



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I782523 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：110116639

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 05 月 07 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/05/20 中國大陸 202010432188.2

2020/11/20 中國大陸 202011315155.6

(71)申請人：大陸商浙江同源康醫藥股份有限公司(中國大陸) (CN)

中國大陸

(72)發明人：李 鈞 (US)；鄭茂林 (CN)；牛成山 (CN)；梁阿朋 (CN)；吳 豫生 (US)

(74)代理人：劉法正；尹重君

(56)參考文獻：

TW 201524979A

CN 108473468A

CN 110177786A

審查人員：謝敏哲

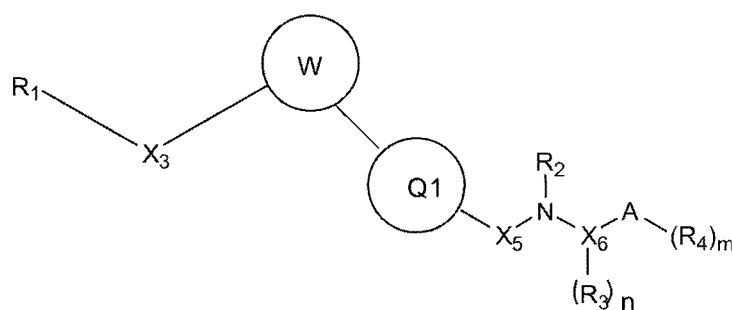
申請專利範圍項數：12 項 圖式數：0 共 180 頁

(54)名稱

用作 RET 激酶抑制劑的化合物及其應用

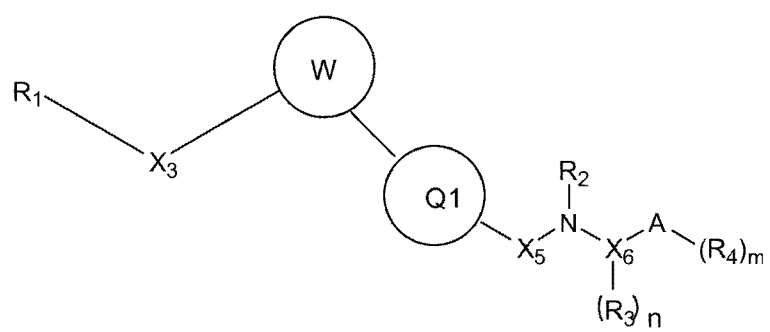
(57)摘要

本發明屬於醫藥技術領域，具體公開了式 I' 所示的化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥，其中的各符號如申請專利範圍中所定義。本發明的化合物可用作調節 RET 激酶活性或治療 RET 相關疾病方面的藥物，並且具有更好的藥代動力學性質。



I'

特徵化學式：



I'



公告本

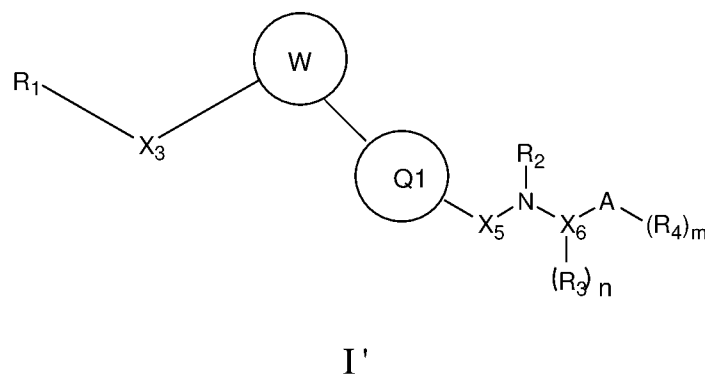
I782523

【發明摘要】

【中文發明名稱】用作RET激酶抑制劑的化合物及其應用

【中文】

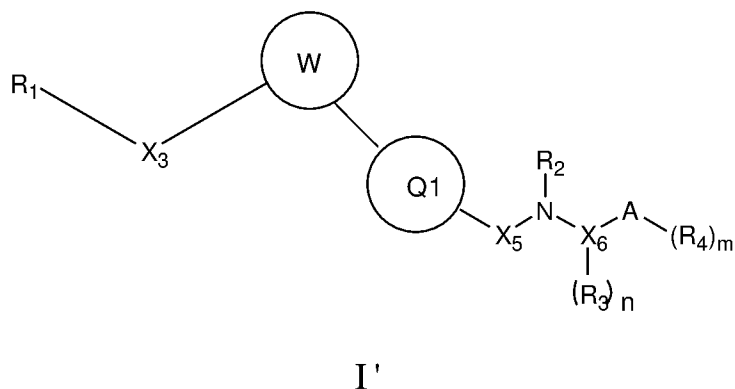
本發明屬於醫藥技術領域，具體公開了式I'所示的化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥，其中的各符號如申請專利範圍中所定義。本發明的化合物可用作調節RET激酶活性或治療RET相關疾病方面的藥物，並且具有更好的藥代動力學性質。



【指定代表圖】：無。

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 用作RET激酶抑制劑的化合物及其應用

【技術領域】

【0001】 本發明涉及醫藥技術領域，具體涉及用作RET激酶抑制劑的化合物，及其在調節RET激酶活性或治療RET相關疾病方面的應用。

【先前技術】

【0002】 RET (Rearranged during transfection，轉染期間重排) 基因位於10號染色體，它所編碼的RET蛋白是一種存在於細胞膜上的受體酪氨酸激酶 (RTK)，其變異類型主要包括與KIF5B、TRIM33、CCDC6和NCOA4等基因的融合突變，以及M918T等位點的點突變。人們常見的RET突變主要發生在甲狀腺癌、非小細胞肺癌等多種癌症類型裡。RET基因融合在NSCLC患者中的發生率約為1%~2%，在甲狀腺乳頭狀癌（占有所有甲狀腺癌的85%左右）中的發生率為10%~20%，RET融合在年輕患者中更為常見，特別是年輕的非吸煙肺腺癌患者，發生率高達7%~17%。目前對於RET基因改變的治療方案主要是使用多激酶抑制劑類藥物，比如卡博替尼、凡德他尼，由於靶向性不高，通常會發生脫靶導致的VEGFR抑

制相關的嚴重毒性。

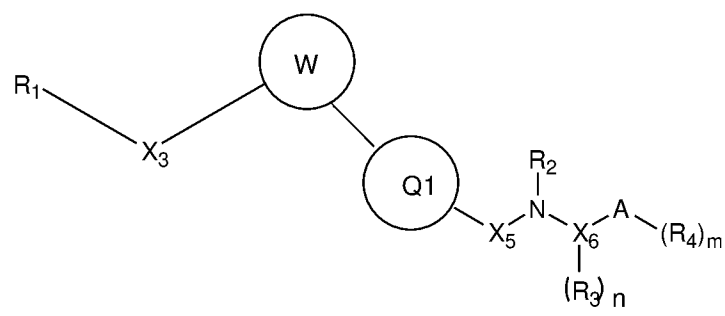
【0003】藍圖藥品公司 (Blueprint) 和萊德克斯製藥公共有限公司 (Loxo Oncology) 公佈了其開發的高效且具有選擇性的口服 RET 抑制劑 BLU-667 和 LOXO-292。Blueprint I 期臨床數據結果顯示 BLU-667 表現出廣泛的抗腫瘤活性，在具有 RET 融合和突變的腫瘤患者中總體緩解率 (ORR) 為 45%，其中非小細胞肺癌和甲狀腺髓樣癌患者的 ORR 分別為 50% 和 40%。最近美國 FDA 授予 Loxo Oncology 公司的在研藥物 LOXO-292 突破性療法認定，用於治療攜帶 RET 基因變異的非小細胞肺癌 (NSCLC) 和甲狀腺髓樣癌 (MTC) 患者。

【0004】因此，開發新的具有 RET 激酶抑制活性的、具有更好藥效學、藥代動力學性能的化合物已成為開發新型抗腫瘤藥物的重要研究項目，並最終用於人類腫瘤等疾病的治療中。

【發明內容】

【0005】本發明提供了一種新的具有 RET 激酶抑制活性的、具有更好藥效學、藥代動力學性能的化合物。

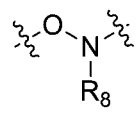
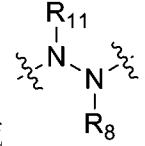
【0006】本發明第一方面，提供一種用作 RET 激酶抑制劑的化合物，所述化合物為式 I' 化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥，



I'

其中：

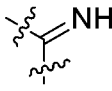
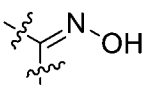
R₁為取代或未取代的5～6元雜環基或5～6元雜芳基；所述取代是指任選地被一個或多個R₂取代；

X₃選自：O、NR₈、CR₉R₁₀、 或 ，其中，R₈和R₁₁各自獨立地選自：氫、C1～C6烷基、C2～C6烯基、C2～C6炔基、C1～C6鹵代烷基、C1～C6雜烷基、C3～C6環烷基、C3～C6鹵代環烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、C3～C6雜環烷基；R₉和R₁₀各自獨立地選自：氫、鹵素、C1～C6烷基、C1～C6鹵代烷基、C2～C6烯基、C2～C6炔基、C1～C6烷氧基、C1～C6雜烷基、C3～C6環烷基、C3～C6鹵代環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、C3～C6雜環烷基、C1～C6烷胺基、C3～C6環烷胺基；

W環為取代或未取代的伸雜環基或伸雜芳基，所述取代是指任選地被0～2個R₅取代；

環Q1任選自：3～7元的飽和環、不飽和環、芳香環、雜芳環、螺環或橋環，且可以含有0～3個雜原子，雜原子任選自N、O、S；

環Q1上的任意氫原子可以被以下取代基取代：氬、羥基、鹵素、氰基、酯基、醯胺基、酮羰基、氨基、C1～C6烷基、C1～C6鹵代烷基、C1～C6硫代烷基、C1～C6烷氧基、C1～C6雜烷基、C1～C6烷胺基、C3～C6環烷基、C3～C8環烷胺基、芳基或雜芳基；

X_5 選自：C(O)、S(O)、S(O)₂、 或  ；

X_6 選自：CR₉、N、O；

R_2 任選自：氫、C1～C6烷基、C1～C6烷氧基、C1～C6烷胺基、C3～C6環烷基、C1～C6雜烷基，其中每個烷基、烷氧基、烷胺基、環烷基和雜烷基任選且獨立地被0～5個R^a取代；

A 任選自：3～7元的飽和環、不飽和環、芳香環、雜芳環、螺環或橋環，且可以含有0～3個雜原子，雜原子任選自N、O、S；A環上的任意氫原子可被以下取代基取代：氬、羥基、鹵素、氰基、酯基、醯胺基、酮羰基、氨基、C1～C6烷基、C1～C6鹵代烷基、C1～C6硫代烷基、C1～C6烷氧基、C1～C6雜烷基、C1～C6烷胺基、C3～C6環烷基、C3～C8環烷胺基、芳基或雜芳基；

R_3 任選自：氫、氬、C1～C6烷基、C1～C6烷氧基、C1～C6烷胺基、C3～C6環烷基、C1～C6雜烷基，其中每個烷基、烷氧基、烷胺基、環烷基和雜烷基任選且獨立地被0～5個R^a取代；

R_4 各自獨立地任選自：氫、C1～C6烷基、C2～C6烯基、C2

$\sim$ C6炔基、C1～C6烷氧基、C1～C6烷胺基、鹵素、C1～C6雜烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、雜環基、雜環烷基、硝基、氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$ 、 $-(\text{C1} \sim \text{C6} \text{伸烷基})-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ 、 $-\text{SR}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$ 、 $-(\text{C1} \sim \text{C6} \text{伸烷基})-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$ 、 $-(\text{C1} \sim \text{C6} \text{伸烷基})-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$ 、 $-\text{N}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$ 、 $-\text{N}(\text{R}_6)-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{N}(\text{R}_6)-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-(\text{C1} \sim \text{C6} \text{伸烷基})-\text{N}(\text{R}_6)-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{N}(\text{R}_6)\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$ 和 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}_6)(\text{R}_7)$ ；其中每個烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷胺基、雜烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、雜環基和雜環烷基各自獨立地被0～5個 R^a 取代；

R_5 各自獨立地任選自：氫、氖、C1～C6烷基、C2～C6烯基、C2～C6炔基、C1～C6烷氧基、C1～C6烷胺基、鹵素、C1～C6雜烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、雜環基、雜環烷基、硝基、氧代基、氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$ 、 $-(\text{C1} \sim \text{C6} \text{伸烷基})-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ 、 $-\text{SR}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$ 、 $-(\text{C1} \sim \text{C6} \text{伸烷基})-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$ 、 $-(\text{C1} \sim \text{C6} \text{伸烷基})-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$ 、 $-\text{N}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$ 、 $-\text{N}(\text{R}_6)-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{N}(\text{R}_6)-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-(\text{C1} \sim \text{C6} \text{伸烷基})-\text{N}(\text{R}_6)-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{N}(\text{R}_6)\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$ 和 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}_6)(\text{R}_7)$ ；其中每個烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷胺基、雜烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、

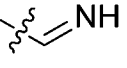
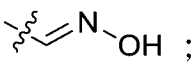
雜環基和雜環烷基各自獨立地被0~5個 R^a 取代；

R_6 和 R_7 各自獨立地選自：H、C1~C6烷基、C2~C6烯基、C2~C6炔基、C1~C6烷氧基、C1~C6雜烷基、C3~C6環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、C3~C6雜環烷基、C1~C6烷胺基、C3~C6環烷胺基；

R^a 任選自：氫、C1~C6烷基、鹵素、羥基、C1~C6雜烷基、C1~C6烷氧基、C1~C6烷胺基、環烷基、雜環烷基或氰基；

m為0、1、2、3、4、5或6；

n為0或1；

限定條件是：當環W為取代或未取代的6元雜芳基時，環W被 X_4 取代，其中， X_4 選自：CN、或；

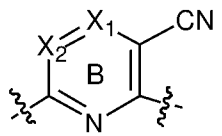
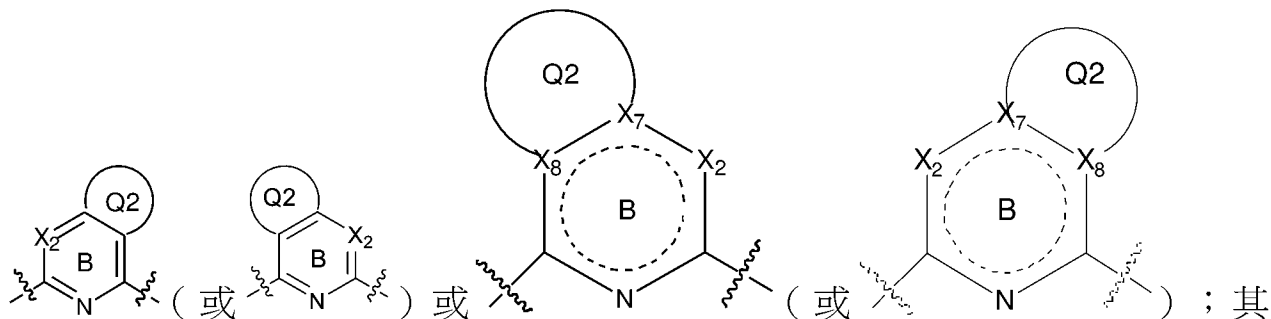
且Q1僅通過Q1環上的碳原子與環W相連。

【0007】在另一優選例中，W環為取代或未取代的下組基團：5~6元單環伸雜環基、8~10元雙環伸雜環基或5~6元單環伸雜芳基或8~10元雙環伸雜芳基；所述取代是指任選地被0~2個 R_5 取代； R_5 各自獨立地任選自：氫、氫、C1~C6烷基、C2~C6烯基、C2~C6炔基、C1~C6烷氧基、C1~C6烷胺基、鹵素、C1~C6雜烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、雜環基、雜環烷基、硝基、氧代基、氰基、 $-C(O)R_6$ 、 $-OC(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-(C1~C6伸烷基)-C(O)R_6$ 、 $-SR_6$ 、 $-S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2-N(R_6)(R_7)$ 、 $-(C1~$

C6 伸烷基)-S(O)₂R₆、-(C1~C6 伸烷基)-S(O)₂-N(R₆)(R₇)、-N(R₆)(R₇)、-C(O)-N(R₆)(R₇)、-N(R₆)-C(O)R₇、-N(R₆)-C(O)OR₇、-(C1~C6 伸烷基)-N(R₆)-C(O)R₇、-N(R₆)S(O)₂R₇和 -P(O)(R₆)(R₇)；其中每個烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷胺基、雜烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、雜環基和雜環烷基各自獨立地被0~5個R^a取代；R^a任選自：氫、C1~C6烷基、鹵素、羥基、C1~C6雜烷基、C1~C6烷氧基、C1~C6烷胺基、環烷基、雜環烷基或氰基。

【0008】在另一優選例中，所述式I'所示的化合物、或其藥學上可

接受的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥，W環選自：

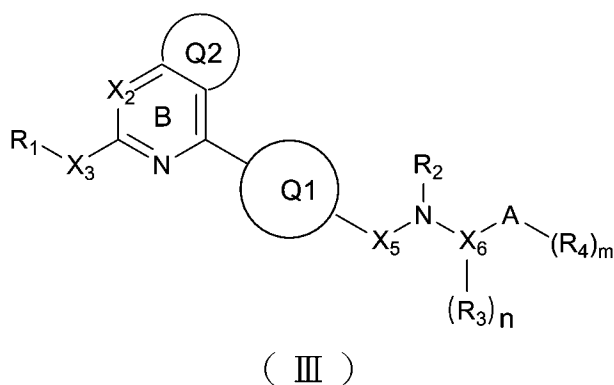
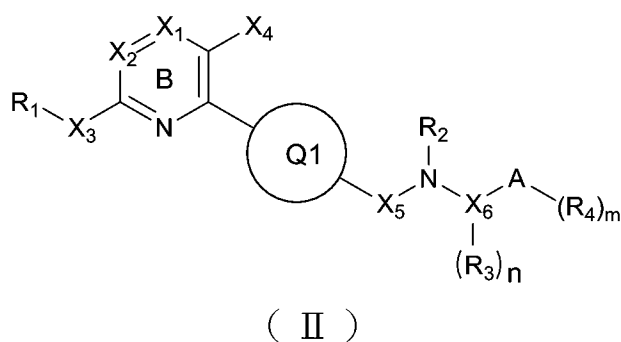



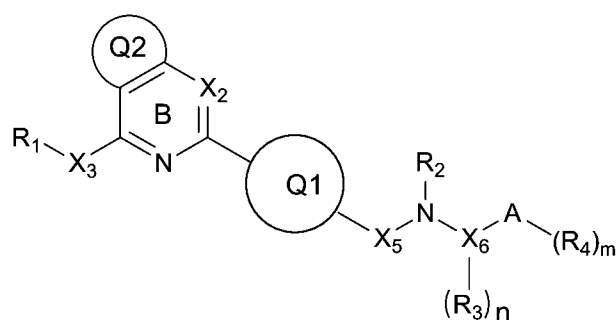
中，X₁、X₂、X₇、X₈各自獨立地選自N或CR₅；且X₇、X₈中至少有一個為N；

R₅各自獨立地任選自：氫、氫、C1~C6烷基、C2~C6烯基、C2~C6炔基、C1~C6烷氧基、C1~C6烷胺基、鹵素、C1~C6雜烷基、環烷基、硝基、氰基、氨基；其中每個烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷胺基、雜烷基、環烷基各自獨立地被0~5個R^a取代；R^a

任選自：C1～C6烷基、鹵素、羥基、C1～C6雜烷基、C1～C6烷氧基、C1～C6烷胺基、環烷基、雜環烷基或氰基；環Q2任選自：五元、六元或七元的飽和環、不飽和環、芳香環、雜芳環、螺環或橋環，且可以含有0～3個雜原子，雜原子任選自N、O、S，環Q2上的任意氫原子可以被以下取代基取代：氘、羥基、鹵素、氰基、酯基、醯胺基、酮羰基、氨基、C1～C6烷基、C1～C6氘代烷基、C1～C6烷基羥基、C1～C6鹵代烷基、C1～C6硫代烷基、C1～C6烷氧基、C1～C6雜烷基、C1～C6烷胺基、C3～C6環烷基、C3～C8環烷胺基、芳基或雜芳基。

【0009】在另一優選例中，所述的式I'化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥，其具有式（II）、式（III）或式（IV）所示的結構，





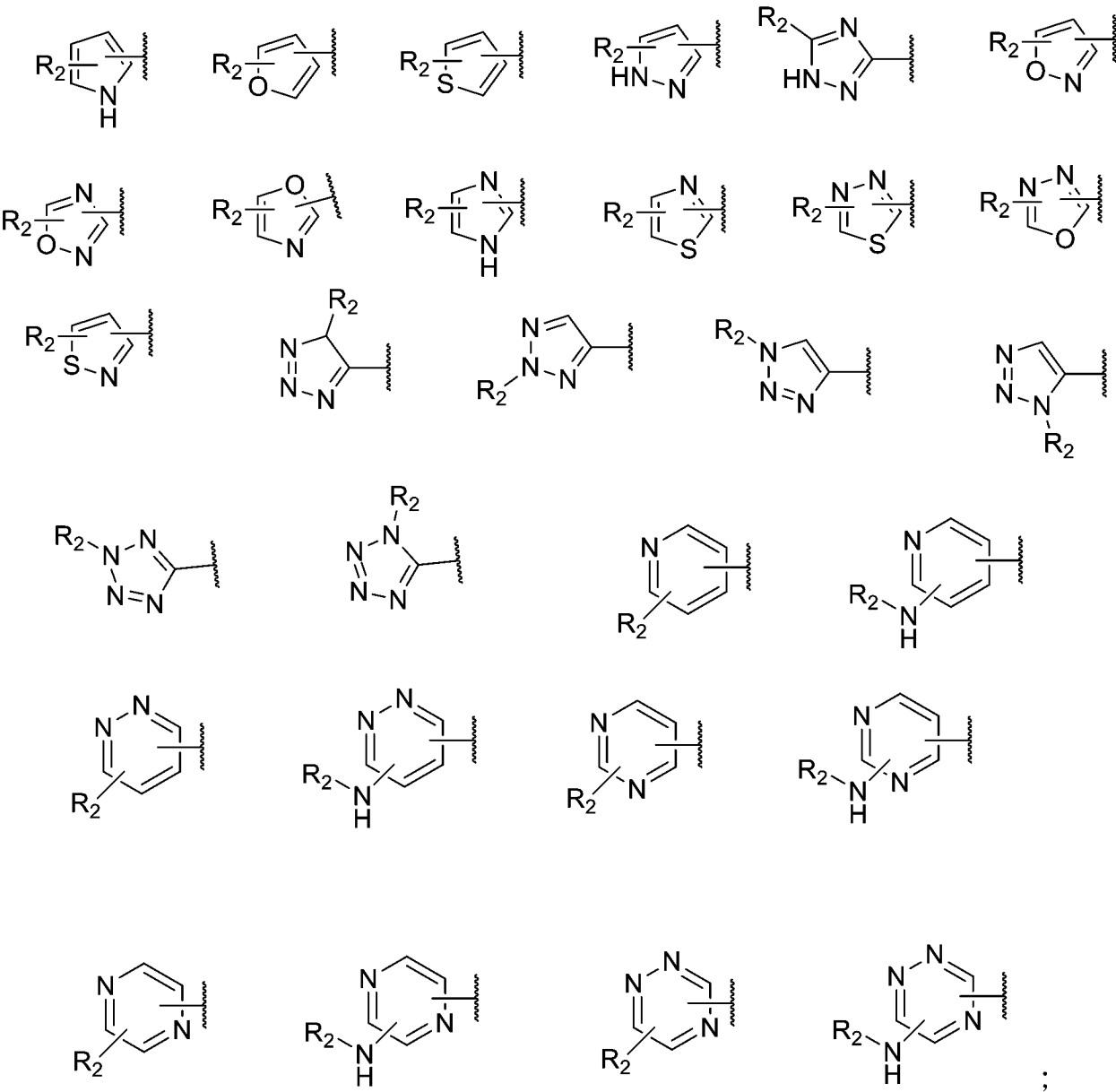
(IV)

其中：

A 任選自 3～7 元的飽和環、不飽和環、芳香環、雜芳環、螺環或橋環，且可以含有 0～3 個雜原子，雜原子任選自 N、O、S；

環 Q1 任選自 3～7 元的飽和環、不飽和環、芳香環、雜芳環、螺環或橋環，且可以含有 0～3 個雜原子，雜原子任選自 N、O、S；
環 Q1 上的任意氫原子可以被以下取代基取代：氘、羥基、鹵素、氰基、酯基、醯胺基、酮羰基、氨基、C1～C6 烷基、C1～C6 鹵代烷基、C1～C6 硫代烷基、C1～C6 烷氧基、C1～C6 雜烷基、C1～C6 烷胺基、C3～C6 環烷基、C3～C8 環烷胺基、芳基或雜芳基；在式 (II) 中，Q1 僅通過 Q1 環上的碳原子與環 B 相連；

R₁ 任選自以下結構中的一種：



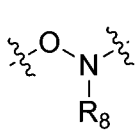
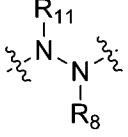
R₂任選自氫、C1～C6烷基、C1～C6烷氧基、C3～C6環烷基、C1～C6雜烷基，其中每個烷基、烷氧基、環烷基和雜烷基任選且獨立地被0～5個R^a取代；

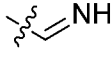
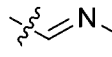
R₃任選自氫、氖、C1～C6烷基、C1～C6烷氧基、C3～C6環烷基、C1～C6雜烷基，其中每個烷基、烷氧基、環烷基和雜烷基任選且獨立地被0～5個R^a取代；

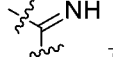
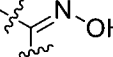
R^a任選自氖、C1～C6烷基、鹵素、羥基、C1～C6雜烷基、

C1~C6烷氧基、環烷基、雜環烷基或氰基；

X_1 、 X_2 各自獨立地選自N或 CR_5 ；

X_3 選自O、 NR_8 、 CR_9R_{10} 、 或 ，其中 R_8 和 R_{11} 各自獨立地選自氫、C1~C6烷基、C2~C6烯基、C2~C6炔基、C1~C6鹵代烷基、C1~C6雜烷基、C3~C6環烷基、C3~C6鹵代環烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、C3~C6雜環烷基； R_9 和 R_{10} 各自獨立地選自氫、鹵素、C1~C6烷基、C1~C6鹵代烷基、C2~C6烯基、C2~C6炔基、C1~C6烷氧基、C1~C6雜烷基、C3~C6環烷基、C3~C6鹵代環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、C3~C6雜環烷基、C1~C6烷胺基、C3~C6環烷胺基；

X_4 選自CN、 或 ；

X_5 選自C(O)、S(O)、S(O)₂、 或 ；

X_6 選自 CR_9 、N、O；

R_4 、 R_5 各自獨立地任選自氫、氘、C1~C6烷基、C2~C6烯基、C2~C6炔基、C1~C6烷氧基、鹵素、C1~C6雜烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、雜環基、雜環烷基、硝基、氰基、-C(O) R_6 、-OC(O) R_6 、-C(O)OR₆、-(C1~C6伸烷基)-C(O) R_6 、-SR₆、-S(O)₂ R_6 、-S(O)₂-N(R_6)(R_7)、-(C1~C6伸烷基)-S(O)₂ R_6 、-(C1~C6伸烷基)-S(O)₂-N(R_6)(R_7)、-N(R_6)(R_7)、

$-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$ 、 $-\text{N}(\text{R}_6)-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{N}(\text{R}_6)-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-(\text{C}1 \sim \text{C}6 \text{ 伸烷基})-\text{N}(\text{R}_6)-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{N}(\text{R}_6)\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$ 和 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}_6)(\text{R}_7)$ ；其中每個烷基、烯基、炔基、烷氧基、雜烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、雜環基和雜環烷基各自獨立地被 0～5 個 R^a 取代； R_6 和 R_7 各自獨立地選自 C1～C6 烷基、C2～C6 烯基、C2～C6 炔基、C1～C6 烷氧基、C1～C6 雜烷基、C3～C6 環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、C3～C6 雜環烷基、C1～C6 烷胺基、C3～C6 環烷胺基；

環 Q2 任選自五元、六元或七元的飽和環、不飽和環、芳香環、雜芳環、螺環或橋環，且可以含有 0～3 個雜原子，雜原子任選自 N、O、S，環 Q2 上的任意氫原子可以被以下取代基取代：氘、羥基、鹵素、氰基、酯基、醯胺基、酮羰基、氨基、C1～C6 烷基、C1～C6 氘代烷基、C1～C6 烷基羥基、C1～C6 鹵代烷基、C1～C6 硫代烷基、C1～C6 烷氧基、C1～C6 雜烷基、C1～C6 烷胺基、C3～C6 環烷基、C3～C8 環烷胺基、芳基或雜芳基；

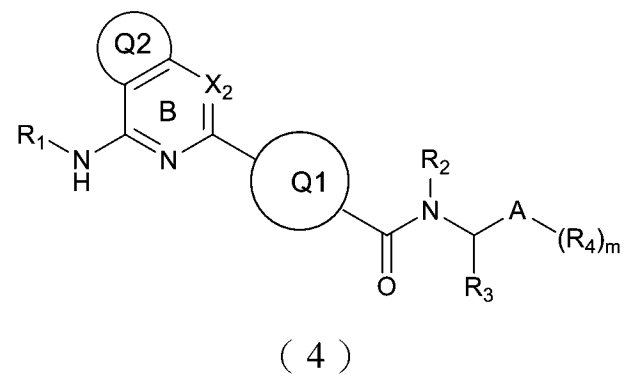
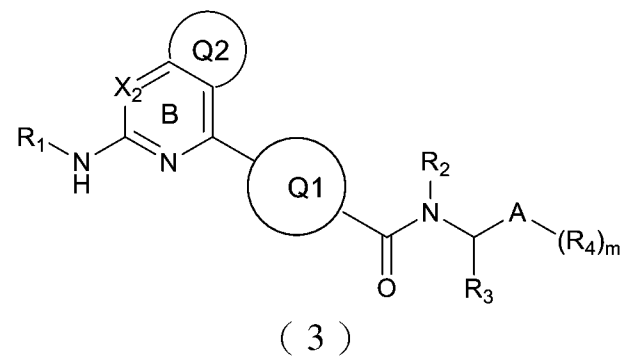
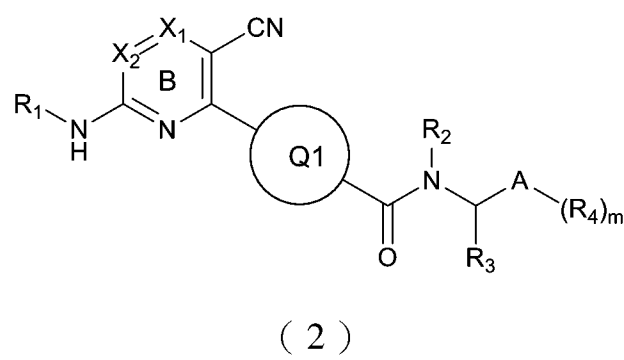
m 為 0、1、2、3、4、5 或 6；

n 為 0 或 1。

【0010】 在另一優選例中， X_3 為 NR_8 ，其中， R_8 為 H。

【0011】 在另一優選例中，所述的式 I' 化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥，其具有式 (2)、式 (3) 或

式（4）所示的結構，



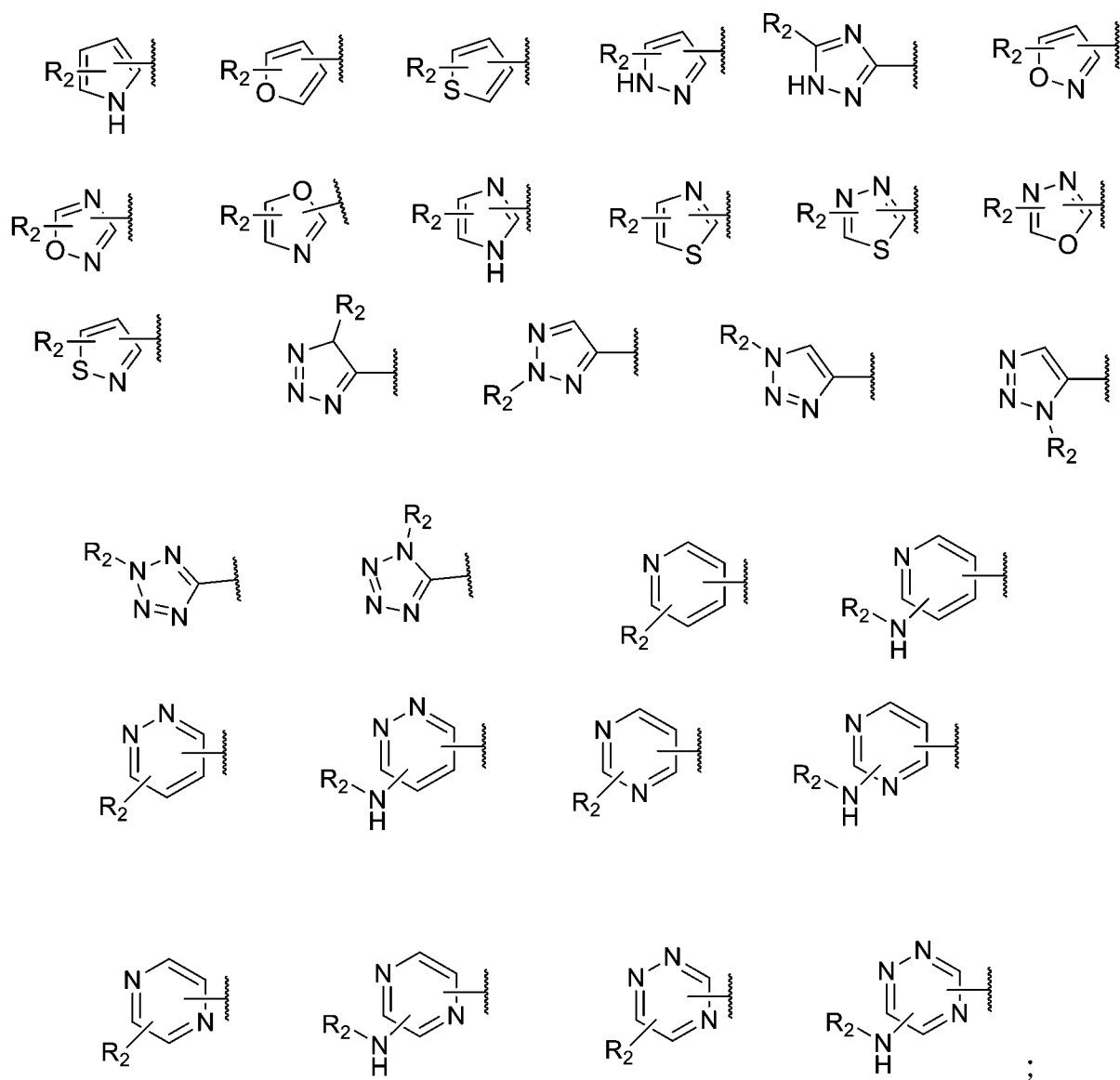
其中：

A任選自3～7元的飽和環、不飽和環、芳香環、雜芳環、螺環或橋環，且可以含有0～3個雜原子，雜原子任選自N、O、S；

環Q1任選自3～7元的飽和環、不飽和環、芳香環、雜芳環、螺環或橋環，且可以含有0～3個雜原子，雜原子任選自N、O、S；
環Q1上的任意氫原子可以被以下取代基取代：氬、羥基、鹵素、氰基、酯基、醯胺基、酮羰基、氨基、C1～C6烷基、C1～C6鹵代烷

基、C1~C6硫代烷基、C1~C6烷氧基、C1~C6雜烷基、C1~C6
 烷胺基、C3~C6環烷基、C3~C8環烷胺基、芳基或雜芳基；在式
 (2)中，Q1僅通過Q1環上的碳原子與環B相連；

R_1 任選自以下結構中的一種：



R₂任選自氫、C1~C6烷基、C1~C6烷氧基、C3~C6環烷基、C1~C6雜烷基，其中每個烷基、烷氧基、環烷基和雜烷基任選且獨立地被0~5個R^a取代；

R_3 任選自氫、氖、C1～C6烷基、C1～C6烷氧基、C3～C6環烷基、C1～C6雜烷基，其中每個烷基、烷氧基、環烷基和雜烷基任選且獨立地被0～5個 R^a 取代；

R^a 任選自氖、C1～C6烷基、鹵素、羥基、C1～C6雜烷基、C1～C6烷氧基、環烷基、雜環烷基或氰基；

X_1 、 X_2 各自獨立地選自N或 CR_5 ；

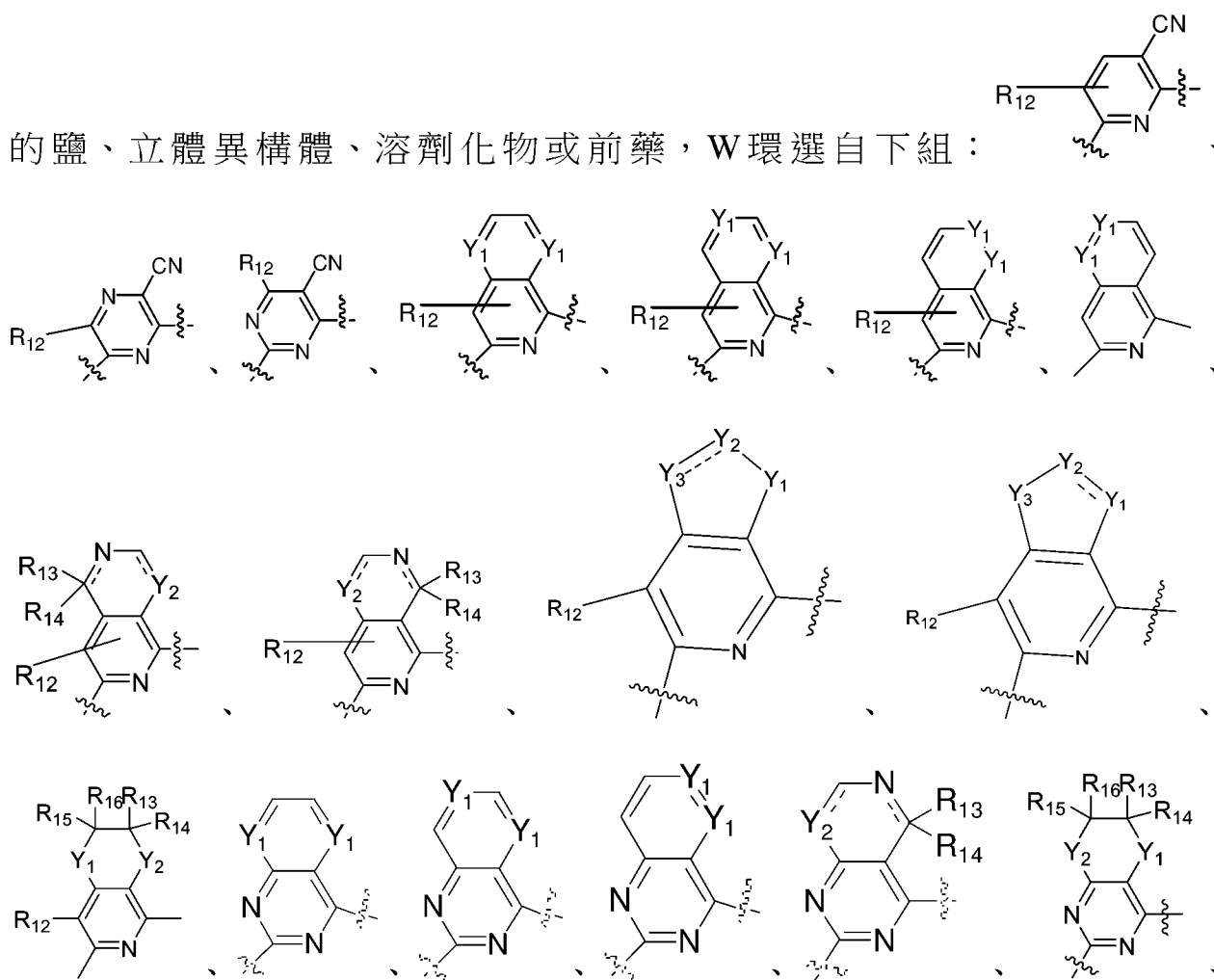
R_4 、 R_5 各自獨立地任選自氫、氖、C1～C6烷基、C2～C6烯基、C2～C6炔基、C1～C6烷氧基、鹵素、C1～C6雜烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、雜環基、雜環烷基、硝基、氰基、 $-C(O)R_6$ 、 $-OC(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-(C1 \sim C6 \text{ 伸烷基})-C(O)R_6$ 、 $-SR_6$ 、 $-S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2-N(R_6)(R_7)$ 、 $-(C1 \sim C6 \text{ 伸烷基})-S(O)_2R_6$ 、 $-(C1 \sim C6 \text{ 伸烷基})-S(O)_2-N(R_6)(R_7)$ 、 $-N(R_6)(R_7)$ 、 $-C(O)-N(R_6)(R_7)$ 、 $-N(R_6)-C(O)R_7$ 、 $-N(R_6)-C(O)OR_7$ 、 $-(C1 \sim C6 \text{ 伸烷基})-N(R_6)-C(O)R_7$ 、 $-N(R_6)S(O)_2R_7$ 和 $-P(O)(R_6)(R_7)$ ；其中每個烷基、烯基、炔基、烷氧基、雜烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、雜環基和雜環烷基各自獨立地被0～5個 R^a 取代； R_6 和 R_7 各自獨立地選自C1～C6烷基、C2～C6烯基、C2～C6炔基、C1～C6烷氧基、C1～C6雜烷基、C3～C6環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、C3～C6雜環烷基、C1～C6烷胺基、C3～C6環烷胺基；

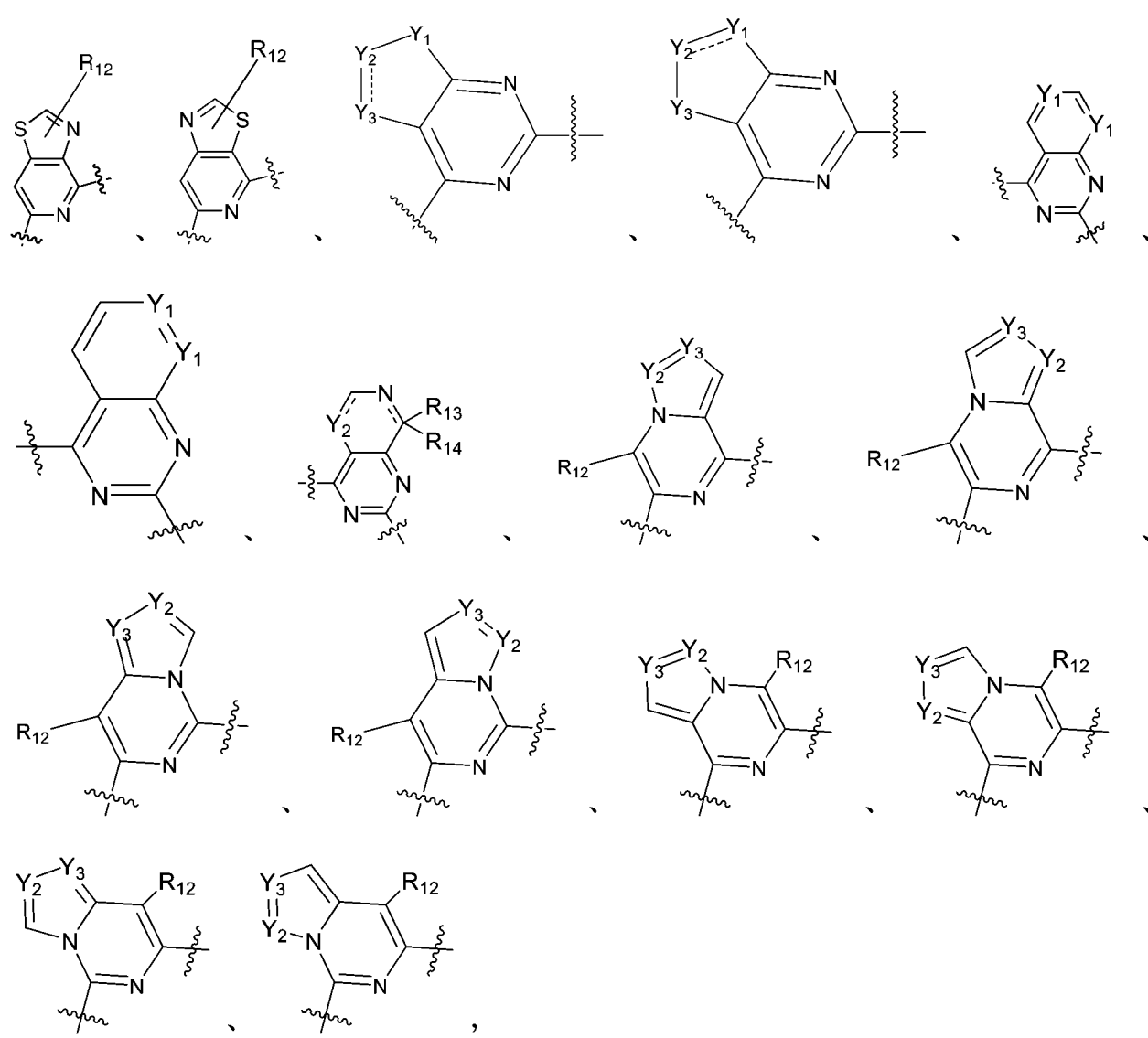
環Q2任選自五元、六元或七元的飽和環、不飽和環、芳香環、雜芳環、螺環或橋環，且可以含有0~3個雜原子，雜原子任選自N、O、S，環Q2上的任意氫原子可以被以下取代基取代：氘、羥基、鹵素、氰基、酯基、醯胺基、酮羰基、氨基、C1~C6烷基、C1~C6氘代烷基、C1~C6烷基羥基、C1~C6鹵代烷基、C1~C6硫代烷基、C1~C6烷氧基、C1~C6雜烷基、C1~C6烷胺基、C3~C6環烷基、C3~C8環烷胺基、芳基或雜芳基；

m為0、1、2、3、4、5或6。

【0012】在另一優選例中，所述的式I'化合物、或其藥學上可接受

的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥，W環選自下組：





其中，==為單鍵或雙鍵；

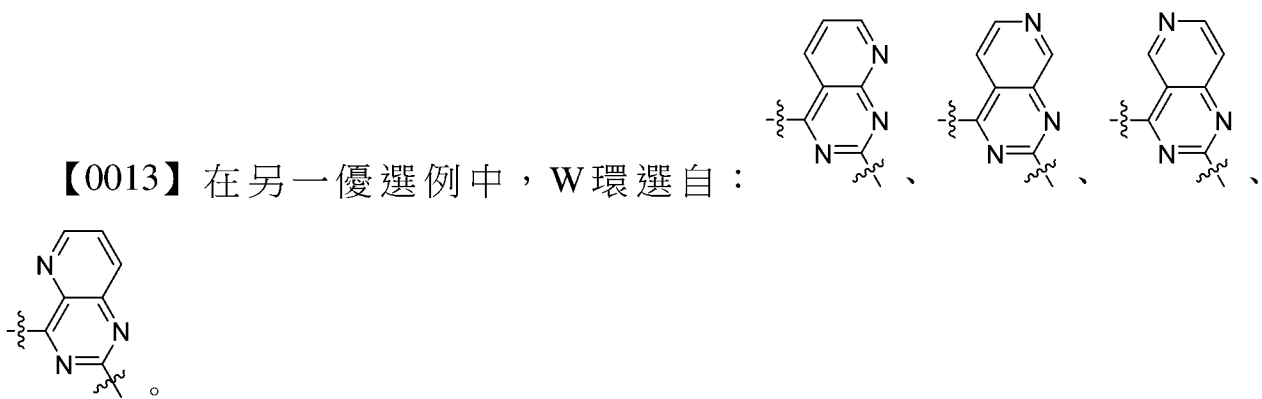
R₁₂獨立地選自：H、氫、鹵素、C1~C6烷基、C1~C6烷氧基、C1~C6烷胺基、硝基、氰基、氨基；

各Y₁、Y₂、Y₃獨立地選自：O、N、NR₁₇、CR₁₃、CR₁₃R₁₄；

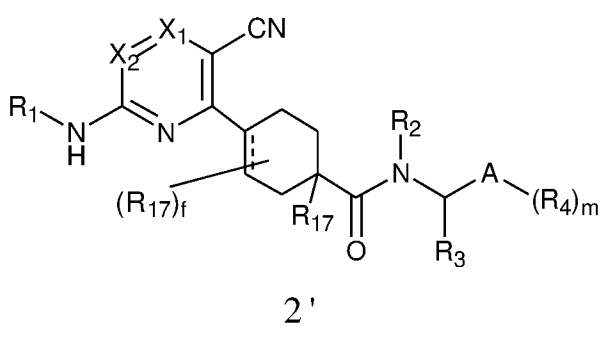
R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆各自獨立地選自：H、鹵素、C1~C6烷基、氫代C1~C6烷基、C1~C6烷基羥基、鹵代C1~C6烷基、C1~C6烷氧基、C1~C6烷胺基、硝基、氰基、氨基；或者R₁₃和R₁₄與其連接的C原子一起形成羰基（C=O）；或者R₁₅和R₁₆與其連接

的C原子一起形成羰基（C=O）；

R₁₇選自：H、C1～C6烷基、氘代C1～C6烷基、C1～C6烷基
經基、鹵代C1～C6烷基。



【0014】 在另一優選例中，所述的式I'化合物、或其藥學上可接受
的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥，其具有式2'所示的結構



其中，==為單鍵或雙鍵；

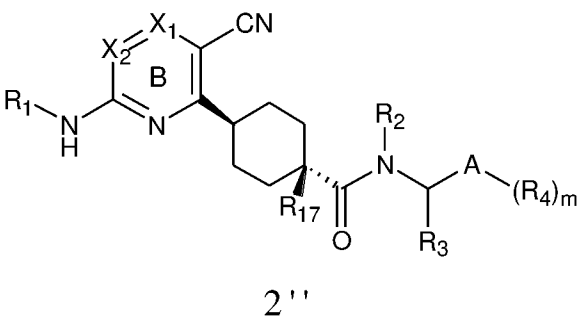
各R₁₇獨立地選自：氘、鹵素、經基、氨基、C1～C6烷基、C1
～C6鹵代烷基、C1～C6硫代烷基、C1～C6烷氧基、C1～C6烷胺
基、C3～C6環烷基；

f為0、1、2、3、4、5、6、7、8或9；

X₁、X₂、R₁、R₂、R₃、R₄、A和m的定義如上所述。

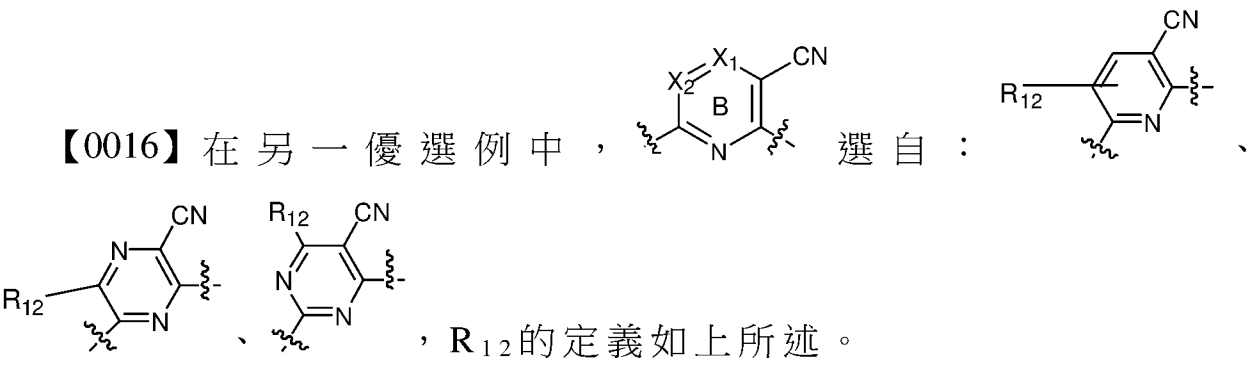
【0015】 在另一優選例中，所述的式I'化合物、或其藥學上可接受

的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥，其具有式2''所示的結構

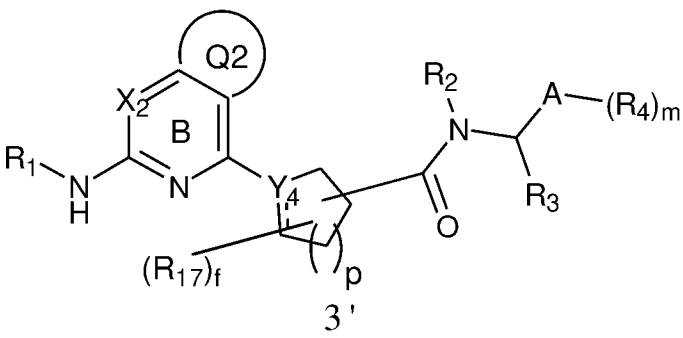


其中，

R₁、R₂、R₃、R₄、A、m、X₁、X₂和R₁₇的定義如上所述。



【0017】在另一優選例中，所述的式I'化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥，其具有式3'所示的結構



其中，為單鍵或雙鍵；

為單鍵時，Y₄選自：N或CR₁₇，

為雙鍵時，Y₄為C；

各R₁₇獨立地選自：氫、鹵素、羥基、氨基、C1～C6烷基、氬

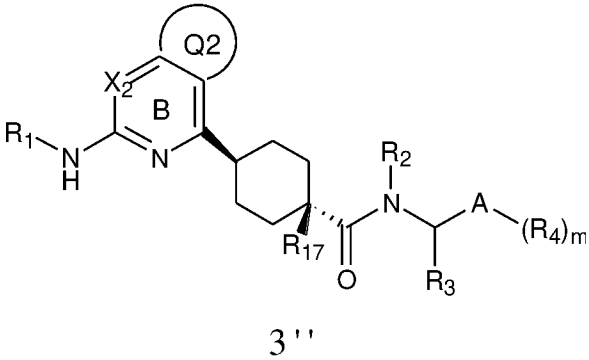
代C1~C6烷基、C1~C6烷基羥基、C1~C6鹵代烷基、C1~C6硫
代烷基、C1~C6烷氧基、C1~C6烷胺基、C3~C6環烷基；

f為0、1、2、3、4、5、6、7、8或9；

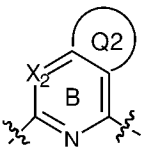
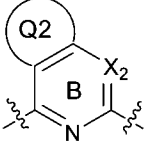
p為0、1、2、3；

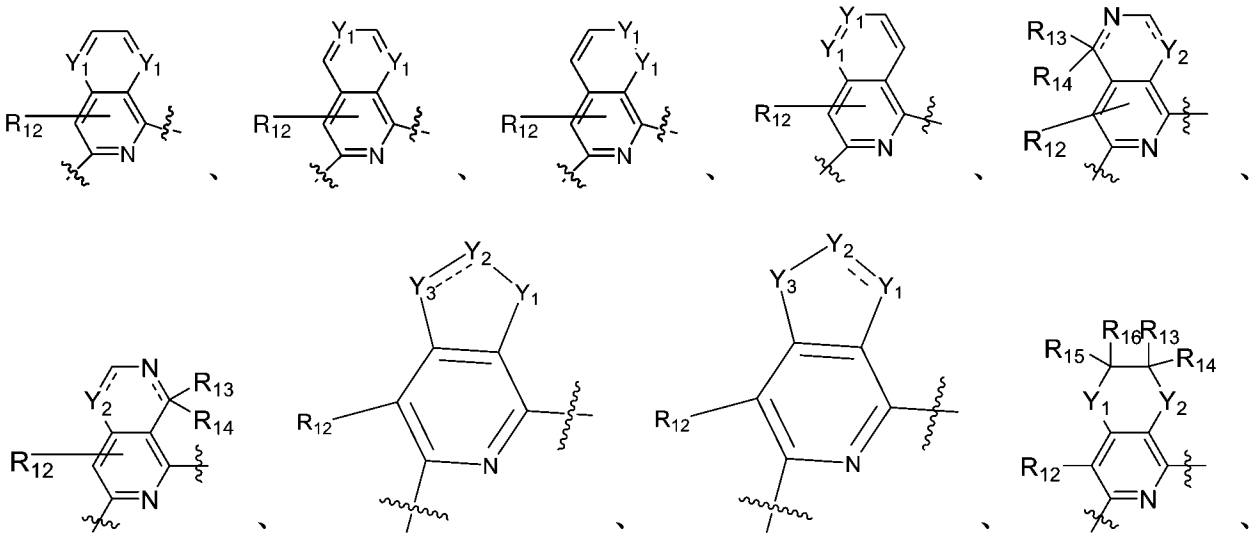
X₂、Q2、R₁、R₂、R₃、R₄、A和m的定義如上所述。

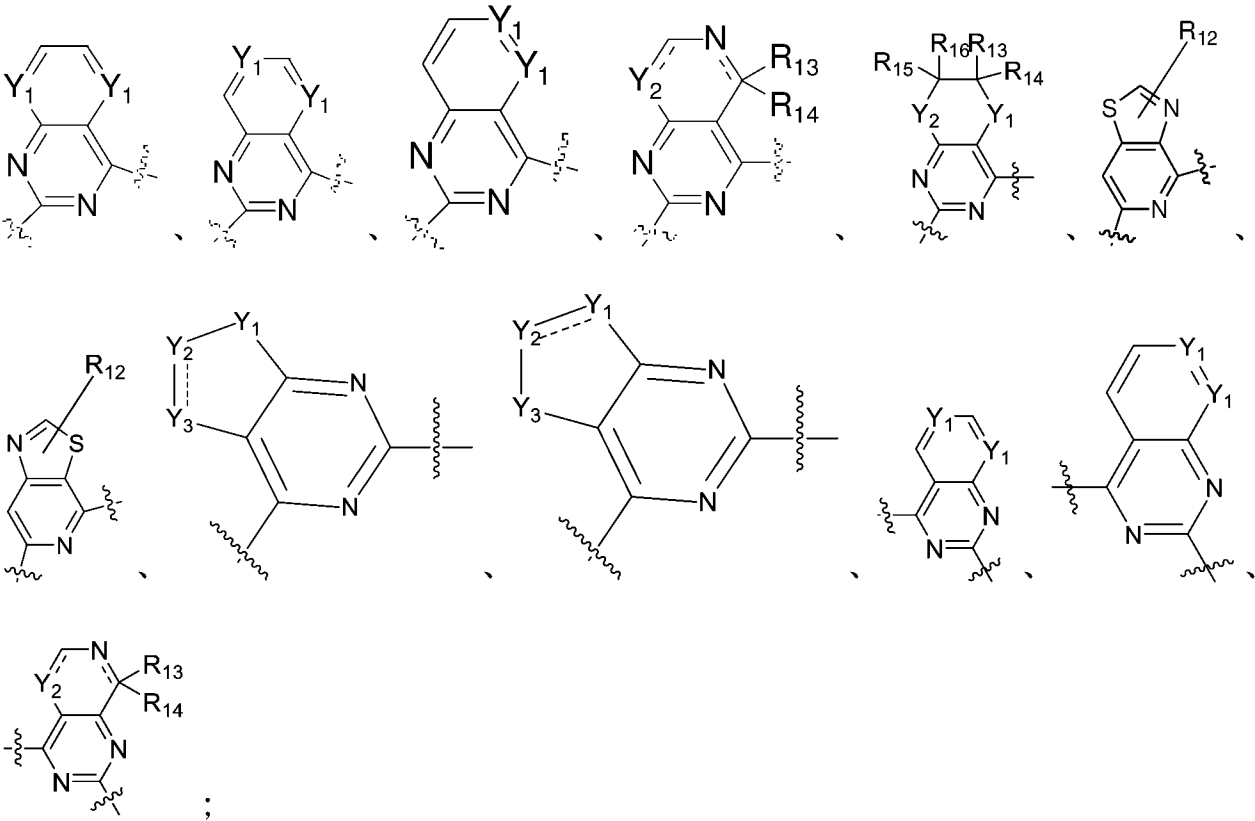
【0018】在另一優選例中，所述的式I'化合物、或其藥學上可接受
的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥，其具有式3''所示的結構



R₁、X₂、R₂、R₃、R₄、A、Q2、m和R₁₇的定義如上所述。

【0019】在另一優選例中， (或 ) 部分選自：

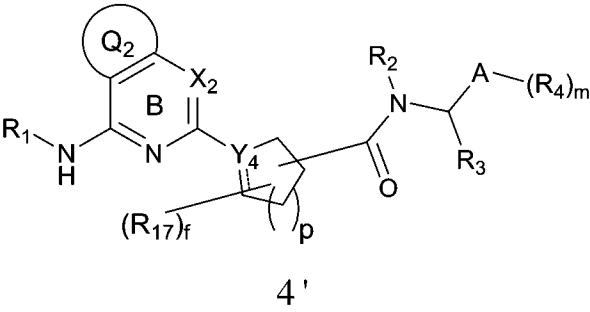




其中， --- 為單鍵或雙鍵；

Y₁、Y₂、Y₃、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅和R₁₆的定義如上所述。

【0020】在另一優選例中，所述的式I'化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥，其具有式4'所示的結構



其中， --- 為單鍵或雙鍵；

--- 為單鍵時，Y₄選自：N或CR₁₇；

--- 為雙鍵時，Y₄為C；

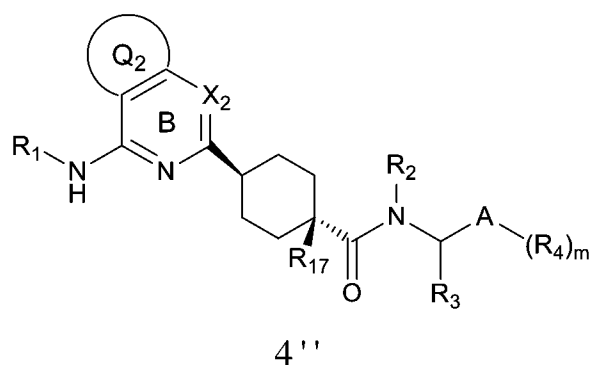
各 R_{17} 獨立地選自：氬、鹵素、羥基、氨基、C1~C6烷基、氬代C1~C6烷基、C1~C6烷基羥基、C1~C6鹵代烷基、C1~C6硫代烷基、C1~C6烷氧基、C1~C6烷胺基、C3~C6環烷基；

f 為 0、1、2、3、4、5、6、7、8 或 9；

p 為 0、1、2、3；

X_2 、 Q_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、A 和 m 的定義如上所述。

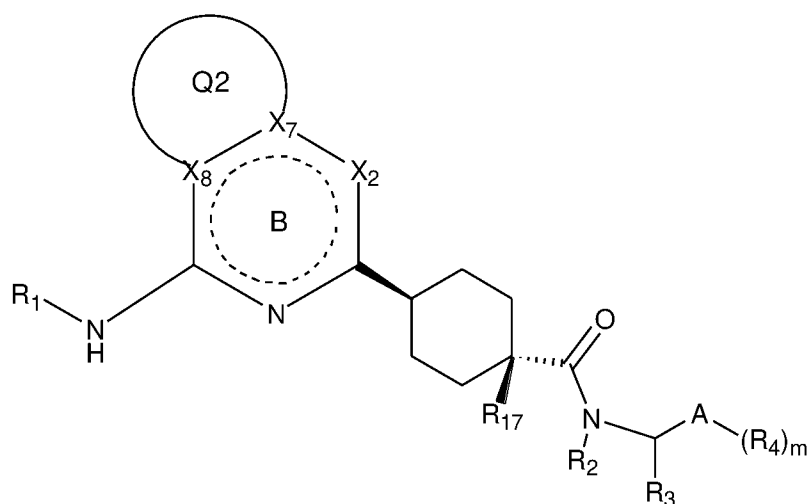
【0021】在另一優選例中，所述的式 I' 化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥，其具有式 4'' 所示的結構



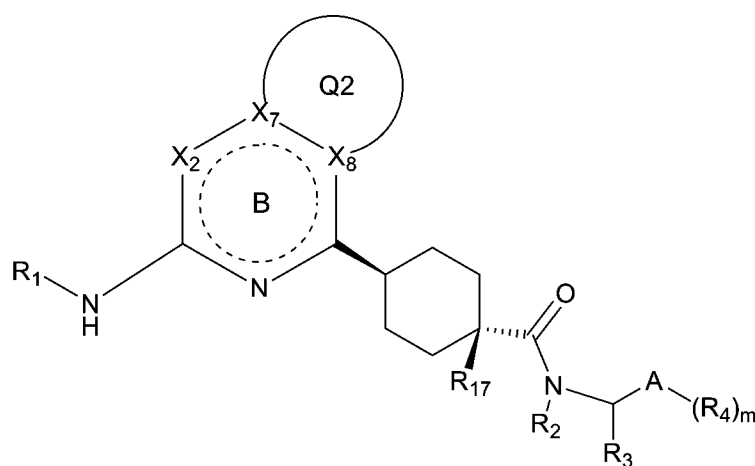
R_1 、 X_2 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、A、 Q_2 、m 和 R_{17} 的定義如上所述。

【0022】在另一優選例中， 部分為 ；其中， Q_2 的定義如上所述。

【0023】在另一優選例中，式 I' 化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥，其具有式 5、式 6 所示的結構：



5



6

其中， R_1 、 X_7 、 X_8 、 X_2 、 $Q2$ 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{17} 、 A 和 m 的定義如上所述，且 X_7 、 X_8 中至少有一個為 N 。

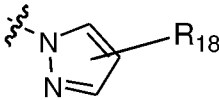
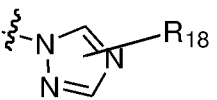
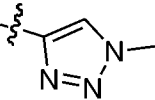
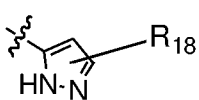
【0024】在另一優選例中，所述的式I'化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥， A 為芳香環、雜芳環，所述雜芳環含有0~3個雜原子，雜原子任選自 N 、 O 、 S ； A 環上的任意氫原子可被以下取代基取代：氘、羥基、鹵素、氰基、酯基、醯胺基、酮羰基、氨基、 $C1\sim C6$ 烷基、 $C1\sim C6$ 鹵代烷基、 $C1\sim C6$ 硫代烷基、 $C1\sim C6$ 烷氧基、 $C1\sim C6$ 雜烷基、 $C1\sim C6$ 烷胺基、 $C3\sim$

C6環烷基、C3～C8環烷基胺基、芳基或雜芳基。

【0025】在另一優選例中，A為苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或噻吩基，A環上的任意氫原子可被以下取代基取代：氫、羥基、鹵素、氰基、酯基、鹽胺基、酮羰基、氨基、C1～C6烷基、C1～C6鹵代烷基、C1～C6硫代烷基、C1～C6烷氧基、C1～C6雜烷基、C1～C6烷基胺基、C3～C6環烷基、C3～C8環烷基胺基、芳基或雜芳基。

【0026】在另一優選例中，所述的式I'化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥， R_4 各自獨立地任選自：芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、雜環基；其中，每個芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、雜環基各自獨立地被0～5個 R^a 取代； R^a 任選自：C1～C6烷基、鹵素、羥基、C1～C6雜烷基、C1～C6烷氧基、C1～C6烷基胺基、環烷基、雜環烷基或氰基。

【0027】在另一優選例中， R_4 為5元雜芳基，所述的雜芳基可以被獨立地被0～5個 R^a 取代； R^a 任選自：C1～C6烷基、鹵素、羥基、C1～C6雜烷基、C1～C6烷氧基、C1～C6烷基胺基、環烷基、雜環烷基或氰基。

【0028】在另一優選例中， R_4 選自：、、、；其中， R_{18} 選自：鹵素（優選地為F）、C1～

C6烷基。

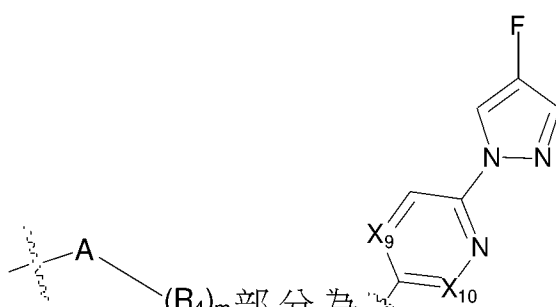
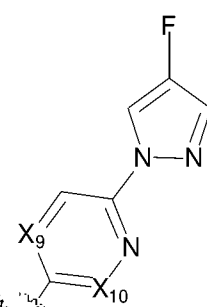
【0029】在另一優選例中， m 為1。

【0030】在另一優選例中， R_3 為H、C1～C6烷基、C1～C6烷氧基。

【0031】在另一優選例中， R_2 為H。

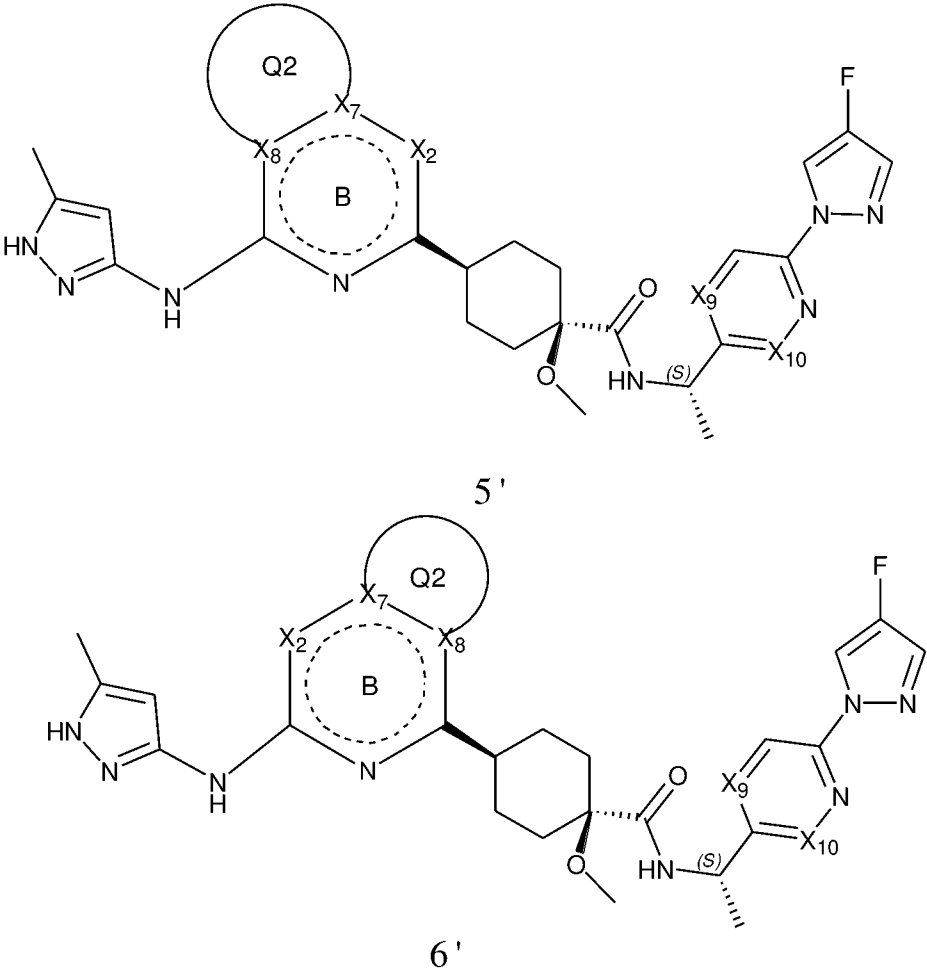
【0032】在另一優選例中， R_1 、 X_3 、W、Q1、 X_5 、 X_6 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、A、 m 和 n 為實施例中各具體化合物相對應的具體基團。

【0033】在另一優選例中， R_1 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、Q1、Q2、 X_5 、 X_6 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、A、 m 和 n 為實施例中各具體化合物相對應的具體基團。

【0034】在另一優選例中， (R₄)_m部分為，其中， X_9 、 X_{10} 各自獨立地選自N或CR₅，其中， R_5 各自獨立地任選自：氫、C1～C6烷基、C2～C6烯基、C2～C6炔基、C1～C6烷氧基、C1～C6烷胺基、鹵素、C1～C6雜烷基、環烷基、硝基、氰基、氨基；其中每個烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷胺基、雜烷基、環烷基各自獨立地被0～5個R^a取代；R^a任選自：C1～C6烷基、鹵素、羥基、C1～C6雜烷基、C1～C6烷氧基、C1～C6烷胺基、環烷基、

雜環烷基或氰基。

【0035】 在另一優選例中，所述的式I'化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥，其具有式5'或者6'所示的結構



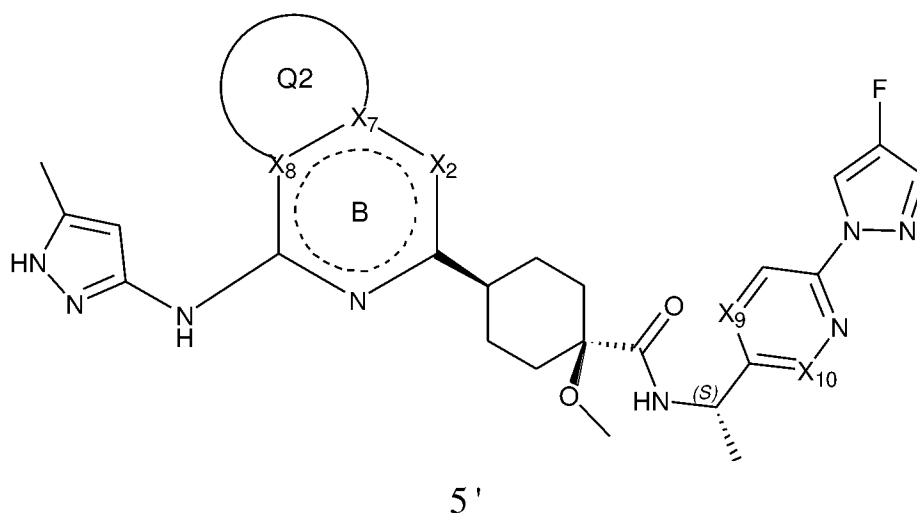
其中，X₂、X₇、X₈、X₉、X₁₀各自獨立地選自：N或CR₅，且X₇、X₈至少有一個為N，

R₅各自獨立地任選自：氫、氘、C1～C6烷基、C2～C6烯基、C2～C6炔基、C1～C6烷氧基、C1～C6烷胺基、鹵素、C1～C6雜烷基、環烷基、硝基、氰基、氨基；其中每個烷基、烯基、炔基、

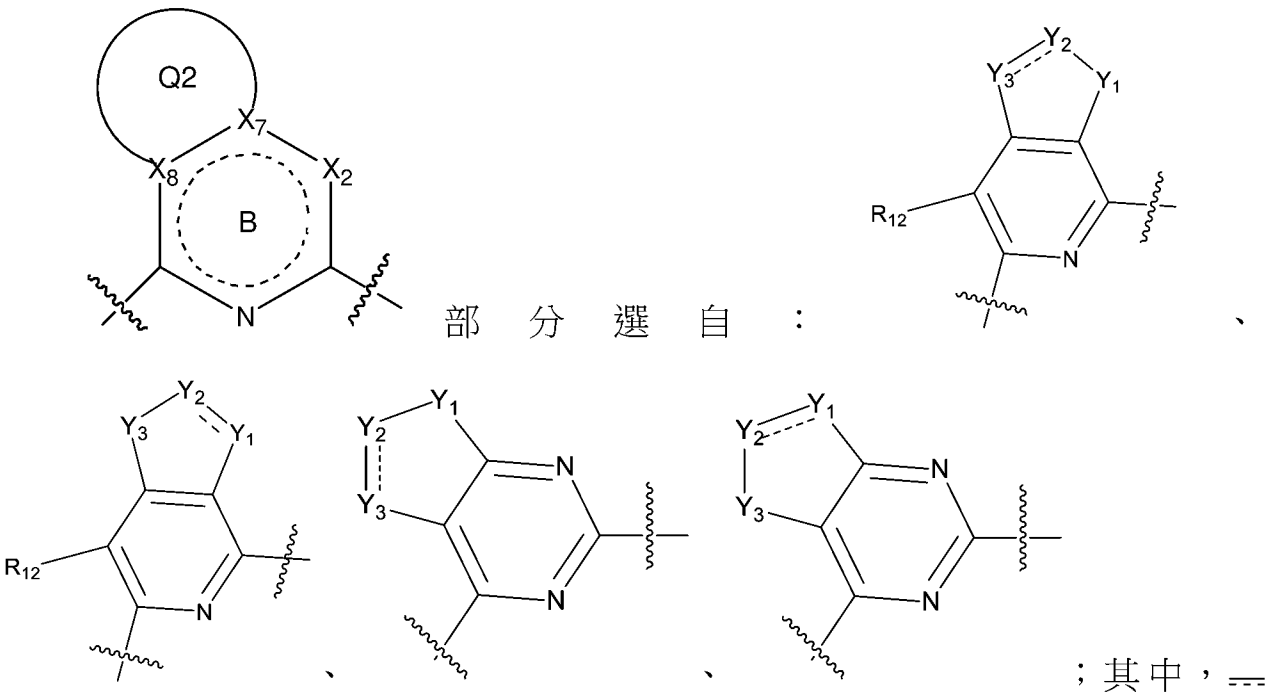
烷氧基、烷胺基、雜烷基、環烷基各自獨立地被0~5個 R^a 取代； R^a 任選自：氬、C1~C6烷基、鹵素、羥基、C1~C6雜烷基、C1~C6烷氧基、C1~C6烷胺基、環烷基、雜環烷基或氰基；

環Q2任選自：五元、六元或七元的飽和環、不飽和環、芳香環、雜芳環、螺環或橋環，且可以含有0~3個雜原子，雜原子任選自N、O、S，環Q2上的任意氫原子可以被以下取代基取代：氬、羥基、鹵素、氰基、酯基、醯胺基、酮羰基、氨基、C1~C6烷基、氬代C1~C6烷基、C1~C6烷基羥基、C1~C6鹵代烷基、C1~C6硫代烷基、C1~C6烷氧基、C1~C6雜烷基、C1~C6烷胺基、C3~C6環烷基、C3~C8環烷胺基、芳基或雜芳基。

【0036】在另一優選例中，所述的式I'化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥，其具有式5'所示的結構：



其中，



R₁₂獨立地選自：H、氫、鹵素、C1～C6烷基、C1～C6烷氧基、C1～C6烷胺基、硝基、氰基、氨基；

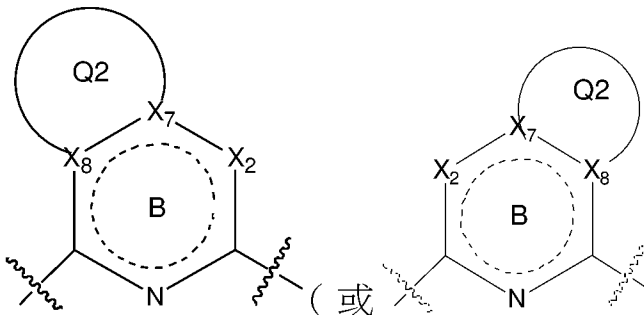
R₁₇獨立地選自：氫、C1～C6烷基、氫代C1～C6烷基、C1～C6烷基羥基、C1～C6鹵代烷基；

R₁₃選自：H、鹵素、C1～C6烷基、氫代C1～C6烷基、C1～C6鹵代烷基、C1～C6烷氧基、C1～C6烷胺基、硝基、氰基、氨基；

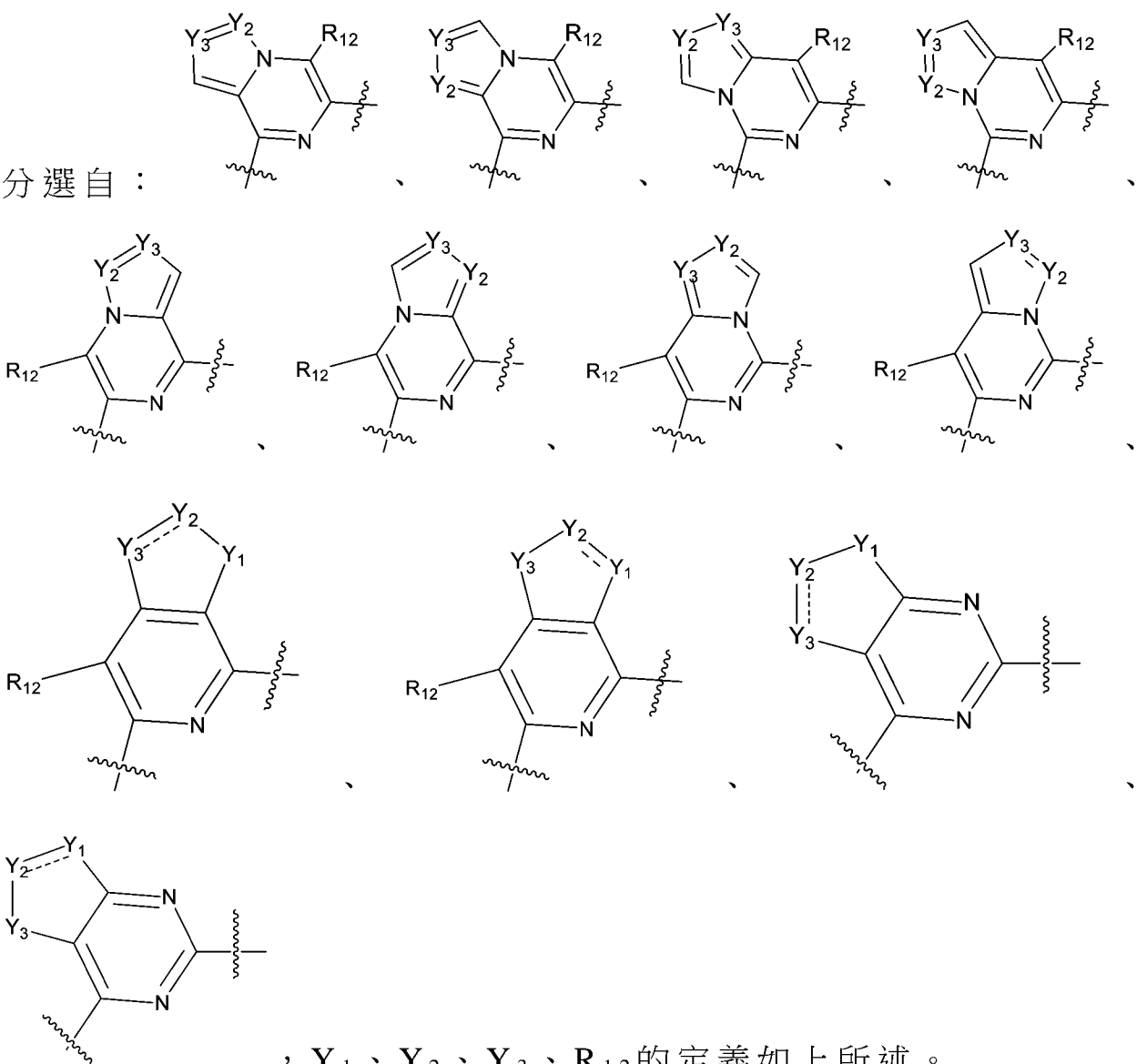
X₉、X₁₀各自獨立地為CR₅；

R₅選自：氫、氫、C1～C6烷基、C2～C6烯基、C2～C6炔基、C1～C6烷氧基、C1～C6烷胺基、鹵素、C1～C6雜烷基、環烷基、硝基、氰基、氨基；其中每個烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷胺基、雜烷基、環烷基各自獨立地被0～5個R^a取代；R^a任選自：氫、C1

~C6烷基、鹵素、羥基、C1~C6雜烷基、C1~C6烷氧基、C1~C6烷胺基、環烷基、雜環烷基或氰基。



【0037】在另一優選例中，(或)部

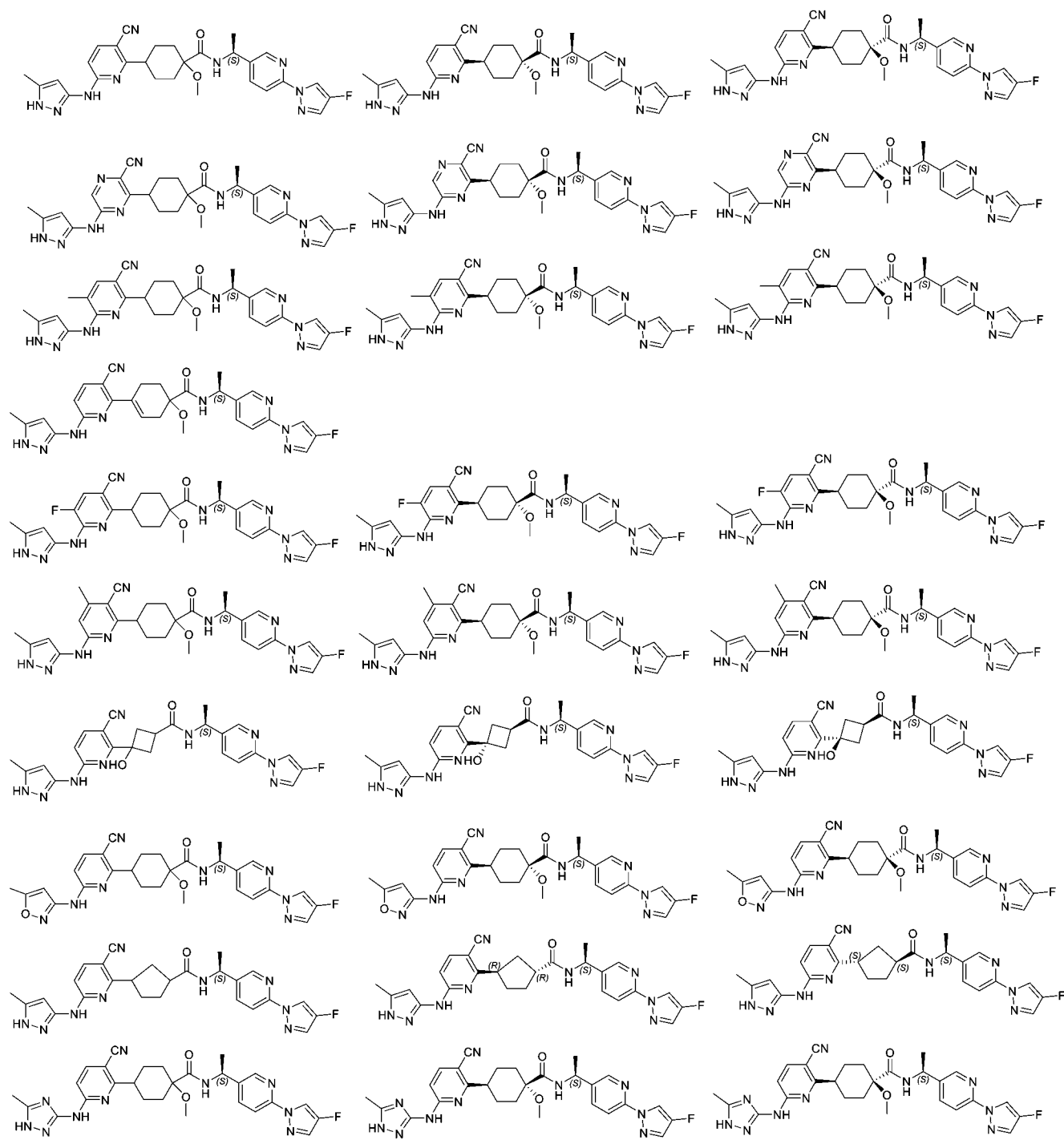


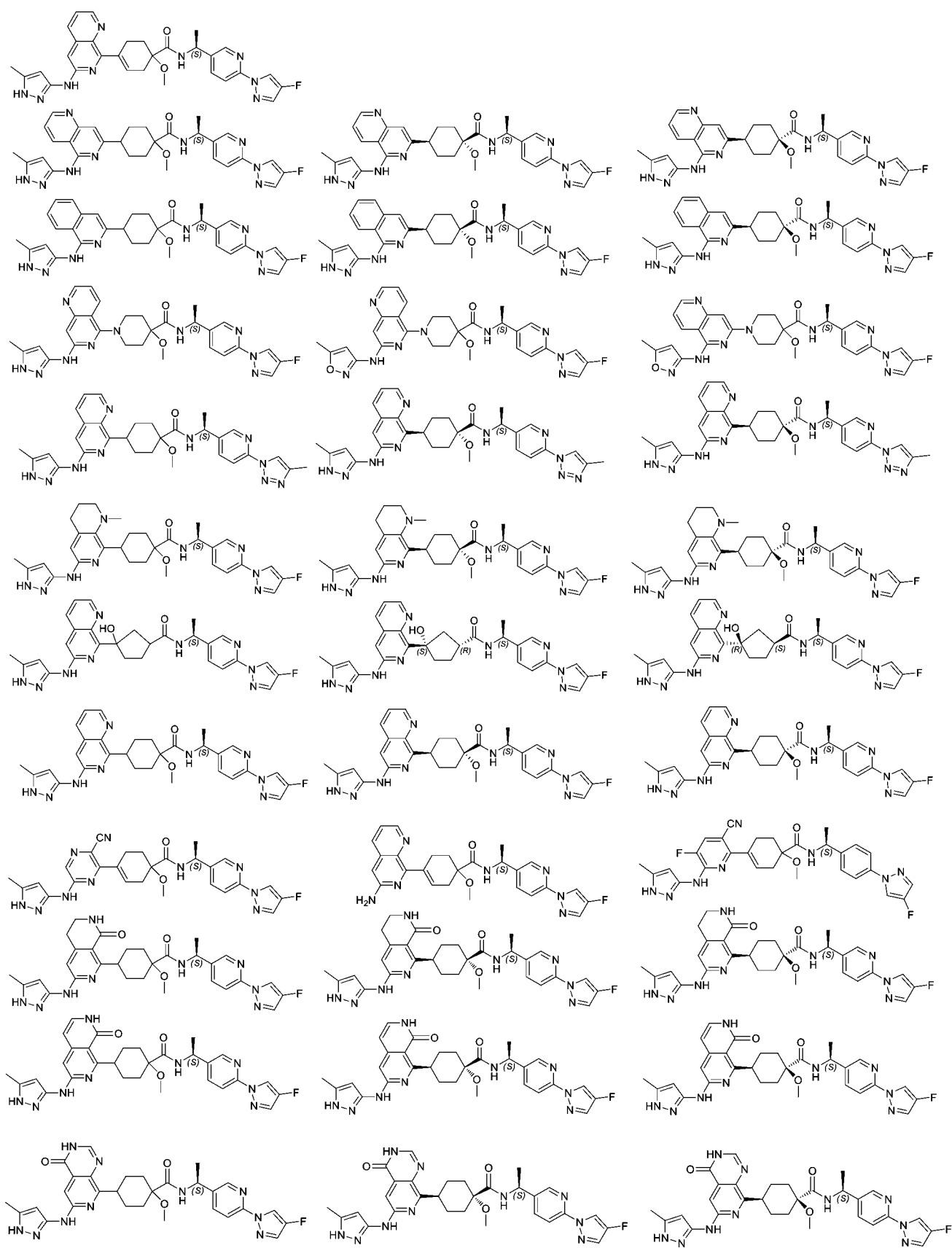
，Y₁、Y₂、Y₃、R₁₂的定義如上所述。

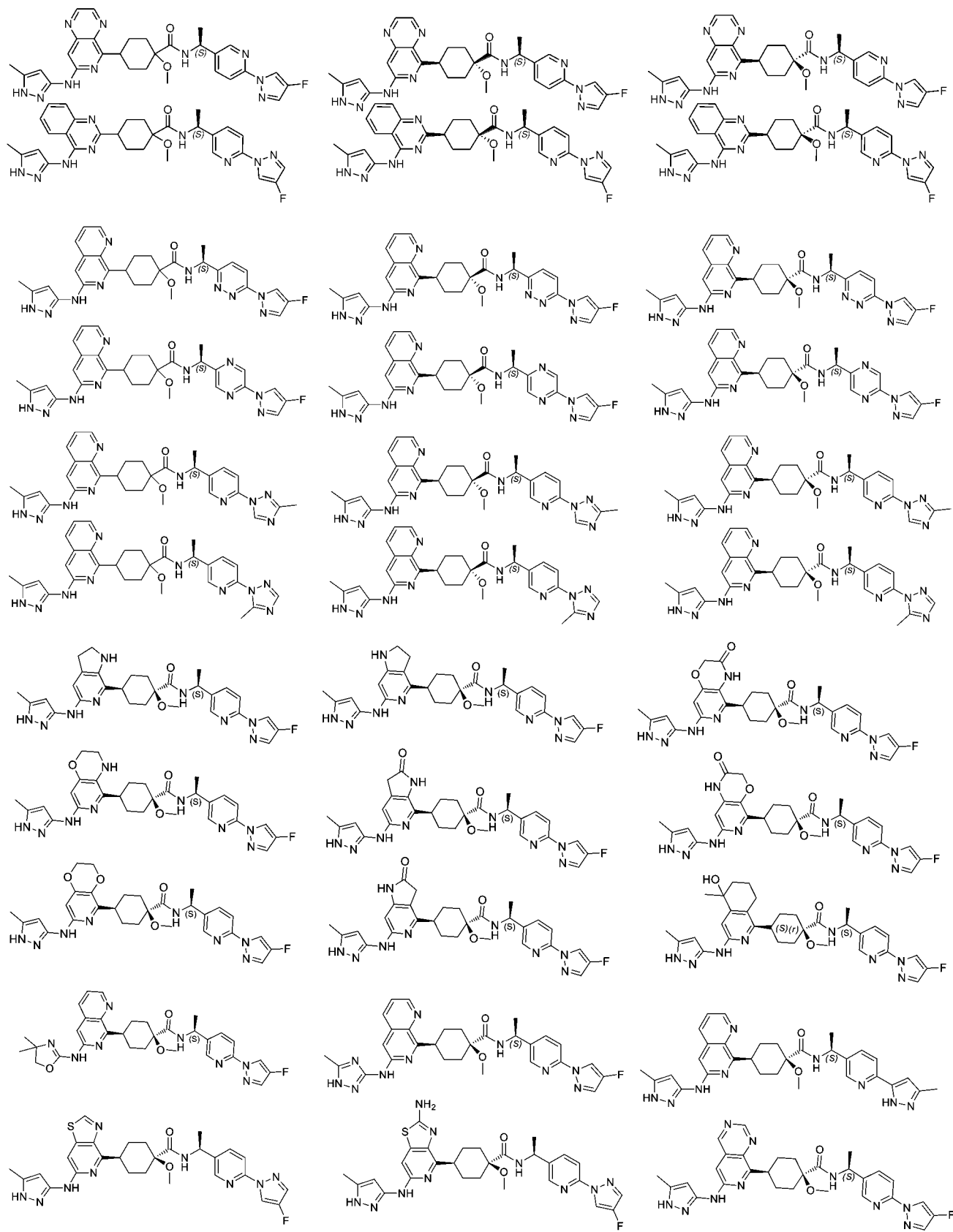
【0038】在另一優選例中，式5'中，X₉、X₁₀均為CH。

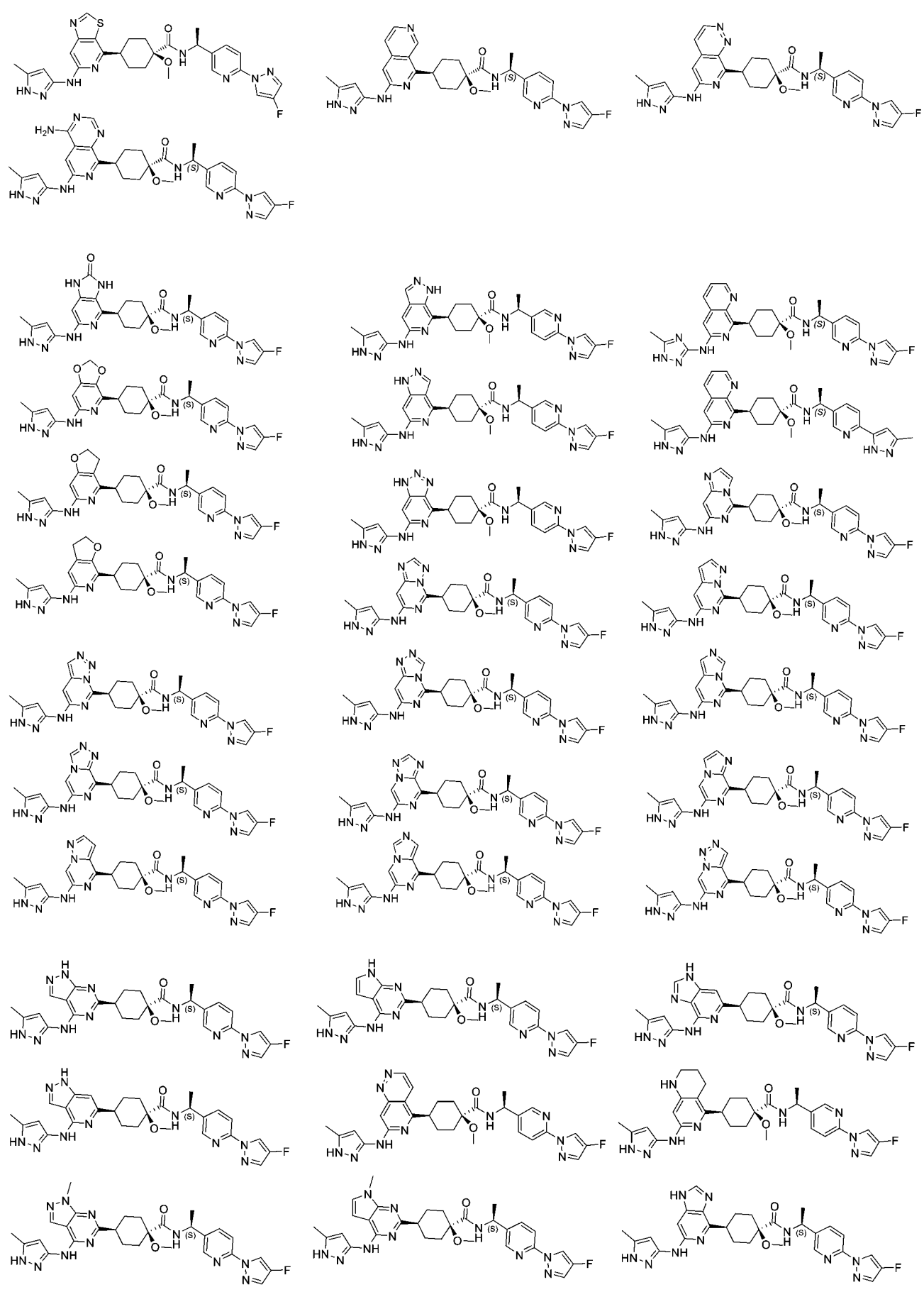
【0039】在另一優選例中，所述的化合物、或其藥學上可接受的

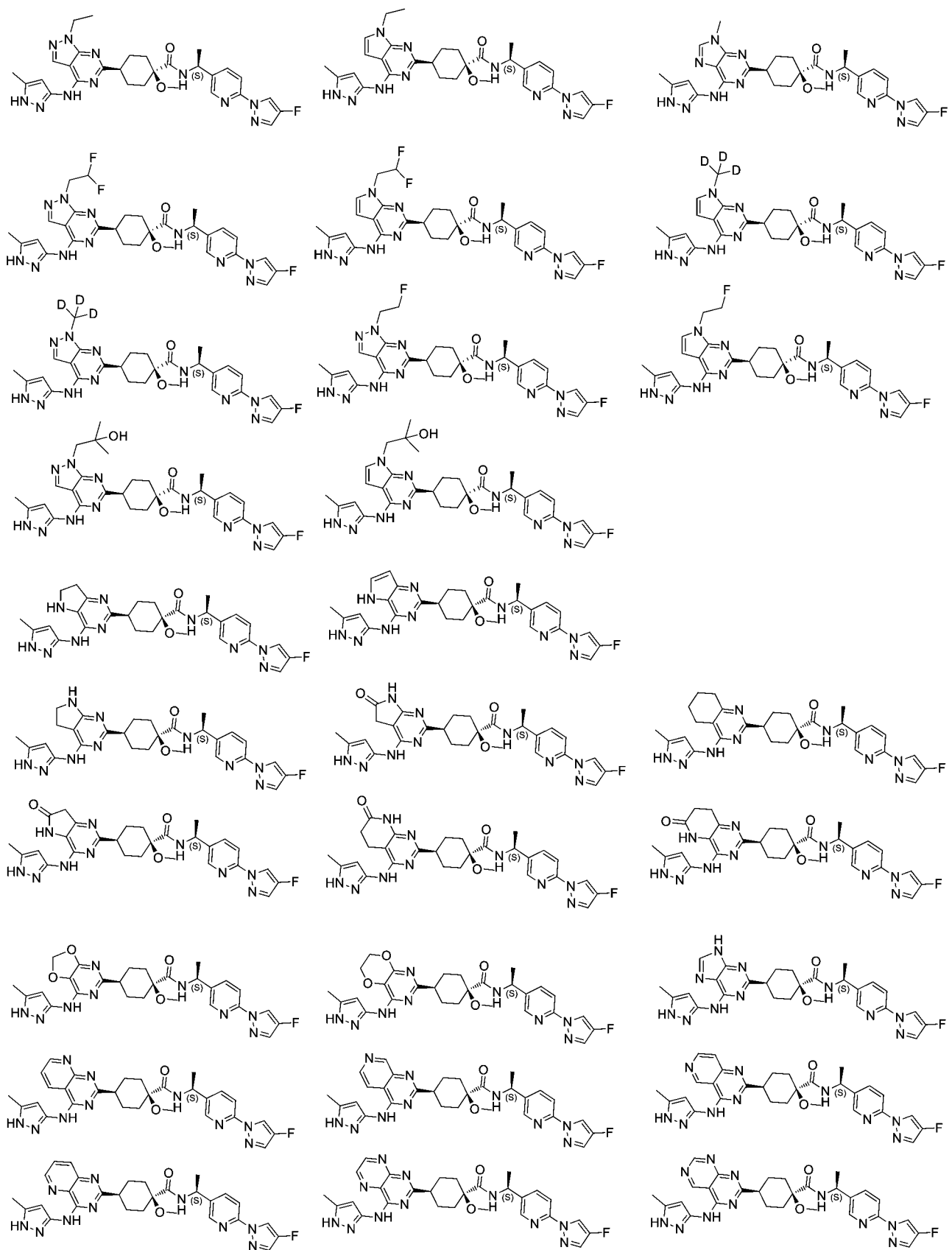
鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥，可以任選自以下結構所示的化合物：

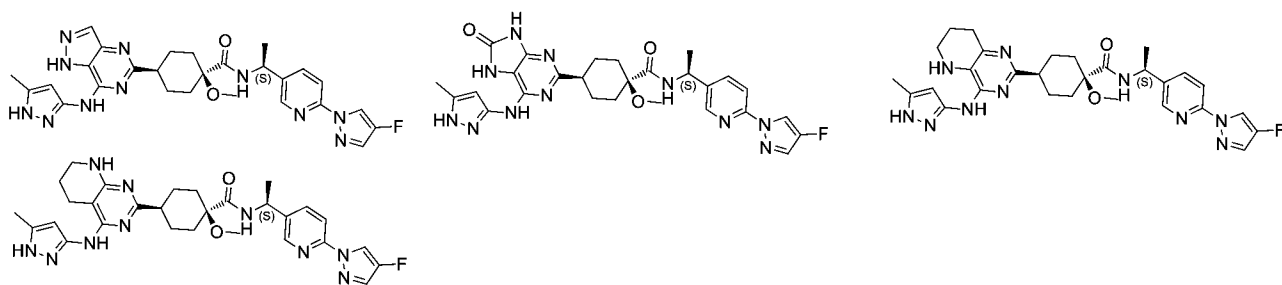




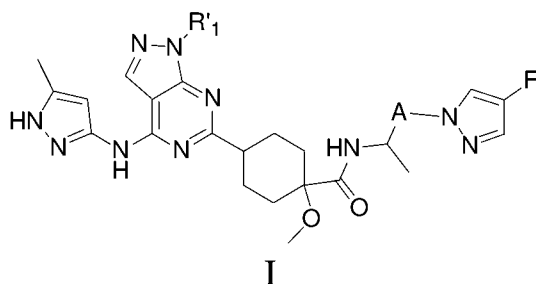








【0040】在另一優選例中，所述化合物具有式I所示的結構



其中：

R'¹任選自：氫、C1～C6烷基、C1～C6氘代烷基、C1～C6烷氧基、C1～C6烷胺基、C3～C6環烷基、C1～C6雜烷基、3～6元雜環基，其中，所述烷基、氘代烷基、烷氧基、烷胺基、環烷基、雜烷基和雜環基任選且獨立地被0～5個R^a取代；

A任選自：3~7元的飽和環、不飽和環、芳香環、雜芳環、螺環或橋環，且可以含有0~3個雜原子，雜原子任選自N、O、S；A環上的任意氫原子可被以下取代基取代：氬、羥基、鹵素、氰基、酯基、醯胺基、酮羰基、氨基、C1~C6烷基、C1~C6鹵代烷基、C1~C6硫代烷基、C1~C6烷氧基、C1~C6雜烷基、C1~C6烷胺基、C3~C6環烷基、C3~C8環烷胺基、芳基或雜芳基；

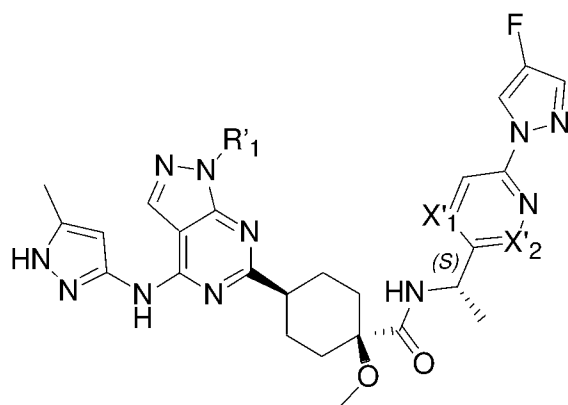
R^a任選自：C1～C6烷基、鹵素、羥基、氨基、C1～C6雜烷

基、C1~C6烷氧基、C1~C6烷胺基、環烷基、雜環烷基或氰基。

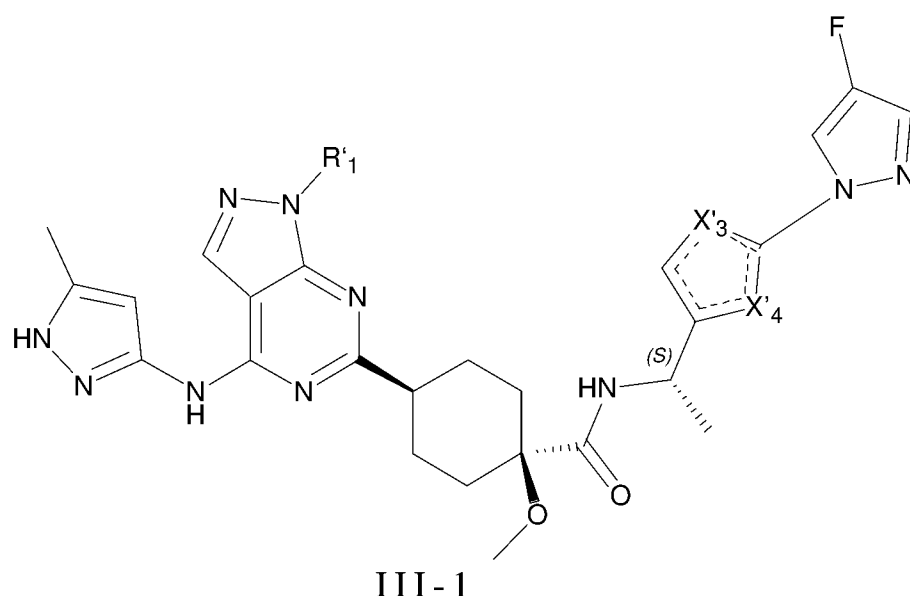
【0041】在另一優選例中，A環選自取代或未取代5-6元雜芳基；其中，A環上的任意氫原子可獨立地被以下取代基取代：C1~C6烷基、鹵素、羥基、氨基、C1~C6雜烷基、C1~C6烷氧基、C1~C6烷胺基、環烷基、雜環烷基或氰基。

【0042】在另一優選例中，A環選自取代或未取代的下組基團：咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或噻嗪基，其中，A環上的任意氫原子可獨立地被以下取代基取代：C1~C6烷基、鹵素、羥基、氨基、C1~C6雜烷基、C1~C6烷氧基、C1~C6烷胺基、環烷基、雜環烷基或氰基。

【0043】在另一優選例中，所述化合物具有式II-1或式III-1所示的結構



II - 1



其中， $\equiv$ 表示單鍵或雙鍵；

X'_1 、 X'_2 各自獨立地選自：N或 CR_5 ；

X'_3 、 X'_4 各自獨立的選自：N或S；

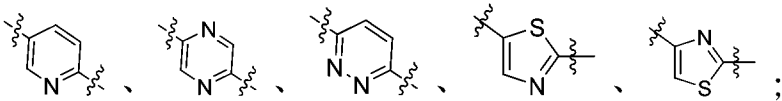
R_5 各自獨立地任選自：氫、C1～C6烷基、C2～C6烯基、C2～C6炔基、C1～C6烷氧基、C1～C6烷胺基、鹵素、C1～C6雜烷基、環烷基、硝基、氰基、氨基；其中每個烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷胺基、雜烷基、環烷基各自獨立地被0～5個 R^a 取代； R^a 任選自：C1～C6烷基、鹵素、羥基、氨基、C1～C6雜烷基、C1～C6烷氧基、C1～C6烷胺基、環烷基、雜環烷基或氰基；

R'_1 的定義如上所述。

【0044】在另一優選例中， X'_1 為N， X'_2 為CH。

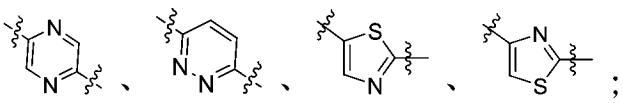
【0045】在另一優選例中， X'_1 和 X'_2 均為CH。

【0046】在另一優選例中，A環為取代或未取代的下組基團：

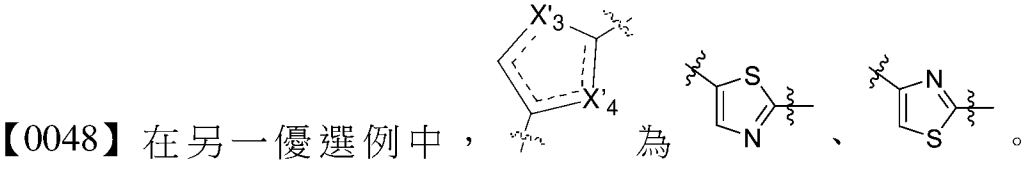


其中，所述取代是指被選自下組的一個或多個基團取代：C1～C6烷基、鹵素、羥基、氨基、C1～C6雜烷基、C1～C6烷氧基、C1～C6烷胺基、環烷基、雜環烷基或氰基。

【0047】在另一優選例中，A環為取代或未取代的下組基團：

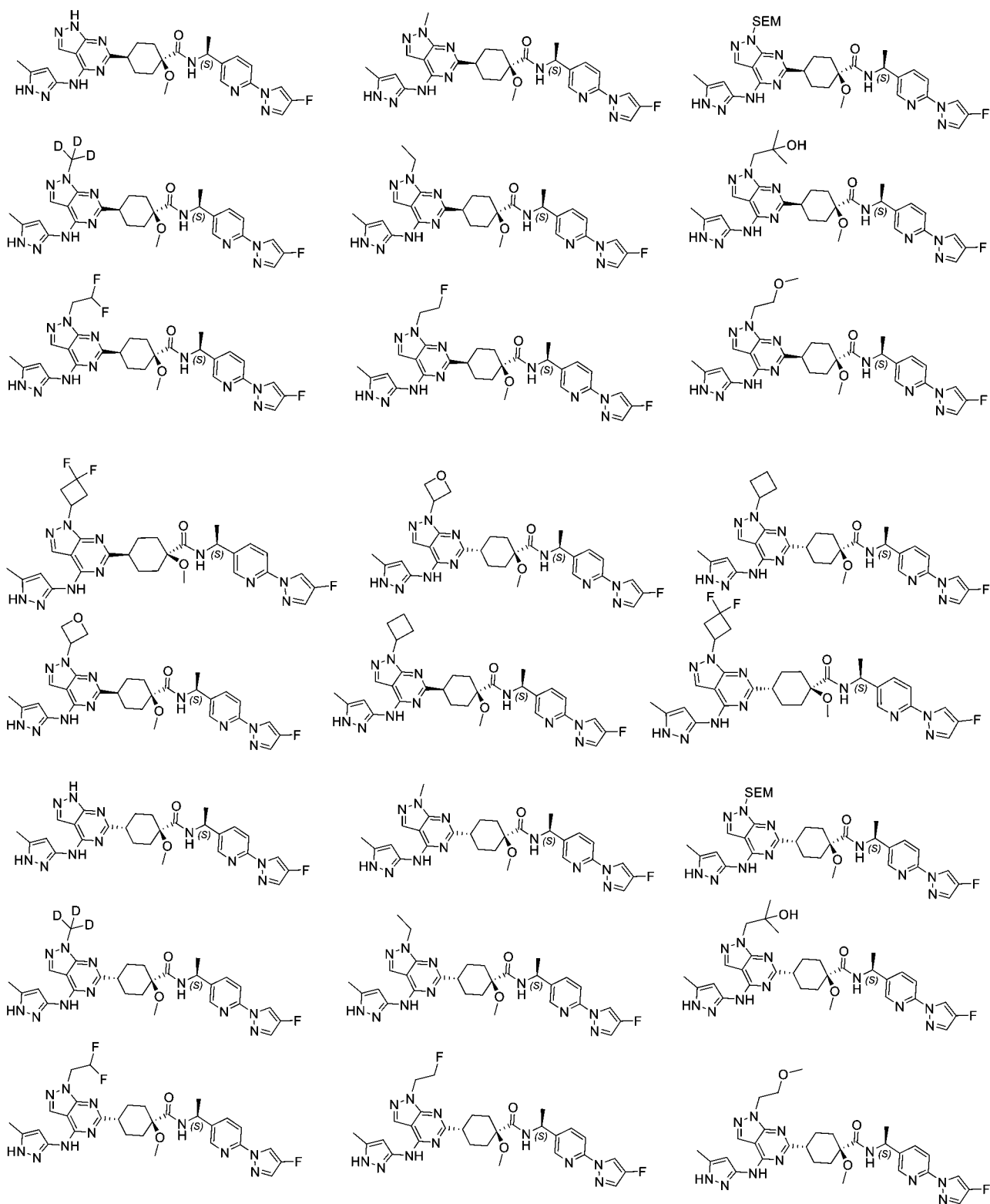


其中，所述取代是指被選自下組的一個或多個基團取代：C1～C6烷基、鹵素、羥基、氨基、C1～C6雜烷基、C1～C6烷氧基、C1～C6烷胺基、環烷基、雜環烷基或氰基。

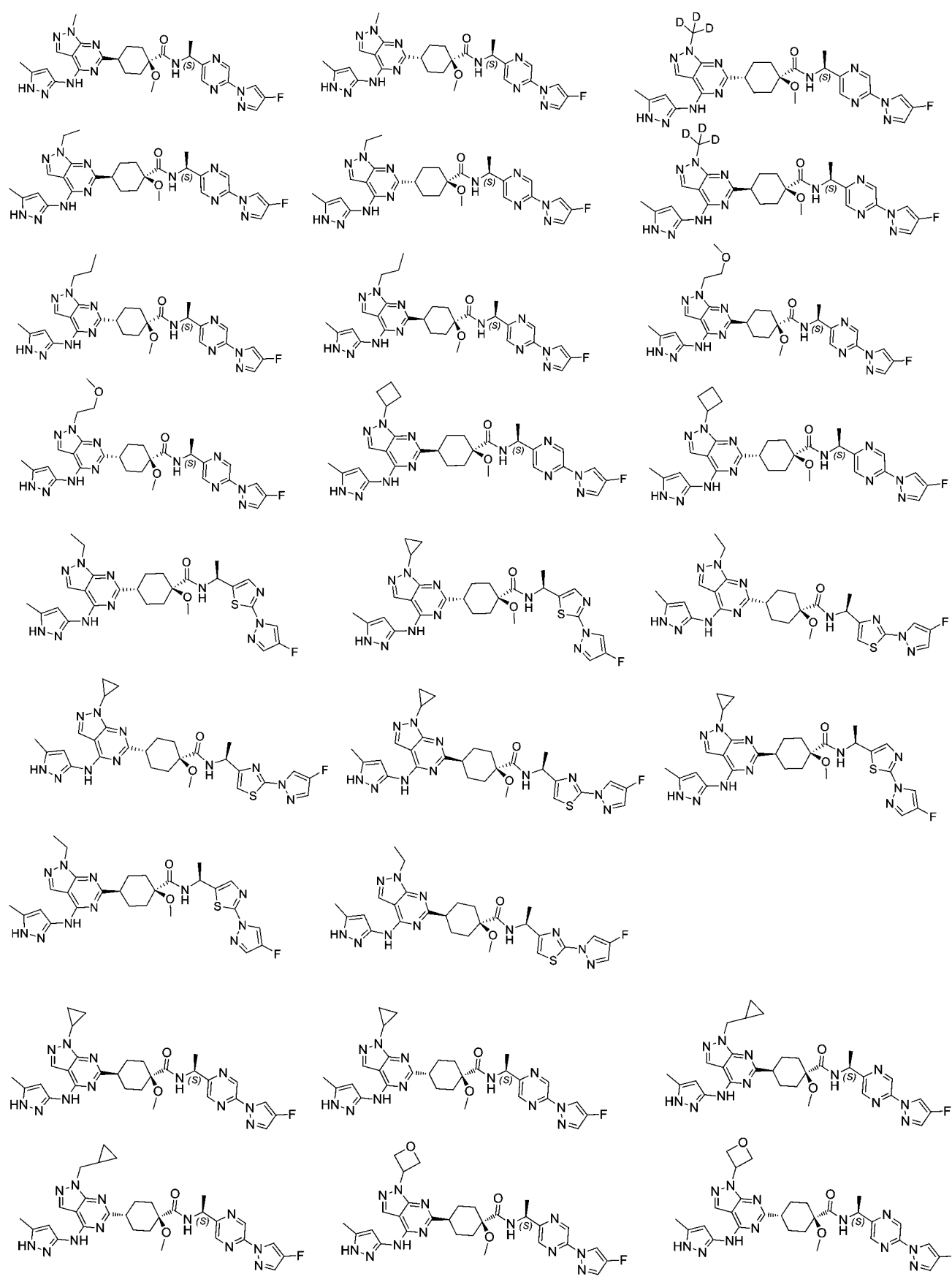


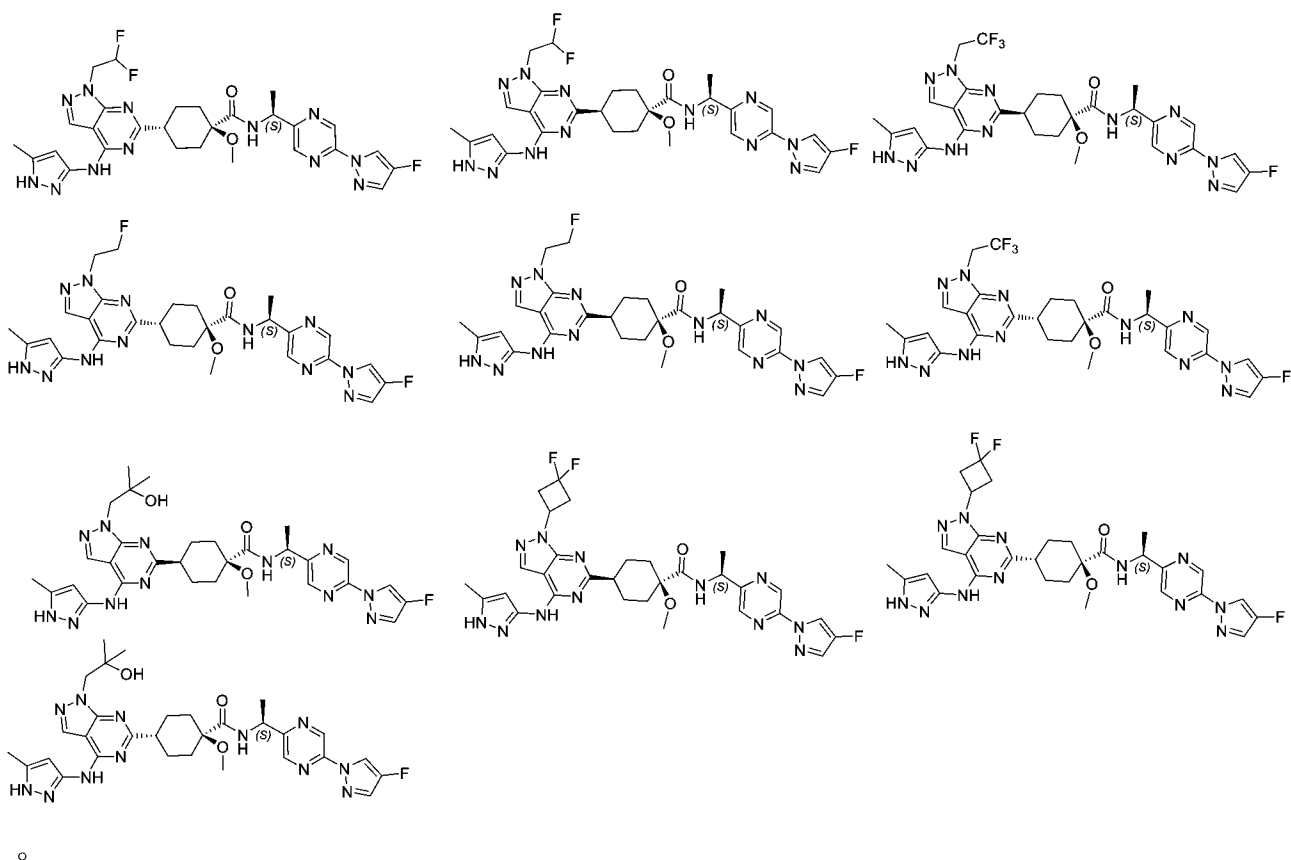
【0049】在另一優選例中，R₁'選自：H、C1～C6烷基、C1～C6氘代烷基、C1～C6鹵代烷基、C3～C6環烷基、3～6元雜環基、C1～C6雜烷基、C1～C6烷基羥基、C3～C6鹵代環烷基、Me₃SiCH₂CH₂OCH₂-、C3～C6環烷基-CH₂-、3～6元雜環基-CH₂-。

【0050】在另一優選例中，所述化合物可以任選自以下結構所示的化合物：



【0051】在另一優選例中，所述化合物可以任選自以下結構所示的化合物：





。

【0052】在另一優選例中，R'₁和A環為實施例中各具體化合物所對應基團。

【0053】在另一優選例中，所述化合物選自實施例中所示的化合物。

【0054】在另一優選例中，所述的化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥，其中，藥學上可接受的鹽為無機酸鹽或有機酸鹽，所述無機酸鹽選自鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽；所述有機酸鹽選自甲酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、丙酮酸鹽、羧乙酸鹽、乙二酸鹽、丙二酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、乳酸鹽、蘋果

酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、水楊酸鹽、苦味酸鹽、谷氨酸鹽、抗壞血酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽。

【0055】本發明第二方面，提供一種藥物組合物，其含有治療有效量的第一方面所述的化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥，以及藥學上可接受的載體。

【0056】在另一優選例中，所述的藥物組合物還可以包含一種或多種其他治療劑，所述的其他治療劑選自：PD-1抑制劑(如納武單抗、派姆單抗、JS-001、SHR-120、BGB-A317、IBI-308、GLS-010、GB-226、STW204、HX008、HLX10、BAT1306、AK105、LZM 009或上述藥物的生物類似藥等)、PD-L1抑制劑(如德瓦魯單抗、阿特珠單抗、CS1001、KN035、HLX20、SHR-1316、BGB-A333、JS003、CS1003、KL-A167、F 520、GR1405、MSB2311或上述藥物的生物類似藥等)、CD20抗體(如利妥昔單抗、奧濱尤妥珠單抗、奧法木單抗、托西莫單抗、替伊莫單抗等)、CD47抗體(如Hu5F9-G4、CC-90002、TTI-621、TTI-622、OSE-172、SRF-231、ALX-148、NI-1701、SHR-1603、IBI188、IMM01)、ALK抑制劑(如色瑞替尼、艾樂替尼、布加替尼、勞拉替尼、奧卡替尼)、PI3K抑制劑(如艾代拉裡斯、Dactolisib、Taselisib、Buparlisib等)、BTK抑制劑(如依魯替尼、Tirabrutinib、Acalabrutinib等)、

EGFR抑制劑(如阿法替尼、吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、達克替尼、埃克替尼、卡奈替尼等)、VEGFR抑制劑(如索拉非尼、帕唑帕尼、瑞伐替尼、卡博替尼、舒尼替尼、多納非尼等)、HDAC抑制劑(如Givinostat、Droxinostat、恩替諾特、達西司特、泰克地那林等)、CDK抑制劑(如帕博西尼、瑞博西尼、Abemaciclib、Lerociclib等)、MEK抑制劑(如司美替尼(AZD6244)、曲美替尼(GSK1120212)、PD0325901、U0126、AS-703026、PD184352(CI-1040)等)、Akt抑制劑(如MK-2206、Ipatasertib、Capivasertib、Afuresertib、Uprosertib等)、mTOR抑制劑(如Vistusertib等)、SHP2抑制劑(如RMC-4630、JAB-3068、TNO155等)、IGF-1R抑制劑(如Ceritinib、奧卡替尼、linsitinib、BMS-754807、GSK1838705A等)或其組合。

【0057】本發明第三方面，提供一種如第一方面所述的化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥在製備用於RET激酶抑制劑藥物方面的應用。

【0058】本發明第四方面，提供一種如第一方面所述的化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥在製備用於調節RET激酶活性或治療RET相關疾病藥物方面的應用。

【0059】在另一優選例中，提供一種第一方面所述的化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥或第二方面所

述的藥物組合物的用途，用於製備i)RET激酶抑制劑的藥物；或ii)調節RET激酶活性或治療RET相關疾病的藥物。在另一優選例中，所述的RET相關疾病包括癌症。

【0060】在另一優選例中，所述癌症為甲狀腺癌或肺癌。

【0061】在另一優選例中，所述癌症為甲狀腺髓樣癌或非小細胞肺癌。

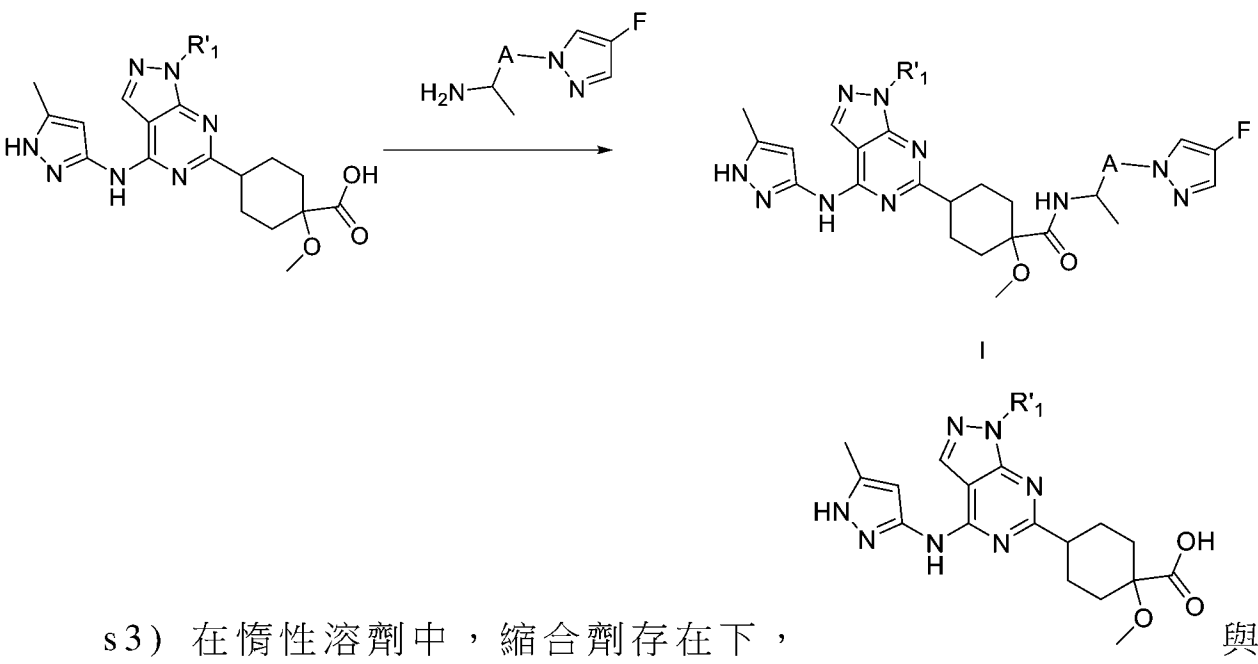
【0062】本發明第五方面，提供了一種治療RET相關疾病的方法，所述方法包括給予被鑒定或診斷為具有RET相關疾病的受試者治療有效量的第一方面所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，或第二方面所述的藥物組合物。

【0063】本發明第六方面，提供了一種用於抑制細胞或受試者中的RET激酶活性的方法，所述方法包括使所述細胞接觸或向所述受試者施用如上所述的化合物或藥物組合物的步驟。

【0064】在另一優選例中，所述細胞為哺乳動物細胞。

【0065】在另一優選例中，所述受試者為哺乳動物，優選為人。

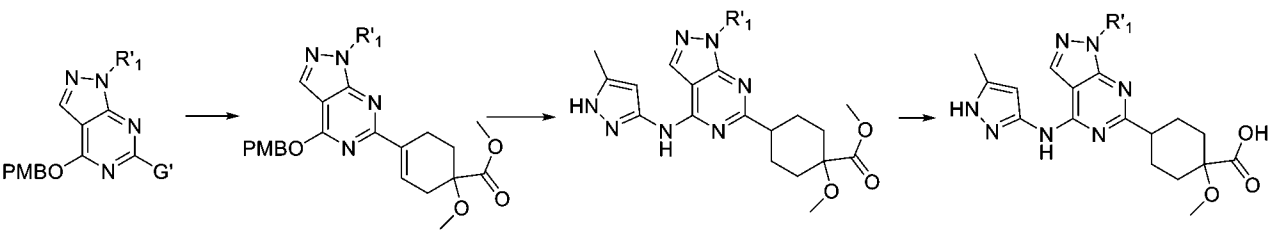
【0066】本發明第七方面，提供一種製備式I化合物的方法，包括步驟：



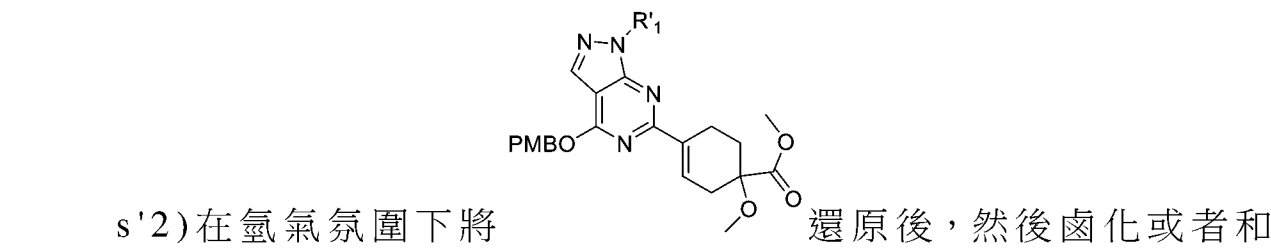
s3) 在惰性溶劑中，縮合劑存在下，
與
反應，得到式I化合物；
式中，R'₁和A的定義如請求項1所述。

【0067】在另一優選例中，所述方法還包括步驟：

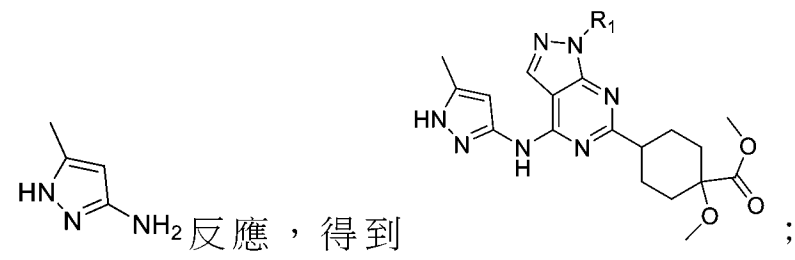
方法一：



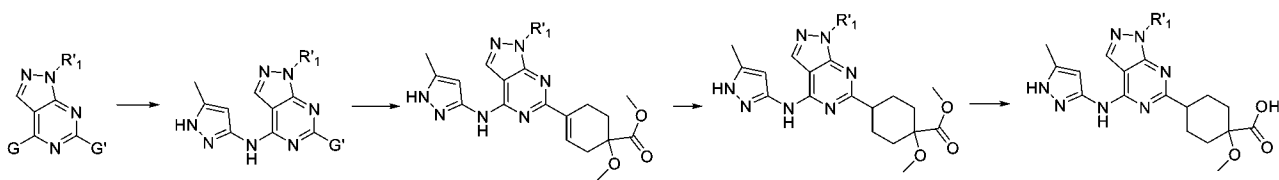
s'1)在惰性溶劑中，鹼、催化劑和配位基存在下，
和
反應，得到
；



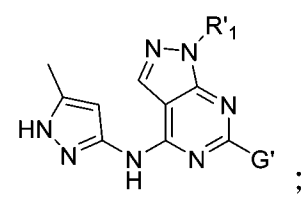
三氟甲磺酸酐反應得到中間體，所述中間體在鹼的存在下與



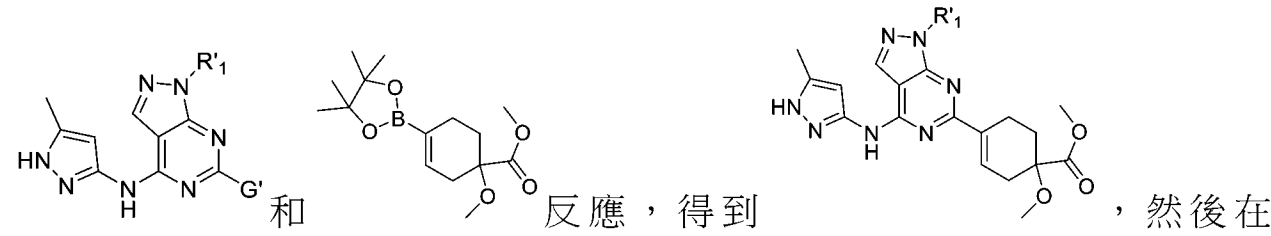
方法二：

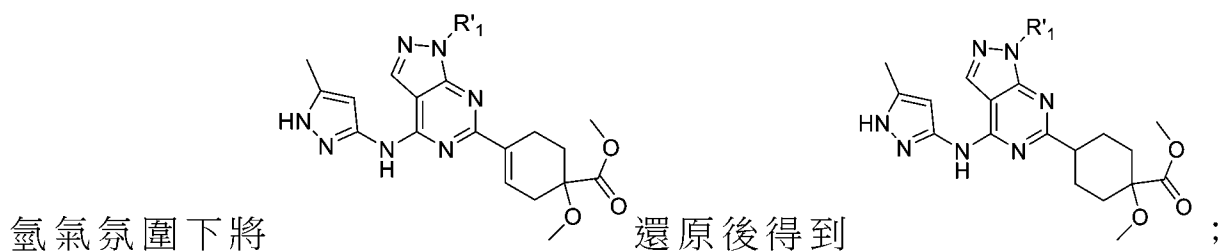


s''1)在惰性溶劑中，鹼的存在下，與



s''2)在惰性溶劑中，鹼、催化劑和配位基存在下，





式中，**G**、**G'**各自獨立地為鹵素（如**Cl**、**Br**）；

R'₁的定義如上所述。

【實施方式】

【0068】本發明人經過廣泛而深入的研究，意外地發現了一類具有較好的**RET**激酶抑制活性的化合物。此外，所述化合物對**RET**激酶具有優異的抑制活性，並且具有更好藥效學/藥代動力學性能。在此基礎上，完成了本發明。

【0069】術語

【0070】除非特別說明，否則在本申請中（包括說明書和申請專利範圍）所用的以下術語具有下面所給出的定義。

【0071】當通過從左向右書寫的常規化學式描述取代基時，該取代基也同樣包括從右向左書寫結構式時所得到的在化學上等同的取代基。舉例而言，-**CH₂O**-等同於-**OCH₂**-。

【0072】“烷基（單獨或作為其他基團的一部分）”指的是僅由碳和氫原子組成的含有1至12個碳原子的單價直鏈或支鏈飽和烴基團。烷基優先選地為**C1**～**C6**烷基（即包含1、2、3、4、5或6個碳

原子)。烷基基團的實例包括但不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、正己基、辛基、十二烷基等。本申請中，烷基還意在包含取代烷基，即烷基中的一個或多個位置被取代，尤其是1-4個取代基，可在任何位置上取代。“鹵代烷基”指的是其中一個或多個氫被相同或不同的鹵素代替的本文所定義的烷基。鹵代烷基的實例包括 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、全氟烷基(例如， $-\text{CF}_3$)等。

【0073】“伸烷基”是指烷基的二價基團，例如 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

【0074】“烷氧基（單獨或作為其他基團的一部分）”是指其上連接有氧基的烷基，其具有烷基O-結構，其中，烷基具有如上所述的定義優先地，烷氧基為C1～C6烷氧基。烷氧基包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、第三丁氧基等。“鹵代烷氧基”指的是式-OR基團，其中R是本文所定義的鹵代烷基基團。鹵代烷氧基基團的實例包括但不限於三氟甲氧基、二氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基等。

【0075】“硫代烷基”是指烷基中的碳被S、S(O)或S(O)₂所取代。

【0076】“烯基（單獨或作為其他基團的一部分）”是指含有至少一個雙鍵的脂族基團，通常具有為2至20個碳原子。本發明中，“C2～C6烯基”是指含有2、3、4、5或6個碳原子的烯基。烯基包括但不限於例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基等。本

發明中，烯基包括取代的烯基。

【0077】“伸烯基”是指具有兩個連接點的烯基。例如，“伸乙烯基”表示基團-CH=CH-。伸烯基也可是未取代的形式或具有一個或多個取代基的取代形式。

【0078】“炔基（單獨或作為其他基團的一部分）”是指含有2個以上碳原子且特徵為具有一個或多個三鍵的直鏈或支鏈烴鏈，通常具有為2至20個碳原子。本發明中，“C2～6炔基”是指具有2、3、4、5或6個碳原子的炔基。炔基包括但不限於是乙炔基、炔丙基和3-己炔基。三鍵碳中的一個可以任選地為炔基取代基的連接點。本發明中，炔基還包括取代炔基。

【0079】“伸炔基”是指具有兩個連接點的炔基。例如“伸乙炔基”表示基團： $-C \equiv C-$ 。伸炔基也可是未取代的形式或具有一個或多個取代基的取代形式。

【0080】“脂族基團”是指直鏈、支鏈或環狀烴基，包括飽和及不飽和基團，如烷基、烯基和炔基。

【0081】“芳環系統”是指單環、雙環或多環烴環系統，其中至少一個環是芳族的。

【0082】“芳基（單獨或作為其他基團的一部分）”是指芳環系統的一價基團。代表性芳基包括全芳環系統，如苯基、萘基和蒽基；及其中芳族碳環與一個或多個非芳族碳環稠合的環系統，如二氫茚

基、鄰苯二甲醯亞胺基、萘基亞胺基或四氫萘基等。本發明中，芳基優選地為C6～C12芳基。本發明中，芳基還意在包含取代芳基。

【0083】“芳基烷基”或“芳烷基”是指其中烷基氫原子被芳基取代的烷基部分。芳烷基包括其中一個或以上氫原子被芳基取代的基團，芳基和烷基具有如上所述的定義。“芳基烷基”或“芳烷基”的實例包括苄基、2-苯基乙基、3-苯基丙基、9-芴基、二苯甲基和三苯甲基等。

【0084】“芳氧基”是指-O-(芳基)，其中芳基部分如本文所定義。

【0085】“雜烷基”是指被取代的烷基，其具有一個或多個選自除碳以外的原子的骨架鏈原子，例如，氧、氮、硫、磷、Si或其組合。可以給出數值範圍，例如，C1～C6雜烷基是指鏈中的碳數目，其包括1至6個碳原子。例如-CH₂OCH₂CH₃基團被稱為“C3”雜烷基。其與分子其餘部分的連接可以通過雜烷基鏈中的雜原子或碳。“雜烷基”的例子包括但不限於：CH₂OCH₃、CH₂CH₂OCH₃、CH₂NHCH₃、CH₂CH₂NHCH₃、Me₃Si、Me₃SiCH₂CH₂O-、Me₃SiCH₂CH₂OCH₂-(SEM)。“雜伸烷基”是指任選被取代的二價烷基，其具有一個或多個選自除碳以外的原子的骨架鏈原子，例如，氧、氮、硫、磷、Si或其組合。

【0086】“碳環系統”是指單環、二環或多環烴環系統，其中每個環是完全飽和的或含有一個或多個不飽和單元，但其中環都不是芳

族的。

【0087】“碳環基”是指碳環系統的一價基團。例如包括環烷基(環戊基、環丁基、環丙基、環己基等)和環烯基(例如，環戊烯基、環己烯基、環戊二烯基等)。

【0088】“環烷基”指的是由單-或二環組成的單價飽和碳環基團，其具有3～12個、優選3～10個、更優選3～6個環原子。環烷基可以任選地被一個或多個取代基所取代，其中各取代基獨立地為羥基、烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、單烷基氨基或二烷基氨基。環烷基基團的實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基等。

【0089】“環烷基氧基”指的是式-OR基團，其中R為如本文所定義的環烷基。示例性的環烷基氧基包括環丙基氧基、環丁基氧基、環戊基氧基、環己基氧基等。“環烷基烷基”是指其中環烷基和烷基如本文所公開的-(環烷基)-烷基。“環烷基烷基”通過環烷基與母體分子結構鍵合。

【0090】“雜芳環系統”是指單環（如5或6元）、雙環（6～12元）或多環系統，其中至少一個環既為芳族的又包含至少一個雜原子（例如，N、O或S）；且其中其它環都不是雜環基(如下所定義)。在某些情況下，作為芳族的且包含雜原子的環在所述環中含有1、2、3或4個環雜原子。其至少有一個環是雜芳族的，其餘環可以是飽和、

部分不飽和或完全不飽和環。

【0091】“雜芳基”指的是5至12個環原子的單環（如5或6元）、二環（如8～10元）或三環基團，其含有至少1個包含1、2或3個選自N、O或S的環雜原子、剩餘的環原子是C的芳環，應當清楚地是，雜芳基的連接點應當位於芳環上。雜芳基基團的實例包括但不限於：咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡嗪基、噻吩基、呋喃基、吡喃基、吡啶基、吡咯基、吡唑基、嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并吡喃基、吲哚基、異吲哚基、三唑基、三嗪基、喹啉基、嘌呤基、喹啉基、噻嗪基、蔡啶基、喋啶基、呋唑基、氮雜草基、二氮雜草基、吡啶基等。伸雜芳基是指具有兩個連接位點的雜芳基。

【0092】“雜環系統”是指單環、雙環和多環系統，其中至少一個環是飽和的或部分不飽和的（但非芳族的）且該環包含至少一個雜原子。雜環系統可連接至任何雜原子或碳原子處的側基，這產生了穩定的結構並且任一環原子可任選地被取代。

【0093】“雜環基”是指雜環系統的一價基團，通常指穩定的單環（如3～8元，即3元、4元、5元、6元、7元或8元）或二環（如5～12元，即5元、6元、7元、8元、9元、10元、11元或12元）或多環

(如7~14元，即7元、8元、9元、10元、11元、12元、13元或14元)，包括稠環、螺環和/或橋環結構，其為飽和的、部分不飽和的，且其含有碳原子和1個、2個、3個或4個獨立地選自N、O和S的雜原子。代表性雜環基包括以下環系統，其中(1)每個環為非芳族的且至少一個環包含雜原子，例如，四氫呋喃基、四氫吡喃基、四氫噻吩基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、吡咯啉基、十氫喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊環基、二氮呋基、喹氮呋基、噻氮呋基、嗎啉基和奎寧環基；(2)至少一個環是非芳族的且包含雜原子並且至少一個其它環是芳族碳環，例如，1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基；及(3)至少一個環是非芳族的且包含雜原子並且至少一個其它環是芳族的且包含雜原子，例如，3,4-二氫-1H-吡喃并[4,3-c]吡啶和1,2,3,4-四氫- ,6-二氮雜萘。伸雜環基是指具有兩個連接位點的雜環基。本發明中，優選地伸雜環基為雙環，其中一個環為雜芳基，且通過雜芳基與通式中的其他部分相連。本發明中，優選地伸雜環基為5~6元單環伸雜環基或8~10元雙環伸雜環基。

【0094】“雜環基烷基”是指被雜環基取代的烷基，其中，雜環基和烷基的定義如上所述。

【0095】“烷胺基”是指具有烷基-NR-結構的基團，其中，R為H、或如上所述的烷基、環烷基、芳基、雜芳基等。

【0096】“環烷基”指的是式- NRaRb 基團，其中， Ra 為 H 、如本文所定義的烷基或如本文所定義的環烷基， Rb 為如本文所定義的環烷基，或者 Ra 和 Rb 與其連接的 N 原子一起形成3~10元含 N 單環或雙環雜環基，如四氫吡咯基。如本發明所用， $\text{C3} \sim \text{C8}$ 環烷基是指含有3~8個碳原子的胺基。

【0097】在本發明中，“酯基”是指具有 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}$ 或 $\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 結構，其中， R 獨立地代表氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基，如上文所定義。

【0098】在本發明中，術語“醯胺基”是指帶有結構 $-\text{CONRR}'$ 的基團，其中， R 和 R' 可以獨立的代表氫、烷基或取代的烷基、環烷基或取代的環烷基、芳基或取代的芳基、雜環或取代的雜環，如上文所定義。 R 和 R' 在二烷基胺片段中可以相同或不同。

【0099】在本發明中，術語“磺醯胺基”是指帶有結構 $-\text{SO}_2\text{NRR}'$ 的基團，其中 R 和 R' 可以獨立的代表氫、烷基或取代的烷基、環烷基或取代的環烷基、芳基或取代的芳基、雜環或取代的雜環，如上文所定義。 R 和 R' 在二烷基胺片段中可以相同或不同。

【0100】“酮羰基”是指 $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-$ ，其中 R 為如上所述的烷基、環烷基等。

【0101】當取代基為非末端取代基時，其為相應基團的伸基，例如烷基對應於伸烷基、環烷基對應伸環烷基、雜環基對伸雜環基、

烷氧基對應伸烷氧基等。

【0102】在本發明中，上述的烷基、烷氧基、環烷基、雜烷基、芳基、雜芳基、環雜烷基、烯基、炔烴、雜環、雜環基等中各基團可以是取代的或未取代的。

【0103】本發明中，術語“取代”指特定的基團上的一個或多個氫原子被特定的取代基所取代。特定的取代基為在前文中相應描述的取代基，或各實施例中所出現的取代基。除非特別說明，某個取代的基團可以在該基團的任何可取代的位點上具有一個選自特定組的取代基，所述的取代基在各個位置上可以是相同或不同的。本領域技術人員應理解，本發明所預期的取代基的組合是那些穩定的或化學上可實現的組合。典型的取代包括但不限於一個或多個以下基團：如氫、氘、鹵素(例如，單鹵素取代基或多鹵素取代基，後者如三氟甲基或包含 Cl_3 的烷基)、氰基、硝基、氧代(如 $=\text{O}$)、三氟甲基、三氟甲氧基、環烷基、烯基、炔基、雜環、芳環、 OR_a 、 SR_a 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 NR_bR_c 、 $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、或 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ ，其中， R_a 可以獨立表示氫、氘、烷基、環烷基、烯

基、炔基、雜環或芳環， R_b 、 R_c 和 R_d 可以獨立表示氫、氘、烷基、環烷基、雜環或芳環，或者 R_b 和 R_c 與N原子一起可以形成雜環； R_e 可以獨立表示氫、烷基、環烷基、烯基、炔基、雜環或芳環。上述典型的取代基，如烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳環可以任選取代。所述取代基例如(但並不限於)：鹵素、羥基、氰基、羧基(-COOH)、C1~C6烷基、C2~C6烯基、C2~C6炔基、C3~C8環烷基、3~12元雜環基、芳基、雜芳基、C1~C8醛基、C2~C10醯基、C2~C10酯基、胺基、C1~C6烷氧基、C1~C10磺醯基、及C1~C6脲基等。

【0104】“氰基”是指-CN基團。

【0105】“硝基”是指-NO₂。

【0106】“羥基”是指-OH。

【0107】“氨基”是指-NH₂或RNH-，其中R為酮羰基、磺醯基、磺醯胺基、 $R_a-C(=O)-$ 、 $R_aR_bN-C(=O)-$ 等，其中 R_a 和 R_b 為烷基、環烷基、芳基或雜芳基等。

【0108】“鹵素（鹵代）”是指任何鹵素的基團，例如，-F、-Cl、-Br或-I。

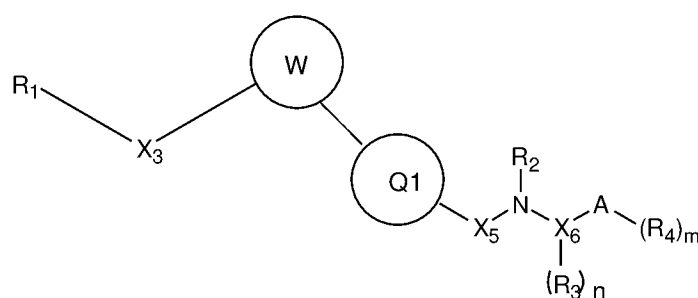
【0109】“氘代物”指的是化合物中一個氫原子(H)或多個氫原子(H)被氘原子(D)取代後所得到的化合物。

【0110】在本發明中，術語“多個”獨立指2、3、4、5個。

【0111】 活性成分

【0112】 如本文所用，術語“本發明的化合物”或“本發明的活性成分”可互換使用，指式I'化合物、或其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、同位素化合物(如氘代化合物)或前藥。該術語還包括外消旋體、光學異構體。

【0113】 所述的式I'化合物具有如下結構：

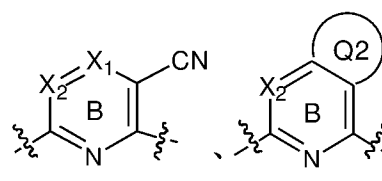


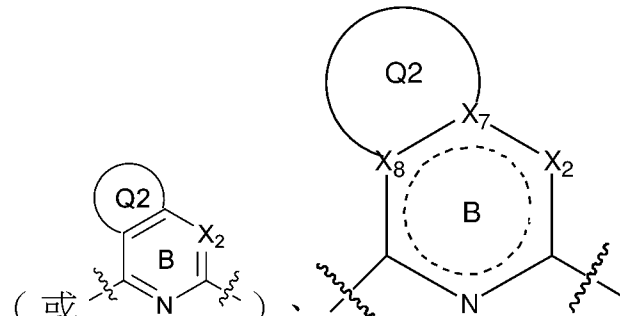
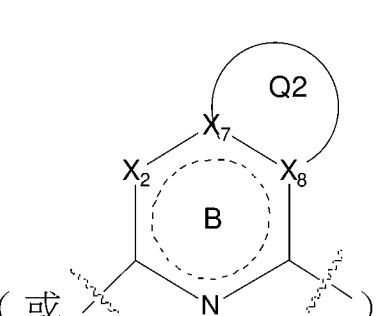
I'

【0114】 R₁、X₃、W、Q1、X₅、X₆、R₂、R₃、R₄、A、m和n的定義如上所述，優選地W環為取代或未取代的下組基團：5～6元單環伸雜環基、8～10元雙環伸雜環基或5～6元單環伸雜芳基或8～10元雙環伸雜芳基；所述取代是指任選地被0～2個R₅取代；R₅各自獨立地任選自：氫、氘、C1～C6烷基、C2～C6烯基、C2～C6炔基、C1～C6烷氧基、C1～C6烷胺基、鹵素、C1～C6雜烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、雜環基、雜環烷基、硝基、氧代基、氰基、-C(O)R₆、-OC(O)R₆、-C(O)OR₆、-(C1～C6伸烷基)-C(O)R₆、-SR₆、-S(O)₂R₆、-S(O)₂-N(R₆)(R₇)、-(C1～C6伸烷基)-S(O)₂R₆、-(C1～C6伸烷基)-S(O)₂-N(R₆)(R₇)、-

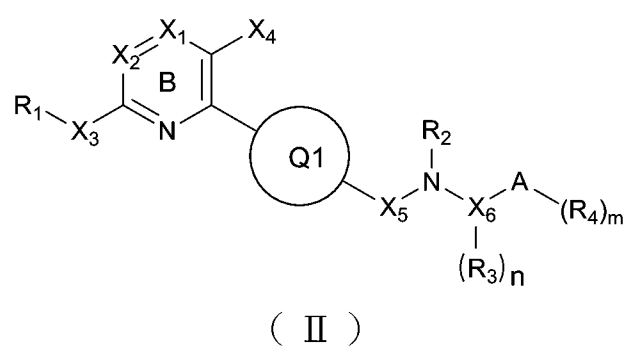
$N(R_6)(R_7)$ 、 $-C(O)-N(R_6)(R_7)$ 、 $-N(R_6)-C(O)R_7$ 、 $-N(R_6)-C(O)OR_7$ 、 $-(C1\sim C6\text{伸烷基})-N(R_6)-C(O)R_7$ 、 $-N(R_6)S(O)_2R_7$ 和 $-P(O)(R_6)(R_7)$ ；其中每個烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷胺基、雜烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、雜環基和雜環烷基各自獨立地被0～5個 R^a 取代； R^a 任選自：氬、C1～C6烷基、鹵素、羥基、C1～C6雜烷基、C1～C6烷氧基、C1～C6烷胺基、

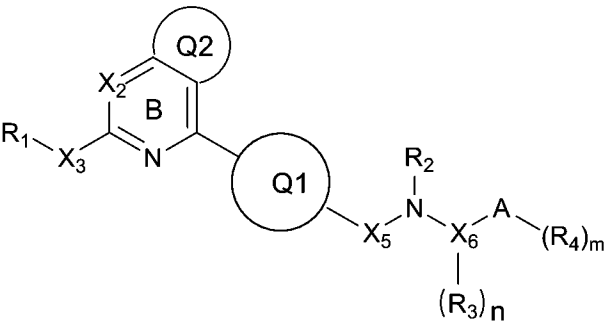
環烷基、雜環烷基或氰基；更優選地，W環選自：



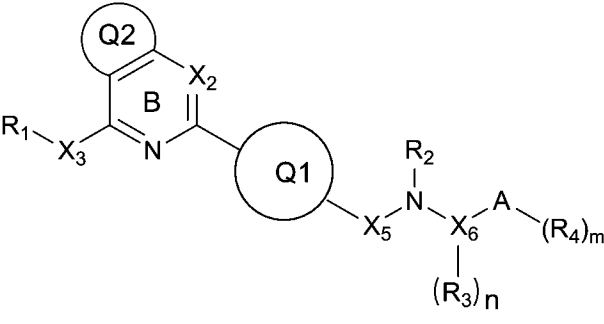
 (或 )；其中， X_1 、 X_2 、 X_7 、 X_8 、 $Q2$ 的定義如上所述，且 X_7 、 X_8 中至少有一個為N。

【0115】優選地，式I'化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥，其具有式（Ⅱ）、式（Ⅲ）或式（Ⅳ）所示的結構





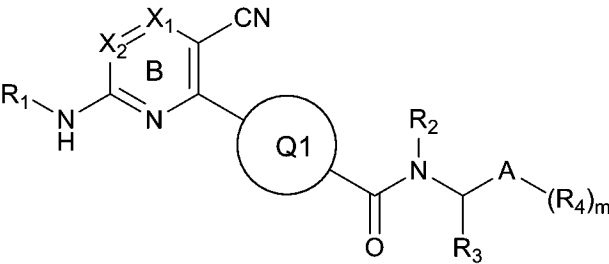
(III)



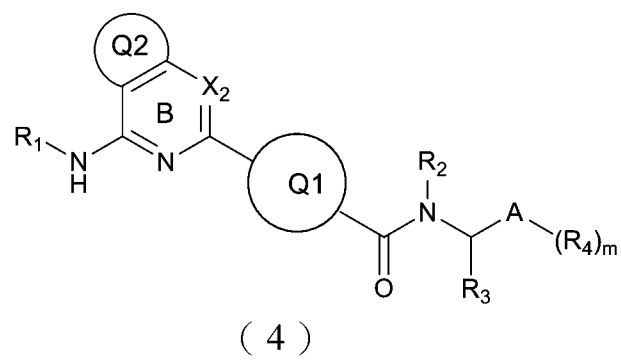
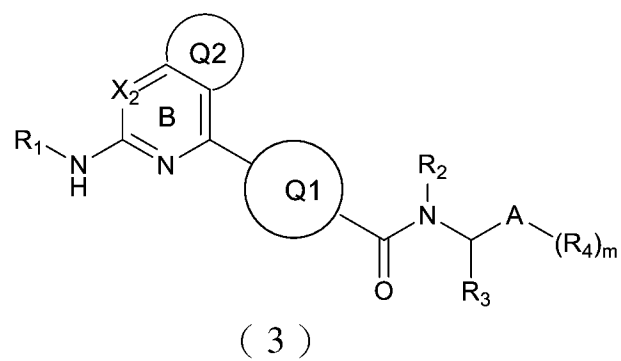
(IV)

其中， R_1 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 Q_1 、 Q_2 、 X_5 、 X_6 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 A 、 m 和 n 的定義如上所述。

【0116】 優選地，式I'化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥，其具有式（2）、式（3）或式（4）所示的結構

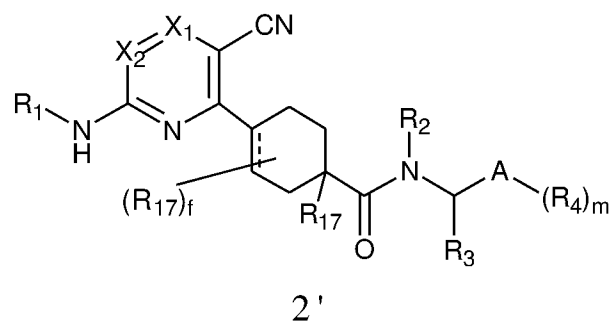


(2)



其中， R_1 、 X_1 、 X_2 、 Q_1 、 Q_2 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 A 和 m 的定義如上所述。

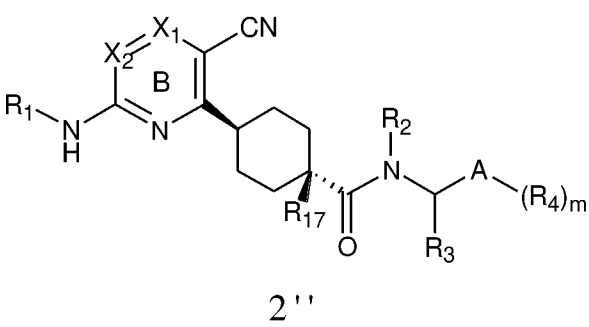
【0117】 優選地，上述化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥，其具有式2'所示的結構



其中， $\equiv$ 為單鍵或雙鍵；

X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 A 、 R_{17} 、 f 和 m 的定義如上所述。

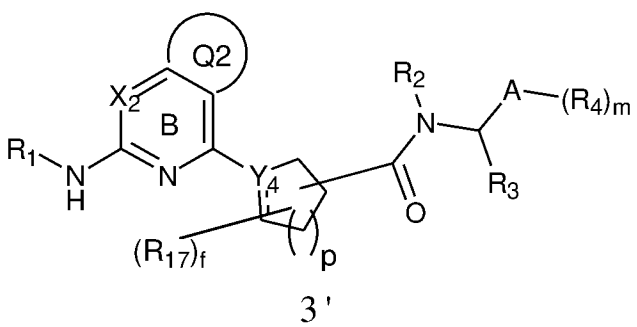
【0118】 優選地，上述化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥，其具有式2''所示的結構



其中，

X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 A 、 m 和 R_{17} 的定義如上所述。

【0119】 優選地，式I'化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥，其具有式3'所示的結構



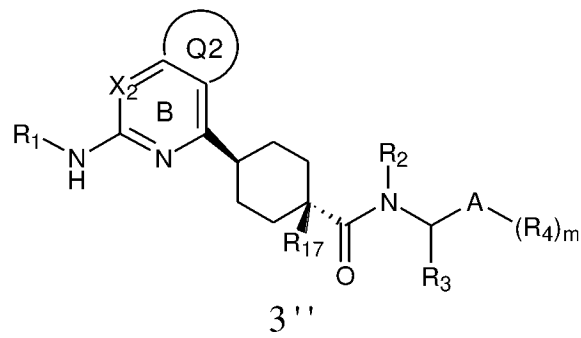
其中， --- 為單鍵或雙鍵；

--- 為單鍵時， Y_4 選自： N 或 CR_{17} ，

--- 為雙鍵時， Y_4 為 C ；

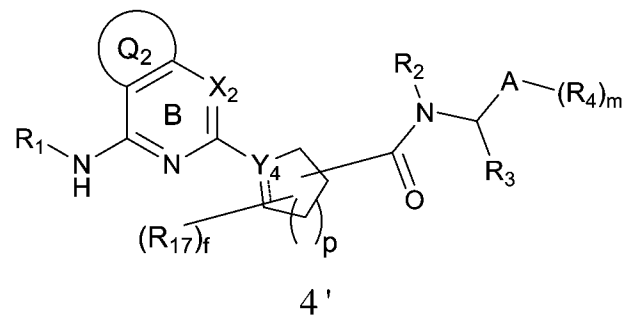
R_1 、 X_2 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{17} 、 A 、 m 、 f 、 p 和 Q_2 的定義如上所述。

【0120】 在另一優選例中，式I'化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥，其具有式3''所示的結構



R_1 、 X_2 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 A 、 Q_2 、 m 和 R_{17} 的定義如上所述。

【0121】 優選地，式I'化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥，其具有式4'所示的結構：



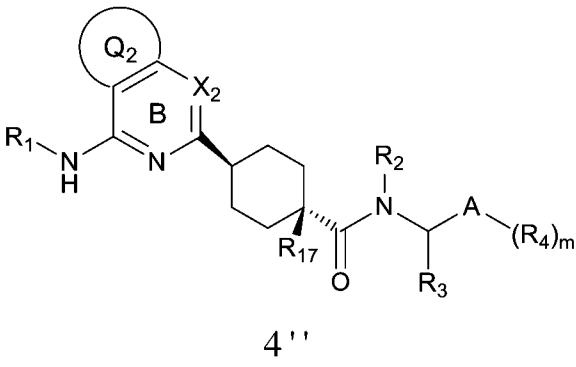
其中， $---$ 為單鍵或雙鍵；

$---$ 為單鍵時， Y_4 選自： N 或 CR_{17} ；

$---$ 為雙鍵時， Y_4 為 C ；

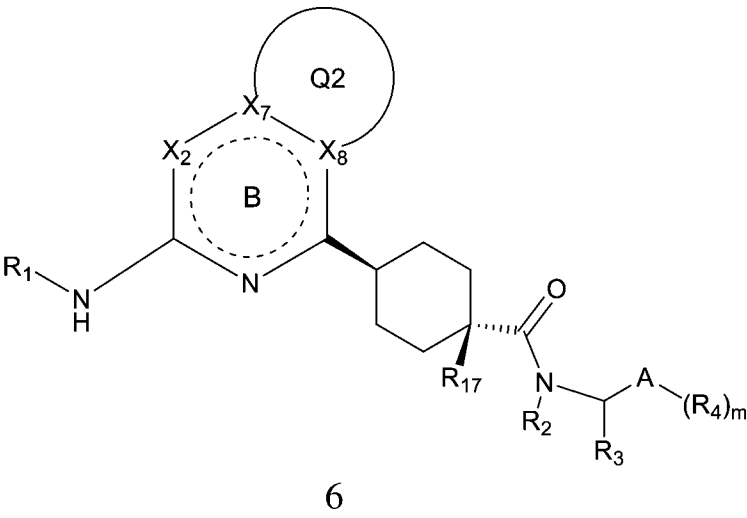
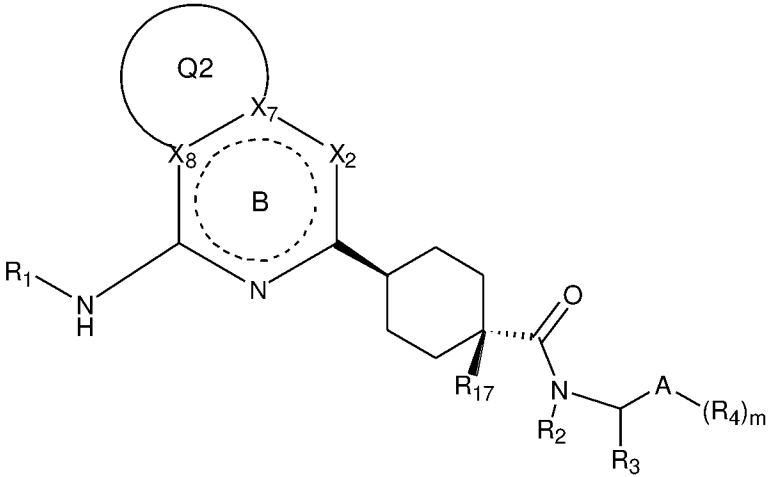
R_1 、 X_2 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{17} 、 A 、 m 、 f 、 p 和 Q_2 的定義如上所述。

【0122】 優選地，式I'化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥，其具有式4''所示的結構，



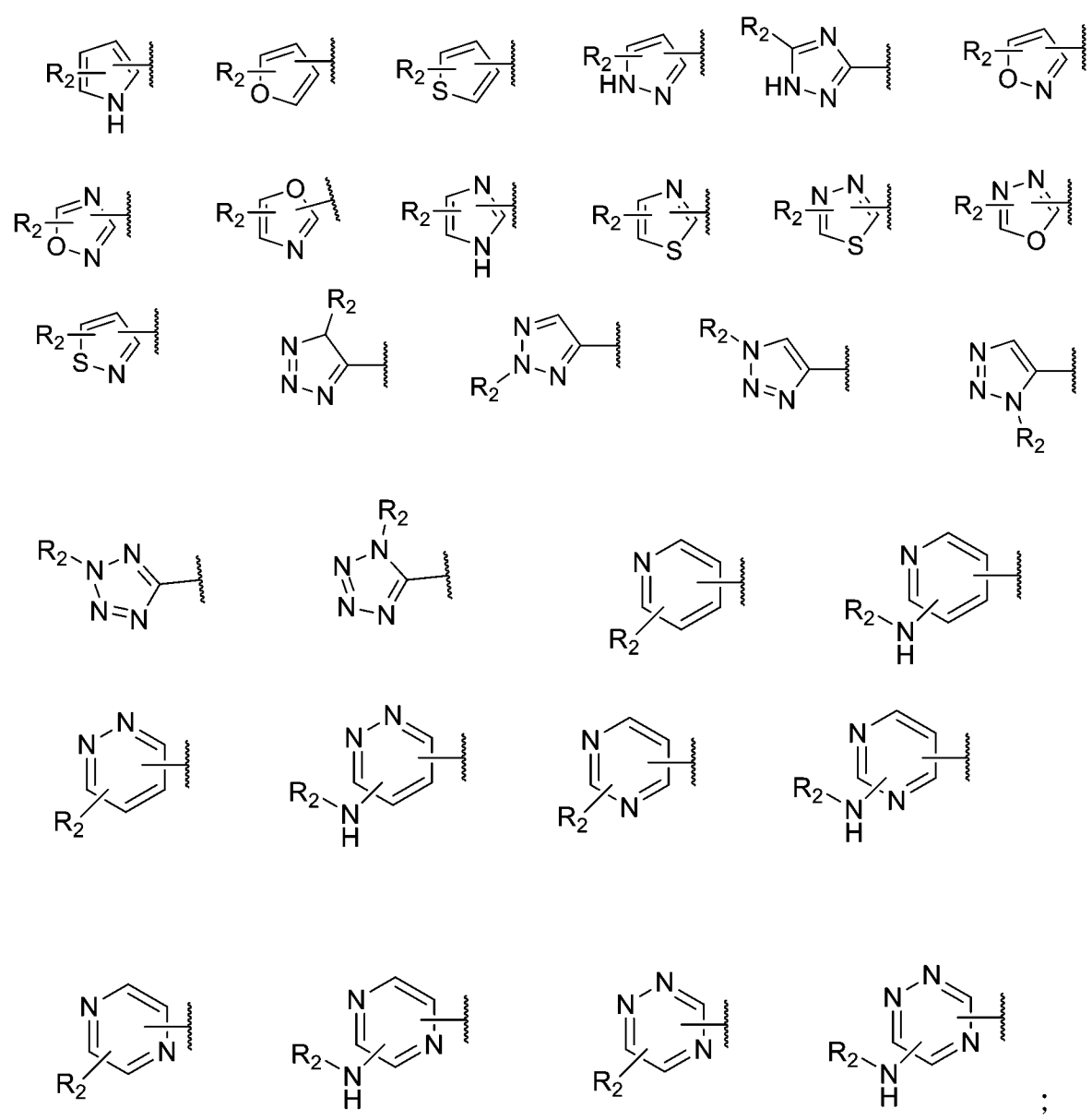
R_1 、 X_2 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 A 、 Q_2 、 m 和 R_{17} 的定義如上所述。

【0123】 優選地，式I'化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥，其具有式5、式6所示的結構：



其中， R_1 、 X_7 、 X_8 、 X_2 、 Q_2 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{17} 、 A 和 m 的定義如上所述，且 X_7 、 X_8 中至少有一個為N。

【0124】 優選地，上述各式中， R_1 任選自以下結構中的一種：



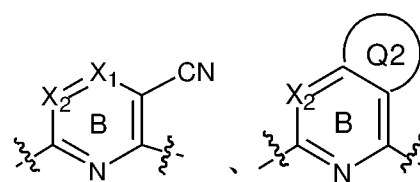
更優選地 R_1 為 ；

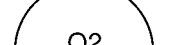
R_2 任選自氫、氖、C1~C6烷基、C1~C6烷氧基、C3~C6環
烷基、C1~C6雜烷基，其中每個烷基、烷氧基、環烷基和雜烷基任
選且獨立地被0~5個 R^a 取代；

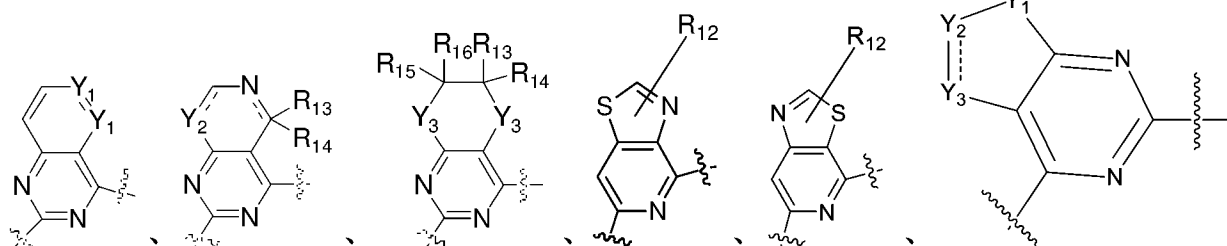
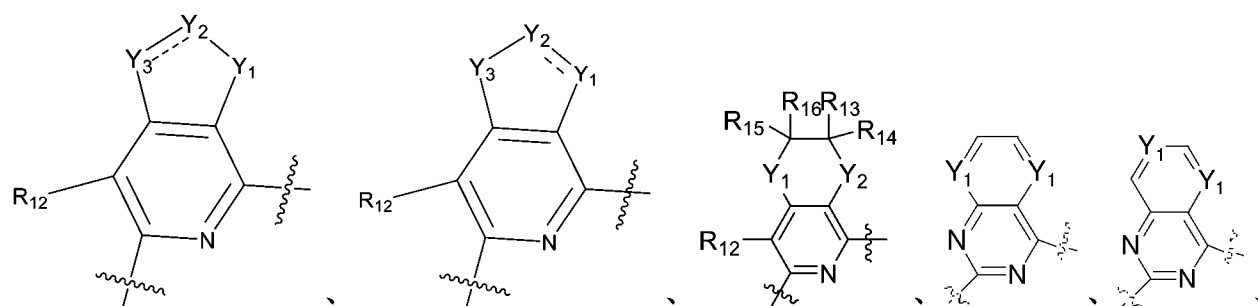
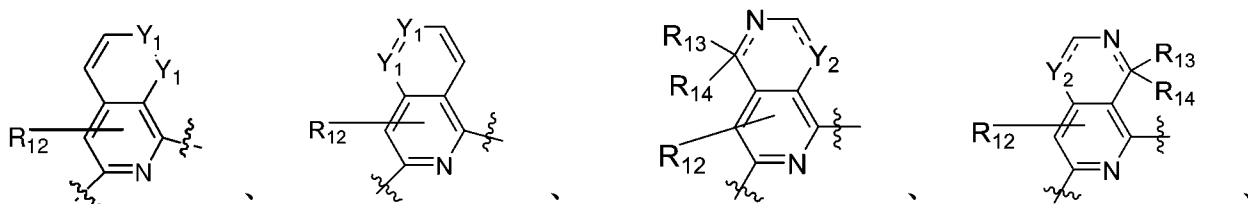
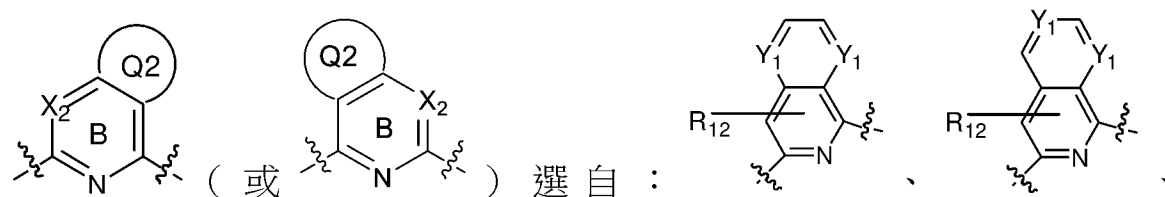
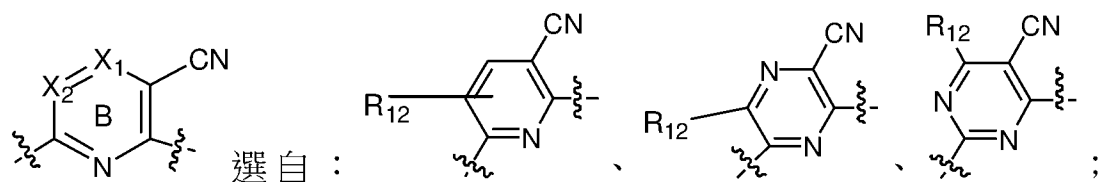
R^a 任選自氖、C1~C6烷基、鹵素、羥基、C1~C6雜烷基、

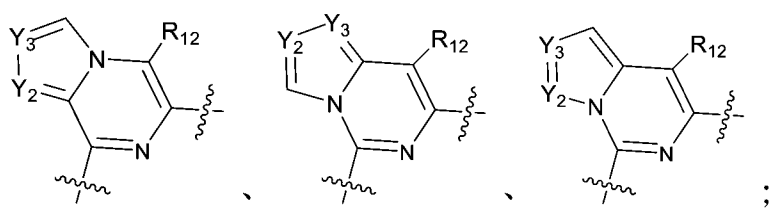
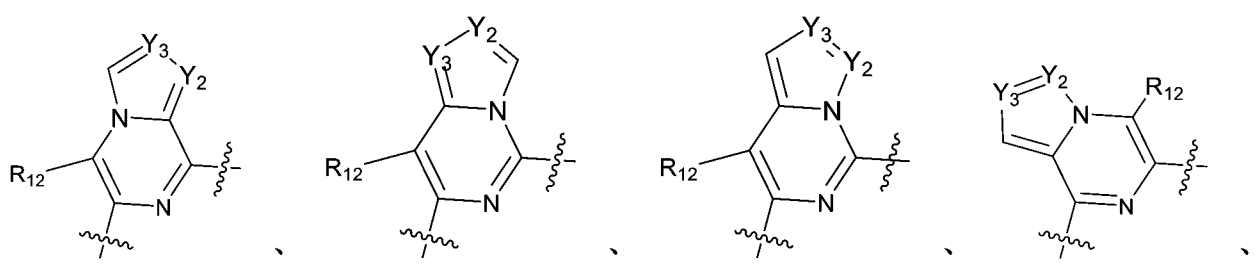
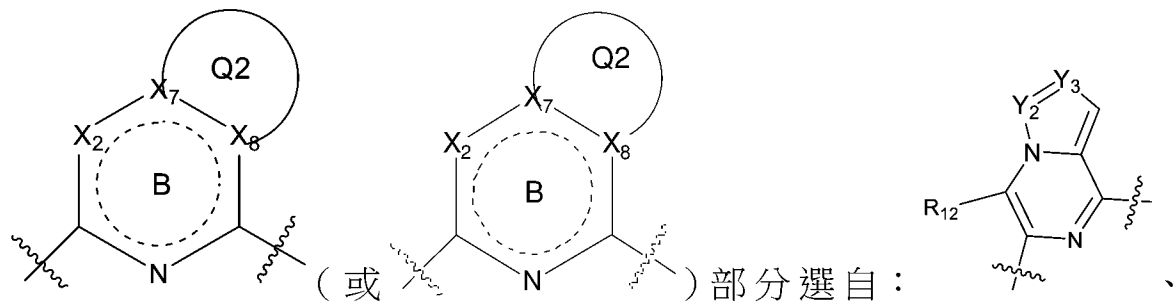
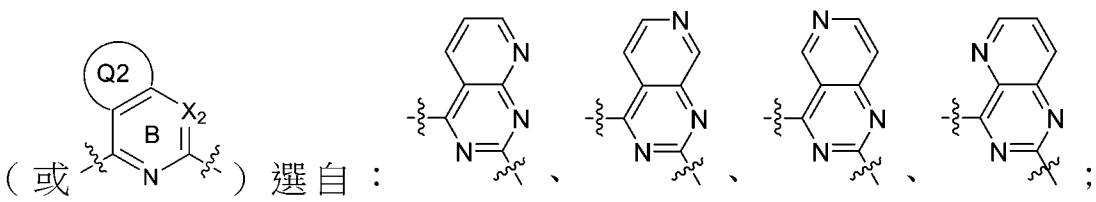
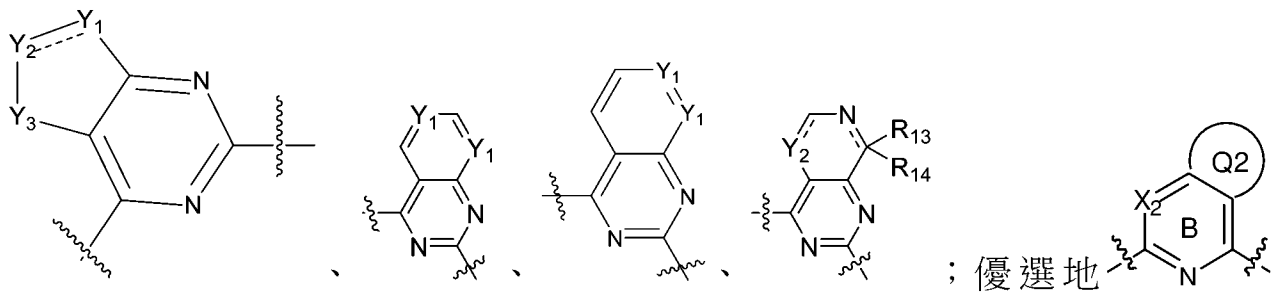
C1~C6烷氧基、環烷基、雜環烷基或氰基。

【0125】優選地，上述各式中，W環選自：



(或 ) 或  (或 ) ; 其中 ,





其中，==為單鍵或雙鍵；

R₁₂獨立地選自：H、鹵素、C1～C6烷基、C1～C6烷氧基、硝基、氰基、氨基；

各Y₁、Y₂、Y₃獨立地選自：O、N、NR₁₇、CR₁₃、CR₁₃R₁₄；

R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆各自獨立地選自：H、鹵素、C1～C6烷

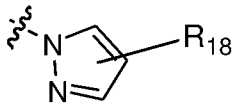
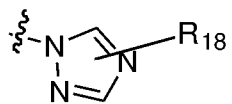
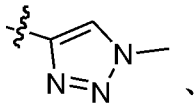
基、氘代C1~C6烷基、C1~C6烷基羥基、C1~C6鹵代烷基、C1~C6烷氧基、C1~C6烷胺基、硝基、氰基、氨基；或者R₁₃和R₁₄與其連接的C原子一起形成羰基（C=O）；或者R₁₅和R₁₆與其連接的C原子一起形成羰基（C=O）；

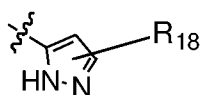
R₁₇選自：H、C1~C6烷基、氘代C1~C6烷基、C1~C6烷基羥基、C1~C6鹵代烷基。

【0126】優選地，上述各式中，A為芳香環、雜芳環，更優選地，A為苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或噻嗪基；所述雜芳環含有0~3個雜原子，雜原子任選自N、O、S；A環上的任意氫原子可被以下取代基取代：氘、羥基、鹵素、氰基、酯基、醯胺基、酮羰基、氨基、C1~C6烷基、C1~C6鹵代烷基、C1~C6硫代烷基、C1~C6烷氧基、C1~C6雜烷基、C1~C6烷胺基、C3~C6環烷基、C3~C8環烷胺基、芳基或雜芳基。

【0127】優選地，上述各式中，R₄各自獨立地任選自：芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、雜環基，更優選地R₄為5元雜芳基；其中，每個芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、雜環基和雜環烷基各自獨立地被0~5個R^a取代；R^a任選自：C1~C6烷基、鹵素、羥基、C1~C6雜烷基、C1~C6烷氧基、C1~C6烷胺基、環烷基、雜環烷基或

氰基；更優選地R₄選自：


、

、


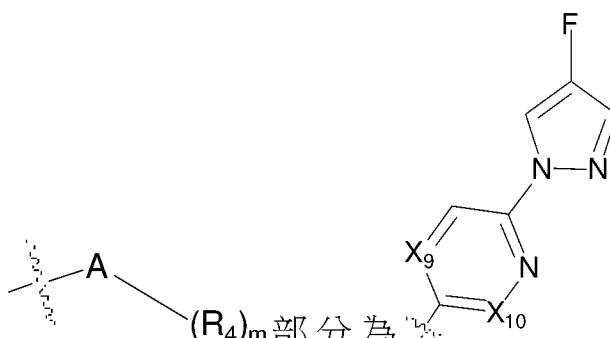


；其中， R_{18} 選自：鹵素（優選地為F）、C1～C6烷基。

【0128】優選地，上述各式中， m 為1。

【0129】優選地，上述各式中， R_3 為H、C1～C6烷基、C1～C6烷氧基。

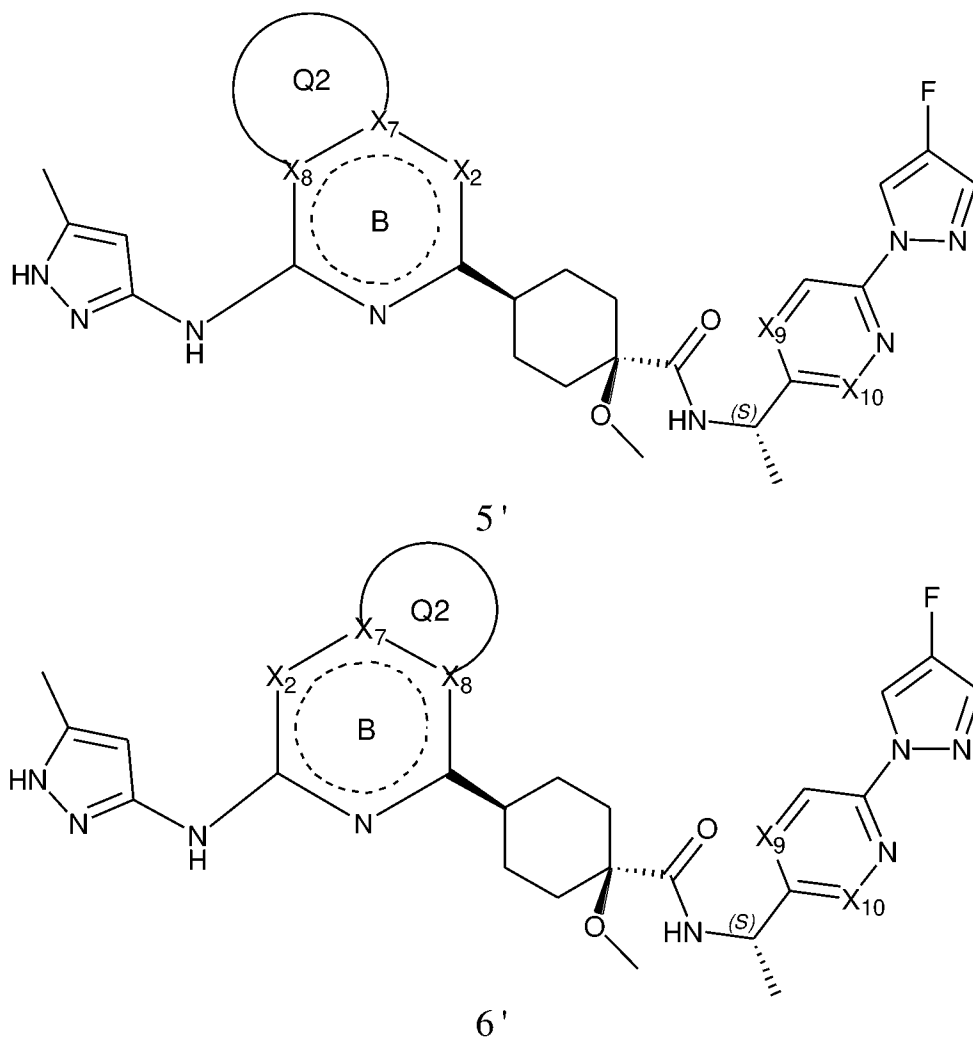
【0130】優選地，上述各式中， R_2 為H。



【0131】優選地，上述各式中， $(R_4)_m$ 部分為

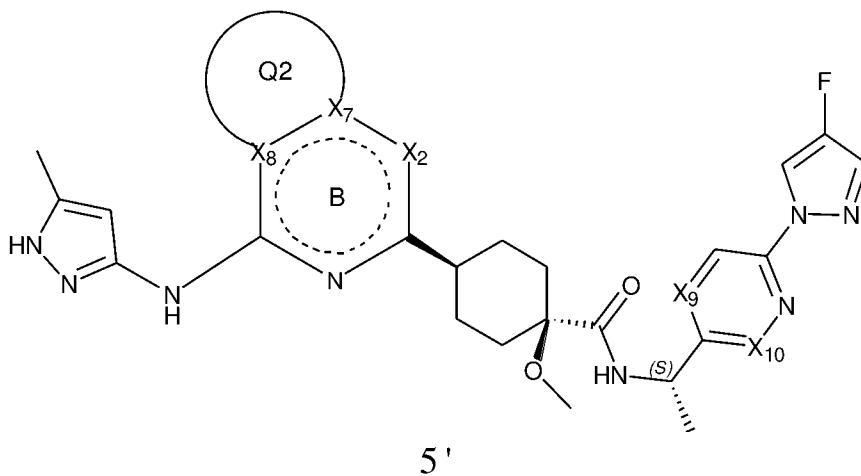
其中， X_9 、 X_{10} 各自獨立地選自N或 CR_5 ，其中， R_5 各自獨立地任選自：氫、C1～C6烷基、C2～C6烯基、C2～C6炔基、C1～C6烷氧基、C1～C6烷胺基、鹵素、C1～C6雜烷基、環烷基、硝基、氰基、氨基；其中每個烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷胺基、雜烷基、環烷基各自獨立地被0～5個 R^a 取代； R^a 任選自：C1～C6烷基、鹵素、羥基、C1～C6雜烷基、C1～C6烷氧基、C1～C6烷胺基、環烷基、雜環烷基或氰基。

【0132】優選地，式I'化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥，其具有式5'或6'所示的結構

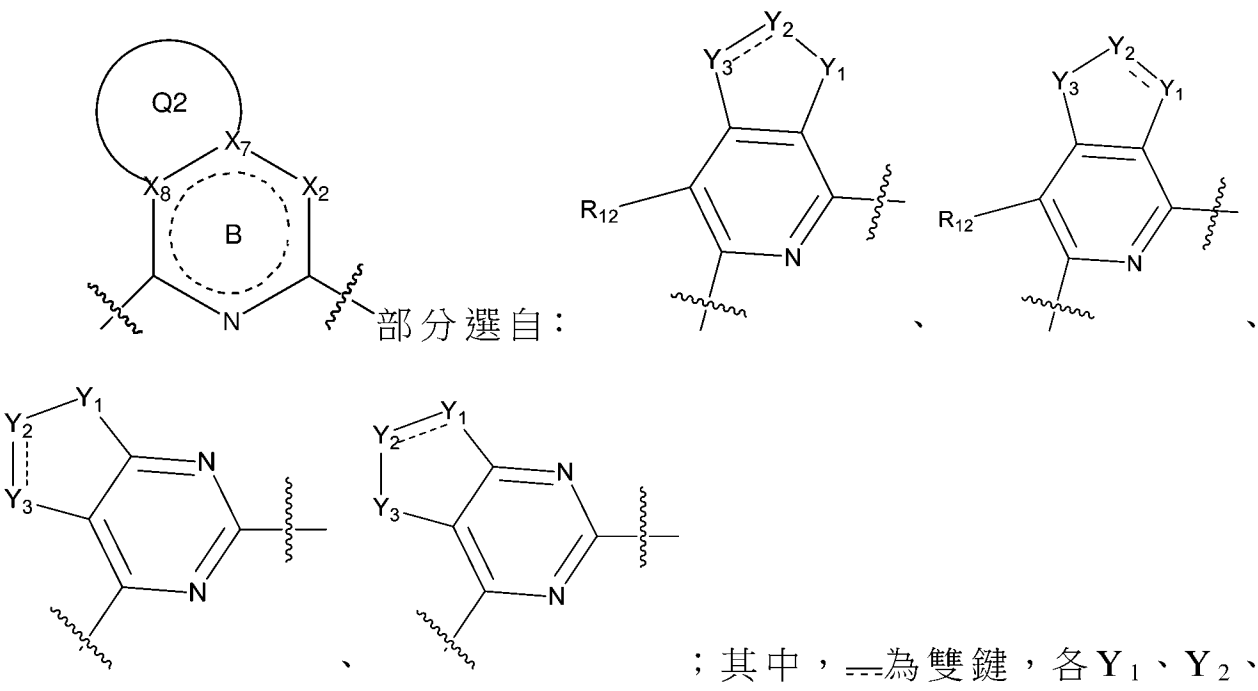


X_2 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 和 Q_2 環的定義如上所述，且 X_7 、 X_8 中至少有一個為 N 。

【0133】 優選地，I'化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、溶劑化物或前藥，其具有式5'所示的結構：



其中，

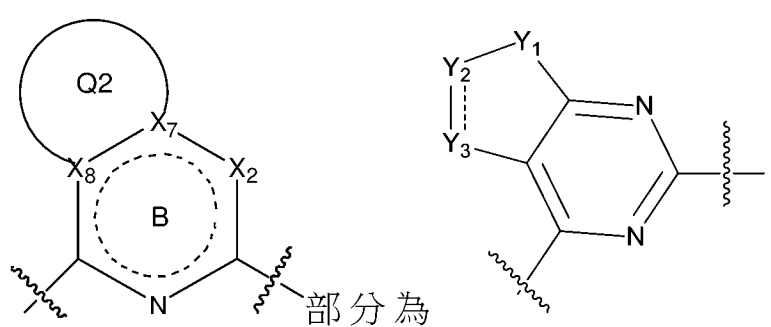


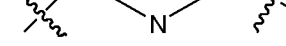
R_{12} 獨立地選自： H 、氖、鹵素、 $C1 \sim C6$ 烷基、 $C1 \sim C6$ 烷氧基、 $C1 \sim C6$ 烷胺基、硝基、氰基、氨基；

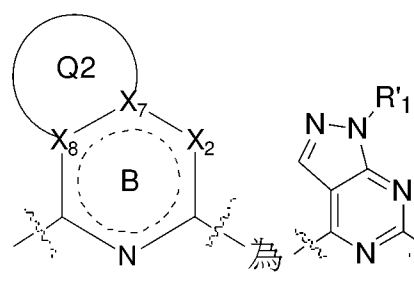
R_{17} 獨立地選自：氖、 $C1 \sim C6$ 烷基（如甲基、乙基、丙基）、氖代 $C1 \sim C6$ 烷基（如氖代甲基）、 $C1 \sim C6$ 烷基羥基、 $C1 \sim C6$ 鹵代烷基（如氟代甲基、氟代乙基）；

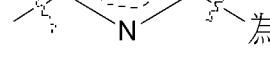
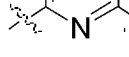
R_{13} 選自： H 、鹵素、 $C1 \sim C6$ 烷基、氖代 $C1 \sim C6$ 烷基、 $C1 \sim C6$ 鹵代烷基、 $C1 \sim C6$ 烷氧基、 $C1 \sim C6$ 烷胺基、硝基、氰基、氨基；

X_9 、 X_{10} 各自獨立地為 CH 。

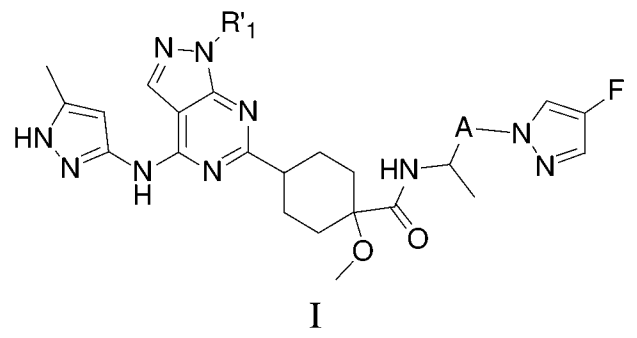


【0134】 優選地，部分為，其中，
==為雙鍵，Y₁為NR₁₇；Y₂為N；Y₃為CH；R₁₇的定義如上所述。



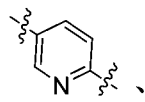
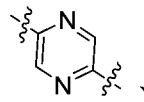
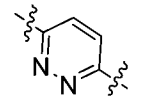
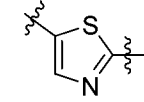
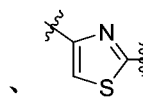
【0135】 優選地，為，R'₁的定義如上所述。

【0136】 優選地，所述化合物具有式I所示的結構



R'₁和A的定義如上所述。

【0137】 優選地，A環選自取代或未取代5-6元雜芳基；更優選地，A環選自取代或未取代的下組基團：咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或噻嗪基；更優選地，A環為取代或未取代

的下組基團：、、、、；其中，A環上的任意氫原子可獨立地被以下取代基取代：C1～C6烷基、鹵素、羥基、氨基、C1～C6雜烷基、C1～C6烷氧基、C1～C6烷胺

基、環烷基、雜環烷基或氰基；

R'_1 選自：H、C1～C6烷基、C1～C6氘代烷基、C1～C6鹵代烷基、C3～C6環烷基、3～6元雜環基、C1～C6雜烷基、C1～C6烷基羥基、C3～C6鹵代環烷基、 $Me_3SiCH_2CH_2OCH_2-$ 、C3～C6環烷基 CH_2- 、3～6元雜環基 CH_2- 。

【0138】 本發明中的化合物可能形成的鹽也是屬本發明的範圍。除非另有說明，本發明中的化合物被理解為包括其鹽類。在此使用的術語“鹽”，指用無機或有機酸和鹼形成酸式或鹼式的鹽。此外，當本發明中的化合物含一個鹼性片段時，它包括但不限於吡啶或咪唑，含一個酸性片段時，包括但不限於羧酸，可能形成的兩性離子（“內鹽”）包含在術語“鹽”的範圍內。藥學上可接受的（即無毒，生理可接受的）鹽是首選，雖然其他鹽類也有用，例如可以用在製備過程中的分離或純化步驟。本發明的化合物可能形成鹽，例如，化合物I'與一定量如等當量的酸或鹼反應，在介質中鹽析出來，或在水溶液中冷凍乾燥得來。

【0139】 本發明中的化合物含有的鹼性片段，包括但不限於胺或吡啶或咪唑環，可能會和有機或無機酸形成鹽。可以成鹽的典型的酸包括醋酸鹽（如用醋酸或三鹵代醋酸，如三氟乙酸）、己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬氨酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙

酸鹽、二甘醇酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、延胡索酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、羥基乙磺酸鹽(如，2-羥基乙磺酸鹽)、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、萘磺酸鹽(如，2-萘磺酸鹽)、菸酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、苯丙酸鹽(如3-苯丙酸鹽)、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽(如與硫酸形成的)、磺酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽如對甲苯磺酸鹽、十二烷基酸鹽等等。

【0140】本發明的某些化合物可能含有的酸性片段，包括但不限於羧酸，可能會和各種有機或無機鹼形成鹽。典型的鹼形成的鹽包括銨鹽、鹼金屬鹽如鈉、鋰、鉀鹽，鹼土金屬鹽如鈣、鎂鹽和有機鹼形成的鹽(如有機胺)，如苄乙二胺青黴素(benzathine benzylpenicillin)、二環己基胺、海巴胺(hydrabamine){與*N,N*-二(去氫樅基)乙二胺 [*N,N*-bis(dehydroabietyl)ethylenediamine]形成的鹽}、*N*-甲基-*D*-葡萄糖胺、*N*-甲基-*D*-葡萄糖醯胺、第三丁基胺，以及和氨基酸如精氨酸、離胺酸等等形成的鹽。鹼性含氮基團可以與鹵化物四級銨鹽，如小分子烷基鹵化物(如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物及碘化物)，二烷基硫酸鹽(如，硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯和二戊酯)，長鏈鹵化物(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)，芳烷基鹵化物(如苄基和苯基溴化物)等。

【0141】 本發明中化合物的前藥及溶劑合物也在涵蓋的範圍之內。此處術語“前藥”是指一種化合物，在治療相關疾病時，經過代謝或化學過程的化學轉化而產生本發明中的化合物、鹽或溶劑合物。本發明的化合物包括溶劑合物，如水合物。

【0142】 本發明中的化合物、鹽或溶劑合物，可能存在的互變異構形式(例如醯胺和亞胺醚)。所有這些互變異構體都是本發明的一部分。

【0143】 所有化合物的立體異構體(例如，那些由於對各種取代可能存在的不對稱碳原子)，包括其鏡像體形式和非鏡像形式，都屬本發明的設想範圍。本發明中的化合物獨立的立體異構體可能不與其他異構體同時存在(例如，作為一個純的或者實質上是純的光學異構體具有特殊的活性)，或者也可能是混合物，如消旋體，或與所有其他立體異構體或其中的一部分形成的混合物。本發明的掌性中心有S或R兩種構型，由理論與應用化學國際聯合會(IUPAC)1974年建議定義。外消旋形式可通過物理方法解決，例如分段結晶，或通過衍生為非鏡像異構體分離結晶，或通過掌性柱色譜法分離。單個的光學異構體可通過合適的方法由外消旋體得到，包括但不限於傳統的方法，例如與光學活性酸成鹽後再結晶。

【0144】 本發明中的化合物，依次通過製備、分離純化獲得的該

化合物其重量含量等於或大於90%，例如，等於或大於95%，等於或大於99%（“非常純”的化合物），在正文描述列出。此處這種“非常純”本發明的化合物也作為本發明的一部分。

【0145】 本發明的化合物所有的構型異構體都在涵蓋的範圍之內，無論是混合物、純的或非常純的形式。在本發明化合物的定義包含順式(*Z*)和反式(*E*)兩種烯烴異構體，以及碳環和雜環的順式和反式異構體。

【0146】 在整個說明書中，基團和取代基可以被選擇以提供穩定的片段和化合物。

【0147】 特定官能團和化學術語定義都詳細介紹如下。對本發明來說，化學元素與 *Periodic Table of the Elements*，CAS version，*Handbook of Chemistry and Physics*，75th Ed. 中定義的一致。特定官能團的定義也在其中描述。此外，有機化學的基本原則以及特定官能團和反應性在“*Organic Chemistry*”，Thomas Sorrell，University Science Books，Sausalito: 1999，也有說明，其全部內容納入參考文獻之列。

【0148】 本發明的某些化合物可能存在於特定的幾何或立體異構體形式。本發明涵蓋所有的化合物，包括其順式和反式異構體、R和S鏡像異構體、非鏡像體、(D)型異構體、(L)型異構體、外消旋混合物和其它混合物。另外不對稱碳原子可表示取代基，如烷基。

所有異構體以及它們的混合物，都包涵在本發明中。

【0149】按照本發明，同分異構體的混合物含有異構體的比率可以是多樣的。例如，在只有兩個異構體的混合物可以有以下組合：50:50，60:40，70:30，80:20，90:10，95:5，96:4，97:3，98:2，99:1，或100:0，異構體的所有比率都在本發明範圍之內。本專業內一般技術人員容易理解的類似的比率，及為更複雜的異構體的混合物的比率也在本發明範圍之內。

【0150】本發明還包括同位素標記的化合物，等同於原始化合物在此公開。不過實際上對一個或更多的原子被與其原子量或質量序數不同的原子取代通常會出現。可以列為本發明的化合物同位素的例子包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯同位素，分別如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。本發明中的化合物，或鏡像體、非鏡像體、異構體，或藥學上可接受的鹽或溶劑化物，其中含有上述化合物的同位素或其他同位素原子都在本發明的範圍之內。本發明中某些同位素標記化合物，例如 ^3H 和 ^{14}C 的放射性同位素也在其中，在藥物和基質的組織分佈實驗中是有用的。氘，即 ^3H 和碳-14，即 ^{14}C ，它們的製備和檢測比較容易。是同位素中的首選。此外，較重同位素取代如氘，即 ^2H ，由於其很好的代謝穩定性在某些療法中有優勢，例如在體內增加半衰期或減少用量，因此，在某些情況下可以優先考慮。同位素標記的化合物

可以用一般的方法，通過用易得的同位素標記試劑替換為非同位素的試劑，用批露在示例中的方案可以製備。

【0151】 如果要設計一個本發明的化合物特定的鏡像體的合成，它可以不對稱合成製備，或用掌性輔劑衍生化，將所產生的非鏡像混合物分離，再除去掌性輔劑而得到純的鏡像體。另外，如果分子中含有一個鹼性官能團，如氨基酸，或酸性官能團，如羧基，可以用合適的光學活性的酸或鹼的與之形成非鏡像異構體鹽，再通過分離結晶或色譜等常規手段分離，然後就得到了純的鏡像體。

【0152】 如本文所述，本發明中的化合物可與任何數量取代基或官能團取而擴大其包涵範圍。通常，術語“取代”不論在術語“可選”前面或後面出現，在本發明配方中包括取代基的通式，是指用指定結構取代基，代替氫自由基。當特定結構中的多個在位置被多個特定的取代基取代時，取代基每一個位置可以是相同或不同。本文中所使用的術語“取代”包括所有允許有機化合物取代。從廣義上講，允許的取代基包括非環狀的、環狀的、支鏈的非支鏈的、碳環的和雜環的，芳環的和非芳環的有機化合物。在本發明中，如雜原子氮可以有氫取代基或任何允許的上文所述的有機化合物來補充其價態。此外，本發明是無意以任何方式限制允許取代有機化合物。本發明認為取代基和可變基團的組合在以穩定化合物形式在疾病的治療上是很好的。此處術語“穩定”是指具有穩定的化合物，在足夠

長的時間內檢測足以維持化合物結構的完整性，最好是在足夠長的時間內都有效，本文在此用於上述目的。

【0153】 本申請所涉及的化合物及其藥學可接受的鹽的代謝產物，以及可以在體內轉變為本申請所涉及的化合物及其藥學可接受的鹽的結構的前藥，也包含在本申請的申請專利範圍中。

【0154】 製備方法

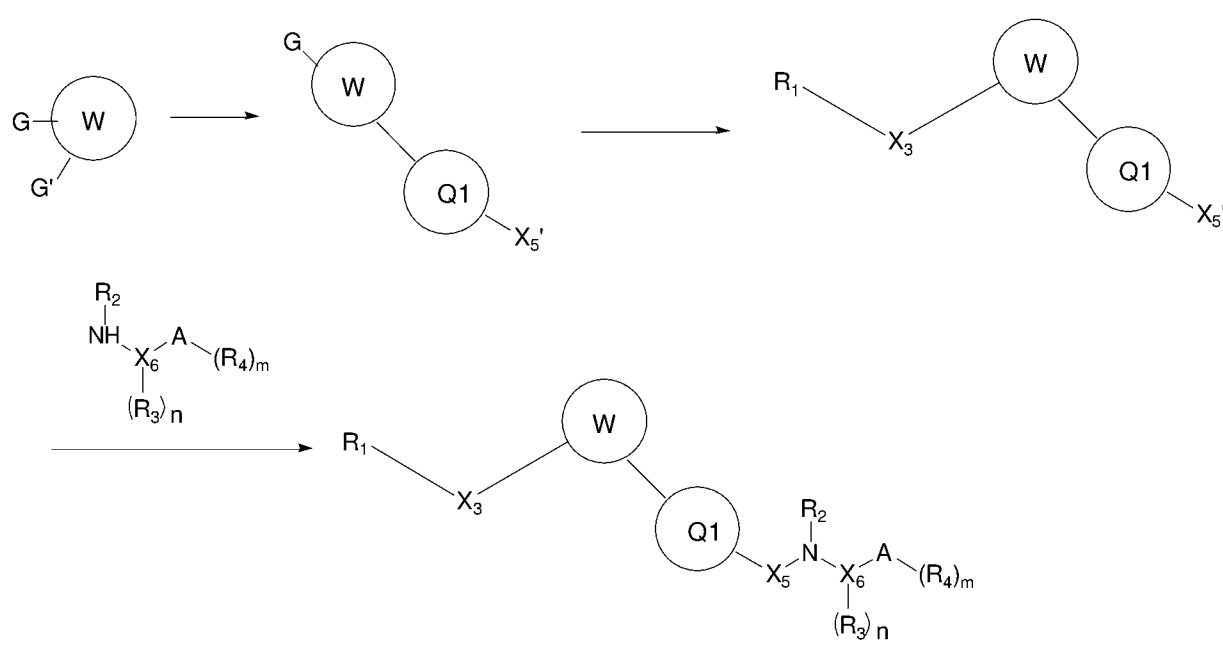
【0155】 以下方案和實例中描述了製備式I'的化合物的方法。原料和中間體從商業來源購買，由已知步驟製備，或以其他方式說明。在某些情況下，可以改變執行反應方案的步驟的順序，以促進反應或避免不需要的副反應產物。

【0156】 下面更具體地描述本發明式I'結構化合物的製備方法，但這些具體方法不對本發明構成任何限制。本發明化合物還可以任選將在本說明書中描述的或本領域已知的各種合成方法組合起來而方便的製得，這樣的組合可由本發明所屬領域的技術人員容易的進行。

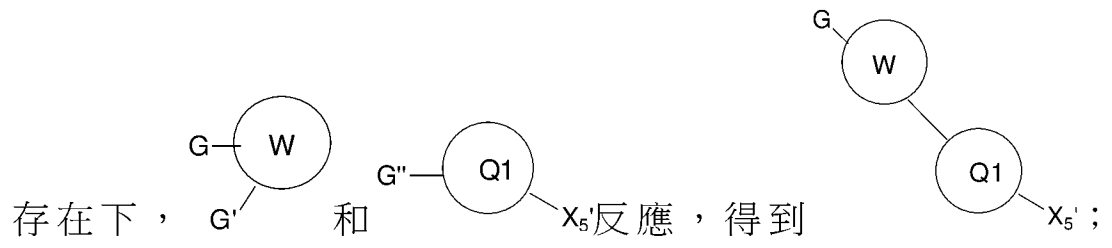
【0157】 通常，在製備流程中，各反應通常惰性氣體保護下，適當溶劑中，在0到90℃下進行，反應時間通常為2～24小時。

【0158】 優選地製備方法如下：

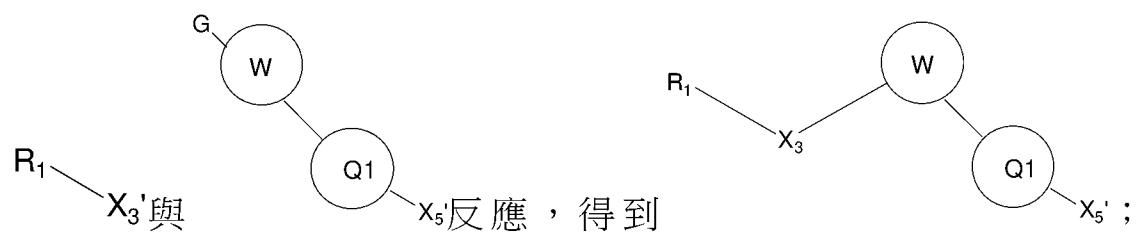
方法一：



第一步：在溶劑（如DMF/H₂O、二氧六環、甲苯）中，鹼性（如碳酸鉀、碳酸鈉等）條件下，催化劑和配位基（如Pd(PPh₃)₄）

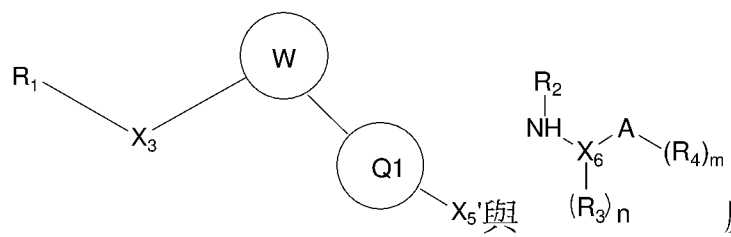


第二步：在惰性溶劑（如DMF、二氧六環、乙二醇二甲醚等）中，鹼性（如二異丙基乙胺、乙酸鉀、DBU等）條件下或者是催化劑和配位基（如Pd(PPh₃)₄、Pd₂(dba)₃·t-BuXphos等）存在下，



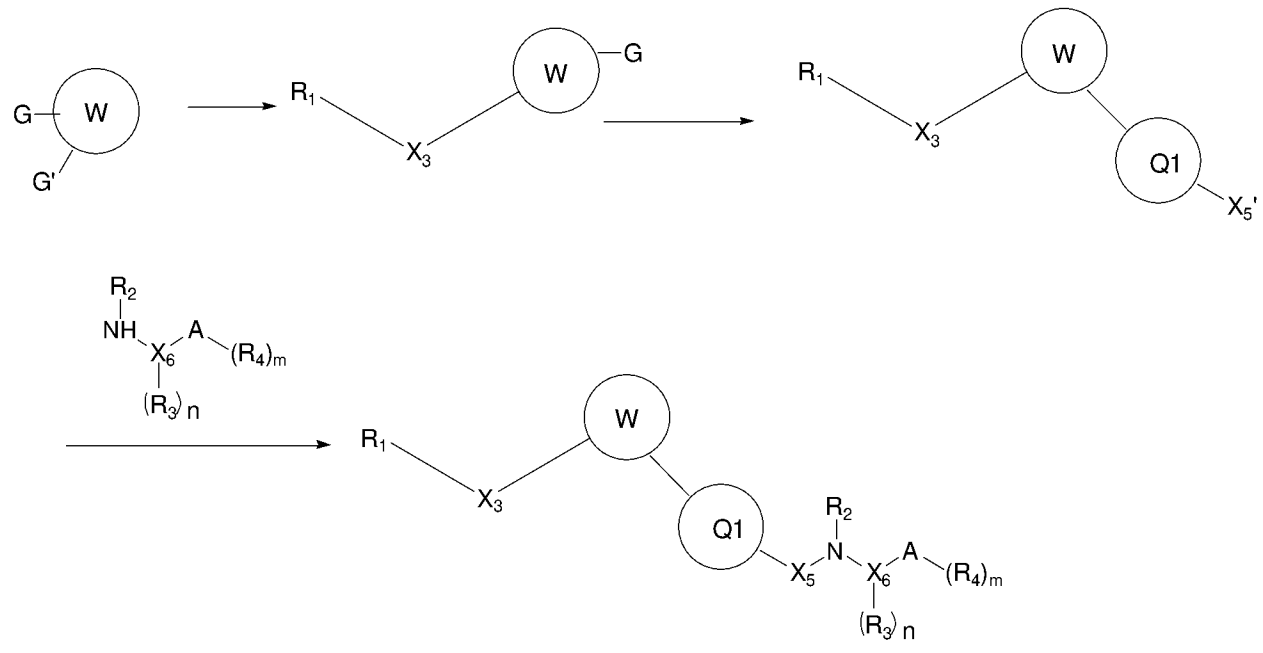
第三步：在惰性溶劑（如DMF）中，縮合劑（如DMAP、HATU、

PyBOP等)存在下，
到式I'。

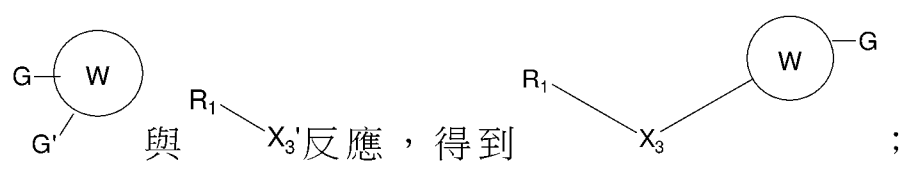


反應，得

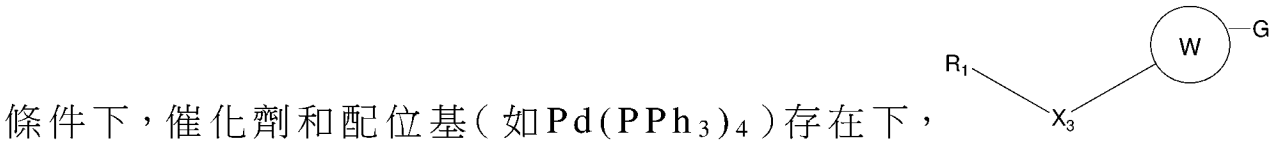
【0159】 方法二

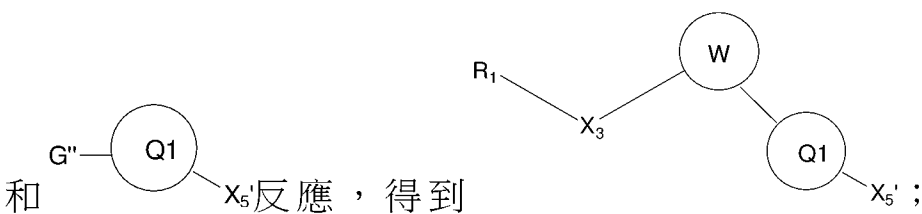


第一步：在惰性溶劑（如DMF、二氧六環、乙二醇二甲醚等）
中，鹼性（如二異丙基乙胺、乙酸鉀、DBU等）條件下或者是催化
劑和配位基（如Pd(PPh₃)₄、Pd₂(dba)₃\t-BuXphos等）存在下，

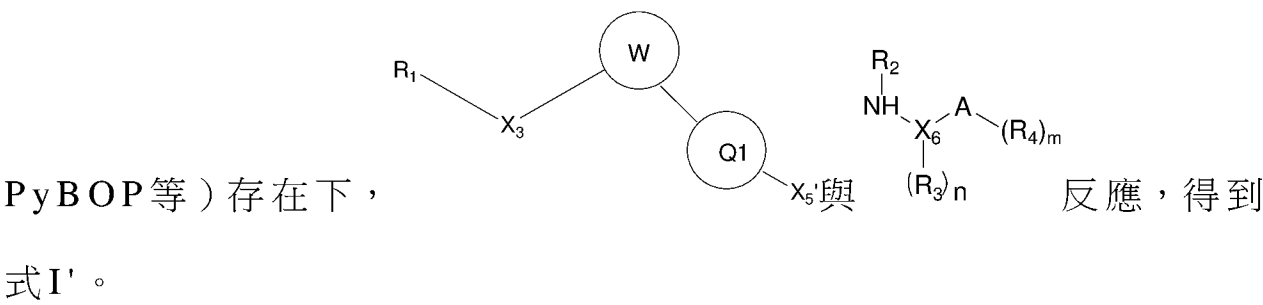


第二步：在惰性溶劑（如DMF/H₂O）中，鹼性（如K₂CO₃）

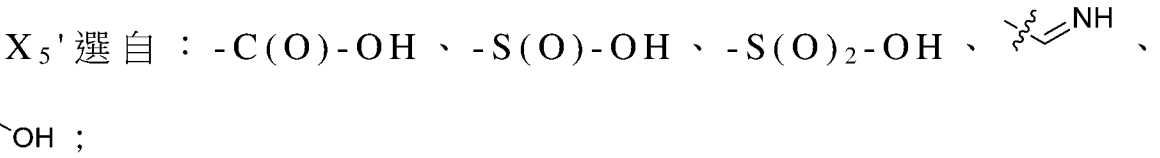
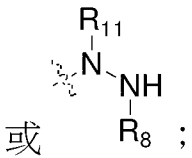
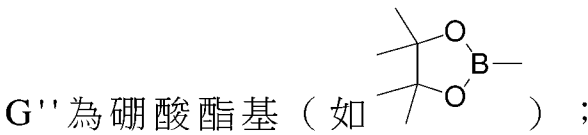




第三步，在惰性溶劑(如DMF)中，縮合劑(如DMAP、HATU、



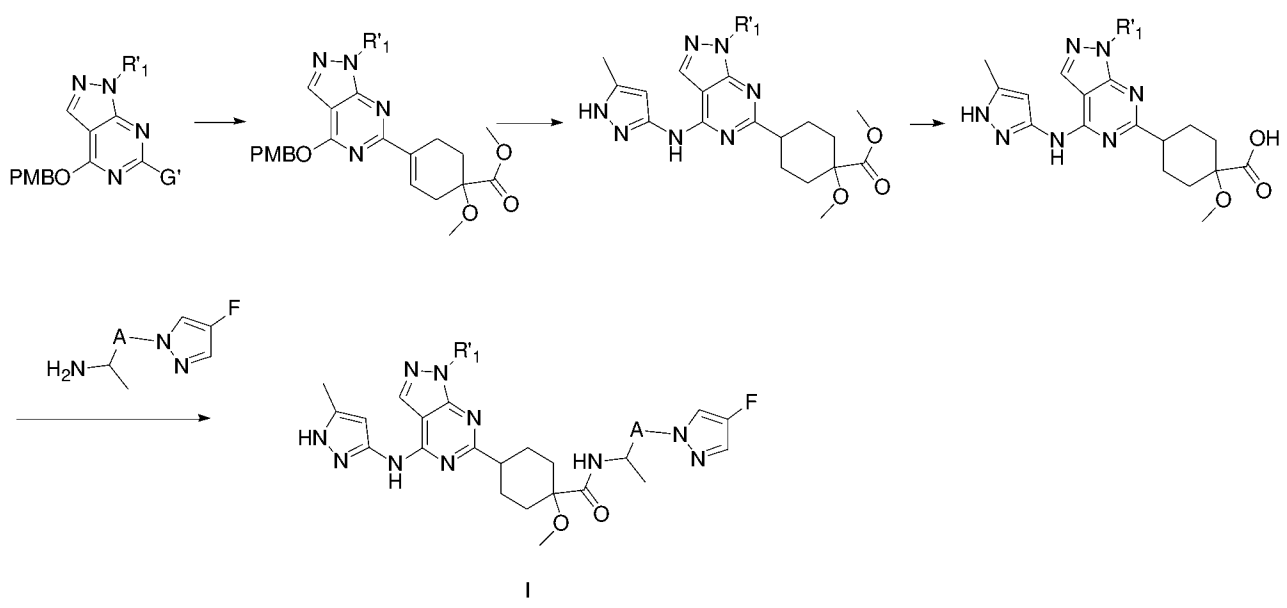
【0160】 上述各式中，G、G'各自獨立地為鹵素(如F、Cl、Br)；



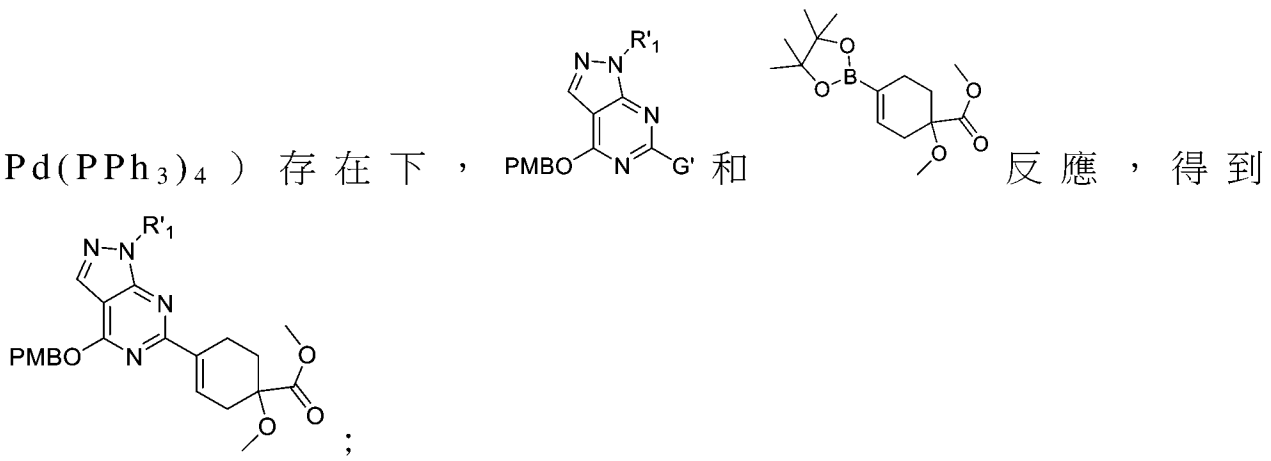
R_1 、 X_3 、W、Q1、 X_5 、 X_6 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、A、Q2、m和n的定義如上所述。

【0161】 優選地，所述化合物採用如下方法製備：

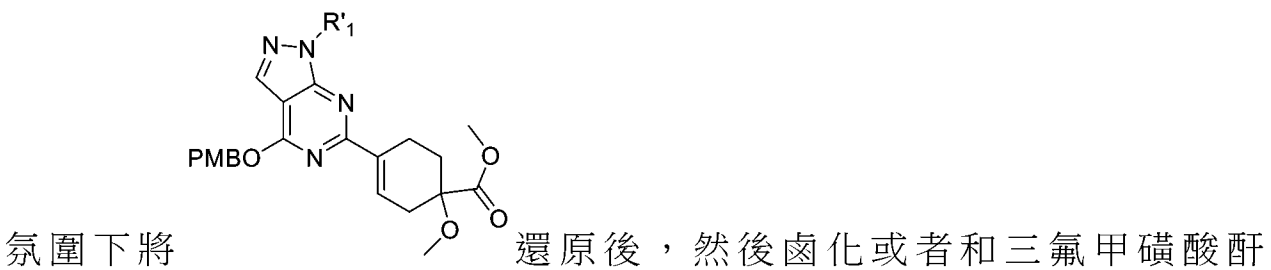
方法一：

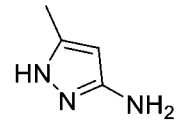


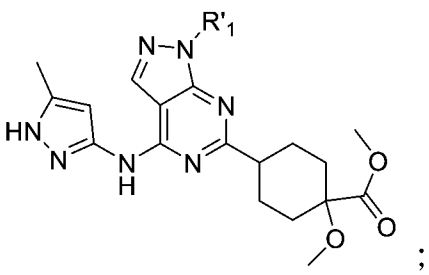
第一步：在惰性溶剂中（如DMF/H₂O、乙二醇二甲醚、二氧六环或甲苯），碱（如碳酸钾或碳酸钠等），催化剂和配位基（如



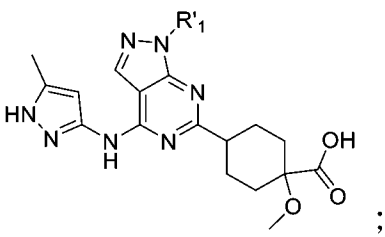
第二步：在惰性溶剂（如甲醇、乙醇或乙酸乙酯等）中，氢气



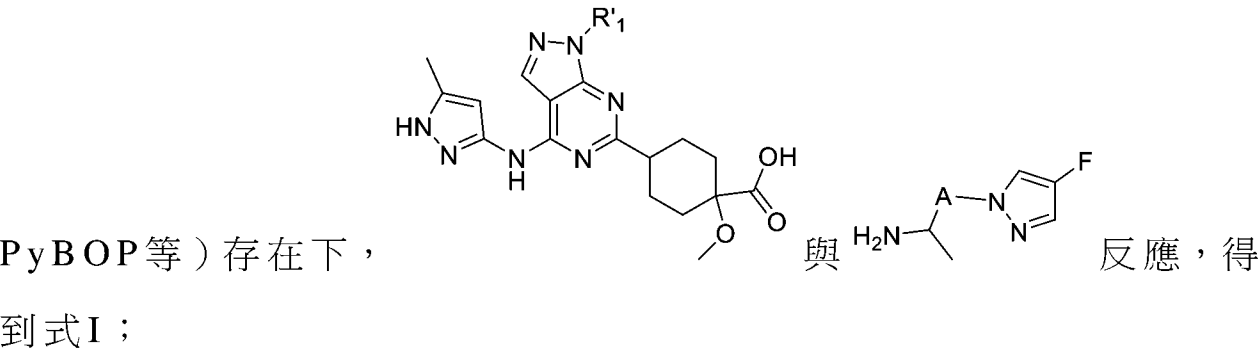
碳酸钠或三乙胺等）存在下与  反应，得到



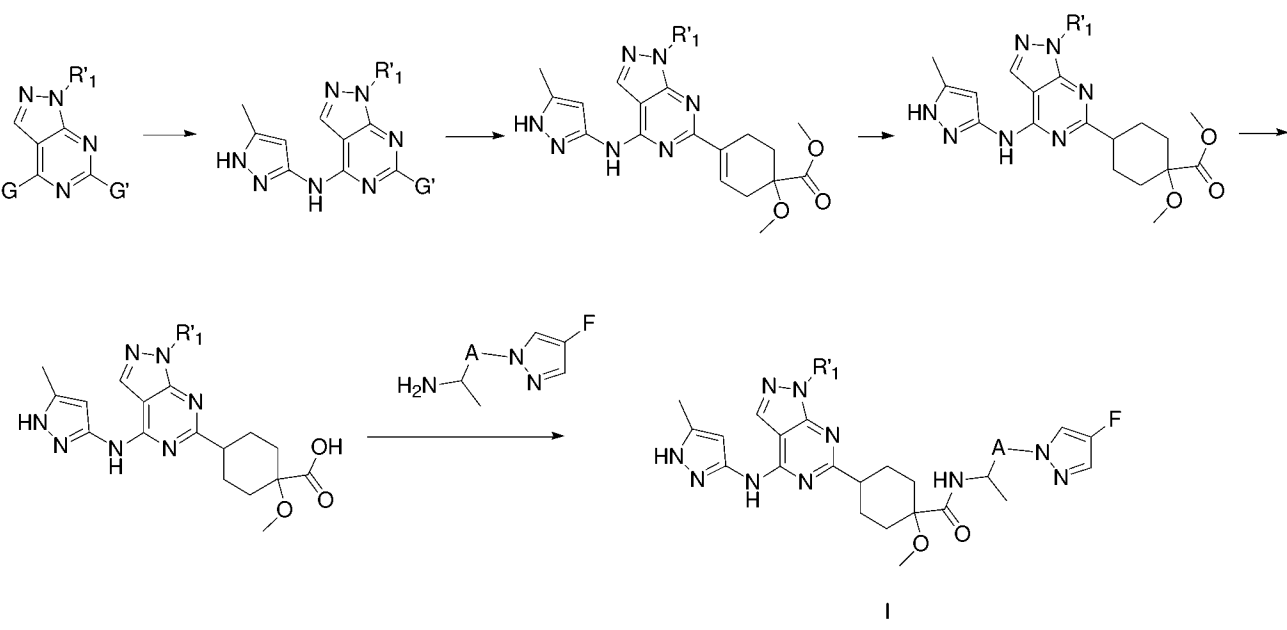
第三步：在惰性溶劑（如甲醇、乙醇、四氫呋喃或水）中，鹼性（如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀等）條件下，反應得到



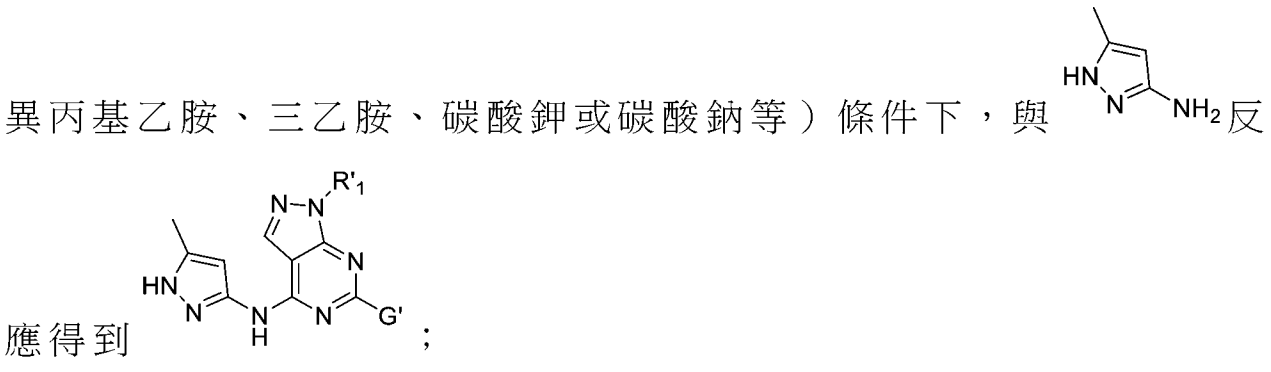
第四步：在惰性溶劑（如DMF）中，縮合劑（如DMAP、HATU、



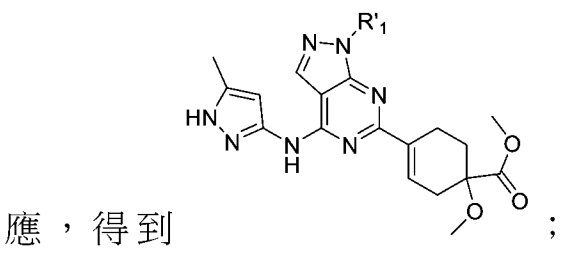
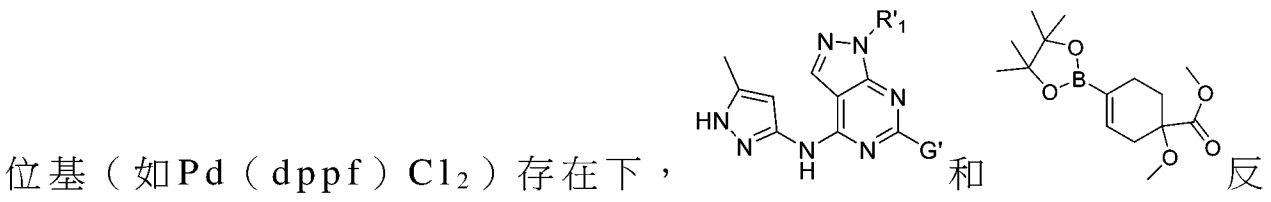
方法二：



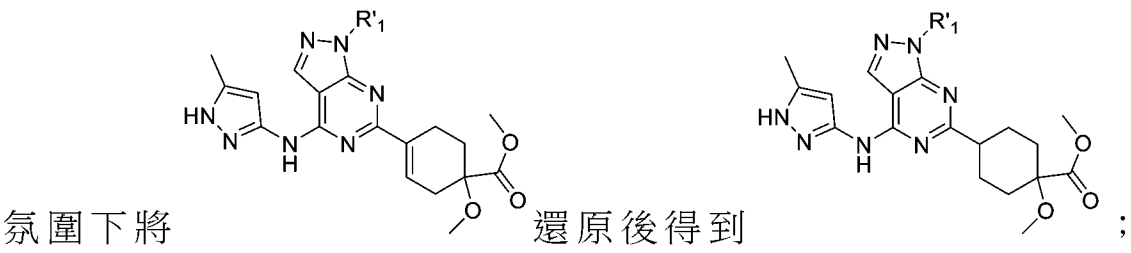
第一步：在惰性溶剂（如DMSO或DMF等）中，碱性（如二异丙基乙胺、三乙胺、碳酸钾或碳酸钠等）条件下，与



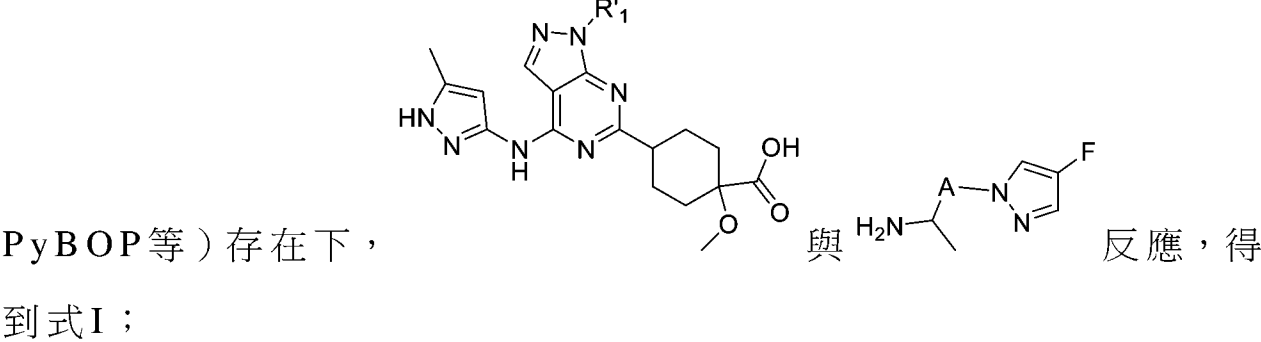
第二步：在惰性溶剂（如DMF/H₂O、乙二醇二甲醚、二氧六环或甲苯等），碱性（如碳酸钾、碳酸钠等）中，碱、催化剂和配



第三步：在惰性溶劑（如甲醇、乙醇或乙酸乙酯等）中，氫氣



第四步：在惰性溶劑（如DMF）中，縮合劑（如DMAP、HATU、



式中，G、G'各自獨立地為鹵素（如Cl、Br）；

R'₁的定義如上所述。

【0162】如無特別說明，上述起始原料均可通過商業途徑購買或按照已報導的文獻合成。

【0163】藥物組合物和施用方法

【0164】本發明所述的藥物組合物用於預防和/或治療以下疾病：炎症、癌症、心血管疾病、感染、免疫性疾病、代謝性疾病。

【0165】本發明所述化合物可以與已知的治療或改進相似病狀的其他藥物聯用。聯合投藥時，原來藥物的投藥方式和劑量可以保持不變，而同時或隨後服用本發明所述的化合物。當本發明化合物與其它一種或幾種藥物同時服用時，可以優選使用同時含有一種或幾

種已知藥物和本發明化合物的藥用組合物。藥物聯用也包括在重疊的時間段服用本發明化合物與其它一種或幾種已知藥物。當本發明化合物與其它一種或幾種藥物進行藥物聯用時，本發明化合物或已知藥物的劑量可能比它們單獨用藥的劑量低。

【0166】 可以與本發明所述化合物進行藥物聯用的藥物或活性成分包括但不局限為：PD-1抑制劑(如納武單抗、派姆單抗、JS-001、SHR-120、BGB-A317、IBI-308、GLS-010、GB-226、STW204、HX008、HLX10、BAT1306、AK105、LZM 009或上述藥物的生物類似藥等)、PD-L1抑制劑(如德瓦魯單抗、阿特珠單抗、CS1001、KN035、HLX20、SHR-1316、BGB-A333、JS003、CS1003、KL-A167、F 520、GR1405、MSB2311或上述藥物的生物類似藥等)、CD20抗體(如利妥昔單抗、奧濱尤妥珠單抗、奧法木單抗、托西莫單抗、替伊莫單抗等)、CD47抗體(如Hu5F9-G4、CC-90002、TTI-621、TTI-622、OSE-172、SRF-231、ALX-148、NI-1701、SHR-1603、IBI188、IMM01)、ALK抑制劑(如色瑞替尼、艾樂替尼、布加替尼、勞拉替尼、奧卡替尼)、PI3K抑制劑(如艾代拉裡斯、Dactolisib、Taselisib、Buparlisib等)、BTK抑制劑(如依魯替尼、Tirabrutinib、Acalabrutinib等)、EGFR抑制劑(如阿法替尼、吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、達克替尼、埃克替尼、卡奈替尼等)、VEGFR抑制劑(如索拉非尼、帕唑帕尼、瑞伐替

尼、卡博替尼、舒尼替尼、多納非尼等)、HDAC抑制劑(如 Givinostat、Droxinostat、恩替諾特、達西司特、泰克地那林等)、CDK抑制劑(如帕博西尼、瑞博西尼、Abemaciclib、Lerociclib等)、MEK抑制劑(如司美替尼(AZD6244)、曲美替尼(GSK1120212)、PD0325901、U0126、AS-703026、PD184352(CI-1040)等)、Akt抑制劑(如MK-2206、Ipatasertib、Capivasertib、Afuresertib、Uprosertib等)、mTOR抑制劑(如Vistusertib等)、SHP2抑制劑(如RMC-4630、JAB-3068、TNO155等)、IGF-1R抑制劑(如Ceritinib、奧卡替尼、linsitinib、BMS-754807、GSK1838705A等)或其組合。

【0167】本發明藥物組合物的劑型包括(但並不限於):注射劑、片劑、膠囊劑、氣霧劑、栓劑、膜劑、滴丸劑、外用擦劑、控釋型或緩釋型或奈米製劑。

【0168】本發明的藥物組合物包含安全有效量範圍內的本發明化合物或其藥理上可接受的鹽及藥理上可以接受的賦形劑或載體。其中“安全有效量”指的是:化合物的量足以明顯改善病情,而不至於產生嚴重的副作用。通常,藥物組合物含有1~2000mg本發明化合物/劑,更佳地,含有10~1000mg本發明化合物/劑。較佳地,所述的“一劑”為一個膠囊或藥片。

【0169】“藥學上可以接受的載體”指的是:一種或多種相容性固

體或液體填料或凝膠物質，它們適合於人使用，而且必須有足夠的純度和足夠低的毒性。“相容性”在此指的是組合物中各組份能和本發明的化合物以及它們之間相互摻和，而不明顯降低化合物的藥效。藥學上可以接受的載體部分例子有纖維素及其衍生物(如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素鈉、纖維素乙酸酯等)、明膠、滑石、固體潤滑劑(如硬脂酸、硬脂酸鎂)、硫酸鈣、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄欖油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化劑(如吐溫®)、潤濕劑(如十二烷基硫酸鈉)、著色劑、調味劑、穩定劑、抗氧化劑、防腐劑、無熱原水等。

【0170】 本發明化合物或藥物組合物的施用方式沒有特別限制，代表性的施用方式包括(但並不限於)：口服、瘤內、直腸、腸胃外(靜脈內、肌肉內或皮下)、和局部投藥。

【0171】 用於口服投藥的固體劑型包括膠囊劑、片劑、丸劑、散劑和顆粒劑。在這些固體劑型中，活性化合物與至少一種常規惰性賦形劑(或載體)混合，如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，或與下述成分混合：

(a) 填料或增容劑，例如，澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和矽酸；(b) 黏合劑，例如，羥甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯膠；(c) 保濕劑，例如，甘油；(d) 崩解劑，例如，瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯澱粉或木薯澱粉、藻酸、某些複合矽酸鹽、和碳酸鈉；(e) 緩溶劑，例如石蠟；(f) 吸收加速劑，

例如，四級胺化合物；(g) 潤濕劑，例如鯨蠟醇和單硬脂酸甘油酯；(h) 吸附劑，例如，高嶺土；和(i) 潤滑劑，例如，滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、十二烷基硫酸鈉，或其混合物。膠囊劑、片劑和丸劑中，劑型也可包含緩衝劑。

【0172】 固體劑型如片劑、糖丸、膠囊劑、丸劑和顆粒劑可採用包衣和殼材製備，如腸衣和其它本領域公知的材料。它們可包含不透明劑，並且，這種組合物中活性化合物或化合物的釋放可以延遲的方式在消化道內的某一部分中釋放。可採用的包埋組分的實例是聚合物質和蠟類物質。必要時，活性化合物也可與上述賦形劑中的一種或多種形成微膠囊形式。

【0173】 用於口服投藥的液體劑型包括藥學上可接受的乳液、溶液、懸浮液、糖漿或酏劑。除了活性化合物外，液體劑型可包含本領域中常規採用的惰性稀釋劑，如水或其它溶劑，增溶劑和乳化劑，例知，乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺以及油，特別是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄欖油、蓖麻油和芝麻油或這些物質的混合物等。

【0174】 除了這些惰性稀釋劑外，組合物也可包含助劑，如潤濕劑、乳化劑和懸浮劑、甜味劑、矯味劑和香料。

【0175】 除了活性化合物外，懸浮液可包含懸浮劑，例如，乙氧基化異十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脫水山梨醇酯、微晶纖維素、甲

醇鋁和瓊脂或這些物質的混合物等。

【0176】用於腸胃外注射的組合物可包含生理上可接受的無菌含水或無水溶液、分散液、懸浮液或乳液和用於重新溶解成無菌的可注射溶液或分散液的無菌粉末。適宜的含水和非水載體、稀釋劑、溶劑或賦形劑包括水、乙醇、多元醇及其適宜的混合物。

【0177】用於局部投藥的本發明化合物的劑型包括軟膏劑、散劑、貼劑、噴射劑和吸入劑。活性成分在無菌條件下與生理上可接受的載體及任何防腐劑、緩衝劑，或必要時可能需要的推進劑一起混合。

【0178】本發明治療方法可以單獨施用，或者與其它治療手段或者治療藥物聯用。

【0179】使用藥物組合物時，是將安全有效量的本發明化合物適用於需要治療的哺乳動物(如人)，其中施用時劑量為藥學上認為的有效投藥劑量，對於60kg體重的人而言，日投藥劑量通常為1～2000mg，優選50～1000mg。當然，具體劑量還應考慮投藥途徑、病人健康狀況等因素，這些都是熟練醫師技能範圍之內的。

【0180】本發明還提供了一種藥物組合物的製備方法，包括步驟：將藥學上可接受的載體與本發明所述通式I'化合物或其晶型、藥學上可接受的鹽、水合物或溶劑合物進行混合，從而形成藥物組合物。

【0181】本發明還提供了一種治療方法，它包括步驟：給需要治療的對象施用本發明中所述式I'化合物，或其晶型、藥學上可接受

的鹽、水合物或溶劑合物，或施用本發明所述的藥物組合物，用於抑制RET。

【0182】本發明具有以下主要優點：

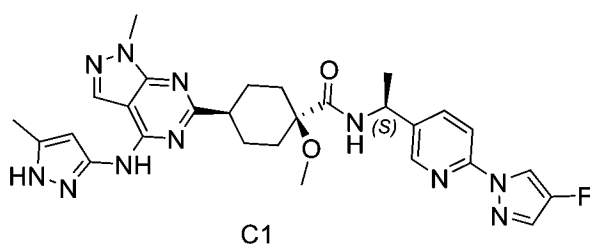
- (1)本發明化合物對RET激酶具有優良的抑制能力，尤其是WT-RET、RET-V804L和RET-V804M；
- (2)本發明化合物具有更低的毒副作用；
- (3)本發明化合物更好的藥效學、藥代動力學性能；
- (4)本發明化合物能夠有效地抑制腫瘤生長。

【0183】實施例

【0184】下面對本發明的技術方案作進一步的說明，但本發明的保護範圍不限於此。

【0185】實施例1

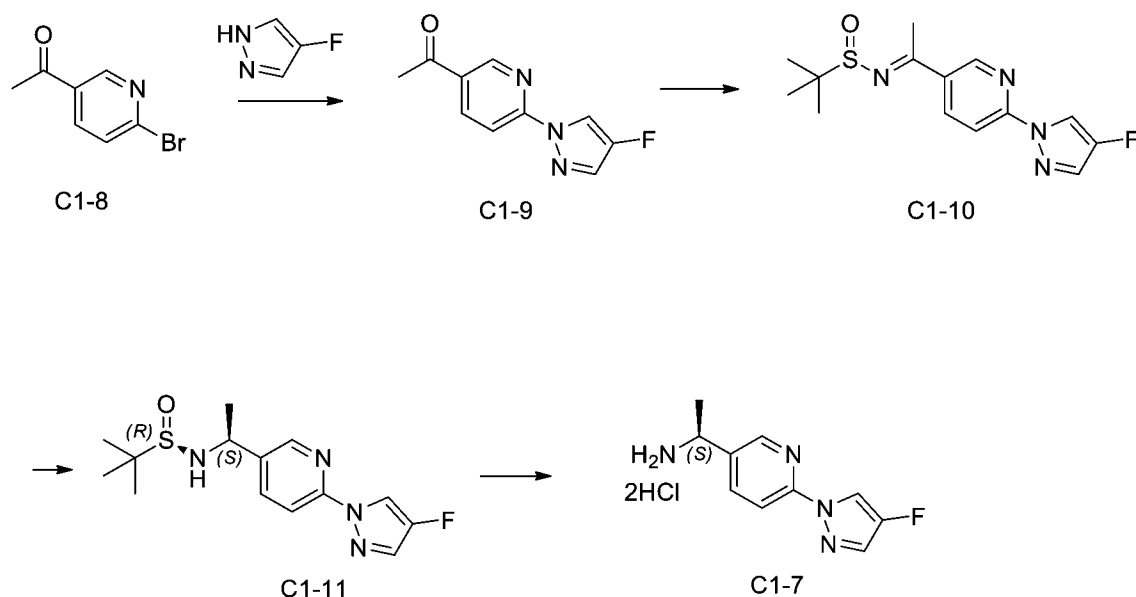
【0186】本發明合成的化合物：



【0187】實驗過程如下：

一、中間體C1-7的合成

合成路線如下：



【0188】 1、C1-9的合成

【0189】 於100mL單口瓶中加入C1-8（6.98 g，34.9 mmol）、4-氟-1H-吡唑（3.3 g，35 mmol）、碳酸鉀（11.1 g，73.6 mmol）和DMF（30 mL），於100℃反應15h，冷卻到室溫，倒入水中，過濾，乾燥得5.93 g化合物C1-9。化合物C1-9的核磁分析數據：¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 8.96-8.95(d, J=1.8 Hz, 1H), 8.47-8.45(dd, 1H), 8.37-8.34(dd, 1H), 8.05-8.03(dd, 1H), 7.66-7.65(d, J=3.96, 1H), 2.65(s, 3H)。

【0190】 2、C1-10的合成

【0191】 於100mL三口瓶中加入C1-9（4.2 g，0.02 mol）、R-第三丁基亞磺醯胺（2.48 g，0.02 mol）、鈦酸四乙酯（9.34 g，0.041 mol）和THF（50 mL），於75℃反應15h，冷卻到室溫，倒入水中，過濾，濾餅用乙酸乙酯洗滌，合併有機相，乾燥濃縮柱層析得5.35 g化合物C1-10。

【0192】化合物 C1-10 的核磁分析數據：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.96-8.95(d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.47-8.45(dd, 1H), 8.37-8.34(dd, 1H), 8.05-8.03(dd, 1H), 7.66-7.65(d, *J*=3.96, 1H), 2.65(s, 3H)。

【0193】3、C1-11的合成

【0194】於100mL三口瓶中加入C1-10(3.5 g)和THF(50 mL)，降溫到零下70℃，滴加三仲丁基硼氫化鋰的THF溶液(1M，34.1 mL)，於該溫度下攪拌半小時，自然升溫到室溫，TLC顯示反應完全，加入5 mL甲醇淬滅反應，再加入水，過濾，濾餅用乙酸乙酯洗滌。合併有機相，乾燥濃縮，柱層析得3.1 g 化合物C1-11。

化合物C1-11的核磁分析數據：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.40-8.39(d, *J*=4.6 Hz, 1H), 8.36-8.35(d, *J*=2.08 Hz, 1H), 7.94-7.91(d, *J*=8.48 Hz, 1H), 7.79-7.76(m, 1H), 7.59-7.58(d, *J*=4.28, 1H), 4.68-4.63(m, 1H), 3.37-3.36(m, 1H), 1.59-1.57(d, *J*=6.72, 3H), 1.21(s, 9H)。

【0195】4、C1-7的合成

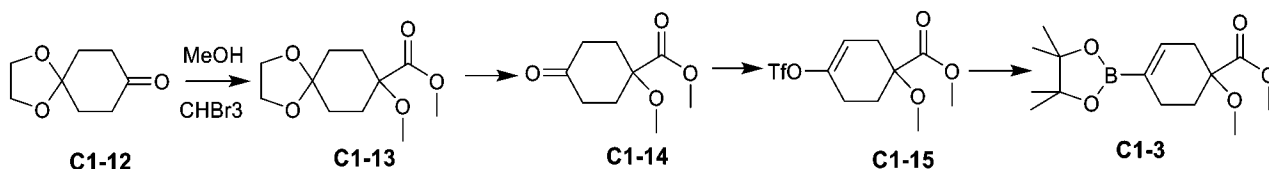
【0196】於100mL三口瓶中加入C1-11(3.1 g)，加入甲醇(10 mL)，1,4-二氧六環(10 mL)，攪拌使其溶解後，加入HCl/1,4-二氧六環(4M，25 mL)，室溫攪拌2h，濃縮反應液得粗品，將粗品在乙醚中打漿得2.27 g 化合物C1-7。

【0197】化合物 C1-7 的核磁分析數據：¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) : δ 8.79(br, 3H), 8.74-8.72(m, 1H), 8.64-

8.63(d, $J=2.08$ Hz, 1H), 8.23-8.20(m, 1H), 7.97-7.95(m, 2H), 4.52-4.52(m, 1H), 1.60-1.58(d, $J=6.84$ Hz, 3H)。

【0198】 二、中間體C1-3的合成

【0199】 合成路線如下：



【0200】 1、化合物C1-13的合成

【0201】 250 mL三口瓶中，加入溴仿（125 mL）和C1-12（128 mmol，20 g），攪拌溶解，冷卻至0℃，緩慢滴加KOH（1 mol，57.4 g）的甲醇（300 mL）溶液。滴加完畢，升至室溫攪拌16 h。TLC顯示反應完全，濃縮母液，加水（50 mL）稀釋，乙酸乙酯萃取三次，有機相用飽和食鹽水洗，乾燥有機相，減壓濃縮得到產品25 g C1-13，直接用於下一步。

【0202】 2、化合物C1-14的合成

【0203】 500 mL單口瓶中，加入C1-13（86 mmol，20 g）和甲醇（200 mL），常溫攪拌下加入濃鹽酸（100 mL），室溫攪拌16 h，TLC顯示反應完全，濃縮母液，加入飽和NaHCO₃水溶液調pH=6~7，乙酸乙酯萃取三次，有機相用飽和食鹽水洗，乾燥有機相，減壓濃縮得粗品，柱層析純化（展開劑：乙酸乙酯/石油醚=1:30~1:5）得到產品10 g C1-14。

【0204】 3、化合物C1-15的合成

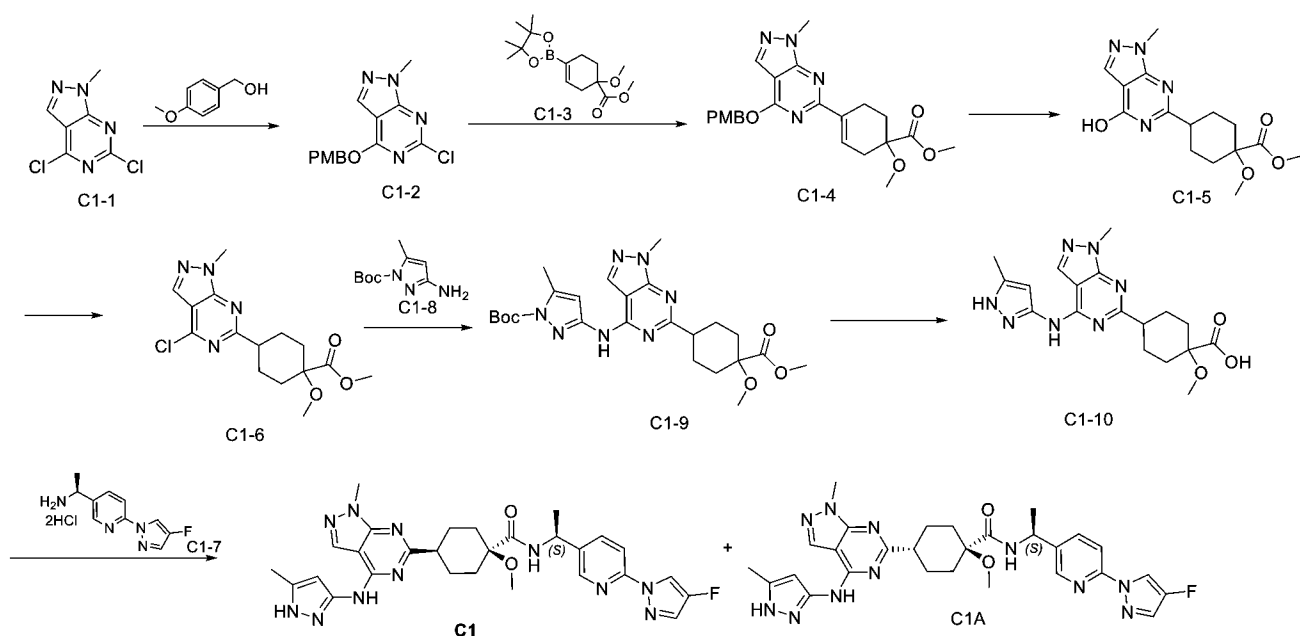
【0205】 250 mL三口瓶中，加入無水甲苯50 mL和無水吡啶(4.5 mL, 53mmol)，冷卻至-10℃。氮氣保護下，緩慢滴加三氟甲磺酸酐(10.8 mL, 60mmol)的無水甲苯(60 mL)溶液。滴加完畢，緩慢升至室溫，加入C1-14(9 g, 48mmol)的無水甲苯(30 mL)溶液。反應液升至40℃，攪拌16h。TLC顯示反應完全，加水10ml稀釋，乙酸乙酯萃取三次，有機相用飽和食鹽水洗，乾燥有機相，減壓濃縮得到粗品，柱層析純化(展開劑：乙酸乙酯/石油醚=1:40~1:20)得到產品9g C1-15。

【0206】 4、化合物C1-3的合成

【0207】 氮氣保護下，於250 mL三口瓶中，依次加入C1-15(9 g, 28 mmol)、雙聯頻哪醇硼酸酯(8.7 g, 34mmol)、dppf(1.5 g, 3mmol)、醋酸鈮(350 mg, 1.5mmol)、醋酸鉀(8.25 g, 88mmol)和二氧六環(120 mL)，氮氣置換三次，然後反應液在95℃攪拌16小時，TLC顯示反應完全，過濾後減壓濃縮，然後加水20 mL稀釋，乙酸乙酯萃取三次，有機相用飽和食鹽水洗，乾燥有機相，減壓濃縮得到粗品，柱層析純化(展開劑：乙酸乙酯/石油醚=1:20~1:10)得到產品C1-3(淡黃固體，8g)。

【0208】 三、化合物C1的合成

【0209】 合成路線如下：



【0210】 1、化合物C1-2的合成

【0211】 將化合物C1-1 (1.0 g, 4.93 mmol) 溶解於20 mL無水THF中，然後冰鹽浴冷卻下，滴加第三丁醇鉀(1.1 g, 9.86 mmol) 和對甲氧基苄醇(0.68 g, 4.93 mmol) 的無水THF (20 mL) 溶液，滴加完畢後，自然升至室溫，攪拌過夜。加入飽和食鹽水淬滅反應，然後用乙酸乙酯萃取，分離出有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮得粗品，經柱層析純化得到0.7 g 化合物C1-2。

【0212】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26(s, 1H), 7.50-7.47(d, 2H, $J=9.03\text{ Hz}$), 6.99-6.97(d, 2H, $J=9.03\text{ Hz}$), 5.54(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.78(s, 3H).

【0213】 2、化合物C1-4的合成

【0214】 將化合物C1-2 (680 mg, 2.24 mmol) 和化合物C1-3 (795 mg, 2.68 mmol) 溶於20 mL 1,4-二氧六環和4 mL水混合

溶劑中，依次加入醋酸鈹（50 mg，0.224 mmol），dppf（248 mg，0.447 mmol）和碳酸鉀（463 mg，3.36 mmol），將反應液在氮氣保護下102℃攪拌過夜。反應結束後，冷卻至室溫，減壓濃縮，乙酸乙酯萃取，合併有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，柱層析純化得到515 mg 化合物C1-4。MS [M+H] 439.1。

【0215】 3、化合物C1-5的合成

【0216】 將化合物C1-4（515 mg，1.17 mmol）溶於5 mL 乙酸乙酯和5 mL 甲醇組成的混合溶劑中，然後加入Pd/C（103 mg），氮氣氛圍下室溫攪拌過夜。反應結束後，將反應液通過矽藻土過濾，甲醇洗滌，濾液減壓濃縮得到255 mg 化合物C1-5。

【0217】 ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 7.89(s, 1H), 3.86-3.84(d, 3H, $J=6.46\text{ Hz}$), 3.69-3.65(d, 3H, $J=13.25\text{ Hz}$), 3.18-3.14(d, 3H, $J=13.62\text{ Hz}$), 2.66-2.57(m, 1H), 2.39-2.50(m, 1H), 2.07-2.04(m, 1H), 1.95-1.82(m, 2H), 1.76-1.69(m, 3H), 1.55-1.51(m, 1H).

【0218】 4、化合物 C1-6的合成

【0219】 將化合物C1-5（255 mg）溶於5 mL三氯氧磷中，氮氣保護下，100℃攪拌3h。反應結束後減壓蒸去溶劑，而後加入碎冰，飽和碳酸氫鈉溶液調至中性，乙酸乙酯萃取，合併有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到254mg 粗品化合物

C1-6，無需純化，直接用於下一步。

【0220】 ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.08(s, 1H), 3.99-3.98(d, 3H, $J=3.86\text{Hz}$), 3.67-3.66(d, 3H, $J=3.19\text{Hz}$), 3.19-3.16(d, 3H, $J=13.74\text{Hz}$), 2.96-2.87(m, 1H), 2.29-2.24(m, 1H), 2.09-1.74(m, 6H), 1.59-1.52(m, 1H).

【0221】5、化合物C1-9的合成

【0222】將化合物C1-6 (300 mg, 0.89 mmol) 和化合物C1-8 (210 mg, 1.07 mmol) 溶於10 mL超乾1,4-二氧六環中，然後依次加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (91 mg, 0.09 mmol), $t\text{-Buxphos}$ (75 mg, 0.18 mmol) 和KOAc (171 mg, 1.78 mmol)，將反應液氮氣保護下60℃攪拌過夜。反應結束後，冷卻至室溫，減壓濃縮除去溶劑，乙酸乙酯稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，柱層析純化得到279 mg 化合物C1-9. MS $[\text{M}+\text{H}]$ 500.4。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.15-8.12(d, 1H, $J=7.36\text{Hz}$), 7.02(s, 1H), 3.90-3.89 (d, 3H, $J=3.40\text{Hz}$), 3.69-3.67(d, 3H, $J=8.58\text{Hz}$), 3.25(s, 3H), 2.80-2.77(m, 1H), 2.51(s, 3H), 2.34-2.24(m, 1H), 2.09-1.92(m, 4H), 1.81-1.77(m, 3H), 1.56(s, 9H).

【0223】6、化合物C1-10的合成

【0224】將化合物C1-9 (279 mg, 0.56 mmol) 溶於10 mL甲醇和2 mL水組成的混合溶劑中加入氫氧化鋰一水合物 (70mg, 1.68mmol)，60℃攪拌過夜。反應結束後，將反應液冷卻至室溫，

減壓蒸去甲醇得到300 mg粗品C1-10。

【0225】 7、化合物C1的合成

【0226】 將化合物C1-10 (285mg, 0.73mmol) 和化合物C1-7 (177mg, 0.73mmol) 溶於5 mL DMF中，加入DIPEA (752mg, 5.83mmol)，室溫攪拌15 min後，再加入HATU (416mg, 1.09mmol)，然後室溫攪拌1 h。將反應液用乙酸乙酯稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，經Prep-HPLC純化得到化合物C1。Ms [M+H] 574，化合物C1A, [M+H] 574。

【0227】 化合物C1的核磁：¹H NMR (400 MHz, DMSO+D₂O) δ8.70-8.69(d, 1 H, 4.05 Hz), 8.57-8.55(d, 1 H, 8.31 Hz), 8.45-8.44(d, 1 H, 2.15 Hz), 8.33(br, 1 H), 8.02-7.99(dd, 1 H, 8.58 Hz, 2.41 Hz), 7.93-7.88(m, 2 H), 6.77(br, 1 H), 5.10-5.03(m, 1 H), 3.90(s, 3 H), 3.18(s, 3 H), 2.78-2.68(m, 1 H), 2.28(s, 3 H), 2.03-1.64(m, 8 H), 1.48-1.46(d, 3 H, 6.97 Hz).

【0228】 C1和C1A的分離由Agilent 高效液相色譜儀分離，製備分離的條件如下：

儀器：Agilent 1290 infinity II

色譜柱：Agilent Prep-C18 (250×21.2 mm, 10 μm)

流動相：A相：水 (含0.1%三氟乙酸)

B相：甲醇

流速：15.0 mL/min，檢測波長：254 nm

溶劑：DMSO

進樣濃度：約50 mg/mL

進樣量：500 μL

C1出峰時間：24.5 min

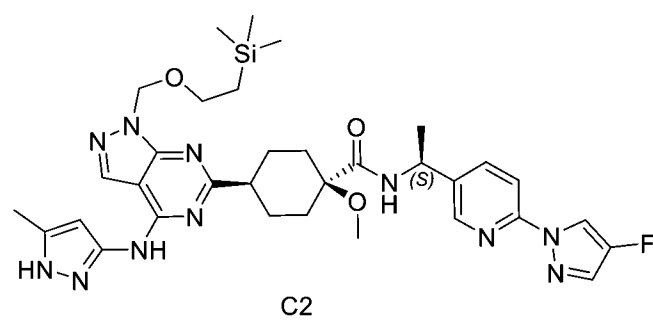
C1A的出峰時間：20.5 min

梯度程序：

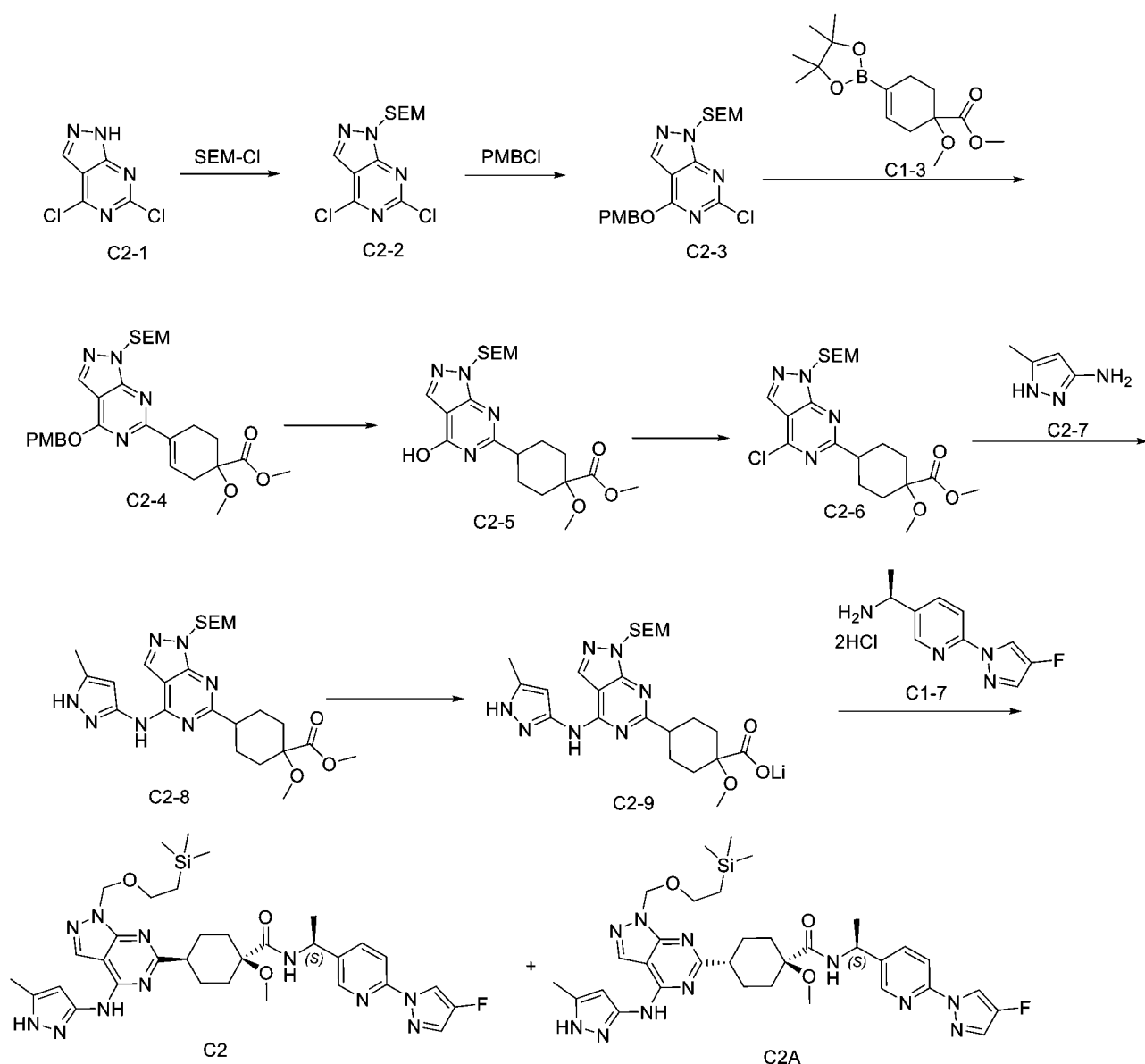
t/min	B 相	A 相
0	57	43
30	57	43

【0229】 實施例2

【0230】 本發明合成的化合物：



【0231】 合成路線及實驗過程如下：



【0232】 1、C2-2的合成

【0233】 將化合物C2-1（1.0 g，5.32 mmol）溶於30mL二氯甲烷中，然後加入DIPEA（2.06 g，15.96 mmol），冰水浴冷卻至0℃，滴加SEM-Cl（2.22 g，13.30 mmol），保持溫度攪拌1.5 h，加水稀釋，二氯甲烷萃取。合併有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，經柱層析純化得1.19 g 化合物C2-2。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 8.23(s, 1H), 5.82(s, 2H), 3.72-3.68(t, 2H), 0.99-0.95(t, 2H), 0.00(s, 9H).

【0234】 2、C2-3的合成

【0235】 將化合物C2-2 (1.09 g, 3.43 mmol) 溶解於50 mL 無水THF中，然後冰鹽浴冷卻下，滴加第三丁醇鉀 (0.38 g, 3.43 mmol) 和對甲氧基苄醇 (0.45 g, 3.26 mmol) 的無水THF (20 mL) 溶液，滴加完畢後，自然升至室溫，攪拌過夜。加入飽和食鹽水淬滅反應，然後用乙酸乙酯萃取，分離出有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮得粗品，經柱層析純化得到0.7 g 化合物C2-3。

【0236】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (8.04s, 1H), 7.46-7.44(d, 2H, $J=7.31\text{Hz}$), 6.95-6.93(d, 2H, $J=9.02\text{Hz}$), 5.72(s, 2H), 5.55(s, 2H), 3.82(s, 3H), 3.65-3.62(t, 2H), 0.95-0.90(t, 2H), -0.04(s, 9H).

【0237】 3、C2-4的合成

【0238】 將化合物C2-3 (633 mg, 1.51 mmol) 和化合物C1-3 (535 mg, 1.81 mmol) 溶於30 mL 1,4-二氧六環和6 mL水混合溶劑中，依次加入醋酸鈹 (34 mg, 0.16 mmol)，三環己基膦 (85 mg, 0.30 mmol) 和碳酸鉀 (312 mg, 2.26 mmol)，將反應液氮氣保護下90℃ 攪拌過夜。反應結束後，冷卻至室溫，減壓濃縮，乙酸乙酯萃取，合併有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，柱層析純化得到574 mg 化合物C2-4。

【0239】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06(s, 1H), 7.51-7.49(d, 2H, $J=9.59\text{Hz}$), 7.42(s, 1H), 6.99-6.97(d, 2H, $J=8.39\text{Hz}$), 5.82(s, 2H), 5.62(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.87(s,

第 102 頁，共 172 頁(發明說明書)

3H), 3.73-3.68(t, 2H), 3.39(s, 3H), 2.93-2.67(m, 4H), 2.35-2.30(m, 2H), 2.21-2.17(m, 1H), 0.00(s, 9H).

【0240】 4、C2-5的合成

【0241】 將化合物C2-4 (762mg, 1.38mmol) 溶於30 mL 乙酸乙酯和30 mL 甲醇組成的混合溶劑中，然後加入Pd(OH)₂/C (76 mg)，將反應液氬氣氛圍下室溫攪拌過夜。反應結束後，將反應液通過矽藻土過濾，甲醇洗滌，濾液減壓濃縮得到600 mg 粗品化合物C2-5，無需純化直接用於下一步。MS [M+H] 437.1。

【0242】 5、C2-6的合成

【0243】 將化合物C2-5 (120mg, 粗品) 溶於5 mL 三氯氧磷中，然後加入DIPEA (177mg, 1.376mmol)，氮氣保護下，100 °C 攪拌3h。反應結束後減壓蒸去溶劑，柱層析得到70mg 化合物C2-6。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18(s, 1H), 5.86-5.84 (d, 2H, *J*=8.23Hz), 3.84-3.83(d, 2H, *J*=2.10Hz), 3.74-3.70(m, 2H), 3.34-3.33(d, 3H, *J*=5.26Hz), 3.17-3.03(m, 1H), 2.46-2.40(m, 1H), 2.26-2.18(m, 2H), 2.08-1.86(m, 5H), 1.76-1.68(m, 1H), 1.10-0.96(m, 2H), 0.00(s, 9H).

【0244】 6、C2-8的合成

【0245】 將化合物C2-6 (98mg, 0.22mmol) 和化合物C2-7 (23mg, 0.24mmol) 溶於1 mL 二甲基亞碲中，然後加入DIPEA (56mg, 0.43mmol)，將反應液氮氣保護下100°C 攪拌過夜。反應結束後，冷卻至室溫，乙酸乙酯稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌，

無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，柱層析純化得到90mg 化合物C2-8。
MS [M+H] 516.4.

【0246】 7、C2-9的合成

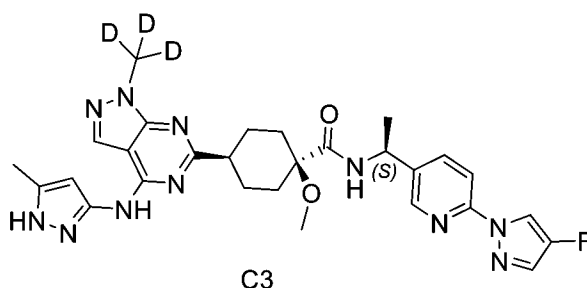
【0247】 將化合物C2-8 (90mg, 0.18mmol) 溶於2 mL 甲醇和0.4 mL 水組成的混合溶劑中加入氫氧化鋰一水合物 (23mg, 0.53mmol)，60℃攪拌過夜。反應結束後，將反應液冷卻至室溫，減壓蒸去甲醇得到68mg 粗品化合物C2-9，無需純化直接用於下一步。

【0248】 8、C2的合成

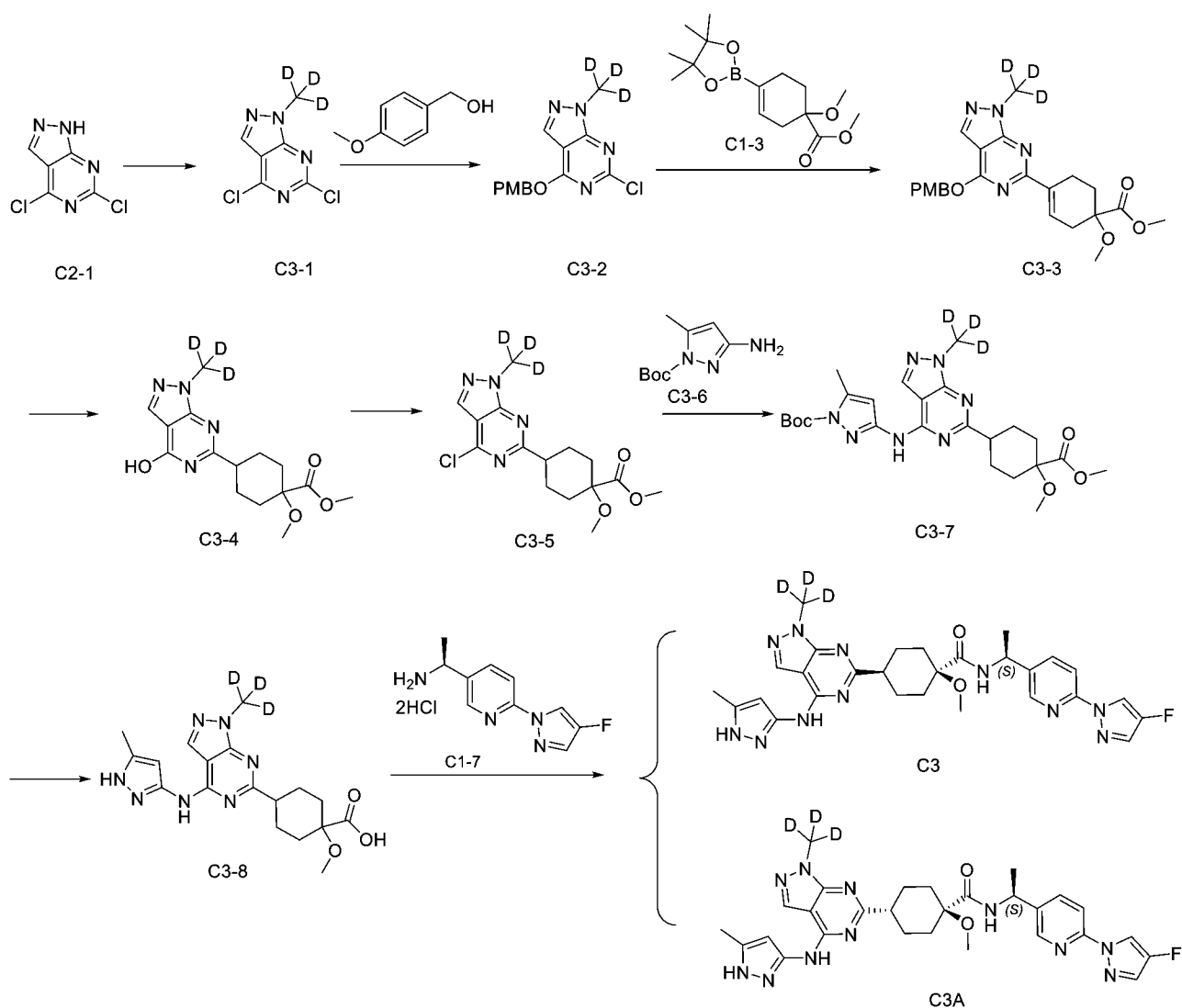
【0249】 將化合物C2-9 (68mg, 0.14mmol) 和化合物C1-7 (37mg, 0.15mmol) 溶於2mL DMF中，加入DIPEA (145 mg, 1.12mmol)，室溫攪拌15 min後，再加入HATU (80mg, 0.21mmol)，然後室溫攪拌1h。將反應液用乙酸乙酯稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，經Prep-HPLC純化得到化合物C2。
Ms [M+H] 691，化合物C2A，MS[M+H]691。

【0250】 實施例3

【0251】 本發明合成的化合物：



【0252】合成路線及實驗過程如下：



【0253】 1、C3-1的合成

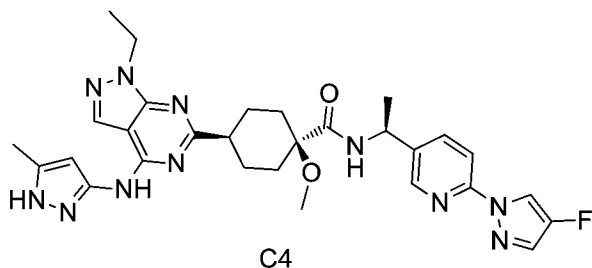
【0254】將化合物C2-1 (1.0 g, 5.29 mmol) 和三苯基膦 (2.22 g, 8.46 mmol) 溶於30 mL的無水四氫呋喃中，然後加入氘代甲醇 (500 mg, 14.28 mmol)，將反應降溫至0℃，滴加DIAD (2.14 g, 10.58 mmol)，滴加完畢後，自然升至室溫攪拌過夜。反應結束後，將反應液濃縮，經柱層析純化得到0.7g 化合物C3-1。MS [M+H] 206.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13(s, 1H)。

【0255】 2、C3的合成

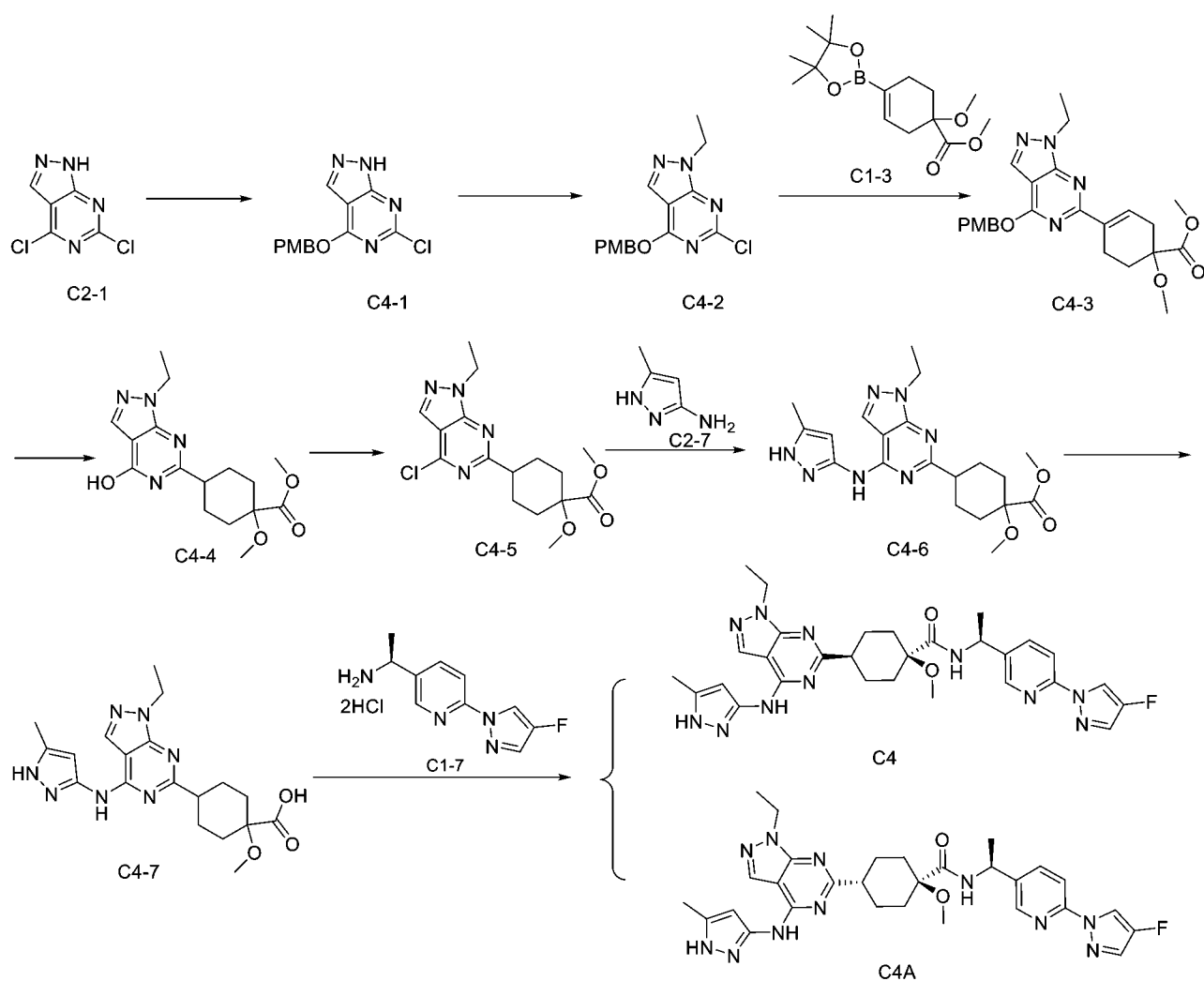
【0256】 化合物C3的合成參照化合物C1的合成。¹H NMR (400 MHz, DMSO+D₂O) δ 8.69-8.67(d, 1 H, 4.21 Hz), 8.54-8.52(d, 1 H, 8.42 Hz), 8.44-8.43(d, 1 H, 1.92 Hz), 8.34(br, 1 H), 8.01-7.98(dd, 1 H, 8.56 Hz, 2.18 Hz), 7.92-7.87(m, 2 H), 6.67(br, 1 H), 5.08-5.04(m, 1 H), 3.17(s, 3 H), 2.79-2.16(m, 1 H), 2.28(s, 3 H), 2.03-1.64(m, 8 H), 1.48-1.46(d, 3 H, 7.35 Hz).

【0257】 實施例4

【0258】 本發明合成的化合物：



【0259】 合成路線及實驗過程如下：



【0260】 1、C4-1的合成

【0261】 將對甲氧基苯甲醇(16.0 g, 116.4 mmol), t-BuOK (24.9g, 222.2 mmol) 溶解於無水Dioxane (400mL) 中, 冰浴下, 將溶於Dioxane(300mL)的化合物C2-1(20.0g, 105.8mmol) 滴加到反應瓶中, 磁力攪拌2h溶液逐漸變成膠體狀, 反應完畢後加水淬滅, 乙酸乙酯萃取水相, 分離出有機相用飽和食鹽水洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 減壓旋乾得粗品, 再用石油醚打漿兩小時, 抽濾, 真空乾燥得到28.8 g 化合物C4-1, MS [M+H] 291. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.07 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.56 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).

【0262】 2、C4-2的合成

【0263】 將化合物 C4-1(2.0g，6.80mmol)溶於無水 THF (60 mL) 中，依次加入 EtOH(1.1mL，17.2mmol)和 PPh₃(2.9g，11.0mmol)，將反應液氮氣保護，冰浴下加入 DIAD (2.8g，13.6mmol)，自然升溫至室溫並攪拌3 h，加入飽和食鹽水淬滅反應，然後用乙酸乙酯萃取，分離出有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮得粗品，經柱層析純化得到1.78g化合物C4-2，MS [M+H] 319。

【0264】 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.99 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.54 (s, 2H), 4.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.50 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

【0265】 3、C4-3的合成

【0266】 將化合物 C4-2 (1.78g，5.60mmol)和化合物 C1-3 (1.82g，6.16mmol)溶於60mL 1,4-二氧六環和12mL水混合溶劑中，依次加入醋酸鈹(126mg，0.56mmol)，DPPF (621mg，1.12mmol)和碳酸鉀(1.16g，8.40mmol)，將反應液氮氣保護下90℃攪拌過夜。反應結束後，冷卻至室溫，減壓濃縮，乙酸乙酯萃取，合併有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，柱層析純化得到1.52g化合物C4-3，MS [M+H] 453。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.93 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.35-7.29 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.55 (s, 2H), 4.46 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.81 (d, *J* = 2.9 Hz, 6H), 3.33 (s, 3H), 2.97 – 2.49 (m, 4H), 2.41 – 2.20 (m, 1H), 2.20 – 2.08 (m,

第 108 頁，共 172 頁(發明說明書)

1H), 1.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

【0267】 4、C4-4的合成

【0268】 將化合物C4-3(1.52g, 3.36mmol)溶於乙酸乙酯 (15 mL) 和甲醇 (15mL) 組成的混合溶劑中，然後加入濕鈹碳(152 mg)，氮氣氛圍下室溫攪拌過夜。反應結束後，將反應液通過矽藻土過濾，甲醇洗滌，濾液減壓濃縮得到1.33g化合物C4-4，MS [M+H] 335。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.64 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.71 – 2.60 (m, 1H), 2.14 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.97 – 1.72 (m, 6H), 1.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

【0269】 5、C4-5的合成

【0270】 將化合物C4-4 (1.33g, 粗品)溶於三氯氧磷(30mL)中，氮氣保護下，100℃攪拌3h。反應結束後減壓蒸去溶劑，而後加入碎冰，飽和碳酸氫鈉溶液調至中性，乙酸乙酯萃取，合併有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥有機相，減壓濃縮，柱層析純化得到936mg化合物C4-5，MS [M+H] 353。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.00 (s, 1H), 4.46 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.09 – 2.84 (m, 1H), 2.13 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.00 – 1.72 (m, 6H), 1.47 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

【0271】 6、C4-6的合成

【0272】 將化合物C4-5(936mg, 2.66mmol)和化合物C2-7(284mg, 2.92mmol)溶於15mL DMSO中，然後加入DIPEA(686mg, 5.32mmol)，氮氣保護下100℃攪拌過夜。反應

結束後，冷卻至室溫，乙酸乙酯稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥有機相，減壓濃縮，柱層析純化得到728mg化合物C4-6，MS [M+H] 414。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.78 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.44 (q, $J = 6.3, 5.3$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.93 – 2.82 (m, 1H), 2.36 (s, $J = 6.5$ Hz, 3H), 2.23 – 1.62 (m, 8H), 1.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

【0273】 7、C4-7的合成

【0274】 將化合物C4-6 (728mg, 1.76mmol)溶於甲醇 (16mL) 和水 (2mL) 組成的混合溶劑中加入氫氧化鋰一水合物(222mg, 5.29mmol), 60℃攪拌過夜。反應結束後，將反應液冷卻至室溫，減壓蒸去甲醇，DCM打漿，抽濾且無需純化，直接用於下一步，共得到797mg粗品C4-7，MS [M+H] 400。

【0275】 8、C4的合成

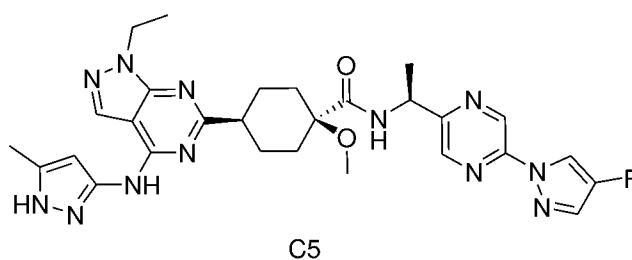
【0276】 將化合物C4-7 (114mg, 粗品)和化合物C1-7 (69mg, 0.28mmol) 溶於 DMF (5mL) 中，加入 DIPEA (290mg, 2.25mmol)，室溫攪拌 15min 後，再加入 HATU (160mg, 0.42mmol)，繼續室溫攪拌 1h。將反應液用乙酸乙酯稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，經Prep-HPLC純化得到化合物C4，Ms [M+H] 588和C4A，MS[M+H]588.

【0277】 化合物C4的核磁：¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.41 – 8.22 (m, 2H), 7.97 – 7.79 (m, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 4.3, 0.9$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.10 (p, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.35

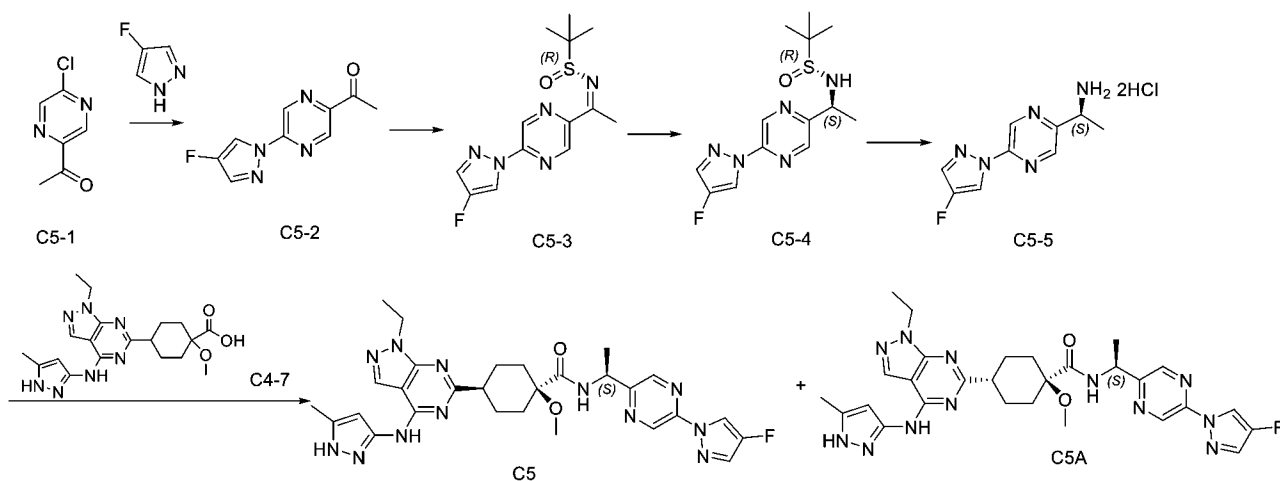
(q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.92 – 2.78 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.01 – 1.75 (m, 8H), 1.51 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.42 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

【0278】實施例5

【0279】本發明合成的化合物：



【0280】合成路線及實驗過程如下



【0281】1、C5-2的合成

【0282】50mL單口瓶中加入C5-1 (1.57g, 10mmol)、4-氟-1H吡啶 (860mg, 10mmol)、N,N-二甲基甲醯胺 (10mL)、碳酸鉀 (2.76g, 20mmol)，將反應置於100℃下反應8h。LC-MS顯示反應完畢，攪拌下將反應液倒入水 (200mL) 中有固體析出，過濾，水洗濾餅，將濾餅乾燥，得固體1.08g。[M+1]:207.03。

【0283】2、C5-3的合成

【0284】 100 mL 單口瓶中依次加入 C5-3 (870 mg, 4.2 mmol)、R-第三丁基亞磺醯胺 (560 mg, 4.63 mmol)、鈦酸四乙酯 (1.92 g, 8.4 mmol)、乾燥四氫呋喃 (10 mL)，將反應置於 75℃ 下反應過夜。冷卻，加水 (30 mL) 稀釋，抽濾，濾液用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次，無水硫酸鈉乾燥有機相，減壓蒸乾，柱層析得產品 500 mg。

【0285】 3、C5-4 的合成

【0286】 50 mL 單口瓶中依次加入 C5-3 (100 mg, 0.32 mmol)、乾燥四氫呋喃 (2 mL)，降溫至 -78℃，滴加三第二丁基硼氫化鋰 (0.7 mL, 0.7 mmol, 1.0 M)，於 -78℃ 下反應 1 h，-60℃ 下加甲醇 (1 mL) 淬滅反應，加水 (5 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (5 mL) 萃取三次，乾燥有機相，減壓蒸乾，柱層析得產物 93 mg。

【0287】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.23 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.77 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 1.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.22 (s, 9H)。

【0288】 4、C5-5 的合成

【0289】 50 mL 單口瓶中依次加入 C5-4 (100 mg, 0.32 mmol)、二氯甲烷 (3 mL)，甲醇 (0.5 mL)、HCl/dioxane (4 M, 1.5 mL) 將反應置於室溫下反應 3 h。LC-MS 檢測反應完全，加二氯甲烷稀釋，過濾，乙酸乙酯洗滌濾餅，乾燥濾餅得產物 67 mg。[M+1]:

208.06。

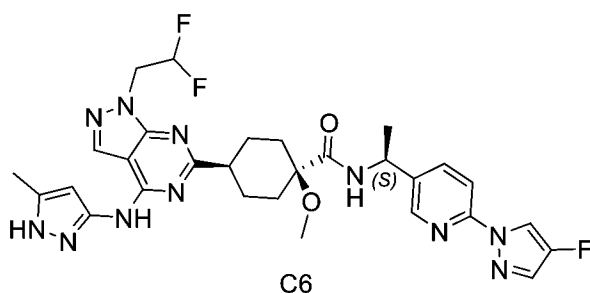
【0290】5、C5的合成

【0291】將化合物 C4-7(270mg，0.68mmol) 和化合物 C5-5(165mg，0.68mmol) 溶於 9mL DMF 中，加入 DIPEA (699mg，5.41mmol)，室溫攪拌 15min 後，再加入 HATU(386mg，1.02mmol)，繼續室溫攪拌 1h。將反應液用乙酸乙酯稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，經 Prep-HPLC 純化得到化合物 C5，Ms [M+H] 589 和化合物 C5A，MS [M+H] 589。

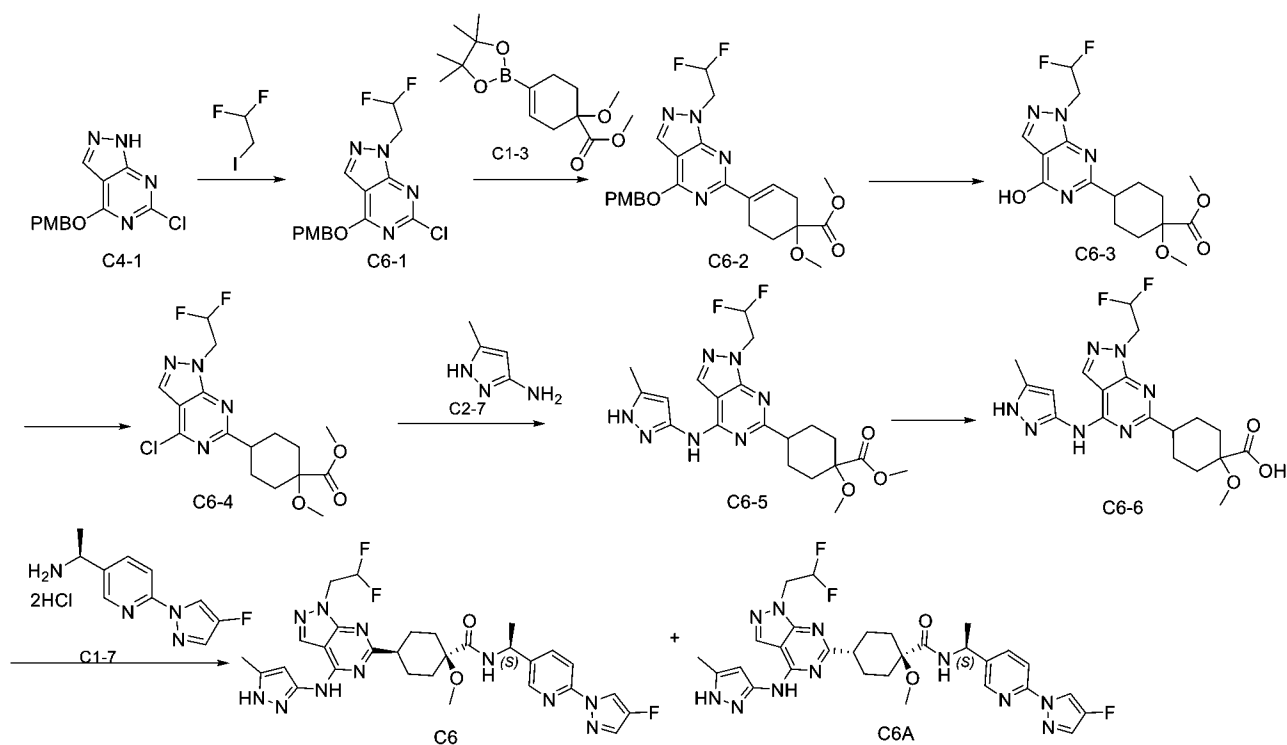
【0292】化合物 C5 的核磁：¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.23 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 5.32 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.44 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.93 – 2.77 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.13 – 1.90 (m, 8H), 1.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

【0293】實施例 6

【0294】本發明合成的化合物：



【0295】合成路線及實驗過程如下



【0296】 1、C6-1的合成

【0297】 將化合物C4-1（2.0 g，6.90 mmol）溶解於無水DMF（20 mL）中，依次加入碳酸鉀（2.25 g，6.90 mmol）和1,1-二氟-2-碘乙烷（2.65 g，13.79 mmol），室溫攪拌過夜，減壓蒸去DMF，加入飽和食鹽水淬滅反應，然後用乙酸乙酯萃取，分離出有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮得粗品，經純化得到440 mg 化合物C6-1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98(s, 1 H), 7.40-7.37(d, 2 H, 8.34 Hz), 6.88-6.86(d, 2 H, 8.65 Hz), 6.29-5.99(m, 1 H), 5.48(s, 2 H), 4.72-4.64(m, 2 H), 3.76(s, 3 H).

【0298】 2、C6-2的合成

【0299】 將化合物C6-2（440 mg，1.24 mmol）和化合物C1-3（441 mg，1.49 mmol）溶於10 mL 1,4-二氧六環和2 mL水混合

溶劑中，依次加入醋酸鈹（28 mg，0.13 mmol），dppf（138 mg，0.25 mmol）和碳酸鉀（257 mg，1.86 mmol），將反應液氮氣保護下90℃攪拌過夜。反應結束後，冷卻至室溫，減壓濃縮，乙酸乙酯萃取，合併有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，柱層析純化得到297 mg 化合物C6-2。

【0300】¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.44-7.42(d, 2 H, 8.34 Hz), 7.37(br, 1 H), 6.94-6.89(d, 2 H, 9.10 Hz), 6.38-6.10(m, 1 H), 5.57(s, 2 H), 4.80-4.72(m, 2 H), 3.82(s, 3 H), 3.81(s, 3 H), 3.40(s, 3 H), 2.88-2.61(m, 5 H), 2.34-2.11(m, 3 H).

【0301】3、C6-3的合成

【0302】將化合物C6-2（297mg，0.84mmol）溶於乙酸乙酯（10mL）和甲醇（10mL）組成的混合溶劑中，然後加入濕鈹碳（30mg），氮氣氛圍下室溫攪拌過夜。反應結束後，將反應液通過矽藻土過濾，甲醇洗滌，濾液減壓濃縮得到196mg化合物C6-3。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 10.27-10.19 (d, 1 H, 57.39Hz), 8.05(s, 1 H), 6.30-6.02(m, 1 H), 3.74-3.73(d, 3 H, 6.02 Hz), 3.24-3.22(d, 3 H, 9.02 Hz), 2.75-2.61(m, 1 H), 2.56-2.35(m, 1 H), 2.27-2.02(m, 3 H), 1.87-1.78(m, 5 H).

【0303】4、C6-4的合成

【0304】將化合物C6-3（168mg）溶於三氯氧磷（5mL）中，氮氣保護下，100℃攪拌3h。反應結束後減壓蒸去溶劑，而後加入碎冰，飽和碳酸氫鈉溶液調至中性，乙酸乙酯萃取，合併有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，柱層析純化得到118mg

化合物C6-4。MS [M+H] 389.2。

【0305】 5、C6-5的合成

【0306】 將化合物C6-4 (118mg, 0.31mmol) 和化合物C2-7 (33mg, 0.34mmol) 溶於1mL DMSO中，然後加入DIPEA (78mg, 0.61mmol)，氮氣保護下100℃攪拌過夜。反應結束後，冷卻至室溫，乙酸乙酯稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，柱層析純化得到134mg 化合物C6-5。MS [M+H] 450.3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.57 (br, 0.4 H), 8.24(br, 0.6 H), 7.79(s, 1 H), 6.57(br, 1 H), 6.39-6.08(m, 1 H), 4.78-4.70(m, 2 H), 3.80-3.79(d, 3 H, 2.83 Hz), 3.34-3.30(d, 3 H, 14.91 Hz), 2.89-2.82(m, 1 H), 2.44-2.40(m, 1 H), 2.38-2.37(d, 3 H, 5.91 Hz), 2.21-2.17(m, 1 H), 2.10-1.95(m, 5 H), 1.90-1.82(m, 1 H), 1.71-1.63(m, 2 H).

【0307】 6、C6-6的合成

【0308】 將化合物C6-5 (134mg, 0.30mmol) 溶於5mL甲醇和1mL水組成的混合溶劑中加入氫氧化鋰一水合物 (38mg, 0.90mmol)，60℃攪拌過夜。反應結束後，將反應液冷卻至室溫，減壓蒸去甲醇得到151mg粗品化合物C6-6，無需純化，直接用於下一步。

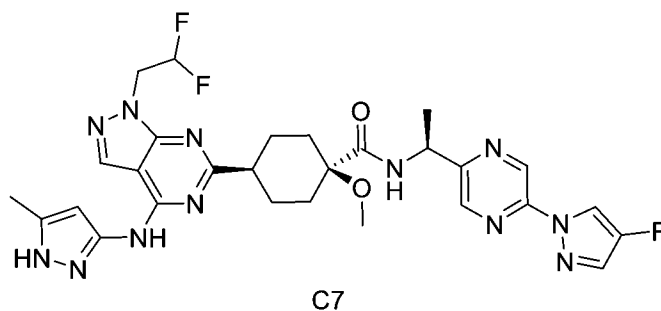
【0309】 7、C6的合成

【0310】將化合物 C6-6 (54mg , 0.12mmol) 和化合物 C1-7 (34mg , 0.12mmol) 溶於 1mL DMF 中，加入 DIPEA (126mg , 0.98mmol) ，室溫攪拌 15min 後，再加入 HATU (70mg , 0.18mmol) ，然後室溫攪拌 1h。將反應液用乙酸乙酯稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，經 Prep-HPLC 純化得到化合物 C6. Ms [M+H]⁺ 624 和化合物 C6A [M+H]⁺ 624。

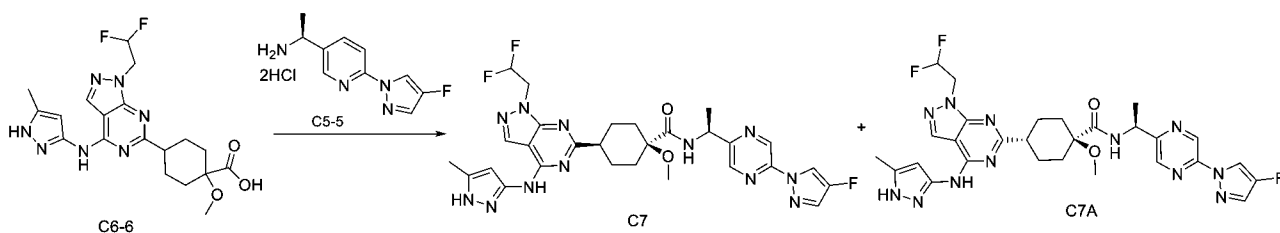
【0311】化合物 C6 的核磁：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32-8.30 (m, 2 H), 7.85-7.83(d, 1 H, 8.38 Hz), 7.71-7.68(dd, 1 H, 8.72 Hz, 2.35 Hz), 7.67 (br, 1 H), 7.52-7.51(d, 1 H, 4.36 Hz), 6.83-6.81(d, 1 H, 8.05 Hz), 6.38(br, 1 H), 6.33-6.01(m, 1 H), 5.12-5.09(q, 1 H), 4.70-4.62(m, 2 H), 3.23(s, 3 H), 2.75(br, 1 H), 2.28(s, 3 H), 1.95-1.86(m, 8 H), 1.52-1.50(d, 3 H, 7.38 Hz).

【0312】實施例 7

【0313】本發明合成的化合物：



【0314】合成路線及實驗過程如下：

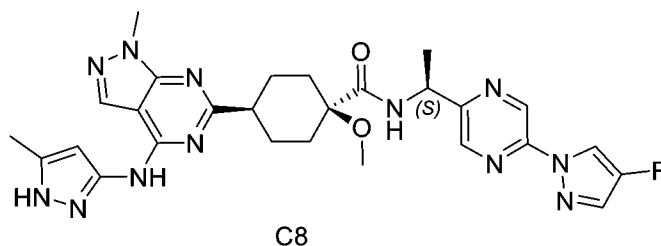


【0315】 1、C7的合成

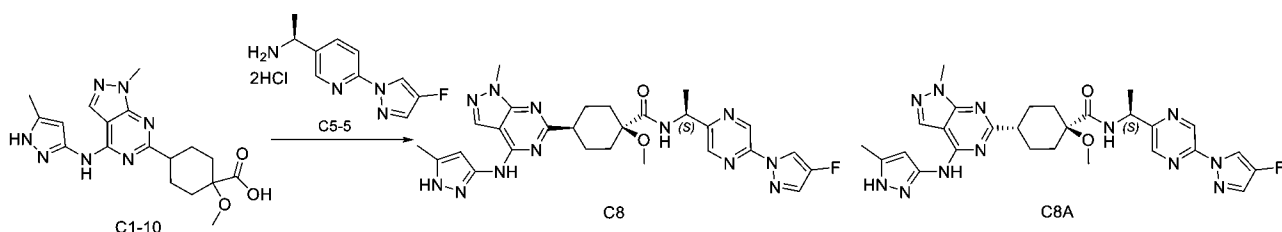
【0316】 將化合物C6-6 (96mg, 粗品) 和化合物C5-5 (61mg, 0.218mmol) 溶於DMF (2mL) 中, 加入DIPEA (225mg, 1.744mmol), 室溫攪拌15min後, 再加入HATU (124mg, 0.327mmol), 然後室溫攪拌1h。將反應液用乙酸乙酯稀釋, 有機相用飽和食鹽水洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 濃縮, 經Prep-HPLC純化得到化合物C7。Ms [M+H] 625.4。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.16-9.15(d, 1 H, 1.24 Hz), 8.29-8.26(m, 2 H), 7.94(br, 1 H), 7.59-7.58(m, 1 H), 7.45-7.43(m, 1 H), 6.30-6.01(m, 2 H), 5.24-5.19(m, 1 H), 4.71-4.63(m, 2 H), 3.22(s, 3 H), 2.85(br, 1 H), 2.26(s, 3 H), 1.99-1.88(m, 9 H), 1.50-1.48(d, 3 H, 7.11 Hz)。

【0317】 實施例8

【0318】 本發明合成的化合物：



【0319】 合成路線及實驗過程如下：



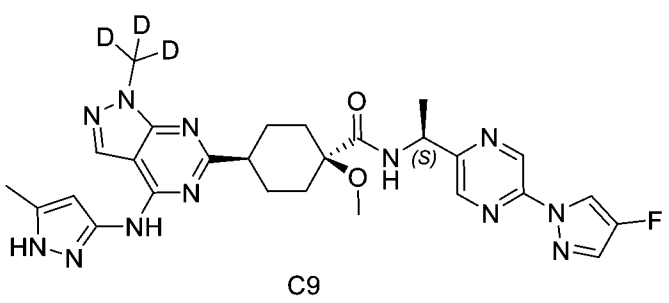
【0320】 1、C8的合成

【0321】 將化合物C1-10 (100mg, 粗品) 和化合物C5-5 (72mg,

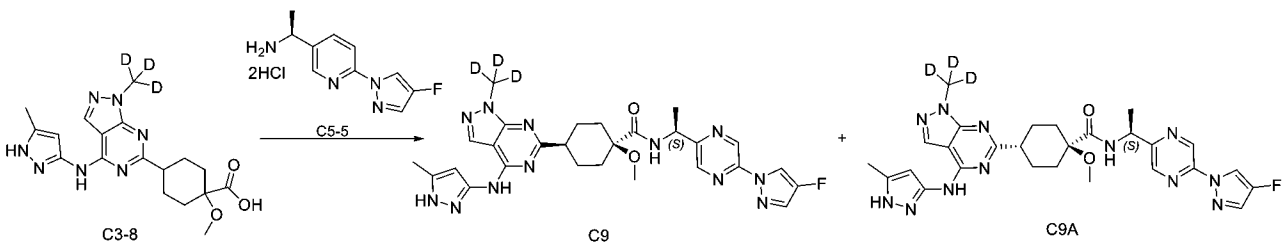
0.256mmol) 溶於 DMF (2mL) 中，加入 DIPEA (264mg ， 2.048mmol) ，室溫攪拌 15min 後，再加入 HATU (146mg ， 0.384mmol) ，然後室溫攪拌 1h 。將反應液用乙酸乙酯稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，經 Prep-HPLC 純化得到化合物 C8。 Ms [M+H] 575.5 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO+D₂O) δ 9.13-9.12(d, 1 H, 1.32 Hz), 8.74-8.72(dd, 1 H, 4.48 Hz, 0.66 Hz), 8.53-8.52(d, 1 H, 1.32 Hz), 8.33(br, 1 H), 8.03-8.02(dd, 1 H, 4.21 Hz, 0.73 Hz), 6.77(br, 1 H), 5.16-5.10(m, 1 H), 3.91(s, 3 H), 3.22(s, 3 H), 2.82-2.76(m, 1 H), 2.28(s, 3 H), 2.03-1.73(m, 9 H), 1.51-1.49(d, 3 H, 7.77 Hz).

【0322】 實施例9

【0323】 本發明合成的化合物：



【0324】 合成路線及實驗過程如下：



【0325】 1、C9的合成

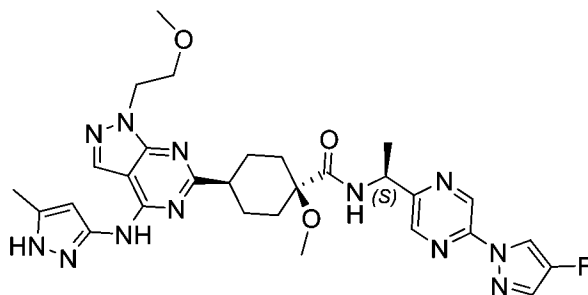
【0326】 將化合物C3-8 (100mg ，粗品) 和化合物C5-5 (71mg ，

0.254mmol) 溶於 2mL DMF 中，加入 DIPEA (262mg, 2.032mmol)，室溫攪拌 15min 後，再加入 HATU (145mg, 0.381mmol)，然後室溫攪拌 1h。將反應液用乙酸乙酯稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，經 Prep-HPLC 純化得到化合物 C9, MS [M+H] 578. 和化合物 C9A, MS [M+H] 578。

化合物 C9 的核磁：¹H NMR (400 MHz, DMSO+D₂O) δ 9.13-9.12(d, 1 H, 1.35 Hz), 8.74-8.73(dd, 1 H, 4.56 Hz, 0.67 Hz), 8.52-8.51(d, 1 H, 1.30 Hz), 8.29(br, 1 H), 8.03-8.02(dd, 1 H, 4.15 Hz, 0.60 Hz), 6.83(br, 1 H), 5.17-5.11(m, 1 H), 3.23(s, 3 H), 2.76-2.68(m, 1 H), 2.27(s, 3 H), 2.03-1.71(m, 9 H), 1.51-1.49(d, 3 H, 6.77 Hz).

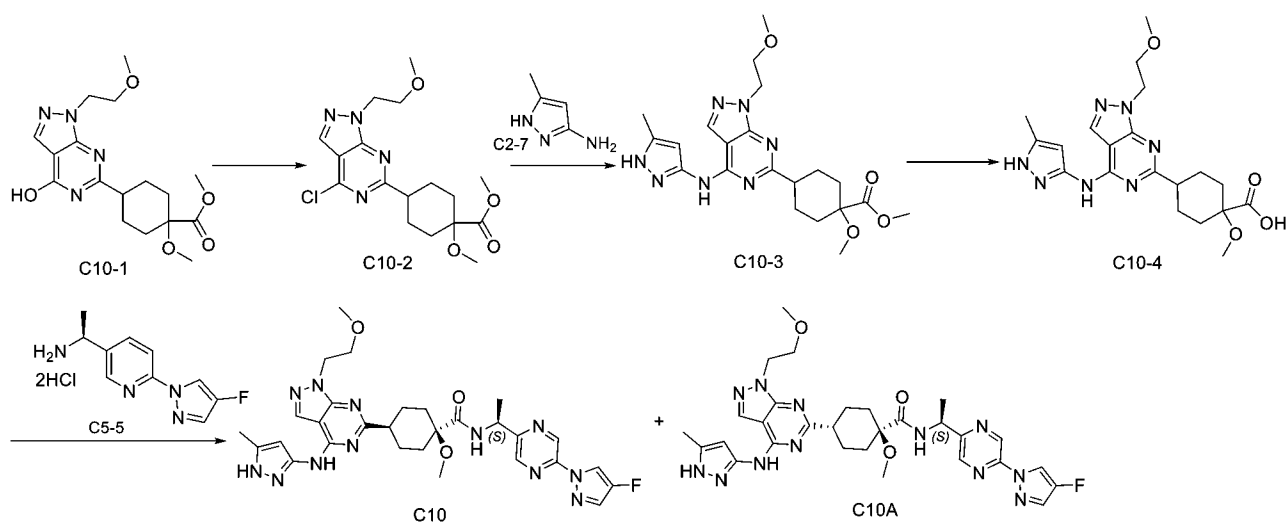
【0327】 實施例 10

【0328】 本發明合成的化合物：



C10

【0329】 合成路線及實驗過程如下：



【0330】 1、C10-2的合成

【0331】 將化合物C10-1 (273mg) 溶於三氯氧磷 (5mL) 中，氮氣保護下，100℃攪拌3h。反應結束後減壓蒸去溶劑，而後加入碎冰，飽和碳酸氫鈉溶液調至中性，乙酸乙酯萃取，合併有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，柱層析純化得到187mg 化合物C10-2。MS [M+H] 383.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08-8.07(d, 1 H, 1.21 Hz), 4.67-4.61(m, 2 H), 3.90-3.86(q, 2 H), 3.77-3.76(d, 3 H, 1.57 Hz), 3.33-3.26(d, 3 H, 5.10 Hz), 3.28-3.27(d, 3 H, 7.25 Hz), 3.08-2.95(m, 1 H), 2.38-2.11(m, 3 H), 2.03-1.79 (m, 5 H), 1.70-1.64(m, 1 H).

【0332】 2、C10-3的合成

【0333】 將化合物C10-2 (187mg, 0.488mmol) 和化合物C2-7 (52mg, 0.537mmol) 溶於DMSO (2mL) 中，然後加入DIPEA (126mg, 0.976mmol)，氮氣保護下100℃攪拌過夜。反應結束後，冷卻至室溫，乙酸乙酯稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，柱層析純化得到181mg 化合物C10-3。MS

[M+H] 444.3。

【0334】 3、C10-4的合成

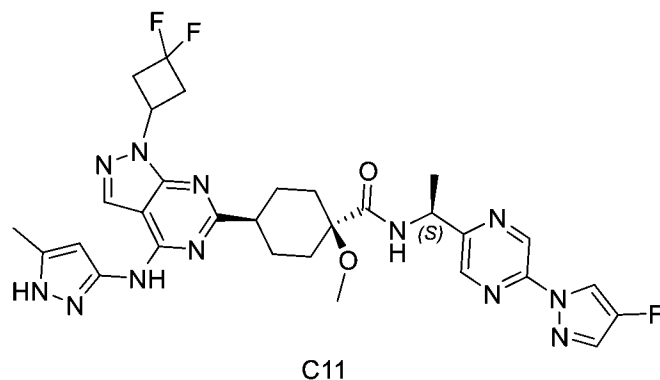
【0335】 將化合物 C10-3 (181mg , 0.409mmol) 溶於甲醇 (10mL) 和水 (2mL) 組成的混合溶劑中加入氫氧化鋰一水合物 (51.48mg , 1.226mmol) , 60℃攪拌過夜。反應結束後, 將反應液冷卻至室溫, 減壓蒸去甲醇得到193mg粗品化合物C10-4, 無需純化, 直接用於下一步。

【0336】 4、C10的合成

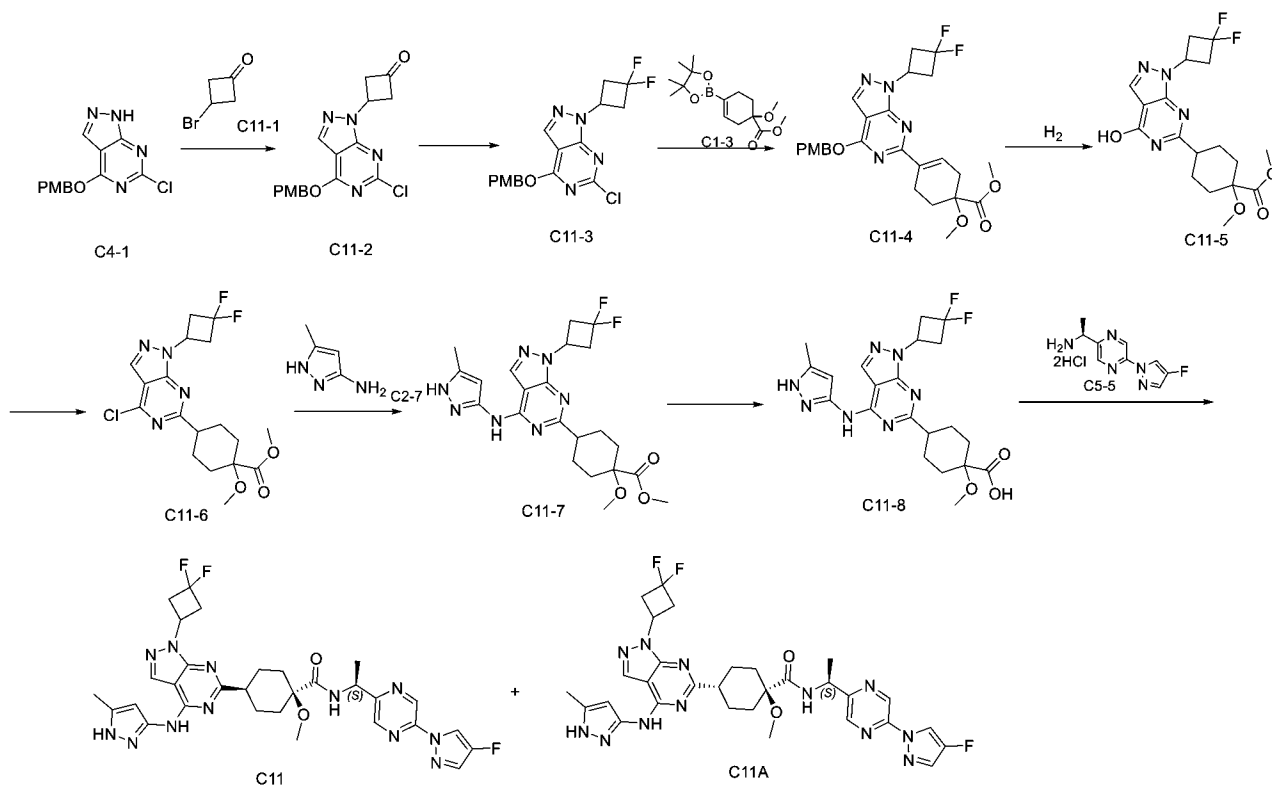
【0337】 將化合物C10-4(72mg, 粗品) 和化合物C5-5(46.5mg , 0.165mmol) 溶於 2mL DMF 中 , 加入 DIPEA (170mg , 1.32mmol) , 室溫攪拌 15min 後 , 再加入 HATU (94mg , 0.248mmol) , 然後室溫攪拌 1h。將反應液用乙酸乙酯稀釋, 有機相用飽和食鹽水洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 濃縮, 經 Prep-HPLC 純化得到化合物C10。Ms [M+H] 619.5。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.10(br, 1 H), 10.61(br, 1 H), 9.14(s, 1 H), 8.74(s, 1 H), 8.53-8.32(m, 3 H), 8.04(s, 1 H), 6.80(br, 1 H), 6.38(br, 1 H), 5.15 (br, 1 H), 4.43(s, 2H), 3.77(s, 2H), 3.23(s, 3 H), 3.21(s, 3 H), 2.72(br, 1 H), 2.27(s, 3 H), 2.04-1.73(m, 9 H), 1.52-1.50(d, 3 H, 5.51 Hz).

【0338】 實施例11

【0339】 本發明合成的化合物：



【0340】 合成路線及實驗過程如下：



【0341】 1、C11-2的合成

【0342】 將化合物C4-1 (1.0g, 3.448mmol) 溶於DMF (15mL) 中，然後加入碳酸鉀 (1.124g, 3.448mmol)，冰水浴冷卻下滴加化合物 C11-1 (0.617g, 4.138mmol) 的DMF (1mL) 溶液，保持溫度攪拌15min，室溫攪拌0.5h，TLC檢測反應完全。反應液用乙酸乙酯稀釋，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，經柱層

析純化得到333mg化合物C11-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98(s, 1 H), 7.40-7.38(dd, 2 H, 6.92 Hz, 2.01 Hz), 6.88-6.86(dd, 2 H, 6.69 Hz, 2.01 Hz), 5.59-5.54(m, 1 H), 5.52(s, 2 H), 3.81-3.75(m, 5 H), 3.58-3.51 (m, 2 H).

【0343】 2、C11-3的合成

【0344】 將化合物C11-2 (723mg, 2.02mmol) 溶於20mL的二氯甲烷中，然後-10℃下滴加DAST (845mg, 5.25mmol) 的二氯甲烷溶液 (10mL)，自然升至室溫，攪拌過夜，減壓濃縮得粗品，經柱層析純化得到255mg的化合物C11-3。

【0345】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92(s, 1 H), 7.39-7.37(d, 2 H, 9.06 Hz), 6.88-6.86(dd, 2 H, 6.69 Hz, 2.14 Hz), 5.47(s, 2H), 5.28-5.23(m, 1 H), 3.76(s, 3 H), 3.30-3.20(m, 2 H), 3.12-3.03 (m, 2 H).

【0346】 3、C11-4的合成

【0347】 將化合物C11-3 (255mg, 0.671mmol) 和化合物C1-3 (239mg, 0.805mmol) 溶於10mL 1,4-二氧六環和2mL水混合溶劑中，依次加入醋酸鈮 (15mg, 0.067mmol)，dppf (75mg, 0.134mmol) 和碳酸鉀 (139mg, 1.007mmol)，將反應液氮氣保護下95℃ 攪拌4h。反應結束後，冷卻至室溫，減壓濃縮，乙酸乙酯萃取，合併有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，柱層析純化得到347mg 化合物C11-4。MS [M+H] 515.3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91(s, 1 H), 7.37-7.35(m, 2 H), 7.29-7.27(m, 1 H), 6.87-6.84(m, 2 H), 5.49(s, 2 H),

5.31-5.26(m, 1 H), 3.76(s, 3 H), 3.75(s, 3 H), 3.43-3.31(m, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 3.20-3.199(d, 1 H, 2.53 Hz), 3.12-3.02(m, 2 H), 2.82-2.54(m, 5 H), 2.27-2.18(m, 2 H), 2.10-2.03(m, 1 H).

【0348】 4、C11-5的合成

【0349】 將化合物C11-4 (347mg, 0.675mmol) 溶於10mL 乙酸乙酯和10mL甲醇組成的混合溶劑中，然後加入濕鈹碳(35mg)，氮氣氛圍下室溫攪拌過夜。反應結束後，將反應液通過矽藻土過濾，甲醇洗滌，濾液減壓濃縮得到237mg化合物C11-5。MS [M+H] 397.3。

【0350】 5、C11-6的合成

【0351】 將化合物C11-5 (207mg, 0.523mmol) 溶於5mL三氯氧磷中，氮氣保護下，100℃ 攪拌3h。反應結束後減壓蒸去溶劑，而後加入碎冰，飽和碳酸氫鈉溶液調至中性，乙酸乙酯萃取，合併有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，經純化得到153mg化合物C11-6。MS [M+H] 415.2。

【0352】 6、C11-7的合成

【0353】 將化合物C11-6 (153mg, 0.370mmol) 和化合物C2-7 (39mg, 0.407mmol) 溶於3mL DMSO中，然後加入DIPEA (96mg, 0.740mmol)，氮氣保護下100℃ 攪拌過夜。反應結束後，冷卻至室溫，乙酸乙酯稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，柱層析純化得到151mg 化合物C11-7。MS

[M+H] 476.3。

【0354】 7、C11-8的合成

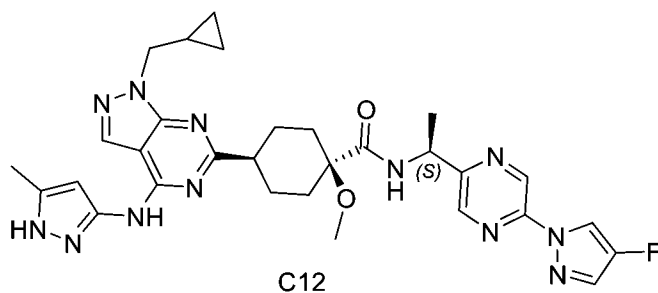
【0355】 將化合物C11-7 (151mg, 0.318mmol) 溶於5mL甲醇和1mL水組成的混合溶劑中加入氫氧化鋰一水合物 (40mg, 0.953mmol), 60℃攪拌過夜。反應結束後, 將反應液冷卻至室溫, 減壓蒸去甲醇得到186mg粗品化合物C11-8, 無需純化, 直接用於下一步。

【0356】 8、C11的合成

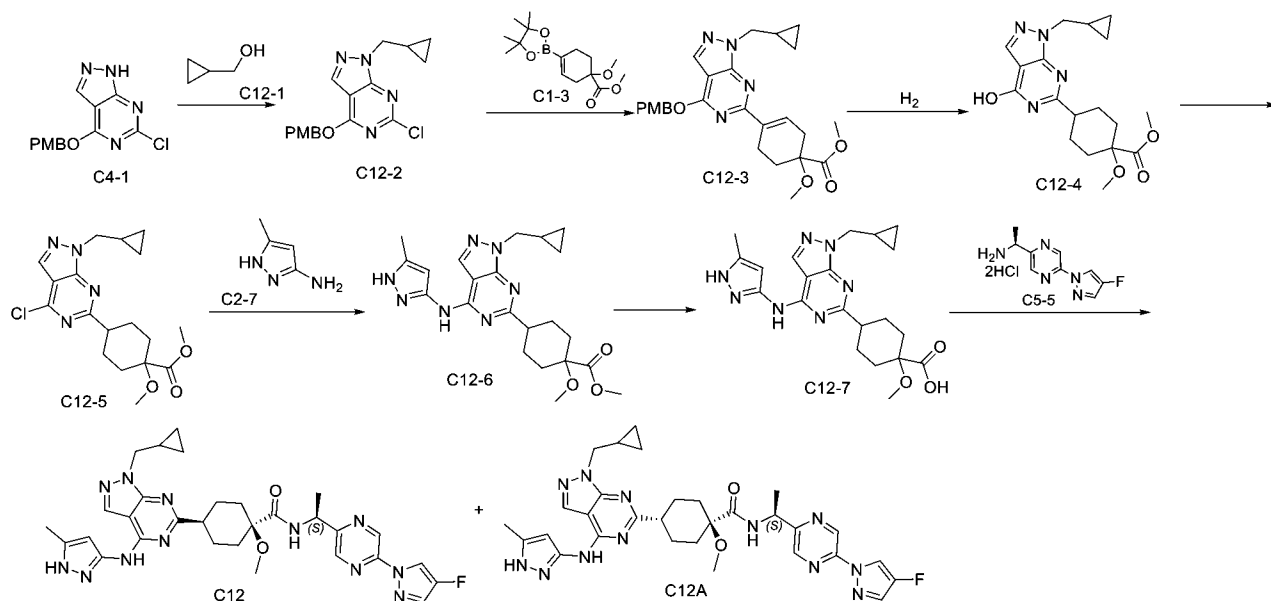
【0357】 將化合物C11-8(176mg, 粗品)和化合物C5-5(106mg, 0.377mmol) 溶於3mL DMF中, 加入DIPEA (389mg, 3.016mmol), 室溫攪拌15min後, 再加入HATU (215mg, 0.566mmol), 然後室溫攪拌1h。將反應液用乙酸乙酯稀釋, 有機相用飽和食鹽水洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 濃縮, 經純化得到化合物C11。Ms [M+H] 651.4。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.54(br, 1 H), 9.17-9.16(d, 1 H, 1.40 Hz), 8.30-8.26(m, 2 H), 7.70(br, 2 H), 7.59-7.58 (m, 1 H), 7.50-7.49(m, 1 H), 6.47(br, 1 H), 5.28-5.22(m, 2 H), 3.37-3.27 (m, 2 H), 3.24(s, 3 H), 3.11-3.01(m, 2 H), 2.77(br, 1 H), 2.32(s, 3 H), 2.01-1.88(m, 8 H), 1.50-1.48(d, 3 H, 6.77 Hz)。

【0358】 實施例12

【0359】 本發明合成的化合物：



【0360】 合成路線及實驗過程如下：



【0361】 1、C12-2的合成

【0362】 將化合物 C4-1（200mg，0.688mmol）和三苯基膦（356mg，1.36mmol）溶於6ml的無水四氫呋喃中，然後加入化合物 C12-1（148mg，2.06mmol），將反應降溫至0℃，滴加DIAD（274mg，1.36mmol），滴加完畢後，自然升至室溫攪拌過夜。反應結束後，將反應液濃縮，經柱層析純化得到164mg 化合物 C12-2。

【0363】 2、C12-3的合成

【0364】 將化合物 12-2（164mg，0.476mmol）和化合物 C1-3

(169 mg, 0.571 mmol) 溶於 3 mL 1,4-二氧六環和 0.6 mL 水混合溶劑中，依次加入醋酸鈮 (11 mg, 0.0476 mmol)，dppf (53 mg, 0.095 mmol) 和碳酸鉀 (99 mg, 0.714 mmol)，將反應液氮氣保護下 90℃ 攪拌過夜。反應結束後，冷卻至室溫，減壓濃縮，乙酸乙酯萃取，合併有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，柱層析純化得到 200 mg 化合物 C12-3。MS [M+H] 479.4。

【0365】 3、C12-4 的合成

【0366】 將化合物 C12-3 (200 mg, 0.418 mmol) 溶於乙酸乙酯 (5 mL) 和甲醇 (5 mL) 組成的混合溶劑中，然後加入濕鈮碳 (20 mg)，氮氣氛圍下室溫攪拌過夜。反應結束後，將反應液通過矽藻土過濾，甲醇洗滌，濾液減壓濃縮得到 131 mg 化合物 C12-4。MS [M+H] 361.3。

【0367】 4、C12-5 的合成

【0368】 將化合物 C12-4 (131 mg, 0.364 mmol) 溶於三氯氧磷 (3 mL) 中，氮氣保護下，100℃ 攪拌 3 h。反應結束後減壓蒸去溶劑，而後加入碎冰，飽和碳酸氫鈉溶液調至中性，乙酸乙酯萃取，合併有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，經純化得到 90 mg 化合物 C12-5。MS [M+H] 379.3。

【0369】 5、C12-6 的合成

【0370】 將化合物 C12-5 (90 mg, 0.238 mmol) 和化合物 C2-7

(25.4 mg, 0.261 mmol) 溶於 1 mL DMSO 中，然後加入 DIPEA (61.4 mg, 0.476 mmol)，氮氣保護下 100℃ 攪拌過夜。反應結束後，冷卻至室溫，乙酸乙酯稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，柱層析純化得到 56 mg 化合物 C12-6。MS [M+H] 440.4。

【0371】 6、C12-7 的合成

【0372】 將化合物 C12-6 (56 mg, 0.128 mmol) 溶於甲醇 (3 mL) 和水 (0.6 mL) 組成的混合溶劑中加入氫氧化鋰一水合物 (16 mg, 0.383 mmol)，60℃ 攪拌過夜。反應結束後，將反應液冷卻至室溫，減壓蒸去甲醇得到 73 mg 粗品化合物 C12-7，無需純化，直接用於下一步。

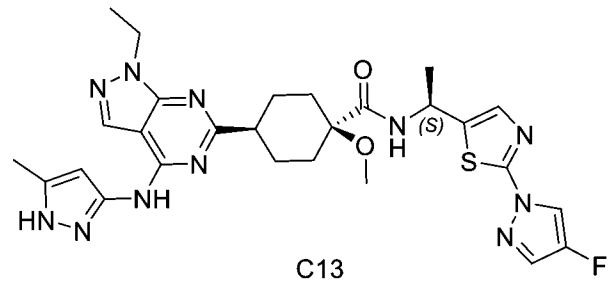
【0373】 7、C12 的合成

【0374】 將化合物 C12-7 (73 mg, 粗品) 和化合物 C5-5 (47 mg, 0.169 mmol) 溶於 2 mL DMF 中，加入 DIPEA (175 mg, 1.352 mmol)，室溫攪拌 15 min 後，再加入 HATU (96.3 mg, 0.254 mmol)，然後室溫攪拌 1 h。將反應液用乙酸乙酯稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，經 HPLC 純化得到化合物 C12。Ms [M+H] 615.5。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 9.14-9.13(d, 1 H, 1.30 Hz), 8.75-8.74(d, 1 H, 4.43 Hz), 8.53-8.49(m, 2 H), 8.33(br, 1 H), 8.05-8.04(d, 1 H, 4.32 Hz), 6.83(br, 1 H), 5.16-5.12(t, 1 H), 4.16-4.15(d, 1 H, 7.18 Hz), 3.23(s, 3 H), 2.74-2.68(m, 1 H), 2.27(s, 3

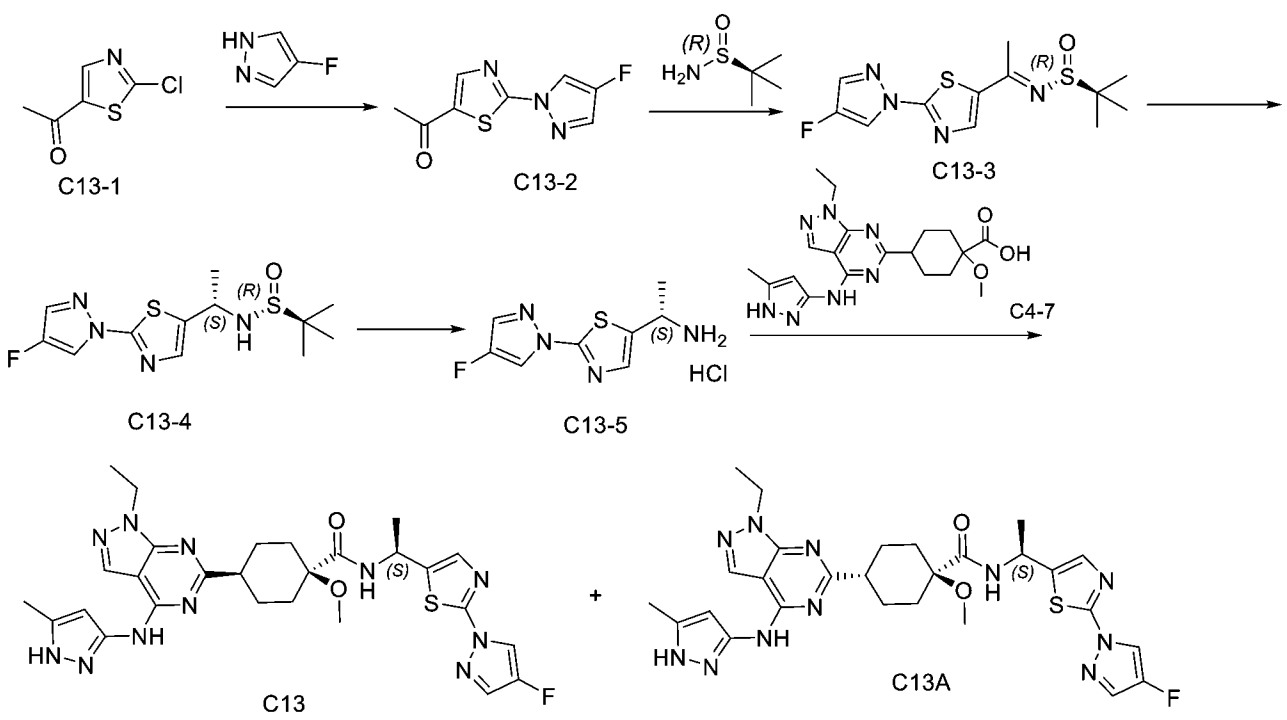
H), 2.04-1.73(m, 9 H) , 1.52-1.50(d, 3 H, 6.70 Hz).

【0375】 實施例13

【0376】 本發明合成的化合物：



【0377】 合成路線及實驗過程如下：



【0378】 1、C13-2的合成

【0379】 將化合物C13-1 (1.33 g , 8.23 mmol) 溶於20 mL的DMF中，然後依次加入4 氟 -1H-吡啶 (0.78 g , 9.05 mmol) 和碳酸鉀 (2.68 g , 8.23 mmol) ，反應液室溫攪拌1小時，加入乙酸乙酯稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，經柱層析純化得

到1.43 g 化合物C13-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22-8.20(d, 1 H, 4.98 Hz), 8.03(s, 1 H), 7.66-7.65 (d, 1 H, 4.28 Hz), 2.57(s, 3 H).

【0380】 2、C13-3的合成

【0381】 將化合物C13-2 (1.43 g, 6.79 mmol) 和R-第三丁基亞磺醯胺 (1.48 g, 12.23 mmol) 溶於30 mL的超乾四氫呋喃中，然後加入鈦酸四乙酯 (4.65 g, 20.37 mmol)，反應液氮氣保護下，70℃攪拌過夜。反應結束後，冷卻至室溫，加水淬滅，出現大量固體並通過矽藻土過濾，並用乙酸乙酯洗滌，濾液用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，經柱層析純化得到1.88 g 化合物C13-3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15-8.13(dd, 1 H, 4.74 Hz, 0.62 Hz), 7.79(s, 1 H), 7.59-7.58 (dd, 1 H, 4.23 Hz, 0.59 Hz), 2.67(s, 3 H), 1.23(s, 9 H).

【0382】 3、C13-4的合成

【0383】 將化合物C13-3 (1.78 g, 5.65 mmol) 溶於30 mL的超乾四氫呋喃中，氮氣保護下，-70℃滴加 1M的L-selectride 四氫呋喃溶液 (17 mL, 16.96 mmol)，保持溫度攪拌30 min，滴加甲醇淬滅反應，並升至室溫攪拌15 min，將反應液用乙酸乙酯稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，經純化得到2.43 g 粗品化合物C13-4。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18-8.17(d, 1 H, 4.98 Hz), 7.38(s, 1 H), 7.59-7.58 (d, 1 H, 4.42 Hz), 4.85-4.79(m, 1 H), 3.44-3.43(d, 1 H, 5.03 Hz), 1.69-1.67(d, 3 H, 6.58 Hz), 1.24(s, 9 H).

【0384】 4、C13-5的合成

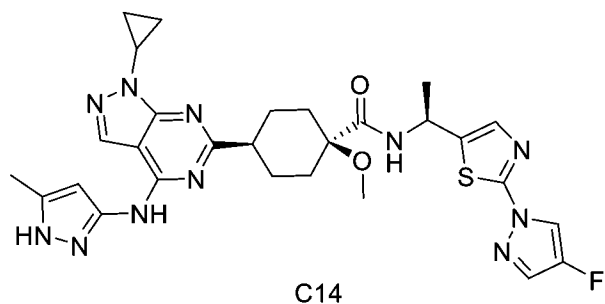
【0385】將粗品化合物C13-4 (2.33 g, 7.37 mmol) 溶於二氯甲烷 (10 mL) 和無水甲醇 (3 mL) 中，攪拌的情況下加入4M的鹽酸1,4-二氧六環溶液 (18.4 mL, 73.73 mmol)，氮氣保護下，室溫攪拌2小時，加入二氯甲烷稀釋，固體過濾並用二氯甲烷洗滌，真空乾燥得到1.1 g 化合物C13-5。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74-8.73(d, 1 H, 4.48 Hz), 8.62(br, 3 H), 8.07-8.06 (d, 1 H, 3.95 Hz), 7.74(s, 1 H), 4.83-4.77(m, 1 H), 1.62-1.61(d, 3 H, 6.22 Hz).

【0386】5、C13的合成

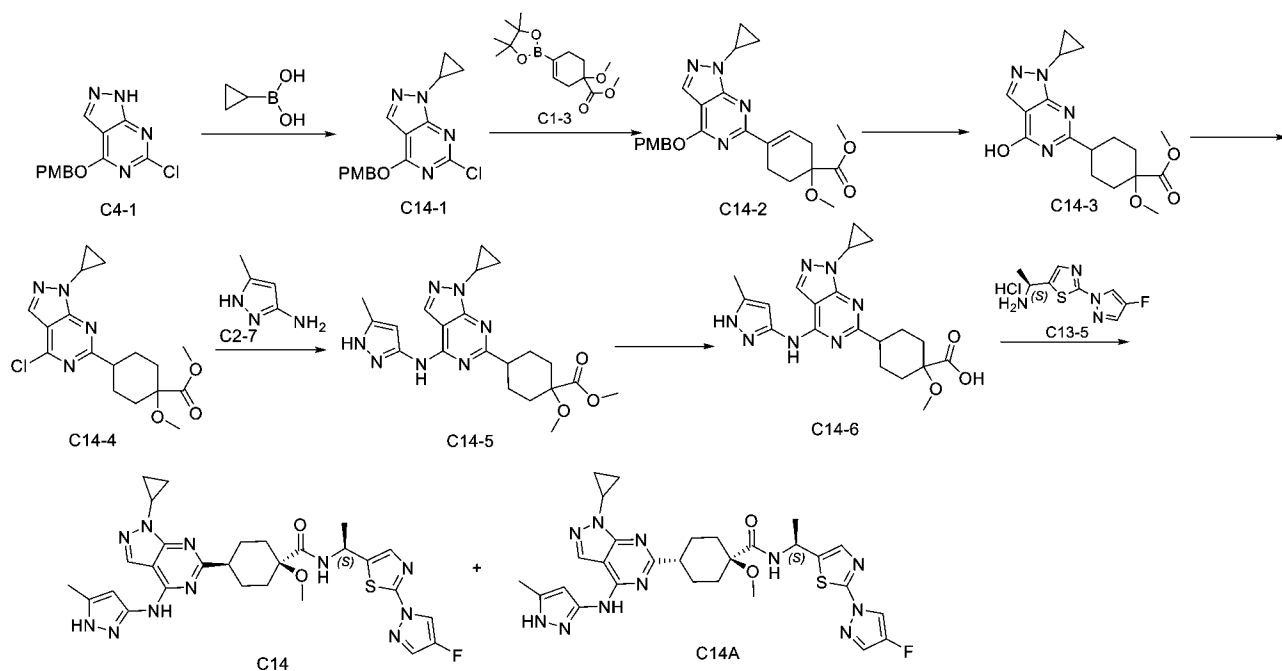
【0387】將化合物C4-7 (60 mg, 0.148 mmol) 和化合物C13-5 (37 mg, 0.148 mmol) 溶於2 mL DMF中，加入DIPEA (153 mg, 1.184 mmol)，室溫攪拌15 min 後，再加入HATU (84 mg, 0.222 mmol)，然後室溫攪拌1 h。將反應液用乙酸乙酯稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，經HPLC製備分離得到化合物C13。Ms [M+H] 594.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.67-8.63(m, 2 H), 8.32(br, 1 H), 7.47-7.46(d, 1 H, 1.06 Hz), 6.82(br, 1 H), 5.26-5.20(q, 1 H), 4.33-4.28 (q, 2 H), 3.17(s, 3 H), 2.72-2.67(m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.00-1.93(m, 4 H), 1.80-1.73(m, 4 H), 1.56-1.54(d, 3 H, 6.88 Hz), 1.38-1.34(t, 3 H).

【0388】實施例14

【0389】本發明合成的化合物：



【0390】合成路線及實驗過程如下：



【0391】1、C14-1的合成

【0392】將化合物 C4-1(2.00g，6.90mmol) 溶解於 DCE (150mL) 中，依次加入 2,2-聯吡啶(1.10g，6.90mmol)、 Na_2CO_3 (1.50g，13.79mmol)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0.85g，6.90mmol)和環丙基硼酸(1.20g，13.79mmol)，氮氣保護下油浴60℃攪拌過夜。反應結束後，抽濾反應液，濃縮後加EA稀釋，再用1%的稀鹽酸水洗，分離出有機相後用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮得粗品，經柱層析純化得到1.05g化合物C14-1，MS [M+H]

331. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.91 (s, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 2H), 6.98 – 6.89 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 3.86 – 3.75 (m, 4H), 1.34 – 1.23 (m, 2H), 1.22 – 1.07 (m, 2H).

【0393】 2、C14-2的合成

【0394】 將化合物 C14-1(1.50g, 4.55mmol) 和化合物 C1-3(1.60g, 5.45mmol) 溶於 50mL 1,4-二氧六環和 10mL 水混合溶劑中，依次加入醋酸鈹(102mg, 0.45mmol)，DPPF (504mg, 0.91mmol) 和碳酸鉀(941mg, 6.82mmol)，將反應液氮氣保護下 90℃ 攪拌過夜。反應結束後，冷卻至室溫，減壓濃縮，乙酸乙酯萃取，合併有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，柱層析純化得到 1.40 g 化合物 C14-2，MS [M+H] 465. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.88 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.36 – 7.32 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.55 (s, 2H), 3.90 – 3.84 (m, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.34 (s, 3H), 2.91 – 2.72 (m, 3H), 2.71 – 2.50 (m, 1H), 2.42 – 2.09 (m, 3H), 1.36 – 1.31 (m, 2H), 1.17 – 1.07 (m, 2H).

【0395】 3、C14-3的合成

【0396】 將化合物 C14-2 (1.36g, 2.93mmol) 溶於乙酸乙酯 (20 mL) 和甲醇 (20 mL) 組成的混合溶劑中，然後加入濕鈹碳(150 mg)，氮氣氛圍下室溫攪拌過夜。反應結束後，將反應液通過矽藻土過濾，甲醇洗滌，濾液減壓濃縮得到 985mg 化合物 C14-3，MS [M+H] 347. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.67 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 3.93 – 3.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.25 – 2.06 (m, 2H), 2.05 – 1.84 (m, 5H), 1.80 – 1.66 (m, 1H), 1.36 – 1.28 (m, 2H), 1.15 – 1.06 (m, 2H).

【0397】 4、C14-4的合成

【0398】 將化合物C14-3 (985 mg, 2.85 mmol) 溶於三氯氧磷 (20 mL) 中，氮氣保護下，100℃攪拌3h。反應結束後減壓蒸去溶劑，而後加入碎冰，飽和碳酸氫鈉溶液調至中性，乙酸乙酯萃取，合併有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，柱層析純化得到931mg 化合物C14-4，MS [M+H] 365。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.00 (s, 1H), 3.97 – 3.87 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.51 – 1.77 (m, 8H), 1.45 – 1.27 (m, 2H), 1.22 – 1.09 (m, 2H).

【0399】 5、C14-5的合成

【0400】 將化合物C14-4 (931 mg, 2.56 mmol) 和化合物C2-7 (273 mg, 2.81 mmol) 溶於7mL DMSO 中，然後加入DIPEA (660 mg, 5.12 mmol)，氮氣保護下100℃攪拌過夜。反應結束後，冷卻至室溫，乙酸乙酯稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，柱層析純化得到700mg 化合物C14-5，MS [M+H] 426。

【0401】 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.70 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.94 – 3.83 (m, 1H), 3.80 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 3.32 (d, *J* = 16.5 Hz, 3H), 2.97 – 2.83 (m, 1H), 2.37 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.24 – 1.80 (m, 6H), 1.77 – 1.60 (m, 2H), 1.35 – 1.22 (m, 2H), 1.17 – 1.08 (m, 2H).

【0402】 6、C14-6的合成

【0403】 將化合物C14-5 (700 mg, 1.65 mmol) 溶於甲醇 (12 mL) 和水 (2 mL) 組成的混合溶劑中加入氫氧化鋰一水合物 (208 mg,

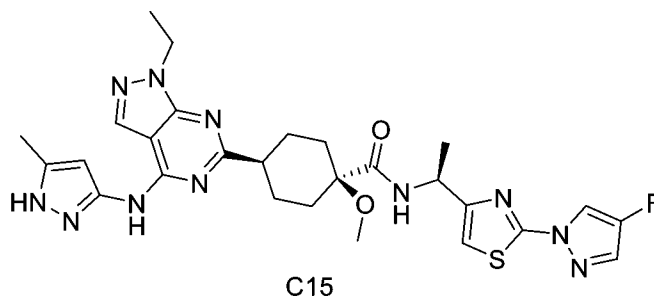
4.94mmol), 60°C 攪拌過夜。反應結束後, 將反應液冷卻至室溫, 減壓蒸去溶劑, 固體粗品 DCM 打漿, 抽濾後無需純化, 直接用於下一步, 共得到 885mg 粗品 C14-6, MS [M+H] 412。

【0404】 7、C14的合成

【0405】 將化合物 C14-6 (70mg, 粗品) 和化合物 C13-5 (42mg, 0.168mmol) 溶於 DMF (2mL) 中, 加入 DIPEA (173mg, 1.344mmol), 室溫攪拌 15min 後, 再加入 HATU (96mg, 0.252mmol), 然後室溫攪拌 1h。將反應液用乙酸乙酯稀釋, 有機相用飽和食鹽水洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 濃縮, 經純化得到化合物 C14。Ms [M+H] 606.4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.67-8.63(m, 2 H), 8.26(br, 1 H), 7.99-7.98(m, 1 H), 7.47-7.46(d, 1 H, 1.07 Hz), 6.82(br, 1 H), 5.24-5.20(q, 1 H), 3.86-3.82 (m, 1 H), 3.18(s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.00-1.93(m, 4 H), 1.81-1.74(m, 4 H), 1.56-1.54(d, 3 H, 7.30 Hz), 1.16-1.09(m, 2 H), 1.08-1.02(m, 2 H)。

【0406】 實施例 15

【0407】 本發明合成的化合物：



【0408】 合成路線及實驗過程如下：

(100 mL) 中，然後氮氣保護下，0℃滴加1M甲基溴化鎂四氫呋喃溶液(32 mL, 0.032 mol)，並冰水浴冷卻下攪拌1 h，反應用水淬滅，乙酸乙酯萃取，合併有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮得粗品，經純化得到1.98 g 化合物C15-3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97(s, 1 H), 2.58(s, 3 H).

【0414】 3、C15-4的合成

【0415】 將化合物C15-3 (1.83 g, 0.011 mmol) 溶於 DMF (20 mL) 中，然後依次加入4-氟-1H-吡啶(1.17 g, 0.014 mol) 和碳酸鉀(3.13 g, 0.022 mol)，110℃攪拌16 h，反應結束後，減壓蒸乾溶劑，加入乙酸乙酯稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，經柱層析純化得到0.86 g 化合物C15-4。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21-8.20(t, 1 H), 7.84(s, 1 H), 7.57-7.56(d, 1 H, 4.02 Hz), 2.57(s, 3 H).

【0416】 4、C15-5的合成

【0417】 將化合物C15-4 (856 mg, 4.057 mmol) 溶於30 mL 無水四氫呋喃中，然後依次加入R-第三丁基亞磺醯胺(884 mg, 7.302 mmol) 和鈦酸四乙酯(2.77 g, 12.171 mmol)，反應液氮氣保護下70℃攪拌16 h。反應結束後將反應液冷卻至室溫，加水淬滅，出現大量固體並通過矽藻土過濾，並用乙酸乙酯洗滌，濾液用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，經純化得到1.05 g 化合物C15-5。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24-8.23(dd, 1 H, 4.74 Hz, 0.73 Hz), 7.80(s, 1 H), 7.63-7.62 (dd, 1 H, 4.21 Hz, 0.68

Hz), 2.81(s, 3 H), 1.32(s, 9 H).

【0418】 5、C15-6的合成

【0419】 將化合物C15-5 (1.05g, 3.34mmol) 溶於超乾四氫呋喃 (30mL) 中，氮氣保護下，-70℃滴加 1M的L-selectride 四氫呋喃溶液 (10mL, 10.03mmol)，保持溫度攪拌30min，滴加甲醇淬滅反應，並升至室溫攪拌15min，將反應液用乙酸乙酯稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，經純化得到810g化合物C15-6。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11-8.10(dd, 1 H, 4.68 Hz, 0.60 Hz), 7.52-7.51 (d, 1 H, 4.28 Hz), 6.83-6.82(d, 1 H, 0.62 Hz), 4.59-4.52(q, 1 H), 3.39-3.37(d, 1 H, 5.99 Hz), 1.58-1.57(d, 3 H, 6.99 Hz), 1.16(s, 9 H).

【0420】 6、C15-7的合成

【0421】 將粗品化合物C15-6 (810mg, 2.56mmol) 溶於二氯甲烷 (10mL) 中，攪拌的情況下加入4M的鹽酸1,4-二氧六環溶液 (6.4mL, 25.6mmol)，氮氣保護下，室溫攪拌2小時，加入二氯甲烷稀釋，固體過濾並用二氯甲烷洗滌，真空乾燥得到550mg化合物C15-7。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.61-9.58(t, 4 H), 9.08-8.07 (d, 1 H, 4.10 Hz), 8.58(s, 1 H), 5.52-5.49(m, 1 H), 4.44(br, 3 H).

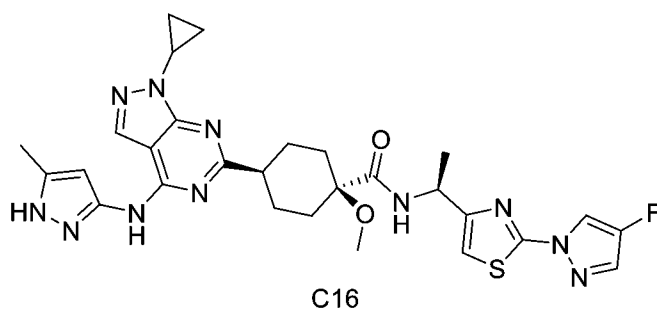
【0422】 7、C15的合成

【0423】 將化合物C4-7 (60mg, 0.148mmol) 和化合物C15-7 (37mg, 0.148mmol) 溶於2mL DMF中，加入DIPEA (153mg, 1.184mmol)，室溫攪拌15min後，再加入HATU (84mg,

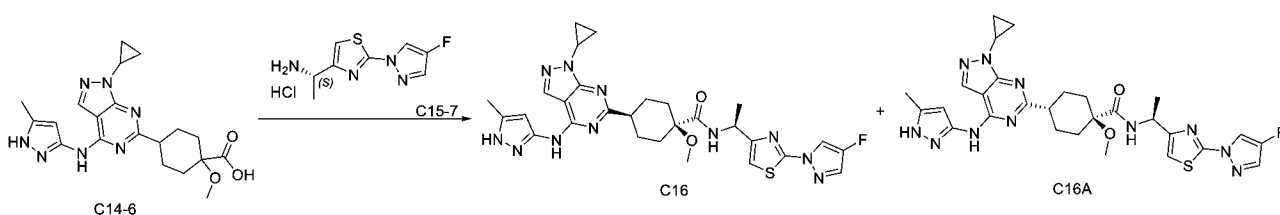
0.222 mmol)，然後室溫攪拌1h。將反應液用乙酸乙酯稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，經HPLC製備得到化合物C15。Ms [M+H] 594.4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.72-8.71(d, 1 H, 4.86 Hz), 8.39(br, 1 H), 8.08-8.07 (d, 1 H, 3.89 Hz), 7.25(br, 1 H), 6.90(br, 1 H), 5.17-5.12(q, 1 H), 4.42-4.36(q, 2 H), 3.32(s, 3 H), 2.84-2.76(m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.10-2.01(m, 4 H), 1.89-1.83(m, 4 H), 1.55-1.53(d, 3 H, 6.89 Hz), 1.47-1.43(t, 3 H).

【0424】實施例16

【0425】本發明合成的化合物：



【0426】合成路線及實驗過程如下：



【0427】1、C16的合成

【0428】將化合物C14-6 (70mg, 0.168 mmol) 和化合物C15-7 (42mg, 0.168 mmol) 溶於2mL DMF中，加入DIPEA (173mg, 1.344 mmol)，室溫攪拌15min後，再加入HATU (96mg, 0.252 mmol)，然後室溫攪拌1h。將反應液用乙酸乙酯稀釋，有機

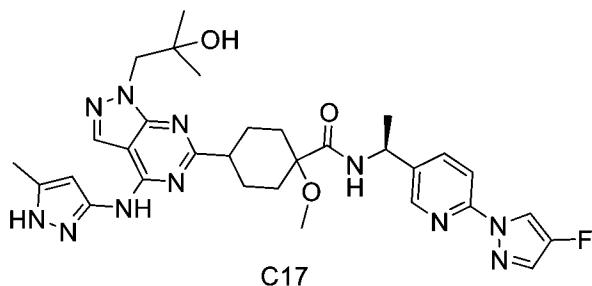
相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，經純化得到化合物

C16。Ms [M+H] 606.4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O)

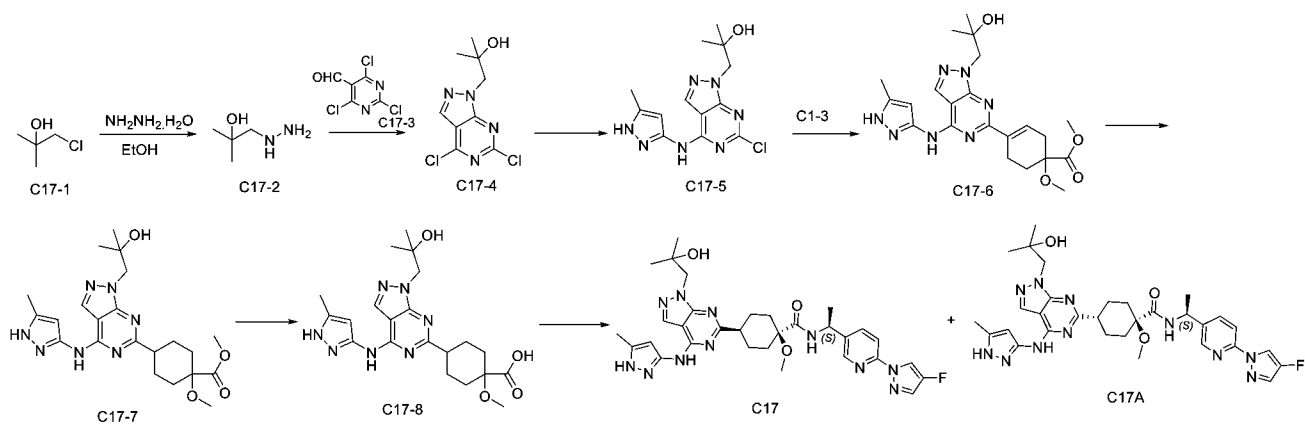
δ 8.64-8.63(d, 1 H, 4.43 Hz), 8.30-8.22(m, 1 H), 8.00-7.99(d, 1 H, 4.11 Hz), 7.17(br, 1 H), 6.81(br, 1 H), 5.09-5.04(q, 1 H), 3.86-3.83 (m, 1 H), 3.24(s, 3 H), 2.75-2.68(m, 2 H), 2.26(s, 3 H), 2.01-1.75(m, 9 H), 1.47-1.45(d, 3 H, 6.82 Hz), 1.16-1.11(m, 2 H), 1.09-1.02(m, 2 H).

【0429】實施例17

【0430】本發明合成的化合物：



【0431】合成路線及實驗過程如下：



【0432】1、C17-2的合成

【0433】將化合物C17-1（4.36g，40mmol）和水合肼（40g，800mmol）溶於乙醇（100mL）中，攪拌回流過夜。冷卻至室溫，有固體析出，加少量乙醇，攪拌30min，過濾，濾液濃縮得到C17-

2的粗品。

【0434】 2、C17-4的合成

【0435】 化合物C17-2（1.04g，10mmol）溶於乙醇（8mL），在-78℃下將該溶液滴加到C17-3（2.1g，10mmol）的乙醇溶液（125mL），加畢，加入三乙胺（4.17mL，30mmol），於該溫度攪拌30分鐘，自然升溫至室溫攪拌30分鐘，加入3M鹽酸直至pH=5~6，濃縮，加入乙酸乙酯和水，分液、無水硫酸鈉乾燥、濃縮柱層析得產品C17-4。

【0436】 3、C17-5的合成

【0437】 將C17-4（700mg，2.69mmol）、C2-7（395mg，3.5mmol）和二異丙基乙胺（694mg，5.38mmol）溶於DMSO（14mL），於25度攪拌3小時。反應完畢，加入水，乙酸乙酯萃取，乾燥、濃縮、柱層析得到845mg產品C17-5。

【0438】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.26(s,1H), 11.14(s,1H), 8.43(s,1H), 6.58(s,1H), 4.71(s,1H), 4.18(s,2H), 2.27(s,3H), 1.11(s,6H).

【0439】 4、C17-6的合成

【0440】 將C17-5（353mg，1.09mmol）、C1-3（446mg，1.5mmol）、Pd(dppf)Cl₂（124mg，0.169mmol）和碳酸鈉（175mg，1.65mmol）加入到二氧六環（10mL）和水（2mL）的混合溶液中，於90度氮氣保護下反應24小時，濃縮，加入水

(20 mL)，乙酸乙酯萃取，乾燥，濃縮柱層析得333 mg 化合物C17-6。

【0441】 5、C17-7的合成

【0442】 將C17-6 (284 mg, 0.62 mmol)、氫氧化鈹/碳 (70 mg, 水50%) 加入到甲醇 (20 mL) 和乙酸乙酯 (20 mL) 的混合溶劑中，於45度反應7天。HPLC顯示反應完全，過濾，濃縮得243 mg 化合物C17-7粗品。Ms [M+H] 458.40。

【0443】 6、C17-8的合成

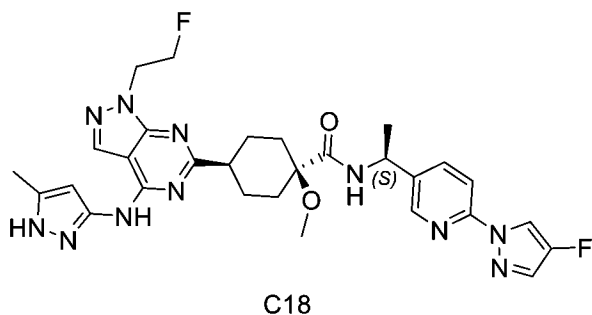
【0444】 將化合物C17-7 (56 mg, 0.122 mmol) 溶於3 mL 甲醇和0.6 mL 水組成的混合溶劑中加入氫氧化鋰一水合物 (20.5 mg, 0.49 mmol)，60℃攪拌過夜。反應結束後，將反應液冷卻至室溫，減壓蒸去甲醇得到73 mg 粗品化合物C17-8，無需純化，直接用於下一步。

【0445】 7、C17的合成

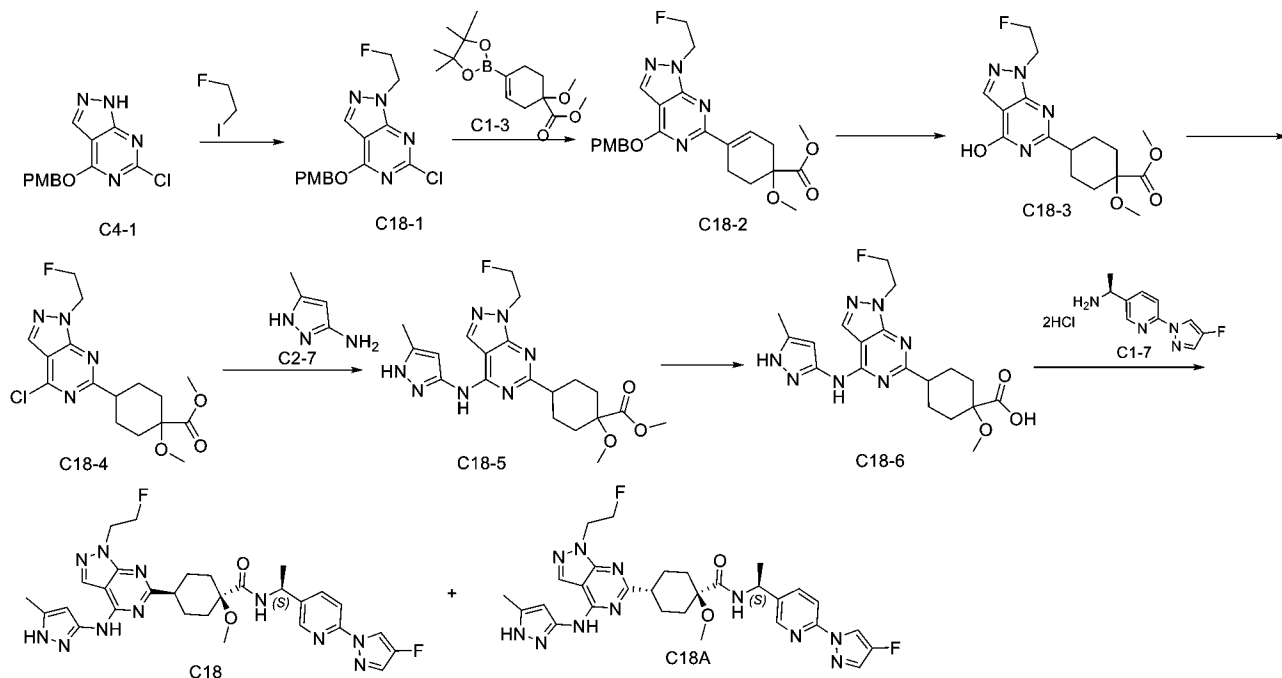
【0446】 將化合物C17-8 (50 mg, 粗品) 和化合物C1-7 (32 mg, 0.11 mmol) 溶於2 mL DMF中，加入DIPEA (117 mg, 0.91 mmol)，室溫攪拌15 min後，再加入HATU (64 mg, 0.168 mmol)，然後室溫攪拌1 h。將反應液用乙酸乙酯稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，經HPLC純化得到化合物C17。Ms [M+H] 632.50。

【0447】實施例18

【0448】本發明合成的化合物：



【0449】合成路線及實驗過程如下：



【0450】1、C18-1的合成

【0451】將化合物C4-1 (3.0g, 10.34mmol)溶解於60mL無水DMF中，依次加入碳酸鉀 (5.1g, 15.52mmol) 和化合物1-氟-2-碘乙烷(3.60g, 20.68mmol)，油浴50℃攪拌3h，減壓蒸去DMF，加入飽和食鹽水淬滅反應，然後用乙酸乙酯萃取，分離出有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮得粗品，經柱層析純

化得到2.13g化合物C18-1，MS $[M+Na]$ 359。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.84 (dd, $J = 5.3, 4.6$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J = 5.4, 4.5$ Hz, 1H), 4.66 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 5.4, 4.5$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H).

【0452】 2、C18-2的合成

【0453】將化合物C18-1(1.50g，4.46mmol)和化合物C1-3(1.45g，4.91mmol)溶於1,4-二氧六環(50mL)和水(10mL)混合溶劑中，依次加入醋酸鈣(100mg，0.45mmol)，DPPF(495mg，0.89mmol)和碳酸鉀(924mg，6.70mmol)，氮氣保護下將反應液90℃攪拌過夜。反應結束後，冷卻至室溫，減壓濃縮，乙酸乙酯萃取，合併有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，柱層析純化得到1.91g化合物C18-2，MS $[M+H]$ 471。

【0454】 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.92 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.87 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.75 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.71 – 4.66 (m, 1H), 4.62 (dd, $J = 6.1, 4.8$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 4.4$ Hz, 6H), 3.27 (s, 3H), 2.88 – 2.49 (m, 4H), 2.30 – 2.01 (m, 3H).

【0455】 2、C18-3的合成

【0456】將化合物C18-2(1.91g，4.06mmol)溶於乙酸乙酯(25mL)和甲醇(25mL)組成的混合溶劑中，然後加入濕鈀碳(191mg)，氮氣氛圍下室溫攪拌過夜。反應結束後，將反應液通過矽藻土過濾，甲醇洗滌，濾液減壓濃縮得到1.37g化合物C18-3，

MS [M+H] 353。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.99 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 4.95 – 4.90 (m, 1H), 4.84 – 4.77 (m, 1H), 4.71 – 4.65 (m, 1H), 4.65 – 4.58 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.92 – 2.71 (m, 1H), 2.36 – 2.05 (m, 3H), 2.04 – 1.80 (m, 5H).

【0457】 3、C18-4的合成

【0458】 將化合物 C18-3 (1.37g, 3.89mmol) 溶於三氯氧磷 (30mL) 中，氮氣保護下，100℃攪拌3h。反應結束後減壓蒸去溶劑，而後加入碎冰，飽和碳酸氫鈉溶液調至中性，乙酸乙酯萃取，合併有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，柱層析純化得到1.03g化合物C18-4，MS [M+H] 371。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.13 (s, 1H), 4.99 – 4.95 (m, 1H), 4.88 – 4.73 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.14 – 2.97 (m, 1H), 2.42 – 2.09 (m, 3H), 2.04 – 1.61 (m, 5H).

【0459】 4、C18-5的合成

【0460】 將化合物 C18-4 (1.03g, 2.80mmol) 和化合物 C2-7 (299mg, 3.08mmol) 溶於 10mL DMSO 中，然後加入 DIPEA (722mg, 5.59mmol)，氮氣保護下100℃攪拌過夜。反應結束後，冷卻至室溫，乙酸乙酯稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，柱層析純化得到866mg化合物C18-5，MS [M+H] 431。

【0461】 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.82 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.93 (q, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.81 (q, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.68 (dq, $J = 24.4, 5.5$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.01 – 2.78 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22 – 1.78 (m, 8H).

【0462】 5、C18-6的合成

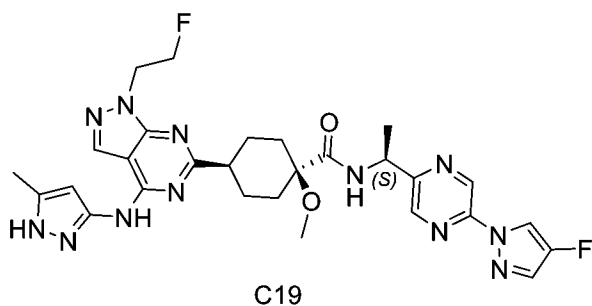
【0463】 將化合物C18-5 (866mg, 2.01mmol)溶於15mL甲醇和2.5mL水組成的混合溶劑中加入氫氧化鋰一水合物(254mg, 6.03mmol), 60℃攪拌過夜。反應結束後, 將反應液冷卻至室溫, 減壓蒸去溶劑, 固體粗品DCM打漿, 抽濾後無需純化, 直接用於下一步, 共得到797mg粗品C18-6, MS [M+H] 418。

【0464】 6、C18的合成

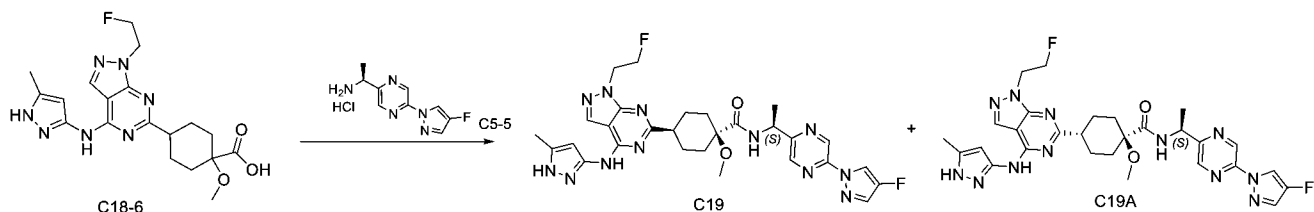
【0465】 將化合物C18-6 (62mg, 粗品)和化合物C1-7 (36mg, 0.15mmol)溶於4mL DMF中, 加入DIPEA(151mg, 1.17mmol), 室溫攪拌15min後, 再加入HATU(84mg, 0.22mmol), 然後室溫攪拌1h。將反應液用乙酸乙酯稀釋, 有機相用飽和食鹽水洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 濃縮, 經Prep-HPLC純化得到化合物C18, MS [M+H] 606和化合物C18A, MS [M+H] 606。

【0466】 化合物C18的核磁: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.42 – 8.30 (m, 2H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 4.4, 0.9 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.18 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.70 (dt, J = 24.1, 5.1 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.87 (br, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.99 (m, 8H), 1.58 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

【0467】 實施例19**【0468】 本發明合成的化合物：**



【0469】 合成路線及實驗過程如下：



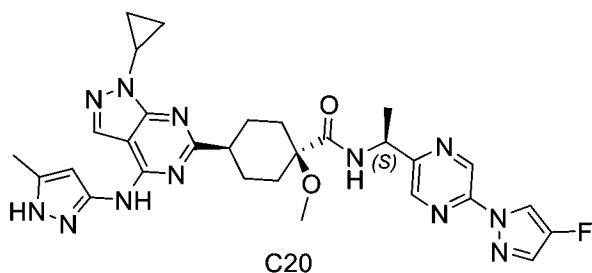
【0470】 1、C19的合成

【0471】 將化合物C18-6 (100mg，粗品)和化合物C5-5 (70mg，0.24mmol)溶於5mL DMF中，加入DIPEA (250mg，1.92mmol)，室溫攪拌15min後，再加入HATU (140mg，0.36mmol)，然後室溫攪拌1h。將反應液用乙酸乙酯稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，經Prep-HPLC純化得到化合物C19，MS

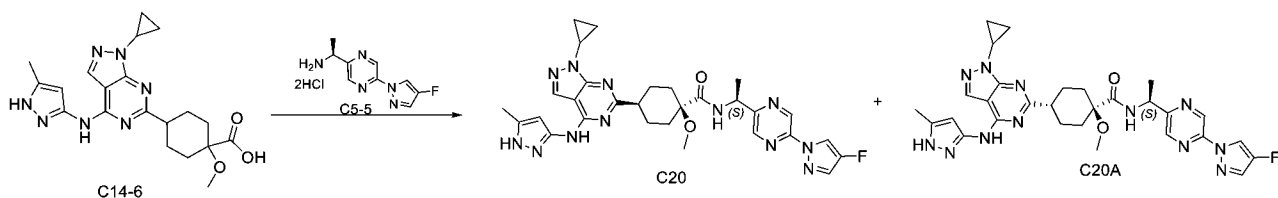
[M+H]⁺ 607。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.23 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.57 – 8.21 (m, 2H), 7.97 (br, 2H), 7.66 (dd, *J* = 4.3, 0.9 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.40 – 5.22 (m, 1H), 4.92 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.80 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.72 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.66 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.11 – 1.90 (m, 8H), 1.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

【0472】 實施例20

【0473】 本發明合成的化合物：



【0474】 合成路線及實驗過程如下：



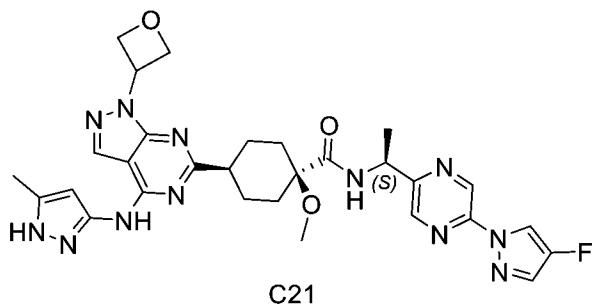
【0475】 1、C20的合成

【0476】 將化合物C14-6 (100mg, 0.24mmol)和化合物C5-5 (70mg, 0.24mmol)溶於5mL DMF中，加入DIPEA (250mg, 1.95mmol)，室溫攪拌15min後，再加入HATU(140mg, 0.36mmol)，然後室溫攪拌1h。將反應液用乙酸乙酯稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，經Prep-HPLC純化得到40mg化合物C20，MS [M+H]⁺ 601和化合物C20A，MS [M+H]⁺ 601。

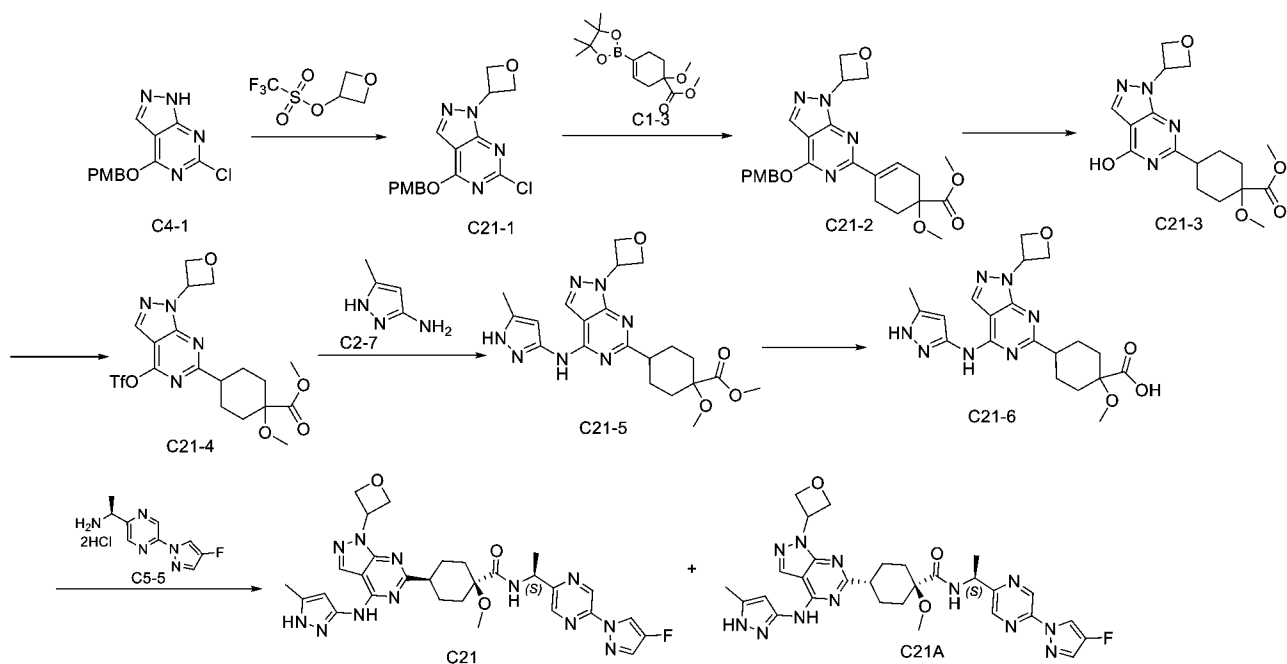
【0477】 化合物C20的核磁：¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.23 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.41 – 5.28 (m, 1H), 3.85 – 3.77 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.89 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.13 – 1.83 (m, 8H), 1.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.30 – 1.22 (m, 2H), 1.15 – 1.00 (m, 2H), 0.94 – 0.80 (m, 1H)。

【0478】 實施例21

【0479】 本發明合成的化合物：



【0480】 合成路線及實驗過程如下：



【0481】 1、C21-1的合成

【0482】 將化合物 C4-1 (1.50g, 5.17mmol) 溶解於 30mL 無水 DMF 中，依次加入碳酸鉀 (2.53g, 7.76mmol) 和三氟甲磺酸-3-氧雜環丁烷酯 (1.28g, 6.21mmol)，油浴 25℃ 攪拌過夜，減壓蒸去 DMF，加入飽和食鹽水淬滅反應，然後用乙酸乙酯萃取，分離出有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮得粗品，經柱層析純化得到 844mg 化合物 C21-1，MS [M+H] 347。

【0483】 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.11 (d, J =

第 150 頁，共 172 頁(發明說明書)

0.6 Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.06 – 6.86 (m, 2H), 6.13 – 5.98 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.25 – 5.19 (m, 2H), 5.10 – 5.05 (m, 2H), 3.83 (s, 3H).

【0484】 2、C21-2的合成

【0485】 將化合物 C21-1(300mg, 0.86mmol) 和化合物 C1-3(283mg, 0.95mmol) 溶於 15mL 1,4-二氧六環和 3mL 水混合溶劑中，依次加入醋酸鈹(20mg, 0.09mmol)，DPPF (96mg, 0.17mmol) 和碳酸鉀(178mg, 1.29mmol)，將反應液氮氣保護下 90℃ 攪拌過夜。反應結束後，冷卻至室溫，減壓濃縮，乙酸乙酯萃取，合併有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，柱層析純化得到 275mg 化合物 C21-2，MS [M+H] 481。

【0486】 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.05 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.08 (tt, $J = 7.9, 6.6$ Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.30 (dd, $J = 6.6, 1.3$ Hz, 2H), 5.09 (dd, $J = 7.8, 6.6$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J = 4.1$ Hz, 6H), 3.34 (s, 3H), 2.90 – 2.57 (m, 4H), 2.33 – 2.07 (m, 2H).

【0487】 3、C21-3的合成

【0488】 將化合物 C21-2 (230mg, 0.48mmol) 溶於 7mL 乙酸乙酯和 7mL 甲醇組成的混合溶劑中，然後加入濕鈹碳(23mg)，氮氣氛圍下室溫攪拌過夜。反應結束後，將反應液通過矽藻土過濾，甲醇洗滌，濾液減壓濃縮得到 169mg 化合物 C21-3，MS [M+H] 363。

【0489】 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.77 (d, $J = 39.4$ Hz, 1H), 8.28 – 7.91 (m, 1H), 6.12 – 5.70 (m, 1H), 5.28 – 5.13 (m, 2H), 5.10 – 4.93 (m, 2H), 3.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 3.24 (d, $J = 12.0$ Hz, 3H), 2.86 – 2.65 (m, 1H), 2.47 – 1.53 (m, 8H).

【0490】 4、C21-4的合成

【0491】 將化合物 C21-3 (100mg, 0.28mmol) 和 TEA (0.12 mL, 0.88mmol) 溶於 5mL DCM 中，氮氣保護下，-78℃ 下滴加 TiF_2O (0.14mL, 0.88mmol) 攪拌 0.5h。反應結束後加入飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應，而後乙酸乙酯萃取，合併有機相將其用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，旋乾得到 132mg 粗品化合物 C21-4，MS [M+H] 495。

【0492】 5、C21-5的合成

【0493】 將化合物 C21-4 (172mg, 0.35mmol) 和化合物 C2-7 (38mg, 0.38mmol) 溶於 5mL DMSO 中，然後加入 DIPEA (90mg, 70mmol)，氮氣保護下 100℃ 攪拌過夜。反應結束後，冷卻至室溫，乙酸乙酯稀釋，將有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，柱層析純化得到 73mg 化合物 C21-5，MS [M+H] 442。

【0494】 6、C21-6的合成

【0495】 將化合物 C21-5 (51mg, 0.07mmol) 溶於 3mL 甲醇和 1mL 水組成的混合溶劑中加入氫氧化鋰一水合物 (9mg, 0.21mmol)，60℃ 攪拌過夜。反應結束後，將反應液冷卻至室溫，減壓蒸去溶劑，固體粗品 DCM 打漿，抽濾後無需純化，直接用於下一步，共得到 78mg 粗品 C21-6，MS [M+H] 428。

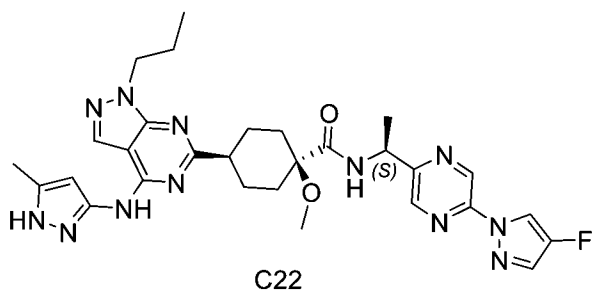
【0496】 7、C21的合成

【0497】將化合物C21-6 (168mg, 0.39mmol)和化合物C5-5(96 mg, 0.39mmol)溶於 5mL DMF 中，加入 DIPEA(406mg, 3.15mmol)，室溫攪拌 15min 後，再加入 HATU(225mg, 0.59mmol)，然後室溫攪拌 1h。將反應液用乙酸乙酯稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，經 Prep-HPLC 純化得到 19mg 化合物 C21，MS [M+H] 617 和化合物 C21A，MS [M+H] 617。

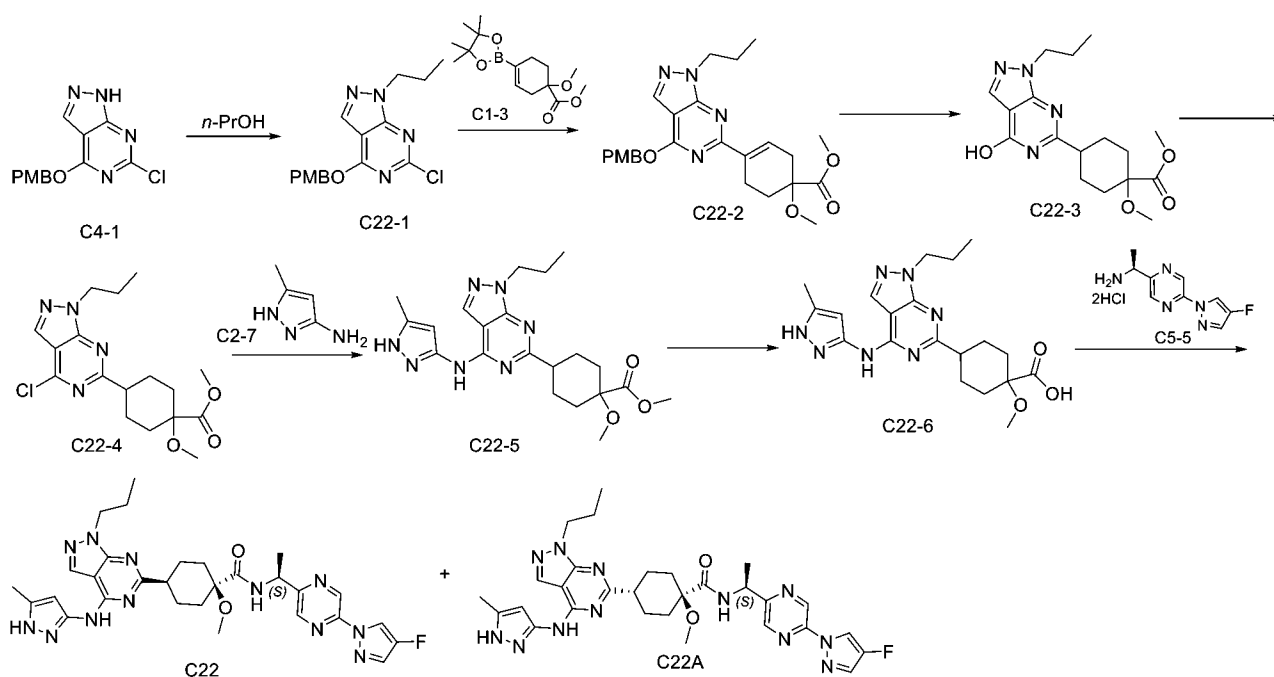
【0498】化合物 C21 的核磁：¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.23 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 4.6, 0.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 4.3, 0.9 Hz, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 6.09 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.37 – 5.28 (m, 1H), 5.25 (td, *J* = 6.5, 2.4 Hz, 2H), 5.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.83 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.09 – 1.89 (m, 8H).

【0499】實施例 22

【0500】本發明合成的化合物：



【0501】合成路線及實驗過程如下：



【0502】 1、C22-1的合成

【0503】 將化合物 C4-1(1.60g，5.52mmol) 溶解於 50mL 無水 THF 中，依次加入 PPh₃(2.31g，8.83mmol) 和正丙醇 (829mg，13.80mmol)，氮氣保護下，冰浴降溫至 0℃ 後滴加 DIAD(2.23mg，11.03mmol)，自然升溫至室溫，繼續攪拌 3 小時。反應完畢，加入飽和食鹽水淬滅反應，然後用乙酸乙酯萃取，分離出有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮得粗品，經柱層析純化得到 1.82g 化合物 C22-1，MS [M+H]⁺ 333。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.99 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.54 (s, 2H), 4.45 – 4.28 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.94 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

【0504】 2、C22-2的合成

【0505】 將化合物 C22-1(1.82g，5.48mmol) 和化合物 C1-3(1.78g，6.03mmol) 溶於 60mL 1,4-二氧六環和 12mL 水混合溶劑

中，依次加入醋酸鈮(123mg，0.55mmol)，DPPF (607mg，1.10mmol)和碳酸鉀(1.14g，8.22mmol)，將反應液氮氣保護下90℃攪拌過夜。反應結束後，冷卻至室溫，減壓濃縮，乙酸乙酯萃取，合併有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，柱層析純化得到1.75g化合物C22-2，MS [M+H] 467。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.94 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.35 – 7.32 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.56 (s, 2H), 4.38 (dd, J = 7.4, 6.7 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 2.5 Hz, 6H), 3.34 (s, 3H), 2.94 – 2.58 (m, 4H), 2.35 – 2.07 (m, 2H), 1.95 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

【0506】3、C22-3的合成

【0507】將化合物C22-2 (1.75g，3.76mmol)溶於15mL乙酸乙酯和15mL甲醇組成的混合溶劑中，然後加入濕鈮碳(175mg)，氮氣氛圍下室溫攪拌過夜。反應結束後，將反應液通過矽藻土過濾，甲醇洗滌，濾液減壓濃縮得到1.41g化合物C22-3，MS [M+H] 349。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.72 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.32 (dt, J = 7.1, 6.2 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 3.31 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 2.91 – 2.72 (m, 1H), 2.25 – 2.08 (m, 2H), 2.02 – 1.67 (m, 8H), 1.01 – 0.88 (m, 3H).

【0508】4、C22-4的合成

【0509】將化合物C22-3 (1.41g，4.05mmol)溶於30mL三氯氧磷中，氮氣保護下，100℃攪拌3h。反應結束後減壓蒸去溶劑，而後加入碎冰，飽和碳酸氫鈉溶液調至中性，乙酸乙酯萃取，合併有

機相將其用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，柱層析純化得到1.13mg化合物C22-4，MS [M+H] 367。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.08 (s, 1H), 4.57 – 4.28 (m, 2H), 3.79 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 3.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 3H), 3.14 – 2.92 (m, 1H), 2.37 – 2.12 (m, 2H), 2.06 – 1.70 (m, 8H), 1.08 – 0.87 (m, 3H).

【0510】 5、C22-5的合成

【0511】 將化合物C22-4 (1.13g, 3.07mmol)和C2-7 (328mg, 3.38mmol)溶於15mL DMSO中，然後加入DIPEA(793mg, 6.14mmol)，氮氣保護下100℃攪拌過夜。反應結束後，冷卻至室溫，乙酸乙酯稀釋，將有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，柱層析純化得到992mg化合物C22-5，MS [M+H] 428。

【0512】 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.78 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.49 – 4.25 (m, 2H), 3.80 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 3.32 (d, *J* = 16.3 Hz, 3H), 3.02 – 2.81 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.21 – 1.75 (m, 10H), 0.94 – 0.89 (m, 3H).

【0513】 6、C22-6的合成

【0514】 將化合物C22-5 (992mg, 2.32mmol)溶於20mL甲醇和3mL水組成的混合溶劑中加入氫氧化鋰一水合物(293mg, 6.96mmol)，60℃攪拌過夜。反應結束後，將反應液冷卻至室溫，減壓蒸去溶劑，固體粗品DCM打漿，抽濾後無需純化，直接用於下一步，共得到1.21g粗品C22-6，MS [M+H] 414。

【0515】 7、C22的合成

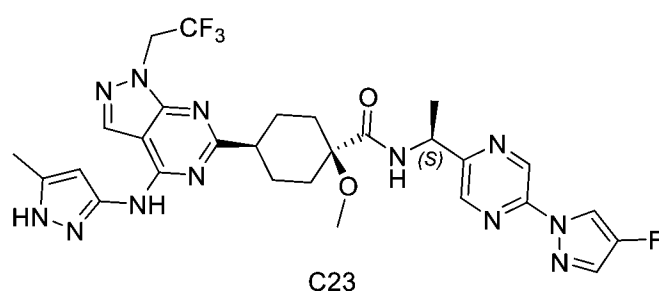
【0516】 將化合物C22-6 (280mg, 粗品)和化合物C5-5 (165

mg, 0.68mmol) 溶於 9mL DMF 中, 加入 DIPEA (700mg, 5.42mmol), 室溫攪拌 15min 後, 再加入 HATU (387mg, 1.02mmol), 然後室溫攪拌 1h。將反應液用乙酸乙酯稀釋, 有機相用飽和食鹽水洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 濃縮, 經 Prep-HPLC 純化得到 112mg 化合物 C22, MS [M+H] 603 和化合物 C22A, MS [M+H] 603。

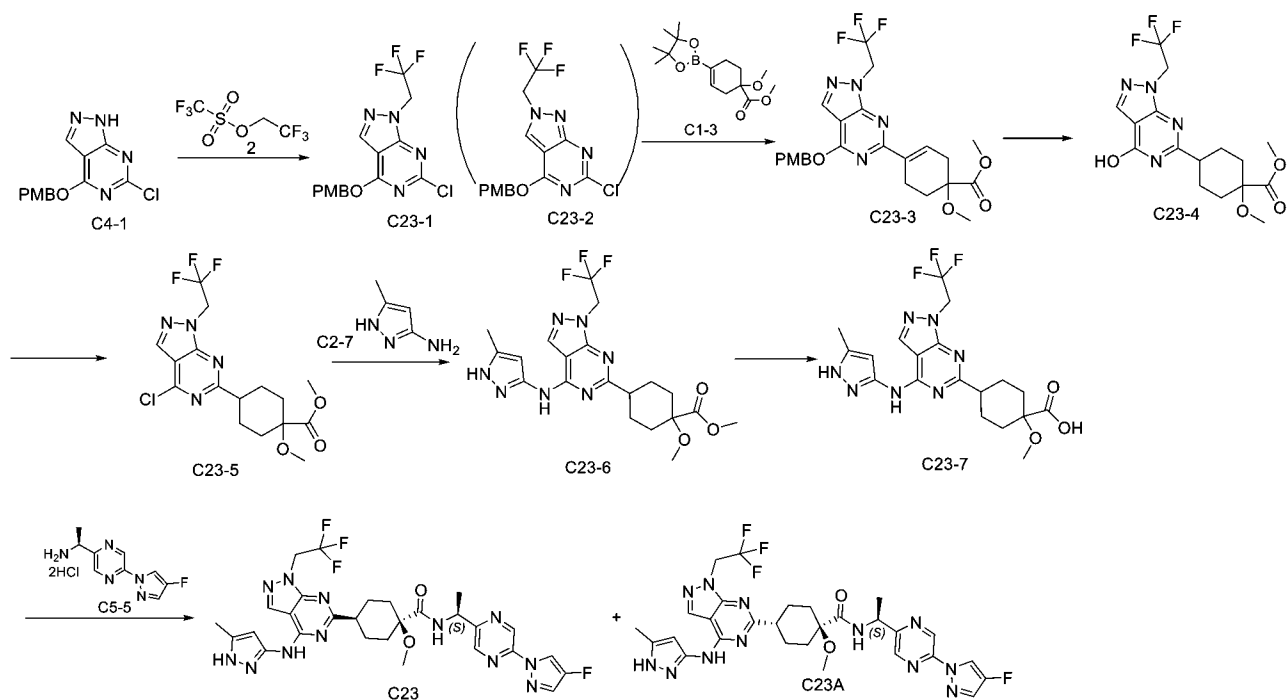
【0517】 化合物 C22 的核磁: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.23 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.34 (dd, $J = 4.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (dd, $J = 4.2, 0.9$ Hz, 2H), 5.37 – 5.26 (m, 1H), 4.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.86 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.12 – 1.85 (m, 10H), 1.56 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

【0518】 實施例 23

【0519】 本發明合成的化合物:



【0520】 合成路線及實驗過程如下:



【0521】合成路線及實驗過程如下：

【0522】1、C23-1的合成

【0523】將化合物C4-1 (1.50g, 5.17mmol) 溶解於30mL無水DMF中，依次加入碳酸鉍 (2.53g, 7.76mmol) 和2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯(1.44g, 6.21mmol)，油浴25℃攪拌過夜，減壓蒸去DMF，加入飽和食鹽水淬滅反應，然後用乙酸乙酯萃取，分離出有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮得粗品，經柱層析純化得到917mg化合物C23-1和831mg C23-2，MS [M+H]⁺ 373。

【0524】C23-1：¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.09 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.56 (s, 2H), 4.98 (q, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H).

【0525】C23-2：¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.13 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H),

5.55 (s, 2H), 4.96 (q, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H).

【0526】 2、C23-3的合成

【0527】 將化合物C23-1 (500mg, 1.30mmol)和化合物C1-3 (440mg, 1.50mmol)溶於20mL 1,4-二氧六環和4mL水混合溶劑中，依次加入醋酸鈹(30mg, 0.13mmol)，DPPF (150mg, 0.26mmol)和碳酸鉀(280mg, 2.02mmol)，將反應液氮氣保護下90℃攪拌過夜。反應結束後，冷卻至室溫，減壓濃縮，乙酸乙酯萃取，合併有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，柱層析純化得到495mg化合物C23-3，MS [M+H] 507。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.04 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.40 – 7.37 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.57 (s, 2H), 5.00 (q, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J = 3.2$ Hz, 6H), 3.34 (s, 3H), 2.95 – 2.49 (m, 5H), 2.39 – 2.23 (m, 2H), 2.19 – 2.10 (m, 1H).

【0528】 3、C23-4的合成

【0529】 將化合物C23-3 (445mg, 0.88mmol) 溶於10mL乙酸乙酯和10mL甲醇組成的混合溶劑中，然後加入濕鈹碳(45mg)，氫氣氛圍下室溫攪拌過夜。反應結束後，將反應液通過矽藻土過濾，甲醇洗滌，濾液減壓濃縮得到296mg化合物C23-4，MS [M+H] 389。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 12.03 (d, $J = 41.6$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 4.96 (q, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.81 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H), 3.31 (d, $J = 11.1$ Hz, 3H), 2.95 – 2.76 (m, 1H), 2.51 – 2.43 (m, 1H), 2.16 – 1.65 (m, 8H).

【0530】 4、C23-5的合成

【0531】將化合物C23-4 (285mg, 0.73mmol)溶於6mL三氯氧磷中，氮氣保護下，100℃攪拌3h。反應結束後減壓蒸去溶劑，而後加入碎冰，飽和碳酸氫鈉溶液調至中性，乙酸乙酯萃取，合併有機相將其用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，柱層析純化得到208mg化合物C23-5，MS [M+H] 407。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.18 (s, 1H), 5.07 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.30 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 3.15 – 2.97 (m, 1H), 2.26 – 1.64 (m, 8H).

【0532】5、C23-6的合成

【0533】將化合物C23-5(208mg, 0.51mmol)和化合物C2-7(55mg, 0.56mmol)溶於5mL DMSO中，然後加入DIPEA(133mg, 1.02mmol)，氮氣保護下100℃攪拌過夜。反應結束後，冷卻至室溫，乙酸乙酯稀釋，將有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，柱層析純化得到226mg化合物C23-6，MS [M+H] 468。

【0534】¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.87 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.97 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.32 (d, J = 14.1 Hz, 3H), 3.01 – 2.79 (m, 1H), 2.37 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.21 – 1.73 (m, 8H).

【0535】6、C23-7的合成

【0536】將化合物C23-6 (226mg, 0.48 mmol)溶於6mL甲醇和1mL水組成的混合溶劑中加入氫氧化鋰一水合物 (61mg, 1.45 mmol)，60℃攪拌過夜。反應結束後，將反應液冷卻至室溫，減壓蒸去溶劑，固體粗品DCM打漿，抽濾後無需純化，直接用於下一步，

共得到197mg粗品 C23-7，MS [M+H] 454。

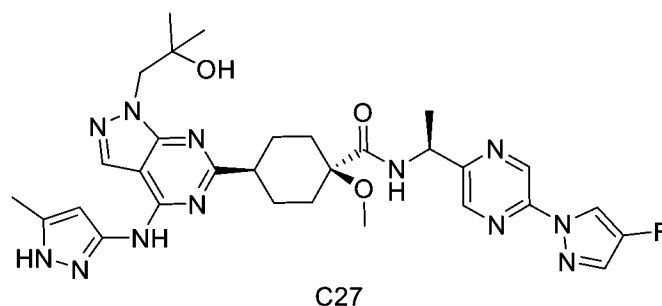
【0537】 7、C23的合成

【0538】 將化合物C23-7 (187mg，粗品)和化合物C5-5 (116 mg，0.41mmol) 溶於 8mL DMF 中，加入 DIPEA(426mg，3.30mmol)，室溫攪拌 15min 後，再加入 HATU(236mg，0.62mmol)，然後室溫攪拌 1h。將反應液用乙酸乙酯稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，經 Prep-HPLC 純化得到 84mg 化合物 C23，MS [M+H] 643 和化合物 C23A，MS [M+H] 643。

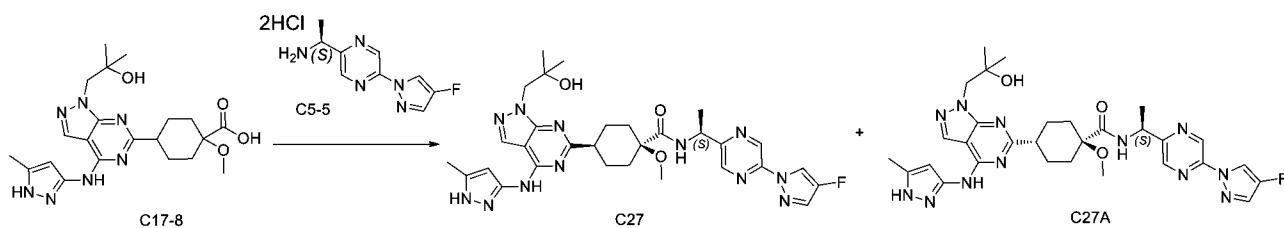
【0539】 化合物C23的核磁：¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.23 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 4.6, 0.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 4.3, 0.9 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.37 – 5.27 (m, 1H), 4.98 (q, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.09 – 1.89 (m, 8H), 1.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

【0540】 實施例 24

【0541】 本發明合成的化合物：



【0542】 合成路線及實驗過程如下：

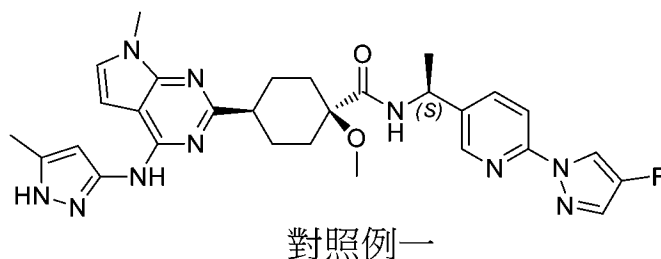


【0543】 1、C27的合成

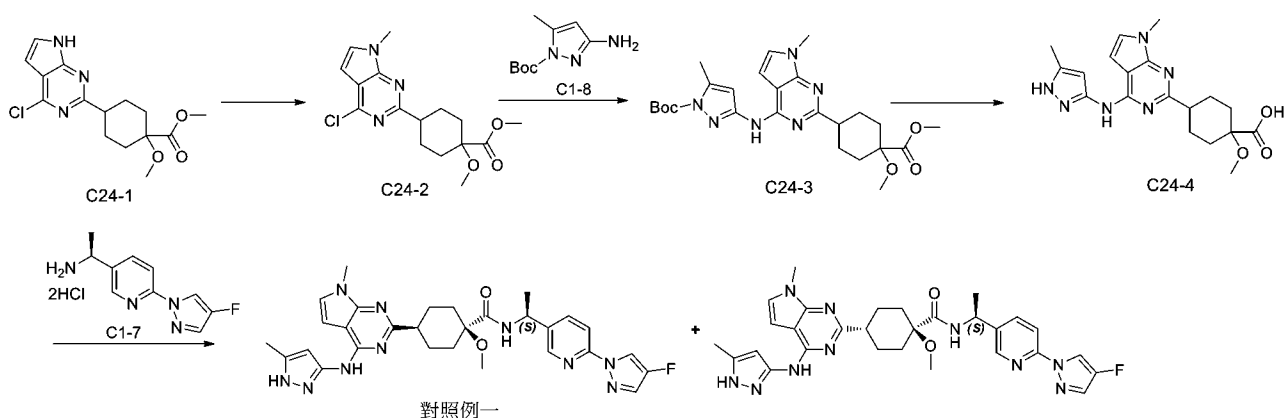
【0544】 將化合物C17-8 (50mg, 粗品) 和化合物C5-5 (32mg, 0.11mmol) 溶於2mL DMF中, 加入DIPEA (117mg, 0.91mmol), 室溫攪拌15min後, 再加入HATU (64mg, 0.168mmol), 然後室溫攪拌1h。將反應液用乙酸乙酯稀釋, 有機相用飽和食鹽水洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 濃縮, 經HPLC純化得到化合物C27。Ms [M+H] 633。

【0545】 對照例一

【0546】 本發明合成的化合物：



【0547】 合成路線及實驗過程如下：



【0548】 1、C24-2的合成

【0549】 將化合物C24-1 (800mg , 2.47mmol) , Cs_2CO_3 (1208 mg , 3.71mmol) 溶於 10mL DMF 中 , 加入碘甲烷 (697mg , 4.94mmol) , 室溫攪拌 2h , 加水 , EA 萃取 , 飽和食鹽水洗滌 , 無水硫酸鈉乾燥 , 柱層析純化得到 832mg 化合物 C24-1 。

【0550】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.06-7.05 (dd, 1H, $J=3.47\text{Hz}$, 0.89Hz), 6.47-6.45 (dd, 1H, $J=3.47\text{Hz}$, 1.62Hz), 3.79-3.77 (d, 3H, $J=7.90\text{Hz}$), 3.72-3.71 (d, 3H, $J=5.20\text{Hz}$), 3.24-3.21 (d, 3H, $J=9.21\text{Hz}$), 3.00-2.87 (m, 1H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.13-1.75 (m, 6H), 1.63-1.56 (m, 1H) .

【0551】 2、C24-3的合成

【0552】 將化合物C24-2 (832mg , 2.47mmol) , 化合物C1-8 (584mg , 2.96mmol) , $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (226mg , 0.25mmol) , *t*-Buxphos (210mg , 0.5mmol) 和 KOAc (474 mg , 4.94 mmol) 溶於 25mL 乾燥的二氧六環中 , 氮氣保護下 , 升溫至 60℃ 攪拌過夜 , 加水 , 乙酸乙酯萃取 , 飽和食鹽水洗滌 , 無水硫酸鈉乾燥 , 柱層析純化得到 671mg 化合物 C24-3 。

【0553】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (br, 1H), 7.24-7.17 (d, 1H, $J=31.17\text{Hz}$), 6.94-6.93 (d, 1H, $J=3.74\text{Hz}$), 6.38

(s, 1H), 3.81-3.79 (m, 6H), 3.35-3.30 (d, 3H, $J=20.88\text{Hz}$), 2.91-2.88(m, 1H), 2.62-2.57 (d, 3H, $J=20.57\text{Hz}$), 2.45-2.42 (m, 1H), 2.20-1.82 (m, 7H), 1.65 (s, 9H).

【0554】 3、C24-4的合成

【0555】 將化合物C24-3 (200mg, 0.4mmol) 溶於10mL MeOH和2mL H₂O中，加入LiOH (67mg, 1.6mmol)，60℃攪拌過夜，旋乾後DCM回流打漿，過濾旋乾得232mg化合物C24-4。
[M+H]:385.3。

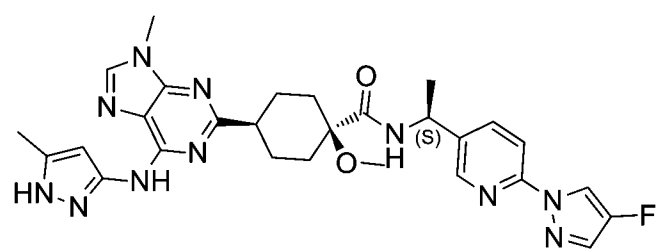
【0556】 4、對照例一的合成

【0557】 將化合物C24-4 (350mg, 粗品) 和化合物C1-7 (254mg, 0.9mmol) 溶於15mL DMF中，加入DIPEA (1.27mL, 7.3mmol)，室溫攪拌5min，再加入HATU (519mg, 1.4mmol)，然後室溫攪拌1h。將反應液用乙酸乙酯稀釋，有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，經Prep-HPLC純化得到104mg 對照例一。

【0558】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.95 (br, 1H), 9.77 (br, 1H), 8.70-8.69 (dd, 1H, $J=4.66\text{Hz}$, 0.80Hz), 8.54-8.52 (d, 1H, $J=8.78\text{Hz}$), 8.45-8.44 (d, 1H, $J=1.86\text{Hz}$), 8.02-7.99 (dd, 1H, $J=8.78\text{Hz}$, 2.39Hz), 7.93-7.92 (dd, 1H, $J=4.52\text{Hz}$, 0.80Hz), 7.89-7.87 (d, 1H, $J=8.51\text{Hz}$), 7.10-7.09 (d, 1H, $J=2.93\text{Hz}$), 6.78 (br, 2H), 5.11-5.05 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.69-2.67 (m, 1H), 2.25(s, 3H), 2.06-1.64 (m, 8H), 1.50-1.47 (d, 3H, $J=6.92\text{Hz}$).

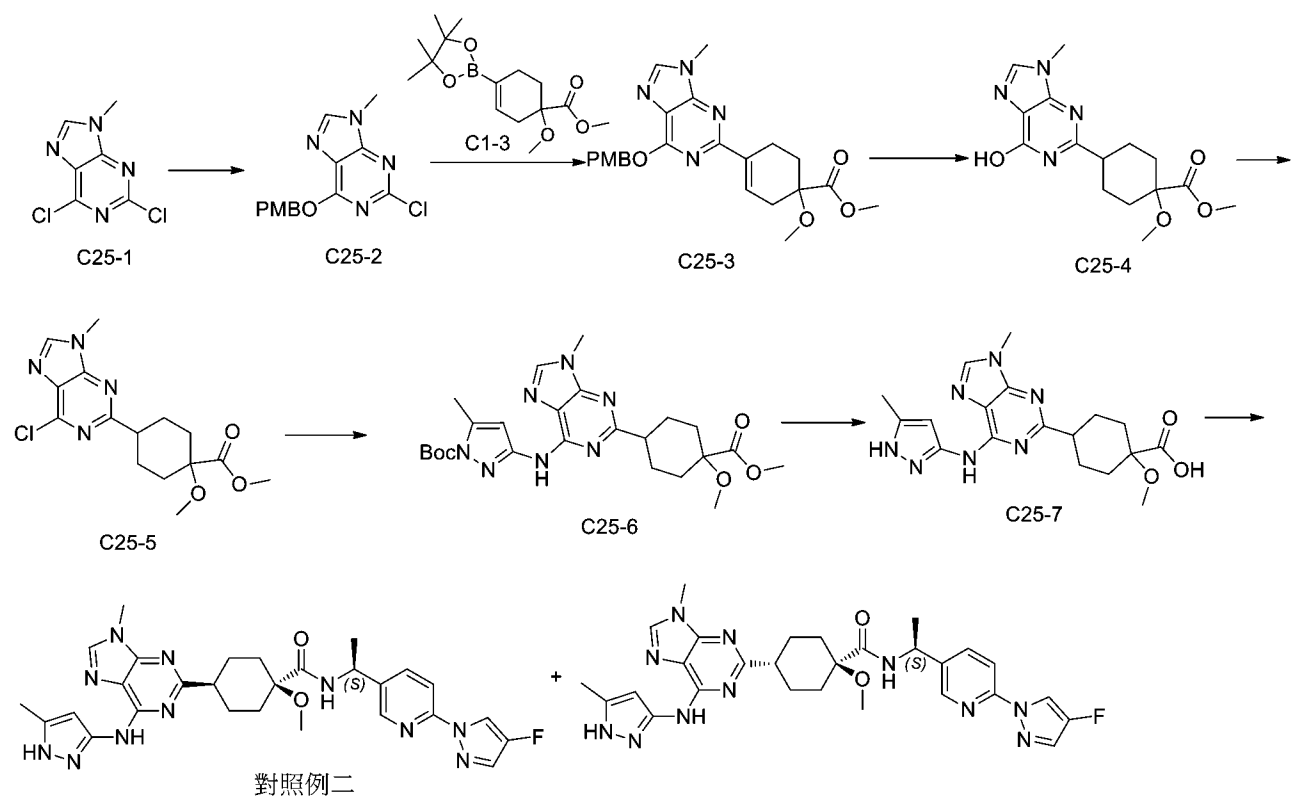
【0559】 對照例二

【0560】 本發明合成的化合物：



對照例二

【0561】 合成路線及實驗過程如下：



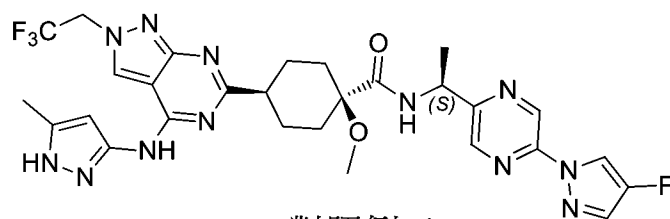
實驗過程參考對照例一的合成，得到對照例二。

【0562】 對照例二的核磁分析數據：¹H NMR (400 MHz, CDC13) 8.40-8.39(m,2H), 7.92(d,1H), 7.83(s,1H), 7.78(dd,1H), 7.58(d,1H), 6.85(d,1H), 6.77(br,1H), 5.22-5.15(m,1H), 3.86(s,3H), 3.33(s,3H), 2.93-2.88(m, 1H), 2.40(s,3H), 2.05-1.97(m,8H), 1.58(d,3H).

【0563】 其中，對照例一和二為WO2020175968A1中報道的化合物。

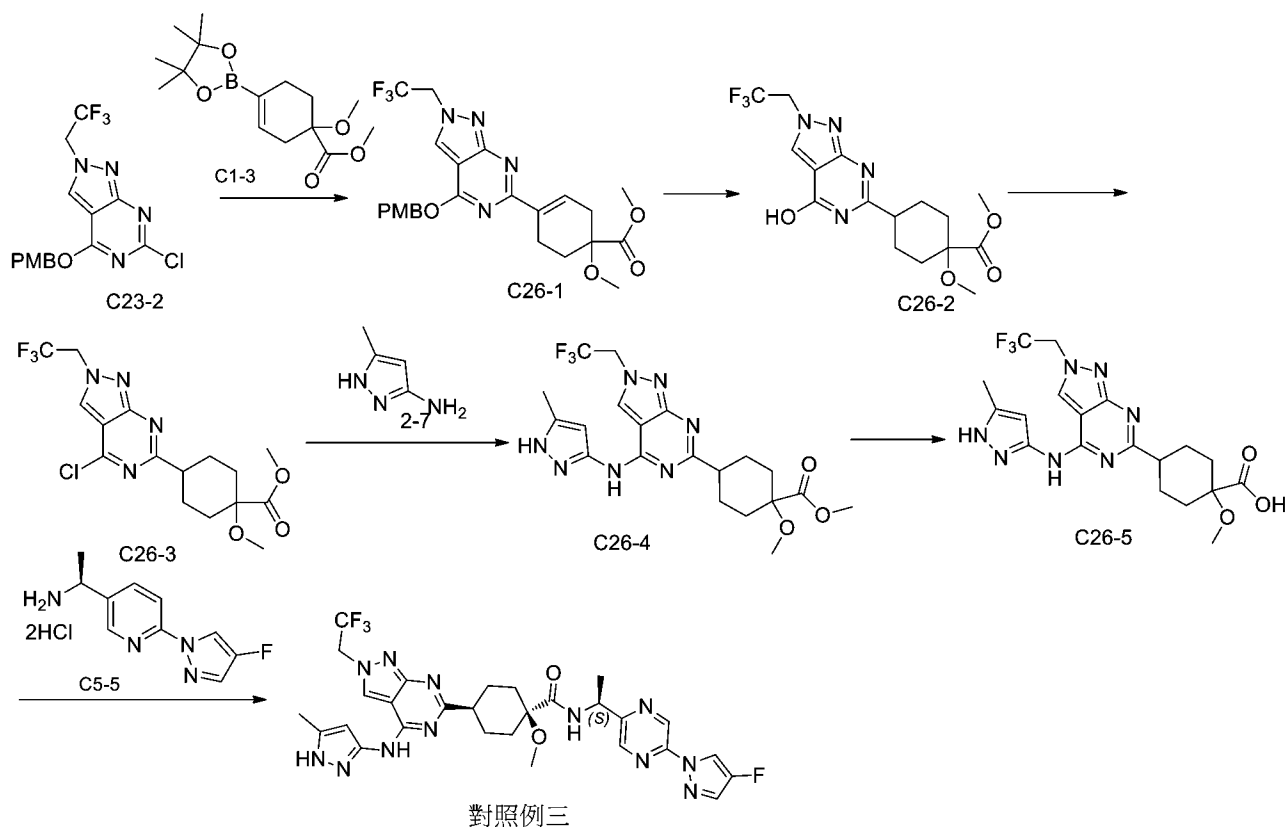
【0564】 對照例三

【0565】 本發明合成的化合物：



對照例三

【0566】 合成路線及實驗過程如下：



實驗過程參考C23的合成，得到對照例三。

【0567】 對照例三的核磁分析數據： ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 12.60 (s, 1H), 9.25 – 9.15 (m, 2H), 8.34 (t, J = 3.0 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.66 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.40 – 5.24 (m, 2H), 4.80 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.59 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.11 – 1.84 (m, 8H), 1.55 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

【0568】 試驗例1 細胞抗增殖實驗

【0569】 一、實驗材料

RPMI-1640購自BI。

Fetal bovine serum購自BI。

CellTiter-Glo®購自Promega。

Dimethyl sulfoxide (DMSO)購自TCI。

BaF3細胞購自RIKEN BRC CELL BANK。

Ba/F3-KIF5B-RET、Ba/F3-KIF5B-RET-V804L和Ba/F3-KIF5B-RET-V804M細胞由合肥中科普瑞昇生物醫藥科技有限公司構建。

Ba/F3-KIF5B-RET、Ba/F3-KIF5B-RET-V804L和Ba/F3-KIF5B-RET-V804M培養基：RPMI-1640+10%FBS+1%P/S。

讀板儀器：Molecular Devices

【0570】 二、實驗方法**【0571】 1、化合物的稀釋**

【0572】 DMSO配製1000x 化合物溶液，用生長培養基稀釋至20倍終濃度，即添加2 μ L 1000 x cpd 至98 μ L生長培養基。

【0573】 2、細胞鋪板

【0574】 細胞離心後用生長培養基重新懸浮，並採用細胞計數儀進行細胞計數。用生長培養基稀釋細胞懸液至所需濃度。取95 μ L稀釋後的細胞懸液至96孔盤。加入5 μ L 20x化合物溶液至96孔盤，最

終每孔DMSO濃度為0.1%。將96孔盤置於在 37℃，5% CO₂條件下孵育72 h。

【0575】 3、檢測

【0576】 檢測前將96孔盤平衡至室溫，每孔加入50μL CellTiter-Glo®試劑，在搖床上振搖2分鐘充分裂解細胞，室溫孵育10分鐘，用Paradigm檢測記錄螢光讀值。

【0577】 三、數據分析

【0578】 細胞活性根據公式 $\text{Cell viability(CV\%)} = (\text{RLU compound} - \text{RLU blank}) / (\text{RLU control} - \text{RLU blank}) * 100\%$ ，用Graphpad 7.0軟件進行分析，計算出相應的IC₅₀數據，在下表1中，使用以下名稱：<10.00nM=A；10.01-50.0nM=B；>50nM=C。

【0579】 表1

化合物	Ba/F3-KIF5B-RET (nM)	Ba/F3-KIF5B-RET-V804M (nM)	Ba/F3-KIF5B-RET-V804L (nM)
C1	A	A	A
C2	C	C	B
C3	A	A	A
C4	A	A	A
C5	A	A	A
C6	A	A	A
C7	A	A	A
C8	A	A	A

C9	A	A	A
C10	A	B	A
C11	B	B	B
C12	A	B	A
C13	A	B	A
C14	A	B	A
C15	A	B	A
C16	A	B	A
C18	A	A	A
C20	A	A	A
C21	B	B	B
C22	B	B	B
C23	A	B	A
對照例一	A	A	A
對照例二	C	C	C
對照例三	B	C	B

【0580】由表1可以看出，本發明化合物具有優異RET抑制活性，尤其是 Ba/F3-KIF5B-RET-V804M 和 Ba/F3-KIF5B-RET-V804L，並且母核結構及取代基位置對本發明化合物活性有顯著影響，其中，嘧啶并吡唑的母核結構的化合物活性優於嘧啶并吡咯及嘧啶并咪唑，此外，由於取代基的位置不同，例如對照例三和本發明化合物C23顯示出了較大的差別，化合物C23的抑制效果優於對照例三。

【0581】試驗例2 體內藥效研究

【0582】實驗設計

【0583】細胞培養：Ba/F3-KIF5B-RET細胞株採用1640培養基 (Biological Industries) +10% 胎牛血清 (BI)+1% 雙抗 (Penicillin Streptomycin solution，Corning，USA)，37℃ 5%CO₂培養，一周兩次傳代處理。當細胞飽和度為80%～90%，數量達到要求時，收取細胞，計數，接種。

【0584】動物：BALB/c 裸小鼠，雌性，6-8周齡，體重18～22克，共需18隻，由北京維通利華實驗動物技術有限公司提供。

【0585】腫瘤接種：將0.2mL (2×10⁶個) Ba/F3-KIF5B-RET細胞 (加基質膠，體積比為1:1) 皮下接種於每隻小鼠的右後背，腫瘤平均體積達到約150～200 mm³時開始分組投藥。

【0586】動物實驗分組和投藥方案

【0587】動物實驗分組和投藥方案如表2所示

【0588】表2

組號	動物	投藥組以及劑量 (mg/kg)		投藥體積 參數 (μL/g)		投藥
1	3	Vehicle	-	10	P.O.	BID×3 weeks
2	3	對照例一	10	10	P.O.	BID×3 weeks
3	3	C1	10	10	P.O.	BID×3 weeks

【0589】動物飼養：動物到達後在實驗環境隔離檢疫飼養7天後方能開始實驗。

【0590】實驗指標：每週兩次測量腫瘤體積及體重。腫瘤體積通過遊標卡尺測量，公式為TV = 0.5 a × b²，其中a是腫瘤的長徑，

b是腫瘤的短徑。

【0591】化合物的抑瘤療效用TGI(%)或相對腫瘤增殖率T/C(%)評價。TGI(%),反映腫瘤生長抑制率。TGI(%)的計算：
$$TGI(\%) = [(1 - (\text{某處理組投藥結束時平均瘤體積} - \text{該處理組開始投藥時平均瘤體積})) / (\text{溶劑對照組治療結束時平均瘤體積} - \text{溶劑對照組開始治療時平均瘤體積})] \times 100\%$$

【0592】相對腫瘤增殖率T/C(%)：計算公式如下：T/C(%) = TRTV / CRTV × 100% (TRTV：治療組RTV；CRTV：陰性對照組RTV)。根據腫瘤測量的結果計算出相對腫瘤體積 (relative tumor volume, RTV)，計算公式為 $RTV = V_t / V_0$ ，其中V0是分組投藥時 (即D0) 測量所得平均腫瘤體積，Vt為某一次測量時的平均腫瘤體積，TRTV與CRTV取同一天數據。

【0593】在實驗結束後將檢測腫瘤重量，並計算T/C_{weight}百分比，T_{weight}和C_{weight}分別表示投藥組和溶媒對照組的腫瘤重。

【0594】實驗結果如下表3：

【0595】表3

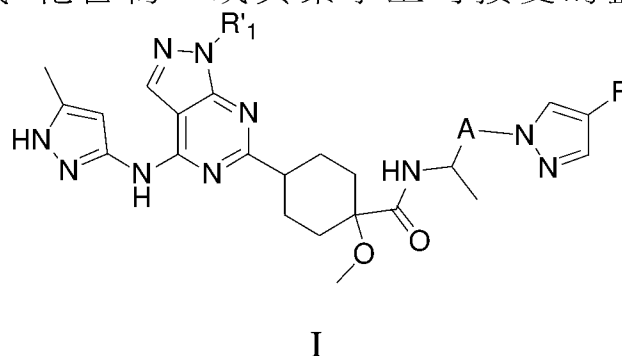
受試化合物	腫瘤體積 (mm ³)							
	0天	2天	5天	9天	12天	16天	19天	22天
空白對照	170.95	194.58	238.73	308.88	452.44	857.96	1204.47	1367.09
對照例一	169.95	157.73	144.57	185.92	204.18	272.83	277.52	292.41
C1	168.34	162.57	139.55	189.12	222.35	203.41	199.75	199.64

【0596】從上表3可以看出：相較於對照例一，本發明化合物具有優異的抑制腫瘤活性，具有應用於臨床及良好的成藥前景。

【0597】以上所述僅為本發明的實施例，並非因此限制本發明的專利範圍，凡是利用本發明說明書內容所作的等效變換，或直接或間接運用在其他相關的技術領域，均包括在本發明的專利保護範圍內。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種式I化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，



其中：

R'_1 任選自：氫、C1~C6烷基、C1~C6氘代烷基、C1~C6烷氧基、C1~C6烷胺基、C3~C6環烷基、C1~C6雜烷基、3-6元雜環基，其中，所述烷基、氘代烷基、烷氧基、烷胺基、環烷基、雜烷基和雜環基任選且獨立地被0~5個 R^a 取代；

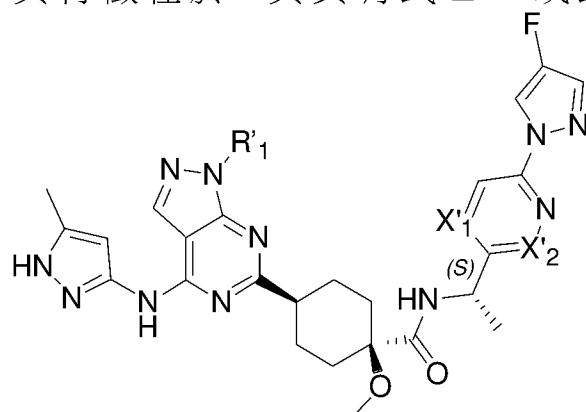
A任選自：5或6元的雜芳環，且可以含有1、2或3個雜原子，雜原子任選自N、O、S；A環上的任意氫原子可被以下取代基取代：氘、羥基、鹵素、氰基、氨基、C1~C6烷基、C1~C6鹵代烷基、C1~C6硫代烷基、C1~C6烷氧基、C1~C6雜烷基、C1~C6烷胺基；

R^a 任選自：C1~C6烷基、鹵素、羥基、氨基、C1~C6雜烷基、C1~C6烷氧基、C1~C6烷胺基、C3~C6環烷基、3~8元雜環烷基或氰基。

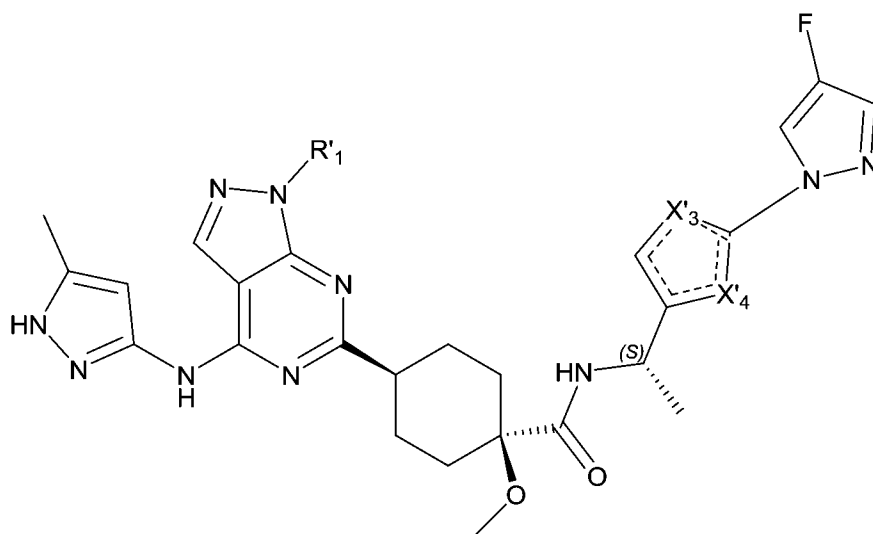
【請求項2】如請求項1所述的化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，其特徵在於，A環選自取代或未取代的下組基團：咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或噻

噻基；其中，A環上的任意氫原子可獨立地被以下取代基取代：C1～C6烷基、鹵素、羥基、氨基、C1～C6雜烷基、C1～C6烷氧基、C1～C6烷胺基或氰基。

【請求項3】如請求項1所述的化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，其特徵在於，其具有式II-1或式III-1所示的結構



II - 1



III-1

其中， $\equiv$ 表示單鍵或雙鍵；

X'_1 、 X'_2 各自獨立地選自：N或CR₅；

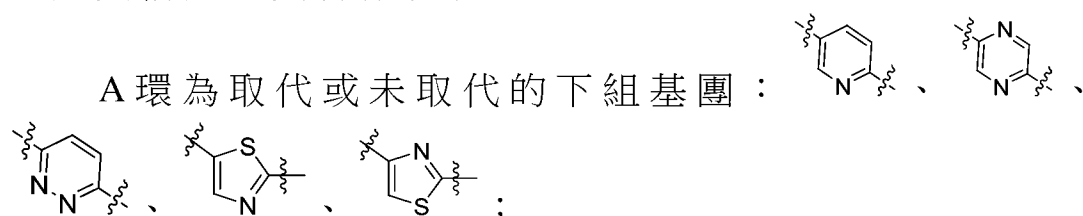
X'_3 、 X'_4 各自獨立的選自：N或S；

R₅各自獨立地任選自：氫、C1～C6烷基、C1～C6烷氧基、C1～C6烷胺基、鹵素、C1～C6雜烷基、氰基、

氨基；

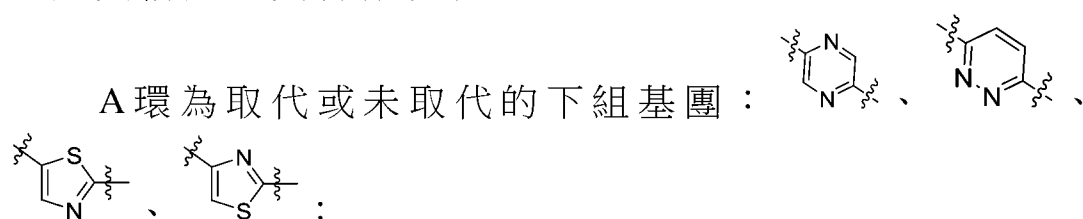
R'₁的定義如請求項1所述。

【請求項4】如請求項1或2所述的化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，其特徵在於，



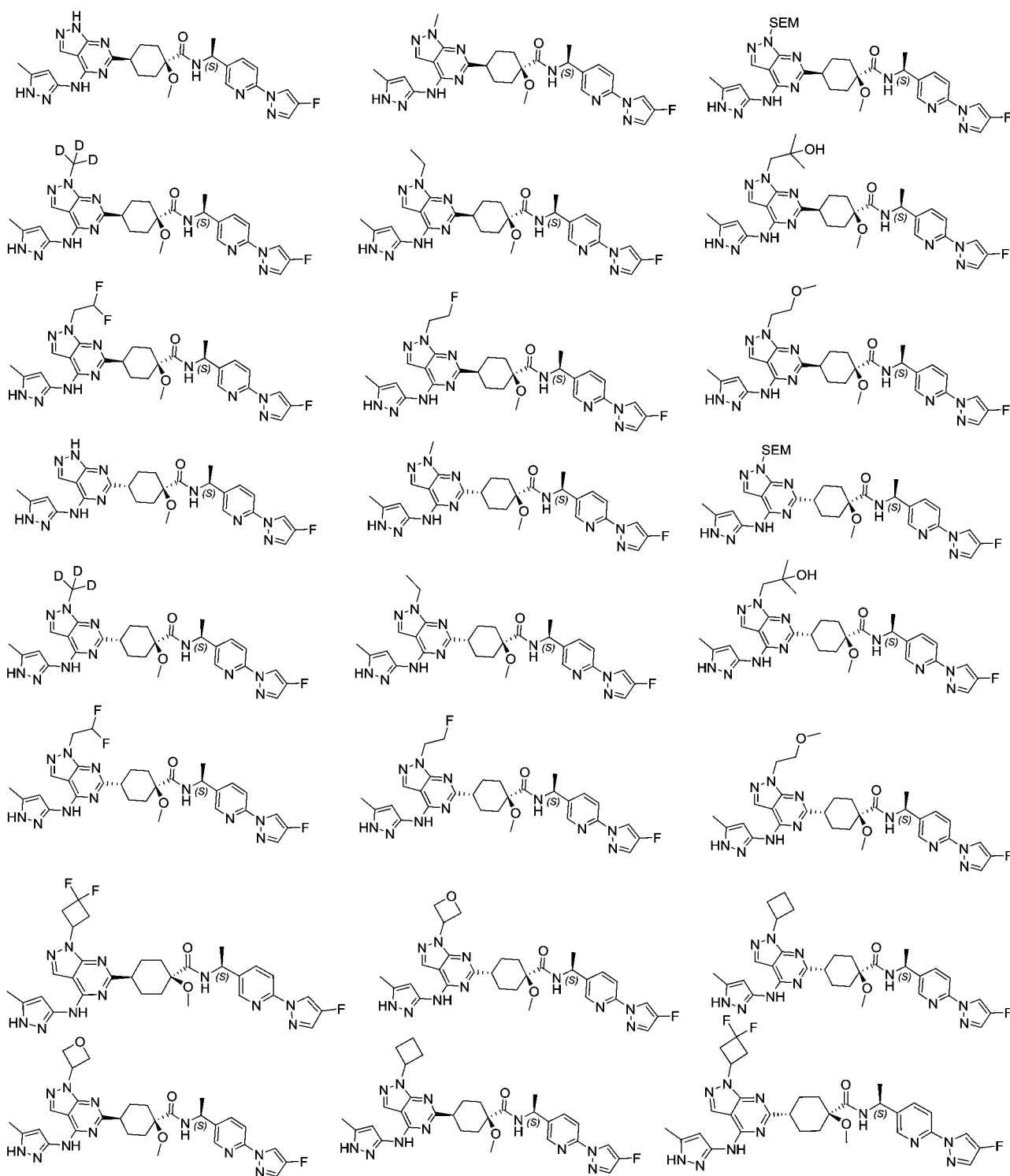
其中，所述取代是指被選自下組的一個或多個基團取代：C1～C6烷基、鹵素、羥基、氨基、C1～C6雜烷基、C1～C6烷氧基、C1～C6烷胺基或氰基。

【請求項5】如請求項1或2所述的化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，其特徵在於，



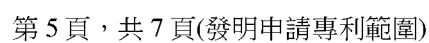
其中，所述取代是指被選自下組的一個或多個基團取代：C1～C6烷基、鹵素、羥基、氨基、C1～C6雜烷基、C1～C6烷氧基、C1～C6烷胺基或氰基。

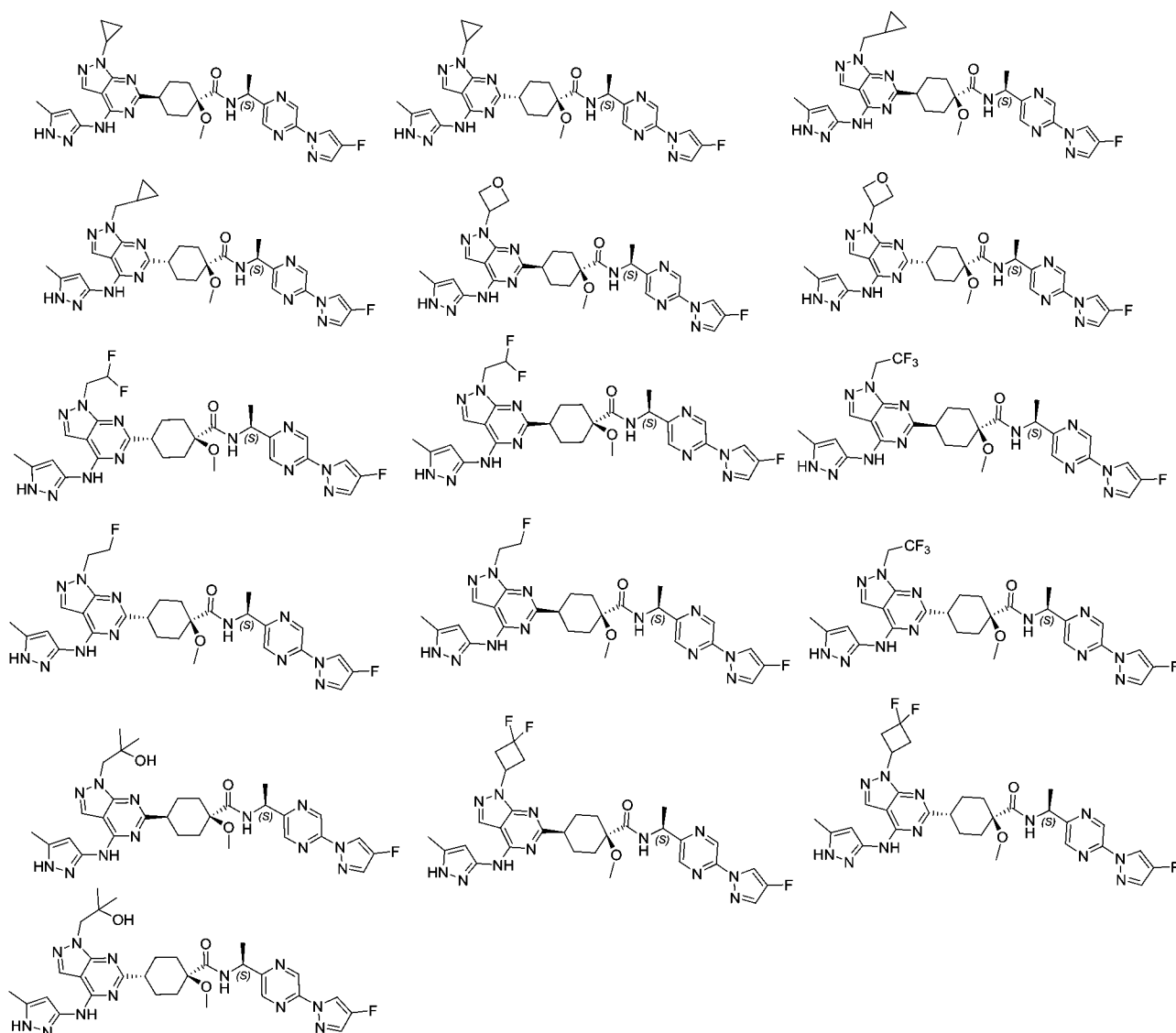
【請求項6】如請求項1所述的化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，所述化合物可以任選自以下結構所示的化合物：



○

【請求項7】如請求項1所述的化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，所述化合物可以任選自以下結構所示的化合物：



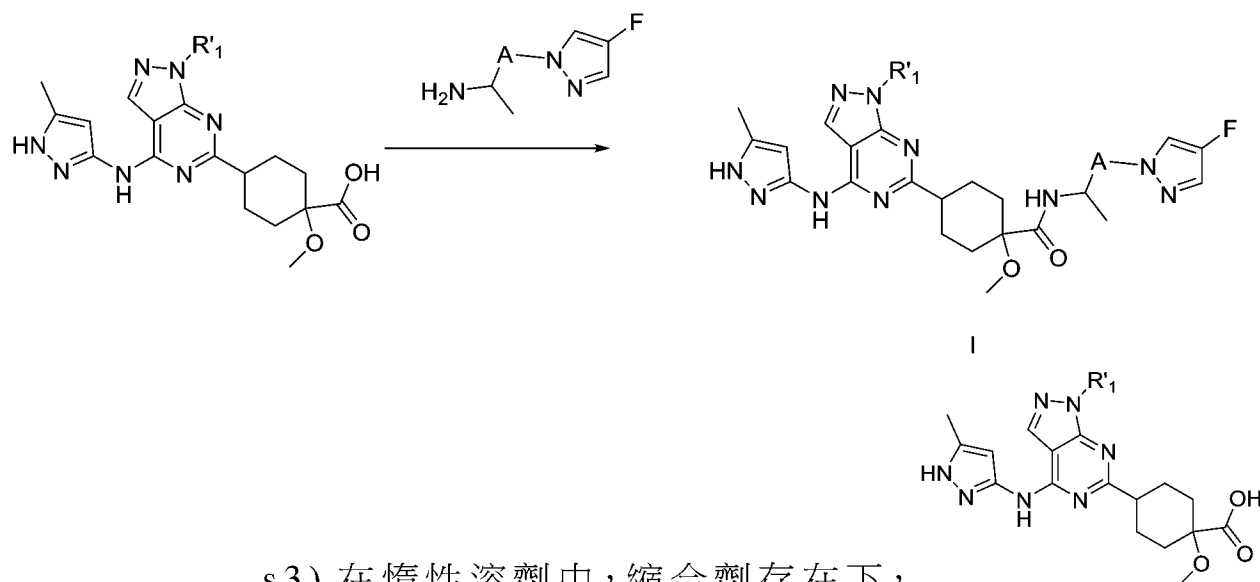


○

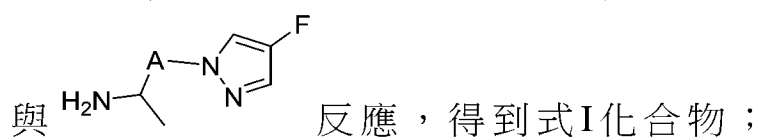
【請求項8】如請求項1或2所述的化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，其中，藥學上可接受的鹽為無機酸鹽或有機酸鹽，所述無機酸鹽選自：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽；所述有機酸鹽選自：甲酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、丙酮酸鹽、羧乙酸鹽、乙二酸鹽、丙二酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、水楊酸鹽、苦味酸鹽、谷氨酸鹽、抗壞血

酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽。

【請求項9】一種製備如請求項1所述的式I化合物的方法，其特徵在於，包括步驟



s3) 在惰性溶劑中，縮合劑存在下，



式中， R'_1 和A的定義如請求項1所述。

【請求項10】一種藥物組合物，其含有治療有效量的如請求項1～8中任一項所述的化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，以及藥學上可接受的載體。

【請求項11】一種如請求項1～8中任一項所述的化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體或如請求項10所述的藥物組合物的用途，其特徵在於，用於製備i) RET激酶抑制劑的藥物；或ii)調節RET激酶活性或治療RET相關疾病的藥物。

【請求項12】如請求項11所述的用途，其特徵在於，所述RET相關疾病為癌症。