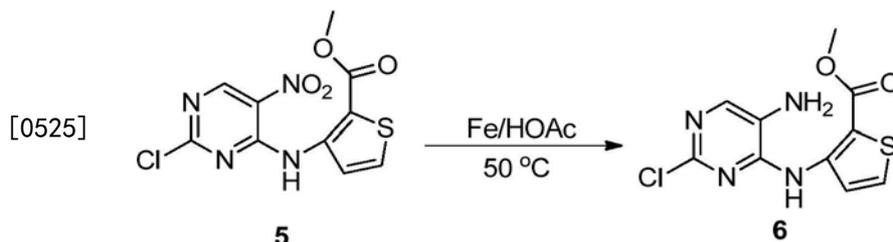
[0520] 化合物5的制备



[0522] 将3-氨基-2-噻吩甲酸甲酯(361mg, 2.3mmol), *N,N*-二异丙基乙胺(0.76mL, 4.6mmol)溶于15mL异丙醇中,并置于4°C下搅拌5min,然后往体系中滴加溶于5mL异丙醇中的2,4-二氯5-硝基嘧啶(582mg, 3mmol),最后继续搅拌1h后停止反应。体系浓缩硅胶柱层析,用二氯甲烷直接洗脱得化合物5(淡黄色固体,673mg,产率93%)。

[0523] ^1H NMR (600MHz, CDC13) δ 9.24 (s, 1H), 8.56 (dd, $J=8.5, 1.0\text{Hz}$, 1H), 8.14 (dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.68 (ddd, $J=8.7, 7.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.02 (s, 3H). ^{13}C NMR (150MHz, CDC13) δ 167.4, 163.6, 157.6, 153.1, 137.9, 133.7, 131.4, 125.1, 123.5, 52.8. MS (ESI) m/z : 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

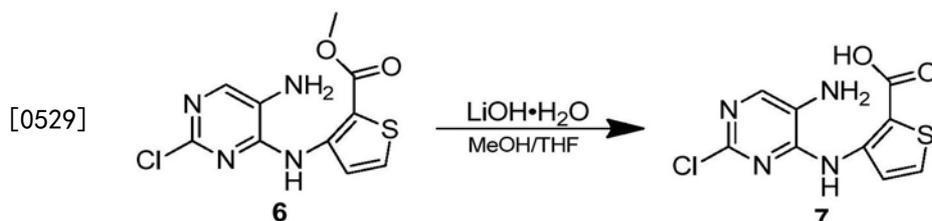
[0524] 化合物6的制备



[0526] 将化合物5 (673mg, 2.14mmol) 以及铁粉 (1.2g, 21.4mmol) 溶于30mL醋酸中, 并置于已预热至50°C油浴下搅拌反应9h, LC-MS及TLC检测反应完全。取出铁粉然后旋掉大部分醋酸, 然后将体系倒入冰水中, 析出固体, 布氏漏斗过滤, 滤饼用冰水多洗涤几次, 最后收集固体得化合物6 (548mg, 产率90%), 直接用于下一步。

[0527] MS (ESI) m/z : 285 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

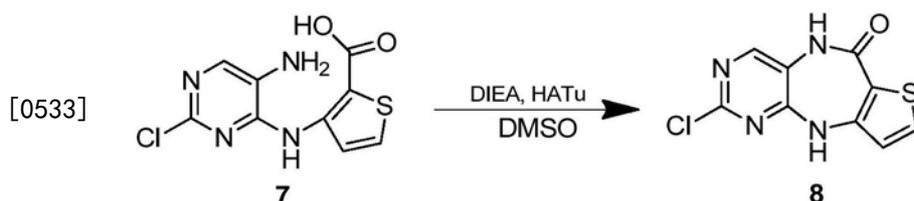
[0528] 化合物7的制备



[0530] 将化合物6 (548mg, 1.9mmol) 溶于甲醇/四氢呋喃 (5mL/5mL) 混合溶液, 加入一水合氢氧化锂 (798mg, 19.0mmol), 室温下搅拌2h, LC-MS检测反应完全后停止反应。在冰水浴环境下往体系中滴加6N的盐酸溶液直到体系 $\text{pH}=5$, 析出大量固体, 布氏漏斗过滤, 滤饼用冰水多次水洗, 收集滤饼得化合物7 (488mg, 产率95%), 直接用于下一步。

[0531] MS (ESI) m/z : 271 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0532] 化合物8的制备



[0534] 将化合物7 (488mg, 1.8mmol), N,N -二异丙基乙胺 (0.89mL, 5.4mmol) 以及2-(7-偶氮苯并三氮唑)- N,N,N',N' -四甲基脲六氟磷酸酯 (1030mg, 2.7mmol) 溶于10mL二甲基亚砜, 搅拌过夜。LC-MS检测反应完全后停止反应, 将体系倒入冰水中, 析出固体, 布氏漏斗过滤, 滤饼用冰水多次水洗, 收集滤饼得化合物8 (372mg, 产率82%)。

[0535] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 10.25 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 6.65 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR (151MHz, DMSO- d_6) δ 162.0, 155.3, 152.9, 148.0, 142.5, 135.0, 122.2, 122.1, 114.8. MS (ESI) m/z : 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

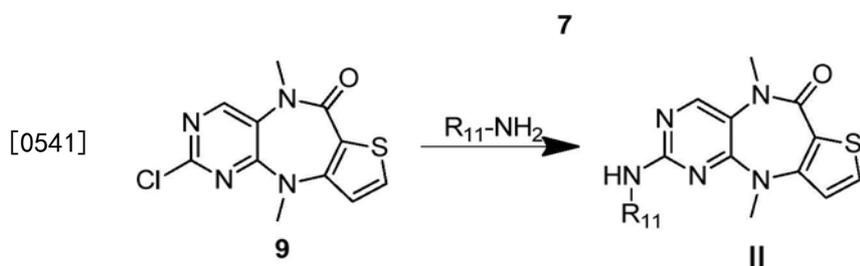
[0536] 化合物9的制备



[0538] 将化合物8 (372mg, 1.5mmol), 碘甲烷 (0.28mL, 4.5mmol) 溶于10mL二甲基甲酰胺, 并置于0°C下搅拌5min, 然后往体系中加入氢化钠 (180mg, 质量分数60%), 缓慢升至室温下搅拌反应。LC-MS检测反应完全后停止反应, 将体系倒入冰水中, 析出固体, 布氏漏斗过滤, 滤饼用冰水多次水洗, 收集滤饼得化合物9 (294mg, 产率70%)。

[0539] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (s, 1H), 7.94 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.31 (s, 3H). ^{13}C NMR (151MHz, DMSO- d_6) δ 163.5, 153.8, 153.5, 149.3, 133.8, 128.2, 121.5, 119.2, 110.0, 37.4, 37.3. MS (ESI) m/z : 281 [M+H] $^+$.

[0540] 化合物II合成通式



[0542] 方法A:

[0543] 将化合物9 (28mg, 0.1mmol) 和芳胺 (0.1mmol) 溶于1mL仲丁醇, 加入4N的HCl溶液 (50 μ L, 0.2mmol), 最后将密闭体系置于已预热至110°C的油浴下加热搅拌至反应完全 (LC-MS和TLC检测)。停止反应, 将反应液转移至2mL的离心管, 加入一定量的石油醚, 震荡, 离心, 倒掉上层液体, 加入少量甲醇, 再加石油醚, 重复上述操作直到上层液体变澄清为止, 收集固体旋干称重得化合物II。

[0544] 方法B:

[0545] 将化合物9 (28mg, 0.1mmol) 和芳胺 (0.1mmol) 溶于1mL仲丁醇, 加入4N的HCl溶液 (50 μ L, 0.2mmol), 最后将密闭体系置于已预热至110°C的油浴下加热搅拌至反应完全 (LC-MS和TLC检测)。停止反应, 浓缩, 经反相制备型HPLC纯化 (以含0.35%三氟乙酸的水溶液和甲醇为流动相), 经真空浓缩得化合物II。

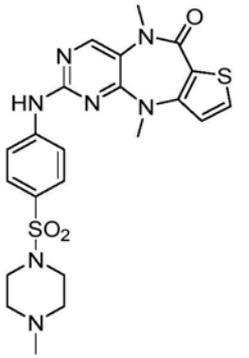
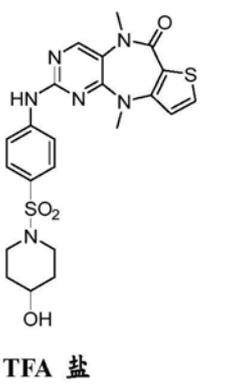
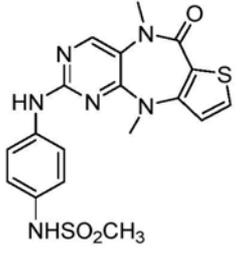
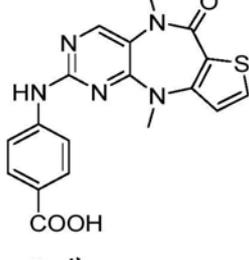
[0546] 方法C:

[0547] 将化合物9 (28mg, 0.1mmol)、芳胺 (0.1mmol) 溶于1ml叔丁醇中, 并加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (5.5mg, 0.006mmol)、2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (4.3mg, 0.009mmol) 以及碳酸钾 (55.3mg, 0.4mmol), 体系抽放氮气, 并置于预热至100°C的油浴中加热搅拌, 5h后停止反应。体系经砂芯漏斗过滤掉固体, 收集液体浓缩, 经硅胶柱层析得产物II。

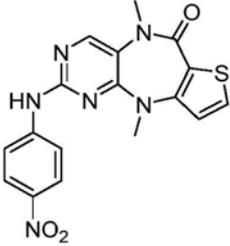
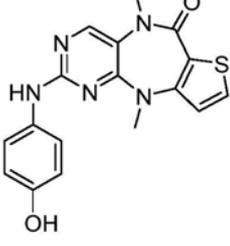
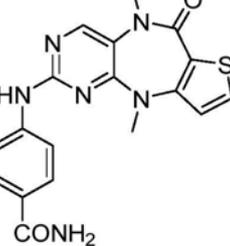
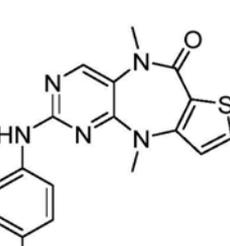
[0548] 化合物系列III的衍生物可参照系列II的方法合成。

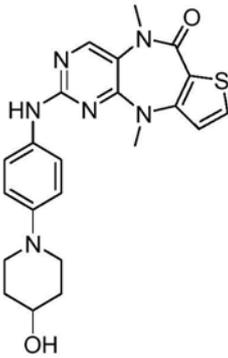
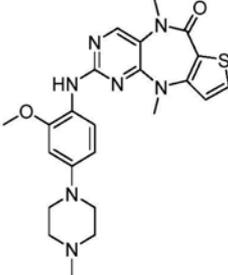
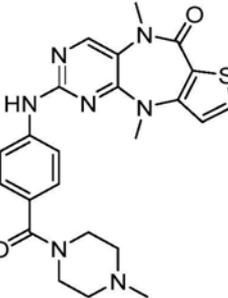
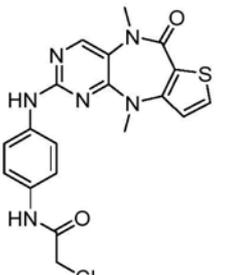
[0549] 表2. 化合物II和III结构及表征

[0552]

II-7		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.15 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.87 (s, 4H), 2.36 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.14 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 164.0, 162.5, 155.5, 152.8, 150.3, 145.4, 133.0, 129.2, 126.4, 121.6, 121.1, 119.0, 118.2, 54.0, 46.2, 45.7, 37.3, 37.2. MS (ESI) m/z : 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
II-8	 <p>TFA 盐</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.14 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.52 (tt, $J = 7.6, 3.7$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.17 – 3.11 (m, 2H), 2.74 – 2.66 (m, 2H), 1.78 – 1.71 (m, 2H), 1.48 – 1.39 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 164.0, 162.5, 155.5, 152.7, 150.3, 145.1, 133.0, 129.0, 127.3, 121.6, 121.1, 119.0, 118.2, 56.5, 43.7, 37.3, 37.2, 33.4. MS (ESI) m/z : 501 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
II-9		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.58 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.92 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 164.3, 162.6, 156.1, 152.8, 150.6, 137.8, 132.9, 132.0, 122.5, 121.0, 120.5, 120.0, 118.8, 37.2, 37.1, 25.8. MS (ESI) m/z : 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
II-10	 <p>HCl 盐</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 5H), 7.03 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.29 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 167.6, 164.0, 162.5, 155.5, 152.4, 150.2, 145.0, 133.0, 130.8, 123.5, 121.3, 121.1, 119.0, 118.1, 39.5, 37.2 (d, $J = 3.6$ Hz). MS (ESI) m/z : 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

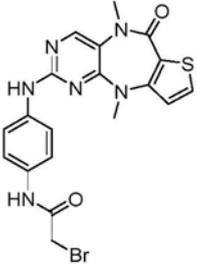
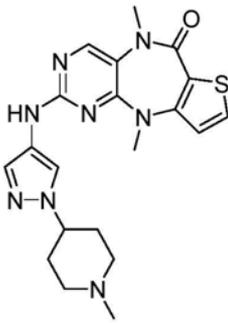
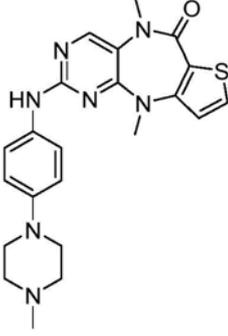
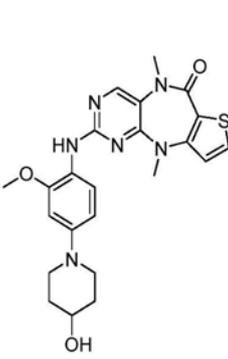
[0553]

II-11	 <p>HCl 盐</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.30 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6) δ 164.0, 162.4, 155.2, 152.8, 150.2, 147.5, 140.8, 133.1, 125.5, 122.2, 121.1, 119.1, 118.0, 37.3, 37.2. MS (ESI) m/z : 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
II-12	 <p>HCl 盐</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.79 – 6.74 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.27 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6) δ 163.9, 163.6 (d, $J = 3.8$ Hz), 154.2, 148.5, 133.1, 130.3, 122.9, 121.6, 121.5, 119.7, 119.6, 119.5, 115.7, 37.6 (d, $J = 2.9$ Hz), 37.5 (d, $J = 3.9$ Hz). MS (ESI) m/z : 354 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
II-13	 <p>HCl 盐</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.03 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.89 – 7.82 (m, 4H), 7.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.29 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6) δ 168.0, 163.9, 162.7, 155.2, 151.6, 150.0, 143.3, 133.0, 128.8, 127.5, 121.2, 121.0, 119.2, 118.1, 37.3, 37.3. MS (ESI) m/z : 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
II-14	 <p>TFA 盐</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.81 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.29 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6) δ 164.1, 162.5, 155.9, 152.8, 150.4, 133.0, 123.6, 121.0, 120.9, 119.9, 119.0, 40.5, 37.2 (d, $J = 7.0$ Hz). MS (ESI) m/z : 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

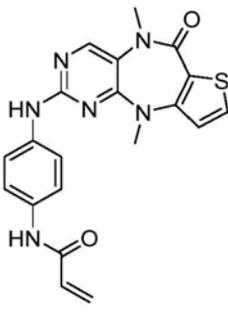
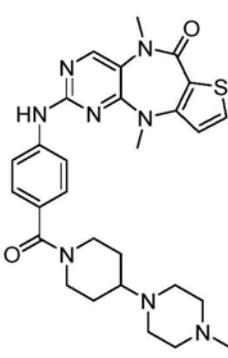
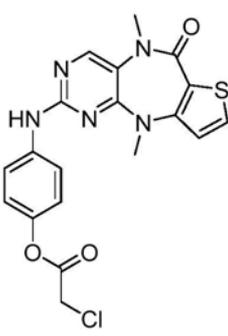
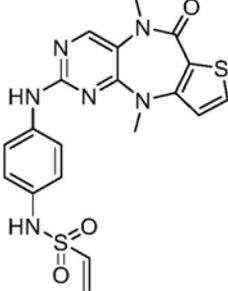
II-15		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.31 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.63 – 3.56 (m, 1H), 3.45 – 3.41 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.79 – 2.73 (m, 2H), 1.82 (dd, $J = 12.7, 4.1$ Hz, 2H), 1.53 – 1.45 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 164.2, 162.6, 156.6, 152.9, 150.6, 132.7, 120.9, 120.6, 119.8, 119.0, 116.7, 66.5, 47.8, 41.0, 37.1 (d, $J = 18.1$ Hz), 34.5. MS (ESI) m/z : 437 [M+H] $^+$.
II-16		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.21 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.12 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.47 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.24 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 164.1, 162.7, 152.9, 151.2, 150.5, 148.4, 132.7, 122.6, 121.0, 120.9, 120.1, 119.0, 107.3, 100.6, 56.1, 55.2, 49.2, 46.2, 37.1, 36.9. MS (ESI) m/z : 466 [M+H] $^+$.
II-17	 <p>TFA 盐</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.11 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.45 (q, $J = 7.0, 6.5$ Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.83 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 169.8, 164.0, 162.5, 155.9, 152.8, 150.4, 142.9, 132.9, 128.8, 127.2, 121.1, 121.0, 119.1, 118.3, 54.1, 52.8, 42.8, 40.6, 37.2 (d, $J = 3.0$ Hz). MS (ESI) m/z : 464 [M+H] $^+$.
II-18	 <p>TFA 盐</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.19 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.28 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 164.6, 164.1, 162.6, 156.1, 152.6, 150.4, 136.9, 132.9, 132.8, 121.0, 120.4, 120.3, 119.7, 119.1, 44.0, 37.1, 37.1. MS (ESI) m/z : 429 [M+H] $^+$.

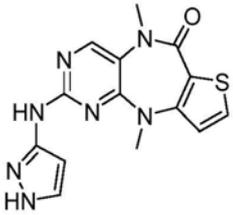
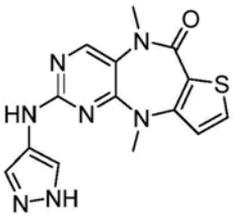
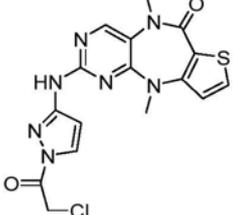
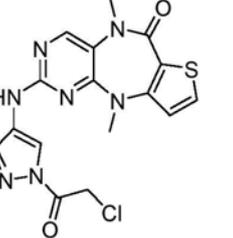
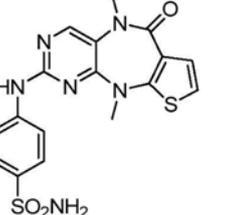
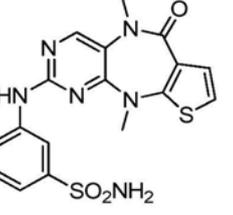
[0554]

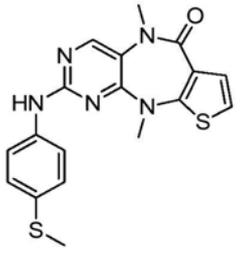
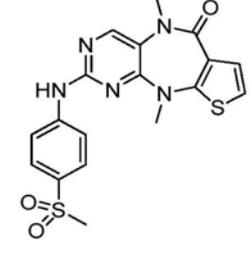
[0555]

II-19	 <p>TFA 盐</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.29 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.28 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
II-20		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.44 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.89 – 2.83 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.08 – 2.02 (m, 2H), 2.00 – 1.88 (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 164.2, 162.9, 156.1, 150.7, 132.7, 130.0, 123.3, 121.0, 119.0, 58.5, 54.6, 46.2, 37.2, 32.5, 26.0. MS (ESI) m/z : 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
II-21		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{Methanol-}d_4$) δ 8.67 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.22 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.89 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.56 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{Methanol-}d_4$) δ 165.2, 162.9, 156.4, 151.6, 150.7, 146.0, 133.6, 131.9, 120.4, 119.9, 119.6, 118.4, 117.0, 54.2, 48.7, 43.8, 36.3, 35.9. MS (ESI) m/z : 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
II-22		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.21 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.65 – 3.59 (m, 1H), 3.53 – 3.45 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.80 (ddd, $J = 12.7, 10.2, 3.0$ Hz, 2H), 1.87 – 1.80 (m, 2H), 1.55 – 1.46 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 164.1, 162.6, 156.8, 152.9, 151.3, 150.5, 148.6, 132.8, 122.7, 120.9, 120.6, 120.0, 118.9, 107.7, 100.9, 66.5, 56.0, 47.7, 37.2, 36.9, 34.5. MS (ESI) m/z : 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

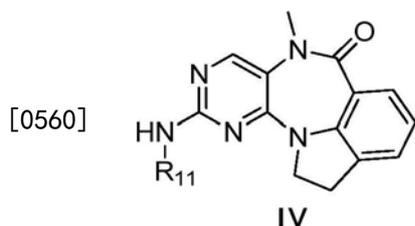
[0556]

II-23	 <p>TFA 盐</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.08 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.44 (dd, $J = 16.9, 10.1$ Hz, 1H), 6.24 (dd, $J = 17.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $J = 10.2, 2.0$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.28 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 164.0, 163.2, 162.8, 158.8, 155.5, 151.6, 150.1, 136.2, 133.8, 132.8, 132.5, 126.8, 121.1, 120.2, 119.9, 119.1, 37.2, 37.2. MS (ESI) m/z : 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
II-24		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.82 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.81 – 3.76 (m, 1H), 3.41 (s, 8H), 3.29 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.48 – 2.31 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.77 (s, 2H), 1.43 – 1.30 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 169.4, 164.1, 162.5, 156.0, 152.8, 150.4, 142.1, 132.9, 129.0, 128.3, 121.0, 120.9, 119.0, 118.2, 62.5, 61.3, 55.4, 49.1, 48.7, 45.9, 37.2, 25.9. MS (ESI) m/z : 547 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
II-25		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.69 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.29 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 167.0, 164.1, 162.6, 156.1, 152.8, 150.4, 144.8, 138.9, 132.8, 121.8, 121.0, 120.7, 120.0, 119.1, 41.7, 37.1, 37.1. MS (ESI) m/z : 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
II-26	 <p>TFA 盐</p>	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.72 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 16.5, 10.0$ Hz, 1H), 6.09 – 5.98 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.27 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 164.1, 162.7, 155.8, 152.3, 150.3, 137.5, 136.7, 132.9, 131.7, 127.7, 122.1, 121.1, 120.4, 120.0, 119.0, 37.2, 37.2. MS (ESI) m/z : 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

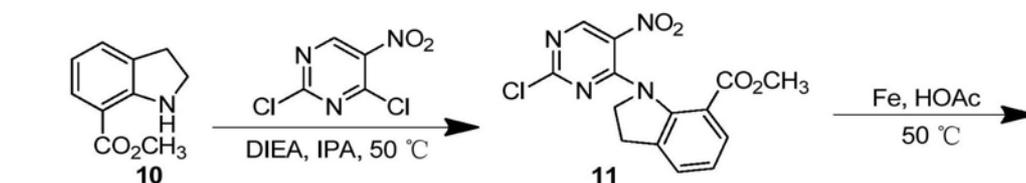
II-27		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.19 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.27 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 164.2, 162.7, 153.1, 150.6, 132.8, 121.0, 118.9, 110.0, 72.7, 60.7, 37.1, 37.1. MS (ESI) m/z : 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	
II-28		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.48 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.27 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 164.2, 163.0, 156.2, 153.2, 150.7, 132.7, 123.2, 121.0, 119.0, 37.2, 37.1. MS (ESI) m/z : 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	
II-29		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.71 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.56 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.27 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	
[0557]	II-30		MS (ESI) m/z : 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
III-1	 TFA 盐	MS (ESI) m/z : 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	
III-2		MS (ESI) m/z : 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	

III-3		MS (ESI) m/z : 384 [M+H] ⁺ .
III-4		MS (ESI) m/z : 416 [M+H] ⁺ .

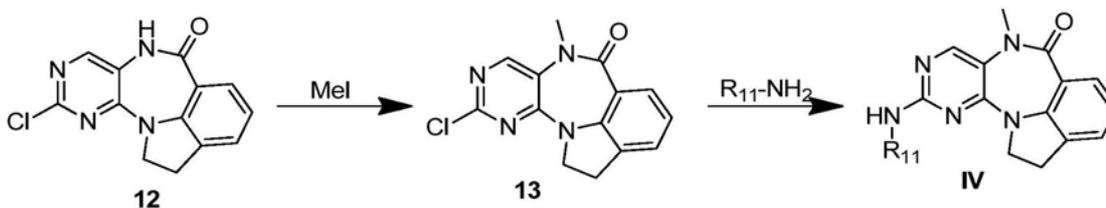
[0559] 化合物IV的通式



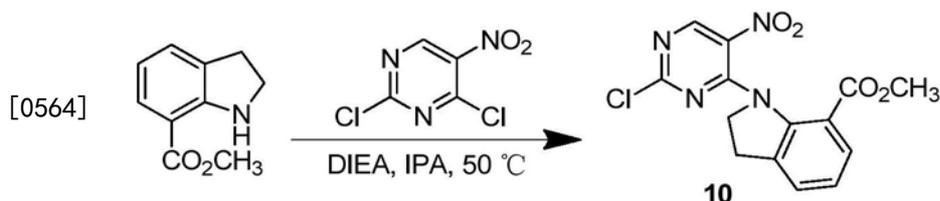
[0561] 化合物IV的合成通式



[0562]



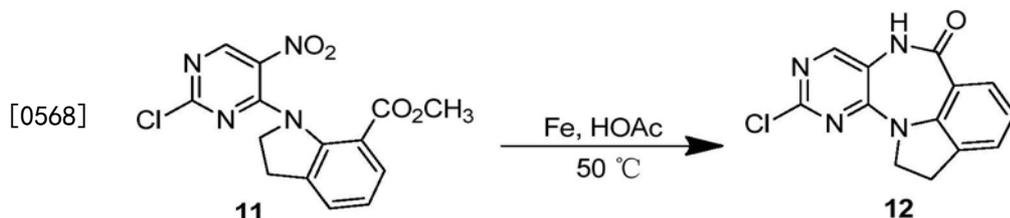
[0563] 化合物11的制备



[0565] 将原料10 (1.17g, 6.6mmol), N,N-二异丙基乙胺 (3.37mL, 19.8mmol) 溶于30mL异丙醇中, 室温搅拌均匀后加入溶于5mL异丙醇的2,4-二氯-5-硝基咪唑 (1.94g, 10.0mmol), 最后体系转移至已预热至50℃的油浴下搅拌反应, 至LC-MS和TLC检测反应完全后停止反应。浓缩硅胶柱层析得化合物11 (1.71g, 产率77.4%)。

[0566] ^1H NMR (600MHz, Chloroform- d) δ 8.98 (s, 1H), 7.73 (dd, $J=7.8, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.47 (dd, $J=7.4, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.24 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.23 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 2H). ^{13}C NMR (151MHz, Chloroform- d) δ 171.1, 166.5, 160.7, 157.1, 154.2, 140.1, 134.8, 128.6, 128.4, 125.5, 122.4, 54.7, 52.1, 29.5. MS (ESI) m/z : 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

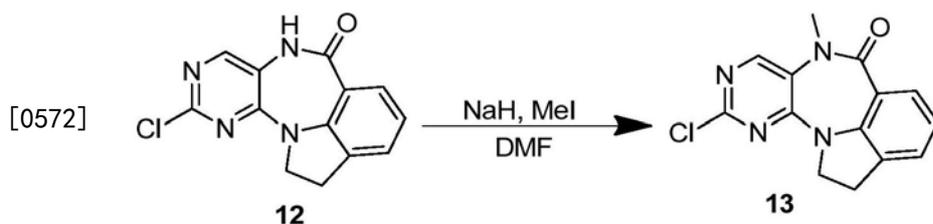
[0567] 化合物12的制备



[0569] 将化合物11 (1.71g, 5.1mmol) 溶于醋酸中搅拌溶解, 再加入铁粉 (1.71g, 30.6mmol), 然后置于已预热至50 $^{\circ}\text{C}$ 的油浴下搅拌反应, 至LC-MS和TLC检测反应完全后停止反应。移除铁粉, 旋掉部分醋酸, 倒入冰水中析出固体, 布氏漏斗过滤, 滤饼用冰水多次水洗, 最后收集柜体干燥得化合物12 (1.24g, 产率89%), 直接用于下一步。

[0570] MS (ESI) m/z : 273 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

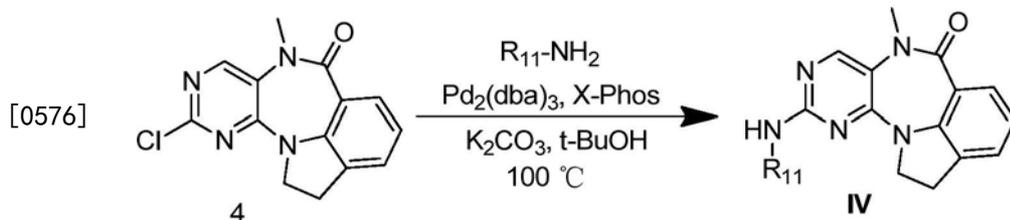
[0571] 化合物13的制备



[0573] 将化合物12 (273mg, 1.0mmol), 碘甲烷 (0.093mL, 1.5mmol) 溶于二甲基甲酰胺中, 冰浴下搅拌5min, 然后往体系加入氢化钠 (60mg, 60% 质量分数), 最后慢慢升至室温下搅拌反应, 至LC-MS和TLC检测反应完全后停止反应。经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=20/1) 得化合物13 (137mg, 产率48%)。

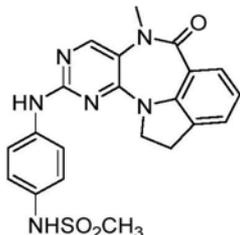
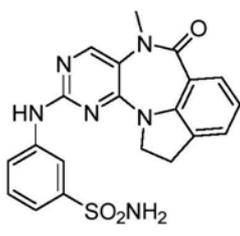
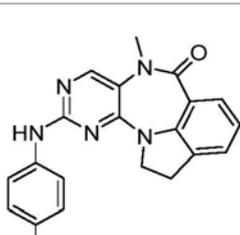
[0574] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 9.50 (s, 1H), 7.85 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.35 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 4.44 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 3.48 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 3.34 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 287 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0575] 化合物IV的制备



[0577] 将化合物13 (28.7mg, 0.1mmol)、芳胺 (0.1mmol) 溶于1ml叔丁醇中, 并加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (5.5mg, 0.006mmol)、2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (4.3mg, 0.009mmol) 以及碳酸钾 (55.3mg, 0.4mmol), 体系抽放氮气, 并置于预热至100 $^{\circ}\text{C}$ 的油浴中加热搅拌, 5h后停止反应。体系经砂芯漏斗过滤掉固体, 收集液体浓缩, 经硅胶柱层析得产物IV。

[0578] 表3. 化合物IV结构及表征

序号	结构	核磁共振谱和/或质谱数据
[0579] IV-1	 <p>TFA 盐</p>	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.82 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.01 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.29 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.15 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H). ¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 166.6, 159.3, 154.6, 149.3, 147.1, 137.1, 133.4, 132.7, 130.5, 129.6, 123.1, 122.2, 120.4, 119.2, 118.4, 48.0, 39.0, 34.8, 26.8. MS (ESI) <i>m/z</i> : 437 [M+H] ⁺ .
IV-2	 <p>TFA 盐</p>	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.82 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.65 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 7.46 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 6.99 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.27 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.11 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 423 [M+H] ⁺ .
[0580] IV-3	 <p>TFA 盐</p>	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.98 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.01 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.31 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.17 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H). ¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 166.7, 159.0, 155.2, 151.4, 147.7, 144.0, 136.5, 133.3, 130.4, 129.5, 127.1, 122.9, 119.4, 119.1, 118.2, 47.9, 38.9, 26.8. MS (ESI) <i>m/z</i> : 423 [M+H] ⁺ .

[0581] 试验例

[0582] 生物活性测试:

[0583] 化合物对激酶Mst1/2的抑制活性

[0584] 化合物对激酶Mst1/2活性的抑制通过其抑制激酶Mst1/2对底物蛋白Mob1磷酸化水平进行评价(Cancer Cell, 2009, 16, p425-438)。具体我们采用酶联免疫吸附(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)的方法进行生化活性测试(图1)。

[0585] 具体方法如下:

[0586] 1. 将200nM纯化的重组底物GST-Mob1a稀释于包被缓冲液中, 加入96孔板(Nalge Nunc International, Denmark), 4℃包被过夜后, 用漂洗液洗3次;

- [0587] 2. 加入60 μ L的激酶反应体系,30 $^{\circ}$ C晃动反应15分钟;
- [0588] 激酶反应体系:
- [0589] a. 激酶反应缓冲液;
- [0590] b. ATP (Mst1激酶反应中为6.7 μ M,Mst2激酶反应中为11.2 μ M);
- [0591] c. 化合物(溶解于DMSO,含量不超过反应总体积的1%);
- [0592] d. 激酶(11nM的重组Mst1或3.7nM的重组Mst2);
- [0593] 对照组中不含ATP或激酶;
- [0594] 3. 倾去反应液以终止激酶反应,并用漂洗液洗4次,每次5分钟;
- [0595] 4. 每孔加入200 μ L的封闭液,室温晃动反应1小时后,用漂洗液洗4次;
- [0596] 5. 将抗Mob1第35位苏氨酸磷酸化的一抗(Cell Signalling,#8699)按1:1000稀释于封闭液,加入96孔板中,室温反应3小时,漂洗4次;
- [0597] 6. 加入1:1000稀释的HRP偶联的兔二抗(Jackson ImmunoResearch Laboratories#7074),室温反应30分钟,漂洗4次;
- [0598] 7. 加入TMB显色液(Biolegend,Cat.B200119,B200120),待显色反应达到一定程度后,每孔加入100 μ L的2M H₂SO₄终止反应;
- [0599] 8. 采用酶标仪(VARIOSKAN FLASH,Thermo)测量每孔450nm处的吸光值。每组实验设置三个平行,以终浓度为1%DMSO为阴性对照,以不含ATP的反应体系为空白对照,浓度梯度为10,3.33,1.11,0.37,0.123,0.04,0.014,0.004,0 μ M。激酶活性的抑制率由如下公式计算:
- [0600] 激酶活性抑制率% = $1 - (\text{OD}_{\text{实验组}} - \text{OD}_{\text{空白组}}) / (\text{OD}_{\text{阳性组}} - \text{OD}_{\text{空白组}}) * 100\%$
- [0601] 9) IC₅₀值计算:根据测量的激酶活性抑制率利用GradPad Prism 5软件计算化合物作用于激酶的半抑制浓度。
- [0602] 所用试剂配方如下:
- [0603] 包被缓冲液:0.1M NaHCO₃,0.033M Na₂CO₃,pH 9.5
- [0604] 漂洗液:0.05%Tween-20in PBS
- [0605] 反应缓冲液:40mM的Hepes-NaOH(pH 7.4),10mM的MgCl₂,1mM的dithiothreitol (DTT),1mM的NaF,1mM的Na₃VO₄,1mM的 β -glycerophosphate
- [0606] 封闭液:1%BSA溶解于PBS
- [0607] 化合物抑制激酶活性的数据

[0608]

化合物编号	MST1 IC ₅₀ (μM)	MST2 IC ₅₀ (μM)
IA-2	2.38	14.80
IA-4	2.51	2.74
IA-5	24.43	23.30
IA-6	>30.00	>30.00
IB-1	>30.00	>30.00
IB-2	>30.00	>30.00
IB-3	>30.00	>30.00
IC-1	0.07	0.11
IC-2	2.32	7.80
IC-3	0.67	0.52
IC-4	>30.00	>30.00
IC-6	1.91	1.80
IC-7	0.50	0.09
IC-8	13.50	0.20
IC-9	0.18	2.33
IC-10	0.24	0.08
ID-1	0.04	0.11
ID-2	0.08	0.39
ID-3	8.65	>30.00
IE-1	0.83	2.45
IE-2	15.76	>30.00
IE-3	2.72	8.21
IF-2	0.63	3.86
IF-3	2.44	15.69
IF-4	6.46	>30.00
IF-5	>30.00	>30.00
IF-6	9.76	>30.00
IG-1	1.55	2.70
IG-2	5.80	14.64
IG-3	>30.00	>30.00
IH-1	5.01	4.81
IH-2	0.89	1.68

[0609]

IH-4	0.15	0.19
IH-5	2.40	2.73
IH-6	>30.00	>30.00
IH-3	>30.00	>30.00
IH-7	3.12	2.49
IH-8	2.17	3.36
IH-9	5.67	11.63
IH-10	5.93	>30.00
IH-11	0.23	0.44
IH-12	1.66	1.94
IH-13	7.82	9.47
IH-14	>30.00	22.53
II-1	0.14	0.04
II-2	2.71	>30.00
II-3	0.85	1.72
II-4	0.17	0.22
II-5	4.64	8.89
II-6	0.26	0.02
II-7	1.10	0.15
II-8	0.08	1.03
II-10	1.02	1.97
II-11	>30.00	>30.00
II-12	0.57	0.22
II-13	0.33	0.26
II-14	2.16	2.75
II-15	0.65	1.99
II-16	>30.00	>30.00
II-17	0.61	2.51
II-18	3.34	13.00
II-19	3.03	12.59
II-20	0.11	2.32
II-21	0.25	3.10
II-22	>30.00	>30.00
II-23	0.77	4.76
II-24	0.22	2.25

[0610]	II-25	0.58	2.24
	II-27	3.44	>30.00
	II-26	0.82	0.41
	II-28	0.54	0.36
	II-30	0.81	0.44
	IV-1	6.07	3.97
	IV-2	>30.00	>30.00
	IV-3	0.43	1.61

[0611] 化合物II-1在部分肝叶片切除实验中能有效促进肝脏再生

[0612] 8-10周大的野生型小鼠用腹腔注射戊巴比妥 (80mg/kg体重) 麻醉后, 切除中间和左后侧的肝叶片, 约2/3的肝脏。小鼠在手术当天腹腔注射化合物II-1 (1mg/kg体重) 或对照组溶剂 (含20% **Kolliphor**[®]HS-15的0.1% 柠檬酸水溶液)。在随后的实验过程中, 每天给同样剂量的化合物II-1或对照组溶剂两次, 直到实验结束。小鼠在肝切除术后第1, 2, 3, 4, 5, 6, 或7天分别处死。小鼠体重和肝脏重量分别被记录用于肝脏和体重比率的计算 (图2a)。部分肝脏组织用于免疫组化, 以检测正在增殖的肝细胞 (Ki67阳性) 的百分比。

[0613] 化合物II-1在葡聚糖硫酸钠 (Dextran sulfate sodium, DSS) 诱导的肠道损伤模型中能有效促进肠道修复

[0614] 利用DSS诱导小鼠的肠道损伤模型来研究化合物II-1对肠道损伤修复的作用。8-10周大的野生型小鼠用含有2.5% DSS (MW 36-50kDa, Cat.#160110, MP Biochemical) 的饮用水喂养7天后, 换成常规的饮用水继续喂养。这些小鼠被分为两组, 分别每天腹腔注射一次化合物II-1 (1mg/kg体重) 或上述的对照溶剂。在整个实验过程中, 每天在固定时间称量小鼠体重并计算该体重与DSS喂养前体重的比率。并且观察小鼠的其他肠炎临床症状, 包括粪便的完整性及肠道出血等, 用于计算疾病活动指数 (Disease activity index, DAI) 值, DAI值的计算依据如下: 粪便的完整性 (数值0-3, 0: 完整干燥的粪便颗粒; 1: 较软的颗粒; 2: 松散, 潮湿粪便; 3: 腹泻); 用联甲苯胺 (o-tolidine) 检测肠道出血 (数值0-3, 0: 加入检测试剂2分钟, 样品无显色; 1: 加入检测试剂, 样品在10秒内从浅蓝变为蓝色; 2: 加入检测试剂后, 样品从浅棕色逐渐变为清晰的棕蓝色, 以及在粪便中肉眼可见血色; 3: 加入检测试剂后, 样品迅速变为棕蓝色, 在肛门口和粪便中有明显血迹及出血。小鼠的体重变化和DAI数值的变化被做图记录, 用于表示肠道损伤修复的程度, 化合物II-1能够明显的增加DSS处理过小鼠的体重, 以及减缓肠道损伤的临床症状 (图3, a和b)。在开始喂食DSS水后第8天, 处死部分小鼠 (处死前两个小时, 腹腔注射BrdU用于检测细胞的增殖情况), 分离肠道组织, 进行Yap, BrdU和Ki67的免疫组化染色, 化合物II-1增加Yap在肠粘膜上皮细胞的活性, 促进上皮细胞的增殖和修复 (图3, c, d, e)。

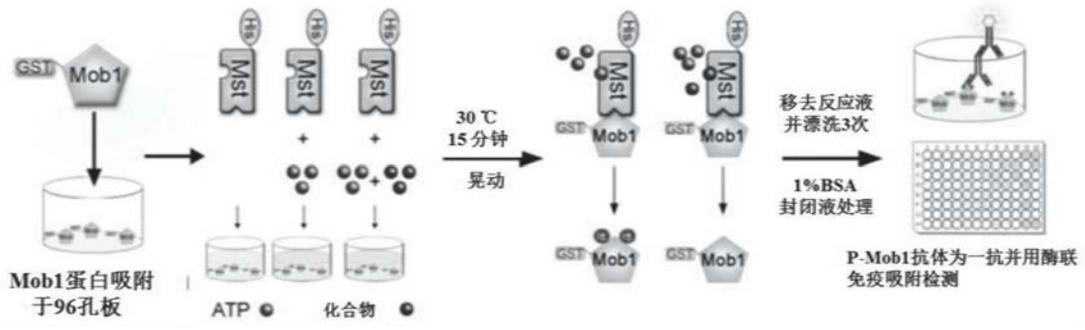


图1

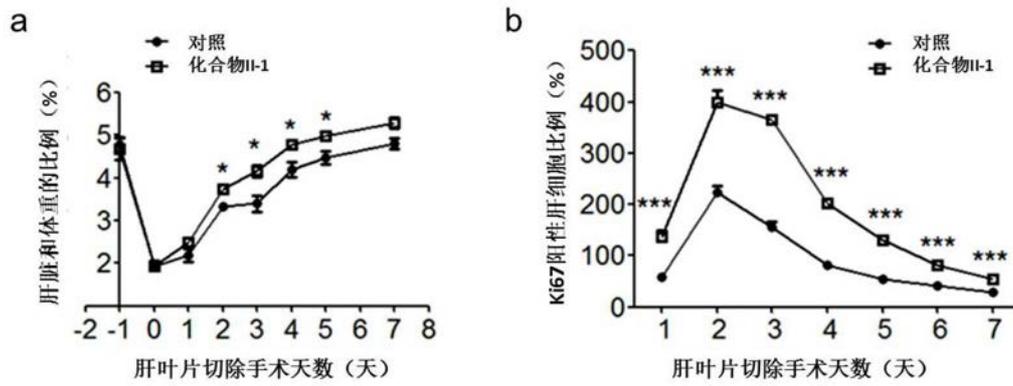


图2

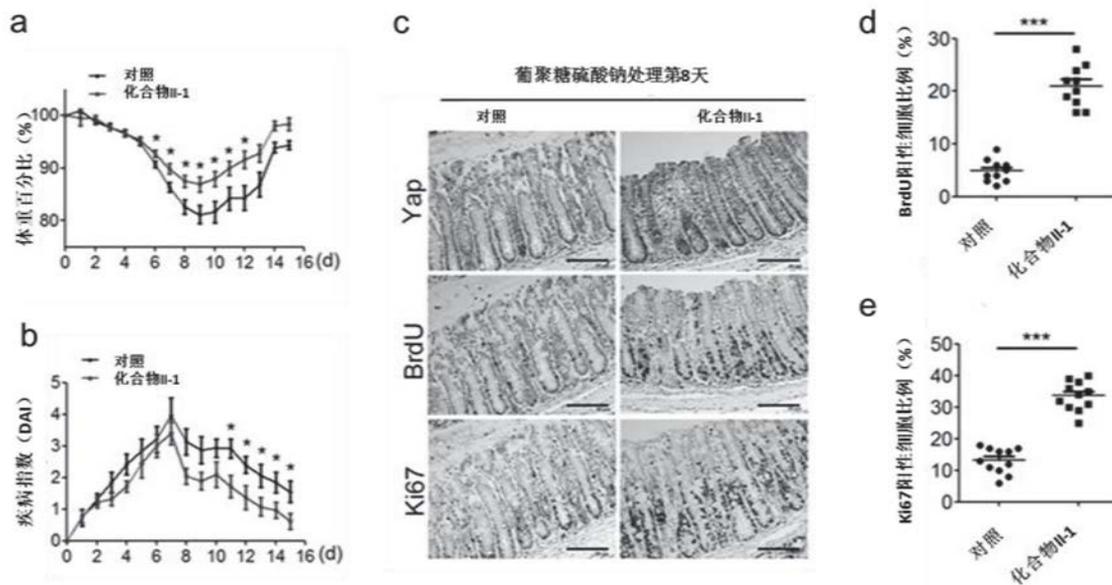


图3