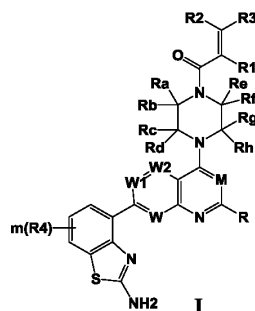


权利要求

1.一种具有如通式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物, 或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药,



其中, M 为 N 或 CR5;

当 M 为 N 时, R 独立地为卤素、氰基、羟基、硝基、氨基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-S-、C₁-C₆ 烷基-SO-、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷基-O-、C₁-C₆ 烷基-NR'R''-、3-12 元环烷基、3-12 元杂环烷基、3-12 元环烷基-O-、3-12 元环烷基-NR'R''-、3-12 元杂环烷基-O-、3-12 元杂环烷基-NR'R''-、Q1-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q2-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、NR''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、NR'R''-CO-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、NR''-Q3-、5-12 元的芳基或 5-12 元杂芳基;

当 M 为 CR5 时, R 独立地为氢、卤素、氰基、羟基、硝基、氨基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-S-、C₁-C₆ 烷基-SO-、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷基-O-、C₁-C₆ 烷基-NR'R''-、3-12 元环烷基、3-12 元杂环烷基、3-12 元环烷基-O-、3-12 元环烷基-NR'R''-、3-12 元杂环烷基-O-、3-12 元杂环烷基-NR'R''-、Q4-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q5-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'R''-、NR'R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、NR'R''-CO-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'R''-、NR'R''-O6-、5-12 元的芳基或 5-12 元杂芳基;

Q1、Q2、Q3、Q4、Q5 和 Q6 独立地为 3-7 元杂环烷基或被一个或多个 R_q 取代的 3-7 元杂环烷基；当取代基为多个时，相同或不同；

Rq 独立地为卤素、氰基、羟基、氨基、C₁-C₄烷基;

R5 独立地为氢、卤素、氰基、羟基、硝基、氨基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-S-、C₁-C₆ 烷基-SO-、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷基-O-、C₁-C₆ 烷基-NR'R''-、3-12 元环烷基、3-12 元杂环烷基、3-12 元环烷基-O-、3-12 元环烷基- NR'R''-、3-12 元杂环烷基-O-、3-12 元杂环烷基- NR'R''-、5-12 元的芳基或 5-12 元杂芳基；

R'、R''独立地为氢、C₁-C₆烷基、3-12元环烷基、3-12元杂环烷基、5-12元芳基或杂芳基；

R1 独立地为氢、卤素、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基-SO₂-、C₁-C₆烷基-SO-、或 C₁-C₆卤代烷基；

R2、R3 独立地为氢、卤素、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基-SO₂-、C₁-C₆烷基-SO-、N(R_{2a})(R_{2b})-(CH₂)_x;

R_{2a} 和 R_{2b} 各自独立地为氢或 C_1-C_6 烷基, x 选自 0-5 中的任一整数; 上述烷基可以进一步被氘、卤素、取代或未取代的氨基/环胺基所取代;

或者, R_{2a} 和 R_{2b} 共同构成一个 5-10 元的被 C_1-C_6 烷基取代的含氮杂环烷基;

R_4 独立地为氢、卤素、氰基、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基- SO_2 -、 C_1-C_6 烷基- SO -、 C_1-C_6 卤代烷基、或 C_1-C_6 烷基-O-;

m 独立地选自 0-4 的整数;

W , W_1 , W_2 独立地为 CR_6 或 N ;

R_6 独立地为 H 、卤素、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基-O-、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷基-O-、羟基取代 C_1-C_6 烷基、氰基取代 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、3-8 元环烷基或 3-8 元杂环烷基;

R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R_g , R_h 独立地为氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基-O-、 C_1-C_6 卤代烷基、氰基取代 C_1-C_6 烷基;

或者 R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R_g 和 R_h 两两之间形成 3-8 元的饱和或部分不饱和环系;

或者 R_g 和 R_h 中任意一个可以跟 M 与相连的基团共同形成 C_y ; C_y 为 3-10 元的饱和或部分饱和或不饱和环系或者被一个或多个 R_p 取代的 3-10 元的饱和或部分饱和或不饱和环系; 当取代基为多个时, 相同或不同;

R_p 独立地为卤素、氰基、羟基、氨基、 C_1-C_4 烷基; 或, 当两个 R_p 位于同一个 C 上时, 共同形成 $=O$;

上述的任一基团上的一个或多个氢原子可以被选自下组的 R_r 取代基取代: 氘、卤素、羟基、氨基或环氨基、氰基、硝基、磺基或亚磺基、 C_1-C_8 烷基、3-8 元环烷基或杂环烷基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 烷氨基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、酰基或磺酰基、脲或磺酰脲、5~8 元芳基或杂芳基; 或, 当两个 R_r 位于同一个 C 上时, 共同形成 $=O$;

所述的杂芳基包含 1-3 个选自下组的杂原子: N 、 O 、 P 和 S ;

所述的杂环烷基包含 1-3 个选自下组的杂原子: N 、 O 、 P 和 S ;

所述的环系包含螺环、桥环、稠环、并环饱和或部分不饱和的环系。

2. 如权利要求 1 所述的通式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物, 或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药, 其特征在于,

当 M 为 N 时, R 为卤素、氰基、氨基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基-O-、 C_1-C_6 烷基胺基、 $NR'R''$ -(C_1-C_4 亚烷基)-O-、 $NR'R''$ -CO-(C_1-C_4 亚烷基)- NR' -、 Q_1 -(C_1-C_4 亚烷基)-O-、 Q_2 -(C_1-C_4 亚烷基)- NR' -、 $NR'R''$ - Q_3 -; 例如, 卤素、 $NR'R''$ -(C_1-C_4 亚烷基)-O-、 $NR'R''$ -CO-(C_1-C_4 亚烷基)- NR' -、 Q_1 -(C_1-C_4 亚烷基)-O-、 Q_2 -(C_1-C_4 亚烷基)- NR' -、 $NR'R''$ - Q_3 -;

和/或, 当 M 为 CR_5 时, R 为氢、卤素、氰基、氨基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基-O-、 C_1-C_6 烷基胺基、 $NR'R''$ -(C_1-C_4 亚烷基)-O-、 $NR'R''$ -CO-(C_1-C_4 亚烷基)- NR' -、 Q_4 -(C_1-C_4 亚烷基)-O-、 Q_5 -(C_1-C_4 亚烷基)- NR' -、 $NR'R''$ - Q_6 -; 例如, 氢、卤素、 $NR'R''$ -(C_1-C_4 亚烷基)-O-、 $NR'R''$ -CO-(C_1-C_4 亚烷基)- NR' -、 Q_4 -(C_1-C_4 亚烷基)-O-、 Q_5 -(C_1-C_4 亚烷基)- NR' -、 $NR'R''$ - Q_6 -;

和/或, Q1、Q2、Q3、Q4、Q5 和 Q6 独立地为被一个或多个 R_q 取代的 3-7 元杂环烷基;

和/或, R_q 独立地为卤素、羟基、C₁-C₄ 烷基;

和/或, R₅ 独立地为氰基;

和/或, R', R'' 独立地为氢、C₁-C₆ 烷基;

和/或, R₁ 为氢、卤素、氰基、或 C₁-C₆ 烷基; 例如氢、卤素;

和/或, R₂、R₃ 独立地为氢、C₁-C₆ 烷基、卤素; 例如氢;

和/或, R₄ 为卤素; 例如氟;

和/或, m 为 0, 1, 2; 例如 1;

和/或, W 独立地为 CR₆; 例如 R₆ 为卤素;

和/或, W₁ 独立地为 CR₆; 例如 R₆ 为氢;

和/或, W₂ 独立地为 CR₆; 例如 R₆ 为卤素;

和/或, R₆ 为氢、卤素、氰基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-O-、羟基取代 C₁-C₆ 烷基、氰基取代 C₁-C₆ 烷基、3-8 元环烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 卤代烷基-O-; 例如, 氢、卤素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 卤代烷基-O-;

和/或, R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f、R_g、R_h 独立地为氢、卤素、C₁-C₆ 烷基、氰基取代 C₁-C₆ 烷基、羟基取代 C₁-C₆ 烷基; 例如氢、C₁-C₆ 烷基、氰基取代 C₁-C₆ 烷基;

和/或, C_y 为 3-10 元的部分不饱和环系或者被一个或多个 R_p 取代的 3-10 元的部分不饱和环系; 例如被一个或多个 R_p 取代的 5-6 元的部分不饱和环系;

和/或, R_p 独立地为 C₁-C₄ 烷基; 或, 当两个 R_p 位于同一个 C 上时, 共同形成=O。

3. 如权利要求 1 所述的通式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物, 或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药, 其特征在于,

当 R 为卤素、C₁-C₆ 卤代烷基时, 所述的卤素、C₁-C₆ 卤代烷基里的卤素独立地为氟、氯、溴; 例如氟、氯;

和/或, 当 R 为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-S-、C₁-C₆ 烷基-SO-、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷基-O-、C₁-C₆ 烷基-NR'R''-时, 所述的 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-S-、C₁-C₆ 烷基-SO-、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷基-O-、C₁-C₆ 烷基-NR'R''-里的 C₁-C₆ 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基; 例如甲基

和/或, 当 R 为 Q1-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q2-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、Q4-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q5-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、NR'R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、NR'R''-CO-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-时, 所述的 Q1-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q2-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、Q4-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q5-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、NR'R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、NR'R''-CO-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-里的 C₁-C₄ 亚烷基独立地为-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH(CH₃)CH₂-、-C(CH₃)₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-; 例如亚甲基;

和/或, 当 Q1、Q2、Q3、Q4、Q5 和 Q6 独立地为 3-7 元杂环烷基或被一个或多个 R_q 取代的 3-7 元杂环烷基时, 所述的 3-7 元杂环烷基、被一个或多个 R_q 取代的 3-7 元杂环烷基里的 3-7 元杂环烷基

为 4-6 元杂环烷基, 杂原子选自 N、O 和 S, 杂原子个数为 1、2 或 3; 例如 4-5 元杂环烷基中, 杂原子

子选自 N, 杂原子个数为 1; 又例如 、; 还例如  或 .

和/或, 当 R_q 独立地为卤素时, 所述的卤素独立地为氟、氯、溴; 例如氟、氯;

和/或, 当 R_q 独立地为 C₁-C₄ 烷基时, 所述的 C₁-C₄ 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基; 又例如甲基;

和/或, 当 R'、R'' 独立地为 C₁-C₆ 烷基时, 所述的 C₁-C₆ 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基; 例如甲基

和/或, 当 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 独立地为卤素时, 所述的卤素独立地为氟、氯、溴; 例如氟、氯;

和/或, 当 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、C₁-C₆ 烷基-SO- 时, 所述的 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-SO₂- 和 C₁-C₆ 烷基-SO- 里的 C₁-C₆ 烷基独立地为 C₁-C₄ 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基; 又例如甲基;

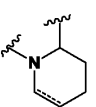
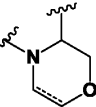
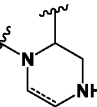
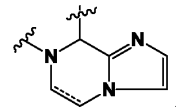
和/或, 当 R₆ 独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-O-、羟基取代 C₁-C₆ 烷基、氰基取代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 卤代烷基-O- 时, 所述的 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-O-、羟基取代 C₁-C₆ 烷基、氰基取代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基和 C₁-C₆ 卤代烷基-O- 里的 C₁-C₆ 烷基独立地为 C₁-C₄ 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基; 又例如甲基

和/或, 当 R₆ 独立地为卤素、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 卤代烷基-O- 时, 所述的卤素、C₁-C₆ 卤代烷基和 C₁-C₆ 卤代烷基-O- 里的卤素独立地为氟、氯、溴; 例如氟、氯;

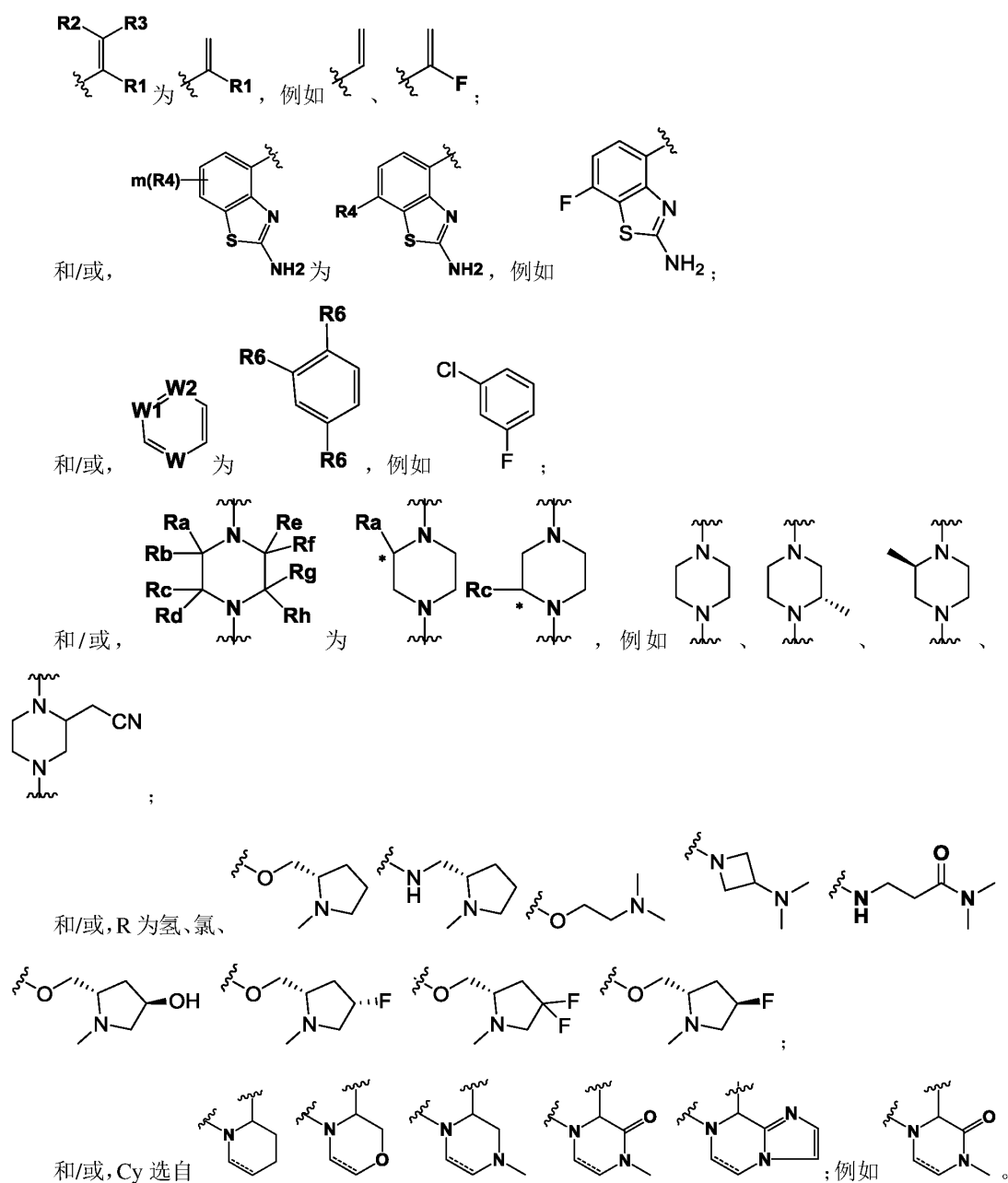
和/或, 当 R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f、R_g、R_h 独立地为卤素、C₁-C₆ 卤代烷基时, 所述的卤素和 C₁-C₆ 卤代烷基里的卤素独立地为氟、氯、溴; 例如氟、氯;

和/或, 当 R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f、R_g、R_h 独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-O-、C₁-C₆ 卤代烷基、氰基取代 C₁-C₆ 烷基时, 所述的 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-O-、C₁-C₆ 卤代烷基和氰基取代 C₁-C₆ 烷基里的 C₁-C₆ 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基; 例如甲基;

和/或, 当 C_y 为 3-8 元的饱和或部分饱和或不饱和环系或者被一个或多个 R_p 取代的 3-10 元的饱和或部分饱和或不饱和环系时, 所述的 C_y 为 3-10 元的饱和或部分饱和或不饱和环系和被一个或多个 R_p 取代的 3-10 元的饱和或部分饱和或不饱和环系里的 3-10 元的饱和或部分饱和或不饱和环系为 5-10 元饱和或部分饱和或不饱和杂环基, 杂原子选自 N、O 和 S, 杂原子个数为 1、2 或

3; 例如    .

4. 如权利要求 1 所述的通式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物, 或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药, 其特征在于,



5.如权利要求1所述的通式I所示的苯并噻唑基联芳基类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药,其特征在于,式中:

当M为N时,R独立地选自卤素、氰基、羟基、硝基、氨基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基-S-、C₁-C₆烷基-SO-、C₁-C₆烷基-SO₂-、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷基-O-、C₁-C₆烷基-NR'R''-、3-12元环烷基、3-12元杂环烷基、3-12元环烷基-O-、3-12元环烷基-NR'R''-、3-12元杂环烷基-O-、3-12元杂环烷基-NR'R''-、5-12元的芳基或5-12元杂芳基;

当 M 为 CR5 时, R 独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、硝基、氨基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-S-、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷基-O-、C₁-C₆ 烷基-NR'R''-、3-12 元环烷基、3-12 元杂环烷基、3-12 元环烷基-O-、3-12 元环烷基-NR'R''-、3-12 元杂环烷基-O-、3-12 元杂环烷基-NR'R''-、5-12 元的芳基或 5-12 元杂芳基;

R5 独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、硝基、氨基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-S-、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷基-O-、C₁-C₆ 烷基-NR'R''-、3-12 元环烷基、3-12 元杂环烷基、3-12 元环烷基-O-、3-12 元环烷基-NR'R''-、3-12 元杂环烷基-O-、3-12 元杂环烷基-NR'R''-、5-12 元的芳基或 5-12 元杂芳基; R'、R'' 独立地选自氢、C₁-C₆ 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环烷基、5-12 元芳基或杂芳基;

R1 独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、或 C₁-C₆ 卤代烷基; R2、R3 独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、N(R_{2a})(R_{2b})-(CH₂)_x-; 或者, R₉ 和 R₁₀ 共同构成一个 5-10 元的被 C₁-C₆ 烷基取代的含氮杂环烷基; 其中, R_{2a} 和 R_{2b} 各自独立地选自氢或 C₁-C₆ 烷基, x 选自 0-5 中的任一整数;

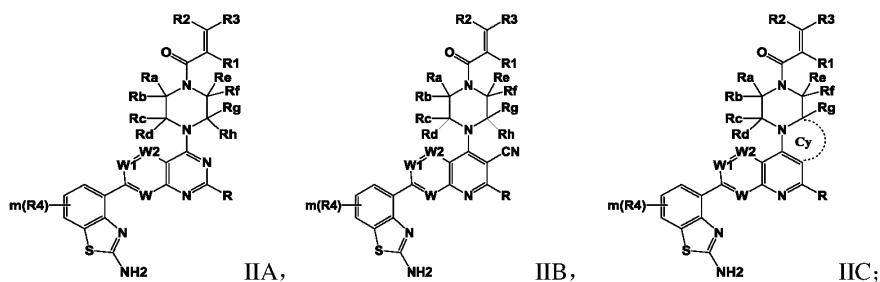
R4 独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、或 C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基等, m 独立地选自 0-4 的整数;

W, W1, W2 独立地选自 CR6 或 N, R6 独立地选自 H、卤素、氰基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、3-8 元环烷基或杂环烷基等;

Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Rf, Rg, Rh 分别独立地选自氢、卤素、C₁-C₆ 烷基、烷氧基、卤代烷基等, 或者 Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Rf, Rg 和 Rh 两两之间形成 3-8 元的饱和或部分不饱和环系; 或者 Rg 和 Rh 中任意一个可以跟 M 形成 3-8 元的饱和或部分不饱和或不饱和环系;

上述的任一基团上的一个或多个氢原子可以被选自下组的取代基取代: 包括但不限于氘、卤素、羟基、氨基或环氨基、氰基、硝基、磺基或亚磺基、C₁-C₈ 烷基、3-8 元环烷基或杂环烷基、C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 烷氨基、烯基、炔基、酰基或磺酰基、脲或磺酰脲、5~8 元芳基或杂芳基; 其中, 所述的杂芳基包含 1-3 个选自下组的杂原子: N、O、P 或 S, 所述的杂环烷基包含 1-3 个选自下组的杂原子: N、O、P 或 S, 所述的环系包含螺环、桥环、稠环、并环等饱和或部分不饱和的环系。

6. 如权利要求 1 或 5 所述的通式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物, 或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药, 其特征在于, 所述的通式 I 所述的化合物, 或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药, 为通式 IIA、IIB 或 IIC 所示的化合物, 或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药:



其中, Cy、R、R₁、R₂、R₃、R₄、m、Ra、Rb、Rc、Rd、Re、Rf、Rg、W、W₁、W₂ 如权利要求 1-4 中任一项所定义。

7.如权利要求 6 所述的通式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药,其特征在于,

R₁ 优选自氢、氟、甲基、氰基等; R₂、R₃ 分别独立地优选自氢、甲基、氟等; R₄ 优选自一个或多个氟; m 优选自 0, 1, 2;

Ra、Rb、Rc、Rd、Re、Rf、Rg、Rh 分别独立地优选自氢、氟、甲基、羟甲基、羟乙基、氰基甲基等;

W 优选自 N、C-F、C-Cl、C-Me、C-OMe、C-OCH₂CHF₂、C-OCH₂CF₃ 等; W₂ 独立地优选自 N 或 CH、C-F、C-Cl、C-Me、C-OMe 等; W₁ 独立地选自 -CH、-C-卤素、-C-氰基、-C-环丙基、-C-C₁-C₄ 烷基、-C-C₁-C₄ 烷氧基、-C-C₂-C₄ 烯基、-C-C₂-C₄ 炔基、-C-C₁-C₄ 的烷氧基、-C-C₁-C₄ 卤代烷基、-C-C₁-C₄ 卤代烷氧基等; R 优选自卤素、氰基、氨基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷基氨基、C₁-C₆ 烷基氨基亚烷基醚基、C₁-C₆ 烷基氨基亚烷基氨基、3-10 元环烷基亚烷基醚基、3-10 杂环烷基亚烷基醚基等。

8.如权利要求 1 所述的通式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药,其特征在于,所述的通式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物为如下方案 1、方案 2、方案 3、方案 4;

方案 1、

当 M 为 N 时, R 为卤素、NR'¹R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、NR'¹R''-CO-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'¹-、Q₁-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q₂-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'¹-、NR'¹R''-Q₃-;

当 M 为 CR₅ 时, R 为氢、卤素、NR'¹R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、NR'¹R''-CO-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'¹-、Q₄-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q₅-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'¹-、NR'¹R''-Q₆-;

Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、Q₅ 和 Q₆ 独立地为 3-7 元杂环烷基或被一个或多个 R_q 取代的 3-7 元杂环烷基; 当取代基为多个时, 相同或不同;

R_q 独立地为卤素、羟基、C₁-C₄ 烷基;

R₅ 独立地为氰基;

R'¹、R'' 独立地为氢、C₁-C₆ 烷基;

R₁ 为氢、卤素;

R2、R3 独立地为氢；

R4 为卤素；

m 为 0, 1, 2；

W 独立地为 C(卤素)；

W1 独立地为 C(卤素)；

W2 为 CH；

Ra、Rb、Re、Rf 中，任意一个为氢、C₁-C₆ 烷基、氰基取代 C₁-C₆ 烷基，Ra、Rb、Rc、Rd、Re、Rf、Rg、Rh 中其余的为氢；或，Rc、Rd、Rg、Rh 中，任意一个为氢、甲基，Ra、Rb、Rc、Rd、Re、Rf、Rg、Rh 中其余的为氢；

或者 Rg 和 Rh 中任意一个可以跟 M 与相连的基团共同形成 Cy；Cy 为 3-10 元的饱和或部分饱和或不饱和环系或者被一个或多个 R_p 取代的 3-10 元的饱和或部分饱和或不饱和环系；

R_p 独立地为 C₁-C₄ 烷基；或，当两个 R_p 位于同一个 C 上时，共同形成=O；

方案 2、

当 M 为 N 时，R 为卤素、NR'R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、NR'R''-CO-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、Q1-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q2-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、NR'R''-Q3-；

当 M 为 CR₅ 时，R 为氢、卤素、NR'R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、NR'R''-CO-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、Q4-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q5-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、NR'R''-Q6-；

Q1、Q2、Q3、Q4、Q5 和 Q6 独立地为 3-7 元杂环烷基或被一个或多个 R_q 取代的 3-7 元杂环烷基；当取代基为多个时，相同或不同；

R_q 独立地为卤素、羟基、C₁-C₄ 烷基；

R5 独立地为氰基；

R'、R''独立地为氢、C₁-C₆ 烷基；

R1 为氢、卤素；

R2、R3 独立地为氢；

R4 为卤素；

m 为 0, 1, 2；

W 独立地为 C(卤素)；

W1 独立地为 C(卤素)；

W2 为 CH；

当 M 为 N 时，Ra、Rb、Re、Rf 中，任意一个为氢、C₁-C₆ 烷基、氰基取代 C₁-C₆ 烷基，Ra、Rb、Rc、Rd、Re、Rf、Rg、Rh 中其余的为氢；或，Rc、Rd、Rg、Rh 中，任意一个为氢、甲基，Ra、Rb、Rc、Rd、Re、Rf、Rg、Rh 中其余的为氢；

当 M 为 CR₅ 时，Ra、Rb、Re、Rf 中，任意一个为氢、C₁-C₆ 烷基，Ra、Rb、Rc、Rd、Re、Rf、Rg、Rh 中其余的为氢；或，Rc、Rd、Rg、Rh 中，任意一个为氢、甲基，Ra、Rb、Rc、Rd、Re、Rf、

Rg、Rh 中其余的为氢；

或者 Rg 和 Rh 中任意一个可以跟 M 与相连的基团共同形成 Cy；Cy 为 3-10 元的饱和或部分不饱和和或不饱和环系或者被一个或多个 Rp 取代的 3-10 元的饱和或部分不饱和和或不饱和环系；

Rp 独立地为 C₁-C₄ 烷基；或，当两个 Rp 位于同一个 C 上时，共同形成=O；

方案 3、

当 M 为 N 时，R 为 NR'R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q1-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、NR'R''-Q3-；

当 M 为 CR₅ 时，R 为 NR'R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、NR'R''-CO-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、Q4-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q5-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、NR'R''-Q6-；

Q1、Q3、Q4、Q5 和 Q6 独立地为 3-7 元杂环烷基或被一个或多个 Rq 取代的 3-7 元杂环烷基；当取代基为多个时，相同或不同；

Rq 独立地为卤素、羟基、C₁-C₄ 烷基；

R5 独立地为氰基；

R'、R''独立地为氢、C₁-C₆ 烷基；

当 M 为 N 时，R1 为氢，当 M 为 CR₅ 时，R1 为氢、卤素；

R2、R3 独立地为氢；

R4 为卤素；

m 为 0, 1, 2；

W 独立地为 C(卤素)；

W1 独立地为 C(卤素)；

W2 为 CH；

当 M 为 N 时，Rc、Rd、Rg、Rh 中，任意一个为氢、甲基，Ra、Rb、Rc、Rd、Re、Rf、Rg、Rh 中其余的为氢；

当 M 为 CR₅ 时，Ra、Rb、Re、Rf 中，任意一个为氢、C₁-C₆ 烷基，Ra、Rb、Rc、Rd、Re、Rf、Rg、Rh 中其余的为氢；或，Rc、Rd、Rg、Rh 中，任意一个为氢、甲基，Ra、Rb、Rc、Rd、Re、Rf、Rg、Rh 中其余的为氢；

方案 4、

当 M 为 N 时，R 为 NR'R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q1-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q2-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、NR'R''-Q3-；

当 M 为 CR₅ 时，R 为氢、Q4-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q5-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、NR'R''-CO-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、NR'R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、NR'R''-Q6-；

Q1、Q2、Q3、Q4、Q5 和 Q6 独立地为 3-7 元杂环烷基或被一个或多个 Rq 取代的 3-7 元杂环烷基；当取代基为多个时，相同或不同；

Rq 独立地为卤素、羟基、C₁-C₄ 烷基；

R5 独立地为氰基；

R'、R''独立地为氢、C₁-C₆烷基；

R₁ 为氢；

R₂、R₃ 独立地为氢；

R₄ 为卤素；例如 F；

m 为 0, 1, 2；例如 1；

W 独立地为 C(卤素)；例如 C(F)；

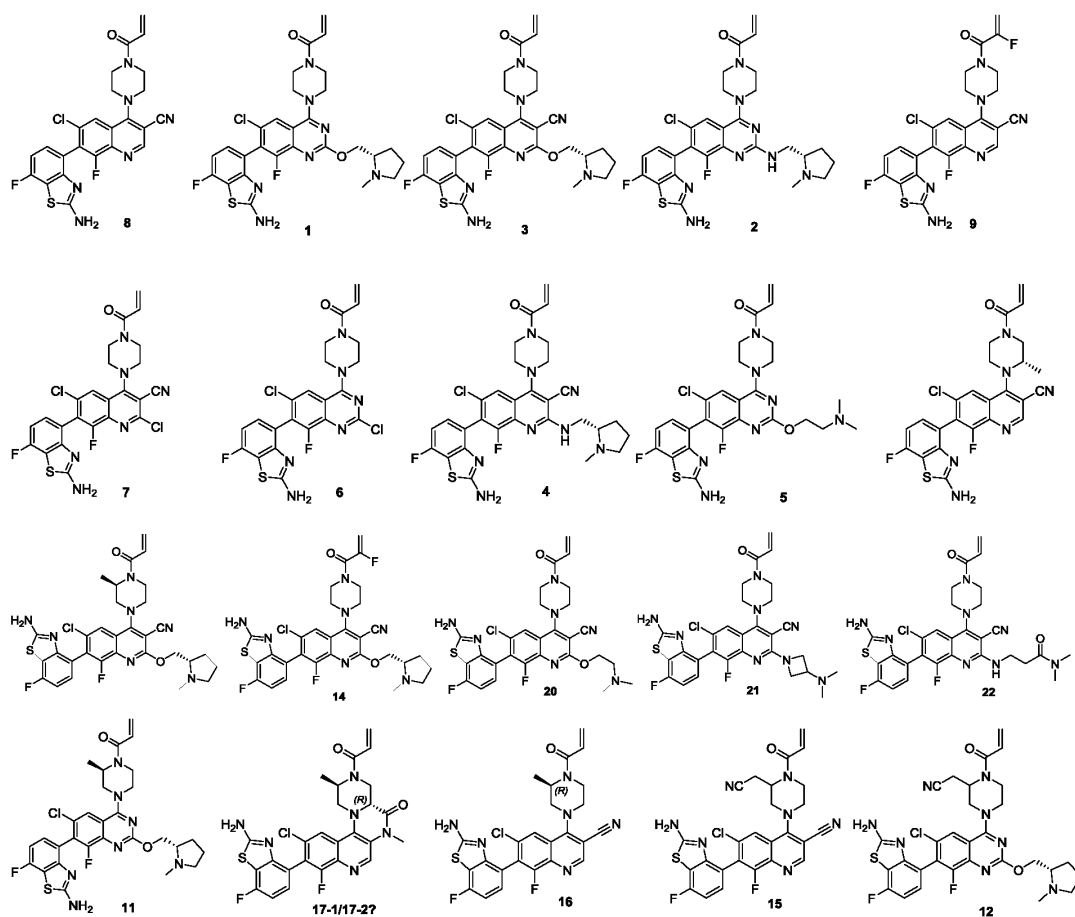
W₁ 独立地为 C(卤素)；例如 C(Cl)；

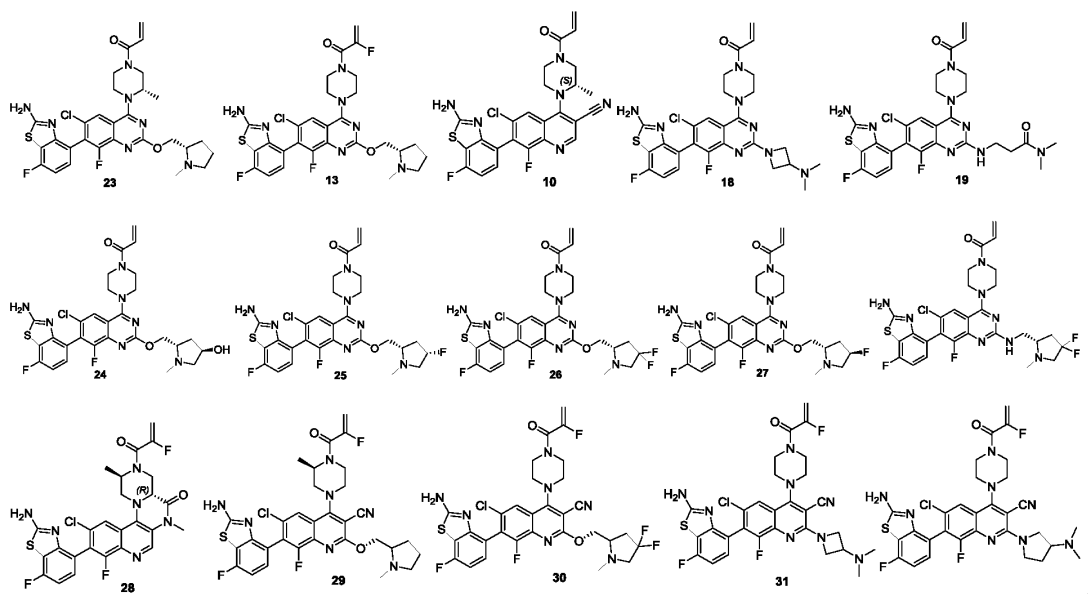
W₂ 为 CH；

当 M 为 N 时，R_c、R_d、R_g、R_h 中，任意一个为氢、甲基，R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f、R_g、R_h 中其余的为氢；

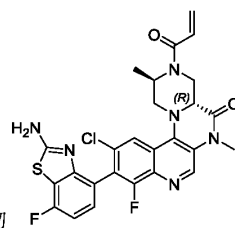
当 M 为 CR₅ 时，R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f、R_g、R_h 为氢。

9.如权利要求 1 或 5 所述的化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药，其特征在于，所述化合物具有如下结构：



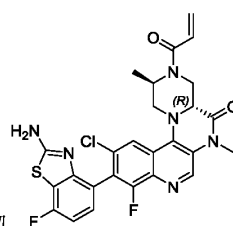


10.如权利要求 1 或 5 所述的化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药,其特征在于,所述化合物为如下化合物:



在下述条件下保留时间为 8.476min 的化合物 : 制备色谱拆分, 色谱柱:

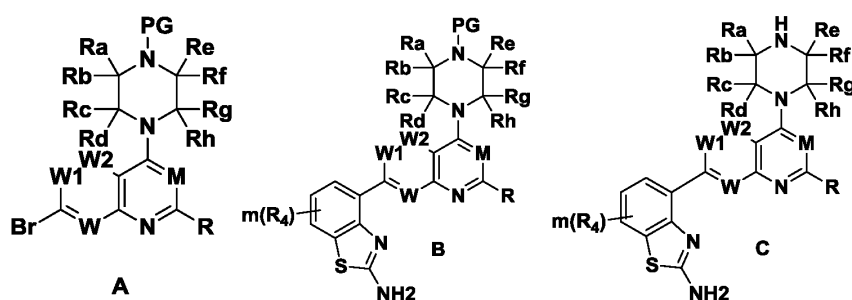
Sunfire C18 4.6*150mm, 5uM, 洗脱梯度时间: 13min, 流动相: A:0.1%甲酸/水; B:0.1%甲酸/乙腈; 流速: 40 mL/min; 波长: 254nm;



在下述条件下保留时间为 8.469 min 的化合物 : 制备色谱拆分, 色谱柱:

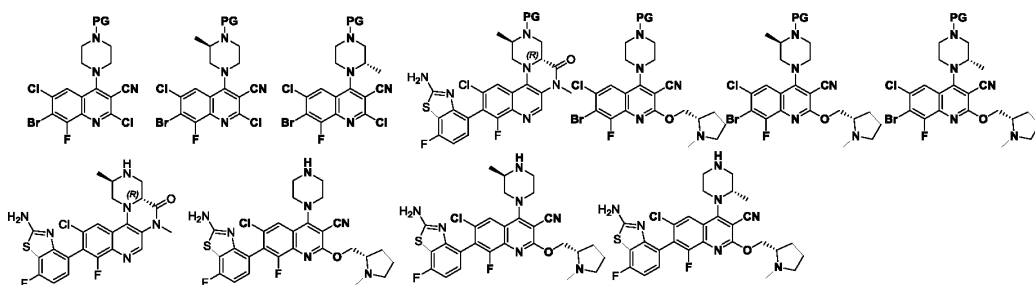
Sunfire C18 4.6*150mm, 5uM, 洗脱梯度时间: 13min, 流动相: A:0.1%甲酸/水; B:0.1%甲酸/乙腈; 流速: 40 mL/min; 波长: 254nm。

11.一种如式 A、B、C 所示的化合物,



其中, R、R₄、m、Ra、Rb、Rc、Rd、Re、Rf、Rg、W、W₁、W₂、M 如权利要求 1-10 中任一所述定义;

例如, 所述的如式 A、B、C 所示的化合物分别选自如下化合物:



12. 一种药物组合物, 其包含有效量的如权利要求 1-10 中任一项所述的式 I 所示的苯并噻唑基联芳基化合物, 或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药, 和, 药学上可接受的载体。

13. 一种如权利要求 1-10 中任一项所述的如式 I 所示的苯并噻唑基联芳基化合物, 或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药在用于制备 Ras 突变蛋白抑制剂或药物中的应用;

所述的 Ras 突变蛋白可为 KRAS^{G12C};

所述的药物可为治疗与 Ras 突变蛋白活性或表达量相关的疾病的药物; 或者, 所述的药物可为肿瘤的治疗药物;

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

14. 一种预防和/或治疗 Ras 突变蛋白活性或表达量有关的疾病或肿瘤的方法, 其包括向患者施用治疗有效剂量的如权利要求 1-10 中任一项所述的如式 I 所示的苯并噻唑基联芳基化合物, 或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药;

所述的肿瘤独立地选自非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌、胃癌、肠癌、胆管癌、脑癌、白血病、淋巴瘤、纤维瘤、肉瘤、基底细胞癌、胶质瘤、肾癌、

黑色素瘤、骨癌、甲状腺癌、鼻咽癌、胰腺癌。

15.一种用于预防和/或治疗 Ras 突变蛋白活性或表达量有关的疾病或肿瘤的药物，其包括如权利要求 1-10 中任一项所述的如式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药。