



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202028209 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：108134889

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 09 月 26 日

(51)Int. Cl.：

*C07D487/04 (2006.01)**A61K31/519 (2006.01)**A61K31/495 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)**A61P35/02 (2006.01)*

(30)優先權：2018/09/27 美國

62/737535

2019/03/27 美國

62/824443

(71)申請人：大陸商重慶複創醫藥研究有限公司 (中國大陸) FOCHON PHARMACEUTICALS, LTD. (CN)

中國大陸

大陸商上海複尚慧創醫藥研究有限公司 (中國大陸) SHANGHAI FOCHON PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：何成喜 HE, CHENG-XI (CN)；譚銳 TAN, RUI (CN)；周祖文 ZHOU, ZU-WEN (CN)；張衛鵬 ZHANG, WEI-PENG (CN)；王云嶺 WANG, YUN-LING (CN)；劉啟洪 LIU, QI-HONG (CN)；趙興東 ZHAO, XING-DONG (CN)；劉研新 LIU, YAN-XIN (CN)；高玉偉 GAO, YU-WEI (CN)；林舒 LIN, SHU (CN)；王 為波 WANG, WEI-BO (US)

(74)代理人：劉法正；尹重君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：0 共 127 頁

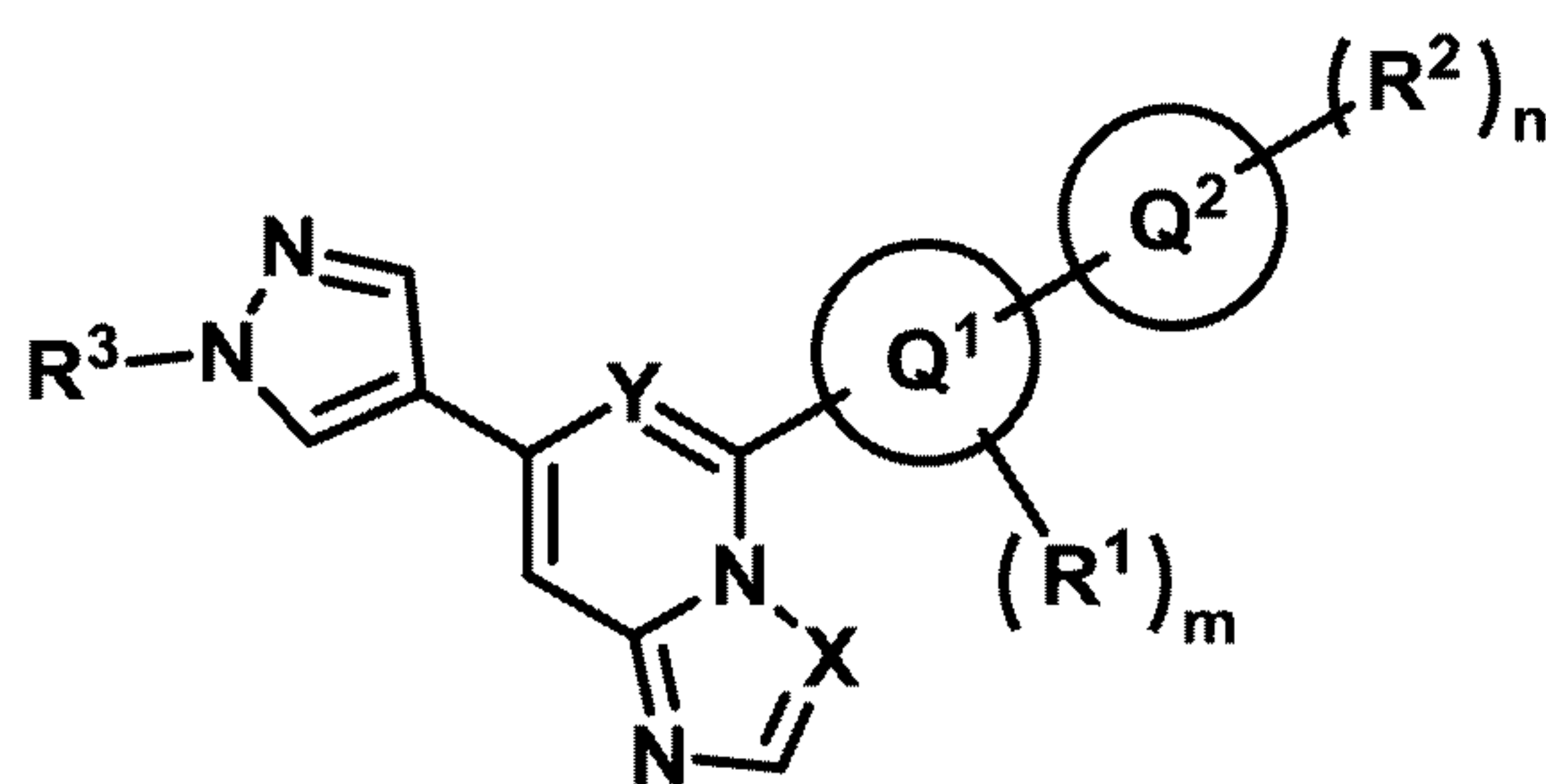
(54)名稱

作為 RET 激酶抑制劑的取代的咪唑[1,2-a]吡啶和[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶化合物

(57)摘要

本發明提供一類 RET 抑制劑、其藥物組成物及其使用方法。

特徵化學式：



(I)

202028209

【發明摘要】

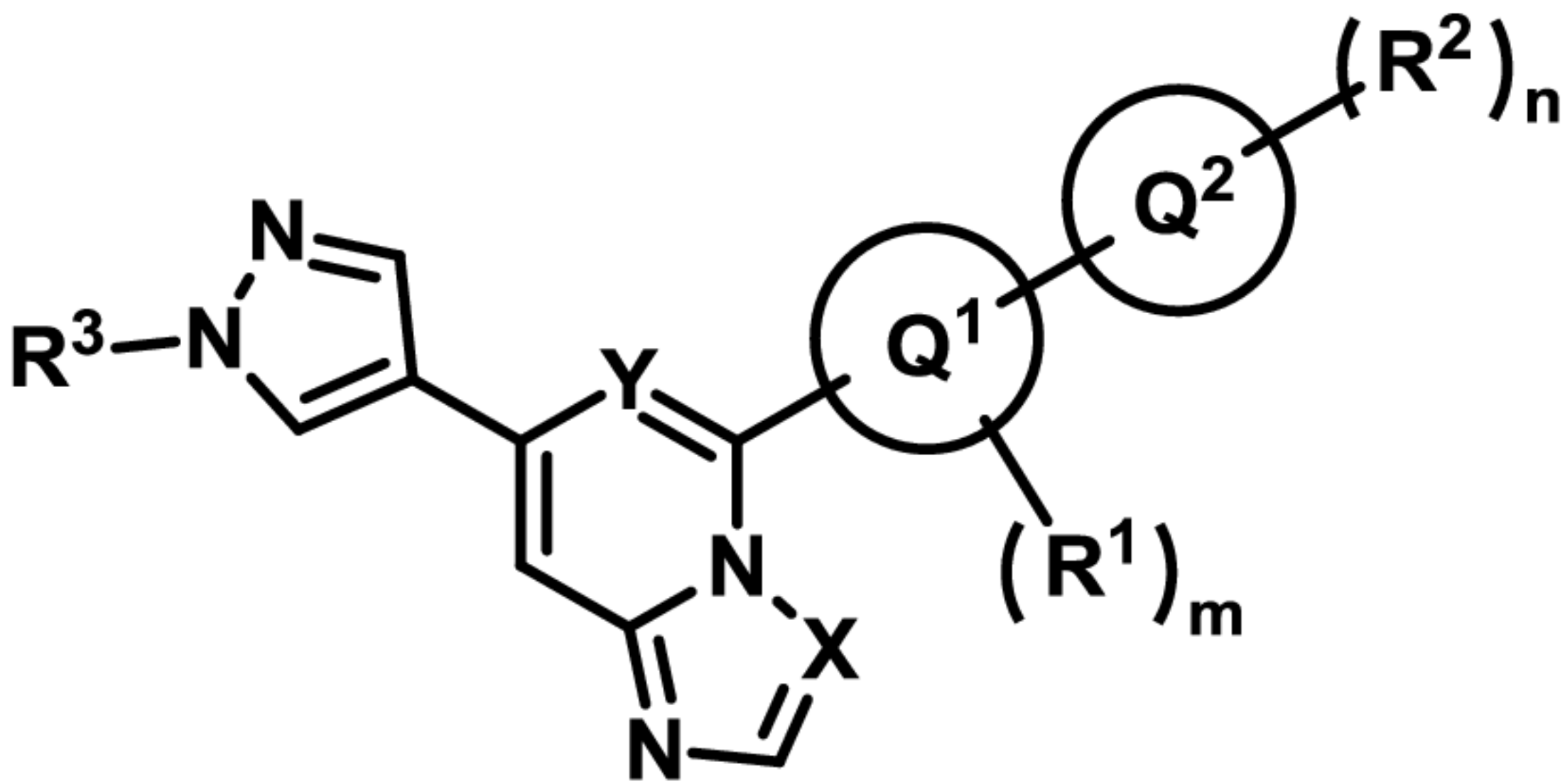
【中文發明名稱】 作為RET激酶抑制劑的取代的咪唑[1,2-a]吡啶和[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶化合物

【中文】

本發明提供一類RET抑制劑、其藥物組成物及其使用方法。

【指定代表圖】 無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】 作為RET激酶抑制劑的取代的咪唑[1,2-a]吡啶和[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶化合物

【技術領域】

【0001】 本申請要求美國臨時申請62/737,535和62/824,443的優先權，其全部內容透過引用整體併入本申請。

【0002】 本發明涉及一類可抑制RET激酶的新化合物或其藥學上可接受的鹽，其可用作藥物來治療過度增殖性疾病如癌症和發炎，或免疫和自體免疫疾病。

【先前技術】

【0003】 過度增殖性疾病如癌症和發炎吸引著學術界為其提供有效治療手段。並在這方面已做出努力，鑑定並標靶了在增殖性疾病中發揮作用的特定機制。

【0004】 轉染重排(RET)激酶是一種單次跨膜受體酪胺酸激酶，對於各種組織和細胞類型的正常發育、成熟和維持起重要作用。RET具有受體酪胺酸激酶的經典結構：富含半胱胺酸的類鈣黏蛋白細胞外結構域、跨膜區和催化酪胺酸激酶的細胞內區域。RET訊息可透過與一些可溶性蛋白質配體相結合而活化，所述配體為神經膠質細胞系衍生的神經營養因子(GDNF)家族(GFL)。該家族還包括

neurturin (NTRN)、青蒿琥酯(ARTN)和persephin (PSPN)。在RET被活化的過程中，GFL首先結合RET一個附加的輔受體，即GDNF家族受體 α (GFR α)家族的四成員之一，形成配體-輔受體複合物。而後，配體-輔受體複合物與RET的細胞外結構域結合，誘導RET二聚化和磷酸化，進而透過PI3K/Akt/mTOR和RAS/MAPK/ERK活化下游訊息傳遞途徑，或者招募CBL家族泛素連接酶。

【0005】 RET基因的改變，包括基因融合和單核苷酸改變，以多種方式增強RET訊息途徑的功能，進而促進激酶的活化和原癌基因的轉化。因此，RET基因改變加劇了許多對人類健康有負面影響的異常生理過程。現已發現異常的RET表現和/或活化與各種疾病的發生密切相關，如甲狀腺髓質癌、乳頭狀甲狀腺癌、2型多發性內分泌腫瘤、非小細胞肺癌、腸躁症後群等胃腸道疾病等。RET基因的改變可以作為標靶治療的預測性生物標記。當前已證明RET訊息途徑的抑制劑在多種臨床前癌症動物模型可作為有效治療方法。正在進行的臨床試驗也已證明，選擇性RET抑制劑對RET基因改變的腫瘤患者有益。

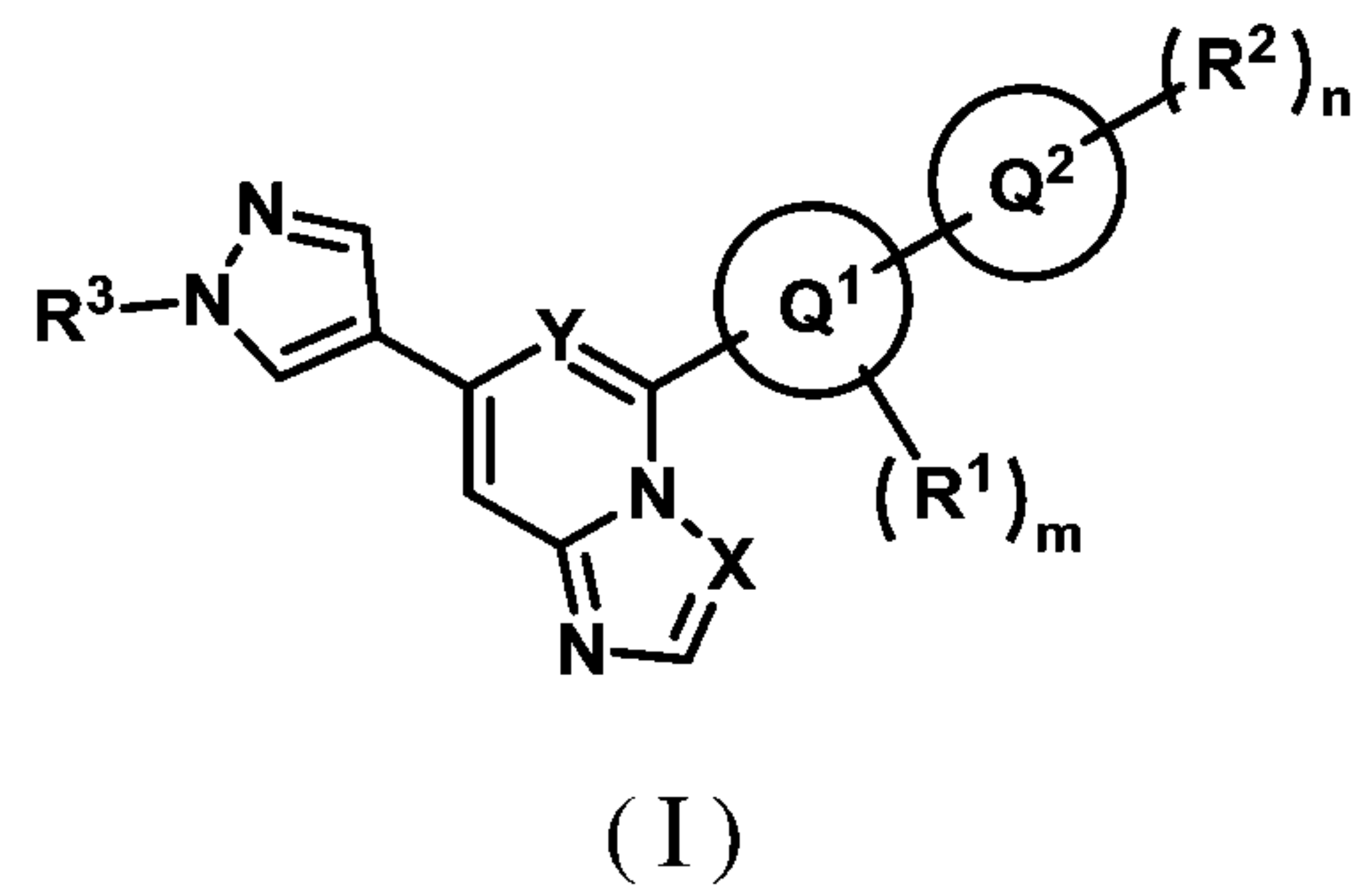
【0006】 雖然RET抑制劑在文獻中已有報導，如WO2009099801和WO2009003136，許多半衰期較短或者有毒性。因此，對新穎RET抑制劑的需求仍很迫切，其在治療異常增殖

疾病中，其在療效、穩定性、選擇性、安全性和藥效學特徵至少有一方面具有優勢。本發明涉及一類新穎RET抑制劑。

【發明內容】

【0007】 本發明涉及一類新穎化合物、其藥學可接受的鹽及其藥學組成物，以及作為藥物的應用。

【0008】 在一個方面，本發明提供式(I)所示的化合物：



或其藥學上可接受的鹽，其中：

Q¹選自芳基和雜芳基；

Q²是雜環基；

X選自CR⁴和N；

Y選自CR⁵和N；

L選自化學鍵、 $-(CR^{C0}R^{D0})_u-$ 、 $-(CR^{C0}R^{D0})_uO(CR^{C0}R^{D0})_t-$ 、 $-(CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}(CR^{C0}R^{D0})_t-$ 、 $-(CR^{C0}R^{D0})_uS(CR^{C0}R^{D0})_t-$ 、 $-(CR^{C0}R^{D0})_uC(O)NR^{A0}(CR^{C0}R^{D0})_t-$ 、 $-(CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}C(O)(CR^{C0}R^{D0})_t-$ 、 $-(CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}C(O)NR^{B0}(CR^{C0}R^{D0})_t-$ 、

$-(\text{CR}^{\text{C}0}\text{R}^{\text{D}0})_{\text{u}}\text{S}(\text{O})_{\text{r}}(\text{CR}^{\text{C}0}\text{R}^{\text{D}0})_{\text{t}}-$ 、
 $-(\text{CR}^{\text{C}0}\text{R}^{\text{D}0})_{\text{u}}\text{S}(\text{O})_{\text{r}}\text{NR}^{\text{A}0}(\text{CR}^{\text{C}0}\text{R}^{\text{D}0})_{\text{t}}-$ 、
 $-(\text{CR}^{\text{C}0}\text{R}^{\text{D}0})_{\text{u}}\text{NR}^{\text{A}0}\text{S}(\text{O})_{\text{r}}(\text{CR}^{\text{C}0}\text{R}^{\text{D}0})_{\text{t}}-$ 和
 $-(\text{CR}^{\text{C}0}\text{R}^{\text{D}0})_{\text{u}}\text{NR}^{\text{A}0}\text{S}(\text{O})_{\text{r}}\text{NR}^{\text{B}0}(\text{CR}^{\text{C}0}\text{R}^{\text{D}0})_{\text{t}}-$ ；

每個 R^1 獨立選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、 CN 、 NO_2 、 $-\text{NR}^{\text{A}1}\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{E}1})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{\text{B}1})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A}1}\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{E}1})\text{NR}^{\text{A}1}\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}1}\text{C}(=\text{NR}^{\text{E}1})\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{A}1}\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A}1}\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}1}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{A}1}\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}1}\text{C}(=\text{NR}^{\text{E}1})\text{NR}^{\text{A}1}\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{r}}\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E}1})\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{N}=\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{A}1}\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}1}\text{S}(\text{O})_{\text{r}}\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}1}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E}1})\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{r}}\text{NR}^{\text{A}1}\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E}1})\text{NR}^{\text{A}1}\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{A}1}\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}1}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E}1})\text{NR}^{\text{A}1}\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{A}1}\text{R}^{\text{B}1}$ 和 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{A}1})(\text{OR}^{\text{B}1})$ ，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自 R^{X} 的取代基取代；

每個 R^2 獨立選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、 CN 、 NO_2 、 $-NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-OR^{A2}$ 、 $-C(O)R^{A2}$ 、 $-C(=NR^{E2})R^{A2}$ 、 $-C(=N-OR^{B2})R^{A2}$ 、 $-C(O)OR^{A2}$ 、 $-OC(O)R^{A2}$ 、 $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(O)R^{B2}$ 、 $-C(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{E2})R^{B2}$ 、 $-OC(O)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(O)OR^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(O)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(S)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-S(O)_rR^{A2}$ 、 $-S(O)(=NR^{E2})R^{B2}$ 、 $-N=S(O)R^{A2}R^{B2}$ 、 $-S(O)_2OR^{A2}$ 、 $-OS(O)_2R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}S(O)_rR^{B2}$ 、 $-NR^{A2}S(O)(=NR^{E2})R^{B2}$ 、 $-S(O)_rNR^{A2}R^{B2}$ 、 $-S(O)(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}S(O)_2NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}S(O)(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-P(O)R^{A2}R^{B2}$ 和 $-P(O)(OR^{A2})(OR^{B2})$ ，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自 R^X 的取代基取代；

R^3 獨立選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、 CN 、 NO_2 、 $-NR^{A3}R^{B3}$ 、 $-OR^{A3}$ 、 $-C(O)R^{A3}$ 、 $-C(=NR^{E3})R^{A3}$ 、 $-C(=N-OR^{B3})R^{A3}$ 、 $-C(O)OR^{A3}$ 、 $-OC(O)R^{A3}$ 、 $-C(O)NR^{A3}R^{B3}$ 、 $-NR^{A3}C(O)R^{B3}$ 、

-C(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}、-NR^{A3}C(=NR^{E3})R^{B3}、-OC(O)NR^{A3}R^{B3}、
-NR^{A3}C(O)OR^{B3}、-NR^{A3}C(O)NR^{A3}R^{B3}、-NR^{A3}C(S)NR^{A3}R^{B3}、
-NR^{A3}C(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}、-S(O)_rR^{A3}、-S(O)(=NR^{E3})R^{B3}、
-N=S(O)R^{A3}R^{B3}、-S(O)₂OR^{A3}、-OS(O)₂R^{A3}、-NR^{A3}S(O)_rR^{B3}、
-NR^{A3}S(O)(=NR^{E3})R^{B3}、-S(O)_rNR^{A3}R^{B3}、
-S(O)(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}、-NR^{A3}S(O)₂NR^{A3}R^{B3}、
-NR^{A3}S(O)(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}、-P(O)R^{A3}R^{B3}和
-P(O)(OR^{A3})(OR^{B3})，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環
基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自R⁶的取代
基取代；

R⁴和R⁵獨立選自氫、鹵素、CN、C₁₋₁₀烷基和C₃₋₁₀環烷基，其
中烷基和環烷基是未被取代的或被至少一個，獨立選自R^x的取代基
取代；

R⁶選自氫、鹵素、OH、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烷基
-C₁₋₄烷基、雜環基、雜環基-C₁₋₄烷基，其中每個烷基、環烷基和雜
環基是未被取代的或被至少一個，獨立選自R^x的取代基取代；

每個R^{A0}、R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{B0}、R^{B1}、R^{B2}和R^{B3}獨立選自氫、
C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄
烷基、雜環基、雜環基-C₁₋₄烷基、芳基、芳基-C₁₋₄烷基、雜芳基和
雜芳基-C₁₋₄烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、

芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^X 的取代基取代；

或每個“ R^{A0} 和 R^{B0} ”或“ R^{A1} 和 R^{B1} ”或“ R^{A2} 和 R^{B2} ”或“ R^{A3} 和 R^{B3} ”一起連同與它們相連的單個或多個原子共同構成一個含有0、1或2個額外的獨立選自氧、硫、氮和磷的雜原子的4-12員雜環，該環可以是未被取代的或被1、2或3個選自 R^X 的取代基取代；

每個 R^{C0} 和 R^{D0} 獨立選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^X 的取代基取代；

或每個 R^{C0} 和 R^{D0} 一起連同與它們相連的單個或多個碳原子共同構成一個含有0、1或2個獨立選自氧、硫和氮的雜原子的3-12員環，該環可以是未被取代的或被1、2或3個選自 R^X 的取代基取代；

每個 R^{E1} 、 R^{E2} 和 R^{E3} 獨立選自氫、 C_{1-10} 烷基、CN、 NO_2 、 $-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、 $-S(O)_rR^{a1}$ 、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{b1}$ 和 $-S(O)_rNR^{a1}R^{b1}$ ，其中烷基是未被取代的或被至少一個，獨立選自 R^X 的取代基取代；

每個 R^X 獨立選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、

芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、鹵素、CN、 NO_2 、
- $(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$ 、- $(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$ 、- $(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)R^{a1}$ 、
- $(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})R^{a1}$ 、- $(CR^{c1}R^{d1})_tC(=N-OR^{b1})R^{a1}$ 、
- $(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)OR^{b1}$ 、- $(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)R^{b1}$ 、
- $(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)NR^{a1}R^{b1}$ 、- $(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)R^{b1}$ 、
- $(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$ 、- $(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})R^{b1}$ 、
- $(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)NR^{a1}R^{b1}$ 、- $(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)OR^{b1}$ 、
- $(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{b1}$ 、
- $(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(S)NR^{a1}R^{b1}$ 、
- $(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$ 、- $(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rR^{b1}$ 、
- $(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})R^{b1}$ 、- $(CR^{c1}R^{d1})_tN=S(O)R^{a1}R^{b1}$ 、
- $(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_2OR^{b1}$ 、- $(CR^{c1}R^{d1})_tOS(O)_2R^{b1}$ 、
- $(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_rR^{b1}$ 、- $(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$ 、
- $(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rNR^{a1}R^{b1}$ 、- $(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$ 、
- $(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{b1}$ 、
- $(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$ 、- $(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)R^{a1}R^{b1}$
和- $(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)(OR^{a1})(OR^{b1})$ ，其中每個烷基、烯基、炔基、
環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立
選自 R^Y 的取代基取代；

每個 R^{a1} 和 R^{b1} 獨立選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自 R^Y 的取代基取代；

或每個 R^{a1} 和 R^{b1} 一起連同與它們相連的單個或多個原子共同構成一個含有0、1或2個額外的獨立選自氧，硫，氮和磷的雜原子的4-12員雜環，該環可以是未被取代的或被1、2或3個選自 R^Y 的取代基取代；

每個 R^{c1} 和 R^{d1} 獨立選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基，雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基，烯基，炔基，環烷基，雜環基，芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自 R^Y 的取代基取代；

或每個 R^{c1} 和 R^{d1} 一起連同與它們相連的單個或多個碳原子共同構成一個含有0、1或2個獨立選自氧，硫和氮的雜原子的3-12員環，該環可以是未被取代的或被1、2或3個選自 R^Y 的取代基取代；

每個 R^{e1} 獨立選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、CN、 NO_2 、 $-OR^{a2}$ 、 $-SR^{a2}$ 、 $-S(O)_rR^{a2}$ 、 $-C(O)R^{a2}$ 、 $-C(O)OR^{a2}$ 、 $-S(O)_rNR^{a2}R^{b2}$ 和 $-C(O)NR^{a2}R^{b2}$ ；

每個 R^Y 獨立地選自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、鹵素、CN、NO₂、
- $(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}R^{b2}$ 、- $(CR^{c2}R^{d2})_tOR^{b2}$ 、- $(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)R^{a2}$ 、
- $(CR^{c2}R^{d2})_tC(=NR^{e2})R^{a2}$ 、- $(CR^{c2}R^{d2})_tC(=N-OR^{b2})R^{a2}$ 、
- $(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)OR^{b2}$ 、- $(CR^{c2}R^{d2})_tOC(O)R^{b2}$ 、
- $(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)NR^{a2}R^{b2}$ 、- $(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)R^{b2}$ 、
- $(CR^{c2}R^{d2})_tC(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$ 、- $(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(=NR^{e2})R^{b2}$ 、
- $(CR^{c2}R^{d2})_tOC(O)NR^{a2}R^{b2}$ 、- $(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)OR^{b2}$ 、
- $(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{b2}$ 、
- $(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(S)NR^{a2}R^{b2}$ 、
- $(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$ 、- $(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_rR^{b2}$ 、
- $(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$ 、- $(CR^{c2}R^{d2})_tN=S(O)R^{a2}R^{b2}$ 、
- $(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_2OR^{b2}$ 、- $(CR^{c2}R^{d2})_tOS(O)_2R^{b2}$ 、
- $(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)_rR^{b2}$ 、- $(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$ 、
- $(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_rNR^{a2}R^{b2}$ 、- $(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$ 、
- $(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)_2NR^{a2}R^{b2}$ 、
- $(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$ 、- $(CR^{c2}R^{d2})_tP(O)R^{a2}R^{b2}$
和- $(CR^{c2}R^{d2})_tP(O)(OR^{a2})(OR^{b2})$ ，其中每個烷基、烯基、炔基、
環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立

選自羥基、CN、胺基、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基、二(C_{1-10} 烷基)胺基的取代基取代；

每個 R^{a2} 和每個 R^{b2} 獨立選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基、二(C_{1-10} 烷基)胺基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、烷氧基、環烷氧基、烷硫基、環烷硫基、烷胺基、環烷胺基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自鹵素、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、羥基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基和二(C_{1-10} 烷基)胺基的取代基取代；

或每個 R^{a2} 和 R^{b2} 一起連同與它們相連的單個或多個原子共同構成一個含有0、1或2個額外的獨立選自氧，硫，氮和磷的雜原子的4-12員雜環，該環可以是未被取代的或被1或2個選自鹵素、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、羥基、 C_{1-10} 烷氧

基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基和二(C_{1-10} 烷基)胺基的取代基取代；

每個 R^{c2} 和 R^{d2} 獨立選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基、二(C_{1-10} 烷基)胺基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、烷氧基、環烷氧基、烷硫基、環烷硫基、烷胺基、環烷胺基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自鹵素、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、羥基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基，胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基和二(C_{1-10} 烷基)胺基的取代基取代；

或每個 R^{c2} 和 R^{d2} 一起連同與它們相連的單個或多個碳原子共同構成一個含有0、1或2個獨立選自氧，硫和氮的雜原子的3-12員環，該環可以是未被取代的或被1或2個選自鹵素、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、羥基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基和二(C_{1-10} 烷基)胺基的取代基取代；

每個 R^{e2} 獨立選自氫、CN、 NO_2 、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)C_{3-10}$ 環烷基、 $-C(O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)OC_{3-10}$ 環烷基、 $-C(O)N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)N(C_{3-10} \text{ 環烷基})_2$ 、 $-S(O)_2C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2C_{3-10}$ 環烷基、 $-S(O)_2N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 和 $-S(O)_2N(C_{3-10} \text{ 環烷基})_2$ ；

m選自1、2和3；

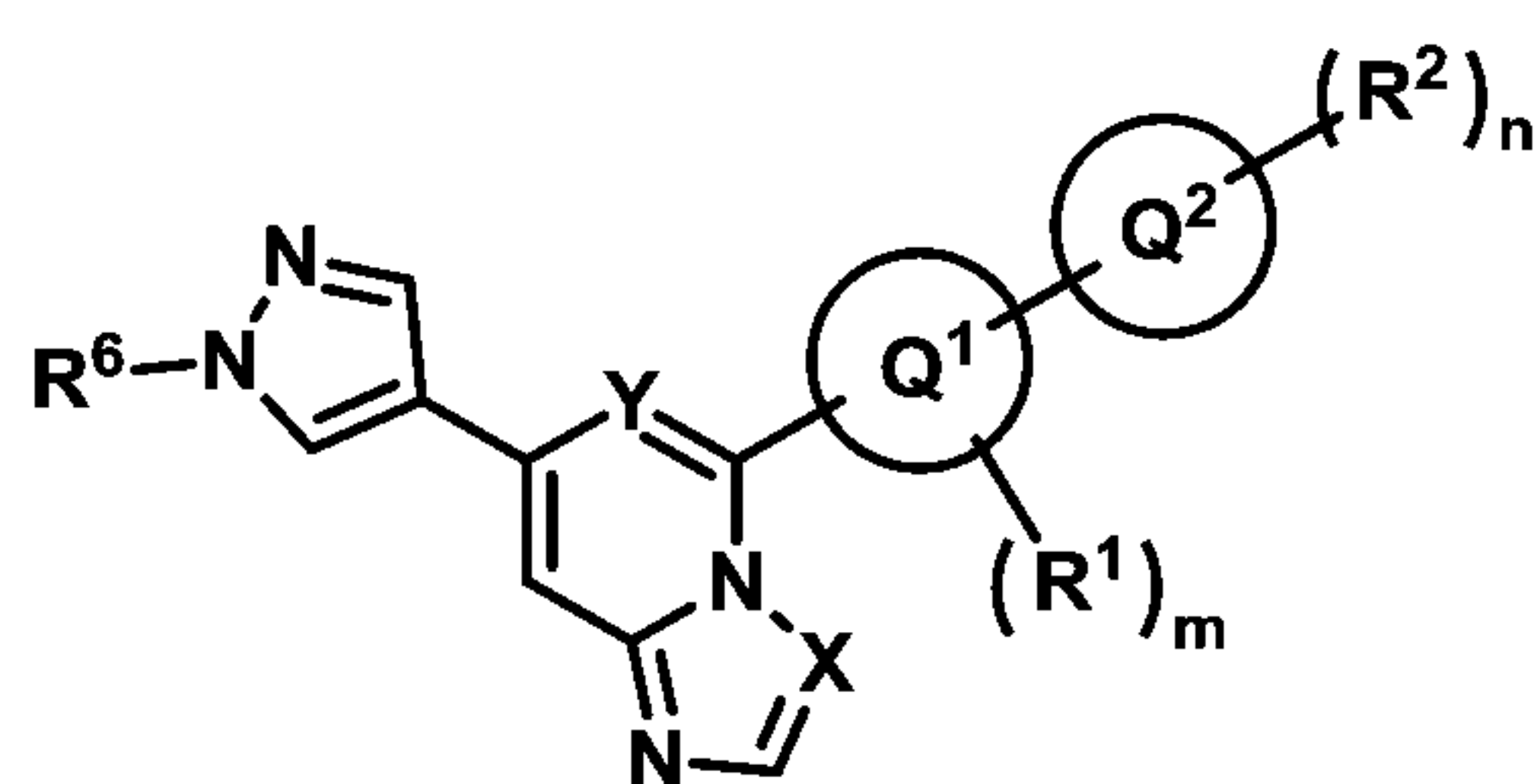
n選自1、2和3；

每個r獨立選自0、1和2；

每個t獨立選自0、1、2、3和4；

每個u獨立選自0、1、2、3和4。

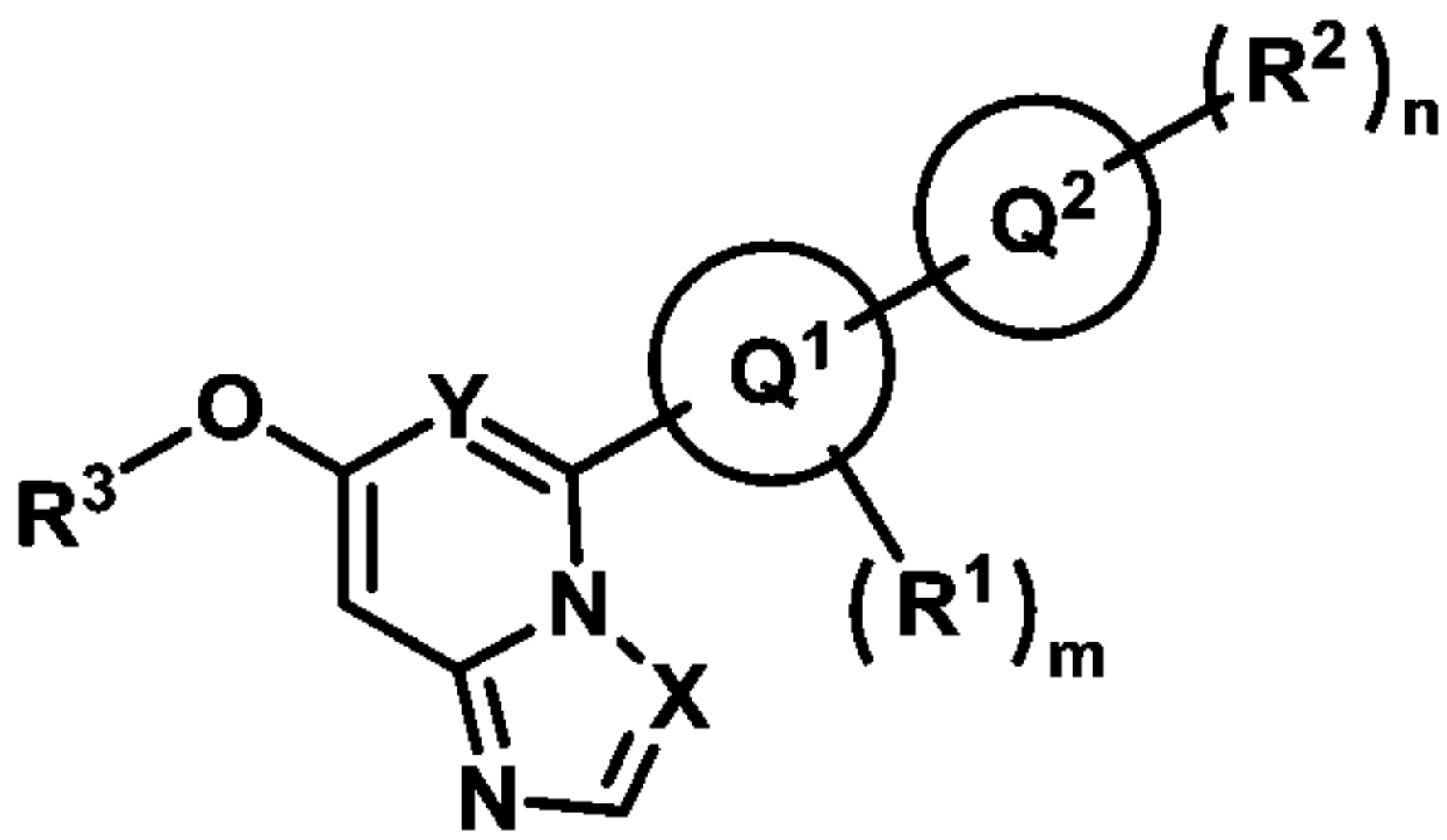
【0009】 在式(1)的一個實施例，本發明提供一個化合物或其藥學可接受的鹽，其中L是化學鍵， R^3 是吡唑基，化合物如式(II)所示：



(II)

其中 Q^1 、 Q^2 、X、Y、 R^1 、 R^2 、 R^6 、n和m的定義與式(I)相同。

【0010】 在式(1)的一個實施例，本發明提供一個化合物或其藥學可接受的鹽，其中L是O，化合物如式(III)所示：



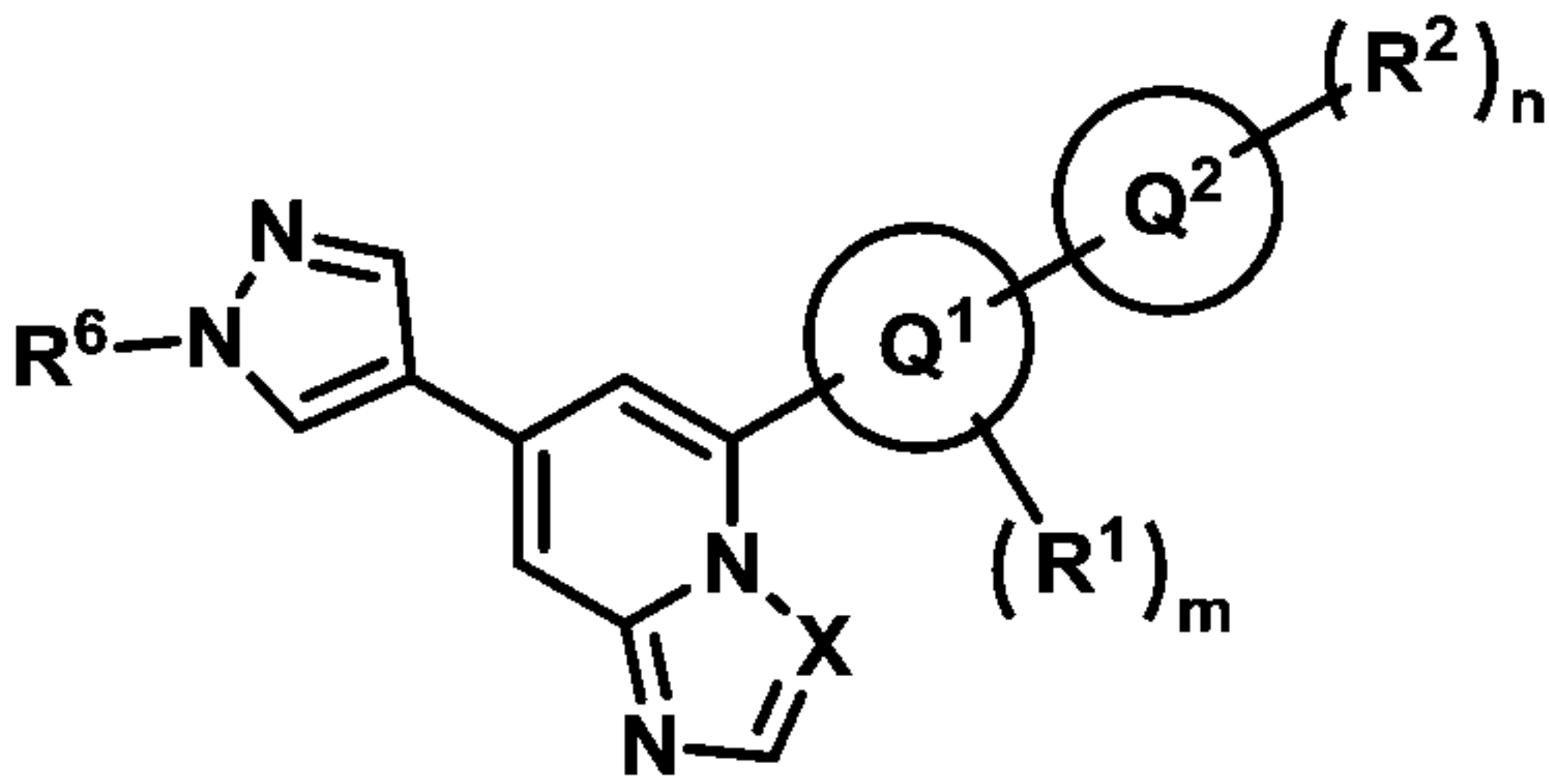
(III)

其中 Q^1 、 Q^2 、 X 、 Y 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 n 和 m 的定義與式(I)相同。

【0011】 在式(1)的一個實施例，本發明提供一個化合物或其藥學可接受的鹽，

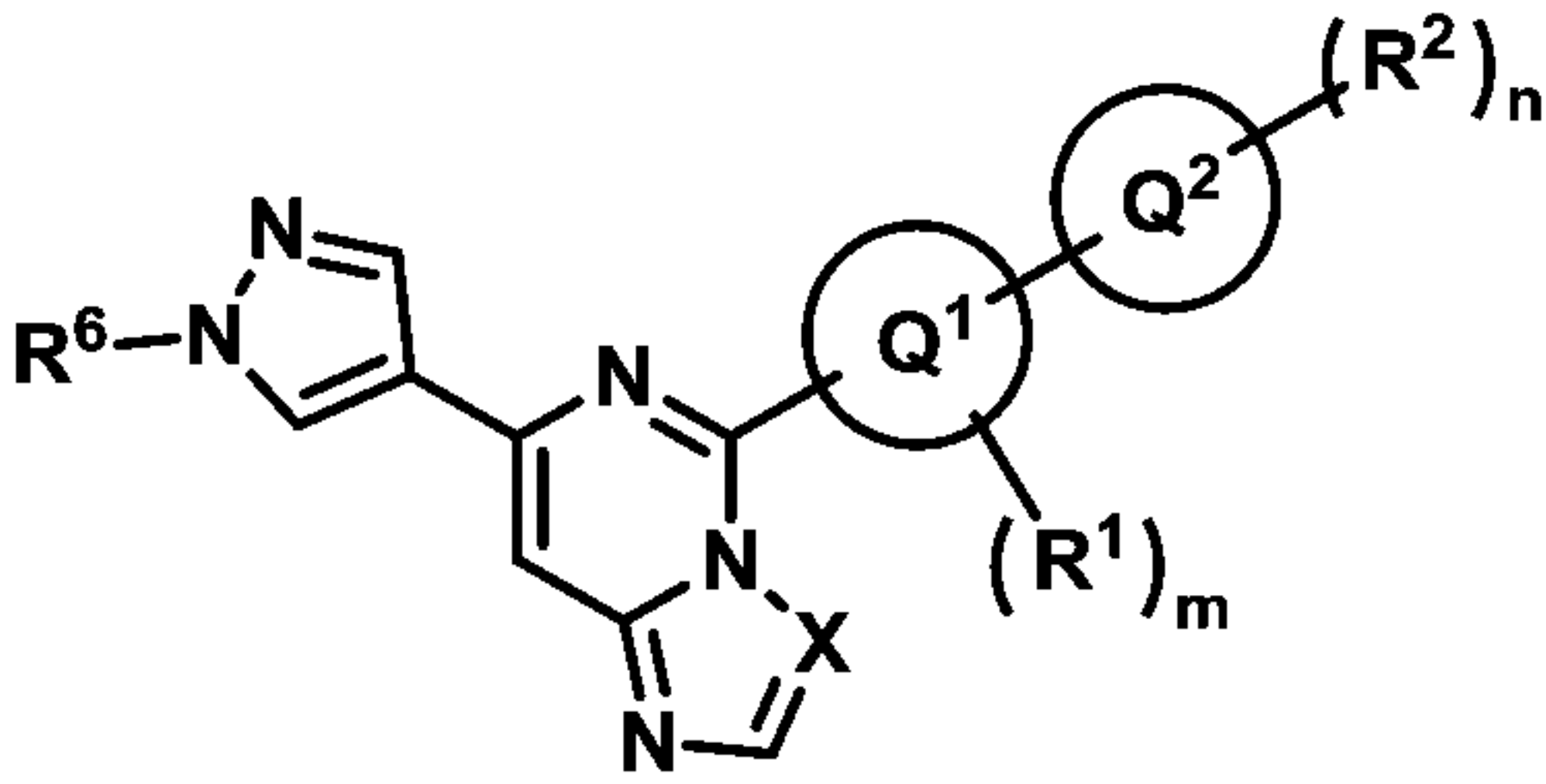
其中：

當 Y 是 CH ，化合物如式(IV)所示；



(IV)

當 Y 是 N ，化合物如式(V)所示；



(V)

其中 Q^1 、 Q^2 、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 n 和 m 的定義與式(I)相同。

【0012】 另一方面，本發明提供藥物組成物，其包含式(I)化合物或其至少一個藥學上可接受的鹽，和藥學上可接受的載體。

【0013】 另一方面，本發明提供用於調節RET激酶的方法，包括對有需要的系統或個體給予治療有效量的式(I)化合物或藥學上可接受的鹽或藥學組成物，從而調節RET激酶。

【0014】 本發明還提供了一種治療、改善或預防對抑制RET激酶反應的病症的方法，包括給予有需要的系統或個體有效量的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽或藥學組成物，或與另一治療藥物聯合使用，治療上述病症。

【0015】 或者，本發明提供了式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽用於製造治療RET激酶媒介病症的藥物的用途。在特定實施例中，所述化合物可單獨或與另一治療藥物聯合使用治療RET激酶媒介病症。

【0016】 或者，本發明提供了式(I)化合物用於治療RET激酶媒介病症。

【0017】 特定的，其中所述病症包括但不僅限於，自體免疫性疾病、移植疾病、感染性疾病或細胞增殖失調。

【0018】 此外，本發明提供了一種治療細胞增殖性病症的方法，該方法包括給予有需要的系統或個體有效量的式(I)化合物或其

藥學上可接受的鹽或藥學組成物，或與另一治療藥物聯合使用，治療上述病症。

【0019】 或者，本發明提供了式(I)化合物和/或藥學上可接受的鹽用於製造治療細胞增殖性病症的藥物的用途。在特定實施例中，所述化合物可單獨或與另一治療藥物聯合使用治療細胞增殖性病症，

【0020】 特定的，其中所述病症包括但不限於，淋巴瘤，骨肉瘤，黑色素瘤，或乳腺，腎，前列腺，結腸直腸，甲狀腺，卵巢，胰腺，神經元，肺，子宮或胃腸道腫瘤。

【0021】 在使用本發明所述化合物的上述方法中，式(I)化合物或藥學上可接受的鹽可給予由細胞或組織構成的系統，或包括哺乳動物個體，如人或動物在內的個體。

【實施方式】

術語

【0022】 除非另有定義，本專利使用的所有技術和科學術語與該領域專業人員通常理解的含義相同。除非另有說明，本專利參考的所有專利、專利申請、公開披露的資料等全文納入參考文獻。如本專利中同一術語有多個定義，以本節中的定義為準。

【0023】 需要理解的是，前文的一般描述和後文的詳細描述僅僅是解釋性的，對任何申請專利範圍都無限制性。在本專利申請中，

使用的單數包含複數，除非另有說明。需要注意的是，說明書和所附申請專利範圍中，單數形式指代如“一”、“一個”、“這個”，包含複數指代，除非文中另有說明。還需注意的是，“或”代表“和/或”，除非另有說明。此外，“包含”、“包括”等類似術語不是限制性的。

【0024】 除非另有說明，本專利使用的質譜、核磁共振、高效液相層析、紅外和紫外/可見光譜和藥理學常規技術是現有技術。除非有特別定義，本專利中的分析化學、有機合成化學、藥物和製藥化學中所涉及的命名、實驗方法和技術均是已知的。標準技術可用於化學合成、化學分析、藥物製備、製劑和給藥，以及治療患者。反應和純化技術可參考製造商說明書，或參考已知常用技術，或參照本專利中描述方法實施。上述的技術和操作可運用已知常規的和本說明書中所引用文獻的方法實施。在說明書中，基團和取代基可由該領域專業人員選擇，以形成穩定結構和化合物。

【0025】 當用化學式指代取代基時，化學式中的取代基從左至右書寫與從右至左書寫相同。例如， CH_2O 與 OCH_2 相同。

【0026】 “取代”是指氫原子被取代基取代。需要注意的是，特定原子上的取代基是被其原子價限制的。

【0027】 本文使用的術語“ C_{i-j} ”或“ $i-j$ 員”是指該部分具有 $i-j$ 個碳原子或 $i-j$ 個原子。例如，“ C_{1-6} 烷基”是指所述烷基具有1-6個碳原子。同樣， C_{3-10} 環烷基是指所述環烷基具有3-10個碳原子。

【0028】 當任何變量(如 **R**)出現在化合物的結構上超過一次時，其在每種情況下獨立定義。因此，例如，如果基團被0-2個**R**取代，則該基團可以任選地被至多兩個**R**取代，並且**R**在每種情況下具有獨立的選擇。另外，僅當這樣的組合將產生穩定的化合物時，才允許取代基和/或其變體的組合。

【0029】 “一個或多個”或“至少一個”是指一個，兩個，三個，四個，五個，六個，七個，八個，九個或更多個。

【0030】 除非另有說明，否則術語“雜”是指雜原子或雜原子基團(即含有雜原子的基團)，即碳和氫原子以外的原子或含有這些原子的基團。優選地，雜原子獨立地選自 **O**，**N**，**S**，**P**等。在涉及兩個或更多個雜原子的實施方案中，兩個或更多個雜原子可以是相同的，或者兩個或更多個雜原子可以部分不同或全部不同。

【0031】 “烷基”不論單獨使用或與其他術語合用，是指具有特定碳原子數的分支或直鏈飽和脂肪族烴基團。除另有注明外，“烷基”是指 C_{1-10} 烷基。例如，“ C_{1-6} 烷基”中的“ C_{1-6} ”指的是有1、2、3、4、5或6個碳原子的直鏈或分枝排列的基團。例如，“ C_{1-8} 烷基”包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、叔丁基、異丁基、戊基、己基、庚基和辛基。

【0032】 “環烷基”不論單獨使用或與其他術語合用，是指單環或橋聯飽和烴環體系。單環環烷基是包含3-10個碳原子的單環烴體

系，無雜原子，無雙鍵。單環系統的實例包括但不僅限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基和環辛基。橋環烷基是含有3-10個碳原子的多環體系，其含有一個或兩個伸烷基橋，每個伸烷基橋由1、2或3個碳原子組成，它們連接環系上兩個不相鄰的碳原子。環烷基可以與芳基或雜芳基稠合。在一些實施方案中，環烷基是苯并稠合的。橋環烷體系的代表性例子包含，但不僅限於，雙環[3.1.1]庚烷，雙環[2.2.1]庚烷，雙環[2.2.2]辛烷，雙環[3.2.2]壬烷，雙環[3.3.1]壬烷，雙環[4.2.1]壬烷，三環[3.3.1.0^{3,7}]壬烷，和三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷(金剛烷)。單環和橋環可透過環系中任意可取代的原子與母體分子部分相連。

【0033】 “烯基”不論單獨使用或與其他術語合用，是指含有2-10個碳原子且至少有一個碳碳雙鍵的非芳香直鏈、分支或環狀烴基。在一些實施例中，存在1個碳碳雙鍵，多達4個非芳香性的碳碳雙鍵可能存在。因此，“C₂₋₆烯基”是指含有2-6個碳原子的烯基。烯基基團包括但不限於乙烯基、丙烯基、丁烯基、2-甲基丁烯基和環己烯基。烯基中的直鏈、分枝或環狀部分可能含有雙鍵，且若標明取代烯基表示其可能被取代。

【0034】 “炔基”不論單獨使用或與其他術語合用，是指含有2-10個碳原子且至少一個碳碳三鍵的直鏈、分枝或環狀烴基。在一些實施例中，可存在多達3個碳碳三鍵。因此，“C₂₋₆炔基”指含有

2-6個碳原子的炔基。炔基基團包括但不限於乙炔基、丙炔基、丁炔基、3-甲基丁炔基等。炔基中的直鏈、分枝或環狀部分可能含有三鍵，若標明取代炔基表示其可能被取代。

【0035】 “鹵素”是指氟、氯、溴、碘。

【0036】 “烷氧基”，其單獨使用或與其他術語合用，是指與氧原子以單鍵相連的如上定義的烷基。烷氧基與分子透過氧原子相連。烷氧基可以表示為-O-烷基。“C₁₋₁₀烷氧基”是指含有1-10個碳原子的烷氧基，可為直鏈或分支結構。烷氧基包括但不僅限於，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基等。

【0037】 “環烷氧基”，其單獨使用或與其他術語合用，是指與氧原子以單鍵相連的如上定義的環烷基。環烷氧基與分子透過氧原子相連。環烷氧基可以表示為-O-環烷基。“C₃₋₁₀環烷氧基”是指含有3-10個碳原子的環烷氧基。環烷氧基可以與芳基或雜芳基稠合。在一些實施方案中，環烷氧基是苯并稠合的。環烷氧基包括但不僅限於，環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基等。

【0038】 “烷硫基”，其單獨使用或與其他術語合用，是指與硫原子以單鍵相連的如上定義的烷基。烷硫基與分子透過硫原子相連。烷硫基可以表示為-S-烷基。“C₁₋₁₀烷硫基”是指含有1-10個碳原子的烷硫基，可為直鏈或分支結構。烷硫基包括但不僅限於，甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基和己硫基等。

【0039】 “環烷基”，其單獨使用或與其他術語合用，是指與硫原子以單鍵相連的如上定義的環烷基。環烷基與分子透過硫原子相連。環烷基可以表示為-S-環烷基。“C₃₋₁₀環烷基”是指含有3-10個碳原子的環烷基。環烷基可以與芳基或雜芳基稠合。在一些實施方案中，環烷基是苯并稠合的。環烷基包括但不僅限於，環丙基、環丁基和環己基等。

【0040】 “烷基”，其單獨使用或與其他術語合用，是指與氮原子以單鍵相連的如上定義的烷基。烷基與另一分子透過氮原子相連。烷基可以表示為-NH(烷基)。“C₁₋₁₀烷基”是指含有1-10個碳原子的烷基，可為直鏈或分支結構。烷基包括但不僅限於，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基和己基等。

【0041】 “環烷基”，其單獨使用或與其他術語合用，是指與氮原子以單鍵相連的如上定義的環烷基。環烷基與另一分子透過氮原子相連。環烷基可以表示為-NH(環烷基)。“C₃₋₁₀環烷基”是指含有3-10個碳原子的環烷基。環烷基可以與芳基或雜芳基稠合。在一些實施方案中，環烷基是苯并稠合的。環烷基包括但不僅限於，環丙基、環丁基和環己基等。

【0042】 “二(烷基)基”，其單獨使用或與其他術語合用，是指與氮原子以單鍵相連的兩個如上定義的烷基。二(烷基)基與分子透過氮原子相連。二(烷基)基可以表示為-N(烷基)₂。“二(C₁₋₁₀

烷基)胺基”是指兩個烷基部分分別含有1-10個碳原子的二(C₁₋₁₀烷基)胺基，可為直鏈或分支結構。

【0043】 “芳基”，其單獨使用或與其他術語合用，是指具有6、7、8、9、10、11、12、13或14個碳原子(“C₆₋₁₄芳基”基團)的單價、單環、雙環或三環的芳烴環系統，特別是具有6個碳原子的環(“C₆芳基”基團)，例如苯基；或具有10個碳原子的環(“C₁₀芳基”基團)，例如萘基；或具有14個碳原子的環(“C₁₄芳基”基團)，例如蒽基。芳基可以與環烷基或雜環基稠合。

【0044】 由取代的苯類衍生物形成的且在環原子上存在自由價電子的二價基團，被命名為取代的亞苯基基團。衍生自名字以“-基”結尾的一價多環烴基團的二價基團，其是在含有自由價電子上的碳原子上再去掉一個氫原子而得到的，其名稱為在單價基團名字加上“-亞(-idene)”，例如，有兩個連接位點的萘基就被稱為亞萘基。

【0045】 “雜芳基”，其單獨使用或與其他術語合用，是指具有5、6、7、8、9、10、11、12、13或14個環原子(“5至14員雜芳基”基團)的單價，單環，雙環或三環的芳環系統，特別是5或6或9或10個原子，並且含有至少一個可以相同或不同的雜原子，所述雜原子選自N，O和S。雜芳基可以與環烷基或雜環基稠合。在一些實施例中，“雜芳基”是指

5員到8員的芳香單環，該環含有選自N，O和S的，數目為1到4個，在某些實施例中為1到3個的雜原子，其餘均為碳原子；和

8員到-12員雙環，該環含有選自N，O和S的，數目為1到6個，在某些實施例中為1到4個的雜原子，或在某些實施例中為1到3個的雜原子，其餘均為碳原子，且其中至少有一個雜原子出現在芳環中；和

11員到14員三環，該環含有選自N，O和S的，數目為1到8個，在某些實施例中為數目為1到6個，或在某些實施例中為數目為1到4個，或在某些實施例中為1到3個的雜原子，其餘均為碳原子。

【0046】 當雜芳基中S和O的總數大於1時，這些雜原子彼此不相鄰。在一些實施例中，雜芳基中S和O的總數不大於2。在一些實施例中，雜芳基中S和O的總數不大於1。

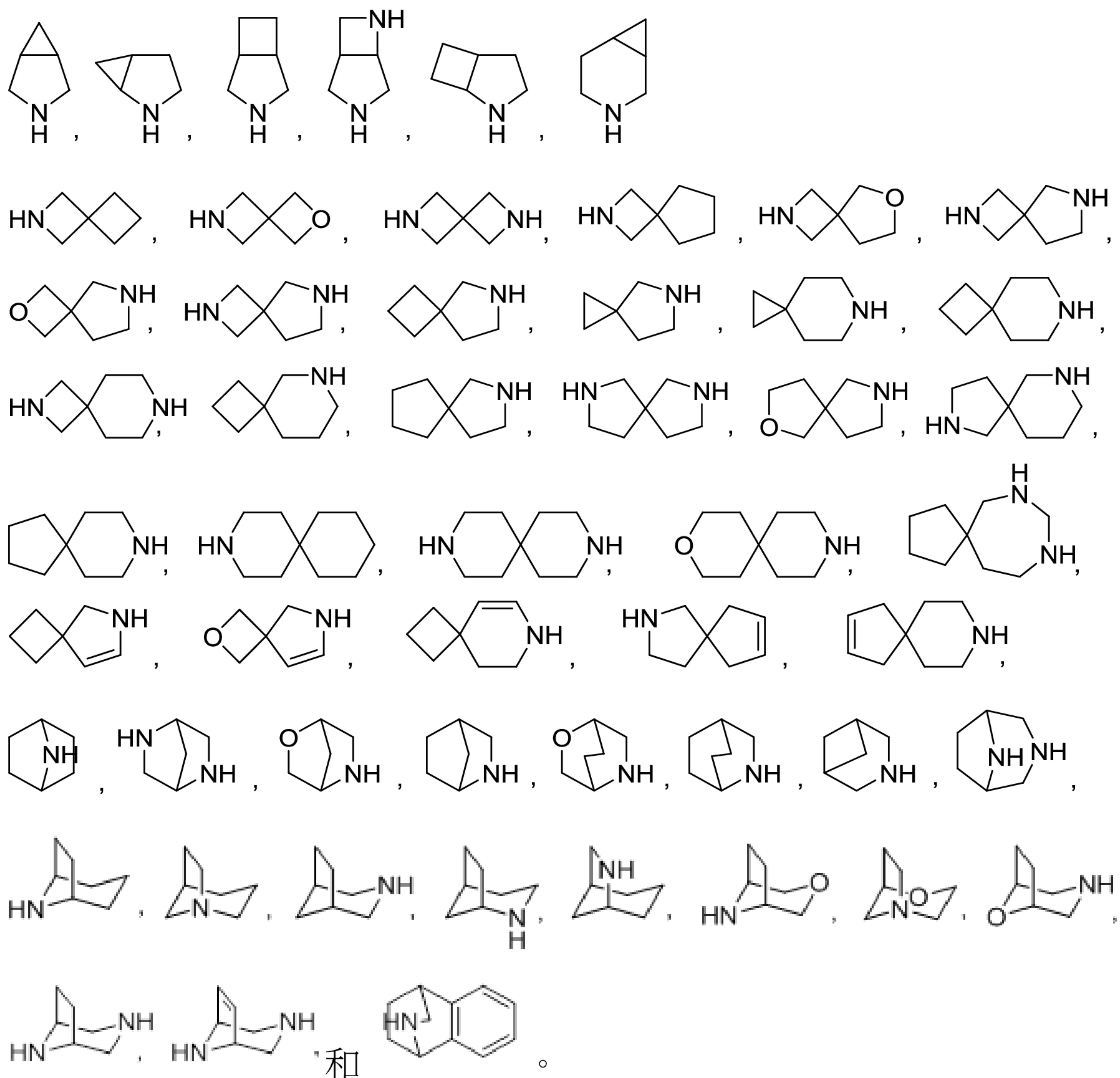
【0047】 雜芳基的例子包括但不限於2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，2-吡嗪基，3-吡嗪基，2-嘧啶基，4-嘧啶基，5-嘧啶基，6-嘧啶基，1-吡唑基，3-吡唑基，4-吡唑基，5-吡唑基，1-咪唑基，2-咪唑基，4-咪唑基，5-咪唑基，噻嗪基，三嗪基，吡咯基，噁唑基，異噁唑基，噻唑基，異噻唑基，噻二唑基，三唑基，四唑基，噻吩基，呋喃基。

【0048】 進一步地，雜芳基包括但不限於吡啶基，苯并噻吩基，苯并呋喃基，苯并咪唑基，苯并三唑基，喹啉基，喹啉基和異喹啉基。“雜芳基”包括任何含氮雜芳基的N氧化衍生物。

【0049】 一價雜芳基基團的命名以“-基”結尾，其衍生的二價基團的就是在含有自由價電子上的碳原子上再去掉一個氫原子而得到的，該二價基團的命名系在一價基團的名稱加上“-亞(-idene)”，例如：有兩個連接位點的吡啶基被稱為吡啶亞基。

【0050】 “雜環”(和由此衍變的如“雜環的”或“雜環基”)泛指飽和或不包含、單環或多環(如：雙環)的環狀脂肪烴系統，通常有3至12個環原子，至少含有1個(如：2，3或4個)獨立地選自氧、硫、氮和磷的雜原子(優先氧，硫，氮)。在多環系統中兩個或更多個環可以透過稠合、橋接或螺環鏈接，雜環可以與芳基或雜芳基稠合。在一些實施例中，雜環是苯并稠合的。雜環還包括被一個或多個氧代或亞胺基部分取代的環系。在一些實施例中，雜環中的C，N，S和P原子任選被氧代取代。在一些實施例中，雜環中的C，S和P原子任選地被亞胺基取代，且亞胺基可以是未取代的或取代的。雜環上的碳原子或雜原子均可可是聯接位點，前提是形成一個穩定的結構。當雜環上有取代基時，該取代基可以和雜環上的任何雜原子或碳原子連接，前提是形成一個穩定的化學結構。

【0051】 適宜的雜環包括，例如1-吡咯烷基，2-吡咯烷基，3-吡咯烷基，1-咪唑烷基，2-咪唑烷基，3-咪唑烷基，4-咪唑烷基，5-咪唑烷基，1-吡唑烷基，2-吡唑烷基，3-吡唑烷基，4-吡唑烷基，5-吡唑烷基，1-哌啶基，2-哌啶基，3-哌啶基，4-哌啶基，1-哌嗪基，2-哌嗪基，3-哌嗪基，1-六氫噻嗪基，3-六氫噻嗪基和4-六氫噻嗪基。具有一個或多個氧代部分的雜環的實例包括但不限於哌啶基-N-氧化物，嗎啉基-N-氧化物，1-氧代-硫代嗎啉基和1,1-二氧代-硫代嗎啉基。雙環雜環包括但不僅限於：



【0052】 此處所用的“芳基-烷基”是指如上定義的芳基取代的如上定義的烷基。示例的芳烷基包括但不僅限於苄基，苯乙基和萘甲基等。在一些實施中，芳烷基含7-20或7-11個碳原子。當使用“芳基C₁₋₄烷基”時，其中“C₁₋₄”是指烷基部分而不是芳基部分的碳原子數。

【0053】 此處所用的“雜環基-烷基”是指如上定義的雜環基取代如上定義的的烷基。當使用“雜環基C₁₋₄烷基”時，其中“C₁₋₄”是指烷基部分而不是雜環基部分的碳原子數。

【0054】 此處所用的“環烷基-烷基”是指如上定義的環烷基取代的如上定義的烷基。當使用“C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基”時，其中“C₃₋₁₀”是指環烷基部分而不是烷基部分的碳原子數。其中“C₁₋₄”是指烷基部分而不是環烷基部分的碳原子數。

【0055】 此處所用的“雜芳基-烷基”是指如上定義的雜芳基取代的如上定義的烷基。當使用“雜芳基-C₁₋₄烷基”時，其中“C₁₋₄”是指烷基部分而不是雜芳基部分的碳原子數。

【0056】 為避免歧義，例如：當提到烷基，環烷基，雜環基烷基，芳基，和/或其雜芳基取代時，其意是指每個這些基團單獨地取代，或是指這些基團混合取代。亦即：如果R是芳基-C₁₋₄烷基，並且可以是未取代的或被至少一個取代基取代，如1、2、3或4個獨立地選自R^x的取代基取代，應該理解，芳基部分可以是未取代的或被

至少一個，如1、2、3或4個獨自選自 R^X 的取代基取代，烷基部分也可為未被取代的或被至少一個，如1、2、3或4個獨自選自 R^X 的取代基取代。

【0057】 “藥學上可接受的鹽”，是指與藥學上可接受的無毒的鹼或酸，包括無機或有機鹼和無機或有機酸製成的鹽。無機鹼的鹽可以選自，例如：鋁、銨、鈣、銅、鐵、亞鐵、鋰、鎂、錳、二價錳、鉀、鈉、鋅鹽。進一步，藥學上可接受的無機鹼的鹽可選自銨，鈣，鎂，鉀，鈉鹽。在固體鹽中可能存在一個或多個晶體形態，或多晶型物，也有可能存在溶劑合物，如水合物的形式。藥學上可接受的有機無毒鹼的鹽可選自，例如：伯胺，仲胺和叔胺鹽，取代胺包括自然存在的取代胺，環胺，鹼性離子交換樹脂，如精胺酸，甜菜鹼，咖啡鹼，膽鹼， N,N' -二苄基乙二胺，二乙胺，2-二乙胺基乙醇，2-二甲胺基乙醇，乙醇胺，乙二胺， N -乙基嗎啉， N -乙基哌啶，葡萄糖胺，胺基葡萄糖，組胺酸，海巴明胺，異丙胺，離胺酸，甲基葡萄糖胺，嗎啉，哌嗪，哌啶，多胺樹脂，普魯卡因，嘌呤，可鹼，三乙胺，三甲胺，三丙胺，胺丁三醇。

【0058】 當本專利所指化合物是鹼時，需要與至少一種藥學上可接受的無毒酸製備其鹽，這些酸選自無機酸和有機酸。例如，選自醋酸，苯磺酸，苯甲酸，樟腦磺酸，檸檬酸，乙烷磺酸，富馬酸，葡萄糖酸，麩胺酸，氫溴酸，鹽酸，羥乙磺酸，乳酸，馬來酸，蘋

果酸，杏仁酸，甲烷磺酸，黏酸，硝酸，撲酸，泛酸，磷酸，琥珀酸，硫酸，酒石酸，對甲苯磺酸。在一些實施例中，可選擇這些酸，例如：檸檬酸，氫溴酸，鹽酸，馬來酸，磷酸，硫酸，富馬酸，酒石酸。

【0059】 化合物或其藥學上可接受的鹽的“給予”或“給藥”是指為需要治療的個體提供本發明中的化合物或其藥學可接受的鹽。

【0060】 “有效量”是指化合物或其藥學上可接受的鹽能夠引起組織、系統、動物或人類出現可被研究人員、獸醫、臨床醫生或其他臨床人員觀察到的生物學或醫學反應的劑量。

【0061】 “組成物”，包括：包含特定量的特定成分的產品，以及任何直接或間接這些特定量的特定成分的組合而成的產品。藥物組成物，包含：包含有效成分和作為載體的惰性成分的產品，以及任何兩個或兩個以上的成分直接或間接，透過組合、複合或聚集而製成的產品，或透過一個或更多的成分分解產生的產品，或透過一個或更多的成分發生其他類型反應或相互作用產生的產品。

【0062】 “藥學可接受”是指與製劑中的其它組分相容，並且對使用者無不可接受的毒害。

【0063】 “個體”是指患有疾病、病症之類的個體，包括哺乳動物和非哺乳動物。哺乳動物包括，但不僅限於，哺乳類的任何成員：人類，非人類的靈長類動物如黑猩猩，和其他猿類和猴子；農場動

物如牛、馬、綿羊、山羊、豬；家畜如兔、狗和貓；實驗動物包括嚙齒類如大鼠、小鼠和豚鼠等。非哺乳類動物包括，但不僅限於，鳥類、魚類等。本發明的一個實施例中，哺乳動物為人類。

【0064】 “治療”包括緩解、減輕或改善疾病或症狀，預防其他症狀，改善或預防症狀的潛在代謝因素，抑制疾病或症狀，例如，阻止疾病或症狀發展，減輕疾病或症狀，促進疾病或症狀緩解，或使疾病或症狀的病徵停止，和延伸至包括預防。“治療”還包括實現治療性獲益和/或預防性獲益。治療性獲益是指根除或改善所治療的病徵。此外，治療性獲益透過根除或改善一個或多個與潛在疾病相關的生理病徵達到，儘管患者可能仍患有潛在疾病，但可觀察到患者疾病的改善。預防性獲益是指，患者為預防某種疾病風險而使用組成物，或患者出現一個或多個疾病生理病症時使用，儘管尚未診斷此疾病。

【0065】 “保護基”(Pg)是指一類用於與化合物上其它官能基反應而阻隔或保護特定官能基的取代基。例如，“胺基保護基”是指聯接在胺基上阻隔或保護化合物上胺基官能基的取代基。適合的胺基保護基團包括乙醯基、三氟乙醯基，叔丁氧羰基(BOC)，苄氧羰基(CBZ)和9-芴基甲氧基羰基保護基(Fmoc)。同樣，“羥基保護基”是指一類羥基取代基可有效阻擋或保護羥基功能。適當的保護基包括但不限於乙醯基和矽烷基。“羧基保護基”是指一類羧基取代基能有

效阻擋或保護羧基的功能。常用羧基保護基包括-CH₂CH₂SO₂Ph，
 氰乙基，2-(三甲矽基)乙基，2-(三甲矽基)乙氧基甲基，2-(對甲苯
 磺醯基)乙基，2-(對硝基苯亞磺醯基)乙基，2-(二苯基膦)-乙基，硝
 基乙基等。對於保護基的一般描述和使用說明，見參考文獻：T. W.
 Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley
 & Sons, New York, 1991。

【0066】 “NH保護基”包含，但不僅限於，三氯乙氧羰基、三溴
 乙氧羰基、苄氧羰基、對硝基苄甲醯基、鄰溴苄氧羰基、氯乙醯基、
 二氯乙醯基、三氯乙醯基、三氟乙醯基、苄乙醯基、甲醯基、乙醯
 基、苄甲醯基、叔戊氧羰基、叔丁氧羰基、對甲氧基苄氧羰基、3,4-
 二甲氧基苄氧羰基、4-(苯偶氮基)苄氧羰基、2-糠基氧羰基、二苯
 基甲氧羰基、1,1-二甲基丙氧基羰基、異丙氧羰基、鄰苯二甲醯基、
 琥珀醯基、丙胺醯基、亮胺醯基、1-金剛烷氧羰基、8-喹啉基氧羰
 基、苄基、二苯甲基、三苯甲基、2-硝基苯硫基、甲磺醯基、對甲
 苯磺醯基、N,N-二甲基胺基亞甲基、苯亞甲基、2-羥基苯亞甲基、
 2-羥基-5-氯苯亞甲基、2-羥基-1-萘基亞甲基、3-羥基-4-吡啶基亞
 甲基、亞環己基、2-乙氧基羰基亞環己基、2-乙氧基羰基亞環戊基、
 2-乙醯基亞環己基、3,3-二甲基-5-氧亞環己基、二苯基磷醯基、二
 苄基磷醯基、5-甲基-2-氧基-2*H*-1,3-二氧環戊烯-4-基-甲基、三甲
 基矽烷基、三乙基矽烷基和三苯基矽烷基。

【0067】 “C(O)OH”保護基包含，但不僅限於，甲基、乙基、正丙基、異丙基、1,1-二甲基丙基、正丁基、叔丁基、苯基、萘基、苄基、二苯甲基、三苯甲基、對硝基苄基、對甲氧基苄基、雙(對甲氧基苯基)甲基、乙醯甲基、苯甲醯甲基、對硝基苯甲醯甲基、對溴苯甲醯甲基、對甲磺醯苯甲醯甲基、2-四氫吡喃基、2-四氫呋喃基、2,2,2-三氯乙基、2-(三甲基矽烷基)乙基、乙醯氧基甲基、丙醯氧基甲基、新戊醯氧基甲基、鄰苯二甲醯亞胺甲基、琥珀醯亞胺甲基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、甲氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基、苄基氧基甲基、甲基硫基甲基、2-甲基硫基乙基、苯基硫基甲基、1,1-二甲基-2-丙烯基、3-甲基-3-丁烯基、烯丙基、三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、二乙基異丙基矽烷基、叔丁基二甲基矽烷基、叔丁基二苯基矽烷基、二苯基甲基矽烷基和叔丁基甲氧基苯基矽烷基。

【0068】 “OH或SH”保護基包含，但不僅限於，苄氧羰基、4-硝基苄氧羰基、4-溴苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、3,4-二甲氧基苄氧羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧羰基、1,1-二甲基丙氧基羰基、異丙氧羰基、異丁氧羰基、二苯基甲氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2,2,2-三溴乙氧基羰基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基羰基、2-(苯磺醯基)乙氧基羰基、2-(三苯基磷鎢基)乙氧基羰基、2-糠基氧基羰基、1-金剛烷氧基羰基、乙烯基氧基羰基、烯丙基氧

基羰基、4-乙氧基-1-萘基氧基羰基、8-喹啉基氧基羰基、乙醯基、甲羧基、氯乙醯基、二氯乙醯基、三氯乙醯基、三氟乙醯基、甲氧基乙醯基、苯氧基乙醯基、特戊醯基、苯甲醯基、甲基、叔丁基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基矽烷基乙基、1,1-二甲基-2-丙烯基、3-甲基-3-丁烯基、烯丙基、苄基(苯基甲基)、對甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、二苯基甲基、三苯基甲基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、四氫噻喃基、甲氧基甲基、甲基硫基甲基、苄基氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、2,2,2-三氯-乙氧基甲基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基、1-乙氧基乙基、甲磺醯基、對甲苯磺醯基、三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、二乙基異丙基矽烷基、叔丁基二甲基矽烷基、叔丁基二苯基矽烷基、二苯基甲基矽烷基和叔丁基甲氧基苯基矽烷基。

【0069】 本發明化合物中可能存在幾何異構體。本發明化合物可能存在E或Z構型的碳-碳雙鍵或碳-氮雙鍵，其中“E”代表按Cahn-Ingold-Prelog優先規則，較優的取代基在碳-碳雙鍵或碳-氮雙鍵的異側，而“Z”代表較優的取代基在碳-碳雙鍵或碳-氮雙鍵的同側。本發明化合物也可能以“E”和“Z”異構體的混合物形式存在。環烷基或雜環基周圍的取代基可以定為順式或反式構型。此外，本發明包括由金剛烷環系周圍取代基排列不同形成的不同異構體及其混合物。金剛烷環系中的一個單環周圍的兩個取代基被定為Z或E相對

構型。例如，見C. D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W. J. le Noble J. Org. Chem. 1998, 63, 2758-2760。

【0070】 本發明化合物可能含有R或S構型的不對稱取代的碳原子，“R”和“S”的定義見IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10。含有不對稱取代碳原子的化合物，若R和S構型的量相同，則為外消旋體。若其中一種構型比另一構型的量更多，則掌性碳原子的構型以量多的構型表示，優選對映體過量約85-90%，更優選約95-99%，進一步約99%以上。因此，本發明包含外消旋混合物、相對和絕對立體異構體、和相對和絕對立體異構體的混合物。

同位素富集或標記化合物

【0071】 本發明化合物可以同位素標記或富集的形式存在，包含一個或多個與自然界最普遍原子質量和質量數不同的原子。同位素可以為放射性或非放射性同位素。原子如氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素包括，但不僅限於， ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。含有這些原子的其他同位素和/或其他原子也在本發明範圍內。

【0072】 在另一實施例中，同位素標記化合物含有氘(^2H)、氚(^3H)或 ^{14}C 同位素。本發明的同位素標記化合物可使用該領域專業人

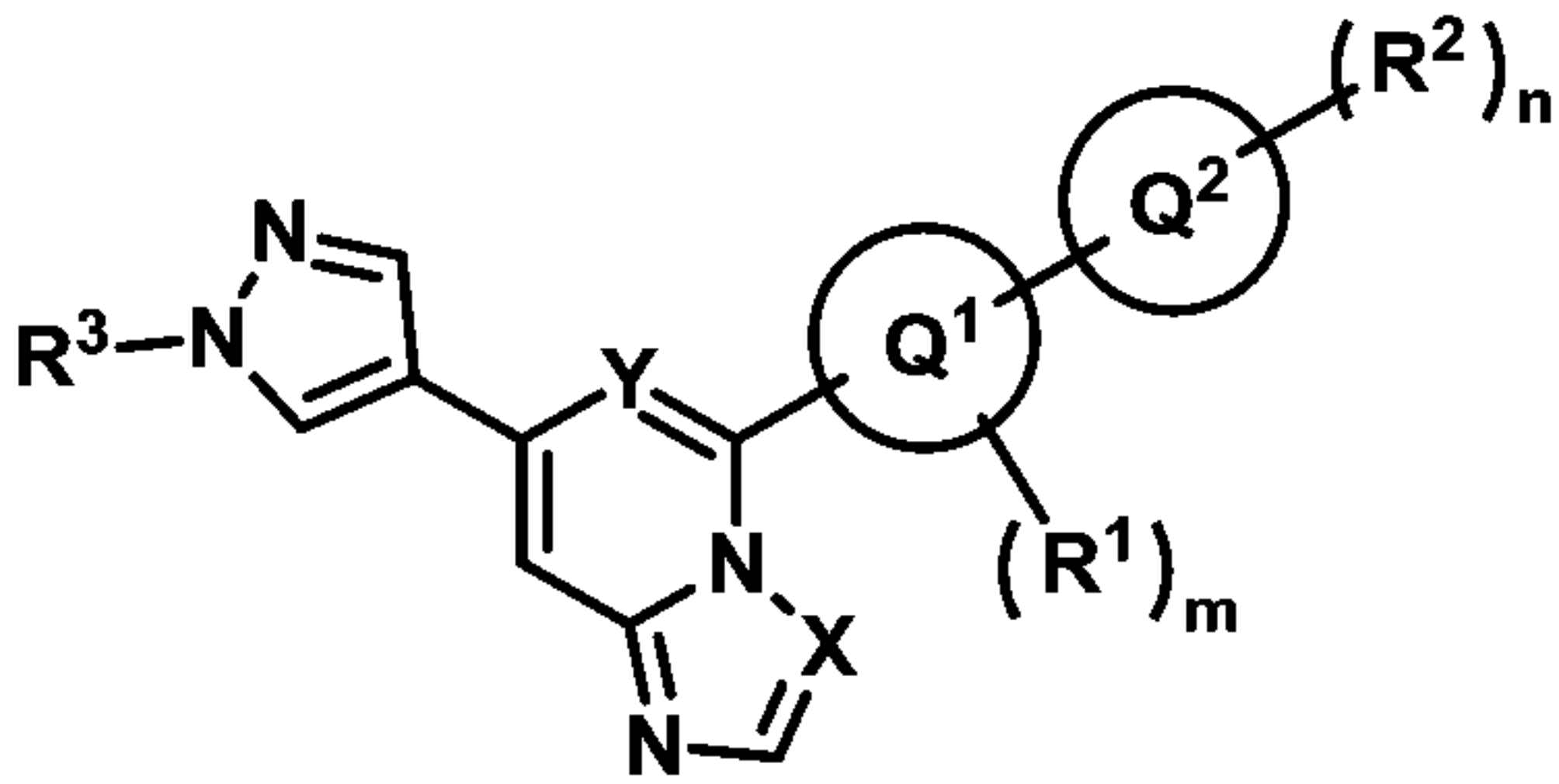
員熟知的方法獲得。這些同位素標記化合物可透過參照本發明實施例和反應圖示，將非標記試劑替換為同位素標記試劑而得到。在某些例子中，可用同位素標記試劑處理化合物，將原子替換為同位素原子，例如，將氫替換為氘可透過氘代酸如 D_2SO_4/D_2O 的作用交換。

【0073】 本發明同位素標記化合物可作為PI3K抑制劑藥效結合試驗的標準。含同位素的化合物可用於藥學研究，評估非同位素標記母體化合物的作用機制和代謝途徑，研究化合物的體內代謝結果(Blake et al. J. Pharm. Sci. 64, 3, 367-391 (1975))。這類代謝研究對於設計安全有效的治療藥物十分重要，可判斷是患者使用的體內活性化合物或是母體化合物的代謝產物具有毒性或致癌性(Foster et al., Advances in Drug Research Vol. 14, pp. 2-36, Academic press, London, 1985; Kato et al, J. Labelled Comp. Radiopharmaceut., 36(10):927-932 (1995); Kushner et al., Can. J. Physiol. Pharmacol, 77, 79-88 (1999))。

【0074】 此外，含非反射性活性同位素的藥物，例如氘代藥物，稱為“重藥(heavy drugs)”，可用於治療與PI3K活性相關的疾病和病症。化合物中某種同位素比例超過其自然豐度被稱為富集。富集的量包括但不僅限於，例如，從約0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、16、21、25、29、33、37、42、46、50、54、58、63、67、71、75、79、84、88、92、96至約100 mol %。

【0075】 藥物穩定的同位素標記可以改變其物理化學性質，例如pKa和液體溶解性。如果同位素取代影響了配體-受體相互作用相關的區域，那麼這些作用和改變可能影響藥物分子的藥效反應。穩定同位素標記分子的某些物理性質與未標記分子不同，而化學和生物學性質相同，但有一個重要區別：由於重同位素的質量增加，任何包含重同位素和另一原子的化學鍵比輕同位素更強。相應的，代謝或酶轉化位點存在同位素會減緩該反應，從而與非同位素標記的化合物相比，可能改變其藥代動力學特徵或藥效。

【0076】 在實施方案(1)中，本發明提供式(I)所示的化合物：



(I)

或其藥學上可接受的鹽，其中：

Q¹選自芳基和雜芳基；

Q²是雜環基；

X選自CR⁴和N；

Y選自CR⁵和N；

L選自化學鍵、-(CR^{C0}R^{D0})_u-、-(CR^{C0}R^{D0})_uO(CR^{C0}R^{D0})_t-、
-(CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}(CR^{C0}R^{D0})_t-、-(CR^{C0}R^{D0})_uS(CR^{C0}R^{D0})_t-、

- (CR^{C0}R^{D0})_uC(O)NR^{A0}(CR^{C0}R^{D0})_t- ,
- (CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}C(O)(CR^{C0}R^{D0})_t- ,
- (CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}C(O)NR^{B0}(CR^{C0}R^{D0})_t- ,
- (CR^{C0}R^{D0})_uS(O)_r(CR^{C0}R^{D0})_t- ,
- (CR^{C0}R^{D0})_uS(O)_rNR^{A0}(CR^{C0}R^{D0})_t- ,
- (CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}S(O)_r(CR^{C0}R^{D0})_t- 和
- (CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}S(O)_rNR^{B0}(CR^{C0}R^{D0})_t- ；

每個R¹獨立選自氫、鹵素、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、
C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、雜環基、雜環基-C₁₋₄烷基、
芳基、芳基-C₁₋₄烷基、雜芳基、雜芳基-C₁₋₄烷基、CN、NO₂、
-NR^{A1}R^{B1}、-OR^{A1}、-C(O)R^{A1}、-C(=NR^{E1})R^{A1}、
-C(=N-OR^{B1})R^{A1}、-C(O)OR^{A1}、-OC(O)R^{A1}、-C(O)NR^{A1}R^{B1}、
-NR^{A1}C(O)R^{B1}、-C(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}、-NR^{A1}C(=NR^{E1})R^{B1}、
-OC(O)NR^{A1}R^{B1}、-NR^{A1}C(O)OR^{B1}、-NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}、
-NR^{A1}C(S)NR^{A1}R^{B1}、-NR^{A1}C(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}、-S(O)_rR^{A1}、
-S(O)(=NR^{E1})R^{B1}、-N=S(O)R^{A1}R^{B1}、-S(O)₂OR^{A1}、
-OS(O)₂R^{A1}、-NR^{A1}S(O)_rR^{B1}、-NR^{A1}S(O)(=NR^{E1})R^{B1}、
-S(O)_rNR^{A1}R^{B1}、-S(O)(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}、
-NR^{A1}S(O)₂NR^{A1}R^{B1}、-NR^{A1}S(O)(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}、
-P(O)R^{A1}R^{B1}和-P(O)(OR^{A1})(OR^{B1})，其中每個烷基、烯基、炔基、

環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自 R^X 的取代基取代；

每個 R^2 獨立選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、CN、 NO_2 、 $-NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-OR^{A2}$ 、 $-C(O)R^{A2}$ 、 $-C(=NR^{E2})R^{A2}$ 、 $-C(=N-OR^{B2})R^{A2}$ 、 $-C(O)OR^{A2}$ 、 $-OC(O)R^{A2}$ 、 $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(O)R^{B2}$ 、 $-C(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{E2})R^{B2}$ 、 $-OC(O)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(O)OR^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(O)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(S)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-S(O)_rR^{A2}$ 、 $-S(O)(=NR^{E2})R^{B2}$ 、 $-N=S(O)R^{A2}R^{B2}$ 、 $-S(O)_2OR^{A2}$ 、 $-OS(O)_2R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}S(O)_rR^{B2}$ 、 $-NR^{A2}S(O)(=NR^{E2})R^{B2}$ 、 $-S(O)_rNR^{A2}R^{B2}$ 、 $-S(O)(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}S(O)_2NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}S(O)(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-P(O)R^{A2}R^{B2}$ 和 $-P(O)(OR^{A2})(OR^{B2})$ ，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自 R^X 的取代基取代；

R^3 獨立選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、CN、 NO_2 、 $-NR^{A3}R^{B3}$ 、

-OR^{A3}、-C(O)R^{A3}、-C(=NR^{E3})R^{A3}、-C(=N-OR^{B3})R^{A3}、
-C(O)OR^{A3}、-OC(O)R^{A3}、-C(O)NR^{A3}R^{B3}、-NR^{A3}C(O)R^{B3}、
-C(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}、-NR^{A3}C(=NR^{E3})R^{B3}、-OC(O)NR^{A3}R^{B3}、
-NR^{A3}C(O)OR^{B3}、-NR^{A3}C(O)NR^{A3}R^{B3}、-NR^{A3}C(S)NR^{A3}R^{B3}、
-NR^{A3}C(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}、-S(O)_rR^{A3}、-S(O)(=NR^{E3})R^{B3}、
-N=S(O)R^{A3}R^{B3}、-S(O)₂OR^{A3}、-OS(O)₂R^{A3}、-NR^{A3}S(O)_rR^{B3}、
-NR^{A3}S(O)(=NR^{E3})R^{B3}、-S(O)_rNR^{A3}R^{B3}、
-S(O)(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}、-NR^{A3}S(O)₂NR^{A3}R^{B3}、
-NR^{A3}S(O)(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}、-P(O)R^{A3}R^{B3}和
-P(O)(OR^{A3})(OR^{B3})，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環
基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自R⁶的取代
基取代；

R⁴和R⁵獨立選自氫、鹵素、CN、C₁₋₁₀烷基和C₃₋₁₀環烷基，其
中烷基和環烷基是未被取代的或被至少一個，獨立選自R^x的取代基
取代；

R⁶選自氫、鹵素、OH、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烷基
-C₁₋₄烷基、雜環基、雜環基-C₁₋₄烷基，其中每個烷基、環烷基和雜
環基是未被取代的或被至少一個，獨立選自R^x的取代基取代；

每個R^{A0}、R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{B0}、R^{B1}、R^{B2}和R^{B3}獨立選自氫、
C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄

烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^X 的取代基取代；

或每個“ R^{A0} 和 R^{B0} ”或“ R^{A1} 和 R^{B1} ”或“ R^{A2} 和 R^{B2} ”或“ R^{A3} 和 R^{B3} ”一起連同與它們相連的單個或多個原子共同構成一個含有0、1或2個額外的獨立選自氧、硫、氮和磷的雜原子的4-12員雜環，該環可以是未被取代的或被1、2或3個選自 R^X 的取代基取代；

每個 R^{C0} 和 R^{D0} 獨立選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^X 的取代基取代；

或每個 R^{C0} 和 R^{D0} 一起連同與它們相連的單個或多個碳原子共同構成一個含有0、1或2個獨立選自氧、硫和氮的雜原子的3-12員環，該環可以是未被取代的或被1、2或3個選自 R^X 的取代基取代；

每個 R^{E1} 、 R^{E2} 和 R^{E3} 獨立選自氫、 C_{1-10} 烷基、CN、 NO_2 、 $-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、 $-S(O)_rR^{a1}$ 、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{b1}$ 和 $-S(O)_rNR^{a1}R^{b1}$ ，其中烷基是未被取代的或被至少一個，獨立選自 R^X 的取代基取代；

每個 R^X 獨立選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、鹵素、CN、NO₂、
- $(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$ 、- $(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$ 、- $(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)R^{a1}$ 、
- $(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})R^{a1}$ 、- $(CR^{c1}R^{d1})_tC(=N-OR^{b1})R^{a1}$ 、
- $(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)OR^{b1}$ 、- $(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)R^{b1}$ 、
- $(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)NR^{a1}R^{b1}$ 、- $(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)R^{b1}$ 、
- $(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$ 、- $(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})R^{b1}$ 、
- $(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)NR^{a1}R^{b1}$ 、- $(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)OR^{b1}$ 、
- $(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{b1}$ 、
- $(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(S)NR^{a1}R^{b1}$ 、
- $(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$ 、- $(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rR^{b1}$ 、
- $(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})R^{b1}$ 、- $(CR^{c1}R^{d1})_tN=S(O)R^{a1}R^{b1}$ 、
- $(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_2OR^{b1}$ 、- $(CR^{c1}R^{d1})_tOS(O)_2R^{b1}$ 、
- $(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_rR^{b1}$ 、- $(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$ 、
- $(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rNR^{a1}R^{b1}$ 、- $(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$ 、
- $(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{b1}$ 、
- $(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$ 、- $(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)R^{a1}R^{b1}$
和- $(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)(OR^{a1})(OR^{b1})$ ，其中每個烷基、烯基、炔基、

環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自 R^Y 的取代基取代；

每個 R^{a1} 和 R^{b1} 獨立選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自 R^Y 的取代基取代；

或每個 R^{a1} 和 R^{b1} 一起連同與它們相連的單個或多個原子共同構成一個含有0、1或2個額外的獨立選自氧，硫，氮和磷的雜原子的4-12員雜環，該環可以是未被取代的或被1、2或3個選自 R^Y 的取代基取代；

每個 R^{c1} 和 R^{d1} 獨立選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基，雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基，烯基，炔基，環烷基，雜環基，芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自 R^Y 的取代基取代；

或每個 R^{c1} 和 R^{d1} 一起連同與它們相連的單個或多個碳原子共同構成一個含有0、1或2個獨立選自氧，硫和氮的雜原子的3-12員環，該環可以是未被取代的或被1、2或3個選自 R^Y 的取代基取代；

每個 R^{e1} 獨立選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基
- C_{1-4} 烷基、CN、 NO_2 、 $-OR^{a2}$ 、 $-SR^{a2}$ 、 $-S(O)_rR^{a2}$ 、 $-C(O)R^{a2}$ 、
 $-C(O)OR^{a2}$ 、 $-S(O)_rNR^{a2}R^{b2}$ 和 $-C(O)NR^{a2}R^{b2}$ ；

每個 R^Y 獨立地選自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10}
環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、
芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、鹵素、CN、 NO_2 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tOR^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)R^{a2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=NR^{e2})R^{a2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=N-OR^{b2})R^{a2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)OR^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tOC(O)R^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)R^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(=NR^{e2})R^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tOC(O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)OR^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(S)NR^{a2}R^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_rR^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tN=S(O)R^{a2}R^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_2OR^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tOS(O)_2R^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)_rR^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_rNR^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)_2NR^{a2}R^{b2}$ 、

$-(\text{CR}^{c2}\text{R}^{d2})_t\text{NR}^{a2}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{e2})\text{NR}^{a2}\text{R}^{b2}$ 、 $-(\text{CR}^{c2}\text{R}^{d2})_t\text{P}(\text{O})\text{R}^{a2}\text{R}^{b2}$
和 $-(\text{CR}^{c2}\text{R}^{d2})_t\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{a2})(\text{OR}^{b2})$ ，其中每個烷基、烯基、炔基、
環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立
選自羥基、CN、胺基、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、
 C_{3-10} 環烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10}
環烷硫基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基、二(C_{1-10} 烷基)胺基的取
代基取代；

每個 R^{a2} 和每個 R^{b2} 獨立選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10}
炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10}
環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷
胺基、二(C_{1-10} 烷基)胺基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基
- C_{1-4} 烷基、雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、
環烷基、烷氧基、環烷氧基、烷硫基、環烷硫基、烷胺基、環烷胺
基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自
鹵素、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、羥
基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基、
胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基和二(C_{1-10} 烷基)胺基的取代基
取代；

或每個 R^{a2} 和 R^{b2} 一起連同與它們相連的單個或多個原子共同構
成一個含有0、1或2個額外的獨立選自氧，硫，氮和磷的雜原子的

4-12員雜環，該環可以是未被取代的或被1或2個選自鹵素、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、羥基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基和二(C_{1-10} 烷基)胺基的取代基取代；

每個 R^{c2} 和 R^{d2} 獨立選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基、二(C_{1-10} 烷基)胺基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、烷氧基、環烷氧基、烷硫基、環烷硫基、烷胺基、環烷胺基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自鹵素、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、羥基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基，胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基和二(C_{1-10} 烷基)胺基的取代基取代；

或每個 R^{c2} 和 R^{d2} 一起連同與它們相連的單個或多個碳原子共同構成一個含有0、1或2個獨立選自氧，硫和氮的雜原子的3-12員環，該環可以是未被取代的或被1或2個選自鹵素、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、羥基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、

基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基和二(C_{1-10} 烷基)胺基的取代基取代；

每個 R^{e2} 獨立選自氫、CN、 NO_2 、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)C_{3-10}$ 環烷基、 $-C(O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)OC_{3-10}$ 環烷基、 $-C(O)N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-C(O)N(C_{3-10}環烷基)_2$ 、 $-S(O)_2C_{1-4}烷基$ 、 $-S(O)_2C_{3-10}環烷基$ 、 $-S(O)_2N(C_{1-4}烷基)_2$ 和 $-S(O)_2N(C_{3-10}環烷基)_2$ ；

m選自1、2和3；

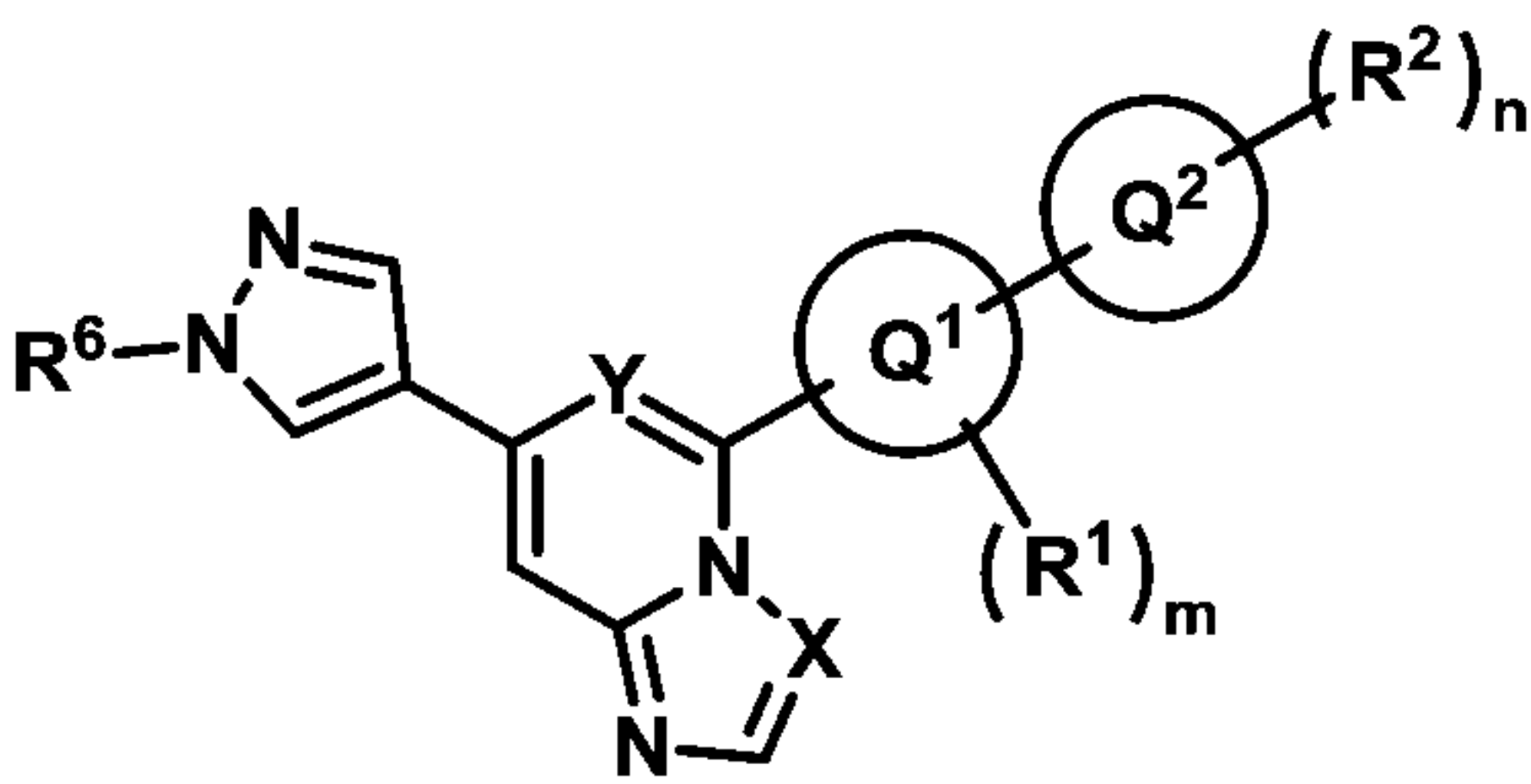
n選自1、2和3；

每個r獨立選自0、1和2；

每個t獨立選自0、1、2、3和4；

每個u獨立選自0、1、2、3和4。

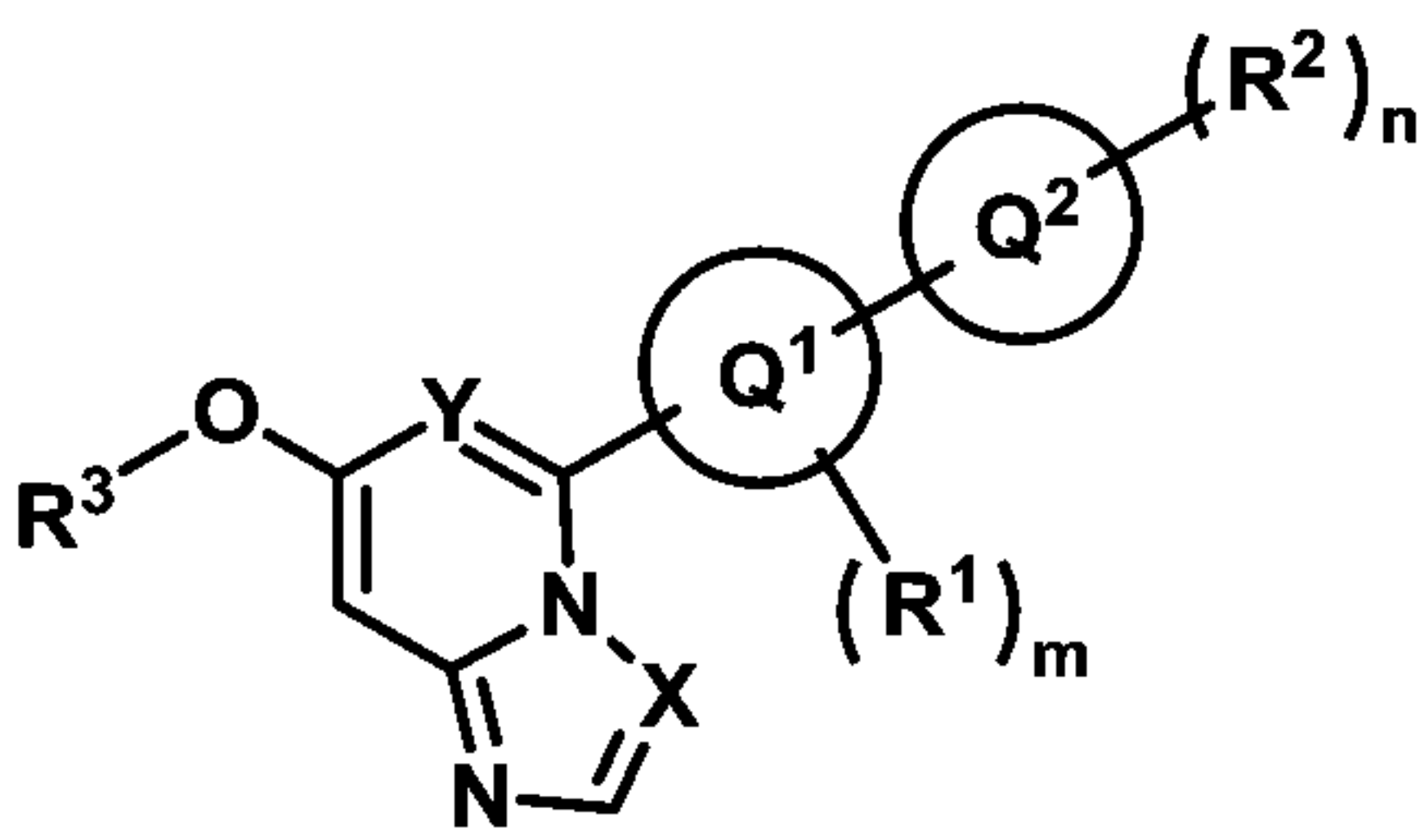
【0077】 在另一個實施方案(2)中，本發明提供實施方案(1)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中L是化學鍵， R^3 是吡唑基，化合物如式(II)所示：



(II)

其中 Q^1 、 Q^2 、 X 、 Y 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 n 和 m 的定義與式(I)相同。

【0078】 在另一個實施方案(3)中，本發明提供實施方案(1)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 L 是 O ，化合物如式(III)所示：

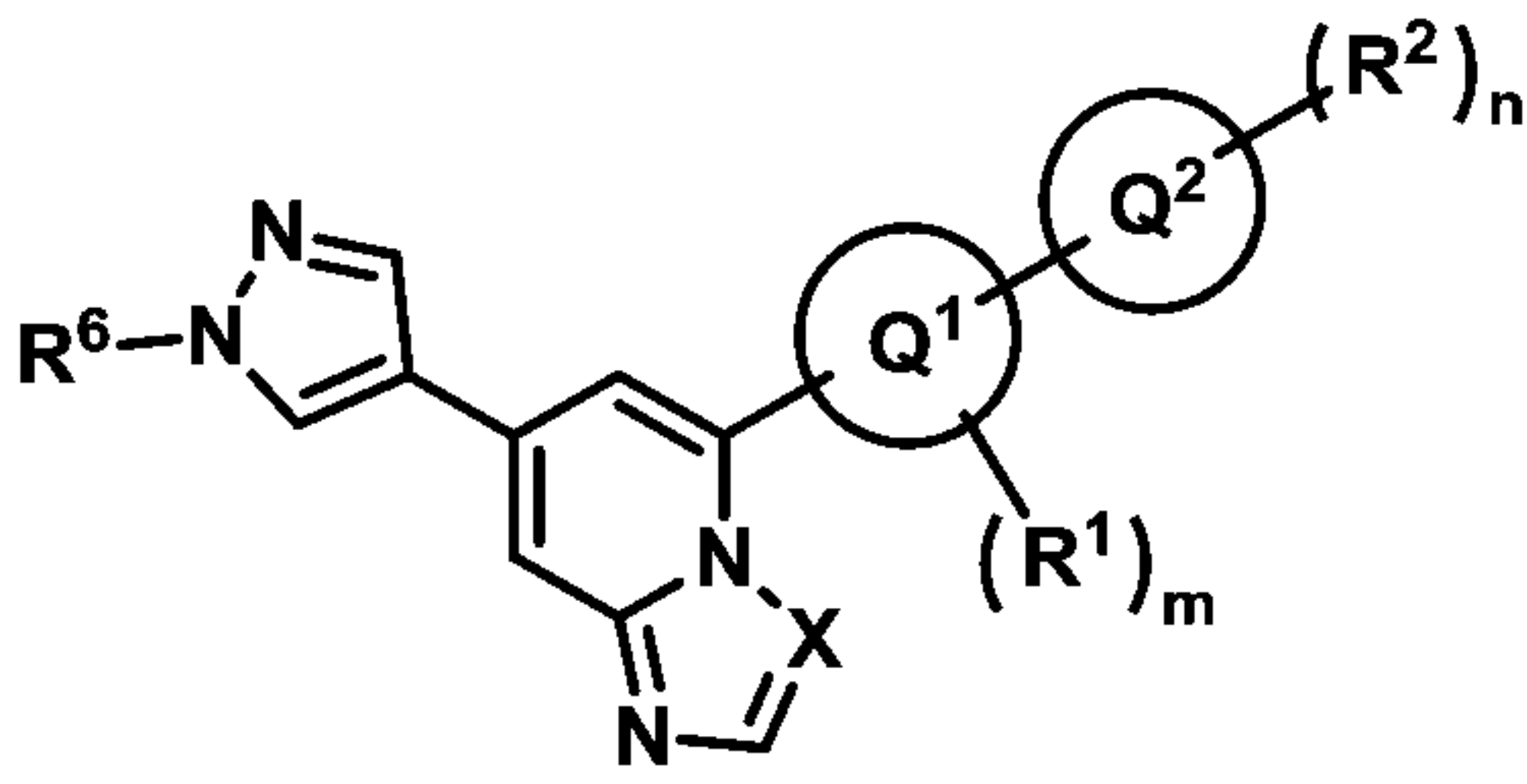


(III)

其中 Q^1 、 Q^2 、 X 、 Y 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 n 和 m 的定義與式(I)相同。

【0079】 在另一個實施方案(4)中，本發明提供實施方案(2)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：

當 Y 是 CH ，化合物如式(IV)所示；

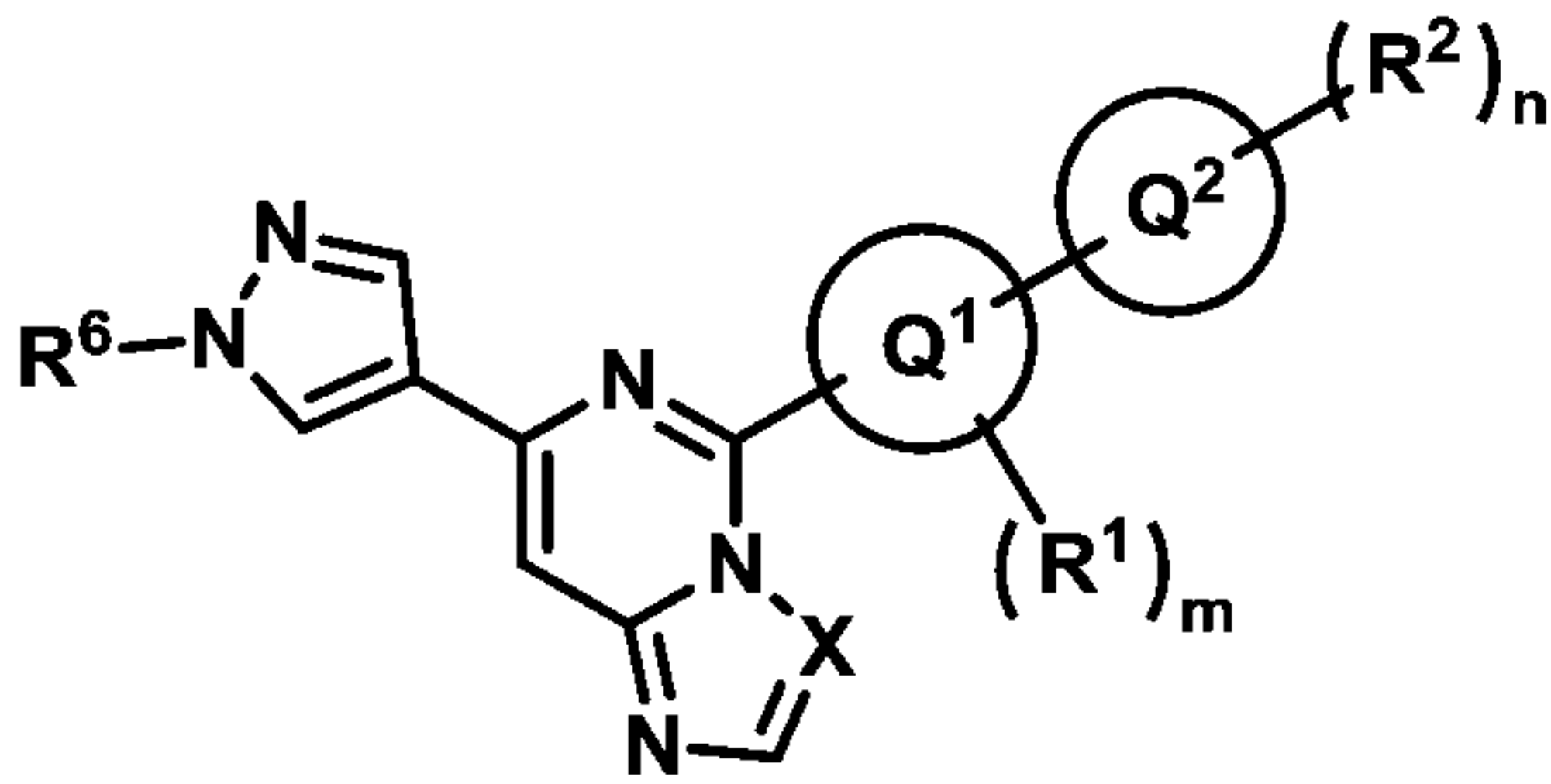


(IV)

其中 Q^1 、 Q^2 、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 n 和 m 的定義與式(I)相同。

【0080】 在另一個實施方案(5)中，本發明提供實施方案(2)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：

當 Y 是 N ，化合物如式(V)所示：

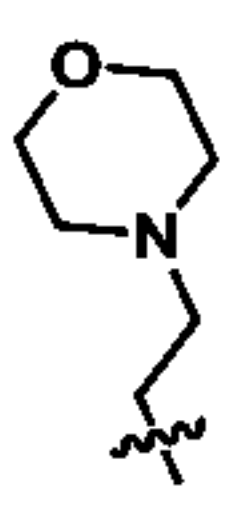
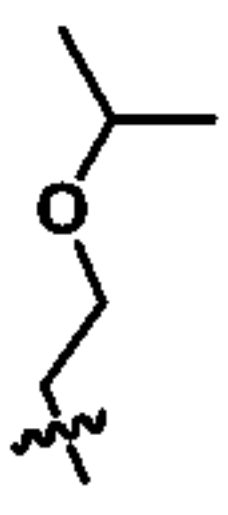


(V)

其中 Q^1 、 Q^2 、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 n 和 m 的定義與式(I)相同。

【0081】 在另一個實施方案(6)中，本發明提供實施方案(2)、(4)-(5)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^6 是 C_{1-10} 烷基，其中烷基是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^X 的取代基取代。

【0082】 在另一個實施方案(7)中，本發明提供實施方案(6)的化

合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^6 選自甲基  和 。

【0083】 在另一個實施方案(8)中，本發明提供實施方案(3)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^3 選自 C_{1-10} 烷基，其中烷基是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^6 的取代基取代。

【0084】 在另一個實施方案(9)中，本發明提供實施方案(8)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^3 選自甲基和乙基，其中甲基和乙基分別是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^6 的取代基取代， R^6 選自 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基和OH，其中烷基是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^X 的取代基取代。

【0085】 在另一個實施方案(10)中，本發明提供實施方案(9)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^6 選自甲基、環丙基和OH， R^X 選自 $-(CR^{c1}R^{d1})_tN=S(O)R^{a1}R^{b1}$ 、鹵素和OH。

【0086】 在另一個實施方案(11)中，本發明提供實施方案(10)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^X 選自 $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{N}}{\text{S}}}\text{—}$ 、F和OH。

【0087】 在另一個實施方案(12)中，本發明提供實施方案(1)-(11)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 Q^1 選自吡啶基，嘧啶基，吡嗪基和苯基。

【0088】 在另一個實施方案(13)中，本發明提供實施方案(12)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 Q^1 是吡啶基。

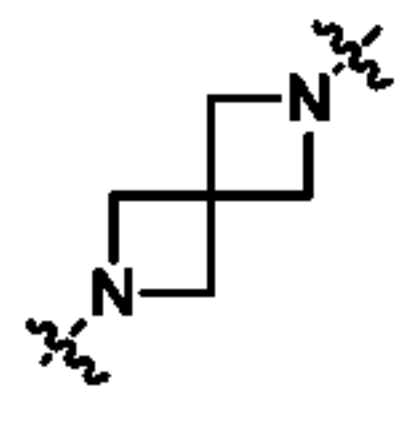
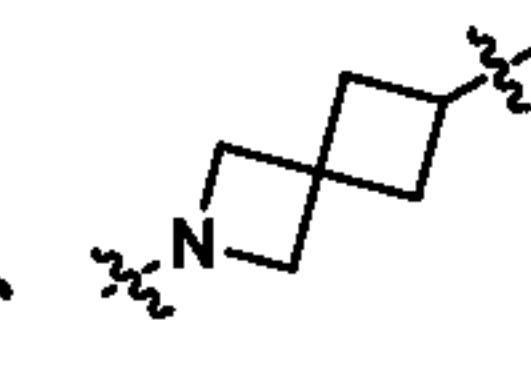
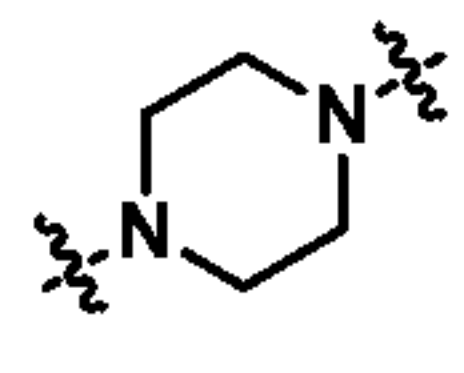
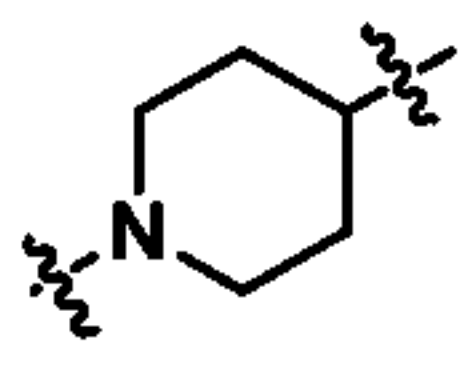
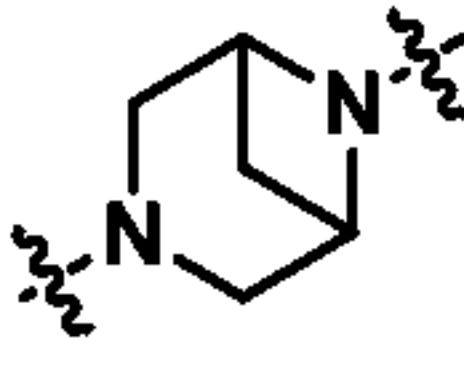
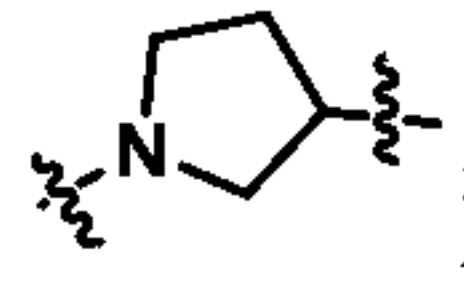
【0089】 在另一個實施方案(14)中，本發明提供實施方案(1)-(13)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中X是 CR^4 。

【0090】 在另一個實施方案(15)中，本發明提供實施方案(14)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^4 是CN。

【0091】 在另一個實施方案(16)中，本發明提供實施方案(1)-(13)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中X是N。

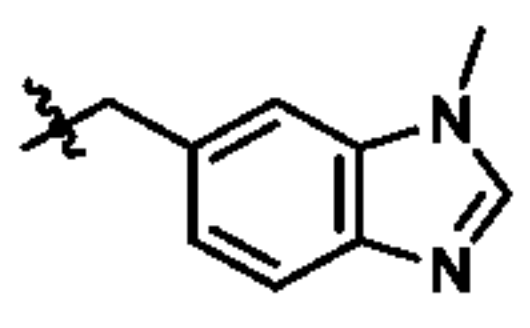
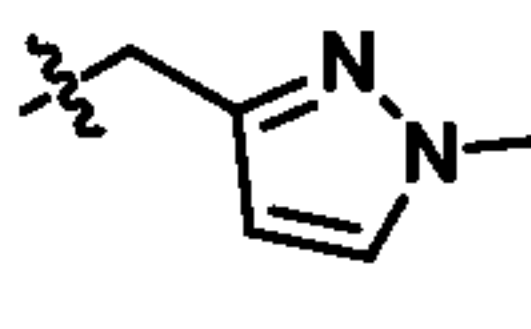
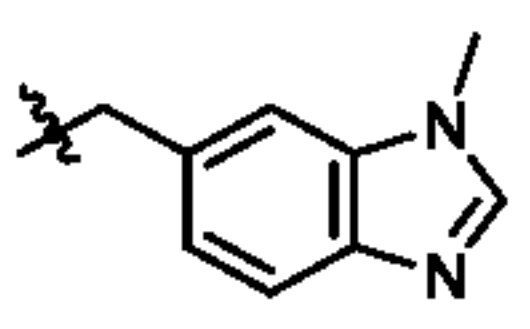
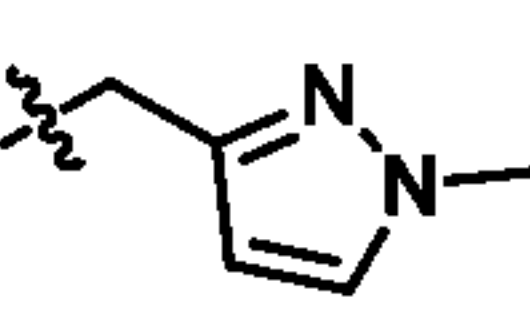
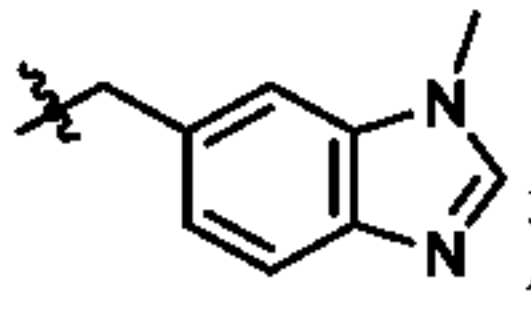
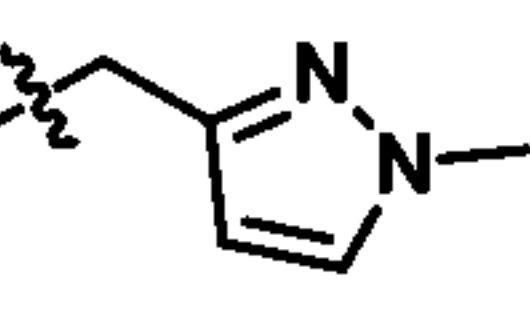
【0092】 在另一個實施方案(17)中，本發明提供實施方案(1)-(16)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 Q^2 是4-7員雜環。

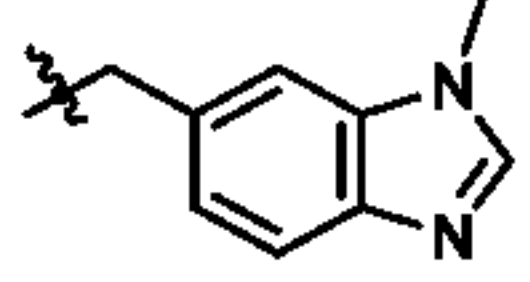
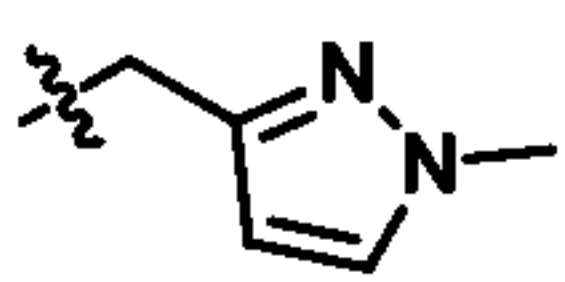
【0093】 在另一個實施方案(18)中，本發明提供實施方案(17)

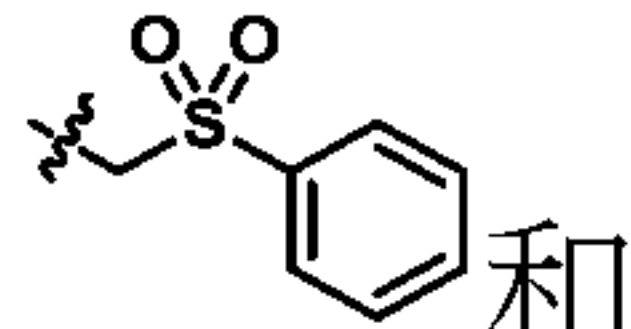
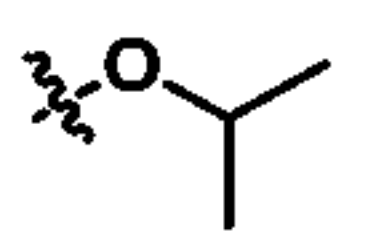
的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 Q^2 選自 、、、、、和。

【0094】 在另一個實施方案(19)中，本發明提供實施方案(1)-(18)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^1 選自氫和鹵素。在另一個實施方案中，其中 R^1 選自Br和Cl。在另一個實施方案中，其中 R^1 是氫。

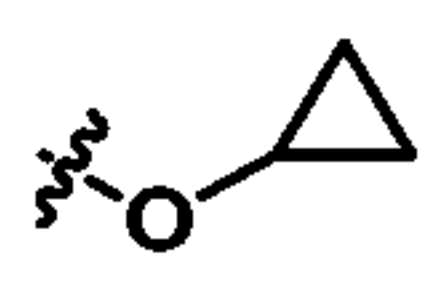
【0095】 在另一個實施方案(20)中，本發明提供實施方案(1)-(19)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^2 選自氫、 C_{1-10} 烷基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、 $-OR^{A2}$ 、 $-C(O)R^{A2}$ 、 $-C(O)OR^{A2}$ 和 $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$ ，其中烷基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^X 的取代基取代。

【0096】 在另一個實施方案(21)中，本發明提供實施方案(20)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^2 選自氫、乙基、苄基、甲基吡啶、Boc、 $-OR^{A2}$ 、 $-C(O)R^{A2}$ 、 $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$ 、和，例如乙基、苄基、甲基吡啶、Boc、 $-OR^{A2}$ 、 $-C(O)R^{A2}$ 、 $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$ 、和尤其是乙基、苄基、甲基吡啶、和是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^X 的取代基取代。

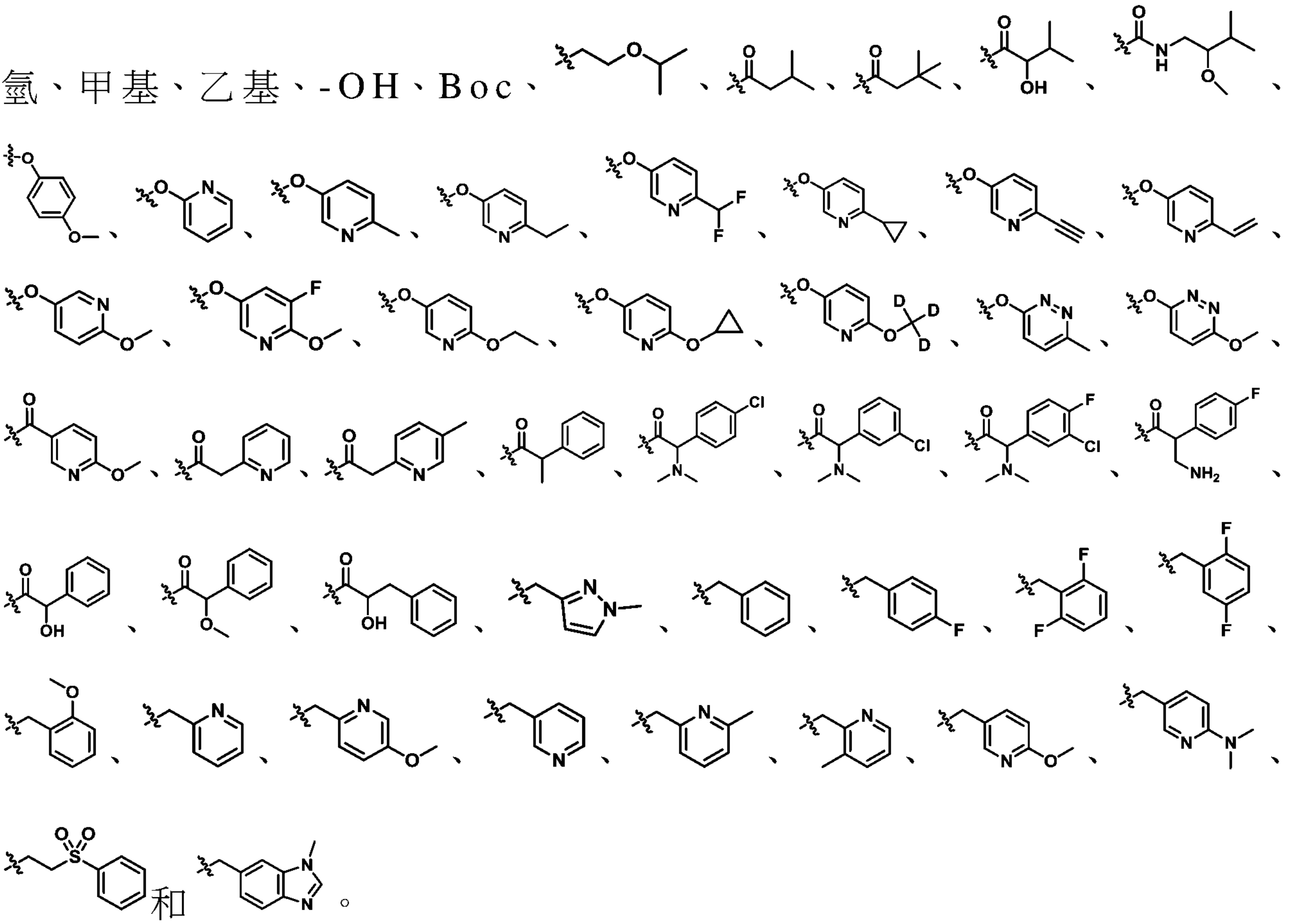
【0097】 在另一個實施方案(22)中，本發明提供實施方案(21)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中乙基、苄基、甲基吡啶、和的取代基 R^X 分別獨立選自鹵素、 C_{1-10} 烷基、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rR^b$ 和 $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$ 。

【0098】 在另一個實施方案(23)中，本發明提供實施方案(22)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^X 獨立選自鹵素、甲基、甲氧基、二甲胺基、和。

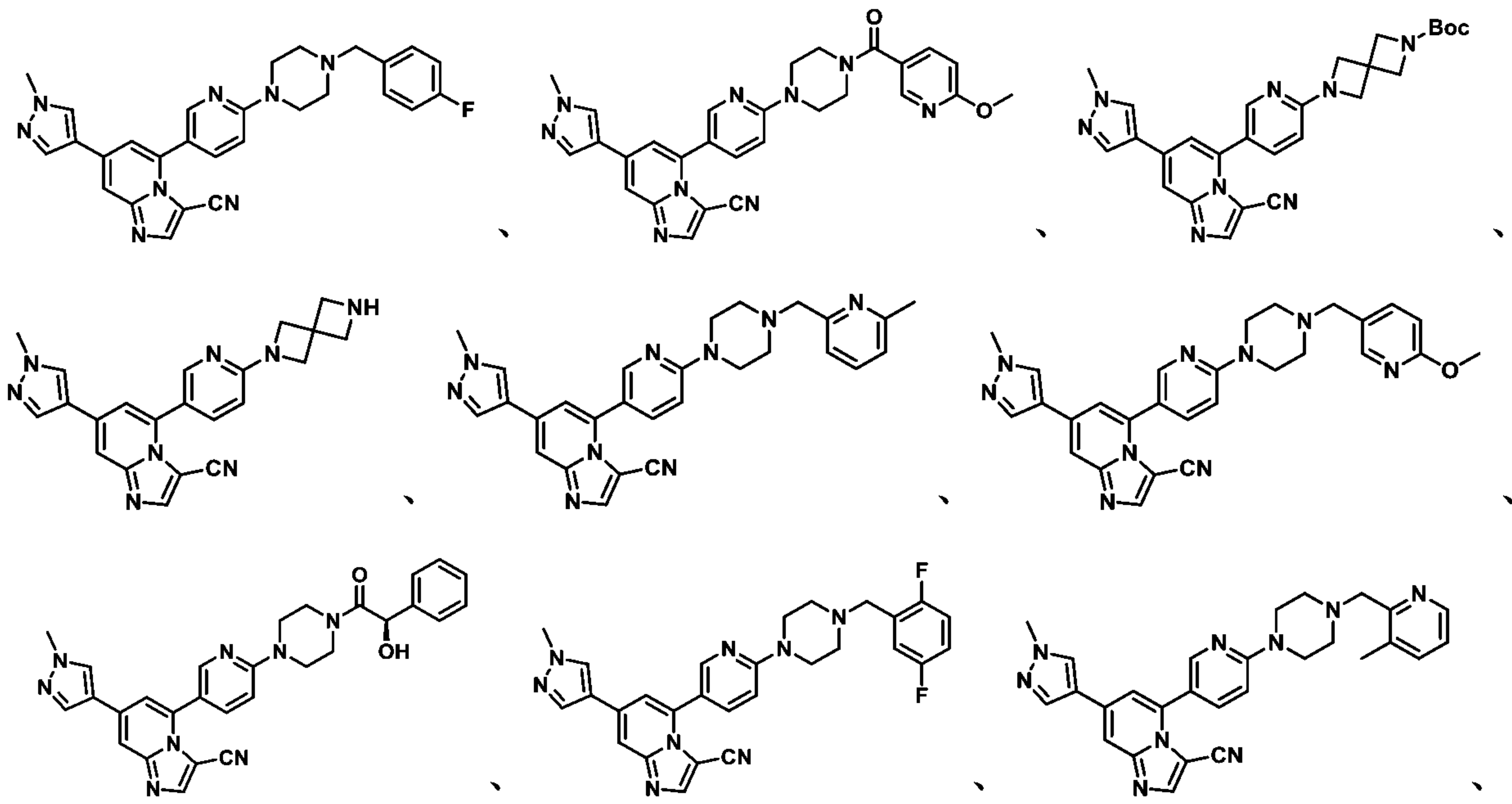
【0099】 在另一個實施方案(24)中，本發明提供實施方案(20)-(21)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^{A2} 選自氫、 C_{1-10} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中 R^{A2} 中的烷基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^X 的取代基取代。

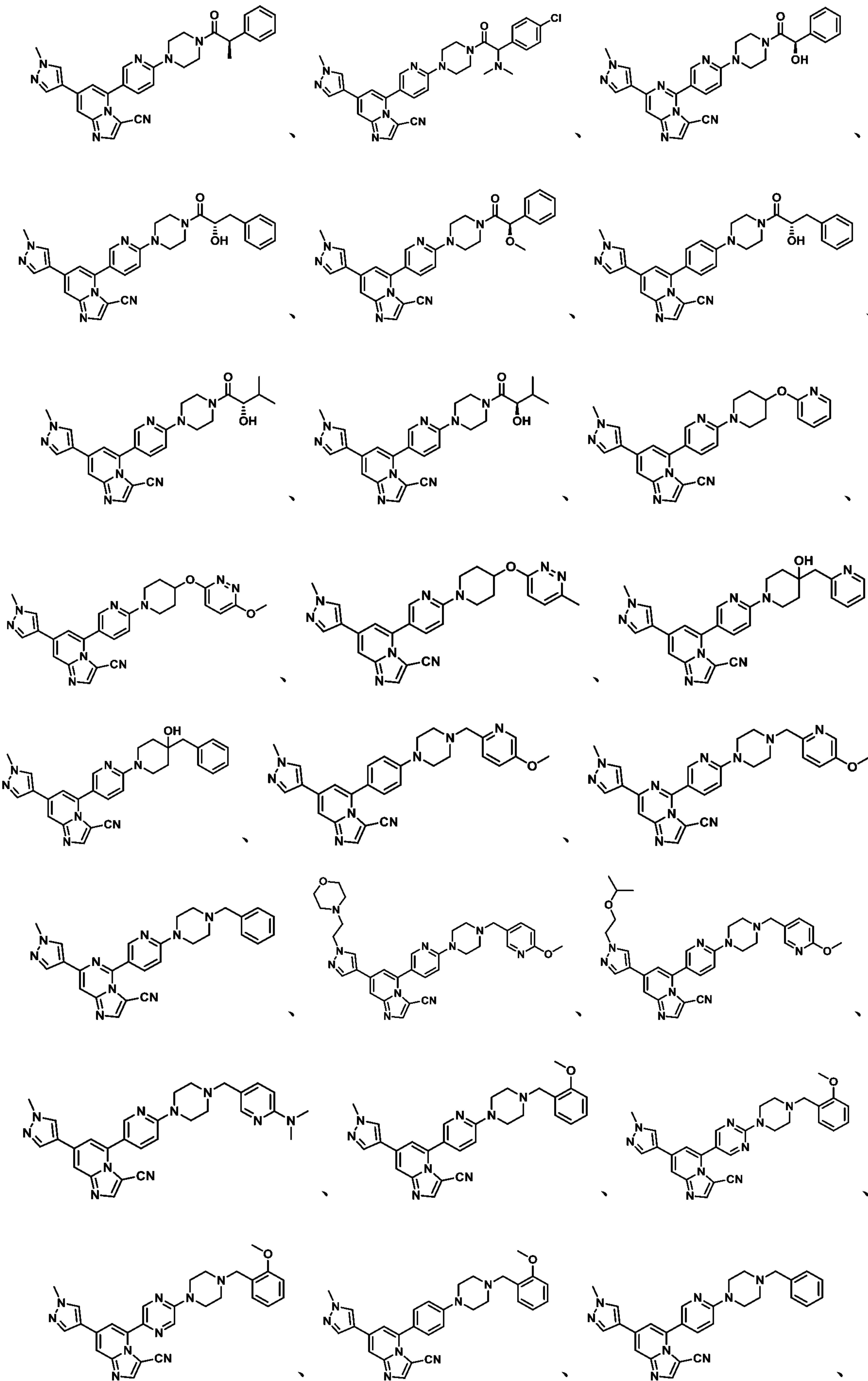
【0100】 在另一個實施方案(25)中，本發明提供實施方案(24)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^{A2} 選自氫、甲基、丁基，戊基，吡啶，苯基，甲基吡啶和噻嗪基，其中 R^{A2} 的取代基 R^X 獨立選自鹵素、 C_{1-10} 烷基、環丙基、乙炔基、乙烯基、OH、甲氧基、乙氧基、二甲胺基、胺甲基、苯基、苄基和，其中每個烷基、苯基和苄基是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^Y 的取代基取代。

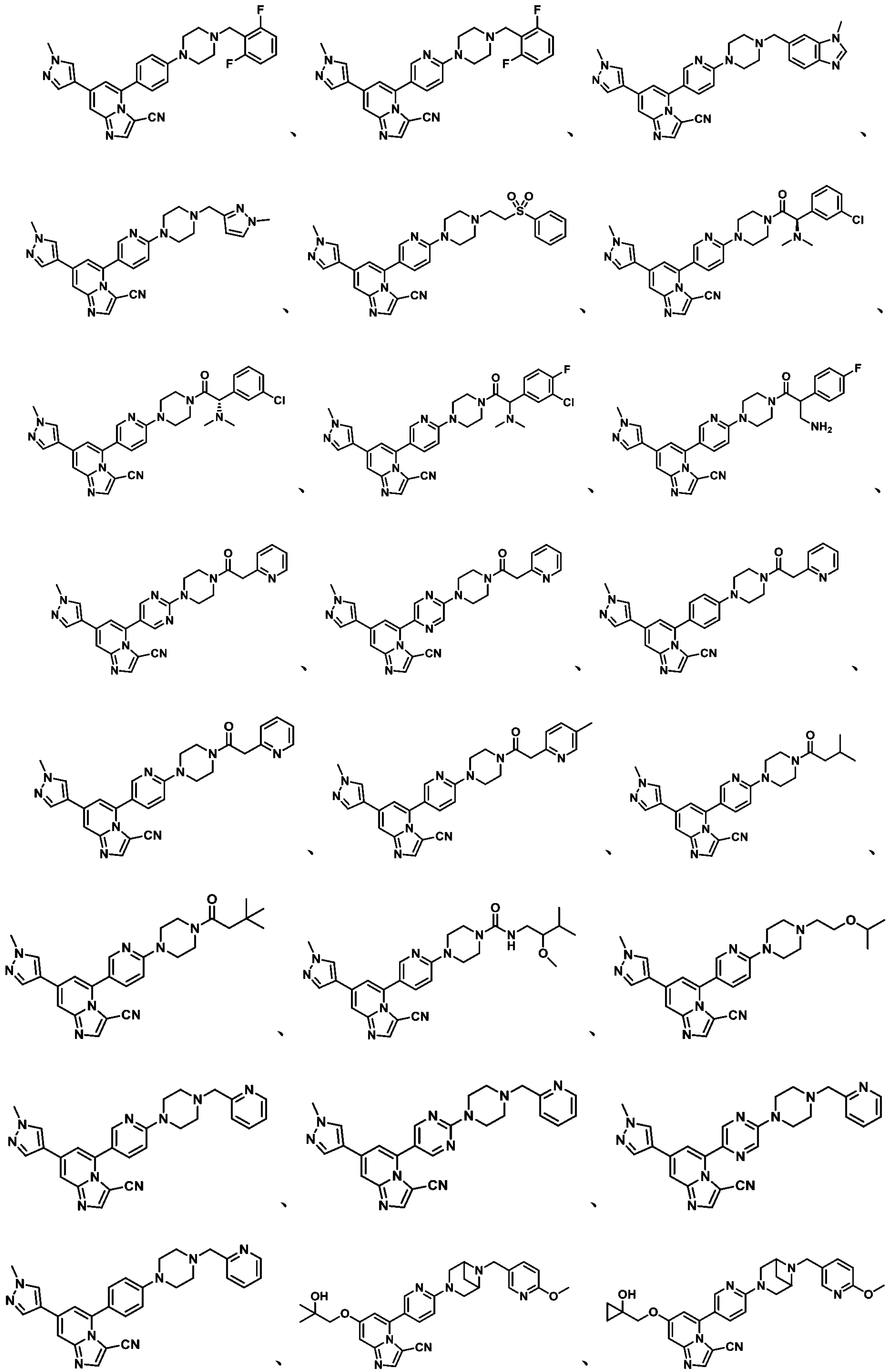
【0101】 在另一個實施方案(26)中，本發明提供實施方案(20)-(25)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^2 選自

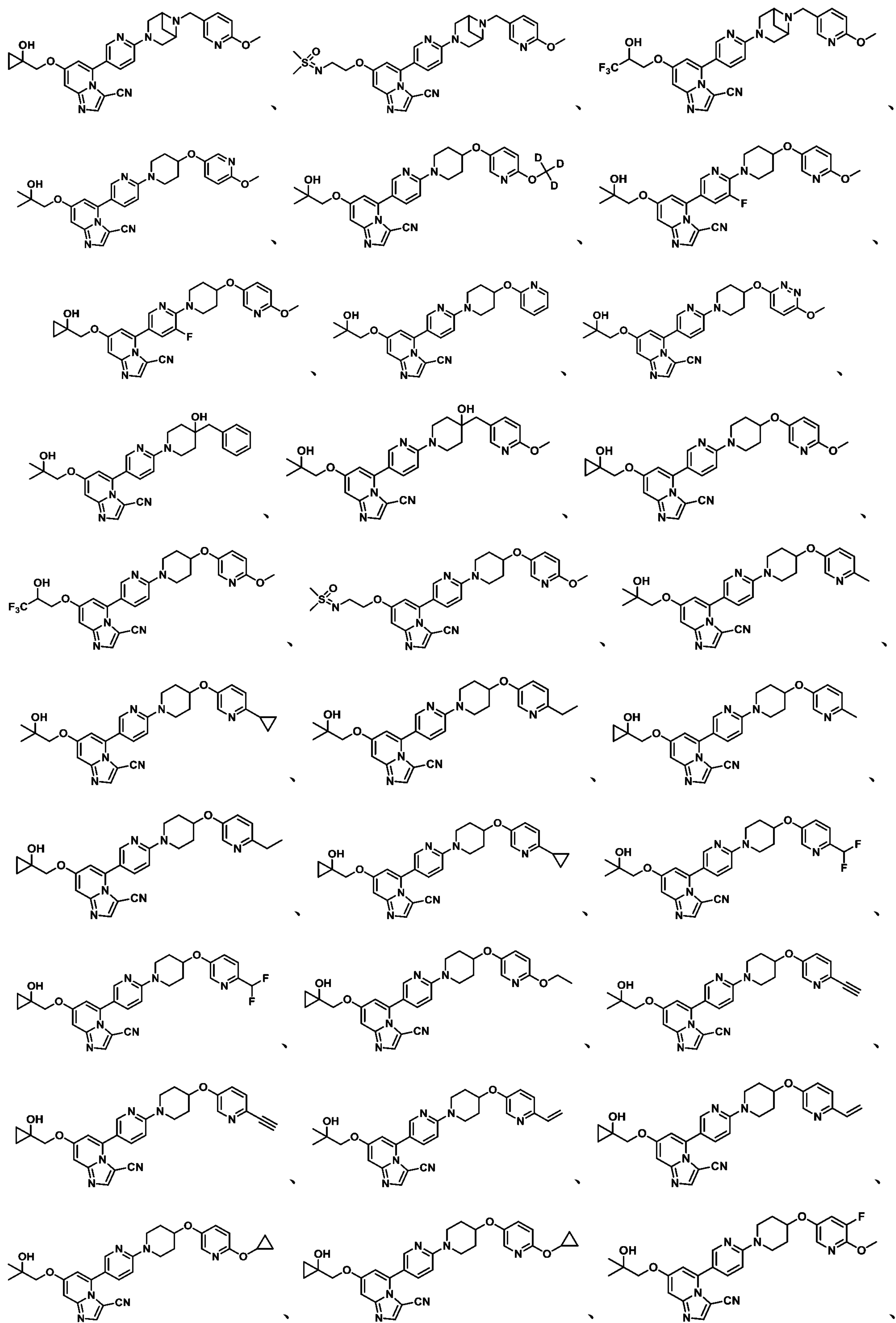


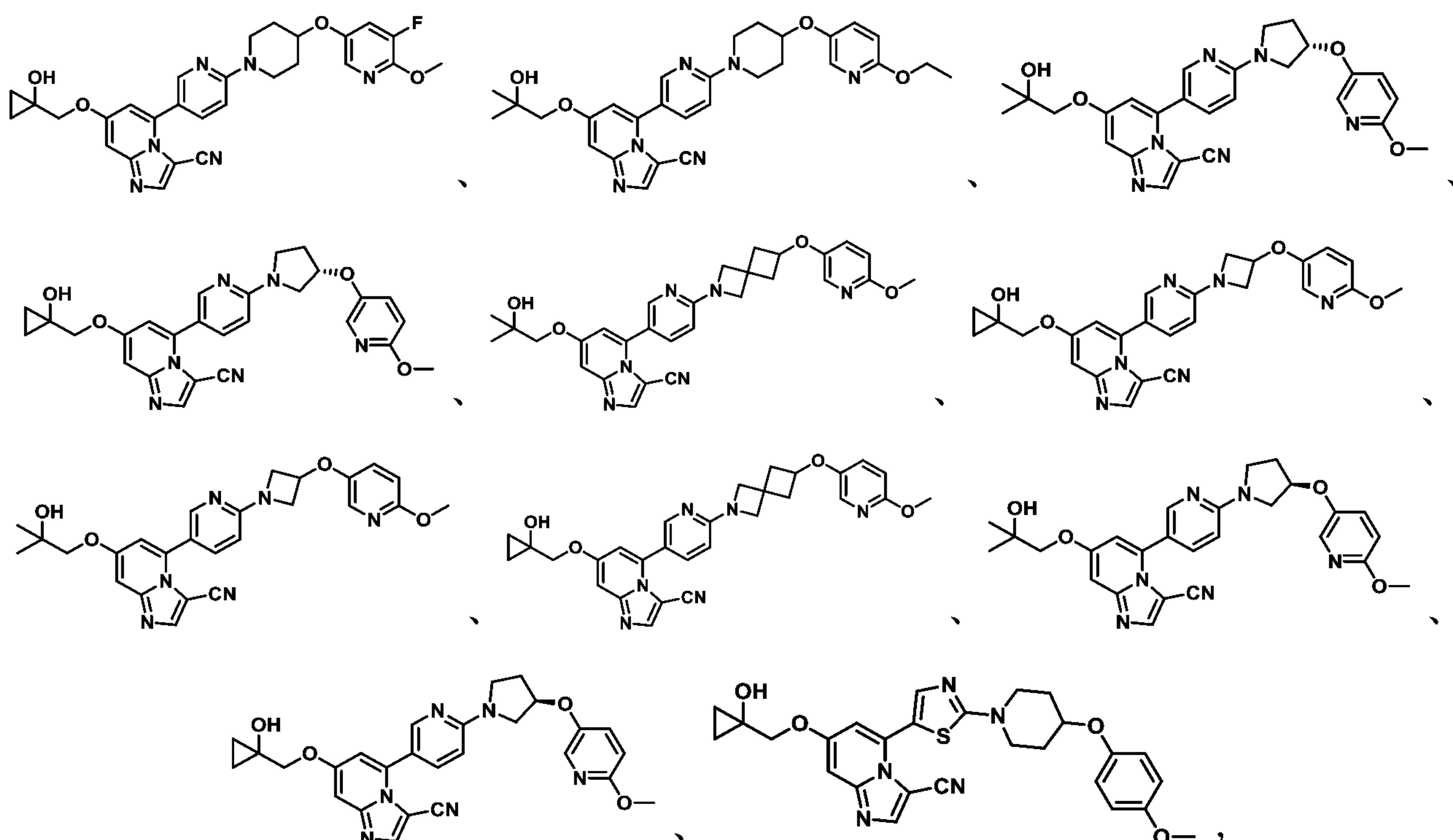
【0102】 在另一個實施方案(27)中，本發明提供的化合物選自：











和其藥學上可接受的鹽。

【0103】 在另一個實施方案(28)中，本發明提供藥物組成物，其包含實施方案(1)-(27)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽和至少一種藥學上可接受的載體。

【0104】 在另一個實施方案(29)中，本發明提供了治療、改善或預防對抑制RET反應的病況的方法，包括給予有此需要的個體有效量的實施方案(1)-(27)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，或至少一種其藥物組成物，任選地與第二治療劑聯合使用。

【0105】 在另一個實施方案(30)中，本發明提供了實施方案(1)-(27)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽在製備用於治療由RET媒介疾病的藥物中的用途。

【0106】 在另一方面，本發明提供了一種包含本文公開的化合物或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物。

【0107】 在另一方面，本發明提供了包含本文公開的化合物或其藥學上可接受的鹽的藥盒；以及包括以下一項或多項資訊的說明書：組成物應用於何種疾病、組成物儲存資訊、劑量資訊以及如何使用組成物的說明。在一個特殊變化中，藥盒包含多劑量形式的化合物。

【0108】 在另一方面，本發明提供了包含本文公開的化合物或其藥學上可接受的鹽的製品；以及包裝材料。在一種變化中，包裝材料包括一個容納化合物的容器。在一特殊變化中，所訴容器包括標籤，其標明一項或多項以下內容：化合物應用於何種疾病、儲存資訊、劑量資訊和/或如何使用化合物的說明。在另一種變化中，製品包括多劑量形式的化合物。

【0109】 在另一方面，本發明提供了一種治療方法，包含本文公開的化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0110】 在另一方面，本發明提供了一種透過本文公開的化合物或其藥學上可接受的鹽與RET激酶作用從而抑制RET激酶的方法。

【0111】 在另一方面，本發明提供了一種抑制RET激酶的方法，包括使本文公開的化合物或其藥學上可接受的鹽出現在某個體內，以抑制體內RET激酶活性的方法。

【0112】 在另一方面，本發明提供了一種抑制RET激酶的方法，包括對某個體給藥第一化合物，此化合物在體內轉化為第二化合物，轉化而成的化合物可以抑制體內RET激酶活性，且該化合物為上述任何一個實施例及其變化形式的化合物。

【0113】 在另一方面，本發明提供了一種治療疾病狀態的方法，RET激酶活性造成了該疾病的病理和/或症狀，該方法包括使針對該疾病狀態的治療有效量的本文公開的化合物或其藥學上可接受的鹽出現在個體體內。

【0114】 在另一方面，本發明提供了一種治療疾病狀態的方法，RET激酶活性造成了該疾病的病理和/或症狀，該方法包含對個體給藥第一化合物，此化合物在體內轉化為第二化合物，轉化而成的化合物可以抑制體內RET激酶活性。值得注意的是，本發明所述化合物可以是轉化前或轉化後的化合物。

【0115】 上述方法的一種變化中，疾病狀態選自：癌性增殖性疾病(例如腦、肺、鱗狀細胞、膀胱、胃、胰腺、乳腺、頭、頸、腎、卵巢、前列腺、結直腸、表皮、食道、睪丸、婦科或甲狀腺癌)；非癌性增殖性疾病(例如良性皮膚增生(如銀屑病)、再狹窄和良性前列

腺肥大(BPH))；胰腺炎；腎臟疾病；疼痛；防止胚泡著床；治療與血管發生或血管生成相關疾病(例如腫瘤血管生成、急性和慢性發炎性疾病如類風濕性關節炎、動脈粥狀硬化、發炎性腸病、皮膚病如銀屑病、濕疹和硬皮病、糖尿病、糖尿病性視網膜病變、早產兒視網膜病變、老年性黃斑部病變、血管瘤、神經膠質瘤、黑色素瘤、卡波西氏肉瘤和卵巢癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、結腸癌和表皮樣癌)；哮喘；嗜中性顆粒細胞趨化性(例如，心肌梗塞和中風的再灌注損傷和發炎性關節炎)；敗血性休克；T細胞媒介的疾病，其中免疫抑制很有價值(如預防器官移植排斥、移植物抗宿主病、紅斑性狼瘡、多發性硬化和類風濕關節炎)；動脈粥狀硬化；抑制對生長因子混合物反應的角質細胞；慢性阻塞性肺臟疾病(COPD)和其他疾病。

【0116】 在另一方面，本發明提供了一種治療疾病狀態的方法，RET激酶基因突變造成了該疾病的病理和/或症狀，例如黑色素瘤、肺癌、結腸癌和其他類型腫瘤。

【0117】 在另一方面，本發明涉及上述任何一個實施例及其變化形式的化合物作為藥物的用途。在另一方面，本發明涉及上述任何一個實施例及其變化形式的化合物在製備抑制RET激酶的藥物中的用途。

【0118】 在另一方面，本發明涉及上述任何一個實施例及其變化形式的化合物在製備治療RET激酶活性造成的病理和/或症狀的疾病狀態的藥物中的用途。

給藥和藥學組成物

【0119】 一般地，本發明所述化合物將以治療有效量經由任何本領域已知的普通及可接受的方式，單獨或與一種或多種治療劑合用給藥。治療有效量可以廣泛變化，取決於受試者的疾病嚴重性、年齡和相對健康狀況，所用化合物的藥效以及其他本領域已知的因素。例如，對於腫瘤性疾病和免疫系統疾病的治療，所需劑量將根據給藥模式，待治療的具體病症和所需效果而異。

【0120】 一般地，每日劑量為0.001至100 mg/kg體重時可達到滿意的結果，具體來說，從約0.03至2.5 mg/kg體重。較大型哺乳動物的日劑量，如人類，可從約0.5 mg至約2000 mg，或更具體來說，從0.5 mg至1000 mg，以方便的形式給藥，例如，以分劑量最多每日四次或以緩釋形式。合適的口服給藥的單位劑量形式包含約1至50 mg活性成分。

【0121】 本發明所述化合物可以以藥物組成物形式給藥，透過任何常規途徑給藥；例如經腸，例如口服，例如以片劑或膠囊形式，腸胃外，例如以可注射溶液或懸浮液形式；或局部給藥，例如以洗劑，凝膠劑，軟膏劑或乳膏劑，或者以鼻或栓劑形式。

【0122】 含有本發明所述的以游離鹼或藥學可接受鹽型的化合物與至少一種藥學可接受的載體或稀釋劑的藥物組成物，可以常規方式透過混合、製粒、包衣、溶解或冷凍乾燥流程來製造。例如，藥物組成物包含一個本發明所述化合物與至少一個藥學可接受載體或稀釋劑組合，可以以常規方式透過與藥學可接受載體或稀釋劑混合製成。用於口服的單位劑量形式包含，例如，從約0.1 mg至約500 mg活性物質。

【0123】 在一個實施例中，藥物組成物為活性成分的溶液，包括懸浮液或分散體，如等張水溶液。在僅包含活性成分或與如甘露醇的載體混合的凍乾組成物的情況下，分散體或懸浮液可在使用前製備。藥物組成物可以被滅菌和/或含有佐劑，如防腐劑、穩定劑、濕潤劑或乳化劑、溶解促進劑、調節滲透壓的鹽和/或緩衝劑。合適的防腐劑包括但不僅限於抗氧化劑如抗壞血酸，殺微生物劑，如山梨酸或苯甲酸。溶液或懸浮液還可以包含增稠劑，包括但不僅限於羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素、葡聚糖、聚乙烯吡咯烷酮、明膠，或增溶劑，例如吐溫80(聚氧乙烯(20)山梨醇酐單油酸酯)。

【0124】 在油中的懸浮液可能包含作為油性成分的植物油，合成或半合成的油，常用於注射目的。實施例包括含有作為酸組分的具有8至22個碳原子，或在一些實施方案中，從12至22個碳原子的長鏈脂肪酸的液態脂肪酸酯。合適的液態脂肪酸酯包括但不限於月

桂酸，十三烷酸，肉豆蔻酸，十五烷酸，棕櫚酸，十七烷酸，硬脂酸，花生酸，山萼酸或相應的不飽和酸，例如油酸，反油酸，芥酸，巴西烯酸和亞油酸，如果需要，可以含有抗氧化劑，例如維生素E，3-胡蘿蔔素或3,5-二-叔丁基-羥基甲苯。這些脂肪酸酯的醇組分可以具有六個碳原子，並且可以是單價或多價的，例如單-，二-或三價的醇。合適的醇組分包括但不限於甲醇，乙醇，丙醇，丁醇或戊醇或者其異構體，乙二醇和甘油。

【0125】 其它合適的脂肪酸酯包括但不限於油酸乙酯，肉豆蔻酸異丙酯，棕櫚酸異丙酯，LABRAFIL[®]M2375，(聚氧乙烯甘油)，LABRAFIL[®]M1944 CS(透過醇解杏仁油製備的不飽和聚乙二醇化甘油酯，含有甘油酯和聚乙二醇酯)，LABRASOLTM(透過醇解TCM製備的飽和聚乙二醇化甘油酯，包含甘油酯和聚乙二醇酯；均可從法國GaKefosse公司獲得)，和/或MIGLYOL[®]812(德國Hüls AG公司的鏈長為C8至C12的飽和脂肪酸甘油三酯)，以及植物油如棉子油，杏仁油，橄欖油，蓖麻油，芝麻油，豆油或花生油。

【0126】 用於口服給藥的藥物組成物可以透過，例如，透過將活性成分與一種或多種固體載體混合，如果需要，顆粒化所得的混合物，並透過加入另外的賦形劑加工所述混合物或顆粒，以形式片劑或片芯。

【0127】 合適的載體包括但不限於填充劑，例如糖，例如乳糖，蔗糖，甘露醇或山梨醇，纖維素製劑和/或磷酸鈣，例如磷酸三鈣或磷酸氫鈣，和黏合劑，例如澱粉，例如玉米，小麥，大米或馬鈴薯澱粉，甲基纖維素，羥丙基甲基纖維素，羧甲基纖維素鈉和/或聚乙烯吡咯烷酮，和/或，如果需要的話，崩解劑，如上述澱粉，羧甲基澱粉，交聯聚乙烯吡咯烷酮，藻酸或其鹽，如藻酸鈉。另外的賦形劑包括流動調節劑和潤滑劑，例如矽酸，滑石粉，硬脂酸或其鹽，如硬脂酸鎂或硬脂酸鈣，和/或聚乙二醇，或其衍生物。

【0128】 可以為片劑芯提供合適的，可選腸溶的包衣，透過使用特別是，濃縮的糖溶液，其可包括阿拉伯樹膠，滑石，聚乙烯吡咯烷酮，聚乙二醇和/或二氧化鈦，或者溶於合適有機溶劑或溶劑混合物的塗層溶液，或者，對於腸溶衣，合適的纖維素製劑的溶液，如乙醯纖維素鄰苯二甲酸酯或羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯溶液。染料或顏料可以加入片劑或片劑包衣中，例如用於標識目的或指示不同劑量的活性成分。

【0129】 用於口服給藥的藥物組成物還可以包括硬膠囊，包括明膠或含有明膠和增塑劑，如甘油或山梨醇的軟密封膠囊。硬膠囊劑可含有活性成分的顆粒的形式，例如與填充劑如玉米澱粉，黏合劑和/或助流劑如滑石粉或硬脂酸鎂，和任選的穩定劑混合。在軟膠囊中，活性成分可以溶解或懸浮於合適的液體賦形劑如脂肪油，石

蠟油或液體聚乙二醇或者乙二醇或丙二醇的脂肪酸酯中，也可向其中加入穩定劑和洗滌劑，例如聚氧乙烯山梨糖醇的脂肪酸酯型，也可加入。

【0130】 適用於直腸給藥的藥物組成物，例如栓劑，其包含活性成分和栓劑基質的組合。合適的栓劑基質是，例如，天然或合成的甘油三酯，石蠟烴，聚乙二醇或高級烷醇。

【0131】 適於胃腸外給藥的藥物組成物可包含水溶性形式的活性成分，例如水溶性鹽或包含增加黏度的物質的含水注射懸浮液，例如羧甲基纖維素鈉，山梨糖醇的水溶液和/或葡聚糖，和，如果需要，穩定劑。將活性成分，任選地與賦形劑，也可以是在一個冷凍乾燥的形式，並且可在非腸道給藥前透過加入合適的溶劑製成的溶液。使用的解決方案，例如，用於胃腸外給藥，也可以用作輸注溶液。注射製劑的製備通常在無菌條件下，填充進，例如，安瓿或小瓶，和密封的容器中。

【0132】 本發明還提供了藥物組合，例如一種藥盒，其包含a)本發明所公開的化合物，可以為游離形式或藥學可接受的鹽形式，和b)至少一種助劑。該藥盒可以包含其使用說明書。

聯合療法

【0133】 本專利所述化合物或藥學可接受的鹽可單獨使用，或與其他治療劑聯合使用。

【0134】 例如，使用佐劑(adjuvant)可增強本發明中的化合物的治療效果(例如，單獨使用輔佐藥物的治療性獲益極小，但與另一種藥物合用時，可增強個體的治療性獲益)，或者，例如，本發明的化合物與另一個同樣具有療效的治療劑合用可增強個體的治療獲益。例如，治療痛風時，使用本發明的化合物時，合併使用另一種治療痛風的藥物，有可能會增強臨床獲益。或者，例如，如果使用本發明化合物的不良反應是噁心，那麼可合用抗噁心的藥物。或者，還可以聯合的療法包括，但不僅限於物理療法、心理療法、放射療法、疾病區域的壓迫療法、休息、膳食改善等。無論何種疾病、病症或病況，兩種療法使個體的治療受益應具有加成效應或協同效應。

【0135】 在本專利化合物與其他治療劑合用情況下，本專利化合物的藥物組成物給藥途徑可與其他藥物相同，或由於物理和化學性質不同，給藥途徑可以不相同。例如，本專利化合物口服給藥可產生並維持良好血藥位準，而另一種治療劑可能需要靜脈給藥。因此本專利化合物與另一治療劑可同時、先後或分別給藥。

實施例

【0136】 式(I)化合物或其藥學可接受的鹽的合成方法有多種，在本實例中列舉出的是具有代表性的方法。然而，需要指出的是，式(I)的化合物或其藥學可接受的鹽也可能透過其它合成方案的合成得到。

【0137】 式(I)的某個化合物中，原子與其它原子之間的連接可能導致存在特殊的立體異構體(如掌性中心)。合成式(I)的化合物或其藥學可接受的鹽可能產生不同異構體(對映異構體，非對映異構體)的混合物。除非特別說明是某個特定的立體構型，所列舉的化合物均包括了其可能存在的不同立體異構體。

【0138】 式(I)的化合物也可以製成藥學可接受的酸加成鹽，例如，透過將本發明化合物的游離鹼的形式與藥學可接受的無機或有機酸反應。或者將一個式(I)的化合物以游離酸的形式與藥學可接受的無機或有機鹼反應，將其製成藥學可接受的鹼加成鹽。適宜於製備式(I)化合物的藥學可接受鹽的無機和有機的酸和鹼已在本申請書的定義部分做了說明。此外，式(I)化合物鹽的形式也可以透過使用起始原料或中間物的鹽進行製備。

【0139】 式(I)化合物的游離酸或游離鹼可以透過其相應的鹼加成鹽或者酸加成鹽製備得到。式(I)化合物的酸加成鹽形式可轉化成相應的游離鹼，例如透過用合適的鹼(如氫氧化銨溶液、氫氧化鈉等)處理。式(I)化合物的鹼加成鹽形式可轉化為相應的游離酸，例如透過用合適的酸(如鹽酸等)處理。

【0140】 一個式(I)的化合物或其一個藥學可接受的鹽的N-氧化物可透過本領域已知的方法製得。例如，N-氧化物可以透過將式(I)化合物的非氧化形式在0~80℃的條件下與氧化劑(如三氟過氧乙

酸、過氧馬來酸(permaleic acid)、過氧苯甲酸、過氧乙酸和間氯過氧苯甲酸等)在惰性有機溶劑(如二氯甲烷等鹵化烴)中反應得到。另擇地，式(I)化合物的N-氧化物也可透過起始原料的N-氧化物製備得到。

【0141】 非氧化形式的式(I)化合物可透過將其N-氧化物與還原劑(如硫、二氧化硫、三苯基磷、硼氫化鋰、硼氫化鈉、三氯化磷和三溴化磷等)在0~80℃的條件下在相應的惰性有機溶劑(如乙腈、乙醇和二氧六環水溶液等)中反應製得。

【0142】 式(I)化合物的保護衍生物可以透過本領域人員熟知的方法製備得到。關於保護基團的加入和去除的詳細技術描述參見：
T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999。

【0143】 這些方法、路線與實施例中所使用的標誌和常識，均與現行的科學文獻相一致，例如，美國化學協會雜誌或生物化學雜誌。除非另有說明，標準的單字母或三字母的縮寫通常指L型胺基酸殘基。除非另有說明，所有使用的起始原料均從市場供應商購買得到，使用時並未進一步純化。例如，在實例及整個說明書中會用到以下縮寫：g (克)、mg (毫克)、L (升)、mL (毫升)、 μ L (微升)、psi (磅每平方英寸)、M (莫耳)、mM (毫莫耳)、i.v. (靜脈注射)、Hz (赫茲)、MHz (兆赫)、mol (莫耳)、mmol (毫莫耳)、RT (環

境溫度)、min (分鐘)、h (小時)、mp (熔點)、TLC (薄層層析法)、Rt (保留時間)、RP (反相)、MeOH (甲醇)、i-PrOH (異丙醇)、TEA (三乙胺)、TFA (三氟乙酸)、TFAA (三氟乙酸酐)、THF (四氫呋喃)、DMSO (二甲基亞砜)、EtOAc (乙酸乙酯)、DME (1,2-二甲基乙烷)、DCM (二氯甲烷)、DCE (二氯乙烷)、DMF (*N,N*-二甲基甲醯胺)、DMPU (*N,N'*-二甲基丙烯基脲)、CDI (1,1-羰基二咪唑)、IBCF (氯甲酸異丁酯)、HOAc (乙酸)、HOSu (*N*-羥基琥珀醯亞胺)、HOBT (1-羥基苯并三氮唑)、Et₂O (乙醚)、EDCI (1-(3-二甲基胺基丙基)3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽)、BOC (叔丁氧羰基)、FMOC (9-芴基甲氧羰基)、DCC (二環己基碳二亞胺)、CBZ (苄氧羰基)、Ac (乙醯基)、atm (大氣壓)、TMSE (2-(三甲矽基)乙基)、TMS (三甲矽基)、TIPS (三異丙基矽基)、TBS (叔丁基二甲矽基)、DMAP (4-二甲基胺基吡啶)、Me (甲基)、OMe (甲氧基)、Et (乙基)、tBu (叔丁基)、HPLC (高效液相層析法)、BOP (雙(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷醯氯)、TBAF (四正丁基氟化銨)、mCPBA (間氯過氧苯甲酸)。

【0144】 醚或Et₂O均是指乙醚；鹽水則是指飽和NaCl水溶液。除非另有說明，所有的溫度均是指℃溫度(攝氏度)，所有的反應都是在室溫下的惰性氛圍中反應。

【0145】 ^1H NMR譜採用Varian Mercury Plus 400核磁共振光譜儀記錄。化學位移為以ppm表示。耦合常數均以赫茲為單位(Hz)。以分割模式描述表觀多樣性，並定為s(單峰)、d(雙峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、m(多重峰)和br(寬峰)。

【0146】 低分辨質譜(MS)和化合物純度數據來自Shimadzu LC/MS單個四極桿系統，該系統配備有電噴霧離子檢測器(ESI)，紫外探測器(220和254 nm)及蒸發光散射檢測器(ELSD)。薄層層析法使用的是0.25 mm旭化成矽膠板(60F-254)，5%的磷鉬酸乙醇溶液，茚三酮或p-甲氧基苯甲醛溶液並在紫外燈下觀察。快速柱層析使用的是矽膠(200-300目，青島海洋化工有限公司)。

合成路線

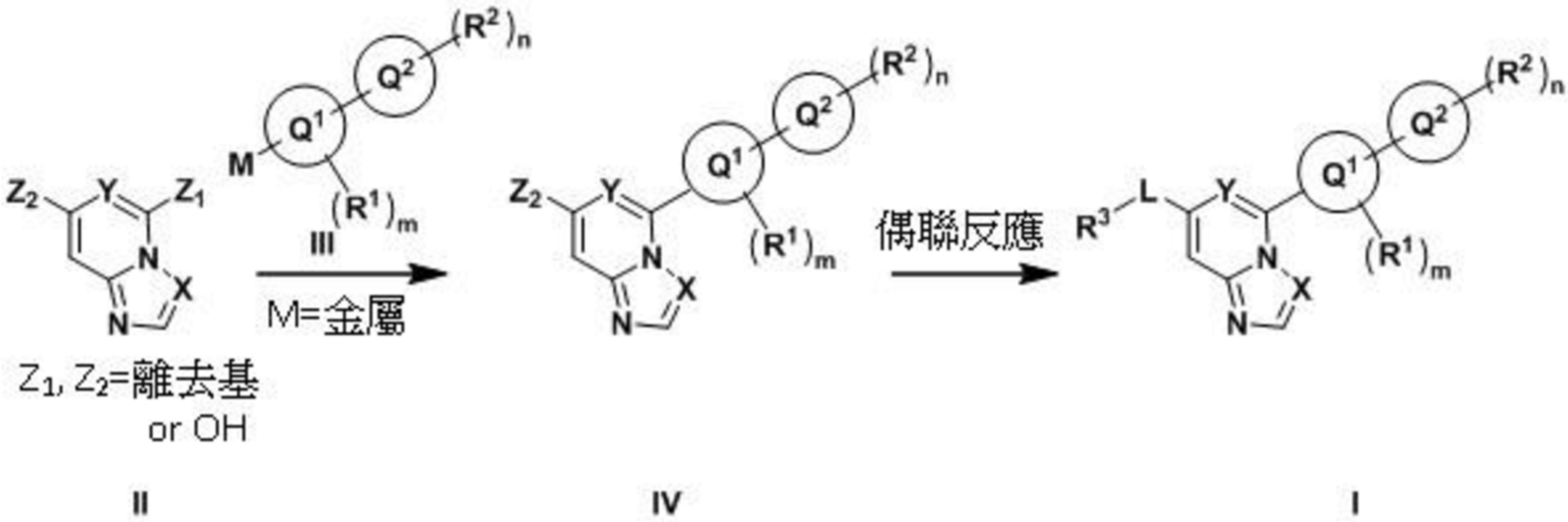
【0147】 本發明的所有化合物的合成方案由以下方案和實施例加以說明。所用起始原料源於市售商品或可根據已有工藝方法或者此處示例的方法製備。

【0148】 在如下所述諸反應中可能有必要對活潑基團進行保護，以免這些活性基團參與其它不期望的反應：這些基團如羥基、胺基、亞胺基、含巰基或羧基，最終產物中含有這些基團。常用的保護基團可參考T.W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991。

【0149】 本發明的所有化合物的合成方案由以下方案和實施例加以說明。所用起始原料源於市售商品或可根據已有工藝方法或者此處示例的方法製備。

【0150】 以下合成方案所列的中間物或根據文獻得到，或根據已有的類似的合成方法合成。

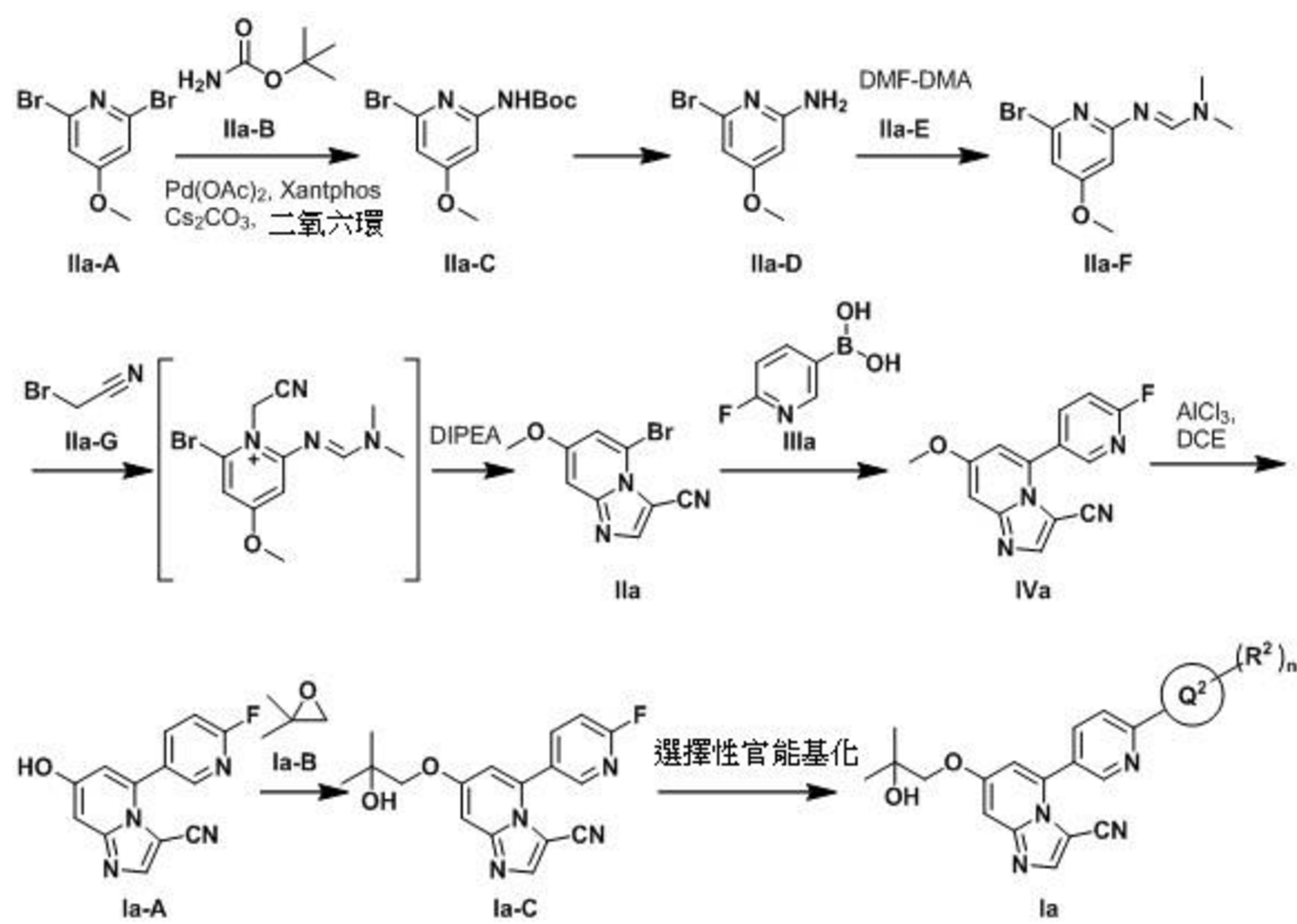
【0151】 方案1披露了本發明公開的式I化合物的一種合成方法。以由商業提供的或者文獻報導的中間物II為起始物，中間物式IV可以透過有文獻報導合成方法的II與中間物III在過渡金屬催化下發生交叉偶聯反應來製備。中間物IV的官能基Z₂進一步交叉偶聯或衍生反應製得式I化合物。



合成方案1

【0152】 以式I的合成作為說明，式Ia化合物的一條合成路線如合成方案2所示。以商業提供的化合物對稱二溴化物IIa-A為起始物，經選擇性Buchwald胺化和脫Boc保護基可得到胺IIa-D。胺IIa-D透過與DMF-DMA IIa-E縮合後，吡啶環與溴乙腈IIa-G烷基

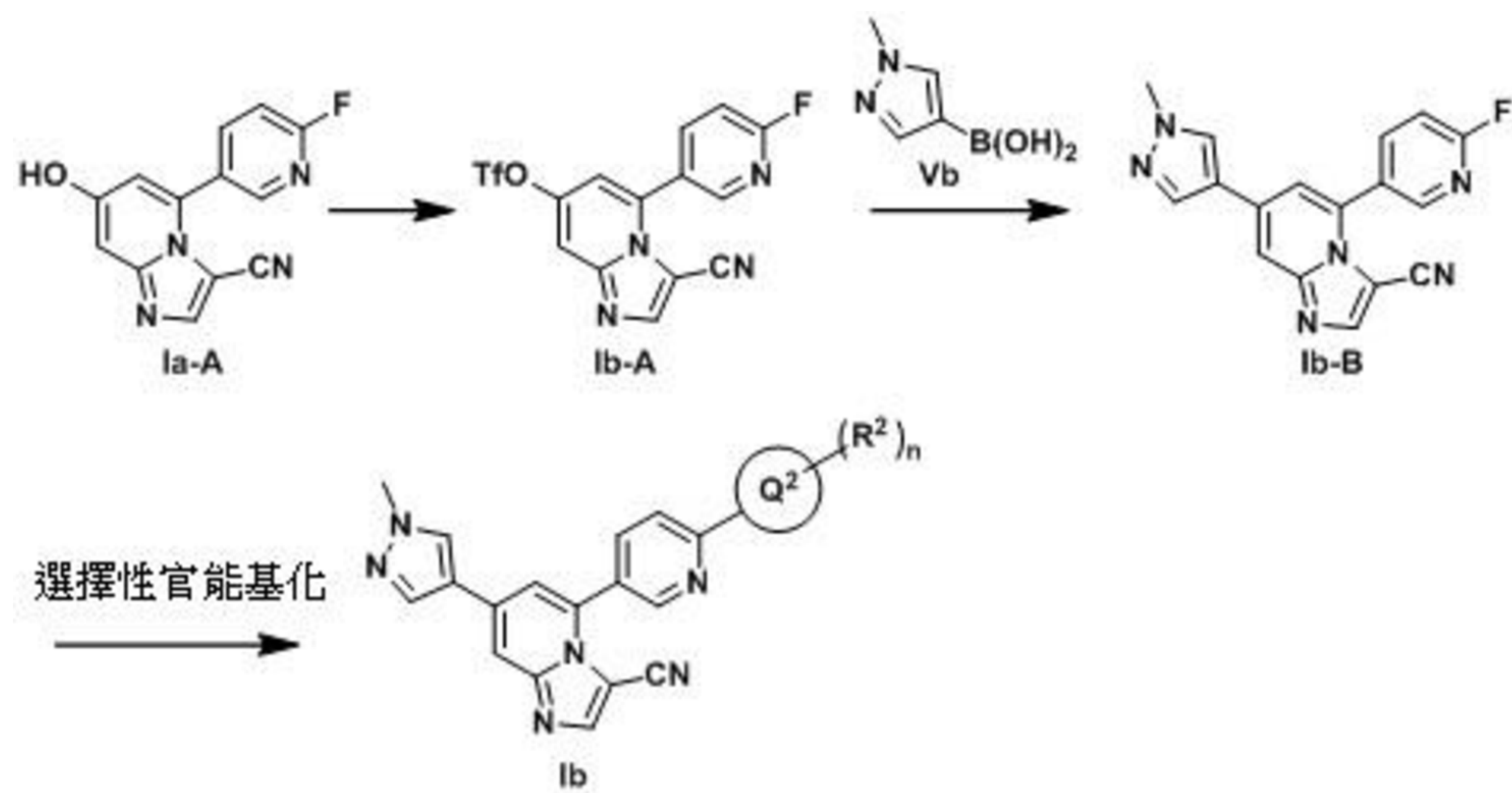
化和在有機鹼(如DIPEA)作用下分子內環化反應等一系列轉化反應，製備雙雜環IIa。在過渡金屬催化的偶聯條件下(如Suzuki反應)，鹵化物IIa與硼酸IIIa偶聯得到三環中間物IVa。在路易斯酸(如AlCl₃)在溶劑(如DCE)中的作用下，IVa的甲氧基轉化為酚羟基，產生的酚羟基再與環氧化物Ia-B的反應得到化合物式Ia-C，根據Ia中的官能基，Ia-C的吡啶部分進一步官能基化可以透過S_NAr取代等反應實現。



合成方案2

【0153】 為進一步說明式I化合物，式Ib化合物的合成如合成方案3所示。將Ia-A中的羟基轉換成一個離去基團(如OTf)得到Ib-A。透過鹵化物Ib-A和硼酸Vb發生Suzuki交叉偶聯反應得到Ib-B。

Ib-B 的吡啶部分的進一步官能基化可以透過 S_NAr 取代反應和其他必要的衍生反應來實現得到式 Ib 化合物。

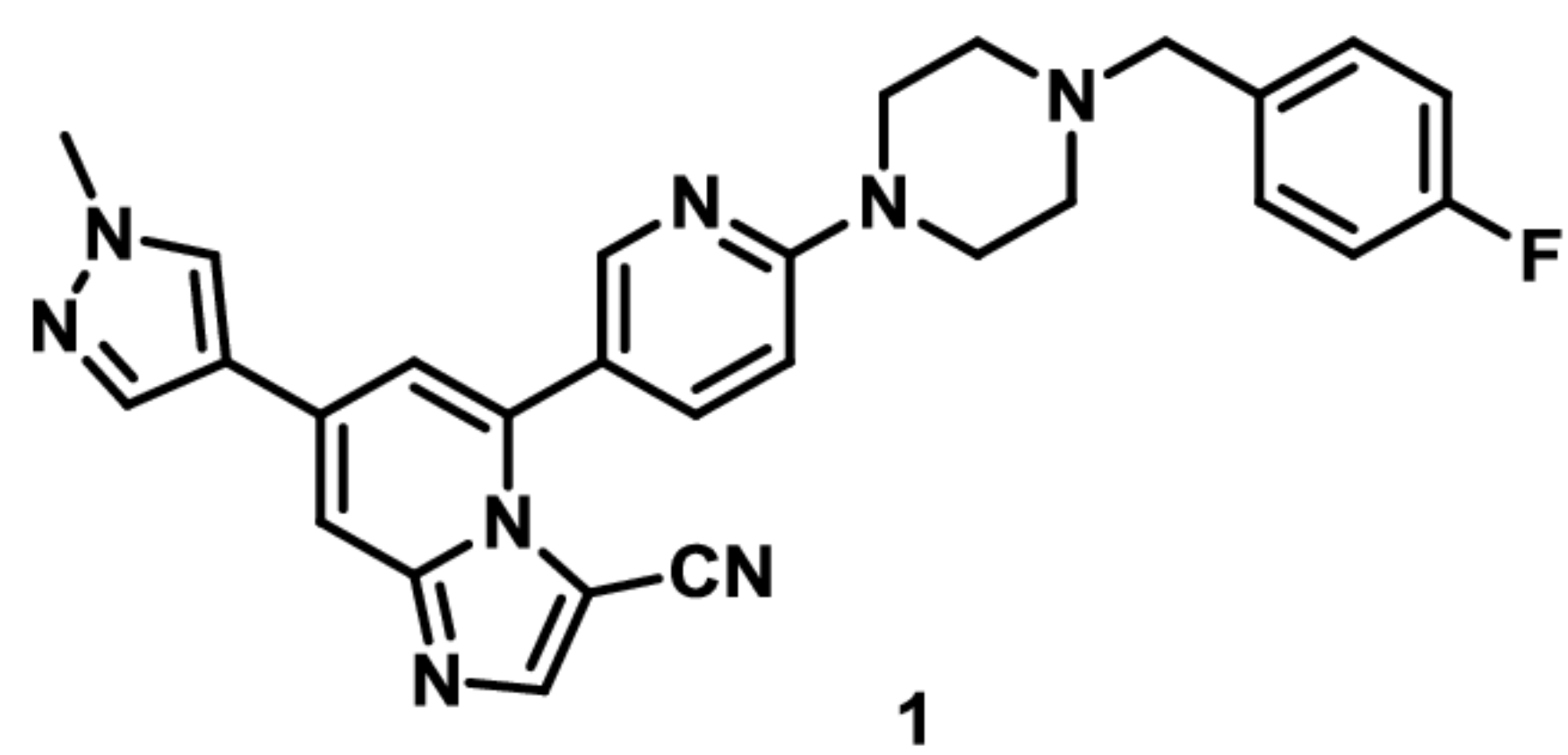


合成方案3

【0154】 在某些情況下，為了促進反應或避免不必要的反應產物產生，上述合成方案可根據情況調整順序。為了使本發明被更充分地理解，提供了以下實施例。這些實施例只是示例，不應將其理解成是對本發明的限制。

實施例1

【0155】 5-(6-(4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(1)



【0156】 叔丁基(6-溴-4-甲氧基吡啶-2-基)胺基甲酸酯(1a)

【0157】 叔丁基(6-溴-4-甲氧基吡啶-2-基)胺基甲酸酯(**1a**)是參考WO2017/205536所描述的方法製備得到的。

【0158】 6-溴-4-甲氧基吡啶-2-胺(**1b**)

【0159】 將叔丁基(6-溴-4-甲氧基吡啶-2-基)胺基甲酸酯(**1a**)(1.30 g, 4.29 mmol)的DCM (5.0 mL)和TFA (5.0 mL)溶液在室溫下攪拌0.5小時。將該混合物濃縮並用H₂O (20 mL)稀釋，用NaHCO₃中和，EtOAc (2×50 mL)萃取，飽和食鹽水洗滌，Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮得到標題化合物6-溴-4-甲氧基吡啶-2-胺(**1b**)。MS-ESI (m/z): 203 [M+1]⁺。

【0160】 5-溴-7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**1c**)

【0161】 將6-溴-4-甲氧基吡啶-2-胺(**1b**)(200 mg, 1.00 mmol)和DMF-DMA的混合物在100℃下攪拌1小時。將混合物濃縮後溶解在AcCN (3.0 mL)中，加入2-溴乙腈(480 mg, 4.00 mmol)並在80℃下攪拌6 h。將混合物冷卻至室溫後加入DIPEA (645 mg, 5.00 mmol)並攪拌2小時。透過過濾收集沉澱並乾燥得到標題化合物5-溴-7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**1c**)。MS-ESI (m/z): 252 [M+1]⁺。

【0162】 5-(6-氟吡啶-3-基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**1d**)

【0163】 將5-溴-7-甲氧基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1c**)(70 mg, 0.28 mmol), (4-氟苯基)硼酸(47 mg, 0.33 mmol)和Pd(PPh₃)₄ (16 mg, 0.014 mmol)的二氧六環(3 mL)混合物和2 M Na₂CO₃ 水溶液(0.42 mL)在氮氣氛圍下於80℃攪拌6小時。將該混合物濃縮並用矽膠柱層析柱純化, DCM/MeOH (30:1)洗提得到標題化合物5-(6-氟吡啶-3-基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1d**)。MS-ESI (m/z): 269 [M+1]⁺。

【0164】 5-(6-氟吡啶-3-基)-7-羥基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1e**)

【0165】 將5-(6-氟吡啶-3-基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1d**)(270 mg, 1.00 mmol)和AlCl₃ (540 mg, 4.00 mmol)的DCE (10 mL)溶液在80℃下攪拌6小時。該混合物用Na₂SO₄·10H₂O淬滅並在室溫下攪拌1小時。然後將該混合物過濾並濃縮得到標題化合物5-(6-氟吡啶-3-基)-7-羥基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1e**)。MS-ESI (m/z): 255 [M+1]⁺。

【0166】 3-氟基-5-(6-氟吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基三氟甲磺酸酯(**1f**)

【0167】 向5-(6-氟吡啶-3-基)-7-羥基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1e**)(254 mg, 1.00 mmol)的DMA (10.0 mL)溶液加入DIPEA (258 mg, 2.00 mmol)和*N,N*-雙(三氟甲磺酸鹽)苯胺(393 mg, 1.10

mmol)後，反應物在室溫下攪拌0.5小時。將該混合物用H₂O淬滅，EtOAc萃取，飽和食鹽水洗滌，Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮得到一殘留物。將該殘留物用矽膠柱層析純化，石油醚/EtOAc (10:1~5:1~2:1)洗提得到標題化合物3-氰基-5-(6-氟吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基 三氟甲磺酸酯(**1f**)。MS-ESI (*m/z*): 387 [M+1]⁺。

【0168】 5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1g**)

【0169】 將3-氰基-5-(6-氟吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基 三氟甲磺酸酯(**1f**)(200 mg, 0.520 mmol), 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吡唑e (162 mg, 0.780 mmol)和Pd(PPh₃)₄ (60.0 mg, 0.0520 mmol)的二氧六環(10 mL)溶液和2 M Na₂CO₃水溶液(0.78 mL)在氮氣氛圍下於80℃攪拌2小時。將該混合物濃縮並用矽膠柱層析柱純化，DCM/ MeOH (30:1 ~ 20:1)洗提得到標題化合物5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1g**)。MS-ESI (*m/z*): 319 [M+1]⁺。

【0170】 叔丁基4-(5-(3-氰基-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸酯(**1h**)

【0171】 將5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1g**)(100 mg, 0.314 mmol), 叔丁基哌嗪-1-羧酸酯(117 mg, 0.628 mmol), 和K₂CO₃ (217 mg, 1.57 mmol)的DMSO (4 mL)溶液在氮氣氛圍下於120℃攪拌15小時。將混合物冷卻至室溫並用H₂O稀釋, DCM (3×50 mL)萃取。有機相用H₂O洗滌。Na₂SO₄乾燥並濃縮。將該殘留物用矽膠柱層析純化, DCM/MeOH (100:1~40:1)洗提得到標題化合物叔丁基4-(5-(3-氰基-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸酯(**1h**)。MS-ESI (*m/z*): 485 [M+1]⁺。

【0172】 7-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-5-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1i**)

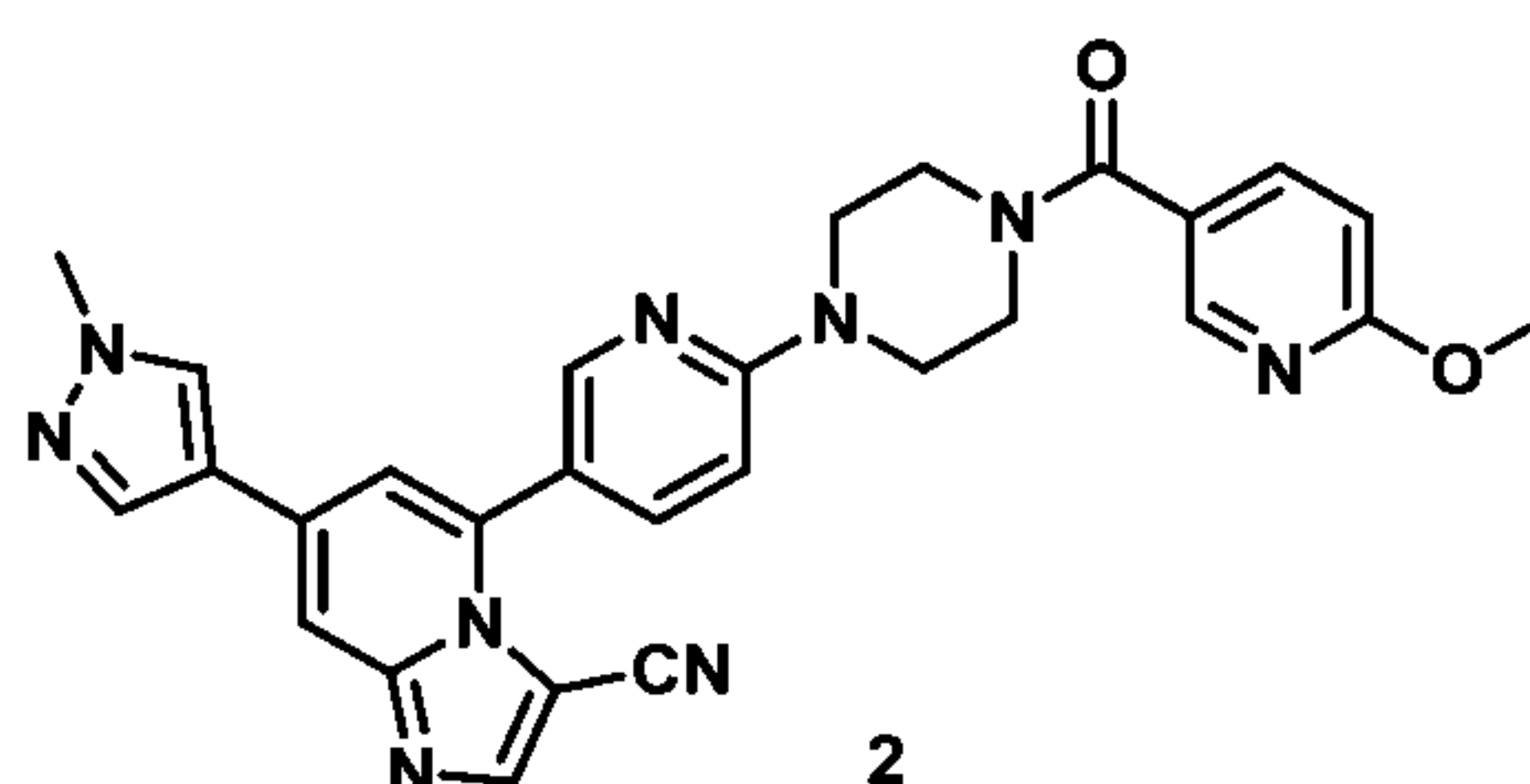
【0173】 向叔丁基4-(5-(3-氰基-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸酯(**1h**)(110 mg, 0.227 mmol)的DCM (4 mL)溶液加入TFA (1 mL), 在室溫下攪拌1小時。將混合物濃縮, 殘留物用飽和NaHCO₃水溶液(20 mL)稀釋並用DCM/MeOH (10:1)(4×20 mL)萃取。有機相用H₂O洗滌, Na₂SO₄乾燥並濃縮。殘留物用矽膠柱層析純化, DCM/MeOH (50:1~10:1)洗提得到標題化合物7-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-5-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1i**)。MS-ESI (*m/z*): 385 [M+1]⁺。

【0174】 5-(6-(4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1**)

【0175】 向7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-5-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1i**)(10 mg, 0.026 mmol)的DCM (1 mL)溶液加入4-氟苯甲醛(6.4 mg, 0.052 mmol)後接著加入NaBH(OAc)₃ (17 mg, 0.078 mmol)，然後在室溫下攪拌0.5小時。將該混合物倒入飽和NaHCO₃水溶液中並用DCM (4x20 mL)萃取。有機相用H₂O洗滌。Na₂SO₄乾燥並濃縮，殘留物用矽膠柱層析純化，DCM/MeOH (20:1)洗提得到標題化合物5-(6-(4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1**)。MS-ESI (*m/z*): 493 [M+1]⁺。

實施例2

【0176】 5-(6-(4-(6-甲氧基煙鹼基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**2**)

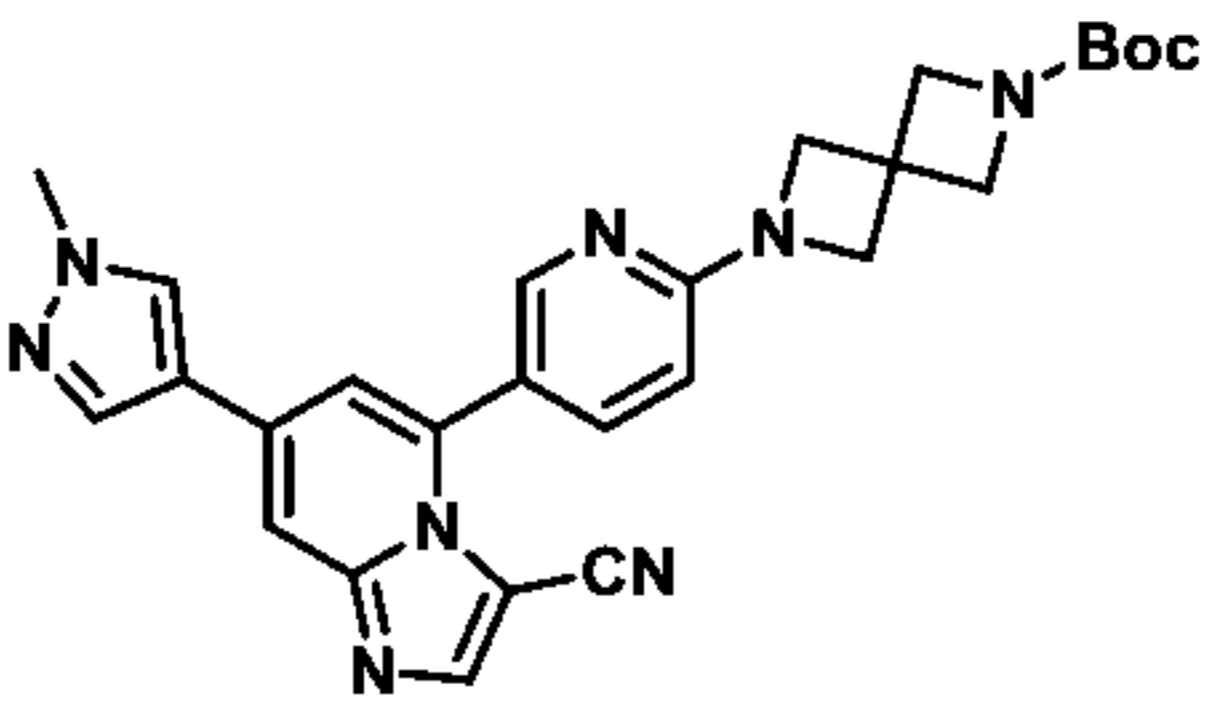
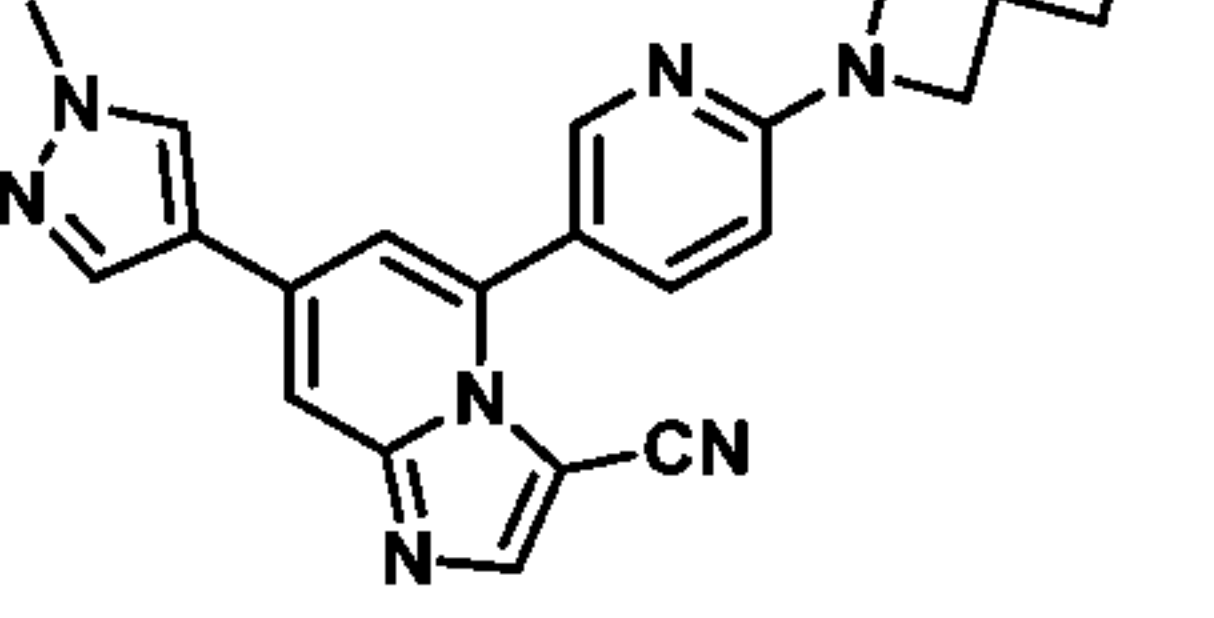
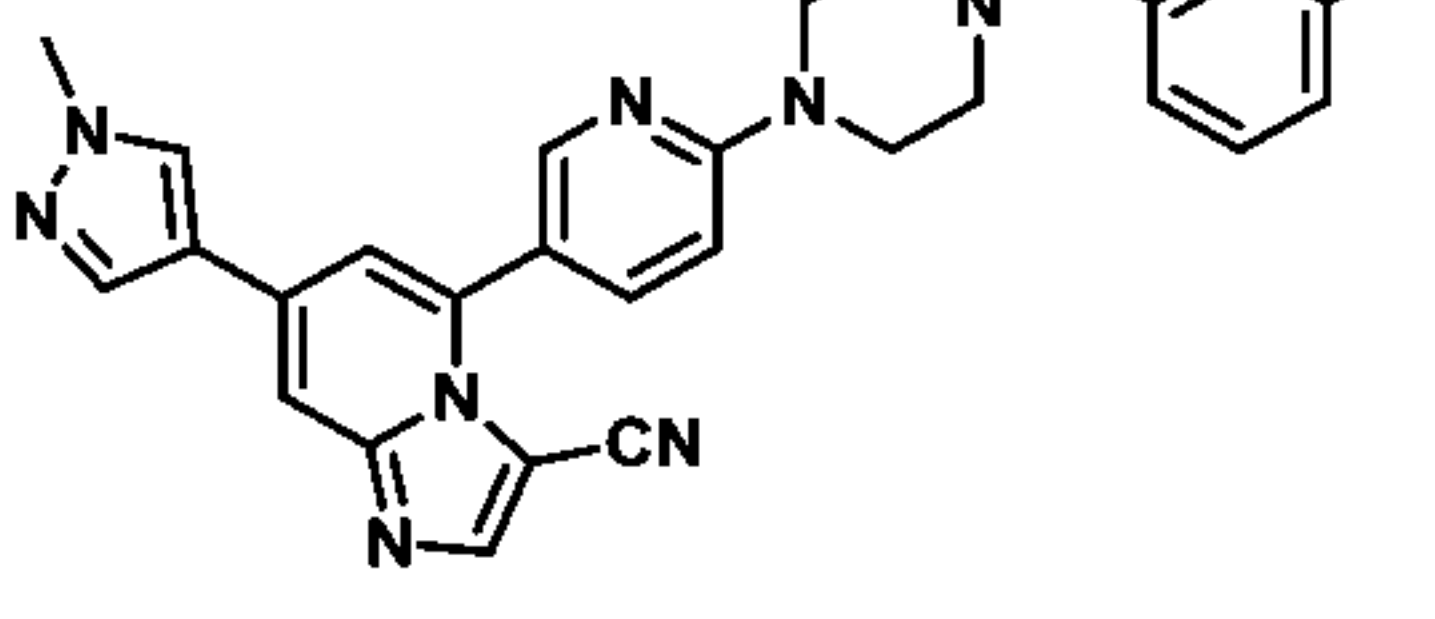
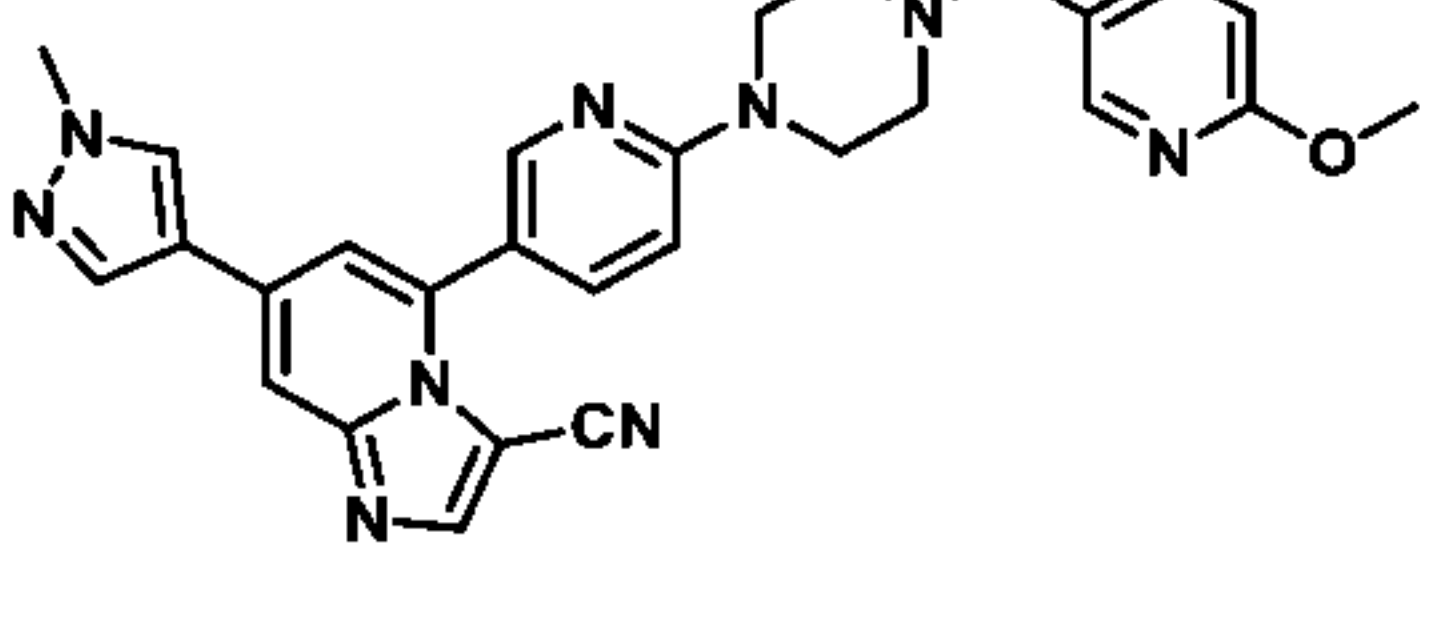


【0177】 向7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-5-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1i**)(10 mg, 0.026 mmol)的DCM (1.0 mL)溶液加入6-甲氧基煙酸(6.0 mg, 0.039 mmol)，

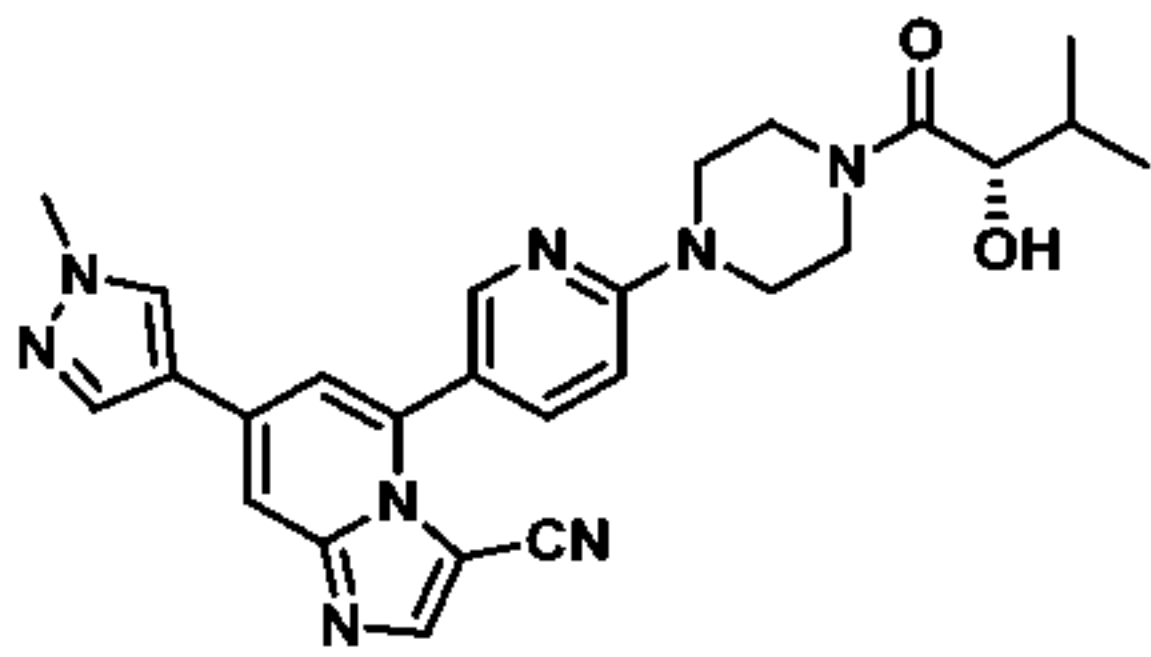
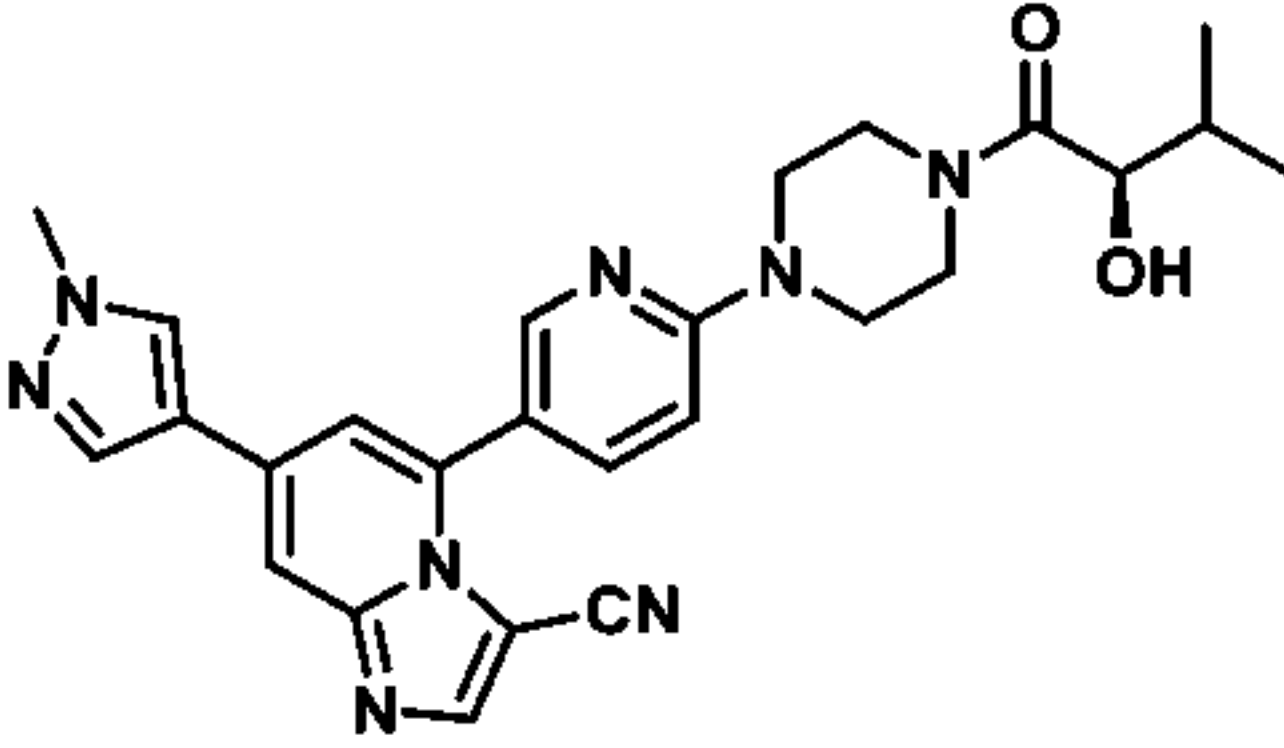
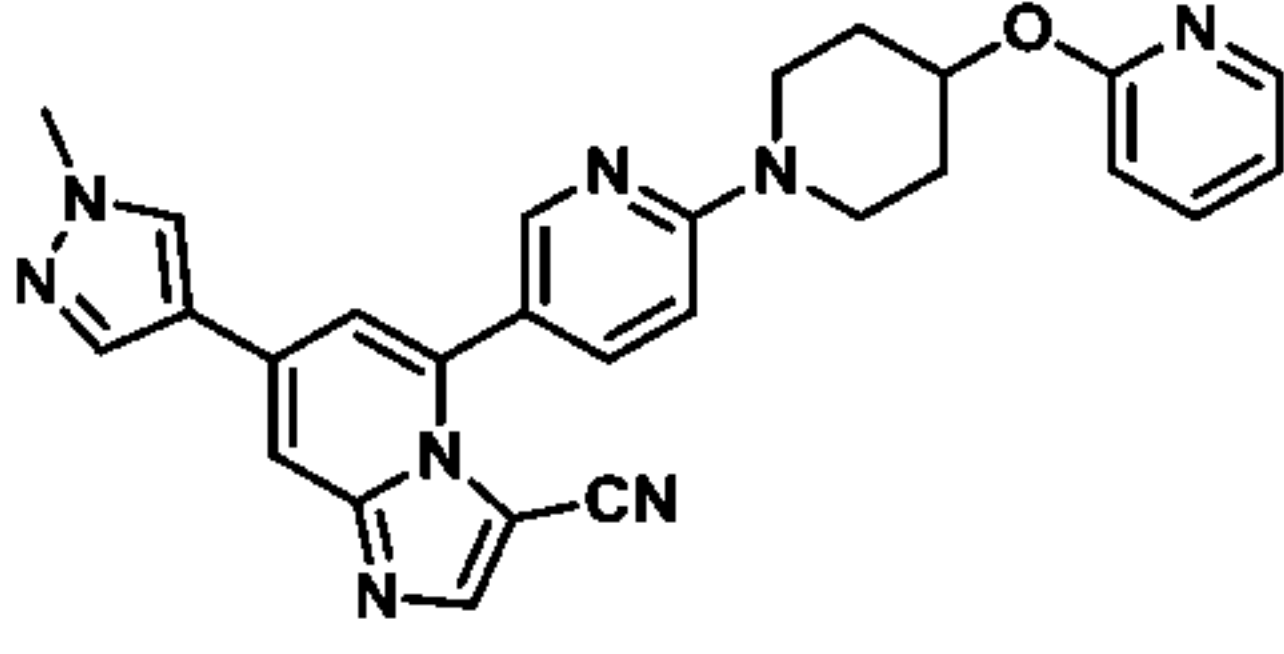
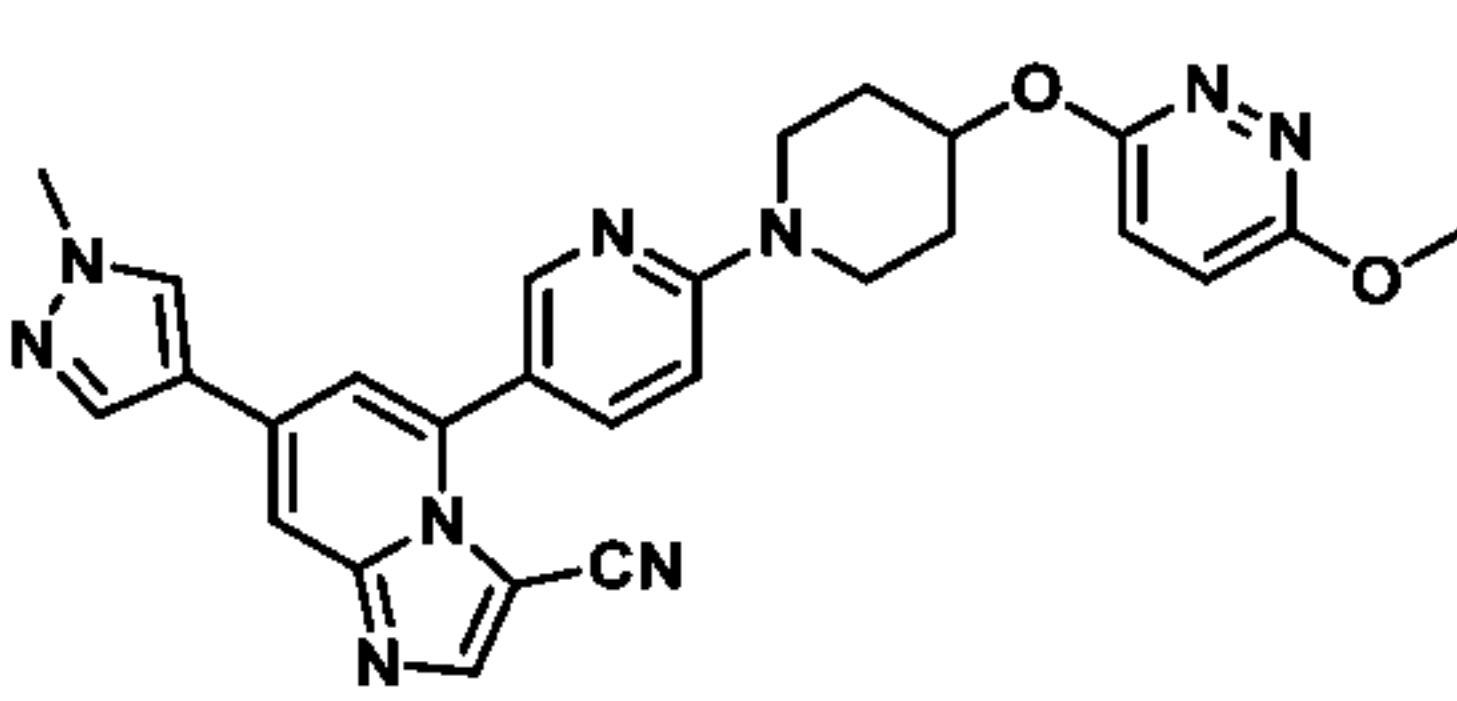
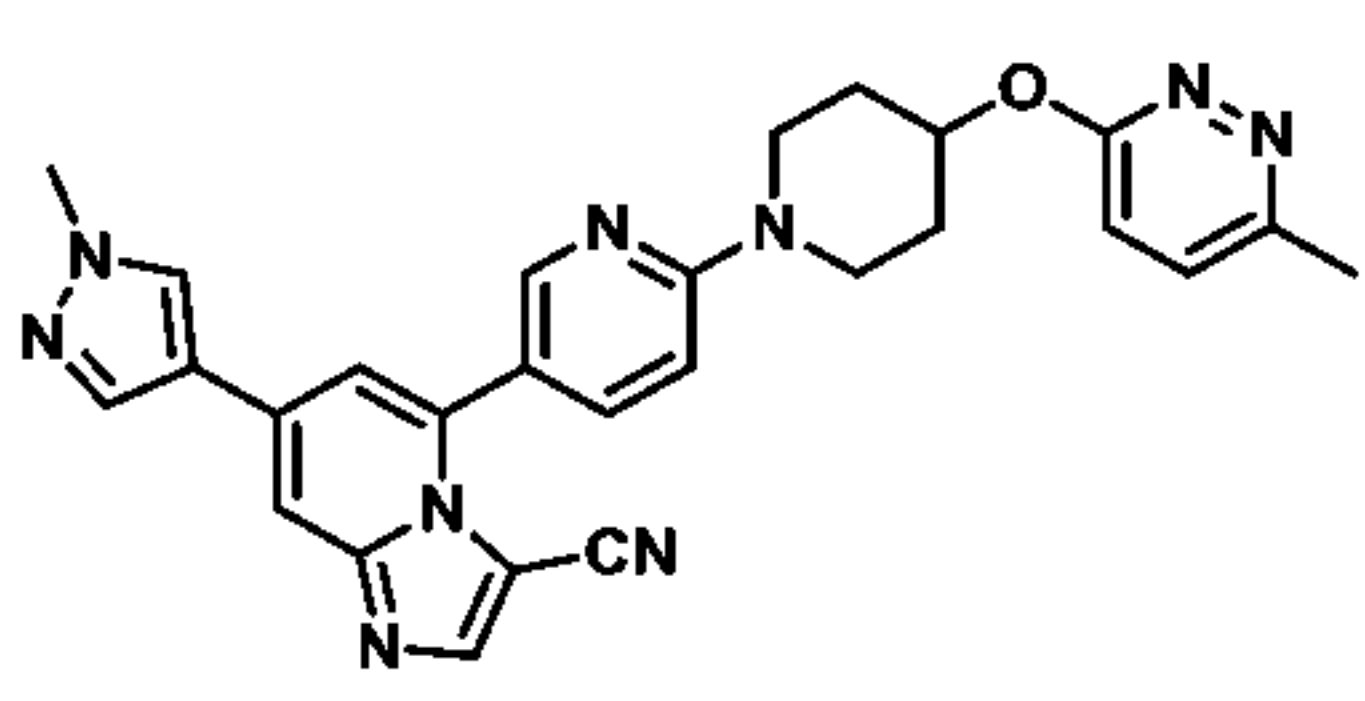
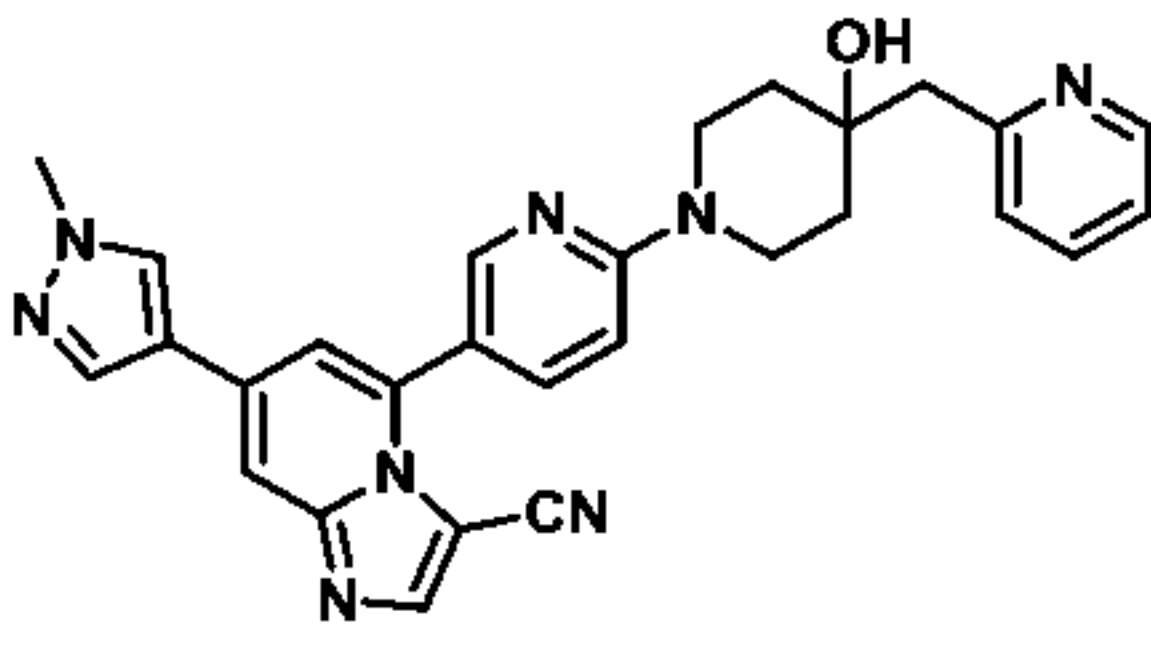
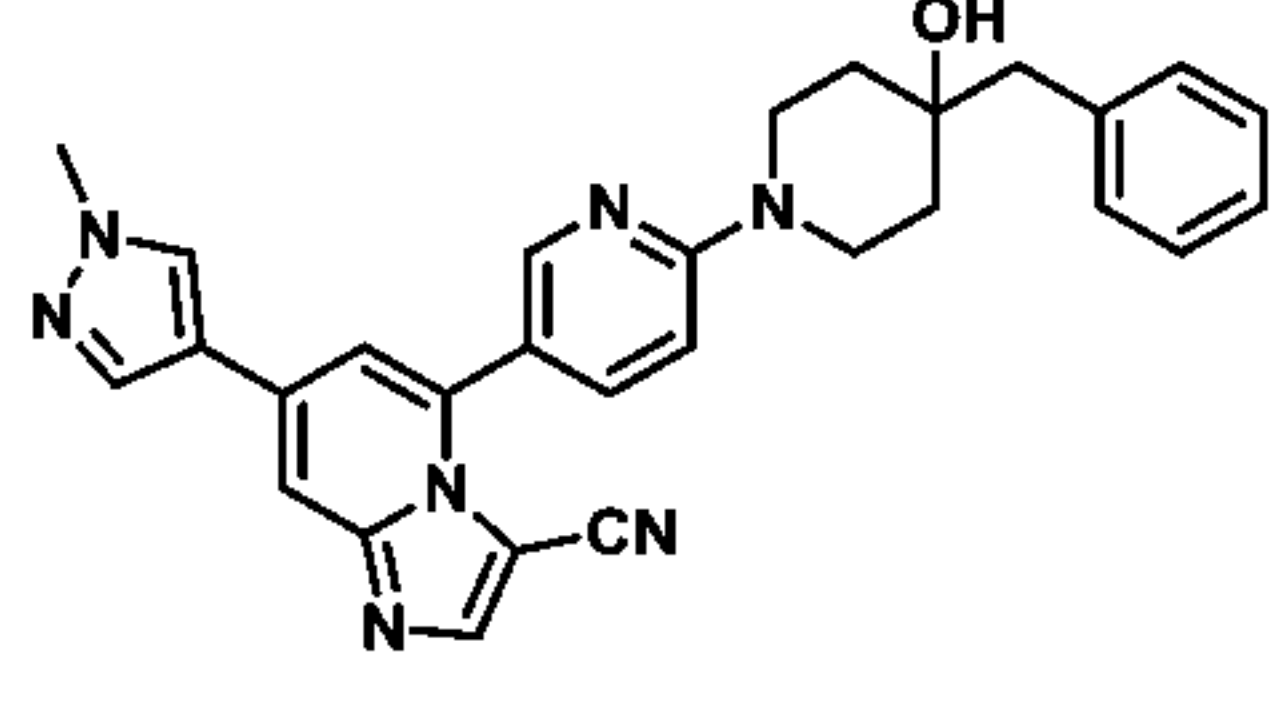
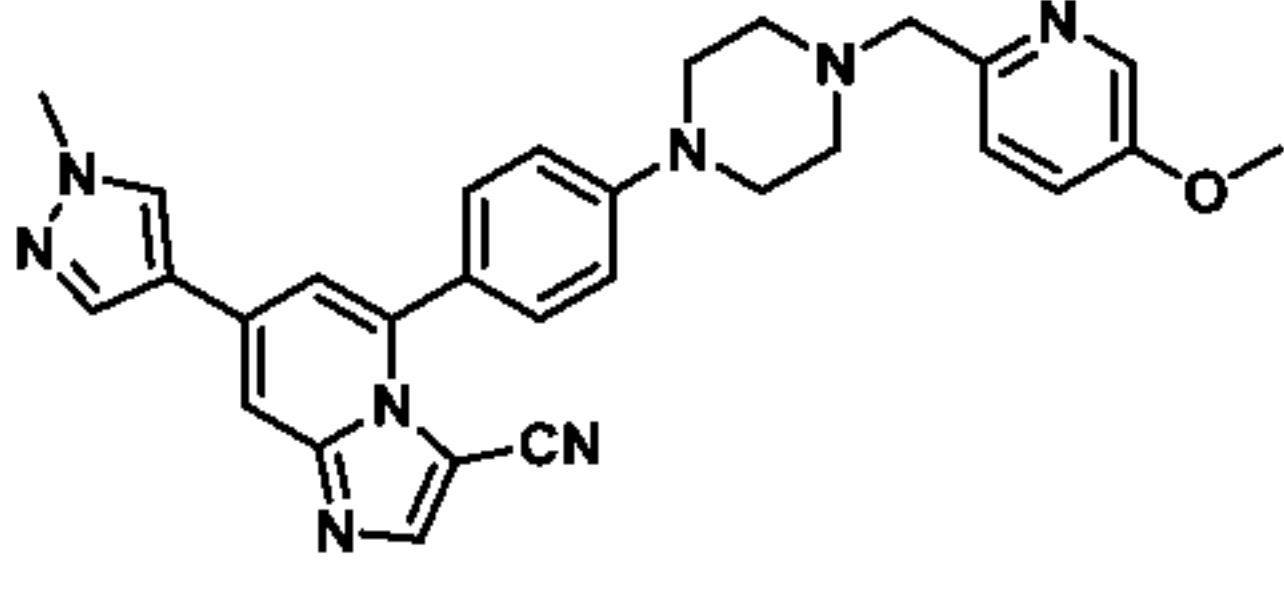
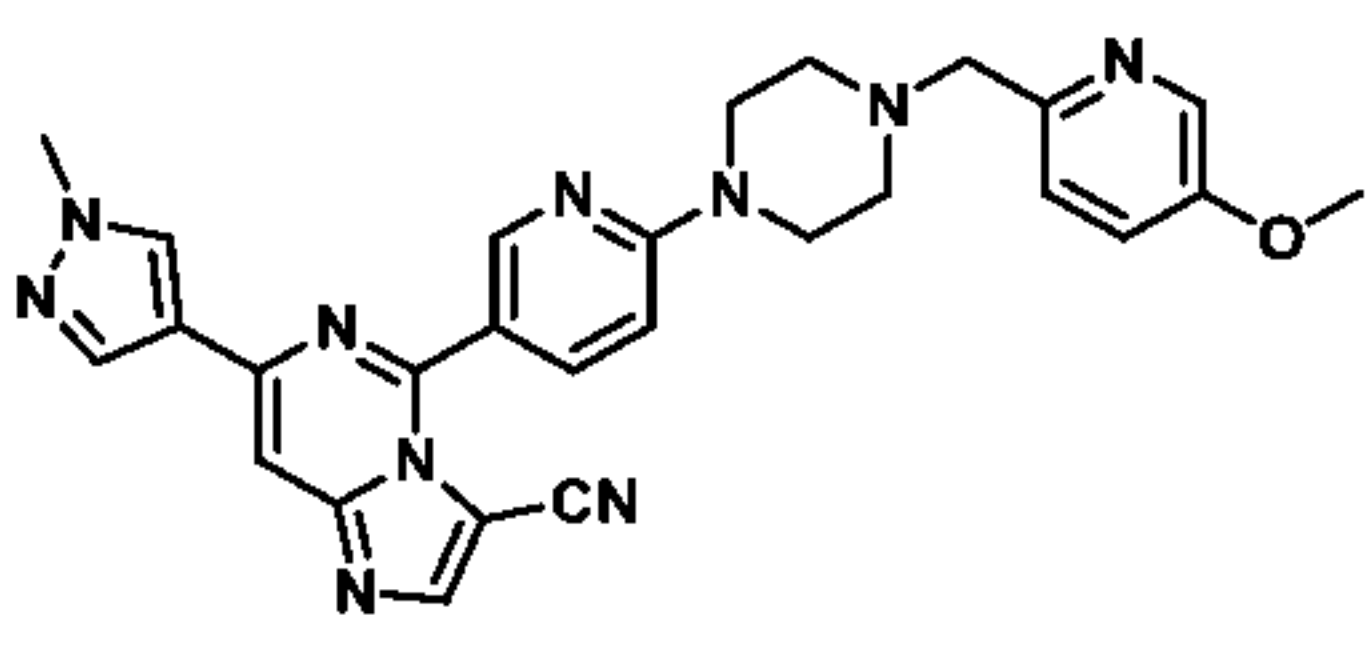
EDCI (15 mg, 0.078 mmol) , HOBt (11 mg, 0.078 mmol)後接著加入TEA (8.0 mg, 0.083 mmol) 。在室溫下攪拌過夜後，將該混合物濃縮並將殘留物用矽膠柱層析純化，DCM/MeOH (30:1~10:1)洗提得到標題化合物5-(6-(4-(6-甲氧基煙鹼基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(2) 。MS-ESI (m/z): 520 [M+1]⁺ 。

【0178】 表1中列出實施例3-55是基本上按照與實施例1-2相同的方法，使用的起始物料是商購或者根據文獻方法製得。表1給出了實施例3-55的名稱及結構。

表1

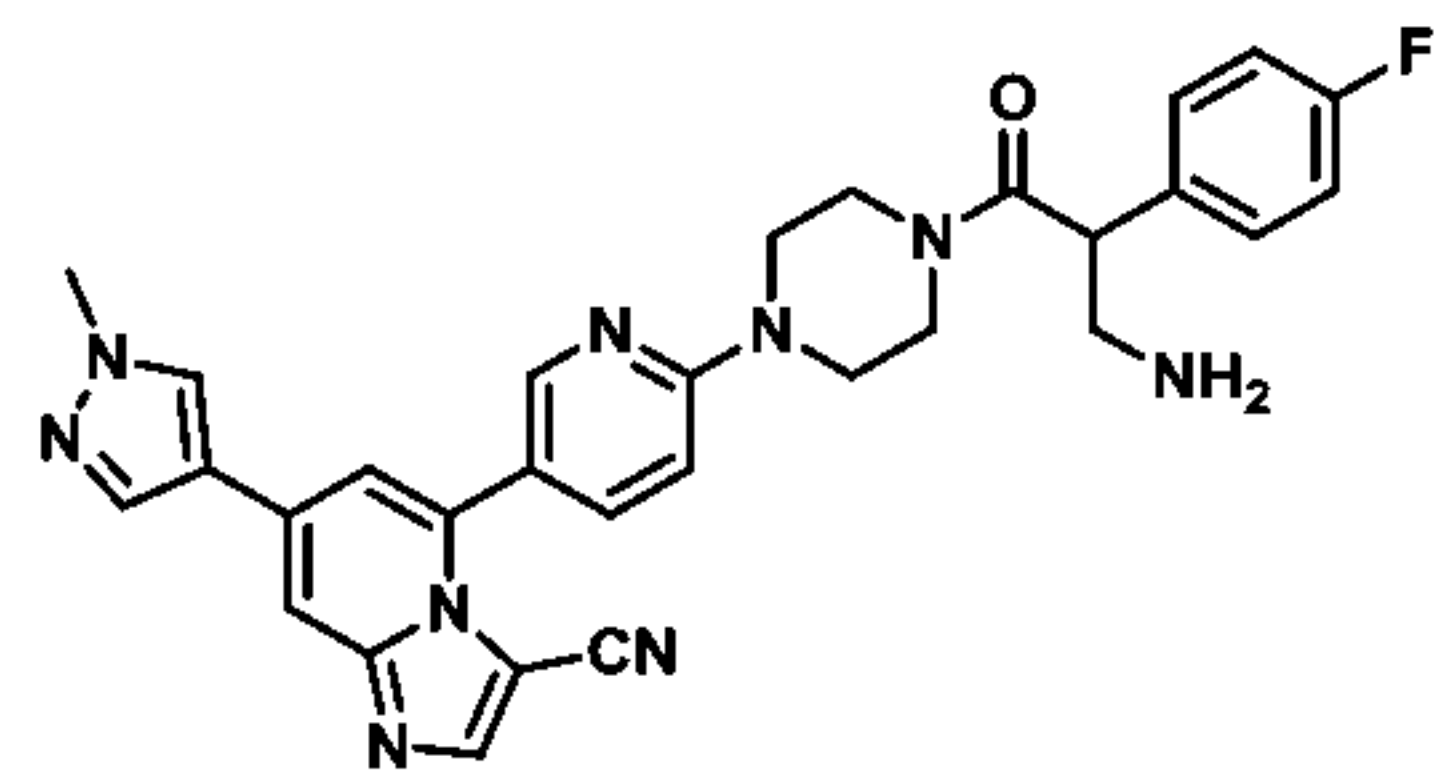
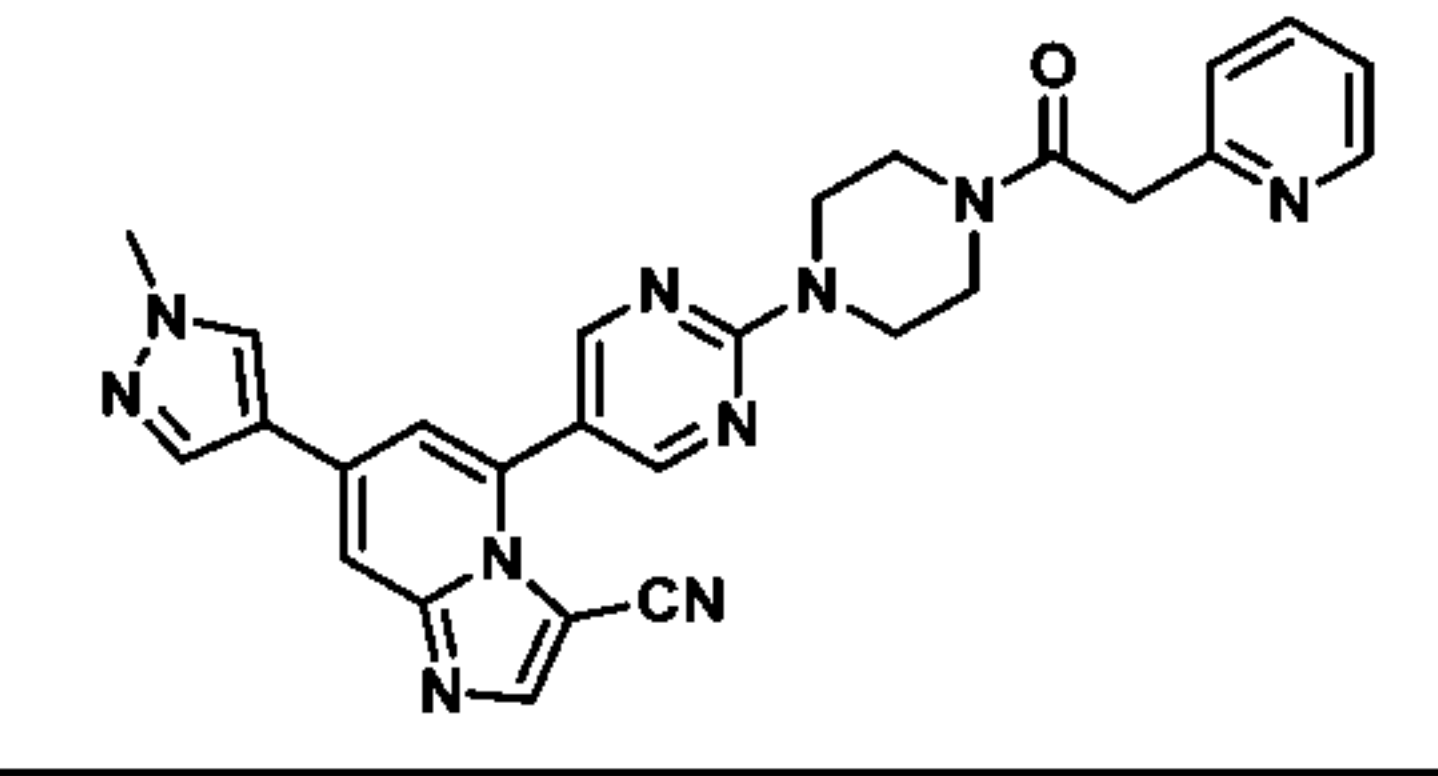
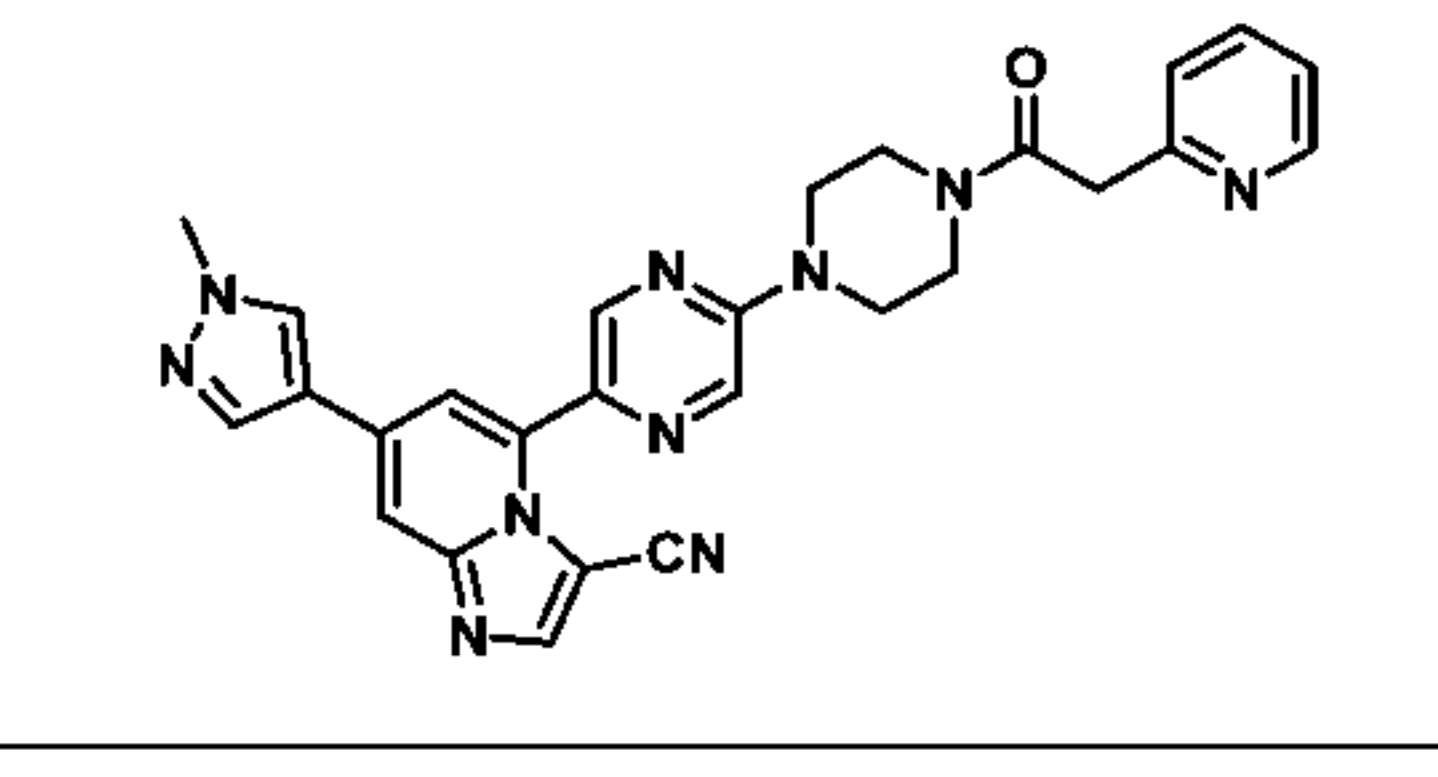
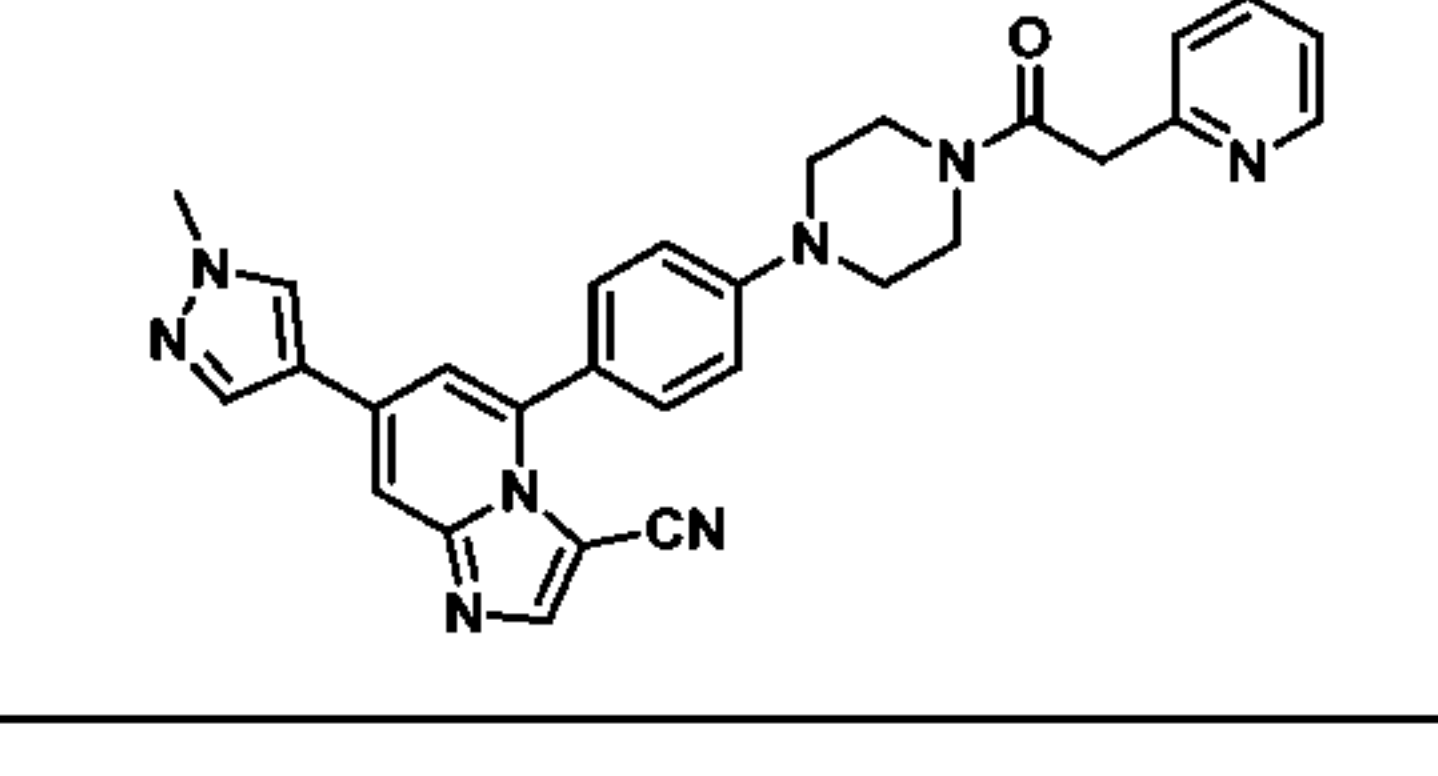
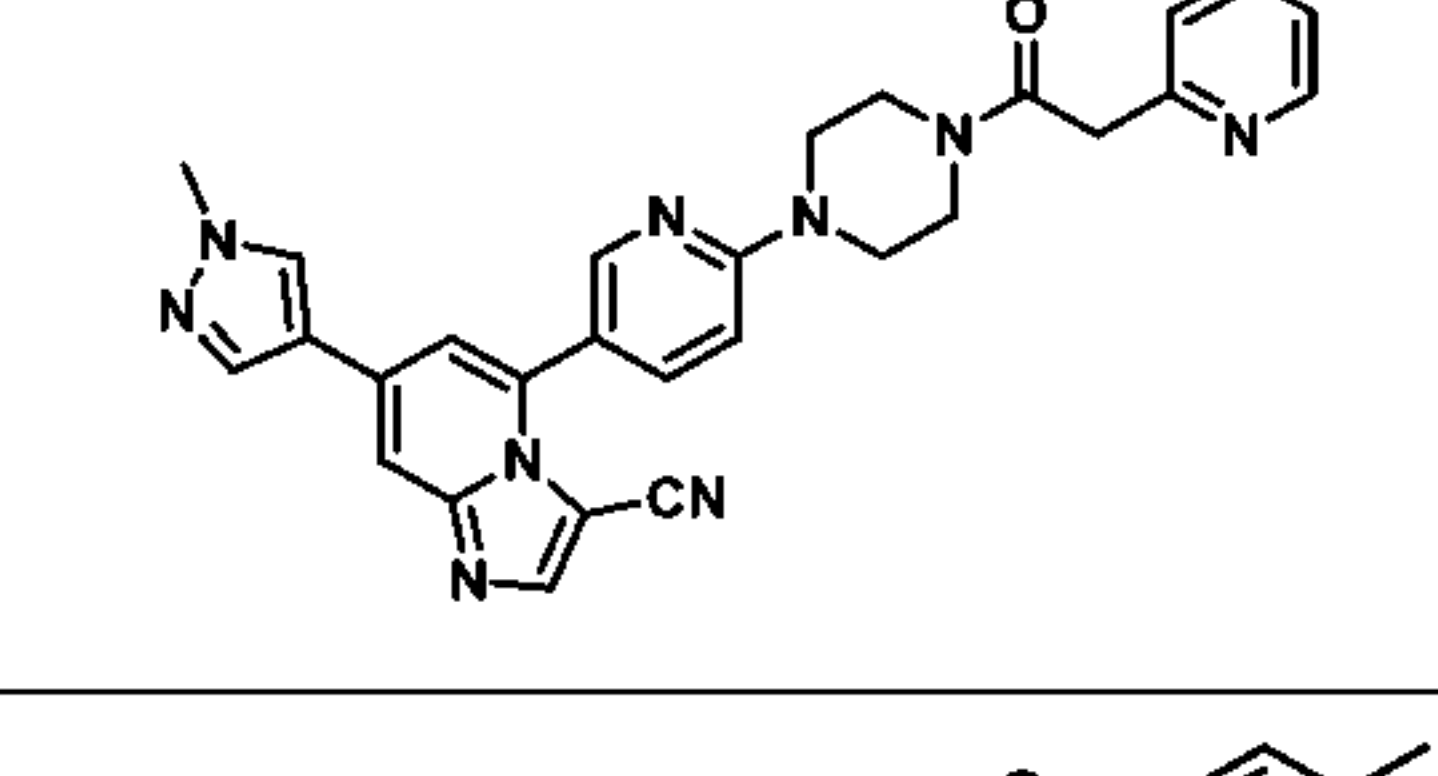
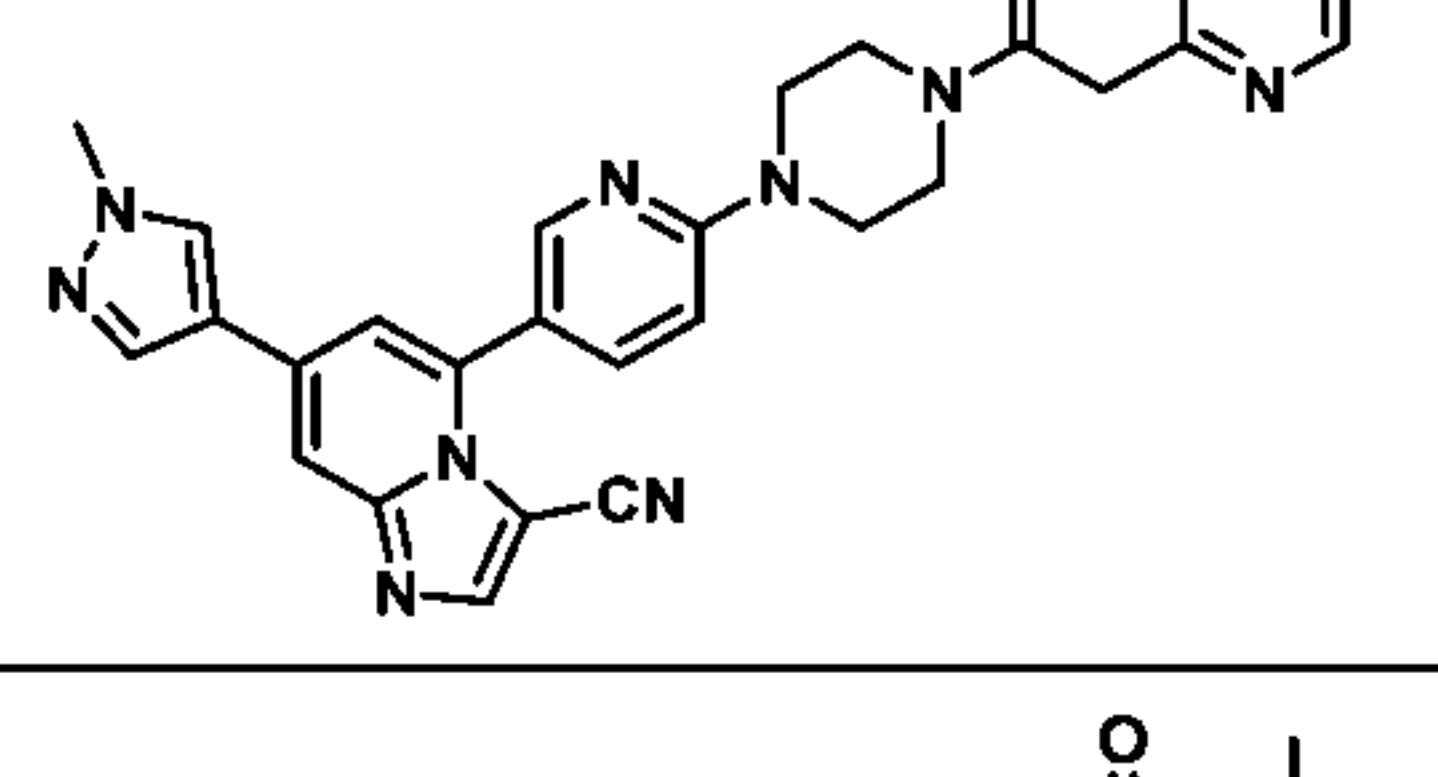
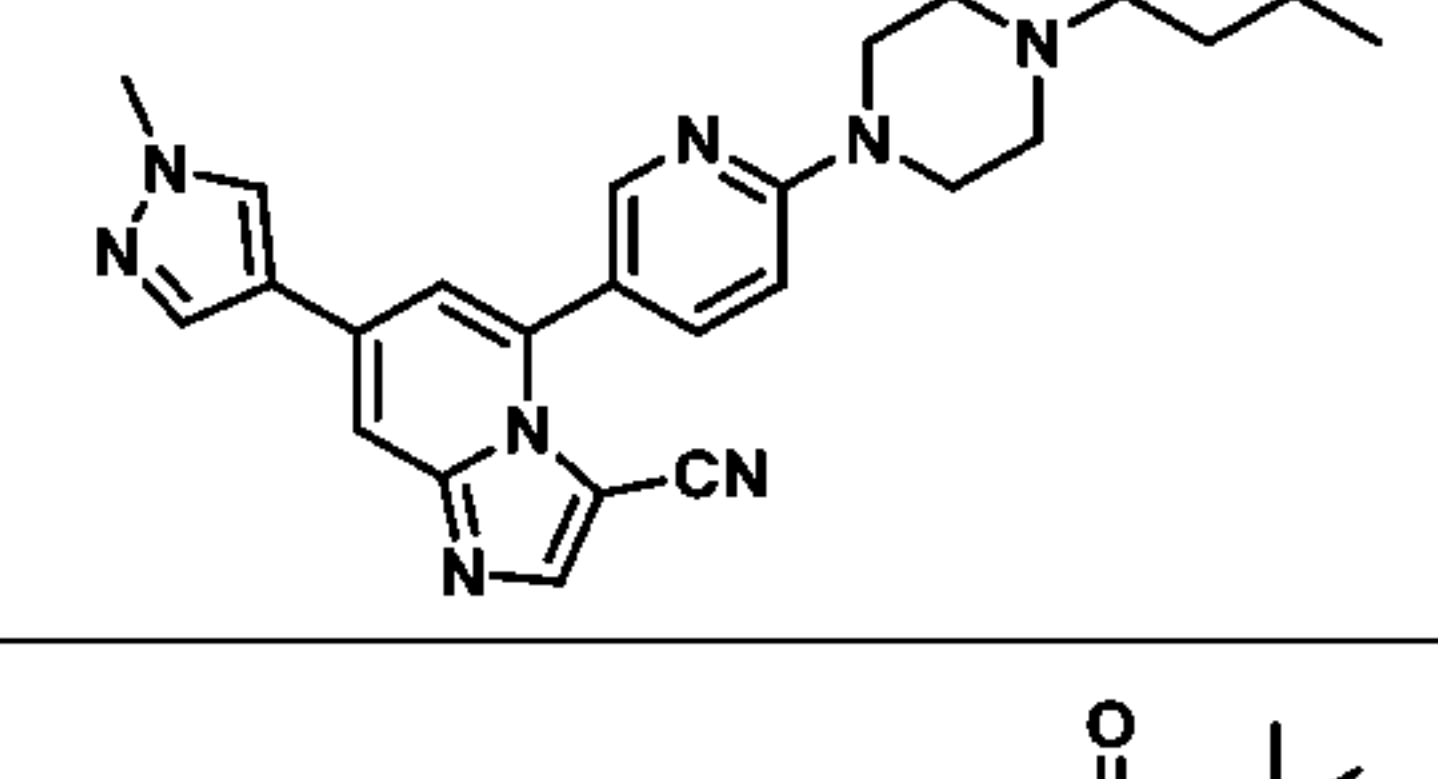
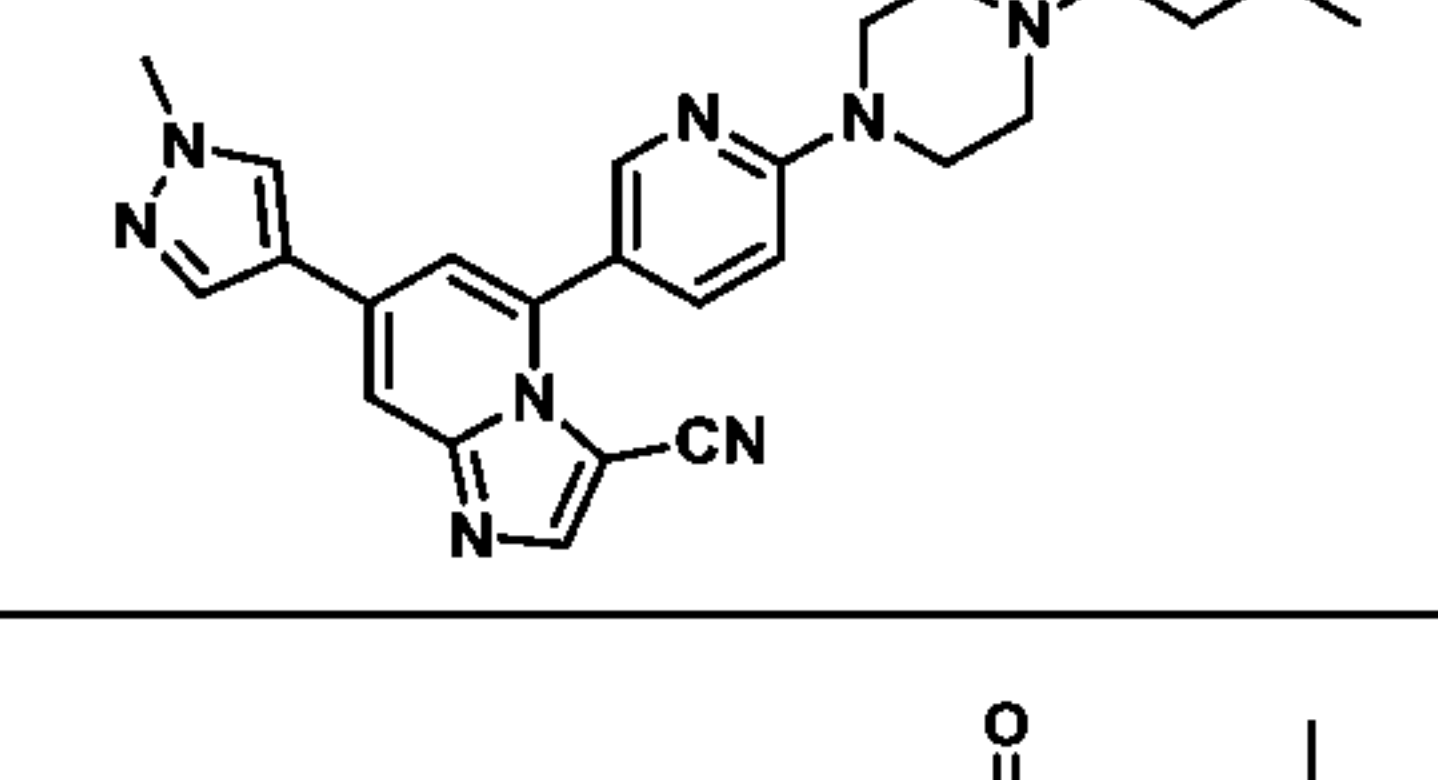
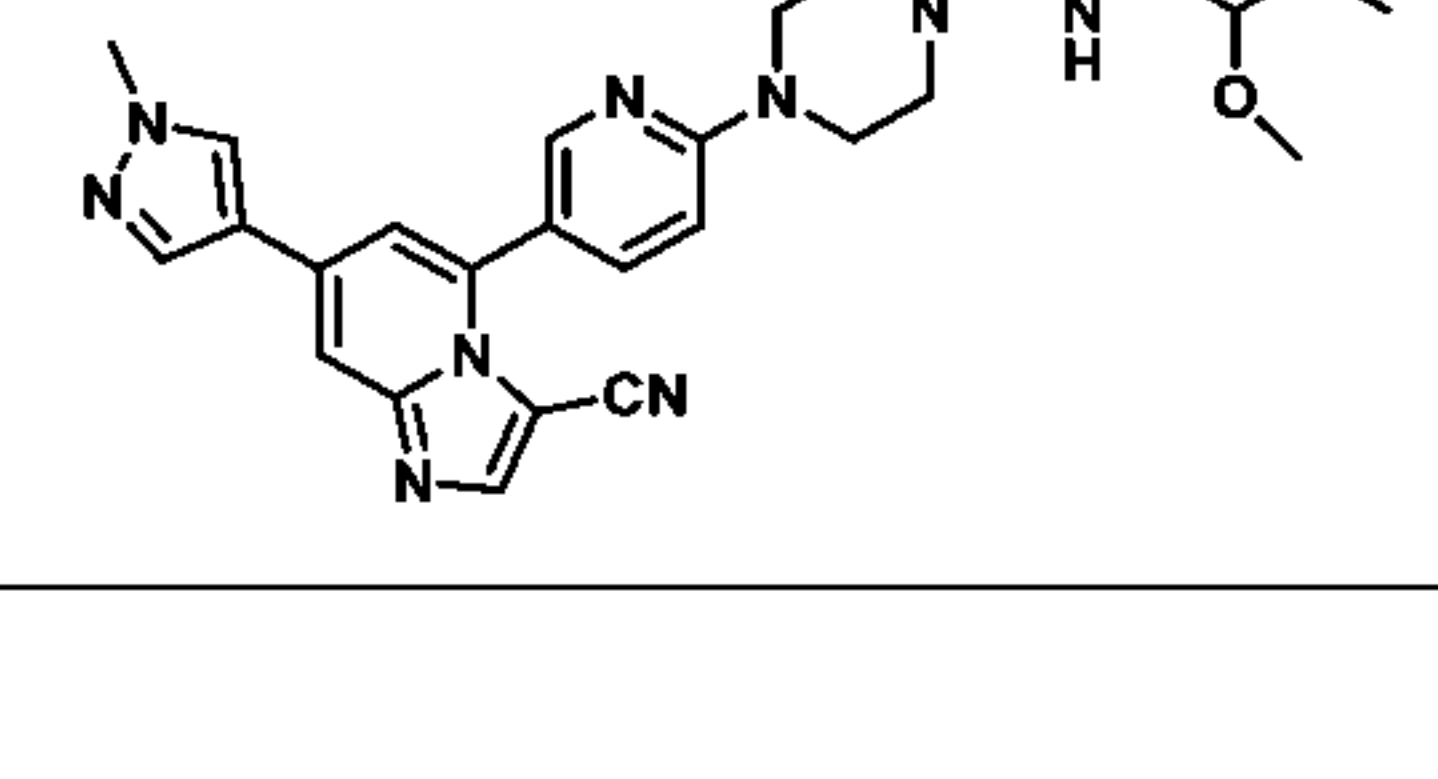
實施例	結構	名稱	數據
3		叔丁基 6-(5-(3-氰基-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-5-基)吡啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯	MS-ESI (m/z): 497 [M+1] ⁺
4		5-(6-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (m/z): 397 [M+1] ⁺
5		7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(6-(4-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (m/z): 490 [M+1] ⁺
6		5-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (m/z): 506 [M+1] ⁺

實施例	結構	名稱	數據
7		(<i>R</i>)-5-(6-(4-(2-羥基-2-苯基乙 醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3- 基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基) 咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 519 [<i>M</i> +1] ⁺
8		5-(6-(4-(2,5-二氟苄基)哌嗪-1- 基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> - 吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶 -3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 511 [<i>M</i> +1] ⁺
9		7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4- 基)-5-(6-(4-((3-甲基吡啶-2- 基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基) 咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 490 [<i>M</i> +1] ⁺
10		(<i>R</i>)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4- 基)-5-(6-(4-(2-苯基丙醯基)哌 嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并 [1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 517 [<i>M</i> +1] ⁺
11		5-(6-(4-(2-(4-氯苯基)-2-(二甲 基胺基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡 啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑 -4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲 腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 580 [<i>M</i> +1] ⁺
12		(<i>R</i>)-5-(6-(4-(2-羥基-2-苯基乙 醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3- 基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基) 咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 520 [<i>M</i> +1] ⁺
13		(<i>S</i>)-5-(6-(4-(2-羥基-3-苯基丙 醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3- 基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基) 咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 533 [<i>M</i> +1] ⁺
14		(<i>R</i>)-5-(6-(4-(2-甲氧基-2-苯基 乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3- 基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基) 咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 533 [<i>M</i> +1] ⁺
15		(<i>S</i>)-5-(4-(4-(2-羥基-3-苯基丙 醯基)哌嗪-1-基)苯基)-7-(1-甲 基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并	MS-ESI (<i>m/z</i>): 532 [<i>M</i> +1] ⁺

實施例	結構	名稱	數據
		[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	
16		(<i>S</i>)-5-(6-(4-(2-羥基-3-甲基丁 醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3- 基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基) 咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 485 [<i>M</i> +1] ⁺
17		(<i>R</i>)-5-(6-(4-(2-羥基-3-甲基丁 醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3- 基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基) 咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 485 [<i>M</i> +1] ⁺
18		7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4- 基)-5-(6-(4-(吡啶-2-氧基)哌啶 -1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>] 吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 477 [<i>M</i> +1] ⁺
19		5-(6-(4-((6-甲氧基噻嗪-3-基) 氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-(1- 甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并 [1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 508 [<i>M</i> +1] ⁺
20		7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4- 基)-5-(6-(4-((6-甲基噻嗪-3- 基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪 唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 492 [<i>M</i> +1] ⁺
21		5-(6-(4-羥基-4-(吡啶-2-基甲 基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-(1- 甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并 [1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 491 [<i>M</i> +1] ⁺
22		5-(6-(4-苄基-4-羥基哌啶-1- 基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> - 吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶 -3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 490 [<i>M</i> +1] ⁺
23		5-(4-(4-((5-甲氧基吡啶-2-基) 甲基)哌嗪-1-基)苯基)-7-(1-甲 基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并 [1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 505 [<i>M</i> +1] ⁺
24		5-(6-(4-((5-甲氧基吡啶-2-基) 甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3- 基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基) 咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 507 [<i>M</i> +1] ⁺

實施例	結構	名稱	數據
25		5-(6-(4-苄基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 476 [<i>M</i> +1] ⁺
26		5-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-(2-嗎啉乙基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 605 [<i>M</i> +1] ⁺
27		7-(1-(2-異丙氧基乙基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 578 [<i>M</i> +1] ⁺
28		5-(6-(4-((6-(二甲基胺基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 519 [<i>M</i> +1] ⁺
29		5-(6-(4-(2-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 505 [<i>M</i> +1] ⁺
30		5-(2-(4-(2-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 506 [<i>M</i> +1] ⁺
31		5-(5-(4-(2-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 506 [<i>M</i> +1] ⁺
32		5-(4-(4-(2-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)苯基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 504 [<i>M</i> +1] ⁺
33		5-(6-(4-苄基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 475 [<i>M</i> +1] ⁺

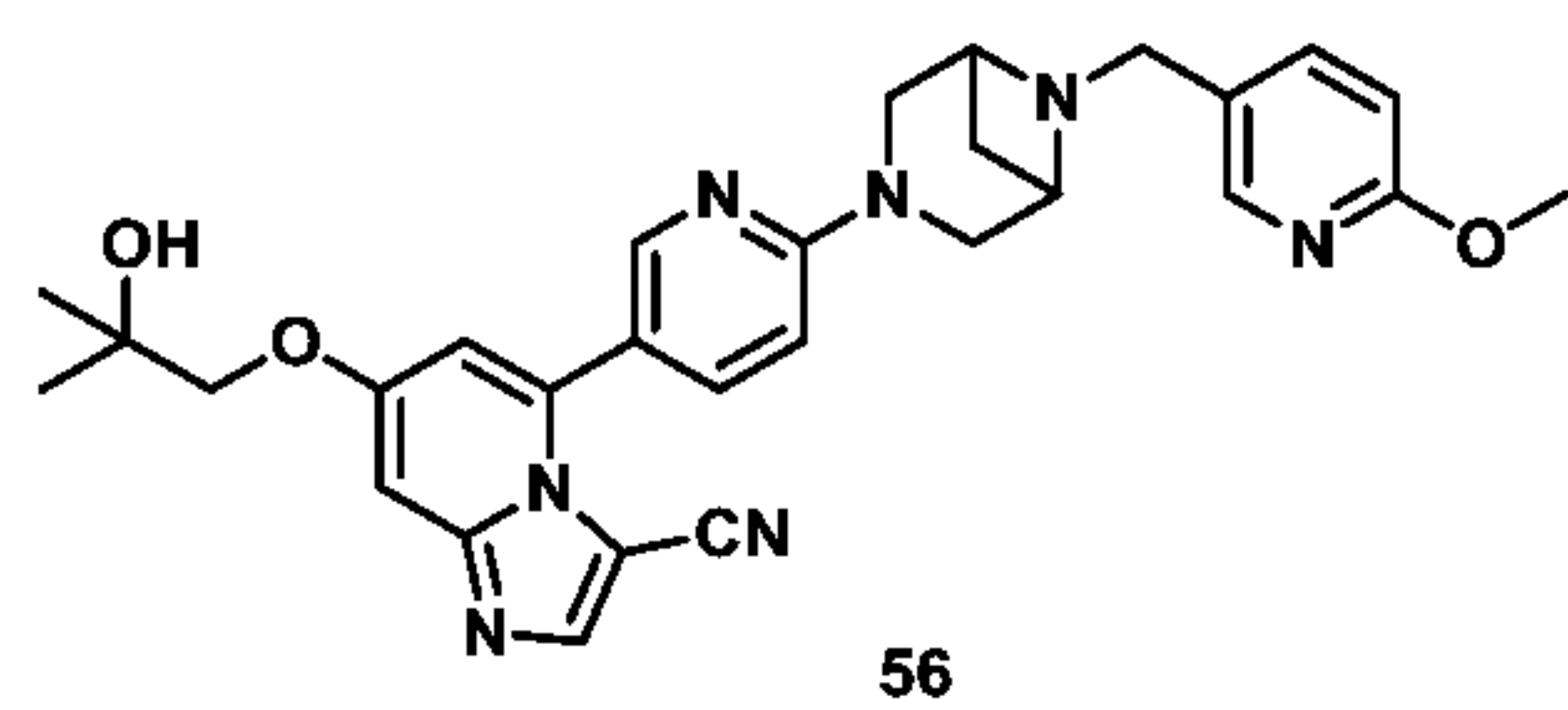
實施例	結構	名稱	數據
34		5-(4-(4-(2,6-二氟苄基)哌嗪-1-基)苯基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 510 [<i>M</i> +1] ⁺
35		5-(6-(4-(2,6-二氟苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 511 [<i>M</i> +1] ⁺
36		5-(6-(4-((1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 529 [<i>M</i> +1] ⁺
37		5-(6-(4-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 479 [<i>M</i> +1] ⁺
38		7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(6-(4-(2-(苯基磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 553 [<i>M</i> +1] ⁺
39		(<i>R</i>)-5-(6-(4-(2-(3-氯苯基)-2-(二甲基胺基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 580 [<i>M</i> +1] ⁺
40		(<i>S</i>)-5-(6-(4-(2-(3-氯苯基)-2-(二甲基胺基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 580 [<i>M</i> +1] ⁺
41		5-(6-(4-(2-(3-氯-4-氟苯基)-2-(二甲基胺基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 598 [<i>M</i> +1] ⁺

實施例	結構	名稱	數據
42		5-(6-(4-(3-胺基-2-(4-氟苯基)丙醯基)吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 550 [<i>M</i> +1] ⁺
43		7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(2-(4-(2-(吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 505 [<i>M</i> +1] ⁺
44		7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(5-(4-(2-(吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 505 [<i>M</i> +1] ⁺
45		7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(4-(4-(2-(吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 503 [<i>M</i> +1] ⁺
46		7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(6-(4-(2-(吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 504 [<i>M</i> +1] ⁺
47		7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(6-(4-(2-(5-甲基吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 518 [<i>M</i> +1] ⁺
48		7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(6-(4-(3-甲基丁醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 469 [<i>M</i> +1] ⁺
49		5-(6-(4-(3,3-二甲基丁醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 483 [<i>M</i> +1] ⁺
50		4-(5-(3-氰基-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-5-基)吡啶-2-基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-3-甲基丁基)哌嗪-1-甲醯胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 528 [<i>M</i> +1] ⁺

實施例	結構	名稱	數據
51		5-(6-(4-(2-異丙氧基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 471 [<i>M</i> +1] ⁺
52		7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 476 [<i>M</i> +1] ⁺
53		7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(2-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 477 [<i>M</i> +1] ⁺
54		7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(5-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 477 [<i>M</i> +1] ⁺
55		7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(4-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 475 [<i>M</i> +1] ⁺

實施例56

【0179】 7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(56)



【0180】 5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(56a)

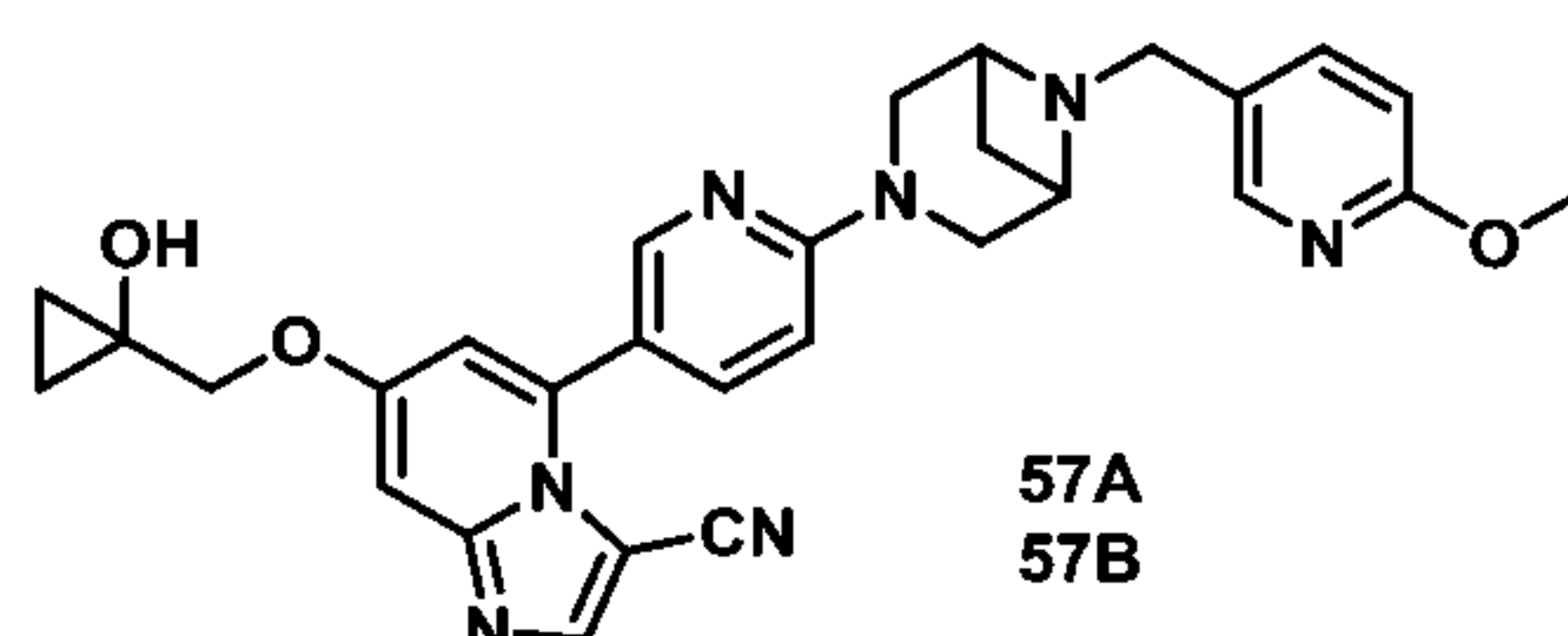
【0181】 在密封管中將 5-(6-氟吡啶-3-基)-7-羥基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1e**)(25.0 mg, 0.100 mmol), 2,2-二甲基環氧乙烷(72.0 mg, 1.00 mmol)和K₂CO₃ (41.0 mg, 0.300 mmol)的DMF (1 mL)混合物在80℃下反應過夜。將該混合物冷卻至室溫並用H₂O稀釋, 用EtOAc (4×50 mL)萃取。有機相用H₂O和飽和食鹽水洗滌, Na₂SO₄乾燥並濃縮。將該殘留物用矽膠柱層析純化, DCM/MeOH (100:1)洗提得到標題化合物 5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**56a**)。MS-ESI (*m/z*): 327 [M+1]⁺。

【0182】 7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**56**)

【0183】 標題化合物 7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**56**)是根據**1**的合成方法製備得到的, 將 5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1g**), 叔丁基哌嗪-1-羧酸酯和4-氟苯甲醛替換成 5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**56a**), 叔丁基3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-6-羧酸酯和6-甲氧基煙醛。MS-ESI (*m/z*): 526 [M+1]⁺。

實施例57A/B

【0184】 7-((1-羥基環丙基)甲氧基)-5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**57A**和**57B**)



【0185】 甲基1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙烷-1-羧酸酯(**57a**)

【0186】 向甲基1-羥基環丙烷-1-羧酸酯(2.32 g, 20.0 mmol)和咪唑并1e (1.43 g, 21.0 mmol)的DMF溶液在0℃下加入TBSCl (3.17 g, 21.0 mmol)後，在室溫下攪拌過夜。將該混合物用H₂O稀釋，Et₂O萃取，依次用H₂O和飽和食鹽水洗滌，Na₂SO₄乾燥並濃縮得到標題化合物甲基1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙烷-1-羧酸酯(**57a**)。MS-ESI (m/z): 231 [M+1]⁺。

【0187】 (1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙基)甲醇(**57b**)

【0188】 向1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙烷-1-羧酸酯(**57a**)(4.6 g, 20.0 mmol)的THF在0℃下逐滴加入DIBAL (1.5 M的甲苯溶液, 33.3 mL, 50.0 mmol)，然後在氮氣氛圍中於室溫下攪拌15小時。將該混合物冷卻到0℃並用0.5 M酒石酸鉀鈉水溶液(30 mL)猝滅。將該混合物用Et₂O稀釋並在室溫下攪拌15分鐘。過

濾，濾液用H₂O和飽和食鹽水洗滌，Na₂SO₄乾燥並濃縮得到標題化合物甲基(1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙基)甲醇(**57b**)。MS-ESI (m/z): 203 [M+1]⁺。

【0189】 7-((1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙基)甲氧基)-5-(6-氟吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**57c**)

【0190】 將5-(6-氟吡啶-3-基)-7-羥基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**1e**)(50 mg, 0.196 mmol)，(1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙基)甲醇(**57b**)(120 mg, 0.594 mmol)，PPh₃ (157 mg, 0.599 mmol)和DIAD (120 mg, 594 mmol)的THF/DCM (1 mL/1 mL)溶液在氮氣氛圍中於室溫下攪拌過夜。將該混合物濃縮，殘留物用矽膠柱層析純化PE/EtOAc (5:1~3:1)洗提得到標題化合物7-((1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙基)甲氧基)-5-(6-氟吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**57c**)。MS-ESI (m/z): 439 [M+1]⁺。

【0191】 5-(6-氟吡啶-3-基)-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**57d**)

【0192】 將7-((1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙基)甲氧基)-5-(6-氟吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**57c**)(18 mg, 0.0410 mmol)和TBAF (1 mol/L THF溶液)(0.2 mL)的THF (2 mL)溶液在室溫下攪拌1小時。將該混合物用EtOAc稀釋並用H₂O和

飽和食鹽水洗滌， Na_2SO_4 乾燥並濃縮得到標題化合物5-(6-氟吡啶-3-基)-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**57d**)。MS-ESI (*m/z*): 325 [*M*+1]⁺。

【0193】 叔丁基3-(5-(3-氰基-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-6-羧酸酯(**57e**)

【0194】 將5-(6-氟吡啶-3-基)-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**57d**)(17 mg, 0.0523 mmol)，叔丁基3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-6-羧酸酯(16 mg, 0.0785 mmol)和KOAc(11 mg, 0.105 mmol)的DMSO (1 mL)的溶液在80℃下攪拌過夜。將該混合物冷卻至室溫並用EtOAc稀釋，用H₂O和飽和食鹽水洗滌， Na_2SO_4 乾燥並濃縮。將該殘留物用矽膠柱層析純化，PE/EtOAc (1:2)洗提得到標題化合物叔丁基3-(5-(3-氰基-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-6-羧酸酯(**57e**)。MS-ESI (*m/z*): 503 [*M*+1]⁺。

【0195】 5-(6-(3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**57f-A**)和(**57f-B**)

【0196】 將叔丁基3-(5-(3-氰基-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷

-6-羧酸酯(**57e**)(7 mg, 0.0139 mmol)的HCl/EtOAc (4 M, 1 mL)溶液在室溫下攪拌1小時。濃縮反應溶液，得到標題化合物的鹽酸鹽混合物5-(6-(3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**57f-A**)和(**57f-B**)。MS-ESI (*m/z*): 403 [*M*+1]⁺。

【0197】 7-((1-羥基環丙基)甲氧基)-5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**57A**)

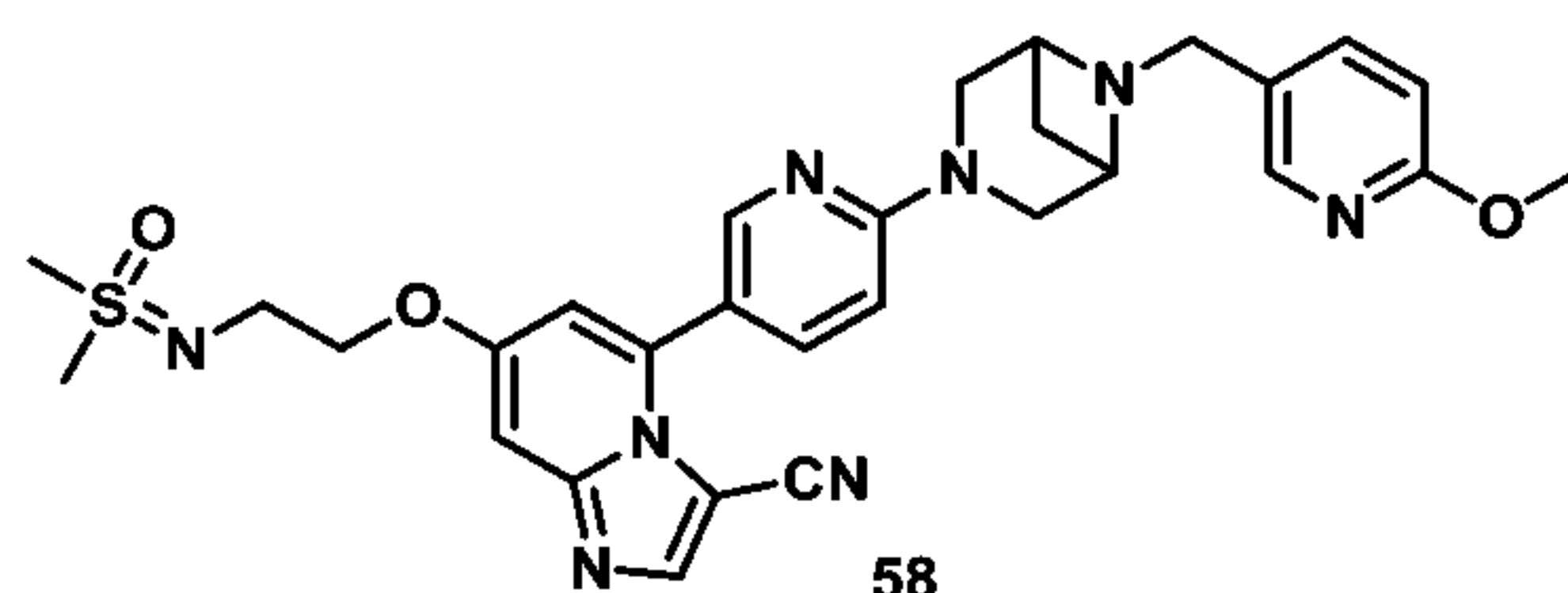
【0198】 標題化合物7-((1-羥基環丙基)甲氧基)-5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**57A**)是根據**1**的合成方法製備得到的，將4-氟苯甲醛和7-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-5-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1i**)替換成6-甲氧基煙醛，5-(6-(3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**57f-A**)和(**57f-B**)。經過薄層層析製備板純化後，分離出上點為標題化合物7-((1-羥基環丙基)甲氧基)-5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**57A**)。MS-ESI (*m/z*): 524 [*M*+1]⁺。

【0199】 7-((1-羥基環丙基)甲氧基)-5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**57B**)

【0200】 標題化合物7-((1-羥基環丙基)甲氧基)-5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**57B**)是根據**1**的合成方法製備得到的，將4-氟苯甲醛和7-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-5-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1i**)替換成6-甲氧基煙醛，5-(6-(3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**57f-A**)和(**57f-B**)。經過薄層層析製備板純化後，分離出下點為標題化合物7-((1-羥基環丙基)甲氧基)-5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**57B**)。MS-ESI (*m/z*): 524 [*M*+1]⁺。

實施例58

【0201】 7-(2-((二甲基(氧代)-λ⁶-硫亞基)胺基)乙氧基)-5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**58**)



【0202】 5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(2-氧代乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**58a**)

【0203】 將5-(6-氟吡啶-3-基)-7-羥基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**1e**)(50 mg, 0.196 mmol), 2-溴-1,1-二甲氧基乙烷(132 mg, 0.786 mmol)和K₂CO₃ (35 mg, 0.978 mmol)的DMSO (2 mL)溶液在100℃下攪拌過夜。將該混合物冷卻至室溫並用EtOAc稀釋, 用H₂O和飽和食鹽水洗滌, Na₂SO₄乾燥並濃縮, 殘留物溶解在DCM (2 mL)中並加入TFA (1 mL)。該混合物在室溫下攪拌4小時後濃縮得到標題化合物5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(2-氧代乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**58a**)。MS-ESI (m/z): 297 [M+1]⁺。

【0204】 7-(2-((二甲基(氧代)-λ⁶-硫亞基)胺基)乙氧基)-5-(6-氟吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**58b**)

【0205】 向5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(2-氧代乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**58a**)(59 mg, 0.199 mmol)和亞胺二甲基-λ⁶-亞砜(60 mg, 0.638 mmol)的DCM (2 mL)溶液在室溫下攪拌1小時後, 加入NaBH(OAc)₃ (212 mg, 1.00 mmol)。該混合物在室溫下攪拌0.5小時後, 用飽和NaHCO₃水溶液稀釋並用DCM/MeOH (10:1)萃取。有機相用H₂O洗滌, Na₂SO₄乾燥並濃縮。殘留物用薄層層析製備板純化得到標題化合物7-(2-((二甲基(氧代)-λ⁶-硫亞

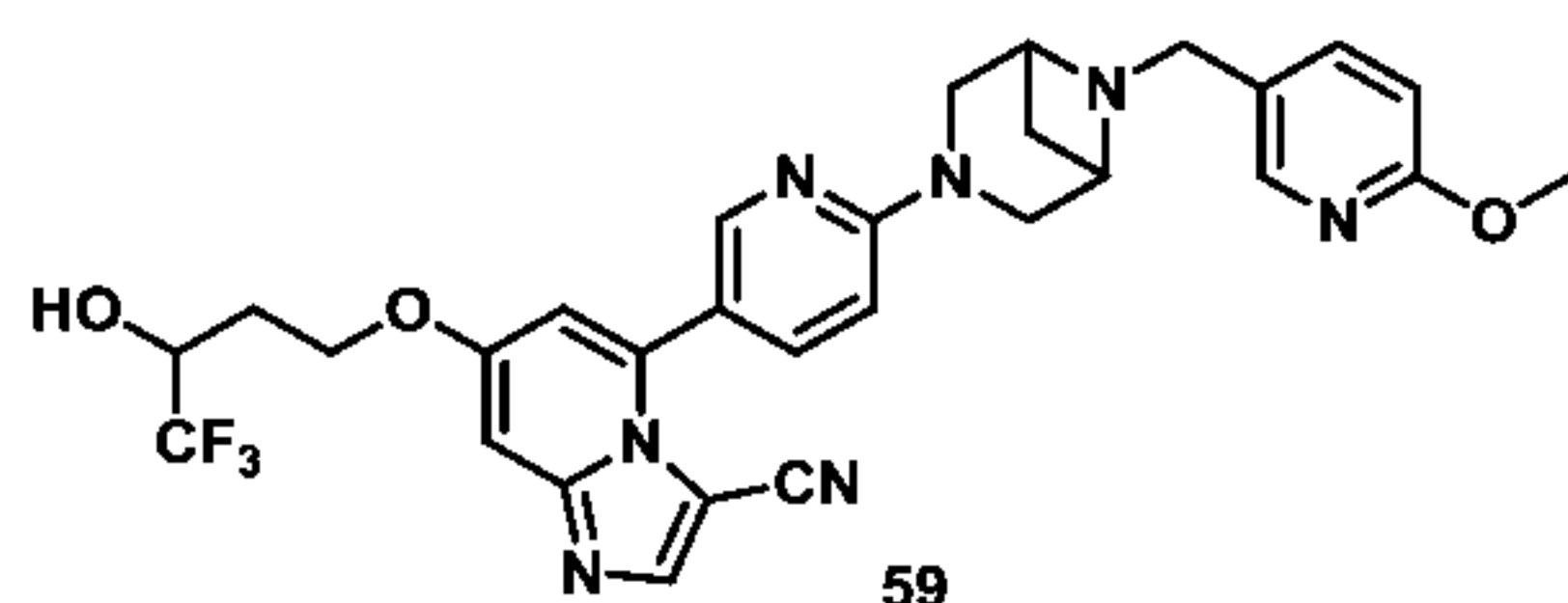
基)胺基)乙氧基)-5-(6-氟吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(58b)。MS-ESI (m/z): 297 [M+1]⁺。

【0206】 7-(2-((二甲基(氧代)- λ^6 -硫亞基)胺基)乙氧基)-5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(58)

【0207】 標題化合物7-(2-((二甲基(氧代)- λ^6 -硫亞基)胺基)乙氧基)-5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(58)是根據1的合成方法製備得到的，將5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(1g)，叔丁基哌嗪e-1-羧酸酯和4-氟苯甲醛替換成7-(2-((二甲基(氧代)- λ^6 -硫亞基)胺基)乙氧基)-5-(6-氟吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(58b)，叔丁基3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-6-羧酸酯和6-甲氧基煙醛。MS-ESI (m/z): 573 [M+1]⁺。

實施例59

【0208】 5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-7-(4,4,4-三氟-3-羥基丁氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(59)



【0209】 5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(4,4,4-三氟-3-羥基丁氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**59a**)

【0210】 將5-(6-氟吡啶-3-基)-7-羥基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**1e**)(25 mg, 0.098 mmol)，2-(三氟甲基)環氧乙烷(112 mg, 1.00 mmol)和K₂CO₃ (41 mg, 0.297 mmol)的DMF (1 mL)溶液在密封管中於80℃下反應3小時。將該混合物冷卻至室溫並用EtOAc稀釋，H₂O，飽和食鹽水洗滌，Na₂SO₄乾燥並濃縮。將該殘留物用矽膠柱層析純化，DCM/MeOH (20:1)洗提得到標題化合物5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(4,4,4-三氟-3-羥基丁氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**59a**)。381 [M+1]⁺。

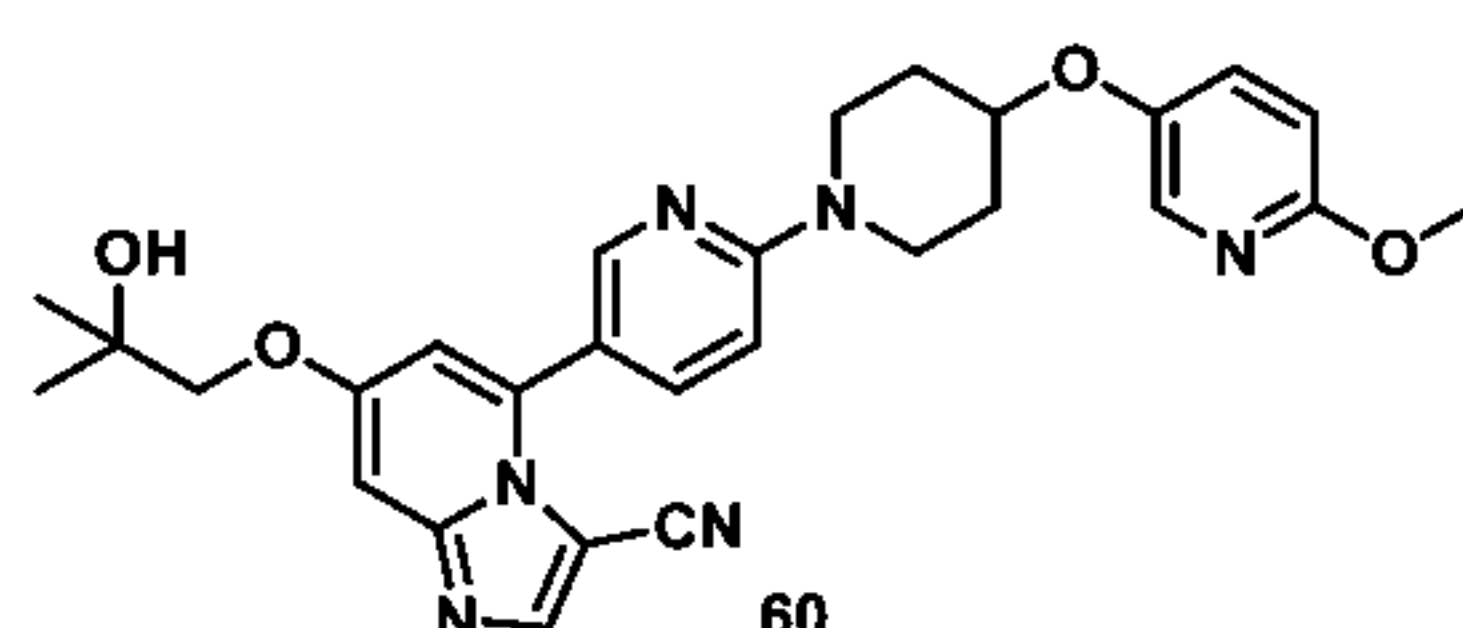
【0211】 5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-7-(4,4,4-三氟-3-羥基丁氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**59**)

【0212】 標題化合物5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-7-(4,4,4-三氟-3-羥基丁氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**59**)是根據**1**的合成方法製備得到的，將5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**1g**)，叔丁基哌嗪-1-羧酸酯和4-氟苯甲醛替換成5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(4,4,4-三氟-3-羥基丁氧基)咪唑并

[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**59a**)，叔丁基3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-6-羧酸酯和6-甲氧基煙醛。MS-ESI (m/z): 580 $[M+1]^+$ 。

實施例60

【0213】 7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**60**)



【0214】 叔丁基4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-羧酸酯(**60a**)

【0215】 將叔丁基4-羥基哌啶-1-羧酸酯(840 mg, 4.18 mmol), 6-甲氧基吡啶-3-ol(500 mg, 4.00 mmol), PPh_3 (1.36 g, 5.20 mmol)和DIAD (1.05 g, 5.20 mmol)的THF (10 mL)溶液在氮氣氛圍中於40℃下反應3小時。將混合物冷卻至室溫並濃縮，殘留物用矽膠柱層析純化，PE/EtOAc (20:1)洗提得到標題化合物叔丁基4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-羧酸酯(**60a**)。MS-ESI (m/z): 309 $[M+1]^+$ 。

【0216】 2-甲氧基-5-(哌啶-4-氧基)吡啶(**60b**)

【0217】 將叔丁基4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-羧酸酯(**60a**)的HCl/EtOAc (4 M, 1 mL)溶液在室溫下攪拌1小時。把該混合物濃縮，殘留物用H₂O稀釋，用PE/EtOAc (1:1)洗滌。將水相

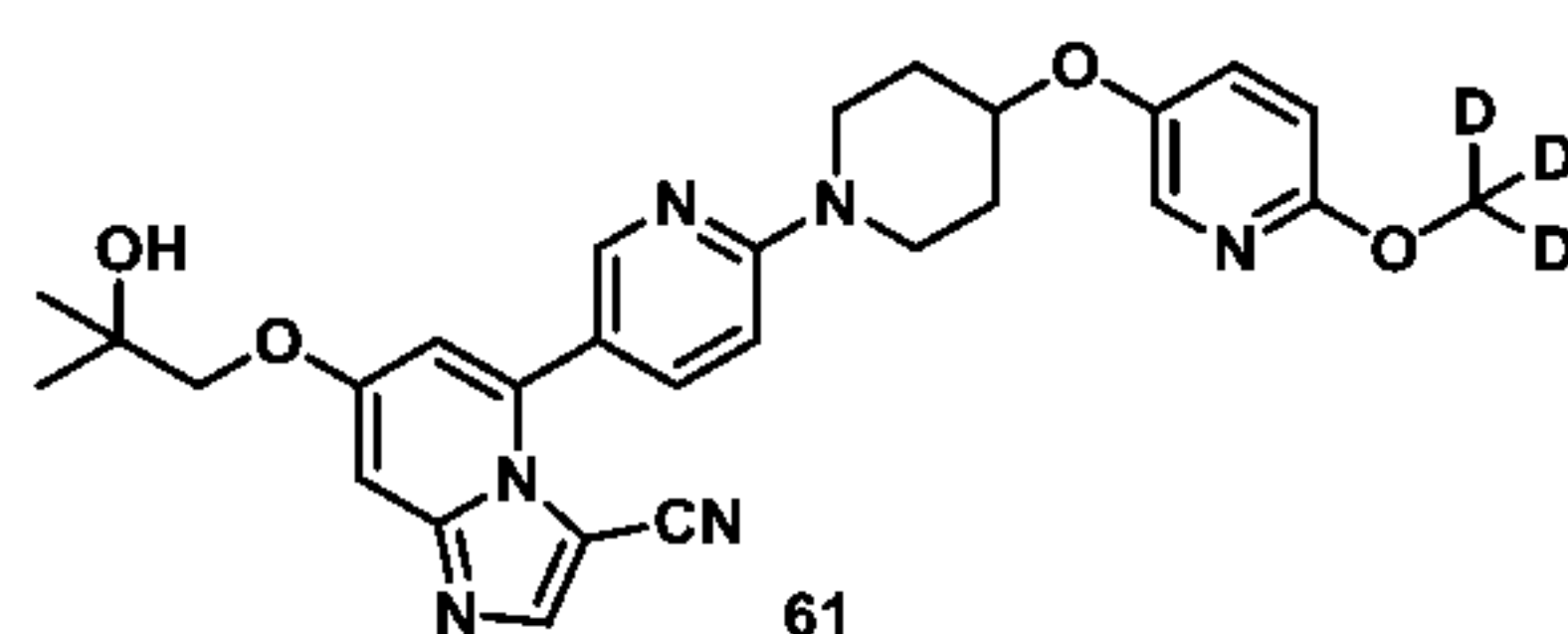
調節pH=8後用DCM萃取，飽和食鹽水洗滌，Na₂SO₄乾燥並濃縮得到標題化合物2-甲氧基-5-(哌啶-4-氧基)吡啶(**60b**)。MS-ESI (m/z): 209 [M+1]⁺.

【0218】 7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**60**)

【0219】 標題化合物7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**60**)是根據**1h**的合成方法製備得到的，將5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**1g**)，叔丁基哌嗪e-1-羧酸酯替換成5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**56a**)和2-甲氧基-5-(哌啶-4-氧基)吡啶(**60b**)。MS-ESI (m/z): 515 [M+1]⁺。

實施例61

【0220】 7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(4-((6-(甲氧基-*d*₃)吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**61**)



【0221】 5-溴-2-(甲氧基-*d*₃)吡啶(**61a**)

【0222】 將2,5-二溴吡啶 (237 mg, 1.00 mmol)和NaOH (40 mg, 1.00 mmol)溶在CD₃OD (1 mL)中並在70℃下攪拌過夜。將混合物濃縮，殘留物溶解在DCM中，用飽和食鹽水洗滌，Na₂SO₄乾燥並濃縮，殘留物用矽膠柱層析純化，PE/EtOAc (10:1)洗提得到標題化合物5-溴-2-(甲氧基-d₃)吡啶(**61a**)。MS-ESI (m/z): 191 [M+1]⁺。

【0223】 (6-(甲氧基-d₃)吡啶-3-基)硼酸(**61b**)

【0224】 在-78℃下向5-溴-2-(甲氧基-d₃)吡啶(**61a**)(949 mg, 4.99 mmol)的THF (5 mL)溶液加入*n*-BuLi (2.5 M的己烷溶液, 3 mL, 7.50 mmol)並攪拌5分鐘，然後滴加硼酸三異丙酯(1.41 g, 7.5 mmol)到混合物裡並回至室溫下攪拌1小時。將該混合物用HCl (1 N)淬滅並用HCl (3 N)調節pH到7，EtOAc萃取，飽和食鹽水洗滌，Na₂SO₄乾燥並濃縮，殘留物溶解在NaOH水溶液(2M, 350 mL)中，EtOAc萃取，把濃鹽酸加入到水相調節pH=7，過濾後用H₂O洗滌並乾燥得到標題化合物(6-(甲氧基-d₃)吡啶-3-基)硼酸(**61b**)。MS-ESI (m/z): 157 [M+1]⁺。

【0225】 6-(甲氧基-d₃)吡啶-3-醇(**61c**)

【0226】 在0℃下向(6-(甲氧基-d₃)吡啶-3-基)硼酸(**61b**)(660 mg, 4.23 mmol)的THF (45 mL)溶液加入NaOH水溶液(2M, 10.6 mL)，接著滴入H₂O₂ (30%, 3.8 mL, 33.8 mmol)並攪拌2小時。

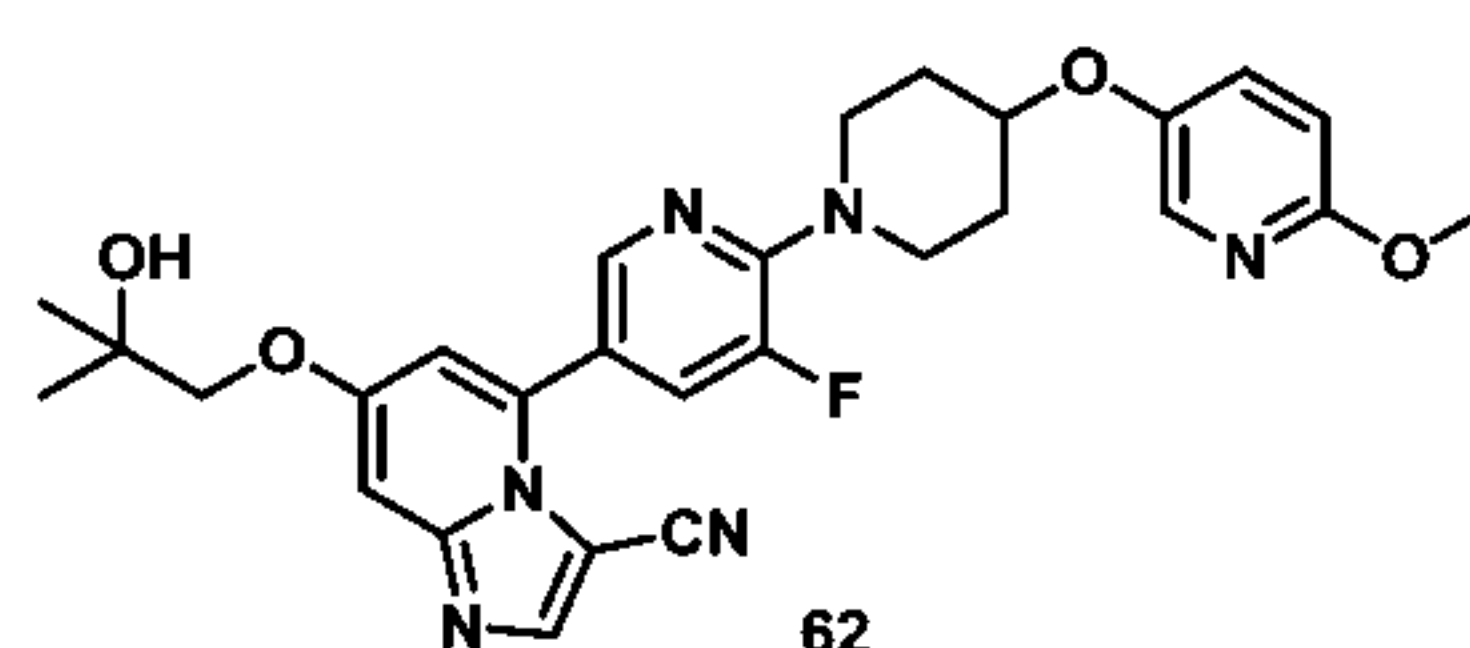
將該混合物用飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(20 mL)稀釋，在 0°C 下攪拌0.5小時後用MTBE洗滌。水相用濃鹽酸調節 $\text{pH}=2$ ，EA萃取， Na_2SO_4 乾燥並濃縮，殘留物用矽膠柱層析純化，PE/EtOAc (5:1)洗提得到標題化合物6-(甲氧基- d_3)吡啶-3-醇(**61c**)。MS-ESI (m/z): 129 $[\text{M}+1]^+$ 。

【0227】 7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(4-((6-(甲氧基- d_3)吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**61**)

【0228】 標題化合物 7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(4-((6-(甲氧基- d_3)吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**61**)是根據**60**的合成方法製備得到的，將6-甲氧基吡啶-3-醇替換成6-(甲氧基- d_3)吡啶-3-醇(**61c**)。MS-ESI (m/z): 518 $[\text{M}+1]^+$ 。

實施例62

【0229】 5-(5-氟-6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**62**)



【0230】 (5,6-二氟吡啶-3-基)硼酸(**62a**)

【0231】 將5-溴-2,3-二氟吡啶(600 mg, 3.09 mmol)，聯硼酸頻那醇酯(1.2 g, 4.72 mmol)，Pd(dppf)Cl₂ (110 mg, 0.150 mmol)和KOAc (882 mg, 9.00 mmol)的二氧六環(10 mL)溶液在氮氣氛圍中於100℃下攪拌過夜。將該混合物冷卻至室溫並透過矽藻土過濾，濾餅用EtOAc洗滌。將合併的濾液濃縮得到標題化合物(5,6-二氟吡啶-3-基)硼酸(**62a**)。MS-ESI (m/z): 160 [M+1]⁺。

【0232】 (5-氟-6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)硼酸(**62b**)

【0233】 將(5,6-二氟吡啶-3-基)硼酸(**62a**)(94 mg, 0.585 mmol)，2-甲氧基-5-(哌啶-4-氧基)吡啶(**60b**)(129 mg, 0.620 mmol)和K₂CO₃ (849 mg, 6.15 mmol)的二氧六環(5 mL)溶液在80℃下攪拌過夜。將混合物冷卻至室溫並濃縮。殘留物用矽膠柱層析純化，DCM/MeOH (100:1)洗提得到標題化合物(5-氟-6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)硼酸(**62b**)。MS-ESI (m/z): 348 [M+1]⁺。

【0234】 5-溴-7-羥基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**62c**)

【0235】 將5-溴-7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**1c**)(820 mg, 3.25 mmol)和AlCl₃ (2.17 g, 16.3 mmol)的DCE (10 mL)溶液在80℃下攪拌1.5小時。將該混合物冷卻至室溫，用THF (20 mL)稀釋，加入Na₂SO₄·H₂O (10 g)後在室溫下攪拌0.5

小時。將混合物透過矽藻土過濾，THF洗滌，濾液濃縮得到標題化合物的粗產物5-溴-7-羥基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**62c**)。

MS-ESI (*m/z*): 238 [*M*+1]⁺。

【0236】 5-(5-氟-6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-羥基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**62d**)

【0237】 將5-溴-7-羥基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**62c**)(24 mg, 0.101 mmol)，(5-氟-6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)硼酸(**62b**)(52 mg, 0.149 mmol)和Pd(PPh₃)₄ (6 mg, 0.00519 mmol)的二氧六環(1 mL)溶液和2 M Na₂CO₃水溶液(0.15 mL)在氮氣氛圍中於90℃下反應6小時。將混合物冷卻到室溫，用EA稀釋，飽和食鹽水洗滌，Na₂SO₄乾燥並濃縮，殘留物用矽膠柱層析純化，DCM/MeOH (10:1)洗提得到標題化合物5-(5-氟-6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-羥基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**62d**)。MS-ESI (*m/z*): 461 [*M*+1]⁺。

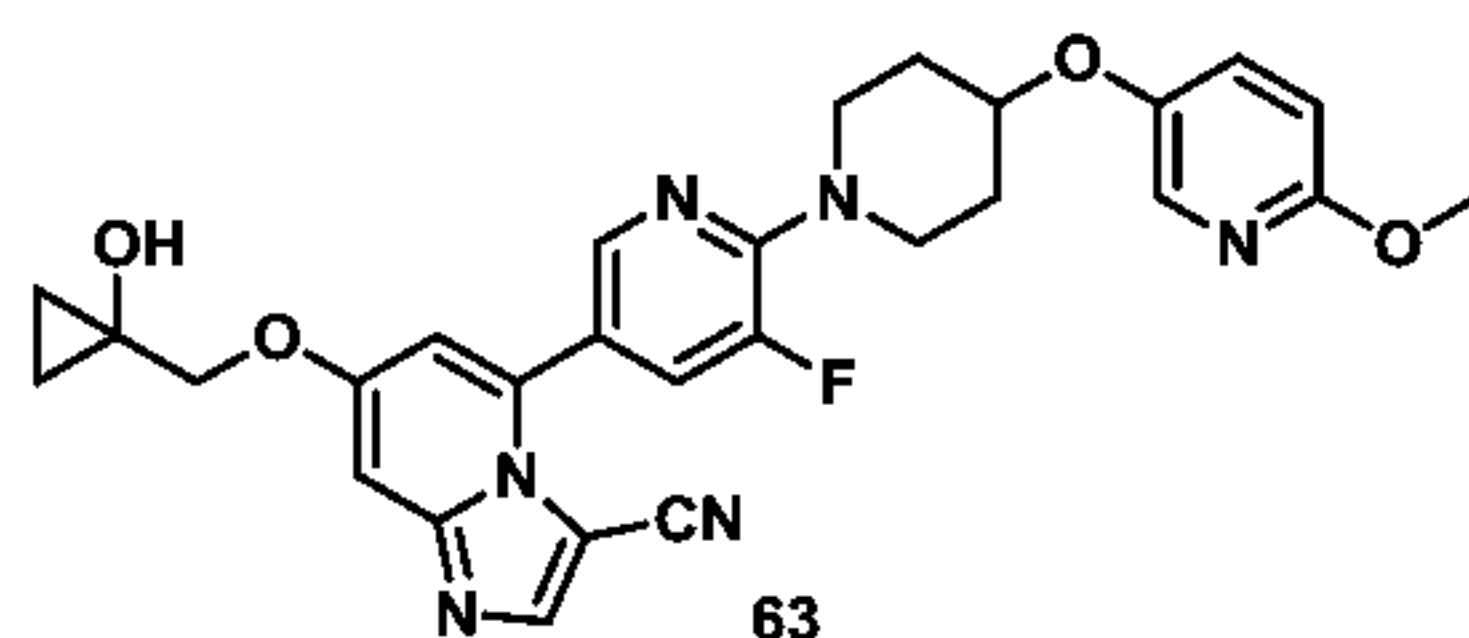
【0238】 5-(5-氟-6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**62**)

【0239】 將5-(5-氟-6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-羥基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**62d**)(33.0 mg, 0.0717 mmol)，2,2-二甲基環氧乙烷(52.0 mg, 0.722 mmol)和

K_2CO_3 (30.0 mg, 0.219 mmol)的DMF (1 mL)溶液在密封管中於80℃下反應過夜。混合物冷卻至室溫後用 H_2O 稀釋，EtOAc萃取，有機相用 H_2O 和飽和食鹽水洗滌， Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘留物殘留物用薄層層析製備板純化得到標題化合物5-(5-氟-6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**62**)。MS-ESI (m/z): 533 $[M+1]^+$ 。

實施例63

【0240】 5-(5-氟-6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**63**)



【0241】 5-溴-7-((1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**63a**)

【0242】 標題化合物5-溴-7-((1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**63a**)是根據**57c**的合成方法製備得到的，將5-(6-氟吡啶-3-基)-7-羥基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**1e**)替換成5-溴-7-羥基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**62c**)。MS-ESI (m/z): 422 $[M+1]^+$ 。

【0243】 7-((1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙基)甲氧基)-5-(5-氟-6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**63b**)

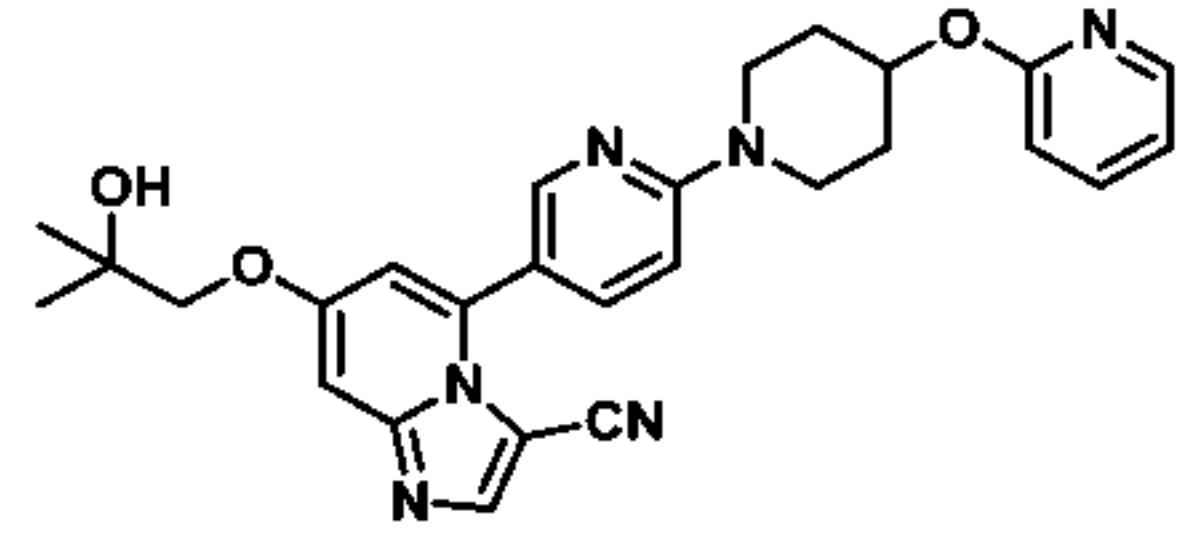
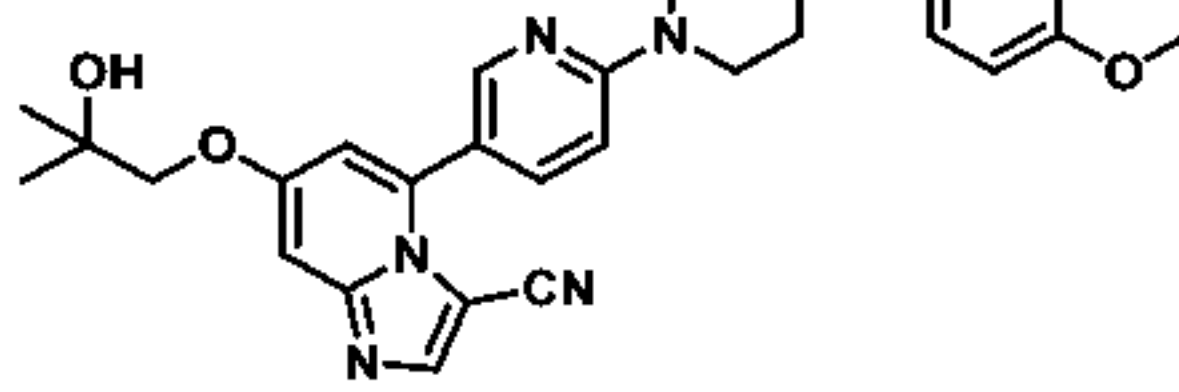
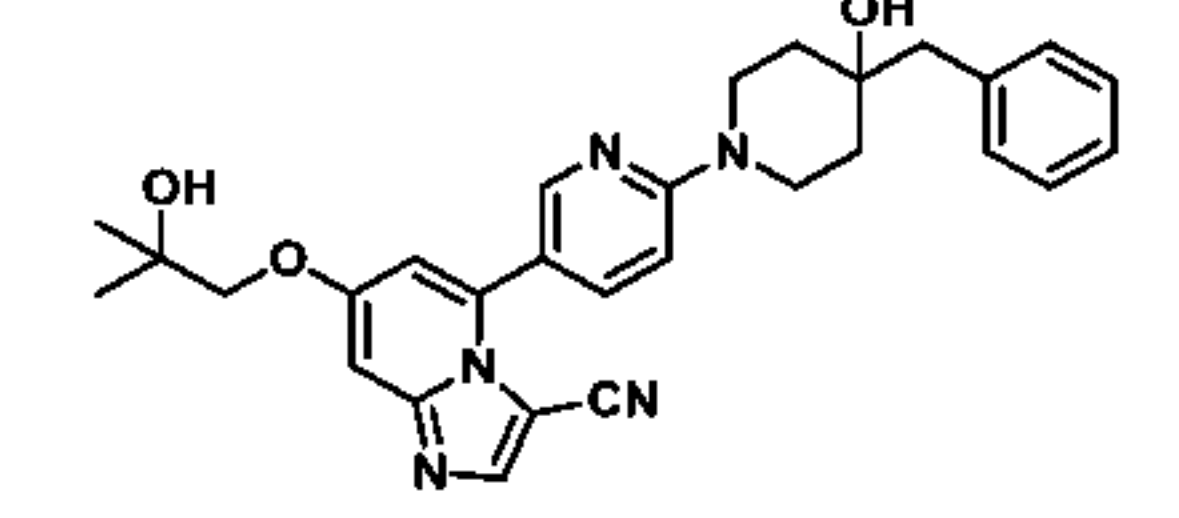
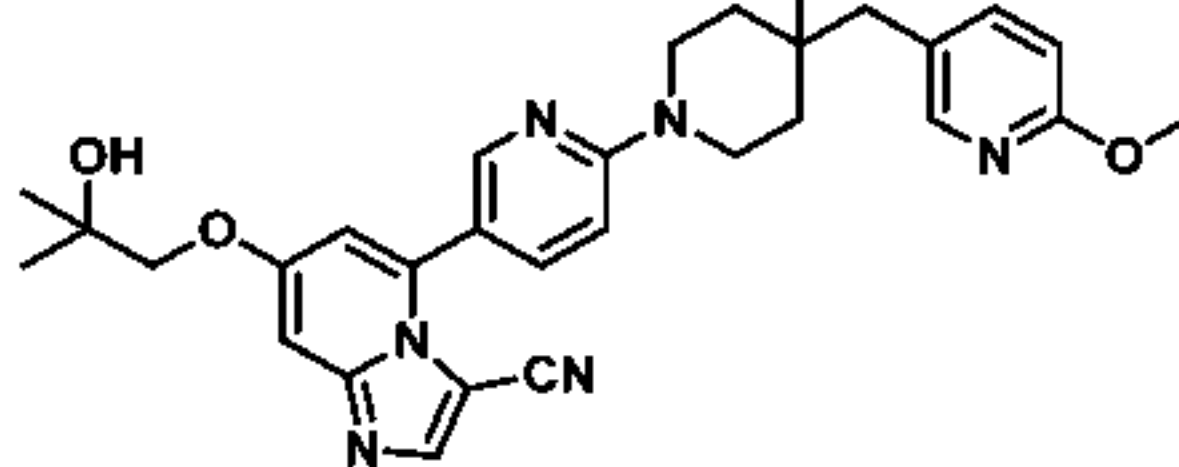
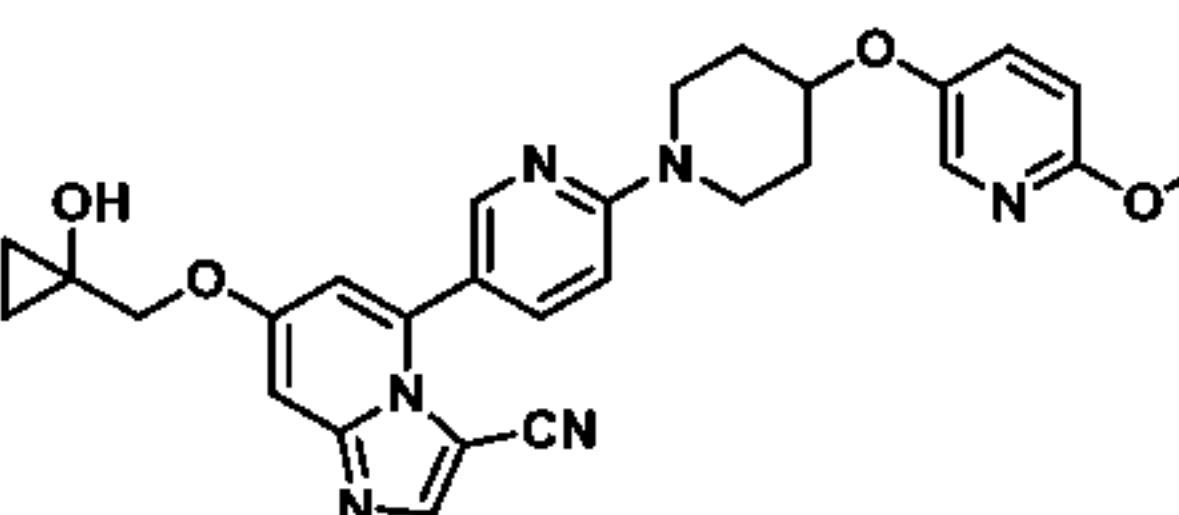
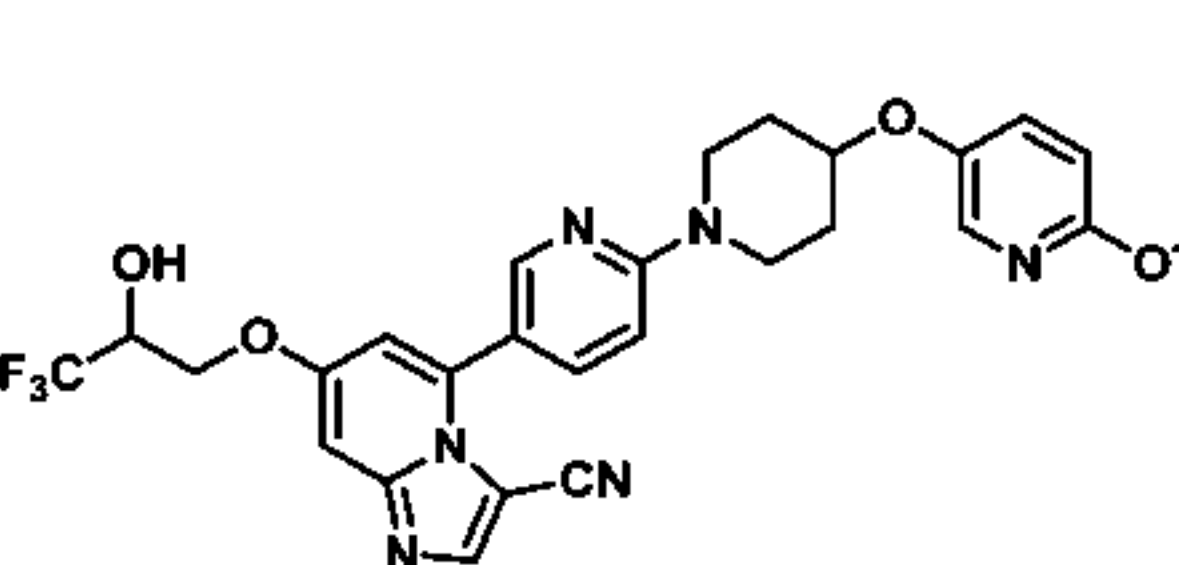
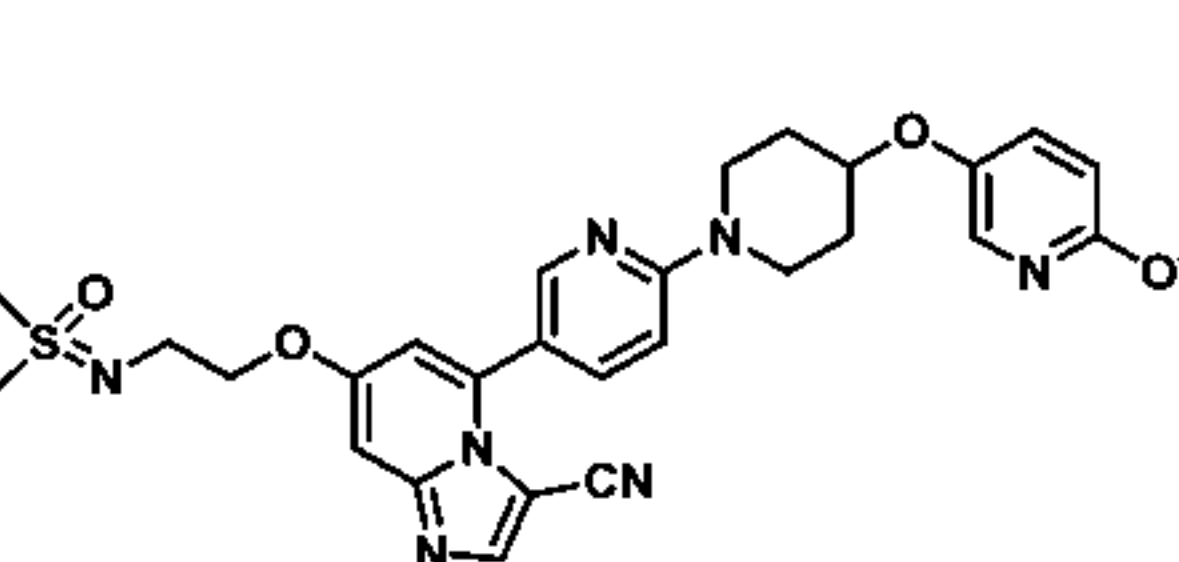
【0244】 標題化合物7-((1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙基)甲氧基)-5-(5-氟-6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**63b**)是根據**62d**的合成方法製備得到的，將5-溴-7-羥基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**62c**)替換成5-溴-7-((1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**63a**)。MS-ESI (m/z): 645 [M+1]⁺。

【0245】 5-(5-氟-6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**63**)

【0246】 標題化合物5-(5-氟-6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**63**)是根據**57d**的合成方法製備得到的，將7-((1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙基)甲氧基)-5-(6-氟吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**57b**)替換成7-((1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙基)甲氧基)-5-(5-氟-6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**63b**)。MS-ESI (m/z): 422 [M+1]⁺。

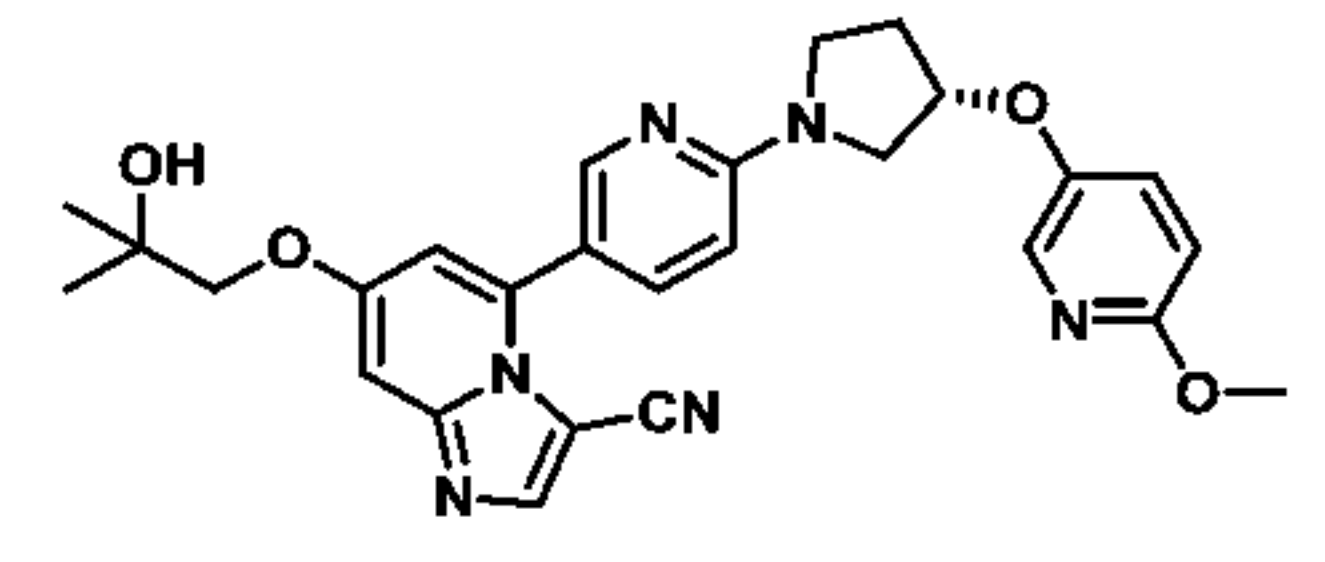
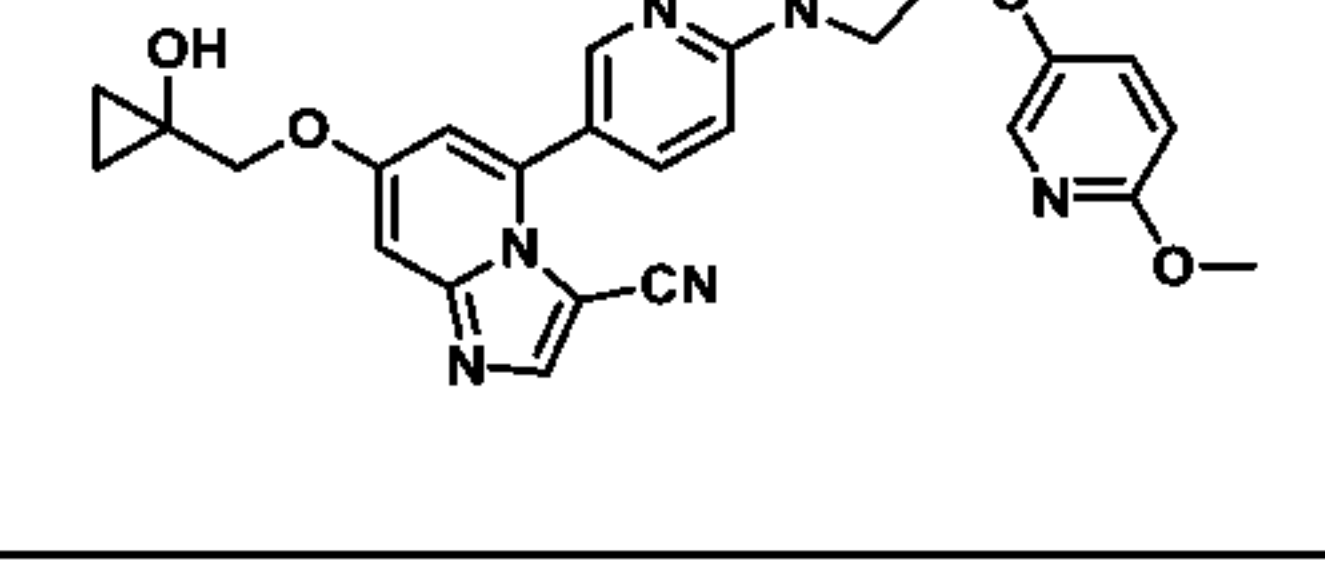
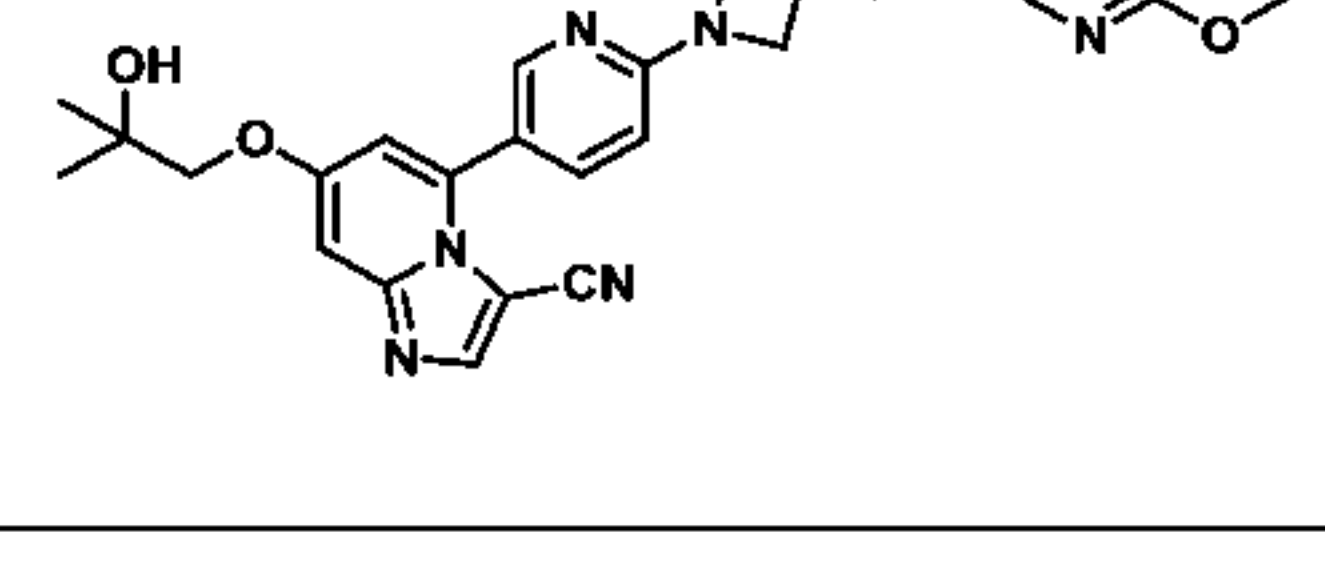
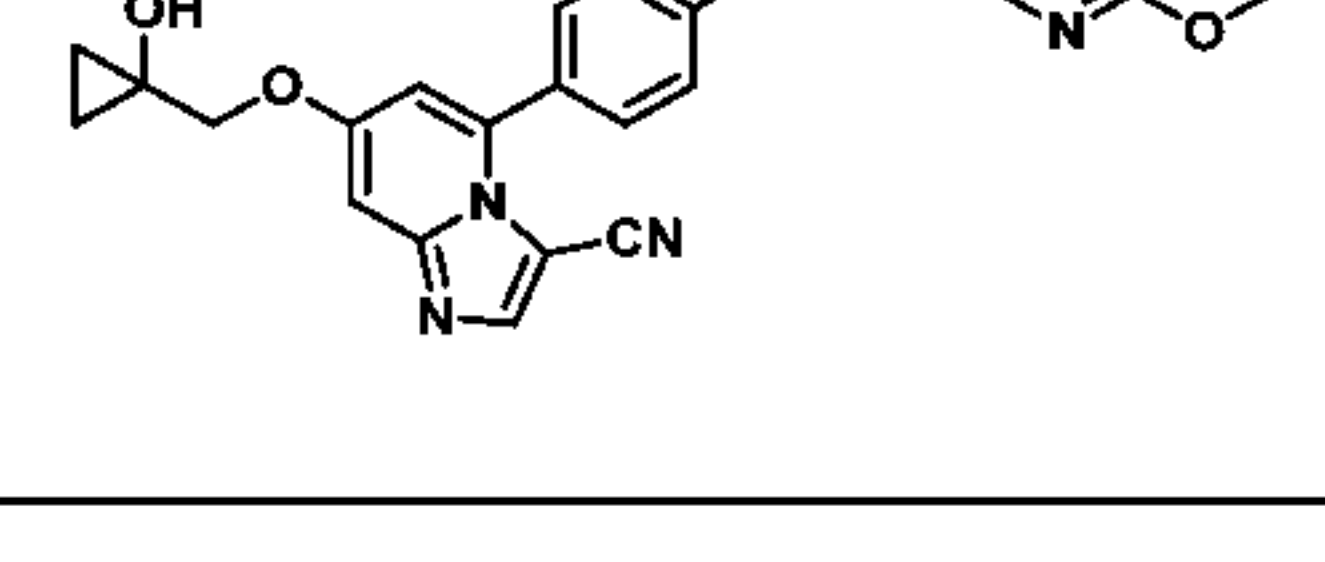
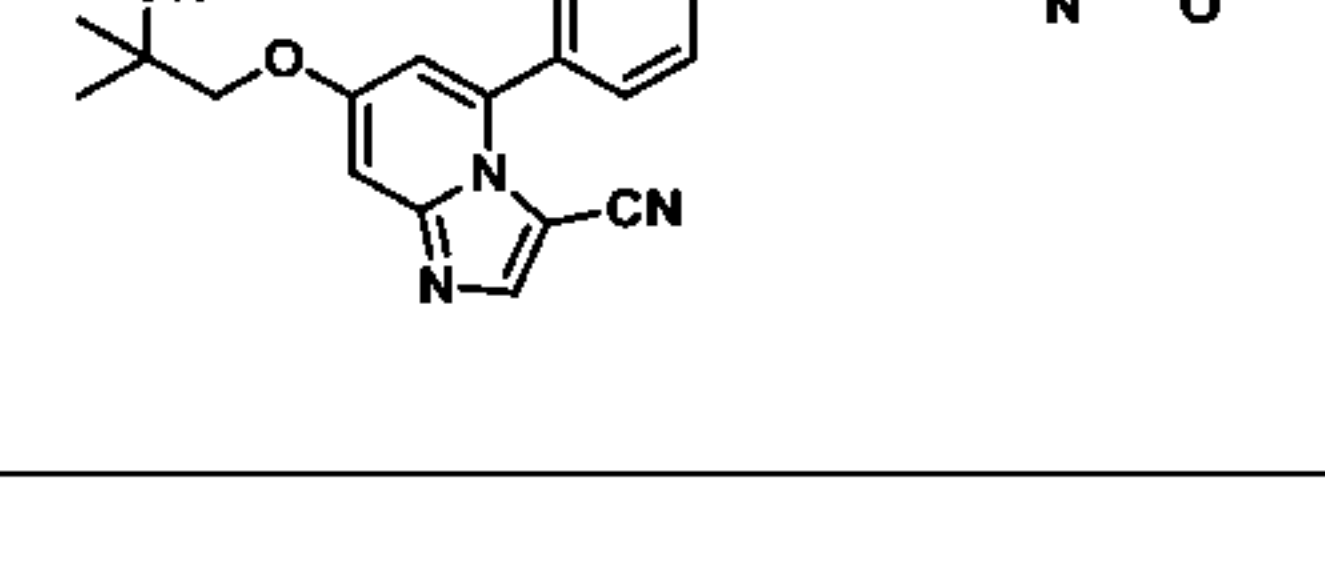
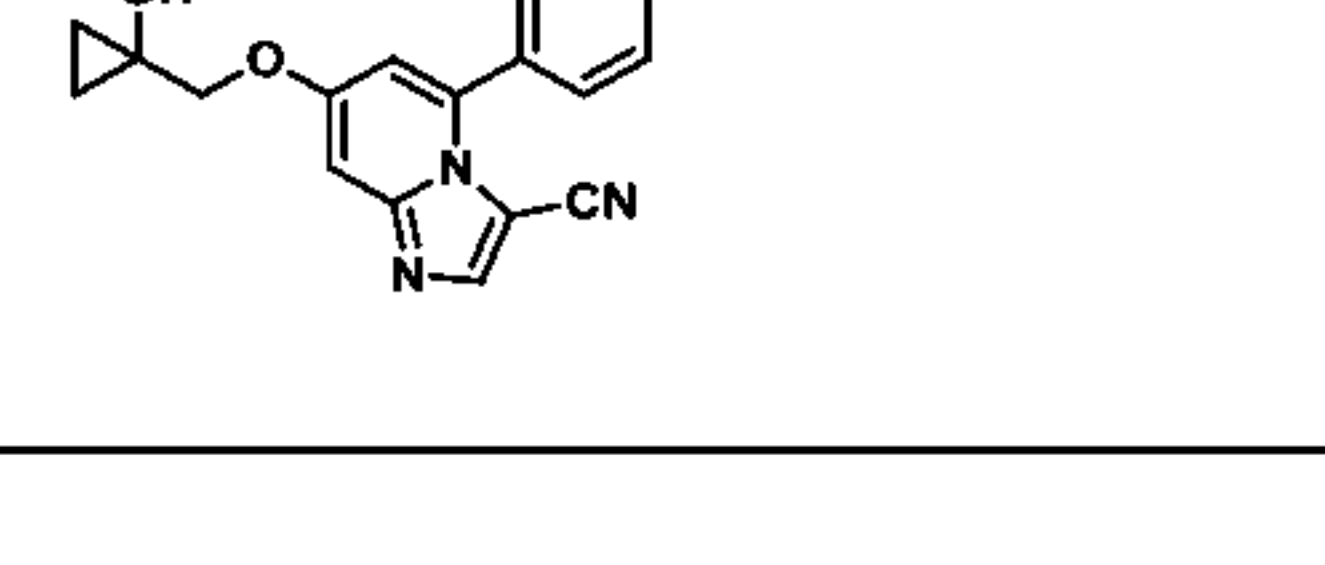
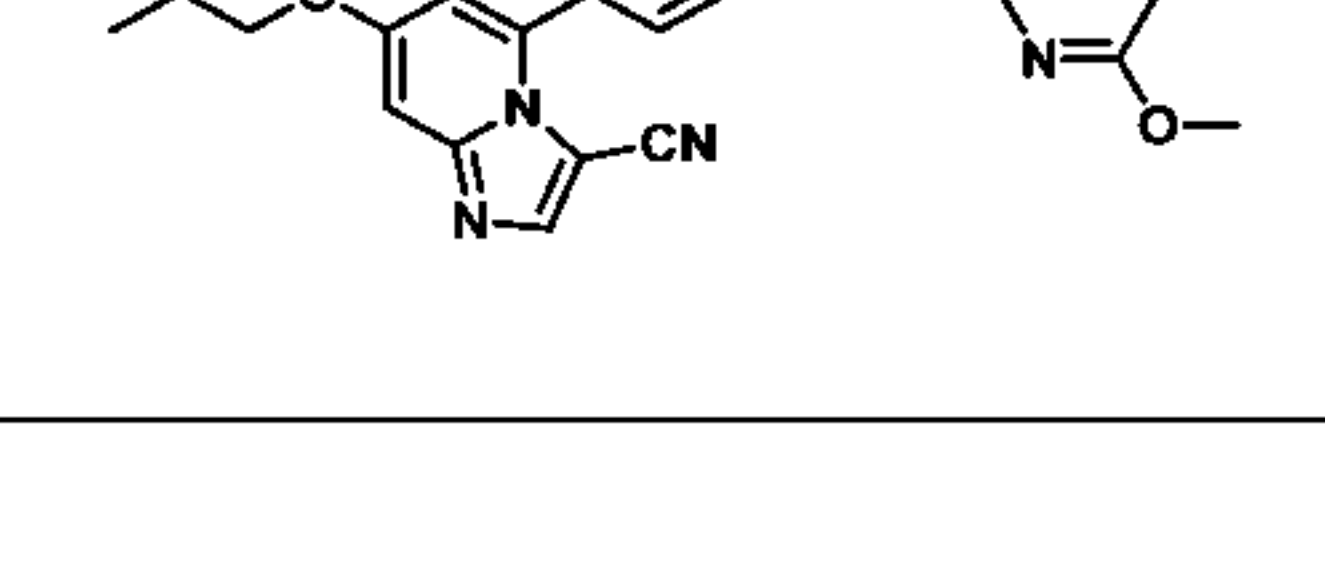
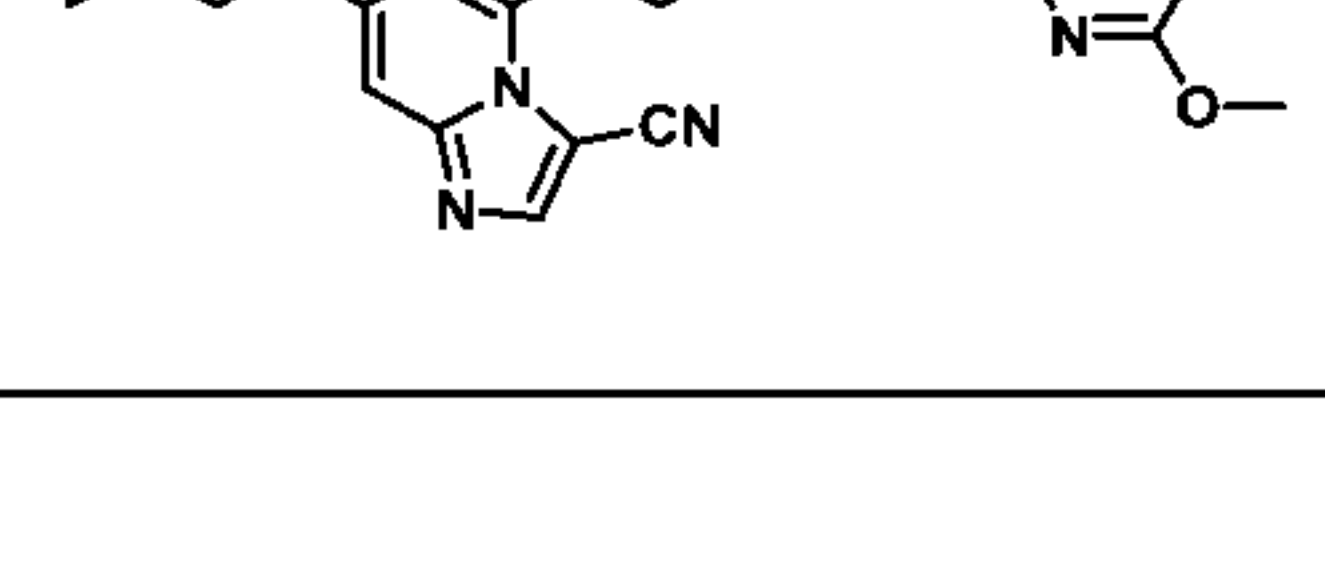
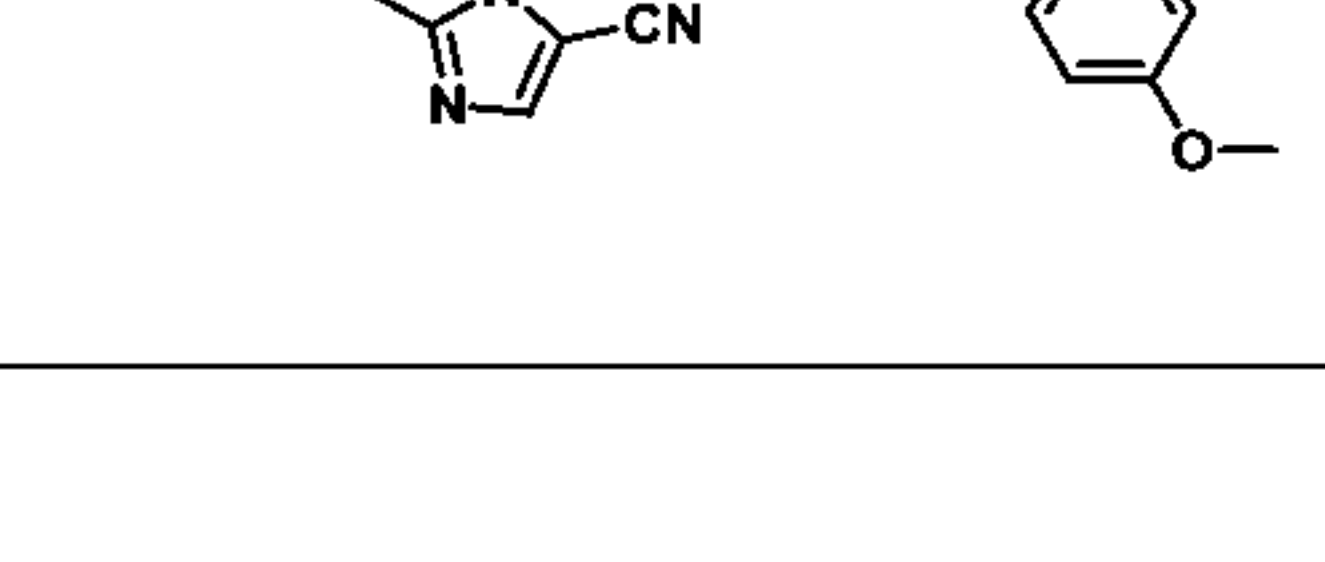
【0247】 表2中列出實施例64-97是基本上按照與實施例56-63相同的方法，使用的起始物料是商購或者根據文獻方法製得。表2給出了實施例64-97的名稱及結構。

表1

實施例	結構	名稱	數據
64		7-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(4-(吡啶-2-氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 485 [<i>M</i> +1] ⁺
65		7-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(4-((6-甲氧基噻嗪-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 516 [<i>M</i> +1] ⁺
66		5-(6-(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-(2-羟基-2-甲基丙氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 498 [<i>M</i> +1] ⁺
67		7-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(4-羟基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 529 [<i>M</i> +1] ⁺
68		7-((1-羟基环丙基)甲氧基)-5-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 513 [<i>M</i> +1] ⁺
69		5-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-(3,3,3-三氟-2-羟基丙氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 555 [<i>M</i> +1] ⁺
70		7-(2-((二甲基(氧代)-λ ⁶ -硫亚基)胺基)乙氧基)-5-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 562 [<i>M</i> +1] ⁺

實施例	結構	名稱	數據
71		7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(4-((6-甲基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (m/z): 499 [M+1] ⁺
72		5-(6-(4-((6-環丙基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (m/z): 525 [M+1] ⁺
73		5-(6-(4-((6-乙基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (m/z): 513 [M+1] ⁺
74		7-((1-羥基環丙基)甲氧基)-5-(6-(4-((6-甲基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (m/z): 497 [M+1] ⁺
75		5-(6-(4-((6-乙基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (m/z): 511 [M+1] ⁺
76		5-(6-(4-((6-環丙基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (m/z): 523 [M+1] ⁺
77		5-(6-(4-((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (m/z): 535 [M+1] ⁺
78		5-(6-(4-((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (m/z): 533 [M+1] ⁺
79		5-(6-(4-((6-乙氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (m/z): 527 [M+1] ⁺

實施例	結構	名稱	數據
80		5-(6-(4-((6-乙炔基吡啶-3-基)氧)吡啶-1-基)吡啶-3-基)-7-(2-羟基-2-甲基丙氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脒	MS-ESI (<i>m/z</i>): 509 [<i>M</i> +1] ⁺
81		5-(6-(4-((6-乙炔基吡啶-3-基)氧)吡啶-1-基)吡啶-3-基)-7-((1-羟基环丙基)甲氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脒	MS-ESI (<i>m/z</i>): 507 [<i>M</i> +1] ⁺
82		7-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(4-((6-乙烯基吡啶-3-基)氧)吡啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脒	MS-ESI (<i>m/z</i>): 511 [<i>M</i> +1] ⁺
83		7-((1-羟基环丙基)甲氧基)-5-(6-(4-((6-乙烯基吡啶-3-基)氧)吡啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脒	MS-ESI (<i>m/z</i>): 509 [<i>M</i> +1] ⁺
84		5-(6-(4-((6-环丙氧基吡啶-3-基)氧)吡啶-1-基)吡啶-3-基)-7-(2-羟基-2-甲基丙氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脒	MS-ESI (<i>m/z</i>): 541 [<i>M</i> +1] ⁺
85		5-(6-(4-((6-环丙氧基吡啶-3-基)氧)吡啶-1-基)吡啶-3-基)-7-((1-羟基环丙基)甲氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脒	MS-ESI (<i>m/z</i>): 539 [<i>M</i> +1] ⁺
86		5-(6-(4-((5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)氧)吡啶-1-基)吡啶-3-基)-7-(2-羟基-2-甲基丙氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脒	MS-ESI (<i>m/z</i>): 533 [<i>M</i> +1] ⁺
87		5-(6-(4-((5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)氧)吡啶-1-基)吡啶-3-基)-7-((1-羟基环丙基)甲氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脒	MS-ESI (<i>m/z</i>): 531 [<i>M</i> +1] ⁺
88		5-(6-(4-((6-乙氧基吡啶-3-基)氧)吡啶-1-基)吡啶-3-基)-7-(2-羟基-2-甲基丙氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脒	MS-ESI (<i>m/z</i>): 529 [<i>M</i> +1] ⁺

實施例	結構	名稱	數據
89		(<i>S</i>)-7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(3-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)吡咯-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 501 [<i>M</i> +1] ⁺
90		(<i>S</i>)-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)-5-(6-(3-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)吡咯-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 499 [<i>M</i> +1] ⁺
91		7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 527 [<i>M</i> +1] ⁺
92		7-((1-羥基環丙基)甲氧基)-5-(6-(3-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)氮雜環丁烷-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 485 [<i>M</i> +1] ⁺
93		7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(3-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)氮雜環丁烷-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 487 [<i>M</i> +1] ⁺
94		7-((1-羥基環丙基)甲氧基)-5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 525 [<i>M</i> +1] ⁺
95		(<i>R</i>)-7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(3-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)吡咯-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 501 [<i>M</i> +1] ⁺
96		(<i>R</i>)-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)-5-(6-(3-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)吡咯-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 499 [<i>M</i> +1] ⁺
97		7-((1-羥基環丙基)甲氧基)-5-(2-(4-(4-甲氧基苯氧基)吡啶-1-基)噻唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 518 [<i>M</i> +1] ⁺

細胞增殖試驗

【0248】 MTS 檢測試劑盒購自Promega。RPMI-1640培養基、F12培養基、F12K培養基、胎牛血清和青黴素-鏈黴素購自BI。Glutamine和二甲基亞砷(DMSO)購自Sigma。TT和LC-2/ad細胞分別培養於含10% 胎牛血清的F12K和含10%胎牛血清、2 mM Glutamine的HamF12:RPMI1640 (1:1)的培養基中。

【0249】 透過測定化合物對TT (RET基因點突變C634W)和LC-2/ad (CCDC6-RET融合)細胞增殖的抑制作用，檢測化合物對RET基因融合和/或突變的抑制作用。消化酶處理細胞，將細胞均按5000個/井的細胞濃度接種於96井培養盤，37℃，5% CO₂培育24 h。96井細胞培養盤中加入平行3井不同濃度(終濃度10000、3333.3、1111.1、270.4、123.5、41.2、13.7、4.6和1.5 nM)的化合物，於37℃，5% CO₂培育(TT細胞168 h；LC-2/ad 12h)。每井按照每100 μL培養基20 μL MTS的濃度加入MTS。培育2 h後，每井加入25 μL 10% SDS終止反應。用微量培養盤讀取儀測量490 nm和650 nm處的吸收。用GraphPad Prism 5.0計算IC₅₀。

【0250】 根據本文中所述的生物學方法對上述製備的所選化合物進行試驗。其結果如表2所示：

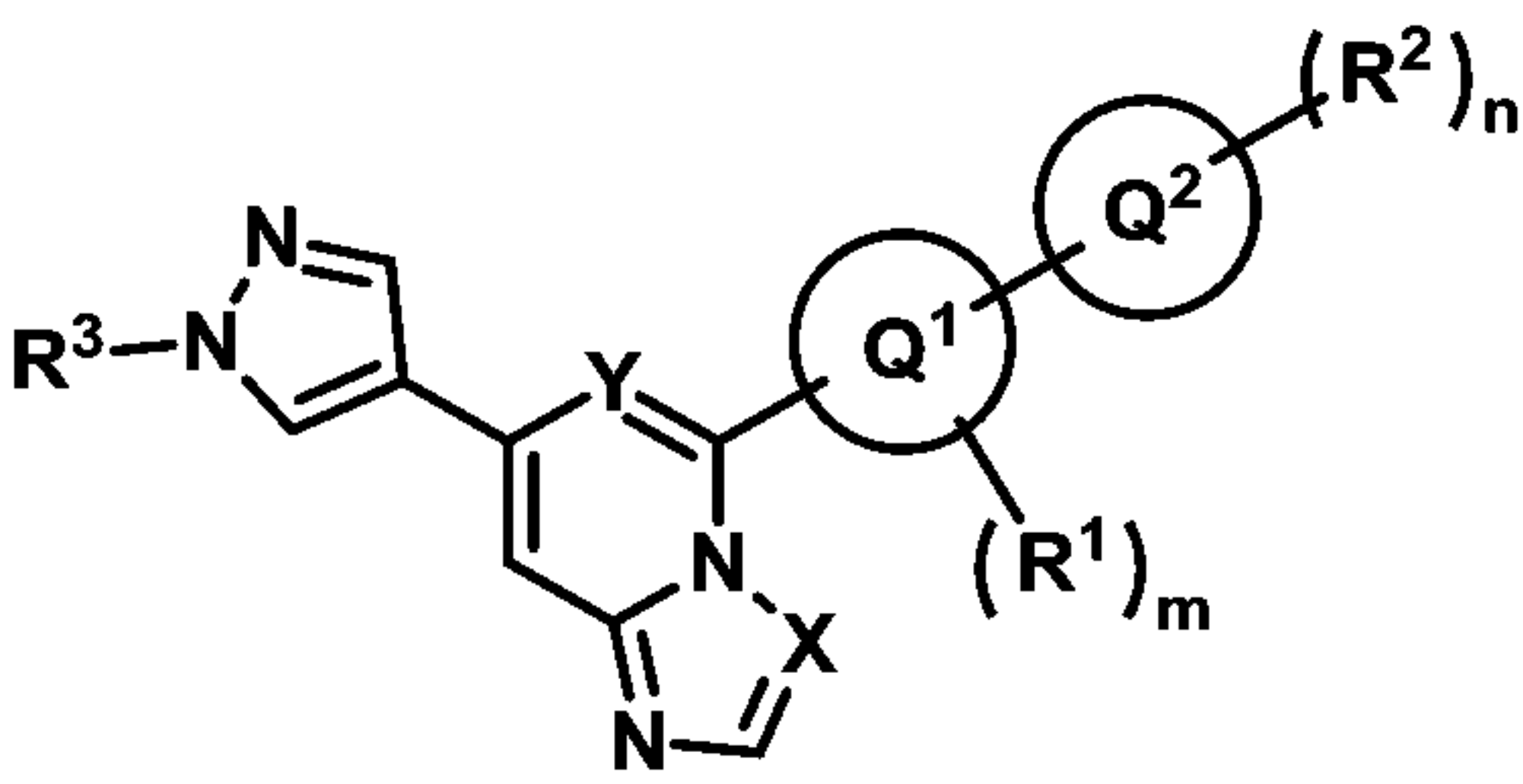
表2

實施例	TT IC ₅₀ (nM)	LC-2/ad IC ₅₀ (nM)	實施例	TT IC ₅₀ (nM)	LC-2/ad IC ₅₀ (nM)
2	63	54	57B	127	115

實施例	TT IC ₅₀ (nM)	LC-2/ad IC ₅₀ (nM)	實施例	TT IC ₅₀ (nM)	LC-2/ad IC ₅₀ (nM)
5	71	80	58	120	/
6	42	44	59	126	64
7	11	16	60	3	9
8	39	/	61	15	/
9	79	/	64	87	28
10	6	/	65	38	34
14	6	13	66	117	55
17	48	45	68	5	10
18	1	2	69	57	49
19	1	6	70	71	/
20	6	17	71	22	/
21	12	12	72	17	/
22	4	1	73	1	/
24	86	/	74	23	/
25	79	/	75	1	/
26	74	89	76	5	/
27	65	39	77	48	/
28	79	/	78	13	/
29	84	/	79	1	/
33	34	17	80	7	/
35	1	/	81	5	/
36	62	/	82	15	/
37	45	41	83	17	/
38	38	34	84	21	/
39	39	/	85	12	/
41	12	/	87	38	/
45	66	50	88	2	/
46	37	36	89	45	/
47	88	/	90	13	/
48	77	50	92	87	/
50	14	30	93	39	/
51	44	40	95	7	/
52	24	42	96	9	/
57A	33	81	/	/	/

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種式(I)所示的化合物：



(I)

或其藥學上可接受的鹽，其中：

Q¹選自芳基和雜芳基；

Q²是雜環基；

X選自CR⁴和N；

Y選自CR⁵和N；

L 選 自 化 學 鍵 、 $-(CR^{C0}R^{D0})_u-$ 、
 $-(CR^{C0}R^{D0})_uO(CR^{C0}R^{D0})_t-$ 、
 $-(CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}(CR^{C0}R^{D0})_t-$ 、
 $-(CR^{C0}R^{D0})_uS(CR^{C0}R^{D0})_t-$ 、
 $-(CR^{C0}R^{D0})_uC(O)NR^{A0}(CR^{C0}R^{D0})_t-$ 、
 $-(CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}C(O)(CR^{C0}R^{D0})_t-$ 、
 $-(CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}C(O)NR^{B0}(CR^{C0}R^{D0})_t-$ 、
 $-(CR^{C0}R^{D0})_uS(O)_r(CR^{C0}R^{D0})_t-$ 、
 $-(CR^{C0}R^{D0})_uS(O)_rNR^{A0}(CR^{C0}R^{D0})_t-$ 、
 $-(CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}S(O)_r(CR^{C0}R^{D0})_t-$ 和
 $-(CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}S(O)_rNR^{B0}(CR^{C0}R^{D0})_t-$ ；

每個 R^1 獨立選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、CN、 NO_2 、 $-NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-OR^{A1}$ 、 $-C(O)R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{E1})R^{A1}$ 、 $-C(=N-OR^{B1})R^{A1}$ 、 $-C(O)OR^{A1}$ 、 $-OC(O)R^{A1}$ 、 $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$ 、 $-C(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}C(=NR^{E1})R^{B1}$ 、 $-OC(O)NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}C(O)OR^{B1}$ 、 $-NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}C(S)NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}C(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-S(O)_rR^{A1}$ 、 $-S(O)(=NR^{E1})R^{B1}$ 、 $-N=S(O)R^{A1}R^{B1}$ 、 $-S(O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(O)_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A1}S(O)_rR^{B1}$ 、 $-NR^{A1}S(O)(=NR^{E1})R^{B1}$ 、 $-S(O)_rNR^{A1}R^{B1}$ 、 $-S(O)(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}S(O)_2NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}S(O)(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-P(O)R^{A1}R^{B1}$ 和 $-P(O)(OR^{A1})(OR^{B1})$ ，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自 R^X 的取代基取代；

每個 R^2 獨立選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、CN、 NO_2 、 $-NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-OR^{A2}$ 、 $-C(O)R^{A2}$ 、 $-C(=NR^{E2})R^{A2}$ 、 $-C(=N-OR^{B2})R^{A2}$ 、 $-C(O)OR^{A2}$ 、 $-OC(O)R^{A2}$ 、 $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(O)R^{B2}$ 、

-C(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}、-NR^{A2}C(=NR^{E2})R^{B2}、
-OC(O)NR^{A2}R^{B2}、-NR^{A2}C(O)OR^{B2}、
-NR^{A2}C(O)NR^{A2}R^{B2}、-NR^{A2}C(S)NR^{A2}R^{B2}、
-NR^{A2}C(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}、-S(O)_rR^{A2}、
-S(O)(=NR^{E2})R^{B2}、-N=S(O)R^{A2}R^{B2}、-S(O)₂OR^{A2}、
-OS(O)₂R^{A2}、-NR^{A2}S(O)_rR^{B2}、
-NR^{A2}S(O)(=NR^{E2})R^{B2}、-S(O)_rNR^{A2}R^{B2}、
-S(O)(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}、-NR^{A2}S(O)₂NR^{A2}R^{B2}、
-NR^{A2}S(O)(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}、-P(O)R^{A2}R^{B2}和
-P(O)(OR^{A2})(OR^{B2})，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷
基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，
獨立選自R^X的取代基取代；

R³獨立選自氫、鹵素、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀
炔基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、雜環基、雜
環基-C₁₋₄烷基、芳基、芳基-C₁₋₄烷基、雜芳基、雜芳基
-C₁₋₄烷基、CN、NO₂、-NR^{A3}R^{B3}、-OR^{A3}、-C(O)R^{A3}、
-C(=NR^{E3})R^{A3}、-C(=N-OR^{B3})R^{A3}、-C(O)OR^{A3}、
-OC(O)R^{A3}、-C(O)NR^{A3}R^{B3}、-NR^{A3}C(O)R^{B3}、
-C(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}、-NR^{A3}C(=NR^{E3})R^{B3}、
-OC(O)NR^{A3}R^{B3}、-NR^{A3}C(O)OR^{B3}、
-NR^{A3}C(O)NR^{A3}R^{B3}、-NR^{A3}C(S)NR^{A3}R^{B3}、
-NR^{A3}C(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}、-S(O)_rR^{A3}、
-S(O)(=NR^{E3})R^{B3}、-N=S(O)R^{A3}R^{B3}、-S(O)₂OR^{A3}、
-OS(O)₂R^{A3}、-NR^{A3}S(O)_rR^{B3}、

$-NR^{A3}S(O)(=NR^{E3})R^{B3}$ 、 $-S(O)_rNR^{A3}R^{B3}$ 、
 $-S(O)(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}$ 、 $-NR^{A3}S(O)_2NR^{A3}R^{B3}$ 、
 $-NR^{A3}S(O)(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}$ 、 $-P(O)R^{A3}R^{B3}$ 和
 $-P(O)(OR^{A3})(OR^{B3})$ ，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自 R^6 的取代基取代；

R^4 和 R^5 獨立選自氫、鹵素、CN、 C_{1-10} 烷基和 C_{3-10} 環烷基，其中烷基和環烷基是未被取代的或被至少一個，獨立選自 R^X 的取代基取代；

R^6 選自氫、鹵素、OH、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基、環烷基和雜環基是未被取代的或被至少一個，獨立選自 R^X 的取代基取代；

每個 R^{A0} 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{B0} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 和 R^{B3} 獨立選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^X 的取代基取代；

或每個“ R^{A0} 和 R^{B0} ”或“ R^{A1} 和 R^{B1} ”或“ R^{A2} 和 R^{B2} ”或“ R^{A3} 和 R^{B3} ”一起連同與它們相連的單個或多個原子共同構成一個含有0、1或2個額外的獨立選自氧、硫、氮和磷

的雜原子的4-12員雜環，該環可以是未被取代的或被1、2或3個選自 R^X 的取代基取代；

每個 R^{C0} 和 R^{D0} 獨立選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^X 的取代基取代；

或每個 R^{C0} 和 R^{D0} 一起連同與它們相連的單個或多個碳原子共同構成一個含有0、1或2個獨立選自氧、硫和氮的雜原子的3-12員環，該環可以是未被取代的或被1、2或3個選自 R^X 的取代基取代；

每個 R^{E1} 、 R^{E2} 和 R^{E3} 獨立選自氫、 C_{1-10} 烷基、CN、 NO_2 、 $-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、 $-S(O)_rR^{a1}$ 、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{b1}$ 和 $-S(O)_rNR^{a1}R^{b1}$ ，其中烷基是未被取代的或被至少一個，獨立選自 R^X 的取代基取代；

每個 R^X 獨立選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、鹵素、CN、 NO_2 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)R^{a1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})R^{a1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=N-OR^{b1})R^{a1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)OR^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)R^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)NR^{a1}R^{b1}$ 、

- (CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)R^{b1}、
- (CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}、
- (CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})R^{b1}、
- (CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)NR^{a1}R^{b1}、
- (CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)OR^{b1}、
- (CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{b1}、
- (CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(S)NR^{a1}R^{b1}、
- (CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}、
- (CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rR^{b1}、 - (CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})R^{b1}、
- (CR^{c1}R^{d1})_tN=S(O)R^{a1}R^{b1}、 - (CR^{c1}R^{d1})_tS(O)₂OR^{b1}、
- (CR^{c1}R^{d1})_tOS(O)₂R^{b1}、 - (CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_rR^{b1}、
- (CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}、
- (CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rNR^{a1}R^{b1}、
- (CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}、
- (CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{b1}、
- (CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}、
- (CR^{c1}R^{d1})_tP(O)R^{a1}R^{b1}和
- (CR^{c1}R^{d1})_tP(O)(OR^{a1})(OR^{b1})，其中每個烷基、烯基、
炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被
至少一個，獨立選自R^Y的取代基取代；

每個R^{a1}和R^{b1}獨立選自氫、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、
C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、雜環基、
雜環基-C₁₋₄烷基、芳基、芳基-C₁₋₄烷基、雜芳基和雜芳
基-C₁₋₄烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環

基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自 R^Y 的取代基取代；

或每個 R^{a1} 和 R^{b1} 一起連同與它們相連的單個或多個原子共同構成一個含有0、1或2個額外的獨立選自氧，硫，氮和磷的雜原子的4-12員雜環，該環可以是未被取代的或被1、2或3個選自 R^Y 的取代基取代；

每個 R^{c1} 和 R^{d1} 獨立選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基，雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基，烯基，炔基，環烷基，雜環基，芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自 R^Y 的取代基取代；

或每個 R^{c1} 和 R^{d1} 一起連同與它們相連的單個或多個碳原子共同構成一個含有0、1或2個獨立選自氧，硫和氮的雜原子的3-12員環，該環可以是未被取代的或被1、2或3個選自 R^Y 的取代基取代；

每個 R^{e1} 獨立選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 CN 、 NO_2 、 $-OR^{a2}$ 、 $-SR^{a2}$ 、 $-S(O)_rR^{a2}$ 、 $-C(O)R^{a2}$ 、 $-C(O)OR^{a2}$ 、 $-S(O)_rNR^{a2}R^{b2}$ 和 $-C(O)NR^{a2}R^{b2}$ ；

每個 R^Y 獨立地選自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、鹵素、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}R^{b2}$ 、

- (CR^{c2}R^{d2})_tOR^{b2} , - (CR^{c2}R^{d2})_tC(O)R^{a2} ,
- (CR^{c2}R^{d2})_tC(=NR^{e2})R^{a2} ,
- (CR^{c2}R^{d2})_tC(=N-OR^{b2})R^{a2} 、 - (CR^{c2}R^{d2})_tC(O)OR^{b2} 、
- (CR^{c2}R^{d2})_tOC(O)R^{b2} 、 - (CR^{c2}R^{d2})_tC(O)NR^{a2}R^{b2} 、
- (CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)R^{b2} ,
- (CR^{c2}R^{d2})_tC(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2} ,
- (CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(=NR^{e2})R^{b2} ,
- (CR^{c2}R^{d2})_tOC(O)NR^{a2}R^{b2} ,
- (CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)OR^{b2} ,
- (CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{b2} ,
- (CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(S)NR^{a2}R^{b2} ,
- (CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2} ,
- (CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_rR^{b2} 、 - (CR^{c2}R^{d2})_tS(O)(=NR^{e2})R^{b2} 、
- (CR^{c2}R^{d2})_tN=S(O)R^{a2}R^{b2} 、 - (CR^{c2}R^{d2})_tS(O)₂OR^{b2} 、
- (CR^{c2}R^{d2})_tOS(O)₂R^{b2} 、 - (CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)_rR^{b2} 、
- (CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2} ,
- (CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_rNR^{a2}R^{b2} ,
- (CR^{c2}R^{d2})_tS(O)(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2} ,
- (CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)₂NR^{a2}R^{b2} ,
- (CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2} ,
- (CR^{c2}R^{d2})_tP(O)R^{a2}R^{b2} 和

- (CR^{c2}R^{d2})_tP(O)(OR^{a2})(OR^{b2})，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自羥基、CN、胺基、鹵素、C₁₋₁₀烷基、

C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基、二(C_{1-10} 烷基)胺基的取代基取代；

每個 R^{a2} 和每個 R^{b2} 獨立選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基、二(C_{1-10} 烷基)胺基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、烷氧基、環烷氧基、烷硫基、環烷硫基、烷胺基、環烷胺基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自鹵素、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、羥基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基和二(C_{1-10} 烷基)胺基的取代基取代；

或每個 R^{a2} 和 R^{b2} 一起連同與它們相連的單個或多個原子共同構成一個含有 0、1 或 2 個額外的獨立選自氧，硫，氮和磷的雜原子的 4-12 員雜環，該環可以是未被取代的或被 1 或 2 個選自鹵素、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、羥基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基和二(C_{1-10} 烷基)胺基的取代基取代；

每個 R^{c2} 和 R^{d2} 獨立選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、

C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基、二(C_{1-10} 烷基)胺基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、烷氧基、環烷氧基、烷硫基、環烷硫基、烷胺基、環烷胺基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自鹵素、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、羥基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基，胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基和二(C_{1-10} 烷基)胺基的取代基取代；

或每個 R^{c2} 和 R^{d2} 一起連同與它們相連的單個或多個碳原子共同構成一個含有 0、1 或 2 個獨立選自氧，硫和氮的雜原子的 3-12 員環，該環可以是未被取代的或被 1 或 2 個選自鹵素、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、羥基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基和二(C_{1-10} 烷基)胺基的取代基取代；

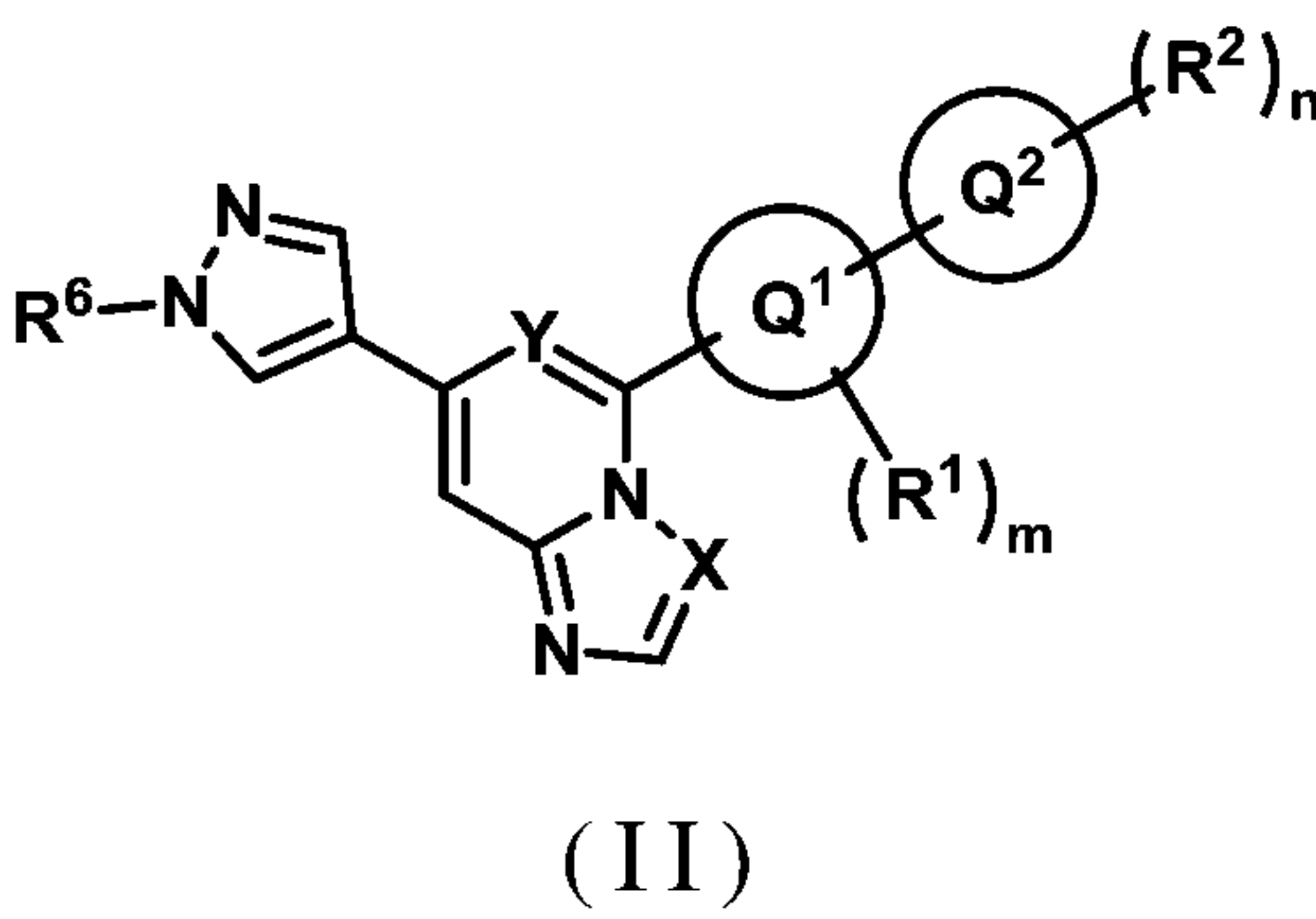
每個 R^{e2} 獨立選自氫、CN、 NO_2 、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)C_{3-10}$ 環烷基、 $-C(O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)OC_{3-10}$ 環烷基、 $-C(O)N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)N(C_{3-10} \text{ 環烷基})_2$ 、 $-S(O)_2C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2C_{3-10}$ 環烷基、 $-S(O)_2N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 和 $-S(O)_2N(C_{3-10} \text{ 環烷基})_2$ ；

m 選自 1、2 和 3；

第 10 頁，共 20 頁(發明申請專利範圍)

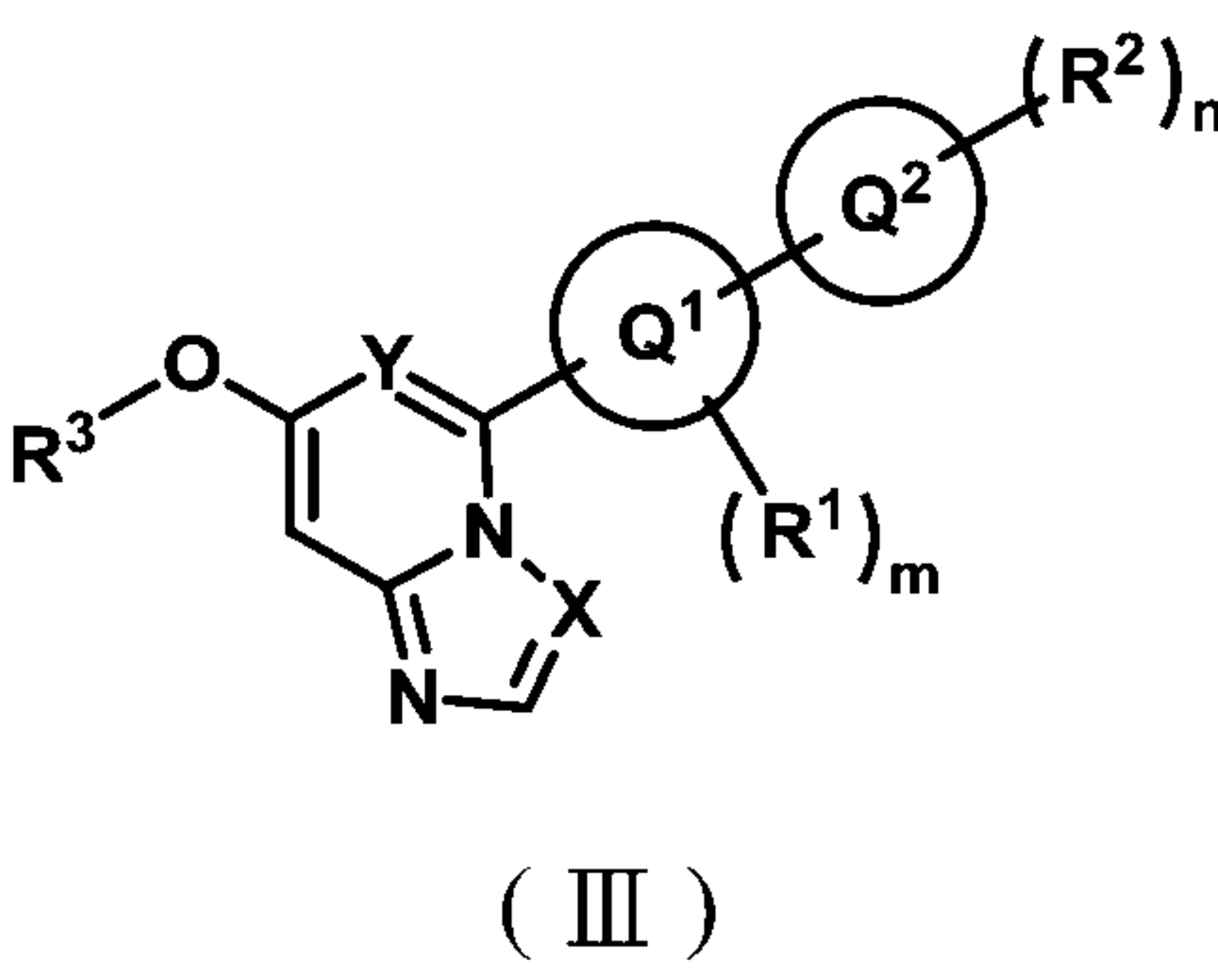
- n 選自 1、2 和 3；
- 每個 r 獨立選自 0、1 和 2；
- 每個 t 獨立選自 0、1、2、3 和 4；
- 每個 u 獨立選自 0、1、2、3 和 4。

【第2項】 如請求項 1 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 L 是化學鍵，R³ 是吡啶基，化合物如式 (II) 所示：



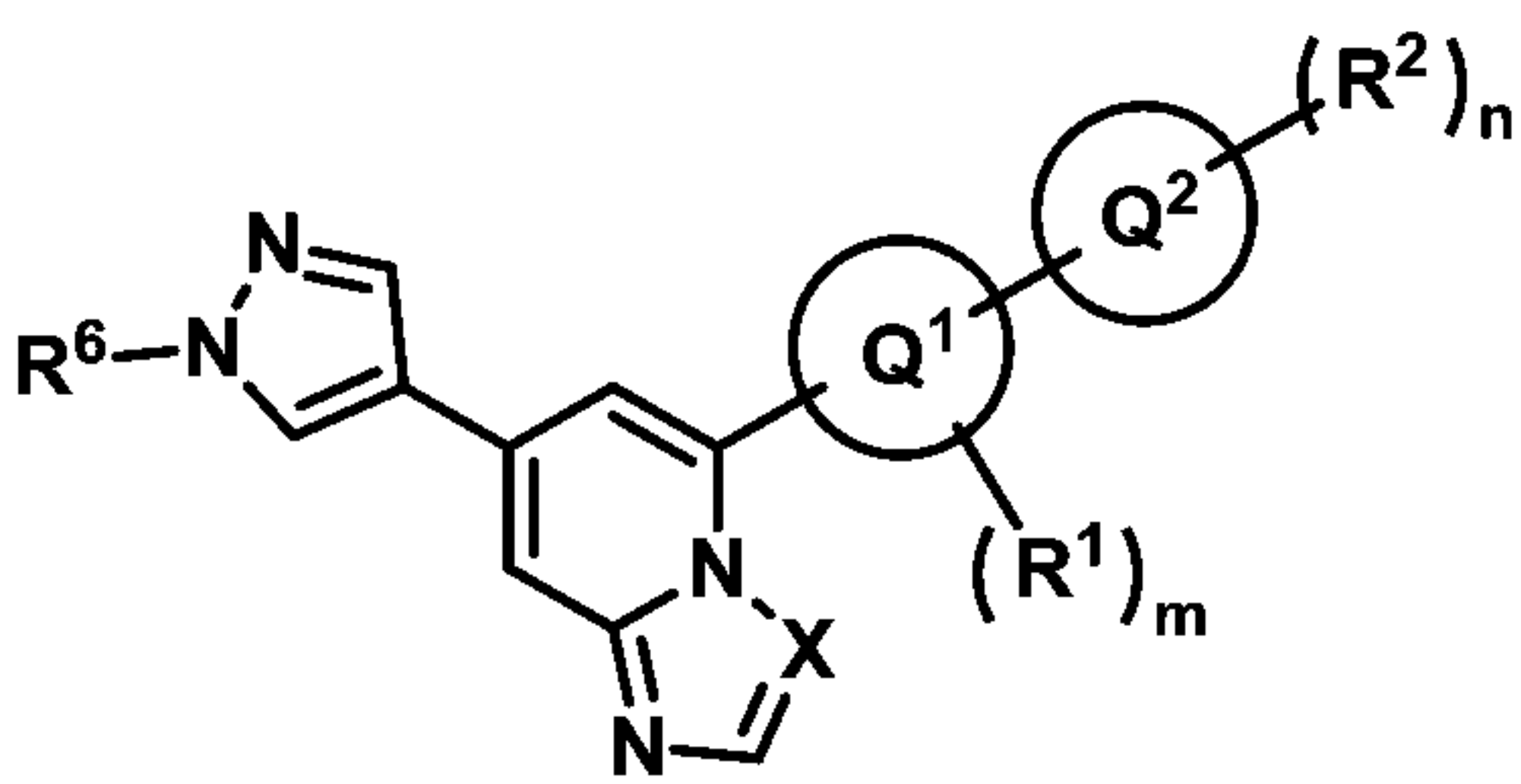
其中 Q¹、Q²、X、Y、R¹、R²、R⁶、n 和 m 的定義與式 (I) 相同。

【第3項】 如請求項 1 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 L 是 O，化合物如式 (III) 所示：



其中 Q¹、Q²、X、Y、R¹、R²、R³、n 和 m 的定義與式 (I) 相同。

【第4項】 如請求項 2 的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：
當 Y 是 CH，化合物如式 (IV) 所示；

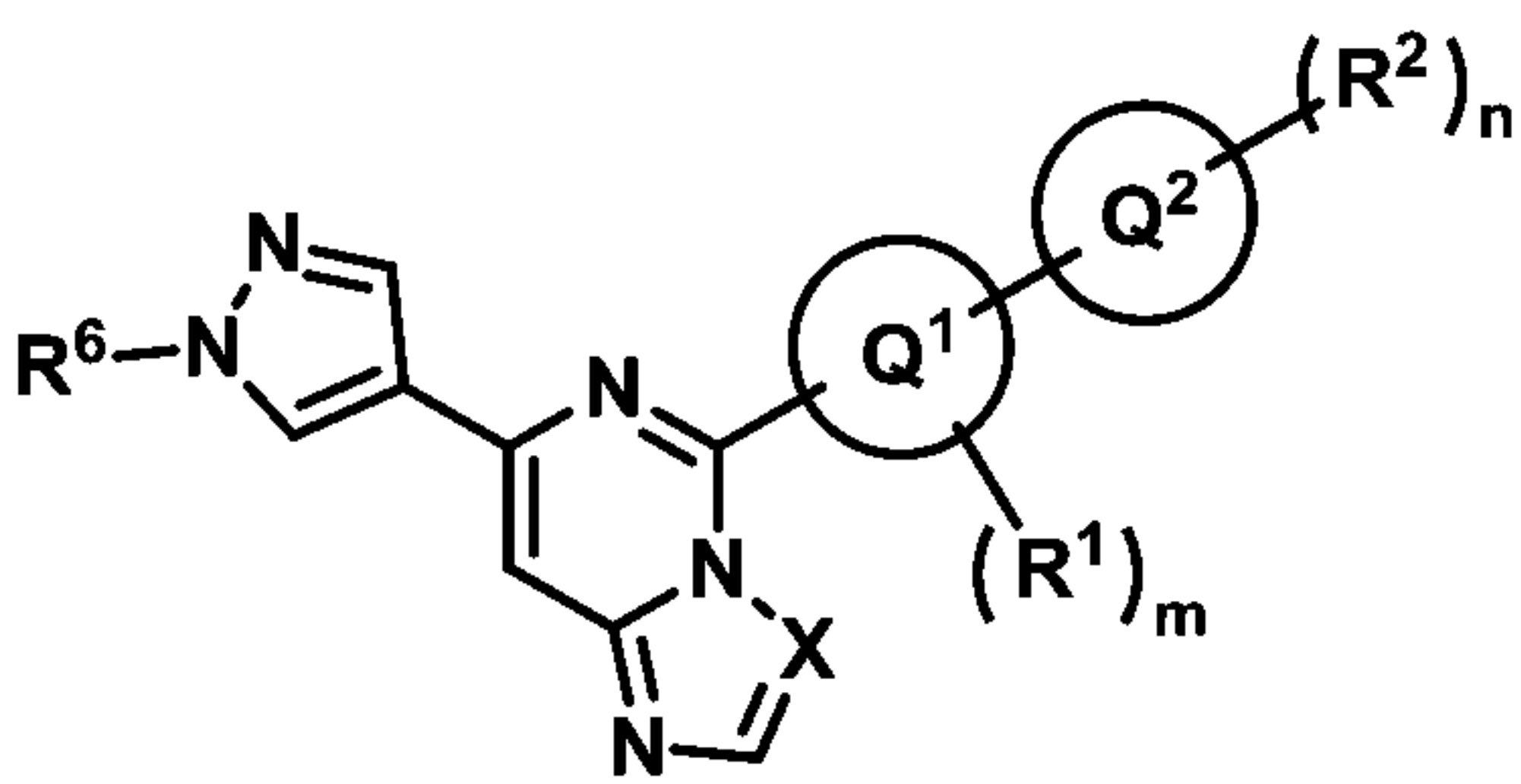


(IV)

其中 Q^1 、 Q^2 、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 n 和 m 的定義與式(I)相同。

【第5項】 如請求項2的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：

當 Y 是 N ，化合物如式(V)所示：

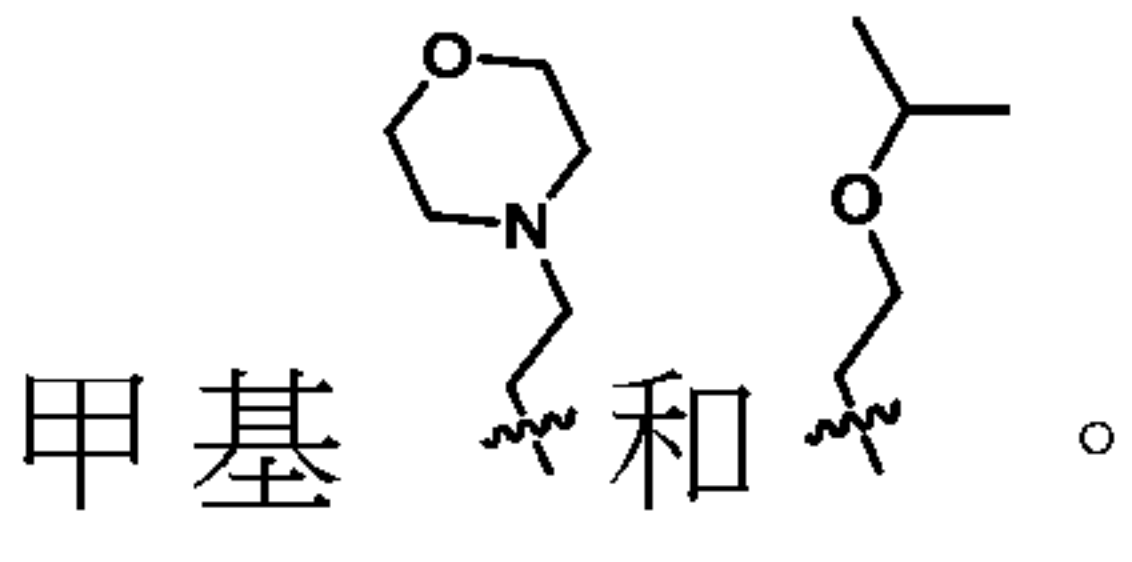


(V)

其中 Q^1 、 Q^2 、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 n 和 m 的定義與式(I)相同。

【第6項】 如請求項2、4-5中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^6 是 C_{1-10} 烷基，其中烷基是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^X 的取代基取代。

【第7項】 如請求項6的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^6 選自



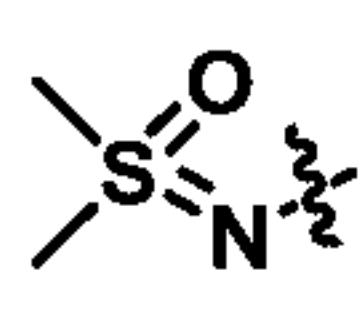
甲基 和 。

【第8項】 如請求項3的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^3 選自 C_{1-10} 烷基，其中烷基是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^6 的取代基取代。

【第9項】 如請求項8的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^3 選自甲基和乙基，其中甲基和乙基分別是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^6 的取代基取代， R^6 選自 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10}

環烷基和OH，其中烷基是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^X 的取代基取代。

【第10項】如請求項9的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^6 選自甲基、環丙基和OH， R^X 選自 $-(CR^{c1}R^{d1})_tN=S(O)R^{a1}R^{b1}$ 、鹵素和OH。

【第11項】如請求項10的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^X 選自、F和OH。

【第12項】如請求項1-11中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 Q^1 選自吡啶基，嘧啶基，吡嗪基和苯基。

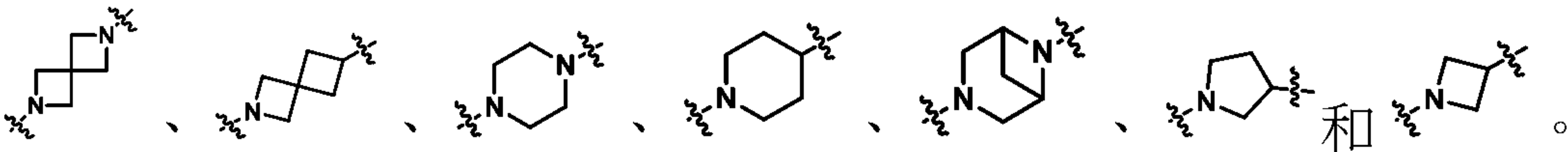
【第13項】如請求項12的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 Q^1 是吡啶基。

【第14項】如請求項1-13中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中X是 CR^4 。

【第15項】如請求項14的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^4 是CN。

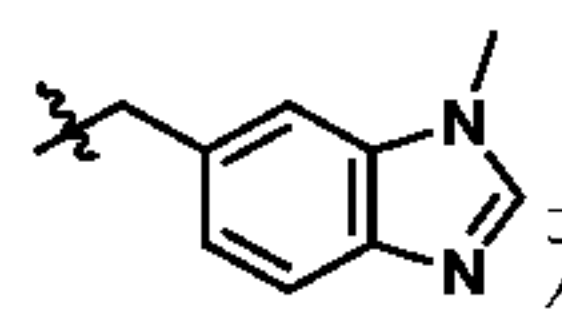
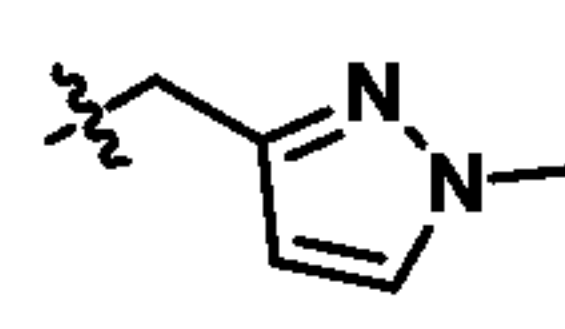
【第16項】如請求項1-13中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中X是N。

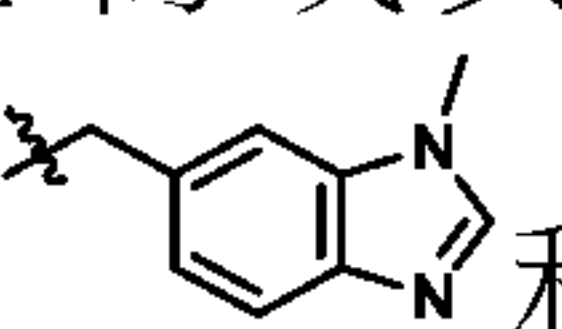
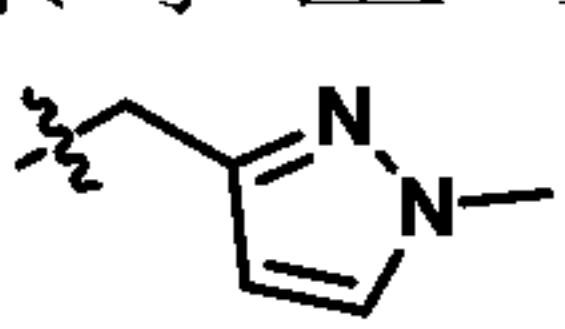
【第17項】如請求項1-16中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 Q^2 是4-7員雜環。

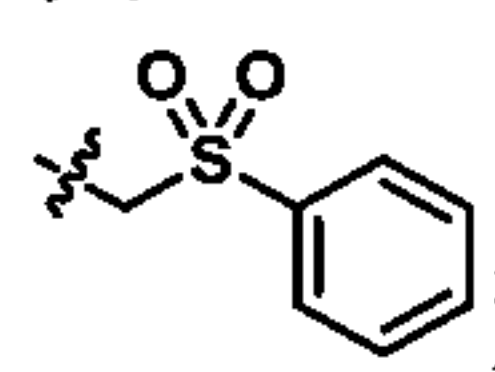
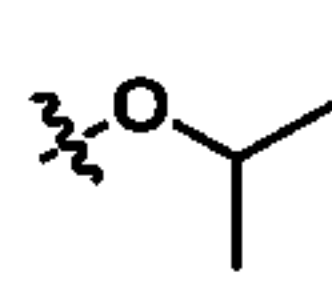
【第18項】如請求項17的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 Q^2 選自.

【第19項】如請求項1-18中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^1 選自氫和鹵素。

【第20項】如請求項1-19中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^2 選自氫、 C_{1-10} 烷基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、 $-OR^{A2}$ 、 $-C(O)R^{A2}$ 、 $-C(O)OR^{A2}$ 和 $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$ ，其中烷基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^X 的取代基取代。

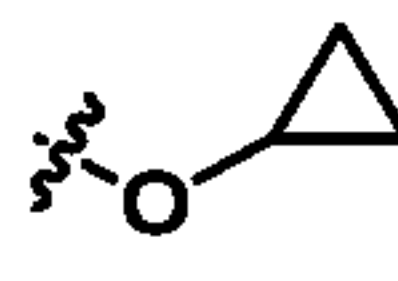
【第21項】如請求項20的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^2 選自氫、乙基、苄基、甲基吡啶、Boc、 $-OR^{A2}$ 、 $-C(O)R^{A2}$ 、 $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$ 、和.

【第22項】如請求項21的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中乙基、苄基、甲基吡啶、和的取代基 R^X 分別獨立選自鹵素、 C_{1-10} 烷基、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rR^b$ 和 $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$ 。

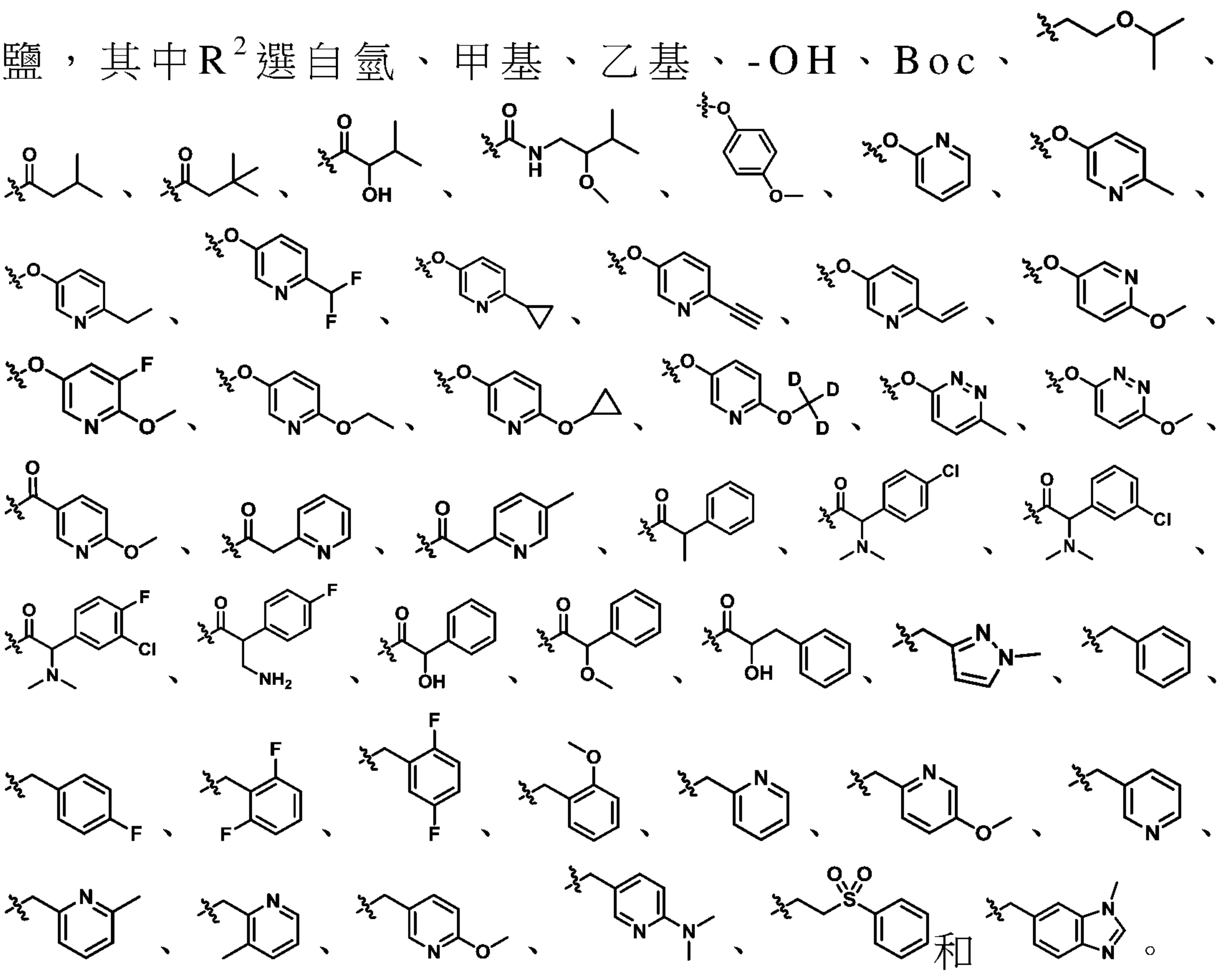
【第23項】如請求項22的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^X 獨立選自鹵素、甲基、甲氧基、二甲胺基、和.

【第24項】如請求項20-21中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^{A2} 選自氫、 C_{1-10} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中 R^{A2} 中的烷基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^X 的取代基取代。

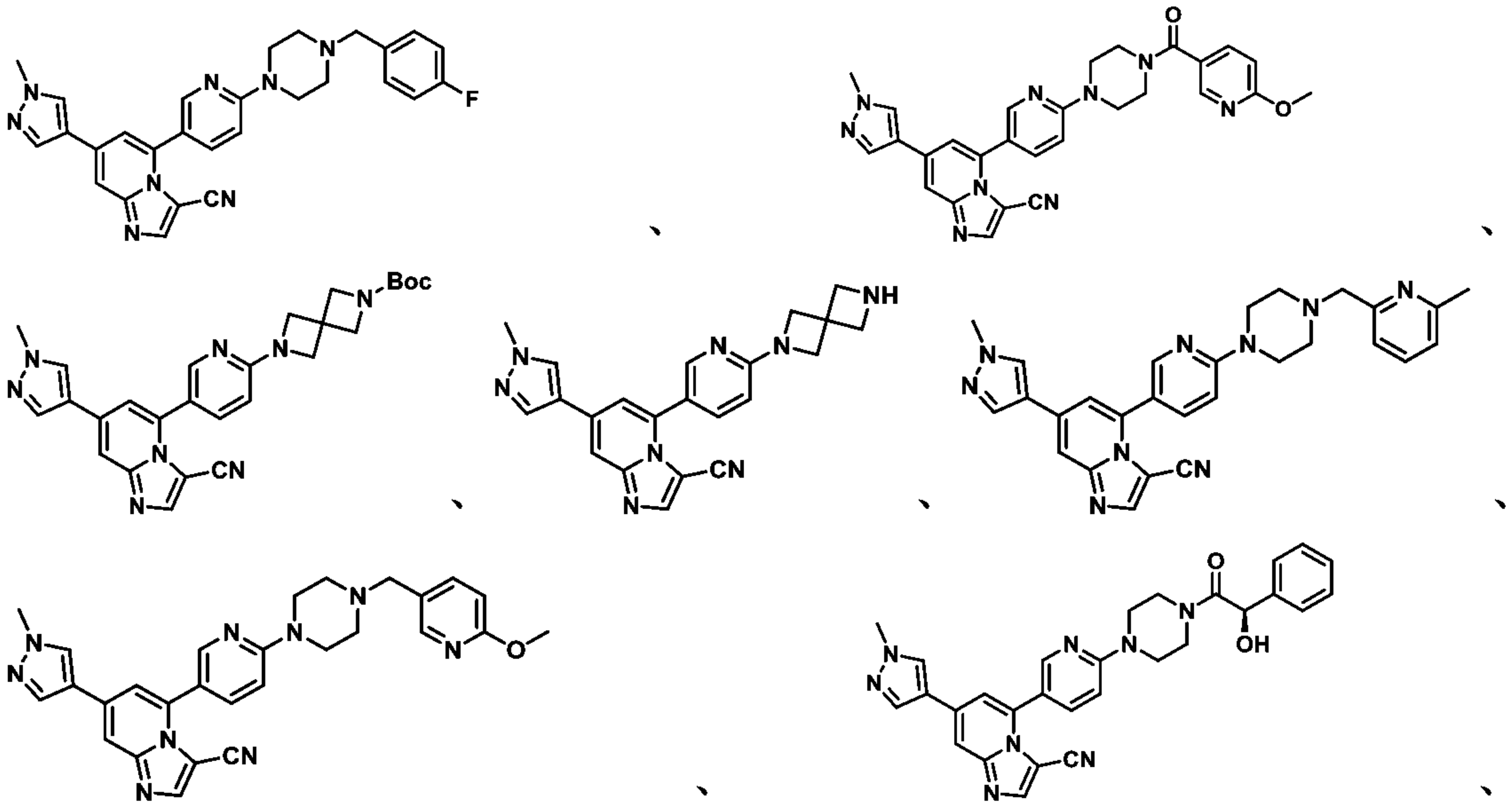
【第25項】如請求項24的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^{A2} 選自氫、甲基、丁基，戊基，吡啶，苯基，甲基吡啶和噻嗪基，其中 R^{A2} 的取代基 R^X 獨立選自鹵素、 C_{1-10} 烷基、環丙基、乙炔基、乙烯基、OH、甲氧基、乙氧基、二甲胺基、

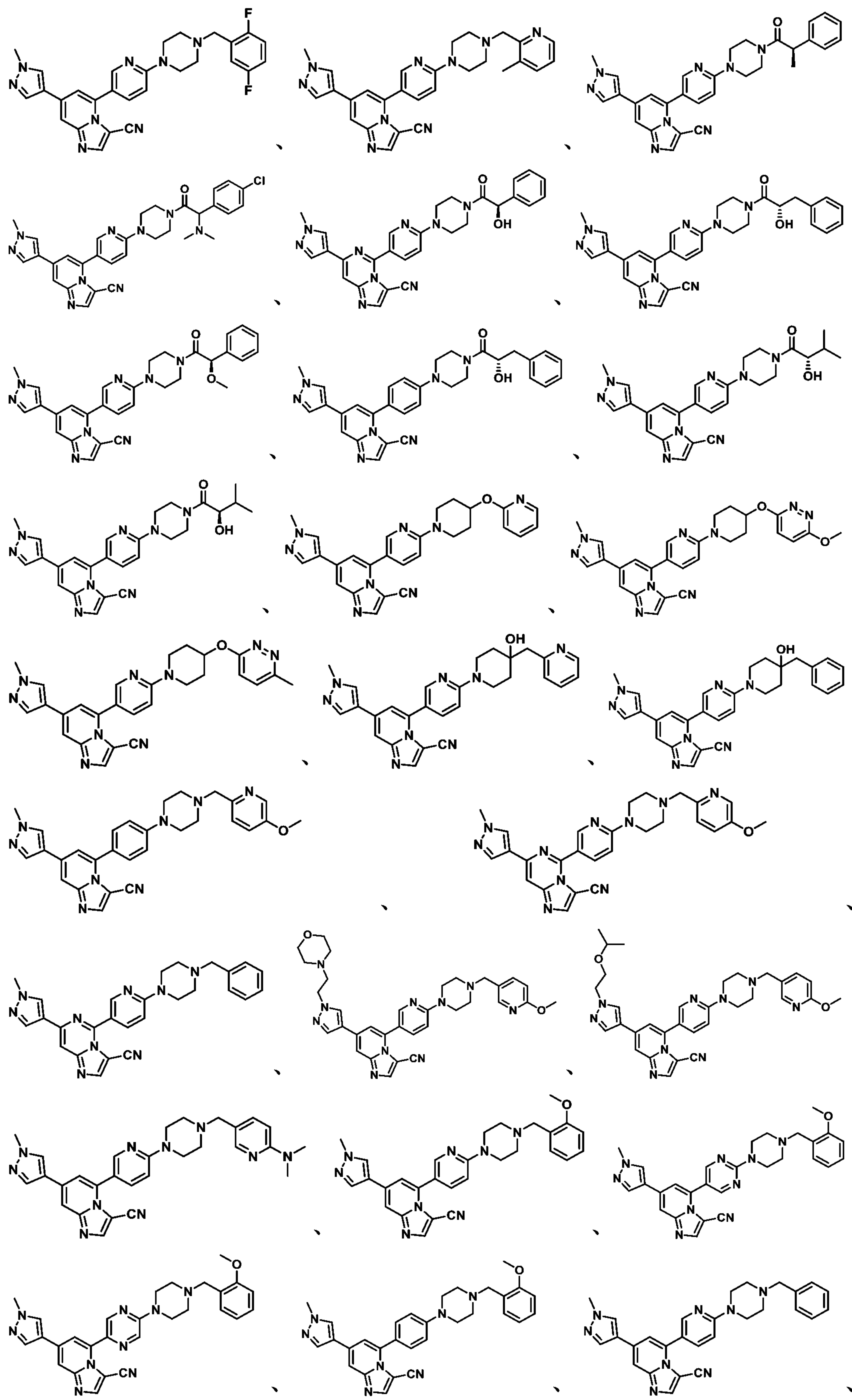
胺甲基、苯基、苄基和 ，其中每個烷基、苯基和苄基是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^Y 的取代基取代。

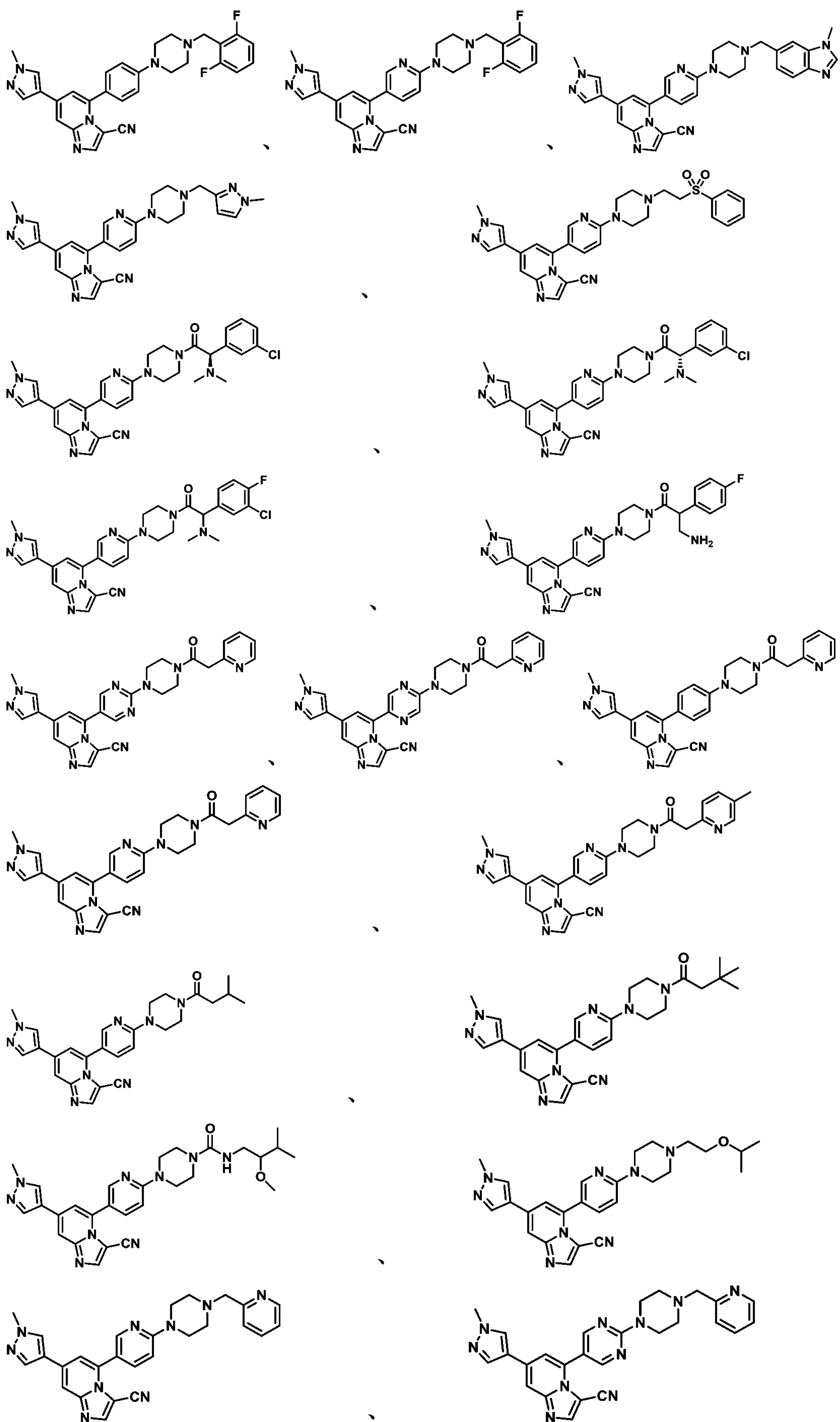
【第26項】如請求項 20-25 中任一項的化合物或其藥學上可接受的

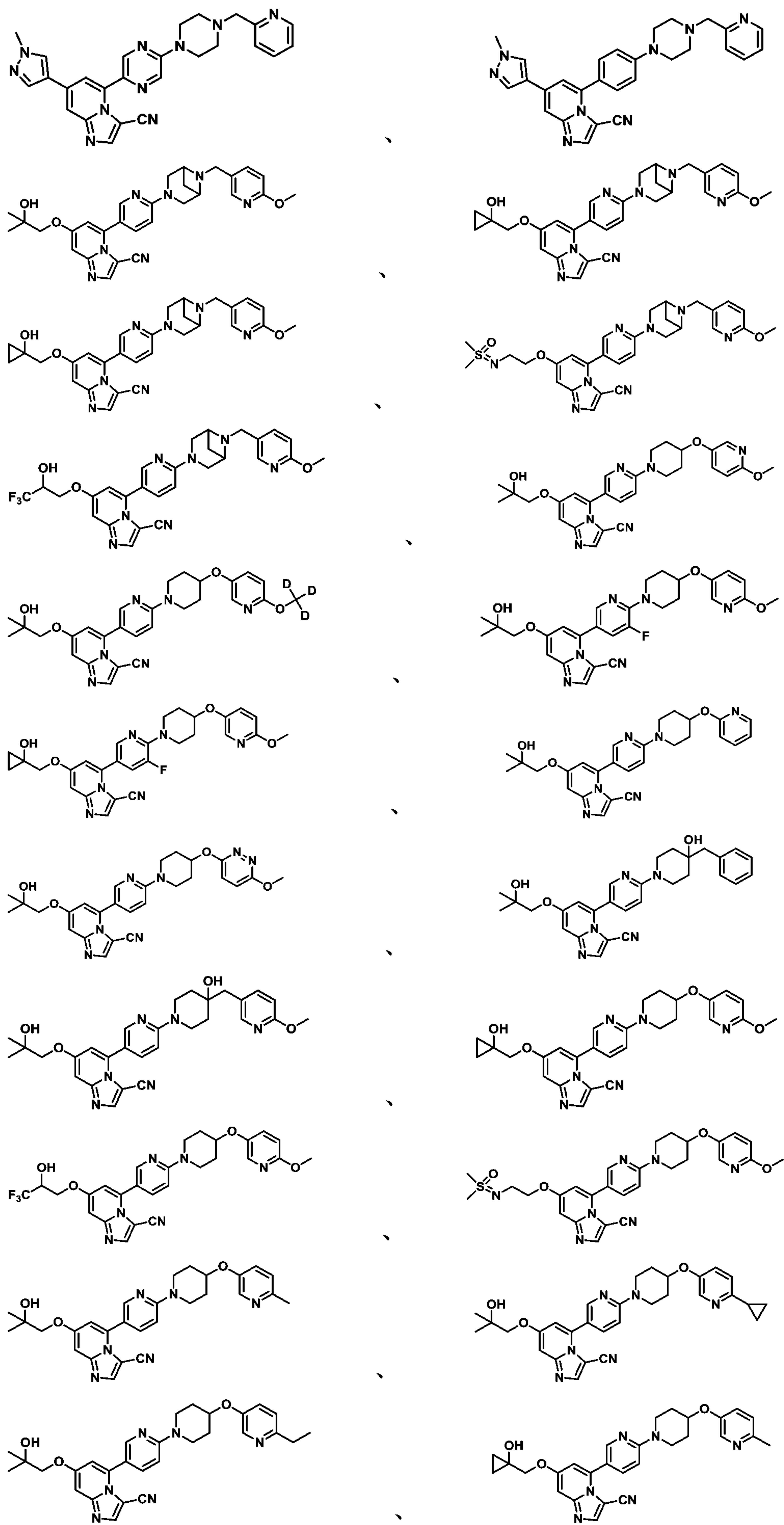


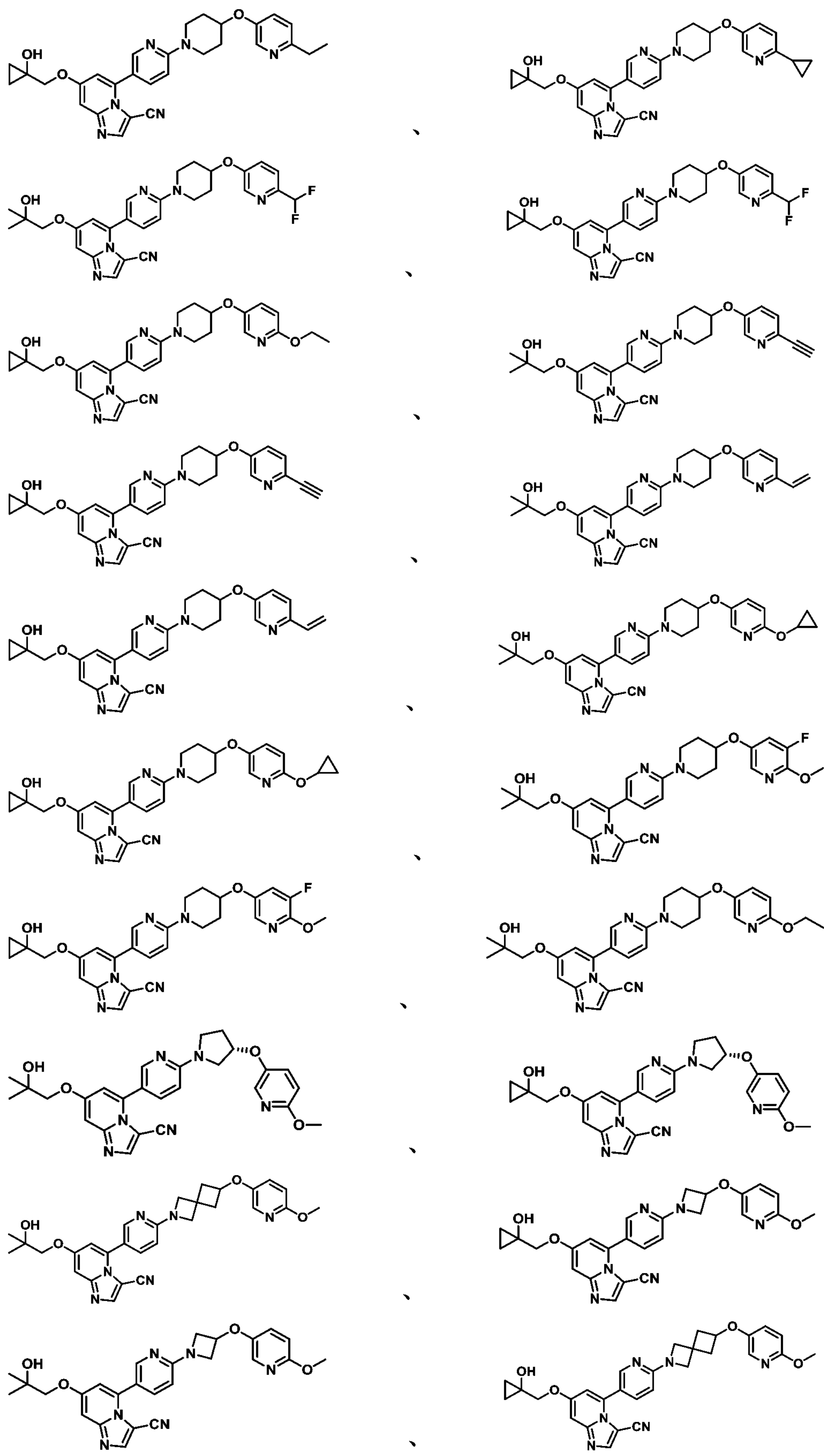
【第27項】一種化合物，選自：

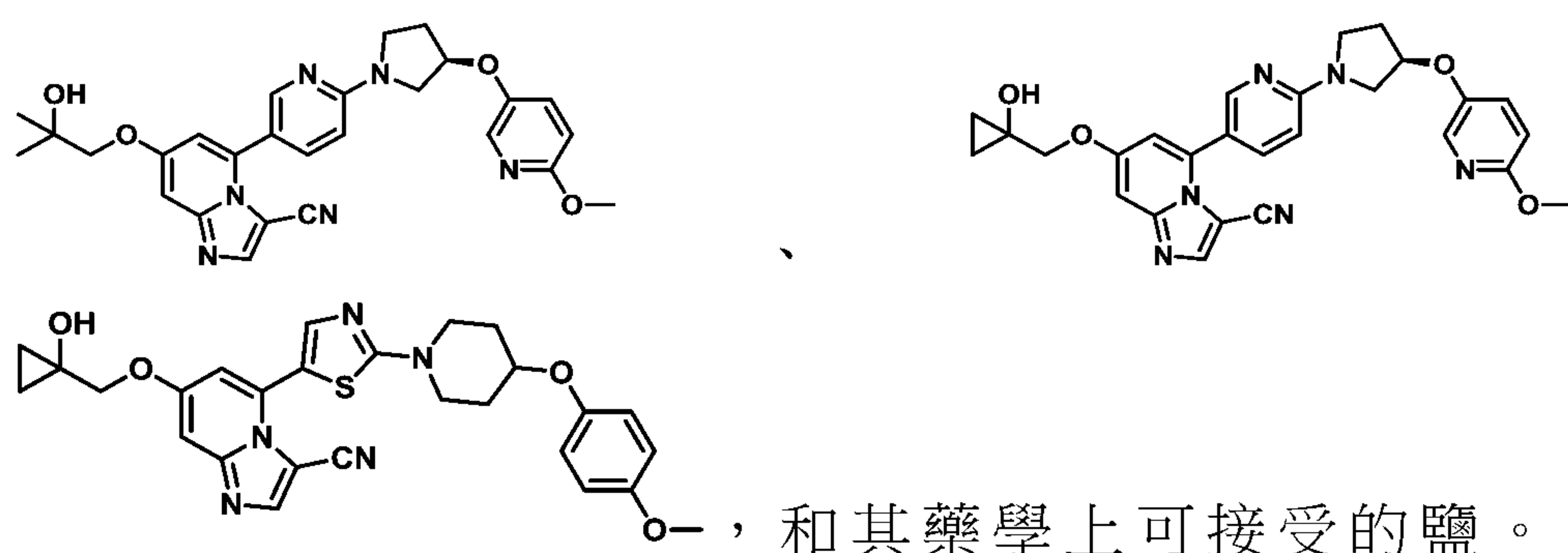












- 【第28項】一種藥物組成物，包含請求項1-27中的任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，和至少一種藥學上可接受的載體。
- 【第29項】一種治療、改善或預防對抑制RET有反應的病況的方法，包括對有此需要的個體給予有效量的請求項1-27中的任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽或者其至少一種藥物組成物，且任選地與第二治療劑組合。
- 【第30項】一種請求項1-27中的任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽在製備用於治療由RET媒介疾病的藥物中的用途。

【發明說明書】

【中文發明名稱】 作為RET激酶抑制劑的取代的咪唑[1,2-a]吡啶和[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶化合物

【技術領域】

【0001】 本申請要求美國臨時申請62/737,535和62/824,443的優先權，其全部內容透過引用整體併入本申請。

【0002】 本發明涉及一類可抑制RET激酶的新化合物或其藥學上可接受的鹽，其可用作藥物來治療過度增殖性疾病如癌症和發炎，或免疫和自體免疫疾病。

【先前技術】

【0003】 過度增殖性疾病如癌症和發炎吸引著學術界為其提供有效治療手段。並在這方面已做出努力，鑑定並標靶了在增殖性疾病中發揮作用的特定機制。

【0004】 轉染重排(RET)激酶是一種單次跨膜受體酪胺酸激酶，對於各種組織和細胞類型的正常發育、成熟和維持起重要作用。RET具有受體酪胺酸激酶的經典結構：富含半胱胺酸的類鈣黏蛋白細胞外結構域、跨膜區和催化酪胺酸激酶的細胞內區域。RET訊息可透過與一些可溶性蛋白質配體相結合而活化，所述配體為神經膠質細胞系衍生的神經營養因子(GDNF)家族(GFL)。該家族還包括

neurturin (NTRN)、青蒿琥酯(ARTN)和persephin (PSPN)。在RET被活化的過程中，GFL首先結合RET一個附加的輔受體，即GDNF家族受體 α (GFR α)家族的四成員之一，形成配體-輔受體複合物。而後，配體-輔受體複合物與RET的細胞外結構域結合，誘導RET二聚化和磷酸化，進而透過PI3K/Akt/mTOR和RAS/MAPK/ERK活化下游訊息傳遞途徑，或者招募CBL家族泛素連接酶。

【0005】 RET基因的改變，包括基因融合和單核苷酸改變，以多種方式增強RET訊息途徑的功能，進而促進激酶的活化和原癌基因的轉化。因此，RET基因改變加劇了許多對人類健康有負面影響的異常生理過程。現已發現異常的RET表現和/或活化與各種疾病的發生密切相關，如甲狀腺髓質癌、乳頭狀甲狀腺癌、2型多發性內分泌腫瘤、非小細胞肺癌、腸躁症後群等胃腸道疾病等。RET基因的改變可以作為標靶治療的預測性生物標記。當前已證明RET訊息途徑的抑制劑在多種臨床前癌症動物模型可作為有效治療方法。正在進行的臨床試驗也已證明，選擇性RET抑制劑對RET基因改變的腫瘤患者有益。

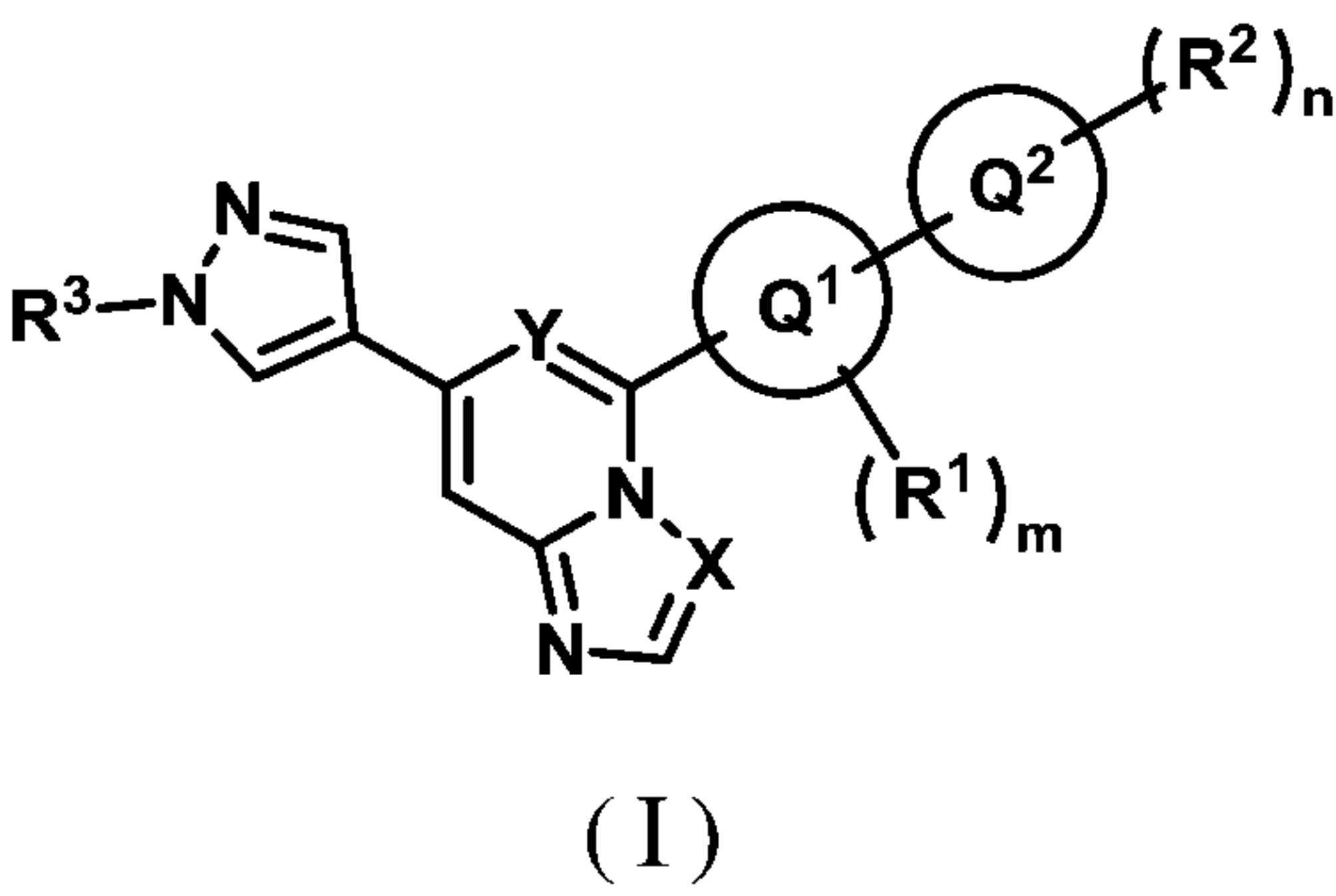
【0006】 雖然RET抑制劑在文獻中已有報導，如WO2009099801和WO2009003136，許多半衰期較短或者有毒性。因此，對新穎RET抑制劑的需求仍很迫切，其在治療異常增殖

疾病中，其在療效、穩定性、選擇性、安全性和藥效學特徵至少有一方面具有優勢。本發明涉及一類新穎RET抑制劑。

【發明內容】

【0007】 本發明涉及一類新穎化合物、其藥學可接受的鹽及其藥學組成物，以及作為藥物的應用。

【0008】 在一個方面，本發明提供式(I)所示的化合物：



或其藥學上可接受的鹽，其中：

Q¹選自芳基和雜芳基；

Q²是雜環基；

X選自CR⁴和N；

Y選自CR⁵和N；

L選自化學鍵、-(CR^{C0}R^{D0})_u-、-(CR^{C0}R^{D0})_uO(CR^{C0}R^{D0})_t-、
-(CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}(CR^{C0}R^{D0})_t-、-(CR^{C0}R^{D0})_uS(CR^{C0}R^{D0})_t-、
-(CR^{C0}R^{D0})_uC(O)NR^{A0}(CR^{C0}R^{D0})_t-、
-(CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}C(O)(CR^{C0}R^{D0})_t-、
-(CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}C(O)NR^{B0}(CR^{C0}R^{D0})_t-、

$-(\text{CR}^{\text{C}0}\text{R}^{\text{D}0})_{\text{u}}\text{S}(\text{O})_{\text{r}}(\text{CR}^{\text{C}0}\text{R}^{\text{D}0})_{\text{t}}-$ 、
 $-(\text{CR}^{\text{C}0}\text{R}^{\text{D}0})_{\text{u}}\text{S}(\text{O})_{\text{r}}\text{NR}^{\text{A}0}(\text{CR}^{\text{C}0}\text{R}^{\text{D}0})_{\text{t}}-$ 、
 $-(\text{CR}^{\text{C}0}\text{R}^{\text{D}0})_{\text{u}}\text{NR}^{\text{A}0}\text{S}(\text{O})_{\text{r}}(\text{CR}^{\text{C}0}\text{R}^{\text{D}0})_{\text{t}}-$ 和
 $-(\text{CR}^{\text{C}0}\text{R}^{\text{D}0})_{\text{u}}\text{NR}^{\text{A}0}\text{S}(\text{O})_{\text{r}}\text{NR}^{\text{B}0}(\text{CR}^{\text{C}0}\text{R}^{\text{D}0})_{\text{t}}-$ ；

每個 R^1 獨立選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、
 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、
芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、 CN 、 NO_2 、
 $-\text{NR}^{\text{A}1}\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{E}1})\text{R}^{\text{A}1}$ 、
 $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{\text{B}1})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A}1}\text{R}^{\text{B}1}$ 、
 $-\text{NR}^{\text{A}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{E}1})\text{NR}^{\text{A}1}\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}1}\text{C}(=\text{NR}^{\text{E}1})\text{R}^{\text{B}1}$ 、
 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{A}1}\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A}1}\text{R}^{\text{B}1}$ 、
 $-\text{NR}^{\text{A}1}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{A}1}\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}1}\text{C}(=\text{NR}^{\text{E}1})\text{NR}^{\text{A}1}\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{r}}\text{R}^{\text{A}1}$ 、
 $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E}1})\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{N}=\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{A}1}\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{A}1}$ 、
 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}1}\text{S}(\text{O})_{\text{r}}\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}1}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E}1})\text{R}^{\text{B}1}$ 、
 $-\text{S}(\text{O})_{\text{r}}\text{NR}^{\text{A}1}\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E}1})\text{NR}^{\text{A}1}\text{R}^{\text{B}1}$ 、
 $-\text{NR}^{\text{A}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{A}1}\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}1}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E}1})\text{NR}^{\text{A}1}\text{R}^{\text{B}1}$ 、
 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{A}1}\text{R}^{\text{B}1}$ 和 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{A}1})(\text{OR}^{\text{B}1})$ ，其中每個烷基、烯基、炔基、
環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立
選自 R^{X} 的取代基取代；

每個 R^2 獨立選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、 CN 、 NO_2 、 $-NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-OR^{A2}$ 、 $-C(O)R^{A2}$ 、 $-C(=NR^{E2})R^{A2}$ 、 $-C(=N-OR^{B2})R^{A2}$ 、 $-C(O)OR^{A2}$ 、 $-OC(O)R^{A2}$ 、 $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(O)R^{B2}$ 、 $-C(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{E2})R^{B2}$ 、 $-OC(O)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(O)OR^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(O)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(S)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-S(O)_rR^{A2}$ 、 $-S(O)(=NR^{E2})R^{B2}$ 、 $-N=S(O)R^{A2}R^{B2}$ 、 $-S(O)_2OR^{A2}$ 、 $-OS(O)_2R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}S(O)_rR^{B2}$ 、 $-NR^{A2}S(O)(=NR^{E2})R^{B2}$ 、 $-S(O)_rNR^{A2}R^{B2}$ 、 $-S(O)(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}S(O)_2NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}S(O)(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-P(O)R^{A2}R^{B2}$ 和 $-P(O)(OR^{A2})(OR^{B2})$ ，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自 R^X 的取代基取代；

R^3 獨立選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、 CN 、 NO_2 、 $-NR^{A3}R^{B3}$ 、 $-OR^{A3}$ 、 $-C(O)R^{A3}$ 、 $-C(=NR^{E3})R^{A3}$ 、 $-C(=N-OR^{B3})R^{A3}$ 、 $-C(O)OR^{A3}$ 、 $-OC(O)R^{A3}$ 、 $-C(O)NR^{A3}R^{B3}$ 、 $-NR^{A3}C(O)R^{B3}$ 、

-C(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}、-NR^{A3}C(=NR^{E3})R^{B3}、-OC(O)NR^{A3}R^{B3}、
-NR^{A3}C(O)OR^{B3}、-NR^{A3}C(O)NR^{A3}R^{B3}、-NR^{A3}C(S)NR^{A3}R^{B3}、
-NR^{A3}C(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}、-S(O)_rR^{A3}、-S(O)(=NR^{E3})R^{B3}、
-N=S(O)R^{A3}R^{B3}、-S(O)₂OR^{A3}、-OS(O)₂R^{A3}、-NR^{A3}S(O)_rR^{B3}、
-NR^{A3}S(O)(=NR^{E3})R^{B3}、-S(O)_rNR^{A3}R^{B3}、
-S(O)(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}、-NR^{A3}S(O)₂NR^{A3}R^{B3}、
-NR^{A3}S(O)(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}、-P(O)R^{A3}R^{B3}和
-P(O)(OR^{A3})(OR^{B3})，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環
基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自R⁶的取代
基取代；

R⁴和R⁵獨立選自氫、鹵素、CN、C₁₋₁₀烷基和C₃₋₁₀環烷基，其
中烷基和環烷基是未被取代的或被至少一個，獨立選自R^x的取代基
取代；

R⁶選自氫、鹵素、OH、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烷基
-C₁₋₄烷基、雜環基、雜環基-C₁₋₄烷基，其中每個烷基、環烷基和雜
環基是未被取代的或被至少一個，獨立選自R^x的取代基取代；

每個R^{A0}、R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{B0}、R^{B1}、R^{B2}和R^{B3}獨立選自氫、
C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄
烷基、雜環基、雜環基-C₁₋₄烷基、芳基、芳基-C₁₋₄烷基、雜芳基和
雜芳基-C₁₋₄烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、

芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^X 的取代基取代；

或每個“ R^{A0} 和 R^{B0} ”或“ R^{A1} 和 R^{B1} ”或“ R^{A2} 和 R^{B2} ”或“ R^{A3} 和 R^{B3} ”一起連同與它們相連的單個或多個原子共同構成一個含有0、1或2個額外的獨立選自氧、硫、氮和磷的雜原子的4-12員雜環，該環可以是未被取代的或被1、2或3個選自 R^X 的取代基取代；

每個 R^{C0} 和 R^{D0} 獨立選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^X 的取代基取代；

或每個 R^{C0} 和 R^{D0} 一起連同與它們相連的單個或多個碳原子共同構成一個含有0、1或2個獨立選自氧、硫和氮的雜原子的3-12員環，該環可以是未被取代的或被1、2或3個選自 R^X 的取代基取代；

每個 R^{E1} 、 R^{E2} 和 R^{E3} 獨立選自氫、 C_{1-10} 烷基、CN、 NO_2 、 $-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、 $-S(O)_rR^{a1}$ 、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{b1}$ 和 $-S(O)_rNR^{a1}R^{b1}$ ，其中烷基是未被取代的或被至少一個，獨立選自 R^X 的取代基取代；

每個 R^X 獨立選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、

芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、鹵素、CN、 NO_2 、
 $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)R^{a1}$ 、
 $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})R^{a1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=N-OR^{b1})R^{a1}$ 、
 $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)OR^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)R^{b1}$ 、
 $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)NR^{a1}R^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)R^{b1}$ 、
 $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})R^{b1}$ 、
 $-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)NR^{a1}R^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)OR^{b1}$ 、
 $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{b1}$ 、
 $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(S)NR^{a1}R^{b1}$ 、
 $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rR^{b1}$ 、
 $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})R^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tN=S(O)R^{a1}R^{b1}$ 、
 $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_2OR^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tOS(O)_2R^{b1}$ 、
 $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_rR^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$ 、
 $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rNR^{a1}R^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$ 、
 $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{b1}$ 、
 $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)R^{a1}R^{b1}$
和 $-(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)(OR^{a1})(OR^{b1})$ ，其中每個烷基、烯基、炔基、
環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立
選自 R^Y 的取代基取代；

每個 R^{a1} 和 R^{b1} 獨立選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自 R^Y 的取代基取代；

或每個 R^{a1} 和 R^{b1} 一起連同與它們相連的單個或多個原子共同構成一個含有0、1或2個額外的獨立選自氧，硫，氮和磷的雜原子的4-12員雜環，該環可以是未被取代的或被1、2或3個選自 R^Y 的取代基取代；

每個 R^{c1} 和 R^{d1} 獨立選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基，雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基，烯基，炔基，環烷基，雜環基，芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自 R^Y 的取代基取代；

或每個 R^{c1} 和 R^{d1} 一起連同與它們相連的單個或多個碳原子共同構成一個含有0、1或2個獨立選自氧，硫和氮的雜原子的3-12員環，該環可以是未被取代的或被1、2或3個選自 R^Y 的取代基取代；

每個 R^{e1} 獨立選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、CN、NO₂、-OR^{a2}、-SR^{a2}、-S(O)_rR^{a2}、-C(O)R^{a2}、-C(O)OR^{a2}、-S(O)_rNR^{a2}R^{b2}和-C(O)NR^{a2}R^{b2}；

每個 R^Y 獨立地選自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、鹵素、CN、NO₂、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tOR^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)R^{a2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=NR^{e2})R^{a2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=N-OR^{b2})R^{a2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)OR^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tOC(O)R^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)R^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(=NR^{e2})R^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tOC(O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)OR^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(S)NR^{a2}R^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_rR^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tN=S(O)R^{a2}R^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_2OR^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tOS(O)_2R^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)_rR^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_rNR^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)_2NR^{a2}R^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tP(O)R^{a2}R^{b2}$
和 $-(CR^{c2}R^{d2})_tP(O)(OR^{a2})(OR^{b2})$ ，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立

選自羥基、CN、胺基、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基、二(C_{1-10} 烷基)胺基的取代基取代；

每個 R^{a2} 和每個 R^{b2} 獨立選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基、二(C_{1-10} 烷基)胺基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、烷氧基、環烷氧基、烷硫基、環烷硫基、烷胺基、環烷胺基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自鹵素、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、羥基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基和二(C_{1-10} 烷基)胺基的取代基取代；

或每個 R^{a2} 和 R^{b2} 一起連同與它們相連的單個或多個原子共同構成一個含有0、1或2個額外的獨立選自氧，硫，氮和磷的雜原子的4-12員雜環，該環可以是未被取代的或被1或2個選自鹵素、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、羥基、 C_{1-10} 烷氧

基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基和二(C_{1-10} 烷基)胺基的取代基取代；

每個 R^{c2} 和 R^{d2} 獨立選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基、二(C_{1-10} 烷基)胺基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、烷氧基、環烷氧基、烷硫基、環烷硫基、烷胺基、環烷胺基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自鹵素、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、羥基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基，胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基和二(C_{1-10} 烷基)胺基的取代基取代；

或每個 R^{c2} 和 R^{d2} 一起連同與它們相連的單個或多個碳原子共同構成一個含有0、1或2個獨立選自氧，硫和氮的雜原子的3-12員環，該環可以是未被取代的或被1或2個選自鹵素、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、羥基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基和二(C_{1-10} 烷基)胺基的取代基取代；

每個 R^{e2} 獨立選自氫、CN、 NO_2 、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)C_{3-10}$ 環烷基、 $-C(O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)OC_{3-10}$ 環烷基、 $-C(O)N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)N(C_{3-10} \text{ 環烷基})_2$ 、 $-S(O)_2C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2C_{3-10}$ 環烷基、 $-S(O)_2N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 和 $-S(O)_2N(C_{3-10} \text{ 環烷基})_2$ ；

m 選自 1、2 和 3；

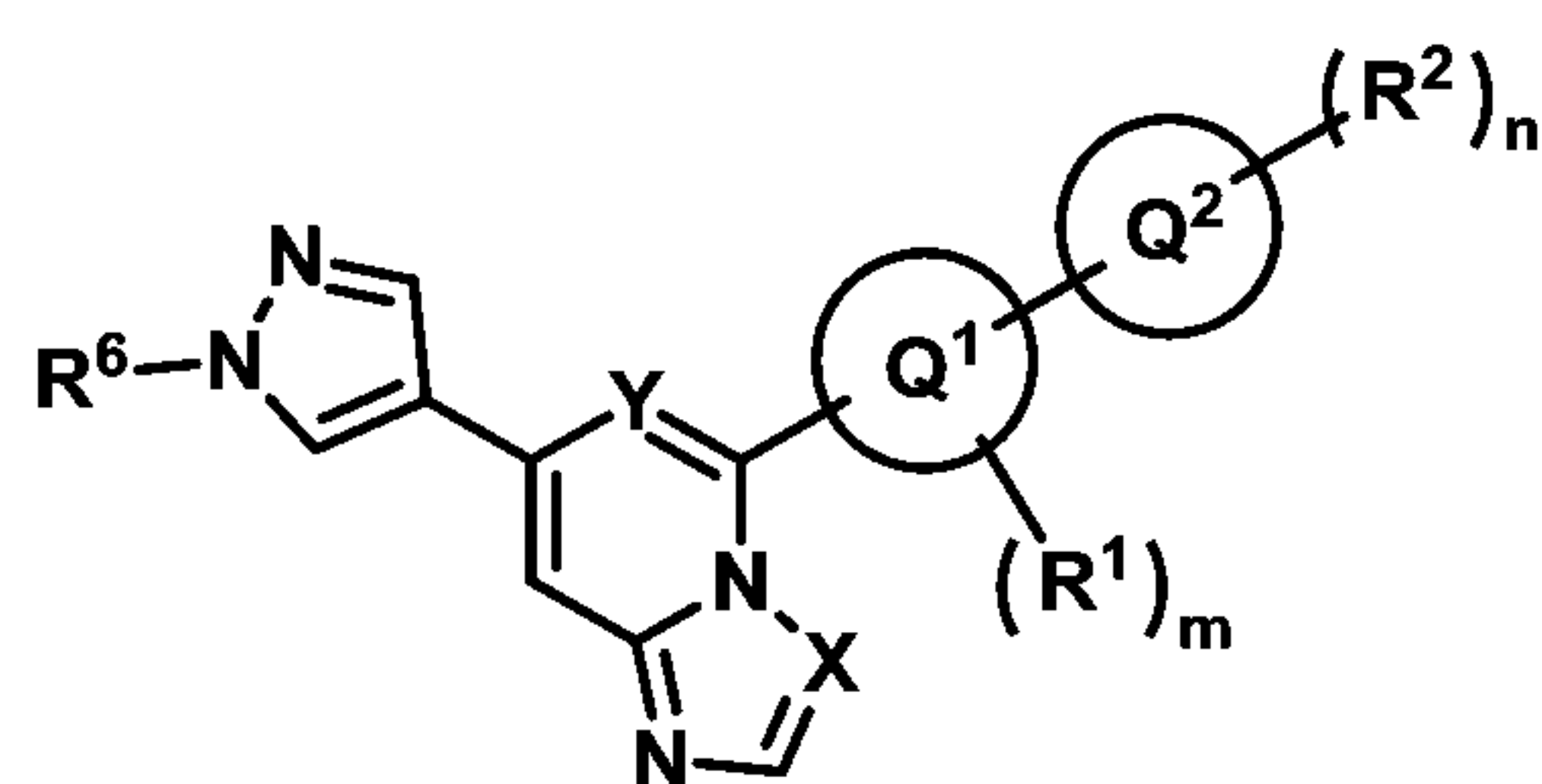
n 選自 1、2 和 3；

每個 r 獨立選自 0、1 和 2；

每個 t 獨立選自 0、1、2、3 和 4；

每個 u 獨立選自 0、1、2、3 和 4。

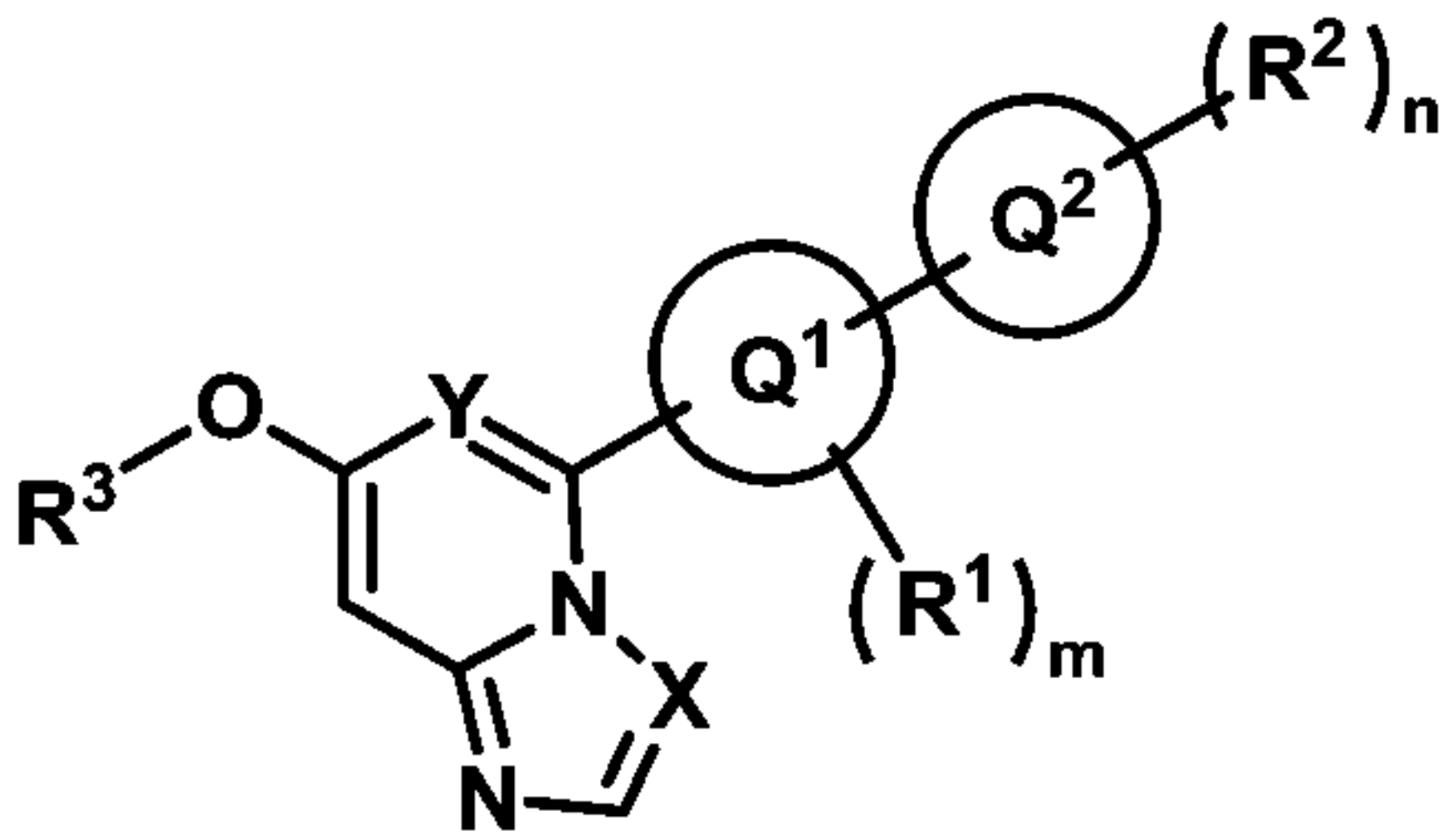
【0009】 在式(1)的一個實施例，本發明提供一個化合物或其藥學可接受的鹽，其中 L 是化學鍵， R^3 是吡唑基，化合物如式(II)所示：



(II)

其中 Q^1 、 Q^2 、X、Y、 R^1 、 R^2 、 R^6 、n 和 m 的定義與式(I)相同。

【0010】 在式(1)的一個實施例，本發明提供一個化合物或其藥學可接受的鹽，其中 L 是 O，化合物如式(III)所示：



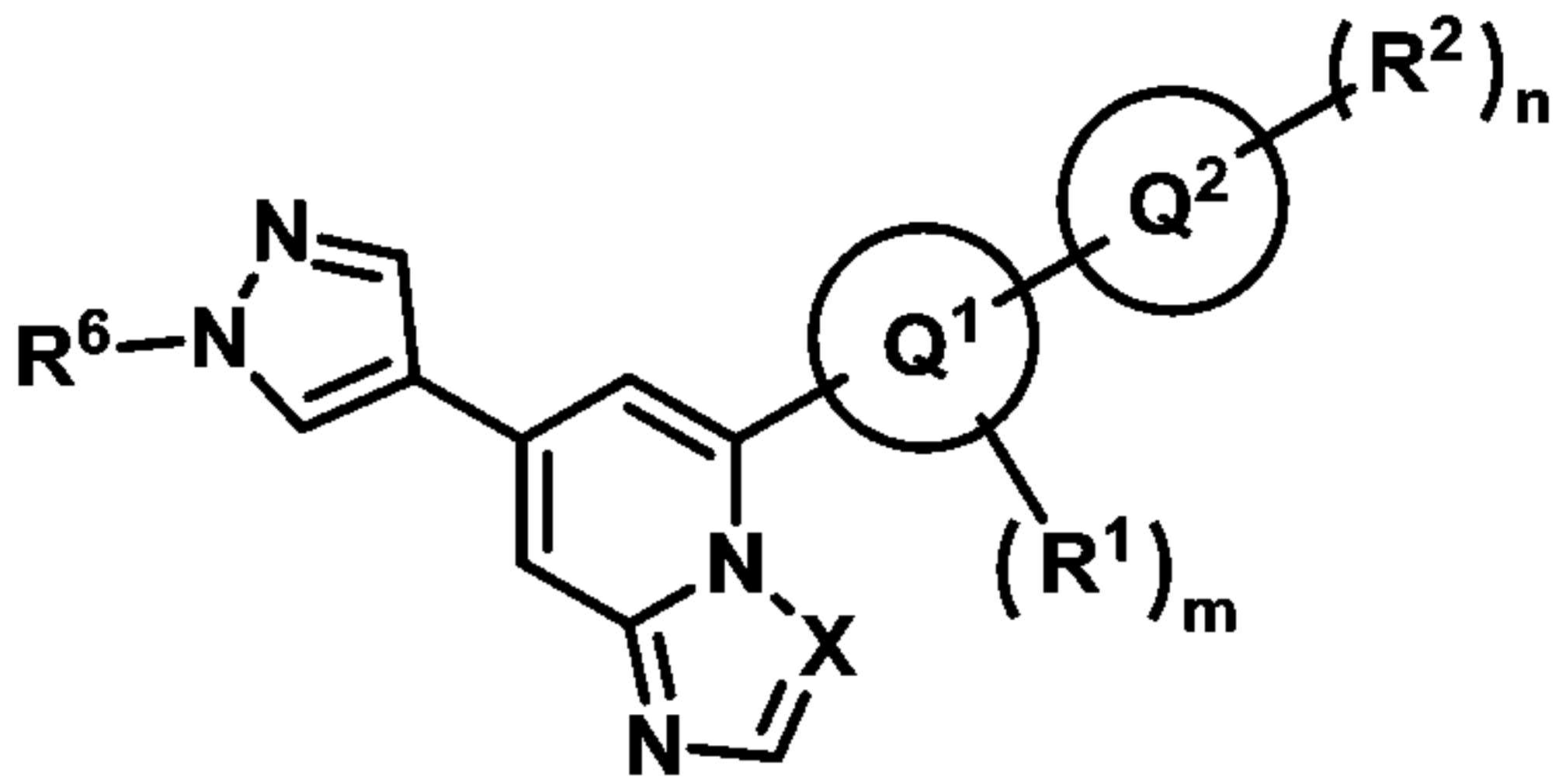
(III)

其中 Q^1 、 Q^2 、 X 、 Y 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 n 和 m 的定義與式(I)相同。

【0011】 在式(1)的一個實施例，本發明提供一個化合物或其藥學可接受的鹽，

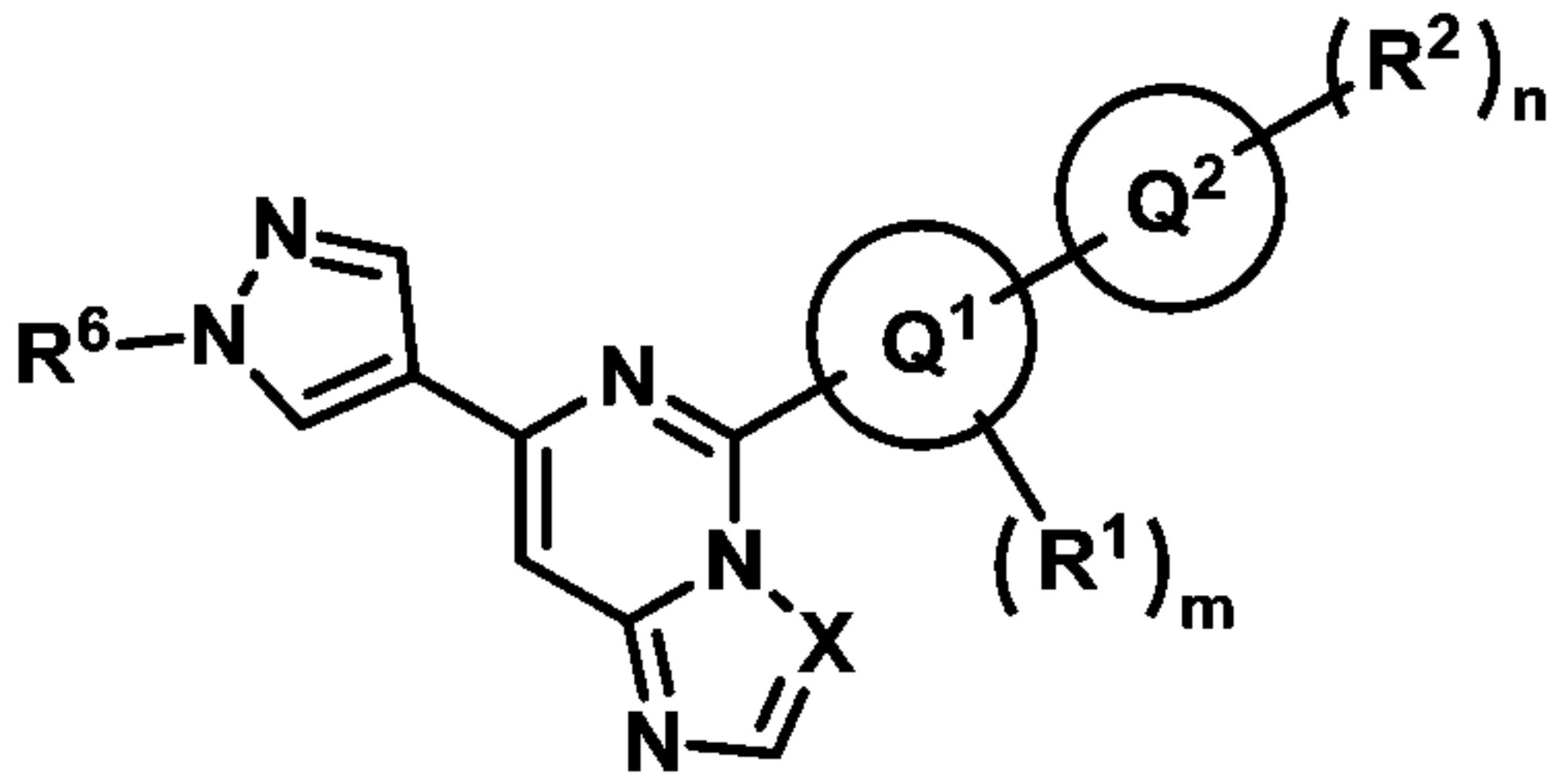
其中：

當 Y 是 CH ，化合物如式(IV)所示；



(IV)

當 Y 是 N ，化合物如式(V)所示；



(V)

其中 Q^1 、 Q^2 、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 n 和 m 的定義與式(I)相同。

【0012】 另一方面，本發明提供藥物組成物，其包含式(I)化合物或其至少一個藥學上可接受的鹽，和藥學上可接受的載體。

【0013】 另一方面，本發明提供用於調節RET激酶的方法，包括對有需要的系統或個體給予治療有效量的式(I)化合物或藥學上可接受的鹽或藥學組成物，從而調節RET激酶。

【0014】 本發明還提供了一種治療、改善或預防對抑制RET激酶反應的病症的方法，包括給予有需要的系統或個體有效量的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽或藥學組成物，或與另一治療藥物聯合使用，治療上述病症。

【0015】 或者，本發明提供了式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽用於製造治療RET激酶媒介病症的藥物的用途。在特定實施例中，所述化合物可單獨或與另一治療藥物聯合使用治療RET激酶媒介病症。

【0016】 或者，本發明提供了式(I)化合物用於治療RET激酶媒介病症。

【0017】 特定的，其中所述病症包括但不僅限於，自體免疫性疾病、移植疾病、感染性疾病或細胞增殖失調。

【0018】 此外，本發明提供了一種治療細胞增殖性病症的方法，該方法包括給予有需要的系統或個體有效量的式(I)化合物或其

藥學上可接受的鹽或藥學組成物，或與另一治療藥物聯合使用，治療上述病症。

【0019】 或者，本發明提供了式(I)化合物和/或藥學上可接受的鹽用於製造治療細胞增殖性病症的藥物的用途。在特定實施例中，所述化合物可單獨或與另一治療藥物聯合使用治療細胞增殖性病症，

【0020】 特定的，其中所述病症包括但不限於，淋巴瘤，骨肉瘤，黑色素瘤，或乳腺，腎，前列腺，結腸直腸，甲狀腺，卵巢，胰腺，神經元，肺，子宮或胃腸道腫瘤。

【0021】 在使用本發明所述化合物的上述方法中，式(I)化合物或藥學上可接受的鹽可給予由細胞或組織構成的系統，或包括哺乳動物個體，如人或動物在內的個體。

【實施方式】

術語

【0022】 除非另有定義，本專利使用的所有技術和科學術語與該領域專業人員通常理解的含義相同。除非另有說明，本專利參考的所有專利、專利申請、公開披露的資料等全文納入參考文獻。如本專利中同一術語有多個定義，以本節中的定義為準。

【0023】 需要理解的是，前文的一般描述和後文的詳細描述僅僅是解釋性的，對任何申請專利範圍都無限制性。在本專利申請中，

使用的單數包含複數，除非另有說明。需要注意的是，說明書和所附申請專利範圍中，單數形式指代如“一”、“一個”、“這個”，包含複數指代，除非文中另有說明。還需注意的是，“或”代表“和/或”，除非另有說明。此外，“包含”、“包括”等類似術語不是限制性的。

【0024】 除非另有說明，本專利使用的質譜、核磁共振、高效液相層析、紅外和紫外/可見光譜和藥理學常規技術是現有技術。除非有特別定義，本專利中的分析化學、有機合成化學、藥物和製藥化學中所涉及的命名、實驗方法和技術均是已知的。標準技術可用於化學合成、化學分析、藥物製備、製劑和給藥，以及治療患者。反應和純化技術可參考製造商說明書，或參考已知常用技術，或參照本專利中描述方法實施。上述的技術和操作可運用已知常規的和本說明書中所引用文獻的方法實施。在說明書中，基團和取代基可由該領域專業人員選擇，以形成穩定結構和化合物。

【0025】 當用化學式指代取代基時，化學式中的取代基從左至右書寫與從右至左書寫相同。例如， CH_2O 與 OCH_2 相同。

【0026】 “取代”是指氫原子被取代基取代。需要注意的是，特定原子上的取代基是被其原子價限制的。

【0027】 本文使用的術語“ C_{i-j} ”或“ $i-j$ 員”是指該部分具有 $i-j$ 個碳原子或 $i-j$ 個原子。例如，“ C_{1-6} 烷基”是指所述烷基具有1-6個碳原子。同樣， C_{3-10} 環烷基是指所述環烷基具有3-10個碳原子。

【0028】 當任何變量(如 **R**)出現在化合物的結構上超過一次時，其在每種情況下獨立定義。因此，例如，如果基團被0-2個**R**取代，則該基團可以任選地被至多兩個**R**取代，並且**R**在每種情況下具有獨立的選擇。另外，僅當這樣的組合將產生穩定的化合物時，才允許取代基和/或其變體的組合。

【0029】 “一個或多個”或“至少一個”是指一個，兩個，三個，四個，五個，六個，七個，八個，九個或更多個。

【0030】 除非另有說明，否則術語“雜”是指雜原子或雜原子基團(即含有雜原子的基團)，即碳和氫原子以外的原子或含有這些原子的基團。優選地，雜原子獨立地選自 **O**，**N**，**S**，**P**等。在涉及兩個或更多個雜原子的實施方案中，兩個或更多個雜原子可以是相同的，或者兩個或更多個雜原子可以部分不同或全部不同。

【0031】 “烷基”不論單獨使用或與其他術語合用，是指具有特定碳原子數的分支或直鏈飽和脂肪族烴基團。除另有注明外，“烷基”是指 C_{1-10} 烷基。例如，“ C_{1-6} 烷基”中的“ C_{1-6} ”指的是有1、2、3、4、5或6個碳原子的直鏈或分枝排列的基團。例如，“ C_{1-8} 烷基”包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、叔丁基、異丁基、戊基、己基、庚基和辛基。

【0032】 “環烷基”不論單獨使用或與其他術語合用，是指單環或橋聯飽和烴環體系。單環環烷基是包含3-10個碳原子的單環烴體

系，無雜原子，無雙鍵。單環系統的實例包括但不僅限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基和環辛基。橋環烷基是含有3-10個碳原子的多環體系，其含有一個或兩個伸烷基橋，每個伸烷基橋由1、2或3個碳原子組成，它們連接環系上兩個不相鄰的碳原子。環烷基可以與芳基或雜芳基稠合。在一些實施方案中，環烷基是苯并稠合的。橋環烷體系的代表性例子包含，但不僅限於，雙環[3.1.1]庚烷，雙環[2.2.1]庚烷，雙環[2.2.2]辛烷，雙環[3.2.2]壬烷，雙環[3.3.1]壬烷，雙環[4.2.1]壬烷，三環[3.3.1.03,7]壬烷，和三環[3.3.1.13,7]癸烷(金剛烷)。單環和橋環可透過環系中任意可取代的原子與母體分子部分相連。

【0033】 “烯基”不論單獨使用或與其他術語合用，是指含有2-10個碳原子且至少有一個碳碳雙鍵的非芳香直鏈、分支或環狀烴基。在一些實施例中，存在1個碳碳雙鍵，多達4個非芳香性的碳碳雙鍵可能存在。因此，“C₂₋₆烯基”是指含有2-6個碳原子的烯基。烯基基團包括但不限於乙烯基、丙烯基、丁烯基、2-甲基丁烯基和環己烯基。烯基中的直鏈、分枝或環狀部分可能含有雙鍵，且若標明取代烯基表示其可能被取代。

【0034】 “炔基”不論單獨使用或與其他術語合用，是指含有2-10個碳原子且至少一個碳碳三鍵的直鏈、分枝或環狀烴基。在一些實施例中，可存在多達3個碳碳三鍵。因此，“C₂₋₆炔基”指含有

2-6個碳原子的炔基。炔基基團包括但不限於乙炔基、丙炔基、丁炔基、3-甲基丁炔基等。炔基中的直鏈、分枝或環狀部分可能含有三鍵，若標明取代炔基表示其可能被取代。

【0035】 “鹵素”是指氟、氯、溴、碘。

【0036】 “烷氧基”，其單獨使用或與其他術語合用，是指與氧原子以單鍵相連的如上定義的烷基。烷氧基與分子透過氧原子相連。烷氧基可以表示為-O-烷基。“C₁₋₁₀烷氧基”是指含有1-10個碳原子的烷氧基，可為直鏈或分支結構。烷氧基包括但不僅限於，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基等。

【0037】 “環烷氧基”，其單獨使用或與其他術語合用，是指與氧原子以單鍵相連的如上定義的環烷基。環烷氧基與分子透過氧原子相連。環烷氧基可以表示為-O-環烷基。“C₃₋₁₀環烷氧基”是指含有3-10個碳原子的環烷氧基。環烷氧基可以與芳基或雜芳基稠合。在一些實施方案中，環烷氧基是苯并稠合的。環烷氧基包括但不僅限於，環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基等。

【0038】 “烷硫基”，其單獨使用或與其他術語合用，是指與硫原子以單鍵相連的如上定義的烷基。烷硫基與分子透過硫原子相連。烷硫基可以表示為-S-烷基。“C₁₋₁₀烷硫基”是指含有1-10個碳原子的烷硫基，可為直鏈或分支結構。烷硫基包括但不僅限於，甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基和己硫基等。

【0039】 “環烷硫基”，其單獨使用或與其他術語合用，是指與硫原子以單鍵相連的如上定義的環烷基。環烷硫基與分子透過硫原子相連。環烷硫基可以表示為-S-環烷基。“C₃₋₁₀環烷硫基”是指含有3-10個碳原子的環烷硫基。環烷硫基可以與芳基或雜芳基稠合。在一些實施方案中，環烷硫基是苯并稠合的。環烷硫基包括但不僅限於，環丙硫基、環丁硫基和環己硫基等。

【0040】 “烷胺基”，其單獨使用或與其他術語合用，是指與氮原子以單鍵相連的如上定義的烷基。烷胺基與另一分子透過氮原子相連。烷胺基可以表示為-NH(烷基)。“C₁₋₁₀烷胺基”是指含有1-10個碳原子的烷胺基，可為直鏈或分支結構。烷胺基包括但不僅限於，甲胺基、乙胺基、丙胺基、異丙胺基、丁胺基和己胺基等。

【0041】 “環烷胺基”，其單獨使用或與其他術語合用，是指與氮原子以單鍵相連的如上定義的環烷基。環烷胺基與另一分子透過氮原子相連。環烷胺基可以表示為-NH(環烷基)。“C₃₋₁₀環烷胺基”是指含有3-10個碳原子的環烷胺基。環烷基胺基可以與芳基或雜芳基稠合。在一些實施方案中，環烷基胺基是苯并稠合的。環烷胺基包括但不僅限於，環丙胺基、環丁胺基和環己胺基等。

【0042】 “二(烷基)胺基”，其單獨使用或與其他術語合用，是指與氮原子以單鍵相連的兩個如上定義的烷基。二(烷基)胺基與分子透過氮原子相連。二(烷基)胺基可以表示為-N(烷基)₂。“二(C₁₋₁₀

烷基)胺基”是指兩個烷基部分分別含有1-10個碳原子的二(C_{1-10} 烷基)胺基，可為直鏈或分支結構。

【0043】 “芳基”，其單獨使用或與其他術語合用，是指具有6、7、8、9、10、11、12、13或14個碳原子(“ C_{6-14} 芳基”基團)的單價、單環、雙環或三環的芳烴環系統，特別是具有6個碳原子的環(“ C_6 芳基”基團)，例如苯基；或具有10個碳原子的環(“ C_{10} 芳基”基團)，例如萘基；或具有14個碳原子的環(“ C_{14} 芳基”基團)，例如蒽基。芳基可以與環烷基或雜環基稠合。

【0044】 由取代的苯類衍生物形成的且在環原子上存在自由價電子的二價基團，被命名為取代的亞苯基基團。衍生自名字以“-基”結尾的一價多環烴基團的二價基團，其是在含有自由價電子上的碳原子上再去掉一個氫原子而得到的，其名稱為在單價基團名字加上“-亞(-idene)”，例如，有兩個連接位點的萘基就被稱為亞萘基。

【0045】 “雜芳基”，其單獨使用或與其他術語合用，是指具有5、6、7、8、9、10、11、12、13或14個環原子(“5至14員雜芳基”基團)的單價，單環，雙環或三環的芳環系統，特別是5或6或9或10個原子，並且含有至少一個可以相同或不同的雜原子，所述雜原子選自N，O和S。雜芳基可以與環烷基或雜環基稠合。在一些實施例中，“雜芳基”是指

5員到8員的芳香單環，該環含有選自N，O和S的，數目為1到4個，在某些實施例中為1到3個的雜原子，其餘均為碳原子；和

8員到-12員雙環，該環含有選自N，O和S的，數目為1到6個，在某些實施例中為1到4個的雜原子，或在某些實施例中為1到3個的雜原子，其餘均為碳原子，且其中至少有一個雜原子出現在芳環中；和

11員到14員三環，該環含有選自N，O和S的，數目為1到8個，在某些實施例中為數目為1到6個，或在某些實施例中為數目為1到4個，或在某些實施例中為1到3個的雜原子，其餘均為碳原子。

【0046】 當雜芳基中S和O的總數大於1時，這些雜原子彼此不相鄰。在一些實施例中，雜芳基中S和O的總數不大於2。在一些實施例中，雜芳基中S和O的總數不大於1。

【0047】 雜芳基的例子包括但不限於2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，2-吡嗪基，3-吡嗪基，2-嘧啶基，4-嘧啶基，5-嘧啶基，6-嘧啶基，1-吡唑基，3-吡唑基，4-吡唑基，5-吡唑基，1-咪唑基，2-咪唑基，4-咪唑基，5-咪唑基，噻嗪基，三嗪基，吡咯基，噁唑基，異噁唑基，噻唑基，異噻唑基，噻二唑基，三唑基，四唑基，噻吩基，呋喃基。

【0048】 進一步地，雜芳基包括但不限於吡啶基，苯并噻吩基，苯并呋喃基，苯并咪唑基，苯并三唑基，喹啉基，喹啉基和異喹啉基。“雜芳基”包括任何含氮雜芳基的N氧化衍生物。

【0049】 一價雜芳基基團的命名以“-基”結尾，其衍生的二價基團的就是在含有自由價電子上的碳原子上再去掉一個氫原子而得到的，該二價基團的命名系在一價基團的名稱加上“-亞(-idene)”，例如：有兩個連接位點的吡啶基被稱為吡啶亞基。

【0050】 “雜環”(和由此衍變的如“雜環的”或“雜環基”)泛指飽和或不包含、單環或多環(如：雙環)的環狀脂肪烴系統，通常有3至12個環原子，至少含有1個(如：2，3或4個)獨立地選自氧、硫、氮和磷的雜原子(優先氧，硫，氮)。在多環系統中兩個或更多個環可以透過稠合、橋接或螺環鏈接，雜環可以與芳基或雜芳基稠合。在一些實施例中，雜環是苯并稠合的。雜環還包括被一個或多個氧代或亞胺基部分取代的環系。在一些實施例中，雜環中的C，N，S和P原子任選被氧代取代。在一些實施例中，雜環中的C，S和P原子任選地被亞胺基取代，且亞胺基可以是未取代的或取代的。雜環上的碳原子或雜原子均可可是聯接位點，前提是形成一個穩定的結構。當雜環上有取代基時，該取代基可以和雜環上的任何雜原子或碳原子連接，前提是形成一個穩定的化學結構。

【0052】 此處所用的“芳基-烷基”是指如上定義的芳基取代的如上定義的烷基。示例的芳烷基包括但不僅限於苄基，苯乙基和萘甲基等。在一些實施中，芳烷基含7-20或7-11個碳原子。當使用“芳基C₁₋₄烷基”時，其中“C₁₋₄”是指烷基部分而不是芳基部分的碳原子數。

【0053】 此處所用的“雜環基-烷基”是指如上定義的雜環基取代如上定義的的烷基。當使用“雜環基C₁₋₄烷基”時，其中“C₁₋₄”是指烷基部分而不是雜環基部分的碳原子數。

【0054】 此處所用的“環烷基-烷基”是指如上定義的環烷基取代的如上定義的烷基。當使用“C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基”時，其中“C₃₋₁₀”是指環烷基部分而不是烷基部分的碳原子數。其中“C₁₋₄”是指烷基部分而不是環烷基部分的碳原子數。

【0055】 此處所用的“雜芳基-烷基”是指如上定義的雜芳基取代的如上定義的烷基。當使用“雜芳基-C₁₋₄烷基”時，其中“C₁₋₄”是指烷基部分而不是雜芳基部分的碳原子數。

【0056】 為避免歧義，例如：當提到烷基，環烷基，雜環基烷基，芳基，和/或其雜芳基取代時，其意是指每個這些基團單獨地取代，或是指這些基團混合取代。亦即：如果R是芳基-C₁₋₄烷基，並且可以是未取代的或被至少一個取代基取代，如1、2、3或4個獨立地選自R^x的取代基取代，應該理解，芳基部分可以是未取代的或被

至少一個，如1、2、3或4個獨自選自 R^X 的取代基取代，烷基部分也可為未被取代的或被至少一個，如1、2、3或4個獨自選自 R^X 的取代基取代。

【0057】 “藥學上可接受的鹽”，是指與藥學上可接受的無毒的鹼或酸，包括無機或有機鹼和無機或有機酸製成的鹽。無機鹼的鹽可以選自，例如：鋁、銨、鈣、銅、鐵、亞鐵、鋰、鎂、錳、二價錳、鉀、鈉、鋅鹽。進一步，藥學上可接受的無機鹼的鹽可選自銨，鈣，鎂，鉀，鈉鹽。在固體鹽中可能存在一個或多個晶體形態，或多晶型物，也有可能存在溶劑合物，如水合物的形式。藥學上可接受的有機無毒鹼的鹽可選自，例如：伯胺，仲胺和叔胺鹽，取代胺包括自然存在的取代胺，環胺，鹼性離子交換樹脂，如精胺酸，甜菜鹼，咖啡鹼，膽鹼， N,N' -二苄基乙二胺，二乙胺，2-二乙胺基乙醇，2-二甲胺基乙醇，乙醇胺，乙二胺， N -乙基嗎啉， N -乙基哌啶，葡萄糖胺，胺基葡萄糖，組胺酸，海巴明胺，異丙胺，離胺酸，甲基葡萄糖胺，嗎啉，哌嗪，哌啶，多胺樹脂，普魯卡因，嘌呤，可鹼，三乙胺，三甲胺，三丙胺，胺丁三醇。

【0058】 當本專利所指化合物是鹼時，需要與至少一種藥學上可接受的無毒酸製備其鹽，這些酸選自無機酸和有機酸。例如，選自醋酸，苯磺酸，苯甲酸，樟腦磺酸，檸檬酸，乙烷磺酸，富馬酸，葡萄糖酸，麩胺酸，氫溴酸，鹽酸，羥乙磺酸，乳酸，馬來酸，蘋

果酸，杏仁酸，甲烷磺酸，黏酸，硝酸，撲酸，泛酸，磷酸，琥珀酸，硫酸，酒石酸，對甲苯磺酸。在一些實施例中，可選擇這些酸，例如：檸檬酸，氫溴酸，鹽酸，馬來酸，磷酸，硫酸，富馬酸，酒石酸。

【0059】 化合物或其藥學上可接受的鹽的“給予”或“給藥”是指為需要治療的個體提供本發明中的化合物或其藥學可接受的鹽。

【0060】 “有效量”是指化合物或其藥學上可接受的鹽能夠引起組織、系統、動物或人類出現可被研究人員、獸醫、臨床醫生或其他臨床人員觀察到的生物學或醫學反應的劑量。

【0061】 “組成物”，包括：包含特定量的特定成分的產品，以及任何直接或間接這些特定量的特定成分的組合而成的產品。藥物組成物，包含：包含有效成分和作為載體的惰性成分的產品，以及任何兩個或兩個以上的成分直接或間接，透過組合、複合或聚集而製成的產品，或透過一個或更多的成分分解產生的產品，或透過一個或更多的成分發生其他類型反應或相互作用產生的產品。

【0062】 “藥學可接受”是指與製劑中的其它組分相容，並且對使用者無不可接受的毒害。

【0063】 “個體”是指患有疾病、病症之類的個體，包括哺乳動物和非哺乳動物。哺乳動物包括，但不僅限於，哺乳類的任何成員：人類，非人類的靈長類動物如黑猩猩，和其他猿類和猴子；農場動

物如牛、馬、綿羊、山羊、豬；家畜如兔、狗和貓；實驗動物包括嚙齒類如大鼠、小鼠和豚鼠等。非哺乳類動物包括，但不僅限於，鳥類、魚類等。本發明的一個實施例中，哺乳動物為人類。

【0064】 “治療”包括緩解、減輕或改善疾病或症狀，預防其他症狀，改善或預防症狀的潛在代謝因素，抑制疾病或症狀，例如，阻止疾病或症狀發展，減輕疾病或症狀，促進疾病或症狀緩解，或使疾病或症狀的病徵停止，和延伸至包括預防。“治療”還包括實現治療性獲益和/或預防性獲益。治療性獲益是指根除或改善所治療的病徵。此外，治療性獲益透過根除或改善一個或多個與潛在疾病相關的生理病徵達到，儘管患者可能仍患有潛在疾病，但可觀察到患者疾病的改善。預防性獲益是指，患者為預防某種疾病風險而使用組成物，或患者出現一個或多個疾病生理病症時使用，儘管尚未診斷此疾病。

【0065】 “保護基”(Pg)是指一類用於與化合物上其它官能基反應而阻隔或保護特定官能基的取代基。例如，“胺基保護基”是指聯接在胺基上阻隔或保護化合物上胺基官能基的取代基。適合的胺基保護基團包括乙醯基、三氟乙醯基，叔丁氧羰基(BOC)，苄氧羰基(CBZ)和9-芴基甲氧基羰基保護基(Fmoc)。同樣，“羥基保護基”是指一類羥基取代基可有效阻擋或保護羥基功能。適當的保護基包括但不限於乙醯基和矽烷基。“羧基保護基”是指一類羧基取代基能有

效阻擋或保護羧基的功能。常用羧基保護基包括-CH₂CH₂SO₂Ph，
氰乙基，2-(三甲矽基)乙基，2-(三甲矽基)乙氧基甲基，2-(對甲苯
磺醯基)乙基，2-(對硝基苯亞磺醯基)乙基，2-(二苯基膦)-乙基，硝
基乙基等。對於保護基的一般描述和使用說明，見參考文獻：T. W.
Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley
& Sons, New York, 1991。

【0066】 “NH保護基”包含，但不僅限於，三氯乙氧羰基、三溴
乙氧羰基、苄氧羰基、對硝基苄甲醯基、鄰溴苄氧羰基、氯乙醯基、
二氯乙醯基、三氯乙醯基、三氟乙醯基、苄乙醯基、甲醯基、乙醯
基、苄甲醯基、叔戊氧羰基、叔丁氧羰基、對甲氧基苄氧羰基、3,4-
二甲氧基苄氧羰基、4-(苯偶氮基)苄氧羰基、2-糠基氧羰基、二苯
基甲氧羰基、1,1-二甲基丙氧基羰基、異丙氧羰基、鄰苯二甲醯基、
琥珀醯基、丙胺醯基、亮胺醯基、1-金剛烷氧羰基、8-喹啉基氧羰
基、苄基、二苯甲基、三苯甲基、2-硝基苯硫基、甲磺醯基、對甲
苯磺醯基、N,N-二甲基胺基亞甲基、苯亞甲基、2-羥基苯亞甲基、
2-羥基-5-氯苯亞甲基、2-羥基-1-萘基亞甲基、3-羥基-4-吡啶基亞
甲基、亞環己基、2-乙氧基羰基亞環己基、2-乙氧基羰基亞環戊基、
2-乙醯基亞環己基、3,3-二甲基-5-氧亞環己基、二苯基磷醯基、二
苄基磷醯基、5-甲基-2-氧基-2*H*-1,3-二氧環戊烯-4-基-甲基、三甲
基矽烷基、三乙基矽烷基和三苯基矽烷基。

【0067】 “C(O)OH”保護基包含，但不僅限於，甲基、乙基、正丙基、異丙基、1,1-二甲基丙基、正丁基、叔丁基、苯基、萘基、苄基、二苯甲基、三苯甲基、對硝基苄基、對甲氧基苄基、雙(對甲氧基苯基)甲基、乙醯甲基、苯甲醯甲基、對硝基苯甲醯甲基、對溴苯甲醯甲基、對甲磺醯苯甲醯甲基、2-四氫吡喃基、2-四氫呋喃基、2,2,2-三氯乙基、2-(三甲基矽烷基)乙基、乙醯氧基甲基、丙醯氧基甲基、新戊醯氧基甲基、鄰苯二甲醯亞胺甲基、琥珀醯亞胺甲基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、甲氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基、苄基氧基甲基、甲基硫基甲基、2-甲基硫基乙基、苯基硫基甲基、1,1-二甲基-2-丙烯基、3-甲基-3-丁烯基、烯丙基、三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、二乙基異丙基矽烷基、叔丁基二甲基矽烷基、叔丁基二苯基矽烷基、二苯基甲基矽烷基和叔丁基甲氧基苯基矽烷基。

【0068】 “OH或SH”保護基包含，但不僅限於，苄氧羰基、4-硝基苄氧羰基、4-溴苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、3,4-二甲氧基苄氧羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧羰基、1,1-二甲基丙氧基羰基、異丙氧羰基、異丁氧羰基、二苯基甲氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2,2,2-三溴乙氧基羰基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基羰基、2-(苯磺醯基)乙氧基羰基、2-(三苯基磷鎢基)乙氧基羰基、2-糠基氧基羰基、1-金剛烷氧基羰基、乙烯基氧基羰基、烯丙基氧

基羰基、4-乙氧基-1-萘基氧基羰基、8-喹啉基氧基羰基、乙醯基、甲酸基、氯乙醯基、二氯乙醯基、三氯乙醯基、三氟乙醯基、甲氧基乙醯基、苯氧基乙醯基、特戊醯基、苯甲醯基、甲基、叔丁基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基矽烷基乙基、1,1-二甲基-2-丙烯基、3-甲基-3-丁烯基、烯丙基、苄基(苯基甲基)、對甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、二苯基甲基、三苯基甲基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、四氫噻喃基、甲氧基甲基、甲基硫基甲基、苄基氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、2,2,2-三氯-乙氧基甲基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基、1-乙氧基乙基、甲磺醯基、對甲苯磺醯基、三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、二乙基異丙基矽烷基、叔丁基二甲基矽烷基、叔丁基二苯基矽烷基、二苯基甲基矽烷基和叔丁基甲氧基苯基矽烷基。

【0069】 本發明化合物中可能存在幾何異構體。本發明化合物可能存在E或Z構型的碳-碳雙鍵或碳-氮雙鍵，其中“E”代表按Cahn-Ingold-Prelog優先規則，較優的取代基在碳-碳雙鍵或碳-氮雙鍵的異側，而“Z”代表較優的取代基在碳-碳雙鍵或碳-氮雙鍵的同側。本發明化合物也可能以“E”和“Z”異構體的混合物形式存在。環烷基或雜環基周圍的取代基可以定為順式或反式構型。此外，本發明包括由金剛烷環系周圍取代基排列不同形成的不同異構體及其混合物。金剛烷環系中的一個單環周圍的兩個取代基被定為Z或E相對

構型。例如，見C. D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W. J. le Noble J. Org. Chem. 1998, 63, 2758-2760。

【0070】 本發明化合物可能含有R或S構型的不對稱取代的碳原子，“R”和“S”的定義見IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10。含有不對稱取代碳原子的化合物，若R和S構型的量相同，則為外消旋體。若其中一種構型比另一構型的量更多，則掌性碳原子的構型以量多的構型表示，優選對映體過量約85-90%，更優選約95-99%，進一步約99%以上。因此，本發明包含外消旋混合物、相對和絕對立體異構體、和相對和絕對立體異構體的混合物。

同位素富集或標記化合物

【0071】 本發明化合物可以同位素標記或富集的形式存在，包含一個或多個與自然界最普遍原子質量和質量數不同的原子。同位素可以為放射性或非放射性同位素。原子如氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素包括，但不僅限於， ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。含有這些原子的其他同位素和/或其他原子也在本發明範圍內。

【0072】 在另一實施例中，同位素標記化合物含有氘(^2H)、氚(^3H)或 ^{14}C 同位素。本發明的同位素標記化合物可使用該領域專業人

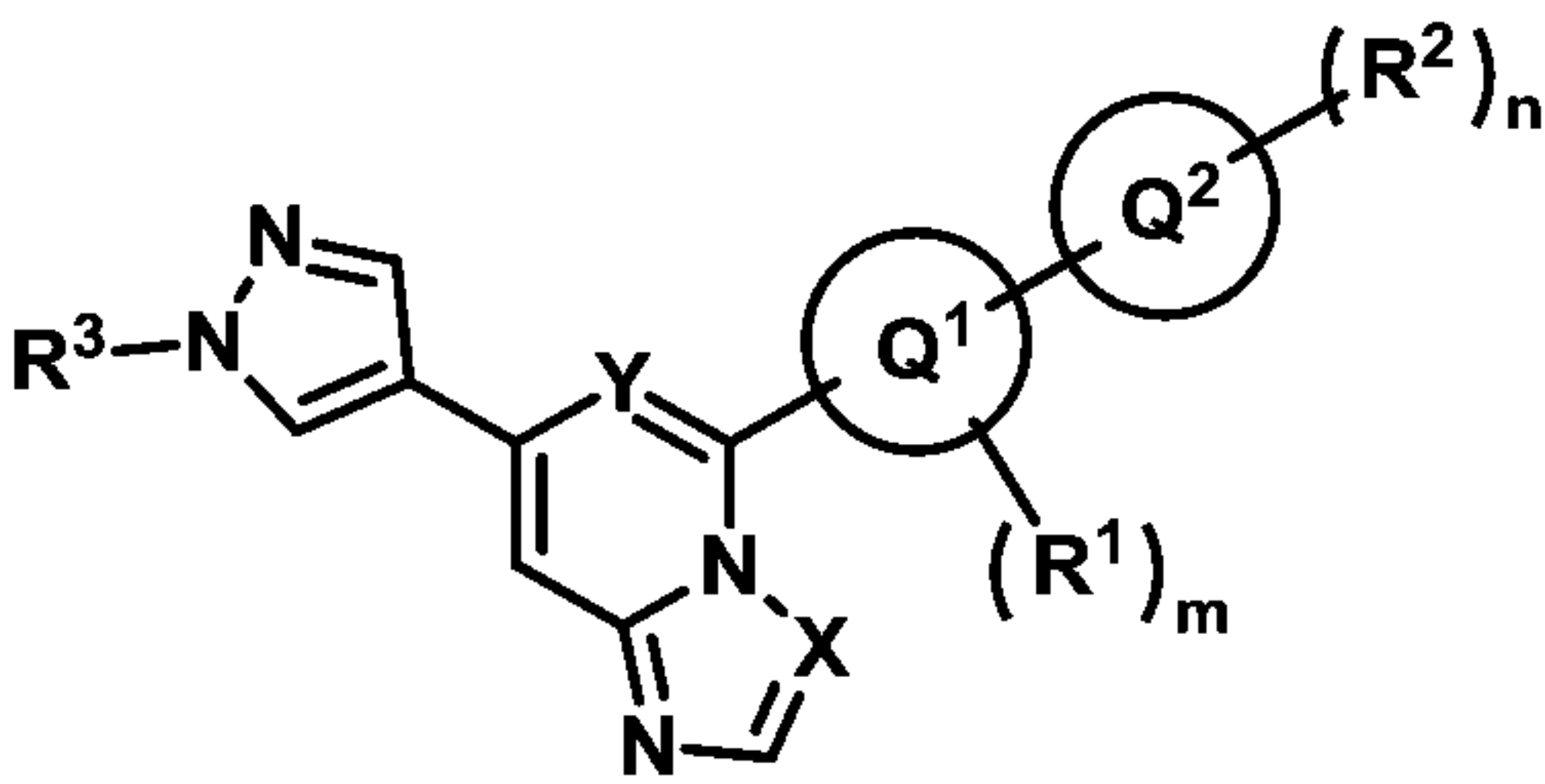
員熟知的方法獲得。這些同位素標記化合物可透過參照本發明實施例和反應圖示，將非標記試劑替換為同位素標記試劑而得到。在某些例子中，可用同位素標記試劑處理化合物，將原子替換為同位素原子，例如，將氫替換為氘可透過氘代酸如 D_2SO_4/D_2O 的作用交換。

【0073】 本發明同位素標記化合物可作為PI3K抑制劑藥效結合試驗的標準。含同位素的化合物可用於藥學研究，評估非同位素標記母體化合物的作用機制和代謝途徑，研究化合物的體內代謝結果(Blake et al. J. Pharm. Sci. 64, 3, 367-391 (1975))。這類代謝研究對於設計安全有效的治療藥物十分重要，可判斷是患者使用的體內活性化合物或是母體化合物的代謝產物具有毒性或致癌性(Foster et al., Advances in Drug Research Vol. 14, pp. 2-36, Academic press, London, 1985; Kato et al, J. Labelled Comp. Radiopharmaceut., 36(10):927-932 (1995); Kushner et al., Can. J. Physiol. Pharmacol, 77, 79-88 (1999))。

【0074】 此外，含非反射性活性同位素的藥物，例如氘代藥物，稱為“重藥(heavy drugs)”，可用於治療與PI3K活性相關的疾病和病症。化合物中某種同位素比例超過其自然豐度被稱為富集。富集的量包括但不僅限於，例如，從約0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、16、21、25、29、33、37、42、46、50、54、58、63、67、71、75、79、84、88、92、96至約100 mol %。

【0075】 藥物穩定的的同位素標記可以改變其物理化學性質，例如pKa和液體溶解性。如果同位素取代影響了配體-受體相互作用相關的區域，那麼這些作用和改變可能影響藥物分子的藥效反應。穩定同位素標記分子的某些物理性質與未標記分子不同，而化學和生物學性質相同，但有一個重要區別：由於重同位素的質量增加，任何包含重同位素和另一原子的化學鍵比輕同位素更強。相應的，代謝或酶轉化位點存在同位素會減緩該反應，從而與非同位素標記的化合物相比，可能改變其藥代動力學特徵或藥效。

【0076】 在實施方案(1)中，本發明提供式(I)所示的化合物：



(I)

或其藥學上可接受的鹽，其中：

Q¹選自芳基和雜芳基；

Q²是雜環基；

X選自CR⁴和N；

Y選自CR⁵和N；

L選自化學鍵、-(CR^{C0}R^{D0})_u-、-(CR^{C0}R^{D0})_uO(CR^{C0}R^{D0})_t-、
-(CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}(CR^{C0}R^{D0})_t-、-(CR^{C0}R^{D0})_uS(CR^{C0}R^{D0})_t-、



環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自 R^X 的取代基取代；

每個 R^2 獨立選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、CN、 NO_2 、 $-NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-OR^{A2}$ 、 $-C(O)R^{A2}$ 、 $-C(=NR^{E2})R^{A2}$ 、 $-C(=N-OR^{B2})R^{A2}$ 、 $-C(O)OR^{A2}$ 、 $-OC(O)R^{A2}$ 、 $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(O)R^{B2}$ 、 $-C(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{E2})R^{B2}$ 、 $-OC(O)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(O)OR^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(O)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(S)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-S(O)_rR^{A2}$ 、 $-S(O)(=NR^{E2})R^{B2}$ 、 $-N=S(O)R^{A2}R^{B2}$ 、 $-S(O)_2OR^{A2}$ 、 $-OS(O)_2R^{A2}$ 、 $-NR^{A2}S(O)_rR^{B2}$ 、 $-NR^{A2}S(O)(=NR^{E2})R^{B2}$ 、 $-S(O)_rNR^{A2}R^{B2}$ 、 $-S(O)(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}S(O)_2NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}S(O)(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-P(O)R^{A2}R^{B2}$ 和 $-P(O)(OR^{A2})(OR^{B2})$ ，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自 R^X 的取代基取代；

R^3 獨立選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、CN、 NO_2 、 $-NR^{A3}R^{B3}$ 、

-OR^{A3}、-C(O)R^{A3}、-C(=NR^{E3})R^{A3}、-C(=N-OR^{B3})R^{A3}、
-C(O)OR^{A3}、-OC(O)R^{A3}、-C(O)NR^{A3}R^{B3}、-NR^{A3}C(O)R^{B3}、
-C(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}、-NR^{A3}C(=NR^{E3})R^{B3}、-OC(O)NR^{A3}R^{B3}、
-NR^{A3}C(O)OR^{B3}、-NR^{A3}C(O)NR^{A3}R^{B3}、-NR^{A3}C(S)NR^{A3}R^{B3}、
-NR^{A3}C(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}、-S(O)_rR^{A3}、-S(O)(=NR^{E3})R^{B3}、
-N=S(O)R^{A3}R^{B3}、-S(O)₂OR^{A3}、-OS(O)₂R^{A3}、-NR^{A3}S(O)_rR^{B3}、
-NR^{A3}S(O)(=NR^{E3})R^{B3}、-S(O)_rNR^{A3}R^{B3}、
-S(O)(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}、-NR^{A3}S(O)₂NR^{A3}R^{B3}、
-NR^{A3}S(O)(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}、-P(O)R^{A3}R^{B3}和
-P(O)(OR^{A3})(OR^{B3})，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環
基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自R⁶的取代
基取代；

R⁴和R⁵獨立選自氫、鹵素、CN、C₁₋₁₀烷基和C₃₋₁₀環烷基，其
中烷基和環烷基是未被取代的或被至少一個，獨立選自R^x的取代基
取代；

R⁶選自氫、鹵素、OH、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烷基
-C₁₋₄烷基、雜環基、雜環基-C₁₋₄烷基，其中每個烷基、環烷基和雜
環基是未被取代的或被至少一個，獨立選自R^x的取代基取代；

每個R^{A0}、R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{B0}、R^{B1}、R^{B2}和R^{B3}獨立選自氫、
C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄

烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^X 的取代基取代；

或每個“ R^{A0} 和 R^{B0} ”或“ R^{A1} 和 R^{B1} ”或“ R^{A2} 和 R^{B2} ”或“ R^{A3} 和 R^{B3} ”一起連同與它們相連的單個或多個原子共同構成一個含有0、1或2個額外的獨立選自氧、硫、氮和磷的雜原子的4-12員雜環，該環可以是未被取代的或被1、2或3個選自 R^X 的取代基取代；

每個 R^{C0} 和 R^{D0} 獨立選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^X 的取代基取代；

或每個 R^{C0} 和 R^{D0} 一起連同與它們相連的單個或多個碳原子共同構成一個含有0、1或2個獨立選自氧、硫和氮的雜原子的3-12員環，該環可以是未被取代的或被1、2或3個選自 R^X 的取代基取代；

每個 R^{E1} 、 R^{E2} 和 R^{E3} 獨立選自氫、 C_{1-10} 烷基、 CN 、 NO_2 、 $-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、 $-S(O)_rR^{a1}$ 、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{b1}$ 和 $-S(O)_rNR^{a1}R^{b1}$ ，其中烷基是未被取代的或被至少一個，獨立選自 R^X 的取代基取代；

每個R^x獨立選自氫、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、雜環基、雜環基-C₁₋₄烷基、芳基、芳基-C₁₋₄烷基、雜芳基、雜芳基-C₁₋₄烷基、鹵素、CN、NO₂、
-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)R^{a1}、
-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})R^{a1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=N-OR^{b1})R^{a1}、
-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)OR^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)R^{b1}、
-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)NR^{a1}R^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)R^{b1}、
-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})R^{b1}、
-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)NR^{a1}R^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)OR^{b1}、
-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{b1}、
-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(S)NR^{a1}R^{b1}、
-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rR^{b1}、
-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})R^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tN=S(O)R^{a1}R^{b1}、
-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)₂OR^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tOS(O)₂R^{b1}、
-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_rR^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}、
-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rNR^{a1}R^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}、
-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{b1}、
-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)R^{a1}R^{b1}
和-(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)(OR^{a1})(OR^{b1})，其中每個烷基、烯基、炔基、

環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自 R^Y 的取代基取代；

每個 R^{a1} 和 R^{b1} 獨立選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自 R^Y 的取代基取代；

或每個 R^{a1} 和 R^{b1} 一起連同與它們相連的單個或多個原子共同構成一個含有0、1或2個額外的獨立選自氧，硫，氮和磷的雜原子的4-12員雜環，該環可以是未被取代的或被1、2或3個選自 R^Y 的取代基取代；

每個 R^{c1} 和 R^{d1} 獨立選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基，雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基，烯基，炔基，環烷基，雜環基，芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自 R^Y 的取代基取代；

或每個 R^{c1} 和 R^{d1} 一起連同與它們相連的單個或多個碳原子共同構成一個含有0、1或2個獨立選自氧，硫和氮的雜原子的3-12員環，該環可以是未被取代的或被1、2或3個選自 R^Y 的取代基取代；

每個 R^{e1} 獨立選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基
 $-C_{1-4}$ 烷基、 CN 、 NO_2 、 $-OR^{a2}$ 、 $-SR^{a2}$ 、 $-S(O)_rR^{a2}$ 、 $-C(O)R^{a2}$ 、
 $-C(O)OR^{a2}$ 、 $-S(O)_rNR^{a2}R^{b2}$ 和 $-C(O)NR^{a2}R^{b2}$ ；

每個 R^Y 獨立地選自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10}
環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、
芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、鹵素、 CN 、 NO_2 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tOR^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)R^{a2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=NR^{e2})R^{a2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=N-OR^{b2})R^{a2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)OR^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tOC(O)R^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)R^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(=NR^{e2})R^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tOC(O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)OR^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(S)NR^{a2}R^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_rR^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tN=S(O)R^{a2}R^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_2OR^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tOS(O)_2R^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)_rR^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_rNR^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$ 、
 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)_2NR^{a2}R^{b2}$ 、

$-(\text{CR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2})_{\text{t}}\text{NR}^{\text{a}2}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e}2})\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2})_{\text{t}}\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$
 和 $-(\text{CR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2})_{\text{t}}\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{a}2})(\text{OR}^{\text{b}2})$ ，其中每個烷基、烯基、炔基、
 環烷基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立
 選自羥基、CN、胺基、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、
 C_{3-10} 環烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10}
 環烷硫基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基、二(C_{1-10} 烷基)胺基的取
 代基取代；

每個 $\text{R}^{\text{a}2}$ 和每個 $\text{R}^{\text{b}2}$ 獨立選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10}
 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10}
 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷
 胺基、二(C_{1-10} 烷基)胺基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基
 - C_{1-4} 烷基、雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、
 環烷基、烷氧基、環烷氧基、烷硫基、環烷硫基、烷胺基、環烷胺
 基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自
 鹵素、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、羥
 基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基、
 胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基和二(C_{1-10} 烷基)胺基的取代基
 取代；

或每個 $\text{R}^{\text{a}2}$ 和 $\text{R}^{\text{b}2}$ 一起連同與它們相連的單個或多個原子共同構
 成一個含有0、1或2個額外的獨立選自氧，硫，氮和磷的雜原子的

4-12員雜環，該環可以是未被取代的或被1或2個選自鹵素、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、羥基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基和二(C_{1-10} 烷基)胺基的取代基取代；

每個 R^{c2} 和 R^{d2} 獨立選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基、二(C_{1-10} 烷基)胺基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、烷氧基、環烷氧基、烷硫基、環烷硫基、烷胺基、環烷胺基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，獨立選自鹵素、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、羥基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 環烷硫基，胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{3-10} 環烷胺基和二(C_{1-10} 烷基)胺基的取代基取代；

或每個 R^{c2} 和 R^{d2} 一起連同與它們相連的單個或多個碳原子共同構成一個含有0、1或2個獨立選自氧，硫和氮的雜原子的3-12員環，該環可以是未被取代的或被1或2個選自鹵素、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、羥基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷氧基

基、C₁₋₁₀烷硫基、C₃₋₁₀環烷硫基、胺基、C₁₋₁₀烷胺基、C₃₋₁₀環烷胺基和二(C₁₋₁₀烷基)胺基的取代基取代；

每個R^{e2}獨立選自氫、CN、NO₂、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₃₋₁₀環烷氧基、-C(O)C₁₋₄烷基、-C(O)C₃₋₁₀環烷基、-C(O)OC₁₋₄烷基、-C(O)OC₃₋₁₀環烷基、-C(O)N(C₁₋₄烷基)₂、-C(O)N(C₃₋₁₀環烷基)₂、-S(O)₂C₁₋₄烷基、-S(O)₂C₃₋₁₀環烷基、-S(O)₂N(C₁₋₄烷基)₂和-S(O)₂N(C₃₋₁₀環烷基)₂；

m選自1、2和3；

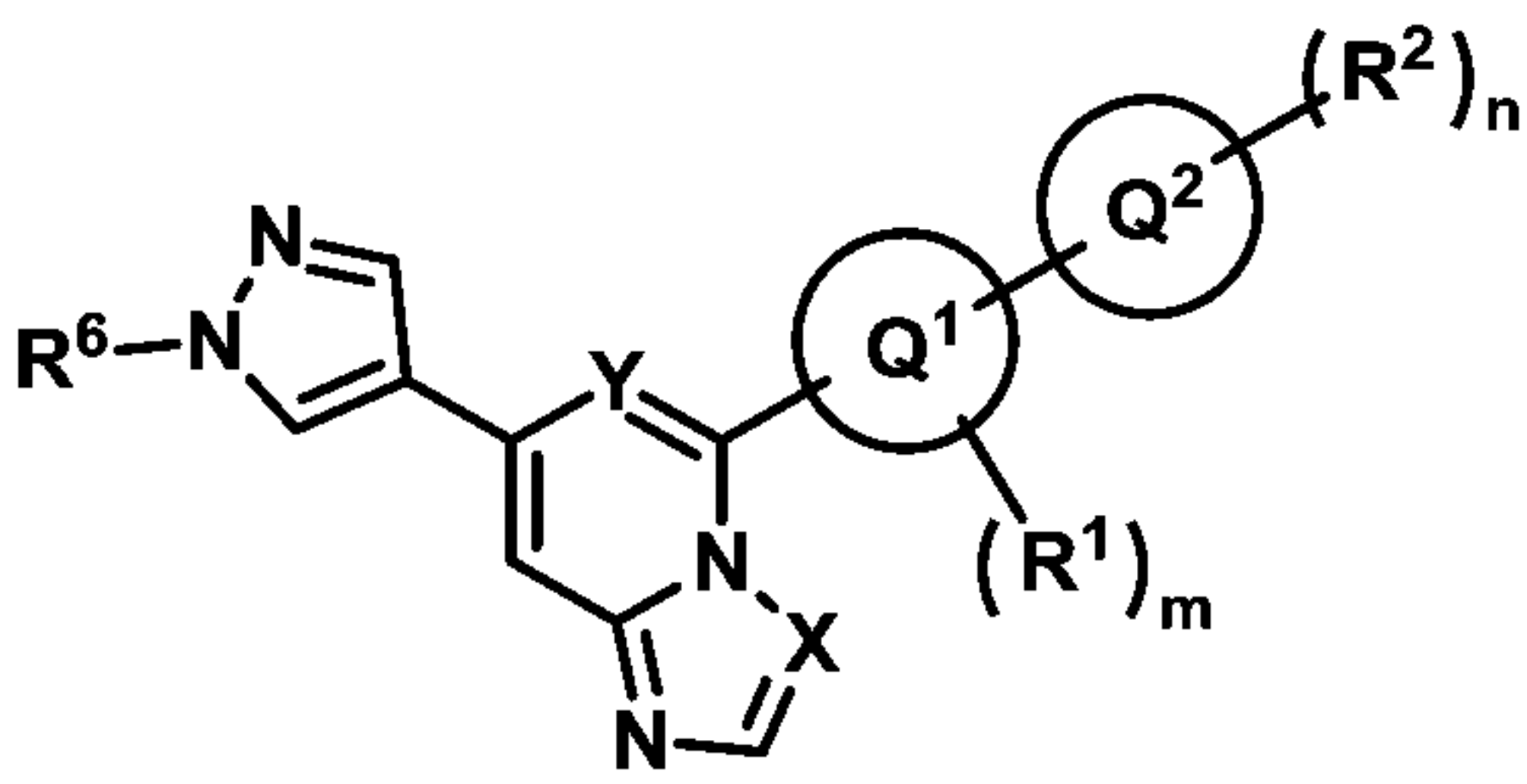
n選自1、2和3；

每個r獨立選自0、1和2；

每個t獨立選自0、1、2、3和4；

每個u獨立選自0、1、2、3和4。

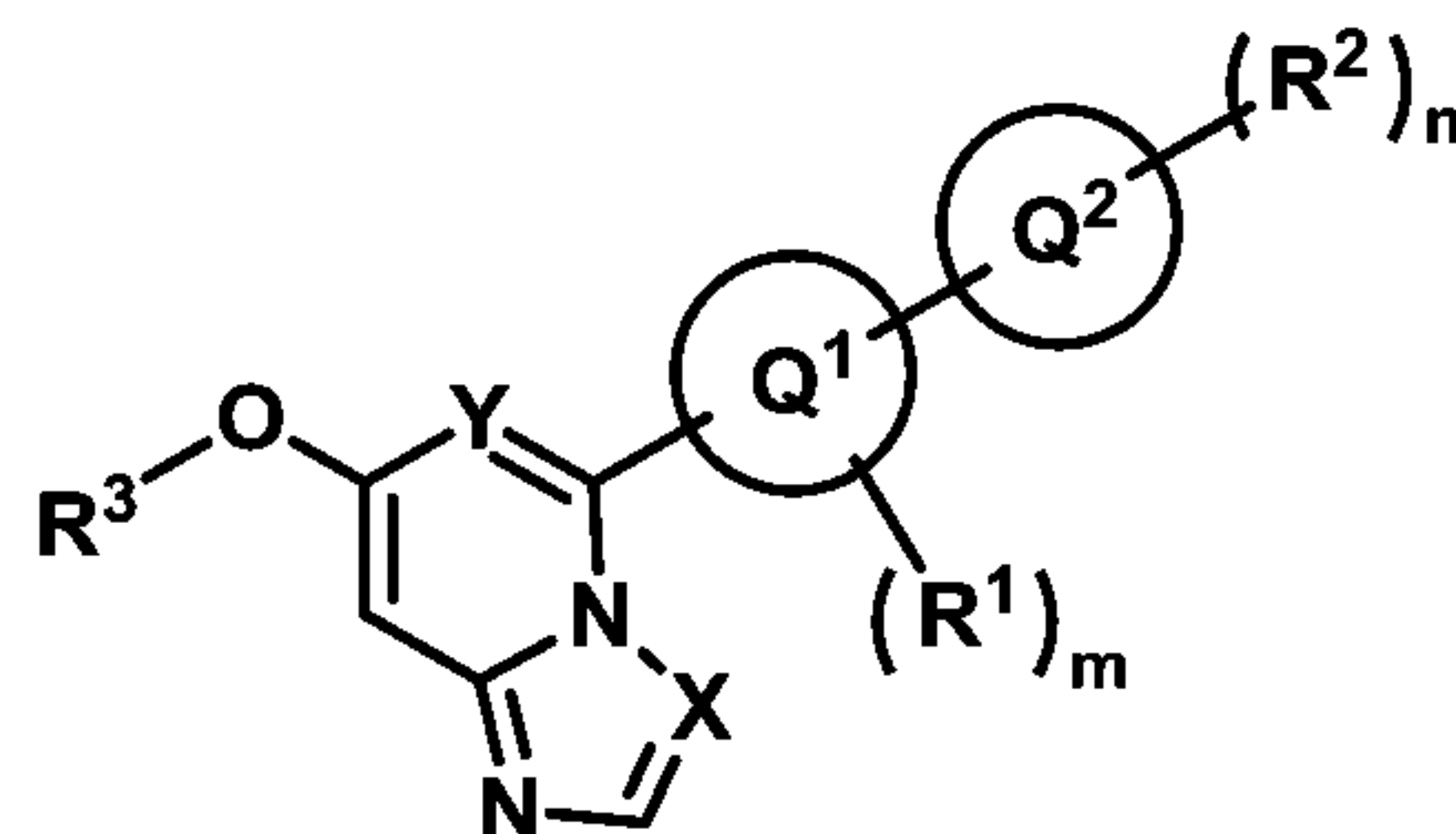
【0077】 在另一個實施方案(2)中，本發明提供實施方案(1)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中L是化學鍵，R³是吡唑基，化合物如式(II)所示：



(II)

其中 Q^1 、 Q^2 、 X 、 Y 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 n 和 m 的定義與式(I)相同。

【0078】 在另一個實施方案(3)中，本發明提供實施方案(1)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 L 是 O ，化合物如式(III)所示：

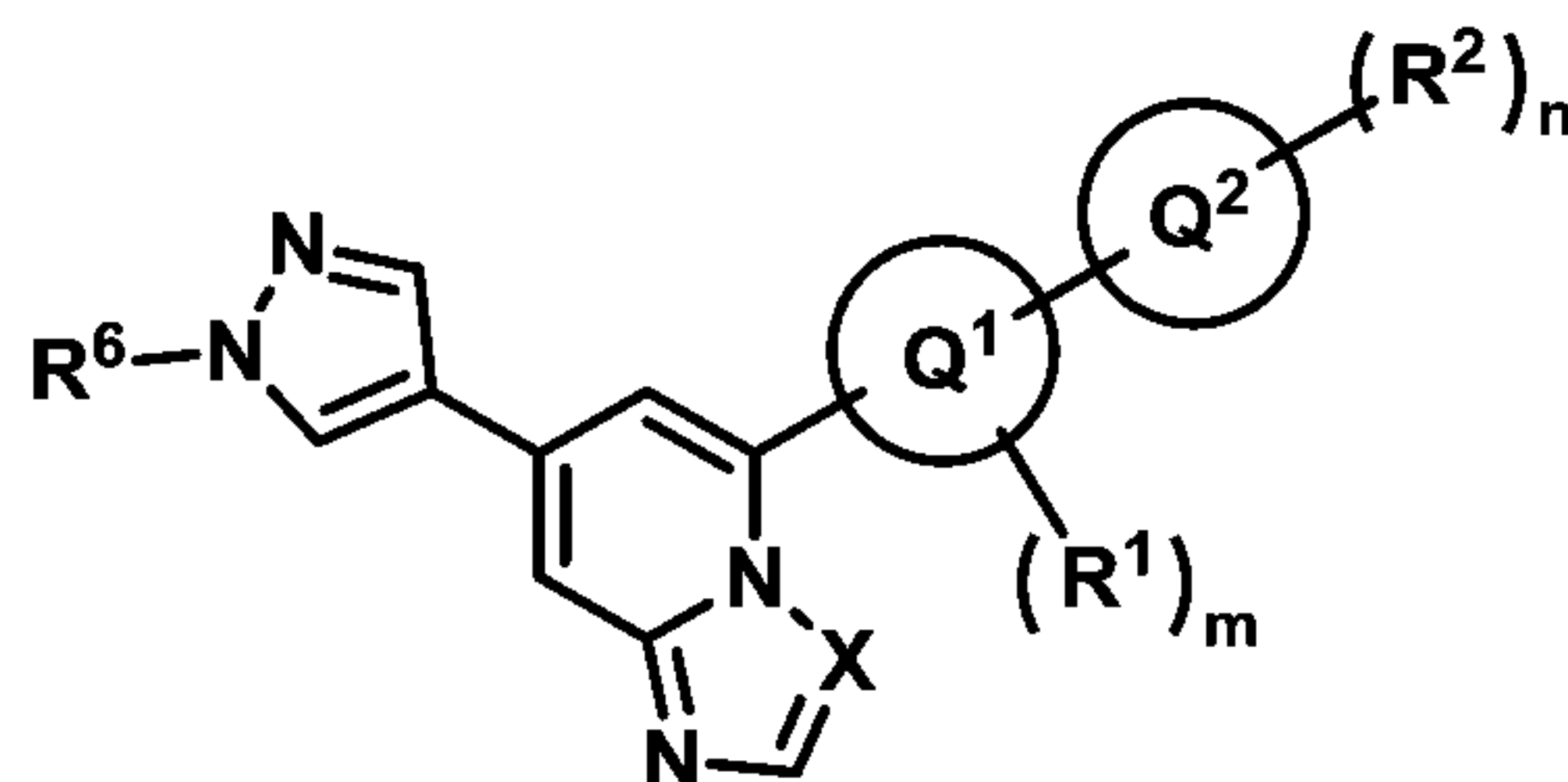


(III)

其中 Q^1 、 Q^2 、 X 、 Y 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 n 和 m 的定義與式(I)相同。

【0079】 在另一個實施方案(4)中，本發明提供實施方案(2)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：

當 Y 是 CH ，化合物如式(IV)所示：

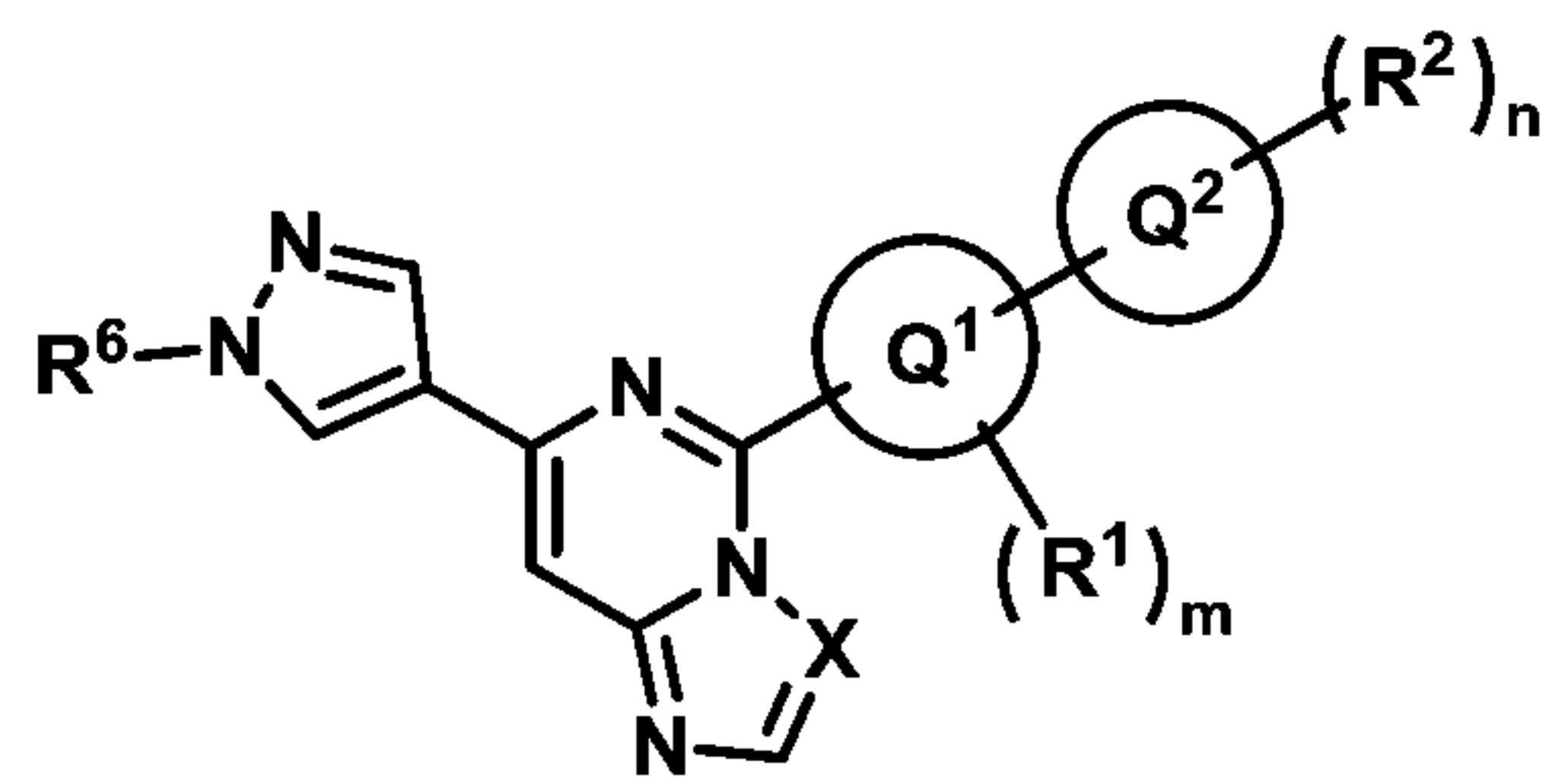


(IV)

其中 Q^1 、 Q^2 、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 n 和 m 的定義與式(I)相同。

【0080】 在另一個實施方案(5)中，本發明提供實施方案(2)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：

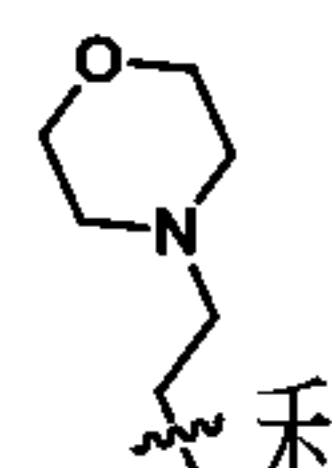
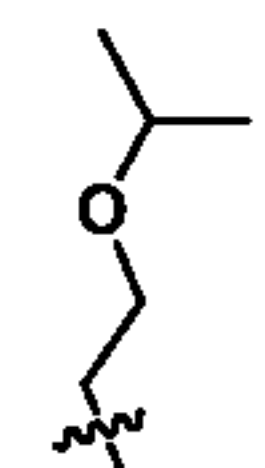
當 Y 是 N ，化合物如式(V)所示：



(V)

其中 Q^1 、 Q^2 、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 n 和 m 的定義與式(I)相同。

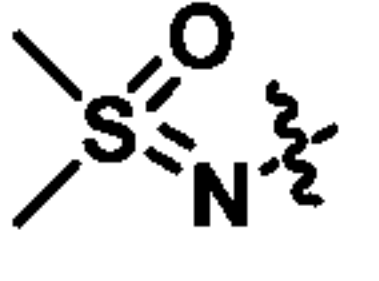
【0081】 在另一個實施方案(6)中，本發明提供實施方案(2)、(4)-(5)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^6 是 C_{1-10} 烷基，其中烷基是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^X 的取代基取代。

【0082】 在另一個實施方案(7)中，本發明提供實施方案(6)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^6 選自甲基  和 。

【0083】 在另一個實施方案(8)中，本發明提供實施方案(3)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^3 選自 C_{1-10} 烷基，其中烷基是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^6 的取代基取代。

【0084】 在另一個實施方案(9)中，本發明提供實施方案(8)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^3 選自甲基和乙基，其中甲基和乙基分別是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^6 的取代基取代， R^6 選自 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基和OH，其中烷基是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^X 的取代基取代。

【0085】 在另一個實施方案(10)中，本發明提供實施方案(9)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^6 選自甲基、環丙基和OH， R^X 選自 $-(CR^{c1}R^{d1})_tN=S(O)R^{a1}R^{b1}$ 、鹵素和OH。

【0086】 在另一個實施方案(11)中，本發明提供實施方案(10)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^X 選自 、F和OH。

【0087】 在另一個實施方案(12)中，本發明提供實施方案(1)-(11)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 Q^1 選自吡啶基，嘧啶基，吡嗪基和苯基。

【0088】 在另一個實施方案(13)中，本發明提供實施方案(12)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 Q^1 是吡啶基。

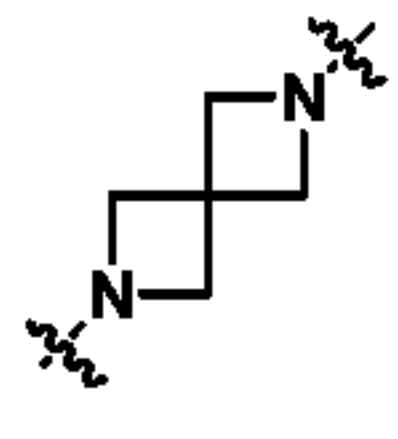
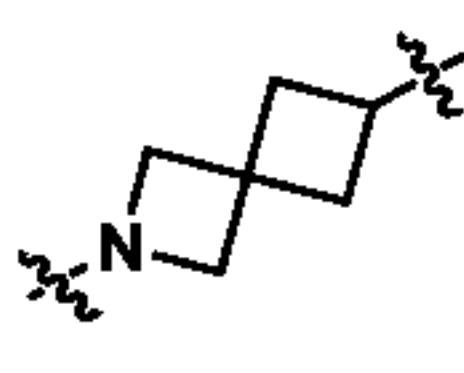
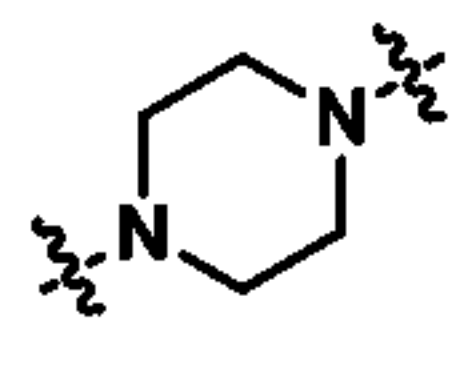
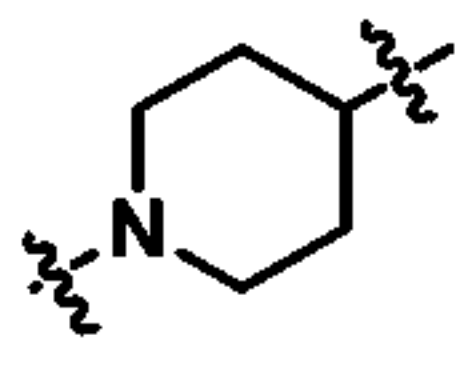
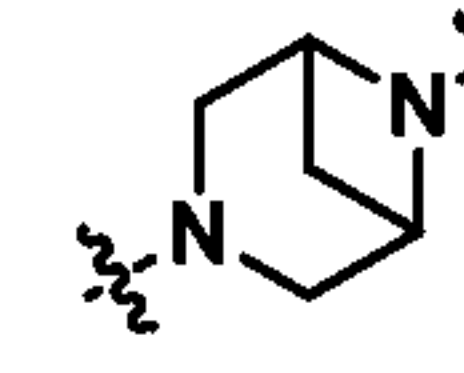
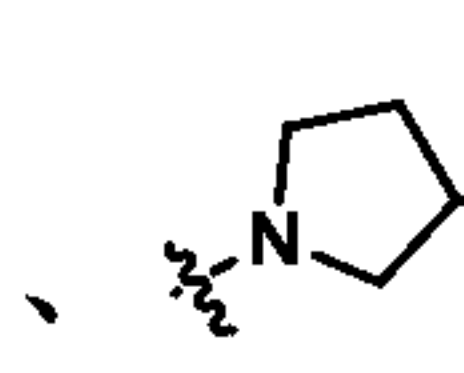
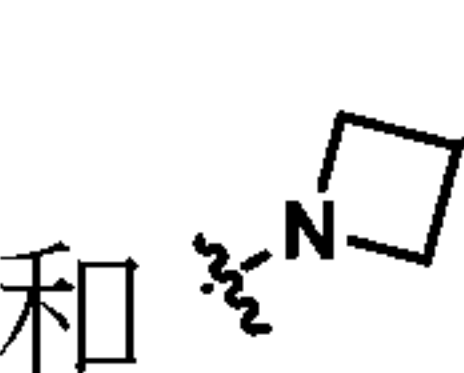
【0089】 在另一個實施方案(14)中，本發明提供實施方案(1)-(13)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中X是 CR^4 。

【0090】 在另一個實施方案(15)中，本發明提供實施方案(14)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^4 是CN。

【0091】 在另一個實施方案(16)中，本發明提供實施方案(1)-(13)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中X是N。

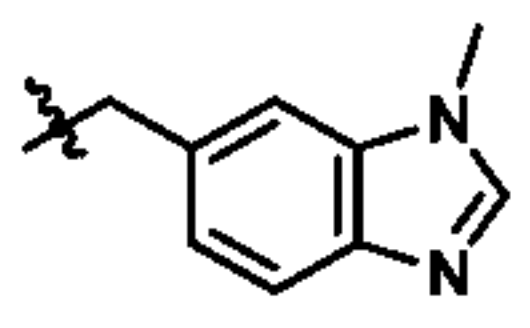
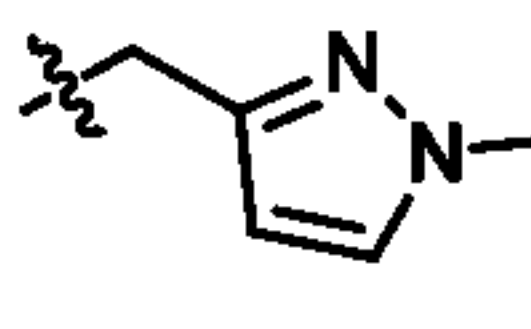
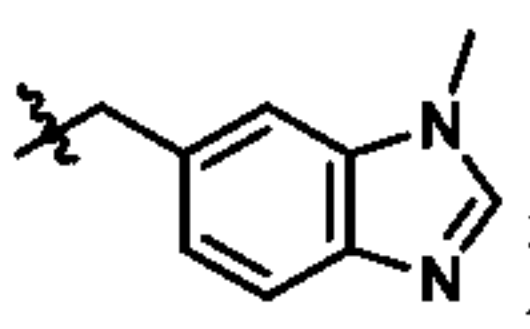
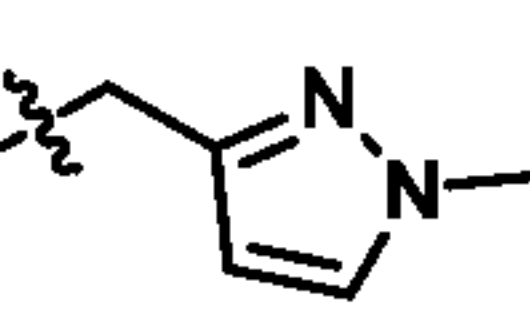
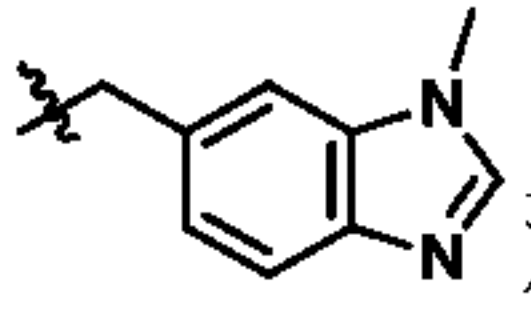
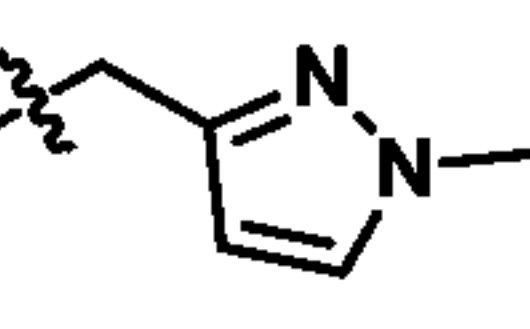
【0092】 在另一個實施方案(17)中，本發明提供實施方案(1)-(16)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 Q^2 是4-7員雜環。

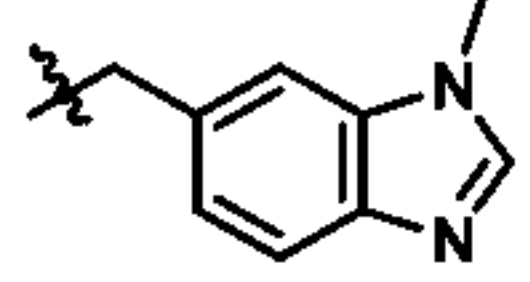
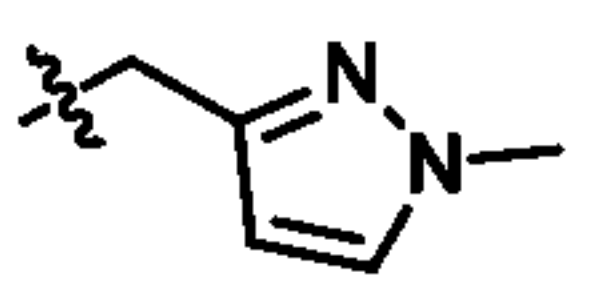
【0093】 在另一個實施方案(18)中，本發明提供實施方案(17)

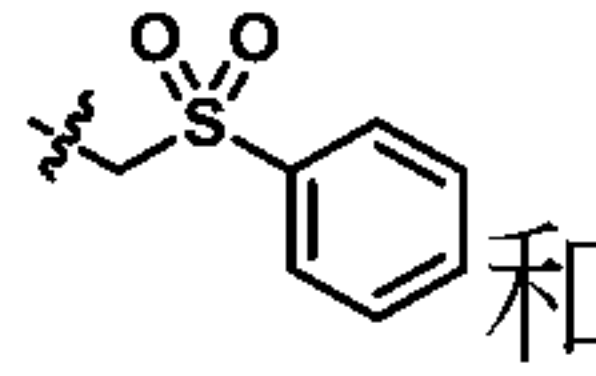
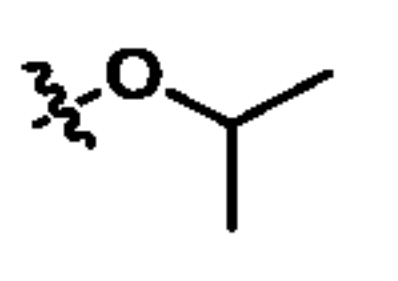
的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 Q^2 選自 、、、、、和。

【0094】 在另一個實施方案(19)中，本發明提供實施方案(1)-(18)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^1 選自氫和鹵素。在另一個實施方案中，其中 R^1 選自Br和Cl。在另一個實施方案中，其中 R^1 是氫。

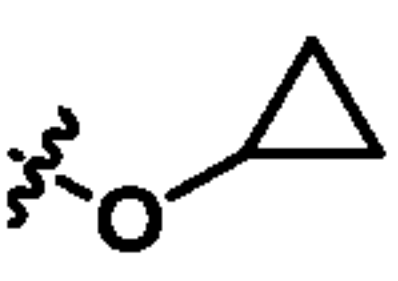
【0095】 在另一個實施方案(20)中，本發明提供實施方案(1)-(19)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^2 選自氫、 C_{1-10} 烷基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、 $-OR^{A2}$ 、 $-C(O)R^{A2}$ 、 $-C(O)OR^{A2}$ 和 $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$ ，其中烷基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^X 的取代基取代。

【0096】 在另一個實施方案(21)中，本發明提供實施方案(20)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^2 選自氫、乙基、苄基、甲基吡啶、Boc、 $-OR^{A2}$ 、 $-C(O)R^{A2}$ 、 $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$ 、和，例如乙基、苄基、甲基吡啶、Boc、 $-OR^{A2}$ 、 $-C(O)R^{A2}$ 、 $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$ 、和尤其是乙基、苄基、甲基吡啶、和是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^X 的取代基取代。

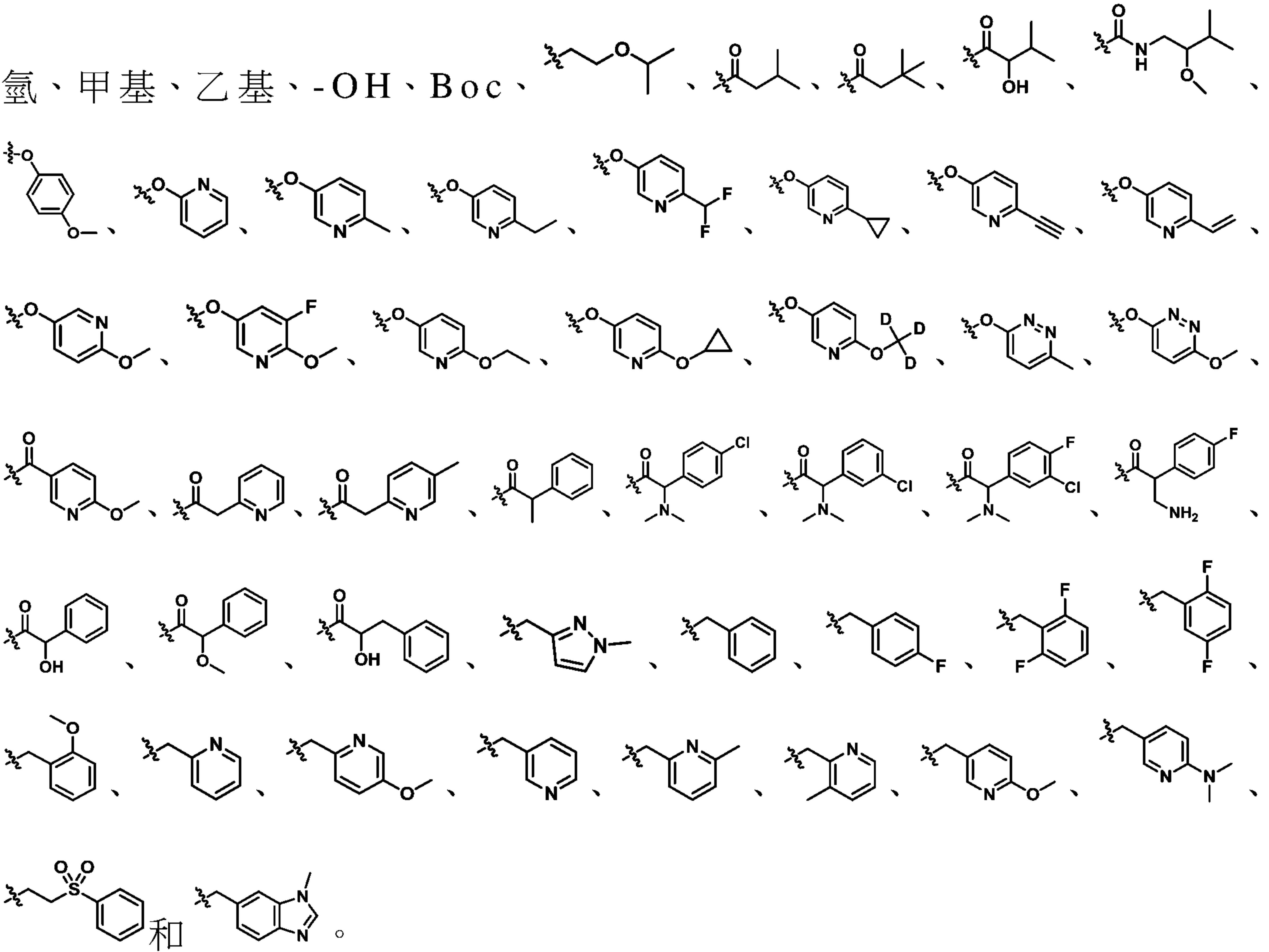
【0097】 在另一個實施方案(22)中，本發明提供實施方案(21)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中乙基、苄基、甲基吡啶、和的取代基 R^X 分別獨立選鹵素 C_{1-10} 烷基、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rR^b$ 和 $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$ 。

【0098】 在另一個實施方案(23)中，本發明提供實施方案(22)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^X 獨立選自鹵素、甲基、甲氧基、二甲胺基、和。

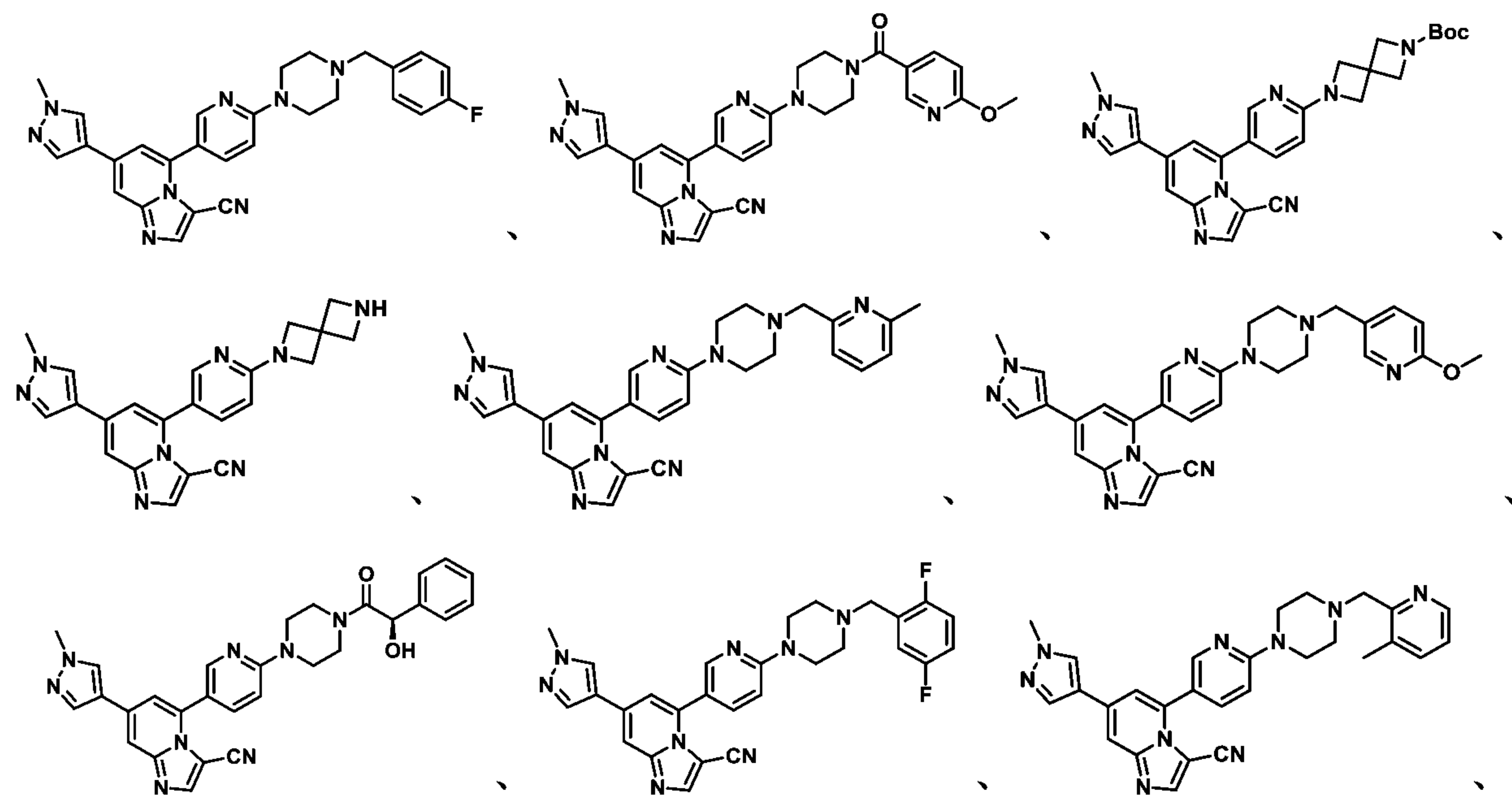
【0099】 在另一個實施方案(24)中，本發明提供實施方案(20)-(21)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^{A2} 選自氫、 C_{1-10} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中 R^{A2} 中的烷基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^X 的取代基取代。

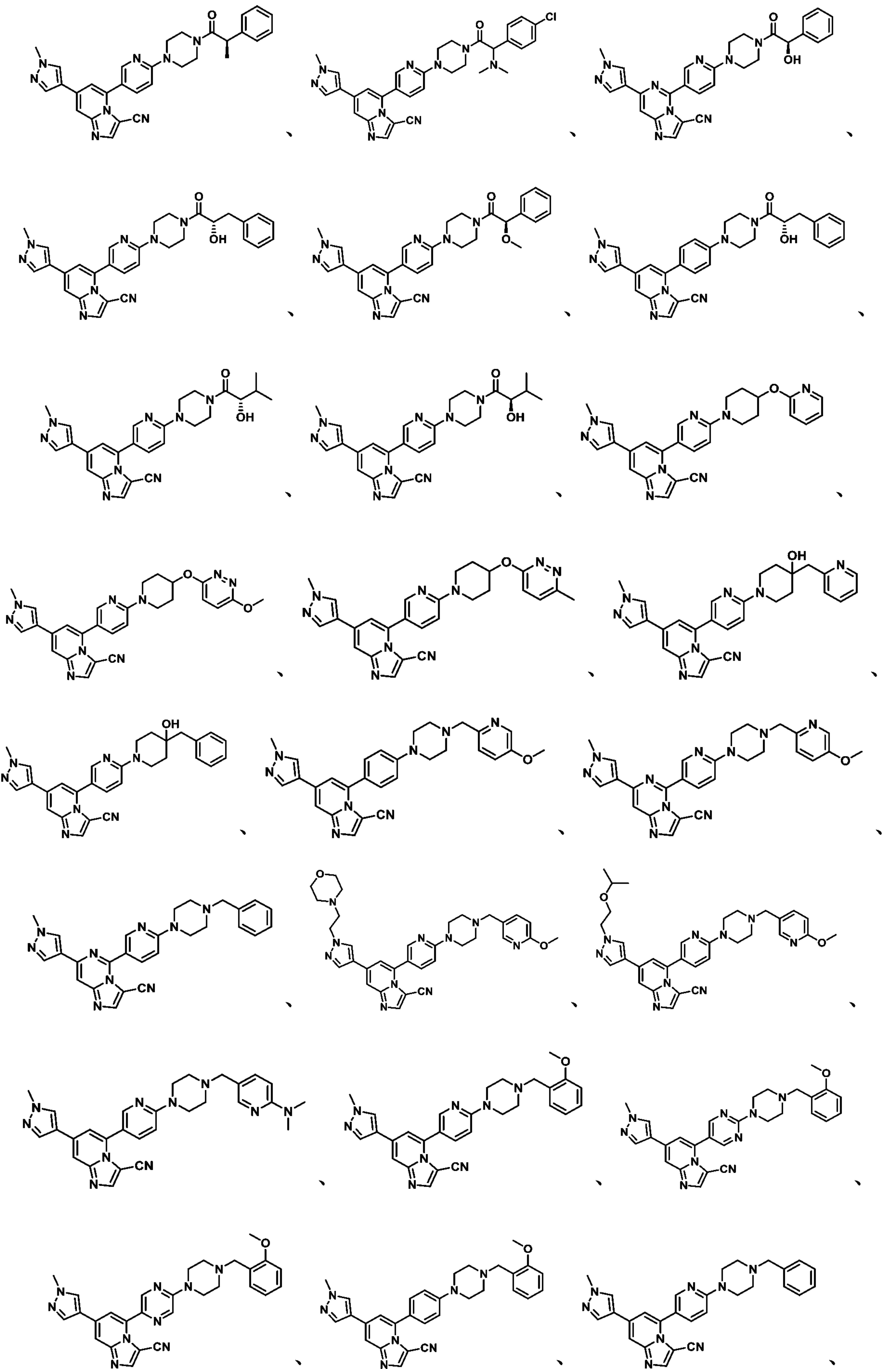
【0100】 在另一個實施方案(25)中，本發明提供實施方案(24)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^{A2} 選自氫、甲基、丁基，戊基，吡啶，苯基，甲基吡啶和噻嗪基，其中 R^{A2} 的取代基 R^X 獨立選自鹵素、 C_{1-10} 烷基、環丙基、乙炔基、乙烯基、OH、甲氧基、乙氧基、二甲胺基、胺甲基、苯基、苄基和，其中每個烷基、苯基和苄基是未被取代的或被至少一個獨立選自 R^Y 的取代基取代。

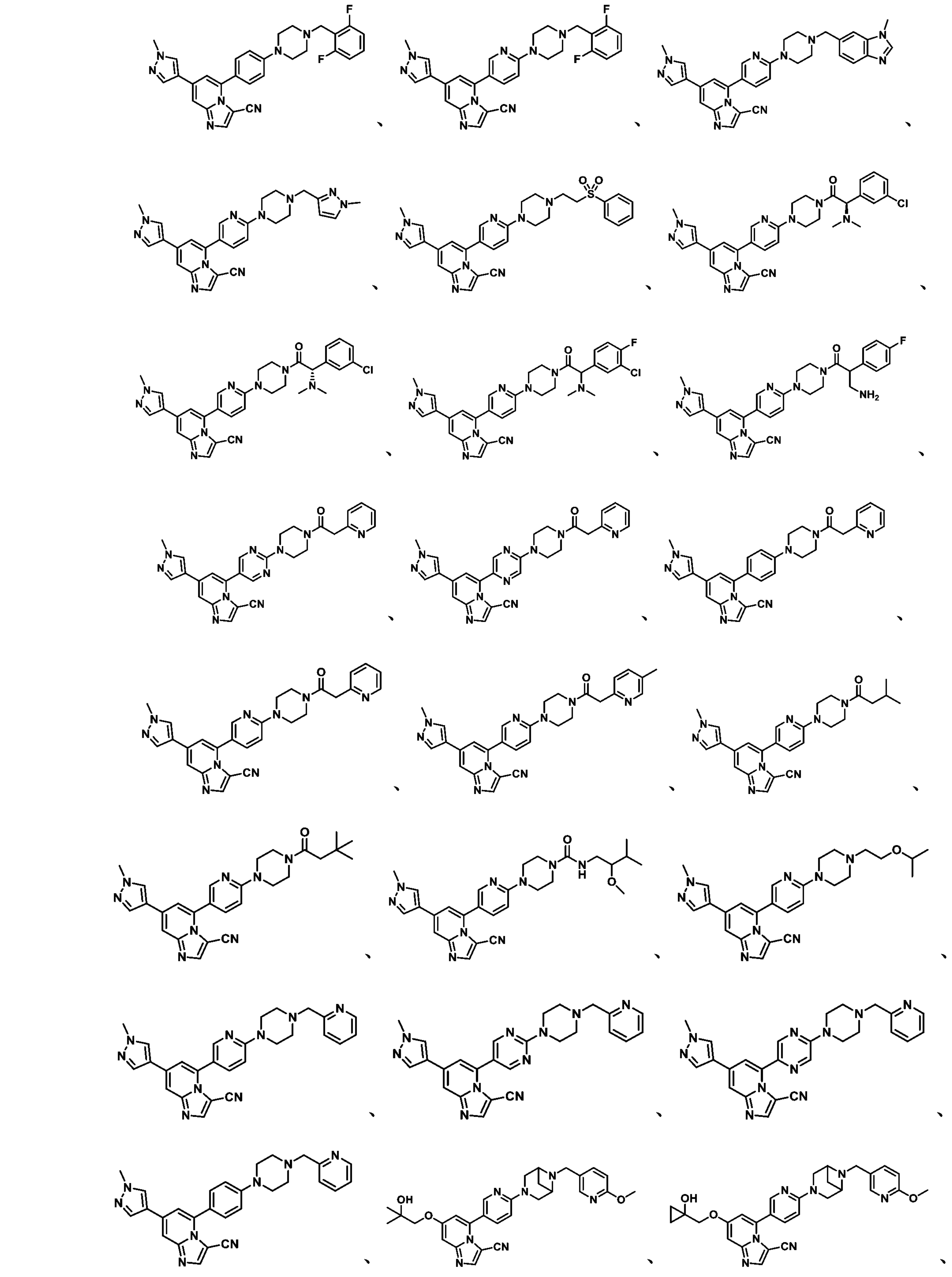
【0101】 在另一個實施方案(26)中，本發明提供實施方案(20)-(25)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^2 選自

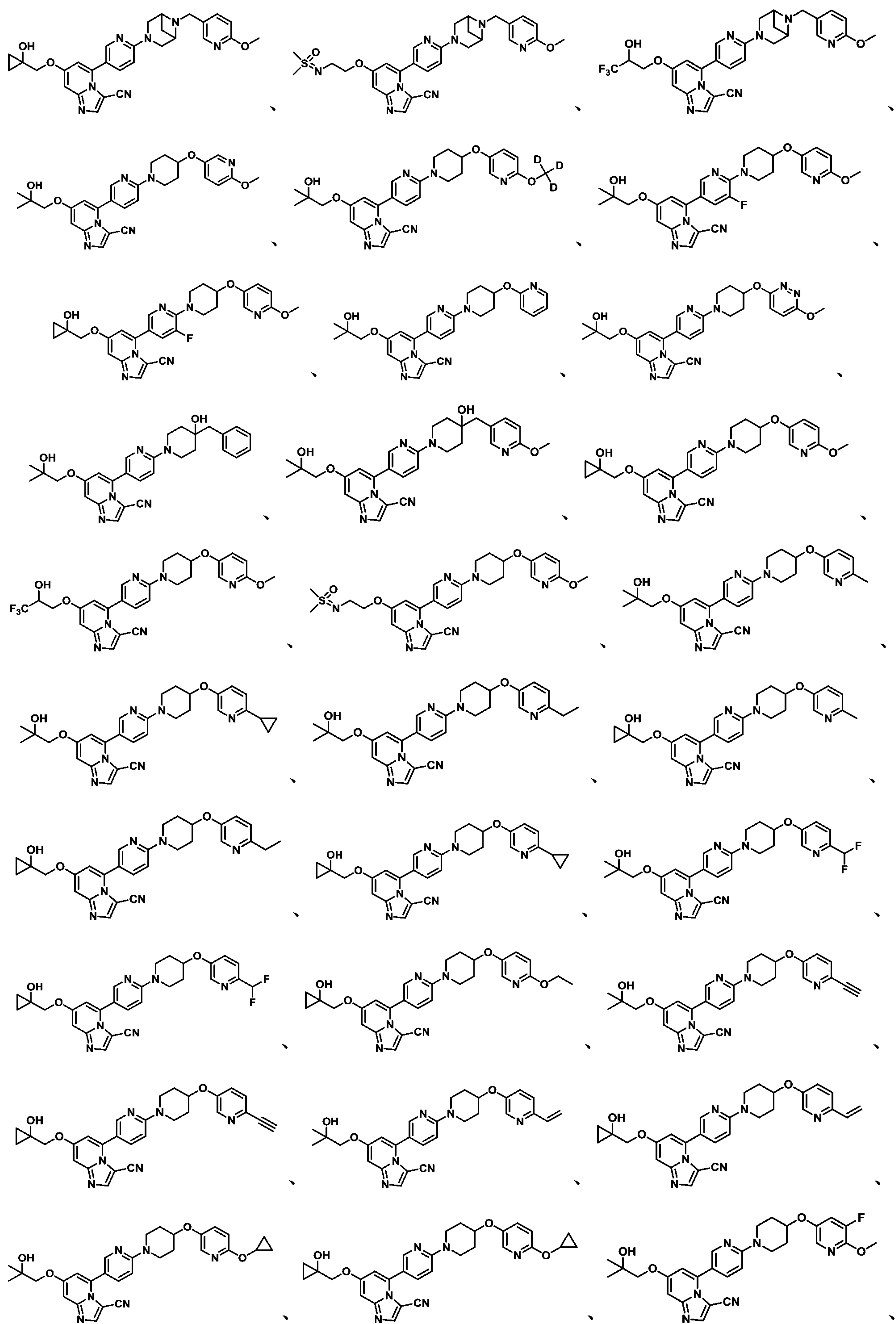


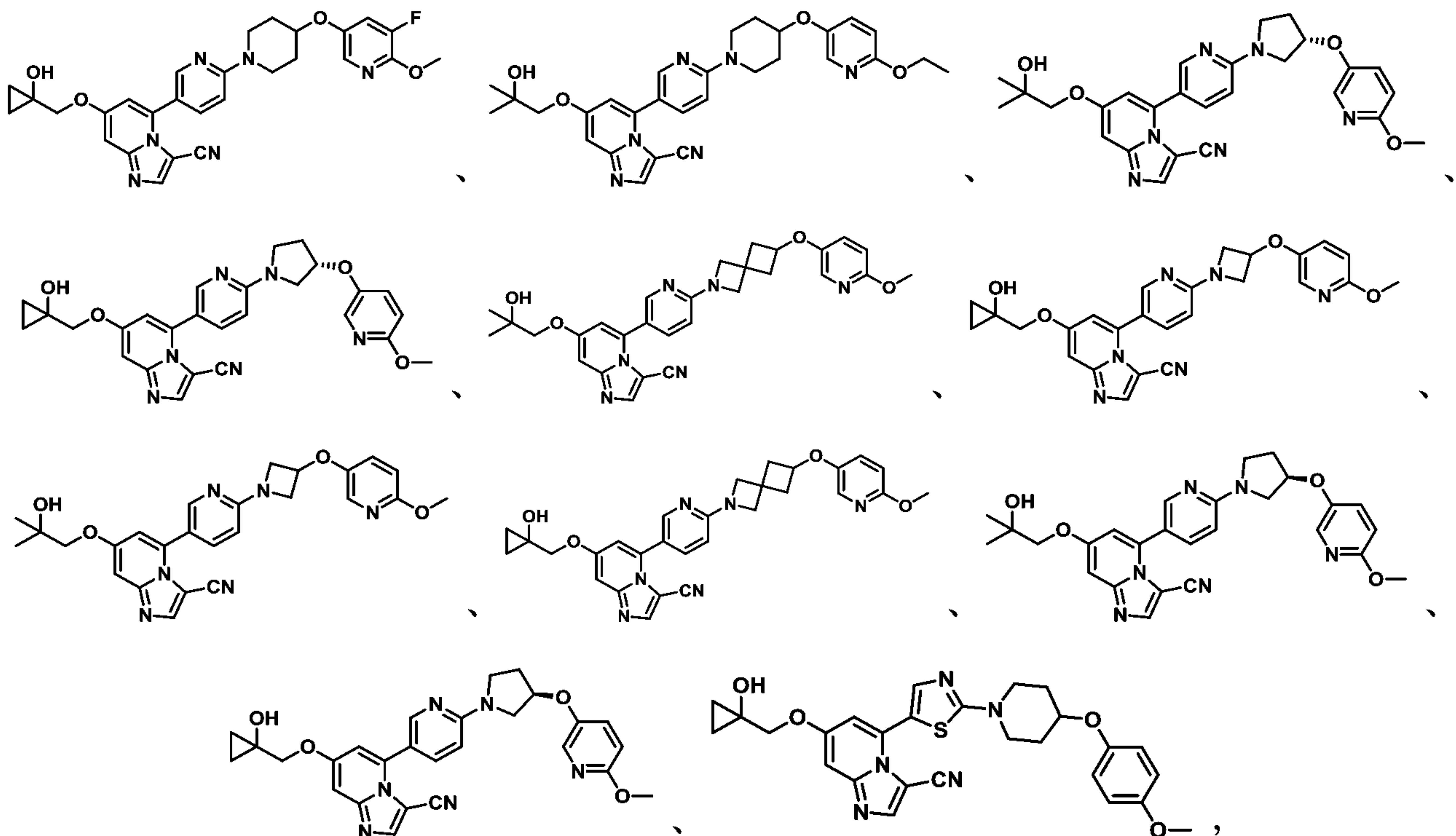
【0102】 在另一個實施方案(27)中，本發明提供的化合物選自：











和其藥學上可接受的鹽。

【0103】 在另一個實施方案(28)中，本發明提供藥物組成物，其包含實施方案(1)-(27)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽和至少一種藥學上可接受的載體。

【0104】 在另一個實施方案(29)中，本發明提供了治療、改善或預防對抑制RET反應的病況的方法，包括給予有此需要的個體有效量的實施方案(1)-(27)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，或至少一種其藥物組成物，任選地與第二治療劑聯合使用。

【0105】 在另一個實施方案(30)中，本發明提供了實施方案(1)-(27)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽在製備用於治療由RET媒介疾病的藥物中的用途。

【0106】 在另一方面，本發明提供了一種包含本文公開的化合物或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物。

【0107】 在另一方面，本發明提供了包含本文公開的化合物或其藥學上可接受的鹽的藥盒；以及包括以下一項或多項資訊的說明書：組成物應用於何種疾病、組成物儲存資訊、劑量資訊以及如何使用組成物的說明。在一個特殊變化中，藥盒包含多劑量形式的化合物。

【0108】 在另一方面，本發明提供了包含本文公開的化合物或其藥學上可接受的鹽的製品；以及包裝材料。在一種變化中，包裝材料包括一個容納化合物的容器。在一特殊變化中，所訴容器包括標籤，其標明一項或多項以下內容：化合物應用於何種疾病、儲存資訊、劑量資訊和/或如何使用化合物的說明。在另一種變化中，製品包括多劑量形式的化合物。

【0109】 在另一方面，本發明提供了一種治療方法，包含本文公開的化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0110】 在另一方面，本發明提供了一種透過本文公開的化合物或其藥學上可接受的鹽與RET激酶作用從而抑制RET激酶的方法。

【0111】 在另一方面，本發明提供了一種抑制RET激酶的方法，包括使本文公開的化合物或其藥學上可接受的鹽出現在某個體內，以抑制體內RET激酶活性的方法。

【0112】 在另一方面，本發明提供了一種抑制RET激酶的方法，包括對某個體給藥第一化合物，此化合物在體內轉化為第二化合物，轉化而成的化合物可以抑制體內RET激酶活性，且該化合物為上述任何一個實施例及其變化形式的化合物。

【0113】 在另一方面，本發明提供了一種治療疾病狀態的方法，RET激酶活性造成了該疾病的病理和/或症狀，該方法包括使針對該疾病狀態的治療有效量的本文公開的化合物或其藥學上可接受的鹽出現在個體體內。

【0114】 在另一方面，本發明提供了一種治療疾病狀態的方法，RET激酶活性造成了該疾病的病理和/或症狀，該方法包含對個體給藥第一化合物，此化合物在體內轉化為第二化合物，轉化而成的化合物可以抑制體內RET激酶活性。值得注意的是，本發明所述化合物可以是轉化前或轉化後的化合物。

【0115】 上述方法的一種變化中，疾病狀態選自：癌性增殖性疾病(例如腦、肺、鱗狀細胞、膀胱、胃、胰腺、乳腺、頭、頸、腎、卵巢、前列腺、結直腸、表皮、食道、睪丸、婦科或甲狀腺癌)；非癌性增殖性疾病(例如良性皮膚增生(如銀屑病)、再狹窄和良性前列

腺肥大(BPH))；胰腺炎；腎臟疾病；疼痛；防止胚泡著床；治療與血管發生或血管生成相關疾病(例如腫瘤血管生成、急性和慢性發炎性疾病如類風濕性關節炎、動脈粥狀硬化、發炎性腸病、皮膚病如銀屑病、濕疹和硬皮病、糖尿病、糖尿病性視網膜病變、早產兒視網膜病變、老年性黃斑部病變、血管瘤、神經膠質瘤、黑色素瘤、卡波西氏肉瘤和卵巢癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、結腸癌和表皮樣癌)；哮喘；嗜中性顆粒細胞趨化性(例如，心肌梗塞和中風的再灌注損傷和發炎性關節炎)；敗血性休克；T細胞媒介的疾病，其中免疫抑制很有價值(如預防器官移植排斥、移植物抗宿主病、紅斑性狼瘡、多發性硬化和類風濕關節炎)；動脈粥狀硬化；抑制對生長因子混合物反應的角質細胞；慢性阻塞性肺臟疾病(COPD)和其他疾病。

【0116】 在另一方面，本發明提供了一種治療疾病狀態的方法，RET激酶基因突變造成了該疾病的病理和/或症狀，例如黑色素瘤、肺癌、結腸癌和其他類型腫瘤。

【0117】 在另一方面，本發明涉及上述任何一個實施例及其變化形式的化合物作為藥物的用途。在另一方面，本發明涉及上述任何一個實施例及其變化形式的化合物在製備抑制RET激酶的藥物中的用途。

【0118】 在另一方面，本發明涉及上述任何一個實施例及其變化形式的化合物在製備治療RET激酶活性造成的病理和/或症狀的疾病狀態的藥物中的用途。

給藥和藥學組成物

【0119】 一般地，本發明所述化合物將以治療有效量經由任何本領域已知的普通及可接受的方式，單獨或與一種或多種治療劑合用給藥。治療有效量可以廣泛變化，取決於受試者的疾病嚴重性、年齡和相對健康狀況，所用化合物的藥效以及其他本領域已知的因素。例如，對於腫瘤性疾病和免疫系統疾病的治療，所需劑量將根據給藥模式，待治療的具體病症和所需效果而異。

【0120】 一般地，每日劑量為0.001至100 mg/kg體重時可達到滿意的結果，具體來說，從約0.03至2.5 mg/kg體重。較大型哺乳動物的日劑量，如人類，可從約0.5 mg至約2000 mg，或更具體來說，從0.5 mg至1000 mg，以方便的形式給藥，例如，以分劑量最多每日四次或以緩釋形式。合適的口服給藥的單位劑量形式包含約1至50 mg活性成分。

【0121】 本發明所述化合物可以以藥物組成物形式給藥，透過任何常規途徑給藥；例如經腸，例如口服，例如以片劑或膠囊形式，腸胃外，例如以可注射溶液或懸浮液形式；或局部給藥，例如以洗劑，凝膠劑，軟膏劑或乳膏劑，或者以鼻或栓劑形式。

【0122】 含有本發明所述的以游離鹼或藥學可接受鹽型的化合物與至少一種藥學可接受的載體或稀釋劑的藥物組成物，可以常規方式透過混合、製粒、包衣、溶解或冷凍乾燥流程來製造。例如，藥物組成物包含一個本發明所述化合物與至少一個藥學可接受載體或稀釋劑組合，可以以常規方式透過與藥學可接受載體或稀釋劑混合製成。用於口服的單位劑量形式包含，例如，從約0.1 mg至約500 mg活性物質。

【0123】 在一個實施例中，藥物組成物為活性成分的溶液，包括懸浮液或分散體，如等張水溶液。在僅包含活性成分或與如甘露醇的載體混合的凍乾組成物的情況下，分散體或懸浮液可在使用前製備。藥物組成物可以被滅菌和/或含有佐劑，如防腐劑、穩定劑、濕潤劑或乳化劑、溶解促進劑、調節滲透壓的鹽和/或緩衝劑。合適的防腐劑包括但不僅限於抗氧化劑如抗壞血酸，殺微生物劑，如山梨酸或苯甲酸。溶液或懸浮液還可以包含增稠劑，包括但不僅限於羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素、葡聚糖、聚乙烯吡咯烷酮、明膠，或增溶劑，例如吐溫80(聚氧乙烯(20)山梨醇酐單油酸酯)。

【0124】 在油中的懸浮液可能包含作為油性成分的植物油，合成或半合成的油，常用於注射目的。實施例包括含有作為酸組分的具有8至22個碳原子，或在一些實施方案中，從12至22個碳原子的長鏈脂肪酸的液態脂肪酸酯。合適的液態脂肪酸酯包括但不限於月

桂酸，十三烷酸，肉豆蔻酸，十五烷酸，棕櫚酸，十七烷酸，硬脂酸，花生酸，山萼酸或相應的不飽和酸，例如油酸，反油酸，芥酸，巴西烯酸和亞油酸，如果需要，可以含有抗氧化劑，例如維生素E，3-胡蘿蔔素或3,5-二-叔丁基-羥基甲苯。這些脂肪酸酯的醇組分可以具有六個碳原子，並且可以是單價或多價的，例如單-，二-或三價的醇。合適的醇組分包括但不限於甲醇，乙醇，丙醇，丁醇或戊醇或者其異構體，乙二醇和甘油。

【0125】 其它合適的脂肪酸酯包括但不限於油酸乙酯，肉豆蔻酸異丙酯，棕櫚酸異丙酯，LABRAFIL[®]M2375，(聚氧乙烯甘油)，LABRAFIL[®]M1944 CS(透過醇解杏仁油製備的不飽和聚乙二醇化甘油酯，含有甘油酯和聚乙二醇酯)，LABRASOL[™](透過醇解TCM製備的飽和聚乙二醇化甘油酯，包含甘油酯和聚乙二醇酯；均可從法國GaKefosse公司獲得)，和/或MIGLYOL[®]812(德國Hüls AG公司的鏈長為C8至C12的飽和脂肪酸甘油三酯)，以及植物油如棉子油，杏仁油，橄欖油，蓖麻油，芝麻油，豆油或花生油。

【0126】 用於口服給藥的藥物組成物可以透過，例如，透過將活性成分與一種或多種固體載體混合，如果需要，顆粒化所得的混合物，並透過加入另外的賦形劑加工所述混合物或顆粒，以形式片劑或片芯。

【0127】 合適的載體包括但不限於填充劑，例如糖，例如乳糖，蔗糖，甘露醇或山梨醇，纖維素製劑和/或磷酸鈣，例如磷酸三鈣或磷酸氫鈣，和黏合劑，例如澱粉，例如玉米，小麥，大米或馬鈴薯澱粉，甲基纖維素，羥丙基甲基纖維素，羧甲基纖維素鈉和/或聚乙烯吡咯烷酮，和/或，如果需要的话，崩解劑，如上述澱粉，羧甲基澱粉，交聯聚乙烯吡咯烷酮，藻酸或其鹽，如藻酸鈉。另外的賦形劑包括流動調節劑和潤滑劑，例如矽酸，滑石粉，硬脂酸或其鹽，如硬脂酸鎂或硬脂酸鈣，和/或聚乙二醇，或其衍生物。

【0128】 可以為片劑芯提供合適的，可選腸溶的包衣，透過使用特別是，濃縮的糖溶液，其可包括阿拉伯樹膠，滑石，聚乙烯吡咯烷酮，聚乙二醇和/或二氧化鈦，或者溶於合適有機溶劑或溶劑混合物的塗層溶液，或者，對於腸溶衣，合適的纖維素製劑的溶液，如乙醯纖維素鄰苯二甲酸酯或羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯溶液。染料或顏料可以加入片劑或片劑包衣中，例如用於標識目的或指示不同劑量的活性成分。

【0129】 用於口服給藥的藥物組成物還可以包括硬膠囊，包括明膠或含有明膠和增塑劑，如甘油或山梨醇的軟密封膠囊。硬膠囊劑可含有活性成分的顆粒的形式，例如與填充劑如玉米澱粉，黏合劑和/或助流劑如滑石粉或硬脂酸鎂，和任選的穩定劑混合。在軟膠囊中，活性成分可以溶解或懸浮於合適的液體賦形劑如脂肪油，石

蠟油或液體聚乙二醇或者乙二醇或丙二醇的脂肪酸酯中，也可向其中加入穩定劑和洗滌劑，例如聚氧乙烯山梨糖醇的脂肪酸酯型，也可加入。

【0130】 適用於直腸給藥的藥物組成物，例如栓劑，其包含活性成分和栓劑基質的組合。合適的栓劑基質是，例如，天然或合成的甘油三酯，石蠟烴，聚乙二醇或高級烷醇。

【0131】 適於胃腸外給藥的藥物組成物可包含水溶性形式的活性成分，例如水溶性鹽或包含增加黏度的物質的含水注射懸浮液，例如羧甲基纖維素鈉，山梨糖醇的水溶液和/或葡聚糖，和，如果需要，穩定劑。將活性成分，任選地與賦形劑，也可以是在一個冷凍乾燥的形式，並且可在非腸道給藥前透過加入合適的溶劑製成的溶液。使用的解決方案，例如，用於胃腸外給藥，也可以用作輸注溶液。注射製劑的製備通常在無菌條件下，填充進，例如，安瓿或小瓶，和密封的容器中。

【0132】 本發明還提供了藥物組合，例如一種藥盒，其包含a)本發明所公開的化合物，可以為游離形式或藥學可接受的鹽形式，和b)至少一種助劑。該藥盒可以包含其使用說明書。

聯合療法

【0133】 本專利所述化合物或藥學可接受的鹽可單獨使用，或與其他治療劑聯合使用。

【0134】 例如，使用佐劑(adjuvant)可增強本發明中的化合物的治療效果(例如，單獨使用輔佐藥物的治療性獲益極小，但與另一種藥物合用時，可增強個體的治療性獲益)，或者，例如，本發明的化合物與另一個同樣具有療效的治療劑合用可增強個體的治療獲益。例如，治療痛風時，使用本發明的化合物時，合併使用另一種治療痛風的藥物，有可能會增強臨床獲益。或者，例如，如果使用本發明化合物的不良反應是噁心，那麼可合用抗噁心的藥物。或者，還可以聯合的療法包括，但不僅限於物理療法、心理療法、放射療法、疾病區域的壓迫療法、休息、膳食改善等。無論何種疾病、病症或病況，兩種療法使個體的治療受益應具有加成效應或協同效應。

【0135】 在本專利化合物與其他治療劑合用情況下，本專利化合物的藥物組成物給藥途徑可與其他藥物相同，或由於物理和化學性質不同，給藥途徑可以不相同。例如，本專利化合物口服給藥可產生並維持良好血藥位準，而另一種治療劑可能需要靜脈給藥。因此本專利化合物與另一治療劑可同時、先後或分別給藥。

實施例

【0136】 式(I)化合物或其藥學可接受的鹽的合成方法有多種，在本實例中列舉出的是具有代表性的方法。然而，需要指出的是，式(I)的化合物或其藥學可接受的鹽也可能透過其它合成方案的合成得到。

【0137】 式(I)的某個化合物中，原子與其它原子之間的連接可能導致存在特殊的立體異構體(如掌性中心)。合成式(I)的化合物或其藥學可接受的鹽可能產生不同異構體(對映異構體，非對映異構體)的混合物。除非特別說明是某個特定的立體構型，所列舉的化合物均包括了其可能存在的不同立體異構體。

【0138】 式(I)的化合物也可以製成藥學可接受的酸加成鹽，例如，透過將本發明化合物的游離鹼的形式與藥學可接受的無機或有機酸反應。或者將一個式(I)的化合物以游離酸的形式與藥學可接受的無機或有機鹼反應，將其製成藥學可接受的鹼加成鹽。適宜於製備式(I)化合物的藥學可接受鹽的無機和有機的酸和鹼已在本申請書的定義部分做了說明。此外，式(I)化合物鹽的形式也可以透過使用起始原料或中間物的鹽進行製備。

【0139】 式(I)化合物的游離酸或游離鹼可以透過其相應的鹼加成鹽或者酸加成鹽製備得到。式(I)化合物的酸加成鹽形式可轉化成相應的游離鹼，例如透過用合適的鹼(如氫氧化銨溶液、氫氧化鈉等)處理。式(I)化合物的鹼加成鹽形式可轉化為相應的游離酸，例如透過用合適的酸(如鹽酸等)處理。

【0140】 一個式(I)的化合物或其一個藥學可接受的鹽的N-氧化物可透過本領域已知的方法製得。例如，N-氧化物可以透過將式(I)化合物的非氧化形式在0~80℃的條件下與氧化劑(如三氟過氧乙

酸、過氧馬來酸(permaleic acid)、過氧苯甲酸、過氧乙酸和間氯過氧苯甲酸等)在惰性有機溶劑(如二氯甲烷等鹵化烴)中反應得到。另擇地，式(I)化合物的N-氧化物也可透過起始原料的N-氧化物製備得到。

【0141】 非氧化形式的式(I)化合物可透過將其N-氧化物與還原劑(如硫、二氧化硫、三苯基磷、硼氫化鋰、硼氫化鈉、三氯化磷和三溴化磷等)在0~80℃的條件下在相應的惰性有機溶劑(如乙腈、乙醇和二氧六環水溶液等)中反應製得。

【0142】 式(I)化合物的保護衍生物可以透過本領域人員熟知的方法製備得到。關於保護基團的加入和去除的詳細技術描述參見：
T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999。

【0143】 這些方法、路線與實施例中所使用的標誌和常識，均與現行的科學文獻相一致，例如，美國化學協會雜誌或生物化學雜誌。除非另有說明，標準的單字母或三字母的縮寫通常指L型胺基酸殘基。除非另有說明，所有使用的起始原料均從市場供應商購買得到，使用時並未進一步純化。例如，在實例及整個說明書中會用到以下縮寫：g (克)、mg (毫克)、L (升)、mL (毫升)、 μ L (微升)、psi (磅每平方英寸)、M (莫耳)、mM (毫莫耳)、i.v. (靜脈注射)、Hz (赫茲)、MHz (兆赫)、mol (莫耳)、mmol (毫莫耳)、RT (環

境溫度)、min (分鐘)、h (小時)、mp (熔點)、TLC (薄層層析法)、Rt (保留時間)、RP (反相)、MeOH (甲醇)、i-PrOH (異丙醇)、TEA (三乙胺)、TFA (三氟乙酸)、TFAA (三氟乙酸酐)、THF (四氫呋喃)、DMSO (二甲基亞砜)、EtOAc (乙酸乙酯)、DME (1,2-二甲基乙烷)、DCM (二氯甲烷)、DCE (二氯乙烷)、DMF (*N,N*-二甲基甲醯胺)、DMPU (*N,N'*-二甲基丙烯基脲)、CDI (1,1-羰基二咪唑)、IBCF (氯甲酸異丁酯)、HOAc (乙酸)、HOSu (*N*-羥基琥珀醯亞胺)、HOBt (1-羥基苯并三氮唑)、Et₂O (乙醚)、EDCI (1-(3-二甲基胺基丙基)3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽)、BOC (叔丁氧羰基)、Fmoc (9-芴基甲氧羰基)、DCC (二環己基碳二亞胺)、CBZ (苄氧羰基)、Ac (乙醯基)、atm (大氣壓)、TMSE (2-(三甲矽基)乙基)、TMS (三甲矽基)、TIPS (三異丙基矽基)、TBS (叔丁基二甲矽基)、DMAP (4-二甲基胺基吡啶)、Me (甲基)、OMe (甲氧基)、Et (乙基)、tBu (叔丁基)、HPLC (高效液相層析法)、BOP (雙(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷醯氯)、TBAF (四正丁基氟化銨)、mCPBA (間氯過氧苯甲酸)。

【0144】 醚或Et₂O均是指乙醚；鹽水則是指飽和NaCl水溶液。除非另有說明，所有的溫度均是指℃溫度(攝氏度)，所有的反應都是在室溫下的惰性氛圍中反應。

【0145】 ^1H NMR 譜採用 Varian Mercury Plus 400 核磁共振光譜儀記錄。化學位移為以 ppm 表示。耦合常數均以赫茲為單位 (Hz)。以分割模式描述表觀多樣性，並定為 s (單峰)、d (雙峰)、t (三重峰)、q (四重峰)、m (多重峰) 和 br (寬峰)。

【0146】 低分辨質譜 (MS) 和化合物純度數據來自 Shimadzu LC/MS 單個四極桿系統，該系統配備有電噴霧離子檢測器 (ESI)，紫外探測器 (220 和 254 nm) 及蒸發光散射檢測器 (ELSD)。薄層層析法使用的是 0.25 mm 旭化成矽膠板 (60F-254)，5% 的磷鉬酸乙醇溶液，茚三酮或 p-甲氧基苯甲醛溶液並在紫外燈下觀察。快速柱層析使用的是矽膠 (200-300 目，青島海洋化工有限公司)。

合成路線

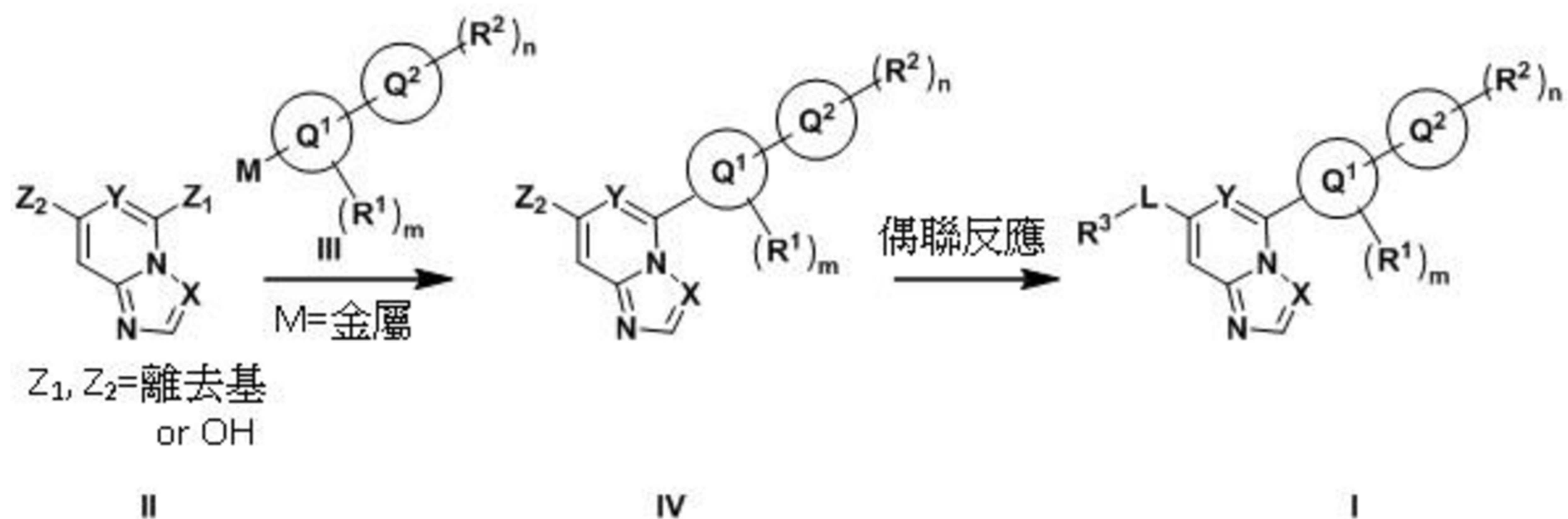
【0147】 本發明的所有化合物的合成方案由以下方案和實施例加以說明。所用起始原料源於市售商品或可根據已有工藝方法或者此處示例的方法製備。

【0148】 在如下所述諸反應中可能有必要對活潑基團進行保護，以免這些活性基團參與其它不期望的反應：這些基團如羥基、胺基、亞胺基、含巰基或羧基，最終產物中含有這些基團。常用的保護基團可參考 T.W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991。

【0149】 本發明的所有化合物的合成方案由以下方案和實施例加以說明。所用起始原料源於市售商品或可根據已有工藝方法或者此處示例的方法製備。

【0150】 以下合成方案所列的中間物或根據文獻得到，或根據已有的類似的合成方法合成。

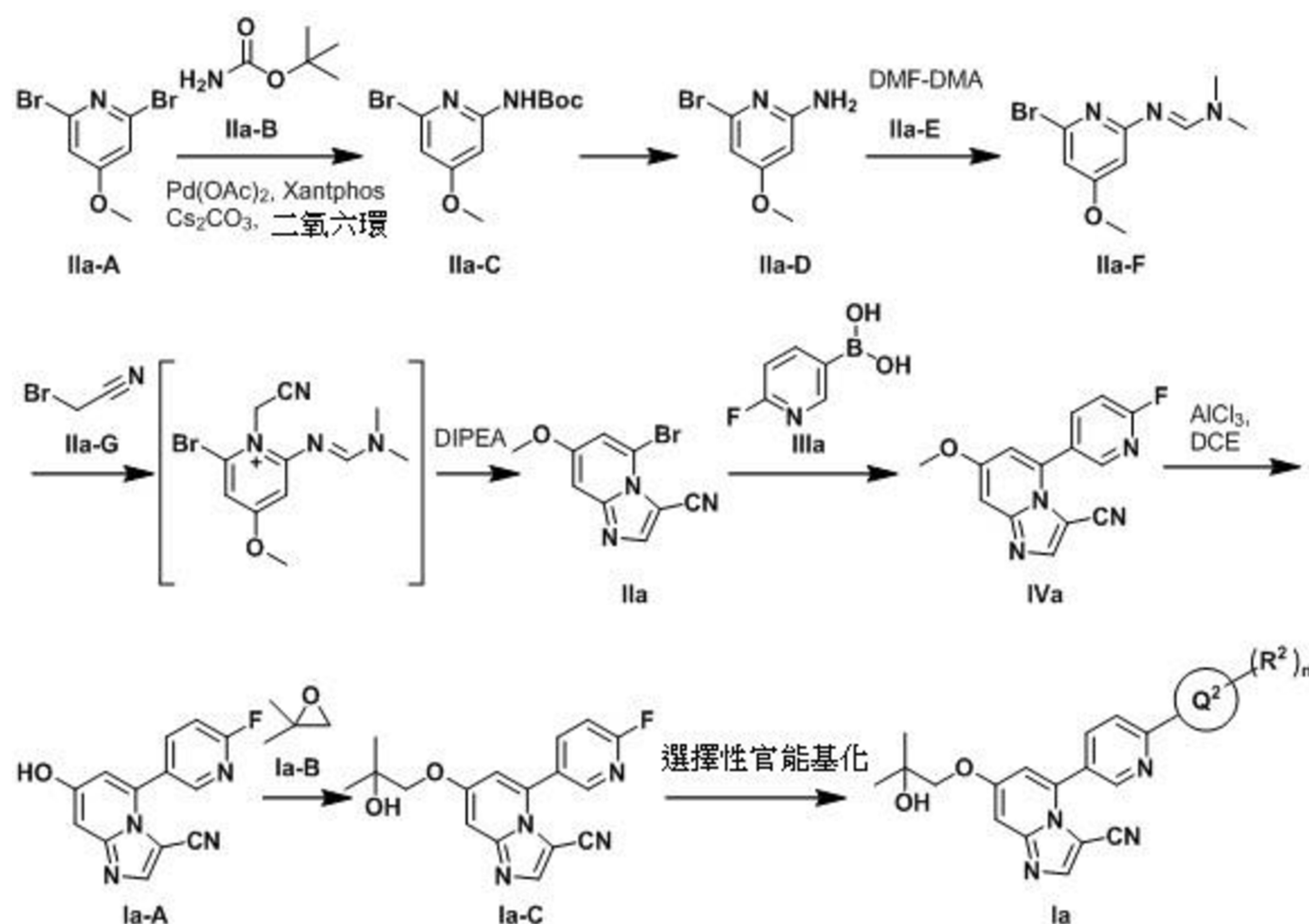
【0151】 方案1披露了本發明公開的式I化合物的一種合成方法。以由商業提供的或者文獻報導的中間物II為起始物，中間物式IV可以透過有文獻報導合成方法的II與中間物III在過渡金屬催化下發生交叉偶聯反應來製備。中間物IV的官能基 Z_2 進一步交叉偶聯或衍生反應製得式I化合物。



合成方案1

【0152】 以式I的合成作為說明，式Ia化合物的一條合成路線如合成方案2所示。以商業提供的化合物對稱二溴化物IIa-A為起始物，經選擇性Buchwald胺化和脫Boc保護基可得到胺IIa-D。胺IIa-D透過與DMF-DMA IIa-E縮合後，吡啶環與溴乙腈IIa-G烷基

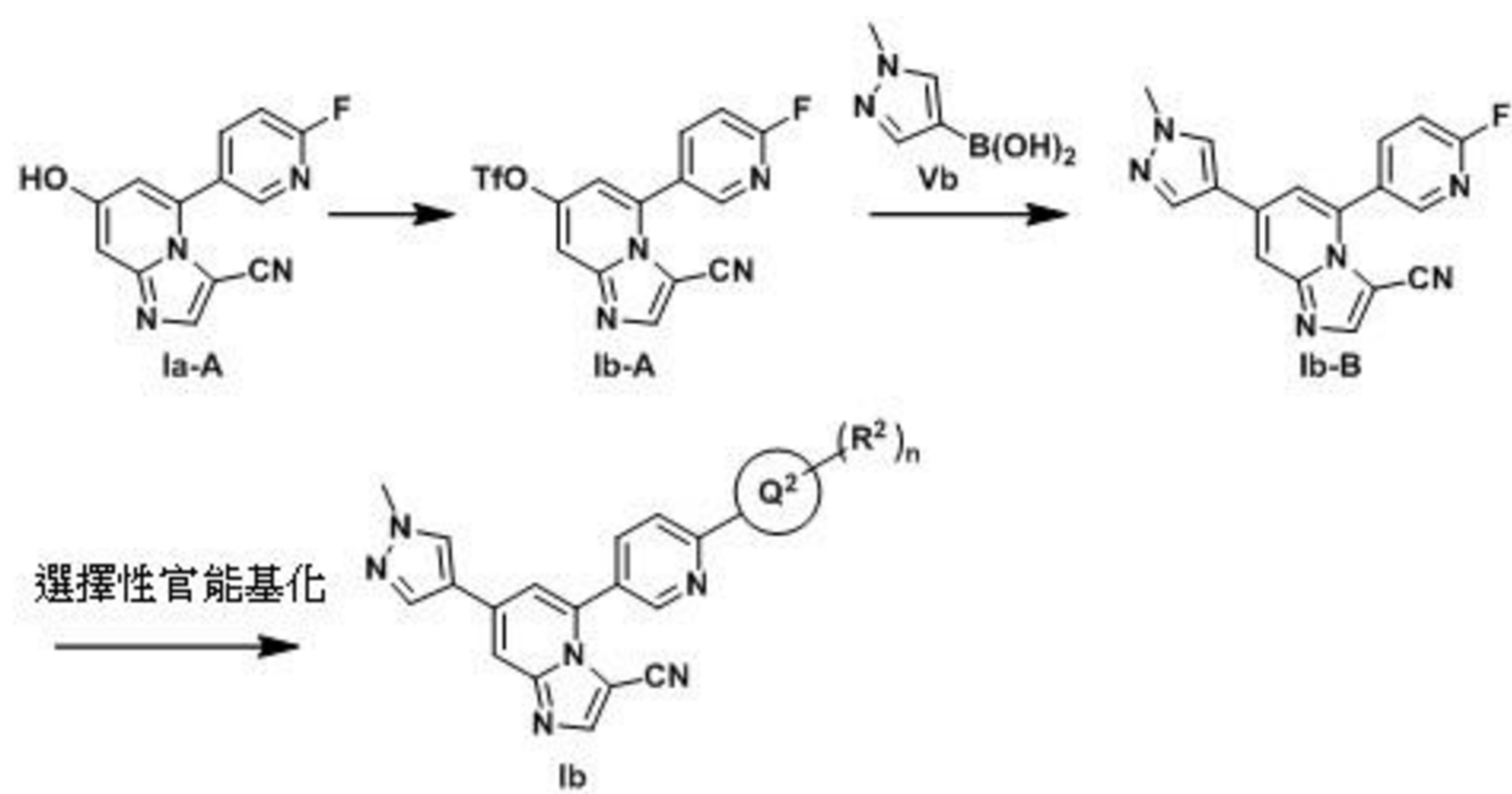
化和在有機鹼(如DIPEA)作用下分子內環化反應等一系列轉化反應，製備雙雜環IIa。在過渡金屬催化的偶聯條件下(如Suzuki反應)，鹵化物IIa與硼酸IIIa偶聯得到三環中間物IVa。在路易斯酸(如AlCl₃)在溶劑(如DCE)中的作用下，IVa的甲氧基轉化為酚羟基，產生的酚羟基再與環氧化物Ia-B的反應得到化合物式Ia-C，根據Ia中的官能基，Ia-C的吡啶部分進一步官能基化可以透過S_NAr取代等反應實現。



合成方案2

【0153】 為進一步說明式I化合物，式Ib化合物的合成如合成方案3所示。將Ia-A中的羟基轉換成一個離去基團(如OTf)得到Ib-A。透過鹵化物Ib-A和硼酸Vb發生Suzuki交叉偶聯反應得到Ib-B。

Ib-B 的吡啶部分的進一步官能基化可以透過 S_NAr 取代反應和其他必要的衍生反應來實現得到式 Ib 化合物。

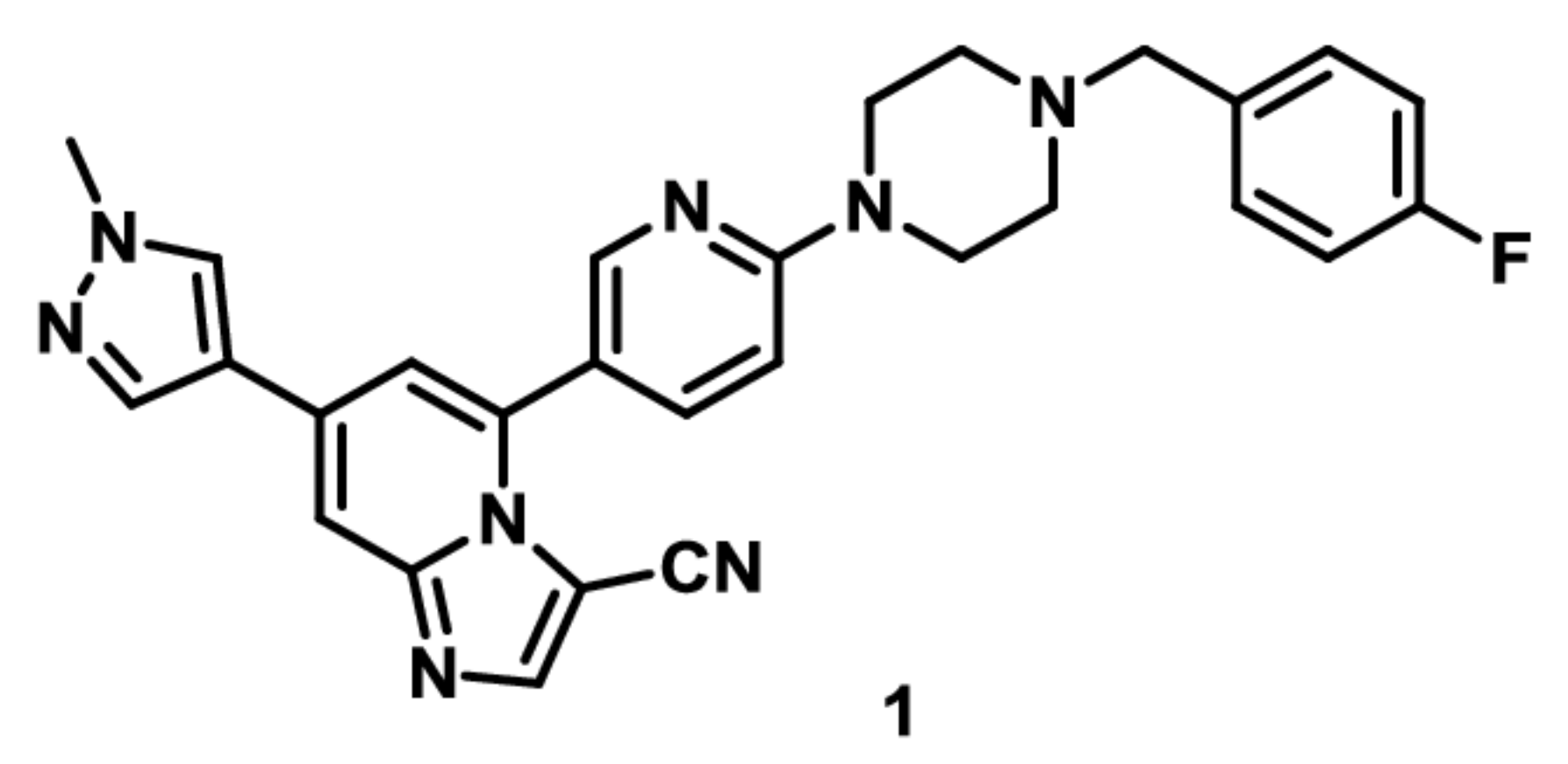


合成方案3

【0154】 在某些情況下，為了促進反應或避免不必要的反應產物產生，上述合成方案可根據情況調整順序。為了使本發明被更充分地理解，提供了以下實施例。這些實施例只是示例，不應將其理解成是對本發明的限制。

實施例1

【0155】 5-(6-(4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(1)



【0156】 叔丁基(6-溴-4-甲氧基吡啶-2-基)胺基甲酸酯(1a)

【0157】 叔丁基(6-溴-4-甲氧基吡啶-2-基)胺基甲酸酯(**1a**)是參考WO2017/205536所描述的方法製備得到的。

【0158】 6-溴-4-甲氧基吡啶-2-胺(**1b**)

【0159】 將叔丁基(6-溴-4-甲氧基吡啶-2-基)胺基甲酸酯(**1a**)(1.30 g, 4.29 mmol)的DCM (5.0 mL)和TFA (5.0 mL)溶液在室溫下攪拌0.5小時。將該混合物濃縮並用H₂O (20 mL)稀釋，用NaHCO₃中和，EtOAc (2×50 mL)萃取，飽和食鹽水洗滌，Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮得到標題化合物6-溴-4-甲氧基吡啶-2-胺(**1b**)。MS-ESI (m/z): 203 [M+1]⁺。

【0160】 5-溴-7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**1c**)

【0161】 將6-溴-4-甲氧基吡啶-2-胺(**1b**)(200 mg, 1.00 mmol)和DMF-DMA的混合物在100℃下攪拌1小時。將混合物濃縮後溶解在AcCN (3.0 mL)中，加入2-溴乙腈(480 mg, 4.00 mmol)並在80℃下攪拌6 h。將混合物冷卻至室溫後加入DIPEA (645 mg, 5.00 mmol)並攪拌2小時。透過過濾收集沉澱並乾燥得到標題化合物5-溴-7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**1c**)。MS-ESI (m/z): 252 [M+1]⁺。

【0162】 5-(6-氟吡啶-3-基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**1d**)

【0163】 將5-溴-7-甲氧基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1c**)(70 mg, 0.28 mmol), (6-氟吡啶-3-基)硼酸(47 mg, 0.33 mmol)和Pd(PPh₃)₄ (16 mg, 0.014 mmol)的二氧六環(3 mL)混合物和2 M Na₂CO₃ 水溶液(0.42 mL)在氮氣氛圍下於80℃攪拌6小時。將該混合物濃縮並用矽膠柱層析柱純化, DCM/MeOH (30:1)洗提得到標題化合物5-(6-氟吡啶-3-基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1d**)。MS-ESI (m/z): 269 [M+1]⁺。

【0164】 5-(6-氟吡啶-3-基)-7-羥基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1e**)

【0165】 將5-(6-氟吡啶-3-基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1d**)(270 mg, 1.00 mmol)和AlCl₃ (540 mg, 4.00 mmol)的DCE (10 mL)溶液在80℃下攪拌6小時。該混合物用Na₂SO₄·10H₂O淬滅並在室溫下攪拌1小時。然後將該混合物過濾並濃縮得到標題化合物5-(6-氟吡啶-3-基)-7-羥基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1e**)。MS-ESI (m/z): 255 [M+1]⁺。

【0166】 3-氟基-5-(6-氟吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基三氟甲磺酸酯(**1f**)

【0167】 向5-(6-氟吡啶-3-基)-7-羥基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1e**)(254 mg, 1.00 mmol)的DMA (10.0 mL)溶液加入DIPEA (258 mg, 2.00 mmol)和*N,N*-雙(三氟甲磺酸鹽)苯胺(393 mg, 1.10

mmol)後，反應物在室溫下攪拌0.5小時。將該混合物用H₂O淬滅，EtOAc萃取，飽和食鹽水洗滌，Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮得到一殘留物。將該殘留物用矽膠柱層析純化，石油醚/EtOAc (10:1~5:1~2:1)洗提得到標題化合物3-氰基-5-(6-氟吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基 三氟甲磺酸酯(**1f**)。MS-ESI (*m/z*): 387 [M+1]⁺。

【0168】 5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1g**)

【0169】 將3-氰基-5-(6-氟吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基 三氟甲磺酸酯(**1f**)(200 mg, 0.520 mmol), 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1*H*-吡唑e (162 mg, 0.780 mmol)和Pd(PPh₃)₄ (60.0 mg, 0.0520 mmol)的二氧六環(10 mL)溶液和2 M Na₂CO₃水溶液(0.78 mL)在氮氣氛圍下於80℃攪拌2小時。將該混合物濃縮並用矽膠柱層析柱純化，DCM/ MeOH (30:1 ~ 20:1)洗提得到標題化合物5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1g**)。MS-ESI (*m/z*): 319 [M+1]⁺。

【0170】 叔丁基4-(5-(3-氰基-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸酯(**1h**)

【0171】 將5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)咪唑并-[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1g**)(100 mg, 0.314 mmol), 叔丁基哌嗪-1-羧酸酯(117 mg, 0.628 mmol), 和K₂CO₃ (217 mg, 1.57 mmol)的DMSO (4 mL)溶液在氮氣氛圍下於120℃攪拌15小時。將混合物冷卻至室溫並用H₂O稀釋, DCM (3×50 mL)萃取。有機相用H₂O洗滌。Na₂SO₄乾燥並濃縮。將該殘留物用矽膠柱層析純化, DCM/MeOH (100:1~40:1)洗提得到標題化合物叔丁基4-(5-(3-氰基-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸酯(**1h**)。MS-ESI (*m/z*): 485 [M+1]⁺。

【0172】 7-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-5-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1i**)

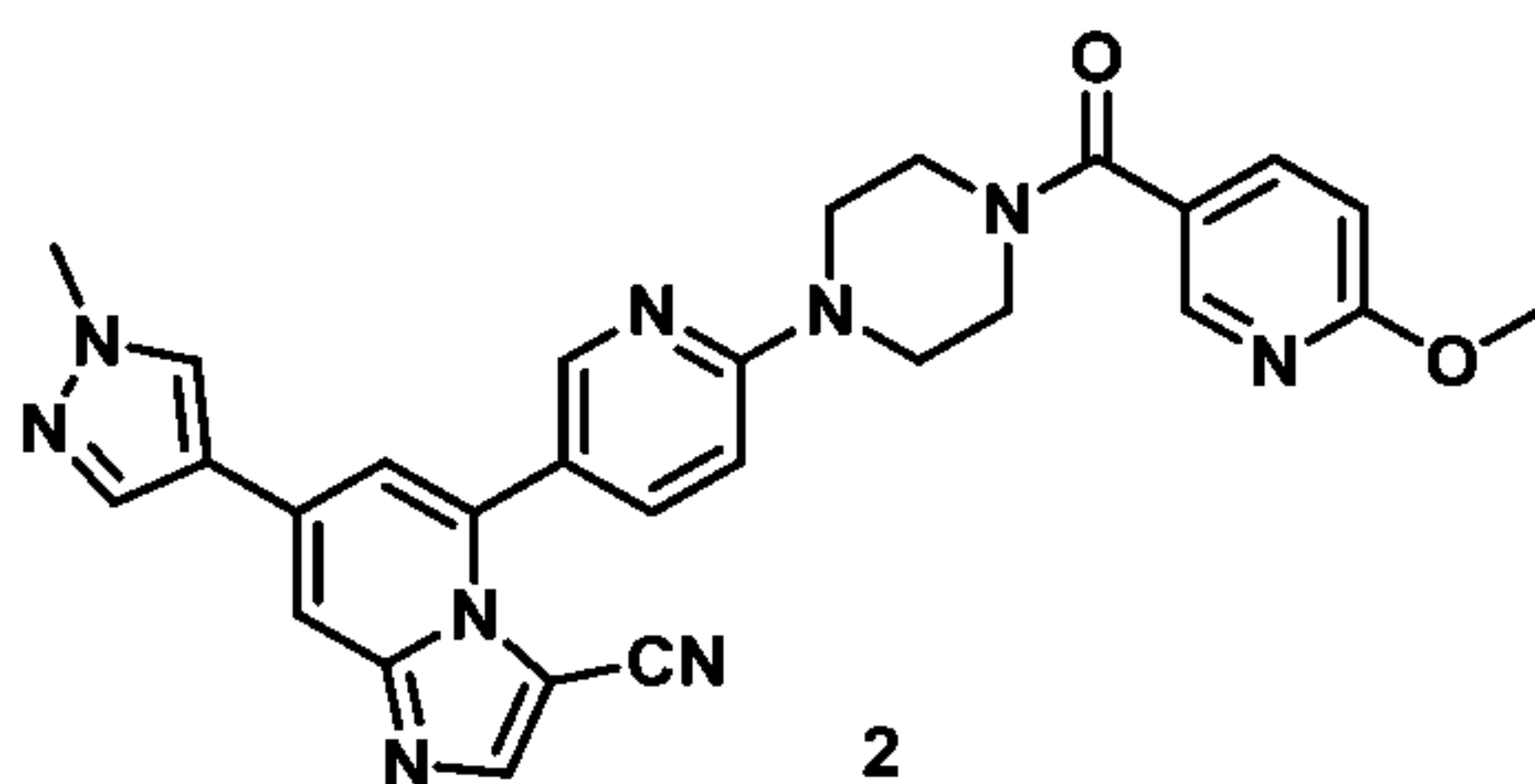
【0173】 向叔丁基4-(5-(3-氰基-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸酯(**1h**)(110 mg, 0.227 mmol)的DCM (4 mL)溶液加入TFA (1 mL), 在室溫下攪拌1小時。將混合物濃縮, 殘留物用飽和NaHCO₃水溶液(20 mL)稀釋並用DCM/MeOH (10:1)(4×20 mL)萃取。有機相用H₂O洗滌, Na₂SO₄乾燥並濃縮。殘留物用矽膠柱層析純化, DCM/MeOH (50:1~10:1)洗提得到標題化合物7-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-5-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1i**)。MS-ESI (*m/z*): 385 [M+1]⁺。

【0174】 5-(6-(4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1**)

【0175】 向7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-5-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1i**)(10 mg, 0.026 mmol)的DCM (1 mL)溶液加入4-氟苯甲醛(6.4 mg, 0.052 mmol)後接著加入NaBH(OAc)₃ (17 mg, 0.078 mmol)，然後在室溫下攪拌0.5小時。將該混合物倒入飽和NaHCO₃水溶液中並用DCM (4x20 mL)萃取。有機相用H₂O洗滌。Na₂SO₄乾燥並濃縮，殘留物用矽膠柱層析純化，DCM/MeOH (20:1)洗提得到標題化合物5-(6-(4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1**)。MS-ESI (*m/z*): 493 [M+1]⁺。

實施例2

【0176】 5-(6-(4-(6-甲氧基煙鹼基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**2**)

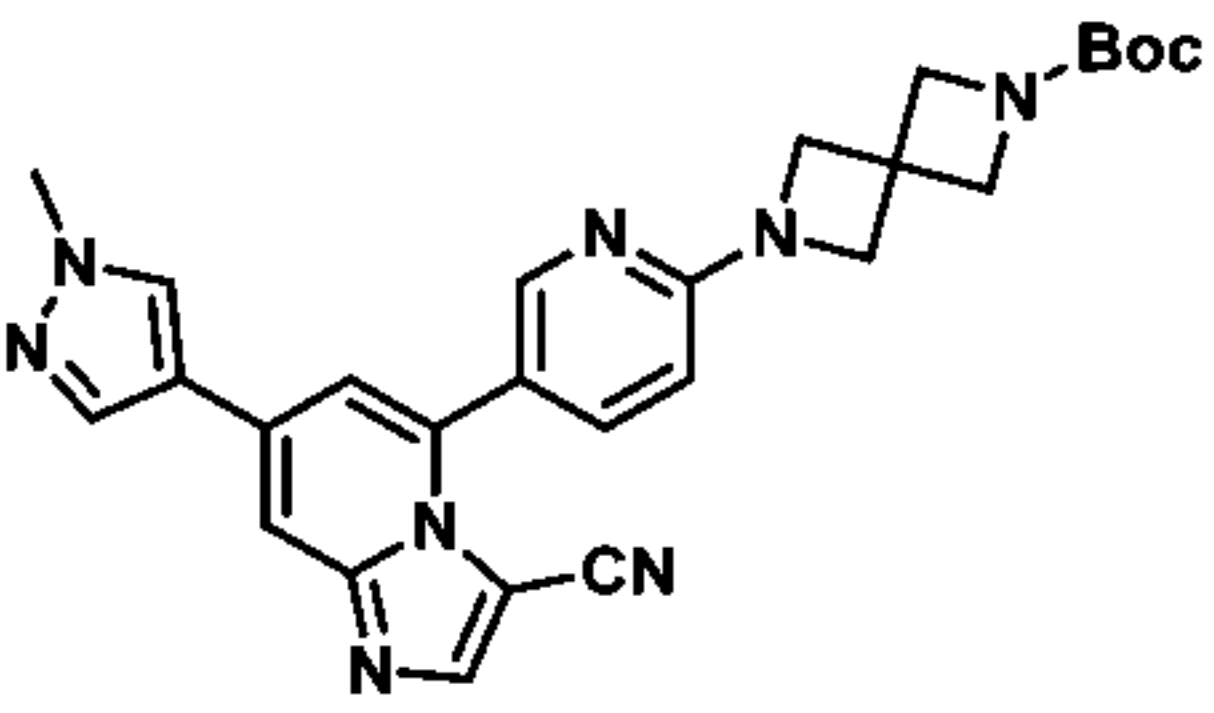
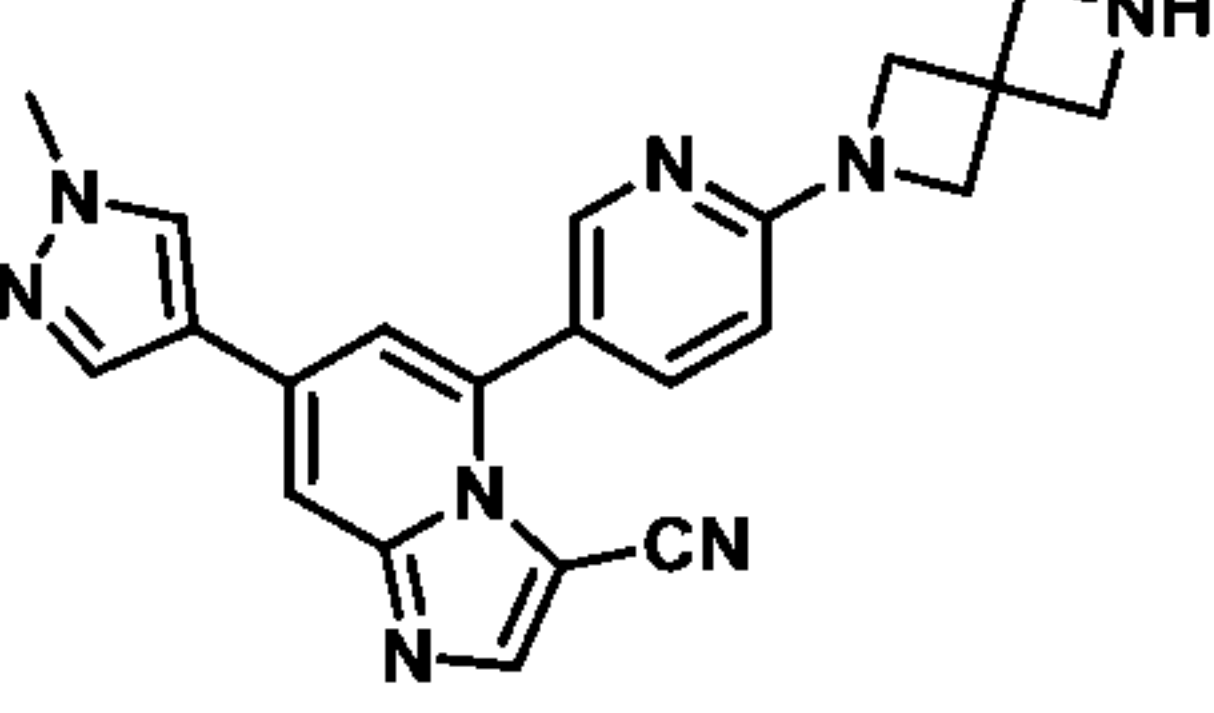
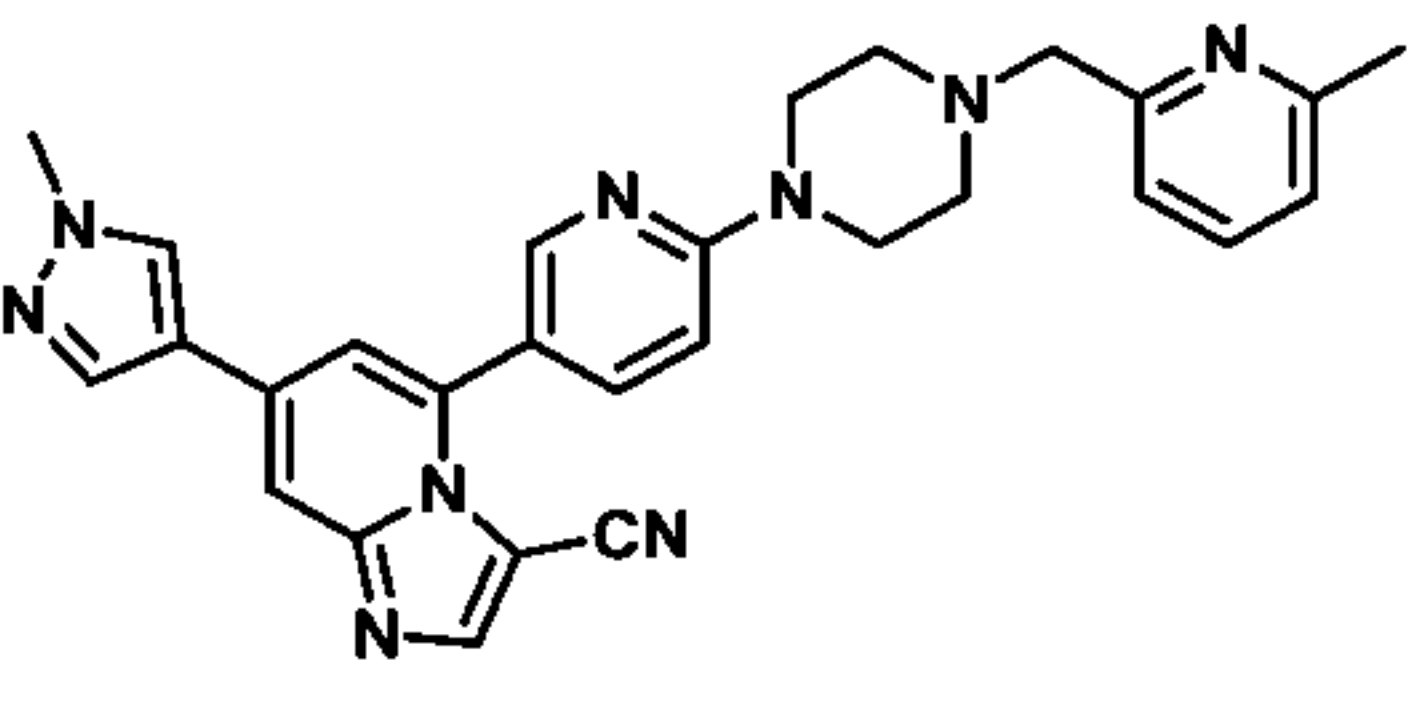
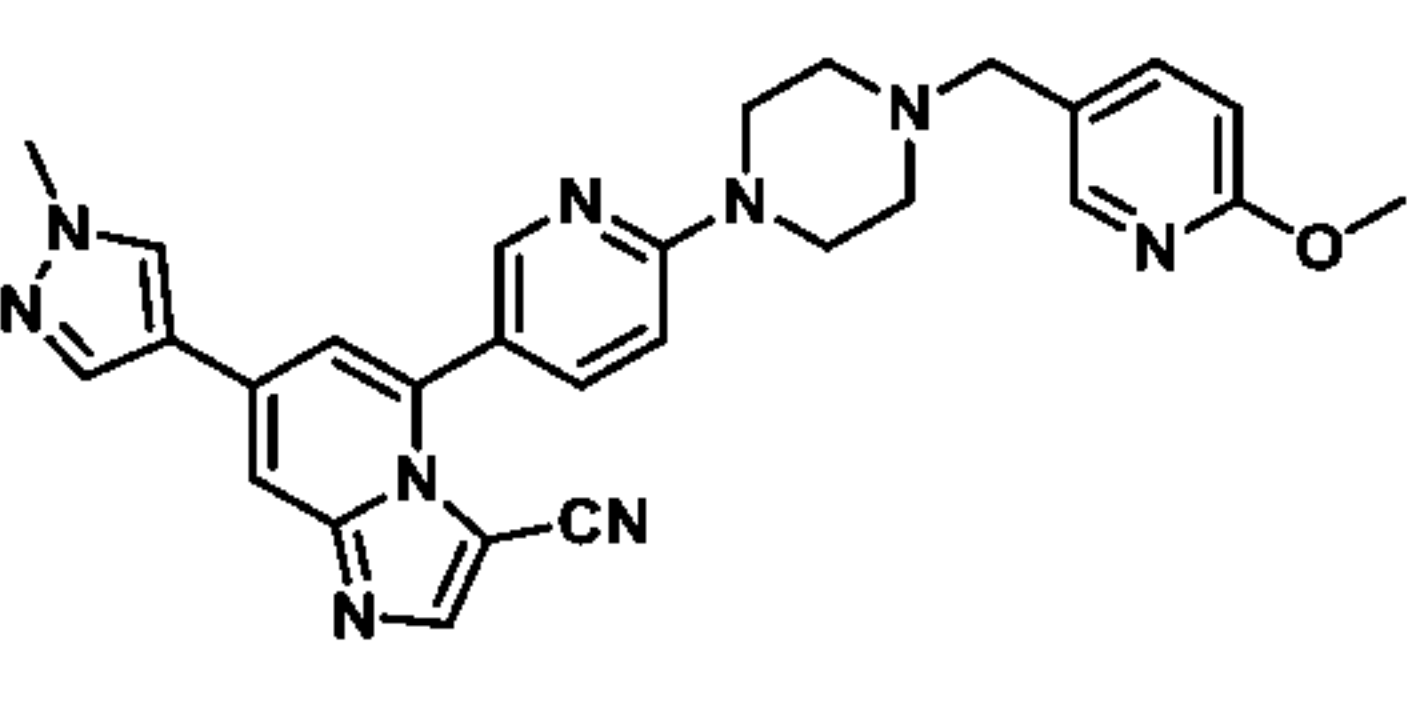


【0177】 向7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-5-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1i**)(10 mg, 0.026 mmol)的DCM (1.0 mL)溶液加入6-甲氧基煙酸(6.0 mg, 0.039 mmol)，

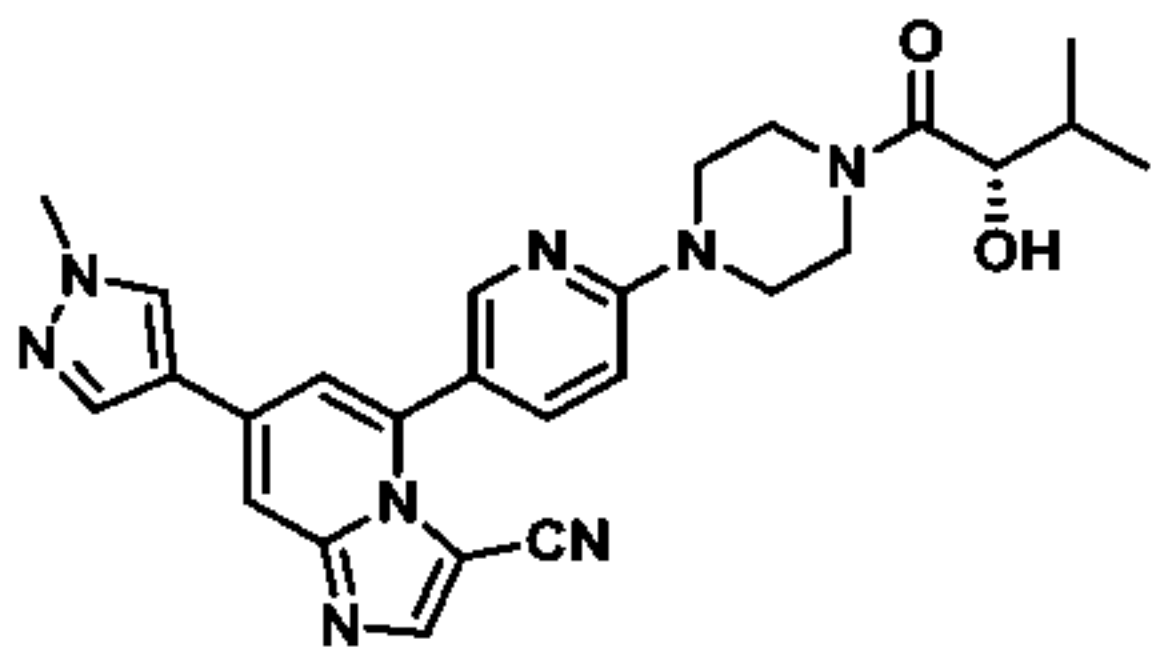
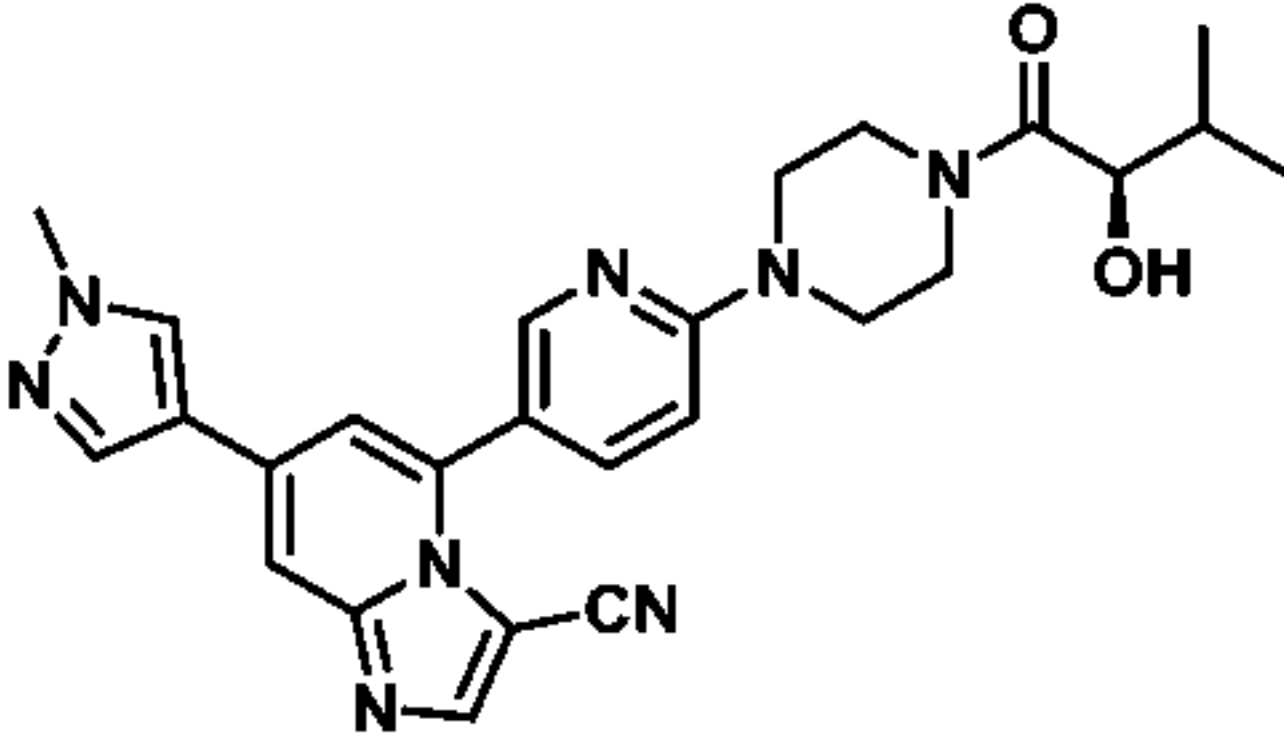
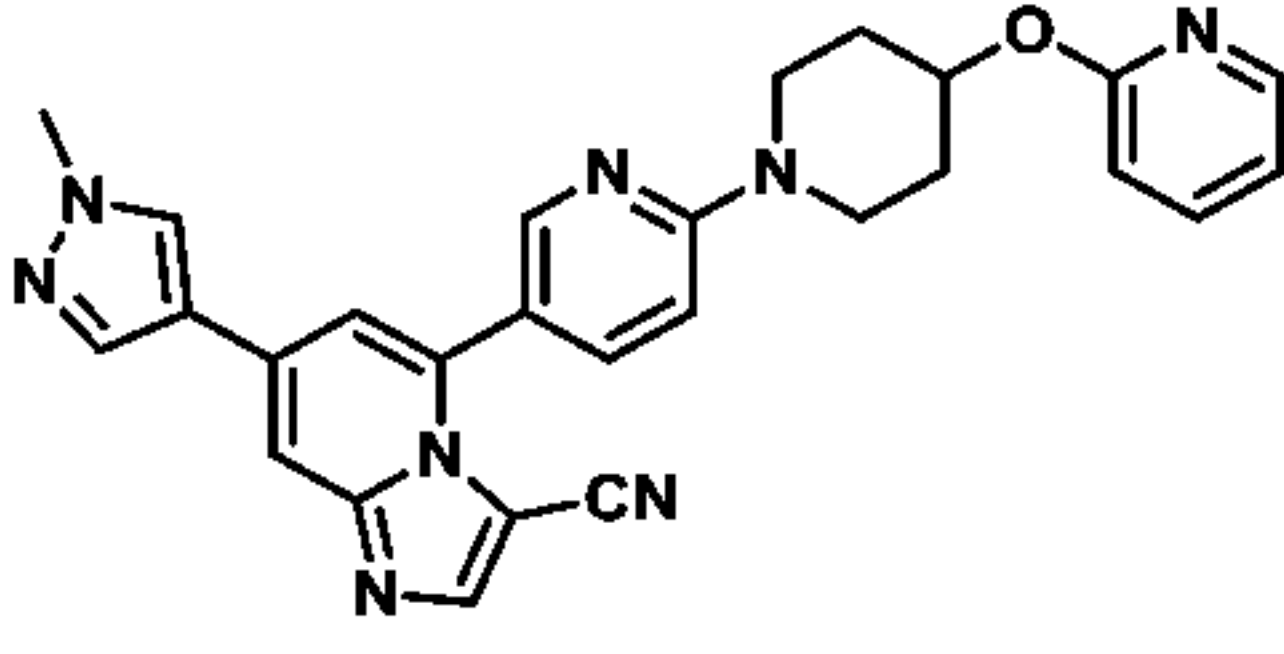
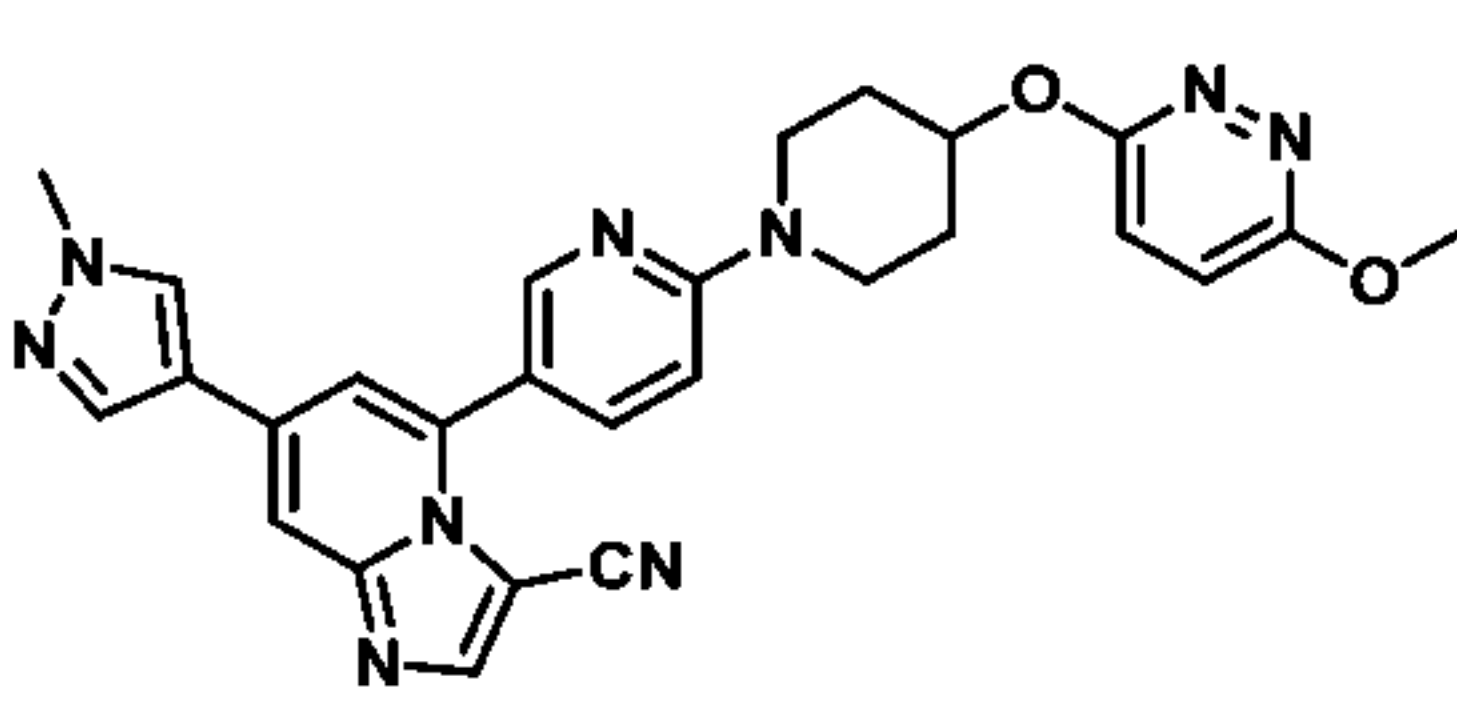
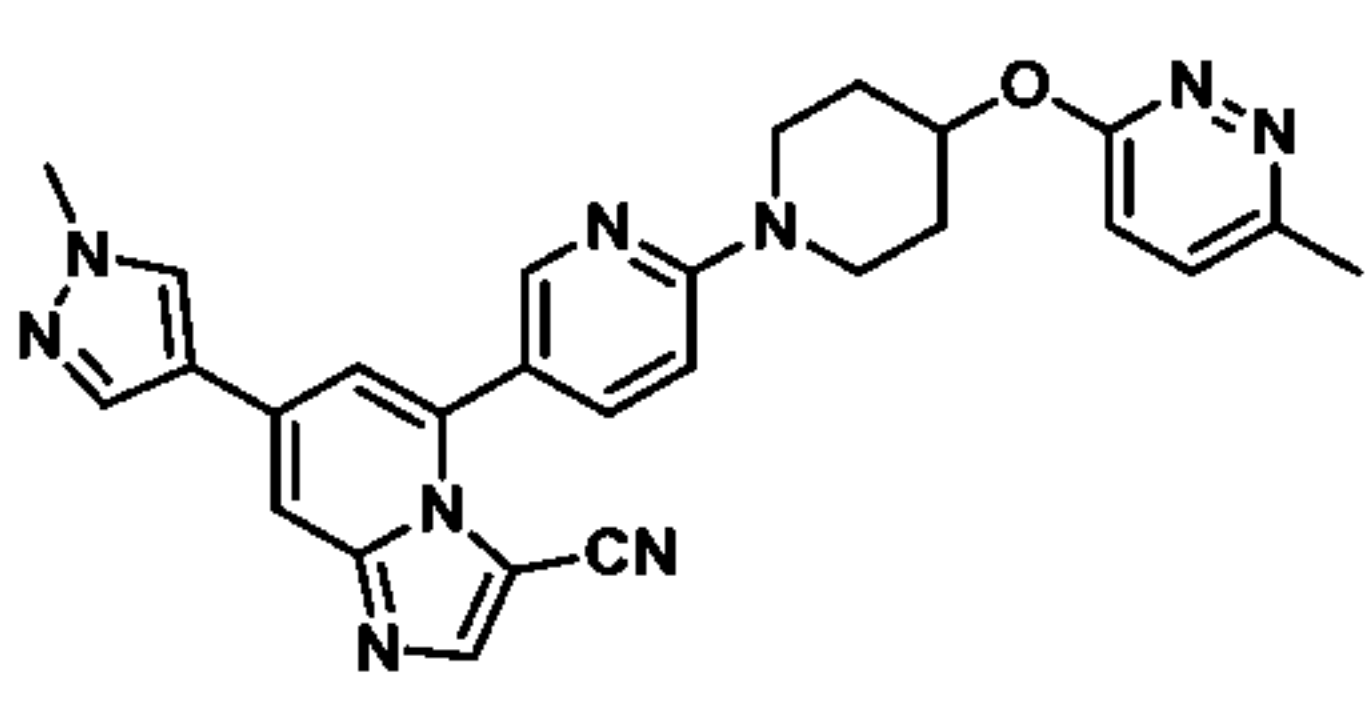
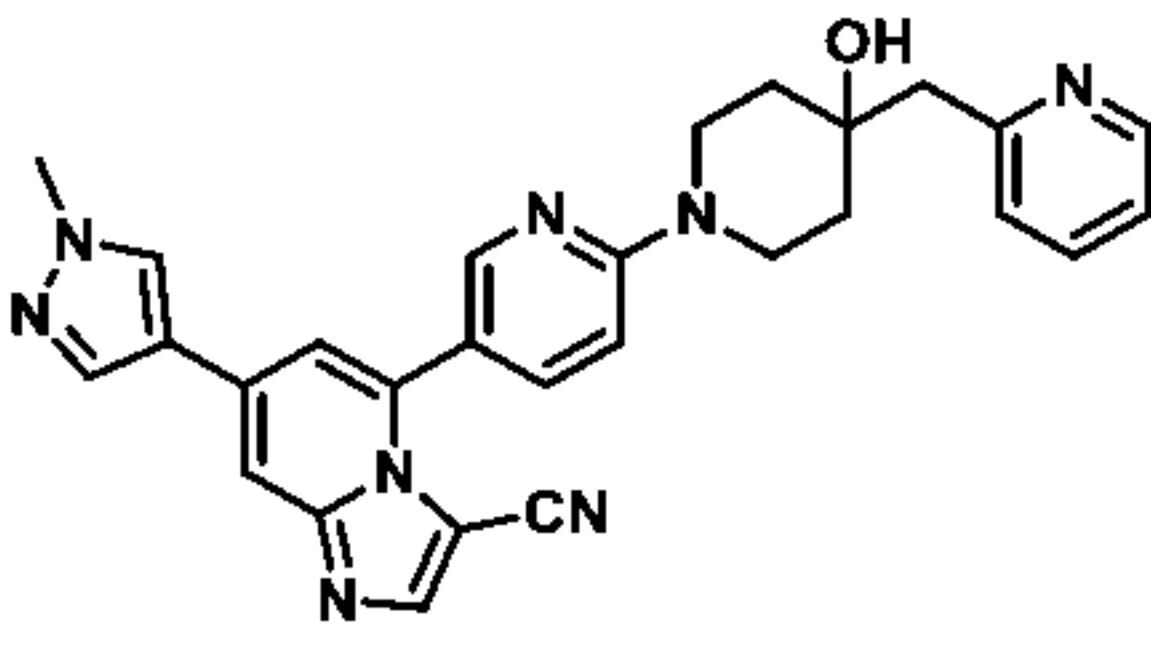
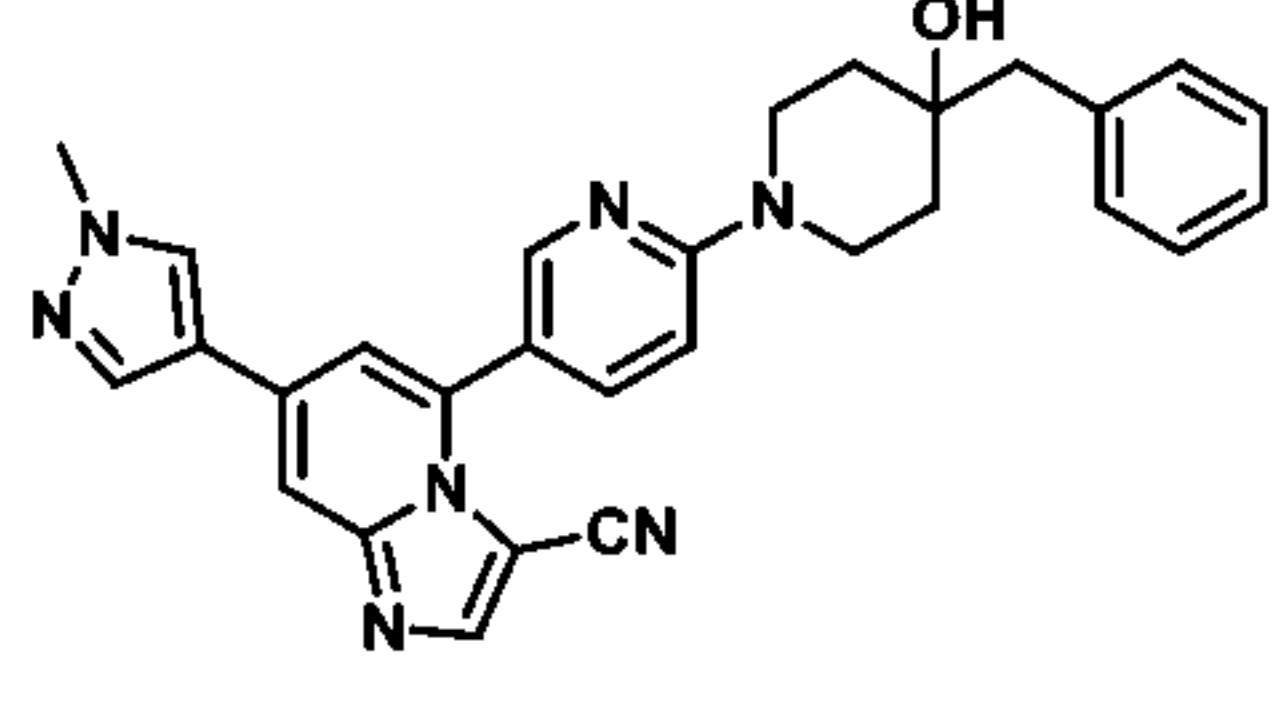
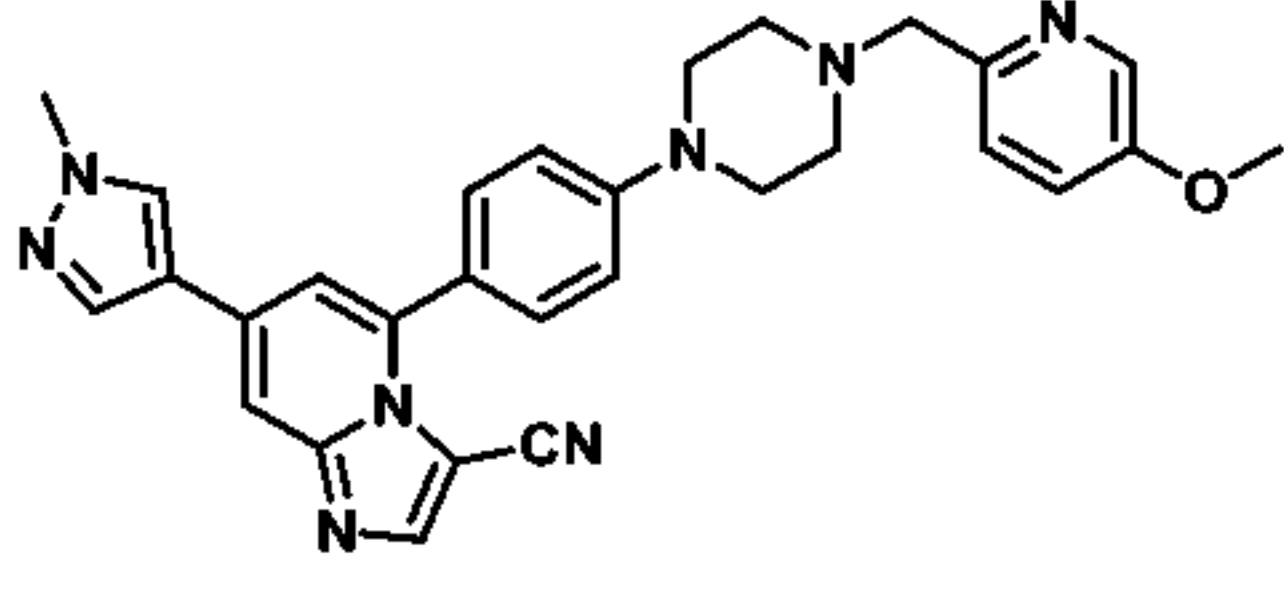
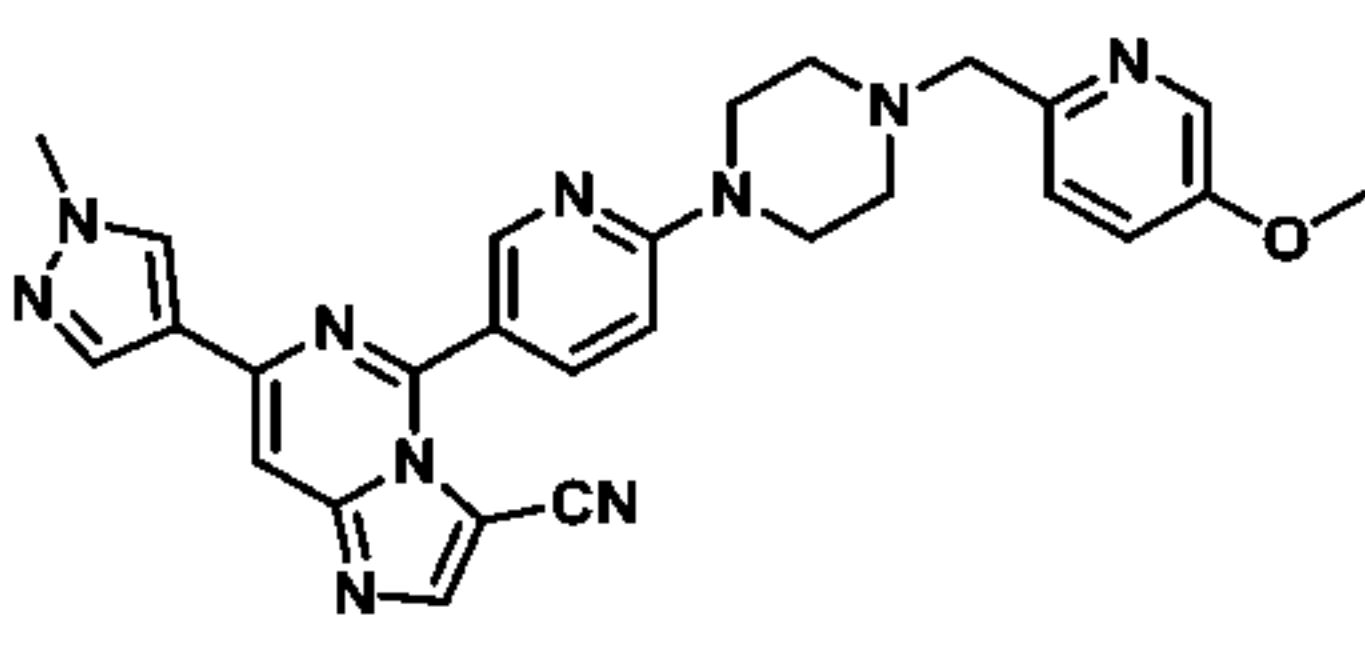
EDCI (15 mg, 0.078 mmol) , HOBt (11 mg, 0.078 mmol)後接著加入TEA (8.0 mg, 0.083 mmol) 。在室溫下攪拌過夜後，將該混合物濃縮並將殘留物用矽膠柱層析純化，DCM/MeOH (30:1~10:1)洗提得到標題化合物5-(6-(4-(6-甲氧基煙鹼基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(2)。MS-ESI (m/z): 520 [M+1]⁺。

【0178】 表1中列出實施例3-55是基本上按照與實施例1-2相同的方法，使用的起始物料是商購或者根據文獻方法製得。表1給出了實施例3-55的名稱及結構。

表1

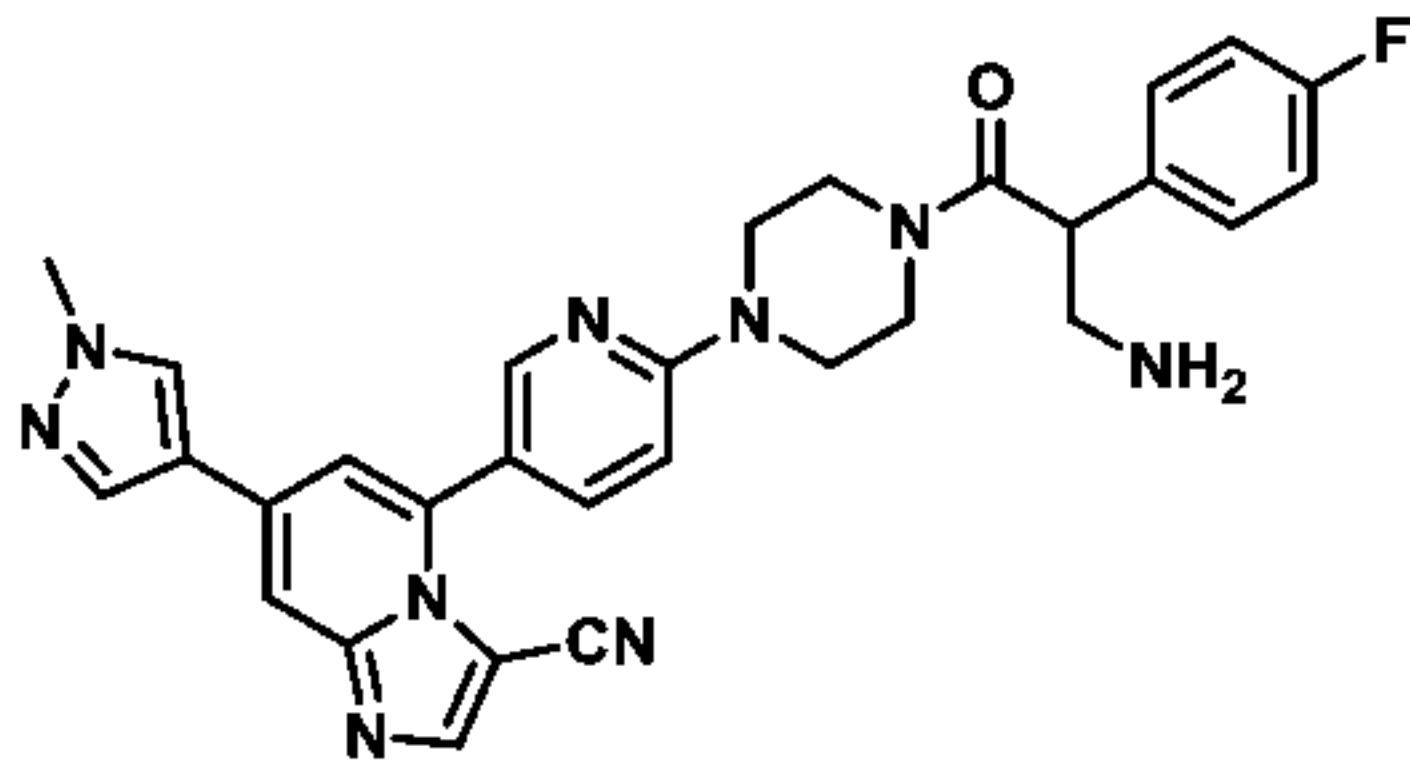
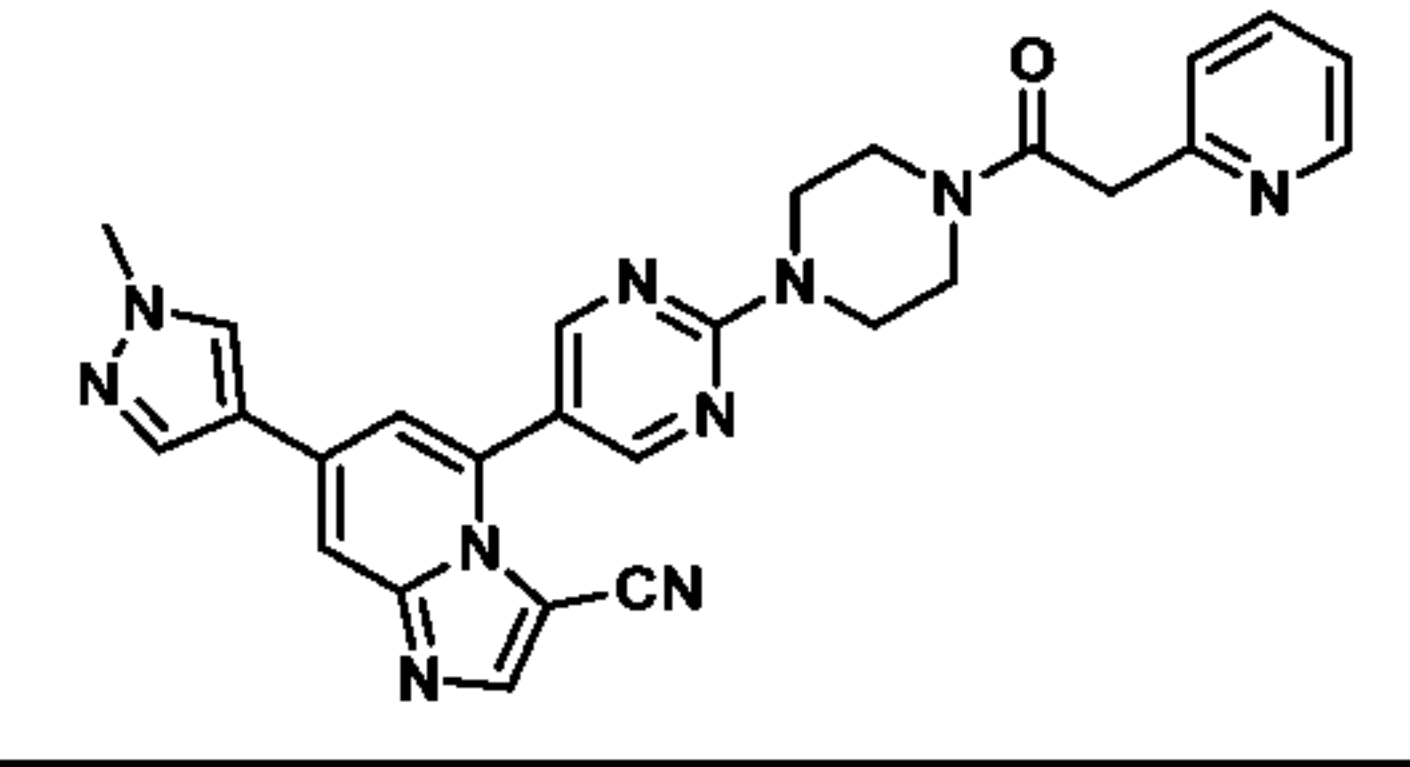
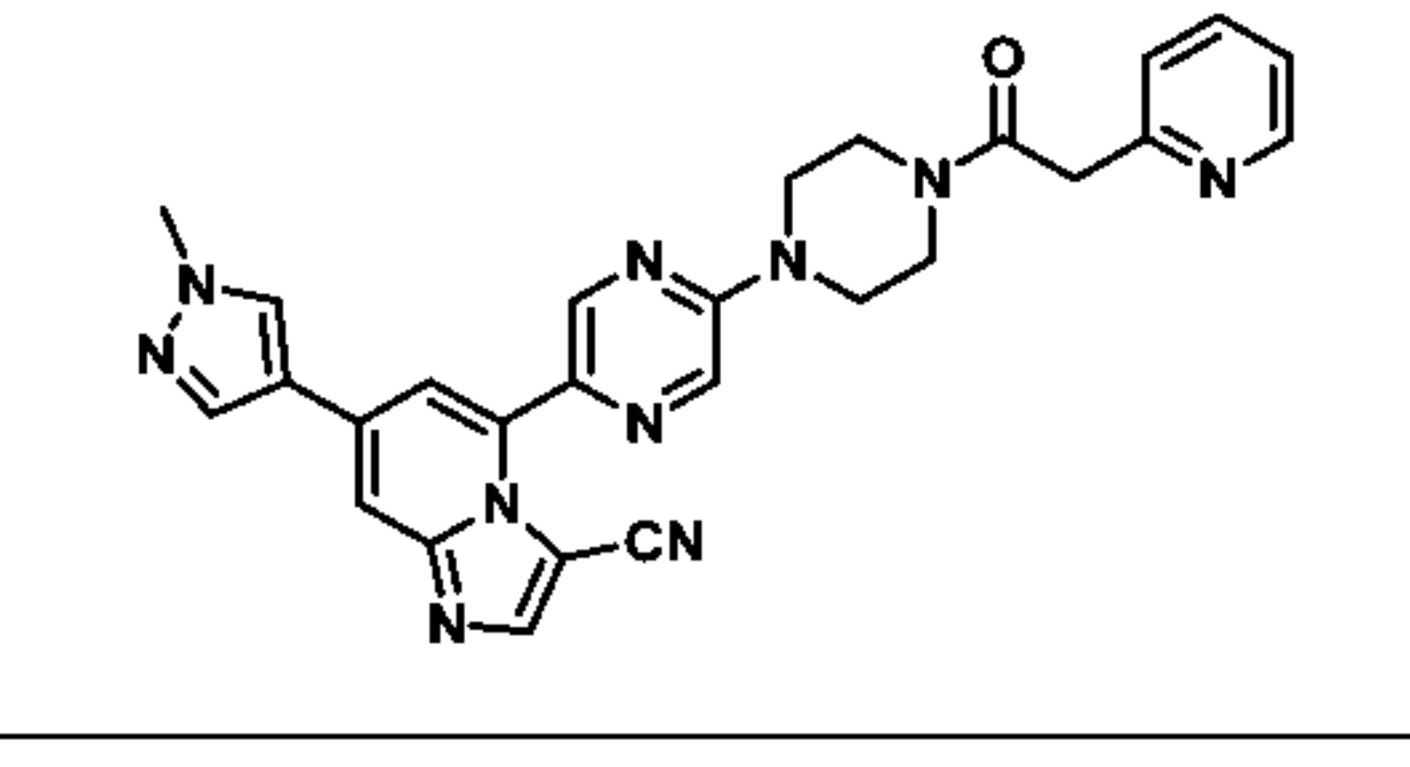
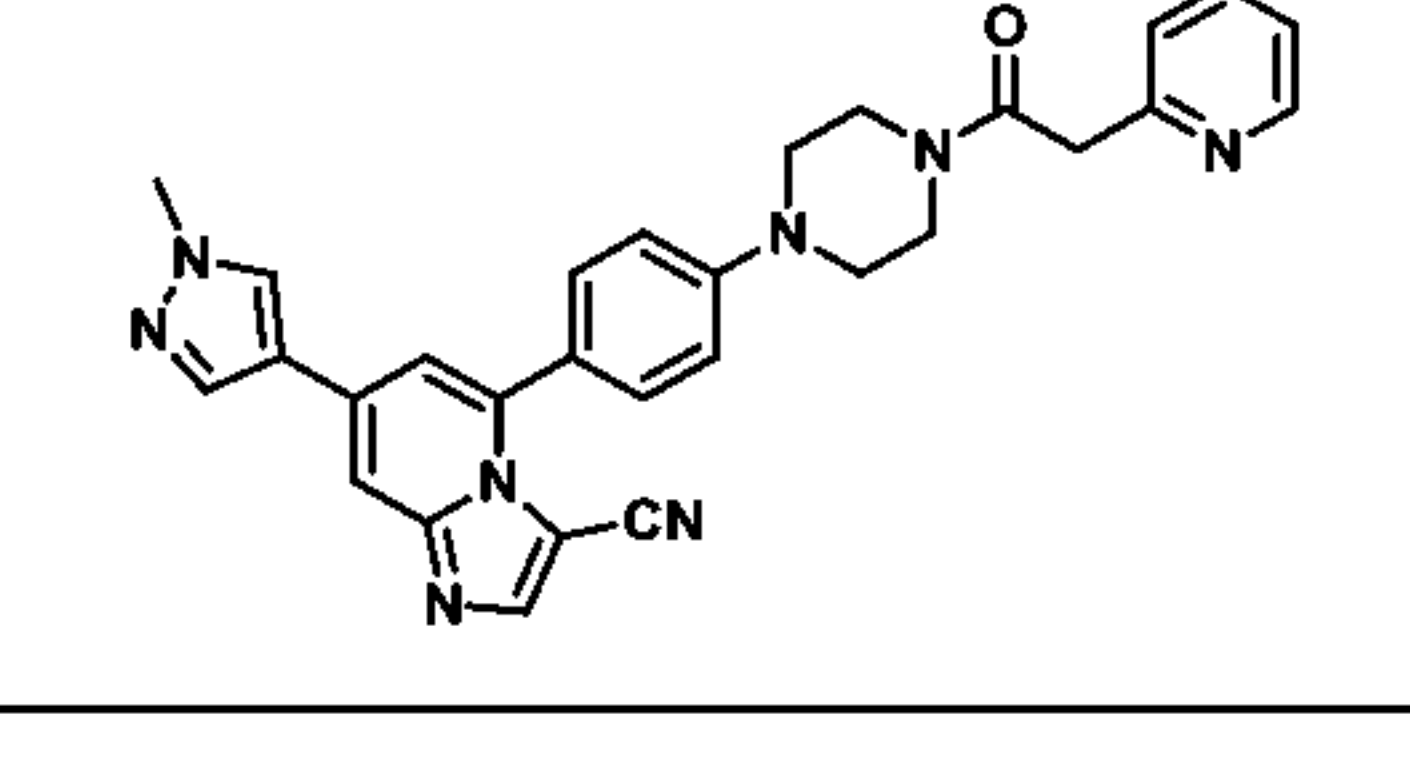
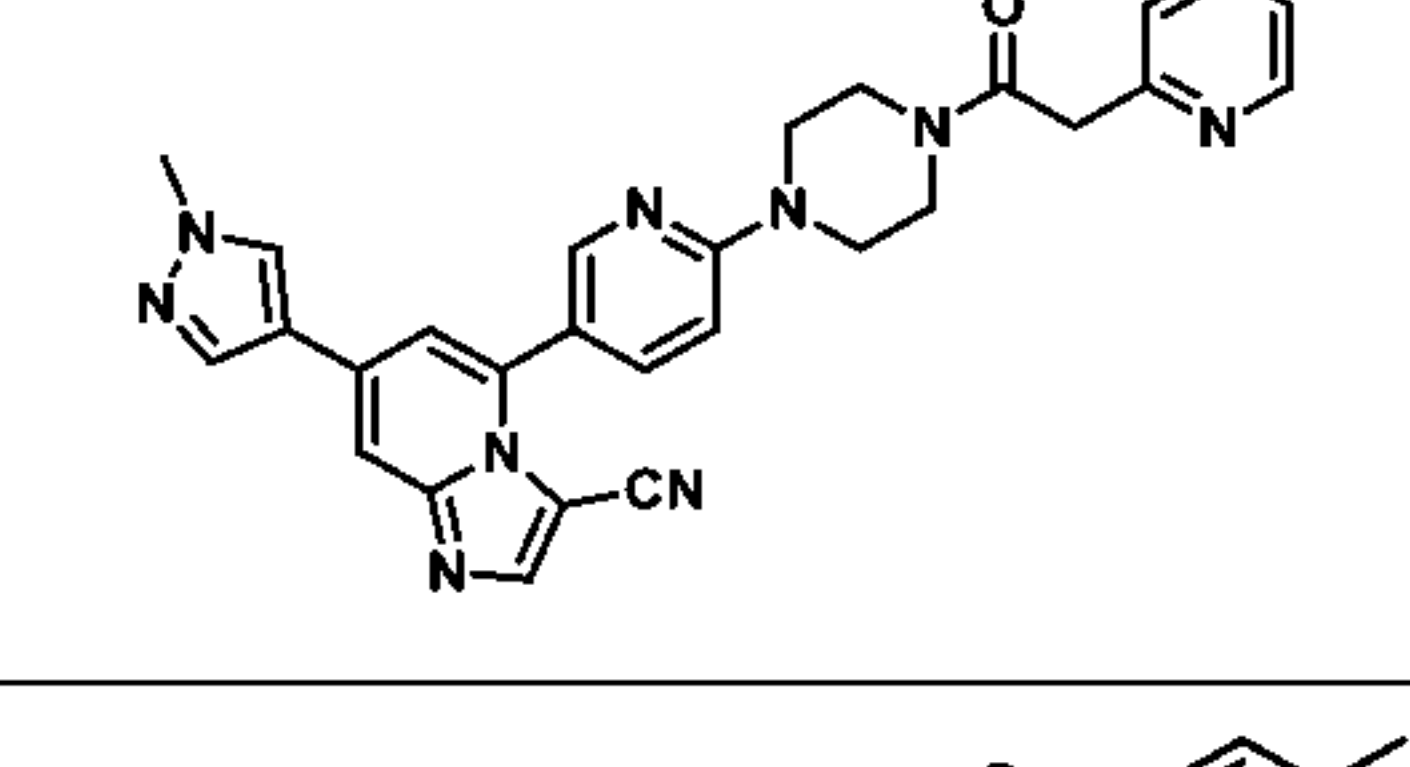
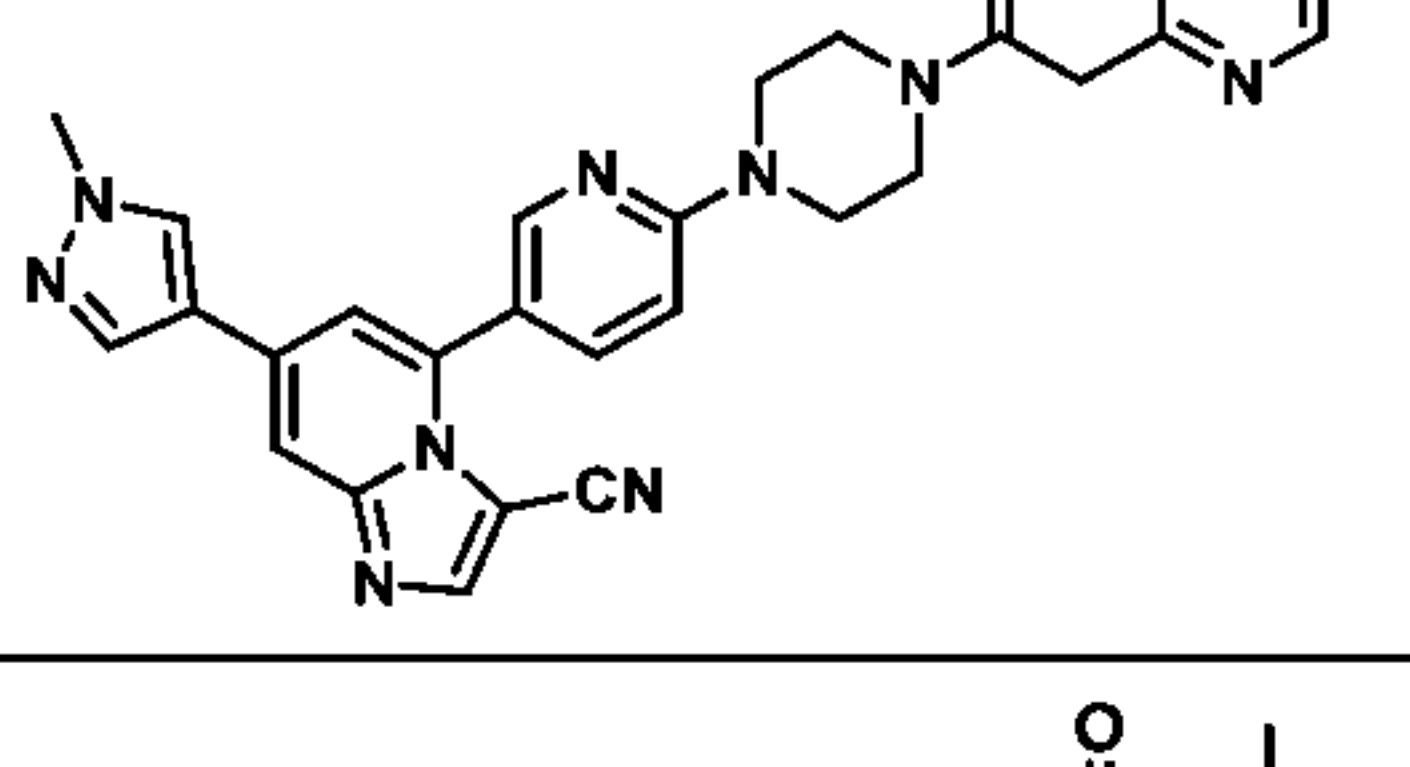
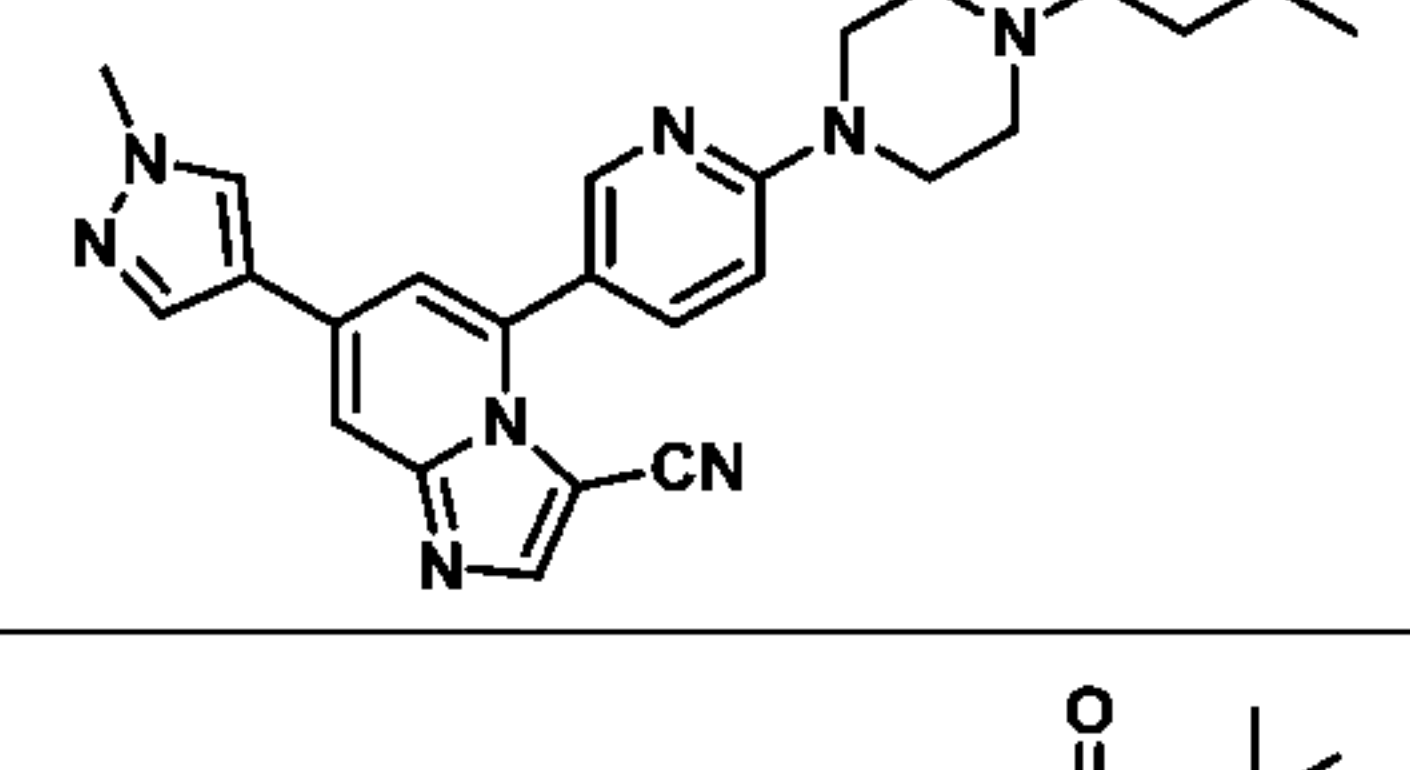
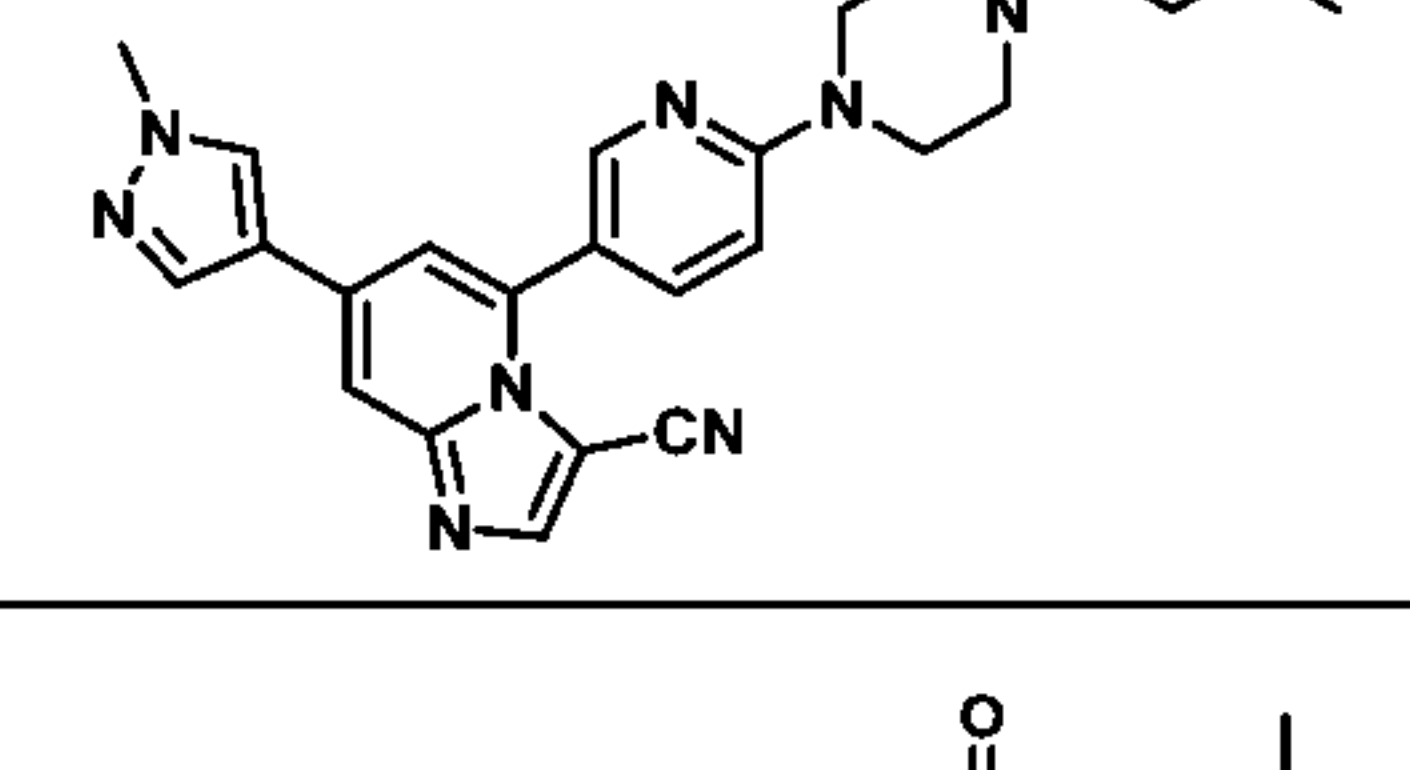
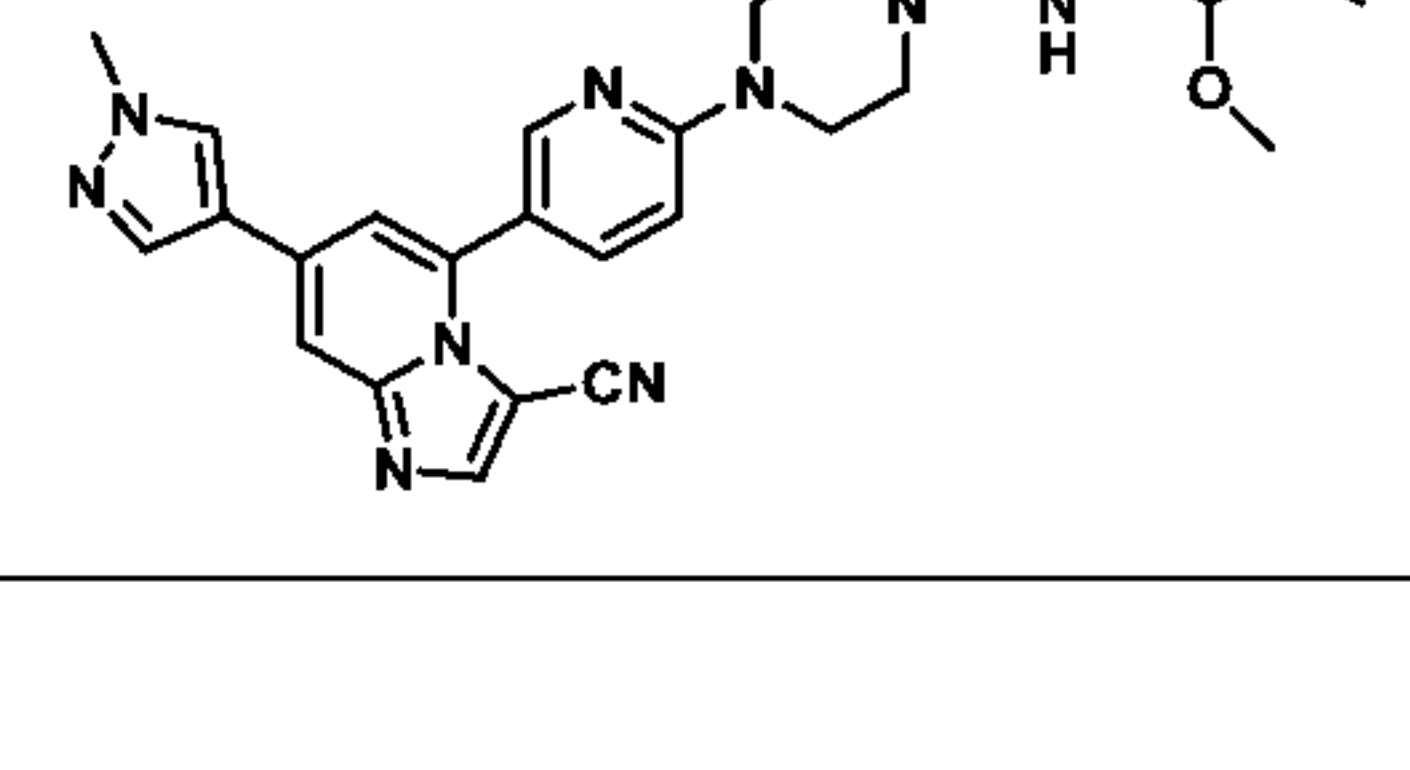
實施例	結構	名稱	數據
3		叔丁基 6-(5-(3-氰基-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-5-基)吡啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯	MS-ESI (m/z): 497 [M+1] ⁺
4		5-(6-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (m/z): 397 [M+1] ⁺
5		7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(6-(4-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (m/z): 490 [M+1] ⁺
6		5-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (m/z): 506 [M+1] ⁺

實施例	結構	名稱	數據
7		(<i>R</i>)-5-(6-(4-(2-羥基-2-苯基乙 醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3- 基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基) 咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 519 [<i>M</i> +1] ⁺
8		5-(6-(4-(2,5-二氟苄基)哌嗪-1- 基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> - 吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶 -3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 511 [<i>M</i> +1] ⁺
9		7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4- 基)-5-(6-(4-((3-甲基吡啶-2- 基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基) 咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 490 [<i>M</i> +1] ⁺
10		(<i>R</i>)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4- 基)-5-(6-(4-(2-苯基丙醯基)哌 嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并 [1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 517 [<i>M</i> +1] ⁺
11		5-(6-(4-(2-(4-氯苯基)-2-(二甲 基胺基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡 啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑 -4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲 腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 580 [<i>M</i> +1] ⁺
12		(<i>R</i>)-5-(6-(4-(2-羥基-2-苯基乙 醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3- 基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基) 咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 520 [<i>M</i> +1] ⁺
13		(<i>S</i>)-5-(6-(4-(2-羥基-3-苯基丙 醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3- 基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基) 咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 533 [<i>M</i> +1] ⁺
14		(<i>R</i>)-5-(6-(4-(2-甲氧基-2-苯基 乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3- 基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基) 咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 533 [<i>M</i> +1] ⁺
15		(<i>S</i>)-5-(4-(4-(2-羥基-3-苯基丙 醯基)哌嗪-1-基)苯基)-7-(1-甲 基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并	MS-ESI (<i>m/z</i>): 532 [<i>M</i> +1] ⁺

實施例	結構	名稱	數據
		[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	
16		(<i>S</i>)-5-(6-(4-(2-羥基-3-甲基丁 醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3- 基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基) 咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 485 [<i>M</i> +1] ⁺
17		(<i>R</i>)-5-(6-(4-(2-羥基-3-甲基丁 醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3- 基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基) 咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 485 [<i>M</i> +1] ⁺
18		7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4- 基)-5-(6-(4-(吡啶-2-氧基)哌啶 -1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>] 吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 477 [<i>M</i> +1] ⁺
19		5-(6-(4-((6-甲氧基噁嗪-3-基) 氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-(1- 甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并 [1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 508 [<i>M</i> +1] ⁺
20		7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4- 基)-5-(6-(4-((6-甲基噁嗪-3- 基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪 唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 492 [<i>M</i> +1] ⁺
21		5-(6-(4-羥基-4-(吡啶-2-基甲 基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-(1- 甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并 [1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 491 [<i>M</i> +1] ⁺
22		5-(6-(4-苄基-4-羥基哌啶-1- 基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> - 吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶 -3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 490 [<i>M</i> +1] ⁺
23		5-(4-(4-((5-甲氧基吡啶-2-基) 甲基)哌嗪-1-基)苯基)-7-(1-甲 基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并 [1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 505 [<i>M</i> +1] ⁺
24		5-(6-(4-((5-甲氧基吡啶-2-基) 甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3- 基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基) 咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 507 [<i>M</i> +1] ⁺

實施例	結構	名稱	數據
25		5-(6-(4-苄基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 476 [<i>M</i> +1] ⁺
26		5-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-(2-嗎啉乙基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 605 [<i>M</i> +1] ⁺
27		7-(1-(2-異丙氧基乙基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 578 [<i>M</i> +1] ⁺
28		5-(6-(4-((6-(二甲基胺基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 519 [<i>M</i> +1] ⁺
29		5-(6-(4-(2-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 505 [<i>M</i> +1] ⁺
30		5-(2-(4-(2-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 506 [<i>M</i> +1] ⁺
31		5-(5-(4-(2-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 506 [<i>M</i> +1] ⁺
32		5-(4-(4-(2-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)苯基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 504 [<i>M</i> +1] ⁺
33		5-(6-(4-苄基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 475 [<i>M</i> +1] ⁺

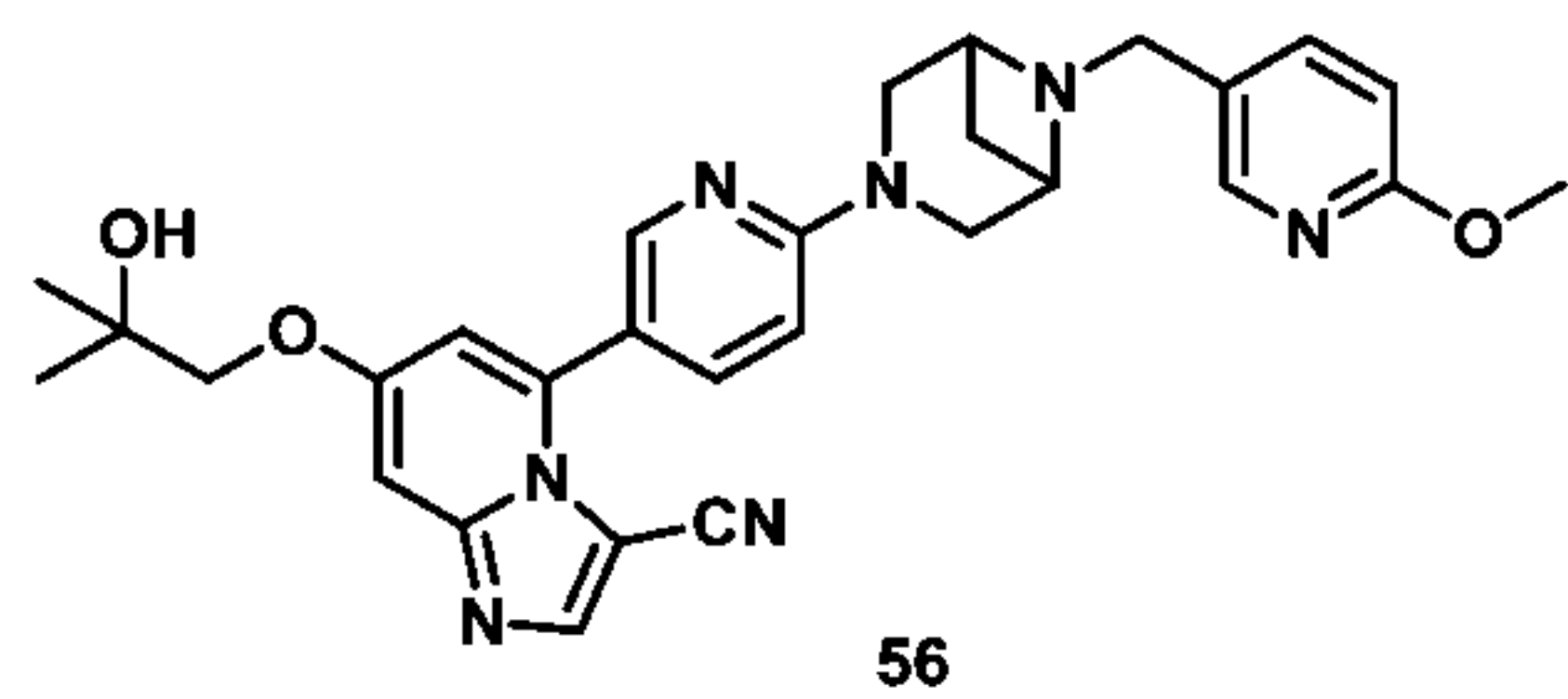
實施例	結構	名稱	數據
34		5-(4-(4-(2,6-二氟苄基)哌嗪-1-基)苯基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 510 [<i>M</i> +1] ⁺
35		5-(6-(4-(2,6-二氟苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 511 [<i>M</i> +1] ⁺
36		5-(6-(4-((1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 529 [<i>M</i> +1] ⁺
37		5-(6-(4-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 479 [<i>M</i> +1] ⁺
38		7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(6-(4-(2-(苯基磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 553 [<i>M</i> +1] ⁺
39		(<i>R</i>)-5-(6-(4-(2-(3-氯苯基)-2-(二甲基胺基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 580 [<i>M</i> +1] ⁺
40		(<i>S</i>)-5-(6-(4-(2-(3-氯苯基)-2-(二甲基胺基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 580 [<i>M</i> +1] ⁺
41		5-(6-(4-(2-(3-氯-4-氟苯基)-2-(二甲基胺基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 598 [<i>M</i> +1] ⁺

實施例	結構	名稱	數據
42		5-(6-(4-(3-胺基-2-(4-氟苯基)丙醯基)吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 550 [<i>M</i> +1] ⁺
43		7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(2-(4-(2-(吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 505 [<i>M</i> +1] ⁺
44		7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(5-(4-(2-(吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 505 [<i>M</i> +1] ⁺
45		7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(4-(4-(2-(吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 503 [<i>M</i> +1] ⁺
46		7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(6-(4-(2-(吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 504 [<i>M</i> +1] ⁺
47		7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(6-(4-(2-(5-甲基吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 518 [<i>M</i> +1] ⁺
48		7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(6-(4-(3-甲基丁醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 469 [<i>M</i> +1] ⁺
49		5-(6-(4-(3,3-二甲基丁醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 483 [<i>M</i> +1] ⁺
50		4-(5-(3-氰基-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-5-基)吡啶-2-基)- <i>N</i> -(2-甲氧基-3-甲基丁基)哌嗪-1-甲醯胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 528 [<i>M</i> +1] ⁺

實施例	結構	名稱	數據
51		5-(6-(4-(2-異丙氧基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 471 [<i>M</i> +1] ⁺
52		7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 476 [<i>M</i> +1] ⁺
53		7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(2-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 477 [<i>M</i> +1] ⁺
54		7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(5-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 477 [<i>M</i> +1] ⁺
55		7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(4-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 475 [<i>M</i> +1] ⁺

實施例56

【0179】 7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(56)



【0180】 5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(56a)

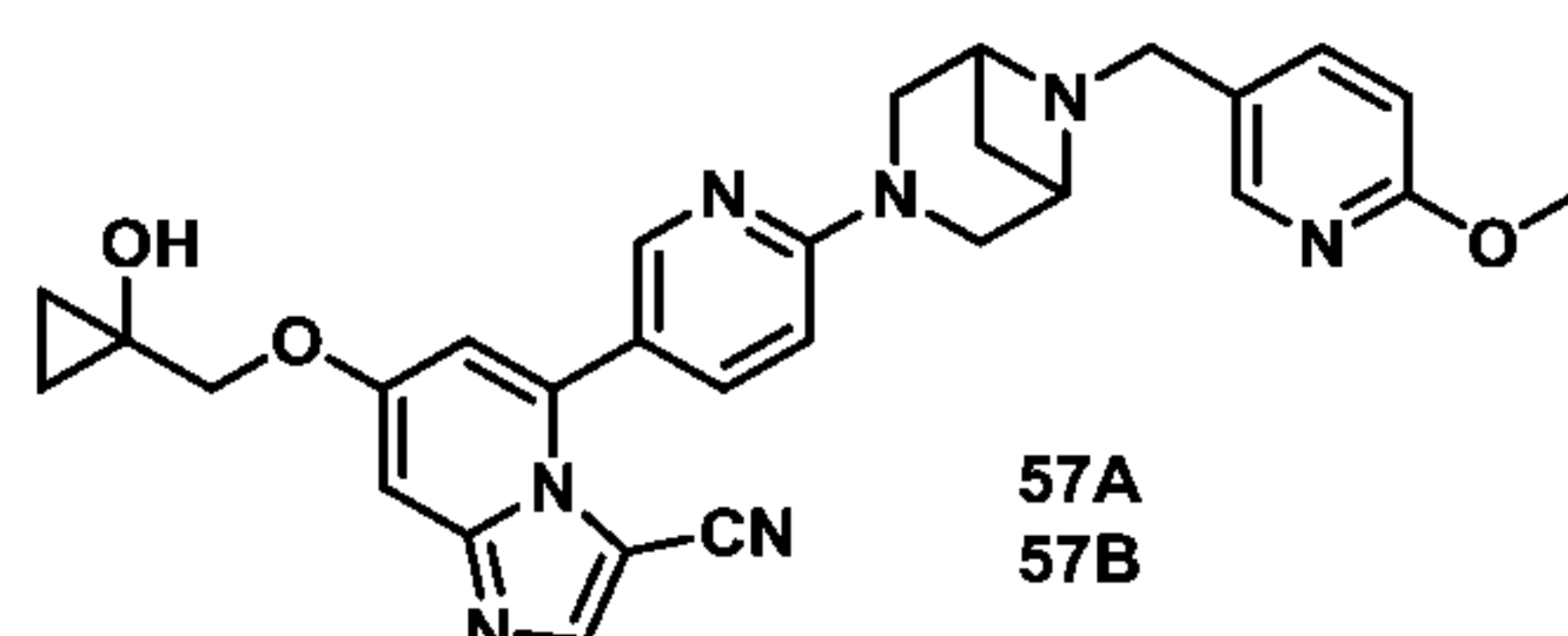
【0181】 在密封管中將5-(6-氟吡啶-3-基)-7-羥基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1e**)(25.0 mg, 0.100 mmol), 2,2-二甲基環氧乙烷(72.0 mg, 1.00 mmol)和K₂CO₃ (41.0 mg, 0.300 mmol)的DMF (1 mL)混合物在80℃下反應過夜。將該混合物冷卻至室溫並用H₂O稀釋, 用EtOAc (4×50 mL)萃取。有機相用H₂O和飽和食鹽水洗滌, Na₂SO₄乾燥並濃縮。將該殘留物用矽膠柱層析純化, DCM/MeOH (100:1)洗提得到標題化合物5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**56a**)。MS-ESI (*m/z*): 327 [M+1]⁺。

【0182】 7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**56**)

【0183】 標題化合物7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**56**)是根據**1**的合成方法製備得到的, 將5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1g**), 叔丁基哌嗪-1-羧酸酯和4-氟苯甲醛替換成5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**56a**), 叔丁基3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-6-羧酸酯和6-甲氧基煙醛。MS-ESI (*m/z*): 526 [M+1]⁺。

實施例57A/B

【0184】 7-((1-羥基環丙基)甲氧基)-5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**57A**和**57B**)



【0185】 甲基1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙烷-1-羧酸酯(**57a**)

【0186】 向甲基1-羥基環丙烷-1-羧酸酯(2.32 g, 20.0 mmol)和咪唑并1e (1.43 g, 21.0 mmol)的DMF溶液在0℃下加入TBSCl (3.17 g, 21.0 mmol)後，在室溫下攪拌過夜。將該混合物用H₂O稀釋，Et₂O萃取，依次用H₂O和飽和食鹽水洗滌，Na₂SO₄乾燥並濃縮得到標題化合物甲基1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙烷-1-羧酸酯(**57a**)。MS-ESI (m/z): 231 [M+1]⁺。

【0187】 (1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙基)甲醇(**57b**)

【0188】 向1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙烷-1-羧酸酯(**57a**)(4.6 g, 20.0 mmol)的THF在0℃下逐滴加入DIBAL (1.5 M的甲苯溶液, 33.3 mL, 50.0 mmol)，然後在氮氣氛圍中於室溫下攪拌15小時。將該混合物冷卻到0℃並用0.5 M酒石酸鉀鈉水溶液(30 mL)猝滅。將該混合物用Et₂O稀釋並在室溫下攪拌15分鐘。過

濾，濾液用H₂O和飽和食鹽水洗滌，Na₂SO₄乾燥並濃縮得到標題化合物甲基(1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙基)甲醇(**57b**)。MS-ESI (m/z): 203 [M+1]⁺。

【0189】 7-((1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙基)甲氧基)-5-(6-氟吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**57c**)

【0190】 將5-(6-氟吡啶-3-基)-7-羥基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**1e**)(50 mg, 0.196 mmol)，(1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙基)甲醇(**57b**)(120 mg, 0.594 mmol)，PPh₃ (157 mg, 0.599 mmol)和DIAD (120 mg, 594 mmol)的THF/DCM (1 mL/1 mL)溶液在氮氣氛圍中於室溫下攪拌過夜。將該混合物濃縮，殘留物用矽膠柱層析純化PE/EtOAc (5:1~3:1)洗提得到標題化合物7-((1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙基)甲氧基)-5-(6-氟吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**57c**)。MS-ESI (m/z): 439 [M+1]⁺。

【0191】 5-(6-氟吡啶-3-基)-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**57d**)

【0192】 將7-((1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙基)甲氧基)-5-(6-氟吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**57c**)(18 mg, 0.0410 mmol)和TBAF (1 mol/L THF溶液)(0.2 mL)的THF (2 mL)溶液在室溫下攪拌1小時。將該混合物用EtOAc稀釋並用H₂O和

飽和食鹽水洗滌， Na_2SO_4 乾燥並濃縮得到標題化合物5-(6-氟吡啶-3-基)-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**57d**)。MS-ESI (*m/z*): 325 [*M*+1]⁺。

【0193】 叔丁基3-(5-(3-氰基-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-6-羧酸酯(**57e**)

【0194】 將5-(6-氟吡啶-3-基)-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**57d**)(17 mg, 0.0523 mmol)，叔丁基3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-6-羧酸酯(16 mg, 0.0785 mmol)和KOAc(11 mg, 0.105 mmol)的DMSO (1 mL)的溶液在80℃下攪拌過夜。將該混合物冷卻至室溫並用EtOAc稀釋，用H₂O和飽和食鹽水洗滌， Na_2SO_4 乾燥並濃縮。將該殘留物用矽膠柱層析純化，PE/EtOAc (1:2)洗提得到標題化合物叔丁基3-(5-(3-氰基-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-6-羧酸酯(**57e**)。MS-ESI (*m/z*): 503 [*M*+1]⁺。

【0195】 5-(6-(3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**57f-A**)和(**57f-B**)

【0196】 將叔丁基3-(5-(3-氰基-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷

-6-羧酸酯(**57e**)(7 mg, 0.0139 mmol)的HCl/EtOAc (4 M, 1 mL)溶液在室溫下攪拌1小時。濃縮反應溶液，得到標題化合物的鹽酸鹽混合物5-(6-(3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**57f-A**)和(**57f-B**)。MS-ESI (*m/z*): 403 [*M*+1]⁺。

【0197】 7-((1-羥基環丙基)甲氧基)-5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**57A**)

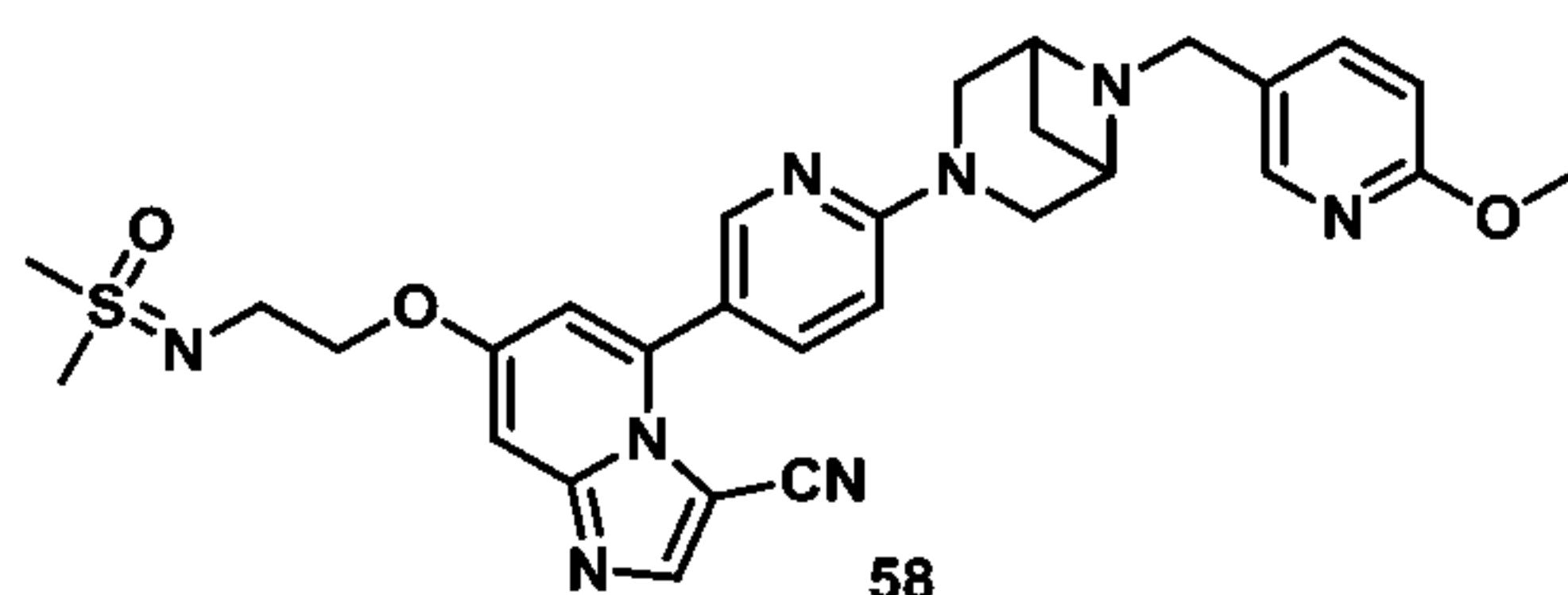
【0198】 標題化合物7-((1-羥基環丙基)甲氧基)-5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**57A**)是根據1的合成方法製備得到的，將4-氟苯甲醛和7-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-5-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1i**)替換成6-甲氧基煙醛，5-(6-(3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**57f-A**)和(**57f-B**)。經過薄層層析製備板純化後，分離出上點為標題化合物7-((1-羥基環丙基)甲氧基)-5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**57A**)。MS-ESI (*m/z*): 524 [*M*+1]⁺。

【0199】 7-((1-羥基環丙基)甲氧基)-5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**57B**)

【0200】 標題化合物7-((1-羥基環丙基)甲氧基)-5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**57B**)是根據**1**的合成方法製備得到的，將4-氟苯甲醛和7-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-5-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1i**)替換成6-甲氧基煙醛，5-(6-(3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**57f-A**)和(**57f-B**)。經過薄層層析製備板純化後，分離出下點為標題化合物7-((1-羥基環丙基)甲氧基)-5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**57B**)。MS-ESI (*m/z*): 524 [*M*+1]⁺。

實施例58

【0201】 7-(2-((二甲基(氧代)-λ⁶-硫亞基)胺基)乙氧基)-5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**58**)



【0202】 5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(2-氧代乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**58a**)

【0203】 將5-(6-氟吡啶-3-基)-7-羥基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**1e**)(50 mg, 0.196 mmol), 2-溴-1,1-二甲氧基乙烷(132 mg, 0.786 mmol)和K₂CO₃ (35 mg, 0.978 mmol)的DMSO (2 mL)溶液在100℃下攪拌過夜。將該混合物冷卻至室溫並用EtOAc稀釋, 用H₂O和飽和食鹽水洗滌, Na₂SO₄乾燥並濃縮, 殘留物溶解在DCM (2 mL)中並加入TFA (1 mL)。該混合物在室溫下攪拌4小時後濃縮得到標題化合物5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(2-氧代乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**58a**)。MS-ESI (m/z): 297 [M+1]⁺。

【0204】 7-(2-((二甲基(氧代)-λ⁶-硫亞基)胺基)乙氧基)-5-(6-氟吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**58b**)

【0205】 向5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(2-氧代乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**58a**)(59 mg, 0.199 mmol)和亞胺二甲基-λ⁶-亞砜(60 mg, 0.638 mmol)的DCM (2 mL)溶液在室溫下攪拌1小時後, 加入NaBH(OAc)₃ (212 mg, 1.00 mmol)。該混合物在室溫下攪拌0.5小時後, 用飽和NaHCO₃水溶液稀釋並用DCM/MeOH (10:1)萃取。有機相用H₂O洗滌, Na₂SO₄乾燥並濃縮。殘留物用薄層層析製備板純化得到標題化合物7-(2-((二甲基(氧代)-λ⁶-硫亞

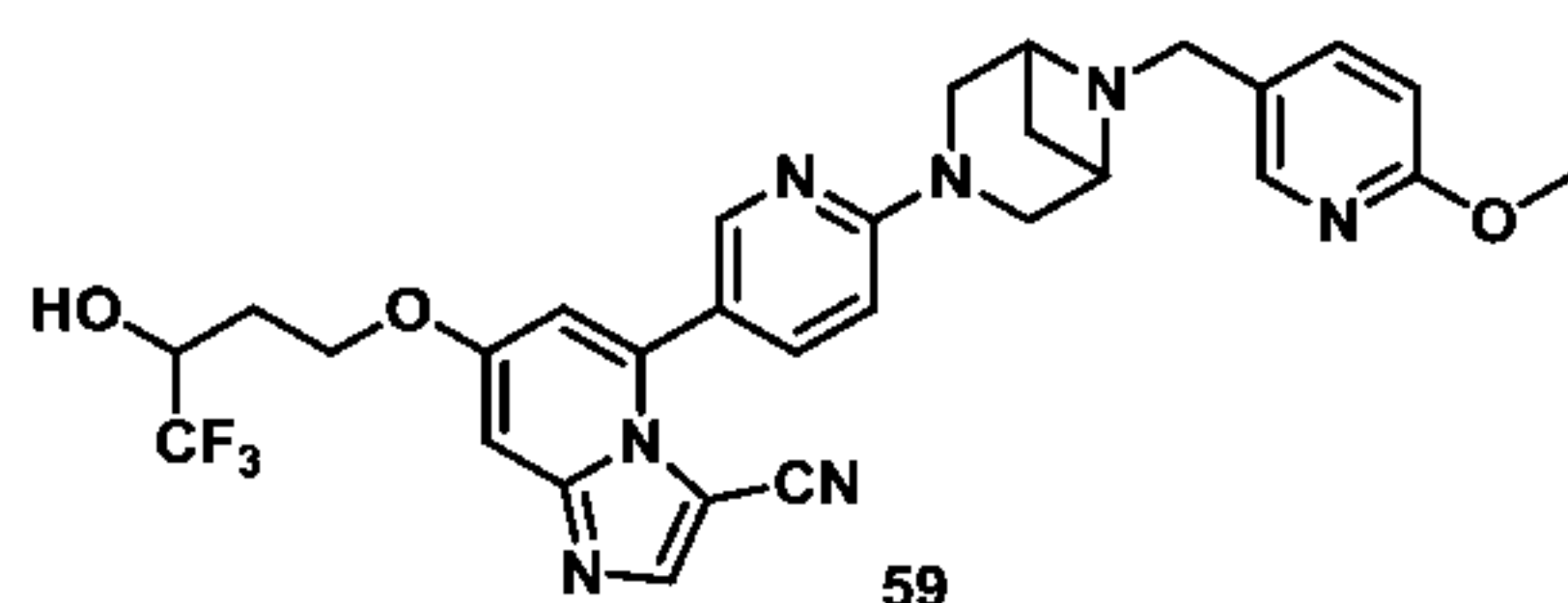
基)胺基)乙氧基)-5-(6-氟吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈
(**58b**)。MS-ESI (m/z): 297 [$M+1$]⁺。

【0206】 7-(2-((二甲基(氧代)- λ^6 -硫亞基)胺基)乙氧基)-5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**58**)

【0207】 標題化合物7-(2-((二甲基(氧代)- λ^6 -硫亞基)胺基)乙氧基)-5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**58**)是根據**1**的合成方法製備得到的，將5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1g**)，叔丁基哌嗪-1-羧酸酯和4-氟苯甲醛替換成7-(2-((二甲基(氧代)- λ^6 -硫亞基)胺基)乙氧基)-5-(6-氟吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**58b**)，叔丁基3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-6-羧酸酯和6-甲氧基煙醛。MS-ESI (m/z): 573 [$M+1$]⁺。

實施例59

【0208】 5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-7-(4,4,4-三氟-3-羥基丁氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**59**)



【0209】 5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(4,4,4-三氟-3-羥基丁氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**59a**)

【0210】 將5-(6-氟吡啶-3-基)-7-羥基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1e**)(25 mg, 0.098 mmol)，2-(三氟甲基)環氧乙烷(112 mg, 1.00 mmol)和K₂CO₃ (41 mg, 0.297 mmol)的DMF (1 mL)溶液在密封管中於80℃下反應3小時。將該混合物冷卻至室溫並用EtOAc稀釋，H₂O，飽和食鹽水洗滌，Na₂SO₄乾燥並濃縮。將該殘留物用矽膠柱層析純化，DCM/MeOH (20:1)洗提得到標題化合物5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(4,4,4-三氟-3-羥基丁氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**59a**)。381 [M+1]⁺。

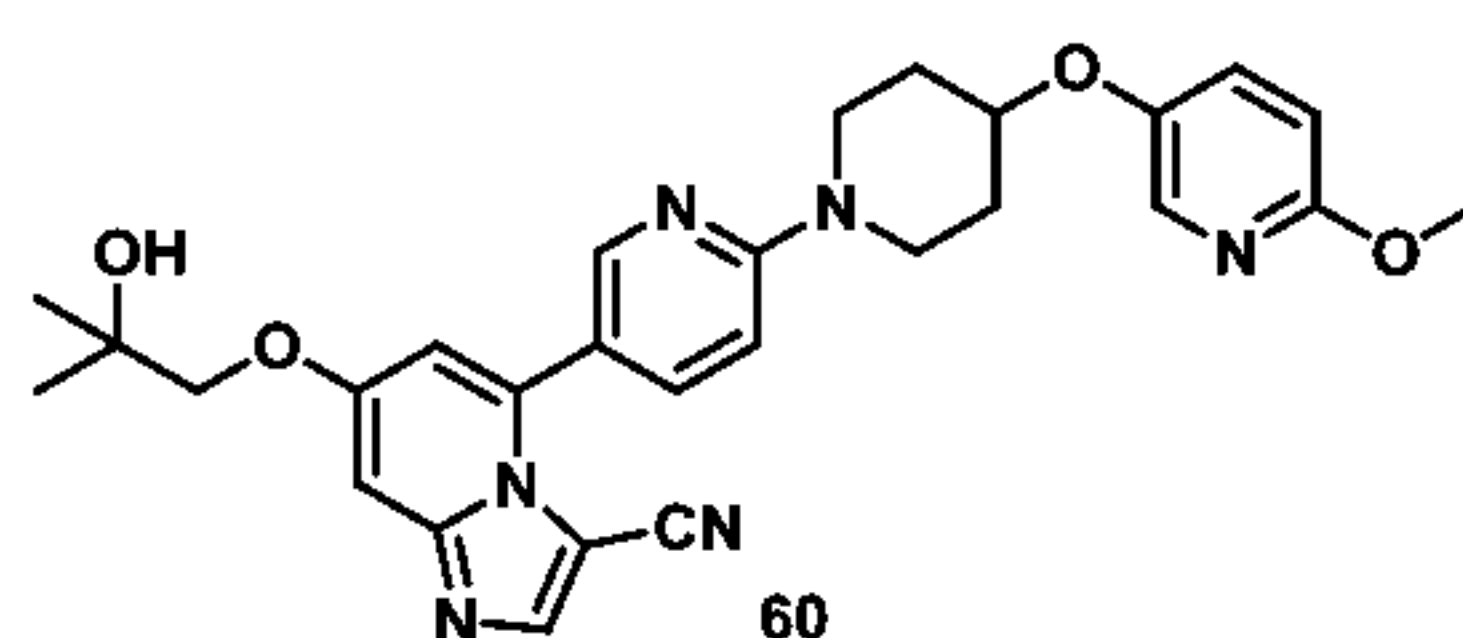
【0211】 5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-7-(4,4,4-三氟-3-羥基丁氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**59**)

【0212】 標題化合物5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-7-(4,4,4-三氟-3-羥基丁氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**59**)是根據**1**的合成方法製備得到的，將5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**1g**)，叔丁基哌嗪-1-羧酸酯和4-氟苯甲醛替換成5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(4,4,4-三氟-3-羥基丁氧基)咪唑并

[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**59a**)，叔丁基3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷-6-羧酸酯和6-甲氧基煙醛。MS-ESI (m/z): 580 $[M+1]^+$ 。

實施例60

【0213】 7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**60**)



【0214】 叔丁基4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-羧酸酯(**60a**)

【0215】 將叔丁基4-羥基哌啶-1-羧酸酯(840 mg, 4.18 mmol), 6-甲氧基吡啶-3-ol(500 mg, 4.00 mmol), PPh_3 (1.36 g, 5.20 mmol)和DIAD (1.05 g, 5.20 mmol)的THF (10 mL)溶液在氮氣氛圍中於40℃下反應3小時。將混合物冷卻至室溫並濃縮，殘留物用矽膠柱層析純化，PE/EtOAc (20:1)洗提得到標題化合物叔丁基4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-羧酸酯(**60a**)。MS-ESI (m/z): 309 $[M+1]^+$ 。

【0216】 2-甲氧基-5-(哌啶-4-氧基)吡啶(**60b**)

【0217】 將叔丁基4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-羧酸酯(**60a**)的HCl/EtOAc (4 M, 1 mL)溶液在室溫下攪拌1小時。把該混合物濃縮，殘留物用H₂O稀釋，用PE/EtOAc (1:1)洗滌。將水相

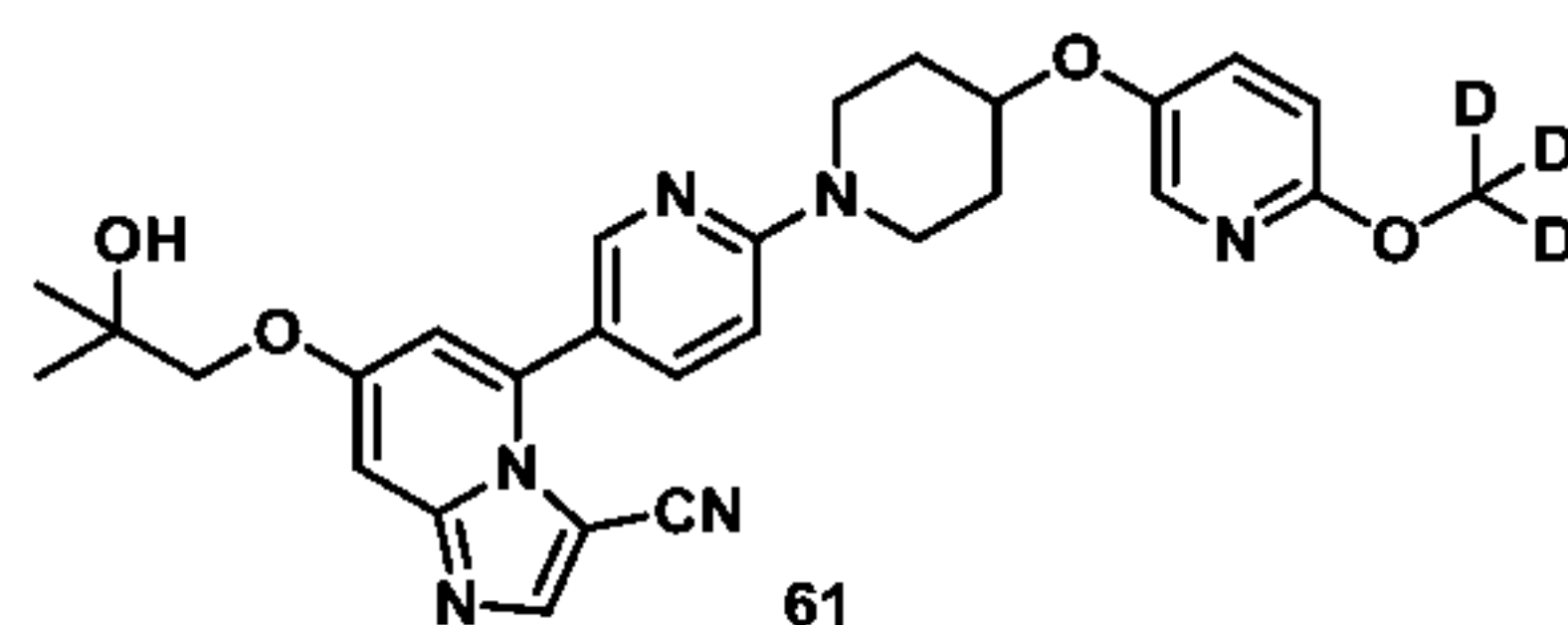
調節pH=8後用DCM萃取，飽和食鹽水洗滌， Na_2SO_4 乾燥並濃縮得到標題化合物2-甲氧基-5-(哌啶-4-氧基)吡啶(**60b**)。MS-ESI (m/z): 209 $[\text{M}+1]^+$ 。

【0218】 7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**60**)

【0219】 標題化合物7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**60**)是根據**1h**的合成方法製備得到的，將5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**1g**)，叔丁基哌嗪e-1-羧酸酯替換成5-(6-氟吡啶-3-基)-7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**56a**)和2-甲氧基-5-(哌啶-4-氧基)吡啶(**60b**)。MS-ESI (m/z): 515 $[\text{M}+1]^+$ 。

實施例61

【0220】 7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(4-((6-(甲氧基- d_3)吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**61**)



【0221】 5-溴-2-(甲氧基- d_3)吡啶(**61a**)

【0222】 將2,5-二溴吡啶 (237 mg, 1.00 mmol)和NaOH (40 mg, 1.00 mmol)溶在CD₃OD (1 mL)中並在70℃下攪拌過夜。將混合物濃縮，殘留物溶解在DCM中，用飽和食鹽水洗滌，Na₂SO₄乾燥並濃縮，殘留物用矽膠柱層析純化，PE/EtOAc (10:1)洗提得到標題化合物5-溴-2-(甲氧基-d₃)吡啶(**61a**)。MS-ESI (m/z): 191 [M+1]⁺。

【0223】 (6-(甲氧基-d₃)吡啶-3-基)硼酸(**61b**)

【0224】 在-78℃下向5-溴-2-(甲氧基-d₃)吡啶(**61a**)(949 mg, 4.99 mmol)的THF (5 mL)溶液加入*n*-BuLi (2.5 M的己烷溶液, 3 mL, 7.50 mmol)並攪拌5分鐘，然後滴加硼酸三異丙酯(1.41 g, 7.5 mmol)到混合物裡並回至室溫下攪拌1小時。將該混合物用HCl (1 N)淬滅並用HCl (3 N)調節pH到7，EtOAc萃取，飽和食鹽水洗滌，Na₂SO₄乾燥並濃縮，殘留物溶解在NaOH水溶液(2M, 350 mL)中，EtOAc萃取，把濃鹽酸加入到水相調節pH=7，過濾後用H₂O洗滌並乾燥得到標題化合物(6-(甲氧基-d₃)吡啶-3-基)硼酸(**61b**)。MS-ESI (m/z): 157 [M+1]⁺。

【0225】 6-(甲氧基-d₃)吡啶-3-醇(**61c**)

【0226】 在0℃下向(6-(甲氧基-d₃)吡啶-3-基)硼酸(**61b**)(660 mg, 4.23 mmol)的THF (45 mL)溶液加入NaOH水溶液(2M, 10.6 mL)，接著滴入H₂O₂ (30%, 3.8 mL, 33.8 mmol)並攪拌2小時。

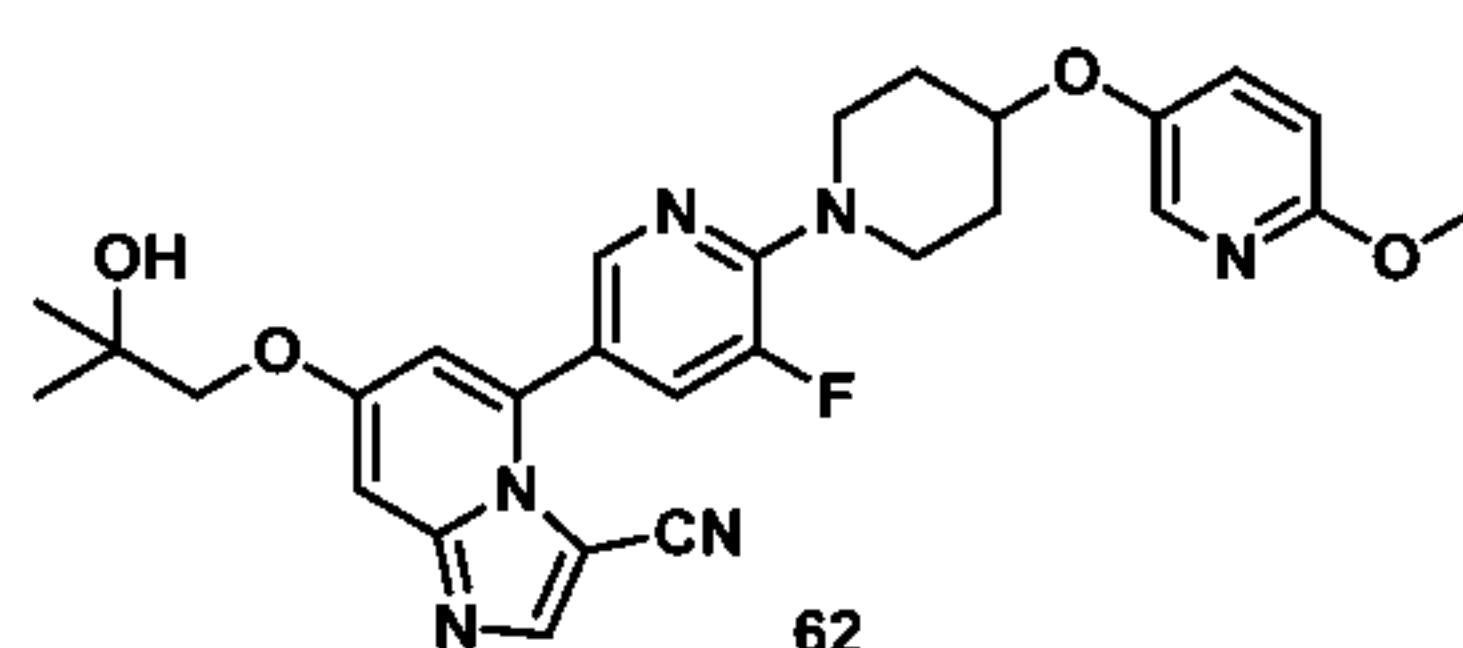
將該混合物用飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(20 mL)稀釋，在 0°C 下攪拌0.5小時後用MTBE洗滌。水相用濃鹽酸調節 $\text{pH}=2$ ，EA萃取， Na_2SO_4 乾燥並濃縮，殘留物用矽膠柱層析純化，PE/EtOAc (5:1)洗提得到標題化合物6-(甲氧基- d_3)吡啶-3-醇(**61c**)。MS-ESI (m/z): 129 $[\text{M}+1]^+$ 。

【0227】 7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(4-((6-(甲氧基- d_3)吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**61**)

【0228】 標題化合物 7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(4-((6-(甲氧基- d_3)吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**61**)是根據**60**的合成方法製備得到的，將6-甲氧基吡啶-3-醇替換成6-(甲氧基- d_3)吡啶-3-醇(**61c**)。MS-ESI (m/z): 518 $[\text{M}+1]^+$ 。

實施例62

【0229】 5-(5-氟-6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**62**)



【0230】 (5,6-二氟吡啶-3-基)硼酸(**62a**)

【0231】 將5-溴-2,3-二氟吡啶(600 mg, 3.09 mmol)，聯硼酸頻那醇酯(1.2 g, 4.72 mmol)，Pd(dppf)Cl₂ (110 mg, 0.150 mmol)和KOAc (882 mg, 9.00 mmol)的二氧六環(10 mL)溶液在氮氣氛圍中於100℃下攪拌過夜。將該混合物冷卻至室溫並透過矽藻土過濾，濾餅用EtOAc洗滌。將合併的濾液濃縮得到標題化合物(5,6-二氟吡啶-3-基)硼酸(**62a**)。MS-ESI (m/z): 160 [M+1]⁺。

【0232】 (5-氟-6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)硼酸(**62b**)

【0233】 將(5,6-二氟吡啶-3-基)硼酸(**62a**)(94 mg, 0.585 mmol)，2-甲氧基-5-(哌啶-4-氧基)吡啶(**60b**)(129 mg, 0.620 mmol)和K₂CO₃ (849 mg, 6.15 mmol)的二氧六環(5 mL)溶液在80℃下攪拌過夜。將混合物冷卻至室溫並濃縮。殘留物用矽膠柱層析純化，DCM/MeOH (100:1)洗提得到標題化合物(5-氟-6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)硼酸(**62b**)。MS-ESI (m/z): 348 [M+1]⁺。

【0234】 5-溴-7-羥基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**62c**)

【0235】 將5-溴-7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**1c**)(820 mg, 3.25 mmol)和AlCl₃ (2.17 g, 16.3 mmol)的DCE (10 mL)溶液在80℃下攪拌1.5小時。將該混合物冷卻至室溫，用THF (20 mL)稀釋，加入Na₂SO₄·H₂O (10 g)後在室溫下攪拌0.5

小時。將混合物透過矽藻土過濾，THF洗滌，濾液濃縮得到標題化合物的粗產物5-溴-7-羥基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**62c**)。

MS-ESI (*m/z*): 238 [*M*+1]⁺。

【0236】 5-(5-氟-6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-羥基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**62d**)

【0237】 將5-溴-7-羥基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**62c**)(24 mg, 0.101 mmol)，(5-氟-6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)硼酸(**62b**)(52 mg, 0.149 mmol)和Pd(PPh₃)₄ (6 mg, 0.00519 mmol)的二氧六環(1 mL)溶液和2 M Na₂CO₃水溶液(0.15 mL)在氮氣氛圍中於90℃下反應6小時。將混合物冷卻到室溫，用EA稀釋，飽和食鹽水洗滌，Na₂SO₄乾燥並濃縮，殘留物用矽膠柱層析純化，DCM/MeOH (10:1)洗提得到標題化合物5-(5-氟-6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-羥基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**62d**)。MS-ESI (*m/z*): 461 [*M*+1]⁺。

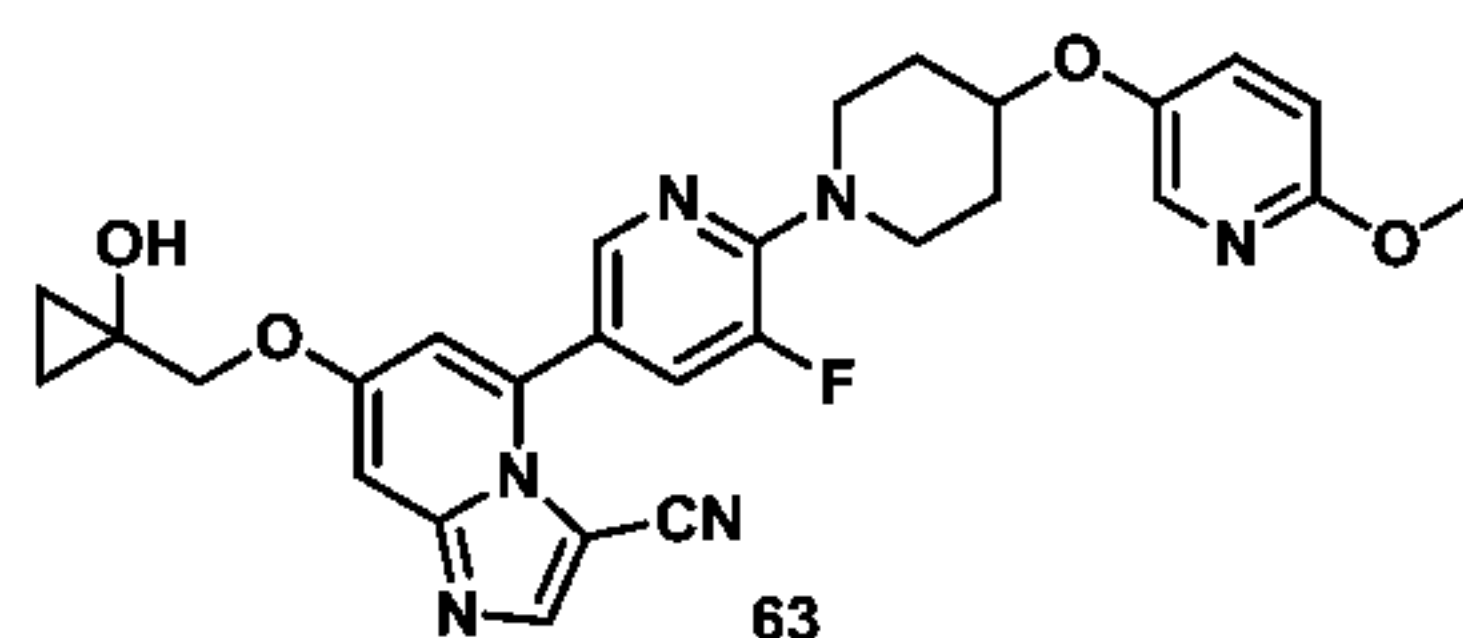
【0238】 5-(5-氟-6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**62**)

【0239】 將5-(5-氟-6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-羥基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(**62d**)(33.0 mg, 0.0717 mmol)，2,2-二甲基環氧乙烷(52.0 mg, 0.722 mmol)和

K_2CO_3 (30.0 mg, 0.219 mmol)的DMF (1 mL)溶液在密封管中於80℃下反應過夜。混合物冷卻至室溫後用 H_2O 稀釋，EtOAc萃取，有機相用 H_2O 和飽和食鹽水洗滌， Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘留物殘留物用薄層層析製備板純化得到標題化合物5-(5-氟-6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**62**)。MS-ESI (m/z): 533 $[\text{M}+1]^+$ 。

實施例63

【0240】 5-(5-氟-6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**63**)



【0241】 5-溴-7-((1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**63a**)

【0242】 標題化合物5-溴-7-((1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**63a**)是根據**57c**的合成方法製備得到的，將5-(6-氟吡啶-3-基)-7-羥基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**1e**)替換成5-溴-7-羥基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**62c**)。MS-ESI (m/z): 422 $[\text{M}+1]^+$ 。

【0243】 7-((1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙基)甲氧基)-5-(5-氟-6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**63b**)

【0244】 標題化合物7-((1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙基)甲氧基)-5-(5-氟-6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**63b**)是根據**62d**的合成方法製備得到的，將5-溴-7-羥基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**62c**)替換成5-溴-7-((1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**63a**)。MS-ESI (m/z): 645 [M+1]⁺。

【0245】 5-(5-氟-6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**63**)

【0246】 標題化合物5-(5-氟-6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**63**)是根據**57d**的合成方法製備得到的，將7-((1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙基)甲氧基)-5-(6-氟吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**57b**)替換成7-((1-((叔丁基二甲基矽基)氧)環丙基)甲氧基)-5-(5-氟-6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(**63b**)。MS-ESI (m/z): 422 [M+1]⁺。

【0247】 表2中列出實施例64-97是基本上按照與實施例56-63相同的方法，使用的起始物料是商購或者根據文獻方法製得。表2給出了實施例64-97的名稱及結構。

表2

實施例	結構	名稱	數據
64		7-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(4-(吡啶-2-氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脞	MS-ESI (<i>m/z</i>): 485 [<i>M</i> +1] ⁺
65		7-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(4-((6-甲氧基噻嗪-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脞	MS-ESI (<i>m/z</i>): 516 [<i>M</i> +1] ⁺
66		5-(6-(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-(2-羟基-2-甲基丙氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脞	MS-ESI (<i>m/z</i>): 498 [<i>M</i> +1] ⁺
67		7-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(4-羟基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脞	MS-ESI (<i>m/z</i>): 529 [<i>M</i> +1] ⁺
68		7-((1-羟基环丙基)甲氧基)-5-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脞	MS-ESI (<i>m/z</i>): 513 [<i>M</i> +1] ⁺
69		5-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-(3,3,3-三氟-2-羟基丙氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脞	MS-ESI (<i>m/z</i>): 555 [<i>M</i> +1] ⁺
70		7-(2-((二甲基(氧代)-λ ⁶ -硫亚基)胺基)乙氧基)-5-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)哌啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脞	MS-ESI (<i>m/z</i>): 562 [<i>M</i> +1] ⁺

實施例	結構	名稱	數據
71		7-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(4-((6-甲基吡啶-3-基)氧)吡啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脒	MS-ESI (<i>m/z</i>): 499 [<i>M</i> +1] ⁺
72		5-(6-(4-((6-環丙基吡啶-3-基)氧)吡啶-1-基)吡啶-3-基)-7-(2-羟基-2-甲基丙氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脒	MS-ESI (<i>m/z</i>): 525 [<i>M</i> +1] ⁺
73		5-(6-(4-((6-乙基吡啶-3-基)氧)吡啶-1-基)吡啶-3-基)-7-(2-羟基-2-甲基丙氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脒	MS-ESI (<i>m/z</i>): 513 [<i>M</i> +1] ⁺
74		7-((1-羟基環丙基)甲氧基)-5-(6-(4-((6-甲基吡啶-3-基)氧)吡啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脒	MS-ESI (<i>m/z</i>): 497 [<i>M</i> +1] ⁺
75		5-(6-(4-((6-乙基吡啶-3-基)氧)吡啶-1-基)吡啶-3-基)-7-((1-羟基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脒	MS-ESI (<i>m/z</i>): 511 [<i>M</i> +1] ⁺
76		5-(6-(4-((6-環丙基吡啶-3-基)氧)吡啶-1-基)吡啶-3-基)-7-((1-羟基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脒	MS-ESI (<i>m/z</i>): 523 [<i>M</i> +1] ⁺
77		5-(6-(4-((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧)吡啶-1-基)吡啶-3-基)-7-(2-羟基-2-甲基丙氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脒	MS-ESI (<i>m/z</i>): 535 [<i>M</i> +1] ⁺
78		5-(6-(4-((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧)吡啶-1-基)吡啶-3-基)-7-((1-羟基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脒	MS-ESI (<i>m/z</i>): 533 [<i>M</i> +1] ⁺
79		5-(6-(4-((6-乙氧基吡啶-3-基)氧)吡啶-1-基)吡啶-3-基)-7-((1-羟基環丙基)甲氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脒	MS-ESI (<i>m/z</i>): 527 [<i>M</i> +1] ⁺

實施例	結構	名稱	數據
80		5-(6-(4-((6-乙炔基吡啶-3-基)氧)吡啶-1-基)吡啶-3-基)-7-(2-羟基-2-甲基丙氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脒	MS-ESI (<i>m/z</i>): 509 [<i>M</i> +1] ⁺
81		5-(6-(4-((6-乙炔基吡啶-3-基)氧)吡啶-1-基)吡啶-3-基)-7-((1-羟基环丙基)甲氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脒	MS-ESI (<i>m/z</i>): 507 [<i>M</i> +1] ⁺
82		7-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(4-((6-乙烯基吡啶-3-基)氧)吡啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脒	MS-ESI (<i>m/z</i>): 511 [<i>M</i> +1] ⁺
83		7-((1-羟基环丙基)甲氧基)-5-(6-(4-((6-乙烯基吡啶-3-基)氧)吡啶-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脒	MS-ESI (<i>m/z</i>): 509 [<i>M</i> +1] ⁺
84		5-(6-(4-((6-环丙氧基吡啶-3-基)氧)吡啶-1-基)吡啶-3-基)-7-(2-羟基-2-甲基丙氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脒	MS-ESI (<i>m/z</i>): 541 [<i>M</i> +1] ⁺
85		5-(6-(4-((6-环丙氧基吡啶-3-基)氧)吡啶-1-基)吡啶-3-基)-7-((1-羟基环丙基)甲氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脒	MS-ESI (<i>m/z</i>): 539 [<i>M</i> +1] ⁺
86		5-(6-(4-((5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)氧)吡啶-1-基)吡啶-3-基)-7-(2-羟基-2-甲基丙氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脒	MS-ESI (<i>m/z</i>): 533 [<i>M</i> +1] ⁺
87		5-(6-(4-((5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)氧)吡啶-1-基)吡啶-3-基)-7-((1-羟基环丙基)甲氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脒	MS-ESI (<i>m/z</i>): 531 [<i>M</i> +1] ⁺
88		5-(6-(4-((6-乙氧基吡啶-3-基)氧)吡啶-1-基)吡啶-3-基)-7-(2-羟基-2-甲基丙氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲脒	MS-ESI (<i>m/z</i>): 529 [<i>M</i> +1] ⁺

實施例	結構	名稱	數據
89		(<i>S</i>)-7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(3-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)吡咯-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 501 [<i>M</i> +1] ⁺
90		(<i>S</i>)-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)-5-(6-(3-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)吡咯-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 499 [<i>M</i> +1] ⁺
91		7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 527 [<i>M</i> +1] ⁺
92		7-((1-羥基環丙基)甲氧基)-5-(6-(3-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)氮雜環丁烷-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 485 [<i>M</i> +1] ⁺
93		7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(3-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)氮雜環丁烷-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 487 [<i>M</i> +1] ⁺
94		7-((1-羥基環丙基)甲氧基)-5-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 525 [<i>M</i> +1] ⁺
95		(<i>R</i>)-7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(6-(3-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)吡咯-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 501 [<i>M</i> +1] ⁺
96		(<i>R</i>)-7-((1-羥基環丙基)甲氧基)-5-(6-(3-((6-甲氧基吡啶-3-基)氧)吡咯-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 499 [<i>M</i> +1] ⁺
97		7-((1-羥基環丙基)甲氧基)-5-(2-(4-(4-甲氧基苯氧基)噻唑-1-基)噻唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 518 [<i>M</i> +1] ⁺

細胞增殖試驗

【0248】 MTS 檢測試劑盒購自Promega。RPMI-1640培養基、F12培養基、F12K培養基、胎牛血清和青黴素-鏈黴素購自BI。Glutamine和二甲基亞砷(DMSO)購自Sigma。TT和LC-2/ad細胞分別培養於含10% 胎牛血清的F12K和含10%胎牛血清、2 mM Glutamine的HamF12:RPMI1640 (1:1)的培養基中。

【0249】 透過測定化合物對TT (RET基因點突變C634W)和LC-2/ad (CCDC6-RET融合)細胞增殖的抑制作用，檢測化合物對RET基因融合和/或突變的抑制作用。消化酶處理細胞，將細胞均按5000個/井的細胞濃度接種於96井培養盤，37℃，5% CO₂培育24 h。96井細胞培養盤中加入平行3井不同濃度(終濃度10000、3333.3、1111.1、270.4、123.5、41.2、13.7、4.6和1.5 nM)的化合物，於37℃，5% CO₂培育(TT細胞168 h；LC-2/ad 12h)。每井按照每100 μL培養基20 μL MTS的濃度加入MTS。培育2 h後，每井加入25 μL 10% SDS終止反應。用微量培養盤讀取儀測量490 nm和650 nm處的吸收。用GraphPad Prism 5.0計算IC₅₀。

【0250】 根據本文中所述的生物學方法對上述製備的所選化合物進行試驗。其結果如表3所示：

表 3

實施例	TT IC ₅₀ (nM)	LC-2/ad IC ₅₀ (nM)	實施例	TT IC ₅₀ (nM)	LC-2/ad IC ₅₀ (nM)
2	63	54	57B	127	115

實施例	TT IC ₅₀ (nM)	LC-2/ad IC ₅₀ (nM)	實施例	TT IC ₅₀ (nM)	LC-2/ad IC ₅₀ (nM)
5	71	80	58	120	/
6	42	44	59	126	64
7	11	16	60	3	9
8	39	/	61	15	/
9	79	/	64	87	28
10	6	/	65	38	34
14	6	13	66	117	55
17	48	45	68	5	10
18	1	2	69	57	49
19	1	6	70	71	/
20	6	17	71	22	/
21	12	12	72	17	/
22	4	1	73	1	/
24	86	/	74	23	/
25	79	/	75	1	/
26	74	89	76	5	/
27	65	39	77	48	/
28	79	/	78	13	/
29	84	/	79	1	/
33	34	17	80	7	/
35	1	/	81	5	/
36	62	/	82	15	/
37	45	41	83	17	/
38	38	34	84	21	/
39	39	/	85	12	/
41	12	/	87	38	/
45	66	50	88	2	/
46	37	36	89	45	/
47	88	/	90	13	/
48	77	50	92	87	/
50	14	30	93	39	/
51	44	40	95	7	/
52	24	42	96	9	/
57A	33	81	/	/	/