

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2021 年 4 月 1 日 (01.04.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/057877 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/117586

(22) 国际申请日: 2020 年 9 月 25 日 (25.09.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201910915840.3 2019 年 9 月 26 日 (26.09.2019) CN

(71) 申请人: 深圳市塔吉瑞生物医药有限公司 (SHENZHEN TARGETRX, INC.) [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区科苑路 15 号科兴科学园 A1 栋 301, Guangdong 518057 (CN)。

(72) 发明人: 王义汉 (WANG, Yihan); 中国广东省深圳市南山区科苑路 15 号科兴科学园 A1 栋 301, Guangdong 518057 (CN)。邢青峰 (XING, Qingfeng); 中国广东省深圳市南山区科苑路 15 号科兴科学园 A1 栋 301, Guangdong 518057 (CN)。艾义新 (AI, Yixin); 中国广东省深圳市南山区科苑路 15 号科兴科学园 A1 栋 301, Guangdong 518057 (CN)。李焕银 (LI, Huanyin); 中国广东省深圳市南山区科苑路 15 号科兴科学园 A1 栋 301, Guangdong 518057 (CN)。

(74) 代理人: 北京市柳沈律师事务所 (LIU, SHEN & ASSOCIATES); 中国北京市海淀区彩和坊路 10 号 1 号楼 10 层, Beijing 100080 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

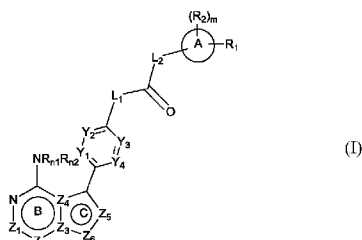
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。

(54) Title: SUBSTITUTED AROMATIC FUSED RING DERIVATIVE AND COMPOSITION COMPRISING SAME, AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 取代的芳香稠合环衍生物及其组合物及用途



(57) Abstract: Provided in the present invention are a substituted aromatic fused ring derivative, a composition comprising the compound, and the use thereof. The substituted aromatic fused ring derivative is a compound as shown as formula (I) or a tautomer, stereoisomer, prodrug, crystal form, pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof. The compound and the composition of the present invention can be used to treat various protein tyrosine kinase-mediated diseases or conditions.

(57) 摘要: 本发明提供了一种取代的芳香稠合环衍生物及包含该化合物的组合物及其用途, 所述的取代的芳香稠合环衍生物为式 (I) 所示化合物或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。本发明化合物和组合物可用于治疗多种蛋白酪氨酸激酶介导的疾病或病症。



WO 2021/057877 A1

取代的芳香稠合环衍生物及其组合物及用途

技术领域

5 本发明属于医药技术领域，尤其涉及对蛋白酪氨酸激酶具有抑制作用的取代的芳香稠合环衍生物，包含它们的药物组合物，以及它们的制备方法和用途。

背景技术

蛋白激酶 (PKs) 是催化细胞蛋白质中特定丝氨酸、苏氨酸或酪氨酸磷酸化的酶。这些底物蛋白
10 质的翻译后修饰作为分子开关起作用，所述分子开关在各种生物过程中起关键作用，例如控制细胞生长、代谢、肿瘤微环境 (例如 VEGFR)、分化和凋亡。已经在几种疾病状态中观察到异常、过度或不适合的 PK 活性，包括恶性增殖性疾病，例如髓质甲状腺癌 (MTC) 和其它人体恶性肿瘤的功能突变、急性髓性白血病 (AML) 的 FLT3 中的 ITD (内衔接重复)-突变、胃肠道间质瘤 (GIST) 的 c-Kit 突变和慢性髓性白血病 (CML) 的 BCR-ABL 重排的 RET 获得。此外，酪氨酸激酶 (例如 TrkA、TrkB、
15 TrkC 和 RET) 的活化和/或超表达引起癌症。许多酪氨酸激酶彼此同源：抑制一种酪氨酸激酶还能够产生对其它酪氨酸激酶的一定抑制活性。下面简要地描述了用于癌症疗法的几种靶标及其牵涉的问题。

RET

RET (Rearranged during transfection, 转染期重排) 属于受体酪氨酸激酶蛋白家族，是细胞生长和
20 分化传导信号的细胞表面分子。RET 基因突变或 RET 基因融合被鉴定为某些癌症的驱动因素。RET 基因融合在非小细胞肺癌中的发生率约为 2%，在甲状腺乳头状癌 (Papillary Thyroid Cancers, PTCs) 中的发生率为 10%~20%，最常见的融合伴侣包括 KIF5B、TRIM33、CCDC6 和 NCOA4。RET 基因突变在甲状腺髓样癌 (Medullary Thyroid Cancers, MTCs) 中的发生率为 60% 左右，最常见的突变位点是 M918T。RET 抑制剂抗性突变包括但不限于氨基酸位置 804(V804M, V804L, V804E)，氨基酸
25 位置 805(E805K)，氨基酸位置 806(Y806C, Y806E)。

TRK

Trk (Tropomyosin-related kinase, 原肌球蛋白-相关激酶) 是由称为神经营养因子 (NT) 的一组可
溶性生长因子激活的高亲和性受体酪氨酸激酶。Trk 受体家族具有 3 个成员，即 TrkA、TrkB 和 TrkC。
神经营养因子中有 (1) 可激活 TrkA 的神经生长因子 (NGF)，(2) 可激活 TrkB 的脑源性神经营养因
30 子 (BDNF) 和 NT4/5，和 (3) 可激活 TrkC 的 NT3。Trk 在神经元组织中广泛表达且与神经元细胞的维持、信号传导和存活有关。Trk 的过度表达、激活、扩增和/或突变与许多癌症有关，包括成神经细胞瘤、卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、多发性骨髓瘤、星形细胞瘤与成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、黑色素瘤、甲状腺癌、胰腺癌、大细胞神经内分泌瘤和结肠直肠癌。此外，已证明 Trk/神经营养因子途径的抑制剂在治疗疼痛和炎症疾病的多种临床前动物模型中有效。

35 FLT3

FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3, FMS-样酪氨酸激酶 3) 属于 III 类受体酪氨酸激酶家族的激酶

蛋白质。FLT3是在调节正常血细胞生成中起作用且在白血病胚细胞中过表达的受体酪氨酸激酶。FLT3基因中的突变以30%的AML病例为特征。FLT3内衔接重复(ITD)突变(占约23%的AML病例)与特别差的预后相关。抑制FLT3及其突变是有利的。

c-Kit

5 c-KIT(又称CD117)是由逆转录病毒原癌基因c-kit编码的一类具有酪氨酸激酶活性的跨膜受体蛋白。c-KIT激酶由胞外域、跨膜域和胞内域组成。c-KIT配体是干细胞因子(stem cell factor, SCF),其与c-KIT的胞外域结合诱导受体二聚并激活下游信号传导途径。c-KIT突变通常出现在编码近膜区结构域的DNA(外显子11)中。它们还以较低频率出现在外显子7、8、9、13、14、17和18中。突变使得c-KIT功能不依赖于由SCF激活,从而导致高细胞分裂速率和可能的基因组不稳定性。突变
10 c-KIT已牵涉若干病症和病状的发病机理,包括系统性肥大细胞增多症(Systemic Mastocytosis, SM)、胃肠道间质瘤(Gastrointestinal Stromal Tumors, GIST)、急性髓细胞白血病(Acute Myeloid (Myelocytic) Leukemia, AML)、黑素瘤和精原细胞瘤。因此,需要研发抑制c-KIT的治疗剂,且特别是抑制突变型c-KIT的药物。

PDGFR

15 PDGFR(Platelet Derived Growth Factor Receptor,血小板源性生长因子受体)是血小板源性生长因子(PDGF)家族成员的细胞表面酪氨酸激酶受体。PDGF亚基PDGF α 和PDGF β 是调控细胞增殖、细胞分化、细胞生长、发育和许多疾病包括癌症的重要因子。PDGF α D842V突变已发现于不同的胃肠道间质瘤(GIST)亚型中,通常来自胃。已知D842V突变与酪氨酸激酶抑制剂抗性相关。

VEGFR

20 VEGFR(Vascular endothelial growth factor,血管内皮生长因子)是牵涉血管生成和血管发生的重要信号传导蛋白。作为其名称的暗示,VEGFR活性主要限于血管内皮细胞,尽管它对于有限数量的其它细胞类型具有作用。在体外,已经证实VEGFR刺激内皮细胞有丝分裂发生和细胞迁移。VEGFR还促进微血管通透性,且有时称作血管渗透因子。VEGFR激酶已经用作实体瘤的靶标,例如高度血管化的恶性肿瘤,如肾癌、胶质母细胞瘤和肝癌。

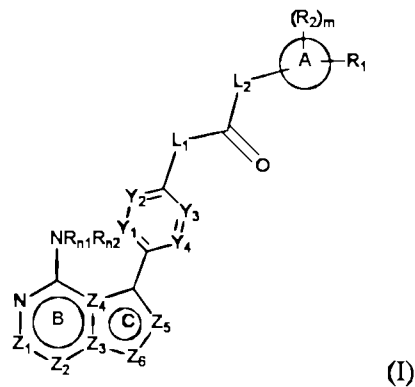
25

发明概述

本发明提供了一种新型的芳香稠合环衍生物及包含该化合物的组合物及其用途,其对某些野生型和突变型的RET、KIF5B-RET、CCDC6-RET、TrkA、TrkB、TrkC、FLT3、FLT3-ITD、c-Kit、PDGFR和VEGFR的激酶具有更好地抑制活性和选择性,且具有更优良的药效学和/或药代动力学性质,能够
30 治疗蛋白激酶介导的疾病。

对此,本发明采用以下技术方案:

在一方面中,本发明涉及式(I)化合物:



其中,

- 环 A 为含 1-3 个 N、O 或 S 杂原子的 5 元杂芳基;

R_1 为 $-C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3})$, 其中 R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 各自独立地选自 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基、3 至 7 元杂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OC_{3-7}$ 环烷基或 $-O$ -3 至 7 元杂环基; 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基、3 至 7 元杂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-OC_{3-7}$ 环烷基和 $-O$ -3 至 7 元杂环基任选地被一个或多个 R 取代;

R_2 在每次出现时独立地为 H、D、 $-OH$ 、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R_a$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_bR_c$ 、 $-NR_bR_c$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-NR_aC(O)NR_bR_c$ 、 $-OR_a$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-OC(O)OR_a$ 或 $-OC(O)NR_bR_c$;

m 选自 0、1、2 或 3;

- L_1 选自键、O、S、 NR_{L1} 或 $C(R_{L1})_2$,

- L_2 选自键、O、S、 NR_{L2} 或 $C(R_{L2})_2$,

其中 R_{L1} 和 R_{L2} 在每次出现时独立地选自 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基; 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

- Y_1 、 Y_2 、 Y_3 和 Y_4 各自独立地选自 CR_Y 或 N;

其中 R_Y 独立地选自 H、D、 $-OH$ 、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R_a$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_bR_c$ 、 $-NR_bR_c$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-NR_aC(O)NR_bR_c$ 、 $-OR_a$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-OC(O)OR_a$ 或 $-OC(O)NR_bR_c$;

- 环 B 和环 C 组成芳香稠合环;

R_{n1} 和 R_{n2} 各自独立地选自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基;

Z_1 选自 CR_{Z1} 或 N;

Z_2 选自 CR_{Z2} 或 N;

Z_3 和 Z_4 各自独立地选自 N 原子或 C 原子;

Z_5 选自 N 原子或 C 原子, 其任选地被 R_{Z5} 取代;

Z_6 选自 N 原子或 C 原子, 其任选地被 R_{Z6} 取代;

其中 R_{Z1} 、 R_{Z2} 、 R_{Z5} 和 R_{Z6} 各自独立地选自 H、D、 $-OH$ 、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R_a$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_bR_c$ 、 $-NR_bR_c$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-NR_aC(O)NR_bR_c$ 、 $-OR_a$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-OC(O)OR_a$

或-OC(O)NR_bR_c;

● 每个 R_a、R_b 和 R_c 各自独立地选自 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 烯基或 C₂₋₆ 炔基，或者 R_b、R_c 连同它们所连接的 N 原子一起形成 3 至 7 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基；其中所述基团任
5 选地被一个或多个 R 所取代；

每个 R 各自独立地选自 H、D、-OH、-NH₂、卤素、-CN、-R_d、-C(O)R_d、-C(O)OR_d、-C(O)NR_eR_f、-NR_eR_f、-NR_dC(O)R_e、-NR_dC(O)OR_e、-NR_dC(O)NR_eR_f、-OR_d、-OC(O)R_d、-OC(O)OR_d 或 -OC(O)NR_eR_f，或者，相同原子或相邻原子上的两个 R 基团可以一起形成 C₃₋₇ 环烷基、3 至 7 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5 至 10 元杂芳基；其中 R 定义中的每个基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

10 每个 R_d、R_e 和 R_f 各自独立地选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 烯基或 C₂₋₆ 炔基，或者 R_e 和 R_f 连同它们所连接的 N 原子一起形成 3 至 7 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基；其中 R_d、R_e 和 R_f 定义中的每个基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

15 在另一方面，本发明提供了一种药物组合物，其含有本发明化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，和药学上可接受的赋形剂。在具体实施方案中，本发明化合物以治疗有效量提供。在具体实施方案中，本发明化合物以预防有效量提供。

在另一方面，本发明提供了一种本发明化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，或本发明的药物组合物在制备用于治疗由蛋白激酶介导的疾病的药物中的用途。

20 在另一方面，本发明提供了一种治疗受试者中的疾病，如蛋白激酶介导的疾病的方法，包括向所述受试者给药本发明化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，或本发明药物组合物。

在另一方面，本发明提供了本发明化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，或本发明药物组合物，其用于治疗疾病，如蛋白激酶介导的疾病。

在具体实施方案中，所述疾病由至少一种野生型或突变体的 RET、KIF5B-RET、CCDC6-RET、
25 Trk、FLT3、c-Kit、PDGFR 或 VEGFR 的激酶介导。在具体实施方案中，所述的突变体 RET、KIF5B-RET 和 CCDC6-RET 选自 V804L、V804M、V804E、M918T、E805K、Y806C、Y806E、C634Y、C634W 或 G810R。在具体实施方案中，所述 Trk 激酶选自 Trk A、TrkB 或 TrkC；在具体实施方案中，所述的突变体 TrkA 选自 G595R。在具体实施方案中，所述的突变体 FLT3 和 FLT3-ITD 选自 F691L、D835Y、D835V、D835H、D835F、D835E、Y842C、Y842D、Y842H、Y842N 或 Y842S。在具体实施方案中，
30 所述的突变体 c-Kit 选自在 D816V、D816Y、D816F、D816K、D816A 或 D816G。在具体实施方案中，所述的突变体 PDGFR 选自 D842V。

由随后的具体实施方式、实施例和权利要求，本发明的其他目的和优点将对于本领域技术人员显而易见。

35 定义

化学定义

下面更详细地描述具体官能团和化学术语的定义。

当列出数值范围时，既定包括每个值和在该范围内的子范围。例如“C₁₋₆烷基”包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅和 C₅₋₆ 烷基。

“C₁₋₆烷基”是指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和烃基团，本文也称为“低级烷基”。在一些实施方案中，C₁₋₄烷基是特别优选的。所述烷基的实例包括但不限于：甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、叔戊基(C₅)和正己基(C₆)。不论烷基前是否修饰有“取代的”，烷基的每个独立地任选被取代，例如，1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基，适当的取代基如下定义。

“C₂₋₆烯基”是指具有 2 至 6 个碳原子和一个或多个碳-碳双键(例如，1、2 或 3 个碳-碳双键)的直链或支链烃基团。一个或多个碳-碳双键可以在内部(例如，在 2-丁烯基中)或端部(例如，在 1-丁烯基中)。在一些实施方案中，C₂₋₄烯基是特别优选的。所述烯基的实例包括但不限于：乙烯基(C₂)、1-丙烯基(C₃)、2-丙烯基(C₃)、1-丁烯基(C₄)、2-丁烯基(C₄)、丁二烯基(C₄)、戊烯基(C₅)、戊二烯基(C₅)、己烯基(C₆)，等等。不论烯基前是否修饰有“取代的”，烯基的每个独立地任选被取代，例如，1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基，适当的取代基如下定义。

“C₂₋₆炔基”是指具有 2 至 6 个碳原子、一个或多个碳-碳叁键(例如，1、2 或 3 个碳-碳叁键)以及任选一个或多个碳-碳双键(例如，1、2 或 3 个碳-碳双键)的直链或支链烃基团。在一些实施方案中，C₂₋₄炔基是特别优选的。在一些实施方案中，炔基不含有任何双键。一个或多个碳叁键可以在内部(例如，在 2-丁炔基中)或端部(例如，在 1-丁炔基中)。所述炔基的实例包括但不限于：乙炔基(C₂)、1-丙炔基(C₃)、2-丙炔基(C₃)、1-丁炔基(C₄)、2-丁炔基(C₄)、戊炔基(C₅)、己炔基(C₆)，等等。不论炔基前是否修饰有“取代的”，炔基的每个独立地任选被取代，例如，1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基，适当的取代基如下定义。

“C₁₋₆烷氧基”是指基团-OR，其中，R 为取代或未取代的 C₁₋₆烷基。在一些实施方案中，C₁₋₄烷氧基是特别优选的。具体的所述烷氧基包括但不限于：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、正戊氧基、正己氧基和 1,2-二甲基丁氧基。

“卤代”或“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。在一些实施方案中，卤素基团是 F、Cl 或 Br。在一些实施方案中，卤素基团是 F 或 Cl。在一些实施方案中，卤素基团是 F。

因此，“C₁₋₆卤代烷基”和“C₁₋₆卤代烷氧基”是指上述“C₁₋₆烷基”和“C₁₋₆烷氧基”，其被一个或多个卤素基团取代。在一些实施方案中，C₁₋₄卤代烷基是特别优选的，更优选 C₁₋₂卤代烷基。在一些实施方案中，C₁₋₄卤代烷氧基是特别优选的，更优选 C₁₋₂卤代烷氧基。示例性的所述卤代烷基包括但不限于：-CF₃、-CH₂F、-CHF₂、-CHFCH₂F、-CH₂CHF₂、-CF₂CF₃、-CCl₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基，等等。示例性的所述卤代烷氧基包括但不限于：-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃，等等。

“C₃₋₁₀环烷基”是指具有 3 至 10 个环碳原子和零个杂原子的非芳香环烃基团。在一些实施方案中，

C₃₋₇ 环烷基是优选的, C₃₋₆ 环烷基是特别优选的, 更优选 C₅₋₆ 环烷基。环烷基还包括其中上述环烷基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环体系, 其中连接点在环烷基环上, 且在这样的情况下, 碳的数目继续表示环烷基体系中的碳的数目。示例性的所述环烷基包括但不限于: 环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)、环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)、二环[2.2.1]庚基(C₇)、二环[2.2.2]辛基(C₈)、环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)、八氢-1H-茚基(C₉)、十氢萘基(C₁₀)、螺[4.5]癸基(C₁₀), 等等。不论环烷基前是否修饰有“取代的”, 环烷基的每个独立地任选被取代, 例如, 1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基, 适当的取代基如下定义。

“3 至 10 元杂环基”或是指具有环碳原子和 1 至 4 个环杂原子的 3 至 10 元非芳香环系的基团, 其中, 每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅。在包含一个或多个氮原子的杂环基中, 只要化合价允许, 连接点可为碳或氮原子。在一些实施方案中, 3 至 7 元杂环基是优选的, 其为具有环碳原子和 1 至 3 个环杂原子的 3 至 7 元非芳香环系; 在一些实施方案中, 3 至 6 元杂环基是特别优选的, 其为具有环碳原子和 1 至 3 个环杂原子的 3 至 6 元非芳香环系; 更优选 5 至 6 元杂环基, 其为具有环碳原子和 1 至 3 个环杂原子的 5 至 6 元非芳香环系。杂环基还包括其中上述杂环基环与一个或多个环烷基、芳基或杂芳基稠合的环体系, 其中连接点在杂环基环上; 且在这样的情况下, 环成员的数目继续表示在杂环基环体系中环成员的数目。不论杂环基前是否修饰有“取代的”, 杂环基的每个独立地任选被取代, 例如, 1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基, 适当的取代基如下定义。

示例性的包含一个杂原子的 3 元杂环基包括但不限于: 氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基(thiorenlyl)。示例性的含有一个杂原子的 4 元杂环基包括但不限于: 氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。示例性的含有一个杂原子的 5 元杂环基包括但不限于: 四氢咪唑基、二氢咪唑基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。示例性的包含两个杂原子的 5 元杂环基包括但不限于: 二氧杂环戊烷基、氧硫杂环戊烷基(oxasulfuranyl)、二硫杂环戊烷基(disulfuranyl)和噁唑烷-2-酮。示例性的包含三个杂原子的 5 元杂环基包括但不限于: 三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。示例性的包含一个杂原子的 6 元杂环基包括但不限于: 吡啶基、四氢吡啶基、二氢吡啶基和硫杂环己烷基(thianlyl)。示例性的包含两个杂原子的 6 元杂环基包括但不限于: 嘧啶基、吗啉基、二硫杂环己烷基、二噁烷基。示例性的包含三个杂原子的 6 元杂环基包括但不限于: 六氢三嗪基(triazinanyl)。示例性的含有一个杂原子的 7 元杂环基包括但不限于: 氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。示例性的包含一个杂原子的 8 元杂环基包括但不限于: 氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基和硫杂环辛烷基。示例性的与 C₆ 芳基环稠合的 5 元杂环基(在本文中也称作 5,6-双环杂环基)包括但不限于: 二氢吲哚基、异二氢吲哚基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基, 等等。示例性的与 C₆ 芳基环稠合的 6 元杂环基(本文还指的是 6,6-双环杂环基)包括但不限于: 四氢喹啉基、四氢异喹啉基, 等等。

“C₆₋₁₄ 芳基”是指具有 6-14 个环碳原子和零个杂原子的单环或多环的(例如, 双环或三环)4n+2 芳族环体系(例如, 具有以环状排列共享的 6、10 或 14 个 π 电子)的基团。在一些实施方案中, 芳基具有

六个环碳原子(“C₆芳基”;例如,苯基)。在一些实施方案中,芳基具有十个环碳原子(“C₁₀芳基”;例如,萘基,例如,1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基具有十四个环碳原子(“C₁₄芳基”;例如,蒽基)。在一些实施方案中,C₆₋₁₀芳基是特别优选的,更优选C₆芳基。芳基还包括其中上述芳基环与一个或多个环烷基或杂环基稠合的环系统,而且连接点在所述芳基环上,在这种情况下,碳原子的数目继续表示所述芳基环系统中的碳原子数目。不论芳基前是否修饰有“取代的”,芳基的每个独立地任

5 目继续表示所述芳基环系统中的碳原子数目。不论芳基前是否修饰有“取代的”,芳基的每个独立地任

“5至10元杂芳基”是指具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元单环或双环的4n+2芳族环体系(例如,具有以环状排列共享的6或10个π电子)的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中,只要化合价允许,连接点可以是碳或氮原子。杂芳基双环系统在一个或两个环中可以包括一个或多个杂原子。杂芳基还包括其中上述杂芳基环与一个或多个环烷基或杂环基稠合的环系统,而且连接点在所述杂芳基环上,在这种情况下,碳原子的数目继续表示所述杂芳基环系统中的碳原子数目。在一些实施方案中,5至6元杂芳基是特别优选的,其为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元单环或双环的4n+2芳族环体系。不论杂芳基前是否修饰有“取代的”,杂芳基的每个独立地任

15 目继续表示所述杂芳基环系统中的碳原子数目。不论杂芳基前是否修饰有“取代的”,杂芳基的每个独立地任

示例性的含有一个杂原子的5元杂芳基包括但不限于:吡咯基、呋喃基和噻吩基。示例性的含有两个杂原子的5元杂芳基包括但不限于:咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。示例性的含有三个杂原子的5元杂芳基包括但不限于:三唑基、噁二唑基和噻二唑基。示例性的含有四个杂原子的5元杂芳基包括但不限于:四唑基。示例性的含有一个杂原子的6元杂芳基包括但不限于:吡啶基。示例性的含有两个杂原子的6元杂芳基包括但不限于:哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。示例性的含有三个或四个杂原子的6元杂芳基分别包括但不限于:三嗪基和四嗪基。示例性的含有一个杂原子的7元杂芳基包括但不限于:氮杂环庚三烯基、氧杂环庚三烯基和硫杂环庚三烯基。示例性的5,6-双环杂芳基包括但不限于:吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、茚嗪基和嘌呤基。示例性的6,6-双环杂芳基包括但不限于:萘基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。

示例性的碳原子上的取代基包括但不限于:卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃、-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)₂R^{aa}、-OP(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)₂N(R^{bb})₂、-OP(=O)₂N(R^{bb})₂、-P(=O)(NR^{bb})₂、-OP(=O)(NR^{bb})₂、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂、-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂、-P(R^{cc})₂、-P(R^{cc})₃、-OP(R^{cc})₂、

-OP(R^{cc})₃、-B(R^{aa})₂、-B(OR^{cc})₂、-BR^{aa}(OR^{cc})、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{dd} 基团取代；

或者在碳原子上的两个偕氢被基团=O、=S、=NN(R^{bb})₂、=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}、=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}、
5 =NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}、=NR^{bb}或=NOR^{cc}取代；

R^{aa} 的每个独立地选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，或者两个 R^{aa} 基团结合以形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{dd} 基团取代；

R^{bb} 的每个独立地选自：氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、
10 -SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、
-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、烷基、卤代烷基、
烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，或者两个 R^{bb} 基团结合以形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{dd} 基团取代；

R^{cc} 的每个独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，或者两个 R^{cc} 基团结合以形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{dd} 基团取代；

R^{dd} 的每个独立地选自：卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{cc}、-ON(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₂、
-N(R^{ff})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{ff}、-SH、-SR^{cc}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{cc}、-CO₂H、-CO₂R^{cc}、-OC(=O)R^{cc}、-OCO₂R^{cc}、
20 -C(=O)N(R^{ff})₂、-OC(=O)N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=O)R^{cc}、-NR^{ff}CO₂R^{cc}、-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂、-C(=NR^{ff})OR^{cc}、
-OC(=NR^{ff})R^{cc}、-OC(=NR^{ff})OR^{cc}、-C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、
-NR^{ff}SO₂R^{cc}、-SO₂N(R^{ff})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-OSO₂R^{cc}、-S(=O)R^{cc}、-Si(R^{cc})₃、-OSi(R^{cc})₃、-C(=S)N(R^{ff})₂、
-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-SC(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{cc}、-P(=O)(R^{cc})₂、-OP(=O)(R^{cc})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、
25 烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{ee} 基团取代，或者两个偕 R^{dd} 取代基可结合以形成=O或=S；

R^{ee} 的每个独立地选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、芳基、杂环基和杂芳基，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{ee} 基团取代；

R^{ff} 的每个独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，或者两个 R^{ff} 基团结合形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{ee} 基团取代；

R^{ee} 的每个独立地是：卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-ON(C₁₋₆ 烷基)₂、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-N(C₁₋₆ 烷基)₃⁺X⁻、-NH(C₁₋₆ 烷基)₂⁺X⁻、-NH₂(C₁₋₆ 烷基)⁺X⁻、-NH₃⁺X⁻、-N(OC₁₋₆ 烷基)(C₁₋₆ 烷基)、-N(OH)(C₁₋₆ 烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-SS(C₁₋₆ 烷基)、-C(=O)(C₁₋₆ 烷基)、
35

-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆ 烷基)、-OC(=O)(C₁₋₆ 烷基)、-OCO₂(C₁₋₆ 烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、
 -OC(=O)NH(C₁₋₆ 烷基)、-NHC(=O)(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)C(=O)(C₁₋₆ 烷基)、-NHCO₂(C₁₋₆ 烷基)、
 -NHC(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-NHC(=O)NH(C₁₋₆ 烷基)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C₁₋₆ 烷基)、-OC(=NH)(C₁₋₆
 烷基)、-OC(=NH)OC₁₋₆ 烷基、-C(=NH)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(=NH)NH(C₁₋₆ 烷基)、-C(=NH)NH₂、
 5 -OC(=NH)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-OC(NH)NH(C₁₋₆ 烷基)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C₁₋₆ 烷基)₂、
 -NHC(=NH)NH₂、-NHCO₂(C₁₋₆ 烷基)、-SO₂N(C₁₋₆ 烷基)₂、-SO₂NH(C₁₋₆ 烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂C₁₋₆ 烷基、
 -SO₂OC₁₋₆ 烷基、-OSO₂C₁₋₆ 烷基、-SOC₁₋₆ 烷基、-Si(C₁₋₆ 烷基)₃、-OSi(C₁₋₆ 烷基)₃、-C(=S)N(C₁₋₆ 烷基)₂、
 C(=S)NH(C₁₋₆ 烷基)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C₁₋₆ 烷基)、-C(=S)SC₁₋₆ 烷基、-SC(=S)SC₁₋₆ 烷基、-P(=O)₂(C₁₋₆
 烷基)、-P(=O)(C₁₋₆ 烷基)₂、-OP(=O)(C₁₋₆ 烷基)₂、-OP(=O)(OC₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂-C₆
 10 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₇ 碳环基、C₆-C₁₀ 芳基、C₃-C₇ 杂环基、C₅-C₁₀ 杂芳基；或者两个偕 R^{ee} 取代基
 可结合形成=O 或=S；其中，X 为反离子。

示例性的氮原子上取代基包括但不限于：氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、
 -C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、
 -SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、
 15 -P(=O)(NR^{cc})₂、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，或者连接至氮原子的
 的两个 R^{cc} 基团结合形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基
 和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{dd} 基团取代，且其中 R^{aa}、R^{bb}、R^{cc} 和 R^{dd} 如上所述。

“氘代”或“D”指化合物或基团中的一个或多个氢被氘所取代；氘代可以是一取代、二取代、多取代
 或全取代。术语“一个或多个氘代的”与“一次或多次氘代”可互换使用。

20 “非氘代的化合物”是指含氘原子比例不高于天然氘同位素含量(0.015%) 的化合物。

氘在氘代位置的氘同位素含量至少是大于天然氘同位素含量 0.015%，更佳地大于 30%，更佳地
 大于 50%，更佳地大于 75%，更佳地大于 95%，更佳地大于 99%。

术语“药学上可接受的盐”是指，在可靠的医学判断范围内，适合与人和低等动物的组织接触而没有
 过度毒性、刺激性、变态反应等等，并且与合理的益处/危险比例相称的那些盐。药学上可接受的
 25 盐在本领域是众所周知的。例如，Berge 等人在 J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19 中详细描述
 的药学上可接受的盐。本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机和有机酸和无机和有机
 碱的盐。药学上可接受的无毒的酸加成盐的实例是与无机酸形成的盐，例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸
 和高氯酸，或与有机酸形成的盐，例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、枸橼酸、琥珀酸或丙二酸。
 也包括使用本领域常规方法形成的盐，例如，离子交换方法。其它药学上可接受的盐包括：己二酸盐、
 30 海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、重硫酸盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、
 樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、
 葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳
 糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸
 盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸
 35 盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、

对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐,等等。衍生自合适的碱的药学上可接受的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁盐,等等。如果合适的话,其它的药学上可接受的盐包括与反离子形成的无毒的铵盐、季铵盐和胺阳离子,反离子例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根。

5 给药的“受试者”包括但不限于:人(即,任何年龄组的男性或女性,例如,儿科受试者(例如,婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如,年轻的成人、中年的成人或年长的成人))和/或非人的动物,例如,哺乳动物,例如,灵长类(例如,食蟹猴、恒河猴)、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿动物、猫和/或狗。在一些实施方案中,受试者是人。在一些实施方案中,受试者是非人动物。本文可互换使用术语“人”、“患者”和“受试者”。

10 “疾病”、“障碍”和“病症”在本文中可互换地使用。

除非另作说明,否则,本文使用的术语“治疗”包括受试者患有具体疾病、障碍或病症时所发生的作用,它降低疾病、障碍或病症的严重程度,或延迟或减缓疾病、障碍或病症的发展(“治疗性治疗”),还包括受试者开始患有具体疾病、障碍或病症之前发生的作用(“预防性治疗”)。

“组合”以及相关术语是指同时或依次给药本发明的治疗剂。例如,本发明化合物可以与另一治疗剂以分开的单位剂型同时或依次给药,或与另一治疗剂一起呈单一单位剂型同时给药。

附图说明

图 1 在 Ba/F3 KIF5B-RET 细胞株肿瘤模型中各组小鼠肿瘤体积的生长曲线。

图 2 在 Ba/F3 KIF5B-RET 细胞株肿瘤模型中各组随治疗时间的体重变化曲线。

20 图 3 在 Ba/F3 KIF5B-RET 细胞株肿瘤模型中各组随治疗时间的体重百分比变化曲线。

图 4 在 Ba/F3 KIF5B-RET^{G810R} 细胞株肿瘤模型中各组小鼠肿瘤体积的生长曲线。

图 5 在 Ba/F3 KIF5B-RET^{G810R} 细胞株肿瘤模型中各组随治疗时间的体重变化曲线。

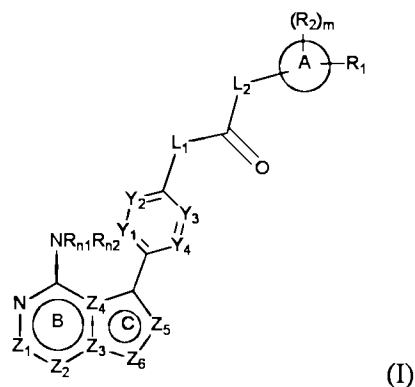
图 6 在 Ba/F3 KIF5B-RET^{G810R} 细胞株肿瘤模型中各组随治疗时间的体重百分比变化曲线。

25 具体实施方式

化合物

本文中,“本发明化合物”指的是以下的式(I)化合物(包括各式的子集),或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

在一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物:



其中,

- 环 A 为含 1-3 个 N、O 或 S 杂原子的 5 元杂芳基;

R₁ 为 -C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3}), 其中 R_{a1}、R_{a2} 和 R_{a3} 各自独立地选自 H、D、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₇ 环烷基、3 至 7 元杂环基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、-OC₃₋₇ 环烷基或 -O-3 至 7 元杂环基; 其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₇ 环烷基、3 至 7 元杂环基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、-OC₃₋₇ 环烷基和 -O-3 至 7 元杂环基任选地被一个或多个 R 取代;

R₂ 在每次出现时独立地为 H、D、-OH、卤素、-CN、-NO₂、-R_a、-C(O)R_a、-C(O)OR_a、-C(O)NR_bR_c、-NR_bR_c、-NR_aC(O)R_b、-NR_aC(O)OR_b、-NR_aC(O)NR_bR_c、-OR_a、-OC(O)R_a、-OC(O)OR_a 或 -OC(O)NR_bR_c;

m 选自 0、1、2 或 3;

- L₁ 选自键、O、S、NR_{L1} 或 C(R_{L1})₂,

- L₂ 选自键、O、S、NR_{L2} 或 C(R_{L2})₂,

其中 R_{L1} 和 R_{L2} 在每次出现时独立地选自 H、D、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基; 其中所述 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

- Y₁、Y₂、Y₃ 和 Y₄ 各自独立地选自 CR_Y 或 N;

其中 R_Y 独立地选自 H、D、-OH、卤素、-CN、-NO₂、-R_a、-C(O)R_a、-C(O)OR_a、-C(O)NR_bR_c、-NR_bR_c、-NR_aC(O)R_b、-NR_aC(O)OR_b、-NR_aC(O)NR_bR_c、-OR_a、-OC(O)R_a、-OC(O)OR_a 或 -OC(O)NR_bR_c;

- 环 B 和环 C 组成芳香稠合环;

R_{n1} 和 R_{n2} 各自独立地选自 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 烯基或 C₂₋₆ 炔基;

Z₁ 选自 CR_{Z1} 或 N;

Z₂ 选自 CR_{Z2} 或 N;

Z₃ 和 Z₄ 各自独立地选自 N 原子或 C 原子;

Z₅ 选自 N 原子或 C 原子, 其任选地被 R_{Z5} 取代;

Z₆ 选自 N 原子或 C 原子, 其任选地被 R_{Z6} 取代;

其中 R_{Z1}、R_{Z2}、R_{Z5} 和 R_{Z6} 各自独立地选自 H、D、-OH、卤素、-CN、-NO₂、-R_a、-C(O)R_a、-C(O)OR_a、-C(O)NR_bR_c、-NR_bR_c、-NR_aC(O)R_b、-NR_aC(O)OR_b、-NR_aC(O)NR_bR_c、-OR_a、-OC(O)R_a、-OC(O)OR_a

或-OC(O)NR_bR_c;

● 每个 R_a、R_b 和 R_c 各自独立地选自 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 烯基或 C₂₋₆ 炔基，或者 R_b、R_c 连同它们所连接的 N 原子一起形成 3 至 7 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基；其中所述基团任
5 选地被一个或多个 R 所取代；

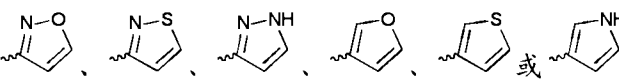
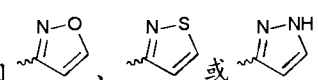
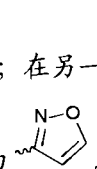
每个 R 各自独立地选自 H、D、-OH、-NH₂、卤素、-CN、-R_d、-C(O)R_d、-C(O)OR_d、-C(O)NR_eR_f、-NR_eR_f、-NR_dC(O)R_e、-NR_dC(O)OR_e、-NR_dC(O)NR_eR_f、-OR_d、-OC(O)R_d、-OC(O)OR_d 或 -OC(O)NR_eR_f，或者，相同原子或相邻原子上的两个 R 基团可以一起形成 C₃₋₇ 环烷基、3 至 7 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5 至 10 元杂芳基；其中 R 定义中的每个基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

10 每个 R_d、R_e 和 R_f 各自独立地选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 烯基或 C₂₋₆ 炔基，或者 R_e 和 R_f 连同它们所连接的 N 原子一起形成 3 至 7 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基；其中 R_d、R_e 和 R_f 定义中的每个基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

15 环 A

在一个具体实施方案中，环 A 选自含 1-3 个 N、O 或 S 杂原子的 5 至 6 元杂芳基；在另一个具体实施方案中，环 A 选自吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、噻唑基或异噻唑基；在另一个具体实施方案中，环 A 选自咪唑基、异噁唑基或异噻唑基；在另一个具体实施方案中，环 A 选自异噁唑基或异噻唑基；

20 在一个具体实施方案中，环 A 选自 ；在另一个具体实施方案中，环 A 选自 ；在另一个具体实施方案中，环 A 为 。

R₁

在一个具体实施方案中，R₁ 为 -C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3})，其中 R_{a1}、R_{a2} 和 R_{a3} 各自独立地选自 H、D、卤
25 素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₇ 环烷基、3 至 7 元杂环基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、-OC₃₋₇ 环烷基或 -O-3 至 7 元杂环基；其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₇ 环烷基、3 至 7 元杂环基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、-OC₃₋₇ 环烷基和 -O-3 至 7 元杂环基任选地被一个或多个 R 取代。

在另一个具体实施方案中，R₁ 为 -C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3})，其中 R_{a1}、R_{a2} 和 R_{a3} 各自独立地选自 H、D、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₇ 环烷基或 3 至 7 元杂环基，其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、
30 C₃₋₇ 环烷基和 3 至 7 元杂环基任选地被一个或多个 R 取代。

在另一个具体实施方案中，R₁ 为 -C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3})，其中 R_{a1}、R_{a2} 和 R_{a3} 各自独立地选自 H、D、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基，其中所述 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代。

在另一个具体实施方案中，R₁ 为 -C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3})，其中 R_{a1}、R_{a2} 和 R_{a3} 各自独立地选自 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基，其中所述 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代。

在另一个具体实施方案中, R_1 为 $-C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3})$, 其中 R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 各自独立地选自甲基或卤代甲基。

在另一个具体实施方案中, R_1 为 $-C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3})$, 其中 R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 各自独立地选自 H、D、F、Cl、甲基、 $-CD_3$ 或三氟甲基。

5 在另一个具体实施方案中, R_1 为 $-C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3})$, 其中 R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 中的至少一个为卤代烷基。

R_2

10 在一个具体实施方案中, R_2 在每次出现时独立地为 H、D、-OH、卤素、-CN、 $-NO_2$ 、 $-R_a$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_bR_c$ 、 $-NR_bR_c$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-NR_aC(O)NR_bR_c$ 、 $-OR_a$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-OC(O)OR_a$ 或 $-OC(O)NR_bR_c$ 。

在另一个具体实施方案中, R_2 在每次出现时独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述的 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代。

在另一个具体实施方案中, R_2 在每次出现时独立地为 H、D、F、甲基或 $-CD_3$ 。

在另一个具体实施方案中, R_2 所定义每个基团任选地被一个或多个 D 所取代, 直至完全氘代。

15

m

在一个具体实施方案中, m 选自 0、1 或 2; 在另一个具体实施方案中, m 选自 0 或 1; 在另一个具体实施方案中, m 为 0; 在另一个具体实施方案中, m 为 1; 在另一个具体实施方案中, m 为 2。

20 L_1 和 L_2

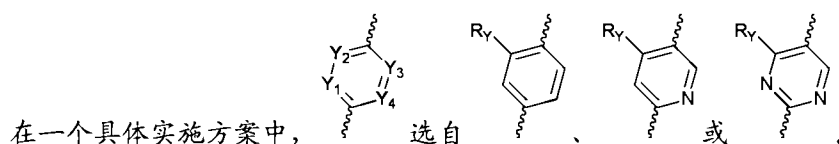
在一个具体实施方案中, L_1 为键; 在另一个具体实施方案中, L_1 为 O; 在另一个具体实施方案中, L_1 为 S; 在另一个具体实施方案中, L_1 为 NR_{L1} ; 在另一个具体实施方案中, L_1 为 $C(R_{L1})_2$ 。

在一个具体实施方案中, L_2 为键; 在另一个具体实施方案中, L_2 为 O; 在另一个具体实施方案中, L_2 为 S; 在另一个具体实施方案中, L_2 为 NR_{L2} ; 在另一个具体实施方案中, L_2 为 $C(R_{L2})_2$ 。

25 在另一个具体实施方案中, L_1 选自键、O、S、NH 或 CH_2 , 且 L_2 选自键、O、S、NH 或 CH_2 ; 在另一个具体实施方案中, L_1 选自 O、S、NH 或 CH_2 , 且 L_2 选自键、O、S 或 NH; 在另一个具体实施方案中, L_1 选自 NH 或 CH_2 , 且 L_2 为 NH。

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 和 Y_4

30 在一个具体实施方案中, Y_1 、 Y_2 、 Y_3 和 Y_4 各自独立地选自 CR_Y 或 N; 在另一个具体实施方案中, Y_1 、 Y_2 、 Y_3 和 Y_4 选自 CR_Y ; 在另一个具体实施方案中, Y_1 、 Y_2 和 Y_3 选自 CR_Y , 且 Y_4 选自 N; 在另一个具体实施方案中, Y_2 和 Y_3 选自 CR_Y , 且 Y_1 和 Y_4 选自 N。



R_Y

在一个具体实施方案中, R_Y 选自 H、D、-OH、卤素、-CN、-NO₂、-R_a、-C(O)R_a、-C(O)OR_a、-C(O)NR_bR_c、-NR_bR_c、-NR_aC(O)R_b、-NR_aC(O)OR_b、-NR_aC(O)NR_bR_c、-OR_a、-OC(O)R_a、-OC(O)OR_a 或 -OC(O)NR_bR_c。

在另一个具体实施方案中, R_Y 选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₇ 环烷基、3 至 7 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5 至 10 元杂芳基, 其中所述基团任选地被一个或多个 R 取代; 在另一个具体实施方案中, R_Y 选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₇ 环烷基或 3 至 7 元杂环基, 其中所述基团任选地被一个或多个 R 取代; 在另一个具体实施方案中, R_Y 选自甲基、乙基、异丙基、环丙烷基、环戊烷基、吡咯烷基或哌啶基, 其中所述基团任选地被一个或多个 R 取代; 在另一个具体实施方案中, R_Y 所定义每个基团任选地被一个或多个 D 所取代, 直至完全氘代。

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 和 Z_6

在一个具体实施方案中, Z_1 选自 N; 在另一个具体实施方案中, Z_1 选自 CR_{Z1}; 在另一个具体实施方案中, Z_1 选自 CH。

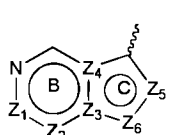
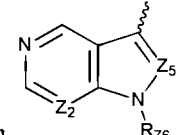
在一个具体实施方案中, Z_2 选自 N; 在另一个具体实施方案中, Z_2 选自 CR_{Z2}; 在另一个具体实施方案中, Z_2 选自 CH。

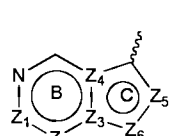
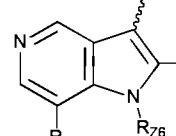
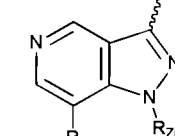
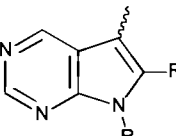
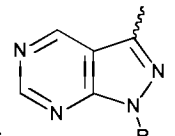
在一个具体实施方案中, Z_3 选自 N 原子; 在另一个具体实施方案中, Z_3 选自 C 原子。

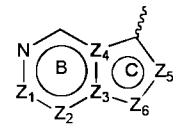
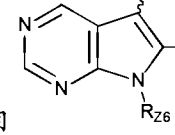
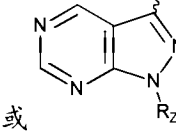
在一个具体实施方案中, Z_4 选自 N 原子; 在另一个具体实施方案中, Z_4 选自 C 原子。

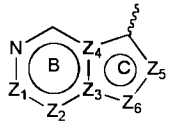
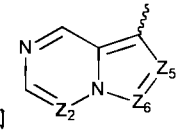
在一个具体实施方案中, Z_5 选自 N 原子, 其任选地被 R_{Z5} 取代; 在另一个具体实施方案中, Z_5 选自 C 原子, 其任选地被 R_{Z5} 取代。

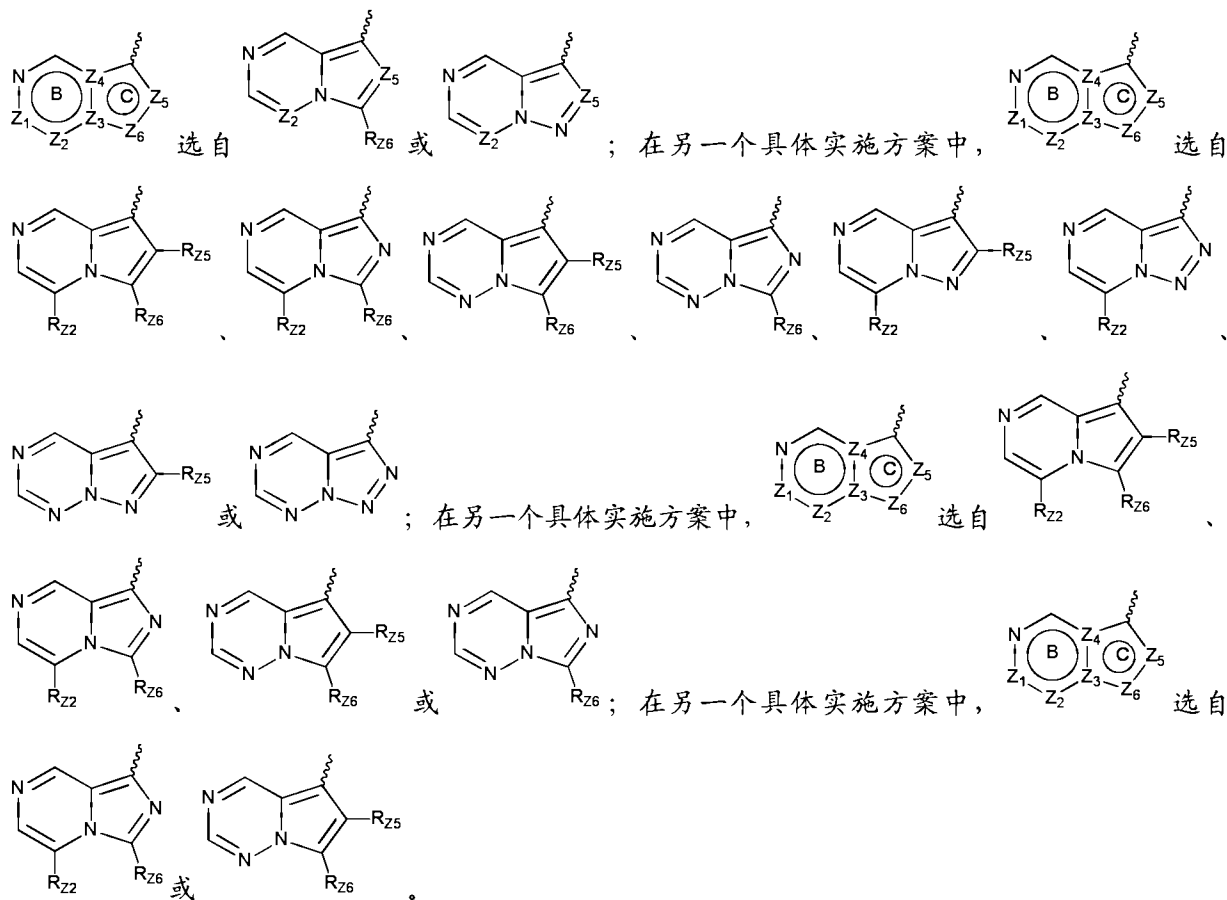
在一个具体实施方案中, Z_6 选自 N 原子, 其任选地被 R_{Z6} 取代; 在另一个具体实施方案中, Z_6 选自 C 原子, 其任选地被 R_{Z6} 取代。在一个具体实施方案中, R_{Z6} 为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基; 在另一个具体实施方案中, R_{Z6} 为 C₁₋₆ 烷基; 在另一个具体实施方案中, R_{Z6} 为异丙基。

在另一个具体实施方案中,  选自 ; 在另一个具体实施方案中,

 选自 、、 或 ; 在另一个具

体实施方案中,  选自  或 。

在另一个具体实施方案中,  选自 ; 在另一个具体实施方案中,

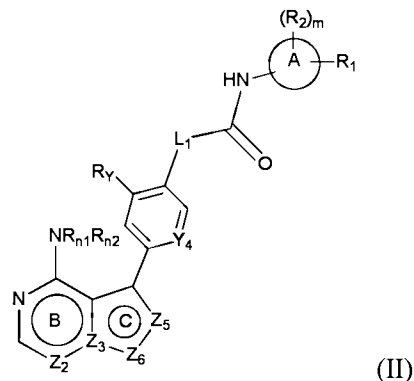


R_{n1} 和 R_{n2}

在一个具体实施方案中, R_{n1} 和 R_{n2} 各自独立地为 H; 在另一个具体实施方案中, R_{n1} 和 R_{n2} 各自独立地为 D; 在另一个具体实施方案中, R_{n1} 和 R_{n2} 各自独立地为 C_{1-6} 烷基; 在另一个具体实施方案中, R_{n1} 和 R_{n2} 各自独立地为 C_{1-6} 卤代烷基; 在另一个具体实施方案中, R_{n1} 和 R_{n2} 各自独立地为 C_{2-6} 烯基; 在另一个具体实施方案中, R_{n1} 和 R_{n2} 各自独立地为 C_{2-6} 炔基。

以上任一具体实施方案中的任一技术方案或其任意组合, 可以与其它具体实施方案中的任一技术方案或其任意组合进行组合。例如, 环 A 的任一技术方案或其任意组合, 可以与 R_1 、 R_2 、 m 、 L_1 、 L_2 、 Y_1 至 Y_4 、 R_{n1} 、 R_{n2} 、 Z_1 至 Z_6 的任一技术方案或其任意组合进行组合。本发明旨在包括所有这些技术方案的组合, 限于篇幅, 不再一一列出。

在更具体的实施方案中, 本发明涉及式(II)化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物:



其中，

环 A 为吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、噻唑基或异噻唑基；

R₁为-C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3}),其中R_{a1}、R_{a2}和R_{a3}独立地为H、D、卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基,其中所述C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基任选地被一个或多个R取代;优选为C₁₋₄烷基或C₁₋₄卤代烷基,其中所述C₁₋₄烷基和C₁₋₄卤代烷基任选地被一个或多个R取代;优选为甲基或卤代甲基;优选地,R_{a1}、R_{a2}和R_{a3}中的至少一个为卤代烷基;

R₂为 H、D、卤素、C₁₋₆烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基，其中所述 C₁₋₆烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代；

m 选自 0、1、2 或 3;

L_1 为 O、S、NH、ND、CHD、 CD_2 或 CH_2 ;

R_Y 为 H、D 或卤素, 优选为氟;

Y₄ 为 CH、CD 或 N;

Z₂为N或CR_{Z2}, 其中R_{Z2}为H、D、卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基, 其中所述C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基任选地被一个或多个R取代;

Z_3 为 N 或 C;

Z₅为N、NR_{Z5}或CR_{Z5}, 其中R_{Z5}为H、D、卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基, 其中所述C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基任选地被一个或多个R取代;

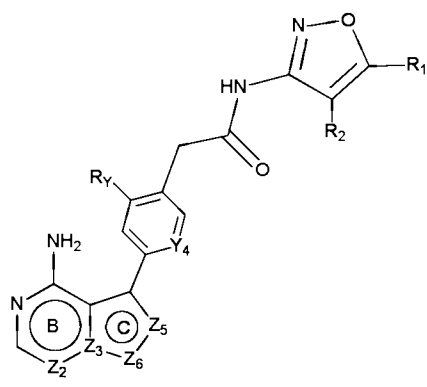
Z₆为NR_{Z6}或CR_{Z6}; 其中R_{Z6}为C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基, 其中所述C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基任选地被一个或多个R取代, 优选为C₁₋₄烷基或C₁₋₄卤代烷基;

R_{n1} 和 R_{n2} 各自独立地选自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基;

每个 R 各自独立地选自 H、D、-OH、-NH₂、卤素、-CN、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基。

在另一个实施方案中，其中 Z_5 和 Z_6 中的最多一个为取代或未取代的碳原子。

在另一个更具体的实施方案中,本发明涉及式(II-1)化合物,或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物:



(II-1)

其中,

R_1 为 $-C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3})$, 其中 R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基, 其中
5 所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为甲基或卤代甲基; 优选地, R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 中的至少一个为卤代烷基;

R_2 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

R_Y 为 H、D 或卤素, 优选为氟;

10 Y_4 为 CH、CD 或 N;

Z_2 为 N 或 CR_{Z2} , 其中 R_{Z2} 为 H、D、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

Z_3 为 N 或 C;

Z_5 为 N、 NR_{Z5} 或 CR_{Z5} , 其中 R_{Z5} 为 H、D、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-4} 烷基
15 和 C_{1-4} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

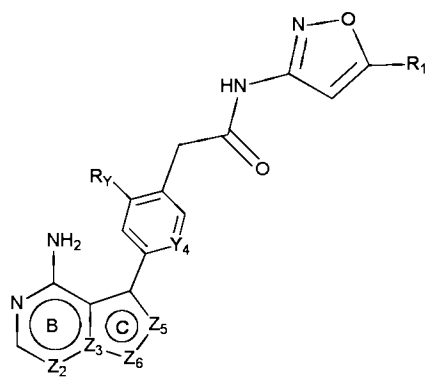
Z_6 为 NR_{Z6} 或 CR_{Z6} , 其中 R_{Z6} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代, 优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;

每个 R 各自独立地选自 H、D、-OH、-NH₂、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

在另一个实施方案中, 其中 Z_5 和 Z_6 中的最多一个为取代或未取代的碳原子。

20

在另一个更具体的实施方案中, 本发明涉及式(II-2)化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物:



(II-2)

其中，

R₁ 为 -C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3}), 其中 R_{a1}、R_{a2} 和 R_{a3} 独立地为 H、D、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基, 其中所述 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为甲基或卤代甲基; 优选地, R_{a1}、

5 R_{a2} 和 R_{a3} 中的至少一个为卤代烷基;

R_Y 为 H、D 或卤素，优选为氟；

Y₄为 CH、CD 或 N;

 Z_2 为 N、CH 或 CD; Z_3 为 N 或 C ;

10 Z_5 为 N、NH、CH 或 CD;

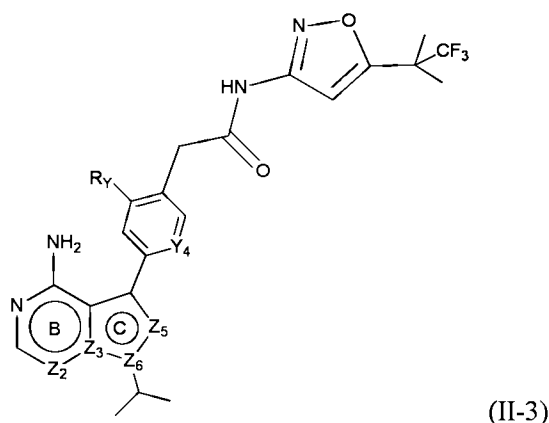
Z₆为NR_{Z6}或CR_{Z6},其中R_{Z6}为C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基,其中所述C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基任意地被一个或多个R取代,优选为C₁₋₄烷基或C₁₋₄卤代烷基;

每个 R 各自独立地选自 H、D、-OH、-NH₂、卤素、-CN、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基。

在另一个实施方案中，其中 Z_5 和 Z_6 中的最多一个为取代或未取代的碳原子。

15

在另一个更具体的实施方案中,本发明涉及式(II-3)化合物,或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物:



(II-3)

其中，

20 R_Y 为 H、D 或卤素, 优选为氟;

Y₄为 CH、CD 或 N;

Z₂ 为 N 或 CH 或 CD;

 Z_3 为 N 或 C ;

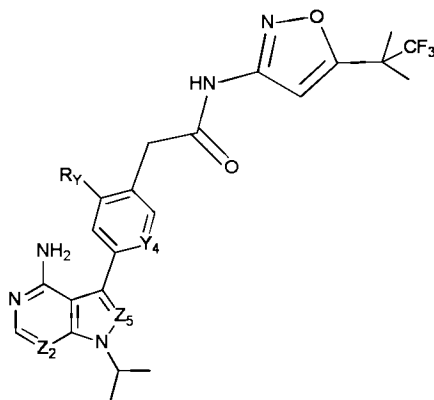
Z₅ 为 N、CH 或 CD;

25 Z_6 为 N 或 C 。

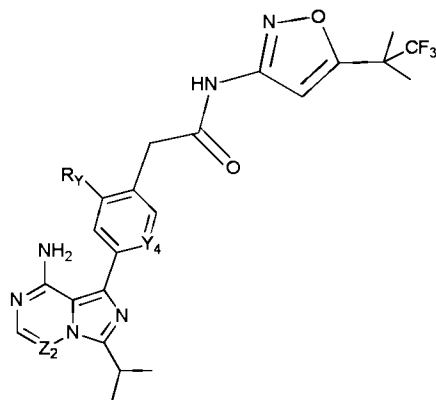
在另一个实施方案中，其中 Z_5 和 Z_6 中的最多一个为取代或未取代的碳原子。

在另一个更具体的实施方案中，本发明涉及式(II-4-1)或者式(II-4-2)化合物，或其互变异构体、立

体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物:



(II-4-1)或



(II-4-2)

其中,

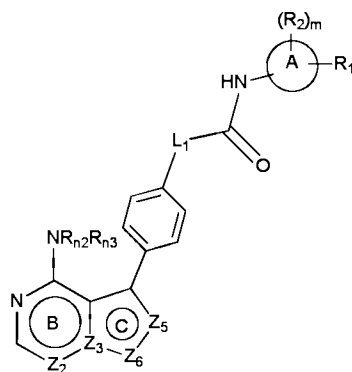
R_Y 为 H 或卤素, 优选为氟;

5 Y_4 为 CH 或 N;

Z_2 为 CH 或 N;

Z_5 为 CH 或 N。

在另一个更具体的实施方案中, 本发明涉及式(III)化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、
10 晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物:



(III)

其中,

环 A 为吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、噻唑基或异噻唑基;

15 R_1 为 $-C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3})$, 其中 R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为甲基或卤代甲基; 优选地, R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 中的至少一个为卤代烷基;

R_2 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

20 m 选自 0、1、2 或 3;

L_1 为 O、S、NH、ND、CHD、 CD_2 或 CH_2 ;

Z_2 为 N 或 CR_{Z2} , 其中 R_{Z2} 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6}

卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

Z_3 为 N 或 C;

Z_5 为 N、 NR_{Z5} 或 CR_{Z5} , 其中 R_{Z5} 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

5 Z_6 为 NR_{Z6} 或 CR_{Z6} ; 其中 R_{Z6} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代, 优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;

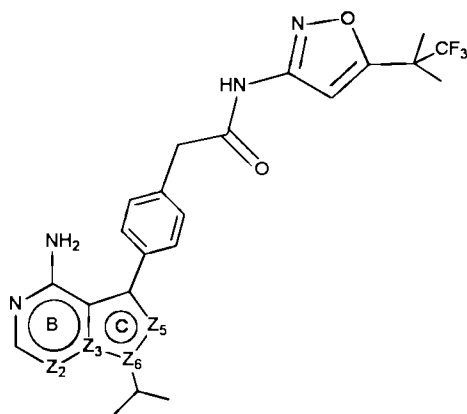
R_{n1} 和 R_{n2} 各自独立地选自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基;

每个 R 各自独立地选自 H、D、-OH、-NH₂、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

其中 Z_5 和 Z_6 中的最多一个为取代或未取代的氮原子。

10

在另一个更具体的实施方案中, 本发明涉及式(III-1)化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物:



(III-1)

其中,

15

Z_2 为 N 或 CH;

Z_3 为 N 或 C;

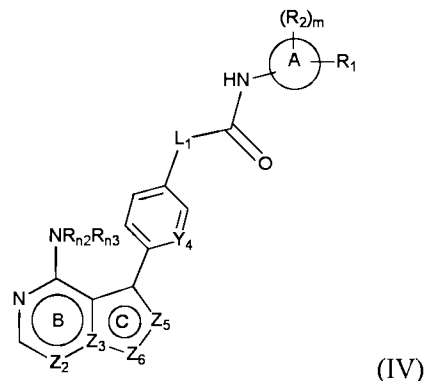
Z_5 为 N、NH 或 CH;

Z_6 为 N 或 C;

其中 Z_5 和 Z_6 中的最多一个为 N 原子。

20

在另一个更具体的实施方案中, 本发明涉及式(IV)化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物:



其中，

环 A 为吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、噻唑基或异噻唑基；

R_1 为 $-C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3})$ ，其中 R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代；优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基，其中所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代；优选为甲基或卤代甲基；优选地， R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 中的至少一个为卤代烷基；

R_2 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代；

m 选自 0、1、2 或 3；

L_1 为 O、S、NH、ND、CHD、 CD_2 或 CH_2 ；

Y_4 为 CH、CD 或 N；

Z_2 为 N 或 CR_{Z2} ，其中 R_{Z2} 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代；

Z_3 为 N 或 C；

Z_5 为 N、 NR_{Z5} 或 CR_{Z5} ，其中 R_{Z5} 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代；

Z_6 为 NR_{Z6} 或 CR_{Z6} ；其中 R_{Z6} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代，优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基；

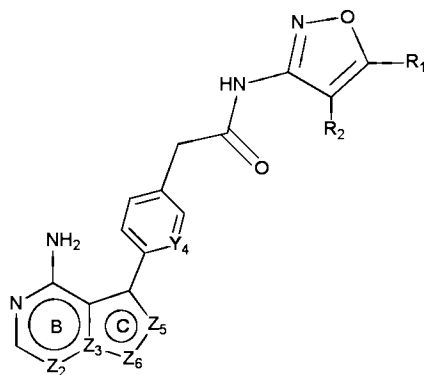
R_{n1} 和 R_{n2} 各自独立地选自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；

每个 R 各自独立地选自 H、D、-OH、-NH₂、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

其中 Z_5 和 Z_6 中的最多一个为取代或未取代的碳原子；并且当 Z_5 和 Z_6 均为取代或未取代的氮原子时， Y_4 为 N。

在另一个实施方案中，其中 Z_5 和 Z_6 中有且仅有一个为取代或未取代的碳原子。

在另一个更具体的实施方案中，本发明涉及式(IV-1)化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物；



(IV-1)

其中,

R_1 为 $-C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3})$, 其中 R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基, 其中
 5 所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为甲基或卤代甲基; 优选地, R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 中的至少一个为卤代烷基;

R_2 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

Y_4 为 CH、CD 或者 N;

10 Z_2 为 N 或 CR_{Z2} , 其中 R_{Z2} 为 H、D、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

Z_3 为 N 或 C;

Z_5 为 N、 NR_{Z5} 或 CR_{Z5} , 其中 R_{Z5} 为 H、D、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

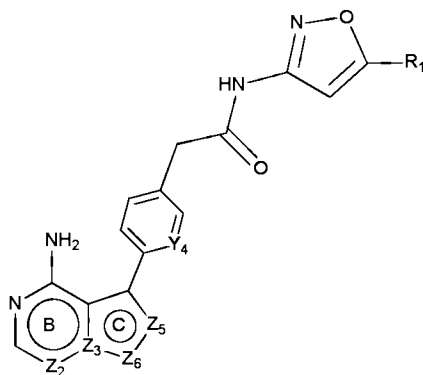
15 Z_6 为 NR_{Z6} 或 CR_{Z6} , 其中 R_{Z6} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代, 优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;

每个 R 各自独立地选自 H、D、-OH、-NH₂、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

其中 Z_5 和 Z_6 中的最多一个为取代或未取代的碳原子; 并且当 Z_5 和 Z_6 均为取代或未取代的氮原子时, Y_4 为 N。

20 在另一个实施方案中, 其中 Z_5 和 Z_6 中有且仅有一个为取代或未取代的碳原子。

在另一个更具体的实施方案中, 本发明涉及式(IV-2)化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物:



(IV-2)

其中，

R_1 为 $-C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3})$ ，其中 R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代；优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基，其中
 5 所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代；优选为甲基或卤代甲基；优选地， R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 中的至少一个为卤代烷基；

Y_4 为 CH、CD 或者 N；

Z_2 为 N 或 CH；

Z_3 为 N 或 C；

10 Z_5 为 N、NH 或 CH；

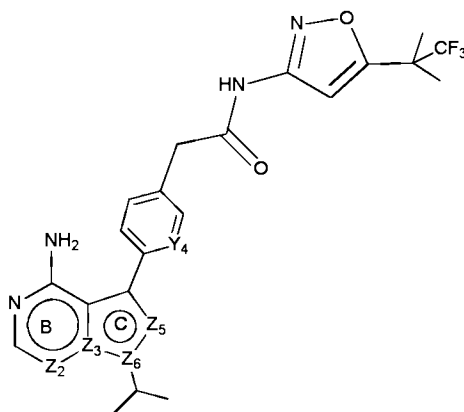
Z_6 为 NR_{Z6} 或 CR_{Z6} ，其中 R_{Z6} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代，优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基；

每个 R 各自独立地选自 H、D、-OH、-NH₂、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

其中 Z_5 和 Z_6 中的最多一个为取代或未取代的碳原子；并且当 Z_5 和 Z_6 均为取代或未取代的氮原子时， Y_4 为 N。
 15

在另一个实施方案中，其中 Z_5 和 Z_6 中有且仅有一个为取代或未取代的碳原子。

在另一个更具体的实施方案中，本发明涉及式(IV-3)化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物：



(IV-3)

其中，

Y_4 为 CH、CD 或 N；

Z_2 为 N 或 CH;

Z_3 为 N 或 C;

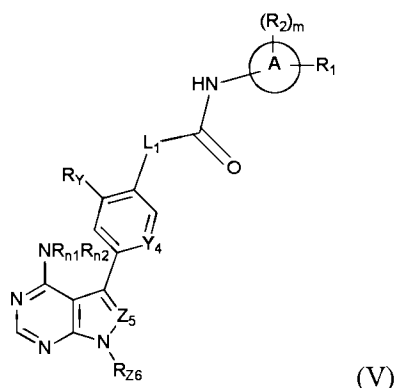
Z_5 为 N、NH 或 CH;

Z_6 为 N 或 C;

- 5 其中 Z_5 和 Z_6 中的最多一个为取代或未取代的碳原子; 并且当 Z_5 和 Z_6 均为取代或未取代的氮原子时, Y_4 为 N。

在另一个实施方案中, 其中 Z_5 和 Z_6 中有且仅有一个为取代或未取代的碳原子。

- 10 在另一个更具体的实施方案中, 本发明涉及式(V)化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物:



其中,

环 A 为吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、噻唑基或异噻唑基;

- 15 R_1 为 $-C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3})$, 其中 R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为甲基或卤代甲基; 优选地, R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 中的至少一个为卤代烷基;

R_2 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

- 20 m 选自 0、1、2 或 3;

L_1 为 O、S、NH、ND、CHD、 CD_2 或 CH_2 ;

Y_4 为 N 或 CR_Y ,

R_Y 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为 H 或卤素; 更优选为氟;

- 25 R_{n1} 和 R_{n2} 各自独立地选自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基;

R_{Z6} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代, 优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;

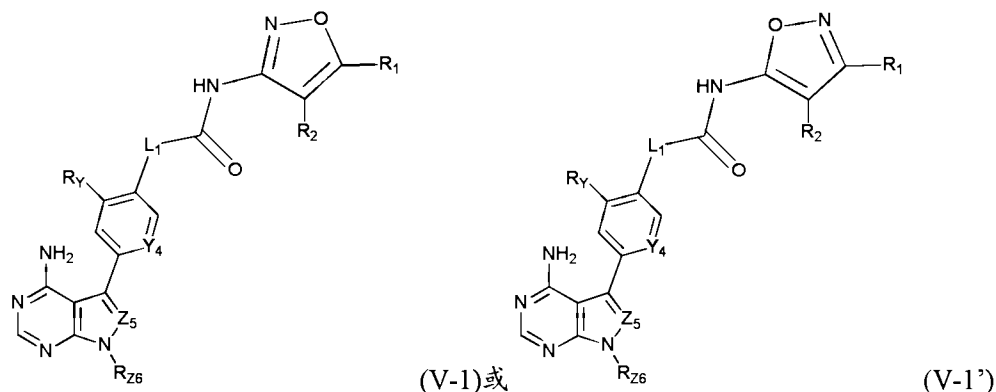
Z_5 为 N 或 CR_{Z5} , 其中 R_{Z5} 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

每个 R 各自独立地选自 H、D、-OH、-NH₂、卤素、-CN、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基。

在另一个实施方案中，其中 Z₅ 为 N。

在另一个更具体的实施方案中，本发明涉及式(V-1)或(V-1')化合物，或其互变异构体、立体异构

5 体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物：



其中，

R₁ 为 -C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3})，其中 R_{a1}、R_{a2} 和 R_{a3} 独立地为 H、D、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基，其中所述 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代；优选为 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基，其中
10 所述 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代；优选为甲基或卤代甲基；优选地，R_{a1}、R_{a2} 和 R_{a3} 中的至少一个为卤代烷基；

R₂ 为 H、D、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基，其中所述 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代；

L₁ 为 O、S、NH、ND、CHD、CD₂ 或 CH₂；

15 Y₄ 为 N 或者 CR_Y，

R_Y 为 H、D、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基，其中所述 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代；优选为 H 或卤素；更优选为氟；

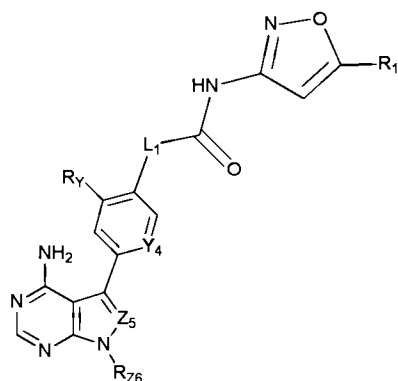
R_{Z6} 为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基，其中所述 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代，优选为 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基；

20 Z₅ 为 N 或 CR_{Z5}，其中 R_{Z5} 为 H、D、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基，其中所述 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代；

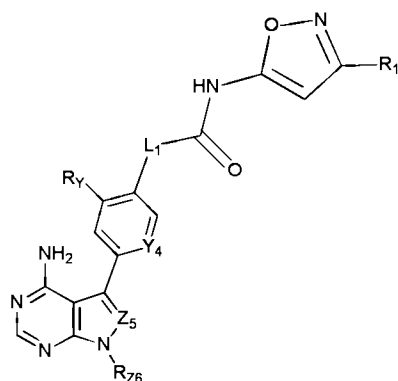
每个 R 各自独立地选自 H、D、-OH、-NH₂、卤素、-CN、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基。

在另一个实施方案中，其中 Z₅ 为 N。

25 在另一个更具体的实施方案中，本发明涉及式(V-2)或(V-2')化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物：



(V-2)或



(V-2')

其中,

R_1 为 $-C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3})$, 其中 R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为甲基或卤代甲基; 优选地, R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 中的至少一个为卤代烷基;

L_1 为 NH、ND、CHD、 CD_2 或 CH_2 ;

Y_4 为 N、CD 或 CH;

R_Y 为 H、D 或卤素, 优选为氟;

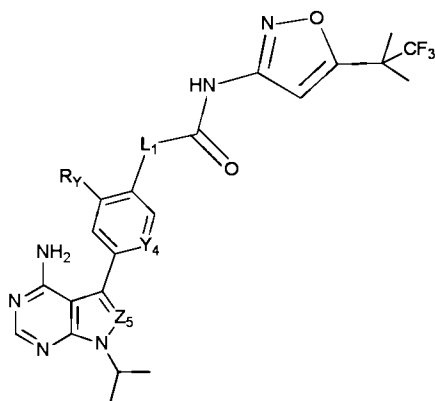
R_{Z6} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代, 优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;

Z_5 为 N、CD 或者 CH;

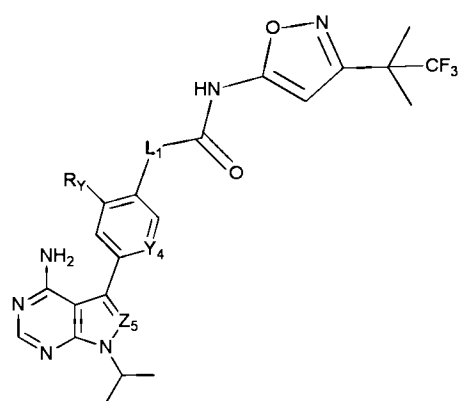
每个 R 各自独立地选自 H、D、-OH、-NH₂、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

在另一个实施方案中, 其中 Z_5 为 N。

在另一个更具体的实施方案中, 本发明涉及式(V-3)或(V-3')化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物:



(V-3)或



(V-3')

其中,

L_1 为 NH 或 CH_2 ;

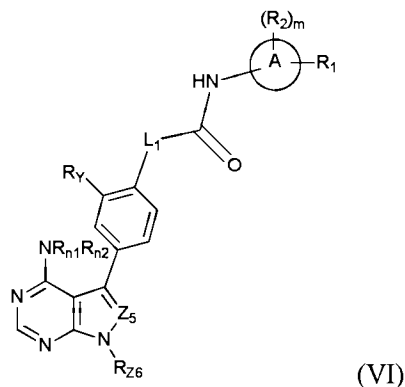
Y_4 为 N 或 CH;

R_Y 为 H 或卤素, 优选为氟;

Z_5 为 N 或 CH。

在另一个实施方案中，其中 Z_5 为 N。

在另一个更具体的实施方案中，本发明涉及式(VI)化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物：



其中，

环 A 为吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、噻唑基或异噻唑基；

R_1 为 $-C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3})$ ，其中 R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代；优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基，其中所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代；优选为甲基或卤代甲基；优选地， R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 中的至少一个为卤代烷基；

R_2 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代；

m 选自 0、1、2 或 3；

L_1 为 O、S、NH、ND、CHD、 CD_2 或 CH_2 ；

R_Y 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代；优选为 H 或卤素；更优选为氟；

R_{n1} 和 R_{n2} 各自独立地选自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；

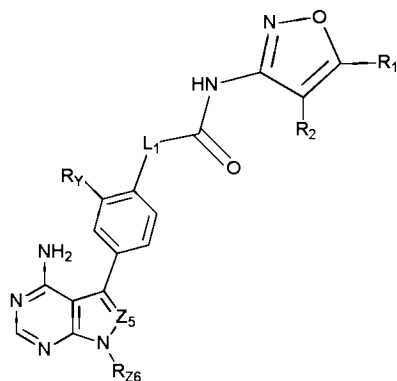
R_{Z6} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代，优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基；

Z_5 为 N 或 CR_{Z5} ，其中 R_{Z5} 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代；

每个 R 各自独立地选自 H、D、-OH、-NH₂、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

在另一个实施方案中，其中 Z_5 为 N。

在另一个更具体的实施方案中，本发明涉及式(VI-1)化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物：



(VI-1)

其中，

R_1 为 $-C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3})$ ，其中 R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代；优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基，其中所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代；优选为甲基或卤代甲基；优选地， R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 中的至少一个为卤代烷基；

R_2 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代；

L_1 为 O、S、NH、ND、CHD、 CD_2 或 CH_2 ；

R_Y 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代；优选为 H 或卤素；更优选为氟；

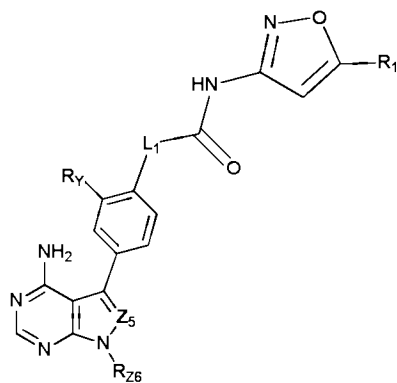
R_{Z6} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代，优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基；

Z_5 为 N 或 CR_{Z5} ，其中 R_{Z5} 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代；

每个 R 各自独立地选自 H、D、-OH、-NH₂、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

在另一个实施方案中，其中 Z_5 为 N。

在另一个更具体的实施方案中，本发明涉及式(VI-2)化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物：



(VI-2)

其中，

R_1 为 $-C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3})$, 其中 R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为甲基或卤代甲基; 优选地, R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 中的至少一个为卤代烷基;

5 L_1 为 NH、ND、CHD、 CD_2 或 CH_2 ;

R_Y 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为 H 或卤素; 更优选为氟;

R_{Z6} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代, 优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;

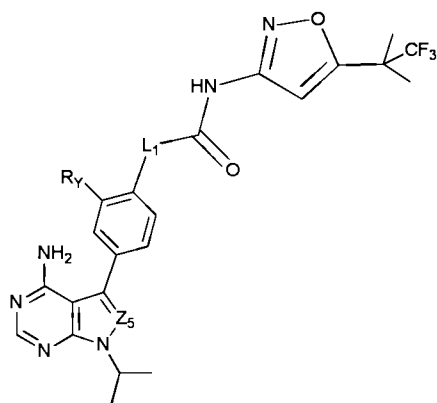
10 Z_5 为 N、CD 或 CH;

每个 R 各自独立地选自 H、D、-OH、-NH₂、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

在另一个实施方案中, 其中 Z_5 为 N。

在另一个更具体的实施方案中, 本发明涉及式(VI-3)化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物:

15



(VI-3)

其中,

L_1 为 NH 或 CH_2 ;

R_Y 为 H 或卤素, 优选为氟;

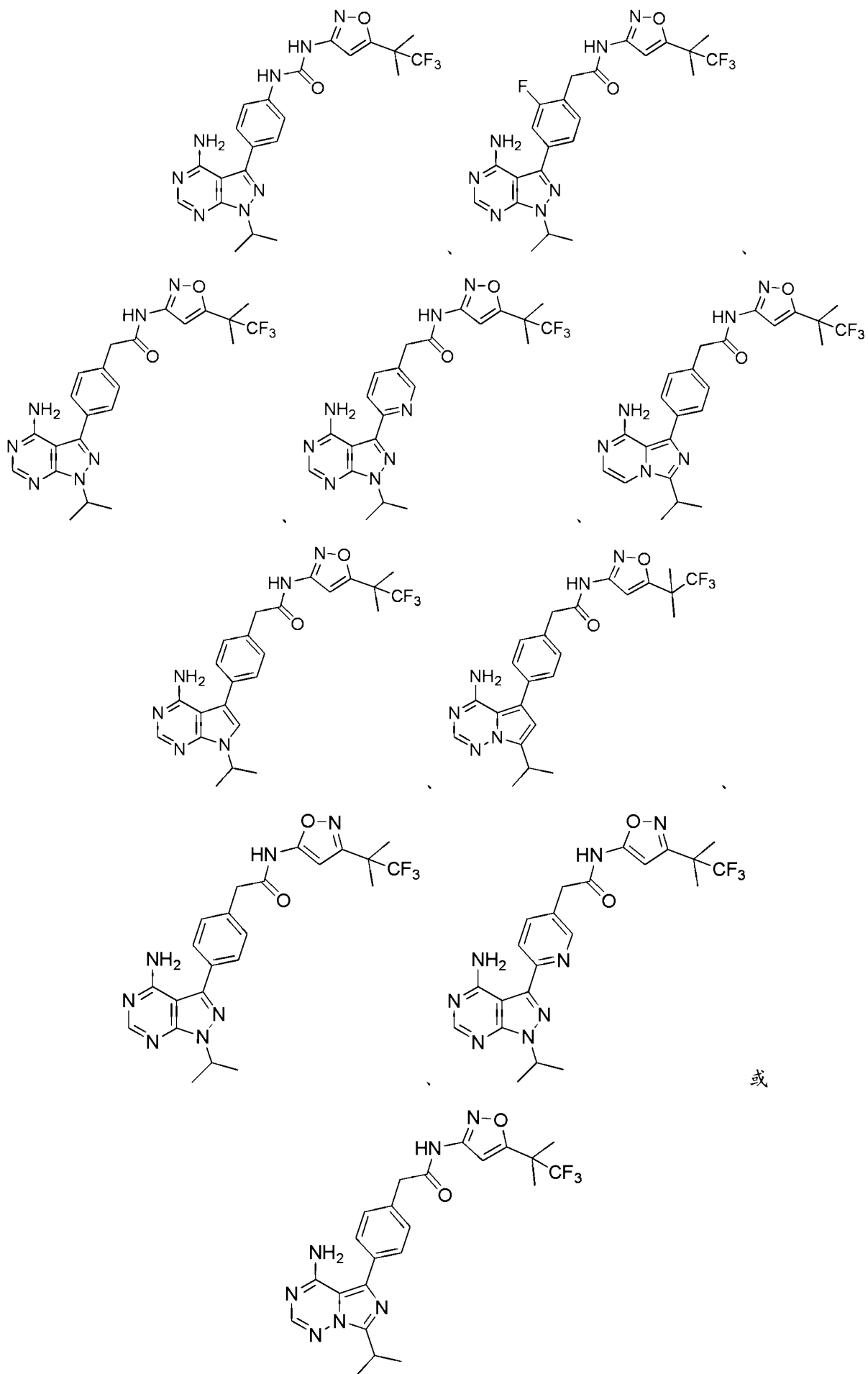
20 Z_5 为 N 或 CH。

在另一个实施方案中, 其中 Z_5 为 N。

在另一个更具体的实施方案中, 本发明涉及式(II-3)化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物:

25

在另一个更具体的实施方案中, 本发明涉及以下化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物:



本发明化合物可包括一个或多个不对称中心，且因此可以存在多种立体异构体形式，例如，对映异构体和/或非对映异构体形式。例如，本发明化合物可为单独的对映异构体、非对映异构体或几何异构体(例如顺式和反式异构体)，或者可为立体异构体的混合物的形式，包括外消旋体混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。异构体可通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离，所述方法包括：手性高压液相色谱法(HPLC)以及手性盐的形成和结晶；或者优选的异构体可通过不对称合成来制备。

“互变异构体”是指某些化合物中的一个官能团改变其结构成为另一种官能团异构体，并且能迅速地相互转换，成为两种异构体处在动态平衡中，而这两种异构体，称为互变异构体。

本领域技术人员将理解，有机化合物可以与溶剂形成复合物，其在该溶剂中发生反应或从该溶剂中沉淀或结晶出来。这些复合物称为“溶剂合物”。当溶剂是水时，复合物称为“水合物”。本发明涵盖了本发明化合物的所有溶剂合物。

术语“溶剂合物”是指通常由溶剂分解反应形成的与溶剂相结合的化合物或其盐的形式。这个物理缔合可包括氢键键合。常规溶剂包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、乙醚等。本文所述的化合物可制备成，例如，结晶形式，且可被溶剂化。合适的溶剂合物包括药学上可接受的溶剂合物且进一步包括化学计量的溶剂合物和非化学计量的溶剂合物。在一些情况下，所述溶剂合物将能够分离，例如，当一或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。“溶剂合物”包括溶液状态的溶剂合物和可分离的溶剂合物。代表性的溶剂合物包括水合物、乙醇合物和甲醇合物。

术语“水合物”是指与水相结合的化合物。通常，包含在化合物的水合物中的水分子数与该水合物中该化合物分子数的比率确定。因此，化合物的水合物可用例如通式 $R \cdot x H_2O$ 代表，其中 R 是该化合物，和 x 是大于 0 的数。给定化合物可形成超过一种水合物类型，包括，例如，单水合物(x 为 1)、低级水合物(x 是大于 0 且小于 1 的数，例如，半水合物($R \cdot 0.5 H_2O$))和多水合物(x 为大于 1 的数，例如，二水合物($R \cdot 2 H_2O$)和六水合物($R \cdot 6 H_2O$))。

本发明化合物可以是无定形或结晶形式(晶型或多晶型)。此外，本发明化合物可以以一种或多种结晶形式存在。因此，本发明在其范围内包括本发明化合物的所有无定形或结晶形式。术语“多晶型物”是指特定晶体堆积排列的化合物的结晶形式(或其盐、水合物或溶剂合物)。所有的多晶型物具有相同的元素组成。不同的结晶形式通常具有不同的 X 射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光电性质、稳定性和溶解度。重结晶溶剂、结晶速率、贮存温度和其他因素可导致一种结晶形式占优。化合物的各种多晶型物可在不同的条件下通过结晶制备。

本发明还包括同位素标记的化合物，它们等同于式(I)所述的那些，但一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界常见的原子质量或质量数的原子所代替。可以引入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，分别例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有上述同位素和/或其它原子的其它同位素的本发明化合物、其前体药物和所述化合物或所述前体药物的药学上可接受的盐都属于本发明的范围。某些同位素标记的本发明化合物，例如引入放射性同位素(例如 ^3H 和 ^{14}C)的那些可用于药物和/或底物组织分布测定。氘、

即 ^3H 和碳-14、即 ^{14}C 同位素是特别优选的，因为它们容易制备和检测。进而，被更重的同位素取代，例如氘、即 ^2H ，由于代谢稳定性更高可以提供治疗上的益处，例如延长体内半衰期或减少剂量需求，因而在有些情况下可能是优选的。同位素标记的本发明式(I)化合物及其前体药物一般可以这样制备，在进行下述流程和/或实施例与制备例所公开的工艺时，用容易得到的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂。

此外，前药也包括在本发明的上下文内。本文所用的术语“前药”是指在体内通过例如在血液中水解转变成其具有医学效应的活性形式的化合物。药学上可接受的前药描述于 T. Higuchi 和 V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, A.C.S. Symposium Series 的 Vol. 14, Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 以及 D. Fleisher、S. Ramon 和 H. Barbra “Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs”, *Advanced Drug Delivery Reviews* (1996) 19(2) 115-130, 每篇引入本文作为参考。

前药为任何共价键合的本发明化合物，当将这种前药给予患者时，其在体内释放母体化合物。通常通过修饰官能团来制备前药，修饰是以使得该修饰可以通过常规操作或在体内裂解产生母体化合物的方式进行的。前药包括，例如，其中羟基、氨基或巯基与任意基团键合的本发明化合物，当将其给予患者时，可以裂解形成羟基、氨基或巯基。因此，前药的代表性实例包括(但不限于)式(I)化合物的羟基、巯基和氨基官能团的乙酸酯/酰胺、甲酸酯/酰胺和苯甲酸酯/酰胺衍生物。另外，在羧酸($-\text{COOH}$)的情况下，可以使用酯，例如甲酯、乙酯等。酯本身可以是有活性的和/或可以在人体体内条件下水解。合适的药学上可接受的体内可水解的酯基包括容易在人体中分解而释放母体酸或其盐的那些基团。

药物组合物、制剂和试剂盒

在另一方面，本发明提供了药物组合物，其包含本发明化合物(还称为“活性组分”)和药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中，所述药物组合物包含有效量的活性组分。在一些实施方案中，所述药物组合物包含治疗有效量的活性组分。在一些实施方案中，所述药物组合物包含预防有效量的活性组分。

用于本发明的药学上可接受的赋形剂是指不会破坏一起配制的化合物的药理学活性的无毒载体、佐剂或媒剂。可以用于本发明组合物中的药学上可接受的载体、佐剂或媒剂包括但不限于，离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(如人类血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(如硫酸鱼精蛋白)、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、硅胶、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇以及羊毛脂。

本发明还包括试剂盒(例如，药物包装)。所提供的试剂盒可以包括本发明化合物、其它治疗剂，以及含有本发明化合物、其它治疗剂的第一和第二容器(例如，小瓶、安瓿瓶、瓶、注射器和/或可分散包装或其它合适的容器)。在一些实施方案中，提供的试剂盒还可以任选包括第三容器，其含有用于稀释或悬浮本发明化合物和/或其它治疗剂的药用赋形剂。在一些实施方案中，提供在第一容器和

第二容器中的本发明化合物和其它治疗剂组合形成一个单位剂型。

本发明提供的药物组合物可以通过许多途径给药,包括但不限于:口服给药、肠胃外给药、吸入给药、局部给药、直肠给药、鼻腔给药、口腔给药、阴道给药、通过植入剂给药或其它给药方式。例如,本文使用的肠胃外给药包括皮下给药、皮内给药、静脉内给药、肌肉内给药、关节内给药、动脉内给药、滑膜腔内给药、胸骨内给药、脑脊髓膜内给药、病灶内给药、和颅内的注射或输液技术。

通常,给予有效量的本文所提供的化合物。按照有关情况,包括所治疗的病症、选择的给药途径、实际给予的化合物、个体患者的年龄、体重和响应、患者症状的严重程度,等等,可以由医生确定实际上给予的化合物的量。

当用于预防本发明所述病症时,给予处于形成所述病症危险之中的受试者本文所提供的化合物,典型地基于医生的建议并在医生监督下给药,剂量水平如上所述。处于形成具体病症的危险之中的受试者,通常包括具有所述病症的家族史的受试者,或通过遗传试验或筛选确定尤其对形成所述病症敏感的那些受试者。

还可以长期给予本文所提供的药物组合物(“长期给药”)。长期给药是指在长时间内给予化合物或其药物组合物,例如,3个月、6个月、1年、2年、3年、5年等等,或者可无限期地持续给药,例如,受试者的余生。在一些实施方案中,长期给药意欲在长时间内在血液中提供所述化合物的恒定水平,例如,在治疗窗内。

可以使用各种给药方法,进一步递送本发明的药物组合物。例如,在一些实施方案中,可以推注给药药物组合物,例如,为了使化合物在血液中的浓度快速提高至有效水平。推注剂量取决于活性组分的目标全身性水平,例如,肌肉或皮下的推注剂量使活性组分缓慢释放,而直接递送至静脉的推注(例如,通过IV静脉滴注)能够更加快速地递送,使得活性组分在血液中的浓度快速升高至有效水平。在其它实施方案中,可以以持续输液形式给予药物组合物,例如,通过IV静脉滴注,从而在受试者身体中提供稳态浓度的活性组分。此外,在其它实施方案中,可以首先给予推注剂量的药物组合物,而后持续输液。

口服组合物可以采用散装液体溶液或混悬剂或散装粉剂形式。然而,更通常,为了便于精确地剂量给药,以单位剂量形式提供所述组合物。术语“单位剂型”是指适合作为人类患者及其它哺乳动物的单元剂量的物理离散单位,每个单位包含预定数量的、适于产生所需要的治疗效果的活性物质与合适药学赋形剂。典型的单位剂量形式包括液体组合物的预装填的、预先测量的安瓿或注射器,或者在固体组合物情况下的丸剂、片剂、胶囊剂等。在这种组合物中,所述化合物通常为较少的组分(约0.1至约50重量%,或优选约1至约40重量%),剩余部分为对于形成所需给药形式有用的各种载体或赋形剂以及加工助剂。

对于口服剂量,代表性的方案是,每天一个至五个口服剂量,尤其是两个至四个口服剂量,典型地是三个口服剂量。使用这些剂量给药模式,每个剂量提供大约0.01至大约20 mg/kg的本发明化合物,优选的剂量各自提供大约0.1至大约10 mg/kg,尤其是大约1至大约5 mg/kg。

为了提供与使用注射剂量类似的血液水平,或比使用注射剂量更低的血液水平,通常选择透皮剂量,数量为大约0.01至大约20%重量,优选大约0.1至大约20%重量,优选大约0.1至大约10%重量,

且更优选大约 0.5 至大约 15%重量。

从大约 1 至大约 120 小时，尤其是 24 至 96 小时，注射剂量水平在大约 0.1 mg/kg/小时至至少 10 mg/kg/小时的范围。为了获得足够的稳定状态水平，还可以给予大约 0.1 mg/kg 至大约 10 mg/kg 或更多的预载推注。对于 40 至 80 kg 的人类患者来说，最大总剂量不能超过大约 2 g/天。

适于口服给药的液体形式可包括合适的水性或非水载体以及缓冲剂、悬浮剂和分散剂、着色剂、调味剂，等等。固体形式可包括，例如，任何下列组份，或具有类似性质的化合物：粘合剂，例如，微晶纤维素、黄蓍胶或明胶；赋形剂，例如，淀粉或乳糖，崩解剂，例如，褐藻酸、Primogel 或玉米淀粉；润滑剂，例如，硬脂酸镁；助流剂，例如，胶体二氧化硅；甜味剂，例如，蔗糖或糖精；或调味剂，例如，薄荷、水杨酸甲酯或橙味调味剂。

可注射的组合物典型地基于可注射用的无菌盐水或磷酸盐缓冲盐水，或本领域中已知的其它可注射的赋形剂。如前所述，在这种组合物中，活性化合物典型地为较少的组分，经常为约 0.05 至 10% 重量，剩余部分为可注射的赋形剂等。

典型地将透皮组合物配制为含有活性组分的局部软膏剂或乳膏剂。当配制为软膏剂时，活性组分典型地与石蜡或可与水混溶的软膏基质组合。或者，活性组分可与例如水包油型乳膏基质一起配制为乳膏剂。这种透皮制剂是本领域中公知的，且通常包括用于提升活性组分或制剂的稳定的皮肤渗透的其它组份。所有这种已知的透皮制剂和组份包括在本发明提供的范围内。

本发明化合物还可通过经皮装置给予。因此，经皮给药可使用贮存器(reservoir)或多孔膜类型、或者多种固体基质的贴剂实现。

用于口服给予、注射或局部给予的组合物的上述组份仅仅是代表性的。其它材料以及加工技术等阐述于 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania 的第 8 部分中，本文以引用的方式引入该文献。

本发明化合物还可以以持续释放形式给予，或从持续释放给药系统中给予。代表性的持续释放材料的描述可在 Remington's Pharmaceutical Sciences 中找到。

本发明还涉及本发明化合物的药学上可接受的制剂。在一个实施方案中，所述制剂包含水。在另一个实施方案中，所述制剂包含环糊精衍生物。最常见的环糊精为分别由 6、7 和 8 个 α -1,4-连接的葡萄糖单元组成的 α -、 β -和 γ -环糊精，其在连接的糖部分上任选包括一个或多个取代基，其包括但不限于：甲基化的、羟基烷基化的、酰化的和磺烷基醚取代。在一些实施方案中，所述环糊精为磺烷基醚 β -环糊精，例如，磺丁基醚 β -环糊精，也称作 Captisol。参见，例如，U.S.5,376,645。在一些实施方案中，所述制剂包括六丙基- β -环糊精(例如，在水中，10-50%)。

适应症

本文提供治疗、预防或改善由 RET、Trk、FLT3、c-Kit、PDGFR 和 VEGFR 激酶中的一个或多个（包括野生型和/或突变体 RET、Trk、FLT3、c-Kit、PDGFR 和 VEGFR 激酶中的一个或多个）调节或以其它方式影响的疾病或障碍，或其一种或多种症状或病因的方法。

本发明提供了一种治疗受试者中蛋白激酶介导的疾病的方法，包括向所述受试者给药本发明化合

物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，或本发明药物组合物。

如本文所用，术语“野生型”是指生物体中发现的最常见的基因或等位基因。在一些具体实施方案中，“野生型”指不含突变的基因或等位基因。

如本文所用，术语“癌症”是指以不受控制的方式增殖并且在一些情况下转移的细胞的异常生长。

- 5 癌症的类型包括但不限于实体瘤，如膀胱、肠、脑、乳腺、子宫内膜、心脏、肾、肺、淋巴组织（淋巴瘤）、卵巢、胰腺或其它内分泌器官（甲状腺）、前列腺、皮肤（黑素瘤）或血液肿瘤（如白血病）的那些。

RET

- 10 在一个具体实施方案中，本发明化合物是 RET 激酶的抑制剂，并且可用于治疗、预防或改善由 RET 野生型和 RET 激酶结构域突变体中一个或多个调节或以其它方式影响的疾病或障碍，或以其它方式有效地治疗、预防或改善其一种或多种症状或病因。这样的疾病或障碍包括但不限于可以通过调节激酶的各种活性（包括二聚化、配体结合和磷酸转移酶活性）或通过调节激酶的表达来治疗、预防或控制的增殖性病症（如癌症，包括血液癌症和实体瘤），以及胃肠道疾病(IBS)。

- 15 如本文所用的术语“RET 激酶结构域突变”是指 RET 激酶结构域的一个或多个突变，或可选地，指包括一个或多个所述突变的 RET(蛋白质本身成为“RET 激酶结构域突变体”)。RET 激酶结构域中的突变可以插入、缺失或点突变。在一个具体实施方案中，RET 激酶结构域的突变包括激酶结构域中的至少一个点突变。在另一具体实施方案中，RET 激酶结构域的突变包括激酶结构域中的至少一个点突变。在另一具体实施方案中，RET 激酶结构域中的点突变选自 S32L、D34S、L40P、P64L、R67H、
20 R₁14H、V145G、V292M、G321R、R330Q、T338I、R360W、F393L、A₅10V、E511K、C515S、C531R、G533C、G533S、G550E、V591I、G593E、I602V、R600Q、K603Q、K603E、Y606C、C609Y、C609S、C609G、C609R、C609F、C609W、C611R、C611S、C611G、C611Y、C611F、C611W、C618S、C618Y、C618R、C618Y、C618G、C618F、C618W、F619F、C620S、C620W、C620R、C620G、C620L、C620Y、C620F、E623K、D624N、C630A、C630R、C630S、C630Y、C630F、D631N、D631Y、D631A、D631G、
25 D631V、D631E、E632K、E632G、C634W、C634Y、C634S、C634R、C634F、C634G、C634L、C634A、C634T、R635G、T636P、T636M、A₆40G、A₆41S、A₆41T、V648I、S649L、A₆64D、H665Q、K666E、K666M、K666N、S686N、G691S、R694Q、M700L、V706M、V706A、E713K、G736R、G748C、A₇50P、S765P、P766S、P766M、E768Q、E768D、L769L、R770Q、D771N、N777S、V778I、Q781R、L790F、Y791F、V804L、V804M、V804E、E805K、Y806E、Y806F、Y806S、Y806G、Y806C、E818K、
30 S819I、G823E、Y826M、R833C、P841L、P841P、E843D、R844W、R844Q、R844L、M848T、I852M、A866W、R873W、A876V、L881V、A883F、A883S、A883T、E884K、R886W、S891A、R897Q、D898V、E901K、S904F、S904C、K907E、K907M、R908K、G911D、R912P、R912Q、M918T、M918V、M918L、A919V、E921K、S922P、S922Y、T930M、F961L、R972G、R982C、M1009V、D1017N、V1041G 或 M1064T。在另一具体实施方案中，RET 激酶结构域中的点突变选自：V804L、V804M、
35 V804E、M918T、E805K、Y806C、Y806E、C634Y 或 C634W。在另一个具体实施方案中，RET 激酶

结构域突变进一步包括 RET 基因融合体。在另一个具体实施方案中,RET 基因融合体选自:BCR-RET、CLIP1-RET、KIF5B-RET、CCDC6-RET、NCOA4-RET、TRIM33-RET、ERC1-RET、ELKS-RET、RET-ELKS、FGFR₁OP-RET、RET-MBD1、RET-RAB61P2、RET-PCM1、RET-PPKAR₁A、RET-TRIM24、RET-RFG9、RFP-RET、RET-GOLGA5、HOOK3-RET、KTN1-RET、TRIM27-RET、AKAP13-RET、FKBP15-RET、SPECC1L-RET、TBL1XR₁/RET、CEP55-RET、CUX1-RET、KIAA₁468-RET、PPKAR₁A-RET、RFG8/RET、RET/RFG8、H4-RET、ACBD5-RET、PTCex9-RET、MYH13-RET、PIBF1-RET、KIAA₂17-RET 或 MPRIP-RET; 在另一个具体实施方案中,所述 RET 基因融合体选自:KIF5B-RET 或 CCDC6-RET; 在另一个具体实施方案中,KIF5B-RET 和 CCDC6-RET 激酶结构域中的点突变选自:V804L、V804M、V804E、M918T、E805K、Y806C、Y806E、C634Y、C634W 或 G810R。

TRK

在一个具体实施方案中,本发明化合物是 Trk 激酶的抑制剂,并且可用于治疗、预防或改善由 Trk 野生型和 Trk 激酶结构域突变体中一个或多个调节或以其它方式影响的疾病或障碍,或以其它方式有效地治疗、预防或改善其一种或多种症状或病因。这样的疾病或障碍包括但不限于可以通过调节激酶的各种活性(包括二聚化、配体结合和磷酸转移酶活性)或通过调节激酶的表达来治疗、预防或控制的增殖性病症(如癌症,包括血液癌症和实体瘤),以及疼痛、炎症和某些传染病。在一个具体实施方案中,其中所述的癌症可选自:非小细胞肺癌、乳头状甲状腺癌、多形性成胶质细胞瘤、急性髓细胞性白血病、结肠直肠癌、大细胞神经内分泌癌、前列腺癌、结肠癌、急性髓细胞性白血病、肉瘤、小儿神经胶质瘤、肝内胆管癌、毛细胞性星形细胞瘤、低级神经胶质瘤、肺腺癌、唾液腺癌、分泌型乳腺癌、纤维肉瘤、肾瘤和乳腺癌。

在一个具体实施方案中,所述的 Trk 激酶选自 TrkA、TrkB 或 TrkC。

人们在 Trk 抑制剂抗性癌细胞中发现了 NTRK1 基因、NTRK2 基因、NTRK3 基因中的点突变。NTRK1/2/3 基因中的点突变可以产生 TrkA/B/C 蛋白,其包括野生型 TrkA/B/C 蛋白中的氨基酸被不同氨基酸取代。

本发明化合物可以用于治疗由导致表达 Trk 蛋白的 NTRK 基因中至少一个点突变介导的疾病。

本发明化合物可用于制备治疗由导致表达 Trk 蛋白的 NTRK 基因中至少一个点突变介导的疾病的药物中的用途。

在另一个具体的实施方案中,导致表达 Trk 蛋白(其包括位于一个或多个氨基酸位置处的突变)的 NTRK 基因中至少一个点突变可以选自(i)NTRK1 基因中至少一个点突变,其导致表达包括在选自下组的一个或多个氨基酸位置处突变的 TrkA 蛋白:517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667 和 676,和/或(ii)NTRK2 基因中至少一个点突变,其导致表达包括在选自下组的一个或多个氨基酸位置处突变的 TrkB 蛋白:545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693 和 702,和/或(iii)NTRK3 基因中的至少一个点突变,其导致表达包括选自下组的一个或多个氨基酸位置处突变的 TrkC 蛋白:545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696 和 705。在另一个具体的实施方案中,TrkA 蛋白包括一个或多个下述氨基酸取代:G517R、

A542V、V573M、F589L、F589C、G595S、G595R、D596V、D596V、F600L、F646V、C656Y、C656F、L657V、G667S、G667C 和 Y676S。在另一个具体的实施方案中，TrkB 蛋白包括一个或多个下述氨基酸取代：G545R、A570V、Q596E、Q596P、V601G、F617L、F617C、F617I、G623S、G623R、D624V、R630K、C682Y、C682F、L683V、G693S 和 G713S。在另一个具体的实施方案中，TrkC 蛋白包括一个或多个下述氨基酸取代：G545R、A570V、F617L、G623R、D624V、C685Y、C685F、L686V 和 G696A。

FLT3

在一个具体实施方案中，本发明化合物是 FLT3 激酶的抑制剂，并且可用于治疗、预防或改善由 FLT3 野生型、FLT3-ITD 和 FLT3 的激酶结构域突变体中一个或多个调节或以其它方式影响的疾病或障碍，或以其它方式有效地治疗、预防或改善其一种或多种症状或病因。这样的疾病或障碍包括但不限于可以通过调节激酶的各种活性（包括二聚化、配体结合和磷酸转移酶活性）或通过调节激酶的表达来治疗、预防或控制的血液癌症，包括急性髓细胞样白血病（AML）、急性成淋巴细胞性白血病（ALL）和骨髓发育不良综合征（MDS），其中这样的方法包括向需要这样的治疗、预防或控制的受试者例如人类施用治疗 and 预防有效量的本文提供的化合物。

如本文所用的术语“FLT3 激酶结构域突变”是指 FLT3 激酶结构域的一个或多个突变，或可选地，指包括一个或多个所述突变的 FLT3（蛋白质本身成为“FLT3 激酶结构域突变体”）。FLT3 激酶结构域中的突变可以插入、缺失或点突变。在一个具体实施方案中，FLT3 激酶结构域的突变包括激酶结构域中的至少一个点突变。在另一具体实施方案中，FLT3 激酶结构域的突变包括激酶结构域中的至少一个点突变。在另一个具体实施方案中，FLT3 激酶结构域中的点突变位于位点 E608、N676、F691、C828、D835、D839、N841、Y842 或 M855。在另一具体实施方案中，FLT3 激酶结构域中的点突变选自 E608K、N676D、N676I、N676S、F691I、F691L、C828S、D835Y、D835V、D835H、D835F、D835E、D839G、D839H、N841C、Y842C、Y842H、Y842N、Y842S 和 M855T。在另一具体实施方案中，“FLT3 激酶结构域突变”指在位点 F691、D835 或 Y842 的点突变，或指包括在那些位置的至少一个点突变的 FLT3。在另一个具体实施方案中，“FLT3 激酶结构域突变”指选自 F691L、D835Y、D835V、D835H、D835F、D835E、Y842C、Y842H、Y842N 和 Y842S 的一个或多个点突变或至包括至少一个所述点突变的 FLT3。在另一个具体实施方案中，FLT3 激酶结构域突变进一步包括一个或多个另外的 FLT3-ITD 突变。在另一个具体实施方案中，FLT3 激酶结构域突变进一步包括一个或多个另外的 FLT3-ITD 突变。但 FLT3 激酶结构域突变包括超过一个点突变时，则另外的点突变或突变可以出现在相同 FLT3 受体上，或者另外的点突变或突变可以出现在单独的等位基因上或出现在不同的白血病纯系中，在该情形中，所述突变是多克隆的。

术语 FLT3 的“近膜区域”或“近膜结构域”指连接跨膜螺旋至酪氨酸激酶结构域的 FLT3 的区域。

在另一个具体实施方案中，“野生型 FLT3”指 FLT3 基因或等位基因，包括等位基因变化形式及除 FLT3 激酶结构域突变和 FLT3-ITD 突变之外的突变。

c-KIT

在一个具体实施方案中，本发明化合物是 c-Kit 激酶的抑制剂，并且可用于治疗与异常 c-KIT 活性相关的病状。c-KIT 中的激活突变存在于多种适应症中，包括系统性肥大细胞增多症、胃肠道间质瘤、急性髓细胞白血病、黑色素瘤、精原细胞瘤、颅内生殖细胞肿瘤和纵膈 B-细胞淋巴瘤。

在另一个具体实施方案中，本发明化合物可用于治疗与外显子 17 中的一个或多个 c-Kit 突变(例如，D816V、D816Y、D816F、D816K、D816A、D816G、D820A、D820E、D820G、N822K、N822H、Y823D 和 A829P)具有活性，而对于野生型 c-Kit 的活性小得多。

在本发明的治疗方法中，“有效量”打算指足以在需要所述治疗的个体中产生所需治疗益处的量或剂量。本发明化合物的有效量或剂量可通过常规方法(例如模型化、剂量递增或临床试验)以及常规因素(例如药物递送的模式或途径、药剂的药代动力学、感染的严重程度和过程、个体的健康状况和体重、和治疗医师的判断)来确定。示例性剂量是在每天约 0.1mg 到 1g、或每天约 1mg 到 50mg、或每天约 50mg 到 250mg 或每天约 250mg 到 1g 的范围内。总剂量可以单一或分开剂量单位(例如，BID、TID、QID)。

在患者的疾病发生改善后，可调整剂量以便预防性或维持性治疗。例如，可根据症状将给药剂量或给药频率或二者降低到维持所需治疗或预防效应的量。当然，如果症状已减轻到适当程度，那么可停止治疗。然而，任一症状复发时，患者可能需要长期间歇治疗。患者还可需要长期缓慢治疗。

药物组合

本文所述的本发明化合物可与一或多种其它活性成份组合用于药物组合物或方法中以治疗本文所述的疾病和病症。其它额外活性成份包括缓和/治疗剂针对预期疾病靶标的不利效应的其它治疗剂或药剂。所述组合可用于增加功效，改善其它疾病症状，降低一或多种负效应，或降低本发明化合物的所需剂量。额外活性成份可调配成与本发明化合物分开的药物组合物或可与本发明化合物包括在单一药物组合物中。额外活性成份可与本发明化合物的给药同时、在其之前或在其之后给药。

组合药剂包括那些已知或观察到在治疗本文所述疾病和病症中有效的额外活性成份，包括那些有效针对与疾病相关的另一靶标。举例来说，本发明的组合物和制剂、以及治疗方法可进一步包含其它药物或医药，例如其它可用于治疗或缓解目标疾病或相关症状或状况的活性剂。对于癌症适应症来说，其它所述药剂包括(但不限于)激酶抑制剂，例如 EGFR 抑制剂(例如，埃罗替尼、吉非替尼(gefitinib)); Raf 抑制剂(例如，维罗非尼 (vemurafenib))、VEGFR 抑制剂(例如，舒尼替尼(sunitinib)); 标准化学治疗剂，例如烷基化剂、抗代谢物、抗肿瘤抗生素、拓扑异构酶抑制剂、铂药物、有丝分裂抑制剂、抗体、激素疗法或皮质类固醇。对于疼痛适应症来说，适宜组合药剂包括消炎剂，例如 NSAID。本发明的药物组合物可另外包含一或多种所述活性剂，并且治疗方法可另外包含给药有效量的一或多种所述活性剂。

实施例

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，否则份数和百分比为重量份和重量百分比。

通常，在制备流程中，各反应在惰性溶剂中，在室温至回流温度(如 0 °C ~ 100 °C，优选 0 °C ~ 80 °C)下进行。反应时间通常为 0.1-60 小时，优选地为 0.5-24 小时。

5 本文所用的缩写具有以下含义：

Pd(dppf)Cl₂: 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯

B₂pin₂: 联硼酸频那醇酯

NBS: N-溴代琥珀酰亚胺

DMAP: 4-二甲氨基吡啶

10 HATU: 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐

TEA: 三乙胺

DIEA: N,N-二异丙基乙胺

Na₂CO₃: 碳酸钠

K₂CO₃: 碳酸钾

15 MeOH: 甲醇

EtOH: 乙醇

DCM: 二氯甲烷

THF: 四氢呋喃

ACN: 乙腈

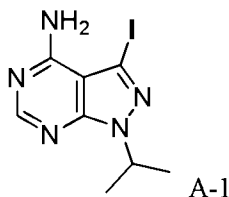
20 DME: 乙二醇二甲醚

DMF: N,N-二甲基甲酰胺

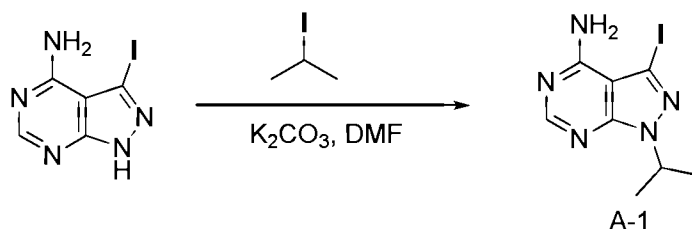
EDCI: 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺

HATU: 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐

25 中间体 A-1: 3-碘-1-异丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺的制备



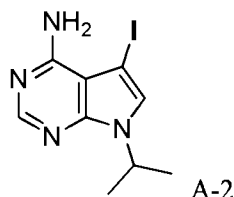
采用以下合成路线：



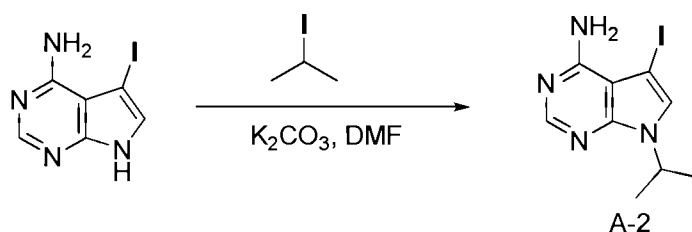
将 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (4.6 g, 17.6 mmol) 和碳酸钾 (4.86 g, 35.2 mmol) 溶于 50 mL

DMF, 冰浴下缓慢加入 2-碘丙烷 (3.3 g, 19.4 mmol), 滴加完毕撤去冰浴, 室温搅拌 2 小时。加入 150 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (100 mL*3) 萃取, 有机相用 50mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体 3.2 g, 收率 60%。ESI-MS:304[M⁺+1]。

5 中间体 A-2: 5-碘-7-异丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺的制备

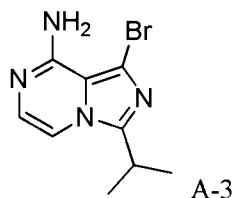


采用以下合成路线:

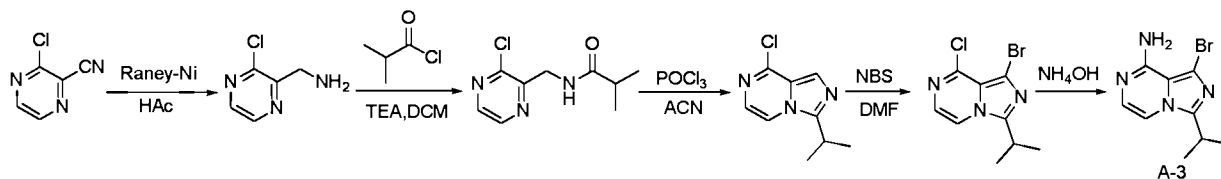


将 5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (4.6 g, 17.6 mmol) 和碳酸钾 (4.86 g, 35.2 mmol) 溶于 50 mL DMF, 冰浴下缓慢加入 2-碘丙烷 (3.3 g, 19.4 mmol), 滴加完毕撤去冰浴, 室温搅拌 2 小时。加入 150 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (100 mL*3) 萃取, 有机相用 50 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体 2.8 g, 收率 52%。ESI-MS:303[M⁺+1]。

15 中间体 A-3: 1-溴-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺的制备



采用以下合成路线:



步骤 1. 化合物(3-氯吡嗪-2-基)甲胺的合成

氮气保护下将 2-氯基-3-氯吡嗪 (1.5 g, 10.8 mmol) 和 Raney-Ni (50%在水中的浆液, 0.5 g) 加入到 15 mL 冰乙酸中, 氢气置换三次, 在 3 个大气压的氢气氛下于 50 °C 搅拌过夜。反应完全后过滤, 滤液浓缩, 残留物溶于乙酸乙酯, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色油状物 0.82 g, 收率 53%。ESI-MS:144[M⁺+1]。

步骤 2. 化合物 N-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)异丁酰胺的合成

将(3-氯吡嗪-2-基)甲胺 (0.82g, 5.7 mmol) 和三乙胺 (0.86 g, 8.5 mmol) 溶于 10 mL 二氯甲烷, 冰浴下缓慢滴加异丁酰氯 (0.72 g, 6.8 mmol), 滴加完毕撤去冰浴, 室温搅拌过夜, TLC 检测反应完全, 反应液分别用 1N 盐酸, 5% NaHCO₃ 溶液和饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色油状物 0.7 g, 收率 58%。ESI-MS:214[M⁺+1]。

5 步骤 3. 化合物 8-氯-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪的合成

将 N-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)异丁酰胺 (0.7 g, 3.3 mmol) 溶于 15 mL 无水乙腈, 加入三氯氧磷 (2.1 g, 14 mmol), 升温至 60 °C 反应过夜。反应完全后蒸除溶剂, 残留物缓慢加入冰水中, 用乙酸乙酯 (10 mL*3) 萃取, 有机相分别用饱和碳酸氢钠溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体 0.51 g, 收率 80%。ESI-MS:196[M⁺+1]。

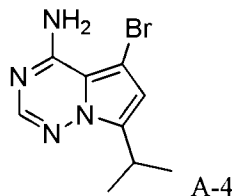
10 步骤 4. 化合物 1-溴-8-氯-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪的合成

将 8-氯-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪 (0.51 g, 2.6 mmol) 溶于 10 mL DMF 中, 冰浴下分批加入 NBS (0.51 g, 2.9 mmol), 自然升至室温反应过夜。反应完全后, 向反应液中加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯 (10 mL*3) 萃取, 有机相用 10 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体 0.51 g, 收率 72%。ESI-MS:276[M⁺+2]。

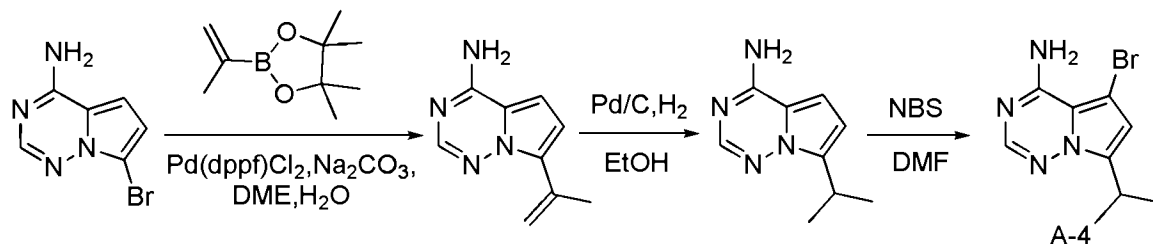
15 步骤 5. 化合物 1-溴-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺 (中间体 A-3) 的合成

向 50 mL 封管中加入 1-溴-8-氯-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪 (0.51 g, 1.8 mmol) 和 10 mL 浓氨水, 油浴升温至 120 °C 反应过夜。反应完全后冷却至室温, 旋蒸蒸除溶剂, 得白色粉末状固体 0.4 g, 收率 87%。ESI-MS:257[M⁺+2]。

20 中间体 A-4: 5-溴-7-异丙基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺的制备



采用以下合成路线:



步骤 1. 化合物 7-(丙-1-烯-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺的合成

25 将 4-氨基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪 (0.94 g, 4.4 mmol), 异丙基硼酸频哪醇酯 (0.89 g, 5.3 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (165 mg, 0.22 mmol) 和 Na₂CO₃ (1.4 g, 13.2 mmol) 加入到 20 mL DME 和 5 mL 水中, 氮气置换三次, 升温至 90 °C 反应过夜。将反应液冷却至室温, 加入 40 mL 水, 用乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取, 有机相用 20 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡

黄色固体 0.54 g, 收率 70%。ESI-MS:175[M⁺+1]。

步骤 2. 化合物 7-异丙基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺的合成

将 7-(丙-1-烯-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (0.54 g, 3.1 mmol) 溶于 20 mL 乙醇, 加入 100 mg

5 干燥得白色固体 0.49 g, 收率 90%。ESI-MS: 177[M⁺+1]。

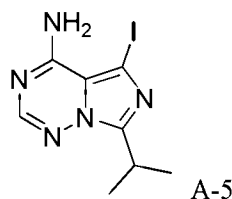
步骤 3. 化合物 5-溴-7-异丙基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (中间体 A-4) 的合成

将 7-异丙基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (0.49 g, 2.8 mmol) 溶于 10 mL DMF 中, 冰浴下分批

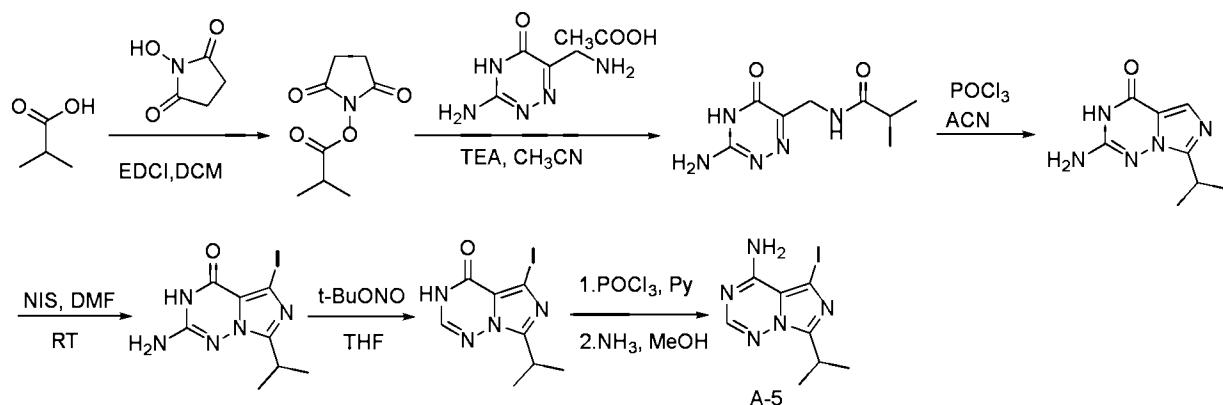
加入 NBS (0.55 g, 3.1 mmol), 自然升至室温反应过夜。反应完全后, 向反应液中加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯 (10 mL*3) 萃取, 有机相用 10 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱

10 分离得淡黄色固体 0.5 g, 收率 70%。ESI-MS:257[M⁺+2]。

中间体 A-5: 5-碘-7-异丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺的制备



采用以下合成路线:



15

步骤 1 化合物异丁酸 2,5-氧代吡咯烷-1-基酯的合成

将异丁酸 (2.67 g, 30.4 mmol), 1-羟基吡咯烷-2,5-二酮 (4.26 g, 37 mmol) 和三乙胺 (6.14 g,

60.8 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL), 冰浴下加入 EDCI (8.68 g, 45.3 mmol), 室温反应过夜。反

20 应液加入 DCM (150 mL) 稀释, 水洗 (200 mL*3), 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥,

步骤 2 化合物 N-((3-氨基-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基)甲基)异丁酰胺的合成

将异丁酸 2,5-氧代吡咯烷-1-基酯 (1.8 g, 10.0 mmol) 和 3-氨基-6-(氨基甲基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-

酮 (2.0 g, 10.0 mmol) 溶于乙腈 (30 mL), 加入三乙胺 (3.0 g, 30 mmol), 升温至 50 °C 反应 2

25 (30 mL), 滤饼烘干得类白色固体 1.7 g, 收率 80.6%。ESI-MS:212.1[M⁺+1]。

步骤 3 化合物 2-氨基-7-异丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮的合成

将 N-((3-氨基-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基)甲基)异丁酰胺 (1.7 g, 8.1 mmol) 加入到乙腈 (30 mL) 中, 氮气氛下缓慢滴加入三氯氧磷 (2.45 g, 16.2 mmol), 升温至 80 °C, 保温反应 4 小时。冷却到室温, 加水 (20 mL) 淬灭反应, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL), 乙酸乙酯 (60 mL*3) 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得类白色固体 0.6 g, 收率 38.6%。

5 ESI-MS:194.1[M⁺+1]。

步骤 4 化合物 2-氨基-5-碘-7-异丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮的合成

将 2-氨基-7-异丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮 (0.6 g, 3.1 mmol) 溶于 DMF (8 mL) 中, 冰浴下分批加入 NIS (0.70 g, 3.1 mmol), 自然升至室温反应过夜。反应完全后, 向反应液中加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯 (50 mL*3) 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤(150 mLx3), 无水硫酸钠干燥, 10 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体 0.62 g, 收率 62.5%。ESI-MS:320.0[M⁺+2]。

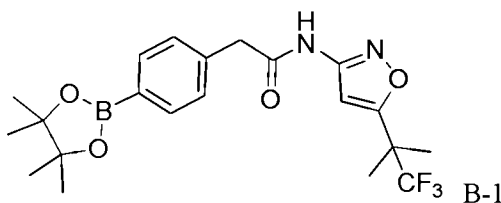
步骤 5 化合物 5-碘-7-异丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮的合成

将 2-氨基-5-碘-7-异丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮 (0.62 g, 1.94 mmol) 溶于四氢呋喃 (8 mL) 和 DMF (2 mL) 中, 氮气氛下缓慢加入亚硝酸叔丁酯 (1.0 g, 9.7 mmol), 氮气氛下室温反应 4 小时。反应完全后加入水 (50 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mLx2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体 0.46 g, 收率 77.8%。15 ESI-MS:305[M⁺+1]。

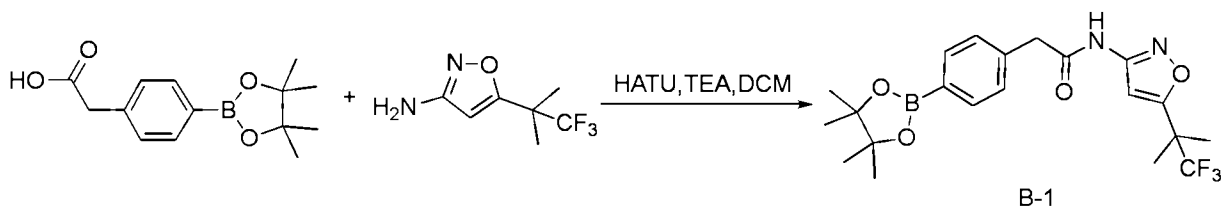
步骤 6 化合物 5-碘-7-异丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺的合成

氮气氛下, 三氯氧磷(0.67 g, 4.5 mmol)缓慢滴加入冰水浴冷却的 1,2,4-三氮唑(0.93 g, 13.5 mmol) 的吡啶 (6 mL) 溶液中, 生成的白色固体, 室温搅拌反应 20 分钟。5-碘-7-异丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4] 20 三嗪-4(3H)-酮 (0.45 g, 1.5 mmol) 溶于吡啶 (3 mL), 缓慢滴加入上述三氯氧磷混合液中, 滴毕, 反应混合液室温搅拌反应 2 小时。反应完成, 滴加入氨水 (40 mL) 的冰水混合物 (150 g) 中, 反应半小时, 乙酸乙酯萃取 (60 mLx3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱分离得淡黄色固体 0.32 g, 收率 70.2%。ESI-MS:304.1[M⁺+2]。

25 中间体 B-1: 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-N-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异噁唑-3-基)乙酰胺的制备



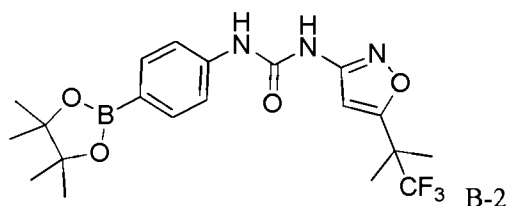
采用以下合成路线:



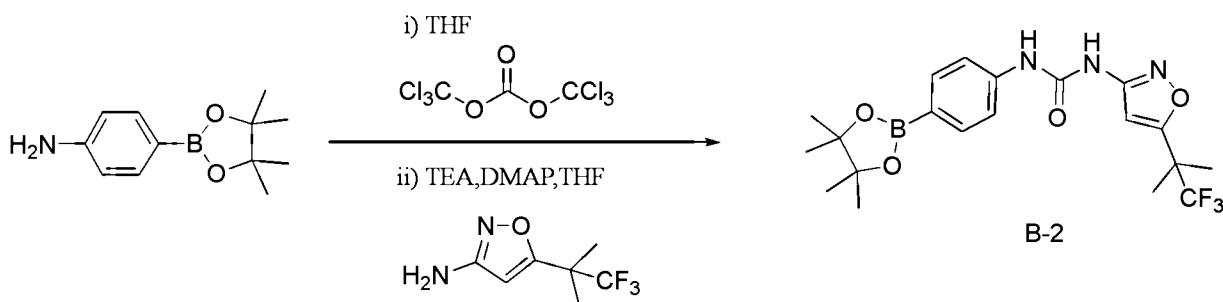
将 4-(羧甲基)苯基硼酸频那醇酯 (3.85 g, 14.7 mmol), 5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异噁唑-3-胺 (2.85 g, 14.7 mmol) 和三乙胺 (3.0 g, 29.4 mmol) 溶于 50 mL 二氯甲烷, 冰浴下加入 HATU (8.4 g, 22 mmol), 室温反应过夜。反应液加入 50 mL 二氯甲烷稀释, 水洗, 有机相用 30 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体 4.5 g, 收率 70%。ESI-MS:439[M⁺+1]。

5

中间体 B-2: 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异噁唑-3-基)脲的制备



采用以下合成路线:

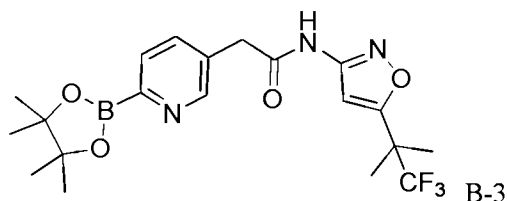


10

将 4-氨基苯硼酸频那醇酯 (0.79 g, 3.6 mmol) 溶于 15 mL 四氢呋喃, 缓慢加入二(三氯甲基)碳酸酯 (0.38 g, 1.3 mmol), 升温回流反应 1 小时。旋蒸蒸除溶剂, 加入 20 mL 四氢呋喃溶解, 依次加入 DMAP (49 mg, 0.4 mmol), 三乙胺 (0.73 g, 7.2 mmol) 和 5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异噁唑-3-胺 (0.7 g, 3.6 mmol), 回流反应过夜。反应液冷却至室温, 加入 40 mL 水, 用乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取, 有机相用 10 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体 1.2 g, 收率 76%。ESI-MS:440[M⁺+1]。

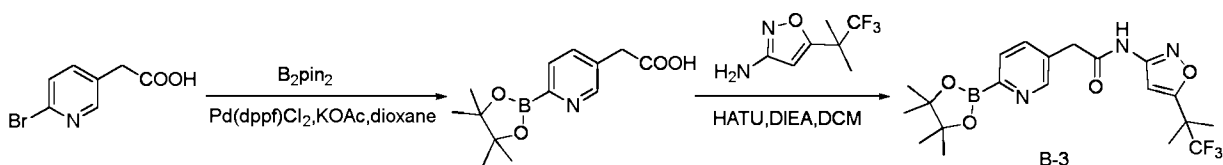
15

中间体 B-3: 2-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-基)-N-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异噁唑-3-基)乙酰胺的制备



20

采用以下合成路线:



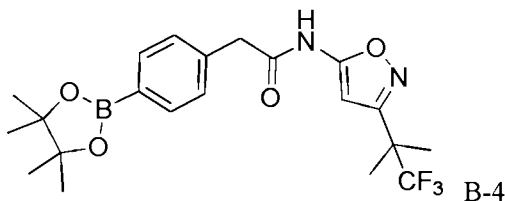
步骤 1: 化合物 2-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-基)乙酸的合成

将 2-(6-溴吡啶-3-基)乙酸 (4.23 g, 19.6 mmol), 联硼酸频哪醇酯 (5.97 g, 23.5 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.44 g, 0.6 mmol) 和乙酸钾 (5.88 g, 60 mmol) 加入到 80 mL 二氧六环中, 氮气置换三次, 升温至 90 °C 反应 3 小时。将反应液冷却至室温, 加入 150 mL 水, 用乙酸乙酯 (100 mL*3) 萃取, 有机相用 50 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体 3.87 g, 收率 75%。ESI-MS:264[M⁺+1]。

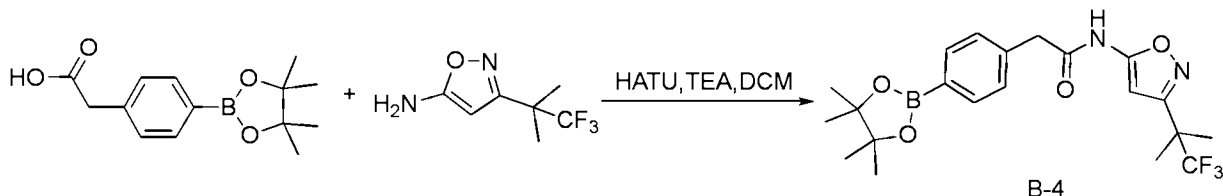
步骤 2: 化合物 2-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-基)-N-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异噁唑-3-基)乙酰胺 (中间体 B-3) 的合成

将 2-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-基)乙酸 (3.87 g, 14.7 mmol), 5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异噁唑-3-胺 (2.85 g, 14.7 mmol) 和三乙胺 (3.0 g, 29.4 mmol) 溶于 20 mL 二氯甲烷, 冰浴下加入 HATU (8.4 g, 22 mmol), 室温反应过夜。反应液加入 20 mL 二氯甲烷稀释, 水洗, 有机相用 10 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体 3.55 g, 收率 55%。ESI-MS:440[M⁺+1]。

中间体 B-4: 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-N-(3-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异噁唑-5-基)乙酰胺的制备

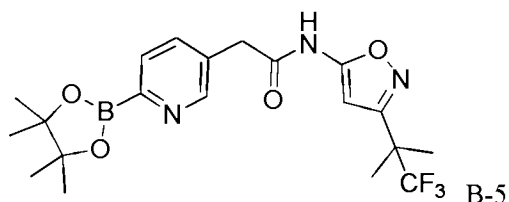


采用以下合成路线:

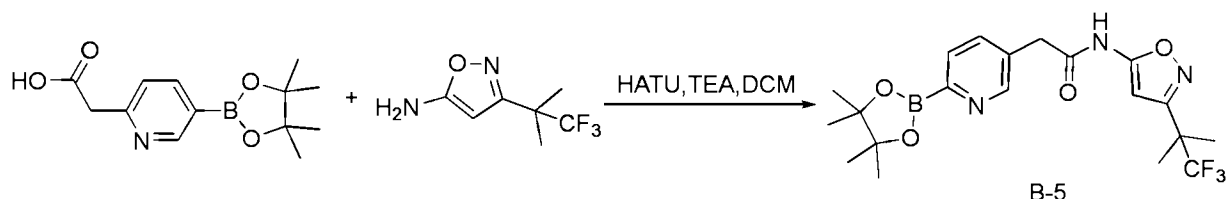


将 4-(羧甲基)苯基硼酸频那醇酯 (3.85 g, 14.7 mmol), 3-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异噁唑-5-胺 (2.85 g, 14.7 mmol) 和三乙胺 (3.0 g, 29.4 mmol) 溶于 50 mL 二氯甲烷, 冰浴下加入 HATU (8.4 g, 22 mmol), 室温反应过夜。反应液加入 50 mL 二氯甲烷稀释, 水洗, 有机相用 30 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体 4.5 g, 收率 70%。ESI-MS:439[M⁺+1]。

中间体 B-5: 2-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-基)-N-(3-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异噁唑-5-基)乙酰胺的制备

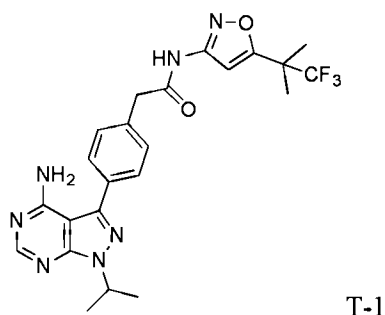


采用以下合成路线:

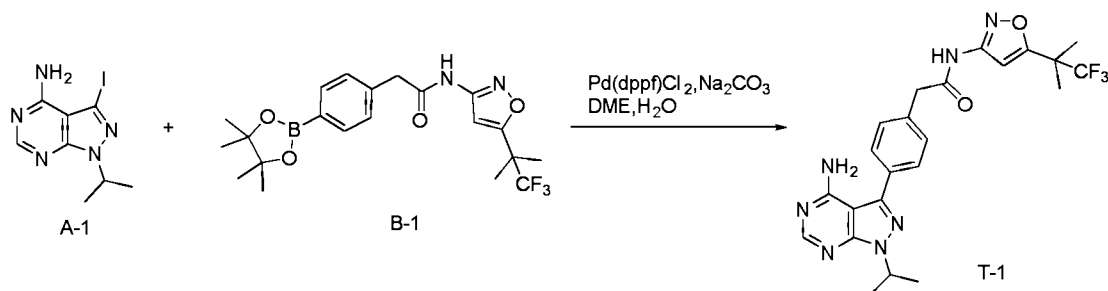


将 2-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-基)乙酸 (3.87 g, 14.7 mmol), 3-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异噁唑-5-胺 (2.85 g, 14.7 mmol) 和三乙胺 (3.0 g, 29.4 mmol) 溶于 20 mL 二氯甲烷, 冰浴下加入 HATU (8.4 g, 22 mmol), 室温反应过夜。反应液加入 20 mL 二氯甲烷稀释, 水洗, 有机相用 10 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体 3.55 g, 收率 55%。ESI-MS: 440[M⁺+1]。

10 实施例 1 2-(4-(4-氨基-1-异丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基)-N-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异噁唑-3-基)乙酰胺 (化合物 T-1) 的制备。



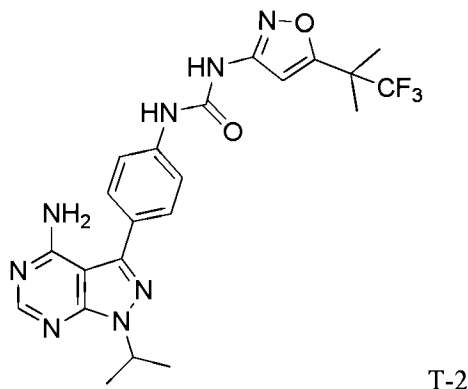
采用以下合成路线:



15 将中间体 A-1 (96 mg, 0.32 mmol), 中间体 B-1 (166 mg, 0.38 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0.02 mmol) 和 Na₂CO₃ (102 mg, 0.96 mmol) 加入到 12 mL DME 和 4 mL 水中, 氮气置换三次, 升温至 90 °C 反应过夜。将反应液冷却至室温, 加入 30 mL 水, 用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 有机相用 10 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体 100 mg, 收率 65%。ESI-MS: 488[M⁺+1]。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.45 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 5.15 – 4.96 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.48 (d, J = 6.7 Hz,

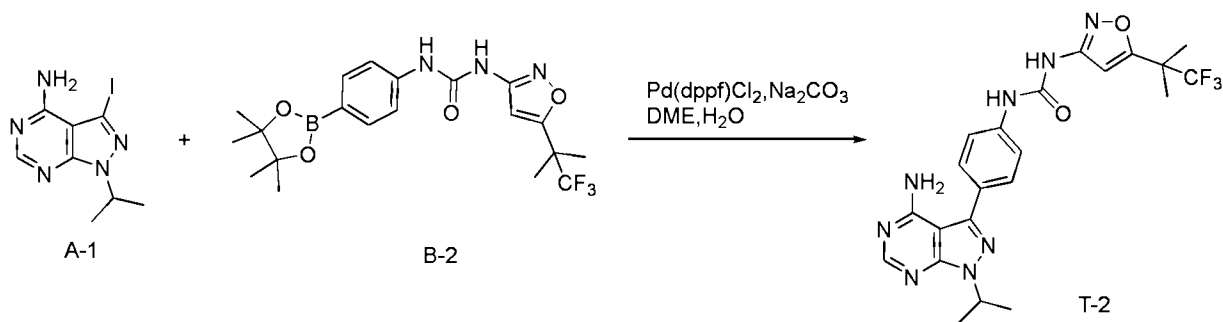
6H)。

实施例 2 1-(4-(4-氨基-1-异丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基)-3-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异噁唑-3-基)脲 (化合物 T-2) 的制备。



5

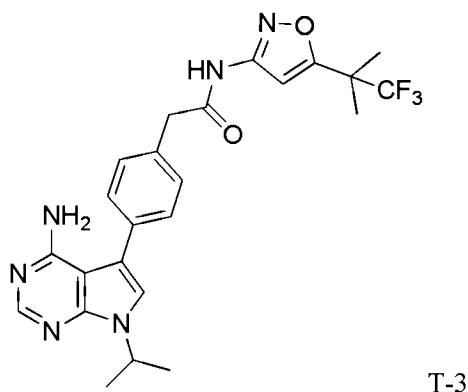
采用以下合成路线：



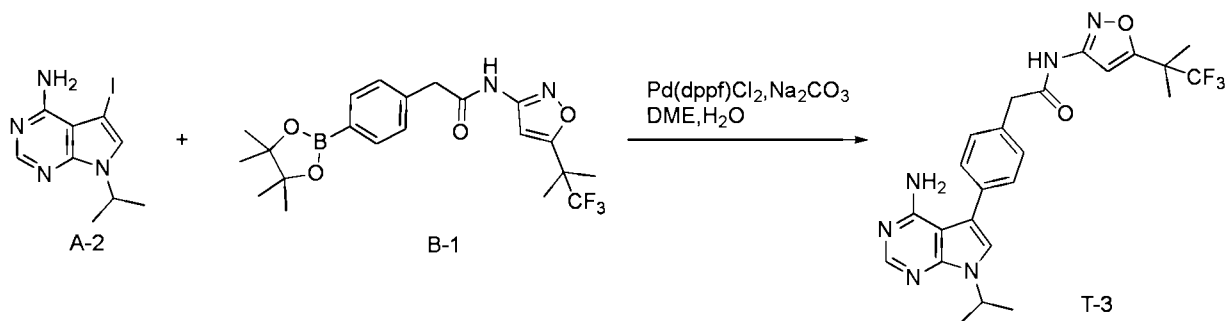
将中间体 A-1 (106 mg, 0.35 mmol)，中间体 B-2 (184 mg, 0.42 mmol)，Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0.02 mmol) 和 Na₂CO₃ (110 mg, 1.05 mmol) 加入到 12 mL DME 和 4 mL 水中，氮气置换三次，升温至 90 °C 反应过夜。将反应液冷却至室温，加入 30 mL 水，用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取，有机相用 10 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，经硅胶柱分离得淡黄色固体 110 mg，收率 64%。ESI-MS: 489[M⁺+1]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.75 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.71 – 7.56 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 5.11 – 5.00 (m, 1H), 1.56 (s, 6H), 1.48 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

15

实施例 3 2-(4-(4-氨基-7-异丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基)-N-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异噁唑-3-基)乙酰胺 (化合物 T-3) 的制备。

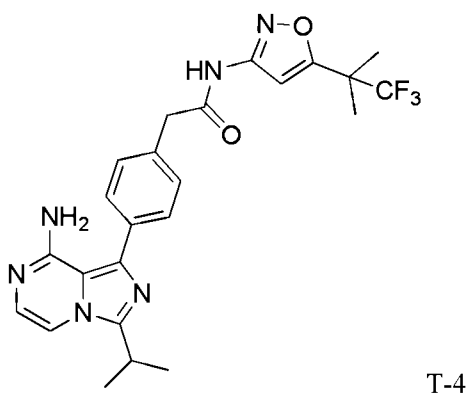


采用以下合成路线:

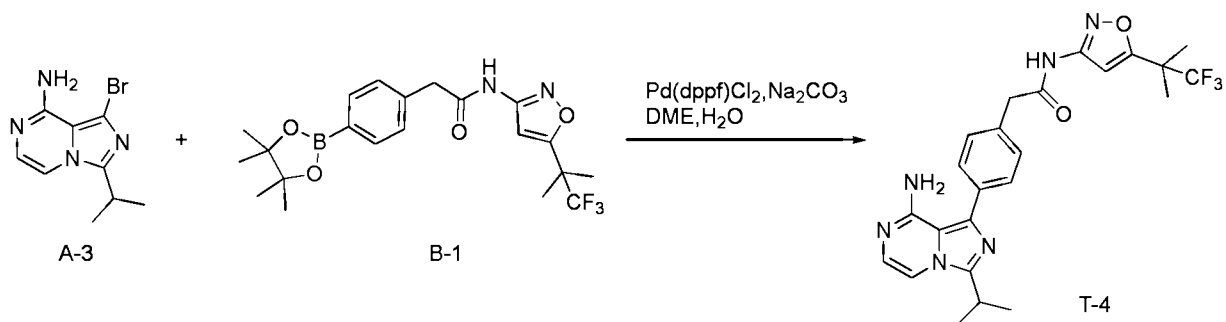


将中间体 A-2 (94 mg, 0.31 mmol), 中间体 B-1 (162 mg, 0.37 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0.02 mmol) 和 Na₂CO₃ (131 mg, 1.24 mmol) 加入到 12 mL DME 和 4 mL 水中, 氮气置换三次, 升温至 90 °C 反应过夜。将反应液冷却至室温, 加入 30 mL 水, 用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 有机相用 10 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体 90 mg, 收率 60%。ESI-MS: 487[M⁺+1]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.39 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 5H), 6.97 (s, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.97 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

10 实施例 4 2-(4-(8-氨基-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苯基)-N-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异噁唑-3-基)乙酰胺 (化合物 T-4) 的制备。



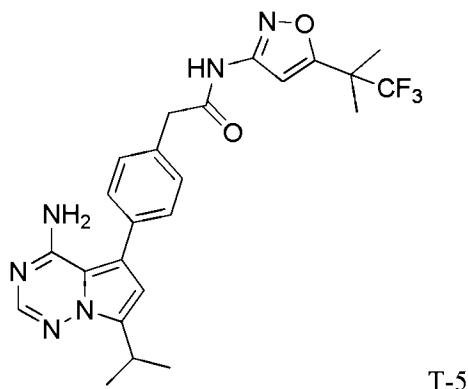
采用以下合成路线:



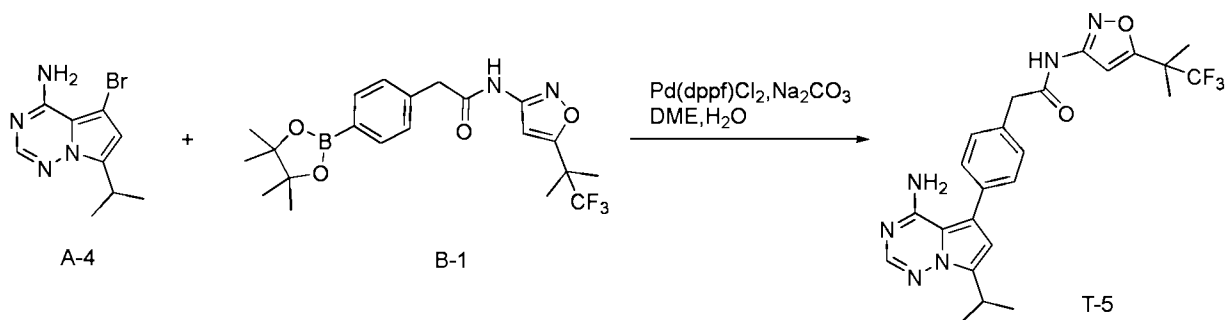
15 将中间体 A-3 (80 mg, 0.31 mmol), 中间体 B-1 (162 mg, 0.37 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0.02 mmol) 和 Na₂CO₃ (131 mg, 1.24 mmol) 加入到 12 mL DME 和 4 mL 水中, 氮气置换三次, 升温至 90 °C 反应过夜。将反应液冷却至室温, 加入 30 mL 水, 用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 有机相用 10 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体 93 mg, 收率 62%。ESI-MS: 487[M⁺+1]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.41 (s, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 3H), 7.44 (d, J = 7.8

Hz, 2H), 7.02 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.48 – 3.38 (m, 1H), 1.53 (s, 6H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

5 实施例 5 2-(4-(4-氨基-7-异丙基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苯基)-N-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异噁唑-3-基)乙酰胺 (化合物 T-5)的制备。

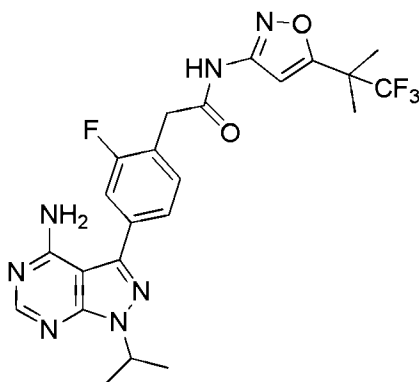


采用以下合成路线:



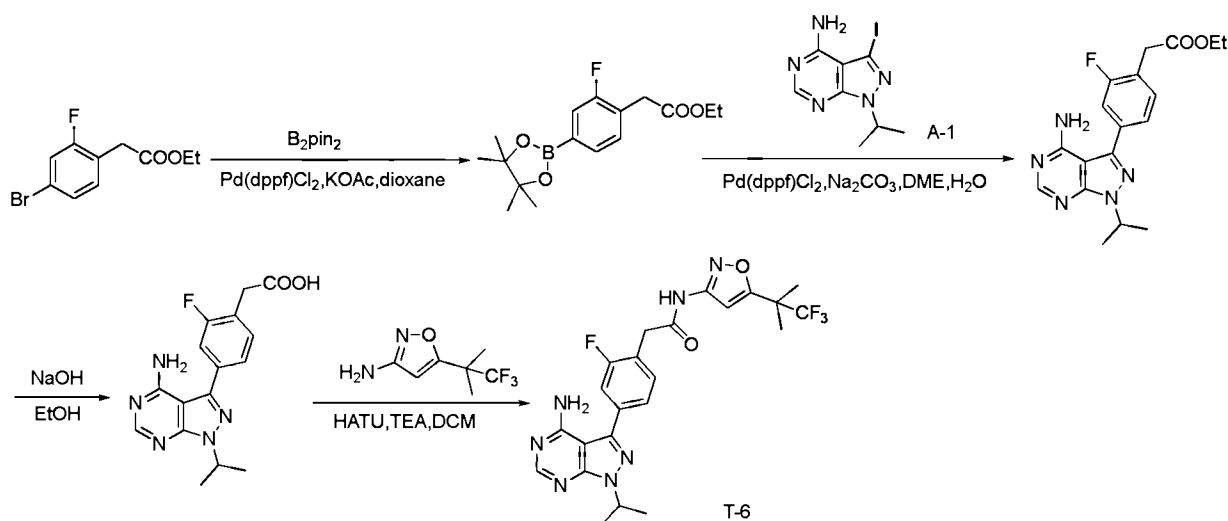
10 将中间体 A-4 (76 mg, 0.3 mmol), 中间体 B-1 (158 mg, 0.36 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0.02 mmol)和 Na₂CO₃ (127 mg, 1.2 mmol)加入到 10 mL DME 和 2 mL 水中, 氮气置换三次, 升温至 90 °C 反应过夜。将反应液冷却至室温, 加入 30 mL 水, 用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 有机相用 10 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体 89 mg, 收率 61%。
ESI-MS: 487[M⁺+1]. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.49 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.58 – 3.46 (m, 1H),
15 1.57 (s, 6H), 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

实施例 6 2-(4-(4-氨基-1-异丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-2-氟苯基)-N-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异噁唑-3-基)乙酰胺 (化合物 T-6)的制备。



T-6

采用以下合成路线:



T-6

步骤 1. 化合物 2-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙酸乙酯的合成

将 2-(4-溴-2-氟苯基)乙酸乙酯 (2.7 g, 10.3 mmol), 联硼酸频哪醇酯 (3.15 g, 12.4 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.23 g, 0.3 mmol) 和 乙酸钾 (3.04 g, 31 mmol) 加入到 50 mL 二氧六环中, 氮气置换三次, 升温至 90 °C 反应 3 小时。将反应液冷却至室温, 加入 100 mL 水, 用乙酸乙酯 (50 mL*3) 萃取, 有机相用 40 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体 2.21 g, 收率 70%。ESI-MS:309[M⁺+1]。

步骤 2. 化合物 2-(4-(4-氨基-1-异丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-2-氟苯基)乙酸乙酯的合成

将中间体 A-1 (2.21 g, 7.3 mmol), 2-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙酸乙酯 (2.71 g, 8.8 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.27 g, 0.36 mmol) 和 Na₂CO₃ (2.32 g, 21.9 mmol) 加入到 30 mL DME 和 6 mL 水中, 氮气置换三次, 升温至 90 °C 反应过夜。将反应液冷却至室温, 加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 有机相用 10 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体 1.43 g, 收率 55%。ESI-MS:358[M⁺+1]。

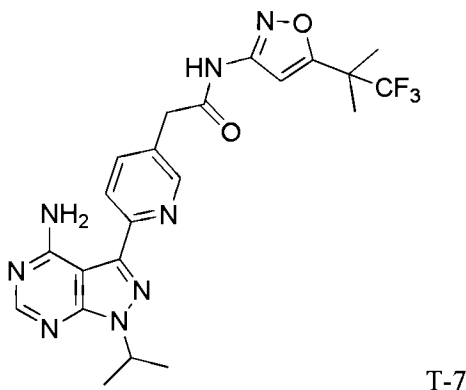
步骤 3. 化合物 2-(4-(4-氨基-1-异丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-2-氟苯基)乙酸的合成

将 2-(4-(4-氨基-1-异丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-2-氟苯基)乙酸乙酯 (1.43 g, 4.0 mmol) 溶于 20 mL 乙醇和 10 mL 水中, 加入氢氧化钠 (0.4 g, 10 mmol), 室温反应过夜。向反应液中加入 30 mL 水稀释, 用 1N 盐酸调节 pH=3-4, 乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取, 有机相用 20 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体 1.2 g, 收率 90%。ESI-MS:330[M⁺+1]。

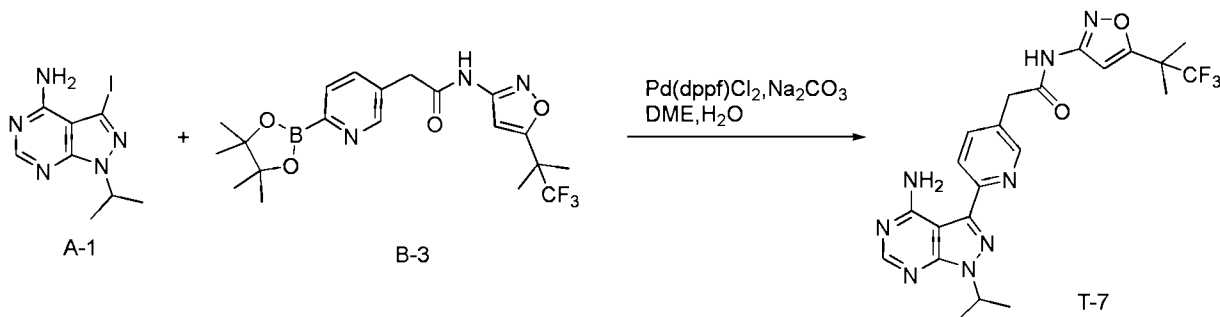
步骤 5. 化合物 2-(4-(4-氨基-1-异丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-2-氟苯基)-N-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异噁唑-3-基)乙酰胺(化合物 T-6)的合成

将 2-(4-(4-氨基-1-异丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-2-氟苯基)乙酸 (112 mg, 0.34 mmol), (1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异噁唑-3-胺 (66 mg, 0.34 mmol) 和三乙胺 (70 mg, 0.68 mmol) 溶于 10 mL 二氯甲烷, 冰浴下加入 HATU (194 mg, 0.51 mmol), 室温反应过夜。反应液加入 20 mL 二氯甲烷稀释, 水洗, 有机相用 10 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体 120 mg, 收率 70%。ESI-MS: 506[M⁺+1]。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.47 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.63 – 7.35 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 5.17 – 4.92 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.48 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

实施例 7 2-(6-(4-氨基-1-异丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)吡啶-3-基)-N-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异噁唑-3-基)乙酰胺 (化合物 T-7) 的制备。

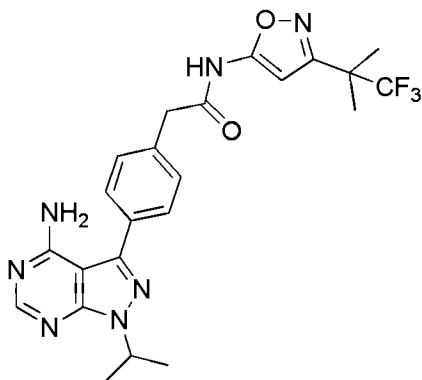


采用以下合成路线:



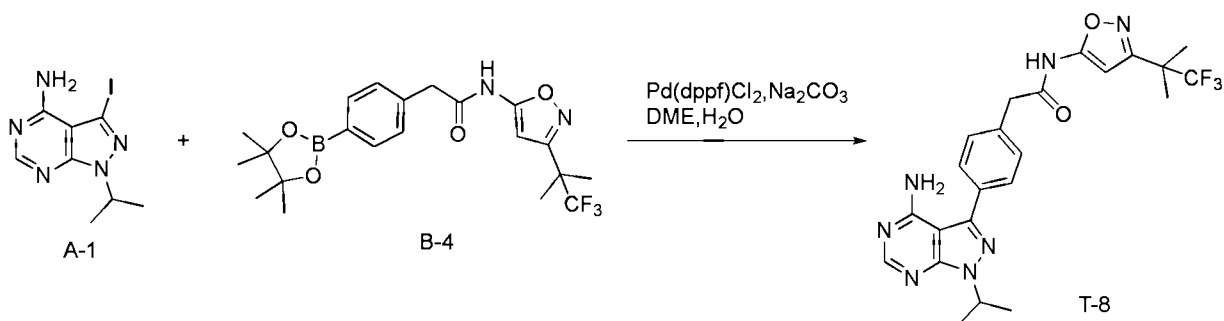
将中间体 A-1 (121 mg, 0.4 mmol), 中间体 B-3 (210 mg, 0.48 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0.02 mmol) 和 Na₂CO₃ (127 mg, 1.2 mmol) 加入到 10 mL DME 和 2 mL 水中, 氮气置换三次, 升温至 90 °C 反应过夜。将反应液冷却至室温, 加入 30 mL 水, 用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 有机相用 10 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体 110 mg, 收率 56%。ESI-MS: 489[M⁺+1]。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.51 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.12 – 4.94 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.48 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

实施例 8 2-(4-(4-氨基-1-异丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基)-N-(3-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异噁唑-5-基)乙酰胺 (化合物 T-8) 的制备。



T-8

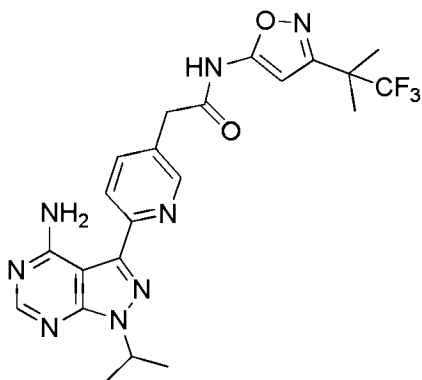
采用以下合成路线:



T-8

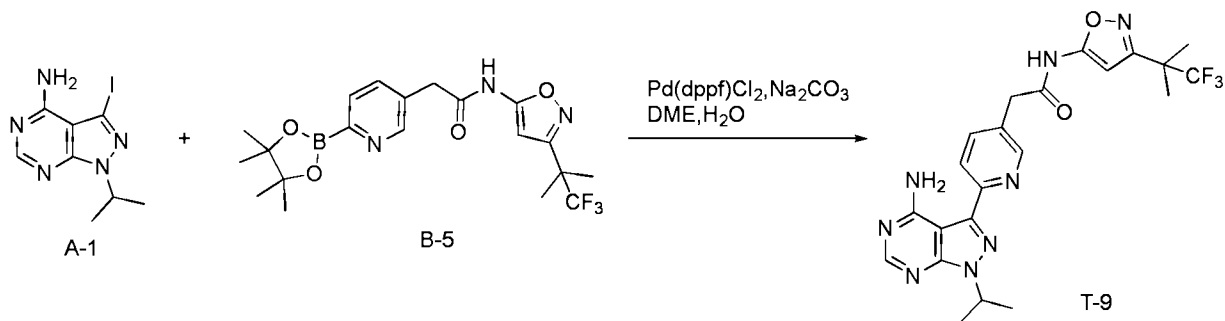
将中间体 A-1 (96 mg, 0.32 mmol), 中间体 B-4 (166 mg, 0.38 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0.02 mmol) 和 Na₂CO₃ (102 mg, 0.96 mmol) 加入到 12 mL DME 和 4 mL 水中, 氮气置换三次, 升温至 90 °C 反应过夜。将反应液冷却至室温, 加入 30 mL 水, 用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 有机相用 10 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体 100 mg, 收率 65%。ESI-MS: 488[M⁺+1]. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.65 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.17 – 4.94 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.48 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

实施例 9 2-(6-(4-氨基-1-异丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)吡啶-3-基)-N-(3-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异噁唑-5-基)乙酰胺 (化合物 T-9) 的制备。



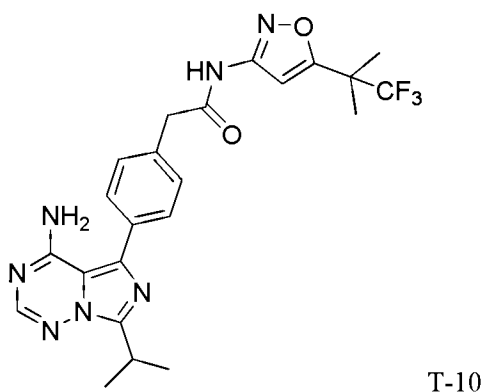
T-9

采用以下合成路线:

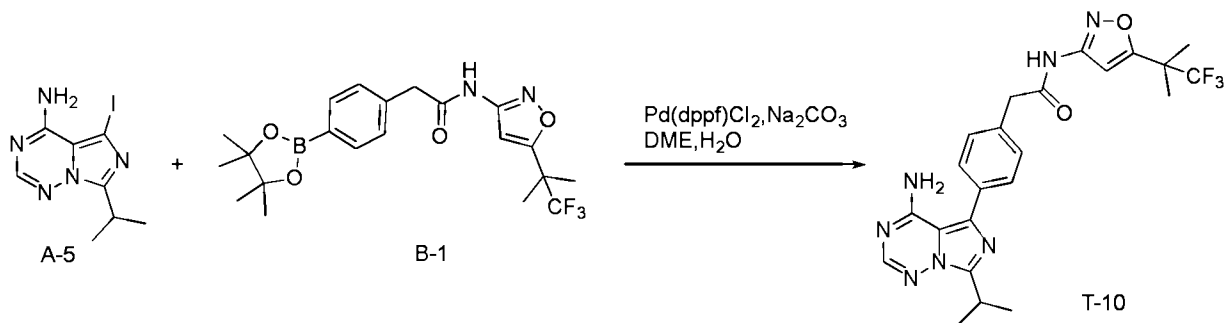


将中间体 A-1 (121 mg, 0.4 mmol), 中间体 B-5 (210 mg, 0.48 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0.02 mmol) 和 Na₂CO₃ (127 mg, 1.2 mmol) 加入到 10 mL DME 和 2 mL 水中, 氮气置换三次, 升温至 90 °C 反应过夜。将反应液冷却至室温, 加入 30 mL 水, 用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 有机相用 10 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体 110 mg, 收率 56%。
ESI-MS: 489[M⁺+1]. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.64 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.14–4.92 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.46 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

实施例 10 2-(4-(4-氨基-7-异丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苯基)-N-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异噁唑-3-基)乙酰胺 (化合物 T-10) 的制备。



采用以下合成路线:



将中间体 A-5 (96 mg, 0.32 mmol), 中间体 B-1 (166 mg, 0.38 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0.02 mmol) 和 Na₂CO₃ (102 mg, 0.96 mmol) 加入到 DME (12 mL) 和水 (4 mL) 中, 氮气置换三次, 升温至 90 °C 反应过夜。将反应液冷却至室温, 加入 30 mL 水, 用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 有机相用 10 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体 80 mg, 收率 51.2%。
ESI-MS: 488.1[M⁺+1]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11.38 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.51 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 1.53 (s, 6H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz,

6H)。

生物活性测试

生物实施例 1: 激酶抑制作用

试剂和耗材:

Ret wt (Carna, 目录号 08-159-10ug), RET (V804M), Active (Signalchem, 目录号 R02-12GG), HTRF KinEASE-TK 试剂盒(Cisbio, 目录号 62TK0PEC), CEP-32496(MCE, 目录号 HY-15200), ATP (Sigma, 目录号 A7699), DMSO (Sigma, 目录号 D8418-1L), DTT (Sigma, 目录号 D0632), $MgCl_2$ (Sigma, 目录号 M1028), 384 孔板 (Labcyte, 目录号 P-05525-BC)。

具体实验方法:

化合物配制: 将受试化合物溶于 DMSO 配成 10 mM 母液。然后, 在 DMSO 中等梯度 3 倍稀释, 稀释十次。加药时再用缓冲液稀释 10 倍。

Ret wt 及 RET V804M 激酶检测: 在 5 x 激酶缓冲液 A 中, 将 Ret wt 或 RET V804M 激酶与预先稀释配制的不同浓度的化合物混合 10 分钟, 每个浓度双复孔。加入对应底物及 ATP, 室温反应 20 分钟(其中设置阴阳性对照: 阴性为空白对照, 阳性为 CEP-32496 (Agerafenib))。反应完毕加入检测试剂(HTRF KinEASE-TK 试剂盒内的试剂), 室温孵育 30 分钟后, 通过 Envision 酶标仪检测, 测定在各浓度的本发明化合物存在下的酶活力, 并计算不同浓度的化合物对酶活力的抑制活性, 根据 Graphpad 5.0 软件对不同浓度化合物下酶活力的抑制活性进行拟合, 计算出 IC_{50} 值。

在上述激酶抑制实验中测试了本发明化合物, 发现本发明化合物对 Ret wt 和 RET V804M 具有强效的活性。代表性实施例化合物的结果归纳于如下表 1 中。

表 1:

实施例化合物	Ret wt IC_{50} (nM)	RET V804M IC_{50} (nM)
T-1	A	A
T-2	A	C
T-3	A	C
T-4	A	C
T-6	A	B
T-7	C	C

其中 A 表示 $IC_{50} \leq 0.5$ nM, B 表示 0.5 nM $< IC_{50} \leq 1$ nM, C 表示 1 nM $< IC_{50} \leq 10$ nM, D 表示 IC_{50} 为 10 nM $< IC_{50} \leq 50$ nM, E 表示 $IC_{50} > 50$ nM

生物实施例 2: 细胞毒性实验

检测实施例化合物对 Ba/F₃ 亲代, Ba/F₃ KIF5B-RET, Ba/F₃ KIF5B-RET^{V804M}, Ba/F₃ KIF5B-RET^{V804L}, Ba/F₃ KIF5B-RET^{G810R}, Ba/F₃ FLT3-ITD, Ba/F₃ FLT3-ITD^{D835Y}, Ba/F₃ FLT3-ITD^{F691L} 细胞活性的抑制效应。

耗材及试剂: 胎牛血清 FBS (GIBCO, 目录号 10099141)、CellTiter-Glo® 发光法细胞活力检测试剂盒 (Promega, Cat#G7572)、96 孔透明平底黑壁板 (Corning®, Cat# 3603)。

实验方法:

细胞培养和接种:

1. 收获处于对数生长期的细胞并采用血小板计数器进行细胞计数。用台盼蓝排斥法检测细胞活力, 确保细胞活力在 90% 以上;
2. 调整细胞浓度约为 3000 个细胞/孔; 分别添加 90 μ L 细胞悬液至 96 孔板中;
3. 将 96 孔板中的细胞置于 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂、95%湿度条件下培养过夜。

药物稀释和加药:

1. 配制药液溶液系列, 最高浓度为 10 μ M, 9 个浓度, 3.16 倍稀释, 在接种细胞的 96 孔板中每孔加入 10 μ L 药物溶液, 每个药物浓度设置三个复孔;

2. 将已加药的 96 孔板中的细胞置于 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂、95%湿度条件下继续培养 72 小时, 之后进行 CTG 分析。

终点读板:

1. 融化 CTG 试剂并平衡细胞板至室温 30 分钟;
2. 每孔加入等体积(10 μ L)的 CTG 溶液;
3. 在定轨摇床上振动 5 分钟使细胞裂解;
4. 将细胞板放置于室温 20 分钟以稳定冷光信号;
5. 读取冷光值。

数据处理

使用 GraphPad Prism 5.0 软件分析数据, 利用非线性 S 曲线回归来拟合数据得出剂量-效应曲线, 并由此计算 IC₅₀ 值。

细胞存活率(%)= (待测药的冷光值-培养液对照的冷光值)/(细胞对照的冷光值-培养液对照的冷光值)×100%。

在上述细胞毒性实验中测试了本发明化合物, 发现本发明化合物对 Ba/F3 KIF5B-RET, Ba/F3 KIF5B-RET^{V804M}, Ba/F3 KIF5B-RET^{V804L}, Ba/F3 KIF5B-RET^{G810R}, Ba/F3 FLT3-ITD 和 Ba/F3 FLT3-ITD^{D835Y} 细胞系具有强效的活性和选择性。代表性实施例化合物的结果归纳于如下表 2 和表 3 中, 其中 AD80 结构如下:

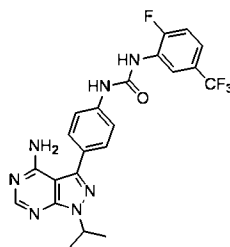


表 2:

	Ba/F3 亲代	Ba/F3 KIF5B-RET		Ba/F3 KIF5B-RET ^{V804M}		Ba/F3 KIF5B-RET ^{V804L}		Ba/F3 KIF5B-RET ^{G810R}	
		IC ₅₀ (nM)	对亲代 选择性	IC ₅₀ (nM)	对亲代 选择性	IC ₅₀ (nM)	对亲代 选择性	IC ₅₀ (nM)	对亲代 选择性
AD80	811.94	2.19	370.7	10.79	75.2	9.05	89.7	7.88	103.0

T-1	1620.39	0.15	10802.6	5.65	286.8	3.71	436.8	2.64	613.8
T-2	337.83	0.16	2111.4	2.64	128.0	5.39	62.68	2.98	113.4
T-3	724.44	0.58	1249.0	3.21	225.7	3.63	199.6	3.84	188.7
T-4	701.10	1.56	449.4	9.53	73.6	31.6	22.2	25.5	27.5
T-5	4783	2.88	1660.8	12.9	370.8	19.7	242.8	13.6	351.7
T-6	2095.49	0.31	6759.6	9.90	211.7	5.8	361.3	2.92	717.6
T-7	328.06	4.61	71.2	3.42	95.9	55.7	5.9	6.92	47.4
T-8	3677	1.03	3569.9	3.60	1021.4	1.53	2403.3	2.39	1538.5
T-9	4118	10.9	377.8	29.9	137.7	49.3	83.5	47.7	86.3
T-10	2242	3.68	609.2	11.7	191.6	18.4	121.8	2.78	806.5

表 3:

	Ba/F3 亲代	Ba/F3 FLT3-ITD		Ba/F3 FLT3-ITD ^{D835Y}		Ba/F3 FLT3-ITD ^{F691L}	
		IC ₅₀ (nM)	对亲代选择 性	IC ₅₀ (nM)	对亲代选择 性	IC ₅₀ (nM)	对亲代选择 性
AD80	811.94	0.67	1211.9	30.09	21.82	11.8	68.8
T-1	1620.39	0.31	5227.1	14.42	137.97	7.7	210.4
T-2	337.83	0.41	824.0	6.05	35.48	2.93	115.3
T-3	724.44	0.10	7244.4	2.92	218.67	0.97	746.8
T-4	701.10	0.10	7011.0	23.05	32.03	16.6	42.2
T-5	4783	1.89	2530.7	35.8	133.6	11.4	419.6
T-6	2095.49	0.40	5238.7	9.60	193.58	6.26	334.7
T-7	328.06	0.10	3280.6	5.57	32.63	3.22	101.9
T-8	3677	0.25	14708	7.34	500.9	6.28	585.5
T-9	4118	5.49	750.1	46.9	87.8	28.1	146.5
T-10	2242	0.32	7006.3	46.4	48.3	39.1	57.3

生物实施例 3: 大鼠药代动力学实验

5 6 只雄性 Sprague-Dawley 大鼠, 7-8 周龄, 体重约 210g, 分成 2 组, 每组 3 只, 经静脉或口服单个剂量的化合物(静脉 1mg/kg, 口服 10mg/kg), 比较其药代动力学差异。

大鼠采用标准饲料饲养, 给予水。试验前 16 小时开始禁食。药物用 5%DMSO、10%Solutol (聚乙二醇-15 羟基硬脂酸酯)和 85%生理盐水溶解。眼眶采血, 采血的时间点为给药后 0.083 小时, 0.25 小时、0.5 小时、1 小时、2 小时、4 小时、8 小时、12 小时和 24 小时。

10 大鼠吸入乙醚后短暂麻醉, 眼眶采集 300 μ L 血样于试管。试管内有 30 μ L 1%肝素钠溶液。使用前, 试管于 60 °C 烘干过夜。在最后一个时间点血样采集完成之后, 大鼠乙醚麻醉后处死。

血样采集后, 立即温和地颠倒试管至少 5 次, 保证混合充分后放置于冰上。血样在 4 °C 6000 rpm 离心 8 分钟, 将血浆与红细胞分离。用移液器吸出 100 μ L 血液(产生约 50 μ L 血浆)到微型 K2EDTA 管中, 标明化合物的名称和时间点。血浆在进行分析前保存在-20 °C。用 LC-MS/MS 测定血浆中本发明化合物的浓度。药代动力学参数基于每只动物在不同时间点的血药浓度进计算。

15 实验表明, 本发明化合物在动物体内具有更好的药代动力学性质, 因此具有更好的药效学和治疗效果。

20 生物实施例 4: Ba/F₃ KIF5B-RET 和 Ba/F₃ KIF5B-RET^{G810R} 的雌性 NPSG 小鼠异体移植模型中的药效

验证了本发明化合物在两个 B 细胞淋巴瘤细胞系 Ba/F₃ KIF5B-RET 和 Ba/F₃ KIF5B-RET^{G810R} 的雌

性 NPSG 小鼠异体移植模型中的药效。

实验动物：雌性 NPSG 小鼠，6-8 周（肿瘤细胞接种时的小鼠周龄），体重 18-20g，60 只，购自上海吉辉实验动物饲养有限公司。

实验动物饲养室的环境条件：实验动物均饲养于独立通风笼具(IVC, Individually ventilated cages)内，饲养室温度 20-26 °C，湿度 30-70%，昼夜明暗交替时间 12h/12h；持续供给由辐射灭菌干燥颗粒饲料，不限量自由摄取，饮用自来水（经过酸化灭菌），饮水瓶不间断供水，自由摄取；垫料是玉米芯垫料，每周更换一次。每盒 4-5 只动物，笼卡上标明动物数量，性别，品系，接收时间，处理方式，项目号，组号，鼠号，开始给药时间；实验动物打耳号进行标记。

本实验中的动物操作及饲养依据 AAALAC 2011 版指南（International guidelines as reported in the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, National Research Council 2011)进行。

实验方法：1) 分别复苏 Ba/F3 KIF5B-RET 和 Ba/F3 KIF5B-RET^{G810R} 细胞，体外培养，每种细胞分别获得 3×10⁷ 个细胞。2) 60 只 6-8 周龄 雌性 NPSG 小鼠经 1 周适应性饲养，称重。3) 接种条件见表 4。4) 接种后，每周 1 次测量肿瘤体积及体重，当平均肿瘤体积达到约 75-110 mm³，每种 Ba/F3 细胞分别依据肿瘤体积和体重随机分为 7 组，每组 3 只。分组后随即开始给药。给药开始日期视为第 0 天。给药及分组信息见表 5 和 6。5) 给药开始后，小鼠每周 2 次测量体重及肿瘤体积。6) 给药结束后，结束实验。

表 4 接种信息

动物品系	动物数(只)	接种细胞类型	接种位置	接种细胞量(个)	接种细胞悬液体积(mL)	所需细胞总量(个)
NPSG	30	Ba/F3 KIF5B-RET	右侧肩部皮下	1×10 ⁶	0.1mL	3×10 ⁷
NPSG	30	Ba/F3 KIF5B-RET ^{G810R}	右侧肩部皮下	1×10 ⁶	0.1mL	3×10 ⁷

表 5 Ba/F3 KIF5B-RET 细胞分组及给药信息

组别	动物数(只)	给药组	给药剂量(mg/kg)	给药途径	给药量(μL/g)	给药周期
1	3	溶媒对照	-	p.o.	10	QD×14
2	3	阳性对照 AD80	10	p.o.	10	QD×14
3	3	T-1	10	p.o.	10	QD×14
4	3	T-2	10	p.o.	10	QD×14
5	3	T-3	10	p.o.	10	QD×14
6	3	T-6	10	p.o.	10	QD×14
7	3	T-8	10	p.o.	10	QD×14

表 6 Ba/F3 KIF5B-RET^{G810R} 细胞分组及给药信息

组别	动物数(只)	给药组	给药剂量(mg/kg)	给药途径	给药量(μL/g)	给药周期
1	3	溶媒对照	-	p.o.	10	QD×13
2	3	阳性对照 AD80	25	p.o.	10	QD×13
3	3	T-1	25	p.o.	10	QD×13
4	3	T-2	25	p.o.	10	QD×13

5	3	T-3	25	p.o.	10	QD×13
6	3	T-6	25	p.o.	10	QD×13
7	3	T-8	25	p.o.	10	QD×13

实验观察和数据收集：肿瘤接种后，每工作日观察动物发病及死亡情况。日常观察包括，肿瘤生长及药物对实验动物造成的影响，如活动变化、摄食饮水变化、消瘦情况、毛发、眼的外观变化、死亡及其他临床症状。肿瘤体积计算公式：肿瘤体积 (mm^3) = $1/2 \times (a \times b^2)$ (其中 a 表示长径，b 表示短径)。

相对肿瘤抑制率 TGI (%)：TGI% = $(1 - T/C) \times 100\%$ 。T/C % 为相对肿瘤增值率，即在某一时间点，治疗组和对照组相对肿瘤体积的百分比值。T 和 C 分别为治疗组和对照组在某一特定时间点的相对肿瘤体积变化 (RTV，即该时间点的肿瘤体积与第 0 天的肿瘤体积之差)。

统计分析：对于两两比较，采用 T-Test 分析方法，对于三个以上的组相互比较，采用单因素方差分析 (One-Way ANOVA) 方法进行分析。对于比较潜在的协同效应，采用双因素方差分析 (Two-Way ANOVA)。所有的数据使用 SPSS 24.0。p 值小于 0.05 视为有显著差异。

实验结果：

1. 在 Ba/F3 KIF5B-RET 细胞株肿瘤模型中的抗肿瘤作用研究结果和讨论

溶媒对照组小鼠在给药第 14 天平均肿瘤体积为 1447 mm^3 。阳性对照 AD80 组 (10 mg/kg) 在给药后第 14 天平均肿瘤体积为 821.7 mm^3 ，相对肿瘤抑制率 TGI(%) 为 46.4%。与阳性对照 AD80 组相比，测试药组的药效显著提高。测试药 T-1、T-2、T-3、T-6 和 T-8 组在给药后第 14 天平均肿瘤体积依次为 233 mm^3 、 588.7 mm^3 、 153.7 mm^3 、 108.7 mm^3 和 163.7 mm^3 ，相对肿瘤抑制率 TGI(%) 依次为 90.3%、63.9%、96.3%、99.7% 和 95.4%。可以发现，与阳性对照 AD80 组相比，测试药组的药效显著提高。

各治疗组和对照组肿瘤生长情况见表 7 和图 1。

表 7 在 Ba/F3 KIF5B-RET 细胞株肿瘤模型中各组药效分析表

实验组	给药 0 天	给药 14 天后	
	肿瘤体积 ($\bar{x} \pm S$)	肿瘤体积 ($\bar{x} \pm S$)	TGI (%)
第 1 组 溶媒对照	100 ± 8.39	1447 ± 242	--
第 2 组 阳性对照 AD80 (10 mg/kg)	100.3 ± 4.33	821.7 ± 54.5	46.4%
第 3 组 测试药 T-1 (10 mg/kg)	102.7 ± 6.06	233 ± 65.74	90.3%
第 4 组 测试药 T-2 (10 mg/kg)	102 ± 5.51	588.7 ± 25.3	63.9%
第 5 组 测试药 T-3 (10 mg/kg)	104 ± 10.44	153.7 ± 13.22	96.3%
第 6 组 测试药 T-6 (10 mg/kg)	104 ± 3.61	108.7 ± 31.33	99.7%
第 7 组 测试药 T-8 (10 mg/kg)	101.3 ± 4.33	163.7 ± 19.74	95.4%

2. 在 Ba/F3 KIF5B-RET 细胞株肿瘤模型中的安全性研究结果和讨论

测试药 T-1、T-2、T-3、T-6 和 T-8 组和阳性对照 AD80 组各治疗组均没有明显的体重降低或停药的情况，没有表现明显的药物毒性，治疗期间耐受良好。

治疗组和对照组给药后体重变化见表 8、图 2、图 3。

表 8 在 Ba/F3 KIF5B-RET 细胞株肿瘤模型中各组体重变化情况

实验组	动物数 实验开始/实验结束	平均体重 g ($\bar{x} \pm S$)		体重变化率 (%)
		给药 0 天	给药后第 14 天	给药后第 14 天
第 1 组 溶媒对照	3/2*	20.1 $\pm$ 1.12	23.6 $\pm$ 0.25	11.1%
第 2 组 阳性对照 AD80(10 mg/kg)	3/3	20.1 $\pm$ 0.81	22.6 $\pm$ 0.87	12.7%
第 3 组 测试药 T-1 (10 mg/kg)	3/3	20.9 $\pm$ 1.06	21.6 $\pm$ 1.05	3.4%
第 4 组 测试药 T-2 (10 mg/kg)	3/3	20.1 $\pm$ 0.56	21.7 $\pm$ 0.59	8.1%
第 5 组 测试药 T-3 (10 mg/kg)	3/3	19.6 $\pm$ 0.84	21.5 $\pm$ 0.7	9.8%
第 6 组 测试药 T-6 (10 mg/kg)	3/3	19.3 $\pm$ 0.57	21 $\pm$ 0.91	8.8%
第 7 组 测试药 T-8 (10 mg/kg)	3/3	20.5 $\pm$ 1.07	21.7 $\pm$ 0.82	6.0%

*其中一只小鼠死亡。

3. 在 Ba/F3 KIF5B-RET^{G810R} 细胞株肿瘤模型中的抗肿瘤作用研究结果和讨论

溶媒对照组小鼠在给药第 13 天平均肿瘤体积为 457 mm³。阳性对照 AD80 组(25 mg/kg)在给药后第 13 天平均肿瘤体积为 185.7 mm³，相对肿瘤抑制率 TGI(%)为 75.2%。测试药 T-1、T-2、T-3、T-6 和 T-8 组在给药后第 13 天平均肿瘤体积依次为 63.7mm³、150.7 mm³、132.7 mm³、89.7 mm³和 90.7 mm³，相对肿瘤抑制率 TGI(%)依次为 109.4%、84.6%、91.6%、100.9%和 101.6%。可以发现，与阳性对照 AD80 组相比，测试药组的药效显著提高。

各治疗组和对照组肿瘤生长情况见表 9 和图 4。

表 9 在 Ba/F3 KIF5B-RET^{G810R} 细胞株肿瘤模型中各组药效分析表

实验组	给药 0 天	给药 13 天后	
	肿瘤体积 ($\bar{x} \pm S$)	肿瘤体积 ($\bar{x} \pm S$)	TGI (%)
第 1 组 溶媒对照	90.3 $\pm$ 6.89	457 $\pm$ 91.13	--
第 2 组 阳性对照 AD80(25 mg/kg)	94.7 $\pm$ 5.24	185.7 $\pm$ 33.65	75.2%
第 3 组 测试药 T-1 (25 mg/kg)	98 $\pm$ 3.61	63.7 $\pm$ 16.19	109.4%#
第 4 组 测试药 T-2 (25 mg/kg)	94.3 $\pm$ 3.84	150.7 $\pm$ 4.33	84.6%
第 5 组 测试药 T-3 (25 mg/kg)	102 $\pm$ 7.77	132.7 $\pm$ 11.78	91.6%
第 6 组 测试药 T-6 (25mg/kg)	93 $\pm$ 8.33	89.7 $\pm$ 4.48	100.9%#
第 7 组 测试药 T-8 (25 mg/kg)	96.7 $\pm$ 6.74	90.7 $\pm$ 8.41	101.6%#

#其中 TGI 超过 100%表现为肿瘤体积减小。

4. 在 Ba/F3 KIF5B-RET^{G810R} 细胞株肿瘤模型中的安全性研究结果和讨论

测试药 T-1、T-2、T-3、T-6 和 T-8 组和阳性对照 AD80 组各治疗组均没有明显的体重降低或停药的情况，没有表现明显的药物毒性，治疗期间耐受良好。

治疗组和对照组给药后体重变化见表 10、图 5、图 6。

表 10 在 Ba/F3 KIF5B-RET^{G810R} 细胞株肿瘤模型中各组体重变化情况

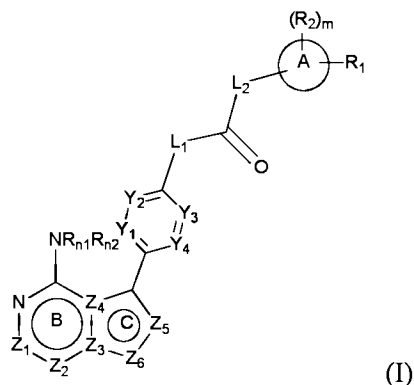
实验组	动物数	平均体重 g ($\bar{x} \pm S$)	体重变化率 (%)
-----	-----	----------------------------	-----------

	实验开始/实验结束	给药 0 天	给药后第 13 天	给药后第 13 天
第 1 组 溶媒对照	3/3	20.4±1.21	22.5±0.89	10.43%
第 2 组 阳性对照 AD80(25 mg/kg)	3/3	19.9±0.44	20.7±1.53	4.14%
第 3 组 测试药 T-1 (25 mg/kg)	3/3	20.3±1.32	21.3±1.19	4.90%
第 4 组 测试药 T-2 (25 mg/kg)	3/3	19.6±0.47	21.7±0.74	11.05%
第 5 组 测试药 T-3 (25 mg/kg)	3/3	19.9±1.18	23.1±1.49	16.01%
第 6 组 测试药 T-6 (25 mg/kg)	3/3	19.4±0.66	22.4±0.46	15.75%
第 7 组 测试药 T-8 (25 mg/kg)	3/3	19.6±0.32	22.5±0.73	14.40%

以上内容是结合具体的优选实施方式对本发明所作的进一步详细说明，不能认定本发明的具体实施只局限于这些说明。对于本发明所属技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明构思的前提下，还可以做出若干简单推演或替换，都应当视为属于本发明的保护范围。

权 利 要 求 书

1. 式(I)化合物:



5 其中,

- 环 A 为含 1-3 个 N、O 或 S 杂原子的 5 元杂芳基;

R₁ 为 -C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3}), 其中 R_{a1}、R_{a2} 和 R_{a3} 各自独立地选自 H、D、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₇ 环烷基、3 至 7 元杂环基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、-OC₃₋₇ 环烷基或 -O-3 至 7 元杂环基; 其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₇ 环烷基、3 至 7 元杂环基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、-OC₃₋₇ 环烷基和 -O-3 至 7 元杂环基任选地被一个或多个 R 取代;

R₂ 在每次出现时独立地为 H、D、-OH、卤素、-CN、-NO₂、-R_a、-C(O)R_a、-C(O)OR_a、-C(O)NR_bR_c、-NR_bR_c、-NR_aC(O)R_b、-NR_aC(O)OR_b、-NR_aC(O)NR_bR_c、-OR_a、-OC(O)R_a、-OC(O)OR_a 或 -OC(O)NR_bR_c; m 选自 0、1、2 或 3;

- L₁ 选自键、O、S、NR_{L1} 或 C(R_{L1})₂,

- L₂ 选自键、O、S、NR_{L2} 或 C(R_{L2})₂,

其中 R_{L1} 和 R_{L2} 在每次出现时独立地选自 H、D、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基; 其中所述 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

- Y₁、Y₂、Y₃ 和 Y₄ 各自独立地选自 CR_Y 或 N;

其中 R_Y 独立地选自 H、D、-OH、卤素、-CN、-NO₂、-R_a、-C(O)R_a、-C(O)OR_a、-C(O)NR_bR_c、-NR_bR_c、-NR_aC(O)R_b、-NR_aC(O)OR_b、-NR_aC(O)NR_bR_c、-OR_a、-OC(O)R_a、-OC(O)OR_a 或 -OC(O)NR_bR_c;

- 环 B 和环 C 组成芳香稠合环;

R_{n1} 和 R_{n2} 各自独立地选自 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 烯基或 C₂₋₆ 炔基;

Z₁ 选自 CR_{Z1} 或 N;

Z₂ 选自 CR_{Z2} 或 N;

Z₃ 和 Z₄ 各自独立地选自 N 原子或 C 原子;

Z₅ 选自 N 原子或 C 原子, 其任选地被 R_{Z5} 取代;

Z₆选自N原子或C原子,其任选地被R_{Z6}取代;

其中R_{Z1}、R_{Z2}、R_{Z5}和R_{Z6}各自独立地选自H、D、-OH、卤素、-CN、-NO₂、-R_a、-C(O)R_a、-C(O)OR_a、-C(O)NR_bR_c、-NR_bR_c、-NR_aC(O)R_b、-NR_aC(O)OR_b、-NR_aC(O)NR_bR_c、-OR_a、-OC(O)R_a、-OC(O)OR_a或-OC(O)NR_bR_c;

5

● 每个R_a、R_b和R_c各自独立地选自H、D、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基,或者R_b、R_c连同它们所连接的N原子一起形成3至7元杂环基或5至10元杂芳基;其中所述基团任选地被一个或多个R所取代;

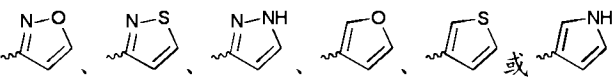
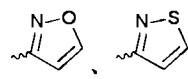
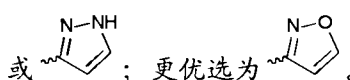
每个R各自独立地选自H、D、-OH、-NH₂、卤素、-CN、-R_d、-C(O)R_d、-C(O)OR_d、-C(O)NR_eR_f、-NR_eR_f、-NR_dC(O)R_e、-NR_dC(O)OR_e、-NR_dC(O)NR_eR_f、-OR_d、-OC(O)R_d、-OC(O)OR_d或-OC(O)NR_eR_f,
10 或者,相同原子或相邻原子上的两个R基团可以一起形成C₃₋₇环烷基、3至7元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5至10元杂芳基;其中R定义中的每个基团任选地被一个或多个D取代,直至完全氘代;

每个R_d、R_e和R_f各自独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基,或者R_e和R_f连同它们所连接的N原子一起形成3至7元杂环基或5至10元杂芳基;其中R_d、R_e和R_f定义中的
15 每个基团任选地被一个或多个D取代,直至完全氘代;

或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

2. 根据权利要求1所述的化合物,或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

20 环A选自吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、噻唑基或异噻唑基;

优选地,环A选自; 优选选自或; 更优选为.

3. 根据权利要求1或2所述的化合物,或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

R₁为-C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3}),其中R_{a1}、R_{a2}和R_{a3}各自独立地选自H、D、卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基,其中C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基任选地被一个或多个R取代;优选地,其中R_{a1}为CF₃;

优选地,R₁为C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基,其任选地被一个或多个R取代。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物,或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中:

L₁选自键、O、S、NH或CH₂,且L₂选自键、O、S、NH或CH₂;

优选地,L₁选自O、S、NH或CH₂,且L₂选自键、O、S或NH;

优选地,L₁选自NH或CH₂,且L₂为NH。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中:

Y_1 、 Y_2 和 Y_3 各自独立地为 CR_Y , Y_4 选自 CR_Y 或 N;

5 优选地, Y_1 和 Y_3 为 CH; Y_2 为 CR_Y ; Y_4 选自 CR_Y 或 N。

6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中:

Z_1 选自 CR_{Z1} ; 其中 R_{Z1} 选自 H、D、-OH、卤素、-CN、-NO₂ 或 -R₃;

10 Z_4 选自 C 原子。

7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中:

R_{Z6} 为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基, 优选为 C₁₋₆ 烷基, 更优选为异丙基。

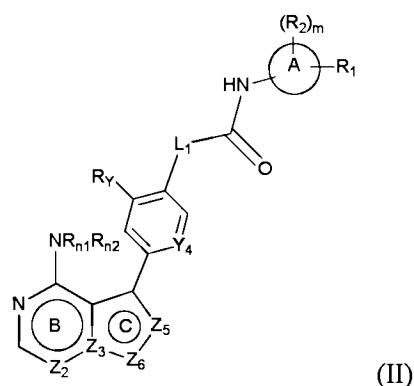
15

8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中:

R_{n1} 和 R_{n2} 各自独立地选自 H 或 D。

20

9. 根据权利要求 1 所述的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(II)化合物:



其中,

环 A 为吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、噻唑基或异噻唑基;

25

R_1 为 -C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3}), 其中 R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 独立地为 H、D、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基, 其中所述 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为甲基或卤代甲基; 优选地, R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 中的至少一个为卤代烷基;

R_2 为 H、D、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基任选地被一个

或多个 R 取代;

m 选自 0、1、2 或 3;

L₁ 为 O、S、NH、ND、CHD、CD₂ 或 CH₂;

R_Y 为 H、D 或卤素, 优选为氟;

5 Y₄ 为 CH、CD 或 N;

Z₂ 为 N 或 CR_{Z2}, 其中 R_{Z2} 为 H、D、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

Z₃ 为 N 或 C;

10 Z₅ 为 N、NR_{Z5} 或 CR_{Z5}, 其中 R_{Z5} 为 H、D、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

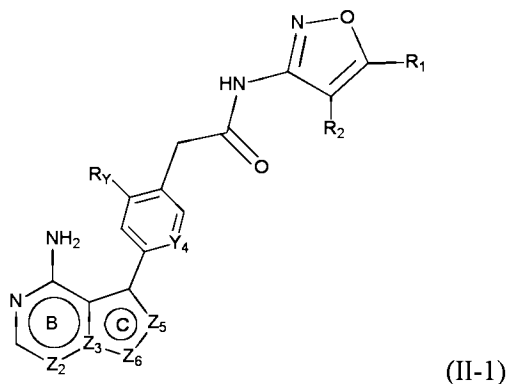
Z₆ 为 NR_{Z6} 或 CR_{Z6}; 其中 R_{Z6} 为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代, 优选为 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基;

R_{n1} 和 R_{n2} 各自独立地选自 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 烯基或 C₂₋₆ 炔基;

每个 R 各自独立地选自 H、D、-OH、-NH₂、卤素、-CN、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

15 优选地, 其中 Z₅ 和 Z₆ 中的最多一个为取代或未取代的碳原子。

10. 根据权利要求 9 所述的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(II-1)化合物:



20 其中,

R₁ 为 -C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3}), 其中 R_{a1}、R_{a2} 和 R_{a3} 独立地为 H、D、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基, 其中所述 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为甲基或卤代甲基; 优选地, R_{a1}、R_{a2} 和 R_{a3} 中的至少一个为卤代烷基;

25 R₂ 为 H、D、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

R_Y 为 H、D 或卤素, 优选为氟;

Y₄ 为 CH、CD 或 N;

Z₂ 为 N 或 CR_{Z2}, 其中 R_{Z2} 为 H、D、卤素、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基, 其中所述 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄

卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代:

Z_3 为 N 或 C ;

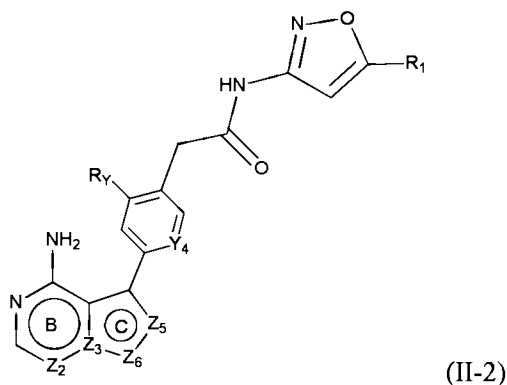
Z₅为N、NR_{Z5}或CR_{Z5}，其中R_{Z5}为H、D、卤素、C₁₋₄烷基或C₁₋₄卤代烷基，其中所述C₁₋₄烷基和C₁₋₄卤代烷基任选地被一个或多个R取代；

5 Z₆为NR_{Z6}或CR_{Z6}, 其中R_{Z6}为C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基, 其中所述C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基任意地被一个或多个R取代, 优选为C₁₋₄烷基或C₁₋₄卤代烷基;

每个 R 各自独立地选自 H、D、-OH、-NH₂、卤素、-CN、C₁₋₆烷基或 C₁₋₆卤代烷基;

优选地，其中 Z_5 和 Z_6 中的最多一个为取代或未取代的碳原子。

10 11. 根据权利要求9所述的化合物,或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其为式(II-2)化合物:



其中，

15 R_1 为 $-C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3})$ ，其中 R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代；优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基，其中所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代；优选为甲基或卤代甲基；优选地， R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 中的至少一个为卤代烷基；

R_Y 为 H、D 或卤素，优选为氟；

Y₄为CH、CD或N;

20 Z_2 为 N、CH 或 CD; Z_3 为 N 或 C ;

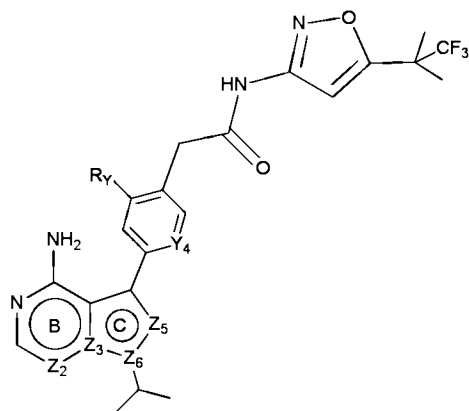
Z_5 为 N、NH、CH 或 CD;

Z₆为NR_{Z6}或CR_{Z6},其中R_{Z6}为C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基,其中所述C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基任选地被一个或多个R取代,优选为C₁₋₄烷基或C₁₋₄卤代烷基;

25 每个 R 各自独立地选自 H、D、-OH、-NH₂、卤素、-CN、C₁₋₆烷基或 C₁₋₆卤代烷基;

优选地, 其中 Z_5 和 Z_6 中的最多一个为取代或未取代的碳原子。

12. 根据权利要求 9 所述的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(II-3)化合物:



(II-3)

其中,

R_Y 为 H、D 或卤素, 优选为氟;

Y_4 为 CH、CD 或 N;

5 Z_2 为 N 或 CH 或 CD;

Z_3 为 N 或 C;

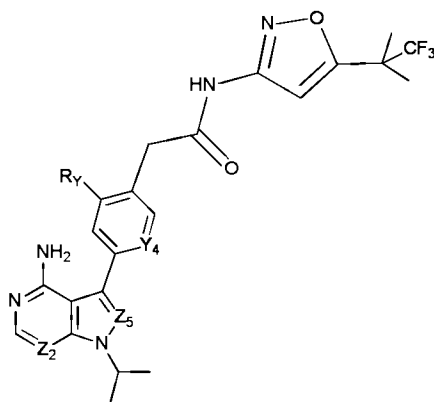
Z_5 为 N、CH 或 CD;

Z_6 为 N 或 C;

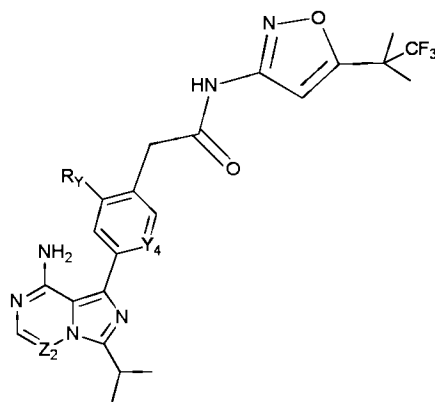
优选地, 其中 Z_5 和 Z_6 中的最多一个为取代或未取代的碳原子。

10

13. 根据权利要求 9 所述的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(II-4-1)或者式(II-4-2)化合物:



(II-4-1)或



(II-4-2)

其中,

15 R_Y 为 H 或卤素, 优选为氟;

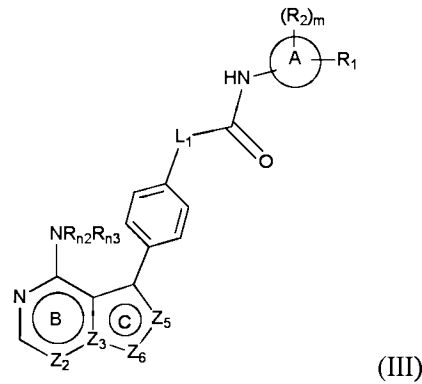
Y_4 为 CH 或 N;

Z_2 为 CH 或 N;

Z_5 为 CH 或 N。

20

14. 根据权利要求 1 所述的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(III)化合物:



其中，

环 A 为吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、噻唑基或异噻唑基；

R_1 为 $-C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3})$ ，其中 R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代；优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基，其中所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代；优选为甲基或卤代甲基；优选地， R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 中的至少一个为卤代烷基；

R_2 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代；

m 选自 0、1、2 或 3；

L_1 为 O、S、NH、ND、CHD、 CD_2 或 CH_2 ；

Z_2 为 N 或 CR_{Z2} ，其中 R_{Z2} 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代；

Z_3 为 N 或 C；

Z_5 为 N、 NR_{Z5} 或 CR_{Z5} ，其中 R_{Z5} 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代；

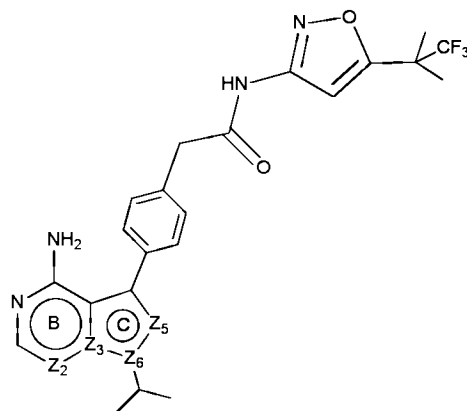
Z_6 为 NR_{Z6} 或 CR_{Z6} ；其中 R_{Z6} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代，优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基；

R_{n1} 和 R_{n2} 各自独立地选自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；

每个 R 各自独立地选自 H、D、-OH、-NH₂、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

其中 Z_5 和 Z_6 中的最多一个为取代或未取代的氮原子。

15. 根据权利要求 14 所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其为式(III-1)化合物：



(III-1)

其中,

Z_2 为 N 或 CH;

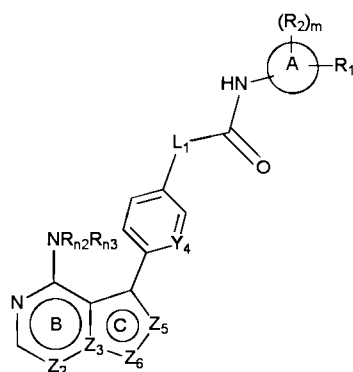
Z_3 为 N 或 C;

5 Z_5 为 N、NH 或 CH;

Z_6 为 N 或 C;

其中 Z_5 和 Z_6 中的最多一个为 N 原子。

16. 根据权利要求 1 所述的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受
10 的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(IV)化合物:



(IV)

其中,

环 A 为吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、噻唑基或异噻唑基;

15 R_1 为 $-C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3})$, 其中 R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为甲基或卤代甲基; 优选地, R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 中的至少一个为卤代烷基;

R_2 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

20 m 选自 0、1、2 或 3;

L_1 为 O、S、NH、ND、CHD、 CD_2 或 CH_2 ;

Y_4 为 CH、CD 或 N;

Z_2 为 N 或 CR_{Z2} , 其中 R_{Z2} 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

Z_3 为 N 或 C;

Z_5 为 N、 NR_{Z5} 或 CR_{Z5} , 其中 R_{Z5} 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

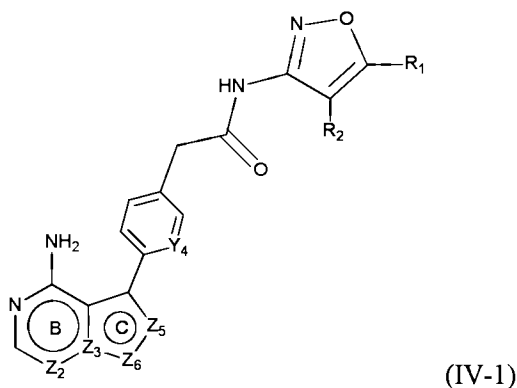
Z_6 为 NR_{Z6} 或 CR_{Z6} ; 其中 R_{Z6} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代, 优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;

R_{n1} 和 R_{n2} 各自独立地选自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基;

每个 R 各自独立地选自 H、D、-OH、-NH₂、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

其中 Z_5 和 Z_6 中的最多一个为取代或未取代的碳原子; 并且当 Z_5 和 Z_6 均为取代或未取代的氮原子时, Y_4 为 N。

17. 根据权利要求 16 所述的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(IV-1)化合物:



其中,

R_1 为 $-C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3})$, 其中 R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为甲基或卤代甲基; 优选地, R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 中的至少一个为卤代烷基;

R_2 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

Y_4 为 CH、CD 或者 N;

Z_2 为 N 或 CR_{Z2} , 其中 R_{Z2} 为 H、D、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

Z_3 为 N 或 C;

Z_5 为 N、 NR_{Z5} 或 CR_{Z5} , 其中 R_{Z5} 为 H、D、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

Z_6 为 NR_{Z6} 或 CR_{Z6} , 其中 R_{Z6} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任

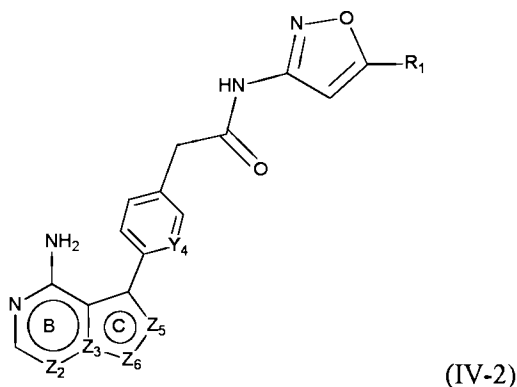
选地被一个或多个 R 取代, 优选为 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基;

每个 R 各自独立地选自 H、D、-OH、-NH₂、卤素、-CN、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

其中 Z₅ 和 Z₆ 中的最多一个为取代或未取代的碳原子; 并且当 Z₅ 和 Z₆ 均为取代或未取代的氮原子时, Y₄ 为 N。

5

18. 根据权利要求 16 所述的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(IV-2)化合物:



其中,

10 R₁ 为 -C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3}), 其中 R_{a1}、R_{a2} 和 R_{a3} 独立地为 H、D、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基, 其中所述 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为甲基或卤代甲基; 优选地, R_{a1}、R_{a2} 和 R_{a3} 中的至少一个为卤代烷基;

Y₄ 为 CH、CD 或者 N;

15 Z₂ 为 N 或 CH;

Z₃ 为 N 或 C;

Z₅ 为 N、NH 或 CH;

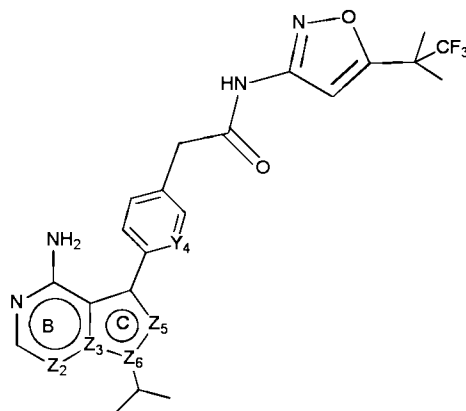
Z₆ 为 NR_{Z6} 或 CR_{Z6}, 其中 R_{Z6} 为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代, 优选为 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基;

20 每个 R 各自独立地选自 H、D、-OH、-NH₂、卤素、-CN、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

其中 Z₅ 和 Z₆ 中的最多一个为取代或未取代的碳原子; 并且当 Z₅ 和 Z₆ 均为取代或未取代的氮原子时, Y₄ 为 N。

19. 根据权利要求 16 所述的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(IV-3)化合物:

25



(IV-3)

其中,

Y_4 为 CH、CD 或 N;

Z_2 为 N 或 CH;

5 Z_3 为 N 或 C;

Z_5 为 N、NH 或 CH;

Z_6 为 N 或 C;

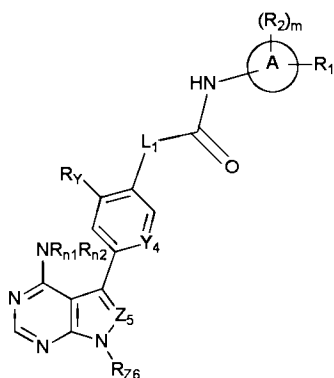
其中 Z_5 和 Z_6 中的最多一个为取代或未取代的碳原子; 并且当 Z_5 和 Z_6 均为取代或未取代的氮原子时, Y_4 为 N。

10

20. 根据权利要求 16-19 中任一项所述的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中 Z_5 和 Z_6 中有且仅有一个为取代或未取代的碳原子。

21. 根据权利要求 1 所述的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(V)化合物:

15



(V)

其中,

环 A 为吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、噻唑基或异噻唑基;

R_1 为 $-C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3})$, 其中 R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为甲基或卤代甲基; 优选地, R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 中的至少一个为卤代烷基;

20

R_2 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

m 选自 0、1、2 或 3;

L_1 为 O、S、NH、ND、CHD、 CD_2 或 CH_2 ;

5 Y_4 为 N 或 CR_Y ,

R_Y 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为 H 或卤素; 更优选为氟;

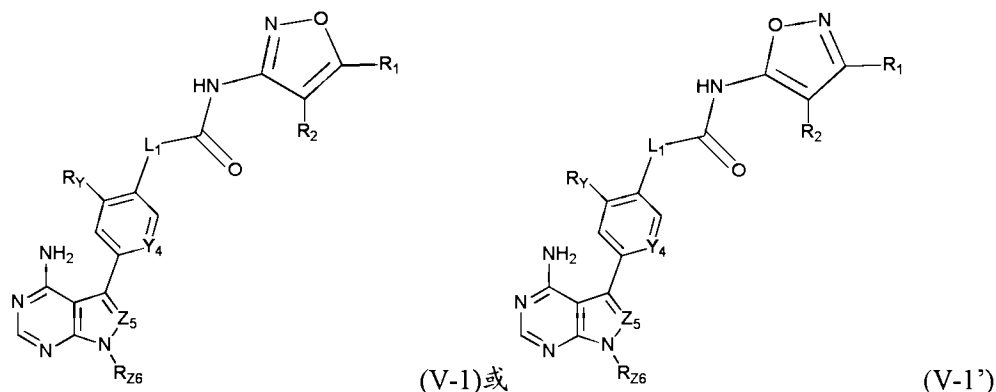
R_{n1} 和 R_{n2} 各自独立地选自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基;

10 R_{Z6} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代, 优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;

Z_5 为 N 或 CR_{Z5} , 其中 R_{Z5} 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

每个 R 各自独立地选自 H、D、-OH、-NH₂、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

15 22. 根据权利要求 21 所述的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(V-1)或(V-1')化合物:



其中,

20 R_1 为 $-C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3})$, 其中 R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为甲基或卤代甲基; 优选地, R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 中的至少一个为卤代烷基;

R_2 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

25 L_1 为 O、S、NH、ND、CHD、 CD_2 或 CH_2 ;

Y_4 为 N 或者 CR_Y ,

R_Y 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为 H 或卤素; 更优选为氟;

R_{Z6} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代,

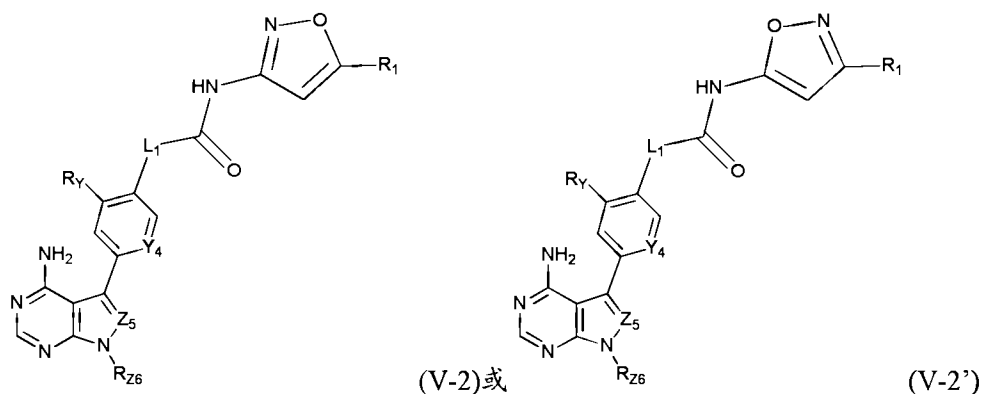
优选为 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基;

Z₅ 为 N 或 CR_{Z5}, 其中 R_{Z5} 为 H、D、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

每个 R 各自独立地选自 H、D、-OH、-NH₂、卤素、-CN、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基。

5

23. 根据权利要求 21 所述的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(V-2)或(V-2')化合物:



其中,

- 10 R₁ 为 -C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3}), 其中 R_{a1}、R_{a2} 和 R_{a3} 独立地为 H、D、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基, 其中所述 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为甲基或卤代甲基; 优选地, R_{a1}、R_{a2} 和 R_{a3} 中的至少一个为卤代烷基;

L₁ 为 NH、ND、CHD、CD₂ 或 CH₂;

- 15 Y₄ 为 N、CD 或 CH;

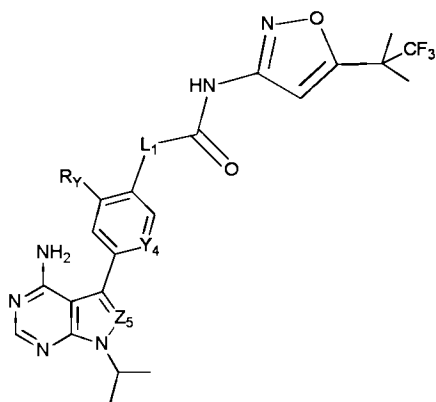
R_Y 为 H、D 或卤素, 优选为氟;

R_{Z6} 为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代, 优选为 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基;

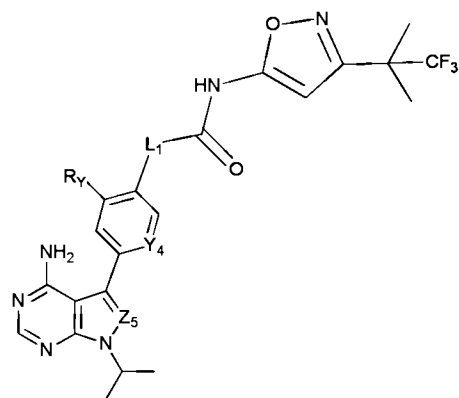
Z₅ 为 N、CD 或者 CH;

- 20 每个 R 各自独立地选自 H、D、-OH、-NH₂、卤素、-CN、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基。

24. 根据权利要求 21 所述的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(V-3)或(V-3')化合物:



(V-3)或



(V-3')

其中,

L_1 为 NH 或 CH_2 ;

Y_4 为 N 或 CH;

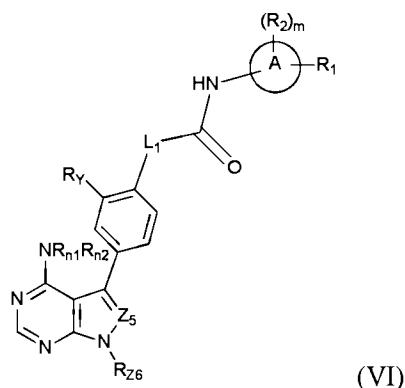
5 R_Y 为 H 或卤素, 优选为氟;

Z_5 为 N 或 CH.

25. 根据权利要求 21-24 中任一项所述的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中 Z_5 为 N.

10

26. 根据权利要求 1 所述的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(VI)化合物:



(VI)

其中,

15 环 A 为吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、噻唑基或异噻唑基;

R_1 为 $-C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3})$, 其中 R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为甲基或卤代甲基; 优选地, R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 中的至少一个为卤代烷基;

20 R_2 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

m 选自 0、1、2 或 3;

L_1 为 O、S、NH、ND、CHD、 CD_2 或 CH_2 ;

R_Y 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为 H 或卤素; 更优选为氟;

R_{n1} 和 R_{n2} 各自独立地选自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基;

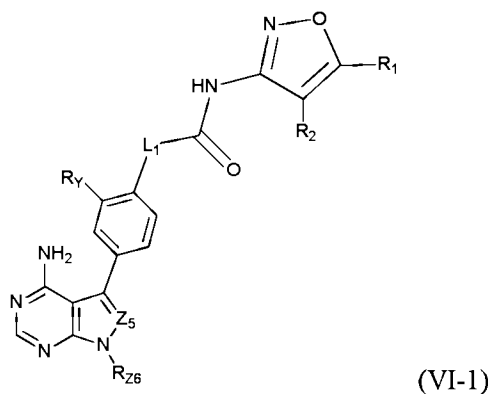
5 R_{Z6} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代, 优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;

Z_5 为 N 或 CR_{Z5} , 其中 R_{Z5} 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

每个 R 各自独立地选自 H、D、-OH、-NH₂、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

10

27. 根据权利要求 26 所述的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(VI-1)化合物:



其中,

15 R_1 为 $-C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3})$, 其中 R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为甲基或卤代甲基; 优选地, R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 中的至少一个为卤代烷基;

20 R_2 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

L_1 为 O、S、NH、ND、CHD、 CD_2 或 CH_2 ;

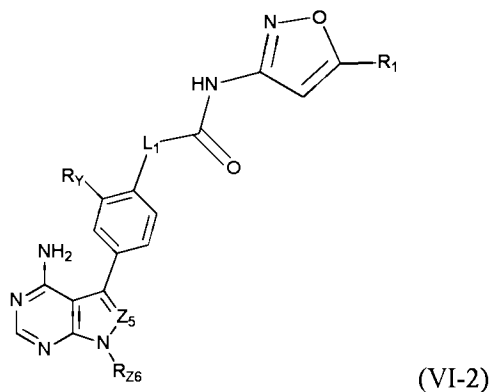
R_Y 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为 H 或卤素; 更优选为氟;

25 R_{Z6} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代, 优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;

Z_5 为 N 或 CR_{Z5} , 其中 R_{Z5} 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代;

每个 R 各自独立地选自 H、D、-OH、-NH₂、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

28. 根据权利要求 26 所述的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(VI-2)化合物:



其中,

- 5 R_1 为 $-C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3})$, 其中 R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为甲基或卤代甲基; 优选地, R_{a1} 、 R_{a2} 和 R_{a3} 中的至少一个为卤代烷基;

L_1 为 NH、ND、CHD、 CD_2 或 CH_2 ;

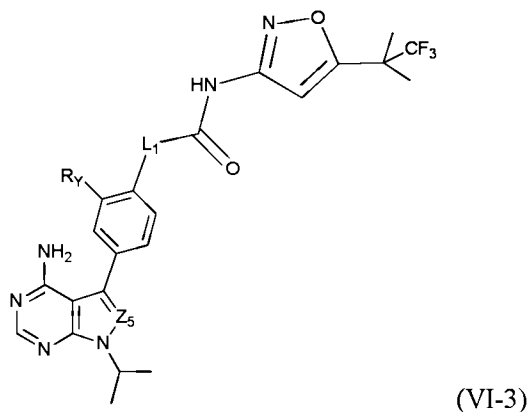
- 10 R_Y 为 H、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代; 优选为 H 或卤素; 更优选为氟;

R_{Z6} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R 取代, 优选为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;

Z_5 为 N、CD 或 CH;

- 15 每个 R 各自独立地选自 H、D、-OH、-NH₂、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

29. 根据权利要求 26 所述的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(VI-3)化合物:



- 20 其中,

L_1 为 NH 或 CH_2 ;

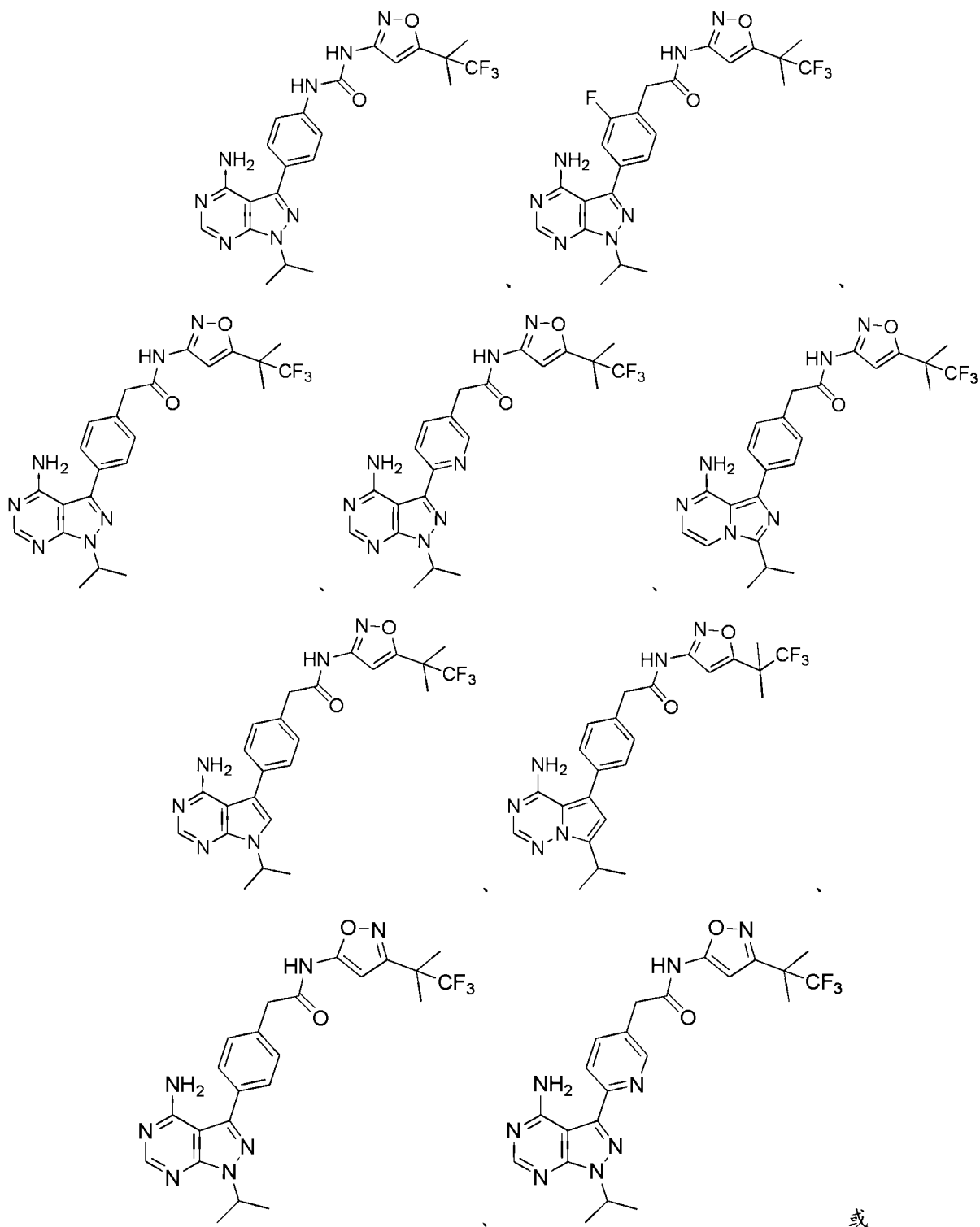
R_Y 为 H 或卤素, 优选为氟;

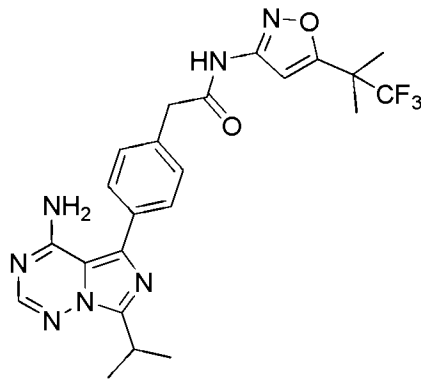
Z₅为N或CH。

30. 根据权利要求 26-29 中任一项所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中 Z₅为N。

5

31. 根据权利要求 1 所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述化合物选自以下：





32. 药物组合物，其含有权利要求 1-31 中任一项的化合物或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，和药学上可接受的赋形剂。

33. 权利要求 1-31 中任一项的化合物或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，或权利要求 32 的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防疾病的药物中的用途。

34. 根据权利要求 33 所述的用途，其中所述疾病为蛋白激酶介导的疾病，例如由选自 RET、KIF5B-RET、CCDC6-RET、Trk、FLT3、FLT3-ITD、c-Kit、PDGFR 或 VEGFR 激酶的野生型和突变体中一个或多个激酶介导的疾病。

35. 根据权利要求 34 所述的用途，其中，所述的 RET、KIF5B-RET 和 CCDC6-RET 激酶的突变体选自 V804L、V804M、V804E、M918T、E805K、Y806C、Y806E、C634Y、C634W 或 G810R。

36. 根据权利要求 34 所述的用途，其中，所述的 Trk 激酶突变体选自 G595R。

37. 根据权利要求 34 所述的用途，其中，所述的 FLT3 和 FLT3-ITD 激酶突变体的选自 F691L、D835Y、D835V、D835H、D835F、D835E、Y842C、Y842D、Y842H、Y842N 或 Y842S。

38. 根据权利要求 33 所述的用途，其中，所述疾病选自非小细胞肺癌、乳头状甲状腺癌、多形性胶质细胞瘤、急性髓细胞性白血病、结肠直肠癌、大细胞神经内分泌癌、前列腺癌、结肠癌、急性成淋巴细胞性白血病、肉瘤、小儿神经胶质瘤、肝内胆管癌、毛细细胞性星形细胞瘤、低级神经胶质瘤、肺腺癌、唾液腺癌、分泌型乳腺癌、纤维肉瘤、肾癌、乳腺癌、骨髓发育不良综合征、胃肠道间质瘤、黑色素瘤、精原细胞瘤、颅内生殖细胞肿瘤、纵膈 B-细胞淋巴瘤。

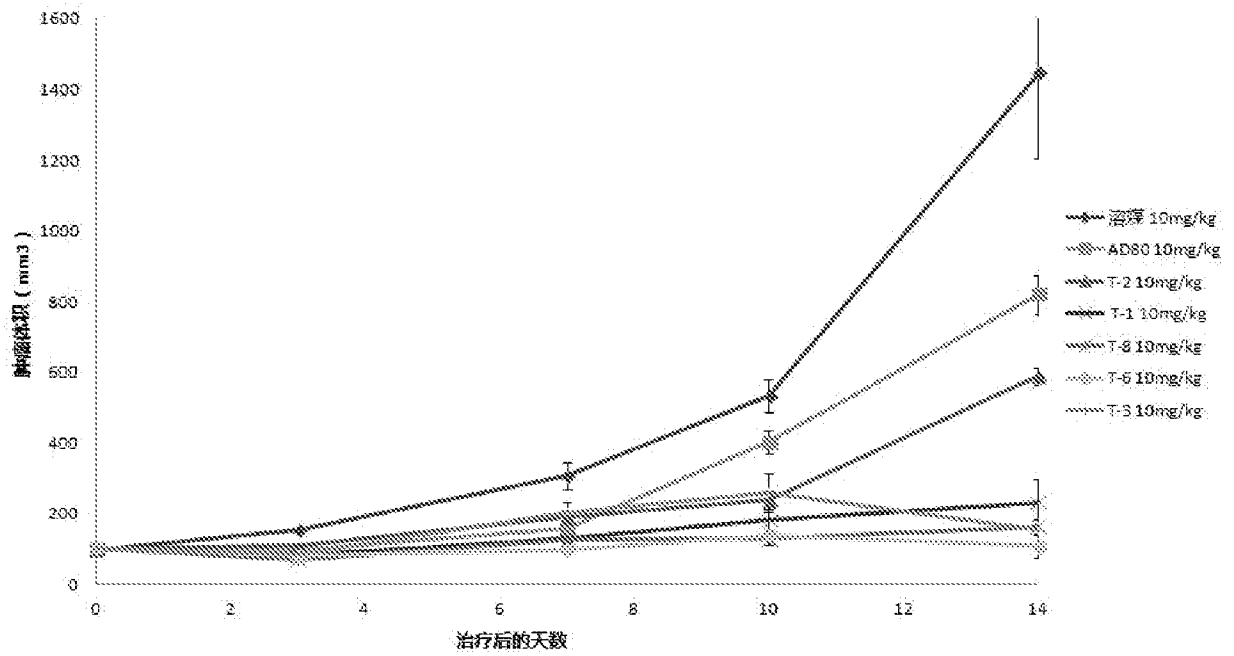


图 1

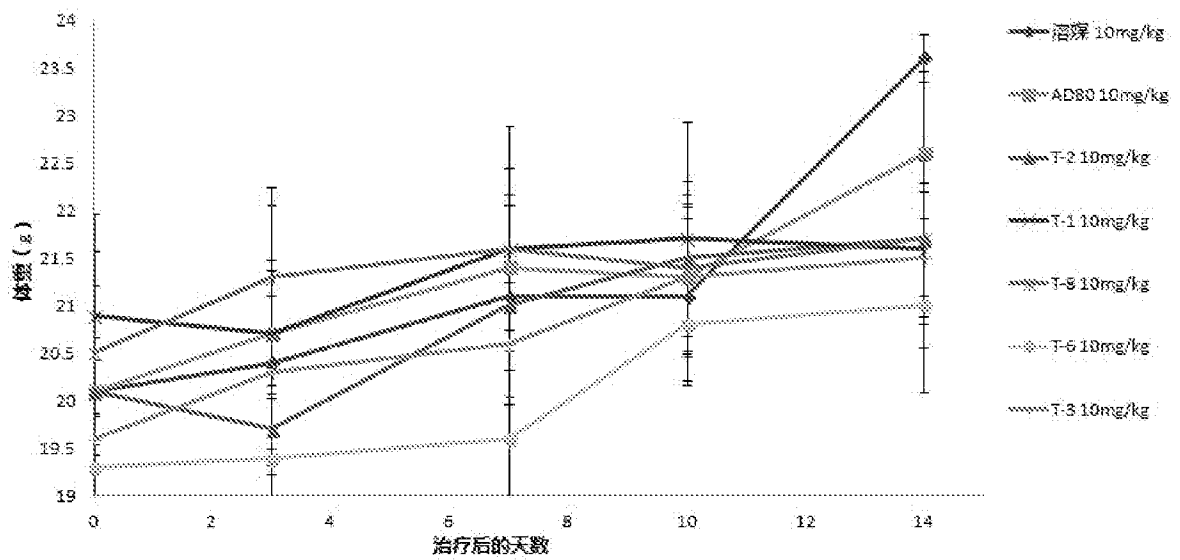


图 2

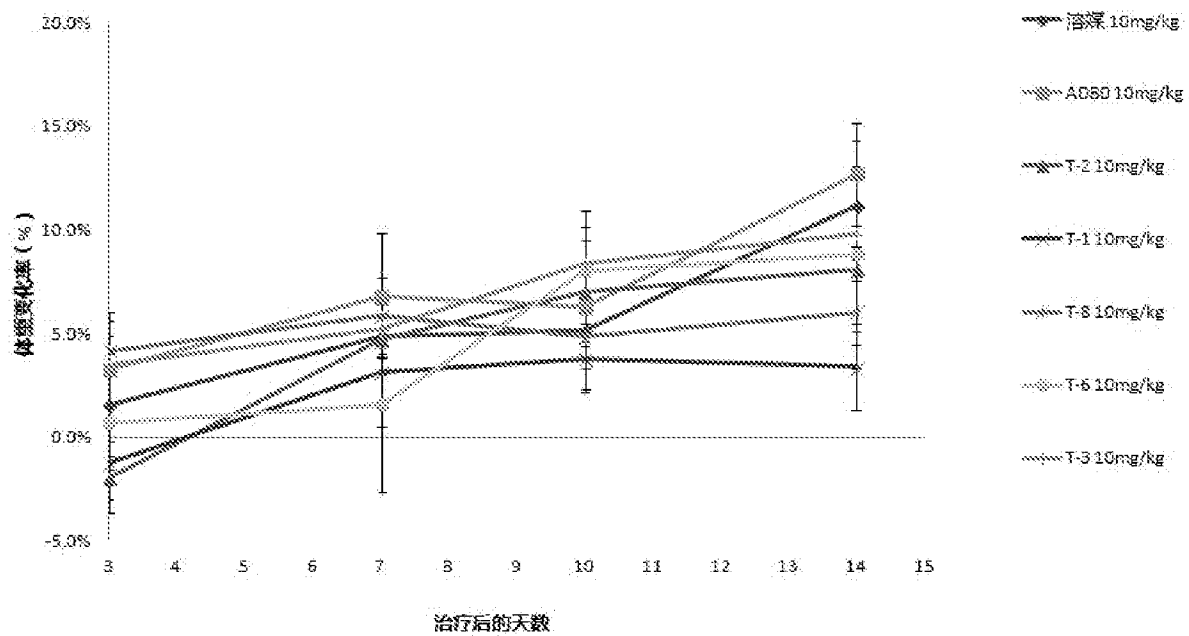


图 3

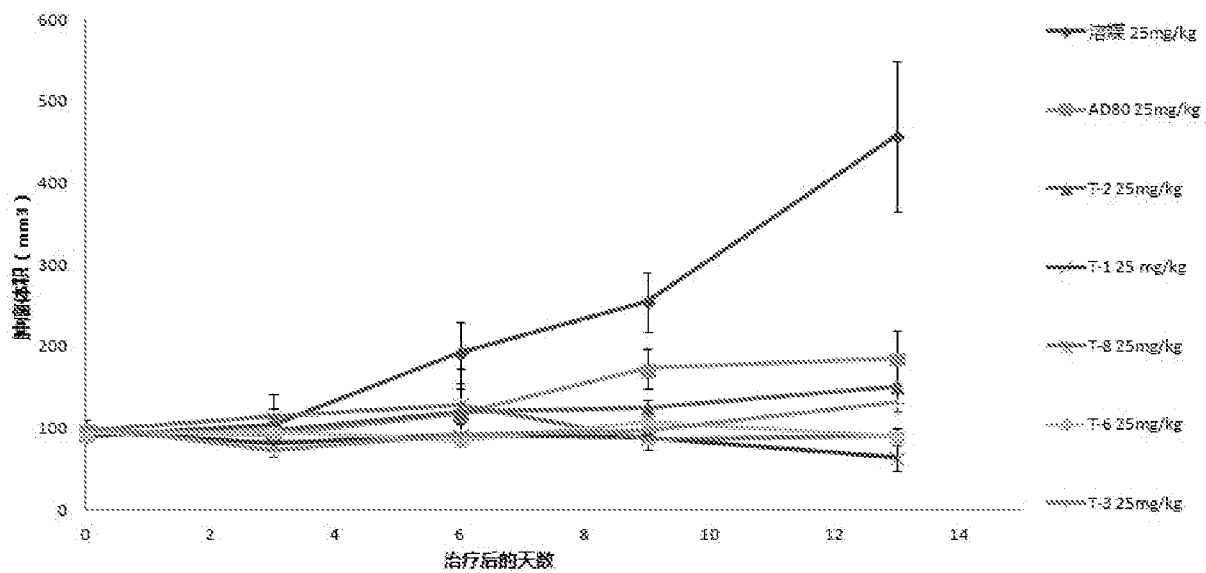


图 4

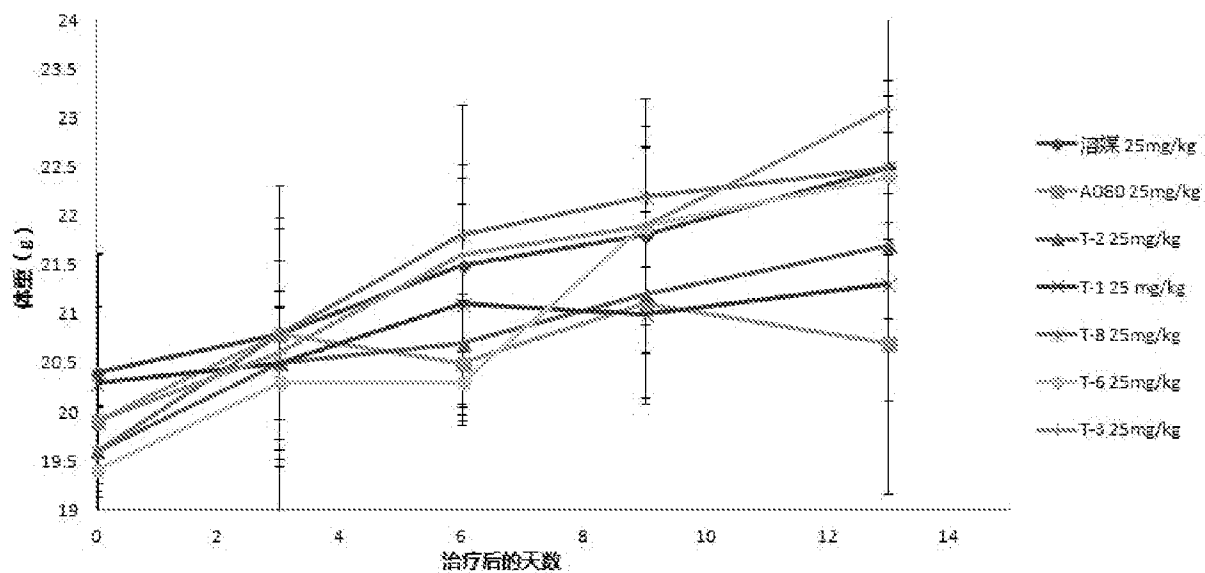


图 5

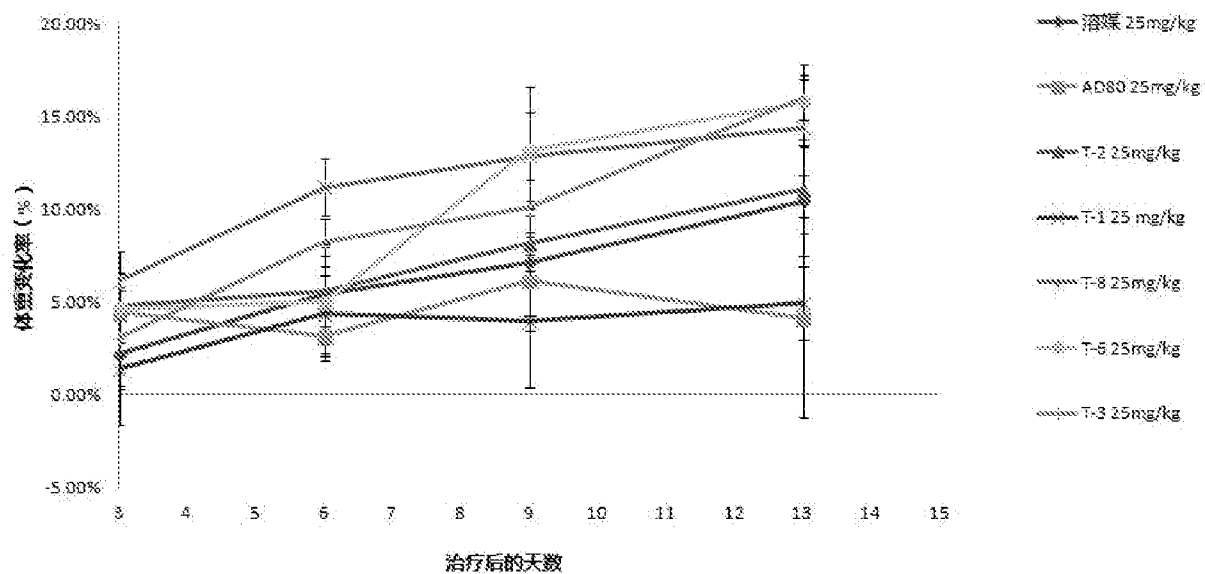


图 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/117586

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/41(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS; CNTXT; VEN; WOTXT; USTXT; EPTXT; CNKI; 万方; STN; ISI Web of Science: 塔吉瑞, 王义汉, 邢青峰, 艾义新, 李焕银, 蛋白激酶, 酪氨酸激酶, 癌, 瘤, 白血病, structure of claim 1, protein kinase, tyrosine kinase, cancer, tumor, leukemia														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 111646995 A (SICHUAN UNIVERSITY) 11 September 2020 (2020-09-11) claims 1-21</td> <td>1-38</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>YUAN, Xue et al. "Identification of Pyrrolo[2, 3-d]pyrimidine-Based Derivatives as Potent and Orally Effective Fms-like Tyrosine Receptor Kinase 3(FLT3) Inhibitors for Treating Acute Myelogenous Leukemia" <i>J. Med. Chem.</i>, Vol. 62, No. 8, 02 April 2019 (2019-04-02), ISSN: 1520-4804, abstract, page 4159 right-hand column paragraph 2 to page 4167 left-hand column paragraph 1</td> <td>1-38</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 1993361 A (BAYER PHARMACEUTICALS CORP.) 04 July 2007 (2007-07-04) description page 45 right-hand column paragraph 4 to page 49 paragraph 1, page 138 compound in embodiment 52, page 210 compound in embodiment 161, page 293 compound in embodiment 284, page 294 compounds in embodiments 285, 286, page 295 compound in embodiment 287, page 296 compounds in embodiments 288, 289, page 297 compound in embodiment 291, page 332 paragraph 2 from the bottom to page 337 paragraph 2 from the bottom</td> <td>1-6, 8, 32-34, 38</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	PX	CN 111646995 A (SICHUAN UNIVERSITY) 11 September 2020 (2020-09-11) claims 1-21	1-38	X	YUAN, Xue et al. "Identification of Pyrrolo[2, 3-d]pyrimidine-Based Derivatives as Potent and Orally Effective Fms-like Tyrosine Receptor Kinase 3(FLT3) Inhibitors for Treating Acute Myelogenous Leukemia" <i>J. Med. Chem.</i> , Vol. 62, No. 8, 02 April 2019 (2019-04-02), ISSN: 1520-4804, abstract, page 4159 right-hand column paragraph 2 to page 4167 left-hand column paragraph 1	1-38	X	CN 1993361 A (BAYER PHARMACEUTICALS CORP.) 04 July 2007 (2007-07-04) description page 45 right-hand column paragraph 4 to page 49 paragraph 1, page 138 compound in embodiment 52, page 210 compound in embodiment 161, page 293 compound in embodiment 284, page 294 compounds in embodiments 285, 286, page 295 compound in embodiment 287, page 296 compounds in embodiments 288, 289, page 297 compound in embodiment 291, page 332 paragraph 2 from the bottom to page 337 paragraph 2 from the bottom	1-6, 8, 32-34, 38
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
PX	CN 111646995 A (SICHUAN UNIVERSITY) 11 September 2020 (2020-09-11) claims 1-21	1-38												
X	YUAN, Xue et al. "Identification of Pyrrolo[2, 3-d]pyrimidine-Based Derivatives as Potent and Orally Effective Fms-like Tyrosine Receptor Kinase 3(FLT3) Inhibitors for Treating Acute Myelogenous Leukemia" <i>J. Med. Chem.</i> , Vol. 62, No. 8, 02 April 2019 (2019-04-02), ISSN: 1520-4804, abstract, page 4159 right-hand column paragraph 2 to page 4167 left-hand column paragraph 1	1-38												
X	CN 1993361 A (BAYER PHARMACEUTICALS CORP.) 04 July 2007 (2007-07-04) description page 45 right-hand column paragraph 4 to page 49 paragraph 1, page 138 compound in embodiment 52, page 210 compound in embodiment 161, page 293 compound in embodiment 284, page 294 compounds in embodiments 285, 286, page 295 compound in embodiment 287, page 296 compounds in embodiments 288, 289, page 297 compound in embodiment 291, page 332 paragraph 2 from the bottom to page 337 paragraph 2 from the bottom	1-6, 8, 32-34, 38												
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.														
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family														
Date of the actual completion of the international search 09 November 2020		Date of mailing of the international search report 31 December 2020												
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/117586

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 107176951 A (ANCUREALL PHARMACEUTICAL (SHANGHAI) CO., LTD.) 19 September 2017 (2017-09-19) entire document	1-38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/117586

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
CN	111646995	A	11 September 2020	None		
CN	1993361	A	04 July 2007	NZ	551742 A	27 August 2010
				RU	2401269 C2	10 October 2010
				US	8338595 B2	25 December 2012
				US	2013225809 A1	29 August 2013
				SG	127661 B	31 August 2009
				AU	2005252217 A1	04 January 2007
				ZA	200700011 A	28 January 2009
				HK	1109141 A1	14 January 2011
				IN	200606981 P1	13 July 2007
				SG	127661 A1	30 January 2007
				WO	2005121147 A1	22 December 2005
				EP	1765823 A1	28 March 2007
				TW	200608979 A	16 March 2006
				DE	602005020293 D1	12 May 2010
				MX	279139 B	21 September 2010
				CA	2569396 C	20 December 2011
				JP	4958772 B2	20 June 2012
				EP	1765823 B1	31 March 2010
				NO	20070049 A	30 January 2007
				KR	20070035028 A	29 March 2007
				US	2007208013 A1	06 September 2007
				MX	2006013457 A1	01 March 2007
				JP	2008501703 A	24 January 2008
				PH	12006502386 B1	23 December 2010
				BR	200510848 A	27 November 2007
				US	7563791 B2	21 July 2009
				US	2010075958 A1	25 March 2010
				CN	1993361 B	26 May 2010
				KR	101235602 B1	21 February 2013
				ES	2342722 T3	13 July 2010
CN	107176951	A	19 September 2017	WO	2017152874 A1	14 September 2017
				JP	2019507779 A	22 March 2019
				EP	3424924 A4	07 August 2019
				US	10647680 B2	12 May 2020
				RU	2018131539 A	13 April 2020
				KR	20180132664 A	12 December 2018
				HK	1258545 A0	15 November 2019
				AU	2017230437 A1	06 September 2018
				BR	112018016554 A2	26 December 2018
				EP	3424924 A1	09 January 2019
				CN	109071523 A	21 December 2018
				US	2019047964 A1	14 February 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/117586

A. 主题的分类

C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/41(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS; CNTXT; VEN; WOTXT; USTXT; EPTXT; CNKI; 万方; STN; ISI Web of Science; 塔吉瑞, 王义汉, 邢青峰, 艾义新, 李焕银, 蛋白激酶, 酪氨酸激酶, 癌, 瘤, 白血病, 权利要求1的结构, protein kinase, tyrosine kinase, cancer, tumor, leukemia

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 111646995 A (四川大学) 2020年 9月 11日 (2020 - 09 - 11) 权利要求1-21	1-38
X	YUAN, Xue 等. "Identification of Pyrrolo[2, 3-d]pyrimidine-Based Derivatives as Potent and Orally Effective Fms-like Tyrosine Receptor Kinase 3(FLT3) Inhibitors for Treating Acute Myelogenous Leukemia" J. Med. Chem., 第62卷, 第8期, 2019年 4月 2日 (2019 - 04 - 02), ISSN: 1520-4804, 摘要, 第4159页右栏第2段至第4167页左栏第1段	1-38
X	CN 1993361 A (拜耳药品公司) 2007年 7月 4日 (2007 - 07 - 04) 说明书第45页右栏第4段至第49页第1段, 第138页实施例52化合物, 第210页实施例161化合物, 第293页实施例284化合物, 第294页实施例285、286化合物, 第295页实施例287化合物, 第296页实施例288、289化合物, 第297页实施例291化合物, 第332页倒数第2段至第337页倒数第2段	1-6、8、32-34、38
A	CN 107176951 A (恩瑞生物医药科技上海有限公司) 2017年 9月 19日 (2017 - 09 - 19) 全文	1-38

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2020年 11月 9日

国际检索报告邮寄日期

2020年 12月 31日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

臧丽红

电话号码 (86-512) 88996851

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/117586

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	111646995	A	2020年 9月 11日	无			
CN	1993361	A	2007年 7月 4日	NZ	551742	A	2010年 8月 27日
				RU	2401269	C2	2010年 10月 10日
				US	8338595	B2	2012年 12月 25日
				US	2013225809	A1	2013年 8月 29日
				SG	127661	B	2009年 8月 31日
				AU	2005252217	A1	2007年 1月 4日
				ZA	200700011	A	2009年 1月 28日
				HK	1109141	A1	2011年 1月 14日
				IN	200606981	P1	2007年 7月 13日
				SG	127661	A1	2007年 1月 30日
				WO	2005121147	A1	2005年 12月 22日
				EP	1765823	A1	2007年 3月 28日
				TW	200608979	A	2006年 3月 16日
				DE	602005020293	D1	2010年 5月 12日
				MX	279139	B	2010年 9月 21日
				CA	2569396	C	2011年 12月 20日
				JP	4958772	B2	2012年 6月 20日
				EP	1765823	B1	2010年 3月 31日
				NO	20070049	A	2007年 1月 30日
				KR	20070035028	A	2007年 3月 29日
				US	2007208013	A1	2007年 9月 6日
				MX	2006013457	A1	2007年 3月 1日
				JP	2008501703	A	2008年 1月 24日
				PH	12006502386	B1	2010年 12月 23日
				BR	200510848	A	2007年 11月 27日
				US	7563791	B2	2009年 7月 21日
				US	2010075958	A1	2010年 3月 25日
				CN	1993361	B	2010年 5月 26日
				KR	101235602	B1	2013年 2月 21日
				ES	2342722	T3	2010年 7月 13日
CN	107176951	A	2017年 9月 19日	WO	2017152874	A1	2017年 9月 14日
				JP	2019507779	A	2019年 3月 22日
				EP	3424924	A4	2019年 8月 7日
				US	10647680	B2	2020年 5月 12日
				RU	2018131539	A	2020年 4月 13日
				KR	20180132664	A	2018年 12月 12日
				HK	1258545	A0	2019年 11月 15日
				AU	2017230437	A1	2018年 9月 6日
				BR	112018016554	A2	2018年 12月 26日
				EP	3424924	A1	2019年 1月 9日
				CN	109071523	A	2018年 12月 21日
				US	2019047964	A1	2019年 2月 14日