

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020 年 10 月 8 日 (08.10.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/200314 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/10 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/083255

(22) 国际申请日: 2020 年 4 月 3 日 (03.04.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201910270287.2 2019年4月3日 (03.04.2019) CN

201910937884.6 2019年9月29日 (29.09.2019) CN

201910980684.9 2019年10月15日 (15.10.2019) CN

202010199443.3 2020年3月19日 (19.03.2020) CN

(71) 申请人: 南京明德新药研发有限公司(MEDSHINE DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市江北新区高新路9号商务办公楼218室, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 付志飞(FU, Zhifei); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 罗妙荣(LUO, Miaorong); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 张杨(ZHANG, Yang); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 蔡亚磊(CAI, Yalei); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 朱武(ZHU, Wu); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 黎健(LI, Jian); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 陈曙辉(CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

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

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

根据细则4.17的声明:

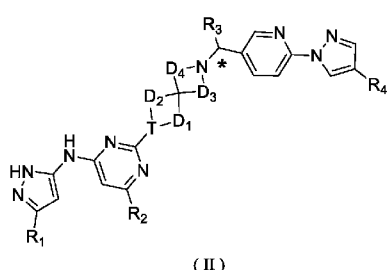
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: NITROGEN-CONTAINING SPIRO DERIVATIVE AS RET INHIBITOR

(54) 发明名称: 作为RET抑制剂的含氮螺环衍生物



(II)

(57) Abstract: Disclosed are a series of compounds with a nitrogen-containing spiro structure and an application thereof in the preparation of an RET kinase inhibitor. Specifically, disclosed is a compound as shown in formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 摘要: 公开了一系列带有含氮螺环结构的化合物, 及其在制备RET激酶抑制剂中的应用。具体公开了式(II)所示化合物或其药学上可接受的盐。



WO 2020/200314 A1

作为 RET 抑制剂的含氮螺环衍生物

本申请主张如下优先权：

CN201910270287.2，申请日 2019.04.03；

CN201910937884.6，申请日 2019.09.29；

CN201910980684.9，申请日 2019.10.15；

CN202010199443.3，申请日 2020.03.19。

技术领域

本发明涉及一系列带有含氮螺环结构的化合物，及其在制备 RET 激酶抑制剂的应用。具体涉及式 (I) 和式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐。

背景技术

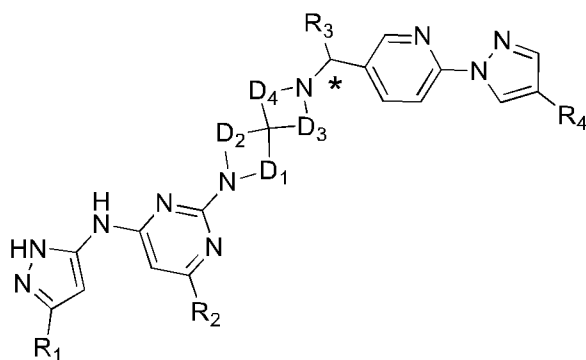
RET 蛋白是一个受体酪氨酸激酶 RTK，同时也是一个跨膜的糖蛋白，由位于 10 号染色体上的原癌基因 RET (REarranged during Transfection) 表达，在胚胎阶段的肾脏和肠神经系统的发育中起着重要作用，另外在多种组织内稳态也很关键，如神经元、神经内分泌、造血组织和男性生殖细胞等。和其他的 RTK 不同，RET 并不是直接结合到配体分子：如神经导向素(artemin)、胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)、neurturin 和 persephin，这些都是属于 GDNF 家族配体(GFLs)。这些配体 GFLs 通常结合到 GDNF 家族受体 α (GFR α)，形成的 GFLs-GFR α 复合物介导了 RET 蛋白的自二聚化，引起胞内结构域上酪氨酸的反式自磷酸化反应，招募相关接头蛋白，激活细胞增殖等信号传导的级联反应，相关的信号通路包括 MAPK、PI3K、JAK-STAT、PKA、PKC 等等。

RET 的致癌激活机制主要有两个：一是染色体的重排产生了新的融合蛋白，通常是 RET 的激酶结构域和包含自二聚化结构域的蛋白融合；二就是 RET 突变直接或间接的激活了 RET 的激酶活性。这些体细胞或生殖细胞水平的改变涉及多种癌症的发病机制。5%-10% 的乳头状甲状腺癌患者存在 RET 染色体重排；而在髓样性甲状腺髓样癌中发现有 60% 存在 RET 点突变；在所有 NSCLC 患者中，大概有 1-2% 的具有 RET 融合蛋白，其中 KIF5B-RET 最为多见。

总之，在多种肿瘤和胃肠道紊乱如过敏性肠道综合症中均发现异常的 RET 表达或激活。因此 RET 抑制剂在肿瘤或肠道紊乱疾病中具有潜在的临床价值。

发明内容

本发明提供式 (I) 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，



(I)

其中,

R_1 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代;

R_2 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

R_3 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代;

R_4 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代;

D_1 选自 $-CH_2CH_2-$, 所述 $-CH_2CH_2-$ 任选被 1、2 或 3 个 R_e 取代;

D_2 选自 $-CH_2CH_2-$, 所述 $-CH_2CH_2-$ 任选被 1、2 或 3 个 R_f 取代;

D_3 选自 $-CH_2-$ 和 $-C(=O)-$, 所述 $-CH_2-$ 任选被 1 或 2 个 R_g 取代;

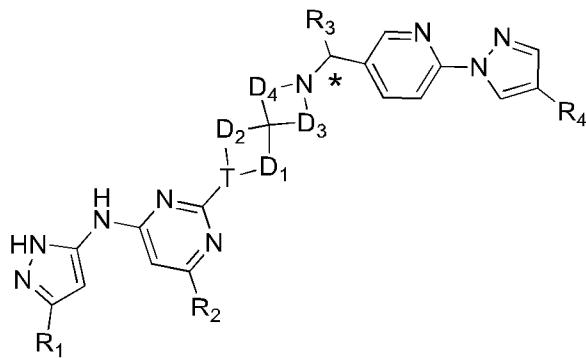
D_4 选自 $-CH_2CH_2-$ 和 $-CH_2CH_2CH_2-$, 所述 $-CH_2CH_2-$ 和 $-CH_2CH_2CH_2-$ 任选被 1、2 或 3 个 R_h 取代;

R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 和 CH_3 ;

R_e 、 R_f 、 R_g 、 R_h 分别独立地选自 F、Cl、Br、I 和 CH_3 ;

带“*”碳原子为手性碳原子, 以 (R) 或 (S) 单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

本发明还提供式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



(II)

其中,

T 选择 CH 和 N;

R_1 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代;

R_2 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

R₃ 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代;

R₄ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂ 和 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代;

D₁ 选自 -CH₂CH₂-, 所述 -CH₂CH₂- 任选被 1、2 或 3 个 R_e 取代;

D₂ 选自 -CH₂CH₂-, 所述 -CH₂CH₂- 任选被 1、2 或 3 个 R_f 取代;

D₃ 选自 -CH₂- 和 , 所述 -CH₂- 任选被 1 或 2 个 R_g 取代;

D₄ 选自 -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- 和 -O-CH₂CH₂-, 所述 -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- 和 -O-CH₂CH₂- 任选被 1、2 或 3 个 R_h 取代;

R_a、R_b、R_c、R_d 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂ 和 CH₃;

R_e、R_f、R_g、R_h 分别独立地选自 F、Cl、Br、I 和 CH₃;

带“*”碳原子为手性碳原子, 以 (R) 或 (S) 单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

在本发明的一些方案中, 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R₁ 选自 H、F、Cl、

Br、I、CH₃、CH₂CH₃、 和 , 所述 CH₃、CH₂CH₃、 和  任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、CH₃、CF₃、CH₂CH₃、CH₂CF₃、、

、 和  CF₃, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₁ 选自 CH₃, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₂ 选自 H、F、Cl、Br、I、CH₃、CH₂CH₃、 和 , 所述 CH₃、CH₂CH₃、 和  任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₂ 选自 H、F、Cl、Br、I、CH₃、CF₃、CH₂CH₃、CH₂CF₃、、

、 和  CF₃, 其他变量如本发明所定义。

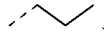
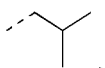
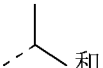
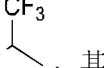
在本发明的一些方案中, 所述 R₂ 选自 CH₃, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₃ 选自 H、F、Cl、Br、I、CH₃、CH₂CH₃、 和 , 所述 CH₃、CH₂CH₃、 和  任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代, 其他变量如本发明所定义。

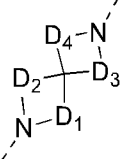
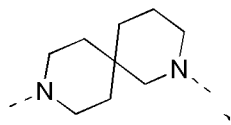
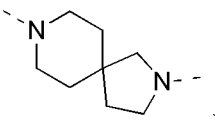
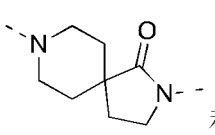
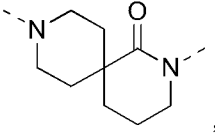
在本发明的一些方案中, 所述 R₃ 选自 H、F、Cl、Br、I、CH₃、CF₃、CH₂CH₃、CH₂CF₃、、

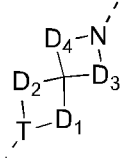
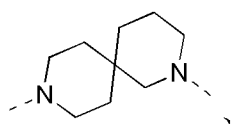
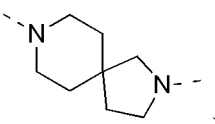
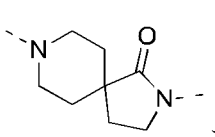
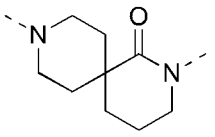
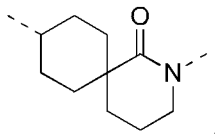
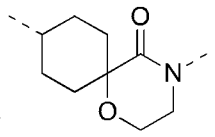
、 和  CF₃, 其他变量如本发明所定义。

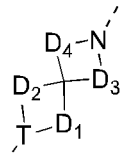
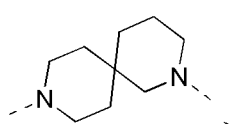
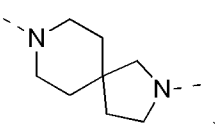
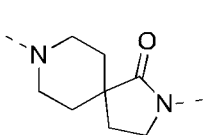
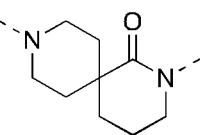
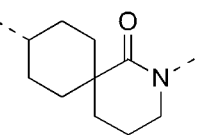
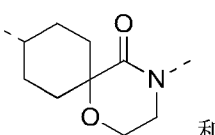
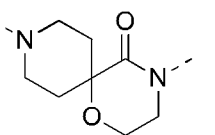
在本发明的一些方案中, 所述 R₃ 选自 CH₃, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R_4 选自 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2CF_3 、、、 和 ，其他变量如本发明所定义。

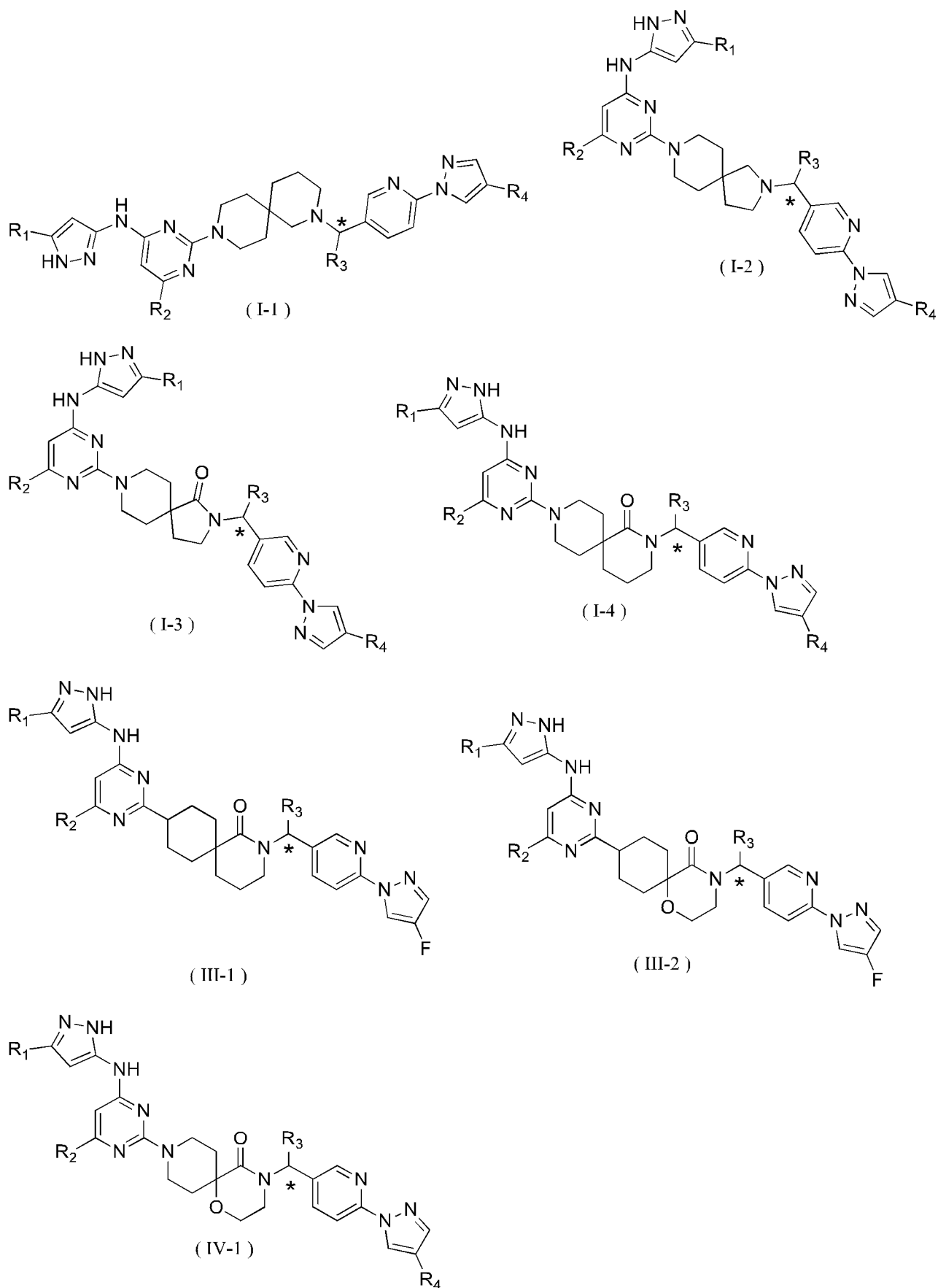
在本发明的一些方案中, 所述 R_4 选自 F, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述结构单元  选自 、、 和 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述结构单元  选自 、、、、 和 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述结构单元  选自 、、、、、 和 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述化合物或其药学上可接受的盐, 其选自:

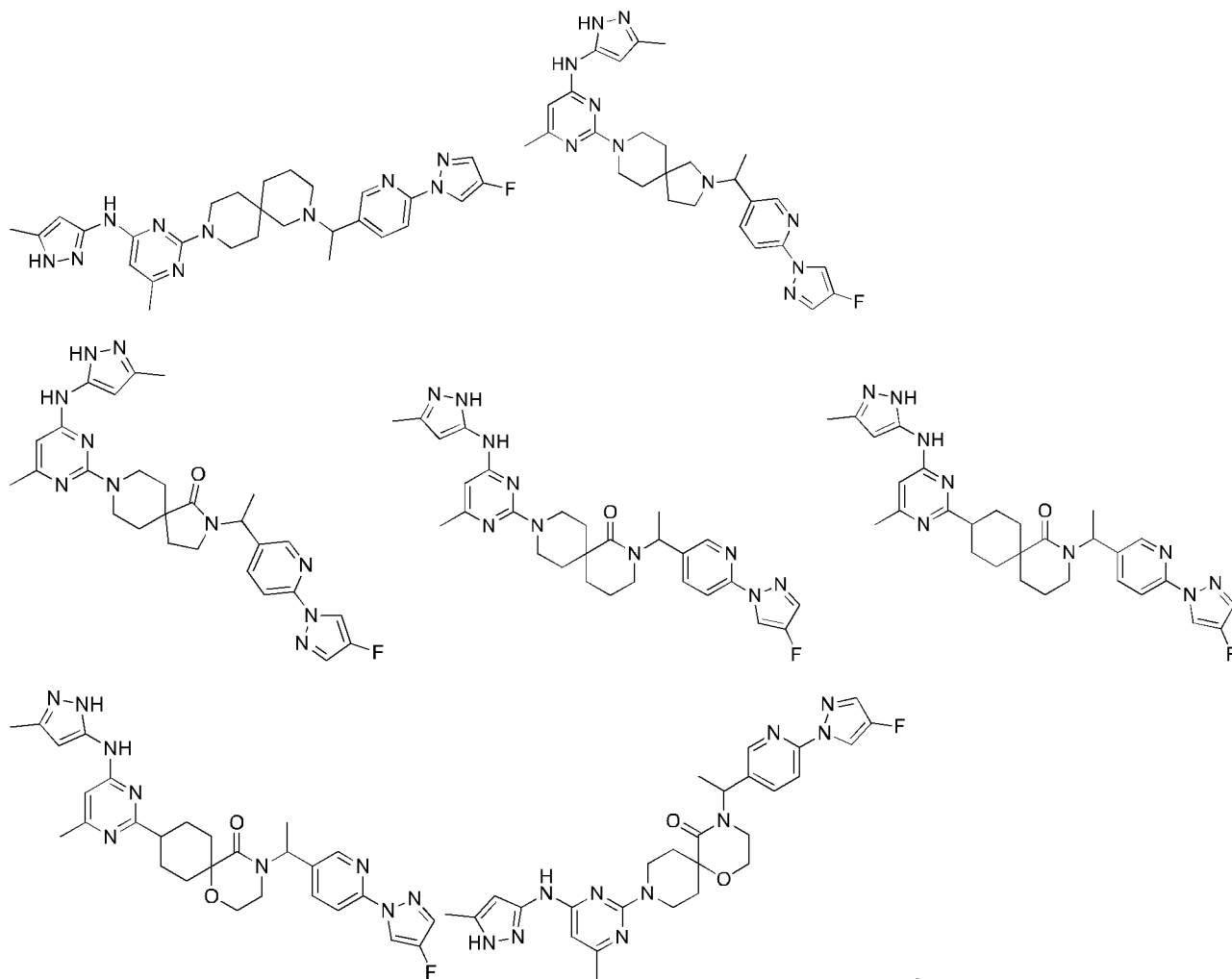


其中, R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如本发明所定义;

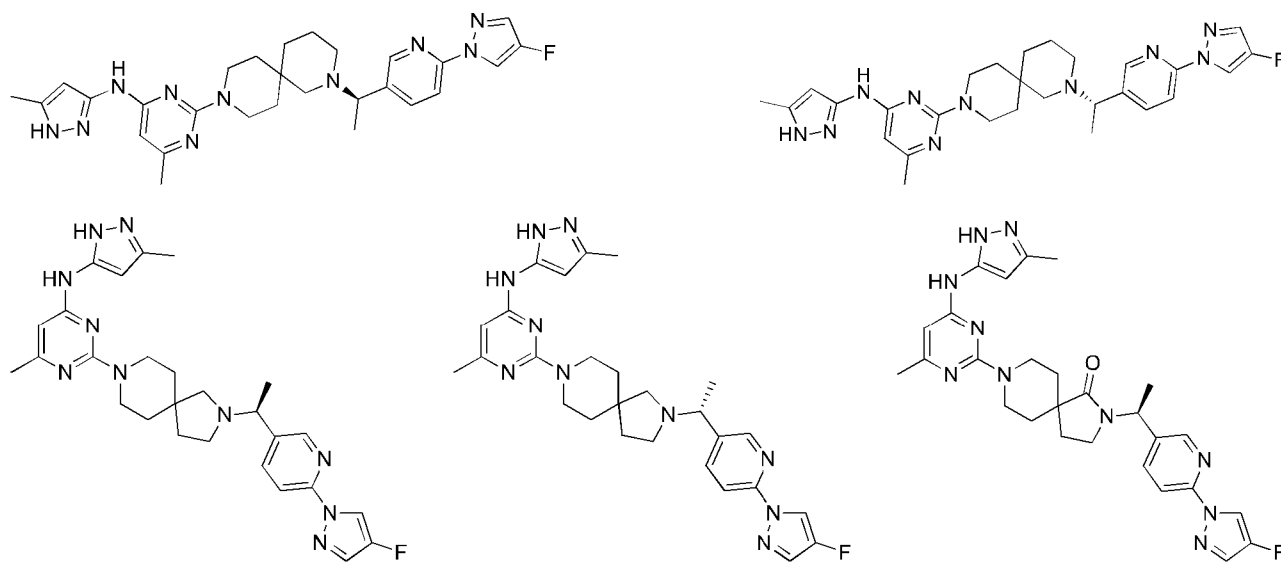
带“*”碳原子为手性碳原子, 以 (R) 或 (S) 单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

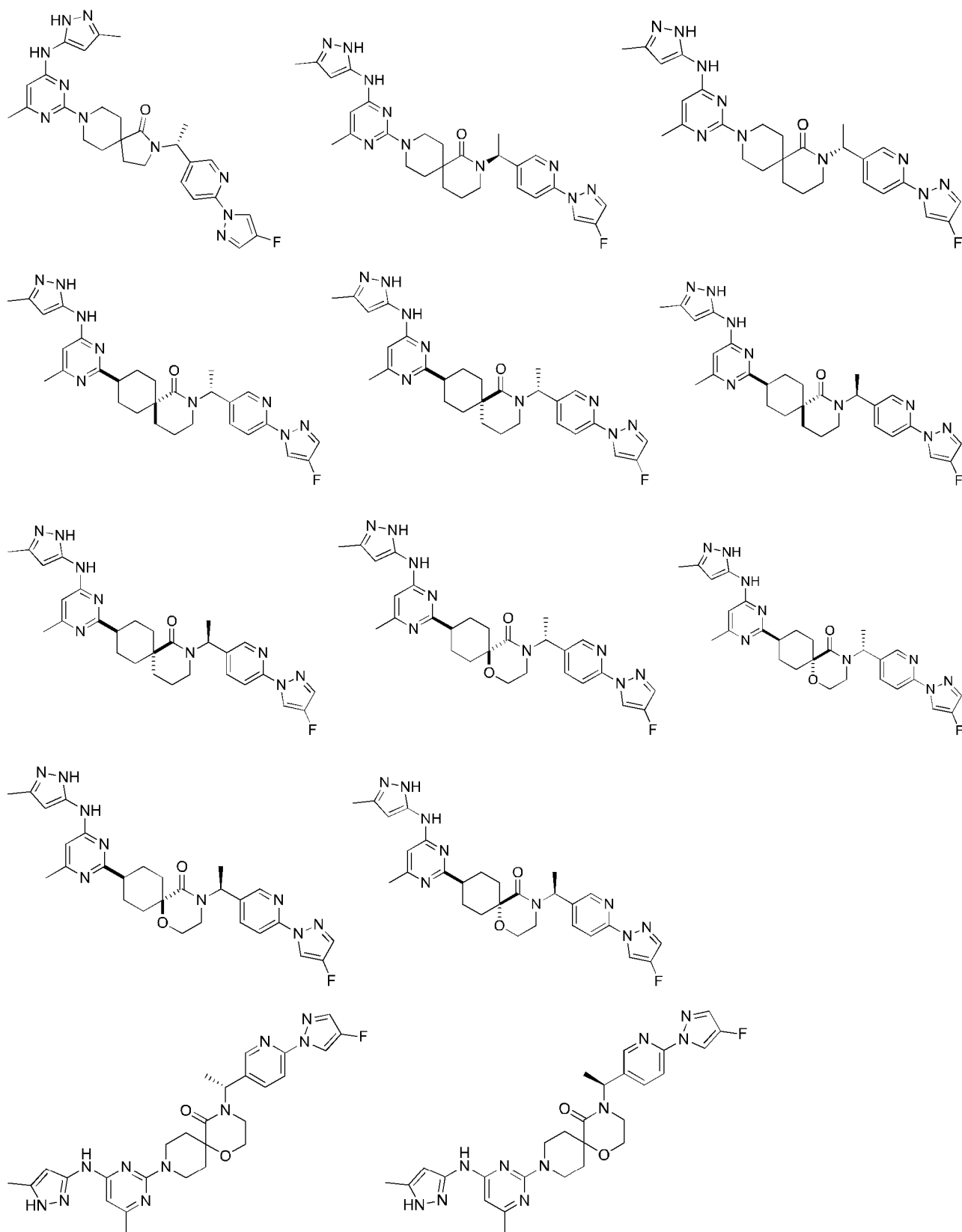
本发明还有一些方案是由上述变量任意组合而来。

本发明还提供了下式所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐：



本发明还提供了下式所示化合物或其药学上可接受的盐：





本发明还提供了一种药物组合物，其含有治疗有效量的上述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

本发明还提供了上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐或上述组合物在制备 RET 激酶抑制剂的应用。

定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的 1 酸；还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的常规方法来确认结构，如果本发明涉及化合物的绝对构型，则该绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶 X 射线衍射法（SXRD），把培养出的单晶用 Bruker D8 venture 衍射仪收集衍射强度数据，光源为 CuK α 辐射，扫描方式： φ/ω 扫描，收集相关数据后，进一步采用直接法（Shelxs97）解析晶体结构，便可以确证绝对构型。

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)- 和 (+)-对映体、(R)- 和 (S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围之内。

除非另有说明，术语“对映异构体”或者“旋光异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

除非另有说明，术语“顺反异构体”或者“几何异构体”系由因双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而引起。

除非另有说明，术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心，并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。

除非另有说明，“(D)”或者“(+)”表示右旋，“(L)”或者“(−)”表示左旋，“(DL)”或者“(±)”表示外消旋。

除非另有说明，用楔形实线键 () 和楔形虚线键 () 表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键 () 和直形虚线键 () 表示立体中心的相对构型，用波浪线 () 表示楔形实线键 () 或楔形虚线键 ()，或用波浪线 () 表示直形实线键 () 和直形虚线键 ()。

本发明的化合物可以存在特定的。除非另有说明，术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指在室温下，不同官能团异构体处于动态平衡，并能很快的相互转化。若互变异构体是可能的 (如在溶液中)，则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体 (proton tautomer) (也称质子转移互变异构体 (prototropic tautomer)) 包括通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键异构体 (valence tautomer) 包括一些成键电子的重组来进行的相互转化。其中酮-烯醇互变异构化的具体实例是戊烷-2,4-二酮与 4-羟基戊-3-烯-2-酮两个互变异构体之间的互变，亚胺-烯胺异构化的具体实例是



除非另有说明，术语“富含一种异构体”、“异构体富集”、“富含一种对映体”或者“对映体富集”指其中一种异构体或对映体的含量小于 100%，并且，该异构体或对映体的含量大于等于 60%，或者大于等于 70%，或者大于等于 80%，或者大于等于 90%，或者大于等于 95%，或者大于等于 96%，或者大于等于 97%，或者大于等于 98%，或者大于等于 99%，或者大于等于 99.5%，或者大于等于 99.6%，或者大于等于 99.7%，或者大于等于 99.8%，或者大于等于 99.9%。

除非另有说明，术语“异构体过量”或“对映体过量”指两种异构体或两种对映体相对百分数之间的差值。例如，其中一种异构体或对映体的含量为 90%，另一种异构体或对映体的含量为 10%，则异构体或对映体过量 (ee 值) 为 80%。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团 (如氨基) 或酸性官能团 (如羧基) 时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法

相结合（例如由胺生成氨基甲酸盐）。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚（ ^3H ），碘-125（ ^{125}I ）或 C-14（ ^{14}C ）。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘化药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

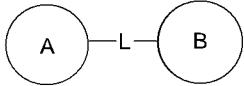
术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

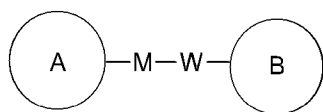
当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

当一个连接基团的数量为 0 时，比如 $-(\text{CRR})_0-$ ，表示该连接基团为单键。

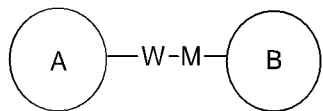
当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

当一个取代基为空缺时，表示该取代基是不存在的，比如 A-X 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。

当所列举的连接基团没有指明其连接方向，其连接方向是任意的，例如， 中连接基团 L 为 -M-W-，此时 -M-W- 既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环 A 和环 B 构成



，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成



。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

除非另有规定，术语“ C_{1-6} 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 6 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C_{1-6} 烷基包括 C_{1-5} 、 C_{1-4} 、 C_{1-3} 、 C_{1-2} 、 C_{2-6} 、 C_{2-4} 、 C_6 和 C_5 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲

基)或者多价(如次甲基)。C₁₋₆烷基的实例包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(包括*n*-丙基和异丙基)、丁基(包括*n*-丁基, 异丁基, *s*-丁基和*t*-丁基)、戊基(包括*n*-戊基, 异戊基和新戊基)、己基等。

除非另有规定, 术语“C₁₋₃烷基”用于表示直链或支链的由1至3个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述C₁₋₃烷基包括C₁₋₂和C₂₋₃烷基等; 其可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基)。C₁₋₃烷基的实例包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(包括*n*-丙基和异丙基)等。

除非另有规定, C_{n-n+m}或C_n-C_{n+m}包括*n*至*n+m*个碳的任何一种具体情况, 例如C₁₋₁₂包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、和C₁₂, 也包括*n*至*n+m*中的任何一个范围, 例如C₁₋₁₂包括C₁₋₃、C₁₋₆、C₁₋₉、C₃₋₆、C₃₋₉、C₃₋₁₂、C₆₋₉、C₆₋₁₂、和C₉₋₁₂等; 同理, *n*元至*n+m*元表示环上原子数为*n*至*n+m*个, 例如3-12元环包括3元环、4元环、5元环、6元环、7元环、8元环、9元环、10元环、11元环、和12元环, 也包括*n*至*n+m*中的任何一个范围, 例如3-12元环包括3-6元环、3-9元环、5-6元环、5-7元环、6-7元环、6-8元环、和6-10元环等。

除非另有规定, 术语“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。

术语“离去基团”是指可以被另一种官能团或原子通过取代反应(例如亲和取代反应)所取代的官能团或原子。例如, 代表性的离去基团包括三氟甲磺酸酯; 氯、溴、碘; 磺酸酯基, 如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等; 酰氧基, 如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等等。

术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指适合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括但不限于: 甲酰基; 酰基, 例如链烷酰基(如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基); 烷氧基羰基, 如叔丁氧基羰基(Boc); 芳基甲氧羰基, 如苄氧羰基(Cbz)和9-苄基甲氧羰基(Fmoc); 芳基甲基, 如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基; 甲硅烷基, 如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。术语“羟基保护基”是指适合用于阻止羟基副反应的保护基。代表性羟基保护基包括但不限于: 烷基, 如甲基、乙基和叔丁基; 酰基, 例如链烷酰基(如乙酰基); 芳基甲基, 如苄基(Bn), 对甲氧基苄基(PMB)、9-苄基甲基(Fm)和二苯基甲基(二苯甲基, DPM); 甲硅烷基, 如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备, 包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式, 优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词: eq 代表当量、等量; M 代表 mol/L; DMSO 代表二甲亚砜; EtOH 代表乙醇; Boc 代表叔丁氧羰基; TFA 代表三氟乙酸; p.o. 表示口服给药; BID 表示一天给药两次。

化合物依据本领域常规命名原则或者使用 ChemDraw® 软件命名, 市售化合物采用供应商目录名称。

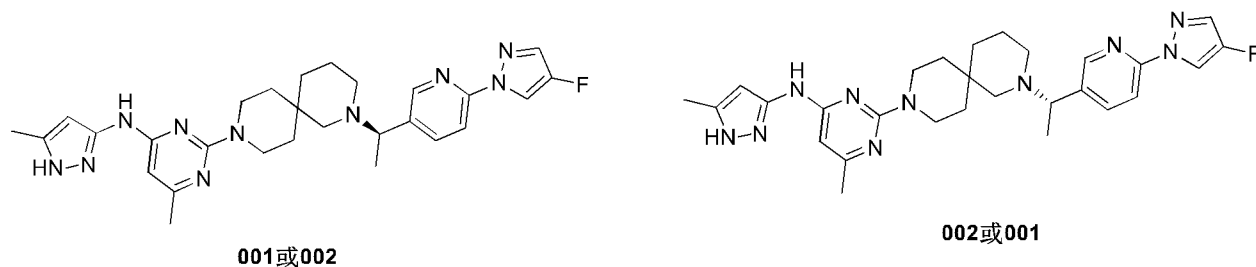
技术效果

本发明化合物对野生型、V804M 突变型 RET 都展现出较好的抑制活性。本发明化合物具有优异的药代动力学性质。

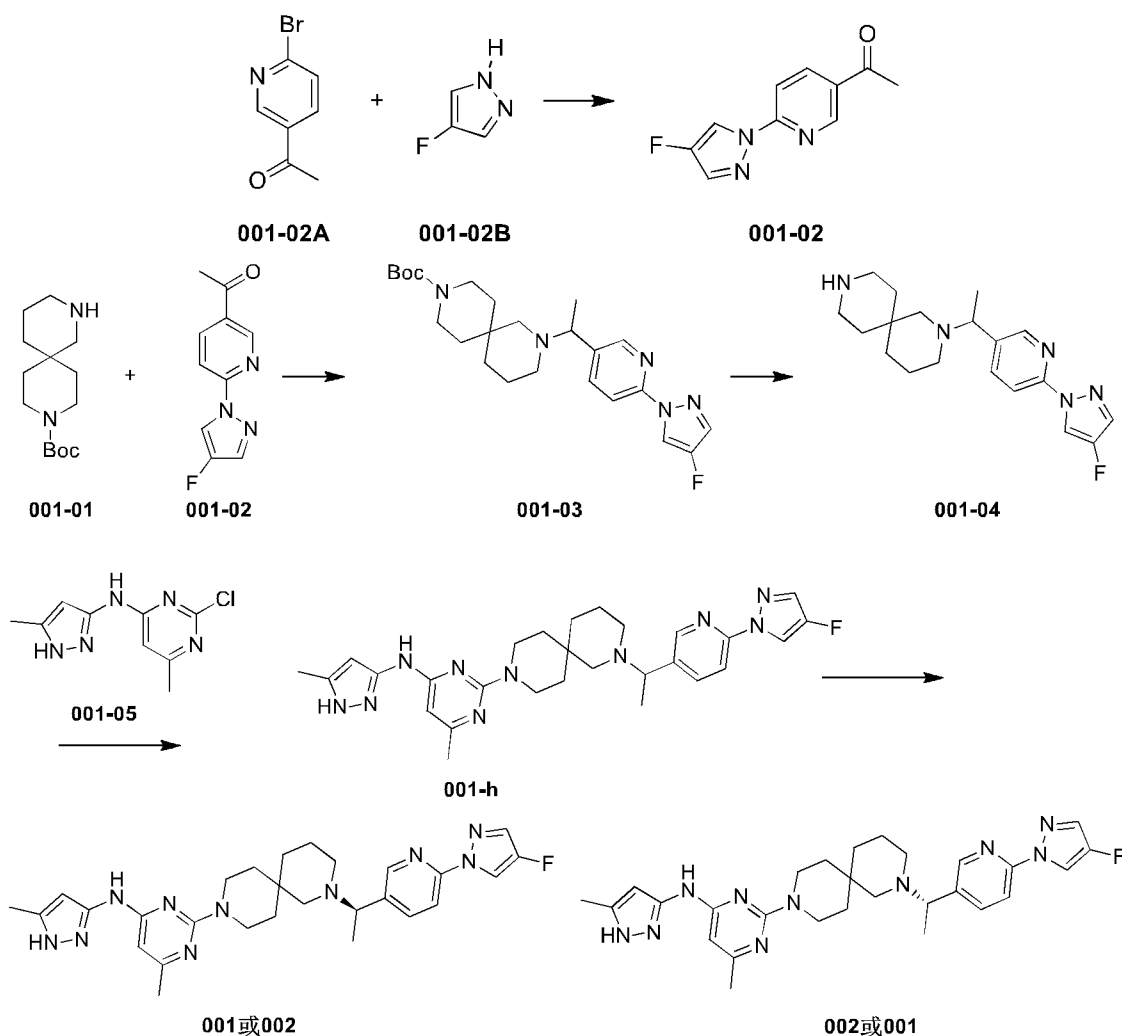
具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明，其中也公开了其具体实施方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

实施例 1



合成路线:



步骤 1 化合物 001-02 的合成

向瓶中加入 **001-02B** (473.30 mg, 5.50 mmol, 1.1 eq), **001-02A** (1.0 g, 5.00 mmol, 4.99 mL, 1.0 eq), 碳酸钾 (1.73 g, 12.50 mmol, 2.5 eq), N,N-二甲基甲酰胺(2 mL), 在 90 °C 下搅拌 16 hr。反应液加入 5 mL 二氯甲烷稀释过滤, 固体用 5 mL 二氯甲烷浸泡, 在 50 °C 下搅拌 15 min, 后趁热过滤, 两次滤液合并浓缩, 加入 20 mL 的乙酸乙酯稀释, 后加入 20 mL 的饱和硫酸钠洗涤, 洗涤三次。有机相用无水硫酸钠干燥 30 min。后旋干得到化合物 **001-02**。

步骤 2: 化合物 **001-03** 的合成

在 10 mL 的瓶中加入 **001-01** (150 mg, 731.04 μ mol, 1 eq), **001-02** (278.93 mg, 1.10 mmol, 1.5 eq), 四异丙醇钛(2 mL), 氰基硼氢化钠 (229.70 mg, 3.66 mmol, 5.0 eq), 乙二醇二甲醚 (10 mL), 在 70 °C 下搅拌 10 小时。加入 20 mL 水, 过滤除去不溶物, 滤液分液得到有机相旋干得到粗产品, 粗产品柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚 = 0-33%) 纯化得到化合物 **001-03**。LCMS: MS (ESI) m/z: 444.2 [M+1]⁺

步骤 3: 化合物 **001-04** 的合成

在 50 mL 的瓶中加入 **001-03** (160 mg, 338.18 μ mol, 1 eq), 后加入氯化氢/二氧六环 (1 mL), 在 25 °C 下搅拌 6 小时。旋干得到粗产品 **001-04**。LCMS: MS (ESI) m/z: 344.1[M+1]⁺

步骤 4: 化合物 **001**、化合物 **002** 的合成

在 50 mL 的瓶中加入 **001-05** (50 mg, 223.55 μ mol, 1.0 eq), **001-04** (115.17 mg, 335.33 μ mol, 1.5 eq), 二异丙基乙胺 (130.01 mg, 1.01 mmol, 175.22 μ L, 4.5 eq), 异丙醇(2 mL), 在 120 °C 下微波反应 1 小时。反应液旋干得到粗产品, 粗产品柱层析 (甲醇:二氯甲烷 = 0-5%) 初步纯化得到 **001-h**, **001-h** 经过手性制备柱分离 (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AS(250mm×30mm,10 μ m); 流动相: [A:CO₂ B: 0.1%氨水乙醇];B%: 50%-50%) 得到目标化合物化合物 **001**、化合物 **002**。

化合物 **001** (出峰位置: 0.949min)

¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ ppm 1.16 - 1.46 (m, 5 H) 1.55 (br s, 3 H) 1.67 (br s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 2.31 (s, 2 H) 2.36 (br s, 2 H) 2.64 (br s, 1 H) 3.44 - 3.68 (m, 3 H) 3.71 - 3.86 (m, 2 H) 4.64 (s, 2 H) 6.06 (br s, 1 H) 6.22 (br s, 1 H) 7.68 (d, J=4.27 Hz, 1 H) 7.89 - 7.98 (m, 2 H) 8.40 (s, 1 H) 8.50 (d, J=4.27 Hz, 1 H)

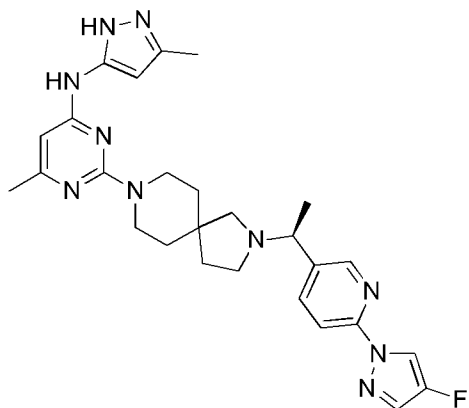
LCMS: MS (ESI) m/z: 531.1[M+1]⁺

化合物 **002** (出峰位置: 2.405min)

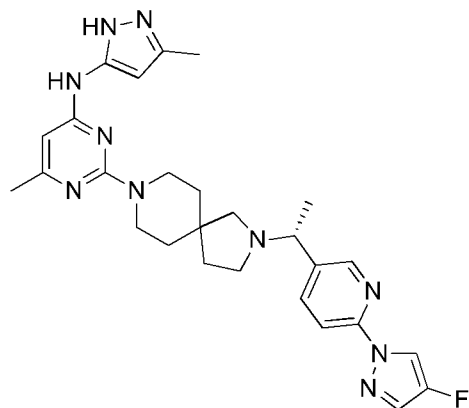
¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ ppm 1.16 - 1.46 (m, 5 H) 1.55 (br s, 3 H) 1.67 (br s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 2.31 (s, 2 H) 2.36 (br s, 2 H) 2.64 (br s, 1 H) 3.44 - 3.68 (m, 3 H) 3.71 - 3.86 (m, 2 H) 4.64 (s, 2 H) 6.06 (br s, 1 H) 6.22 (br s, 1 H) 7.68 (d, J=4.27 Hz, 1 H) 7.89 - 7.98 (m, 2 H) 8.40 (s, 1 H) 8.50 (d, J=4.27 Hz, 1 H)

LCMS: MS (ESI) m/z: 531.1[M+1]⁺

实施例 2

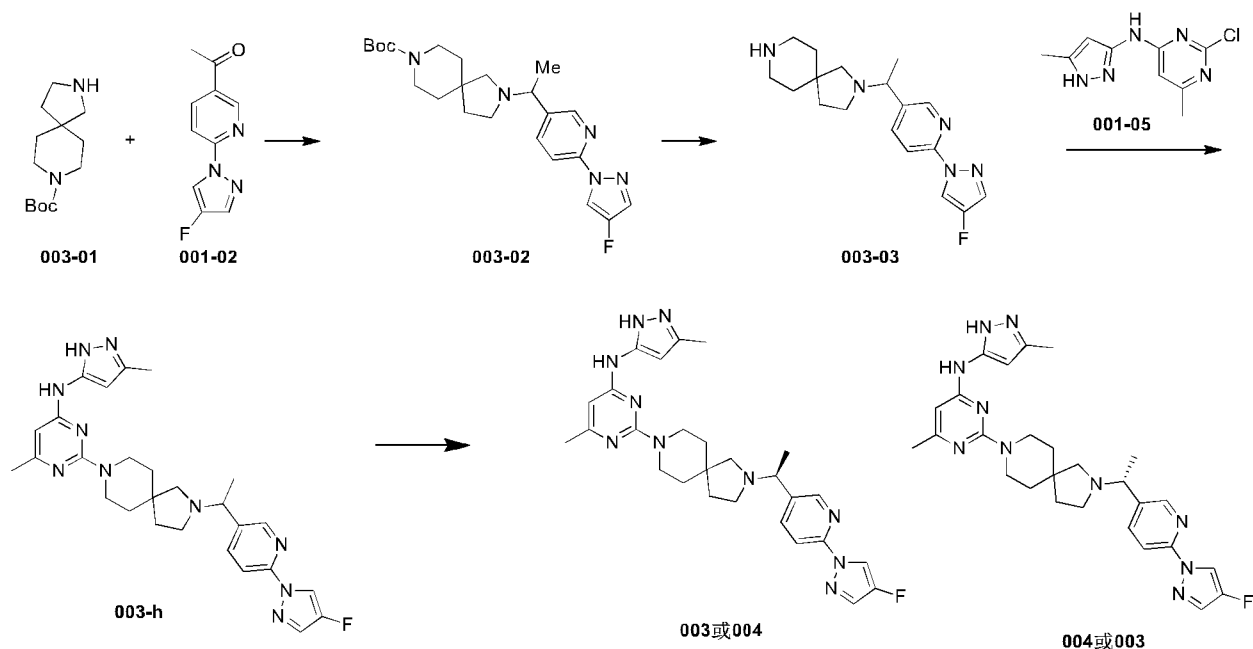


003或004



004或003

合成路线:



步骤 1: 化合物 **003-02** 的合成

化合物 **001-02** (200 mg, 832.15 μmol , 1.5 eq), **003-01** (113.83 mg, 554.77 μmol , 1 eq), 氰基硼氢化钠 (104.59 mg, 1.66 mmol, 3 eq) 加入到钛酸四异丙酯 (5 mL) 二氯乙烷 (5 mL) 中, 抽去反应体系内的空气并充入氮气保护, 在 70 °C 下搅拌 3.5 小时。加入 20mL 水, 过滤除去不溶物, 滤液分液得到有机相, 旋干得粗品。粗品经层析柱(二氯甲烷/甲醇=1/0~20/1)纯化。得到化合物 **003-02**. LCMS (ESI) m/z :

430.2[M+1]⁺

步骤 2: 化合物 **003-03** 的合成

将化合物 **003-02** (220 mg, 512.19 μmol , 1 eqeq) 加入到二氯甲烷(2.5 mL)中, 然后加入三氟乙酸(1.36 g, 11.89 mmol, 880.00 μL , 23.21 eq), 在 25°C 条件下搅拌反应 1.5 小时。反应液直接旋干, 加入 10mL 二氯甲烷旋干, 重复 3 次。无进一步纯化。得到化合物 **003-03**. LCMS (ESI) m/z : 330.1[M+1]⁺

步骤 2: 化合物 **003**、化合物 **004** 的合成

将化合物 **003-03** (120 mg, 364.28 μmol , 2 eq) , 化合物 **001-05** (40.74 mg, 182.14 μmol , 1 eq) 加入到正丁醇 (3 mL) 中, 然后加入 N,N-二异丙基乙胺(1.11 g, 8.61 mmol, 1.50 mL, 47.28 eq), 在 130℃条件下加热搅拌反应 16 小时。反应液直接旋干得粗品。粗品经层析柱 (二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化后得到 **003-h**, 再经手性拆分(柱子: DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm×30mm,5 μm);流动相: [A:CO₂ B: 0.1%氨水 EtOH];B%: 35%-35%)拆分。得到目标化合物化合物 **003**、化合物 **004**。

化合物 **003** (出峰位置: 4.488min)

LCMS (ESI) m/z: 517.1[M+1]⁺

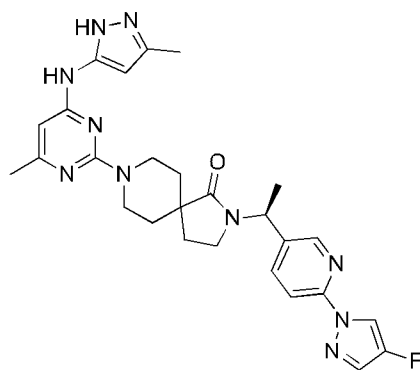
¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ ppm 1.45 (d, $J=6.53$ Hz, 3 H) 1.60 (q, $J=6.02$ Hz, 4 H) 1.70 - 1.82 (m, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.40 (d, $J=9.29$ Hz, 1 H) 2.47 - 2.62 (m, 2 H) 2.72 - 2.83 (m, 1 H) 3.57 - 3.71 (m, 2 H) 3.73 - 3.93 (m, 2 H) 6.04 (s, 1 H) 5.92 - 6.08 (m, 1 H) 6.15 (s, 1 H) 7.69 (d, $J=4.02$ Hz, 1 H) 7.86 - 8.02 (m, 2 H) 8.39 (d, $J=1.25$ Hz, 1 H) 8.51 (d, $J=4.27$ Hz, 1 H)

化合物 **004** (出峰位置: 4.755min)

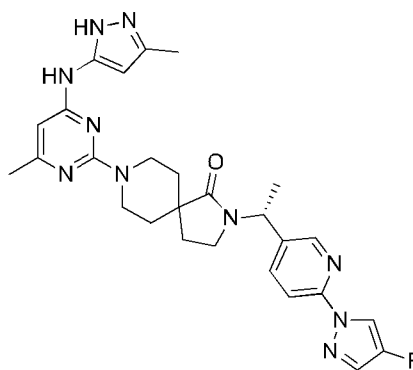
LCMS (ESI) m/z: 517.1[M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ ppm 1.45 (d, $J=6.53$ Hz, 3 H) 1.60 (q, $J=6.19$ Hz, 4 H) 1.69 - 1.81 (m, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.39 (d, $J=9.79$ Hz, 1 H) 2.45 - 2.60 (m, 2 H) 2.73 - 2.83 (m, 1 H) 3.60 - 3.70 (m, 2 H) 3.73 - 3.93 (m, 2 H) 6.04 (s, 1 H) 5.92 - 6.08 (m, 1 H) 6.14 (s, 1 H) 7.67 - 7.72 (m, 1 H) 7.89 - 8.00 (m, 2 H) 8.39 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H) 8.51 (dd, $J=4.52, 0.75$ Hz, 1 H)

实施例 3

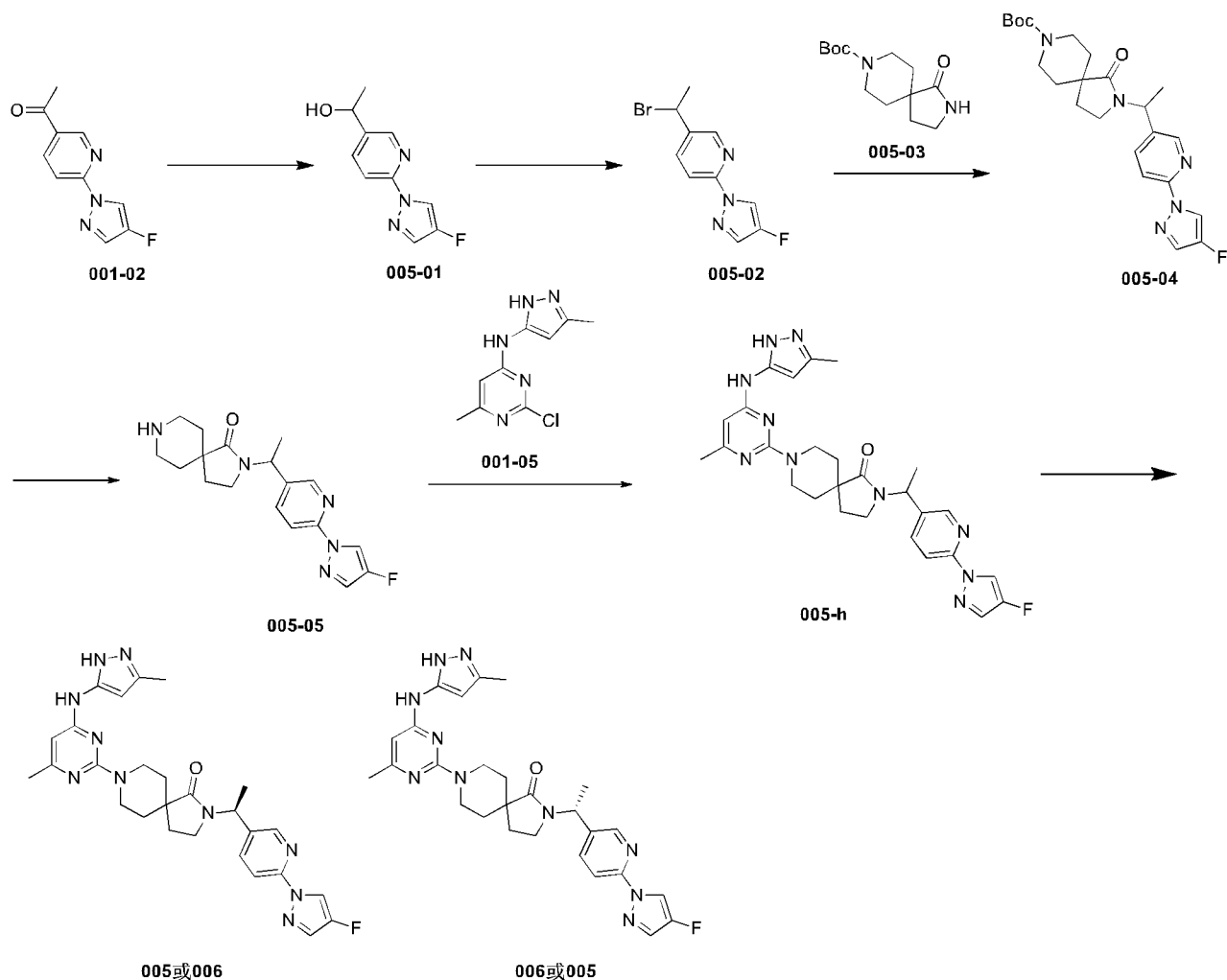


005或006



006或005

合成路线:



步骤 1: 化合物 **005-01** 的合成

将化合物 **001-02** 溶于二氯甲烷(5 mL)和甲醇 (10 mL)中, 接着在 20 °C 加入硼氢化钠 (276.57 mg, 7.31 mmol, 3 eq), 反应 0.5 小时。将反应液在 43 °C 减压浓缩。将浓缩物溶解在 30 mL 水和 30 mL 二氯甲烷中, 萃取分层, 同时水相用二氯甲烷 (30 mL×3) 萃取。合并有机相旋干得到粗品。粗品经层析柱 (石油醚/乙酸乙酯=3:1) 纯化, 用于下一步反应。得到化合物 **005-01**。

步骤 2: 化合物 **005-02** 的合成

将化合物 **005-01** 溶解到二氯甲烷(5 mL), 在 0°C 下滴加二溴亚砷 (5.02 g, 24.13 mmol, 1.87 mL, 10 eq), 混合物在 50°C 搅拌 3 小时。将反应液在 43 °C 减压浓缩。将浓缩物溶解 10 mL 二氯甲烷中减压浓缩。这样重复三次。通过层析柱 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 纯化。得到化合物 **005-02**。LCMS (ESI) m/z: 269.8[M+1]⁺

步骤 3: 化合物 **005-04** 的合成

0°C 条件下将化合物 **005-03** (155.36 mg, 610.88 μmol, 1.1 eq), 氢化钠(26.65 mg, 666.42 μmol, 60%纯度, 1.2 eq)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(3 mL), 抽去反应体系内的空气并充入氮气保护, 在搅拌 10 分钟后加入化合物 **005-02** (150 mg, 555.35 μmol, 1 eq), 然后在 20°C 条件下搅拌反应 2.5 小时。反应液 10 mL 加水, 用

10mL 乙酸乙酯萃取水相 3 次, 收集有机相用无水硫酸钠干燥后旋干得粗品。粗品经层析柱 (石油醚/乙酸乙酯=3/1) 纯化。得到化合物 **005-04**。LCMS (ESI) m/z: 344.3[M-Boc+1]⁺

步骤 4: 化合物 **005-05** 的合成

将化合物 **005-04** (100 mg, 225.47 μ mol, 1 eq) 加入到二氯甲烷(5 mL)中, 然后加入三氟乙酸(2.57 g, 22.51 mmol, 1.67 mL, 99.84 eq), 在 25℃ 条件下搅拌反应 1.5 小时。反应液直接旋干, 加入 10mL 二氯甲烷旋干, 重复 3 次。无进一步纯化。得到化合物 **005-05**。LCMS (ESI) m/z: 344.4 [M+1]⁺

步骤 5: 化合物 **005** 和 **006** 的合成

将化合物 **005-05** (50 mg, 145.60 μ mol, 1 eq), 化合物 **001-05** (32.57 mg, 145.60 μ mol, 1 eq) 加入到正丁醇 (3 mL) 中, 然后加入 N,N-二异丙基乙胺(742.00 mg, 5.74 mmol, 1 mL, 39.43 eq), 在 130℃ 条件下加热搅拌反应 16 小时。反应液直接旋干得粗品。粗品送高效液相色谱柱(色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 150×25mm, 5 μ m; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 37%-67%, 9.5min) 纯化。得到得到 **005-h**, 再经手性制备柱分离条件: (DAICEL CHIRALPAK AS-H(250mm×30mm, 5 μ m); 流动相: [A: CO₂, B: 0.1% 氨水-乙醇]; B%: 50%-50%) 得到目标化合物化合物 **005**、化合物 **006**。

005-h

¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ ppm 1.42 (d, J =13.80 Hz, 1 H) 1.48 - 1.57 (m, 1 H) 1.62 (d, J =7.28 Hz, 3 H) 1.85 (qd, J =12.51, 4.39 Hz, 2 H) 2.01 - 2.16 (m, 2 H) 2.20 (s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 3.04 - 3.21 (m, 3 H) 3.43 - 3.60 (m, 1 H) 4.51 - 4.69 (m, 2 H) 5.42 (q, J =6.94 Hz, 1 H) 5.87 - 6.45 (m, 2 H) 7.69 (d, J =4.02 Hz, 1 H) 7.86 - 7.91 (m, 1 H) 7.91 - 7.97 (m, 1 H) 8.37 (d, J =1.76 Hz, 1 H) 8.51 (d, J =4.27 Hz, 1 H)

目标化合物 **005** (出峰位置: 4.323)

LCMS (ESI) m/z: 531.5[M+1]⁺

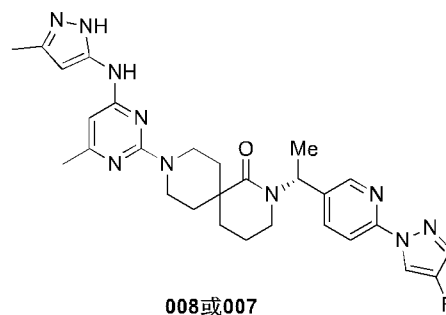
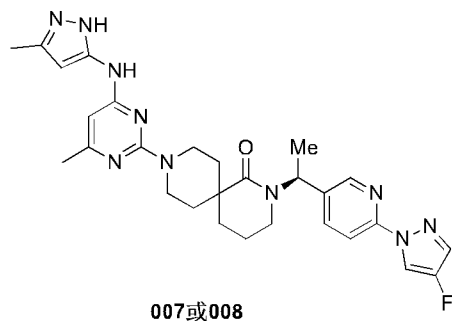
¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ ppm 1.42 (d, J =13.80 Hz, 1 H) 1.48 - 1.57 (m, 1 H) 1.62 (d, J =7.28 Hz, 3 H) 1.85 (qd, J =12.51, 4.39 Hz, 2 H) 2.01 - 2.16 (m, 2 H) 2.20 (s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 3.04 - 3.21 (m, 3 H) 3.43 - 3.60 (m, 1 H) 4.51 - 4.69 (m, 2 H) 5.42 (q, J =6.94 Hz, 1 H) 5.87 - 6.45 (m, 2 H) 7.69 (d, J =4.02 Hz, 1 H) 7.86 - 7.91 (m, 1 H) 7.91 - 7.97 (m, 1 H) 8.37 (d, J =1.76 Hz, 1 H) 8.51 (d, J =4.27 Hz, 1 H)

目标化合物 **006** (出峰位置: 5.494)

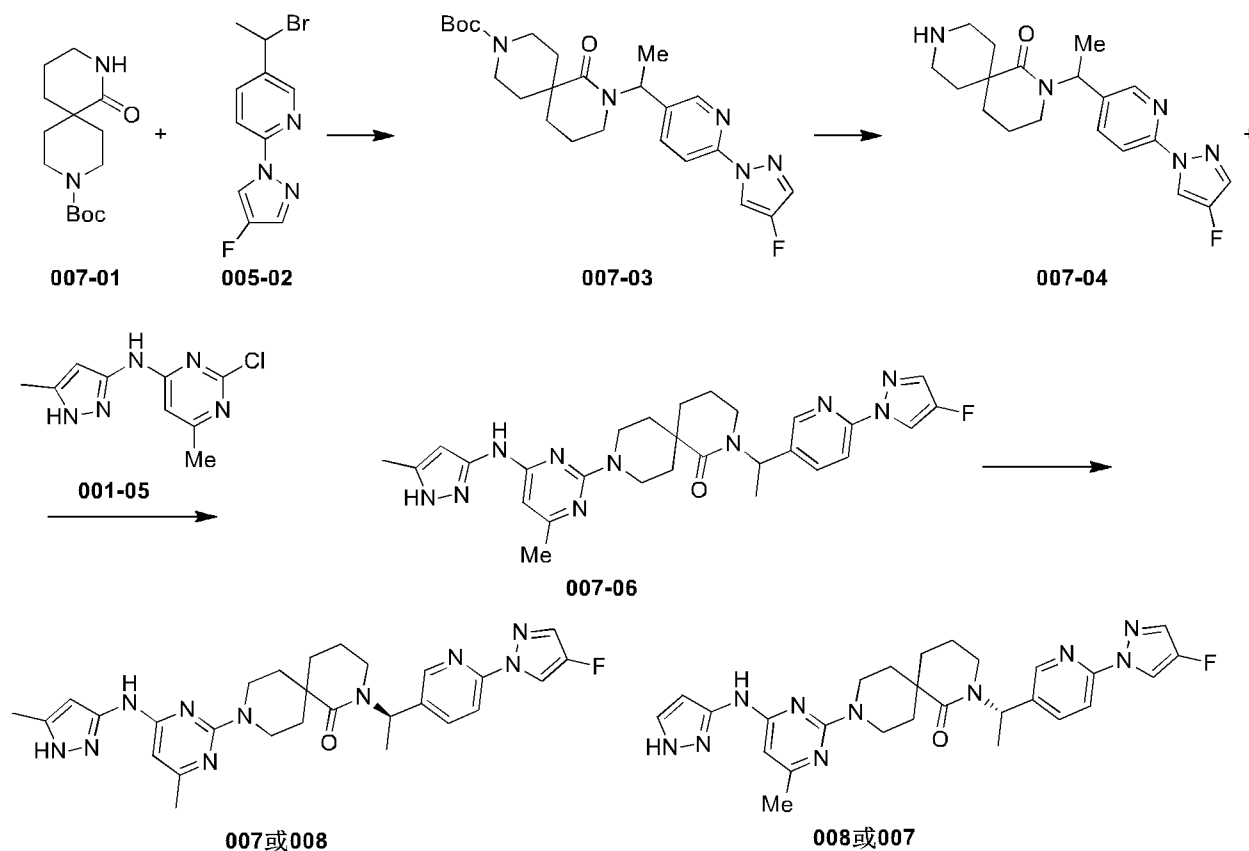
LCMS (ESI) m/z: 531.5[M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ ppm 1.42 (d, J =13.80 Hz, 1 H) 1.48 - 1.57 (m, 1 H) 1.62 (d, J =7.28 Hz, 3 H) 1.85 (qd, J =12.51, 4.39 Hz, 2 H) 2.01 - 2.16 (m, 2 H) 2.20 (s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 3.04 - 3.21 (m, 3 H) 3.43 - 3.60 (m, 1 H) 4.51 - 4.69 (m, 2 H) 5.42 (q, J =6.94 Hz, 1 H) 5.87 - 6.45 (m, 2 H) 7.69 (d, J =4.02 Hz, 1 H) 7.86 - 7.91 (m, 1 H) 7.91 - 7.97 (m, 1 H) 8.37 (d, J =1.76 Hz, 1 H) 8.51 (d, J =4.27 Hz, 1 H)

实施例 4



合成路线:



步骤 1: 化合物 **007-03** 的合成

在 10 mL 的瓶中加入 **007-01** (323.96 mg, 2.50 mmol, 1.2 eq), N,N-二甲基甲酰胺 (0.2 mL), 氮气抽换三次, 在 0 °C 下加入氢化钠 (125.03 mg, 3.13 mmol, 60% 纯度, 1.5 eq), 后在 25 °C 下搅拌 30 分钟, 在加入 **005-02** (500 mg, 2.08 mmol, 1 eq) 搅拌 6 小时。反应液加入 10 mL 的水洗涤, 后用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 旋干得到粗产物, 柱层析得到化合物 **007-03**。LCMS: MS (ESI) m/z: 358.4[M-Boc+1]⁺

步骤 2: 化合物 **007-04** 的合成

在 10 mL 的瓶中加入 **007-03** (140 mg, 305.98 μmol, 1 eq), 盐酸/二氧六环溶液 (4 M, 764.96 μL, 10 eq), 二氧六环 (0.5 mL) 在 25 °C 下搅拌 6 小时。反应液旋干得到粗产品 **007-04**。

LCMS: MS (ESI) m/z: 358.3[M+1]⁺

步骤 3: 化合物 **007-06** 的合成

在 50 mL 的瓶中加入 **001-05** (62.58 mg, 279.78 μmol , 1.0 eq), **007-04** (100 mg, 279.78 μmol , 1.0 eq), 二异丙基乙胺 (162.71 mg, 1.26 mmol, 219.29 μL , 4.5 eq), 异丙醇 (2 mL) 在 120 $^{\circ}\text{C}$ 下微波搅拌 30 分钟。反应液旋干送制备色谱纯化(色谱柱 Agela ASB 150 $\times$ 25mm $\times$ 5 μm ; 流动相: [水(0.05% HCl)-ACN]; 乙腈%: 25%-45%, 10min)。得到 **007-06**, 经过手性制备柱分离(分离条件: 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AS(250mm $\times$ 30mm, 10 μm); 流动相: [A: CO₂ B: 0.1% 氨水 EtOH]; B%: 55%-55%) 得到目标化合物 **007**、化合物 **008**。

目标化合物 **007** (出峰位置: 4.002min)

¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ ppm 1.57 (br s, 1 H) 1.60 (d, $J=7.28$ Hz, 3 H) 1.65 (br s, 1 H) 1.76 - 1.94 (m, 3 H) 1.99 - 2.09 (m, 2 H) 2.09 - 2.20 (m, 2 H) 2.22 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.92 - 3.01 (m, 1 H) 3.21 - 3.30 (m, 2 H) 3.34 - 3.39 (m, 1 H) 4.41 - 4.54 (m, 2 H) 5.98 (q, $J=7.28$ Hz, 1 H) 6.06 - 6.23 (m, 1 H) 7.71 (d, $J=4.27$ Hz, 1 H) 7.82 - 7.89 (m, 1 H) 7.91 - 7.97 (m, 1 H) 8.35 (d, $J=2.26$ Hz, 1 H) 8.52 (d, $J=4.52$ Hz, 1 H)。

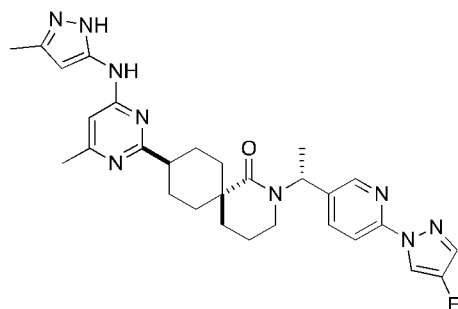
LCMS: MS (ESI) m/z : 545.0 $[\text{M}+1]^+$

目标化合物 **008** (出峰位置: 6.072min)

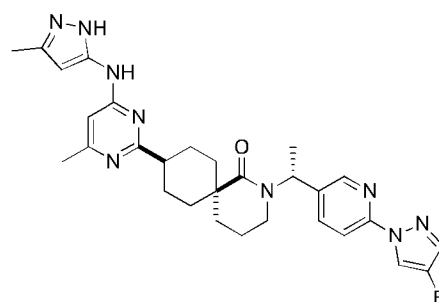
¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ ppm 1.57 (br s, 1 H) 1.60 (d, $J=7.28$ Hz, 3 H) 1.65 (br s, 1 H) 1.76 - 1.94 (m, 3 H) 1.99 - 2.09 (m, 2 H) 2.09 - 2.20 (m, 2 H) 2.22 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.92 - 3.01 (m, 1 H) 3.21 - 3.30 (m, 2 H) 3.34 - 3.39 (m, 1 H) 4.41 - 4.54 (m, 2 H) 5.98 (q, $J=7.28$ Hz, 1 H) 6.06 - 6.23 (m, 1 H) 7.71 (d, $J=4.27$ Hz, 1 H) 7.82 - 7.89 (m, 1 H) 7.91 - 7.97 (m, 1 H) 8.35 (d, $J=2.26$ Hz, 1 H) 8.52 (d, $J=4.52$ Hz, 1 H)。

LCMS: MS (ESI) m/z : 545.4 $[\text{M}+1]^+$

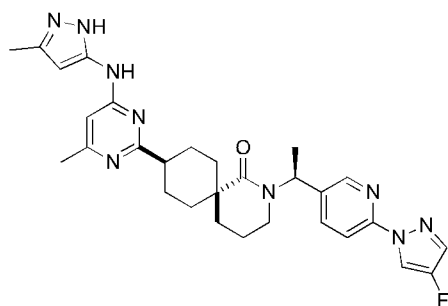
实施例 5



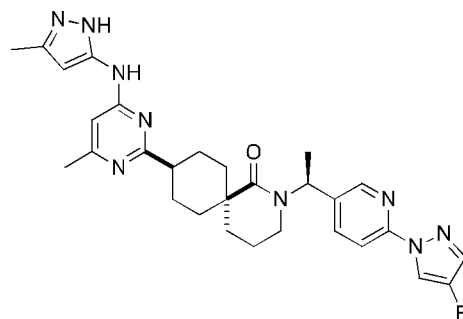
009 或 010 或 011 或 012



010 或 009 或 011 或 012

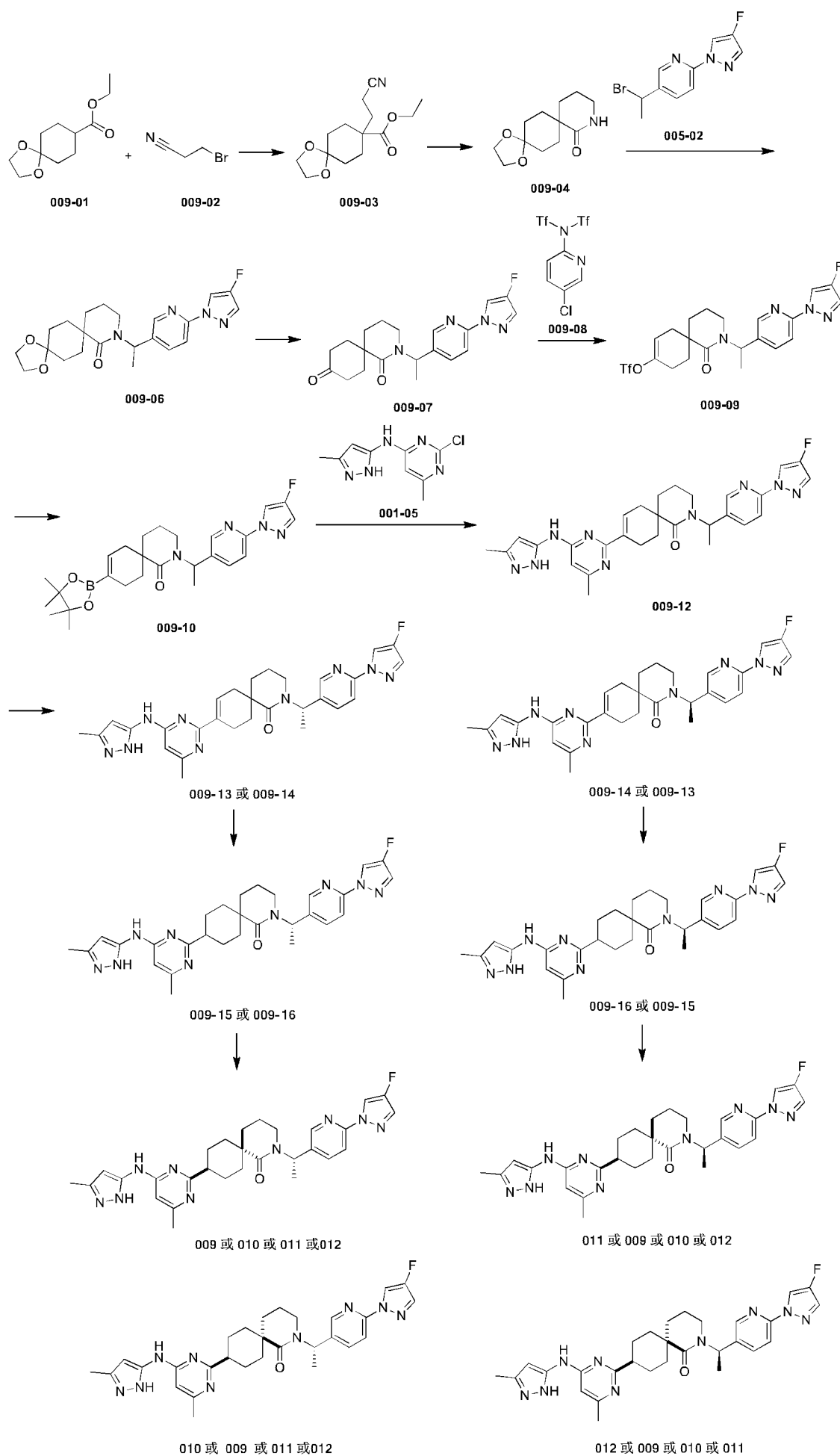


011 或 009 或 010 或 012



012 或 009 或 010 或 011

合成路线:



步骤 1: 化合物 **009-03** 的合成

氮气氛围-78 °C 下将 **009-1** (20 g, 93.35 mmol, 1 eq)溶解在四氢呋喃(100 mL), 缓慢滴加二异丙基氨基锂(2 M, 51.34 mL, 1.1 eq), 后在 0 °C 下搅拌 1 小时, 后冷却到-78 °C 下加入溴丙腈(18.76 g, 140.02 mmol, 11.51 mL, 1.5 eq)在 25 °C 下搅拌 16 小时。反应液加入 50 mL 的饱和氯化铵溶液。用 100 mL 乙酸乙酯萃取, 萃取三次, 合并有机相旋干得到粗产品。粗产品柱层析纯化得到 **009-03**。LCMS: MS (ESI) m/z: [M+1]⁺ 268.2

步骤 2: 化合物 **009-04** 的合成

在 1 L 的氢化瓶中加入 **009-03** (12 g, 44.89 mmol, 1 eq), 甲醇 (100 mL), 雷尼镍 (384.57 mg, 4.49 mmol, 0.1 eq), 碳酸钾 (18.61 g, 134.67 mmol, 3.0 eq)维持 45 psi 氢气压力, 在 45 °C 下反应 16 小时。反应液过滤除去不溶物。滤液旋干得到粗产品, 粗产品柱层析纯化得到 **009-04**。LCMS: MS (ESI) m/z: 226.1 [M+1]⁺

步骤 3: 化合物 **009-06** 的合成

在 0 °C 下加入 **009-04** (2.2 g, 9.77 mmol, 1 eq), 氢化钠 (468.70 mg, 11.72 mmol, 60%纯度, 1.2 eq), N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL)搅拌 30 分钟, 后加入 **005-02** (2.95 g, 10.94 mmol, 1.12 eq)。在 25 °C 下搅拌 16 小时。反应液油泵旋干, 加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯 50 mL 萃取, 萃取三次合并有机相旋干得到粗产品。粗产品柱层析纯化得到 **009-06**。LCMS: MS (ESI) m/z: 415.1 [M+1]⁺

步骤 4: 化合物 **009-07** 的合成

将 **009-06** (3.5 g, 8.44 mmol, 1 eq)溶解在四氢呋喃 (20 mL)中, 加入盐酸(12 M, 7.04 mL, 10 eq), 在 45 °C 下搅拌 4 小时。反应加入 100 mL 饱和碳酸钠溶液条件 pH=9-10, 后用 100 mL 二氯甲烷萃取, 萃取三次。萃取三次合并有机相旋干得到粗产品。粗产品柱层析纯化得到 **009-07**。LCMS: MS (ESI) m/z: 371.0 [M+1]⁺

步骤 5: 化合物 **009-09** 的合成

在-78 °C 氮气氛围下加入 **009-07**, 加入四氢呋喃 (40 mL), 缓慢滴加二异丙基氨基锂(1 M, 5.67 mL, 1.4 eq), 反应液搅拌 30 分钟后加入 **009-08**, 继续搅拌 16 小时。反应液加入 20 mL 饱和氯化铵淬灭, 后用 50 mL 二氯甲烷萃取, 萃取三次合并有机相。粗产品柱层析纯化得到 **009-09**。LCMS: MS (ESI) m/z: 503.1 [M+1]⁺

步骤 6: 化合物 **009-10** 的合成

在 100 mL 的瓶中加入 **009-09** (1.63 g, 3.24 mmol, 1 eq), 双联噻哪醇硼酸酯(823.75 mg, 3.24 mmol, 1 eq), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (397.36 mg, 486.59 μmol, 0.15 eq), 醋酸钾 (318.36 mg, 3.24 mmol, 1 eq), 二氧六环 (20 mL), 氮气抽换气三次在 110 °C 下反应 16 小时。反应液过滤除去不溶物, 滤液旋干粗产品柱层析纯化得到 **009-10**。LCMS: MS (ESI) m/z: 480.9 [M+1]⁺

步骤 7: 化合物 **009-12** 的合成

在 100 mL 的瓶中加入 **009-10** (500 mg, 1.04 mmol, 1 eq), **001-05** (246.76 mg, 1.10 mmol, 1.06 eq), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(85.00 mg, 104.00 μ mol, 0.1 eq), 碳酸钾 (431.20 mg, 3.12 mmol, 3.0 eq)二氧六环(5 mL)水(1.25 mL), 氮气抽换气三次在 80 °C 下搅拌 2 小时。反应液过滤除去不溶物, 滤液旋干, 加入 5 mL 的甲醇溶解后经制备高效液相色谱分离, 分离条件: column: Boston Green ODS 150 $\times$ 30mm $\times$ 5 μ m;流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈]: 乙腈%: 25%-55%,12min。得到 **009-12**。LCMS: MS (ESI) m/z: 542.2 [M+1]⁺

步骤 8: 化合物 **009-13** 和 **14** 的合成

将 **009-12** (130 mg, 240.02 μ mol, 1 eq)送手性柱分离, 分离条件: 柱子: DAICEL CHIRALPAK AS-H(250mm $\times$ 30mm,5 μ m); 流动相: [A: CO₂, B: 0.1%氨水-甲醇]; B%:45%-45%。得到 **009-13** 和 **14**。

013 LCMS: MS (ESI) m/z: 542.2 [M+1]⁺

014 LCMS: MS (ESI) m/z: 542.2 [M+1]⁺

步骤 9: 化合物 **009-15** 和 **009-16** 的合成

在 100 mL 的氢化瓶中加入 **009-13** (51 mg, 94.16 μ mol, 1 eq), 钯碳 (0.5 mg, 10% 纯度, 1.00 eq), 甲醇 (2 mL), 维持 45 psi 氢气压力, 在 45°C下反应 16 小时。反应液过滤除去不溶物。滤液旋干得到粗产品, 粗产品柱层析纯化得到化合物 **009-15** 或化合物 **009-16**。

在 100 mL 的氢化瓶中加入 **009-14** (51 mg, 94.16 μ mol, 1 eq), 钯碳 (0.5 mg, 10% 纯度, 1.00 eq), 甲醇 (2 mL), 维持 45 psi 氢气压力, 在 45°C下反应 16 小时。反应液过滤除去不溶物。滤液旋干得到粗产品, 粗产品柱层析纯化得到化合物 **009-16** 或化合物 **009-15**。

009-15 LCMS: MS (ESI) m/z: 544.3 [M+1]⁺

009-16 LCMS: MS (ESI) m/z: 544.3 [M+1]⁺

步骤 10: 化合物 **009**、**010**、**011** 和 **012** 的合成

将 **009-15** (51 mg, 94.16 μ mol, 1 eq) 送手性分离, 分离条件柱子: DAICEL CHIRALPAK IC(250mm $\times$ 30mm,10 μ m); 流动相: [A: CO₂, B: 0.1%氨水-EtOH]; B%:50%-50%。得到化合物 **009**、化合物 **010**。

009 LCMS: MS (ESI) m/z: 544.5 [M+1]⁺

010 LCMS: MS (ESI) m/z: 544.5 [M+1]⁺

将 **009-16** (71.0 mg, 130.60 μ mol, 1 eq) 送手性分离, 分离条件柱子: DAICEL CHIRALPAK AS(250mm $\times$ 30mm,10 μ m); 流动相: [A: CO₂, B: 0.1%氨水-甲醇]; B%: 40%-40%。得到化合物 **011**、化合物 **012**。

011 LCMS: MS (ESI) m/z: 544.5 [M+1]⁺

012 LCMS: MS (ESI) m/z: 544.5 [M+1]⁺

目标化合物 **009** (SFC 出峰位置: 2.230)

^1H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ ppm 1.22 - 1.34 (m, 2 H) 1.47 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H) 1.64 (br d, $J=4.77$ Hz, 2 H) 1.67 - 1.79 (m, 3 H) 2.05 - 2.12 (m, 2 H) 2.15 (s, 3 H) 2.23 (s, 3 H) 2.35 (br dd, $J=19.95, 10.16$ Hz, 2 H) 2.65 (br s, 1 H) 2.73 - 2.91 (m, 1 H) 3.11 - 3.31 (m, 3 H) 5.93 (br d, $J=6.02$ Hz, 1 H) 6.48 - 6.76 (m, 1 H) 7.57 (d, $J=4.27$ Hz, 1 H) 7.69 - 7.89 (m, 2 H) 8.23 (s, 1 H) 8.39 (d, $J=4.27$ Hz, 1 H)

目标化合物 **010** (SFC 出峰位置: 3.943)

^1H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ ppm 1.30 - 1.37 (m, 6 H) 1.62 (d, $J=7.28$ Hz, 3 H) 1.73 - 1.95 (m, 7 H) 2.01 - 2.24 (m, 4 H) 2.30 (s, 2 H) 2.35 (s, 2 H) 2.78 (br s, 1 H) 2.87 - 3.01 (m, 1 H) 6.01 - 6.36 (m, 1 H) 6.74 (br s, 1 H) 7.71 (d, $J=3.76$ Hz, 1 H) 7.80 - 8.03 (m, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.53 (d, $J=4.52$ Hz, 1 H)

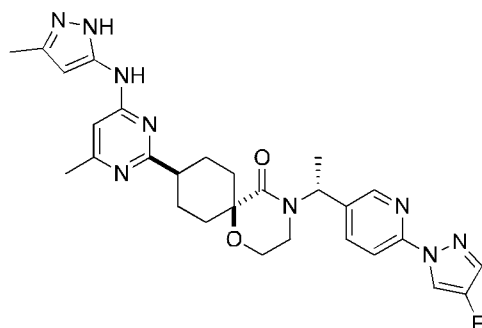
目标化合物 **011** (SFC 出峰位置: 1.763)

^1H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ ppm 1.22 - 1.34 (m, 2 H) 1.47 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H) 1.64 (br d, $J=4.77$ Hz, 2 H) 1.67 - 1.79 (m, 3 H) 2.05 - 2.12 (m, 2 H) 2.15 (s, 3 H) 2.23 (s, 3 H) 2.35 (br dd, $J=19.95, 10.16$ Hz, 2 H) 2.65 (br s, 1 H) 2.73 - 2.91 (m, 1 H) 3.11 - 3.31 (m, 3 H) 5.93 (br d, $J=6.02$ Hz, 1 H) 6.48 - 6.76 (m, 1 H) 7.57 (d, $J=4.27$ Hz, 1 H) 7.69 - 7.89 (m, 2 H) 8.23 (s, 1 H) 8.39 (d, $J=4.27$ Hz, 1 H)

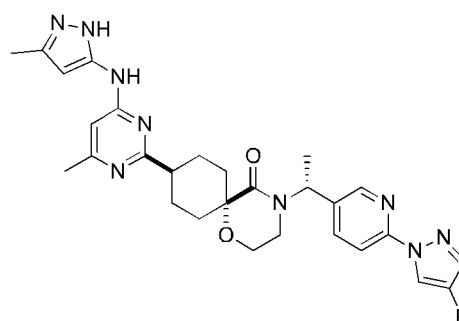
目标化合物 **012** (SFC 出峰位置: 4.660)

^1H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ ppm 1.30 - 1.37 (m, 6 H) 1.62 (d, $J=7.28$ Hz, 3 H) 1.73 - 1.95 (m, 7 H) 2.01 - 2.24 (m, 4 H) 2.30 (s, 2 H) 2.35 (s, 2 H) 2.78 (br s, 1 H) 2.87 - 3.01 (m, 1 H) 6.01 - 6.36 (m, 1 H) 6.74 (br s, 1 H) 7.71 (d, $J=3.76$ Hz, 1 H) 7.80 - 8.03 (m, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.53 (d, $J=4.52$ Hz, 1 H)

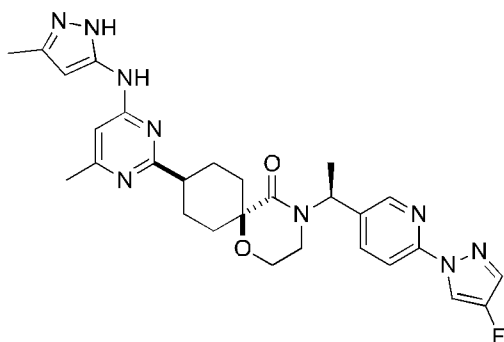
实施例 6



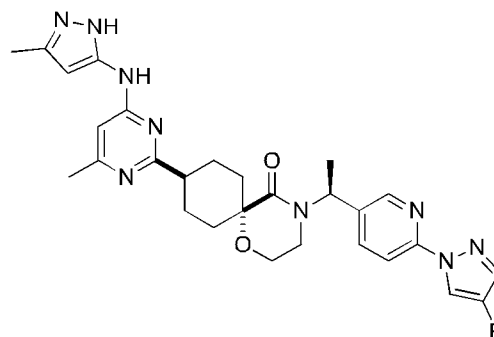
013 或 014 或 015 或 016



014 或 013 或 015 或 016

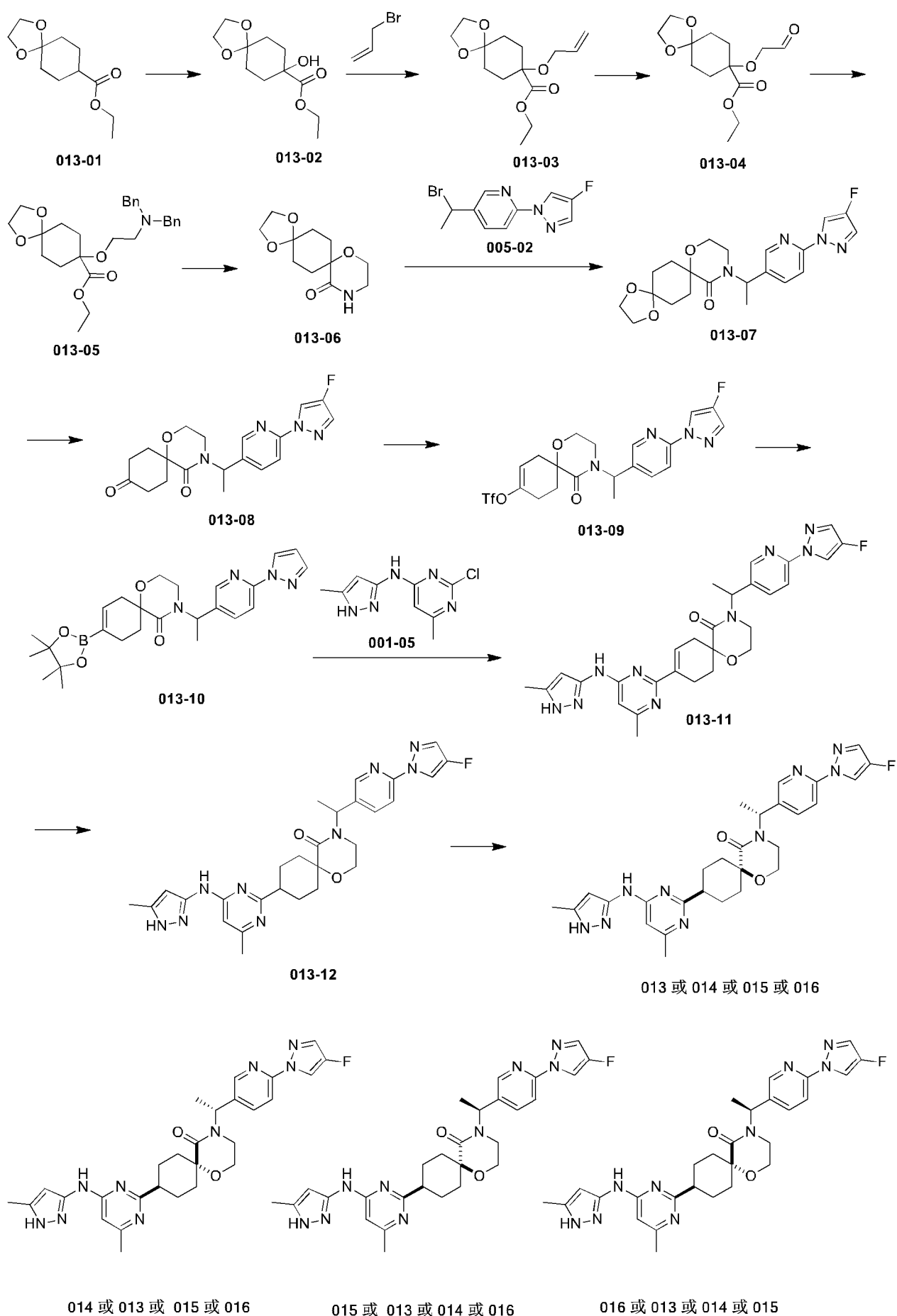


015 或 013 或 014 或 016



016 或 013 或 014 或 015

合成路线:



步骤 1: 化合物 **013-02** 的合成

氮气保护下, 在 0°C 条件将化合物 **013-01** (53 g, 247.37 mmol, 1 eq) 溶于四氢呋喃 (250 mL) 中, 加入六甲基二硅氨基锂 (1 M, 371.05 mL, 1.5 eq) 后, 搅拌反应 1 小时, 在 0°C 下通入氧气, 搅拌反应 2 小时。反应液加入 250 mL 亚硫酸钠淬灭后, 加入 250 mL 乙酸乙酯萃取水相 4 次, 收集有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩。经层析柱 (石油醚/乙酸乙酯=1/0~4/1) 纯化。得到化合物 **013-02**。

步骤 2: 化合物 **013-03** 的合成

0°C 条件下, 将化合物 **013-02** (9.2 g, 39.96 mmol, 1 eq) 溶于氮氮二甲基甲酰胺 (70 mL) 中, 加入钠氢 (3.20 g, 79.91 mmol, 60%纯度, 2 eq), 搅拌反应 0.5 小时后, 缓慢滴加入 3-溴丙烯 (14.50 g, 119.87 mmol, 3 eq), 然后升温到 20°C, 搅拌反应 1 小时。将反应液用饱和氯化铵 50 mL 淬灭后, 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 减压浓缩。柱层析 (硅胶, 乙酸乙酯: 石油醚=1: 20~1: 5) 分离纯化。得到化合物 **013-03**。

步骤 3: 化合物 **013-04** 的合成

将化合物 **013-03** (20 g, 73.99 mmol, 1 eq) 溶于二氯甲烷 (85 mL) 和甲醇 (15 mL) 中, 加入碳酸氢钠 (9.32 g, 110.98 mmol, 4.32 mL, 1.5 eq) 后, 降温到 -78°C, 通入臭氧 (3.55 g, 73.99 mmol, 1 eq) 后, 压力 15 psi, 搅拌反应 0.5 小时, 溶液变蓝, 继续通氧气致蓝色消失, 加入三苯基膦 (23.29 g, 88.78 mmol, 1.2 eq) 后, 升温到 20°C, 搅拌反应 1 小时。将反应液直接减压浓缩后, 柱层析 (硅胶, 乙酸乙酯: 石油醚=1: 10~1: 1) 分离纯化。得到化合物 **013-04**。

步骤 4: 化合物 **013-05** 的合成

0°C 条件下, 将 N,N-二苄基胺 (4.97 g, 25.21 mmol, 4.83 mL, 0.8 eq) 溶于 1,2-二氯乙烷 (80 mL) 中, 加入醋酸硼氢化钠 (10.02 g, 47.27 mmol, 1.5 eq) 后, 加入化合物 **013-04** (13 g, 31.51 mmol, 1 eq) 后, 升至 20°C, 搅拌反应 1 小时。将反应液用饱和碳酸氢钠 50 mL 淬灭后, 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 减压浓缩。柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚=1: 20~1: 1) 分离纯化, 得到化合物 **013-05**。¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ = 7.37 (d, J = 7.3 Hz, 4H), 7.32 - 7.26 (m, 4H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 4.11 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 4H), 3.65 (s, 4H), 3.40 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.99 - 1.86 (m, 4H), 1.76 (dt, J = 5.8, 12.2 Hz, 2H), 1.61 - 1.52 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步骤 5: 化合物 **013-06** 的合成

将化合物 **013-05** (10.6 g, 23.37 mmol, 1 eq) 溶于甲醇 (100 mL) 中, 加入钯/炭 (1 g, 23.37 mmol, 10% 纯度, 1.00 eq) 和碳酸钾 (6.46 g, 46.74 mmol, 2 eq) 后, 通入氢气 (94.42 mg, 46.74 mmol, 2 eq), 保持压力 45 psi, 温度 45 °C, 搅拌反应 10 小时。将反应液滤过一层硅藻土, 用二氯甲烷洗涤, 滤液减压浓缩。将得到的残留物溶于甲醇 (90 mL) 和水 (30 mL) 中, 加入碳酸钾 (6.46 g, 46.76 mmol, 2 eq) 后, 20°C 下, 搅拌反应 2 小时。薄层硅胶板 (硅胶板, 乙酸乙酯: 石油醚=1: 0, R_f =0.30) 显示原料反应完全, 生成极性

变小的目标化合物。将反应液减压浓缩，除去甲醇，水相用乙酸乙酯萃取，合并有机相，干燥，过滤，减压浓缩。无需纯化，可直接用于下一步反应。得到化合物**013-06**。¹H NMR (400 MHz, 氘代氯仿) δ = 7.03 (br s, 1H), 3.94 (s, 4H), 3.83 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.39 (br t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 2H), 1.94 (br d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.83 (dt, J = 4.1, 13.5 Hz, 2H), 1.62 (br d, J = 13.1 Hz, 2H).

步骤 6: 化合物 **013-07** 的合成

0°C 条件下，将化合物 **013-06** (1.7 g, 7.48 mmol, 1 eq) 溶于氮氮二甲基甲酰胺 (17 mL) 中，加入钠氢 (448.79 mg, 11.22 mmol, 60% 纯度, 1.5 eq) 后，搅拌 1 小时后，加入化合物 **005-02** (2.22 g, 8.23 mmol, 1.1 eq) 后，升温到 20°C，继续搅拌反应 1 小时。将反应液用饱和氯化铵 20 mL 淬灭后，用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取，合并有机相，用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得化合物 **013-07**。

步骤 7: 化合物 **013-08** 的合成

将化合物 **013-07** (3.12 g, 7.49 mmol, 1 eq) 溶于四氢呋喃 (60 mL) 中，加入盐酸水溶液 (1 M, 74.92 mL, 10 eq) 后，升温到 45°C，搅拌反应 1 小时。将反应液用饱和碳酸氢钠淬灭后，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，干燥，过滤，减压浓缩。柱层析 (硅胶柱，乙酸乙酯: 石油醚=1: 1~2: 1) 分离纯化。得到化合物 **013-08**。

步骤 8: 化合物 **013-09** 的合成

-78°C 条件下，将化合物 **013-08** (2 g, 5.37 mmol, 1 eq) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中，缓慢加入六甲基二硅基胺钾 (1 M, 7.52 mL, 1.4 eq)，搅拌反应 0.5 小时后，加入化合物 **009-08** (2.53 g, 6.44 mmol, 1.2 eq) 后，继续搅拌反应 1 小时。将反应液在 -78°C 条件下，用饱和氯化铵 20 mL 淬灭后，升温到 20°C，水相用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取，合并有机相，用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。柱层析 (硅胶，乙酸乙酯: 石油醚=1:10~1:3) 分离纯化，得到化合物 **013-09**。

步骤 9: 化合物 **013-10** 的合成

将化合物 **013-09** (2.48 g, 4.92 mmol, 1 eq) 和双联噻哪醇硼酸酯 (1.25 g, 4.92 mmol, 1 eq) 溶于二氧六环 (25 mL) 中，加入 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)·二氯甲烷 (401.48 mg, 491.62 μ mol, 0.1 eq) 和醋酸钾 (1.45 g, 14.75 mmol, 3 eq) 后，氮气置换三次，升温到 110°C，搅拌反应 1 小时。待反应液冷却后，直接减压浓缩，经柱层析 (硅胶，乙酸乙酯: 石油醚=1: 10~1: 1, R_f =0.80) 分离纯化，得到化合物 **013-10**。

步骤 10: 化合物 **013-11** 的合成

将化合物 **013-10** (1 g, 2.07 mmol, 1 eq) 和化合物 **001-05** (510.06 mg, 2.28 mmol, 1.1 eq) 溶于二氧六环 (12 mL) 和水 (3 mL) 后，加入 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (151.69 mg, 207.32 μ mol, 0.1 eq) 和磷酸钾 (1.32 g, 6.22 mmol, 3 eq) 后，氮气置换 3 次，升温到 90°C，搅拌反应 1 小时。将反应液用二氯甲

烷200mL稀释, 用饱和食盐水 (30mL×3) 洗涤, 有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 减压浓缩。柱层析 (硅胶, 二氯甲烷: 甲醇=100: 0~20: 1) 分离纯化, 得到化合物**013-11**。LCMS: MS (ESI) m/z: 544.4 [M+1]⁺

步骤 11: 化合物 **013-12** 的合成

在氢化瓶中加入化合物**013-11** (500 mg, 919.80 μmol, 1 eq), 钯碳 (100 mg, 91.98 μmol, 10% 纯度, 0.1 eq), 甲醇 (5 mL) 在45 °C下45 psi氢气(919.80 μmol) 加热搅拌16小时。反应液过滤除去钯碳, 滤液旋干得到化合物**013-12**。LCMS: MS (ESI) m/z: 546.4 [M+1]⁺

步骤 12: 化合物 **013**、**014**、**015**、**016** 的合成

化合物 **013-12** (420 mg, 769.78 μmol, 1 eq) 过手性制备柱分离得到目标化合物 **013**、**014**、**015** 和 **016**。分离条件: 柱子: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm,10μm);流动相: [A: CO₂, B: 0.1%氨水-异丙醇]: B%: 45%-45%。

目标化合物: **013** (SFC 出峰位置: 0.746)

¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ ppm 1.48 (br d, J=7.13 Hz, 3 H) 1.67 (br s, 2 H) 1.81 - 2.02 (m, 6 H) 2.16 (s, 3 H) 2.20 (s, 3 H) 2.64 (br s, 1 H) 2.76 - 2.97 (m, 1 H) 3.23 - 3.41 (m, 1 H) 3.54 - 3.95 (m, 2 H) 5.81 (q, J=6.92 Hz, 1 H) 6.09 (br s, 1 H) 6.56 (br s, 1 H) 7.57 (d, J=4.13 Hz, 1 H) 7.66 - 7.91 (m, 2 H) 8.23 (s, 1 H) 8.37 (d, J=4.25 Hz, 1 H)。LCMS: MS (ESI) m/z: 546.4 [M+1]⁺

目标化合物: **014** (SFC 出峰位置: 0.997)

¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ ppm 1.48 (br d, J=7.13 Hz, 3 H) 1.67 (br s, 2 H) 1.81 - 2.02 (m, 6 H) 2.16 (s, 3 H) 2.20 (s, 3 H) 2.64 (br s, 1 H) 2.76 - 2.97 (m, 1 H) 3.23 - 3.41 (m, 1 H) 3.54 - 3.95 (m, 2 H) 5.81 (q, J=6.92 Hz, 1 H) 6.09 (br s, 1 H) 6.56 (br s, 1 H) 7.57 (d, J=4.13 Hz, 1 H) 7.66 - 7.91 (m, 2 H) 8.23 (s, 1 H) 8.37 (d, J=4.25 Hz, 1 H)。

LCMS: MS (ESI) m/z: 546.4 [M+1]⁺

目标化合物: **015** (SFC 出峰位置: 0.595)

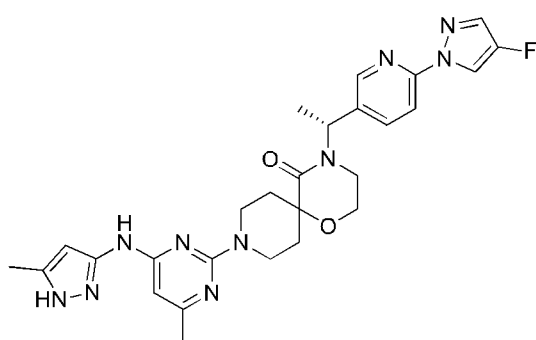
¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ ppm 1.61 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.65 - 1.81 (m, 2 H) 1.91 - 2.12 (m, 2 H) 2.23 - 2.37 (m, 9 H) 2.91 - 3.07 (m, 2 H) 3.37 (s, 1 H) 3.42 - 3.52 (m, 1 H) 3.74 - 3.98 (m, 2 H) 5.93 (q, J=7.03 Hz, 1 H) 6.16 - 6.90 (m, 2 H) 7.70 (d, J=4.02 Hz, 1 H) 7.83 - 7.98 (m, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 8.51 (d, J=4.27 Hz, 1 H)。LCMS: MS (ESI) m/z: 546.4 [M+1]⁺

目标化合物: **016** (SFC 出峰位置: 0.610)

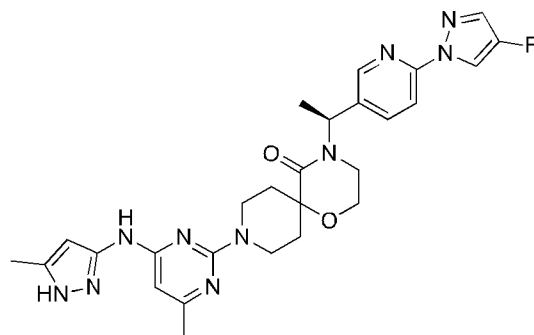
¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ ppm 1.61 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.65 - 1.81 (m, 2 H) 1.91 - 2.12 (m, 2 H) 2.23 - 2.37 (m, 9 H) 2.91 - 3.07 (m, 2 H) 3.37 (s, 1 H) 3.42 - 3.52 (m, 1 H) 3.74 - 3.98 (m, 2 H) 5.93 (q, J=7.03 Hz, 1 H) 6.16 - 6.90 (m, 2 H) 7.70 (d, J=4.02 Hz, 1 H) 7.83 - 7.98 (m, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 8.51 (d, J=4.27 Hz, 1 H)。LCMS:

MS (ESI) m/z : 546.4 $[M+1]^+$

实施例 7

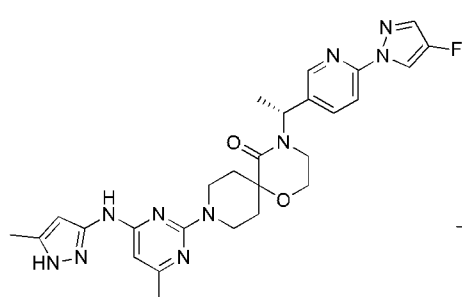
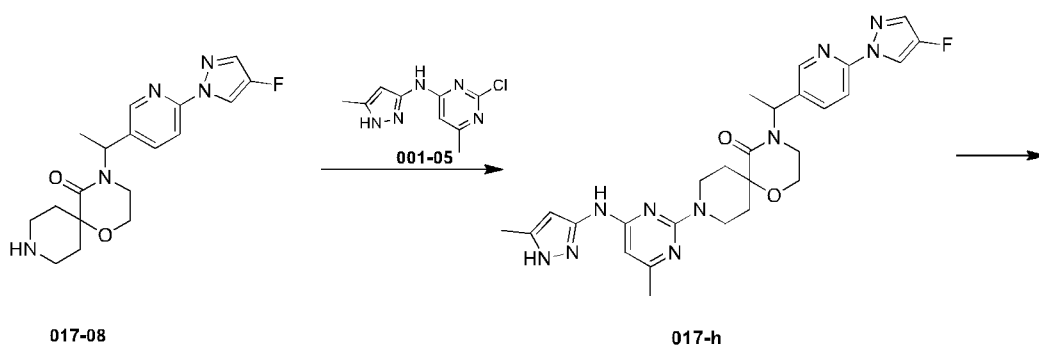
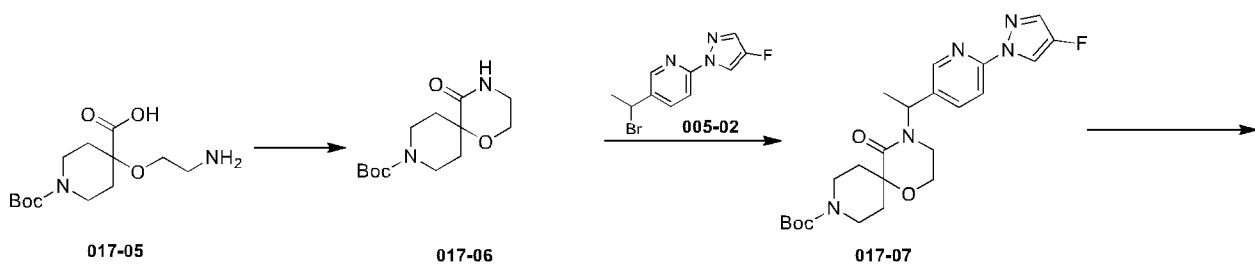
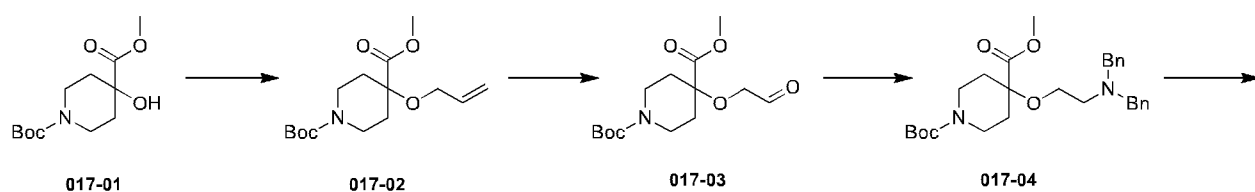


017或018

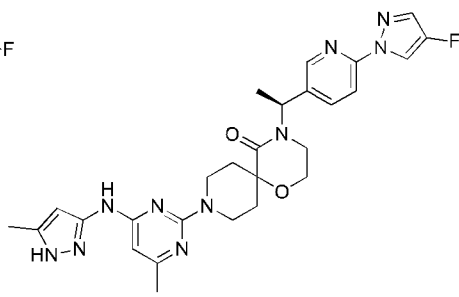


018或017

合成路线:



017或018



018或017

步骤 1: 化合物 **017-02** 的合成

0℃下将化合物**017-01** (10 g, 38.57 mmol, 1 eq), 钠氢 (3.08 g, 77.13 mmol, 60%纯度, 2 eq) 加入到N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中, 搅拌0.25小时后加入3-溴丙烯 (23.33 g, 192.83 mmol, 5 eq), 在20℃条件下搅拌反应3小时。反应液加入20 mL饱和氯化铵溶液, 然后用30 mL乙酸乙酯萃取水相3次, 收集有机相旋取大部分乙酸乙酯。剩余部分用40mL饱和食盐水洗涤6次, 有机相旋干得粗产物。经层析柱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化。得到化合物**017-02**。LCMS: MS (ESI) m/z: 300 [M+1]⁺

步骤 2: 化合物 **017-03** 的合成

将化合物**017-02** (19 g, 63.47 mmol, 1 eq), 碳酸氢钠 (8.00 g, 95.20 mmol, 3.70 mL, 1.5 eq) 加入到二氯甲烷(85 mL) 甲醇(15 mL), 在-78℃通入臭氧 (3.34mmol) 30分钟, 溶液变蓝后通入氮气吹至蓝色消失, 后加入三苯基膦(18.31 g, 69.82 mmol, 1.1 eq), 在25℃下搅拌反应0.5小时。通完臭氧后, 通入氧气直至反应液由淡蓝色褪去, 然后加入三苯基磷, 反应0.5小时后, 反应液直接旋干得粗品。粗品经层析柱(石油醚/乙酸乙酯=1~0~6/1~5/1) 纯化。得到化合物**017-03**。LCMS: MS (ESI) m/z: 302 [M+1]⁺

步骤 3: 化合物 **017-04** 的合成

20℃条件下, 将化合物**017-03** (14.5 g, 48.12 mmol, 1 eq) 和N,N-二苄基胺 (7.59 g, 38.50 mmol, 7.37 mL, 0.8 eq) 溶于二氯乙烷(70 mL) 中, 加入醋酸硼氢化钠(12.24 g, 57.74mmol, 1.2 eq) 后, 搅拌反应5分钟。向反应液中加入饱和氯化铵20mL淬灭反应, 用二氯甲烷 (40mL×2) 萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 减压浓缩。经层析柱(石油醚/乙酸乙酯=1/0~5/1) 纯化。得到化合物**017-04**。LCMS: MS (ESI) m/z: 483 [M+1]⁺

步骤 4: 化合物 **017-05** 的合成

将化合物**017-04** (6.1 g, 12.64 mmol, 1 eq) 加入到甲醇(60 mL) 的氢化瓶中, 再加入钯/炭 (0.6 g, 10%), 用氩气置换氢化瓶的空气4次后, 持续通入氢气 (45psi), 在45℃下搅拌反应12小时。用硅藻土过滤反应液后, 用甲醇洗涤硅藻土3次, 收集有机相旋干得粗产物。粗产物加入到甲醇(30mL)、水(10 mL) 中, 然后加入碳酸钾 (6.37 g, 46.10 mmol, 3 eq), 钯/炭 (1.2 g, 10% 纯度), 换气后在25℃, 氢气 (45psi) 条件下搅拌反应3小时。反应液用硅藻土过滤反应液, 再用20mL甲醇洗涤硅藻土3次, 收集有机相, 旋干后粗品再次加入到甲醇(50 mL) 的氢化瓶中, 用氩气置换氢化瓶里的空气后, 在氢气 (50psi), 60℃条件下搅拌反应24小时。反应液用硅藻土过滤反应液, 再用20mL甲醇洗涤硅藻土3次, 收集有机相, 旋干得到化合物**017-05**。

步骤 5: 化合物 **017-06** 的合成

将化合物**017-05** (1.5 g, 5.20 mmol, 1 eq) 加入N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 然后加入二异丙基乙胺(2.02 g, 15.61 mmol, 2.72 mL, 3 eq), 丙基磷酸酐 (8.28 g, 13.01 mmol, 7.73 mL, 50% 纯度, 2.5 eq), 在25℃条件下搅拌反应0.5小时。反应液加1M盐酸2mL, 然后加入水5mL, 用10mL乙酸乙酯萃取水相3次,

收集有机相用20mL饱和食盐水洗涤有机相4次，有机相用无水硫酸钠干燥后旋干得化合物**017-06**。

步骤 6: 化合物 **017-07** 的合成

0°C条件下，将化合物**017-06** (1.2 g, 4.44 mmol, 1 eq) 溶于N, N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中，加入钠氢 (213.06 mg, 5.33 mmol, 60% 纯度, 1.2 eq) 后，搅拌0.2 小时后，加入化合物**005-02** (1.26 g, 4.66 mmol, 1.05 eq) 后，升温到20°C，继续搅拌反应0.5小时。将反应液倒入10 mL水中，过滤得滤饼，滤饼用10mL水洗涤，再用5mL石油醚洗涤，滤饼收集减压旋干。得到化合物**017-07**。

步骤 7: 化合物 **017-08** 的合成

将化合物**017-07** (1.9 g, 4.13mmol, 1 eq) 加入到二氯甲烷(20 mL) 中，然后加入三氟乙酸 (6.16 g, 54.03 mmol, 4 mL, 13.07 eq) ，在25°C条件下搅拌反应0.5小时。反应液直接旋干，加入20mL 二氯甲烷旋干，重复3次。得到化合物**017-08**的三氟乙酸盐。

步骤 8: 化合物 **017-h** 的合成

将化合物**017-08**的三氟乙酸盐 (787.08 mg, 3.52 mmol, 0.85 eq)，化合物**001-05** (1.96 g, 4.14 mmol, 1 eq, TFA) 加入到正丁醇 (10 mL) 中,然后加入二异丙基乙胺(1.61 g, 12.42 mmol, 2.16 mL, 3 eq) ，在130°C条件下加热搅拌反应16小时。反应液直接旋干得粗品。粗品经层析柱(二氯甲烷/甲醇=1/0~4%甲醇)纯化,再送高效色谱纯化(柱子: VenusilASB Phenyl 150×30mm×5μm; 流动相: [水(0.05%盐酸)-乙腈]; 乙腈%: 30%-60%,9min)纯化。得到化合物**017-h**。LCMS: MS (ESI) m/z: 547 [M+1]⁺

步骤 9: 化合物 **017** 或 **018** 的合成

将化合物**017-h** (0.75 g, 1.37 mmol, 1 eq)经手性拆分. (柱子: DAICEL CHIRALPAK AS(250mm×50mm, 10μm); 流动相: [A: CO₂, B: 0.1%氨水-乙醇]; B%: 50%-50%) 得到化合物**017**和化合物**018**。

目标化合物: **017** (SFC 出峰位置: 3.645)

¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ ppm 1.62 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.86 – 1.93 (m, 2 H) 2.09 – 2.13 (m, 2 H) 2.22 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 3.02 – 3.20 (m, 3 H) 3.46 - 3.48 (m, 1 H) 3.87 - 3.97 (m, 2 H) 4.58 – 4.61 (m, 2 H) 4.90 (m, 1H) 5.89-5.94 (m, 1 H) 6.11-6.22 (m, 1 H) 7.70 (d, J=4 Hz, 1 H) 7.87 - 7.96 (m, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 8.52 (d, J=4.4 Hz, 1 H)。LCMS: MS (ESI) m/z: 547 [M+1]⁺

目标化合物: **018** (SFC 出峰位置: 4.906)

¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ ppm 1.62 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.86 – 1.93 (m, 2 H) 2.09 – 2.13 (m, 2 H) 2.22 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 3.02 – 3.20 (m, 3 H) 3.46 - 3.48 (m, 1 H) 3.87 - 3.97 (m, 2 H) 4.58 – 4.61 (m, 2 H) 4.90 (m, 1H) 5.89-5.94 (m, 1 H) 6.11-6.22 (m, 1 H) 7.70 (d, J=4 Hz, 1 H) 7.87 - 7.96 (m, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 8.52 (d, J=4.4 Hz, 1 H)。LCMS: MS (ESI) m/z: 547 [M+1]⁺

生物测试数据:

实验例1：野生型、V804M突变型激酶体外抑制活性评价

采用 ³³P 同位素标记激酶活性测试(Reaction Biology Corp)测定 IC₅₀ 值来评价受试化合物对人野生型、V804M、V804L 突变型 RET 的抑制能力。

缓冲液条件：20 mM 羟乙基哌嗪乙硫磺酸 (Hepes) (pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 1 mM 乙二醇双氨乙基醚四乙酸 (EGTA) , 0.02% 聚氧乙烯十二烷醚 (Brij35) , 0.02 mg/ml BSA, 0.1 mM Na₃VO₄, 2 mM 二硫苏糖醇 (DTT) , 1% DMSO。

化合物处理：将测试化合物溶于 100% DMSO 中并由 Integra Viaflo Assist 用 DMSO 连续稀释至特定浓度。

试验步骤：将底物溶解在新配制的缓冲液中，向其中加入受测激酶并轻轻混合均匀。利用声学技术 (Echo 550) 将溶有受试化合物的 DMSO 溶液加入上述混匀的反应液中，并在室温下孵育 20 分钟。反应液中化合物浓度为 3 μM, 1 μM, 0.333 μM, 0.111 μM, 0.0370 μM, 0.0123 μM, 4.12 nM, 1.37 nM, 0.457 nM, 0.152 nM。 孵化 15 分钟后，加入 ³³P-ATP (活度 0.01 μCi/μL, K_m 浓度) 开始反应。反应在室温下进行 120 分钟后，通过过滤器结合方法检测放射性。激酶活性数据用含有受试化合物的激酶活性和空白组（仅含有 DMSO）的激酶活性的比对表示，通过 Prism4 软件 (GraphPad) 进行曲线拟合得到 IC₅₀ 值，实验结果如表 1 所示。

表 1：本发明化合物体外筛选试验结果

化合物	IC ₅₀ (nM)		
	野生型	V804M	V804L
001-h	92.99	128.70	ND
003-h	73.87	133.60	ND
005-h	3.00	13.02	ND
007	68.88	116.30	ND
008	0.36	0.71	ND
009	91.03	ND	ND
010	119.9	ND	ND
011	233.60	ND	ND
012	0.90	1.06	0.47
013	46.7	ND	ND
014	1.12	4.1	1.23
015	48.30	ND	ND

016	75.23	ND	ND
017	70.32	74.30	ND
018	1.29	1.97	1.23

注：“ND”代表未检测；

结论：本发明化合物对野生型、V804M、V804L 突变型 RET 都展现出较好的抑制活性。

实验例2：化合物药代动力学评价

实验目的：测试化合物在小鼠体内药代动力学

实验材料：CD-1 小鼠(雄性)

实验操作：以标准方案测试化合物静脉注射及口服给药后的啮齿类动物药代特征，实验中候选化合物配成澄清溶液，给予小鼠单次静脉注射及口服给药。静注、口服溶媒均为10%PEG400(聚乙二醇400)+90%(10%羟丙基-β-环糊精)。收集24小时内的全血样品，所有血样均加入预先加好0.5 M K2-EDTA抗凝剂标记好的塑料离心管。血样采集后，4℃，3000 g离心10分钟吸取上清血浆，迅速置于干冰中，保持-20℃或更低温度，以LC-MS/MS 分析方法定量分析血药浓度，并计算药代参数，如达峰浓度，达峰时间，清除率，半衰期，药时曲线下面积，生物利用度等。

实验结果如表2所示。

表2：本发明化合物药代动力学测试结果

供试品（化合物）	注射给药（2 mpk）			口服给药（10 mpk）	
	清除率 (mL/min/kg)	半衰期 T _{1/2} (h)	浓度积分 AUC (nM.hr)	浓度积分 AUC (nM.hr)	生物利用度 F (%)
化合物 014	1.65	2.53	16414	49619	53.7
化合物 018	6.55	2.56	9301	27723	59.7

结论：本发明化合物小鼠药代动力学指标良好。

实验例3：化合物在Ba/F3 KIF5B-RET-V804L肿瘤细胞异体移植模型中药效评价

1. 实验目的：

在 NPSG 小鼠上建立工程细胞株 Ba/F3 KIF5B-RET-V804L 肿瘤细胞异体移植模型，并验证受试药物在 NPSG 小鼠异体移植模型上的单独用药药效。

2. 实验设计：

- 1). 复苏 Ba/F3 KIF5B-RET-V804L 细胞，体外培养，获得 5×10⁷ 细胞。
- 2). 45 只 6-8 周龄雌性小鼠品系小鼠经 1 周适应性饲养，称重。
- 3). 在小鼠右侧肩胛处皮下接种 Ba/F3 KIF5B-RET-V804L 肿细胞，建立工程细胞株 Ba/F3 KIF5B-RET-

V804L 肿瘤细胞异体移植模型。接种条件（见表 3）

表 3：接种信息

动物品系	动物只数 (只)	接种细胞类型	接种 位置	接种细胞量 (细胞)	接种细胞悬液 体积 (mL)	所需细胞总量
NPSG	45	Ba/F3 KIF5B- RET-V804L	皮下	1×10^6	0.1mL	5×10^7

4). 接种后,每周测量 1 次肿瘤体积及体重,当平均肿瘤体积达到 124.5mm^3 ,选择肿瘤体积介于 82.9mm^3 至 145.4mm^3 之间的小鼠,依据肿瘤体积和体重随机分组,每组 6 只。分组后随即开始给药。给药开始日期视为第 0 天。给药及分组信息见表 4。

表 4：分组及给药信息

组	动物只数(只)	供试品	给药剂量 (mg/kg)	给药途径	给药量 $\mu\text{L/g}$	给药周期
1	6	空白对照	NA	p.o.	10	Day0-Day9 BID
2	6	化合物 014	10	p.o.	10	Day0-Day9 BID
3	6	化合物 018	10	p.o.	10	Day0-Day9 BID

注：NA 代表没有给药；Day 0 - Day 9 代表第 0 天到第 9 天。

- 5). 给药开始后,小鼠连续给药 9 天,在第 3、6、9 天测量体重及肿瘤体积。
- 6). 数据统计采用单因素方差分析 (One-Way ANOVA) 方法进行分析。先检测数据方差齐性差异,若方差齐性无差异,采用 LSD 方法进行分析;若方差齐性有差异,则选择 Dunnett's T3 进行数据分析。所有的数据使用 SPSS 17.0。p 值小于 0.05 被认为是显著差异。

3. 实验结果:

3.1 体重数据

各组体重在不同时间点的平均体重如表 5 所示。

表 5：实验中各组小鼠体重变化

天数	空白对照	化合物 014 10 mg/kg	化合物 018 10 mg/kg
0	18.7 ± 0.5	19.5 ± 0.53	18.6 ± 0.49
3	19.6 ± 0.52	20.3 ± 0.72	18.8 ± 0.48
6	20 ± 0.63	20.5 ± 0.72	18.6 ± 0.87
9	20.4 ± 0.45	20.3 ± 0.84	19 ± 0.64

3.2 肿瘤生长抑制情况

各组肿瘤生长抑制情况见表 6。

表 6：各组小鼠的抑瘤效果

处理方式	第 0 天肿瘤体积 (mm ³) ^a	第 9 天肿瘤体积 (mm ³) ^a	TGI(%)	ΔT/ΔC (%)	P 值
空白对照	126.3±4.66	827.8±44.98	/	/	/
化合物 014 10 mg/kg	123.8±7.2	84.8±6.25	106%	-6%	<0.001
化合物 018 10 mg/kg	125.3±3.96	75.5±7.11	107%	-7%	<0.001

注：a 平均值±标准误；b 使用 One-way ANOVA 方法分析，由于方差不齐，事后分析采用邓尼特 T3 方法；TGI 代表肿瘤生长抑制率，数值为 1-ΔT/ΔC；ΔT 代表实验组肿瘤体积增长；ΔC 代表对照组肿瘤体积增长。
结论：在工程细胞株 BA/F3 KIF5B-RET-V804L 小鼠异体移植模型上连续给予 9 天，本发明化合物呈现较强药效。

实验例 4：化合物在工程细胞株 Ba/F3 KIF5B-RET 的雌性 NPSG 异体移植模型中的药效评价

1. 实验目的：

验证受试药在工程细胞株 Ba/F3 KIF5B-RET 的 NPSG 小鼠异体移植模型上的单独用药药效。

2. 实验设计：

- 1). 复苏 BA/F3 KIF5B-RET，体外培养，获得 4×10⁷ 细胞。
- 2). 60 只 6-8 周雌性 NPSG 经 1 周适应性饲养，称重。
- 3). 依据预试验所得的接种条件（见表 7）在小鼠右侧肩胛处皮下接种 BA/F3 KIF5B-RET 细胞，建立 BA/F3 KIF5B-RET 肿瘤细胞 NPSG 小鼠异体移植模型。

表 7：接种信息

动物品系	动物只数 (只)	接种细胞类型	接种位置	接种细胞量 (细胞)	接种细胞悬液体积 (mL)	所需细胞总量
NPSG	60	BA/F3 KIF5B-RET	皮下	1×10 ⁶	0.1mL	6×10 ⁷

- 4). 接种后，每周测量 1 次肿瘤体积及体重，当平均肿瘤体积达到 104 mm³ 时，依据肿瘤体积和体重随机分组，每组 6 只。分组后随即开始给药。给药开始日期视为第 0 天。给药及分组信息见表 8。

表 8：分组及给药信息

组	动物只数(只)	供试品	给药剂量 (mg/kg)	给药途径	给药量 $\mu\text{L/g}$	给药周期
1	6	空白对照	NA	p.o.	10	Day0-Day10 BID
2	6	化合物 014	10	p.o.	10	Day0-Day10 BID
3	6	化合物 018	10	p.o.	10	Day0-Day10 BID
4	6	化合物 018	20	p.o.	10	Day0-Day10 BID

注：NA 代表没有给药；Day 0 - Day 10 代表第 0 天到第 10 天。

5). 给药开始后，实验期内分别在分别为第 0、3、6、10 天测量体重及肿瘤体积。

6). 对于两组的实验，采用 T-Test 分析方法，对于三个以上的组相互比较，采用单因素方差分析（One-Way ANOVA）方法进行分析。对于比较潜在的协同效应，采用双因素方差分析（Two-Way ANOVA）。所有的数据使用 SPSS 17.0。p 值小于 0.05 被认为是具有显著差异，p 值小于 0.01 视为有极显著差异。

3. 实验结果：

3.1 体重数据：

各组体重在不同时间点的平均体重如表 9 所示。

表 9：各组体重变化

天数	空白对照	化合物 014 10 mg/kg	化合物 018 10 mg/kg	化合物 018 20 mg/kg
0	17.2 $\pm$ 0.26	18 $\pm$ 0.57	17.7 $\pm$ 0.47	17.6 $\pm$ 0.58
3	18 $\pm$ 0.36	18.5 $\pm$ 0.47	18.2 $\pm$ 0.51	18.1 $\pm$ 0.56
6	18.4 $\pm$ 0.24	18.5 $\pm$ 0.75	18.5 $\pm$ 0.57	18.3 $\pm$ 0.53
10	19.6 $\pm$ 0.31	18.6 $\pm$ 0.62	17.7 $\pm$ 0.86	18.5 $\pm$ 0.63

3.2 肿瘤生长抑制情况

各组肿瘤生长抑制情况见表 10。

表 10：各组受试药的抑瘤效果

处理方式	第 0 天肿瘤体 积 (mm^3) ^a	第 10 天肿瘤 体积(mm^3) ^a	TGI(%)	$\Delta\text{T}/\Delta\text{C}$ (%)	P 值 ^b
空白对照	105.8 $\pm$ 7.75	1063.5 $\pm$ 65.21	/	/	/
化合物 014 10 mg/kg	102.3 $\pm$ 7.72	116.6 $\pm$ 10.77	99%	1%	<0.001

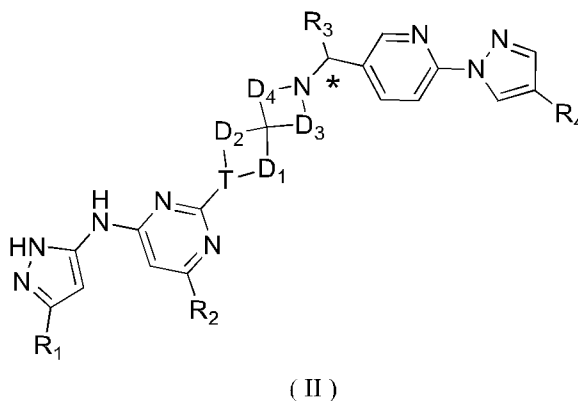
化合物 018 10 mg/kg	106.3±7.14	205.1±29.87	90%	10%	<0.001
化合物 018 20 mg/kg	102.2±7.09	32.8±6.81	107%	-7%	<0.001

注：a 平均值±标准误；b 数据使用 Oneway ANOVA 方法分析，由于方差不齐，事后分析采用邓尼特 T3 方法；TGI 代表肿瘤生长抑制率，数值为 $1-\Delta T/\Delta C$ ； ΔT 代表实验组肿瘤体积增长； ΔC 代表对照组肿瘤体积增长。

结论：实验表明，在工程细胞株 Ba/F3 KIF5B-RET 小鼠异体移植模型上连续给予 10 天，本发明化合物呈现较强药效。

权 利 要 求 书

1. 式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

T 选择 CH 和 N;

R₁ 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代;

R₂ 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

R₃ 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代;

R₄ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂ 和 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代;

D₁ 选自 -CH₂CH₂-, 所述 -CH₂CH₂- 任选被 1、2 或 3 个 R_e 取代;

D₂ 选自 -CH₂CH₂-, 所述 -CH₂CH₂- 任选被 1、2 或 3 个 R_f 取代;

D₃ 选自 -CH₂- 和 , 所述 -CH₂- 任选被 1 或 2 个 R_g 取代;

D₄ 选自 -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- 和 -O-CH₂CH₂-, 所述 -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- 和 -O-CH₂CH₂- 任选被 1、2 或 3 个 R_h 取代;

R_a、R_b、R_c、R_d 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂ 和 CH₃;

R_e、R_f、R_g、R_h 分别独立地选自 F、Cl、Br、I 和 CH₃;

带“*”碳原子为手性碳原子, 以 (R) 或 (S) 单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

2. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、CH₃、CH₂CH₃、

 和 , 所述 CH₃、CH₂CH₃、 和  任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代。

3. 根据权利要求 2 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、CH₃、CF₃、CH₂CH₃、

CH₂CF₃、、、 和 。

4. 根据权利要求 3 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₁ 选自 CH₃。

5. 根据权利要求 1~4 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_2 选自 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、

CH_2CH_3 、 和 , 所述 CH_3 、 CH_2CH_3 、 和  任选被 1、2 或 3 个 R_6 取代。

6. 根据权利要求 5 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_2 选自 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2CH_3 、

CH_2CF_3 、、、 和 。

7. 根据权利要求 6 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_2 选自 CH_3 。

8. 根据权利要求 1~4 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_3 选自 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、

CH_2CH_3 、 和 , 所述 CH_3 、 CH_2CH_3 、 和  任选被 1、2 或 3 个 R_6 取代。

9. 根据权利要求 8 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_3 选自 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2CH_3 、

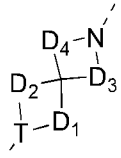
CH_2CF_3 、、、 和 。

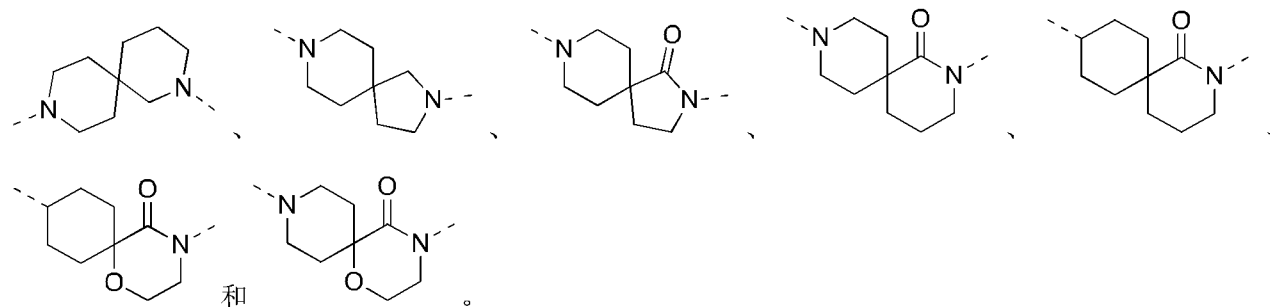
10. 根据权利要求 9 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_3 选自 CH_3 。

11. 根据权利要求 1~4 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_4 选自 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、

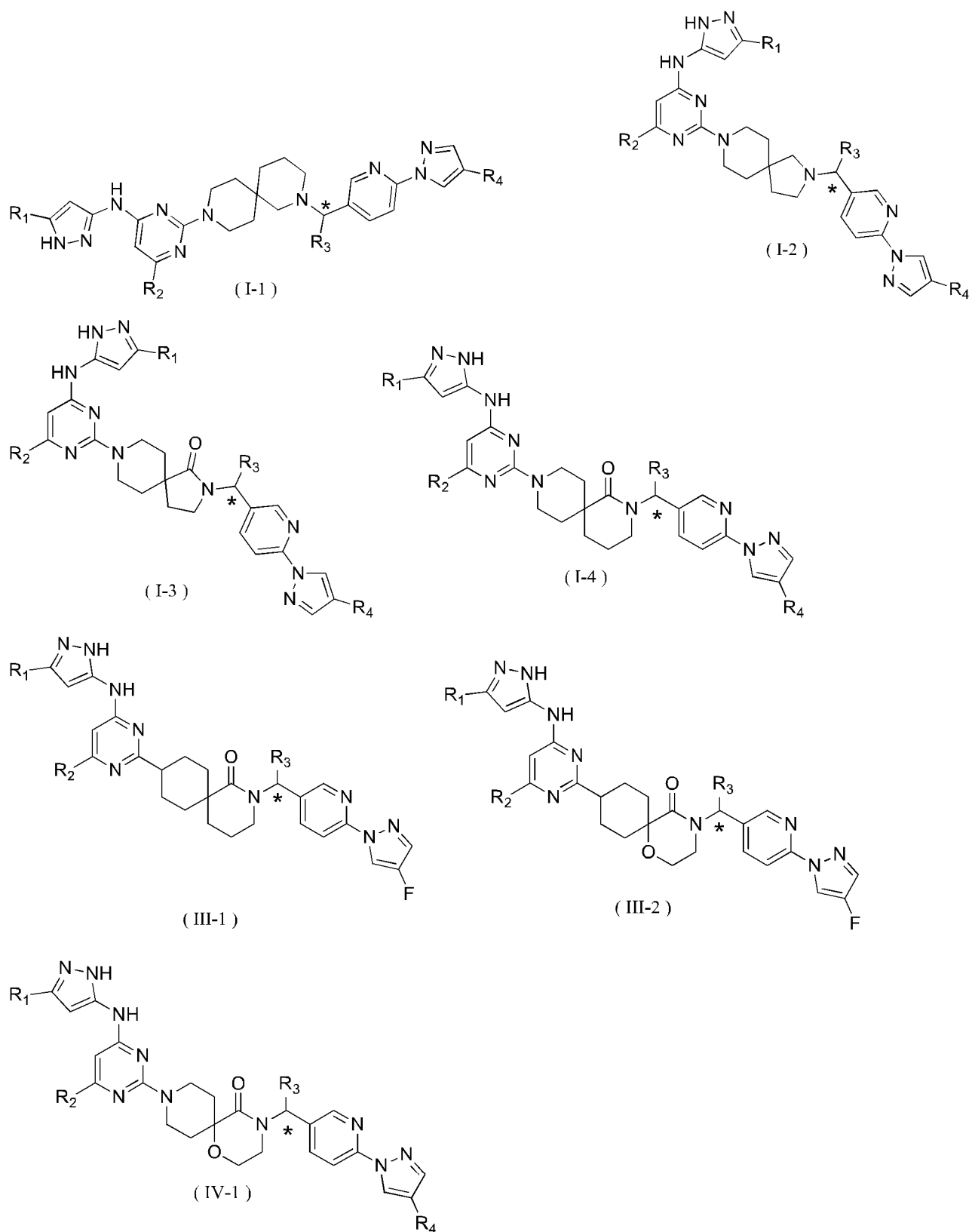
CF_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2CF_3 、、、 和 。

12. 根据权利要求 11 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_4 选自 F。

13. 根据权利要求 1~4 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元  选自



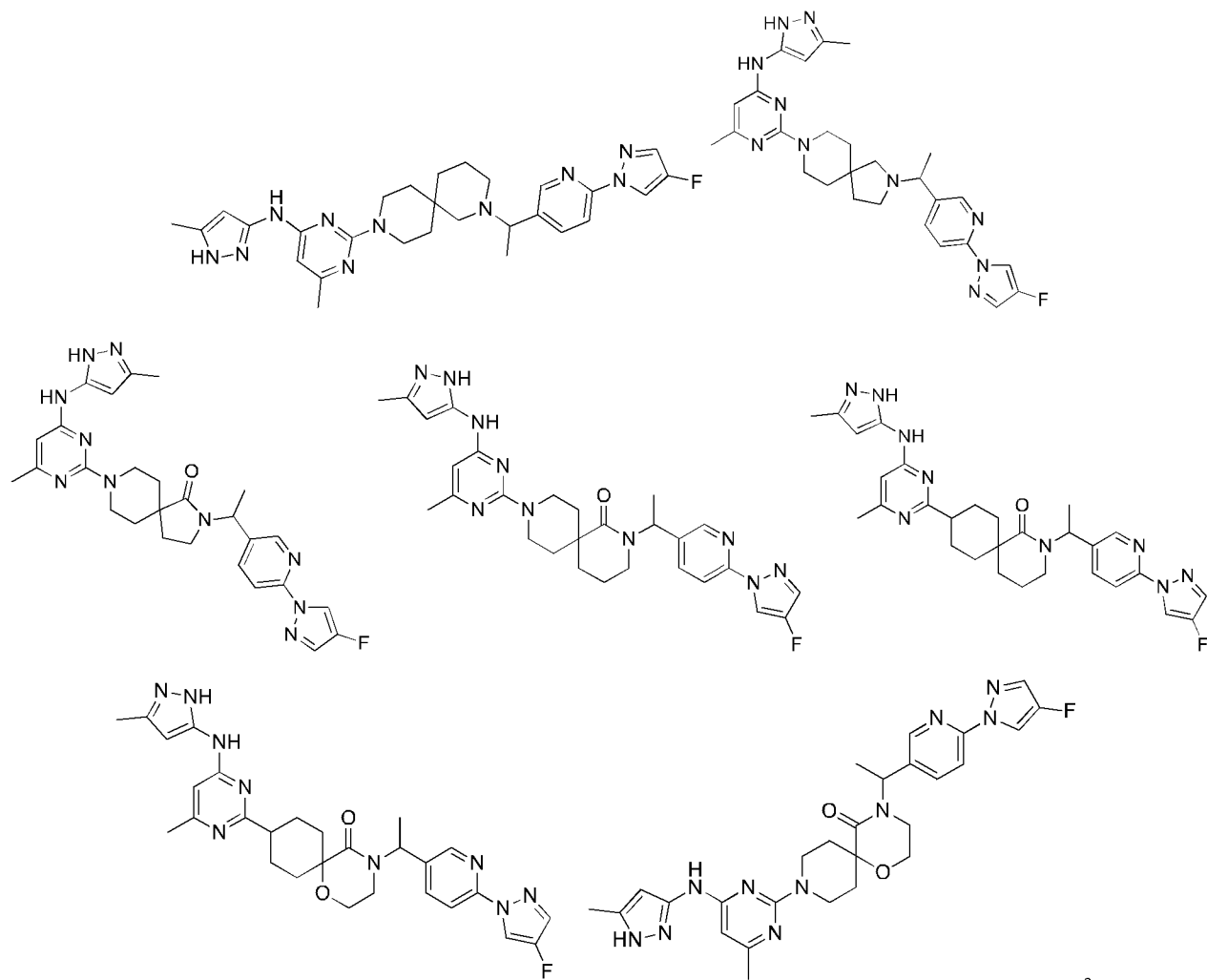
14. 根据权利要求 1~12 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐, 其选自



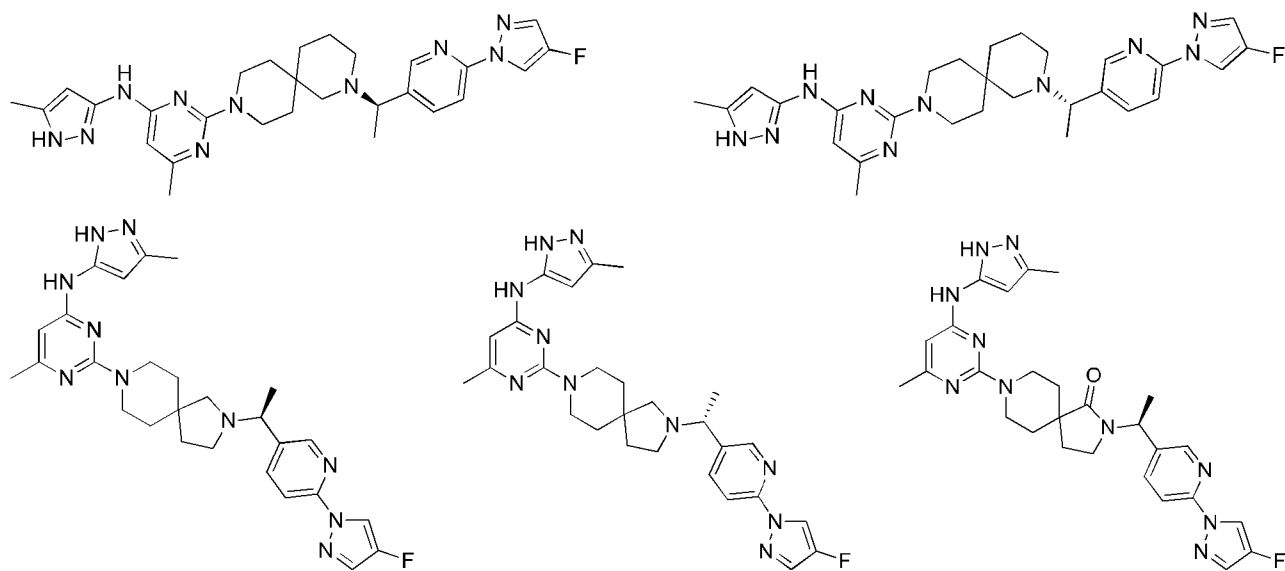
其中， R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如权利要求 1~12 任意一项所定义；

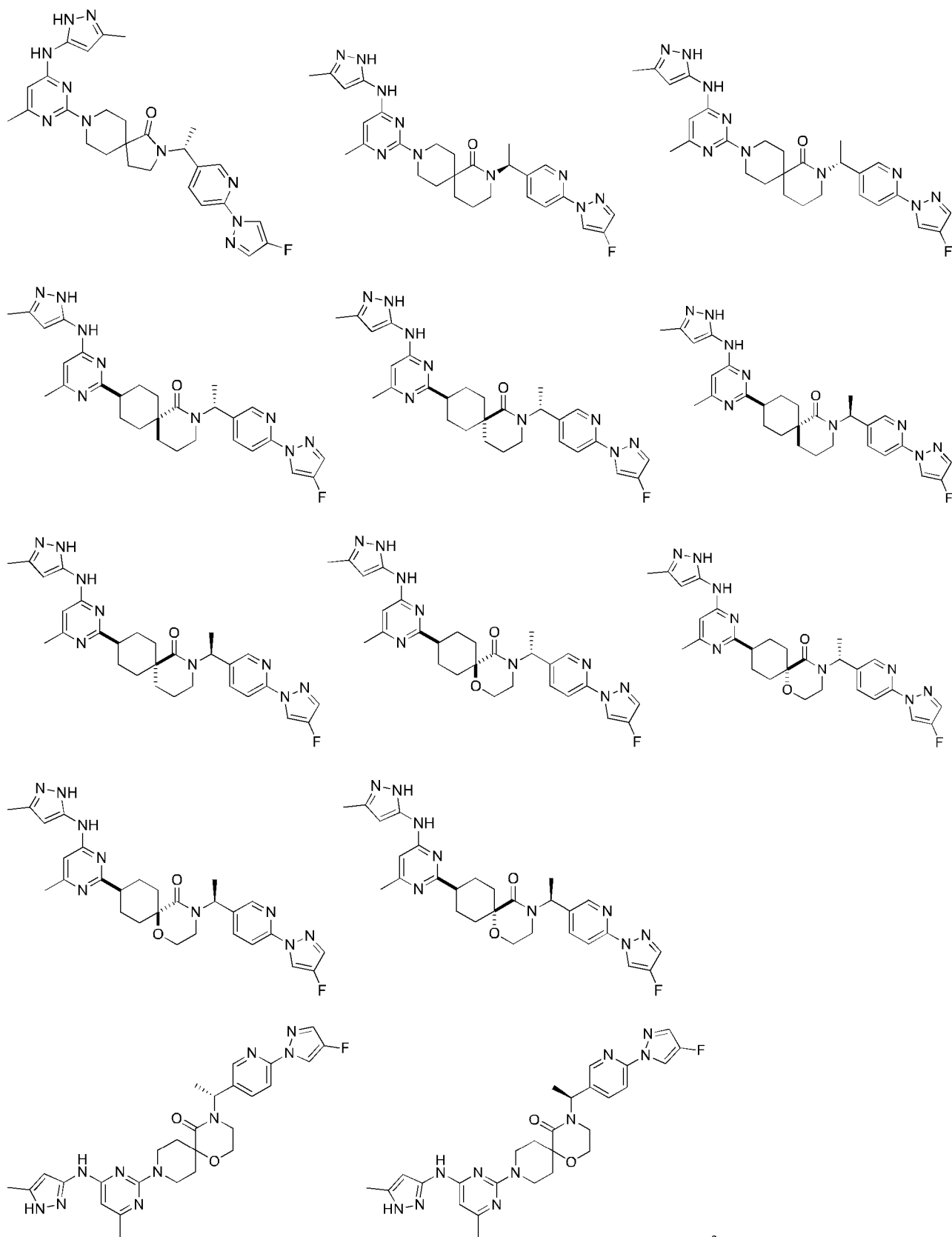
带“*”碳原子为手性碳原子，以 (R) 或 (S) 单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

15. 下式所示化合物或其药学上可接受的盐，其选自



16. 根据权利要求 15 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其选自





17.一种药物组合物，包括治疗有效量的根据权利要求 1~16 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分以及药学上可接受的载体。

18.根据权利要求 1~16 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备 RET 激酶抑制剂的应用。

19.根据权利要求 17 所述的组合物在制备 RET 激酶抑制剂的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/083255

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 471/10(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPODOC, WPI, CNABS, CNTXT, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN): 明德新药, 付志飞, 罗妙荣, 张杨, 蔡亚磊, 朱武, 黎健, 陈曙辉, RET, 激酶, 抑制剂, 嘧啶, 螺环, kinase, inhibitor, pyrimid+, spiro, structural formula search in STN				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	WO 2018017983 A1 (BLUEPRINT MEDICINES CORPORATION) 25 January 2018 (2018-01-25) abstract, claims 1-30, table 1	1-19		
A	WO 2017161269 A1 (BLUEPRINT MEDICINES CORPORATION et al.) 21 September 2017 (2017-09-21) abstract, claims 1-28, table 1	1-19		
A	WO 2018022761 A1 (BLUEPRINT MEDICINES CORPORATION) 01 February 2018 (2018-02-01) abstract, claims 1-27, table 1	1-19		
A	WO 2017079140 A1 (BLUEPRINT MEDICINES CORPORATION) 11 May 2017 (2017-05-11) abstract, claims 1-17, table 1	1-19		
A	WO 2016127074 A1 (BLUEPRINT MEDICINES CORPORATION) 11 August 2016 (2016-08-11) abstract, claims 1-25, table 1	1-19		
A	WO 2018136663 A1 (ARRAY BIOPHARMA, INC.) 26 July 2018 (2018-07-26) abstract, description paragraph [00560], claims 1, 408-410	1-19		
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none;"> * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none;"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 04 June 2020		Date of mailing of the international search report 23 June 2020		
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/083255

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2018017983	A1	25 January 2018	US	2018022732	A1	25 January 2018
				US	10227329	B2	12 March 2019
WO	2017161269	A1	21 September 2017	UY	37155	A	31 October 2017
				AR	107912	A1	28 June 2018
				US	10183928	B2	22 January 2019
				US	2017267661	A1	21 September 2017
				TW	201738228	A	01 November 2017
WO	2018022761	A1	01 February 2018	US	2018030032	A1	01 February 2018
				US	10035789	B2	31 July 2018
WO	2017079140	A1	11 May 2017	US	10584114	B2	10 March 2020
				JP	2018535967	A	06 December 2018
				EP	3371171	A1	12 September 2018
				KR	20180073689	A	02 July 2018
				US	10030005	B2	24 July 2018
				PH	12018500907	A1	05 November 2018
				CA	3003721	A1	11 May 2017
				BR	112018008877	A8	26 February 2019
				SG	11201803653Q	A	30 May 2018
				US	2019185454	A1	20 June 2019
				TW	201720809	A	16 June 2017
				US	2017121312	A1	04 May 2017
				AU	2016348402	A1	31 May 2018
				CN	108473468	A	31 August 2018
				CL	2018001181	A1	12 October 2018
				IL	258902	D0	28 June 2018
				MX	2018005528	A	09 November 2018
				EA	201891087	A1	28 December 2018
				BR	112018008877	A2	06 November 2018
				ZA	201803050	B	25 September 2019
WO	2016127074	A1	11 August 2016	US	2018022731	A1	25 January 2018
				US	10202365	B2	12 February 2019
				US	2019359591	A1	28 November 2019
WO	2018136663	A1	26 July 2018	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/083255

A. 主题的分类 C07D 471/10(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D; A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) EPODOC, WPI, CNABS, CNTXT, REGISTRY (STN), CAPLUS (STN): 明德新药, 付志飞, 罗妙荣, 张杨, 蔡亚磊, 朱武, 黎健, 陈曙辉, RET, 激酶, 抑制剂, 嘧啶, 螺环, kinase, inhibitor, pyrimid+, spiro, STN中结构式检索		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	W0 2018017983 A1 (BLUEPRINT MEDICINES CORPORATION) 2018年 1月 25日 (2018 - 01 - 25) 说明书摘要, 权利要求1-30, 表1	1-19
A	W0 2017161269 A1 (BLUEPRINT MEDICINES CORPORATION等) 2017年 9月 21日 (2017 - 09 - 21) 说明书摘要, 权利要求1-28, 表1	1-19
A	W0 2018022761 A1 (BLUEPRINT MEDICINES CORPORATION) 2018年 2月 1日 (2018 - 02 - 01) 说明书摘要, 权利要求1-27, 表1	1-19
A	W0 2017079140 A1 (BLUEPRINT MEDICINES CORPORATION) 2017年 5月 11日 (2017 - 05 - 11) 说明书摘要, 权利要求1-17, 表1	1-19
A	W0 2016127074 A1 (BLUEPRINT MEDICINES CORPORATION) 2016年 8月 11日 (2016 - 08 - 11) 说明书摘要, 权利要求1-25, 表1	1-19
A	W0 2018136663 A1 (ARRAY BIOPHARMA, INC.) 2018年 7月 26日 (2018 - 07 - 26) 说明书摘要, 说明书第[00560]段, 权利要求1、408-410	1-19
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期
2020年 6月 4日		2020年 6月 23日
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		韩涛 电话号码 (86-10)53962236

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/083255

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2018017983	A1	2018年 1月 25日	US	2018022732	A1	2018年 1月 25日
				US	10227329	B2	2019年 3月 12日
WO	2017161269	A1	2017年 9月 21日	UY	37155	A	2017年 10月 31日
				AR	107912	A1	2018年 6月 28日
				US	10183928	B2	2019年 1月 22日
				US	2017267661	A1	2017年 9月 21日
				TW	201738228	A	2017年 11月 1日
WO	2018022761	A1	2018年 2月 1日	US	2018030032	A1	2018年 2月 1日
				US	10035789	B2	2018年 7月 31日
WO	2017079140	A1	2017年 5月 11日	US	10584114	B2	2020年 3月 10日
				JP	2018535967	A	2018年 12月 6日
				EP	3371171	A1	2018年 9月 12日
				KR	20180073689	A	2018年 7月 2日
				US	10030005	B2	2018年 7月 24日
				PH	12018500907	A1	2018年 11月 5日
				CA	3003721	A1	2017年 5月 11日
				BR	112018008877	A8	2019年 2月 26日
				SG	11201803653Q	A	2018年 5月 30日
				US	2019185454	A1	2019年 6月 20日
				TW	201720809	A	2017年 6月 16日
				US	2017121312	A1	2017年 5月 4日
				AU	2016348402	A1	2018年 5月 31日
				CN	108473468	A	2018年 8月 31日
				CL	2018001181	A1	2018年 10月 12日
				IL	258902	D0	2018年 6月 28日
				MX	2018005528	A	2018年 11月 9日
				EA	201891087	A1	2018年 12月 28日
				BR	112018008877	A2	2018年 11月 6日
				ZA	201803050	B	2019年 9月 25日
WO	2016127074	A1	2016年 8月 11日	US	2018022731	A1	2018年 1月 25日
				US	10202365	B2	2019年 2月 12日
				US	2019359591	A1	2019年 11月 28日
WO	2018136663	A1	2018年 7月 26日	无			