



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102688232 A

(43) 申请公布日 2012. 09. 26

(21) 申请号 201110067544. 6

A61P 25/00(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 03. 21

(71) 申请人 华东理工大学

地址 200237 上海市徐汇区梅陇路 130 号

(72) 发明人 李洪林 黄瑾 刘晓峰 赵振江

徐玉芳 卢伟强 刁妍妍 袁俊

宋雨薇 周伟

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 韦东

(51) Int. Cl.

A61K 31/4035(2006. 01)

A61K 31/5377(2006. 01)

A61K 31/496(2006. 01)

A61K 31/422(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

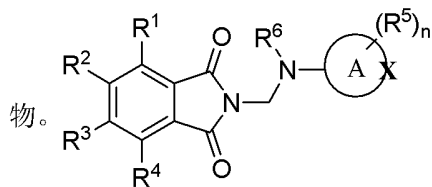
权利要求书 7 页 说明书 17 页

(54) 发明名称

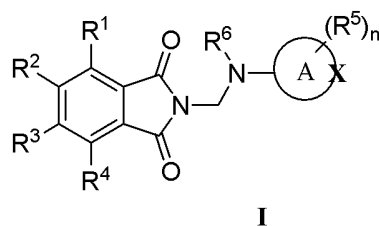
异吲哚-1, 3 二酮衍生物作为 RSK2 抑制剂的  
合成与应用

(57) 摘要

下列通式 (I) 所示的 2-取代-异吲哚-1, 3 二酮类化合物具有显著的抑制核糖体 S6 激酶 2 (RSK2) 活性的作用, 而 RSK2 在肿瘤细胞的增值、分化过程中起着重要作用。因而本发明涉及到的化合物可以成为潜在的肿瘤及相关疾病治疗药



1. 下式 I 化合物、其药学上可接受的盐、前药或溶剂化物在制备治疗或预防 RSK2 介导的疾病中的用途：



其中，

A 为芳香性的或非芳香性的 5 或 6 元环状碳氢化合物，其中 0-2 个碳原子可以被 X 代替，X 可以独立地选自以下原子或基团：N、O、S、SO<sub>2</sub> 和 SO；

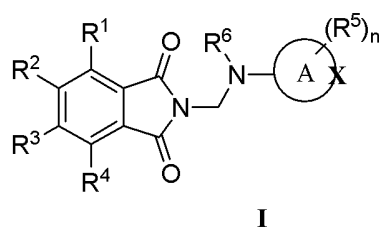
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 相同或不同，各自独立地选自以下基团：氢、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、卤素、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、硝基、氨基、苯基甲酰氨基、苯胺甲酰氨基、苯胺硫代甲酰氨基、CN、NCO、NCS、羧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧甲酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 酰胺基、和任选取代的苯胺甲酰基；

各 R<sup>5</sup> 可独立地选自以下基团：氢，任选取代的 C1-C6 烃基，卤素，任选取代的 C1-C6 烷氧基，羟基，任选取代的吗啉基，任选取代的哌嗪基，任选取代的氨基，卤素，任选取代的苯氧基，C1-C6 烷氧基羰基，乙酰基，苯甲酰基，C3-C8 环烷基，氰基，硝基，苄基，炔氧基，羧基，酯基，磺酸基，任选取代的磺酰基，巯基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 酰胺基，NCO，NCS，直链或环状 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 饱和或不饱和酰氧基，2-氧代吡啶-3-亚甲基；

n 为 0-5 的整数；

R<sup>6</sup> 为氢，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或苯甲酰基。

2. 下式 I 在制备抑制 RSK2 活性用的药物中的用途：



其中，

A 为芳香性的或非芳香性的 5 或 6 元环状碳氢化合物，其中 0-2 个碳原子可以被 X 代替，X 可以独立地选自以下原子或基团：N、O、S、SO<sub>2</sub> 和 SO；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 相同或不同，各自独立地选自以下基团：氢、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、卤素、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、硝基、氨基、苯基甲酰氨基、苯胺甲酰氨基、苯胺硫代甲酰氨基、CN、NCO、NCS、羧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧甲酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 酰胺基、和任选取代的苯胺甲酰基；

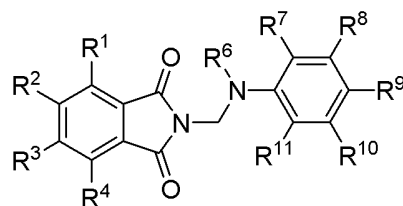
各 R<sup>5</sup> 可独立地选自以下基团：氢，任选取代的 C1-C6 烃基，卤素，任选取代的 C1-C6 烷氧基，羟基，任选取代的吗啉基，任选取代的哌嗪基，任选取代的氨基，卤素，任选取代的苯氧基，C1-C6 烷氧基羰基，乙酰基，苯甲酰基，C3-C8 环烷基，氰基，硝基，苄基，炔氧基，羧基，酯基，磺酸基，任选取代的磺酰基，巯基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 酰胺基，NCO，NCS，直链或环状 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 饱和或不饱和酰氧基，2-氧代吡啶-3-亚甲基；

n 为 0-5 的整数；

R<sup>6</sup> 为氢，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或苯甲酰基。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的用途,其特征在于,所述 A 为苯基或呋喃基。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的用途,其特征在于,所述式 I 化合物为下式 II 化合物:



II

其中,

$R^1$ – $R^4$  为相同或不同,各自独立地选自以下基团:氢、 $C_1$ – $C_3$  烷基、卤素、羟基、 $C_1$ – $C_4$  烷氧基、硝基、氨基、 $C_1$ – $C_3$  酰胺基、苯基甲酰氨基、苯胺甲酰氨基、苯胺硫代甲酰氨基、CN、NCO、NCS、羧基、 $C_1$ – $C_3$  烷氧甲酰基;

$R^6$  为氢或  $C_1$ – $C_3$  烷基;

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  相同或不同,各自独立地选自以下基团:氢、任选取代的  $C_1$ – $C_6$  的直链或支链的饱和或不饱和烃基、卤素、任选取代的氨基、吗啉基、任选取代的哌嗪基、乙酰基、苯甲酰基、硝基、羟基、羧基、氰基、磺酸基、任选取代的磺酰基、巯基、任选取代的  $C_1$ – $C_6$  烷氧基、苯氧基、直链或环状  $C_1$ – $C_6$  饱和或不饱和酰氧基、 $C_1$ – $C_6$  烷氧基羰基。

5. 如权利要求 1–4 中任一项所述的用途,其特征在于,所述被任选取代的基团被取代时其取代基选自: $C_1$ – $C_3$  烷基,羧基,卤素,  $C_1$ – $C_3$  烷氧基,氰基,硝基,氨基,羟甲基,三氟甲基,三氟甲氧基,巯基,任选地被  $C_1$ – $C_3$  烷基取代的异噁唑基,和  $C_1$ – $C_4$  酰基,取代基的数量为 1–3 个。

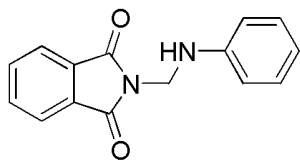
6. 如权利要求 4 所述的用途,其特征在于,

$R^1$ – $R^4$  各自独立选自 H、 $C_1$ – $C_3$  烷基或硝基;

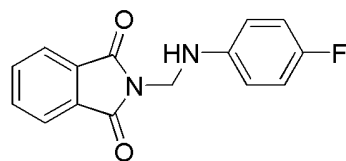
$R^6$  为 H 或  $C_1$ – $C_3$  烷基;

$R^7$ – $R^{10}$  各自独立选自氢、 $C_1$ – $C_6$  烷基、氨基、单或双烷基取代的氨基、吗啉基、哌嗪基、N- 甲基哌嗪基、羟基、NHC(=O)OH、三氟甲氧基、巯基、 $C_1$ – $C_6$  烷氧基、苯氧基、直链或环状  $C_1$ – $C_6$  饱和或不饱和酰氧基、氟代和氯代。

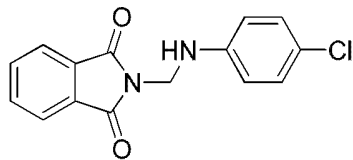
7. 如权利要求 1 或 2 所述的用途,其特征在于,所述化合物选自:



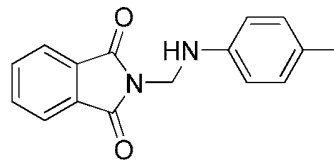
、



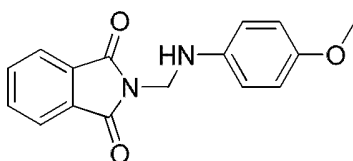
、



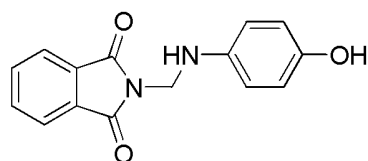
、



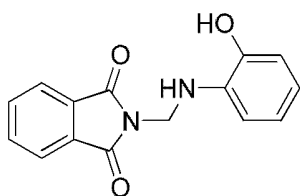
、



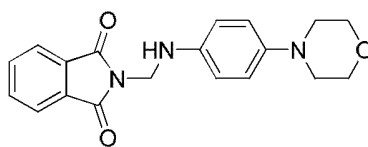
、



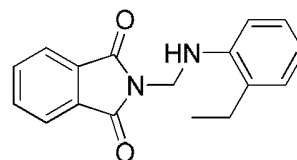
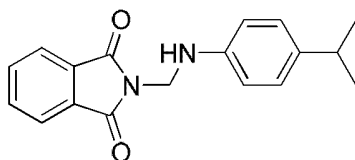
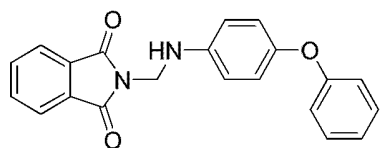
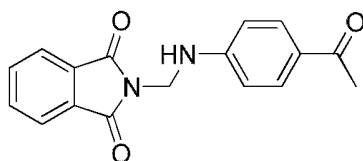
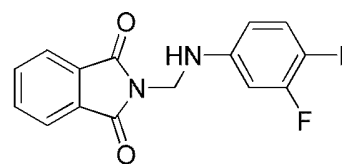
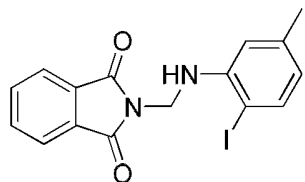
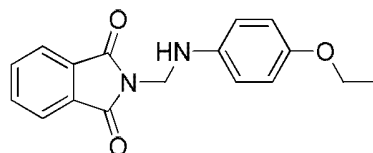
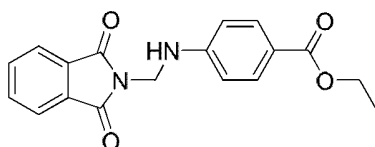
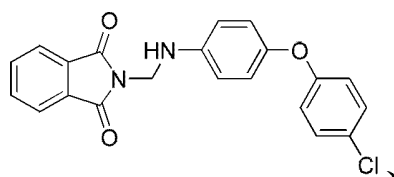
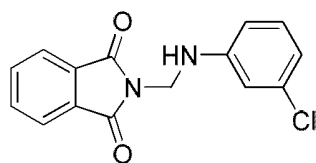
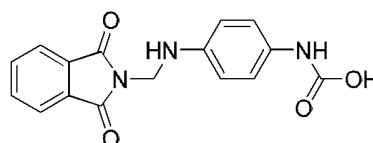
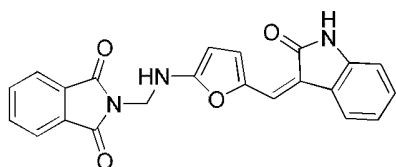
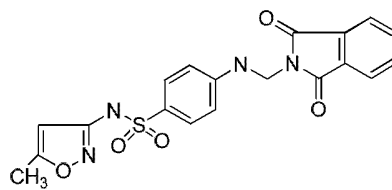
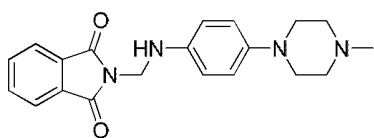
、

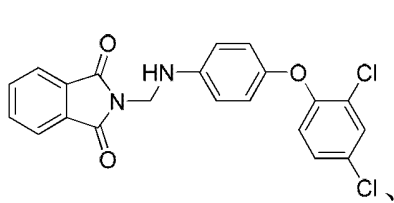
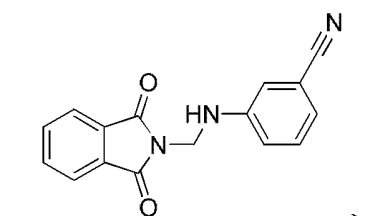
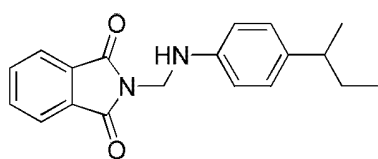
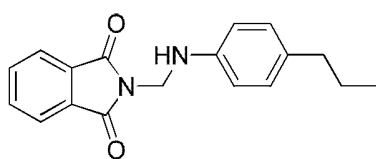
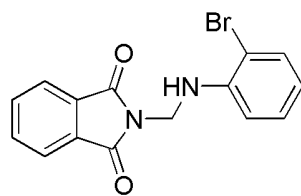
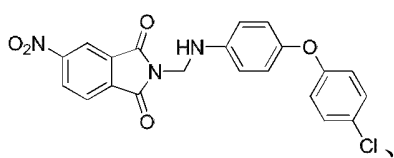
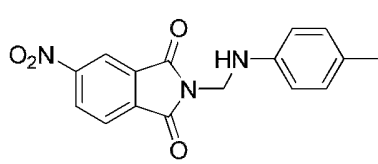
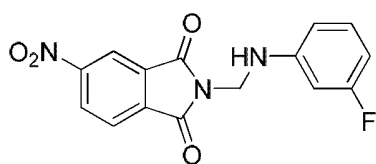
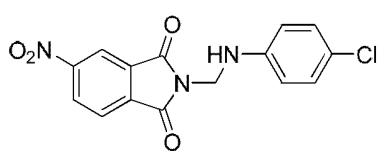
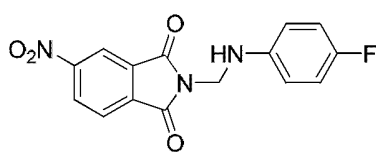
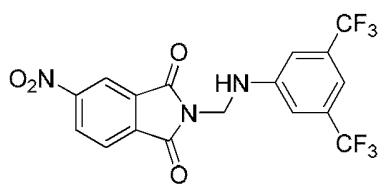
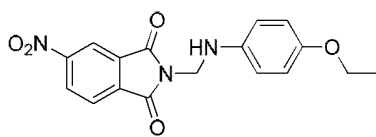
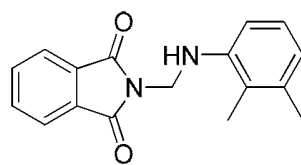
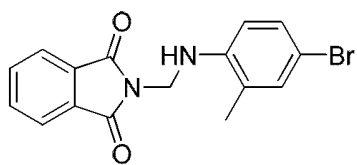


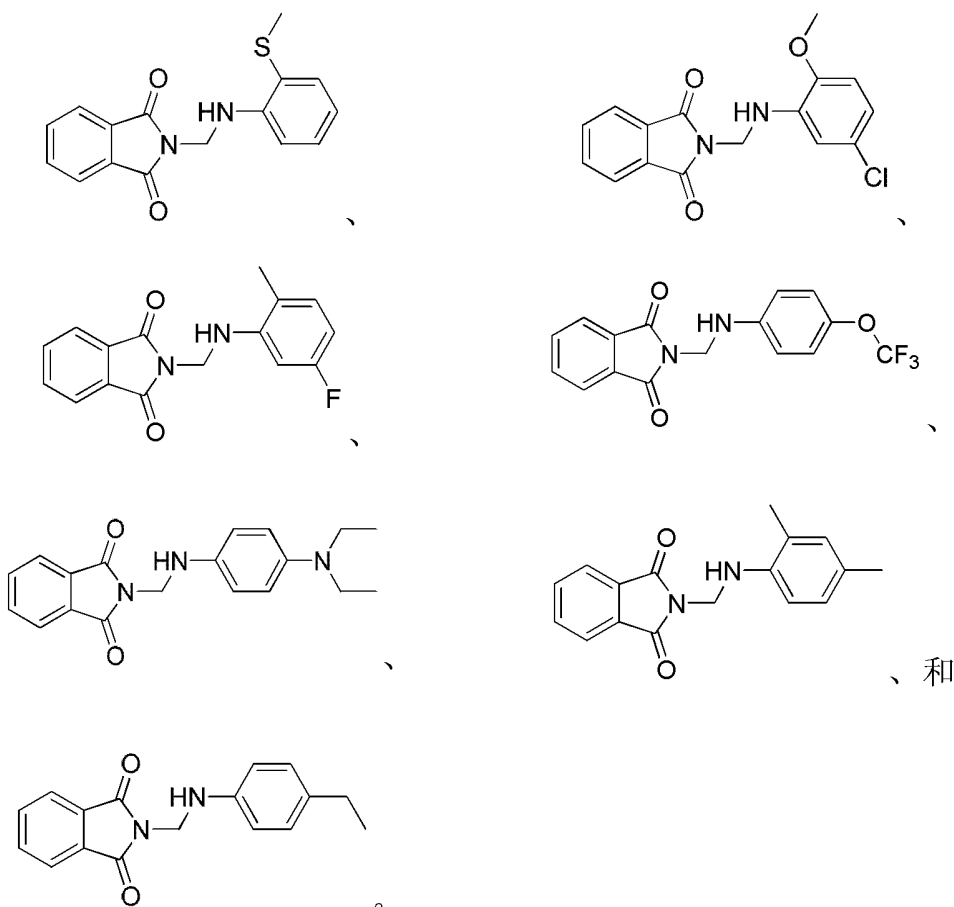
、



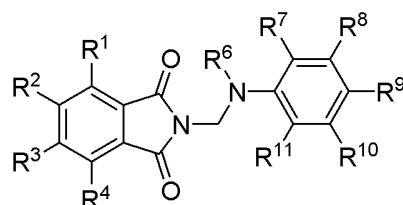
、







8. 下式 II 的化合物、其药学上可接受的盐、前药或溶剂化物：



## II

其中，

$R^1$ – $R^4$  为相同或不同，各自独立地选自以下基团：氢、 $C_1$ – $C_3$  烷基、卤素、羟基、 $C_1$ – $C_4$  烷氧基、硝基、氨基、 $C_1$ – $C_3$  酰胺基、苯基甲酰氨基、苯胺甲酰氨基、苯胺硫代甲酰氨基、CN、NCO、NCS、羧基、 $C_1$ – $C_3$  烷氧甲酰基；

$R^6$  为氢或  $C_1$ – $C_3$  烷基；

$R^7$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  相同或不同，各自独立地选自以下基团：氢和任选取代的哌嗪基，其中， $R^7$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  中至少有一个是任选取代的哌嗪基。

9. 如权利要求 8 所述的化合物，其特征在于，

$R^1$ – $R^4$  各自独立选自 H、硝基和  $C_1$ – $C_3$  烷基；

$R^6$  为氢或  $C_1$ – $C_3$  烷基；

$R^7$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$  和  $R^{11}$  为 H；和

$R^9$  为任选取代的哌嗪基。

10. 一种药物组合物,其特征在于,所述药物组合物含有权利要求 1-9 中任一项所述的化合物,和药学上可接受的载体或赋形剂。



## 异吡啶-1,3-二酮衍生物作为 RSK2 抑制剂的合成与应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及到异吡啶二酮类化合物的合成及其在药物化学及药物治疗学领域的应用,具体地说,即 2-取代-异吡啶-1,3-二酮类化合物在制备肿瘤相关疾病的药物中的应用。该类化合物具有较强的抑制核糖体 S6 激酶 2 (RSK2) 活性,因而具有潜在的治疗肿瘤及相关疾病的用途。

### 背景技术

[0002] 肿瘤是当今世界直接危及人类生命的一种最常见、最严重的疾病,它是指机体在各种致癌因素作用下,局部组织的细胞异常增生而形成的局部肿块,其中恶性肿瘤又称癌症。每年全世界有百万人死于癌症,占死亡人数的 12%;据 08 年卫生部统计报告,我国近年癌症死亡人数年均 150 万,占死亡人数的 25%,且有逐年增加的趋势。继心脑血管疾病之后,癌症已成为威胁我国人口健康的第二大疾病。

[0003] 目前,临床上应用的抗肿瘤药物主要是细胞毒性类药物,这类药物具有难以避免的毒副作用、选择性差、容易产生耐药性等缺点。随着生命科学技术的飞速发展,恶性肿瘤细胞内信号转导、细胞周期的调节、血管生成等各种基本生命过程正逐步被阐明。以某些与肿瘤细胞增生相关的信号转导通路的关键酶作为药物筛选靶点,开发治疗效果小、毒副作用小的抗肿瘤药物已成为当今抗肿瘤药物研究的一个重要方向。蛋白激酶是一类催化 ATP 上  $\gamma$ -磷酸转移到蛋白特定氨基酸残基上的蛋白,在细胞内信号转导通路中占有非常重要的地位,并且调节着细胞生长、分化、死亡等一系列生理过程。已有资料表明,超过 50% 的原癌基因及其产物都具有蛋白激酶活性,它们的异常表达将导致细胞生命周期的紊乱,进而导致肿瘤的发生。此外,蛋白激酶的异常表达还与肿瘤的转移、化疗抗性等密切相关。

[0004] 核糖体 S6 激酶 (ribosomal S6kinases, RSKs) 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族,包括 RSK1、RSK2、RSK3、RSK4 四个成员。RSK 家族成员均有两个功能结构区域,即氨基末端的激酶区域 (NTKD) 和羧基末端的激酶区域 (CTKD)。RSKs 自身含有 6 个连续的磷酸化位点,这些位点可以与胞外信号调节激酶 (ERK) 和磷酸肌醇依赖蛋白激酶 1 (PDK1) 结合,通过一定次序的磷酸化反应来激活两个功能区域的活性。RSK2 位于 X 染色体上 (Xp22.2),主要在骨骼肌、心脏、胰腺、小脑等部位表达。RSK2 是 Raf-MEK-ERK 级联信号通路下游重要的一级效应分子,可以被许多细胞外信号分子 (如生长因子、细胞因子、肽类激素和神经递质等) 激活。另外,RSK2 的活性还受 PDK1 的调节。研究表明 (Expr. Patterns., 2003, 3, 173-177),当 PDK1 表达异常时,表皮生长因子 (EGF) 对 RSK2 的激活水平只能达到最高水平的 70%,而当 RSK2 的 Ser227 突变为 Glu 时,PDK1 对 RSK2 的激活作用被阻断,表明 PDK1 通过磷酸化 Ser227 对 RSK2 的活性进行调节。激活后的 RSK2 可以作用于细胞内的许多信号分子,参与一系列细胞生理活性的调节。作为细胞信号传递过程中的重要分子,活化的 RSK2 可以激活胞浆内的底物分子,直接参与细胞活动;也可以进入细胞核,作用于核内的转录因子,调节基因的转录。

[0005] RSK2 与肿瘤的关系研究的比较多,它除了参与细胞周期调节,对细胞的增值和分

化也起到促进作用,且其异常表达也可能成为肿瘤发生的一个潜在因素。RSK2 可以调节 c-Fos 基因,促进细胞周期蛋白 D1 的表达,导致细胞周期从 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期到 S 期转变;死亡相关蛋白 (DA PK) 是 RSK2 的下游底物,DA PK 的 Ser289 可以被 RSK2 磷酸化,从而抑制细胞凋亡;另外,乳腺癌细胞中也存在 RSK2 表达异常的现象。这些都使得 RSK2 成为一个极具吸引力的肿瘤靶向治疗的蛋白激酶类新靶点。

[0006] 近期研究表明 p90 核糖体 S6 激酶 2 (RSK2) 在人乳腺癌和前列腺癌细胞中有高表达现象 (Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2008, 8, 710-716), 与头颈部鳞状细胞癌密切相关 (The Journal of Clinical Investigation 120 (4), 1165-1177, 2010), 还与和精神障碍有关的 CLS (Coffin-Lowry syndrome) 综合症有关。另外, RSK2 在骨髓瘤细胞的造血转移过程中也起着关键作用, 因此被认为是与癌症发病关系最为密切的 RSK 激酶亚型, 并且作为新一代抗癌药物靶点引起了国际制药公司广泛的重视和研究。

[0007] 目前已有数个选择性 ATP 竞争性 RSK2 抑制剂被报道 (Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2008, 8, 710-716), 其中礼来公司的 NTKD 特异性 RSK2 抑制剂 Enzastaurin 已经进入了三期临床。在 RSK2 晶体结构尚未被解析的情况下, 寻找高效 RSK2 抑制剂仍然是一个十分艰巨的任务。我们发现的 2-取代-异吲哚-1,3-二酮类化合物具有抑制 RSK2 催化作用的活性, 因而可以作为潜在的癌症治疗药物。

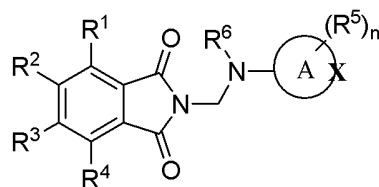
## 发明内容

[0008] 本课题组采用计算机辅助药物设计手段建立了 RSK2 特异性小分子抑制剂的虚拟筛选平台, 综合考虑药效团及分子对接方法, 对商业化合物数据库 (包括 ACD-3D (化学品库)、ACD-SC、MDDR-3D (药物活性数据报道库) 和 CNPD) 进行筛选, 进行了体外 RSK2 抑制剂分子水平和细胞水平活性测试, 发现了一批具有 RSK2 抑制活性的异吲哚二酮类候选物。之后对得到的候选化合物进行结构优化, 购买并设计合成了一系列 2-取代-异吲哚-1,3-二酮类化合物。其中一些化合物是未见文献报道过, 对合成化合物进行了结构表征, 并对此系列化合物进行了分子水平和细胞水平的活性实验。

[0009] 本发明所涉及到的 2-取代-异吲哚-1,3-二酮类 RSK2 抑制剂可以阻断 RSK2 的磷酸化下游底物的活性, 抑制肿瘤细胞的生长、增殖和分化, 因而可以开发成为新的抗肿瘤药物。

[0010] 本发明所述的 2-取代-异吲哚-1,3-二酮类化合物具有通式 I 所示结构:

[0011]



I

[0012] 其中,

[0013] A 为芳香性的或非芳香性的 5 或 6 元环状碳氢化合物, 其中 0-2 个碳原子可以被 X 代替, X 可以独立地选自以下原子或基团: N、O、S、SO<sub>2</sub> 和 SO;

[0014] R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 相同或不同, 各自独立地选自以下基团: 氢、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、卤素、羟基、

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、硝基、氨基、苯基甲酰氨基、苯胺甲酰氨基、苯胺硫代甲酰氨基、CN、NCO、NCS、羧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧甲酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 酰胺基、和任选取代的苯胺甲酰基；

[0015] 各 R<sup>5</sup> 可独立地选自以下基团：氢，任选取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，卤素，任选取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基，羟基，任选取代的吗啉基，任选取代的哌嗪基，任选取代的氨基，卤素，任选取代的苯氧基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基羰基，乙酰基，苯甲酰基，C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基，氰基，硝基，苄基，炔氧基，羧基，酯基，磺酸基，任选取代的磺酰基，巯基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 酰胺基，NCO，NCS，直链或环状 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 饱和或不饱和酰氧基，2-氧代吡啶-3-亚甲基；

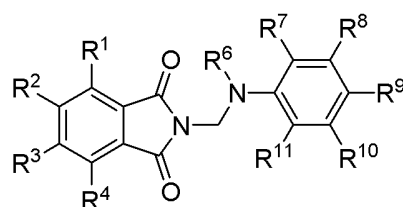
[0016] n 为 0-5 的整数；

[0017] R<sup>6</sup> 为氢，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或苯甲酰基。

[0018] 在一优选实施例中，所述“芳香性的或非芳香性的 5 或 6 元环状碳氢化合物”指，例如苯基，呋喃基，噻吩基，吡咯基，吡啶基，咪唑基，噻唑基，环己烷基，吡喃基，吡啶基，嘧啶基，哌啶基，吗啉基等。优选地，本发明式 I 化合物中的 A 为苯基或呋喃基。

[0019] 本发明的一个优选方案是所述化合物具有通式 (II) 所示结构：

[0020]



II

[0021] 其中，

[0022] R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> 为相同或不同，各自独立地选自以下基团：氢、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、卤素、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、硝基、氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 酰胺基、苯基甲酰氨基、苯胺甲酰氨基、苯胺硫代甲酰氨基、CN、NCO、NCS、羧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧甲酰基；

[0023] R<sup>6</sup> 为氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基；

[0024] R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup> 相同或不同，各自独立地选自以下基团：氢、任选取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的直链或支链的饱和或不饱和烷基、卤素、任选取代的氨基、吗啉基、任选取代的哌嗪基、乙酰基、苯甲酰基、硝基、羟基、羧基、氰基、磺酸基、任选取代的磺酰基、巯基、任选取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、苯氧基、直链或环状 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 饱和或不饱和酰氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基羰基。

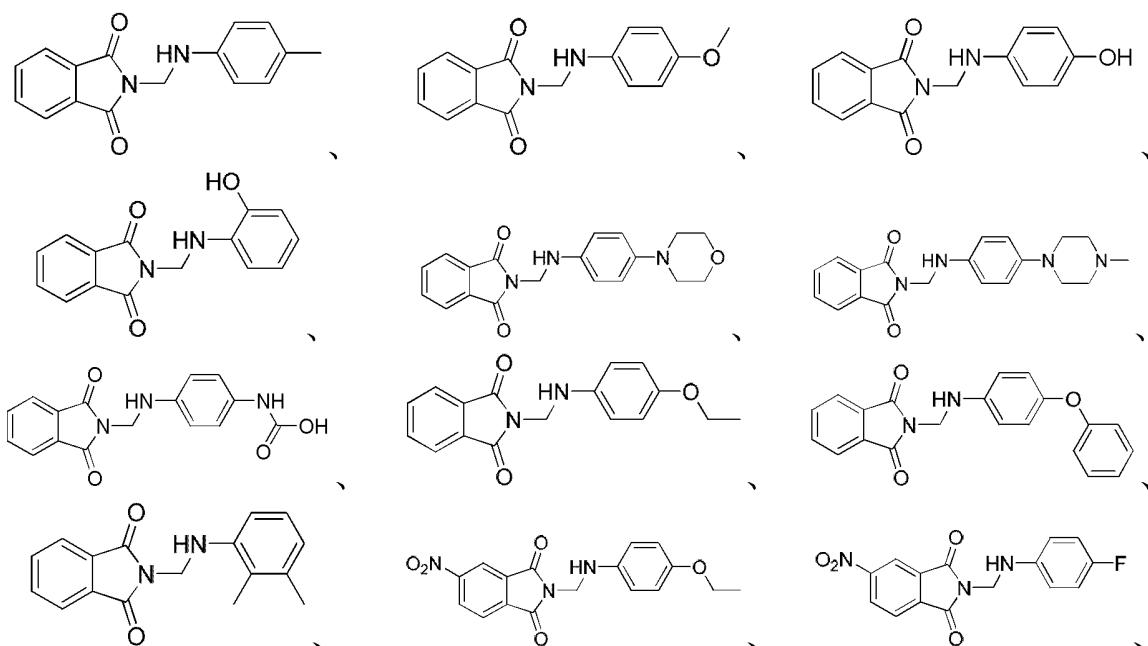
[0025] 在优选的实施例中，式 I 和 II 中，R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> 优选氢原子；在其它优选的实施例中，R<sup>2</sup> 优选硝基、氨基；在其它优选的实施例中，R<sup>1</sup> 优选硝基、氨基、羧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 酰胺基、苯基甲酰氨基、苯胺甲酰氨基、苯胺硫代甲酰氨基。

[0026] 在其它优选的实施例中，R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup> 优选各种给电子取代基，包括但不限于 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的直链或支链的饱和或不饱和烷基、氨基、单或双烷基取代的氨基、吗啉基、哌嗪基、N-甲基哌嗪基、羟基、NHC(=O)OH、三氟甲氧基、巯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、苯氧基、直链或环状 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 饱和或不饱和酰氧基、氟代、氯代。

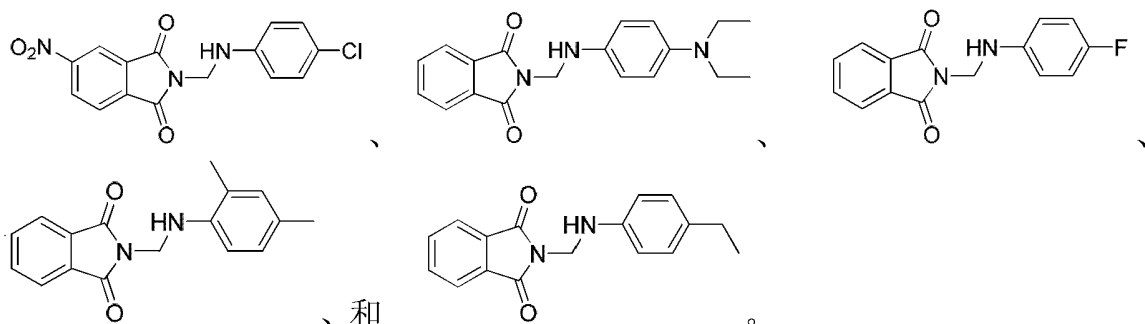
[0027] 各 R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup> 更优选独立为：H，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、氨基、单或双烷基取代的氨基、吗啉基、哌嗪基、N-甲基哌嗪基、NHC(=O)OH、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、苯氧基、4-F、4-Cl。

[0028] 在一优选实施例中，本发明式 II 中，R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> 和 R<sup>6</sup> 独立选自 H 和 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基；R<sup>7</sup>-R<sup>11</sup> 各自为 H 和任选取代的哌嗪基。

- [0029] 在一优选的实施例中,  $R^7-R^{11}$  中之一为任选取代的哌嗪基, 其余为 H。
- [0030] 在一优选的实施例中, 所述任选取代的哌嗪基中的取代基选自 C1-C3 烷基, OH, 硝基, 羧基, 卤素等, 取代基的数量为 1-3 个。
- [0031] 在一优选的实施例中, 哌嗪基经由环氮原子与苯基相连。
- [0032] 在一优选的实施例中,  $R^9$  为任选取代的苯基,  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$  和  $R^{11}$  为 H。
- [0033] 在一优选实施例中, 示范性的式 II 化合物是表 1 中的化合物 9。
- [0034] 本文中, 术语“烃基”单独使用或作为其它术语的一部分使用时, 如无特殊说明, 具有饱和或不饱和, 直链、支链或环状结构, 最多含有 10 个碳原子, 最优为 1-6 个碳原子。如直链或支链烷基、烯基、炔基, 环烷基、环烯基、环炔基、芳环、芳香杂环。其中“烃氧基”即指与氧原子直接相连的以上所述烃基基团。
- [0035] 本文中, 术语“环烷烃”指非芳香性的环状结构, 包括 3-8 个碳原子, 其中一个或多个碳原子可以被杂原子 (一般指 O、S 和 N 原子) 取代。
- [0036] 本文所使用的术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘一般指氟、氯和溴; 当“卤”作为其它术语的一部分使用时, 具有同样的意义。
- [0037] 本文中, 术语“任选取代的”指其所修饰的基团可任选地被 1-3 个选自以下的取代基取代: C1-C3 烷基, 羧基, 卤素, C1-C3 烷氧基, 氰基, 硝基, 氨基, 羟甲基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 巯基, 任选地被 C1-C3 烷基取代的异噻唑基, 5-甲基异噻唑-3-氨基, 和  $C_1-C_4$  酰基。
- [0038] 例如, 在优选的实施例中, 任选取代的哌嗪基包括任选地被选自 C1-C3 烷基、卤素、硝基、氨基、羟甲基、三氟甲基和三氟甲氧基的取代基取代的哌嗪基。取代基的位置可在环氮原子上。任选取代的哌嗪基的例子包括 N-甲基哌嗪基。
- [0039] 例如, 在优选的实施例中, 任选取代的吗啉基包括任选地被选自 C1-C3 烷基、卤素、硝基、氨基、羟甲基、三氟甲基和三氟甲氧基的取代基取代的哌嗪基。
- [0040] 例如, 在优选的实施例中, 任选取代的烃基可以是任选取代的烷基, 其可任选地被选自卤素、硝基、氨基、羟甲基、羟基的取代基取代。
- [0041] 例如, 在优选的实施例中, 任选取代的烷氧基可以是任选取代的 C1-C6 烷氧基, 其可任选地被选自卤素、硝基、氨基、羟甲基、羟基的取代基取代。
- [0042] 例如, 在优选的实施例中, 任选取代的氨基可以是任选地被 1 个或 2 个选自 C1-C3 烷基和羧基的取代基取代。示例性的任选取代的氨基的例子包括例如  $-NHCOOH$  和双烷基取代的氨基。
- [0043] 本发明优选的化合物包括:
- [0044]



[0045]



[0046] 本发明也包括式 I 和 II 化合物的药学上可接受的盐、前药或溶剂化物。

[0047] “药学上可接受的盐”在本文中是指任何通式 I 化合物的药学上可接受的盐。可由药学上可接受的无毒性的酸和碱包括无机和有机酸和碱来制备盐。酸包括：醋酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烯磺酸、二氯醋酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、谷氨酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、巴莫酸、泛酸、膦酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、草酸、对甲苯磺酸等。尤其优选盐酸、氢溴酸、膦酸、硫酸和甲磺酸，最优选甲磺酸盐。可接受的碱盐包括碱金属（如钠、钾）、碱土金属（如钙、镁）和铝盐。

[0048] “前药”在本文中包括本发明化合物的衍生物，其在体内通过酶或非酶过程如水解，进行代谢生物转化，形成本发明化合物。可利用前药以改善药物或生物特性，例如，溶解度、熔点、稳定性和相关的物理化学性质，吸收度、药动学性质和其它递送相关的特性。例如，可以前药的形式制备通式 I 化合物，其中，用合适的基团（该基团可包括如烷基、芳基、磷酸酯、糖、胺、乙二醇、磺酸酯或酸官能团）衍生化（例如，通过酯键、酰胺键或磷酸酯键）例如游离的 -OH 制备，衍生化后的基团不稳定，给药后某个时间或接触所需的生物环境后可被除去 / 断裂（例如水解），以暴露通式 I 化合物。

[0049] 此外，本发明化合物或其制药学中允许的盐可形成水合物、乙醇等溶剂化物或多晶形。

[0050] 本发明第二方面包括一种药物组合物，该组合物含有治疗或预防有效量的本发明

式 I 或 II 的化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物,以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0051] “治疗或预防有效量”指当给予需要该治疗的哺乳动物时,该药物的量足以治疗或预防 RSK2 介导的疾病。

[0052] 虽然每个人的需求各不相同,本领域技术人员可确定本发明药物组合中每种活性成分的最佳剂量。一般情况下,本发明的化合物或其药学上可接受的盐,对哺乳动物每天口服给药,药量按照约 0.0025 到 50 毫克/公斤体重。但最好是每公斤口服给药约 0.01 到 10 毫克。例如,单位口服剂量可以包括约 0.01 到 50 毫克,最好是约 0.1 到 10 毫克的本发明化合物。单位剂量可给予一次或多次,每天为一片或多片,每片含有约 0.1 到 50 毫克,合宜地约 0.25 到 10 毫克的本发明化合物或其溶剂化物。

[0053] 本发明的药物组合可被配制成适合各种给药途径的制剂形式,包括但不限于被配制成用于肠外,皮下,静脉,肌肉,腹腔内,透皮,口腔,鞘内,颅内,鼻腔或外用途给药的形式,用于治疗肿瘤和其他疾病。给药量是有效地改善或消除一个或多个病症的药量。对于特定疾病的治疗,有效量是足以改善或以某些方式减轻与疾病有关的症状的药量。这样的药量可作为单一剂量施用,或者可依据有效的治疗方案给药。给药量也许可治愈疾病,但是给药通常是为了改善疾病的症状。一般需要反复给药来实现所需的症状改善。药的剂量将根据病人的年龄,健康与体重,并行治疗的种类,治疗的频率,以及所需治疗效益来决定。

[0054] 本发明的药物制剂可以给予任何哺乳动物,只要他们能获得本发明化合物的治疗效果。在这些哺乳动物中最为重要的是人类。

[0055] 本发明的化合物或其药物组合可用于治疗或预防各种由 p90 核糖体 S6 激酶(RSK)介导的疾病,更优选用于治疗或预防由 p90 核糖体 S6 激酶 2(RSK2)介导的疾病。本文中,由 RSK2 介导的疾病为各种癌症和与精神障碍有关的疾病。所述癌症包括但不限于乳腺癌,前列腺癌,头颈部鳞状细胞癌和多发性骨髓瘤;所述与精神障碍有关的疾病包括但不限于 CLS 综合症(Coffin-Lowry syndrome)。

[0056] 本发明的药物制剂可用已知的方式制造。例如,由传统的混合,制粒,制锭,溶解,或冷冻干燥过程制造。制造口服制剂时,可结合固体辅料和活性化合物,选择性研磨混合物。如果需要或必要时加入适量助剂后,加工颗粒混合物,获得片剂或锭剂芯。

[0057] 合适的辅料特别是填料,例如糖类如乳糖或蔗糖,甘露醇或山梨醇;纤维素制剂或钙磷酸盐,例如磷酸三钙或磷酸氢钙;以及粘结剂,例如淀粉糊,包括玉米淀粉,小麦淀粉,大米淀粉,马铃薯淀粉,明胶,黄芪胶,甲基纤维素,羟丙基甲基纤维素,羧甲基纤维素钠,或聚乙烯吡咯烷酮。如果需要,可增加崩解剂,比如上面提到的淀粉,以及羧甲基淀粉,交联聚乙烯吡咯烷酮,琼脂,或褐藻酸或其盐,如海藻酸钠;辅助剂特别是流动调节剂和润滑剂,例如,硅石,滑石,硬脂酸盐类,如镁硬脂酸钙,硬脂酸或聚乙二醇。如果需要,可以给锭剂核芯提供可以抵抗胃液的合适包衣。为此,可以应用浓缩糖类溶液。这个溶液可以含有阿拉伯树胶,滑石,聚乙烯吡咯烷酮,聚乙二醇和/或二氧化钛,漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。为了制备耐胃液的包衣,可使用适当的纤维素溶液,例如醋酸纤维素邻苯二甲酸或羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸。可向药片或锭剂核芯的包衣加入染料或色素。例如,用于识别或为了表征活性成分剂量的组合。

[0058] 因此,本发明第三方面提供一种治疗或预防 RSK2 介导的疾病的方法,该方法包括

给予需要的对象以本发明的化合物或药物组合物。

[0059] 给药方法包括但不限于本领域周知的各种给药方法,可根据患者的实际情况加以确定。这些方法包括但不限于肠外,皮下,静脉,肌肉,腹腔内,透皮,口腔,鞘内,颅内,鼻腔或外用途给药。

[0060] 本发明也包括本发明化合物在制备治疗或预防 RSK2 介导的疾病用的药物中的用途。

[0061] 本发明也涉及本发明式 I 或 II 化合物在制备抑制 RSK2 活性用的药物中的用途。

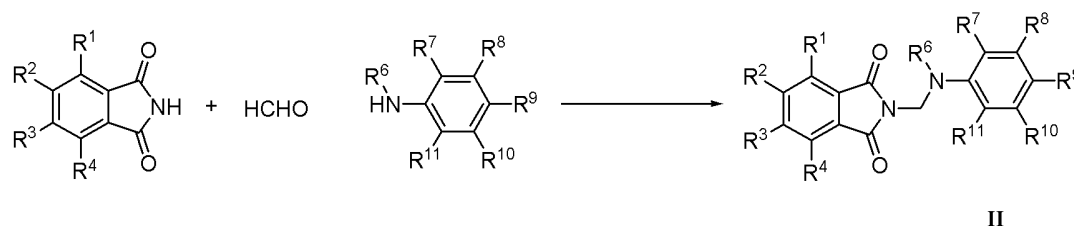
[0062] 本发明还涉及一种体外抑制 RSK2 活性的方法,该方法包括使表达 RSK2 活性的系统,例如细胞或其培养物、组织、器官等,与本发明式 I 或 II 化合物接触的步骤,从而抑制所述系统中的 RSK2 活性。

[0063] 所述细胞或其培养物、组织、器官可以是例如各自癌细胞、组织、器官,包括但不限于乳腺癌,前列腺癌,头颈部鳞状细胞癌和多发性骨髓瘤的癌细胞、组织和器官。

## 具体实施方式

[0064] 在以下的实施例中将进一步举例说明本发明。这些实施例仅用于说明本发明,但不以任何方式限制本发明。

[0065]



[0066] 上述制备流程中, R<sup>1</sup>-R<sup>11</sup> 的定义如上文所述。本领域技术人员可根据实际制备需要,采用本领域常规获得的各种起始化合物为原料,制备本发明的化合物。

[0067] 实施例 1

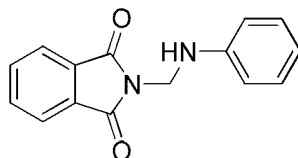
[0068] 结构改造的一些 2-取代-异吲哚-1,3-二酮类化合物的合成方法如下:

[0069] 主要仪器与试剂:

[0070] Bruker 公司 AV-400MHz 核磁共振仪 (DMSO-d<sub>6</sub>, CDCl<sub>3</sub> 为溶剂, TMS 为内标)。所有试剂均为市售化学纯或分析纯。

[0071] 2-(苯胺甲基)-异吲哚-1,3-二酮——化合物 1 的合成:

[0072]

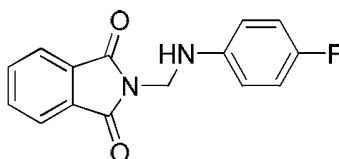


[0073] 称取邻苯二甲酰亚胺 (300mg, 2.0mmol) 和 37% 的甲醛溶液 (0.2mL, 2.0mmol) 置于 25mL 的圆底瓶中,加入 80% 的乙醇溶液 4mL, 80℃ 下回流反应,待反应液澄清透明后,称取苯胺 (209mg, 2.2mmol) 溶于 1mL 的 80% 的乙醇溶液,然后加入到上述反应液中, TLC 板跟踪反应进程,待原料消耗完全,将反应液冷却至室温,放置过夜,析出大量固体,抽滤得到粗产品,粗产品用无水乙醇重结晶得到产物。浅黄色固体。质量:360mg (产率:70%)。<sup>1</sup>H

NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5.00(d, J = 6.4Hz 2H), 6.58(t, J = 7.2Hz 1H), 6.82(d, J = 7.6Hz 2H), 7.07(t, J = 8.0Hz 2H), 7.82-7.86(m, 4H)。

[0074] 2-(4-氟苯胺甲基)-异吲哚-1,3-二酮——化合物2的合成:

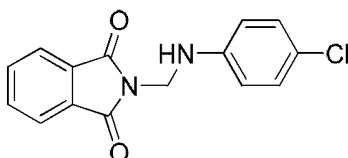
[0075]



[0076] 称取邻苯二甲酰亚胺(300mg, 2.0mmol)和37%的甲醛溶液(0.2mL, 2.0mmol)置于25mL的圆底瓶中,加入80%的乙醇溶液4mL,80℃下回流反应,待反应液澄清透明后,称取对氟苯胺(249mg, 2.2mmol)溶于1mL的80%的乙醇溶液,然后加入到上述反应液中,TLC板跟踪反应进程,待原料消耗完全,将反应液冷却至室温,放置过夜,析出大量固体,抽滤得到粗产品,粗产品用无水乙醇重结晶得到产物。质量:364mg(产率:66%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  5.15(s, 2H), 6.79-6.82(m, 2H), 6.89(t, J = 8.8Hz 2H), 7.71-7.72(m, 2H), 7.82-7.85(m, 2H)。

[0077] 2-(4-氯苯胺甲基)-异吲哚-1,3-二酮——化合物3的合成:

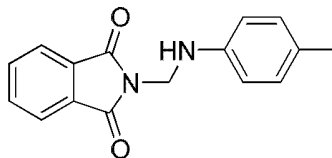
[0078]



[0079] 称取邻苯二甲酰亚胺(300mg, 2.0mmol)和37%的甲醛溶液(0.2mL, 2.0mmol)置于25mL的圆底瓶中,加入80%的乙醇溶液4mL,80℃下回流反应,待反应液澄清透明后,称取对氯苯胺(286mg, 2.2mmol)溶于1mL的80%的乙醇溶液,然后加入到上述反应液中,TLC板跟踪反应进程,待原料消耗完全,将反应液冷却至室温,放置过夜,析出大量固体,抽滤得到粗产品,粗产品用无水乙醇重结晶得到产物。黄色固体。质量:292mg(产率:50%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4.97(d, J = 5.2Hz 2H), 6.83(d, J = 9.2Hz 2H), 7.10(d, J = 8.8Hz 2H), 7.81-7.85(m, 2H), 7.86-7.88(m, 2H)。

[0080] 2-(4-甲基苯胺甲基)-异吲哚-1,3-二酮——化合物4的合成:

[0081]



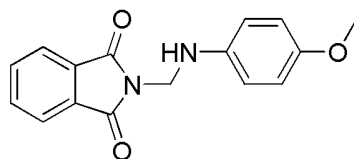
[0082] 称取邻苯二甲酰亚胺(300mg, 2.0mmol)和37%的甲醛溶液(0.2mL, 2.0mmol)置于25mL的圆底瓶中,加入80%的乙醇溶液4mL,80℃下回流反应,待反应液澄清透明后,称取对甲基苯胺(240mg, 2.2mmol)溶于1mL的80%的乙醇溶液,然后加入到上述反应液中,TLC板跟踪反应进程,待原料消耗完全,将反应液冷却至室温,放置过夜,析出大量固体,抽滤得到粗产品,粗产品用无水乙醇重结晶得到产物。浅黄色固体。质量:412mg(产率:76%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.10(s, 3H), 4.97(d, J = 5.6Hz 2H), 6.72(d, J = 8.4Hz 2H), 6.87(d, J = 8.4Hz 2H), 7.81(dd,  $J_1$  = 5.4Hz  $J_2$  = 2.8Hz 2H), 7.86(dd,  $J_1$  = 5.6Hz  $J_2$  =



3. 2Hz 2H)。

[0083] 2-(4-甲氧基苯胺甲基)-异吲哚-1,3-二酮——化合物5的合成：

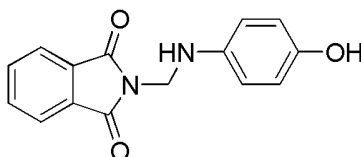
[0084]



[0085] 称取邻苯二甲酰亚胺 (300mg, 2.0mmol) 和 37% 的甲醛溶液 (0.2mL, 2.0mmol) 置于 25mL 的圆底瓶中, 加入 80% 的乙醇溶液 4mL, 80℃ 下回流反应, 待反应液澄清透明后, 称取对甲氧基苯胺 (276mg, 2.2mmol) 溶于 1mL 的 80% 的乙醇溶液, 然后加入到上述反应液中, TLC 板跟踪反应进程, 待原料消耗完全, 将反应液冷却至室温, 放置过夜, 析出大量固体, 抽滤得到粗产品, 粗产品用无水乙醇重结晶得到产物。浅黄色固体。质量: 345mg (产率: 60%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.60 (s, 3H), 4.96 (d, J = 6.0Hz 2H), 6.70 (d, J = 9.2Hz 2H), 6.77 (d, J = 8.8Hz 2H), 7.81-7.82 (m, 2H), 7.85-7.86 (m, 2H)。

[0086] 2-(4-羟基苯胺甲基)-异吲哚-1,3-二酮——化合物6的合成：

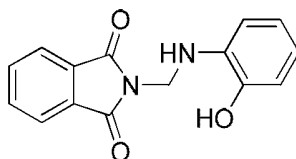
[0087]



[0088] 称取邻苯二甲酰亚胺 (300mg, 2.0mmol) 和 37% 的甲醛溶液 (0.2mL, 2.0mmol) 置于 25mL 的圆底瓶中, 加入 80% 的乙醇溶液 4mL, 80℃ 下回流反应, 待反应液澄清透明后, 称取对羟基苯胺 (244mg, 2.2mmol) 溶于 1mL 的 80% 的乙醇溶液, 然后加入到上述反应液中, TLC 板跟踪反应进程, 待原料消耗完全, 将反应液旋干, 柱层析得到产物。浅黄色固体。质量: 246mg (产率: 45%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.93 (d, J = 5.6Hz 2H), 5.93 (s, 1H), 6.52 (d, J = 8.8Hz 2H), 6.66 (s, J = 8.8Hz 2H), 7.80-7.81 (m, 2H), 7.83-7.84 (m, 2H), 8.53 (s, 1H)。

[0089] 2-(2-羟基苯胺甲基)-异吲哚-1,3-二酮——化合物7的合成：

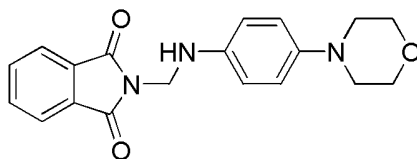
[0090]



[0091] 称取邻苯二甲酰亚胺 (300mg, 2.0mmol) 和 37% 的甲醛溶液 (0.2mL, 2.0mmol) 置于 25mL 的圆底瓶中, 加入 80% 的乙醇溶液 4mL, 80℃ 下回流反应, 待反应液澄清透明后, 称取邻羟基苯胺 (244mg, 2.2mmol) 溶于 1mL 的 80% 的乙醇溶液, 然后加入到上述反应液中, TLC 板跟踪反应进程, 待原料消耗完全, 将反应液旋干, 柱层析得到产物。浅黄色固体。质量: 246mg (产率: 45%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5.08 (d, J = 6.4Hz 2H), 6.48 (t, J = 7.2Hz 1H), 6.63 (dd, J<sub>1</sub> = 8.0Hz J<sub>2</sub> = 7.2Hz 2H), 6.85 (d, J = 7.2Hz 1H), 7.82-7.84 (m, 2H), 7.85-7.86 (m, 2H), 9.41 (s, 1H)。

[0092] 2-(4-吗啉基苯胺甲基)-异吲哚-1,3-二酮——化合物8的合成：

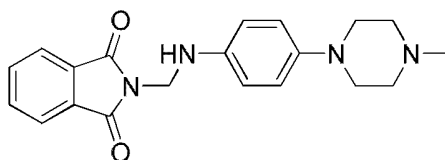
[0093]



[0094] 称取邻苯二甲酰亚胺 (300mg, 2.0mmol) 和 37% 的甲醛溶液 (0.2mL, 2.0mmol) 置于 25mL 的圆底瓶中, 加入 80% 的乙醇溶液 4mL, 80℃ 下回流反应, 待反应液澄清透明后, 称取 4-吗啉基苯胺 (399mg, 2.2mmol) 溶于 1mL 的 80% 的乙醇溶液, 然后加入到上述反应液中, TLC 板跟踪反应进程, 待原料消耗完全, 将反应液旋干, 柱层析得到产物。浅黄色固体。质量: 378mg (产率: 55%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.00 (t, J = 4.6Hz 4H), 3.82 (t, J = 4.8Hz 4H), 4.64 (s, J = 1H), 5.16 (d, J = 8.0Hz 2H), 6.82 (d, J = 9.4Hz 4H), 7.70 (dd, J<sub>1</sub> = 5.4Hz J<sub>2</sub> = 2.8Hz 2H), 7.81 (dd, J<sub>1</sub> = 5.6Hz J<sub>2</sub> = 3.2Hz 2H)。

[0095] 2-[4-(N-甲基哌嗪基)苯胺甲基]-异吲哚-1,3-二酮——化合物 9 的合成:

[0096]



[0097] 称取邻苯二甲酰亚胺 (300mg, 2.0mmol) 和 37% 的甲醛溶液 (0.2mL, 2.0mmol) 置于 25mL 的圆底瓶中, 加入 80% 的乙醇溶液 4mL, 80℃ 下回流反应, 待反应液澄清透明后, 称取 4-(N-甲基哌嗪)苯胺 (429mg, 2.2mmol) 溶于 1mL 的 80% 的乙醇溶液, 然后加入到上述反应液中, TLC 板跟踪反应进程, 待原料消耗完全, 将反应液旋干, 柱层析得到产物。浅黄色固体。质量: 428mg (产率: 60%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.16 (s, 3H), 2.37 (t, J = 4.8Hz 4H), 2.88 (t, J = 4.8Hz 4H), 4.94 (d, J = 3.6Hz 2H), 6.15 (s, 1H), 6.71 (s, 4H), 7.81-7.85 (m, 2H), 7.86-7.88 (m, 2H)。

[0098] 实施例 2

[0099] 本发明提供的化合物对 RSK2 激酶活性的体外抑制效果实验如下:

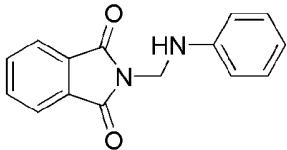
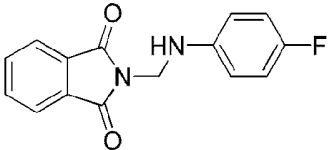
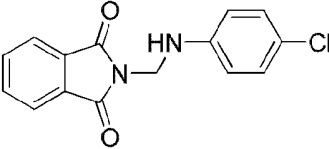
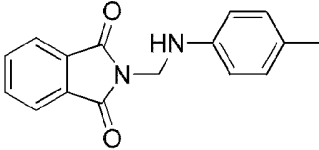
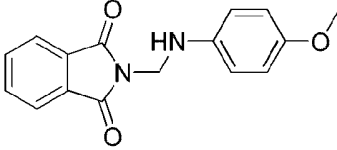
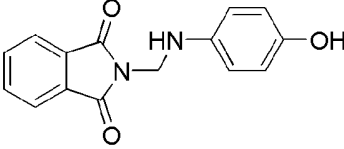
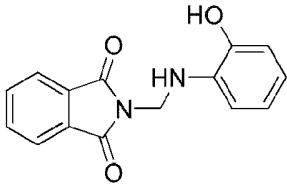
[0100] 筛选方法: S6peptide (AKRRRLSSLRA) 在 RSK2 存在下发生磷酸化并消耗 ATP 生成 ADP, 通过检测 ADP 来测定酶的活性。筛选靶标: RSK2 (癌症靶标)。

[0101] RSK2 的活性是通过检测激酶反应过程产生 ADP 从而确定酶的活性。使用 DiscoverX 公司的 ADP Quest™ Assay kit 可以检测在激酶反应过程中积累的 ADP 的含量。在 40 μl 的反应体系中, 包含 25 μM S6peptide (AKRRRLSSLRA) 底物, 10ng 酶。化合物和酶在室温下孵育 20min。接着加入 10 μl ATP (终浓度为 10 μM) 启动反应。在室温反应 1h 后加入 20 μl reagent A 和 40 μl reagent B, 室温孵育 30min 后使用 Ex530nm 和 Em590nm 来检测荧光值。

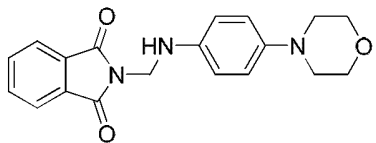
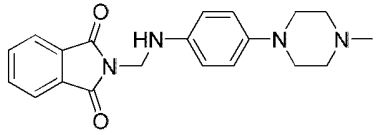
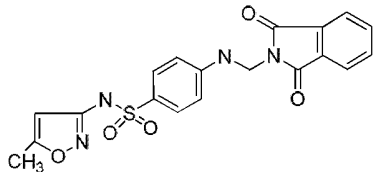
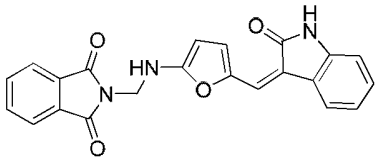
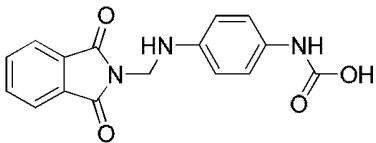
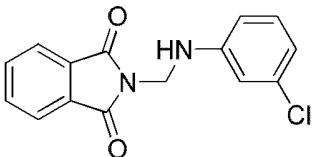
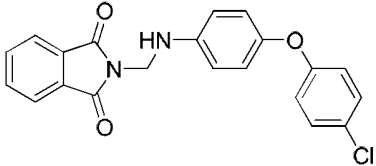
[0102] 根据上述方法制备了本发明的其它化合物, 并根据上述筛选方法测试了这些化合物抑制 RSK2 活性的能力, 结果显示在下表 1 中。

[0103] 表 1: 化合物活性测试结果

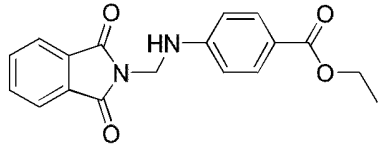
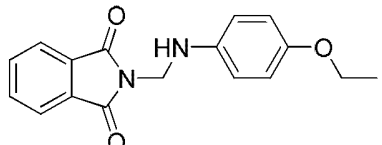
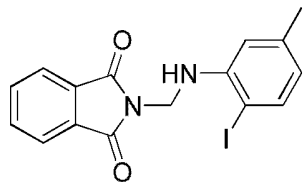
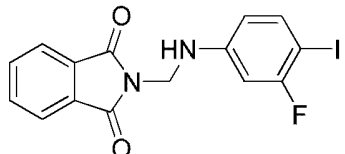
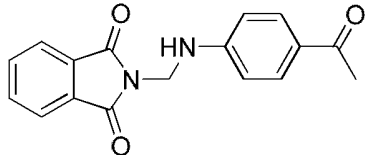
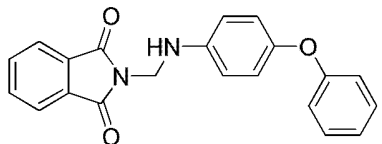
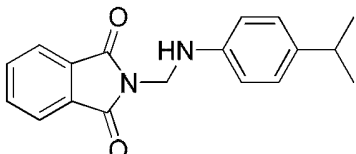
[0104]

编号	结构	抑制率(%) (10 $\mu$ M)
1		43.57
2		56.66
3		8.52
4		54
5		97.19
6		100.92
7		88.73

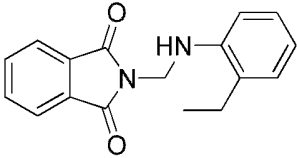
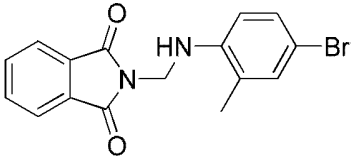
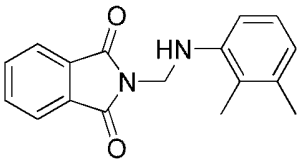
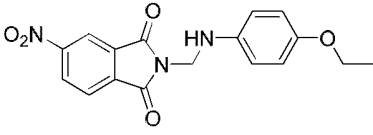
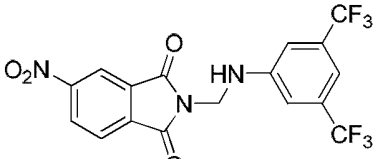
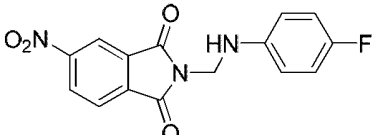
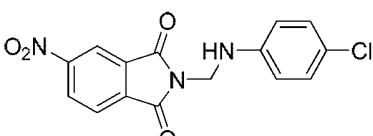
[0105]

8		101.43
9		88
10		22.84
11		16.47
12		69.53
13		39.64
14		24.5

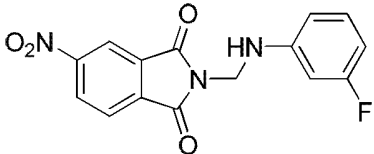
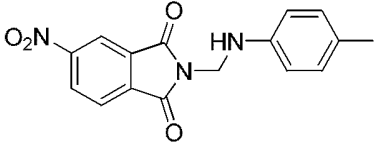
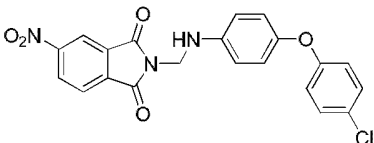
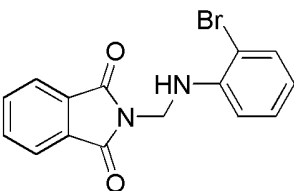
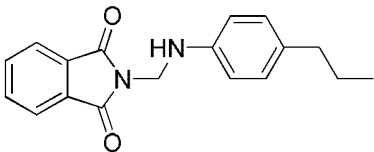
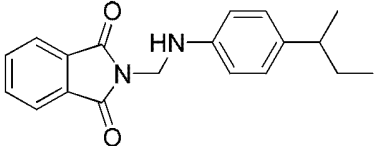
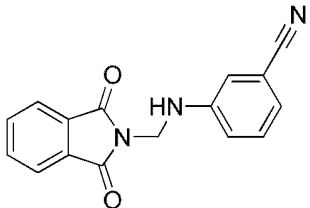
[0106]

15		4.46
16		100.12
17		36.06
18		4.44
19		3.49
20		49.17
21		46.54

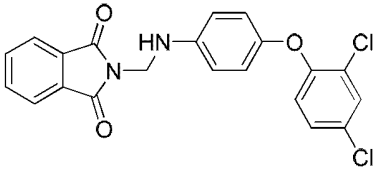
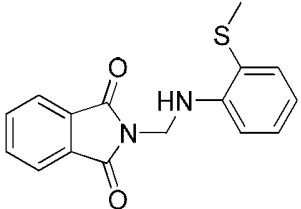
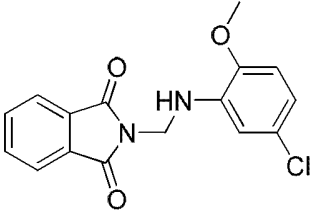
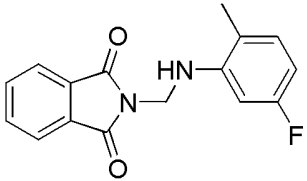
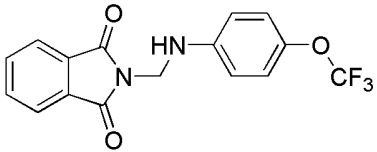
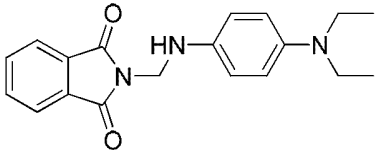
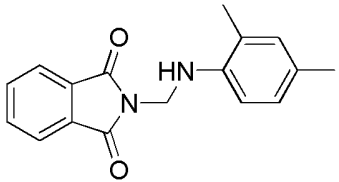
[0107]

22		37.54
23		2.93
24		49.05
25		86.96
26		0.03
27		53.64
28		57.9

[0108]

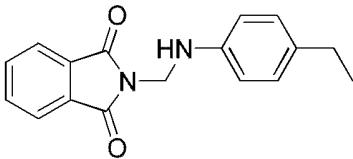
29		48.85
30		35.69
31		38.96
32		35.17
33		22.26
34		48.01
35		30.83

[0109]

36		31.71
37		34.41
38		48.21
39		19.71
40		28.05
41		81.04
42		80.25



[0110]

43		62.99
----	---	-------

[0111] 采用上述筛选方法测得,化合物 I-2 的 IC<sub>50</sub> 值为 8.74 μM,化合物 I-4 的 IC<sub>50</sub> 值为 4.3 μM,化合物 I-5 的 IC<sub>50</sub> 值为 0.47 μM,化合物 I-6 的 IC<sub>50</sub> 值为 0.36 μM,化合物 I-7 的 IC<sub>50</sub> 值为 0.83 μM,化合物 I-8 的 IC<sub>50</sub> 值为 0.79 μM,化合物 I-9 的 IC<sub>50</sub> 值为 1.8 μM,化合物 I-12 的 IC<sub>50</sub> 值为 4.98 μM,化合物 I-16 的 IC<sub>50</sub> 值为 0.059 μM,化合物 I-24 的 IC<sub>50</sub> 值为 7.87 μM,化合物 I-25 的 IC<sub>50</sub> 值为 2.83 μM,化合物 I-27 的 IC<sub>50</sub> 值为 0.94 μM,化合物 I-28 的 IC<sub>50</sub> 值为 4.2 μM,化合物 I-41 的 IC<sub>50</sub> 值为 0.86 μM,化合物 I-42 的 IC<sub>50</sub> 值为 4.01 μM,化合物 I-43 的 IC<sub>50</sub> 值为 4.31 μM。