(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

更正本

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2018 年 12 月 27 日 (27.12.2018)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2018/233526 A9

(51) 国际专利分类号:
*C07D 487/04* (2006.01) *A61P 19/02* (2006.01)
*A61K 31/4375* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
*A61K 31/505* (2006.01) *A01N 43/90* (2006.01)
*A61K 31/555* (2006.01) *A01N 55/02* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/091044

(22) 国际申请日: 2018 年 6 月 13 日 (13.06.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201710464766.9 2017年6月19日 (19.06.2017) CN

(71) 申请人: 上海和誉生物医药科技有限公司 (**ABBISKO THERAPEUTICS CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区哈雷路898弄3号, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: **张鸣鸣(ZHANG, Mingming)**; 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区蔡伦路780号721室, Shanghai 201203 (CN)。 **赵保卫(ZHAO, Baowei)**; 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区蔡伦路780号721室, Shanghai 201203 (CN)。 **喻红平(YU, Hongping)**; 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区蔡伦路780号721室, Shanghai 201203 (CN)。 **陈椎(CHEN, Zhui)**; 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区蔡伦路780号721室, Shanghai 201203 (CN)。 **徐耀昌(XU, Yaochang)**; 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区蔡伦路780号721室, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司 (**XU & PARTNERS, LLC.**); 中国上海市普陀区真北路958号天地科技广场1号楼106室, Shanghai 200333 (CN)。

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

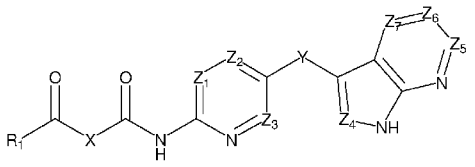
(84) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。
— 包括关于许可根据细则91.1对明显错误进行更正的信息(细则48.2(i))。

(48) 更正本的公布日:
2021 年 2 月 18 日 (18.02.2021)

(54) **Title:** CSF1R INHIBITOR, AND MANUFACTURING METHOD THEREFOR AND APPLICATION THEREOF

(54) **发明名称:** 一种CSF1R抑制剂及其制备方法和应用



（I）

(57) **Abstract:** A CSF1R inhibitor having a structure represented by formula (I), in particular, a compound represented by formula (I), and a stereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for treating cancers, autoimmune diseases, metabolic diseases, or metastatic diseases.

(57) **摘要:** 一种具有式(I)结构的CSF1R抑制剂，具体为式（Ⅰ）所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，用于治疗癌症，自身免疫性疾病、代谢性疾病或转移性疾病。

[见续页]

WO 2018/233526 A9

(15) 更正内容:
见 2021 年 2 月 18 日 (18.02.2021) 公布的公告

# 一种CSF1R抑制剂及其制备方法和应用

## 技术领域

本发明属于药物合成领域，具体涉及一种CSF1R抑制剂及其制备方法和应用。

## 技术背景

CSF1R（cFMS）全称是细胞集落刺激因子受体。CSF1R 与 cKIT，FLT3，PDGFR-a&b 同属于三类生长激素受体家族。该受体为膜蛋白，表达于巨噬细胞和单核细胞的表面，其胞外段能够与巨噬细胞集落刺激因子结合，胞内段酪氨酸激酶可激活巨噬细胞及单核细胞下游细胞生长繁殖信号通路，包括 MAPK，PI3K 等。因此，CSF1R 信号通路对巨噬、单核细胞发育和分化，以及肿瘤相关巨噬细胞（Tumor-Associated Macrophage, TAM）的生理功能有重要影响。

肿瘤免疫检查点抑制剂是近年来肿瘤治疗领域热门，这一类药物在临床上能够显著抑制肿瘤生长，甚至部分实体肿瘤在治疗后完全消退。然而，临床实验结果证明，仅有 30% 左右的病人能够对 PD-1/PD-L1 等免疫检查点抑制剂有应答。由于缺乏相关生物标志物，如何选取可能产生应答的病患人群也是目前尚未解决的问题。此外，免疫检查点抑制剂在临床实践上会产生免疫系统相关副作用，需要经验丰富的临床医生和医疗机构才能顺利开展治疗。因此，如何将免疫检查点抑制剂与小分子抑制剂联合使用，以降低毒副作用，并提升肿瘤患者的应答率，是目前抗肿瘤药物研发亟待解决的问题。

随着近年来肿瘤免疫治疗的进展，肿瘤相关巨噬细胞（TAM）和骨髓源性抑制细胞（MDSC）被认为与肿瘤内部免疫抑制微环境的形成和支持肿瘤生长的血管生成有直接关系。同时，临床研究表明，TAM 的含量与肿瘤病人预后呈负相关。而在小鼠体内的药效实验证明，抑制 CSF1R 信号通路，能够显著降低肿瘤内部对免疫系统有抑制性的巨噬细胞数量，并提高 CD8 阳性的 T 细胞含量。这些实验结果表明，CSF1R 小分子抑制剂可能会逆转肿瘤内部的免疫抑制环境，促进免疫系统的活化，并延长肿瘤患者的生命。

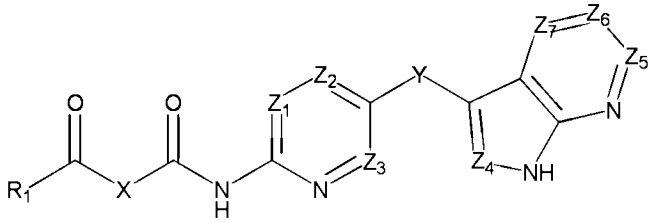
小分子激酶抑制剂普遍存在选择性问题，尤其是对于同一激酶家族中的其他成员。由于本专利中的小分子药物在未来临床实验中可能与其他免疫检查点抑制剂联合使用，因此，发明人在长期的研究过程中试图通过优化分子结构以提高CSF1R靶点的抑制作用和对于其他激酶受体的选择性，提高治疗窗口, 降低临床毒副作用的可能性。因此，如何找到具有更高选择性的 CSF1R 小分子抑制剂，满足国内对肺癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、宫颈癌、黑色素瘤、胰腺癌、头颈癌、神经胶质瘤以及腱鞘巨细胞瘤等肿瘤靶向治疗的需求成为科学家们当前研究的重要内容。

## 发明内容

本申请的发明人经过广泛而深入地研究，首次研发出一种具有式(Ⅰ)结构的 CSF1R 抑制剂及其制备方法和应用。本发明系列化合物对 CSF1R 激酶活性具有很强的抑制作用，可广泛应用于制备治疗癌症、肿瘤、自身免疫性疾病、代谢性疾病或转移性疾病的药物，特别是治疗卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌、宫颈癌、成胶质细胞瘤、多发性骨髓瘤、

代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移或骨转移性癌症的药物，有望开发成新一代 CSF1R 抑制剂药物。在此基础上，完成了本发明。

本发明第一方面提供一种式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



（I）

其中，X 选自-N($R_2$)-或-C($R_3R_4$)-；

Y 选自键、-O-、-S(O)$_r$-、-CH=CH-、-C($R_5R_6$)-或-N($R_7$)-；

$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$ 各自独立地选自 C($R_8$)或 N；

$Z_4$、$Z_5$、$Z_6$、$Z_7$ 各自独立地选自 C($R_9$)或 N；

$R_1$ 选自氢、氘、羟基、$C_{1-8}$ 烷基、$C_{1-8}$ 烷氧基、$C_{2-8}$ 链烯基、$C_{2-8}$ 链炔基、$C_{3-10}$ 环烷基、$C_{3-10}$ 环烷氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环氧基、$C_{5-10}$ 芳基、$C_{5-10}$ 芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基或-$NR_{10}R_{11}$，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-8}$ 烷基、$C_{2-8}$ 链烯基、$C_{2-8}$ 链炔基、卤取代 $C_{1-8}$ 烷基、$C_{3-10}$ 环烷基、3-10 元杂环基、$C_{5-10}$ 芳基、5-10 元杂芳基、-$C_{0-8}$-S(O)$_r$$R_{13}$、-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-8}$-C(O)O$R_{14}$、-$C_{0-8}$-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-8}$-O-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-8}$-$NR_{16}R_{17}$、-$C_{0-8}$-C(O)$NR_{16}R_{17}$ 或-$C_{0-8}$-N($R_{16}$)-C(O)$R_{15}$ 的取代基所取代；

$R_2$ 选自氢、氘、$C_{1-8}$ 烷基、$C_{3-10}$ 环烷基 $C_{1-8}$ 烷基、$C_{2-8}$ 链烯基、$C_{2-8}$ 链炔基、$C_{3-10}$ 环烷基、3-10 元杂环基、$C_{5-10}$ 芳基、5-10 元杂芳基、-$C_{0-8}$-S(O)$_r$$R_{13}$、-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-8}$-C(O)O$R_{14}$、-$C_{0-8}$-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-8}$-O-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-8}$-$NR_{16}R_{17}$、-$C_{0-8}$-C(O)$NR_{16}R_{17}$ 或-$C_{0-8}$-N($R_{16}$)-C(O)$R_{15}$；

或者，

$R_1$ 与 $R_2$ 和其直接相连的基团一起形成 3-10 元杂环基，所述的 3-10 元杂环任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-8}$ 烷基、$C_{2-8}$ 链烯基、$C_{2-8}$ 链炔基、卤取代 $C_{1-8}$ 烷基、$C_{3-10}$ 环烷基、3-10 元杂环基、$C_{5-10}$ 芳基、5-10 元杂芳基、-$C_{0-8}$-S(O)$_r$$R_{13}$、-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-8}$-C(O)O$R_{14}$、-$C_{0-8}$-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-8}$-O-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-8}$-$NR_{16}R_{17}$、-$C_{0-8}$-C(O)$NR_{16}R_{17}$ 或-$C_{0-8}$-N($R_{16}$)-C(O)$R_{15}$ 的取代基所取代；

$R_3$、$R_4$ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-8}$ 烷基、$C_{2-8}$ 链烯基、$C_{2-8}$ 链炔基、卤取代 $C_{1-8}$ 烷基、$C_{3-10}$ 环烷基、3-10 元杂环基、$C_{5-10}$ 芳基、5-10 元杂芳基、-$C_{0-8}$-S(O)$_r$$R_{13}$、-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-8}$-C(O)O$R_{14}$、-$C_{0-8}$-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-8}$-O-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-8}$-$NR_{16}R_{17}$、-$C_{0-8}$-C(O)$NR_{16}R_{17}$ 或-$C_{0-8}$-N($R_{16}$)-C(O)$R_{15}$，或者，

$R_3$ 与 $R_4$ 和其直接相连的碳原子一起形成 $C_{3-10}$ 环烷基或 3-10 元杂环基，所述的 $C_{3-10}$ 环烷或 3-10 元杂环任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-8}$ 烷基、$C_{2-8}$ 链烯基、$C_{2-8}$ 链炔基、卤取代 $C_{1-8}$ 烷基、$C_{3-10}$ 环烷基、3-10 元杂环基、$C_{5-10}$ 芳基、5-10 元杂芳基、-$C_{0-8}$-S(O)$_r$$R_{13}$、-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-8}$-C(O)O$R_{14}$、-$C_{0-8}$-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-8}$-O-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-8}$-$NR_{16}R_{17}$、-$C_{0-8}$-C(O)$NR_{16}R_{17}$ 或-$C_{0-8}$-N($R_{16}$)-C(O)$R_{15}$ 的取代基所取代；

$R_5$、$R_6$各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-8}$烷基、$C_{2-8}$链烯基、$C_{2-8}$链炔基、卤取代$C_{1-8}$烷基、$C_{3-10}$环烷基、3-10元杂环基、$C_{5-10}$芳基、5-10元杂芳基、-$C_{0-8}$-$S(O)_rR_{13}$、-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-8}$-$C(O)OR_{14}$、-$C_{0-8}$-$C(O)R_{15}$、-$C_{0-8}$-O-$C(O)R_{15}$、-$C_{0-8}$-$NR_{16}R_{17}$、-$C_{0-8}$-$C(O)NR_{16}R_{17}$或-$C_{0-8}$-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$，或者，

$R_5$、$R_6$和其直接相连的碳原子一起形成羰基、$C_{3-10}$环烷基或3-10元杂环基，所述的$C_{3-10}$环烷或3-10元杂环任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-8}$烷基、$C_{2-8}$链烯基、$C_{2-8}$链炔基、卤取代$C_{1-8}$烷基、$C_{3-10}$环烷基、3-10元杂环基、$C_{5-10}$芳基、5-10元杂芳基、-$C_{0-8}$-$S(O)_rR_{13}$、-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-8}$-$C(O)OR_{14}$、-$C_{0-8}$-$C(O)R_{15}$、-$C_{0-8}$-O-$C(O)R_{15}$、-$C_{0-8}$-$NR_{16}R_{17}$、-$C_{0-8}$-$C(O)NR_{16}R_{17}$或-$C_{0-8}$-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代；

$R_7$选自氢、氘、$C_{1-8}$烷基、$C_{3-10}$环烷基$C_{1-8}$烷基、$C_{2-8}$链烯基、$C_{2-8}$链炔基、$C_{3-10}$环烷基、3-10元杂环基、$C_{5-10}$芳基、5-10元杂芳基、-$C_{0-8}$-$S(O)_rR_{13}$、-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-8}$-$C(O)OR_{14}$、-$C_{0-8}$-$C(O)R_{15}$、-$C_{0-8}$-O-$C(O)R_{15}$、-$C_{0-8}$-$NR_{16}R_{17}$、-$C_{0-8}$-$C(O)NR_{16}R_{17}$或-$C_{0-8}$-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$；

各$R_8$、$R_9$独立选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-8}$烷基、$C_{2-8}$链烯基、$C_{2-8}$链炔基、$C_{3-10}$环烷基、3-10元杂环基、$C_{5-10}$芳基、5-10元杂芳基、-$C_{0-8}$-S(O) (=$NR_{12}$)$R_{13}$、-$C_{0-8}$-$B(OR_{14})_2$、-$C_{0-8}$-$P(O)(R_{15})_2$、-$C_{0-8}$-$S(O)_rR_{13}$、-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-8}$-$C(O)OR_{14}$、-$C_{0-8}$-$C(O)R_{15}$、-$C_{0-8}$-O-$C(O)R_{15}$、-$C_{0-8}$-$NR_{16}R_{17}$、-$C_{0-8}$-$C(O)NR_{16}R_{17}$或-$C_{0-8}$-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、=O、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-8}$烷基、$C_{2-8}$链烯基、$C_{2-8}$链炔基、卤取代$C_{1-8}$烷基、$C_{3-10}$环烷基、3-10元杂环基、$C_{5-10}$芳基、5-10元杂芳基、-$C_{0-8}$-$S(O)_rR_{13}$、-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-8}$-$C(O)OR_{14}$、-$C_{0-8}$-$C(O)R_{15}$、-$C_{0-8}$-O-$C(O)R_{15}$、-$C_{0-8}$-$NR_{16}R_{17}$、-$C_{0-8}$-$C(O)NR_{16}R_{17}$或-$C_{0-8}$-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代；

各$R_{10}$、$R_{11}$独立选自氢、氘、$C_{1-8}$烷基、$C_{3-10}$环烷基$C_{1-8}$烷基、$C_{2-8}$链烯基、$C_{2-8}$链炔基、$C_{3-10}$环烷基、3-10元杂环基、$C_{5-10}$芳基、5-10元杂芳基、-$C_{0-8}$-$S(O)_rR_{13}$、-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-8}$-$C(O)OR_{14}$、-$C_{0-8}$-$C(O)R_{15}$、-$C_{0-8}$-O-$C(O)R_{15}$、-$C_{0-8}$-$NR_{16}R_{17}$、-$C_{0-8}$-$C(O)NR_{16}R_{17}$或-$C_{0-8}$-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$；

各$R_{12}$独立选自氢、氘、$C_{1-8}$烷基、$C_{3-10}$环烷基$C_{1-8}$烷基、$C_{2-8}$链烯基、$C_{2-8}$链炔基、$C_{3-10}$环烷基、3-10元杂环基、$C_{5-10}$芳基、5-10元杂芳基、-$C_{0-8}$-$S(O)_rR_{13}$、-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-8}$-$C(O)OR_{14}$、-$C_{0-8}$-$C(O)R_{15}$、-$C_{0-8}$-O-$C(O)R_{15}$、-$C_{0-8}$-$NR_{16}R_{17}$、-$C_{0-8}$-$C(O)NR_{16}R_{17}$或-$C_{0-8}$-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$；

各$R_{13}$独立选自氢、氘、羟基、$C_{1-8}$烷基、$C_{1-8}$烷氧基、卤取代$C_{1-8}$烷基、卤取代$C_{1-8}$烷氧基、$C_{2-8}$链烯基、$C_{3-10}$环烷基、$C_{3-10}$环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、$C_{5-10}$芳基、$C_{5-10}$芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基或-$NR_{16}R_{17}$，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、羰基、$C_{1-8}$烷基、$C_{1-8}$烷氧基、$C_{3-10}$环烷基、$C_{3-10}$环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、$C_{5-10}$芳基、$C_{5-10}$芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基或-$NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

各$R_{14}$独立选自氢、氘、$C_{1-8}$烷基、$C_{2-8}$链烯基、$C_{3-10}$环烷基、3-10元杂环基、$C_{5-10}$芳基或5-10元杂芳基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、羰基、氰基、$C_{1-8}$烷基、$C_{1-8}$烷氧基、$C_{3-10}$环烷基、$C_{3-10}$环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、$C_{5-10}$芳基、$C_{5-10}$芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基或-$NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

各$R_{15}$独立选自氢、氘、羟基、$C_{1-8}$烷基、$C_{1-8}$烷氧基、$C_{2-8}$链烯基、$C_{2-8}$链炔基、$C_{3-10}$环烷基、$C_{3-10}$环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、$C_{5-10}$芳基、$C_{5-10}$芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基或$-NR_{16}R_{17}$，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氰基、$C_{1-8}$烷基、$C_{1-8}$烷氧基、$C_{3-10}$环烷基、$C_{3-10}$环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、$C_{5-10}$芳基、$C_{5-10}$芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基或$-NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

各 $R_{16}$、各 $R_{17}$ 独立选自氢、氘、羟基、$C_{1-8}$ 烷基、$C_{2-8}$ 链烯基、$C_{2-8}$ 链炔基、$C_{3-10}$ 环烷基、3-10 元杂环基、$C_{5-10}$ 芳基、5-10 元杂芳基、磺酰基、甲磺酰基、异丙磺酰基、环丙基磺酰基、对甲苯磺酰基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或 $C_{1-8}$ 烷酰基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、$C_{1-8}$ 烷基、$C_{1-8}$ 烷氧基、$C_{3-10}$ 环烷基、$C_{3-10}$ 环烷氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环氧基、$C_{5-10}$ 芳基、$C_{5-10}$ 芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或 $C_{1-8}$ 烷酰基的取代基所取代；

或者，$R_{16}$、$R_{17}$和其直接相连的氮原子一起形成 5-10 元杂环基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、$C_{1-8}$ 烷基、$C_{1-8}$ 烷氧基、$C_{3-10}$ 环烷基、$C_{3-10}$ 环烷氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环氧基、$C_{5-10}$ 芳基、$C_{5-10}$ 芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或 $C_{1-8}$ 烷酰基的取代基所取代；

各 r 独立为 0、1 或 2。

作为优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中 Y 选自 $-C(R_5R_6)-$；

$R_5$、$R_6$ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{2-4}$ 链烯基、$C_{2-4}$ 链炔基、卤取代 $C_{1-4}$ 烷基、$C_{3-8}$ 环烷基、3-8 元杂环基、$C_{5-8}$ 芳基、5-8 元杂芳基、$-C_{0-4}-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-4}-O-R_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-4}-C(O)NR_{16}R_{17}$ 或 $-C_{0-4}-N(R_{16})-C(O)R_{15}$，或者，

$R_5$、$R_6$ 和其直接相连的碳原子一起形成羰基、$C_{3-8}$ 环烷基或 3-8 元杂环基，所述的 $C_{3-10}$ 环烷或 3-10 元杂环任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{2-4}$ 链烯基、$C_{2-4}$ 链炔基、卤取代 $C_{1-4}$ 烷基、$C_{3-8}$ 环烷基、3-8 元杂环基、$C_{5-8}$ 芳基、5-8 元杂芳基、$-C_{0-4}-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-4}-O-R_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-4}-C(O)NR_{16}R_{17}$ 或 $-C_{0-4}-N(R_{16})-C(O)R_{15}$ 的取代基所取代。

作为进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中 Y 选自 $-C(R_5R_6)-$；

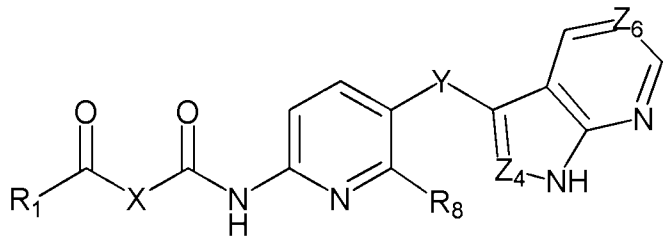
$R_5$、$R_6$ 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基、异丙基、烯丙基、三氟甲基、环丙基、环丁基、3-氧杂环丁基、甲氧基、三氟甲氧基、甲氧甲基、甲氧羰基、乙酰氧基、氨基、二甲氨基或乙酰氨基，或者，$R_5$ 与 $R_6$ 和其直接相连的碳原子一起形成羰基、环丙基或环丁基，所述的环丙基或环丁基任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、甲基、乙基、异丙基、烯丙基、三氟甲基、环丙基、环丁基、3-氧杂环丁基、甲氧基、三氟甲氧基、甲氧甲基、甲氧羰基、乙酰氧基、氨基、二甲氨基或乙酰氨基的取代基所取代。

作为进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中各 $R_8$ 独立选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-8}$ 烷基、$C_{2-8}$ 链烯基、$C_{2-8}$ 链炔基、$C_{3-10}$ 环烷基、3-10 元杂环基、$C_{5-10}$ 芳基、5-10 元杂芳基、$-C_{0-4}-S(O)(=NR_{12})R_{13}$、$-C_{0-4}-B(OR_{14})_2$、

-$C_{0-4}$-P(O)($R_{15}$)$_2$、-$C_{0-4}$-S(O)$_r$$R_{13}$、-$C_{0-4}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-4}$-C(O)O$R_{14}$、-$C_{0-4}$-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-4}$-O-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-4}$-N$R_{16}$$R_{17}$、-$C_{0-4}$-C(O)N$R_{16}$$R_{17}$或-$C_{0-4}$-N($R_{16}$)-C(O)$R_{15}$，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-4}$烷基、$C_{2-4}$链烯基、$C_{2-4}$链炔基、卤取代$C_{1-4}$烷基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{5-8}$芳基、5-8元杂芳基、-$C_{0-4}$-S(O)$_r$$R_{13}$、-$C_{0-4}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-4}$-C(O)O$R_{14}$、-$C_{0-4}$-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-4}$-O-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-4}$-N$R_{16}$$R_{17}$、-$C_{0-4}$-C(O)N$R_{16}$$R_{17}$或-$C_{0-4}$-N($R_{16}$)-C(O)$R_{15}$的取代基所取代。

作为更进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中各$R_8$独立选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基、异丙基、烯丙基、乙炔基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、甲氧甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氘甲基或氨基。

作为进一步优选的方案，所述的式(I)化合物具有如下式(Ⅱ)化合物结构：



（Ⅱ）

其中，X选自-N($R_2$)-或-C($R_3$$R_4$)-；Y选自-C($R_5$$R_6$)-；

$R_1$选自氢、氘、羟基、$C_{1-4}$烷基、$C_{1-4}$烷氧基、$C_{2-4}$链烯基、$C_{2-4}$链炔基、$C_{3-8}$环烷基、$C_{3-8}$环烷氧基、3-8元杂环基、3-8元杂环氧基、$C_{5-8}$芳基、$C_{5-8}$芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基或-N$R_{10}$$R_{11}$，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-4}$烷基、$C_{2-4}$链烯基、$C_{2-4}$链炔基、卤取代$C_{1-4}$烷基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{5-8}$芳基、5-8元杂芳基、-$C_{0-4}$-S(O)$_r$$R_{13}$、-$C_{0-4}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-4}$-C(O)O$R_{14}$、-$C_{0-4}$-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-4}$-O-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-4}$-N$R_{16}$$R_{17}$、-$C_{0-4}$-C(O)N$R_{16}$$R_{17}$或-$C_{0-4}$-N($R_{16}$)-C(O)$R_{15}$的取代基所取代；

$R_2$选自氢、氘、$C_{1-4}$烷基、$C_{3-8}$环烷基$C_{1-4}$烷基、$C_{2-4}$链烯基、$C_{2-4}$链炔基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{5-8}$芳基、5-8元杂芳基、-$C_{0-4}$-S(O)$_r$$R_{13}$、-$C_{0-4}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-4}$-C(O)O$R_{14}$、-$C_{0-4}$-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-4}$-O-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-4}$-N$R_{16}$$R_{17}$、-$C_{0-4}$-C(O)N$R_{16}$$R_{17}$或-$C_{0-4}$-N($R_{16}$)-C(O)$R_{15}$；

或者，

$R_1$与$R_2$和其直接相连的基团一起形成3-8元杂环基，所述的3-8元杂环任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-4}$烷基、$C_{2-4}$链烯基、$C_{2-4}$链炔基、卤取代$C_{1-4}$烷基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{5-8}$芳基、5-8元杂芳基、-$C_{0-4}$-S(O)$_r$$R_{13}$、-$C_{0-4}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-4}$-C(O)O$R_{14}$、-$C_{0-4}$-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-4}$-O-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-4}$-N$R_{16}$$R_{17}$、-$C_{0-4}$-C(O)N$R_{16}$$R_{17}$或-$C_{0-4}$-N($R_{16}$)-C(O)$R_{15}$的取代基所取代；

$R_3$、$R_4$各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-4}$烷基、$C_{2-4}$链烯基、$C_{2-4}$链炔基、卤取代$C_{1-4}$烷基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{5-8}$芳基、5-8元杂芳基、-$C_{0-4}$-S(O)$_r$$R_{13}$、-$C_{0-4}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-4}$-C(O)O$R_{14}$、-$C_{0-4}$-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-4}$-O-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-4}$-N$R_{16}$$R_{17}$、-$C_{0-4}$-C(O)N$R_{16}$$R_{17}$或-$C_{0-4}$-N($R_{16}$)-C(O)$R_{15}$，或者，$R_3$与$R_4$和其直接相连的碳原子一起形成$C_{3-8}$环烷基或3-8元杂环基，所述的$C_{3-8}$环烷或3-8元杂环任选进一步被一个或多个选自氘、

卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-4}$烷基、$C_{2-4}$链烯基、$C_{2-4}$链炔基、卤取代$C_{1-4}$烷基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{5-8}$芳基、5-8元杂芳基、$-C_{0-4}-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-4}-O-R_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-4}-C(O)NR_{16}R_{17}$或$-C_{0-4}-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代；

$R_5$、$R_6$各自独立的选自氢、氘、氟、甲基、甲氧基、三氟甲氧基或甲氧甲基，或者，$R_5$与$R_6$和其直接相连的碳原子一起形成羰基、环丙基或环丁基；

$R_8$选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基或甲氧基；

$Z_4$、$Z_6$、$R_9$、$R_{10}$、$R_{11}$、$R_{13}$、$R_{14}$、$R_{15}$、$R_{16}$、$R_{17}$、r如式(I)化合物所定义。

作为更进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中X选自$-N(R_2)-$或$-C(R_3R_4)-$；Y选自$-C(R_5R_6)-$；$Z_4$选自CH或N；$Z_6$选自$C(R_9)$或N；

$R_1$选自$C_{1-4}$烷基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{5-8}$芳基或5-8元杂芳基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-4}$烷基、$C_{2-4}$链烯基、$C_{2-4}$链炔基、卤取代$C_{1-4}$烷基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{5-8}$芳基、5-8元杂芳基、$-C_{0-4}-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-4}-O-R_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-4}-C(O)NR_{16}R_{17}$或$-C_{0-4}-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代；

$R_2$选自氢、氘、$C_{1-4}$烷基、$C_{3-8}$环烷基$C_{1-4}$烷基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{5-8}$芳基或5-8元杂芳基；

或者，

$R_1$与$R_2$和其直接相连的基团一起形成3-6元杂环基，所述的3-6元杂环任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-4}$烷基、$C_{2-4}$链烯基、$C_{2-4}$链炔基、卤取代$C_{1-4}$烷基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{5-8}$芳基、5-8元杂芳基、$-C_{0-4}-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-4}-O-R_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-4}-C(O)NR_{16}R_{17}$或$-C_{0-4}-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代；

$R_3$、$R_4$各自独立的选自氢、氘、$C_{1-4}$烷基、$C_{3-6}$环烷基、3-6元杂环基、$C_{5-6}$芳基或5-6元杂芳基，或者，$R_3$与$R_4$和其直接相连的碳原子一起形成$C_{3-6}$环烷基或3-6元杂环基；

$R_5$、$R_6$各自独立的选自氢、氘、氟、甲基、甲氧基、三氟甲氧基或甲氧甲基，或者，$R_5$与$R_6$和其直接相连的碳原子一起形成羰基、环丙基或环丁基；

$R_8$独立选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基或甲氧基；

$R_9$选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-4}$烷基、$C_{2-4}$链烯基、$C_{2-4}$链炔基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{5-8}$芳基、5-8元杂芳基、$-C_{0-4}-S(O)(=NR_{12})R_{13}$、$-C_{0-4}-B(OR_{14})_2$、$-C_{0-4}-P(O)(R_{15})_2$、$-C_{0-4}-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-4}-O-R_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-4}-C(O)NR_{16}R_{17}$或$-C_{0-4}-N(R_{16})-C(O)R_{15}$，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、=O、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-4}$烷基、$C_{2-4}$链烯基、$C_{2-4}$链炔基、卤取代$C_{1-4}$烷基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{5-8}$芳基、5-8元杂芳基、$-C_{0-4}-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-4}-O-R_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-4}-C(O)NR_{16}R_{17}$或$-C_{0-4}-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代。

作为更进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中X选自$-N(R_2)-$或$-C(R_3R_4)-$；Y选自$-C(R_5R_6)-$；$Z_4$选自CH或N；$Z_6$选自$C(R_9)$或N；

$R_1$选自$C_{1-4}$烷基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{5-8}$芳基或5-8元杂芳基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、氰基、硝基、叠氮基、羟基、甲基、乙基、异丙基、烯丙基、三氟甲基、环丙基、环丁基、3-氧杂环丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、甲氧甲基、甲氧羰基、乙酰氧基、氨基、二甲氨基或乙酰氨基的取代基所取代；

$R_2$选自氢、氘、$C_{1-4}$烷基、$C_{3-6}$环烷基、3-6元杂环基或环丙甲基；

或者，

$R_1$与$R_2$和其直接相连的基团一起形成4-6元杂环基，所述的4-6元杂环任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-4}$烷基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、三氟甲基、环丙基或甲氧基的取代基所取代；

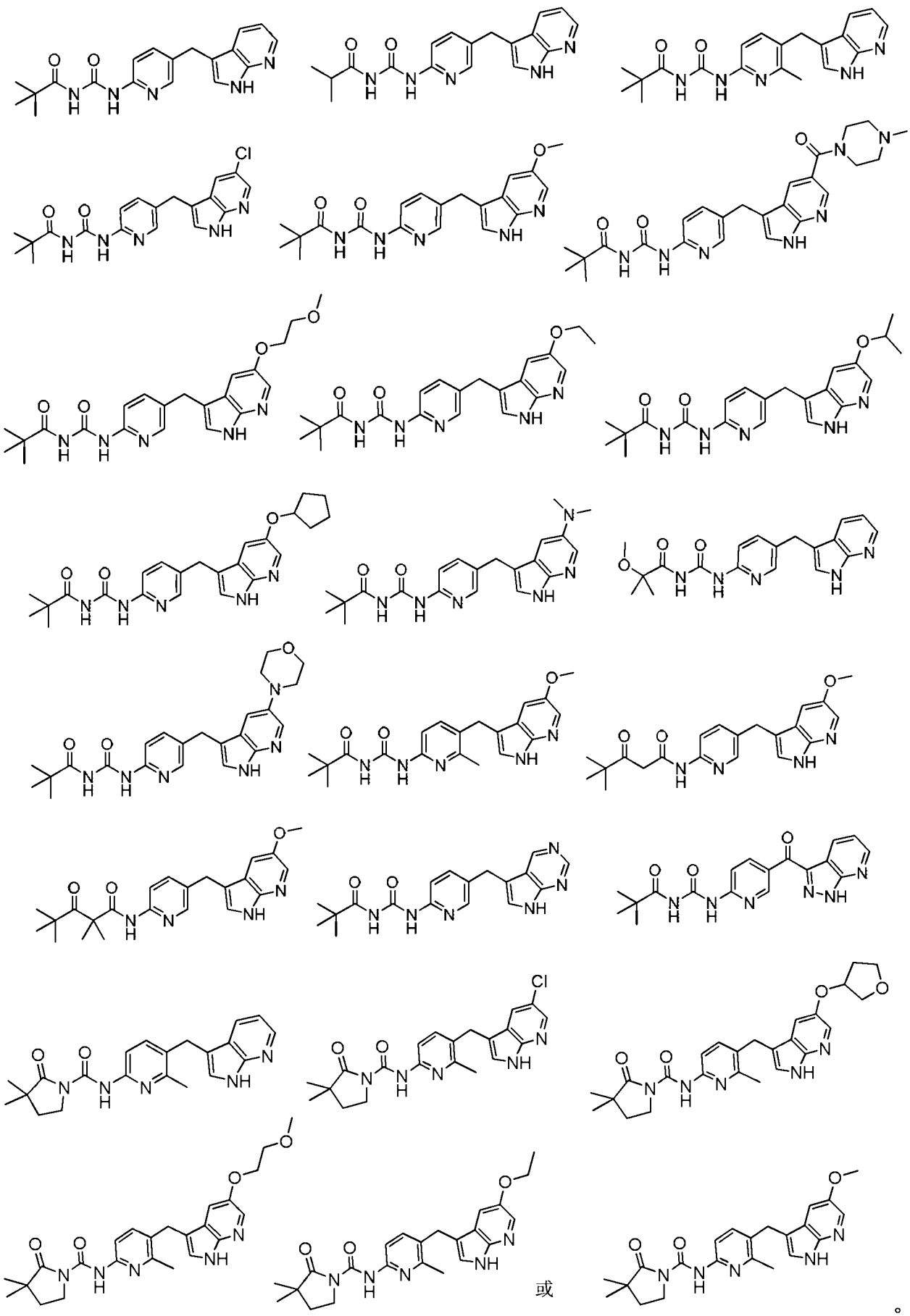
$R_3$、$R_4$各自独立的选自氢、氘或$C_{1-4}$烷基，或者，$R_3$与$R_4$和其直接相连的碳原子一起形成环丙基或环丁基；

$R_5$、$R_6$各自独立的选自氢、氘、氟或甲基，或者，$R_5$与$R_6$和其直接相连的碳原子一起形成羰基、环丙基或环丁基；

$R_8$独立选自氢、氘、甲基或乙基；

$R_9$选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-4}$烷基、$C_{2-4}$链烯基、$C_{2-4}$链炔基、$C_{3-6}$环烷基、3-6元杂环基、苯基、5-6元杂芳基、-O-$R_{14}$、-O-C(O)$R_{15}$、-N$R_{16}R_{17}$、-C(O)N$R_{16}R_{17}$或-N($R_{16}$)-C(O)$R_{15}$，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、=O、氰基、硝基、叠氮基、羟基、甲基、乙基、异丙基、烯丙基、三氟甲基、环丙基、环丁基、3-氧杂环丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、甲氧甲基、甲氧羰基、乙酰氧基、氨基、二甲氨基或乙酰氨基的取代基所取代。

作为最优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐包括但不限于如下化合物：

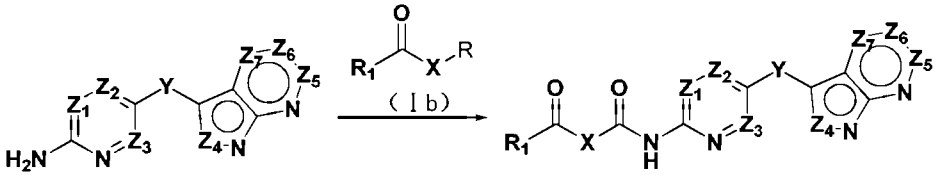


或

。

。

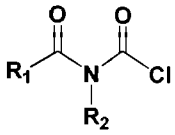
本发明第二方面提供一种前述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的制备方法，包括如下步骤：式(Ia)化合物或其酸式盐与式(Ib)化合物反应生成式(I)化合物，反应式如下：

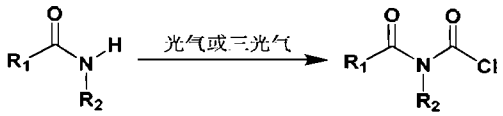


（Ia） （I）

其中，当 X 选自-N($R_2$)-时，R 选自异氰酸基或酰氯基，当 X 选自-C($R_3R_4$)-时 R 选自羧基或羧酸烷基酯基；

X、Y、$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$、$Z_4$、$Z_5$、$Z_6$、$Z_7$、$R_1$、$R_2$、$R_3$、$R_4$、$R_5$、$R_6$、$R_7$、$R_8$、$R_9$、$R_{10}$、$R_{11}$、$R_{12}$、$R_{13}$、$R_{14}$、$R_{15}$、$R_{16}$、$R_{17}$、r 如式(I)化合物所定义。

优选的，当 X 选自-N($R_2$)-时，  通过如下方式制备得到：



。

本发明第三方面提供一种药物组合物，其包括前述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐及可药用的载体。

本发明第四方面提供一种前述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或前述药物组合物在制备治疗癌症、肿瘤、自身免疫性疾病、代谢性疾病或转移性疾病药物中的应用。

本发明第五方面提供一种前述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或前述药物组合物在制备治疗卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、肝癌、宫颈癌、骨转移性癌症、乳头状甲状腺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、胃肠道间质肿瘤、实体肿瘤、黑色素瘤、间皮瘤、成胶质细胞瘤、骨肉瘤、多发性骨髓瘤、过度增殖性疾病、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移、骨髓增殖疾病、白血病、风湿性关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、多发性硬化症、自身免疫肾炎、狼疮、克罗恩氏病、哮喘、慢性阻塞性肺病、骨质疏松症、高嗜酸性粒细胞综合症、肥大细胞增多症或肥大细胞白血病药物中的应用。

作为进一步优选的方案，提供一种前述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或前述药物组合物在制备治疗卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌、宫颈癌、成胶质细胞瘤、多发性骨髓瘤、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移或骨转移性癌症药物中的应用。

本发明第六方面提供一种前述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或前述药物组合物，其用作治疗癌症、肿瘤、自身免疫性疾病、代谢性疾病或转移性疾病的药物。

本发明第七方面提供一种前述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或前述药物组合物，其用作治疗卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、肝癌、宫颈癌、骨转移性癌症、乳头状甲状腺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、胃肠道间质肿瘤、实体肿瘤、黑色素瘤、间皮瘤、成胶质细胞瘤、骨肉瘤、多发性骨髓瘤、过度增殖性疾病、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移、骨髓增殖疾病、白血病、风湿性关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、多发性硬化症、自身免疫肾炎、狼疮、克罗恩氏病、哮喘、慢性阻塞性肺病、骨质疏松症、高嗜酸性粒细胞综合症、肥大细胞增多症或肥大细胞白血病的药物。

作为进一步优选的方案，提供一种前述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或前述药物组合物，其用作治疗卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌、宫颈癌、成胶质细胞瘤、多发性骨髓瘤、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移或骨转移性癌症的药物。

本发明第八方面提供一种治疗癌症、肿瘤、自身免疫性疾病、代谢性疾病或转移性疾病的方法，包括对患者施用前述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或前述药物组合物。

本发明第九方面提供一种治疗卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、肝癌、宫颈癌、骨转移性癌症、乳头状甲状腺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、胃肠道间质肿瘤、实体肿瘤、黑色素瘤、间皮瘤、成胶质细胞瘤、骨肉瘤、多发性骨髓瘤、过度增殖性疾病、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移、骨髓增殖疾病、白血病、风湿性关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、多发性硬化症、自身免疫肾炎、狼疮、克罗恩氏病、哮喘、慢性阻塞性肺病、骨质疏松症、高嗜酸性粒细胞综合症、肥大细胞增多症或肥大细胞白血病的方法，包括对患者施用前述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或前述药物组合物。

**具体实施方式**

详细说明：除非有相反陈述，下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

“烷基”指直链或含支链的饱和脂族烃基团，例如，“$C_{1-8}$烷基”指包括1至8个碳原子的直链烷基和含支链烷基，包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1，1-二甲基丙基、1，2-二甲基丙基、2，2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1，1，2-三甲基丙基、1，1-二甲基丁基、1，2-二甲基丁基、2，2-二甲基丁基、1，3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2，3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2，3-二甲基戊基、2，4-二甲基戊基、2，2-二甲基戊基、3，3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2，3-二甲基己基、2，4-二甲基己基、2，

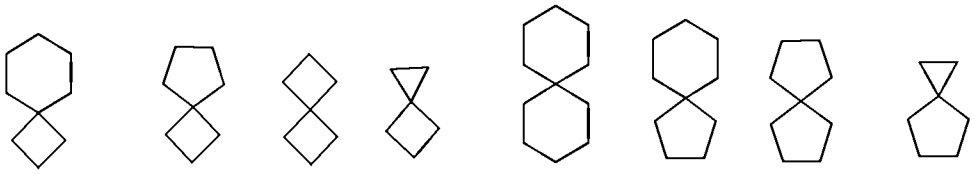
5-二甲基己基、2，2-二甲基己基、3，3-二甲基己基、4，4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基或其各种支链异构体等。

烷基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-8}$烷基、$C_{2-8}$链烯基、$C_{2-8}$链炔基、卤取代$C_{1-8}$烷基、$C_{3-10}$环烷基、3-10元杂环基、$C_{5-10}$芳基、5-10元杂芳基、$-C_{0-8}-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-8}-O-R_{14}$、$-C_{0-8}-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-8}-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-8}-C(O)NR_{16}R_{17}$或$-C_{0-8}-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代。

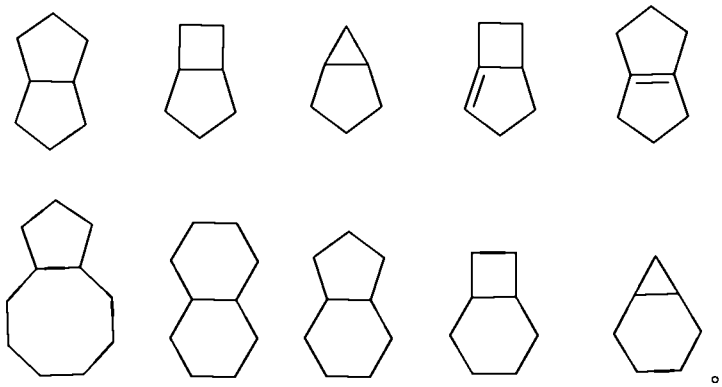
“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，例如，“$C_{3-10}$环烷基”指包括3至10个碳原子的环烷基，分为单环环烷基、多环环烷基，其中：

单环环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等。

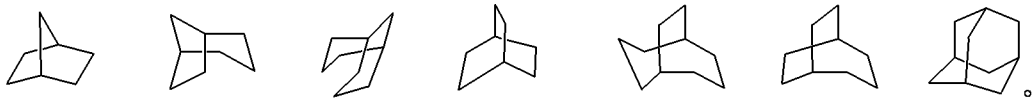
多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。“螺环烷基”指单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基基或多螺环烷基，螺环烷基包括但不限于：



“稠环烷基”指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，稠环烷基包括但不限于：



“桥环烷基”指任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，桥环烷基包括但不限于：



所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起

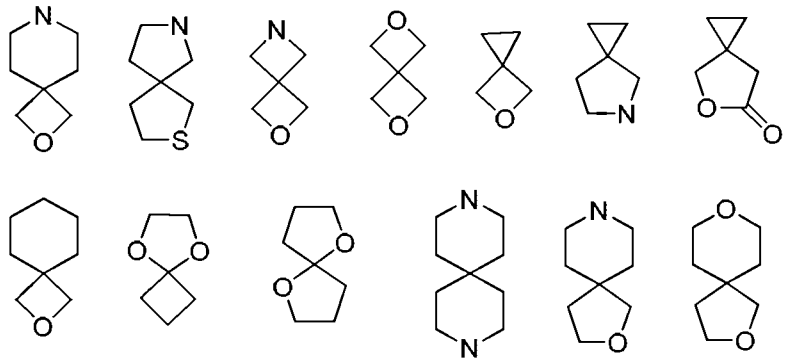
的环为环烷基，包括但不限于茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。

环烷基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-8}$烷基、$C_{2-8}$链烯基、$C_{2-8}$链炔基、卤取代 $C_{1-8}$烷基、$C_{3-10}$环烷基、3-10 元杂环基、$C_{5-10}$芳基、5-10 元杂芳基、$-C_{0-8}-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-8}-O-R_{14}$、$-C_{0-8}-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-8}-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-8}-C(O)NR_{16}R_{17}$或$-C_{0-8}-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代。

“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其中一个或多个环原子选自氮、氧或$S(O)_r$( 其中r是整数0、1、2)的杂原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。例如，“5-10元杂环基”指包含5至10个环原子的环基，“3-10元杂环基”指包含3至10个环原子的环基。

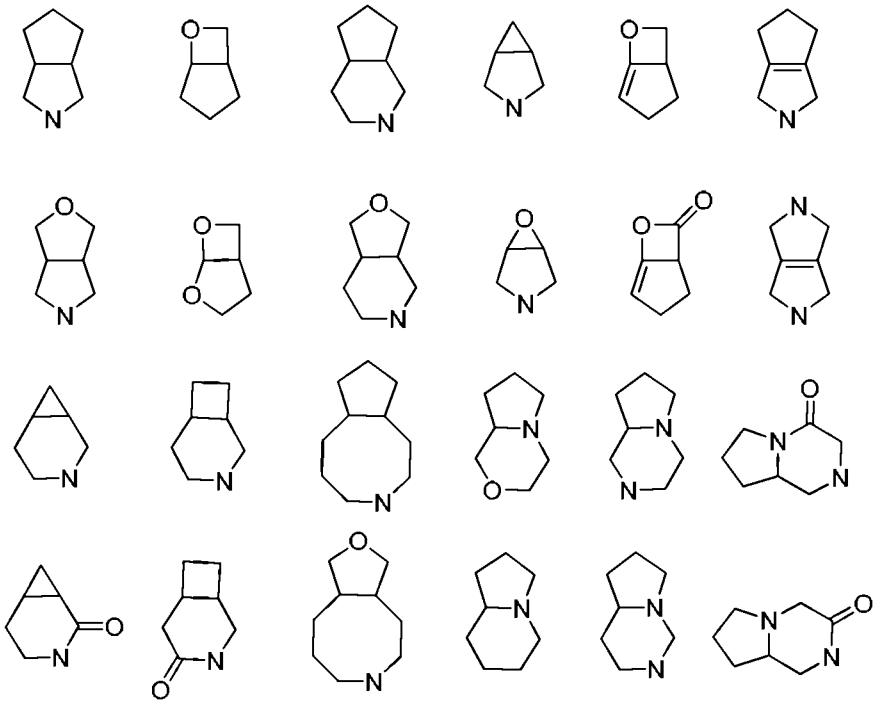
单环杂环基包括但不限于吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。

多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。“螺杂环基”指单环之间共用一个原子( 称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_r$( 其中 r 是整数 0、1、2)的杂原子，其余环原子为碳。这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基。螺杂环基包括但不限于：

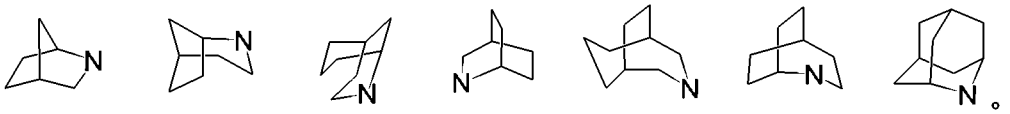


。

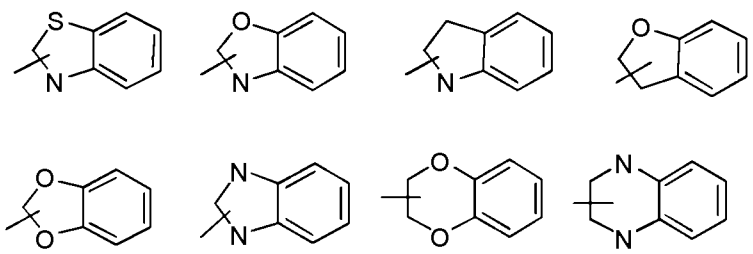
“稠杂环基”指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_r$( 其中 r 是整数 0 、1、2) 的杂原子，其余环原子为碳。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环烷基，稠杂环基包括但不限于：



“桥杂环基”指任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_r$( 其中 r 是整数 0、1、2) 的杂原子，其余环原子为碳。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，桥杂环基包括但不限于：



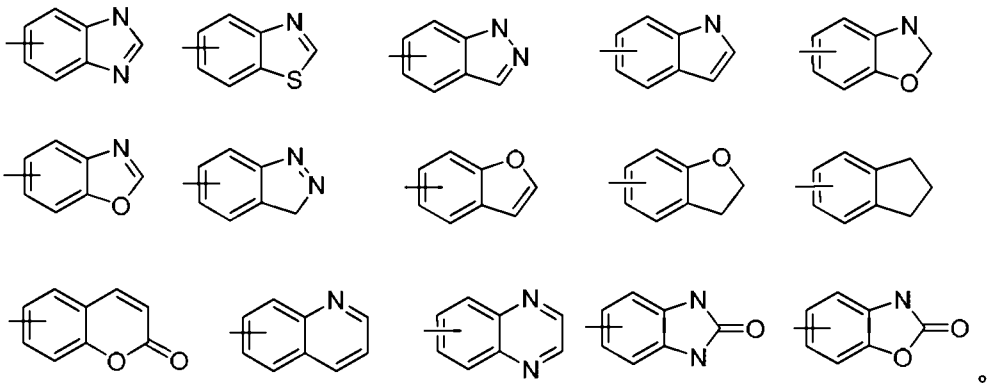
所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，包括但不限于：



杂环基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-8}$ 烷基、$C_{2-8}$ 链烯基、$C_{2-8}$ 链炔基、卤取代 $C_{1-8}$ 烷基、$C_{3-10}$ 环烷基、3-10 元杂环基、$C_{5-10}$ 芳基、5-10 元杂芳基、$-C_{0-8}-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-8}-O-R_{14}$、$-C_{0-8}-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-8}-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-8}-C(O)NR_{16}R_{17}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{16})-C(O)R_{15}$ 的取代基所取代。

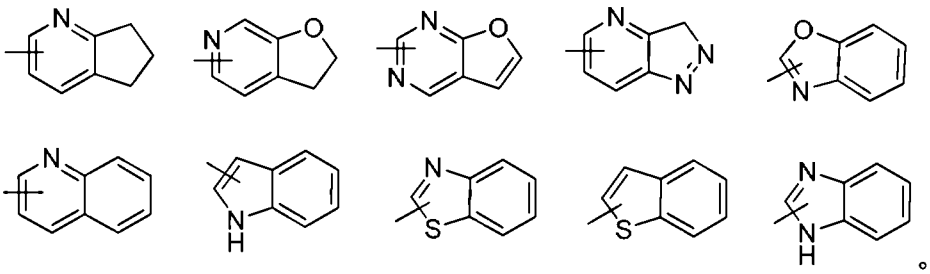
“芳基”指全碳单环或稠合多环 (也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，具有共轭的 π 电子体系的多环 (即其带有相邻对碳原子的环) 基团，例如，“$C_{5-10}$ 芳基”指含有 5-10 个碳的全碳芳基，“5-10 元芳基”指含有 5-10 个碳的全碳芳基，包括但不限于苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，

包括但不限于：



芳基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-8}$烷基、$C_{2-8}$链烯基、$C_{2-8}$链炔基、卤取代$C_{1-8}$烷基、$C_{3-10}$环烷基、3-10元杂环基、$C_{5-10}$芳基、5-10元杂芳基、$-C_{0-8}-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-8}-O-R_{14}$、$-C_{0-8}-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-8}-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-8}-C(O)NR_{16}R_{17}$或$-C_{0-8}-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代。

“杂芳基”指包含1至4个杂原子的杂芳族体系，所述杂原子包括氮、氧和S(O)r (其中r是整数0、1、2) 的杂原子，例如，5-8元杂芳基指含有5-8个环原子的杂芳族体系，5-10元杂芳基指含有5-10个环原子的杂芳族体系，包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，包括但不限于：



杂芳基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-8}$烷基、$C_{2-8}$链烯基、$C_{2-8}$链炔基、卤取代$C_{1-8}$烷基、$C_{3-10}$环烷基、3-10元杂环基、$C_{5-10}$芳基、5-10元杂芳基、$-C_{0-8}-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-8}-O-R_{14}$、$-C_{0-8}-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-8}-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-8}-C(O)NR_{16}R_{17}$或$-C_{0-8}-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代。

“烯基”指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上述定义的烷基，例如，$C_{2-8}$链烯基指含有2-8个碳的直链或含支链烯基。包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-，2-或3-丁烯基等。

烯基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-8}$烷基、$C_{2-8}$链烯基、$C_{2-8}$链炔基、卤取代$C_{1-8}$烷基、$C_{3-10}$环烷基、3-10元杂环基、$C_{5-10}$芳基、5-10元杂芳基、$-C_{0-8}-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-8}-O-R_{14}$、$-C_{0-8}-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-8}-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-8}-C(O)NR_{16}R_{17}$或

-$C_{0-8}$-N($R_{16}$)-C(O)$R_{15}$ 的取代基所取代。

“炔基”指至少两个碳原子和至少一个碳-碳三键组成的如上所定义的烷基，例如，$C_{2-8}$ 链炔基指含有 2-8 个碳的直链或含支链炔基。包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-，2-或 3-丁炔基等。

炔基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-8}$ 烷基、$C_{2-8}$ 链烯基、$C_{2-8}$ 链炔基、卤取代 $C_{1-8}$ 烷基、$C_{3-10}$ 环烷基、3-10 元杂环基、$C_{5-10}$ 芳基、5-10 元杂芳基、-$C_{0-8}$-S(O)$_r$$R_{13}$、-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-8}$-C(O)O$R_{14}$、-$C_{0-8}$-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-8}$-O-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-8}$-N$R_{16}$$R_{17}$、-$C_{0-8}$-C(O)N$R_{16}$$R_{17}$ 或 -$C_{0-8}$-N($R_{16}$)-C(O)$R_{15}$ 的取代基所取代。

“烷氧基”指-O-(烷基)，其中烷基的定义如上所述，例如，“$C_{1-8}$ 烷氧基”指含 1-8 个碳的烷基氧基，包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。

烷氧基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基，优选为一个或多个以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-8}$ 烷基、$C_{2-8}$ 链烯基、$C_{2-8}$ 链炔基、卤取代 $C_{1-8}$ 烷基、$C_{3-10}$ 环烷基、3-10 元杂环基、$C_{5-10}$ 芳基、5-10 元杂芳基、-$C_{0-8}$-S(O)$_r$$R_{13}$、-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-8}$-C(O)O$R_{14}$、-$C_{0-8}$-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-8}$-O-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-8}$-N$R_{16}$$R_{17}$、-$C_{0-8}$-C(O)N$R_{16}$$R_{17}$ 或-$C_{0-8}$-N($R_{16}$)-C(O)$R_{15}$ 的取代基所取代。

“环烷氧基”指和-O-(未取代的环烷基)，其中环烷基的定义如上所述，例如，“$C_{3-10}$环烷氧基”指含3-10个碳的环烷基氧基，包括但不限于环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。

环烷氧基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-8}$ 烷基、$C_{2-8}$ 链烯基、$C_{2-8}$ 链炔基、卤取代 $C_{1-8}$ 烷基、$C_{3-10}$ 环烷基、3-10 元杂环基、$C_{5-10}$ 芳基、5-10 元杂芳基、-$C_{0-8}$-S(O)$_r$$R_{13}$、-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-8}$-C(O)O$R_{14}$、-$C_{0-8}$-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-8}$-O-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-8}$-N$R_{16}$$R_{17}$、-$C_{0-8}$-C(O)N$R_{16}$$R_{17}$ 或-$C_{0-8}$-N($R_{16}$)-C(O)$R_{15}$ 的取代基所取代。

“3-10 元杂环氧基”指和-O-(未取代的 3-10 元杂环基)，其中 3-10 元杂环基的定义如上所述，3-10 元杂环氧基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-8}$ 烷基、$C_{2-8}$ 链烯基、$C_{2-8}$ 链炔基、卤取代 $C_{1-8}$ 烷基、$C_{3-10}$ 环烷基、3-10 元杂环基、$C_{5-10}$ 芳基、5-10 元杂芳基、-$C_{0-8}$-S(O)$_r$$R_{13}$、-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-8}$-C(O)O$R_{14}$、-$C_{0-8}$-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-8}$-O-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-8}$-N$R_{16}$$R_{17}$、-$C_{0-8}$-C(O)N$R_{16}$$R_{17}$ 或-$C_{0-8}$-N($R_{16}$)-C(O)$R_{15}$ 的取代基所取代。

“$C_{5-10}$ 芳氧基”指和-O-(未取代的 $C_{5-10}$ 芳基)，其中 $C_{5-10}$ 芳基的定义如上所述，$C_{5-10}$ 芳氧基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-8}$ 烷基、$C_{2-8}$ 链烯基、$C_{2-8}$ 链炔基、卤取代 $C_{1-8}$ 烷基、$C_{3-10}$ 环烷基、3-10 元杂环基、$C_{5-10}$ 芳基、5-10 元杂芳基、-$C_{0-8}$-S(O)$_r$$R_{13}$、-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-8}$-C(O)O$R_{14}$、-$C_{0-8}$-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-8}$-O-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-8}$-N$R_{16}$$R_{17}$、-$C_{0-8}$-C(O)N$R_{16}$$R_{17}$ 或 -$C_{0-8}$-N($R_{16}$)-C(O)$R_{15}$ 的取代基所取代。

“5-10元杂芳氧基”指和-O-(未取代的5-10元杂芳基)，其中5-10元杂芳基的定义如上所述，5-10元杂芳氧基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-8}$烷基、$C_{2-8}$链烯基、$C_{2-8}$链炔基、卤取代$C_{1-8}$烷基、$C_{3-10}$环烷基、3-10元杂环基、$C_{5-10}$芳基、5-10元杂芳基、-$C_{0-8}$-S(O)$_r$$R_{13}$、-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-8}$-C(O)O$R_{14}$、-$C_{0-8}$-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-8}$-O-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-8}$-N$R_{16}R_{17}$、-$C_{0-8}$-C(O)N$R_{16}R_{17}$或-$C_{0-8}$-N($R_{16}$)-C(O)$R_{15}$的取代基所取代。

“$C_{1-8}$烷酰基”指$C_{1-8}$烷基酸去掉羟基后剩下的一价原子团，通常也表示为“$C_{0-7}$-C(O)-”，例如，“$C_1$-C(O)-”是指乙酰基；“$C_2$-C(O)-”是指丙酰基；“$C_3$-C(O)-”是指丁酰基或异丁酰基。

“$C_{3-10}$环烷基 $C_{1-8}$烷基”指$C_{3-10}$环烷基取代的$C_{1-8}$烷基，其中$C_{3-8}$环烷基、$C_{1-8}$烷基的定义如上所述。

“-$C_{0-8}$-S(O) (=N$R_{12}$)$R_{13}$”指-S(O)(=N$R_{12}$)$R_{13}$中的硫原子连接在$C_{0-8}$烷基上，其中$C_0$烷基是指键，$C_{1-8}$烷基的定义如上所述。

“-$C_{0-8}$-B(O$R_{14}$)$_2$”指-B(O$R_{14}$)$_2$中的硼原子连接在$C_{0-8}$烷基上，其中$C_0$烷基是指键，$C_{1-8}$烷基的定义如上所述。

“-$C_{0-8}$-P(O)($R_{15}$)$_2$”指-P(O)($R_{15}$)$_2$中的磷原子连接在$C_{0-8}$烷基上，其中$C_0$烷基是指键，$C_{1-8}$烷基的定义如上所述。

“-$C_{0-8}$-S(O)$_r$$R_{13}$”指-S(O)$_r$$R_{13}$中的硫原子连接在$C_{0-8}$烷基上，其中$C_0$烷基是指键，$C_{1-8}$烷基的定义如上所述。

“-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$”指-O-$R_{14}$中的氧原子连接在$C_{0-8}$烷基上，其中$C_0$烷基是指键，$C_{1-8}$烷基的定义如上所述。

“-$C_{0-8}$-C(O)O$R_{14}$”指-C(O)O$R_{14}$中的羰基连接在$C_{0-8}$烷基上，其中$C_0$烷基是指键，$C_{1-8}$烷基的定义如上所述。

“-$C_{0-8}$-C(O)$R_{15}$”指-C(O)$R_{15}$中的羰基连接在$C_{0-8}$烷基上，其中$C_0$烷基是指键，$C_{1-8}$烷基的定义如上所述。

“-$C_{0-8}$-O-C(O)$R_{15}$”指-O-C(O)$R_{15}$中的氧原子连接在$C_{0-8}$烷基上，其中$C_0$烷基是指键，$C_{1-8}$烷基的定义如上所述。

“-$C_{0-8}$-N$R_{16}R_{17}$”指-N$R_{16}R_{17}$中的氮原子连接在$C_{0-8}$烷基上，其中$C_0$烷基是指键，$C_{1-8}$烷基的定义如上所述。

“-$C_{0-8}$-C(O)N$R_{16}R_{17}$”指-C(O)N$R_{16}R_{17}$中的羰基连接在$C_{0-8}$烷基上，其中$C_0$烷基是指键，$C_{1-8}$烷基的定义如上所述。

“-$C_{0-8}$-N($R_{16}$)-C(O)$R_{15}$”指-N($R_{16}$)-C(O)$R_{15}$中的氮原子连接在$C_{0-8}$烷基上，其中$C_0$烷基是指键，$C_{1-8}$烷基的定义如上所述。

“卤取代$C_{1-8}$烷基”指烷基上的氢任选的被氟、氯、溴、碘原子取代的1-8个碳烷基基团，包括但不限于二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基等。

“卤取代$C_{1-8}$烷氧基” 烷基上的氢任选的被氟、氯、溴、碘原子取代的1-8个碳烷氧基

基团。包括但不限于二氟甲氧基、二氯甲氧基、二溴甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、三溴甲氧基等。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。“NaH”是指氢化钠。“MeOH”是指甲醇。“DCM”是指二氯甲烷。“DMF”是指 N，N-二甲基甲酰胺。“DEAD”是指偶氮二甲酸二乙酯。“X-phos”是指 2-双环己基膦-2’,4’,6’-三异丙基联苯。“Dess-Martin 氧化剂”是指(1,1,1-三乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定（通过实验或理论）可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和键的碳原子（如烯烃）结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

**下面结合实施例对本发明做进一步详细、完整地说明，但决非限制本发明，本发明也并非仅局限于实施例的内容。**

本发明的化合物结构是通过核磁共振(NMR) 或/和液质联用色谱(LC-MS)来确定的。NMR 化学位移(δ)以百万分之一(ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-$d_6$)，氘代甲醇 ($CD_3OD$) 和氘代氯仿($CDCl_3$)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

液质联用色谱 LC-MS 的测定用 Agilent 6120 质谱仪。HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪(Sunfire C18 150 × 4.6 mm 色谱柱)和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(Gimini C18 150 × 4.6 mm 色谱柱)。

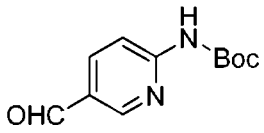
薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，TLC 采用的规格是 0.15 mm～0.20 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm～0.5 mm。柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200～300 目硅胶为载体。

本发明实施例中的起始原料是已知的并且可以在市场上买到，或者可以采用或按照本领域已知的方法来合成。

在无特殊说明的情况下，本发明的所有反应均在连续的磁力搅拌下，在干燥氮气或氩气氛下进行，溶剂为干燥溶剂，反应温度单位为摄氏度(℃)。

## 一、中间体的制备

### 1、叔-丁基(5-甲酰基吡啶-2-基)氨基甲酸酯（中间体 1）的制备



**第一步：6-叔丁氧羰基氨基烟酸甲酯的制备**

在圆底烧瓶中加入 6-氨基烟酸甲酯（2.65 g，17.4 mmol），4-二甲胺基吡啶（109 mg，0.86 mmol）和二氯甲烷（50 mL），室温下缓慢加入二-叔-丁基二碳酸酯（5.0 g，23 mmol），加毕室温搅拌 2 小时。加二氯甲烷（50 mL）稀释反应液，有机相用水和饱和氯化钠各洗涤一次，无水硫酸钠干燥，减压蒸除溶剂得到无色油状物，粗品经柱层析分离得到 6-叔丁氧羰基氨基烟酸甲酯（3.1 g，产率 70.5%）。MS m/z (ESI): 252 $[M+H]^+$。

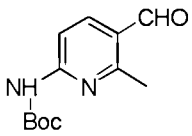
**第二步：叔-丁基(5-(羟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸酯的制备**

将 6-叔丁氧羰基氨基烟酸甲酯（3g，8.2 mmol）溶于无水四氢呋喃（50 mL）。冰浴下，缓慢加入氢化铝锂（576 mg，15.2 mmol）。反应液继续在冰浴下搅拌 6 小时后，小心加入十水合硫酸钠淬灭反应。反应混合液使用硅藻土助滤，滤液无水硫酸钠干燥、浓缩。粗品经柱层析分离得到叔-丁基(5-(羟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸酯（2 g，产率 77%）。MS m/z (ESI): 224 $[M+H]^+$。

**第三步：叔-丁基(5-甲酰基吡啶-2-基)氨基甲酸酯的制备**

将叔-丁基(5-(羟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸酯（2 g，8.9 mmol）溶于二氯甲烷（50 mL）中。冰浴下，缓慢加入戴斯-马丁氧化剂（5.6 g，13.4 mmol）。加毕，反应混合液恢复室温，并继续搅拌 1 小时。加二氯甲烷（50 mL）稀释反应液，有机相用水和饱和氯化钠各洗涤一次，无水硫酸钠干燥，减压蒸除溶剂得到无色油状物，粗品经柱层析分离得到叔-丁基(5-甲酰基吡啶-2-基)氨基甲酸酯（1.35 g，产率 69%）。MS m/z (ESI): 222 $[M+H]^+$。

**2、叔丁基(5-甲酰基-6-甲基吡啶-2-基)氨基甲酸酯（中间体 2）的制备**



**第一步：6-氯-2-甲基烟醛的制备**

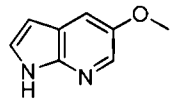
氮气氛围下，在三口圆底烧瓶中加入 5-溴-2-氯-6-甲基吡啶（1.03 g，5.0 mmol）和干燥四氢呋喃（30 mL）。溶液冷却至-78℃，缓慢滴加正丁基锂（4.7 mL，7.5 mmol），滴加完毕后溶液在-78℃搅拌 15 分钟。往反应液中滴加 N,N-二甲基甲酰胺（730 mg，10.0 mmol），滴加完毕后，反应液缓慢升至室温并搅拌过夜。往体系中加入水（30 mL）淬灭，乙酸乙酯萃取（30 mL × 2），合并有机相，干燥浓缩后经快速柱层析分离得到 6-氯-2-甲基烟醛（358 mg，产率 46%）。MS m/z (ESI): 156 $[M+H]^+$。

**第二步：叔丁基(5-甲酰基-6-甲基吡啶-2-基)氨基甲酸酯的制备**

在 50 mL 圆底烧瓶中加入 6-氯-2-甲基烟醛（358 mg, 2.3 mmol），氨基甲酸叔丁酯（593 mg, 5.1 mmol）和干燥 1,4-二氧六环（15 mL），完全溶解后，往溶液中依次加入碳酸铯（1.5 g，4.6 mmol），三(二亚苄基丙酮)二钯（190 mg，0.2 mmol）和 2-二环已基磷-2,4,6-三异丙基联苯（191 mg，0.4 mmol）。混合物置换氮气后于 85℃反应 2 小时。反应液冷却至室温，

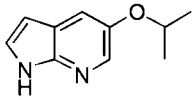
并用乙酸乙酯（15 mL）稀释后过滤。滤液浓缩后经快速柱层析分离得到叔丁基(5-甲酰基-6-甲基吡啶-2-基)氨基甲酸酯（540 mg，产率 95%）。MS m/z (ESI): 237 $[M+H]^+$。

**3、5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（中间体 3）的制备**



氮气保护下，将 5-溴-7-氮杂吲哚（1.0 g，5.1 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（32 mL）和甲醇（20 mL）的混合溶剂中，室温下依次加入甲醇钠（14.5 g，268.7 mmol），溴化亚铜（1.45 g，10.1 mmol）。氮气置换后，反应混合液加热至回流搅拌 3 小时。冷却后，减压旋去溶剂，加入水溶解剩余物，乙酸乙酯萃取，有机相无水硫酸钠干燥，减压旋去溶剂，粗品柱层析分离得到 5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（795 mg，产率 91.4%）。MS m/z (ESI): 149 $[M+H]^+$。

**4、5-异丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（中间体 4）的制备**



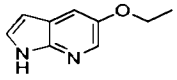
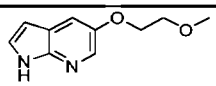
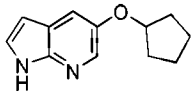
**第一步：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-醇的制备**

-30℃下，缓慢将三溴化硼（17%二氯甲烷溶液，37 mL，25 mmol）滴加进 5-甲氧基-1H-吡咯[2,3-*b*]吡啶（1.4 g，10 mmol）的二氯甲烷溶液（30 mL）中。加毕混合液缓慢恢复至室温，并搅拌过夜。混合液小心加入冰水淬灭反应，并调节 pH 至 6。有机相分离，水相二氯甲烷萃取，合并有机相，分别用水和饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压旋去溶剂，粗品经快速柱层析分离得到 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-醇（1.1 g，产率 87%）。MS m/z (ESI): 135 $[M+H]^+$。

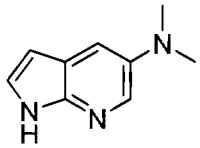
**第二步：5-异丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备**

将 1H-吡咯[2,3-b]吡啶-5-醇（134 mg，1 mmol），三苯基膦（315 mg，1.2 mmol），异丙醇（73 mg，1.2 mmol）和偶氮二甲酸二乙酯（209 mg，1.2 mmol）投入无水四氢呋喃（5 mL）中。混合物室温搅拌过夜，加入乙酸乙酯稀释，有机相用水和饱和氯化钠溶液各洗涤一次，无水硫酸钠干燥浓缩至干得到 5-异丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（85 mg，产率 49%）。MS m/z (ESI): 177 $[M+H]^+$。

**中间体 5～7 参照中间体 4 的合成方法制备得到：**

| 中间体编号 | 结构式 | 中文名称 | MS m/z (ESI): $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| 5 |  | 5-乙氧基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 | 163 |
| 6 |  | 5-(2-甲氧基乙氧基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 | 193 |
| 7 |  | 5-(环戊氧基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 | 203 |

**8、N,N-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺（中间体 8）的制备**



**第一步：5-溴-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备**

将 5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（1 g，5.08 mmol）投入 N,N-二甲基甲酰胺（20 mL）中，冰浴搅拌下，缓慢加入氢化钠（60%，345 mg，8.6 mmol）。加毕，再加入(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷（1.16 mL，8.13 mmol）。反应混合液恢复室温，并搅拌过夜。混合液倒入冰水中，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂，粗品硅胶柱层析分离得到 5-溴-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（1.32 g，产率 79%）。MS m/z (ESI): 327 $[M+H]^+$。

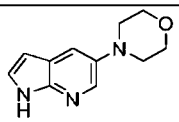
**第二步：N,N-二甲基-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺的制备**

在 50 mL 封管中加入 5-溴-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶（330 mg，1.0 mmol），二甲胺的四氢呋喃溶液（2.5 mL，5.0 mmol）和干燥 1,4-二氧六环（15 mL），完全溶解后，往溶液中依次加入碳酸铯（980 mg，3.0 mmol），三(二亚苄基丙酮)二钯（92 mg，0.1 mmol）和 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯（98 mg，0.2 mmol）。混合物置换氮气后于 110℃封管反应 4 小时。反应液冷却至室温，并用乙酸乙酯（15 mL）稀释后过滤。滤液浓缩后经快速柱层析分离得到 N,N-二甲基-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺（270 mg，产率 92%）。MS m/z (ESI): 292 $[M+H]^+$。

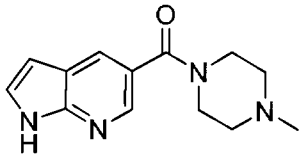
**第三步：N,N-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺的制备**

在 50 mL 圆底烧瓶中加入 N,N-二甲基-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺（270 mg，0.93 mmol）和二氯甲烷（6 mL）。搅拌过程中加入三氟乙酸（6 mL）。混合物室温搅拌 1 小时后浓缩， 往浓缩后的混合物中加入甲醇（8 mL）。溶解后加入氨水（7 mL），反应液加热至 50℃并搅拌 2 小时。反应液冷却至室温，用二氯甲烷（20 mL）萃取 2 次，合并有机相，干燥浓缩后经快速柱层析分离得到 N,N-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺（119 mg，产率 80%）。MS m/z (ESI): 162 $[M+H]^+$。

**中间体 9 参照中间体 8 的合成方法制备得到：**

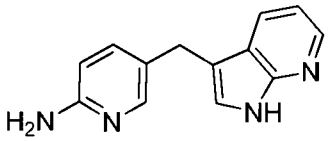
| 中间体编号 | 结构式 | 中文名称 | MS m/z (ESI): $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| 9 |  | 4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)吗啉 | 204 |

**10、(4-甲基哌嗪-1-基)(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲酮（中间体 10）的制备**

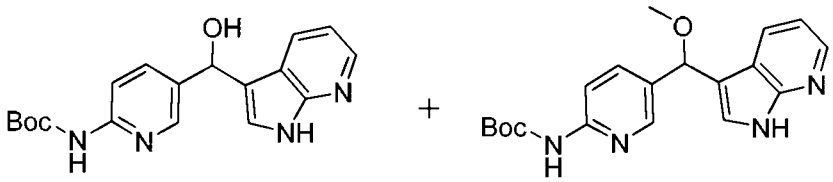


将 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸（162 mg，1 mmol）溶于 DMF（3 mL），加入三乙胺（152 mg，1.5 mmol），HATU（420 mg，1.1 mmol）和 N-甲基哌嗪（110 mg，1.1 mmol），混合液室温搅拌过夜。反应液加入乙酸乙酯稀释，用水和饱和氯化钠溶液各洗涤一次，无水硫酸钠干燥，减压蒸去溶剂，粗品硅胶柱层析分离得到(4-甲基哌嗪-1-基)(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲酮（147 mg，产率 60%）。MS m/z (ESI): 245 $[M+H]^+$。

**11、5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-胺（中间体 11）的制备**



**第一步：叔-丁基(5-(羟基(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸酯与叔-丁基(5-(甲氧基(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸酯的制备**

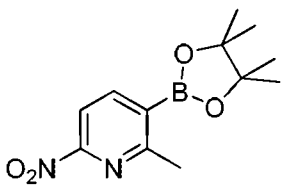


将 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（118 mg，1 mmol），叔-丁基(5-甲酰基吡啶-2-基)氨基甲酸酯（222 mg，1 mmol），氢氧化钾（168 mg，3 mmol）溶于无水甲醇（5 mL）中，室温搅拌 24 小时。减压蒸去甲醇，剩余物溶于二氯甲烷中，用水和饱和氯化钠各洗涤一次，无水硫酸钠干燥，减压蒸除溶剂，粗品经柱层析分离得到叔-丁基(5-(羟基(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸酯与叔-丁基(5-(甲氧基(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸酯的混合物（275 mg，产率 80%）。MS m/z (ESI): 341；355 $[M+H]^+$。

**第二步：5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-胺的制备**

将叔-丁基(5-(羟基(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸酯与叔-丁基(5-(甲氧基(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸酯的混合物（170 mg，0.5 mmol）溶于乙腈（10 mL）中，加入三氟乙酸（570 mg，5 mmol）和三乙基硅烷（585 mg，5 mmol）。反应混合液加热至 80℃反应 8 小时。混合液减压旋去乙腈，加入二氯甲烷重新溶解。有机相用饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥。粗品经柱层析分离得到 5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-胺（95 mg，产率 85%）。MS m/z (ESI): 225 $[M+H]^+$。

**12、2-甲基-6-硝基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)吡啶（中间体 12）的制备**



**第一步: 3-溴-2-甲基-6-硝基吡啶的制备**

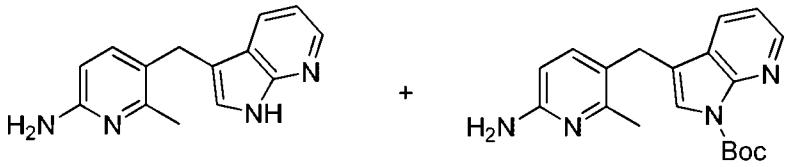
浓硫酸（50 mL）降温至 0℃，然后向浓硫酸中缓慢滴加 30% $H_2O_2$（35 mL）滴加完成后在 0℃继续搅拌 1 小时。将 5-溴-6-甲基吡啶-2-胺（10 g，53.5 mmol）溶解于浓硫酸（50

mL）中在 0℃缓慢滴加到上述溶液中，反应液 0℃继续搅拌 1 小时，然后升温至室温搅拌 2 小时，将反应液倒入冰水混合物（2 L）中，产物析出，通过过滤收集产物，并用大量的水冲洗产物，浓缩得到粗品 3-溴-2-甲基-6-硝基吡啶（7.2 g，粗产率 62%）。

**第二步: 2-甲基-6-硝基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)吡啶**

将 3-溴-2-甲基-6-硝基吡啶（5 g，23 mmol）溶于 1,4-二氧六环（30 mL）中，加入联硼酸频那醇酯（7 g，27.6 mmol），[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物（1.88 g，2.3 mmol）和醋酸钾（4.5 g，46.1 mmol）然后在室温下抽空换氮气 3 次，升温至 90℃下搅拌 12 小时。然后降温至室温用乙酸乙酯和水分层，有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后柱层析分离[洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯（20:1）～石油醚/乙酸乙酯（5:1）]得到化合物 2-甲基-6-硝基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)吡啶（4.1 g，产率 67.4%）。MS m/z (ESI): 183 $[M+H]^+$。

**13-14、5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-胺（中间体 13）和叔-丁基 3-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯（中间体 14）的制备**



(13) (14)

**第一步：叔-丁基 3-甲酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯的制备**

将 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛（5.0 g，34.2 mmol）溶于二氯甲烷（30 mL），在 0℃加入二碳酸二叔丁酯（8.96 g，41.1 mmol），和 4-二甲氨基吡啶（418 mg，3.42 mmol）然后升温到室温，反应在室温下搅拌 2 小时。用二氯甲烷和水分层，有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后柱层析分离[洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯（10:1）～石油醚/乙酸乙酯（5:1）]得到叔-丁基 3-甲酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯（7.6 g，产率 90%）。MS m/z (ESI): 247 $[M+H]^+$。

**第二步：叔-丁基 3-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯的制备**

将叔-丁基 3-甲酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯（5.0 g，20.3 mmol）溶于甲醇（30 mL），加入硼氢化钠（1.0 g，24.4 mmol）。反应在室温下搅拌 4 小时。然后用水淬灭，乙酸乙酯和水分层，有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后柱层析分离[洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇（5:1）~二氯甲烷/甲醇（3:1）]得到叔-丁基 3-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯（4.8 g，产率 95%）。MS m/z (ESI): 249 $[M+H]^+$。

**第三步：叔-丁基 3-(溴甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯的制备**

将叔-丁基 3-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯（4.0 g，16.1 mmol）溶于二氯甲烷（30 mL），在 0℃加入三溴化磷（10.8 g，40.3 mmol）。反应升温到室温并搅拌 4 小时。饱和碳酸氢钠水溶液调节反应液 pH 至碱性，用二氯甲烷和水分层，有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后柱层析分离[洗脱剂: 石油醚/乙酸乙

酯（5:1）~石油醚/乙酸乙酯 （5:2）]得到叔-丁基 3-(溴甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯（1.7 g，产率 34%）。MS m/z (ESI): 311 $[M+H]^+$。

**第四步：叔-丁基 3-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯的制备**

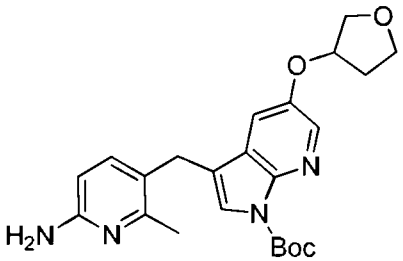
将叔-丁基 3-(溴甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯（1.7 g，5.5 mmol）溶于甲苯/水（10 mL/10mL），加入 2-甲基-6-硝基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)吡啶（1.74 g，6.6 mmol），四-三苯基膦钯（634 mg，0.55 mmol），和碳酸钠（1.74 g，16.5 mmol）。常温下抽真空换氮 3 次，反应升温到 90℃并搅拌 2 小时。反应液降温至室温，用乙酸乙酯和水分层，有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后柱层析分离[洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯（5:1）～石油醚/乙酸乙酯（5:2）]得到叔-丁基 3-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯（1.3 g，产率 65%）。MS m/z (ESI): 369 $[M+H]^+$。

**第五步：5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-胺（26）和叔-丁基 3-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯（27）的制备**

将叔-丁基 3-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯（1.2 g，3.3 mmol）溶于乙醇/水（10 mL/10mL）中，加入铁粉（912 mg，16.3 mmol），和氯化铵（1.76 g，32.6 mmol），反应液升温到 90℃并搅拌 2 小时，冷却至室温后，用二氯甲烷和水分层，有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后柱层析分离[洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇（20:1）～二氯甲烷/甲醇（10:1）]得到 5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-胺（550 mg，产率 70.8%）。ESI-MS 239 $[M+H]^+$。同时得到叔-丁基 3-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯（150 mg，产率 13.6%）。MS m/z (ESI): 339 $[M+H]^+$。

更正页（细则第91条）

**15、叔-丁基 3-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-5-((四氢呋喃-3-基)氧代)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯（中间体 15）的制备**




**第一步：6-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)吡啶-2-胺的制备**

将 5-溴-6-甲基吡啶-2-胺（1.0 g，5.37mmol），4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二噁硼戊环)（2.0 g，8.06 mmol），醋酸钾（1.6 g，16.11 mmol）和 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯（438 mg，0.537 mmol）溶于 1,4-二氧六环（10 mL）中，氮气保护后，110℃反应 16 小时。反应完成后加水（20 mL），乙酸乙酯萃取，有机层水洗，盐水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩后柱层析分离[洗脱剂: EA]得到 6-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)吡啶-2-胺（700 mg, 产率 56%）。MS m/z (ESI): 235 $[M+H]^+$。

更正页（细则第91条）

**第二步：5-((四氢呋喃-3-基)氧代)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备**

将 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-酚（1 g，7.46 mmol）和四氢呋喃-3-醇（0.788 g，8.95 mmol），三苯基膦（2.34 g，8.95 mmol）溶于四氢呋喃（30 mL）中，0℃下滴加偶氮二羧酸二异丙酯（1.56 g，8.95 mmol），室温反应 16 小时。反应液加入水（20 mL），乙酸乙酯萃取。有机层硫酸钠干燥，浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: PE/EA (3:1)] 得到 5-((四氢呋喃-3-基)氧代)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（1.4 g，产率 92%）。MS m/z (ESI): 205 $[M+H]^+$。

**第三步：5-((四氢呋喃-2-基)氧代)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛的制备**

将 5-((四氢呋喃-3-基)氧代)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（1.4 g, 6.86 mmol）溶于醋酸（10 mL）和水（10 mL）中，加入乌洛托品（1.44 g，10.29 mmol）后 120℃反应 16 小时。反应完成后加水（20 mL），乙酸乙酯萃取，有机层水洗，盐水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩后得到 5-((四氢呋喃-2-基)氧代)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛（670 mg, 产率 42%）。MS m/z (ESI): 233 $[M+H]^+$。

**第四步：叔-丁基 3-甲酰基-5-((四氢呋喃-3-基)氧代)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯的制备**

将 5-((四氢呋喃-3-基)氧代)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛（670 mg，2.89 mmol），4-二甲氨基吡啶（35 mg，0.289 mmol），N,N-二异丙基乙基胺（373 mg，2.89 mmol）溶于二氯甲烷（10 mL）中，加入二碳酸二叔丁酯（944 mg，4.33 mmol）后室温反应 16 小时。浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: PE/EA (3:1)] 得到叔-丁基 3-甲酰基-5-((四氢呋喃-3-基)氧代)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯（450 mg，产率 47%）。MS m/z (ESI): 333 $[M+H]^+$。

**第五步：叔-丁基 3-(羟甲基)-5-((四氢呋喃-3-基)氧代)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯的制备**

将叔-丁基 3-甲酰基-5-((四氢呋喃-3-基)氧代)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯（450 mg，1.35 mmol）溶于甲醇（10 mL）中，降温至 0℃，分批加入硼氢化钠（77 mg，2.03 mmol）后室温反应 2 个小时。水（20 mL）加入到反应液淬灭反应，然后用乙酸乙酯（15 mL × 2）萃取，有机层无水硫酸钠干燥，浓缩后柱层析分离 [洗脱剂:DCM/EA (10:1)] 得到叔-丁基 3-(羟甲基)-5-((四氢呋喃-3-基)氧代)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯（360 mg，产率 80%）。MS m/z (ESI): 335 $[M+H]^+$。

**第六步：叔-丁基 3-(溴甲基)-5-((四氢呋喃-3-基)氧代)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯的制备**

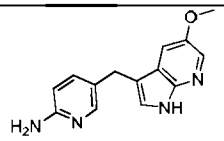
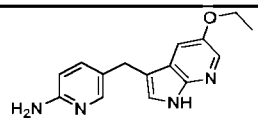
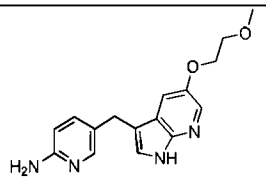
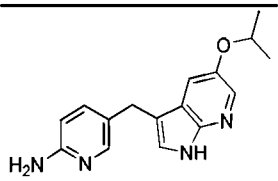
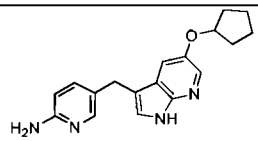
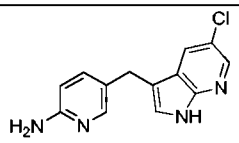
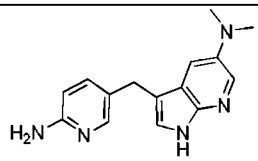
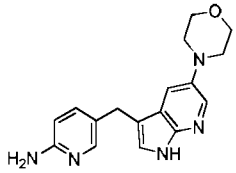
将叔-丁基 3-(羟甲基)-5-((四氢呋喃-3-基)氧代)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯（360 mg，1.08 mmol）溶于二氯甲烷（10 mL）中，降温至 0℃，依次滴加三苯基膦（426 mg，1.62 mmol）和四溴化碳（535 mg，1.62 mmol），室温反应 1 小时。浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: PE/EA (4:1)] 得到叔-丁基 3-(溴甲基)-5-((四氢呋喃-3-基)氧代)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯（70 mg，产率 17%）。

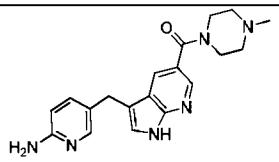
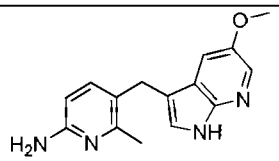
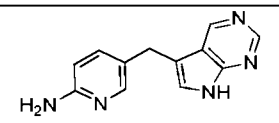
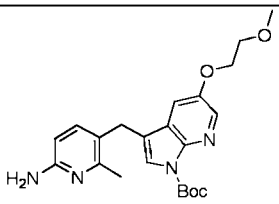
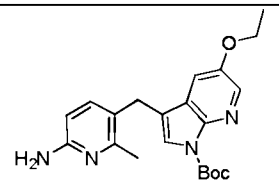
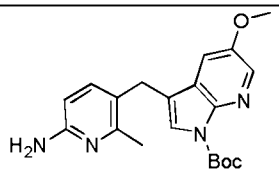
**第七步：叔-丁基 3-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-5-((四氢呋喃-3-基)氧代)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯的制备**

将叔-丁基 3-(溴甲基)-5-((四氢呋喃-3-基)氧代)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯（400 mg，1.01 mmol），6-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)吡啶-2-胺（284 mg，1.21

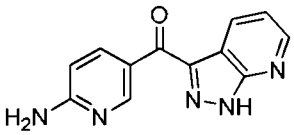
mmol），碳酸钠（320 mg，3.03 mmol）和四-三苯基膦钯（117 mg，0.101 mmol）溶于甲苯（10 mL）和水（10 mL）中，氮气保护后，90℃反应 2 小时。然后用乙酸乙酯（5 mL）稀释， 依次用水（5 mL × 3）和饱和食盐水（5 mL）洗涤，并用无水硫酸钠干燥，浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: DCM/MeOH(15:1)] 得到叔-丁基 3-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-5-((四氢呋喃-3-基)氧代)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯（270 mg，产率 63%）。MS m/z (ESI): 425 $[M+H]^+$。

**中间体 16～29 参照中间体 11 或 13 或 14 或 15 的合成方法制备得到：**

| 中间体编号 | 结构式 | 中文名称 | MS m/z (ESI): $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| 16 |  | 5-((5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-胺 | 255 |
| 17 |  | 5-((5-乙氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-胺 | 269 |
| 18 |  | 5-((5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-胺 | 299 |
| 19 |  | 5-((5-异丙氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-胺 | 283 |
| 20 |  | 5-((5-(环戊氧基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-胺 | 309 |
| 21 |  | 5-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-胺 | 259 |
| 22 |  | 3-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺 | 268 |
| 23 |  | 5-((5-吗啉代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-胺 | 310 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 24 |  | (3-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮 | 351 |
| 25 |  | 5-((5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-胺 | 269 |
| 26 |  | 5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基)吡啶-2-胺 | 226 |
| 27 |  | 叔-丁基 3-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯 | 413 |
| 28 |  | 叔-丁基 3-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-5-乙氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯 | 383 |
| 29 |  | 叔-丁基 3-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯 | 369 |

**30、(6-氨基吡啶-3-基)(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲酮（中间体 30）的制备**



**第一步：3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶的制备**

将 1H-吡唑并[3,4-b]吡啶（1 g，8.4 mmol）溶于 1,4-二氧六环（50 mL）和 4M 氢氧化钠水溶液（50 mL）中，向反应液加入碘（2.13 g，8.40 mmol）后 55℃反应 16 个小时。醋酸调节 pH 值到 6，乙酸乙酯（30 mL × 3）萃取。有机层无水硫酸钠干燥，浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: DCM/MeOH (20:1)] 得到 3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶（1.3g，产率 65%）。MS m/z (ESI): 246 $[M+H]^+$。

**第二步：叔丁基 (5-(羟基(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸酯的制备**

将 3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶（700 mg，2.86 mmol）溶于四氢呋喃（5 mL）中，反应液降温到℃，氮气保护后，加入 2M 异丙基氯化镁（5.72 mL，5.72 mmol）。0℃搅拌 30 分钟后，叔丁基(5-甲酰基吡啶-2-基)氨基甲酸酯（630 mg，2.86 mmol）溶于四氢呋喃（5 mL）滴加进反应液中，0℃继续搅拌 1 小时。反应完成后加入水（10 mL），乙酸乙酯萃取，有机层浓缩后薄层板层析分离 [展开剂:DCM/MeOH (20:1)] 得到叔-丁基 (5-(羟基(1H-吡唑

并[3,4-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸酯（150 mg，产率 15%）。MS m/z (ESI): 342 $[M+H]^+$。

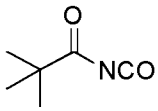
**第三步：叔-丁基(5-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-羰基)吡啶-2-基)氨基甲酸酯 的制备**

将叔-丁基 (5-(羟基(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸酯（200 mg，0.59 mmol）溶于二氯甲烷（5 mL）中，在 0℃下加入戴斯－马丁氧化剂（370 mg，0.88 mmol）后常温反应 2 个小时。然后用乙酸乙酯（10 mL）稀释， 依次用水（5 mL × 3）和饱和食盐水（5 mL）洗涤，并用无水硫酸钠干燥，浓缩后薄层板层析分离 [展开剂: PE/EA (1:1)] 得到叔丁基(5-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-羰基)吡啶-2-基)氨基甲酸酯（190 mg，产率 99%）。MS m/z (ESI): 340 $[M+H]^+$。

**第四步：(6-氨基吡啶-3-基)(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲酮的制备**

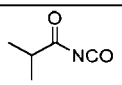
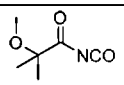
将叔-丁基(5-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-羰基)吡啶-2-基)氨基甲酸酯（190 mg，0.56 mmol）溶于二氯甲烷（5 mL）中，加入三氟乙酸（1 mL）后室温反应 16 小时。饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 值到 8，然后用二氯甲烷（5 mL）稀释， 依次用（5 mL × 2）和饱和食盐水（5 mL）洗涤，并用无水硫酸钠干燥，浓缩后得到(6-氨基吡啶-3-基)(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲酮（130 mg，产率 95%）。MS m/z (ESI): 240 $[M+H]^+$。

**31、异氰酸叔戊酰（中间体 31）的制备**

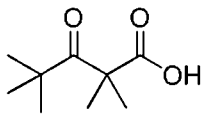


将三甲基乙酰胺（101 mg，1 mmol）溶于 1,2-二氯乙烷（5 mL）中，缓慢滴加草酰氯（121 mg，0.95 mmol）。混合液室温搅拌 1 小时，后升温至 75℃继续搅拌 1 小时。反应液冷却后，无需后处理，直接用于下一步反应。

**中间体 31～33 参照中间体 30 的合成方法制备得到：**

| 中间体编号 | 结构式 | 中文名称 | MS m/z (ESI): $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| 32 |  | 异氰酸异丁酰 | - |
| 33 |  | 2-甲氧基-2-甲基丙酰异氰酸酯 | - |

**34、2,2,4,4-四甲基-3-氧代戊酸（中间体 34）的制备**

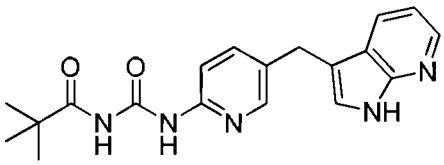


将 4,4-二甲基-3-氧代戊酸甲酯（800 mg，5.06 mmol）溶于无水四氢呋喃（20 mL），℃下，缓慢加入 NaH（607 mg，15.2 mmol），在 0℃搅拌 30 分钟后，反应液中加入碘甲烷（0.9 mL，15.2 mmol），室温搅拌过夜。反应结束后，在冰浴下缓慢加入饱和氯化铵溶液（50 mL）淬灭，有机相分离，水相再用甲基叔丁基醚（20 mL× 3）萃取，合并有机相，浓

缩至约 20 mL 溶液时，停止继续浓缩。向所得溶液中加入四氢呋喃（30 mL），水（40 mL）以及一水合氢氧化锂（1.0 g，25.3 mmol），室温搅拌过夜。减压除去四氢呋喃，剩余水溶液用甲基叔丁基醚（20 mL）萃取，有机相弃去。水相调节 pH 至 5～6，再用二氯甲烷（20 mL × 3）萃取，合并有机相，无水硫酸镁干燥，过滤，浓缩得到粗品 2,2,4,4-四甲基-3-氧代戊酸（500 mg，产率 57%）。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43 (s, 6H), 1.25 (s, 9H)。

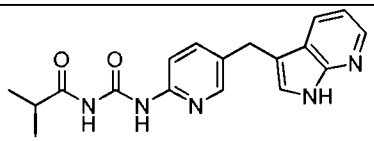
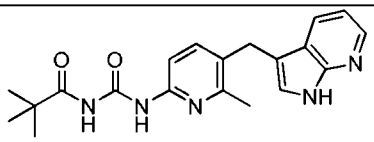
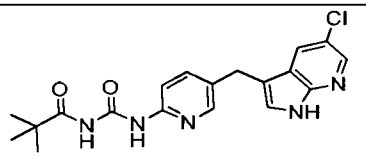
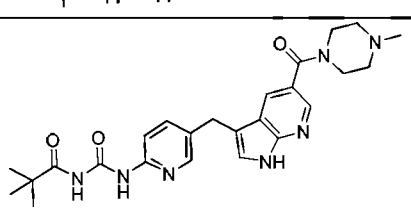
## 二、具体实施例化合物的制备

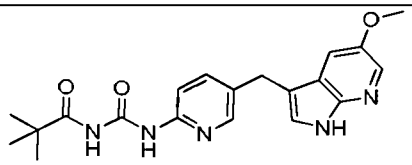
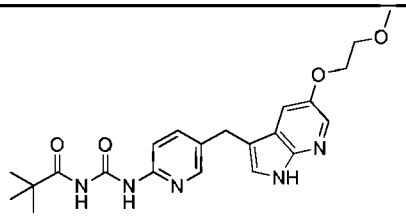
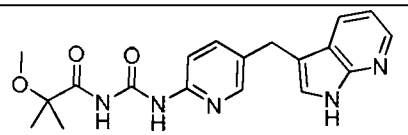
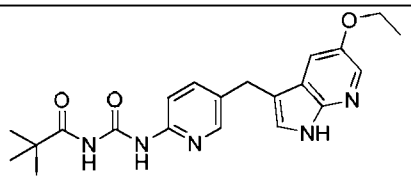
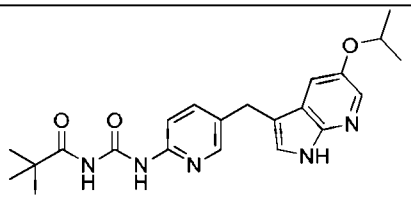
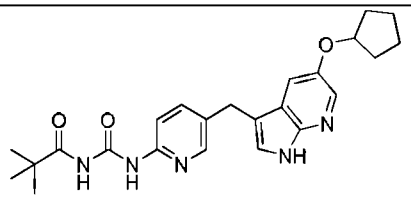
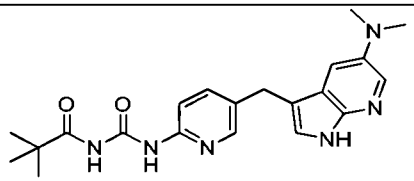
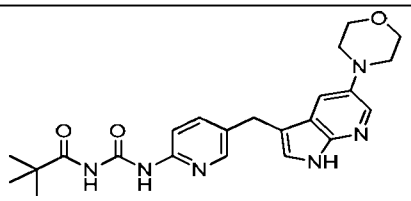
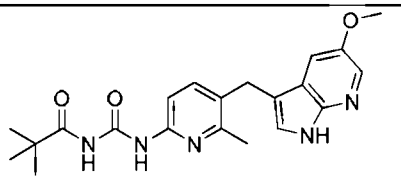
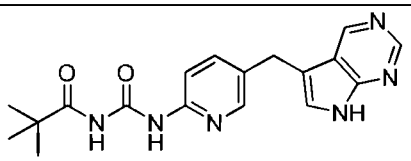
**实施例 1、N-((5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酰)特戊酰胨二酮酰胺的制备**

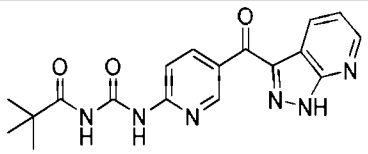


将 5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-胺（45 mg，0.2 mmol），三乙胺（40 mg，0.4 mmol）溶于二氯甲烷（5 mL）中，缓慢滴加异氰酸叔戊酰的 1,2-二氯甲烷溶液（约 0.2 mmol），加毕继续室温反应 1 小时。反应液用二氯甲烷稀释，有机相分别用水和饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，减压旋去溶剂，粗品经柱层析分离得到 N-((5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酰)特戊酰胨二酮酰胺（42 mg，收率 62%）。MS m/z (ESI): 352 $[M+H]^+$。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.43 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.29 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 8.23 – 8.05 (m, 1H), 8.01 – 7.77 (m, 2H), 7.75 – 7.60 (m, 1H), 7.31 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 7.05 – 6.91 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 1.21 (s, 9H).

**实施例 2～16 参照实施例 1 的合成方法制备得到：**

| 实施例编号 | 结构式 | 中文名称 | MS m/z (ESI): $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| 实施例 2 |  | N-((5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酰)异丁酰胺 | 338 |
| 实施例 3 |  | N-((5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰)特戊酰胨二酮酰胺 | 366 |
| 实施例 4 |  | N-((5-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酰)特戊酰胨二酮酰胺 | 386 |
| 实施例 5 |  | N-((5-((5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酰)特戊酰胨二酮酰胺 | 478 |

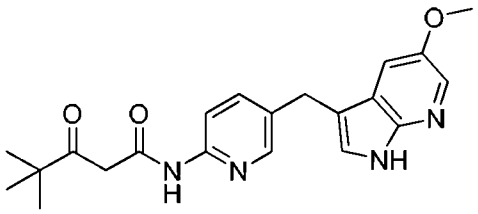
| | | | |
|---|---|---|---|
| 实施例 6 |  | N-((5-((5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酰)特戊酰茚二酮酰胺 | 382 |
| 实施例 7 |  | N-((5-((5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酰)特戊酰茚二酮酰胺 | 426 |
| 实施例 8 |  | N-((5-((1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)-2-甲氧基-2-甲基丙酰胺 | 368 |
| 实施例 9 |  | N-((5-((5-乙氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酰)特戊酰茚二酮酰胺 | 396 |
| 实施例 10 |  | N-((5-((5-异丙氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酰)特戊酰茚二酮酰胺 | 410 |
| 实施例 11 |  | N-((5-((5-(环戊氧基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酰)特戊酰茚二酮酰胺 | 436 |
| 实施例 12 |  | N-((5-((5-(二甲氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酰)特戊酰茚二酮酰胺 | 395 |
| 实施例 13 |  | N-((5-((5-吗啉代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酰)特戊酰茚二酮酰胺 | 437 |
| 实施例 14 |  | N-((5-((5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰)特戊酰茚二酮酰胺 | 396 |
| 实施例 15 |  | N-((5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酰)特戊酰茚二酮酰胺 | 353 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 实施例 16 |  | N-((5-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-羰基)吡啶-2-基)氨基甲酰)特戊酰茚二酮酰胺 | 367 |

其中，上述实施例化合物 **2～16** 制备得到的核磁数据列举如下：

| 实施例编号 | **$^1$H NMR (400 MHz)** |
|---|---|
| 实施例 2 | (DMSO-$d_6$) δ 11.43 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.94 – 7.79 (m, 2H), 7.69 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.72 – 2.58 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). |
| 实施例 3 | (DMSO-$d_6$) δ 11.43 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.18 (dd, *J* = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.85 – 7.79 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 7.8, 4.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.21 (s, 9H). |
| 实施例 4 | (DMSO-$d_6$) δ 11.72 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 1.21 (s, 9H). |
| 实施例 5 | (DMSO-$d_6$) δ 11.72 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.70 – 3.35 (m, 2H), 2.40 – 2.10 (m, 7H), 1.13 (s, 9H). |
| 实施例 6 | (DMSO-$d_6$) δ 11.29 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.21 (s, 9H). |
| 实施例 7 | (DMSO-$d_6$) δ 11.28 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 11.05 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.71 – 3.59 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.21 (s, 9H). |
| 实施例 8 | (DMSO-$d_6$) δ 11.44 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.95 – 7.65 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.35 (s, 6H). |
| 实施例 9 | (DMSO-$d_6$) δ 11.28 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 1.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.21 (s, 9H). |
| 实施例 10 | (DMSO-$d_6$) δ 11.26 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 7.71 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.56 – 4.43 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.21 (s, 9H). |
| 实施例 11 | (DMSO-$d_6$) δ 11.25 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 7.71 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.82 – 4.73 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.72 –1.66 (m, 4H), 1.62 – 1.56 (m, 2H), 1.21 (s, 9H). |
| 实施例 12 | (DMSO-$d_6$) δ 11.05 (s, 2H), 10.33 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.83 (s, 6H), 1.21 (s, 9H). |
| 实施例 13 | (DMSO-$d_6$) δ 11.18 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.76 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.03 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 1.21 (s, 9H). |
| 实施例 14 | (DMSO-$d_6$) δ 11.28 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.21 (s, 9H). |
| 实施例 15 | (DMSO-$d_6$) δ 11.95 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 1.21 (s, 9H). |
| 实施例 16 | (DMSO-$d_6$) δ 14.65 (s, 1H), 11.42 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 9.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.80 – 8.56 (m, 3H), 8.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.1, 4.5 Hz, 1H), 1.24 (s, 9H). |

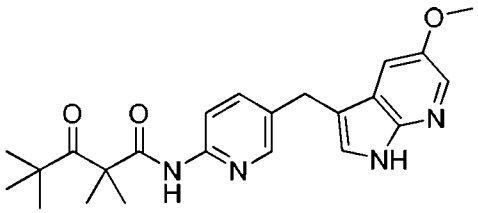
**实施例 17、N-(5-((5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)-4,4-二甲基-3-羰基戊酰胺的制备**



将 5-((5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-胺（22 mg，0.1 mmol），4,4-二甲基-3-氧代戊酸甲酯（16 mg，0.1 mmol）溶于甲苯（2 mL）中，升温至 120℃反应 2 小时。减压蒸去甲苯，粗品柱层析分离得到 N-(5-((5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)-4,4-二甲基-3-羰基戊酰胺（27 mg，产率 77%，包含约 25%烯醇式）。MS m/z (ESI): 381 $[M+H]^+$。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13.95 (s, 0.2H), 11.30 (s, 1H), 10.48-10.43 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00-7.94(m, 2H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.51 (s 0.2H), 3.99 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 1.6H), 1.10 (s, 9H).

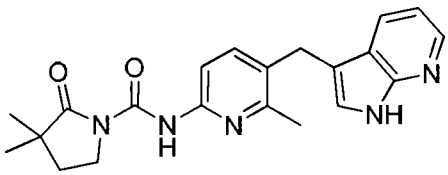
**实施例 18、N-(5-((5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)-2,2,4,4-四甲基-3-羰基戊酰胺的制备**



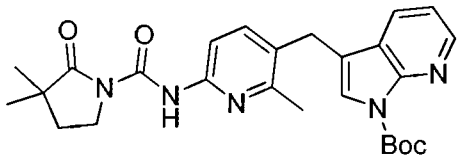
将 2,2,4,4-四甲基-3-氧代戊酸（100 mg，0.59 mmol），5-((5-甲氧基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-胺（50 mg，0.19 mmol），2-氯-1,3-二甲基氯化咪唑啉（100 mg，0.59 mmol）溶于吡啶（3 mL），氮气保护下，室温搅拌 16 小时，LCMS 显示原料消失，反应液浓缩，剩余物用二氯甲烷（10 mL），水（10 mL）分层，有机相依次通过水（10 mL），饱和食盐水（10 mL）洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤，浓缩，剩余物经过薄层层析纯化（展开剂：DCM/MeOH=10/1）后，再经过反相硅胶柱分离得到 *N*-(5-((5-甲氧基-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)-2,2,4,4-四甲基-3-羰基戊酰胺（0.5 mg，产率 1%）。MS m/z (ESI): 409 $[M+H]^+$。

$^1$H NMR (400 MHz, MeOH-$d_4$) δ 8.26 (s, 1H), 7.92 (d, $J$ = 5.4 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.39 (d, $J$ = 2.6 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.48 (s, 6H), 1.22 (s, 9H).

**实施例 19、N-(5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺的制备**



**第一步：叔-丁基 3-((6-(3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-碳杂草酰氨基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯的制备**



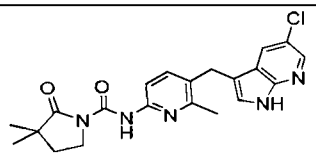
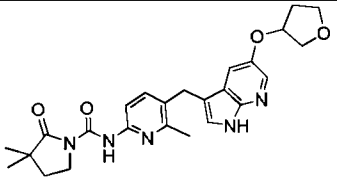
三光气（94 mg，0.316 mmol）溶于二氯甲烷（2 mL），冰浴下加入 3,3-二甲基吡咯烷-2-酮（53 mg，0.472 mmol）和吡啶（112 mg, 1.4 mmol）的二氯甲烷（2 mL）溶液，反应在冰浴下搅拌 30 分钟，在冰浴下把它加到叔-丁基 3-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯（80 mg，0.236 mmol）和吡啶（19 mg，0.236 mmol）的二氯甲烷（1 mL）溶液中，反应在室温下搅拌 30 分钟，反应液倒入水（30 mL）中，用乙酸乙酯萃取（40 mL × 2），合并有机相，硫酸钠干燥，浓缩后薄层色谱分离[展开剂: 石油醚/乙酸乙酯 (1:1)] 得到叔-丁基 3-((6-(3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-碳杂草酰氨基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯（10 mg，产率 8.9%）。MS m/z (ESI): 478 $[M+H]^+$。

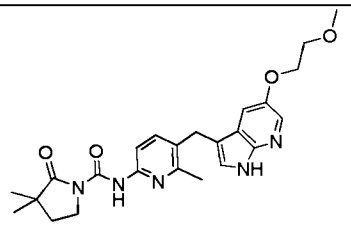
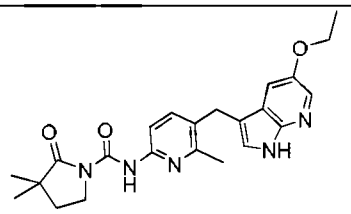
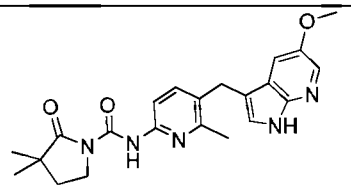
**第二步：N-(5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺的制备**

向叔丁基 3-((6-(3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-碳杂草酰氨基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯（10 mg，0.021 mmol）加入 4 M 的盐酸二氧六环溶液（2 mL），反应在室温下搅拌过夜。然后浓缩反相柱层析分离[洗脱剂: 0.5%碳酸氢铵的水溶液～0.5%碳酸氢铵的水溶液/乙腈 (40:60)] 得到 N-(5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺（3.7 mg，产率 46.7%）。MS m/z (ESI): 378 $[M+H]^+$。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.44 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.18 (dd, $J$ = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, $J$ = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.72 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, $J$ = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.78 – 3.70 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.88 (t, $J$ = 7.0 Hz, 2H), 1.17 (s, 6H).

**实施例 20～24 参照实施例 19 的合成方法制备得到：**

| 实施例编号 | 结构式 | 中文名称 | MS m/z (ESI): $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| 实施例 20 |  | N-(5-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺 | 412 |
| 实施例 21 |  | 3,3-二甲基-N-(6-甲基-5-((5-((四氢呋喃-3-基)氧代)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺 | 464 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 实施例 22 |  | N-(5-((5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺 | 452 |
| 实施例 23 |  | N-(5-((5-乙氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺 | 422 |
| 实施例 24 |  | N-(5-((5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺 | 408 |

其中，上述实施例化合物 **20～24** 制备得到的核磁数据列举如下：

| 实施例编号 | **$^1$H NMR (400 MHz)** |
|---|---|
| 实施例 20 | (DMSO-$d_6$) δ 11.71 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.18 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 7.94 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 7.73 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.74 (t, $J$ = 7.0 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.88 (t, $J$ = 7.0 Hz, 2H), 1.17 (s, 6H). |
| 实施例 21 | (DMSO-$d_6$) δ 11.30 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.04 – 4.95 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.89 – 3.70 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 2.01 – 1.94 (m, 1H), 1.91 – 1.84 (m, 2H), 1.17 (s, 6H). |
| 实施例 22 | (DMSO-$d_6$) δ 11.28 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 7.95 (d, $J$ = 2.7 Hz, 1H), 7.72 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (d, $J$ = 2.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.13 – 4.06 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.74 (t, $J$ = 7.0 Hz, 2H), 3.68 – 3.60 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.88 (t, $J$ = 7.0 Hz, 2H), 1.17 (s, 6H). |
| 实施例 23 | (DMSO-$d_6$) δ 11.27 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 7.93 (d, $J$ = 2.7 Hz, 1H), 7.72 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, $J$ = 2.8 Hz, 1H), 7.11 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 4.03 (q, $J$ = 6.9 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.74 (t, $J$ = 7.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.88 (t, $J$ = 7.0 Hz, 2H), 1.32 (t, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.17 (s, 6H). |
| 实施例 24 | (DMSO-$d_6$) δ 11.29 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 7.95 (d, $J$ = 2.7 Hz, 1H), 7.73 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (d, $J$ = 2.7 Hz, 1H), 7.11 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (t, $J$ = 7.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.88 (t, $J$ = 7.0 Hz, 2H), 1.17 (s, 6H). |

## 生物学测试评价

### 一、 CSF1R 体外生物化学激酶实验

本发明采用 CSF1R ADP-Glo assay 来测定化合物对 CSF1R 抑制活性的特性。化合物介导的抑制作用通过抑制 ADP 的生成（消耗 ATP 所产生），使用 ADP-Glo 试剂盒（Promega，cat. No. V9101），来评价化合物的活性。具体实验过程如下：

1、本发明所进行的激酶反应是在384孔板（Perkinelmer，cat. No. 6007290）中进行，分别取3.95nM的CSF1R，500μM的ATP以及0.2mg/ml的多肽（Poly (Glu4, Try1)，Sigma，cat. No. P0275）；

2、加入40mM Tris，pH 7.5，20mM $MgCl_2$，0.01% Triton X-100，0.1mg/ml BSA，2.5mM DTT，0.1% DMSO的反应体系中，测试一系列梯度稀释的化合物；

3、在30℃下反应60分钟；

4、添加与酶反应同等体积的终止溶液ADP-Glo；

5、在25℃下孵育60分钟，终止酶反应；

6、添加2倍酶反应体积的检测试剂；

7、在25℃下孵育30分钟；

8、使用读板器（Tecan，M1000），并使用Graphpad Prism中四参数曲线来测定化合物$IC_{50}$值。具体实施例化合物酶学活性见表1。

**二、 KIT/PDGFRA体外生物化学激酶实验**

**1、配制1倍的激酶缓冲液和终止液**

1.1 1倍激酶缓冲液：50 mM HEPES, pH 7.5，0.0015% Brij-35。

1.2 终止液：100 mM HEPES, pH 7.5，0.015% Brij-35，0.2% Coating Reagent #3

50 mM EDTA

**2、化合物配制**

**2.1 化合物稀释**

1）化合物的检测终浓度为40μM，配置成50倍浓度，即2mM。

2）在96孔板上第二个孔中加入80μL的100% DMSO，再加入20μL 10mM化合物溶液，配制成2mM化合物溶液。其他孔加入60μL的100% DMSO。从第二孔中取20μL 化合物加入第三孔中，依次往下做4倍稀释，共稀释10个浓度。

**2.2 转移5倍化合物到反应板**

1）从上述96孔板的每一孔取10μL 到另一块96孔板中，加入90μL 激酶缓冲液。

2）从上述96孔板中取出5μl到一块384孔反应板。

**2.3 激酶反应**

1）将KIT/PDGFRA激酶加入1倍激酶缓冲液，形成2.5倍酶溶液。

2）将FAM标记的多肽和ATP加入1倍激酶缓冲液，形成2.5倍底物溶液。

3）在384孔反应板中加入10μL 的2.5倍酶溶液, 室温下孵育10分钟。(384孔反应板中已有5μL 的10% DMSO溶解的5倍化合物。)

4）在384孔反应板中加入10μL 的2.5倍底物溶液。

5）激酶反应和终止:28℃下孵育一定时间，加25μL 终止液终止反应。

**2.4 Caliper EZ Reader II读取数据**

**2.5 抑制率、$IC_{50}$计算**

1）从Caliper EZ Reader II上复制转化率数据。

2）把转化率转化成抑制率数据。其中 max 是指 DMSO 对照的转化率，min 是指无酶活对照的转化率。

**Percent inhibition = (max-conversion)/(max-min)*100。**

3）用 XLFit excel add-in version 5.4.0.8 拟合 $IC_{50}$ 值：拟合公式:

**Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+($IC_{50}$/X)^HillSlope)。**

具体实施例化合物酶学活性见表 1。

三、 **CSF-1R 细胞增殖实验**

本发明采用（Cell Titer Glo (CTG)实验）来评价化合物对细胞增殖的功能性作用。使用来自于中国食品药品检定研究院的 M-NFS-60 小鼠髓性白血病淋巴细胞（目录号 CCBJ078）在 RPMI1640 (Gibco, cat. No. 11875-119)、10%胎牛血清(Gibco, 10099-141) 、人的 10ng/ml M-CSF 巨噬细胞集落刺激因子(R&D, cat. No. MVN0915101)及 37 ℃、5% $CO_2$ 的条件下在培养箱中培养。由于 ATP 是活细胞新陈代谢的一个指标，使用 CTG（Promega, #G7573）试剂是通过对 ATP 进行定量测定来检测培养物中活细胞数目的一种均质检测方法。因此，细胞增殖/存活的化合物介导的抑制通过对细胞中 ATP 含量的定量来评价，具体实验过程如下：

1、 将细胞以 5000 细胞/孔/80 μL 新鲜培养基接种到组织培养基处理的 96 孔板（Costar #3904）；

2、 24 小时后，加入 10 μL 包含以 10 倍其最终所需浓度的化合物稀释液的培养基；

3、 同时加入 10 μL 包含以 10 倍其最终所需浓度的 M-CSF 巨噬细胞集落刺激因子稀释液的培养基；

4、 通过测试化合物 3 倍系列稀释来评价剂量效应作用；

5、 在细胞于 37 ℃、5% $CO_2$ 下共孵育 3 天后，加入 50 μL CTG 和发光测定后对抑制剂对于细胞存活的影响进行定量；

6、 使用读板器（M1000，Tecan）使用 Graphpad Prism 7 中四参数曲线拟合来测定导致半数最大生长抑制的化合物浓度（$IC_{50}$）以及导致绝对半数生长抑制的化合物浓度（Absolute $IC_{50}$）。具体实施例化合物细胞活性见表 1。

四、 **CSF-1R 细胞增殖实验**

本发明通过采用 Cell Titer Glo(CTG)实验来评价化合物对几种细胞增殖的功能性作用，从而观察化合物对不同细胞的增殖作用来判断其选择性的强弱情况。实验分别使用来自于南京科佰生物科技有限公司的 M07e 人巨细胞白血病细胞（目录号 CBP60791），在 RPMI1640 (Gibco, cat. No. 11875-119)、20%胎牛血清(Gibco, 10099-141) 、人的 10ng/ml GM-CSF 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(R&D, cat. No. 215-GM-010)及 37 ℃、5% $CO_2$ 的条件下在培养箱中培养；kasumi-1 人急性粒细胞白血病细胞（目录号 CBP60524），在 RPMI1640 (Gibco, cat. No. 11875-119)、20%胎牛血清(Gibco, 10099-141) 及 37 ℃、5% $CO_2$ 的条件下在培养箱中培养；NCI-H1703 人非小细胞肺癌鳞癌细胞 （目录号 CBP60115），在 RPMI1640 (Gibco, cat. No. 11875-119)、10%胎牛血清(Gibco, 10099-141) 及 37 ℃、5%

$CO_2$的条件下在培养箱中培养；MV-4-11 人急性单核细胞白血病细胞（目录号 CBP60522），在 IMDM (Invitrogen, cat. No. 12440053)、20%胎牛血清(Gibco, 10099-141) 及 37 ℃、5% $CO_2$ 的条件下在培养箱中培养；由于 ATP 是活细胞新陈代谢的一个指标，使用 CTG（Promega, #G7573）试剂是通过对 ATP 进行定量测定来检测培养物中活细胞数目的一种均质检测方法。因此，细胞增殖/存活的化合物介导的抑制通过对细胞中 ATP 含量的定量来评价，具体实验过程如下。具体实施例化合物细胞活性见表 1。

**一)、M07e 人巨细胞白血病细胞：**

1、 将细胞以 3500 细胞/孔/80 μL 新鲜培养基接种到组织培养基处理的 96 孔板（Costar #3904）培养 24h；
2、 次日加入 10 μL 包含以 10 倍其最终所需浓度的化合物稀释液的培养基；
3、 同时加入 10 μL 包含以 10 倍其最终所需浓度的 SCF 重组人干细胞因子（R&D, cat. No. 7466-SC-010）稀释液的培养基；
4、 通过测试化合物 4 倍系列稀释来评价剂量效应作用，从 18μM 开始；
5、 在细胞于 37 ℃、5% $CO_2$ 下共孵育 3 天后，加入 50 μL CTG 和发光测定后对抑制剂对于细胞存活的影响进行定量；
6、 使用读板器（M1000，Tecan）使用 Graphpad Prism 7 中四参数曲线拟合来测定导致半数最大生长抑制的化合物浓度（$IC_{50}$）以及导致绝对半数生长抑制的化合物浓度（Absolute $IC_{50}$）。

**二)、NCI-H1703 人非小细胞肺癌鳞癌细胞：**

1、 将细胞以 5000 细胞/孔/90 μL 新鲜培养基接种到组织培养基处理的 96 孔板（Costar #3904）培养 24h；
2、 次日加入 10 μL 包含以 10 倍其最终所需浓度的化合物稀释液的培养基；
3、 通过测试化合物 3 倍系列稀释来评价剂量效应作用，从 18μM 开始；
4、 在细胞于 37 ℃、5% $CO_2$ 下共孵育 3 天后，加入 50 μL CTG 和发光测定后对抑制剂对于细胞存活的影响进行定量；
5、 使用读板器（M1000，Tecan）使用 Graphpad Prism 7 中四参数曲线拟合来测定导致半数最大生长抑制的化合物浓度（$IC_{50}$）以及导致绝对半数生长抑制的化合物浓度（Absolute $IC_{50}$）。

**三)、MV-4-11 人急性单核细胞白血病细胞：**

1、 将细胞以 5000 细胞/孔/90 μL 新鲜培养基接种到组织培养基处理的 96 孔板（Costar #3904）培养 24h；
2、 次日加入 10 μL 包含以 10 倍其最终所需浓度的化合物稀释液的培养基；
3、 通过测试化合物 3 倍系列稀释来评价剂量效应作用，从 18μM 开始；
4、 在细胞于 37 ℃、5% $CO_2$ 下共孵育 3 天后，加入 50 μL CTG 和发光测定后对抑制剂对于细胞存活的影响进行定量；

5、 使用读板器（M1000，Tecan）使用 Graphpad Prism 7 中四参数曲线拟合来测定导致半数最大生长抑制的化合物浓度（$IC_{50}$）以及导致绝对半数生长抑制的化合物浓度（Absolute $IC_{50}$）。

表 1 酶学及细胞活性检测结果

| 实施例编号 | 酶学实验 | | | 细胞学实验 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | CSF1R $IC_{50}$ (nM) | KIT $IC_{50}$ (nM) | PDGFRA $IC_{50}$ (nM) | CSF1R $IC_{50}$ (nM) | CSF1R Absolute $IC_{50}$ (nM) | KIT $IC_{50}$ (nM) | FLT3 $IC_{50}$ (nM) | PDGFRA $IC_{50}$ (nM) |
| 实施例 1 | 15.49* | 40.21 | 76.97 | 24.7* | 23.2* | NT | NT | NT |
| 实施例 2 | 15.35 | 44.91 | 160.48 | 86.5* | 73.1* | NT | NT | NT |
| 实施例 3 | 25.57 | 41.43 | 226.67 | 16.4 | 9.7 | 1125.0 | 1128.0 | >2000.0 |
| 实施例 4 | 12.91 | 6.94 | 22.37 | 50.5 | 27.0 | NT | NT | NT |
| 实施例 5 | 78.88 | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT |
| 实施例 6 | 7.35 | 8.78 | 19.64 | 31.2 | 25.2 | NT | NT | NT |
| 实施例 7 | 17.33 | 21.42 | 50.80 | 8.0 | 3.6 | NT | NT | NT |
| 实施例 8 | 13.36 | NT | NT | 35.7 | 22.0 | NT | NT | NT |
| 实施例 9 | 7.90 | NT | NT | 33.4 | 25.8 | NT | NT | NT |
| 实施例 10 | 11.55 | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT |
| 实施例 11 | 12.93 | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT |
| 实施例 12 | 19.52 | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT |
| 实施例 13 | 12.99 | NT | NT | 14.0 | 13.3 | NT | NT | NT |
| 实施例 14 | 8.31 | 33.13 | 348.16 | 11.2 | 10.7 | NT | NT | NT |
| 实施例 15 | 24.44 | NT | NT | 39.2 | 26.7 | NT | NT | NT |
| 实施例 16 | 74.61 | NT | NT | 668.7 | 672.3 | NT | NT | NT |
| 实施例 17 | 5.85 | 6.26 | 13.15 | 8.4 | 8.4 | 86.6 | 89.0 | 85.8 |
| 实施例 18 | 1809.00 | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT |
| 实施例 19 | 7.58* | 26.21 | 2563.25 | 24.6* | 22.8* | 681.7 | 2165.0 | 2268.0 |
| 实施例 20 | 132.00 | NT | NT | 103.5 | 94.7 | NT | NT | NT |

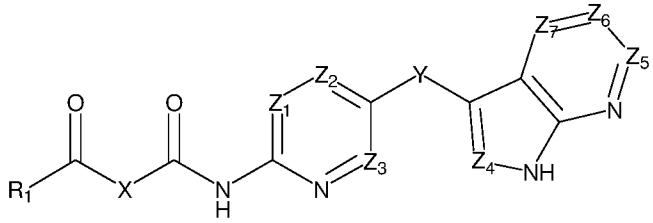
| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 实施例21 | 14.43 | NT | NT | 36.6 | 32.6 | 1125.0 | >6000.0 | >18000.0 |
| 实施例22 | 26.06 | NT | NT | 54.5 | 35.8 | 1674.0 | >2000.0 | >6000.0 |
| 实施例23 | 15.15 | NT | NT | 52.0 | 36.2 | 1044.0 | >2000.0 | >2000.0 |
| 实施例24 | 7.95 | NT | NT | 36.9 | 31.9 | 1145.0 | >2000.0 | >2000.0 |
| 备注 | 1、“NT”是“Not Tested”缩写，指暂未检测。<br>2、右上角标记“*”数据为本发明实施例化合物多次试验测试的平均数值。 | | | | | | | |

从具体实施例化合物酶学活性数据来看，本发明系列化合物对 CSF1R 激酶活性具有很强的抑制作用。从具体实施例化合物细胞活性数据来看，本发明系列化合物对 CSF1R 高表达的 M-NFS-60 小鼠髓性白血病淋巴细胞细胞增殖活性具有很强的抑制作用。另外，从上述实验结果来看，本发明系列化合物对于 KIT、FLT3、PDGFRA 具有很强的选择性，有望开发成新一代高选择性 CSF1R 抑制剂，满足临床应用需求。

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

# 权 利 要 求 书

1. 式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



（I）

其中，

X 选自-N($R_2$)-或-C($R_3R_4$)-；

Y 选自键、-O-、-S(O)$_r$-、-CH=CH-、-C($R_5R_6$)-或-N($R_7$)-；

$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$ 各自独立地选自 C($R_8$)或 N；

$Z_4$、$Z_5$、$Z_6$、$Z_7$ 各自独立地选自 C($R_9$)或 N；

$R_1$ 选自氢、氘、羟基、$C_{1-8}$ 烷基、$C_{1-8}$ 烷氧基、$C_{2-8}$ 链烯基、$C_{2-8}$ 链炔基、$C_{3-10}$ 环烷基、$C_{3-10}$ 环烷氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环氧基、$C_{5-10}$ 芳基、$C_{5-10}$ 芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基或-$NR_{10}R_{11}$，

上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-8}$ 烷基、$C_{2-8}$ 链烯基、$C_{2-8}$ 链炔基、卤取代 $C_{1-8}$ 烷基、$C_{3-10}$ 环烷基、3-10 元杂环基、$C_{5-10}$ 芳基、5-10 元杂芳基、-$C_{0-8}$-S(O)$_r$$R_{13}$、-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-8}$-C(O)O$R_{14}$、-$C_{0-8}$-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-8}$-O-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-8}$-N$R_{16}R_{17}$、-$C_{0-8}$-C(O)N$R_{16}R_{17}$ 或-$C_{0-8}$-N($R_{16}$)-C(O)$R_{15}$ 的取代基所取代；

$R_2$ 选自氢、氘、$C_{1-8}$ 烷基、$C_{3-10}$ 环烷基 $C_{1-8}$ 烷基、$C_{2-8}$ 链烯基、$C_{2-8}$ 链炔基、$C_{3-10}$ 环烷基、3-10 元杂环基、$C_{5-10}$ 芳基、5-10 元杂芳基、-$C_{0-8}$-S(O)$_r$$R_{13}$、-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-8}$-C(O)O$R_{14}$、-$C_{0-8}$-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-8}$-O-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-8}$-N$R_{16}R_{17}$、-$C_{0-8}$-C(O)N$R_{16}R_{17}$ 或-$C_{0-8}$-N($R_{16}$)-C(O)$R_{15}$；

或者，

$R_1$ 与 $R_2$ 和其直接相连的基团一起形成 3-10 元杂环基，所述的 3-10 元杂环任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-8}$ 烷基、$C_{2-8}$ 链烯基、$C_{2-8}$ 链炔基、卤取代 $C_{1-8}$ 烷基、$C_{3-10}$ 环烷基、3-10 元杂环基、$C_{5-10}$ 芳基、5-10 元杂芳基、-$C_{0-8}$-S(O)$_r$$R_{13}$、-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-8}$-C(O)O$R_{14}$、-$C_{0-8}$-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-8}$-O-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-8}$-N$R_{16}R_{17}$、-$C_{0-8}$-C(O)N$R_{16}R_{17}$ 或-$C_{0-8}$-N($R_{16}$)-C(O)$R_{15}$ 的取代基所取代；

$R_3$、$R_4$ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-8}$ 烷基、$C_{2-8}$ 链烯基、$C_{2-8}$ 链炔基、卤取代 $C_{1-8}$ 烷基、$C_{3-10}$ 环烷基、3-10 元杂环基、$C_{5-10}$ 芳基、5-10 元杂芳基、-$C_{0-8}$-S(O)$_r$$R_{13}$、-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-8}$-C(O)O$R_{14}$、-$C_{0-8}$-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-8}$-O-C(O)$R_{15}$、-$C_{0-8}$-N$R_{16}R_{17}$、-$C_{0-8}$-C(O)N$R_{16}R_{17}$ 或-$C_{0-8}$-N($R_{16}$)-C(O)$R_{15}$，

或者，

$R_3$ 与 $R_4$ 和其直接相连的碳原子一起形成 $C_{3-10}$ 环烷基或 3-10 元杂环基，所述的 $C_{3-10}$ 环烷或 3-10 元杂环任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-8}$ 烷基、$C_{2-8}$ 链烯基、$C_{2-8}$ 链炔基、卤取代 $C_{1-8}$ 烷基、$C_{3-10}$ 环烷基、3-10 元杂环基、$C_{5-10}$ 芳基、

5-10 元杂芳基、-$C_{0-8}$-$S(O)_rR_{13}$、-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-8}$-$C(O)OR_{14}$、-$C_{0-8}$-$C(O)R_{15}$、-$C_{0-8}$-O-$C(O)R_{15}$、-$C_{0-8}$-$NR_{16}R_{17}$、-$C_{0-8}$-$C(O)NR_{16}R_{17}$或-$C_{0-8}$-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代；

$R_5$、$R_6$各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-8}$烷基、$C_{2-8}$链烯基、$C_{2-8}$链炔基、卤取代$C_{1-8}$烷基、$C_{3-10}$环烷基、3-10元杂环基、$C_{5-10}$芳基、5-10元杂芳基、-$C_{0-8}$-$S(O)_rR_{13}$、-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-8}$-$C(O)OR_{14}$、-$C_{0-8}$-$C(O)R_{15}$、-$C_{0-8}$-O-$C(O)R_{15}$、-$C_{0-8}$-$NR_{16}R_{17}$、-$C_{0-8}$-$C(O)NR_{16}R_{17}$或-$C_{0-8}$-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$，

或者，

$R_5$、$R_6$和其直接相连的碳原子一起形成羰基、$C_{3-10}$环烷基或3-10元杂环基，所述的$C_{3-10}$环烷或3-10元杂环任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-8}$烷基、$C_{2-8}$链烯基、$C_{2-8}$链炔基、卤取代$C_{1-8}$烷基、$C_{3-10}$环烷基、3-10元杂环基、$C_{5-10}$芳基、5-10元杂芳基、-$C_{0-8}$-$S(O)_rR_{13}$、-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-8}$-$C(O)OR_{14}$、-$C_{0-8}$-$C(O)R_{15}$、-$C_{0-8}$-O-$C(O)R_{15}$、-$C_{0-8}$-$NR_{16}R_{17}$、-$C_{0-8}$-$C(O)NR_{16}R_{17}$或-$C_{0-8}$-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代；

$R_7$选自氢、氘、$C_{1-8}$烷基、$C_{3-10}$环烷基$C_{1-8}$烷基、$C_{2-8}$链烯基、$C_{2-8}$链炔基、$C_{3-10}$环烷基、3-10元杂环基、$C_{5-10}$芳基、5-10元杂芳基、-$C_{0-8}$-$S(O)_rR_{13}$、-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-8}$-$C(O)OR_{14}$、-$C_{0-8}$-$C(O)R_{15}$、-$C_{0-8}$-O-$C(O)R_{15}$、-$C_{0-8}$-$NR_{16}R_{17}$、-$C_{0-8}$-$C(O)NR_{16}R_{17}$或-$C_{0-8}$-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$；

各$R_8$、$R_9$独立选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-8}$烷基、$C_{2-8}$链烯基、$C_{2-8}$链炔基、$C_{3-10}$环烷基、3-10元杂环基、$C_{5-10}$芳基、5-10元杂芳基、-$C_{0-8}$-$S(O)(=NR_{12})R_{13}$、-$C_{0-8}$-$B(OR_{14})_2$、-$C_{0-8}$-$P(O)(R_{15})_2$、-$C_{0-8}$-$S(O)_rR_{13}$、-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-8}$-$C(O)OR_{14}$、-$C_{0-8}$-$C(O)R_{15}$、-$C_{0-8}$-O-$C(O)R_{15}$、-$C_{0-8}$-$NR_{16}R_{17}$、-$C_{0-8}$-$C(O)NR_{16}R_{17}$或-$C_{0-8}$-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$，

上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、=O、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-8}$烷基、$C_{2-8}$链烯基、$C_{2-8}$链炔基、卤取代$C_{1-8}$烷基、$C_{3-10}$环烷基、3-10元杂环基、$C_{5-10}$芳基、5-10元杂芳基、-$C_{0-8}$-$S(O)_rR_{13}$、-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-8}$-$C(O)OR_{14}$、-$C_{0-8}$-$C(O)R_{15}$、-$C_{0-8}$-O-$C(O)R_{15}$、-$C_{0-8}$-$NR_{16}R_{17}$、-$C_{0-8}$-$C(O)NR_{16}R_{17}$或-$C_{0-8}$-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代；

各$R_{10}$、$R_{11}$独立选自氢、氘、$C_{1-8}$烷基、$C_{3-10}$环烷基$C_{1-8}$烷基、$C_{2-8}$链烯基、$C_{2-8}$链炔基、$C_{3-10}$环烷基、3-10元杂环基、$C_{5-10}$芳基、5-10元杂芳基、-$C_{0-8}$-$S(O)_rR_{13}$、-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-8}$-$C(O)OR_{14}$、-$C_{0-8}$-$C(O)R_{15}$、-$C_{0-8}$-O-$C(O)R_{15}$、-$C_{0-8}$-$NR_{16}R_{17}$、-$C_{0-8}$-$C(O)NR_{16}R_{17}$或-$C_{0-8}$-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$；

各$R_{12}$独立选自氢、氘、$C_{1-8}$烷基、$C_{3-10}$环烷基$C_{1-8}$烷基、$C_{2-8}$链烯基、$C_{2-8}$链炔基、$C_{3-10}$环烷基、3-10元杂环基、$C_{5-10}$芳基、5-10元杂芳基、-$C_{0-8}$-$S(O)_rR_{13}$、-$C_{0-8}$-O-$R_{14}$、-$C_{0-8}$-$C(O)OR_{14}$、-$C_{0-8}$-$C(O)R_{15}$、-$C_{0-8}$-O-$C(O)R_{15}$、-$C_{0-8}$-$NR_{16}R_{17}$、-$C_{0-8}$-$C(O)NR_{16}R_{17}$或-$C_{0-8}$-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$；

各$R_{13}$独立选自氢、氘、羟基、$C_{1-8}$烷基、$C_{1-8}$烷氧基、卤取代$C_{1-8}$烷基、卤取代$C_{1-8}$烷氧基、$C_{2-8}$链烯基、$C_{3-10}$环烷基、$C_{3-10}$环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、$C_{5-10}$芳基、$C_{5-10}$芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基或-$NR_{16}R_{17}$，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、羰基、$C_{1-8}$烷基、$C_{1-8}$烷氧基、$C_{3-10}$环烷基、$C_{3-10}$环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、$C_{5-10}$芳基、$C_{5-10}$芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基或-$NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

各$R_{14}$独立选自氢、氘、$C_{1-8}$烷基、$C_{2-8}$链烯基、$C_{3-10}$环烷基、3-10元杂环基、$C_{5-10}$芳基或5-10元杂芳基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、羰基、氰基、$C_{1-8}$烷基、$C_{1-8}$烷氧基、$C_{3-10}$环烷基、$C_{3-10}$环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、$C_{5-10}$芳基、$C_{5-10}$芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基或$-NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

各$R_{15}$独立选自氢、氘、羟基、$C_{1-8}$烷基、$C_{1-8}$烷氧基、$C_{2-8}$链烯基、$C_{2-8}$链炔基、$C_{3-10}$环烷基、$C_{3-10}$环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、$C_{5-10}$芳基、$C_{5-10}$芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基或$-NR_{16}R_{17}$，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氰基、$C_{1-8}$烷基、$C_{1-8}$烷氧基、$C_{3-10}$环烷基、$C_{3-10}$环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、$C_{5-10}$芳基、$C_{5-10}$芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基或$-NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

各 $R_{16}$、各 $R_{17}$ 独立选自氢、氘、羟基、$C_{1-8}$ 烷基、$C_{2-8}$ 链烯基、$C_{2-8}$ 链炔基、$C_{3-10}$ 环烷基、3-10 元杂环基、$C_{5-10}$ 芳基、5-10 元杂芳基、磺酰基、甲磺酰基、异丙磺酰基、环丙基磺酰基、对甲苯磺酰基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或 $C_{1-8}$ 烷酰基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、$C_{1-8}$ 烷基、$C_{1-8}$ 烷氧基、$C_{3-10}$ 环烷基、$C_{3-10}$ 环烷氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环氧基、$C_{5-10}$ 芳基、$C_{5-10}$ 芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或 $C_{1-8}$ 烷酰基的取代基所取代；

或者，$R_{16}$、$R_{17}$ 和其直接相连的氮原子一起形成 5-10 元杂环基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、$C_{1-8}$ 烷基、$C_{1-8}$ 烷氧基、$C_{3-10}$ 环烷基、$C_{3-10}$ 环烷氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环氧基、$C_{5-10}$ 芳基、$C_{5-10}$ 芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或 $C_{1-8}$ 烷酰基的取代基所取代；

r 为 0、1 或 2。

2.根据权利要求 1 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，Y 选自$-C(R_5R_6)-$；

$R_5$、$R_6$ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{2-4}$ 链烯基、$C_{2-4}$ 链炔基、卤取代 $C_{1-4}$ 烷基、$C_{3-8}$ 环烷基、3-8 元杂环基、$C_{5-8}$ 芳基、5-8 元杂芳基、$-C_{0-4}-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-4}-O-R_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-4}-C(O)NR_{16}R_{17}$ 或$-C_{0-4}-N(R_{16})-C(O)R_{15}$，

或者，

$R_5$、$R_6$ 和其直接相连的碳原子一起形成羰基、$C_{3-8}$ 环烷基或 3-8 元杂环基，所述的 $C_{3-10}$ 环烷或 3-10 元杂环任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{2-4}$ 链烯基、$C_{2-4}$ 链炔基、卤取代 $C_{1-4}$ 烷基、$C_{3-8}$ 环烷基、3-8 元杂环基、$C_{5-8}$ 芳基、5-8 元杂芳基、$-C_{0-4}-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-4}-O-R_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-4}-C(O)NR_{16}R_{17}$ 或$-C_{0-4}-N(R_{16})-C(O)R_{15}$ 的取代基所取代；

**优选的**，$R_5$、$R_6$ 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基、异丙基、烯丙基、三氟甲基、环丙基、环丁基、3-氧杂环丁基、甲氧基、三氟甲氧基、甲氧甲基、甲氧羰基、乙酰氧基、氨基、二甲氨基或乙酰氨基，或者，$R_5$ 与 $R_6$ 和其直接相连的碳原子一起形成羰基、环丙基或环丁基，所述的环丙基或环丁基任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、甲基、乙基、异丙基、烯丙基、三氟甲基、环丙基、环丁基、3-氧杂环丁基、甲

氧基、三氟甲氧基、甲氧甲基、甲氧羰基、乙酰氧基、氨基、二甲氨基或乙酰氨基的取代基所取代，

$R_{13}$、$R_{14}$、$R_{15}$、$R_{16}$、$R_{17}$、r 如权利要求 1 所述。

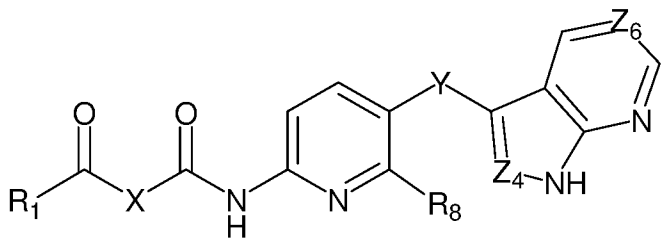
3.根据权利要求 1 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，各 $R_8$ 独立选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-8}$ 烷基、$C_{2-8}$ 链烯基、$C_{2-8}$ 链炔基、$C_{3-10}$ 环烷基、3-10 元杂环基、$C_{5-10}$ 芳基、5-10 元杂芳基、$-C_{0-4}-S(O)(=NR_{12})R_{13}$、$-C_{0-4}-B(OR_{14})_2$、$-C_{0-4}-P(O)(R_{15})_2$、$-C_{0-4}-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-4}-O-R_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-4}-C(O)NR_{16}R_{17}$ 或$-C_{0-4}-N(R_{16})-C(O)R_{15}$，

上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{2-4}$ 链烯基、$C_{2-4}$ 链炔基、卤取代 $C_{1-4}$ 烷基、$C_{3-8}$ 环烷基、3-8 元杂环基、$C_{5-8}$ 芳基、5-8 元杂芳基、$-C_{0-4}-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-4}-O-R_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-4}-C(O)NR_{16}R_{17}$ 或$-C_{0-4}-N(R_{16})-C(O)R_{15}$ 的取代基所取代；

**优选的**，各 $R_8$ 独立选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基、异丙基、烯丙基、乙炔基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、甲氧甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氘甲基或氨基，

$R_{12}$、$R_{13}$、$R_{14}$、$R_{15}$、$R_{16}$、$R_{17}$、r 如权利要求 1 所述。

4.根据权利要求 1-3 任一所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，选自式(Ⅱ)化合物：



（Ⅱ）

其中，X 选自$-N(R_2)-$或$-C(R_3R_4)-$；

Y 选自$-C(R_5R_6)-$；

$R_1$ 选自氢、氘、羟基、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{1-4}$ 烷氧基、$C_{2-4}$ 链烯基、$C_{2-4}$ 链炔基、$C_{3-8}$ 环烷基、$C_{3-8}$ 环烷氧基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环氧基、$C_{5-8}$ 芳基、$C_{5-8}$ 芳氧基、5-8 元杂芳基、5-8 元杂芳氧基或$-NR_{10}R_{11}$，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{2-4}$ 链烯基、$C_{2-4}$ 链炔基、卤取代 $C_{1-4}$ 烷基、$C_{3-8}$ 环烷基、3-8 元杂环基、$C_{5-8}$ 芳基、5-8 元杂芳基、$-C_{0-4}-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-4}-O-R_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-4}-C(O)NR_{16}R_{17}$ 或$-C_{0-4}-N(R_{16})-C(O)R_{15}$ 的取代基所取代；

$R_2$ 选自氢、氘、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{3-8}$ 环烷基 $C_{1-4}$ 烷基、$C_{2-4}$ 链烯基、$C_{2-4}$ 链炔基、$C_{3-8}$ 环烷基、3-8 元杂环基、$C_{5-8}$ 芳基、5-8 元杂芳基、$-C_{0-4}-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-4}-O-R_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-4}-C(O)NR_{16}R_{17}$ 或$-C_{0-4}-N(R_{16})-C(O)R_{15}$；

或者，

$R_1$与$R_2$和其直接相连的基团一起形成3-8元杂环基，所述的3-8元杂环任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-4}$烷基、$C_{2-4}$链烯基、$C_{2-4}$链炔基、卤取代$C_{1-4}$烷基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{5-8}$芳基、5-8元杂芳基、$-C_{0-4}-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-4}-O-R_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-4}-C(O)NR_{16}R_{17}$或$-C_{0-4}-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代；

$R_3$、$R_4$各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-4}$烷基、$C_{2-4}$链烯基、$C_{2-4}$链炔基、卤取代$C_{1-4}$烷基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{5-8}$芳基、5-8元杂芳基、$-C_{0-4}-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-4}-O-R_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-4}-C(O)NR_{16}R_{17}$或$-C_{0-4}-N(R_{16})-C(O)R_{15}$，或者，$R_3$与$R_4$和其直接相连的碳原子一起形成$C_{3-8}$环烷基或3-8元杂环基，所述的$C_{3-8}$环烷或3-8元杂环任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-4}$烷基、$C_{2-4}$链烯基、$C_{2-4}$链炔基、卤取代$C_{1-4}$烷基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{5-8}$芳基、5-8元杂芳基、$-C_{0-4}-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-4}-O-R_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-4}-C(O)NR_{16}R_{17}$或$-C_{0-4}-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代；

$R_5$、$R_6$各自独立的选自氢、氘、氟、甲基、甲氧基、三氟甲氧基或甲氧甲基，或者，$R_5$与$R_6$和其直接相连的碳原子一起形成羰基、环丙基或环丁基；

$R_8$独立选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基或甲氧基；

$Z_4$、$Z_6$、$R_9$、$R_{10}$、$R_{11}$、$R_{13}$、$R_{14}$、$R_{15}$、$R_{16}$、$R_{17}$、r如权利要求1所述。

5.根据权利要求4所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，X选自$-N(R_2)-$或$-C(R_3R_4)-$；Y选自$-C(R_5R_6)-$；$Z_4$选自CH或N；$Z_6$选自$C(R_9)$或N；

$R_1$选自$C_{1-4}$烷基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{5-8}$芳基或5-8元杂芳基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-4}$烷基、$C_{2-4}$链烯基、$C_{2-4}$链炔基、卤取代$C_{1-4}$烷基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{5-8}$芳基、5-8元杂芳基、$-C_{0-4}-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-4}-O-R_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-4}-C(O)NR_{16}R_{17}$或$-C_{0-4}-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代；

$R_2$选自氢、氘、$C_{1-4}$烷基、$C_{3-8}$环烷基$C_{1-4}$烷基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{5-8}$芳基或5-8元杂芳基；

或者，

$R_1$与$R_2$和其直接相连的基团一起形成3-6元杂环基，所述的3-6元杂环任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-4}$烷基、$C_{2-4}$链烯基、$C_{2-4}$链炔基、卤取代$C_{1-4}$烷基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{5-8}$芳基、5-8元杂芳基、$-C_{0-4}-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-4}-O-R_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-4}-C(O)NR_{16}R_{17}$或$-C_{0-4}-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代；

$R_3$、$R_4$各自独立的选自氢、氘、$C_{1-4}$烷基、$C_{3-6}$环烷基、3-6元杂环基、$C_{5-6}$芳基或5-6元杂芳基，或者，$R_3$与$R_4$和其直接相连的碳原子一起形成$C_{3-6}$环烷基或3-6元杂环基；

$R_5$、$R_6$各自独立的选自氢、氘、氟、甲基、甲氧基、三氟甲氧基或甲氧甲基，或者，$R_5$与$R_6$和其直接相连的碳原子一起形成羰基、环丙基或环丁基；

$R_8$ 独立选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基或甲氧基；

$R_9$ 选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{2-4}$ 链烯基、$C_{2-4}$ 链炔基、$C_{3-8}$ 环烷基、3-8 元杂环基、$C_{5-8}$ 芳基、5-8 元杂芳基、$-C_{0-4}-S(O)(=NR_{12})R_{13}$、$-C_{0-4}-B(OR_{14})_2$、$-C_{0-4}-P(O)(R_{15})_2$、$-C_{0-4}-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-4}-O-R_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-4}-C(O)NR_{16}R_{17}$ 或 $-C_{0-4}-N(R_{16})-C(O)R_{15}$，

上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、=O、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{2-4}$ 链烯基、$C_{2-4}$ 链炔基、卤取代 $C_{1-4}$ 烷基、$C_{3-8}$ 环烷基、3-8 元杂环基、$C_{5-8}$ 芳基、5-8 元杂芳基、$-C_{0-4}-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-4}-O-R_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-4}-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-4}-C(O)NR_{16}R_{17}$ 或 $-C_{0-4}-N(R_{16})-C(O)R_{15}$ 的取代基所取代。

6.根据权利要求 5 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，X 选自 $-N(R_2)-$ 或 $-C(R_3R_4)-$；Y 选自 $-C(R_5R_6)-$；$Z_4$ 选自 CH 或 N；$Z_6$ 选自 $C(R_9)$ 或 N；

$R_1$ 选自 $C_{1-4}$ 烷基、$C_{3-8}$ 环烷基、3-8 元杂环基、$C_{5-8}$ 芳基或 5-8 元杂芳基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、氰基、硝基、叠氮基、羟基、甲基、乙基、异丙基、烯丙基、三氟甲基、环丙基、环丁基、3-氧杂环丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、甲氧甲基、甲氧羰基、乙酰氧基、氨基、二甲氨基或乙酰氨基的取代基所取代；

$R_2$ 选自氢、氘、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{3-6}$ 环烷基、3-6 元杂环基或环丙甲基；

或者，

$R_1$ 与 $R_2$ 和其直接相连的基团一起形成 4-6 元杂环基，所述的 4-6 元杂环任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-4}$ 烷基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、三氟甲基、环丙基或甲氧基的取代基所取代；

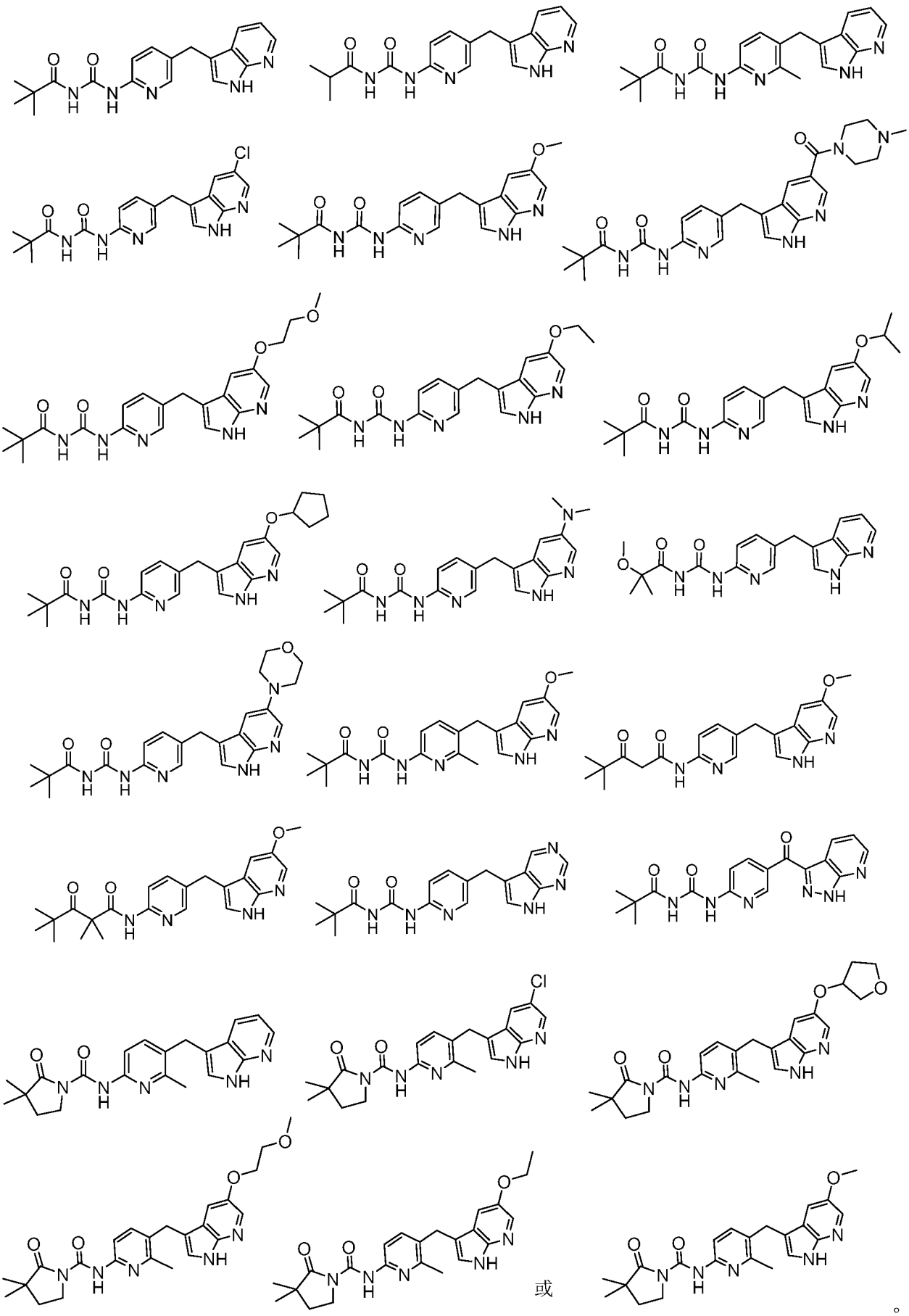
$R_3$、$R_4$ 各自独立的选自氢、氘或 $C_{1-4}$ 烷基，或者，$R_3$ 与 $R_4$ 和其直接相连的碳原子一起形成环丙基或环丁基；

$R_5$、$R_6$ 各自独立的选自氢、氘、氟或甲基，或者，$R_5$ 与 $R_6$ 和其直接相连的碳原子一起形成羰基、环丙基或环丁基；

$R_8$ 选自氢、氘、甲基或乙基；

$R_9$ 选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{2-4}$ 链烯基、$C_{2-4}$ 链炔基、$C_{3-6}$ 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基、$-O-R_{14}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$ 或 $-N(R_{16})-C(O)R_{15}$，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、=O、氰基、硝基、叠氮基、羟基、甲基、乙基、异丙基、烯丙基、三氟甲基、环丙基、环丁基、3-氧杂环丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、甲氧甲基、甲氧羰基、乙酰氧基、氨基、二甲氨基或乙酰氨基的取代基所取代。

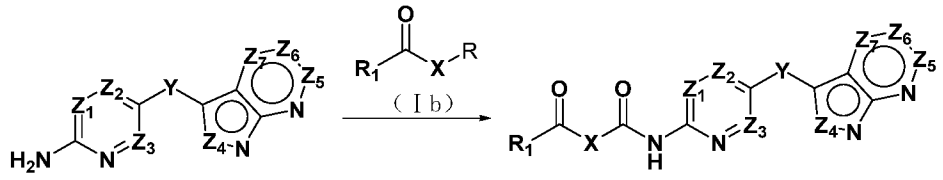
7.根据权利要求 1-6 任一所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，选自如下化合物：



或

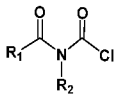
。

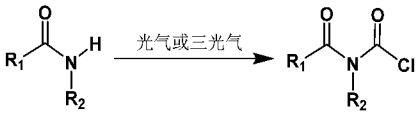
8. 权利要求 1-7 任一所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的制备方法，包括如下步骤：式(Ia)化合物或其酸式盐与式(Ib)化合物反应生成式(I)化合物，反应式如下：



（Ia） （Ib） （I）

其中，当 X 选自-N($R_2$)-时，R 选自异氰酸基或酰氯基，当 X 选自-C($R_3R_4$)-时 R 选自羧基或羧酸烷基酯基；

优选的，当 X 选自-N($R_2$)-时， 通过如下反应制备得到：




；

X、Y、$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$、$Z_4$、$Z_5$、$Z_6$、$Z_7$、$R_1$、$R_2$、$R_3$、$R_4$、$R_5$、$R_6$、$R_7$、$R_8$、$R_9$、$R_{10}$、$R_{11}$、$R_{12}$、$R_{13}$、$R_{14}$、$R_{15}$、$R_{16}$、$R_{17}$、r 如权利要求 1 所述。

9. 一种药物组合物，其包括权利要求 1-7 任一所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐及可药用的载体。

10. 权利要求 1-7 任一所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或权利要求 11 所述的药物组合物在制备治疗癌症、肿瘤、自身免疫性疾病、代谢性疾病或转移性疾病药物中的应用。

11. 权利要求 1-7 任一所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或权利要求 9 所述的药物组合物在制备治疗卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、肝癌、宫颈癌、骨转移性癌症、乳头状甲状腺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、胃肠道间质肿瘤、实体肿瘤、黑色素瘤、间皮瘤、成胶质细胞瘤、骨肉瘤、多发性骨髓瘤、过度增殖性疾病、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移、骨髓增殖疾病、白血病、风湿性关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、多发性硬化症、自身免疫肾炎、狼疮、克罗恩氏病、哮喘、慢性阻塞性肺病、骨质疏松症、高嗜酸性粒细胞综合症、肥大细胞增多症或肥大细胞白血病药物中的应用；

优选的，在制备治疗卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌、宫颈癌、成胶质细胞瘤、多发性骨髓瘤、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移或骨转移性癌症药物中的应用。

12. 根据权利要求 1-7 任一所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或根据权利要求 9 所述的药物组合物，其用作治疗癌症、肿瘤、自身免疫性疾病、代谢性疾病或转移性疾病的药物。

13. 根据权利要求 1-7 任一所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或根据权利要求 9 所述的药物组合物，其用作治疗卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、肝癌、宫颈癌、骨转移性癌症、乳头状甲状腺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、胃肠道间质肿瘤、实体肿瘤、黑色素瘤、间皮瘤、成胶质细胞瘤、骨肉瘤、多发性骨髓瘤、过度增殖性疾病、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移、骨髓增殖疾病、白血病、风湿性关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、多发性硬化症、自身免疫肾炎、狼疮、克罗恩氏病、哮喘、慢性阻塞性肺病、骨质疏松症、高嗜酸性粒细胞综合症、肥大细胞增多症或肥大细胞白血病的药物；

优选的，用作治疗卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌、宫颈癌、成胶质细胞瘤、多发性骨髓瘤、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移或骨转移性癌症的药物。

14.一种治疗癌症、肿瘤、自身免疫性疾病、代谢性疾病或转移性疾病的方法，其特征在于，包括对患者施用权利要求 1-7 任一所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或权利要求 9 所述的药物组合物。

15.一种治疗卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、肝癌、宫颈癌、骨转移性癌症、乳头状甲状腺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、胃肠道间质肿瘤、实体肿瘤、黑色素瘤、间皮瘤、成胶质细胞瘤、骨肉瘤、多发性骨髓瘤、过度增殖性疾病、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移、骨髓增殖疾病、白血病、风湿性关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、多发性硬化症、自身免疫肾炎、狼疮、克罗恩氏病、哮喘、慢性阻塞性肺病、骨质疏松症、高嗜酸性粒细胞综合症、肥大细胞增多症或肥大细胞白血病的方法，其特征在于，包括对患者施用权利要求 1-7 任一所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或权利要求 9 所述的药物组合物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
**PCT/CN2018/091044**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/4375(2006.01)i; A61K 31/505(2006.01)i; A61K 31/555(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A01N 43/90(2006.01)i; A01N 55/02(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 487/-,A61K 31/-,A61P19/-,A61P35/-,A01N43/-,A01N55/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, CNKI, EPODOC, WPI, REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), MARPAT (STN): 上海和誉, CSF1R, CSFIR, CSF, cFMS, 激酶, 抑制, 络氨酸, 刺激因子, 受体, 巨噬细胞, 单核细胞, 肿瘤, 癌, 免疫, 吡咯, 吡啶, 嘧啶, 脲, 羰基, 苯甲酰, tyrosine, kinase, inhibit?, growth, factor, recept?, cancer?, tumor?, phenyl?, aniline, pyrimidin, pyrrolo, benzoyl, search for structural formula

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | WO 2005116035 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.) 08 December 2005 (2005-12-08)<br>abstract, claims 1-15, and description, page 13, lines 5-6, description, page 51, paragraph 3 to page 55, paragraph 1, page 48, scheme 1 and page 49, lines 7-10 | 1-15 |
| A | CN 105228620 A (DECIPHERA PHARMACEUTICALS, LLC) 06 January 2016 (2016-01-06)<br>abstract, claims 1-55, and description, paragraphs 902-903 and table 1 | 1-15 |
| A | CN 102256493 A (DECIPHERA PHARMACEUTICALS, LLC) 23 November 2011 (2011-11-23)<br>abstract, claims 1-44, and description, paragraphs 309 and 648-649 and table 1 | 1-15 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| **21 August 2018** | **13 September 2018** |

| Name and mailing address of the ISA/CN | Authorized officer |
|---|---|
| **State Intellectual Property Office of the P. R. China**<br>**No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088**<br>**China** | |
| Facsimile No. **(86-10)62019451** | Telephone No. |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
**PCT/CN2018/091044**

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

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

1. ☑ Claims Nos.: **14-15**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] The subject matter of claims 14 and 15 relates to a method for the treatment of the human or animal body, which falls within the cases set out in PCT Rule 39.1(iv), for which an international search is not required. The search on claims 14 and 15 is provided based on the subject matter thereof being the corresponding pharmaceutical use.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**
**Information on patent family members**

International application No.
**PCT/CN2018/091044**

| Patent document cited in search report | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date (day/month/year) |
|---|---|---|---|
| WO 2005116035 A1 | 08 December 2005 | EP 1773836 A1 | 18 April 2007 |
| | | JP 2008500330 A | 10 January 2008 |
| | | MX PA06013805 A | 02 February 2007 |
| | | US 2006035912 A1 | 16 February 2006 |
| | | EP 1773836 B1 | 05 September 2012 |
| | | JP 4842929 B2 | 21 December 2011 |
| | | BR PI0511512 A | 26 December 2007 |
| | | CA 2566160 C | 18 January 2011 |
| | | US 7595325 B2 | 29 September 2009 |
| | | CA 2566160 A1 | 08 December 2005 |
| CN 105228620 A | 06 January 2016 | RU 2015143718 A3 | 30 March 2018 |
| | | HK 1220400 A1 | 05 May 2017 |
| | | US 9382228 B2 | 05 July 2016 |
| | | EP 2968287 A2 | 20 January 2016 |
| | | AU 2014233414 A1 | 17 September 2015 |
| | | CA 2903288 A1 | 18 September 2014 |
| | | JP 2016516724 A | 09 June 2016 |
| | | KR 20150132384 A | 25 November 2015 |
| | | BR 112015022263 A8 | 23 January 2018 |
| | | EP 2968287 A4 | 17 August 2016 |
| | | WO 2014145028 A3 | 31 December 2014 |
| | | MX 2015013404 A | 27 June 2017 |
| | | WO 2014145028 A2 | 18 September 2014 |
| | | PH 12015502336 A1 | 22 February 2016 |
| | | SG 11201508532V A | 27 November 2015 |
| | | US 2014275080 A1 | 18 September 2014 |
| | | AU 2014233414 B2 | 12 July 2018 |
| | | BR 112015022263 A2 | 10 October 2017 |
| | | RU 2015143718 A | 21 April 2017 |
| CN 102256493 A | 23 November 2011 | EP 2365752 A4 | 20 June 2012 |
| | | EA 201170627 A1 | 31 October 2011 |
| | | WO 2010051373 A1 | 06 May 2010 |
| | | US 2010120806 A1 | 13 May 2010 |
| | | AU 2009308853 A1 | 06 May 2010 |
| | | IL 212574 D0 | 30 June 2011 |
| | | EP 2365752 A1 | 21 September 2011 |
| | | US 2013079362 A1 | 28 March 2013 |
| | | US 8278331 B2 | 02 October 2012 |
| | | NZ 603654 A | 26 September 2014 |
| | | JP 5444365 B2 | 19 March 2014 |
| | | MX 2011004535 A | 18 November 2011 |
| | | EP 2365752 B1 | 24 September 2014 |
| | | BR PI0920765 A2 | 18 August 2015 |
| | | US 8486951 B2 | 16 July 2013 |
| | | CA 2742007 A1 | 06 May 2010 |
| | | KR 20110099687 A | 08 September 2011 |
| | | CA 2742007 C | 08 July 2014 |
| | | JP 2012507551 A | 29 March 2012 |

# 国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2018/091044

A. 主题的分类

C07D 487/04(2006.01)i；A61K 31/4375(2006.01)i；A61K 31/505(2006.01)i；A61K 31/555(2006.01)i；A61P 19/02(2006.01)i；A61P 35/00(2006.01)i；A01N 43/90(2006.01)i；A01N 55/02(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D 487/-,A61K 31/-,A61P19/-,A61P35/-,A01N43/-,A01N55/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNPAT，CNKI，EPODOC，WPI，REGISTRY(STN)，CAPLUS(STN),MARPAT(STN)：上海和誉，CSF1R，CSFIR，CSF，cFMS，激酶，抑制，络氨酸，刺激因子，受体，巨噬细胞，单核细胞，肿瘤，癌，免疫，吡咯，吡啶，嘧啶，脲，羰基，苯甲酰，tyrosine,kinase,inhibit?, growth,factor,recept?,cancer?,tumor?, phenyl?, aniline,pyrimidin,pyrrolo, benzoyl,结构式检索

C. 相关文件

| 类 型* | 引用文件，必要时，指明相关段落 | 相关的权利要求 |
|---|---|---|
| X | WO 2005116035 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.) 2005年 12月 8日 (2005-12-08)<br>摘要、权利要求1-15，说明书第13页第5-6行，说明书第51页第3段-第55页第1段，说明书第48页线路图1以及第49页第7-10行 | 1-15 |
| A | CN 105228620 A (德西费拉制药有限责任公司) 2016年 1月 6日 (2016-01-06)<br>摘要、权利要求1-55、说明书第902-903段、表1 | 1-15 |
| A | CN 102256493 A (迪赛孚尔制药有限公司) 2011年 11月 23日 (2011-11-23)<br>摘要、权利要求1-44、说明书第309、648-649段以及表1 | 1-15 |

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

“&” 同族专利的文件

| 国际检索实际完成的日期 | 国际检索报告邮寄日期 |
|---|---|
| 2018年 8月 21日 | 2018年 9月 13日 |
| ISA/CN的名称和邮寄地址<br>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)<br>中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088<br>传真号 (86-10)62019451 | 受权官员<br>周付科<br>电话号码 86-(10)-53962335 |

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2015年1月)

# 国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2018/091044

## 第II栏　某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下:

1. ☑ 权利要求： 14-15
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

[1] 权利要求 14-15 的主题涉及人体或动物体的治疗方法，属于 PCT 实施细则第 39.1(iv)规定的无须检索的情况。对权利要求14-15的检索是基于其相应的制药用途的主题作出的。

2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：

3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

# 国际检索报告
## 关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2018/091044

| 检索报告引用的专利文件 | | | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 | | | 公布日<br>(年/月/日) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| WO | 2005116035 | A1 | 2005年 12月 8日 | EP | 1773836 | A1 | 2007年 4月 18日 |
| | | | | JP | 2008500330 | A | 2008年 1月 10日 |
| | | | | MX | PA06013805 | A | 2007年 2月 2日 |
| | | | | US | 2006035912 | A1 | 2006年 2月 16日 |
| | | | | EP | 1773836 | B1 | 2012年 9月 5日 |
| | | | | JP | 4842929 | B2 | 2011年 12月 21日 |
| | | | | BR | PI0511512 | A | 2007年 12月 26日 |
| | | | | CA | 2566160 | C | 2011年 1月 18日 |
| | | | | US | 7595325 | B2 | 2009年 9月 29日 |
| | | | | CA | 2566160 | A1 | 2005年 12月 8日 |
| CN | 105228620 | A | 2016年 1月 6日 | RU | 2015143718 | A3 | 2018年 3月 30日 |
| | | | | HK | 1220400 | A1 | 2017年 5月 5日 |
| | | | | US | 9382228 | B2 | 2016年 7月 5日 |
| | | | | EP | 2968287 | A2 | 2016年 1月 20日 |
| | | | | AU | 2014233414 | A1 | 2015年 9月 17日 |
| | | | | CA | 2903288 | A1 | 2014年 9月 18日 |
| | | | | JP | 2016516724 | A | 2016年 6月 9日 |
| | | | | KR | 20150132384 | A | 2015年 11月 25日 |
| | | | | BR | 112015022263 | A8 | 2018年 1月 23日 |
| | | | | EP | 2968287 | A4 | 2016年 8月 17日 |
| | | | | WO | 2014145028 | A3 | 2014年 12月 31日 |
| | | | | MX | 2015013404 | A | 2017年 6月 27日 |
| | | | | WO | 2014145028 | A2 | 2014年 9月 18日 |
| | | | | PH | 12015502336 | A1 | 2016年 2月 22日 |
| | | | | SG | 11201508532V | A | 2015年 11月 27日 |
| | | | | US | 2014275080 | A1 | 2014年 9月 18日 |
| | | | | AU | 2014233414 | B2 | 2018年 7月 12日 |
| | | | | BR | 112015022263 | A2 | 2017年 10月 10日 |
| | | | | RU | 2015143718 | A | 2017年 4月 21日 |
| CN | 102256493 | A | 2011年 11月 23日 | EP | 2365752 | A4 | 2012年 6月 20日 |
| | | | | EA | 201170627 | A1 | 2011年 10月 31日 |
| | | | | WO | 2010051373 | A1 | 2010年 5月 6日 |
| | | | | US | 2010120806 | A1 | 2010年 5月 13日 |
| | | | | AU | 2009308853 | A1 | 2010年 5月 6日 |
| | | | | IL | 212574 | D0 | 2011年 6月 30日 |
| | | | | EP | 2365752 | A1 | 2011年 9月 21日 |
| | | | | US | 2013079362 | A1 | 2013年 3月 28日 |
| | | | | US | 8278331 | B2 | 2012年 10月 2日 |
| | | | | NZ | 603654 | A | 2014年 9月 26日 |
| | | | | JP | 5444365 | B2 | 2014年 3月 19日 |
| | | | | MX | 2011004535 | A | 2011年 11月 18日 |
| | | | | EP | 2365752 | B1 | 2014年 9月 24日 |
| | | | | BR | PI0920765 | A2 | 2015年 8月 18日 |
| | | | | US | 8486951 | B2 | 2013年 7月 16日 |
| | | | | CA | 2742007 | A1 | 2010年 5月 6日 |
| | | | | KR | 20110099687 | A | 2011年 9月 8日 |
| | | | | CA | 2742007 | C | 2014年 7月 8日 |
| | | | | JP | 2012507551 | A | 2012年 3月 29日 |