



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112574236 B

(45) 授权公告日 2024. 08. 09

(21) 申请号 202011034764.4

A61P 35/00 (2006.01)

(22) 申请日 2020.09.27

A61P 1/00 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 112574236 A

(56) 对比文件

CN 108349969 A, 2018.07.31

CN 110177786 A, 2019.08.27

(43) 申请公布日 2021.03.30

WO 2018071447 A1, 2018.04.19

(66) 本国优先权数据

201910930379.9 2019.09.29 CN

审查员 吴铁生

(73) 专利权人 广东东阳光药业股份有限公司

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 寇玉辉

胡扬校 何锦

(51) Int. Cl.

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

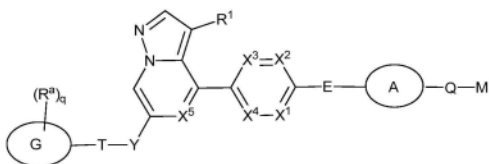
权利要求书17页 说明书122页

(54) 发明名称

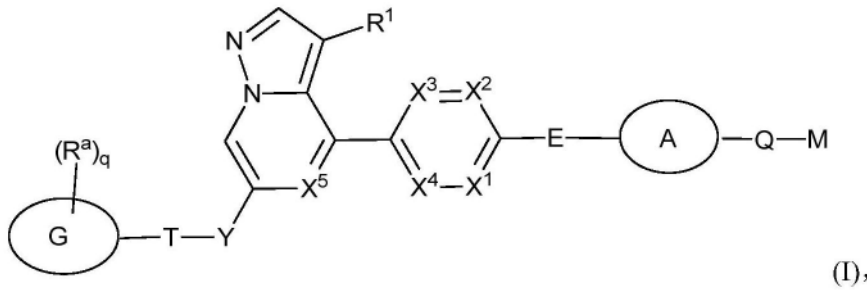
一种RET抑制剂、其药物组合物及其用途

(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、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,本发明还涉及包含所述这些化合物的药物组合物、以及所述这些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 预防可用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。



1. 一种化合物, 其为式 (I) 所述化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐:



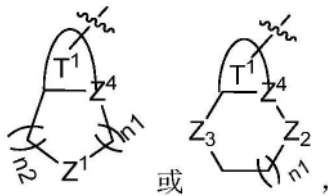
其中,

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

Y为O;

T是一个键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚烷基-O-或 C_{1-6} 亚烷基-NH-;

环G为以下子结构式:



其中,

T^1 为3-6元碳单环或3-6元杂单环;

Z^4 为CH或N;

Z^1 为NH、O、S或 CH_2 ;

各 Z^2 和 Z^3 独立地为O或NH;

各 n_1 独立地为0、1或2;

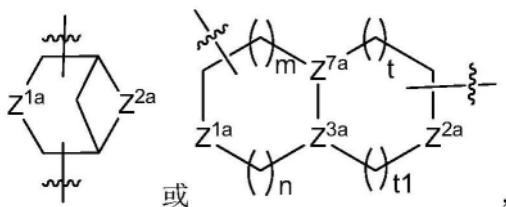
n_2 为0、1或2;

q为0、1、2、3或4;

R^a 为D、OH、 NH_2 、F、Cl、Br、I、CN、 NR^5R^6 、 $-NR^6C(=O)R^7$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基或 C_{1-6} 羟基烷氧基;

E为一个键;

环A为以下子结构式:



其中, Z^{1a} 和 Z^{2a} 各独立地为 CH_2 或NH;

各 Z^{3a} 和 Z^{7a} 独立地为CH或N;

各m和t独立地为0、1或2;

甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基、2-羟基丙基、2-羟基-2-甲基丙基、2-羟基乙氧基或1-羟基乙氧基；

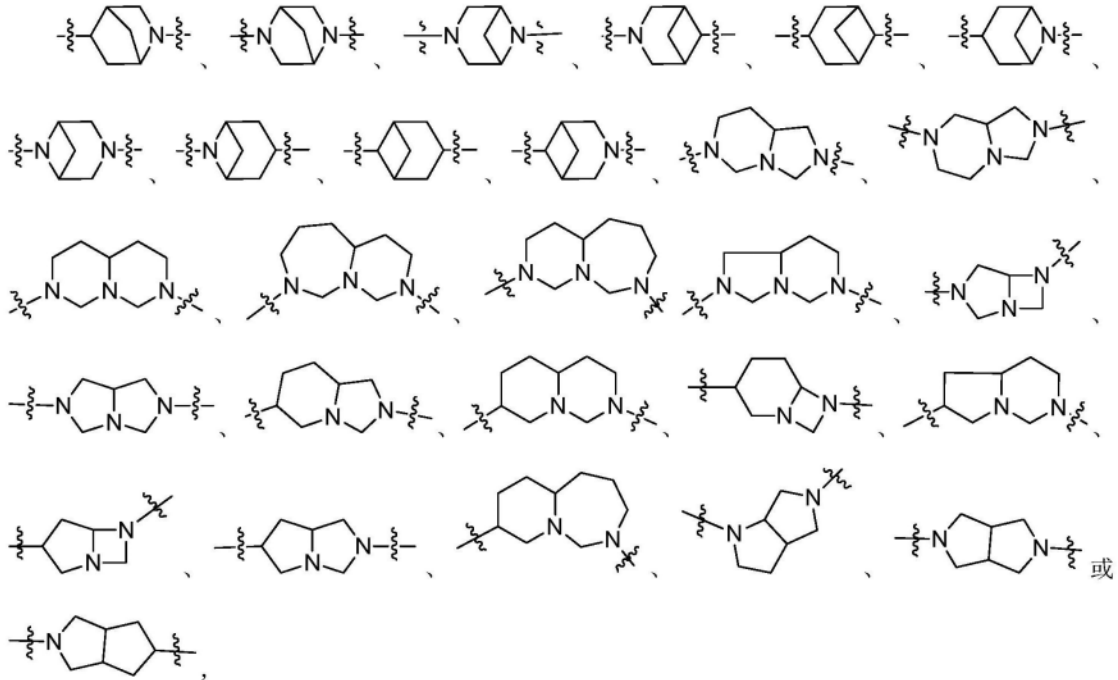
R⁵为H、D、甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基；

R⁶为H、D、甲基、乙基、正丙基或正丁基；

R⁷为OH、甲基、乙基、异丙基或叔丁基。

4. 根据权利要求1所述的化合物, 其中,

环A为以下子结构式:

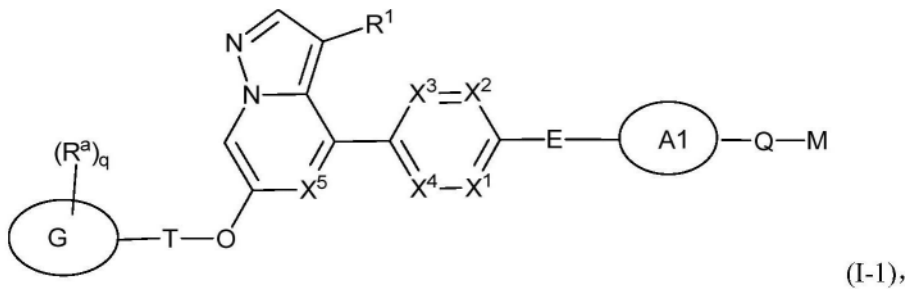


其中环A的各子结构式独立任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、OH、氧代、NH₂、NHCH₃、甲基、乙基、正丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、CF₃、羟甲基或2-羟基乙基的取代基所取代。

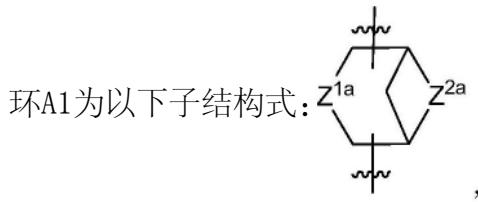
5. 根据权利要求1所述的化合物, 其中,

M为吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、恶唑基、异恶唑基、吡嗪基或苯基; 且M任选地被1、2、3或4个选自D、F、Cl、CN、OH、CF₃、CHCl₂、CHF₂、CH₂F、CF₃CH₂、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、苯基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、环丙基和环己基的取代基所取代。

6. 权利要求1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、互变异构体或药学上可接受的盐,



其中,

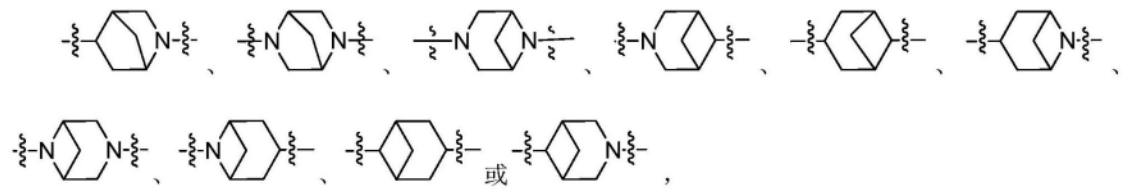


其中,各Z^{1a}和Z^{2a}独立地为CH₂或NH;

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、NR⁵R⁶、R⁵ (C=O) NR⁶-、氨基C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基或C₁₋₄羟基烷基的取代基所取代。

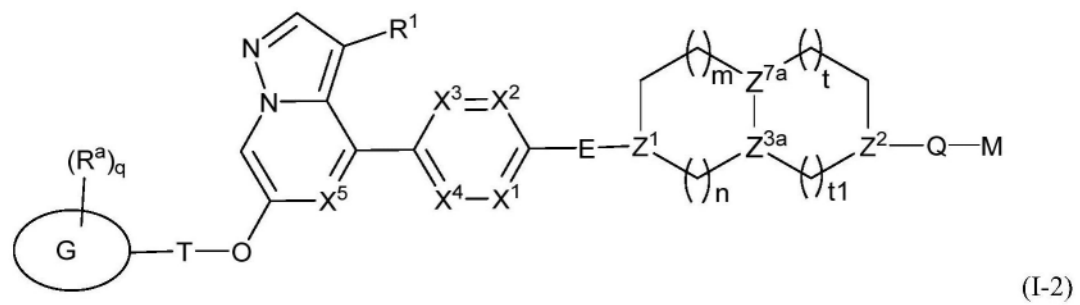
7. 根据权利要求6所述的化合物,其中,

环A1为子结构式:



其中,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、NH₂、NHCH₃、CH₃ (C=O)NH-、甲基、乙基、正丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、CF₃、羟基甲基或2-羟基乙基的取代基所取代。

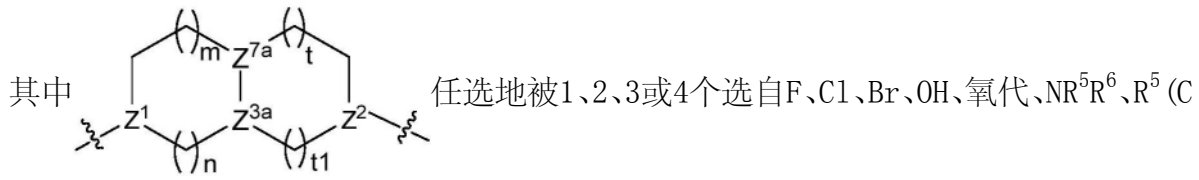
8. 权利要求1所述的化合物具有式(I-2)的结构,或式(I-2)结构的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,



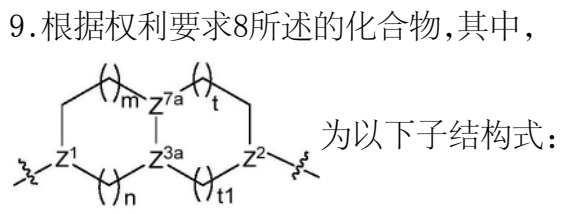
其中,各Z^{3a}和Z^{7a}独立地为CH或N;

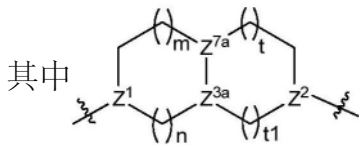
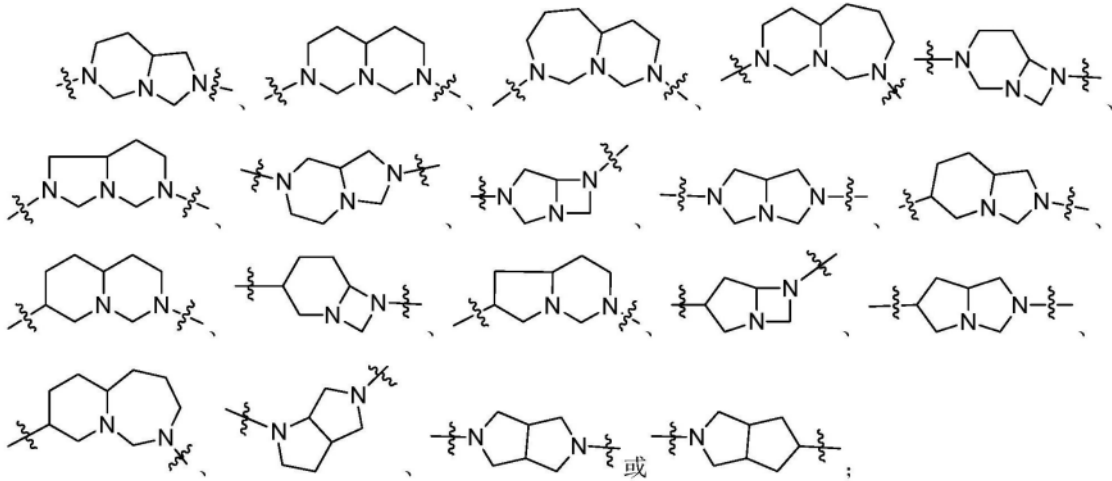
各m和t独立地为0、1或2;

各n和t1独立地为0或1;



9. 根据权利要求8所述的化合物,其中,

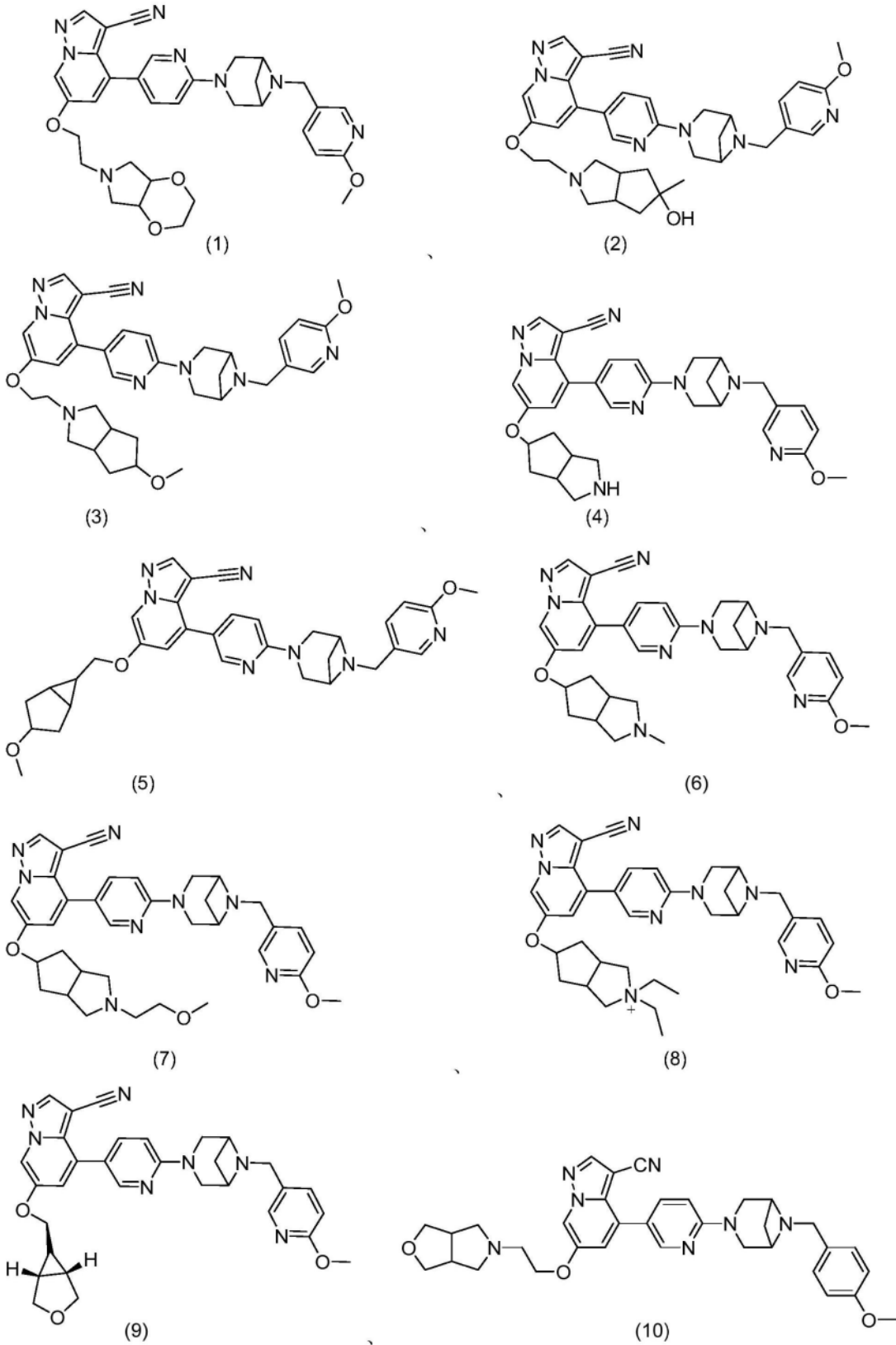


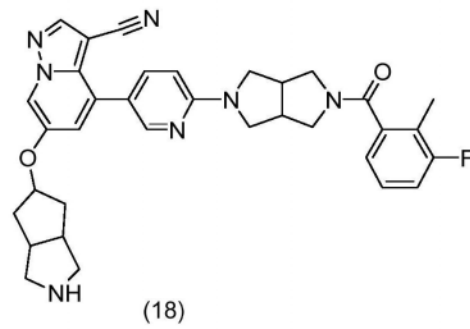
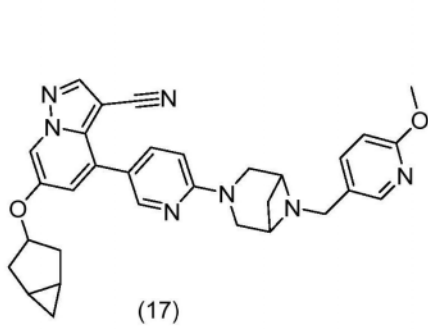
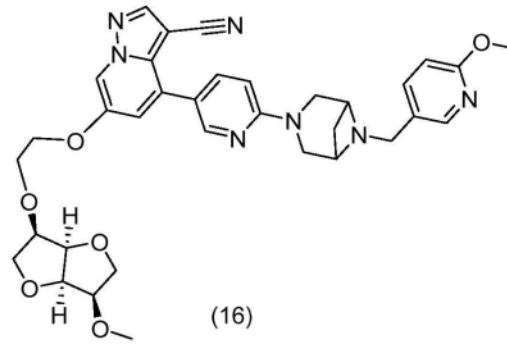
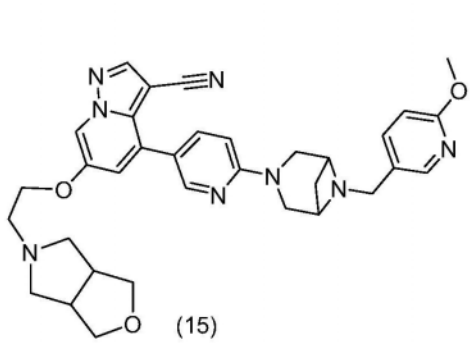
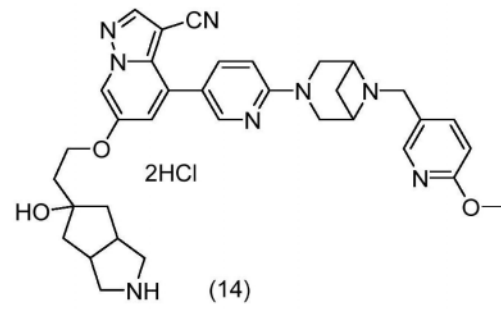
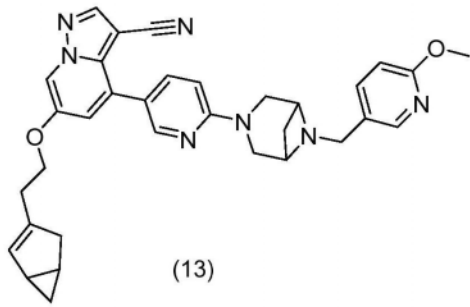
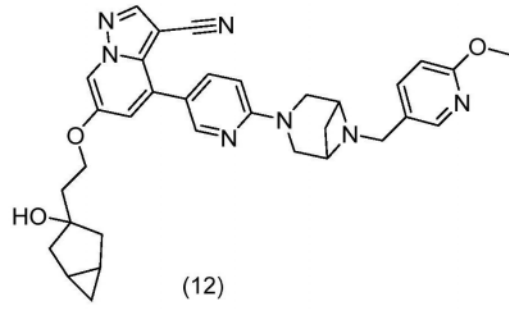
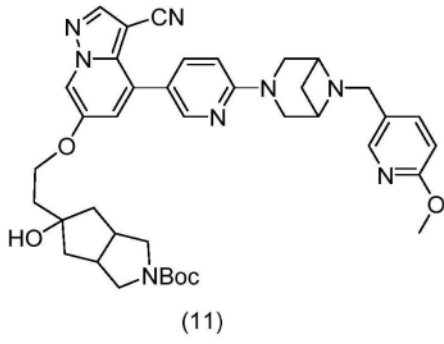


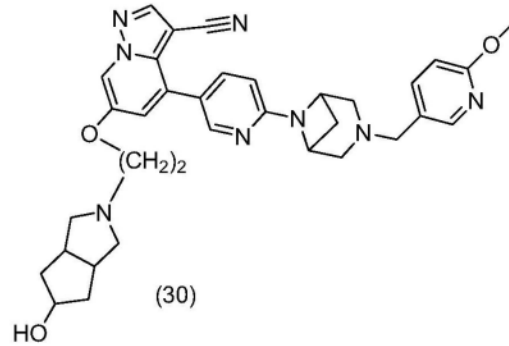
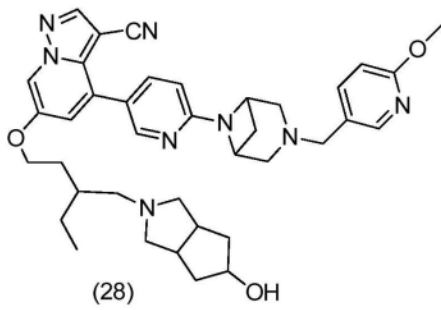
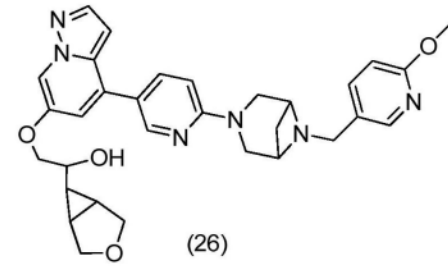
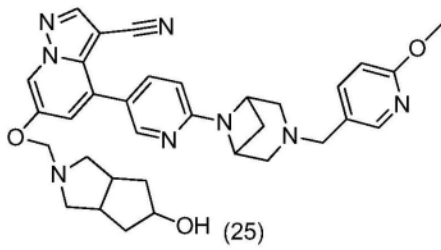
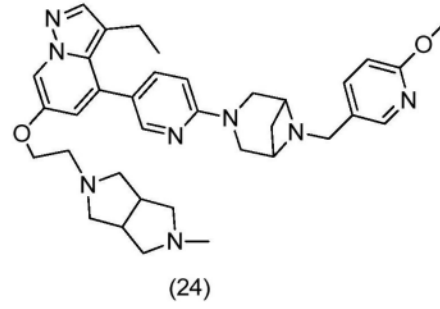
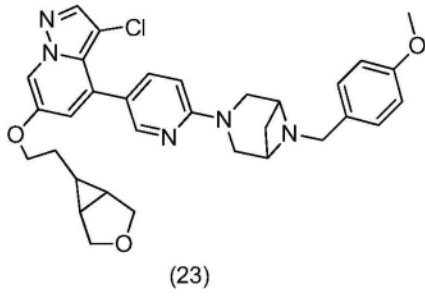
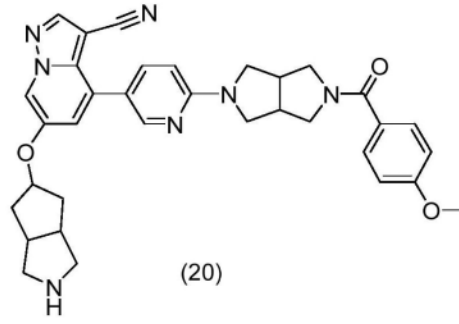
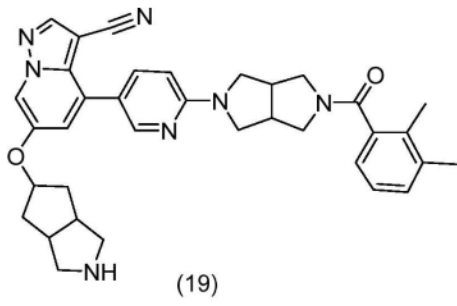
其中 的各子结构式独立任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、OH、氧

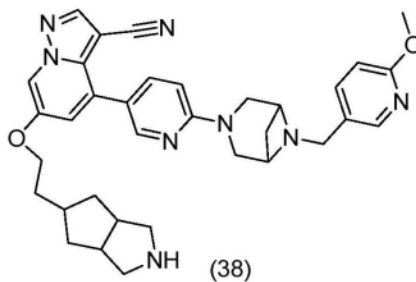
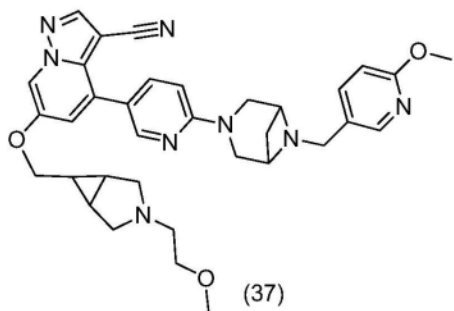
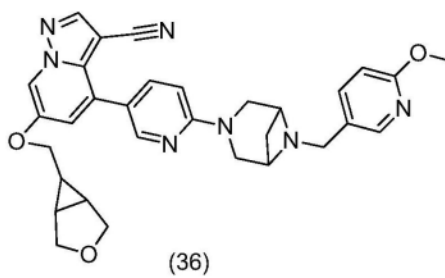
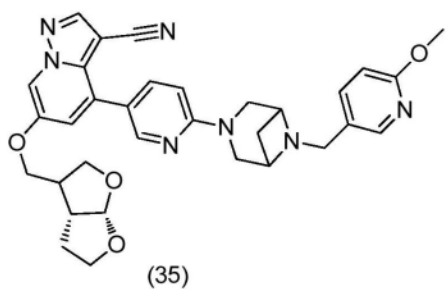
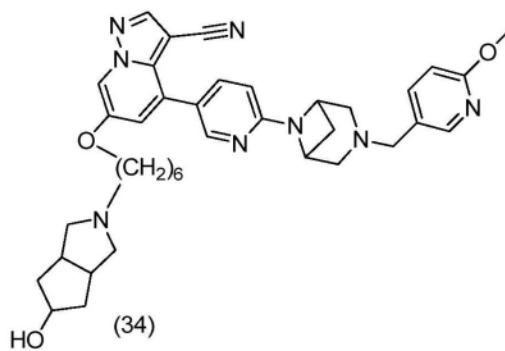
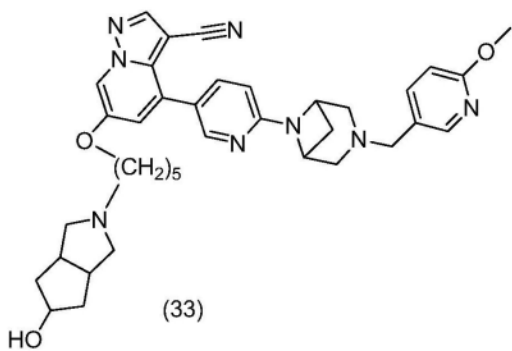
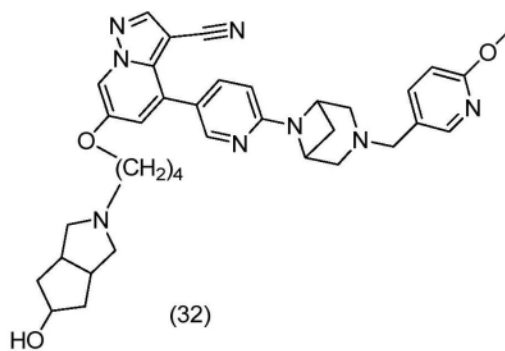
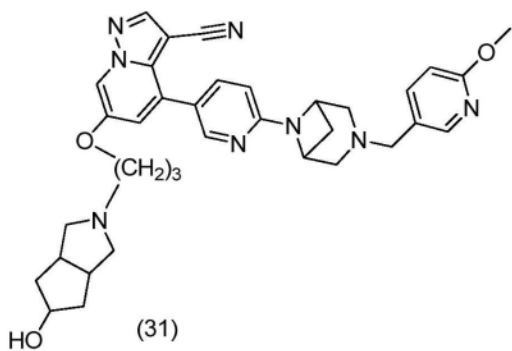
代、 NH_2 、 NHCH_3 、 CH_3 (C=O)NH-、甲基、乙基、正丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、 CF_3 、羟基甲基或2-羟基乙基的取代基所取代。

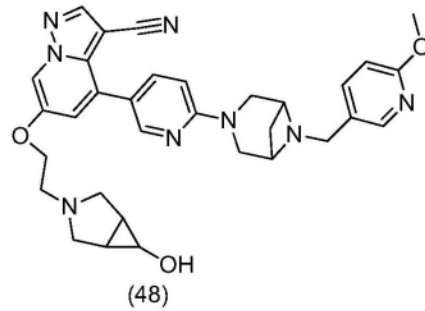
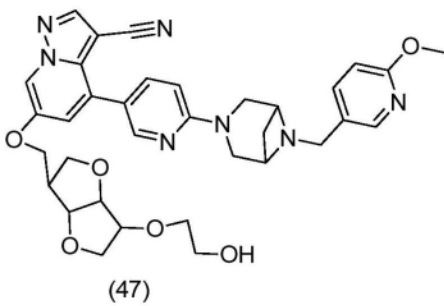
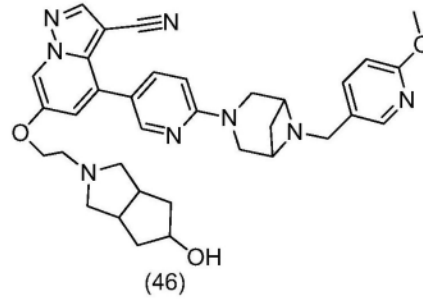
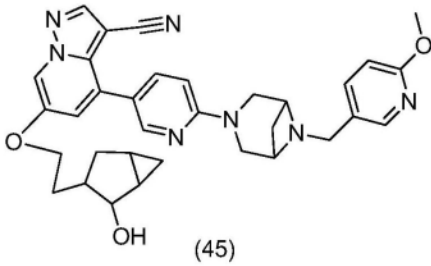
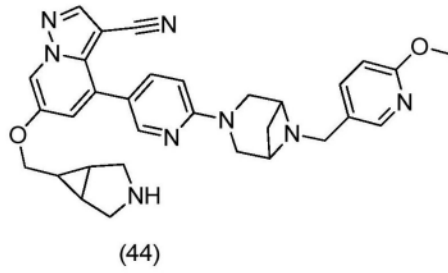
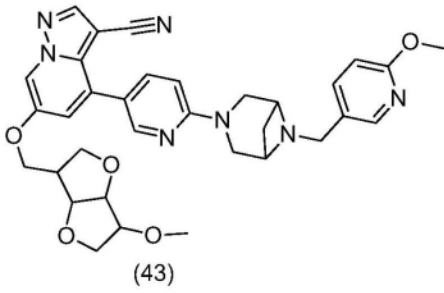
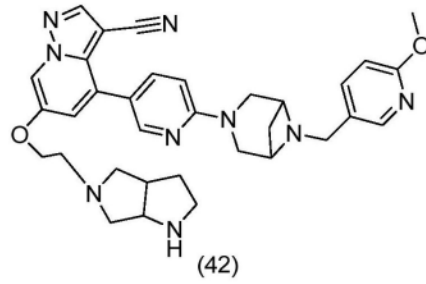
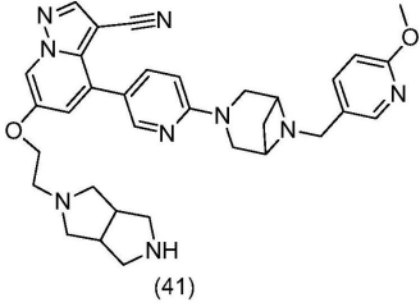
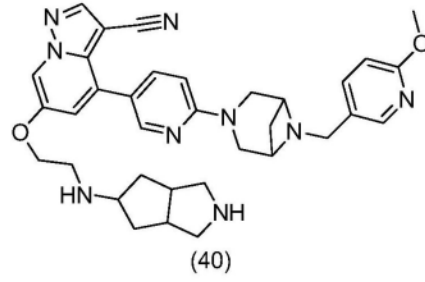
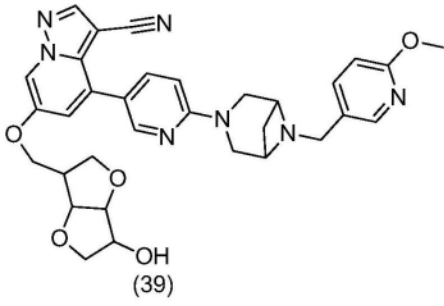
10. 权利要求1所述的化合物具有以下结构之一,或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,

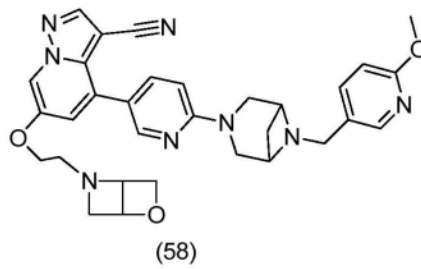
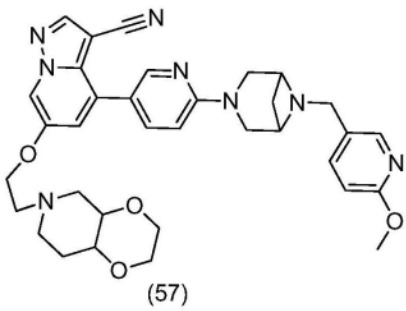
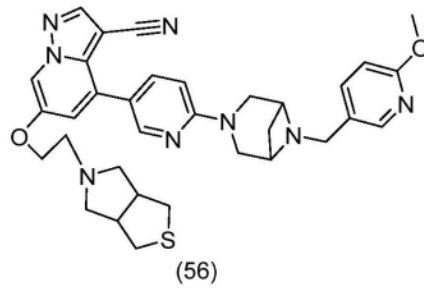
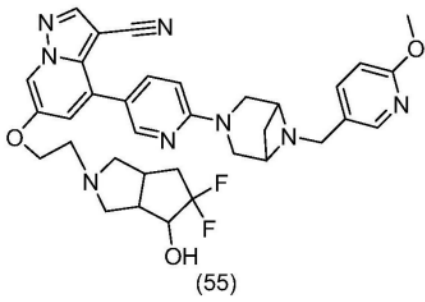
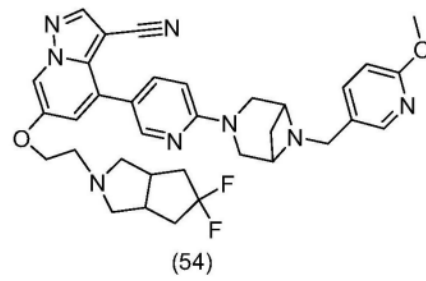
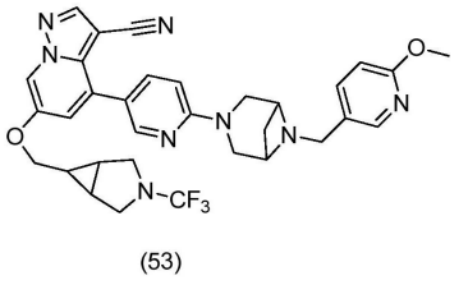
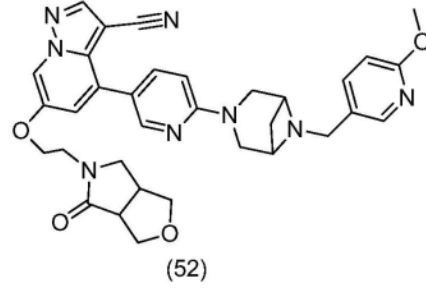
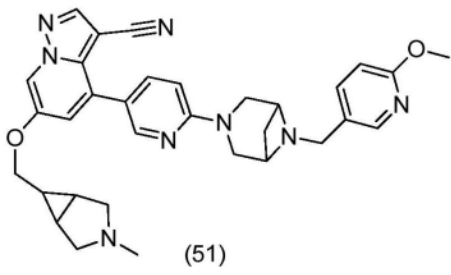
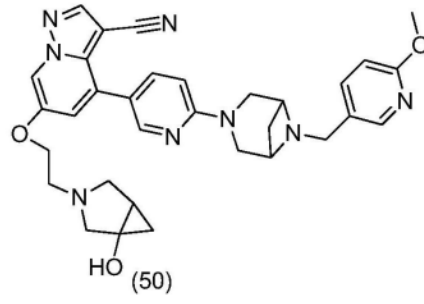
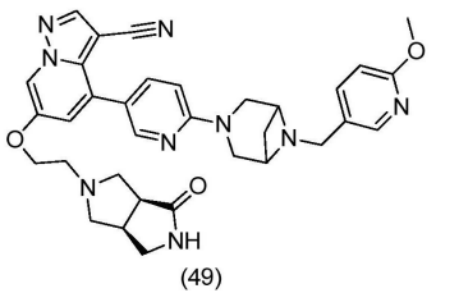


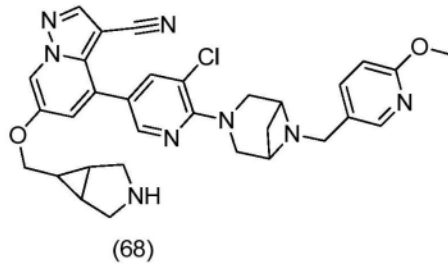
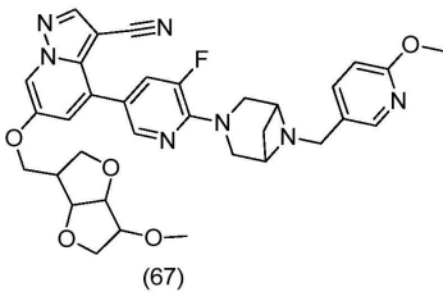
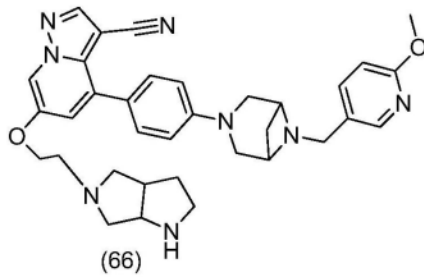
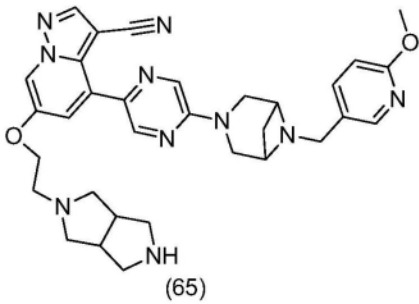
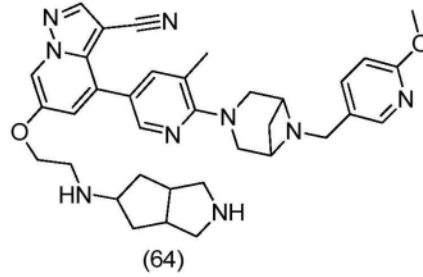
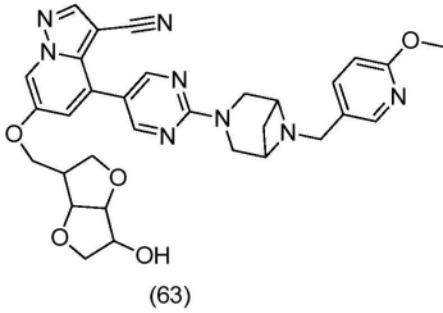
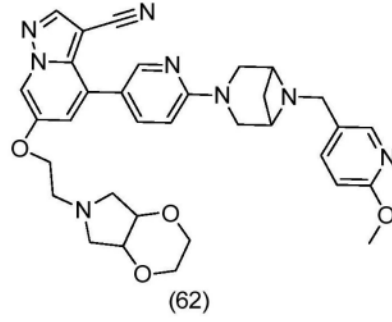
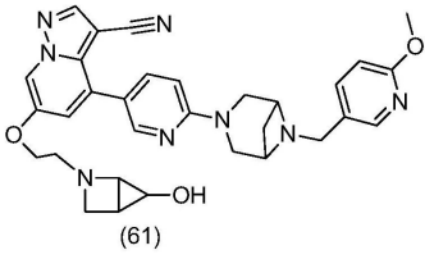
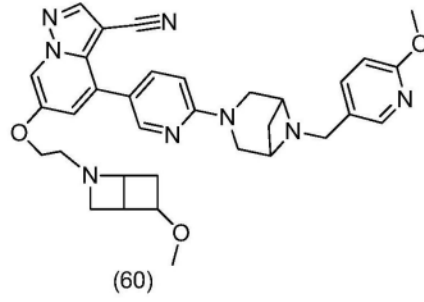
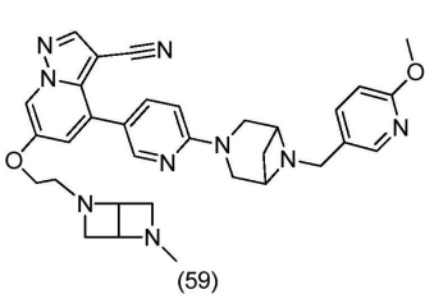


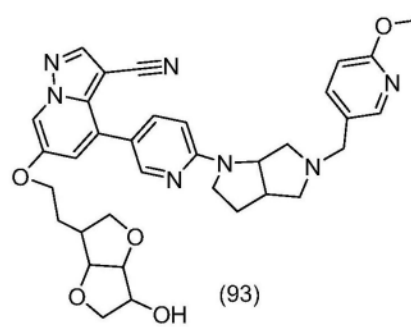
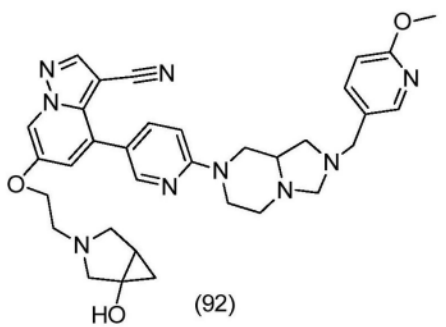
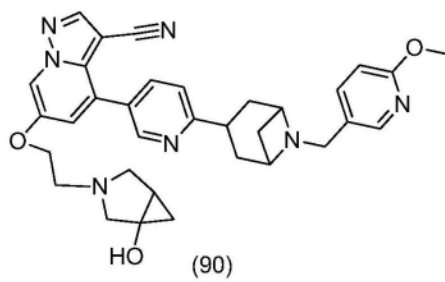
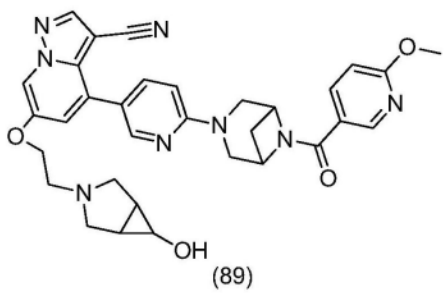
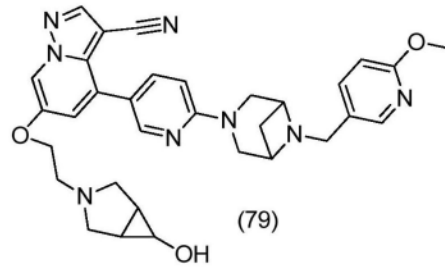
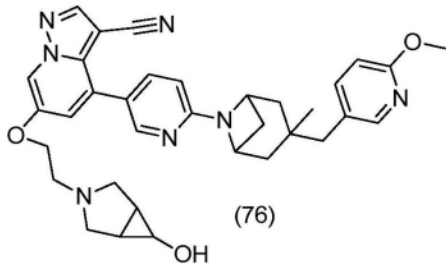
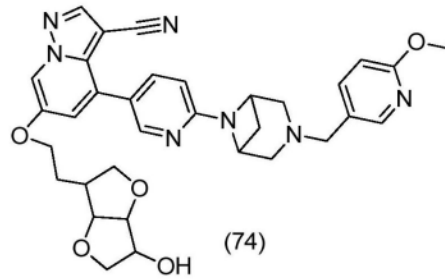
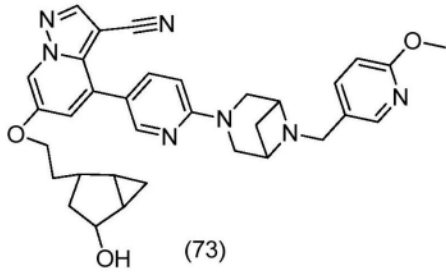
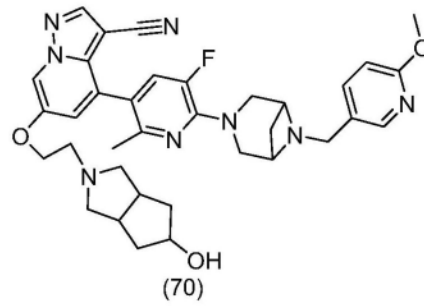
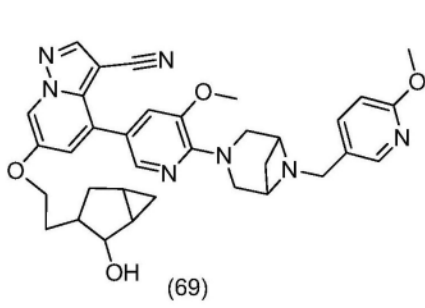


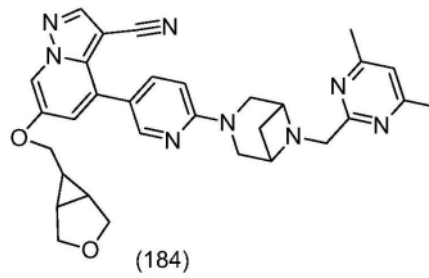
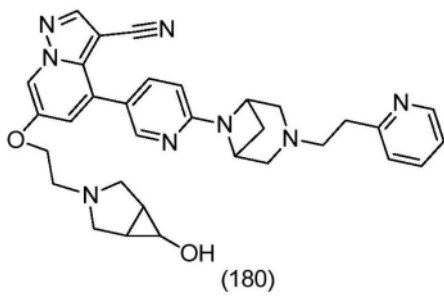
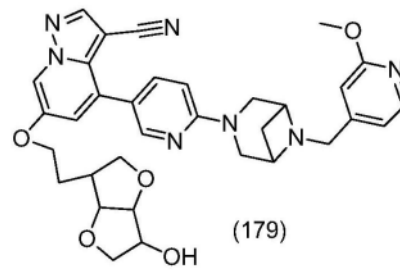
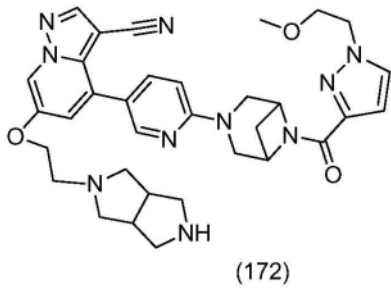
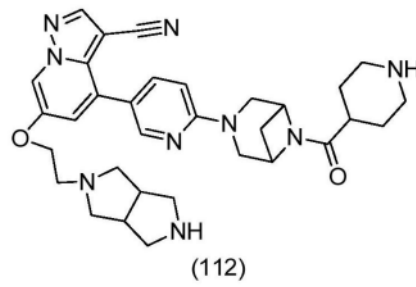
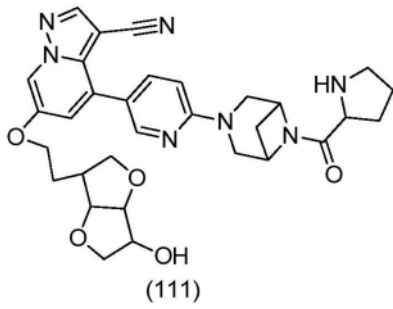
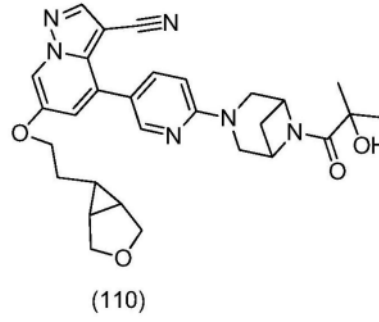
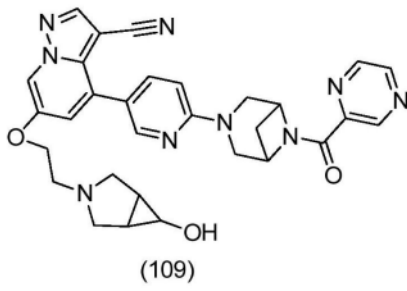
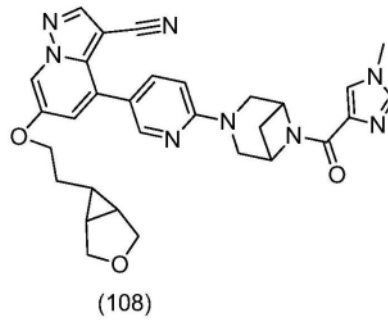
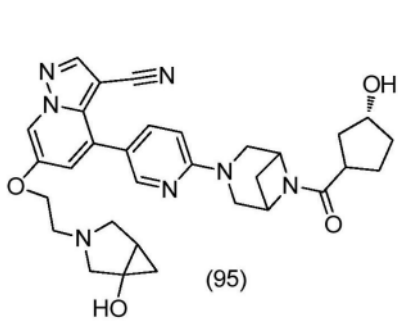


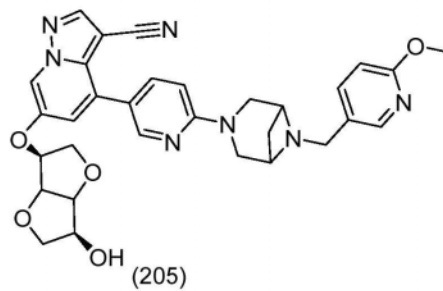
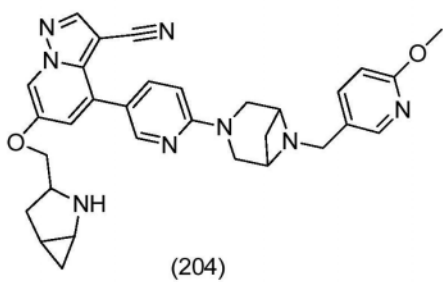
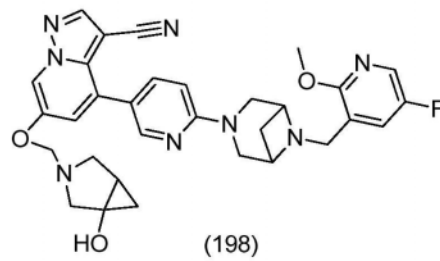
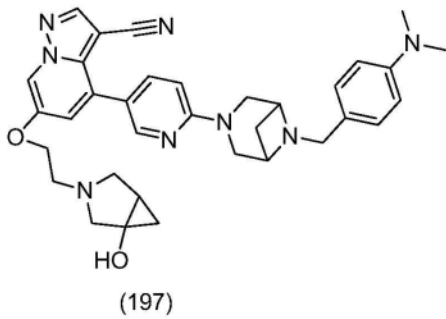
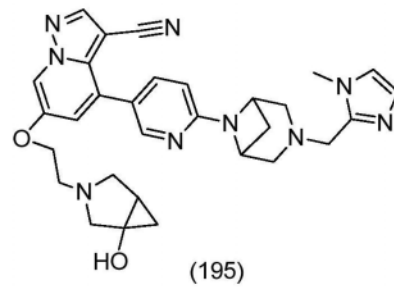
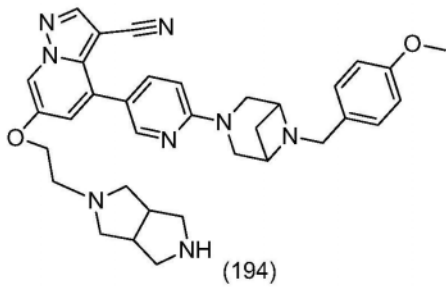
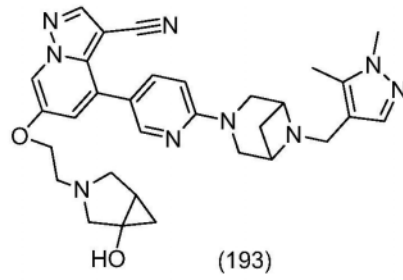
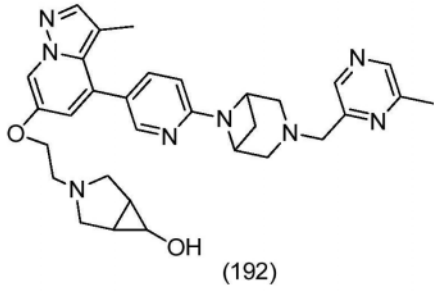
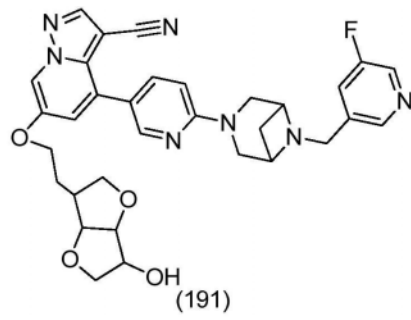
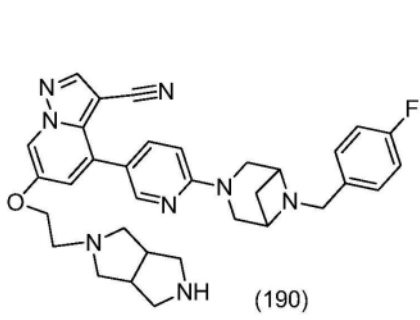


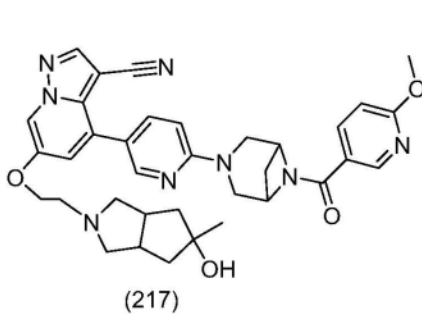
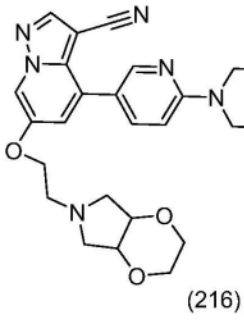
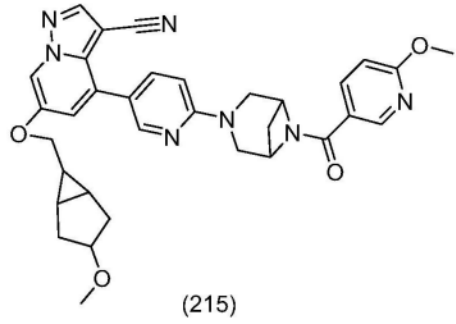
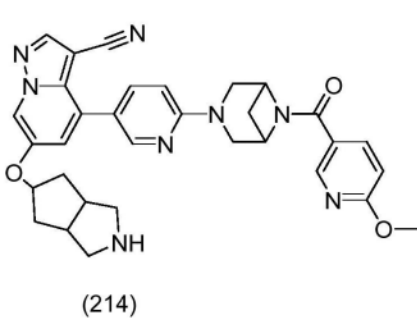
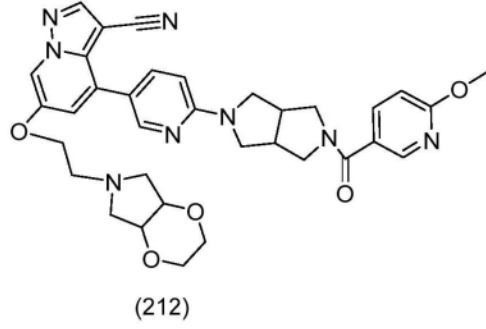
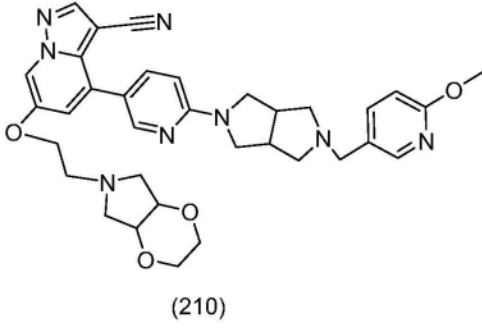
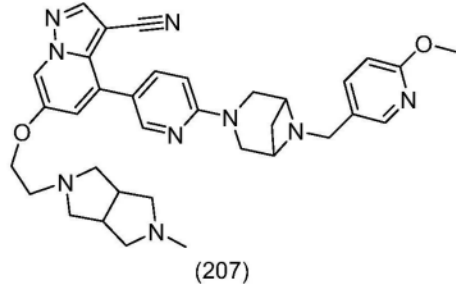
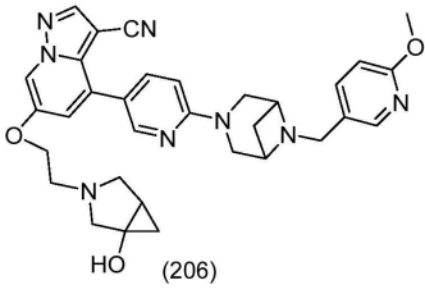


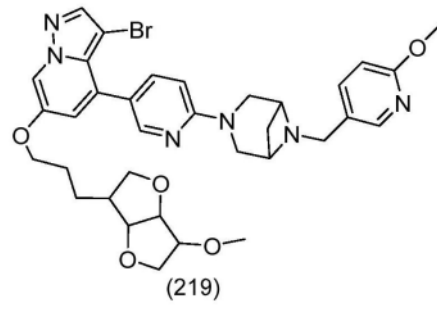
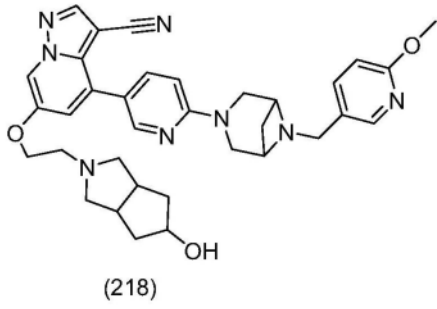




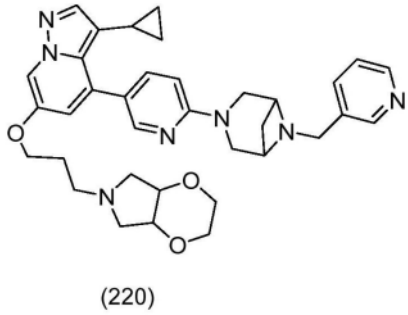








或



11. 一种药物组合物, 包含权利要求1-10任意一项所述的化合物, 和药学上可接受的辅料。

12. 权利要求1-10任意一项所述的化合物或权利要求11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。

13. 根据权利要求12所述的用途, 其中, 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。

一种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] 转染重排(Re-arranged during transfection,RET)是属于钙黏蛋白超家族的受体酪氨酸激酶之一,其激活涉及细胞增殖和存活的多个下游途径。

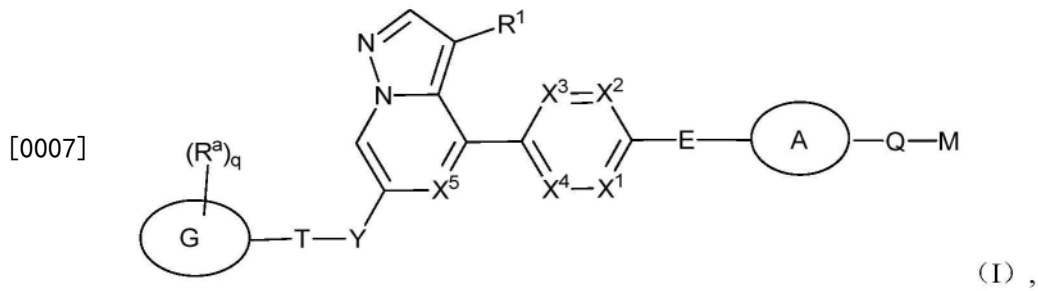
[0003] 据报道RET基因产生异常(点突变、染色体易位、染色体逆位、基因扩增)的结果涉及癌化。RET融合蛋白与若干癌症有关,包括乳头状甲状腺癌和非小细胞肺癌。RET融合蛋白鉴定为某些癌症的驱动因素,这推动了使用具有RET抑制活性的多激酶抑制剂来治疗其肿瘤表达RET融合蛋白的患者。据报道索拉非尼(Sorafenib)、舒尼替尼、凡德他尼、普纳替尼等多激酶抑制剂对表达KIF5B-RET的细胞株表现出细胞增殖抑制作用(J Clin Oncol 30, 2012, suppl; Abstract no:7510)。另外,据报道多激酶抑制剂卡博替尼对两名RET融合基因阳性的非小细胞肺癌患者表现出部分疗效(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。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、溶解性等的优良特性,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、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,



[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是一个键、亚烷基、亚烷基-O-或亚烷基-NH-,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 、烷基、羟基烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、烷氧基、芳基、杂芳基或烷基氨基的取代基所取代;

[0012] 环G为并碳环基或并杂环基;

[0013] q为0、1、2、3或4;

[0014] R^a 为D、OH、 NH_2 、F、Cl、Br、I、CN、 NR^5R^6 、 OR^7 、 $-NR^6C(=O)R^7$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、氧代、烷基、烷氧基、环烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、羟基烷基或羟基烷氧基;

[0015] E为一个键、 $-NR^6-$ 、或 $-O-$;

[0016] 环A为亚桥环基、亚并环基或亚螺环基,且环A任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、OH、氧代、 NR^5R^6 、 $R^5C(=O)NR^6-$ 、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、烷氧基烷基、亚环烷基和亚杂环烷基的取代基所取代;

[0017] Q为一个键、 $-(CR^2R^3)_tO-$ 、 $-(CR^2R^3)_f-$ 、 $-(CR^2R^3)_t-NR^6-$ 、 $-(C=O)(CR^2R^3)_t-$ 、 $-(C=O)(CR^2R^3)_t-(S=O)_2(CR^2R^3)_f-$ 、 $-(C=O)(CR^2R^3)_t-NR^6(CR^2R^3)_f-$ 、 $-(C=O)(CR^2R^3)_t-O(CR^2R^3)_f-$ 、 $-(C=O)NR^6O(CR^2R^3)_f-$ 、 $-(S=O)_2-NR^6-(CR^2R^3)_t-$ 、 $-(CR^2R^3)_f-(C=O)-$ 、 $-(CR^2R^3)_t-(C=O)-NR^6-(CR^2R^3)_t-$ 、 $-(S=O)_2(CR^2R^3)_t-$ 、 $-(CR^2R^3)_f-(S=O)_2(CR^2R^3)_t-$ 、 $-(S=O)_2O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-(C=O)NR^6-$ 或 $-NR^6(C=O)-$;

[0018] 各f独立地为1、2、3或4;

[0019] 各t独立地为0、1、2、3或4;

[0020] M为H、D、杂芳基、芳基、环烷基或杂环基,且M任选地被1、2、3或4个选自D、F、Cl、CN、OH、 NR^5R^6 、 OR^7 、烷基、卤代烷基、羟基烷基、卤代烷氧基、芳基、烷氧基烷基、氧代、烷基酰基、杂环基和环烷基的取代基所取代;

[0021] 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;

[0022] 各 R^2 和 R^3 独立地为OH、F、H、D、CN、Cl、Br、 NH_2 、羟基烷基、烷基、烷基氨基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、卤代烷基、环烷基烷基、芳基或杂芳基;

[0023] 或, R^2 、 R^3 和与之相连的同一个碳原子形成碳环或杂环;

[0024] R^4 为H、D、F、Cl、Br、烷基或烷氧基,其中所述的烷基和烷氧基各独立任选地被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;

[0025] R^5 为H、D、烷基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述的烷基、碳环基、杂环基、

芳基和杂芳基各独立任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、OH、NH₂、烷基氨基、烷基、烷基磺酰基、烷氧基、芳基和杂芳基的取代基所取代；

[0026] R⁶为H、D、烷基或烷氧基烷基，其中所述烷基和烷氧基烷基各独立任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、CN、NH₂、OH和NO₂的取代基所取代；

[0027] R⁷为OH、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。

[0028] 在一些实施方案中，T是一个键、C₁₋₆亚烷基、C₁₋₆亚烷基-0-或C₁₋₆亚烷基-NH-，且T任选地被1、2、3或4个选自D、OH、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₇环烷基、3-7元杂环基、C₁₋₆烷氧基、C₆₋₁₀芳基、5-12元杂芳基和C₁₋₆烷基氨基的取代基所取代。

[0029] 在一些实施方案中，T是一个键、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-、-(CH₂)₆-、-(CH₂)₂-0-或-(CH₂)₂-NH-，且所述T任选地被1、2、3或4个选自D、OH、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、CF₃、CHF₂、CHCl₂、甲基、乙基、丙基、2-羟基乙基、1-羟基乙基、环丙基、环丁基、环戊基、吡咯烷基、哌啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂环丁烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、苯基、甲氨基和二甲氨基的取代基所取代。

[0030] 在一些实施方案中，

[0031] 环G为4-12元并碳环基或4-12元并杂环基；

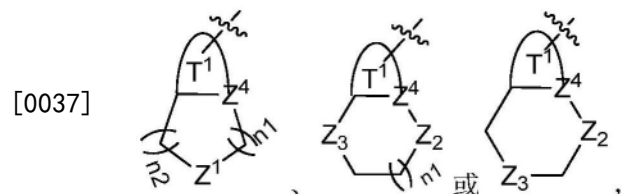
[0032] R^a为D、OH、NH₂、F、Cl、Br、I、CN、NR⁵R⁶、OR⁷、-NR⁶C(=O)R⁷、-S(=O)₂R⁷、-S(=O)R⁷、-C(=O)R⁷、-C(=O)OR⁷、氧代、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆羟基烷基或C₁₋₆羟基烷氧基；

[0033] R⁵为H、D、C₁₋₆烷基、3-12元碳环基、3-12元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基，其中所述的C₁₋₆烷基、3-12元碳环基、3-12元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各独立任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、OH、NH₂、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆芳基和5-10元杂芳基的取代基所取代；

[0034] R⁶为H、D、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基，其中所述C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基各独立任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、CN、NH₂、OH和NO₂的取代基所取代；

[0035] R⁷为OH、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基。

[0036] 在一些实施方案中，环G为以下子结构式：



[0038] 其中，

[0039] T¹为3-6元碳单环或3-6元杂单环；

[0040] Z⁴为CH或N；

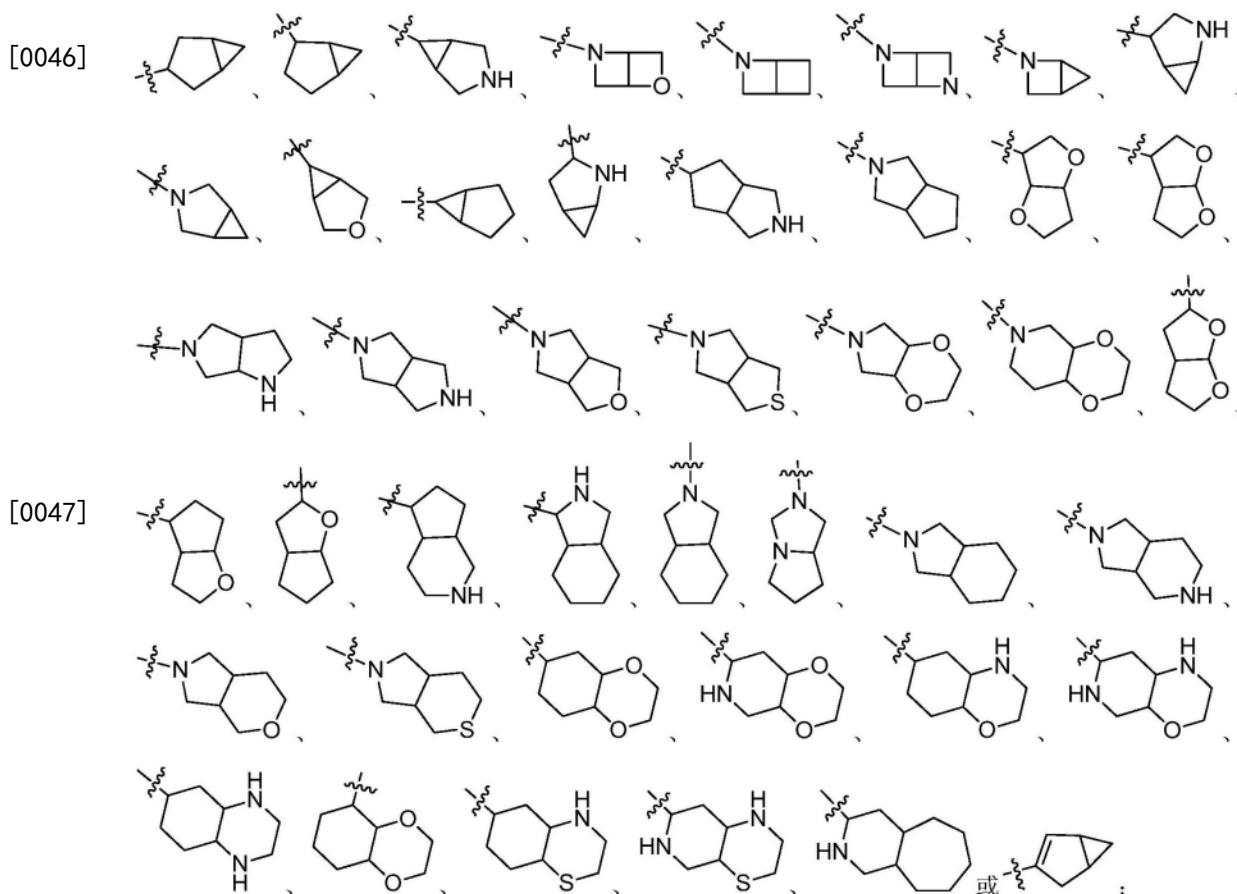
[0041] Z¹为NH、O、S或CH₂；

[0042] 各Z²和Z³独立地为O、S或NH；

[0043] 各n₁独立地为0、1或2；

[0044] n₂为0、1、2或3。

[0045] 在一些实施方案中，环G为以下子结构式：



[0048] R^a 为D、OH、 NH_2 、F、 CF_3 、 $CHCl_2$ 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3CH_2 、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、氧代、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环戊基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙基、羟基甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基、2-羟基丙基、2-羟基-2-甲基丙基、2-羟基乙氧基或1-羟基乙氧基；

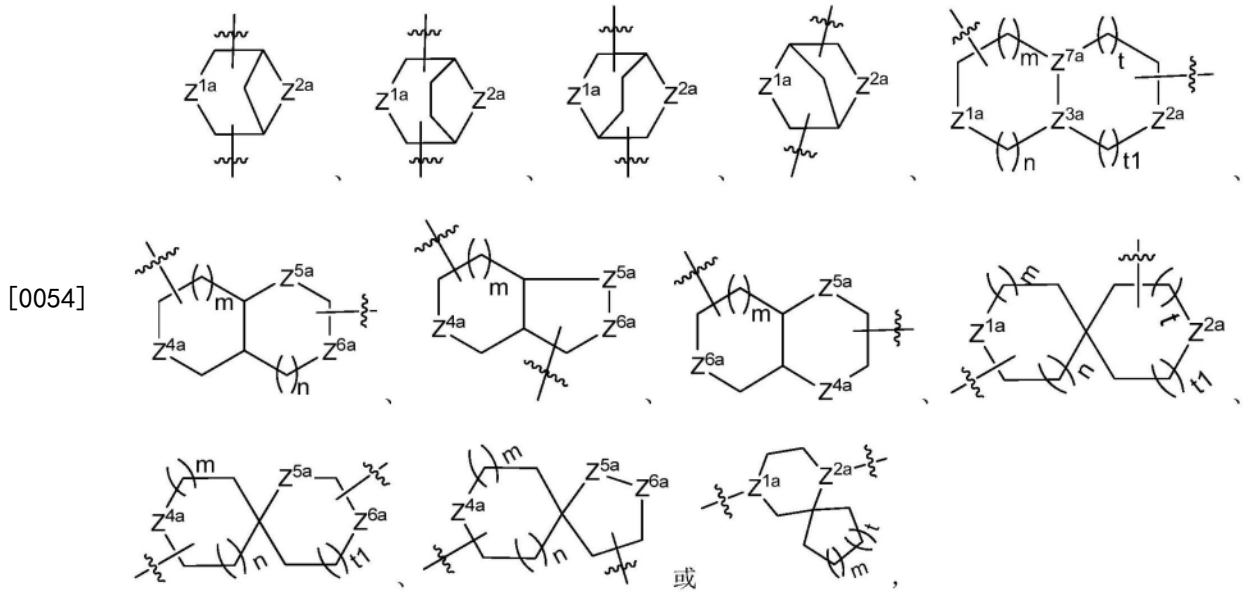
[0049] R^5 为H、D、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、环丙基、环戊基、吡咯烷基、苯基或吡唑基；其中所述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、环丙基、环戊基、吡咯烷基、苯基和吡唑基各自独立任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、OH、 NH_2 、甲基、 $-S(=O)_2CH_3$ 、甲氧基、乙氧基和苯基的取代基所取代；

[0050] R^6 为H、D、甲基、乙基、正丙基、正丁基、甲氧基甲基、乙氧基甲基或甲氧基乙基，其中所述甲基、乙基、正丙基、正丁基、甲氧基甲基、乙氧基甲基和甲氧基乙基各独立任选地被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；

[0051] R^7 为OH、甲基、乙基、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、甲基、异丙基、叔丁基、环丙基或苯基。

[0052] 在一些实施方案中，环A为5-12元亚桥环基、5-12元亚并环基或5-12元亚螺环基，且A任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、OH、氧代、 NR^5R^6 、 $R^5(C=O)NR^6$ 、氨基 C_{1-6} 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、 C_{3-6} 亚环烷基和3-6元亚杂环烷基的取代基所取代。

[0053] 在一些实施方案中，环A为以下子结构式：



[0055] 其中, Z^{1a}和Z^{2a}各独立地为CH₂或NH;

[0056] 各Z^{3a}和Z^{7a}独立地为CH或N;

[0057] Z^{4a}为O、S或NH;

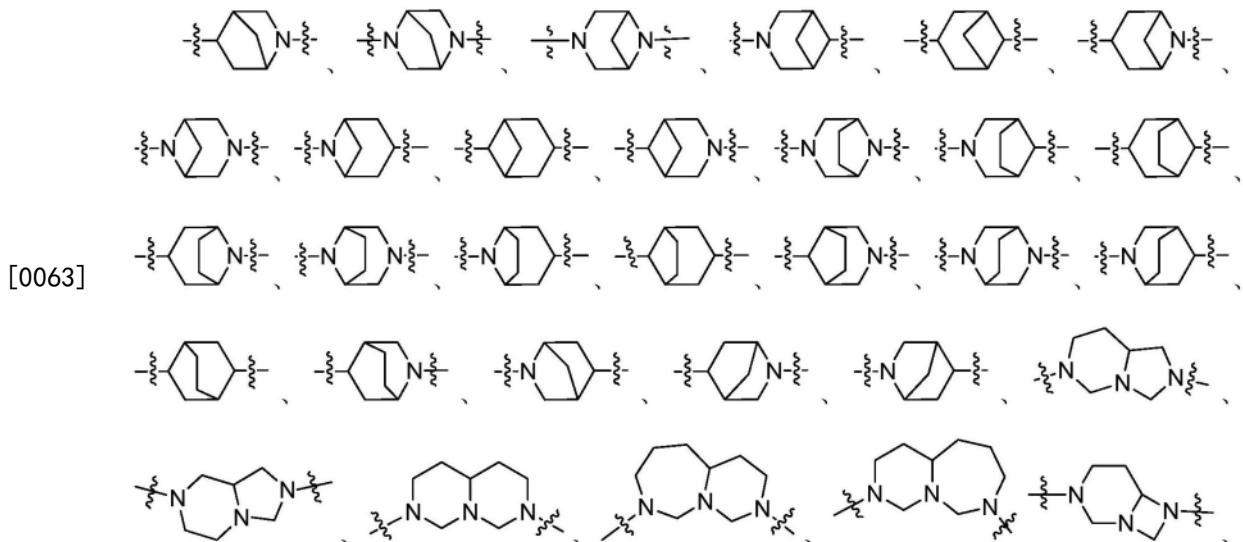
[0058] 各Z^{5a}和Z^{6a}独立地为CH₂、O、S、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)或NH;

[0059] 各m和t独立地为0、1或2;

[0060] 各n和t₁独立地为0或1;

[0061] 其中环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、NR⁵R⁶、R⁵(C=O)NR⁶、氨基C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄羟基烷基、3-12元碳环基、3-12元杂环基、3-12元杂环基C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基C₁₋₄烷基、C₃₋₆亚环烷基和3-6元亚杂环烷基的取代基所取代。

[0062] 在一些实施方案中,环A为以下子结构式:



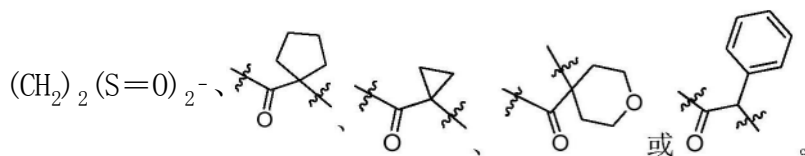
[0070] 在一些实施方案中,各 R^2 和 R^3 独立地为OH、F、H、D、CN、Cl、Br、 NH_2 、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基或5-10元杂芳基;

[0071] 或, R^2 、 R^3 和与之相连的同一个碳原子形成3-7元碳环或3-7元杂环。

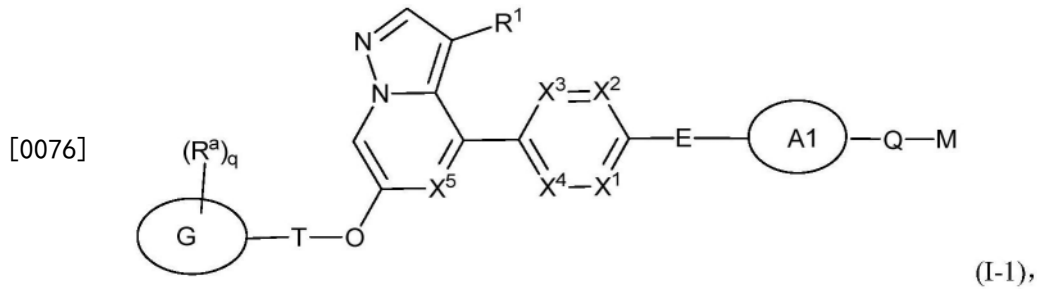
[0072] 在一些实施方案中,各 R^2 和 R^3 独立地为OH、F、 CF_3 、 $CHCl_2$ 、 CHF_2 、H、D、CN、Cl、Br、 NH_2 、羟基甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基、甲基、乙基、 $N(CH_3)_2$ 、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、三氟甲氧基、环丙基、环戊基、环丙基甲基、环戊基乙基、环戊基甲基、苯基、吡啶基或吡嗪基;

[0073] 或, R^2 、 R^3 和与之相连的同一个碳原子形成环戊烷、环丙烷、环丁烷、四氢吡喃、四氢呋喃、哌啶或吡咯烷。

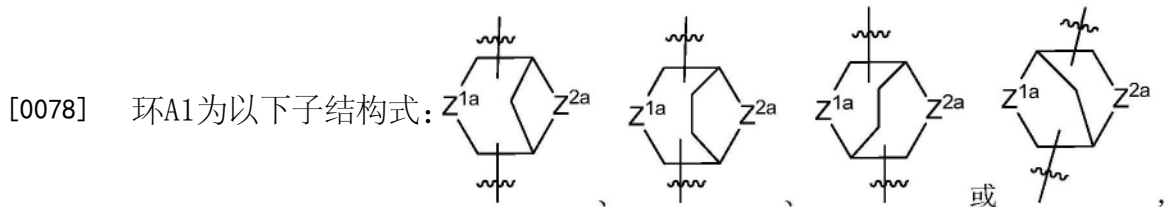
[0074] 在一些实施方案中,Q为一个键、-O-、-(CH_2)₂O-、-CH₂-、-(CH_2)₂-、-(CH_2)₃-、-CH₂CH(CH_3)CH₂-、-CH₂CH(CH_3)CH₂NHCH₂-、-(C=O)OC(CH_3)₂CH₂-、-(C=O)(CH_2)₂(S=O)₂CH₂-、-(C=O)CH(OH)-、-(C=O)CH(OH)CH₂-、-(C=O)-、-(S=O)₂-、-(C=O)CH₂CH(OH)-、-(C=O)CH₂-、-(C=O)CH(CH₂OH)-、-(C=O)C(CH_3)₂-、-(C=O)CH₂NHC(CH_3)₂CH₂-、-(C=O)CH₂CH(N(CH_3)₂)-、-(C=O)(CH_2)₂N(CH_3)CH₂-、-(C=O)C(CH_3)₂CH₂-、-(C=O)C(OH)(CH_3)CH₂-、-(C=O)CH₂OCH₂-、-(C=O)(CH_2)₃-、-(C=O)CH(NH_2)-、-(C=O)(CH_2)₃N(CH_3)CH₂-、-(C=O)(CH_2)₂-、-(C=O)CH₂CH(OH)CH₂-、-(C=O)CF₂CH₂-、-(C=O)CH(OH)C(CH_3)₂CH₂-、-(C=O)CH₂C(CH_3)₂CH₂-、-(C=O)CH₂C(CH_3)(OH)CH₂-、-(S=O)₂CH₂-、-(S=O)₂CH₂C(CH_3)₂CH₂-、-(C=O)CH(OCH₃)-、-(C=O)NHCH(CH₂OH)(CH_2)₂-、-(C=O)NH-、-(C=O)N(CH_3)-、-(C=O)N(CH₂CH₂CH₂CH₃)-、-(C=O)N(CH₂CH₃)(CH_2)₂-、-(C=O)NHC(CH_3)₂CH₂-、-(C=O)N(CH_3)(CH_2)₂-、-(C=O)NHCH₂CH(CH_3)CH₂-、-(C=O)NHCH₂-、-(C=O)NH(CH_2)₂OCH₂-、-(C=O)N(CH_3)(CH_2)₂OCH₂-、-(S=O)₂NHC(CH_3)₂CH₂-、-CH₂CH(OH)C(CH_3)₂CH₂-、-CH(CH₃)CH(OH)-、-CH₂(C=O)NHCH(CH_3)CH₂-、-CH₂(C=O)-、-(CH_2)₂(C=O)N(CH_3)CH₂-、-CH₂CH(OH)-、-CH₂CH(OH)CH₂-、-CH₂CH(OH)CH(CH₃)CH₂-、-(C=O)CH(N(CH_3)₂)-、-(C=O)C(CH_3)₂CH₂OCH₂-、-(C=O)C(OCH₃)(CF_3)-、-(C=O)N(CH₂CH₂OCH₃)CH₂CH(OCH₃)-、-CH₂CH(OCF₃)-、-CH₂CH(OCH(CH_3)₂)-、-CH₂CH(OC(CH_3)₃)-、-CH₂CF₂-、-CH(CH₃)-、-CH₂CH(OCH₃)C(CH_3)₂-、-CH₂CH(N(CH_3)₂)-、-NH-、-(C=O)NHOCH₂-、-(C=O)NHOCH₂(CHOH)-、-(S=O)₂(CH_2 CH₃)-、-(S=O)₂O-、-(S=O)₂-NHC(CH_3)₂-、-



[0075] 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、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,



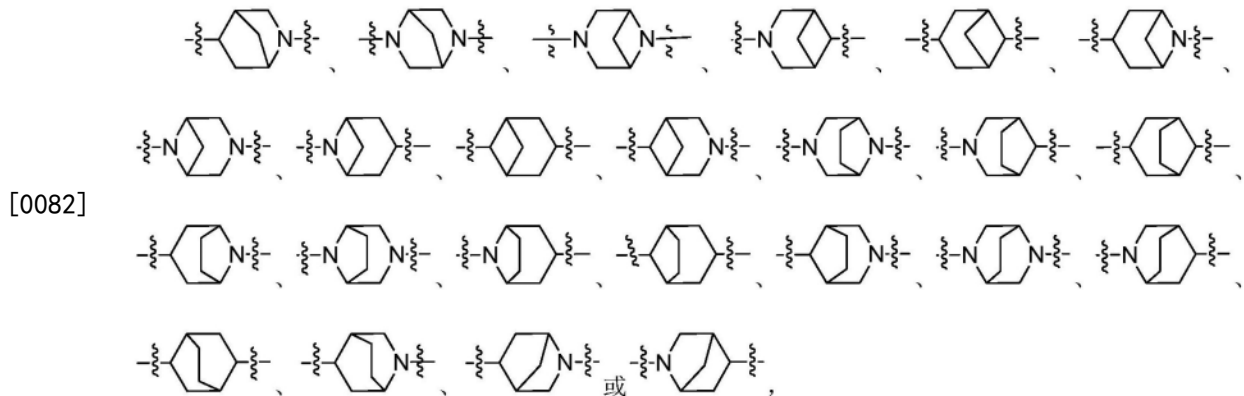
[0077] 其中,



[0079] 其中各Z^{1a}和Z^{2a}独立地为CH₂或NH;

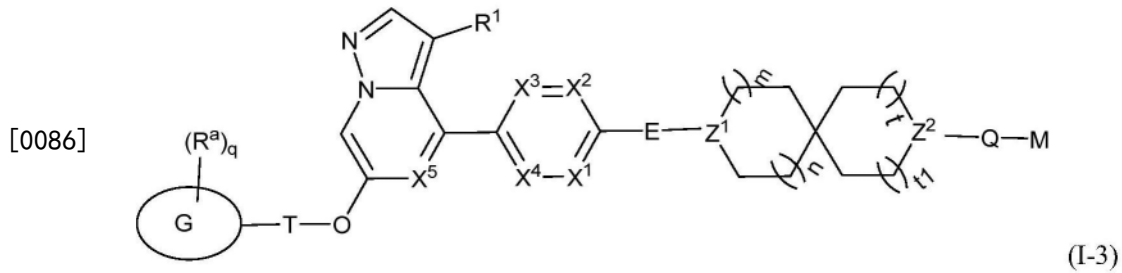
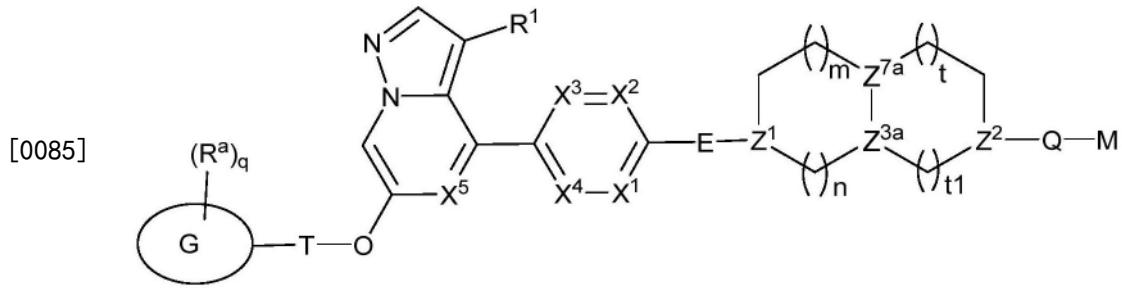
[0080] 且环A1的各子结构式独立任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、OH、氧代、NR⁵R⁶、R⁵ (C=O)NR⁶-、氨基C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄羟基烷基、3-12元碳环基、3-12元杂环基、3-12元杂环基C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基C₁₋₄烷基、C₃₋₆亚环烷基和3-6元亚杂环烷基的取代基所取代。

[0081] 在一些实施方案中,环A1为子结构式:



[0083] 其中环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、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、四氢呋喃基、亚环丙基、亚环己基和亚吡咯烷基的取代基所取代。

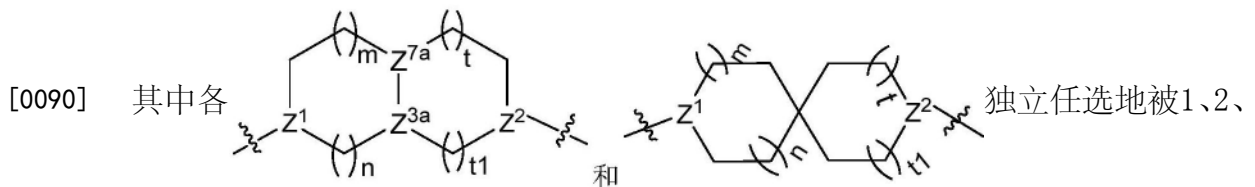
[0084] 在一些实施方案中,本发明所述的化合物具有式 (I-2) 或 (I-3) 的结构,或式 (I-2) 或 (I-3) 结构的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药,



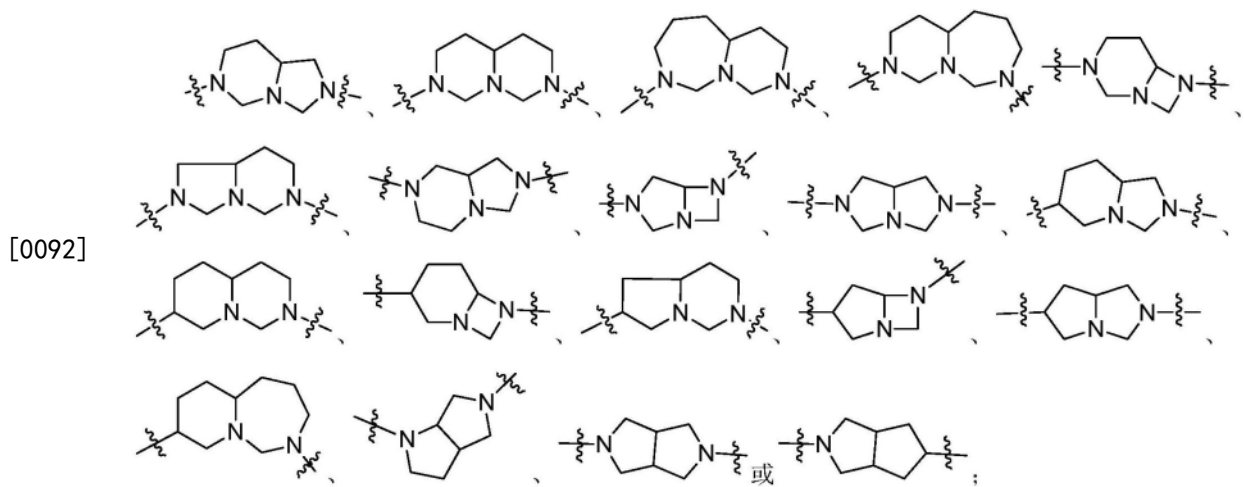
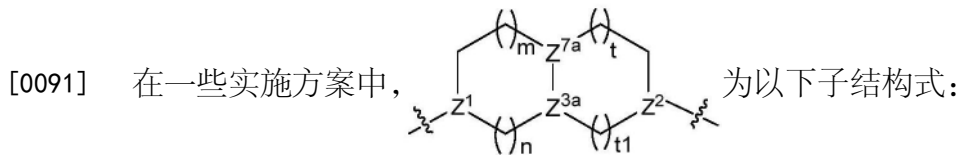
[0087] 其中,各Z¹、Z²、Z^{3a}和Z^{7a}独立地为CH或N;

[0088] 各m和t独立地为0、1或2;

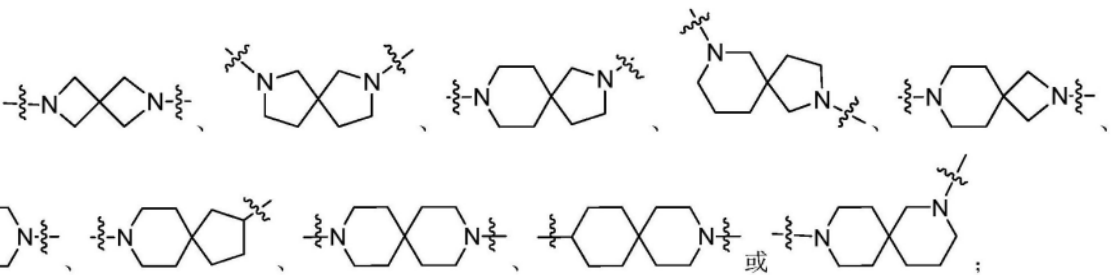
[0089] 各n和t1独立地为0或1;

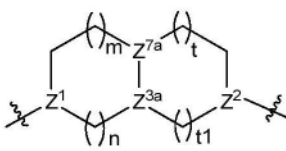
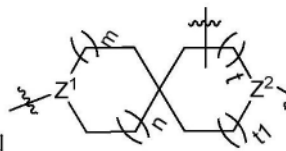


3或4个选自F、Cl、Br、OH、氧代、NR⁵R⁶、R⁵(C=O)NR⁶-、氨基C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄羟基烷基、3-12元碳环基、3-12元杂环基、3-12元杂环基C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基C₁₋₄烷基、C₃₋₆亚环烷基和3-6元亚杂环烷基的取代基所取代。



[0093]  为以下子结构式:

[0094] 

[0095] 其中  和  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、四氢呋喃基、亚环丙基、亚环己基和亚吡咯烷基的取代基所取代。

[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)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] 本发明的详细说明书

[0110] 定义和一般术语

[0111] 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。

[0112] 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,但可以单独或以任意适合的子组合提供。

[0113] 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。

[0114] 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。

[0115] 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。

[0116] 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。

[0117] “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。

[0118] 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。

[0119] 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。

[0120] 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 (protontautomer) (也称为质子转移互变异构体 (prototropic tautomer)) 包括通过质子迁移来进行的互相转化, 如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体 (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。

[0121] 除非其他方面表明, 本发明所描述的结构式包括所有的同分异构形式 (如对映异构, 非对映异构, 和几何异构 (或构象异构)): 例如含有不对称中心的R、S构型, 双键的 (Z)、(E) 异构体, 和 (Z)、(E) 的构象异构体。因此, 本发明的化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体, 非对映异构体, 或几何异构体 (或构象异构体) 的混合物都属于本发明的范围。

[0122] 除非其他方面表明, 本发明所描述的结构式和所述的化合物包括所有的同分异构形式 (如对映异构, 非对映异构, 几何异构或构象异构)、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐和前药。因此, 本发明的化合物的单个立体化学异构体、对映异构体、非对映异构体、几何异构体、构象异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐和前药的化合物也属于本发明的范围。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。

[0123] 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”这个术语与“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只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。

[0124] 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。

[0125] 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。

[0126] 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。

[0127] 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(CH₂CH₃)₂),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(CH₂CH₃)(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)(CH₂CH₃)₂),2-甲基-3-戊基(-CH(CH₂CH₃)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。

[0128] 当烷基为连接基团时,且针对该马库什基团定义列举了“烷基”,则“烷基”表示连接的亚烷基基团。

[0129] 术语“亚烷基”表示从饱和的直链或支链烃基中去掉两个氢原子所得到的饱和的二价烃基基团。亚烷基基团的实例包括但不限于:-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH(CH₃)CH₂-,等等。

[0130] 术语“亚烷基-0-”表示亚烷基通过氧原子与分子其他部分相连,其中亚烷基具有如本发明所述的定义。

[0131] 术语“亚烷基-NH-”表示亚烷基通过NH与分子其他部分相连,其中亚烷基具有如本发明所述的定义。

[0132] 术语“氧代”,即=O,表示碳原子上的两个氢被=O取代的情况,即-CH₂-被=O取代后成为了-C(=O)-。

[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1或2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,即被1个或多个羟基取代的C₁₋₆烷基,优选的,C₁₋₆羟基烷基表示被1个羟基取代的C₁₋₆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,OHCH₂-、CH₂OHCH₂CH₂CH₂-、CH₂OHCH₂-、CH₂OHCH₂CHOHCH₂-、CH(CH₃)OHCH₂CHOHCH₂-,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“羟基烷氧基”表示被一个或多个羟基取代的烷氧基。在一些实施方案中, 羟基烷氧基表示被1、2、3或4个羟基取代的烷氧基。在一些实施方案中, 羟基烷氧基表示被1或2个羟基取代的烷氧基。在一些实施方案中, 羟基烷氧基表示C₁₋₆羟基烷氧基, 即被1个或多个羟基取代的C₁₋₆烷氧基, 优选的, C₁₋₆羟基烷基表示被1个羟基取代的C₁₋₆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, OHCH₂O⁻、CH₂OHCH₂CH₂CH₂O⁻、CH₂OHCH₂O⁻、CH₂OHCH₂CHOHCH₂O⁻、CH(CH₃)OHCH₂CHOHCH₂O⁻, 等。

[0136] 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C₁₋₃烷基; 在一些实施方案中, 烷氧基烷基表示C₁₋₃烷氧基C₁₋₃烷基。烷氧基烷基的实例包括但不限于, 甲氧基甲基、乙氧基甲基、丙氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、丙氧基乙基、丙氧基丙基, 等。

[0137] 术语“卤素”表示F(氟)、Cl(氯)、Br(溴)或I(碘)。

[0138] 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。在一些实施方案中, 卤代烷基表示C₁₋₆卤代烷基, 即C₁₋₆烷基被1个或多个卤素取代的烷基。在一些实施方案中, 卤代烷基表示C₁₋₄卤代烷基。在一些实施方案中, 卤代烷基表示C₁₋₃卤代烷基。这样的实例包含, 但不限于, 单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、单氟乙基、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、单氯乙基、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。

[0139] 术语“环烷基”表示单价的饱和单环碳环体系。环烷基中-CH₂-基团可以任选地被-C(=O)-替代。在一些实施方案中, 环烷基包含3-7个环碳原子, 即C₃₋₇环烷基。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。所述环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。

[0140] 术语“亚环烷基”表示二价的饱和单环碳环体系。亚环烷基中-CH₂-基团可以任选地被-C(=O)-替代。在一些实施方案中, 亚环烷基包含3-7个环碳原子, 即C₃₋₇亚环烷基。在一实施方案中, 亚环烷基包含3-6个碳原子, 即C₃₋₆亚环烷基; 在另一实施方案中, 亚环烷基包含3-5个碳原子, 即C₃₋₅亚环烷基, 亚环烷基的实例包括但不限于1,1-亚环丙基、1,2-亚环丙基、1,1-亚环戊基、1,1-亚环己基、1,3-亚环戊基, 等。所述亚环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。

[0141] 术语“单环”表示饱和的或不饱和的单环碳环或单环杂环体系, 其中碳环和杂环具有如本发明所述的定义。其中单环碳环体系为碳单环, 单环杂环体系为杂单环。

[0142] 术语“单环基”表示单价的饱和的或不饱和的单环碳环或单环杂环体系, 其中碳环和杂环具有如本发明所述的定义。单环基中-CH₂-基团可以任选地被-C(=O)-替代。在一些实施方案中, 单环基包含3-7个环原子, 即单环基为3-7元单环基; 在另外一些实施方案中,

单环基包含3-6个环原子,即单环基为3-6元单环基。单环基的例子包括但不限于:环丙基、环戊基、环己基、1,2-环戊二烯基、吡咯烷基、四氢呋喃基、吗啉基、呋喃基,等。优选地,本发明所述的单环基为单价的饱和单环碳环或单环杂环体系。所述单环基可独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0143] 术语“亚单环基”表示二价的饱和的或不饱和的单环碳环或单环杂环体系,其中碳环和杂环具有如本发明所述的定义。亚单环基中-CH₂-基团可以任选地被-C(=O)-替代。在一些实施方案中,亚单环基包含3-7个环原子,即亚单环基为3-7元亚单环基;在另外一些实施方案中,亚单环基包含3-6个环原子,即亚单环基为3-6元亚单环基。优选地,本发明所述的亚单环基为二价的饱和单环碳环或单环杂环体系。亚单环基的例子包括但不限于:亚环丙基、亚环戊基、亚环己基、1,2-亚环戊二烯基、亚吡咯烷基,等。所述亚单环基可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“亚单杂环基”表示二价的饱和的或不饱和的单环杂环体系,其中杂环具有如本发明所述的定义。亚单杂环基中-CH₂-基团可以任选地被-C(=O)-替代。在一些实施方案中,亚单杂环基包含3-7个环原子,即亚单杂环基为3-7元亚单杂环基;在另外一些实施方案中,亚单杂环基包含3-6个环原子,即亚单杂环基为3-6元亚单杂环基。优选地,本发明所述的亚单杂环基为二价的饱和单环杂环体系。

[0145] 术语“亚杂环烷基”表示二价的饱和的单环杂环体系。亚杂环烷基中-CH₂-基团可以任选地被-C(=O)-替代。在一些实施方案中,亚杂环烷基包含3-7个环原子,即亚杂环烷基为3-7元亚杂环烷基;在另外一些实施方案中,亚杂环烷基包含3-6个环原子,即亚杂环烷基为3-6元亚杂环烷基。亚杂环烷基的实例包括但不限于:哌啶基、吗啉基、吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基,等。

[0146] 术语“杂环基烷基”表示被杂环基取代的烷基,其中杂环基和烷基具有如本发明所述的定义。在一些实施方案中,杂环基烷基为3-12元杂环基C₁₋₆烷基;在另外一些实施方案中,杂环基烷基为3-6元杂环基C₁₋₆烷基;在一些实施方案中,杂环基烷基为3-6元杂环基C₁₋₄烷基。杂环基烷基的实例包括但不限于:吡咯烷基甲基、哌啶基甲基等。

[0147] 术语“卤代烷氧基”表示被一个或多个卤素原子取代的烷氧基基团,其中卤素和烷氧基具有如本发明所述的定义。在一些实施方案中,卤代烷氧基表示C₁₋₆卤代烷氧基,即被1个或多个卤素取代的C₁₋₆烷氧基。在一些实施方案中,卤代烷氧基表示C₁₋₄卤代烷氧基。在一些实施方案中,卤代烷氧基表示C₁₋₃卤代烷氧基。这样的实例包含,但并不限于,单氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、单氟乙氧基、1,2-二氟乙氧基、单氯乙氧基,等等。

[0148] 术语“烷基酰基”表示烷基基团通过羰基与分子其余部分相连,其中烷基具有如本发明所述的定义,羰基表示-C(=O)-。在一些实施方案中,烷基酰基表示C₁₋₆烷基酰基;在另外一些实施方案中,烷基酰基表示C₁₋₄烷基酰基。烷基酰基的例子包括但不限于:甲酰基、乙酰基,等。

[0149] 术语“环烷基烷基”表示被一个环烷基取代的烷基。其中环烷基和烷基具有如本发明所述的定义。在一些实施方案中,环烷基烷基表示C₃₋₇环烷基C₁₋₆烷基;在另外一些实施方案中,环烷基烷基表示C₃₋₆环烷基C₁₋₆烷基;在另外一些实施方案中,环烷基烷基表示C₃₋₆环烷基C₁₋₄烷基。环烷基烷基的例子包括但不限于:环丙基甲基、环戊基乙基、环己基甲基,等。

[0150] 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。当芳基为连接基团时,且针对该马库什基团定义列举了“芳基”,则“芳基”表示连接的亚芳基基团。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。

[0151] 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-咪唑基、3-咪唑基、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、苯并咪唑基、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,且针对该马库什基团定义列举了杂芳基,则杂芳基表示连接的亚杂芳基。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“亚桥环基”表示二价的共用两个或两个以上不相邻环原子的非芳香性的饱和或部分不饱和的双环或多环体系,包括亚桥碳环基和亚桥杂环基。在一些实施方案中,亚桥环基为5-12元亚桥环基。所述亚桥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“亚并环基”表示二价的共用两个相邻环原子的非芳香性的饱和或部分不饱和的双环或多环体系,包括亚并碳环基和亚并杂环基。在一些实施方案中,亚并环基为5-12元亚并环基。所述亚并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“亚螺环基”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的双环或多环体系,包括亚螺碳环基和亚螺杂环基。在一些实施方案中,亚螺环基为5-12元亚螺环基。所述亚螺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。

[0155] 术语“碳环基”和“碳环”可互换使用,表示环原子均为碳原子的饱和或部分不饱和的单环、双环或多环体系,包括单碳环基、桥碳环基、并碳环基和螺碳环基。

[0156] 术语“并碳环”和“并碳环基”可以互换使用,都表示共用两个相邻环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。在一些实施方案中,并碳环基为4-12元的并碳环基。在一些实施方案中,并碳环基为5-12元的并碳环基。并碳环基的

实例包括但不限于：二环[2.1.0]戊烷基、二环[3.1.0]庚烷基、二环[4.1.0]庚烷基、二环[3.2.0]庚烷基、二环[4.2.0]辛烷基、八氢-1H-茛基、八氢并环戊二烯基、十氢萘基、十氢-1H-苯并[7]轮烯，等。

[0157] 术语“并杂环”和“并杂环基”可以互换使用，都表示共用两个相邻环原子的非芳香性的饱和或部分不饱和的双环或多环体系，且该体系的环原子至少有一个为选自O、N、S的杂原子。在一些实施方案中，并杂环基为4-12元的并杂环基。在一些实施方案中，并杂环基为5-12元的并杂环基。并杂环基的实例包括但不限于：3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.0]己烷基、2,5-二氮杂双环[2.2.0]己烷基、2-氮杂双环[2.2.0]己烷基、2-氮杂双环[2.1.0]戊烷基、2-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氧杂双环[3.1.0]己烷基、八氢环戊烯并[c]吡咯、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯、六氢咪喃并[3,2-b]咪喃、六氢咪喃并[2,3-b]咪喃、八氢吡咯并[3,4-b]吡咯、六氢-1H-噻吩并[3,4-c]吡咯、六氢-1H-咪喃并[3,4-c]吡咯、六氢-2H-[1,4]二恶英并[2,3-c]吡咯、八氢-[1,4]二恶英并[2,3-c]吡啶，等。

[0158] 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不相邻环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-CH₂-基团可以任选地被-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-茛，等。当桥碳环或桥碳环基为连接基团时，且针对该马库什基团定义列举了桥碳环或桥碳环基，则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。

[0159] 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-CH₂-一个碳原子形成的非芳香性的饱和或部分不饱和双环或多环体系。螺碳环中-CH₂-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，且针对该马库什基团定义列举了螺碳环或螺碳环基，则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。

[0160] 术语“杂环”或“杂环基”可以互换使用，都表示有3-12个环原子的单价的非芳香性的饱和或部分不饱和单环、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。除非另外说明，杂环基可以是碳基或氮基，且-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-氧化物。在一些实施方案中，杂环基含有4-7个环原子，即表示4-7元杂环基；杂环基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，四氢咪喃基，二氢咪喃基，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，1,1-二氧代-1,3-硫代吗啉，等。杂环基中-CH₂-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、3,5-二氧化哌啶基。杂环基中氮原子被氧化成N-氧化化合物的实例包括但不限于1,1-二氧化-1,3-硫代吗啉。当杂环或杂环基为连接基团时,且针对该马库什基团定义列举了杂环或杂环基,则杂环或杂环基表示连接的亚杂环基。术语“亚杂环基”表示杂环的环原子上去掉两个氢原子后形成的二价杂环基团。所述杂环或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。

[0161] 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不相邻环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-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,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、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,且针对该马库什基团定义列举了桥杂环或桥杂环基,则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。

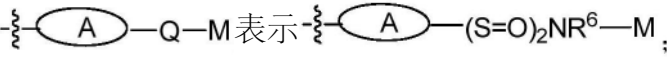
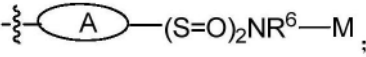
[0162] 术语“螺杂环”或“螺杂环基”可以互换使用,都表示两个环共有—个碳原子形成的非芳香性的饱和或部分不饱和环体系,且该体系中包含1个、2个或3个选自O、N、S的杂原子。螺杂环中-CH₂-基团可以任选地被-C(=O)-替代。环的硫原子可以任选地被氧化成S-氧化物,环的氮原子可以任选地被氧化成N-氧化合物。在一些实施方案中,螺杂环含有7-12个环原子,即表示7-12元螺杂环;在另外一些实施方案中,螺杂环含有7-10个环原子,即表示7-10元螺杂环。螺杂环的实例包括但不限于:4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷、2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷、2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷、2,7-二氮杂螺[3.5]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,且针对该马库什基团定义列举了螺杂环或螺杂环基,则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。

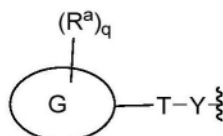
[0163] 术语“氨基烷基”表示被一个或多个氨基取代的烷基。在一些实施方案中,术语“氨基烷基”表示被一个氨基取代的烷基。在一些实施方案中,术语“氨基烷基”表示氨基C₁₋₆烷基。在另一些实施方案中,术语“氨基烷基”表示氨基C₁₋₄烷基。在另一些实施方案中,术语“氨基烷基”表示氨基C₁₋₃烷基。氨基烷基的实例包括但不限于,氨基甲基、氨基乙基、氨基正丙基、氨基异丙基、氨基异丁基、氨基叔丁基、1,2-二氨基乙基,等。

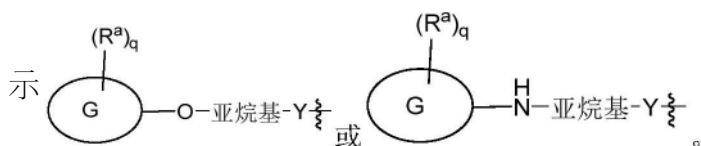
[0164] 术语“烷基氨基”表示被一个或两个烷基取代的氨基。在一些实施方案中,术语“烷基氨基”表示C₁₋₆烷基氨基,即表示被一个或两个C₁₋₆烷基取代的氨基。在另一些实施方案中,术语“烷基氨基”表示C₁₋₄烷基氨基。在另一些实施方案中,术语“烷基氨基”表示C₁₋₃烷基氨基。烷基氨基的实例包括但不限于,甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、异丁

基氨基、叔丁基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二正丙基氨基、二异丙基氨基、二异丁基氨基、二叔丁基氨基,等。

[0165] 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C₁₋₆烷基磺酰基;在另一些实施方案中,烷基磺酰基表示C₁₋₄烷基磺酰基;在另一些实施方案中,烷基磺酰基表示C₁₋₄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。

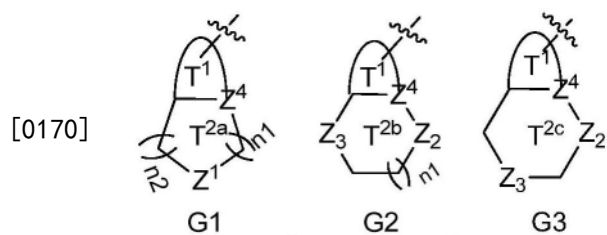
[0166] 本发明化合物通式(I)中,Q的左端连接环A,Q的右端连接M,例如,当Q为-(S=O)₂NR⁶-时,则  表示 ; 同样,环A的左端连接E,A的右端连接Q。

[0167] 本发明化合物通式(I)中,当T是亚烷基-O-或亚烷基-NH-时,  表

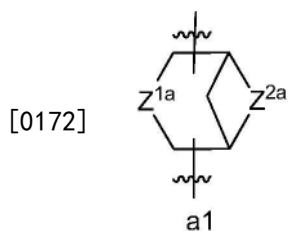


[0168] 如本发明所描述的,除非另外详细说明,环取代基可以通过环上的任何可连接的位置与分子其余部分相连。例如,哌啶基包含哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基和哌啶-4-基。

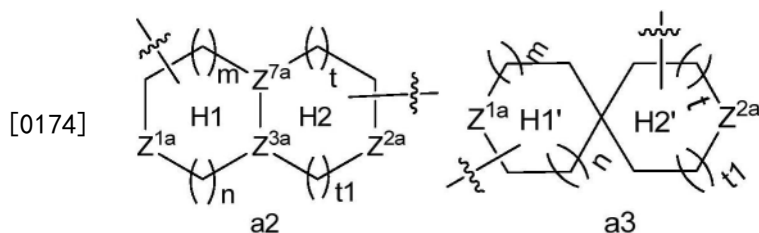
[0169] 在本发明中,环G的各子结构式G1、G2和G3分别表示环T¹与T^{2a}、环T¹与T^{2b}、环T¹与T^{2c}形成的并环,且各G1、G2和G3环的附着点可以分别在G1、G2和G3环上任何可连接的位置与分子其余部分连接;优选地,各G1、G2和G3环的附着点可以在G1、G2和G3环上的各T¹环的任何可连接的位置与分子其余部分连接。例如,G1环中,附着点可以在T¹环上任何可连接的位置与分子其余部分连接,附着点也可以在T^{2a}环上任何可连接的位置与分子其余部分连接;优选地,附着点在T¹环上任何可连接的位置与分子其余部分连接。环G的子结构式G1、G2和G3如下所示。



[0171] 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。



[0173] 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。



[0175] 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-苄基甲氧羰基(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,一般的羧基保护基团包括-CH₂CH₂SO₂Ph, 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.

[0176] 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(C₁₋₂₄)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.

[0177] “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。

[0178] 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和无机盐。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,葡庚糖酸盐,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。

[0179] 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。

[0180] 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。

[0181] 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。

[0182] 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。

[0183] 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。

[0184] 本文使用的术语“RET相关癌症”是指与RET基因、RET激酶(在本文中也称为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相关或具有失调的癌症。本文描述了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。

[0185] 短语“RET基因、RET激酶或其中任何一者的表达或活性或水平失调”是指基因突变(例如导致融合蛋白表达的RET基因易位,导致与野生型RET蛋白相比包含至少一个氨基酸缺失的RET蛋白表达的RET基因中的缺失,或导致具有一个或多个点突变的RET蛋白表达的RET基因中的突变,或导致与野生型RET蛋白相比RET蛋白中的至少一个氨基酸缺失的RET蛋白的RET mRNA的可变剪接形式),或RET基因扩增,所述基因扩增导致RET蛋白过表达或由细胞RET基因过表达导致的自分泌活性,导致细胞中RET蛋白的激酶结构域的活性的致病性增加(例如,RET蛋白的激酶结构域的组成性激活)。作为另一个示例,RET基因、RET激酶或其中任何一者的表达或活性或水平失调可以是编码RET蛋白的RET基因中的突变,所述RET蛋白与不包含该突变的RET基因编码的蛋白质相比,具有组成型活性或具有增加的活性。例如,RET基因、RET激酶或其中任何一者的表达或活性或水平失调可以是基因或染色体易位的结果,其导致融合蛋白的表达,所述融合蛋白包含第一包含功能性激酶结构域的RET部分和伴侣蛋白的第二部分(即不是RET)。在一些示例中,RET基因、RET蛋白或表达或活性的失调可以是一个RET基因与另一个RET基因的基因翻译的结果。

[0186] RET激酶、RET基因或其中任何(例如一种或多种)的表达或活性或水平的失调可能有助于肿瘤发生。例如,RET激酶、RET基因失调或者其中任何一者的表达或活性或水平的失调可以是RET激酶、RET基因或RET激酶结构域的易位、过表达、激活、扩增或突变。易位可以包括涉及RET激酶结构域的易位,突变可以包括涉及RET配体结合位点的突变,并且扩增可以是RET基因。其他失调可包括RET mRNA剪接变体和RET自分泌/旁分泌信号传导,这也可能有助于肿瘤发生。

[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。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激酶的一个或多个残基的缺失,导致RET激酶结构域的组成型活性。

[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 。

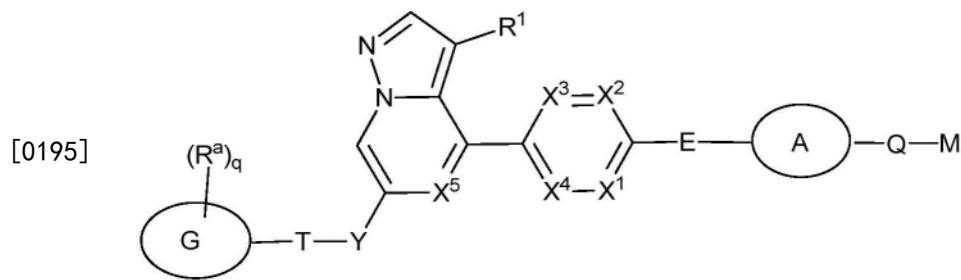
[0190] 另一方面,本发明所述化合物包括同位素富集的本发明所定义的化合物,例如,其中存在放射性同位素,如 ^3H , ^{14}C 和 ^{18}F 的那些化合物,或者其中存在非放射性同位素,如 ^2H 和 ^{13}C 。该类同位素富集的化合物可用于代谢研究(使用 ^{14}C)、反应动力学研究(使用例如 ^2H 或 ^3H)、检测或成像技术,如正电子发射断层扫描术(PET)或包括药物或底物组织分布测定的单光子发射计算机断层成像术(SPECT),或可用于患者的放疗中。 ^{18}F 富集的化合物对PET或SPECT研究而言是特别理想的。同位素富集的式(I)所示化合物可以通过本领域技术人员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 D_2O 、丙酮- d_6 、DMSO- d_6 的那些溶剂化物。

[0192] 本发明化合物的描述

[0193] 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,且对RET野生型和RET基因突变体具有较好的抑制选择性。

[0194] 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、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,



- [0196] 其中, R^1 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、E、A、Q、M、T、Y、G、 R^a 、q具有如本发明所述的定义。
- [0197] 在一些实施方案中, X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 各自独立地为 CR^4 或N。
- [0198] 在一些实施方案中, Y为O、NH或S。
- [0199] 在一些实施方案中, T是一个键、亚烷基、亚烷基-0-或亚烷基-NH-, 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 、烷基、羟基烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、烷氧基、芳基、杂芳基或烷基氨基的取代基所取代。
- [0200] 在一些实施方案中, 环G为并碳环基或并杂环基。
- [0201] 在一些实施方案中, q为0、1、2、3或4。
- [0202] 在一些实施方案中, R^a 为D、OH、 NH_2 、F、Cl、Br、I、CN、 NR^5R^6 、 OR^7 、 $-NR^6C(=O)R^7$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、氧代、烷基、烷氧基、环烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、羟基烷基或羟基烷氧基。
- [0203] 在一些实施方案中, E为一个键、 $-NR^6$ -或-0-。
- [0204] 在一些实施方案中, 环A为亚桥环基、亚并环基或亚螺环基, 且环A任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、OH、氧代、 NR^5R^6 、 $R^5(C=O)NR^6$ 、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、烷氧基烷基、亚环烷基和亚杂环烷基的取代基所取代。
- [0205] 在一些实施方案中, Q为一个键、 $-(CR^2R^3)_t-$ 、 $-(CR^2R^3)_f-$ 、 $-(CR^2R^3)_t-NR^6-$ 、 $-(C=O)(CR^2R^3)_t-$ 、 $-(C=O)(CR^2R^3)_t-(S=O)_2(CR^2R^3)_f-$ 、 $-(C=O)(CR^2R^3)_t-NR^6(CR^2R^3)_f-$ 、 $-(C=O)(CR^2R^3)_t-O(CR^2R^3)_f-$ 、 $-(C=O)NR^6O(CR^2R^3)_f-$ 、 $-(S=O)_2-NR^6-(CR^2R^3)_t-$ 、 $-(CR^2R^3)_f-(C=O)-$ 、 $-(CR^2R^3)_t-(C=O)-NR^6-(CR^2R^3)_t-$ 、 $-(S=O)_2(CR^2R^3)_t-$ 、 $-(CR^2R^3)_f-(S=O)_2(CR^2R^3)_t-$ 、 $-(S=O)_2O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-(C=O)NR^6$ -或 $-NR^6(C=O)-$;
- [0206] 各f独立地为1、2、3或4;
- [0207] 各t独立地为0、1、2、3或4。
- [0208] 在一些实施方案中, M为H、D、杂芳基、芳基、环烷基或杂环基, 且M任选地被1、2、3或4个选自D、F、Cl、CN、OH、 NR^5R^6 、 OR^7 、烷基、卤代烷基、羟基烷基、卤代烷氧基、芳基、烷氧基烷基、氧代、烷基酰基、杂环基和环烷基的取代基所取代。
- [0209] 在一些实施方案中, 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。
- [0210] 在一些实施方案中, 各 R^2 和 R^3 独立地为OH、F、H、D、CN、Cl、Br、 NH_2 、羟基烷基、烷基、烷基氨基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、卤代烷基、环烷基烷基、芳基或杂芳基;
- [0211] 或, R^2 、 R^3 和与之相连的同一个碳原子形成碳环或杂环;
- [0212] 在一些实施方案中, R^4 为H、D、F、Cl、Br、烷基或烷氧基, 其中所述的烷基和烷氧基各独立任选地被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。
- [0213] 在一些实施方案中, R^5 为H、D、烷基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述的烷基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基各独立任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、OH、 NH_2 、烷基氨基、烷基、烷基磺酰基、烷氧基、芳基和杂芳基的取代基所取代。
- [0214] 在一些实施方案中, R^6 为H、D、烷基或烷氧基烷基, 其中所述烷基和烷氧基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。
- [0215] 在一些实施方案中, R^7 为OH、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。
- [0216] 在一些实施方案中, T是一个键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚烷基-0-或 C_{1-6} 亚烷基-NH-, 且T

任选地被1、2、3或4个选自D、OH、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₇环烷基、3-7元杂环基、C₁₋₆烷氧基、C₆₋₁₀芳基、5-12元杂芳基和C₁₋₆烷基氨基的取代基所取代。

[0217] 在一些实施方案中，T是一个键、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-、-(CH₂)₆-、-(CH₂)₂-O-或-(CH₂)₂-NH-，且所述T任选地被1、2、3或4个选自D、OH、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、CF₃、CHF₂、CHCl₂、甲基、乙基、丙基、2-羟基乙基、1-羟基乙基、环丙基、环丁基、环戊基、吡咯烷基、哌啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂环丁烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、苯基、甲氨基和二甲氨基的取代基所取代。

[0218] 在一些实施方案中，环G为4-12元并碳环基或4-12元并杂环基。

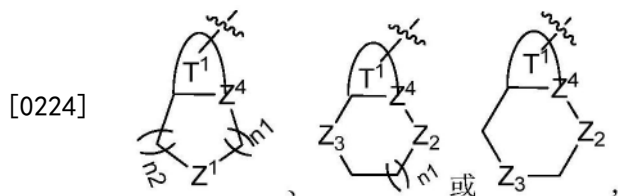
[0219] 在一些实施方案中，R^a为D、OH、NH₂、F、Cl、Br、I、CN、NR⁵R⁶、OR⁷、-NR⁶C(=O)R⁷、-S(=O)₂R⁷、-S(=O)R⁷、-C(=O)R⁷、-C(=O)OR⁷、氧代、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆羟基烷基或C₁₋₆羟基烷氧基。

[0220] 在一些实施方案中，R⁵为H、D、C₁₋₆烷基、3-12元碳环基、3-12元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基，其中所述的C₁₋₆烷基、3-12元碳环基、3-12元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各独立任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、OH、NH₂、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷氧基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基的取代基所取代。

[0221] 在一些实施方案中，R⁶为H、D、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基，其中所述C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基各独立任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、CN、NH₂、OH和NO₂的取代基所取代。

[0222] R⁷为OH、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基。

[0223] 在一些实施方案中，环G为以下子结构式：



[0225] 其中，

[0226] T¹为3-6元碳单环或3-6元杂单环；

[0227] Z⁴为CH或N；

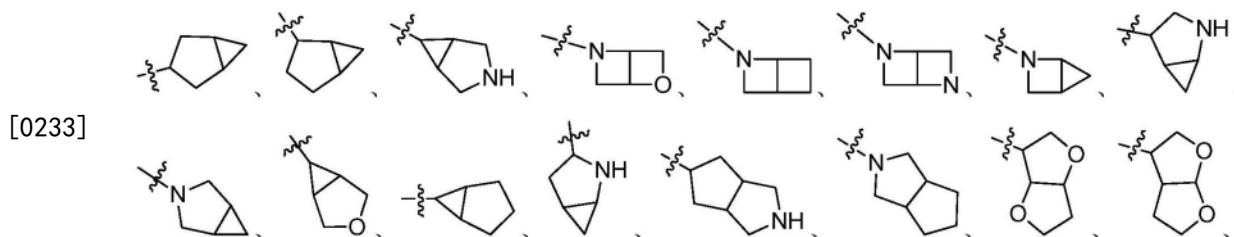
[0228] Z¹为NH、O、S或CH₂；

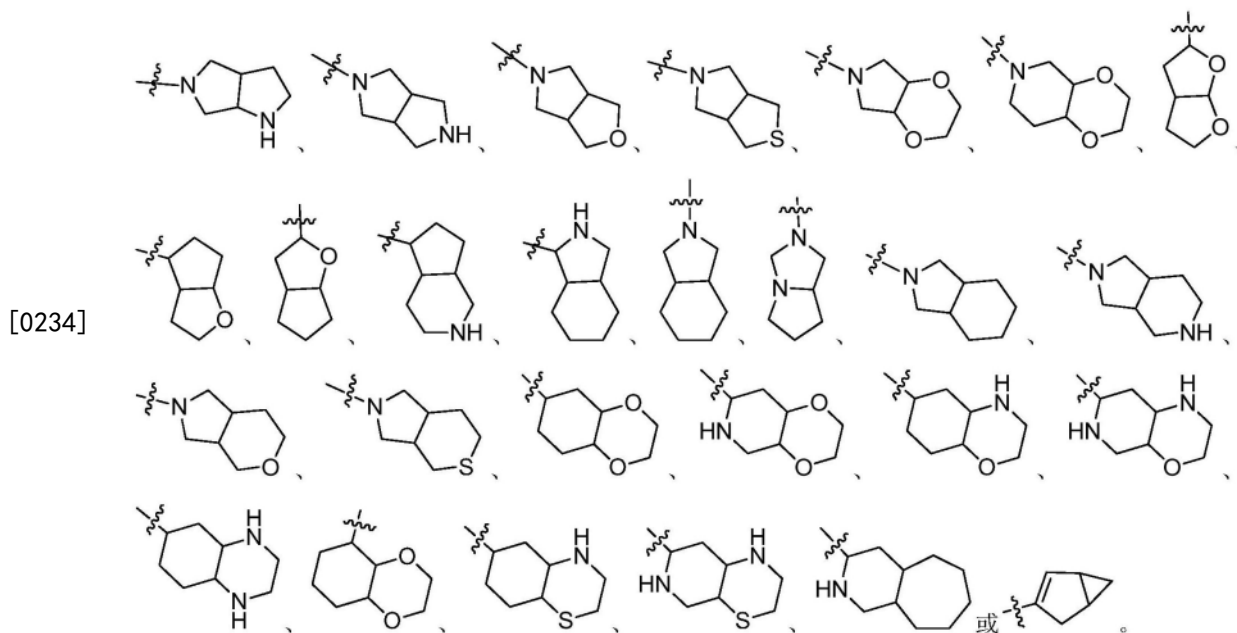
[0229] 各Z²和Z³独立地为O、S或NH；

[0230] 各n₁独立地为0、1或2；

[0231] n₂为0、1、2或3。

[0232] 在一些实施方案中，环G为以下子结构式：





[0235] 在一些实施方案中, R^a 为 D、OH、 NH_2 、F、 CF_3 、 CHCl_2 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3CH_2 、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 NHCH_3 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、氧代、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环戊基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙基、羟基甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基、2-羟基丙基、2-羟基-2-甲基丙基、2-羟基乙氧基或 1-羟基乙氧基。

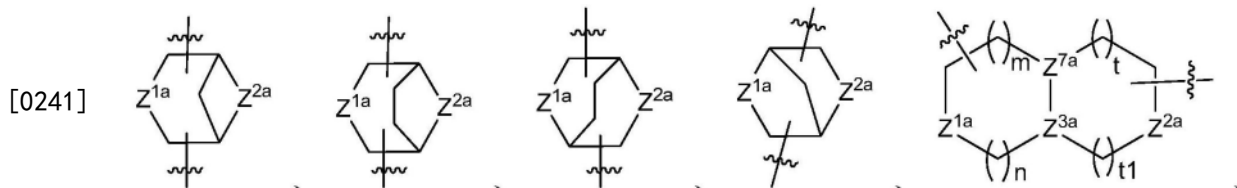
[0236] 在一些实施方案中, R^b 为 H、D、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、环丙基、环戊基、吡咯烷基、苯基或吡唑基; 其中所述的甲基、乙基、正丙基、环丙基、环戊基、吡咯烷基、苯基和吡唑基各自独立任选地被 1、2、3 或 4 个选自 F、Cl、Br、OH、 NH_2 、甲基、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、甲氧基、乙氧基和苯基的取代基所取代。

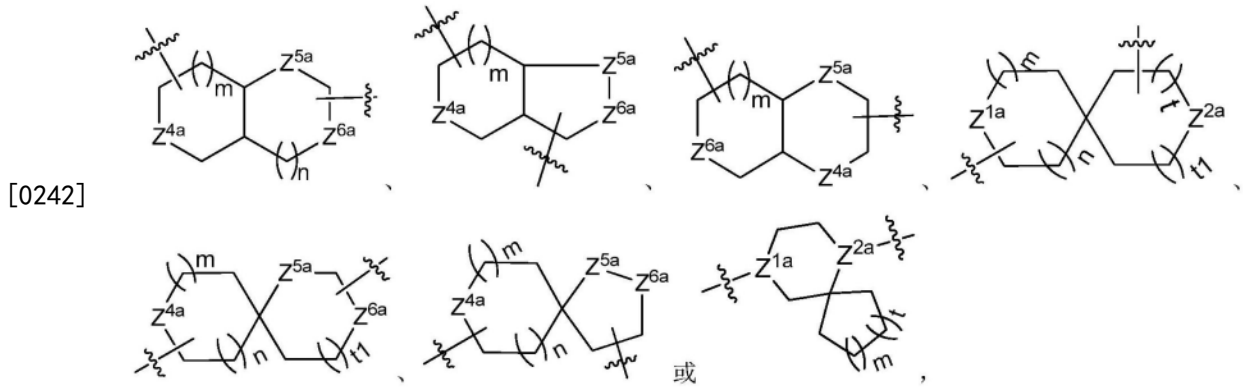
[0237] 在一些实施方案中, R^c 为 H、D、甲基、乙基、正丙基、正丁基、甲氧基甲基、乙氧基甲基或甲氧基乙基, 其中所述甲基、乙基、正丙基、正丁基、甲氧基甲基、乙氧基甲基和甲氧基乙基各自独立任选地被 1、2、3 或 4 个选自 F、Cl、Br、CN、 NH_2 、OH 和 NO_2 的取代基所取代。

[0238] 在一些实施方案中, R^d 为 OH、甲基、乙基、 NH_2 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、甲基、异丙基、叔丁基、环丙基或苯基。

[0239] 在一些实施方案中, A 为 5-12 元亚桥环基、5-12 元亚并环基或 5-12 元亚螺环基, 且 A 任选地被 1、2、3 或 4 个选自 F、Cl、Br、OH、氧代、 NR^5R^6 、 $\text{R}^5(\text{C}=\text{O})\text{NR}^6$ 、氨基 C_{1-6} 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、 C_{3-6} 亚环烷基和 3-6 元亚杂环烷基的取代基所取代。

[0240] 在一些实施方案中, 环 A 为以下子结构式:





[0243] 其中,各Z^{1a}和Z^{2a}独立地为CH₂或NH;

[0244] 各Z^{3a}和Z^{7a}独立地为CH或N;

[0245] Z^{4a}为O、S或NH;

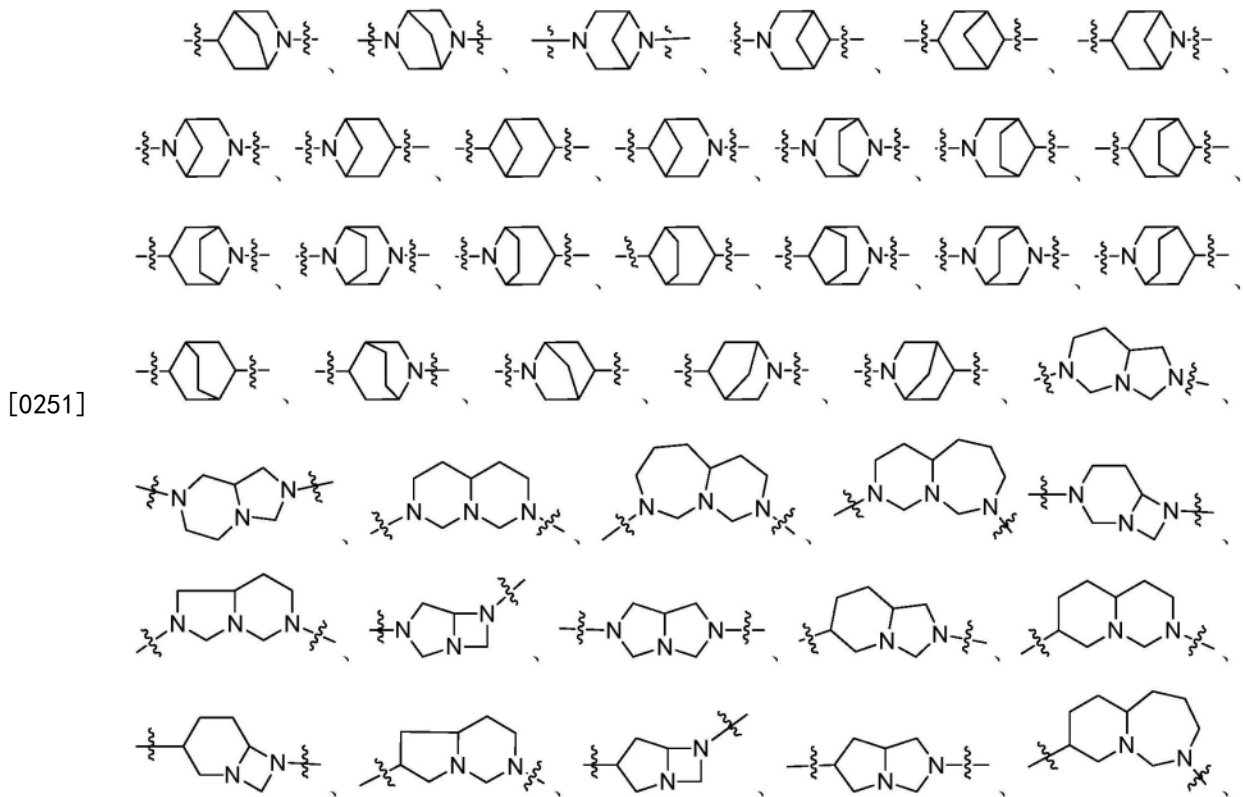
[0246] 各Z^{5a}和Z^{6a}独立地为CH₂、O、S、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)或NH;

[0247] 各m和t独立地为0、1或2;

[0248] 各n和t独立地为0或1;

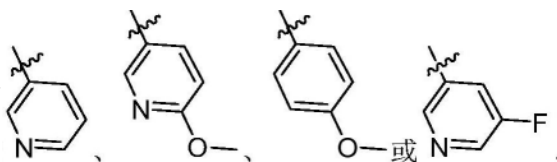
[0249] 其中环A的各子结构式独立任选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、OH、氧代、NR⁵R⁶、R⁵(C=O)NR⁶-、氨基C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄羟基烷基、3-12元碳环基、3-12元杂环基、3-12元杂环基C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基C₁₋₄烷基、C₃₋₆亚环烷基和3-6元亚杂环烷基的取代基所取代。

[0250] 在一些实施方案中,环A为以下子结构式:



[0257]

在一些实施方案中, M为



[0258] 在一些实施方案中, R^1 为H、D、CN、F、Cl、Br、甲基、乙基或环丙基, 其中所述的甲基、乙基和环丙基可独立任选地被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。

[0259] 在一些实施方案中, R^4 为H、D、F、Cl、Br、甲基、乙基、正丙基、甲氧基或乙氧基, 其中所述的甲基、乙基、正丙基、甲氧基和乙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。

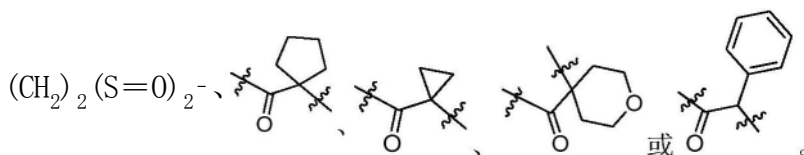
[0260] 在一些实施方案中, 各 R^2 和 R^3 独立地为OH、F、H、D、CN、Cl、Br、 NH_2 、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基或5-10元杂芳基;

[0261] 或, R^2 和 R^3 和与之相连的同一个碳原子形成3-7元碳环或3-7元杂环。

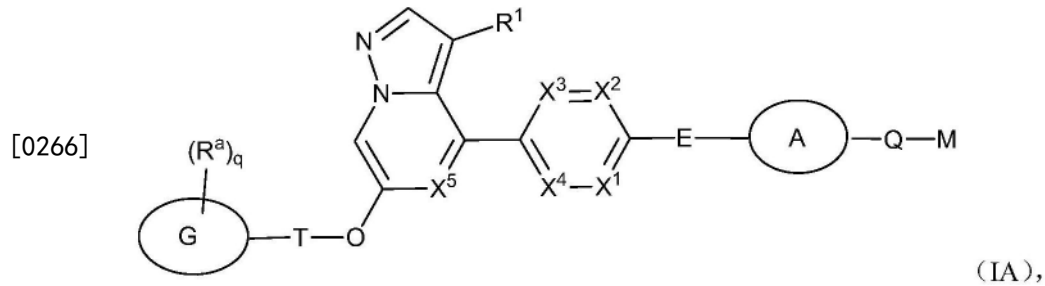
[0262] 在一些实施方案中, 各 R^2 和 R^3 独立地为OH、F、 CF_3 、 $CHCl_2$ 、 CHF_2 、H、D、CN、Cl、Br、 NH_2 、羟基甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基、甲基、乙基、 $N(CH_3)_2$ 、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、三氟甲氧基、环丙基、环戊基、环丙基甲基、环戊基乙基、环戊基甲基、苯基、吡啶基或吡嗪基;

[0263] 或, R^2 、 R^3 和与之相连的同一个碳原子形成环戊烷、环丙烷、环丁烷、四氢吡喃、四氢呋喃、哌啶或吡咯烷。

[0264] 在一些实施方案中, Q为一个键、-O-、-(CH_2)₂O-、-CH₂-、-(CH_2)₂-、-(CH_2)₃-、-CH₂CH(CH₃)CH₂-、-CH₂CH(CH₃)CH₂NHCH₂-、-(C=O)OC(CH₃)₂CH₂-、-(C=O)(CH₂)₂(S=O)₂CH₂-、-(C=O)CH(OH)-、-(C=O)CH(OH)CH₂-、-(C=O)-、-(S=O)₂-、-(C=O)CH₂CH(OH)-、-(C=O)CH₂-、-(C=O)CH(CH₂OH)-、-(C=O)C(CH₃)₂-、-(C=O)CH₂NHC(CH₃)₂CH₂-、-(C=O)CH₂CH(N(CH₃)₂)-、-(C=O)(CH₂)₂N(CH₃)CH₂-、-(C=O)C(CH₃)₂CH₂-、-(C=O)C(OH)(CH₃)CH₂-、-(C=O)CH₂OCH₂-、-(C=O)(CH₂)₃-、-(C=O)CH(NH₂)-、-(C=O)(CH₂)₃N(CH₃)CH₂-、-(C=O)(CH₂)₂-、-(C=O)CH₂CH(OH)CH₂-、-(C=O)CF₂CH₂-、-(C=O)CH(OH)C(CH₃)₂CH₂-、-(C=O)CH₂C(CH₃)₂CH₂-、-(C=O)CH₂C(CH₃)(OH)CH₂-、-(S=O)₂CH₂-、-(S=O)₂CH₂C(CH₃)₂CH₂-、-(C=O)CH(OCH₃)-、-(C=O)NHCH(CH₂OH)(CH₂)₂-、-(C=O)NH-、-(C=O)N(CH₃)-、-(C=O)N(CH₂CH₂CH₂CH₃)-、-(C=O)N(CH₂CH₃)(CH₂)₂-、-(C=O)NHC(CH₃)₂CH₂-、-(C=O)N(CH₃)(CH₂)₂-、-(C=O)NHCH₂CH(CH₃)CH₂-、-(C=O)NHCH₂-、-(C=O)NH(CH₂)₂OCH₂-、-(C=O)N(CH₃)(CH₂)₂OCH₂-、-(S=O)₂NHC(CH₃)₂CH₂-、-CH₂CH(OH)C(CH₃)₂CH₂-、-CH(CH₃)CH(OH)-、-CH₂(C=O)NHCH(CH₃)CH₂-、-CH₂(C=O)-、-(CH₂)₂(C=O)N(CH₃)CH₂-、-CH₂CH(OH)-、-CH₂CH(OH)CH₂-、-CH₂CH(OH)CH(CH₃)CH₂-、-(C=O)CH(N(CH₃)₂)-、-(C=O)C(CH₃)₂CH₂OCH₂-、-(C=O)C(OCH₃)(CF₃)-、-(C=O)N(CH₂CH₂OCH₃)CH₂CH(OCH₃)-、-CH₂CH(OCF₃)-、-CH₂CH(OCH(CH₃)₂)-、-CH₂CH(OC(CH₃)₃)-、-CH₂CF₂-、-CH(CH₃)-、-CH₂CH(OCH₃)C(CH₃)₂-、-CH₂CH(N(CH₃)₂)-、-NH-、-(C=O)NHOCH₂-、-(C=O)NHOCH₂(CHOH)-、-(S=O)₂(CH₂CH₃)-、-(S=O)₂O-、-(S=O)₂NHC(CH₃)₂-、

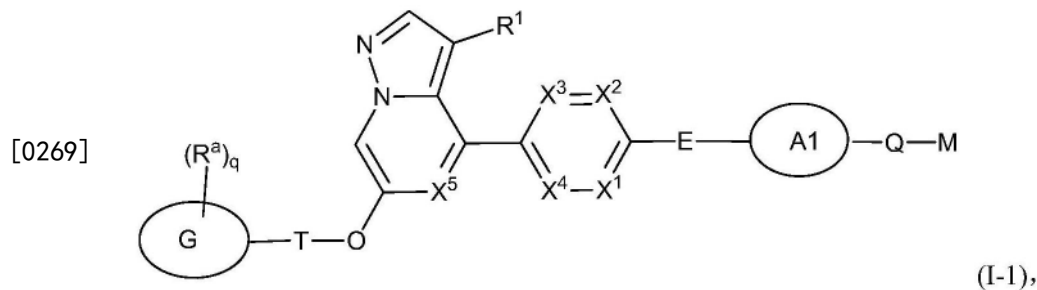


[0265] 在一些实施方案中,本发明所述的化合物具有式(IA)的结构,或式(IA)结构的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药,

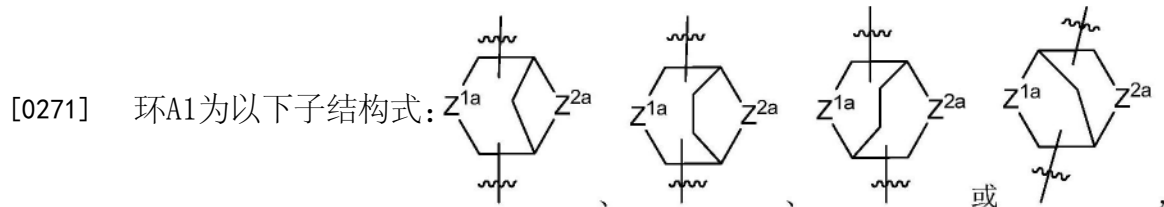


[0267] 其中, R^1 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、E、A、Q、M、T、G、 R^a 、q具有如本发明所述的定义。

[0268] 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、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,



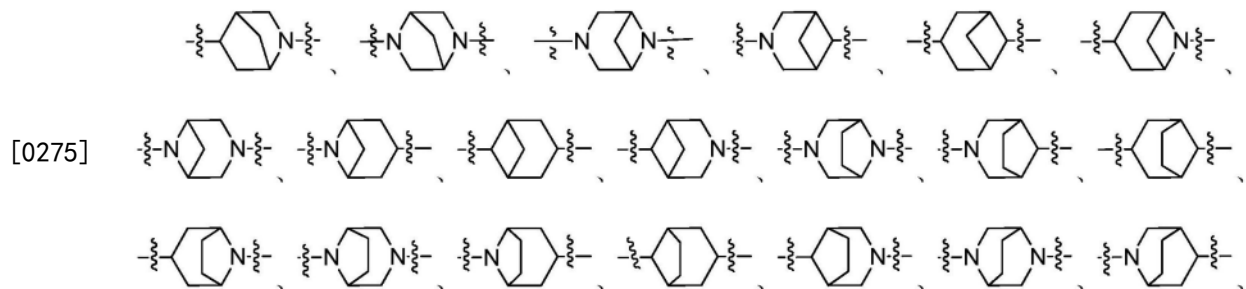
[0270] 其中, R^1 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、E、Q、M、T、G、 R^a 、q具有如本发明所述的定义;

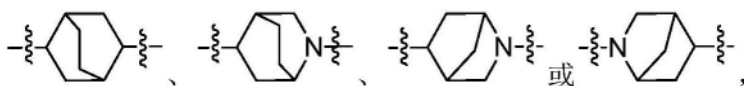


[0272] 其中各 Z^{1a} 和 Z^{2a} 独立地为 CH_2 或NH;

[0273] 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 、 R^5 ($C=O$) NR^6 -、氨基 C_{1-4} 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、3-12元碳环基、3-12元杂环基、3-12元杂环基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 亚环烷基和3-6元亚杂环烷基的取代基所取代。

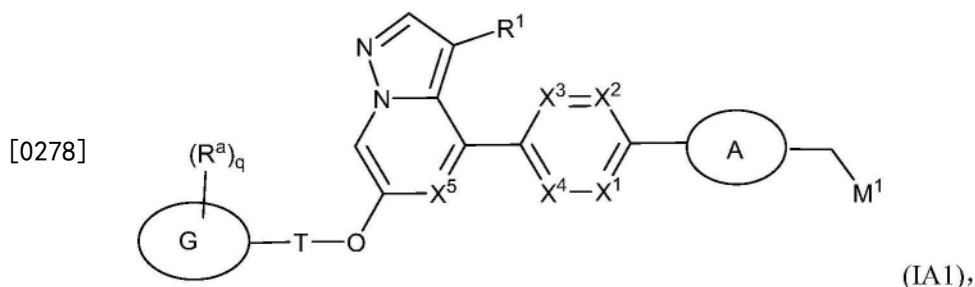
[0274] 在一些实施方案中,环A1为子结构式:





[0276] 其中环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、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、四氢呋喃基、亚环丙基、亚环己基和亚吡咯烷基的取代基所取代。

[0277] 在一些实施方案中,本发明所述的化合物具有式(IA1)的结构,或式(IA1)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,

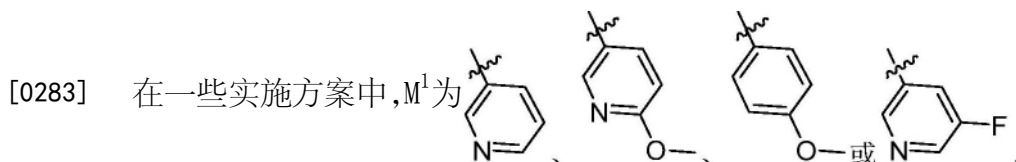


[0279] 其中,R¹、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、A、T、G、R^a、q具有如本发明所述的定义;

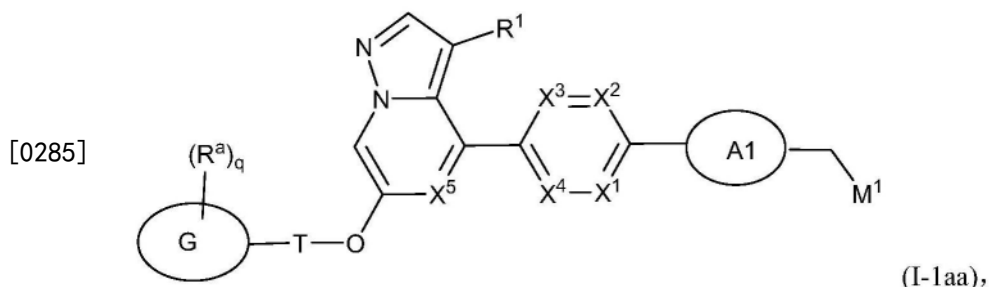
[0280] 其中,M¹为杂芳基、芳基。

[0281] 在一些实施方案中,M¹为5-10元杂芳基或C₆₋₁₀芳基;且M任选地被1、2、3或4个选自D、F、Cl、CN、OH、NR⁵R⁶、OR⁷、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、氧代、C₁₋₆烷基酰基、3-7元杂环基和C₃₋₇环烷基的取代基所取代。

[0282] 在一些实施方案中,M¹为吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、恶唑基、异恶唑基、吡嗪基、苯基;吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、恶唑基、异恶唑基、吡嗪基、苯基。



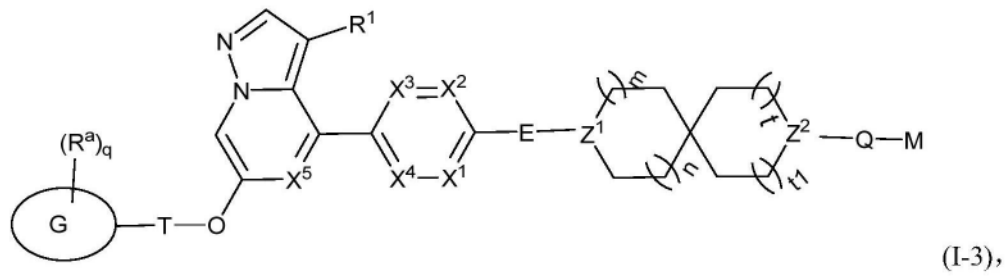
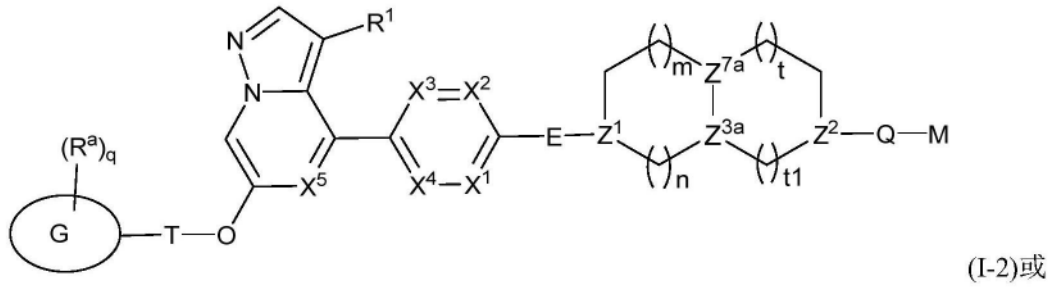
[0284] 在一些实施方案中,本发明所述的化合物具有式(I-1aa)的结构,或式(I-1aa)结构的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药,



[0286] 其中,R¹、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、T、G、R^a、q、A1、M¹具有如本发明所述的定义。

[0287] 在一些实施方案中,本发明所述的化合物具有式(I-2)或(I-3)的结构,或式(I-2)或(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,

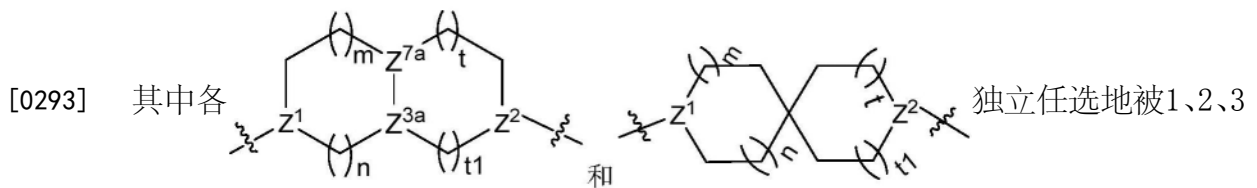


[0289] 其中, $R^1, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, E, Q, M, T, G, R^a, q$ 具有如本发明所述的定义;

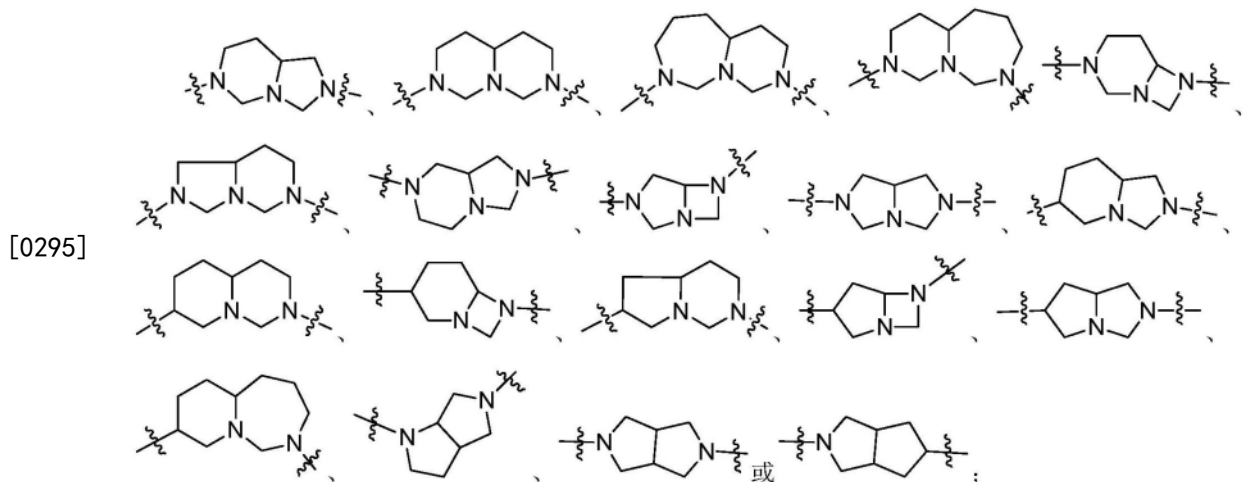
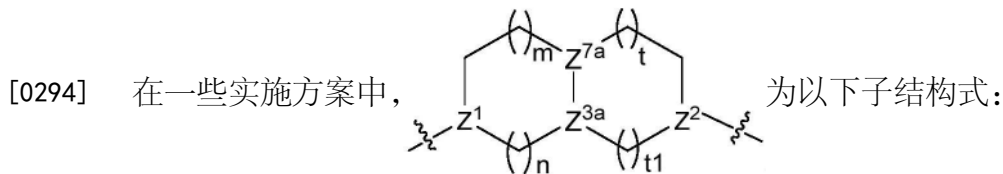
[0290] 各 Z^1, Z^2, Z^{3a} 和 Z^{7a} 独立地为 CH 或 N;

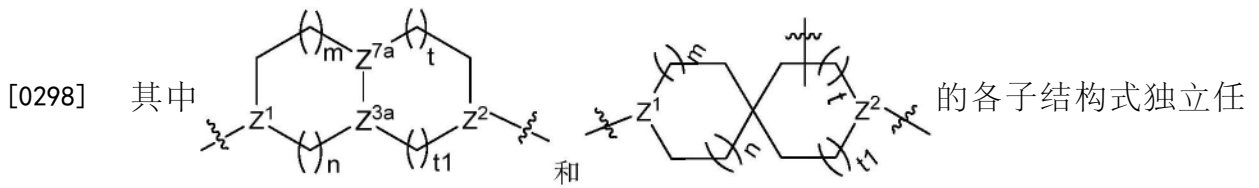
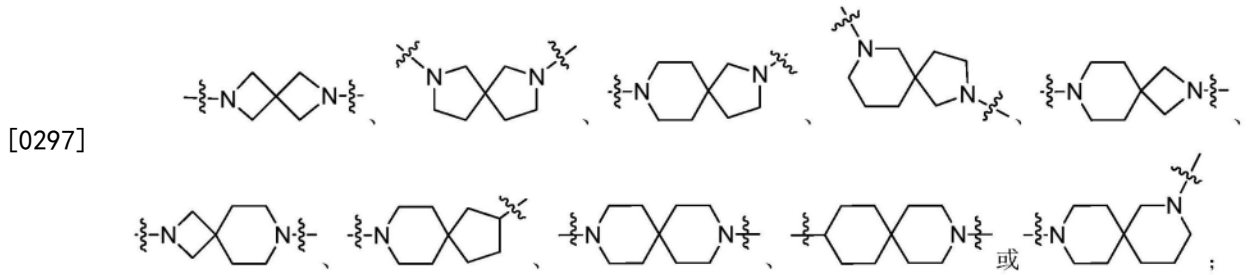
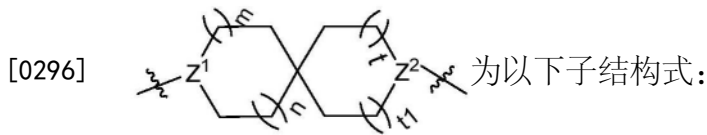
[0291] 各 m 和 t 独立地为 0、1 或 2;

[0292] 各 n 和 t_1 独立地为 0 或 1;



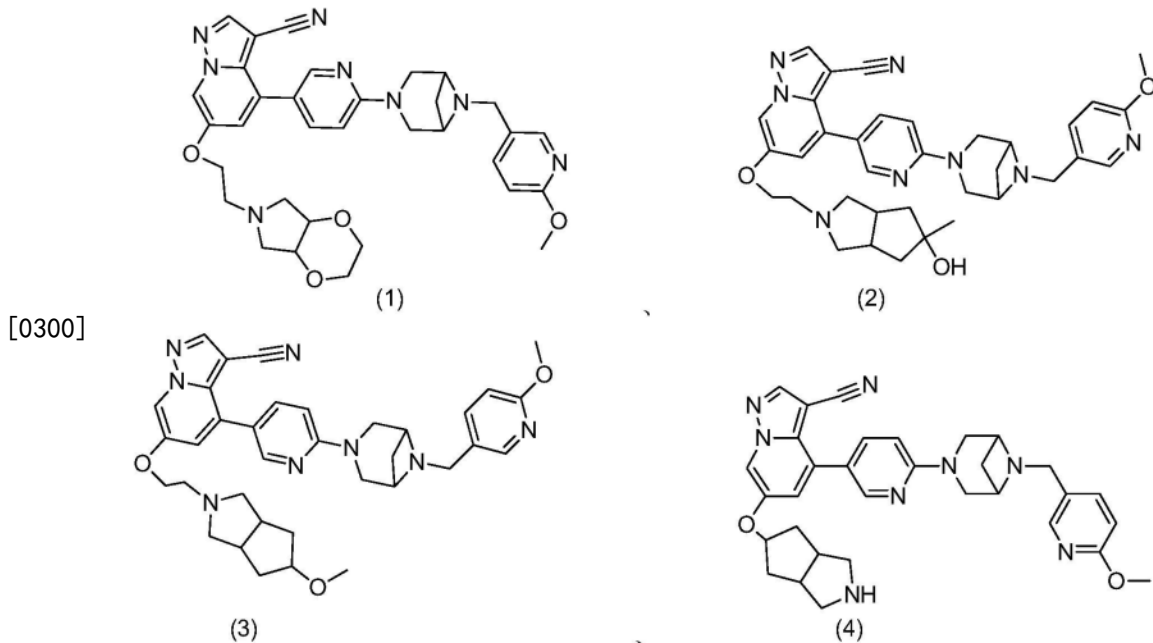
或 4 个选自 F、Cl、Br、OH、氧代、 NR^5R^6 、 $R^5(C=O)NR^6$ 、氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、3-12 元碳环基、3-12 元杂环基、3-12 元杂环基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 亚环烷基和 3-6 元亚杂环烷基的取代基所取代。

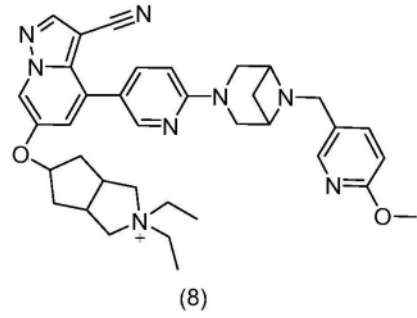
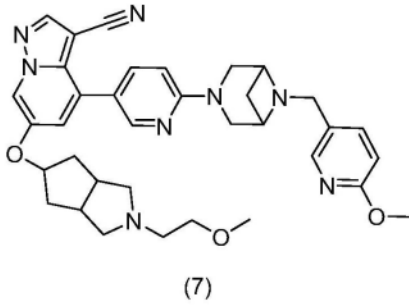
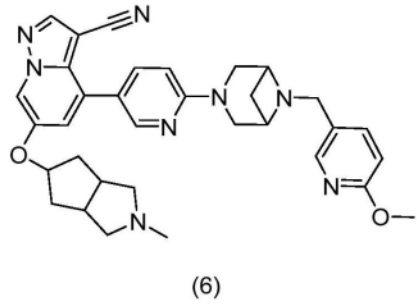
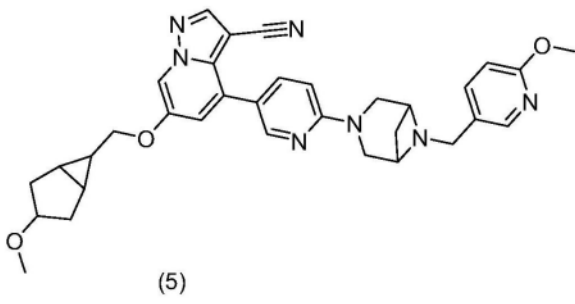




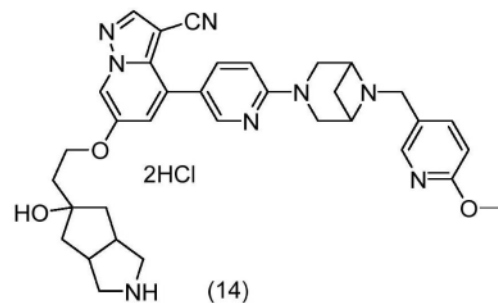
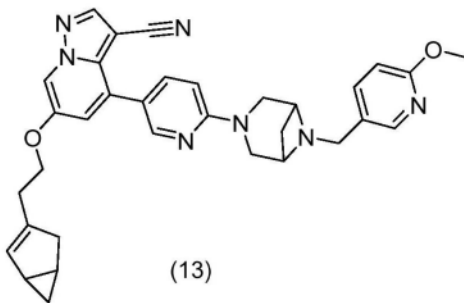
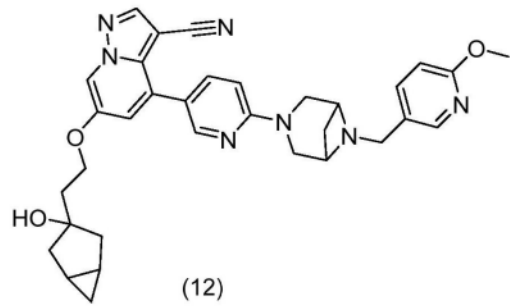
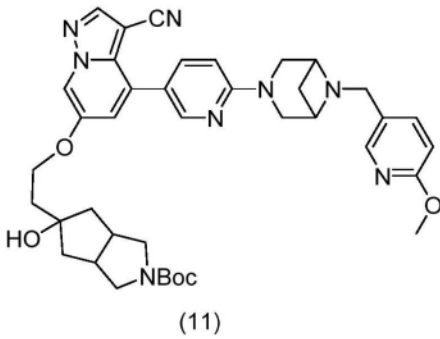
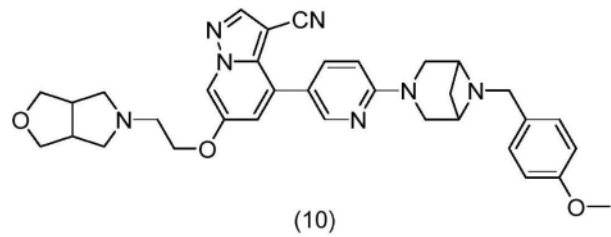
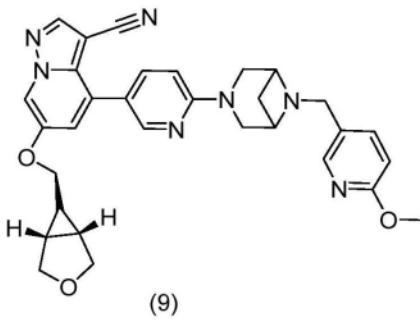
选地被1、2、3或4个选自F、Cl、Br、OH、氧代、NH₂、NHCH₃、CH₃(C=O)NH-、甲基、乙基、正丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、CF₃、羟基甲基、2-羟基乙基、环丙基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、四氢呋喃基、亚环丙基、亚环己基和亚吡咯烷基的取代基所取代。

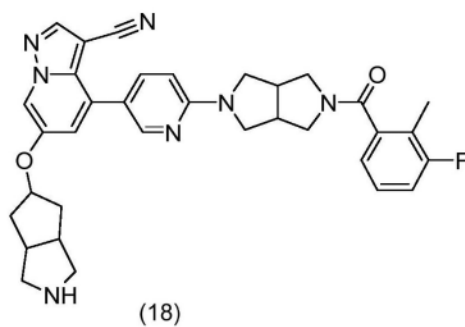
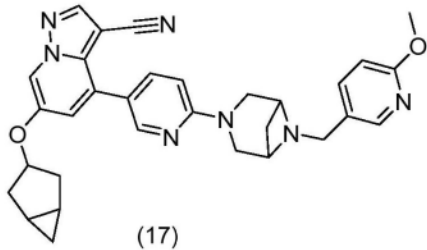
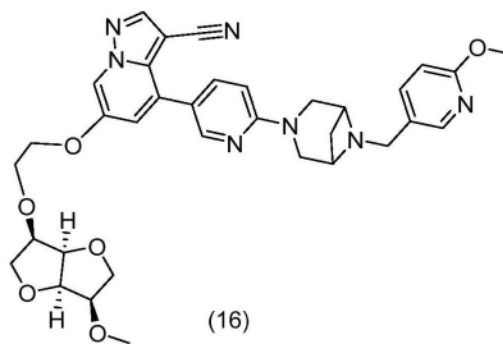
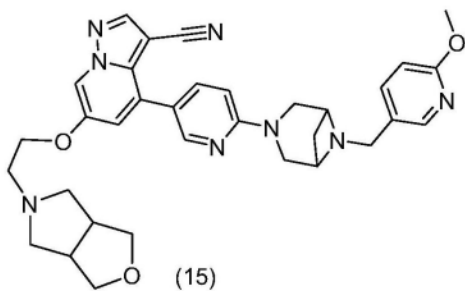
[0299] 在一些实施方案中,本发明所述的化合物具有以下结构之一,或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药,



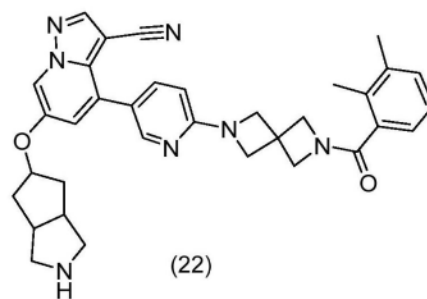
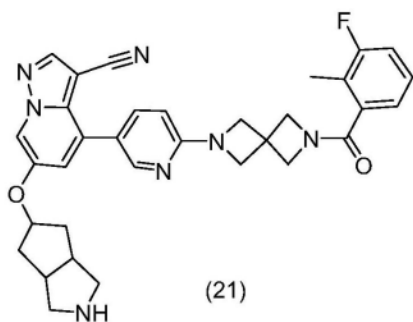
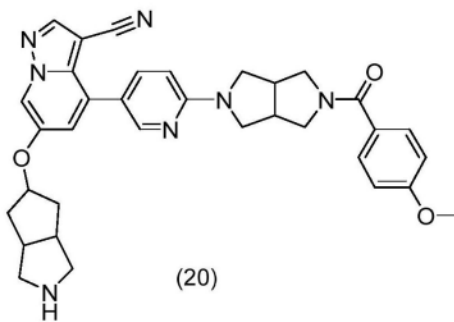
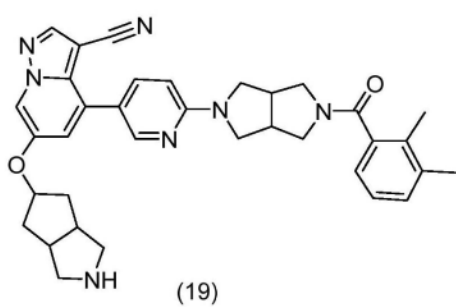


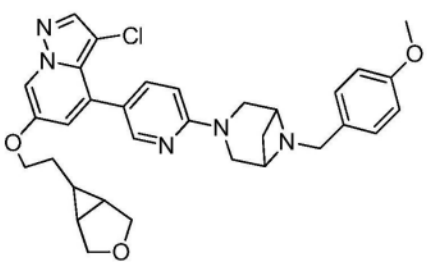
[0301]



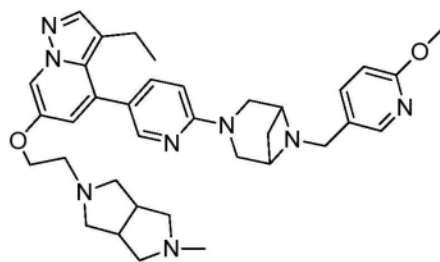


[0302]

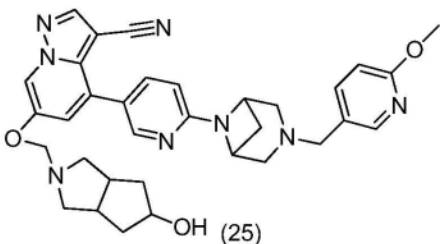




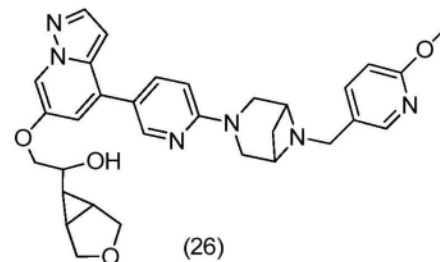
(23)



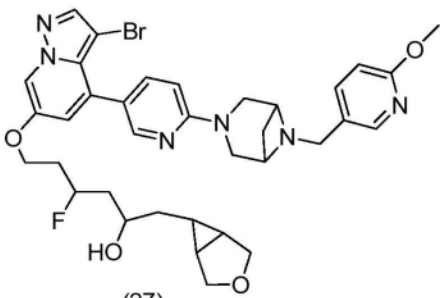
(24)



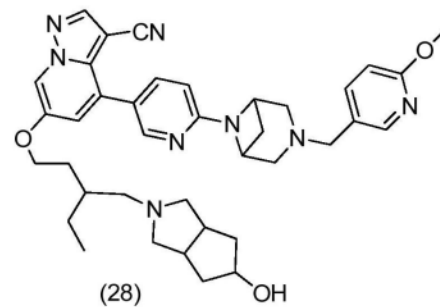
(25)



(26)

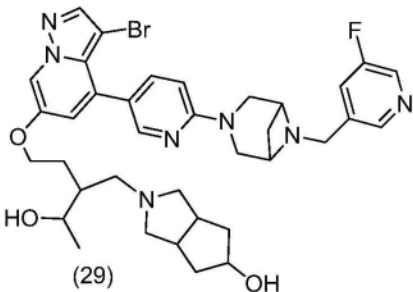


(27)

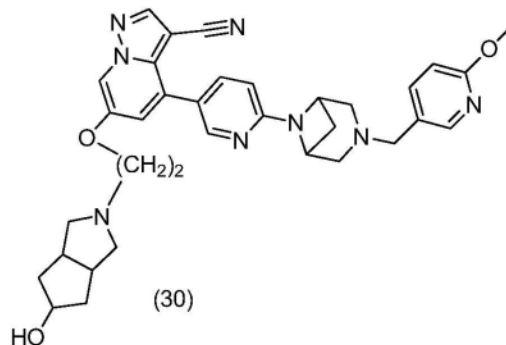


(28)

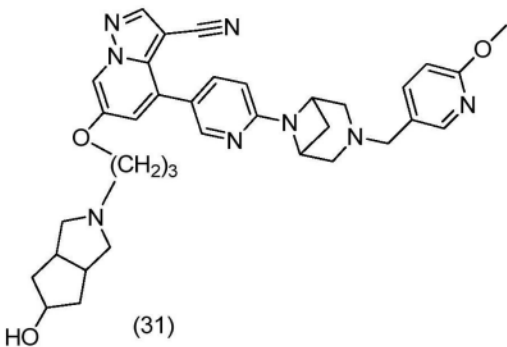
[0303]



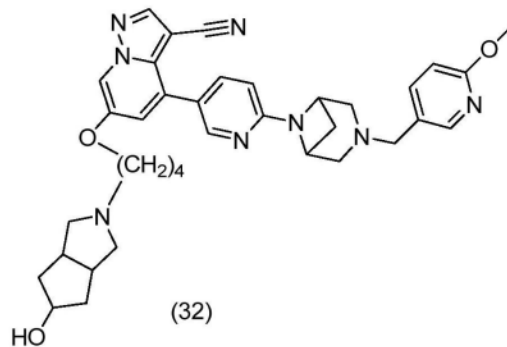
(29)



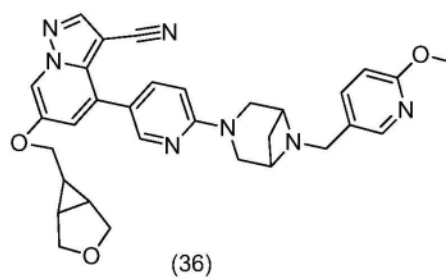
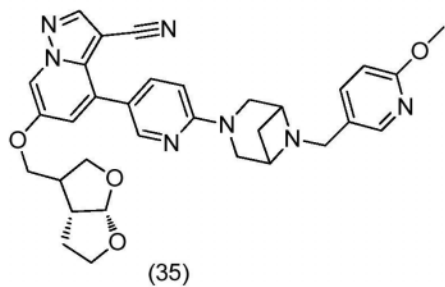
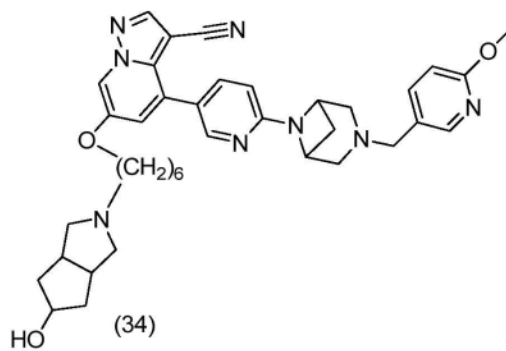
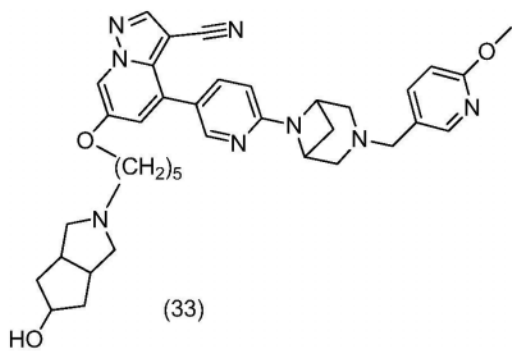
(30)



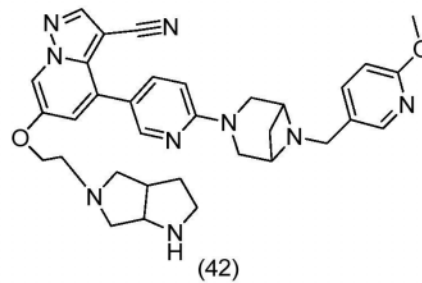
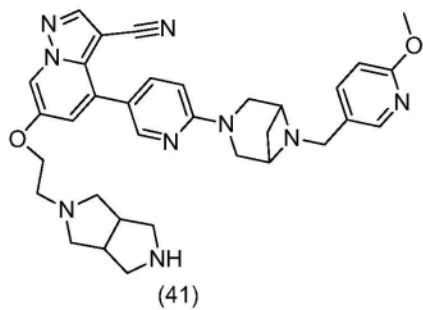
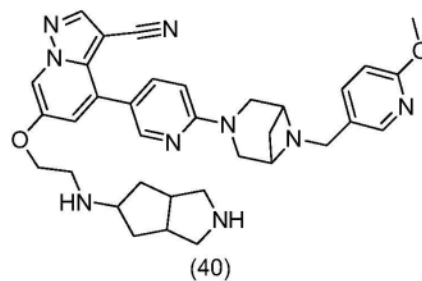
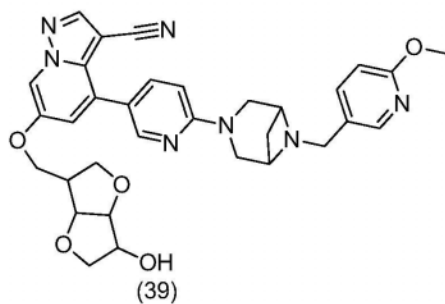
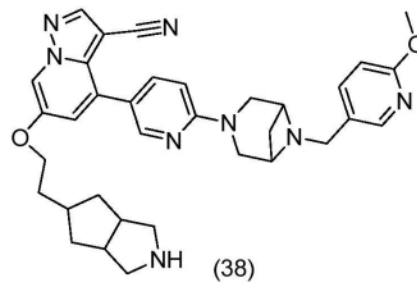
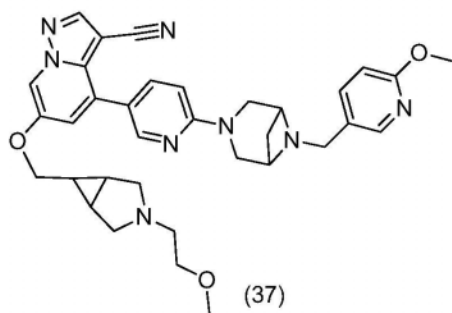
(31)

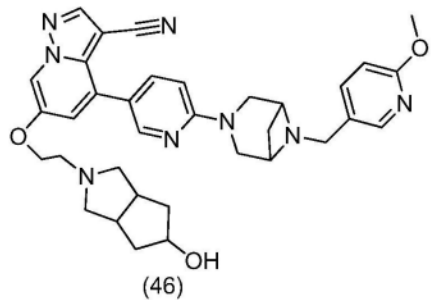
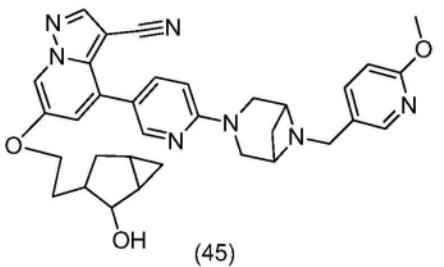
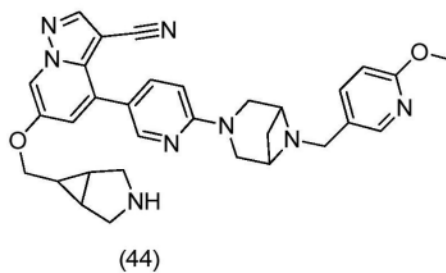
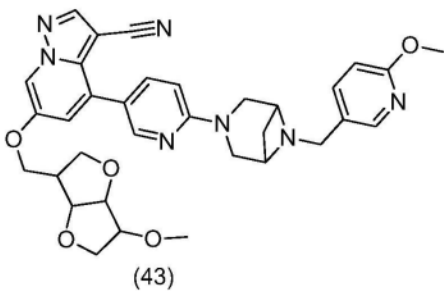


(32)

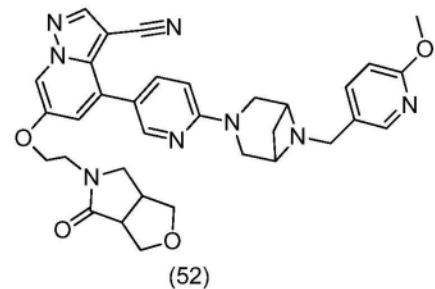
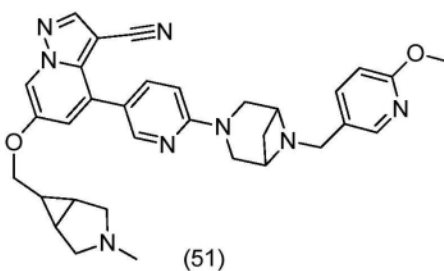
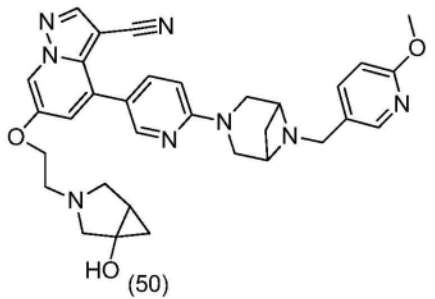
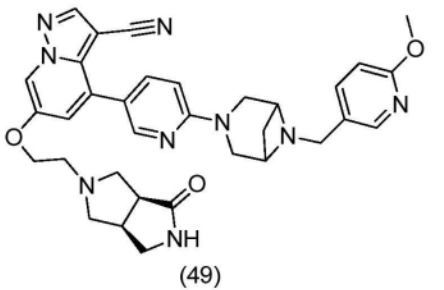
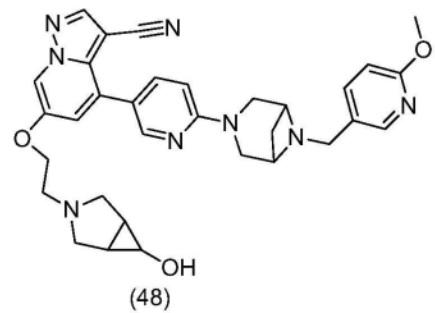
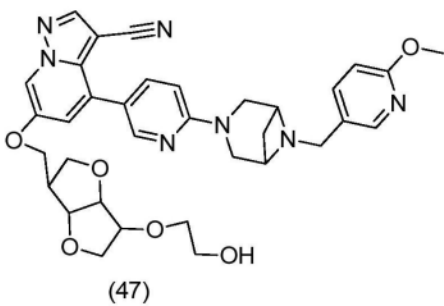


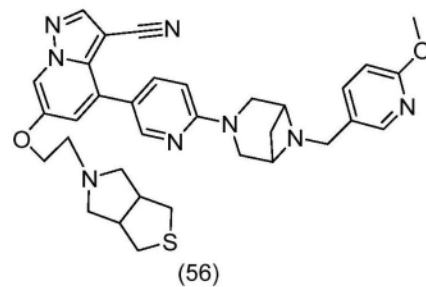
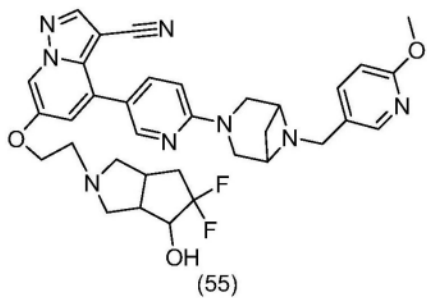
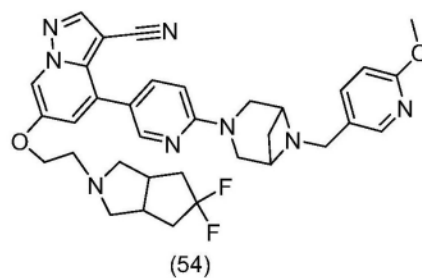
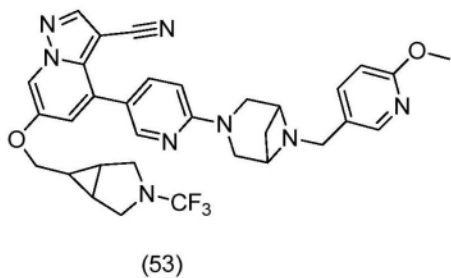
[0304]



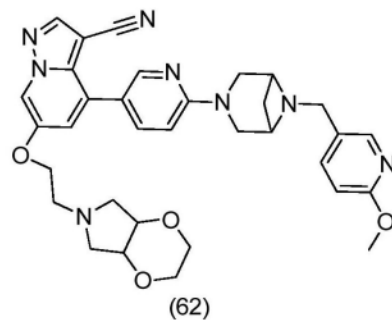
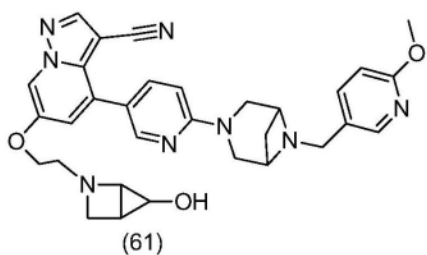
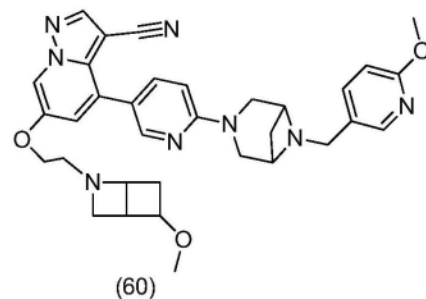
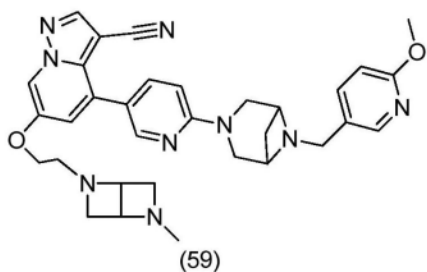
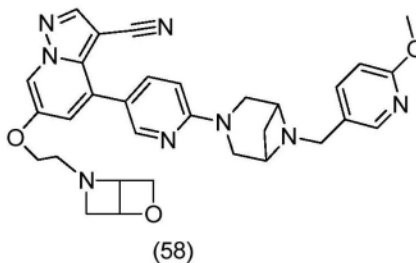
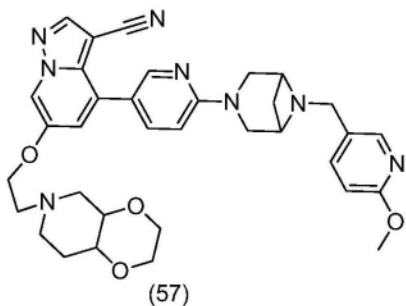


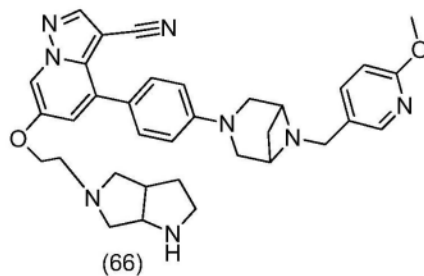
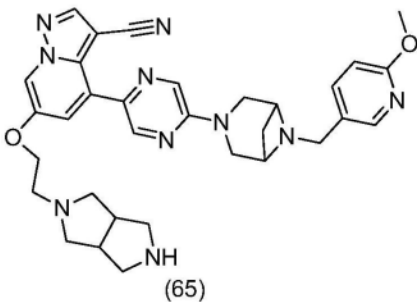
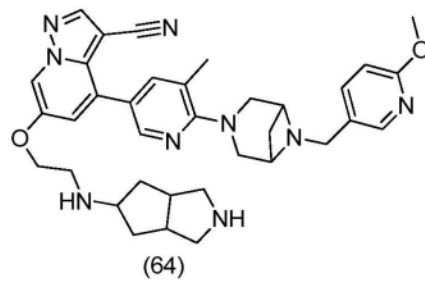
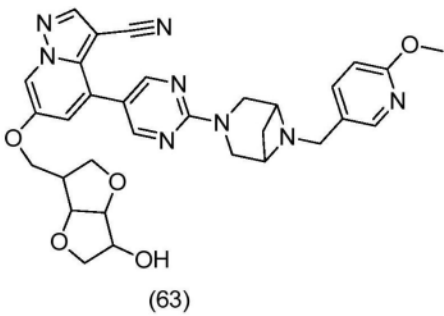
[0305]



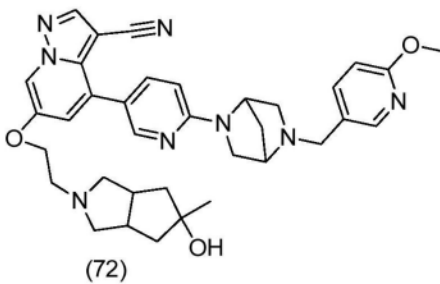
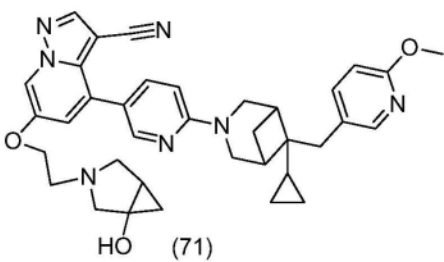
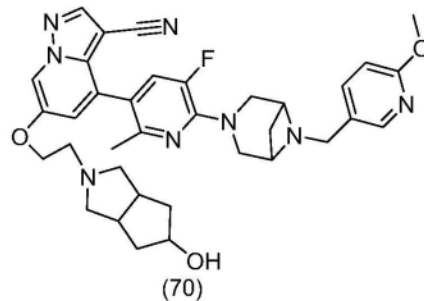
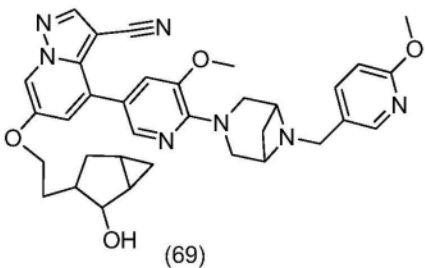
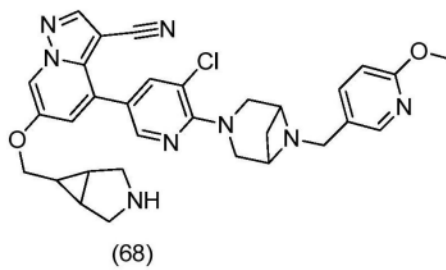
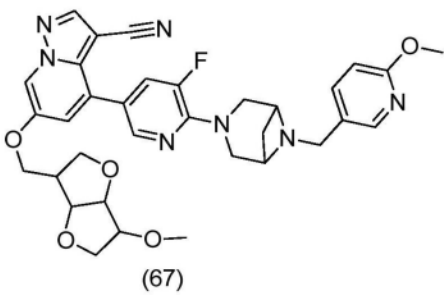


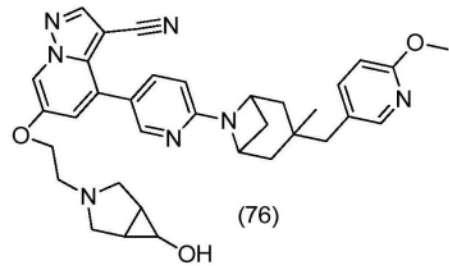
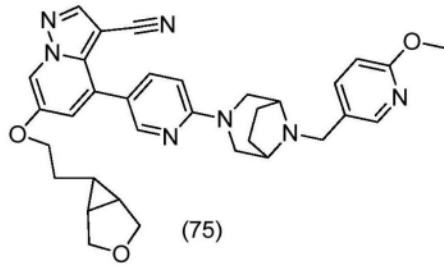
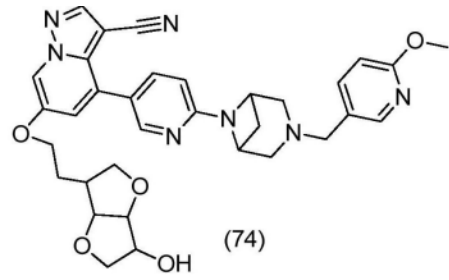
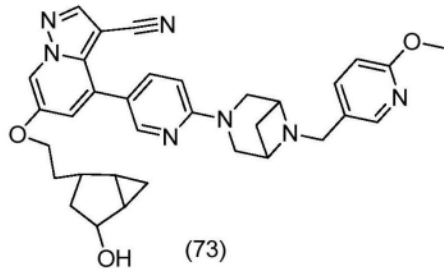
[0306]



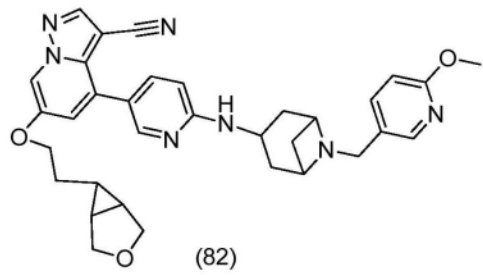
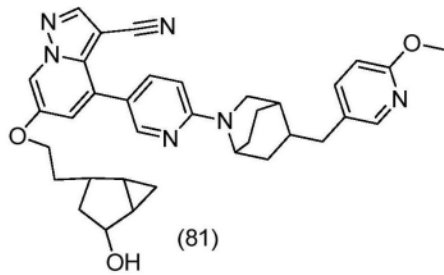
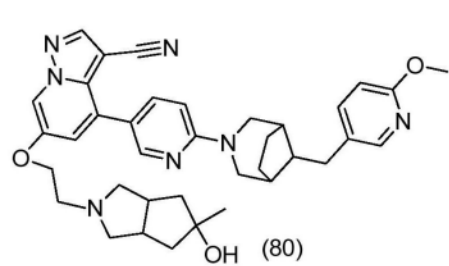
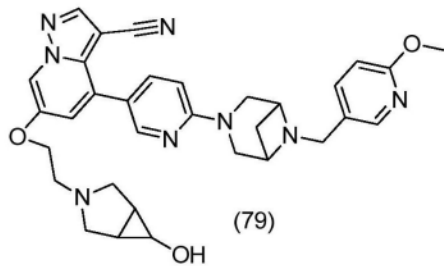
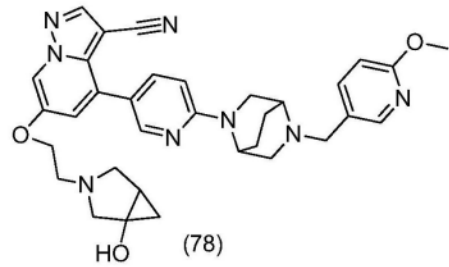
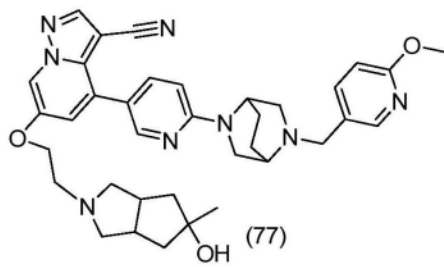


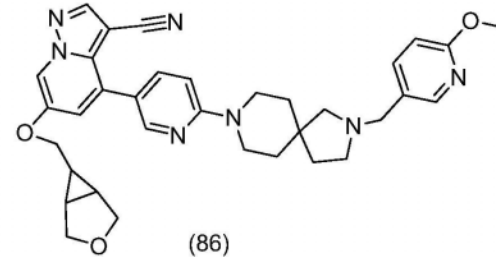
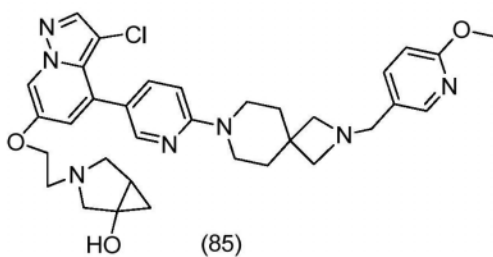
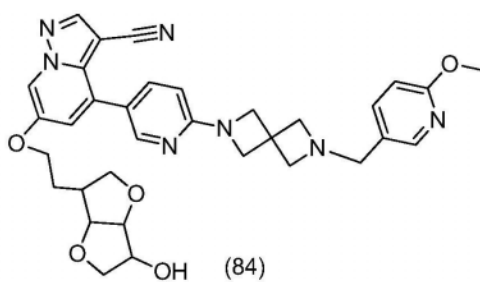
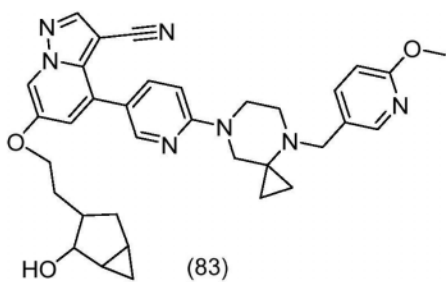
[0307]



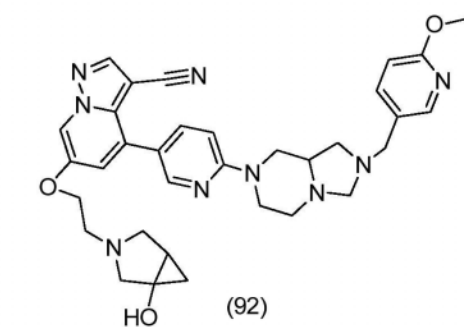
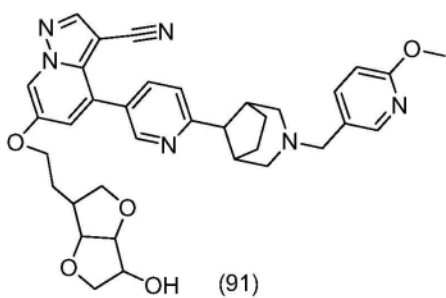
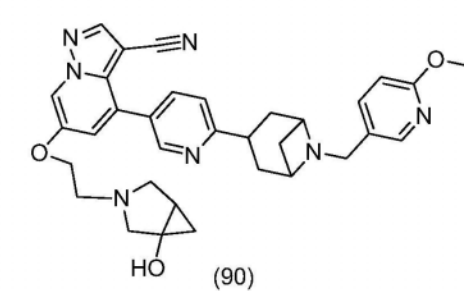
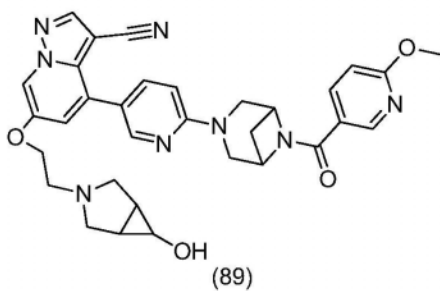
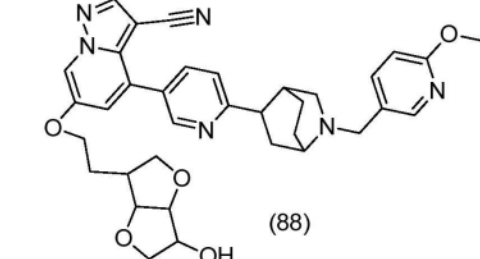
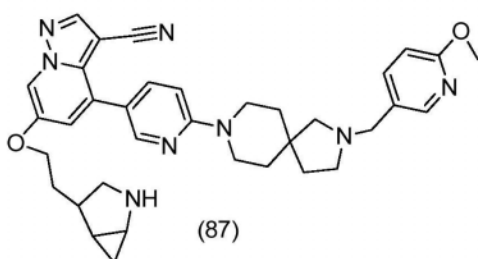


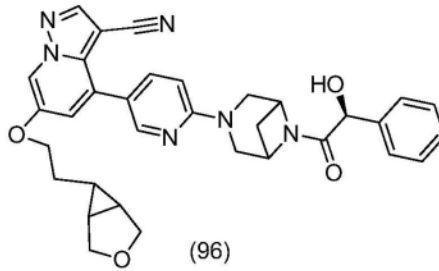
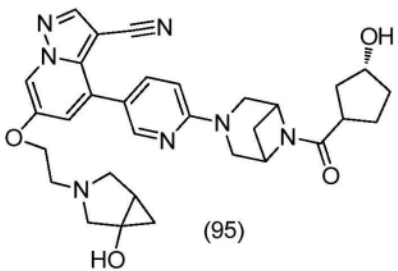
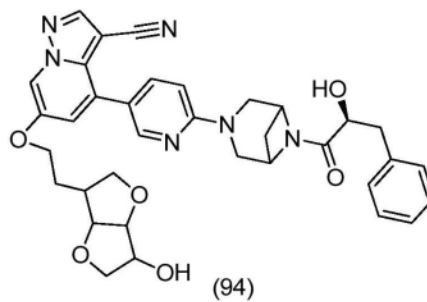
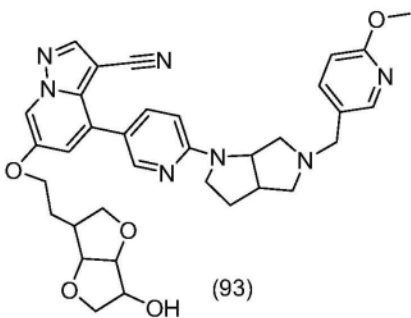
[0308]



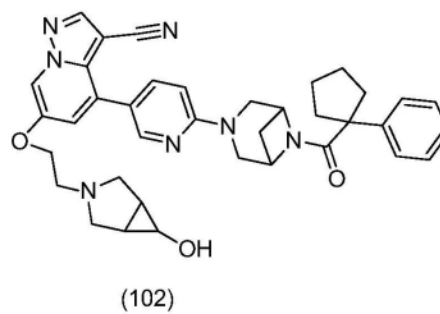
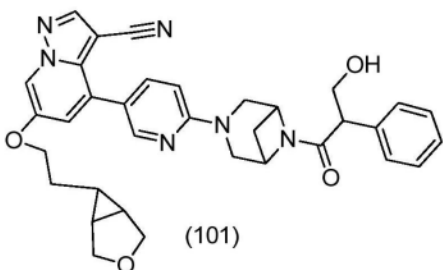
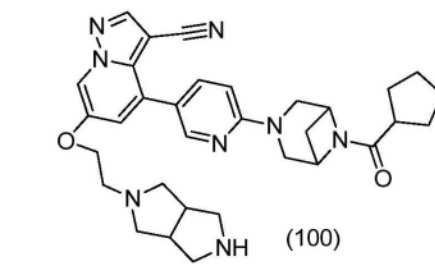
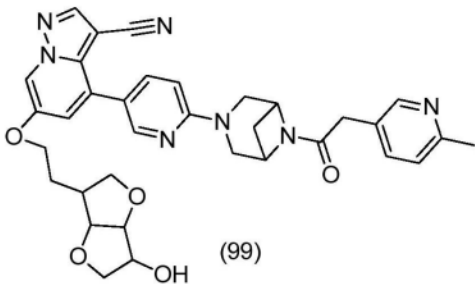
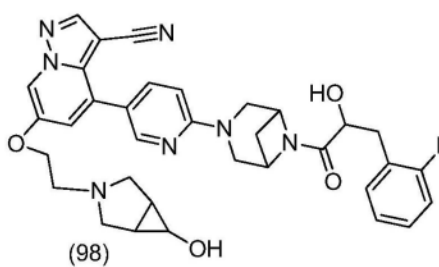
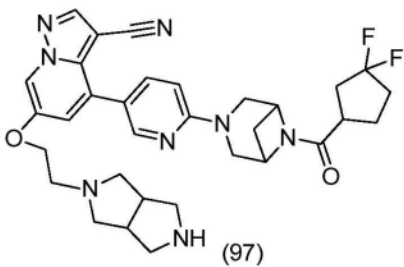


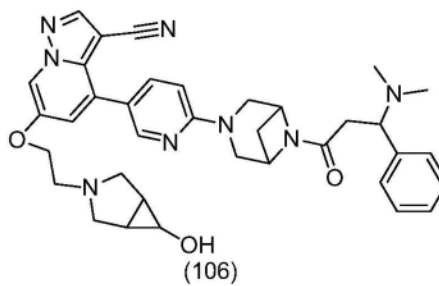
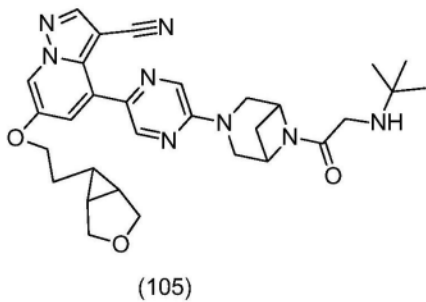
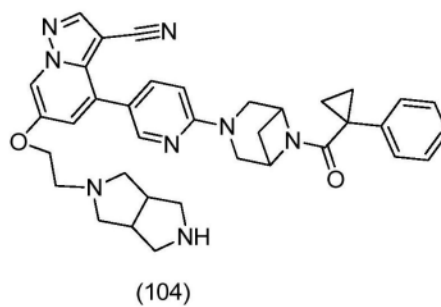
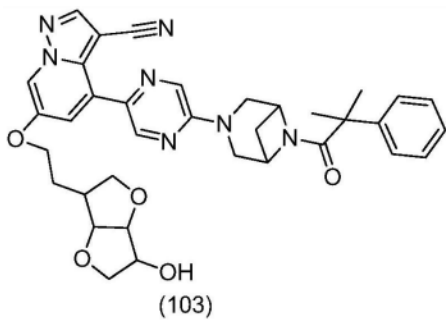
[0309]



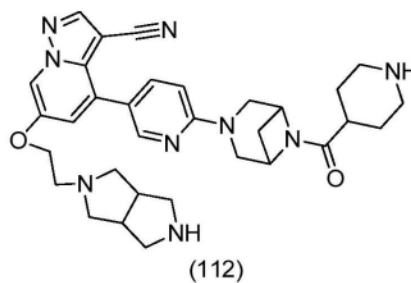
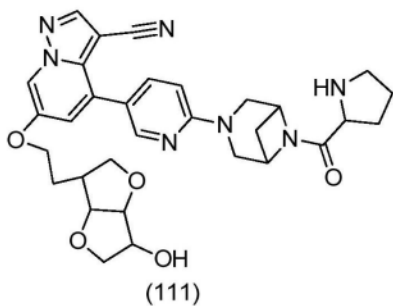
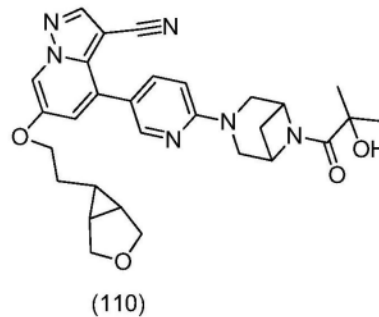
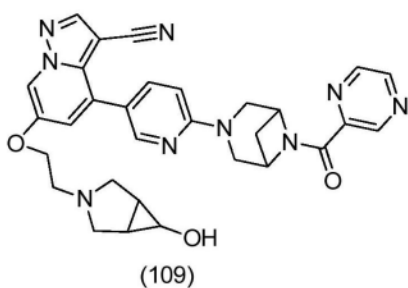
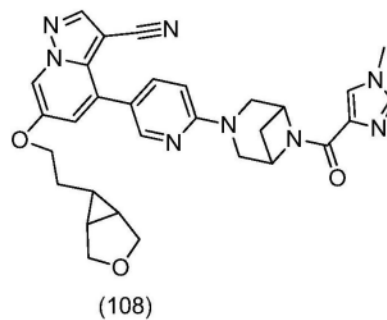
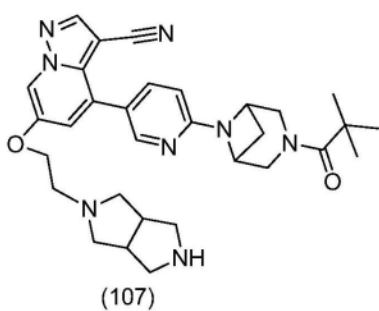


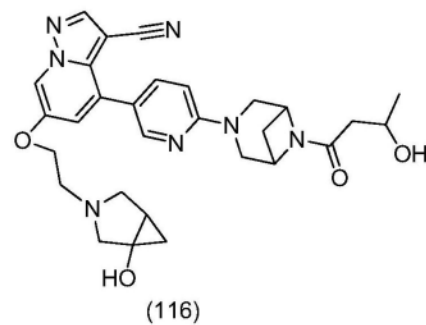
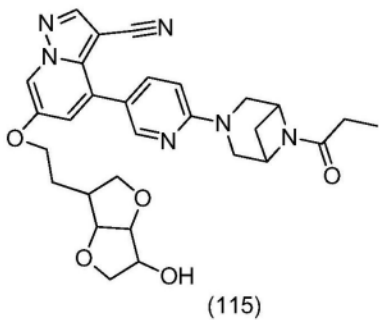
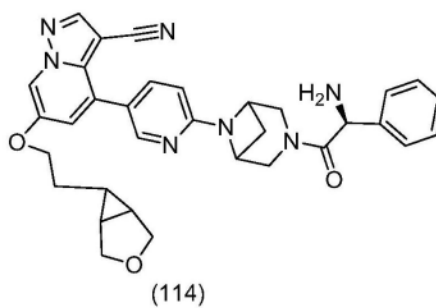
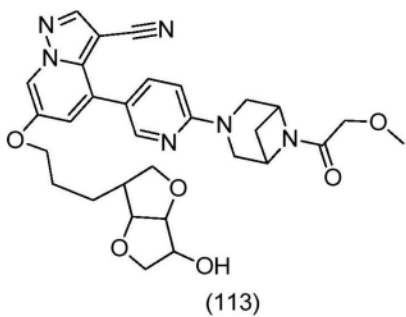
[0310]



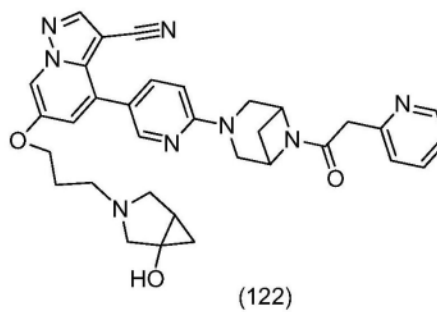
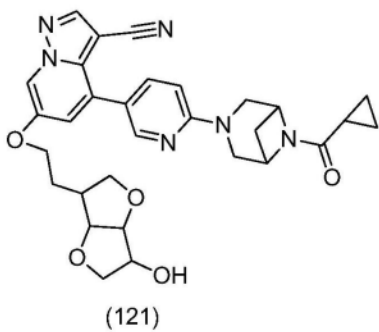
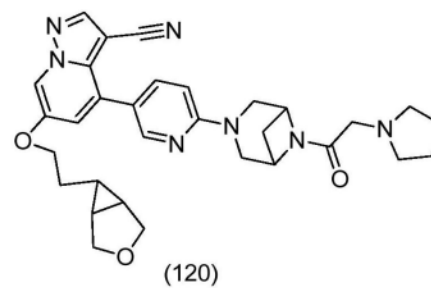
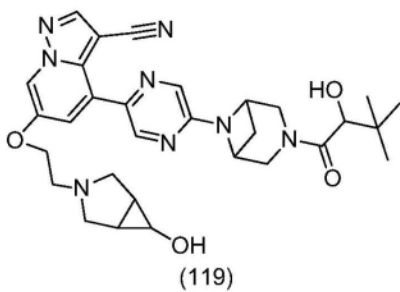
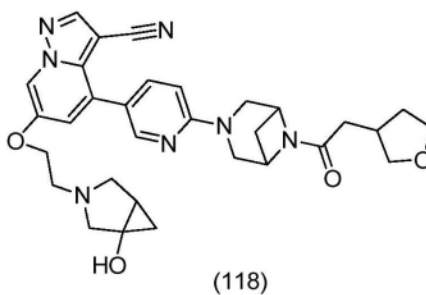
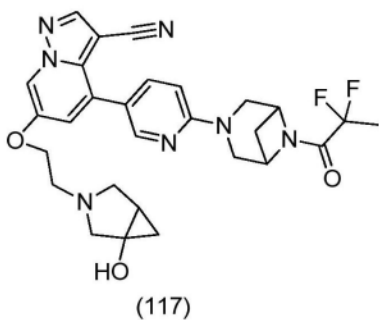


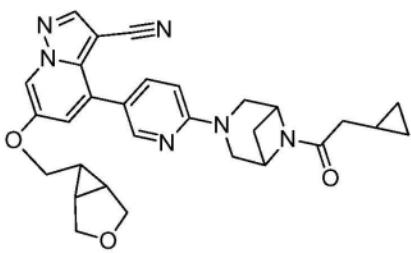
[0311]



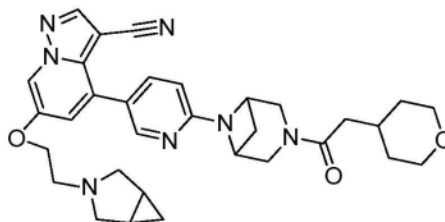


[0312]

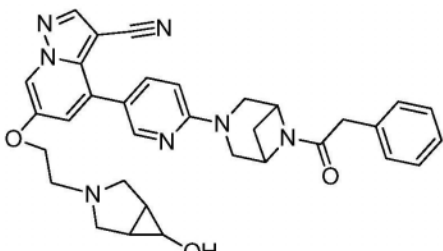




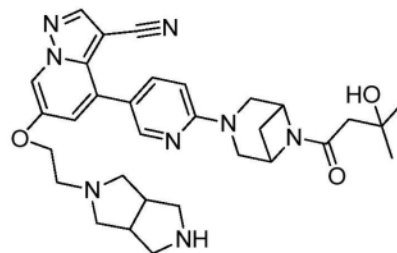
(123)



HO (124)

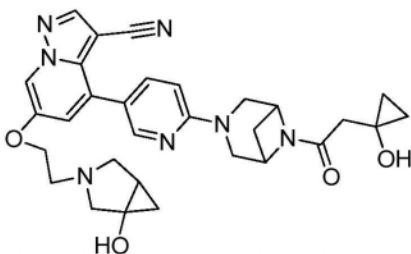


(125)

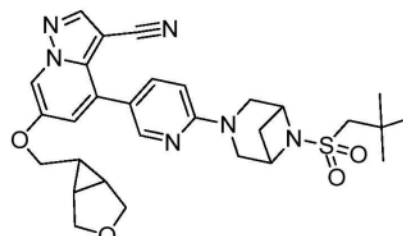


(126)

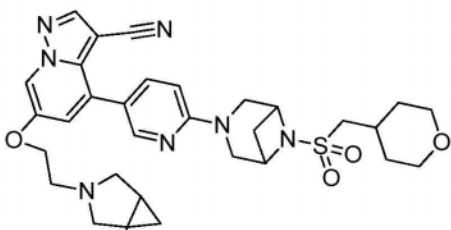
[0313]



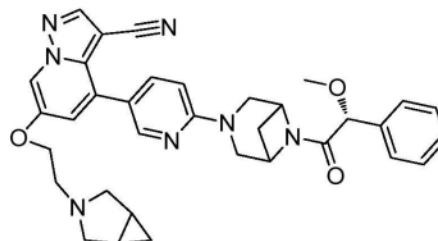
(127)



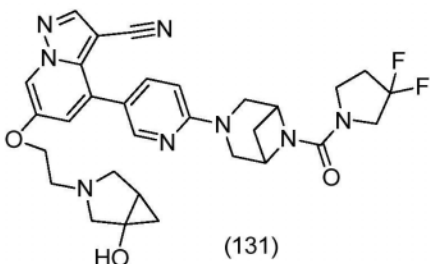
(128)



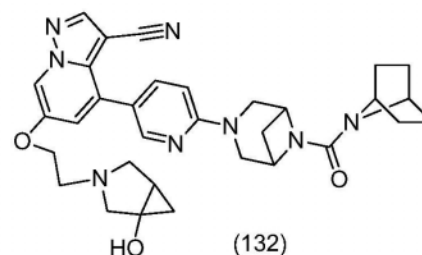
HO (129)



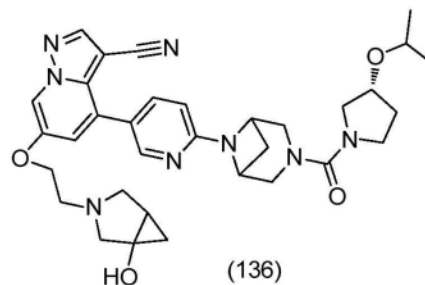
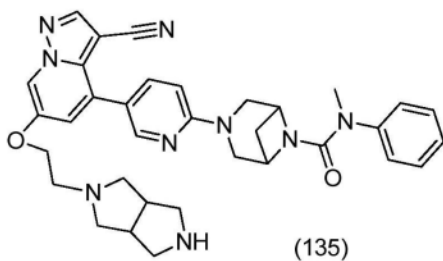
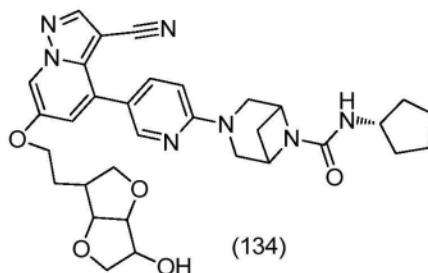
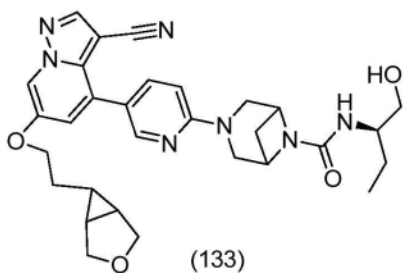
HO (130)



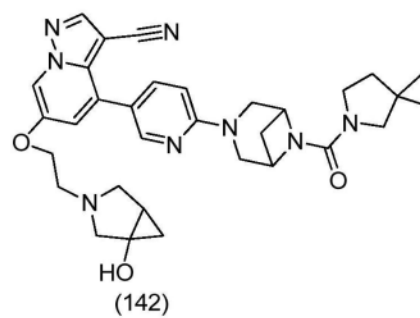
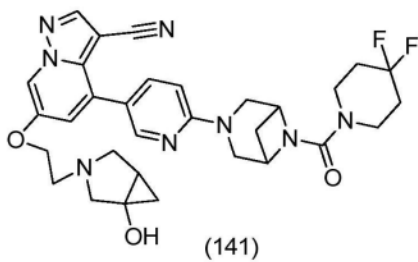
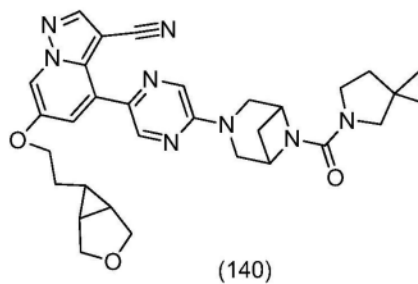
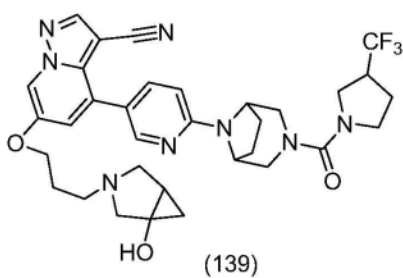
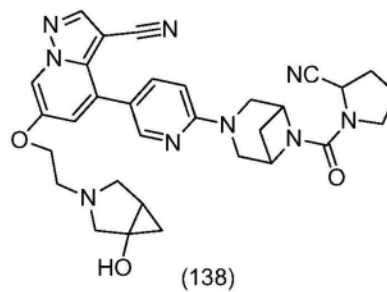
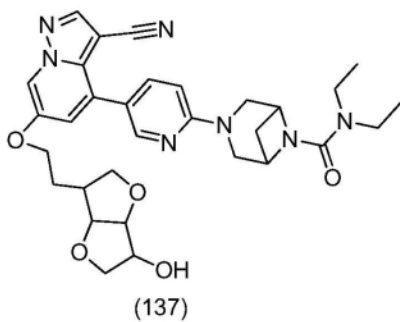
HO (131)

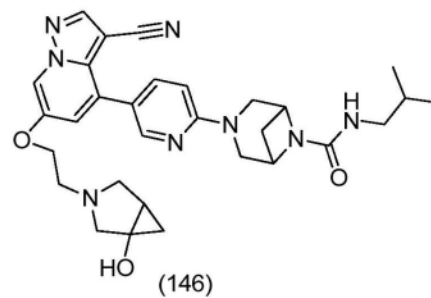
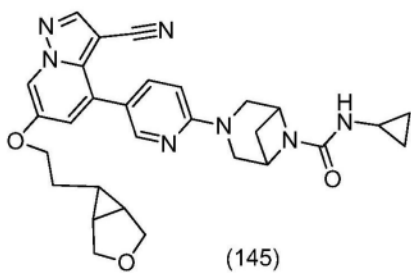
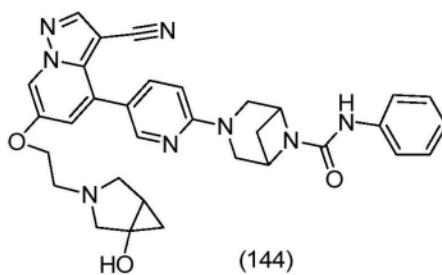
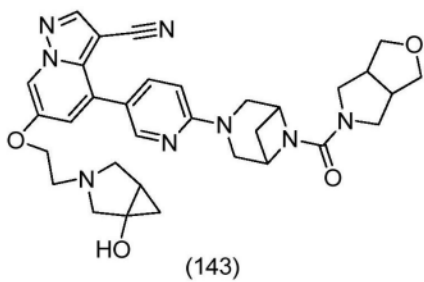


HO (132)

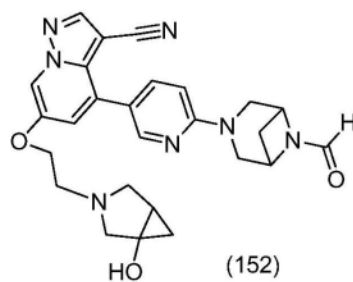
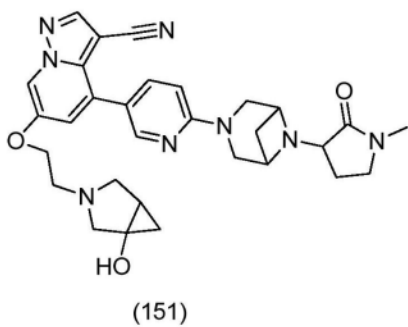
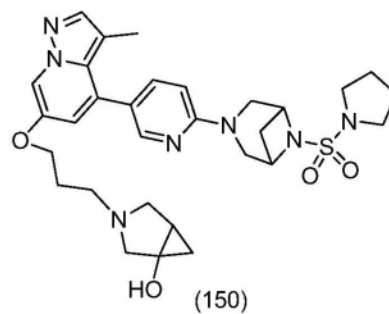
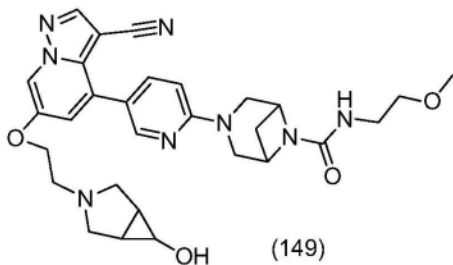
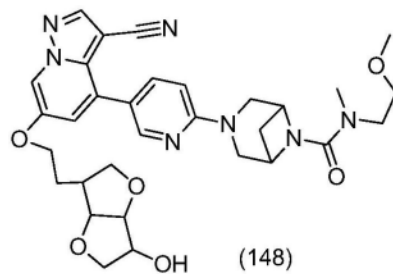
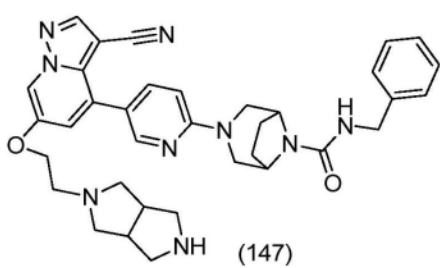


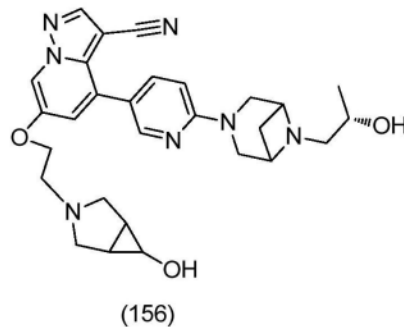
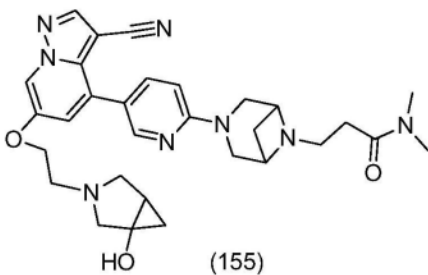
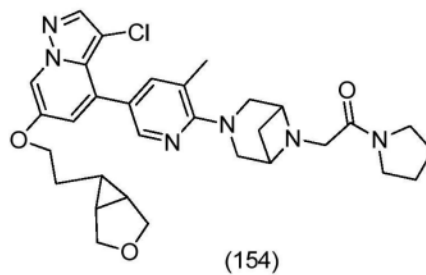
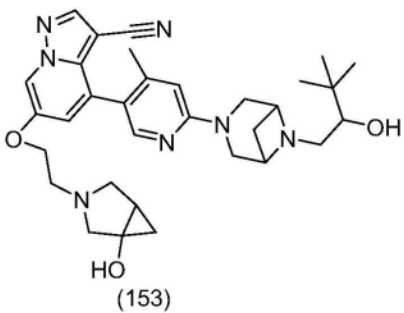
[0314]



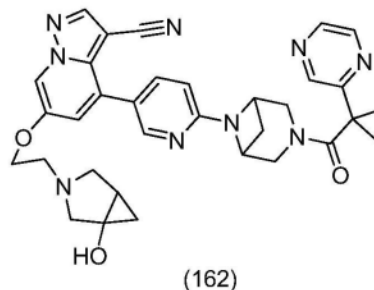
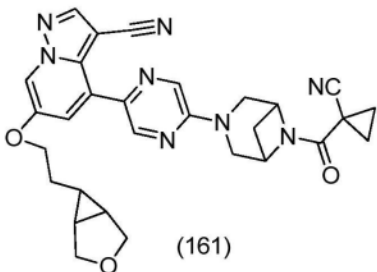
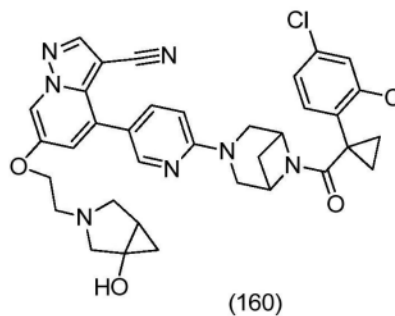
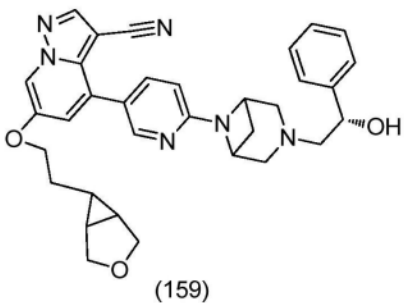
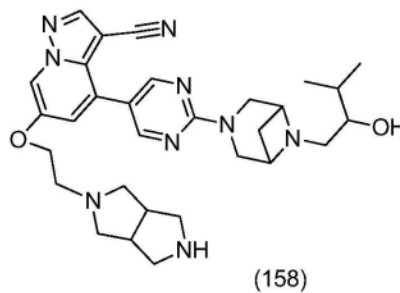
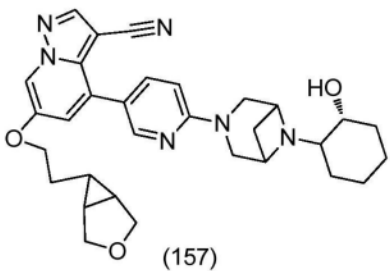


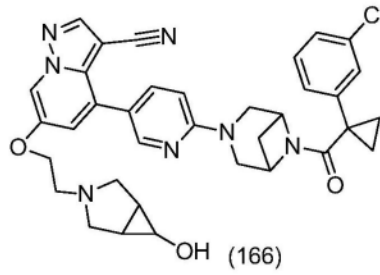
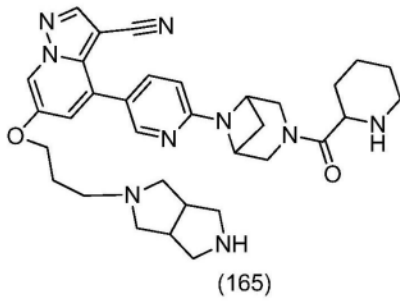
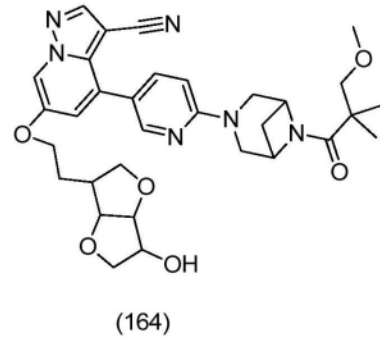
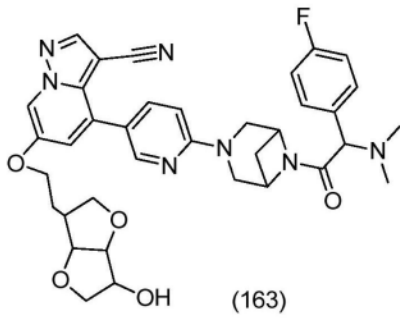
[0315]



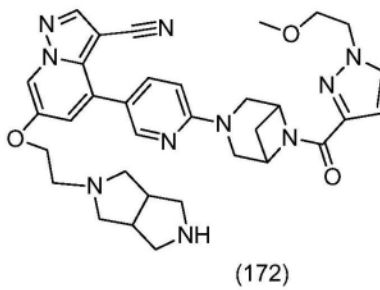
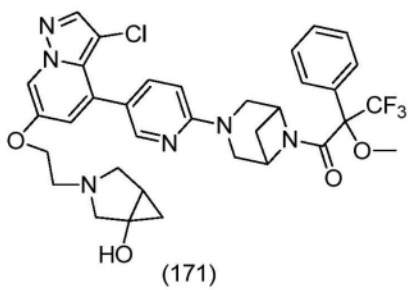
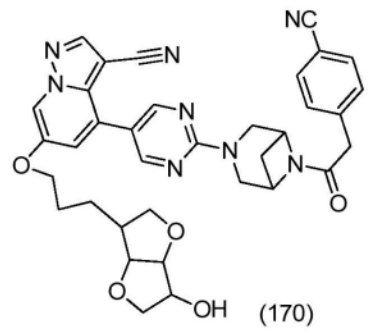
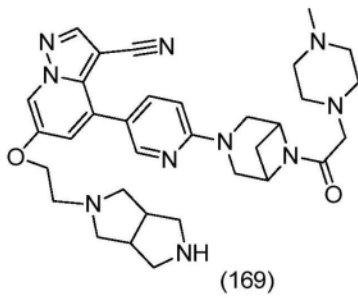
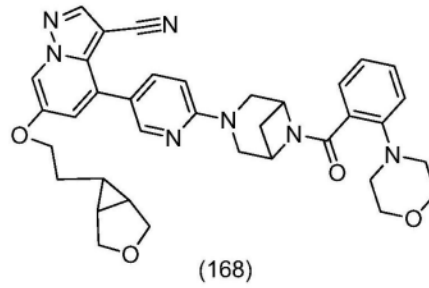
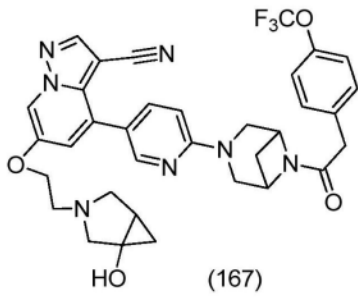


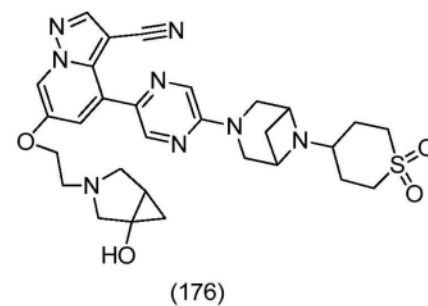
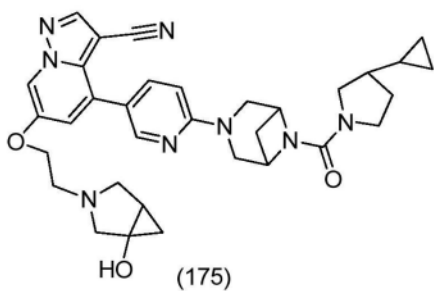
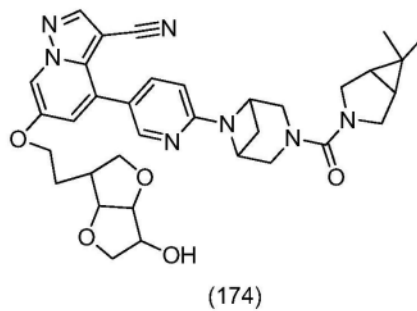
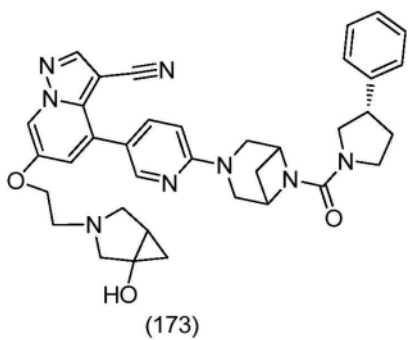
[0316]



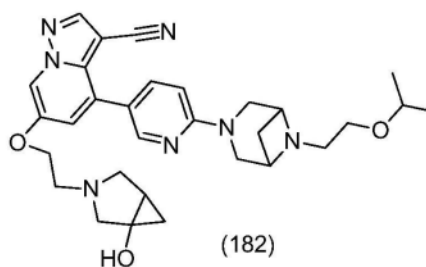
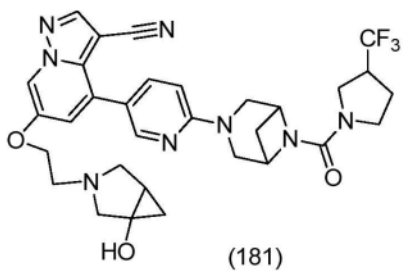
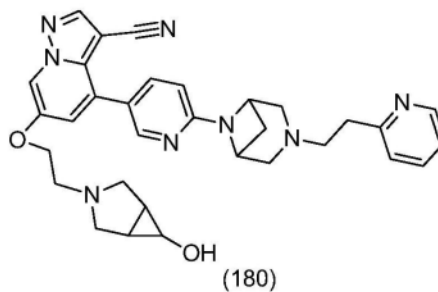
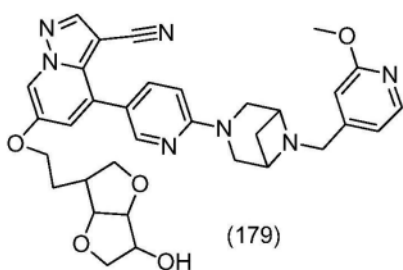
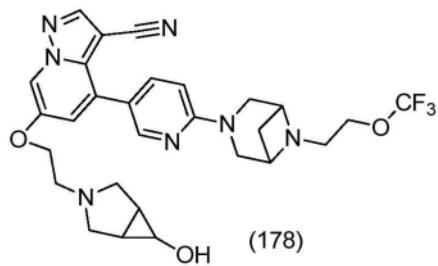
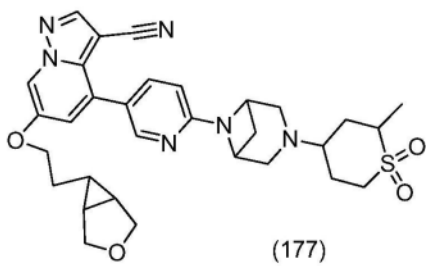


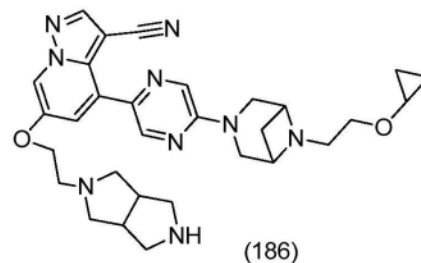
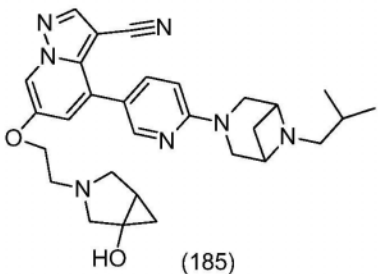
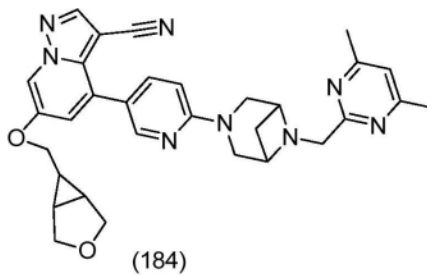
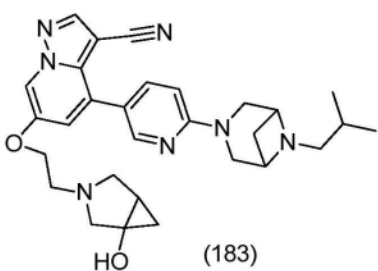
[0317]



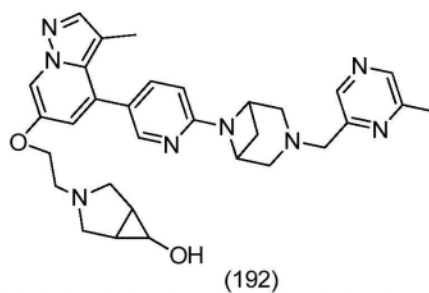
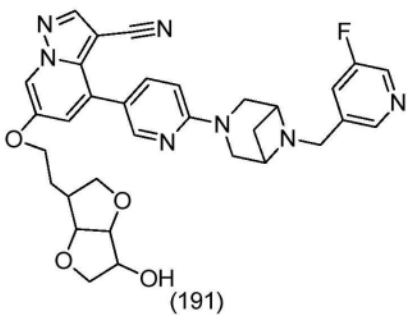
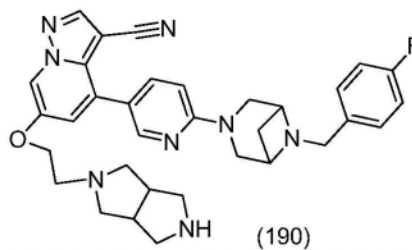
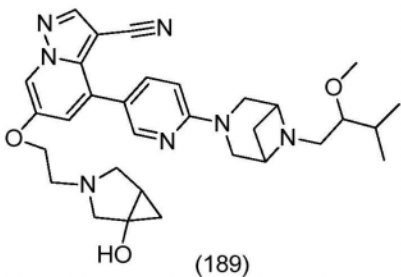
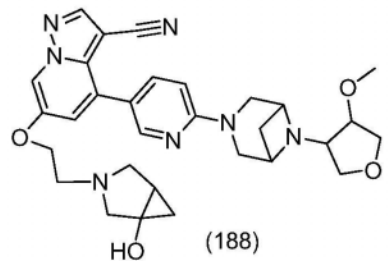
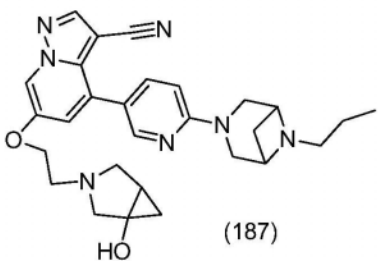


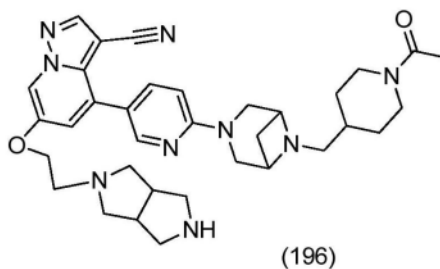
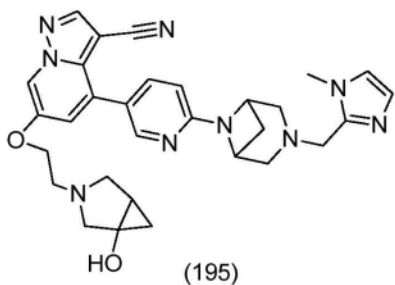
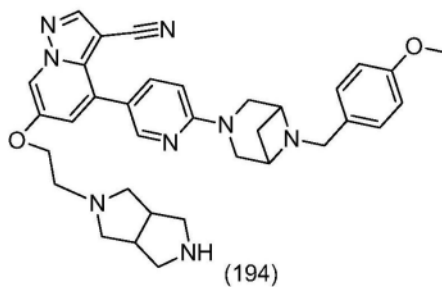
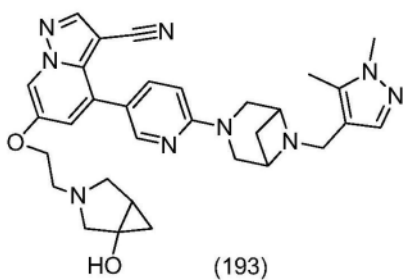
[0318]



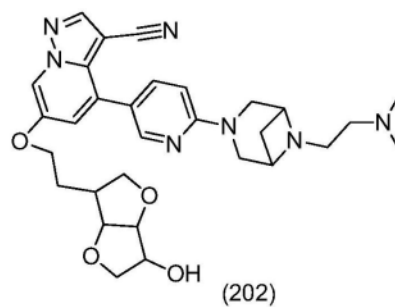
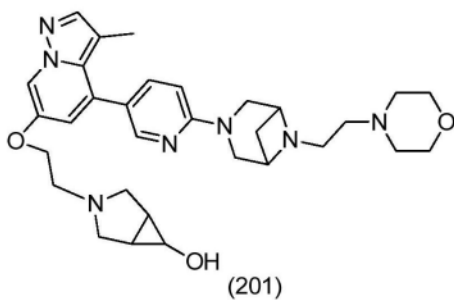
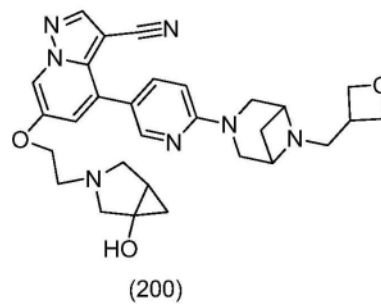
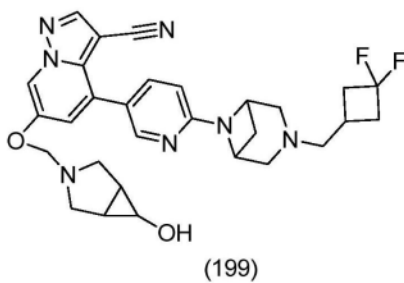
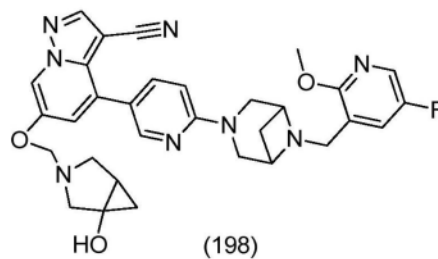
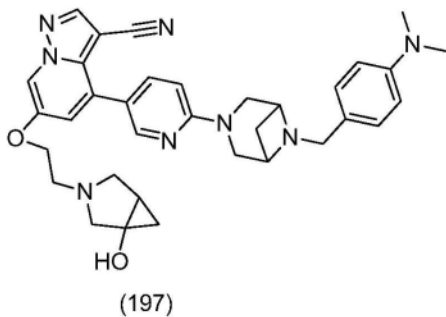


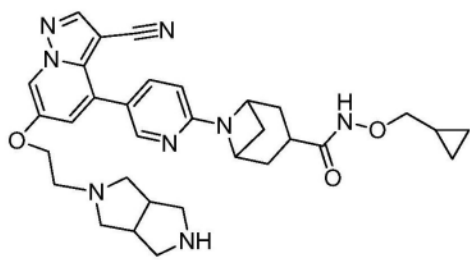
[0319]



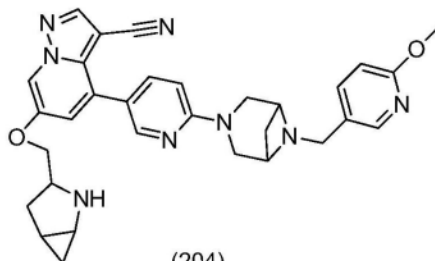


[0320]

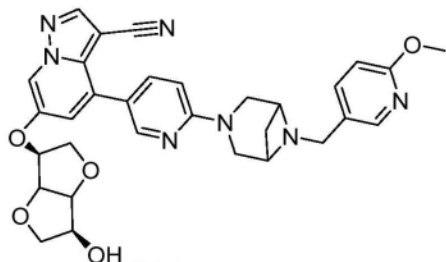




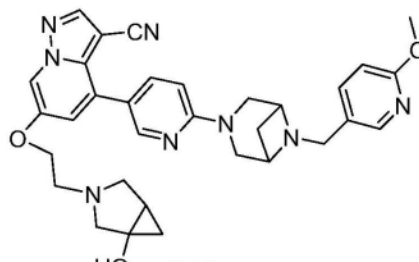
(203)



(204)

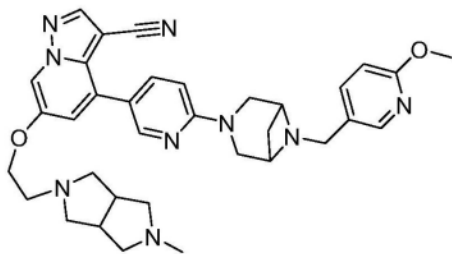


(205)

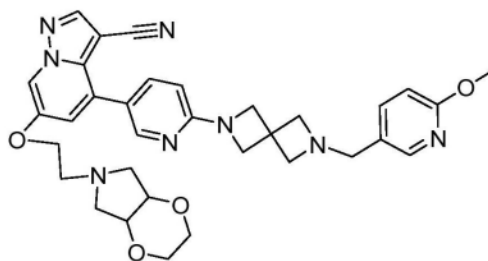


(206)

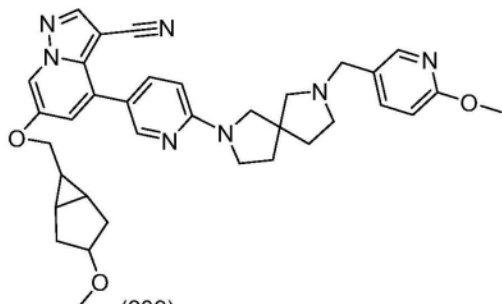
[0321]



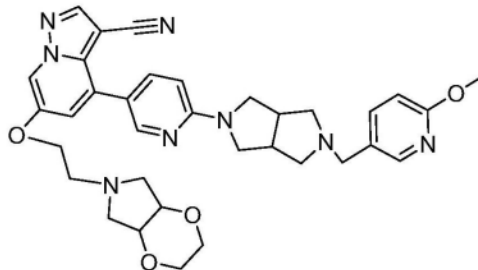
(207)



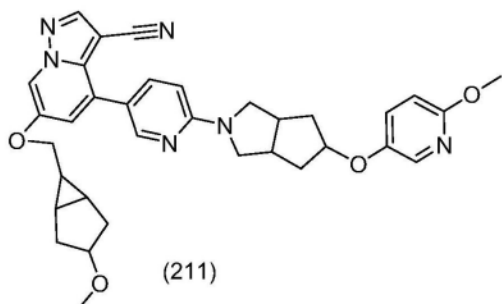
(208)



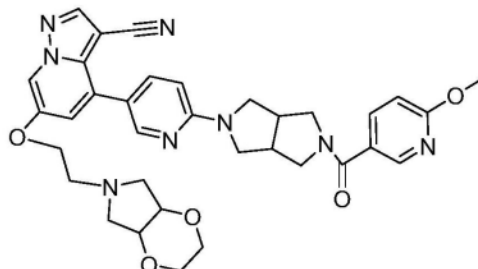
(209)



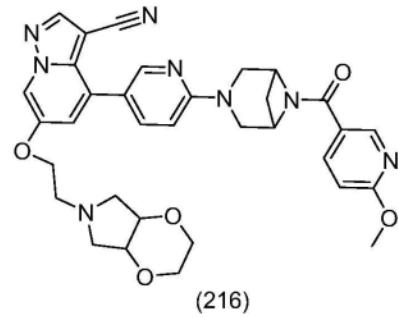
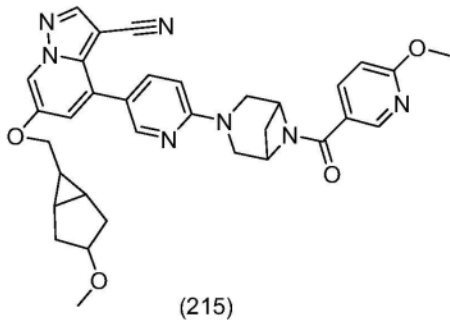
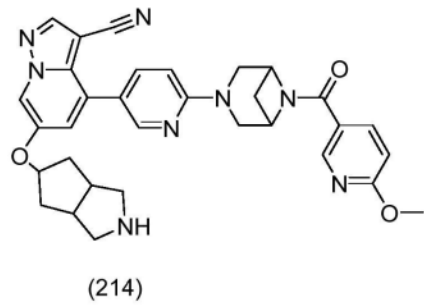
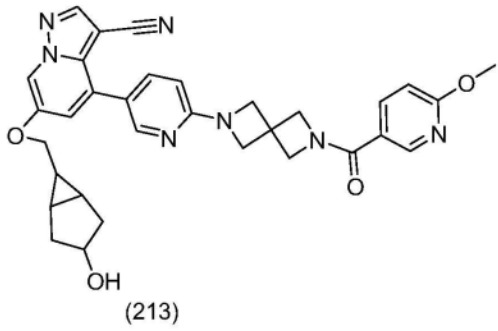
(210)



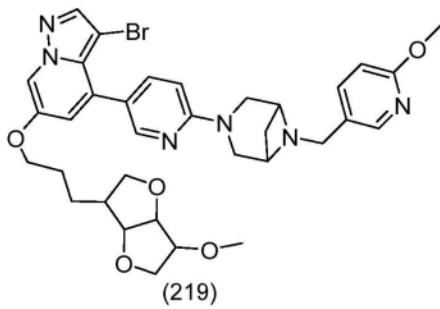
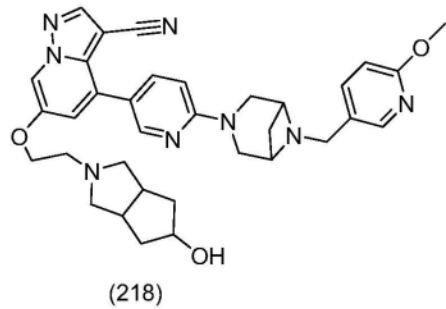
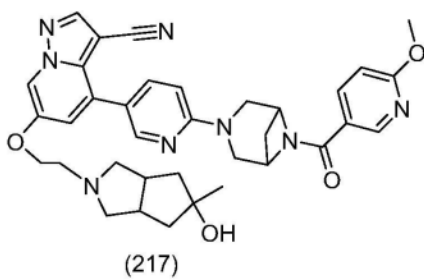
(211)



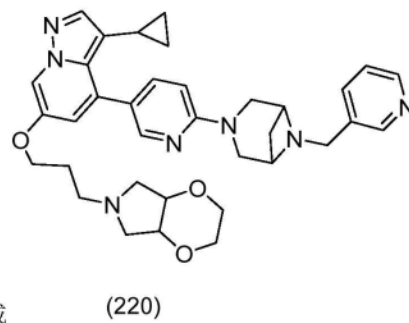
(212)



[0322]



或



[0323] 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。

[0324] 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。

[0325] 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。

[0326] 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。

[0327] 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。

[0328] 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。

[0329] 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。

[0330] 另一方面,本发明涉及制备式(I)、(I-1)、(IA)、(IA1)、(I-1aa)、(I-2)或(I-3)结构所示化合物的中间体。

[0331] 另一方面,本发明涉及式(I)、(I-1)、(IA)、(IA1)、(I-1aa)、(I-2)或(I-3)所示的化合物的制备、分离和纯化的方法。

[0332] 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。

[0333] 本文还提供体外或体内抑制细胞增殖的方法,所述方法包括使细胞与有效量的本发明所述的化合物或其或其药物组合物接触。

[0334] 本文还提供了在有治疗需要的患者中治疗肠易激综合征(IBS)和/或与IBS相关的疼痛的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的本发明所述化合物或其药物组合物。

[0335] 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治疗肠易激综合征(IBS)和/或与IBS相关的疼痛的药物中的用途。

[0336] 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治疗肠易激综合征(IBS)和/或与IBS相关的疼痛。

[0337] 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。

[0338] 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。

[0339] 本发明的化合物的盐还包括用于制备或纯化式(I)、(IA)、(IA1)、(I-1aa)、(I-1)、(I-2)或(I-3)所示化合物的中间体或式(I)、(I-1)、(IA)、(IA1)、(I-1aa)、(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。

[0340] 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。

[0341] 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。

[0342] 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。

[0343] 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。

[0344] 本发明化合物及其药物组合物、制剂和给药

[0345] 本发明提供了抑制野生型RET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野生型RET可有选择性,从而导致与抑制其它激酶相关的毒性降低。

[0346] 本发明的药物组合物包括式(I)、(IA)、(IA1)、(I-1aa)、(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。

[0347] 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。

[0348] 在制备本文提供的组合物时,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。

[0349] 当可用于治疗时,治疗有效量的本发明化合物,尤其是式(I)、(IA)、(IA1)、(I-1aa)、(I-1)、(I-2)、(I-3)或(I-4)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本发明化合物,尤其是式(I)、(IA)、(IA1)、(I-1aa)、(I-1)、(I-2)、(I-3)或(I-4)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。本文所使用的术语“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)、(IA)、(IA1)、(I-1aa)、(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来讲,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)、(IA)、(IA1)、(I-1aa)、(I-1)、(I-2)或(I-3)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。

[0350] 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)、(IA)、(IA1)、(I-1aa)、(I-1)、(I-2)或(I-3)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文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。

[0351] 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。

[0352] 在一些实施方式中,本文提供的组合物含有约5mg至约50mg的活性成分。本领域普通技术人员将理解,这体现了包含约5mg至约10mg,约10mg至约15mg,约15mg至约20mg,约20mg至约25mg,约25mg mg至约30mg,约30mg至约35mg,约35mg至约40mg,约40mg至约45mg或约45mg至约50mg活性成分的化合物或组合物。

[0353] 在一些实施方式中,本文提供的组合物含有约50mg至约500mg的活性成分。本领域普通技术人员将会理解,这体现了包含约50mg至约100mg,约100mg至约150mg,约150mg至约200mg,约200mg至约250mg,约250mg至约300mg,约350mg至约400mg或约450mg至约500mg活性成分的化合物或组合物。

[0354] 在一些实施方式中,本文提供的组合物含有约500mg至约1,000mg的活性成分。本领域普通技术人员将理解,这体现了包含约500mg至约550mg,约550mg至约600mg,约600mg至约650mg,约650mg至约700mg,约700至约750mg,约750mg至约800mg,约800mg至约850mg,约850mg至约900mg,约900mg至约950mg或约950mg至约1,000mg活性成分的化合物或组合

物。

[0355] 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。

[0356] 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。

[0357] 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,或通过进行本文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)、(IA)、(IA1)、(I-1aa)、(I-1)、(I-2)或(I-3)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)、(IA)、(IA1)、(I-1aa)、(I-1)、(I-2)或(I-3)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。

[0358] 在本文所述的任何方法的一些实施方式中,式(I)、(IA)、(IA1)、(I-1aa)、(I-1)、(I-2)或(I-3)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。

[0359] 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Oblatoclax);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。

[0360] 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。

[0361] 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),多维替尼,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]-H-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-吡唑并[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)。

[0362] 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。

[0363] 本文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。

[0364] 本文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。

[0365] 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。

[0366] 本发明化合物和药物组合物的用途

[0367] 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。

[0368] 本发明提供了抑制野生型RET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野生型RET可有选择性,从而导致与抑制其它激酶相关的毒性降低。

[0369] 本发明提供了本发明所述的抑制野生型RET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野生型RET和RET突变体相关疾病或病症的药物中的用途。

[0370] 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,炎性肌纤维母细胞瘤或宫颈癌。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)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,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,未知原发癌,尿道癌,子宫癌,子宫肉瘤,阴道癌,外阴癌和威尔姆氏瘤。

[0371] 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。

[0372] 在一些实施方式中,式(I)、(IA)、(IA1)、(I-1aa)、(I-1)、(I-2)或(I-3)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)、(IA)、(IA1)、(I-1aa)、(I-1)、(I-2)或(I-3)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)、(IA)、(IA1)、(I-1aa)、(I-1)、(I-2)或(I-3)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。本文描述了示例性的RET激酶抑制剂(例如,不是式(I)、(IA)、(IA1)、(I-1aa)、(I-1)、

(I-2) 或 (I-3) 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。

[0373] 在本文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。

[0374] 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。

[0375] 本发明化合物的一般合成方法

[0376] 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)、(IA)、(IA1)、(I-1aa)、(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。

[0377] 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。

[0378] 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。

[0379] 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。

[0380] 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。

[0381] 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CDCl₃或DMSO-d₆为溶剂(报导以ppm为单位),用TMS(0ppm)或氯仿(7.25ppm)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,用赫兹(Hz)表示。

[0382] 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℃)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。

[0383] 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℃) 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。

[0384] 以上两种光谱仪都配备了Agilent Zorbax SB-C18柱,规格为2.1×30mm,5μm。注射体积是通过样品浓度来确定;流速为0.6mL/min;HPLC的峰值是通过在210nm和254nm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)。

[0385] 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210nm和254nm处,Zorbax SB-C18柱,规格为2.1×30mm,4μm,10分钟,流速为0.6mL/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℃。

[0386] 下面简写词的使用贯穿本发明:

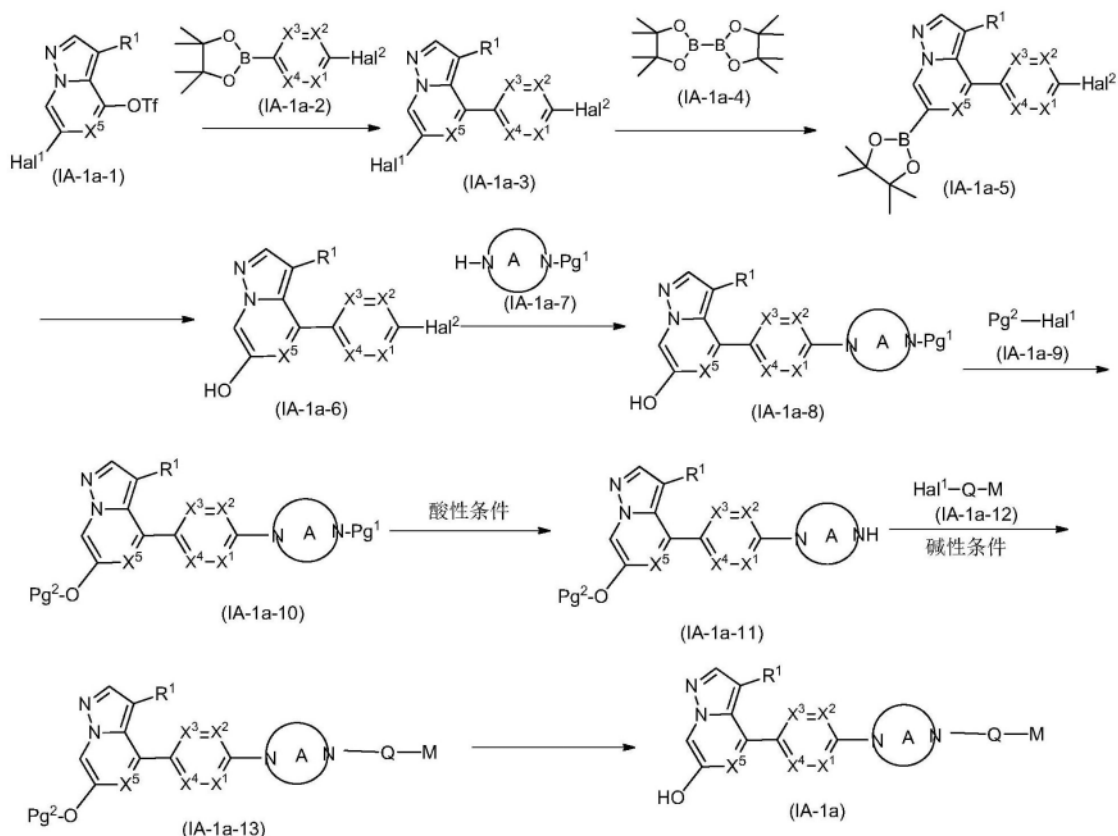
[0387]	DMAC, DMA	N,N-2-甲基乙酰胺
[0388]	PdCl ₂ (dppf) CH ₂ Cl ₂	[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物
[0389]	H ₂	氢气
[0390]	Pd/C	钯碳
[0391]	LiAlH ₄	四氢铝锂
[0392]	CH ₃ I	碘甲烷
[0393]	NH ₄ Cl	氯化铵
[0394]	K ₂ CO ₃	碳酸钾
[0395]	KI	碘化钾
[0396]	MeOH, CH ₃ OH	甲醇
[0397]	Na ₂ SO ₄	硫酸钠
[0398]	NaH	氢化钠
[0399]	Ms	甲磺酰基
[0400]	THF	四氢呋喃
[0401]	PE	石油醚
[0402]	EA	乙酸乙酯
[0403]	HCl	盐酸
[0404]	DCM	二氯甲烷
[0405]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0406]	DMAP	二甲氨基吡啶
[0407]	L	升
[0408]	mg	毫克
[0409]	g	克
[0410]	mmol	毫摩尔
[0411]	ml, mL	毫升
[0412]	N, mol/L	摩尔/升
[0413]	h	小时
[0414]	rt	室温

[0415]	TLC	薄层色谱法
[0416]	Ag ₂ O	氧化银
[0417]	°C	摄氏度
[0418]	rt	室温
[0419]	PBr ₃	三溴化磷
[0420]	DCE	1,2-二氯乙烷
[0421]	NaBH(OAc) ₃	三乙酰氧基硼氢化钠
[0422]	NaOH	氢氧化钠
[0423]	CH ₃ CN	乙腈
[0424]	NaBH ₄	硼氢化钠
[0425]	N ₂	氮气
[0426]	TMSCl	三甲基氯硅烷
[0427]	Et ₃ N	三乙胺
[0428]	H ₂ O	水
[0429]	MsCl	甲磺酰氯
[0430]	EtOH	乙醇
[0431]	tBu	叔丁基
[0432]	HCl/EA	氯化氢的乙酸乙酯溶液
[0433]	DMSO	二甲亚砜
[0434]	Ms	甲磺酰基

[0435] 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, R¹、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、E、A、Q、M、T、G、R^a、q具有如本发明所述的定义。

[0436] 合成方案1

[0437] 中间体 (IA-1a) 合成方案:



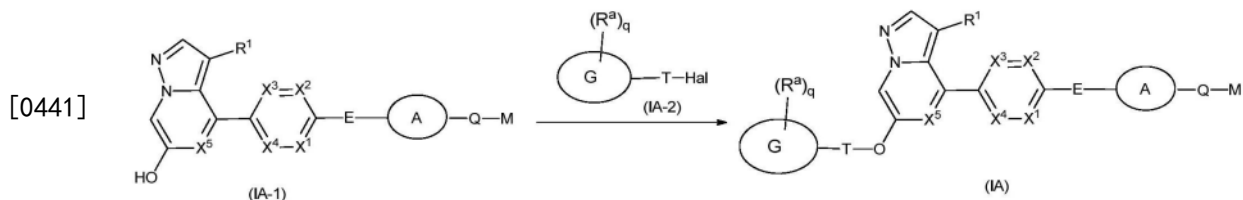
[0439] 式 (IA-1a) 中间体化合物可参考上面中间体合成方案的合成步骤得到。其中环A为以

下子结构式： 或

; Hal¹和Hal²各自独立地为F、Cl、Br、I, 优选Cl、Br; Pg¹为氨基保护基团, 例如

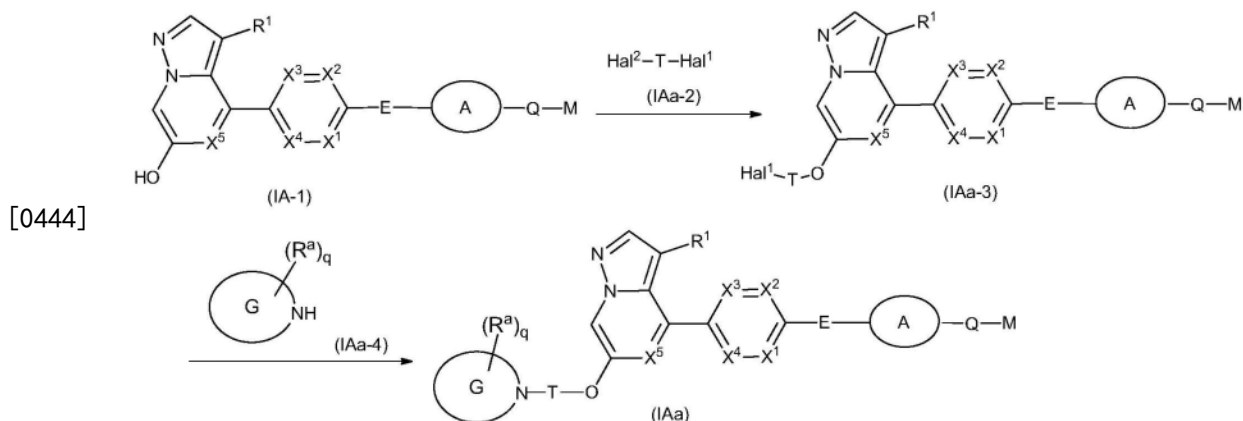
Boc, 等; Pg²为羟基保护基团, 例如苄基, 等。式 (IA-1a-1) 化合物与式 (IA-1a-2) 化合物在合适的偶联剂条件 (如钯偶联剂, 优选PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂) 下在合适的溶剂 (如二氧六环, 等) 中发生偶联反应得到式 (IA-1a-3) 化合物; 式 (IA-1a-3) 化合物与式 (IA-1a-4) 化合物在合适的偶联剂条件 (如钯偶联剂, 优选PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂) 下在合适的溶剂 (如甲苯, 等) 中发生偶联反应得到式 (IA-1a-5) 化合物; 式 (IA-1a-5) 化合物在合适的反应条件下 (如在氢氧化钠和过氧化氢存在下, 在四氢呋喃溶剂中) 反应得到式 (IA-1a-6) 化合物; 式 (IA-1a-6) 化合物与式 (IA-1a-7) 化合物经过偶联反应得到式 (IA-1a-8) 化合物; 式 (IA-1a-8) 化合物与式 (IA-1a-9) 化合物在碱性条件下反应得到式 (IA-1a-10) 化合物; 式 (IA-1a-10) 化合物在酸性条件下脱氨基保护得到式 (IA-1a-11) 化合物; 式 (IA-1a-11) 化合物与式 (IA-1a-12) 化合物在碱性条件下反应得到式 (IA-1a-13) 化合物; 式 (IA-1a-13) 化合物在合适的条件 (如H₂, Pd/C) 下还原得到式 (IA-1a) 化合物。

[0440] 合成方案1:

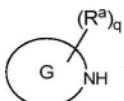


[0442] 式 (IA) 化合物可参考合成方案1的合成步骤得到。其中, Hal¹为F、Cl、Br、I, 优选Cl、Br。式 (IA-1) 化合物与式 (IA-2) 化合物在合适的条件(如碱性条件, 碱为K₂CO₃)下在合适的溶剂(如N,N-二甲基乙酰胺或N,N-二甲基甲酰胺)中发生反应得到式 (IA) 化合物。

[0443] 合成方案2:

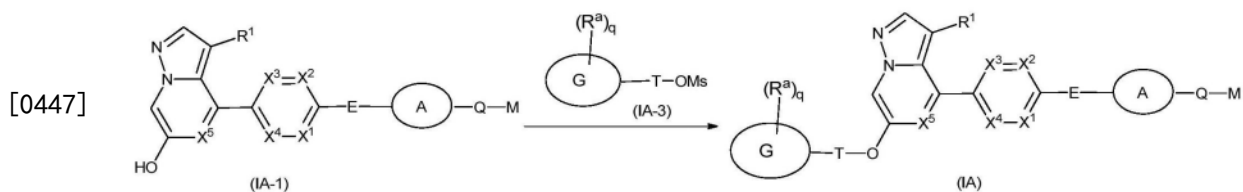


[0445] 式 (IAa) 化合物可参考合成方案2的合成步骤得到。其中, Hal¹和Hal²各自独立地为

F、Cl、Br、I, 优选Cl、Br;  表示含有氮原子的并环且被q个R^a所取代, 其中q和R^a具有

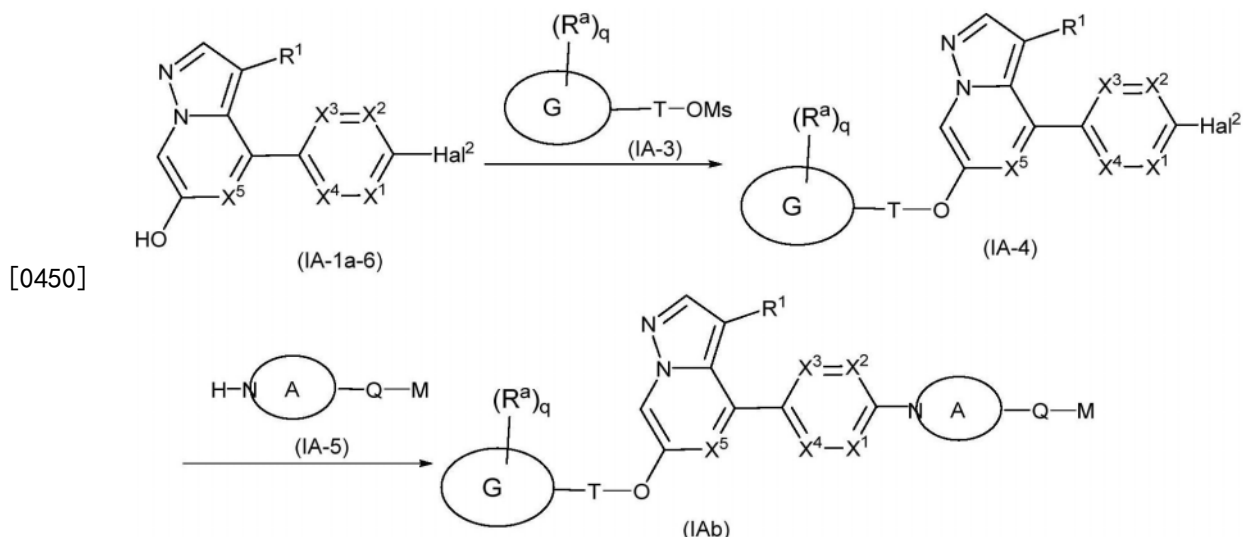
如本发明所述的定义。式 (IA-1) 化合物与式 (IAa-2) 化合物在合适的条件(如碱性条件, 碱为K₂CO₃)下在合适的溶剂(如乙腈)中发生反应得到式 (IAa-3) 化合物; 式 (IAa-3) 化合物与式 (IAa-4) 化合物在合适的条件(如碱性条件, 碱为K₂CO₃)下在合适的溶剂(如N,N-二甲基乙酰胺)中发生反应得到式 (IAa) 化合物。

[0446] 合成方案3



[0448] 式 (IA) 化合物可参考合成方案3的合成步骤得到。其中, Ms为甲磺酰基。式 (IA-1) 化合物与式 (IA-3) 化合物在合适的条件(如碱性条件, 碱为K₂CO₃)下在合适的溶剂(如N,N-二甲基甲酰胺)中发生反应得到式 (IA) 化合物。

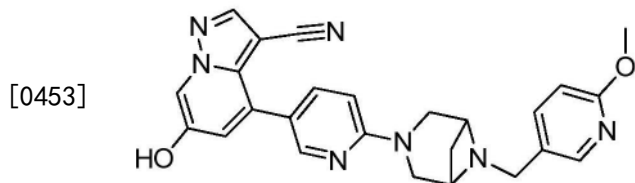
[0449] 合成方案4



[0451] 式 (IAb) 化合物可参考合成方案4的合成步骤得到。其中,环A至少包含一个氮原子;Ha²为F、Cl、Br、I,优选Cl、Br。式 (IA-1) 化合物与式 (IA-3) 化合物在合适的条件(如碱性条件,碱为K₂CO₃)下在合适的溶剂(如N,N-二甲基甲酰胺)中发生反应得到式 (IA-4) 化合物;式 (IA-4) 化合物和式 (IA-5) 化合物或式 (IA-5) 化合物的盐在碱性条件(如碱为K₂CO₃)下在合适的溶剂中(如DMSO)得到化合物 (IAb)。

具体实施例

[0452] 中间体1:6-羟基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



[0454] 步骤1:6-溴-4-羟基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0455] 室温条件下,在1L单口瓶中依次加6-溴-4-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(50g,198.36mmol),水(16.5mL,916mmol),氢氧化钠(16.03g,396.8mmol),DMA(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调节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%)。R_f=0.35(PE/EA=3:1);LC-MS:m/z=239.05[M+H]⁺。

[0456] 步骤2:3-溴-3-氰基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基三氟甲磺酸酯

[0457] 1L单口瓶中加入6-溴-4-羟基吡啶并[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=50:1-25:1)得类黄色固体61.5g即为目标产物,收率89.7%。R_f=0.45(PE/EA(v/v)=5/1)。

[0458] 步骤3:6-溴-4-(6-氟吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0459] 氮气保护条件下在1L三口瓶中加入3-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]二氯化钨二氯甲烷络合物(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,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),收集目标点,旋干得到白色固体49g即为目标产物,收率93.0%。Rf=0.50(PE/EA(v/v)=1/1)。LC-MS:m/z=318.10[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.49(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)。

[0460] 步骤4:4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0461] 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]二氯化钨二氯甲烷络合物(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=2:1-0:1),收集旋干得到橘黄色固体8.5g,即为目标产物(收率93.0%)。Rf=0.15(DCM)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.99(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)。

[0462] 步骤5:4-(6-氟吡啶-3-基)-6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0463] 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-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-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。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%)。Rf=0.25(DCM/MeOH(v/v)=100/1)。LC-MS:m/z=255.10[M+H]⁺。

[0464] 步骤6:3-(5-(3-氰基-6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-叔丁酯羧酸

[0465] 30mL的微波管中,依次加入4-(6-氟吡啶-3-基)-6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(1.5g,5.9mmol),6-(叔丁氧羰基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷(2.3g,12mmol),N,N-二异丙基乙胺(2.0mL,12mmol),二甲亚砜(15mL),密封,微波80℃下反应8h。在低温条件下,加水(50mL)稀释,EA萃取(100mL×5),合并有机相饱和食盐水(250mL)洗涤,无水硫酸钠干燥后,过滤,滤液旋干硅胶层析柱纯化(洗脱剂PE/EA(v/v)=5/1-1/1.5),收集得到黄色产品

1.9g即为目标产物(收率74.0%)。Rf=0.5(PE/EA(v/v)=1/1.5)。LC-MS:m/z=433.10[M+H]⁺。

[0466] 步骤7:3-(5-(6-(苄氧基)-3-氰基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-叔丁酯-6-羧酸乙酯

[0467] 在25mL单口瓶中依次加入3-(5-(3-氰基-6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-叔丁酯羧酸(1g,2.312mmol),溴化苄(0.302mL,2.54mmol),碳酸钾(0.9683g,6.936mmol),N,N-二甲基甲酰胺(10mL),80℃搅拌过夜。室温条件下加饱和氯化铵(100mL)淬灭,用DCM(100mL×3)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液旋干硅胶层析柱纯化(洗脱剂PE/EA(v/v)=5/1-2/1),得黄色固体1.06g即为目标产物(收率87.7%)。Rf=0.7(PE/EA(v/v)=1/1)。LC-MS:m/z=523.30[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ8.37(s,1H),8.19(s,1H),8.17(d,J=1.9Hz,1H),7.74(d,J=8.7Hz,2H),7.42(dt,J=11.9,7.4Hz,5H),7.18(d,J=2.0Hz,1H),5.13(s,2H),4.31(d,J=4.0Hz,2H),4.16(dd,J=8.7,4.4Hz,2H),3.55(dd,J=8.1,3.1Hz,2H),2.24-2.20(m,1H),2.01(d,J=5.5Hz,1H),1.38(s,9H)。

[0468] 步骤8:4-(6-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-(苄氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈盐酸盐

[0469] 3-(5-(6-(苄氧基)-3-氰基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-叔丁酯-6-羧酸乙酯(1.06g,2.03mmol),盐酸乙酸乙酯溶液(5mL,20mmol,4mol/L),室温反应过夜。反应液旋干得到黄色粘稠物,60℃烘干得到黄色固体1.0g,即为目标产物(收率100%)。LC-MS:m/z=423.30[M-2HCl+H]⁺。

[0470] 步骤9:(6-甲氧基吡啶-3-基)甲醇

[0471] 0℃下,25mL单口瓶中依次加入6-甲氧基-3-吡啶甲醛(0.4g,3mmol),四氢锂铝(0.06g,2mmol),四氢呋喃(10mL),此温度反应过夜。加入EA(50mL),将反应混合物用水(50mL)稀释,萃取分离后,用饱和NH₄Cl(50mL)溶液洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液旋干,硅胶层析柱纯化(洗脱剂DCM/EA(v/v)=4/1),得淡黄色液体0.38g即为目标产物(收率90.0%)。LC-MS:m/z=140.15[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ8.12(d,J=1.8Hz,1H),7.62(dd,J=8.5,2.4Hz,1H),6.75(d,J=8.5Hz,1H),4.62(s,2H),3.93(s,3H)。

[0472] 步骤10:5-(溴甲基)-2-甲氧基吡啶

[0473] 在25mL单口瓶中,依次加入(6-甲氧基吡啶-3-基)甲醇(0.38g,2.7mmol),二氯甲烷(8mL),三溴化磷(0.31mL,3.3mmol),0℃反应30min。加入DCM(25mL)稀释,饱和K₂CO₃(25mL)水溶液洗,有机相无水硫酸钠干燥,过滤,滤液旋干,不做进一步纯化直接投下一步。

[0474] 步骤11:6-(苄氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

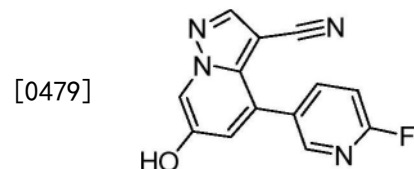
[0475] 25mL单口瓶中依次加入4-(6-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-(苄氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(400mg,0.8074mmol),碳酸钾(0.3382g,2.423mmol),N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中,后缓慢加入5-(溴甲基)-2-甲氧基吡啶(0.50g,2.5mmol),于室温搅拌过夜。反应液加水(25mL)稀释,EA(50mL×3)萃取,有机相饱和食盐水(50mL)洗,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液旋干硅胶层析柱纯化(洗脱剂DCM/MeOH(v/v)=1/0-20/1),得到淡黄色固体0.2889g即为目标产物(收率65.82%)。LC-MS:m/z=544.10[M+H]⁺。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 1H), 8.22-8.17 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.42 (dd, $J=14.9, 7.1\text{Hz}$, 5H), 7.19 (s, 1H), 6.70 (dd, $J=13.9, 8.5\text{Hz}$, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (s, 4H), 3.59 (s, 4H), 2.22 (s, 1H), 2.01 (s, 1H)。

[0476] 步骤12: 6-羟基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0477] 50mL单口瓶中依次加入, 6-(苄氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈 (0.288g, 0.530mmol), 甲醇 (5mL), 钯碳 (0.03g, 10%mass), 氢气置换数次后于室温搅拌过夜。反应液过滤, 甲醇冲洗滤饼, 滤液旋干得到淡黄色固体240mg即为目标产物 (收率100.0%)。LC-MS: $m/z=454.30$ [M+H]⁺。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17-8.12 (m, 1H), 7.81 (dd, $J=8.1, 2.2\text{Hz}$, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.78 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.70 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.00-3.90 (m, 5H), 3.73 (s, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.03 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H)。

[0478] 中间体2: 4-(6-氟吡啶-3-基)-6-羟基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



[0480] 步骤1: 6-溴-4-羟基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0481] 室温条件下, 在1L单口瓶中依次加6-溴-4-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈 (50g, 198.36mmol), 水 (16.5mL, 916mmol), 氢氧化钠 (16.03g, 396.8mmol), DMAC (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%)。Rf=0.35 (PE/EA (v/v)=3/1)。LC-MS: $m/z=239.05$ [M+H]⁺。

[0482] 步骤2: 3-溴-3-氰基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基三氟甲磺酸酯

[0483] 1L单口瓶中加入6-溴-4-羟基吡啶并[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%。Rf=0.45 (PE/EA (v/v=5/1))。

[0484] 步骤3: 6-溴-4-(6-氟吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0485] 氮气保护条件下在1L三口瓶中加入3-溴-3-氰基吡啶并[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]二氯化钨二氯甲烷络合物 (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=2:1-0:1), 得

白色固体49g,即为目标产物,收率93.0%。Rf=0.50 (PE/EA (v/v=1/1))。LC-MS:m/z=318.10[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.49 (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)。

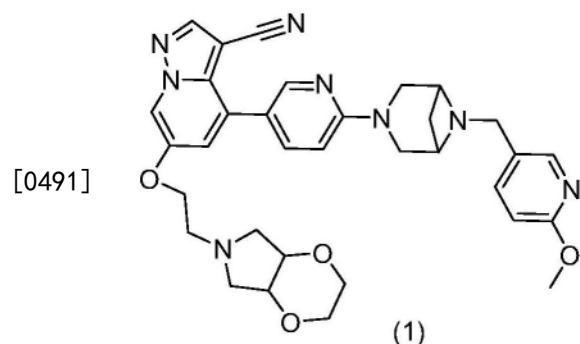
[0486] 步骤4:4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0487] 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]二氯化钨二氯甲烷络合物(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), 收集旋干得到橘黄色固体8.5g, 即为目标产物(收率93.0%)。Rf=0.15 (DCM)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.99 (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)。

[0488] 步骤5:4-(6-氟吡啶-3-基)-6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0489] 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%)。Rf=0.25 (DCM/MeOH (v/v)=100/1)。LC-MS:m/z=255.10[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ10.44-10.37 (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)。

[0490] 实施例1:4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-(四氢-2H-[1,4]二恶英[2,3-c]吡咯-6(3H)-基)乙氧)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈的合成



[0492] 步骤1:六氢-2H-[1,4]二氧杂环己烯[2,3-c]吡咯盐酸盐

[0493] 100mL单口瓶依次加入四氢-2H-[1,4]二恶英[2,3-c]吡咯-6(3H)-羧酸叔丁酯(2230mg,9.73mmol),HCl/EA(4N)(18mL),rt搅拌8小时。TLC监控原料反应完全,旋干直接投下一步反应。LC-MS:(ESI-MS):m/z=130.1[M+H]⁺。

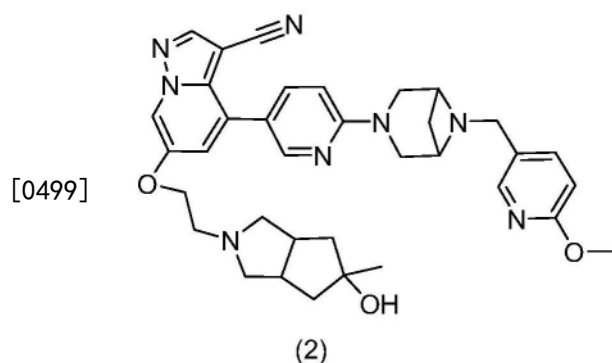
[0494] 步骤2:6-(2-氯乙基)六氢-2H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-c]吡咯

[0495] 100mL单口瓶依次加入六氢-2H-[1,4]二氧杂环己烯[2,3-c]吡咯盐酸盐(4.5mmol,740mg,丙酮(15mL),K₂CO₃(2030mg,14.7mmol),rt搅拌过夜。反应液硅藻土过滤,EA洗涤(15mL×3),浓缩,硅胶柱层析,PE/EA(v/v)=1/1洗脱剂,得到产物37mg,收率4.3%。LC-MS:(ESI-MS):m/z=192.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ4.15-4.04(m,2H),3.84-3.77(m,2H),3.62-3.51(m,4H),2.98-2.87(m,6H)。

[0496] 步骤3:4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-(四氢-2H-[1,4]二恶英[2,3-c]吡咯-6(3H)-基)乙氧)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0497] 50mL单口瓶依次加入6-羟基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶[1,5-a]吡啶-3-甲腈(65mg,0.143mmol,参见中间体1的合成),6-(2-氯乙基)六氢-2H-[1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-c]吡咯(130mg,0.678mmol),DMAC(6mL),K₂CO₃(102mg,0.738mmol),80℃油浴加热搅拌过夜。反应液冷却后,EA加入(30mL),氯化钠溶液洗涤(30mL×3),水相EA(10mL),DCM(10mL)各萃取,合并有机相,干燥,浓缩,硅胶柱色谱分离,DCM/MeOH((v/v)=30/1)为洗脱剂,得到淡黄色固体28mg,收率66%。LC-MS:(ESI-MS):m/z=609.3[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.39(d,J=2.2Hz,1H),8.20(s,1H),8.14(d,J=1.9Hz,1H),8.10(d,J=1.7Hz,1H),7.76(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),7.62(dd,J=8.5,2.2Hz,1H),7.13(d,J=1.9Hz,1H),6.69(dd,J=11.3,8.8Hz,2H),4.16-4.09(m,5H),3.91(s,3H),3.87-3.79(m,4H),3.77(d,J=5.6Hz,2H),3.65-3.52(m,6H),3.04(m,2H),3.02-2.95(m,4H),2.68(dd,J=13.8,6.2Hz,1H)。

[0498] 实施例2:6-(2-(5-羟基-5-甲基六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡啶[1,5-a]吡啶-3-甲腈的合成



[0500] 步骤1:N-甲酸叔丁酯-5-羟基-5-甲基六氢环戊[c]并吡咯

[0501] 0℃,N-甲酸叔丁酯-六氢-5-氧代环戊[c]并吡咯(1.00g,4.44mmol)溶于无水THF(10mL),缓慢加入甲基溴化镁的THF溶液(3mL,9mmol,3mol/L),自然升至室温搅拌反应1h。TLC监测反应(PE/EA(v/v)=1/1,Rf=0.32),原料反应完全。饱和NH₄Cl溶液淬灭反应,停止反应,抽滤,浓缩,硅胶柱层析,淋洗液PE/EA(v/v)=10/1-3/1,得黄棕色固体0.71g,即为目

标产物,产率66%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ3.58-3.43(m,2H),3.42-3.30(m,2H),2.76-2.62(m,2H),2.01-1.94(m,1H),1.95-1.90(m,1H),1.73-1.68(m,2H),1.46(s,9H),1.34(s,3H)。

[0502] 步骤2:六氢-5-羟基-5-甲基环戊[c]并吡咯

[0503] N-甲酸叔丁酯-5-羟基-5-甲基六氢环戊烷[c]并吡咯(0.71g,2.9mmol)溶于EA(5mL),缓慢加入盐酸乙酸乙酯(5mL,15mmol,3mol/L),自然升至室温搅拌反应2h。停止反应,浓缩,得黄棕色粘稠液体0.39g,产率94%。LC-MS:m/z=142.2[M+H]⁺。

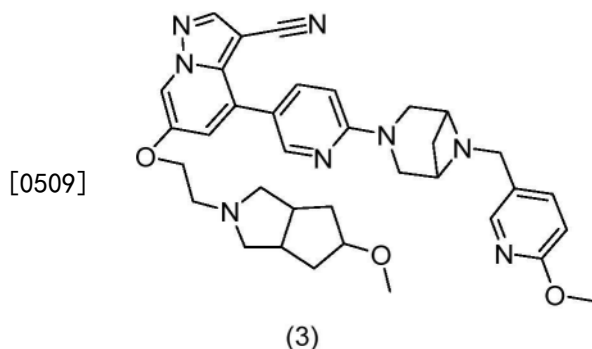
[0504] 步骤3:6-(2-氯乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡啶[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0505] 6-羟基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡啶[1,5-a]吡啶-3-甲腈(60mg,0.13mmol,参见中间体1的合成)溶于乙腈(10mL),加入K₂CO₃(55mg,0.40mmol)和1-溴-2-氯乙烷(37mg,0.26mmol),升至80℃搅拌反应12h。降至室温,停止反应,抽滤,浓缩。硅胶柱层析,淋洗液DCM/CH₃OH(v/v)=50/1-20/1,得黄棕色固体50mg,即为目标产物,产率73%。LC-MS:m/z=516.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.43(d,J=2.2Hz,1H),8.25(s,1H),8.18(d,J=2.0Hz,1H),8.13(d,J=1.8Hz,1H),7.84-7.77(m,1H),7.70-7.62(m,1H),7.19(d,J=2.0Hz,1H),6.78-6.66(m,2H),4.33(t,J=5.6Hz,2H),4.14(q,J=7.1Hz,1H),3.94(s,3H),3.91(t,J=5.6Hz,2H),3.86(d,J=12.0Hz,2H),3.80(d,J=5.6Hz,2H),3.60(s,4H),2.76-2.67(m,1H)。

[0506] 步骤4:6-(2-(5-羟基-5-甲基六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡啶[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0507] 6-(2-氯乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡啶[1,5-a]吡啶-3-甲腈(35mg,0.07mmol)溶于DMAC(3mL),加入K₂CO₃(28mg,0.20mmol)、六氢-5-羟基-5-甲基环戊[c]并吡咯(19mg,0.13mmol)和KI(17mg,0.10mmol),升至80℃搅拌反应12h。降至室温,停止反应,EA(10mL×3)萃取,水洗,无水硫酸钠干燥,浓缩,硅胶柱层析,淋洗液EA/CH₃OH=20/1-8/1,得黄棕色固体7mg,即为目标产物,产率17%。LC-MS:m/z=622.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.42(d,J=2.1Hz,1H),8.22(d,J=5.2Hz,1H),8.20-8.07(m,2H),7.84-7.76(m,1H),7.68(d,J=8.7Hz,1H),7.20-7.13(m,1H),6.77-6.66(m,2H),4.36-4.21(m,1H),4.18(t,J=5.4Hz,2H),3.94(s,3H),3.85(dd,J=17.5,8.9Hz,4H),3.66(d,J=6.8Hz,1H),3.62(s,3H),3.04(d,J=9.4Hz,2H),2.99(t,J=5.3Hz,2H),2.94(s,1H),2.86-2.77(m,2H),2.77-2.71(m,1H),2.60(d,J=13.9Hz,1H),2.40-2.34(m,2H),2.11-2.01(m,2H),1.98-1.92(m,2H),1.78-1.58(m,2H)。

[0508] 实施例3:6-(2-(5-甲氧基六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡啶[1,5-a]吡啶-3-甲腈的合成



[0510] 步骤1:N-甲酸叔丁酯-5-羟基六氢环戊烷[c]并吡咯

[0511] 冰水浴下, LiAlH_4 (0.35g, 9.2mmol) 缓慢加入到无水THF (15mL), 低温搅拌15min后, 缓慢加入N-甲酸叔丁酯-六氢-5-氧代环戊[c]并吡咯 (1.03g, 4.57mmol), 自然升至室温搅拌反应2h。TLC监测反应 (PE/EA (v/v) = 4/1, 碘熏, $R_f = 0.18$), 原料反应完全。饱和 Na_2SO_4 溶液淬灭反应, 抽滤, 浓缩, 得棕黄色粘稠液体0.89g (产率86%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.34-4.23 (m, 1H), 3.54-3.45 (m, 2H), 3.38-3.28 (m, 2H), 2.81-2.64 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.20-2.12 (m, 2H), 1.75-1.57 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。

[0512] 步骤2:N-甲酸叔丁酯-六氢-5-甲氧基环戊[c]并吡咯

[0513] 冰水浴下, N-甲酸叔丁酯-5-羟基六氢环戊烷[c]并吡咯 (0.89g, 3.9mmol) 溶于无水THF (10mL), 缓慢加入NaH (0.47g, 12mmol, 60mass%), 低温搅拌15min后, 缓慢加入 CH_3I (0.5mL, 8mmol), 自然升至室温搅拌反应20h。TLC监测反应 (PE/EA (v/v) = 4/1, 碘熏, $R_f = 0.36$), 原料反应完全。缓慢加水淬灭反应, 抽滤, 浓缩, 硅胶柱层析 (淋洗液PE/EA (v/v) = 10/1-5/1), 得无色粘稠液体0.64g (产率68%), 即为目标产物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.89-3.78 (m, 1H), 3.52 (brs, 2H), 3.35 (brs, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.24 (brs, 1H), 2.57 (s, 2H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.57-1.49 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

[0514] 步骤3:六氢-5-甲氧基环戊[c]并吡咯

[0515] 0°C , N-Boc-六氢-5-甲氧基环戊[c]并吡咯 (0.30g, 1.2mmol) 溶于EA (5mL), 缓慢加入盐酸乙酸乙酯 (2mL, 6mmol, 3mol/L), 自然升至室温搅拌反应。TLC监测反应完全, 停止反应, 抽滤, 浓缩, 得黄棕色粘稠液体0.14g (产率91%), 即为目标产物。LC-MS: $m/z = 142.2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

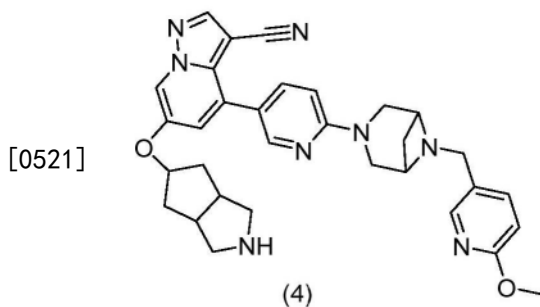
[0516] 步骤4:6-(2-氯乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡啶-3-甲腈

[0517] 6-羟基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡啶-3-甲腈 (20mg, 0.04mmol, 参见实施例1的合成) 溶于乙腈 (15mL), 加入 K_2CO_3 (19mg, 0.14mmol) 和1-溴-2-氯乙烷 (10mg, 0.07mmol), 升至 50°C 搅拌反应12h。降至室温, 停止反应, 抽滤, 浓缩。硅胶柱层析 (淋洗液DCM/ CH_3OH (v/v) = 50/1-20/1), 得黄棕色固体18mg, 即为目标产物 (产率68%)。LC-MS: $m/z = 516.3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.43 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.78-6.66 (m, 2H), 4.33 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 4.14 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 3.86 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 2H), 3.80 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 3.60 (s, 4H), 2.76-2.67 (m, 1H)。

[0518] 步骤5:6-(2-(5-甲氧基六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡啶[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0519] 6-(2-氯乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡啶[1,5-a]吡啶-3-甲腈(58mg,0.11mmol)溶于DMAC(3mL),加入 K_2CO_3 (47mg,0.34mmol)、六氢-5-甲氧基环戊[c]并吡咯(32mg,0.04mmol)和KI(28mg,0.17mmol),升至80℃搅拌反应12h。降至室温,停止反应,EA(10mL×3)萃取,有机相水洗(10mL),无水硫酸钠干燥,浓缩。硅胶柱层析(淋洗液DCM/ CH_3OH (v/v)=20/1-5/1),得黄棕色粘稠固体2mg,即为目标产物。LC-MS: $m/z=621.1[M+H]^+$; 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.41(d,J=2.2Hz,1H),8.23(s,1H),8.20(d,J=1.9Hz,1H),8.12(d,J=1.8Hz,1H),7.84-7.77(m,1H),7.69-7.62(m,1H),7.16(d,J=2.0Hz,1H),6.77-6.65(m,2H),4.32(t,J=5.2Hz,2H),3.93(s,3H),3.86(d,J=9.6Hz,2H),3.81(d,J=5.7Hz,2H),3.60(s,2H),3.50-3.37(m,1H),3.30(s,3H),3.28-3.23(m,2H),3.27-3.21(m,2H),3.22(d,J=6.5Hz,1H),3.18-3.14(m,2H),3.02(s,1H),2.80(s,2H),2.75-2.70(m,1H),2.70-2.64(m,2H),2.00-1.95(m,1H),1.94-1.88(m,2H)。

[0520] 实施例4:4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-((八氢环戊并[c]吡咯-5-基)氧)吡啶[1,5-a]吡啶-3-甲腈的合成



[0522] 步骤1:N-甲酸叔丁酯-5-羟基六氢环戊烷[c]并吡咯

[0523] 冰水浴下, $LiAlH_4$ (0.35g,9.2mmol)缓慢加入到无水THF(15mL),低温搅拌15min后,缓慢加入N-甲酸叔丁酯-六氢-5-氧代环戊[c]并吡咯(1.03g,4.57mmol),自然升至室温搅拌反应2h。饱和 Na_2SO_4 溶液淬灭反应,抽滤,浓缩,得棕黄色粘稠液体0.89g,产率86%。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 4.34-4.23(m,1H),3.54-3.45(m,2H),3.38-3.28(m,2H),2.81-2.64(m,1H),2.62-2.52(m,2H),2.20-2.12(m,2H),1.75-1.57(m,1H),1.45(s,9H)。

[0524] 步骤2:N-甲酸叔丁酯-六氢-5-((甲磺酰基)氧)环戊[c]并吡咯

[0525] 冰水浴,N-甲酸叔丁酯-5-羟基六氢环戊烷[c]并吡咯(0.50g,2.2mmol)溶于DCM(20mL),缓慢加入NaH(0.18g,4.5mmol,60mass%),搅拌10min,缓慢加入甲基磺酰氯(0.2mL,3mmol),自然升至室温搅拌反应3h。缓慢加水淬灭反应,DCM(20mL×3)萃取,水洗,无水硫酸钠干燥,浓缩,硅胶柱层析,淋洗液PE/EA=10/1-5/1,得无色粘稠液体0.48g,产率71%。

[0526] 步骤3:N-甲酸叔丁酯-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-((八氢环戊[c]吡咯-5-基)氧)吡啶[1,5-a]吡啶-3-甲腈

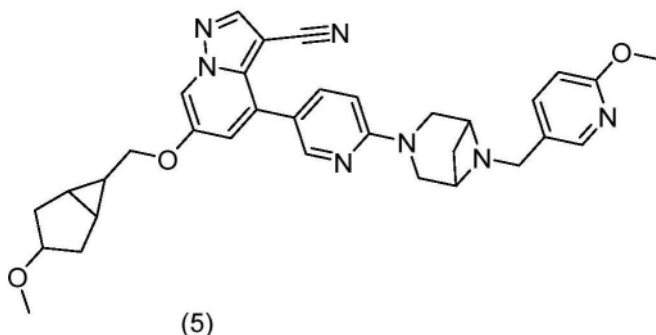
[0527] 6-羟基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶[1,5-a]吡啶-3-甲腈(20mg,0.04mmol,参见中间体1的合成)和N-甲酸叔丁酯-六氢-5-((甲磺酰基)氧)环戊[c]并吡咯(20mg,0.04mmol)溶于DMF(15mL),加入K₂CO₃(19mg,0.14mmol)和1-溴-2-氯乙烷(15mg,0.05mmol),升至80℃搅拌反应12h。降至室温,加水,EA(20mL×3)萃取,水洗,无水硫酸钠干燥,浓缩。硅胶柱层析(淋洗液DCM/CH₃OH(v/v)=50/1-20/1),得黄棕色固体19mg,即为目标产物。LC-MS:m/z=663.3[M+H]⁺。

[0528] 步骤4:4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((八氢环戊[c]吡咯-5-基)氧)吡啶[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0529] 0℃,N-甲酸叔丁酯-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((八氢环戊[c]吡咯-5-基)氧)吡啶[1,5-a]吡啶-3-氰基(19mg,0.03mmol)溶于EA(2mL),缓慢加入盐酸乙酸乙酯(0.5mL,2mmol,3mol/L),自然升至室温搅拌反应3h。抽滤,浓缩。黄棕色粘稠液体溶于CH₃OH(5mL),加入K₂CO₃(0.3g),常温搅拌0.5h,pH显示溶液为碱性。抽滤,浓缩。硅胶柱层析(淋洗液DCM/CH₃OH=40/1-10/1),得黄棕色固体16mg,两步产率22%。LC-MS:m/z=563.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.41(d,J=2.1Hz,1H),8.23(s,2H),8.14(s,1H),7.84-7.72(m,2H),7.07(d,J=1.8Hz,1H),6.80-6.67(m,2H),5.06(s,1H),3.96-3.93(m,3H),3.93(s,2H),3.74-3.64(m,4H),3.45-3.31(m,4H),3.27-3.17(m,2H),2.87-2.80(m,1H),2.44-2.37(m,2H),2.37-2.28(m,1H),2.22-2.15(m,2H),2.08-2.03(m,1H),1.75-1.71(m,1H)。

[0530] 实施例5:6-((3-甲氧基双环[3.1.0]己-6-基)甲氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0531]



[0532] 步骤1:3-羟基双环[3.1.0]己烷6-羧酸乙酯

[0533] 50mL二口瓶依次加入3-氧双环[3.1.0]己烷6-羧酸乙酯(370mg,2.20mmol),MeOH(10mL),N₂保护下,-5℃低温搅拌,再加入NaBH₄(105mg,2.78mmol),维持低温搅拌1h。反应液加入15mL氯化铵溶液,浓缩后,20mL水加入,EA(15mL×3)萃取,合并有机相,硫酸钠干燥,过滤,柱色谱分离,PE/EA(v/v)=5/1为洗脱剂得到油状液体270mg,收率72%。LC-MS:m/z=171.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ4.38(t,J=6.4Hz,1H),4.09(q,J=7.1Hz,2H),2.15(m,2H),1.98(t,J=2.9Hz,1H),1.88(m,3H),1.84(s,1H),1.25(m,3H)。

[0534] 步骤2:3-甲氧基双环[3.1.0]己烷6-羧酸乙酯

[0535] 50mL单口瓶依次加入3-羟基双环[3.1.0]己烷6-羧酸乙酯(270mg,1.59mmol),Ag₂O(2230mg,9.62mmol),CH₃I(15mL,241mmol),入45℃油浴加热搅拌过夜。过滤,EA(10mL×3)洗涤,滤液浓缩,柱色谱分离,PE/EA(v/v)=3/1为洗脱剂,得到油状液体246mg,收率

80%。LC-MS: $m/z = 185.2 [M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.11-4.04 (m, 2H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.99 (m, 4H), 1.84 (m, 2H), 1.80 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 1.23 (t, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

[0536] 步骤3: (3-甲氧基双环[3.1.0]己-6基) 甲醇

[0537] 50mL二口瓶依次加入3-甲氧基双环[3.1.0]己烷6-羧酸乙酯 (246mg, 1.34mmol), THF (10mL), N_2 保护, $-10^\circ C$ 低温下, 二异丁基氢化铝 (1N) (4mL) 缓缓注入, 10min加完rt搅拌过夜。低温下缓缓注入1N HCl, 水20mL, 调节水相pH=4-5, EA (20mL \times 3) 萃取, 合并有机相, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱色谱分离, PE/EA (v/v) = 3/1为洗脱剂, 得到化合物146mg, 油状液体, 收率76%。LC-MS: $m/z = 142.3 [M]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 3.80 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.37 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 1.17 (m, 2H)。

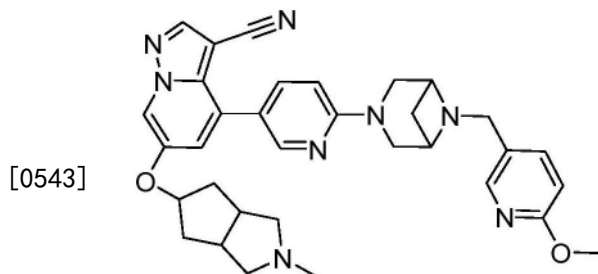
[0538] : 步骤4: 6-(溴甲基)-3-甲氧基双环[3.1.0]己烷

[0539] 25mL单口瓶依次加入(3-甲氧基双环[3.1.0]己-6基) 甲醇 (93mg, 0.65mmol), DCM (4.0mL), $-5^\circ C$ 低温下, PBr_3 (0.15mL, 1.60mmol) 缓缓加入, 加完后继续反应1.5h。0.5mL H_2O , 3.0% 碳酸钾溶液25mL加入, 收集有机相, 水相DCM (10mL \times 2) 萃取, 合并有机相, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 直接投下一步反应。

[0540] 步骤5: 6-((3-甲氧基双环[3.1.0]己-6-基) 甲氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基) 甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基) 吡啶-3-基) 吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0541] 10mL二口瓶依次加入6-羟基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基) 甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基) 吡啶-3-基) 吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈 (31mg, 0.068mmol, 中间体1), K_2CO_3 (31mg, 0.22mmol), DMF (3.2mL), 6-(溴甲基)-3-甲氧基双环[3.1.0]己烷 (0.250mmol), N_2 保护, $50^\circ C$ 加热搅拌反应2h。反应液加入25mL EA, 水15 (mL \times 3) 洗涤, 水相EA 10mL萃取1次, 合并有机相, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。柱色谱分离, DCM/MeOH (v/v) = 20/1为洗脱剂得到淡黄色固体7mg, 收率17%。LC-MS: $m/z = 578.3 [M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 13.5, 8.7$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (m, 3H), 3.80 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.06 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 1.53-1.46 (m, 1H)。

[0542] 实施例6: 4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基) 甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基) 吡啶-3-基)-6-((2-甲基八氢环戊并[c]吡咯-5-基) 氧基) 吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

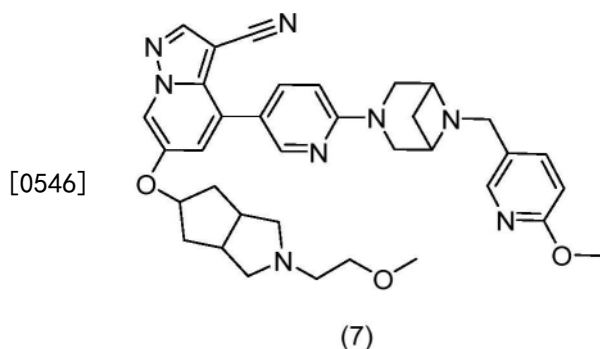


(6)

[0544] 4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基) 甲基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-3-基) 吡啶-

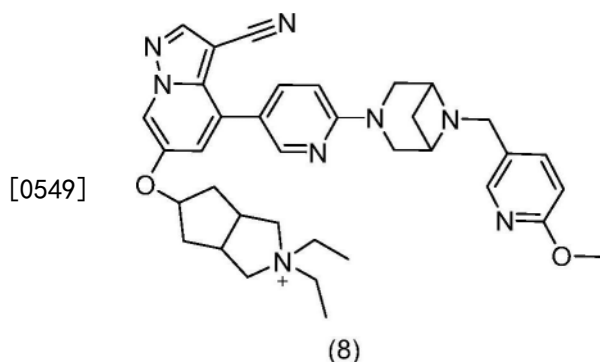
3-基)-6-((八氢环戊并[c]吡咯-5-基)氧)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲腈(30mg,0.05mmol,实施例4)溶于DCE(5mL),加入多聚甲醛(10mg,0.33mmol),搅拌30min。缓慢加入NaBH(OAc)₃(34mg,0.16mmol),缓慢升至50℃搅拌反应12h。TLC监测反应(DCM/CH₃OH(v/v)=20/1,Rf=0.22),原料反应完全。停止反应,1N NaOH水溶液调至pH=8,DCM(10mL×3)萃取,水洗,无水硫酸钠干燥,浓缩,硅胶柱层析,淋洗液DCM/CH₃OH(v/v)=40/1-20/1,得棕黄色固体12mg,即为目标产物,平均产率29%。LC-MS:m/z=577.3[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.41(s,1H),8.22(s,1H),8.14(d,J=16.6Hz,2H),7.80(d,J=8.6Hz,1H),7.65(d,J=8.2Hz,1H),7.09(s,1H),6.82-6.63(m,2H),4.90(s,1H),3.94(s,3H),3.91-3.82(m,2H),3.82-3.75(m,2H),3.65-3.61(m,1H),3.59(s,2H),2.93-2.81(m,2H),2.70(s,1H),2.68(d,J=9.2Hz,2H),2.45-2.41(m,1H),2.39(s,3H),2.30-2.22(m,2H),2.06(brs,3H),1.91-1.83(m,2H),1.69-1.65(m,1H)。

[0545] 实施例7:6-((2-(2-甲氧基乙基)八氢环戊并[c]吡咯-5-基)氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



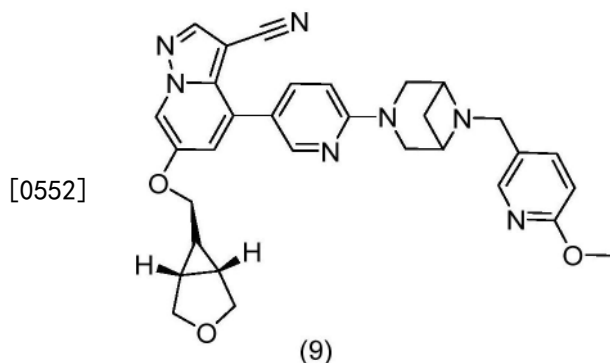
[0547] 4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((八氢环戊并[c]吡咯-5-基)氧)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲腈(20mg,0.04mmol,实施例4)溶于CH₃CN(5mL),加入K₂CO₃(13mg,0.09mmol)和KI(8mg,0.05mmol),搅拌15min后,缓慢加入1-溴-2-甲氧基-乙基(9mg,0.06mmol),缓慢升至50℃搅拌反应12h。TLC监测反应(DCM/CH₃OH(v/v)=20/1,Rf=0.25),原料反应完成。加水淬灭反应,EA(10mL×3)萃取,水洗,无水硫酸钠干燥,浓缩,硅胶柱层析,淋洗液DCM/CH₃OH(v/v)=40/1-20/1,得棕黄色固体7mg,即为目标产物,产率37.37%。LC-MS:m/z=621.3[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.41(d,J=2.2Hz,1H),8.23(s,1H),8.16(d,J=1.8Hz,1H),8.13(s,1H),7.83-7.76(m,1H),7.69-7.62(m,1H),7.08(d,J=1.8Hz,1H),6.77-6.68(m,2H),4.92(s,1H),3.94(s,3H),3.88(s,1H),3.85(s,1H),3.82(d,J=5.7Hz,2H),3.64(s,2H),3.62(s,2H),3.39(s,3H),2.94(brs,2H),2.85(brs,4H),2.77-2.68(m,4H),2.29-2.22(m,2H),2.08(s,2H),2.02-1.94(m,2H)。

[0548] 实施例8:5-((3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)-2,2-二乙基八氢环戊并[c]吡咯-2-盐



[0550] 4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((八氢环戊并[c]吡咯-5-基)氧)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲腈(20mg,0.04mmol,实施例4)溶于CH₃CN(5mL),加入K₂CO₃(13mg,0.09mmol)和KI(8mg,0.05mmol),搅拌15min后,缓慢加入溴乙烷(10mg,0.09mmol),缓慢升至50℃搅拌反应12h。TLC监测反应(DCM/CH₃OH(v/v)=20/1,Rf=0.13),原料反应完全。停止反应,缓慢加水淬灭反应,EA(10mL×3)萃取,水洗,无水硫酸钠干燥,浓缩,硅胶柱层析,淋洗液DCM/CH₃OH(v/v)=40/1-20/1,得棕黄色固体7mg,即为目标产物,产率37.37%。LC-MS:m/z=310.3[M]⁺/2;¹H NMR(400MHz,MeOD)δ8.55(d,J=1.9Hz,1H),8.38(s,1H),8.14(s,1H),7.89-7.84(m,1H),7.79-7.73(m,1H),7.52-7.43(m,1H),7.28(d,J=1.9Hz,1H),6.91(d,J=8.8Hz,1H),6.83(d,J=8.6Hz,1H),5.51(s,2H),5.27-5.22(m,1H),4.60(brs,2H),4.20-4.10(m,2H),3.99(brs,1H),3.93(s,2H),3.92(s,3H),3.77(brs,2H),3.74(brs,1H),3.54-3.49(m,2H),2.78(brs,2H),2.32-2.23(m,2H),2.18-2.05(m,4H),1.77-1.73(m,1H),1.73-1.68(m,1H),1.47(s,6H)。

[0551] 实施例9:6-(((1R,5S,6s)-3-氧杂双环[3.1.0]己-6-基)甲氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



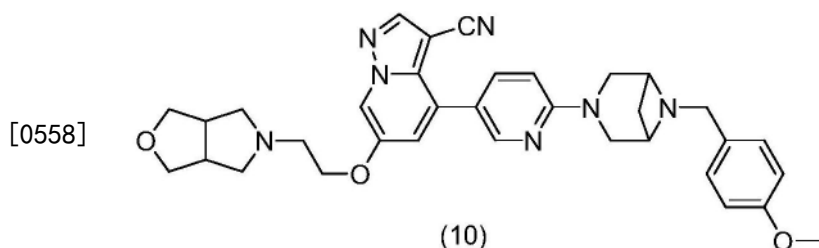
[0553] 步骤1:(1R,5S,6r)-6-(溴甲基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷

[0554] 0℃下,((1R,5S,6s)-3-氧杂双环[3.1.0]己-6-基)甲醇(105mg,0.92mmol)溶于DCM(5mL)、缓慢加入PBr₃(0.39g,1.4mmol),低温搅拌反应2h。TLC监测反应(PE/EA(v/v)=6/1,Rf=0.37),原料反应完全。停止反应,加水淬灭反应,饱和NaHCO₃水溶液调至pH=8,DCM(10mL×3)萃取,水洗,无水硫酸钠干燥,常温浓缩,得到产品。

[0555] 步骤2:6-(((1R,5S,6s)-3-氧杂双环[3.1.0]己-6-基)甲氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0556] 6-羟基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶[1,5-a]吡啶-3-氰基(40mg, 0.09mmol, 中间体1)溶于DMF(6mL), 加入 K_2CO_3 (24mg, 0.17mmol), 搅拌10min。缓慢加入(1R,5S,6r)-6-(溴甲基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷(31mg, 0.18mmol), 升至50℃, 搅拌反应12h。TLC监测反应(DCM/CH₃OH(v/v) = 20/1, R_f = 0.32), 原料反应完全。降至室温, 加水, EA(20mL×3)萃取, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。硅胶柱层析, 淋洗液DCM/CH₃OH(v/v) = 40/1-20/1, 得黄棕色固体18mg, 即为目标产物, 产率27%。LC-MS: m/z = 550.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, J = 2.2Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16-8.08 (m, 2H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.16 (d, J = 2.0Hz, 1H), 6.78-6.68 (m, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (brs, 4H), 3.77 (d, J = 8.3Hz, 2H), 3.64 (brs, 4H), 2.81-2.72 (m, 1H), 1.74 (brs, 2H), 1.37-1.34 (m, 1H), 0.92-0.86 (m, 1H)。

[0557] 实施例10: 4-(6-(6-(4-甲氧基苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-(四氢-1H-咪唑并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



[0559] 步骤1: 5-(2-氯乙基)六氢-1H-咪唑并[3,4-c]吡咯

[0560] 氮气保护条件下在25mL三口瓶中加入六氢-1H-咪唑并[3,4-c]吡咯(2.0g, 18mmol), 碳酸钾(12.0g, 86.8mmol), 用乙腈(20mL, 383mmol)溶清后缓慢加入1-溴-2-氯乙烷(13g, 90.649mmol), 室温搅拌过夜。反应完后直接旋干反应液, 残余物硅胶柱层析(洗脱剂PE/EA(v/v) = 100/1-2/1), 得黄色澄清溶液5.1g, 即为目标产物(收率97.0%)。R_f = 0.35 (EA)。LC-MS: m/z = 176.50 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.76 (dd, J = 8.7, 5.1Hz, 2H), 3.61-3.53 (m, 4H), 2.86-2.72 (m, 6H), 2.34 (d, J = 5.0Hz, 2H)。

[0561] 步骤2: 4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-(四氢-1H-咪唑并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0562] 在25mL单口瓶中依次加入4-(6-氟吡啶-3-基)-6-羟基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(0.5g, 2mmol, 中间体2), 碳酸钾(0.8g, 6mmol), 5-(2-氯乙基)六氢-1H-咪唑并[3,4-c]吡咯(0.7g, 4mmol)用DMF(5mL)溶清, 油锅85℃加热过夜。在低温条件下, 加水(50mL)稀释, EA萃取(100mL×3), 合并有机相饱和食盐水(50mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液旋干硅胶层析柱纯化(洗脱剂PE/EA(v/v) = 4/1-2/1), 得黄色固体0.43g, 即为目标产物(收率60.0%)。LC-MS: m/z = 327.10 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, J = 2.1Hz, 1H), 8.26-8.18 (m, 2H), 8.01 (td, J = 8.4, 2.5Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.4, 2.7Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.4Hz, 2H), 3.76 (dd, J = 8.6, 6.0Hz, 2H), 3.63 (dd, J = 8.8, 1.7Hz, 2H), 2.93 (t, J = 5.0Hz, 4H), 2.86 (s, 2H), 2.42 (dd, J = 8.3, 2.7Hz, 2H)。

[0563] 步骤3: 6-(4-甲氧基苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-羧酸叔丁酯

[0564] 50mL单口瓶中加入3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-羧酸叔丁酯(500mg,

2.52mmol), 4-甲氧基苯甲醛 (401mg, 2.95mmol), 加入DCE (20mL) 使其溶解, 加入乙酸 (0.2mL, 3mmol), 搅拌10min后分两次加入三乙氧基硼氢化钠 (2.0g, 9.2mmol), 室温下反应12h。反应结束后反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液 (15mL), DCM (50mL×2) 萃取, 有机相水洗 (20mL×2), 无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液浓缩后硅胶柱层析, 洗脱剂为EA/MeOH (v/v=100/1), 得到无色液体800mg即为产物, 收率99.63%。LC-MS: m/z=319.20 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.26 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.6Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.69-3.59 (m, 3H), 3.56 (brs, 3H), 3.38 (dd, J=18.1, 6.4Hz, 2H), 2.58 (dd, J=14.2, 6.3Hz, 1H), 2.41 (s, 1H), 1.51 (s, 9H)。

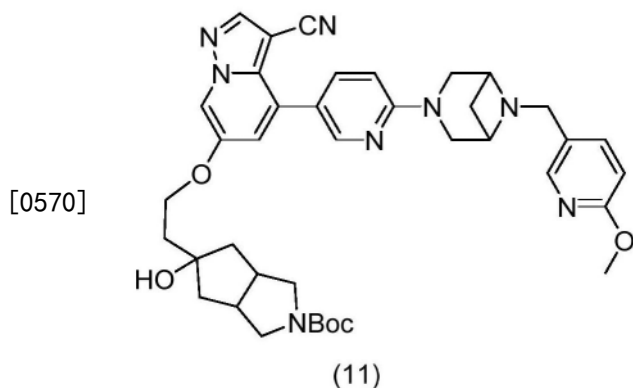
[0565] 步骤4: 6-(4-甲氧基苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷盐酸盐

[0566] 25mL单口瓶中加入6-(4-甲氧基苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-羧酸叔丁酯 (800mg, 2.51mmol), 加入HCl/EA (8mL), 室温下搅拌2h。反应结束后反应液直接浓缩, 60℃下真空干燥, 得到白色固体640mg即为产物。LC-MS: m/z=219.20 [M+H]⁺。

[0567] 步骤5: 4-(6-(6-(4-甲氧基苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-(四氢-1H-咪唑并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0568] 10mL单口瓶中依次加入4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-(四氢-1H-咪唑并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈 (25mg, 0.06355mmol), 6-(4-甲氧基苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷盐酸盐 (32.4mg, 0.127mmol), 碳酸钾 (26.4mg, 0.191mmol), DMAP (0.8mg, 0.007mmol), DMSO (1.0mL), 底物溶解后90℃油锅加热。TLC检测反应完毕后反应液中加入水 (25mL), EA (50mL×2) 萃取, 有机相水洗 (50mL), 饱和氯化钠洗涤 (50mL), 无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液旋干硅胶柱层析 (洗脱剂DCM/MeOH (v/v)=100/1-20/1), 得到白色固体27.1mg即为产物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.40 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.78 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.14 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.68 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.15 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.85 (d, J=10.4Hz, 2H), 3.78 (d, J=7.5Hz, 6H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.61 (t, J=13.8Hz, 7H), 2.92 (t, J=5.4Hz, 4H), 2.85 (d, J=2.5Hz, 2H), 2.41 (dd, J=8.5, 3.0Hz, 2H)。

[0569] 实施例11: 5-(2-((3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)乙基)-5-羟基六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯



[0571] 步骤1: 5-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-5-羟基六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯

[0572] 50mL双口瓶中加入锌粉(542mg, 8.30mmol), 连接回流冷凝管, 置换氮气后加入无水THF(8mL), TMSCl(0.1mL, 0.8mmol), 80℃回流40min。之后缓慢加入溶于THF(10mL)的5-氧代六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(1.0g, 4.40mmol)和二溴乙酸乙酯(920mg, 5.51mmol), 加入完毕后继续油浴80℃下反应。TLC检测反应结束后反应液抽滤除去Zn粉, 滤液直接浓缩硅胶柱层析, 洗脱剂为PE/EA(v/v)=5/1, 得到无色液体683mg即为产物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 4.19(q, J=7.1Hz, 2H), 3.69(s, 1H), 3.55(dd, J=11.0, 8.2Hz, 2H), 3.36(dd, J=11.1, 3.7Hz, 2H), 2.74-2.61(m, 2H), 2.57(s, 2H), 1.91(dd, J=13.8, 8.1Hz, 2H), 1.80(dd, J=13.8, 4.6Hz, 2H), 1.45(s, 9H), 1.29(t, J=7.1Hz, 3H)。

[0573] 步骤2: 5-羟基-5-(2-羟基乙基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯

[0574] 50mL双口瓶中加入氢化铝锂(71mg, 1.81mmol), 加入THF(4mL), 置换氮气后-45℃下滴加入溶于THF(6mL)的5-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-5-羟基六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(230mg, 0.73mmol), 此温度下反应。TLC检测反应结束后加水淬灭, EA(30mL×2)萃取, 有机相水洗(10mL×3), 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液浓缩硅胶柱层析, 洗脱剂为PE/EA(v/v)=1/1-0/1, 得到无色液体100mg即为产物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 3.92(t, J=5.5Hz, 2H), 3.50(dd, J=11.2, 8.1Hz, 2H), 3.41(dd, J=11.1, 3.1Hz, 2H), 2.73-2.67(m, 2H), 2.02(dd, J=13.7, 8.5Hz, 2H), 1.85-1.81(m, 2H), 1.76(dd, J=13.7, 3.9Hz, 2H), 1.47(s, 9H)。

[0575] 步骤3: 5-羟基-5-(2-((甲磺酰基)氧基)乙基)六氢环戊并[c]吡咯-2((1H)-羧酸叔丁酯

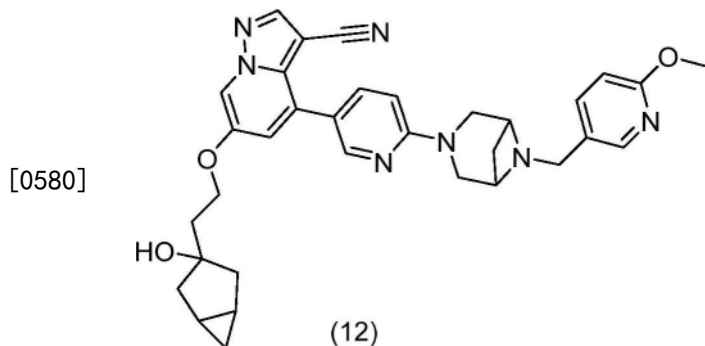
[0576] 10mL单口瓶中加入5-羟基-5-(2-羟基乙基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(140mg, 0.52mmol), 加入二氯甲烷(2mL)使其溶解, 加入三乙胺(0.1mL, 0.7mmol), 冰浴下加入甲基磺酰氯(0.08mL, 0.9mmol), 室温下反应。TLC检测原料反应结束后反应液加水5mL, DCM(15mL×2)萃取, 有机相水洗(5mL×2), 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液浓缩硅胶柱层析, 洗脱剂为PE/EA(v/v)=2/1-1/1, 得到淡黄色液体60mg即为产物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 4.44(t, J=6.7Hz, 2H), 3.51-3.43(m, 2H), 3.43-3.35(m, 2H), 3.02(s, 3H), 2.81-2.70(m, 2H), 2.16(s, 1H), 2.04-1.97(m, 4H), 1.73(d, J=11.6Hz, 2H), 1.45(s, 9H)。

[0577] 步骤4: 5-(2-((3-氰基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)乙基)-5-羟基六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯

[0578] 10mL单口瓶中加入6-羟基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(40mg, 0.088mmol, 中间体1), 5-羟基-5-(2-((甲磺酰基)氧基)乙基)六氢环戊并[c]吡咯-2((1H)-羧酸叔丁酯(60mg, 0.17mmol), 碳酸钾(30mg, 0.21mmol), DMF(1.0mL), 油浴60℃下反应。TLC检测原料反应结束后, 反应液冷却至室温后加水5mL, EA(20mL×2)萃取, 有机相水洗(5mL×3), 饱和食盐水洗(5mL×2), 无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液浓缩硅胶柱层析, 洗脱剂为DCM/MeOH(v/v)=50/1-20/1, 得到黄色固体35mg即为产物。LC-MS: m/z=707.30[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.40(d, J=2.1Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 8.18(d, J=1.9Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 7.79(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.65(d, J=7.7Hz, 1H), 7.09(s, 1H), 6.70(dd, J=12.8, 8.7Hz, 2H), 4.26(t, J=

6.3Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.89-3.78 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.43-3.39 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.13 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.07 (dd, J=13.7, 8.2Hz, 4H), 1.67 (d, J=8.6Hz, 2H), 1.61 (dd, J=15.0, 8.7Hz, 2H), 1.45 (s, 9H)。

[0579] 实施例12: 6-(2-(3-羟基双环[3.1.0]己-3-基)乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



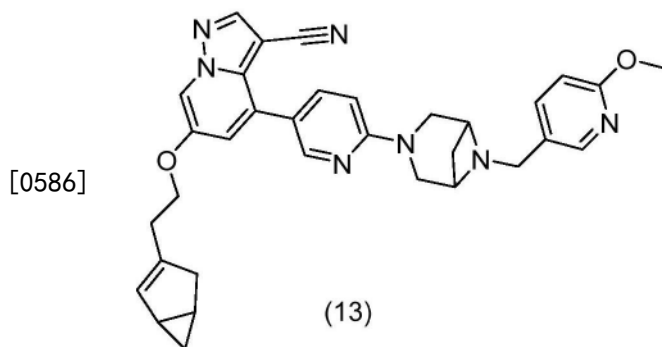
[0581] 步骤1: 2-(3-羟基双环[3.1.0]己-3-基)乙基甲磺酸酯

[0582] 25mL单口瓶依次加入3-(2-羟乙基)双环[3.1.0]己-3-醇(102mg, 0.72mmol), DCM(4mL), Et₃N(0.15mL, 1.1mmol), -5℃低温下, MsCl(0.09mL, 1mmol) 缓缓加入, 加完后搅拌反应1.5h。低温下, 反应液加入20mL H₂O, DCM(15mL×3) 萃取, 合并有机相, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。柱色谱分离, PE/EA (v/v) = 2/1 为洗脱剂, 得到油状液体108mg, 收率68%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.38 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.14 (s, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.00 (m, 4H), 1.81 (s, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.31 (m, 2H), 0.71 (m, 1H), 0.50 (m, 1H)。

[0583] 步骤2: 6-(2-(3-羟基双环[3.1.0]己-3-基)乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0584] 10mL二口瓶依次加入6-羟基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(20mg, 0.044mmol, 中间体1), K₂CO₃(22mg, 0.16mmol), DMF(2.5mL), 2-(3-羟基双环[3.1.0]己-3-基)乙基甲磺酸酯(0.10mmol), 60℃加热搅拌反应2h。反应液加入20mL EA, 水(10mL×3) 洗涤, 水相EA 10mL 萃取1次, 合并有机相, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。柱色谱分离, DCM/MeOH (v/v) = 20/1 为洗脱剂 得到淡黄色固体9mg, 收率35%。LC-MS: m/z = 578.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.10 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.63 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.69 (dd, J=11.7, 8.7Hz, 2H), 4.21 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.08 (m, 4H), 1.85 (d, J=13.9Hz, 2H), 1.65 (d, J=8.7Hz, 1H), 1.35 (m, 3H), 0.75 (m, J=4.2Hz, 1H), 0.53 (m, 1H)。

[0585] 实施例13: 6-(2-(双环[3.1.0]己-2-烯-3-基)乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



[0587] 步骤1:2-(3-羟基双环[3.1.0]己-3-基)乙酸乙酯

[0588] 50mL单口瓶依次加入Zn粉(930mg, 14.22mmol), N_2 保护下,加入无水THF(20mL), TMSCl(0.20mL, 1.6mmol), 油浴回流搅拌反应1h。双环[3.1.0]己-3-酮(760mg, 7.91mmol)和溴乙酸乙酯(1.10mL, 9.92mmol)溶于2mL THF缓缓加入,加完后维持回流搅拌反应6-8h。反应液冷却后,过滤,EA(10mL \times 5)洗涤,浓缩。柱色谱分离,PE/EA(v/v)=6/1为洗脱剂得到油状液体830mg,收率57%。LC-MS: $m/z=185.2[M+H]^+$; 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 4.15(q, J=7.1Hz, 2H), 3.35(s, 1H), 2.52(s, 2H), 1.89(s, 4H), 1.26(m, 5H), 0.81(m, 1H), 0.47(m, 1H)。

[0589] 步骤2:3-(2-羟乙基)二环[3.1.0]己-3-醇

[0590] 50mL单口瓶依次加入 $LiAlH_4$ (211mg, 5.56mmol), N_2 保护下, THF(5mL)加入, $-10^\circ C$ 低温下,2-(3-羟基双环[3.1.0]己-3-基)乙酸乙酯(390mg, 2.12mmol)溶于THF(5mL)缓缓加入,加完后继续搅拌反应1h。低温下缓缓加入饱和氯化铵溶液10mL淬灭反应,EA(15mL \times 3)萃取,合并有机相,硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱色谱分离,PE/EA(v/v)=2/1为洗脱剂,得到油状液体75mg,收率25%。LC-MS: $m/z=165.2[M+Na]^+$; 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 3.84(t, J=5.6Hz, 2H), 3.05(s, 1H), 2.93(s, 1H), 1.94(m, 2H), 1.83(d, J=13.8Hz, 2H), 1.75(t, J=5.7Hz, 2H), 1.33-1.21(m, 2H), 0.71(q, J=4.0Hz, 1H), 0.48(m, 1H)。

[0591] 步骤3:3-(2-溴乙基)二环[3.1.0]己-2-烯

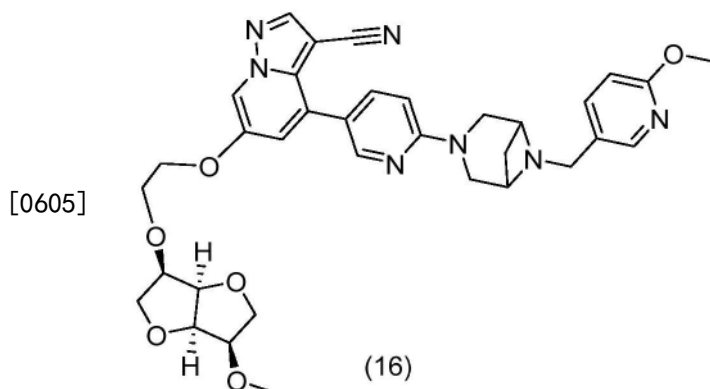
[0592] 25mL单口瓶依次加入3-(2-羟乙基)二环[3.1.0]己-3-醇(59mg, 0.41mmol), DCM(4.0mL), $-15^\circ C$ 低温下, PBr_3 (0.06mL, 0.60mmol)缓缓加入,加完后继续反应1h。0.5mL H_2O , 饱和碳酸氢钠溶液25mL加入,收集有机相,水相DCM(15mL \times 2)萃取,合并有机相,硫酸钠干燥,过滤,浓缩,直接投下一步反应。LC-MS: $m/z=187.0, 189.0[M+H]^+$ 。

[0593] 步骤4:6-(2-(双环[3.1.0]己-2-烯-3-基)乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0594] 10mL二口瓶依次加入6-羟基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(30mg, 0.066mmol, 中间体1), K_2CO_3 (36mg, 0.26mmol), DMF(3.1mL), 3-(2-溴乙基)二环[3.1.0]己-2-烯(0.250mmol), N_2 保护, $40^\circ C$ 加热搅拌反应4h。反应液加入25mL EA, 水(10mL \times 3)洗涤,水相EA 10mL萃取1次,合并有机相,硫酸钠干燥,过滤,浓缩。柱色谱分离,DCM/MeOH(v/v)=15/1为洗脱剂得到淡黄色固体5mg,收率13%。LC-MS: $m/z=560.4[M+H]^+$; 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.39(d, J=2.3Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 8.12-8.07(m, 2H), 7.78(dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 7.64(d, J=7.6Hz, 1H), 7.10(d, J=1.9Hz, 1H), 6.70(dd, J=13.1, 8.7Hz, 2H), 5.60(s, 1H), 4.53(m, 2H), 3.92(s, 3H), 3.84(m, 5H), 3.59(m, 5H), 2.69(d, J=13.8Hz, 2H), 2.37(m, 2H), 0.87(m,

中间体1), 5-(2-氯乙基)六氢-1H-咪喃[3,4-c]吡咯(19.4mg, 0.11mmol), 碳酸钾(23.09mg, 0.1654mmol), DMF(0.5mL), 油浴锅85℃加热过夜。反应完毕后反应液加水(10mL)稀释, 用EA萃取(25mL×3), 收集有机相, 用饱和食盐水洗涤(20mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干硅胶层析柱纯化, 洗脱剂DCM/MeOH(v/v) = 100/1-15/1, 收集旋干得到黄色固体25mg即为目标产物(收率76.51%) (Rf = 0.25, DCM/MeOH(v/v) = 20/1)。LC-MS(ES-API): [M/2+H] = 297.30; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.42(d, J = 2.1Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 8.17(d, J = 1.7Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 7.80(dd, J = 8.8, 2.3Hz, 1H), 7.67(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.17(d, J = 1.8Hz, 1H), 6.72(dd, J = 13.7, 8.7Hz, 2H), 4.19(t, J = 5.4Hz, 2H), 3.94(s, 3H), 3.86(d, J = 12.2Hz, 2H), 3.79(dd, J = 19.1, 5.6Hz, 4H), 3.71-3.54(m, 6H), 3.06-2.82(m, 6H), 2.52-2.38(m, 2H), 1.68(d, J = 8.6Hz, 2H)。

[0604] 实施例16: 6-(2-(((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-甲氧基六氢咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基)氧基)乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



[0606] 步骤1: (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-甲氧基六氢咪喃并[3,2-b]咪喃-3-醇

[0607] 向250mL单口瓶加入脱水甘露醇(11.0g, 75.3mmol), Ag₂O(13.2g, 57.0mmol), DCM(120mL) CH₃I(9.20mL, 148mmol), 40℃加热搅拌反应20h。反应液冷却后, 硅藻土过滤, 用EA洗涤(10mL×5), 浓缩。残余物硅胶柱色谱分离, PE/EA(v/v) = 1/1为洗脱剂得到白色固体6.23g, 收率52%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 4.57(t, J = 4.8Hz, 1H), 4.51(t, J = 5.2Hz, 1H), 4.28(m, 1H), 4.08(dd, J = 8.6, 6.5Hz, 1H), 4.02-3.91(m, 2H), 3.73-3.64(m, 2H), 3.47(s, 3H), 2.84(d, J = 8.5Hz, 1H)。

[0608] 步骤2: 2-(((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-甲氧基六氢咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基)氧基)乙酸乙酯

[0609] 向50mL单口瓶加入NaH(88mg, 2.2mmol), N₂保护下, 加入THF(8mL), -4℃低温下, (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-甲氧基六氢咪喃并[3,2-b]咪喃-3-醇(263mg, 1.64mmol)溶于THF(4mL)缓缓加入, 加完后rt搅拌反应2-3h。反应液入-4℃低温, 溴乙酸乙酯(0.21mL, 1.9mmol)缓缓加入, 加完后rt搅拌3h。反应液加入EA(5mL), 氯化铵溶液10mL, 分出水相用EA萃取(15mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残余物硅胶柱色谱分离, PE/EA(v/v) = 1/1为洗脱剂得到油状液体146mg, 收率36%。LC-MS:m/z = 247.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ4.58(m, 2H), 4.25(m, 2H), 4.21-4.12(m, 3H), 4.08(m, 2H), 3.98-3.90(m, 1H), 3.79(t, J = 8.4Hz, 1H), 3.70(t, J = 8.5Hz, 1H), 3.45(s, 3H), 1.28(t, J = 7.1Hz, 3H)。

[0610] 步骤3: 2-((((3R,3aR,6R,6aR)-6-甲氧基六氢吡喃并[3,2-b]吡喃-3-基)氧基)乙-1-醇

[0611] 向50mL单口瓶依次加入LiAlH₄ (53mg, 1.40mmol), N₂保护下, 加入THF (5mL), 在-65℃低温下, 2-((((3R,3aR,6R,6aR)-6-甲氧基六氢吡喃并[3,2-b]吡喃-3-基)氧基)乙酸乙酯 (135mg, 0.55mmol) 溶于THF (5mL) 缓缓加入, 加完后继续搅拌反应1h。低温下缓缓加入饱和氯化铵溶液10mL淬灭反应, 用EA萃取 (15mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残余物硅胶柱色谱分离, PE/EA (v/v) = 1/6为洗脱剂, 得到油状液体65mg, 收率58%。LC-MS: m/z = 205.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.59 (m, 2H), 4.10-4.02 (m, 3H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 2H), 3.72-3.63 (m, 4H), 3.46 (s, 3H), 2.84 (s, 1H)。

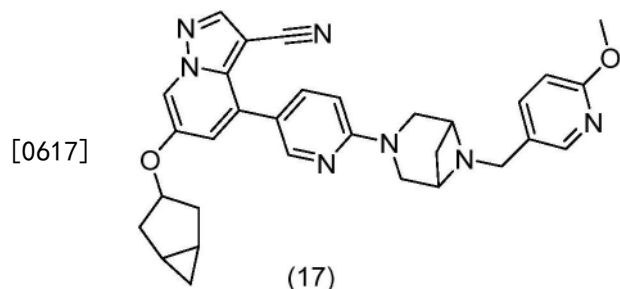
[0612] 步骤4: 2-((((3R,3aR,6R,6aR)-3-(2-溴乙氧基)-6-甲氧基六氢吡喃并[3,2-b]吡喃

[0613] 向25mL单口瓶依次加入2-((((3R,3aR,6R,6aR)-6-甲氧基六氢吡喃并[3,2-b]吡喃-3-基)氧基)乙-1-醇 (42mg, 0.21mmol), DCM (3mL), Et₃N (0.05mL, 0.40mmol), -5℃低温下, MsCl (0.06mL, 0.8mmol) 缓缓加入, 加完后搅拌反应10h。低温下, 反应液加入H₂O (15mL), 用DCM萃取 (15mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物硅胶柱色谱分离, PE/EA (v/v) = 1/3为洗脱剂, 得到油状液体46mg, 收率79%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.55 (m, 2H), 4.36 (t, J = 4.5Hz, 2H), 4.10-4.04 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.63-3.76 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.04 (s, 3H)。

[0614] 步骤5: 6-(2-((((3R,3aR,6R,6aR)-6-甲氧基六氢吡喃并[3,2-b]吡喃-3-基)氧基)乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0615] 向10mL二口瓶依次加入6-羟基-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈 (31mg, 0.068mmol, 中间体1), K₂CO₃ (36mg, 0.26mmol), DMF (3.0mL), 2-((((3R,3aR,6R,6aR)-3-(2-溴乙氧基)-6-甲氧基六氢吡喃并[3,2-b]吡喃 (0.12mmol), N₂保护下, 80℃加热搅拌反应过夜。反应液加入EA (25mL), 用水洗涤 (15mL×3), 水相用EA (10mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物硅胶柱色谱分离, DCM/MeOH (v/v) = 15/1为洗脱剂得到淡黄色固体5mg, 收率14%。LC-MS: m/z = 640.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.40 (s, 1H), 8.20 (d, J = 10.3Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 6.72 (dd, J = 16.0, 8.7Hz, 2H), 4.61 (m, 2H), 4.17 (m, 4H), 4.07 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.81-3.70 (m, 4H), 3.65 (m, 2H), 3.49 (s, 4H), 3.47 (s, 3H), 2.36-2.32 (m, 2H)。

[0616] 实施例17 6-(双环[3.1.0]己-3-基氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



[0618] 步骤1:双环[3.1.0]己-3-醇

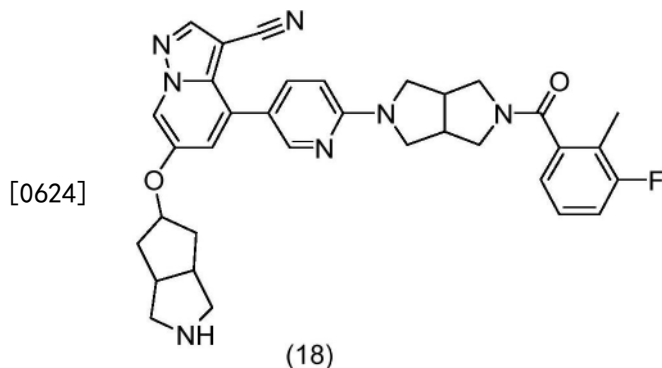
[0619] 向50mL二口瓶依次加入双环[3.1.0]己-3-酮(415mg, 4.32mmol), MeOH(15mL), N_2 氛围下加入 $NaBH_4$ (193mg, 5.10mmol), 维持-5℃低温搅拌3h。反应液浓缩, 加入水(20mL), 用EA萃取(25mL×3), 合并有机相, 干燥, 过滤, 浓缩。残余物硅胶柱色谱分离, PE/EA(v/v) = 5/1为洗脱剂, 得到油状液体225mg, 收率53%。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 4.36(m, 1H), 2.13-2.04(m, 2H), 1.73(s, 1H), 1.69(s, 1H), 1.46(s, broad, 1H), 1.29-1.24(m, 2H), 0.55-0.43(m, 2H)。

[0620] 步骤2:双环[3.1.0]己-3-基甲磺酸酯

[0621] 向25mL单口瓶依次加入双环[3.1.0]己-3-醇(202mg, 2.06mmol), DCM(6mL), Et_3N (0.45mL, 3.2mmol), -5℃低温下, $MsCl$ (0.21mL, 2.70mmol) 缓缓加入, 加完后搅拌反应3h。低温下, 反应液加入 H_2O (20mL), 用DCM萃取(15mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物硅胶柱色谱分离, PE/EA(v/v) = 5/1为洗脱剂, 得到白色固体300mg, 收率82%。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 5.18(t, $J=6.6Hz$, 1H), 2.95(s, 3H), 2.33-2.19(m, 2H), 2.09(d, $J=15.2Hz$, 2H), 1.39-1.32(m, 2H), 0.54(m, 1H), 0.43(m, 1H)。步骤3:6-(双环[3.1.0]己-3-基氧基)-4-(6-(6-(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0622] 向10mL二口瓶依次加入6-羟基-4-(6-(6-(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(26mg, 0.057mmol, 中间体1), K_2CO_3 (27mg, 0.20mmol), DMF(3.0mL), 双环[3.1.0]己-3-基甲磺酸酯(0.23mmol), 85℃加热搅拌反应8h。反应液加入EA(30mL), 用水洗涤(10mL×3), 水相再用EA(10mL)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物硅胶柱色谱分离, DCM/MeOH(v/v) = 20/1为洗脱剂得到淡黄色固体4mg, 收率13%。LC-MS: $m/z=534.2[M+H]^+$ 。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.39(d, $J=2.1Hz$, 1H), 8.20(s, 1H), 8.13-8.07(m, 2H), 7.78(dd, $J=8.8, 2.4Hz$, 1H), 7.67(s, 1H), 7.07(d, $J=1.9Hz$, 1H), 6.70(dd, $J=15.7, 8.7Hz$, 2H), 4.47-4.36(m, 1H), 3.92(s, 3H), 3.87-3.83(m, 4H), 3.68-3.63(m, 5H), 2.47-2.40(m, 2H), 1.65-1.60(m, 5H), 0.75-0.66(m, 1H), 0.53(m, 1H)。

[0623] 实施例18:4-(6-(5-(3-氟-2-甲基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-3-基)-6-(八氢环戊并[c]吡咯-5-基)氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



[0625] 步骤1:5-羟基六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯

[0626] 25mL单口瓶中加入5-氧代六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(1.0g, 4.4mmol), 加入EtOH(10mL)使其溶解, 冰浴下加入硼氢化钠(340mg, 8.81mmol), 之后自然恢

复至室温下反应4h。反应液直接浓缩硅胶柱层析,洗脱剂为DCM/MeOH(v/v=50/1),得到无色液体940mg即为产物,收率93.00%。LC-MS:m/z=172.10[M-tBu+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ4.30(p, J=6.4Hz, 1H), 3.50(dd, J=11.2, 8.0Hz, 2H), 3.34(dd, J=11.2, 3.5Hz, 2H), 2.66-2.54(m, 2H), 2.17(dt, J=20.1, 7.2Hz, 2H), 1.86(s, 2H), 1.45(s, 9H)。

[0627] 步骤2:5-((甲磺酰基)氧基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯

[0628] 25mL单口瓶中加入5-羟基六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(400mg, 1.76mmol),加入DCM(5mL)使其溶解,冰浴下加入Et₃N(0.5mL, 4mmol),甲基磺酰氯(0.2mL, 3mmol),之后自然恢复至室温下反应3h。TLC检测原料反应完毕后反应液中加水5mL,DCM(20mL×2)萃取,有机相水洗(5mL×2),无水硫酸钠干燥浓缩,硅胶柱层析,洗脱剂为PE/EA(v/v=4/1),得到无色液体390mg即为产物,收率72.57%。LC-MS:m/z=250.10[M-tBu+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ5.18-5.05(m, 1H), 3.54(s, 2H), 3.35(s, 2H), 3.00(s, 3H), 2.67(s, 2H), 2.39-2.28(m, 2H), 1.90-1.83(m, 2H), 1.46(s, 9H)。

[0629] 步骤3:5-((3-氰基-4-(6-氟吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯

[0630] 25mL单口瓶中依次加入4-(6-氟-吡啶-3-基)-6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(250mg, 0.98mmol),碳酸钾(410mg, 2.97mmol),5-((甲磺酰基)氧基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(330mg, 1.081mmol),DMF(2.5mL),80℃下反应3h。反应停止后反应液中加水10mL,EA(40mL×2)萃取,有机相水洗(10mL×5),饱和食盐水洗(10mL),无水硫酸钠干燥后过滤,滤液硅胶柱层析,洗脱剂为DCM/MeOH(v/v=50/1),得到240mg类白色固体即为产物,收率52.65%。LC-MS:m/z=408.30[M-tBu+H]⁺; ¹H NMR:(400MHz, CDCl₃) δ8.38(d, J=2.3Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 8.14(d, J=1.9Hz, 1H), 8.01(td, J=8.2, 2.5Hz, 1H), 7.14(d, J=2.9Hz, 1H), 7.12(d, J=2.1Hz, 1H), 4.92-4.86(m, 1H), 3.55(s, 2H), 3.26(s, 2H), 2.91(s, 2H), 2.27(dd, J=14.6, 6.2Hz, 2H), 1.97-1.88(m, 2H), 1.47(s, 9H)。

[0631] 步骤4:5-(3-氟-2-甲基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯

[0632] 100mL单口瓶中加入六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(500mg, 2.36mmol),3-氟-2-甲基苯甲酸(550mg, 3.57mmol),加入DCM使其溶解,之后加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(903mg, 4.71mmol),4-二甲氨基吡啶(580mg, 4.75mmol),室温下反应15h。停止反应后反应液直接浓缩,硅胶柱层析,洗脱剂为DCM-DCM/MeOH(v/v=50/1),得到无色粘稠状液体620mg即为产物,收率75.56%。LC-MS:m/z=293.20[M-tBu+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.24-7.17(m, 1H), 7.05(d, J=9.0Hz, 1H), 7.02-6.96(m, 1H), 3.89(dd, J=12.2, 8.0Hz, 1H), 3.70-3.50(m, 3H), 3.41(dd, J=11.3, 7.3Hz, 1H), 3.32(s, 1H), 3.23-3.08(m, 1H), 3.08-3.00(m, 1H), 2.97(d, J=6.5Hz, 1H), 2.90-2.81(m, 1H), 2.23(d, J=1.4Hz, 3H), 1.46(s, 9H)。

[0633] 步骤5:(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-甲基苯基)甲酮二盐酸盐

[0634] 25mL单口瓶中加入5-(3-氟-2-甲基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(620mg, 1.780mmol),加入EA(5mL)使其溶解,加入HCl/EA(11mL, 44mmol, 4mol/L),加入完毕后室温反应2h。反应停止后反应液直接浓缩得到白色固体410mg即为产物,收率71.73%。LC-MS:m/z=249.20[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.30(dd, J=13.3, 7.8Hz, 1H), 7.20(t, J=8.9Hz, 1H), 7.10(d, J=7.4Hz, 1H), 3.73(dd, J=12.6, 7.8Hz, 1H), 3.55

(dd, $J=12.7, 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.44-3.21 (m, 3H), 3.16-3.01 (m, 3H), 3.00-2.87 (m, 2H), 2.15 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 3H)。

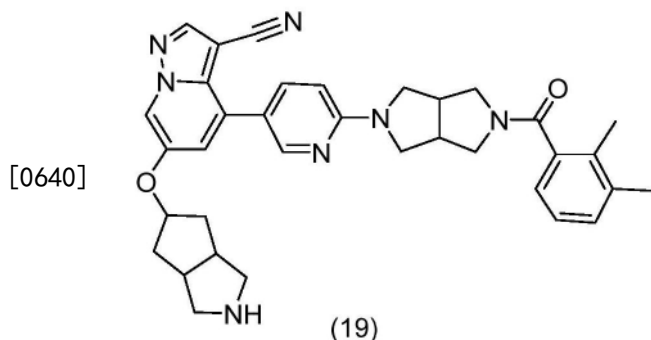
[0635] 步骤6: 5-((3-氰基-4-(6-(5-(3-氟-2-甲基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯

[0636] 10mL单口瓶中加入5-((3-氰基-4-(6-氟吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(50mg, 0.11mmol), (六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(3-氟-2-甲基苯基)甲酮二盐酸盐(55mg, 0.1712mmol), 碳酸钾(92mg, 0.67mmol), DMSO(1.5mL), 油浴90℃下反应18h。停止反应后反应液冷却至室温后加水5mL, EA(20mL×2)萃取, 有机相水洗(5mL×3), 饱和食盐水洗(5mL×2), 无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩硅胶柱层析, 洗脱剂为DCM/MeOH($v/v=20/1$), 得到黄色固体34mg即为产物, 收率45.56%。LC-MS: $m/z=692.40[M+H]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.31 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.70 (dd, $J=8.6, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.03 (dd, $J=12.6, 10.5\text{Hz}$, 3H), 6.50 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.00 (dd, $J=12.8, 7.7\text{Hz}$, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.66 (s, 1H), 3.54-3.48 (m, 3H), 3.41 (dd, $J=10.7, 3.9\text{Hz}$, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.19-3.13 (m, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.28 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.90 (d, $J=13.4\text{Hz}$, 2H), 1.47 (s, 9H)。

[0637] 步骤7: 4-(6-(5-(3-氟-2-甲基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-3-基)-6-((八氢环戊并[c]吡咯-5-基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0638] 10mL单口瓶中加入5-((3-氰基-4-(6-(5-(3-氟-2-甲基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(34mg, 0.04915mmol), 加入EA(1.5mL)使其溶解, 冰浴下加入HCl/EA(0.2mL, 0.8mmol, 4mol/L), 加入完毕后室温下反应1h。反应停止后反应液浓缩, 之后加入2mL MeOH使其溶解, 加入碳酸钾(130mg, 0.94060mmol), 室温下搅拌40min, 反应液直接浓缩硅胶柱层析, 洗脱剂为DCM/MeOH($v/v=5/1$), 得到黄色固体12mg即为产物, 收率41.26%。LC-MS: $m/z=592.50[M+H]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.69 (dd, $J=8.7, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 3H), 6.49 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.00 (dd, $J=12.7, 7.7\text{Hz}$, 1H), 3.87 (dd, $J=10.7, 7.8\text{Hz}$, 1H), 3.76-3.71 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.51 (dd, $J=10.7, 6.3\text{Hz}$, 2H), 3.41 (dd, $J=10.8, 4.3\text{Hz}$, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.18-3.14 (m, 3H), 3.06 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 2.37 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.12 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 2H)。

[0639] 实施例19: 4-(6-(5-(2,3-二甲基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-3-基)-6-((八氢环戊并[c]吡咯-5-基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



[0641] 步骤1:5-(2,3-二甲基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯

[0642] 25mL单口瓶中加入六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(500mg, 2.36mmol), 2,3-二甲基苯甲酸(530mg, 3.53mmol), 加入DCM使其溶解, 之后加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(903mg, 4.71mmol), 4-二甲氨基吡啶(580mg, 4.75mmol), 室温下反应17h。反应液中加水10mL, 水相DCM(30mL)萃取, 有机相合并后水洗(10mL×2), 无水硫酸钠干燥后浓缩, 硅胶柱层析, 洗脱剂为PE-PE/EA(v/v=1/1), 得到无色粘稠状液体660mg即为产物, 收率81.37%。LC-MS:m/z=289.25[M-tBu+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.18(d, J=7.3Hz, 1H), 7.12(t, J=7.5Hz, 1H), 7.01(d, J=7.3Hz, 1H), 3.69(dd, J=12.3, 7.7Hz, 1H), 3.50(s, 1H), 3.44-3.36(m, 2H), 3.31-3.24(m, 1H), 3.17(dd, J=11.2, 4.8Hz, 1H), 3.03(dd, J=11.2, 4.5Hz, 1H), 2.95-2.76(m, 3H), 2.25(s, 3H), 2.10(s, 3H), 1.39(s, 9H)。

[0643] 步骤2:(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(2,3-二甲基苯基)甲酮二盐酸盐

[0644] 25mL单口瓶中加入5-(2,3-二甲基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(330mg, 0.96mmol), 加入EA(3mL)使其溶解, 加入HCl/EA(2mL, 8mmol, 4mol/L), 加入完毕后室温反应1h。反应过程中有白色固体析出, TLC检测原料反应完毕后反应液直接浓缩, 得到白色固体, 真空干燥箱内60℃下烘干, 得到260mg即为产物, 收率85.54%。LC-MS:m/z=245.30[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO d₆) δ7.18(d, J=7.3Hz, 1H), 7.13(t, J=7.5Hz, 1H), 7.03(d, J=7.3Hz, 1H), 3.73(dd, J=12.6, 7.9Hz, 1H), 3.54(dd, J=12.6, 4.1Hz, 1H), 3.39(dd, J=10.7, 4.8Hz, 1H), 3.29(dd, J=10.9, 7.3Hz, 2H), 3.11-2.99(m, 3H), 3.00-2.86(m, 2H), 2.25(s, 3H), 2.12(s, 3H)。

[0645] 步骤3:5-((3-氰基-4-(6-(5-(2,3-二甲基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯

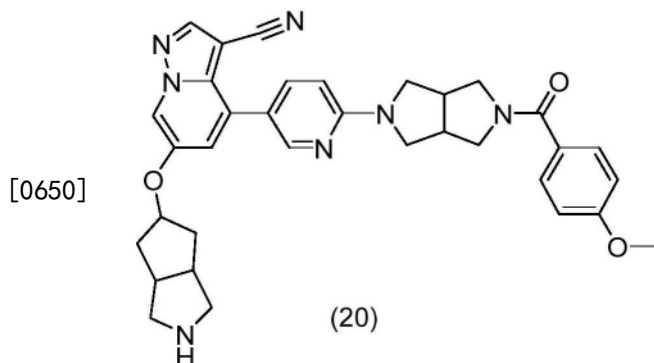
[0646] 10mL单口瓶中加入5-((3-氰基-4-(6-氟吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(40mg, 0.086mmol, 实施例18步骤3), 六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(2,3-二甲基苯基)甲酮二盐酸盐(50mg, 0.16mmol), 碳酸钾(80mg, 0.58mmol), DMSO(1.5mL), 油浴90℃下反应15h。反应液冷却至室温后加水5mL, EA(20mL×2)萃取, 有机相水洗(5mL×3), 饱和食盐水洗(5mL×2), 无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩硅胶柱层析, 洗脱剂为DCM/MeOH(v/v=20/1), 得到固体32mg即为产物, 收率53.91%。LC-MS:m/z=688.40[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.31(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.70(d, J=8.3Hz, 1H), 7.14(dd, J=19.0, 7.4Hz, 2H), 7.04(d, J=9.0Hz, 2H),

6.50 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.00 (dd, J=12.8, 7.7Hz, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.57-3.46 (m, 4H), 3.41 (d, J=7.1Hz, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.19-3.11 (m, 2H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.90 (d, J=14.2Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)。

[0647] 步骤4: 4-(6-(5-(2,3-二甲基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-3-基)-6-((八氢环戊并[c]吡咯-5-基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0648] 10mL单口瓶中加入叔丁基5-((3-氰基-4-(6-(5-(2,3-二甲基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)六氢环戊基[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(32mg, 0.04653mmol), 加入EA(2mL)使其溶解, 冰浴下加入HCl/EA(0.2mL, 0.8mmol, 4mol/L), 有白色固体析出, 室温下反应1h。停止反应后反应液直接浓缩, 加入2mL MeOH使其溶解, 加入碳酸钾(90mg, 0.65118mmol), 室温下搅拌30min, 反应液直接浓缩硅胶柱层析, 洗脱剂为DCM/MeOH(v/v=3/1), 得到黄色固体13mg即为产物, 收率为47.54%。LC-MS:m/z=588.35[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.69 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.49 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.00 (dd, J=12.7, 7.7Hz, 1H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 2H), 3.62-3.59 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.42-3.32 (m, 4H), 3.16 (d, J=6.7Hz, 4H), 3.04 (d, J=6.4Hz, 1H), 2.41-2.34 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.17-2.11 (m, 2H)。

[0649] 实施例20: 4-(6-(5-(4-甲氧基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-3-基)-6-((八氢环戊并[c]吡咯-5-基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



[0651] 步骤1: 5-(4-甲氧基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯

[0652] 25mL单口瓶中加入六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(1.0g, 4.7mmol), 4-甲氧基苯甲酸(1.1g, 7.2mmol), 加入DCM使其溶解, 之后加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.8g, 9.4mmol), 4-二甲氨基吡啶(1.2g, 9.8mmol), 室温下反应20h。停止反应后反应液中加水10mL, 水相DCM(30mL)萃取, 有机相合并后水洗(10mL×2), 无水硫酸钠干燥后浓缩, 硅胶柱层析, 洗脱剂为DCM-DCM/MeOH(v/v=50/1), 得到无色液体1.3g即为产物, 产率81.25%。LC-MS:m/z=291.20[M-tBu+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.51 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.95 (d, J=8.7Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.56-3.33 (m, 4H), 3.20 (s, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.85 (s, 2H), 1.39 (s, 9H)。

[0653] 步骤2: (六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-甲氧基苯基)甲酮二盐酸盐

[0654] 25mL单口瓶中加入5-(4-甲氧基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(600mg, 1.732mmol), 加入EA(5mL)使其溶解, 加入HCl/EA(4mL, 16mmol, 4mol/L), 加

入完毕后室温反应1h。TLC检测反应结束后反应液直接浓缩,烘干得到固体470mg即为产物,收率95.95%。LC-MS: $m/z=247.25[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.50 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.54 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.99 (s, 4H)。

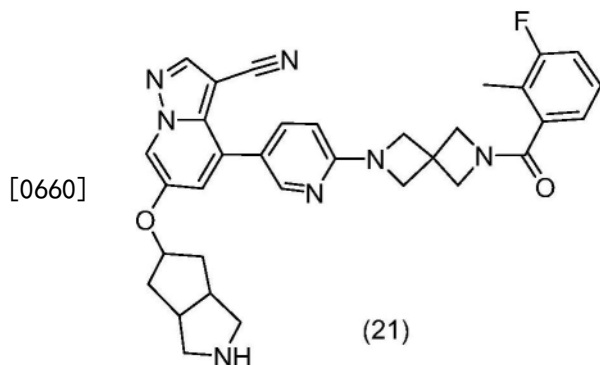
[0655] 步骤3: 5-((3-氰基-4-(6-(5-(4-甲氧基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶基-6-基)氧基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯

[0656] 10mL单口瓶中加入5-((3-氰基-4-(6-氟吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(40mg, 0.086mmol, 实施例18步骤3), 六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基(4-甲氧基苯基)甲酮二盐酸盐(55mg, 0.17mmol), 碳酸钾(85mg, 0.62mmol), DMSO(1.5mL), 油浴90℃下反应8h。反应停止后反应液冷却至室温, 加水5mL, EA(20mL×2)萃取, 有机相水洗(5mL×3), 饱和食盐水洗(5mL×2), 无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩硅胶柱层析, 洗脱剂为DCM/MeOH($v/v=20/1$), 得到21mg即为产物, 收率35.28%。LC-MS: $m/z=690.35[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.70 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.91 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.50 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.53 (s, 4H), 3.24 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.26 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 1.90 (d, $J=13.6$ Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)。

[0657] 步骤4: 4-(6-(5-(4-甲氧基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-3-基)-6-((八氢环戊并[c]吡咯-5-基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[0658] 10mL单口瓶中加入5-((3-氰基-4-(6-(5-(4-甲氧基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶基-6-基)氧基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(21mg, 0.03mmol), 加入EA(1.5mL)使其溶解, 冰浴下加入HCl/EA(0.2mL,) , 室温下反应1h。反应停止后应液直接浓缩, 之后加入2mL MeOH使其溶解, 加入碳酸钾(95mg, 0.69mmol), 室温下搅拌20min, 反应液过滤后直接浓缩硅胶柱层析, 洗脱剂为DCM/MeOH($v/v=5/1$), 得到黄色固体, 再次TLC纯化得到白色固体4mg即为产物, 收率22.28%。LC-MS: $m/z=590.30[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.69 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.91 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.49 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.84 (s, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.61 (d, $J=4.1$ Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.36 (s, 2H), 2.17 (s, 2H), 2.02 (d, $J=7.1$ Hz, 2H)。

[0659] 实施例21: 4-(6-(6-(3-氟-2-甲基苯甲酰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)吡啶-3-基)-6-((八氢环戊并[c]吡咯-5-基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



[06661] 步骤1:6-(3-氟-2-甲基苯甲酰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯

[06662] 50mL单口瓶中加入2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(500mg,2.52mmol),3-氟-2-甲基苯甲酸(580mg,3.76mmol),加入10mL DCM,之后加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(980mg,5.11mmol),4-二甲氨基吡啶(636mg,5.21mmol),室温下反应15h。停止反应后反应液加入5mL饱和氯化铵溶液,DCM(40mL×2)萃取,有机相水洗(10mL×2),无水硫酸钠干燥后硅胶柱层析,洗脱剂为DCM-DCM/MeOH(v/v=50/1),得到无色液体480mg即为产物,收率56.92%。LC-MS:m/z=335.20[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.22-7.14(m,1H),7.09-6.98(m,2H),4.29(s,2H),4.11(d,J=9.3Hz,2H),4.03(d,J=4.7Hz,4H),2.28(d,J=2.1Hz,3H),1.43(s,9H)。

[06663] 步骤2:(3-氟-2-甲基苯基)(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)甲酮

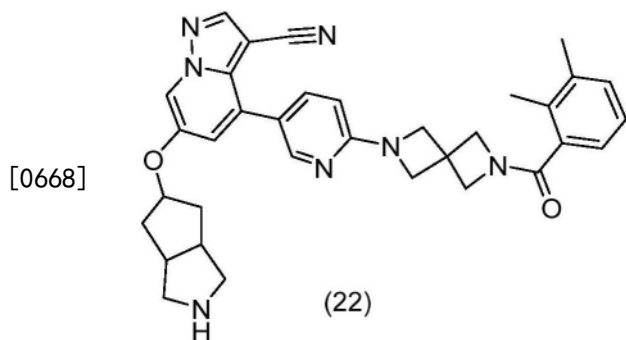
[06664] 25mL单口瓶中加入6-(3-氟-2-甲基苯甲酰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(480mg,1.43mmol),加入DCM(5mL)使其溶解,0℃下加入三氟乙酸(1.2mL,16mmol),完毕后室温反应2.5h。TLC检测反应结束后反应液直接浓缩,得到液体330mg即为产物,收率98.12%。LC-MS:m/z=235.15[M+H]⁺。步骤3:5-((3-氰基-4-(6-(6-(3-氟-2-甲基苯甲酰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯

[06665] 10mL单口瓶中加入5-((3-氰基-4-(6-氟吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(40mg,0.086mmol,实施例18步骤3),(3-氟-2-甲基苯基)(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)甲酮(70mg,0.30mmol),碳酸钾(85mg,0.62mmol),DMSO(1.5mL),油浴90℃下反应7h。停止反应后反应液冷却至室温后加水5mL,EA(20mL×2)萃取,有机相水洗(5mL×3),饱和食盐水洗(5mL×2),无水硫酸钠干燥后过滤,滤液减压浓缩硅胶柱层析,洗脱剂为DCM/MeOH(v/v=20/1),得到黄色固体26mg即为产物,收率44.45%。LC-MS:m/z=[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.28(s,1H),8.18(s,1H),8.07(s,1H),7.68(d,J=6.7Hz,1H),7.23-7.17(m,1H),7.08(t,J=7.6Hz,2H),7.02(s,1H),6.42(d,J=8.6Hz,1H),4.87(s,1H),4.40(s,2H),4.30(d,J=8.7Hz,2H),4.22(d,J=8.9Hz,2H),4.14(s,2H),3.54(s,2H),3.24(s,2H),2.90(s,2H),2.32(s,3H),2.26(d,J=15.3Hz,2H),1.91-1.85(m,2H),1.47(s,9H)。步骤4:4-(6-(6-(3-氟-2-甲基苯甲酰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)吡啶-3-基)-6-((八氢环戊并[c]吡咯-5-基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

[06666] 10mL单口瓶中加入5-((3-氰基-4-(6-(6-(3-氟-2-甲基苯甲酰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-

羧酸叔丁酯(26mg, 0.038mmol), 加入EA (1.5mL) 使其溶解, 冰浴下加入HCl/EA (0.2mL), 室温下反应1h。反应停止后反应液浓缩, 加入2mL MeOH使其溶解, 加入碳酸钾(85mg, 0.62mmol), 室温下搅拌20min, 反应液过滤后直接浓缩硅胶柱层析, 洗脱剂为DCM/MeOH (v/v=5/1), 得到黄色固体10mg即为产物, 收率45.13%。LC-MS: m/z=578.40 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.26 (s, 1H), 8.18 (d, J=9.6Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.07 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.40 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.29 (d, J=8.5Hz, 2H), 4.20 (d, J=8.6Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.37-2.29 (m, 5H), 2.14 (s, 2H)。

[0667] 实施例22: 4-(6-(6-(2,3-二甲基苯甲酰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)吡啶-3-基)-6-((八氢环戊并[c]吡咯-5-基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈



[0669] 步骤1: 6-(2,3-二甲基苯甲酰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯

[0670] 50mL单口瓶中加入2,6-二氮杂螺并[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(500mg, 2.52mmol), 2,3-二甲基苯甲酸(570mg, 3.7957mmol), 加入10mL DCM, 之后加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(962mg, 5.02mmol), 4-二甲氨基吡啶(620mg, 5.07mmol), 室温下反应23h。停止反应后反应液加入5mL饱和氯化铵溶液, DCM (30mL×2) 萃取, 有机相水洗(10mL×2), 无水硫酸钠干燥后硅胶柱层析, 洗脱剂为DCM, 得到无色液体360mg即为产物, 收率43.20%。LC-MS: m/z=331.30 [M+H]⁺。

[0671] 步骤2: (2,3-二甲基苯基)(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲酮

[0672] 25mL单口瓶中加入6-(2,3-二甲基苯甲酰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(360mg, 1.090mmol), 加入DCM(4mL)使其溶解, 0℃下加入三氟乙酸(0.8mL, 10mmol), 完毕后室温反应2h。反应结束后反应液直接浓缩做下一步。LC-MS: m/z=231.10 [M+H]⁺。

[0673] 步骤3: 5-((3-氰基-4-(6-(6-(2,3-二甲基苯甲酰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯

[0674] 10mL单口瓶中加入5-((3-氰基-4-(6-氟吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(40mg, 0.086mmol, 实施例18步骤3), 2,6-二氮杂螺[3.3]庚-6-(2,3-二甲基苯基)甲酮(83mg, 0.36mmol), 碳酸钾(73mg, 0.53mmol), DMSO (1.5mL), 油浴90℃下反应15h。停止反应后反应液冷却至室温后加水5mL, EA (20mL×2) 萃取, 有机相水洗(5mL×3), 饱和食盐水洗(5mL×2), 无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩硅胶柱层析, 洗脱剂为DCM/MeOH (v/v=10/1), 得到黄色固体45mg即为产物, 收率77.39%。LC-MS: m/z=674.45 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.28 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 7.19 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.12 (d, J=

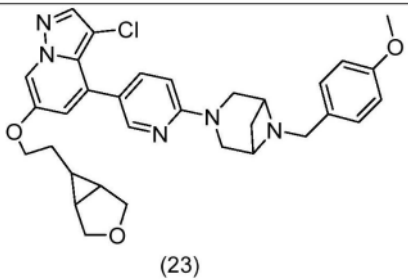
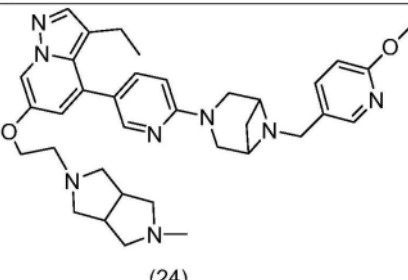
7.0Hz, 2H), 7.01 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.41 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.29 (d, J=8.7Hz, 2H), 4.20 (d, J=8.7Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.24 (dd, J=11.7, 5.0Hz, 2H), 1.89 (d, J=14.5Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)。

[0675] 步骤4: 4-(6-(6-(2,3-二甲基苯甲酰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)吡啶-3-基)-6-((八氢环戊并[c]吡咯-5-基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

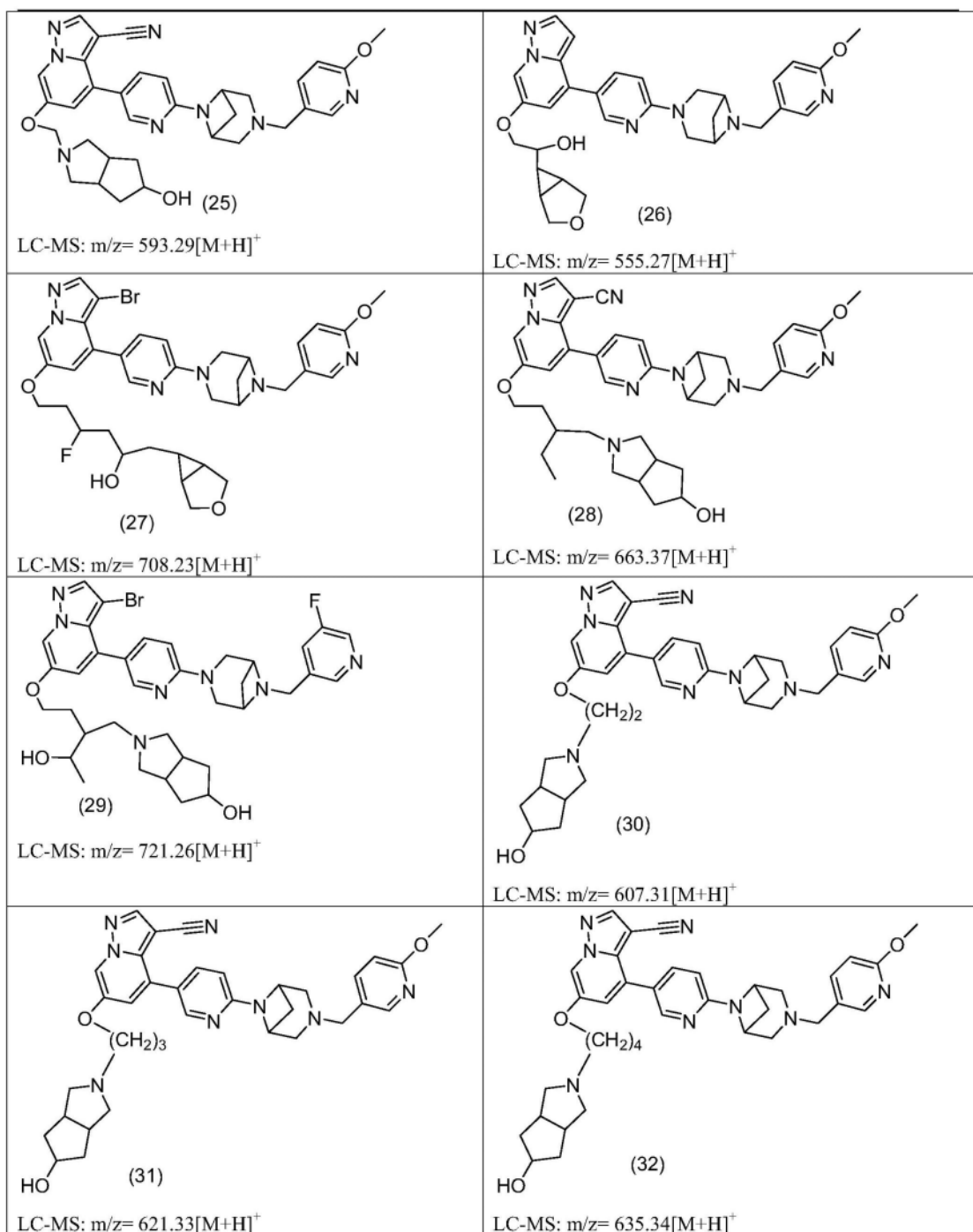
[0676] 10mL单口瓶中加入5-((3-氰基-4-(6-(6-(2,3-二甲基苯甲酰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氧基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(45mg, 0.067mmol), 加入EA(2mL)使其溶解, 冰浴下加入HCl/EA(0.2mL, 0.8mmol, 4mol/L), 自然升温至室温反应30min。反应液直接浓缩, 之后加入2mL甲醇使其溶解, 加入碳酸钾(108mg, 0.78mmol), 室温下搅拌30min, 游离出碱。反应液过滤后直接浓缩硅胶柱层析, 洗脱剂为DCM/MeOH(v/v=5/1), 得到黄色固体, 再次TLC纯化得到淡黄色固体4mg即为产物, 收率10.44%。LC-MS: m/z=574.30[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.19 (d, J=6.7Hz, 1H), 7.13-7.08 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.41 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.29 (d, J=8.7Hz, 2H), 4.21 (d, J=8.7Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.17 (d, J=6.0Hz, 2H), 2.36 (s, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.15 (d, J=11.4Hz, 2H), 2.06-1.98 (m, 2H)。

[0677] 采用合适的原料, 实施例23-94的目标化合物(23)-(94)、实施例96的目标化合物(96)、实施例98-99的目标化合物(98)-(99)、实施例101-131的目标化合物(101)-(131)、实施例134-135的目标化合物(134)-(135)、实施例137的目标化合物(137)、实施例150-160的目标化合物(150)-(160)、实施例163-164的目标化合物(163)-(164)、实施例176-180的目标化合物(176)-(180)、实施例182-211的目标化合物(182)-(211)参考实施例1或合成方案1合成路线制备得到, 具体结构及表征数据如下表1所述:

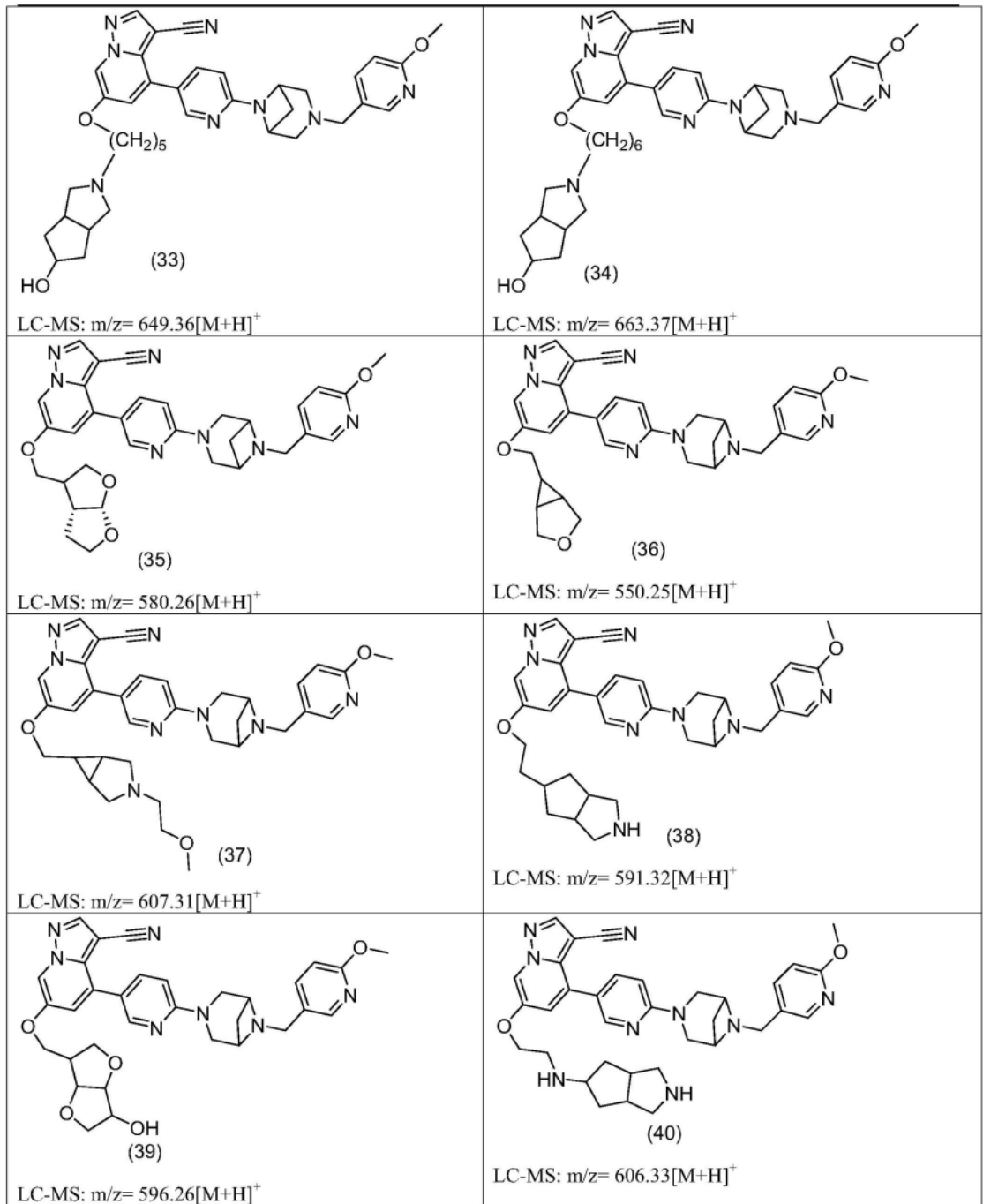
[0678] 表1

[0679]	 <p>(23)</p> <p>LC-MS: m/z= 572.24[M+H]⁺</p>	 <p>(24)</p> <p>LC-MS: m/z= 609.36[M+H]⁺</p>
--------	--	---

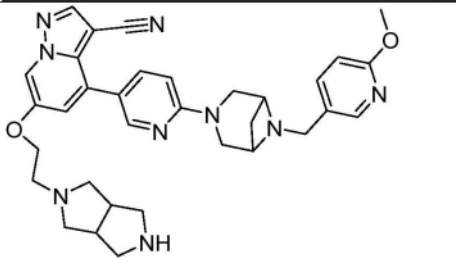
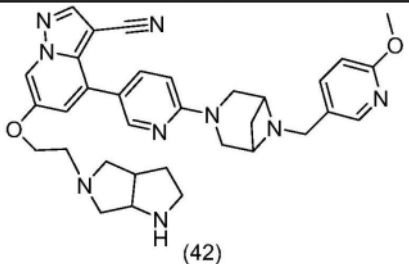
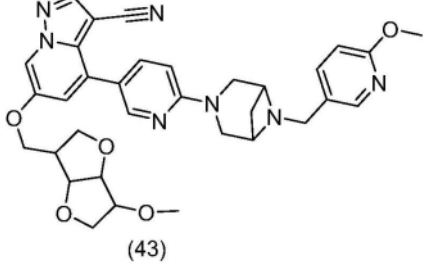
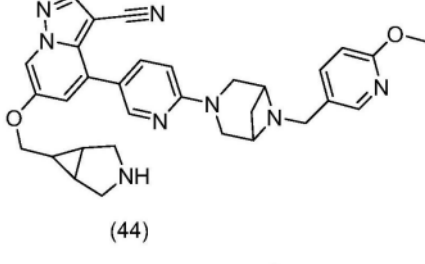
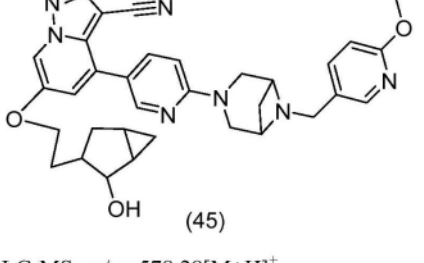
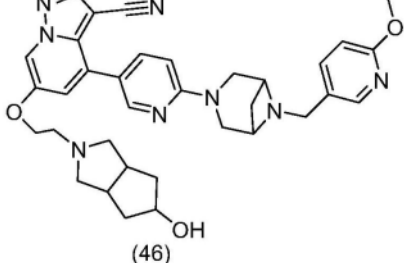
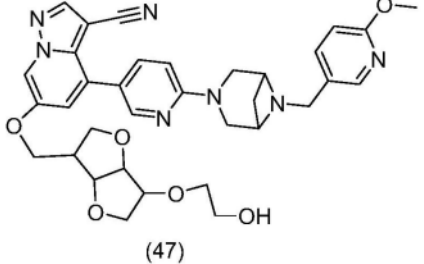
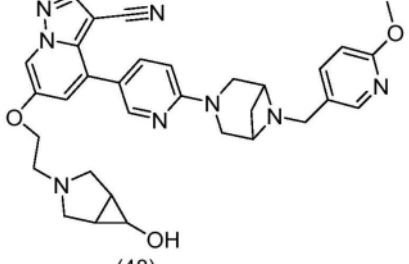
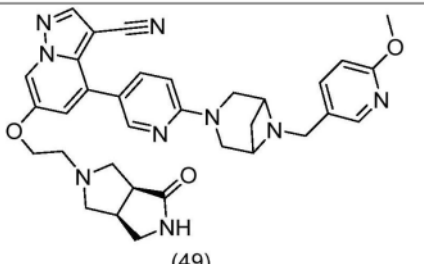
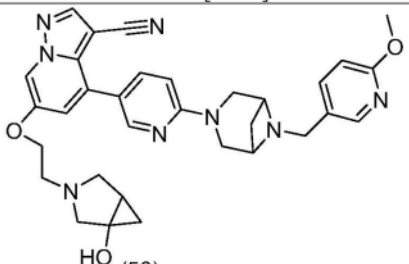
[0680]



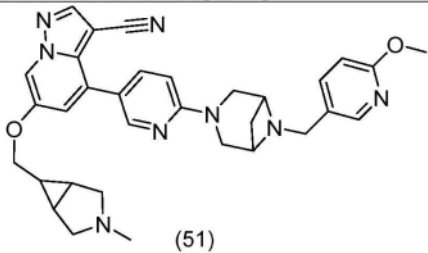
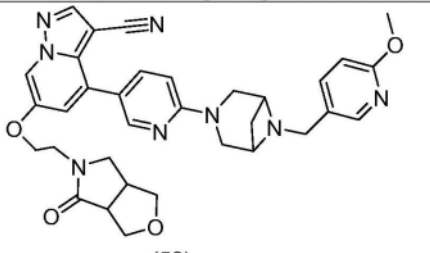
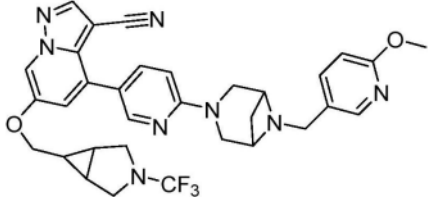
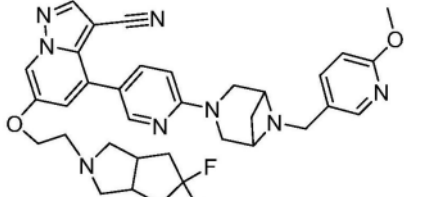
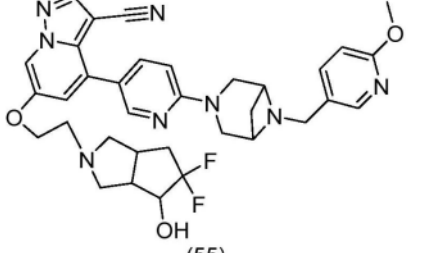
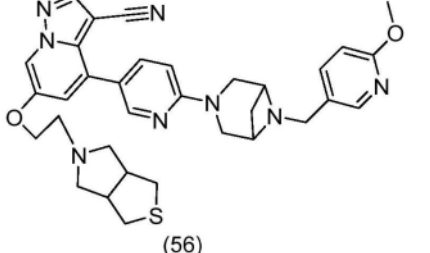
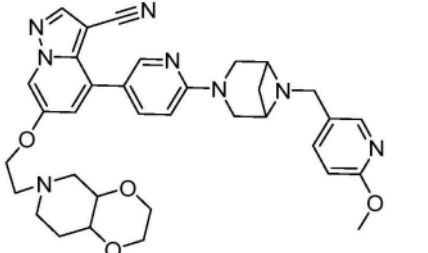
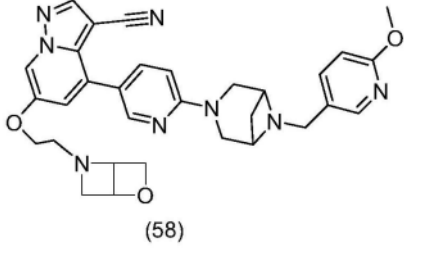
[0681]



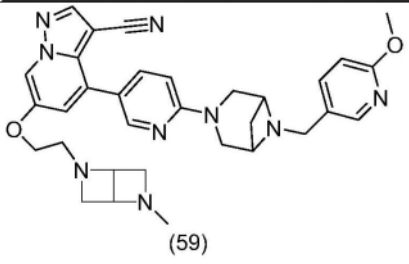
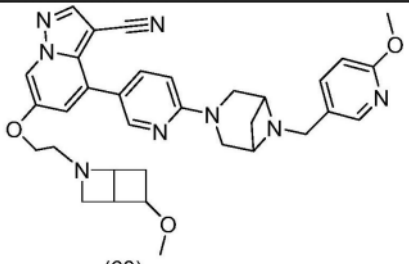
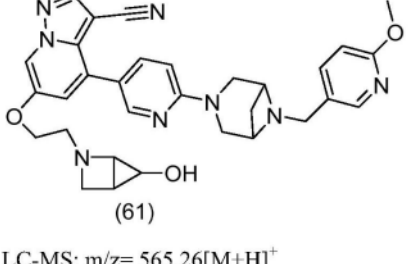
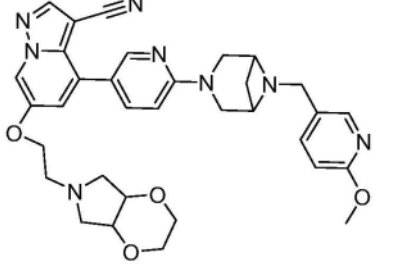
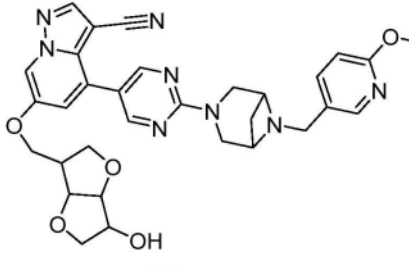
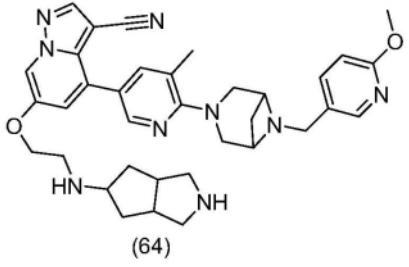
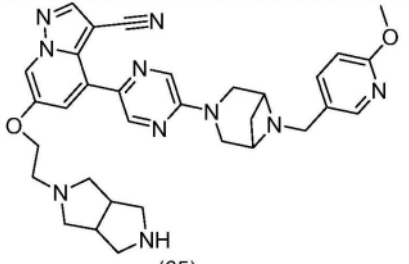
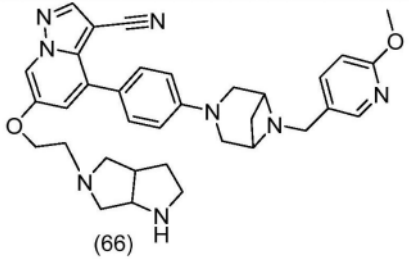
[0682]

 <p>(41)</p> <p>LC-MS: $m/z = 592.31[M+H]^+$</p>	 <p>(42)</p> <p>LC-MS: $m/z = 592.33[M+H]^+$</p>
 <p>(43)</p> <p>LC-MS: $m/z = 610.27[M+H]^+$</p>	 <p>(44)</p> <p>LC-MS: $m/z = 549.27[M+H]^+$</p>
 <p>(45)</p> <p>LC-MS: $m/z = 578.28[M+H]^+$</p>	 <p>(46)</p> <p>LC-MS: $m/z = 607.31[M+H]^+$</p>
 <p>(47)</p> <p>LC-MS: $m/z = 640.28[M+H]^+$</p>	 <p>(48)</p> <p>LC-MS: $m/z = 579.28[M+H]^+$</p>
 <p>(49)</p>	 <p>(50)</p>

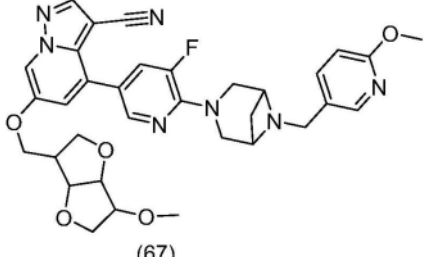
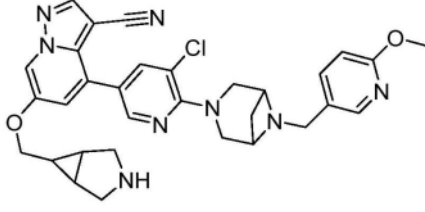
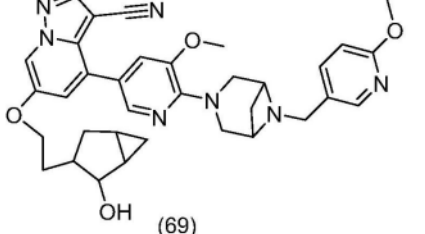
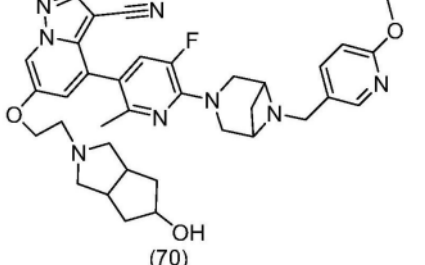
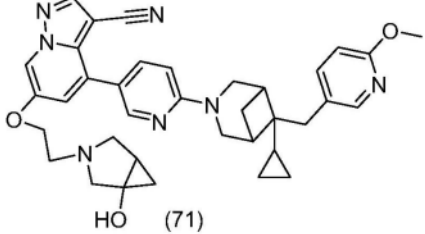
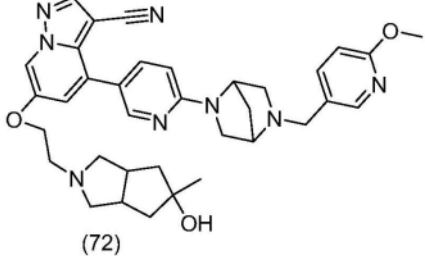
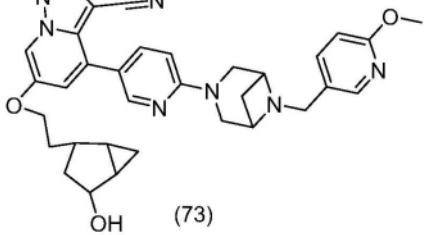
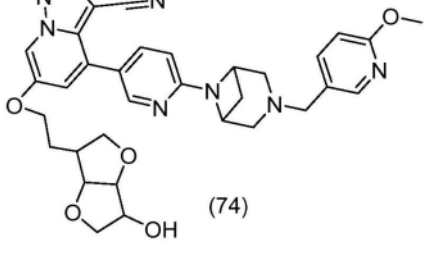
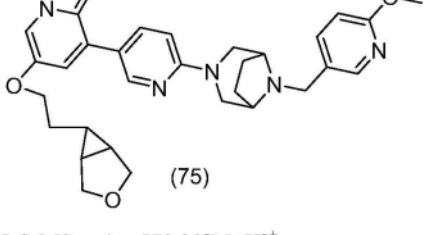
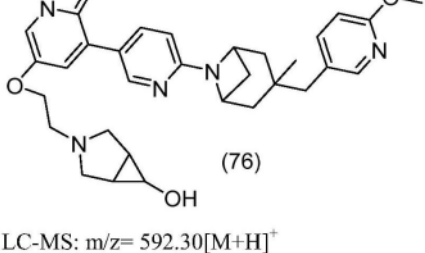
[0683]

<p>LC-MS: $m/z = 606.29[M+H]^+$</p>  <p>(51)</p> <p>LC-MS: $m/z = 563.28[M+H]^+$</p>	<p>LC-MS: $m/z = 579.28[M+H]^+$</p>  <p>(52)</p> <p>LC-MS: $m/z = 607.27[M+H]^+$</p>
 <p>(53)</p> <p>LC-MS: $m/z = 617.26[M+H]^+$</p>	 <p>(54)</p> <p>LC-MS: $m/z = 627.30[M+H]^+$</p>
 <p>(55)</p> <p>LC-MS: $m/z = 643.29[M+H]^+$</p>	 <p>(56)</p> <p>LC-MS: $m/z = 609.27[M+H]^+$</p>
 <p>(57)</p> <p>LC-MS: $m/z = 623.30[M+H]^+$</p>	 <p>(58)</p> <p>LC-MS: $m/z = 565.26[M+H]^+$</p>

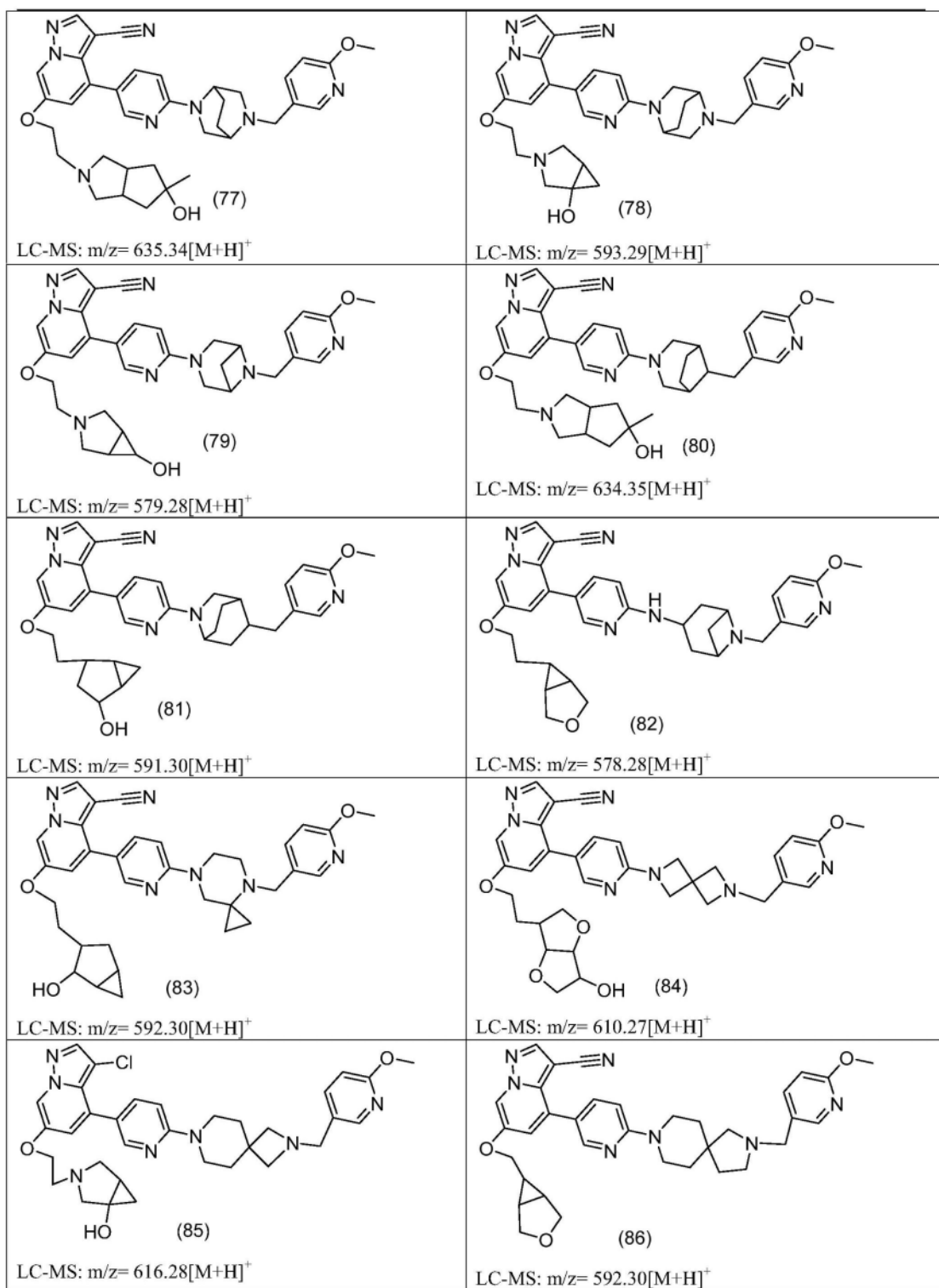
[0684]

 <p>(59)</p> <p>LC-MS: $m/z = 578.29[M+H]^+$</p>	 <p>(60)</p> <p>LC-MS: $m/z = 593.29[M+H]^+$</p>
 <p>(61)</p> <p>LC-MS: $m/z = 565.26[M+H]^+$</p>	 <p>(62)</p> <p>LC-MS: $m/z = 609.29[M+H]^+$</p>
 <p>(63)</p> <p>LC-MS: $m/z = 597.25[M+H]^+$</p>	 <p>(64)</p> <p>LC-MS: $m/z = 620.34[M+H]^+$</p>
 <p>(65)</p> <p>LC-MS: $m/z = 593.31[M+H]^+$</p>	 <p>(66)</p> <p>LC-MS: $m/z = 591.32[M+H]^+$</p>

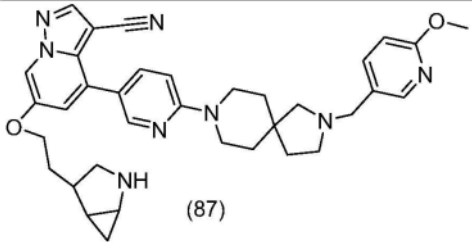
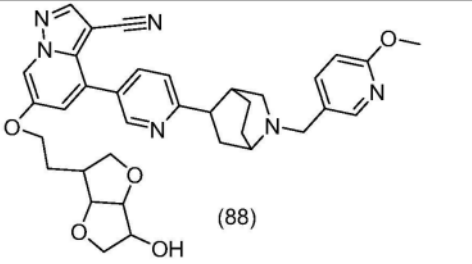
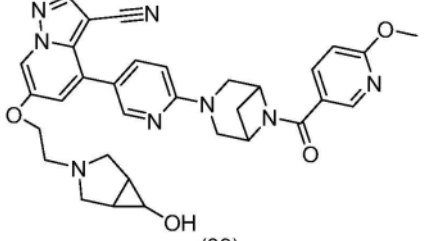
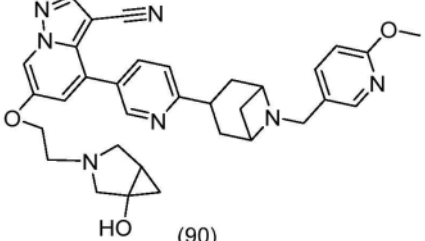
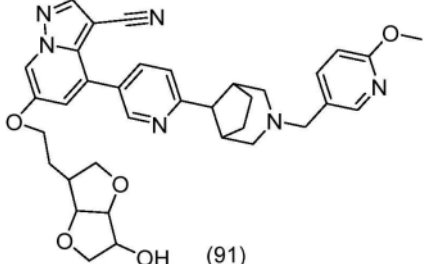
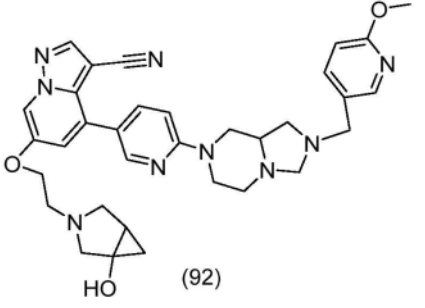
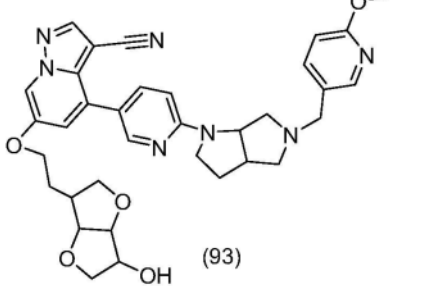
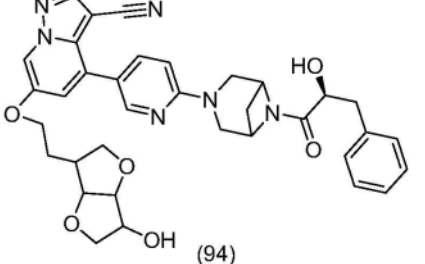
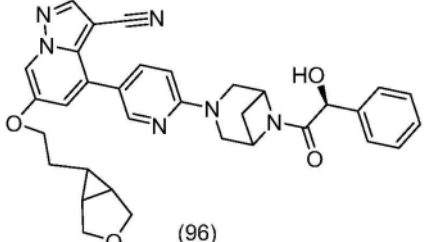
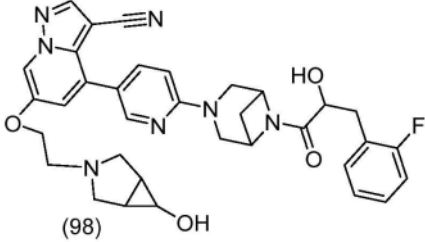
[0685]

 <p>(67)</p> <p>LC-MS: $m/z = 628.28[M+H]^+$</p>	 <p>(68)</p> <p>LC-MS: $m/z = 583.23[M+H]^+$</p>
 <p>(69)</p> <p>LC-MS: $m/z = 608.29[M+H]^+$</p>	 <p>(70)</p> <p>LC-MS: $m/z = 639.32[M+H]^+$</p>
 <p>(71)</p> <p>LC-MS: $m/z = 618.31[M+H]^+$</p>	 <p>(72)</p> <p>LC-MS: $m/z = 621.33[M+H]^+$</p>
 <p>(73)</p> <p>LC-MS: $m/z = 578.28[M+H]^+$</p>	 <p>(74)</p> <p>LC-MS: $m/z = 610.27[M+H]^+$</p>
 <p>(75)</p> <p>LC-MS: $m/z = 578.28[M+H]^+$</p>	 <p>(76)</p> <p>LC-MS: $m/z = 592.30[M+H]^+$</p>

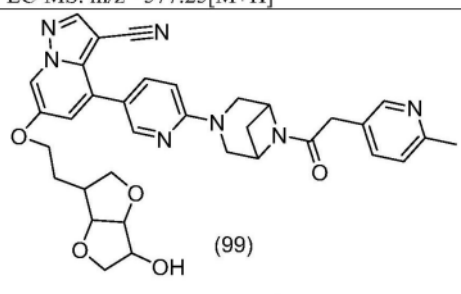
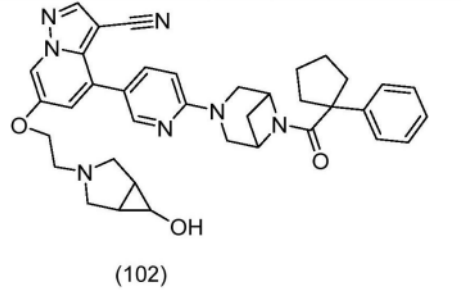
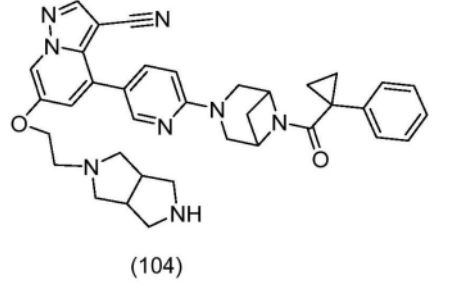
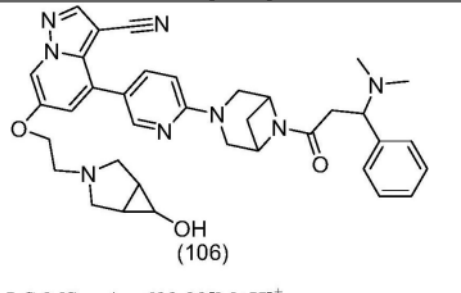
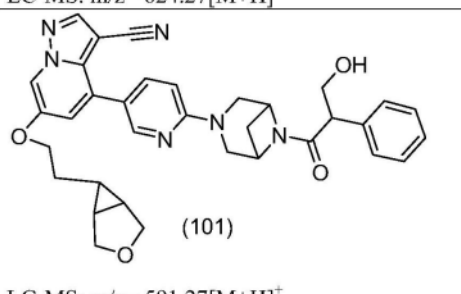
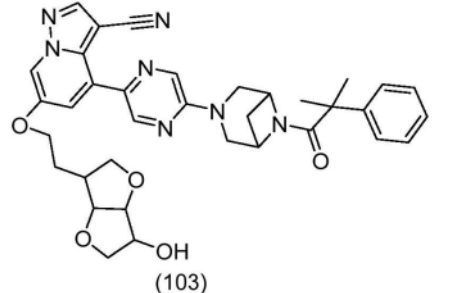
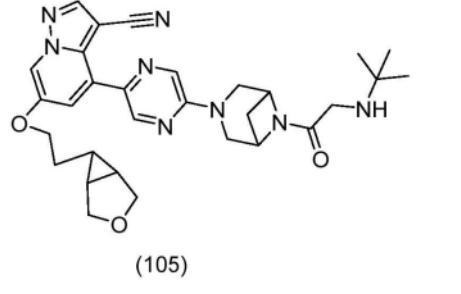
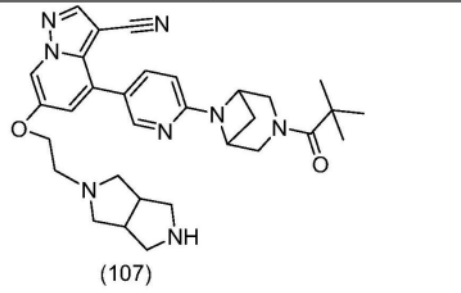
[0686]



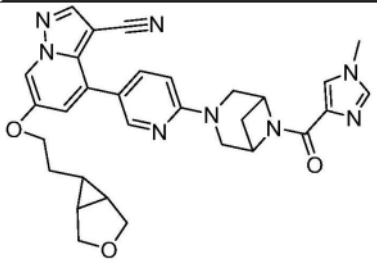
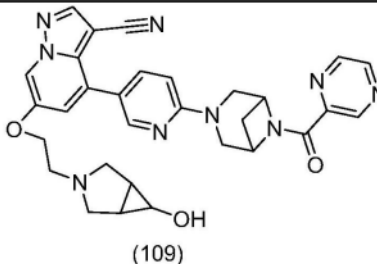
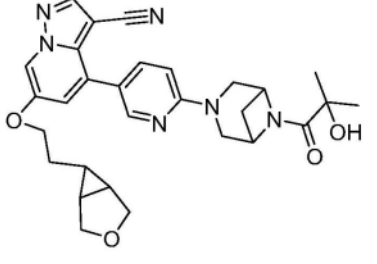
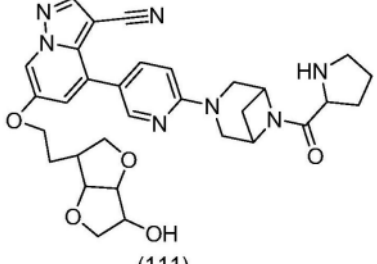
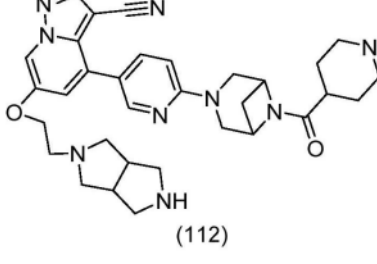
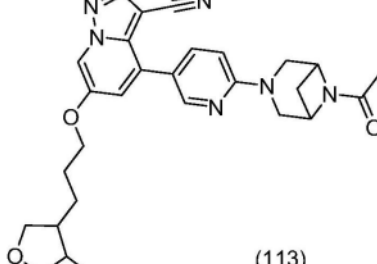
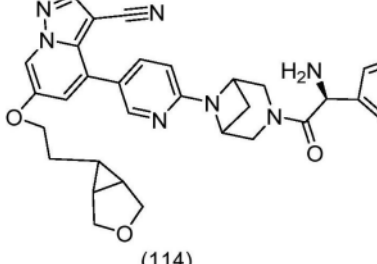
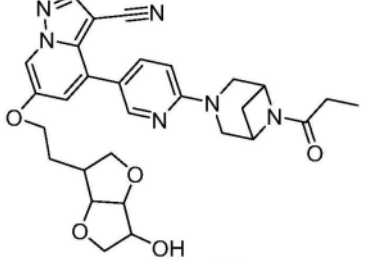
[0687]

 <p>(87)</p> <p>LC-MS: $m/z = 605.33[M+H]^+$</p>	 <p>(88)</p> <p>LC-MS: $m/z = 623.29[M+H]^+$</p>
 <p>(89)</p> <p>LC-MS: $m/z = 593.26[M+H]^+$</p>	 <p>(90)</p> <p>LC-MS: $m/z = 578.28[M+H]^+$</p>
 <p>(91)</p> <p>LC-MS: $m/z = 623.29[M+H]^+$</p>	 <p>(92)</p> <p>LC-MS: $m/z = 608.31[M+H]^+$</p>
 <p>(93)</p> <p>LC-MS: $m/z = 624.29[M+H]^+$</p>	 <p>(94)</p> <p>LC-MS: $m/z = 637.27[M+H]^+$</p>
 <p>(96)</p>	 <p>(98)</p>

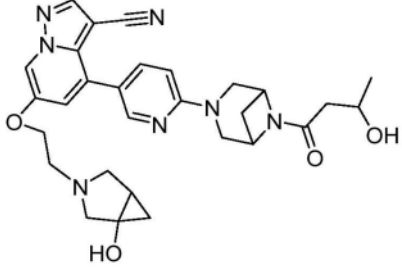
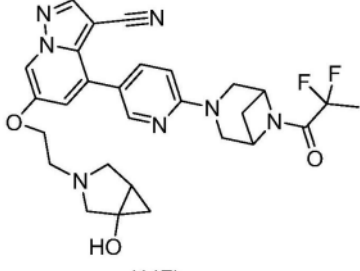
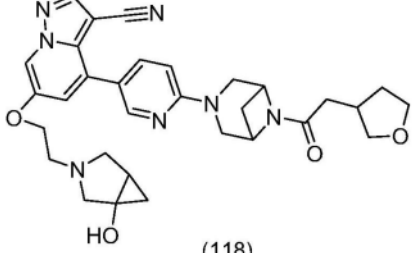
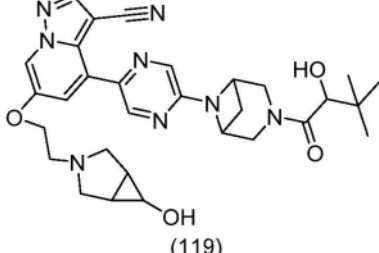
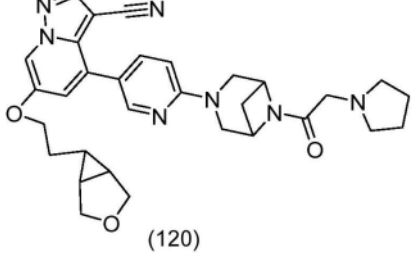
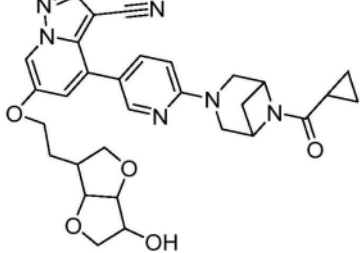
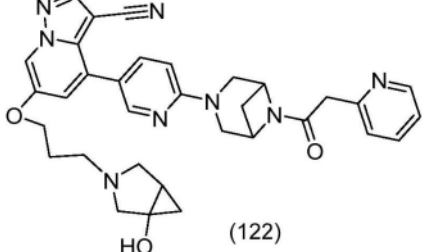
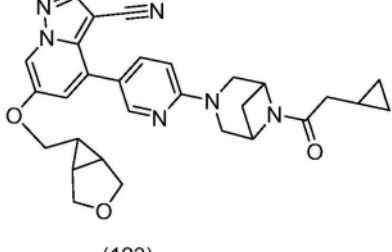
[0688]

<p>LC-MS: $m/z = 577.25[M+H]^+$</p>  <p>(99)</p> <p>LC-MS: $m/z = 622.27[M+H]^+$</p>  <p>(102)</p> <p>LC-MS: $m/z = 630.31[M+H]^+$</p>  <p>(104)</p> <p>LC-MS: $m/z = 615.32[M+H]^+$</p>  <p>(106)</p> <p>LC-MS: $m/z = 633.33[M+H]^+$</p>	<p>LC-MS: $m/z = 624.27[M+H]^+$</p>  <p>(101)</p> <p>LC-MS: $m/z = 591.27[M+H]^+$</p>  <p>(103)</p> <p>LC-MS: $m/z = 636.29[M+H]^+$</p>  <p>(105)</p> <p>LC-MS: $m/z = 557.29[M+H]^+$</p>  <p>(107)</p> <p>LC-MS: $m/z = 555.32[M+H]^+$</p>
--	---

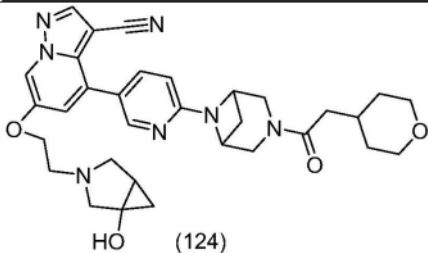
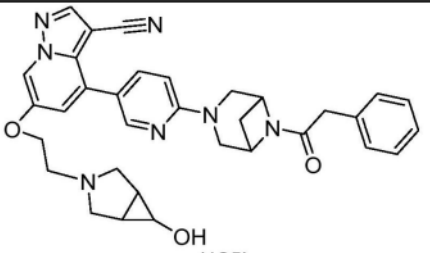
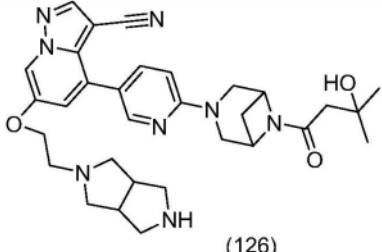
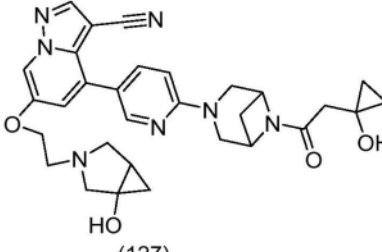
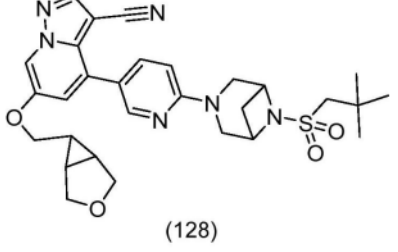
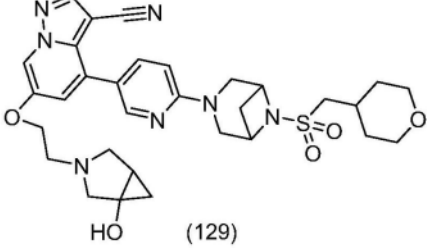
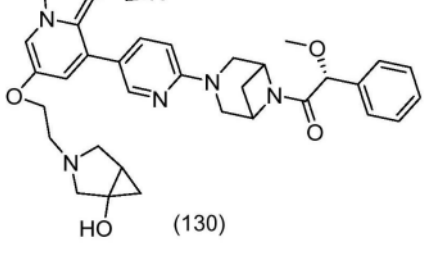
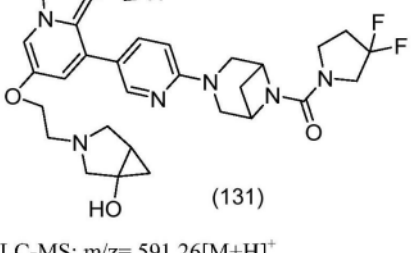
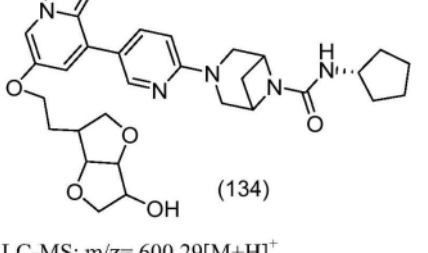
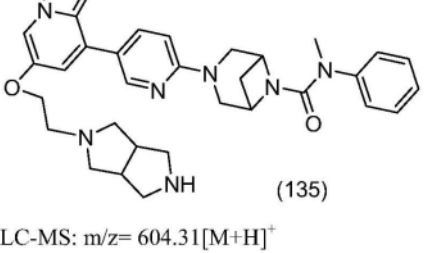
[0689]

 <p>(108)</p> <p>LC-MS: $m/z = 551.25[M+H]^+$</p>	 <p>(109)</p> <p>LC-MS: $m/z = 564.24[M+H]^+$</p>
 <p>(110)</p> <p>LC-MS: $m/z = 529.25[M+H]^+$</p>	 <p>(111)</p> <p>LC-MS: $m/z = 586.27[M+H]^+$</p>
 <p>(112)</p> <p>LC-MS: $m/z = 582.33[M+H]^+$</p>	 <p>(113)</p> <p>LC-MS: $m/z = 575.26[M+H]^+$</p>
 <p>(114)</p> <p>LC-MS: $m/z = 576.27[M+H]^+$</p>	 <p>(115)</p> <p>LC-MS: $m/z = 545.25[M+H]^+$</p>

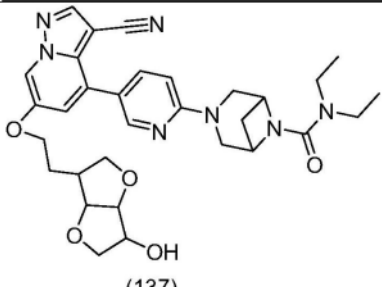
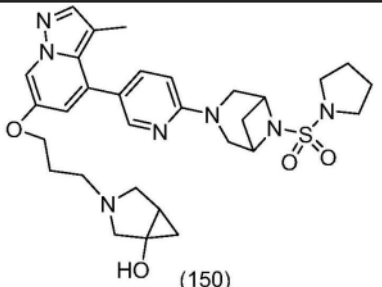
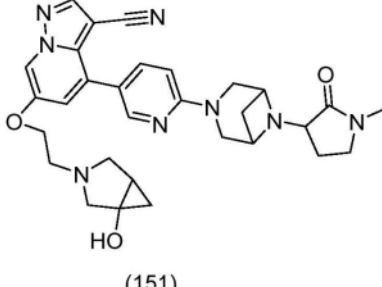
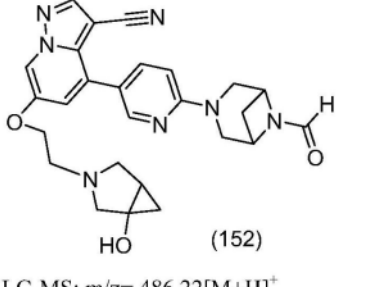
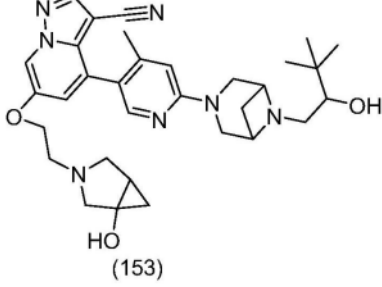
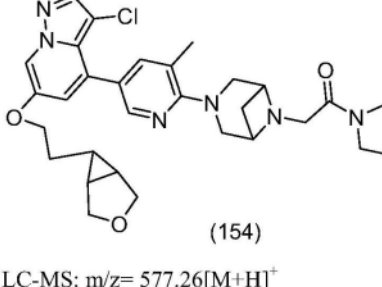
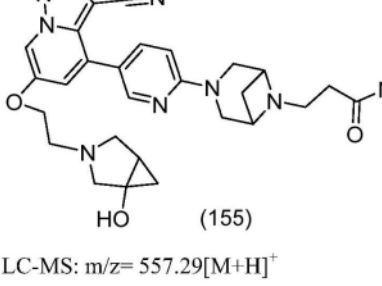
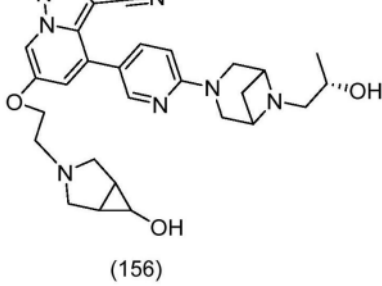
[0690]

 <p>(116)</p> <p>LC-MS: $m/z = 544.26[M+H]^+$</p>	 <p>(117)</p> <p>LC-MS: $m/z = 550.23[M+H]^+$</p>
 <p>(118)</p> <p>LC-MS: $m/z = 570.28[M+H]^+$</p>	 <p>(119)</p> <p>LC-MS: $m/z = 573.29[M+H]^+$</p>
 <p>(120)</p> <p>LC-MS: $m/z = 554.28[M+H]^+$</p>	 <p>(121)</p> <p>LC-MS: $m/z = 557.25[M+H]^+$</p>
 <p>(122)</p> <p>LC-MS: $m/z = 591.28[M+H]^+$</p>	 <p>(123)</p> <p>LC-MS: $m/z = 511.24[M+H]^+$</p>

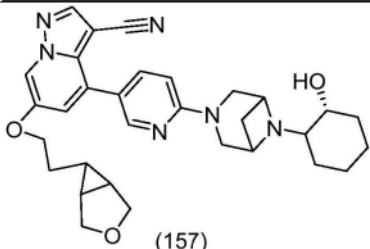
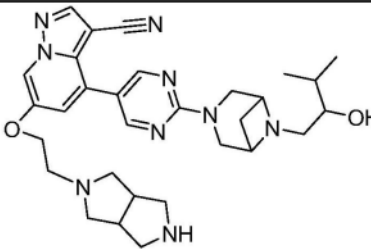
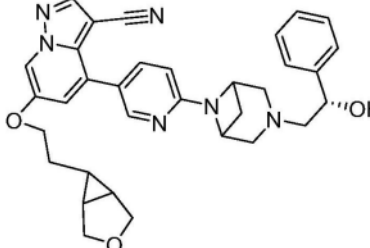
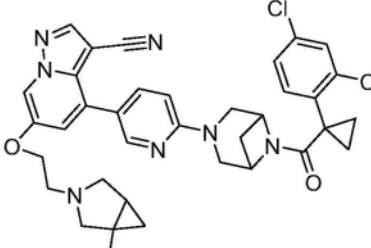
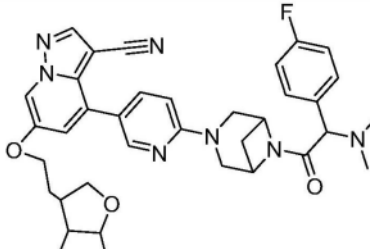
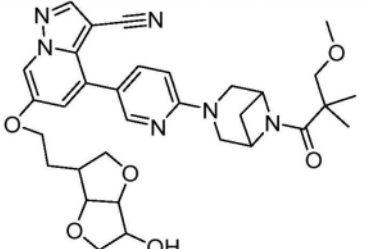
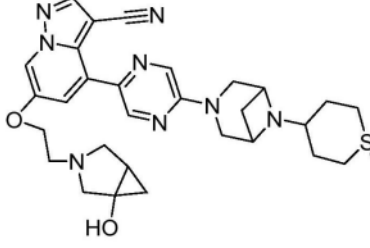
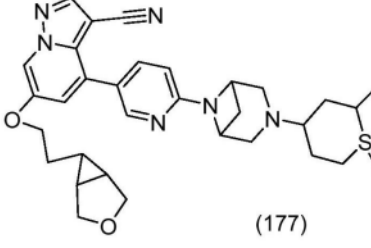
[0691]

 <p>(124)</p> <p>LC-MS: $m/z = 584.29[M+H]^+$</p>	 <p>(125)</p> <p>LC-MS: $m/z = 576.27[M+H]^+$</p>
 <p>(126)</p> <p>LC-MS: $m/z = 571.31[M+H]^+$</p>	 <p>(127)</p> <p>LC-MS: $m/z = 556.26[M+H]^+$</p>
 <p>(128)</p> <p>LC-MS: $m/z = 563.24[M+H]^+$</p>	 <p>(129)</p> <p>LC-MS: $m/z = 620.29[M+H]^+$</p>
 <p>(130)</p> <p>LC-MS: $m/z = 606.28[M+H]^+$</p>	 <p>(131)</p> <p>LC-MS: $m/z = 591.26[M+H]^+$</p>
 <p>(134)</p> <p>LC-MS: $m/z = 600.29[M+H]^+$</p>	 <p>(135)</p> <p>LC-MS: $m/z = 604.31[M+H]^+$</p>

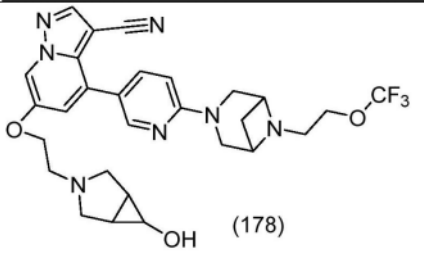
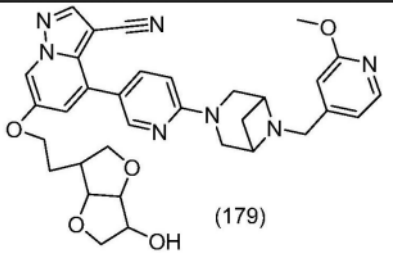
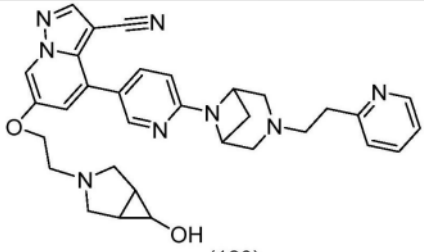
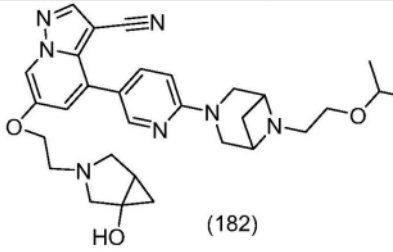
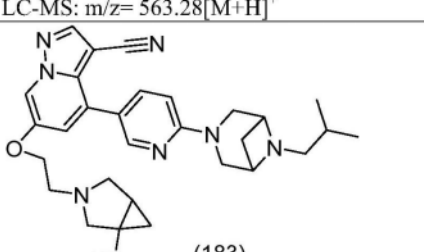
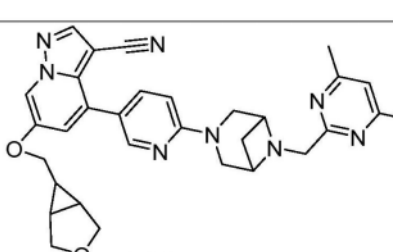
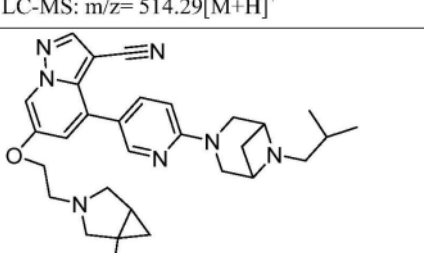
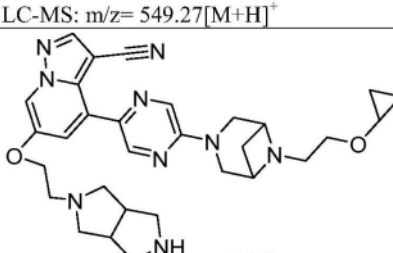
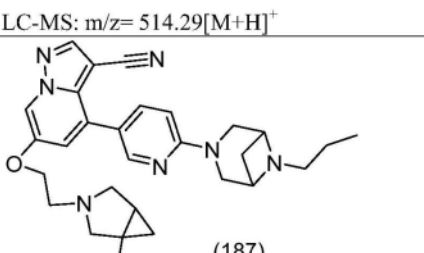
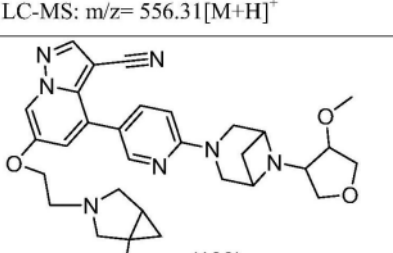
[0692]

 <p>(137)</p> <p>LC-MS: $m/z = 588.29[M+H]^+$</p>	 <p>(150)</p> <p>LC-MS: $m/z = 594.28[M+H]^+$</p>
 <p>(151)</p> <p>LC-MS: $m/z = 555.28[M+H]^+$</p>	 <p>(152)</p> <p>LC-MS: $m/z = 486.22[M+H]^+$</p>
 <p>(153)</p> <p>LC-MS: $m/z = 572.33[M+H]^+$</p>	 <p>(154)</p> <p>LC-MS: $m/z = 577.26[M+H]^+$</p>
 <p>(155)</p> <p>LC-MS: $m/z = 557.29[M+H]^+$</p>	 <p>(156)</p> <p>LC-MS: $m/z = 516.27[M+H]^+$</p>

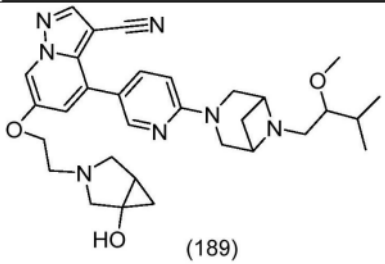
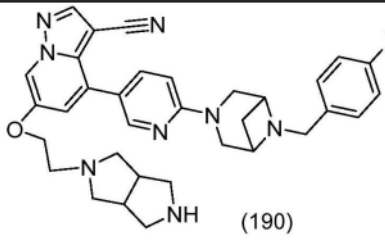
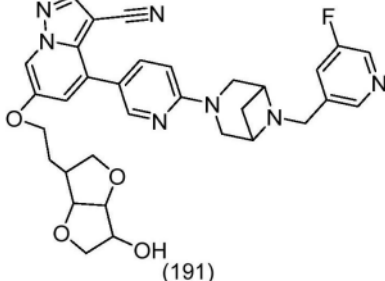
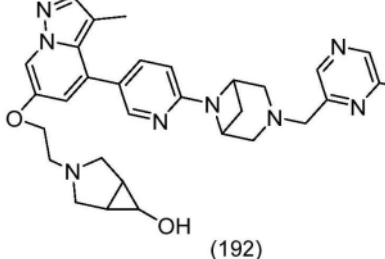
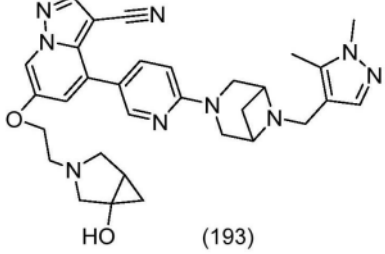
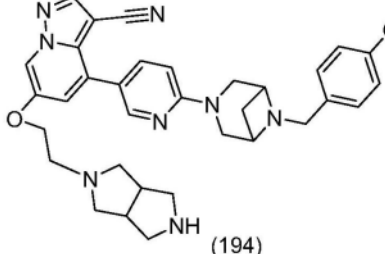
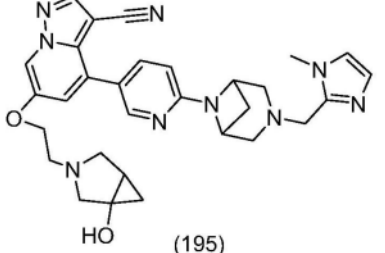
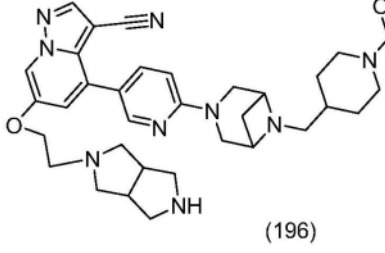
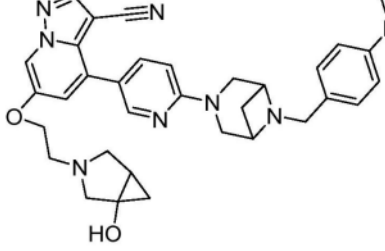
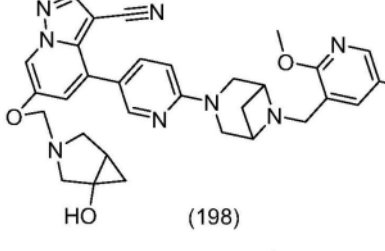
[0693]

 <p>(157)</p> <p>LC-MS: $m/z = 541.29[M+H]^+$</p>	 <p>(158)</p> <p>LC-MS: $m/z = 558.33[M+H]^+$</p>
 <p>(159)</p> <p>LC-MS: $m/z = 563.27[M+H]^+$</p>	 <p>(160)</p> <p>LC-MS: $m/z = 671.20[M+H]^+$</p>
 <p>(163)</p> <p>LC-MS: $m/z = 668.30[M+H]^+$</p>	 <p>(164)</p> <p>LC-MS: $m/z = 603.29[M+H]^+$</p>
 <p>(176)</p> <p>LC-MS: $m/z = 591.25[M+H]^+$</p>	 <p>(177)</p> <p>LC-MS: $m/z = 589.26[M+H]^+$</p>

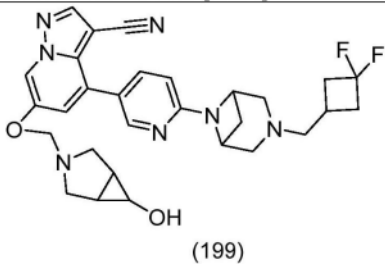
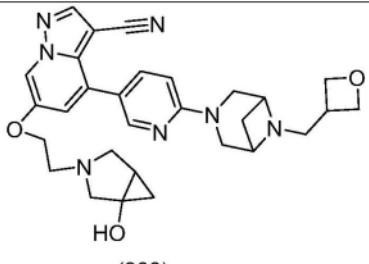
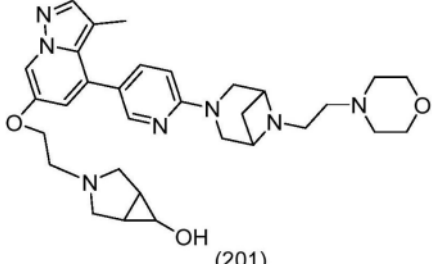
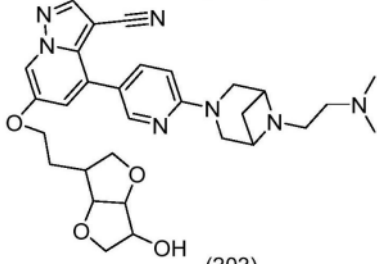
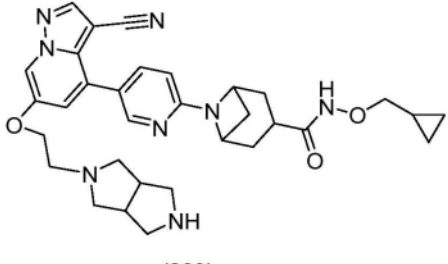
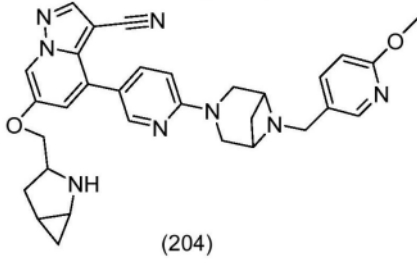
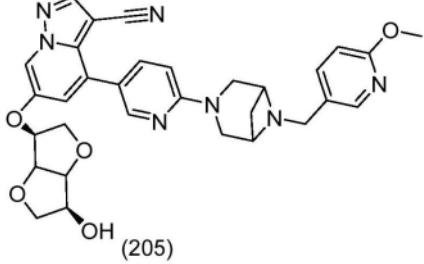
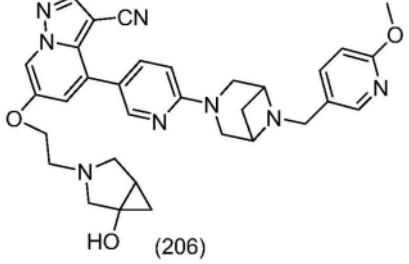
[0694]

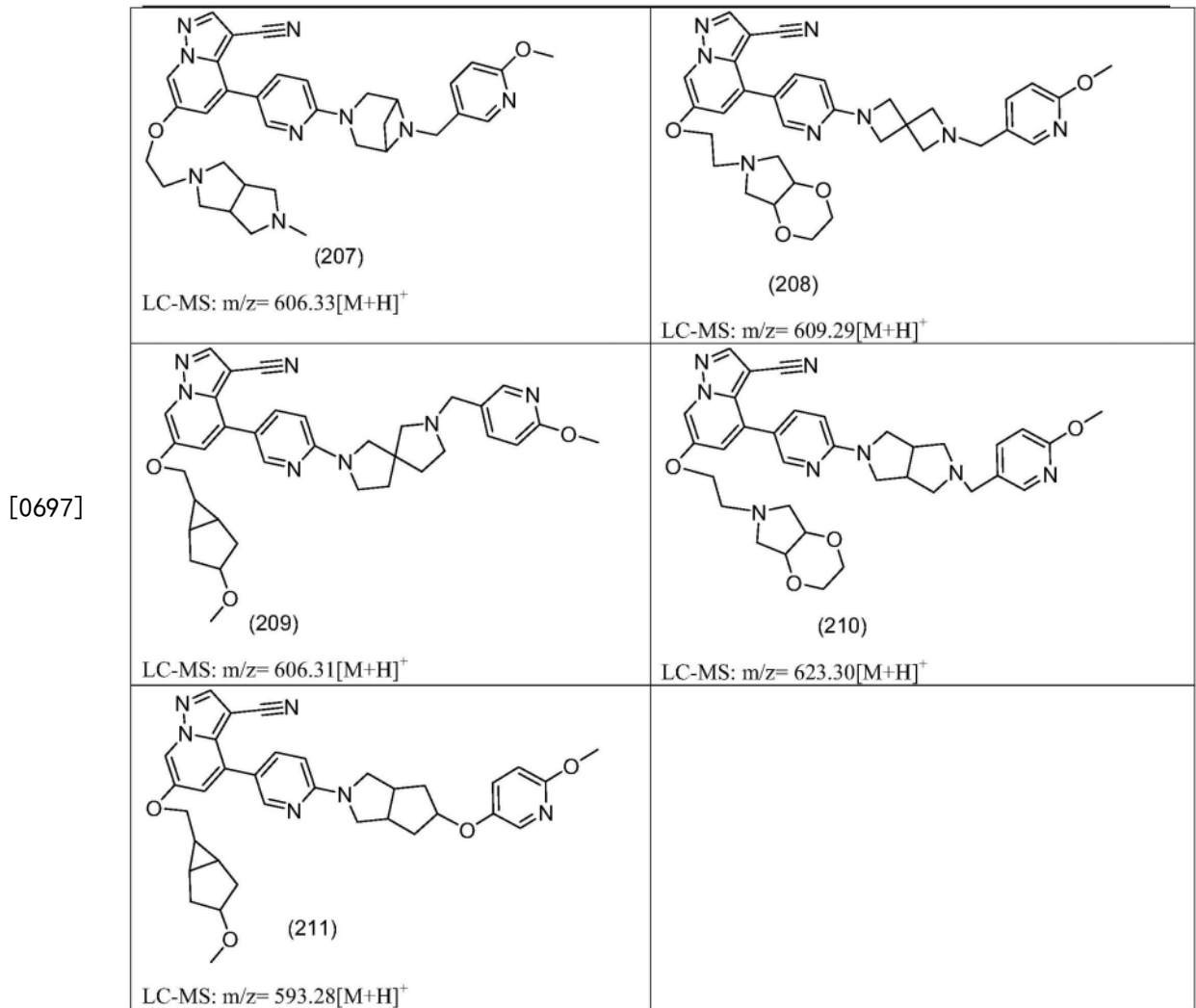
 <p>(178)</p> <p>LC-MS: $m/z = 570.24[M+H]^+$</p>	 <p>(179)</p> <p>LC-MS: $m/z = 610.27[M+H]^+$</p>
 <p>(180)</p> <p>LC-MS: $m/z = 563.28[M+H]^+$</p>	 <p>(182)</p> <p>LC-MS: $m/z = 544.30[M+H]^+$</p>
 <p>(183)</p> <p>LC-MS: $m/z = 514.29[M+H]^+$</p>	 <p>(184)</p> <p>LC-MS: $m/z = 549.27[M+H]^+$</p>
 <p>(185)</p> <p>LC-MS: $m/z = 514.29[M+H]^+$</p>	 <p>(186)</p> <p>LC-MS: $m/z = 556.31[M+H]^+$</p>
 <p>(187)</p> <p>LC-MS: $m/z = 500.27[M+H]^+$</p>	 <p>(188)</p> <p>LC-MS: $m/z = 558.28[M+H]^+$</p>

[0695]

 <p>(189)</p> <p>LC-MS: $m/z = 558.31[M+H]^+$</p>	 <p>(190)</p> <p>LC-MS: $m/z = 579.30[M+H]^+$</p>
 <p>(191)</p> <p>LC-MS: $m/z = 598.25[M+H]^+$</p>	 <p>(192)</p> <p>LC-MS: $m/z = 553.30[M+H]^+$</p>
 <p>(193)</p> <p>LC-MS: $m/z = 566.29[M+H]^+$</p>	 <p>(194)</p> <p>LC-MS: $m/z = 591.32[M+H]^+$</p>
 <p>(195)</p> <p>LC-MS: $m/z = 552.28[M+H]^+$</p>	 <p>(196)</p> <p>LC-MS: $m/z = 610.36[M+H]^+$</p>
 <p>(197)</p>	 <p>(198)</p> <p>LC-MS: $m/z = 583.25[M+H]^+$</p>

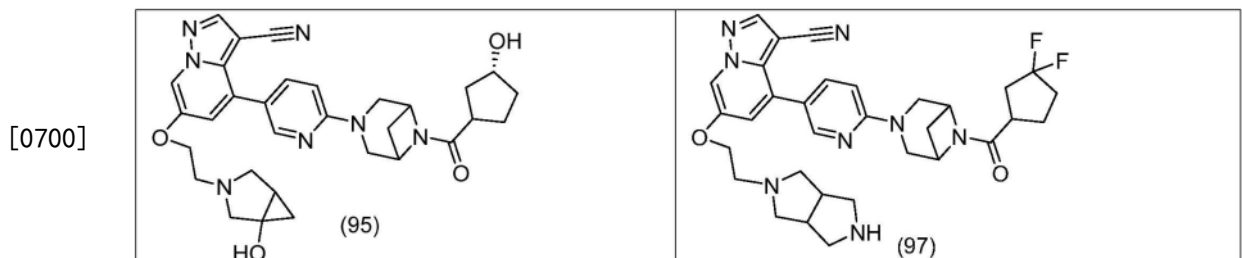
[0696]

<p>LC-MS: $m/z = 591.32[M+H]^+$</p>  <p>(199)</p> <p>LC-MS: $m/z = 548.25[M+H]^+$</p>	 <p>(200)</p> <p>LC-MS: $m/z = 528.27[M+H]^+$</p>
 <p>(211)</p> <p>LC-MS: $m/z = 560.33[M+H]^+$</p>	 <p>(202)</p> <p>LC-MS: $m/z = 560.29[M+H]^+$</p>
 <p>(203)</p> <p>LC-MS: $m/z = 583.31[M+H]^+$</p>	 <p>(204)</p> <p>LC-MS: $m/z = 549.27[M+H]^+$</p>
 <p>(205)</p> <p>LC-MS: $m/z = 582.24[M+H]^+$</p>	 <p>(206)</p> <p>LC-MS: $m/z = 579.28[M+H]^+$</p>

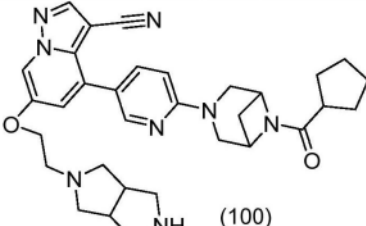
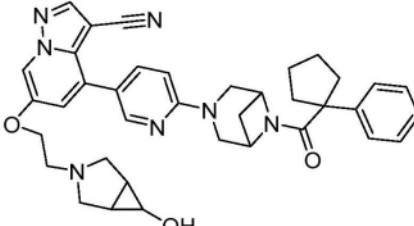
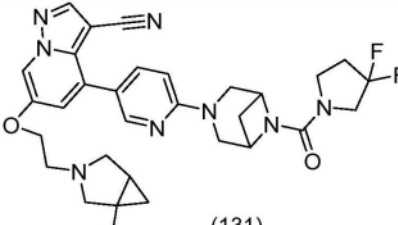
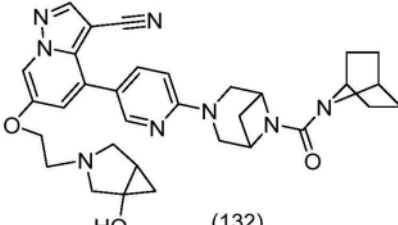
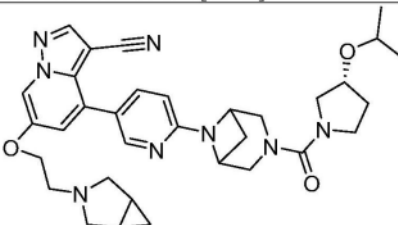
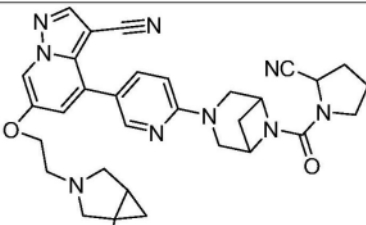
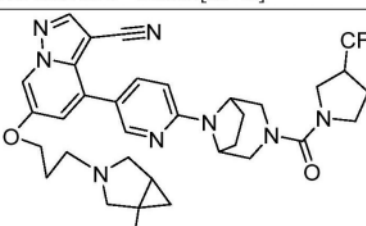
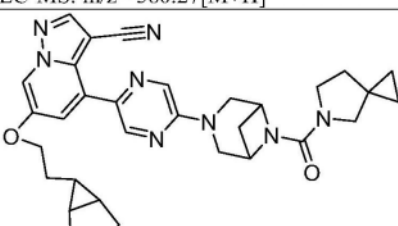
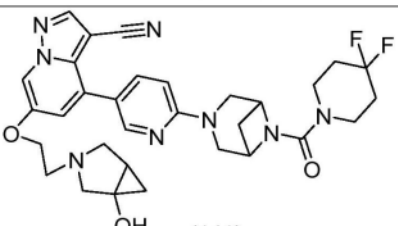
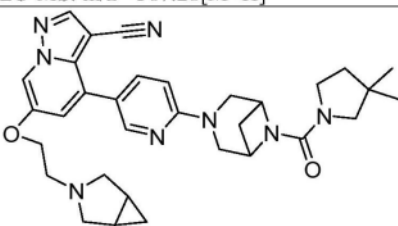


[0698] 采用合适的原料, 实施例95的目标化合物(95)、实施例97的目标化合物(97)、实施例100的目标化合物(100)、实施例102的目标化合物(102)、实施例131-132的目标化合物(131) - (132)、实施例136的目标化合物(136)、实施例138-149的目标化合物(138) - (149)、实施例161-162的目标化合物(161) - (162)、实施例165-175的目标化合物(165) - (175)、实施例181的目标化合物(181)、实施例212-220的目标化合物(212) - (220) 参考实施例18或合成方案4合成路线制备得到, 具体结构及表征数据如下表2所述:

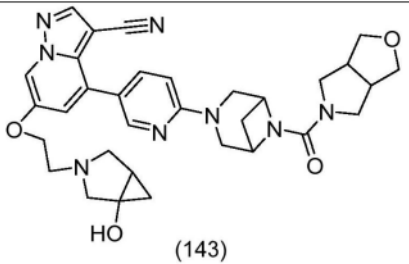
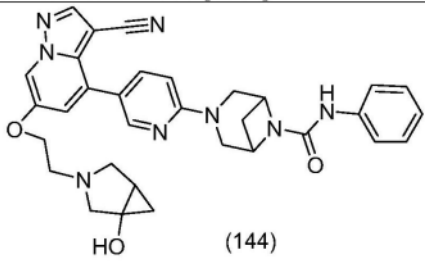
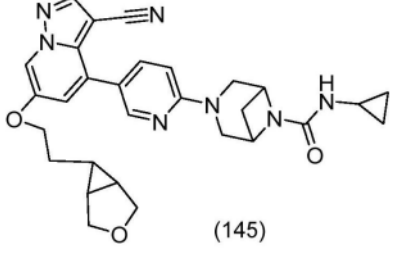
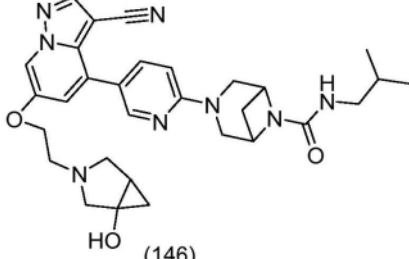
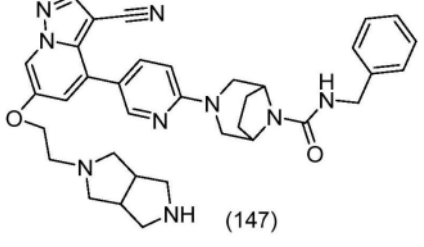
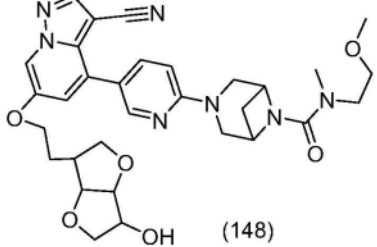
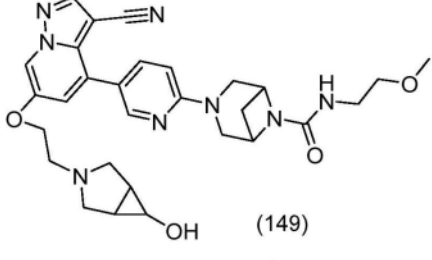
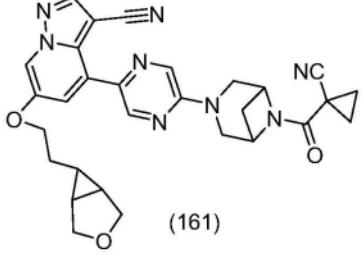
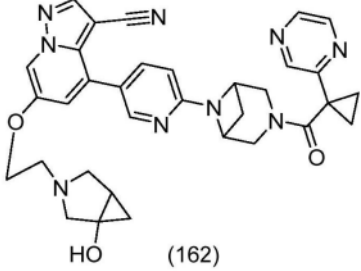
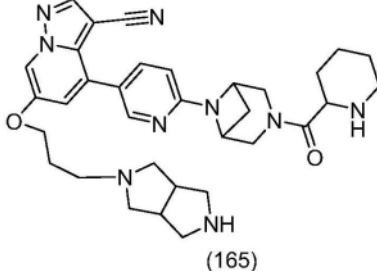
[0699] 表2



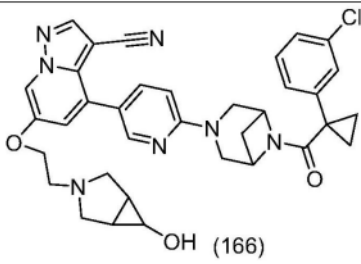
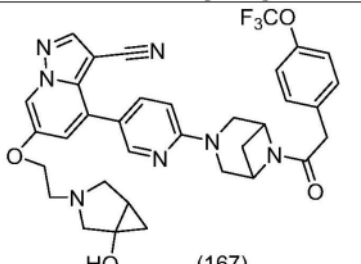
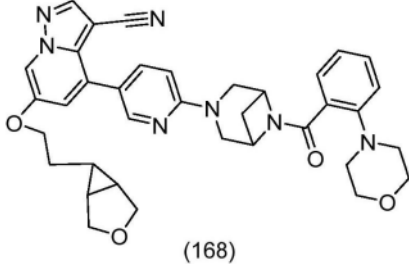
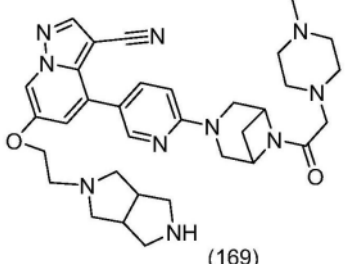
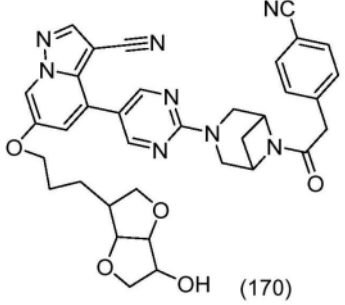
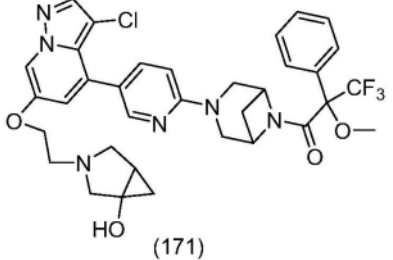
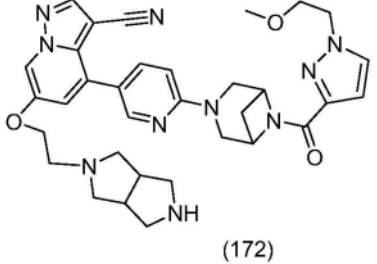
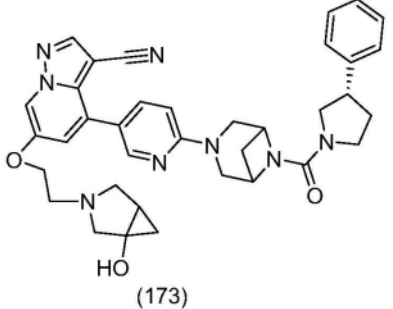
[0701]

<p>LC-MS: $m/z = 570.28[M+H]^+$</p>  <p>(100)</p> <p>LC-MS: $m/z = 567.32[M+H]^+$</p>	<p>LC-MS: $m/z = 603.30[M+H]^+$</p>  <p>(102)</p> <p>LC-MS: $m/z = 630.31[M+H]^+$</p>
 <p>(131)</p> <p>LC-MS: $m/z = 591.26[M+H]^+$</p>	 <p>(132)</p> <p>LC-MS: $m/z = 581.29[M+H]^+$</p>
 <p>(136)</p> <p>LC-MS: $m/z = 613.32[M+H]^+$</p>	 <p>(138)</p> <p>LC-MS: $m/z = 580.27[M+H]^+$</p>
 <p>(139)</p> <p>LC-MS: $m/z = 651.30[M+H]^+$</p>	 <p>(140)</p> <p>LC-MS: $m/z = 567.28[M+H]^+$</p>
 <p>(141)</p> <p>LC-MS: $m/z = 605.28[M+H]^+$</p>	 <p>(142)</p>

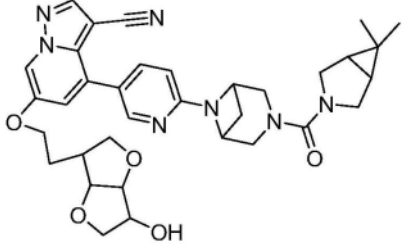
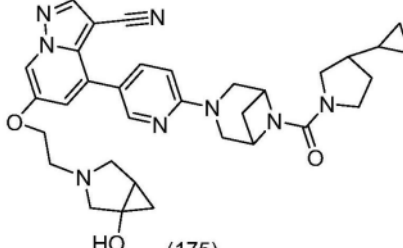
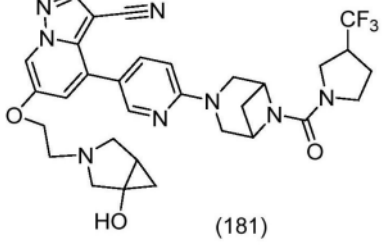
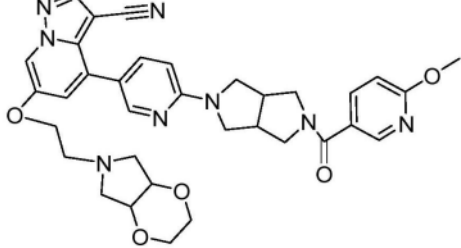
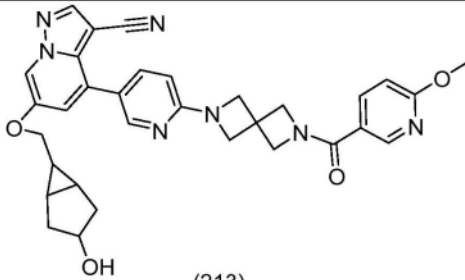
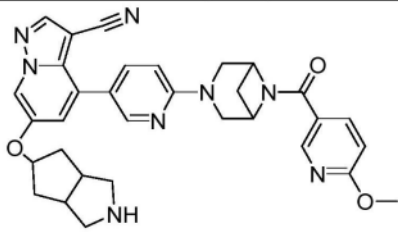
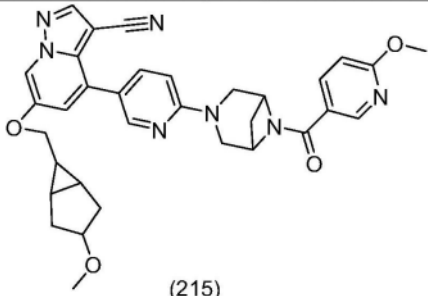
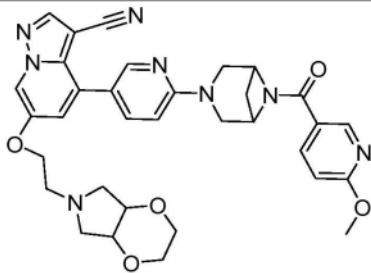
[0702]

 <p>(143)</p> <p>LC-MS: $m/z = 597.29[M+H]^+$</p>	 <p>(144)</p> <p>LC-MS: $m/z = 583.31[M+H]^+$</p>
 <p>(145)</p> <p>LC-MS: $m/z = 526.25[M+H]^+$</p>	 <p>(146)</p> <p>LC-MS: $m/z = 576.26[M+H]^+$</p>
 <p>(147)</p> <p>LC-MS: $m/z = 618.33[M+H]^+$</p>	 <p>(148)</p> <p>LC-MS: $m/z = 557.29[M+H]^+$</p>
 <p>(149)</p> <p>LC-MS: $m/z = 559.27[M+H]^+$</p>	 <p>(161)</p> <p>LC-MS: $m/z = 537.23[M+H]^+$</p>
 <p>(162)</p> <p>LC-MS: $m/z = 604.27[M+H]^+$</p>	 <p>(165)</p>

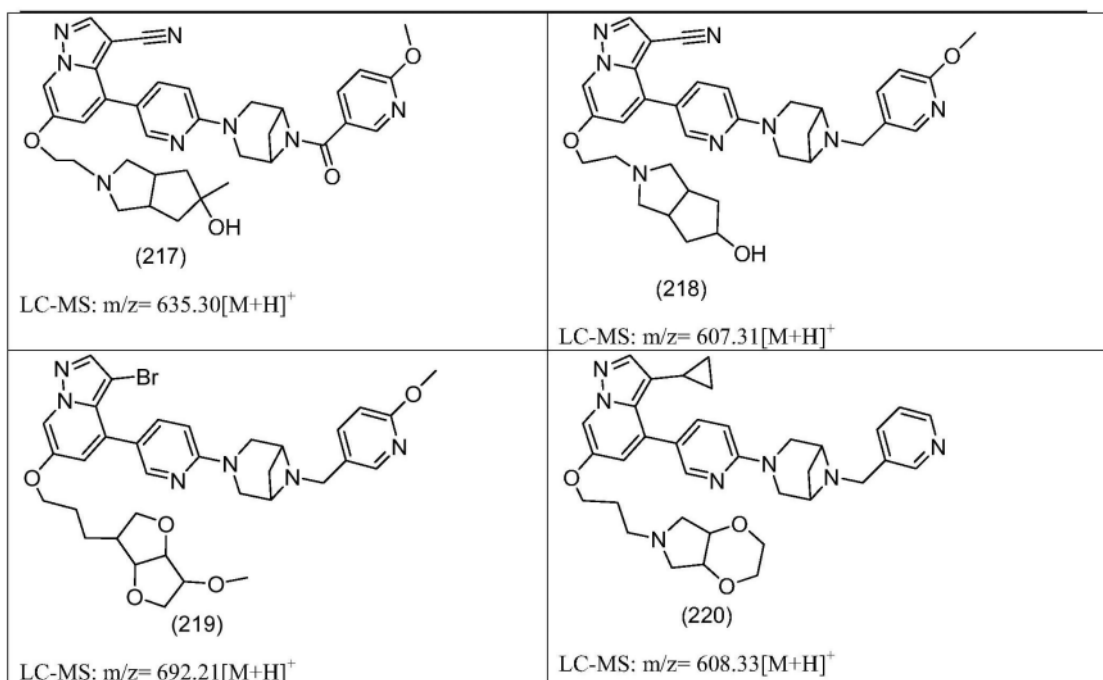
[0703]

 <p>(166)</p> <p>LC-MS: $m/z = 636.24[M+H]^+$</p>	 <p>(167)</p> <p>LC-MS: $m/z = 660.25[M+H]^+$</p>
 <p>(168)</p> <p>LC-MS: $m/z = 632.29[M+H]^+$</p>	 <p>(169)</p> <p>LC-MS: $m/z = 611.35[M+H]^+$</p>
 <p>(170)</p> <p>LC-MS: $m/z = 647.27[M+H]^+$</p>	 <p>(171)</p> <p>LC-MS: $m/z = 683.23[M+H]^+$</p>
 <p>(172)</p> <p>LC-MS: $m/z = 623.32[M+H]^+$</p>	 <p>(173)</p> <p>LC-MS: $m/z = 631.31[M+H]^+$</p>

[0704]

 <p>(174)</p> <p>LC-MS: $m/z = 626.30[M+H]^+$</p>	 <p>(175)</p> <p>LC-MS: $m/z = 595.31[M+H]^+$</p>
 <p>(181)</p> <p>LC-MS: $m/z = 623.27[M+H]^+$</p>	 <p>(212)</p> <p>LC-MS: $m/z = 637.28[M+H]^+$</p>
 <p>(213)</p> <p>LC-MS: $m/z = 578.25[M+H]^+$</p>	 <p>(214)</p> <p>LC-MS: $m/z = 577.26[M+H]^+$</p>
 <p>(215)</p> <p>LC-MS: $m/z = 592.26[M+H]^+$</p>	 <p>(216)</p> <p>LC-MS: $m/z = 623.27[M+H]^+$</p>

[0705]



[0706] 生物学活性测试例:

[0707] 测试例1:

[0708] 1、实验目的:

[0709] 用HTRF方法测试系列化合物对Ret wt、Ret V804M这两个激酶的抑制活性,并求出 IC_{50} 值。

[0710] 2、所用实验试剂及耗材如下:

[0711] 1)HTRF KinEASE-TK kit(Cisbio,62TKOPEC)

[0712] 2)Ret wt(Invitrogen,PV3082)

[0713] 3)Ret V804M(Signalchem,R02-12GG-10)

[0714] 4)MgCl₂(Sigma,M1028)

[0715] 5)ATP(Promega,V910B)

[0716] 6)DTT(Invitrogen,P2325)

[0717] 7)DMSO(Sigma,D8418)

[0718] 8)384-well plate,white,low volume,round-bottom(Greiner,784075)

[0719] 9)384-Well Polypropylene microplate,Clear,Flatt Bottom,Bar Code (Labcyte,P-05525-BC)

[0720] 10)96-well polypropylene plate(Nunc,249944)

[0721] 11)Plate shaker(Thermo,4625-1CECN/THZ Q)

[0722] 12)Centrifuge(Eppendorf,5810R)

[0723] 13)Envision 2104multi-label Reader(PerkinElmer,2104-10-1)

[0724] 14)Echo(Labcyte,550)

[0725] 3、实验步骤

[0726] 3.1制备1x激酶反应缓冲液:

[0727] 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。

- [0728] 3.2用Echo 550反应板(784075, Greiner)每孔转移10nl稀释好的化合物;
- [0729] 3.3用封板膜封住反应板,1000g离心1分钟。
- [0730] 3.4用1X的酶反应缓冲液配制准备2X激酶。
- [0731] 3.5向反应板中每孔加入5 μ l激酶(步骤3中配制)。用封板膜封住板子1000g离心30秒,室温放置10分钟。
- [0732] 3.6用1X的酶反应缓冲液配制4x TK-substrate-biotin和4x ATP,混匀,向反应板中加入5 μ l K-substrate-biotin/ATP混合液。
- [0733] 3.7用封板膜封住板子1000g离心30秒,室温反应40分钟。
- [0734] 3.8用HTRF检测缓冲液配制4X Sa-XL 665(250nM)。
- [0735] 3.9每孔加入5 μ l Sa-XL 665和5 μ l TK-antibody-Cryptate,1000g离心30秒,室温反应1小时。
- [0736] 3.10用Envision 2104读615nm(Cryptate)和665nm(XL665)的荧光信号。
- [0737] 4、数据分析
- [0738] 4.1计算每孔的比率(Ratio_665/615nm)
- [0739] 4.2抑制率计算如下:

$$[0740] \quad \text{化合物抑制率 (\% inhibition)} = \left[1 - \frac{\text{Ratio}_{\text{化合物}} - \overline{\text{Ratio}}_{\text{阳性对照}}}{\text{Ratio}_{\text{阴性对照}} - \overline{\text{Ratio}}_{\text{阳性对照}}} \right] * 100\%$$

[0741] $\overline{\text{Ratio}}_{\text{阳性对照}}$:所有阳性对照孔CEP-32496读值的平均值

[0742] $\overline{\text{Ratio}}_{\text{阴性对照}}$:所有阴性对照孔DMSO孔读值的平均值

[0743] 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。

[0744] 4.3计算IC₅₀并绘制化合物的抑制曲线:

[0745] 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。

$$[0746] \quad Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{Hill Slope}))})$$

[0747] X:化合物浓度log值 Y:抑制率(% inhibition)

[0748] 5、实验结果如表A所示:

[0749] 表A本发明化合物的激酶抑制活性

实施例	IC ₅₀ (nM)	
	Ret wt	Ret V804M
实施例 1	0.57	11.95
实施例 2	1.13	16.12
实施例 3	2.16	34.2
实施例 4	0.40	8.89
实施例 5	1.37	16.22

[0750]

[0751]	实施例 6	1.25	21.78
	实施例 7	1.83	31.77
	实施例 8	2.76	36.98
	实施例 9	0.33	2.39
	实施例 10	1.05	8.65
	实施例 12	2.07	38.06
	实施例 15	1.25	9.05
	实施例 16	0.84	14.97

[0752] 由表A可知,本发明化合物对Ret wt具有好的抑制效果,另外,本发明化合物对Ret V804M也具有好的抑制效果。

[0753] 除表A中本发明化合物的活性外,本发明其他化合物也具有良好的Ret激酶抑制活性。

[0754] 测试例2:

[0755] 1、实验目的:

[0756] 用CTG方法测试化合物在系列肿瘤细胞中的细胞增殖50%抑制浓度(IC₅₀)。

[0757] 2、所用实验试剂及供试品如下:

[0758] 1) CellTiter-Glo(CTG) (Promega)

[0759] 2) RPMI培养基(Gibco)

[0760] 3) FBS(胎牛血清)(Gibco)

[0761] 4) DMSO(Sigma)

[0762] 5) 双抗(Gibco)

[0763] 6) 96孔细胞培养板,白壁不透底(Corning)

[0764] 7) BAF3(购自上海名劲生物)

[0765] 8) BAF3-KIF5B-RET-WT(稳转细胞株,广东东阳光药业有限公司药理部构建)

[0766] 3、实验步骤:

[0767] 1) 细胞接种

[0768] 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完全培养基(89%RPMI+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,最终细胞浓度分别为2000细胞/孔及细胞cells/孔。

[0769] 2) 加药处理

[0770] 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完全培养基(89%RPMI+10%FBS+1%双抗)制备3X系列梯度稀释液,共10个浓度的工作液,每个溶液的DMSO终浓度为0.1%。

[0771] b细胞加药:待细胞孵育过夜后,依次加入10 μ l对应10个梯度浓度的工作液,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加细胞的阴性对照。

[0772] 3) 读板检测

[0773] 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。

[0774] 4) 数据分析

[0775] 细胞存活率用公式: $V_{\text{sample}}/V_{\text{vehicle control}} \times 100\%$ 计算。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 IC_{50} 值,实验结果如表B所示。

[0776] 表B本发明化合物的体外细胞活性

实施例	IC ₅₀ (nM), BAF3-KIF5B-RET-WT
实施例 18	471.11
实施例 19	353.04

[0778] 由表B可知,本发明实施例化合物对转染KIF5B基因的BAF3细胞也具有好的抑制效果。

[0779] 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。

[0780] 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。