

一类具有萘胺结构的小分子化合物及其应用

相关申请交叉引用

本专利申请要求于 2021 年 09 月 22 日提交的、申请号为 2021111084176、发明名称为“一类具有萘胺结构的小分子化合物及其应用”的中国专利申请的优先权，上述申请的全文以引用的方式并入本文中。

技术领域

本发明涉及化学药物领域，特别涉及一类具有萘胺结构的小分子化合物及其应用。

背景技术

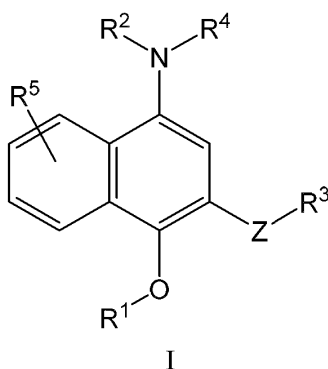
线粒体自噬作为细胞靶物特异性自噬的一种，线粒体自噬的主要目的是识别和清除功能障碍的线粒体。由于线粒体通过氧化磷酸化在能量供应中起中心作用，还有一些重要功能包括能量代谢、氨基酸生产、脂质合成和离子稳态，对于维持依赖有氧代谢的细胞类型如神经元细胞、肌肉细胞和肝脏细胞等的功能具有非常重要的意义。线粒体生成和自噬的稳态调节是维持细胞功能的重要环节。线粒体自噬功能障碍将导致损伤线粒体积累，合成 ATP+ 能力下降，产生大量过氧化物，从而导致细胞中间代谢产物的改变，引发一系列病理后果。若通过增强线粒体自噬清除衰老或功能障碍的线粒体，则线粒体自噬将对细胞起到保护作用。

现有技术中，申请号为 201910386493.X 的中国专利申请记载了化合物 UMI-77 作为线粒体自噬诱导剂。然而发明人在研究中发现，UMI-77 作为线粒体自噬诱导剂不能选择性诱导受损伤的线粒体发生自噬，因此在治疗过程中也同样会使正常的线粒体发生自噬，造成不良反应。另外，UMI-77 代谢稳定性较差，在体外代谢稳定性实验和小鼠 PK 实验中快速消除，对成药性影响较大。因此，开发一种能够有效诱导损伤线粒体发生自噬、特别是可选择性诱导损伤线粒体发生自噬，并且代谢稳定性好的线粒体自噬诱导剂，对抑制或缓解由线粒体自噬功能障碍引起的各种急性慢性疾病至关重要。

发明内容

为解决上述问题，本发明的目的在于提供一类具有萘胺结构的小分子化合物及其应用，其作为线粒体自噬诱导剂能选择性地诱导破损线粒体自噬而不影响正常线粒体，而且代谢稳定性更好，生物利用度更高。

本发明第一方面提供了一种具有通式(I)所示结构的化合物及其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或前药，



其中，Z 为 、、 或 ；

R^1 为氢或 C_{1-6} 烷基；

R^2 为氢、 C_{1-6} 烷基、三至六元环烷基、三至六元环氧烷基、苯基或 C_{1-6} 烷基取代的苯基；

R^3 为 、 或 ；

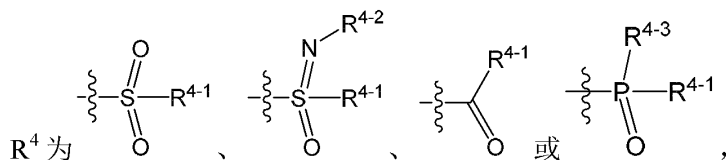
其中， R^{3-1} 为氢、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、三至六元环烷基、三至六元环氧烷基、氨基、 C_{1-6} 胺基、 $-CH_2C(O)R^{3-2}$ 、 $-CH_2C(O)OR^{3-2}$ 或 $-CH_2C(O)N(R^{3-2} R^{3-2a})$ ，

R^{3-2} 和 R^{3-2a} 分别独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或三至六元环烷基，

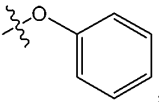
Ar 为苯基、并苯基、5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元稠合双环杂芳基、至少一个氢原子被 R^{3-3} 取代的 5 或 6 元单环杂芳基、至少一个氢原子被 R^{3-3} 取代的 8 至 10 元稠合双环杂芳基，所述 R^{3-3} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、三至六

元环烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、三至六元环氧烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-N(R^{3-3a}R^{3-3b})$ 或苯基，

R^{3-3a} 和 R^{3-3b} 分别独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或三至六元环烷基；



其中， R^{4-1} 为苯基、并苯基、至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的苯基、5 或 6 元单环杂芳基、至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的 5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元稠合双环杂芳基或至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的 8 至 10 元稠合双环杂芳基，所述 R^{4-11} 为氢、卤素、硝基、腈基、羟基、 C_{1-6} 烷基、三至六元环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-N(R^{4-1a}R^{4-1b})$ 、苯基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-C(O)OR^{4-12}$ 、 $-C(O)R^{4-12}$ 、 $-C(O)N(R^{4-1a}R^{4-1b})$ 、 $-S(O)_2R^{4-12}$ 、 $-S(O)R^{4-12}$ 、

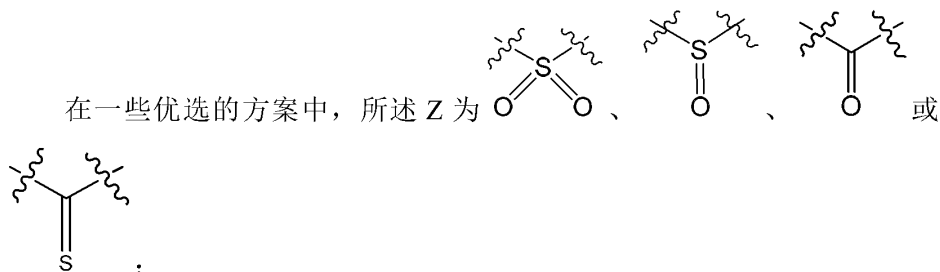
$-OC(O)R^{4-12}$ 、 $-OC(O)OR^{4-12}$ 或  , R^{4-12} 、 R^{4-1a} 和 R^{4-1b} 分别独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、三至六元环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、至少一个氢被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、至少一个氢被卤素取代的 C_{2-6} 烯基、至少一个氢被卤素取代的三至六元环烷基或至少一个氢被卤素取代的 C_{2-6} 炔基，且 R^{4-1a} 和 R^{4-1b} 可相互键合形成环，

R^{4-2} 为氢、 C_{1-6} 烷基或三至六元环烷基，或者当 R^2 为 C_{1-6} 烷基时， R^{4-2} 与 R^2 键合形成 4~8 元（例如 5~6 元）环，

R_{4-3} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

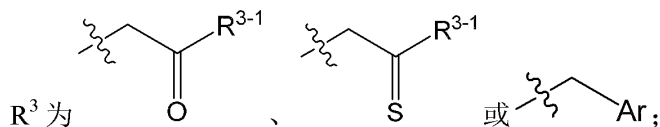
在本说明书的各通式及上下文中，除非明确指明，否则 R^5 可以不存在（即为 0 个），或在价键规则允许的情况下可能同时存在一个或多个，因此 R^5 的数量可为例如 0~5 个，优选 0~4 个，更优选为 0~2 个或 0~1 个。 R^5 数量不为 0 时各自独立地选自卤素、硝基、腈基、 $-N^+(R^{5-1})_3$ 、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-C(O)OR^{5-1}$ 、 $-C(O)R^{5-1}$ 、 $-C(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、 $-S(O)_2R^{5-1}$ 、 $-S(O)R^{5-1}$ 、 $-S(O)_2N(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、 $-S(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、 $-N=C(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、苯基、至少一个氢被 R^{5-1} 取代的苯基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-N(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、 $-N(R^{5-1})C(O)R^{5-1a}$ 、 $-N(R^{5-1})C(O)OR^{5-1a}$ 、 $-N(R^{5-1})C(O)N(R^{5-1a}R^{5-1b})$ 、 $-OC(O)R^{5-1}$ 、 $-OC(O)OR^{5-1}$ 、

-OC(O)N(R⁵⁻¹R^{5-1a})或-SR⁵⁻¹, 其中, R⁵⁻¹、R^{5-1a}和R^{5-1b}分别独立地为氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、至少一个氢被卤素取代的C₁₋₆烷基、至少一个氢被卤素取代的C₂₋₆烯基和至少一个氢被卤素取代的C₂₋₆炔基。



R¹为氢或C₁₋₄烷基;

R²为氢、C₁₋₄烷基、三至六元环烷基或四至六元环氧烷基;



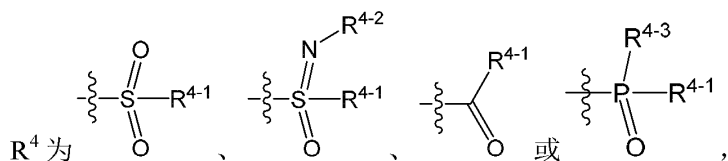
其中, R³⁻¹为氢、羟基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三至六元环烷基、三至六元环氧烷基、

-N(R³⁻²R^{3-2a})、-CH₂C(O)R³⁻²、-CH₂C(O)OR³⁻²或-CH₂C(O)NR³⁻²R^{3-2a},

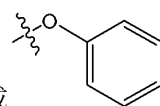
R³⁻²和R^{3-2a}分别独立地为氢、C₁₋₄烷基或三至六元环烷基,

Ar为苯基、5或6元单环杂芳基、至少一个氢原子被R³⁻³取代的5或6元单环杂芳基, 所述R³⁻³为氢、卤素、C₁₋₄烷基、三至六元环烷基、羟基、C₁₋₄烷氧基、三至六元环氧烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、-N(R^{3-3a}R^{3-3b})或苯基,

R^{3-3a}和R^{3-3b}分别独立地为氢、C₁₋₄烷基或三至六元环烷基;



其中, R⁴⁻¹为苯基、至少一个氢原子被R⁴⁻¹¹取代的苯基、5或6元单环杂芳基、至少一个氢原子被R⁴⁻¹¹取代的5或6元单环杂芳基、8至10元稠合双环杂芳基或至少一个氢原子被R⁴⁻¹¹取代的8至10元稠合双环杂芳基, 所述R⁴⁻¹¹为氢、卤素、硝基、C₁₋₄烷基、三至六元环烷基、C₁₋₄烷氧基、

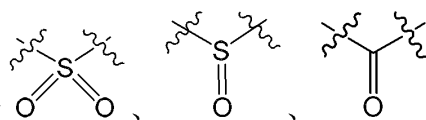


-N(R^{4-1a}R^{4-1b})、苯基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基或和 R^{4-1b} 分别独立地为氢、C₁₋₄ 烷基或三至六元环烷基，且 R^{4-1a} 和 R^{4-1b} 可相互键合形成环，

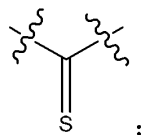
R⁴⁻² 为 C₁₋₄ 烷基或三至六元环烷基，或者当 R² 为 C₁₋₄ 烷基时，R⁴⁻² 与 R² 键合形成 4~8 元环，

R₄₋₃ 为 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基；

R⁵ 数量不为 0 时各自独立地为卤素、硝基、腈基、-N⁺(R⁵⁻¹)₃、C₁₋₄ 卤代烷基、-C(O)OR⁵⁻¹、-C(O)R⁵⁻¹、-C(O)N(R⁵⁻¹R^{5-1a})、-S(O)₂R⁵⁻¹、-S(O)R⁵⁻¹、-N=C(R⁵⁻¹R^{5-1a})、羟基、C₁₋₄ 烷基、苯基、至少一个氢被 R⁵⁻¹ 取代的苯基、C₁₋₄ 烷氧基、-N(R⁵⁻¹R^{5-1a})、-N(R⁵⁻¹)C(O)R^{5-1a}、-OC(O)R⁵⁻¹、-OC(O)N(R⁵⁻¹R^{5-1a})或-SR⁵⁻¹，其中，R⁵⁻¹、R^{5-1a} 和 R^{5-1b} 分别独立地为氢、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、至少一个氢被卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、至少一个氢被卤素取代的 C₂₋₄ 烯基或至少一个氢被卤素取代的 C₂₋₄ 炔基。

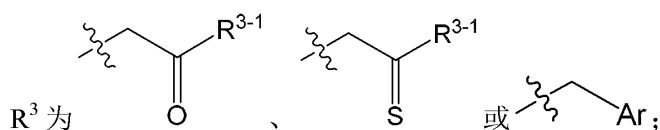


在一些优选的方案中，所述 Z 为



R¹ 为氢或 C₁₋₄ 烷基；

R² 为氢、C₁₋₄ 烷基、三至六元环烷基或四至六元环氧烷基；



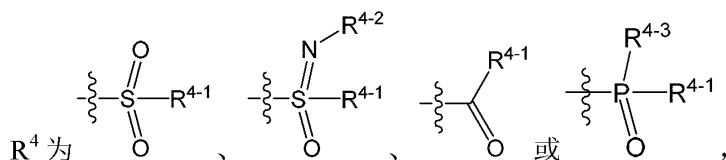
其中，R³⁻¹ 为氢、羟基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或-N(R³⁻²R^{3-2a})，

R³⁻² 和 R^{3-2a} 分别独立地为氢或 C₁₋₄ 烷基，

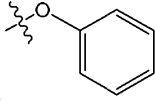
Ar 为苯基、5 或 6 元单环杂芳基、至少一个氢原子被 R³⁻³ 取代的 5 或 6 元单环杂芳基，所述 R³⁻³ 为氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄

卤代烷基或 $-N(R^{3-3a}R^{3-3b})$,

R^{3-3a} 和 R^{3-3b} 分别独立地为氢或 C_{1-4} 烷基;



其中, R^{4-1} 为苯基、至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的苯基、5 或 6 元单环杂芳基、至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的 5 或 6 元单环杂芳基, 所述 R^{4-11} 为氢、卤素、硝基、 C_{1-4} 烷基、三至六元环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-N(R^{4-1a}R^{4-1b})$ 、

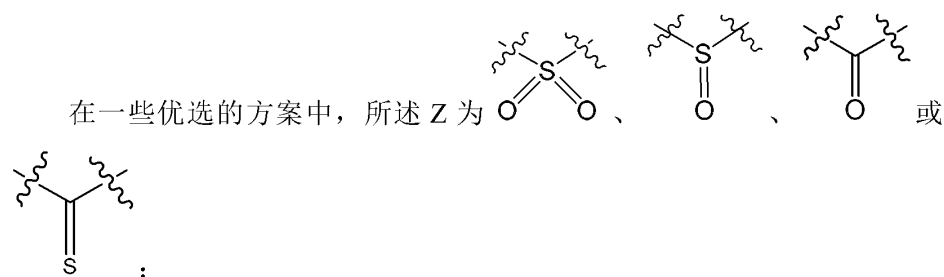
苯基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基或 , R^{4-1a} 和 R^{4-1b} 分别独立地为氢、 C_{1-4} 烷基或三至六元环烷基, 且 R^{4-1a} 和 R^{4-1b} 可相互键合形成环,

R^{4-2} 为 C_{1-4} 烷基或三至六元环烷基, 或者当 R^2 为 C_{1-4} 烷基时, R^{4-2} 与 R^2 键合形成 4~8 元环,

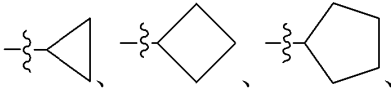
R_{4-3} 为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

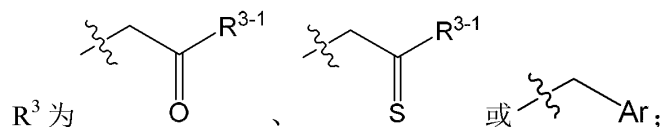
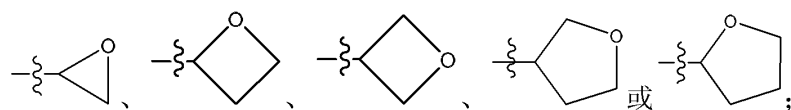
R^5 数量不为 0 时各自独立地为卤素、硝基、腈基、 $-N^+(R^{5-1})_3$ 、 C_{1-4} 卤代烷基、

$-C(O)OR^{5-1}$ 、 $-C(O)R^{5-1}$ 、 $-C(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、 $-S(O)_2R^{5-1}$ 、 $-S(O)R^{5-1}$ 、 $-N=C(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、羟基、 C_{1-4} 烷基、苯基、至少一个氢被 R^{5-1} 取代的苯基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-N(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、 $-N(R^{5-1})C(O)R^{5-1a}$ 或 $-OC(O)R^{5-1}$, 其中, R^{5-1} 、 R^{5-1a} 和 R^{5-1b} 分别独立地为氢、 C_{1-4} 烷基或至少一个氢被卤素取代的 C_{1-4} 烷基。



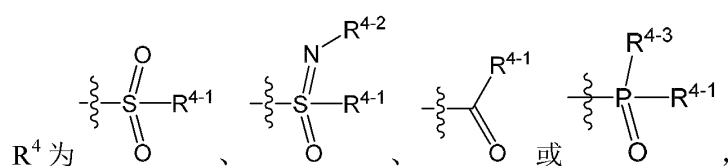
R^1 为氢;

R^2 为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、,



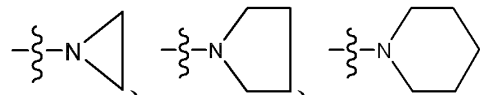
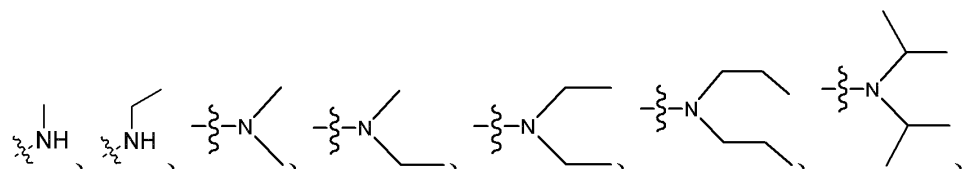
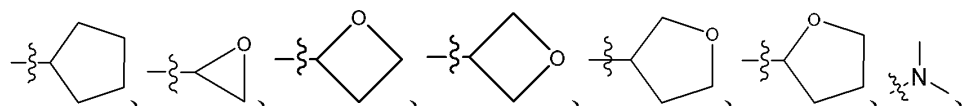
其中, R^{3-1} 为氢、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基或异丁氧基,

Ar 为苯基、5 或 6 元含氮单环杂芳基;

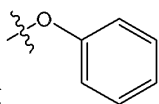


其中, R^{4-1} 为苯基、至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的苯基、5 或 6 元单环杂芳基、至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的 5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元稠合双环杂芳基或至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的 8 至 10 元稠合双环杂芳基,

所述 R^{4-11} 为氢、卤素、硝基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、、、



、氟代甲基、氟代乙基、氟代正丙基、氟代异丙基、氯代甲基、氯代乙基、氯代正丙基、氯代异丙基、溴代甲基、溴代乙基、溴代正丙基、溴代异丙基、碘代甲基、碘代乙基、碘代正丙基、碘代异丙基、氟代甲氧基、氟代乙氧基、氟代正丙氧基、氟代异丙氧基、氯代甲氧基、氯代乙氧基、氯代正丙氧基、氯代异丙氧基、溴代甲氧基、溴代乙氧基、溴代正丙氧基、溴代异丙氧基、碘代氧甲基、碘代乙氧基、碘代正



丙氧基、碘代异丙氧基或

R^{4-2} 为甲基、乙基、正丙基或异丙基，或者，当 R^2 为甲基、乙基或正丙基时， R^{4-2} 与 R^2 键合形成 4~8 元环，

R_{4-3} 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基；

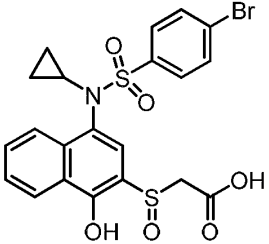
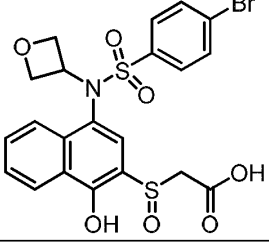
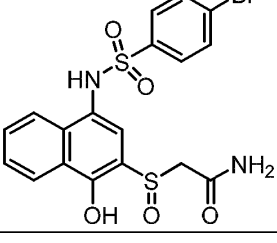
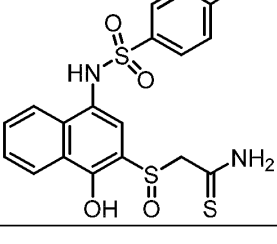
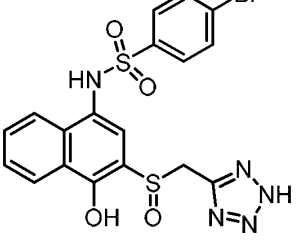
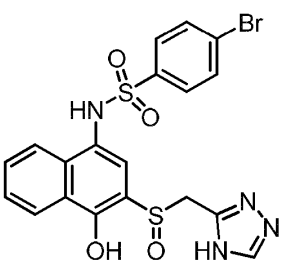
R^5 数量不为 0 时各自独立地选自卤素、硝基、腈基、 $-N^+(R^{5-1})_3$ 、氟代甲基、氟代乙基、氟代正丙基、氟代异丙基、氯代甲基、氯代乙基、氯代正丙基、氯代异丙基、溴代甲基、溴代乙基、溴代正丙基、溴代异丙基、 $-C(O)OR^{5-1}$ 、 $-C(O)R^{5-1}$ 、 $-C(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、 $-S(O)_2R^{5-1}$ 、

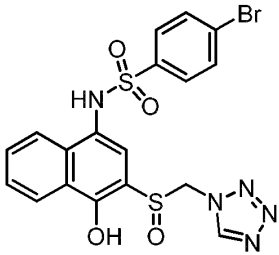
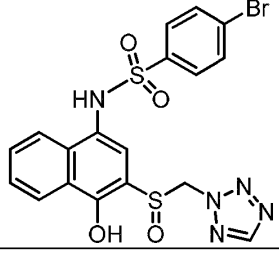
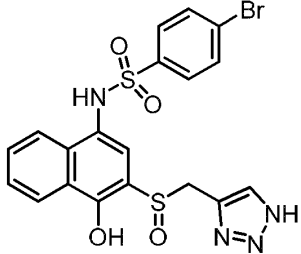
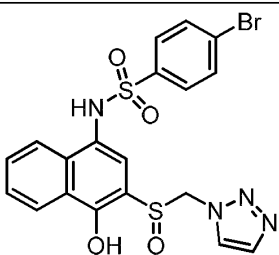
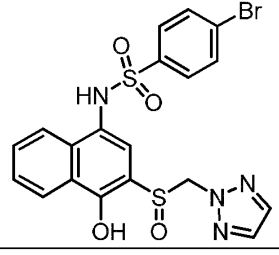
$-S(O)R^{5-1}$ 、 $-N=C(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、苯基、至少一个氢被 R^{5-1} 取代的苯基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、 $-N(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、 $-N(R^{5-1})C(O)R^{5-1a}$ 、

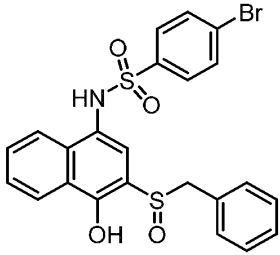
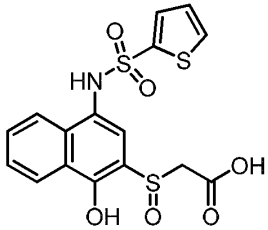
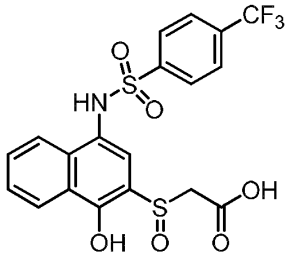
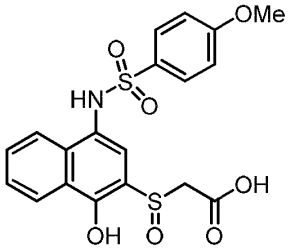
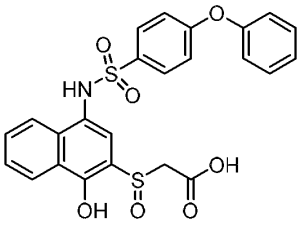
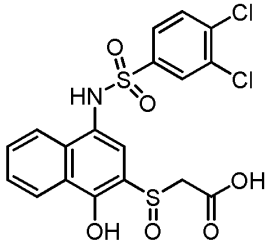
$-OC(O)R^{5-1}$ ，其中， R^{5-1} 、 R^{5-1a} 和 R^{5-1b} 分别独立地为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、氟代甲基、氟代乙基、氟代正丙基、氟代异丙基、氯代甲基、氯代乙基、氯代正丙基、氯代异丙基、溴代甲基、溴代乙基、溴代正丙基和溴代异丙基。

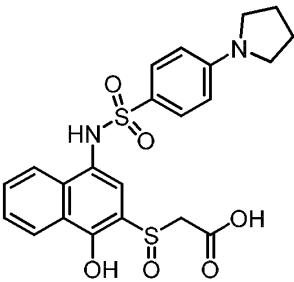
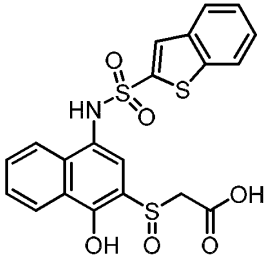
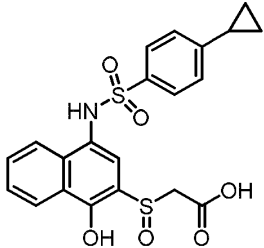
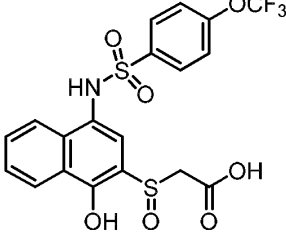
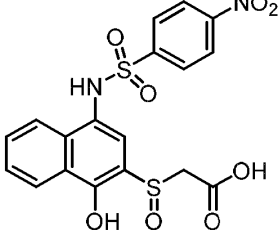
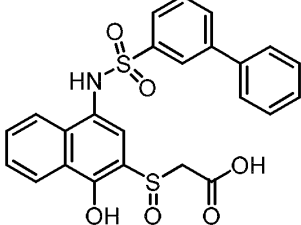
在一些更优选的方案中，所述通式(I)所示结构的化合物选自下述化合物中的任一种：

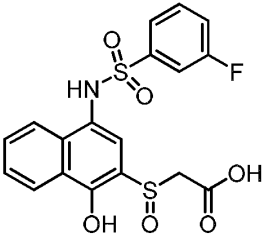
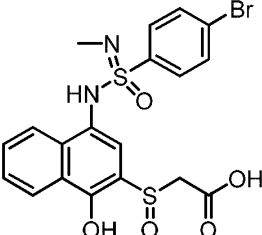
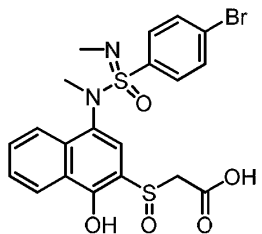
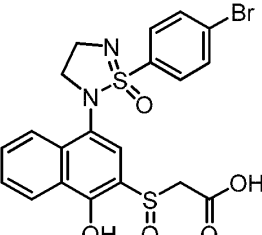
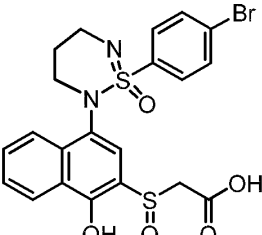
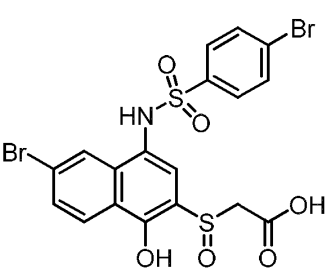
I-1	
I-2	

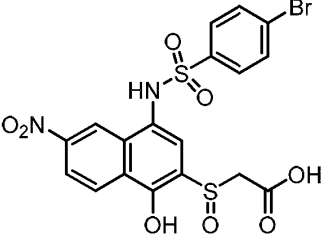
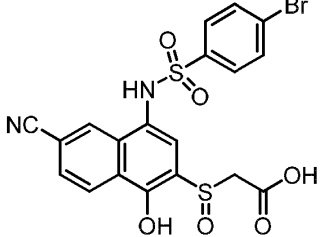
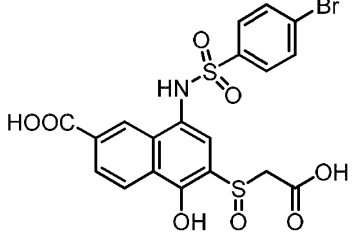
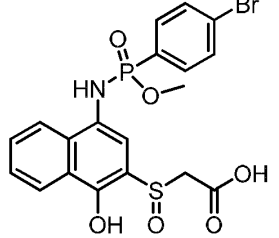
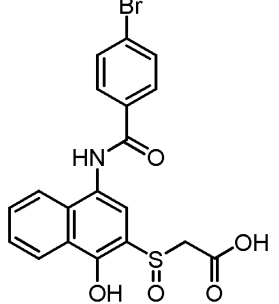
I-3	
I-4	
I-5	
I-6	
I-7-1	
I-8	

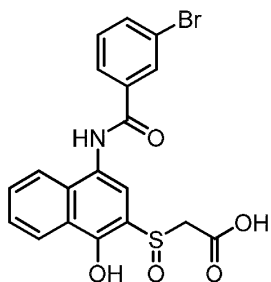
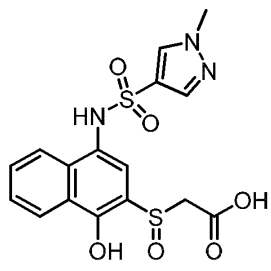
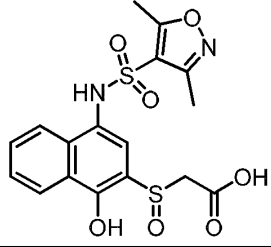
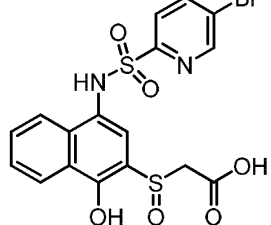
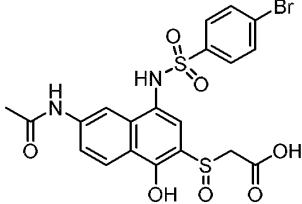
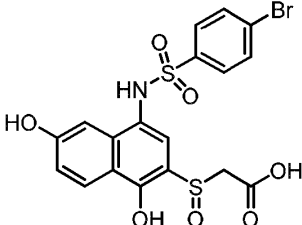
I-9-1	
I-9-2	
I-10	
I-11-1	
I-11-2	

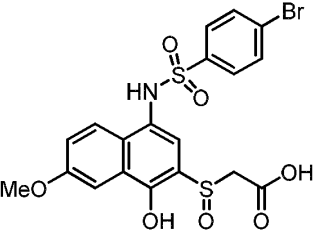
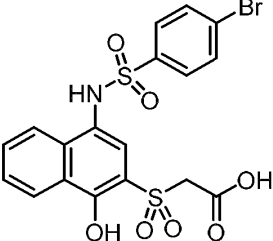
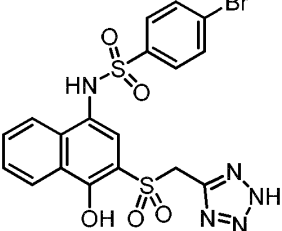
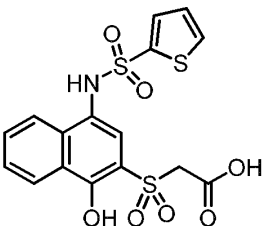
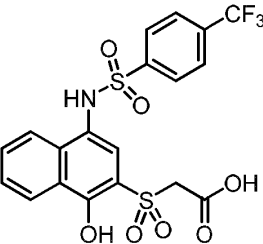
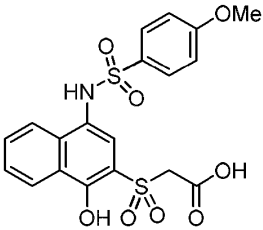
I-12	
I-13-1	
I-14-1	
I-15-1	
I-16-1	
I-17-1	

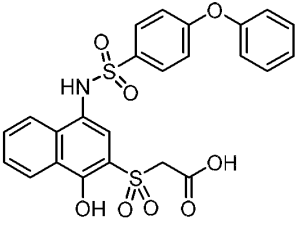
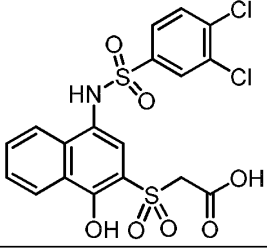
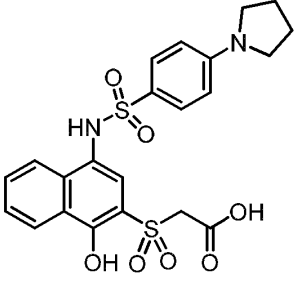
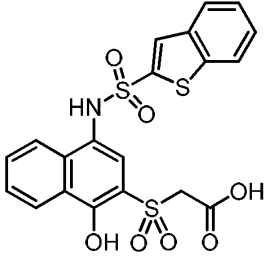
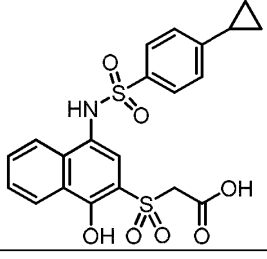
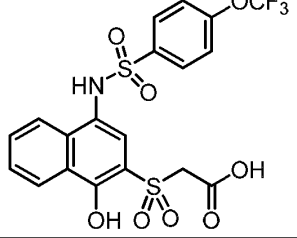
I-18-1	
I-19-1	
I-20-1	
I-21-1	
I-22-1	
I-23-1	

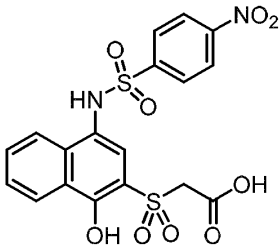
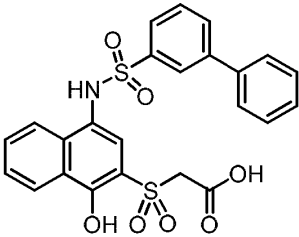
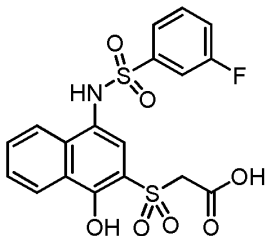
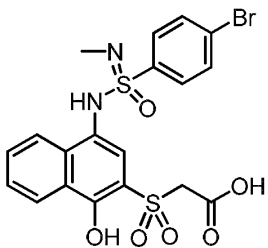
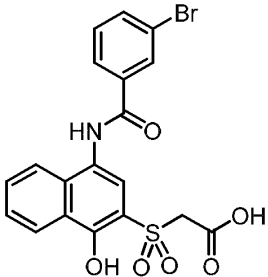
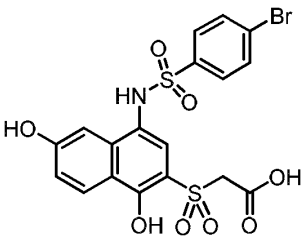
I-24-1	
I-25-1	
I-26	
I-27	
I-28	
I-29	

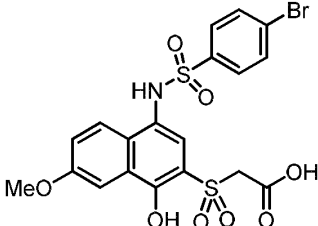
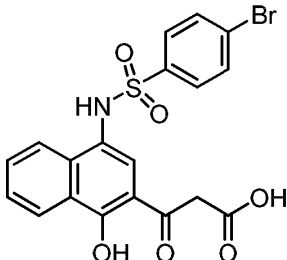
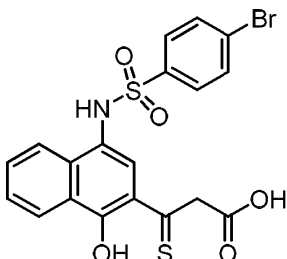
I-30	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c(NC(=O)S(=O)(=O)c2ccc(Br)cc2)c3cc([N+](=O)[O-])ccc3c1</chem>
I-31	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c(NC(=O)S(=O)(=O)c2ccc(Br)cc2)c3cc(C#N)ccc3c1</chem>
I-32	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c(NC(=O)S(=O)(=O)c2ccc(Br)cc2)c3cc(C(=O)O)ccc3c1</chem>
I-33	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c(NC(=O)OP(=O)(OC)c2ccc(Br)cc2)c3ccccc3c1</chem>
I-34	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c(NC(=O)c2ccc(Br)cc2)c3ccccc3c1</chem>

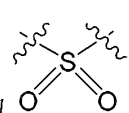
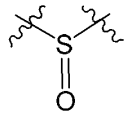
I-35-1	
I-36	
I-37	
I-38	
I-39	
I-40-1	

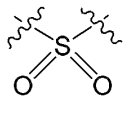
I-41-1	
I-42	
I-7-2	
I-13-2	
I-14-2	
I-15-2	

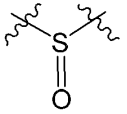
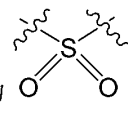
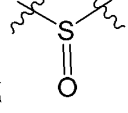
I-16-2	
I-17-2	
I-18-2	
I-19-2	
I-20-2	
I-21-2	

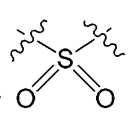
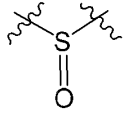
I-22-2	
I-23-2	
I-24-2	
I-25-2	
I-35-2	
I-40-2	

I-41-2	
I-43	
I-44	

本发明的发明人出人意料地发现，当 Z 为  或  时，能够十分显著地提高诱导受损伤的线粒体发生自噬的选择性，同时显著地提高

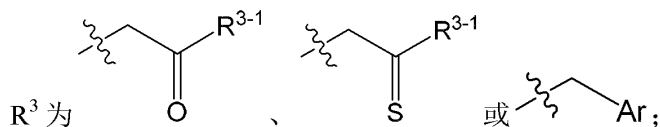
代谢稳定性。因此，在本发明一些更优选的方案中，Z 选自  和

，例如 Z 为  或 。

在一些优选的方案中，Z 为  或 ；

R¹ 为氢或 C₁₋₆ 烷基；

R^2 为氢、 C_{1-6} 烷基、三至六元环烷基、三至六元环氧烷基、苯基或 C_{1-6} 烷基取代的苯基；

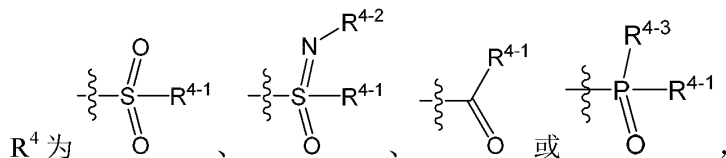


其中, R^{3-1} 为氢、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、三至六元环烷基、三至六元环氧烷基、氨基、 C_{1-6} 胺基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})R^{3-2}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})OR^{3-2}$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})N(R^{3-2}R^{3-2a})$,

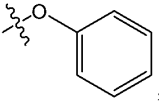
R^{3-2} 和 R^{3-2a} 分别独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或三至六元环烷基,

Ar 为苯基、并苯基、5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元稠合双环杂芳基、至少一个氢原子被 R^{3-3} 取代的苯基、至少一个氢原子被 R^{3-3} 取代的并苯基、至少一个氢原子被 R^{3-3} 取代的 5 或 6 元单环杂芳基、至少一个氢原子被 R^{3-3} 取代的 8 至 10 元稠合双环杂芳基, 所述 R^{3-3} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、三至六元环烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、三至六元环氧烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-\text{N}(R^{3-3a}R^{3-3b})$ 或苯基,

R^{3-3a} 和 R^{3-3b} 分别独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或三至六元环烷基;



其中, R^{4-1} 为苯基、并苯基、至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的苯基、5 或 6 元单环杂芳基、至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的 5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元稠合双环杂芳基或至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的 8 至 10 元稠合双环杂芳基, 所述 R^{4-11} 为氢、卤素、硝基、腈基、羟基、 C_{1-6} 烷基、三至六元环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{N}(R^{4-1a}R^{4-1b})$ 、苯基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})OR^{4-12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})R^{4-12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})N(R^{4-1a}R^{4-1b})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2R^{4-12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})R^{4-12}$ 、

$-\text{OC}(\text{O})R^{4-12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})OR^{4-12}$ 或 , R^{4-12} 、 R^{4-1a} 和 R^{4-1b} 分别独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、三至六元环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、至少一个氢被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、至少一个氢被卤素取代的 C_{2-6} 烯基、至少一个氢被卤素

取代的三至六元环烷基或至少一个氢被卤素取代的 C_{2-6} 炔基, 且 R^{4-1a} 和 R^{4-1b} 可相互键合形成环,

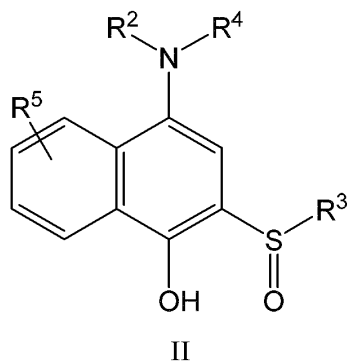
R^{4-2} 为 C_{1-6} 烷基或三至六元环烷基, 或者当 R^2 为 C_{1-6} 烷基时, R^{4-2} 与 R^2 键合形成 4~8 元环,

R_{4-3} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

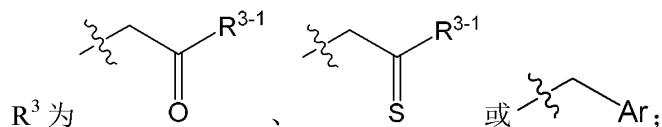
R^5 数量不为 0 时各自独立地选自卤素、硝基、腈基、 $-N^+(R^{5-1})_3$ 、 C_{1-6} 卤代烷基、

$-C(O)OR^{5-1}$ 、 $-C(O)R^{5-1}$ 、 $-C(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、 $-S(O)_2R^{5-1}$ 、 $-S(O)R^{5-1}$ 、 $-S(O)_2N(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、 $-S(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、 $-N=C(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、苯基、至少一个氢被 R^{5-1} 取代的苯基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-N(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、 $-N(R^{5-1})C(O)R^{5-1a}$ 、 $-N(R^{5-1})C(O)OR^{5-1a}$ 、 $-N(R^{5-1})C(O)N(R^{5-1a}R^{5-1b})$ 、 $-OC(O)R^{5-1}$ 、 $-OC(O)OR^{5-1}$ 、 $-OC(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$ 和 $-SR^{5-1}$, 其中, R^{5-1} 、 R^{5-1a} 和 R^{5-1b} 分别独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、至少一个氢被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、至少一个氢被卤素取代的 C_{2-6} 烯基或至少一个氢被卤素取代的 C_{2-6} 炔基。

基于有利于化合物药用效果的提升, 在一些优选的方案中, 所述化合物具有式(II)所示的结构;



式中, R^2 为氢、 C_{1-4} 烷基、三至六元环烷基或四至六元环氧烷基;



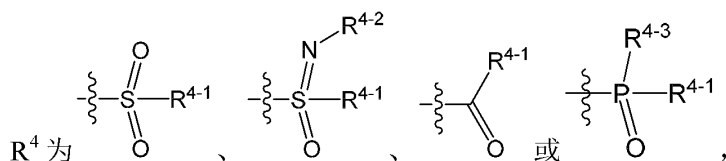
其中, R^{3-1} 为氢、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三至六元环烷基、三至六元环氧烷基、

$-\text{N}(\text{R}^{3-2}\text{R}^{3-2a})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^{3-2}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{3-2}$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{3-2}\text{R}^{3-2a}$,

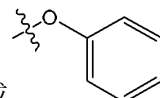
R^{3-2} 和 R^{3-2a} 分别独立地为氢、 C_{1-4} 烷基或三至六元环烷基,

Ar 为苯基、5 或 6 元单环杂芳基、至少一个氢原子被 R^{3-3} 取代的 5 或 6 元单环杂芳基、所述 R^{3-3} 为氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、三至六元环烷基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、三至六元环氧烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-\text{N}(\text{R}^{3-3a}\text{R}^{3-3b})$ 或苯基,

R^{3-3a} 和 R^{3-3b} 分别独立地为氢、 C_{1-4} 烷基或三至六元环烷基;



其中, R^{4-1} 为苯基、至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的苯基、5 或 6 元单环杂芳基、至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的 5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元稠合双环杂芳基、至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的 8 至 10 元稠合双环杂芳基, 所述 R^{4-11} 为氢、卤素、硝基、 C_{1-4} 烷基、三至六元环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、

$-\text{N}(\text{R}^{4-1a}\text{R}^{4-1b})$ 、苯基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基或 , R^{4-1a} 和 R^{4-1b} 分别独立地为氢、 C_{1-4} 烷基或三至六元环烷基, 且 R^{4-1a} 和 R^{4-1b} 可相互键合形成环,

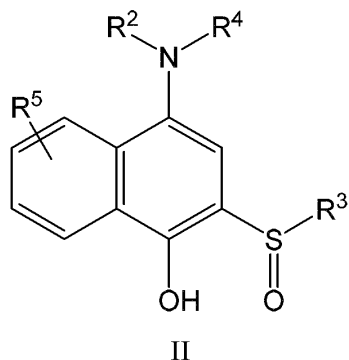
R^{4-2} 为 C_{1-4} 烷基、三至六元环烷基, 或者当 R^2 为 C_{1-4} 烷基时, R^{4-2} 与 R^2 键合形成 4~8 元环,

R_{4-3} 为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

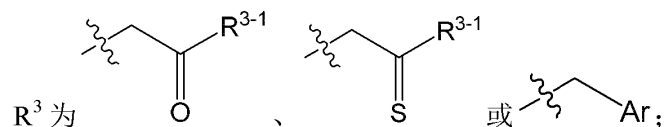
R^5 数量不为 0 时各自独立地选自卤素、硝基、腈基、 $-\text{N}^+(\text{R}^{5-1})_3$ 、 C_{1-4} 卤代烷基、

$-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5-1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{5-1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{5-1}\text{R}^{5-1a})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5-1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{5-1}$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{5-1}\text{R}^{5-1a})$ 、羟基、 C_{1-4} 烷基、苯基、至少一个氢被 R^{5-1} 取代的苯基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{N}(\text{R}^{5-1}\text{R}^{5-1a})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5-1})\text{C}(\text{O})\text{R}^{5-1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{5-1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{5-1}\text{R}^{5-1a})$ 或 $-\text{SR}^{5-1}$, 其中, R^{5-1} 、 R^{5-1a} 和 R^{5-1b} 分别独立地为氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、至少一个氢被卤素取代的 C_{1-4} 烷基、至少一个氢被卤素取代的 C_{2-4} 烯基或至少一个氢被卤素取代的 C_{2-4} 炔基。

在一些更优选的方案中,所述化合物具有式(II)所示的结构;



式中, R^2 为氢、 C_{1-4} 烷基、三至六元环烷基或四至六元环氧烷基;



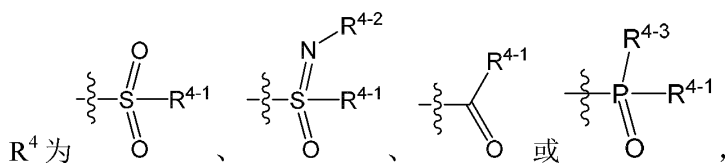
其中, R^{3-1} 为氢、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三至六元环烷基、三至六元环氧烷基、

$-\text{N(R}^{3-2}\text{R}^{3-2a})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)R}^{3-2}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)OR}^{3-2}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)NR}^{3-2}\text{R}^{3-2a}$,

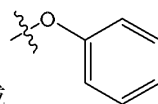
R^{3-2} 和 R^{3-2a} 分别独立地为氢、 C_{1-4} 烷基或三至六元环烷基,

Ar 为苯基、5 或 6 元单环杂芳基、至少一个氢原子被 R^{3-3} 取代的 5 或 6 元单环杂芳基、所述 R^{3-3} 为氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、三至六元环烷基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、三至六元环氧烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-\text{N(R}^{3-3a}\text{R}^{3-3b})$ 或苯基,

R^{3-3a} 和 R^{3-3b} 分别独立地为氢、 C_{1-4} 烷基或三至六元环烷基;



其中, R^{4-1} 为苯基、至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的苯基、5 或 6 元单环杂芳基、至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的 5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元稠合双环杂芳基、至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的 8 至 10 元稠合双环杂芳基, 所述 R^{4-11} 为氢、卤素、硝基、 C_{1-4} 烷基、三至六元环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、



-N(R^{4-1a}R^{4-1b})、苯基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基或和 R^{4-1b} 分别独立地为氢、C₁₋₄ 烷基或三至六元环烷基，且 R^{4-1a} 和 R^{4-1b} 可相互键合形成环，

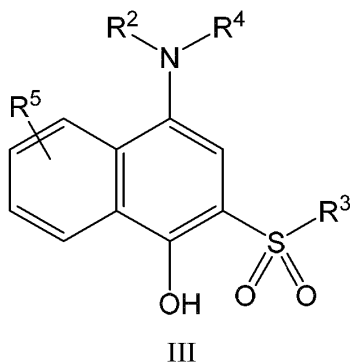
R⁴⁻² 为 C₁₋₄ 烷基、三至六元环烷基，或者当 R² 为 C₁₋₄ 烷基时，R⁴⁻² 与 R² 键合形成 4~8 元环，

R₄₋₃ 为 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基；

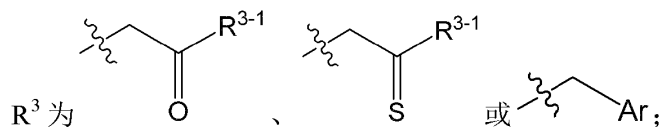
R⁵ 数量不为 0 时各自独立地选自卤素、硝基、腈基、-N⁺(R⁵⁻¹)₃、C₁₋₄ 卤代烷基、

-C(O)OR⁵⁻¹、-C(O)R⁵⁻¹、-C(O)N(R⁵⁻¹R^{5-1a})、-S(O)₂R⁵⁻¹、-S(O)R⁵⁻¹ 和 -N=C(R⁵⁻¹R^{5-1a})，其中，R⁵⁻¹ 和 R^{5-1a} 分别独立地为氢、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、至少一个氢被卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、至少一个氢被卤素取代的 C₂₋₄ 烯基或至少一个氢被卤素取代的 C₂₋₄ 炔基。

基于有利于化合物选择性诱导自噬能力的提升、更低的毒性以及更好的代谢稳定性，在一些优选的方案中，所述化合物具有式(III)所示的结构；



式中，R² 为氢、C₁₋₄ 烷基、三至六元环烷基或四至六元环氧烷基；



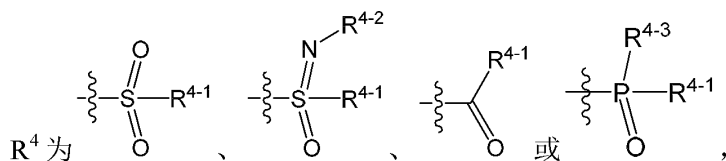
其中，R³⁻¹ 为氢、羟基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、三至六元环烷基、三至六元环氧烷基、

-N(R³⁻²R^{3-2a})、-CH₂C(O)R³⁻²、-CH₂C(O)OR³⁻² 或 -CH₂C(O)NR³⁻²R^{3-2a}，

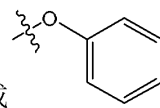
R^{3-2} 和 R^{3-2a} 分别独立地为氢、 C_{1-4} 烷基或三至六元环烷基，

Ar 为苯基、5 或 6 元单环杂芳基、至少一个氢原子被 R^{3-3} 取代的 5 或 6 元单环杂芳基、所述 R^{3-3} 为氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、三至六元环烷基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、三至六元环氧烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-N(R^{3-3a}R^{3-3b})$ 或苯基，

R^{3-3a} 和 R^{3-3b} 分别独立地为氢、 C_{1-4} 烷基或三至六元环烷基；



其中， R^{4-1} 为苯基、至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的苯基、5 或 6 元单环杂芳基、至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的 5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元稠合双环杂芳基或至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的 8 至 10 元稠合双环杂芳基，所述 R^{4-11} 为氢、卤素、硝基、 C_{1-4} 烷基、三至六元环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、

$-N(R^{4-1a}R^{4-1b})$ 、苯基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基或  , R^{4-1a} 和 R^{4-1b} 分别独立地为氢、 C_{1-4} 烷基或三至六元环烷基，且 R^{4-1a} 和 R^{4-1b} 可相互键合形成环，

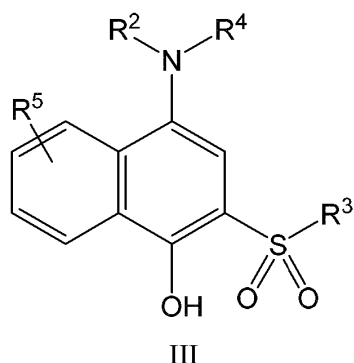
R^{4-2} 为 C_{1-4} 烷基或三至六元环烷基，或者当 R^2 为 C_{1-4} 烷基时， R^{4-2} 与 R^2 键合形成 4~8 元环，

R_{4-3} 为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

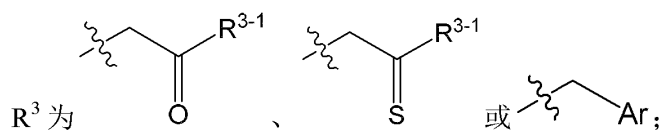
R^5 数量不为 0 时各自独立地选自卤素、硝基、腈基、 $-N^+(R^{5-1})_3$ 、 C_{1-4} 卤代烷基、

$-C(O)OR^{5-1}$ 、 $-C(O)R^{5-1}$ 、 $-C(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、 $-S(O)_2R^{5-1}$ 、 $-S(O)R^{5-1}$ 、 $-N=C(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、羟基、 C_{1-4} 烷基、苯基、至少一个氢被 R^{5-1} 取代的苯基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-N(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、 $-N(R^{5-1})C(O)R^{5-1a}$ 、 $-OC(O)R^{5-1}$ 、 $-OC(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$ 和 $-SR^{5-1}$ ，其中， R^{5-1} 、 R^{5-1a} 和 R^{5-1b} 分别独立地为氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、至少一个氢被卤素取代的 C_{1-4} 烷基、至少一个氢被卤素取代的 C_{2-4} 烯基或至少一个氢被卤素取代的 C_{2-4} 炔基。

在一些更优选的方案中，所述化合物具有式(III)所示的结构；



式中, R^2 为氢、 C_{1-4} 烷基、三至六元环烷基或四至六元环氧烷基;



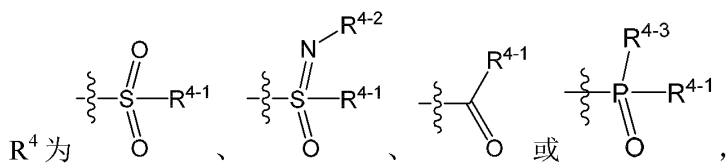
其中, R^{3-1} 为氢、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三至六元环烷基、三至六元环氧烷基、

$-N(R^{3-2}R^{3-2a})$ 、 $-CH_2C(O)R^{3-2}$ 、 $-CH_2C(O)OR^{3-2}$ 或 $-CH_2C(O)NR^{3-2}R^{3-2a}$,

R^{3-2} 和 R^{3-2a} 分别独立地为氢、 C_{1-4} 烷基或三至六元环烷基,

Ar 为苯基、5 或 6 元单环杂芳基或至少一个氢原子被 R^{3-3} 取代的 5 或 6 元单环杂芳基, 所述 R^{3-3} 为氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、三至六元环烷基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、三至六元环氧烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-N(R^{3-3a}R^{3-3b})$ 或苯基,

R^{3-3a} 和 R^{3-3b} 分别独立地为氢、 C_{1-4} 烷基或三至六元环烷基;



其中, R^{4-1} 为苯基、至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的苯基、5 或 6 元单环杂芳基、至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的 5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元稠合双环杂芳基或至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的 8 至 10 元稠合双环杂芳基, 所述 R^{4-11} 为氢、卤素、硝基、 C_{1-4} 烷基、三至六元环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、

$-N(R^{4-1a}R^{4-1b})$ 、苯基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基或 , R^{4-1a}

和 R^{4-1b} 分别独立地为氢、 C_{1-4} 烷基或三至六元环烷基，且 R^{4-1a} 和 R^{4-1b} 可相互键合形成环，

R^{4-2} 为 C_{1-4} 烷基或三至六元环烷基，或者当 R^2 为 C_{1-4} 烷基时， R^{4-2} 与 R^2 键合形成 4~8 元环，

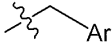
R_{4-3} 为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

R^5 数量不为 0 时各自独立地选自羟基、 C_{1-4} 烷基、苯基、至少一个氢被 R^{5-1} 取代的苯基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-N(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、 $-N(R^{5-1})C(O)R^{5-1a}$ 、 $-OC(O)R^{5-1}$ 、 $-OC(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$ 和 $-SR^{5-1}$ ，其中， R^{5-1} 、 R^{5-1a} 和 R^{5-1b} 分别独立地为氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、至少一个氢被卤素取代的 C_{1-4} 烷基、至少一个氢被卤素取代的 C_{2-4} 烯基或至少一个氢被卤素取代的 C_{2-4} 炔基。

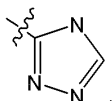
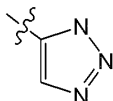
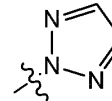
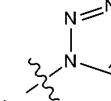
在前述式 I 至式 III 的化合物中，较优选地， R^1 为氢或甲基，更优选为氢。

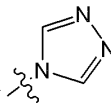
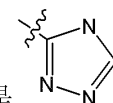
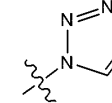
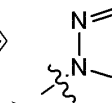
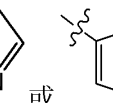
在前述式 I 至式 III 的化合物中，较优选地， R^2 为氢、 C_{1-6} 烷基（优选甲基）、三至六元环烷基（优选环丙烷基）或三至六元环氧烷基（优选氧杂环丁烷基）。

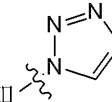
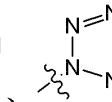
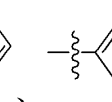
在前述式 I 至式 III 的化合物中，较优选地， R^3 选自 $-CH_2-COOH$ 、

$-CH_2-CONH_2$ 、 Ar；

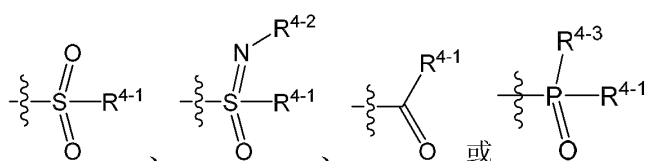
其中，Ar 为 5 或 6 元单环杂芳基，更优选为 5 或 6 元单环杂芳基含氮单

环杂芳基，更优选为三氮唑基（例如 、、、、

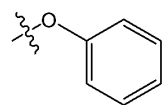
或 ，特别是 、、 或 ）、四氮唑基

（例如 、、）或苯基。

在前述式 I 至式 III 的化合物中，较优选地， R^4 为：



其中, R^{4-1} 选自苯基、5 或 6 元单环杂芳基 (例如噻吩基、吡唑基、异噻唑基、吡啶基) 和 8 至 10 元稠合双环杂芳基 (例如苯并噻吩基), 上述各基团任选地被选自以下的基团取代: 卤素、硝基、苯基、腈基、羟基、 C_{1-6} 烷基、三至六元环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、



、 $-N(R^{4-1a}R^{4-1b})$ (R^{4-1a} 和 R^{4-1b} 可相互键合形成环, 例如形成吡咯烷环);

R^{4-2} 为氢、 C_{1-6} 烷基、三至六元环烷基, 或者当 R^2 为 C_{1-6} 烷基时, R^{4-2} 与 R^2 键合形成 4~8 元 (例如 5 元或 6 元) 环;

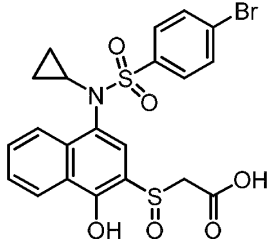
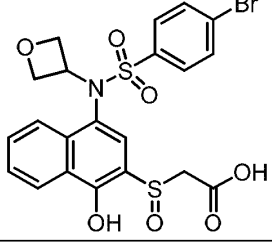
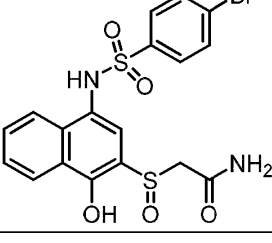
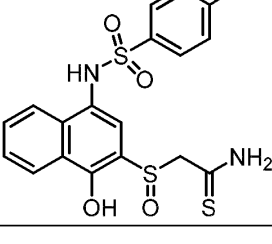
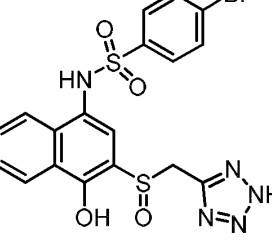
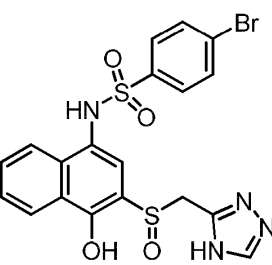
R^{4-3} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

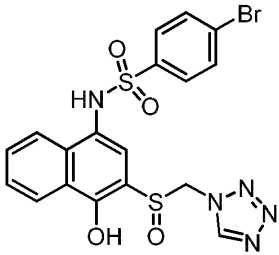
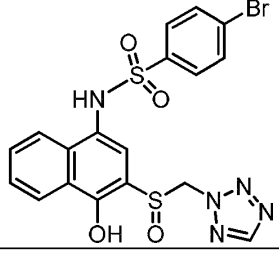
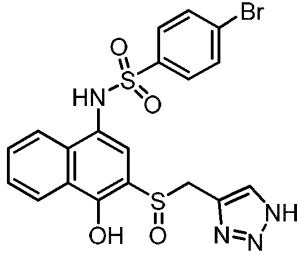
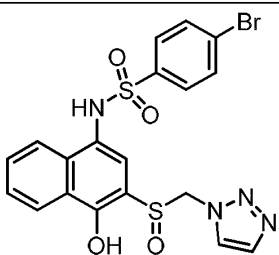
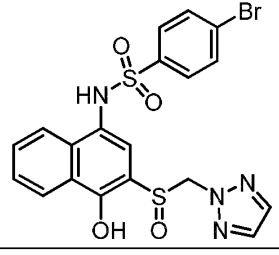
R^{4-1a} 、 R^{4-1b} 、 R^{4-2} 、 R^{4-3} 、 R^5 如本说明书上下文所定义。

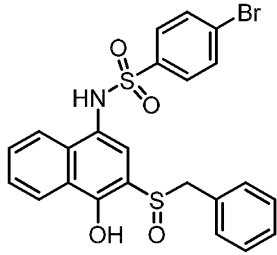
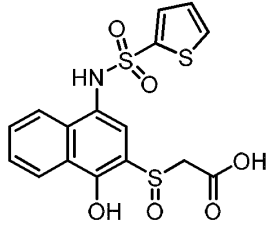
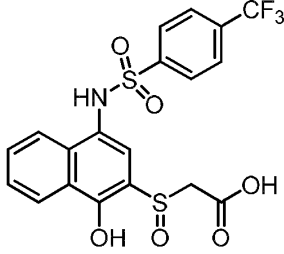
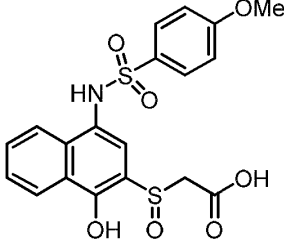
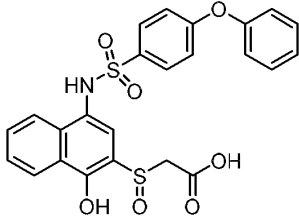
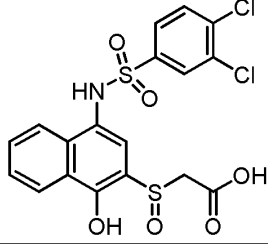
在前述式 I 至式 III 的化合物中, 较优选地, R^5 数量为 0~2 个 (特别是 0~1 个), 且 R^5 数量不为 0 时各自独立地选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、硝基、 $-COOH$ 、 $-NHCO-C_{1-4}$ 烷基 (例如 $-NHCO-CH_3$)。

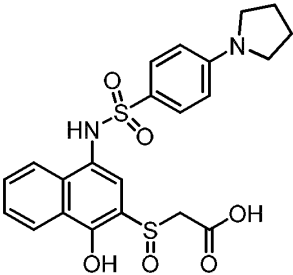
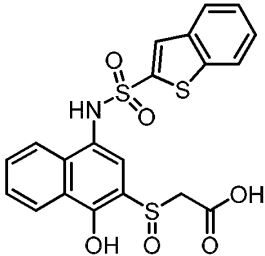
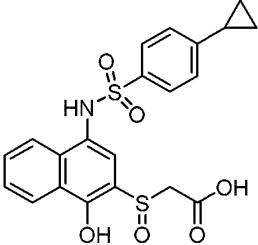
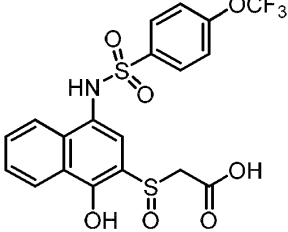
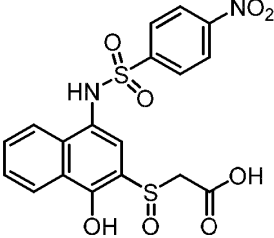
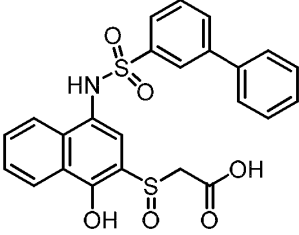
在一些更优选的实施方案中, 本发明的化合物选自下述化合物中的任一种, 或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或前药:

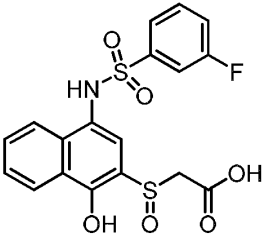
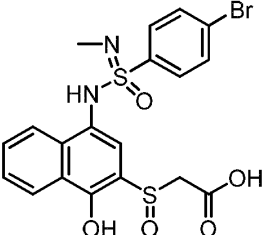
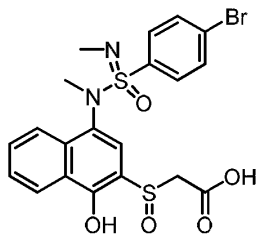
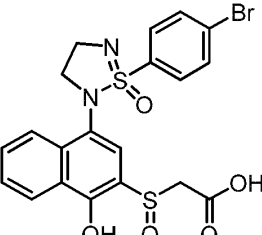
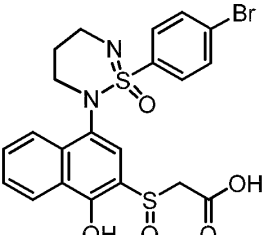
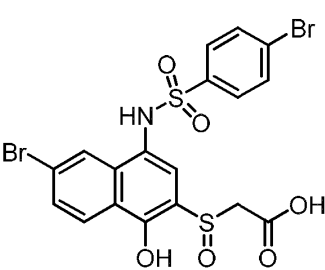
I-1	
I-2	

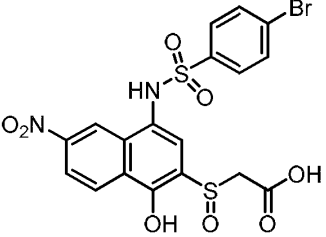
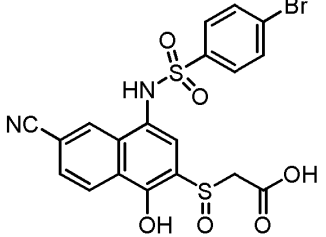
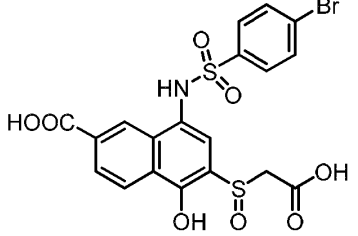
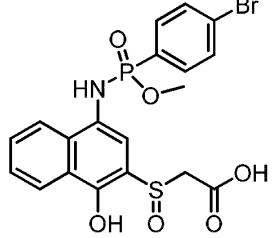
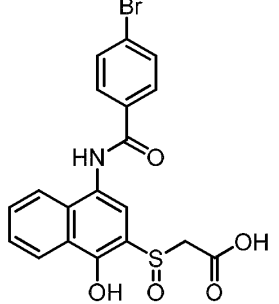
I-3	
I-4	
I-5	
I-6	
I-7-1	
I-8	

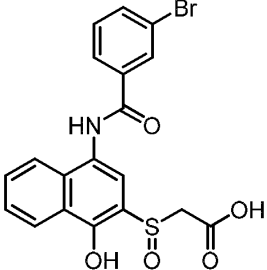
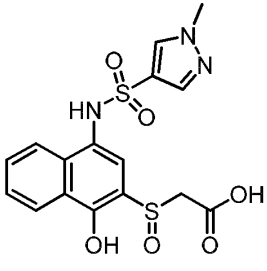
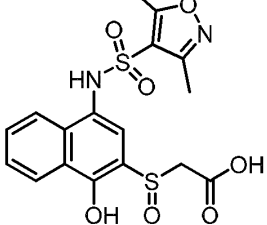
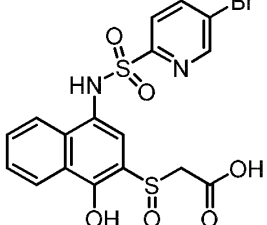
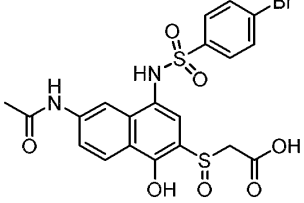
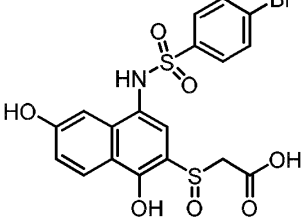
I-9-1	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)CNc3ccc(Br)cc3)c(S(=O)(=O)CNc4nn[nH]n4)c2</chem>
I-9-2	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)CNc3ccc(Br)cc3)c(S(=O)(=O)CNc4nn[nH]n4)c2</chem>
I-10	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)CNc3ccc(Br)cc3)c(S(=O)(=O)CNc4c[nH]cn4)c2</chem>
I-11-1	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)CNc3ccc(Br)cc3)c(S(=O)(=O)CNc4nn[nH]n4)c2</chem>
I-11-2	 <chem>Oc1ccc2c(c1)c(S(=O)(=O)CNc3ccc(Br)cc3)c(S(=O)(=O)CNc4nn[nH]n4)c2</chem>

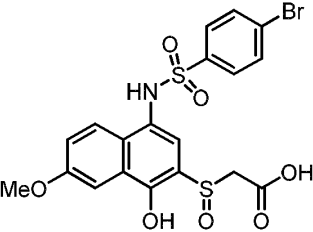
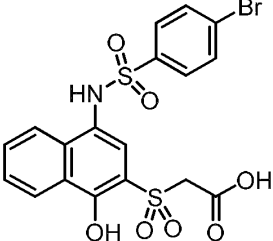
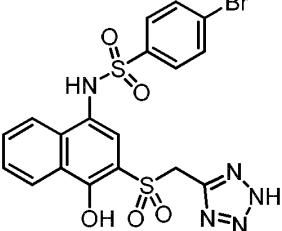
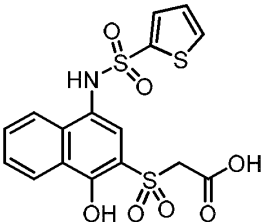
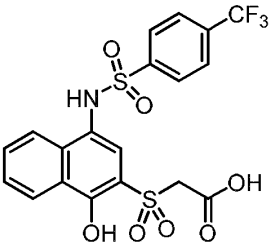
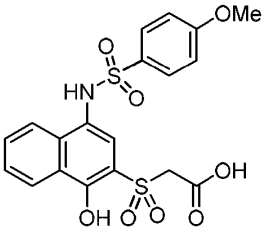
I-12	
I-13-1	
I-14-1	
I-15-1	
I-16-1	
I-17-1	

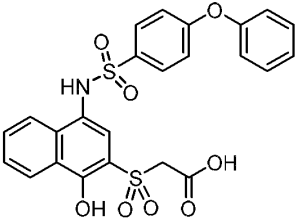
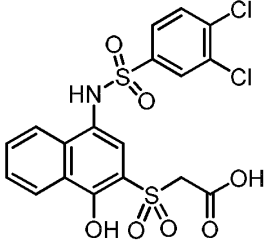
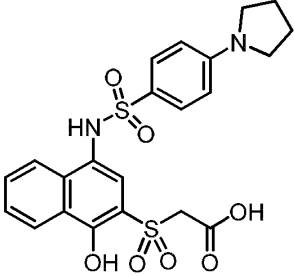
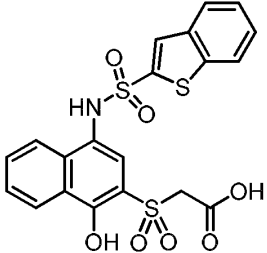
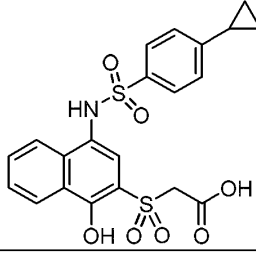
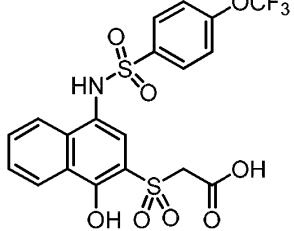
I-18-1	
I-19-1	
I-20-1	
I-21-1	
I-22-1	
I-23-1	

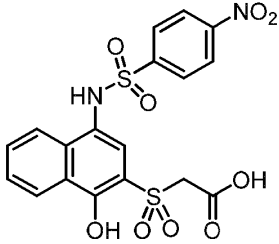
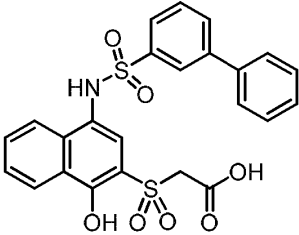
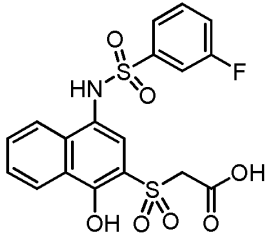
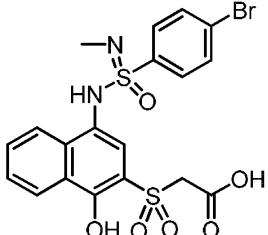
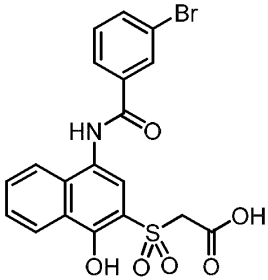
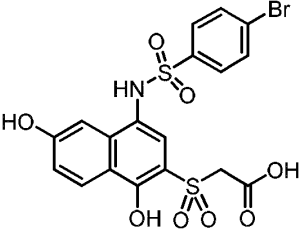
I-24-1	
I-25-1	
I-26	
I-27	
I-28	
I-29	

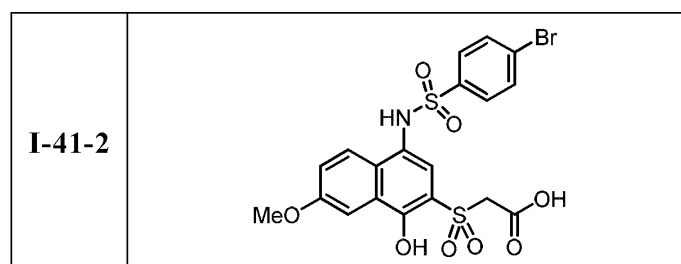
I-30	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c(NC(=O)S(=O)c2ccc(Br)cc2)c3cc([N+](=O)[O-])ccc3c1</chem>
I-31	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c(NC(=O)S(=O)c2ccc(Br)cc2)c3cc(N#N)ccc3c1</chem>
I-32	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c(NC(=O)S(=O)c2ccc(Br)cc2)c3cc(C(=O)O)ccc3c1</chem>
I-33	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c(NC(=O)P(=O)(OC)c2ccc(Br)cc2)c3cc(C(=O)O)ccc3c1</chem>
I-34	 <chem>O=C(O)CS(=O)c1c(O)c(NC(=O)S(=O)c2ccc(Br)cc2)c3cc(C(=O)O)ccc3c1</chem>

I-35-1	
I-36	
I-37	
I-38	
I-39	
I-40-1	

I-41-1	
I-42	
I-7-2	
I-13-2	
I-14-2	
I-15-2	

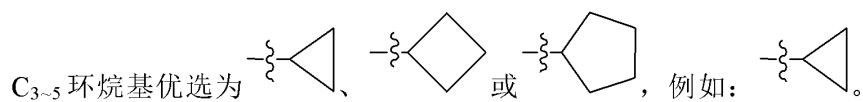
I-16-2	
I-17-2	
I-18-2	
I-19-2	
I-20-2	
I-21-2	

I-22-2	
I-23-2	
I-24-2	
I-25-2	
I-35-2	
I-40-2	

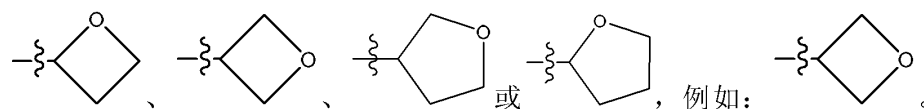


在一些优选的方案中,所述 C_{1-6} 烷基为 C_{1-4} 烷基,所述 C_{1-4} 烷基优选为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基,例如:甲基或乙基。

在一些优选的方案中,所述三至六元环烷基优选为 C_{3-5} 环烷基,所述



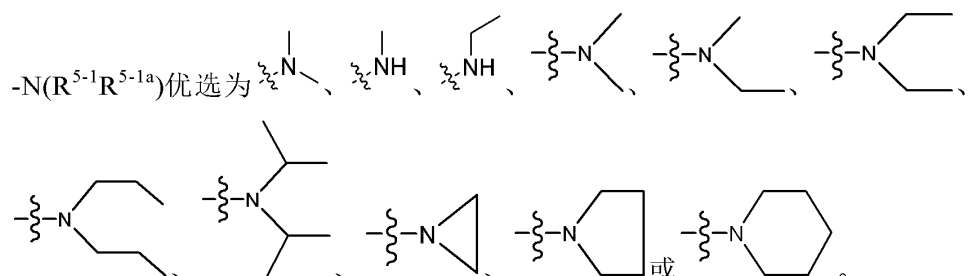
在一些优选的方案中,所述三至六元环氧烷基优选为 、

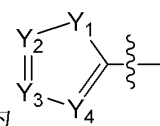


在一些优选的方案中,所述 C_{1-6} 烷基取代的苯基优选为 C_{1-4} 烷基取代的苯基,更优选为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基中任一个取代的苯基。

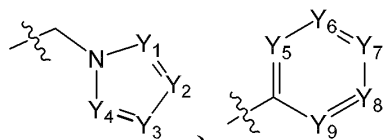
在一些优选的方案中,所述 C_{1-6} 烷氧基优选为 C_{1-4} 烷氧基,更优选为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基或异丁氧基。

在一些优选的方案中,所述 $-N(R^{3-2} R^{3-2a})$ 、 $-N(R^{3-3a} R^{3-3b})$ 、 $-N(R^{4-1a} R^{4-1b})$ 、



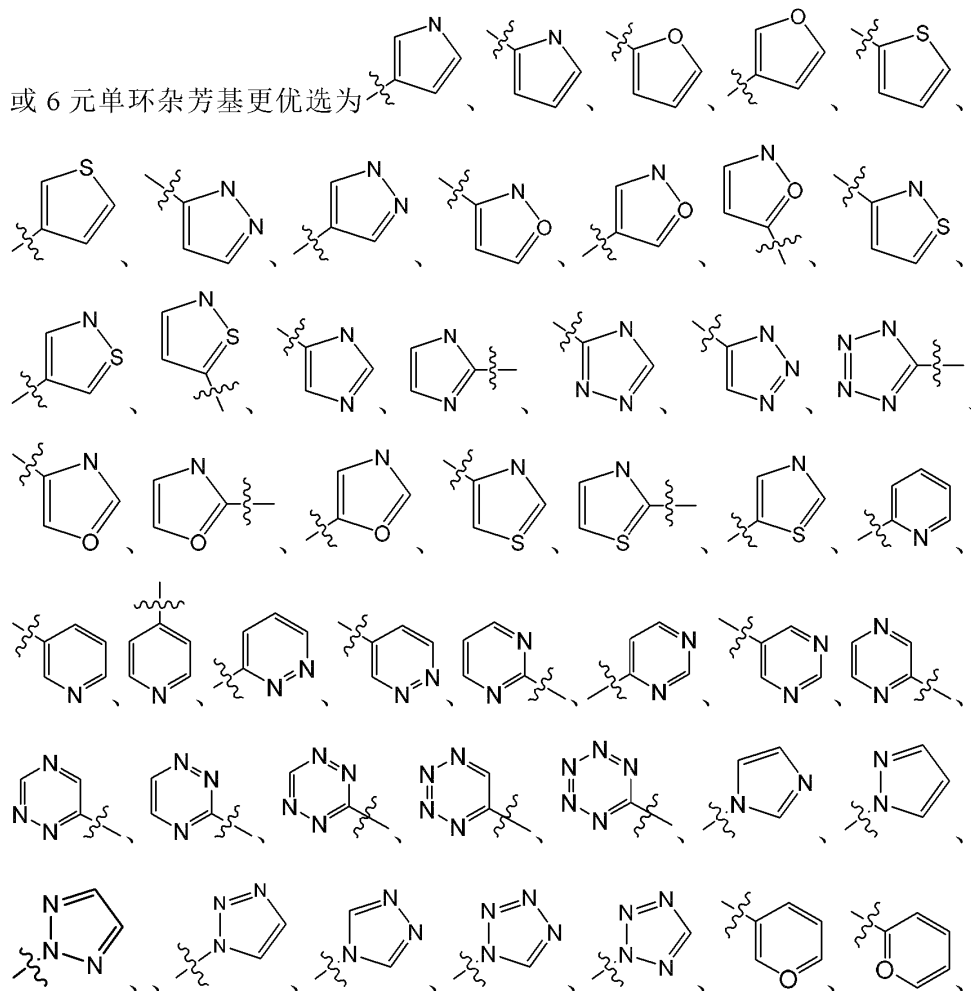


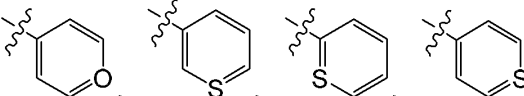
在一些优选的方案中, 所述 5 或 6 元单环杂芳基优选为



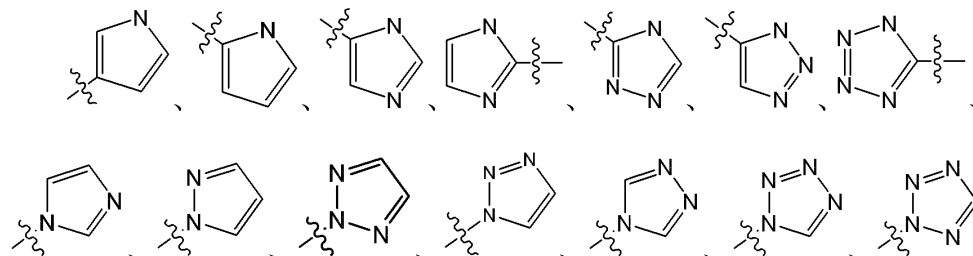
, 其中, Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、 Y_6 、 Y_7 、 Y_8 、 Y_9 分别独立地选自 C、N、O 或 S, 且 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 不全部为 C, Y_5 、 Y_6 、 Y_7 、 Y_8 、 Y_9 不全部为 C; 所述 5 或 6 元单环杂芳基更优选为吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、吡喃基、噻喃基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、哌嗪基、三氮唑基、四氮唑基; 所述 5

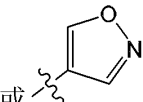
或 6 元单环杂芳基更优选为

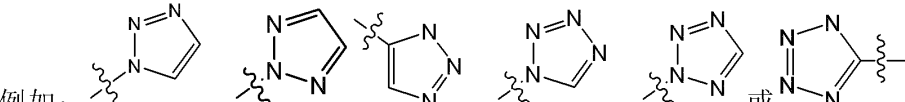


; 更优选地, 所述 5 或 6 元单环杂

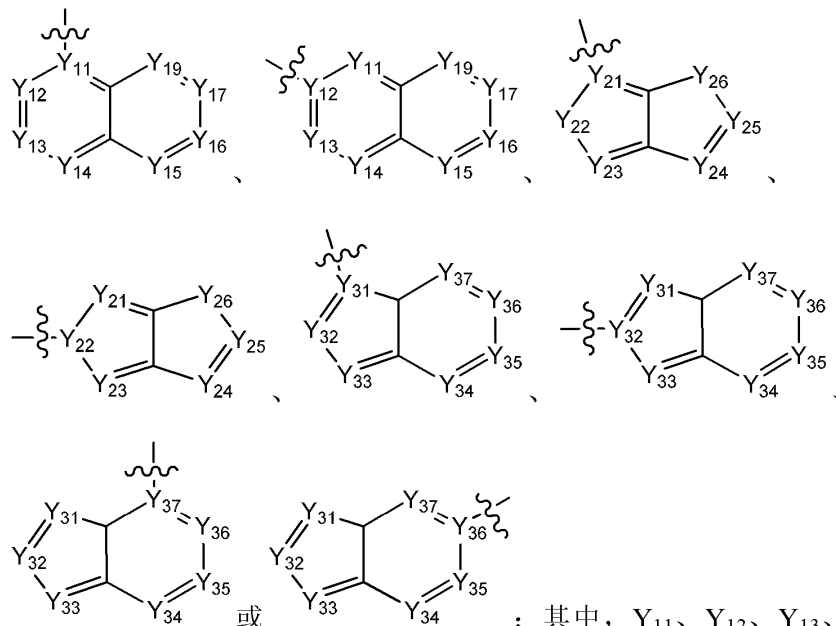
芳基为 5 或 6 元含氮单环杂芳基, 例如:



或 ; 最优选地, 所述 5 或 6 元单环杂芳基为 5 元含氮单环杂芳基,

例如: 。

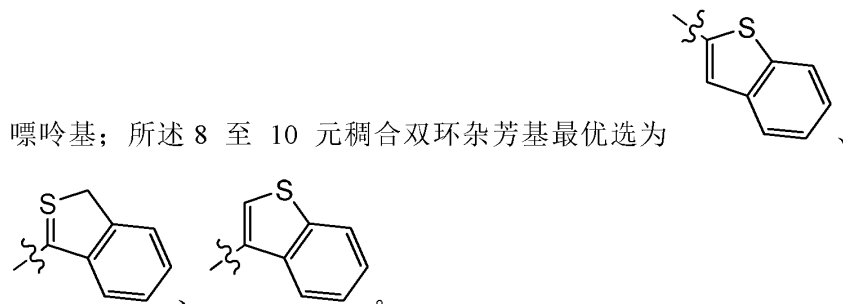
在一些优选的方案中, 所述 8 至 10 元稠合双环杂芳基为



其中, Y_{11} 、 Y_{12} 、 Y_{13} 、 Y_{14} 、 Y_{15} 、 Y_{16} 、 Y_{17} 、 Y_{18} 和 Y_{19} 分别独立地选自 C、N、O 或 S, 且 Y_{11} 、 Y_{12} 、 Y_{13} 、 Y_{14} 、 Y_{15} 、 Y_{16} 、 Y_{17} 、 Y_{18} 和 Y_{19} 不全部为 C; Y_{21} 、 Y_{22} 、 Y_{23} 、 Y_{24} 、 Y_{25} 和 Y_{26} 分别

独立地选自 C、N、O 或 S，且 Y₂₁、Y₂₂、Y₂₃、Y₂₄、Y₂₅ 和 Y₂₆ 不全部为 C；Y₃₁、Y₃₂、Y₃₃、Y₃₄、Y₃₅、Y₃₆ 和 Y₃₇ 分别独立地选自 C、N、O 或 S，且 Y₃₁、Y₃₂、Y₃₃、Y₃₄、Y₃₅、Y₃₆ 和 Y₃₇ 不全部为 C；所述 8 至 10 元稠合双环杂芳基更优选为吡啶基、苯并吡啶基、苯并噻吩基、呋唑基、喹啉基、蝶啶基、

嘌呤基；所述 8 至 10 元稠合双环杂芳基最优选为



在一些优选的方案中，所述卤素优选为氟、氯、溴或碘。

在一些优选的方案中，所述 C₁₋₆ 卤代烷基优选为 C₁₋₃ 卤代烷基；更优选为氟代甲基、氟代乙基、氟代正丙基、氟代异丙基、氯代甲基、氯代乙基、氯代正丙基、氯代异丙基、溴代甲基、溴代乙基、溴代正丙基、溴代异丙基、碘代甲基、碘代乙基、碘代正丙基、碘代异丙基；最优选为三氟甲基。

在一些优选的方案中，所述 C₁₋₆ 卤代烷氧基优选为 C₁₋₃ 卤代烷氧基；更优选为氟代甲氧基、氟代乙氧基、氟代正丙氧基、氟代异丙氧基、氯代甲氧基、氯代乙氧基、氯代正丙氧基、氯代异丙氧基、溴代甲氧基、溴代乙氧基、溴代正丙氧基、溴代异丙氧基、碘代氧甲基、碘代乙氧基、碘代正丙氧基、碘代异丙氧基；最优选为三氟甲氧基。

在一些优选的方案中，所述 C₂₋₆ 烯基优选为 C₂₋₄ 烯基，更优选为 -CH=CH₂、-CH=CH-CH₃、-CH₂-CH=CH₂、-CH=CH-CH₂-CH₃、-CH=CH-CH=CH₂。

在一些优选的方案中，所述 C₂₋₆ 炔基优选为 C₂₋₆ 炔基，更优选为 -C≡CH、-CH₂-C≡CH、-CH₂-CH₂-C≡CH、-CH₂-C≡C-CH₃。

本发明第二方面提供了一种药物组合物，所述药物组合物包括本发明第一方面所述的化合物，及其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或前药。

本发明第三方便提供了本发明第一方面所述的化合物，或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或前药，或本发明第二方面所述的药物组合

物在线粒体自噬诱导剂（特别是选择性线粒体自噬诱导剂）的制备中的用途。

本发明相对于现有技术而言，至少具有下述优点：

（1）本发明第一方面提供的化合物及其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或前药或者本发明第二方面提供的药物组合物，可以诱导破损线粒体自噬，并且在不影响或仅微弱影响正常线粒体的前提下，选择性诱导破损线粒体自噬；

（2）本发明第一方面提供的化合物及其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或前药或者本发明第二方面提供的药物组合物，相比 UMI-77 具有优越的代谢稳定性和药物代谢动力学特性；

（3）本发明第一方面提供的化合物及其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或前药或者本发明第二方面提供的药物组合物，相比 UMI-77 毒性更低，成药性更好；

（4）本发明第一方面提供的化合物及其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或前药或者本发明第二方面提供的药物组合物。

因此，本发明的化合物具有诱导破损线粒体自噬、或提高代谢稳定性的效果。本发明的优选的化合物同时具有诱导破损线粒体自噬和提高代谢稳定性的效果。

更优选地，本发明的优选化合物具有选择性诱导破损线粒体自噬、或提高代谢稳定性的效果。本发明的特别优选的化合物同时具有选择性诱导破损线粒体自噬和提高代谢稳定性的效果。

应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

附图说明

一个或多个实施例通过与之对应的附图中的图片进行示例性说明，这些示例性说明并不构成对实施例的限定。

图 1 是本发明测试例 1 中化合物 **I-2** 诱导损伤线粒体自噬能力测试结果图；

图 2 是本发明测试例 1 中 **UMI-77**，**I-2**，**I-1** 选择性诱导损伤线粒体自噬

能力测试结果图；

图 3 是本发明测试例 2 中化合物 **UMI-77**, **I-2**, **I-1** 的体外肝微粒体稳定性测试结果图；

图 4 是本发明测试例 3 中化合物 **UMI-77**, **I-2**, **I-1** 的体外血浆稳定性测试结果图；

图 5 是本发明测试例 4 中化合物 **UMI-77** 通过 IV 给药的药时曲线图；

图 6 是本发明测试例 4 中化合物 **UMI-77** 通过 PO 给药的药时曲线图；

图 7 是本发明测试例 4 中化合物 **I-1** 通过 IV 给药标准小鼠的药时曲线图；

图 8 是本发明测试例 4 中化合物 **I-1** 通过 PO 给药标准小鼠的药时曲线图；

图 9 是本发明测试例 4 中化合物 **I-1** 通过 IP 给药标准小鼠的药时曲线图；

图 10 是本发明测试例 4 中化合物 **I-2** 通过 IV 给药标准小鼠的药时曲线图；

图 11 是本发明测试例 4 中化合物 **I-2** 通过 PO 给药标准小鼠的药时曲线图；

图 12 是本发明测试例 4 中化合物 **I-1** 通过 IV 给药 SD 大鼠的药时曲线图；

图 13 是本发明测试例 4 中化合物 **I-1** 通过 IP 给药 SD 大鼠的药时曲线图；

图 14 是本发明测试例 4 中化合物 **I-1** 通过 PO 给药 SD 大鼠的药时曲线图。

具体实施方式

本发明人经过详细的实验研究发现，如本发明第一方面所述的化合物具有诱导破损线粒体自噬、或提高代谢稳定性的效果。

优选地，本发明的优选的化合物同时具有诱导破损线粒体自噬和提高代谢稳定性的效果。

更优选地，本发明的优选化合物具有选择性诱导破损线粒体自噬、或提高代谢稳定性的效果。本发明的特别优选的化合物同时具有选择性诱导破损线粒体自噬和提高代谢稳定性的效果。

术语

如本文所用，术语“线粒体自噬”是指线粒体被自噬选择性降解的过程，是线粒体质量和数量控制的重要机制。

如本文所用，术语“线粒体自噬诱导剂”指的是可诱导线粒体自噬功能的化合物。

如本文中所使用，术语“烷基”指的是直链或支链饱和脂肪族烃基基团。术语“C₁₋₆ 烷基”指的是具有 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基，非限制地例如是：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基，及其各种支链异构体等。术语“C₁₋₄ 烷基”指的是具有 1 到 4 个碳原子的直链或支链烷基，C₁₋₄ 烷基如果在分子的端部出现，非限制地例如是：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基，或者，当分子的两个部分通过该烷基连接时，非限制地例如是：-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH(C₂H₅)-、-C(CH₃)₂-，C₁₋₄ 烷基碳的每个氢可以被本文进一步列举的取代基替代。

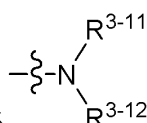
如文本所用，术语“烯基”指的是含有至少一个碳-碳双键的直链或支链烃链。烯基碳上的每个氢可以被本文进一步列举的取代基替代。术语“C₂₋₆ 烯基”指的是具有 1 到 6 个碳原子的含有至少一个碳-碳双键的直链或支链烃链。如果在分子的端部出现，非限制地例如是：-CH=CH₂、-CH=CH-CH₃、-CH₂-CH=CH₂、-CH=CH-CH₂-CH₃、-CH=CH-CH=CH₂，或者，当分子的两个部分通过该烯基连接时，非限制地例如是，-CH=CH-。C₂₋₆ 烯基碳的每个氢可以被本文进一步列举的取代基替代。

如本文所用，术语“炔基”指的是含有至少一个碳-碳三键的直链或支链烃链。炔基碳上的每个氢可以被本文进一步列举的取代基替代。术语“C₂₋₆ 炔基”指的是具有 1 到 6 个碳原子的含有至少一个碳-碳三键的直链或支链烃链。如果在分子的端部出现，非限制地例如是：-C≡CH、-CH₂-C≡CH、

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ ，或者，当分子的两个部分通过该炔基连接时，非限制地例如是， $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 。 C_{2-6} 炔基碳上的每个氢可以被本文进一步列举的取代基替代。

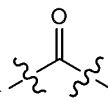
如本文所用，术语“烷氧基”指的是具有“ $-\text{O}-$ 烷基”结构的基团，其中烷基的定义如上所述。术语“ C_{1-6} 烷氧基”指的是具有有 1 到 6 个碳原子的烷氧基，非限制性地例如：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基、正戊氧基等。

如本文所用，术语“胺基”指的是氨基中的至少一个氢原子被烷基取代后

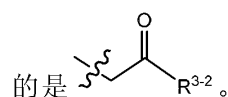


形成的基团，例如：胺基 $-\text{N}(\text{R}^{3-11})(\text{R}^{3-12})$ 中， R^{3-11} 和 R^{3-12} 中任一个为烷基，另一个为氢；或 R^{3-11} 和 R^{3-12} 全部为烷基；当 R^{3-11} 和 R^{3-12} 全部为烷基时， R^{3-11} 和 R^{3-12} 可键合成环。

如本文所用，术语“卤代烷基”指的是一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)氢原子被卤素取代的烷基，其中烷基的定义如上所述。



如本文所用，“(O)”指的是 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。在一个实施例中， $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^{3-2}$ 指



如本文所用，术语“卤代氧烷基”指的是一个或多个氢原子被卤素取代的烷氧基，其中烷氧基的定义如上所述。

如本文所用，术语“芳基”，“芳基环”和“芳环”可互换使用，指的是全碳单环、全碳非稠合多环(环与环通过共价键连接，非稠合)或全碳稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，基团中至少一个环为芳香性的，即具有成环的共轭 π 电子体系。

如本文所用，术语“杂芳基”指的是至少一个组成芳基的环碳原子被杂原子取代的芳基，所述杂原子为非碳原子，例如 S、N 或 O。

如本文所用，术语“单环杂芳基”指的是仅有一个芳香性的环的杂芳基，其中杂芳基的定义如上所述。术语“5 或 6 元单环杂芳基”指的是具有 5 或 6 个环原子，其中 1、2 或 3 个环原子为选自氮、氧或 $\text{S}(=\text{O})\text{m}'$ (其中 m' 是整

数 0 至 2) 的杂原子的单环杂芳基, 非限制地例如: 噻吩、呋喃、噻唑、异噻唑、咪唑、噁唑、吡咯、吡唑、三氮唑(例如 1,2,3-三氮唑、1,2,4-三氮唑、1,2,5-三氮唑、1,3,4-三氮唑等)、四氮唑、异噁唑、噁二唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑、1,3,4-噁二唑、噻二唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪等。

如本文所用, 术语“稠环杂芳基”指的是至少有两个芳香性的环, 且两个芳香性的环中两个环原子是共享毗邻的, 其中杂芳基的定义如上所述。术语“稠合双环杂芳基”指的是有两个芳香性的环的稠环杂芳基, 其中稠环杂芳基的定义如上所述。术语“8 至 10 元稠合双环杂芳基”指的是指具有 8 到 10 个环原子, 其中 1、2、3、4 或 5 个环原子为选自氮、氧或 $S(=O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子的稠合双环杂芳基, 非限制性实例包括: 苯并[d]异噁唑、1H-吡啶、异吡啶、1H-苯并[d]咪唑、苯并[d]异噻唑、1H-苯并[d][1,2,3]三氮唑、苯并[d]噁唑、苯并[d]噻唑、吡啶、苯并呋喃、苯并[b]噻吩、喹啉、异喹啉、喹唑啉、喹喔啉、噌啉、吡啶并[3,2-d]嘧啶、吡啶并[2,3-d]嘧啶、吡啶并[3,4-d]嘧啶、吡啶并[4,3-d]嘧啶、1,8-萘啶、1,7-萘啶、1,6-萘啶、1,5-萘啶、吡唑并[1,5-a]嘧啶、咪唑并[1,2-b]哒嗪等。

如本文所用, 术语“有效量”或“治疗有效量”是指化学实体(例如展现出作为 NLRP1/3 调节剂的活性的化合物, 或其药学上可接受的盐和/或水合物和/或共晶体;) 的足够量, 所述量在施用时将一定程度上减轻所治疗的疾病或病症的症状中的一个或多个。结果包括疾病的体征、症状或病因的减轻和/或缓解或者生物系统的任何其他所希望的变化。在任意个体情况中的适当“有效”量使用任何合适的技术如剂量递增研究来确定。

如本文所用, 术语“赋形剂”或“药学上可接受的赋形剂”意指药学上可接受的材料、组合物或媒介物, 如液体或固体填充剂、稀释剂、载体、溶剂、或包封材料。在一个实施例中, 每种组分在于药物配制品的其他成分相容, 且适用于与人和动物的组织或器官接触而无过度毒性、刺激、过敏应答、免疫原性或其他问题或并发症, 与合理益处/风险比相称的意义上是“药学上可接受的”。

如本文所用, 术语“药学上可接受的盐”可以是指由药学上可接受的无毒

酸(包括无机酸和有机酸)制备的药学上可接受的加成盐。在某些情况下, 药学上可接受的盐是通过使本文所述的化合物与酸反应而获得的。术语“药学上可接受的盐”还可以指通过使具有酸性基团的化合物与碱反应形成盐或通过先前确定的其他方法制备的药学上可接受的加成盐。药理学上可接受的盐没有特别限制, 只要它可以用于药物中。本文所述的化合物与碱形成的盐的实例包括以下: 其与无机碱如钠、钾、镁、钙和铝的盐; 其与有机碱如甲胺、乙胺和乙醇胺的盐; 或与二环己胺、N-甲基-D-葡萄糖胺或三(羟甲基)甲基胺反应形成的; 其与碱性氨基酸如赖氨酸和鸟氨酸的盐; 以及铵盐。所述盐可以是酸加成盐, 其具体示例为与以下的酸加成盐: 无机酸, 如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸和磷酸; 有机酸, 如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸和乙磺酸; 酸性氨基酸, 如天冬氨酸和谷氨酸。

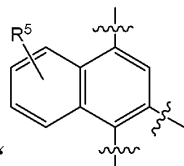
如本文所用, 术语“赋形剂”或“药学上可接受的赋形剂”意指药学上可接受的材料、组合物或媒介物, 如液体或固体填充剂、稀释剂、载体、溶剂、或包封材料。在一个实施例中, 每种组分在于药物配制品的其他成分相容, 且适用于与人和动物的组织或器官接触而无过度毒性、刺激、过敏应答、免疫原性或其他问题或并发症, 与合理益处/风险比相称的意义上是“药学上可接受的”。

如本文所用, 术语“药物组合物”是指本文所述的化合物与“赋形剂”如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂和/或增稠剂的混合物。药物组合物有助于将化合物施用于生物体。本领域中存在施用化合物的多种技术, 包括但不限于: 直肠、口服、静脉内、气雾剂、肠胃外、眼、肺部和外用施用。

如本文所用, 术语“受试者”是指动物, 包括但不限于灵长类动物(例如, 人)、猴、牛、猪、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠或小鼠。术语“受试者”和“患者”在本文中例如关于哺乳动物受试者(如人)可互换使用。

如本文所用, 在治疗疾病或障碍的背景下, 术语“治疗(treat、treating 和 treatment)”意指包括缓解或消除障碍、疾病或病症, 其中本文所用的术语“障碍”应始终理解为意指“障碍、疾病或病症”或与障碍相关的症状中的一个或多个; 或减慢障碍或病症或其一个或多个症状的进展、扩散或恶化。

除非另有指明，否则本文所述“选择性”是指在不影响或仅微弱影响正常线粒体的前提下，显著地诱导破损线粒体自噬的特性。本文所述的“代谢稳定性”包括但不限于肝微粒体稳定性和血浆稳定性。

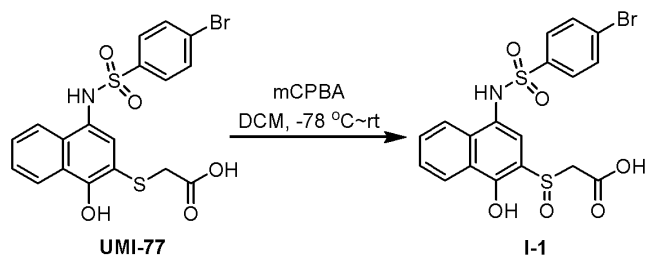


除非另有指明，如本文所用，“”表示萘环（包括左边和右边的两个苯环）被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^5 取代，且当萘环被大于 1 个 R^5 取代时， R^5 每次出现时相同或不同。

为使本发明实施例的目的、技术方案和优点更加清楚，下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。以下实施例中所用的实验材料和试剂如无特别说明均可从市售渠道获得。

除非另有指明，本文所用的技术和科学术语具有与本申请所属技术领域的普通技术人员通常理解的相同含义，需要注意的是，本文所用的术语仅为了描述具体实施方式，而非意图限制本申请的示例性实施方式。

实施例 1、化合物 I-1 的合成与表征

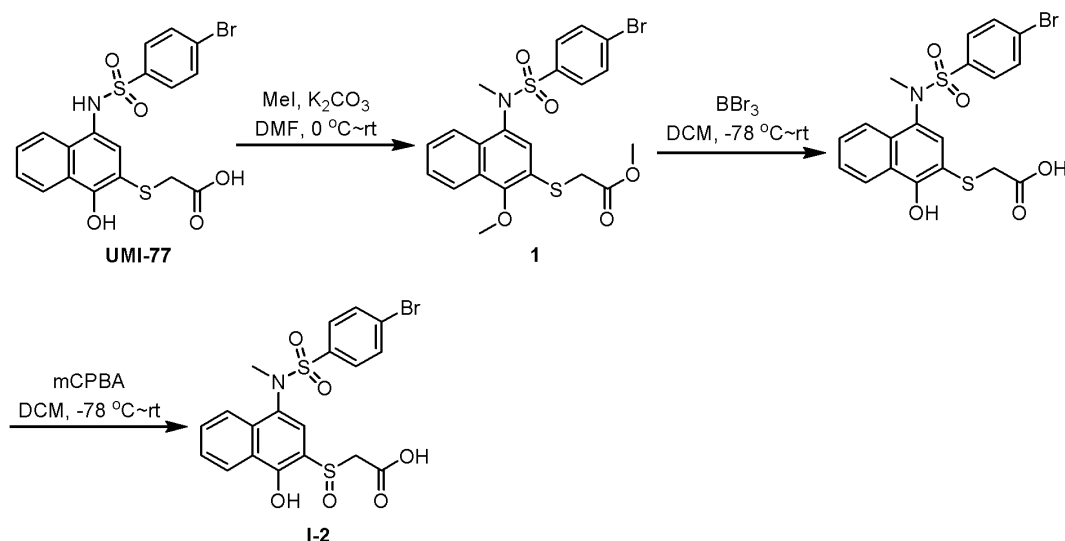


将 **UMI-77** (15mg, 0.032mmol) 悬浮于 DCM (0.5mL) 并置于干冰-乙醇浴中搅拌，加入 85% mCPBA (6.5mg, 0.032mmol)，随后缓慢恢复室温。LC-MS 检测生成产物 **I-1**。减压蒸除有机溶剂，所得粗产品用制备 HPLC (MeCN/H₂O/TFA) 纯化得产物 **I-1** (6mg)。

取纯化的产物 **I-1** 进行结构表征，LC-MS (ESI) m/z : 482, 484
 $[M-H]^-$ 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 13.1 (s, 1H), 10.98 (s, 1H),

10.17 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.64 – 7.50 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 4.00 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 14.2 Hz, 1H).

实施例 2、化合物 I-2 的合成与表征



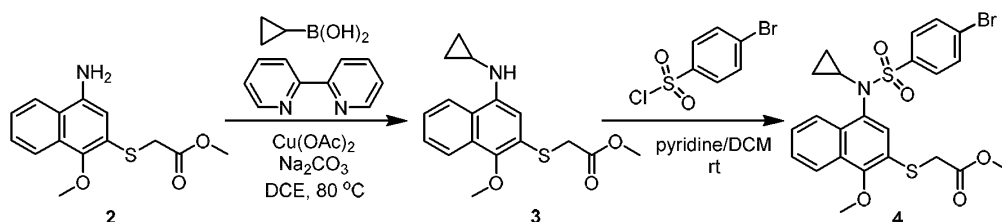
在氮气氛围保护下将 **UMI-77** (45mg, 0.096mmol) 溶于 DMF (0.5mL) 并置于冰水浴中搅拌, 依次加入 K_2CO_3 (39mg, 0.28mmol) 和 MeI (30 μL , 0.48mmol), 保持冰水浴下搅拌 10min, 随后恢复室温继续搅拌过夜。LC-MS 检测生成三甲基化产物 **1**。用 DCM 稀释反应体系并硅胶柱层析 (30% v/v 乙酸乙酯/石油醚体系), 得到中间体 **1** (42mg)。

将中间体 **1** (42mg, 0.081mmol) 溶于干燥的 DCM (0.5mL) 并置于干冰-乙醇浴中搅拌, 滴加 1M BBr_3 的 DCM 溶液 (0.24mL, 0.24mmol), 随后缓慢恢复室温并继续搅拌 2 小时。LC-MS 检测生成脱甲基产物。将脱甲基产物 (15mg, 0.031mmol) 悬浮于 DCM (0.5mL) 并置于干冰-乙醇浴中搅拌, 加入 85% mCPBA (6.3mg, 0.031mmol), 随后缓慢恢复室温。LC-MS 检测生成产物 **I-2**。减压蒸除有机溶剂, 所得粗产品用制备 HPLC ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$) 纯化得产物 **I-2** (5mg)。

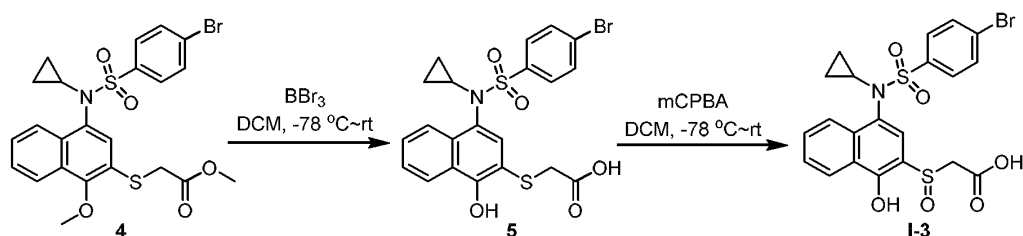
取纯化的产物 **I-2** 进行结构表征, LC-MS (ESI) m/z : 496, 498
 $[\text{M}-\text{H}]^-$ $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 13.2 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 8.34

(d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.6H), 8.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.4H), 7.91 – 7.81 (m, 2H), 7.80 – 7.57 (m, 4H), 7.09 (s, 0.4H), 6.96 (s, 0.6H), 4.03 (dd, $J = 24.7, 14.2$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 25.4, 14.3$ Hz, 1H), 3.25 (s, 1.2H), 3.21 (s, 1.8H).

实施例 3、化合物 I-3 的合成与表征



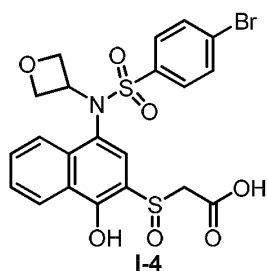
将中间体 **2** (0.8mmol) 和 2,2'-联吡啶 (0.8mmol) 溶于干燥的 DCE (5mL), 依次加入环丙基硼酸 (1.6mmol), 乙酸铜 (0.8mmol) 和碳酸钠 (1.6mmol), 加热 80 度搅拌 24 小时。LC-MS 检测生成产物 **3**。硅胶柱层析纯化得中间体 **3** (82mg)。将中间体 **3** (0.26mmol) 溶于 DCM (0.2mL) 和吡啶 (0.2mL) 并置于冰水浴中搅拌, 加入对溴苯磺酰氯 (0.3mmol), 随后缓慢恢复室温。LC-MS 检测生成中间体 **4**。硅胶柱层析纯化得中间体 **4** (120mg)。

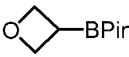
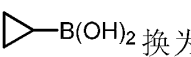
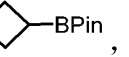


以中间体 **4** (0.22mmol) 为原料, 按照化合物 **I-2** 的合成方法, 制备得化合物 **I-3** (5mg)。

取纯化的产物 **I-3** 进行结构表征, LC-MS (ESI) m/z : 522, 524 $[M-H]^-$ 。

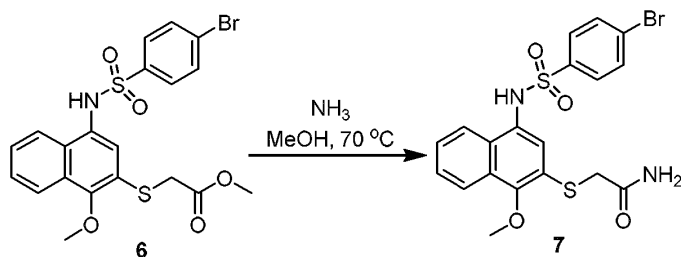
实施例 4、化合物 I-4 的合成与表征



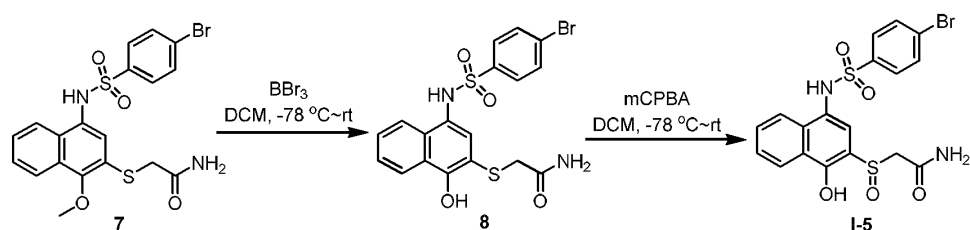
以中间体 **2** 和  为原料, 按照化合物 **I-3** 的合成方法, 将  换为 , 可制备得化合物 **I-4**。

取纯化的产物 **I-4** 进行结构表征, LC-MS (ESI) m/z : 538, 540 $[M-H]^+$ 。

实施例 5、化合物 **I-5** 的合成与表征



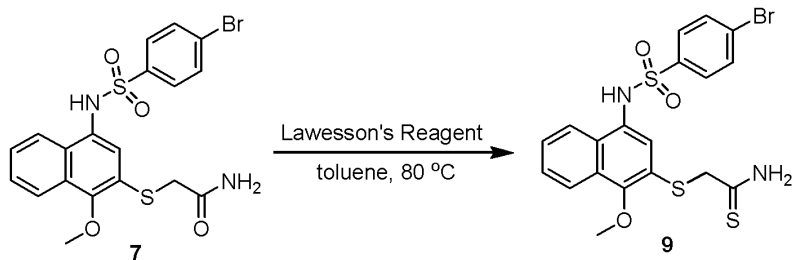
将中间体 **6** (50mg, 0.1mmol) 溶于 7M 氨甲醇溶液 (0.5mL) 并加热 70°C 搅拌 24 小时。LC-MS 检测生成中间体 **7**。减压蒸除有机溶剂, 所得粗产品直接用于下一步反应。



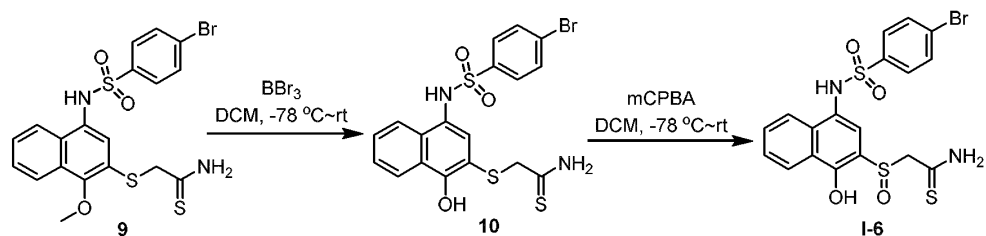
以中间体 **7** (0.1mmol) 为原料, 按照化合物 **I-2** 的合成方法, 制备得化合物 **I-5** (3mg)。

取纯化的产物 **I-5** 进行结构表征, LC-MS (ESI) m/z : 481, 483 $[M-H]^+$ 。

实施例 6、化合物 I-6 的合成与表征



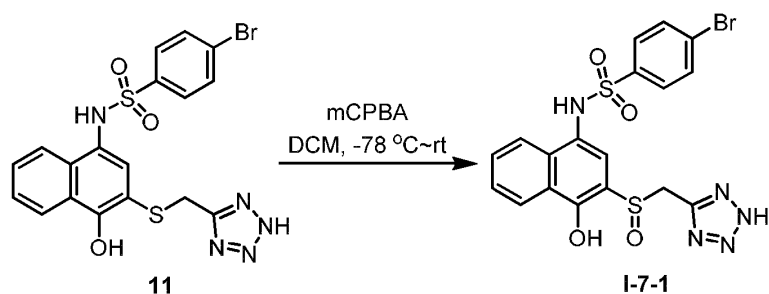
将中间体 **7** (31mg, 0.064mmol) 溶于干燥的甲苯 (0.4mL), 加入劳森试剂 (0.04mmol) 并加热 80 度搅拌 24 小时。LC-MS 检测生成中间体 **9**。硅胶柱层析纯化得中间体 **9** (22mg)。



以中间体 **9** (0.043mmol) 为原料, 按照化合物 **I-2** 的合成方法, 制备得化合物 **I-6** (4mg)。

取纯化的产物 **I-6** 进行结构表征, LC-MS (ESI) m/z : 497, 499 $[M-H]^-$ 。

实施例 7、化合物 I-7-1 的合成与表征

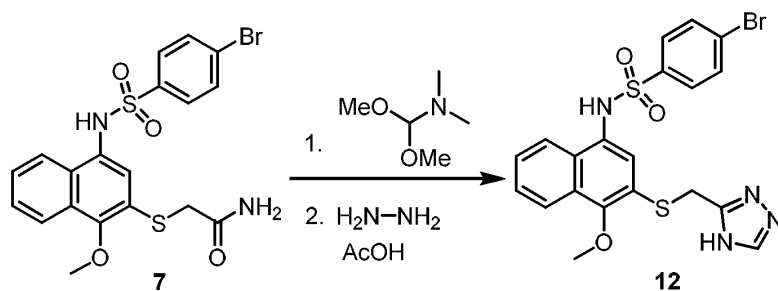


以已知化合物 **11** (J. Med. Chem. 2014, 57, 4111-4133) (0.04mmol) 为原料, 按照化合物 **I-1** 的合成方法, 制备得化合物 **I-7-1** (7mg)。

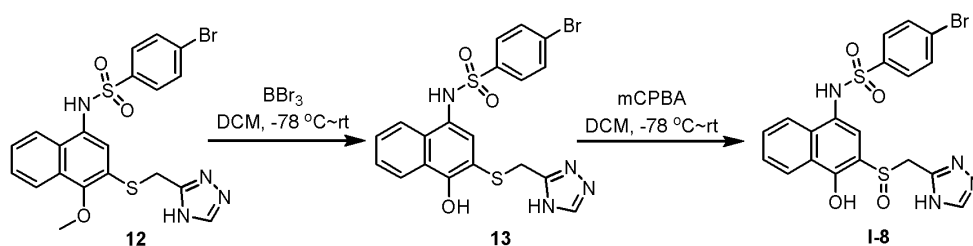
取纯化的产物 **I-7-1** 进行结构表征, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ

8.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.62-7.56(m, 2 H), 7.56-7.45 (m, 4 H), 7.10 (s, 1 H), 4.70 (d, $J = 2.8$ Hz, 2 H). LC-MS (ESI) m/z : 506, 508 [M-H]⁻.

实施例 8、化合物 I-8 的合成与表征



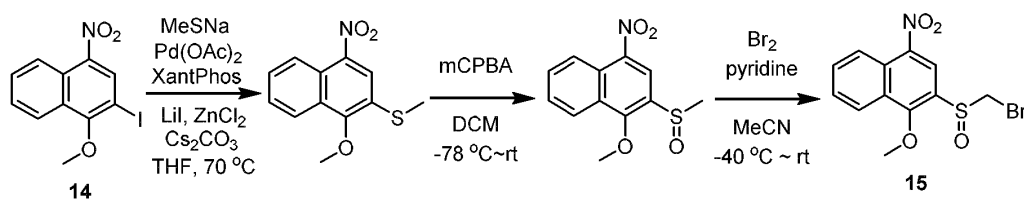
将中间体 **7** (48mg, 0.1mmol) 溶于 DMF-DMA (1.0mL) 并 110 度加热搅拌 15 小时, 减压蒸除 DMF-DMA 后, 残余物溶于乙酸 (1.0mL), 再加入水合肼 (0.2mmol) 并加热 90 度搅拌 2 小时。LC-MS 检测生成中间体 **12**。硅胶柱层析纯化得中间体 **12** (21mg)。



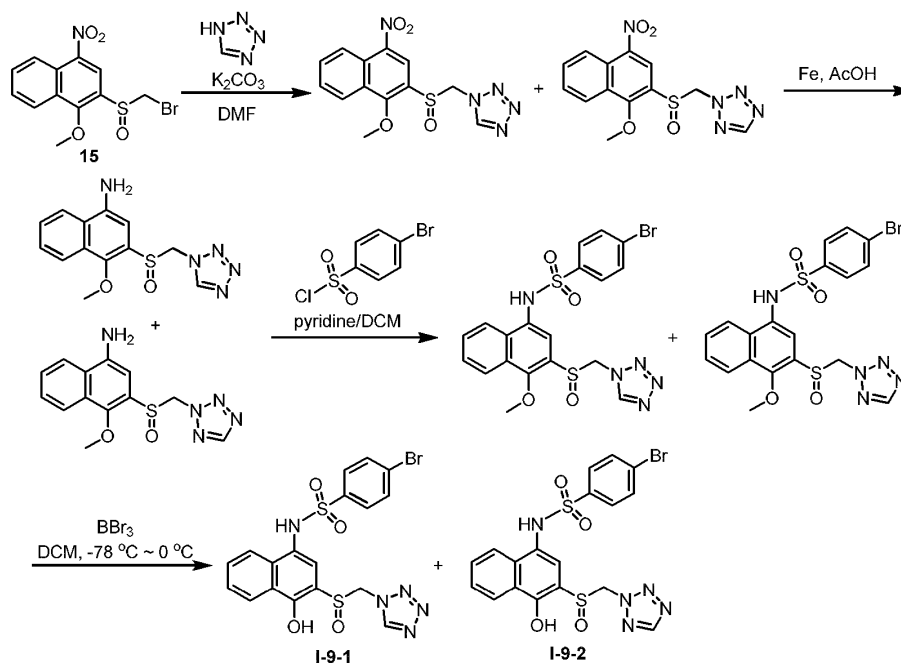
以中间体 **12** (0.04mmol) 为原料, 按照化合物 **I-2** 的合成方法, 制备得化合物 **I-8** (4mg)。

取纯化的产物 **I-8** 进行结构表征, LC-MS (ESI) m/z : 507, 509 [M+H]⁺。

实施例 9、化合物 I-9-1 和 I-9-2 的合成与表征



以已知化合物 **14** (5.0mmol) 为原料制备中间体 **15**。将甲硫醇钠 (1.2eq)，碳酸铯 (1.5eq)，碘化锂 (0.5eq)，**14** (1.0eq) 在氮气保护下悬浮于无水 THF 中，注射器加入 1.0M 的氯化锌 THF 溶液 (1.0eq)，室温下搅拌。同时将乙酸铯 (0.1eq) 和 XantPhos (0.1eq) 混合溶于无水 THF 中，并将此溶液用注射器转移至上述悬浮液中。随后油浴 70 摄氏度加热过夜。LC-MS 显示 **14** 基本消耗完，有产物生成。反应体系用乙酸乙酯稀释后通过一层硅藻土过滤，滤液旋干，硅胶柱层析得甲硫基取代产物 (3.4mmol)。将此产物溶于无水 DCM 并干冰-乙醇浴冷却，一次性加入 mCPBA (1.1eq) 后缓慢恢复至室温。LC-MS 显示反应完全，旋蒸除去溶剂，残余固体用甲基叔丁基醚打浆，得亚砷产物 (3.3mmol)。将亚砷产物溶于乙腈，加入吡啶 (10eq)，置于 -40 度冷浴中搅拌并滴加液溴 (2.0eq)，随后缓慢恢复室温，LC-MS 显示有溴代产物生成。反应用饱和亚硫酸氢钠水溶液淬灭，DCM 萃取水相，有机相旋干后硅胶柱层析制备得中间体 **15** (1.4mmol)。



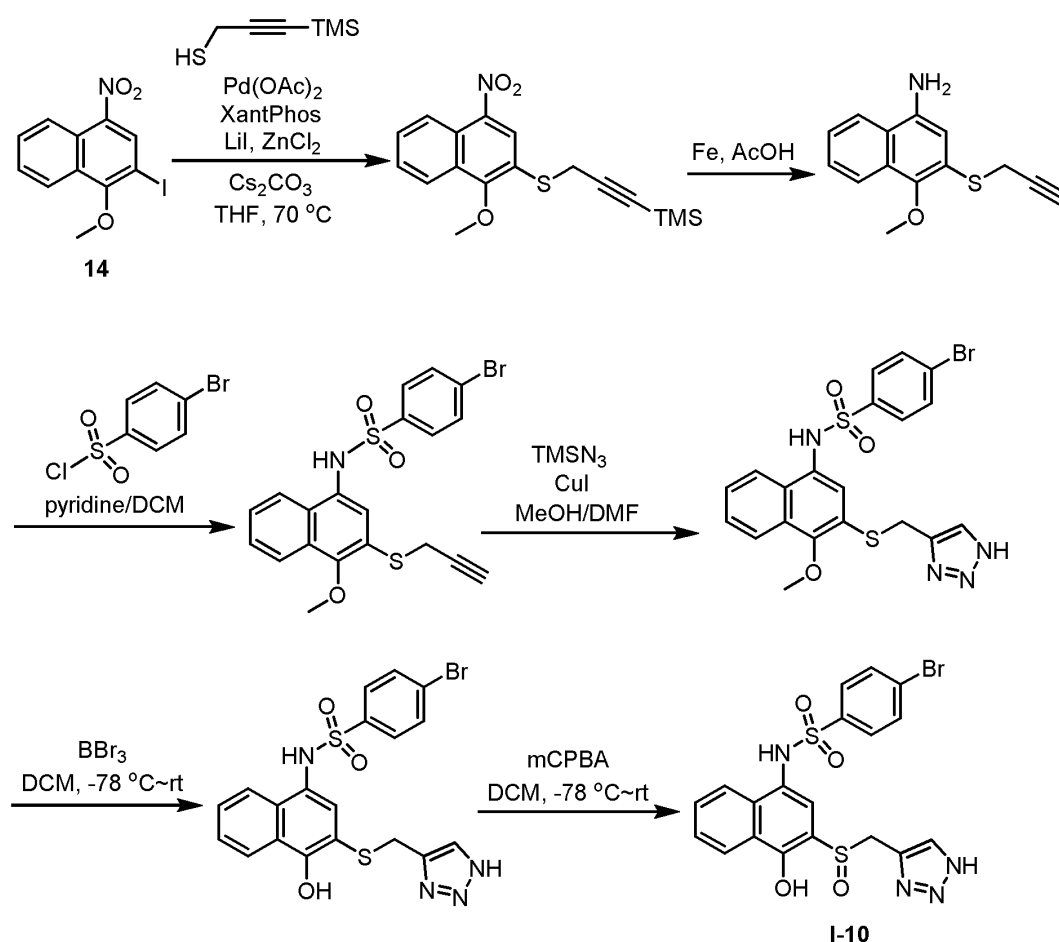
以中间体 **15** (1.4mmol) 为原料，用四氮唑 (1.2eq) 作为亲核试剂，碳酸钾 (1.5eq) 作为碱，在 DMF 溶剂中室温下搅拌反应直至 **15** 完全消耗。所

得两个异构体产物无法通过硅胶柱层析分离，二者的混合物（1.1eq）按照 UMI-77 的合成路线（J. Med. Chem. 2014, 57, 4111–4133）可制备得化合物 **I-9-1**（5mg）和 **I-9-2**（1mg）。

取纯化的产物 **I-9-1** 进行结构表征，LC-MS (ESI) m/z : 508, 510 $[M+H]^+$ 。

取纯化的产物 **I-9-2** 进行结构表征，LC-MS (ESI) m/z : 508, 510 $[M+H]^+$ 。

实施例 10、化合物 **I-10** 的合成与表征

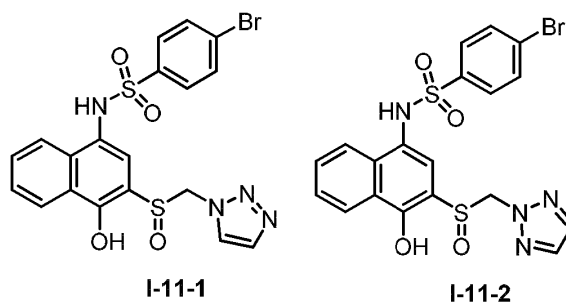


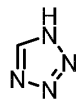
将已知化合物 **14**（7.0mmol），TMS 保护的炔丙硫醇（1.2eq），碳酸铯（2.5eq），碘化锂（0.5eq）在氮气保护下悬浮于无水 THF 中，注射器加入 1.0M 的氯化锌 THF 溶液（1.0eq），室温下搅拌。同时将乙酸钯（0.1eq）和

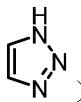
XantPhos (0.1eq) 混合溶于无水 THF 中, 并将此溶液用注射器转移至上述悬浮液中。随后油浴 70 摄氏度加热过夜。LC-MS 显示 **14** 基本消耗完, 有产物生成。反应体系用乙酸乙酯稀释后通过一层硅藻土过滤, 滤液旋干, 硅胶柱层析得硫代产物 (4.1mmol)。此硫代产物按照 **UMI-77** 合成路线 (J. Med. Chem. 2014, 57, 4111-4133) 用还原铁粉在乙酸溶剂中进行硝基还原, 同时伴随炔基上 TMS 保护基的脱除, 硅胶柱层析后得到萘胺中间体 (3.5mmol)。随后按照 **UMI-77** 合成路线 (J. Med. Chem. 2014, 57, 4111-4133) 对此萘胺中间体进行磺酰化, 得到磺酰胺中间体 (3.2mmol)。将此磺酰胺中间体 (3.2mmol) 溶于甲醇和 DMF 的 2:1 混合溶剂中, 加入碘化亚铜 (0.1eq), 室温搅拌下滴加 TMSN_3 , 反应过夜, LC-MS 显示有三氮唑产物生成, 硅胶柱层析得三氮唑产物 (1.7mmol)。按照化合物 **I-2** 的合成方法对此三氮唑产物进行脱甲基和氧化制备得化合物 **I-10**。

取纯化的产物 **I-10** 进行结构表征, LC-MS (ESI) m/z : 507, 509 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 11、化合物 **I-11-1** 和 **I-11-2** 的合成与表征



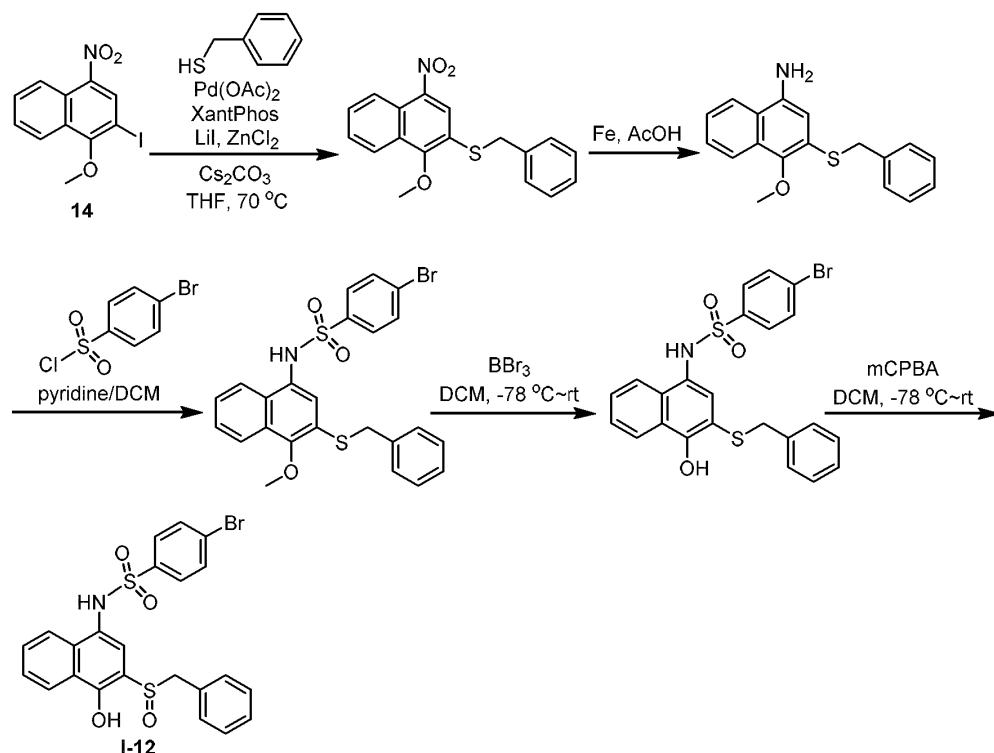
参照化合物 **I-9-1** 和 **I-9-2** 的合成路线, 将路线中的四氮唑 () 换

成 1,2,3-三氮唑 () , 可制备得化合物 **I-11-1** 和 **I-11-2**。

取纯化的产物 **I-11-1** 进行结构表征, LC-MS (ESI) m/z : 507, 509 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

取纯化的产物 **I-11-2** 进行结构表征, LC-MS (ESI) m/z : 507, 509 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 12、化合物 I-12 的合成与表征

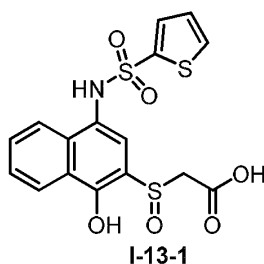


以已知化合物 **14** 为原料, 参照 **UMI-77** 合成路线(J. Med. Chem. 2014, 57,

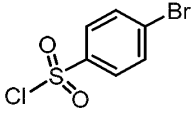
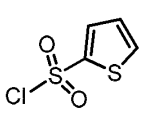
4111-4133), 将 $\text{HS-CH}_2\text{-C(=O)-OCH}_3$ 替换为 $\text{HS-CH}_2\text{-Ph}$, 并在最后一步按照化合物 **I-1** 的合成方法用 mCPBA 氧化出亚砜, 可制备得化合物 **I-12**。

取纯化的产物 **I-12** 进行结构表征, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.92(br, 1 H), 10.11 (s, 1 H), 8.24 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 7.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 7.58-7.56 (m, 2 H), 7.31-7.26 (m, 5 H), 7.14-7.11 (m, 2 H), 7.09-7.06 (m, 2 H), 7.02 (s, 1 H), 4.27 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H), 3.91 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H). LC-MS (ESI) m/z : 516, 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 13、化合物 I-13-1 的合成与表征

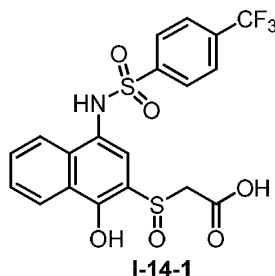


以中间体 **2** 为原料，按照 **UMI-77** 和化合物 **I-1** 的合成方法，将合成路

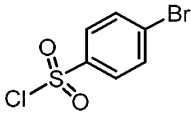
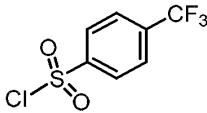
线中的  换成 ，可制备得化合物 **I-13-1**。

取纯化的产物 **I-13-1** 进行结构表征，¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.19 (br, 1 H), 10.96 (br, 1 H), 10.23 (s, 1 H), 8.29-8.26 (m, 1 H), 8.03-8.00 (m, 1 H), 7.88 (dd, *J* = 2.0, 5.2 Hz, 1 H), 7.60-7.54 (m, 2 H), 7.39-7.37 (m, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.09-7.06 (m, 1 H), 4.02 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 3.48 (d, *J* = 14.0 Hz, 1 H). LC-MS (ESI) *m/z*: 410 [M-H]⁻.

实施例 14、化合物 **I-14-1** 的合成与表征

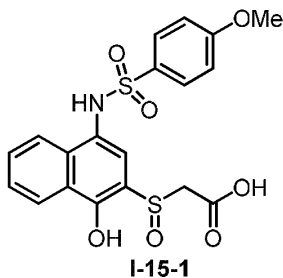


以中间体 **2** 为原料，按照 **UMI-77** 和化合物 **I-1** 的合成方法，将合成路

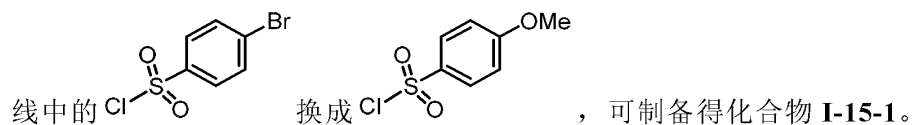
线中的  换成 ，可制备得化合物 **I-14-1**。

取纯化的产物 **I-14-1** 进行结构表征，¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.28 (s, 1 H), 8.26-8.37 (m, 1 H), 7.97-7.94 (m, 1 H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.58-7.51 (m, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 3.95 (d, *J* = 14.0 Hz, 1 H), 3.42 (d, *J* = 14.0 Hz, 1 H). LC-MS (ESI) *m/z*: 472 [M-H]⁻.

实施例 15、化合物 I-15-1 的合成与表征

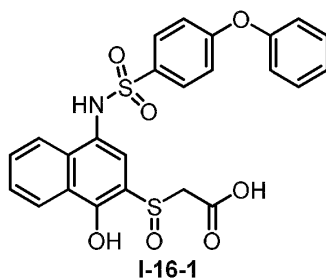


以中间体 **2** 为原料，按照 **UMI-77** 和化合物 **I-1** 的合成方法，将合成路

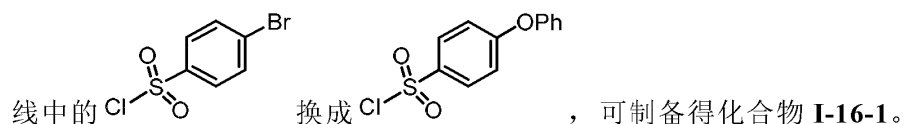


取纯化的产物 **I-15-1** 进行结构表征，LC-MS (ESI) m/z : 434 $[M-H]^-$ 。

实施例 16、化合物 I-16-1 的合成与表征

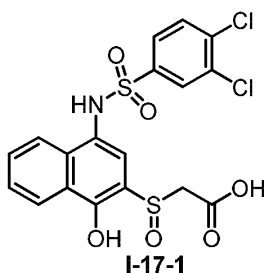


以中间体 **2** 为原料，按照 **UMI-77** 和化合物 **I-1** 的合成方法，将合成路

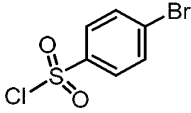
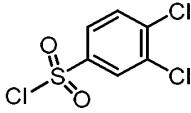


取纯化的产物 **I-16-1** 进行结构表征， $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1 H), 8.25-8.22 (m, 1 H), 8.05-8.02 (m, 1 H), 7.59-7.56 (m, 4 H), 7.44-7.39 (m, 2 H), 7.22-7.18 (m, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.07-7.04 (m, 2 H), 7.02-7.00 (m, 2 H), 3.95 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 3.44 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H). LC-MS (ESI) m/z : 496 $[M-H]^-$ 。

实施例 17、化合物 I-17 的合成与表征

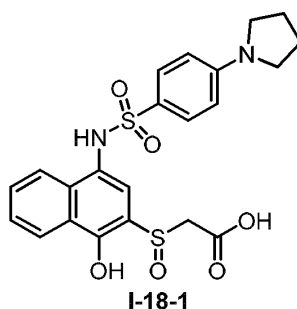


以中间体 **2** 为原料，按照 **UMI-77** 和化合物 **I-1** 的合成方法，将合成路

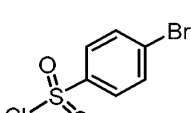
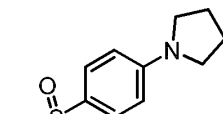
线中的  换成 ，可制备得化合物 **I-17-1**。

取纯化的产物 **I-17-1** 进行结构表征，¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.18 (br, 1 H), 11.04 (br, 1 H), 10.26 (s, 1 H), 8.30-8.27 (m, 1 H), 8.03-8.00 (m, 1 H), 7.81-7.77 (m, 2 H), 7.62-7.55 (m, 3 H), 7.17 (s, 1 H), 4.02 (d, *J* = 14.0 Hz, 1 H), 3.45 (d, *J* = 14.0 Hz, 1 H). LC-MS (ESI) *m/z*: 472 [M-H]⁻.

实施例 18、化合物 **I-18** 的合成与表征

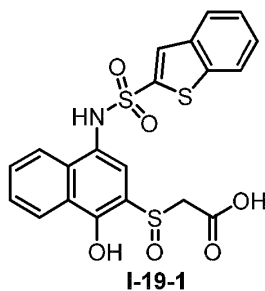


以中间体 **2** 为原料，按照 **UMI-77** 和化合物 **I-1** 的合成方法，将合成路

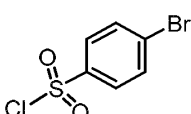
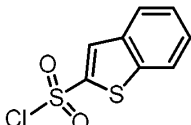
线中的  换成 ，可制备得化合物 **I-18-1**。

取纯化的产物 **I-18-1** 进行结构表征，LC-MS (ESI) *m/z*: 473 [M-H]⁻.

实施例 19、化合物 **I-19** 的合成与表征

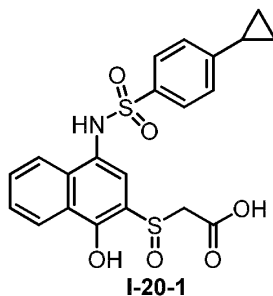


以中间体 **2** 为原料，按照 **UMI-77** 和化合物 **I-1** 的合成方法，将合成路

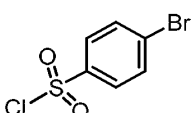
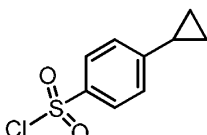
线中的  换成 ，可制备得化合物 **I-19-1**。

取纯化的产物 **I-19-1** 进行结构表征，LC-MS (ESI) m/z : 460 $[M-H]^-$ 。

实施例 20、化合物 **I-20-1** 的合成与表征

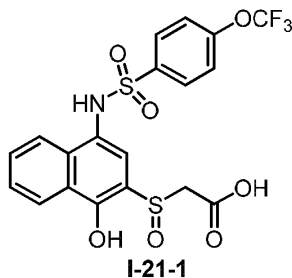


以中间体 **2** 为原料，按照 **UMI-77** 和化合物 **I-1** 的合成方法，将合成路

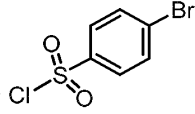
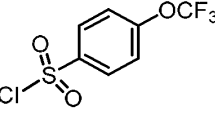
线中的  换成 ，可制备得化合物 **I-20-1**。

取纯化的产物 **I-20-1** 进行结构表征， $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1 H), 8.28-8.23 (m, 1 H), 8.06-8.02 (m, 1 H), 7.59-7.52 (m, 2 H), 7.50-7.44 (m, 2 H), 7.18-7.13 (m, 3 H), 3.94 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 3.39 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 1.99-1.93 (m, 1 H), 1.01-0.95 (m, 2 H), 0.76-0.69 (m, 2 H).
LC-MS (ESI) m/z : 444 $[M-H]^-$ 。

实施例 21、化合物 I-21-1 的合成与表征

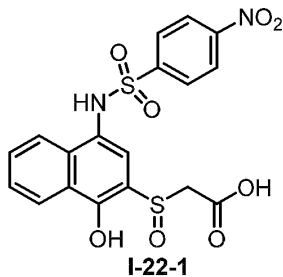


以中间体 **2** 为原料，按照 **UMI-77** 和化合物 **I-1** 的合成方法，将合成路

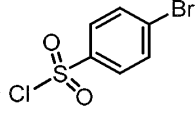
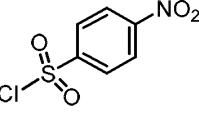
线中的  换成 ，可制备得化合物 **I-21-1**。

取纯化的产物 **I-21-1** 进行结构表征，¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.17 (s, 1 H), 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.74-7.70 (m, 2 H), 7.58-7.48 (m, 2 H), 7.48-7.45 (m, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 3.98 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 3.44 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H). LC-MS (ESI) *m/z*: 488 [M-H]⁻.

实施例 22、化合物 I-22-1 的合成与表征

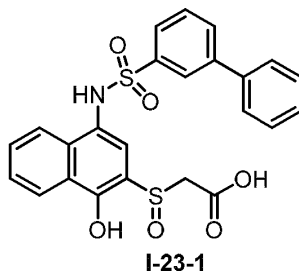


以中间体 **2** 为原料，按照 **UMI-77** 和化合物 **I-1** 的合成方法，将合成路

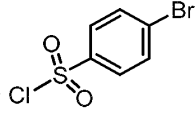
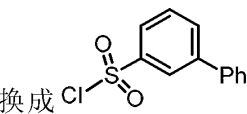
线中的  换成 ，可制备得化合物 **I-22-1**。

取纯化的产物 **I-22-1** 进行结构表征，¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.41 (s, 1 H), 8.35-8.31 (m, 2 H), 8.27-8.24 (m, 1 H), 8.01-7.97 (m, 1 H), 7.90-7.86 (m, 2 H), 7.59-7.54 (m, 2 H), 7.13 (s, 1 H), 3.96 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 3.40 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H). LC-MS (ESI) *m/z*: 449 [M-H]⁻.

实施例 23、化合物 I-23-1 的合成与表征

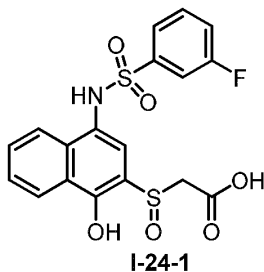


以中间体 **2** 为原料，按照 **UMI-77** 和化合物 **I-1** 的合成方法，将合成路

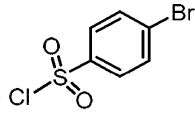
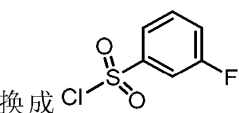
线中的  换成 ，可制备得化合物 **I-23-1**。

取纯化的产物 **I-23-1** 进行结构表征，¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.10 (s, 1 H), 8.26-8.23 (m, 1 H), 8.07-8.03 (m, 1 H), 7.89-7.86 (m, 1 H), 7.85-7.83 (m, 1 H), 7.62-7.51 (m, 6 H), 7.50-7.45 (m, 2 H), 7.44-7.39 (m, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 3.95 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 3.37 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H). LC-MS (ESI) *m/z*: 480 [M-H]⁻.

实施例 24、化合物 I-24-1 的合成与表征

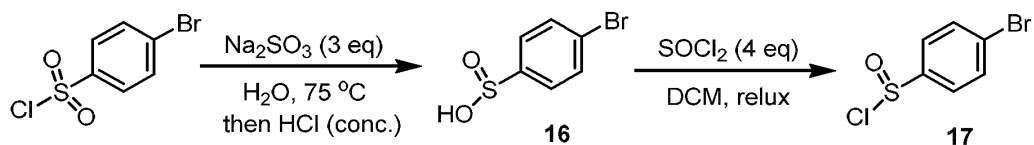


以中间体 **2** 为原料，按照 **UMI-77** 和化合物 **I-1** 的合成方法，将合成路

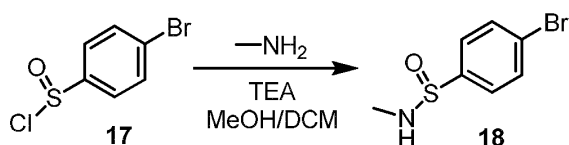
线中的  换成 ，可制备得化合物 **I-24-1**。

取纯化的产物 **I-24-1** 进行结构表征，¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.19 (s, 1 H), 8.27-8.25 (m, 1 H), 8.02-7.99 (m, 1 H), 7.59-7.54 (m, 3 H), 7.51-7.46 (m, 2 H), 7.43-7.39 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 4.00 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 3.43 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H). LC-MS (ESI) *m/z*: 422 [M-H]⁻.

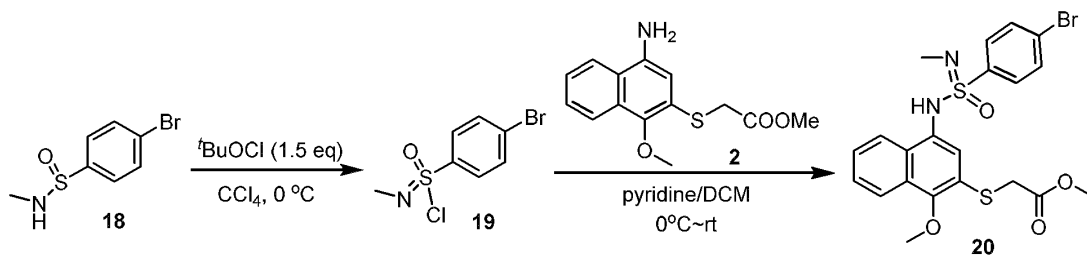
实施例 25、化合物 I-25-1 的合成与表征



将 Na_2SO_3 (3.8g, 30mmol) 溶于 30mL 去离子水, 搅拌下分批加入对溴苯磺酰氯 (2.6g, 10mmol)。油浴 75°C 加热 5 小时, 冷却后滴加浓盐酸, 有白色固体析出。抽滤, 所得固体在水中重结晶得中间体 **16** (1.3g)。将中间体 **16** 悬浮在 80mL DCM 中, 滴加二氯亚砷 (4eq), 滴加完后油浴加热至回流, 5 小时后旋转蒸发去除溶剂, 用甲苯带出残留二氯亚砷, 得到中间体 **17** (626mg)。

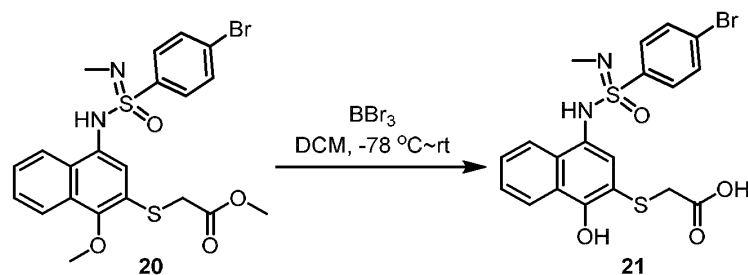


将中间体 **17** (48mg, 0.2mmol) 悬浮在 1mL DCM 中, 冰水浴冷却下加入甲胺 (1.5eq) 的醇溶液, 再加入三乙胺 (2eq), 自然恢复室温, 搅拌 2 小时。LC-MS 显示中间体 **18** 生成。采用硅胶柱层析纯化 (EA in hexane = 65% v/v) 得中间体 **18** 为淡黄色固体 (30mg)。

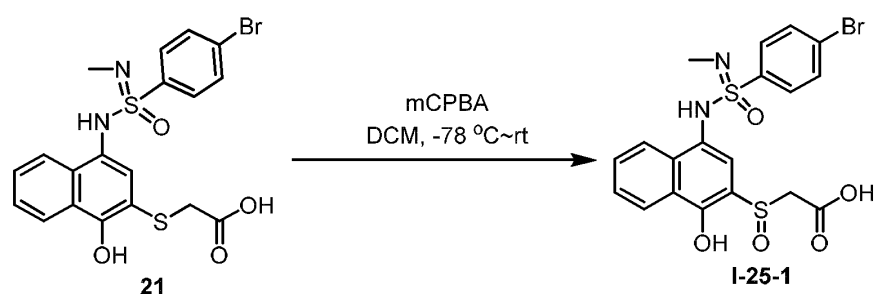


将中间体 **18** (30mg, 0.13mmol) 悬浮于 0.5mL 四氯化碳, 冰水浴下搅拌, 加入叔丁基氧氯 (1.5eq), 固体立即溶解。继续搅拌 1 小时, 旋转蒸发除去低沸点物质, 即可得中间体 **19**。随后将 **19** 溶于 0.5mL DCM, 冰水浴下

搅拌。将中间体 **2** (1eq, 参考 J. Med. Chem. 2014, 57, 4111–4133 制备) 溶于 0.3mL 吡啶, 并将此吡啶溶液滴加到 **19** 的 DCM 溶液中, 自然恢复室温并搅拌过夜。LC-MS 显示中间体 **20** 生成。硅胶柱层析纯化 (EA in hexane = 40% v/v) 得中间体 **20** 为油状物 (51mg)。



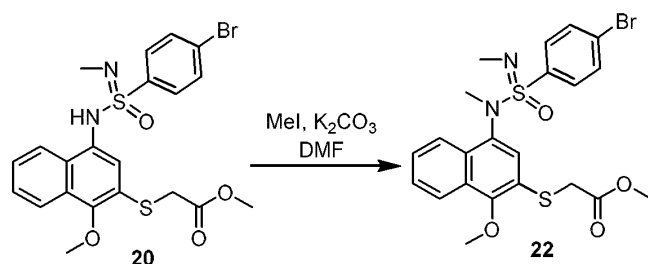
将中间体 **20** (51mg, 0.1mmol) 溶解在 0.5mL DCM 中, 干冰-乙醇浴冷却下滴加 BBr_3 的 DCM 溶液 (0.2mL, 1M in DCM)。缓慢恢复室温, 搅拌 3 小时, LC-MS 显示 **20** 完全消耗并且生成中间体 **21**。滴加去离子水淬灭反应, 用 DCM 萃取三次。合并有机相, 旋转蒸发蒸除有机溶剂, 用制备 HPLC 纯化 (MeCN/ H_2O /TFA) 得到中间体 **21** (13mg)。取纯化的 **21** 进行结构表征, LC-MS (ESI) m/z : 479, 481 $[\text{M}-\text{H}]^-$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9.13 (s, 1H), 8.36 – 8.28 (m, 1H), 8.14 – 8.06 (m, 1H), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.55 – 7.39 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.41 (s, 3H).



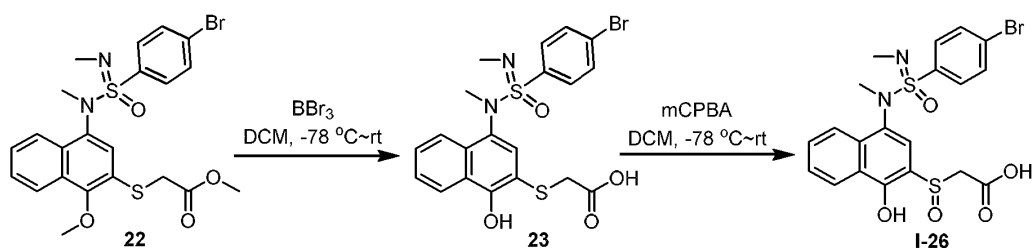
以中间体 **21** (13mg) 为原料, 按照化合物 **I-1** 的合成方法, 制备得化合物 **I-25-1** (4mg)。

取纯化的产物 **I-25-1** 进行结构表征, LC-MS (ESI) m/z : 495, 497 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 26、化合物 **I-26** 的合成与表征



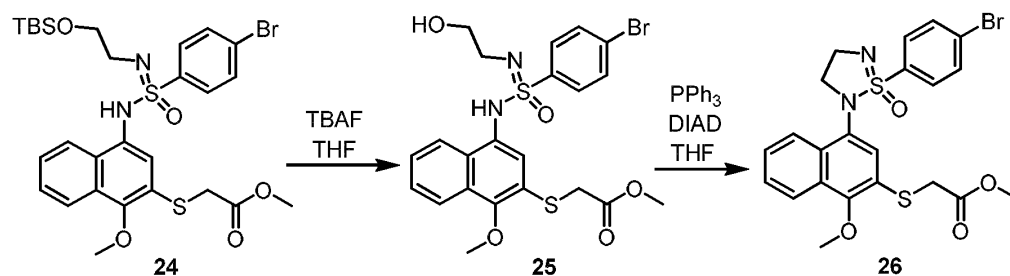
以中间体 **20** 为原料，按照中间体 **1** 的合成方法，制备得中间体 **22**。



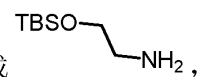
以中间体 **22** 为原料，按照化合物 **I-2** 的合成方法，制备得化合物 **I-26**。

取纯化的产物 **I-26** 进行结构表征，LC-MS (ESI) m/z : 509, 511 $[M-H]^-$ 。

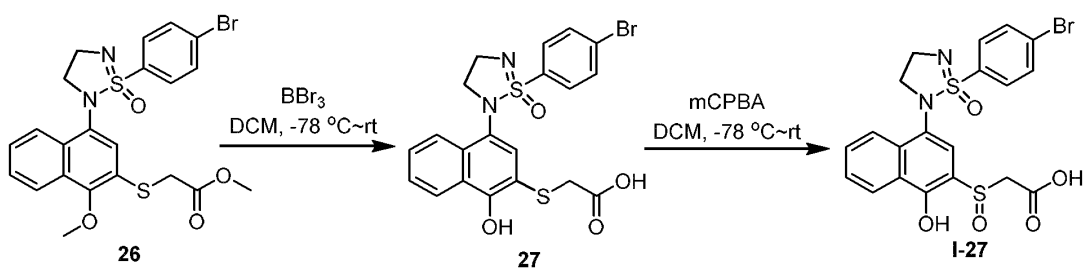
实施例 27、化合物 **I-27** 的合成与表征



按照中间体 **20** 的合成方法，将合成路线中的甲胺换成



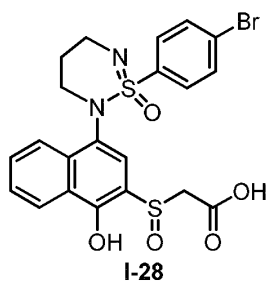
可制备得中间体 **24**。将中间体 **24** (1.9mmol) 溶于 THF，室温下搅拌并滴加 1MTBAF 的 THF 溶液，继续搅拌一小时至 TBS 完全脱除。硅胶柱层析得中间体 **25** (1.8mmol)。将中间体 **25** (1.8mmol) 和三苯基膦 (1.2eq) 溶于无水 THF 中，室温下搅拌并滴加 DIAD (1.2eq)，继续室温搅拌过夜，LC-MS 显示有环化产物 **26** 生成，硅胶柱层析得中间体 **26** (0.8mmol)。



以中间体 **26** 为原料,按照化合物 **I-2** 的合成方法,可制备得化合物 **I-27**。

取纯化的产物 **I-27** 进行结构表征, LC-MS (ESI) m/z : 507, 509 $[\text{M-H}]^-$ 。

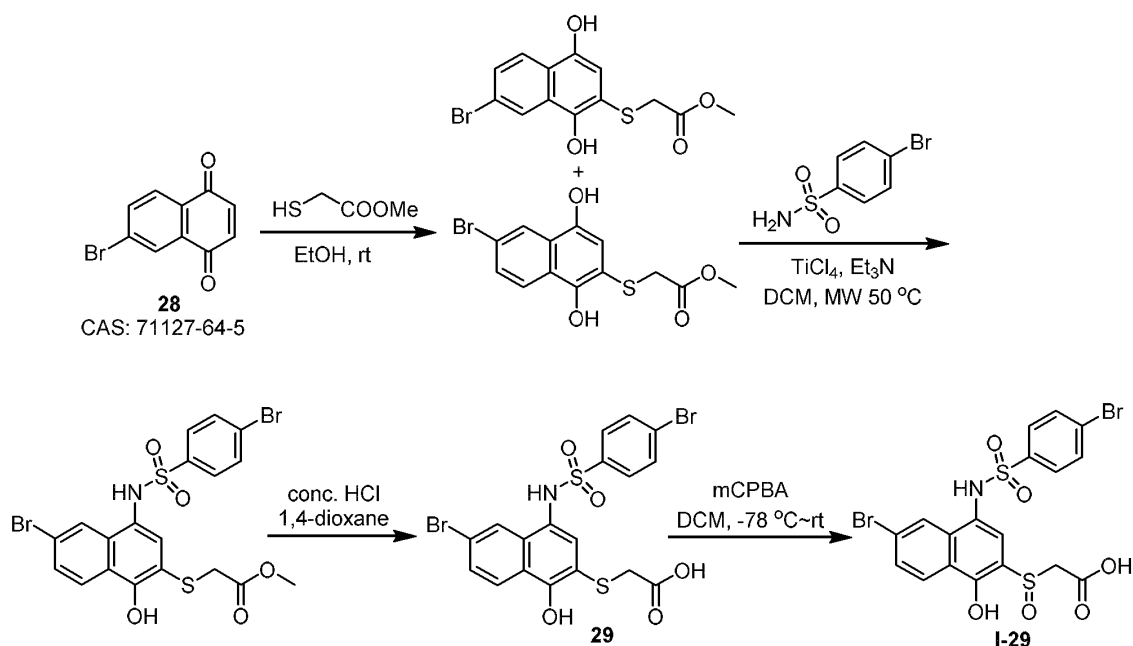
实施例 28、化合物 **I-28** 的合成与表征



按照化合物 **I-27** 的合成方法,将合成路线中的 $\text{TBSO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 换成 $\text{TBSO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, 可制备得化合物 **I-28**。

取纯化的产物 **I-28** 进行结构表征, LC-MS (ESI) m/z : 521, 523 $[\text{M-H}]^-$ 。

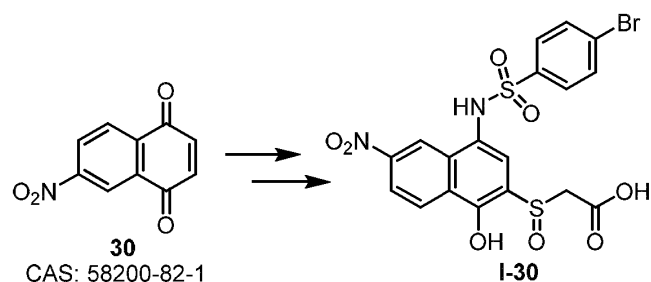
实施例 29、化合物 **I-29** 的合成与表征



以已知化合物 **28** (CAS: 71127-64-5) (5.0mmol) 为原料, 按文献 (J. Med. Chem. 2012, 55, 1978–1998) 的合成方法可制备得中间体 **29** (0.8mmol)。再按照化合物 **I-1** 的合成方法对中间体 **29** 进行氧化, 制备得化合物 **I-29**。

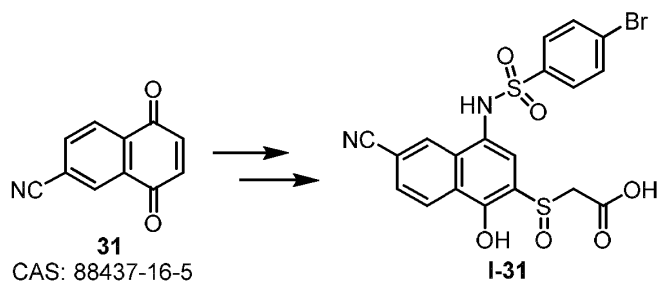
取纯化的产物 **I-29** 进行结构表征: LC-MS (ESI) m/z : 562 $[\text{M-H}]^-$ 。

实施例 30、化合物 **I-30** 的合成与表征



以已知化合物 **30** (CAS: 58200-82-1) 为原料, 采用和化合物 **I-29** 相同的合成路线, 可制备得化合物 **I-30**。取纯化的产物 **I-30** 进行结构表征: LC-MS (ESI) m/z : 527, 529 $[\text{M-H}]^-$ 。

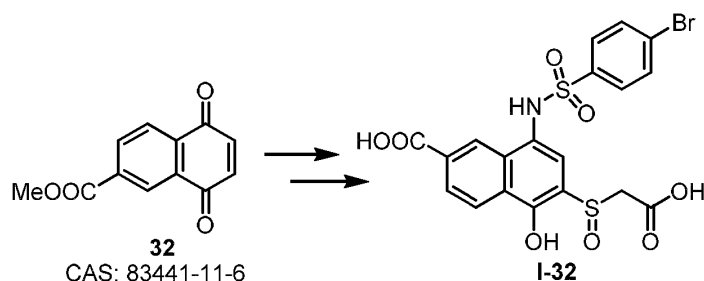
实施例 31、化合物 **I-31** 的合成与表征



以已知化合物 **31** (CAS: 88437-16-5) 为原料, 采用和化合物 **I-29** 相同的合成路线, 可制备得化合物 **I-31**。

取纯化的产物 **I-31** 进行结构表征: LC-MS (ESI) m/z : 507, 509 [M-H]⁻。

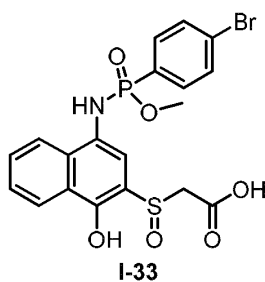
实施例 32、化合物 I-32 的合成与表征



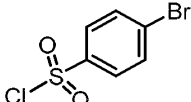
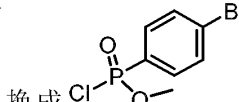
以已知化合物 **32** (CAS: 83441-11-6) 为原料, 采用和化合物 **I-29** 相同的合成路线, 可制备得化合物 **I-32**。

取纯化的产物 **I-32** 进行结构表征: LC-MS (ESI) m/z : 526, 528 [M-H]⁻。

实施例 33、化合物 I-33 的合成与表征

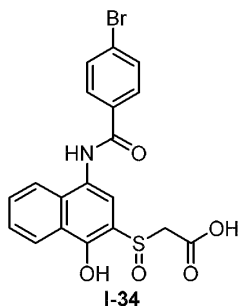


以中间体 **2** 为原料, 参照 **UMI-77** 和化合物 **I-1** 的合成方法, 将合成路

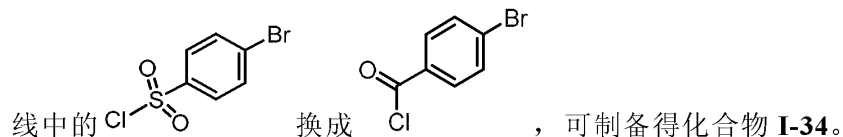
线中的  换成 , 可制备得化合物 **I-33**。

取纯化的产物 **I-33** 进行结构表征, LC-MS (ESI) m/z : 496, 498 $[M-H]^-$.

实施例 34: 化合物 **I-34** 的合成与表征

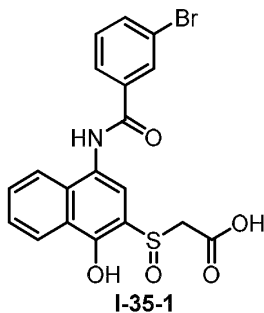


以中间体 **2** 为原料, 按照 **UMI-77** 和化合物 **I-34** 的合成方法, 将合成路

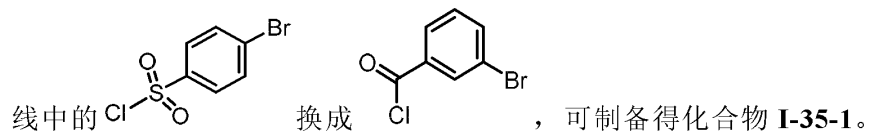


取纯化的产物 **I-34** 进行结构表征, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1 H), 8.35-8.32 (m, 1 H), 8.04-8.02 (m, 2 H), 7.97-7.93 (m, 1 H), 7.80-7.77 (m, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.68-7.61 (m, 2 H), 4.13 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 3.69 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H). LC-MS (ESI) m/z : 446, 448 $[M-H]^-$.

实施例 35、化合物 **I-35-1** 的合成与表征



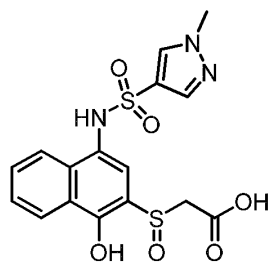
以中间体 **2** 为原料, 按照 **UMI-77** 和化合物 **I-1** 的合成方法, 将合成路



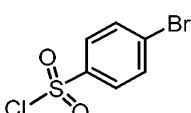
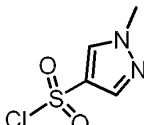
取纯化的产物 **I-35-1** 进行结构表征, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ

10.51 (s, 1 H), 8.34-8.31 (m, 1 H), 8.26 (m, 1 H), 8.07-8.05 (m, 1 H), 7.95-7.93 (m, 1 H), 7.83-7.81 (m, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.66-7.60 (m, 2 H), 7.53 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 4.11 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 3.69 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H). LC-MS (ESI) m/z : 446, 448 $[M-H]^-$.

实施例 36、化合物 I-36 的合成与表征

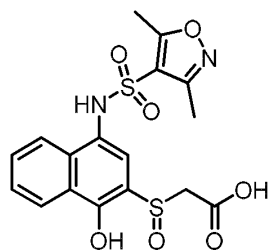


以中间体 **2** 为原料，按照 **UMI-77** 和化合物 **I-1** 的合成方法，将合成路

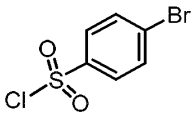
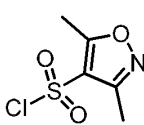
线中的  换成 ，可制备得化合物 **I-36**。

取纯化的产物 **I-36** 进行结构表征， $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (s, 1 H), 8.25-8.23 (m, 1 H), 8.12-8.10 (m, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.61-7.60 (m, 2 H), 7.59-7.52 (m, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 3.86 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.61 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H). LC-MS (ESI) m/z : 408 $[M-H]^-$.

实施例 37、化合物 I-37 的合成与表征

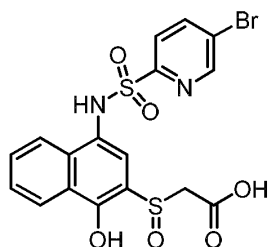


以中间体 **2** 为原料，按照 **UMI-77** 和化合物 **I-1** 的合成方法，将合成路

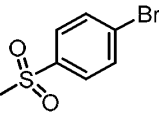
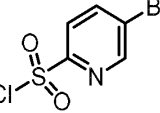
线中的  换成 ，可制备得化合物 **I-37**。

取纯化的产物 **I-37** 进行结构表征, LC-MS (ESI) m/z : 423 $[M-H]^-$.

实施例 38、化合物 **I-38** 的合成与表征

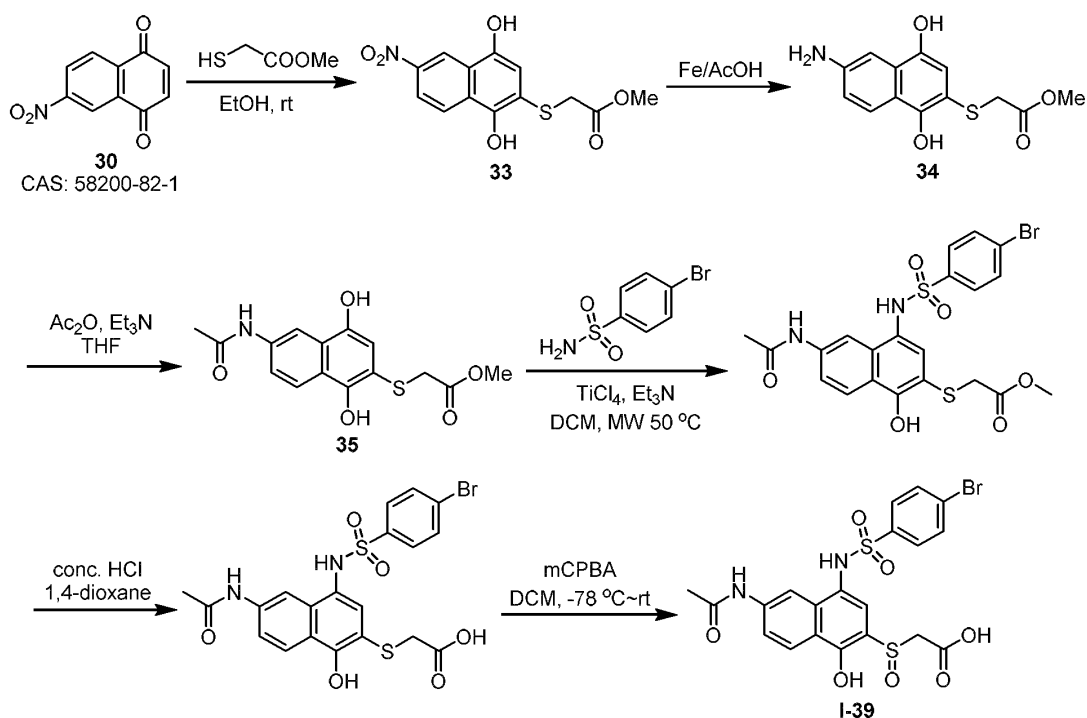


以中间体 **2** 为原料, 按照 **UMI-77** 和化合物 **I-1** 的合成方法, 将合成路

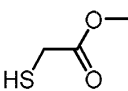
线中的  换成 , 可制备得化合物 **I-38**。

取纯化的产物 **I-38** 进行结构表征, LC-MS (ESI) m/z : 483, 485 $[M-H]^-$.

实施例 39、化合物 **I-39** 的合成与表征

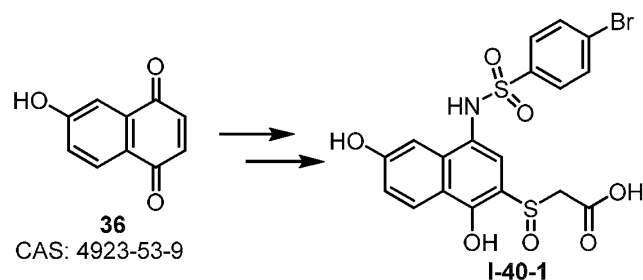


以已知化合物 **30** (CAS: 58200-82-1) (10.0mmol) 为原料, 按照文献

(J. Med. Chem. 2012, 55, 1978–1998) 的合成方法, 过量  在乙醇中可亲核取代并还原 **30** 得到中间体 **33** (7.1mmol)。将此 **33** 溶于乙酸中并加入还原铁粉 (8.0eq), 50 度加热搅拌直至硝基完全还原至中间体 **34**。过滤并将滤液浓缩, 残余物溶于 THF, 加入三乙胺 (5.0eq), 室温搅拌下滴加乙酸酐 (2.0eq), 继续搅拌至 LC-MS 显示中间体 **34** 被完全乙酰化得中间体 **35**, 硅胶柱层析得中间体 **35** (3.8mmol)。随后采用和化合物 **I-29** 相同的合成步骤, 可制备得化合物 **I-39**。

取纯化的产物 **I-39** 进行结构表征, LC-MS (ESI) m/z: 539, 541 [M-H]⁻。

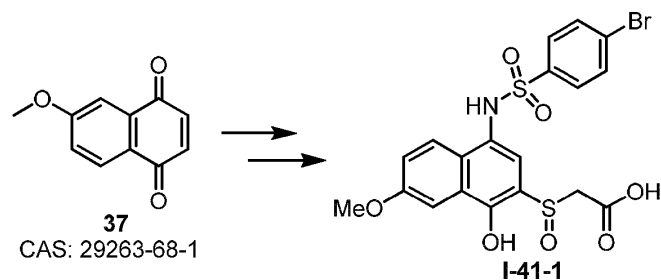
实施例 40、化合物 **I-40-1** 的合成与表征



以已知化合物 **36** (CAS: 4923-53-9) 为原料, 采用和化合物 **I-29** 相同的合成路线, 可制备得化合物 **I-40-1**。

取纯化的产物 **I-40-1** 进行结构表征: LC-MS (ESI) m/z: 498, 500 [M-H]⁻。

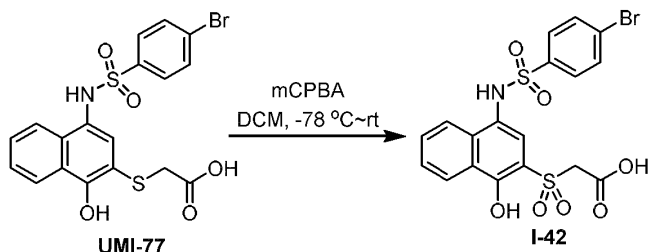
实施例 41、化合物 **I-41-1** 的合成与表征



以已知化合物 **37** (CAS: 29263-68-1) 为原料, 采用和化合物 **I-29** 相同的合成路线, 可制备得化合物 **I-41-1**。

取纯化的产物 **I-41-1** 进行结构表征: LC-MS (ESI) m/z: 512, 514 [M-H]⁻。

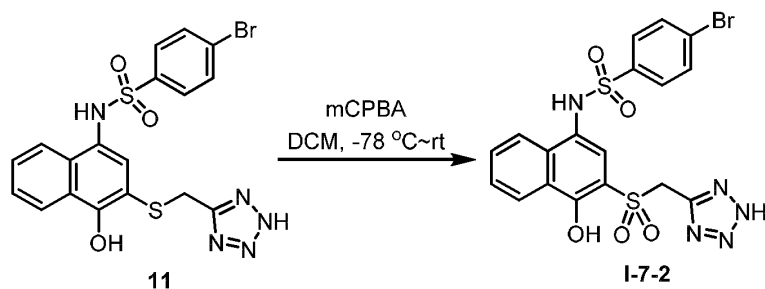
实施例 42、化合物 I-42 的合成与表征



将 **UMI-77** (15mg, 0.032mmol) 溶于 DCM (0.5mL) 并置于干冰-乙醇浴中搅拌, 加入 2 当量 85% mCPBA (13mg, 0.064mmol), 随后缓慢恢复室温。LC-MS 检测生成产物 **I-42**。减压蒸除有机溶剂, 所得粗产品用制备 HPLC (MeCN/H₂O/TFA) 纯化得产物 **I-42** (5mg)。

取纯化的产物 **I-42** 进行结构表征, ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.14 (s, 1 H), 8.37-8.34 (m, 1 H), 7.97-7.95 (m, 1 H), 7.72-7.69 (m, 2 H), 7.64-7.61 (m, 2 H), 7.55-7.53 (m, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 4.51 (s, 2 H). LC-MS (ESI) m/z: 498, 500 [M-H]⁻.

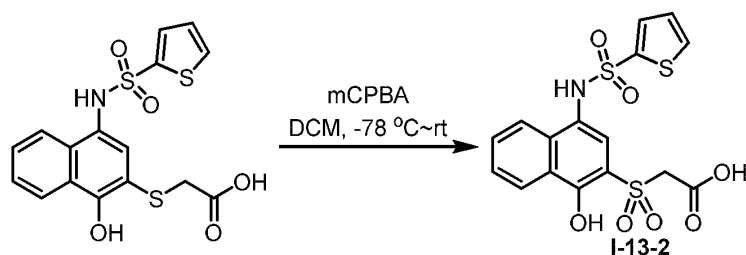
实施例 43、化合物 I-7-2 的合成与表征



以已知化合物 **11** (J. Med. Chem. 2014, 57, 4111-4133) (0.04mmol) 为原料, 按照化合物 **I-42** 的合成方法, 制备得化合物 **I-7-2** (4mg)。

取纯化的产物 **I-7-2** 进行结构表征, LC-MS (ESI) m/z: 522, 524 [M-H]⁻.

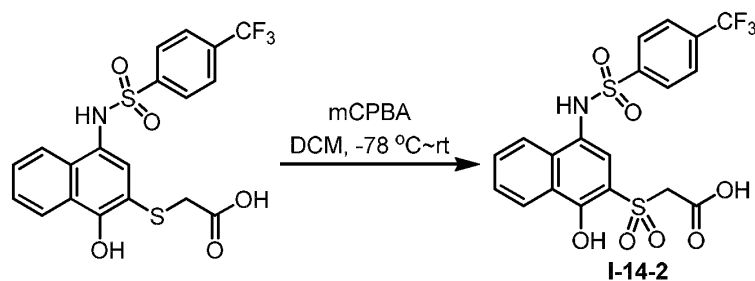
实施例 44、化合物 I-13-2 的合成与表征



按照化合物 **I-13-1** 和 **I-42** 的合成方法, 制备得化合物 **I-13-2** (5mg)。

取纯化的产物 **I-13-2** 进行结构表征, LC-MS (ESI) m/z : 426 $[M-H]^-$ 。

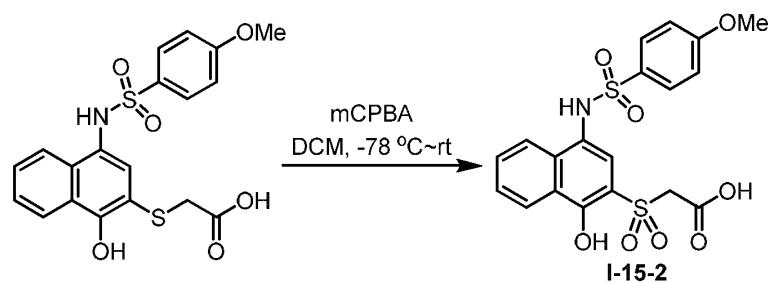
实施例 45、化合物 **I-14-2** 的合成与表征



按照化合物 **I-14-1** 和 **I-42** 的合成方法, 制备得化合物 **I-14-2** (7mg)。

取纯化的产物 **I-14-2** 进行结构表征, LC-MS (ESI) m/z : 488 $[M-H]^-$ 。

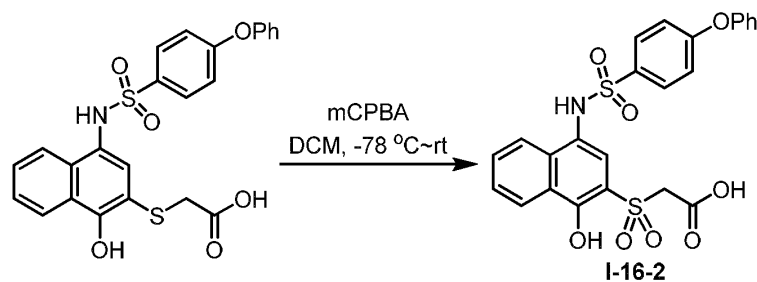
实施例 46、化合物 **I-15-2** 的合成与表征



按照化合物 **I-15-1** 和 **I-42** 的合成方法, 制备得化合物 **I-15-2** (12mg)。

取纯化的产物 **I-15-2** 进行结构表征, LC-MS (ESI) m/z : 450 $[M-H]^-$ 。

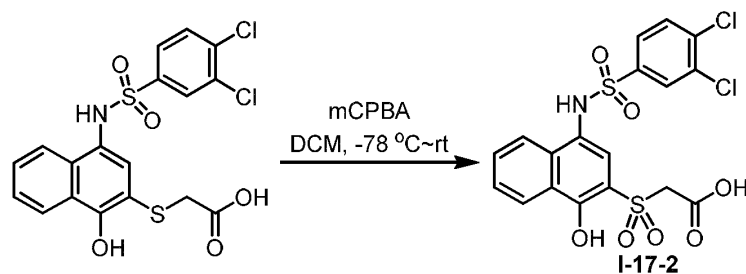
实施例 47、化合物 **I-16-2** 的合成与表征



按照化合物 **I-16-1** 和 **I-42** 的合成方法，制备得化合物 **I-16-2** (15mg)。

取纯化的产物 **I-16-2** 进行结构表征，LC-MS (ESI) m/z : 512 $[M-H]^+$ 。

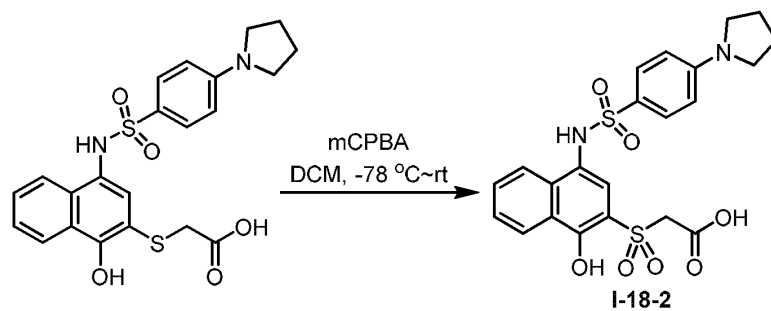
实施例 48、化合物 **I-17-2** 的合成与表征



按照化合物 **I-17-1** 和 **I-42** 的合成方法，制备得化合物 **I-17-2** (17mg)。

取纯化的产物 **I-17-2** 进行结构表征，LC-MS (ESI) m/z : 488 $[M-H]^+$ 。

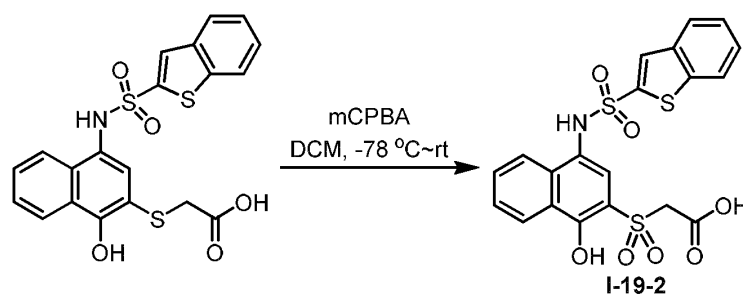
实施例 49、化合物 **I-18-2** 的合成与表征



按照化合物 **I-18-1** 和 **I-42** 的合成方法，制备得化合物 **I-18-2** (11mg)。

取纯化的产物 **I-18-2** 进行结构表征，LC-MS (ESI) m/z : 489 $[M-H]^+$ 。

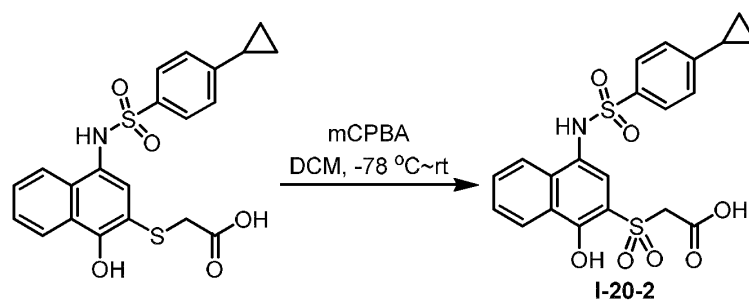
实施例 50、化合物 **I-19-2** 的合成与表征



按照化合物 **I-19-1** 和 **I-42** 的合成方法，制备得化合物 **I-19-2** (17mg)。

取纯化的产物 **I-19-2** 进行结构表征，LC-MS (ESI) m/z : 476 $[M-H]^-$ 。

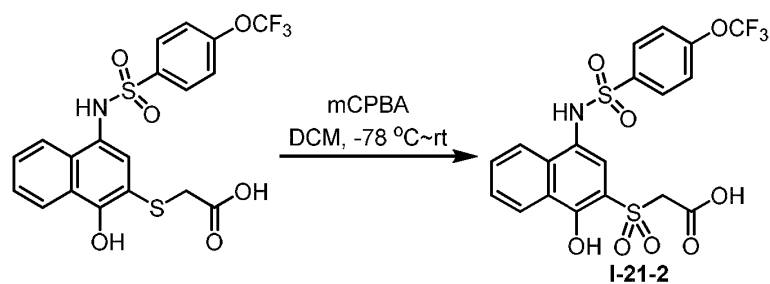
实施例 51、化合物 **I-20-2** 的合成与表征



按照化合物 **I-20-1** 和 **I-42** 的合成方法，制备得化合物 **I-20-2** (21mg)。

取纯化的产物 **I-20-2** 进行结构表征，LC-MS (ESI) m/z : 460 $[M-H]^-$ 。

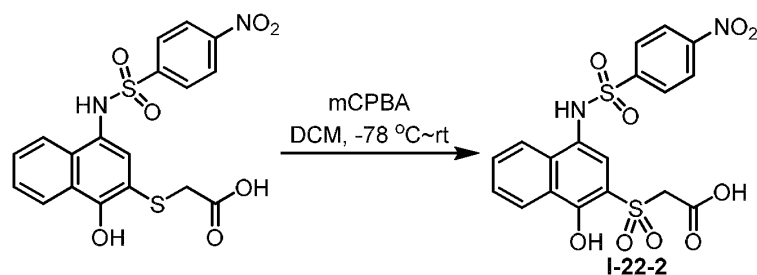
实施例 52、化合物 **I-21-2** 的合成与表征



按照化合物 **I-21-1** 和 **I-42** 的合成方法，制备得化合物 **I-21-2** (14mg)。

取纯化的产物 **I-21-2** 进行结构表征，LC-MS (ESI) m/z : 504 $[M-H]^-$ 。

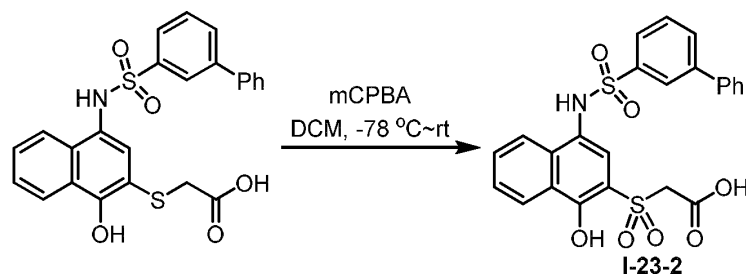
实施例 53、化合物 **I-22-2** 的合成与表征



按照化合物 **I-22-1** 和 **I-42** 的合成方法，制备得化合物 **I-22-2** (25mg)。

取纯化的产物 **I-22-2** 进行结构表征，LC-MS (ESI) m/z : 465 $[\text{M-H}]^-$ 。

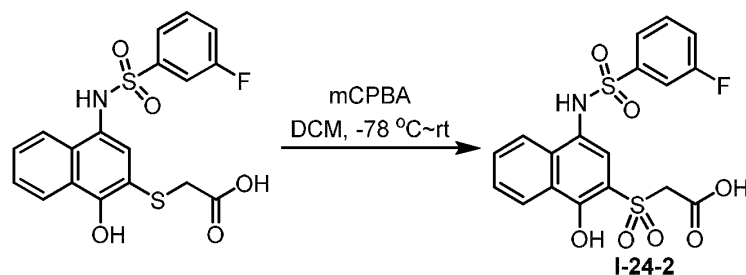
实施例 54、化合物 **I-23-2** 的合成与表征



按照化合物 **I-23-1** 和 **I-42** 的合成方法，制备得化合物 **I-23-2** (23mg)。

取纯化的产物 **I-23-2** 进行结构表征，LC-MS (ESI) m/z : 496 $[\text{M-H}]^-$ 。

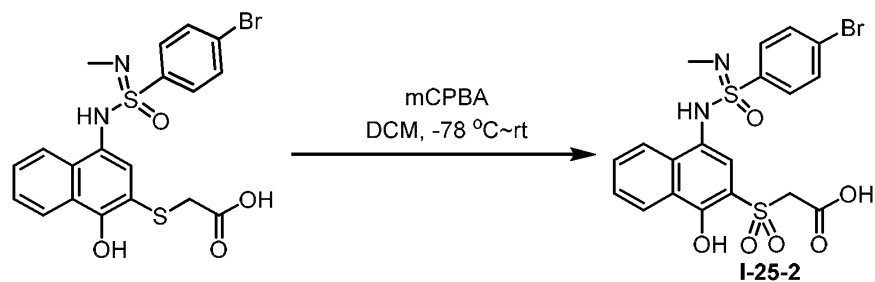
实施例 55、化合物 **I-24-2** 的合成与表征



按照化合物 **I-24-1** 和 **I-42** 的合成方法，制备得化合物 **I-24-2** (18mg)。

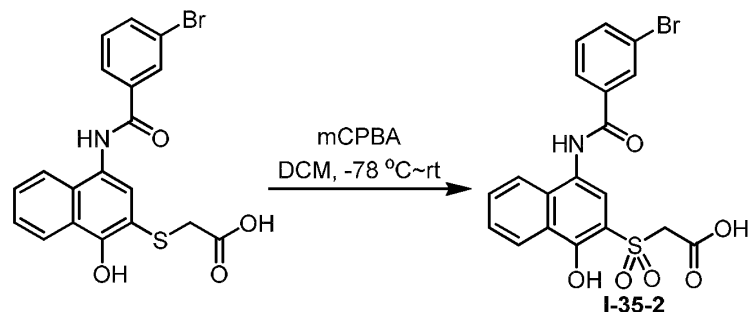
取纯化的产物 **I-24-2** 进行结构表征，LC-MS (ESI) m/z : 438 $[\text{M-H}]^-$ 。

实施例 56、化合物 **I-25-2** 的合成与表征



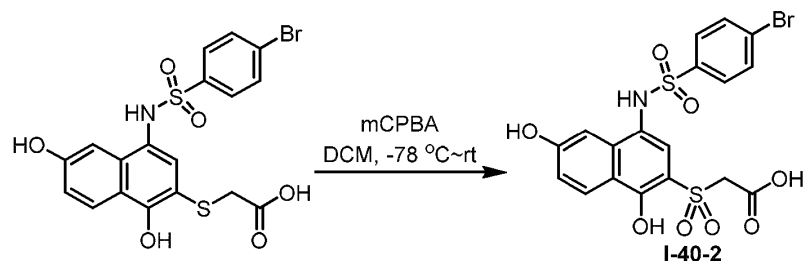
按照化合物 **I-25-1** 和 **I-42** 的合成方法, 制备得化合物 **I-25-2** (18mg)。
取纯化的产物 **I-25-2** 进行结构表征, LC-MS (ESI) m/z : 511, 513 $[M-H]^-$ 。

实施例 57、化合物 **I-35-2** 的合成与表征



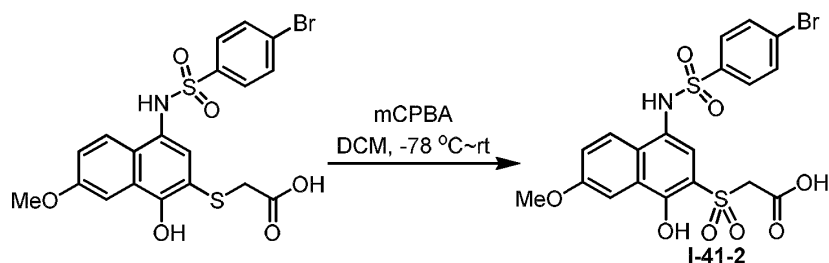
按照化合物 **I-35-1** 和 **I-42** 的合成方法, 制备得化合物 **I-35-2** (14mg)。
取纯化的产物 **I-35-2** 进行结构表征, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)
 δ 10.52 (s, 1 H), 8.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.27-8.26 (m, 1 H), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.97 (d, 8.0 Hz, 1 H), 7.85-7.83 (m, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.76-7.67 (m, 1 H), 7.54 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 4.64 (s, 2 H). LC-MS (ESI) m/z : 462, 464 $[M-H]^-$ 。

实施例 58、化合物 **I-40-2** 的合成与表征



按照化合物 **I-40-1** 和 **I-42** 的合成方法, 制备得化合物 **I-40-2** (3mg)。
取纯化的产物 **I-40-2** 进行结构表征, LC-MS (ESI) m/z : 514, 516 $[M-H]^-$ 。

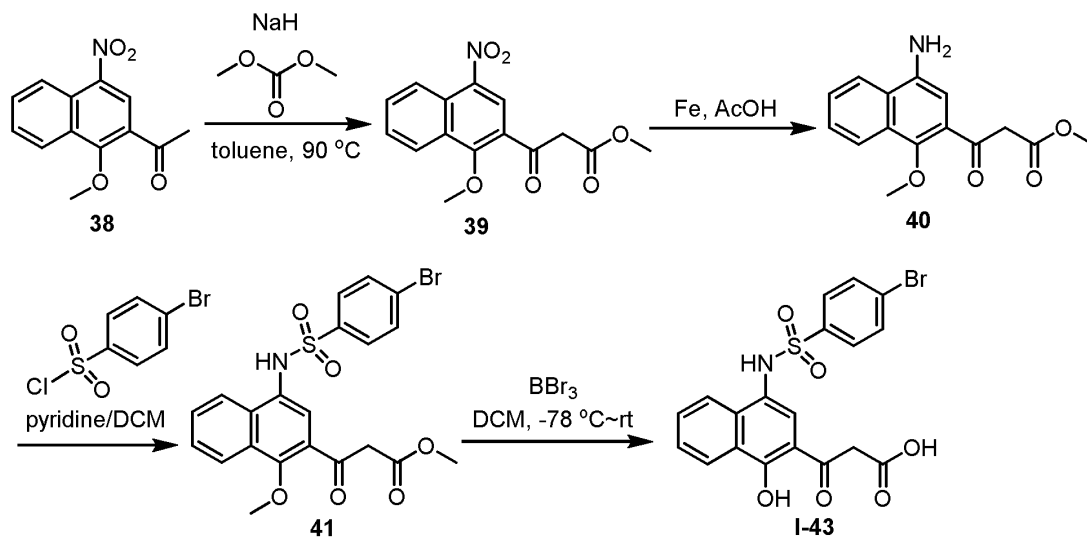
实施例 59、化合物 I-41-2 的合成与表征



按照化合物 **I-41-1** 和 **I-42** 的合成方法，制备得化合物 **I-41-2** (12mg)。

取纯化的产物 **I-41-2** 进行结构表征，LC-MS (ESI) m/z: 528, 530 [M-H]⁻。

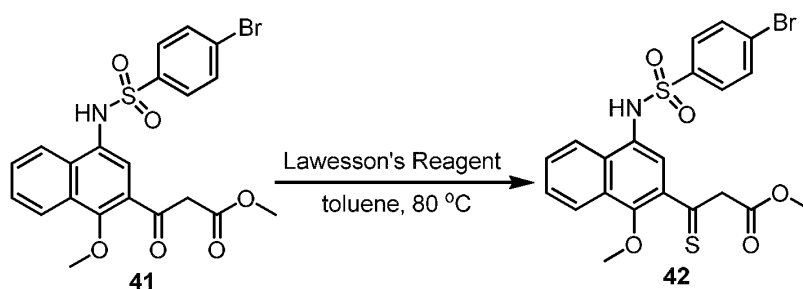
实施例 60、化合物 I-43 的合成与表征



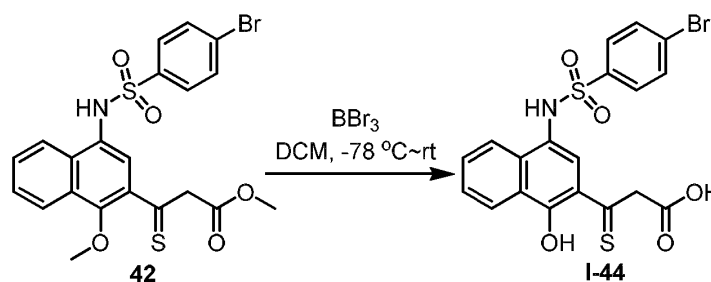
以已知物 **38** 为原料，按照上图合成路线，可制备得化合物 **I-43**。

取纯化的产物 **I-43** 进行结构表征，LC-MS (ESI) m/z: 462, 464 [M-H]⁻。

实施例 61、化合物 I-44 的合成与表征



以中间体 **41** 为原料，通过劳森试剂处理，可制备得中间体 **42**。



中间体 **42** 通过三溴化硼处理脱去甲基，可制备得化合物 **I-44**。

取纯化的产物 **I-44** 进行结构表征：LC-MS (ESI) m/z : 478, 480 $[M-H]^-$ 。

测试例 1、线粒体自噬诱导剂的功能测试

组 1：人胚肾转化细胞 HEK293Tmtkeima 细胞分别施加 0 μ M、1.25 μ M、2.5 μ M、5 μ M 和 10 μ M 的 CCCP，并以 1.5×10^5 个/ml 种于 96 孔黑色酶标板中，每孔 100 μ L。25 小时后加入化合物 **I-2**，设置 3 个重复。于 37 $^\circ$ C，5% CO₂ 培养条件下，每隔几小时用 biotekcytation 5 拍照，共拍摄 20 小时，以明场做对焦通道，每孔拍摄 9 张图片，利用仪器软件处理图像。所得照片见图 1。

如图 1 所示，在施加 0 μ M 的 CCCP 的细胞中，施加化合物 **I-2** 的色块颜色均较浅，表明线粒体未损伤的细胞中施加化合物 **I-2**，不能诱导线粒体自噬，即化合物 **I-2** 无法诱导非损伤线粒体发生自噬。

如图 1 所述，在未施加 CCCP 的细胞和施加了 CCCP 的细胞（10 μ M）中，再分别施加化合物 **I-2**，施加 CCCP 的细胞色块颜色较深，表明在线粒体损伤的细胞中，施加化合物 **I-2**，线粒体自噬水平高，即化合物 **I-2** 可选择性诱导损伤的线粒体发生自噬。

组 2：人胚肾转化细胞 HEK293Tmtkeima 细胞以 1.5×10^5 个/ml 种于 96 孔黑色酶标板中，每孔 100 μ L；25 小时后分别加入化合物 **I-1~I-44**, **UMI-77**，设置 3 个重复；于 37 $^{\circ}$ C，5% CO₂ 培养条件下，每隔几小时用 biotekcytation 5 拍照，共拍摄 20 小时。另一组细胞在相同条件下，人胚肾转化细胞 HEK293Tmtkeima 细胞以 1.5×10^5 个/ml 种于 96 孔黑色酶标板中，每孔 100 μ l；24 小时后先加入 5uM 或 10uM CCCP（Carbonyl cyanide 3-chlorophenylhydrazone）诱导线粒体破损，1 小时后再加入 **I-1~I-44**, **UMI-77**，设置 3 个重复；于 37 $^{\circ}$ C，5% CO₂ 培养条件下，每隔几小时用 biotekcytation 5 拍照，共拍摄 20 小时。两组均以明场做对焦通道，每孔拍摄 9 张图片，利用仪器软件处理图像。部分所得照片见图 2。

如图 2 所示，人胚肾转化细胞 HEK293Tmtkeima 系统在用 5uM 或 10uM CCCP 处理诱导线粒体损伤后再加化合物 **I-1**, **I-2**，对比未使用 CCCP 处理，只加入受试化合物，图块颜色更深，表明化合物 **I-1**, **I-2** 更倾向诱导损伤的线粒体发生自噬。而 **UMI-77**，同等条件下，损伤的线粒体和未损伤的线粒体色块颜色均较深，表明 **UMI-77** 无法选择性诱导损伤的线粒体发生自噬。

其他化合物诱导损伤线粒体自噬的能力测试结果如下表 1：

表 1

化合物编号	选择诱导破损线粒体自噬的能力	化合物编号	选择诱导破损线粒体自噬的能力
I-1	+++	I-7-2	+
I-2	++	I-13-2	++
I-3	++	I-14-2	++
I-4	+	I-23-2	++
I-5	+		
I-6	+		
I-7	++		
I-8	+++		
I-13-1	+++		
I-14-1	++		

I-15-1	+		
I-16-1	++		
I-17-1	+++		
I-18-1	+		
I-19-1	++		
I-20-1	++		
I-21-1	+++		
I-22-1	+		
I-23-1	+++		
I-24-1	+		
I-25-1	+++		
I-26	++		
I-27	++		
I-28	+		
I-29	+++		
I-31	+		
I-33	++		
I-35-1	+		
I-36	++		
I-37	++		
I-42	+		
UMI-77	NA		

“+++”表示化合物具有较强的选择性诱导破损线粒体自噬的能力（破损线粒体自噬发生细胞数/全部细胞数 >0.30 ），“++”表示化合物具有中等的选择性诱导破损线粒体自噬的能力（破损线粒体自噬发生细胞数/全部细胞数在 0.2~0.3 范围内），“+”表示化合物具有较弱的选择性诱导破损线粒体自噬的能力（破损线粒体自噬发生细胞数/全部细胞数在 0.1~0.2 范围内），“NA”表示没有检出化合物具有选择性诱导破损线粒体自噬的能力。

注：实验所用 HEK293Tmtkeima 细胞是根据文献【Cen, X. *et al. Nat Commun*11, 5731 (2020).】中提到的方法，利用慢病毒包装技术，在 HEK293T 细胞中稳定表达 mtkeima 蛋白，得到的 HEK293Tmtkeima 细胞。实验中所用到的 CCCP 购买自陶术生物（货号 T7081）。

测试例 2、体外肝微粒稳定性测试

选用 Ketanserin 为参比化合物。具体方法如下：

配置 0.1M K₃PO₄(pH 为 7.4)缓冲液及 3×NADPH 储存液(6mM, 5mg/mL)，并在 37°C 水浴锅中预热；受试化合物及对照化合物 spiking solution 的配置：将 5μL 化合物储备液(10nM)加入到 95μL 乙腈中；1.5μM spiking solution in microsomes(0.75mg/mL)的配置：将 1.5μL spiking solution 和 18.75μL 肝微粒溶液(20mg/mL)加入到 479.75μL K₃PO₄ 缓冲液中；取 30μL spiking solution in microsomes 加入到多孔板中，并在 37°C 条件下孵育 5min；每孔加入 15μL NADPH 储存液开始反应，并计时；分别在 0min、5min、15min、30min 和 45min 加入 150μL 含 IS 的乙腈溶液，终止反应；振荡 10min 后 6000rpm 离心 15min；每孔取 80μL 上清 LC/MS 检测，计算 T_{1/2}。测试结果如图 3 所示。

图 3 中显示了化合物在体外小鼠或人肝微粒体环境下的消除情况，用消除半衰期 T_{1/2} 来衡量。UMI-77 的体外肝微粒体稳定性实验表明 UMI-77 在肝微粒体环境下不稳定，会快速消除；化合物 I-1 和 I-2 则表现出优越的肝微粒体稳定性。

注：实验所用的小鼠和人肝微粒体购买自 Xenotech。

测试例 3、体外血浆稳定性测试

选用 Procaine 为参比化合物。具体方法如下：

取适量受试化合物及对照化合物的 DMSO 储备液溶于 4mL 血浆中，使其浓度为 200μg/mL，DMSO 含量不超过 0.1%。水浴 37°C 孵育 0、5、15 和 30 分钟以及 1、2、4、6、10、24 和 48 小时，取 200μL，加入 3 倍体积色谱级乙腈沉淀蛋白。漩涡震荡 5min，离心后取上层清液 200μL，HPLC 进样分析，液相条件与之前相同。测试结果如图 4 所示。

图 4 中 **UMI-77** 半衰期很短，表明 **UMI-77** 在血浆环境下不稳定，会快速消除；而化合物 **I-1** 和 **I-2** 则表现出优越的血浆稳定性。

测试例 4、小鼠或大鼠药物代谢动力学（PK）测试

取实验鼠，按照图示剂量和给药途径向其施加适量受试化合物。各化合物各给药方式均取三只实验鼠进行三次平行实验，编号 101、102 和 103 为同一组，201、202 和 203 为一组，301、302 和 303 为一组。

在相应的时间点取鼠血浆样品 10μL 至离心管，加入 100μL 的甲醇：乙腈（1：1，v/v），进行 1 min 涡旋，（14000 rpm）5 min 离心，取上清液 50μL，与水等体积混合，用伏安法均匀混合后进行分析。

小鼠药物代谢动力学测试结果见表 2。

表 2

	化合物	UMI-77	I-1	I-2
PK 剂量-mg/kg		1 for IV; 10 for PO; 3 for IP		
IV 静 脉 注 射	半衰期 $t_{1/2}$ -hr	NA	1.25	0.98
	清除 Cl-mL/min/kg	130.92	24.9	39.34
	血药浓度峰值	313.97	832.02	947.13
	C_{max} -ng/mL			
	AUC_{inf} - hr*ng/mL	140.34	714.41	429.41
	稳态表观分布容积	18.40	2.3	1.39
	V_{ss} -L/kg			
药时曲线		见图 5	见图 7	见图 10
PO 口 服 灌 胃	半衰期 $t_{1/2}$ -hr	NA	1.96	1.37
	清除 Cl-mL/min/kg	/	/	/
	血药浓度峰值	102.45	1345.78	494.74
	C_{max} -ng/mL			
	AUC_{inf} - hr*ng/mL	162.29	3796.07	1045.05
	生物利用度 F-%	8.64	60.41	24.12
	药时曲线	见图 6	见图 8	见图 11
IP	半衰期 $t_{1/2}$ -hr	/	0.79	/

腹腔注射	清除 Cl-mL/min/kg	/	/	/
	血药浓度峰值	/	3744.89	/
	C _{max} -ng/mL			
	AUC _{inf} - hr*ng/mL	/	4415.08	/
	生物利用度 F-%	/	247.06	/
	药时曲线		见图 9	

大鼠药物代谢动力学测试结果（给药 **I-1**）见表 3。

	IV 静脉注射/ (1mg/kg)	IP 腹腔注射 (3mg/kg)	PO 口服灌胃 (10mg/kg)
半衰期 t _{1/2} -hr	1.93	3.34	0.96
清除 Cl-mL/min/kg	4.91	/	/
血药浓度峰值 C _{max} -ng/mL	1895.11	5439.27	1549.52
AUC _{inf} - hr*ng/mL	3722.68	18275.52	6070.32
稳态表观分布容积 V _{ss} -L/kg	0.63	/	/
生物利用度 F-%	/	165.15	16.29
药时曲线	见图 12	见图 13	见图 14

上表 2 中“NA”表示无法测算，“/”表示未测量该项。

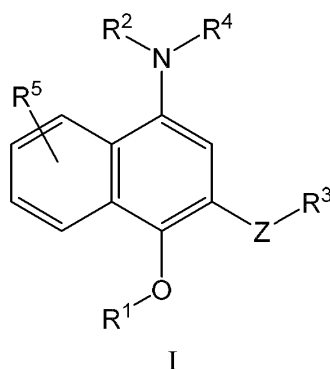
测试结果表明 **UMI-77** 在小鼠 PK 实验中快速清除，很快便无法测得血药浓度；而化合物 **I-1**、**I-2** 则表现出良好的 PK 性质，**I-1** 在大鼠 PK 实验中也表现出良好的 PK 性质。

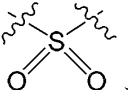
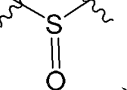
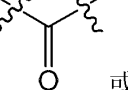
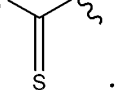
注：PK 实验所用的小鼠为 ICR mice of SPF，采购自 Sino-British SIPPR Lab Animal Ltd, Shanghai, China。PK 实验所用的大鼠为 SD rat of SPF，采购自 Sino-British SIPPR Lab Animal Ltd, Shanghai, China。

本领域的普通技术人员可以理解，上述各实施方式是实现本发明的具体实施例，而在实际应用中，可以在形式上和细节上对其作各种改变，而不偏离本发明的精神和范围。

权利要求

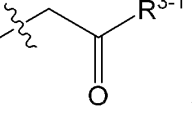
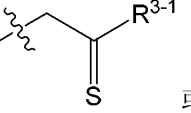
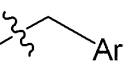
1. 一种具有通式(I)所示结构的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或前药，其特征在于，



其中，Z 为 、、 或 ；

R¹ 为氢或 C₁₋₆ 烷基；

R² 为氢、C₁₋₆ 烷基、三至六元环烷基、三至六元环氧烷基、苯基或 C₁₋₆ 烷基取代的苯基；

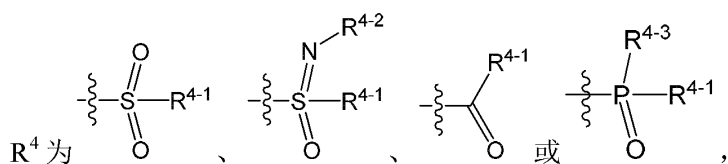
R³ 为 、 或 ；

其中，R³⁻¹ 为氢、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、三至六元环烷基、三至六元环氧烷基、氨基、C₁₋₆ 胺基、-CH₂C(O)R³⁻²、-CH₂C(O)OR³⁻² 或 -CH₂C(O)N(R³⁻² R³⁻²ᵃ)，

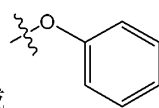
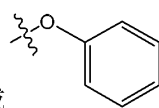
R³⁻² 和 R³⁻²ᵃ 分别独立地为氢、C₁₋₆ 烷基或三至六元环烷基，

Ar 为苯基、并苯基、5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元稠合双环杂芳基、至少一个氢原子被 R³⁻³ 取代的苯基、至少一个氢原子被 R³⁻³ 取代的并苯基、至少一个氢原子被 R³⁻³ 取代的 5 或 6 元单环杂芳基或至少一个氢原子被 R³⁻³ 取代的 8 至 10 元稠合双环杂芳基，所述 R³⁻³ 为氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、三至六元环烷基、羟基、C₁₋₆ 烷氧基、三至六元环氧烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-N(R³⁻³ᵃ R³⁻³ᵇ)或苯基，

R^{3-3a} 和 R^{3-3b} 分别独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或三至六元环烷基；



其中, R^{4-1} 为苯基、并苯基、至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的苯基、5 或 6 元单环杂芳基、至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的 5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元稠合双环杂芳基或至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的 8 至 10 元稠合双环杂芳基, 所述 R^{4-11} 为氢、卤素、硝基、腈基、羟基、 C_{1-6} 烷基、三至六元环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-N(R^{4-1a}R^{4-1b})$ 、苯基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-C(O)OR^{4-12}$ 、 $-C(O)R^{4-12}$ 、 $-C(O)N(R^{4-1a}R^{4-1b})$ 、 $-S(O)_2R^{4-12}$ 、 $-S(O)R^{4-12}$ 、

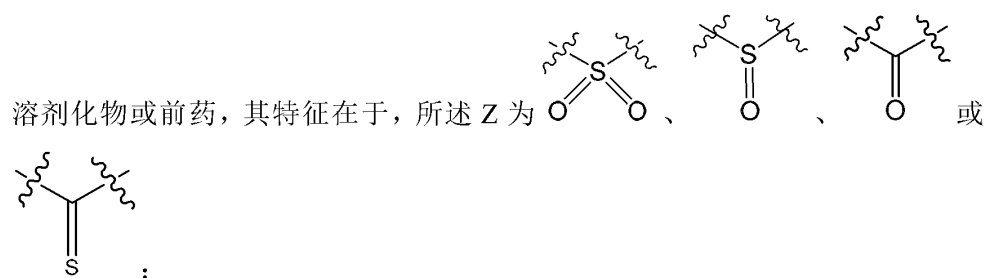
, $-OC(O)R^{4-12}$ 、 $-OC(O)OR^{4-12}$ 或 , R^{4-12} 、 R^{4-1a} 和 R^{4-1b} 分别独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、三至六元环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、至少一个氢被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、至少一个氢被卤素取代的 C_{2-6} 烯基、至少一个氢被卤素取代的三至六元环烷基或至少一个氢被卤素取代的 C_{2-6} 炔基, 且 R^{4-1a} 和 R^{4-1b} 可相互键合形成环,

R^{4-2} 为氢、 C_{1-6} 烷基或三至六元环烷基, 或者当 R^2 为 C_{1-6} 烷基时, R^{4-2} 与 R^2 键合形成 4~8 元环,

R^{4-3} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

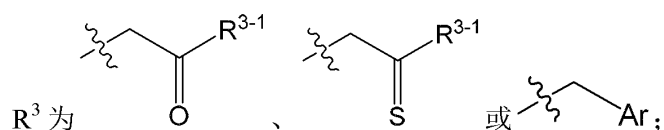
R^5 的数量为 0~5 个, 且 R^5 数量不为 0 时各自独立地选自卤素、硝基、腈基、 $-N^+(R^{5-1})_3$ 、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-C(O)OR^{5-1}$ 、 $-C(O)R^{5-1}$ 、 $-C(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、 $-S(O)_2R^{5-1}$ 、 $-S(O)R^{5-1}$ 、 $-S(O)_2N(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、 $-S(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、 $-N=C(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、苯基、至少一个氢被 R^{5-1} 取代的苯基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-N(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、 $-N(R^{5-1})C(O)R^{5-1a}$ 、 $-N(R^{5-1})C(O)OR^{5-1a}$ 、 $-N(R^{5-1})C(O)N(R^{5-1a}R^{5-1b})$ 、 $-OC(O)R^{5-1}$ 、 $-OC(O)OR^{5-1}$ 、 $-OC(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$ 和 $-SR^{5-1}$, 其中, R^{5-1} 、 R^{5-1a} 和 R^{5-1b} 分别独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、至少一个氢被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、至少一个氢被卤素取代的 C_{2-6} 烯基或至少一个氢被卤素取代的 C_{2-6} 炔基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、



R^1 为氢或 C_{1-4} 烷基;

R^2 为氢、 C_{1-4} 烷基、三至六元环烷基或四至六元环氧烷基;

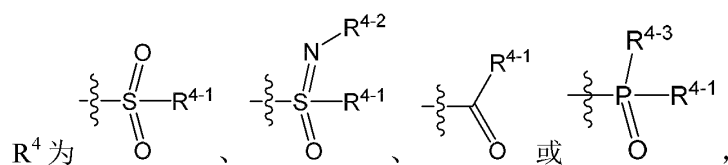


其中, R^{3-1} 为氢、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 $-N(R^{3-2}R^{3-2a})$,

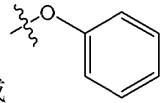
R^{3-2} 和 R^{3-2a} 分别独立地为氢或 C_{1-4} 烷基,

Ar 为苯基、5 或 6 元单环杂芳基或至少一个氢原子被 R^{3-3} 取代的 5 或 6 元单环杂芳基, 所述 R^{3-3} 为氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $-N(R^{3-3a}R^{3-3b})$,

R^{3-3a} 和 R^{3-3b} 分别独立地为氢或 C_{1-4} 烷基;



其中, R^{4-1} 为苯基、至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的苯基、5 或 6 元单环杂芳基或至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的 5 或 6 元单环杂芳基, 所述 R^{4-11} 为氢、卤素、硝基、 C_{1-4} 烷基、三至六元环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-N(R^{4-1a}R^{4-1b})$ 、

苯基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基或  , R^{4-1a} 和 R^{4-1b} 分别独立地为氢、 C_{1-4} 烷基或三至六元环烷基, 且 R^{4-1a} 和 R^{4-1b} 可相互键合形成环,

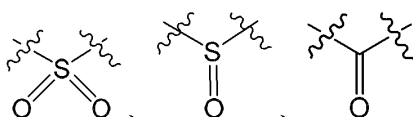
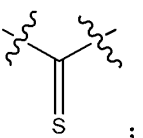
R^{4-2} 为 C_{1-4} 烷基、三至六元环烷基, 或者当 R^2 为 C_{1-4} 烷基时, R^{4-2} 与 R^2 键合形成 4~8 元环,

R_{4-3} 为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

R^5 数量不为 0 时各自独立地选自卤素、硝基、腈基、 $-N^+(R^{5-1})_3$ 、 C_{1-4} 卤

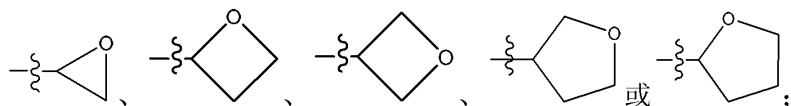
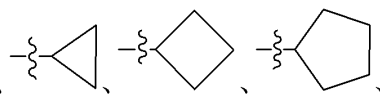
代烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5-1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{5-1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{5-1}\text{R}^{5-1a})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5-1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{5-1}$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{5-1}\text{R}^{5-1a})$ 、羟基、 C_{1-4} 烷基、苯基、至少一个氢被 R^{5-1} 取代的苯基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{N}(\text{R}^{5-1}\text{R}^{5-1a})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5-1})\text{C}(\text{O})\text{R}^{5-1a}$ 和 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{5-1}$ ，其中， R^{5-1} 、 R^{5-1a} 和 R^{5-1b} 分别独立地为氢、 C_{1-4} 烷基、至少一个氢被卤素取代的 C_{1-4} 烷基。

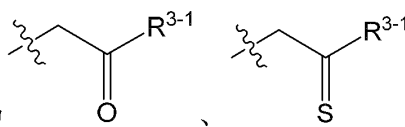
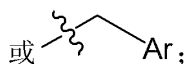
3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、

溶剂化物或前药，其特征在于，所述Z为  或  ;

和/或， R^1 为氢；

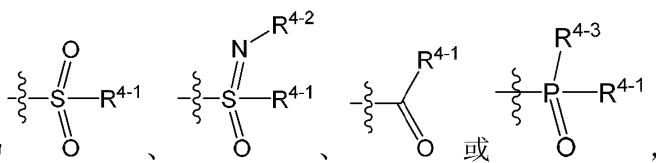
和/或， R^2 为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、



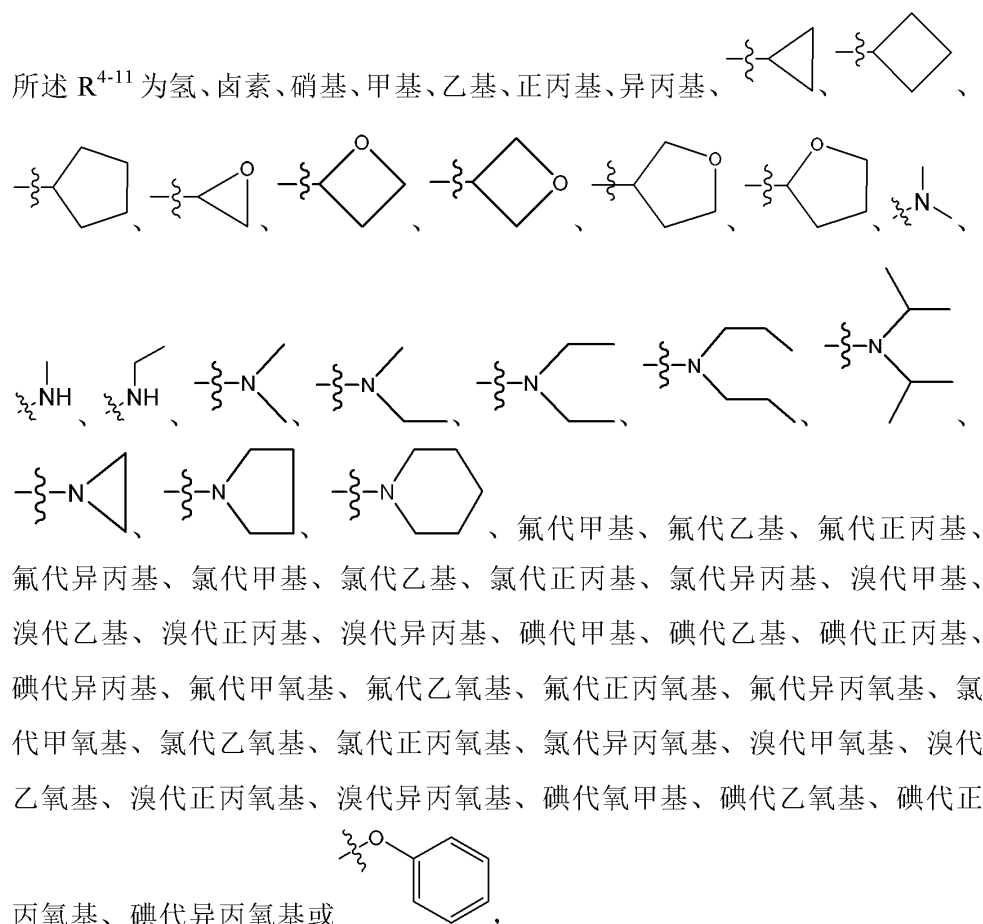
和/或， R^3 为  或  ;

其中， R^{3-1} 为氢、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基或异丁氧基，

Ar为苯基、5或6元含氮单环杂芳基；

和/或， R^4 为  ,

其中， R^{4-1} 为苯基、至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的苯基、5或6元单环杂芳基、至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的5或6元单环杂芳基、8至10元稠合双环杂芳基或至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的8至10元稠合双环杂芳基，



丙氧基、碘代异丙氧基或

R^{4-2} 为甲基、乙基、正丙基或异丙基，或者，当 R^2 为甲基、乙基或正丙基时， R^{4-2} 与 R^2 键合形成 4~8 元环，

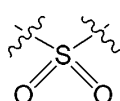
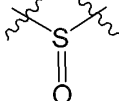
R_{4-3} 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基；

和/或， R^5 数量不为 0 时各自独立地选自卤素、硝基、腈基、 $-N^+(R^{5-1})_3$ 、氟代甲基、氟代乙基、氟代正丙基、氟代异丙基、氯代甲基、氯代乙基、氯代正丙基、氯代异丙基、溴代甲基、溴代乙基、溴代正丙基、溴代异丙基、 $-C(O)OR^{5-1}$ 、 $-C(O)R^{5-1}$ 、 $-C(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、

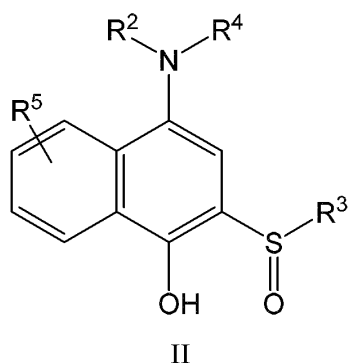
$-S(O)_2R^{5-1}$ 、 $-S(O)R^{5-1}$ 、 $-N=C(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、苯基、至少一个氢被 R^{5-1} 取代的苯基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、 $-N(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、 $-N(R^{5-1})C(O)R^{5-1a}$ 和 $-OC(O)R^{5-1}$ ，其中， R^{5-1} 、 R^{5-1a} 和 R^{5-1b} 分别独立地为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、氟代甲基、氟代乙

基、氟代正丙基、氟代异丙基、氯代甲基、氯代乙基、氯代正丙基、氯代异丙基、溴代甲基、溴代乙基、溴代正丙基或溴代异丙基。

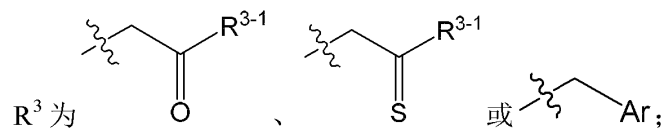
4. 根据权利要求 1~3 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、

立体异构体、溶剂化物或前药,其特征在于,所述 Z 为  或 。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或前药,其特征在于,所述化合物具有式(II)所示的结构;



式中, R^2 为氢、 C_{1-4} 烷基、三至六元环烷基或四至六元环氧烷基;



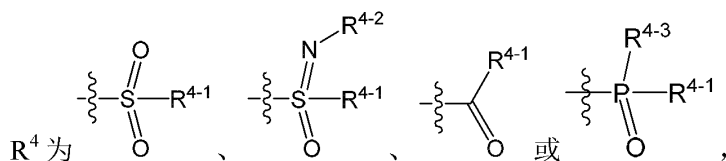
其中, R^{3-1} 为氢、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三至六元环烷基、三至六元环氧烷基、

$-N(R^{3-2}R^{3-2a})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})R^{3-2}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{3-2}$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{3-2}R^{3-2a}$,

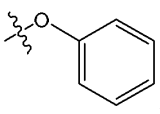
R^{3-2} 和 R^{3-2a} 分别独立地为氢、 C_{1-4} 烷基或三至六元环烷基,

Ar 为苯基、5 或 6 元单环杂芳基或至少一个氢原子被 R^{3-3} 取代的 5 或 6 元单环杂芳基,所述 R^{3-3} 为氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、三至六元环烷基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、三至六元环氧烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-N(R^{3-3a}R^{3-3b})$ 或苯基,

R^{3-3a} 和 R^{3-3b} 分别独立地为氢、 C_{1-4} 烷基或三至六元环烷基;



其中, R^{4-1} 为苯基、至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的苯基、5 或 6 元单环杂芳基、至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的 5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元稠合双环杂芳基或至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的 8 至 10 元稠合双环杂芳基, 所述 R^{4-11} 为氢、卤素、硝基、 C_{1-4} 烷基、三至六元环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、

$-N(R^{4-1a}R^{4-1b})$ 、苯基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基或 , R^{4-1a} 和 R^{4-1b} 分别独立地为氢、 C_{1-4} 烷基或三至六元环烷基, 且 R^{4-1a} 和 R^{4-1b} 可相互键合形成环,

R^{4-2} 为 C_{1-4} 烷基、三至六元环烷基, 或者当 R^2 为 C_{1-4} 烷基时, R^{4-2} 与 R^2 键合形成 4~8 元环,

R_{4-3} 为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

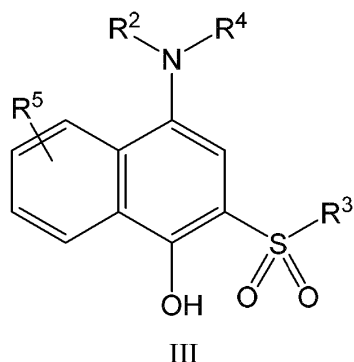
R^5 数量不为 0 时各自独立地选自卤素、硝基、腈基、 $-N^+(R^{5-1})_3$ 、 C_{1-4} 卤代烷基、

$-C(O)OR^{5-1}$ 、 $-C(O)R^{5-1}$ 、 $-C(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、 $-S(O)_2R^{5-1}$ 、 $-S(O)R^{5-1}$ 、 $-N=C(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、羟基、 C_{1-4} 烷基、苯基、至少一个氢被 R^{5-1} 取代的苯基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-N(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、 $-N(R^{5-1})C(O)R^{5-1a}$ 、 $-OC(O)R^{5-1}$ 、 $-OC(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$ 和 $-SR^{5-1}$, 其中, R^{5-1} 、 R^{5-1a} 和 R^{5-1b} 分别独立地为氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、至少一个氢被卤素取代的 C_{1-4} 烷基、至少一个氢被卤素取代的 C_{2-4} 烯基或至少一个氢被卤素取代的 C_{2-4} 炔基。

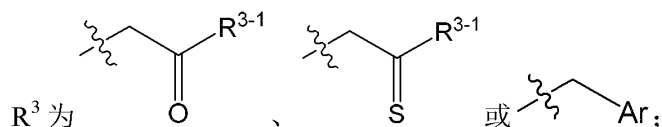
6. 根据权利要求 5 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或前药, 其特征在于, R^5 数量不为 0 时各自独立地选自卤素、硝基、腈基、 $-N^+(R^{5-1})_3$ 、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-C(O)OR^{5-1}$ 、 $-C(O)R^{5-1}$ 、 $-C(O)N(R^{5-1}R^{5-1a})$ 、 $-S(O)_2R^{5-1}$ 、 $-S(O)R^{5-1}$ 和 $-N=C(R^{5-1}R^{5-1a})$;

其中, R^{5-1} 和 R^{5-1a} 分别独立地为氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、至少一个氢被卤素取代的 C_{1-4} 烷基、至少一个氢被卤素取代的 C_{2-4} 烯基或至少一个氢被卤素取代的 C_{2-4} 炔基。

7. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或前药, 其特征在于, 所述化合物具有式(III)所示的结构;



式中, R^2 为氢、 C_{1-4} 烷基、三至六元环烷基或四至六元环氧烷基;



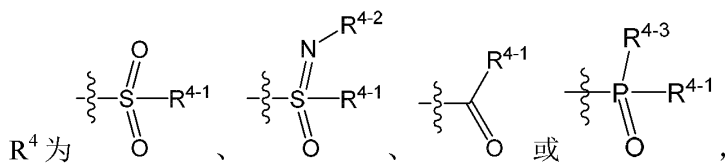
其中, R^{3-1} 为氢、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三至六元环烷基、三至六元环氧烷基、

$-\text{N(R}^{3-2}\text{R}^{3-2a})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)R}^{3-2}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)OR}^{3-2}$ 或 $-\text{CH}_2\text{C(O)NR}^{3-2}\text{R}^{3-2a}$,

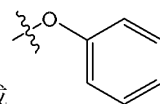
R^{3-2} 和 R^{3-2a} 分别独立地为氢、 C_{1-4} 烷基或三至六元环烷基,

Ar 为苯基、5 或 6 元单环杂芳基或至少一个氢原子被 R^{3-3} 取代的 5 或 6 元单环杂芳基, 所述 R^{3-3} 为氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、三至六元环烷基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、三至六元环氧烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-\text{N(R}^{3-3a}\text{R}^{3-3b})$ 或苯基,

R^{3-3a} 和 R^{3-3b} 分别独立地为氢、 C_{1-4} 烷基或三至六元环烷基;



其中, R^{4-1} 为苯基、至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的苯基、5 或 6 元单环杂芳基、至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的 5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元稠合双环杂芳基或至少一个氢原子被 R^{4-11} 取代的 8 至 10 元稠合双环杂芳基, 所述 R^{4-11} 为氢、卤素、硝基、 C_{1-4} 烷基、三至六元环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、



-N(R^{4-1a}R^{4-1b})、苯基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基或和 R^{4-1b} 分别独立地为氢、C₁₋₄ 烷基或三至六元环烷基，且 R^{4-1a} 和 R^{4-1b} 可相互键合形成环，

R⁴⁻² 为 C₁₋₄ 烷基或三至六元环烷基，或者当 R² 为 C₁₋₄ 烷基时，R⁴⁻² 与 R² 键合形成 4~8 元环，

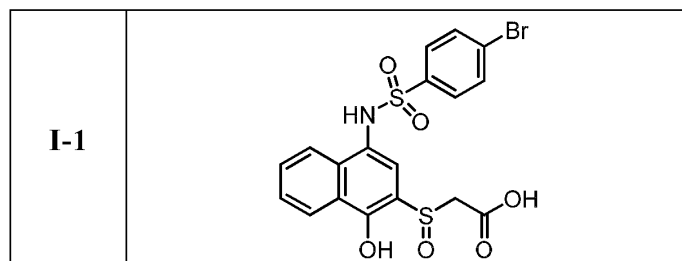
R₄₋₃ 为 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基；

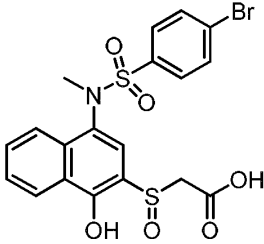
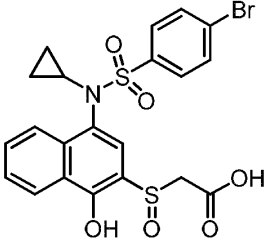
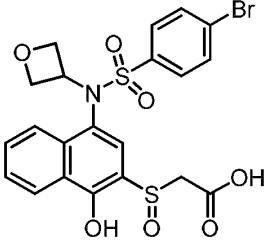
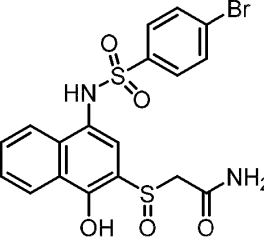
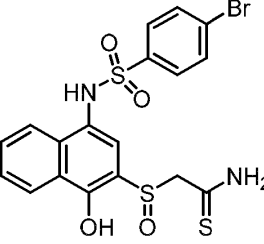
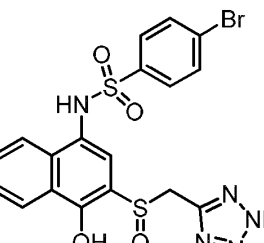
R⁵ 数量不为 0 时各自独立地选自卤素、硝基、腈基、-N⁺(R⁵⁻¹)₃、C₁₋₄ 卤代烷基、

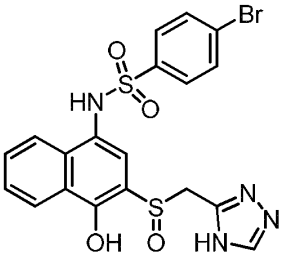
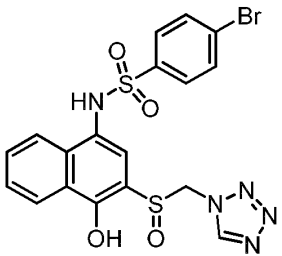
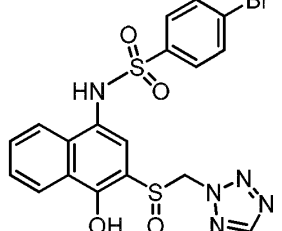
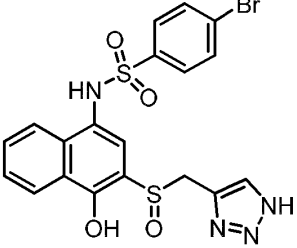
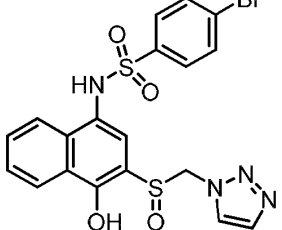
-C(O)OR⁵⁻¹、-C(O)R⁵⁻¹、-C(O)N(R⁵⁻¹R^{5-1a})、-S(O)₂R⁵⁻¹、-S(O)R⁵⁻¹、-N=C(R⁵⁻¹R^{5-1a})、羟基、C₁₋₄ 烷基、苯基、至少一个氢被 R⁵⁻¹ 取代的苯基、C₁₋₄ 烷氧基、-N(R⁵⁻¹R^{5-1a})、-N(R⁵⁻¹)C(O)R^{5-1a}、-OC(O)R⁵⁻¹、-OC(O)N(R⁵⁻¹R^{5-1a})或-SR⁵⁻¹，其中，R⁵⁻¹、R^{5-1a} 和 R^{5-1b} 分别独立地为氢、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、至少一个氢被卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、至少一个氢被卤素取代的 C₂₋₄ 烯基和至少一个氢被卤素取代的 C₂₋₄ 炔基。

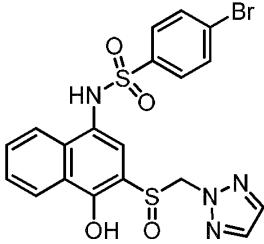
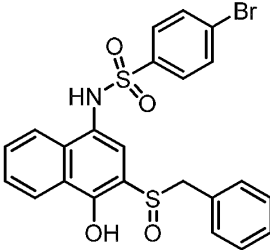
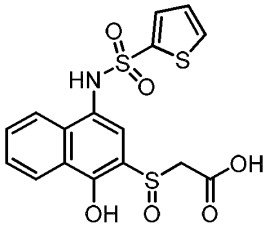
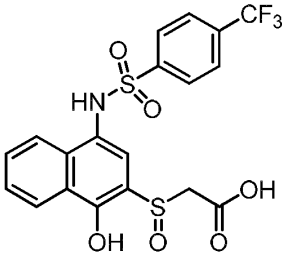
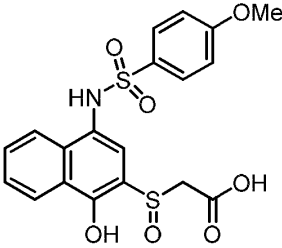
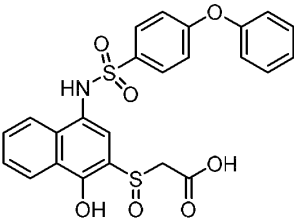
8. 根据权利要求 7 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或前药，其特征在于，R⁵ 数量不为 0 时各自独立地选自羟基、C₁₋₄ 烷基、苯基、至少一个氢被 R⁵⁻¹ 取代的苯基、C₁₋₄ 烷氧基、-N(R⁵⁻¹R^{5-1a})、-N(R⁵⁻¹)C(O)R^{5-1a}、-OC(O)R⁵⁻¹、-OC(O)N(R⁵⁻¹R^{5-1a})或-SR⁵⁻¹，其中，R⁵⁻¹、R^{5-1a} 和 R^{5-1b} 分别独立地为氢、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、至少一个氢被卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、至少一个氢被卤素取代的 C₂₋₄ 烯基和至少一个氢被卤素取代的 C₂₋₄ 炔基。

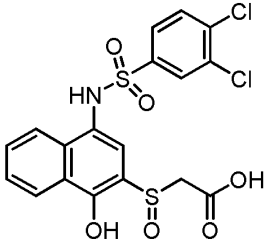
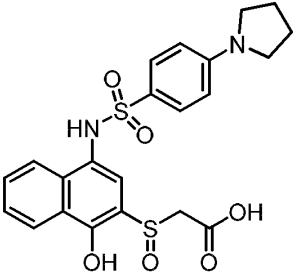
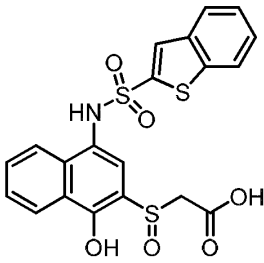
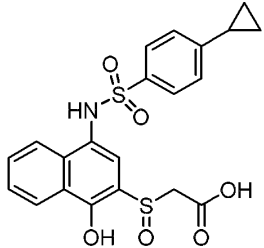
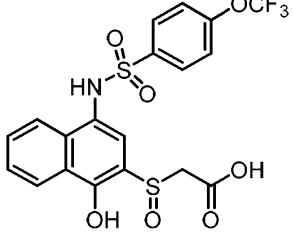
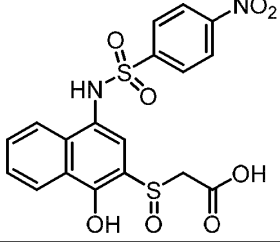
9. 根据权利要求 1~3 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或前药，其特征在于，所述化合物选自下述化合物中的任一种：

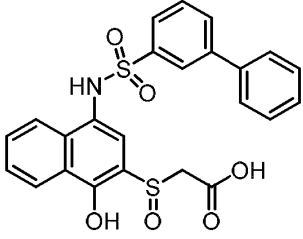
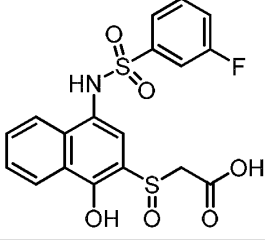
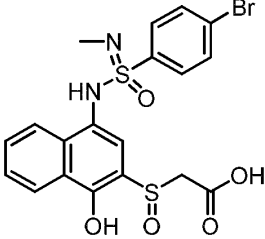
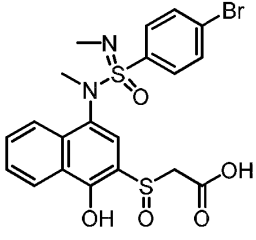
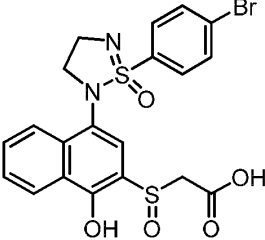
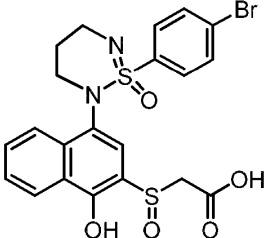


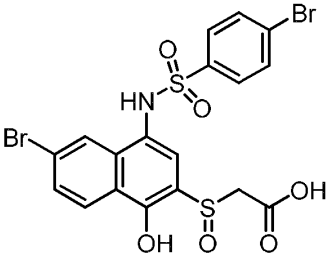
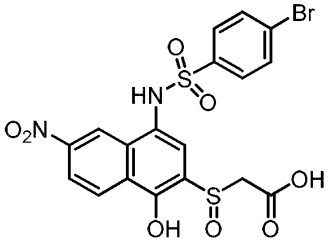
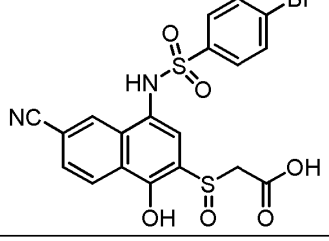
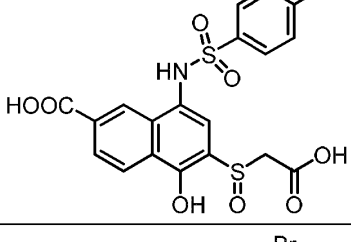
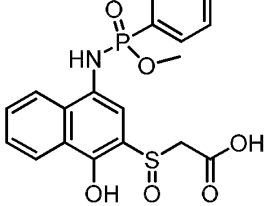
I-2	
I-3	
I-4	
I-5	
I-6	
I-7-1	

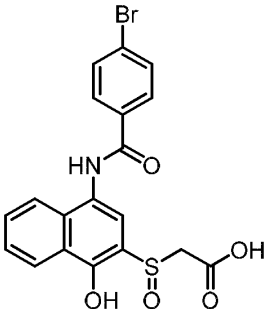
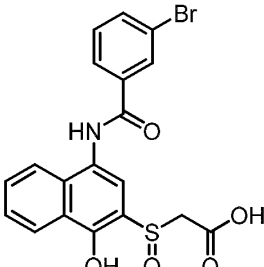
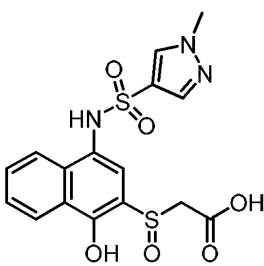
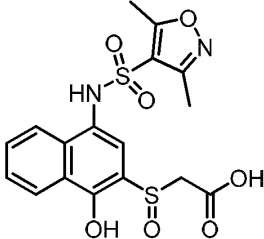
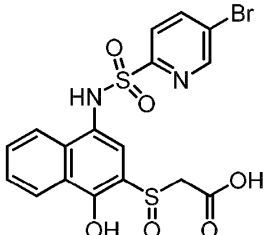
I-8	
I-9-1	
I-9-2	
I-10	
I-11-1	

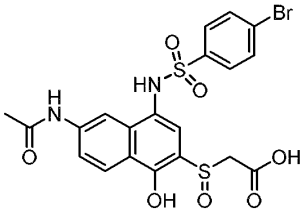
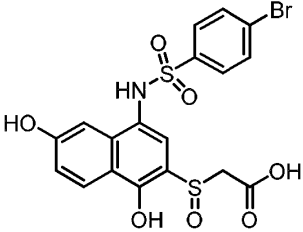
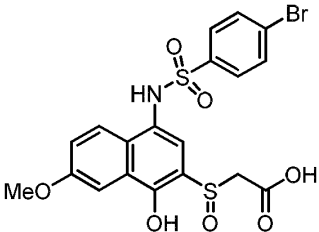
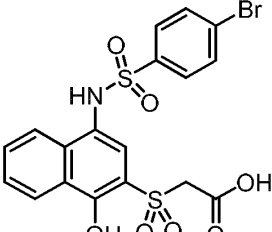
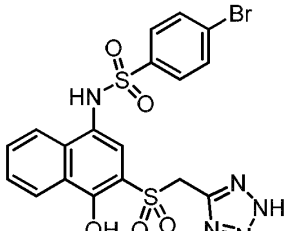
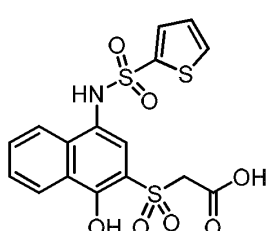
I-11-2	
I-12	
I-13-1	
I-14-1	
I-15-1	
I-16-1	

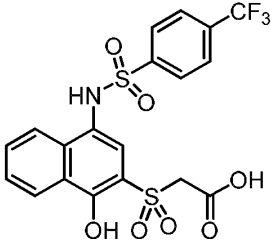
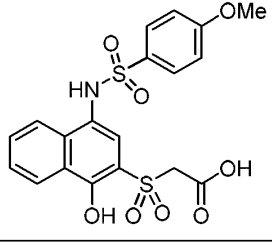
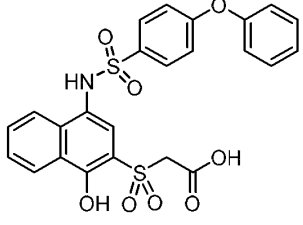
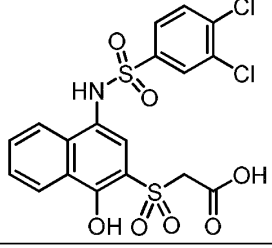
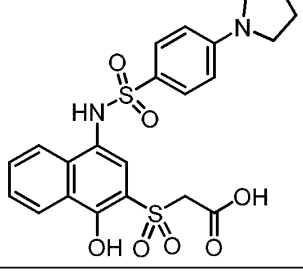
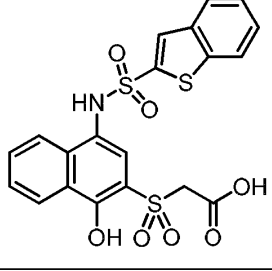
I-17-1	
I-18-1	
I-19-1	
I-20-1	
I-21-1	
I-22-1	

I-23-1	
I-24-1	
I-25-1	
I-26	
I-27	
I-28	

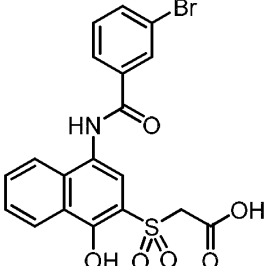
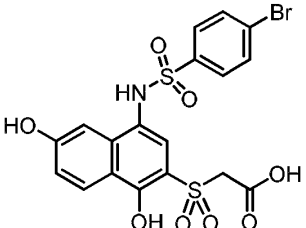
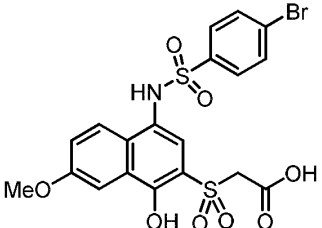
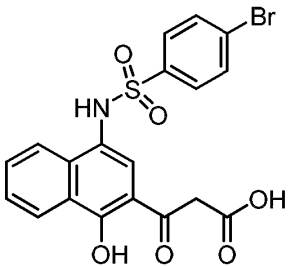
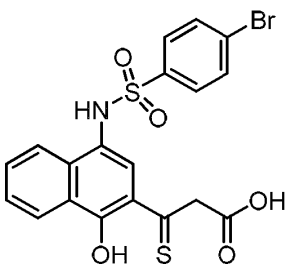
I-29	
I-30	
I-31	
I-32	
I-33	

I-34	
I-35-1	
I-36	
I-37	
I-38	

I-39	
I-40-1	
I-41-1	
I-42	
I-7-2	
I-13-2	

I-14-2	
I-15-2	
I-16-2	
I-17-2	
I-18-2	
I-19-2	

I-20-2	
I-21-2	
I-22-2	
I-23-2	
I-24-2	
I-25-2	

I-35-2	
I-40-2	
I-41-2	
I-43	
I-44	

10. 一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包括权利要求 1~9 中任一项所述的化合物，或者其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或前药。

11. 权利要求 1~9 中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或前药，或权利要求 10 所述的药物组合物在制备线粒体自噬诱导剂中的用途。