

(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 5 月 14 日 (14.05.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/094112 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 487/04 (2006.01) **A61K 31/519** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/116459

(22) 国际申请日: 2019 年 11 月 8 日 (08.11.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201811328658.X 2018 年 11 月 9 日 (09.11.2018) CN
201910091922.0 2019 年 1 月 30 日 (30.01.2019) CN

(71) 申请人: 山东轩竹医药科技有限公司
(SHANDONG XUANZHU PHARMA CO., LTD.) [CN/
CN]; 中国山东省济南市高新区天辰路
2518 号, Shandong 250101 (CN)。

(72) 发明人: 刘斌(LIU, Bin); 中国山东省济南市高新
区天辰路2518号, Shandong 250101 (CN)。

(74) 代理人: 北京永新同创知识产权代理有限公司
(NTD UNIVATION INTELLECTUAL PROPERTY
AGENCY LTD); 中国北京市东城区北三
环东路 36 号北京环球贸易中心 C 座 10
层, Beijing 100013 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家
保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS,
JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,

MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

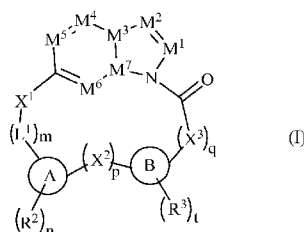
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: MACROCYCLIC TYROSINE KINASE INHIBITOR AND USES THEREOF

(54) 发明名称: 大环类酪氨酸激酶抑制剂及其用途



(57) Abstract: The present invention belongs to the technical field of medicine, and relates to a macrocyclic tyrosine kinase inhibitor and the uses thereof. Specifically, the invention relates to a compound of general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, ester or stereoisomer thereof, a preparation method therefor, a pharmaceutical preparation or pharmaceutical composition containing same, and medical uses thereof.

(57) 摘要: 本发明属于医药技术领域, 涉及大环类酪氨酸激酶抑制剂及其用途。具体而言, 本发明涉及通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体, 其制备方法, 包含其的药物制剂或药物组合物, 及其医药用途。

WO 2020/094112 A1

大环类酪氨酸激酶抑制剂及其用途

5 发明领域

本发明属于医药技术领域，具体涉及大环类酪氨酸激酶抑制剂化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体。所述酪氨酸激酶为 TRK、ALK 和/或 ROS1 中的一种或多种。本发明另外涉及含有所述化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体的药物组合物或制剂，制备所述化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体的方法，以及所述化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体的用途。

发明背景

癌症，又称恶性肿瘤，严重威胁着人类的健康和生命。2004 年，全球有 740 万人死于癌症。2008 年，中国进行了第三次全国死因情况调查，表明中国癌症死亡率在过去 30 年间增长了八成左右，每年死于癌症的人接近 200 万，形势非常严峻。

分子靶向治疗是近年癌症治疗上的重大突破。相对于手术、放疗及化疗等传统的治疗手段，分子靶向治疗以其高特异性和相对较低的毒副反应为癌症的治疗开辟了一个新天地，已逐渐成为晚期癌症患者的标准治疗方案。蛋白激酶作为靶向治疗的一大领域，是细胞生长、增殖和存活的关键调控剂，其遗传和表观遗传改变都可能导致癌症的发生。

ALK，即间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase)，因首次在间变性大细胞淋巴瘤 AMS3 细胞株中发现而得名。EML4 属于棘皮动物微管相关样蛋白家族，由 N 末端碱基区、疏水的棘皮动物微管相关蛋白区以及 WD 重复区三部分构成。已有文献报道 EML4-ALK 融合基因与肿瘤的形成有关，其中 N 末端碱基区的作用最为重要。Soda 等于 2007 年首次报道了非小细胞肺癌(NSCLC)中 EML4-ALK 基因融合，这一融合是在第 2 号染色体短臂发生倒位所致，其中 EML4 在 N-末端融合到细胞内 ALK 激酶区域。EML4-ALK 融合位点多种多样，至少形成了 8 种 EML4-ALK 突变体。已在多种癌症中发现 ALK 突变，包括间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)、非小细胞肺癌、炎症性肌纤维母细胞肿瘤、结肠直肠癌、乳腺癌和其他若干癌症。

ROS1 也是目前备受关注的酪氨酸激酶受体。ROS1 位于 6q21 区，全长 cDNA 包含 44 个外显子。其编码 2347 个氨基酸，分子量为 259 kDa。其基本结构由膜外区域(氨基酸 1-1861)、跨膜区域(氨基酸 1862-1882)及膜内的酪氨酸激酶活性区域(氨基酸 1883-2347)组成。ROS1 的第一个原癌基因融合位点(FIG-ROS1)发现于胶质母细胞瘤中，6q21 上 240 个碱基的中间缺失导致 FIG-ROS1 融合蛋白的表达，这可激活酪氨酸激酶的活性。同样已在多种癌症中发现 ROS1 突变，包括胶质母细胞瘤、非小细胞肺癌、结肠直肠癌、乳腺癌等癌症。

Trk 是一类神经生长因子激活的酪氨酸激酶家族，包括 TrkA、TrkB 和 TrkC 三个亚型，分别由 NTRK1 (neurotrophic receptor tyrosine kinase 1)、NTRK2 和 NTRK3 基因编码。Trk 激酶被磷酸化后，能够激活下游信号分子，从而起到调节细胞增殖、分化、代谢、凋亡等作用。NTRK 基因可以与其他基因发生融合，导致 Trk 激酶的高表达或者 Trk 激酶活性持续升高，最终可能引起癌症的发生。NTRK 基因融合出现在多种成人和儿童实体瘤中，包括乳腺癌、结直肠癌、非小细胞肺癌，以及各种肉瘤。

上述三种酪氨酸激酶存在较强的同源性。ROS1 基因和 ALK 基因在酪氨酸激酶区域序列具有 49% 同源性，而在激酶催化区的 ATP 结合位点二者同源性高达 77%。TRK A/B/C 的激酶区域序列具有 80% 以上的同源性。TRK A 基因、ROS1 基因和 ALK 基因在酪氨酸激酶区域序列具有 40% 左右的同源性。已上市的 ALK 抑制剂克唑替尼(Crizotinib)同时有 ROS1 和 TRK 抑制活性，并且 TRK 抑制剂恩曲替尼(Entrectinib)也具有 ALK 和 ROS1 抑制活性。

目前，已上市的 ALK/ROS1 抑制剂以及 2017 年申报上市的 NTRK 抑制剂在长期用药过程中均出现了耐药现象，主要是因为基因突变导致激酶蛋白中氨基酸序列发生了改变，如 ALK 激酶中常见的突变位点有 L1196M、L1152R、G1202R、G1269A、I151Tins、S1206Y、C1156Y、F1174L 等，ROS1 激酶中常见的突变位点有 G2032R、D2033N、S1986F、L2026M、L1951R 等，并且 NTRK 激酶中常见的突变位点有 G595R、G623R、G667C、G623E、L686M 等。因此，开发一种药效强、毒性低且

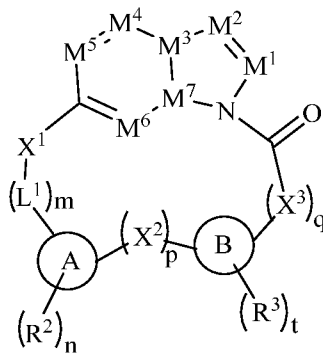
能够解决耐药性问题的抗肿瘤药物具有非常重要的临床价值和意义。

发明概述

本发明要解决的技术问题是提供一类结构新颖的、具有酪氨酸激酶受体抑制作用的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体。所述酪氨酸激酶受体可以为 TRK、ALK 和 ROS1 中的一种或多种。此外，该类化合物可以对 TrkA 和 TrkB 和 TrkC 激酶中的一种或多种均具有较好的抑制活性，在生物体内具有较高的暴露量和生物利用度。

本发明要解决的技术问题还包括提供使用本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体治疗由 TRK、ALK 和 ROS1 中的一种或多种酪氨酸激酶受体介导的癌症性疾病。所述癌症性疾病可以对已有的一种或多种治疗活性剂已产生耐药性，并且所述耐药性可以是由编码靶点的基因突变所引起的。优选地，所述突变基因是 NTRK 基因。

在一个方面，本申请提供通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体，



(I)

其中：

M^1 、 M^2 、 M^3 、 M^4 、 M^5 、 M^6 和 M^7 各自独立地选自 C、C(R^1)和 N；

X^1 、 X^2 、 X^3 和 L^1 在每次出现时各自独立地选自 -C(R^5)(R^6)-、-N(R^4)-、-O-、-S-、-S(O)-和 -S(O)₂-；

环 A 选自 3-10 元环烷基、3-10 元杂环基、6-8 元单芳基、8-10 元稠芳基、5-10 元单杂芳基和 8-10 元稠杂芳基；

环 B 不存在，或者选自 3-10 元环烷基和 3-10 元杂环基，并且当环 B 不存在时， X^2 和 X^3 直接通过化学键相连接；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 和 R^6 在每次出现时各自独立地选自氢、卤素、硝基、氰基和任选被一个或多个 Q^1 取代的如下基团：C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-NR^aC(O)OR^b、-NR^aC(O)NR^aR^b、-S(O)R^a、-S(O)OR^a、-OS(O)R^a、-OS(O)OR^a、-OS(O)NR^aR^b、-S(O)NR^aR^b、-NR^aS(O)R^b、-NR^aS(O)OR^b、-NR^aS(O)NR^aR^b、-S(O)₂R^a、-S(O)₂OR^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)₂OR^a、-OS(O)₂NR^aR^b、-S(O)₂NR^aR^b、-NR^aS(O)₂R^b、-NR^aS(O)₂OR^b、-NR^aS(O)₂NR^aR^b、3-10 元环烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基和 5-10 元杂芳基； Q^1 在每次出现时独立地选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基、卤代 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、3-10 元环烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基和 5-10 元杂芳基；

R^4 在每次出现时独立地选自氢和任选被一个或多个 Q^2 取代的如下基团：C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-S(O)R^a、-S(O)OR^a、-S(O)NR^aR^b、-S(O)₂R^a、-S(O)₂OR^a、-S(O)₂NR^aR^b、3-10 元环烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基和 5-10 元杂芳基； Q^2 在每次出现时独立地选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基、卤代 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、3-10 元环烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基和 5-10 元杂芳基；

或者 X^1 与 L^1 共同形成 3-10 元环烷基、3-10 元杂环基或 5-6 元单杂芳基；和/或 L^1 与环 A 的部分环原子共同形成 3-10 元环烷基或 3-10 元杂环基；和/或 X^2 与环 A 的部分环原子共同形成 3-10 元环烷基或 3-10 元杂环基；所述 3-10 元环烷基、3-10 元杂环基和 5-6 元单杂芳基任选各自独立地被选自以下的取代基取代： R^4 、 R^5 、 R^6 、卤素、氨基、羟基、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基、卤代 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基；

R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、二(C₁₋₆ 烷基)

氨基、卤代 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、3-10 元环烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基和 5-10 元杂芳基；并且

m、n、p、q 和 t 各自独立地选自 0、1、2、3、4 和 5。

在某些实施方案中，本申请提供前述通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体，其中：

M¹、M²、M³、M⁴、M⁵、M⁶ 和 M⁷ 各自独立地选自 C、C(R¹)和 N，且其中至少一个为 N；

X¹、X²、X³ 和 L¹ 在每次出现时各自独立地选自 -C(R⁵)(R⁶)-、-N(R⁴)-和 -O-；

环 A 选自 6-8 元单芳基和 5-8 元单杂芳基；

环 B 不存在，或者选自 3-8 元环烷基和 3-8 元杂环基；

R¹、R²、R³、R⁵ 和 R⁶ 在每次出现时各自独立地选自氢、卤素、硝基、氰基和任选被 1-3 个 Q¹ 取代的如下基团：C₁₋₆ 烷基、-OR^a、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-NR^aC(O)OR^b、-NR^aC(O)NR^aR^b、3-8 元环烷基、3-8 元杂环基、6-8 元芳基和 5-8 元杂芳基；Q¹ 在每次出现时独立地选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基、卤代 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基；

R⁴ 在每次出现时独立地选自氢和任选被 1-3 个 Q² 取代的如下基团：C₁₋₆ 烷基、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、3-8 元环烷基和 3-8 元杂环基；Q² 在每次出现时独立地选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基、卤代 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、3-8 元环烷基和 3-8 元杂环基；

或者 X¹ 与 L¹ 共同形成 3-8 元环烷基、3-8 元杂环基或 5-6 元单杂芳基；和/或 L¹ 与环 A 的部分环原子共同形成 3-8 元环烷基或 3-8 元杂环基；和/或 X² 与环 A 的部分环原子共同形成 3-8 元环烷基或 3-8 元杂环基；所述 3-8 元环烷基、3-8 元杂环基和 5-6 元单杂芳基任选各自独立地被选自以下的取代基取代：R⁴、R⁵、R⁶、卤素、氨基、羟基、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基、卤代 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基；

R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基、卤代 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、3-8 元环烷基和 3-8 元杂环基；并且

m、n、p、q 和 t 各自独立地选自 0、1、2、3、4 和 5。

在某些实施方案中，本申请提供前述通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体，其中：

M¹、M²、M³、M⁴、M⁵、M⁶ 和 M⁷ 各自独立地选自 C、C(R¹)和 N，且其中至少一个为 N；

X¹ 和 L¹ 各自独立地选自 -C(R⁵)(R⁶)-和 -N(R⁴)-；

X² 和 X³ 在每次出现时各自独立地选自 -C(R⁵)(R⁶)-、-N(R⁴)-和 -O-；

环 A 选自苯基和 5-6 元单杂芳基；

环 B 不存在，或者选自 3-6 元单环烷基或 3-6 元单杂环基；

R¹、R²、R³、R⁵ 和 R⁶ 在每次出现时各自独立地选自氢、卤素、硝基、氰基和任选被 1-3 个 Q¹ 取代的如下基团：C₁₋₆ 烷基、-OR^a、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、3-6 元环烷基、3-6 元杂环基、苯基和 5-6 元杂芳基；Q¹ 在每次出现时独立地选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基、卤代 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基；

R⁴ 在每次出现时独立地选自氢和任选被 1-3 个 Q² 取代的如下基团：C₁₋₆ 烷基、-C(O)R^a、3-6 元环烷基和 3-6 元杂环基；Q² 在每次出现时独立地选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基、卤代 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、3-6 元环烷基和 3-6 元杂环基；

或者 X¹ 与 L¹ 共同形成 3-6 元单杂环基或 5-6 元单杂芳基；和/或 L¹ 与环 A 的部分环原子共同形成 3-6 元单环烷基或 3-6 元单杂环基；和/或 X² 与环 A 的部分环原子共同形成 3-6 元单环烷基或 3-6 元单杂环基；所述 3-6 元单杂环基、5-6 元单杂芳基和 3-6 元单环烷基任选各自独立地被选自以下的取代基取代：R⁴、R⁵、R⁶、卤素、氨基、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基、卤代 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基；

R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基、卤代 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、3-6 元环烷基和 3-6 元杂环基；

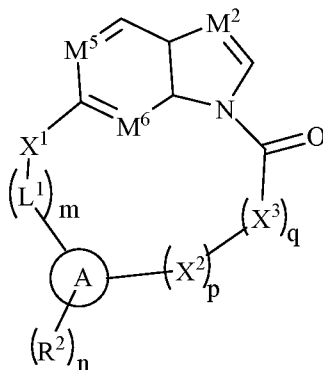
基;

m 为 1、2 或 3;

n、p 和 q 各自独立地选自 0、1、2 和 3; 并且

t 为 0 或 1。

- 5 在某些实施方案中, 本申请提供前述通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体, 其中所述化合物具有通式(II)的结构,



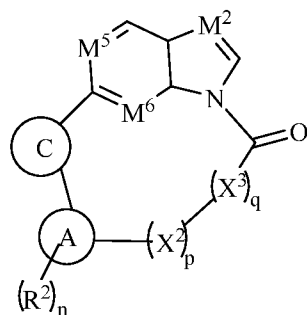
(II)

其中:

- 10 M²、M⁵ 和 M⁶ 各自独立地选自 CH 和 N; 并且

X¹、X²、X³、L¹、A、R²、m、n、p 和 q 如上文关于通式(I)所述。

在某些实施方案中, 本申请提供前述通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体, 其中所述化合物具有通式(III)的结构,



(III)

其中:

环 C 选自 3-6 元饱和单杂环基和 5-6 元含氮单杂芳基, 优选 5-6 元饱和单杂环基; 所述 3-6 元饱和单杂环基和 5-6 元含氮单杂芳基任选各自独立地被选自以下的取代基取代: R⁴、R⁵、R⁶、卤素、氨基、羟基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、二(C₁₋₄ 烷基)氨基、卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基、氨基 C₁₋₄ 烷基和卤代 C₁₋₄ 烷氧基;

-(X²)_p-选自 -C(R⁵)(R⁶)-、-C(R⁵)(R⁶)-C(R⁵)(R⁶)-、-N(R⁴)-C(R⁵)(R⁶)-、-O-C(R⁵)(R⁶)-、-C(R⁵)(R⁶)-N(R⁴)-和 -C(R⁵)(R⁶)-O-, 其左侧化学键与环 A 相连, 并且右侧化学键与 X³ 相连;

-(X³)_q-选自 -C(R⁵)(R⁶)-、-C(R⁵)(R⁶)-C(R⁵)(R⁶)-、-N(R⁴)-C(R⁵)(R⁶)-、-O-C(R⁵)(R⁶)-、-C(R⁵)(R⁶)-N(R⁴)-和 -C(R⁵)(R⁶)-O-, 其左侧化学键与 X² 相连, 并且右侧化学键与羰基相连;

环 A 选自苯基和 5-6 元单杂芳基, 优选 5-6 元含氮杂芳基;

R² 在每次出现时独立地选自氢、卤素和任选被 1-3 个 Q¹ 取代的如下基团: C₁₋₄ 烷基、-OR^a 和 -NR^aR^b; Q¹ 在每次出现时独立地选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、二(C₁₋₄ 烷基)氨基、卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基、氨基 C₁₋₄ 烷基和卤代 C₁₋₄ 烷氧基;

R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地选自氢和 C₁₋₄ 烷基;

R⁵ 和 R⁶ 在每次出现时各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基;

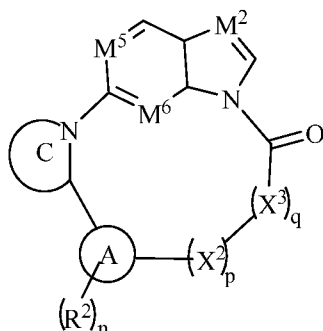
R⁴ 在每次出现时独立地选自氢和任选被 1-2 个 Q² 取代的 C₁₋₄ 烷基; Q² 在每次出现时独立地选自羟基、氨基、卤素和 C₁₋₄ 烷氧基;

n 为 0、1 或 2; 并且

M¹、M⁵和M⁶如上文关于通式(I)或(II)所述。

在某些实施方案中,本申请提供前述通式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体,其中环C为任选取代的5-6元饱和单杂环基,更优选为任选取代的5-6元饱和含氮杂环基。

在某些实施方案中,本申请提供前述通式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体,其中所述化合物具有通式(IV)的结构,



(IV)

其中环C上的任选取代基各自独立地选自R⁴、R⁵、R⁶、卤素、氨基、羟基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基、卤代C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷基、氨基C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基。

在某些实施方案中,本申请提供前述通式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体,其中:

环C选自氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、六氢吡嗪基、六氢嘧啶基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基或嘧啶基,它们各自任选地被选自以下的取代基取代:氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基、三氟甲基和三氟甲氧基;

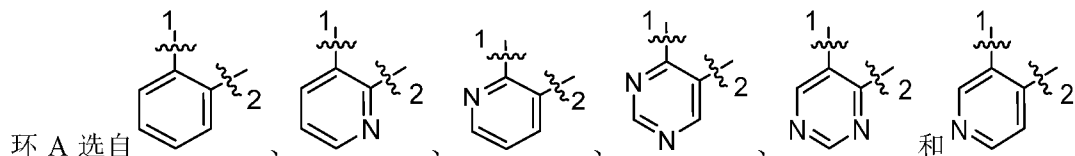
环A选自苯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,4-三唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、1,3,5-三嗪基和四嗪基;

R²在每次出现时独立地选自氢、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、三氟甲基和三氟甲氧基;

R⁵和R⁶在每次出现时各自独立地选自氢、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基和异丙氧基;

R⁴在每次出现时独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和仲丁基。

在某些实施方案中,本申请提供前述通式(I)-(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体,其中:

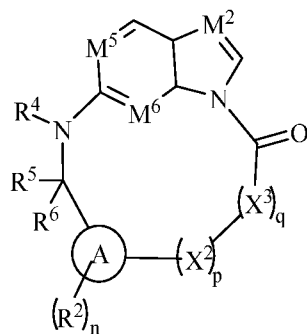


环A选自, , , , 和 , 优选地1标记的波浪线表示环A与L¹的连接点,并且2标记的波浪线表示环A与X²的连接点;

-(X²)_p-选自-C(R⁵)(R⁶)-、-C(R⁵)(R⁶)-C(R⁵)(R⁶)-、-N(R⁴)-C(R⁵)(R⁶)-和-O-C(R⁵)(R⁶)-,优选其左侧化学键与环A相连,并且右侧化学键与X³相连;

-(X³)_q-选自-C(R⁵)(R⁶)-、-C(R⁵)(R⁶)-N(R⁴)-和-C(R⁵)(R⁶)-O-,优选其左侧化学键与X²相连,并且右侧化学键与羰基相连。

在某些实施方案中,本申请提供前述通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体,其中所述化合物具有通式(V)的结构,



(V)。

在某些实施方案中, 本申请提供前述通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体, 其中:

X^1 为 $-N(R^4)-$;

L^1 为 $-C(R^5)(R^6)-$;

环 A 选自苯基和 5-6 元含氮杂芳基;

R^2 在每次出现时独立地选自氢、卤素和任选被 1-3 个 Q^1 取代的如下基团: C_{1-4} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$; Q^1 在每次出现时独立地选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基;

R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基;

R^5 和 R^6 在每次出现时各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基;

R^4 在每次出现时独立地选自氢和任选被 1-2 个 Q^2 取代的 C_{1-4} 烷基; Q^2 在每次出现时独立地选自羟基、氨基、卤素和 C_{1-4} 烷氧基; 并且

n 为 0、1 或 2。

在某些实施方案中, 本申请提供前述通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体, 其中:

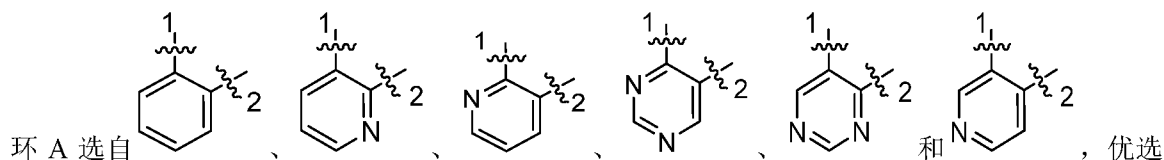
环 A 选自苯基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,4-三唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、1,3,5-三嗪基和四嗪基;

R^2 在每次出现时独立地选自氢、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、三氟甲基和三氟甲氧基;

R^5 和 R^6 在每次出现时各自独立地选自氢、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基和异丙氧基;

R^4 在每次出现时独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和仲丁基。

在某些实施方案, 本申请提供前述通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体, 其中:



环 A 选自 , , , , , 和 , 优选

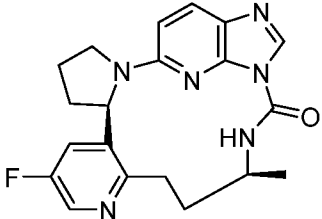
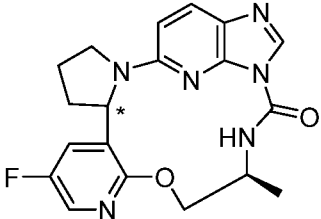
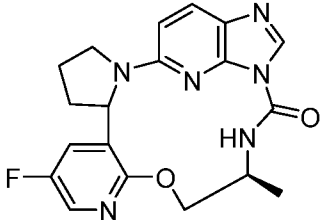
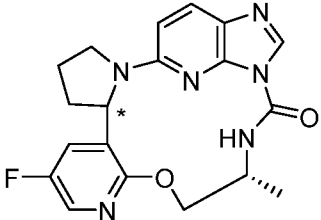
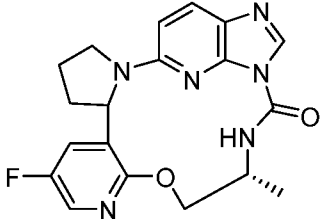
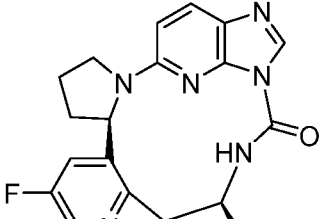
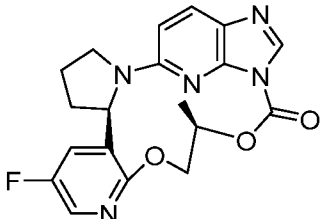
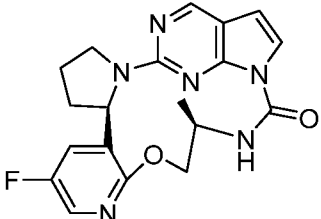
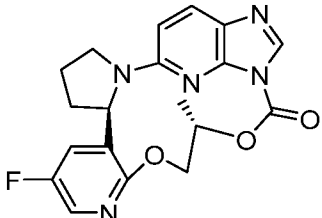
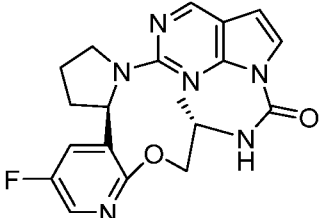
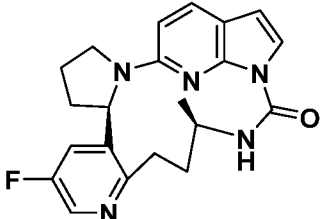
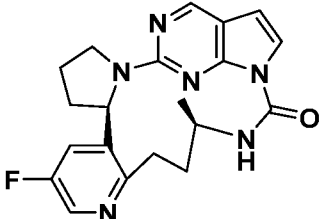
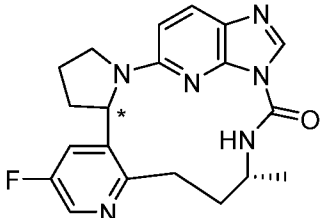
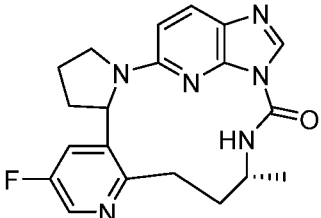
地 1 标记的波浪线表示环 A 与 L^1 的连接点, 并且 2 标记的波浪线表示环 A 与 X^2 的连接点;

$-(X^2)_p-$ 选自 $-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-C(R^5)(R^6)-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-N(R^4)-C(R^5)(R^6)-$ 和 $-O-C(R^5)(R^6)-$, 优选其左侧化学键与环 A 相连, 并且右侧化学键与 X^3 相连;

$-(X^3)_q-$ 选自 $-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-C(R^5)(R^6)-N(R^4)-$ 和 $-C(R^5)(R^6)-O-$, 优选其左侧化学键与 X^2 相连, 并且右侧化学键与羰基相连。

本申请前述技术方案中的任一取代基及其任一可选基团可以相互组合形成新的完整的技术方案, 所形成的新的技术方案包括在本发明的范围之内。

在某些实施方案中, 本申请提供前述通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体, 其中所述化合物选自:

序号	化合物	序号	化合物
化合物 1		化合物 2	
化合物 2-1		化合物 3	
化合物 3-1		化合物 4	
化合物 5		化合物 6	
化合物 7		化合物 8	
化合物 9		化合物 10	
化合物 11		化合物 11-1	

化合物 12		化合物 13	
化合物 13-1		化合物 14	
化合物 15		化合物 16	
化合物 17			

*表示碳原子为单一构型(R 构型或 S 构型)的手性碳原子

在某些实施方案中, 本申请提供前述通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体, 其中所述化合物选自:

序号	化合物	序号	化合物
化合物 2'		化合物 3'	
化合物 11'			

5 在另一方面, 本申请提供一种药物制剂, 其含有前述通式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体, 以及一种或多种药学上可接受的载体和/或赋形剂。该药物制剂可为药学上可接受的任一剂型。药学上可接受的赋形剂是无毒性、与活性成分相容且其他方面生物学性质上适用于生物体的物质。特定赋形剂的选择将取决于用于治疗特定患者的给药方式或疾病类型和状态。药学上可接受的赋形剂其实例包括但不限于药学领域常规的溶剂、稀释剂、分散剂、助悬剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂、乳化剂、粘合剂、润滑剂、稳定剂、水合剂、乳化加速剂、缓冲剂、吸收剂、着色剂、离子交换剂、脱模剂、涂布剂、矫味剂和抗氧化剂等。必要时, 还可以在药物组合物中加入香味剂、防腐剂和甜味剂等。

在某些实施方案中,上述药物制剂可以以口服、肠胃外、直肠或经肺给药等方式施用于需要这种治疗的患者或受试者。用于口服给药时,所述药物组合物可制成口服制剂,例如可以制成常规的口服固体制剂,如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等;也可制成口服液体制剂,如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。制成口服制剂时,可以加入适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。用于肠胃外给药时,上述药物制剂也可制成注射剂、包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。制成注射剂时,可采用现有制药领域中的常规方法生产,配置注射剂时,可以不加入附加剂,也可以根据药物的性质加入适宜的附加剂。用于直肠给药时,所述药物组合物可制成栓剂等。用于经肺给药时,所述药物组合物可制成吸入制剂、气雾剂、粉雾剂或喷雾剂等。

在另一个方面,本申请还提供一种药物组合物,其含有前述通式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体,以及一种或多种第二治疗活性剂,所述第二治疗活性剂与本申请的酪氨酸激酶抑制剂化合物组合用于治疗/和/或预防由酪氨酸激酶介导的疾病和相关病症,如疼痛、癌症、炎症、神经退行性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病等。

所述疼痛可以是任一来源或病因的疼痛,包括但不限于炎性疼痛、内脏疼痛、癌症引起的疼痛、化疗疼痛、创伤疼痛、手术及手术后疼痛、分娩疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、顽固性疼痛、躯体疼痛、伤害性疼痛、神经性疼痛、血运源性疼痛、免疫源性疼痛、内分泌源性疼痛、代谢性病变引起的疼痛、心源性疼痛、头痛、幻肢痛和牙痛中的一种或多种。适用于组合治疗疼痛的治疗活性剂包括但不限于 Nav1.7 通道调节剂、阿片类镇痛药、非甾体抗炎药、镇静剂、选择性/非选择型环氧酶抑制剂、抗癫痫药、抗抑郁药、局部麻醉药、5-HT 受体阻断药、5-HT 受体激动剂、麦角类生物碱、 β -受体阻断药、M 受体阻断药、硝酸酯类、维生素 K 等。

所述癌症包括但不限于肺癌、结肠癌、前列腺癌、乳腺癌、肝癌、淋巴瘤、甲状腺癌、多发性骨髓瘤、软组织肉瘤、卵巢癌、宫颈癌、输卵管癌、肾细胞癌、胃癌、胃肠道间质瘤、骨癌、基底细胞癌、腹膜癌、皮肤纤维瘤、胰腺癌、食管癌、胶质母细胞瘤、头颈癌、炎症性肌纤维母细胞瘤和间变性大细胞淋巴瘤中的一种或多种。适用于组合治疗癌症的第二治疗活性剂包括但不限于有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢物、反义 DNA 或 RNA、抗肿瘤抗生素、生长因子抑制剂、信号传导抑制剂、细胞周期抑制剂、酶抑制剂、类维生素 A 受体调控剂、蛋白酶体抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、生物应答调节剂、激素类药物、血管再生抑制剂、细胞生长抑制剂、靶向抗体、HMG-CoA 还原酶抑制剂和异戊二烯基蛋白质转移酶抑制剂等。

所述炎症包括但不限于动脉粥样硬化、过敏和因感染或损伤而引起的炎症。适用于组合治疗炎症的治疗活性剂包括但不限于甾体类抗炎药物和非甾体类抗炎药物。

所述神经退行性疾病包括但不限于阿尔茨海默症、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症和亨廷顿氏病中的一种或多种。适用于组合治疗神经退行性疾病的治疗活性剂包括但不限于拟多巴胺类药物、多巴胺受体激动剂、影响多巴胺代谢药物、NMDA 受体拮抗剂、腺苷 A_{2A} 受体抑制剂、影响 DA 释放和再摄取药、中枢抗胆碱药、胆碱酯酶抑制剂、5-HT 激动剂、 α_2 肾上腺素能受体拮抗剂、抗抑郁药、胆碱受体激动剂、 β/γ 分泌酶抑制剂、H3 受体拮抗剂或抗氧化药物等。

所述自身免疫性疾病包括但不限于类风湿性关节炎、休格伦氏综合征、I 型糖尿病和红斑狼疮中的一种或多种。适用于组合治疗自身免疫性疾病的治疗活性剂包括但不限于改善病情的抗风湿药、非甾体抗炎药、糖皮质激素药、TNF 拮抗剂、环磷酰胺、霉酚酸酯、环孢菌素等。

所述感染性疾病如锥形虫病等。

在某些实施方案中,所述药物组合物还包括一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述赋形剂如前文所述。

在某些实施方案中,通式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体与第二治疗活性剂可以同时存在于同一制剂中,即以复方制剂的形式存在,也可以分别存在于不同的制剂中,同时或相继施用于受试者。

在另一方面,本申请还涉及前述通式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体在制备药物中的用途,所述药物用于治疗/和/或预防由 TRK、ALK 和/或 ROS1 中的一种或多种酪氨酸激酶介导的疾病和相关病症。

在某些实施方案中,所述 TRK、ALK 和/或 ROS1 中的一种或多种酪氨酸激酶介导的疾病和相关病症包括但不限于疼痛、癌症、炎症、神经退行性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病等。所述癌症包括但不限于肺癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、乳腺癌、肝癌、胆囊癌、胆管癌、白血病、黑色素瘤、淋巴瘤、甲状腺癌、多发性骨髓瘤、软组织肉瘤、卵巢癌、宫颈癌、输卵管癌、肾细胞癌、胃癌、胃肠道间质瘤、骨癌、基底细胞癌、腹膜癌、皮肤纤维瘤、胰腺癌、食管癌、胶质母细

胞瘤、头颈癌、炎症性肌纤维母细胞瘤、间变性大细胞淋巴瘤或成神经细胞瘤等。所述疼痛、炎症、神经退行性疾病、自身免疫性疾病和感染性疾病如前文所定义。

在某些实施方案中，所述肺癌包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌。在某些实施方案中，所述非小细胞肺癌包括肺腺癌、鳞状上皮细胞癌和大细胞癌。

在某些实施方案中，所述 TRK、ALK 和/或 ROS1 中的一种或多种酪氨酸激酶介导的癌症包括对已有的一种或多种该靶点治疗活性剂产生至少部分耐药性的癌症。

在某些实施方案中，所述的癌症耐药性是由编码 TRK、ALK 和/或 ROS1 激酶受体的基因中一个或多个突变导致的。

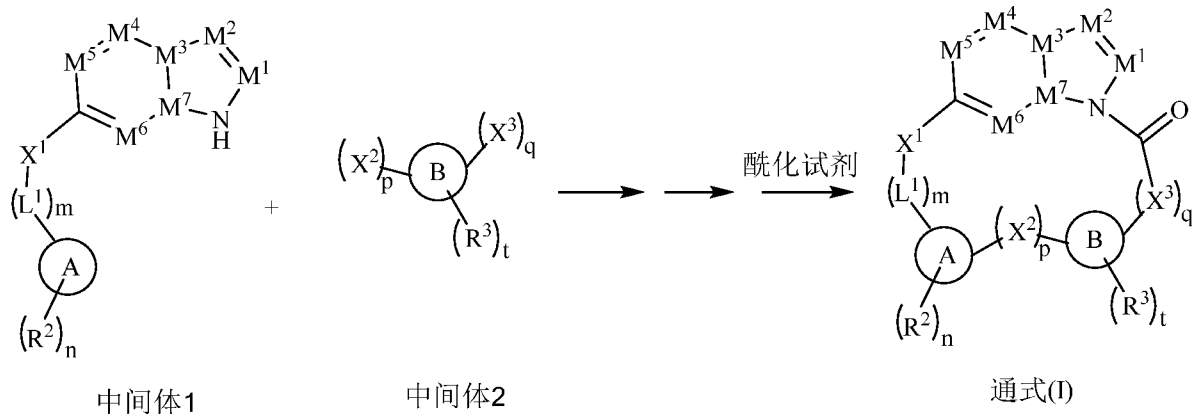
在某些实施方案中，ALK 靶点的突变位点位于多肽的 L1196M、L1152R、G1202R、G1269A、G1269S、I151Tins、S1206R、S1206Y/C、C1156Y、F1174L、F1174S、R1050H、F1245C/I/L/V、R1275L/Q、T1151M、M1166R、I1170N、I1170S、I1171N、I1171T、I1171S、V1180L、I1183T、L1196M、A1200V、L1204F、L1240V、D1270G、Y1278S、R1192P、G1128A、G1286R、T1343I、D1203N、E1210K、F1174S、F1174C/L/V、F1245C/L、L1252R、G1296M/Q、T1151K/M、V1180L 等。在某些实施方案中，ROS1 靶点的突变位点位于多肽的 G2032R、D2033N、S1986F、L2026M、L1951R、L2155S、G2101A、K2003I 等。在某些实施方案中，TRK 靶点的突变位点位于多肽的 G517R、A542V、V573M、F589L、F589C、G595R、G595S、D596V、F600L、F646V、C656Y、C656F、L657V、G667S、G667C、Y676S、G623R、G667C、G623E、L686M、G545R、A570V、Q596E、Q596P、V601G、F617L、F617C、G623S、D624V、R630K、C682Y、C682F、L683V、G693S、G713S、C685F、C685Y、L686V、G696A、G639R 等。

在某些实施方案中，本申请的化合物还可用于治疗由选自 JAK2、SRC、FYN、LYN、YES、FGR、FAK、ARK5 或其任一组合的酪氨酸激酶介导的疾病和相关病症，所述疾病优选为癌症。

在另一方面，本申请还提供一种治疗由 TRK、ALK 和 ROS1 中的一种或多种酪氨酸激酶介导的疾病和相关病症的方法，所述方法包括向有需要的患者施用有效量的前述通式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体，前述药物制剂或前述药物组合物，其中所述 TRK、ALK 和 ROS1 中的一种或多种酪氨酸激酶介导的疾病和相关病症如前文所述。

所述“有效量”是指能够减轻、延缓、抑制或治愈受试者病症的药物剂量。给药剂量的大小由药物的给药方式、药剂的药代动力学、疾病的严重程度、受试者的个性特征(性别、体重、身高、年龄)等因素来确定。

在另一方面，本申请还提供通式(I)的化合物的制备方法，所述方法包括以下步骤：



中间体 1 和中间体 2 在有机溶剂和催化剂的存在下，在适宜的温度下，经过取代反应、脱保护反应、酰化反应(使用酰化试剂)等多个反应步骤得到通式(I)的化合物。

上述结构式中的取代基和变量如前文所定义。

所述有机溶剂包括本领域技术人员所知的常用反应溶剂，其可以为极性溶剂或非极性溶剂、质子性溶剂或非质子性溶剂，优选极性非质子性溶剂，例如二氯甲烷、三氯甲烷、四氢呋喃、乙腈、二甲基甲酰胺、二甲基亚砜等。

所述催化剂包括脱水催化剂、碱催化剂。所述脱水催化剂例如偶氮二甲酸二乙酯、偶氮二甲酰基二哌啶、三正丁基磷等。所述碱催化剂包括有机碱和无机碱，优选有机碱，更优选有机胺碱，例如三乙胺、吡啶、N,N-二异丙基乙胺等。

所述取代反应例如可以是酸与醇生成酯的反应、醇之间脱水成醚、羧酸之间脱水成酸酐等。

所述脱保护反应例如可以是脱去羟基或氨基保护基的反应。

所述酰化反应例如可以是酰化试剂与氨基或羟基生成酰胺或酯的反应。

本申请的制备方法中涉及的中间体可以市购也可以自制，本领域技术人员可根据已知的常规化学反应制备得到该中间体，其制备方法也在本申请的保护范围之内。

在本申请中，化合物均依据化学结构命名，如果表示同一化合物的化合物命名和化学结构不相符，则以化学结构为准。

在本申请中，除非另有说明，否则本文中所使用的科学和技术名词具有本领域技术人员通常所理解的含义，然而为了更好的理解本发明，下面提供了部分术语的定义。当本申请提供的术语的定义与本领域技术人员所通常理解的含义不相符时，以本申请所提供的术语的定义和解释为准。

本申请所述的“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

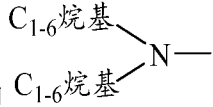
本申请所述的“C₁₋₆ 烷基”表示直链或支链的含有 1-6 个碳原子的烷基，包括例如“C₁₋₅ 烷基”、“C₁₋₄ 烷基”、“C₁₋₃ 烷基”、“C₁₋₂ 烷基”、“C₂₋₆ 烷基”、“C₂₋₅ 烷基”、“C₂₋₄ 烷基”、“C₂₋₃ 烷基”、“C₃₋₆ 烷基”、“C₃₋₅ 烷基”、“C₃₋₄ 烷基”、“C₄₋₆ 烷基”、“C₄₋₅ 烷基”、“C₅₋₆ 烷基”等。其实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、1,2-二甲基丙基等。本申请所述的“C₁₋₄ 烷基”指 C₁₋₆ 烷基中的含有 1-4 个碳原子的具体实例。

本申请所述的“C₁₋₆ 烷氧基”是指“C₁₋₆ 烷基-O-”，所述的“C₁₋₆ 烷基”如前文所定义。本申请所述的“C₁₋₄ 烷氧基”是指“C₁₋₄ 烷基-O-”，所述的“C₁₋₄ 烷基”如前文所定义。

本申请所述的“C₂₋₆ 烯基”是指含有至少一个双键且碳原子数为 2-6 的直链、支链或环状烯基，包括例如“C₂₋₅ 烯基”、“C₂₋₄ 烯基”、“C₂₋₃ 烯基”、“C₃₋₆ 烯基”、“C₃₋₅ 烯基”、“C₃₋₄ 烯基”、“C₄₋₆ 烯基”、“C₄₋₅ 烯基”、“C₅₋₆ 烯基”等。其实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1,3-丁二烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、1,4-己二烯基、环戊烯基、1,3-环戊二烯基、环己烯基、1,4-环己二烯基等。

本申请所述的“羟基 C₁₋₆ 烷基”、“氨基 C₁₋₆ 烷基”和“卤代 C₁₋₆ 烷基”分别是指 C₁₋₆ 烷基中的氢被一个或多个羟基、氨基或卤素取代后所得的基团，其中所述 C₁₋₆ 烷基如前文所定义。

本发明所述的“卤代 C₁₋₆ 烷氧基”是指“C₁₋₆ 烷氧基”中的氢被一个或多个卤素取代后所得的基团。

本申请所述的“C₁₋₆ 烷基氨基”和“二(C₁₋₆ 烷基)氨基”分别是指 C₁₋₆ 烷基-NH-和 。

本申请所述的“环 B 不存在”是指 X² 和 X³ 直接通过化学单键相连接。

本申请所述的“3-10 元环烷基”包括“3-8 元环烷基”和“8-10 元稠环烷基”。

本申请所述的“3-8 元环烷基”是指含有 3-8 个环碳原子的饱和或部分饱和且不具有芳香性的单环环状烷基，包括“3-8 元饱和环烷基”和“3-8 元部分饱和环烷基”，优选为“3-4 元环烷基”、“3-5 元环烷基”、“3-6 元环烷基”、“3-7 元环烷基”、“4-5 元环烷基”、“4-6 元环烷基”、“4-7 元环烷基”、“4-8 元环烷基”、“5-6 元环烷基”、“5-7 元环烷基”、“5-8 元环烷基”、“6-7 元环烷基”、“6-8 元环烷基”、“7-8 元环烷基”、“3-6 元饱和环烷基”、“5-8 元饱和环烷基”、“5-7 元饱和环烷基”、“5-6 元饱和环烷基”等。所述“3-8 元饱和环烷基”的具体实例包括但不限于环丙烷基(环丙基)、环丁烷基(环丁基)、环戊烷基(环戊基)、环己烷基(环己基)、环庚烷基(环庚基)、环辛烷基(环辛基)等；并且所述“3-8 元部分饱和环烷基”的具体实例包括但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己-1,3-二烯基、环己-1,4-二烯基、环庚烯基、环庚-1,3-二烯基、环庚-1,4-二烯基、环庚-1,3,5-三烯基、环辛烯基、环辛-1,3-二烯基、环辛-1,4-二烯基、环辛-1,5-二烯基、环辛-1,3,5-三烯基、环辛四烯基等。

本申请所述的“8-10 元稠环烷基”是指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的碳原子所形成的含有 8-10 个环碳原子的饱和或部分饱和且不具有芳香性的环状烷基(所述稠环烷基中的一个环可以为芳香性环，但稠环烷基整体不具有芳香性)，包括“8-9 元稠环烷基”、“9-10 元稠环烷基”等，其稠和方式可以为 5-6 元环烷基并 5-6 元环烷基、苯并 5-6 元环烷基等。其实例包括但不限于二环[3.1.0]己烷基、二环[4.1.0]庚烷基、二环[2.2.0]己烷基、二环[3.2.0]庚烷基、二环[4.2.0]辛烷基、八氢并环戊二烯基、八氢-1H-茚基、十氢化萘基、十四氢菲基、双环[3.1.0]己-2-烯基、双环[4.1.0]庚-3-烯基、双环[3.2.0]庚-3-烯基、双环[4.2.0]辛-3-烯基、1,2,3,3a-四氢并环戊二烯基、2,3,3a,4,7,7a-六氢-1H-茚基、

1,2,3,4,4a,5,6,8a-八氢化萘基、1,2,4a,5,6,8a-六氢化萘基、1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-十氢菲基、苯并环戊基、苯并环己基、苯并环己烯基、苯并环戊烯基等。

本申请所述的“3-10 元杂环基”包括“3-8 元杂环基”和“8-10 元稠杂环基”。

本申请所述的“3-8 元杂环基”是指含有至少一个(例如 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个)环杂原子且环原子数为 3-8 个的饱和或部分饱和且不具有芳香性的单环环状基团,并且所述杂原子为氮原子、氧原子和/或硫原子。任选地,环原子(例如碳原子、氮原子或硫原子)可以被氧代(oxo)基团取代(形成例如 C=O、N=O、S=O 或 SO₂ 环成员)。“3-8 元杂环基”包括“3-8 元饱和杂环基”和“3-8 元部分饱和杂环基”。优选地,“3-8 元杂环基”含有 1-3 个杂原子,例如含有一个或两个选自氮原子和氧原子的杂原子,或者含有一个氮原子。优选地,“3-8 元杂环基”为“3-7 元杂环基”、“3-6 元杂环基”、“4-7 元杂环基”、“4-6 元杂环基”、“6-8 元杂环基”、“5-7 元杂环基”、“5-6 元杂环基”、“3-6 元饱和杂环基”、“5-6 元饱和杂环基”、“3-6 元含氮杂环基”、“3-6 元饱和含氮杂环基”、“5-6 元含氮杂环基”、“5-6 元饱和含氮杂环基”等。其可以例如仅包含一个或两个氮原子,或者包含一个氮原子和一个或两个其他杂原子(例如氧原子和/或硫原子)。“3-8 元杂环基”的具体实例包括但不限于氮杂环丙烷基、2H-氮杂环丙烷基、二氮杂环丙烷基、3H-二氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、1,4-二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,4-二氧杂环己二烯基、四氢呋喃基、二氢吡咯基、吡咯烷基、咪唑烷基、4,5-二氢咪唑基、吡唑烷基、4,5-二氢吡唑基、2,5-二氢噻吩基、四氢噻吩基、4,5-二氢噻唑基、噻唑烷基、哌啶基、四氢吡啶基、哌啶酮基、四氢吡啶酮基、二氢哌啶酮基、哌嗪基、吗啉基、4,5-二氢噁唑基、4,5-二氢异噁唑基、2,3-二氢异噁唑基、噁唑烷基、2H-1,2-噁唑基、4H-1,2-噁唑基、6H-1,2-噁唑基、4H-1,3-噁唑基、6H-1,3-噁唑基、4H-1,4-噁唑基、4H-1,3-噻唑基、6H-1,3-噻唑基、2H-吡喃基、2H-吡喃-2-酮基、3,4-二氢-2H-吡喃基等。

本申请所述的“8-10 元稠杂环基”是指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子所形成的含有 8-10 个环原子且至少一个环原子为杂原子的饱和或部分饱和且不具有芳香性的环状基团(所述稠杂环基中的一个环可以为芳香性环,但稠杂环基整体不具有芳香性),并且所述杂原子为氮原子、氧原子和/或硫原子。任选地,环原子(例如碳原子、氮原子或硫原子)可以被氧代基团取代(形成例如 C=O、N=O、S=O 或 SO₂ 环成员)。“8-10 元稠杂环基”包括“8-9 元稠杂环基”、“9-10 元稠杂环基”等,其稠和方式可以为 5-6 元杂环基并 5-6 元杂环基、5-6 元杂环基并 5-6 元环烷基、苯并 5-6 元杂环基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂环基,其中 5-6 元杂芳基如下文所定义。“8-10 元稠杂环基”的实例包括但不限于吡咯烷基并环丙基、环戊基并氮杂环丙基、吡咯烷基并环丁基、吡咯烷基并吡咯烷基、吡咯烷基并哌啶基、吡咯烷基并哌嗪基、吡咯烷基并吗啉基、哌啶基并吗啉基、苯并吡咯烷基、四氢咪唑并[4,5-c]吡啶基、3,4-二氢喹啉基、1,2-二氢喹啉基、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基、1,3-二氢异苯并呋喃基、2H-色原烯基、2H-色原烯-2-酮基、4H-色烯基、4H-色烯-4-酮基、色满基、4H-1,3-苯并噁唑基、4,6-二氢-1H-呋喃并[3,4-d]咪唑基、3a,4,6,6a-四氢-1H-呋喃并[3,4-d]咪唑基、4,6-二氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑基、4,6-二氢-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑基、苯并咪唑烷基、八氢苯并[d]咪唑基、十氢喹啉基、六氢噻吩并咪唑基、六氢呋喃并咪唑基、4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑基、八氢环戊烯并[c]吡咯基、二氢吡啶基、二氢异吡啶基、苯并噁唑烷基、苯并噻唑烷基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、1,2,3,4-四氢喹啉基、4H-1,3-苯并噁唑基等。

本申请所述的“6-10 元芳基”包括“6-8 元单环芳基”和“8-10 元稠环芳基”。

本申请所述的“6-8 元单环芳基”是指含有 6-8 个环碳原子的单环芳基,其实例包括但不限于苯基、环辛四烯基等,并且优选苯基。

本申请所述的“8-10 元稠环芳基”是指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的碳原子所形成的含有 8-10 个环碳原子的具有芳香性的环状基团,优选“9-10 元稠环芳基”,例如萘基等。

本申请所述的“5-10 元杂芳基”包括“5-8 元单杂芳基”和“8-10 元稠杂芳基”。

本申请所述的“5-8 元单杂芳基”是指含有 5-8 个环原子(其中至少一个环原子为杂原子,例如氮原子、氧原子或硫原子)的具有芳香性的单环环状基团。任选地,环原子(例如碳原子、氮原子或硫原子)可以被氧代基团取代(形成例如 C=O、N=O、S=O 或 SO₂ 环成员)。“5-8 元单杂芳基”包括“5-7 元单杂芳基”、“5-6 元单杂芳基”、“5-6 元含氮单杂芳基”、“6 元含氮单杂芳基”等,所述“含氮单杂芳基”中的环杂原子中至少一个为氮原子,例如,其可以仅包含一个或两个氮原子,或者包含一个氮原子和一个或两个其他杂原子(例如氧原子和/或硫原子),或者包含两个氮原子和一个或两个其他杂原子(例如氧原子和/或硫原子)。“5-8 元单杂芳基”的具体实例包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、吡啶基、2-吡啶酮基、

4-吡啶酮基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、1,2,3-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,4,5-四嗪基、氮杂环庚三烯基、1,3-二氮杂环庚三烯基、氮杂环辛四烯基等。“5-6 元单杂芳基”的具体实例包括但不限于上述“5-8 元单杂芳基”的具体实例中含有 5-6 个环原子的那些。

本申请所述的“8-10 元稠杂芳基”是指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子所形成的含有 8-10 个环原子(其中至少一个环原子为杂原子,例如氮原子、氧原子或硫原子)的具有芳香性的环状结构。任选地,环原子(例如碳原子、氮原子或硫原子)可以被氧代基团取代(形成例如 C=O、N=O、S=O 或 SO₂ 环成员)。“8-10 元稠杂芳基”包括“9-10 元稠杂芳基”、“8-9 元稠杂芳基”等,其稠和方式可以为苯并 5-6 元杂芳基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基等。“8-10 元稠杂芳基”的具体实例包括但不限于吡咯并吡咯基、吡咯并呋喃基、吡唑并吡咯基、吡唑并噻吩基、呋喃并噻吩基、吡唑并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并三唑基、喹啉基、2-喹啉酮基、4-喹啉酮基、1-异喹啉酮基、异喹啉基、吡啶基、菲啶基、苯并哒嗪基、酞嗪基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、嘌呤基、茶啶基等。

本申请所述的“任选(地)被……取代”包括“被……取代”和“未被……取代”两种情形。

本申请所述的“药学上可接受的盐”是指化合物通过其中存在的酸性官能团(例如-COOH、-OH、-SO₃H 等)与适当的无机或有机碱形成的盐(包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐,以及与含氮有机碱形成的盐),或者化合物通过其中存在的碱性官能团(例如-NH₂ 等)与适当的无机或有机酸(例如羧酸等)形成的盐。

本申请所述的“立体异构体”是指当本发明的化合物含有一个或多个不对称中心时,其可作为外消旋体和外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单一非对映异构体的形式存在。本发明的化合物可具有不对称中心,并由此导致存在两个光学异构体。本发明的范围包括所有可能的光学异构体和它们的混合物。本发明的化合物若含有烯烃双键,则除非特别说明,本发明的范围包括顺式异构体和反式异构体。本发明所述的化合物可以以互变异构体(官能团异构体的一种)形式存在,其通过一个或多个双键位移而具有不同的氢的连接点,例如,酮和它的烯醇形式是酮-烯醇互变异构体。各互变异构体及其混合物都包括在本发明的范围内。所有化合物的对映异构体、非对映异构体、外消旋体、内消旋体、顺反异构体、互变异构体、几何异构体、差向异构体及其混合物等均包括在本发明的范围内。

本申请所述的“剂型”指适于临床使用的药物形式,包括但不限于散剂、片剂、颗粒剂、胶囊剂、溶液剂、乳剂、混悬剂、注射剂(包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液)、喷雾剂、气雾剂、粉雾剂、洗剂、搽剂、软膏剂、硬膏剂、糊剂、贴剂、含漱剂或栓剂,更优选散剂、片剂、颗粒剂、胶囊剂、溶液剂、注射剂、软膏剂、含漱剂或栓剂。

本申请中所引用的参考文件中的技术方案,均包含在本发明的公开范围内,可以用于解释本发明的内容。

本发明提供的有益效果包括但不限于:

1、本发明的化合物、其药学上可接受的盐、酯或立体异构体具有优异的 TRK、ALK 和/或 ROS1 中一种或多种酪氨酸激酶抑制活性,在体内具有良好的药代动力学性质。其作用持久,生物利用度高,能够治疗和/或预防 TRK、ALK 和/或 ROS1 中一种或多种酪氨酸激酶介导的疾病和相关病症。

2、本发明的化合物、其药学上可接受的盐、酯或立体异构体对 TRK、ALK 和/或 ROS1 中一种或多种酪氨酸激酶介导的癌症疾病具有较好的治疗作用,尤其是对已有抗癌活性剂产生耐药性的癌症疾病具有较好的治疗作用。

3、本发明的化合物制备工艺简单,能够以高纯度制备,质量稳定,易于进行大规模工业生产。

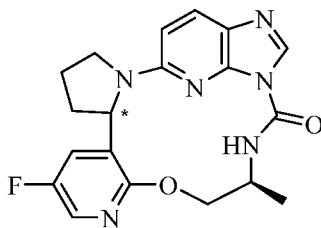
发明详述

下面将结合实施例对本发明的技术方案进行描述,并对本发明的上述内容作进一步的详细说明,但不应将此理解为本发明的范围仅限于以下实施例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

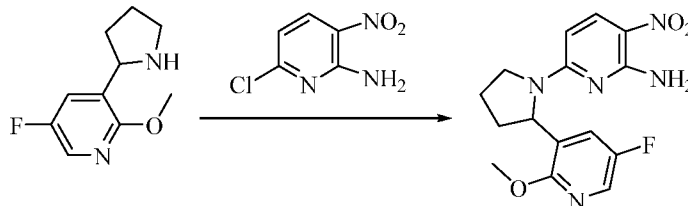
在本文中,化合物结构中标记有“*”号的碳原子代表该碳原子为单一构型的手性碳原子,如为 R 构型或 S 构型。

在化合物命名时,“2²R/S”表示该化合物为单一异构体,其相应手性碳的构型为“2²R”或“2²S”。

实施例 1 (2²R/S,6S)-3⁵-氟-6-甲基-1³H-4-氧杂-7-氮杂-1(5,3)-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环辛蕃-8-酮(化合物 2)



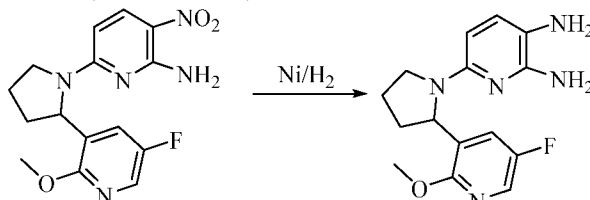
1. 6-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-3-硝基吡啶-2-胺的制备



将5-氟-2-甲氧基-3-(吡咯烷-2-基)吡啶(2.0 g, 10.2 mmol)和6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(1.8 g, 10.4 mmol)加入到乙腈(50 mL)中, 加入二异丙基乙胺(3.9 g, 30.2 mmol), 加热至 70°C, 反应 16 小时。将反应液旋干, 加入水(50 mL), 过滤。固体用乙酸乙酯(30 mL)洗涤, 真空干燥, 得目标产物(3.2 g, 产率 94.1%)。

LC-MS (M/e): 334.1 (M+H⁺)

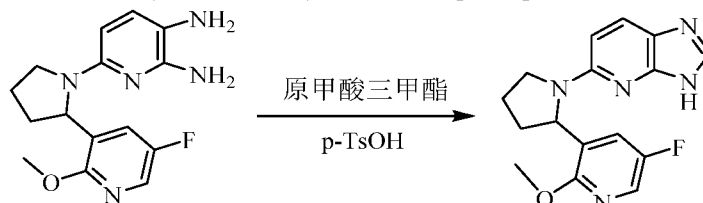
2. 6-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡啶-2,3-二胺的制备



将6-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-3-硝基吡啶-2-胺(1.0 g, 3.0 mmol)溶于甲醇(30 mL)和四氢呋喃(10 mL)的混合液中, 加入雷尼镍(200 mg), 25°C氢气环境下反应 16 小时。将反应液过滤, 旋干, 剩余物直接用于下一步。

LC-MS (M/e): 304.1 (M+H⁺)

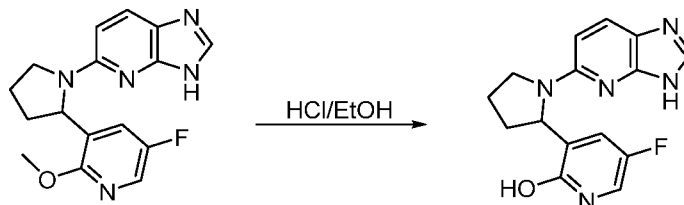
3. 5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶的制备



将6-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡啶-2,3-二胺(上步粗品, 约 3.0 mmol)溶于甲苯(10 mL)中, 加入原甲酸三乙酯(4.4 g, 29.7 mmol)和对甲苯磺酸(103 mg, 0.6 mmol), 加热至 120°C, 反应 4 小时。将反应液旋干, 加入碳酸氢钠溶液(50 mL), 用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合并有机相, 旋干, 柱层析(石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化, 得目标产物(0.85 g, 产率 90.4%)。

LC-MS (M/e): 314.1 (M+H⁺)

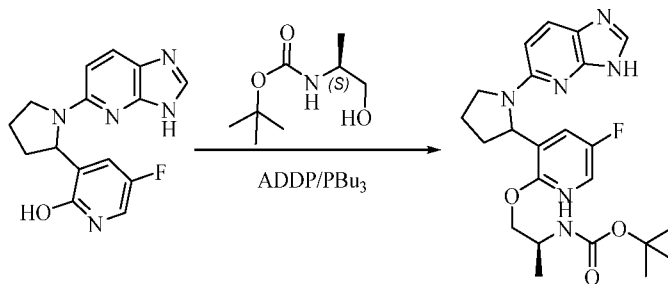
4. 3-(1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)-5-氟吡啶-2-醇的制备



将5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(0.85 g, 2.72 mmol)加入氯化氢乙醇溶液(7 mL)中, 微波加热至 90°C, 反应 40 分钟。将反应液旋干, 加入三乙胺(5 mL), 旋干。中压制备层析(二氯甲烷:甲醇=15:1)纯化, 得目标产物(0.58 g, 产率 71.4%)。

LC-MS (M/e): 300.1 (M+H⁺)

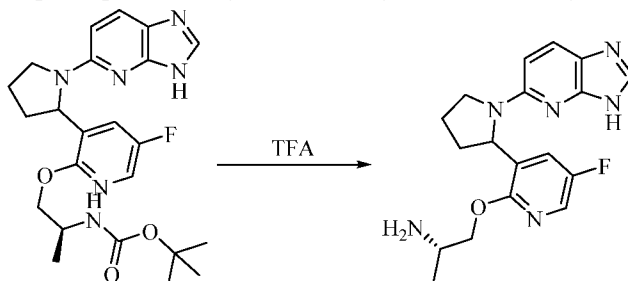
5. ((2S)-1-((3-(1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备



将3-(1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)-5-氟吡啶-2-醇(300 mg, 1.0 mmol)和(S)-1-((tert-butoxycarbonyl)amino)propan-2-ol(350 mg, 2.0 mmol)加入到四氢呋喃(10 mL)中,加入偶氮二甲酰基二哌啶(630 mg, 2.5 mmol)和三正丁基磷(510 mg, 2.5 mmol), 50℃反应16小时。将反应液旋干,柱层析(二氯甲烷:甲醇=30:1)纯化,得目标产物(340 mg, 产率74.4%)。

LC-MS (M/e): 457.0 (M+H⁺)

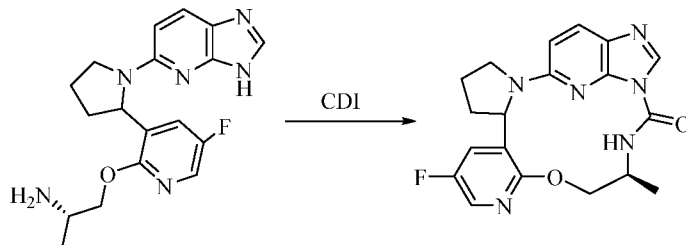
6. ((2S)-1-((3-(1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)丙-2-基)胺的制备



将((2S)-1-((3-(1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.30 g, 0.66 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中,加入三氟乙酸(3 mL), 25℃反应16小时。将反应液旋干,剩余物直接用于下一步。

LC-MS (M/e): 357.0 (M+H⁺)

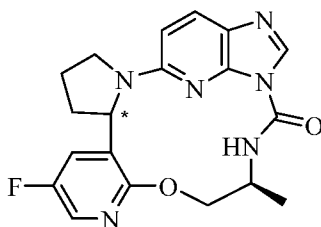
7. (6S)-3⁵-氟-6-甲基-1³H-4-氧杂-7-氮杂-1(5,3)-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环辛蕃-8-酮(化合物2-1)的制备



将((2S)-1-((3-(1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)丙-2-基)胺(上步粗品,约0.66 mmol)和三乙胺(2 mL)的四氢呋喃溶液(10 mL)滴加至羰基二咪唑(160 mg, 1.0 mmol)的四氢呋喃溶液(10 mL)中, 25℃反应4小时。将反应液旋干,中压制备层析(二氯甲烷:甲醇=20:1)纯化,得目标产物粗品(300 mg)。

LC-MS (M/e): 383.2 (M+H⁺)

8. (2²R/S,6S)-3⁵-氟-6-甲基-1³H-4-氧杂-7-氮杂-1(5,3)-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环辛蕃-8-酮(化合物2)的制备



将(6*S*)-3⁵-氟-6-甲基-1³*H*-4-氧杂-7-氮杂-1(5,3)-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环辛蕃-8-酮(粗品)用高压制备层析(乙腈:水=7:3)分离,得标题化合物(50 mg, 7-9 三步产率: 19.9%)。

将标题化合物制备成 1.12 mg/ml 的甲醇溶液,根据中国药典 2015 年版四部通则 0621 旋光度测定方法,测标题化合物的比旋度为-47.62。

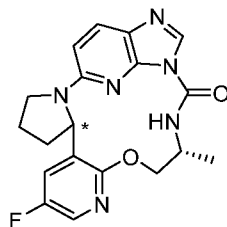
分子式: C₁₉H₁₉FN₆O₂

分子量: 382.4

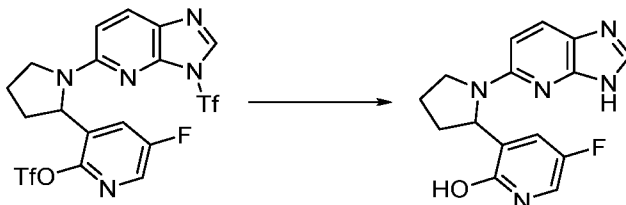
LC-MS (M/e): 383.2 (M+H⁺)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.01 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.35-7.38 (m, 1H), 6.51 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.67-5.70 (m, 1H), 5.11-5.14 (m, 1H), 4.28-4.32 (m, 1H), 4.22-4.26 (m, 1H), 3.90-3.96 (m, 1H), 3.53-3.59 (m, 1H), 2.41-2.49 (m, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.92-1.95 (m, 1H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 2 (2²*R/S*,6*R*)-3⁵-氟-6-甲基-1³*H*-4-氧杂-7-氮杂-1(5,3)-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环辛蕃-8-酮(化合物 3)



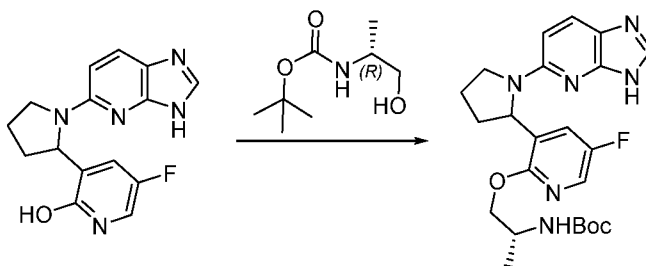
1. 3-(1-(3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)-5-氟吡啶-2-醇的制备



将 5-氟-3-(1-(3-(三氟甲磺酰基)-3*H*-咪唑[4,5-*b*]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基三氟甲磺酸酯(900 mg, 1.6 mmol)溶于四氢呋喃(16 mL)与水(5 mL)中,加入一水合氢氧化锂(335.2 mg, 7.99 mmol), 25℃下反应 16 小时。用盐酸将反应液 pH 调至 6,乙酸乙酯(30 mL)萃取。有机相用饱和食盐水(15 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,得目标产物(360 mg, 产率 75%)。

LC-MS (M/e): 300.1 (M+H⁺)

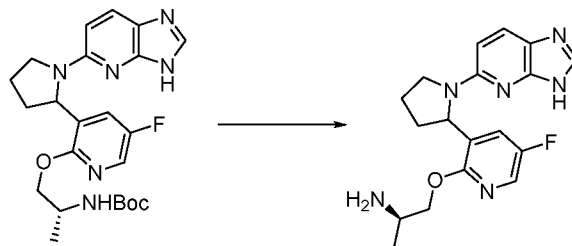
2. ((2*R*)-1-((3-(1-(3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备



将 3-(1-(3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)-5-氟吡啶-2-醇(360 mg, 1.2 mmol)、(*R*)-(1-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(316.1 mg, 1.8 mmol)、偶氮二甲酰基二哌啶(455.2 mg, 1.8 mmol)和三正丁基膦(365 mg, 1.8 mmol)溶于四氢呋喃(6 mL)中,氮气保护下 50℃反应 16 小时。将反应液浓缩,柱层析(5%甲醇/二氯甲烷)纯化,得目标产物(280 mg, 产率 51%)。

LC-MS (M/e): 457.0 (M+H⁺)

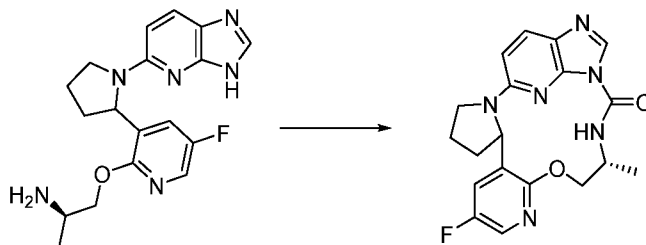
3. (2*R*)-1-((3-(1-(3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)丙-2-胺的制备



将((2*R*)-(1-((3-(1-(3-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(280 mg, 0.61 mmol)溶于二氯甲烷(30 mL)中, 加入三氟乙酸(3 mL), 25°C反应 0.5 小时。将反应液旋干, 剩余物直接用于下一步。

LC-MS (*M/e*): 357.0 (*M*+*H*⁺)

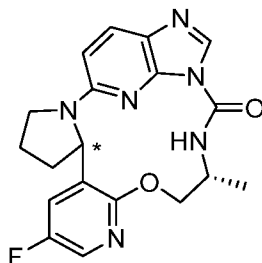
4. (6*R*)-3⁵-氟-6-甲基-1³*H*-4-氧杂-7-氮杂-1(5,3)-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环辛蕃-8-酮(化合物 3-1)的制备



将(2*R*)-(1-((3-(1-(3-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)丙-2-基)胺(上步粗品, 约 0.61 mmol)的四氢呋喃溶液(10 mL)和三乙胺(2 mL)加入到羰基二咪唑(149.2 mg, 0.92 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液中, 25°C反应 16 小时。将反应液浓缩, 得目标产物粗品。

LC-MS (*M/e*): 383.2 (*M*+*H*⁺)

5. (2²*R/S*,6*R*)-3⁵-氟-6-甲基-1³*H*-4-氧杂-7-氮杂-1(5,3)-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环辛蕃-8-酮(化合物 3)的制备



将(6*R*)-3⁵-氟-6-甲基-1³*H*-4-氧杂-7-氮杂-1(5,3)-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环辛蕃-8-酮(粗品)用高压反相柱层析(乙腈:水=7:3)分离, 得标题化合物(12 mg, 3-5 三步产率: 5.1%)。

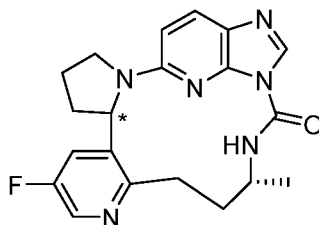
分子式: C₁₉H₁₉FN₆O₂

分子量: 382.4

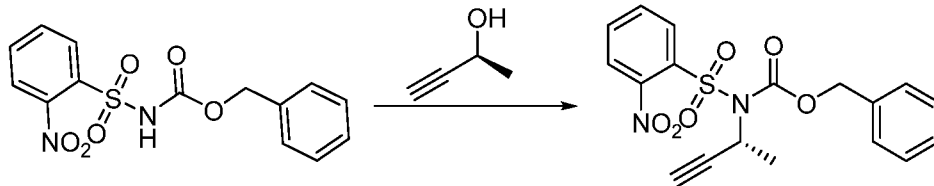
LC-MS (*M/e*): 383.0 (*M*+*H*⁺)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.89 -7.84 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.63-5.60 (m, 1H), 5.16-5.12 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.62-3.59 (m, 1H), 2.54-2.42 (m, 2H), 2.26-2.23 (m, 1H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H).

实施例 3 (2²*R/S*,6*R*)-3⁵-氟-6-甲基-1³*H*-7-氮杂-1(5,3)-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环辛蕃-8-酮(化合物 11)



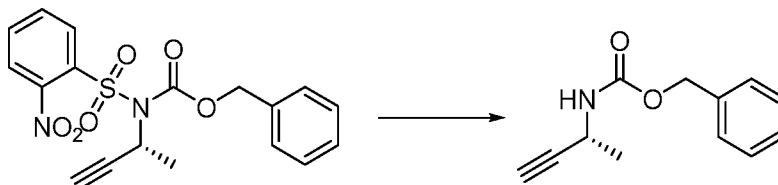
1. (R)-丁-3-炔-2-基((2-硝基苯基)磺酰基)氨基甲酸苄基酯的制备



将((2-硝基苯基)磺酰基)氨基甲酸苄基酯(5.0 g, 14.9 mmol)和(S)-丁-3-炔-2-醇(1.0 g, 14.3 mmol)溶于四氢呋喃(60 mL)中,加入三苯基膦(4.0 g, 15.2 mmol)。氮气保护下加入偶氮二甲酸二乙酯(2.7 g, 15.5 mmol), 20°C反应 16 小时。将反应液浓缩,柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)纯化,得目标产物(3.16 g, 产率 56.9%)。

LC-MS (M/e): 389.0 (M+H⁺)

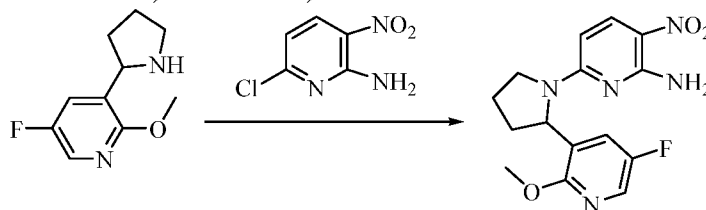
2. (R)-丁-3-炔-2-基氨基甲酸苄基酯的制备



将(R)-丁-3-炔-2-基((2-硝基苯基)磺酰基)氨基甲酸苄基酯(3.16 g, 8.14 mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(30 mL)中,加入氢氧化锂(2.4 g, 57.1 mmol)和巯基乙酸(2.6 g, 28.3 mmol), 20°C反应 16 小时。向反应液中加入水(100 mL)和乙酸乙酯(100 mL),分液,水相用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合并有机相,浓缩,柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化,得目标产物(890 mg, 产率 53.9%)。

LC-MS (M/e): 204.1 (M+H⁺)

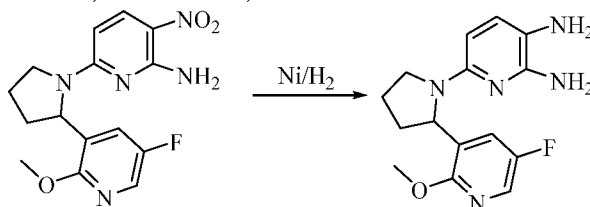
3. 6-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-3-硝基吡啶-2-胺的制备



将5-氟-2-甲氧基-3-(吡咯烷-2-基)吡啶(2.0 g, 10.2 mmol)和6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(1.8 g, 10.4 mmol)加入到乙腈(50 mL)中,加入二异丙基乙胺(3.9 g, 30.2 mmol),加热至 70°C,反应 16 小时。将反应液旋干,加入水(50 mL),过滤,固体用乙酸乙酯(30 mL)洗涤,真空干燥,得目标产物(3.2 g, 产率 94.1%)。

LC-MS (M/e): 334.1 (M+H⁺)

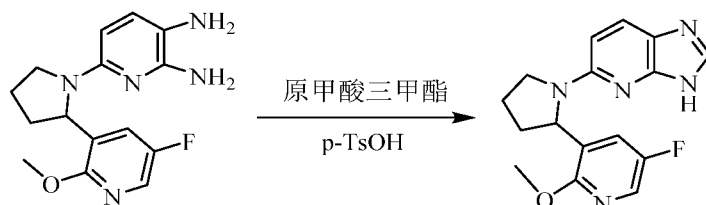
4. 6-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡啶-2,3-二胺的制备



将6-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-3-硝基吡啶-2-胺(1.0 g, 3.0 mmol)溶于甲醇(30 mL)和四氢呋喃(10 mL)的混合液中,加入雷尼镍(200 mg),25°C氢气环境下反应 16 小时。将反应液过滤,旋干,剩余物直接用于下一步。

LC-MS (M/e): 304.1 (M+H⁺)

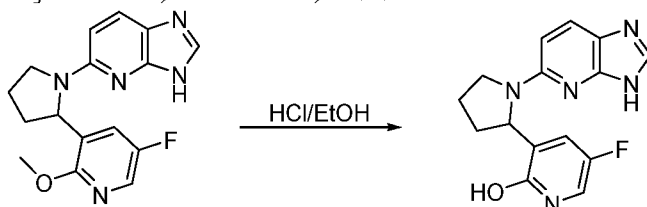
5. 5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶的制备



将 6-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡啶-2,3-二胺(上步粗品, 约 3.0 mmol)溶于甲苯(10 mL)中, 加入原甲酸三乙酯(4.4 g, 29.7 mmol)和对甲苯磺酸(103 mg, 0.6 mmol), 加热至 120°C, 反应 4 小时。将反应液旋干, 加入碳酸氢钠溶液(50 mL), 用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合并有机相, 旋干, 柱层析(石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化, 得目标产物(0.85 g, 产率 90.4%)。

LC-MS (M/e): 314.1 (M+H⁺)

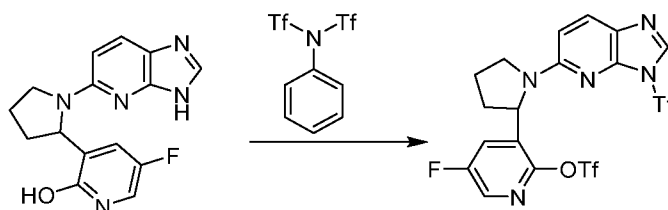
6. 3-(1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)-5-氟吡啶-2-醇的制备



将 5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(0.85 g, 2.72 mmol)加入氯化氢乙醇溶液(7 mL)中, 微波加热至 90°C, 反应 40 分钟。将反应液旋干, 加入三乙胺(5 mL), 旋干。中压制备层析(二氯甲烷:甲醇=15:1)纯化, 得目标产物(0.58 g, 产率 71.4%)。

LC-MS (M/e): 300.1 (M+H⁺)

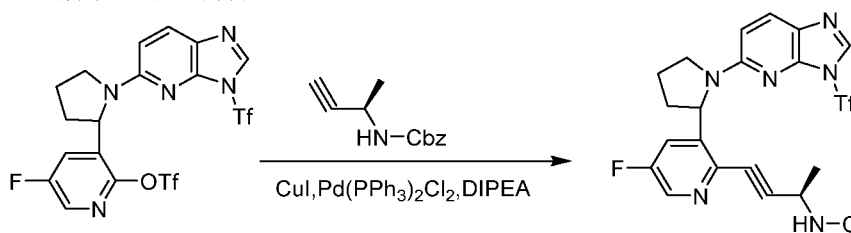
7. 5-氟-3-(1-(3-((三氟甲基)磺酰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基三氟甲磺酸酯的制备



将 3-(1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)-5-氟吡啶-2-醇(0.58 g, 1.94 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 加入 1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(2.1 g, 5.88 mmol)和三乙胺(784 mg, 7.76 mmol), 20°C 反应 16 小时。将反应液旋干, 柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)纯化, 得目标产物(0.73 g, 产率 67.0%)。

LC-MS (M/e): 564.0 (M+H⁺)

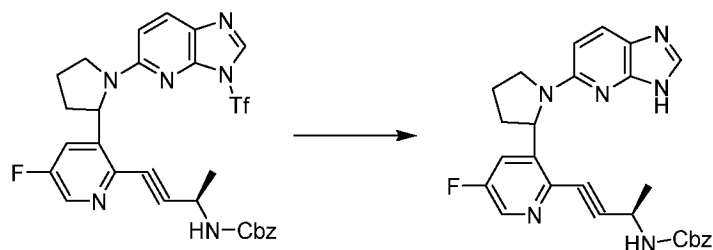
8. ((2R)-4-(5-氟-3-(1-(3-((三氟甲基)磺酰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)-丁-3-炔-2-基)氨基甲酸苄基酯的制备



将 5-氟-3-(1-(3-((三氟甲基)磺酰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基三氟甲磺酸酯(0.73 g, 1.3 mmol)、碘化亚铜(50 mg, 0.26 mmol)、双三苯基膦二氯化钯(91 mg, 0.13 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(503 mg, 3.9 mmol)溶于四氢呋喃(50 mL)中, 氮气保护下, 50°C 反应 0.5 小时。缓慢加入(R)-丁-3-炔-2-基氨基甲酸苄基酯(300 mg, 1.5 mmol)的四氢呋喃溶液, 50°C 继续反应 4 小时。将反应液旋干, 柱层析(石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化, 得目标产物(0.53 g, 产率 66.3%)。

LC-MS (M/e): 617.2 (M+H⁺)

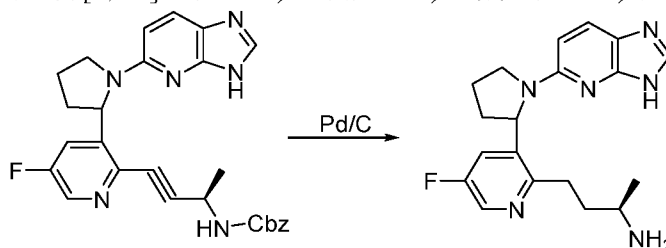
9. ((2R)-4-(3-(1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)-5-氟吡啶-2-基)-丁-3-炔-2-基)氨基甲酸苄基酯的制备



将((2*R*)-4-(5-氟-3-(1-(3-((三氟甲基)磺酰基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)-丁-3-炔-2-基)氨基甲酸苄基酯(0.53 g, 0.86 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)和水(20 mL)中, 加入氢氧化锂(180 mg, 4.3 mmol), 20°C反应1小时。向反应液中加入乙酸乙酯(20 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取。合并有机相, 浓缩, 柱层析(二氯甲烷:甲醇=20:1)纯化, 得目标产物(0.4 g, 产率96.2%)。

LC-MS (*M/e*): 485.2 (*M*+*H*⁺)

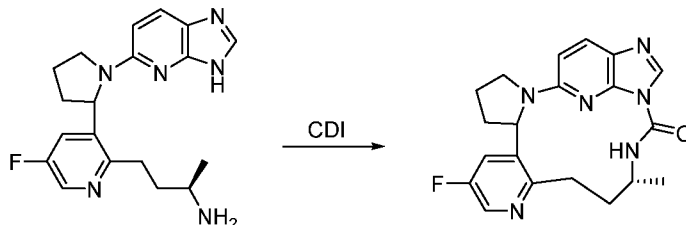
10. (2*R*)-4-(3-(1-(3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)-5-氟吡啶-2-基)-丁-2-胺的制备



将((2*R*)-4-(3-(1-(3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)-5-氟吡啶-2-基)-丁-2-胺)氨基甲酸苄基酯(0.4 g, 0.83 mmol)溶于甲醇(50 mL)中, 加入钯碳(200 mg), 氢气环境下 20°C反应16小时。将反应液过滤, 滤液浓缩, 得目标产物粗品, 未经纯化直接用于下一步。

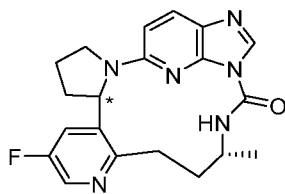
LC-MS (*M/e*): 355.2 (*M*+*H*⁺)

11. (6*R*)-3⁵-氟-6-甲基-1³*H*-7-氮杂-1(5,3)-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环辛蕃-8-酮(化合物11-1)的制备



将 *N,N'*-羰基二咪唑(250 mg, 1.54 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)中, 然后加入(2*R*)-4-(3-(1-(3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)-5-氟吡啶-2-基)-丁-2-胺(上步粗品)的四氢呋喃(10 mL)溶液中, 25°C反应2小时。将反应液浓缩, 柱层析(二氯甲烷:甲醇=20:1)纯化, 得目标产物粗品(40 mg)。

12. (2²*R/S*,6*R*)-3⁵-氟-6-甲基-1³*H*-7-氮杂-1(5,3)-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环辛蕃-8-酮(化合物11)的制备



将(6*R*)-3⁵-氟-6-甲基-1³*H*-7-氮杂-1(5,3)-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环辛蕃-8-酮(粗品)用高压制备层析(乙腈:水=8:2)分离, 得到标题化合物(3 mg, 10-12 三步产率 0.95%)。

分子式: C₂₀H₂₁FN₆O

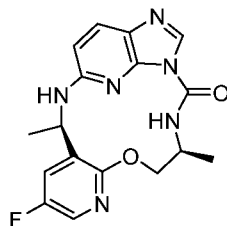
分子量: 380.4

LC-MS (*M/e*): 381.1 (*M*+*H*⁺)

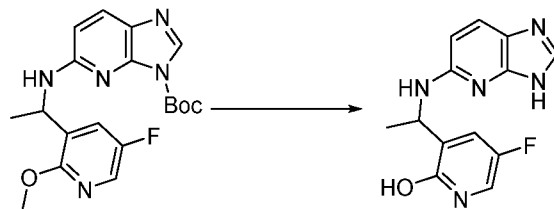
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 2.8 Hz, 9.6 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.42 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H),

4.35-4.37 (m, 1H), 3.91-3.96 (m, 1H), 3.68-3.71 (m, 1H), 3.39-3.43 (m, 1H), 2.87-2.92 (m, 2H), 2.51-2.54 (m, 1H), 2.34-2.38 (m, 1H), 2.18-2.25 (m, 2H), 2.00-2.02 (m, 1H), 1.83-1.88 (m, 1H), 1.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

5 实施例 4 (3*R*,7*S*)-4⁵-氟-3,7-二甲基-1³*H*-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-4(3,2)-吡啶环壬蕃-9-酮(化合物 13)



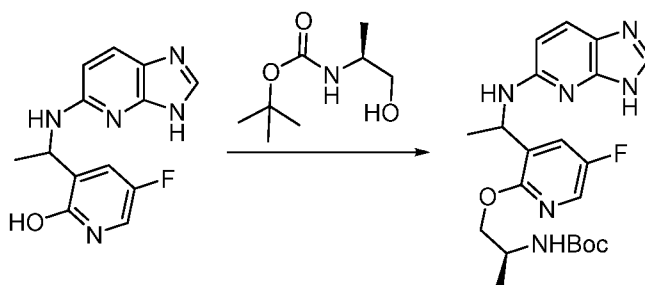
1. 3-(1-((3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基氨基)乙基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟吡啶-2-醇的制备



10 将 5-((1-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)氨基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-羧酸叔丁酯(400 mg, 104 mmol)溶于氯化氢乙醇溶液(6 mL), 85°C 下反应 16 小时。将反应液旋干, 用三乙胺调 pH 至 8, 反向柱层析(0-20%乙腈/水)纯化, 得到目标产物(100 mg, 产率 35%)。

LC-MS (M/e): 274.0 ($M+H^+$)

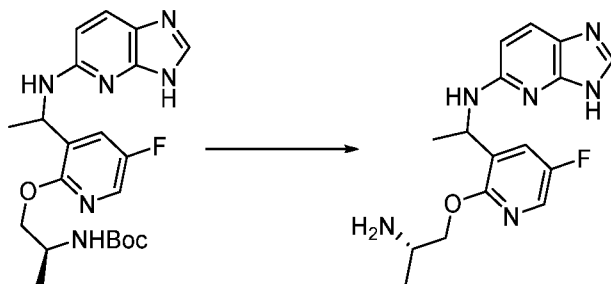
15 2. ((2*S*)-1-((3-(1-((3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基氨基)乙基)-5-氟吡啶-2-基)氧基))丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯



20 将 3-(1-((3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基氨基)乙基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟吡啶-2-醇(100 mg, 0.37 mmol)、(*S*)-1-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(96.2 mg, 0.55 mmol)、偶氮二甲酰基二哌啶(138.5 mg, 0.55 mmol)和三正丁基膦(111.1 mg, 0.55 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL)中, 氮气保护下 50°C 反应 16 小时。将反应液浓缩, 柱层析(5%甲醇/二氯甲烷)纯化, 得到目标产物(40 mg, 产率 25%)。

LC-MS (M/e): 431.0 ($M+H^+$)

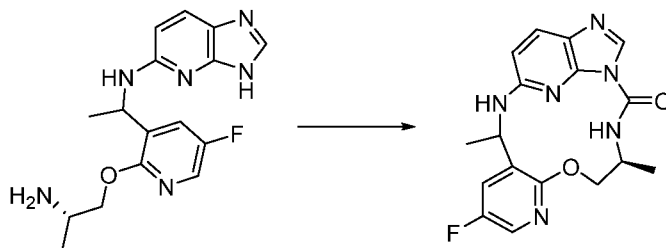
3. *N*-(1-(2-((*S*)-2-氨基丙氧基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-胺的制备



25 将((2*S*)-1-((3-(1-((3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基氨基)乙基)-5-氟吡啶-2-基)氧基))丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯((40 mg, 0.093 mmol))溶于二氯甲烷(2 mL)中, 加入三氟乙酸(1 mL), 反应 0.5 小时。将反应液浓缩, 粗品直接用于下一步。

LC-MS (M/e): 331.0 ($M+H^+$)

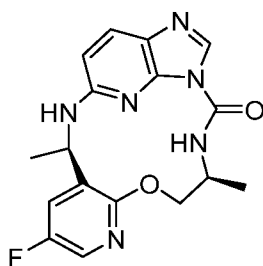
4. (7S)-4⁵-氟-3,7-二甲基-1³H-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-咪唑并[4,5-b]吡啶-4(3,2)-吡啶环壬蕃-9-酮(化合物13-1)的制备



将 *N*-(1-(2-((*S*)-2-氨基丙氧基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-胺(上步粗品)的四氢呋喃溶液(1 mL)和三乙胺(0.2 mL)加入到羰基二咪唑(22.6 mg, 0.14 mmol)的四氢呋喃(1 mL)溶液中, 25℃反应 16 小时。将反应液浓缩, 得目标产物粗品。

LC-MS (*M/e*): 357.1 (*M*+*H*⁺)

5. (3*R*,7*S*)-4⁵-氟-3,7-二甲基-1³H-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-4(3,2)-吡啶环壬蕃-9-酮(化合物13)的制备



将(7*S*)-4⁵-氟-3,7-二甲基-1³H-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-4(3,2)-吡啶环壬蕃-9-酮用高压反相柱层析(乙腈/水=70%)分离, 得标题化合物(3 mg, 3-5 步产率 9%)。

将标题化合物制备成 1.12 mg/mL 的甲醇溶液, 根据中国药典 2015 年版四部通则 0621 旋光度测定方法, 测标题化合物的比旋度为+175.3。

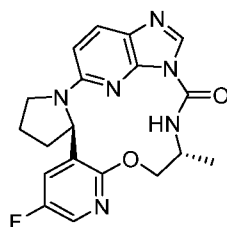
分子式: C₁₇H₁₇FN₆O₂

分子量: 356.4

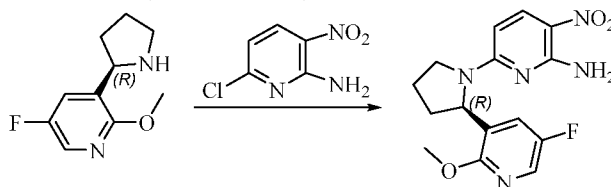
LC-MS (*M/e*): 357.1 (*M*+*H*⁺)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.28 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.8, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.8, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 6.43 (d, *J* = 8.8, 1H), 5.56-5.53 (m, 1H), 5.06-5.03 (m, 1H), 4.92-4.89 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 2H), 1.63 (d, *J* = 6.4, 3H), 1.53 (d, *J* = 6.8, 3H)。

实施例 5 (2²*R*,6*R*)-3⁵-氟-6-甲基-1³H-4-氧杂-7-氮杂-1(5,3)-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环辛蕃-8-酮(化合物 3')



1. (*R*)-6-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-3-硝基吡啶-2-胺的制备

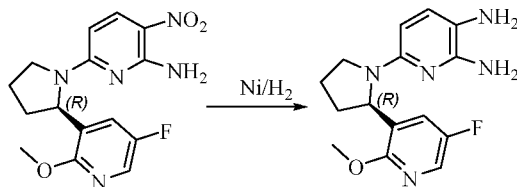


将(*R*)-5-氟-2-甲氧基-3-(吡咯烷-2-基)吡啶(1.0 g, 5.1 mmol)和 6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(886 mg, 5.1 mmol)加入到乙腈(30 mL)中, 加入二异丙基乙胺(1.98 g, 15.3 mmol), 加热至 70℃, 反应 16 小时。将反应液旋干, 加入水(30 mL), 过滤。固体用乙酸乙酯(30 mL)洗涤, 真空干燥, 得目标产物(1.65 g,

产率 97.0%)。

LC-MS (M/e): 334.1 (M+H⁺)

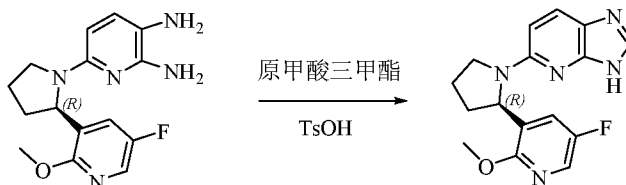
2. (R)-6-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡啶-2,3-二胺的制备



将(R)-6-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-3-硝基吡啶-2-胺(1.65 g, 4.94 mmol)溶于甲醇(20 mL)中,加入雷尼镍(1 g),20℃氢气环境下反应16小时。将反应液过滤,旋干,剩余物直接用于下一步。

LC-MS (M/e): 304.1 (M+H⁺)

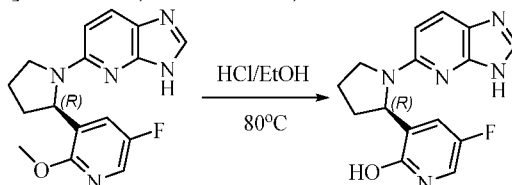
3. (R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶的制备



将(R)-6-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡啶-2,3-二胺(上步粗品,约3.0 mmol)溶于甲苯(30 mL)中,加入原甲酸三甲酯(5.2 g, 49 mmol)和对甲苯磺酸(170 mg, 0.99 mmol),加热至110℃,反应5小时。将反应液旋干,加入碳酸氢钠溶液(100 mL)和乙酸乙酯(100 mL),分液,水相用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合并有机相,旋干,柱层析(乙酸乙酯)纯化,得目标产物(1.5 g,产率96.8%)。

LC-MS (M/e): 314.1 (M+H⁺)

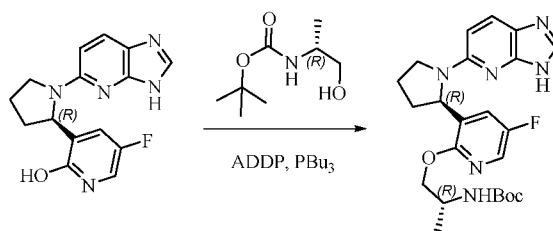
4. (R)-3-(1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)-5-氟吡啶-2-醇的制备



将(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(1.5 g, 4.79 mmol)加入氯化氢乙醇溶液(30 mL)中,加热至90℃反应16小时。将反应液旋干,加入三乙胺(5 mL)调节pH至碱性,旋干,柱层析(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化,得目标产物(1.4 g,产率97.9%)。

LC-MS (M/e): 300.1 (M+H⁺)

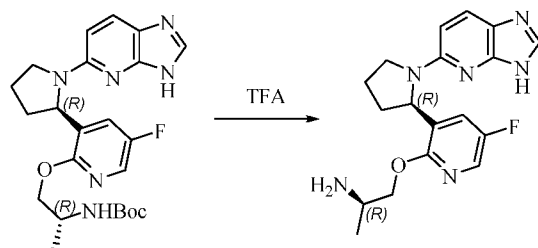
5. ((R)-1-((3-((R)-1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯



将(R)-3-(1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)-5-氟吡啶-2-醇(700 mg, 2.34 mmol)、(R)-1-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(410 mg, 2.34 mmol)和三正丁基膦(945 mg, 4.68 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中,氮气保护下加入偶氮二甲酰基二哌啶(1.18 g, 4.68 mmol),30℃反应2小时。将反应液浓缩,C18柱层析纯化,得目标产物(500 mg,产率46.7%)。

LC-MS (M/e): 457.0 (M+H⁺)

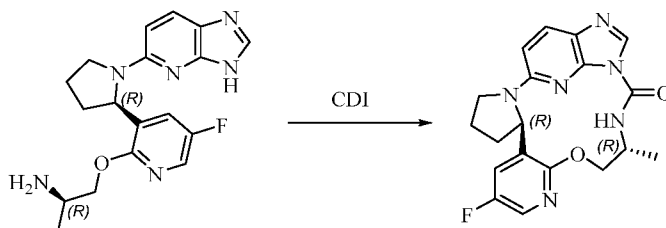
6. (R)-1-((3-((R)-1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)丙-2-胺的制备



将((R)-1-((3-((R)-1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(500 mg, 1.1 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 加入三氟乙酸(20 mL), 20℃反应 16 小时。将反应液浓缩, 用三乙胺调节 pH 至碱性, 旋干, C18 柱层析纯化, 得目标产物粗品(400 mg)。

LC-MS (M/e): 357.0 (M+H⁺)

7. (2²R,6R)-3⁵-氟-6-甲基-1³H-4-氧杂-7-氮杂-1(5,3)-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环辛蕃-8-酮(化合物 3')的制备



将(R)-1-((3-((R)-1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)丙-2-胺(上步粗品, 400 mg, 约 1.1 mmol)溶于二甲苯(50 mL), 加入羰基二咪唑(535 mg, 3.3 mmol), 升温至 130℃反应 2 小时。将反应液浓缩, 柱层析(石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化, 得目标产物粗品(300 mg), 进一步经 HPLC 高压反相制备层析(乙腈:水=10%-70%)分离, 得标题化合物(100 mg, 23.8%)。

分子式: C₁₉H₁₉FN₆O₂

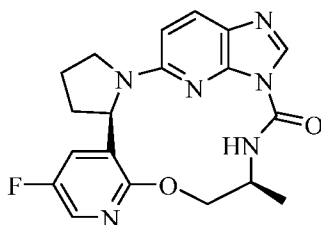
分子量: 382.4

LC-MS (M/e): 383.2 (M+H⁺)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.50 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.86-7.90 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 6.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.63-5.60 (m, 1H), 5.13-5.17 (m, 1H), 4.39-4.42 (m, 1H), 4.15-4.19 (m, 1H), 3.92-3.98 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 2.50-2.59 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 1H), 1.95-2.01 (m, 1H), 1.57(d, J = 6.8 Hz, 3H).

经过氢谱、质谱、HPLC、比旋度等方法确证, 化合物 3 和化合物 3'为同一化合物。

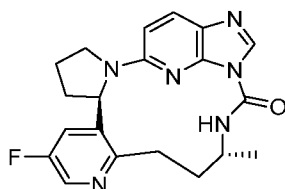
实施例 6 (2²R,6S)-3⁵-氟-6-甲基-1³H-4-氧杂-7-氮杂-1(5,3)-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环辛蕃-8-酮(化合物 2')



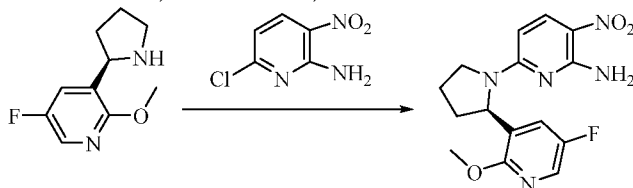
除了在第 5 步中用(S)-(1-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯代替(R)-(1-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯以外, 其制备过程与实施例 5 相同。

经过氢谱、质谱、HPLC、比旋度等方法确证, 化合物 2 和化合物 2'为同一化合物。

实施例 7 (2²R,6R)-3⁵-氟-6-甲基-1³H-7-氮杂-1(5,3)-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环辛蕃-8-酮(化合物 11')



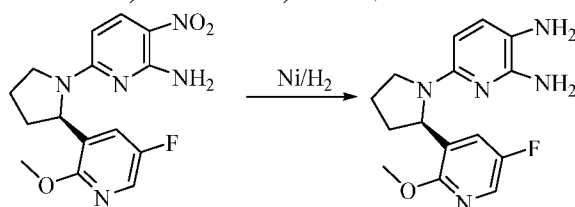
1. (R)-6-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-3-硝基吡啶-2-胺的制备



将(R)-5-氟-2-甲氧基-3-(吡咯烷-2-基)吡啶(2.0 g, 10.2 mmol)和 6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(1.8 g, 10.4 mmol)加入到乙腈(50 mL)中, 加入二异丙基乙胺(3.9 g, 30.2 mmol), 加热至 70℃, 反应 16 小时。将反应液旋干, 加入水(50 mL), 过滤。固体用乙酸乙酯(30 mL)洗涤, 真空干燥, 得目标产物(3.27 g, 产率 96.2%)。

LC-MS (M/e): 334.1 (M+H⁺)

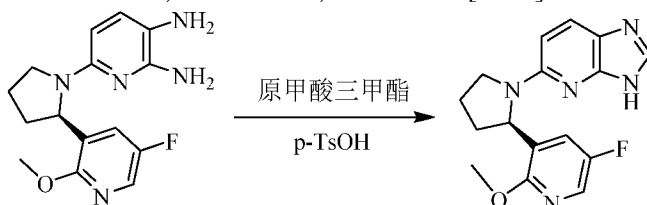
2. (R)-6-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡啶-2,3-二胺的制备



将(R)-6-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-3-硝基吡啶-2-胺(3.27 g, 9.8 mmol)溶于甲醇(50 mL)中, 加入雷尼镍(2 g), 20℃氢气环境下反应 3 小时。将反应液过滤, 旋干, 剩余物直接用于下一步。

LC-MS (M/e): 304.1 (M+H⁺)

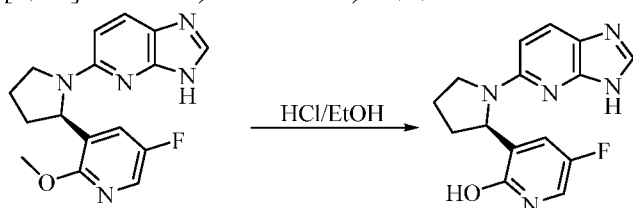
3. (R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶的制备



将(R)-6-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡啶-2,3-二胺(上步粗品, 约 9.8 mmol)溶于甲苯(100 mL)中, 加入原甲酸三甲酯(10.4 g, 98 mmol)和对甲苯磺酸(170 mg, 0.99 mmol), 加热至 110℃, 反应 16 小时。将反应液旋干, 加入碳酸氢钠溶液(100 mL), 用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合并有机相, 旋干, 柱层析(石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化, 得目标产物(3.05 g, 产率 99.0%)。

LC-MS (M/e): 314.1 (M+H⁺)

4. (R)-3-(1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)-5-氟吡啶-2-醇的制备

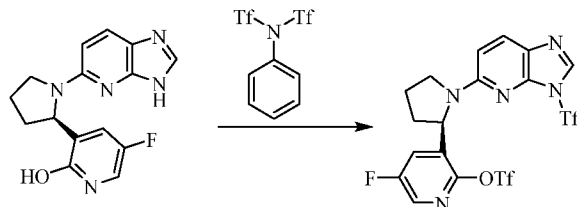


将(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(3.05 g, 9.7 mmol)加入氯化氢乙醇溶液(100 mL)中, 加热至 80℃反应 16 小时。将反应液旋干, 加入三乙胺(5 mL), 旋干。柱层析(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化, 得目标产物(2.8 g, 产率 96.2%)。

LC-MS (M/e): 300.1 (M+H⁺)

5. (R)-5-氟-3-(1-(3-((三氟甲基)磺酰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基三氟甲磺

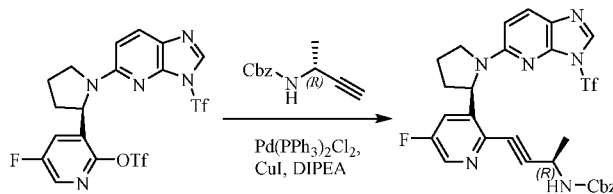
酸酯的制备



将(R)-3-(1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)-5-氟吡啶-2-醇(2.8 g, 9.36 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)中,加入 1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(10 g, 28 mmol)和三乙胺(4.7 g, 46.5 mmol), 20℃反应 16 小时。将反应液旋干,柱层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化,得目标产物(4.46 g, 产率 84.6%)。

LC-MS (M/e): 564.0 (M+H⁺)

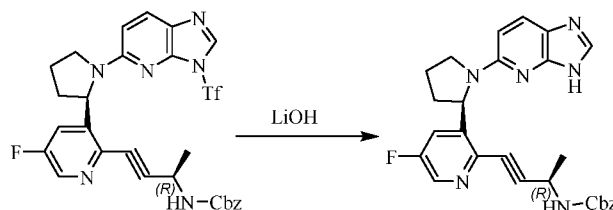
6. ((R)-4-(5-氟-3-((R)-1-(3-((三氟甲基)磺酰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)-丁-3-炔-2-基)氨基甲酸苄基酯的制备



将(R)-5-氟-3-(1-(3-((三氟甲基)磺酰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基三氟甲磺酸酯(4.46 g, 7.92 mmol)、碘化亚铜(300 mg, 1.48 mmol)、双三苯基膦二氯化钯(560 mg, 0.8 mmol)和 DIPEA (3.0 g, 23.2 mmol)溶于四氢呋喃(100 mL)中,氮气保护下,50℃反应 0.5 小时。缓慢加入(R)-丁-3-炔-2-基氨基甲酸苄基酯(1.6 g, 7.9 mmol)的四氢呋喃溶液,50℃继续反应 5 小时。将反应液旋干,柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)纯化,得目标产物(3.7 g, 产率 75.8%)。

LC-MS (M/e): 617.2 (M+H⁺)

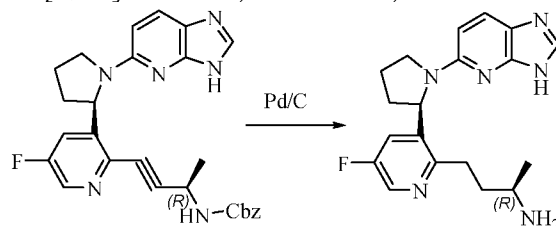
7. ((R)-4-(3-((R)-1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)-5-氟吡啶-2-基)-丁-3-炔-2-基)氨基甲酸苄基酯的制备



将((R)-4-(5-氟-3-((R)-1-(3-((三氟甲基)磺酰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)-丁-3-炔-2-基)氨基甲酸苄基酯(3.7 g, 6.0 mmol)溶于四氢呋喃(40 mL)和水(10 mL)中,加入氢氧化锂(1.26 g, 30 mmol), 20℃反应 2 小时。向反应液中加入乙酸乙酯(100 mL)和水(50 mL),分液,水相用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。合并有机相,浓缩,柱层析(二氯甲烷:甲醇=20:1)纯化,得目标产物(2.6 g, 产率 89.6%)。

LC-MS (M/e): 485.2 (M+H⁺)

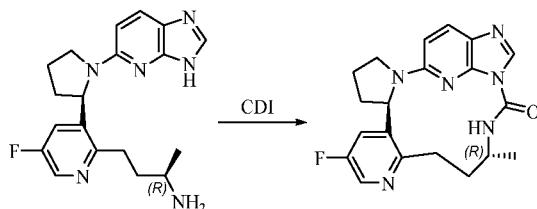
8. (R)-4-(3-((R)-1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)-5-氟吡啶-2-基)-丁-2-胺的制备



将((R)-4-(3-((R)-1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)-5-氟吡啶-2-基)-丁-3-炔-2-基)氨基甲酸苄基酯(1 g, 2.1 mmol)溶于甲醇(50 mL)中,加入钯碳(500 mg),氢气环境下 20℃反应 16 小时。将反应液过滤,滤液浓缩,得目标产物粗品(700 mg),未经纯化直接用于下一步。

LC-MS (M/e): 335.2 (M+H⁺)

9. (2²R,6R)-3⁵-氟-6-甲基-1³H-7-氮杂-1(5,3)-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环辛蕃-8-酮(化合物 11')的制备



将 *N,N*-羰基二咪唑(412 mg, 2.54 mmol)溶于二甲苯(25 mL)中, 然后加入(*R*)-4-(3-((*R*)-1-(3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)吡咯烷-2-基)-5-氟吡啶-2-基)-丁-2-胺粗品(300 mg, 约 0.85 mmol)的二甲苯(25 mL)溶液, 20℃反应 2 小时, 升温至 130℃反应 5 小时。将反应液浓缩, 柱层析(石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化, 得目标产物粗品, HPLC 高压制备层析(乙腈:水=10%-80%)分离, 得标题化合物(70 mg, 产率 21.7%)。

分子式: C₂₀H₂₁FN₆O

分子量: 380.4

LC-MS (*M*/*e*): 381.1 (*M*+*H*⁺)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J*₁ = 2.4 Hz, *J*₂ = 9.6 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.43 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.34-4.37 (m, 1H), 3.93-3.99 (m, 1H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 2.86-2.98 (m, 2H), 2.50-2.57 (m, 1H), 2.36-2.41 (m, 1H), 2.17-2.27 (m, 2H), 1.87-1.98 (m, 1H), 1.82-1.89 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

经过氢谱、质谱、HPLC、比旋度等方法确证, 化合物 11 和化合物 11'为同一化合物。

活性测试

以下提供本发明部分化合物的示例性活性测试, 以显示本发明化合物有利活性和有益技术效果。但是应当理解, 下述实验方案仅仅是对本发明内容的示例, 而不是对本发明范围的限制。

实验例 1. 本发明化合物的体外细胞学抑制活性

实验材料

测试化合物为实施例化合物。

实验中所用细胞株含义如下:

Ba/F3 LMNA-NTRK1-G595R 细胞系:

Ba/F3 细胞转染了 LMNA-NTRK1 G595R 的稳定表达细胞株;

Ba/F3 ETV6-NTRK3-G623R 细胞系:

Ba/F3 细胞转染了 ETV6-NTRK3-G623R 的稳定表达细胞株。

实验方法(CelltiterGlo assay)

1. 细胞培养和接种

所有细胞均为悬浮细胞, 培养基均为 RPMI-1640+10% FBS, 细胞在对数生长期进行试验。

收获处于对数生长期的细胞并采用血小板计数器进行细胞计数。用台盼蓝排斥法检测细胞活力, 确保细胞活力在 90%以上。调整到合适浓度, 分别添加 90 μL 细胞悬液至 96 孔板中。

表 1. 细胞接种数目

细胞系	接种细胞数目
Ba/F3 LMNA-NTRK1-G595R	3000 细胞/孔
Ba/F3 ETV6-NTRK3-G623R	3000 细胞/孔

2. 配制测试化合物

2.1 配制测试化合物 DMSO 储备液, 浓度见表 2。

表 2. 测试化合物的储备液浓度(mM)

化合物	储备液浓度
化合物 2	10 mM
化合物 3	10 mM

化合物 11	10 mM
化合物 13	10 mM

2.2 配制测试化合物工作储备液

用 DMSO 将测试化合物储备液从 10 mM 稀释至 1 mM，然后用 DMSO 3 倍连续梯度稀释，共 9 个浓度。分别取 2 μ L DMSO 梯度稀释的化合物溶液加到 98 μ L 培养液中，得到测试化合物工作储备液(化合物浓度为终浓度的 10 倍，DMSO 浓度为 1%，最高浓度为 10 μ M)。

最大值为 DMSO 溶剂对照，空白孔只加培养基，不接种细胞。

2.3 化合物处理

在接种有细胞的 96 孔板中每孔加入 10 μ L 化合物工作储备液(10 倍稀释，DMSO 终浓度为 0.1%)。

测试化合物的终浓度为：1000 nM，333.33 nM，111.11 nM，37.04 nM，12.35 nM，4.12 nM，1.37 nM，0.46 nM，0.15 nM。

5% CO₂ 细胞培养箱中培养 72 小时。

3. 检测

融化 CTG 试剂并平衡细胞板至室温 30 分钟，每孔加入 60 μ L 试剂(Celltiter Glo assay kit)，振荡器震摇 2 min 混匀(避光)，室温孵育 10 分钟(避光)。多功能酶标仪读取光信号值。

4. 数据处理

1) 抑制率(%) = (DMSO 溶剂对照孔读数-测试物孔读数)/(DMSO 溶剂对照孔读数-空白孔读数)×100%；

2) 输入 GraphPad Prism 5.0 作图，得到曲线及 IC₅₀。

实验结果及结论

表 3. 本发明化合物的体外细胞学活性(IC₅₀, nM)

测试化合物	Ba/F3 LMNA-NTRK1-G595R(nM)	Ba/F3 ETV6-NTRK3-G623R(nM)
化合物 2	0.6	1
化合物 3	0.6	1
化合物 11	2	1.9
化合物 13	17.3	18.9

由表 3 可知，本发明化合物可以有效地抑制 Ba/F3 LMNA-NTRK1-G595R、Ba/F3 ETV6-NTRK3-G623R 等细胞的增殖，表明本发明化合物具有治疗由 NTRK 基因突变引起的耐药性癌性疾病的临床应用潜力。

实验例 2 本发明化合物的体外细胞学抑制活性

实验材料

测试化合物为实施例化合物。

实验中所用细胞株含义如下：

Ba/F3 SLC34A2/ROS1-G2032R 细胞系：

Ba/F3 细胞转染了 SLC34A2/ROS1-G2032R 的稳定表达细胞株。

实验方法(Celltiter-Glo assay)

1. 细胞培养和接种

所有细胞均为悬浮细胞，培养基均为 RPMI-1640+10% FBS，细胞在对数生长期进行试验。

收获处于对数生长期的细胞并采用血小板计数器进行细胞计数。用台盼蓝排斥法检测细胞活力，确保细胞活力在 90%以上。调整到合适浓度，分别添加 90 μ L 细胞悬液至 96 孔板中。

表 4. 细胞接种数目

细胞系	接种细胞数目
Ba/F3 SLC34A2/ROS1-G2032R	3000 细胞/孔

2. 配制测试化合物

2.1 配制测试化合物 DMSO 储备液，浓度见表 5。

表 5. 测试化合物的储备液浓度(mM)

化合物	储备液浓度
化合物 3	10 mM

化合物 11	10 mM
化合物 13	10 mM

2.2 配制测试化合物工作储备液

用 DMSO 将测试化合物储备液从 10 mM 稀释至 1 mM，然后用 DMSO 3.16 倍连续梯度稀释，共 9 个浓度。分别取 2 μL DMSO 梯度稀释的化合物溶液加到 98 μL 培养液中，得到测试化合物工作储备液(化合物浓度为终浓度的 10 倍，DMSO 浓度为 1%，最高浓度为 10 μM)。

最大值为 DMSO 溶剂对照，空白孔只加培养基，不接种细胞。

2.3 化合物处理

在接种有细胞的 96 孔板中每孔加入 10 μL 化合物工作储备液(10 倍稀释，DMSO 终浓度为 0.1%)。

测试化合物的终浓度为：1000 nM，316 nM，100 nM，31.6 nM，10 nM，3.16 nM，1 nM，0.316 nM，0.1 nM。

5% CO₂ 细胞培养箱中培养 72 小时。

3. 检测

融化 CTG 试剂并平衡细胞板至室温 30 分钟，每孔加入 100 μL 试剂(Celltiter -Glo assay kit)，振荡器震荡 5 min 混匀(避光)，室温孵育 20 分钟(避光)。多功能酶标仪读取光信号值。

4. 数据处理

1) 细胞存活率(%) =(测试物孔读数 - 空白孔读数)/(DMSO 溶剂对照孔读数 - 空白孔读数)×100%;

2) 输入 GraphPad Prism 5.0 作图，得到曲线及 IC₅₀。

实验结果及结论

表 6. 本发明化合物的体外细胞学活性(IC₅₀, nM)

测试化合物	Ba/F3 SLC34A2/ROS1-G2032R
化合物 3	2.3
化合物 11	4.2
化合物 13	6.7

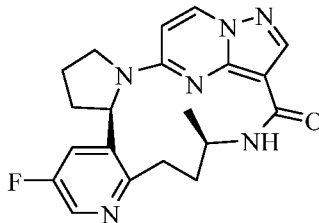
由表 6 可知，本发明化合物可以有效地抑制 Ba/F3 SLC34A2/ROS1-G2032R 细胞的增殖，表明本发明化合物具有治疗由 ROS 基因突变引起的耐药性癌性疾病的临床应用潜力。

实验例 3：本发明化合物在 BaF3-LMNA-NTRK1-G595R 稳转细胞株皮下异种移植模型上的药效研究实验

实验材料

测试化合物为实施例化合物。

阳性对照药：化合物 LOXO-195，按照现有技术 WO2011146336 公开的方法制备，其结构如下所示：



实验方法

1.1 细胞接种

将 RPMI 1640 无血清培养基重悬的 BaF3 LMNA-NTRK1-G595R 稳转细胞株以 1×10⁶ 个细胞/只 (0.1 ml/只)接种于小鼠(NOD-SCID)的右侧肩胛部皮下。

1.2 分组给药

当平均肿瘤体积为 500 mm³ 左右时，随机分为载体组、化合物 3 (10 mg/kg, 5 mg/kg, 3 mg/kg, 1 mg/kg, bid)组、LOXO-195 组(30 mg/kg, 10 mg/kg, 3 mg/kg, bid)。

详细的给药方法、给药剂量和给药途径示于表 7-1 和表 7-2 中。

表 7-1 BaF3 LMNA-NTRK1-G595R 模型药效实验 1

组别	n	给药组	剂量(mg/Kg)	给药方式	给药时间
1	6	载体组	-	-	-
2	6	LOXO-195 组	3	p.o., bid	7 天
3	6	LOXO-195 组	10	p.o., bid	7 天
4	6	化合物 3	3	p.o., bid	7 天

注: n: 动物只数; 分组当天即给药。

表 7-2 BaF3 LMNA-NTRK1-G595R 模型药效实验 2

组别	n	给药组	剂量(mg/Kg)	给药方式	给药时间
5	6	LOXO-195 组	30	p.o., bid	7 天
6	6	化合物 3	1	p.o., bid	7 天
7	6	化合物 3	5	p.o., bid	7 天
8	6	化合物 3	10	p.o., bid	7 天

注: n: 动物只数; 分组当天即给药。

1.3 实验评价指标

1) 肿瘤生长抑制率 TGI (%)

$$TGI (\%) = (1 - T/C) \times 100\%$$

2) 治疗组/对照组肿瘤体积比 T/C (%)

$$T/C (\%) = T_{RTV} / C_{RTV} \times 100\%$$

* RTV = V_t/V_0 , 其中 V_t 为分组后的第 t 天的肿瘤体积, V_0 为分组当天的肿瘤体积;

T_{RTV} : 给药组平均相对肿瘤体积; C_{RTV} : 溶媒对照组平均相对肿瘤体积。

3) 疗效评价标准: $T/C (\%) > 40\%$ 为无效, $T/C (\%) \leq 40\%$ 为有效; $TGI \geq 60\%$ 为有效。

实验结果及结论

表 8-1. 实验 1 对 BaF3-LMNA-NTRK1-G595R 稳转细胞株异种移植瘤的抑制作用

组别	给药量(mg/Kg)	T/C (%)	TGI (%)
1 (载体组)	-	-	-
2 (LOXO-195 组)	3, bid	93.6	6.4
3 (LOXO-195 组)	10, bid	63.1	36.9
4 (化合物 3 组)	3, bid	73.2	26.8

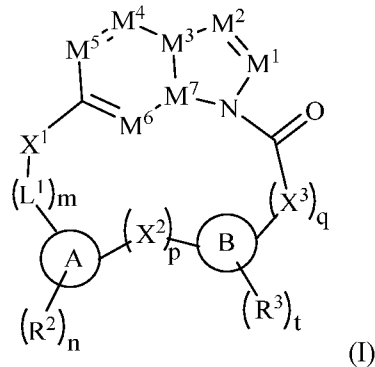
表 8-2. 实验 2 对 BaF3-LMNA-NTRK1-G595R 稳转细胞株异种移植瘤的抑制作用

组别	给药量(mg/Kg)	T/C (%)	TGI (%)
5 (LOXO-195 组)	30, bid	0	100
6 (化合物 3 组)	1, bid	53.7	46.3
7 (化合物 3 组)	5, bid	0	100
8 (化合物 3 组)	10, bid	0	100

实验数据表明, 口服有效量的本发明化合物能显著抑制含 NTRK 融合基因的细胞系 BaF3-LMNA-NTRK1-G595R 肿瘤药效模型, 即本发明化合物对 NTRK 融合基因突变的肿瘤表现出良好的肿瘤抑制作用, 具有很好的临床应用前景。

权利要求书

1. 通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体,



其中:

M¹、M²、M³、M⁴、M⁵、M⁶和M⁷各自独立地选自C、C(R¹)和N;

X¹、X²、X³和L¹在每次出现时各自独立地选自-C(R⁵)(R⁶)-、-N(R⁴)-、-O-、-S-、-S(O)-和-S(O)₂-;

环A选自3-10元环烷基、3-10元杂环基、6-8元单芳基、8-10元稠芳基、5-10元单杂芳基和8-10元稠杂芳基;

环B不存在,或者选自3-10元环烷基和3-10元杂环基,并且当环B不存在时,X²和X³直接通过化学键相连接;

R¹、R²、R³、R⁵和R⁶在每次出现时各自独立地选自氢、卤素、硝基、氰基和任选被一个或多个Q¹取代的如下基团: C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-NR^aC(O)OR^b、-NR^aC(O)NR^aR^b、-S(O)R^a、-S(O)OR^a、-OS(O)R^a、-OS(O)OR^a、-OS(O)NR^aR^b、-S(O)NR^aR^b、-NR^aS(O)R^b、-NR^aS(O)OR^b、-NR^aS(O)NR^aR^b、-S(O)₂R^a、-S(O)₂OR^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)₂OR^a、-OS(O)₂NR^aR^b、-S(O)₂NR^aR^b、-NR^aS(O)₂R^b、-NR^aS(O)₂OR^b、-NR^aS(O)₂NR^aR^b、3-10元环烷基、3-10元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基; Q¹在每次出现时独立地选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基、卤代C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷基、氨基C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷氧基、3-10元环烷基、3-10元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基;

R⁴在每次出现时独立地选自氢和任选被一个或多个Q²取代的如下基团: C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-S(O)R^a、-S(O)OR^a、-S(O)NR^aR^b、-S(O)₂R^a、-S(O)₂OR^a、-S(O)₂NR^aR^b、3-10元环烷基、3-10元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基; Q²在每次出现时独立地选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基、卤代C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷基、氨基C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷氧基、3-10元环烷基、3-10元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基;

或者X¹与L¹共同形成3-10元环烷基、3-10元杂环基或5-6元单杂芳基;和/或L¹与环A的部分环原子共同形成3-10元环烷基或3-10元杂环基;和/或X²与环A的部分环原子共同形成3-10元环烷基或3-10元杂环基;所述3-10元环烷基、3-10元杂环基和5-6元单杂芳基任选各自独立地被选自以下的取代基取代: R⁴、R⁵、R⁶、卤素、氨基、羟基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基、卤代C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷基、氨基C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷氧基;

R^a和R^b在每次出现时各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基、卤代C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷基、氨基C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷氧基、3-10元环烷基、3-10元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基;并且

m、n、p、q和t各自独立地选自0、1、2、3、4和5。

2、如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体,其中:

M¹、M²、M³、M⁴、M⁵、M⁶和M⁷各自独立地选自C、C(R¹)和N,且其中至少一个为N;

X¹、X²、X³和L¹在每次出现时各自独立地选自-C(R⁵)(R⁶)-、-N(R⁴)-和-O-;

环A选自6-8元单芳基和5-8元单杂芳基;

环 B 不存在, 或者选自 3-8 元环烷基和 3-8 元杂环基;

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 和 R^6 在每次出现时各自独立地选自氢、卤素、硝基、氰基和任选被 1-3 个 Q^1 取代的如下基团: C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、3-8 元环烷基、3-8 元杂环基、6-8 元芳基和 5-8 元杂芳基; Q^1 在每次出现时独立地选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基;

R^4 在每次出现时独立地选自氢和任选被 1-3 个 Q^2 取代的如下基团: C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、3-8 元环烷基和 3-8 元杂环基; Q^2 在每次出现时独立地选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-8 元环烷基和 3-8 元杂环基;

或者 X^1 与 L^1 共同形成 3-8 元环烷基、3-8 元杂环基或 5-6 元单杂芳基; 和/或 L^1 与环 A 的部分环原子共同形成 3-8 元环烷基或 3-8 元杂环基; 和/或 X^2 与环 A 的部分环原子共同形成 3-8 元环烷基或 3-8 元杂环基; 所述 3-8 元环烷基、3-8 元杂环基和 5-6 元单杂芳基任选各自独立地被选自以下的取代基取代: R^4 、 R^5 、 R^6 、卤素、氨基、羟基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基;

R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-8 元环烷基和 3-8 元杂环基; 并且

m 、 n 、 p 、 q 和 t 各自独立地选自 0、1、2、3、4 和 5。

3、如权利要求 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体, 其中:

M^1 、 M^2 、 M^3 、 M^4 、 M^5 、 M^6 和 M^7 各自独立地选自 C、 $C(R^1)$ 和 N, 且其中至少一个为 N;

X^1 和 L^1 各自独立地选自 $-C(R^5)(R^6)-$ 和 $-N(R^4)-$;

X^2 和 X^3 在每次出现时各自独立地选自 $-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-N(R^4)-$ 和 $-O-$;

环 A 选自苯基和 5-6 元单杂芳基;

环 B 不存在, 或者选自 3-6 元单环烷基或 3-6 元单杂环基;

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 和 R^6 在每次出现时各自独立地选自氢、卤素、硝基、氰基和任选被 1-3 个 Q^1 取代的如下基团: C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、3-6 元环烷基、3-6 元杂环基、苯基和 5-6 元杂芳基; Q^1 在每次出现时独立地选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基;

R^4 在每次出现时独立地选自氢和任选被 1-3 个 Q^2 取代的如下基团: C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^a$ 、3-6 元环烷基和 3-6 元杂环基; Q^2 在每次出现时独立地选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-6 元环烷基和 3-6 元杂环基;

或者 X^1 与 L^1 共同形成 3-6 元单杂环基或 5-6 元单杂芳基; 和/或 L^1 与环 A 的部分环原子共同形成 3-6 元单环烷基或 3-6 元单杂环基; 和/或 X^2 与环 A 的部分环原子共同形成 3-6 元单环烷基或 3-6 元单杂环基; 所述 3-6 元单杂环基、5-6 元单杂芳基和 3-6 元单环烷基任选各自独立地被选自以下的取代基取代: R^4 、 R^5 、 R^6 、卤素、氨基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基;

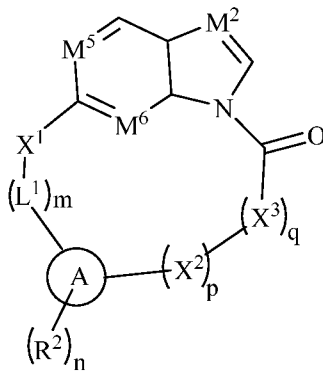
R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-6 元环烷基和 3-6 元杂环基;

m 为 1、2 或 3;

n 、 p 和 q 各自独立地选自 0、1、2 和 3; 并且

t 为 0 或 1。

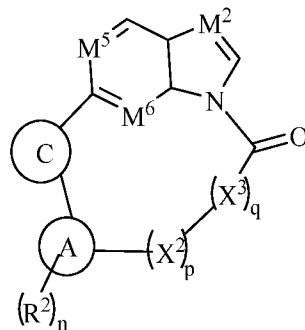
4、如权利要求 1-3 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体, 其中所述化合物具有通式(II)的结构,



(II)

其中 M^2 、 M^5 和 M^6 各自独立地选自 CH 或 N。

5、如权利要求 1-4 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体，其中所述化合物具有通式(III)的结构，



(III)

其中：

环 C 选自 3-6 元饱和单杂环基和 5-6 元含氮单杂芳基，优选 5-6 元饱和单杂环基；所述 3-6 元饱和单杂环基和 5-6 元含氮单杂芳基任选各自独立地被选自以下的取代基取代： R^4 、 R^5 、 R^6 、卤素、氨基、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基；

$-(X^2)_p$ -选自 $-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-C(R^5)(R^6)-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-N(R^4)-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-O-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-C(R^5)(R^6)-N(R^4)-$ 和 $-C(R^5)(R^6)-O-$ ，其左侧化学键与环 A 相连，并且右侧化学键与 X^3 相连；

$-(X^3)_q$ -选自 $-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-C(R^5)(R^6)-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-N(R^4)-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-O-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-C(R^5)(R^6)-N(R^4)-$ 和 $-C(R^5)(R^6)-O-$ ，其左侧化学键与 X^2 相连，并且右侧化学键与羰基相连；

环 A 选自苯基和 5-6 元单杂芳基，优选 5-6 元含氮杂芳基；

R^2 在每次出现时独立地选自氢、卤素和任选被 1-3 个 Q^1 取代的如下基团： C_{1-4} 烷基、 $-OR^a$ 和 $-NR^aR^b$ ； Q^1 在每次出现时独立地选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基；

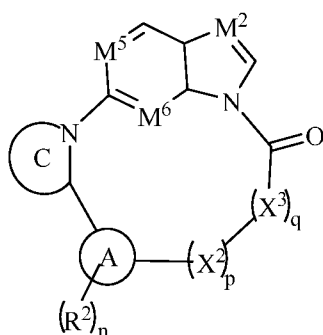
R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基；

R^5 和 R^6 在每次出现时各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基；

R^4 在每次出现时独立地选自氢和任选被 1-2 个 Q^2 取代的 C_{1-4} 烷基； Q^2 在每次出现时独立地选自羟基、氨基、卤素和 C_{1-4} 烷氧基；

n 为 0、1 或 2。

6、如权利要求 1-5 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体，其中所述化合物具有通式(IV)的结构，



(IV)

其中环 C 上的任取代基各自独立地选自 R^4 、 R^5 、 R^6 、卤素、氨基、羟基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基。

7、如权利要求 1-6 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体，其中：

环 C 选自氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、六氢吡嗪基、六氢嘧啶基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基或嘧啶基，它们各自任选地被选自以下的取代基取代：氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基、三氟甲基和三氟甲氧基；

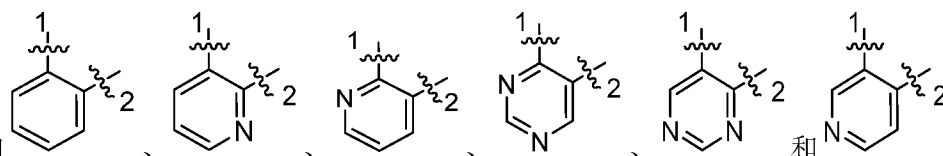
环 A 选自苯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,4-三唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、1,3,5-三嗪基和四嗪基；

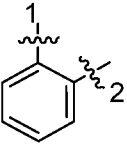
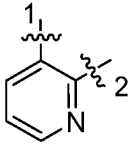
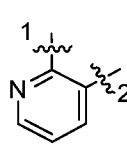
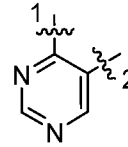
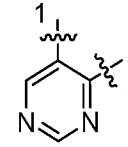
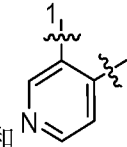
R^2 在每次出现时独立地选自氢、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、三氟甲基和三氟甲氧基；

R^5 和 R^6 在每次出现时各自独立地选自氢、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基和异丙氧基；

R^4 在每次出现时独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和仲丁基。

8、如权利要求 1-7 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体，其中：



环 A 选自 、、、、 和 ，优选地 1 标记的波浪线表示环 A 与 L^1 的连接点，并且 2 标记的波浪线表示环 A 与 X^2 的连接点；

$-(X^2)_p$ 选自 $-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-C(R^5)(R^6)-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-N(R^4)-C(R^5)(R^6)-$ 和 $-O-C(R^5)(R^6)-$ ，优选其左侧化学键与环 A 相连，并且右侧化学键与 X^3 相连；

$-(X^3)_q$ 选自 $-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-C(R^5)(R^6)-N(R^4)-$ 和 $-C(R^5)(R^6)-O-$ ，优选其左侧化学键与 X^2 相连，并且右侧化学键与羰基相连。

9、如权利要求 1-8 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体，选自如下化合物：

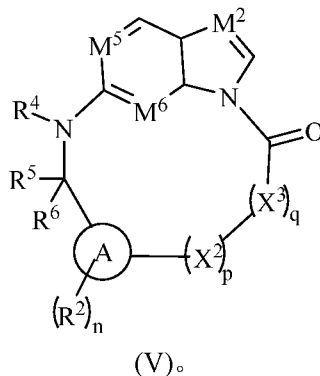
序号	化合物	序号	化合物
化合物 1		化合物 2	
化合物 2-1		化合物 3	
化合物 3-1		化合物 4	
化合物 5		化合物 6	
化合物 7		化合物 8	
化合物 9		化合物 10	
化合物 11		化合物 11-1	

其中*表示碳原子为 R 构型或 S 构型的单一构型手性碳原子。

10、如权利要求 9 所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体，其中所述化合物选自：

序号	化合物	序号	化合物
化合物 2'		化合物 3'	
化合物 11'			

11、如权利要求 1-4 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体，其中所述化合物具有通式(V)的结构，



12、如权利要求 1-4 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体，其中：

X^1 为 $-N(R^4)-$ ；

L^1 为 $-C(R^5)(R^6)-$ ；

环 A 选自苯基和 5-6 元含氮杂芳基；

R^2 在每次出现时独立地选自氢、卤素和任选被 1-3 个 Q^1 取代的如下基团： C_{1-4} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ ； Q^1 在每次出现时独立地选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基；

R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基；

R^5 和 R^6 在每次出现时各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基；

R^4 在每次出现时独立地选自氢和任选被 1-2 个 Q^2 取代的 C_{1-4} 烷基； Q^2 在每次出现时独立地选自羟基、氨基、卤素和 C_{1-4} 烷氧基；并且

n 为 0、1 或 2。

13、如权利要求 12 所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体，其中：

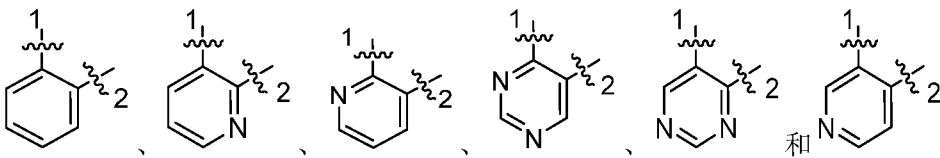
环 A 选自苯基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、异噻吩基、1,2,4-三唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、1,3,5-三嗪基和四嗪基；

R^2 在每次出现时独立地选自氢、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、三氟甲基和三氟甲氧基；

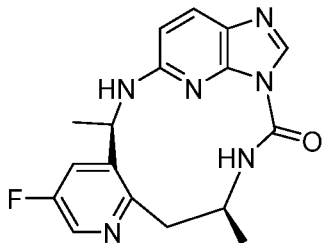
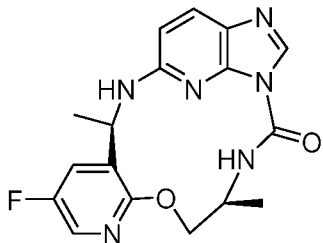
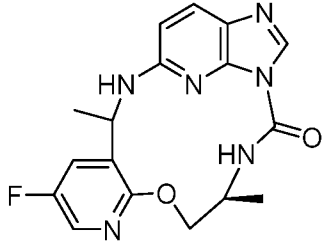
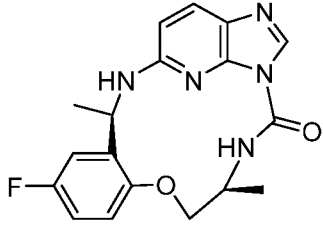
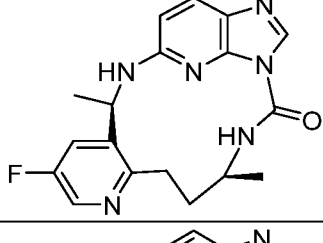
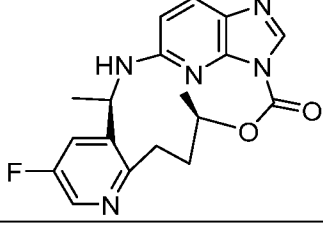
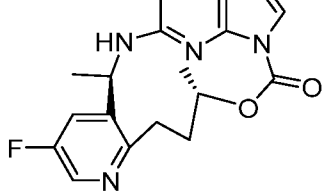
R^5 和 R^6 在每次出现时各自独立地选自氢、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基和异丙氧基；

R^4 在每次出现时独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和仲丁基。

14、如权利要求 12 或所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体，其中：

环 A 选自 ，优选地 1 标记的波浪线表示环 A 与 L¹ 的连接点，并且 2 标记的波浪线表示环 A 与 X² 的连接点；
 -(X²)_p-选自 -C(R⁵)(R⁶)-、-C(R⁵)(R⁶)-C(R⁵)(R⁶)-、-N(R⁴)-C(R⁵)(R⁶)-和 -O-C(R⁵)(R⁶)-，优选其左侧化学键与环 A 相连，并且右侧化学键与 X³ 相连；
 -(X³)_q-选自 -C(R⁵)(R⁶)-、-C(R⁵)(R⁶)-N(R⁴)-和 -C(R⁵)(R⁶)-O-，优选其左侧化学键与 X² 相连，并且右侧化学键与羰基相连。

15、如权利要求 12-14 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体，其中所述化合物选自：

序号	化合物	序号	化合物
化合物 12		化合物 13	
化合物 13-1		化合物 14	
化合物 15		化合物 16	
化合物 17			

16、药物制剂，其含有权利要求 1-15 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体，以及一种或多种药学上可接受的载体和/或赋形剂。

17、药物组合物，其含有权利要求 1-15 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体，以及一种或多种选自以下的第二治疗活性剂：

用于治疗疼痛的药物，其选自 Nav1.7 通道调节剂、阿片类镇痛药、非甾体抗炎药、镇静剂、选择性/非选择性环氧酶抑制剂、抗癫痫药、抗抑郁药、局部麻醉药、5-HT 受体阻断药、5-HT 受体激动剂、麦角类生物碱、β-受体阻断药、M 受体阻断药、硝酸酯类和维生素 K；

用于治疗癌症的药物，其选自有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢物、反义 DNA 或 RNA、抗肿瘤抗生素、生长因子抑制剂、信号传导抑制剂、细胞周期抑制剂、酶抑制剂、类维生素 A 受体调控剂、蛋白酶体抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、生物应答调节剂、激素类药物、血管再生抑制剂、细胞生长抑制剂、靶向抗体、HMG-CoA 还原酶抑制剂和异戊二烯基蛋白质转移酶抑制剂；

用于治疗神经退行性疾病的药物，其选自拟多巴胺类药物、多巴胺受体激动剂、影响多巴胺代谢药物、NMDA 受体拮抗剂、腺苷 A_{2A} 受体抑制剂、影响 DA 释放和再摄取药、中枢抗胆碱药、胆碱酯酶抑制剂、5-HT 激动剂、α₂ 肾上腺素能受体拮抗剂、抗抑郁药、胆碱受体激动剂、β/γ 分泌酶抑制剂、H3 受体拮抗剂和抗氧化药物；

用于治疗自身免疫性疾病的药物，其选自改善病情的抗风湿药、非甾体抗炎药、糖皮质激素药、TNF 拮抗剂、环磷酰胺、霉酚酸酯和环孢菌素；和

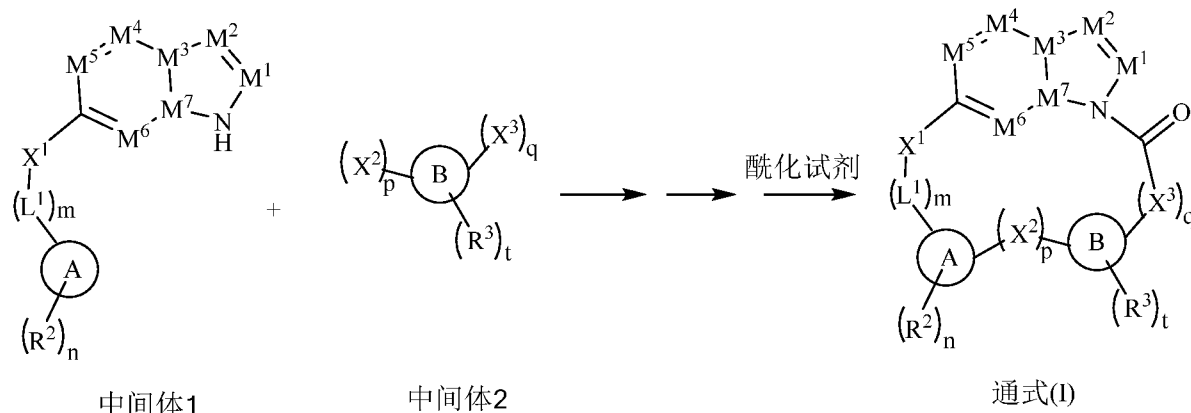
用于治疗炎症的药物，其选自甾体类抗炎药物和非甾体类抗炎药物。

18、权利要求 1-15 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体在制备用于治疗或/或预防由 TRK、ALK 和/或 ROS1 中的一种或多种酪氨酸激酶介导的疾病和相关病症的药物中的用途，所述疾病和相关病症选自疼痛、癌症、炎症、神经退行性疾病、自身免疫性疾病中的一种或多种。

19、如权利要求 18 所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体在制备用于治疗或/或预防由 TRK、ALK 和/或 ROS1 中的一种或多种酪氨酸激酶介导的疾病和相关病症的药物中的用途，所述疾病例如为已对 TRK、ALK 和/或 ROS1 治疗活性剂产生至少部分耐药性的癌症。

20、如权利要求 19 所述的用途，其中所述由 TRK、ALK 和/或 ROS1 中的一种或多种酪氨酸激酶介导的疾病是癌症，所述癌症选自肺癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、乳腺癌、肝癌、胆囊癌、胆管癌、白血病、黑色素瘤、淋巴瘤、甲状腺癌、多发性骨髓瘤、软组织肉瘤、卵巢癌、宫颈癌、输卵管癌、肾细胞癌、胃癌、胃肠道间质瘤、骨癌、基底细胞癌、腹膜癌、皮肤纤维瘤、胰腺癌、食管癌、胶质母细胞瘤、头颈癌、炎症性肌纤维母细胞瘤、间变性大细胞淋巴瘤和成神经细胞瘤；并且优选所述肺癌选自小细胞肺癌和非小细胞肺癌。

21、通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯或立体异构体的制备方法，



其中各取代基和变量如权利要求 1-15 中所定义，所述方法包括以下步骤：

中间体 1 和中间体 2 在有机溶剂和催化剂的存在下，在适宜的温度下，经过取代反应、脱保护反应、酰化反应(使用酰化试剂)等多个反应步骤得到通式(I)的化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/116459

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(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

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

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

CNABS, CNTXT, VEN, USTXT, EPTXT, WOTXT, CNKI, 万方, WANFANG, Web of Science, 百度学术, BAIDU, Registry, Caplus: 山东轩竹医药科技有限公司, 刘斌, 大环, 激酶, 抑制, macrocyclic, kinase, inhibit.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2019094143 A1 (ANGEX PHARM INC) 16 May 2019 (2019-05-16) description, paragraphs 7-12, 52-56, 62, and 269	1-10, 16-21
X	CN 106170289 A (TURNING POINT THERAPEUTICS, INC.) 30 November 2016 (2016-11-30) description, paragraphs 17-31, 316-336, 456-459, 506, and 628-648	1-21
X	CN 103748099 A (CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLOGICAS (CNIO)) 23 April 2014 (2014-04-23) claims 1-15	1-4, 8, 16-21
X	CN 102143750 A (MERCK PATENT GMBH) 03 August 2011 (2011-08-03) description, paragraphs 20-47, and claims 1-13	1, 2, 8, 16-21
A	WO 2018081417 A2 (ZHAO, Qian et al.) 03 May 2018 (2018-05-03) claims 1-227	1-21



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 December 2019

Date of mailing of the international search report

19 January 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/CN2019/116459

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2019094143	A1	16 May 2019	TW	201927790	A	16 July 2019
CN	106170289	A	30 November 2016	IL	246860	A	26 September 2019
				WO	2015112806	A3	12 November 2015
				CN	106170289	B	23 July 2019
				US	2017002023	A1	05 January 2017
				WO	2015112806	A2	30 July 2015
				AP	201609383	A0	31 August 2016
				US	2017334929	A1	23 November 2017
				EA	031863	B1	29 March 2019
				JP	2017503867	A	02 February 2017
				CL	2016001876	A1	03 February 2017
				US	2019169207	A1	06 June 2019
				LT	3097107	T	25 July 2019
				EP	3097107	A4	09 August 2017
				HR	P20191283	T1	18 October 2019
				SI	3097107	T1	30 August 2019
				CN	110317214	A	11 October 2019
				PE	09312016	A1	21 September 2016
				EP	3097107	A2	30 November 2016
				DK	3097107	T3	08 July 2019
				PE	20160931	A1	21 September 2016
				PH	12016501463	A1	06 February 2017
				AU	2015209239	B2	12 September 2019
				KR	20160111395	A	26 September 2016
				EP	3572416	A1	27 November 2019
				IL	246860	D0	31 August 2016
				MX	2016009588	A	15 May 2017
				EA	201892241	A1	28 February 2019
				CA	2936079	A1	30 July 2015
				EA	201691492	A1	30 June 2017
				JP	6490713	B2	27 March 2019
				RS	59059	B1	30 August 2019
				US	9714258	B2	25 July 2017
				AU	2015209239	A1	14 July 2016
				US	10246466	B2	02 April 2019
				JP	2019104748	A	27 June 2019
				HK	1231407	A1	22 December 2017
				CN	110317213	A	11 October 2019
				EP	3097107	B1	17 April 2019
				AP	201609383	D0	31 August 2016
				SG	11201605929	A1	30 August 2016
				IL	268820	A	26 September 2019
				TW	201612183	A	01 April 2016
				AR	100087	A1	07 September 2016
				BR	112016017101	A2	08 August 2017
				IN	201617022708	A	31 August 2016
				ID	201710591	A	29 September 2017
				IN	324930	B	15 November 2019
CN	103748099	A	23 April 2014	MX	349366	B	26 July 2017
				KR	20140043092	A	08 April 2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/116459

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 9808466 B2	07 November 2017
		US 2014256717 A1	11 September 2014
		NZ 618157 A	31 July 2015
		BR 112013029711 A2	24 January 2017
		CA 2872979 A1	22 November 2012
		WO 2012156756 A3	10 January 2013
		EP 2710018 A2	26 March 2014
		US 2016296528 A1	13 October 2016
		WO 2012156756 A2	22 November 2012
		RU 2598840 C2	27 September 2016
		AU 2012257513 B2	11 May 2017
		KR 101953210 B1	28 February 2019
		JP 5997763 B2	28 September 2016
		CN 103748099 B	17 August 2016
		JP 2014515346 A	30 June 2014
		RU 2013156361 A	27 June 2015
		AU 2012257513 A1	12 December 2013
		US 9284334 B2	15 March 2016
		SG 11201400681 B	30 June 2016
		IN 201309649 P4	24 June 2016
		MX 2013013462 A	28 February 2014
		PH 12013502400 B1	10 July 2018
		SG 11201400681 A1	28 August 2014
		HK 1196813 A0	24 December 2014
		PH 12013502400 A1	20 January 2014
		ZA 201309128 A	27 August 2014
CN	102143750 A	03 August 2011	
		ES 2668834 T3	22 May 2018
		CN 102143750 B	02 April 2014
		US 8815872 B2	26 August 2014
		EA 201100450 A1	31 October 2011
		US 2011294801 A1	01 December 2011
		IL 211584 A	30 April 2017
		CA 2735420 A1	11 March 2010
		EP 2334301 B1	14 February 2018
		HK 1158947 A1	25 July 2014
		JP 5749645 B2	15 July 2015
		WO 2010028116 A1	11 March 2010
		AU 2009288021 B2	18 June 2015
		JP 2012502043 A	26 January 2012
		CA 2735420 C	28 June 2016
		AR 073551 A1	17 November 2010
		EP 2334301 A1	22 June 2011
		ZA 201101243 B	30 May 2012
		KR 20110073500 A	29 June 2011
		MX 318187 B	26 February 2014
		BR 200918612 A2	20 June 2017
		ZA 201101243 A	30 May 2012
		HK 1158947 A0	27 July 2012
		SG 168983 B	15 January 2014
		SG 168983 A1	29 April 2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/116459

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				MX	2011002470	A	30 April 2011
				AU	2009288021	A1	10 March 2010
WO	2018081417	A2	03 May 2018	PH	12019500930	A1	19 August 2019
				KR	20190082808	A	10 July 2019
				WO	2019005796	A1	03 January 2019
				BR	112019008341	A2	06 August 2019
				EP	3532475	A2	04 September 2019
				JP	2019532089	A	07 November 2019
				WO	2018081417	A3	07 June 2018
				TW	201906840	A	16 February 2019
				DO	P2019000109	A	30 September 2019
				NI	201900037	A	14 June 2019
				AR	112207	A1	02 October 2019
				CA	3041316	A1	03 May 2018
				CN	110267958	A	20 September 2019
				EA	201991055	A1	31 October 2019
				CL	2019001094	A1	26 July 2019
				AU	2017348259	A1	09 May 2019
				IL	266170	D0	30 June 2019
				CO	2019004123	A2	30 August 2019
				SG	11201903487	A1	30 May 2019
				IN	201917020588	A	23 August 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/116459

A. 主题的分类 C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(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 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS, CNTXT, VEN, USTXT, EPTXT, WOTXT, CNKI, 万方, Web of Science, 百度学术, Registry, Caplus, 山东轩竹医药科技有限公司, 刘斌, 大环, 激酶, 抑制, macrocyclic, kinase, inhibit.																				
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2019094143 A1 (ANGEX PHARM INC) 2019年 5月 16日 (2019 - 05 - 16) 说明书第7-12, 52-56, 62, 269段</td> <td>1-10, 16-21</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 106170289 A (TP生物医药公司) 2016年 11月 30日 (2016 - 11 - 30) 说明书第17-31, 316-335, 456-459, 506, 628-648段</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 103748099 A (西班牙国家癌症研究中心) 2014年 4月 23日 (2014 - 04 - 23) 权利要求1-15</td> <td>1-4, 8, 16-21</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 102143750 A (默克专利有限公司) 2011年 8月 3日 (2011 - 08 - 03) 说明书第20-47段, 权利要求1-13</td> <td>1-2, 8, 16-21</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2018081417 A2 (ZHAO QIAN等) 2018年 5月 3日 (2018 - 05 - 03) 权利要求1-227</td> <td>1-21</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	WO 2019094143 A1 (ANGEX PHARM INC) 2019年 5月 16日 (2019 - 05 - 16) 说明书第7-12, 52-56, 62, 269段	1-10, 16-21	X	CN 106170289 A (TP生物医药公司) 2016年 11月 30日 (2016 - 11 - 30) 说明书第17-31, 316-335, 456-459, 506, 628-648段	1-21	X	CN 103748099 A (西班牙国家癌症研究中心) 2014年 4月 23日 (2014 - 04 - 23) 权利要求1-15	1-4, 8, 16-21	X	CN 102143750 A (默克专利有限公司) 2011年 8月 3日 (2011 - 08 - 03) 说明书第20-47段, 权利要求1-13	1-2, 8, 16-21	A	WO 2018081417 A2 (ZHAO QIAN等) 2018年 5月 3日 (2018 - 05 - 03) 权利要求1-227	1-21
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
PX	WO 2019094143 A1 (ANGEX PHARM INC) 2019年 5月 16日 (2019 - 05 - 16) 说明书第7-12, 52-56, 62, 269段	1-10, 16-21																		
X	CN 106170289 A (TP生物医药公司) 2016年 11月 30日 (2016 - 11 - 30) 说明书第17-31, 316-335, 456-459, 506, 628-648段	1-21																		
X	CN 103748099 A (西班牙国家癌症研究中心) 2014年 4月 23日 (2014 - 04 - 23) 权利要求1-15	1-4, 8, 16-21																		
X	CN 102143750 A (默克专利有限公司) 2011年 8月 3日 (2011 - 08 - 03) 说明书第20-47段, 权利要求1-13	1-2, 8, 16-21																		
A	WO 2018081417 A2 (ZHAO QIAN等) 2018年 5月 3日 (2018 - 05 - 03) 权利要求1-227	1-21																		
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																				
<table border="0"> <tr> <td> * 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 </td> <td> “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 </td> </tr> </table>			* 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																
* 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 2019年 12月 19日		国际检索报告邮寄日期 2020年 1月 19日																		
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 吴昊 电话号码 86-(20)-28950523																		

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/116459

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	2019094143	A1	2019年 5月 16日	TW	201927790	A	2019年 7月 16日
CN	106170289	A	2016年 11月 30日	IL	246860	A	2019年 9月 26日
				WO	2015112806	A3	2015年 11月 12日
				CN	106170289	B	2019年 7月 23日
				US	2017002023	A1	2017年 1月 5日
				WO	2015112806	A2	2015年 7月 30日
				AP	201609383	A0	2016年 8月 31日
				US	2017334929	A1	2017年 11月 23日
				EA	031863	B1	2019年 3月 29日
				JP	2017503867	A	2017年 2月 2日
				CL	2016001876	A1	2017年 2月 3日
				US	2019169207	A1	2019年 6月 6日
				LT	3097107	T	2019年 7月 25日
				EP	3097107	A4	2017年 8月 9日
				HR	P20191283	T1	2019年 10月 18日
				SI	3097107	T1	2019年 8月 30日
				CN	110317214	A	2019年 10月 11日
				PE	09312016	A1	2016年 9月 21日
				EP	3097107	A2	2016年 11月 30日
				DK	3097107	T3	2019年 7月 8日
				PE	20160931	A1	2016年 9月 21日
				PH	12016501463	A1	2017年 2月 6日
				AU	2015209239	B2	2019年 9月 12日
				KR	20160111395	A	2016年 9月 26日
				EP	3572416	A1	2019年 11月 27日
				IL	246860	D0	2016年 8月 31日
				MX	2016009588	A	2017年 5月 15日
				EA	201892241	A1	2019年 2月 28日
				CA	2936079	A1	2015年 7月 30日
				EA	201691492	A1	2017年 6月 30日
				JP	6490713	B2	2019年 3月 27日
				RS	59059	B1	2019年 8月 30日
				US	9714258	B2	2017年 7月 25日
				AU	2015209239	A1	2016年 7月 14日
				US	10246466	B2	2019年 4月 2日
				JP	2019104748	A	2019年 6月 27日
				HK	1231407	A1	2017年 12月 22日
				CN	110317213	A	2019年 10月 11日
				EP	3097107	B1	2019年 4月 17日
				AP	201609383	D0	2016年 8月 31日
				SG	11201605929	A1	2016年 8月 30日
				IL	268820	A	2019年 9月 26日
				TW	201612183	A	2016年 4月 1日
				AR	100087	A1	2016年 9月 7日
				BR	112016017101	A2	2017年 8月 8日
				IN	201617022708	A	2016年 8月 31日
				ID	201710591	A	2017年 9月 29日
				IN	324930	B	2019年 11月 15日
CN	103748099	A	2014年 4月 23日	MX	349366	B	2017年 7月 26日
				KR	20140043092	A	2014年 4月 8日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/116459

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		US 9808466 B2	2017年 11月 7日
		US 2014256717 A1	2014年 9月 11日
		NZ 618157 A	2015年 7月 31日
		BR 112013029711 A2	2017年 1月 24日
		CA 2872979 A1	2012年 11月 22日
		WO 2012156756 A3	2013年 1月 10日
		EP 2710018 A2	2014年 3月 26日
		US 2016296528 A1	2016年 10月 13日
		WO 2012156756 A2	2012年 11月 22日
		RU 2598840 C2	2016年 9月 27日
		AU 2012257513 B2	2017年 5月 11日
		KR 101953210 B1	2019年 2月 28日
		JP 5997763 B2	2016年 9月 28日
		CN 103748099 B	2016年 8月 17日
		JP 2014515346 A	2014年 6月 30日
		RU 2013156361 A	2015年 6月 27日
		AU 2012257513 A1	2013年 12月 12日
		US 9284334 B2	2016年 3月 15日
		SG 11201400681 B	2016年 6月 30日
		IN 201309649 P4	2016年 6月 24日
		MX 2013013462 A	2014年 2月 28日
		PH 12013502400 B1	2018年 7月 10日
		SG 11201400681 A1	2014年 8月 28日
		HK 1196813 A0	2014年 12月 24日
		PH 12013502400 A1	2014年 1月 20日
		ZA 201309128 A	2014年 8月 27日
CN 102143750 A	2011年 8月 3日	ES 2668834 T3	2018年 5月 22日
		CN 102143750 B	2014年 4月 2日
		US 8815872 B2	2014年 8月 26日
		EA 201100450 A1	2011年 10月 31日
		US 2011294801 A1	2011年 12月 1日
		IL 211584 A	2017年 4月 30日
		CA 2735420 A1	2010年 3月 11日
		EP 2334301 B1	2018年 2月 14日
		HK 1158947 A1	2014年 7月 25日
		JP 5749645 B2	2015年 7月 15日
		WO 2010028116 A1	2010年 3月 11日
		AU 2009288021 B2	2015年 6月 18日
		JP 2012502043 A	2012年 1月 26日
		CA 2735420 C	2016年 6月 28日
		AR 073551 A1	2010年 11月 17日
		EP 2334301 A1	2011年 6月 22日
		ZA 201101243 B	2012年 5月 30日
		KR 20110073500 A	2011年 6月 29日
		MX 318187 B	2014年 2月 26日
		BR 200918612 A2	2017年 6月 20日
		ZA 201101243 A	2012年 5月 30日
		HK 1158947 A0	2012年 7月 27日
		SG 168983 B	2014年 1月 15日
		SG 168983 A1	2011年 4月 29日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/116459

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)
W0	2018081417	A2	2018年 5月 3日	MX	2011002470	A	2011年 4月 30日
				AU	2009288021	A1	2010年 3月 10日
W0	2018081417	A2	2018年 5月 3日	PH	12019500930	A1	2019年 8月 19日
				KR	20190082808	A	2019年 7月 10日
				W0	2019005796	A1	2019年 1月 3日
				BR	112019008341	A2	2019年 8月 6日
				EP	3532475	A2	2019年 9月 4日
				JP	2019532089	A	2019年 11月 7日
				W0	2018081417	A3	2018年 6月 7日
				TW	201906840	A	2019年 2月 16日
				DO	P2019000109	A	2019年 9月 30日
				NI	201900037	A	2019年 6月 14日
				AR	112207	A1	2019年 10月 2日
				CA	3041316	A1	2018年 5月 3日
				CN	110267958	A	2019年 9月 20日
				EA	201991055	A1	2019年 10月 31日
				CL	2019001094	A1	2019年 7月 26日
				AU	2017348259	A1	2019年 5月 9日
				IL	266170	D0	2019年 6月 30日
				CO	2019004123	A2	2019年 8月 30日
				SG	11201903487	A1	2019年 5月 30日
				IN	201917020588	A	2019年 8月 23日