

(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
2022 年 1 月 27 日 (27.01.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/017524 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 213/69 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01) *A61P 1/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/108286

(22) 国际申请日: 2021 年 7 月 23 日 (23.07.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202010719751.4 2020 年 7 月 23 日 (23.07.2020) CN

(71) 申请人: 深圳晶泰科技有限公司 (SHENZHEN JINGTAI TECHNOLOGY CO., LTD.) [CN/CN]; 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道 2 号顺丰工业厂房 3 层, Guangdong 518017 (CN)。

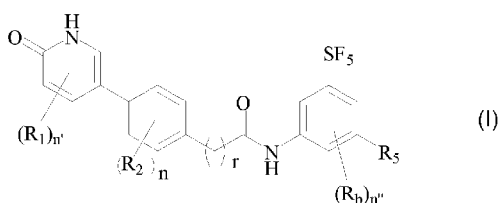
(72) 发明人: 程辉敏 (CHENG, Huimin); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道 2 号顺丰工业厂房 3 层, Guangdong 518017 (CN)。温晓明 (WEN, Xiaoming); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道 2 号顺丰工业厂房 3 层, Guangdong 518017 (CN)。刘志强 (LIU, Zhiqiang); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道 2 号顺丰工业厂房 3 层, Guangdong

518017 (CN)。张国刚 (ZHANG, Guogang); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道 2 号顺丰工业厂房 3 层, Guangdong 518017 (CN)。魏勇 (WEI, Yong); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道 2 号顺丰工业厂房 3 层, Guangdong 518017 (CN)。齐珍珍 (QI, Zhenzhen); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道 2 号顺丰工业厂房 3 层, Guangdong 518017 (CN)。牛春意 (NIU, Chunyi); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道 2 号顺丰工业厂房 3 层, Guangdong 518017 (CN)。张佩宇 (ZHANG, Peiyu); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道 2 号顺丰工业厂房 3 层, Guangdong 518017 (CN)。赖力鹏 (LAI, Lipeng); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道 2 号顺丰工业厂房 3 层, Guangdong 518017 (CN)。马健 (MA, Jian); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道 2 号顺丰工业厂房 3 层, Guangdong 518017 (CN)。温书豪 (WEN, Shuhao); 中国广东省深圳市福田区福保街道福保社区红柳道 2 号顺丰工业厂房 3 层, Guangdong 518017 (CN)。

(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司 (XU&PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀

(54) Title: PYRIDONE COMPOUND, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 吡啶酮类化合物及其制备方法和应用



(57) Abstract: Disclosed are a pyridone compound, a preparation method therefor, and an application thereof. Specifically, the present invention provides a compound of formula (I), which can be used to treat diseases related to irritable bowel syndrome (IBS) and other gastrointestinal disorders, as well as to treat RET and/or TRK dysfunction or RET and/or TRK-activity regulation-associated cancers, inflammatory bowel diseases, neurodegenerative diseases, chronic pain, acute pain, inflammatory diseases, Trypanosoma cruzi infections, and bone remodeling imbalance-related diseases.

(57) 摘要: 本发明公开一种吡啶酮类化合物及其制备方法及应用。具体地, 本发明提供了式 (I) 化合物, 其可用于治疗与肠易激综合征 (IBS) 和其他胃肠道障碍相关的疾病, 以及治疗 RET 和/或 TRK 功能性障碍或调节 RET 和/或 TRK 活性的癌症、炎症性肠病、神经退行性疾病、慢性疼痛、急性疼痛、炎性疾病、克氏锥虫感染、与骨重建调节失衡有关的疾病。



WO 2022/017524 A1

区真北路958号天地科技广场1号楼106室, Shanghai 200333 (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))。

吡啶酮类化合物及其制备方法和应用

技术领域

本发明属于药物领域，具体地，涉及吡啶酮类化合物及其制备方法和应用。

5

背景技术

转染期间重排(RET)是神经生长因子受体酪氨酸激酶，对肾脏、肠神经系统的发育，神经、内分泌、造血、雄性生殖系统等的稳态维持具有重要作用。RET 的结构分为胞外区、跨膜区和胞内激酶区。其信号传导由神经胶质细胞系衍生的神经营养因子(GDNF)和家族配体(GFL)的可溶性蛋白质的结合介导，其配体神经营养因子(GDNF)家族不直接与RET结合，而是先与GDNF家族受体 α 形成复合物GFL-GFR α ，继而催化RET同源二聚，使RET在胞内区域自磷酸化，继而招募衔接蛋白和通路蛋白来激活包括MAPK、PI3K、JAK-STAT、PKA和PKC在内的多种信号通路，从而参与细胞增殖、神经传导、细胞迁移和细胞分化(Alexander Drilon, Nature Reviews Clinical Oncology, 2018, 15:151-167)。这些传导信息在调节细胞存活、分化、增殖，迁移和趋化性上起到重要作用。

RET在皮肤和肠的传入疼痛感受器的生长和存活中起到重要作用。RET激酶敲除小鼠缺乏肠内神经元，并存在其他神经系统异常，这表明神经系统正常发育可能需要功能性的RET激酶蛋白产物(Taraviras, S.等人, 1999,126:2785-2797)。以结肠梗阻为特征的Hirschsprung病患者的人群研究中，出现较高比例的家族性和散发性RET缺失突变(Butler Tjaden N.,等人, Transl. Res., 2013,162:1-15)。

RET基因的染色体重排可能导致RET基因断裂，断裂后RET基因的3'端可以与KIF5B、TRIM33、CCDC6或NCOA4等不同的基因发生融合，形成融合基因，表达的融合蛋白表现为持续激活，驱动肿瘤的发生。据报道，RET基因融合存在于约10-20%的PTC(甲状腺乳头状癌)患者中，主要为CCDC6-RET以及NCOA4-RET融合。约1%~2%的肺腺癌患者的体内存在RET融合基因，主要为KIF5B-RET、CCDC6-RET、TRIM33-RET、NCOA4-RET这四种，其中KIF5B-RET最为常见(Rosell R, and Karachaliou N, Lancet Oncol., 2016, 17:1623-1625)。

编码RET蛋白的基因位于人类10号染色体长臂，其异常(基因融合、突变等)可引起多种疾病，包括甲状腺乳头状癌(PTC)、甲状腺髓样癌(MTC)、先天性巨结肠、肺腺癌，肠易激综合征等。

目前已有两个RET靶向药上市，分别是Loxo Oncology公司的LOXO-292(selpercatinib/LY3527723)以及Blueprint公司的BLU-667(pralsetinib/Gavreto)。这两个靶向药对于RET融合或突变阳性的患者表现出理想的疗效及安全性，特别是RET融合阳性的非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)和RET突变阳性

的髓样甲状腺癌(medullary thyroid cancer, MTC)。

Trk 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 Trk A、Trk B 和 Trk C。Trk A 为神经生长因子(以下简称为 NGF)的高亲和性受体, Trk B 为脑源性神经营养因子(BDNF)和神经营养因子(以下简称为 NT) -4/5 的高亲和性受体, Trk C 为 NT-3 的高亲和性受体。所有 Trk 受体在神经组织中高表达并参与神经细胞功能的分化和维持。

已有文献报道 Trk 牵涉于骨关节炎、慢性腰背痛、风湿性关节炎、骨折、间质性膀胱炎和慢性胰腺炎的伤害性疼痛、神经性疼痛以及伴有两种上述疼痛类型的癌症疼痛中。此外, Trk 受体表达于癌细胞(例如胶质瘤、肝胆管型肝癌、乳头状甲状腺癌、结肠癌、非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、胰腺癌、肉瘤和黑色素成神经细胞瘤、前列腺癌和胰腺癌)、炎性细胞(例如肥大细胞和嗜酸性粒细胞)、免疫活性细胞(例如 T 细胞和 B 细胞)和角蛋白细胞, 且据报道可能参与癌细胞的增殖、迁移和转移、炎性疾病(例如溃疡性结肠炎和克罗恩氏病)、过敏性疾病(例如哮喘、鼻炎和特应性皮炎)和其他疾病(例如银屑病)。

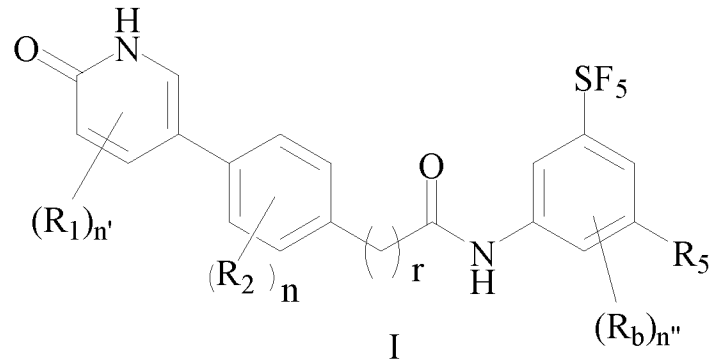
因此, 具有 Trk 抑制活性的化合物可用于治疗伤害性疼痛、神经性疼痛和组合这两类疼痛的疼痛、癌症、炎性疾病、过敏性疾病和银屑病。

肠易激综合征(IBS)是一种常见的功能性疾病, 有 10-20%的个体受其影响, 并且以异常肠排便, 胃气胀, 腹痛和内脏超敏感反应为特征。目前大多数研究认为 IBS 病因是由于脑和胃肠道之间的障碍, 肠道微生物的干扰或者炎症的增加导致的, 以至于影响肠道传输功能, 从而导致腹泻, 便秘。有些患者随意服用药物, 更进一步导致肠道菌群失调, 加重了疾病。这些研究表明, 抑制 RET 和/或 TRK 可能是一种有效的策略, 可能用于治疗与肠易激综合征(IBS)、炎症性肠病、其他胃肠道障碍相关疾病、神经退行性疾病、慢性疼痛、急性疼痛、炎性疾病, 以及治疗 RET 和/或 TRK 功能性障碍或调节 RET 和/或 TRK 活性的癌症。

发明内容

本发明目的是提供一种 RET 和 TRK 激酶抑制剂, 其可用于治疗与肠易激综合征(IBS)、炎症性肠病、其他胃肠道障碍相关疾病、神经退行性疾病、慢性疼痛、急性疼痛、炎性疾病, 以及治疗 RET 和/或 TRK 功能性障碍或调节 RET 和/或 TRK 活性的癌症。

本发明的第一方面, 提供一种式 I 化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药;



式中,

各 R_1 独立地为 H、卤素或选自取代或未取代的羟基、氨基、C1-C6 烷基、

$R'-O-(\overset{s}{\text{O}}-R')$ 、C3-C6 环烷基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基、 $R'NH-(\overset{s}{\text{N}}-R')$ 、 $R'R''N-(\overset{s}{\text{N}}-R'')$);

R' 、 R'' 各自独立地选自取代或未取代的 C1-C6 烷基、C3-C6 环烷基、3-6 元杂环基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基,其中,所述取代是指被一个或多个选自下组的基团取代:卤素、羟基、C1-C6 烷基;

或当两个 R_1 连接至环上相邻的两个原子时,其可以稠合形成取代或未取代的

10 C4-C8 环烯基、4-8 元杂环基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基;

各 R_2 独立地为 H、卤素、氰基、硝基或选自取代或未取代的羟基、氨基、

$R_8C(O)O-(\overset{s}{\text{O}}-C(=O)-R_8)$ 、 $R_8C(O)-(\overset{s}{\text{C}}(=O)-R_8)$ 、 $R_8S(O)_2(\overset{s}{\text{S}}(=O)_2-R_8)$ 、C1-C6 烷基、C3-C6 环烷基;

或当两个 R_2 连接至环上相邻的两个原子时,其可以稠合形成取代或未取代的

15 C4-C8 环烯基、4-8 元杂环基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基;

各 R_b 独立地为卤素、氰基、硝基或选自取代或未取代的氨基、

$R_8C(O)O-(\overset{s}{\text{O}}-C(=O)-R_8)$ 、 $R_8C(O)-(\overset{s}{\text{C}}(=O)-R_8)$ 、 $R_8S(O)_2(\overset{s}{\text{S}}(=O)_2-R_8)$ 、C1-C6 烷基、C3-C6 环烷基、3-8 元环杂烷基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基、 $-OR_6(\overset{s}{\text{O}}-R_6)$ 、

$-CONR_7R'_7(\overset{s}{\text{N}}-R_7)$,其中,所述取代是指被一个或多个 R_a 取代:

20 各 R_a 独立地选自卤素、氰基、羟基、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤代 C1-C6 烷氧基、 $-NR_7R'_7(\overset{s}{\text{N}}-R_7)$;

R_6 、 R_7 和 R'_7 各自独立地选自 H、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C3-C6 环烷基、卤代 C3-C6 环烷基、3-8 元环杂烷基;

R_5 为氢、氰基、卤素、硝基或选自取代或未取代的醛基、 $R_8C(O)-(\overset{s}{\text{C}}(=O)-R_8)$ 、

$R_8S(O)_2(\text{---}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}\text{---}R_8)$ 、氨基、羟基、C1-C6 烷基、3-8 元杂烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、3-8 元杂环基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、 $-(L_1)_p\text{-OH}$ 、 $-(L_1)_p\text{-(C1-C6 烷氧基)}$ 、 $-\text{C(O)OR}_8(\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{---}R_8)$ 、 $-(L_1)_p\text{-N(R}_9\text{)(R}'_9)(\text{---}\overset{\text{R}_9}{\underset{\text{R}'_9}{\mid}}\text{---})$ 、

$-\text{C(O)-N(R}_{10}\text{)(R}'_{10})(\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{---}R_{10})$ 、 $-\text{C(O)-N(R}_{11}\text{)-(L}_2\text{)}_m\text{-N(R}'_{11}\text{)(R}''_{11})(\text{---}\overset{\text{R}_{11}}{\underset{\text{R}'_{11}}{\mid}}\text{---})$);

5 或者 R_b 和 R_5 位于相邻的两个 C 原子时, 与其连接的 C 原子稠合形成取代或未取代的 C4-C8 环烯基、4-8 元环杂基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基;

R_8 、 R_{10} 、 R'_{10} 、 R_{11} 、 R'_{11} 和 R''_{11} 各自独立地为 H 或选自取代或未取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、3-6 元环杂烷基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基, 所述取代是指被一个或多个选自下组的基团取代: 卤素、羟基、C1-C6 烷

10 基、 $N(R'_{13})(R''_{13})$; R'_{13} 和 R''_{13} 各自独立选自 H、卤素、C1-C6 烷基;

或者 R_{10} 和 R'_{10} 与其连接的 N 原子一起形成取代或未取代的 3-8 元杂环基;

或者 R'_{11} 和 R''_{11} 与其连接的 N 原子一起形成取代或未取代的 3-8 元杂环基;

R_9 和 R'_9 各自独立地为 H、氰基或选自取代或未取代的醛基、C1-C6 烷基、

$-\text{NR}_{12}\text{R}'_{12}(\text{---}\overset{\text{R}_{12}}{\underset{\text{R}'_{12}}{\mid}}\text{---})$ 、羟基、3-8 元杂烷基、3-8 元杂环基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基, 其中, R_{12} 和 R'_{12} 各自独立地选自 C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、C3-C6 环杂烷基;

或者 R_9 和 R'_9 与其连接的 N 原子一起形成取代或未取代的 3-8 元杂环基;

如无特别说明, 所述取代是指被一个或多个 R 取代;

各 R 独立地选自卤素、氰基、醛基、羟基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧

20 基;

各 L_1 和 L_2 独立地选自: $-\text{CR}_f\text{R}_g(\text{---}\overset{\text{R}_f}{\underset{\text{R}_g}{\mid}}\text{---})$ 、CO、 SO_2 ; 其中, R_f 和 R_g 各自独立地选自 H、C1-C6 烷基、卤素、氰基、羟基、氨基;

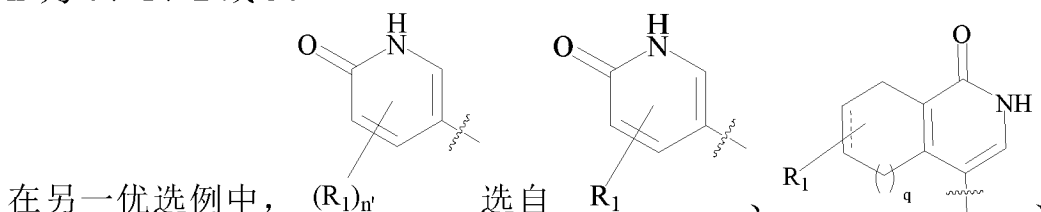
r 为 1、2 或 3;

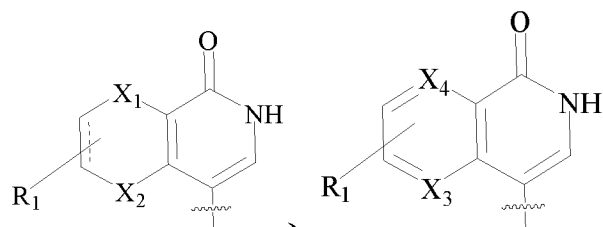
m 和 p 各自独立地为 1、2、3、4、5 或 6;

25 n 为 0、1 或 2;

n' 为 0、1、2 或 3;

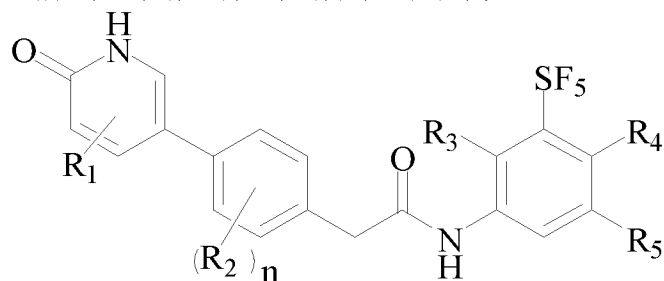
n'' 为 0、1、2 或 3。





，其中， --- 为单键或双键； q 为0、1或2； X_1 和 X_2 各自独立地选自NH、O、S或 CH_2 ； X_3 和 X_4 各自独立地选自N或CH； R_1 的定义如上所述。

5 在另一优选例中，所述的式I化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药，其具有式I'所示的结构：



I'

式中，

R_1 选自H、卤素、羟基、氨基、C1-C6烷基、卤代C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤代C1-C6烷氧基、C3-C6环烷基、卤代C3-C6环烷基、C3-C6环烷氧基、
10 卤代C3-C6环烷氧基、(C1-C6烷基)NH-、(C1-C6烷基)(C1-C6烷基)N-；

各 R_2 独立地选自H、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C1-C6烷基、卤代C1-C6烷基、C3-C6环烷基、卤代C3-C6环烷基；

R_3 和 R_4 各自独立地选自H、卤素、羟基、氨基、氰基、C1-C6烷基、卤代C1-C6烷基、C3-C6环烷基、3-8元环杂烷基、C6-C10芳基、5-10元杂芳基、

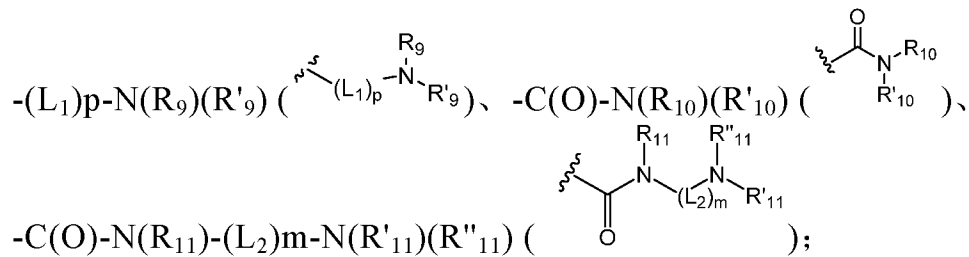
15 $-\text{OR}_6(\overset{\text{O}}{\underset{\text{R}_6}{\text{C}}})$ 、 $-\text{CONR}_7\text{R}'_7(\overset{\text{O}}{\underset{\text{R}_7}{\text{C}}})$ ，其中，所述C1-C6烷基任选地被一个或多个选自下组的基团取代氰基、羟基、C1-C6烷氧基、卤代C1-C6烷氧基、

$-\text{NR}_7\text{R}'_7(\overset{\text{O}}{\underset{\text{R}_7}{\text{C}}})$ ，所述C6-C10芳基或者5-10元杂芳基任选地被一个或多个选自下组的基团取代卤素、C1-C6烷基、卤代C1-C6烷基；

20 R_6 、 R_7 和 R'_7 各自独立地选自H、C1-C6烷基、卤代C1-C6烷基、C3-C6环烷基、卤代C3-C6环烷基、3-8元环杂烷基；

R_5 选自：氢、氰基、醛基、 $\text{R}_8\text{C}(\text{O})-(\overset{\text{O}}{\underset{\text{R}_8}{\text{C}}})$ 、氨基、羟基、卤素、C1-C6烷基、3-8元杂烷基、卤代C1-C6烷基、C1-C6亚烷基-OH、 $-(\text{L}_1)\text{p}-(\text{C1-C6烷氧基})$ 、

C1-C6烷氧基、C3-C6环烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8(\overset{\text{O}}{\underset{\text{R}_8}{\text{C}}})$ 、



5 R_8 、 R_{10} 、 R'_{10} 、 R_{11} 、 R'_{11} 和 R''_{11} 各自独立地选自 H、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、3-6 元环杂烷基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基；

或者 R_{10} 和 R'_{10} 与其连接的 N 原子一起形成取代或未取代的 3-8 元杂环基，其中，所述取代是指被一个或多个选自下组的基团取代：卤素、氰基、-CHO、羟基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、 $N(R'_{13})(R''_{13})$ ； R'_{13} 和 R''_{13} 各自独立选自 H、卤素或 C1-C6 烷基；

10 R_9 和 R'_9 各自独立地选自氰基、醛基、C1-C6 烷基、 $-NR_{12}R'_{12}$ $\left(\begin{array}{c} R_{12} \\ | \\ \sim - N - R'_{12} \end{array} \right)$ 、羟基、3-8 元杂烷基、3-8 元杂环基、5-10 杂芳基，其中， R_{12} 和 R'_{12} 各自独立地选自 C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、C3-C6 环杂烷基；

或者 R_9 和 R'_9 与其连接的 N 原子一起形成取代或未取代的 3-8 元杂环基，其中，所述取代是指被一个或多个选自下组的基团取代：卤素、氰基、醛基、羟基、15 氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基；

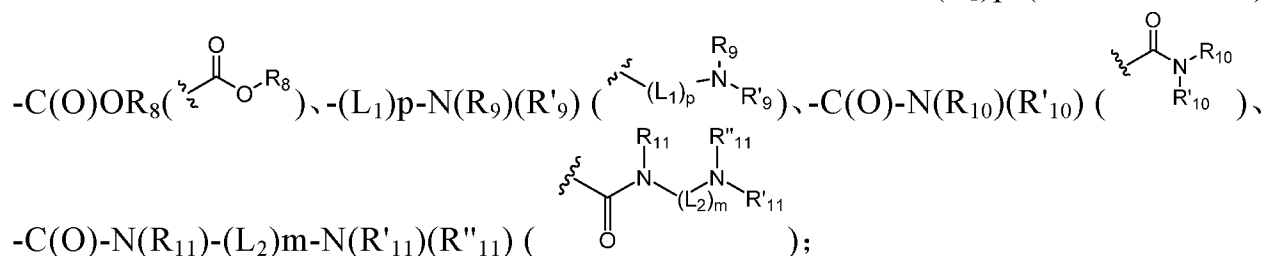
L_1 和 L_2 各自独立地为 $-CR_fR_g-$ $\left(\begin{array}{c} R_f \\ | \\ -C- \\ | \\ R_g \end{array} \right)$ ，其中，所述 R_f 和 R_g 各自独立地选自 H、C1-C6 烷基、卤素、氰基、羟基、氨基；

n 为 0、1 或 2；

m 和 p 各自独立地为 1、2、3、4、5 或 6。

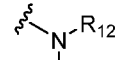
20 在另一优选例中， R_1 选自：C1-C6 烷氧基、卤代 C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷氧基、卤代 C3-C6 环烷氧基；

R_5 选自氰基、醛基、 $R_8C(O)-$ $\left(\begin{array}{c} O \\ || \\ \sim - C - R_8 \end{array} \right)$ 、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、3-8 元杂烷基、-C1-C6 亚烷基-OH、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、 $-(L_1)_p-(C1-C6 \text{ 烷氧基})$ 、



25 R_8 、 R_{10} 、 R'_{10} 、 R_{11} 、 R'_{11} 和 R''_{11} 各自独立地选自 H、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、C3-C6 环杂烷基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基；

或者 R_{10} 和 R'_{10} 与其连接的 N 原子一起形成取代或未取代的 3-8 元杂环基, 其中, 所述取代是指被一个或多个选自下组的基团取代: 卤素、氰基、醛基、羟基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、 $N(R'_{13})(R''_{13})$; R'_{13} 和 R''_{13} 各自独立选自 H、卤素、C1-C6 烷基;



5 R_9 和 R'_9 各自独立地选自氰基、醛基、C1-C6 烷基、 $-NR_{12}R'_{12}$ ($\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} R_{12} \\ | \\ R'_{12} \end{array}$), 羟基、3-8 元杂烷基、3-8 元杂环基、5-10 杂芳基, 其中, R_{12} 和 R'_{12} 各自独立地选自: C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、C3-C6 环杂烷基;

或者 R_9 和 R'_9 与其连接的 N 原子一起形成取代或未取代的 3-8 元杂环基, 其中, 所述取代是指被一个或多个选自下组的基团取代: 卤素、氰基、醛基、羟基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基;



L_1 和 L_2 各自独立地为 $-\text{CR}_f\text{R}_g-$ ($\begin{array}{c} R_f \\ | \\ \text{---} \text{C} \text{---} \\ | \\ R_g \end{array}$), 其中, 所述 R_f 和 R_g 各自独立地选自 H、C1-C6 烷基、卤素、氰基、羟基、氨基;

m 和 p 各自独立地为 1、2、3、4、5 或 6;

各 R_2 独立地选自卤素、氰基、硝基、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基;

15 R_3 和 R_4 各自独立地选自 H、卤素、羟基、氨基、氰基、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基。

在另一优选例中, R_1 选自: C1-C6 烷氧基、卤代 C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷氧基、卤代 C3-C6 环烷氧基。

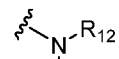
20 在另一优选例中, R_5 选自氰基、醛基、 $R_8\text{C}(\text{O})-$ ($\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \text{C} \text{---} R_8 \end{array}$), C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、3-8 元杂烷基、-C1-C6 亚烷基-OH、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、

$-(L_1)_p-(\text{C1-C6 烷氧基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ ($\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \text{---} R_8 \end{array}$), $-(L_1)_p-\text{N}(\text{R}_9)(\text{R}'_9)$ ($\begin{array}{c} R_9 \\ | \\ \text{---} \text{N} \text{---} R'_{11} \\ | \\ (L_1)_p \end{array}$),

$-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{10})(\text{R}'_{10})$ ($\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \text{N} \text{---} R'_{10} \\ | \\ R_{10} \end{array}$), $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{11})-(L_2)_m-\text{N}(\text{R}'_{11})(\text{R}''_{11})$ ($\begin{array}{c} R_{11} \quad R''_{11} \\ | \quad | \\ \text{---} \text{N} \text{---} (L_2)_m \text{---} \text{N} \text{---} R'_{11} \\ || \\ \text{O} \end{array}$);

25 R_8 、 R_{10} 、 R'_{10} 、 R_{11} 、 R'_{11} 和 R''_{11} 各自独立地选自 H、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、C3-C6 环杂烷基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基;

或者 R_{10} 和 R'_{10} 与其连接的 N 原子一起形成取代或未取代的 3-8 元杂环基, 其中, 所述取代是指被一个或多个选自下组的基团取代: 卤素、氰基、醛基、羟基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、 $N(\text{R}'_{13})(\text{R}''_{13})$; R'_{13} 和 R''_{13} 各自独立选自 H、卤素、C1-C6 烷基;



30 R_9 和 R'_9 各自独立地选自氰基、醛基、C1-C6 烷基、 $-NR_{12}R'_{12}$ ($\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} R_{12} \\ | \\ R'_{12} \end{array}$), 羟基、

3-8 元杂烷基、3-8 元杂环基、5-10 杂芳基，其中， R_{12} 和 R'_{12} 各自独立地选自：C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、C3-C6 环杂烷基；

或者 R_9 和 R'_9 与其连接的 N 原子一起形成取代或未取代的 3-8 元杂环基，其中，所述取代是指被一个或多个选自下组的基团取代：卤素、氰基、醛基、羟基、

5 氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基；

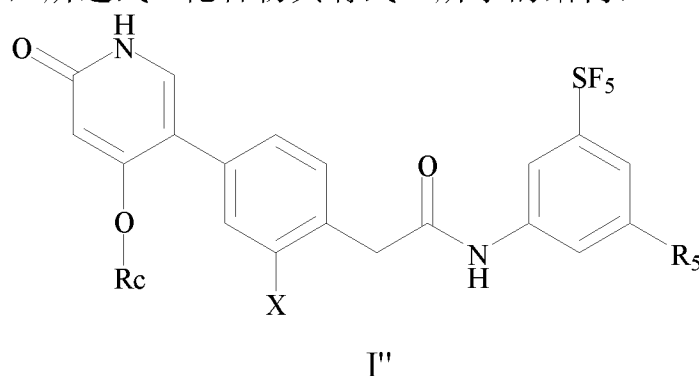
L_1 和 L_2 各自独立地为 $-\text{CR}_f\text{R}_g-(\begin{smallmatrix} \text{R}_f \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{R}_g \end{smallmatrix})$ ，其中，所述 R_f 和 R_g 各自独立地选自 H、C1-C6 烷基、卤素、氰基、羟基、氨基；

m 和 p 各自独立地为 1、2、3、4、5 或 6。

在另一优选例中，各 R_2 独立地选自卤素、氰基、硝基、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 10 烷基。

在另一优选例中， R_3 和 R_4 各自独立地选自 H、卤素、羟基、氨基、氰基、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基。

在另一优选例中，所述式 I 化合物具有式 I' 所示的结构：



15 式中，

R_c 为选自取代或未取代的 C1-C6 烷基，所述的取代是指被一个或多个选自卤素、氰基、羟基中的基团取代；

X 选自卤素、氰基、硝基、卤代 C1-C6 烷基；

R_5 的定义如上所述。

20 在另一优选例中， R_5 选自 。

在另一优选例中， R_5 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ (), 其中， R_8 选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基。

在另一优选例中， R_5 为 $-(L_1)_p\text{-N}(\text{R}_9)(\text{R}'_9)$ (), 其中， p 为 1、2、3； R_9 和 R'_9 的定义如上所述。

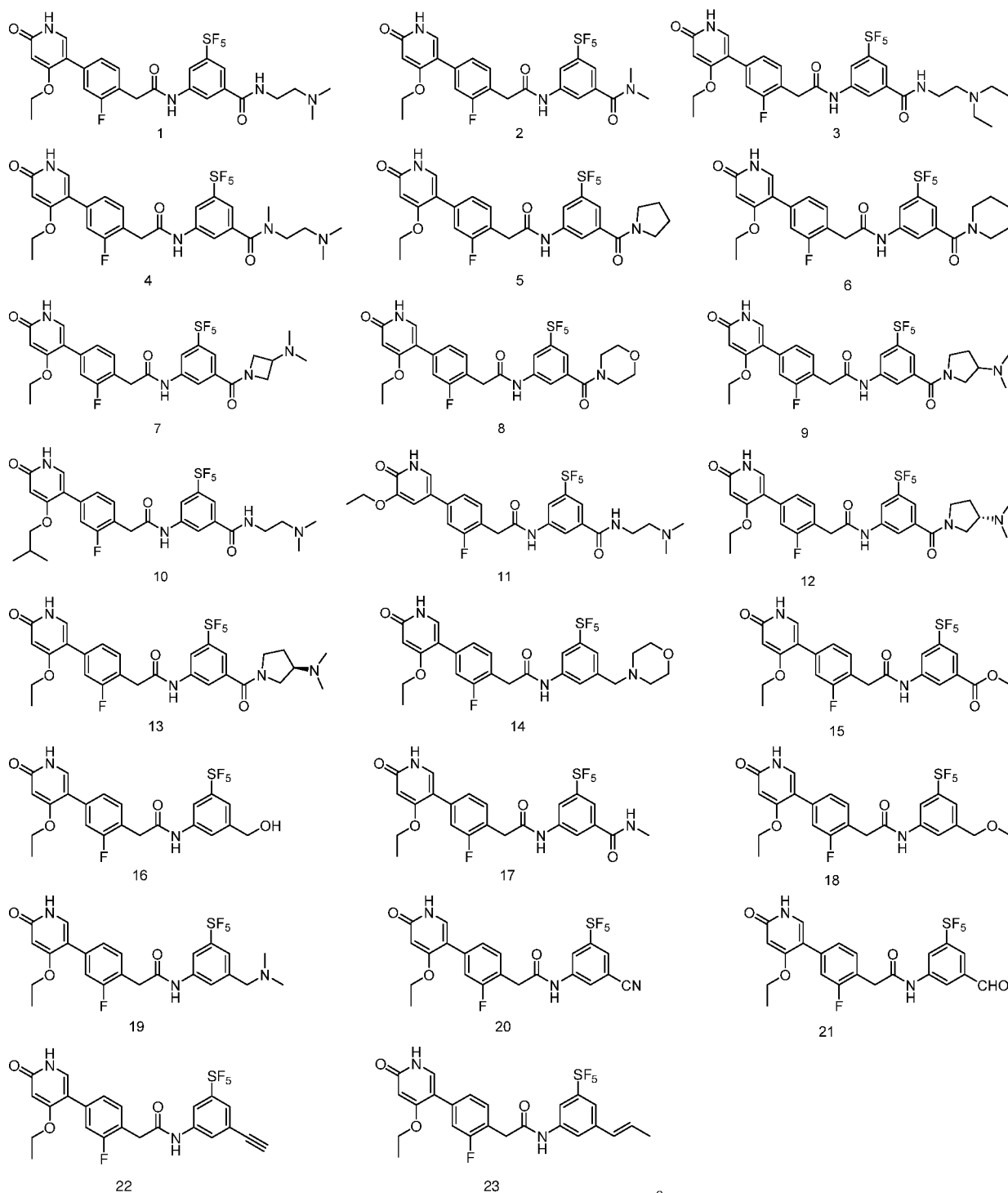
25 在另一优选例中， R_5 为 $-\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{R}_{10})(\text{R}'_{10})$ (), 其中， R_{10} 和 R'_{10} 各自独立地选自 H、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、C3-C6 环烷基（如环丙基、环丁基、环戊基、环己基）、3-6 元杂环烷烃（如四氢呋喃基、四氢吡咯基、吗啉基），或

者 R_{10} 和 R'_{10} 与其连接的 N 原子一起形成 5-6 元杂环基。

在另一优选例中, R_5 为 $-C(O)-NH-CH_2CH_2-N(R'_{11})(R''_{11})-$ (其
中, R'_{11} 和 R''_{11} 各自独立地选自 H、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、C3-C6 环烷
基(如环丙基、环丁基、环戊基、环己基)、3-6 元杂环烷烃(如四氢呋喃基、四
氢吡咯基、吗啉基)。

在另一优选例中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 为实施例中各具体化合物相对应的具
体基团。

在另一优选例中, 所述化合物选自



在另一优选例中，所述化合物选自实施例中所示的化合物。

本发明第二方面，提供一种药物组合物，其包含第一方面所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药；和药用载体或稀

5 释剂。

在另一优选例中，所述的药物组合物还包括一种或多种其他治疗剂，所述的其他治疗剂选自氨基水杨酸制剂（如柳氮磺吡啶）、糖皮质激素（如氢化可的松、地塞米松等）、PD-1 抑制剂(如纳武单抗、派姆单抗、JS-001、SHR-120、BGB-A317、IBI-308、GLS-010、GB-226、STW204、HX008、HLX10、BAT1306、AK105、

10 LZM 009 或上述药物的生物类似药等)、PD-L1 抑制剂(如德瓦鲁单抗、阿特殊单抗、CS1001、KN035、HLX20、SHR-1316、BGB-A333、JS003、CS1003、KL-A167、F 520、GR1405、MSB2311 或上述药物的生物类似药等)、CD20 抗体(如利妥昔单抗、奥滨尤妥珠单抗、奥法木单抗、托西莫单抗、替伊莫单抗等)、CD47 抗体(如 Hu5F9-G4、CC-90002、TTI-621、TTI-622、OSE-172、SRF-231、ALX-148、NI-1701、

15 SHR-1603、IBI188、IMM01)、ALK 抑制剂(如色瑞替尼、艾乐替尼、布加替尼、劳拉替尼、奥卡替尼)、PI3K 抑制剂(如艾代拉里斯、Dactolisib、Taselisib、Buparlisib 等)、BTK 抑制剂(如依鲁替尼、Tirabrutinib、Acalabrutinib 等)、EGFR 抑制剂(如阿法替尼、吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、达克替尼、埃克替尼、卡奈替尼等)、VEGFR 抑制剂(如索拉非尼、帕唑帕尼、瑞伐替尼、卡博替尼、舒尼替尼、多纳

20 非尼等)、HDAC 抑制剂(如 Givinostat、Droxinostat、恩替诺特、达西司特、泰克地那林等)、CDK 抑制剂(如帕博西尼、瑞博西尼、Abemaciclib、Lerociclib 等)、MEK 抑制剂(如司美替尼(AZD6244)、曲美替尼(GSK1120212)、PD0325901、U0126、AS-703026、PD184352(CI-1040)等)、Akt 抑制剂(如 MK-2206、Ipatasertib、Capivasertib、Afuresertib、Uprosertib 等)、mTOR 抑制剂(如 Vistusertib 等)、SHP2

25 抑制剂(如 RMC-4630、JAB-3068、TNO155 等)、IGF-1R 抑制剂(如 Ceritinib、奥卡替尼、linsitinib、BMS-754807、GSK1838705A 等)。

本发明第三方面，提供一种第一方面所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药在制备治疗肠易激综合征、其他肠道相

30 关疾病和/或癌症的药物中的用途。

在另一优选例中，所述的药学上可接受的盐为包括但不限于下组的盐：醋酸盐、己二酸盐、藻朊酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二甘醇酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸

35 盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酸盐、

过硫酸盐、苯丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十二烷酸盐。

在另一优选例中，所述肠易激综合征为腹泻主导型肠易激综合征、便秘主导型肠易激综合征、混合型肠易激综合征、未定型肠易激综合征。

5 在另一优选例中，所述其他肠道相关疾病为功能性胃气胀、功能性便秘、非特异性功能性肠紊乱、功能性腹痛综合征、慢性特发性便秘、功能性胃十二指肠病。

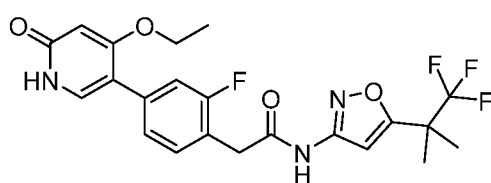
10 在另一优选例中，所述肠易激综合征包括：腹泻主导型、便秘主导型或交替排便模式、功能性胃气胀、功能性便秘、非特异性功能性肠紊乱、功能性腹痛综合征、慢性特发性便秘、功能性胃十二指肠病。

15 在另一优选例中，所述癌症包括：膀胱癌、卵巢癌、腺癌、胃癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌、肺癌、骨癌、脑癌、神经细胞瘤、直肠癌、结肠癌、家族性腺瘤性息肉性癌、遗传性非息肉性结直肠癌、食管癌、唇癌、喉癌、下咽癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺髓样癌、乳头状甲状腺癌、肾癌、肾实质癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫体癌、子宫内膜癌、绒毛膜癌、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌、泌尿癌、黑素瘤、急性淋巴性白血病、慢性淋巴性白血病、急性骨髓性白血病、慢性粒细胞白血病、肝细胞癌、胆囊癌、支气管癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤。

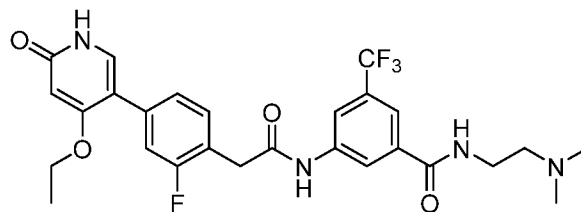
20 在另一优选例中，所述癌症为非小细胞肺癌、胶质瘤、多发性骨髓瘤、肝胆管型肝癌、甲状腺髓样癌、甲状腺乳头状肿瘤、神经母细胞瘤、结肠癌、头颈部鳞状细胞癌、胰腺癌、肉瘤、黑色素瘤、纤维肉瘤、胰腺肿瘤、软组织肉瘤、高度实性肿瘤、乳腺肿瘤或胆管癌。

25 本发明第四方面，提供第一方面所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药在制备治疗神经退行性疾病、慢性疼痛、急性疼痛、炎性疾病、炎症性肠病、克氏锥虫感染或与骨重建调节失衡有关的疾病的药物中的用途。

30 本发明第五方面，提供一种 GSK-3179106 和/或 BOS-589，或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药在制备治疗神经退行性疾病、慢性疼痛、急性疼痛、炎性疾病、炎症性肠病、克氏锥虫感染或与骨重建调节失衡有关的疾病的药物中的用途；



GSK-3179106



BOS-589

本发明第六方面，提供一种第一方面所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药，或第二方面所述的药物组合物在制备用于抑制细胞或受试者中的 RET 激酶和/或 TRK 激酶活性的药物中的用途。

本发明第七方面，提供一种 GSK-3179106 和/或 BOS-589，或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药在制备用于抑制细胞或受试者中的 RET 激酶和/或 TRK 激酶活性的药物中的用途。

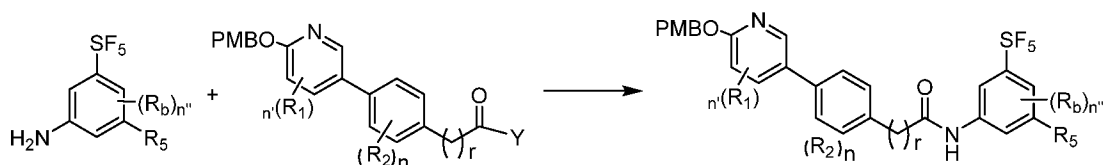
本发明第八方面，提供一种治疗 RET 和/或 TRK 相关疾病的方法，所述方法包括给予被鉴定或诊断为具有 RET 和/或 TRK 相关疾病的受试者治疗有效量的如第一方面所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药，如第二方面所述的药物组合物，GSK-3179106 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药，或 BOS-589 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药。

本发明第九方面，提供一种用于抑制细胞或受试者中的 RET 和/或 TRK 激酶活性的方法，所述方法包括使所述细胞接触或向所述受试者施用第一方面所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药，第二方面所述的药物组合物，GSK-3179106 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药、或 BOS-589 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药的步骤。

在另一优选例中，所述细胞为哺乳动物细胞。

在另一优选例中，所述受试者为哺乳动物，优选为人。

本发明第十方面，提供一种第一方面所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药的制备方法，包括步骤：

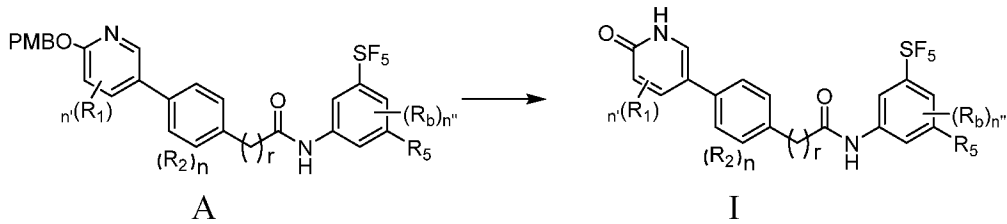


M

N

A

1) 将式 M 化合物与式 N 化合物反应, 得到式 A 化合物;

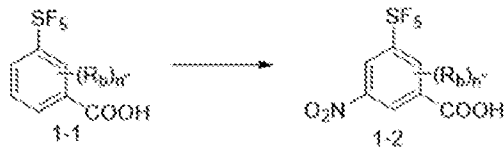


2) 将式 A 化合物与酸反应, 得到式 I 化合物;

其中, Y 选自 OH、卤素;

其他各基团如第一方面所定义。

本发明第十一方面, 提供一种制备式 1-2 化合物的方法, 包括步骤:



化合物 1-1 在浓硫酸条件下, 慢慢滴加浓硝酸, 或者发烟硝酸进行硝化反应, 得到化合物 1-2, Rb、n'' 如第一方面所定义。

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

具体实施方式

本发明人经过广泛而深入的研究, 意外地发现了一类 SF5 取代的吡啶酮类化合物具有较好的 RET 和 TRK 激酶抑制活性, 同时对 VEGFR2 激酶具有较好的选择性的化合物。此外, 所述化合物具有较好药效学/药代动力学性能。在此基础上, 完成了本发明。

术语

在本发明中, 除非特别指出, 所用术语具有本领域技术人员公知的一般含义。当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时, 该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等价的取代基。举例而言, -CH₂O- 等同于 -OCH₂-。

术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分, 是指具有指定的碳原子数的直链或支链烃基(即, C1-C6 是指一个至六个碳原子)。烷基的实例包括但不限于甲基、

乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基及其类似烷基。烷基中的一个或多个位置被取代，尤其是 1-4 个取代基，可在任何位置上取代。

术语“C1-C6 烷氧基”本身或作为另一取代基的一部分，是指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链或环状烷氧基(如 C3-C6 环烷氧基)，代表性的例子包括(但并不限于)：甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基等。优选为 C1-C3 烷氧基。

术语“杂烷基”本身或作为另一取代基的一部分，是指烷基中的碳原子被 1、2、3 个选自 N、O、S、Si 或 P 的杂原子取代的基团，且其中，氮和硫原子任选地被氧化，本发明中“3-8 杂烷基”是指包含 1-6 (即 1、2、3、4、5 或 6) 个碳原子，和 1 或 2 个选自 N、O、S 或 P 的杂原子的基团，代表性的例子包括(但并不限于)：CH₃OCH₂-、CH₃SCH₂-、CH₃CH₂OCH₂-等。

术语“环烷基”本身或作为另一取代基的一部分，是指包括饱和单环、双环或多环的环状烷基，例如 C3-C8 或 C3-C12 环烷基。C3-C8 环烷基指包括 C3、C4、C5、C6、C7、或 C8 环烷基。环烷基还可包括螺环、桥环、并环等结构的环烷基。本发明的代表性的环烷基包括但不限于：环丙基、环丁基、环戊基、环己基和降莰烷基。应理解，取代或未取代的环烷基，例如支化环烷基(如 1-甲基环丙基和 2-甲基环丙基)，均包括在“环烷基”的定义中。

术语“环杂烷基”本身或作为另一取代基的一部分，是指具有指定的环顶点(或成员)数且具有一至五个选自 N、O 和 S 的杂原子分别取代环骨架中碳原子，且其中，氮和硫原子任选地被氧化，且氮原子任选被季铵化的环烷基环。环杂烷基通常为 4—12 元环。环杂烷基可为单环、双环或多环系统。环杂烷基例子包括但不限于：吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、丁内酰胺基、戊内酰胺基、咪唑烷酮基、乙内酰脲基、二氧杂环戊烷基、邻苯二甲酰亚胺基、哌啶基、1,4-二氧六环基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉-S₂-氧化物、硫代吗啉-S,S-氧化物、哌嗪基、哌喃基、吡啶酮基、3-吡咯啉基、噻喃基、吡喃酮基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、奎宁环及其类似物。

术语“烯基”本身或作为另一取代基的一部分，表示含一个或多个双键且通常长度为 2 至 20 个碳原子(或 C2-C8)的直链或支链的烃基。例如，本发明中，“C2-C6 烯基”含有两个至六个碳原子。烯基包括但不限于例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基等。

术语“芳基”，单独或作为较大部分诸如“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳基氧基烷基”的部分，是指具有总计 5 至 15 个环成员的单环、二环或三环的环系统(优选 6-10 元芳环)，其中所述系统中的至少一个环为芳族的且其中所述系统中的每个环含有 3 至 7 个环成员。“芳基”可以是取代的或者未取代的。在本发明的某些实施方案中，“芳基”是指芳族环系统，其包括但不限于苯基、联苯基、茚满基、1-萘基、2-萘基和四氢萘基。稠合的芳基可在环烷基环或芳族环的合适位置上连接至另一

基团。从环系统中画出的连接线表明键可连接至任意合适的环原子。

术语“杂芳基”本身或作为另一取代基的一部分，指包含 1-4 个杂原子、5-14 个环原子的杂芳族体系，其中，杂原子选自氧、氮和硫。杂芳基优选 5 至 10 元环，更优选为 5 元或 6 元，例如吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、呋喃基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三氮嗪基、三氮唑基及四氮唑基等。“杂芳基”可以是取代的或者未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、烷硫基、烷基氨基、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷硫基、氧代基、羧基和羧酸酯基。

优选地，各“5-10 元杂芳基”独立地为含 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基。

术语“杂环”、“杂环基”或“杂环基团”本身或作为另一取代基的一部分，指稳定的 3 元、4 元、5 元、或 7 元单环或二环或 7 元、8 元、9 元、10 元、11 元、12 元、13 元或 14 元多环杂环，包括稠环、螺环和/或桥环结构，其为饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的，且其含有碳原子和 1 个、2 个、3 个或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子。该术语还包括杂环与芳环（如苯环）稠合所形成的多环基团。“杂环”可以是取代的或者未取代的。作为环原子的氮和硫杂原子可任选地被氧化。氮原子为取代的或未取代的（即 N 或 NR，其中 R 为 H 或如果被定义，则为另一取代基）。杂环可在得到稳定结构的任何杂原子或碳原子处连接至其侧基。如果所得化合物是稳定的，则本文所述的杂环基可在碳或氮原子上被取代。杂环中的氮可任选地被季铵化。优选地，当杂环中 S 和 O 原子的总数超过 1 时，则这些杂原子彼此不相邻。优选地，杂环中 S 和 O 原子的总数不大于 1。当使用术语“杂环”时，其意欲包括杂芳基。杂环的实施例包括但不限于吡啶基、氮杂环丁基、吡辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咪唑基、4aH-咪唑基、咪啉基、色满基、色烯基、噌啉基、十氢噌啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃基、呋喃基、呋咱基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、咪唑并吡啶基、假吲哚基(indolenyl)、二氢吲哚基、吲哚基、3H-吲哚基、靛红酰基(isatinoyl)、异苯并呋喃基、异色满基、异吡唑基、异二氢吡唑基、异吡唑基、异噌啉基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、异噁唑基、异噁唑并吡啶基、亚甲基二氧基苯基、吗啉基、二氮杂萘基、八氢异噌啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑并吡啶基、噁唑烷基、萘嵌间二氮杂苯基、羟吡唑基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁噻基、吩噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒

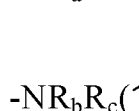
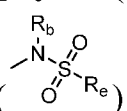
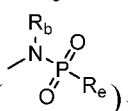
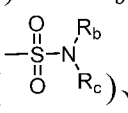
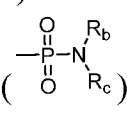
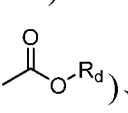
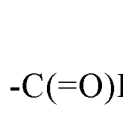
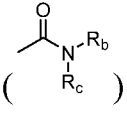
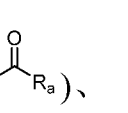
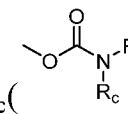
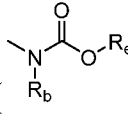
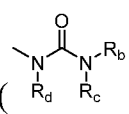
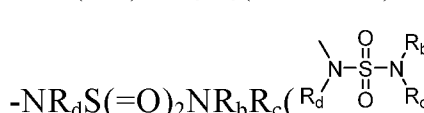
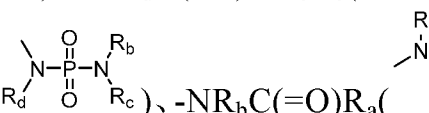
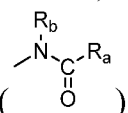
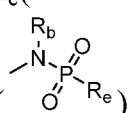
基、喋啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡啶烷基、吡啶啉基、吡啶并吡啶基、吡啶基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2-吡咯烷酮基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、奎宁环基、四唑基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1,2,5-噁二嗪基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噻蒎基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。本发明还包括含有例如上述杂环的稠环和螺环化合物。

10 优选地，各“3-6元杂环基”为含1、2或3个选自N、O或S的杂原子的3-6元杂环基。术语“4-8元杂环基”、“3-6元环杂烷基”、“3-8元杂环基”、“4-8元环杂基”、“C3-C6环杂烷基”具有类似含义。

术语“C4-C8环烯基”是指含1、2或3个烯键的环状4-8元环。在本发明中，上述的烷基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基、环杂烷基、烯基、炔基、杂环、杂环基等中各基团可以是取代的或未取代的。

15 在本发明中，术语“取代”指特定的基团上的一个或多个氢原子被特定的取代基所取代。特定的取代基为在前文中相应描述的取代基，或各实施例中所出现的取代基。除非特别说明，某个取代的基团可以在该基团的任何可取代的位点上具有一个选自特定组的取代基，所述的取代基在各个位置上可以是相同或不同的。

20 本领域技术人员应理解，本发明所预期的取代基的组合是那些稳定的或化学上可实现的组合。典型的取代包括但不限于一个或多个以下基团：如氢、氘、卤素(例如，单卤素取代基或多卤素取代基，后者如三氟甲基或包含Cl₃的烷基)、腈基、硝基、氧代(如=O)、三氟甲基、三氟甲氧基、环烷基、烯基、炔基、杂环、芳环、-OR_a、-SR_a、-S(=O)R_e、-S(=O)₂R_e、-P(=O)₂R_e、-S(=O)₂OR_e、-P(=O)₂OR_e、

25 -NR_bR_c()、-NR_bS(=O)₂R_e()、-NR_bP(=O)₂R_e()、
-S(=O)₂NR_bR_c()、-P(=O)₂NR_bR_c()、-C(=O)OR_d()、
-C(=O)R_a()、-C(=O)NR_bR_c()、-OC(=O)R_a()、
-OC(=O)NR_bR_c()、-NR_bC(=O)OR_e()、-NR_dC(=O)NR_bR_c()、
-NR_dS(=O)₂NR_bR_c()、-NR_dP(=O)₂NR_bR_c()、-NR_bC(=O)R_a()、
30 或-NR_bP(=O)₂R_e()，其中，R_a可以独立表示氢、氘、烷基、环烷基、烯基、

炔基、杂环或芳环， R_b 、 R_c 和 R_d 可以独立表示氢、氘、烷基、环烷基、杂环或芳环，或者 R_b 和 R_c 与 N 原子一起可以形成杂环； R_e 可以独立表示氢、烷基、环烷基、烯基、炔基、杂环或芳环。上述典型的取代基，如烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳环可以任选取代。所述取代基例如(但并不限于)：卤素、羟基、氰基、羧基(-COOH)、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、3-12 元杂环基、芳基、杂芳基、C1-C8 醛基、C2-C10 酰基、C2-C10 酯基、胺基、C1-C6 烷氧基、C1-C10 磺酰基、及 C1-C6 脲基等。

除非另外说明，假定任何不满价态的杂原子有足够的氢原子补充其价态。

当取代基为非末端取代基时，其为相应基团的亚基，例如烷基对应于亚烷基、环烷基对应亚环烷基、杂环基对应亚杂环基、烷氧基对应亚烷氧基等。

术语“卤代”或“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

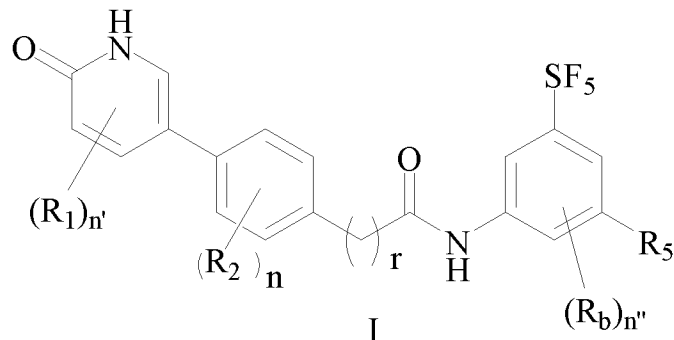
术语“PMB”是指对甲氧基苄基。

术语“醛基”具有结构-CHO。

活性成分

如本文所用，术语“本发明的化合物”或“本发明的活性成分”可互换使用，指式 I 化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物(如氘代化合物)或前药。该术语还包括外消旋体、光学异构体。

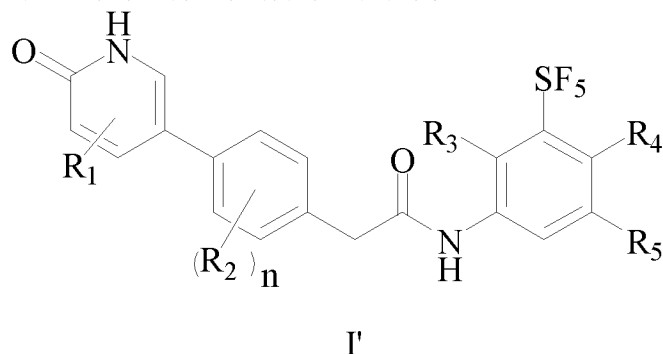
本发明中，所述的式 I 化合物具有如下结构：



式中，

R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_b 、 n 、 r 、 n' 和 n'' 的定义如上所述。

优选地，所述式 I 化合物具有式 I' 所示的结构：



式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 n 的定义如上所述。

优选地，式 I 和式 I' 中， R_1 选自 C1-C6 烷氧基、卤代 C1-C6 烷氧基、C3-C6

环烷氧基、卤代 C3-C6 环烷氧基。

优选地，式 I 和式 I' 中， R_5 选自氰基、醛基、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、3-8 元杂烷基、C1-C6 烷基-OH、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、 $-C(O)OR_8$ ($\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \text{O} \text{---} \text{R}_8 \end{smallmatrix}$)、

$-(L_1)_p-N(R_9)(R'_9)$ ($\begin{smallmatrix} \text{R}_9 \\ | \\ \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}'_9 \\ | \\ (L_1)_p \end{smallmatrix}$)、 $-C(O)-N(R_{10})(R'_{10})$ ($\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}'_{10} \\ | \\ \text{R}_{10} \end{smallmatrix}$)、

5 $-C(O)-N(R_{11})-(L_2)_m-N(R'_{11})(R''_{11})$ ($\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \text{N} \text{---} (L_2)_m \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}'_{11} \\ | \\ \text{R}_{11} \end{smallmatrix}$) ($\begin{smallmatrix} \text{R}''_{11} \\ | \\ \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}'_{11} \\ | \\ (L_2)_m \end{smallmatrix}$);

R_8 、 R_{10} 、 R'_{10} 、 R_{11} 、 R'_{11} 和 R''_{11} 各自独立地选自 H、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、C3-C6 环杂烷基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基；

10 或者 R_{10} 和 R'_{10} 与其连接的 N 原子一起形成取代或未取代的 3-8 元杂环基，其中，所述取代是指被一个或多个选自下组的基团取代：卤素、氰基、-CHO、羟基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基；

R_9 和 R'_9 各自独立地选自：氰基、醛基、 $-NR_{12}R'_{12}$ ($\begin{smallmatrix} \text{R}_{12} \\ | \\ \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}'_{12} \end{smallmatrix}$)、羟基、3-8 元杂烷基、3-8 元杂环基、5-10 杂芳基，其中， R_{12} 和 R'_{12} 各自独立地选自：C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、C3-C6 环杂烷基；

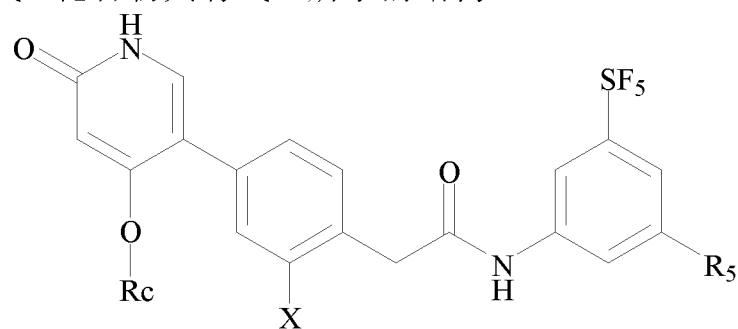
15 或者 R_9 和 R'_9 与其连接的 N 原子一起形成取代或未取代的 3-8 元杂环基，其中，所述取代是指被一个或多个选自下组的基团取代：卤素、氰基、醛基、羟基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基；

L_1 和 L_2 各自独立地为 $-\text{CR}_f\text{R}_g-$ ($\begin{smallmatrix} \text{R}_f \\ | \\ \text{---} \text{C} \text{---} \\ | \\ \text{R}_g \end{smallmatrix}$)，其中，所述 R_f 和 R_g 各自独立地选自 H、C1-C6 烷基、卤素、氰基、羟基、氨基；

20 m 和 p 各自独立地为 1、2、3、4、5 或 6。

优选地，式 I 和式 I' 中，各 R_2 独立地选自：卤素、氰基、硝基、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基。

优选地，所述式 I 化合物具有式 I'' 所示的结构：



I''

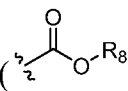
式中,

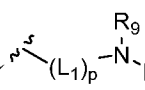
Rc 为选自取代或未取代的 C1-C6 烷基, 所述的取代是指被一个或多个卤素、氰基、羟基取代;

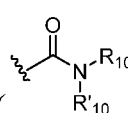
X 选自卤素、氰基、硝基、卤代 C1-C6 烷基;

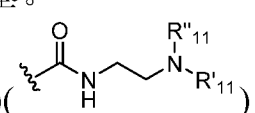
5 R₅ 的定义如上所述。

优选地, 式 I、I'、I'' 中, R₅ 选自 、.

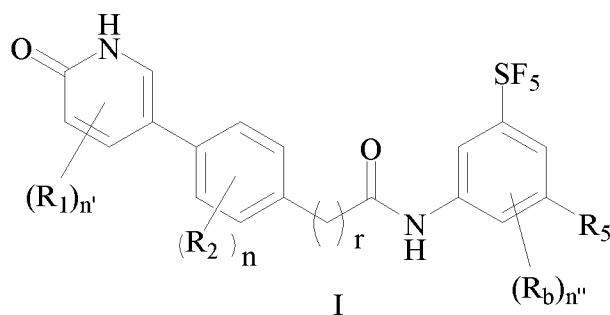
优选地, 式 I、I'、I'' 中, R₅ 为 -C(O)OR₈() , 其中, R₈ 选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基。

10 优选地, 式 I、I'、I'' 中, R₅ 为 -(L₁)_p-N(R₉)(R'₉)() , 其中, p 为 1、2、3; R₉ 和 R'₉ 的定义如上所述。

优选地, 式 I、I'、I'' 中, R₅ 为 -C(O)-N(R₁₀)(R'₁₀)() , 其中, R₁₀ 和 R'₁₀ 各自独立地选自 H、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、C3-C6 环烷基 (如环丙基、环丁基、环戊基、环己基)、3-6 元杂环烷烃 (如四氢呋喃基、四氢吡咯基、吗啉基), 或者 R₁₀ 和 R'₁₀ 与其连接的 N 原子一起形成 5-6 元杂环基。

15 优选地, 式 I、I'、I'' 中, R₅ 为 -C(O)-NH-CH₂CH₂-N(R'₁₁)(R''₁₁)() , 其中, R'₁₁ 和 R''₁₁ 各自独立地选自 H、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、C3-C6 环烷基 (如环丙基、环丁基、环戊基、环己基)、3-6 元杂环烷烃 (如四氢呋喃基、四氢吡咯基、吗啉基)。

20 代表性地, 本发明提供了一种式 I 化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药;



式中,

各 R₁ 独立地选自取代或未取代的下组基团: H、卤素、羟基、氨基、C1-C6 烷基、R'-O-、C3-C6 环烷基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基、R'NH-或 R'R''N-;

25 R'、R''各自独立选自取代或未取代的下组基团: C1-C6 烷基、C3-C6 环烷基、3-6 元杂环基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基, 所述取代是指被选自下组的一个或多个基团取代: 卤素、羟基、C1-C6 烷基;

或当两个 R_1 连接至环上相邻的两个原子时, 其可以稠合形成取代或未取代的下组基团: C4-C8 环烯基、4-8 元杂环基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基;

各 R_2 独立地选自取代或未取代的下组基团: H、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 $R_8C(O)O-$ 、 $R_8C(O)-$ 、 $R_8S(O)_2$ 、C1-C6 烷基、C3-C6 环烷基;

5 或当两个 R_2 连接至环上相邻的两个原子时, 其可以稠合形成取代或未取代的下组基团: C4-C8 环烯基、4-8 元杂环基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基;

各 R_b 独立地选自取代或未取代的下组基团: 卤素、氨基、氰基、硝基、 $R_8C(O)O-$ 、 $R_8C(O)-$ 、 $R_8S(O)_2$ 、C1-C6 烷基、C3-C6 环烷基、3-8 元环杂烷基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基、 $-OR_6$ 、 $-CONR_7R'_7$, 其中, 所述取代是指被一个或多个 R_a 取代;

10 各 R_a 独立地选自: 卤素、氰基、羟基、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤代 C1-C6 烷氧基或 $-NR_7R'_7$;

R_6 、 R_7 和 R'_7 各自独立选自: H、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C3-C6 环烷基、卤代 C3-C6 环烷基、3-8 元环杂烷基;

R_5 选自选自取代或未取代的下组基团: $-H$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、硝基、 $R_8C(O)-$ 、
15 $R_8S(O)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、卤素、C1-C6 烷基、3-8 元杂烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、3-8 元杂环基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、 $-C(O)OR_8$ 、 $-(L_1)p-N(R_9)(R'_9)$ 、 $-C(O)-N(R_{10})(R'_{10})$ 、 $-C(O)-N(R_{11})-(L_2)m-N(R'_{11})(R''_{11})$;

或者 R_b 和 R_5 位于相邻的两个 C 原子时, 与其连接的 C 原子稠合形成取代或未取代的下组基团: C4-C8 环烯基、4-8 元环杂基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基;

20 R_8 、 R_{10} 、 R'_{10} 、 R_{11} 、 R'_{11} 和 R''_{11} 各自独立选自取代或未取代的下组基团: H、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、3-6 元环杂烷基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基, 所述取代是指被选自下组的一个或多个基团取代: 卤素、羟基、C1-C6 烷基;

或者 R_{10} 和 R'_{10} 与其连接的 N 原子一起形成取代或未取代的 3-8 元杂环基;

25 或者 R'_{11} 和 R''_{11} 与其连接的 N 原子一起形成取代或未取代的 3-8 元杂环基;

R_9 和 R'_9 各自独立选自取代或未取代的下组基团: H、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-NR_{12}R'_{12}$ 、 $-OH$ 、3-8 元杂烷基、3-8 元杂环基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基, 其中, R_{12} 和 R'_{12} 各自独立选自: C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、C3-C6 环杂烷基;

30 或者 R_9 和 R'_9 与其连接的 N 原子一起形成取代或未取代的 3-8 元杂环基;

如无特别说明, 所述取代是指被一个或多个 R 取代;

各 R 独立地选自: 卤素、氰基、 $-CHO$ 、羟基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基;

35 各 L_1 和 L_2 独立地选自: $-CR_fR_g-$ 、 CO 、 SO_2 ; 其中, R_f 和 R_g 各自独立地选自下组: H、C1-C6 烷基、卤素、氰基、羟基、氨基;

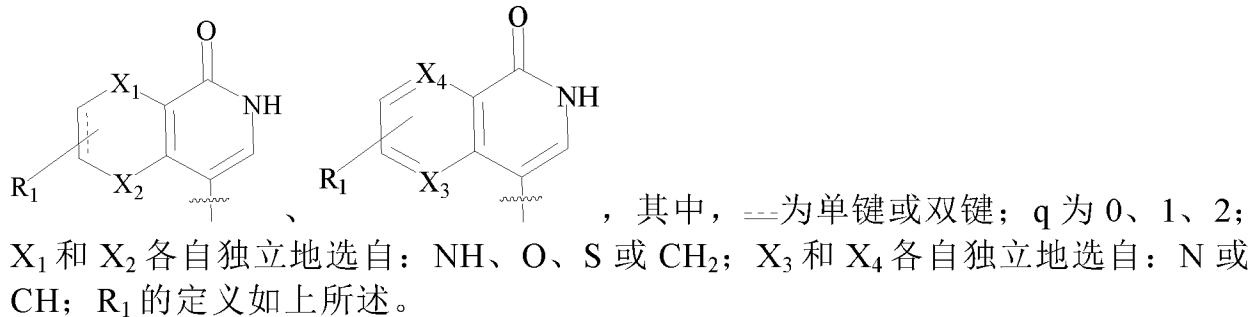
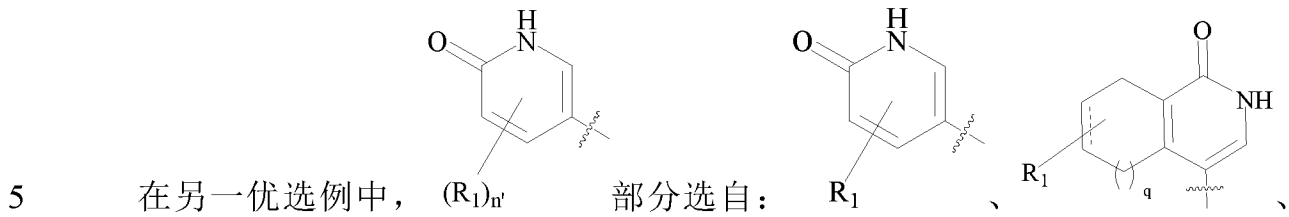
r 为 1、2 或 3;

m 和 p 各自独立地为 1、2、3、4、5 或 6;

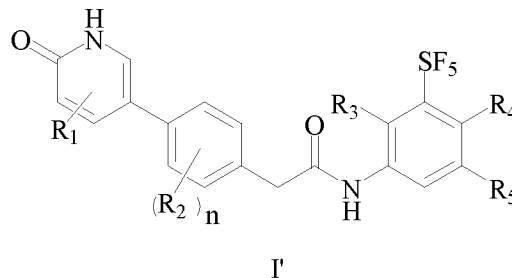
n 为 0、1 或 2;

n' 为 0、1、2 或 3;

n'' 为 0、1、2 或 3。



10 在另一优选例中, 所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药, 其具有式 I' 所示的结构:



式中,

R_1 选自: H、卤素、羟基、氨基、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤代 C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、卤代 C3-C6 环烷基、C3-C6 环烷氧基、卤代 C3-C6 环烷氧基、(C1-C6 烷基)NH-或(C1-C6 烷基)(C1-C6 烷基)N-;

15

各 R_2 独立地选自: H、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C3-C6 环烷基、卤代 C3-C6 环烷基;

R_3 和 R_4 各自独立地选自: H、卤素、羟基、氨基、氰基、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C3-C6 环烷基、3-8 元环杂烷基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基、 $-\text{OR}_6$ 、 $-\text{CONR}_7\text{R}'_7$, 其中, 所述 C1-C6 烷基任选地被选自下组的一个或多个基团取代: 氰基、羟基、C1-C6 烷氧基、卤代 C1-C6 烷氧基和 $-\text{NR}_7\text{R}'_7$, 所述 C6-C10 芳基或者 5-10 元杂芳基任选地被选自下组的一个或多个基团取代: 卤素、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基;

20

R_6 、 R_7 和 R'_7 各自独立地选自: H、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C3-C6 环烷基、卤代 C3-C6 环烷基、3-8 元环杂烷基;

25

R_5 选自: -H、-CN、-CHO、-NH₂、-OH、卤素、C1-C6 烷基、3-8 元杂烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷基-OH、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、-C(O)OR₈、-(L₁)p-N(R₉)(R'₉)、-C(O)-N(R₁₀)(R'₁₀)、-C(O)-N(R₁₁)-(L₂)m-N(R'₁₁)(R''₁₁);

5 R_8 、 R_{10} 、 R'_{10} 、 R_{11} 、 R'_{11} 和 R''_{11} 各自独立地选自: H、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、3-6 元环杂烷基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基;

或者 R_{10} 和 R'_{10} 与其连接的 N 原子一起形成取代或未取代的 3-8 元杂环基, 其中, 所述取代是指被一个或多个选自下组的基团取代: 卤素、氰基、-CHO、羟基、
10 氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基;

R_9 和 R'_9 各自独立地选自: -CN、-CHO、-NR₁₂R'₁₂、-OH、3-8 元杂烷基、3-8 元杂环基、5-10 杂芳基, 其中, R_{12} 和 R'_{12} 各自独立地选自: C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、C3-C6 环杂烷基;

或者 R_9 和 R'_9 与其连接的 N 原子一起形成取代或未取代的 3-8 元杂环基, 其中, 所述取代是指被一个或多个选自下组的基团取代: 卤素、氰基、-CHO、羟基、
15 氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基;

L_1 和 L_2 各自独立地为 -CR_fR_g-, 其中, 所述 R_f 和 R_g 各自独立地选自: H、C1-C6 烷基、卤素、氰基、羟基、氨基;

n 为 0、1 或 2;

20 m 和 p 各自独立地为 1、2、3、4、5 或 6。

在另一优选例中, R_1 选自: C1-C6 烷氧基、卤代 C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷氧基、卤代 C3-C6 环烷氧基。

在另一优选例中, R_5 选自: -CN、-CHO、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、3-8 元杂烷基、C1-C6 烷基-OH、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、-C(O)OR₈、-(L₁)p-N(R₉)(R'₉)、
25 -C(O)-N(R₁₀)(R'₁₀)、-C(O)-N(R₁₁)-(L₂)m-N(R'₁₁)(R''₁₁);

R_8 、 R_{10} 、 R'_{10} 、 R_{11} 、 R'_{11} 和 R''_{11} 各自独立地选自: H、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、C3-C6 环杂烷基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基;

或者 R_{10} 和 R'_{10} 与其连接的 N 原子一起形成取代或未取代的 3-8 元杂环基, 其中, 所述取代是指被一个或多个选自下组的基团取代: 卤素、氰基、-CHO、羟基、
30 氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基;

R_9 和 R'_9 各自独立地选自: -CN、-CHO、-NR₁₂R'₁₂、-OH、3-8 元杂烷基、3-8 元杂环基、5-10 杂芳基, 其中, R_{12} 和 R'_{12} 各自独立地选自: C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、C3-C6 环杂烷基;

或者 R_9 和 R'_9 与其连接的 N 原子一起形成取代或未取代的 3-8 元杂环基, 其中, 所述取代是指被一个或多个选自下组的基团取代: 卤素、氰基、-CHO、羟基、

氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基；

L_1 和 L_2 各自独立地为 $-CR_fR_g-$ ，其中，所述 R_f 和 R_g 各自独立地选自：H、C1-C6 烷基、卤素、氰基、羟基、氨基；

m 和 p 各自独立地为 1、2、3、4、5 或 6。

5 在另一优选例中，“ $-(L_1)_p-$ ”和“ $-(L_2)_m-$ ”为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

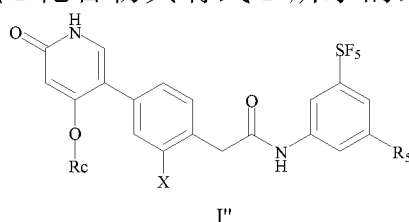
在另一优选例中， m 为 1、2、3 或 4。

在另一优选例中， p 为 1、2、3 或 4。

在另一优选例中，各 R_2 独立地选自：卤素、氰基、硝基、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基。

10 在另一优选例中， R_3 和 R_4 各自独立地选自：H、卤素、羟基、氨基、氰基、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基。

在另一优选例中，所述式 I 化合物具有式 I' 所示的结构：



式中，

15 R_c 为选自取代或未取代的 C1-C6 烷基，所述的取代是指被一个或多个卤素、氰基、羟基取代；

X 选自：卤素、氰基、硝基、卤代 C1-C6 烷基；

R_5 的定义如上所述。

在另一优选例中， R_5 选自：、。

20 在另一优选例中， R_5 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ ，其中， R_8 选自：甲基、乙基、异丙基、叔丁基。

在另一优选例中， R_5 为 $-(L_1)_p-\text{N}(\text{R}_9)(\text{R}'_9)$ ，其中， p 为 1、2、3； R_9 和 R'_9 的定义如上所述。

25 在另一优选例中， R_5 为 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{10})(\text{R}'_{10})$ ，其中， R_{10} 和 R'_{10} 各自独立地选自：H、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、C3-C6 环烷基（如环丙基、环丁基、环戊基、环己基）、3-6 元杂环烷烃（如四氢呋喃基、四氢吡咯基、吗啉基），或者 R_{10} 和 R'_{10} 与其连接的 N 原子一起形成 5-6 元杂环基。

30 在另一优选例中， R_5 为 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}'_{11})(\text{R}''_{11})$ ，其中， R'_{11} 和 R''_{11} 各自独立地选自：H、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、C3-C6 环烷基（如环丙基、环丁基、环戊基、环己基）、3-6 元杂环烷烃（如四氢呋喃基、四氢吡咯基、吗啉基）。

在另一优选例中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 为实施例中各具体化合物相对应的具体基团。

本发明中的化合物可能形成的盐也是属于本发明的范围。除非另有说明，本发明中的化合物被理解为包括其盐类。在此使用的术语“盐”，指用无机或有机酸和碱形成酸式或碱式的盐。此外，当本发明中的化合物含一个碱性片段时，它包括但不限于吡啶或咪唑，含一个酸性片段时，包括但不限于羧酸，可能形成的两性离子(“内盐”)包含在术语“盐”的范围内。药学上可接受的(即无毒，生理可接受的)盐是首选，虽然其他盐类也有用，例如可以用在制备过程中的分离或纯化步骤。本发明的化合物可能形成盐，例如，化合物 I 与一定量如等当量的酸或碱反应，在介质中盐析出来，或在水溶液中冷冻干燥得来。

本发明中的化合物含有的碱性片段，包括但不限于胺或吡啶或咪唑环，可能会和有机或无机酸形成盐。可以成盐的典型的酸包括醋酸盐(如用醋酸或三卤代醋酸，如三氟乙酸)、己二酸盐、藻朊酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二甘醇酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、羟基乙磺酸盐(如，2-羟基乙磺酸盐)、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐(如，2-萘磺酸盐)、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、苯丙酸盐(如 3-苯丙酸盐)、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐，水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐(如与硫酸形成的)、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐如对甲苯磺酸盐、十二烷酸盐等等。

本发明的某些化合物可能含有的酸性片段，包括但不限于羧酸，可能会和各种有机或无机碱形成盐。典型的碱形成的盐包括铵盐、碱金属盐如钠、锂、钾盐，碱土金属盐如钙、镁盐和有机碱形成的盐(如有机胺)，如苄星、二环己基胺、海巴胺(与 *N,N*-二(去氢枞基)乙二胺形成的盐)、*N*-甲基-*D*-葡萄糖胺、*N*-甲基-*D*-葡萄糖酰胺、叔丁基胺，以及和氨基酸如精氨酸、赖氨酸等等形成的盐。碱性含氮基团可以与卤化物季铵盐，如小分子烷基卤化物(如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物及碘化物)，二烷基硫酸盐(如，硫酸二甲酯、二乙酯，二丁酯和二戊酯)，长链卤化物(如癸基、十二烷基、十四烷基和十四烷基的氯化物、溴化物及碘化物)，芳烷基卤化物(如苄基和苯基溴化物)等等。

如本文所用，术语“药学上可接受的盐”指本发明化合物与酸或碱所形成的适合用作药物的盐。药学上可接受的盐包括无机盐和有机盐。一类优选的盐是本发明化合物与酸形成的盐。适合形成盐的酸包括但不限于：盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸；甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、苯甲酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、萘磺酸等有机酸；以及脯氨酸、苯丙氨酸、

天冬氨酸、谷氨酸等氨基酸。

另一类优选的盐是本发明化合物与碱形成的盐，例如碱金属盐(例如钠盐或钾盐)、碱土金属盐(例如镁盐或钙盐)、铵盐(如低级的烷醇铵盐以及其它药学上可接受的胺盐)，例如甲胺盐、乙胺盐、丙胺盐、二甲基胺盐、三甲基胺盐、二乙基胺盐、三乙基胺盐、叔丁基胺盐、乙二胺盐、羟乙胺盐、二羟乙胺盐、三羟乙胺盐，以及分别由吗啉、哌嗪、赖氨酸形成的胺盐。

术语“溶剂合物”指本发明化合物与溶剂分子配位形成特定比例的配合物。“水合物”是指本发明化合物与水进行配位形成的配合物。

本发明中化合物的前药及溶剂合物也在涵盖的范围之内。此处术语“前药”是指一种化合物，在治疗相关疾病时，经过代谢或化学过程的化学转化而产生本发明中的化合物、盐、或溶剂合物。本发明的化合物包括溶剂合物，如水合物。

本发明中的化合物、盐或溶剂合物，可能存在的互变异构形式(例如酰胺和亚胺醚)。所有这些互变异构体都是本发明的一部分。

所有化合物的立体异构体(例如，那些由于对各种取代可能存在的不对称碳原子)，包括其对映体形式和非对映形式，都属于本发明的设想范围。本发明中的化合物独立的立体异构体可能不与其他异构体同时存在(例如，作为一个纯的或者实质上是纯的光学异构体具有特殊的活性)，或者也可能是混合物，如消旋体，或与其他所有其他立体异构体或其中的一部分形成的混合物。本发明的手性中心有 S 或 R 两种构型，由理论与应用化学国际联合会(IUPAC)1974 年建议定义。外消旋形式可通过物理方法解决，例如分步结晶，或通过衍生为非对映异构体分离结晶，或通过手性柱色谱法分离。单个的光学异构体可通过合适的方法由外消旋体得到，包括但不限于传统的方法，例如与光学活性酸成盐后再结晶。

本发明中的化合物，依次通过制备、分离纯化获得的该化合物其重量含量等于或大于 90%，例如，等于或大于 95%，等于或大于 99% (“非常纯”的化合物)，在正文描述列出。此处这种“非常纯”本发明的化合物也作为本发明的一部分。

本发明的化合物所有的构型异构体都在涵盖的范围之内，无论是混合物、纯的或非常纯的形式。在本发明化合物的定义包含顺式(Z)和反式(E)两种烯烃异构体，以及碳环和杂环的顺式和反式异构体。

在整个说明书中，基团和取代基可以被选择以提供稳定的片段和化合物。

特定官能团和化学术语定义都详细介绍如下。对本发明来说，化学元素与 Periodic Table of the Elements, CAS version, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75th Ed. 中定义的一致。特定官能团的定义也在其中描述。此外，有机化学的基本原则以及特定官能团和反应性在“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 也有说明，其全部内容纳入参考文献之列。

本发明的某些化合物可能存在于特定的几何或立体异构体形式。本发明涵盖所有的化合物，包括其顺式和反式异构体、R和S对映异构体、非对映体、(D)型异构体、(L)型异构体、外消旋混合物和其它混合物。另外不对称碳原子可表示取代基，如烷基。所有异构体以及它们的混合物，都包涵在本发明中。

5 按照本发明，同分异构体的混合物含有异构体的比率可以是多样的。例如，在只有两个异构体的混合物可以有以下组合：50:50，60:40，70:30，80:20，90:10，95:5，96:4，97:3，98:2，99:1，或100:0，异构体的所有比率都在本发明范围之内。本专业内一般技术人员容易理解的类似的比率，及为更复杂的异构体的混合物的比率也在本发明范围之内。

10 本发明还包括同位素标记的化合物，等同于原始化合物在此公开。不过实际上对一个或更多的原子被与其原子量或质量序数不同的原子取代通常会出现。可以列为本发明的化合物同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯同位素，分别如²H、³H、¹³C、¹¹C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F和³⁶Cl。本发明中的化合物，或对映体，非对映体，异构体，或药学上可接受的盐或溶剂
15 化物，其中含有上述化合物的同位素或其他同位素原子都在本发明的范围之内。本发明中某些同位素标记化合物，例如³H和¹⁴C的放射性同位素也在其中，在药物和底物的组织分布实验中是有用的。氚，即³H和碳-14，即¹⁴C，它们的制备和检测比较容易。是同位素中的首选。此外，较重同位素取代如氘，即²H，由于其很好的代谢稳定性在某些疗法中有优势，例如在体内增加半衰期或减少用量，因
20 此，在某些情况下可以优先考虑。同位素标记的化合物可以用一般的方法，通过用易得的同位素标记试剂替换为非同位素的试剂，用批露在示例中的方案可以制备。

如果要设计一个本发明的化合物特定的对映体的合成，它可以不对称合成制备，或用手性辅剂衍生化，将所产生的非对映混合物分离，再除去手性辅剂而得
25 到纯的对映体。另外，如果分子中含有一个碱性官能团，如氨基酸，或酸性官能团，如羧基，可以用合适的光学活性的酸或碱的与之形成非对映异构体盐，再通过分离结晶或色谱等常规手段分离，然后就得到了纯的对映体。

如本文所述，本发明中的化合物可与任何数量取代基或官能团取而扩大其包涵范围。通常，术语“取代”不论在术语“可选”前面或后面出现，在本发明配方中
30 包括取代基的通式，是指用指定结构取代基，代替氢自由基。当特定结构中的多个在位置被多个特定的取代基取代时，取代基每一个位置可以是相同或不同。本文中所使用的术语“取代”包括所有允许有机化合物取代。从广义上讲，允许的取代基包括非环状的、环状的、支链的非支链的、碳环的和杂环的，芳环的和非芳环的有机化合物。在本发明中，如杂原子氮可以有氢取代基或任何允许的上文所
35 述的有机化合物来补充其价态。此外，本发明是无意以任何方式限制允许取代有机化合物。本发明认为取代基和可变基团的组合在以稳定化合物形式在疾病的治

疗上是很好的。此处术语“稳定”是指具有稳定的化合物，在足够长的时间内检测足以维持化合物结构的完整性，最好是在足够长的时间内都在效，本文在此用于上述目的。

5 本申请所涉及的化合物及其药学可接受的盐的代谢产物，以及可以在体内转变为本申请所涉及的化合物及其药学可接受的盐的结构的前药，也包含在本申请的权利要求中。

药物组合物和施用方法

10 本发明所述的药物组合物用于预防和/或治疗以下疾病：肠易激综合征和/或癌

通式(I)所述化合物可以与已知的治疗或改进相似病状的其他药物联用。联合给药时，原来药物的给药方式和剂量可以保持不变，而同时或随后服用式 I 的化合物。当式 I 化合物与其它一种或几种药物同时服用时，可以优选使用同时含有一种或几种已知药物和式 I 化合物的药用组合物。药物联用也包括在重叠的时间段服用式 I 化合物与其它一种或几种已知药物。当式 I 化合物与其它一种或几种药物进行药物联用时，式 I 化合物或已知药物的剂量可能比它们单独用药的剂量低。

可以与通式(I)所述化合物进行药物联用的药物或活性成分包括但不限于为：氨基水杨酸制剂（如柳氮磺吡啶）、糖皮质激素（如氢化可的松、地塞米松等）、PD-1 抑制剂(如纳武单抗、派姆单抗、JS-001、SHR-120、BGB-A317、IBI-308、GLS-010、GB-226、STW204、HX008、HLX10、BAT1306、AK105、LZM 009 或上述药物的生物类似药等)、PD-L1 抑制剂(如德瓦鲁单抗、阿特珠单抗、CS1001、KN035、HLX20、SHR-1316、BGB-A333、JS003、CS1003、KL-A167、F 520、GR1405、MSB2311 或上述药物的生物类似药等)、CD20 抗体(如利妥昔单抗、奥滨尤妥珠单抗、奥法木单抗、托西莫单抗、替伊莫单抗等)、CD47 抗体(如 Hu5F9-G4、CC-90002、TTI-621、TTI-622、OSE-172、SRF-231、ALX-148、NI-1701、SHR-1603、IBI188、IMM01)、ALK 抑制剂(如色瑞替尼、艾乐替尼、布加替尼、劳拉替尼、奥卡替尼)、PI3K 抑制剂(如艾代拉里斯、Dactolisib、Taselisib、Buparlisib 等)、BTK 抑制剂(如依鲁替尼、Tirabrutinib、Acalabrutinib 等)、EGFR 抑制剂(如阿法替尼、吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、达克替尼、埃克替尼、卡奈替尼等)、VEGFR 抑制剂(如索拉非尼、帕唑帕尼、瑞伐替尼、卡博替尼、舒尼替尼、多纳非尼等)、HDAC 抑制剂(如 Givinostat、Droxinostat、恩替诺特、达西司特、泰克地那林等)、CDK 抑制剂(如帕博西尼、瑞博西尼、Abemaciclib、Lerociclib 等)、MEK 抑制剂(如司美替尼(AZD6244)、曲美替尼(GSK1120212)、PD0325901、U0126、AS-703026、PD184352(CI-1040)等)、Akt 抑制剂(如 MK-2206、Ipatasertib、Capivasertib、Afuresertib、Uprosertib 等)、mTOR 抑制剂(如 Vistusertib 等)、SHP2 抑制剂(如

RMC-4630、JAB-3068、TNO155 等)、IGF-1R 抑制剂(如 Ceritinib、奥卡替尼、linsitinib、BMS-754807、GSK1838705A 等)或它们的任意组合。

本发明药物组合物的剂型包括(但并不限于):注射剂、片剂、胶囊剂、气雾剂、栓剂、膜剂、滴丸剂、外用擦剂、控释型、缓释型或纳米制剂。

5 本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物或其药理上可接受的盐及药理上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全有效量”指的是:化合物的量足以明显改善病情,而不至于产生严重的副作用。通常,药物组合物含有 1-2000mg 本发明化合物/剂,更佳地,含有 10-1000mg 本发明化合物/剂。较佳地,所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

10 “药学上可以接受的载体”指的是:一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质,它们适合于人使用,而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明的化合物以及它们之间相互掺和,而不明显降低化合物的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬
15 脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制,代表性的施用方式包括(但并不限于):口服、瘤内、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、和局部给
20 药。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中,活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合,如柠檬酸钠或磷酸二钙,或与下述成分混合:(a) 填料或增容剂,例如,淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸;(b) 粘合剂,例如,羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚
25 乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;(c) 保湿剂,例如,甘油;(d) 崩解剂,例如,琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠;(e) 缓溶剂,例如石蜡;(f) 吸收加速剂,例如,季胺化合物;(g) 润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(h) 吸附剂,例如,高岭土;和(i) 润滑剂,例如,滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠,或其混合物。胶囊剂、
30 片剂和丸剂中,剂型也可包含缓冲剂。

固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备,如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂,并且,这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物物质和蜡类物质。必要时,活性化合物也可与上述赋形剂
35 中的一种或多种形成微胶囊形式。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或

酞剂。除了活性化合物外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，例知，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

5 除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

10 用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

15 用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂，或必要时可能需要的推进剂一起混合。

本发明治疗方法可以单独施用，或者与其它治疗手段或者治疗药物联用。

20 使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用时剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于 60kg 体重的人而言，日给药剂量通常为 1~2000mg，优选 50~1000mg。当然，具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素，这些都是熟练医师技能范围内的。

本发明还提供了一种药物组合物的制备方法，包括步骤：将药学上可接受的载体与本发明所述通式(I)化合物或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物进行混合，从而形成药物组合物。

25 本发明还提供了一种治疗方法，它包括步骤：给需要治疗的对象施用本发明中所述通式(I)化合物，或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，或施用本发明所述的药物组合物，用于选择性地抑制 RET。

制备方法

30 以下方案和实例中描述了制备式 I 的化合物的方法。原料和中间体从商业来源购买，由已知步骤制备，或以其他方式说明。在某些情况下，可以改变执行反应方案的步骤的顺序，以促进反应或避免不需要的副反应产物。

下面更具体地描述本发明式 I 结构化合物的制备方法，但这些具体方法不对本发明构成任何限制。本发明化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便的制得，这样的组合可由本发明所属领域的技术人员容易的进行。

35

通常，在制备流程中，各反应通常惰性气体保护下，适当溶剂中，在 0 到 90℃ 下进行，反应时间通常为 2-24 小时。

优选地，本发明式 I 化合物的制备方法包括如下步骤：

(s1) 化合物 1-1 在浓硫酸条件下，慢慢滴加浓硝酸，或者发烟硝酸进行硝化反应，得到化合物 1-2；

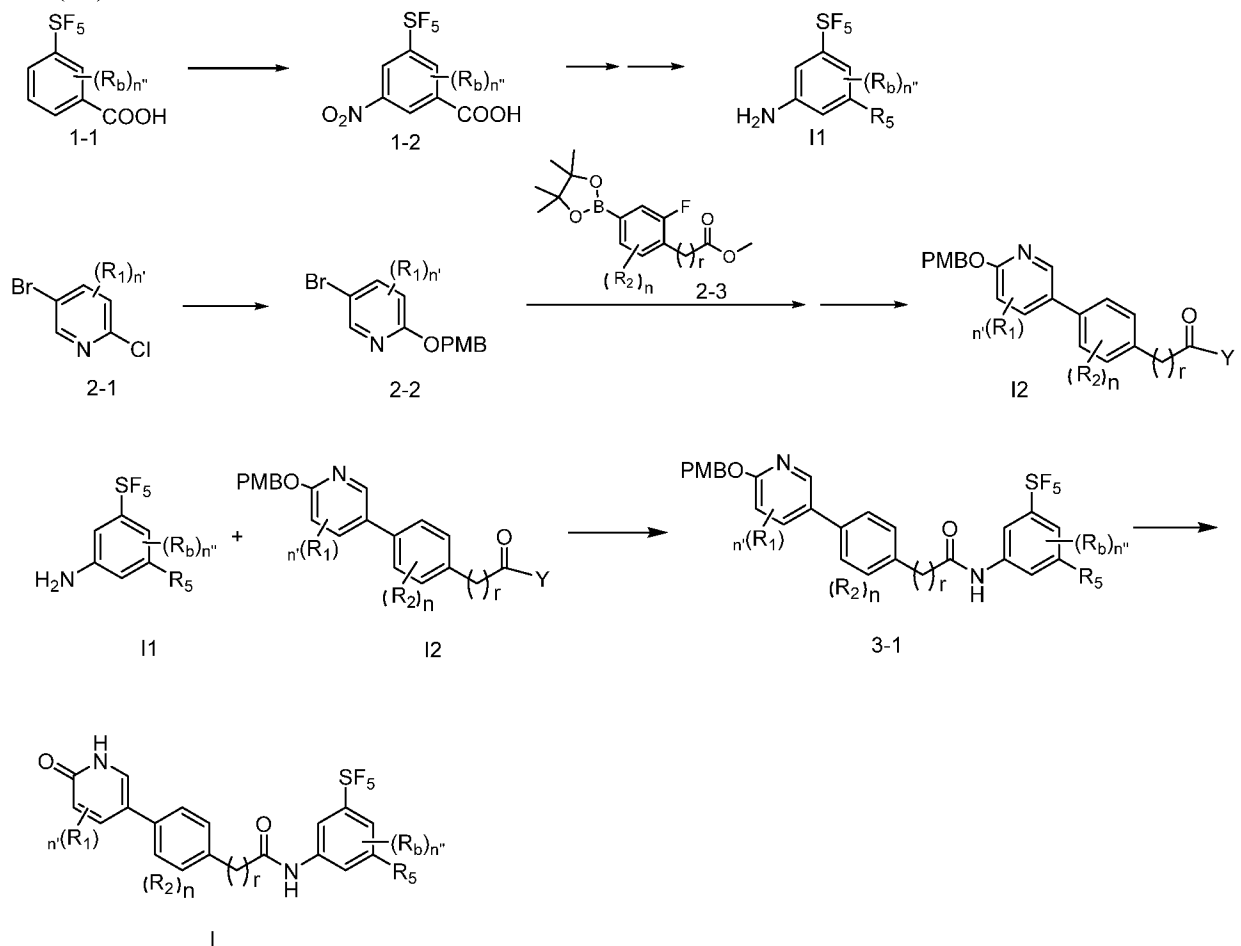
(s2) 化合物 1-2 经官能团转换及还原步骤得到化合物 I1；

(s3) 化合物 2-1 在惰性溶剂中，碱性条件下反应生成化合物 2-2；

(s4) 化合物 2-2 经偶联等反应生成化合物 I2

(s5) 在惰性溶剂中，催化剂存在下，式 I1 和式 I2 化合物发生反应，得到式 3-1 化合物；

(s6) 在惰性溶剂中，酸性条件下，式 3-1 化合物发生反应，得到式 I 化合物；



式中，Y 选自 OH、卤素；

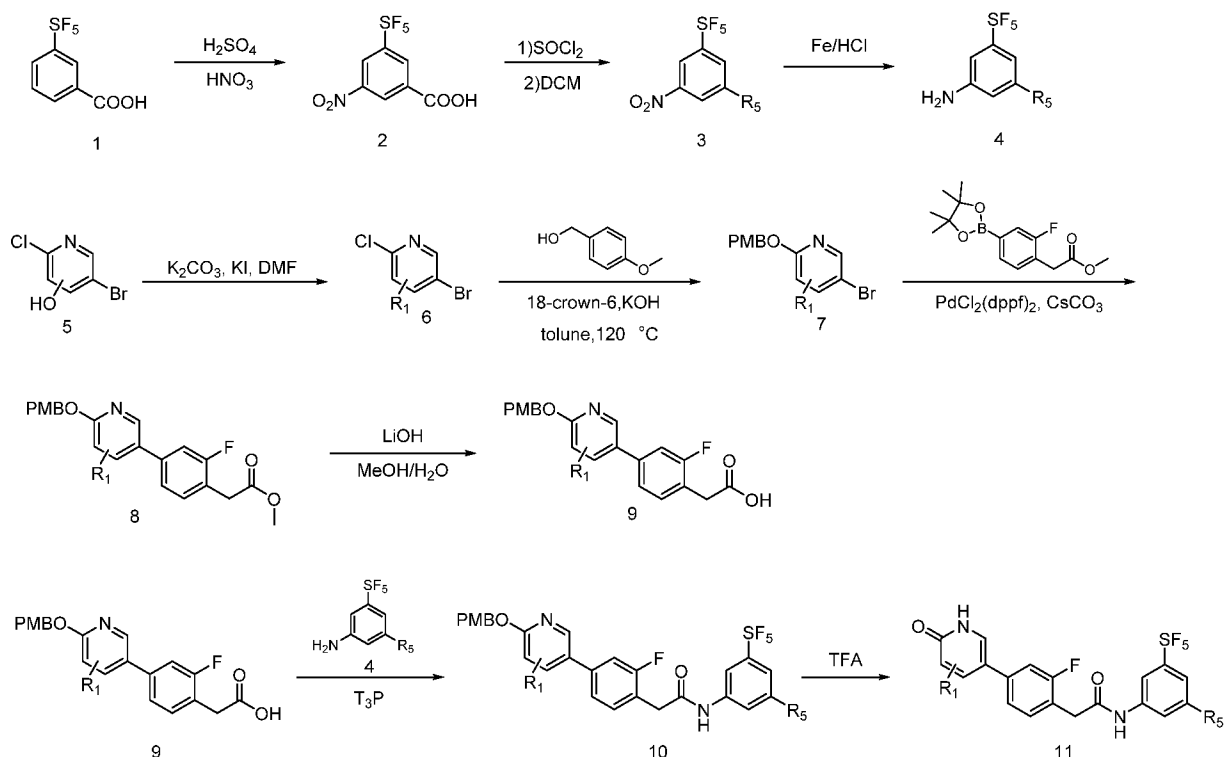
R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_b 、 r 、 n 、 n' 和 n'' 的定义如上所述。

优选地，步骤(s3)、(s5)、(s6)中，所述的惰性溶剂为吡啶、DMF、DMSO、三乙胺、DCM、1, 2-二氯乙烷、四氢呋喃、1, 6-二氧六烷。

优选地，步骤(s5)中，所述的催化剂为丙基磷酸酐(T_3P)。

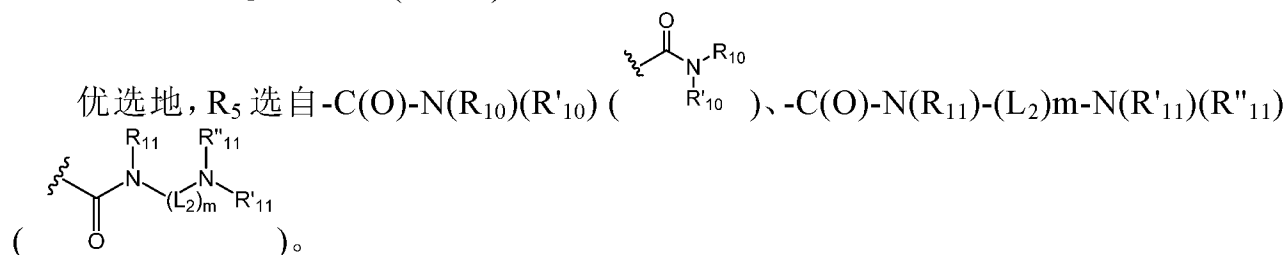
优选地，步骤(s6)中，所述的酸为 TFA。

优选地，本发明化合物可通过如下步骤获得：



式中，R₁、R₅的定义如上所述；

5 优选地，R₁为-O-R' ($\text{O}-\text{R}'$)；



10 (i)在浓硫酸条件下，慢慢滴加浓硝酸，或者发烟硝酸进行硝化反应，得到化合物 2；

(ii)酸在氯化亚砷或者草酰氯和催化剂（例如，DMF）作用转化为酰氯，在碱性（例如，Et₃N，DIEA）条件下，酰氯和胺快速反应生成化合物 3；

(iii)在酸性（例如：HCl）条件下，铁还原硝基，得到化合物 4；

15 (iv)在碱性条件下（如碳酸钾），化合物 5 与碘代烷基反应生成化合物 6；

(v)在碱性条件下（如氢氧化钾），化合物 6 与对甲氧基苯基甲醇反应生成化合物 7；

(vi)在碱性条件下（如碳酸铯），化合物 7 与 2-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙酸甲酯偶联生成化合物 8；

20 (vii)在碱性条件下（如氢氧化锂），化合物 8 脱甲基生成化合物 9；

(viii)在碱性（例如，吡啶）以及酸酐条件下，化合物 4 与化合物 9 进行缩合成酰胺，生成化合物 10；

(ix)化合物 10 在酸性（例如：TFA）条件下，脱去苄氧基，最终得到化合物 11；

5

以上反应步骤中，反应溶剂、反应温度、反应时间、催化剂等可以根据具体的反应物进行选择。

以上反应步骤中，反应原料和试剂可以通过商购或文献报道路线合成。

10 本发明具有以下主要优点：

(1)本发明化合物对 RET 激酶具有优良的抑制能力，以及对 RET 激酶具有优良选择性，对 VEGFR2 等其他激酶的抑制活性低；

(2)本发明化合物对 TRK 激酶具有优良的抑制能力，以及对突变型 TRK 激酶具有更强的抑制能力；

15 (3)本发明中部分化合物具有更好的细胞抑制活性作用，且在 IBS 模型（醋酸诱导的肠超敏模型）中表现出更好的药效作用。

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并不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，
20 通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

25 本发明的化合物结构是通过核磁共振(NMR)和液质联用色谱(LC-MS)来确定的。

NMR 是使用 Bruker AVANCE-400 和 Bruker AVANCE-500 核磁仪检测的，测定溶剂包含氘代二甲亚砜(DMSO-d₆)、氘代丙酮(CD₃COCD₃)、氘代氯仿(CDCl₃)及氘代甲醇(CD₃OD)等，内标采用四甲基硅烷(TMS)，化学位移以百万分之一(ppm)的单位计量。
30

液质联用色谱(LC-MS) 是使用 Agilent 1260 质谱仪检测的。HPLC 的测定使用 Agilent 1100 高压色谱仪(Microsorb 5 micron C18 100 x 3.0mm m，制备薄层色谱采用的是 0.4mm-0.5mm。柱层析一般使用青岛硅胶 200-300 目硅胶作为载体。

35 本发明实施例中的起始原料都是已知并有市售的，或者可以采用或按照本领域已报道的文献资料合成的。

除特殊说明外，本发明所有反应均在干燥的惰性气体(如氮气或氩气)保护下通

过连续磁力搅拌进行，反应温度均为摄氏度。

下列简写词的使用贯穿本发明

THF: 四氢呋喃

DCM: 二氯甲烷

5 Fe: 铁粉

H₂SO₄: 硫酸

HNO₃: 硝酸

SOCl₂: 氯化亚砷

HCl: 盐酸

10 H₂O: 水

TEA: 三乙胺

DIEA: N,N-二异丙基乙胺

DMF: N,N-二甲基甲酰胺

Cs₂CO₃: 碳酸铯

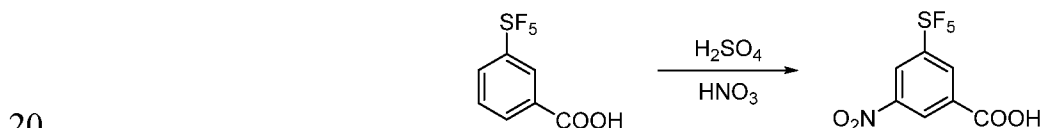
15 LiOH: 氢氧化锂

EA: 乙酸乙酯

Pd(dppf)2Cl₂: [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯

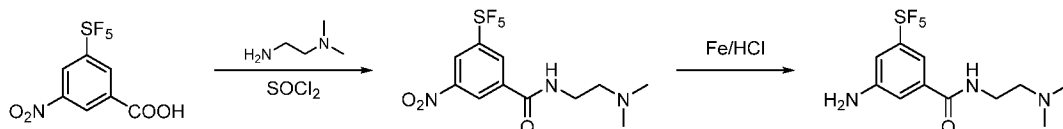
T₃P: 丙基磷酸酐

中间体 1 3-硝基-5-(五氟硫代)苯甲酸的合成



将 3-(五氟硫代)苯甲酸 (1.0 g, 4.03 mmol) 加入到单口瓶中，然后慢慢加入浓硫酸 (12 mL)，该混合液搅拌并降温至 0 °C，再缓慢加入浓硝酸 (2 mL)，搅拌 10 分钟，然后升温至 80 °C 反应 12 h，反应完全后，冷却，反应液慢慢倒入冰水中，EA 萃取，有机相再用饱和碳酸氢钠中和，干燥，过滤，浓缩，得到 3-硝基-5-(五氟硫代)苯甲酸 0.9 g。

中间体 2 3-氨基-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺的合成



步骤 1 合成 N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-硝基-5-(五氟硫代)苯甲酰胺

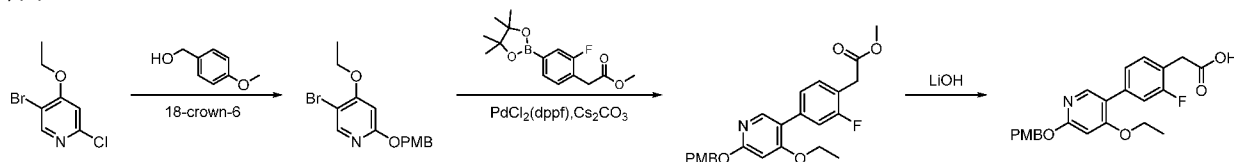
30 将 3-硝基-5-(五氟硫代)苯甲酸 (0.5 g, 1.71 mmol) 溶解在 SOCl₂ (10 mL) 中，再加入几滴 DMF，然后回流反应 2 小时，反应完全后旋干反应液，将酰基氯溶于 DCM (15 mL) 中，将混合物冷却至 0 °C，然后加入三乙胺 (0.52 g, 5.12 mmol)，接着加入 N,N-二甲基乙二胺 (0.23 g, 2.56 mmol)，在 0 °C 下继续反应半小时，反应完全后，加入水淬灭反应，分液，有机相浓缩，柱层析得到 N-(2-(二甲基氨基)

乙基)-3-硝基-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 0.55 g, MS m/z (ESI) : 363.3[M+H]⁺。

步骤 2 合成 3-氨基-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺

将 N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-硝基-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 (0.5 g, 1.38 mmol) 加入到甲醇 (10 mL) 中, 再加入铁粉 (1.5 g), 然后再慢慢加入盐酸 (1 mL, 12 mol/L), 混合物在 72°C 下搅拌反应 2 小时, 监测反应完全后, 冷却, 抽滤, 反应液旋干, 柱层析得到 3-氨基-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 0.38 g, MS m/z (ESI) : 333.9[M+H]⁺。

中间体 3 2-(4(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酸的合成



步骤 1 合成 5-溴-4-乙氧基-2-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶

室温下, 向 5-溴-2-氯-4-乙氧基吡啶 (2.5 g, 10.6 mmol) 在甲苯 (30 mL) 的混合液中加入 (4-甲氧基苄基) 甲醇 (1.75 g, 12.7 mmol)、KOH (1.2 g, 21.2 mmol) 和 18-冠醚-6 (0.28 g, 1.06 mmol), 混合物在 120°C 下反应 3 小时, 反应完全后, 旋干反应液, 加入水 (15 mL), 然后再用 EA (30 mL*2) 萃取, 有机相干燥, 旋干, 柱层析, 得到 5-溴-4-乙氧基-2-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶 3.0 g。MS m/z (ESI) : 339.1[M+H]⁺。

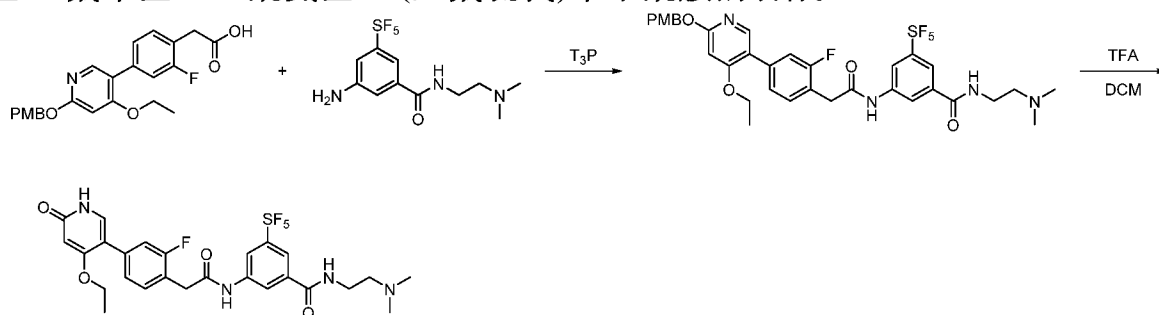
步骤 2 合成 2-(4(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酸甲酯

在氮气保护下, 将 5-溴-4-乙氧基-2-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶 (1.9 g, 5.62 mmol)、2-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙酸甲酯 (1.82 g, 6.18 mmol)、PdCl₂(dppf) (0.45 g, 0.56 mmol) 和碳酸铯 (3.65 g, 11.2 mmol) 加入到单口瓶中, 再加入 1,4-二氧六环 (30 mL) 和水 (10 mL), 混合物在 95°C 下反应 3 小时。反应完全后, 用 EA (40 mL*2) 萃取, 有机相干燥, 旋干, 柱层析得到 2-(4(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酸甲酯 1.8 g。MS m/z (ESI) : 426.3[M+H]⁺。

步骤 3 合成 2-(4(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酸

将 2-(4(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酸甲酯 (2.4 g, 5.63 mmol) 溶解在 THF (15 mL) 中, 然后再将溶解了氢氧化锂 (0.3 g, 12.4 mmol) 水溶液加入其中, 混合物在 60°C 下搅拌反应 4 小时。反应完全后, 旋干大部分有机相, 然后再用稀盐酸调 pH=7, 析出白色固体, 抽滤, 滤饼再用水洗, 烘干, 得到 2-(4(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酸 2.1 g, MS m/z (ESI) : 412.2[M+H]⁺。

实施例 1 *N*-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-(2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺的合成



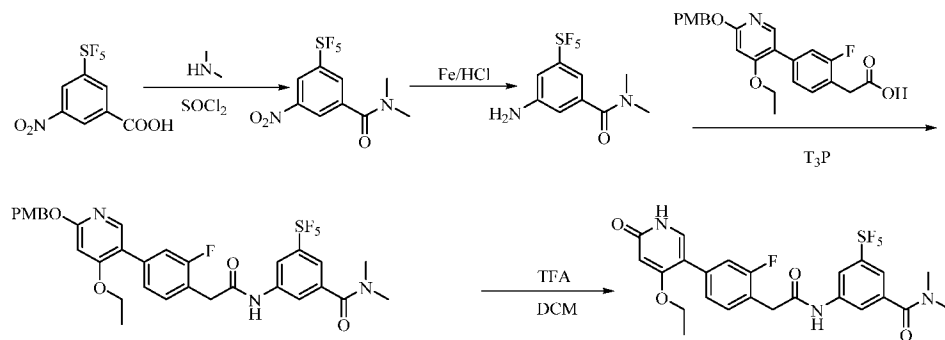
5 步骤 1 合成 *N*-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-(2-(4-(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺

将 2-(4-(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酸 (0.6 g, 1.45 mmol) 加入到吡啶 (5 mL) 中, 然后再加入 3-氨基-*N*-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 (0.48 g, 1.75 mmol) 和 T_3P (0.55 g, 1.75 mmol), 混合物在室温下反应 12 小时。反应完全后直接旋干反应液, 然后柱层析得到 *N*-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-(2-(4-(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 0.82 g, MS m/z (ESI): 727.5 $[M+H]^+$ 。

15 步骤 2 合成 *N*-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-(2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺

将 *N*-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-(2-(4-(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 (0.82 g, 1.13 mmol) 溶解在 DCM (10 mL) 中, 然后加入 TFA (2 mL), 混合物室温下搅拌反应 2 小时。反应完全后, 浓缩反应液, 再用碳酸钠水溶液调至中性, DCM (20 mL*2) 萃取, 有机相旋干, 柱层析得到 *N*-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-(2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 (化合物 1) 0.48 g。MS m/z (ESI): 607.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.38 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 7.28 – 7.17 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 4.02 (dt, $J = 6.8, 2.1$ Hz, 4H), 3.78 (s, 2H), 2.43 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.27 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

实施例 2 3-(2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶基)-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺基)-*N,N*-二甲基-5-(五氟硫代)苯甲酰胺的合成



步骤 1 合成 *N,N*-二甲基-3-硝基-5-(五氟硫代)苯甲酰胺

将 3-硝基-5-(五氟硫代)苯甲酸 (0.3 g, 1.02 mmol) 溶解在 SOCl_2 (10 mL) 中, 再加入几滴 DMF, 然后回流反应 2 小时。反应完全后旋干反应液, 将酰基氯溶于 DCM (10 mL) 中, 将混合物冷却至 0°C , 然后加入三乙胺 (0.32 g, 3.07 mmol), 接着加入二甲胺 (0.07 g, 1.56 mmol), 在 0°C 下继续反应半小时。反应完全后, 加入水淬灭反应, 分液, 有机相浓缩, 柱层析得到 *N,N*-二甲基-3-硝基-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 0.26 g。MS m/z (ESI): $321.5[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2 合成 3-氨基-*N,N*-二甲基-5-(五氟硫代)苯甲酰胺

将 *N,N*-二甲基-3-硝基-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 (0.26 g, 0.8 mmol) 加入到甲醇 (10 mL) 中, 再加入铁粉 (0.8 g), 然后再慢慢加入盐酸 (1 mL, 12 mol/L), 混合物在 72°C 下搅拌反应 2 小时。监测反应完全后, 冷却, 抽滤, 反应液旋干, 柱层析得到 3-氨基-*N,N*-二甲基-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 0.17 g。MS m/z (ESI): $291.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 3 合成 3-(2-(4-(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苄基)乙酰胺基)-*N,N*-二甲基-5-(五氟硫代)苯甲酰胺

将 2-(4-(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苄基)乙酸 (0.2 g, 0.49 mmol) 加入到吡啶 (5 mL) 中, 然后再加入 3-氨基-*N,N*-二甲基-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 (0.17 g, 0.58 mmol) 和 T_3P (0.19 g, 0.58 mmol), 混合物在室温下反应 12 小时。反应完全后直接旋干反应液, 然后柱层析得到 3-(2-(4-(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苄基)乙酰胺基)-*N,N*-二甲基-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 0.22 g。MS m/z (ESI): $684.3[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

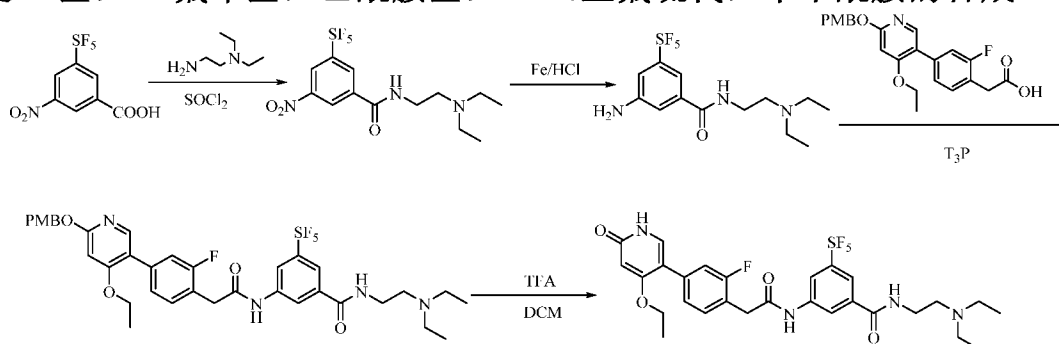
步骤 4 合成 3-(2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶基-3-基)-2-氟苄基)乙酰胺基)-*N,N*-二甲基-5-(五氟硫代)苯甲酰胺

将 3-(2-(4-(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苄基)乙酰胺基)-*N,N*-二甲基-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 (0.22 g, 0.32 mmol) 溶解在 DCM (6 mL) 中, 然后加入 TFA (1 mL), 混合物室温下搅拌反应 2 小时。反应完全后, 浓缩反应液, 再用碳酸钠水溶液调至中性, DCM (10 mL*2) 萃取, 有机相旋干, 柱层析得到 3-(2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶基-3-基)-2-氟苄基)乙酰胺基)-*N,N*-二甲基-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 (化合物 2) 0.11 g。

MS m/z (ESI) : 564.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.29 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.59 (dd, $J = 1.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 4.04 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

5

实施例3 *N*-(2-(二乙氨基)乙基)-3-(2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺的合成



步骤1 合成 *N*-(2-(二乙氨基)乙基)-3-硝基-5-(五氟硫代)苯甲酰胺

10 将 3-硝基-5-(五氟硫代)苯甲酸 (0.3 g, 1.02 mmol) 溶解在 $SOCl_2$ (10 mL) 中, 再加入几滴 DMF, 然后回流反应 2 小时。反应完全后旋干反应液, 将酰基氯溶于 DCM (10 mL) 中, 将混合物冷却至 $0^\circ C$, 然后加入三乙胺 (0.32 g, 3.07 mmol), 接着加入 *N,N*-二乙基乙二胺 (0.18 g, 1.56 mmol), 在 $0^\circ C$ 下继续反应半小时。反应完全后, 加入水淬灭反应, 分液, 有机相浓缩, 柱层析, 得到 *N*-(2-(二乙氨基)乙基)-3-硝基-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 0.32 g。MS m/z (ESI) : 392.1 $[M+H]^+$ 。

步骤2 合成 3-氨基-*N*-(2-(二乙氨基)乙基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺

将 *N*-(2-(二乙氨基)乙基)-3-硝基-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 (0.32g, 0.82 mmol) 加入到甲醇 (10 mL) 中, 再加入铁粉 (0.8 g), 然后再慢慢加入盐酸 (1mL, 12mol/L), 混合物在 $72^\circ C$ 下搅拌反应 2 小时。监测反应完全后, 冷却, 抽滤, 反应液旋干, 柱层析得到 3-氨基-*N*-(2-(二乙氨基)乙基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 0.25 g, MS m/z (ESI) : 362.2 $[M+H]^+$ 。

步骤3 合成 *N*-(2-(二乙氨基)乙基)-3-(2-(4-(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺

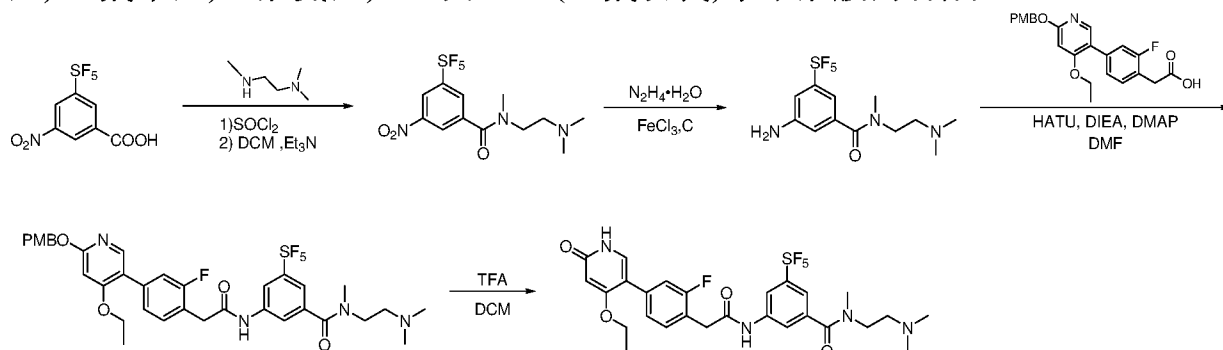
25 将 2-(4-(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酸 (0.25 g, 0.61 mmol) 加入到吡啶 (5 mL) 中, 然后再加入 3-氨基-*N*-(2-(二乙氨基)乙基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 (0.26 g, 0.73 mmol) 和 T_3P (0.28 g, 0.72 mmol), 混合物在室温下反应 12 小时。反应完全后直接旋干反应液, 然后柱层析, 得到 *N*-(2-(二乙氨基)乙基)-3-(2-(4-(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 0.19 g, MS m/z (ESI) : 755.6 $[M+H]^+$ 。

30

步骤4 合成 *N*-(2-(二乙氨基)乙基)-3-(2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺

将 *N*-(2-(二乙氨基)乙基)-3-(2-(4-(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 (0.19 g, 0.25 mmol) 溶解在 DCM (5 mL) 中, 然后加入 TFA (1 mL), 混合物室温下搅拌反应 2 小时, 反应完全后, 浓缩反应液, 再用碳酸钠水溶液调至中性, DCM (10 mL*2) 萃取, 有机相旋干, 柱层析, 得到 *N*-(2-(二乙氨基)乙基)-3-(2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 (化合物 3) 0.081 g。MS m/z (ESI): 635.1[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.58 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.28 – 7.11 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 4.02 (dt, J = 5.8, 2.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 4H), 2.43 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 2.19 (s, 2H), 1.17–1.35 (t, 9H)。

实施例 4 *N*-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-(2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺基)-*N*-甲基-5-(五氟硫代)苯甲酰胺的合成



步骤1 合成 *N*-(2-(二甲基氨基)乙基)-*N*-甲基-3-硝基-5-(五氟硫代)苯甲酰胺

将 3-硝基-5-(五氟硫代)苯甲酸 (500 mg, 1.71 mmol) 溶解在 SOCl₂ (5 mL) 中, 再加入几滴 DMF, 然后回流反应 2 小时, 反应完全后旋干反应液, 将酰基氯溶于 DCM (5 mL) 中, 将混合物滴加到三乙胺 (517 mg, 5.12 mmol) 和 *N*¹, *N*¹, *N*²-三甲基乙烷-1, 2-二胺 (226 mg, 2.22 mmol) 的 DCM (5 mL) 溶液中, 在 0℃ 下继续反应半小时。反应完全后, 加入水淬灭反应, 分液, 有机相浓缩, 柱层析得到 *N*-(2-(二甲基氨基)乙基)-*N*-甲基-3-硝基-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 460 mg。MS m/z (ESI): 378[M+H]⁺。

步骤2 合成 3-氨基-*N*-(2-(二甲基氨基)乙基)-*N*-甲基-5-(五氟硫代)苯甲酰胺

将 *N*-(2-(二甲基氨基)乙基)-*N*-甲基-3-硝基-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 (460 mg, 1.22 mmol)、FeCl₃ (20 mg, 0.12 mmol)、活性炭 (100 mg) 加入到乙醇 (10 mL) 中, 然后向反应体系中缓慢加入水合肼 (244 mg, 4.88 mmol), 混合物在 80℃ 下搅拌反应过夜。监测反应完全后, 冷却, 抽滤, 反应液旋干, 柱层析得到 3-氨基-*N*-(2-(二甲基氨基)乙基)-*N*-甲基-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 400 mg。MS m/z (ESI): 348[M+H]⁺。

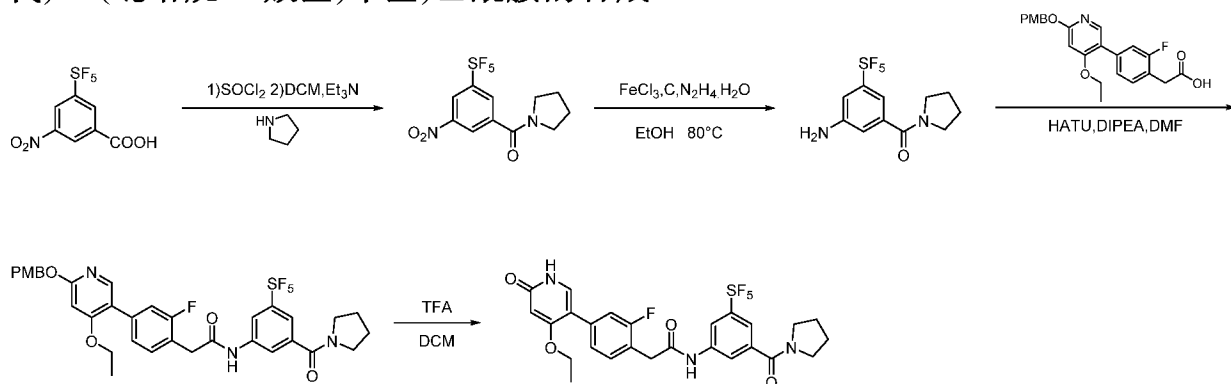
步骤3 合成 *N*-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-(2-(4-(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺基)-*N*-甲基-5-(五氟硫代)苯甲酰胺

将 2-(4-(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酸(474 mg, 1.15 mmol)溶解到 DMF 中, 然后再加入 HATU(482 mg, 1.27 mmol)、DMAP(14 Mg, 0.115 mmol)、DIEA(446 mg, 3.46mmol)、3-氨基-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N-甲基-5-(五氟硫代)苯甲酰胺(400 mg, 1.15mmol), 混合物在室温下反应过夜。反应完全后, 加入水淬灭反应, 然后再用 EA(20 mL*2)萃取, 有机相干燥, 旋干, 柱层析得到 N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-(2-(4-(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺基)-N-甲基-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 380 mg。MS m/z(ESI): 741[M+H]⁺。

步骤 4 合成 N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-(2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺基)-N-甲基-5-(五氟硫代)苯甲酰胺

将 N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-(2-(4-(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺基)-N-甲基-5-(五氟硫代)苯甲酰胺(380 mg, 0.514 mmol)溶解在 DCM(10 mL)中, 然后加入 TFA(2 mL), 混合物室温下搅拌反应 2 小时。反应完全后, 浓缩反应液, 再用碳酸钠水溶液调至中性, DCM(20 mL*2)萃取, 有机相旋干, 柱层析得到 N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-(2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺基)-N-甲基-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 (化合物 4) 180 mg。MS m/z(ESI): 621[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.39 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 4.05 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.94 (d, J = 22.5 Hz, 3H), 2.59 (s, 1H), 2.37 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.29 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

实施例 5 2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)-N-(3-(五氟硫代)-5-(吡咯烷-1-羰基)苯基)乙酰胺的合成



步骤 1 合成(3-硝基-5-(五氟硫代)苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮

将 3-硝基-5-(五氟硫代)苯甲酸(500 mg, 1.71 mmol)溶解在二氯亚砷(15 mL)中, 向体系中滴入两滴 DMF, 加热至 80°C 回流 2h。反应完全后将体系旋干, 用 1mL DCM 将溶解酰氯产物。吡咯烷(243 mg, 3.41 mmol)和三乙胺(517 mg, 5.12 mmol)溶于二氯甲烷中, 冰浴下向上述体系缓慢滴加酰氯产物, 完毕后将冰浴撤去, 该

反应液在室温反 30min。加水洗涤，二氯甲烷萃取，合并有机相，干燥有机相，旋干，粗产品用 EA/PE=1:3 进行硅胶柱层析得到产物(3-硝基-5-(五氟硫代)苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮 480 mg. MS m/z(ESI): 347.3 [M+H]⁺。

步骤 2 合成(3-氨基-5-(五氟硫代)苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮

5 氮气保护下，向双口瓶加入(3-硝基-5-(五氟硫代)苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮(480 mg, 1.39 mmol)、无水三氯化铁(22.5 mg, 0.14 mmol)、活性炭(96 mg, 6.0 mmol)，加入干燥的乙醇(20 mL)，80℃下回流，然后缓慢滴加水合肼(278 mg, 5.54 mmol)，继续反应 2 h。监测反应完全后，将体系过滤，旋干。粗产品用 EA/PE=1:1 进行硅胶柱层析，得到纯品产物(3-氨基-5-(五氟硫代)苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮 376 mg.
10 MS m/z(ESI): 333.3 [M+H]⁺。

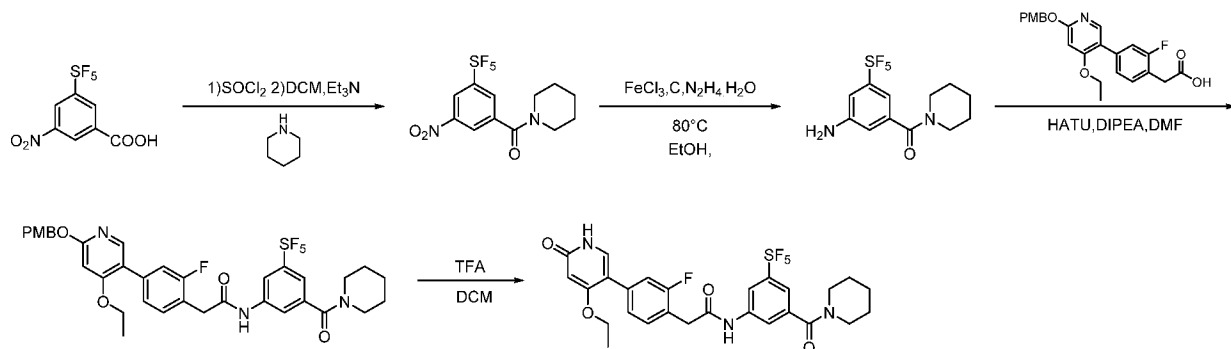
步骤 3 合成 2-(4-(4-乙氧基-6-(((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)-N-(3-(五氟硫代)-5-(吡咯烷-1-羰基)苯基)乙酰胺

将 2-(4-(4-乙氧基-6-(((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酸(370 mg, 0.90 mmol)溶于干燥的 DMF(10 mL)中，加入 HATU (376 mg, 0.99 mmol)、(3-氨基
15 -5-(五氟硫代)苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮 (300 mg, 0.90 mmol)、DMAP(11 mg, 0.09 mmol)，最后加入 DIPEA(465 mg, 3.60 mmol)，室温搅拌 2h。监测反应完全后，将体系倒入冰水中，EA 萃取，合并有机相，旋干。粗产品用 EA/PE=1:1 进行硅胶柱层析，得到纯产物 2-(4-(4-乙氧基-6-(((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)-N-(3-(五氟硫代)-5-(吡咯烷-1-羰基)苯基)乙酰胺 370 mg. MS m/z(ESI): 710.7
20 [M+H]⁺。

步骤 4 合成 2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)-N-(3-(五氟硫代)-5-(吡咯烷-1-羰基)苯基)乙酰胺

将 2-(4-(4-乙氧基-6-(((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)-N-(3-(五氟硫代)-5-(吡咯烷-1-羰基)苯基)乙酰胺(370 mg, 0.52 mmol)溶于 DCM 中，加入 TFA(2
25 ml)，室温反应 30 min，TLC 监测反应进程，反应完全后，将体系旋干，加水，二氯甲烷萃取合并有机相，干燥旋干。粗产品用 EA/PE=2:1 进行硅胶柱层析，得到纯产物 2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)-N-(3-(五氟硫代)-5-(吡咯烷-1-基)羰基)苯基)乙酰胺 (化合物 5) 153.6 mg. MS m/z(ESI): 590.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.36 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.28 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.37(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33(d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.03 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.46 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.84 (dt, J = 18.4, 6.5 Hz, 3H), 1.35-1.14 (m, 4H).

35 实施例 6 2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)-N-(3-(五氟硫代)-5-(吡啶-1-基)羰基)苯基)乙酰胺的合成



步骤 1: 合成(3-硝基-5-(五氟硫代)苯基)(哌啶-1-基)甲酮

将 3-硝基-5-(五氟硫代)苯甲酸(500 mg, 1.71 mmol)溶解在二氯亚砷(15 mL)中, 然后往体系中滴入两滴 DMF, 加热至 80°C, 回流反应 2h。反应完全后将体系中的液体旋干, 用 1mL DCM 将酰氯产物溶解。哌啶(290 mg, 3.41 mmol)和三乙胺(517 mg, 5.12 mmol)溶于二氯甲烷中, 冰浴下将酰氯产物缓慢滴加进上述体系, 完毕后

5 将冰浴撤去, 在室温反应 30min。加水洗涤, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 干燥, 减压浓缩, 粗产品用 EA/PE=1:3 进行硅胶柱层析得到产物(3-硝基-5-(五氟硫代)苯基)(哌啶-1-基)甲酮 350 mg. MS m/z(ESI): 361.3 [M+H]⁺。

步骤 2: 合成(3-氨基-5-(五氟硫代)苯基)(哌啶-1-基)甲酮

氮气保护下向双口瓶中加入(3-硝基-5-(五氟硫代)苯基)(哌啶-1-基)甲酮 (485 mg, 1.35 mmol)、氯化亚铁(21.83 mg, 0.13 mmol)、活性炭(97 mg, 6.06 mmol), 加入干燥的乙醇(20 mL), 80°C 下回流, 然后缓慢滴加水合肼 (270.3 mg, 5.40 mmol), 继续反应 2 h。监测反应完全后, 将体系过滤, 旋干。粗产品用 EA/PE=1:1 进行

15 硅胶柱层析, 得到纯品产物(3-氨基-5-(五氟硫代)苯基)(哌啶-1-基)甲酮 404 mg. MS m/z(ESI): 347.3 [M+H]⁺。

步骤 3: 合成 2-(4-(4-乙氧基-6-(((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基))-2-氟苯基)-N-(3-(五氟硫代)-5-(哌啶-1-基)苯基)乙酰胺

将 2-(4-(4-乙氧基-6-(((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基))-2-氟苯基)乙酸(300 mg, 0.73 mmol)溶于干燥的 DMF(10 mL)中, 加入 HATU (305 mg, 0.8 mmol)、(3-氨基-5-(五氟硫代)苯基)(哌啶-1-基)甲酮(241 mg, 0.73 mmol)、DMAP(9 mg, 0.07 mmol), 最后加入 DIPEA(377 mg, 2.92 mmol), 室温搅拌 2h。监测反应完全后, 将体系倒入冰水中, EA 萃取, 合并有机相, 旋干。粗产品用 EA/PE=1:1 进行硅胶柱层析, 得到纯产物 2-(4-(4-乙氧基-6-(((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基))-2-氟苯基)-N-(3-(五

25 氟硫代)-5-(哌啶-1-基)苯基)乙酰胺 340 mg. MS m/z(ESI): 724.7 [M+H]⁺。

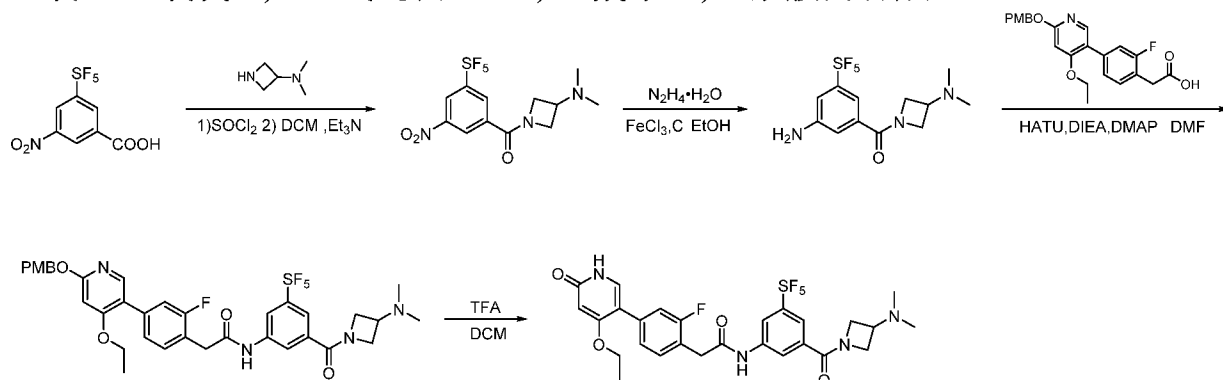
步骤 4: 合成 2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基))-2-氟苯基)-N-(3-(五氟硫代)-5-(哌啶-1-基)苯基)乙酰胺

将 2-(4-(4-乙氧基-6-(((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基))-2-氟苯基)-N-(3-(五氟硫代)-5-(哌啶-1-基)苯基)乙酰胺(113 mg, 0.16 mmol)溶于 DCM 中, 加入 TFA(2 ml),

30 室温反应 30 min。TLC 监测反应进程, 反应完全后, 将体系旋干, 加水, 二氯甲

烷萃取合并有机相，干燥有机相，旋干。粗产品用 EA/PE=2:1 进行硅胶柱层析，得到纯产物 2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)-N-(3-(五氟硫代)-5-(哌啶-1-基)羰基)苯基)乙酰胺 (化合物 6) 53.3 mg. MS m/z(ESI): 604.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.36 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.27 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.03 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 1.60-1.46 (m, 4H), 1.29-1.22 (m, 6H).

实施例7 N-(3-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-羰基)-5-(五氟硫代)苯基)-2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺的合成



步骤 1 合成 (3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)(3-硝基-5-(五氟硫代)苯基)甲酮

将 3-硝基-5-(五氟硫代)苯甲酸(500 mg, 1.71 mmol)溶解在 SOCl₂(5 mL)中，再加入几滴 DMF，然后回流反应 2 小时，反应完全后旋干反应液，将酰基氯溶于 DCM(5 mL)中，将混合物滴加到三乙胺(517 mg, 5.12mmol)和 N, N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺(222 mg, 2.22 mmol)的 DCM(5 mL)溶液中，在 0℃下继续反应半小时。反应完全后，加入水淬灭反应，分液，有机相浓缩，柱层析得到(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)(3-硝基-5-(五氟硫代)苯基)甲酮 460 mg。MS m/z(ESI): 376[M+H]⁺.

步骤 2 合成(3-氨基-5-(五氟硫代)苯基)(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)甲酮

将(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)(3-硝基-5-(五氟硫代)苯基)甲酮(460 mg, 1.23mmol)、FeCl₃(20 mg, 0.12 mmol)、活性炭(100 mg)加入到乙醇(10 mL)中，然后再慢慢加入水合肼(244 mg, 4.88 mmol)，混合物在 80℃下搅拌反应过夜。监测反应完全后，冷却，抽滤，反应液旋干，柱层析得到(3-氨基-5-(五氟硫代)苯基)(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)甲酮 330 mg。MS m/z(ESI): 346[M+H]⁺.

步骤 3 合成 N-(3-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-羰基)-5-(五氟硫代)苯基)-2-(4-(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺

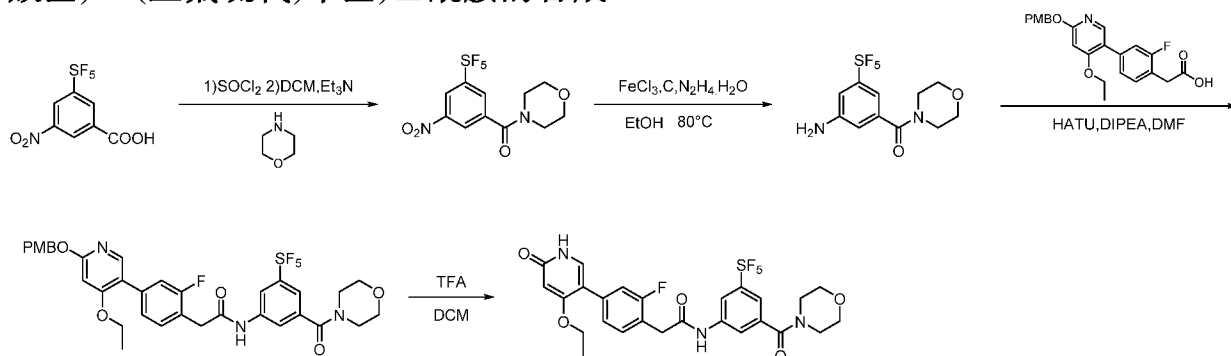
将 2-(4(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酸(393 mg, 0.957 mmol)溶解到 DMF 中，加入 HATU(400 mg, 1.05 mmol)、DMAP(12 mg,

0.095mmol)、DIEA(370 mg, 2.87mmol)、(3-氨基-5-(五氟硫代)苯基)(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)甲酮(330 mg, 0.957mmol), 混合物在室温下反应过夜。反应完全后, 加入水淬灭反应, 然后再用 EA(20 mL*2)萃取, 有机相干燥, 旋干, 柱层析得到 *N*-(3-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-羰基)-5-(五氟硫代)苯基)-2-(4-(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺 300 mg。MS *m/z*(ESI): 739[M+H]⁺。

步骤 4 合成 *N*-(3-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-羰基)-5-(五氟硫代)苯基)-2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺

将 *N*-(3-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-羰基)-5-(五氟硫代)苯基)-2-(4-(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺(300 mg, 0.407 mmol)溶解在 DCM(10 mL)中, 然后加入 TFA(2 mL), 混合物室温下搅拌反应 2 小时。反应完全后, 浓缩反应液, 再用碳酸钠水溶液调至中性, DCM(20 mL*2)萃取, 有机相旋干, 柱层析得到 *N*-(3-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-羰基)-5-(五氟硫代)苯基)-2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺(化合物 7)85 mg。MS *m/z*(ESI): 619[M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.40 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.40 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.71 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 4.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.05 (dq, *J* = 14.0, 7.5, 7.0 Hz, 4H), 3.85 (dd, *J* = 10.5, 5.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.14 – 3.07 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 1.28 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

实施例 8 2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)-*N*-(3-(吗啉-4-羰基)-5-(五氟硫代)苯基)乙酰胺的合成



步骤 1 合成吗啉代(3-硝基-5-(五氟硫代)苯基)甲酮

将 3-硝基-5-(五氟硫代)苯甲酸(500 mg, 1.71 mmol)溶解在二氯亚砷(15 mL)中, 向体系中滴入两滴 DMF, 加热至 80℃回流 2h。反应完全后将体系旋干, 用 1mL DCM 溶解酰氯产物。吗啉(298 mg, 3.41 mmol)和三乙胺(517 mg, 5.12 mmol)溶于二氯甲烷中, 冰浴下向上述体系缓慢滴加酰氯产物, 完毕后将冰浴撤去, 在室温反 30min。加水洗涤, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 干燥旋干, 粗产品用 EA/PE=1:3 进行硅胶柱层析得到产物吗啉代(3-硝基-5-(五氟硫代)苯基)甲酮 354 mg。MS

m/z(ESI): 363.3 [M+H]⁺。

步骤 2 合成吗啉代(3-氨基-5-(五氟硫代)苯基)甲酮

氮气保护下向双口瓶中加入吗啉代(3-氨基-5-(五氟硫代)苯基)甲酮(354 mg, 0.98 mmol)、无水三氯化铁(15.9 mg, 0.10 mmol)、活性炭(70.8 mg, 4.42 mmol)、干燥的乙醇(20 mL), 80℃下回流, 然后缓慢滴加水合肼 (196 mg, 3.91 mmol), 继续反应 2 h。监测反应完全后, 将体系过滤, 旋干。粗产品用 EA/PE=1:1 进行硅胶柱层析, 得到纯品产物吗啉代(3-氨基-5-(五氟硫代)苯基)甲酮 307 mg. MS m/z(ESI): 349.3 [M+H]⁺。

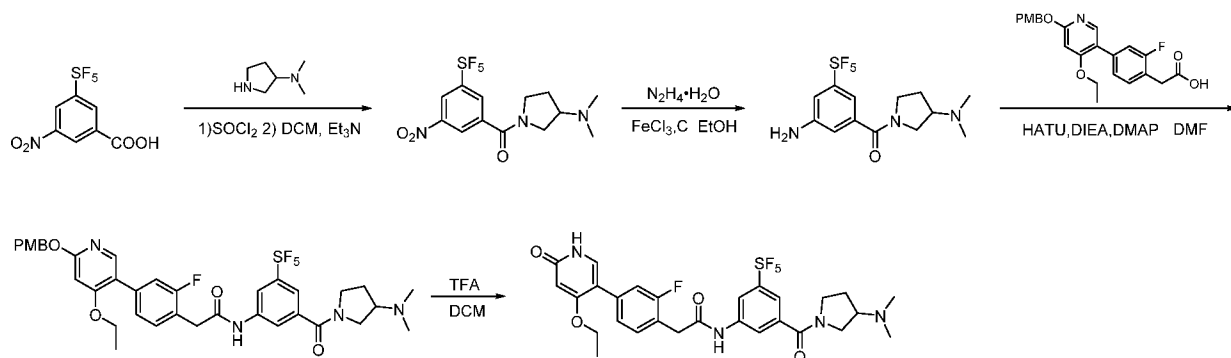
步骤 3 合成 2-(4-(4-乙氧基-6-(((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)-N-(3-(吗啉-4-羰基)-5-(五氟硫代)苯基)乙酰胺

将 2-(4-(4-乙氧基-6-(((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酸(362 mg, 0.88 mmol)溶于干燥的 DMF(10 mL)中, 加入 HATU (368 mg, 0.97 mmol)、吗啉代(3-氨基-5-(五氟硫代)苯基)甲酮 (307 mg, 0.88 mmol)、DMAP(10.8 mg, 0.09 mmol), 最后加入 DIPEA(455 mg, 3.52 mmol), 室温搅拌 2h。监测反应完全后, 将体系倒入冰水中, EA 萃取, 合并有机相, 旋干。粗产品用 EA/PE=1:1 进行硅胶柱层析, 得到纯产物 2-(4-(4-乙氧基-6-(((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)-N-(3-(吗啉-4-羰基)-5-(五氟硫代)苯基)乙酰胺 600 mg. MS m/z(ESI): 726.7 [M+H]⁺。

步骤 4 合成 2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)-N-(3-(吗啉-4-羰基)-5-(五氟硫代)苯基)乙酰胺

将 2-(4-(4-乙氧基-6-(((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)-N-(3-(吗啉-4-羰基)-5-(五氟硫代)苯基)乙酰胺(600 mg, 0.83 mmol)溶于 DCM 中, 加入 TFA(2 mL), 室温反应 30 min。TLC 监测反应进程, 反应完全后, 将体系旋干, 加水, 二氯甲烷萃取合并有机相, 干燥旋干。粗产品用 EA/PE=2:1 进行硅胶柱层析, 得到纯产物 2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)-N-(3-(五氟硫代)-5-(吡咯烷-1-基)羰基)苯基)乙酰胺 (化合物 8) 225 mg. MS m/z(ESI): 606.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.37 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.03 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.62-3.56 (m, 4H), 1.37-1.18 (m, 3H)。

实施例 9 N-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-5-(五氟硫代)苯基)-2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺的合成



步骤 1 合成(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)(3-硝基-5-(五氟硫代)苯基)甲酮

将 3-硝基-5-(五氟硫代)苯甲酸(500 mg, 1.71 mmol)溶解在 SOCl_2 (5 mL)中, 加入几滴 DMF, 然后回流反应 2 小时, 反应完全后旋干反应液。将酰基氯溶于 DCM(5 mL)中, 将混合物滴加到三乙胺(517 mg, 5.12mmol)和 *N,N*-二甲基吡咯烷丁-3-胺(253 mg, 2.22 mmol)的 DCM(5 mL)溶液中, 在 0℃下反应半小时。反应完全后, 加入水淬灭反应, 分液, 有机相浓缩, 柱层析得到((3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)(3-硝基-5-(五氟硫代)苯基)甲酮 480 mg。MS m/z (ESI): 390[M+H]⁺。

步骤 2 合成(3-氨基-5-(五氟硫代)苯基)(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

将(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)(3-硝基-5-(五氟硫代)苯基)甲酮(480 mg, 1.23mmol)、 FeCl_3 (20 mg, 0.12 mmol)、活性炭(100 mg)加入到乙醇(10 mL)中, 向体系中缓慢加入水合肼(247 mg, 4.93 mmol), 混合物在 80℃下搅拌反应过夜。监测反应完全后, 冷却, 抽滤, 反应液旋干, 柱层析得到(3-氨基-5-(五氟硫代)苯基)(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮 375 mg。MS m/z (ESI): 360[M+H]⁺。

步骤 3 合成 *N*-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-5-(五氟硫代)苯基)-2-(4-(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺

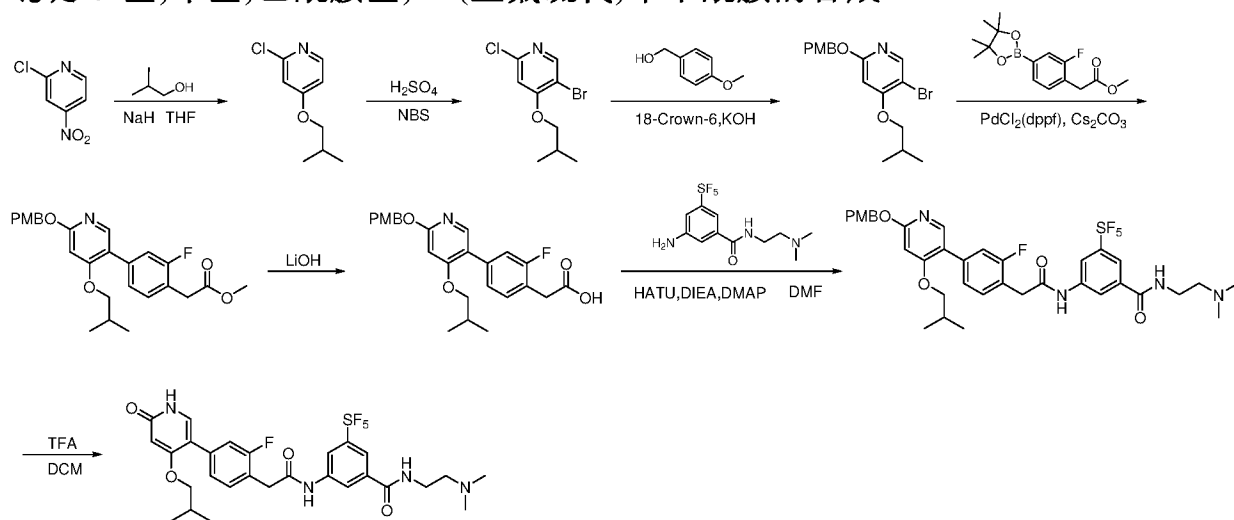
将 2-(4(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酸(429 mg, 1.045 mmol)溶解到 DMF 中, 然后加入 HATU(437 mg, 1.15 mmol)、DMAP(13 mg, 0.104mmol)、DIEA(404 mg, 3.13mmol)、(3-氨基-5-(五氟硫代)苯基)(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮(375 mg, 1.045mmol), 混合物在室温下反应过夜, 反应完全后。加入水淬灭反应, 然后再用 EA(20 mL*2)萃取, 有机相干燥, 旋干, 柱层析得到 *N*-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-5-(五氟硫代)苯基)-2-(4-(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺 320 mg。MS m/z (ESI): 753[M+H]⁺。

步骤 4 合成 *N*-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-5-(五氟硫代)苯基)-2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺

将 *N*-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-5-(五氟硫代)苯基)-2-(4-(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺(320 mg, 0.426 mmol)溶解在 DCM(10 mL)中, 然后加入 TFA(2 mL), 混合物室温下搅拌反应 2 小时。反应完全后, 浓缩反应液, 再用碳酸钠水溶液调至中性, DCM(20 mL*2)萃取, 有机相旋干,

柱层析得到 *N*-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-5-(五氟硫代)苯基)-2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺(化合物 9) 200 mg。MS m/z (ESI): 633 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.40 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.31 (q, J = 3.0, 1.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.36 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.05 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.90 (dd, J = 12.6, 7.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.53 (q, J = 17.8, 14.1 Hz, 4H), 2.68 (d, J = 60.3 Hz, 6H), 2.27 (s, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.29 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

10 实施例 10 *N*-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-(2-(2-氟-4-(4-异丁氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)乙酰胺基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺的合成



步骤 1 合成 2-氯-4-异丁氧基吡啶

将异丁醇(4.68 g, 63.29 mmol)溶解在 THF(50 mL)中, 冰浴下加入 NaH(60%) (3.16 g, 79.11 mmol)搅拌 30 分钟。然后加入 2-氯-4-硝基吡啶(5 g, 31.65 mmol), 反应搅拌过夜。反应完全后, 旋干反应液, 乙酸乙酯萃取, 干燥, 旋干, 柱层析得到 2-氯-4-异丁氧基吡啶 3.6 g。MS m/z (ESI): 186 $[M+H]^+$ 。

步骤 2 合成 5-溴-2-氯-4-异丁氧基吡啶

将 2-氯-4-异丁氧基吡啶(3.6 g, 19.46 mmol)溶解在浓硫酸(20 mL)中, 然后向体系中缓慢分批加入 NBS(5.2 g, 29.19 mmol), 加完后反应液升温至 80℃ 反应 4 小时。反应完全后, 冷却, 将反应液倒入冰水中, 经 EA(50 mL * 3)萃取, 有机相干燥旋干, 柱层析得到 5-溴-2-氯-4-异丁氧基吡啶 1.1 g 产物。MS m/z (ESI): 264 $[M+H]^+$ 。

步骤 3 合成 5-溴-4-异丁氧基-2-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶

室温下, 向 5-溴-2-氯-4-乙氧基吡啶(1.1 g, 4.18 mmol)在甲苯(20 mL)的混合物中加入(4-甲氧基苄基)甲醇(693 mg, 5.02 mmol)、KOH(469 mg, 8.37 mmol)和 18-冠醚-6(110 mg, 0.42 mmol), 混合物在 120℃ 下反应 3 小时。反应完全后, 减压浓缩反应液, 加入水(15 mL), 然后再用 EA(20 mL * 2)萃取, 有机相干燥, 旋干, 柱层析得到 5-溴-4-异丁氧基-2-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶 950 mg。MS m/z (ESI):

366[M+H]⁺。

步骤 4 合成 2-(2-氟-4-(4-异丁氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)苯基)乙酸甲酯

在氮气保护下将 5-溴-4-异丁氧基-2-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶(950 mg, 2.6 mmol)、2-(2-氟-4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙酸甲酯(842 mg, 2.86 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(212 mg, 0.26 mmol)和碳酸铯(1.7 g, 5.2 mmol)加入到单口瓶中, 再加入 1, 4-二氧六环(15 mL)和水(5 mL), 混合物在 95℃下反应 3 小时。反应完全后, 用 EA(20 mL*2)萃取, 有机相干燥, 减压浓缩旋干, 柱层析得到 2-(2-氟-4-(4-异丁氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)苯基)乙酸甲酯 980 mg。MS m/z(ESI): 454[M+H]⁺。

步骤 5 合成 2-(2-氟-4-(4-异丁氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)苯基)乙酸

将 2-(2-氟-4-(4-异丁氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(980 mg, 2.16 mmol)溶解在 THF(15 mL)中, 然后再将氢氧化锂(182 mg, 4.33mmol)水溶液加入反应体系中, 混合物在 60℃下搅拌反应 4 小时。反应完全后, 减压浓缩去除大部分有机相, 加入稀盐酸将体系 pH 调至 7, 析出白色固体, 抽滤, 水洗滤饼, 烘干, 得到 2-(2-氟-4-(4-异丁氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)苯基)乙酸 670 mg。MS m/z(ESI): 440[M+H]⁺。

步骤 6 合成 N-(2-(二甲氨基)乙基)-3-(2-(2-氟-4-(4-异丁氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)苯基)乙酰氨基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺

将 2-(2-氟-4-(4-异丁氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)苯基)乙酸(670 mg, 1.53 mmol)溶解到 DMF 中, 然后再加入 HATU(638 mg, 1.68 mmol)、DMAP(19 mg, 0.153mmol)、DIEA(636 mg, 4.58mmol)、3-氨基-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺(508 mg, 1.53mmol), 混合物在室温下反应过夜, 反应完全后, 加入水淬灭反应, 然后再用 EA(20 mL*2)萃取, 有机相干燥, 旋干, 柱层析得到 N-(2-(二甲氨基)乙基)-3-(2-(2-氟-4-(4-异丁氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)苯基)乙酰氨基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 380 mg。MS m/z(ESI): 755[M+H]⁺。

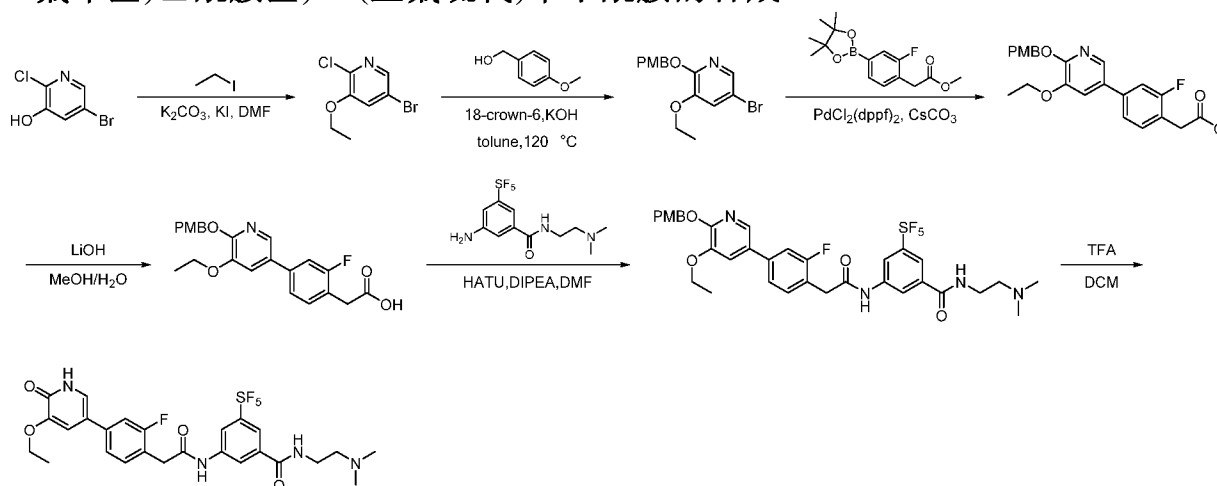
步骤 7 合成 N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-(2-(2-氟-4-(4-异丁氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)乙酰胺基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺

将 N-(2-(二甲氨基)乙基)-3-(2-(2-氟-4-(4-异丁氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)苯基)乙酰氨基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺(380 mg, 0.504 mmol)溶解在 DCM(10 mL)中, 然后加入 TFA(2 mL), 混合物室温下搅拌反应 2 小时。反应完全后, 浓缩反应液, 再用碳酸钠水溶液调至中性, DCM(20 mL*2)萃取, 减压浓缩去除有机相, 柱层析得到 N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-(2-(2-氟-4-(4-异丁氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)乙酰胺基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 (化合物 10) 190 mg。MS m/z(ESI): 635[M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.39 (s, 1H), 10.86 (s,

1H), 8.79 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.77 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.40 (q, J = 6.4 Hz, 4H), 2.24 (s, 6H), 1.97 (dt, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

5

实施例 11 N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-(2-(4-(5-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺的合成



步骤 1 合成化合物 5-溴-2-氯-3-乙氧基吡啶

10 将 5-溴-2-氯吡啶-3-醇(1 g, 4.83 mmol)、碘乙烷(980 mg, 6.28 mmol)、碘化钾(80 mg, 0.483 mmol)和碳酸钾(1.33 g, 9.67 mmol)溶解在 DMF(20 mL)中, 混合液 50℃ 反应过夜。反应完全后, 将反应液倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取, 干燥有机相, 旋干, 柱层析得到 5-溴-2-氯-3-乙氧基吡啶 1.1 g。MS m/z(ESI): 236[M+H]⁺。

步骤 2 合成 5-溴-3-乙氧基-2-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶

15 将 5-溴-2-氯-3-乙氧基吡啶(1.21 g, 5.12 mmol)、(4-甲氧基苄基)甲醇(848mg, 6.14 mmol)、18-冠醚-6 (135 mg, 0.51 mmol)、氢氧化钾(574 mg, 5.23mmol)溶解在 甲苯(15 mL)中, 加热至 120℃ 反应 5h。反应完全后往体系中加水淬灭, EA 萃取, 合并有机相, 干燥有机相, 旋干, 粗产品用 EA/PE=1:3 进行硅胶柱层析得到产物 5-溴-3-乙氧基-2-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶 1.26 g。MS m/z(ESI): 339.2 [M+H]⁺。

20 步骤 3 合成 2-(4-(5-乙氧基-6-(((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺

25 将 5-溴-3-乙氧基-2-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶(1.26 g, 3.73 mmol)、2-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄基)乙酸甲酯(1.21 g, 4.10mmol)、Pd(dppf)Cl₂(270 mg, 0.37 mmol)、Cs₂CO₃(2.43 g, 7.45 mmol)溶解在 1,4-二氧六环/H₂O(40 mL, 3:1)的混合溶液中, 加热至 85℃ 回流反应过夜。反应完全后加水淬灭, EA 萃取, 合并有机相, 干燥旋干, 粗产品用 EA/PE=1:2 进行硅胶柱层析得到产物 2-(4-(5-乙氧基-6-(((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 1.34 g。MS m/z(ESI): 426.5 [M+H]⁺。

步骤4 合成 2-(4-(5-乙氧基-6-(((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酸

将 2-(4-(5-乙氧基-6-(((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酸甲酯 (1.34 g, 3.15 mmol)、氢氧化锂(260 mg, 6.30 mmol)溶解在 MeOH/H₂O(20 mL, 3:1) 中, 室温反应 2 h。监测反应完全后, 将体系旋干, 加水洗涤, 稀盐酸调节 pH 至弱酸性, EA 萃取。合并有机相, 旋干。粗产品用 EA/PE=1:1 进行硅胶柱层析, 得到纯品产物 2-(4-(5-乙氧基-6-(((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酸 1.25 g。MS m/z(ESI): 412.4 [M+H]⁺。

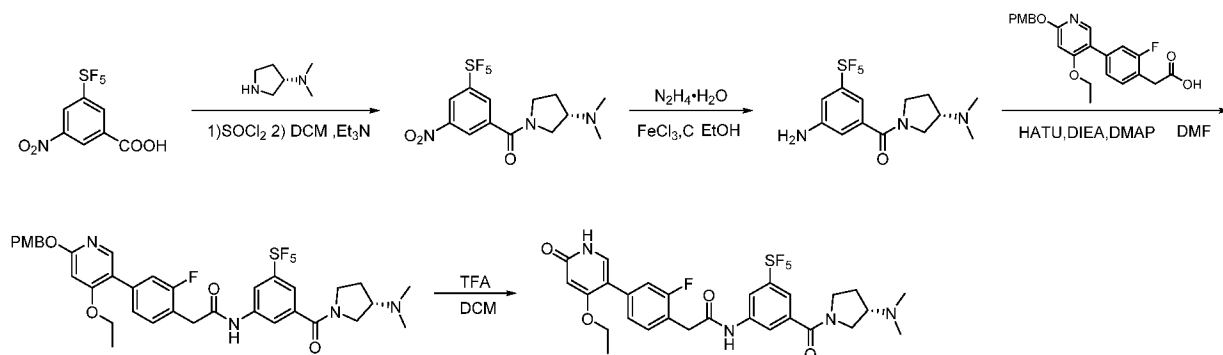
步骤5: 合成 N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-(2-(4-(5-乙氧基-6-(((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰氨基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺

将 2-(4-(5-乙氧基-6-(((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酸(300 mg, 0.73 mmol)溶于干燥的 DMF(10 mL)中, 加入 HATU (305 mg, 0.8 mmol)、3-氨基-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 (243 mg, 0.73 mmol)、DMAP(9.0 mg, 0.07 mmol), 最后加入 DIPEA (377 mg, 2.92 mmol), 室温搅拌 2h。监测反应完全后, 将体系倒入冰水中, EA 萃取, 合并有机相, 旋干。粗产品用 DCM/MeOH=10:1 进行硅胶柱层析, 得到纯产物 N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-(2-(4-(5-乙氧基-6-(((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰氨基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 237 mg。MS m/z(ESI): 727.7 [M+H]⁺。

步骤6: 合成 N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-(2-(4-(5-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺

将 N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-(2-(4-(5-乙氧基-6-(((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰氨基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 (191mg, 0.26 mmol)溶于 DCM 中, 加入 TFA(2 mL), 室温反应 30 min。TLC 监测反应进程, 反应完全后, 将体系旋干, 加水, 二氯甲烷萃取合并有机相, 干燥旋干。粗产品用 DCM/MeOH=10:1 进行硅胶柱层析, 得到纯产物 N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-(2-(4-(5-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺基)-5-(五氟硫代)苯甲酰胺 (化合物 11) 22 mg。MS m/z(ESI): 607.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.84 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.47 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.31 (s, 4H), 1.48-1.15 (m, 4H)。

实施例 12 (S)-N-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-5-(五氟硫代)苯基)-2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺的合成



步骤 1 合成(S)-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)(3-硝基-5-(五氟硫代)苯基)甲酮

将 3-硝基-5-(五氟硫代)苯甲酸(500 mg, 1.71 mmol)溶解在 SOCl_2 (5 mL)中, 加入几滴 DMF, 回流反应 2 小时。反应完全后旋干反应液, 将酰基氯溶于 DCM(5 mL)中, 将混合物滴加到三乙胺(517 mg, 5.12 mmol)和(S)-N,N-二甲基吡咯烷基-3-胺(253 mg, 2.22 mmol)的 DCM(5 mL)溶液中, 在 0°C 下继续反应半小时。反应完全后, 加入水淬灭反应, 分液, 有机相浓缩, 柱层析得到(S)-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)(3-硝基-5-(五氟硫代)苯基)甲酮 470 mg。MS m/z (ESI): $390[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2 合成(S)-(3-氨基-5-(五氟硫代)苯基)(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

将(S)-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)(3-硝基-5-(五氟硫代)苯基)甲酮(470 mg, 1.23 mmol)、 FeCl_3 (20 mg, 0.12 mmol)、活性炭(100 mg)加入到乙醇(10 mL)中, 向体系中缓慢加入水合肼(242 mg, 4.83 mmol), 混合物在 80°C 下搅拌反应过夜。监测反应完全后, 冷却, 抽滤, 反应液旋干, 柱层析得到(S)-(3-氨基-5-(五氟硫代)苯基)(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮 360 mg。MS m/z (ESI): $360[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 3 合成(S)-N-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-5-(五氟硫代)苯基)-2-(4-(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺

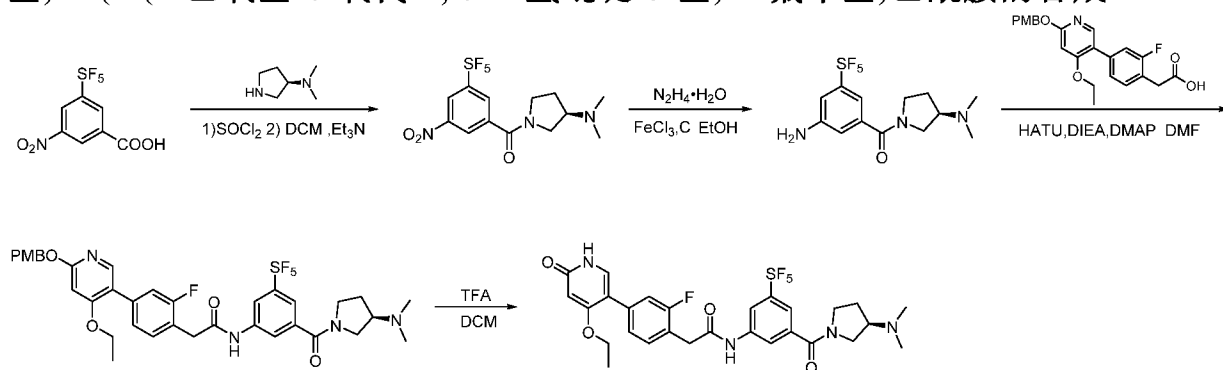
将 2-(4-(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酸(412 mg, 1.003 mmol)溶解到 DMF 中, 然后再加入 HATU(419 mg, 1.103 mmol)、DMAP(12 mg, 0.100 mmol)、DIEA(388 mg, 3.008 mmol)、(S)-(3-氨基-5-(五氟硫代)苯基)(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮(360 mg, 1.003 mmol), 混合物在室温下反应过夜。反应完全后, 加入水淬灭反应, 然后再用 EA(20 mL*2)萃取, 有机相干燥, 旋干, 柱层析得到(S)-N-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-5-(五氟硫代)苯基)-2-(4-(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺 310 mg。MS m/z (ESI): $753[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 4 合成(S)-N-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-5-(五氟硫代)苯基)-2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺

将(S)-N-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-5-(五氟硫代)苯基)-2-(4-(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺(310 mg, 0.412 mmol)溶解在 DCM(10 mL)中, 然后加入 TFA(2 mL), 混合物室温下搅拌反应 2 小时。反应完全后, 浓缩反应液, 再用碳酸钠水溶液调至中性, DCM(20 mL*2)萃取, 有机相旋干,

柱层析得到(*S*)-*N*-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-5-(五氟硫代)苯基)-2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺(化合物 12) 170 mg。MS m/z (ESI): 633[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.40 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.36 – 8.30 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.05 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.86 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.56 – 3.46 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.20 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

10 实施例 13 (*R*)-*N*-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-5-(五氟硫代)苯基)-2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺的合成



步骤 1 合成(*R*)-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)(3-硝基-5-(五氟硫代)苯基)甲酮

将 3-硝基-5-(五氟硫代)苯甲酸(500 mg, 1.71 mmol)溶解在 SOCl₂(5 mL)中, 再加入几滴 DMF, 回流反应 2 小时。反应完全后旋干反应液, 将酰基氯溶于 DCM(5 mL)中, 将混合物滴加到三乙胺(517 mg, 5.12 mmol)和(*R*)-*N*, *N*-二甲基吡咯烷-3-胺(253 mg, 2.22 mmol)的 DCM(5 mL)溶液中, 在 0℃下继续反应半小时。反应完全后, 加入水淬灭反应, 分液, 有机相浓缩, 柱层析得到(*R*)-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)(3-硝基-5-(五氟硫代)苯基)甲酮 560 mg。MS m/z (ESI): 390[M+H]⁺。

步骤 2 合成(*R*)-(3-氨基-5-(五氟硫代)苯基)(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮

将(*R*)-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)(3-硝基-5-(五氟硫代)苯基)甲酮(560 mg, 1.23 mmol)、FeCl₃(23 mg, 0.14 mmol)、活性炭(100 mg)加入到乙醇(10 mL)中, 然后再慢慢加入水合肼(288 mg, 5.76 mmol), 混合物在 80℃下搅拌反应过夜, 监测反应完全后, 冷却, 抽滤, 反应液旋干, 柱层析得到(*R*)-(3-氨基-5-(五氟硫代)苯基)(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮 420 mg。MS m/z (ESI): 360[M+H]⁺。

25 步骤 3 合成(*R*)-*N*-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-5-(五氟硫代)苯基)-2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺

将 2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酸(481 mg, 1.17 mmol)溶解到 DMF 中, 然后再加入 HATU(489 mg, 1.29 mmol)、DMAP(14 mg, 0.117 mmol)、DIEA(453 mg, 3.51 mmol)、(*R*)-(3-氨基-5-(五氟硫代)苯基)(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮(420 mg, 1.17 mmol), 混合物在室温下反应过夜。反应完全后,

加入水淬灭反应，然后再用 EA(20 mL*2)萃取，有机相干燥，旋干，柱层析得到 (R)-N-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-5-(五氟硫代)苯基)-2-(4-(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺 350 mg。MS m/z(ESI): 753[M+H]⁺。

步骤 4 合成 (R)-N-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-5-(五氟硫代)苯基)-2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1, 6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺

将 (R)-N-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-5-(五氟硫代)苯基)-2-(4-(4-乙氧基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺(350 mg, 0.465 mmol)溶解在 DCM(10 mL)中，然后加入 TFA(2 mL)，混合物室温下搅拌反应 2 小时。反应完全后，浓缩反应液，再用碳酸钠水溶液调至中性，DCM(20 mL*2)萃取，有机相旋干，柱层析得到 (R)-N-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-5-(五氟硫代)苯基)-2-(4-(4-乙氧基-6-氧代-1, 6-二氢吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙酰胺 (化合物 13) 200 mg。MS m/z(ESI): 633[M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶) δ 11.40 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.29 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.05 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.95 – 3.86 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.73 – 3.47 (m, 4H), 2.75 (d, J = 50.1 Hz, 6H), 2.29 (s, 1H), 2.10 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

生物活性测试例 1:

(a)体外筛选实验-HTRF 方法检测化合物对 RET 的抑制活性

方法如下:

1. 1x 激酶缓冲液的配制: 5x 酶缓冲液与蒸馏水以 1: 4 混匀, 终浓度是 5mM 氯化镁; 1mM 二硫苏糖醇。

2. 用 100%二甲基亚砷将测试化合物(5 mM 储液)稀释 5 倍至 1 mM, 在 384 孔稀释板中以 1:3 进行等比稀释 10 个浓度。

3. 使用 Echo 550 移液系统将 0.2 μL 梯度稀释的化合物加到 384 孔板中, 每个浓度 2 个复孔, 二甲基亚砷终浓度为 0.5%(v/v)。测试化合物的梯度浓度为 5000、1666.7、555.5、185.18、61.72、20.57、6.858、2.286、0.764、0.254 nM。

4. 用 1x 激酶缓冲液配制 2x RET(0.1 ng/μL)。

5. 在 384 孔板加入 5μL 的 2x RET, 1000g 离心 30s, 室温孵育 10 min。

6. 用 1x 激酶缓冲液配制 2x 酪氨酸激酶-生物素标记的底物(2 μM)和腺嘌呤核苷三磷酸(20 μM)混合液。

7. 加入 5μL 酪氨酸激酶-生物素标记的底物和腺嘌呤核苷三磷酸混合液以启动反应。1000g 离心 30s, 封板, 室温孵育 30 min。

8. 用均相时间分辨荧光技术检测缓冲液配制 2x Sa-XL 665(注: 一种试剂)(125 μM)和酪氨酸激酶-抗体-穴状化合物混合液。

9. 每孔加入 10μL Sa-XL 665 和酪氨酸激酶-抗体-穴状化合物混合液, 1000 g

离心 30s, 室温孵育 1h。

10. Envision 2104 酶标仪 615 nm 和 665 nm 读板, 计算比率 (665/615 nm)。

11. 抑制率计算如下:

$$\text{抑制率} = \left[1 - \frac{R1 - R2}{R0 - R2} \right] \times 100\%$$

式中,

5 R0 是溶媒空白组的酶标仪板平均比率

R1 是测试化合物酶标仪板比率

R2 是 100%抑制 RET 酶活性的酶标仪板平均比率

通过将化合物浓度的抑制率值和对数拟合到非线性回归(剂量反应-可变斜率)中, 用 GraphPad 6.0 软件计算 IC₅₀。

10 (b) 体外筛选实验-HTRF 方法检测化合物抑制 VEGFR2 活性测试

实验步骤:

1. 1x 激酶缓冲液配制: 5x 酶缓冲液与蒸馏水以 1: 4 混匀, 终浓度是 5mM 氯化镁; 1mM 二硫苏糖醇; 1mM 氯化锰。

15 2. 用 100%二甲基亚砜将测试化合物(5 mM 储液)稀释 5 倍至 1 mM, 在 384 孔稀释板中以 1:3 进行等比稀释 10 个浓度。

3. 使用 Echo 550 移液系统将 0.2 μL 梯度稀释的化合物加到 384 孔细胞培养板 (Corning, 3570)中, 每个浓度 2 个复孔, 二甲基亚砜终浓度为 0.5%(v/v)。测试化合物的梯度浓度为 5000、1666.7、555.5、185.18、61.72、20.57、6.858、2.286、0.764、0.254 nM。

20 4. 用 1x 激酶缓冲液配制 2x VEGFR2(0.02 ng/μL)。

5. 在 384 孔板加入 5μL 的 2x VEGFR2, 1000g 离心 30s, 室温孵育 10 min。

6. 用 1x 激酶缓冲液配制 2x 酪氨酸激酶-生物素标记的底物(2 μM)和 ATP(8 μM)混合液。

25 7. 加入 5μL 酪氨酸激酶-生物素标记的底物和腺嘌呤核苷三磷酸混合液以启动反应。1000g 离心 30s, 封板, 室温孵育 40 min。

8. 用均相时间分辨荧光技术检测缓冲液配制 2x Sa-XL 665(125 μM)和酪氨酸激酶-抗体-穴状化合物混合液。

9. 每孔加入 10μL Sa-XL 665 和酪氨酸激酶-抗体-穴状化合物混合液, 1000g 离心 30 s, 室温孵育 1 h。

30 10. Envision 2104 酶标仪 615 nm 和 665 nm 读板, 计算比率(665/615nm)。

11. 抑制率计算如下:

$$\text{抑制率} = \left[1 - \frac{R1 - R2}{R0 - R2} \right] \times 100\%$$

式中,

R0 是溶媒空白组的酶标仪板平均比率

R1 是测试化合物酶标仪板比率

R2 是 100%抑制 RET 酶活性的酶标仪板平均比率

12. 通过将化合物浓度的抑制率值和对数拟合到非线性回归(剂量反应-可变斜率)中, 用 GraphPad 6.0 计算 IC_{50} 。

5 (c) 体外筛选实验- CellTiter-Glo 发光法检测化合物抑制 Ba/F3-KIF5B-RET 细胞活力测试

实验步骤:

1. 利用 Neon®转染系统方法将包含人源 KIF5B-RET cDNA 的哺乳动物细胞表达载体导入 Ba/F3 细胞, 经嘌呤霉素筛选过后存活的克隆进行细胞生长抑制功能实验和蛋白免疫印迹法验证 RET 稳定高表达的细胞系。

2. 细胞培养于 RPMI 1640 培养液、10%胎牛血清、1%青霉素-链霉素、2 μ g/mL 嘌呤霉素的培养基中, 置于 37°C、5%二氧化碳细胞培养箱中培养。

3. 用 100%二甲基亚砷将测试化合物(5 mM 储液)稀释 2.5 倍至 2 mM, 在 384 孔稀释板中以 1:3 进行等比稀释 10 个浓度。

15 4. 使用 Echo 550 移液系统将 0.2 μ L 梯度稀释的化合物加到 384 孔细胞培养板 (Corning, 3570)中, 每个浓度 2 个复孔, 二甲基亚砷终浓度为 0.5%(v/v)。测试化合物的梯度浓度为 5000、1666.7、555.5、185.18、61.72、20.57、6.858、2.286、0.764、0.254 nM。

20 5. 每孔加入 40 μ L 含 800 个 Ba/F3-KIF5B-RET 细胞悬液, 于 5%二氧化碳细胞培养箱培养 72 h。

6. 按每孔 20 μ L Cell Titer-Glo 试剂加入细胞培养板, 震荡混匀 2min 以裂解细胞, 然后室温孵育 30min, 用 Envision 2104 酶标仪读取荧光信号值。

7. 数据由 XLFit 5.0 按 4 参数公式:

$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$ 拟合计算 IC_{50} 值。

25 (d) 体外筛选实验- CellTiter-Glo 发光法检测化合物抑制 TT (人甲状腺髓样癌细胞) 细胞活力

实验步骤:

30 1. 细胞培养于 384 孔细胞培养板(Corning, 3570)中, 含 F12K 培养基、20%胎牛血清、1%青霉素-链霉素的培养基中, 置于 37°C、5% CO₂ 细胞培养箱中培养过夜。

2. 用 100% DMSO 将测试化合物 (5 mM 储液) 稀释 2.5 倍至 2 mM, 在 384 孔稀释板中以 1:3 进行等比稀释 10 个浓度。

35 3. 使用 Echo 550 将 0.2 μ L 梯度稀释的化合物加到 384 孔细胞, 每个浓度 2 个复孔, DMSO 终浓度为 0.5% (v/v)。测试化合物的梯度浓度为 1000, 333.33, 111.11, 37.04, 12.35, 4.12, 1.37, 0.46, 0.15, 0.05 nM。于 5%二氧化碳细胞培养箱培养 72 h。

4. 按每孔 30 μ L Cell Titer-Glo Reagent 加入细胞培养板，震荡混匀 2min 以裂解细胞，然后室温避光孵育 30min，用 Envision 2104 读取 luminescence 信号值。

5. 数据由 XLFit 5.0 按 4 参数公式： $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))})$ 拟合计算 IC_{50} 值。

5 测试结果如表 1 所示

表 1

化合物	RET 激酶活性(nM)	Ba/F3-KIF5B-RET 细胞活性(nM)	TT 细胞活性(nM)	VEGFR2 激酶活性(nM)
BOS 589	0.23	556.3	25.04	92.97
化合物 1	0.26	89.28	2.45	14.65
化合物 2	2.12	660.9	-	-
化合物 3	0.67	592.8	-	-
化合物 4	0.935	-	-	-
化合物 5	2.729	-	-	-
化合物 6	6.355	-	-	-
化合物 7	1.295	-	-	-
化合物 8	2.193	-	-	-
化合物 9	1.563	-	-	-
化合物 10	0.467	-	-	-
化合物 11	0.529	-	-	-
化合物 12	1.575	-	-	-
化合物 13	1.269	-	-	-

“-”表示未提供。

(e)体外筛选实验-HTRF 方法检测化合物对 TRK 的抑制活性

方法如下：

- 10
- 15
1. 1x 激酶缓冲液的配制：5x 酶缓冲液与蒸馏水以 1：4 混匀，终浓度是 5mM 氯化镁；1mM 二硫苏糖醇。
 2. 用 100%二甲基亚砜将测试化合物(5 mM 储液)稀释 5 倍至 1 mM，在 384 孔稀释板中以 1:3 进行等比稀释 10 个浓度。
 3. 使用 Echo 550 移液系统将 0.2 μ L 梯度稀释的化合物加到 384 孔板中，每个浓度 2 个复孔，二甲基亚砜终浓度为 0.5%(v/v)。测试化合物的梯度浓度为 5000、1666.7、555.5、185.18、61.72、20.57、6.858、2.286、0.764、0.254 nM。
 4. 用 1x 激酶缓冲液配制 2x TRK A/TRK B/TRK C/TRK A G595R/TRK A G667C。
 5. 在 384 孔板加入 5 μ L 的 2x TRK A/TRK B/TRK C/TRK A G595R/TRK A G667C，

1000g 离心 30s, 室温孵育 10 min。

6. 用 1x 激酶缓冲液配制 2x 苏氨酸蛋白磷酸酶-生物素标记的底物和腺嘌呤核苷三磷酸混合液。

7. 加入 5 μ L 酪氨酸激酶-生物素标记的底物和腺嘌呤核苷三磷酸混合液以启动反应。1000g 离心 30s, 封板, 室温孵育 40 min。

8. 用均相时间分辨荧光技术检测缓冲液配制 4x Sa-XL 665(注: 一种试剂)和酪氨酸激酶-抗体-穴状化合物混合液。

9. 每孔加入 5 μ L Sa-XL 665 和 5 μ L 苏氨酸蛋白磷酸酶-抗体-穴状化合物混合液, 1000 g 离心 30s, 室温孵育 1h。

10. Envision 2104 酶标仪 615 nm 和 665 nm 读板, 计算比率 (665/615 nm)。

11.抑制率计算如下:

$$\text{抑制率} = \left[1 - \frac{R1 - R2}{R0 - R2} \right] \times 100\%$$

式中,

R0 是溶媒空白组的酶标仪板平均比率

R1 是测试化合物酶标仪板比率

15 R2 是 100%抑制 RET 酶活性的酶标仪板平均比率

通过将化合物浓度的抑制率值和对数拟合到非线性回归(剂量反应-可变斜率)中, 用 GraphPad 6.0 软件计算 IC50。数据由 XLFit 5.0 按 4 参数公式: $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC50} - X) * \text{HillSlope}))})$ 拟合计算 IC50 值。

测试结果如表 2 所示:

20

表 2

化合物	TRK A (nM)	TRK B (nM)	TRK C (nM)	TRK A G595R (nM)	TRK A G667C (nM)
LOXO-195	0.31	0.39	1.61	0.77	14.28
BOS 589	10.73	9.99	16.47	51.31	0.42
GSK-3179106	620.0	61.53	78.50	2099	0.686
化合物 1	1.37	0.77	2.10	2.79	0.26
化合物 2	-	-	-	-	-
化合物 3	-	-	-	-	-
化合物 4	24.38	15.40	12.96	111.3	0.926
化合物 5	167.2	57.26	66.50	874.5	1.073
化合物 6	332.6	180.9	181.8	>2000	2.623
化合物 7	20.14	9.476	6.282	84.58	0.979
化合物 8	152.9	57.08	64.63	991.1	1.155
化合物 9	28.18	17.66	13.80	122.0	0.654

化合物 10	1.375	0.761	0.452	2.511	0.466
化合物 11	1.761	0.858	0.637	5.765	0.538
化合物 12	24.23	18.19	10.23	109.4	1.839
化合物 13	26.88	5.854	8.018	83.20	1.104

‘-’表示未提供。

从上述数据可以看出，本发明所列举的化合物对 Trk A, Trk B, Trk C, 及其部分突变株具有良好的抑制活性。

(f) 体内药效评估-化合物在遥测肠易激综合征(IBS)模型中的效果

5 实验动物：正常 SD 大鼠，280-350g；

受测化合物：化合物 1 (10 mg/kg)、BOS-589 (10 mg/kg)；

实验步骤：

1. 50mg/kg 戊巴比妥钠麻醉动物，腹外斜肌埋置 DSI 遥测植入子，记录 EMG 信号；
- 10 2. 定义给药当天为实验第 1 天 (D1)，D1-D3，每天灌胃给药 2 次；D3.5，上午给药及直肠给予醋酸刺激 1 小时后进行直肠扩张实验，气囊压力设置为 60mmHg，记录 EMG 信号，检测持续 10 分钟。

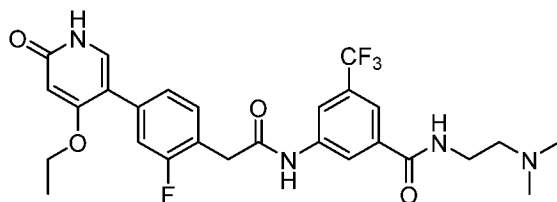
15 数据分析：原始数据由 DSI 系统 Ponemah 软件采集，用 NeuroScore 软件和 Spike2 分析。计算所记录 EMG 信号的，每个压力值统计 10 分钟。实验数据由平均值±标准误 (Mean±SEM) 表示，采用 t-检验进行统计分析， $P < 0.05$ 表示有统计学意义， $P < 0.01$ 表示有显著性差异， $P < 0.001$ 表示有极显著性差异。

实验结果：

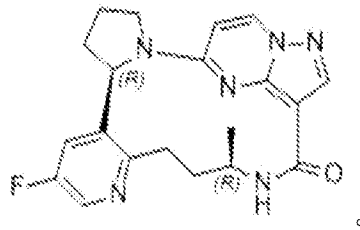
组别	Burst number (0 mm Hg)	Burst number (60 mm Hg)
阴性对照组	33	60
BOS-589 (10 mg/kg)	19 ($p < 0.05$)	41 ($p < 0.05$)
化合物 1 (10 mg/kg)	12 ($p < 0.01$)	32 ($p < 0.01$)

20 本实验结果表明，在给药后进行直肠扩张实验，化合物 1 (10 mg/kg) 组腹外斜肌 EMG 信号 burst number 均显著减少。说明化合物 1 对醋酸诱导的大鼠内脏敏感模型有一定疗效，且同剂量下化合物 1 的治疗效果比 BOS-589 更显著。

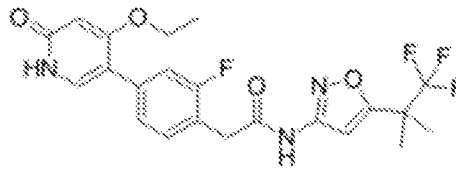
BOS 589 的结构如下：



BOS-589



LOXO-195 的结构如下：



GSK-3179106 的结构如下：

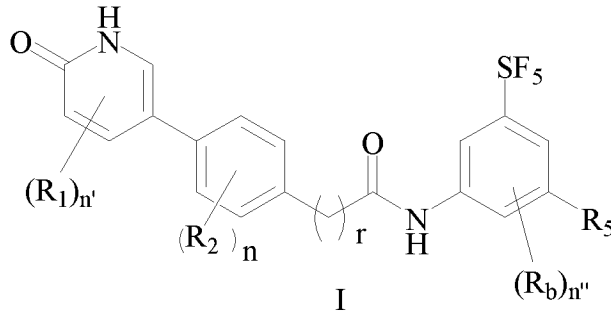
5 综上所述,本发明的化合物具有较好的 RET 激酶抑制活性和 TRK 激酶抑制活性；
发明人通过研究也意外的发现 BOS 589、GSK-3179106 同样具备一定的 TRK 激酶
抑制活性。

与化合物 BOS 589 相比,本发明的化合物的 Ba/F3-KIF5B-RET 细胞活性提高
6 倍,TT 细胞活性提升 12 倍；与 LOXO-195 相比,本发明的化合物对于突变型
TRK 激酶（如 TRK A G595R/TRK A G667C）有更强的抑制活性；本发明的化合
物在 IBS 模型（醋酸诱导的肠超敏模型）中的治疗效果显著优于相同剂量的
10 BOS-589（部分化合物的实验结果未示出）。本发明请求保护的化合物的上述意
料不到的技术效果,发明人推测可能原因是化合物中的五氟化硫官能团使其具有
独特的物理化学性质与三维空间结构,能更好的结合 RET/TRK 蛋白的相应口袋,
使得本发明化合物的具有更好的 RET/TRK 激酶抑制活性。

15 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考,就如同每一篇文献被
单独引用作为参考那样。此外应理解,在阅读了本发明的上述讲授内容之后,本
领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所
附权利要求书所限定的范围。

权 利 要 求

1. 式 I 化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药；



式中，

各 R_1 独立地为 H、卤素或选自取代或未取代的羟基、氨基、C1-C6 烷基、

$R'-O-(\overset{s}{\text{O}}-R')$ 、C3-C6 环烷基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基、 $R'NH-(\overset{s}{\text{N}}-R')$ 、

$R'R''N-(\overset{s}{\text{N}}-R'')$ ；

10 R' 、 R'' 各自独立地选自取代或未取代的 C1-C6 烷基、C3-C6 环烷基、3-6 元杂环基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基，其中，所述取代是指被一个或多个选自下组的基团取代：卤素、羟基、C1-C6 烷基；

或当两个 R_1 连接至环上相邻的两个原子时，其可以稠合形成取代或未取代的 C4-C8 环烯基、4-8 元杂环基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基；

15 各 R_2 独立地为 H、卤素、氰基、硝基或选自取代或未取代的羟基、氨基、

$R_8C(O)O-(\overset{s}{\text{O}}-R_8)$ 、 $R_8C(O)-(\overset{s}{\text{C}}=O-R_8)$ 、 $R_8S(O)_2(\overset{s}{\text{S}}(O)_2-R_8)$ 、C1-C6 烷基、C3-C6 环烷基；

或当两个 R_2 连接至环上相邻的两个原子时，其可以稠合形成取代或未取代的 C4-C8 环烯基、4-8 元杂环基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基；

20 各 R_b 独立地为卤素、氰基、硝基或选自取代或未取代的氨基、

$R_8C(O)O-(\overset{s}{\text{O}}-R_8)$ 、 $R_8C(O)-(\overset{s}{\text{C}}=O-R_8)$ 、 $R_8S(O)_2(\overset{s}{\text{S}}(O)_2-R_8)$ 、C1-C6 烷基、C3-C6 环烷基、3-8 元环杂烷基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基、 $-OR_6(\overset{s}{\text{O}}-R_6)$ 、

$-CONR_7R'_7(\overset{s}{\text{N}}-R_7)$ ，其中，所述取代是指被一个或多个 R_a 取代；

各 R_a 独立地选自卤素、氰基、羟基、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6

25 烷氧基、卤代 C1-C6 烷氧基、 $-NR_7R'_7(\overset{s}{\text{N}}-R_7)$ ；

R_6 、 R_7 和 R'_7 各自独立地选自 H、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C3-C6 环烷基、卤代 C3-C6 环烷基、3-8 元环杂烷基；

R_5 为 -H、氰基、卤素、硝基或选自取代或未取代的醛基、 $R_8C(O)-(\text{---})-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-R_8$ 、 $R_8S(O)_2(\text{---})-\overset{\text{O}}{\parallel}{S}-R_8$ 、氨基、羟基、C1-C6 烷基、3-8 元杂烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、3-8 元杂环基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、 $-(L_1)_p-OH$ 、 $-(L_1)_p-(C1-C6 \text{ 烷基氧基})$ 、 $-C(O)OR_8(\text{---})-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-R_8$ 、 $-(L_1)_p-N(R_9)(R'_9)(\text{---})-\overset{\text{R}_9}{\underset{\text{R}'_9}{\text{N}}}-R'_9$ 、 $-C(O)-N(R_{10})(R'_{10})(\text{---})-\overset{\text{O}}{\parallel}{N}-R_{10}$ 、 $-C(O)-N(R_{11})-(L_2)_m-N(R'_{11})(R''_{11})(\text{---})-\overset{\text{O}}{\parallel}{N}-R_{11}$ 、 $-C(O)-N(R_{11})-(L_2)_m-N(R'_{11})(R''_{11})(\text{---})-\overset{\text{O}}{\parallel}{N}-R'_{11}$);

或者 R_6 和 R_5 位于相邻的两个 C 原子时，与其连接的 C 原子稠合形成取代或未取代的 C4-C8 环烯基、4-8 元环杂基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基；

10 R_8 、 R_{10} 、 R'_{10} 、 R_{11} 、 R'_{11} 和 R''_{11} 各自独立地为 H 或选自取代或未取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、3-6 元环杂烷基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基，所述取代是指被一个或多个选自下组的基团取代：卤素、羟基、C1-C6 烷基、 $N(R'_{13})(R''_{13})$ ； R'_{13} 和 R''_{13} 各自独立选自 H、卤素、C1-C6 烷基；

或者 R_{10} 和 R'_{10} 与其连接的 N 原子一起形成取代或未取代的 3-8 元杂环基；

15 或者 R'_{11} 和 R''_{11} 与其连接的 N 原子一起形成取代或未取代的 3-8 元杂环基； R_9 和 R'_9 各自独立地为 H、氰基或选自取代或未取代的醛基、C1-C6 烷基、

$-NR_{12}R'_{12}(\text{---})-\overset{\text{R}_{12}}{\underset{\text{R}'_{12}}{\text{N}}}-R'_{12}$ 、羟基、3-8 元杂烷基、3-8 元杂环基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基，其中， R_{12} 和 R'_{12} 各自独立地选自 C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、C3-C6 环杂烷基；

20 或者 R_9 和 R'_9 与其连接的 N 原子一起形成取代或未取代的 3-8 元杂环基；

如无特别说明，所述取代是指被一个或多个 R 取代；

各 R 独立地选自卤素、氰基、醛基、羟基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基；

25 各 L_1 和 L_2 独立地选自： $-CR_fR_g(\text{---})-\overset{\text{R}_f}{\underset{\text{R}_g}{\text{C}}}-$ 、CO、SO₂；其中， R_f 和 R_g 各自独立地选自 H、C1-C6 烷基、卤素、氰基、羟基、氨基；

r 为 1、2 或 3；

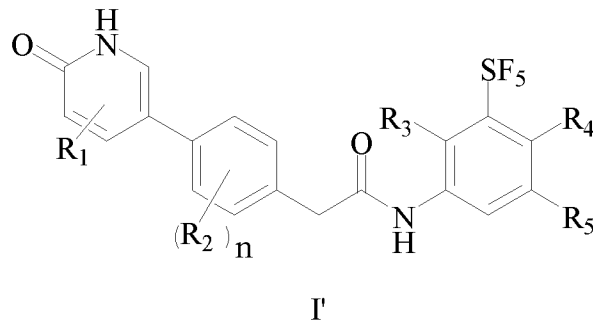
m 和 p 各自独立地为 1、2、3、4、5 或 6；

n 为 0、1 或 2；

n' 为 0、1、2 或 3；

30 n'' 为 0、1、2 或 3。

2. 如权利要求 1 所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药, 其特征在于, 其具有式 I' 所示的结构:



式中,

- 5 R_1 选自 H、卤素、羟基、氨基、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤代 C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、卤代 C3-C6 环烷基、C3-C6 环烷氧基、卤代 C3-C6 环烷氧基、(C1-C6 烷基)NH-、(C1-C6 烷基)(C1-C6 烷基)N-;

各 R_2 独立地选自 H、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C3-C6 环烷基、卤代 C3-C6 环烷基;

- 10 R_3 和 R_4 各自独立地选自 H、卤素、羟基、氨基、氰基、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C3-C6 环烷基、3-8 元环杂烷基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基、

$-\text{OR}_6(\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{N}(\text{R}_7)\text{R}'_7)$ 、 $-\text{CONR}_7\text{R}'_7(\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{N}(\text{R}_7)\text{R}'_7)$, 其中, 所述 C1-C6 烷基任选地被一个或多个选自下组的基团取代氰基、羟基、C1-C6 烷氧基、卤代 C1-C6 烷氧基、

- 15 $-\text{NR}_7\text{R}'_7(\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{N}(\text{R}_7)\text{R}'_7)$, 所述 C6-C10 芳基或者 5-10 元杂芳基任选地被一个或多个选自下组的基团取代卤素、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基;

R_6 、 R_7 和 R'_7 各自独立地选自 H、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C3-C6 环烷基、卤代 C3-C6 环烷基、3-8 元环杂烷基;

R_5 选自: 氢、氰基、醛基、 $\text{R}_8\text{C}(\text{O})-(\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{R}_8)$ 、氨基、羟基、卤素、C1-C6 烷基、3-8 元杂烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 亚烷基-OH、 $-(\text{L}_1)_p-(\text{C1-C6 烷氧基})$ 、

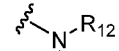
- 20 C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8(\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\text{R}_8)$ 、

$-(\text{L}_1)_p-\text{N}(\text{R}_9)(\text{R}'_9)(\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{N}(\text{R}_9)\text{R}'_9)$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{10})(\text{R}'_{10})(\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{N}(\text{R}_{10})\text{R}'_{10})$ 、
 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{11})-(\text{L}_2)_m-\text{N}(\text{R}'_{11})(\text{R}''_{11})(\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{N}(\text{R}_{11})\text{R}'_{11})$;

R_8 、 R_{10} 、 R'_{10} 、 R_{11} 、 R'_{11} 和 R''_{11} 各自独立地选自 H、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、3-6 元环杂烷基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基;

- 25 芳基;

或者 R_{10} 和 R'_{10} 与其连接的 N 原子一起形成取代或未取代的 3-8 元杂环基, 其中, 所述取代是指被一个或多个选自下组的基团取代: 卤素、氰基、-CHO、羟基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、 $N(R'_{13})(R''_{13})$; R'_{13} 和 R''_{13} 各自独立选自 H、卤素或 C1-C6 烷基;



- 5 R_9 和 R'_9 各自独立地选自氰基、醛基、C1-C6 烷基、 $-NR_{12}R'_{12}$ ($\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} R_{12} \\ | \\ R'_{12} \end{array}$), 羟基、3-8 元杂烷基、3-8 元杂环基、5-10 杂芳基, 其中, R_{12} 和 R'_{12} 各自独立地选自 C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、C3-C6 环杂烷基;

- 或者 R_9 和 R'_9 与其连接的 N 原子一起形成取代或未取代的 3-8 元杂环基, 其中, 所述取代是指被一个或多个选自下组的基团取代: 卤素、氰基、醛基、羟基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基;
- 10



L_1 和 L_2 各自独立地为 $-\text{CR}_f\text{R}_g-$ ($\begin{array}{c} R_f \\ | \\ \text{---} \text{C} \text{---} \\ | \\ R_g \end{array}$), 其中, 所述 R_f 和 R_g 各自独立地选自 H、C1-C6 烷基、卤素、氰基、羟基、氨基;

n 为 0、1 或 2;

m 和 p 各自独立地为 1、2、3、4、5 或 6。

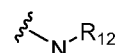
- 15 3. 如权利要求 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药, 其特征在于, R_1 选自: C1-C6 烷氧基、卤代 C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷氧基、卤代 C3-C6 环烷氧基;

R_5 选自氰基、醛基、 $R_8\text{C}(\text{O})-$ ($\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \text{C} \text{---} R_8 \end{array}$), C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、3-8 元杂烷基、-C1-C6 亚烷基-OH、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、 $-(L_1)_p-(\text{C1-C6 烷氧基})$ 、

- 20 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ ($\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \text{---} R_8 \end{array}$), $-(L_1)_p-\text{N}(\text{R}_9)(\text{R}'_9)$ ($\begin{array}{c} R_9 \\ | \\ \text{---} \text{N} \text{---} R'_9 \\ | \\ (L_1)_p \end{array}$), $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{10})(\text{R}'_{10})$ ($\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \text{N} \text{---} R'_{10} \\ | \\ R_{10} \end{array}$),
 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{11})-(L_2)_m-\text{N}(\text{R}'_{11})(\text{R}''_{11})$ ($\begin{array}{c} R_{11} \quad R'_{11} \\ | \quad | \\ \text{---} \text{N} \text{---} (L_2)_m \text{---} \text{N} \text{---} R'_{11} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad R''_{11} \end{array}$);

R_8 、 R_{10} 、 R'_{10} 、 R_{11} 、 R'_{11} 和 R''_{11} 各自独立地选自 H、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、C3-C6 环杂烷基、C6-C10 芳基、5-10 元杂芳基;

- 25 或者 R_{10} 和 R'_{10} 与其连接的 N 原子一起形成取代或未取代的 3-8 元杂环基, 其中, 所述取代是指被一个或多个选自下组的基团取代: 卤素、氰基、醛基、羟基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、 $N(R'_{13})(R''_{13})$; R'_{13} 和 R''_{13} 各自独立选自 H、卤素、C1-C6 烷基;



- 30 R_9 和 R'_9 各自独立地选自氰基、醛基、C1-C6 烷基、 $-NR_{12}R'_{12}$ ($\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} R_{12} \\ | \\ R'_{12} \end{array}$), 羟基、3-8 元杂烷基、3-8 元杂环基、5-10 杂芳基, 其中, R_{12} 和 R'_{12} 各自独立地选自:

C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、C3-C6 环杂烷基；

或者 R_9 和 R'_9 与其连接的 N 原子一起形成取代或未取代的 3-8 元杂环基，其中，所述取代是指被一个或多个选自下组的基团取代：卤素、氰基、醛基、羟基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基；



5 L_1 和 L_2 各自独立地为 $-CR_fR_g-$ (其中，所述 R_f 和 R_g 各自独立地选自 H、C1-C6 烷基、卤素、氰基、羟基、氨基；

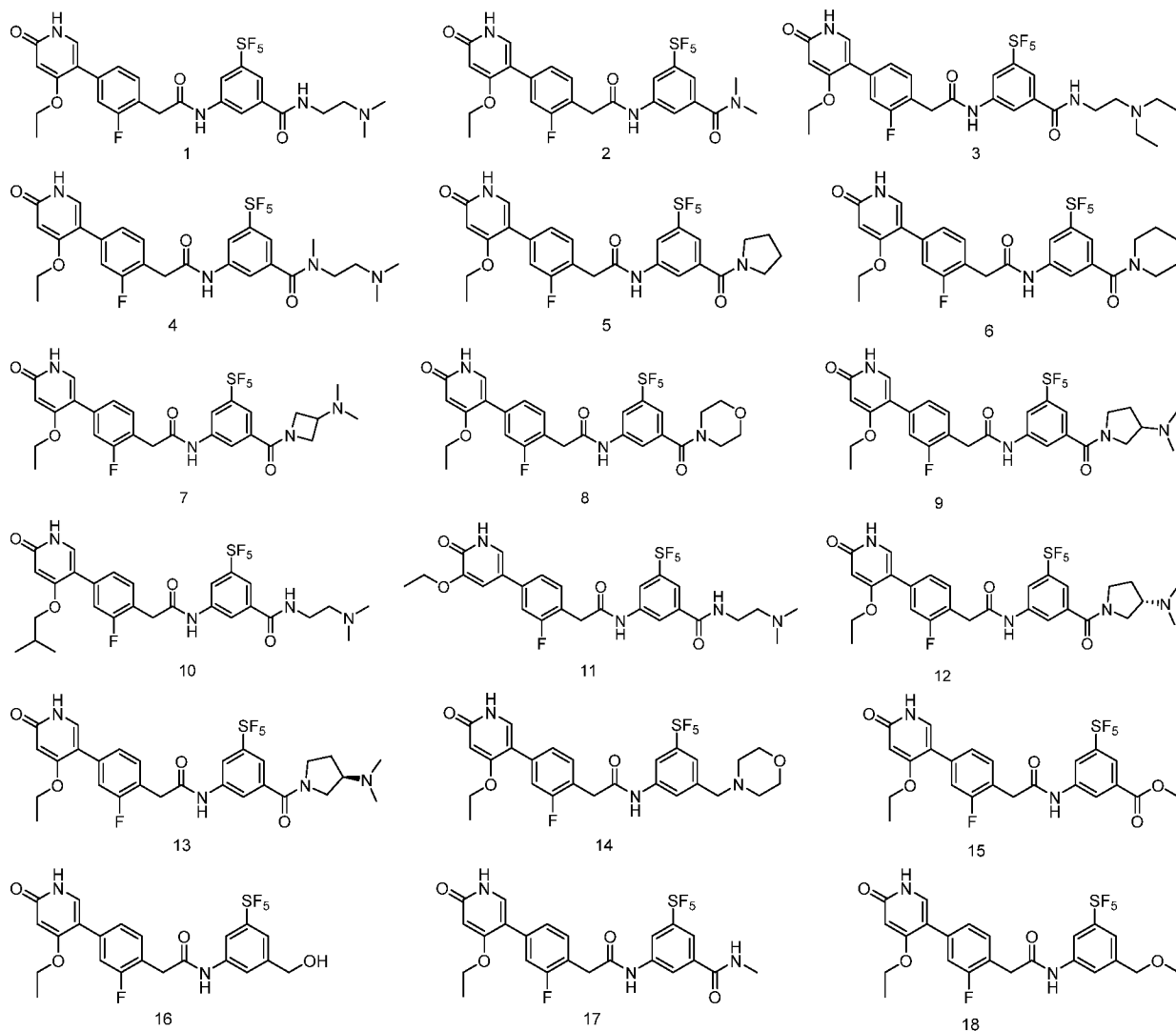
m 和 p 各自独立地为 1、2、3、4、5 或 6；

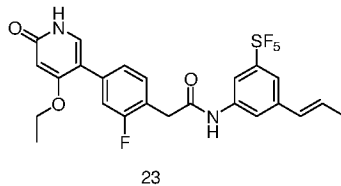
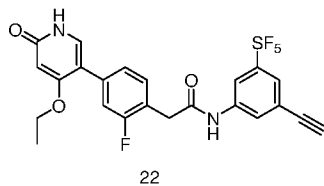
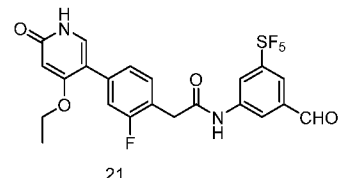
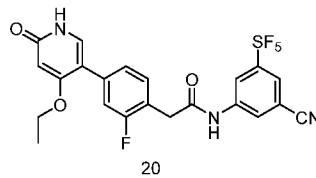
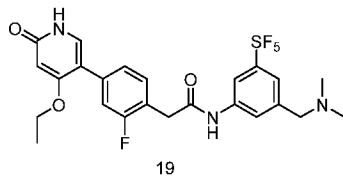
各 R_2 独立地选自卤素、氰基、硝基、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基；

R_3 和 R_4 各自独立地选自 H、卤素、羟基、氨基、氰基、C1-C6 烷基、卤代

10 C1-C6 烷基。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药，其特征在于，所述化合物选自





5. 一种药物组合物，其特征在于，其包含如权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药；和药用载体或稀释剂。

6. 如权利要求 5 所述的药物组合物，其特征在于，还包括一种或多种选自下组的治疗剂：氨基水杨酸制剂（如柳氮磺吡啶）、糖皮质激素（如氢化可的松、地塞米松等）、PD-1 抑制剂(如纳武单抗、派姆单抗、JS-001、SHR-120、BGB-A317、IBI-308、GLS-010、GB-226、STW204、HX008、HLX10、BAT1306、AK105、LZM 009 或上述药物的生物类似药等)、PD-L1 抑制剂(如德瓦鲁单抗、阿特珠单抗、CS1001、KN035、HLX20、SHR-1316、BGB-A333、JS003、CS1003、KL-A167、F 520、GR1405、MSB2311 或上述药物的生物类似药等)、CD20 抗体(如利妥昔单抗、奥滨尤妥珠单抗、奥法木单抗、托西莫单抗、替伊莫单抗等)、CD47 抗体(如 Hu5F9-G4、CC-90002、TTI-621、TTI-622、OSE-172、SRF-231、ALX-148、NI-1701、SHR-1603、IBI188、IMM01)、ALK 抑制剂(如色瑞替尼、艾乐替尼、布加替尼、劳拉替尼、奥卡替尼)、PI3K 抑制剂(如艾代拉里斯、Dactolisib、Taselisib、Buparlisib 等)、BTK 抑制剂(如依鲁替尼、Tirabrutinib、Acalabrutinib 等)、EGFR 抑制剂(如阿法替尼、吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、达克替尼、埃克替尼、卡奈替尼等)、VEGFR 抑制剂(如索拉非尼、帕唑帕尼、瑞伐替尼、卡博替尼、舒尼替尼、多纳非尼等)、HDAC 抑制剂(如 Givinostat、Droxinostat、恩替诺特、达西司特、泰克地那林等)、CDK 抑制剂(如帕博西尼、瑞博西尼、Abemaciclib、Lerociclib 等)、MEK 抑制剂(如司美替尼(AZD6244)、曲美替尼(GSK1120212)、PD0325901、U0126、AS-703026、PD184352(CI-1040)等)、Akt 抑制剂(如 MK-2206、Ipatasertib、Capivasertib、Afuresertib、Uprosertib 等)、mTOR 抑制剂(如 Vistusertib 等)、SHP2 抑制剂(如 RMC-4630、JAB-3068、TNO155 等)、IGF-1R 抑制剂(如 Ceritinib、奥卡替尼、linsitinib、BMS-754807、GSK1838705A 等)。

7. 权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药，或权利要求 5 所述的药物组合物在制备治疗肠易激综合征、其他肠道相关疾病和/或癌症的药物中的用途。

8. 如权利要求 7 所述用途，其特征在于，所述肠易激综合征为腹泻主导型肠

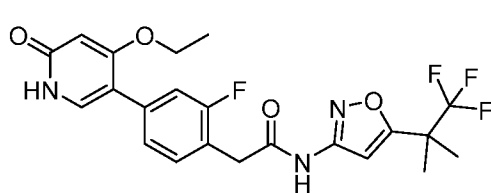
易激综合征、便秘主导型肠易激综合征、混合型肠易激综合征、未定型肠易激综合征；所述其他肠道相关疾病为功能性胃气胀、功能性便秘、非特异性功能性肠紊乱、功能性腹痛综合征、慢性特发性便秘、功能性胃十二指肠病。

9. 如权利要求 7 所述用途，其特征在于，所述癌症为膀胱癌、卵巢癌、腺癌、胃癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌、肺癌、骨癌、脑癌、神经细胞瘤、直肠癌、结肠癌、家族性腺瘤性息肉性癌、遗传性非息肉性结直肠癌、食管癌、唇癌、喉癌、下咽癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺髓样癌、乳头状甲状腺癌、肾癌、肾实质癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫体癌、子宫内膜癌、绒毛膜癌、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌、泌尿癌、黑素瘤、急性淋巴性白血病、慢性淋巴性白血病、急性骨髓性白血病、慢性粒细胞白血病、肝细胞癌、胆囊癌、支气管癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌或多发性骨髓瘤。

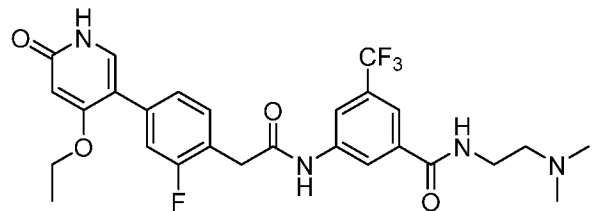
10. 如权利要求 7 所述用途，其特征在于，所述癌症为非小细胞肺癌、胶质瘤、多发性骨髓瘤、肝胆管型肝癌、甲状腺髓样癌、甲状腺乳头状肿瘤、神经母细胞瘤、结肠癌、头颈部鳞状细胞癌、胰腺癌、肉瘤、黑色素瘤、纤维肉瘤、胰腺肿瘤、软组织肉瘤、高度实性肿瘤、乳腺肿瘤或胆管癌。

11. 权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药在制备治疗神经退行性疾病、慢性疼痛、急性疼痛、炎症性疾病、炎症性肠病、克氏锥虫感染或与骨重建调节失衡有关的疾病的药物中的用途。

12. GSK-3179106 和/或 BOS-589，或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药在制备治疗神经退行性疾病、慢性疼痛、急性疼痛、炎症性疾病、炎症性肠病、克氏锥虫感染或与骨重建调节失衡有关的疾病的药物中的用途；



GSK-3179106



BOS-589

13. 一种如权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药，或权利要求 5 所述的药物组合物在制备用于抑制细胞或受试者中的 RET 激酶和/或 TRK 激酶活性的药物中的用途。

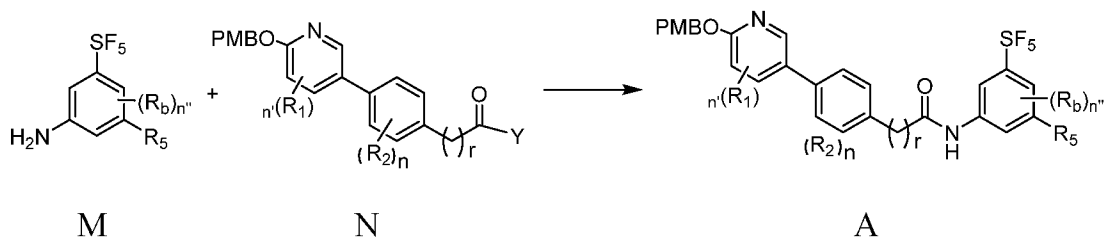
14. 一种 GSK-3179106 和/或 BOS-589，或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药在制备用于抑制细胞或受试者中的 RET 激酶和/或 TRK 激酶活性的药物中的用途。

15. 一种治疗 RET 和/或 TRK 相关疾病的方法，其特征在于，所述方法包括步骤：给予被鉴定或诊断为具有 RET 和/或 TRK 相关疾病的受试者治疗有效量的

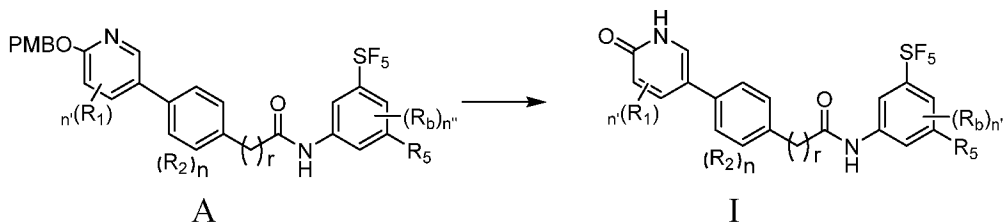
如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药，如权利要求 5 所述的药物组合物，GSK-3179106 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药，或 BOS-589 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药。

- 5 16. 一种用于抑制细胞或受试者中的 RET 和/或 TRK 激酶活性的方法，其特征在于，所述方法包括使所述细胞接触或向所述受试者施用权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药、如权利要求 5 所述的药物组合物、GSK-3179106 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药、或 BOS-589 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药的步骤。

17. 一种权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药的制备方法，其特征在于，包括步骤：



- 15 1) 将式 M 化合物与式 N 化合物反应，得到式 A 化合物；

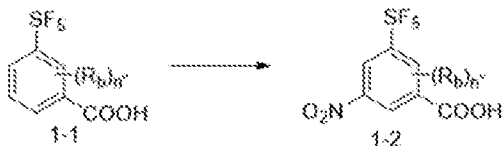


- 2) 将式 A 化合物与酸反应，得到式 I 化合物；

其中，Y 选自 OH、卤素；

- 20 其他各基团如权利要求 1 所定义。

18. 一种制备式 1-2 化合物的方法，其特征在于，包括步骤：



化合物 1-1 在浓硫酸条件下，慢慢滴加浓硝酸，或者发烟硝酸进行硝化反应，得到化合物 1-2，Rb、n'' 如权利要求 1 所定义。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/108286

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 213/69(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; A61K 31/4418(2006.01)i; A61K 31/4439(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 1/00(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 31/-; 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, CNKI, 万方数据, STNext (Registry, Hcaplus, Marpat) : RET, TRK, 转染重排, 吡啶酮, 肠易激综合征, IBS, 胃, 肠道, 癌, 炎性肠病, 神经退行性疾病, 疼, 痛, 炎性疾病, 克氏锥虫感染, 骨重建失衡, Pyridinone, irritable bowel syndrome, gastrointestinal, cancer, inflammatory, neurodegenerative, pain, Trypanosoma cruzi, imbalance, bone remodeling regulation, structure search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 105051027 A (GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED) 11 November 2015 (2015-11-11) see description paragraphs 0095, 0114	12, 14
Y	CN 105051027 A (GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED) 11 November 2015 (2015-11-11) see claims 1-22, description paragraphs 0019, 0114-0115, 0145-0213, embodiments 29, 33 et al.	1-11, 13, 17
X	CN 107074768 A (GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED) 18 August 2017 (2017-08-18) description paragraphs 0008-0012, 0042-0043	12, 14
Y	CN 107074768 A (GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED) 18 August 2017 (2017-08-18) see claims 1-15, description paragraphs 0008-0012, 0042-0043, 0100-0180, embodiments 1-2	1-11, 13, 17



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

19 October 2021

Date of mailing of the international search report

27 October 2021

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/CN2021/108286

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 107001341 A (BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT) 01 August 2017 (2017-08-01) see description, paragraphs 0680-0683	18
A	CN 101061092 A (MERCK & CO., INC.) 24 October 2007 (2007-10-24) see entire document	1-14, 17-18
X	EIDAM, Hilary Schenck et al. "Discovery of a First-in-Class Gut-Restricted RET Kinase Inhibitor as a Clinical Candidate for the Treatment of IBS." <i>ACS Med. Chem. Lett.</i> , Vol. 9, No. 7, 24 May 2018 (2018-05-24), ISSN: 1948-5875, pp. 623-628, Supporting Information	12, 14
Y	ALTOMONTE, Stefano et al. "The pentafluorosulfanyl group in cannabinoid receptor ligands: synthesis and comparison with trifluoromethyl and tert-butyl analogues." <i>RSC Adv.</i> , Vol. 4, No. 39, 15 April 2014 (2014-04-15), ISSN: 2046-2069, pp. 20164-20176	1-11, 13, 17
X	MACDONALD, Jonathan D. et al. "Discovery and Optimization of Salicylic Acid-Derived Sulfonamide Inhibitors of the WD Repeat-Containing Protein 5-MYC Protein-Protein Interaction." <i>J. Med. Chem.</i> , Vol. 62, No. 24, 14 November 2019 (2019-11-14), ISSN: 1520-4804, pp. 11232-11259	18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/108286

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **15-16**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] The subject matter of claims 15-16 relates to methods for treatment of the human or animal body, and belongs to a case which does not require a search under PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/108286

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	105051027	A	11 November 2015	CL	2015002514	A1	05 February 2016
				HR	P20170363	T1	21 April 2017
				PT	2970191	T	23 March 2017
				SG	CN 11201506695	A	29 September 2015
					U		
				LT	2970191	T	10 March 2017
				JP	2016516026	A	02 June 2016
				SI	2970191	T1	26 April 2017
				HU	E033423	T2	28 November 2017
				IL	241161	D0	30 November 2015
				WO	2014141187	A1	18 September 2014
				DO	P2015000244	A	31 December 2015
				NZ	628388	A	30 September 2016
				UA	115264	C2	10 October 2017
				US	2016271123	A1	22 September 2016
				US	9789100	B2	17 October 2017
				ES	2616655	T3	13 June 2017
				ME	02664	B	20 June 2017
				UY	35465	A	31 October 2014
				EP	2970191	A1	20 January 2016
				EP	2970191	B1	21 December 2016
				PE	20151538	A1	18 November 2015
				MX	2015012286	A	31 May 2016
				PL	2970191	T3	31 July 2017
				RS	55710	B1	31 July 2017
				CY	1118730	T1	12 July 2017
				DK	2970191	T3	20 March 2017
				PH	12015502044	A1	18 January 2016
				BR	112015023618	A2	18 July 2017
				CA	2905627	A1	18 September 2014
				CR	20150490	A	20 November 2015
				EA	201591738	A1	29 January 2016
				EA	029296	B1	30 March 2018
				US	2016002215	A1	07 January 2016
				US	9382238	B2	05 July 2016
				AU	2014229233	A1	24 September 2015
				AU	2014229233	B2	11 August 2016
				TW	201524958	A	01 July 2015
CN	107074768	A	18 August 2017	HR	P20190815	T1	12 July 2019
				PT	3191450	T	29 May 2019
				PH	12017500425	A1	31 July 2017
				PH	12017500425	B1	31 July 2017
				SI	3191450	T1	31 July 2019
				JP	2019163316	A	26 September 2019
				JP	6728447	B2	22 July 2020
				ES	2725704	T3	26 September 2019
				KR	20170045350	A	26 April 2017
				WO	2016038552	A1	17 March 2016
				MA	40581	A	10 April 2019
				RS	58813	B1	31 July 2019

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/108286

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
				PE	05.07.2017	A1	21 May 2017
				TW	201625534	A	16 July 2016
				TW	I683807	B	01 February 2020
				AU	2015313841	A1	23 March 2017
				AU	2015313841	B2	08 March 2018
				ME	03432	B	20 January 2020
				PL	3191450	T3	30 August 2019
				US	2018147194	A1	31 May 2018
				US	10111866	B2	30 October 2018
				DK	3191450	T3	20 May 2019
				MX	2017003114	A	15 November 2017
				UA	122213	C2	12 October 2020
				IL	250908	D0	30 April 2017
				IL	250908	A	30 November 2020
				JP	2017527578	A	21 September 2017
				JP	6538154	B2	03 July 2019
				CR	20170093	A	17 July 2017
				CL	2017000588	A1	06 October 2017
				EA	201790546	A1	31 July 2017
				EA	033544	B1	31 October 2019
				BR	112017004900	A2	12 December 2017
				UY	36293	A	01 April 2016
				EP	3191450	A1	19 July 2017
				EP	3191450	B1	10 April 2019
				EP	3517526	A1	31 July 2019
				EP	3517526	B1	19 August 2020
				SG	11201701694 Q	A	27 April 2017
				US	2019247382	A1	15 August 2019
				US	10709695	B2	14 July 2020
				ES	2816453	T3	05 April 2021
				CO	2017002273	A2	20 June 2017
				US	2019022078	A1	24 January 2019
				US	10292975	B2	21 May 2019
				CA	2960768	A1	17 March 2016
				US	2017340617	A1	30 November 2017
				US	9918974	B2	20 March 2018
				DO	P2017000059	A	31 March 2017
CN	107001341	A	01 August 2017	US	2017217938	A1	03 August 2017
				US	9884849	B2	06 February 2018
				ES	2691227	T3	26 November 2018
				CA	2964696	A1	21 April 2016
				JP	2017535532	A	30 November 2017
				JP	6671359	B2	25 March 2020
				EP	3207038	A1	23 August 2017
				EP	3207038	B1	22 August 2018
				WO	2016059086	A1	21 April 2016
CN	101061092	A	24 October 2007	WO	2006057922	A2	01 June 2006
				WO	2006057922	A3	31 August 2006
				AU	2005309737	A1	01 June 2006
				EP	1824812	A2	29 August 2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/108286

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		EP 1824812 A4	28 October 2009
		US 2007281969 A1	06 December 2007
		CA 2587207 A1	01 June 2006
		JP 2008520715 A	19 June 2008

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/108286

A. 主题的分类 C07D 213/69(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; A61K 31/4418(2006.01)i; A61K 31/4439(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 1/00(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 31/-; 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, CNKI, 万方数据, STNext (Registry, Hcaplus, Marpat): RET, TRK, 转染重排, 吡啶酮, 肠易激综合征, IBS, 胃, 肠道, 癌, 炎性肠病, 神经退行性疾病, 疼, 痛, 炎性疾病, 克氏锥虫感染, 骨重建失衡, Pyridinone, irritable bowel syndrome, gastrointestinal, cancer, inflammatory, neurodegenerative, pain, Trypanosoma cruzi, imbalance, bone remodeling regulation, structure search																				
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 105051027 A (葛兰素史密斯科莱知识产权发展有限公司) 2015年 11月 11日 (2015 - 11 - 11) 参见说明书第0095、0114段</td> <td>12、14</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 105051027 A (葛兰素史密斯科莱知识产权发展有限公司) 2015年 11月 11日 (2015 - 11 - 11) 参见权利要求1-22, 说明书第0019、0114-0115、0145-0213段、实施例29、33等</td> <td>1-11、13、17</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 107074768 A (葛兰素史克知识产权发展有限公司) 2017年 8月 18日 (2017 - 08 - 18) 说明书第0008-0012、0042-0043段</td> <td>12、14</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 107074768 A (葛兰素史克知识产权发展有限公司) 2017年 8月 18日 (2017 - 08 - 18) 参见权利要求1-15, 说明书第0008-0012、0042-0043、0100-0180段, 实施例1-2</td> <td>1-11、13、17</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 107001341 A (拜耳医药股份有限公司) 2017年 8月 1日 (2017 - 08 - 01) 参见说明书第0680-0683段</td> <td>18</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 105051027 A (葛兰素史密斯科莱知识产权发展有限公司) 2015年 11月 11日 (2015 - 11 - 11) 参见说明书第0095、0114段	12、14	Y	CN 105051027 A (葛兰素史密斯科莱知识产权发展有限公司) 2015年 11月 11日 (2015 - 11 - 11) 参见权利要求1-22, 说明书第0019、0114-0115、0145-0213段、实施例29、33等	1-11、13、17	X	CN 107074768 A (葛兰素史克知识产权发展有限公司) 2017年 8月 18日 (2017 - 08 - 18) 说明书第0008-0012、0042-0043段	12、14	Y	CN 107074768 A (葛兰素史克知识产权发展有限公司) 2017年 8月 18日 (2017 - 08 - 18) 参见权利要求1-15, 说明书第0008-0012、0042-0043、0100-0180段, 实施例1-2	1-11、13、17	X	CN 107001341 A (拜耳医药股份有限公司) 2017年 8月 1日 (2017 - 08 - 01) 参见说明书第0680-0683段	18
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	CN 105051027 A (葛兰素史密斯科莱知识产权发展有限公司) 2015年 11月 11日 (2015 - 11 - 11) 参见说明书第0095、0114段	12、14																		
Y	CN 105051027 A (葛兰素史密斯科莱知识产权发展有限公司) 2015年 11月 11日 (2015 - 11 - 11) 参见权利要求1-22, 说明书第0019、0114-0115、0145-0213段、实施例29、33等	1-11、13、17																		
X	CN 107074768 A (葛兰素史克知识产权发展有限公司) 2017年 8月 18日 (2017 - 08 - 18) 说明书第0008-0012、0042-0043段	12、14																		
Y	CN 107074768 A (葛兰素史克知识产权发展有限公司) 2017年 8月 18日 (2017 - 08 - 18) 参见权利要求1-15, 说明书第0008-0012、0042-0043、0100-0180段, 实施例1-2	1-11、13、17																		
X	CN 107001341 A (拜耳医药股份有限公司) 2017年 8月 1日 (2017 - 08 - 01) 参见说明书第0680-0683段	18																		
☒ 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 2021年 10月 19日		国际检索报告邮寄日期 2021年 10月 27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 沙磊 电话号码 62084377																		

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
A	CN 101061092 A (默克公司) 2007年 10月 24日 (2007 - 10 - 24) 参见全文	1-14、17-18
X	EIDAM, Hilary Schenck等. "Discovery of a First-in-Class Gut-Restricted RET Kinase Inhibitor as a Clinical Candidate for the Treatment of IBS." ACS Med. Chem. Lett., 第9卷, 第7期, 2018年 5月 24日 (2018 - 05 - 24), ISSN: 1948-5875, 第623-628页, Supporting Information	12、14
Y	ALTOMONTE, Stefano等. "The pentafluorosulfanyl group in cannabinoid receptor ligands: synthesis and comparison with trifluoromethyl and tert-butyl analogues." RSC Adv., 第4卷, 第39期, 2014年 4月 15日 (2014 - 04 - 15), ISSN: 2046-2069, 第20164-20176页	1-11、13、17
X	MACDONALD, Jonathan D. 等. "Discovery and Optimization of Salicylic Acid-Derived Sulfonamide Inhibitors of the WD Repeat-Containing Protein 5 - MYC Protein - Protein Interaction." J. Med. Chem., 第62卷, 第24期, 2019年 11月 14日 (2019 - 11 - 14), ISSN: 1520-4804, 第11232-11259页	18

第II栏

某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 15-16
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求15-16的主题涉及人体或动物体的治疗方法，属于PCT实施细则第39.1(iv)规定的无须检索的情况。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/108286

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	105051027	A	2015年 11月 11日	CL	2015002514	A1		2016年 2月 5日	
				HR	P20170363	T1		2017年 4月 21日	
				PT	2970191	T		2017年 3月 23日	
				SG	11201506695U	A		2015年 9月 29日	
				LT	2970191	T		2017年 3月 10日	
				JP	2016516026	A		2016年 6月 2日	
				SI	2970191	T1		2017年 4月 26日	
				HU	E033423	T2		2017年 11月 28日	
				IL	241161	D0		2015年 11月 30日	
				WO	2014141187	A1		2014年 9月 18日	
				DO	P2015000244	A		2015年 12月 31日	
				NZ	628388	A		2016年 9月 30日	
				UA	115264	C2		2017年 10月 10日	
				US	2016271123	A1		2016年 9月 22日	
				US	9789100	B2		2017年 10月 17日	
				ES	2616655	T3		2017年 6月 13日	
				ME	02664	B		2017年 6月 20日	
				UY	35465	A		2014年 10月 31日	
				EP	2970191	A1		2016年 1月 20日	
				EP	2970191	B1		2016年 12月 21日	
				PE	20151538	A1		2015年 11月 18日	
				MX	2015012286	A		2016年 5月 31日	
				PL	2970191	T3		2017年 7月 31日	
				RS	55710	B1		2017年 7月 31日	
				CY	1118730	T1		2017年 7月 12日	
				DK	2970191	T3		2017年 3月 20日	
				PH	12015502044	A1		2016年 1月 18日	
				BR	112015023618	A2		2017年 7月 18日	
				CA	2905627	A1		2014年 9月 18日	
				CR	20150490	A		2015年 11月 20日	
				EA	201591738	A1		2016年 1月 29日	
				EA	029296	B1		2018年 3月 30日	
				US	2016002215	A1		2016年 1月 7日	
				US	9382238	B2		2016年 7月 5日	
				AU	2014229233	A1		2015年 9月 24日	
				AU	2014229233	B2		2016年 8月 11日	
				TW	201524958	A		2015年 7月 1日	
CN	107074768	A	2017年 8月 18日	HR	P20190815	T1		2019年 7月 12日	
				PT	3191450	T		2019年 5月 29日	
				PH	12017500425	A1		2017年 7月 31日	
				PH	12017500425	B1		2017年 7月 31日	
				SI	3191450	T1		2019年 7月 31日	
				JP	2019163316	A		2019年 9月 26日	
				JP	6728447	B2		2020年 7月 22日	
				ES	2725704	T3		2019年 9月 26日	
				KR	20170045350	A		2017年 4月 26日	
				WO	2016038552	A1		2016年 3月 17日	
				MA	40581	A		2019年 4月 10日	
				RS	58813	B1		2019年 7月 31日	
				PE	20170705	A1		2017年 5月 21日	

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/108286

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)
				TW	201625534	A	2016年 7月 16日
				TW	1683807	B	2020年 2月 1日
				AU	2015313841	A1	2017年 3月 23日
				AU	2015313841	B2	2018年 3月 8日
				ME	03432	B	2020年 1月 20日
				PL	3191450	T3	2019年 8月 30日
				US	2018147194	A1	2018年 5月 31日
				US	10111866	B2	2018年 10月 30日
				DK	3191450	T3	2019年 5月 20日
				MX	2017003114	A	2017年 11月 15日
				UA	122213	C2	2020年 10月 12日
				IL	250908	D0	2017年 4月 30日
				IL	250908	A	2020年 11月 30日
				JP	2017527578	A	2017年 9月 21日
				JP	6538154	B2	2019年 7月 3日
				CR	20170093	A	2017年 7月 17日
				CL	2017000588	A1	2017年 10月 6日
				EA	201790546	A1	2017年 7月 31日
				EA	033544	B1	2019年 10月 31日
				BR	112017004900	A2	2017年 12月 12日
				UY	36293	A	2016年 4月 1日
				EP	3191450	A1	2017年 7月 19日
				EP	3191450	B1	2019年 4月 10日
				EP	3517526	A1	2019年 7月 31日
				EP	3517526	B1	2020年 8月 19日
				SG	11201701694Q	A	2017年 4月 27日
				US	2019247382	A1	2019年 8月 15日
				US	10709695	B2	2020年 7月 14日
				ES	2816453	T3	2021年 4月 5日
				CO	2017002273	A2	2017年 6月 20日
				US	2019022078	A1	2019年 1月 24日
				US	10292975	B2	2019年 5月 21日
				CA	2960768	A1	2016年 3月 17日
				US	2017340617	A1	2017年 11月 30日
				US	9918974	B2	2018年 3月 20日
				DO	P2017000059	A	2017年 3月 31日
CN	107001341	A	2017年 8月 1日	US	2017217938	A1	2017年 8月 3日
				US	9884849	B2	2018年 2月 6日
				ES	2691227	T3	2018年 11月 26日
				CA	2964696	A1	2016年 4月 21日
				JP	2017535532	A	2017年 11月 30日
				JP	6671359	B2	2020年 3月 25日
				EP	3207038	A1	2017年 8月 23日
				EP	3207038	B1	2018年 8月 22日
				WO	2016059086	A1	2016年 4月 21日
CN	101061092	A	2007年 10月 24日	WO	2006057922	A2	2006年 6月 1日
				WO	2006057922	A3	2006年 8月 31日
				AU	2005309737	A1	2006年 6月 1日
				EP	1824812	A2	2007年 8月 29日
				EP	1824812	A4	2009年 10月 28日

国际申请号
PCT/CN2021/108286

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)
		US	2007281969	A1	2007年 12月 6日
		CA	2587207	A1	2006年 6月 1日
		JP	2008520715	A	2008年 6月 19日