



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101993415 B

(45) 授权公告日 2013.08.14

(21) 申请号 201010281856.2

A61P 35/02(2006.01)

(22) 申请日 2010.09.15

(56) 对比文件

(73) 专利权人 北京韩美药品有限公司

CN 101437800 A, 2009.05.20, 权利要求 1-12, 说明书第 3 页第 3-4 段.

地址 101312 北京市顺义区天竺空港工业区 A 区天柱西路 10 号

TW 201016686 A1, 2010.05.01, 权利要求 1-6.

(72) 发明人 文圣焕 张波 杨军 金孟燮  
许树森 毕学智 李建华

WO 2009/030952 A2, 2009.03.12, 全文.

审查员 朱洁

(74) 专利代理机构 北京律诚同业知识产权代理有限公司 11006

代理人 徐金国 黄韧敏

(51) Int. Cl.

C07D 213/82(2006.01)

C07D 413/04(2006.01)

C07D 401/04(2006.01)

C07D 487/08(2006.01)

A61K 31/5377(2006.01)

A61K 31/496(2006.01)

A61K 31/541(2006.01)

A61K 31/4439(2006.01)

A61K 31/551(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

权利要求书3页 说明书26页

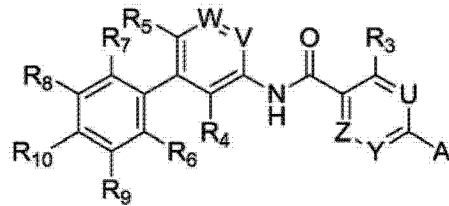
(54) 发明名称

作为 Hedgehog 通路抑制剂的化合物以及包含该化合物的药物组合物及其应用

(57) 摘要

本发明提供了一种作为抑制剂的通式 I 的化合物及其制备方法,其用于抑制 Hedgehog 信号通路,可为临床有效抗癌提供新的药物。本发明还提供了作为抑制剂的药物组合物,其包含作为有效成分的所述化合物 I,可用于抑制 Hedgehog 信号通路以抗癌。此外,本发明还提供了所述化合物在制备用于抑制 Hedgehog 信号通路的药物中的应用。

1. 式 I 化合物或其药学上可接受的盐：



I

其中所述化合物选自：

- N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-(哌嗪-1-基)烟酰胺；  
 N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)烟酰胺；  
 N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-(4-乙基哌嗪-1-基)烟酰胺；  
 N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]烟酰胺；  
 N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-(4-乙酰基哌嗪-1-基)烟酰胺；  
 N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-(4-苄基哌嗪-1-基)烟酰胺；  
 N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-硫代吗啉烟酰胺；  
 N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-[(3R, 5S)-3, 5-二甲基哌嗪-1-基]烟酰胺；  
 N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-吗啉烟酰胺；  
 N-{2-甲基-3-[4'-(氰基)苯基]}苯基-6-吗啉烟酰胺；  
 N-{2-甲基-3-[4'-(氰基)苯基]}苯基-6-[(2R, 6S)-2, 6-二甲基吗啉基]烟酰胺；  
 N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲基)苯基]}苯基-6-吗啉烟酰胺；  
 N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲基)苯基]}苯基-6-(哌嗪-1-基)烟酰胺；  
 N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲基)苯基]}苯基-6-(3, 5-二甲基哌嗪-1-基)烟酰胺；  
 N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲基)苯基]}苯基-6-[(2R, 6S)-2, 6-二甲基吗啉基]烟酰胺；  
 N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲基)苯基]}苯基-6-硫代吗啉烟酰胺；  
 N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲基)苯基]}苯基-6-[[ (3R)-3-N, N-二甲基氨基]四氢吡咯-1-基]烟酰胺；  
 N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲基)苯基]}苯基-6-[[ (3S)-3-N, N-二甲基氨基]四氢吡咯-1-基]烟酰胺；  
 N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲基)苯基]}苯基-6-(4-甲基-1, 4-二氮杂草-1-基)烟酰胺；  
 N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲基)苯基]}苯基-6-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]烟酰胺；  
 N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲基)苯基]}苯基-6-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]烟酰胺；  
 N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲基)苯基]}苯基-6-(3, 4-甲基哌嗪-1-基)烟酰胺；  
 N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲基)苯基]}苯基-6-(4-苄基哌嗪-1-基)烟酰胺；

5-{5-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲基)苯基]苯基-氨基甲酰基}-吡啶-2-基}-(1S,4S)-2,5-二氮杂葑杂双环[2.2.1]庚烷基-2-甲酸叔丁酯；

5-{5-{2-甲基-[4'-(三氟甲基)苯基]苯基-氨基甲酰基}-吡啶-2-基}-1,4-二氮杂葑-1-甲酸叔丁酯；

N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲基)苯基]}苯基-6-(1,1-二氧化-硫代吗啉)烟酰胺；  
N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲基)苯基]}苯基-6-[4-(甲磺酰基)哌嗪-1基]烟酰胺；

N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲基)苯基]}苯基-6-[4-(乙酰基)哌嗪-1基]烟酰胺；  
N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-(4-甲基-1,4-二氮杂葑-1-基)烟酰胺；

N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-[(3R)-3-N,N-二甲基氨基]四氢吡咯-1-基}烟酰胺；

N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-[(3S)-3-N,N-二甲基氨基]四氢吡咯-1-基}烟酰胺；

N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-(1,1-二氧化-硫代吗啉)烟酰胺；

N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-(1,4-二氮杂葑-1-基)烟酰胺；  
N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-(2,5-二氮杂葑杂双环[2.2.1]庚烷基-2-基)]烟酰胺；

N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]烟酰胺；

N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-[4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基]烟酰胺；

N-{2-甲基-3-[4'-(氰基)苯基]}苯基-6-(4-甲基-1,4-二氮杂葑-1-基)烟酰胺；

N-{2-甲基-3-[4'-(氰基)苯基]}苯基-6-[(3S)-3-N,N-二甲基氨基]四氢吡咯-1-基}烟酰胺；

N-{2-甲基-3-[4'-(氰基)苯基]}苯基-6-[(3R)-3-N,N-二甲基氨基]四氢吡咯-1-基}烟酰胺；

N-{2-甲基-3-[4'-(氰基)苯基]}苯基-6-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]烟酰胺；

N-{2-甲基-3-[4'-(氰基)苯基]}苯基-6-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]烟酰胺；

N-{2-甲基-3-[4'-(氰基)苯基]}苯基-6-(1,1-二氧化-硫代吗啉)烟酰胺；

N-{2-甲基-3-[4'-(氰基)苯基]}苯基-6-(4-苄基哌嗪-1-基)烟酰胺；

N-{2-甲基-3-[4'-(氰基)苯基]}苯基-6-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)烟酰胺；

N-{2-甲基-3-[4'-(氰基)苯基]}苯基-6-硫代吗啉烟酰胺；

N-{2-甲基-3-[4'-(氰基)苯基]}苯基-6-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)烟酰胺；

N-{2-甲基-3-[4'-(氰基)苯基]}苯基-6-(2,5-二氮杂葑杂双环[2.2.1]庚烷基-2-基)]烟酰胺；

N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-(1,4-二氮杂萘-1-基)烟酰胺；  
N-{2-甲基-3-[4'-(氰基)苯基]}苯基-6-[4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基]烟酰胺；  
N-{2-甲基-3-[4'-(二氟甲氧基)苯基]}苯基-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉]烟酰胺；

N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉]哒嗪-3-酰胺；

N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲基)苯基]}苯基-6-[4-(苯基)哌嗪-1-基]烟酰胺；

N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉]烟酰胺；

N-{2-甲基-3-[4'-(二氟甲氧基)苯基]}苯基-6-(1,1-二氧化-硫代吗啉)烟酰胺；

N-{4-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉]烟酰胺。

2. 一种作为抑制剂的药物组合物,其包含治疗有效量的权利要求1所述的式I化合物或者其药学上可接受的盐以及适量的可药用载体。

3. 权利要求1所述的式I化合物在制备用于抑制Hedgehog通路的药物中的应用。

4. 权利要求1所述的式I化合物在制备用于治疗与Hedgehog通路异常激活有关的癌症的药物中的应用,其中癌症选自于基底细胞癌、髓母细胞瘤、横纹肌肉瘤、胰腺癌、乳腺癌、脊膜瘤、恶性胶质瘤、黑色素瘤、胃癌、食道癌、胆管癌、前列腺癌、结肠癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤以及白血病。

5. 权利要求1所述的式I化合物在制备用于治疗与Hedgehog通路异常激活有关的癌症的药物中的应用,其中癌症为神经胶质细胞癌。

## 作为 Hedgehog 通路抑制剂的化合物以及包含该化合物的 药物组合物及其应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种化合物,尤其涉及一种作为抑制剂的化合物以及包含该化合物的组合物 (C07D 521/00)。

### 背景技术

[0002] 1980 年在果蝇中发现的 hedgehog 信号通路在动物胚胎形成时期对细胞的增殖、分化以及决定细胞命运等进程中起重要的调节作用。功能正常的 Hedgehog 信号通路是形成脑、四肢、肺、皮肤、前列腺等重要器官所必须的条件 (Ingham PW & McMahon AP (2001) *Genes & Development* 15,3059-3087)。尽管 Hedgehog 信号通路在成人体内的水平远低于胚胎时期,该通路在成人组织的增殖与更新过程中依然起着至关重要的作用。干细胞是一类具有自我更新能力的多潜能细胞,即干细胞保持未定向分化状态和具有增殖能力,在合适的条件或给予合适的信号,它可以分化成多种功能细胞或组织器官。Hedgehog 通路是干细胞活性的重要调节器,它可以刺激多种组织中干细胞的自我更新与增殖 (Beachy PA, Karhadkar SS, & Berman DM (2004) *Nature* 432,324-331)。

[0003] 在脊椎动物包括哺乳动物中存在三种 Hedgehog 蛋白: Sonic hedgehog (Shh), Desert hedgehog (Dhh) 和 Indian hedgehog (Ihh)。由于在多种组织中都有表达, Shh 蛋白得到了最多的关注。这些分泌的配体通过与 12 次跨膜蛋白 Ptch1 结合来激活 Hedgehog 信号通路。当未与配体例如 Shh 蛋白结合时, Ptch1 抑制另一种跨膜蛋白 (7 次跨膜蛋白) Smoothend (Smo) 的活性,但当与配体结合时, Ptch1 蛋白被激活而释放其对 Smo 的抑制,从而导致 Smo 移动到细胞膜,引发一系列的细胞内信号传导 (Varjosalo M & Taipale J (2007) *Journal of Cell Science* 120,3-6)。由激活的 Smo 引发的信号传导级联导致 Gli 转录因子的活化, Gli 转录因子易位进入细胞核中,在那里它们控制靶基因的转录。在脊椎动物中,有三种锌指蛋白家族的 Gli 转录因子,分别是 Gli1、Gli2 和 Gli3。其中 Gli1 与 Gli2 主要作为转录的激活因子而 Gli3 则主要作为阻抑因子。由于 Gli2 基因的持续过表达,它通常被认定为 Smo 蛋白激活后的主要靶点。Gli1 的表达与 Hedgehog 通路的激活高度相关,因此它经常被用作读数来指示 Hedgehog 通路的激活状态。Gli 转录因子的激活可以引发 Gli1、Ptch1、Myc、Bcl-2 等 Hedgehog 靶基因的转录 (Ferretti E, De Smaele E, Di Marcotullio L, Screpanti I, & Gulino A (2005) *Trends in Molecular Medicine* 11, 537-545)。

[0004] 近期的研究表明,癌症与 Hedgehog 通路的异常激活密切相关。在大多数偶发性基底细胞癌中,研究人员发现 Ptch1 和 Smo 的变异导致了不依赖配体的 Hedgehog 通路激活 (Gailani MR, StahleBackdahl M, Leffell DJ, Glynn M, Zaphiropoulos PG, Pressman C, Uden AB, Dean M, Brash DE, Bale AE, et al. (1996) *Nature Genetics* 14,78-81; Xie JW, Murone M, Luoh SM, Ryan A, Gu QM, Zhang CH, Bonifas JM, Lam CW, Hynes M, Goddard A, et al. (1998) *Nature* 391,90-92), 而 Ptch1 和 Sufu 的变异所引发的 Hedgehog 通路的激活也

被发现与成神经管细胞瘤与横纹肌瘤密切相关 (Rubin LL & de Sauvage FJ(2006)Nature Reviews Drug Discovery 5,1026-1033 ;Tostar U, Malm CJ, Meis-Kindblom JM, Kindblom LG, Toftgard R, & Uden AB(2006)Journal of Pathology 208,17-25)。Hedgehog 通路的激活与其他的器官的癌症也有关联。这些癌症包括但不限于前列腺癌 (Karhadkar SS, Bova GS, Abdallah N, Dhara S, Gardner D, Maitra A, Isaacs JT, Berman DM, & Beachy PA(2004)Nature 431,707-712 ;Sanchez P, Hernandez AM, Stecca B, Kahler AJ, DeGueme AM, Barrett A, Beyna M, Datta MW, Datta S, & Altaba ARI(2004)Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 101,12561-12566) ; 乳腺癌 (Kubo M, Nakamura M, Tasaki A, Yamanaka N, Nakashima H, Nomura M, Kuroki S, & Katano M(2004)Cancer Research 64,6071-6074) ;胰腺癌 (Thayer SP, di Magliano MP, Heiser PW, Nielsen CM, Roberts DJ, Lauwers GY, Qi YP, Gysin S, Fernandez-del Castillo CF, Yajnik V, et al. (2003)Nature 425,851-856) ;消化道肿瘤 (Berman DM, Karhadkar SS, Maitra A, de Oca RM, Gerstenblith MR, Briggs K, Parker AR, Shimada Y, Eshleman JR, Watkins DN, et al. (2003)Nature425,846-851) ;小细胞肺癌 (Watkins DN, Berman DM, Burkholder SG, Wang BL, Beachy PA, & Baylin SB(2003)Nature 422,313-317) ;非小细胞肺癌 (Yuan Z, Goetz JA, Singh S, Ogden SK, Petty WJ, Black CC, Memoli VA, Dmitrovsky E, &Robbins DJ(2007)Oncogene 26,1046-1055) 等。

[0005] 越来越多的证据表明 Hedgehog 通路可能与肿瘤干细胞紧密关联 (Parisi MJ & Lin H(1998)Cell Res 8,15-21 ;Peacock CD, Wang QJ, Gesell GS, Corcoran-Schwartz IM, Jones E, Kim J, Devereux WL, Rhodes JT, Huff CA, Beachy PA, et al. (2007)Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 104, 4048-4053)。肿瘤干细胞可能对肿瘤的生长以及增殖起到至关重要的作用。有研究发现,在白血病以及一些实体瘤例如在脑和胰腺中,有一小部分癌细胞有能力大量增殖而在体内成为新的肿瘤 (Clarke MF, Dick JE, Dirks PB, Eaves CJ, Jamieson CH, Jones DL, Visvader J, Weissman IL, Wahl GM(2006)Cancer Res 66,9339-9344)。肿瘤干细胞存在的假说将会对抗肿瘤药物设计有重大的影响,因为彻底根除肿瘤需要靶向性地消灭所有的肿瘤干细胞。

[0006] 一部分胰腺癌细胞具有肿瘤干细胞的特点,具备自我更新以及分化的性质 (Li CW, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang LJ, Adsay V, Wicha M, Clarke MF, Simeone DM(2007)Cancer Research 67,1030-1037)。Feldmann 等人利用动物模型证明, Hedgehog 抑制剂与吉西他滨联用可以抑制胰腺癌的生长,而吉西他滨和 hedgehog 抑制剂单独的治疗效果都不明显。该研究表明抑制 Hedgehog 通路可能抑制肿瘤干细胞的自我更新与增殖 (Feldmann G, Fendrich V, McGovern K, Bedja D, Bisht S, Alvarez H, Koorstra JBM, Habbe N, Karikari C, Mullendore M, et al. (2008)Molecular Cancer Therapeutics 7, 2725-2735)。在该研究中, Feldmann 等人还发现,抑制 Hedgehog 通路可以有效地防止癌细胞转移。

[0007] 除了调节肿瘤细胞的分化,增殖和转移, Hedgehog 通路正向调节药物转运蛋白的表达,导致癌细胞对细胞毒抗癌药物的抗药性 (Sims-Mourtada J, Izzo JG, Ajani J, Chao KSC(2007)Oncogene 26,5674-5679)。Hedgehog 通路还能够调节肿瘤的血管生成 (Klagsbrun M(1991)Annual Review of Physiology 53,217-239 ;Cherrington JM, Strawn

LM, Shawver LK (2000) *Advances in Cancer Research*, 79, 1-38)。综上所述,抑制Hedgehog信号通路的化合物以及其药用组合物将会有非常好的抗癌临床应用前景。

### 发明内容

[0008] 本发明的目的在于提供一种作为抑制剂的化合物,其用于抑制Hedgehog信号通路,可为临床有效抗癌提供新的药物。

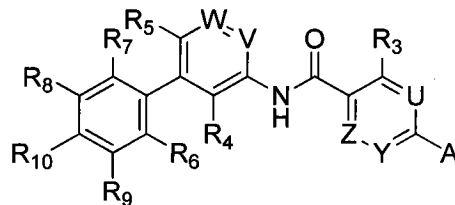
[0009] 本发明的另一个目的在于提供作为抑制剂的药物组合物,其包含作为有效成分的所述化合物 I,可用于抑制Hedgehog信号通路以抗癌。

[0010] 本发明的一个目的在于提供所述化合物在制备用于抑制Hedgehog信号通路的药物中的应用。

[0011] 本发明的另一个目的在于提供所述化合物的制备方法。

[0012] 根据本发明的一个方面,本发明提供了式 I 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

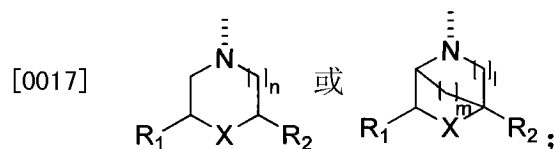
[0013]



[0014] 式 I

[0015] 其中:

[0016] A 代表:



[0018] X 代表 S, S = O, S(O)<sub>2</sub>, O, CHR<sub>11</sub> 或者 NR<sub>12</sub>;

[0019] R<sub>11</sub> 代表氢、氰基、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、-C(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub> 或者 -NR<sub>13a</sub>R<sub>13b</sub>, 其中烷基或烷氧基未被取代或者被一个或多个卤素或羟基取代;

[0020] R<sub>12</sub> 代表氢、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-8</sub> 杂环烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-8</sub> 杂环烷基、C<sub>6-10</sub> 芳基、C<sub>5-10</sub> 杂芳基、C<sub>6-10</sub> 芳基 -C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>5-10</sub> 杂芳基 -C<sub>1-6</sub> 烷基、-C(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>、-C(O)R<sub>14</sub> 或者 -S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>;

[0021] R<sub>13a</sub> 和 R<sub>13b</sub> 独立地代表氢、未被取代或被一个或多个卤素取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基 -C<sub>1-6</sub> 烷基、-C(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>、C<sub>6-10</sub> 芳基 -C<sub>1-6</sub> 烷基或者 C<sub>5-10</sub> 杂芳基 -C<sub>1-6</sub> 烷基;

[0022] R<sub>14</sub> 代表未被取代或被一个或多个卤素取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基;

[0023] m 和 l 独立地代表 1 或者 2; n 代表 0, 1 或者 2;

[0024] R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 独立地代表氢或者 C<sub>1-6</sub> 烷基; 其中烷基未被取代或者被一个或多个卤素或羟基取代;

[0025] Y、Z 和 U 独立地代表氮或者 CR<sub>11</sub>;

[0026] W 和 V 独立地代表氮或者 CR<sub>15</sub>;

[0027] R<sub>15</sub> 代表氢、C<sub>1-6</sub> 烷基或者 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 其中烷基或烷氧基未被取代或者被一个或多

个卤素取代；

[0028]  $R_3$  代表氢、卤素、氰基、 $C_{1-6}$  烷基或者  $C_{1-6}$  烷氧基，其中烷基或者烷氧基未被取代或被一个或多个卤素取代；

[0029]  $R_4$  和  $R_5$  独立地代表氢、卤素、 $C_{1-6}$  烷基或者  $C_{1-6}$  烷氧基，其中烷基或者烷氧基未被取代或被一个或多个卤素取代，并且  $R_4$  和  $R_5$  不同时为氢；

[0030]  $R_6$  和  $R_7$  独立地代表氢、卤素、 $C_{1-6}$  烷基或者  $C_{1-6}$  烷氧基，其中烷基或者烷氧基未被取代或被一个或多个卤素取代；

[0031]  $R_8$  和  $R_9$  独立地代表氢、卤素、 $C_{1-6}$  烷基或者  $C_{1-6}$  烷氧基，其中烷基或者烷氧基未被取代或被一个或多个卤素取代；，

[0032]  $R_{10}$  代表氢、卤素、氰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{5-10}$  杂芳基、 $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{3-8}$  杂环烷基、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)_2R_{14}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-S(O)_2R_{14}$  或者  $-NR_{13a}R_{13b}$ ，其中烷基或烷氧基未被取代或被一个或多个卤素取代，并且其中  $C_{3-8}$  杂环烷基未被取代或者被 1 或 2 个  $C_{1-6}$  烷基取代。

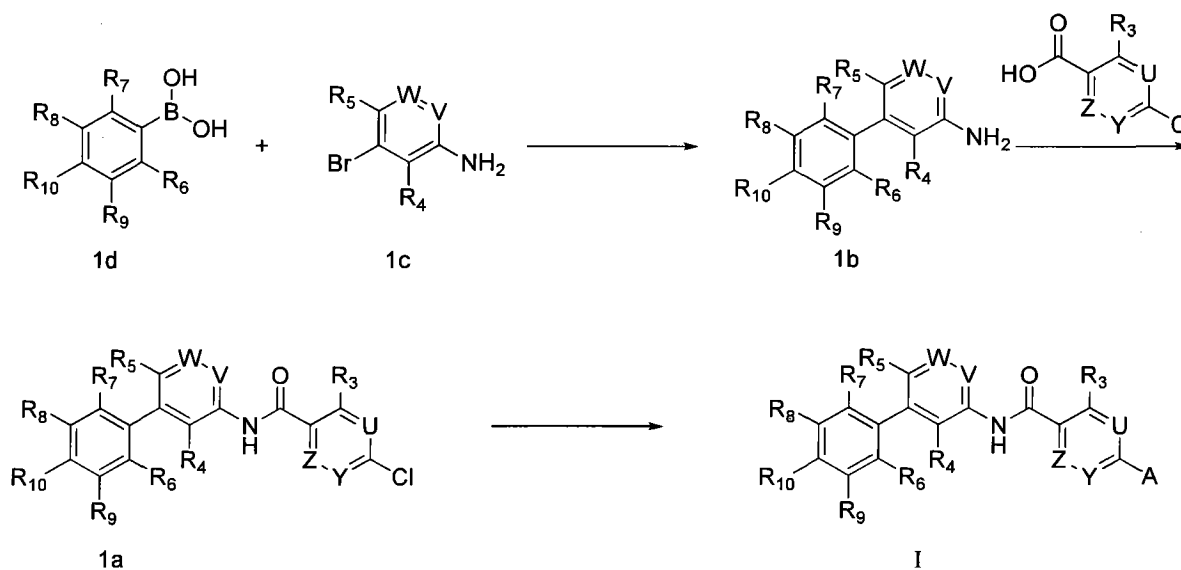
[0033] 根据本发明的另一方面，本发明提供了一种药物组合物，其包含治疗有效量的式 I 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂物以及适量的可药用载体。

[0034] 根据本发明的另一方面，本发明提供了式 I 化合物在制备用于抑制 Hedgehog 通路的药物中的应用。

[0035] 本发明还提供了式 I 化合物在制备用于治疗与 Hedgehog 通路异常激活有关的癌症的药物中的应用，其中癌症选自于基底细胞癌、髓母细胞瘤、横纹肌肉瘤、胰腺癌、乳腺癌、脊膜瘤、恶性胶质瘤、黑色素瘤、胃癌、食道癌、胆管癌、前列腺癌、结肠癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、神经胶质细胞癌、多发性骨髓瘤以及白血病。

[0036] 根据本发明的另一个方面，本发明提供了所述化合物的制备方法，其中，反应路线为：

[0037]



[0038] 其中，所述方法包括以下步骤：

[0039] 1) 通过式 1d 的化合物与式 1c 的化合物进行 Suzuki 偶联反应来制备得到式 1b 的化合物；

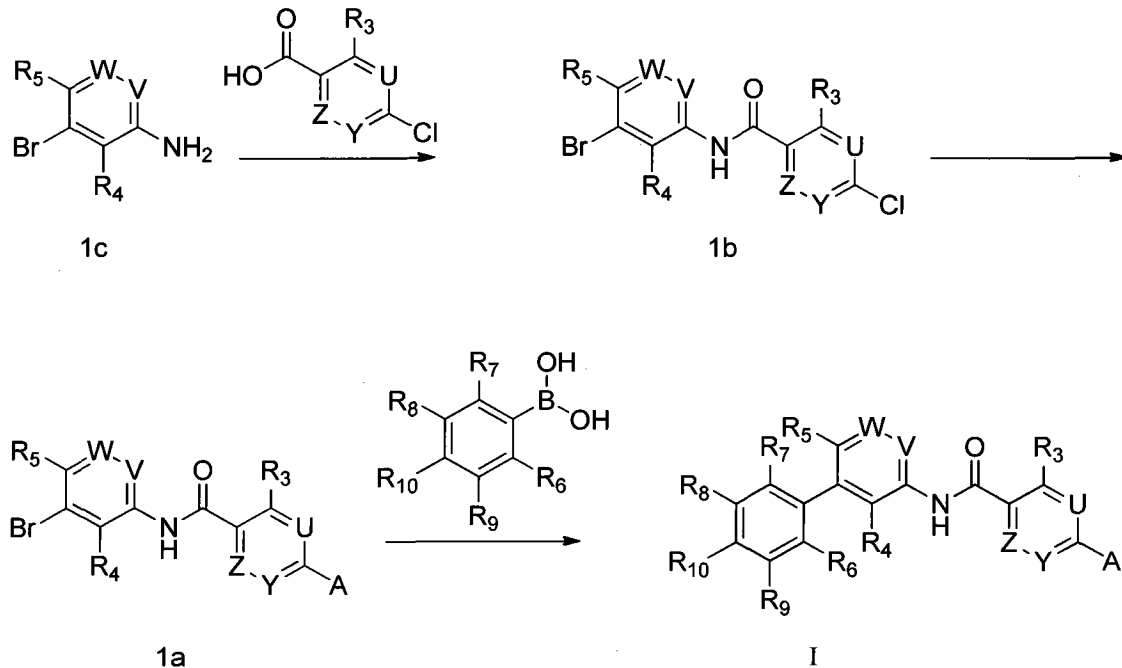


[0040] 2) 通过式 1b 的化合物与取代杂环羧酸进行缩合反应来制备得到式 1a 的化合物；  
以及

[0041] 3) 从式 1a 的化合物制备得到式 I 的化合物。

[0042] 或者反应路线为：

[0043]



[0044] 其中,所述方法包括以下步骤：

[0045] 1) 通过式 1c 的化合物与取代杂环羧酸进行缩合反应来制备得到式 1b 的化合物；  
以及

[0046] 2) 通过式 1b 的化合物与亲核试剂 (A) 反应制备得到式 1a 的化合物；

[0047] 3) 式 1a 的化合物与取代的苯硼酸进行 Suzuki 偶联反应来制备得到式 I 的化合物。

[0048] 本发明中的方法以及化合物可以用来抑制激活的 Hedgehog 信号通路,也就是说可以抑制由于 Hedgehog 异常激活所导致的异常生长状态。应用本发明所描述的方法,足够量的式 I 化合物或者式 I 化合物与药用载体所形成的药物组合物与细胞接触,可以抑制异常激活的 Hedgehog 通路从而控制或逆转异常的生长状态,从而可在临床上有效地治疗与异常激活的 Hedgehog 通路有关的癌症。

### 具体实施方式

[0049] 对本发明中所涉及的部分术语定义如下：

[0050] “烷基”作为基团或是其他基团的一部分,例如卤素取代的烷基、羟基取代的烷基,可以是直链的或是支链的。例如, C<sub>1-6</sub> 烷基表示 1 到 6 个碳的烷基,包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基；

[0051] “烷氧基”是指烷基与氧原子连结后的生成基团,包括但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙氧基等。

[0052] “芳基”是指包含六到十个碳原子的单环或稠合的芳环。特定的芳基包括苯基和萘

基,其中优选苯基。

[0053] “杂芳基”是指任何稠合或非稠合的芳环系统,其中至少一个环是含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的五到八元环,优选至少一个杂原子选自氮。杂芳基包括但不限于噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、恶唑基、异恶唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、吡啶基等。

[0054] “环烷基”是指包含指定数目的碳原子的饱和的或部分不饱和的单环、稠环或桥环。例如,  $C_{3-8}$  环烷基是指三到八个碳的环烷基,包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0055] “杂环烷基”是指本发明中所定义环烷基,其中一个或多个环上的碳原子被氧、氮、-NR-、硫、羰基、-S(O)- 或 -S(O)<sub>2</sub> 等基团取代;杂环烷基包括但不限于吗啉基、哌嗪基、哌啶基、硫代吗啉基等。

[0056] “药学上可接受的盐”在本发明中是指酸加成盐。“药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其他副作用的,与无机酸或有机酸所形成的盐。无机酸盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等;有机酸盐包括但不限于甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、乙醇酸盐、葡萄糖酸盐、乳酸盐、草酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、谷氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐和水杨酸盐等。

[0057] 本发明中提及的“溶剂化物”是指本发明的化合物与溶剂形成的配合物。它们或者在溶剂中反应或者从溶剂中沉淀析出或者结晶出来。例如,一个与水形成的配合物称为“水合物”。式 I 化合物的溶剂化物属于本发明范围之内。

[0058] 在本发明的优选实施方式中,在式 I 的化合物中,

[0059] X 代表 S、O、S = O、S(O)<sub>2</sub> 或者 NR<sub>12</sub>;

[0060] Y、Z 和 U 为独立地代表氮或者 CR<sub>11</sub>,其中 R<sub>11</sub> 代表氢、氟、氯、溴、甲基、三氟甲基、甲氧基或者三氟甲氧基;

[0061] W 和 V 为独立地代表氮或者 CH;

[0062] R<sub>3</sub> 代表氢、氟、氯、溴、氰基、甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基或者三氟甲氧基;

[0063] R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 独立地代表氢、氟、氯、溴、甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基或者三氟甲氧基,其中 R<sub>4</sub> 或者 R<sub>5</sub> 不同时为氢。

[0064] 其中:

[0065] R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 或者 R<sub>9</sub> 独立地代表氢、氟、氯、溴、甲基、三氟甲基、甲氧基或者三氟甲氧基;

[0066] R<sub>10</sub> 代表氟、氯、氰基、甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、甲氧基、异丙氧基、二氟甲氧基,三氟甲氧基、环丙基、甲磺酰基、二甲胺基、NHS(O)<sub>2</sub>Me、吗啉基或者哌嗪基,其中吗啉基或者哌嗪基未被取代或者被 1 或 2 个甲基取代。

[0067] 其中:

[0068] R<sub>1</sub> 或者 R<sub>2</sub> 独立地代表氢、甲基或者羟基取代的甲基。

[0069] 其中:

[0070] R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 独立地代表氢、氯或者甲基,其中 R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 不同时为氢。

[0071] 其中:

[0072] X 代表 S、O、S = O、S(O)<sub>2</sub> 或者 NR<sub>12</sub>,其中 R<sub>12</sub> 代表甲基、乙基、乙酰基、甲磺酰基、苄基、吡啶甲基或者噻唑甲基;

- [0073] Y、Z 和 U 独立地代表氮、CH 或者 CHF。
- [0074] 其中：
- [0075] m 和 1 代表 1；当 n 代表 0 或 2 时，R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 同时为氢；
- [0076] R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 独立地代表氢或者氯；
- [0077] R<sub>8</sub> 和 R<sub>9</sub> 独立地选自氢、甲基、氟或者氯；
- [0078] R<sub>10</sub> 代表甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基、二氟甲氧基或者氰基。
- [0079] 根据本发明，更优选的式 I 化合物的实例为：
- [0080] N-{2- 甲基 -3-[4'-(三氟甲氧基) 苯基]} 苯基 -6-( 哌嗪 -1- 基 ) 烟酰胺；
- [0081] N-{2- 甲基 -3-[4'-(三氟甲氧基) 苯基]} 苯基 -6-(4- 甲基哌嗪 -1- 基 ) 烟酰胺；
- [0082] N-{2- 甲基 -3-[4'-(三氟甲氧基) 苯基]} 苯基 -6-(4- 乙基哌嗪 -1- 基 ) 烟酰胺；
- [0083] N-{2- 甲基 -3-[4'-(三氟甲氧基) 苯基]} 苯基 -6-[(3S)-3- 甲基哌嗪 -1- 基 ] 烟酰胺；
- [0084] N-{2- 甲基 -3-[4'-(三氟甲氧基) 苯基]} 苯基 -6-(4- 乙酰基哌嗪 -1- 基 ) 烟酰胺；
- [0085] N-{2- 甲基 -3-[4'-(三氟甲氧基) 苯基]} 苯基 -6-(4- 苄基哌嗪 -1- 基 ) 烟酰胺；
- [0086] N-{2- 甲基 -3-[4'-(三氟甲氧基) 苯基]} 苯基 -6- 硫代吗啉烟酰胺；
- [0087] N-{2- 甲基 -3-[4'-(三氟甲氧基) 苯基]} 苯基 -6-[(3R,5S)-3,5- 二甲基哌嗪 -1- 基 ] 烟酰胺；
- [0088] N-{2- 甲基 -3-[4'-(三氟甲氧基) 苯基]} 苯基 -6- 吗啉烟酰胺；
- [0089] N-{2- 甲基 -3-[4'-( 氰基 ) 苯基]} 苯基 -6- 吗啉烟酰胺；
- [0090] N-{2- 甲基 -3-[4'-( 氰基 ) 苯基]} 苯基 -6-[(2R,6S)-2,6- 二甲基吗啉基 ] 烟酰胺；
- [0091] N-{2- 甲基 -3-[4'-(三氟甲基) 苯基]} 苯基 -6- 吗啉烟酰胺；
- [0092] N-{2- 甲基 -3-[4'-(三氟甲基) 苯基]} 苯基 -6-( 哌嗪 -1- 基 ) 烟酰胺；
- [0093] N-{2- 甲基 -3-[4'-(三氟甲基) 苯基]} 苯基 -6-(3,5- 二甲基哌嗪 -1- 基 ) 烟酰胺；
- [0094] N-{2- 甲基 -3-[4'-(三氟甲基) 苯基]} 苯基 -6-[(2R,6S)-2,6- 二甲基吗啉基 ] 烟酰胺；
- [0095] N-{2- 甲基 -3-[4'-(三氟甲基) 苯基]} 苯基 -6- 硫代吗啉烟酰胺；
- [0096] N-{2- 甲基 -3-[4'-(三氟甲基) 苯基]} 苯基 -6-[[ (3R)-3-N, N- 二甲基氨基 ] 四氢吡咯 -1- 基 ] 烟酰胺；
- [0097] N-{2- 甲基 -3-[4'-(三氟甲基) 苯基]} 苯基 -6-[[ (3S)-3-N, N- 二甲基氨基 ] 四氢吡咯 -1- 基 ] 烟酰胺；
- [0098] N-{2- 甲基 -3-[4'-(三氟甲基) 苯基]} 苯基 -6-(4- 甲基 -1,4- 二氮杂 萘 -1- 基 ) 烟酰胺；
- [0099] N-{2- 甲基 -3-[4'-(三氟甲基) 苯基]} 苯基 -6-[(3R)-3- 甲基哌嗪 -1- 基 ] 烟

酰胺；

[0100] N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲基)苯基]}苯基-6-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]烟酰胺；

[0101] N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲基)苯基]}苯基-6-(3,4-甲基哌嗪-1-基)烟酰胺；

[0102] N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲基)苯基]}苯基-6-(4-苄基哌嗪-1-基)烟酰胺；

[0103] 5-{5-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲基)苯基]}苯基-氨基甲酰基}-吡啶-2-基)-(1S,4S)-2,5-二氮杂**草**杂双环[2.2.1]庚烷基-2-甲酸叔丁酯；

[0104] 5-{5-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲基)苯基]}苯基-氨基甲酰基}-吡啶-2-基}-1,4-二氮杂**草**-1-甲酸叔丁酯；

[0105] N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲基)苯基]}苯基-6-(1,1-二氧化-硫代吗啉)烟酰胺；

[0106] N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲基)苯基]}苯基-6-[4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基]烟酰胺；

[0107] N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲基)苯基]}苯基-6-[4-(乙酰基)哌嗪-1-基]烟酰胺；

[0108] N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-(4-甲基-1,4-二氮杂**草**-1-基)烟酰胺；

[0109] N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-[[ (3R)-3-N,N-二甲基氨基]四氢吡咯-1-基]烟酰胺；

[0110] N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-[[ (3S)-3-N,N-二甲基氨基]四氢吡咯-1-基]烟酰胺；

[0111] N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-(1,1-二氧化-硫代吗啉)烟酰胺；

[0112] N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-(1,4-二氮杂**草**-1-基)烟酰胺；

[0113] N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-(2,5-二氮杂**草**双环[2.2.1]庚烷基-2-基)]烟酰胺；

[0114] N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]烟酰胺；

[0115] N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-[4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基]烟酰胺；

[0116] N-{2-甲基-3-[4'-(氰基)苯基]}苯基-6-(4-甲基-1,4-二氮杂**草**-1-基)烟酰胺；

[0117] N-{2-甲基-3-[4'-(氰基)苯基]}苯基-6-[[ (3S)-3-N,N-二甲基氨基]四氢吡咯-1-基]烟酰胺；

[0118] N-{2-甲基-3-[4'-(氰基)苯基]}苯基-6-[[ (3R)-3-N,N-二甲基氨基]四氢吡咯-1-基]烟酰胺；

[0119] N-{2-甲基-3-[4'-(氰基)苯基]}苯基-6-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]烟酰胺

胺；

[0120] N-{2-甲基-3-[4'-(氰基)苯基]}苯基-6-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]烟酰胺；

[0121] N-{2-甲基-3-[4'-(氰基)苯基]}苯基-6-(1,1-二氧化-硫代吗啉)烟酰胺；

[0122] N-{2-甲基-3-[4'-(氰基)苯基]}苯基-6-(4-苄基哌嗪-1-基)烟酰胺；

[0123] N-{2-甲基-3-[4'-(氰基)苯基]}苯基-6-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)烟酰胺；

[0124] N-{2-甲基-3-[4'-(氰基)苯基]}苯基-6-硫代吗啉烟酰胺；

[0125] N-{2-甲基-3-[4'-(氰基)苯基]}苯基-6-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)烟酰胺；

[0126] N-{2-甲基-3-[4'-(氰基)苯基]}苯基-6-(2,5-二氮杂**草**双环[2.2.1]庚烷基-2-基)]烟酰胺；

[0127] N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-(1,4-二氮杂**草**-1-基)烟酰胺；

[0128] N-{2-甲基-3-[4'-(氰基)苯基]}苯基-6-[4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基]烟酰胺；

[0129] N-{2-甲基-3-[4'-(二氟甲氧基)苯基]}苯基-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉]烟酰胺；

[0130] N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉]吡嗪-3-酰胺；

[0131] N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲基)苯基]}苯基-6-[4-(苯基)哌嗪-1-基]烟酰胺；

[0132] N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉]烟酰胺；

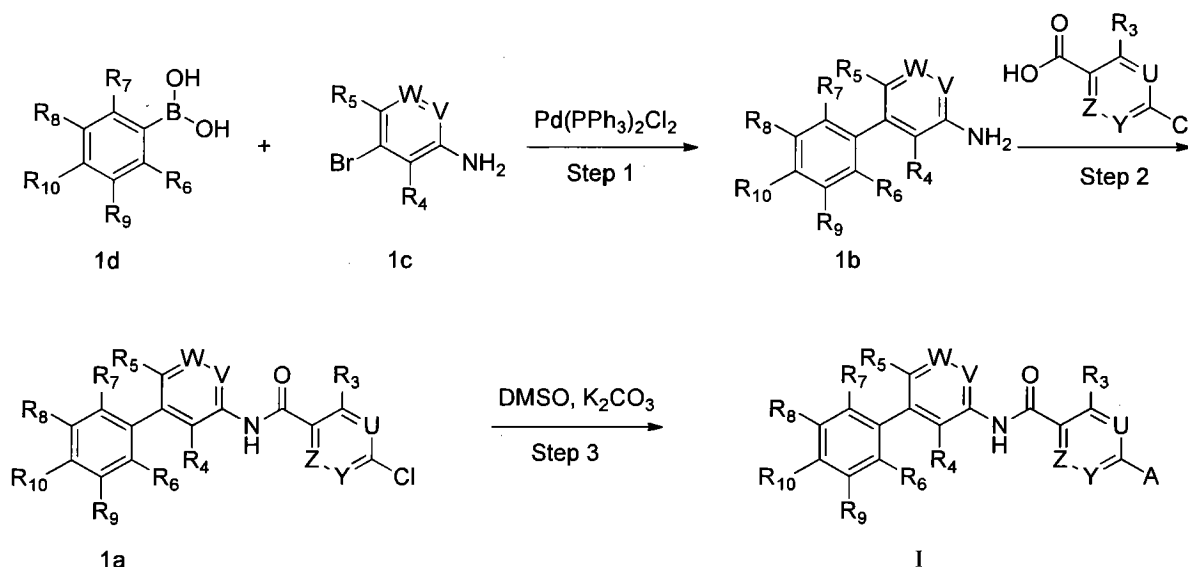
[0133] N-{2-甲基-3-[4'-(二氟甲氧基)苯基]}苯基-6-(1,1-二氧化-硫代吗啉)烟酰胺；

[0134] N-{4-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉]烟酰胺；

[0135] 本发明的通式 I 化合物合成方法可按照下列反应路线 I 或 II 所示的步骤进行制备；

[0136] 反应路线 I

[0137]



[0138] 反应路线 I 中的化合物 I 的合成通法,在反应路线 I 的路线图中详细描述。

[0139] 步骤 1:式 1d 的多取代或单取代的苯硼酸起始原料与式 1c 的取代的溴代苯胺通过 Suzuki 偶联反应制备式 1b 的中间体。

[0140] 其中, Suzuki 偶联反应的方法可以参考文献 (Kotha, S.; Lahiri, K and Kashinath, D. *Tetrahedron* 2002, 48, 9633-9695) 中的方法;使用的钯催化剂可以选自于双三苯基磷二氯化钯 ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ )、四(三苯基膦)钯 ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ )、乙酸钯 ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ )、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 ( $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ) 以及氯化钯 ( $\text{PdCl}_2$ );反应温度在  $80^\circ\text{C}$  至  $160^\circ\text{C}$ ;反应溶剂可以选自于 1,4-二氧六环、甲苯、乙醇以及水;无机碱可以选择碳酸钠、碳酸钾等。

[0141] 例如,苯硼酸与 2-氨基溴苯在催化剂为四(三苯基膦)钯 ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ),无机碱为碳酸钠,反应溶剂为甲苯、乙醇以及水的混合溶液中,加热到  $100^\circ\text{C}$  -  $130^\circ\text{C}$ ,反应 12 小时得到相对应的产物。

[0142] 步骤 2:取代杂环羧酸特别是取代烟酸与式 1b 的中间体缩合制备相应的式 1a 的酰胺化合物。

[0143] 其中,制备酰胺的反应可选择将取代烟酸与氯化亚砷或者草酰氯反应的方法制备相应的取代烟酰氯,随后与式 1b 的化合物缩合制备得到相应的式 1a 的化合物;也可选择 DCC(二环己基碳二亚胺)、EDC(1-乙基-3-(3-三甲氨基丙基)碳二亚胺)、HATU(2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯)、TBTU(O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯)、DIC(N,N'-二异丙基碳二亚胺)等缩合剂制备相应的式 1a 的酰胺;也可选择将取代烟酸与 CDI(N,N'-羰基二咪唑)等一些试剂反应制备相应的活泼酰胺,然后制备对应的式 1a 酰胺。

[0144] 其中,所选用的碱可以选自于三乙胺、二异丙基乙胺 (DIPEA)、吡啶、二甲氨基吡啶 (DMAP) 等;反应溶剂可选自于二氯甲烷、四氢呋喃、1,4-二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 等溶剂;反应温度可选择  $0^\circ\text{C}$  至室温。

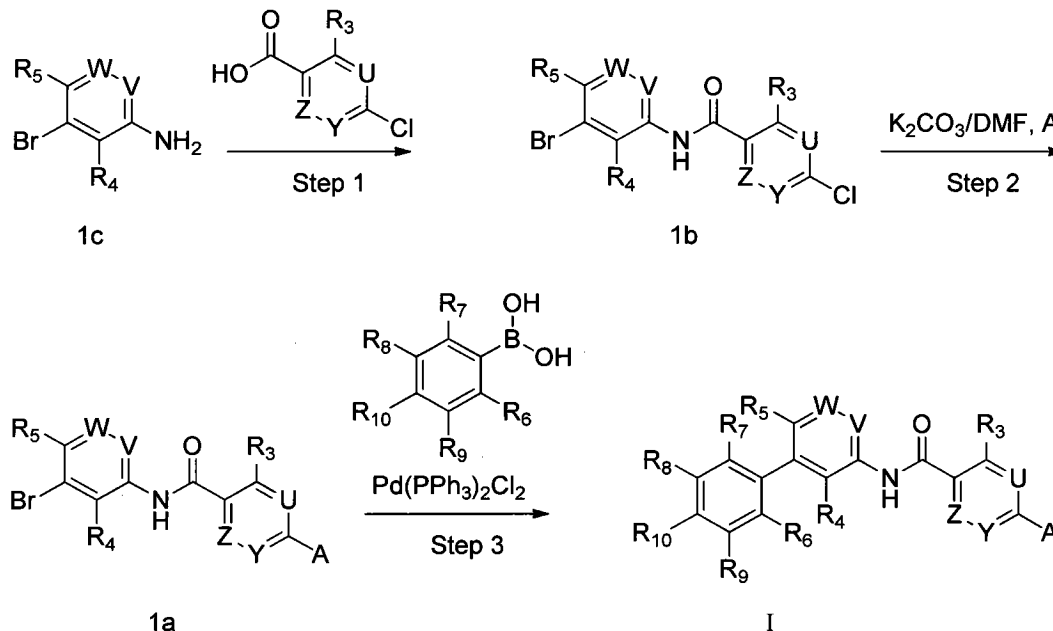
[0145] 步骤 3:可选择相对应的式 1a 化合物与对应的胺或其它具有亲核取代活性的试剂进行反应来生成式 I 化合物。

[0146] 其中,反应溶剂可选自于二甲基亚砷 (DMSO)、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、N-甲基

吡咯烷酮、乙醇以及异丙醇等溶剂；在选自于三乙胺、二异丙基乙基胺 (DIPEA)、碳酸钾、碳酸铯或碳酸钠等碱的作用下，反应温度在 80°C -240°C，与相应的式 1a 化合物反应制备对应的式 I 化合物。

[0147] 反应路线 II

[0148]



[0149] 反应路线 II 中的化合物 I 的合成通法，在反应路线 II 的路线图中详细描述。

[0150] 步骤 1：取代杂环羧酸特别是取代烟酸与式 1c 化合物缩合制备相应的式 1b 的酰胺化合物。

[0151] 其中，制备酰胺的反应可选择将取代烟酸与氯化亚砷或者草酰氯反应的方法制备相应的取代烟酰氯，随后与式 1c 的化合物缩合制备得到相应的式 1b 的化合物；也可选择 DCC (二环己基碳二亚胺)、EDC (1-乙基-3-(3-三甲氨基丙基)碳二亚胺)、HATU (2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯)、TBTU (O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸酯)、DIC (N,N'-二异丙基碳二亚胺) 等缩合剂制备相应的式 1b 的酰胺；也可选择将取代烟酸与 CDI (N,N'-羰基二咪唑) 等一些试剂反应制备相应的活泼酰胺，然后制备对应的式 1b 酰胺。

[0152] 其中，所选用的碱可以选自于三乙胺、二异丙基乙基胺 (DIPEA)、吡啶、二甲氨基吡啶 (DMAP) 等；反应溶剂可选自于二氯甲烷、四氢呋喃、1,4-二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 等溶剂；反应温度可选择 0°C 至室温。

[0153] 步骤 2：可选择相对应的式 1b 化合物与对应的胺或其它具有亲核取代活性的试剂 (A) 进行反应来生成式 1a 化合物。

[0154] 其中，反应溶剂可选自于二甲基亚砷 (DMSO)、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、N-甲基吡咯烷酮、乙醇以及异丙醇等溶剂；在选自于三乙胺、二异丙基乙基胺 (DIPEA)、碳酸钾、碳酸铯以及碳酸钠等的碱的作用下，反应温度在 80°C -240°C，与相应的式 1b 化合物反应制备对应的式 1a 化合物。

[0155] 步骤 3：多取代或单取代的苯硼酸与式 1a 的中间体通过 Suzuki 偶联反应制备式 I 化合物。

[0156] 其中, Suzuki 偶联反应的方法可以参考文献 (Kotha, S. ;Lahiri, K and Kashinath, D. Tetrahedron 2002, 48, 9633-9695) 中的方法;使用的钯催化剂可以选自于双三苯基磷二氯化钯 ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ )、四(三苯基膦)钯 ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ )、乙酸钯 ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ )、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 ( $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ) 以及氯化钯 ( $\text{PdCl}_2$ );反应温度在  $80^\circ\text{C}$  - $160^\circ\text{C}$ ;反应溶剂可以选自于 1,4-二氧六环、甲苯、乙醇以及水;无机碱可以选择碳酸钠、碳酸钾等。

[0157] 例如, 苯硼酸与 2-氨基溴苯在催化剂为四(三苯基膦)钯 ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ), 无机碱为碳酸钠, 反应溶剂为甲苯、乙醇以及水的混合溶液中, 加热到  $100^\circ\text{C}$  - $130^\circ\text{C}$ , 反应 12 小时得到相对应的产物。

[0158] 本发明的化合物可能含一个或多个手性碳原子, 因此, 化合物可以作为对映异构体、非对映异构体或它们的混合物存在。上述化合物可以选择外消旋体、非对映异构体或对映异构体作为原料或中间体。非对映化合物可由结晶或色谱法分离。对映异构体也可经由结晶、手性色谱或其他已知方法分离。每个不对称碳原子可以是 R 或 S 构型, 两种构型都在本发明范围之内。

[0159] 本发明包括上述化合物的前药。前药包括已知的氨基保护基和羧基保护基, 在生理条件下被水解或经由酶反应释放得到母体化合物;本发明的前药特指与氨基形成的前药, 通常由本发明化合物中的活泼氮原子与活化的酰基化合物反应制备而得。具体的前药制备方法可参照 (Saulnier, M. G. ;Frennesson, D. B. ;Deshpande, M. S. ;Hansel, S. B and Vysa, D. M. Bioorg. Med. Chem Lett. 1994, 4, 1985-1990. Greenwald, R. B. ;Choe, Y. H. ;Conover, C. D. ;Shum, K. ;Wu, D. ;Royzen, M. J. Med. Chem. 2000, 43, 475.)。

[0160] 通常, 本发明化合物可以与一种或多种药用载体形成适合的剂型施用。这些剂型适用于口服、直肠给药、局部给药、口内给药以及其他非胃肠道施用 (例如, 皮下、肌肉、静脉等)。例如, 适合口服给药的剂型包括胶囊、片剂、颗粒剂以及糖浆等。这些制剂中包含的本发明的化合物可以是固体粉末或颗粒;水性或非水性液体中的溶液或是混悬液;油包水或水包油的乳剂等。上述剂型可由活性化合物与一种或多种载体或辅料经由通用的药剂学方法制成。上述的载体需要与活性化合物或其他辅料兼容。对于固体制剂, 常用的无毒载体包括但不限于甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、纤维素、葡萄糖、蔗糖等。用于液体制剂的载体包括但不限于水、生理盐水、葡萄糖水溶液、乙二醇和聚乙二醇等。活性化合物可与上述载体形成溶液或是混悬液。

[0161] 具体的给药方式和剂型取决于化合物本身的理化性质以及所应用疾病的严重程度等。

[0162] 一方面, 本发明的化合物或剂型适用于热血动物;在另一方面, 本发明的化合物和剂型适用于哺乳动物, 比如人类。

[0163] 本发明的化合物可抑制 hedgehog 信号转导, 因此用于治疗当 *ptch1* 不能或不能充分抑制 Smo (*Ptch1* 失功能表型) 时和 / 或当 Smo 在 *Ptch1* 抑制的情况下依然具有活性 (Smo 获功能表型) 时异常的 Hedgehog 通路有关的癌症。

[0164] 本发明化合物可以单独应用于基底细胞癌和髓母细胞瘤等肿瘤, 也可以与其他药物组合施用于 (但不限于) 胰腺癌、乳腺癌、脊膜瘤、恶性胶质瘤、黑色素瘤、胃癌、食道癌、胆管癌、前列腺癌、结肠癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、神经胶质细胞癌以及多发性骨髓瘤



等。

[0165] 可以与本化合物联用的药物包括但不限于吉西他滨、顺铂、卡铂、格列卫、替莫唑胺、阿霉素、达卡巴嗪、特罗凯、依托泊苷、柔红霉素以及阿糖胞苷等。

[0166] 本发明的组合物以符合医学实践规范的方式配制,定量和给药。给予化合物的“有效量”由要治疗的具体病症、治疗的个体、病症的起因、药物的靶点以及给药方式等因素决定。通常,一般经胃肠道外给药的剂量是1-200mg/kg。口服给药的剂型可以含有1-1000mg/kg 本发明的化合物。

[0167] 实施例

[0168] 下文所描述的实验、合成方法以及所涉及的中间体是对本发明的阐明,并不限制本发明的范围。

[0169] 本发明中实验所使用的起始原料或购买自试剂供应商或经由标准方法由已知原料制备。除非另有说明,本文的实施例应用下述条件:

[0170] 1) 温度的单位是摄氏度(°C);室温的定义是18-25°C;

[0171] 2) 有机溶剂使用无水硫酸镁或无水硫酸钠干燥;使用旋转蒸发仪在减压升温条件下旋干(例如:15mmHg,30°C);

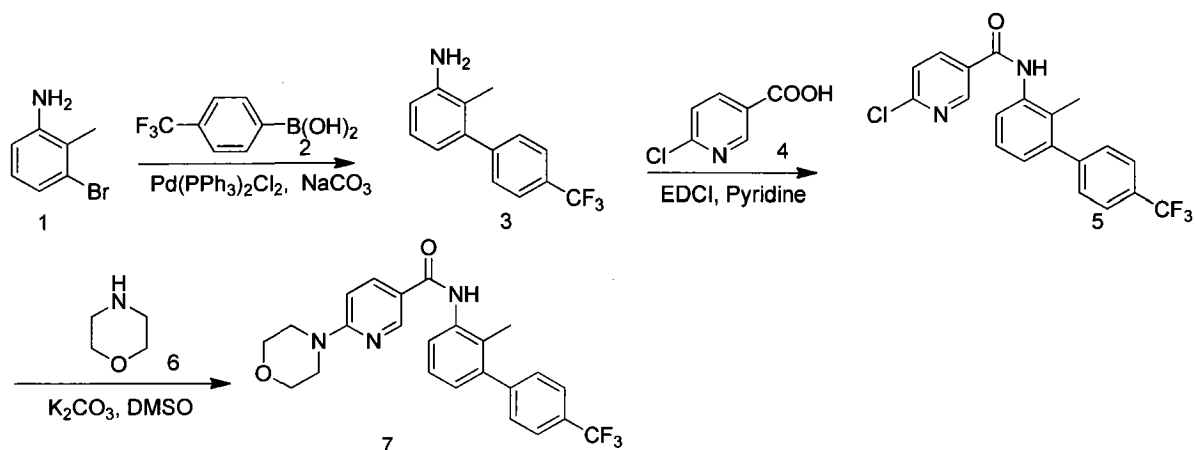
[0172] 3) 柱层析分离时使用硅胶作为载体,TLC表示硅胶薄层板;

[0173] 4) 通常情况下,反应的进度通过TLC或LC-MS监测;

[0174] 5) 最终产品的鉴定由核磁共振(Bruker AVANCE 300,300MHz)和LC-MS(Bruker esquine 6000,Agilent 1200series)完成。

[0175] 制备实施例1:N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲基)苯基]}苯基-6-吗啉烟酰胺的合成

[0176]



[0177] 1) 制备式3的3-氨基-2-甲基-4'-三氟甲基联苯;

[0178] 称取3-溴-2-甲基苯胺(1.0g,5.4mmol,式1化合物)、4-三氟甲基苯硼酸(1.3g,6.8mmol,式2化合物)、双三苯基磷二氯化钯(0.4g,0.54mmol)以及碳酸钠(1.7g,16.0mmol)置于微波合成反应管中,氮气保护,微波加热至120°C反应30min。反应完毕后过滤除去不溶物,滤液用水稀释,乙酸乙酯萃取,有机相用盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂,粗品经柱层析纯化(正己烷:乙酸乙酯8:1),得黄色固体(1.3g,90.0%,式3化合物)。

[0179]  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :7.65(d,2H, J = 8.1Hz),7.42(d,2H, J = 8.1Hz),

7.09(t, 1H, J = 7.8Hz), 6.75(d, 1H, J = 7.8Hz), 6.67(d, 1H, J = 7.5Hz), 3.86(br, 2H), 2.04(s, 3H).

[0180] MS(ESI, m/z) : [M+H]<sup>+</sup>251.9

[0181] 2) 制备式 5 的 6-氯-N-(2-甲基-4'-三氟甲基联苯基)烟酰胺:

[0182] 将 3-氨基-2-甲基-4'-三氟甲基联苯 (1.3g, 5.2mmol, 式 3 化合物)、6-氯代烟酸 (1.06g, 6.73mmol, 式 4 化合物) 和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI, 1.5g, 7.83mmol) 混合溶于 15mL 吡啶中, 于室温搅拌反应 20h。TLC 检测反应, 反应完毕后, 除去溶剂, 油状物溶于乙酸乙酯, 依次用水、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。除去溶剂的粗品, 经硅胶柱层析纯化 (正己烷: 乙酸乙酯 10 : 1 ~ 3 : 1), 得白色固体 (1.4g, 69.2%, 式 5 化合物)。

[0183] <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.90(d, 1H, J = 2.1Hz), 8.21(dd, 1H, J = 2.1Hz, J = 8.1Hz), 7.82(d, 1H, J = 7.8Hz), 7.69(d, 3H, J = 8.1Hz), 7.50(d, 1H, J = 8.4Hz), 7.43(d, 2H, J = 8.1Hz), 7.35(t, 1H, J = 7.8Hz), 7.15(d, 1H, J = 7.5Hz), 2.20(s, 3H).

[0184] MS(ESI, m/z) : [M+H]<sup>+</sup>391.1

[0185] 3) 制备式 7 的 N-[(2-甲基-4'-三氟甲基联苯基)]烟酰胺基吗啉:

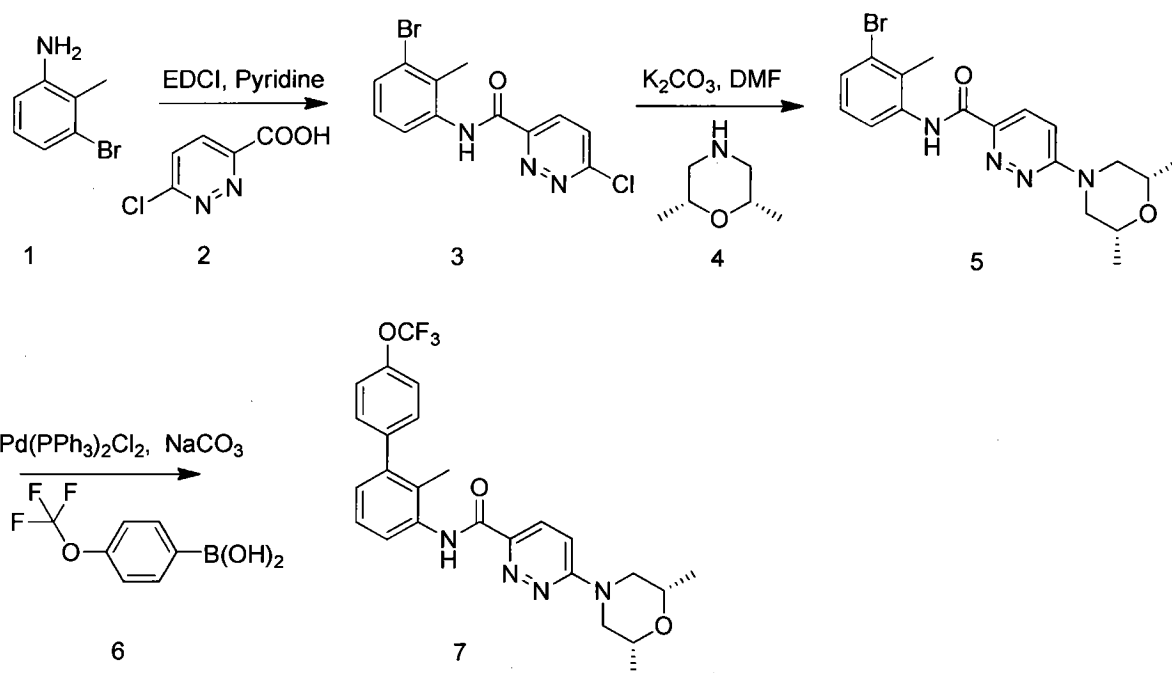
[0186] 称取 6-氯-N-(2-甲基-4'-三氟甲基联苯基)烟酰胺 (50mg, 0.13mmol, 式 5 的化合物)、吗啡啉 (55mg, 0.64mmol) 及碳酸钾 (37mg, 0.27mmol) 置于微波合成反应管中, 加入 1 ~ 2mL 的 DMSO, 微波加热至 180°C 反应 30min。反应完毕后将反应物滴加至 10mL 水中, 收集析出的固体, 用水、正己烷洗涤, 干燥, 得粗品。经薄层色谱硅胶制备板纯化, 得类白色固体 (37mg, 64.5%, 式 7 化合物)。

[0187] <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.81(s, 1H), 8.78(d, 1H, J = 2.4Hz), 8.11 (dd, 1H, J = 2.1Hz, J = 9.0Hz), 7.83(d, 2H, J = 8.1Hz), 7.56(d, 2H, J = 8.1Hz), 7.40(d, 1H, J = 6.9Hz), 7.32(t, 1H, J = 7.5Hz), 7.16(dd, 1H, J = 7.5Hz), 6.93(d, 1H, J = 9.0Hz), 3.71(t, 4H, J = 4.2Hz), 3.59(t, 4H, J = 5.1Hz), 2.09(s, 3H).

[0188] MS(ESI, m/z) : [M+H]<sup>+</sup>442.2

[0189] 制备实施例 2 : N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-[(2R, 6S)-2, 6-二甲基吗啉]哒嗪-3-酰胺的合成

[0190]



[0191] 1) 制备式 3 的 N-(3-溴-2-甲基苯基)-6-氯哒嗪-3-酰胺：

[0192] 冰浴下，将 3-溴-2-甲基苯胺 (372.1mg, 2.0mmol, 式 1 化合物)、6-氯哒嗪-3-酸 (317.1mg, 2.0mmol, 式 2 化合物)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI, 766.8mg, 4.0mmol) 混合溶于 10mL 吡啶中，室温搅拌过夜，减压除去吡啶，残渣用乙酸乙酯溶解，有机相用水洗 (3×5mL)，用无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩，硅胶柱层析纯化 (正己烷：乙酸乙酯 5 : 1)，得白色固体 (265.0mg, 40.6%，式 3 化合物)。

[0193]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 9.95 (s, 1H), 8.48 (d, 1H,  $J = 8.7\text{Hz}$ ), 8.05 (d, 1H,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.77 (d, 1H,  $J = 8.7\text{Hz}$ ), 7.47 (d, 1H,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.16 (t, 1H,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 2.51 (s, 3H).

[0194] MS (ESI,  $m/z$ ) :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 327.9$

[0195] 2) 制备式 5 的 N-(3-溴-2-甲基苯基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉]哒嗪-3-酰胺：

[0196] 将 N-(3-溴-2-甲基苯基)-6-氯哒嗪-3-酰胺 (100mg, 0.31mmol, 式 3 化合物)、(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉 (0.19mL, 1.5mmol, 式 4 化合物) 和碳酸钾 (126.7mg, 0.92mmol) 混合溶于 4mL N,N-二甲基甲酰胺中，在微波合成仪 130℃ 反应 10min，冷却，反应液倒入冰水中，析出白色固体，抽滤，干燥，得白色固体 (122mg, 98.4%，式 5 化合物)。

[0197]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 9.81 (s, 1H), 8.12 (t, 2H,  $J = 3.3\text{Hz}$ ), 7.41 (d, 1H,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.12 (t, 1H,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.02 (d, 1H,  $J = 9.6\text{Hz}$ ), 4.30 (d, 2H,  $J = 13.2\text{Hz}$ ), 3.75 (m, 2H), 2.77 (dd, 2H,  $J = 10.8\text{Hz}$ ,  $J = 12.9\text{Hz}$ ), 2.50 (s, 3H), 1.30 (d, 6H,  $J = 6.3\text{Hz}$ ).

[0198] MS (ESI,  $m/z$ ) :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 405.2$

[0199] 3) 制备式 7 的 N-{2-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉]哒嗪-3-酰胺：

[0200] 在氮气保护下，将 N-(3-溴-2-甲基苯基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉]哒嗪-3-酰胺 (100mg, 0.20mmol, 式 5 化合物)、4-三氟甲氧基苯硼酸 (61.4mg, 0.30mmol, 式 6 化合物)、双三苯基磷二氯化钯 (27.9mg, 0.04mmol) 和碳酸钠 (63.3mg, 0.60mmol) 加入到

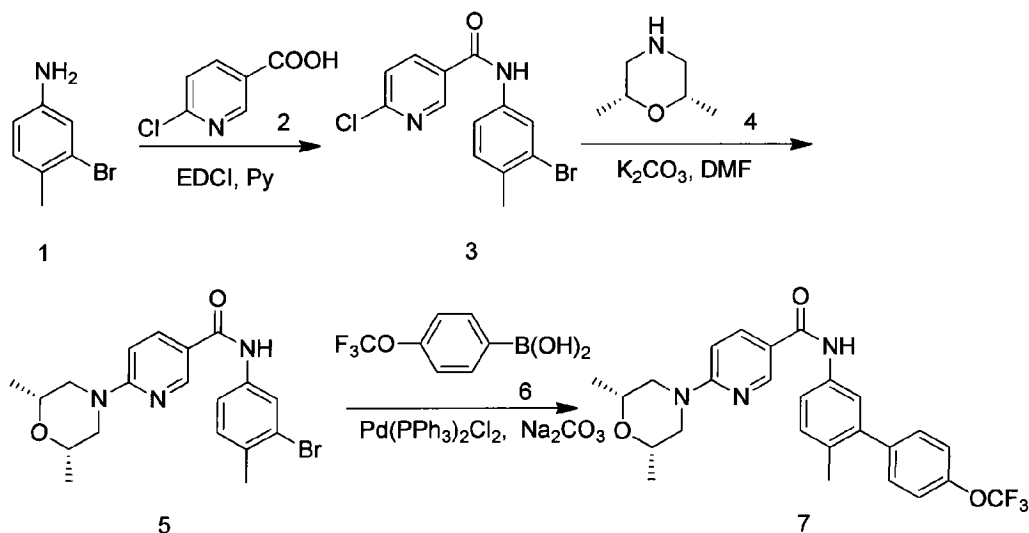
4mL 1,4-二氧六环和水 (3 : 1) 的混合溶剂中,在微波合成仪 130℃ 反应 60min,抽滤,硅胶柱层析 (正己烷:乙酸乙酯 1 : 4),得白色固体 (50.0mg,51.6%,式 7 化合物)。

[0201]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :9.85 (s, 1H), 8.23 (m, 2H), 7.30 (m, 5H), 7.06 (m, 2H), 4.30 (d, 2H,  $J = 12.3\text{Hz}$ ), 3.76 (br, 2H), 2.78 (t, 2H,  $J = 11.4\text{Hz}$ ), 2.25 (s, 3H), 1.30 (m, 6H).

[0202] MS (ESI,  $m/z$ ) :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 487.3$

[0203] 制备实施例 3 :N-{4-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉]烟酰胺的合成

[0204]



[0205] 1) 制备式 3 的 N-(3-溴-4-甲基苯基)-6-氯-烟酰胺:

[0206] 将 3-溴-4-甲基苯胺 (169mg, 1.07mmol, 式 1 化合物), 6-氯代烟酸化合物 (200mg, 1.07mmol, 式 2 化合物) 和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI) 混合溶于 15mL 吡啶, 于室温搅拌反应 20h. TLC 检测反应, 反应完毕后, 除去溶剂, 油状物溶于乙酸乙酯, 依次用水、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。除去溶剂得黄色固体 (300mg, 85.8%, 式 3 化合物)。

[0207]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :8.96 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.31 (d, 1H,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 8.21 (dd, 1H,  $J = 2.1\text{Hz}$ ,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.50 (d, 1H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.30 (d, 3H,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.09 (d, 1H,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.46 (s, 3H).

[0208] LC-MS ( $m/z$ ) :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 326.9$

[0209] 2) 制备式 5 的 N-(3-溴-4-甲基苯基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉]烟酰胺:

[0210] 称取 N-(3-溴-4-甲基苯基)-6-氯-烟酰胺 (100mg, 0.31mmol, 式 3 化合物), (2R,6S)-2,6-二甲基吗啉 (180mg, 1.54mmol, 式 4 化合物) 及碳酸钾 (85mg, 0.61mmol) 置于微波管中, 加入 1~2mL 的 DMF, 微波加热至 150℃ 反应 30min. 反应完毕后将反应物滴加至 10mL 水中, 收集析出的固体, 用水、正己烷洗涤, 干燥, 得粗品。经薄层色谱硅胶制备板纯化, 得黄色固体 (67mg, 53.5%, 式 5 化合物), 无需纯化, 直接用于下一步。

[0211] LC-MS ( $m/z$ ) :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 406.0$

[0212] 3) 制备式 7 的 N-{4-甲基-3-[4'-(三氟甲氧基)苯基]}苯基-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉]烟酰胺:

[0213] 称取 N-(3-溴-4-甲基苯基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉]烟酰胺 (67mg, 0.16mmol, 式 5 化合物), 4-三氟甲氧基苯硼酸 (51mg, 0.25mmol, 式 6 化合物), 双三苯基磷二氯化钯 (11mg, 0.016mmol) 和碳酸钠 (53mg, 0.5mmol) 置于微波合成管中, 加入 4mL 1,4-二氧六环和水 (3 : 1) 的混合溶剂, 加入氮气保护, 在微波合成仪中加热至 120℃ 反应 30min。反应完毕后过滤除去不溶物, 滤液用水稀释, 乙酸乙酯萃取, 有机相用盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂, 粗品经柱层析纯化 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 8 : 1), 得白色固体 (15mg, 19.3%, 式 7 化合物)。

[0214]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.31 (d, 1H,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 8.20 (d, 1H,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 7.57 (dd, 1H,  $J = 2.1\text{Hz}$ ,  $J = 9.0\text{Hz}$ ), 7.37 (m, 5H), 7.08 (d, 1H,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 6.51 (d, 1H,  $J = 9.3\text{Hz}$ ), 4.13 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.58 (t, 2H,  $J = 10.8\text{Hz}$ ), 2.07 (s, 3H), 1.23 (s, 6H)。

[0215] LC-MS ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  486.3

[0216] 实施例化合物:

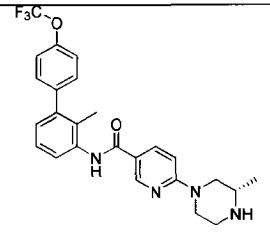
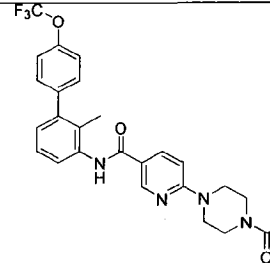
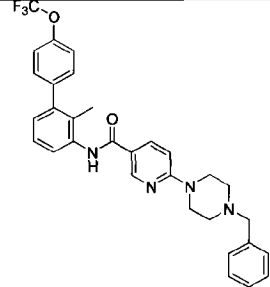
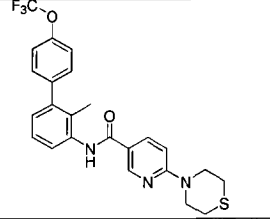
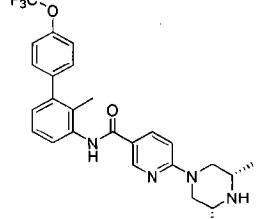
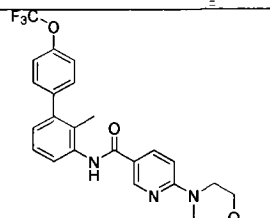
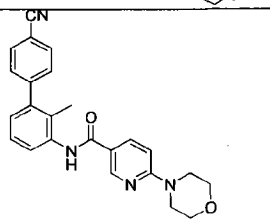
[0217] 下列化合物 (表一) 利用类似起始原料通过类似于上述方法而制备:

[0218] 表一

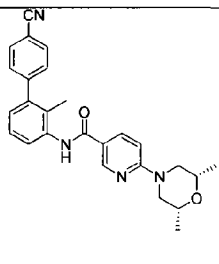
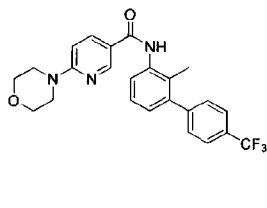
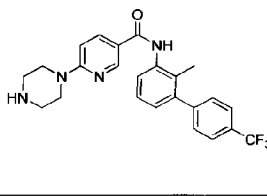
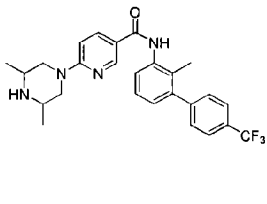
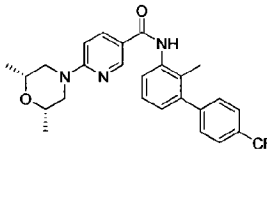
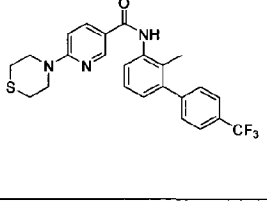
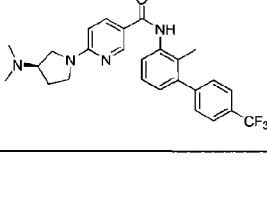
[0219]

编号	化合物结构	$^1\text{H-NMR}$	LC-MS (ESI, $m/z$ ) $[\text{M}+\text{H}]^+$
001		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8.71 (m, 1H), 8.30 (dd, 1H, $J = 2.7\text{ Hz}$ , $J = 9.3\text{ Hz}$ ), 7.92 (d, 1H, $J = 7.8\text{ Hz}$ ), 7.58 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 4H), 7.08 (d, 1H, $J = 6.9\text{ Hz}$ ), 6.70 (d, 1H, $J = 9.0\text{ Hz}$ ), 3.66 (m, 4H), 2.99 (m, 4H), 2.19 (s, 3H).	457.2
002		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8.70 (s, 1H), 8.02 (dd, 2H, $J = 2.4\text{ Hz}$ , $J = 9.0\text{ Hz}$ ), 7.66 (s, 1H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.08 (m, 1H), 6.68 (d, 1H, $J = 9.0\text{ Hz}$ ), 3.70 (m, 4H), 3.51 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).	471.2
003		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8.71 (m, 1H), 8.03 (dd, 1H, $J = 2.4\text{ Hz}$ , $J = 9.3\text{ Hz}$ ), 7.91 (d, 1H, $J = 8.1\text{ Hz}$ ), 7.62 (s, 1H), 7.34-7.25 (m, 4H), 7.08 (d, 1H, $J = 6.9\text{ Hz}$ ), 6.68 (d, 1H, $J = 9.0\text{ Hz}$ ), 3.71 (m, 4H), 2.56 (m, 4H), 2.48 (dd, 2H, $J = 7.2\text{ Hz}$ , $J = 14.7\text{ Hz}$ ), 2.18 (s, 3H), 1.15 (t, 3H, $J = 7.2\text{ Hz}$ ).	485.2

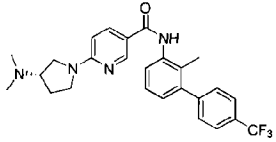
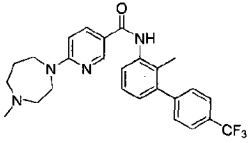
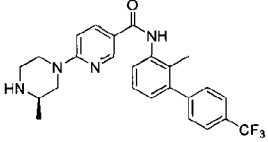
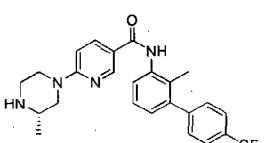
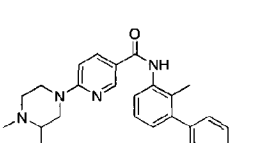
[0220]

004		<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.71 (m, 1H), 8.03 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz, <i>J</i> = 9.0 Hz), 7.93 (d, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.58 (s, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.08 (d, 1H, <i>J</i> = 6.9 Hz), 6.70 (d, 1H, <i>J</i> = 9.0 Hz), 4.29 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.16 (d, 3H, <i>J</i> = 6.3 Hz).	471.2
005		<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.72 (m, 1H), 8.08 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.7 Hz, <i>J</i> = 9.0 Hz), 7.91 (d, 1H, <i>J</i> = 10.0 Hz), 7.57 (s, 1H), 7.34-7.25 (m, 4H), 7.09 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.71 (d, 1H, <i>J</i> = 9.0 Hz), 3.82-3.74 (m, 4H), 3.64 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).	499.2
006		<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.73 (s, 1H), 8.14 (m, 2H), 7.69-7.55 (m, 4H), 7.46 (m, 4H), 7.27 (m, 2H), 7.09 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.76 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.99 (s, 4H), 3.24 (s, 4H), 2.15 (s, 3H).	547.2
007		<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.97 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, <i>J</i> = 9.1 Hz), 7.56 (d, 1H, <i>J</i> = 10.4 Hz), 7.34-7.25 (m, 4H), 7.13 (d, 1H, <i>J</i> = 10.0 Hz), 6.97 (d, 1H, <i>J</i> = 9.3 Hz), 4.13 (s, 4H), 2.8 (s, 4H), 2.15 (s, 3H).	474.1
008		<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.72 (s, 1H), 8.10-7.97 (m, 2H), 7.75 (d, 1H, <i>J</i> = 10.0 Hz), 7.26 (m, 4H), 7.07 (d, 1H, <i>J</i> = 10.0 Hz), 6.72 (d, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 4.46 (d, 2H, <i>J</i> = 10.0 Hz), 3.27 (s, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.59 (s, 6H).	485.2
009		<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.74 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 6H), 7.11 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 3.85 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 2.21 (s, 3H).	458.2
010		<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.73 (m, 1H), 8.06 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.7 Hz, <i>J</i> = 9.0 Hz), 7.91 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.72 (d, 2H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.42 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.33 (t, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.07 (d, 1H, <i>J</i> = 6.9 Hz), 6.68 (d, 1H, <i>J</i> = 9.0 Hz), 3.83 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 2.18 (s, 3H).	399.2

[0221]

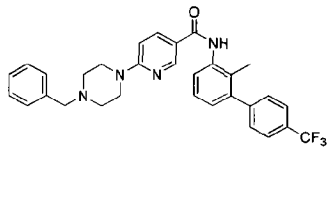
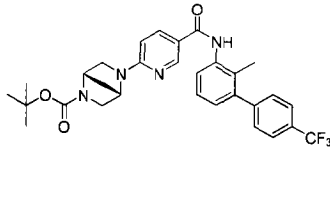
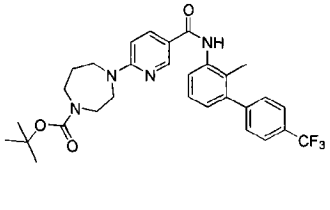
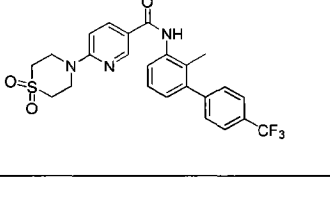
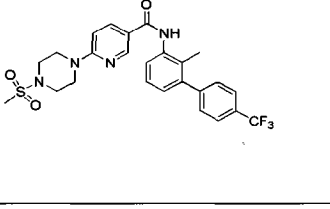
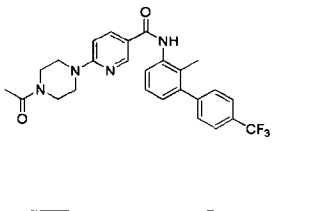
011		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8.72 (m, 1H), 8.05 (dd, 1H, $J = 2.7$ Hz, $J = 9.0$ Hz), 7.93 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.87 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.60 (s, 1H), 7.41 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.33 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.01 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.69 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 4.21 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.29 (d, 6H, $J = 8.1$ Hz).	427.2
012		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 9.81 (s, 1H), 8.78 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.11 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, $J = 9.0$ Hz), 7.83 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.40 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 7.32 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.16 (dd, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 6.93 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 3.71 (t, 4H, $J = 4.2$ Hz), 3.59 (t, 4H, $J = 5.1$ Hz), 2.09 (s, 3H).	442.2
013		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 9.76 (s, 1H), 8.75 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 8.07 (dd, 1H, $J = 2.1$ Hz, $J = 9.0$ Hz), 7.83 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.35 (m, 2H), 7.16 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 6.88 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 3.55 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 2.77 (t, 4H, $J = 5.1$ Hz), 2.09 (s, 3H).	441.2
014		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 9.75 (s, 1H), 8.73 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.06 (dd, 1H, $J = 2.7$ Hz, $J = 9.3$ Hz), 7.83 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.39 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 7.32 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.14 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz), 6.90 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 4.30 (d, 2H, $J = 11.1$ Hz), 2.74 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.03 (d, 6H, $J = 6.3$ Hz).	469.3
015		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 9.80 (s, 1H), 8.76 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.10 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, $J = 9.0$ Hz), 7.83 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.40 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 7.32 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.16 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz), 6.94 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 4.32 (m, 4H), 3.60 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.17 (d, 6H, $J = 6.3$ Hz).	470.3
016		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 9.79 (s, 1H), 8.76 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.09 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, $J = 9.0$ Hz), 7.83 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.40 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.32 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.16 (dd, 1H, $J = 1.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 6.94 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 4.02 (m, 4H), 2.62 (m, 4H), 2.09 (s, 3H).	458.2
017		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 9.73 (s, 1H), 8.75 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 8.06 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.7$ Hz), 7.83 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.40 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 7.32 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J$	469.3

[0222]

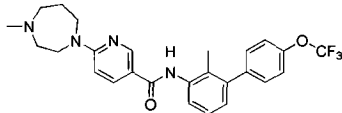
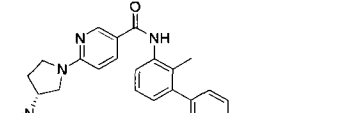
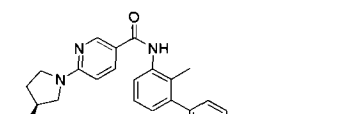
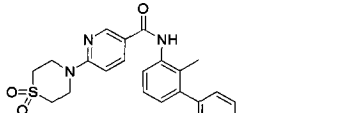
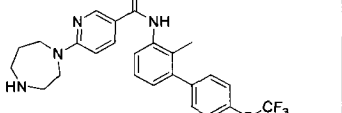
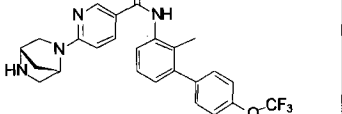
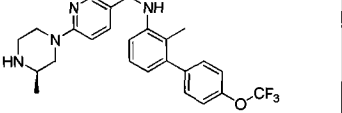
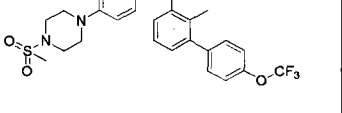
		= 7.2 Hz), 6.55 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 3.71 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.17 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 2.77 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 1.78-2.21 (m, 2H).	
018		<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9.73 (s, 1H), 8.75 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 8.06 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.7$ Hz), 7.82 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.40 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 7.32 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.15 (dd, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 6.55 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 3.70 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.17 (t, 1H, $J = 8.7$ Hz), 2.78 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 1.78-2.18 (m, 2H).	469.3
019		<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9.73 (s, 1H), 8.73 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.05 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, $J = 9.0$ Hz), 7.83 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.40 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 7.32 (t, 1H, $J = 6.8$ Hz), 7.15 (dd, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 6.72 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 3.80 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.89 (m, 2H).	469.3
020		<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9.78 (s, 1H), 8.75 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.08 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, $J = 9.0$ Hz), 7.83 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.40 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.32 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.16 (dd, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 6.92 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 4.30 (m, 2H), 3.01 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz), 2.87 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.07 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz).	455.2
021		<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9.77 (s, 1H), 8.75 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz), 8.07 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, $J = 9.0$ Hz), 7.83 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.40 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 7.32 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.16 (dd, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 6.90 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 4.27 (m, 2H), 2.97 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 2.83 (t, 1H, $J = 11.7$ Hz), 2.68 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.16 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz).	455.2
022		<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9.78 (s, 1H), 8.75 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.08 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, $J = 9.0$ Hz), 7.83 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.40 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 7.32 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.16 (dd, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 6.93 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 4.22 (t, 2H, $J = 12.6$ Hz), 3.02 (t, 1H, $J = 14.4$ Hz), 2.82 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz), 2.65 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.06	469.3

[0223]



023		(d, 3H, $J = 6.3$ Hz). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.78 (s, 1H), 8.75 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 8.08 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, $J = 9.0$ Hz), 7.83 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.32 (m, 7H), 7.16 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz), 6.90 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 3.64 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.46 (m, 4H), 2.08 (s, 3H).	531.3
024		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.77 (s, 1H), 8.74 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 8.07 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, $J = 9.0$ Hz), 7.83 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.35 (m, 2H), 7.16 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 6.64 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 4.91 (s, 1H), 4.48 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 3.57 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 3.41 (m, 2H), 3.18 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz), 2.08 (s, 3H), 1.95 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 1.37 (d, 9H, $J = 15.9$ Hz).	553.3
025		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8.70 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.02 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, $J = 9.0$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.68 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.61 (s, 1H), 7.42 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.32 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.08 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 6.59 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 3.86 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 3.74 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.60 (t, 2H, $J = 4.8$ Hz), 3.2-3.4 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.00 (br, 2H), 1.44 (s, 9H).	555.3
026		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.88 (s, 1H), 8.81 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.17 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.7$ Hz), 7.83 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.36 (m, 2H), 7.15 (t, 2H, $J = 9.3$ Hz), 4.16 (m, 4H), 3.15 (m, 4H), 2.09 (s, 3H).	490.2
027		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.83 (s, 1H), 8.79 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.13 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, $J = 9.0$ Hz), 7.83 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.40 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 7.33 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.16 (dd, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 7.00 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 3.78 (m, 4H), 3.21 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).	519.2
028		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.82 (s, 1H), 8.78 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.11 (dd, 1H, $J = 2.7$ Hz, $J = 9.0$ Hz), 7.83 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.40 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 7.33 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.16 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 6.95 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 3.66 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).	483.2

[0224]

029		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8.76 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 8.11 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.24-7.33 (m, 5H), 7.11 (m, 1H), 6.63 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 4.08 (m, 2H), 3.24 (m, 6H), 2.83 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.85 (m, 2H).	485.3
030		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8.74 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.07 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 5H), 7.10 (m, 1H), 6.47 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 3.94 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.53 (m, 6H), 2.24 (m, 2H), 2.26 (s, 3H).	485.3
031		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8.74 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.04 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 5H), 7.10 (m, 1H), 6.47 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 3.95 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.58 (m, 6H), 2.35 (m, 2H), 2.20 (s, 3H).	485.3
032		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{MeOH-d}_4$ ) $\delta$ : 8.83 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.20 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.31 (m, 6H), 7.20 (m, 1H), 7.09 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 4.28 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 2.15 (s, 3H).	506.2
033		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{MeOH-d}_4$ ) $\delta$ : 8.80 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.22 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.33 (m, 5H), 7.20 (m, 1H), 6.96 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 4.14 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.18 (s, 3H).	471.2
034		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{MeOH-d}_4$ ) $\delta$ : 8.79 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 8.21 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.33 (m, 5H), 7.21 (m, 1H), 6.76 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 5.13 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.14 (s, 3H).	469.2
035		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{MeOH-d}_4$ ) $\delta$ : 8.83 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz), 8.20 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.34 (m, 5H), 7.20 (m, 1H), 7.04 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 4.60 (m, 2H), 3.44 (m, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.40 (m, 3H).	471.2
036		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{MeOH-d}_4$ ) $\delta$ : 8.79 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.13 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.21 (m, 3H), 6.96 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 4.61 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).	535.5

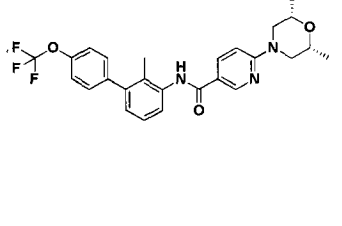
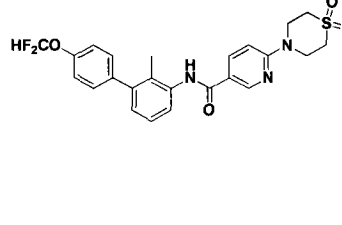
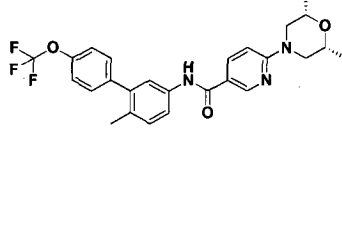
[0225]

037		<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ: 8.80 (d, 1H, <i>J</i> = 2.1 Hz), 8.17 (m, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.85 (d, 1H, <i>J</i> = 9.0 Hz), 4.14 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.28 (m, 2H), 2.14 (s, 3H).	426.3
038		<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ: 8.75 (d, 1H, <i>J</i> = 2.1 Hz), 8.14 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.64 (d, 1H, <i>J</i> = 9.0 Hz), 3.94 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.55 (m, 6H), 2.42 (m, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.03 (m, 1H).	426.3
039		<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ: 8.75 (d, 1H, <i>J</i> = 2.1 Hz), 8.14 (m, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.64 (d, 1H, <i>J</i> = 9.0 Hz), 3.93 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.50 (m, 6H), 2.41 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.03 (m, 1H).	426.3
040		<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ: 8.82 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.19 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.02 (d, 1H, <i>J</i> = 9.0 Hz), 4.55 (m, 3H), 3.07 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.39 (m, 3H).	412.2
041		<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ: 8.80 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.15 (m, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.99 (d, 1H, <i>J</i> = 9.0 Hz), 4.51 (m, 3H), 3.12 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.33 (m, 3H).	412.2
042		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9.89 (s, 1H), 8.81 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.18 (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 4.16 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.15 (m, 4H), 2.10 (s, 3H).	447.2
043		<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ: 8.76 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.12 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.34 (m, 7H), 7.20 (m, 1H), 6.90 (d, 1H, <i>J</i> = 9.3 Hz), 3.74 (m, 4H), 3.67 (m, 2H), 2.66 (m, 4H), 2.14 (s, 3H).	488.3
044		<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ: 8.81 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.19 (m, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.04 (d, 1H, <i>J</i> = 9.0 Hz), 4.70 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.37 (m, 6H).	426.3

[0226]

045		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOH- $d_4$ ) $\delta$ : 8.77 (d, 1H, $J = 2.4\text{Hz}$ ), 8.12 (m, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.89 (d, 1H, $J = 8.7\text{ Hz}$ ), 4.09 (m, 4H), 2.67 (m, 4H), 2.15 (s, 3H).	415.2
046		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOH- $d_4$ ) $\delta$ : 8.78 (d, 1H, $J = 2.1\text{ Hz}$ ), 8.14 (m, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.60 (d, 1H, $J = 9.3\text{ Hz}$ ), 4.40 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.31 (m, 3H).	426.3
047		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOH- $d_4$ ) $\delta$ : 8.79 (d, 1H, $J = 2.4\text{ Hz}$ ), 8.19 (m, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 6.73 (d, 1H, $J = 9.0\text{ Hz}$ ), 3.78 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.03 (m, 2H).	410.2
048		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOH- $d_4$ ) $\delta$ : 8.81 (d, 1H, $J = 2.4\text{ Hz}$ ), 8.18 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 6.88 (d, 1H, $J = 9.0\text{ Hz}$ ), 4.11 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.14 (s, 3H).	412.2
049		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOH- $d_4$ ) $\delta$ : 8.79 (d, 1H, $J = 2.7\text{ Hz}$ ), 8.15 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 4.61 (m, 4H), 3.86 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).	476.2
050		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.78 (s, 1H), 8.75 (d, 1H, $J = 9.0\text{ Hz}$ ), 8.10 (dd, 1H, $J = 2.1\text{ Hz}$ , $J = 9.0\text{ Hz}$ ), 7.31 (t, 1H, $J = 73.8\text{ Hz}$ ), 7.39-7.25 (m, 6H), 7.11 (m, 1H), 6.93 (d, 1H, $J = 9.0\text{ Hz}$ ), 4.30 (d, 2H, $J = 12.3\text{ Hz}$ ), 3.60 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.17 (d, 6H, $J = 6.3\text{Hz}$ ).	468.3
051		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 9.85 (s, 1H), 8.23 (m, 2H), 7.30 (m, 5H), 7.06 (m, 2H), 4.30 (d, 2H, $J = 12.3\text{ Hz}$ ), 3.76 (br, 2H), 2.78 (t, 2H, $J = 11.4\text{ Hz}$ ), 2.25 (s, 3H), 1.30 (m, 6H).	487.3
052		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8.73 (d, 1H, $J = 2.4\text{ Hz}$ , $J = 8.1\text{ Hz}$ ), 8.08 (dd, 1H, $J = 2.4\text{ Hz}$ , $J = 8.1\text{ Hz}$ ), 7.94 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.69 (d, 2H, $J = 8.1\text{ Hz}$ ), 7.59 (s, 1H), 7.43 (d, 2H, $J = 8.1\text{ Hz}$ ), 7.28-7.33 (m, 3H), 7.09 (d, 1H, $J = 7.5\text{ Hz}$ ), 6.96 (m, 3H), 6.76 (d, 1H, $J = 9.3\text{ Hz}$ ), 3.88 (t, 4H, $J = 5.1\text{ Hz}$ ), 3.33 (t, 4H, $J = 5.1\text{ Hz}$ ), 2.19 (s, 3H).	517.3

[0227]

053		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.79 (s, 1H), 8.76 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.09 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, $J = 9.0$ Hz), 7.46-7.27(m, 6H), 7.16 (m, 1H), 6.93 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 4.30 (d, 2H, $J = 11.7$ Hz), 3.60 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.17 (d, 6H, $J = 6.0$ Hz).	486.3
054		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.86 (s, 1H), 8.80 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 8.16 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, $J = 9.0$ Hz), 7.31 (t, 1H, $J = 74.1$ Hz), 7.40-7.25 (m, 6H), 7.15-7.12 (m, 2H), 4.16 (m, 4H), 3.15 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.17 (d, 6H, $J = 6.3$ Hz).	488.2
055		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8.31 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.20 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.57 (dd, 1H, $J = 2.1$ Hz, $J = 9.0$ Hz), 7.37 (m, 5H), 7.08 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.51 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 4.13 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.58 (t, 2H, $J = 10.8$ Hz), 2.07 (s, 3H), 1.23 (s, 6H).	486.3

## [0228] 实验实施例 1

[0229] 以下,对本发明的化合物进行试验以评价其对于 Hedgehog 信号传导途径的抑制能力。

[0230] 1. 生物活性筛选试验:(Hedgehog 信号传导通路 Gli-luciferase 报告基因试验)

[0231] Gli 双荧光素酶报告基因检测实验材料和方法

[0232] 1. 材料

[0233] 1.1 细胞株 :shhLightII, (ATCC :CRL-2795)

[0234] 1.296 孔板 :Corning, Cat#3610

[0235] 1.3 细胞生长培养基 :DMEM(Gibco,11995),加 10% NCS(Gibco),加 0.4mg/mL G418(invitrogen,10031035),加 0.15mg/mL zeocin(invitrogen, R25001)

[0236] 1.4 细胞诱导培养基 :DMEM(Gibco,11995),加 0.5% NCS,加 5mMHEPES, pH 7.4

[0237] 1.5 诱导剂 :A :20 $\alpha$ -hydroxycholesterol(sigma, Cat. H6378), S : 22(s)-hydroxycholesterol(Sigma,Cat. H5884);诱导条件 :A : S = 1 : 1 混合,使其终浓度分别为 5 $\mu$ M.

[0238] 1.6 双报告基因试剂盒 :Dual-Glo luciferase assay kit :promega(E2920)

[0239] 1.7 多道移液器

[0240] 1.8 微孔板振荡器

[0241] 1.9 酶标仪 :Tecan IF200

[0242] 2. 方法

[0243] 2.1 细胞接种 :取对数生长期的 ShhlightII 细胞,接种于 96 孔板,30,000cells/孔 /100 $\mu$ L,37 $^{\circ}$ C,5%  $\text{CO}_2$  生长两天,使细胞达到最大生长密度

[0244] 2.2 细胞诱导与给药 :将于 96 孔板生长两天的细胞从培养箱取出。吸去旧的培养

基,加入含诱导剂(A : S = 1 : 1,各 10uM,2 倍终浓度)的细胞诱导培养基,100uL/孔。然后,加入含有不同浓度待测样品的细胞诱导培养基(2 倍待测终浓度),100uL/孔。将给药完毕的 96 孔板置于 37°C,含 5% CO<sub>2</sub> 的培养箱,孵育 40h。

[0245] 2.3 报告基因检测:实验开始前,将 96 孔板,及试剂盒平衡至室温。吸去含诱导剂及待测药物的培养基,加入室温平衡的细胞诱导培养基 50uL/孔。然后按照说明书,加入 Dual-Glo<sup>®</sup> Luciferase 试剂,50uL/孔。将 96 孔板置于微孔板振荡器,室温 10min。根据 TecanIF200 说明,测定荧光素酶报告基因。测定完成后,加入新配好的 Dual-Glo<sup>®</sup> Stop & Glo<sup>®</sup> 试剂,50uL/孔。将 96 孔板置于微孔板振荡器,室温 10min 后,测定海肾荧光素酶报告基因。

[0246] 2.4 根据试剂盒说明书计算抑制率,origin8 软件对数拟合得到待测化合物的 IC<sub>50</sub> 值。IC<sub>50</sub> 越低,表示待测化合物活性越高。

[0247] 表一中的化合物对于 Hedgehog 信号传导途径的抑制能力参照表二下 (Gli 双荧光素酶报告基因检测) :

[0248] \* 表示 IC<sub>50</sub> = 0.1nM-10nM

[0249] \*\* 表示 IC<sub>50</sub> = 10nM-100nM

[0250] \*\*\* 表示 IC<sub>50</sub> = 100nM-1000nM

[0251] \*\*\*\* 表示 IC<sub>50</sub> = 1000nM-10000nM

[0252] 表二

[0253]

化合物编号	活性	化合物编号	活性	化合物编号	活性	化合物编号	活性
001	****	015	**	029	****	043	**
002	****	016	**	030	****	044	***
003	****	017	****	031	****	045	***
004	****	018	****	032	**	046	***
005	***	019	****	033	****	047	****
006	*	020	***	034	****	048	****
007	**	021	****	035	****	049	***
008	**	022	***	036	****	050	*
009	****	023	***	037	****	051	****
010	***	024	***	038	****	052	****
011	***	025	**	039	****	053	**
012	***	026	**	040	****	054	**
013	****	027	***	041	***	055	****
014	***	028	**	042	****		

[0254] 从表二中可以看出,本发明的化合物对于 Hedgehog 信号传导途径可表现出非常好的体外抑制能力,从而可用于与 Hedgehog 信号传导途径异常激活有关的癌症的治疗。