



(10) 授权公告号 CN 113683611 B

(45) 授权公告日 2025. 02. 11

(21) 申请号 202110531911.7

A61K 31/444 (2006.01)

(22) 申请日 2021.05.17

A61K 31/496 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61K 31/4545 (2006.01)

申请公布号 CN 113683611 A

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(43) 申请公布日 2021.11.23

A61P 29/00 (2006.01)

(66) 本国优先权数据

202010418029.7 2020.05.18 CN

(56) 对比文件

CN 110964008 A, 2020.04.07

(73) 专利权人 广东东阳光药业股份有限公司

审查员 吴伊璠

地址 523808 广东省东莞市松山湖园区工业北路1号

(72) 发明人 谢洪明 罗明 张英俊 胡扬校

贾媛媛 杨桂珍

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

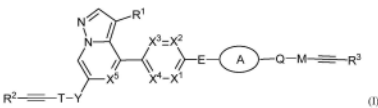
权利要求书5页 说明书64页

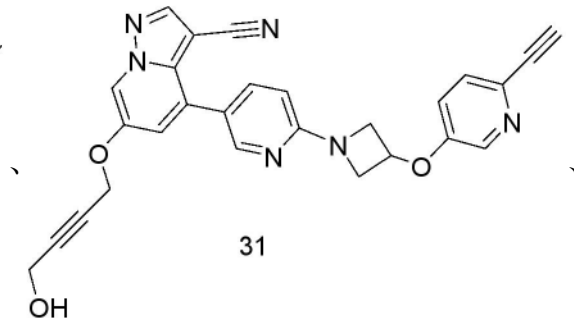
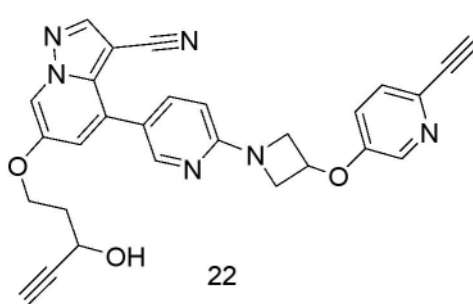
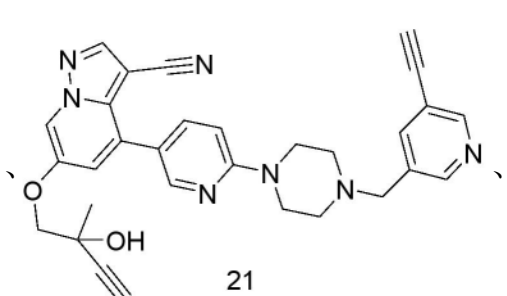
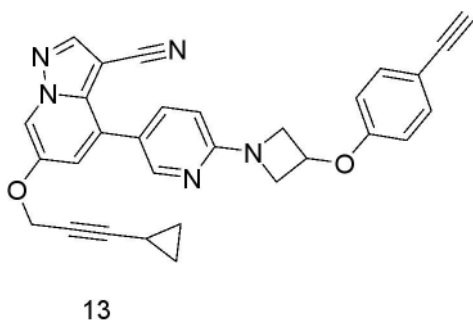
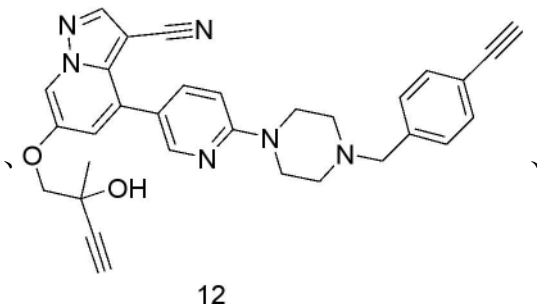
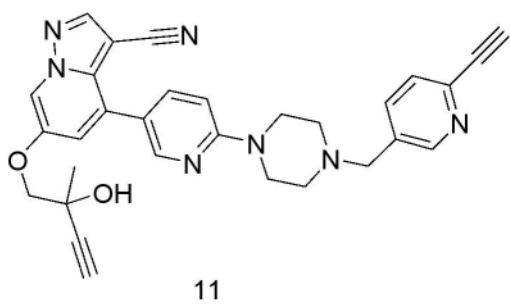
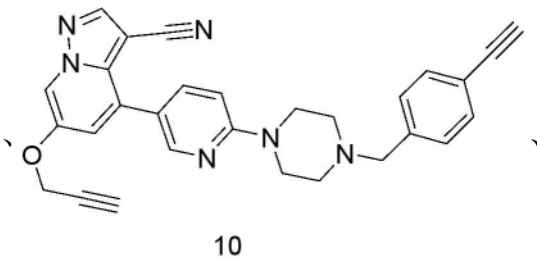
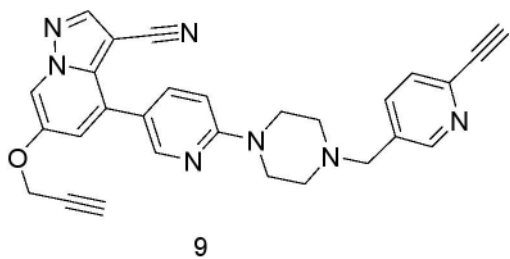
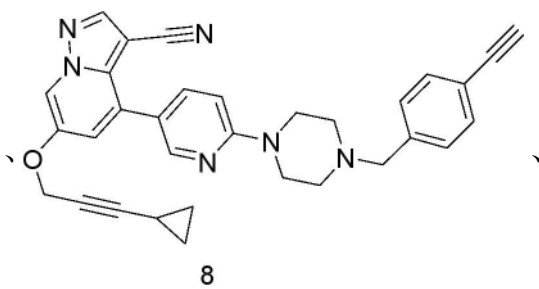
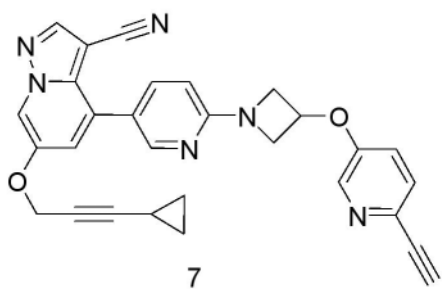
(54) 发明名称

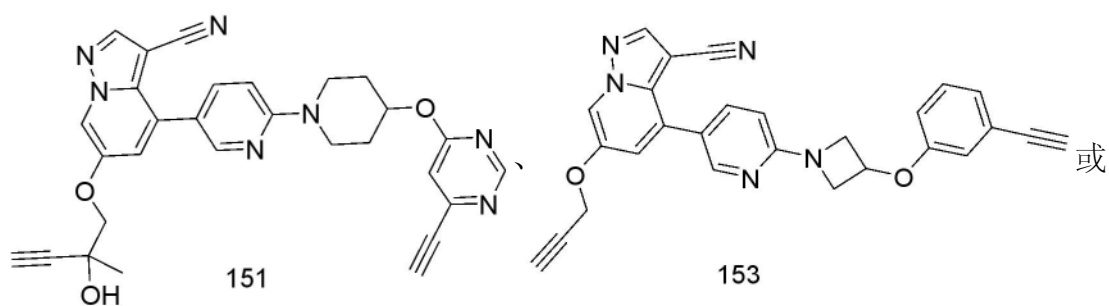
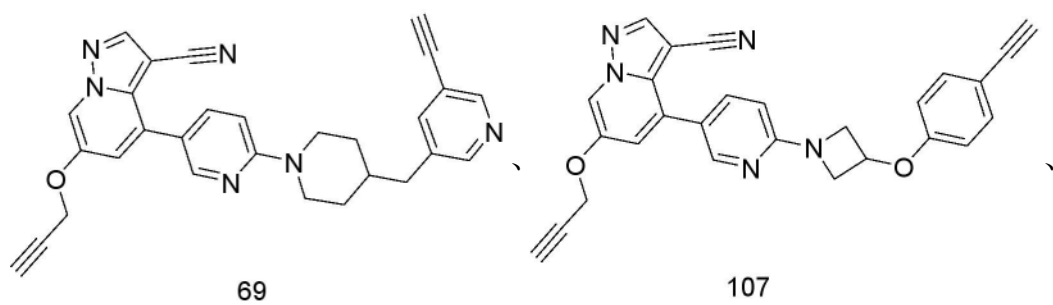
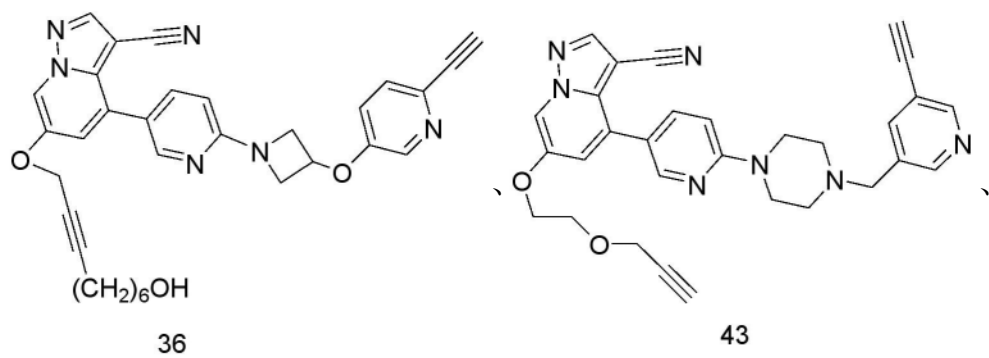
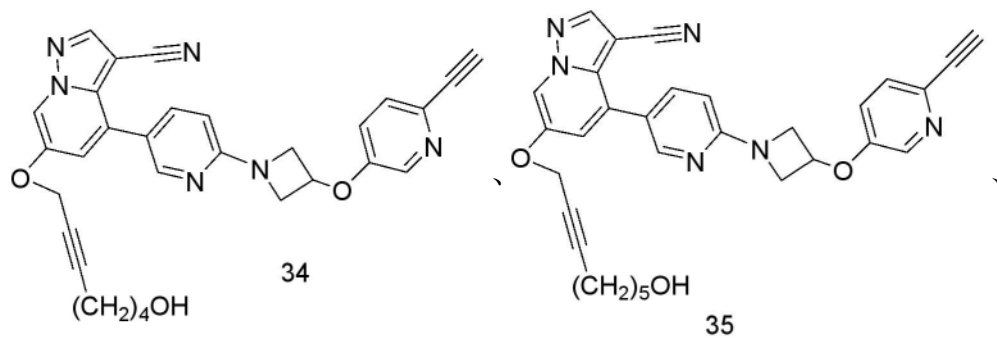
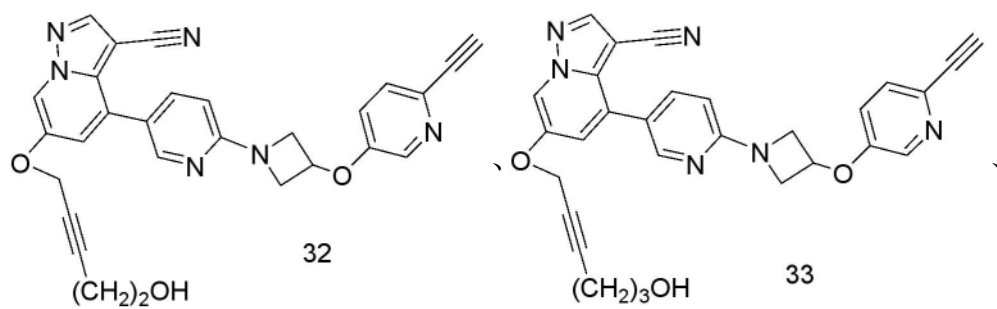
新的RET抑制剂、其药物组合物及其用途

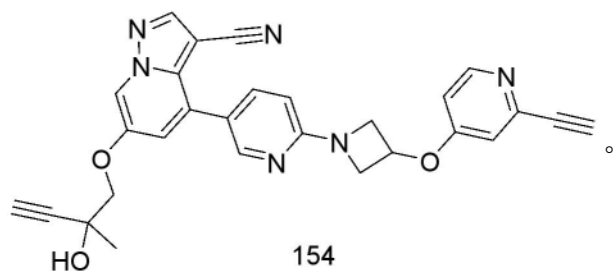
(57) 摘要

本发明属于药物领域,涉及一种新的RET抑制剂、其药物组合物及其用途。具体地,本发明涉及一种式(I)所示的化合物,或式(I)所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药,本发明还涉及包含所述这些化合物的药物组合物、以及所述化合物及其药物组合物在制备药物中的用途,该药物尤其用于治疗 and 预防RET相关的疾病和病症,包括癌症、肠易激综合征和/或与肠易激综合征相关的疼痛。









7. 一种药物组合物, 包含权利要求1-6任意一项所述的化合物, 和药学上可接受的辅剂。

8. 权利要求1-6任意一项所述的化合物或权利要求7所述的药物组合物在制备用于预防或治疗RET相关疾病的药物中的用途。

9. 根据权利要求8所述的用途, 其中, 所述RET相关疾病为癌症、肠易激综合征或与肠易激综合征相关的疼痛。

新的RET抑制剂、其药物组合物及其用途

技术领域

[0001] 本发明属于药物领域,具体的,本发明涉及呈现转染期重排(RET)激酶抑制的新化合物、包含所述化合物的药物组合物、化合物或其药物组合物在制备药物中的用途,该药物尤其用于治疗 and 预防RET相关的疾病和病症,包括癌症、肠易激综合征和/或与肠易激综合征相关的疼痛。

背景技术

[0002] 转染期重排(Re-arranged during transfection,RET)激酶是属于钙黏蛋白超家族的受体型酪氨酸激酶之一,其激活涉及细胞增殖和存活的多个下游途径。

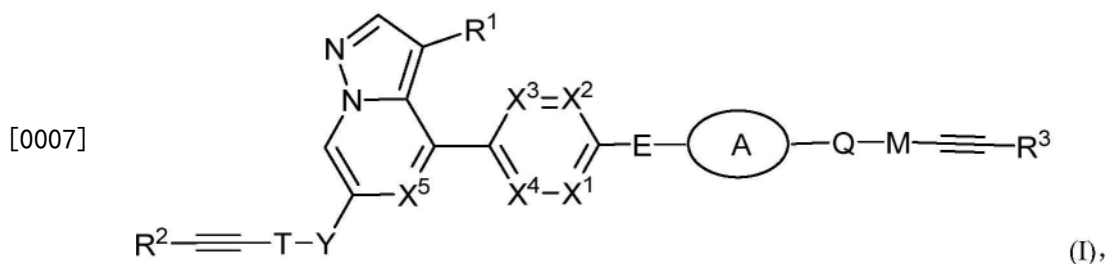
[0003] 据报道RET基因产生异常(点突变、染色体易位、染色体逆位、基因扩增)的结果涉及癌化。RET融合蛋白与若干癌症有关,包括乳头状甲状腺癌和非小细胞肺癌。RET融合蛋白鉴定为某些癌症的驱动因素,这推动了使用具有RET抑制活性的多激酶抑制剂来治疗其肿瘤表达RET融合蛋白的患者。据报道索拉非尼(Sorafenib)、舒尼替尼、凡德他尼、普纳替尼等多激酶抑制剂对表达KIF5B-RET的细胞株表现出细胞增殖抑制作用(J Clin Oncol 30, 2012,suppl;Abstract no:7510)。另外,据报道多激酶抑制剂卡博替尼对两名RET融合基因阳性的非小细胞肺癌患者表现出部分疗效(Cancer Discov,3(6),Jun 2013,p.630-5)。然而,这些药物不能总是以足以抑制RET所需的水平给药,这是由于除RET以外的靶标的抑制所致的毒性所造成的。此外,治疗癌症的最大挑战之一是肿瘤细胞对治疗产生抗性的能力。激酶经由突变被重新激活是一种常见的耐药机制。当发生耐药时,患者的治疗选择通常非常有限,并且在大多数情况下癌症进展不受抑制。WO 2017011776公开了单靶点的RET激酶抑制剂,对RET及其突变相关的癌症具有好的预防或治疗作用。目前仍需要进一步研发抑制RET以及其抗性突变体的化合物,来应对RET基因异常相关的癌症。

发明内容

[0004] 本发明提供了一种呈现转染期重排(RET)激酶抑制的新化合物,该类化合物对RET野生型和RET基因突变体具有良好的抑制作用,且相比其他激酶,本发明化合物对RET野生型和RET基因突变体具有较好的抑制选择性。

[0005] 本发明化合物某些参数的优良特性,如半衰期、清除率、选择性、生物利用度、化学稳定性、代谢稳定性、膜的渗透性、溶解性等,能够促使副作用的降低、治疗指数的扩大或耐受性的改进等。

[0006] 一方面,本发明提供了一种式(I)所示的化合物,或式(I)所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药,



[0008] 其中,

[0009] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 各自独立地为 CR^4 或N;

[0010] Y为O、NH或S;

[0011] T为一个键、亚烷基、亚碳环基、亚杂环基、亚芳基、亚杂芳基、亚烷基-O-亚烷基、亚烷基-NH-亚烷基、亚烷基亚碳环基、亚烷基亚杂环基、亚碳环基亚烷基、亚杂环基亚烷基、亚烷基亚芳基、亚烷基亚杂芳基、亚芳基亚烷基、亚杂芳基亚烷基、亚烷基亚杂环基亚烷基、或亚烷基亚杂芳基亚烷基,且所述T任选地被1、2、3或4个选自D、OH、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、氧代、烷基、羟基烷基、卤代烷基、碳环基、杂环基、烷氧基、烷氧基烷氧基、芳基、杂芳基和烷基氨基的取代基所取代;

[0012] E为一个键、 $-NR^6-$ 或 $-O-$;

[0013] 环A为亚碳环基或亚杂环基,且所述环A任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、OH、氧代、 NR^5R^6 、 R^5O- 、 $R^5(C=O)NR^6-$ 、氨基烷基、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基烷基、碳环基、杂环基、杂环基烷基和烷氧基烷基的取代基所取代;

[0014] Q为 $-(C=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-(C=O)NR^5-$ 、 $-(C=S)NR^5-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^5-$ 、 $-NR^5S(=O)_2-$ 、 $-NR^5(C=O)-$ 、

[0015] $-NR^5(C=O)O-$ 、 $-NR^5(C=O)NR^6-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-(C=O)O-$ 或一个键;

[0016] M为一个键、亚烷基、亚碳环基、亚杂环基、亚芳基、亚杂芳基、亚烷基亚芳基、亚烷基亚杂芳基、亚烷基亚碳环基、亚烷基亚杂环基、亚碳环基亚烷基、亚杂环基亚烷基、亚芳基亚烷基、亚杂芳基亚烷基或亚烷基亚杂芳基亚烷基,且所述M任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 NR^5R^6 、氧代、烷氧基、羟基烷基、烷基、环烷基和杂环基的取代基所取代;

[0017] R^1 为H、D、CN、F、Cl、Br、烷基或环烷基,其中所述的烷基和环烷基各独立任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、CN、 NH_2 、OH和 NO_2 的取代基所取代;

[0018] 各 R^2 和 R^3 独立地为H、D、烷基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、碳环基烷基、杂环基烷基、烷氧基烷基、芳基烷基、杂芳基烷基或氨基烷基,且所述的 R^2 和 R^3 各自独立任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、OH、 NR^5R^6 、 R^5O- 、 $R^5O(C=O)-$ 、 $R^5(C=O)-$ 、 $NR^5R^6(C=O)NR^5-$ 、 $R^5S(=O)_2-$ 、 NO_2 、CN、 CF_3 、烷基、烷氧基和环烷基的取代基所取代;

[0019] 各 R^4 独立地为H、D、烷基、F、Cl、Br或烷氧基,其中所述的烷基和烷氧基可独立任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、CN、 NH_2 、OH和 NO_2 的取代基所取代;

[0020] 各 R^5 独立地为H、D、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、氨基烷基、碳环基烷基或杂环基烷基,且所述的 R^5 任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、OH、 NH_2 、烷基、炔基、烷基磺酰基、烷氧基、芳基和杂芳基的取代基所取代;

[0021] 各 R^6 独立地为H、D或烷基。

[0022] 在一些实施方案中,T为一个键、 C_{1-6} 亚烷基、3-12元亚碳环基、3-12元亚杂环基、 C_{6-10} 亚芳基、5-10元亚杂芳基、 C_{1-6} 亚烷基- $O-C_{1-6}$ 亚烷基、 C_{1-6} 亚烷基-NH- C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚烷基-(3-12元亚碳环基)、 C_{1-6} 亚烷基-(3-12元亚杂环基)、(3-12元亚碳环基)- C_{1-6} 亚烷基、(3-12元亚杂环基)- C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚烷基 C_{6-10} 亚芳基、 C_{1-6} 亚烷基-(5-10元亚杂芳基)、 C_{6-10} 亚芳基 C_{1-6} 亚烷基、(5-6元亚杂芳基)- C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-6} 亚烷基-(3-12元亚杂环基)- C_{1-6} 亚烷基或 C_{1-6} 亚烷基-(5-10元亚杂芳基)- C_{1-6} 亚烷基,且所述T任选地被1、2、3或4个选自D、OH、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、3-12元碳环基、3-12元杂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基和 C_{1-6} 烷基氨基的取代基所取代。

[0023] 在一些实施方案中,T为一个键、 C_{1-6} 亚烷基、3-6元亚碳环基、3-6元亚杂环基、 C_{6-10} 亚芳基、5-10元亚杂芳基、 C_{1-4} 亚烷基- $O-C_{1-4}$ 亚烷基、 C_{1-4} 亚烷基-NH- C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 亚烷基-(3-6元亚碳环基)、 C_{1-4} 亚烷基-(3-6元亚杂环基)、(3-6元亚碳环基)- C_{1-4} 亚烷基、(3-6元亚杂环基)- C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 亚烷基 C_{6-10} 亚芳基、 C_{1-4} 亚烷基-(5-6元亚杂芳基)、 C_{6-10} 亚芳基 C_{1-4} 亚烷基、(5-6元亚杂芳基)- C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 亚烷基-(3-6元亚杂环基)- C_{1-4} 亚烷基或 C_{1-4} 亚烷基-(5-6元亚杂芳基)- C_{1-4} 亚烷基,且所述T任选地被1、2、3或4个选自D、OH、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、氧代、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、3-6元碳环基、3-6元杂环基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、5-6元杂芳基和 C_{1-4} 烷基氨基的取代基所取代。

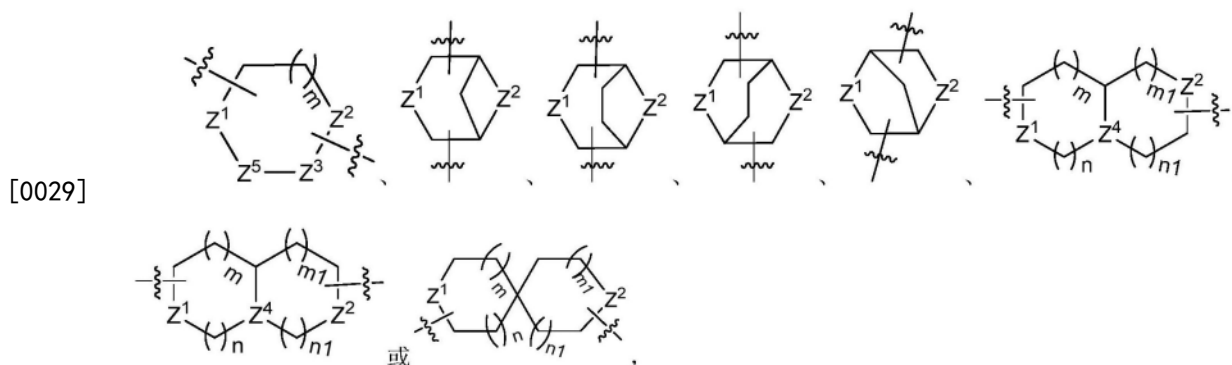
[0024] 在一些实施方案中,T为一个键、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_2CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_2OCH_2-$ 、 $-(CH_2)_2NHCH_2-$ 、 $-(CH_2)_2$ -亚环戊基、 $-CH_2$ -亚环戊基、 $-CH_2$ -亚环丁基、 $-(CH_2)_2$ -亚哌啶基、 $-(CH_2)_2$ -亚哌嗪基、 $-(CH_2)_2$ -亚哌嗪基- CH_2- 、 $-CH_2$ -亚四氢吡喃基、 $-(CH_2)_2$ -亚四氢吡喃基、 $-CH_2$ -亚吡啶基、亚环丁基、亚环戊基、亚氮杂环丁基、亚氮杂环丁基- CH_2- 、亚八氢并环戊二烯基、亚螺[4.4]壬烷基、亚八氢环戊烯并吡咯基、 $-(CH_2)_2$ -亚八氢环戊烯并吡咯基、 $-(CH_2)_2$ -亚2-氮杂螺[3.4]辛烷基、 $-(CH_2)_2$ -亚3-氮杂双环[3.1.1]庚烷基、亚苯基、 $-CH_2$ -亚恶唑基- CH_2- 或 $-CH_2$ -亚咪唑基- CH_2- ,且所述T任选地被1、2、3或4个选自D、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、OH、氧代、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环戊基、氯甲基、氟甲基、环己基、甲氧基甲氧基和甲氨基的取代基所取代。

[0025] 在一些实施方案中,环A为3-12元亚碳环基或3-12元亚杂环基,且所述环A任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、OH、氧代、 NR^5R^6 、 R^5O- 、 $R^5(C=O)NR^6$ 、 C_{1-6} 氨基烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、3-12元碳环基、3-12元杂环基、(3-12元杂环基)- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基的取代基所取代;

[0026] 各 R^5 独立地为H、D、 C_{1-6} 烷基、3-6元碳环基、3-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氨基烷基、(3-6元碳环基)- C_{1-6} 烷基或(3-6元杂环基)- C_{1-6} 烷基,且所述的 R^5 任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基的取代基所取代;和

[0027] 各 R^6 独立地为H、D或 C_{1-6} 烷基。

[0028] 在一些实施方案中,环A为子结构式:



[0030] 其中,各 Z^1 和 Z^2 独立地为 CH_2 或 NH ;

[0031] Z^4 为 CH 或 N ;

[0032] 各 Z^3 和 Z^5 独立地为一个键、 CH_2 、 O 、 S 、 NH 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{S}=\text{O}$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$;

[0033] m 为0、1或2;

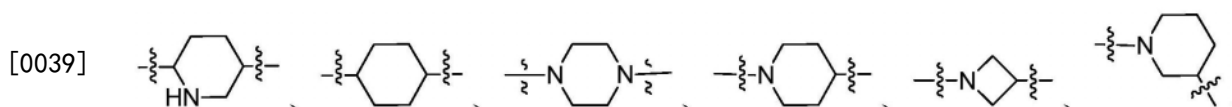
[0034] n, m_1 和 n_1 各自独立地为0或1;

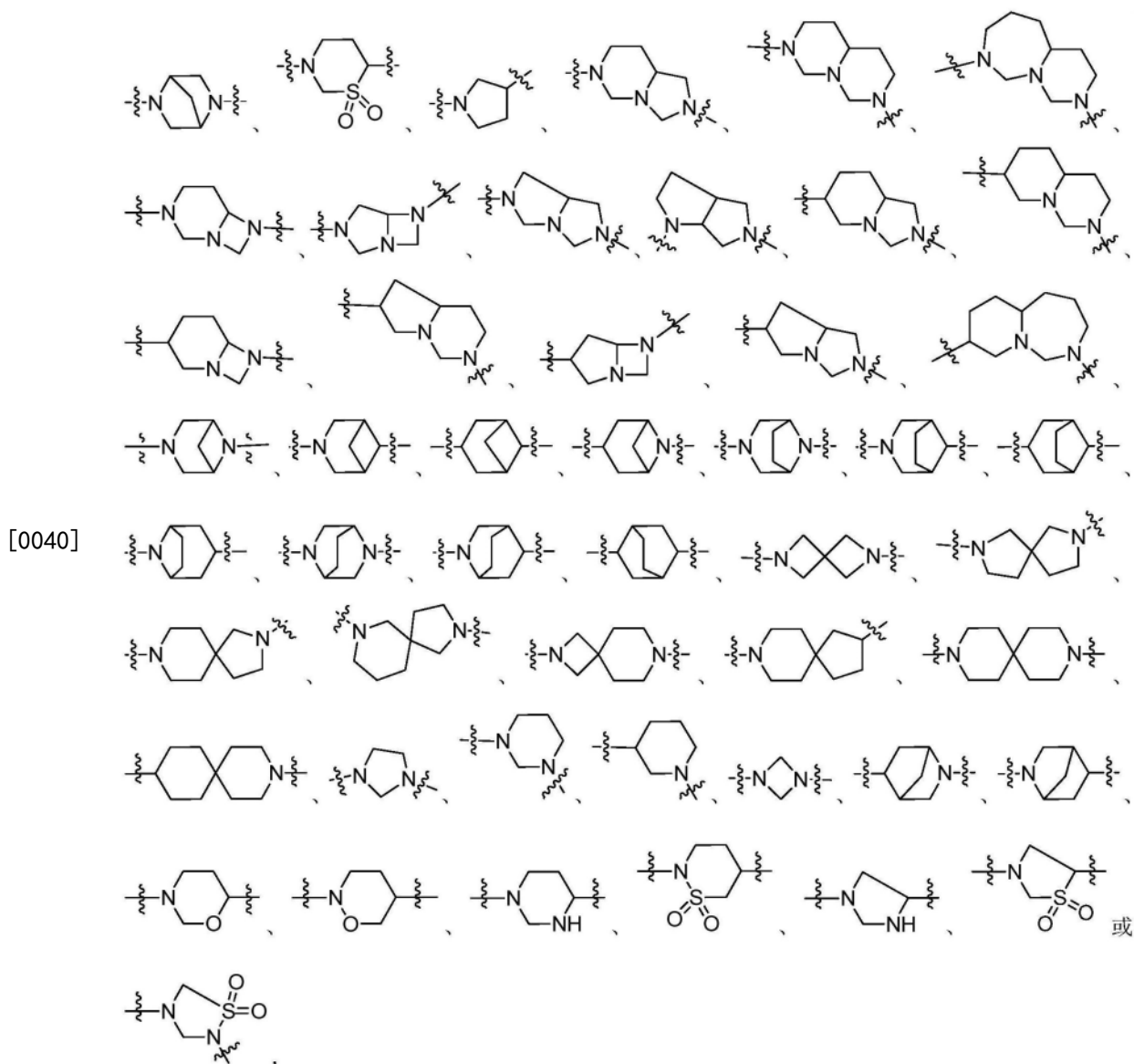
[0035] 且环A的各子结构式独立任选地被1、2、3或4个选自 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、氧代、 NR^5R^6 、 $\text{R}^5\text{O}-$ 、 $\text{R}^5(\text{C}=\text{O})\text{NR}^6-$ 、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、3-6元碳环基、3-6元杂环基、(3-6元杂环基)- C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基的取代基所取代;

[0036] 各 R^5 独立地为 H 、 D 、 NH_2CH_2- 、 $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2-$ 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环丙基甲基、环丙基乙基、环丁基乙基、环丁基甲基、环戊基甲基、环戊基乙基、环己基甲基、环己基乙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、苯基甲基、苯基乙基、苯基正丙基、吡啶基甲基、吡啶基乙基、吡啶基正丙基、苯氧基甲基、苯氧基乙基、苯氧基正丙基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基或四氢吡喃基,且所述的 R^5 任选地被1、2、3或4个选自 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 NH_2 、 $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{S}(\text{O})_2-$ 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、苯基、吡啶基、吡啶基和噻啶基的取代基所取代;和

[0037] 各 R^6 独立地为 H 、 D 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。

[0038] 在一些实施方案中,环A为子结构式:





杂环基)-C₁₋₄亚烷基、C₆₋₁₀亚芳基C₁₋₄亚烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄亚烷基或C₁₋₄亚烷基(5-10元杂芳基)-C₁₋₄亚烷基,且所述M任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、OH、CF₃、NR⁵R⁶、氧代、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄羟基烷基、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基和3-6元杂环基的取代基所取代;

[0045] 其中,各R⁵和R⁶具有如本发明所述的定义。

[0046] 在一些实施方案中,M为一个键、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、亚吡啶基、亚哒嗪基、亚嘧啶基、亚咪唑基、亚吡唑基、亚苯基、-CH₂-亚苯基、-(CH₂)₂-亚苯基、-CH₂-亚吡啶基、-(CH₂)₂-亚吡啶基、-CH₂-亚哒嗪基、-CH₂-亚恶唑基、-CH₂-亚嘧啶基、-CH₂-亚吡嗪基、-CH₂-亚咪唑基、-CH₂-亚咪唑基-CH₂-、-CH₂-亚吡唑基、-CH₂-亚环丙基、-CH₂-亚环戊基、-CH₂-亚环己基、亚苯基-CH₂-、亚苯基-(CH₂)₂-、亚吡啶基-CH₂-、亚吡啶基-(CH₂)₂-、亚嘧啶基-(CH₂)₂-、亚吡嗪基-(CH₂)₂-、亚咪唑基-CH₂-或亚吡唑基-CH₂- ,且所述M任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、OH、CF₃、NH₂、氧代、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、亚环丙基、亚氮杂环丁烷基、羟甲基、羟乙基、2-羟基-2-丙基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、环戊基、吡咯烷基和吗啉基的取代基所取代。

[0047] 在一些实施方案中,各R²和R³独立地为H、D、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、3-12元碳环基、3-12元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、(3-12元碳环基)-C₁₋₆烷基、(3-12元杂环基)-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基C₁₋₆烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₆烷基或C₁₋₆氨基烷基,且所述的R²和R³各自独立任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、OH、NR⁵R⁶、R⁵O-、R⁵O(C=O)-、R⁵(C=O)-、NR⁵R⁶(C=O)NR⁵-、R⁵S(=O)₂-、NO₂、CN、CF₃、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基和C₃₋₆环烷基的取代基所取代;

[0048] 其中,各R⁵和R⁶具有如本发明所述的定义。

[0049] 在一些实施方案中,各R²和R³独立地为H、D、C₁₋₆烷基、C₂₋₄炔基、3-10元碳环基、3-10元杂环基、苯基、5-10元杂芳基、(3-10元碳环基)-C₁₋₄烷基、(3-10元杂环基)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基C₁₋₄烷基、苯基C₁₋₄烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基或C₁₋₄氨基烷基,且所述的R²和R³各自独立任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、OH、NR⁵R⁶、R⁵O-、R⁵O(C=O)-、R⁵(C=O)-、NR⁵R⁶(C=O)NR⁵-、R⁵S(=O)₂-、NO₂、CN、CF₃、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基和C₃₋₆环烷基的取代基所取代;

[0050] 其中,各R⁵和R⁶具有如本发明所述的定义。

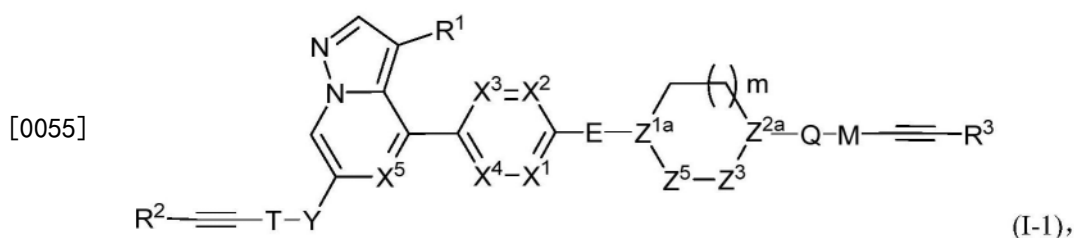
[0051] 在一些实施方案中,各R²和R³独立地为H、D、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、正己基、乙炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环戊基甲基、环丙基甲基、环丁基甲基、环己基甲基、螺[4.4]壬烷基甲基、氮杂螺[4.4]壬烷基甲基、双环[3.3.0]辛烷基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、吗啉基、氮杂环丁烷基甲基、哌啶基甲基、吗啉基甲基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、正丙氧基甲基、异丙氧基甲基、异丙氧基乙基、正丁氧基甲基、异丁氧基甲基、叔丁氧基甲基、叔丁氧基乙基、苯基、吡啶基、咪唑基、吡唑基、嘧啶基、吡啶基、苯并咪唑基、3,8a-二氢吡啶基、苯基甲基、3,8a-二氢吡啶基甲基、吡啶基甲基、咪唑基甲基、吡唑基甲基、嘧啶基甲基、吡啶基甲基、苯并咪唑基甲基、NH₂CH₂-或NH₂(CH₂)₂- ,且所述的R²和R³各自独立任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、OH、NH₂、NO₂、CN、CF₃、C(CH₃)₃O(C=O)-、CH₃(C=O)-、NH₂(C=O)NH-、NHCH₃(C=O)NH-、CH₃S(=O)₂-、甲基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、苯氧基、吡啶基氧基、环丙基、环丁基、环戊基和环己基的取代基所取代。

[0052] 在一些实施方案中,R¹为H、D、CN、F、Cl、Br、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异

丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基,其中所述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基和环己基各自独立任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、CN、NH₂、OH和NO₂的取代基所取代;和

[0053] 各R⁴独立地为H、D、F、Cl、Br、CN、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基,其中所述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基各自独立任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、CN、NH₂、OH和NO₂的取代基所取代。

[0054] 在一些实施方案中,本发明所述的化合物具有式(I-1)的结构,或式(I-1)结构的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药,



[0056] 其中,

[0057] 各Z^{1a}和Z^{2a}独立地为CH或N;

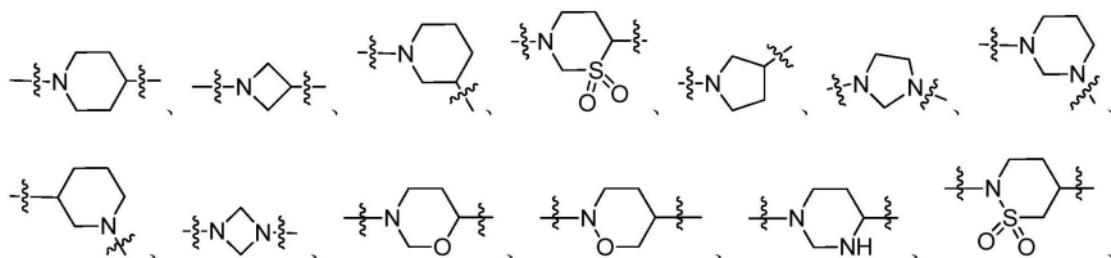
[0058] 各Z³和Z⁵独立地为一个键、CH₂、O、S、NH、C=O、S=O或S(=O)₂;

[0059] m为0、1或2;

[0060] $\begin{matrix} \text{---} \text{Z}^{1a} \text{---} \text{Z}^{2a} \text{---} \\ | \quad | \\ \text{Z}^5 \text{---} \text{Z}^3 \end{matrix}$ 可任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、OH、氧代、NR⁵R⁶、R⁵O⁻、R⁵(C=O)NR⁶、C₁₋₄氨基烷基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄羟基烷基、3-6元碳环基、3-6元杂环基、(3-6元杂环基)-C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷氧基C₁₋₄烷基的取代基所取代;

[0061] 各R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、Y、T、E、Q和M具有如本发明所述的定义。

[0062] 在一些实施方案中, $\begin{matrix} \text{---} \text{Z}^{1a} \text{---} \text{Z}^{2a} \text{---} \\ | \quad | \\ \text{Z}^5 \text{---} \text{Z}^3 \end{matrix}$ 为子结构式:

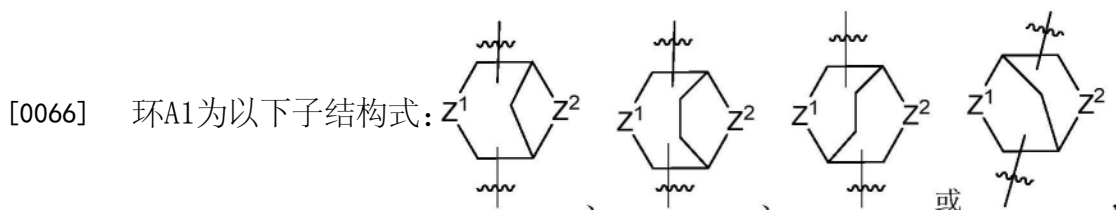
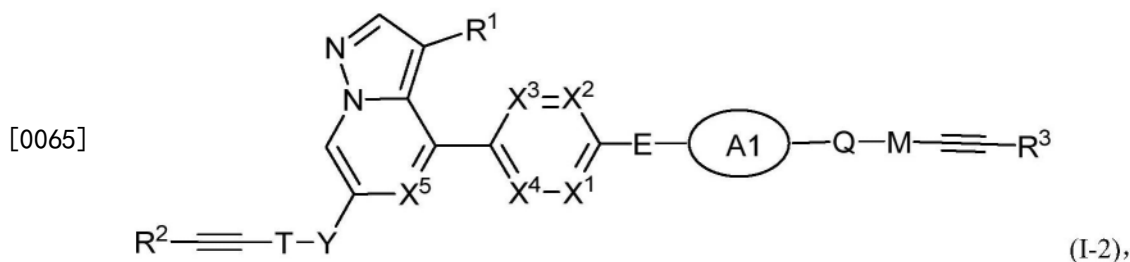


[0063] 其中, $\begin{matrix} \text{---} \text{Z}^{1a} \text{---} \text{Z}^{2a} \text{---} \\ | \quad | \\ \text{Z}^5 \text{---} \text{Z}^3 \end{matrix}$ 的各子结构式

独立任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、OH、氧代、NH₂、NHCH₃、CH₃(C=O)NH⁻、甲基、乙基、正丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、CF₃、羟基甲基、2-羟基乙基、环丙基、环己基、吡咯烷基、哌

啶基和四氢呋喃基的取代基所取代。

[0064] 在一些实施方案中,本发明所述的化合物具有式(I-2)的结构,或式(I-2)结构的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药,

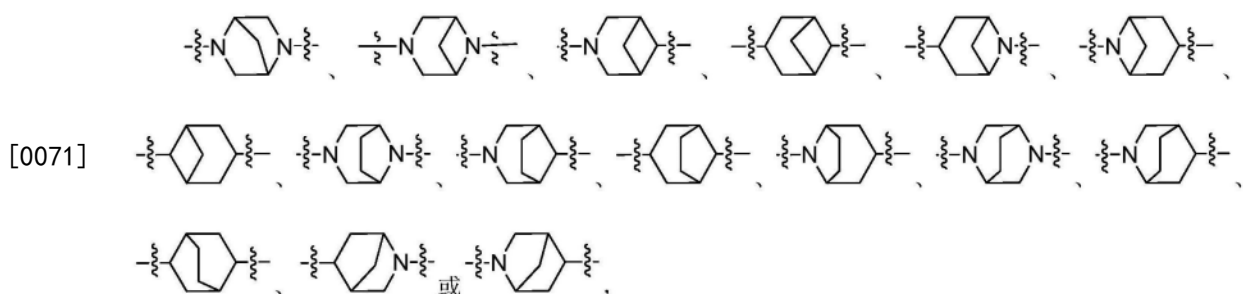


[0067] Z^1 和 Z^2 各自独立地为CH或N;

[0068] 且环A1的各子结构式独立任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、OH、氧代、 NR^5R^6 、 $\text{R}^5\text{O}-$ 、 $\text{R}^5(\text{C}=\text{O})\text{NR}^6-$ 、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、3-6元碳环基、3-6元杂环基、(3-6元杂环基)- C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基的取代基所取代;

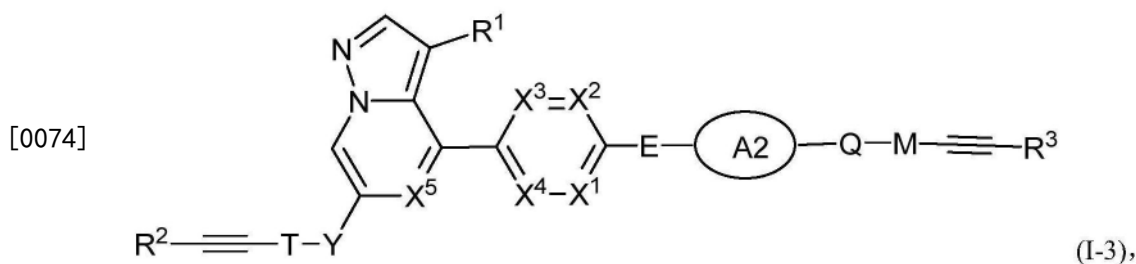
[0069] 其中,各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、Y、T、E、Q和M具有如本发明所述的定义。

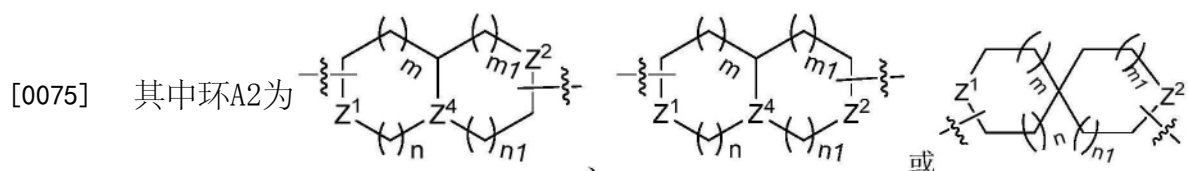
[0070] 在一些实施方案中,环A1为子结构式:



[0072] 且环A1的各子结构式独立任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、OH、氧代、 NH_2 、 NHCH_3 、 $\text{CH}_3(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$ 、甲基、乙基、正丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、 CF_3 、羟基甲基、2-羟基乙基、环丙基、环己基、吡咯烷基、哌啶基和四氢呋喃基的取代基所取代。

[0073] 在一些实施方案中,本发明所述的化合物具有式(I-3)的结构,或式(I-3)结构的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药,

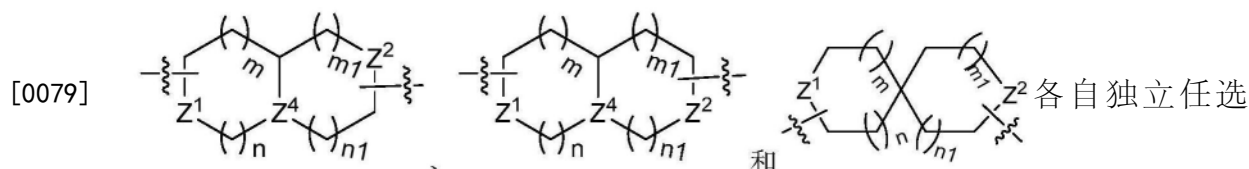




[0076] Z^1 、 Z^2 和 Z^4 各自独立地为CH或N；

[0077] m为0、1或2；

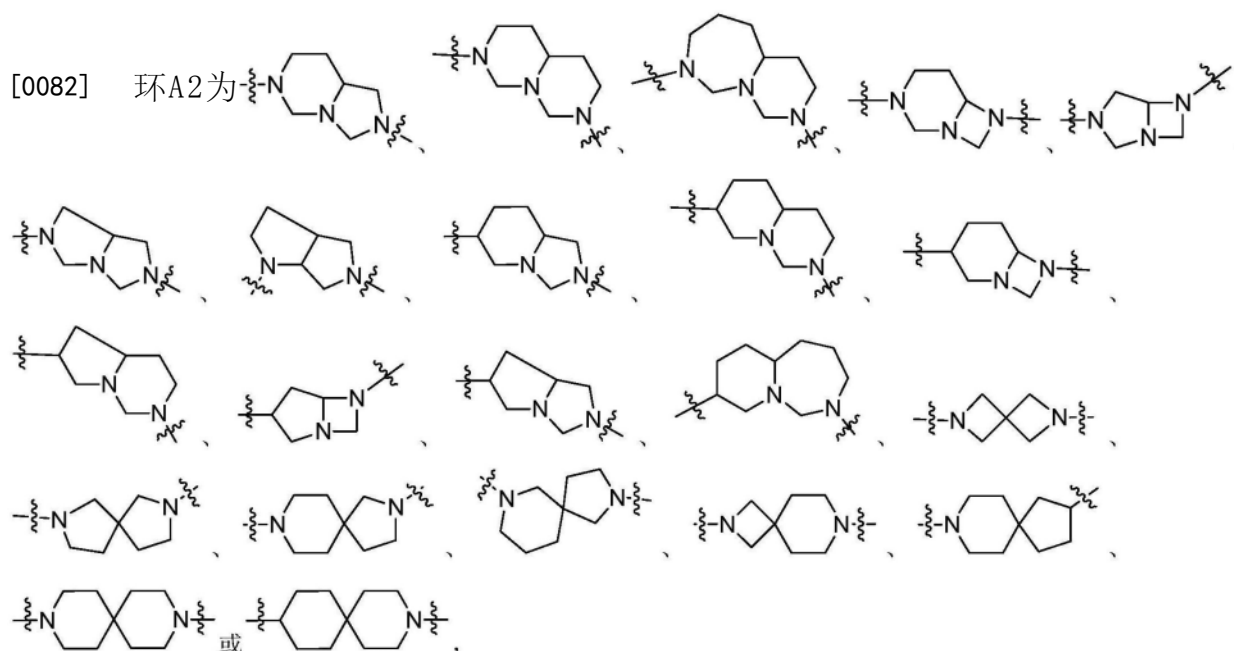
[0078] n、m1和n1各独立地为0或1；



地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、OH、氧代、 NR^5R^6 、 $\text{R}^5\text{O}-$ 、 $\text{R}^5(\text{C}=\text{O})\text{NR}^6-$ 、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、3-6元碳环基、3-6元杂环基、(3-6元杂环基)- C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基的取代基所取代；

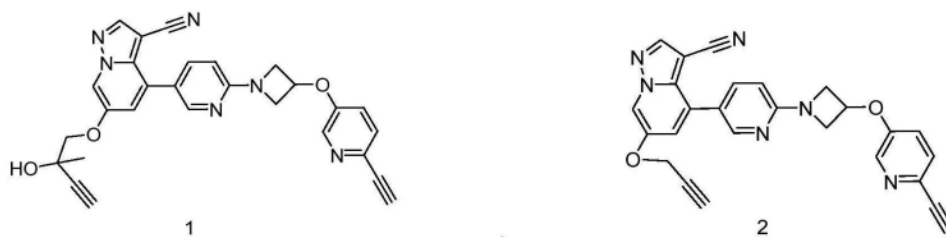
[0080] 各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、Y、T、E、Q和M具有如本发明所述的定义。

[0081] 在一些实施方案中，

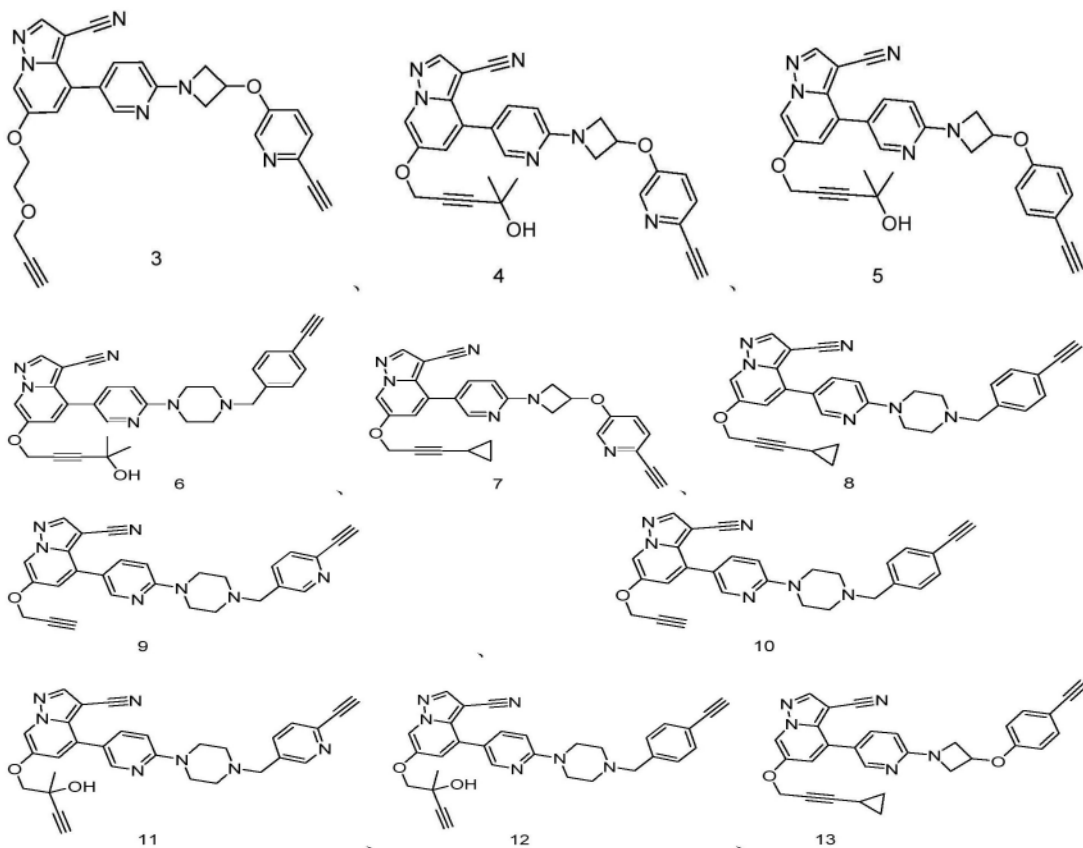


[0083] 且环A2的各子结构式独立任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、氧代、OH、 NH_2 、 NHCH_3 、 $\text{CH}_3(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$ 、甲基、乙基、正丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、 CF_3 、羟基甲基、2-羟基乙基、环丙基、环己基、吡咯烷基、哌啶基和四氢呋喃基的取代基所取代。

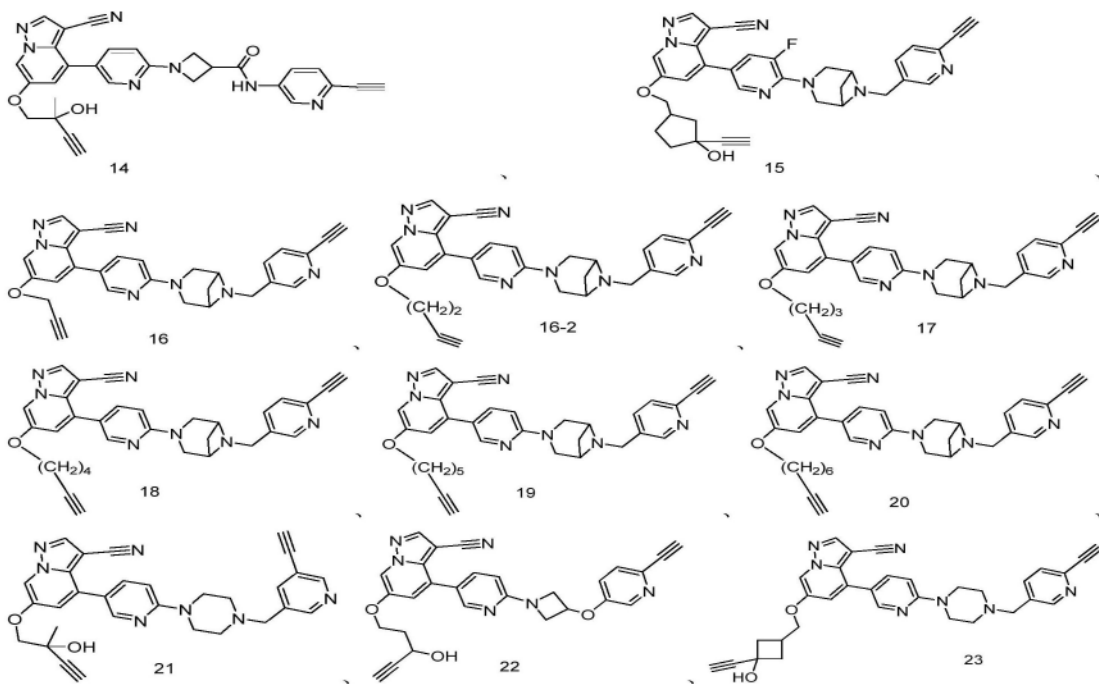
[0084] 在一些实施方案中，本发明所述的化合物具有以下结构之一，或其立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，

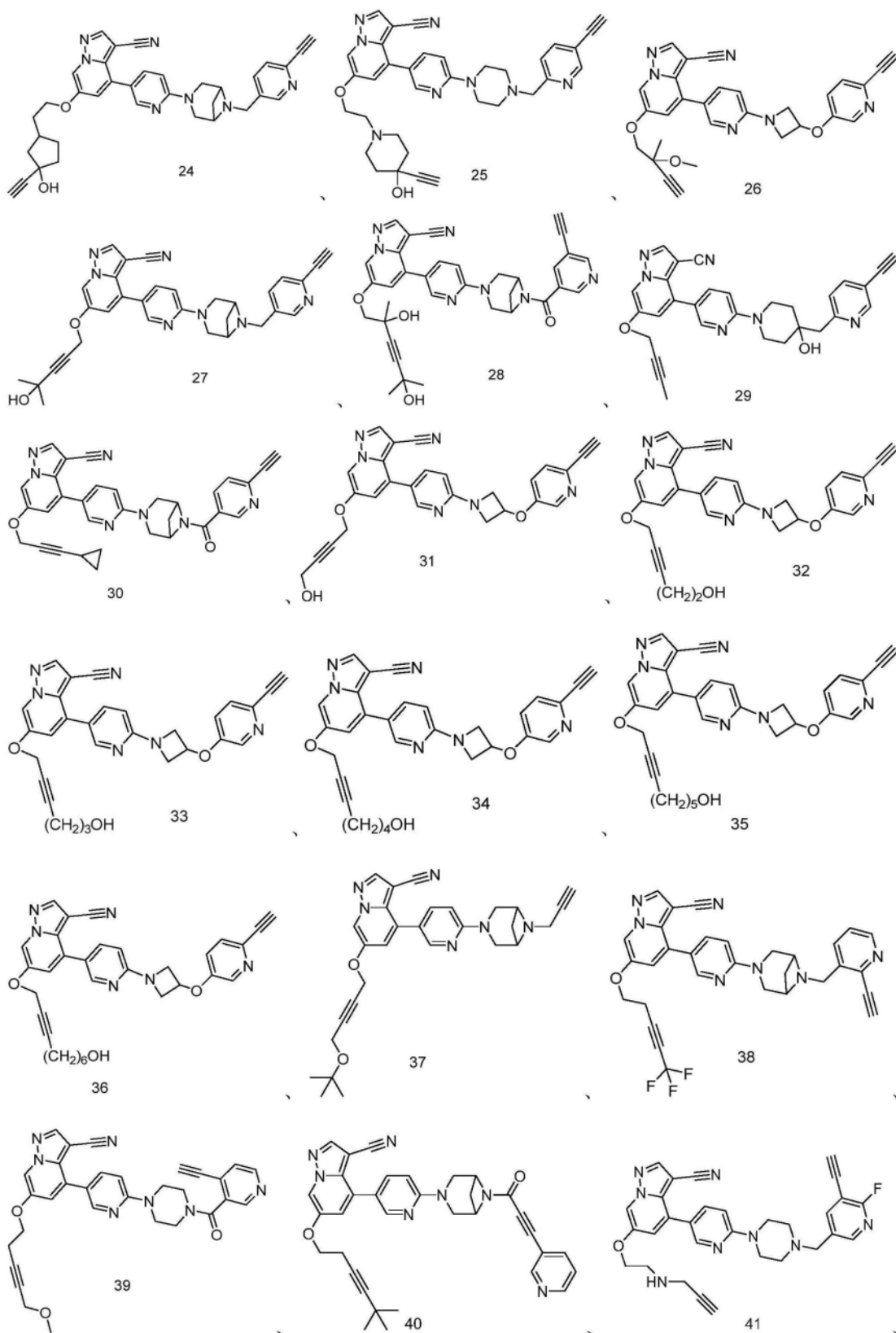


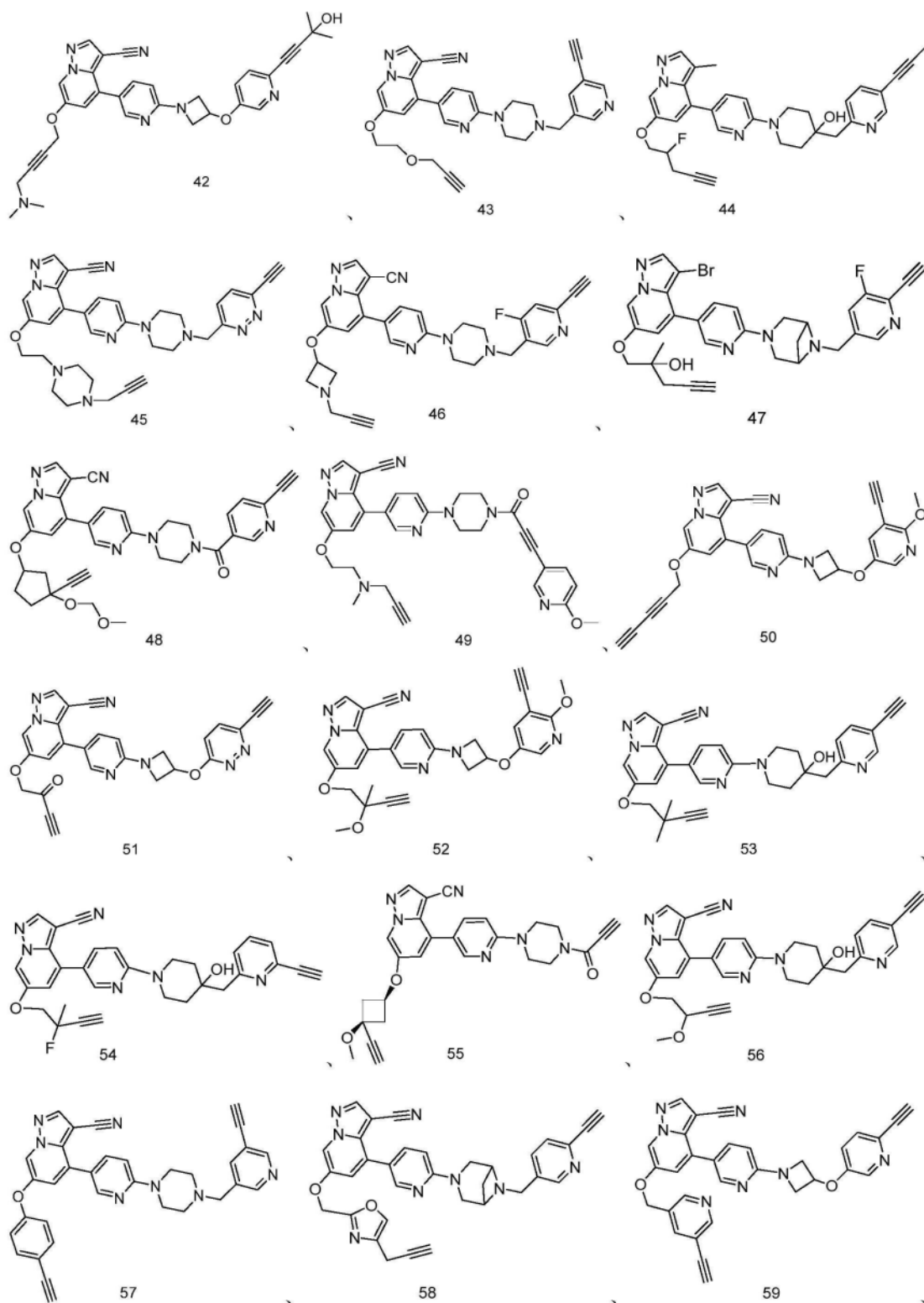
[0085]

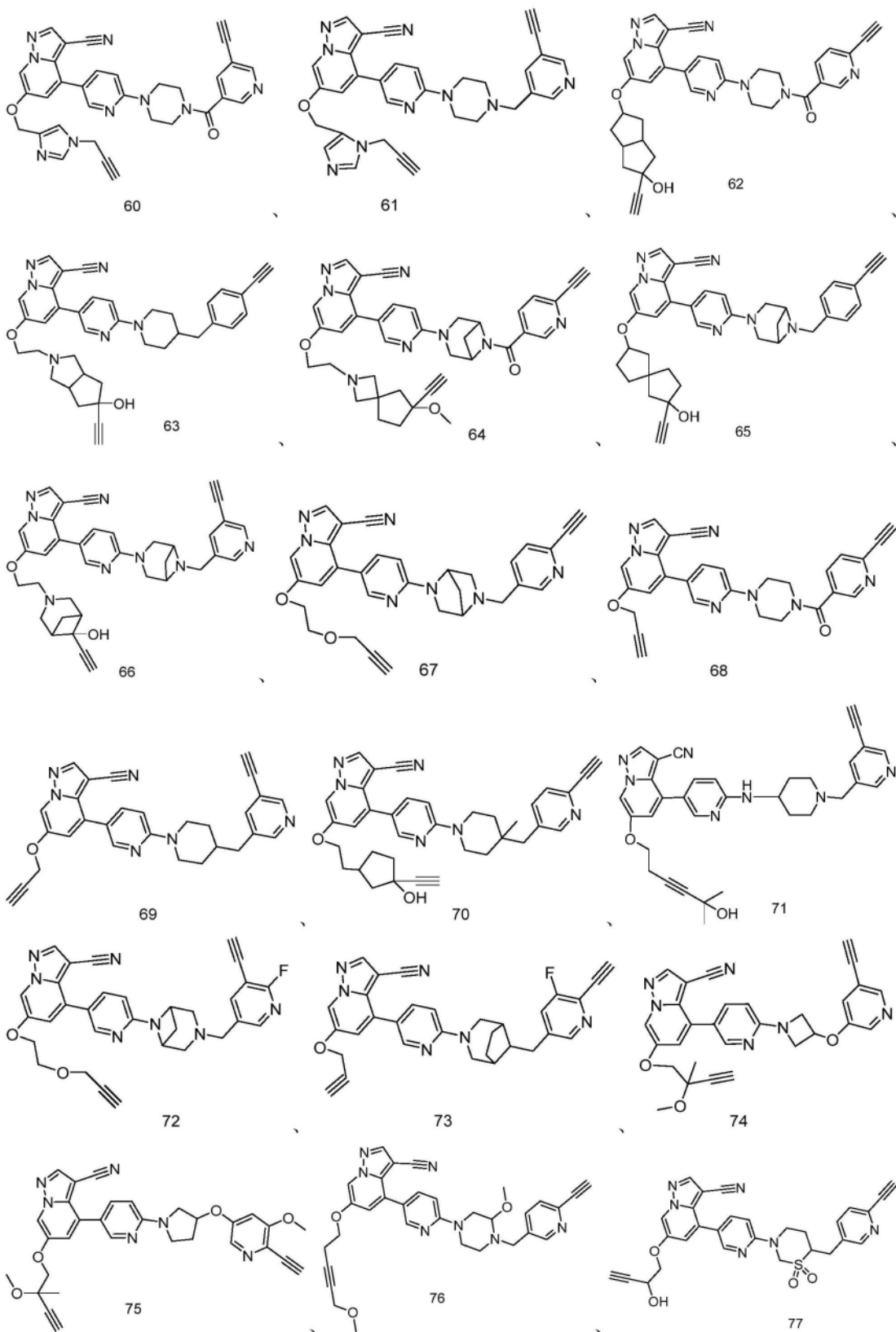


[0086]

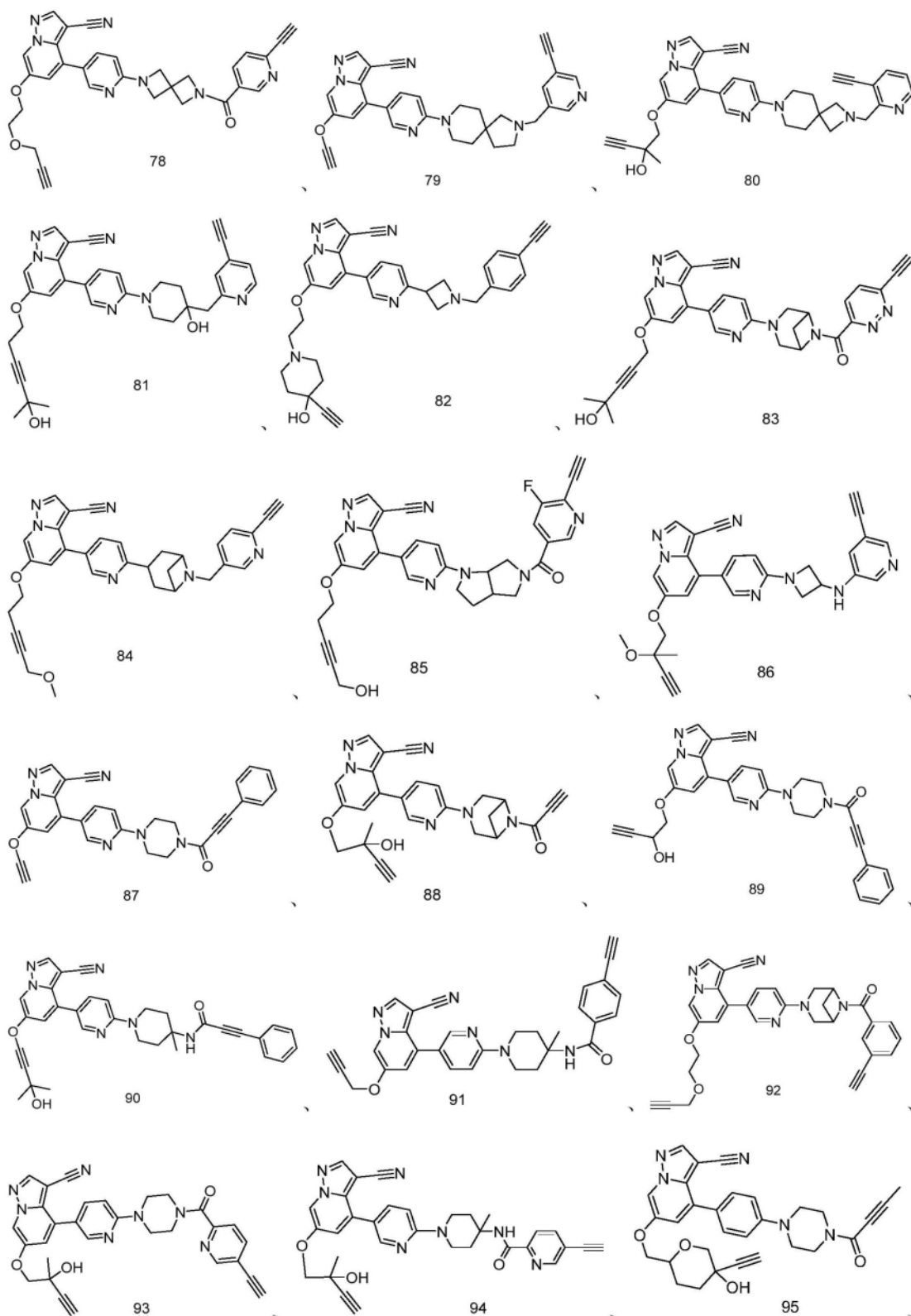




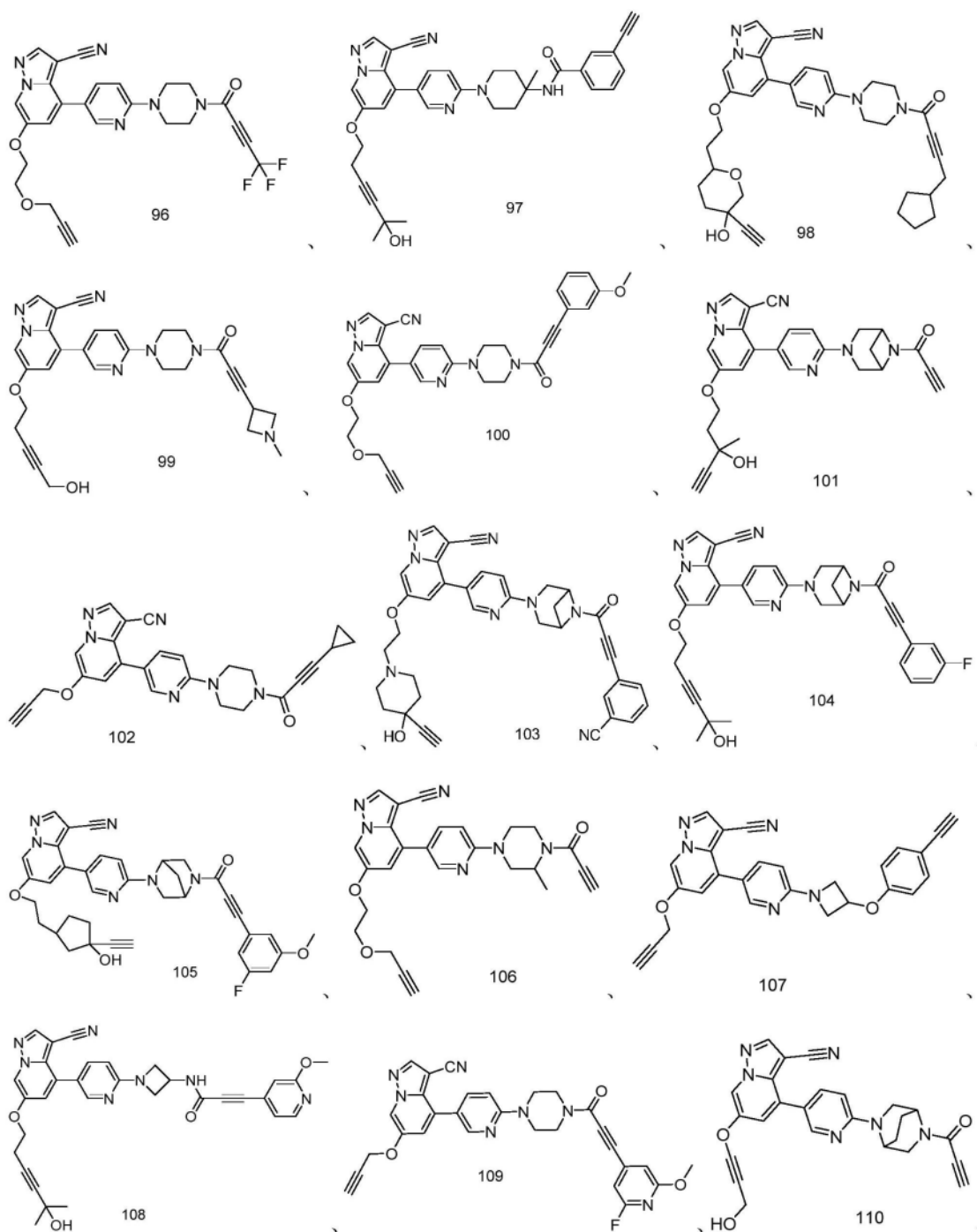




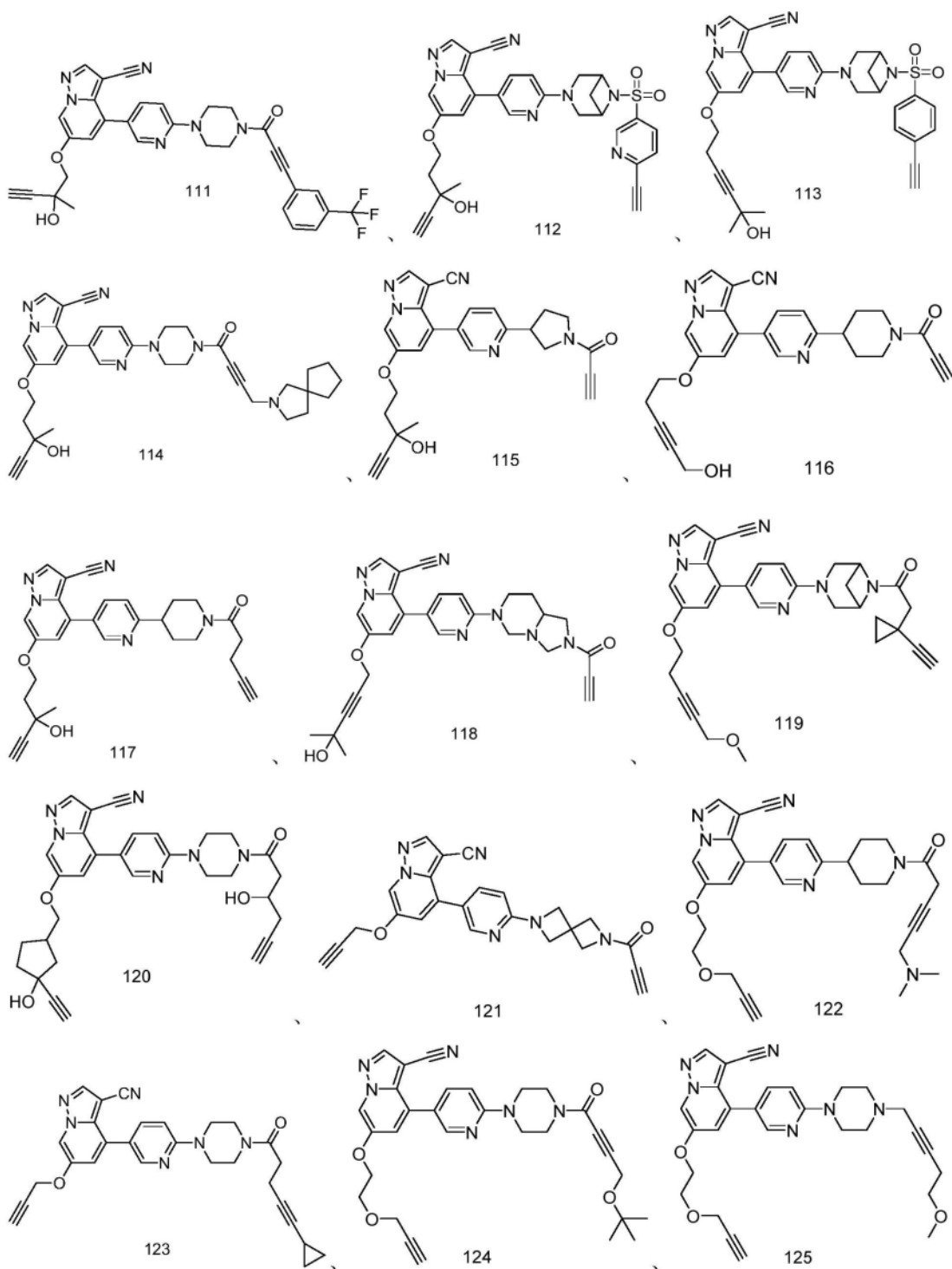
[0089]

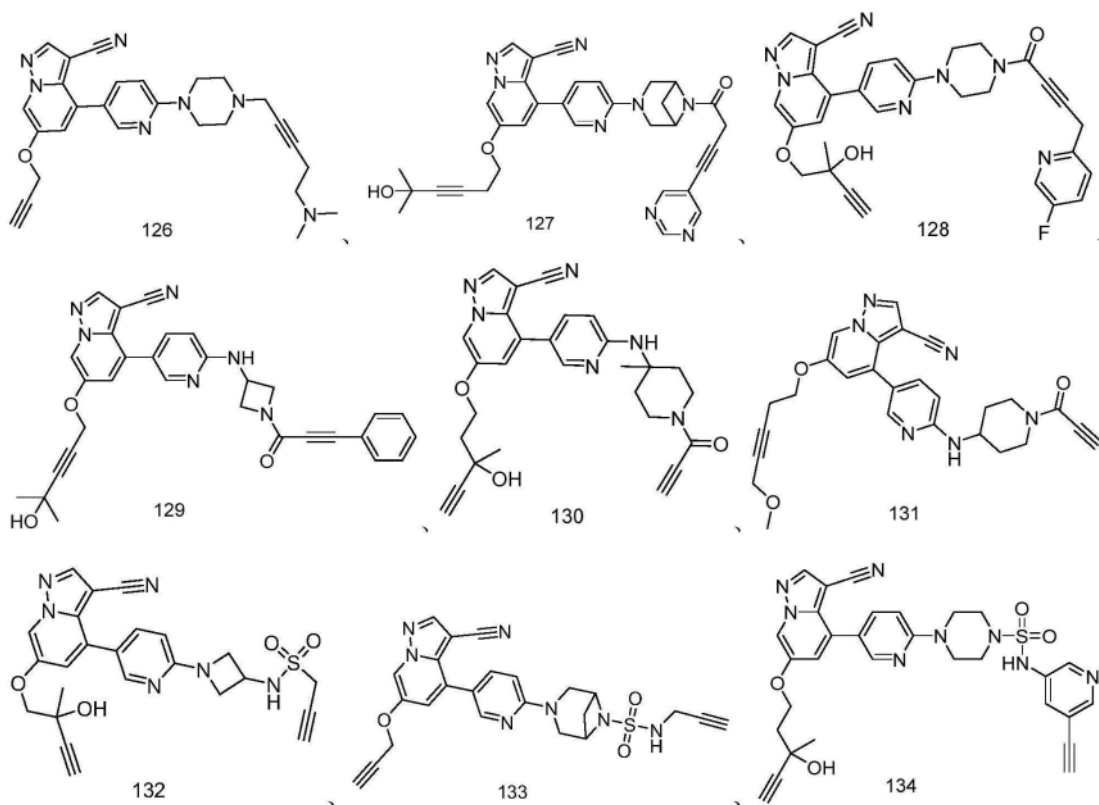


[0091]

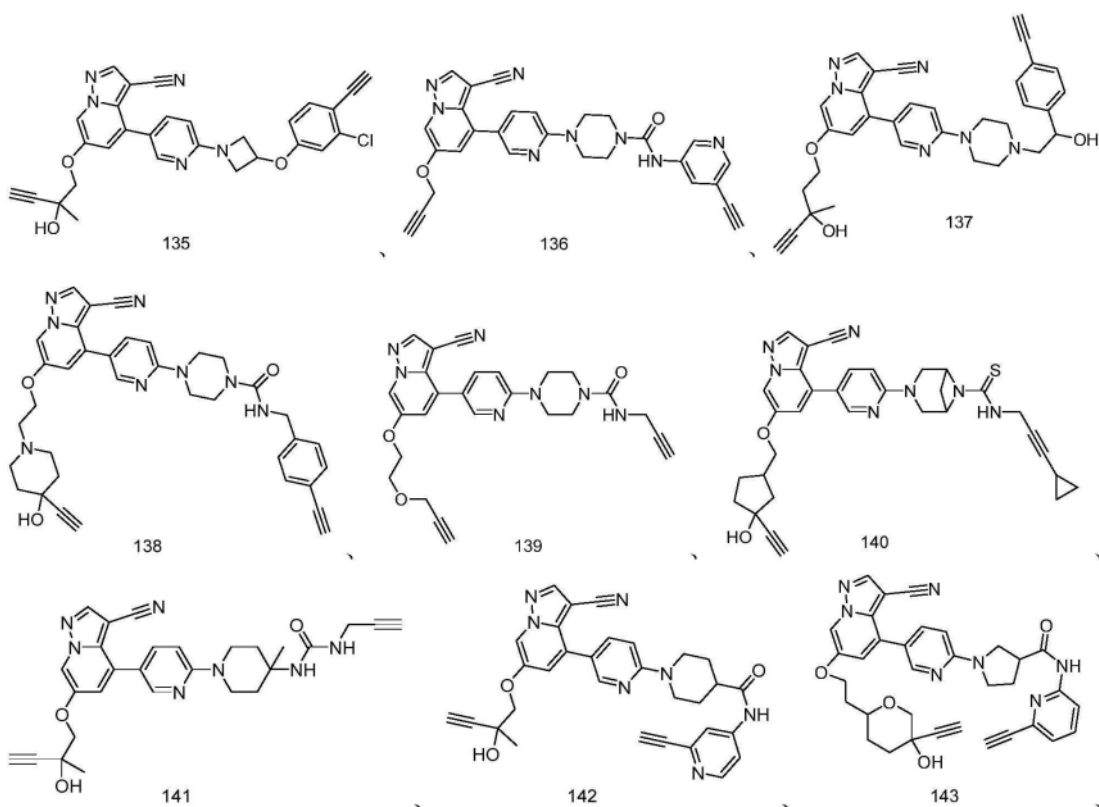


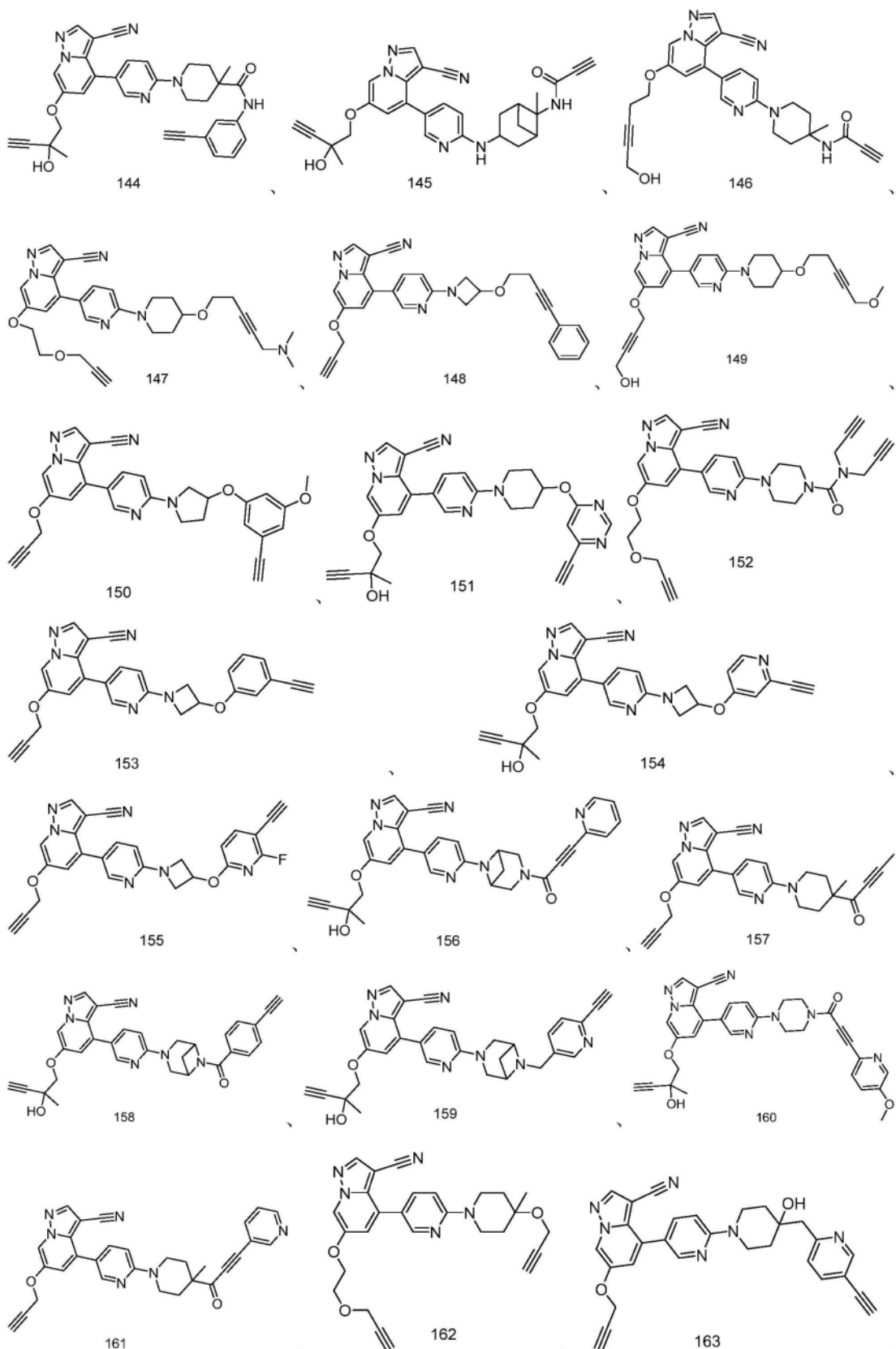
[0092]



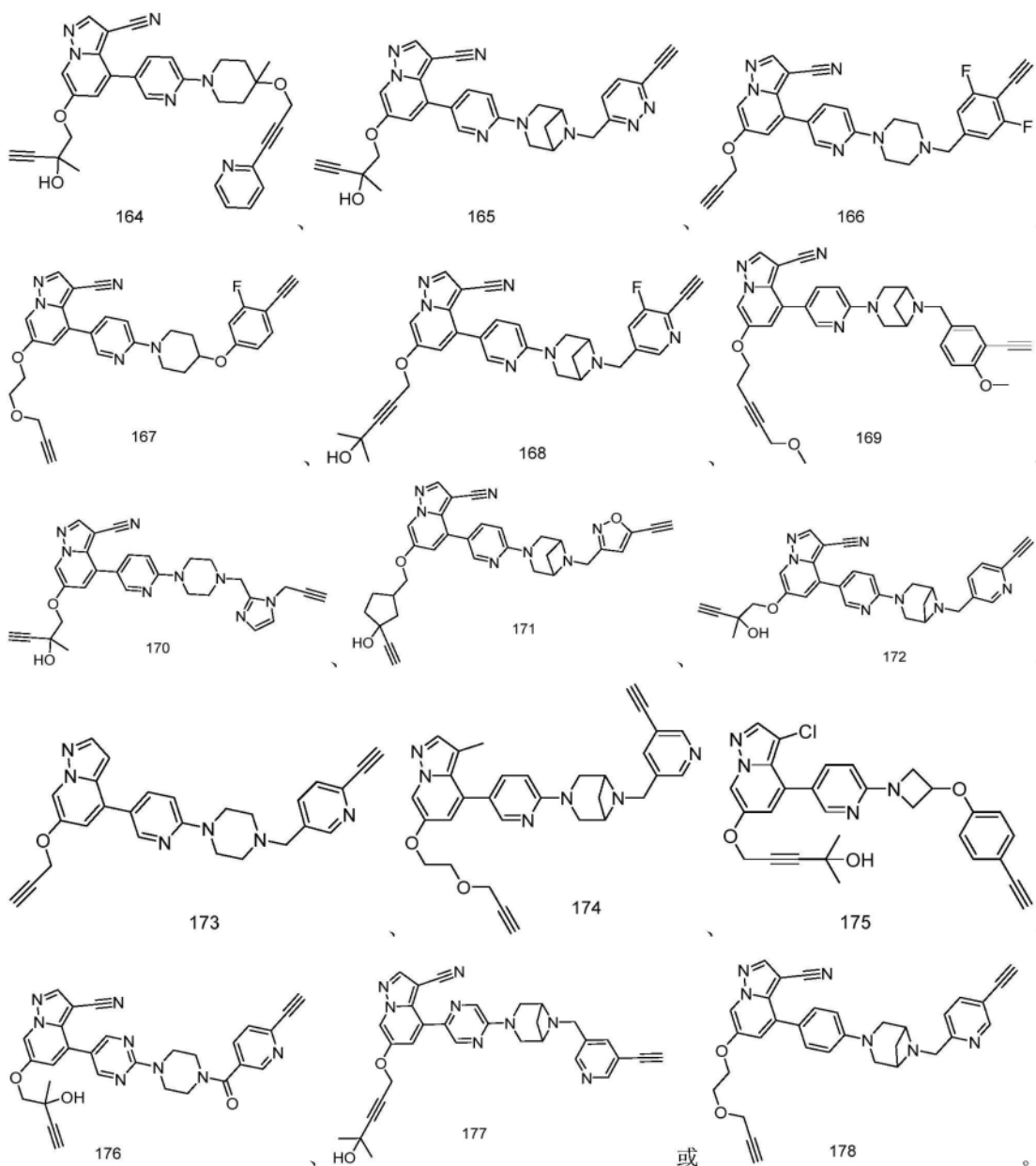


[0093]





[0095]



[0096] 另一方面,本发明提供了一种药物组合物,包含本发明所述的化合物,和药学上可接受的辅剂。

[0097] 另一方面,本发明还提供了本发明所述的化合物或本发明所述的药物组合物在制备用于预防或治疗RET相关疾病的药物中的用途。

[0098] 在一些实施方案中,RET相关疾病包括癌症、肠易激综合征和/或与肠易激综合征相关的疼痛。

[0099] 另一方面,本发明还提供了本发明所述的化合物或本发明所述的药物组合物用于预防或治疗RET相关疾病。

[0100] 在一些实施方案中,RET相关疾病包括癌症、肠易激综合征和/或与肠易激综合征相关的疼痛。

[0101] 另一方面,本发明还提供了预防或治疗RET相关疾病的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的本发明所述的化合物或其药物组合物。

[0102] 在一些实施方案中,RET相关疾病包括癌症、肠易激综合征和/或与肠易激综合征

相关的疼痛。

[0103] 另一方面,本发明涉及制备式(I)、(I-1)、(I-2)或(I-3)结构所示化合物的中间体。

[0104] 另一方面,本发明涉及式(I)、(I-1)、(I-2)或(I-3)所示的化合物的制备、分离和纯化的方法。

[0105] 另一方面,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包含本发明化合物及其药学上可接受的辅剂。在一些实施方案中,本发明所述的辅剂包括但不限于,载体,赋形剂,稀释剂,溶媒,或它们的组合。在一些实施方案中,药物组合物可以是液体,固体,半固体,凝胶或喷雾剂型。

[0106] 除非其他方面表明,本发明的化合物所有的立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,盐和药学上可接受的前药都属于本发明的范围。

[0107] 具体地说,盐是药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的”包括物质或组合物必须是适合化学或毒理学,与组成制剂的其他组分和用于治疗哺乳动物有关。

[0108] 本发明的化合物的盐还包括用于制备或纯化式(I)、(I-1)、(I-2)或(I-3)所示化合物的中间体或式(I)、(I-1)、(I-2)或(I-3)所示化合物分离的对映异构体的盐,但不一定是药学上可接受的盐。

[0109] 在本发明公开的结构中,当任意特定的手性原子的立体化学未指明时,则该结构的所有立体异构体都考虑在本发明之内,并且作为本发明公开化合物包括在本发明中。当立体化学被表示特定构型的实楔形线(solid wedge)或虚线指明时,则该结构的立体异构体就此明确和定义。

[0110] 本发明化合物的氮氧化物也包含在本发明的范围之内。可以通过在升温条件下使用常用氧化剂(例如过氧化氢),在有例如乙酸的酸存在下,氧化相应的含氮碱性物质,或者通过在适合的溶剂中与过酸反应,例如在二氯甲烷、乙酸乙酯或乙酸甲酯中与过乙酸反应,或在氯仿或二氯甲烷中与3-氯过氧苯甲酸反应,制备本发明化合物的氮氧化物。

[0111] 如果本发明的化合物是碱性的,则想得到的盐可以通过文献上提供的任何合适的方法制备得到,例如,使用无机酸,如盐酸,氢溴酸,硫酸,硝酸和磷酸等等。或者使用有机酸,如乙酸,马来酸,琥珀酸,扁桃酸,富马酸,丙二酸,丙酮酸,草酸,羟乙酸和水杨酸;吡喃糖酸,如葡萄糖醛酸和半乳糖醛酸; α -羟酸,如柠檬酸和酒石酸;氨基酸,如天门冬氨酸和谷氨酸;芳香族酸,如苯甲酸和肉桂酸;磺酸,如对甲苯磺酸,乙磺酸,等等。

[0112] 如果本发明的化合物是酸性的,则想得到的盐可以通过合适的方法制备得到,如,使用无机碱或有机碱,如氨(伯氨,仲氨,叔氨),碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物,等等。合适的盐包括,但并不限于,从氨基酸得到的有机盐,如甘氨酸和精氨酸,氨,如伯氨、仲氨和叔氨,和环状氨,如哌啶,吗啉和哌嗪等,和从钠,钙,钾,镁,锰,铁,铜,锌,铝和锂得到无机盐。

[0113] 本发明的详细说明书

[0114] 定义和一般术语

[0115] 现在详细描述本发明的某些实施方案,其实例由随附的结构式和化学式说明。本发明意图涵盖所有的替代、修改和等同技术方案,它们均包括在如权利要求定义的本发明

范围内。本领域技术人员应认识到,许多与本文所述类似或等同的方法和材料能够用于实践本发明。本发明绝不限于本文所述的方法和材料。在所结合的文献、专利和类似材料的一篇或多篇与本申请不同或相矛盾的情况下(包括但不限于所定义的术语、术语应用、所描述的技术,等等),以本申请为准。

[0116] 应进一步认识到,本发明的某些特征,为清楚可见,在多个独立的实施方案中进行了描述,但也可以在单个实施例中以组合形式提供。反之,本发明的各种特征,为简洁起见,在单个实施方案中进行了描述,但也可以单独或以任意适合的子组合提供。

[0117] 除非另外说明,本发明所使用的所有科技术语具有与本发明所属领域技术人员的通常理解相同的含义。本发明涉及的所有专利和公开出版物通过引用方式整体并入本发明。

[0118] 本发明所使用的术语“受试对象”是指动物。典型地所述动物是哺乳动物。受试对象,例如也指灵长类动物(例如人类,男性或女性)、牛、绵羊、山羊、马、犬、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。在某些实施方案中,所述受试对象是灵长类动物。在其他实施方案中,所述受试对象是人。

[0119] 本发明所使用的术语“患者”是指人(包括成人和儿童)或者其他动物。在一些实施方案中,“患者”是指人。

[0120] 术语“包含”为开放式表达,即包括本发明所指明的内容,但并不排除其他方面的内容。

[0121] “立体异构体”是指具有相同化学构造,但原子或基团在空间上排列方式不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、构象异构体(旋转异构体)、几何异构体(顺/反异构体)、阻转异构体,等等。除非其他方面表明,本发明所描述的结构式的所有立体异构体或立体异构体的混合物都属于本发明的范围。另外,除非其他方面表明,本发明所描述的化合物的结构式包括一个或多个不同的原子的富集同位素。

[0122] 本发明所使用的立体化学定义和规则一般遵循S.P.Parker,Ed.,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company,New York;and Eliel,E.and Wilen,S.,“Stereochemistry of Organic Compounds”,John Wiley&Sons, Inc.,New York,1994。

[0123] 所得的任何立体异构体的混合物可以依据组分物理化学性质上的差异被分离成纯的或基本纯的几何异构体,对映异构体,非对映异构体,例如,通过色谱法和/或分步结晶法。

[0124] 术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指具有不同能量的可通过低能垒(low energy barrier)互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的(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(proto tautomer)(也称为质子转移互变异构体(proto tropic 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。价键互变异构体(valence tautomer)包括通过一些成键电子的重组来进行的互相转化。酮-烯醇互变异构的具体实例是戊烷-2,4-二酮和4-羟基戊-3-烯-2-酮互变异构体的互变。互变异构的另一个实例是酚-酮互变异构。酚-酮互变异构的一个具体实例是吡啶-4-醇和吡啶-4(1H)-酮互变异构体的互变。除非另外指出,本发明化合物的所有互变异构体形式都在本发明的范围之内。

[0125] 像本发明所描述的,本发明的化合物可以独立任选地被一个或多个取代基所取代,如上面的通式化合物,或者像实施例里面特殊的例子,子类,和本发明所包含的一类化合物。应了解“独立任选地被……取代”或“任选地被……取代”这两个术语与“取代或非取代”这个术语可以交换使用。一般而言,术语“取代”表示所给结构中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。除非其他方面表明,一个任选的取代基团可以在基团各个可取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不止一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代,那么取代基可以相同或不同地在各个位置取代。

[0126] 另外,需要说明的是,除非以其他方式明确指出,在本发明中所采用的描述方式“各…独立地为”与“…各自独立地为”和“…独立地为”可以互换,均应做广义理解,其既可以是指在不同基团中,相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响,也可以表示在相同的基团中,相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。

[0127] 在本说明书的各部分,本发明公开化合物的取代基按照基团种类或范围公开。特别指出,本发明包括这些基团种类和范围的各个成员的每一个独立的次级组合。例如,术语“C₁₋₆烷基”特别指独立公开的甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基和C₆烷基。

[0128] 在本发明的各部分,描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时,针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如,如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”,则应该理解,该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。

[0129] 术语“烷基”表示含有1至20个碳原子,饱和的直链或支链一价烃基基团,其中,所述烷基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。除非另外详细说明,烷基基团含有1-20个碳原子。在一实施方案中,烷基基团含有1-12个碳原子;在另一实施方案中,烷基基团含有1-6个碳原子;在又一实施方案中,烷基基团含有1-4个碳原子;还在一实施方案中,烷基基团含有1-3个碳原子。烷基基团的实例包含,但并不限于,甲基(Me、-CH₃),乙基(Et、-CH₂CH₃),正丙基(n-Pr、-CH₂CH₂CH₃),异丙基(i-Pr、-CH(CH₃)₂),正丁基(n-Bu、-CH₂CH₂CH₂CH₃),异丁基(i-Bu、-CH₂CH(CH₃)₂),仲丁基(s-Bu、-CH(CH₃)CH₂CH₃),叔丁基(t-Bu、-C(CH₃)₃),正戊基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃),2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃),3-戊基(-CH(CH₃)₂CH₂CH₃),2-甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH₂CH₃),3-甲基-2-丁基(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂),3-甲基-1-丁基(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂),2-甲基-1-丁基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃),正己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃),2-己基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃),3-己基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃),2-甲基-2-戊基(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃),3-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃),4-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂),3-甲基-3-戊基(-C(CH₃)CH₂CH₂CH₃),2-甲基-3-戊基(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂),2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂),3,3-二甲基-2-丁基(-CH(CH₃)C(CH₃)₃),正庚基,正辛基,等等。

[0130] 当烷基为连接基团时,则“烷基”表示连接的亚烷基基团。如本发明定义中M为连接的亚烷基基团。术语“亚烷基”表示从饱和的直链或支链烃中去掉两个氢原子所得到的饱和的二价烃基基团。烷基表示为连接的亚烷基基团的实例包括但不限于:-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH(CH₃)CH₂-,等等。

[0131] 术语“炔基”表示含有2-12个碳原子的直链或支链一价烃基,其中至少有一个不饱和位点,即有一个碳-碳sp³三键,其中,所述炔基基团可以任选地被一个或多个本发明所描

述的取代基所取代。在一实施方案中,炔基基团包含2-6个碳原子;在又一实施方案中,炔基基团包含2-10个碳原子;炔基基团包含2-4个碳原子。炔基基团的实例包括,但并不限于,乙炔基(-C≡CH)、炔丙基(-CH₂C≡CH)、1-丙炔基(-C≡C-CH₃)等等。当炔基为连接基团时,且针对该马库什基团定义列举了“炔基”,则“炔基”表示连接的亚炔基基团。炔基表示为连接的亚炔基基团的实例包括但不限于:-C≡C-、-CH₂C≡C-、-CH₂C≡CCH₂-等等。

[0132] 术语“环烷基”或“环烷烃”可交换使用,都表示3-7个碳原子的单价的饱和单环碳环体系。碳环中-CH₂-基团可以任选地被-C(=O)- (或-(C=O)-) 替代。在一实施方案中,环烷基包含3-6个碳原子,即C₃₋₆环烷基;在另一实施方案中,环烷基包含3-5个碳原子,即C₃₋₅环烷基。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基,等。碳环中-CH₂-基团可被-C(=O)-替代的实例包括但不限于:环戊酮、环丁酮,等。当环烷基为连接基团时,且针对该马库什基团定义列举了“环烷基”,则“环烷基”表示连接的亚环烷基基团。术语“亚环烷基”表示环烷基的环碳原子上去掉两个氢原子后形成的二价环烷烃基团。所述环烷基基团或环烷烃可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。术语“亚环烷基”表示从饱和的碳环中的碳原子上去除两个氢原子形成的二价的饱和的单环碳体系。在一些实施方案中,亚环烷基表示C₃₋₁₂亚环烷烃基;在另一些实施方案中,亚环烷基表示C₃₋₁₀亚环烷基。在另一些实施方案中,亚环烷基表示C₃₋₆亚环烷基。亚环烷基的实例包括但不限于,亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基、亚环己基,等。

[0133] 术语“羟基烷基”表示被一个或多个羟基取代的烷基。在一些实施方案中,羟基烷基表示被1、2、3或4个羟基取代的烷基。在一些实施方案中,羟基烷基表示被一个或两个羟基取代的烷基。在一些实施方案中,羟基烷基表示C₁₋₆羟基烷基,即C₁₋₆烷基被一个或多个羟基取代,优选的,C₁₋₆羟基烷基表示,即C₁₋₆烷基被一个羟基取代的烷基。在一些实施方案中,羟基烷基表示C₁₋₄羟基烷基。在一些实施方案中,羟基烷基表示C₁₋₃羟基烷基。羟基烷基的实例包括但不限于,CH₂(OH)-、CH₂(OH)CH₂CH₂CH₂-、CH₂(OH)CH₂-、CH₂(OH)CH₂CH(OH)CH₂-、CH(CH₃)(OH)CH₂CH(OH)CH₂-等等。

[0134] 术语“烷氧基”表示烷基基团通过氧原子与分子其余部分相连,其中烷基基团具有如本发明所述的含义。除非另外详细说明,所述烷氧基基团含有1-12个碳原子。在一实施方案中,烷氧基基团含有1-6个碳原子;在另一实施方案中,烷氧基基团含有1-4个碳原子;在又一实施方案中,烷氧基基团含有1-3个碳原子。所述烷氧基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。烷氧基基团的实例包括,但并不限于,甲氧基(MeO、-OCH₃),乙氧基(EtO、-OCH₂CH₃),1-丙氧基(n-PrO、n-丙氧基、-OCH₂CH₂CH₃),2-丙氧基(i-PrO、i-丙氧基、-OCH(CH₃)₂),1-丁氧基(n-BuO、n-丁氧基、-OCH₂CH₂CH₂CH₃),2-甲基-1-丙氧基(i-BuO、i-丁氧基、-OCH₂CH(CH₃)₂),2-丁氧基(s-BuO、s-丁氧基、-OCH(CH₃)CH₂CH₃),2-甲基-2-丙氧基(t-BuO、t-丁氧基、-OC(CH₃)₃),1-戊氧基(n-戊氧基、-OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃),2-戊氧基(-OCH(CH₃)CH₂CH₂CH₃),3-戊氧基(-OCH(CH₂CH₃)₂),2-甲基-2-丁氧基(-OC(CH₃)₂CH₂CH₃),3-甲基-2-丁氧基(-OCH(CH₃)CH(CH₃)₂),3-甲基-1-丁氧基(-OCH₂CH₂CH(CH₃)₂),2-甲基-1-丁氧基(-OCH₂CH(CH₃)CH₂CH₃),等等。

[0135] 术语“烷氧基烷基”表示被一个烷氧基取代的烷基,其中,烷氧基和烷基具有如本发明所述的定义。在一些实施方案中,烷氧基烷基表示C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基;在另一些实施方案中,烷氧基烷基表示C₁₋₄烷氧基C₁₋₄烷基;在另一些实施方案中,烷氧基烷基表示C₁₋₄烷氧

基 C_{1-3} 烷基；在一些实施方案中，烷氧基烷基表示 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基。烷氧基的实例包括但不限于，甲氧基甲基、乙氧基甲基、正丙氧基甲基、异丙氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基正丙基、甲氧基异丙基、乙氧基乙基、乙氧基正丙基、乙氧基异丙基、正丙氧基乙基、异丙氧基乙基、正丙氧基正丙基、正丙氧基异丙基、异丙氧基正丙基、异丙氧基异丙基，等。

[0136] 术语“烷氧基烷氧基”表示被一个烷氧基取代的烷氧基，其中，烷氧基具有如本发明所述的定义。在一些实施方案中，烷氧基烷氧基表示 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基；在另一些实施方案中，烷氧基烷基表示 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基；在另一些实施方案中，烷氧基烷基表示 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-3} 烷氧基；在一些实施方案中，烷氧基烷基表示 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷氧基。烷氧基烷氧基的实例包括但不限于，甲氧基甲氧基、乙氧基甲氧基、正丙氧基甲氧基、异丙氧基甲氧基、甲氧基乙氧基、甲氧基正丙氧基、甲氧基异丙氧基、乙氧基乙氧基、乙氧基正丙氧基、乙氧基异丙氧基、正丙氧基乙氧基、异丙氧基乙氧基、正丙氧基正丙氧基、正丙氧基异丙氧基、异丙氧基正丙氧基，等。

[0137] 术语“卤素”表示F(氟)、Cl(氯)、Br(溴)或I(碘)。

[0138] 术语“氧代”表示=O。

[0139] 术语“卤代烷基”表示烷基基团被一个或多个卤素原子所取代，这样的实例包含，但并不限于，单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氟乙基、2-氟乙基、1,2-二氟乙基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟乙基、单氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、2-氯乙基、1-氯乙基、1,2-二氯乙基、1,1-二氯乙基、2,2-二氯乙基、1,1-二溴乙基，等等。

[0140] 术语“芳环”或“芳烃”表示含有6-14个环原子，或6-12个环原子，或6-10个环原子的单环、双环和三环的碳环体系，其中，至少一个环体系是芳香族的，其中每一个环体系包含3-7个原子组成的环。芳环的实例可以包括苯、萘和蒽。

[0141] 术语“芳基”表示芳环的环碳原子上去掉一个氢原子后形成的一价芳环基团。芳基基团的实例可以包括苯基、萘基和蒽基。当芳基为连接基团时，则芳基表示连接的亚芳基基团。如本发明定义中M为连接的亚芳基基团。术语“亚芳基”表示芳环的环碳原子上去掉两个氢原子后形成的二价芳环基团。芳基表示为连接的亚芳基基团的实例可以包括亚苯基、亚萘基和亚蒽基。所述芳基或亚芳基基团可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0142] 术语“杂芳环”表示含有5-12个环原子，或5-10个环原子，或5-6个环原子的单环、双环和三环体系，其中至少一个环体系是芳香族的，且至少一个环体系包含一个或多个杂原子，其中每一个环体系包含5-7个原子组成的环。

[0143] 术语“杂芳基”表示杂芳环的环原子上去掉一个氢原子后形成的一价芳环基团。所述杂芳基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。在一实施方案中，5-10个原子组成的杂芳基或5-10元杂芳基包含1,2,3或4个独立选自O,S和N的杂原子。在一些实施方案中，术语“杂芳基”表示含有5-6个环原子的杂芳环基或5-6元杂芳基，其中包含1,2,3或4个独立选自O,S和N的杂原子。在一些实施方案中，术语“杂芳基”表示含有5个环原子的杂芳环基或5元杂芳基，其中包含1,2,3或4个独立选自O,S和N的杂原子。杂芳基基团的实例包括，但并不限于，2-呋喃基、3-呋喃基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、N-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、哒嗪基(如3-哒嗪

基)、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、四唑基(如5-四唑基)、三唑基(如2-三唑基和5-三唑基)、2-噻吩基、3-噻吩基、吡唑基(如2-吡唑基)、异噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-硫代二唑基、1,3,4-硫代二唑基、1,2,5-硫代二唑基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基;也包括以下的双环,但绝不限于这些双环:苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基(如2-吲哚基)、嘌呤基、喹啉基(如2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基)、异喹啉基(如1-异喹啉基、3-异喹啉基或4-异喹啉基)、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基,等等。当杂芳基为连接基团时,则杂芳基表示连接的亚杂芳基。如本发明定义中M为连接的亚杂芳基基团。术语“亚杂芳基”表示杂芳基的环原子上去掉两个氢原子后形成的二价杂芳环基团。所述杂芳基或亚杂芳基可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0144] 术语“芳氧基”表示芳基-0-,即芳基通过氧原子与分子其余部分相连,其中芳基基团具有如本发明所述的定义。芳氧基的实例包括但不限于,苯氧基、萘氧基,等。

[0145] 术语“芳氧基烷基”表示芳氧基取代的烷基,其中芳氧基和烷基基团具有如本发明所述的定义。在一些实施方案中,芳氧基烷基表示 C_{6-10} 芳氧基 C_{1-6} 烷基;在另一些实施方案中,芳氧基烷基表示苯氧基 C_{1-6} 烷基;在另一些实施方案中,芳氧基烷基表示苯氧基 C_{1-4} 烷基。芳氧基烷基的具体实例包括但不限于苯氧基甲基、苯氧基乙基、苯氧基正丙基、苯氧基异丙基、苯氧基正丁基、苯氧基异丁基、苯氧基叔丁基,等。

[0146] 术语“单碳环基”表示单价的饱和或部分不饱和的非芳香性的单环碳环体系,其中环原子为碳原子。在一些实施方案中,单碳环基为3-7元的单碳环基;在另外一些实施方案中,单碳环基为3-6元的单碳环基。单碳环基的实例包括但不限于:环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊二烯基、环己烯基,等。当单碳环基为连接基团时,单碳环基表示连接的亚单碳环基。术语“亚单碳环基”表示单碳环的环原子上去掉两个氢原子后形成的二价桥碳环基团。所述单碳环基或亚单碳环基可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0147] 术语“桥碳环”和“桥碳环基”可以互换使用,都表示共用两个或两个以上碳原子的非芳香性的饱和或部分不饱和的双环或多环体系,且环原子为碳原子。桥碳环中- CH_2 -基团可以任选地被-C(=O)-(或-C=O-)替代。在一些实施方案中,桥碳环含有6-12个环碳原子,即表示6-12元桥碳环;在另外一些实施方案中,桥碳环含有6-10个环碳原子,即表示6-10元桥碳环。桥碳环的实例包括但不限于:二环[3.1.1]庚烷、二环[3.2.1]辛烷、二环[2.2.2]辛烷、二环[2.2.0]己烷、八氢-1H-茚,等。当桥碳环或桥碳环基为连接基团时,桥碳环或桥碳环基表示连接的亚桥碳环基。术语“亚桥碳环基”表示桥碳环的环原子上去掉两个氢原子后形成的二价桥碳环基团。所述桥碳环或桥碳环基可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0148] 术语“螺碳环”和“螺碳环基”可以互换使用,都表示两个碳环共有一个碳原子形成的非芳香性的饱和或部分不饱和环体系。螺碳环中- CH_2 -基团可以任选地被-C(=O)-替代。在一些实施方案中,螺碳环含有7-12个环碳原子,即表示7-12元螺碳环;在另外一些实施方案中,螺碳环含有7-10个环碳原子,即表示7-10元螺碳环。螺碳环的实例包括但不限于:螺[4.4]壬烷、螺[3.4]辛烷、螺[4.5]癸烷,等。当螺碳环或螺碳环基为连接基团时,螺碳环或

螺碳环基表示连接的亚螺碳环基。术语“亚螺碳环基”表示螺碳环的环原子上去掉两个氢原子后形成的二价螺碳环基团。所述螺碳环或螺碳环基可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0149] 术语“碳环基”表示单价的饱和或不饱和的非芳香性的碳环体系,其中环原子为碳原子,包括单碳环基、桥碳环基和螺碳环基,其中单碳环基、桥碳环基和螺碳环基具有如本发明所述的定义。在一些实施方案中,碳环基表示3-12元碳环基;在另一些实施方案中,碳环基表示3-10元碳环基;在另一些实施方案中,碳环基表示3-7元碳环基;在另一些实施方案中,碳环基表示3-6元碳环基。所述碳环基可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。当碳环基为连接基团时,术语“碳环基”则表示为“亚碳环基”。

[0150] 术语“亚碳环基”表示从碳环烃中去掉两个氢原子得到的二价的碳环体系,包括亚单碳环基、亚桥碳环基和亚螺碳环基,其中亚单碳环基、亚桥碳环基和亚螺碳环基具有如本发明所述的定义。在一些实施方案中,亚碳环基表示3-12元亚碳环基;在另一些实施方案中,亚碳环基表示3-10元亚碳环基;在另一些实施方案中,亚碳环基表示3-7元亚碳环基。所述亚碳环基可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0151] 术语“单杂环”或“单杂环基”可以互换使用,都表示单价的非芳香性的饱和或部分不饱和单环体系,且该体系中至少包含1个碳原子,包含1个、2个或3个选自O、N、S的杂原子。除非另外说明,杂环基可以是碳基或氮基,且 $\text{-CH}_2\text{-}$ 基团可以任选地被 -C(=O)- 或 -(C=O)- 替代。环的硫原子可以任选地被氧化成S-氧化物,环的氮原子可以任选地被氧化成N-氧化合物。在一些实施方案中,杂环含有3-7个环原子,即表示3-7元杂环;在一些实施方案中,单杂环含有4-7个环原子,即表示4-7元杂环;在另外一些实施方案中,杂环含有4-6个环原子,即表示4-6元杂环。单杂环的实例包括但不限于:环氧乙烷基、氮杂环丁基,氧杂环丁基,硫杂环丁基,吡咯烷基,2-吡咯啉基,3-吡咯啉基,吡唑啉基,吡唑烷基,咪唑啉基,咪唑烷基,四氢呋喃基,二氢呋喃基,四氢噻吩基,二氢噻吩基,1,3-二氧环戊基,二硫环戊基,四氢吡喃基,二氢吡喃基,2H-吡喃基,4H-吡喃基,四氢噻喃基,哌啶基,吗啉基,硫代吗啉基,哌嗪基,二噁烷基,二噻烷基,噻噁烷基,高哌嗪基,高哌啶基、1,1-二氧化-1,3-硫代吗啉,等。杂环基中 $\text{-CH}_2\text{-}$ 基团被 -C(=O)- 取代的实例包括,但不限于,2-氧代吡咯烷基、氧代-1,3-噻唑烷基、2-哌啶酮基、3,5-二氧化代哌啶基。杂环基中氮原子被氧化成N-氧化合物的实例包括但不限于1,1-二氧化-1,3-硫代吗啉。当单杂环或单杂环基为连接基团时,杂环或杂环基表示连接的亚杂环基。术语“亚单杂环基”表示单杂环的环原子上去掉两个氢原子后形成的二价杂环基团。所述单杂环或单杂环基可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0152] 术语“桥杂环”或“桥杂环基”可以互换使用,都表示共用两个或两个以上碳原子的非芳香性的饱和或部分不饱和的双环或多环体系,且该体系中至少包含1个碳原子,包含1个、2个或3个选自O、N、S的杂原子。桥杂环中 $\text{-CH}_2\text{-}$ 基团可以任选地被 -C(=O)- 或 -(C=O)- 替代。环的硫原子可以任选地被氧化成S-氧化物,环的氮原子可以任选地被氧化成N-氧化合物。在一些实施方案中,桥杂环含有6-12个环原子,即表示6-12元桥杂环;在另外一些实施方案中,桥杂环含有6-10个环原子,即表示6-10元桥杂环。桥杂环的实例包括但不限于:3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷、2-氮杂双环[2.2.1]庚烷、八氢咪唑并[1,5-c]嘧啶、6-氮杂双环[3.1.1]庚烷、3-氮杂双环[3.1.1]庚烷、8-氮杂双环

[3.2.1]辛烷、3--氮杂双环[3.2.1]辛烷、2-二氮杂双环[2.2.2]辛烷,等。当桥杂环或桥杂环基为连接基团时,桥杂环或桥杂环基表示连接的亚桥杂环基。术语“亚桥杂环基”表示桥杂环的环原子上去掉两个氢原子后形成的二价桥杂环基团。所述桥杂环或桥杂环基可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0153] 术语“螺杂环”或“螺杂环基”可以互换使用,都表示两个环共有一个碳原子形成的非芳香性的饱和或部分不饱和环体系,且该体系中包含1个、2个或3个选自O、N、S的杂原子。螺杂环中-CH₂-基团可以任选地被-C(=O)-替代。环的硫原子可以任选地被氧化成S-氧化物,环的氮原子可以任选地被氧化成N-氧化合物。在一些实施方案中,螺杂环含有7-12个环原子,即表示7-12元螺杂环;在另外一些实施方案中,螺杂环含有7-10个环原子,即表示7-10元螺杂环。螺杂环的实例包括但不限于:4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷、2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷、2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷、2,7-二氮杂螺[3.5]癸烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷、3-氮杂螺[5.5]十一烷、2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-1-酮,等。当螺杂环或螺杂环基为连接基团时,螺杂环或螺杂环基表示连接的亚螺杂环基。术语“亚螺杂环基”表示螺杂环的环原子上去掉两个氢原子后形成的二价螺杂环基团。所述螺杂环或螺杂环基可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0154] 术语“杂环基”表示单价的非芳香性的饱和或部分不饱和的杂环体系,且该体系中至少包含1个碳原子,包含1个、2个或3个选自O、N、S的杂原子。所述杂环基可以是单环或双环体系;具体地,所述双环体系可以是并杂双环、螺杂双环或桥杂双环。具体杂环基包括单杂环基、桥杂环基和或螺杂环基,其中单杂环基、桥杂环基和螺杂环基具有如本发明所述的定义。在一些实施方案中,杂环基表示3-12元杂环基;在另一些实施方案中,杂环基表示3-10元杂环基;在另一些实施方案中,杂环基表示3-7元杂环基;在另一些实施方案中,杂环基表示3-6元杂环基。

[0155] 当杂环基为连接基团时,术语“杂环基”则表示为“亚杂环基”。即术语“亚杂环基”表示从杂环中的碳原子上去除两个氢原子形成的二价的杂环体系,其中该体系中至少包含1个碳原子,包含1个、2个或3个选自O、N、S的杂原子。亚杂环基包括亚单杂环基、亚桥杂环基和亚螺杂环基,其中亚单杂环基、亚桥杂环基和亚螺杂环基具有如本发明所述的定义。在一些实施方案中,亚杂环基表示从杂环中的同一个碳原子上去除两个氢原子形成的二价的杂环体系。在一些实施方案中,亚杂环基表示3-7元亚杂环基;在另一些实施方案中,亚杂环基表示3-6元亚杂环基。亚杂环基的实例包括但不限于,亚环氧乙烷基、亚氮杂环丙烷基、亚氧杂环丁烷基、亚氧杂环戊烷基、亚氮杂环丁烷基,等。

[0156] 术语“烷基芳基”表示被烷基取代的芳基,其中烷基和芳基具有如本发明所述的定义。在一些实施方案中,“烷基芳基”表示C₁₋₆烷基-C₆₋₁₀芳基,即被C₁₋₆烷基取代的C₆₋₁₀芳基;在另一些实施方案中,“烷基芳基”表示C₁₋₄烷基苯基,即被C₁₋₄烷基取代的苯基。烷基芳基的实例包括但不限于,甲基苯基、乙基苯基、丙基苯基、甲基萘基,等。当烷基芳基为连接基团时,烷基芳基表示连接的亚烷基芳基。如本发明定义中M为连接的亚烷基芳基基团。术语“亚烷基亚芳基”表示烷基芳环的烷基上去掉一个氢原子和芳环的环原子上去掉一个氢原子后形成的二价亚烷基亚芳基基团。所述烷基芳基基团或亚烷基亚芳基基团可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0157] 术语“芳基烷基”表示被芳基取代的烷基,其中烷基和芳基具有如本发明所述的定

义。在一些实施方案中,“芳基烷基”表示 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基,即被 C_{6-10} 芳基取代的 C_{1-6} 烷基;在另一些实施方案中,“芳基烷基”表示苯基 C_{1-6} 烷基,即被苯基取代的 C_{1-6} 烷基;在另一些实施方案中,“芳基烷基”表示苯基 C_{1-4} 烷基,即被苯基取代的 C_{1-4} 烷基。芳基烷基的实例包括但不限于,苯基甲基、苯基乙基、苯基丙基、苯基正丁基、苯基异丁基、苯基叔丁基、萘基甲基,等。当芳基烷基为连接基团时,芳基烷基表示连接的亚芳基亚烷基。如本发明定义中M为连接的亚芳基亚烷基基团。术语“亚芳基亚烷基”表示芳基烷基的芳基上去掉一个氢原子和烷基的环原子上去掉一个氢原子后形成的二价亚烷基亚芳基基团。所述芳基烷基基团或亚芳基亚烷基基团可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0158] 术语“烷基杂芳基”表示被烷基取代的杂芳基。其中烷基和杂芳基具有如本发明所述的定义。在一些实施方案中,“烷基杂芳基”表示 C_{1-6} 烷基-(5-10元杂芳基),即被 C_{1-6} 烷基取代的5-10元杂芳基;在另一些实施方案中,“烷基杂芳基”表示 C_{1-4} 烷基-(5-6元杂芳基),即被 C_{1-4} 烷基取代的5-6元杂芳基。烷基杂芳基的实例包括但不限于,甲基吡啶基、乙基吡啶基、丙基吡啶基、甲基吡唑基、乙基吡唑基、丙基吡唑基、甲基嘧啶基、甲基吡嗪基、甲基苯并咪唑基、甲基苯并吡唑基,等。当烷基杂芳基为连接基团时,则烷基杂芳基表示连接的亚烷基亚杂芳基。术语“亚烷基亚杂芳基”表示烷基杂芳基的烷基上去掉一个氢原子和杂芳基的环原子上去掉一个氢原子后形成的二价亚烷基亚杂芳基基团。所述烷基杂芳基基团或亚烷基亚杂芳基基团可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0159] 术语“杂芳基烷基”表示被杂芳基取代的烷基。其中烷基和杂芳基具有如本发明所述的定义。在一些实施方案中,“杂芳基烷基”表示(5-10元杂芳基)- C_{1-6} 烷基-,即被5-10元杂芳基取代的 C_{1-6} 烷基;在另一些实施方案中,“杂芳基烷基”表示(5-10元杂芳基)- C_{1-4} 烷基,即被5-10元杂芳基取代的 C_{1-4} 烷基;在另一些实施方案中,“杂芳基烷基”表示(5-6元杂芳基)- C_{1-4} 烷基,即被5-6元杂芳基取代的 C_{1-4} 烷基。杂芳基烷基的实例包括但不限于,咪唑基甲基、咪唑基乙基、吡啶基甲基、吡啶基乙基、吡啶基丙基、吡唑基甲基、吡唑基乙基、吡唑基丙基、咪唑基甲基、咪唑基乙基、嘧啶基甲基、吡嗪基甲基、咪唑基甲基、咪唑基乙基、苯并咪唑基甲基、苯并吡唑基甲基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基甲基,等。当杂芳基烷基为连接基团时,则杂芳基烷基表示连接的亚杂芳基亚烷基基团。术语“亚烷基杂芳基亚烷基”表示杂芳基烷基的杂芳基上去掉一个氢原子和烷基上去掉一个氢原子后形成的二价亚烷基杂芳基亚烷基基团。所述杂芳基烷基基团或亚烷基杂芳基亚烷基可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0160] 术语“亚烷基亚杂环基亚烷基”表示杂环基烷基上的杂环基被亚烷基取代。在一些实施方案中,亚烷基亚杂环基亚烷基表示 C_{1-6} 亚烷基-(3-12元亚杂环基)- C_{1-6} 亚烷基;在另一些实施方案中,亚烷基亚杂环基亚烷基表示 C_{1-6} 亚烷基-(3-6元亚杂环基)- C_{1-6} 亚烷基;在另一些实施方案中,亚烷基亚杂环基亚烷基表示 C_{1-4} 亚烷基-(3-6元亚杂环基)- C_{1-4} 亚烷基。亚烷基亚杂环基亚烷基的实例包括但不限于:- CH_2 -亚哌嗪基- CH_2 -、- CH_2 -亚哌啶基- CH_2 - ,等。所述亚烷基亚杂环基亚烷基可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0161] 术语“亚烷基亚杂芳基亚烷基”表示杂芳基烷基上的杂芳基被亚烷基取代。在一些实施方案中,亚烷基亚杂芳基亚烷基表示 C_{1-6} 亚烷基-(5-10元亚杂芳基)- C_{1-6} 亚烷基;在另一些实施方案中,亚烷基亚杂芳基亚烷基表示 C_{1-4} 亚烷基-(5-10元亚杂芳基)- C_{1-4} 亚烷基;

在另一些实施方案中,亚烷基亚杂芳基亚烷基表示 C_{1-4} 亚烷基-(5-6元亚杂芳基)- C_{1-4} 亚烷基。亚烷基亚杂芳基亚烷基的实例包括但不限于: $-CH_2-$ 亚恶唑基- CH_2- 、 $-CH_2-$ 亚咪唑基- CH_2- ,等。所述亚烷基亚杂芳基亚烷基可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0162] 术语“氨基烷基”表示被一个或多个氨基取代的烷基。在一些实施方案中,术语“氨基烷基”表示被一个氨基取代的烷基。在一些实施方案中,术语“氨基烷基”表示 C_{1-6} 氨基烷基。在另一些实施方案中,术语“氨基烷基”表示 C_{1-4} 氨基烷基。在另一些实施方案中,术语“氨基烷基”表示 C_{1-3} 氨基烷基。氨基烷基的实例包括但不限于,氨基甲基、氨基乙基、氨基正丙基、氨基异丙基、氨基异丁基、氨基叔丁基、1,2-二氨基乙基,等。

[0163] 术语“烷基氨基”表示被一个烷基取代的氨基。在一些实施方案中,术语“烷基氨基”表示 C_{1-6} 烷基氨基。在另一些实施方案中,术语“烷基氨基”表示 C_{1-4} 烷基氨基。在另一些实施方案中,术语“烷基氨基”表示 C_{1-3} 烷基氨基。烷基氨基的实例包括但不限于,甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、异丁基氨基、叔丁基氨基,等。

[0164] 术语“烷基磺酰基”表示烷基-S(=O)₂-,即烷基通过-S(=O)₂-与分子其余部分相连。在一些实施方案中,烷基磺酰基表示 C_{1-6} 烷基磺酰基;在另一些实施方案中,烷基磺酰基表示 C_{1-4} 烷基磺酰基;在另一些实施方案中,烷基磺酰基表示 C_{1-3} 烷基磺酰基。烷基磺酰基的实例包括但不限于,甲基甲磺酰基、乙基甲磺酰基、正丙基甲磺酰基、异丙基甲磺酰基、正丁基甲磺酰基,等。

[0165] 术语“碳环基烷基”表示烷基上的氢原子被碳环基取代。其中烷基和碳环基具有如本发明所述的定义。在一些实施方案中,碳环基烷基表示(3-12元碳环基)- C_{1-6} 烷基;在一些实施方案中,碳环基烷基表示(3-10元碳环基)- C_{1-6} 烷基;在另一些实施方案中,碳环基烷基表示(3-10元碳环基)- C_{1-4} 烷基;在另一些实施方案中,碳环基烷基表示(3-6元碳环基)- C_{1-4} 烷基。碳环基烷基的实例包括但不限于,环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环戊基乙基、环戊基正丙基、环丙基乙基、环丙基正丙基、环丁基乙基、环丁基丙基、环己基乙基、环己基甲基,等。当碳环基烷基表示为连接基团时,则碳环基烷基表示连接的亚碳环基亚烷基。术语“亚碳环基亚烷基”表示碳环基烷烃的碳环基上去掉一个氢原子和烷烃上去掉一个氢原子后形成的二价亚碳环基亚烷基基团。所述碳环基烷基和亚碳环基亚烷基基团可独立任选地被一个或多个本发明所述的取代基所取代。

[0166] 术语“烷基碳环基”表示碳环基上的氢原子被烷基取代,其中烷基和碳环基具有如本发明所述的定义。在一些实施方案中,烷基碳环基表示- C_{1-6} 烷基-(3-12元碳环基);在一些实施方案中,烷基碳环基表示- C_{1-6} 烷基-(3-10元碳环基);在一些实施方案中,烷基碳环基表示- C_{1-6} 烷基-(3-6元碳环基);在一些实施方案中,烷基碳环基表示- C_{1-4} 烷基-(3-6元碳环基),烷基碳环基的实例包括但不限于,甲基环丙基、乙基环丙基、甲基环丁基、甲基环戊基、乙基环己基、甲基环己基,等。当烷基碳环基表示为连接基团时,则烷基碳环基表示连接的亚烷基亚碳环基。术语“亚烷基亚碳环基”表示烷基碳环烃的烷基上去掉一个氢原子和碳环烃上去掉一个氢原子后形成的二价亚烷基亚碳环基基团。所述烷基碳环基和亚烷基亚碳环基基团可独立任选地被一个或多个本发明所述的取代基所取代。

[0167] 术语“杂环基烷基”表示被杂环基取代的烷基,其中烷基和杂环基具有如本发明所述的定义。在一些实施方案中,“杂环基烷基”表示(3-12元杂环基)- C_{1-6} 烷基;在另一些实施

方案中,杂环基烷基表示(3-10元杂环基)-C₁₋₆烷基;在另一些实施方案中,杂环基烷基表示(3-7元杂环基)-C₁₋₆烷基;在另一些实施方案中,杂环基烷基表示(3-6元杂环基)-C₁₋₄烷基。杂环基烷基的实例包括但不限于,氮杂环丁基甲基、吡咯烷基甲基、吗啉基甲基、吗啉基乙基、哌嗪基甲基、哌嗪基乙基、2-氧代吡咯烷基甲基、2-氧代吡咯烷基乙基、氧杂环丁烷基甲基、四氢呋喃基甲基,等。当杂环基烷基为连接基团时,术语“杂环基烷基”表示为“亚杂环基亚烷基”。术语“亚杂环基亚烷基”表示杂环基烷基的杂环基上去掉一个氢原子和烷基上去掉一个氢原子后形成的二价亚杂环基亚烷基基团。所述杂环基烷基或亚杂环基亚烷基基团可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

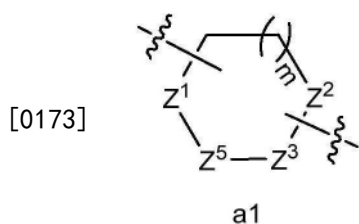
[0168] 术语“烷基杂环基”表示被烷基取代的杂环基,其中烷基杂环基具有如本发明所述的定义。在一些实施方案中,“烷基杂环基”表示C₁₋₆烷基-(3-12元杂环基);“烷基杂环基”表示C₁₋₆烷基-(3-10元杂环基);在另一些实施方案中,“烷基杂环基”表示C₁₋₄烷基-(3-10元杂环基);在另一些实施方案中,“烷基hetCyc”表示C₁₋₄烷基-(3-6元杂环基)。烷基杂环基的实例包括但不限于,异丙基氮杂环丁烷基、甲基哌啶基、甲基氧杂环丁烷基、甲基吡咯烷基、甲基吗啉基、甲基咪唑烷基,等。当烷基杂环基为连接基团时,术语“烷基杂环基”表示为“亚烷基亚杂环基”。术语“亚烷基亚杂环基”表示烷基杂环基的烷基上去掉一个氢原子和杂环基上去掉一个氢原子后形成的二价亚烷基亚杂环基基团。所述烷基杂环基或亚烷基亚杂环基基团可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0169] 本发明化合物通式中,Q的左端连接环A,Q的右端连接M,例如,当Q为-S(=O)₂NR⁵-时,则 $\text{---}\text{A}\text{---}\text{Q}\text{---}\text{M}\text{---}$ 表示 $\text{---}\text{A}\text{---}\text{S(=O)}_2\text{NR}_5\text{---}\text{M}\text{---}$; 同样,M的左端连接Q,M的右端连接 ---R^3 ,例如,当M为-CH₂-苯基时, $\text{---}\text{Q}\text{---}\text{M}\text{---}\text{R}^3$ 表示 $\text{---}\text{Q}\text{---}\text{CH}_2\text{---}\text{苯基}\text{---}\text{R}^3$ 。

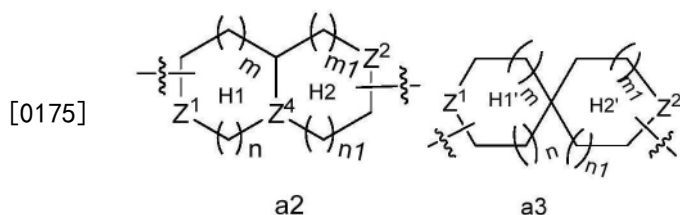
[0170] 本发明化合物通式中,T作为连接基团,其两端可互换地连接到R² $\text{---}\text{T}\text{---}\text{Y}$ 和基团Y上,例如,当T为具体的基团-CH₂CH(CH₃)-时,R² $\text{---}\text{T}\text{---}\text{Y}$ 表示 R² $\text{---}\text{CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)---Y}$ 或 R² $\text{---}\text{CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{---Y}$ 两种情况;又如当T为具体的基团-(CH₂)₂OCH₂-时,R² $\text{---}\text{T}\text{---}\text{Y}$ 表示 R² $\text{---}\text{(CH}_2\text{)}_2\text{OCH}_2\text{---Y}$ 或 R² $\text{---}\text{CH}_2\text{O(CH}_2\text{)}_2\text{---Y}$ 两种情况。

[0171] 如本发明所描述的,除非另外详细说明,环取代基可以通过环上的任何可连接的位置与分子其余部分相连。例如,哌啶基包含哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基和哌啶-4-基。

[0172] 如本发明所描述,若一个环上有两个附着点与分子其余部分相连,则该两个附着点可以在环上任何可连接的位置与分子其余部分连接,同时连接的两端可以互换。例如,环A的子结构式a1代表环上任何两个可能被连接的位置均可作为连接的点(即,附着点),同时连接点的两端可以互换。优选地,若一个环上有两个附着点与分子其余部分相连,则该两个附着点可以在环上任何可连接的位置与分子其余部分连接,且该两个附着点附着在该环上的两个不同环原子上。



[0174] 优选地,在本发明中,若一个环是由两个子环形成的并环或螺环,且环上的两个附着点分别位于两个子环上,则该两个附着点分别在两个子环上任何可连接的位置与分子其余部分连接,同时连接的两端可以互换。例如,环A的子结构式a2优选地表示环上的两个附着点分别在H1环上和H2环上与分子其余部分连接,同时连接的两端可以互换;环A的子结构式a3优选地表示环上的两个附着点分别在H1'环上和H2'环上与分子其余部分连接,同时连接的两端可以互换。



[0176] 具体地,例如,当环A为 $\text{--}\{\text{--}\text{N}\text{--}\}$ 时,表示A环上的两个附着点可互换地连接到本发明化合物通式中的E和Q基团上,即: $\text{--}\{\text{--}\text{E--}\text{A--}\text{Q--}\}$ 表示为 $\text{--}\{\text{--}\text{E--}\text{N--}\text{Q--}\}$ 或 $\text{--}\{\text{--}\text{E--}\text{N--}\text{Q--}\}$ 。

[0177] 术语“保护基团”或“PG”是指一个取代基与其他官能团起反应的时候,通常用来阻断或保护特殊的功能性。例如,“氨基的保护基团”是指一个取代基与氨基基团相连来阻断或保护化合物中氨基的功能性,合适的氨基保护基团包括乙酰基,三氟乙酰基,叔丁氧羰基(BOC, Boc),苄氧羰基(CBZ, Cbz)和9-苄基氧羰基(Fmoc)。相似地,“羟基保护基团”是指羟基的取代基用来阻断或保护羟基的功能性,合适的保护基团包括乙酰基和甲硅烷基。“羧基保护基团”是指羧基的取代基用来阻断或保护羧基的功能性,一般的羧基保护基包括 $\text{--CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$,氰基乙基,2-(三甲基硅烷基)乙基,2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基,2-(对甲苯磺酰基)乙基,2-(对硝基苯磺酰基)乙基,2-(二苯基膦基)乙基,硝基乙基,等等。对于保护基团一般的描述可参考文献:T.W.Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991; and P.J.Kocienski, Protecting Groups, Thieme, Stuttgart, 2005。

[0178] 本发明所使用的术语“前药”,代表一个化合物在体内转化为式(I)所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。本发明前体药物类化合物可以是酯,在现有的发明中酯可以作为前体药物的有苯酯类,脂肪族(C_{1-24})酯类,酰氧基甲基酯类,碳酸酯,氨基甲酸酯类和氨基酸酯类。例如本发明里的一个化合物包含羟基,即可以将其酰化得到前体药物形式的化合物。其他的前体药物形式包括磷酸酯,如这些磷酸酯类化合物是经母体上的羟基磷酸化得到的。关于前体药物完整的讨论可以参考以下文献:T.Higuchi and V.Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol.14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B.Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon

Press,1987,J.Rautio et al.,Prodrugs:Design and Clinical Applications,Nature Review Drug Discovery,2008,7,255-270,and S.J.Hecker et al.,Prodrugs of Phosphates and Phosphonates,Journal of Medicinal Chemistry,2008,51,2328-2345。

[0179] “代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定,其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以通过给药化合物经过氧化,还原,水解,酰氨化,脱酰氨作用,酯化,脱脂作用,酶裂解等等方法得到。相应地,本发明包括化合物的代谢产物,包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

[0180] 本发明所使用的“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐 and 无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的,如文献:S.M.Berge et al.,describe pharmaceutically acceptable salts in detail in J.Pharmaceutical Sciences,1977,66:1-19.所记载的。药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括,但并不限于,与氨基基团反应形成的无机酸盐有盐酸盐,氢溴酸盐,磷酸盐,硫酸盐,高氯酸盐,和有机酸盐如乙酸盐,草酸盐,马来酸盐,酒石酸盐,柠檬酸盐,琥珀酸盐,丙二酸盐,或通过书籍文献上所记载的其他方法如离子交换法来得到这些盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐,藻酸盐,抗坏血酸盐,天冬氨酸盐,苯磺酸盐,苯甲酸盐,重硫酸盐,硼酸盐,丁酸盐,樟脑酸盐,樟脑磺酸盐,环戊基丙酸盐,二葡萄糖酸盐,十二烷基硫酸盐,乙磺酸盐,甲酸盐,反丁烯二酸盐,葡萄糖酸盐,甘油磷酸盐,葡萄糖酸盐,半硫酸盐,庚酸盐,己酸盐,氢碘酸盐,2-羟基-乙磺酸盐,乳糖醛酸盐,乳酸盐,月桂酸盐,月桂基硫酸盐,苹果酸盐,丙二酸盐,甲磺酸盐,2-萘磺酸盐,烟酸盐,硝酸盐,油酸盐,棕榈酸盐,扑酸盐,果胶酸盐,过硫酸盐,3-苯基丙酸盐,苦味酸盐,特戊酸盐,丙酸盐,硬脂酸盐,硫氰酸盐,对甲苯磺酸盐,十一酸盐,戊酸盐,等等。通过适当的碱得到的盐包括碱金属,碱土金属,铵和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 的盐。本发明也拟构思了任何所包含N的基团的化合物所形成的季铵盐。水溶性或油溶性或分散产物可以通过季铵化作用得到。碱金属或碱土金属盐包括钠,锂,钾,钙,镁,等等。药学上可接受的盐进一步包括适当的、无毒的铵,季铵盐和抗平衡离子形成的胺阳离子,如卤化物,氢氧化物,羧化物,硫酸化物,磷酸化物,硝酸化物, C_{1-8} 磺酸化和芳香磺酸化物。

[0181] 本发明的可药用盐可以用常规化学方法由母体化合物、碱性或酸性部分来合成。一般而言,该类盐可以通过使这些化合物的游离酸形式与化学计量的适宜碱(如Na、Ca、Mg或K的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等)反应,或者通过使这些化合物的游离碱形式与化学计量的适宜酸反应来进行制备。该类反应通常在水或有机溶剂或二者的混合物中进行。一般地,在适当的情况中,需要使用非水性介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。在例如“Remington's Pharmaceutical Sciences”,第20版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,(1985);和“药用盐手册:性质、选择和应用(Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use)”,Stahl and Wermuth(Wiley-VCH,Weinheim,Germany,2002)中可找到另外一些适宜盐的列表。

[0182] 另外,本发明公开的化合物、包括它们的盐,也可以以它们的水合物形式或包含其溶剂(例如乙醇、DMSO,等等)的形式得到,用于它们的结晶。本发明公开化合物可以与药学上可接受的溶剂(包括水)固有地或通过设计形成溶剂化物;因此,本发明旨在包括溶剂化的和未溶剂化的形式。

[0183] 本发明的“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括,但并不限于,水,异丙醇,乙醇,甲醇,二甲亚砜,乙酸乙酯,乙酸和氨基乙醇。术语“水合物”是指溶剂分子是水所形成的缔合物。

[0184] 本发明的“氮氧化物”是指当化合物含几个胺官能团时,可将1个或大于1个的氮原子氧化形成N-氧化物。N-氧化物的特殊实例是叔胺的N-氧化物或含氮杂环氮原子的N-氧化物。可用氧化剂例如过氧化氢或过酸(例如过氧羧酸)处理相应的胺形成N-氧化物(参见 Advanced Organic Chemistry, Wiley Interscience, 第4版, Jerry March, pages)。尤其是, N-氧化物可用L.W. Deady的方法制备(Syn. Comm. 1977, 7, 509-514), 其中例如在惰性溶剂例如二氯甲烷中, 使胺化合物与间-氯过氧苯甲酸(MCPBA)反应。

[0185] 如本发明所使用的术语“治疗”任何疾病或病症, 在其中一些实施方案中指改善疾病或病症(即减缓或阻止或减轻疾病或其至少一种临床症状的发展)。在另一些实施方案中, “治疗”指缓和或改善至少一种身体参数, 包括可能不为患者所察觉的身体参数。在另一些实施方案中, “治疗”指从身体上(例如稳定可察觉的症状)或生理学上(例如稳定身体的参数)或上述两方面调节疾病或病症。在另一些实施方案中, “治疗”指预防或延迟疾病或病症的发作、发生或恶化。

[0186] 本发明使用的术语“RET相关癌症”是指与RET基因、RET激酶(在本发明中也称为RET激酶蛋白或RET激酶)或其中任何一者的表达或活性或水平失调相关的癌症。本发明描述了RET相关癌症的非限制性示例。所述RET基因、RET激酶或者其中任何一者的表达或活性或水平的失调是RET基因中的一个或多个点突变。

[0187] 在一些实施方式中, RET基因、RET激酶或其中任何一者的表达或活性或水平的失调包括RET激酶中的一个或多个缺失(例如4位氨基酸的缺失)、插入或点突变。

[0188] 术语“肠易激综合征”包括腹泻主导型、便秘主导型或交替排便模式、功能性胃气胀、功能性便秘、功能性腹泻、非特异性功能性肠病、功能性腹痛综合征、慢性特发性便秘、功能性食管病、功能性胃十二指肠病、功能性肛门直肠疼痛、炎性肠病, 等。

[0189] 本发明给出的任何结构式也意欲表示这些化合物未被同位素富集的形式以及同位素富集的形式。同位素富集的化合物具有本发明给出的通式描绘的结构, 除了一个或多个原子被具有所选择原子量或质量数的原子替换。可引入本发明化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素, 如 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl 和 ^{125}I 。

[0190] 另一方面, 本发明所述化合物包括同位素富集的本发明所定义的化合物, 例如, 其中存在放射性同位素, 如 ^3H , ^{14}C 和 ^{18}F 的那些化合物, 或者其中存在非放射性同位素, 如 ^2H 和 ^{13}C 。该类同位素富集的化合物可用于代谢研究(使用 ^{14}C)、反应动力学研究(使用例如 ^2H 或 ^3H)、检测或成像技术, 如正电子发射断层扫描术(PET)或包括药物或底物组织分布测定的单光子发射计算机断层成像术(SPECT), 或可用于患者的放疗中。 ^{18}F 富集的化合物对PET或SPECT研究而言是特别理想的。同位素富集的式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)或(I-4)所示化合物可以通过本领域技术人员熟悉的常规技术或本发明中的实施例和制备过程所描述使用合适的同位素标记试剂替代原来使用过的未标记试剂来制备。

[0191] 此外, 较重同位素特别是氘(即, ^2H 或D)的取代可提供某些治疗优点, 这些优点是由代谢稳定性更高带来的。例如, 体内半衰期增加或剂量需求降低或治疗指数得到改善带

来的。应当理解,本发明中的氘被看做式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)或(I-4)化合物的取代基。可以用同位素富集因子来定义该类较重同位素特别是氘的浓度。本发明所使用的术语“同位素富集因子”是指所指定同位素的同位素丰度和天然丰度之间的比例。如果本发明化合物的取代基被指定为氘,该化合物对各指定的氘原子而言具有至少3500(各指定氘原子处52.5%的氘掺入)、至少4000(60%的氘掺入)、至少4500(67.5%的氘掺入)、至少5000(75%的氘掺入)、至少5500(82.5%的氘掺入)、至少6000(90%的氘掺入)、至少6333.3(95%的氘掺入)、至少6466.7(97%的氘掺入)、至少6600(99%的氘掺入)或至少6633.3(99.5%的氘掺入)的同位素富集因子。本发明可药用的溶剂化物包括其中结晶溶剂可以是同位素取代的例如D₂O、丙酮-d₆、DMSO-d₆的那些溶剂化物。

[0192] 本发明化合物及其药物组合物、制剂和给药

[0193] 本发明提供了抑制RET野生型和RET突变体的本发明化合物或其药物组合物。另外,相对于其它激酶,本发明化合物或其药物组合物对RET野生型和RET基因突变体均具有抑制选择性,从而导致与抑制其它激酶相关的毒性降低。

[0194] 本发明的药物组合物包括式(I)、(I-1)、(I-2)或(I-3)所示的化合物,本发明所列出的化合物,或实施例的化合物。本发明的药物组合物中化合物的量能有效地治疗或减轻患者RET相关疾病或病症,包括RET相关的癌症、肠易激综合征和/或与肠易激综合征相关的疼痛。

[0195] 像本发明所描述的,本发明药学上可接受的组合物进一步包含药学上可接受的辅料,这些像本发明所应用的,包括任何溶剂,稀释剂,或其他液体赋形剂,分散剂或悬浮剂,表面活性剂,等渗剂,增稠剂,乳化剂,防腐剂,固体粘合剂或润滑剂,等等,适合于特有的目标剂型。如以下文献所描述的:In Remington:The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J.C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, 综合此处文献的内容,表明不同的辅料可应用于药学上可接受的组合物的制剂和它们公知的制备方法。除了任何常规的辅料与本发明的化合物不相容的范围,例如所产生的任何不良的生物效应或与药学上可接受的组合物的任何其他组分以有害的方式产生的相互作用,它们的用途也是本发明所考虑的范围。

[0196] 在制备本发明提供的药物组合物时,通常将活性成分与赋形剂混合,通过赋形剂稀释或以例如胶囊、小袋、纸或其它容器的形式封装在这种运载体内。如果将赋形剂用作稀释剂,它可以是固体、半固体或液体材料,其用作活性成分的运载体、载体或介质。适宜的载体包括但不限于碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。因此,组合物可以是片剂、丸剂、粉末剂、锭剂、囊剂、扁胶囊、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液剂、糖浆剂、气雾剂(固体形式或在液体介质中)、例如最多含有10重量%活性化合物的软膏剂、软和硬明胶胶囊、栓剂、无菌注射溶液以及无菌包装的粉末剂。在一个实施方式中,组合物被配制用于口服给药。在一个实施方式中,组合物被配制成片剂或胶囊剂。

[0197] 当可用于治疗时,治疗有效量的本发明化合物,尤其是式(I)、(I-1)、(I-2)或(I-3)所示化合物及其药学上可接受的盐可作为未加工的化学药品给予,还可作为药物组合物的活性成分提供。因此,本发明内容还提供药物组合物,该药物组合物包括治疗有效量的本

发明化合物,尤其是式(I)、(I-1)、(I-2)或(I-3)所示化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的辅剂,辅剂包括但不限于载体、稀释剂或赋形剂,等。本发明所使用的术语“治疗有效量”是指足以显示出有意义的患者益处(例如癌细胞减少)的各活性组分的总量。当使用单独的活性成分单独给药时,该术语仅指该成分。当组合应用时,该术语则是指不论组合,依次或同时给药时,都引起治疗效果的活性成分的组合量。本发明化合物,尤其是式(I)、(I-1)、(I-2)或(I-3)化合物及其药学上可接受的盐如上所述。从与制剂其他成分相容以及对其接受者无害的意义上讲,载体、稀释剂或赋形剂必须是可接受的。根据本发明内容的另一方面,还提供用于制备药物制剂的方法,该方法包括将本发明化合物,尤其是式(I)、(I-1)、(I-2)或(I-3)所示化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂混匀。本发明所使用的术语“药学上可接受的”是指这样的化合物、原料、组合物和/或剂型,它们在合理医学判断的范围内,适用于与患者组织接触而无过度毒性、刺激性、变态反应或与合理的利益/风险比相对称的其他问题和并发症,并有效用于既定用途。

[0198] 与一种或多种辅剂结合以制备单剂型的活性成分的量将必需根据治疗的宿主和具体的给药路径而变化。式(I)、(I-1)、(I-2)或(I-3)所示化合物与载体材料混合以制备单一剂型的活性成分的量将根据待治疗的疾病、疾病的严重程度、给药时间、给药途径、所用化合物的排泄速率、治疗时间和患者年龄、性别、体重和情况而改变。优选的单位剂型是含有本发明上述活性成分的日剂量或分剂量或其适宜分数的单位剂型。可用显然低于化合物最佳剂量的小剂量开始治疗。此后,以较小的增量来加大剂量直到在这种情况下达到最佳效果。一般而言,最理想地给予化合物的浓度水平是通常可在抗肿瘤方面提供有效结果而又不至于引起任何有害或有毒的副作用。

[0199] 包含本发明所述化合物的组合物可以配制成单位剂型,每个剂量包含约5至约1,000mg(1g),更通常约100mg至约500mg的活性成分。术语“单位剂量形式”指适合作为单一剂量用于人体对象或其他患者的物理上离散的单位,每个单位包含预定量的活性材料(即如本文提供的通式(I)的化合物)和合适的药用赋形剂,所述预定量经计算能够产生所需的治疗效果。

[0200] 药物组合物适于通过任何合适的途径给药,例如通过口服(包括口腔或舌下)、直肠、鼻、局部(包括口腔、舌下或经皮)、阴道或胃肠外(包括皮下、皮内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内、静脉内或者真皮下注射或输注)途径。可按药剂学领域的任何已知方法制备这类制剂,例如通过将活性成分与载体或赋形剂混合。优选口服给药或注射给药。

[0201] 本发明还提供了治疗患有RET相关癌症的个体的方法,所述方法包括在给予另一种抗癌药物(例如不是本发明所述化合物)之前、期间或之后给予本发明所述化合物。

[0202] 本发明提供了用于治疗有需要的患者的癌症的方法,所述方法包括:(a)确定所述患者中的癌症是否是RET相关癌症(例如,包括具有一个或多个的RET抑制剂抗性突变的RET相关癌症)(例如,使用管理机构批准的,例如FDA批准的,试剂盒来鉴定患者中或患者的活检样品中的RET基因、RET激酶或其中任何一者的表达或活性或水平的失调,或通过进行本发明所述测定的任何非限制性示例);和(b)如果癌症被确定为RET相关癌症,则向患者施用治疗有效量的式(I)、(I-1)、(I-2)或(I-3)所示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合

物或其药物组合物。这些方法的一些实施方式进一步包括向对象施用另一种抗癌剂(例如另一种RET抑制剂,例如不是本发明所述化合物的RET抑制剂)。在一些实施方式中,对象先前用不是式(I)、(I-1)、(I-2)或(I-3)所示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的RET抑制剂治疗,或先前(例如在切除肿瘤或放射疗法后)用其他抗癌剂治疗。

[0203] 在本发明所述的任何方法的一些实施方式中,式(I)、(I-1)、(I-2)或(I-3)所示的化合物(或其药学上可接受的盐或溶剂合物)与治疗有效量的至少一种其他治疗剂联用,所述至少一种其他治疗剂选自一种或多种其他疗法或治疗(例如化学治疗)试剂。

[0204] 其他治疗剂的非限制性示例包括:其它RET靶向治疗剂(即其他RET激酶抑制剂,不是本发明所述化合物的RET抑制剂),受体酪氨酸激酶靶向的治疗剂,信号转导途径抑制剂,检查点抑制剂,凋亡途径调节剂(例如Obataclax);细胞毒性化学治疗剂,血管生成靶向治疗剂,免疫靶向剂和放射疗法。

[0205] 在一些实施方式中,其他RET靶向治疗剂是显示RET抑制活性的多激酶抑制剂。

[0206] RET靶向治疗剂的非限制性示例包括阿拉替尼,阿帕替尼,卡博替尼(XL-184),多替替尼,乐伐替尼,莫泰沙尼,尼达尼布,普纳替尼,雷格拉非尼,斯塔替尼(sitravatinib)(MGCD516),舒尼替尼,索拉非尼,瓦他拉尼,凡德他尼,AUY-922(5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-N-乙基-4-[4-(吗啉代甲基)苯基]异噁唑-3-甲酰胺),BLU6864,BLU-667,DCC-2157,NVP-AST487(1-[4-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-[6-(甲氨基)嘧啶-4-基]氧苯基]脲),PZ-1,RPI-1(1,3-二氢-5,6-二甲氧基-3-[(4-羟基苯基)亚甲基]-1H-吡啶-2-酮),RXDX-105(1-(3-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-3-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异噁唑-3-基)脲),SPP86(1-异丙基-3-(苯基乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺)和TG101209(N-(1,1-二甲基乙基)-3-[[5-甲基-2-[[4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基]氨基]-4-嘧啶基]氨基]苯磺酰胺)。

[0207] 其它治疗剂包括RET抑制剂,如在例如下述中所述的那些:美国专利号7,504,509;8,299,057;8,399,442;8,067,434;8,937,071;9,006,256;和9,035,063;美国公开号2014/0121239;20160176865;2011/0053934;2011/0301157;2010/0324065;2009/0227556;2009/0130229;2009/0099167;2005/0209195;国际公开号WO 2014/184069;WO 2014/072220;WO2012/053606;WO 2009/017838;WO 2008/031551;WO 2007/136103;WO 2007/087245;WO2007/057399;WO 2005/051366;WO 2005/062795;和WO 2005/044835;和J.Med.Chem.2012,55(10),4872-4876,其全部通过引用全文纳入本文。

[0208] 本发明还提供了治疗癌症的方法,包括向有需要的患者给予治疗癌症的药物组合,其包括(a)通式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,(b)其他治疗剂,和(c)任选的至少一种药学上可接受的运载体,以同时、分开或顺序用于治疗癌症,其中通式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的量和其他治疗剂的量在治疗癌症方面共同有效。

[0209] 本发明所述的化合物和组合物可单独施用或与其它化合物(包括其它RET调节化合物)或其它治疗剂组合施用。在一些实施方案中,本发明的化合物或组合物可与一种或多种选自以下的化合物组合施用:卡博替尼(COMETRIQ)、凡德他尼(CALPRESA)、索拉非尼(NEXAVAR)、舒尼替尼(SUTENT)、雷格拉非尼(STAVARGA)、普纳替尼(ICLUSIG)、贝伐单抗(阿瓦斯汀)、克唑替尼(XALKORI)或吉非替尼(IRESSA)。本发明的化合物或组合物可通过相同或不同给药途径与其它治疗剂同时或相继施用。本发明的化合物可与其它治疗剂一起包含

在单一制剂中或在单独的制剂中。

[0210] 在一些实施方式中,本发明的化合物可用于与一种或多种其他治疗剂或疗法组合治疗肠易激综合征(IBS),所述其它治疗剂或疗法通过相同或不同作用机制起作用而在肠易激综合征治疗中有效。根据本领域技术人员已知的标准药学实践,所述至少一种其他治疗剂可以与通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物作为相同或分开的剂型的一部分、经由相同或不同的给予途径、以及根据相同或不同的给予时间表而给予。用于治疗肠易激综合征(IBS)的其他治疗剂的非限制性示例包括益生菌,纤维增补剂(例如洋车前草,甲基纤维素),止泻药(例如洛哌丁胺),胆汁酸结合剂(例如考来烯胺,考来替泊,考来维仑),抗胆碱能药和抗痉挛药(例如莨菪碱,双环胺),抗抑郁药(例如三环类抗抑郁药如丙咪嗪或去甲替林或选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)如氟西汀或帕罗西汀),抗生素(例如利福昔明),阿洛司琼和鲁比前列酮。本发明化合物和药物组合物的用途

[0211] 本发明还提供了本发明所述的化合物或本发明所述的药物组合物在制备用于预防或治疗RET相关疾病或病症的药物中的用途,其中,RET相关疾病或病症包括RET相关的癌症、肠易激综合征和/或与肠易激综合征相关的疼痛。

[0212] 本发明提供了抑制RET野生型和RET突变体的本发明化合物或其药物组合物,例如,对当前标准护理治疗具有抗性的RET突变体(“RET抗性突变体”)。另外,相对于其它激酶,本发明化合物或其药物组合物对RET野生型和RET基因突变体均具有抑制选择性,从而导致与抑制其它激酶相关的毒性降低。

[0213] 本发明提供了本发明所述的抑制RET野生型和RET突变体的本发明化合物或其药物组合物在制备用于预防或治疗RET野生型和RET突变体相关疾病或病症的药物中的用途。

[0214] 在本发明所述的任何方法或用途的一些实施方式中,癌症(例如RET相关癌症)是血液学癌症。在本文所述的任何方法或用途的一些实施方式中,癌症(例如RET相关癌症)是实体瘤。在本发明所述的任何方法或用途的一些实施方式中,癌症(例如RET相关癌症)是肺癌(例如,小细胞肺癌或非小细胞肺癌),乳头状甲状腺癌,甲状腺髓样癌,分化型甲状腺癌,复发性甲状腺癌,难治性分化型甲状腺癌,肺腺癌,细支气管肺癌,2A或2B型多发性内分泌肿瘤(分别为MEN2A或MEN2B),嗜铬细胞瘤,甲状旁腺增生,乳腺癌,结直肠癌(例如转移性结肠直肠癌),乳头状肾细胞癌,胃肠粘膜的神经节细胞瘤病,炎性肌纤维母细胞瘤或宫颈癌。在本发明所述的任何方法或用途的一些实施方式中,癌症(例如RET相关癌症)选自:急性淋巴细胞白血病(ALL),急性髓性白血病(AML),青少年癌症,肾上腺皮质癌,肛门癌、阑尾癌,星形细胞瘤,非典型性畸胎瘤/横纹肌样瘤,基底细胞癌,胆管癌,膀胱癌,骨癌,脑干胶质瘤,脑肿瘤,乳腺癌,支气管肿瘤,伯基特淋巴瘤,类癌瘤,未知原发癌,心脏肿瘤,宫颈癌,儿童癌症,脊索瘤,慢性淋巴细胞白血病(CLL),慢性骨髓性白血病(CML),慢性骨髓增殖性肿瘤,结肠癌,结肠直肠癌,颅咽管瘤,皮肤T细胞淋巴瘤,胆管癌,原位导管癌,胚胎性肿瘤,子宫内膜癌,室管膜瘤,食道癌,成感觉神经细胞瘤,尤因肉瘤,颅外生殖细胞肿瘤,性腺外生殖细胞瘤,肝外胆管癌,眼癌,输卵管癌,骨纤维组织细胞瘤,胆囊癌,胃癌,胃肠类癌瘤,胃肠道间质瘤(GIST),生殖细胞瘤,妊娠滋养细胞疾病,神经胶质瘤,多毛细胞瘤,多毛细胞白血病,头颈癌,心脏癌,肝细胞癌,组织细胞增多症,霍奇金淋巴瘤,下咽癌,眼内黑色素瘤,胰岛细胞瘤,胰腺神经内分泌瘤,卡波西肉瘤,肾癌,朗格汉斯细胞组织细胞增多症,喉癌,白血病,唇和口腔癌,肝癌,肺癌,淋巴瘤,巨球蛋白血症,骨恶性纤维组织细胞瘤,骨癌,黑

色素瘤,梅克尔细胞癌,间皮瘤,转移性鳞状颈癌,中线状癌,口癌,多发性内分泌瘤综合征,多发性骨髓瘤,真菌病蕈样肉芽肿,骨髓增生异常综合征,骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤,髓性白血病,骨髓性白血病,多发性骨髓瘤,骨髓增殖性肿瘤,鼻腔和鼻窦癌,鼻咽癌,成神经细胞瘤,非霍奇金淋巴瘤,非小细胞肺癌,口部癌,口腔癌,唇癌,口咽癌,骨肉瘤,卵巢癌,胰腺癌,乳头状瘤病,副神经节瘤,鼻旁窦和鼻腔癌,甲状旁腺癌,阴茎癌,咽癌,嗜铬细胞瘤,垂体癌,浆细胞瘤,胸膜肺胚细胞瘤,妊娠和乳腺癌,原发性中枢神经系统淋巴瘤,原发性腹膜癌,前列腺癌,直肠癌,肾细胞癌,视网膜母细胞瘤,横纹肌肉瘤,唾液腺癌,肉瘤,塞扎里综合征,皮肤癌,小细胞肺癌,小肠癌,软组织肉瘤,鳞状细胞癌,鳞状颈癌,胃癌,T细胞淋巴瘤,睾丸癌,咽喉癌,胸腺瘤和胸腺癌,甲状腺癌,肾盂和输尿管的移行细胞癌,未知原发性癌,尿道癌,子宫癌,子宫肉瘤,阴道癌,外阴癌和威尔姆氏瘤。

[0215] 在一些实施方案中,本发明所述RET相关癌症选自肺癌,乳头状甲状腺癌,甲状腺髓样癌,分化的甲状腺癌,复发性甲状腺癌,难治性分化型甲状腺癌,2A或2B型多发性内分泌瘤(分别为MEN2A或MEN2B),嗜铬细胞瘤,甲状旁腺增生,乳腺癌,结直肠癌,乳头状肾细胞癌,胃肠粘膜神经节细胞瘤和宫颈癌。在一些实施方案中,所述RET相关癌症是RET融合体肺癌或甲状腺髓样癌。

[0216] 在一些实施方式中,式(I)、(I-1)、(I-2)或(I-3)所示的化合物及其药学上可接受的盐和溶剂合物可用于治疗患有RET抑制剂抗性突变(其导致对不是式(I)、(I-1)、(I-2)或(I-3)所示的化合物或药学上可接受的盐或溶剂合物的抗性增加,例如在氨基酸位置804处的取代,例如V804M、V804L或V804E)的癌症的患者,所述治疗通过联合给药或作为现有药物治疗(例如,不是式(I)、(I-1)、(I-2)或(I-3)所示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的其他RET激酶抑制剂)的后续治疗。本发明描述了示例性的RET激酶抑制剂(例如,不是式(I)、(I-1)、(I-2)或(I-3)所示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的其它RET激酶抑制剂)。在一些实施方式中,RET激酶抑制剂可以选自卡博替尼,凡德他尼,阿拉替尼,索拉非尼,乐伐替尼,普纳替尼,多维替尼,舒尼替尼,福替尼(foretinib),BLU667和BLU6864。

[0217] 在本发明所述的任何方法或用途的一些实施方式中,所述肠易激综合征(IBS)包括腹泻主导型、便秘主导型或交替型、功能性腹胀、功能性便秘、功能性腹泻、不特异的功能性肠紊乱、功能性腹痛综合征、慢性特发性便秘、功能性食管疾病、功能性胃十二指肠疾病、功能性肛门直肠疼痛和炎性肠病。

[0218] 根据本发明的方法,化合物和组合物可以是任何给药量和任何给药途径来有效地用于处理或减轻疾病的严重程度。必需的准确的量将根据患者的情况而改变,这取决于种族,年龄,患者的一般条件,感染的严重程度、特殊的因素、给药方式,等等。化合物或组合物可以和一个或多个其他治疗剂进行药物联用,如本发明所讨论的。

[0219] 本发明化合物的一般合成方法

[0220] 一般地,本发明的化合物可以通过本发明所描述的方法制备得到,除非有进一步的说明,其中取代基的定义如式(I)、(I-1)、(I-2)或(I-3)所示。下面的反应方案和实施例用于进一步举例说明本发明的内容。

[0221] 所属领域的技术人员将认识到:本发明所描述的化学反应可以用来合适地制备许多本发明的其他化合物,且用于制备本发明的化合物的其它方法都被认为是在本发明的范

围之内。例如,根据本发明那些非例证的化合物的合成可以成功地被所属领域的技术人员通过修饰方法完成,如适当的保护干扰基团,通过利用其他已知的试剂除了本发明所描述的,或将反应条件做一些常规的修改。另外,本发明所公开的反应或已知的反应条件也公认地适用于本发明其他化合物的制备。

[0222] 下面所描述的实施例,除非其他方面表明所有的温度定为摄氏度。若无其他说明,试剂均可以从市场上购买得到,例如试剂可购买于商品供应商如凌凯医药, Aldrich Chemical Company, Inc., Arco Chemical Company 和 Alfa Chemical Company, 使用时都没有经过进一步纯化,除非其他方面表明。一般的试剂从汕头西陇化工厂, 广东光华化学试剂厂, 广州化学试剂厂, 天津好寓宇化学品有限公司, 青岛腾龙化学试剂有限公司, 和青岛海洋化工厂购买得到。

[0223] 无水四氢呋喃是经过金属钠回流干燥得到。无水二氯甲烷和氯仿是经过氢化钙回流干燥得到。乙酸乙酯, N,N-二甲基乙酰胺和石油醚是经无水硫酸钠事先干燥使用。

[0224] 以下反应一般是在氮气或氩气正压下或在无水溶剂上套一干燥管(除非其他方面表明), 反应瓶都塞上合适的橡皮塞, 底物通过注射器打入。玻璃器皿都是干燥过的。

[0225] 色谱柱是使用硅胶柱。硅胶(300-400目)购于青岛海洋化工厂。核磁共振光谱以 CDCl_3 或 $\text{DMSO}-d_6$ 为溶剂(报导以 ppm 为单位), 用 TMS (0 ppm) 或氯仿 (7.25 ppm) 作为参照标准。当出现多重峰的时候, 将使用下面的缩写: s (singlet, 单峰), d (doublet, 双峰), t (triplet, 三重峰), m (multiplet, 多重峰), br (broadened, 宽峰), dd (doublet of doublets, 双二重峰), dt (doublet of triplets, 双三重峰)。偶合常数 J, 用赫兹 (Hz) 表示。

[0226] 低分辨率质谱 (MS) 数据通过配备 G1312A 二元泵和 a G1316A TCC (柱温保持在 30 °C) 的 Agilent 6320 系列 LC-MS 的光谱仪来测定的, G1329A 自动采样器和 G1315B DAD 检测器应用于分析, ESI 源应用于 LC-MS 光谱仪。

[0227] 低分辨率质谱 (MS) 数据通过配备 G1311A 四元泵和 G1316A TCC (柱温保持在 30 °C) 的 Agilent 6120 系列 LC-MS 的光谱仪来测定的, G1329A 自动采样器和 G1315D DAD 检测器应用于分析, ESI 源应用于 LC-MS 光谱仪。

[0228] 以上两种光谱仪都配备了 Agilent Zorbax SB-C18 柱, 规格为 $2.1 \times 30\text{mm}$, $5\mu\text{m}$ 。注射体积是通过样品浓度来确定; 流速为 $0.6\text{mL}/\text{min}$; HPLC 的峰值是通过在 210 nm 和 254 nm 处的 UV-Vis 波长来记录读取的。流动相为 0.1% 的甲酸乙腈溶液 (相 A) 和 0.1% 的甲酸超纯水溶液 (相 B)。

[0229] 化合物纯化是通过 Agilent 1100 系列高效液相色谱 (HPLC) 来评价的, 其中 UV 检测在 210 nm 和 254 nm 处, Zorbax SB-C18 柱, 规格为 $2.1 \times 30\text{mm}$, $4\mu\text{m}$, 10 分钟, 流速为 $0.6\text{mL}/\text{min}$, 5-95% 的 (0.1% 甲酸乙腈溶液) 的 (0.1% 甲酸水溶液), 柱温保持在 40 °C。

[0230] 下面简写词的使用贯穿本发明:

[0231] NaOH 氢氧化钠

[0232] NaBH_4 硼氢化钠

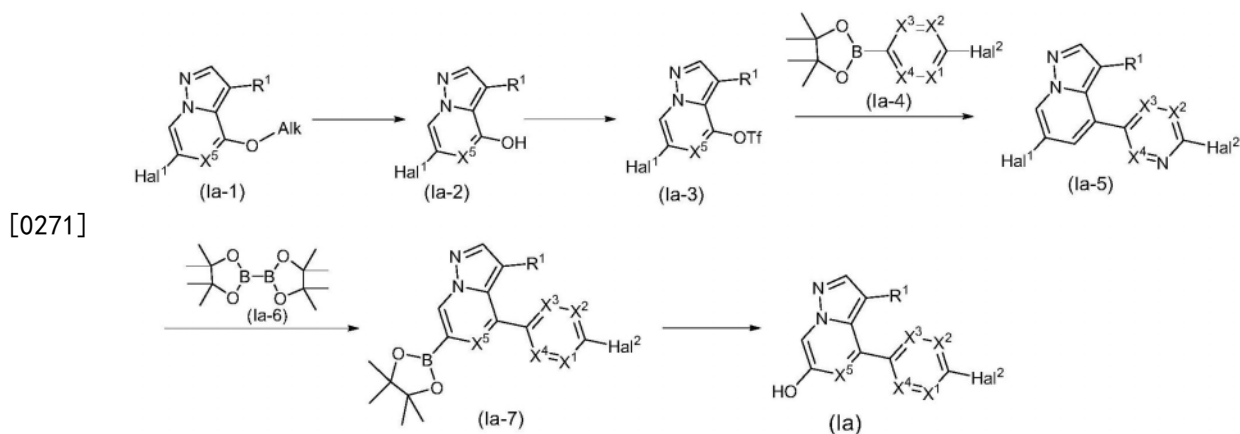
[0233] MeOH 甲醇

[0234] K_2CO_3 碳酸钾

[0235] DMAP N,N-二甲氨基吡啶

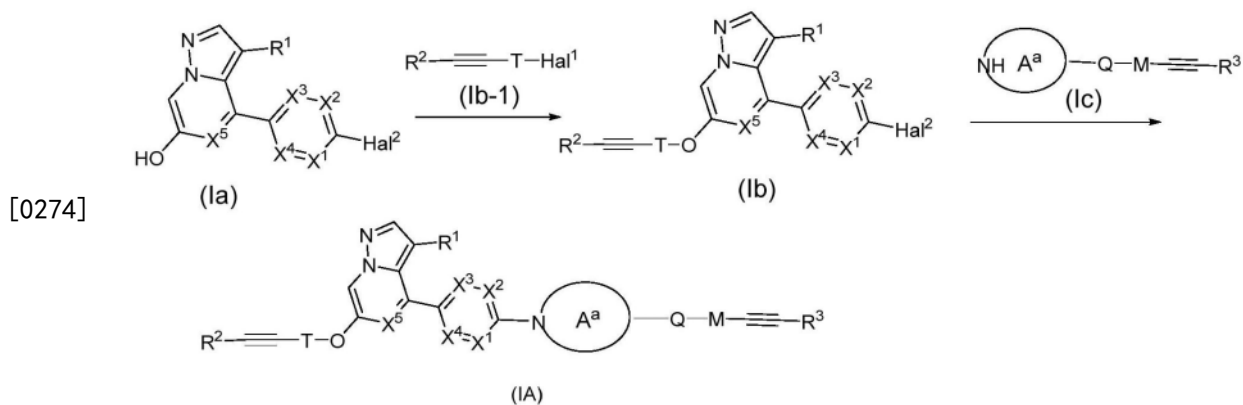
[0236] HCl/dioxane 氯化氢的二氧六环溶液

- [0237] DMAC 二甲基乙酰胺
- [0238] THF 四氢呋喃
- [0239] TEA 三乙胺
- [0240] NaH 氢化钠
- [0241] MsCl 甲磺酰氯
- [0242] t-BuOK 叔丁醇钾
- [0243] $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 二(三苯基膦)二氯化钯
- [0244] DIPEA N,N-二异丙基乙胺
- [0245] DCC 二环己基碳二亚胺
- [0246] CuI 碘化亚铜
- [0247] DCE 1,2-二氯乙烷
- [0248] $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 三乙酰氧基硼氢化钠
- [0249] Boc 叔丁氧羰基
- [0250] Cbz 苄氧羰基
- [0251] Fmoc 9-芴亚甲氧羰基
- [0252] tBu 叔丁基
- [0253] PE 石油醚
- [0254] EA 乙酸乙酯
- [0255] DCM 二氯甲烷
- [0256] DMSO 二氯亚砜
- [0257] mol/L, M 摩尔/升
- [0258] h 小时
- [0259] min 分钟
- [0260] mass% 含量的质量百分比
- [0261] TLC 薄层色谱法
- [0262] L 升
- [0263] g 克
- [0264] mmol 毫摩尔
- [0265] mL 毫升
- [0266] °C, 摄氏度
- [0267] DCE 1,2-二氯乙烷
- [0268] EDCI 1-乙基-3(3-二甲基丙胺)碳二亚胺
- [0269] 下列合成方案描述了制备本发明公开化合物的步骤。除非另外说明, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、T、E、A、Q、M具有如本发明所述的定义。
- [0270] 中间体 (Ia) 合成方案



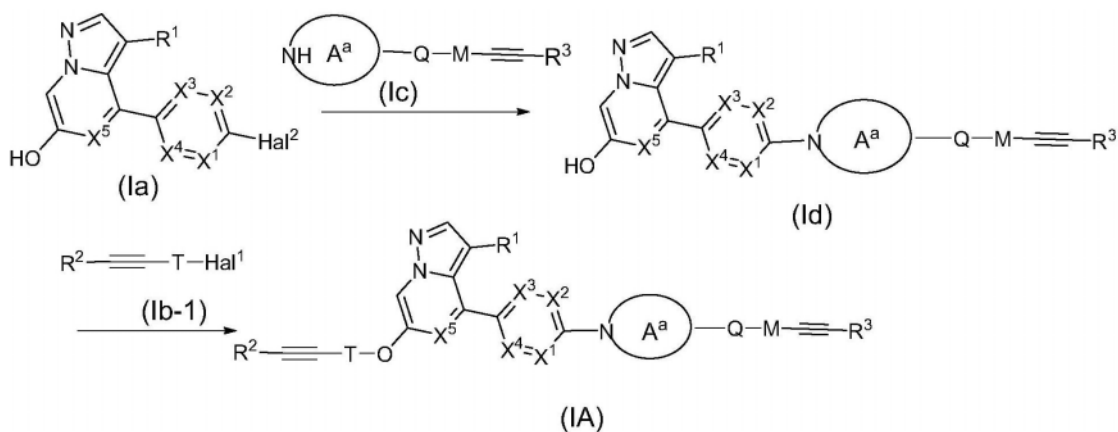
[0272] 中间体 (Ia) 的合成可参考上面中间体合成方案的合成步骤得到。其中, Hal^1 为 F、Cl、Br 或 I, 优选为 Cl 或 Br; Hal^2 为 F、Cl、Br 或 I, 优选为 F、Cl 或 Br; Alk 为 C_{1-6} 烷基, 优选为 C_{1-4} 烷基, 更优选为甲基、乙基、异丙基或叔丁基。化合物 (Ia-1) 与金属氢氧化物 (如氢氧化钠) 在合适的条件下 (如十二硫醇、水和 N,N-二甲基乙酰胺存在下) 反应得到化合物 (Ia-2); 化合物 (Ia-2) 与三氟乙酸酐在合适条件下 (如吡啶) 反应得到化合物 (Ia-3); 化合物 (Ia-3) 与化合物 (Ia-4) 在合适的偶联剂条件 (如钯偶联剂, 优选 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物) 下在合适的溶剂 (如二氧六环, 等) 中发生偶联反应得到化合物 (Ia-5); 化合物 (Ia-5) 与化合物 (Ia-6) 在合适的偶联剂条件 (如钯偶联剂, 优选 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物) 下在合适的溶剂 (如甲苯, 等) 中发生偶联反应得到化合物 (Ia-7); 化合物 (Ia-7) 在合适的反应条件下 (如在氢氧化钠和过氧化氢存在下, 在四氢呋喃溶剂中) 反应得到式 (Ia) 化合物。

[0273] 合成方案1



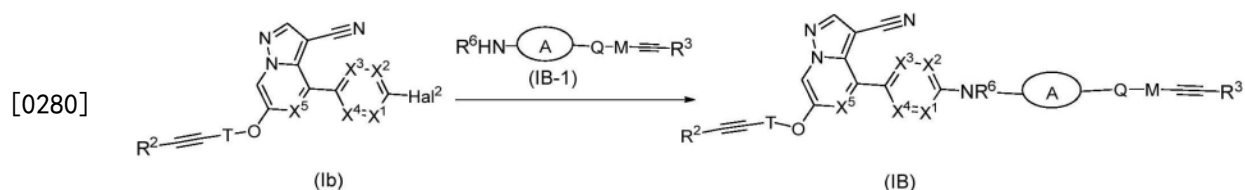
[0275] 化合物 (IA) 可参照合成方案1的合成步骤得到。其中, Hal^1 为 F、Cl、Br 或 I, 优选为 Cl 或 Br; Hal^2 为 F、Cl、Br 或 I, 优选为 F、Cl 或 Br; 环 A^a 为 3-12 元亚杂环基, 其中至少有一个环原子为氮原子。化合物 (Ia) 与化合物 (Ib-1) 在合适条件下 (如在 N,N-二甲基乙酰胺溶剂中, 在碱性条件下, 如 K_2CO_3) 偶联反应得到化合物 (Ib); 化合物 (Ib) 与化合物 (Ic) 或化合物 (Ic) 的盐 (例如盐酸盐、甲酸盐等) 在合适条件下 (如在 DMSO 溶剂中, 在碱性条件下, 如 K_2CO_3) 偶联反应得到化合物 (IA)。

[0276] 合成方案2



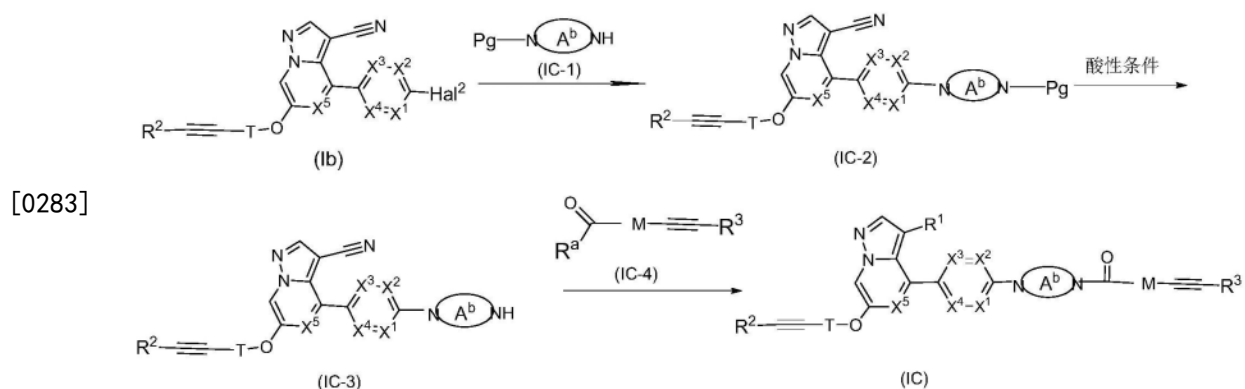
[0278] 化合物 (IA) 可参照合成方案2的合成步骤得到。其中, Hal^1 为 F、Cl、Br 或 I, 优选为 Cl 或 Br; Hal^2 为 F、Cl、Br 或 I, 优选为 F、Cl 或 Br; 环 A^a 为 3-12 元亚杂环基, 其中至少有一个环原子为氮原子。化合物 (Ia) 与化合物 (Ic) 或化合物 (Ic) 的盐 (例如盐酸盐、甲酸盐等) 在合适条件下 (如在 DMSO 溶剂中, 在碱性条件下, 如 K_2CO_3) 偶联反应得到化合物 (Id); 化合物 (Id) 与化合物 (Ib-1) 在合适条件下 (如在 N,N-二甲基乙酰胺溶剂中, 在碱性条件下, 如 K_2CO_3) 偶联反应得到化合物 (IA)。

[0279] 合成方案3



[0281] 化合物 (IB) 的合成可参考合成方案3的合成步骤得到。其中, Hal^2 为 F、Cl、Br 或 I, 优选为 F、Cl 或 Br。化合物 (Ib) 与化合物 (IB-1) 的盐 (如盐酸盐、三氟乙酸盐、氢溴酸盐, 等) 在合适的试剂条件 (如 DIPEA, 等) 下发生偶联反应得到式 (IB) 化合物。

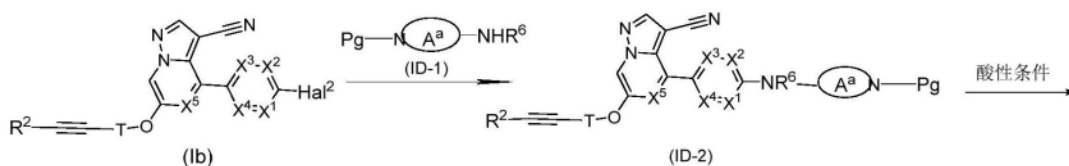
[0282] 合成方案4



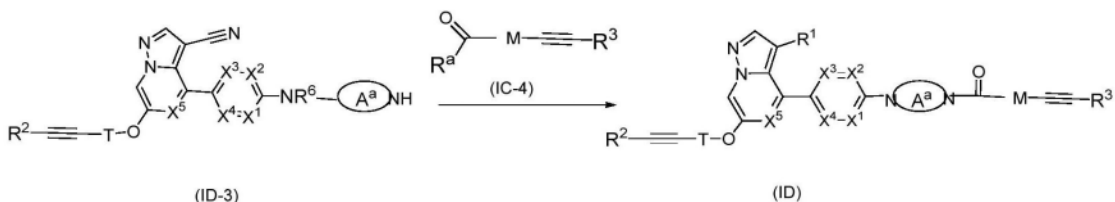
[0284] 化合物 (IC) 可参考合成方案4的合成步骤得到。其中 Pg 为氨基保护基团, 包括但不限于 Boc、Cbz 或 Fmoc 等, R^a 为 OH、Cl 或 Br; Hal^2 为 F、Cl、Br 或 I, 优选为 F、Cl 或 Br; 环 A^b 为 3-12 元亚杂环基, 其中至少有两个环原子为氮原子。化合物 (Ib) 与化合物 (IC-1) 在合适的碱性条件 (如 DCC、DIPEA、TEA、DMAP, 等) 下反应得到化合物 (IC-2); 化合物 (IC-2) 在酸性条件 (如盐酸、三氟乙酸、氢溴酸, 等) 下脱氨基保护得到化合物 (IC-3) 的盐 (如盐酸盐、三氟乙酸盐、氢溴酸盐, 等); 化合物 (IC-3) 的盐与化合物 (IC-4) 在合适的试剂条件 (如 DCC、DIPEA、TEA、

DMAP, 等) 下发生偶联反应得到式 (IC) 化合物。

[0285] 合成方案5



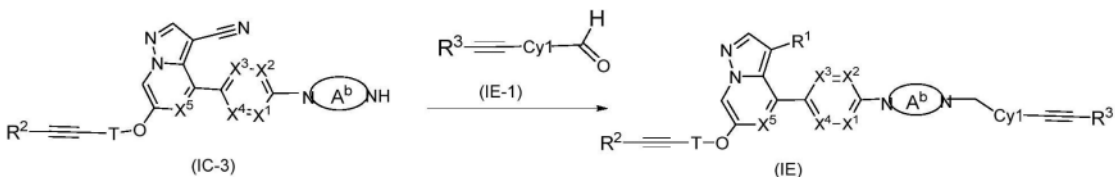
[0286]



[0287] 化合物 (ID) 可通过合成方案5的合成步骤得到。其中Pg为氨基保护基团,包括但不限于Boc、Cbz或Fmoc等, R^a 为OH、Cl或Br; Hal^2 为F、Cl、Br或I,优选为F、Cl或Br;环 A^a 为3-12元亚杂环基,其中至少有一个环原子为氮原子。化合物 (Ib) 与化合物 (ID-1) 在合适的碱性条件(如DCC、DIPEA、TEA或DMAP,等)下反应得到化合物 (ID-2);化合物 (ID-2) 在酸性条件(如盐酸、三氟乙酸或氢溴酸,等)下脱氨基保护得到化合物 (ID-3) 的盐(如盐酸盐、三氟乙酸盐、氢溴酸盐,等);化合物 (ID-3) 的盐与化合物 (IC-4) 在合适的试剂条件(如DCC、DIPEA、TEA或DMAP,等)下发生偶联反应得到化合物 (ID)。

[0288] 合成方案6

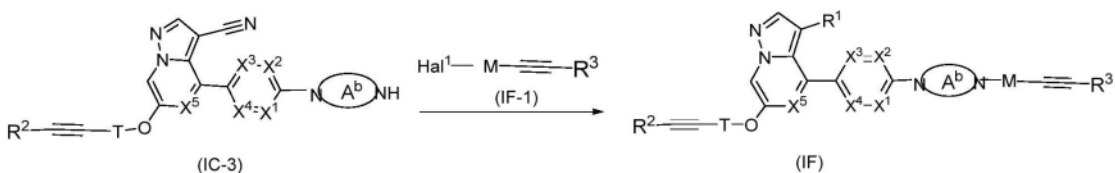
[0289]



[0290] 化合物 (IE) 可参考合成方案6的合成步骤得到,其中Cy1为一个键、芳基或杂芳基;环 A^b 为3-12元亚杂环基,其中至少有两个环原子为氮原子。化合物 (IC-3) 的盐在合适的试剂条件(如DCE和 $NaBH(OAc)_3$ 条件,等)下发生反应得到式 (IE) 化合物。

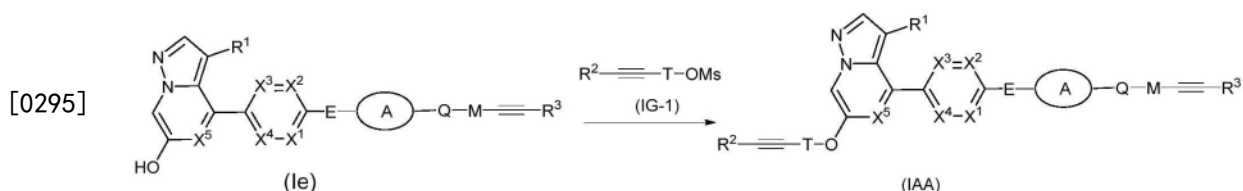
[0291] 合成方案7

[0292]



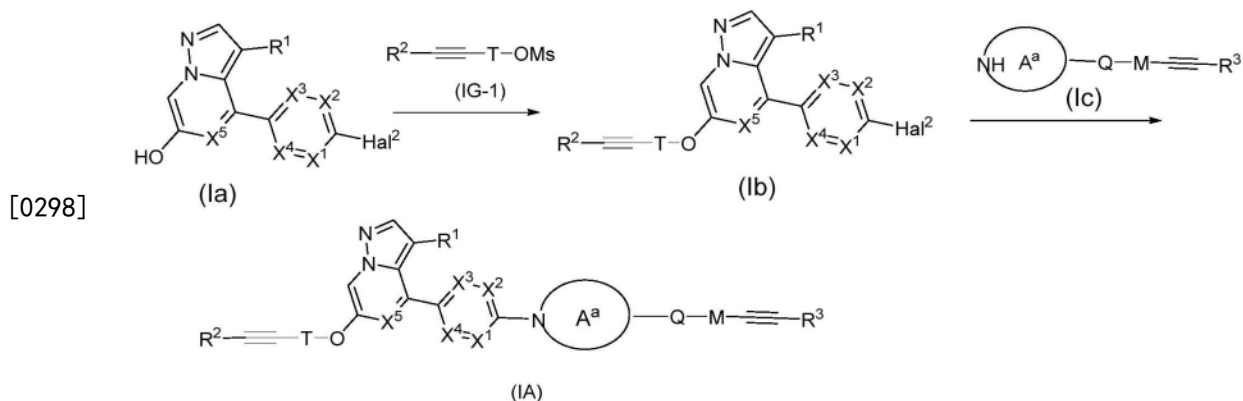
[0293] 化合物 (IF) 可参考合成方案7合成步骤得到。其中 Hal^1 为F、Cl或Br,优选为Cl或Br;环 A^b 为3-12元亚杂环基,其中至少有两个环原子为氮原子。化合物 (IC-3) 的盐与化合物 (IF-1) 在碱性条件下(如碳酸钾,三乙胺)在合适的溶剂中(如N,N-二甲基甲酰胺,乙腈,等)下发生偶联反应得到式 (IF) 化合物。

[0294] 合成方案8



[0296] 化合物 (IAA) 可参照合成方案8的合成步骤得到。化合物 (Ie) 与化合物 (IG-1) 在合适条件下 (如在N,N-二甲基甲酰胺溶剂中,在碱性条件下,如 K_2CO_3) 偶联反应得到化合物 (IAA)。

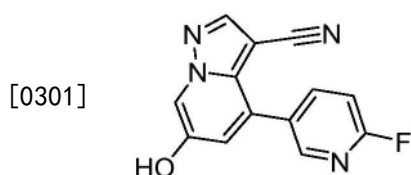
[0297] 合成方案9



[0299] 化合物 (IA) 可参照合成方案9的合成步骤得到。其中, Hal^2 为F、Cl、Br或I,优选为F、Cl或Br;环 A^a 为3-12元亚杂环基,其中至少有一个环原子为氮原子。化合物 (Ia) 与化合物 (IG-1) 在合适条件下 (如在N,N-二甲基甲酰胺溶剂中,在碱性条件下,如 K_2CO_3) 偶联反应得到化合物 (Ib);化合物 (Ib) 与化合物 (Ic) 或化合物 (Ic) 的盐 (例如盐酸盐、甲酸盐、三氟乙酸盐等) 在合适条件下 (如在DMSO溶剂中,在碱性条件下,如 K_2CO_3) 偶联反应得到化合物 (IA)。

具体实施例

[0300] 中间体1:4-(6-氟吡啶-3-基)-6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



[0302] 步骤1:6-溴-4-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0303] 室温条件下,在1L单口瓶中依次加6-溴-4-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈 (50g,198.36mmol),水 (16.5mL,916mmol),氢氧化钠 (16.03g,396.8mmol) 和DMAE (500mL),室温搅拌5min后转入0℃缓慢加入十二硫醇 (97mL,397mmol),加料结束后,反应转入45℃过夜。将反应液倒入3L冰水中,缓慢加入饱和柠檬酸水溶液调节 $\text{pH}=5$,搅拌半小时后静置,过滤,滤饼用水和石油醚多次洗涤,60℃烘干得到黄色固体44.1g即为目标产物 (收率93.4%)。LC-MS: $m/z=239.05 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0304] 步骤2:6-溴-3-氰基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基三氟甲磺酸酯

[0305] 1L单口瓶中加入6-溴-4-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈 (44.1g,185mmol),吡啶

(45mL, 559mmol), DCM (800mL), 温度降到-10℃以下, 缓慢加入三氟甲磺酸酐 (50mL, 297.2mmol), 搅拌1h后自然升到室温反应过夜。减压旋干DCM, 加水 (250mL) 稀释, 用EA萃取 (500mL×3), 收集有机相, 饱和食盐水洗涤 (250mL), 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液旋干, 硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: PE/EA (v/v) = 50/1-25/1) 得类黄色固体61.5g即为目标产物, 收率89.7%。

[0306] 步骤3: 6-溴-4-(6-氟吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0307] 氮气保护条件下在1L三口瓶中加入6-溴-3-氰基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基三氟甲磺酸酯 (61.5g, 166mmol), 2-氟吡啶-5-硼酸酯 (44.5g, 200mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (6.8g, 8.3mmol), 1,4-二氧六环 (850mL), 温度降到-10℃下缓慢加入醋酸钾溶液 (115mL, 345mmol, 3mol/L), 此温度下搅拌1h后自然恢复至室温继续反应过夜。过滤, EA (500mL×3) 洗涤滤饼, 滤液分出有机相水洗 (500mL), 饱和食盐水洗涤 (250mL), 无水硫酸钠干燥、过滤, 滤液旋干, 硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: PE/DCM (v/v) = 2/1-0/1), 得白色固体49g, 即为目标产物, 收率93.0%。LC-MS (ES-API): m/z = 318.10 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.49 (d, J = 1.2Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 (d, J = 1.9Hz, 1H), 8.27 (td, J = 8.2, 2.5Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 2.5Hz, 1H)。

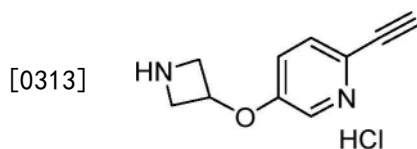
[0308] 步骤4: 4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0309] 250mL单口瓶中氮气保护条件下依次加入6-溴-4-(6-氟吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈 (8g, 25.23mmol), 联硼酸频那醇酯 (10g, 39.39mmol), 乙酸钾 (10g, 101.9mmol), 重蒸甲苯 (150mL), 氮气置换后再鼓泡10min后加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (2.1g, 2.6mmol), 氮气置换鼓泡10min后120℃加热反应过夜。硅藻土过滤, EA洗涤 (50mL×3) 滤饼, 有机相水洗 (250mL), 用饱和食盐水洗 (250mL), 无水硫酸钠干燥、过滤、旋干, 硅胶柱层析 (洗脱剂: PE/DCM (v/v) = 2/1-0/1) 纯化, 收集旋干得到橘黄色固体8.5g, 即为目标产物 (收率93.0%)。 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.99 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.1Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.02 (td, J = 8.0, 2.5Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 8.5, 2.8Hz, 1H), 1.40 (s, 12H)。

[0310] 步骤5: 4-(6-氟吡啶-3-基)-6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0311] 在250mL的单口瓶中依次加入4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈 (8.5g, 23mmol), 四氢呋喃 (120mL), 在冰浴条件下, 缓慢加入氢氧化钠溶液 (60mL, 120mmol, 2mol/L), 双氧水 (14mL, 140mmol, 30mass%), 低温搅拌。TLC监控反应完全后缓慢加入硫代硫酸钠溶液 (50mL, 150mmol, 3mol/L), 恢复室温后, 加水 (250mL), EA萃取 (250mL×2), 合并有机相, 用0.1M NaOH溶液洗 (500mL×2)。合并所有水相, 用稀盐酸将pH调到4, 室温搅拌15min, 抽滤, 得到湿滤饼。母液EA萃取 (250mL×3), 合并所有有机相, 无水硫酸钠干燥、过滤、旋干, 硅胶柱层析 (洗脱剂: DCM/MeOH (v/v) = 100/0-100/1) 得到浅黄色固体。合并所有固体, 50℃烘干得到浅黄色固体5.1g, 即为目标产物 (收率86.0%)。LC-MS (ES-API): m/z = 255.10 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.44-10.37 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.49-8.46 (m, 1H), 8.42-8.40 (m, 1H), 8.26-8.21 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H)。

[0312] 中间体2: 5-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-2-乙炔基吡啶盐酸盐



[0314] 步骤1:3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[0315] 室温下,在100mL单口瓶中加入3-氧代氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(5.0g,29mmol),并溶解于MeOH(50mL)中,搅拌下分次加入 NaBH_4 (1.1g,29mmol),反应2h。TLC显示反应完毕,加入饱和氯化铵溶液至不再产生气泡,抽滤,滤饼用甲醇(10mL)洗涤,滤液减压浓缩除去大部分甲醇,加入30mL水,并用EA(100mL \times 2)萃取,有机相用水(20mL)洗涤,饱和氯化钠(20mL)洗涤,有机相无水硫酸钠干燥,过滤,滤液旋干,残余物硅胶柱层析(洗脱剂:EA/PE(v/v)=1/5)纯化得无色油状物5.0g。LC-MS(ES-API): $m/z=118.10[\text{M}-\text{t-Bu}+2\text{H}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.53(s,1H),4.13-4.09(m,2H),3.78(dd,J=9.9,4.1Hz,2H),3.54-3.45(m,1H),1.41(s,9H)。

[0316] 步骤2:3-((甲基磺酰基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[0317] 氮气保护下在50mL双口瓶中加入3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(500mg,2.89mmol)溶解于DCM(15mL)中,加入NaH(0.14g,5.8mmol),转移至0℃搅拌下逐滴滴加MsCl(0.25mL,3.2mmol),加毕继续在此温度下反应。TLC检测反应完毕,加入水(20mL)淬灭反应,DCM萃取(50mL \times 2),合并有机相,水洗涤(20mL \times 2),饱和氯化钠洗涤(20mL),有机相无水硫酸钠干燥,过滤,滤液旋干,残余物硅胶柱层析(洗脱剂EA/PE(v/v)=1/5),得无色油状物566mg。LC-MS(ES-API): $m/z=196.10[\text{M}-\text{t-Bu}+2\text{H}]^+$, $m/z=152.10[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 5.18(tt,J=6.7,4.2Hz,1H),4.26(ddd,J=10.3,6.7,1.0Hz,2H),4.11-4.04(m,2H),3.05(s,3H),1.43(s,9H)。

[0318] 步骤3:3-((6-溴吡啶-3-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[0319] 室温下,在25mL单口瓶中,将6-溴吡啶-3-醇(200mg,1.15mmol)溶解于DMSO(4mL),搅拌下加入t-BuOK(168mg,1.5mmol),搅拌20min后升温至80℃,缓慢滴加溶解于DMSO(2mL)中的3-((甲基磺酰基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(347mg,1.4mmol),加毕继续保持该温度下搅拌。反应结束后将反应液倾倒入20mL水中,EA萃取(50mL \times 2),合并有机相后水洗(20mL \times 2),饱和食盐水洗(20mL),有机相无水硫酸钠干燥,过滤,滤液旋干,残余物硅胶柱层析(洗脱剂:EA/PE(v/v)=1/20-1/10),得淡黄色固体320mg,即为目标产物。LC-MS(ES-API): $m/z=329.05[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0320] 步骤4:3-((6-((三甲基硅烷基)乙炔基)吡啶-3-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[0321] 氮气保护下,在双口瓶中加入3-((6-溴吡啶-3-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(320mg,0.97mmol),CuI(37mg,0.19mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (68mg,0.097mmol),THF(3mL)和TEA(3mL),转移至50℃搅拌下滴加乙炔基(三甲基)硅烷(191mg,1.95mmol),加毕继续在此温度下反应。反应结束后将反应液用硅藻土抽滤,滤饼用少量EA洗涤,滤液旋干,残余物硅胶柱层析(洗脱剂:EA/PE(v/v)=1/20-1/10)纯化,得棕色固体240mg,即为目标产物。LC-MS(ES-API): $m/z=347.25[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.12(s,1H),7.39(d,J=8.6Hz,1H),6.97(dd,J=8.6,2.9Hz,1H),4.92(ddd,J=10.4,6.3,4.0Hz,1H),4.31(dd,J=9.6,6.8Hz,2H),4.00(dd,J=9.8,3.4Hz,2H),1.45(s,9H),0.26(s,9H)。

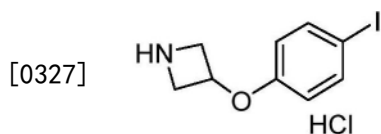
[0322] 步骤5: 3-((6-乙炔基吡啶-3-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[0323] 室温下将3-((6-((三甲基硅烷基)乙炔基)吡啶-3-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(240mg, 0.69mmol)溶解于甲醇(2mL)中, 搅拌下加入碳酸钾(194mg, 1.38mmol)。TLC监测反应结束后将反应液浓缩, 残留物加入水(10mL), EA萃取(30mL×3), 合并有机相, 用饱和食盐水(30mL)洗, 有机相无水硫酸钠干燥后旋干, 残余物硅胶柱层析(洗脱剂: EA/PE (v/v) = 1/20-1/10), 得淡黄色固体180mg, 即为目标产物。LC-MS (ES-API): $m/z = 275.20 [M+H]^+$; 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.6$, 2.9Hz, 1H), 4.92 (tt, $J = 6.4$, 4.1Hz, 1H), 4.32 (ddd, $J = 9.7$, 6.3, 0.6Hz, 2H), 4.01 (dd, $J = 9.9$, 3.9Hz, 2H), 3.09 (s, 1H), 1.45 (s, 9H)。

[0324] 步骤6: 5-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-2-乙炔基吡啶盐酸盐

[0325] 室温搅拌下将3-((6-乙炔基吡啶-3-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(180mg, 0.66mmol)溶解于HCl的二氧六环溶液(3mL, 12mmol, 4mol/L)中, 搅拌反应1h。TLC检测反应完全后, 直接旋干反应液, 得淡黄色固体, 理论产量158mg。

[0326] 中间体3: 3-(4-碘代苯氧基)氮杂环丁烷盐酸盐



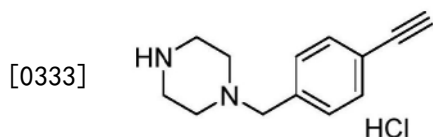
[0328] 步骤1: 3-(4-碘苯氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[0329] 将4-碘苯酚(11.0g, 50.0mmol)溶于DMSO(6mL), 搅拌条件下加入叔丁醇钾(8.58g, 65.0mmol), 搅拌20min后升温至100℃, 缓慢滴加溶于DMSO(30mL)的3-((甲基磺酰基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(中间体2步骤2, 18.8g, 74.8mmol), 90℃条件下反应过夜, 经TLC检测反应完成。往反应液中加入水(30mL)和EA(200mL), 分离有机相, 用饱和氯化钠(30mL×2)洗, 有机相减压旋干后残留物用硅胶柱层析分离纯化得到白色粉末状固体产物13.17g (收率70.2%)。LC-MS (ES-API): $m/z = 320.0 [M-t-Bu+2H]^+$; 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.52 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.82 (tt, $J = 6.3$, 4.1Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 9.7$, 6.4Hz, 2H), 3.98 (dd, $J = 10.0$, 3.8Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)。

[0330] 步骤2: 3-(4-碘苯氧基)氮杂环丁烷盐酸盐

[0331] 单口瓶中依次加入3-(4-碘苯氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(13.17g, 35.10mmol)和盐酸的乙酸乙酯溶液(40mL, 160mmol, 4mol/L), 室温下搅拌1.5h, TLC检测反应完全。直接过滤反应液, 滤饼用乙酸乙酯(40mL)洗涤, 收集滤饼得到白色固体10.94g (收率100%)。LC-MS (ES-API): $m/z = 276.10 [M+H]^+$ 。

[0332] 中间体4: 1-(4-乙炔基苄基)哌嗪盐酸盐



[0334] 步骤1: 4-(三甲基硅烷基乙炔基)苯甲醛

[0335] 双口瓶中依次加入4-溴苯甲醛(2.00g, 10.8mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (153mg, 0.215mmol), 三乙胺(10mL)和THF(20mL), 抽真空充氮气, 搅拌15min后, 加入CuI(103mg, 0.540mmol)和乙炔基(三甲基)硅烷(3.05mL, 21.6mmol), 室温下搅拌过夜。TLC检测反应完

全。反应液过硅藻土过滤,滤饼用EA(30mL)洗,滤液减压旋干,残留物用硅胶柱层析纯化得到黑色液体2.19g(收率100%)。LC-MS(ESI-API): $m/z=203.1[M+H]^+$; 1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 10.00(s, 1H), 7.82(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.60(d, $J=8.2$ Hz, 2H), 0.27(s, 9H)。

[0336] 步骤2: 4-(4-((三甲基硅烷基乙炔基)苯基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

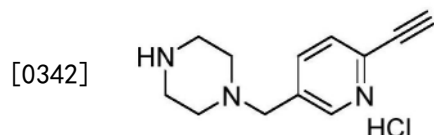
[0337] 在25mL单口瓶中依次加入4-(三甲基硅烷基乙炔基)苯甲醛(652mg, 3.222mmol), 哌嗪-1-羧酸叔丁酯(500mg, 2.68mmol), 加入DCE(10mL)搅拌溶解, 再加入三乙氧基硼氢化钠(2.35g, 10.8mmol), 滴加冰醋酸(0.03mL, 0.5mmol), 然后在室温搅拌反应过夜。TLC显示反应完毕。反应液直接旋干, 硅胶柱层析(洗脱剂: 纯PE-PE/EA($v/v=4/1$))纯化, 得到棕黄色油状物0.90g(收率90%), 即为目标产物。LC-MS(ES-API): $m/z=373.20[M+H]^+$; 1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.41(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.25(d, $J=9.2$ Hz, 2H), 3.49(s, 2H), 3.45-3.37(m, 4H), 2.40-2.33(m, 4H), 1.45(s, 9H), 0.24(s, 9H)。

[0338] 步骤3: 4-((4-乙炔基苯基)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0339] 在25mL的单口瓶中, 依次加入4-(4-((三甲基硅烷基乙炔基)苯基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.9g, 2.415mmol)和 K_2CO_3 (700mg, 5.065mmol), 用甲醇(6mL)溶解, 室温搅拌反应过夜。TLC显示反应完毕, 滴加饱和氯化铵(10mL)淬灭反应, 浓缩部分甲醇, 得到的浑浊液用EA(30mL \times 2)萃取, 有机相饱和食盐水(15mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干过硅胶柱层析(洗脱剂: 纯PE-PE/EA($v/v=1/1$))得到黄色油状物651mg(收率89.7%), 即为目标产物。LC-MS(ES-API): $m/z=301.20[M+H]^+$; 1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.44(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.27(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 3.49(s, 2H), 3.44-3.38(m, 4H), 3.05(s, 1H), 2.39-2.33(m, 4H), 1.45(s, 9H)。

[0340] 步骤4: 1-(4-乙炔基苄基)哌嗪盐酸盐

[0341] 25mL单口瓶中, 加入4-((4-乙炔基苯基)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(651mg, 2.17mmol), 盐酸乙酸乙酯溶液(10mL, 40mmol, 4mol/L), 置于室温搅拌反应2h。TLC显示反应完毕, 反应液直接旋干, 放入烘箱60 $^{\circ}C$ 烘干, 得到理论量白色固体513mg, 即为目标产物。LC-MS(ES-API): $m/z=201.20[M+H]^+$ 。中间体5: 1-((6-乙炔基吡啶-3-基)甲基)哌嗪盐酸盐



[0343] 步骤1: 6-(2-(三甲基硅烷基)乙炔基)吡啶-3-甲醛

[0344] 双口瓶中依次加入6-溴吡啶-3-甲醛(2.00g, 10.8mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (153mg, 0.215mmol), 三乙胺(10mL)和THF(20mL), 抽真空充氮气, 搅拌15min后, 加入CuI(103mg, 0.540mmol)和乙炔基(三甲基)硅烷(3.05mL, 21.6mmol), 室温下搅拌过夜。反应液减压旋干后硅胶柱层析(PE/EA($v/v=0/1-5/1$))纯化, 得到淡黄色固体产物1.14g(收率: 52.1%), 即为目标产物。LC-MS(ES-API): $m/z=204.1[M+H]^+$; 1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 10.10(s, 1H), 9.02(d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.13(dd, $J=8.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.60(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 0.30(s, 9H)。

[0345] 步骤2: 4-((6-((三甲基硅烷基)乙炔基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0346] 在25mL单口瓶中依次加入6-(2-(三甲基硅烷基)乙炔基)吡啶-3-甲醛(655mg, 3.22mmol), 哌嗪-1-羧酸叔丁酯(550mg, 2.95mmol), 加入DCE(10mL)搅拌溶解, 再加入三乙氧基硼氢化钠(2.35g, 10.8mmol), 滴加冰醋酸(0.03mL, 0.5mmol), 然后在室温搅拌反应过

夜。TLC显示反应完毕。反应液直接旋干,硅胶柱层析(洗脱剂:纯PE-PE/EA (v/v=4/1))纯化,得到淡黄色固体1.05g (收率95.2%),即为目标产物。LC-MS (ES-API): $m/z=374.20 [M+H]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 1H), 7.62 (dd, $J=8.0, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.45-3.37 (m, 4H), 2.40-2.31 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 0.26 (s, 9H)。

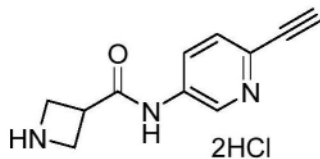
[0347] 步骤3:4-((6-乙炔基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0348] 在25mL的单口瓶中依次加入4-((6-((三甲基硅烷基)乙炔基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.05g, 2.81mmol)和 K_2CO_3 (777mg, 5.62mmol),用甲醇(7mL)溶解,室温搅拌反应过夜。TLC显示反应完毕,滴加饱和氯化铵(10mL)淬灭反应,浓缩部分甲醇,得到的浑浊液用EA(30mL \times 2)萃取,有机相用饱和食盐水(15mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液旋干。硅胶柱层析(洗脱剂:纯PE-PE/EA (v/v=1/3))纯化得到黄白色固体716mg (收率84.5%),即为目标产物。LC-MS (ES-API): $m/z=302.20 [M+H]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.51 (s, 1H), 7.65 (dd, $J=7.9, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.45-3.39 (m, 4H), 3.13 (s, 1H), 2.42-2.33 (m, 4H), 1.45 (s, 9H)。

[0349] 步骤4:1-((6-乙炔基吡啶-3-基)甲基)哌嗪盐酸盐

[0350] 25mL单口瓶中,加入4-((6-乙炔基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(716mg, 2.38mmol),盐酸乙酸乙酯溶液(11mL, 44mmol, 4mol/L),置于室温搅拌反应2h。TLC显示反应完毕,反应液直接旋干,放入烘箱60℃烘干,得到理论量灰色固体564.7mg,即为目标产物。LC-MS (ES-API): $m/z=202.20 [M+H]^+$ 。中间体6:N-(6-乙炔基吡啶-3-基)氮杂环丁-3-甲酰胺二盐酸盐

[0351]



[0352] 步骤1:3-(6-溴吡啶-3-基)氨基甲酰基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[0353] 室温下在25mL单口瓶中加入1-叔丁氧基羰基氮杂环丁烷-3-羧酸(500mg, 2.48mmol)和6-溴吡啶-3-胺(559mg, 3.23mmol),加入二氯甲烷(12.5mL)溶解,搅拌下加入EDCI(715mg, 3.73mmol)和4-二甲氨基吡啶(31mg, 0.25mmol),继续在此温度下反应3.5h,往反应液中加入水(10mL),将反应液转移至分液漏斗中加二氯甲烷(20mL \times 3)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥后旋干,柱层析(洗脱剂:EA/PE (v/v)=1/3-1/2))纯化,得黄色固体810mg (收率:91.51%)。LC-MS (ES-API): $m/z=300.05 [M+H]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.38 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (dd, $J=8.6, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 4.24-4.14 (m, 2H), 4.10 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.43-3.36 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)。

[0354] 步骤2:3-((6-((三甲基硅烷基)乙炔基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0355] 氮气保护下,在双口瓶中将3-((6-溴吡啶-3-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(810mg, 2.27mmol),碘化亚铜(87mg, 0.46mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (160mg, 0.23mmol)溶解于四氢呋喃(5mL)和三乙胺(5mL)中,转移至50℃油浴搅拌下滴加三甲硅基乙炔(447mg, 4.55mmol),加毕继续在此温度下反应5h。将反应液过硅藻土抽滤,滤饼用20mL乙酸乙酯洗涤,滤液旋干过柱层析(洗脱剂:EA/PE (v/v)=1/2-1/1)得棕色固体740mg (收率:87.13%)。

LC-MS (ES-API) : $m/z = 374.25 [M+H]^+$; 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H) , 8.24 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H) , 7.61 (s, 1H) , 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H) , 4.23-4.17 (m, 2H) , 4.14-4.10 (m, 2H) , 3.40-3.34 (m, 1H) , 1.45 (s, 9H) , 0.25 (s, 9H) 。

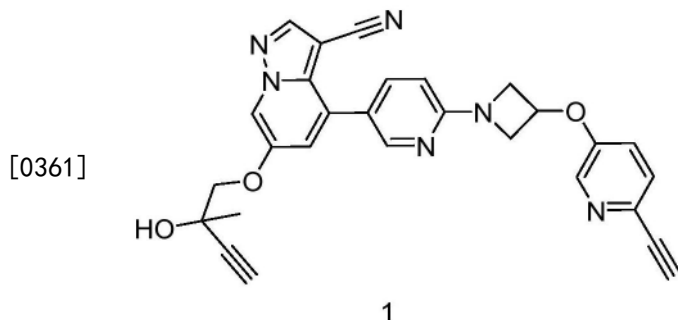
[0356] 步骤3: 3-((6-乙炔基吡啶-3-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[0357] 室温下将3-((6-((三甲基硅烷基)乙炔基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(740mg, 1.98mmol)溶解于甲醇(10mL)中, 搅拌下加入碳酸钾(548mg, 3.97mmol)。2h后将反应液旋干并用柱层析(洗脱剂:EA/PE(v/v)=1/1)分离纯化得淡黄色固体415mg(收率:69.52%)。LC-MS (ES-API) : $m/z = 302.10 [M+H]^+$; 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H) , 8.26 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H) , 7.88 (s, 1H) , 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H) , 4.23-4.17 (m, 2H) , 4.11 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H) , 3.42-3.35 (m, 1H) , 3.13 (s, 1H) , 1.45 (s, 9H) 。

[0358] 步骤4: N-(6-乙炔基吡啶-3-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺二盐酸盐

[0359] 室温下将3-((6-乙炔基吡啶-3-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(415mg, 1.38mmol)溶解于盐酸的乙酸乙酯溶液(5mL, 3mol/mL)中。有固体逐渐析出。2h后将反应升温至60℃继续搅拌2h。将反应液抽滤, 滤饼用少量乙酸乙酯洗涤, 抽干得白色固体370mg(收率:97.99%)。LC-MS (ES-API) : $m/z = 202.20 [M+H]^+$ 。

[0360] 实施例1: 4-(6-(3-((6-乙炔基吡啶-3-基)氧基)氮杂环丁-1-基)吡啶-3-基)-6-((2-羟基-2-甲基-3-炔-1-基)氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



[0362] 步骤1: 4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-氧代丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0363] 50mL单口瓶加入4-(6-氟吡啶-3-基)-6-羟基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中间体1, 1000mg, 3.93mmol), K_2CO_3 (1100mg, 7.88mmol), 用乙腈(20mL, 100mass%)溶解, 加入1-氯丙烷-2-酮(0.38mL, 4.7mmol), 置于85℃油浴锅中加热回流反应过夜。TLC显示反应完毕, 抽滤, 滤液用EA(20mL×3)洗涤, 合并有机相旋干, 残余物硅胶柱层析(洗脱剂:PE/EA(v/v)=10/1-1/5)纯化, 得到黄白色固体0.801g, 即为目标产物(收率:66%)。LC-MS (ES-API) : $m/z = 311.10 [M+H]^+$ 。

[0364] 步骤2: 4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-羟基-2-甲基-4-(三甲基硅烷基)丁-3-炔-1-基)氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

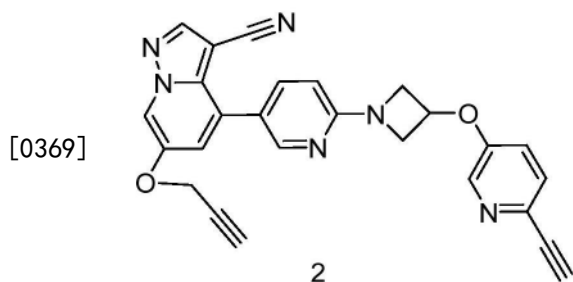
[0365] 100mL双口瓶氮气保护下抽真空, 加入THF 20mL和乙炔基(三甲基)硅烷(0.342mL, 2.42mmol), 置于-78℃低温槽下搅拌5min, 缓慢加入正丁基锂的正己烷溶液(0.97mL, 2.4mmol, 2.5mol/L), 反应30min后加入4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-氧代丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(500mg, 1.61mmol)的THF溶液30mL, 加毕反应10min后置于0℃继续反应2h。TLC显示反应完毕, 加入饱和氯化铵溶液(15mL)淬灭反应, EA(50mL×2)萃取, 合并有机相后用饱和食盐水(30mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液旋干, 残余物硅胶柱层析(洗脱

剂:PE/EA (v/v)=6/1-1/2) 纯化,得到黄白色固体0.152g,即为目标产物(收率:23.1%)。LC-MS (ES-API):m/z=409.10[M+H]⁺。

[0366] 步骤3:4-(6-(3-((6-乙炔基吡啶-3-基)氧基)氮杂环丁-1-基)吡啶-3-基)-6-((2-羟基-2-甲基丁-3-炔-1-基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0367] 5mL单口瓶中,依次加入4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-羟基-2-甲基-4-(三甲基甲硅烷基)丁-3-炔-1-基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(30mg,0.073mmol),5-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-2-乙炔基吡啶盐酸盐(中间体2,23mg,0.11mmol),加入DMSO(1mL)溶解,再加入K₂CO₃(23mg,0.17mmol),DMAP(1mg,0.008mmol),置于油浴锅中90℃加热反应过夜。TLC显示反应完毕,反应液冷却至室温,加水(15mL)洗涤,EA(30mL×2)萃取,有机相饱和食盐水(15mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液旋干。硅胶柱层析(洗脱剂:纯DCM-DCM/MeOH(v/v=15/1)纯化,得到黄白色固体25mg(收率:69%),即为目标产物。LC-MS (ES-API):m/z=491.20[M+H]⁺; ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.32(s,1H),8.20(s,3H),7.71(dd,J=8.6,2.2Hz,1H),7.46(d,J=8.6Hz,1H),7.18(d,J=1.8Hz,1H),7.08(dd,J=8.6,2.8Hz,1H),6.47(d,J=8.6Hz,1H),5.21-5.15(m,1H),4.55(dd,J=8.9,6.6Hz,2H),4.20(dd,J=9.3,3.7Hz,2H),4.09(d,J=8.9Hz,1H),4.01(d,J=9.0Hz,1H),3.10(s,1H),2.54(s,1H),1.65(s,3H)。

[0368] 实施例2:4-(6-(3-((6-乙炔基吡啶-3-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-6-(丙-2-炔-1-基氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



[0370] 步骤1:4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(丙-2-炔-1-基氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

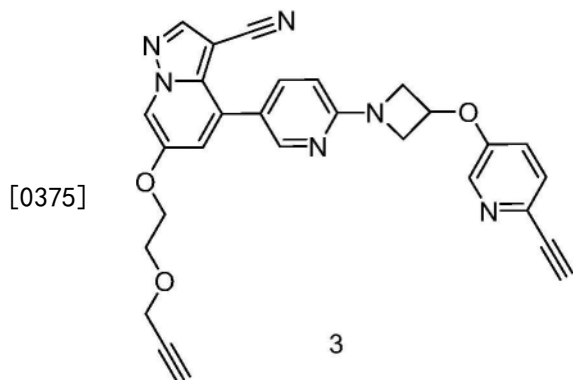
[0371] 25mL单口瓶加入4-(6-氟吡啶-3-基)-6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(500mg,1.967mmol),K₂CO₃(825mg,5.91mmol),用DMAC(5mL)溶解,加入3-溴丙-1-炔(0.25mL),置于85℃油浴锅中加热反应过夜。TLC显示反应完毕,加入水(30mL)淬灭反应,EA(60mL×2)萃取,合并有机相后用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液旋干,残余物用硅胶柱层析(洗脱剂:PE/EA(v/v)=10/1-1/5)纯化,得黄色固体0.315g(收率55%),即为目标产物。LC-MS (ES-API):m/z=293.05[M+H]⁺。

[0372] 步骤2:4-(6-(3-((6-乙炔基吡啶-3-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-6-(丙-2-炔-1-基氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0373] 5mL单口瓶中,依次加入4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(丙-2-炔-1-基氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(30mg,0.103mmol),5-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-2-乙炔基吡啶盐酸盐(中间体2,32.5mg,0.154mmol),DMSO(1mL),K₂CO₃(32mg,0.232mmol),DMAP(1.2mg,0.01mmol),置于油浴锅中90℃加热反应过夜。TLC显示反应完毕,反应液冷却至室温,加水(15mL),EA(30mL×2)萃取,合并有机相,饱和食盐水(15mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液旋干。残余物硅胶柱层析(洗脱剂:纯DCM-DCM/MeOH(v/v=20/1))纯化,得到白色固体20mg,即为目标产物(收率:40%)。LC-MS (ES-API):m/z=447.10[M+H]⁺; ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.33-

8.29 (m, 2H), 8.22 (s, 2H), 7.72 (dd, $J=8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=8.6, 2.8$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.21-5.14 (m, 1H), 4.78 (d, $J=2.2$ Hz, 2H), 4.55 (dd, $J=8.8, 6.8$ Hz, 2H), 4.20 (dd, $J=9.2, 3.7$ Hz, 2H), 3.10 (s, 1H), 2.64 (s, 1H)。

[0374] 实施例3: 4- (6- (3- ((6-乙炔基吡啶-3-基) 氧基) 氮杂环丁-1-基) 吡啶-3-基) -6- (2- (丙-2-炔-1-基氧基) 乙氧基) 吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



[0376] 步骤1: 4- (6-氟吡啶-3-基) -6- (2-羟基乙氧基) 吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0377] 50mL单口瓶加入4- (6-氟吡啶-3-基) -6-羟基-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈 (中间体1, 500mg, 1.97mmol), K_2CO_3 (550mg, 3.94mmol), 乙腈 (15mL) 使其溶解, 加入2-溴乙醇 (0.167mL, 2.36mmol), 85℃回流反应过夜。TLC显示反应完毕后反应液冷却至室温, 抽滤, EA (30mL) 洗涤滤饼, 滤液浓缩后硅胶柱层析 (洗脱剂: PE/EA (v/v) = 2/1-1/4), 得到橙黄色固体0.40g (收率: 67.70%)。LC-MS (ES-API): $m/z=299.1 [M+H]^+$ 。步骤2: 4- (6-氟吡啶-3-基) -6- (2- (丙-2-炔-1-基氧基) 乙氧基) 吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

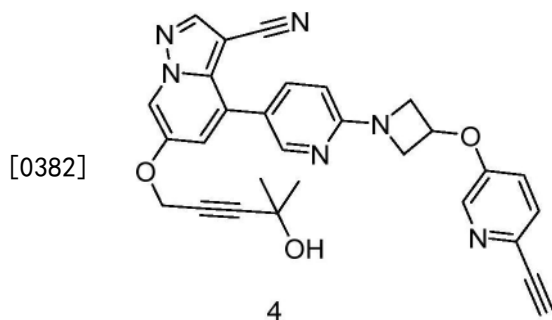
[0378] 25mL单口瓶中加入4- (6-氟吡啶-3-基) -6- (2-羟基乙氧基) 吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈 (130mg, 0.44mmol), 加入无水THF (6.5mL), 0℃下加入NaH (21mg, 0.53mmol), 反应30min后滴加3-溴丙炔 (0.05mL, 0.52mmol), 加毕升温至室温搅拌反应过夜。TLC显示反应完毕后反应液加水 (15mL) 洗涤, EA (60mL × 2) 萃取, 有机相饱和食盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液浓缩后硅胶柱层析 (洗脱剂: PE/EA (v/v) = 6/1-1/4), 得到白色固体20.0mg (产率: 31.00%)。LC-MS (ES-API): $m/z=337.15 [M+H]^+$; 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.23 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=8.4, 2.7$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J=2.3$ Hz, 2H), 4.26-4.22 (m, 2H), 3.98-3.95 (m, 2H), 2.49 (t, $J=2.3$ Hz, 1H)。

[0379] 步骤3: 4- (6- (3- ((6-乙炔基吡啶-3-基) 氧基) 氮杂环丁-1-基) 吡啶-3-基) -6- (2- (丙-2-炔-1-基氧基) 乙氧基) 吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0380] 5mL单口瓶中, 依次加入4- (6-氟吡啶-3-基) -6- (2- (丙-2-炔-1-基氧基) 乙氧基) 吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈 (20mg, 0.06mmol), 5- (氮杂环丁烷-3-基氧基) -2-乙炔基吡啶盐酸盐 (中间体2, 19mg, 0.09mmol), 加入DMSO (1mL) 溶解, 加入 K_2CO_3 (19mg, 0.14mmol), DMAP (1.0mg, 0.01mmol), 90℃反应过夜。TLC显示反应完毕后反应液冷却至室温, 加水15mL洗涤, EA (30mL × 2) 萃取, 有机相饱和食盐水15mL洗涤, 无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液浓缩后硅胶柱层析 (洗脱剂: 纯DCM-DCM/MeOH (v/v = 20/1)), 得到白色固体9.0mg (产率: 30.00%)。LC-MS (ES-API): $m/z=491.1 [M+H]^+$; 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=$

=2.5Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.71 (dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.15 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.6, 2.9Hz, 1H), 6.47 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.21-5.14 (m, 1H), 4.59-4.51 (m, 2H), 4.30 (dd, J=12.4, 4.5Hz, 3H), 4.20 (dd, J=9.6, 4.0Hz, 3H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.10 (s, 1H), 2.49 (t, J=2.3Hz, 1H)。

[0381] 实施例4: 4-(6-(3-((6-乙炔基吡啶-3-基)氧基)氮杂环丁-1-基)吡啶-3-基)-6-((4-羟基-4-甲基戊-2-炔-1-基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



[0383] 步骤1: 合成4-甲基戊-2-炔-1,4-二醇

[0384] 100mL双口瓶氮气保护下抽真空后加入乙基溴化镁的四氢呋喃溶液(1.0mol/L, 36mL, 36mmol), 低温槽0℃下加入溶于THF(10mL)的丙-2-炔-1-醇(1000mg, 17.84mmol), 加入完毕后室温反应, 3h后加入溶于THF(10mL)的丙酮(1.24g, 21.40mmol), 继续室温反应过夜。TLC显示反应完毕后滴加饱和氯化铵(20mL)淬灭反应, EA(60mL×2)萃取, 饱和食盐水(30mL)洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液浓缩后硅胶柱层析(洗脱剂: PE/EA(v/v)=4/1-1/2)纯化, 得到淡黄色油状物1.15g, 产率56.29%。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ4.26(s, 2H), 3.46(s, 2H), 1.50(s, 6H)。

[0385] 步骤2: 4-羟基-4-甲基戊-2-炔-1-基甲磺酸酯

[0386] 冰浴条件下10mL单口瓶中加入4-甲基戊-2-炔-1,4-二醇(500mg, 4.38mmol), 加入DCM(5mL)使其溶解, 加入三乙胺(0.93mL, 6.6mmol, 99.0mass%), 缓慢滴加甲磺酰氯(0.45mL, 5.8mmol), 加入完毕后自然升至室温反应1.5h。TLC显示反应完毕后加水(8mL)淬灭反应, DCM(20mL×2)萃取, 有机相饱和食盐水(15mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液旋浓缩后硅胶柱层析(洗脱剂: PE/EA(v/v)=4/1-1/2)纯化, 得到红棕色油状物0.43g, 产率50.9%。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ4.86(s, 2H), 3.12(s, 3H), 1.52(s, 6H)。

[0387] 步骤3: 4-(6-氟吡啶-3-基)-6-((4-羟基-4-甲基戊-2-炔-1-基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

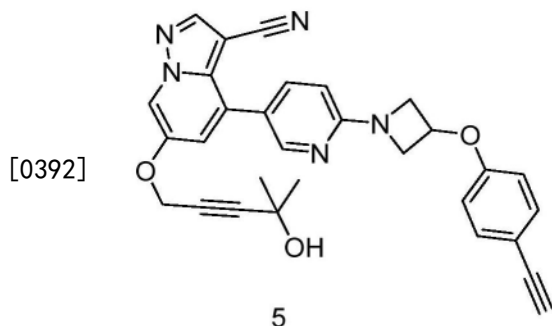
[0388] 10mL单口瓶加入4-羟基-4-甲基戊-2-炔-1-基甲磺酸酯(303mg, 1.58mmol), K₂CO₃(439mg, 3.14mmol), 4-(6-氟吡啶-3-基)-6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中间体1, 200mg, 0.79mmol), 加入DMF(6mL)使其溶解, 80℃反应过夜。TLC显示反应完毕后反应液冷却至室温, 加水(20mL)洗涤, EA萃取(70mL×2), 有机相饱和食盐水洗涤(40mL), 无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液浓缩后硅胶柱层析(洗脱剂: PE/EA(v/v)=2/1-1/2)纯化, 得到黄色固体0.24g(产率: 87.00%)。LC-MS(ES-API): m/z=351.1[M+H]⁺; ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.79(d, J=2.0Hz, 1H), 8.64(s, 1H), 8.50(d, J=2.2Hz, 1H), 8.30-8.23(m, 1H), 7.54(d, J=2.0Hz, 1H), 7.39(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 4.98(s, 2H), 1.36(s, 6H)。

[0389] 步骤4: 4-(6-(3-((6-乙炔基吡啶-3-基)氧基)氮杂环丁-1-基)吡啶-3-基)-6-

((4-羟基-4-甲基戊-2-炔-1-基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0390] 5mL单口瓶中依次加入4-(6-氟吡啶-3-基)-6-((4-羟基-4-甲基戊-2-炔-1-基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(30mg,0.09mmol),5-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-2-乙炔基吡啶盐酸盐(27mg,0.13mmol),加入DMSO(1mL)使其溶解,加入 K_2CO_3 (27mg,0.20mmol),DMAP(1.0mg,0.01mmol),90℃反应过夜。TLC显示反应完毕后反应液冷却至室温,加水(15mL)洗涤,EA(30mL×2)萃取,有机相饱和食盐水(15mL)洗涤,无水硫酸钠干燥后过滤,滤液浓缩后硅胶柱层析(洗脱剂:纯DCM-DCM/MeOH(v/v=10/1))纯化,得到白色固体25.0mg(产率:58.00%)。LC-MS(ES-API):m/z=505.1[M+H]⁺; ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.30(d,J=11.4Hz,2H),8.20(s,2H),7.71(d,J=8.2Hz,1H),7.45(d,J=8.3Hz,1H),7.11(s,1H),7.07(d,J=8.1Hz,1H),6.47(d,J=8.2Hz,1H),5.21-5.13(m,1H),4.78(s,2H),4.55(dd,J=11.2,3.8Hz,2H),4.20(dd,J=5.2,3.4Hz,2H),3.10(s,1H),1.52(s,6H)。

[0391] 实施例5:4-(6-(3-(4-乙炔基苯氧基)氮杂环丁-1-基)吡啶-3-基)-6-((4-羟基-4-甲基戊-2-炔-1-基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



[0393] 步骤1:6-((4-羟基-4-甲基戊-2-炔-1-基)氧基)-4-(6-(3-(4-碘代苯氧基)氮杂环丁-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0394] 10mL单口瓶中依次加入4-(6-氟吡啶-3-基)-6-((4-羟基-4-甲基戊-2-炔-1-基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(实施例4步骤3,110mg,0.31mmol),3-(4-碘苯氧基)氮杂环丁烷盐酸盐(中间体3,147mg,0.47mmol),加入DMSO(3.3mL)溶解,加入 K_2CO_3 (98mg,0.71mmol),DMAP(4mg,0.03mmol),90℃反应过夜。TLC显示反应完毕后反应液冷却至室温,加水(20mL)洗涤,EA(40mL×2)萃取,有机相用饱和食盐水(20mL)洗涤,无水硫酸钠干燥后过滤,滤液浓缩后硅胶柱层析(洗脱剂:纯DCM-DCM/MeOH(v/v=10/1))纯化,得到棕黄色固体105.0mg(产率:55.20%)。LC-MS(ES-API):m/z=606.0[M+H]⁺; ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.38(dd,J=10.7,2.2Hz,1H),8.28(d,J=2.0Hz,1H),8.21(s,1H),7.70(dd,J=8.6,2.4Hz,1H),7.59(d,J=8.9Hz,2H),7.11(d,J=2.1Hz,1H),6.59(d,J=8.9Hz,2H),6.45(d,J=8.5Hz,1H),5.11-5.05(m,1H),4.78(s,2H),4.51(dd,J=8.8,6.6Hz,2H),4.16(dd,J=9.3,3.7Hz,2H),1.52(s,6H)。

[0395] 步骤2:6-((4-羟基-4-甲基戊-2-炔-1-基)氧基)-4-(6-(3-(4-((三甲基硅基)乙炔基)苯氧基)氮杂环丁-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

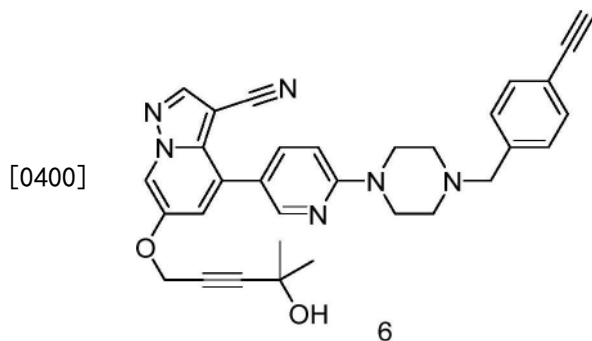
[0396] 10mL双口瓶中,加入6-((4-羟基-4-甲基戊-2-炔-1-基)氧基)-4-(6-(3-(4-碘代苯氧基)氮杂环丁-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(105mg,0.17mmol),CuI(3.3mg,0.02mmol),PdCl₂(PPh₃)₂(6mg,0.01mmol),氮气保护下抽真空后加入无水THF(2.1mL),三乙胺(2.1mL,15mmol),加入乙炔基(三甲基)硅烷(0.05mL,0.4mmol),室温搅拌

反应过夜。TLC显示反应完毕后硅藻土抽滤,EA (60mL) 多次洗涤滤饼,滤液用饱和食盐水 (30mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥后过滤,滤液浓缩后硅胶柱层析(洗脱剂:DCM/MeOH (v/v) = 100/1-10/1) 纯化,得到红棕色固体80.0mg (产率:80.00%)。LC-MS (ES-API) :m/z=576.3[M+H]⁺; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.39 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.30 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.22 (d, J=10.8Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.11 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.45 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.16-5.07 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.52 (dd, J=9.0, 6.5Hz, 2H), 4.17 (dd, J=9.3, 3.9Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 0.24 (s, 9H)。

[0397] 步骤3:4-(6-(3-(4-乙炔基苯氧基)氮杂环丁-1-基)吡啶-3-基)-6-((4-羟基-4-甲基戊-2-炔-1-基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0398] 10mL的单口瓶中依次加入6-((4-羟基-4-甲基戊-2-炔-1-基)氧基)-4-(6-(3-(4-((三甲基硅基)乙炔基)苯氧基)氮杂环丁-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈 (80mg, 0.14mmol), K₂CO₃ (38.5mg, 0.28mmol) 和甲醇 (2mL), 室温搅拌反应2h。TLC显示反应完毕后减压浓缩除去甲醇,反应液加水 (5mL) 洗涤,EA (15mL×2) 萃取,有机相饱和食盐水 (10mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥后过滤,滤液浓缩后硅胶柱层析(洗脱剂:DCM/MeOH (v/v) = 100/1-10/1), 得到黄白色固体35.0mg (产率:50%)。LC-MS (ES-API) :m/z=504.2[M+H]⁺; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.31 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.28 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 (dd, J=8.5, 1.9Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.11 (d, J=1.5Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.45 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.15-5.10 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.55-4.50 (m, 2H), 4.20-4.16 (m, 2H), 3.02 (s, 1H), 1.52 (s, 6H)。

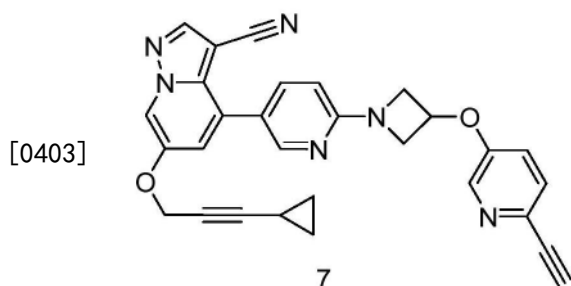
[0399] 实施例6:4-(6-(4-(4-乙炔基苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-((4-羟基-4-甲基戊-2-炔-1-基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



[0401] 5mL单口瓶中,依次加入4-(6-氟-3-吡啶基)-6-(2-羟基乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(实施例4步骤3,30mg,0.09mmol),1-(4-乙炔基苄基)哌嗪盐酸盐(中间体4,30mg,0.13mmol),加入DMSO (1mL) 溶解,加入K₂CO₃ (27mg,0.20mmol),DMAP (1.0mg,0.01mmol),90℃反应过夜。TLC显示反应完毕后反应液冷却至室温,加水 (15mL) 洗涤,EA (30mL×2) 萃取,有机相饱和食盐水 (15mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥后过滤,滤液浓缩后硅胶柱层析(洗脱剂:纯DCM-DCM/MeOH (v/v=10/1)), 得到黄白色固体15.0mg (产率:33.00%)。LC-MS (ES-API) :m/z=531.2[M+H]⁺; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.32 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.27 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.10 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.67-3.64 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.58-2.54 (m, 4H), 1.52 (s, 6H)。

[0402] 实施例7:6-((3-环丙基丙-2-炔-1-基)氧基)-4-(6-(3-((6-乙炔基吡啶-3-基)氧

基)氮杂环丁-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



[0404] 步骤1:3-环丙基-2-炔-1-基甲磺酸酯

[0405] 冰浴条件下10mL单口瓶中加入3-环丙基丙-2-炔-1-醇(1000mg,10.40mmol),加入DCM(10mL)使其溶解,加入三乙胺(2.92mL,20.8mmol),缓慢滴加甲磺酰氯(1.06mL,13.6mmol),加入完毕后自然升至室温反应1h。TLC显示反应完毕后减压浓缩,浓缩液EA(15mL×2)萃取,饱和碳酸氢钠溶液(8mL×2)洗涤,无水硫酸钠干燥后过滤,滤液浓缩后得到褐色油状物0.33g,产率18.00%。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ4.81(d,J=2.1Hz,2H),3.10(s,3H),1.30-1.27(m,1H),0.85-0.74(m,4H)。

[0406] 步骤2:6-((3-环丙基丙-2-炔-1-基)氧基)-4-(6-氟吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

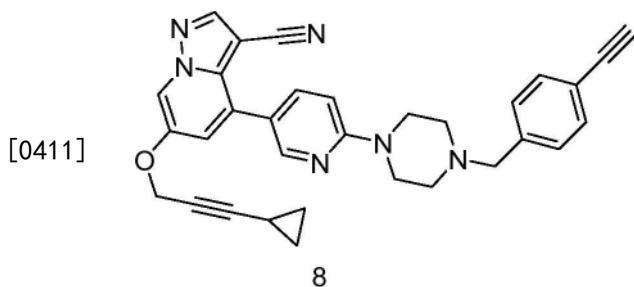
[0407] 10mL单口瓶加入3-环丙基-2-炔-1-基甲磺酸酯(205mg,1.18mmol),K₂CO₃(330mg,2.36mmol),4-(6-氟吡啶-3-基)-6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(150mg,0.59mmol),加入DMF(4.5mL)使其溶解,75℃反应过夜。TLC显示反应完毕后反应液冷却至室温,加水(20mL)洗涤,EA萃取(70mL×2),合并有机相用饱和食盐水洗涤(40mL),无水硫酸钠干燥后过滤,滤液浓缩后硅胶柱层析(洗脱剂:PE/EA(v/v)=5/1-1/3),得到黄色固体0.13g(产率:65.80%)。LC-MS(ES-API):m/z=333.1[M+H]⁺; ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.39(d,J=2.1Hz,1H),8.36(d,J=2.0Hz,1H),8.23(s,1H),8.04-7.99(m,1H),7.18(d,J=2.0Hz,1H),7.13(dd,J=8.4,2.7Hz,1H),4.75(d,J=1.9Hz,2H),1.33-1.30(m,1H),0.83-0.80(m,2H),0.74-0.70(m,2H)。

[0408] 步骤3:6-((3-环丙基丙-2-炔-1-基)氧基)-4-(6-(3-((6-乙炔基吡啶-3-基)氧基)氮杂环丁-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0409] 5mL单口瓶中,依次加入6-((3-环丙基丙-2-炔-1-基)氧基)-4-(6-氟吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(30mg,0.09mmol),5-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-2-乙炔基吡啶盐酸盐(中间体2,29mg,0.14mmol),加入DMSO(1mL)使其溶解,加入K₂CO₃(28mg,0.20mmol),DMAP(1.0mg,0.01mmol),90℃加热反应过夜。TLC显示反应完毕后反应液冷却至室温,加水(15mL)洗涤,EA(30mL×2)萃取,有机相用饱和食盐水(15mL)洗涤,无水硫酸钠干燥后过滤,滤液浓缩后硅胶柱层析(洗脱剂:纯DCM-DCM/MeOH(v/v=10/1))纯化,得到黄色固体28.0mg(产率:64.00%)。LC-MS(ES-API):m/z=487.2[M+H]⁺; ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.29(d,J=9.7Hz,2H),8.21(s,2H),7.73(d,J=8.0Hz,1H),7.46(d,J=8.5Hz,1H),7.11(s,1H),7.08(d,J=8.5Hz,1H),6.48(d,J=8.6Hz,1H),5.23-5.13(m,1H),4.72(s,2H),4.58(dd,J=7.2,6.3Hz,2H),4.22(dd,J=8.2,1.5Hz,2H),3.10(s,1H),1.34-1.30(m,1H),0.84-0.78(m,2H),0.74-0.67(m,2H)。

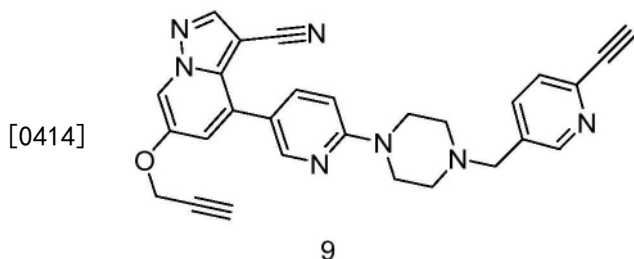
[0410] 实施例8:6-((3-环丙基丙-2-炔-1-基)氧基)-4-(6-(4-(4-乙炔基苄基)哌嗪-1-

基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



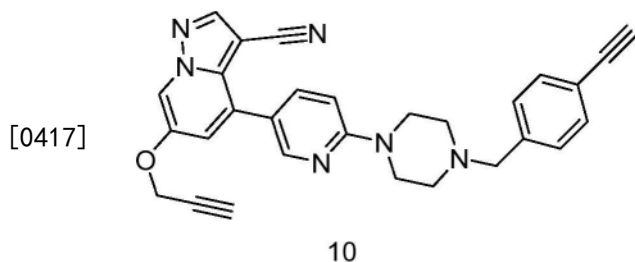
[0412] 5mL单口瓶中,依次加入6-((3-环丙基丙-2-炔-1-基)氧基)-4-(6-氟吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(实施例7步骤2,30mg,0.09mmol),1-(4-乙炔基苄基)哌嗪盐酸盐(中间体4,32mg,0.14mmol),加入DMSO(1mL)使其溶解,加入 K_2CO_3 (28mg,0.20mmol),DMAP(1.0mg,0.01mmol),90℃加热反应过夜。TLC显示反应完毕后反应液冷却至室温,加水(15mL)洗涤,EA(30mL×2萃取,有机相饱和食盐水(15mL)洗涤,无水硫酸钠干燥后过滤,滤液浓缩后硅胶柱层析(洗脱剂:纯DCM-DCM/MeOH(v/v=10/1)),得到黄白色固体20.0mg,产率40.00%。LC-MS(ES-API):m/z=513.3[M+H]⁺; ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.32(d,J=2.0Hz,1H),8.26(d,J=1.9Hz,1H),8.21(s,1H),7.70(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),7.47(d,J=8.0Hz,2H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),7.10(d,J=1.9Hz,1H),6.75(d,J=8.8Hz,1H),4.72(d,J=1.6Hz,2H),3.66(s,4H),3.57(s,2H),3.07(s,1H),2.57(s,4H),1.40-1.34(m,1H),0.82-0.78(m,2H),0.74-0.70(m,2H)。

[0413] 实施例9:4-(6-(4-((6-乙炔基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(丙-2-炔-1-基氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



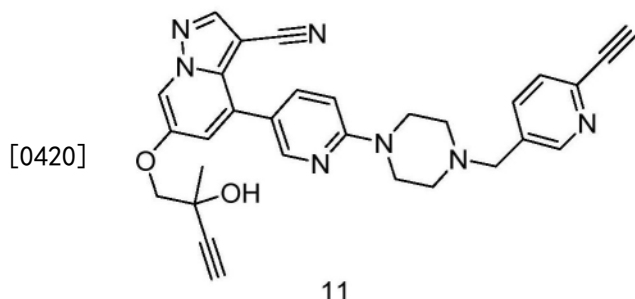
[0415] 5mL单口瓶中,依次加入4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(丙-2-炔-1-基氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(实施例2步骤1,20mg,0.07mmol),1-((6-乙炔基吡啶-3-基)甲基)哌嗪盐酸盐(中间体5,25mg,0.11mmol),加入DMSO(1mL)使其溶解,加入 K_2CO_3 (21mg,0.15mmol),DMAP(1.0mg,0.01mmol),90℃加热反应过夜。TLC显示反应完毕后反应液冷却至室温,加水(15mL)洗涤,EA(30mL×2)萃取,有机相饱和食盐水(15mL)洗涤,无水硫酸钠干燥后过滤,滤液浓缩后硅胶柱层析(洗脱剂:纯DCM-DCM/MeOH(v/v=10/1)),得到黄色固体11.0mg,产率34.00%。LC-MS(ES-API):m/z=474.1[M+H]⁺; ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.57(s,1H),8.31(dd,J=10.2,2.0Hz,2H),8.22(s,1H),7.71(d,J=8.7Hz,2H),7.49(d,J=14.4Hz,1H),7.12(d,J=1.8Hz,1H),6.75(d,J=8.8Hz,1H),4.77(d,J=2.2Hz,2H),3.73-3.63(m,4H),3.59(s,2H),3.15(s,1H),2.64(s,1H),2.60-2.54(m,4H)。

[0416] 实施例10:4-(6-(4-(4-乙炔基苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(丙-2-炔-1-基氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

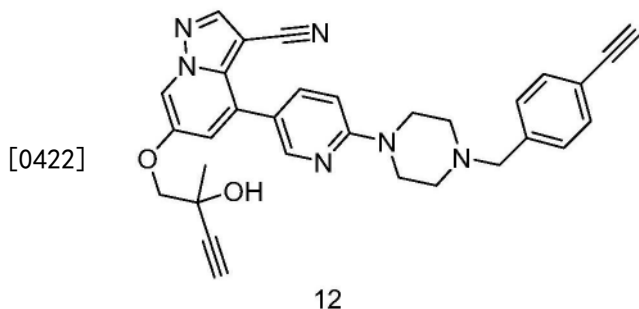


[0418] 5mL单口瓶中依次加入4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(丙-2-炔-1-基氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(实施例2步骤1,20mg,0.07mmol),1-(4-乙炔基苄基)哌嗪盐酸盐(中间体4,25mg,0.11mmol),加入DMSO(1mL)溶解,加入 K_2CO_3 (22mg,0.15mmol),DMAP(1.0mg,0.01mmol),置于90℃反应过夜。TLC显示反应完毕后反应液冷却至室温,加水(15mL),EA(30mL×2)萃取,有机相饱和食盐水(15mL)洗涤,无水硫酸钠干燥后过滤,滤液浓缩后硅胶柱层析(洗脱剂:纯DCM-DCM/MeOH(v/v=10/1)),得到黄色固体10.0mg,产率30.00%。LC-MS(ES-API):m/z=473.1[M+H]⁺; ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.32(d,J=2.3Hz,1H),8.30(d,J=2.0Hz,1H),8.22(s,1H),7.71(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),7.48(d,J=8.0Hz,2H),7.35(d,J=7.7Hz,2H),7.12(d,J=2.0Hz,1H),6.75(d,J=8.8Hz,1H),4.77(d,J=2.3Hz,2H),3.70-3.66(m,4H),3.59(s,2H),3.07(s,1H),2.65-2.63(m,1H),2.61-2.57(m,4H)。

[0419] 实施例11:4-(6-(4-((6-乙炔基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-((2-羟基-2-甲基丁-3-炔-1-基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

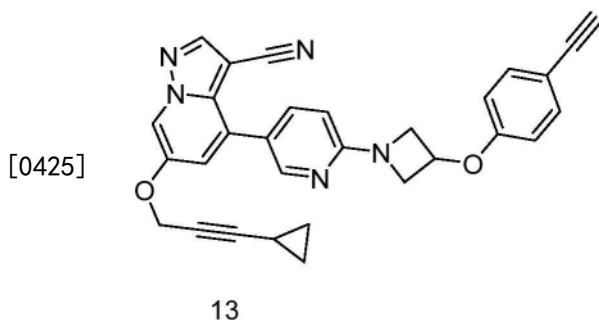


[0421] 5mL单口瓶中,依次加入4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-羟基-2-甲基-4-(三甲基硅烷)丁-3-炔-1-基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(实施例1步骤2,40mg,0.10mmol),1-((6-乙炔基吡啶-3-基)甲基)哌嗪盐酸盐(中间体5,35mg,0.15mmol),加入DMSO(1.2mL)使其溶解,再加入 K_2CO_3 (31mg,0.22mmol),DMAP(1mg,0.01mmol),90℃反应过夜。TLC显示反应完毕后反应液冷却至室温,加水(15mL)洗涤,EA(30mL×2)萃取,有机相饱和食盐水(15mL)洗涤,无水硫酸钠干燥后过滤,滤液浓缩后硅胶柱层析(洗脱剂:纯DCM-DCM/MeOH(v/v=10/1)),得到灰白色固体20.0mg,产率40.00%。LC-MS(ES-API):m/z=518.2[M+H]⁺; ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.57(s,1H),8.33(d,J=2.1Hz,1H),8.20(s,1H),8.19(d,J=2.0Hz,1H),7.70(dd,J=8.8,2.3Hz,2H),7.48(d,J=7.8Hz,1H),7.18(d,J=1.9Hz,1H),6.75(d,J=8.9Hz,1H),4.05(dd,J=29.7,8.9Hz,2H),3.71-3.64(m,4H),3.59(s,2H),3.15(s,1H),2.61-2.55(m,4H),2.54(s,1H),1.25(s,3H)。实施例12:4-(6-(4-(4-乙炔基苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-((2-羟基-2-甲基丁-3-炔-1-基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



[0423] 5mL单口瓶中,依次加入4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-羟基-2-甲基-4-(三甲基硅烷基)丁-3-炔-1-基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(实施例1步骤2,40mg,0.10mmol),1-(4-乙炔基苄基)哌嗪盐酸盐(中间体4,35mg,0.15mmol),加入DMSO(1.2mL)溶解,再加入 K_2CO_3 (31mg,0.22mmol),DMAP(1mg,0.01mmol),90℃反应过夜。TLC显示反应完毕后反应液冷却至室温,加水(15mL)洗涤,EA(30mL×2)萃取,有机相饱和食盐水(15mL)洗涤,无水硫酸钠干燥后过滤,滤液浓缩后硅胶柱层析(洗脱剂:纯DCM-DCM/MeOH(v/v)=10/1)),得到黄白色固体25.0mg(产率:69.00%)。LC-MS(ES-API):m/z=517.2[M+H]⁺; ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.33(d,J=1.5Hz,1H),8.20(d,J=6.7Hz,2H),7.70(d,J=9.0Hz,1H),7.47(d,J=7.8Hz,2H),7.34(d,J=7.7Hz,2H),7.18(s,1H),6.75(d,J=8.8Hz,1H),4.05(dd,J=30.6,9.0Hz,2H),3.70-3.64(m,4H),3.57(s,2H),3.07(s,1H),2.60-2.55(m,4H),2.54(s,1H),1.65(s,3H)。

[0424] 实施例13:6-((3-环丙基丙-2-炔-1-基)氧基)-4-(6-(3-(4-乙炔基苯氧基)氮杂环丁-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



[0426] 步骤1:6-((3-环丙基丙-2-炔-1-基)氧基)-4-(6-(3-(4-碘苯氧基)氮杂环丁-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0427] 10mL单口瓶中,依次加入6-((3-环丙基丙-2-炔-1-基)氧基)-4-(6-氟吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(实施例7步骤2,70mg,0.21mmol),3-(4-碘苯氧基)氮杂环丁烷盐酸盐(中间体3,99mg,0.32mmol),加入DMSO(2.1mL,99mass%)溶解,再加入3-(4-碘苯氧基)氮杂环丁烷盐酸盐(66mg,0.48mmol),DMAP(2.6mg,0.021mmol,99mass%),90℃加热反应过夜。TLC显示反应完毕后反应液冷却至室温,加水(20mL)洗涤,EA(40mL×2)萃取,有机相饱和食盐水(20mL)洗涤,无水硫酸钠干燥后过滤,滤液浓缩后硅胶柱层析(洗脱剂:纯DCM-DCM/MeOH(v/v=10/1)),得到棕黄色固体80.0mg(产率:60.00%)。LC-MS(ES-API):m/z=588.1[M+H]⁺; ¹H-NMR(600MHz,CDCl₃) δ 8.30(d,J=2.1Hz,1H),8.27(d,J=2.0Hz,1H),8.21(s,1H),7.70(dd,J=8.6,2.4Hz,1H),7.59(d,J=8.8Hz,2H),7.10(d,J=2.0Hz,1H),6.59(d,J=8.8Hz,2H),6.45(d,J=8.6Hz,1H),5.10-5.06(m,1H),4.72(d,J=1.9Hz,2H),

4.51 (dd, $J=9.2, 6.5\text{Hz}$, 2H), 4.16 (dd, $J=9.4, 4.0\text{Hz}$, 2H), 1.29-1.28 (m, 1H), 0.82-0.80 (m, 2H), 0.72-0.71 (m, 2H)。

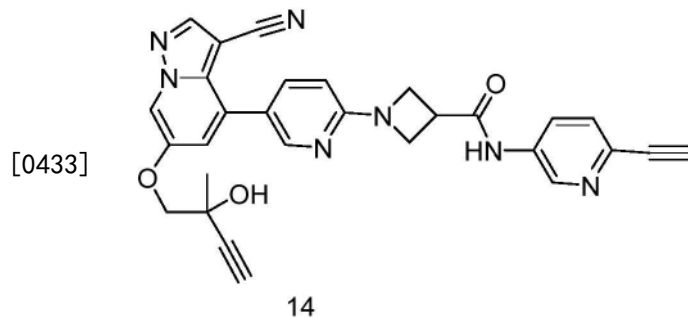
[0428] 步骤2: 6-((3-环丙基丙-2-炔-1-基)氧基)-4-(6-(3-(4-((三甲基硅烷基)乙炔基)苯氧基)氮杂环丁-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0429] 10mL双口瓶中,加入6-((3-环丙基丙-2-炔-1-基)氧基)-4-(6-(3-(4-碘苯氧基)氮杂环丁-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(80mg, 0.14mmol, 100mass%), CuI (2.6mg, 0.02mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5mg, 0.01mmol), 氮气保护下抽真空后加入无水THF (1.6mL), 三乙胺 (1.6mL, 11mmol), 溶解后加入乙炔基(三甲基)硅烷 (0.04mL, 0.3mmol), 室温搅拌反应过夜。TLC显示反应完毕后硅藻土抽滤, EA (60mL) 多次洗涤滤饼, 滤液用饱和食盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液浓缩后硅胶柱层析(洗脱剂: DCM/MeOH (v/v) = 100/1-10/1), 得到红棕色固体57.0mg (产率: 75.00%)。LC-MS (ES-API): $m/z=558.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.27 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.70 (dd, $J=8.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.10 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.45 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 5.15-5.09 (m, 1H), 4.72 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 2H), 4.52 (dd, $J=9.0, 6.5\text{Hz}$, 2H), 4.17 (dd, $J=9.4, 3.8\text{Hz}$, 2H), 1.49-1.45 (m, 1H), 0.82-0.78 (m, 2H), 0.74-0.70 (m, 2H), 0.24 (s, 9H)。

[0430] 步骤3: 6-((3-环丙基丙-2-炔-1-基)氧基)-4-(6-(3-(4-乙炔基苯氧基)氮杂环丁-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0431] 10mL的单口瓶中依次加入6-((3-环丙基丙-2-炔-1-基)氧基)-4-(6-(3-(4-((三甲基硅烷基)乙炔基)苯氧基)氮杂环丁-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈 (57mg, 0.10mmol), K_2CO_3 (29mg, 0.21mmol) 和 MeOH (2mL), 室温搅拌反应2h。TLC显示反应完毕后浓缩除去甲醇。之后反应液中加水 (5mL), EA (15mL \times 2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (10mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液浓缩后硅胶柱层析(洗脱剂: DCM/MeOH (v/v) = 100/1-10/1), 得到黄白色固体25.0mg (产率: 50%)。LC-MS (ES-API): $m/z=486.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, $J=12.7\text{Hz}$, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.71 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.76 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.46 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 5.16-5.09 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.56-4.49 (m, 2H), 4.22-4.15 (m, 2H), 3.02 (s, 1H), 1.30-1.28 (m, 1H), 0.83-0.78 (m, 2H), 0.74-0.68 (m, 2H)。

[0432] 实施例14: 1-(5-(3-氰基-6-((2-羟基-2-甲基丁-3-炔-1-基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N-(6-乙炔基吡啶-3-基)氮杂环丁-3-甲酰胺



[0434] 5mL单口瓶中依次加入4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-羟基-2-甲基-4-(三甲基硅烷基)丁-3-炔-1-基)氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(实施例1步骤2, 20mg, 0.05mmol), N-

(6-乙炔基吡啶-3-基)氮杂环丁-3-甲酰胺二盐酸盐(中间体6,21mg,0.08mmol),加入DMSO(1.2mL)使其溶解,加入 K_2CO_3 (34mg,0.25mmol),DMAP(1mg,0.01mmol),90℃加热反应过夜。TLC显示反应完毕后反应液冷却至室温,加水(15mL),EA(30mL×2)萃取,有机相用饱和食盐水(15mL)洗涤,无水硫酸钠干燥后过滤,滤液浓缩后硅胶柱层析(洗脱剂:纯DCM-DCM/MeOH(v/v=10/1)),得到黄白色固体15.0mg(产率:59.00%)。LC-MS(ES-API):m/z=518.2[M+H]⁺; ¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ10.52(s,1H),8.74(dd,J=11.9,2.1Hz,2H),8.58(s,1H),8.32(d,J=2.0Hz,1H),8.12(dd,J=8.5,2.5Hz,1H),7.79(dd,J=8.6,2.4Hz,1H),7.54(d,J=8.5Hz,1H),7.31(d,J=2.0Hz,1H),6.55(d,J=8.6Hz,1H),4.26-4.21(m,3H),4.15(dd,J=7.9,6.1Hz,2H),4.06(s,2H),3.80-3.74(m,1H),3.38(s,1H),2.03-1.92(m,1H),1.48(s,3H)。

[0435] 生物学活性测试例:

[0436] 1、测试例1:本发明化合物对Ret wt、RET CCDC-6、Ret M918T、Ret V804L、Ret V804M激酶抑制活性测试实验目的:

[0437] 用HTRF方法测试系列化合物对Ret wt、RET CCDC-6、Ret M918T、Ret V804L、Ret V804M这6个激酶的抑制活性,并求出IC₅₀值。

[0438] 2、所用实验试剂及耗材如下:

[0439] 1)HTRF KinEASE-TK kit(Cisbio,62TKOPEC)

[0440] 2)Ret wt(Invitrogen,PV3082)

[0441] 3)VEGFR₂(invitrogeon,PV3660)

[0442] 4)CCDC6-RET(Signalchem,R02-19BG-10)

[0443] 5)Ret M918T(Signalchem,R02-12JG-10)

[0444] 6)Ret V804L(Signalchem,R02-12BG-10)

[0445] 7)Ret V804M(Signalchem,R02-12GG-10)

[0446] 8)MgCl₂(Sigma,M1028)

[0447] 9)ATP(Promega,V910B)

[0448] 10)DTT(Invitrogen,P2325)

[0449] 11)DMSO(Sigma,D8418)

[0450] 12)384-well plate,white,low volume,round-bottom(Greiner,784075)

[0451] 13)384-Well Polypropylene microplate,Clear,Flatt Bottom,Bar Code (Labcyte,P-05525-BC)

[0452] 14)96-well polypropylene plate(Nunc,249944)

[0453] 15)Plate shaker(Thermo,4625-1CECN/THZ Q)

[0454] 16)Centrifuge(Eppendorf,5810R)

[0455] 17)Envision 2104multi-label Reader(PerkinElmer,2104-10-1)

[0456] 18)Echo(Labcyte,550)

[0457] 3、实验步骤

[0458] 3.1制备1x激酶反应缓冲液:

[0459] 1倍体积的5x激酶反应缓冲液和4倍体积的水;5mM MgCl₂;1mM DTT;1mM MnCl₂。

[0460] 3.2用Echo 550反应板(784075,Greiner)每孔转移10nL稀释好的化合物;

- [0461] 3.3用封板膜封住反应板,1000g离心1分钟。
- [0462] 3.4用1x的激酶反应缓冲液配制准备2x激酶。
- [0463] 3.5向反应板中每孔加入5μL激酶(步骤3.4中配制)。用封板膜封住反应板1000g离心30秒,室温放置10分钟。
- [0464] 3.6用1X的激酶反应缓冲液配制4x TK-substrate-biotin和4x ATP,混匀,向反应板中加入5μLK-substrate-biotin/ATP混合液。
- [0465] 3.7用封板膜封住反应板1000g离心30秒,室温反应40分钟。
- [0466] 3.8用HTRF检测缓冲液配制4x Sa-XL 665(250nM)。
- [0467] 3.9每孔加入5μl Sa-XL 665和5μl TK-antibody-Cryptate,1000g离心30秒,室温反应1小时。
- [0468] 3.10用Envision 2104读615nm(Cryptate)和665nm(XL665)的荧光信号。
- [0469] 4、数据分析
- [0470] 4.1计算每孔的比率(Ratio_665/615nm)
- [0471] 4.2抑制率计算如下:

$$[0472] \quad \text{化合物抑制率}(\% \text{ inhibition}) = \left[1 - \frac{\text{Ratio}_{\text{化合物}} - \text{Ratio}_{\text{阳性对照}}}{\text{Ratio}_{\text{阴性对照}} - \text{Ratio}_{\text{阳性对照}}} \right] * 100\%$$

[0473] $\text{Ratio}_{\text{阳性对照}}$:所有阳性对照孔CEP-32496读值的平均值

[0474] $\text{Ratio}_{\text{阴性对照}}$:所有阴性对照孔DMSO孔读值的平均值+

[0475] 其中,CEP-32496的化学名称为:N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-异恶唑基]脲。

[0476] 4.3计算IC₅₀:

[0477] 利用以下非线性拟合公式来得到化合物的IC₅₀(半数抑制浓度):用Graphpad 6.0软件进行数据分析。

[0478] $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) \times \text{Hill Slope}))}$

[0479] X:化合物浓度log值 Y:抑制率(% inhibition)

[0480] 5、实验结果如表A所示:

[0481] 表A本发明化合物的激酶抑制活性

[0482]

实施例	IC ₅₀ (nM), Ret wt	IC ₅₀ (nM), Ret V804M
实施例1	0.25	1.1
实施例2	4.37	18.77
实施例3	1.58	4.72

[0483] 由表A可知,本发明化合物对Ret wt和Ret V804M激酶具有好的抑制效果;另外本发明其他化合物对Ret CCDC-6、Ret M918T、Ret V804L、Ret V804M激酶均具有好的抑制效果。

[0484] 测试例2:本发明化合物对BAF3-KIF5B-RET-WT细胞的细胞增殖抑制活性测试

[0485] 1、实验目的:

[0486] 采用CTG方法测试化合物在肿瘤细胞中的细胞增殖抑制活性,并计算半数抑制率

(IC₅₀)。

[0487] 2、所用实验试剂及供试品如下：

[0488] 1) CTG: CellTiter-Glo (Promega)

[0489] 2) RPMI-1640 培养基 (Gibco)

[0490] 3) FBS: 胎牛血清 (Gibco)

[0491] 4) DMSO (Sigma)

[0492] 5) 双抗: 青霉素和链霉素 (HyClone)

[0493] 6) 96 孔细胞培养板, 白壁不透底 (Corning)

[0494] 7) BAF3 细胞 (购自上海名劲生物)

[0495] 8) BAF3-KIF5B-RET-WT 细胞 (稳转细胞株, 广东东阳光药业有限公司药理部构建)

[0496] 3、实验步骤:

[0497] 1) 细胞接种

[0498] 收集处于指数生长期的细胞 BAF3 及 BAF3-KIF5B-RET-WT 并用 Vi-Cell XR 细胞计数仪进行活细胞计数。用 RPMI-1640 完全培养基 (89% RPMI-1640+10% FBS+1% 双抗) 将细胞悬液调整到相应浓度。每孔加 90 μ L 细胞悬液于 96-孔细胞培养板, BAF3 和 BAF3-KIF5B-RET-WT 细胞浓度分别为 2000 细胞/孔及 10000 细胞/孔。

[0499] 2) 加药处理

[0500] a 工作液配置: 用 DMSO 溶解各供试化合物使成终浓度为 10mM 储存液。用储存液和 RPMI-1640 完全培养基将储存液 100 倍稀释, 再进行 3 倍梯度稀释 9 次, 共得到 10 个浓度的工作液, 每个溶液的 DMSO 终浓度为 0.1%。

[0501] b 细胞加药: 待细胞孵育过夜后, 依次加入 10 μ L 上述 10 个浓度的工作液, 置于 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 培养箱中孵育 72 小时; 同时设立不加化合物的阴性对照。

[0502] 3) 读板检测

[0503] 药物处理 72 小时后, 按照 CTG 操作说明, 每孔加入 50 μ L (1/2 培养体积) 预先融化并平衡到室温的 CTG 溶液, 用微孔板震荡器混匀 2 分钟, 于室温放置 10 分钟后用多功能酶标仪测定荧光信号值。

[0504] 4) 数据分析

[0505] 细胞存活率%: $V_{\text{sample}}/V_{\text{vehicle control}} \times 100\%$ 。其中 V_{sample} 为药物处理组的读数, $V_{\text{vehicle control}}$ 为溶剂对照组的平均值。应用 GraphPad Prism 5.0 软件, 使用非线性回归模型绘制 S 型剂量-存活率曲线并计算 IC₅₀ 值, 实验结果如表 B 所示。

[0506] 表 B 本发明化合物对 BAF3-KIF5B-RET-WT 细胞增殖抑制活性实验结果

[0507]

实施例	IC ₅₀ (nM), BAF3-KIF5B-RET-WT
实施例4	117.3
实施例5	28.43
实施例6	129.59
实施例7	225.29

[0508] 由表 B 可知, 本发明化合物对 BAF3-KIF5B-RET-WT 细胞的细胞增殖也具有好的抑制效果。

[0509] 在本说明书的描述中, 参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“一些实施方案”、

“示例”、“具体示例”或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中,对上述术语的示意性表述不一定指的是相同的实施例或示例。而且,描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任何的一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外,在不相互矛盾的情况下,本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例、实施方案或示例以及不同实施例、实施方案或示例的特征进行结合和组合。

[0510] 尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例,可以理解的是,上述实施例是示例性的,不能理解为对本发明的限制,本领域的普通技术人员在不脱离本发明的原理和宗旨的情况下在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型,本发明的范围由权利要求及其等同物限定。