# 杂环化合物治疗与激酶耐药突变相关的疾病的用途和方法

## 发明领域

本发明涉及杂环化合物在制备用于治疗或辅助治疗个体中的与 RET (Rearranged during transfection)耐药突变相关的疾病或病况的药物中的用途和使用所述杂环化合物的治疗方法。

## 发明背景

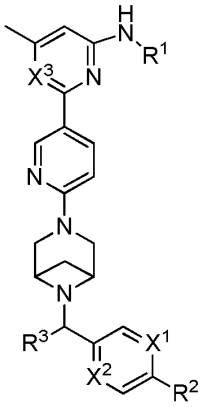
蛋白激酶是一类催化蛋白质磷酸化反应的酶。通过介导细胞信号传导过程，蛋白质磷酸化调控细胞的生理活动，例如细胞的存活、增殖、分化、凋亡与代谢等。蛋白激酶的功能失调与很多疾病密切相关，包括肿瘤、自身免疫病、炎性反应、中枢神经系统疾病、心血管疾病及糖尿病等。

RET 是一种原癌基因，其编码的 RET 蛋白是一种跨膜受体型酪氨酸蛋白激酶，由富含半胱氨酸的钙黏素样胞外区(用于结合配体)、跨膜区以及具有酪氨酸激酶活性的胞内结构区三部分构成。活化后的 RET 蛋白可激活多个下游信号通路，包括 RAS/RAF/ERK 通路、PI3K/Akt 通路和 JNK 通路，从而导致细胞增殖、迁移和分化。RET 基因改变(突变或融合)和野生型 RET 基因的异常表达导致 RET 蛋白异常激活，从而使得信号通路过度活跃，这是致癌的主要机制之一。异常激活的 RET 蛋白通过多种信号通路参与不同肿瘤细胞的增殖和侵袭，从而影响肿瘤的发生发展。RET 基因改变对下游的级联反应作用更为显著，其中 RET 基因突变主要与甲状腺髓样癌和乳头状甲状腺癌相关，RET 基因融合主要与非小细胞肺癌和慢性髓细胞白血病相关。因此，抑制 RET 活性具有重大的医疗价值(Nature Reviews Cancer, 2014, 14 (3): 173-186)。

RET 抑制剂具有治疗和预防多种疾病(例如肿瘤、肠易激综合征等)的巨大潜能，目前已有两个化合物(塞尔帕替尼(也称作 Selpercatinib 或 LOXO-292)和普拉替尼(也称作 Pralsetinib 或 BLU-667))获得批准上市，并有多个化合物处于临床试验阶段。然而，在临床研究中发现 RET 抑制剂长期给药后会导致 RET 耐药突变发生(如 G810R、G810S、G810C、Y806C、Y806N 和 V738A 等)，从而易导致疗效降低、易复发和预后差等不良现象出现(Journal of Thoracic Oncology, 2020, 15(4), 541-549; Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology, 2021, 32(2), 261-268; Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology, 2020, 31(12), 1599-1600；Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology, 2020, 31(12), 1725-1733 等)，因此开发对与 RET 耐药突变相关的疾病有效的化合物具有良好的应用前景。

## 发明概述

在一个方面中，本发明提供式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药在制备用于治疗或辅助治疗个体中的与 RET 耐药突变(例如选自 G810R、G810S、G810C、Y806C、Y806N 和 V738A 中的一种或多种突变)相关的疾病或病况的药物中的用途：



式I

其中：

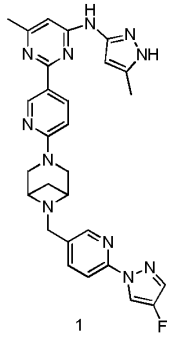
$R^1$ 选自 4-10 元杂环基和 5-10 元杂芳基，所述杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、$NO_2$、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{1-4}$ 卤代烷基、$C_{1-4}$ 羟烷基、$C_{1-4}$ 卤代烷氧基、$C_{1-4}$ 杂烷基、$C_{3-6}$ 环烷基和 $C_{3-6}$ 环烷氧基；

$R^2$ 选自卤素、$C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 卤代烷基、$C_{1-6}$ 杂烷基、4-10 元杂环基和 5-10 元杂芳基，所述烷基、杂烷基、杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、$NO_2$、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{1-4}$ 卤代烷基、$C_{1-4}$ 羟烷基、$C_{1-4}$ 卤代烷氧基、$C_{1-4}$ 杂烷基、$C_{3-6}$ 环烷基和 $C_{3-6}$ 环烷氧基；

$R^3$ 选自 H、卤素、$C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 卤代烷基、$C_{1-4}$ 羟烷基、$C_{1-4}$ 杂烷基和 $C_{3-6}$ 环烷基；并且

$X^1$、$X^2$ 和 $X^3$ 各自独立地选自 CH 和 N。

在部分优选的实施方案中，本发明提供化合物 1，所述化合物 1 的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物 1 的 N-氧化物，所述化合物 1 的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物 1 的稳定同位素衍生物、代谢物或前药在制备用于治疗或辅助治疗个体中的与 RET 耐药突变(例如选自 G810R、G810S、G810C、Y806C、Y806N 和 V738A 中的一种或多种突变)相关的疾病或病况的药物中的用途，其中所述化合物 1 具有以下结构：



1 ，

例如：所述化合物 1 的药学上可接受的盐为化合物 1 的富马酸盐。

在另一方面中，本发明提供所述式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，其用于治疗或辅助治疗个体中的与 RET 耐药突变(例如选自 G810R、G810S、G810C、Y806C、Y806N 和 V738A 中的一种或多种突变)相关的疾病或病况。

在另一方面中，本发明提供治疗或辅助治疗个体中的与 RET 耐药突变(例如选自 G810R、G810S、G810C、Y806C、Y806N 和 V738A 中的一种或多种突变)相关的疾病或病况的方法，其包括向所述个体给药有效量的所述式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药。

在另一方面中，本发明提供所述式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药在制备用于调节(例如降低或抑制)与 RET 耐药突变(例如选自 G810R、G810S、G810C、Y806C、Y806N 和 V738A 中的一种或多种突变)相关的异常 RET 活性的药物中的用途。

在另一方面中，本发明提供所述式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，其用于调节(例如降低或抑制)与 RET 耐药突变(例如选自 G810R、G810S、G810C、Y806C、Y806N 和 V738A 中的一种或多种突变)相关的异常 RET 活性。

在另一方面中，本发明提供用于调节(例如降低或抑制)与 RET 耐药突变(例如选自 G810R、G810S、G810C、Y806C、Y806N 和 V738A 中的一种或多种突变)相关的异常 RET 活性的方法，其包括施用有效量的所述式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同

位素衍生物、代谢物或前药。

所述化合物对 RET 耐药突变具有良好的抑制作用，并且具有良好的药物代谢动力学、安全性等性质。

## 附图简要说明

图 1：化合物 1-A 及对照化合物在 Ba/F3 KIF5B-RET$^{G810R}$ 皮下移植瘤模型上的体内药效。

## 发明详述

### 定义

除非在下文中另有定义，本文中所用的所有技术术语和科学术语的含义意图与本领域技术人员通常所理解的相同。提及本文中使用的技术意图指在本领域中通常所理解的技术，包括那些对本领域技术人员显而易见的技术的变化或等效技术的替换。虽然相信以下术语对于本领域技术人员很好理解，但仍然阐述以下定义以更好地解释本发明。

术语“包括”、“包含”、“具有”、“含有”或“涉及”及其在本文中的其它变体形式为包含性的(inclusive)或开放式的，其不排除其它未列举的元素或方法步骤，尽管其它未列举的元素或方法步骤不一定存在(即，这些术语也涵盖术语“基本上由……组成”和“由……组成”)。

如本文中所使用，术语“烷基”定义为线性或支化饱和脂肪族烃。在一些实施方案中，烷基具有 1 至 12 个，例如 1 至 6 个碳原子。例如，如本文中所使用，术语“$C_{1-6}$ 烷基”和“$C_{1-4}$ 烷基”分别指具有 1-6 个碳原子和 1-4 个碳原子的线性或支化的基团(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基或正己基)，其任选地被一个或多个(诸如 1 至 3 个)适合的取代基如卤素取代(此时该基团被称作“卤代烷基”) (例如 $CH_2F$、$CHF_2$、$CF_3$、$CCl_3$、$C_2F_5$、$C_2Cl_5$、$CH_2CF_3$、$CH_2Cl$ 或-$CH_2CH_2CF_3$ 等)。术语“$C_{1-4}$ 烷基”指 1 至 4 个碳原子的线性或支化的脂肪族烃链(即甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基)。

如本文中所使用，术语“杂烷基”指任选被取代的烷基，其具有一个或多个选自除碳以外的原子的骨架链原子，例如氧、氮、硫、磷或其组合。可以给出数值范围(例如 $C_{1-6}$ 杂烷基)是指链中的碳数目，在此实例中包括 1-6 个碳原子。例如，-$CH_2OCH_2CH_3$ 基团被称为 $C_3$ 杂烷基。与分子其余部分的连接可以通过杂烷基链中的杂原子或碳原子进行。

如本文中所使用，术语“卤代烷基”是指被一个或多个(诸如 1 至 3 个)相同或不同的卤素原子取代的烷基，术语“$C_{1-6}$ 卤代烷基”和“$C_{1-4}$ 卤代烷基”分别指具有 1 至 6 个碳原子和 1-4 个碳原子的卤代烷基，例如-$CF_3$、-$C_2F_5$、-$CHF_2$、-$CH_2F$、-$CH_2CF_3$、-$CH_2Cl$ 或-$CH_2CH_2CF_3$ 等。

如本文中所使用，术语“羟烷基”是指烷基中的氢原子被一个或多个羟基取代所形成的基团，例如 $C_{1-4}$ 羟烷基或 $C_{1-3}$ 羟烷基，其实例包括但不限于羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基、-$CH(OH)CH_3$、-$C(CH_3)_2OH$ 等。

如本文中所使用，术语“烷氧基”意指在烷基(如上文所定义)任意合理的位置插入氧原子的基团，例如为 $C_{1-6}$ 烷氧基、$C_{1-4}$ 烷氧基或 $C_{1-3}$ 烷氧基。$C_{1-6}$ 烷氧基的代表性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基、-$CH_2$-$OCH_3$ 等，所述烷氧基任选地被一个或多个(诸如 1 至 3 个)相同或不同的取代基取代。

如本文中所使用，术语“并环”或“稠环”指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子所形成的环系。

如本文中所使用，术语“螺环”指由两个或两个以上环状结构彼此共用一个环原子所形成的环系。

如本文中所使用，术语“桥环”指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个不直接相连的原子所形成的环系。

如本文中所使用，术语“环烷基”指饱和或不饱和的非芳族单环或多环(诸如双环)烃环基，包括但不限于单环烷基(诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基等)和双环烷基，包括螺环、并环(稠环)或桥环系统(即，螺环烷基、并环(稠环)烷基和桥环烷基，诸如双环[1.1.1]戊基、双环[2.2.1]庚基等)。本发明中，环烷基任选地被一个或多个(诸如1至3个)相同或不同的取代基取代。环烷基上的碳原子任选地被氧代(oxo)基团取代(即形成C=O)。术语“$C_{3-6}$环烷基”指具有3至6个成环碳原子的环烷基，其可以是单环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基，也可以是双环烷基，例如$C_{5-8}$螺环烷基、$C_{5-8}$桥环烷基、$C_{5-8}$稠环烷基、$C_{5-6}$螺环烷基、$C_{5-6}$桥环烷基或$C_{5-6}$

稠环烷基。

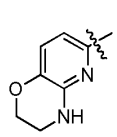
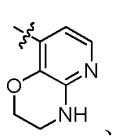
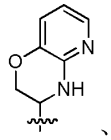
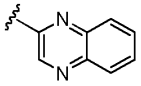
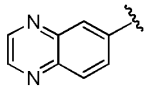
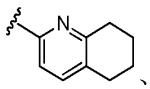
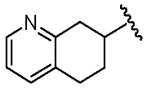
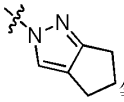
如本文中所使用，术语“环烷氧基”意指-O-环烷基，其中环烷基如上文所定义。环烷氧基的代表性实例包括但不限于环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。

如本文中所使用，术语“杂环基”或“杂环”指具有 2 个或 2 个以上(例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个)碳原子，以及一个或多个(例如 1 个、2 个、3 个或 4 个)杂原子的单环或多环(例如并环、螺环或桥环)基团，所述杂原子包括但不限于氧原子、氮原子和硫原子，所述杂环基上的碳原子和杂原子任选地被氧代基团取代(例如形成 C=O、S(=O)或 $S(=O)_2$)。

如本文中所使用，术语“4-10 元杂环基”意指含有 4-10 个环原子的杂环基，包括但不限于 4-9 元杂环基、4-8 元杂环基、4-7 元杂环基、5-6 元杂环基、3-8 元杂环基、3-7 元杂环基、4-7 元含氮杂环基、4-7 元含氧杂环基、4-7 元含硫杂环基、5-6 元含氮杂环基、5-6 元含氧杂环基、5-6 元含硫杂环基等，所述“含氮杂环基”、“含氧杂环基”和“含硫杂环基”各自任选地还含有一个或多个选自氧、氮和硫的其他杂原子。4-10 元杂环基的实例包括但不限于环氧乙烷基、氮丙啶基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、吡咯烷酮基(如 )、咪唑烷基、吡唑烷基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基(dithianyl)、硫吗啉基、哌嗪基、三噻烷基(trithianyl)。

如本文中所使用，术语“杂芳基”或“杂芳环”指含有一个或多个相同或不同杂原子的单环或多环芳族基团，包括单环的杂芳基和含有至少一个杂芳环(至少含有一个杂原子的芳族环系)的双环或多环环系，其可以具有 5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个环原子，例如 5、6、7、8、9 或 10 个环原子。所述杂原子可以是氧、氮或硫。所述杂芳基上的碳原子和杂原子任选地被氧代基团取代(例如形成 C=O、S(=O)或 $S(=O)_2$)。

如本文中所使用，术语“5-10 元杂芳基”或“5-10 元杂芳环”意指含有 5 至 10 个(例如 5 至 6 个)环原子的杂芳基(杂芳环)，包括 5-10 元含氮杂芳基、5-10 元含氧杂芳基、5-10 元含硫杂芳基、5-6 元含氮杂芳基、5-6 元含氧杂芳基、5-6 元含硫杂芳基等。所述“含氮杂芳基”、“含氧杂芳基”和“含硫杂芳基”各自任选地含有一个或多个选自氧、氮和硫的其他杂原子。其实例包括但不限于噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基等，或吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等，以及包含这些基团的 5-10 元并环基团。

如本文中所使用，术语“杂芳基”涵盖并环结构，所述并环结构与其他基团的连接点可以在并环结构中的任一环上。因此，本发明的杂芳基还包括但不限于(单)杂芳基并(单)杂芳基、(单)杂芳基并(单环)芳基、(单)杂芳基并(单)杂环基和(单)杂芳基并(单)环烷基，例如 5-6 元(单)杂芳基并 5-6 元(单)杂芳基、5-6 元(单)杂芳基并苯基、5-6 元(单)杂芳基并 5-6 元(单)杂环基或 5-6 元(单)杂芳基并 $C_{4-6}$(单)环烷基(例如 5-6 元杂芳基并环丁基、5-6 元杂芳基并环戊基或 5-6 元杂芳基并环己基)，其实例包括但不限于吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并咪唑、喹啉基、异喹啉基、、、、、、、、等。

如本文中所使用，术语“卤代”或“卤素”基团定义为包括F、Cl、Br或I。

术语“取代”指所指定的原子上的一个或多个(例如一个、两个、三个或四个)氢被从所指出的基团的选择代替，条件是未超过所指定的原子在当前情况下的正常原子价并且所述取代形成稳定的化合物。取代基和/或变量的组合仅仅当这种组合形成稳定的化合物时才是允许的。

如果取代基被描述为“任选地……被取代”，则取代基可(1)未被取代或(2)被取代。如果取代基的碳被描述为任选地被取代基列表中的一个或多个取代，则碳上的一个或多个氢(至存在的任何氢的程度)可单独和/或一起被独立地选择的任选的取代基替代。如果取代基的氮被描述为任选地被取代基列表中的一个或多个取代，则氮上的一个或多个氢(至存在的任何氢的程度)可各自被独立地选择的任选的取代基替代。

如果取代基被描述为“独立地选自”一组，则各取代基独立于另一者被选择。因此，各取代基可与另一(其他)取代基相同或不同。

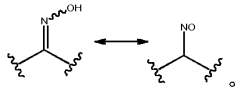
如本文中所使用，术语“一个或多个”意指在合理条件下的 1 个或超过 1 个，例如 2 个、3 个、4 个、5 个或 10 个。

除非指明，否则如本文中所使用，取代基的连接点可来自取代基的任意适宜位置。

当取代基的键显示为穿过环中连接两个原子的键时，则这样的取代基可键连至该可取代的环中的任一成环原子。

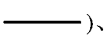
本发明还包括所有药学上可接受的同位素标记的化合物，其与本发明的化合物相同，除了一个或多个原子被具有相同原子序数但原子质量或质量数不同于在自然界中占优势的原子质量或质量数的原子替代。适合包含于本发明的化合物中的同位素的实例包括(但不限于)氢的同位素(例如氘($^{2}H$)、氚($^{3}H$))；碳的同位素(例如$^{11}C$、$^{13}C$及$^{14}C$)；氯的同位素(例如$^{36}Cl$)；氟的同位素(例如$^{18}F$)；碘的同位素(例如$^{123}I$及$^{125}I$)；氮的同位素(例如$^{13}N$及$^{15}N$)；氧的同位素(例如$^{15}O$、$^{17}O$及$^{18}O$)；磷的同位素(例如$^{32}P$)；及硫的同位素(例如$^{35}S$)。某些同位素标记的本发明的化合物(例如掺入放射性同位素的那些)可用于药物和/或底物组织分布研究(例如分析)中。放射性同位素氚(即$^{3}H$)及碳-14 (即$^{14}C$)因易于掺入且容易检测而特别可用于该目的。用正电子发射同位素(例如$^{11}C$、$^{18}F$、$^{15}O$及$^{13}N$)进行取代可在正电子发射断层显像术(PET)研究中用于检验底物受体占据情况。被同位素标记的本发明的化合物可通过与描述于随附路线和/或实施例及制备中的那些类似的方法通过使用适当的被同位素标记的试剂代替之前采用的非标记的试剂来制备。本发明的药学上可接受的溶剂合物包括其中结晶溶剂可被同位素取代的那些，例如，$D_2O$、丙酮-$d_6$或DMSO-$d_6$。

术语“立体异构体”表示由于至少一个不对称中心形成的异构体。在具有一个或多个(例如一个、两个、三个或四个)不对称中心的化合物中，其可产生外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单独的非对映异构体。特定个别分子也可以几何异构体(顺式/反式)存在。类似地，本发明的化合物可以两种或更多种处于快速平衡的结构不同的形式的混合物(通常称作互变异构体)存在。互变异构体的代表性实例包括酮-烯醇互变异构体、苯酚-酮互变异构体、亚硝基-肟互变异构体、亚胺-烯胺互变异构体等。例如，亚硝基-肟在溶液中可以下列互变异构形式平衡存在：




。

要理解，本申请的范围涵盖所有这样的以任意比例(例如 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%)的异构体或其混合物。

本文中可使用实线(——)、实楔形()或虚楔形()描绘本发明的化合物的化学键。使用实线以描绘键连至不对称碳原子的键欲表明，包括该碳原子处的所有可能的立体异构体(例如，特定的对映异构体、外消旋混合物等)。使用实或虚楔形以描绘键连至不对称碳原子的键欲表明，存在所示的立体异构体。当存在于外消旋混合物中时，使用实及虚楔形以定义相对立体化学，而非绝对立体化学。除非另外指明，否则本发明的化合物意欲可以立体异构体(其包括顺式及反式异构体、光学异构体(例如 R 及 S 对映异构体)、非对映异构体、几何异构体、旋转异构体、构象异构体、阻转异构体及其混合物)的形式存在。本发明的化合物可表现一种以上类型的异构现象，且由其混合物(例如外消旋混合物及非对映异构体对)组成。

本发明涵盖本发明的化合物的所有可能的结晶形式或多晶型物，其可为单一多晶型物或多于一种多晶型物的任意比例的混合物。

共晶是指药物活性分子与其它生理上可接受的酸、碱、盐、非离子化合物分子以氢键、π-π 堆积作用、范德华力和其它非共价键相连而结合在同一晶格中。

还应当理解，本发明的某些化合物可以游离形式存在用于治疗，或适当时，以其药学上可接受的衍生物形式存在。在本发明中，药学上可接受的衍生物包括但不限于，药学上可接受的盐、酯、溶剂合物、*N*-氧化物、代谢物或前药，在将它们向需要其的患者给药后，能够直接或间接提供本发明的化合物或其代谢物或残余物。因此，当在本文中提及“本发明的化合物”时，也意在涵盖化合物的上述各种衍生物形式。

本发明的化合物的药学上可接受的盐包括其酸加成盐及碱加成盐。例如六氟磷酸盐、葡甲胺盐等。适合的盐的综述参见 Stahl 及 Wermuth 的“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” (Wiley-VCH, 2002)。

如本文中所使用，术语“酯”意指衍生自本申请中各个通式化合物的酯，其包括生理上可水解的酯(可在生理条件下水解以释放游离酸或醇形式的本发明的化合物)。本发明的化合物本身也可以是酯。

本发明的化合物可以溶剂合物(优选水合物)的形式存在，其中本发明的化合物包含作为所述化合物晶格的结构要素的极性溶剂，特别是例如水、甲醇或乙醇。极性溶剂特别是水的量可以化学计量比或非化学计量比存在。

本领域技术人员会理解，由于氮需要可用的孤对电子来氧化成氧化物，因此并非所有的含氮杂环都能够形成*N*-氧化物。本领域技术人员会识别能够形成*N*-氧化物的含氮杂环。本领域技术人员还会认识到叔胺能够形成*N*-氧化物。用于制备杂环和叔胺的*N*-氧化物的合成方法是本领域技术人员熟知的，包括但不限于用过氧酸如过氧乙酸和间氯过氧苯甲酸(MCPBA)、过氧化氢、烷基过氧化氢如叔丁基过氧化氢、过硼酸钠和双环氧乙烷(dioxirane)如二甲基双环氧乙烷来氧化杂环和叔胺。这些用于制备 *N*-氧化物的方法已在文献中得到广泛描述和综述，参见例如：T. L. Gilchrist, *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 7, pp 748-750；A. R. Katritzky 和 A. J. Boulton, Eds., Academic Press；以及 G. W. H. Cheeseman 和 E. S. G. Werstiuk，*Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 22, pp 390-392, A. R. Katritzky 和 A. J. Boulton, Eds., Academic Press。

在本发明的范围内还包括本发明的化合物的代谢物，即在给药本发明的化合物时体内形成的物质。这样的产物可由例如被给药的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺化、酯化、酶解等产生。因此，本发明包括本发明的化合物的代谢物，包括通过使本发明的化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的时间的方法制得的化合物。

本发明在其范围内进一步包括本发明的化合物的前药，其为自身可具有较小药理学活性或无药理学活性的本发明的化合物的某些衍生物当被给药至身体中或其上时可通过例如水解裂解转化成具有期望活性的本发明的化合物。通常这样的前药会是所述化合物的官能团衍生物，其易于在体内转化成期望的治疗活性化合物。关于前药的使用的其他信息可参见“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”，第14卷，ACS Symposium Series (T. Higuchi及V. Stella)。本发明的前药可例如通过用本领域技术人员已知作为“前-部分(pro-moiety) (例如“Design of Prodrugs”，H. Bundgaard (Elsevier, 1985)中所述)”的某些部分替代本发明的化合物中存在的适当官能团来制备。

本发明还涵盖含有保护基的本发明的化合物。在制备本发明的化合物的任何过程中，保护在任何有关分子上的敏感基团或反应基团可能是必需的和/或期望的，由此形成本发明的化合物的化学保护的形式。这可以通过常规的保护基实现，例如，在 T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 中所述的那些保护基，这些参考文献通过援引加入本文。使用本领域已知的方法，在适当的后续阶段可以移除保护基。

术语“约”是指在所述数值的±10%范围内，优选±5%范围内，更优选±2%范围内。

本发明中“药学上可接受的载体”是指与治疗剂一同给药的稀释剂、辅剂、赋形剂或媒介物，并且其在合理的医学判断的范围内适于接触人类和/或其它动物的组织而没有过度的毒性、刺激、过敏反应或与合理的益处/风险比相应的其它问题或并发症。

在本发明的药物组合物中可使用的药学上可接受的载体包括但不限于无菌液体。适合的药学上可接受的载体的实例如在 Remington’s Pharmaceutical Sciences (1990)中所述。

本发明的化合物或包含其的药物组合物可以系统地作用和/或局部地作用。为此目的，它们可以适合的途径给药。

对于这些给药途径，可以适合的剂型给药本发明的化合物或包含其的药物组合物。

如本文中所使用的术语“有效量”指被给药后会在一定程度上缓解所治疗病症的一或多种症状的化合物的量。

可调整给药方案以提供最佳所需响应。例如，可给药单次推注，可随时间给药数个分剂量，或可如治疗情况的急需所表明而按比例减少或增加剂量。要注意，剂量值可随要减轻的病况的类型及严重性而变化，且可包括单次或多次剂量。要进一步理解，对于任何特定个体，具体的给药方案应根据个体需要及给药组合物或监督组合物的给药的人员的专业判断来随时间调整。

所给药的本发明的化合物的量会取决于所治疗的个体、病症或病况的严重性、给药的速率、化合物的处置及处方医师的判断。一般而言，有效剂量在每日每kg体重约0.0001至约50 mg。在一些情况下，不高于前述范围的下限的剂量水平可以是足够的，而在其它情况下，仍可在不引起任何有害副作用的情况下采用较大剂量，条件是首先将所述较大剂量分成数个较小剂量以在一整天中给药。

本发明的化合物在药物组合物中的含量或用量可以是约0.01 mg至约1000 mg。

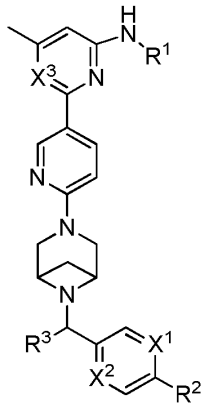
除非另外说明，否则如本文中所使用，术语“治疗(treating)”意指逆转、减轻、抑制这样的术语所应用的病症或病况或者这样的病症或病况的一或多种症状的进展，或预防这样的病症或病况或者这样的病症或病况的一或多种症状。

如本文所使用的“个体”包括人或非人动物。示例性人个体包括患有疾病(例如本文所述的疾病)的人个体(称为患者)或正常个体。本发明中“非人动物”包括所有脊椎动物，例如非哺乳动物(例如鸟类、两栖动物、爬行动物)和哺乳动物，例如非人灵长类、家畜和/或驯化动物(例如绵羊、犬、猫、奶牛、猪等)。

在一些实施方案中，可将本发明的化合物与一种或多种另外的治疗剂或预防剂(例如其它用于治疗癌症或肿瘤疾病的药物)联合给药。在一些实施方案中，本发明的方法还可以包括给药一种或多种另外的治疗剂或预防剂(例如其它用于治疗癌症或肿瘤疾病的药物)。

**制药用途和治疗方法**

在一些实施方案中，本发明提供式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药在制备用于治疗或辅助治疗个体中的与 RET 耐药突变(例如选自 G810R、G810S、G810C、Y806C、Y806N 和 V738A 中的一种或多种突变)相关的疾病或病况的药物中的用途：



式I

其中：

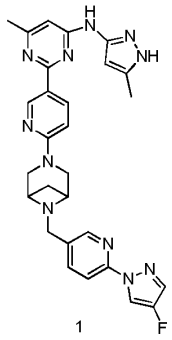
$R^1$ 选自 4-10 元杂环基和 5-10 元杂芳基，所述杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、$NO_2$、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{1-4}$ 卤代烷基、$C_{1-4}$ 羟烷基、$C_{1-4}$ 卤代烷氧基、$C_{1-4}$ 杂烷基、$C_{3-6}$ 环烷基和 $C_{3-6}$ 环烷氧基；

$R^2$ 选自卤素、$C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 卤代烷基、$C_{1-6}$ 杂烷基、4-10 元杂环基和 5-10 元杂芳基，所述烷基、杂烷基、杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、$NO_2$、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{1-4}$ 卤代烷基、$C_{1-4}$ 羟烷基、$C_{1-4}$ 卤代烷氧基、$C_{1-4}$ 杂烷基、$C_{3-6}$ 环烷基和 $C_{3-6}$ 环烷氧基；

$R^3$ 选自 H、卤素、$C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 卤代烷基、$C_{1-4}$ 羟烷基、$C_{1-4}$ 杂烷基和 $C_{3-6}$ 环烷基；并且

$X^1$、$X^2$ 和 $X^3$ 各自独立地选自 CH 和 N。

在部分优选的实施方案中，在本发明所涉及的所述式 I 的化合物，化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药中，所述式 I 的化合物为化合物 1：



1 ,

例如：所述化合物的药学上可接受的盐为化合物 1 的富马酸盐。

在一些实施方案中，本发明提供所述式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，其用于治疗或辅助治疗个体中的与 RET 耐药突变(例如选自 G810R、G810S、G810C、Y806C、Y806N 和 V738A 中的一种或多种突变)相关的疾病或病况。

在一些实施方案中，本发明提供治疗或辅助治疗个体中的与 RET 耐药突变(例如选自 G810R、G810S、G810C、Y806C、Y806N 和 V738A 中的一种或多种突变)相关的疾病或病况的方法，其包括向所述个体给药有效量的所述式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药。

在某些实施方案中，所述与 RET 耐药突变相关的疾病或病况为耐药性疾病，优选为耐药性癌症或肿瘤或者肠易激综合征；所述癌症或肿瘤例如为晚期癌症或肿瘤或者转移性癌症或肿瘤；所述癌症或肿瘤优选为肺癌(例如非小细胞肺癌)、乳腺癌、头颈癌、直肠癌、肝癌、淋巴瘤、甲状腺癌(例如甲状腺髓样癌或乳头状甲状腺癌)、结肠癌、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、胶质瘤、脑瘤或肉瘤。

在某些实施方案中，所述耐药性疾病为对塞尔帕替尼和/或普拉替尼耐药的疾病。

在某些实施方案中，所述耐药性疾病为对塞尔帕替尼和/或普拉替尼耐药的非小细胞肺癌(例如 RET 融合阳性非小细胞肺癌)、甲状腺髓样癌(例如晚期或转移性甲状腺髓样癌)或甲状腺癌(例如晚期或转移性 RET 融合阳性甲状腺癌)。

在某些实施方案中，本发明提供所述式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药在制备用于调节(例如降低或抑制)与 RET 耐药突变(例如选自 G810R、G810S、G810C、Y806C、Y806N 和 V738A 中的一种或多种突变)相关的异常 RET 活性的药物中的用途。

在某些实施方案中，本发明提供所述式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，其用于调节(例如降低或抑制)与 RET 耐药突变(例如选自 G810R、G810S、G810C、Y806C、Y806N 和 V738A 中的一种或多种突变)相关的异常 RET 活性。

在某些实施方案中，本发明提供用于调节(例如降低或抑制)与 RET 耐药突变(例如选自 G810R、G810S、G810C、Y806C、Y806N 和 V738A 中的一种或多种突变)相关的异常 RET 活性的方法，其包括施用有效量的所述式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药。

在一些实施方案中，所述 RET 耐药突变为选自 G810R、G810S 和 G810C 中的一种或多种突变。

在一些实施方案中，所述 RET 耐药突变选自 RET 溶剂前沿突变和 RET 铰链突变中的一种或多种突变。

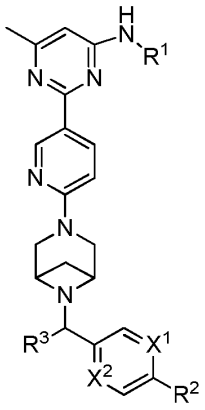
在一些实施方案中，所述耐药突变是 RET 溶剂前沿突变。

在一些实施方案中，所述 RET 耐药突变是 810 突变，例如 G810 突变。

在部分优选实施方案中，所述 RET 耐药突变为选自 G810R、G810S 和 G810C 中的一种或多种

突变。

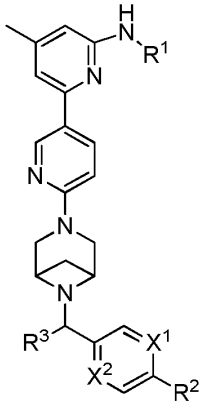
在一些实施方案中，所述化合物具有式 I-A 所示的结构：



式I-A

其中 $R^1$、$R^2$、$R^3$、$X^1$ 和 $X^2$ 如上文对于式 I 所定义。

在一些实施方案中，所述化合物具有式 I-B 所示的结构：



式I-B

其中 $R^1$、$R^2$、$R^3$、$X^1$ 和 $X^2$ 如上文对于式 I 所定义。

在某些实施方案中，本发明提供的式 I、式 I-A 和式 I-B 化合物的用途中，$R^1$ 为 5-10 元杂芳基，所述杂芳基任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{1-4}$ 卤代烷基、$C_{3-6}$ 环烷基和 $C_{3-6}$ 环烷氧基。

在某些实施方案中，本发明提供的式 I、式 I-A 和式 I-B 化合物的用途中，$R^1$ 为 5-6 元杂芳基，所述杂芳基任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、$C_{1-3}$ 烷基和 $C_{3-6}$ 环烷基。

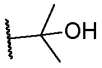
在某些实施方案中，本发明提供的式 I、式 I-A 和式 I-B 化合物的用途中，$R^1$ 为吡唑基，所述吡唑基任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、$C_{1-3}$ 烷基(例如甲基)和 $C_{3-6}$ 环烷基(例如环丙基)。

在某些实施方案中，本发明提供的式 I、式 I-A 和式 I-B 化合物的用途中，$R^1$ 为甲基取代的吡唑基(例如 5-甲基-1H-吡唑-3-基或 1-甲基-1H-吡唑-4-基)或环丙基取代的吡唑基(例如 5-环丙基-1H-吡唑-3-基)。

在某些实施方案中，本发明提供的式 I、式 I-A 和式 I-B 化合物的用途中，$R^2$ 选自卤素(例如 Cl)、$C_{1-6}$ 烷基(例如甲基)和 5-6 元杂芳基，所述烷基和杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{1-4}$ 羟烷基、$C_{1-4}$ 杂烷基、$C_{3-6}$ 环烷基和 $C_{3-6}$ 环烷氧基。

在某些实施方案中，本发明提供的式 I、式 I-A 和式 I-B 化合物的用途中，$R^2$ 为 5-6 元杂芳基，所述杂芳基任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{1-4}$ 羟烷基、$C_{3-6}$ 环烷基和 $C_{3-6}$ 环烷氧基。

在某些实施方案中，本发明提供的式 I、式 I-A 和式 I-B 化合物的用途中，$R^2$ 为 5 元杂芳基，所述杂芳基任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{1-4}$ 羟烷基、$C_{3-6}$ 环烷基和 $C_{3-6}$ 环烷氧基。

在某些实施方案中，本发明提供的式 I、式 I-A 和式 I-B 化合物的用途中，$R^2$ 为吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基或噻唑基，其任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：F、Cl、甲基、、环丙基和-O-环丙基。

在某些实施方案中，本发明提供的式 I、式 I-A 和式 I-B 化合物的用途中，$R^3$ 选自 H、$C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-6}$ 环烷基。

在某些实施方案中，本发明提供的式 I、式 I-A 和式 I-B 化合物的用途中，$R^3$ 选自 H 和 $C_{1-6}$ 烷基。

在某些实施方案中，本发明提供的式 I、式 I-A 和式 I-B 化合物的用途中，$R^3$ 为 H 或甲基。

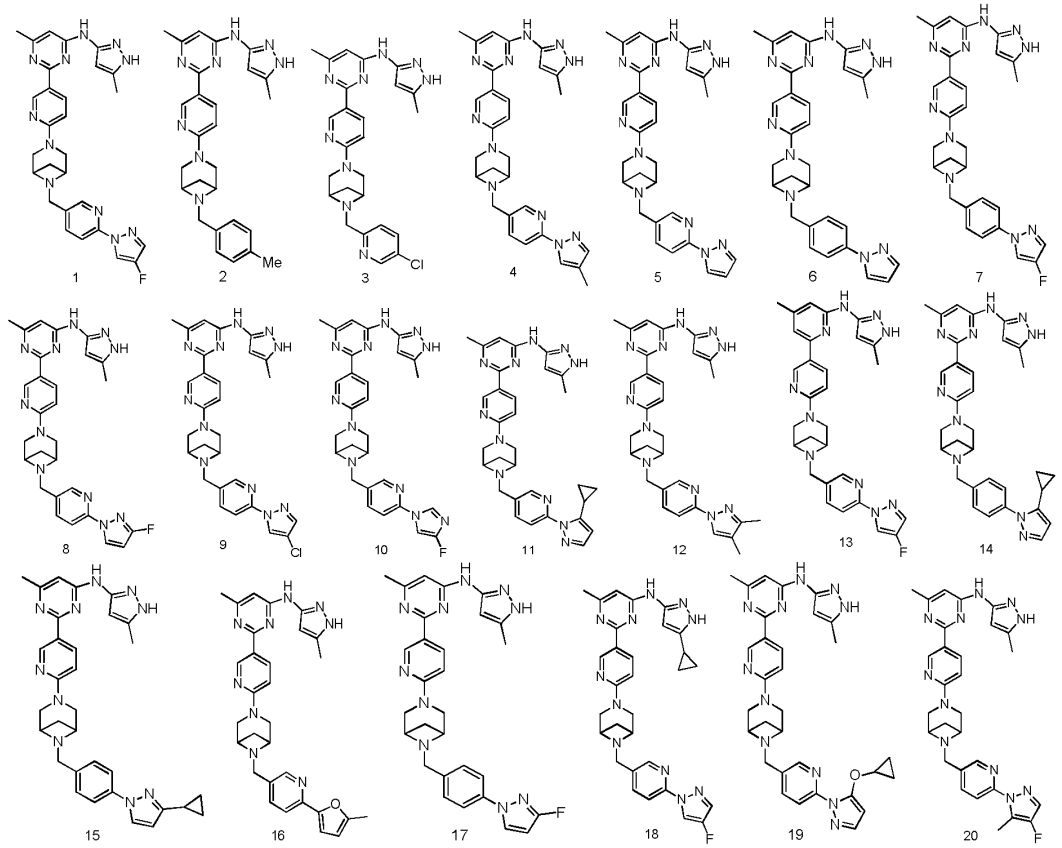
在某些实施方案中，本发明提供的式 I、式 I-A 和式 I-B 化合物的用途中，$X^1$ 为 CH 或 N；优选地，$X^1$ 为 N。

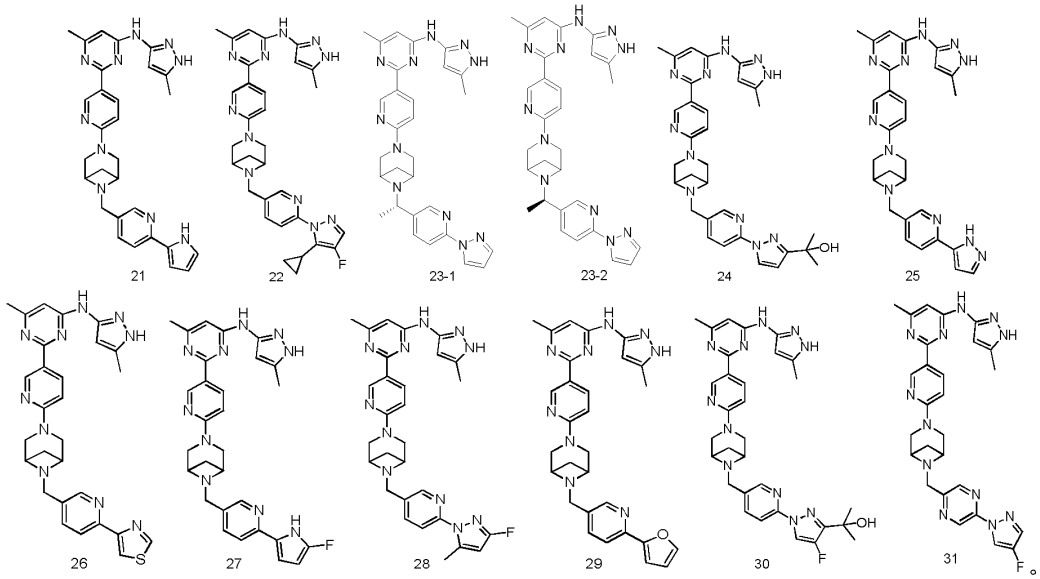
在某些实施方案中，本发明提供的式 I、式 I-A 和式 I-B 化合物的用途中，$X^2$ 为 CH 或 N；优选地，$X^2$ 为 CH。

在某些实施方案中，本发明提供的式 I 化合物的用途中，$X^3$ 为 CH 或 N；优选地，$X^3$ 为 N。

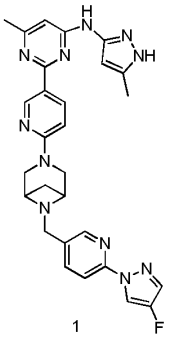
本发明涵盖以上各实施方案的任意组合。

在一些实施方案中，所述化合物包括，但不限于：





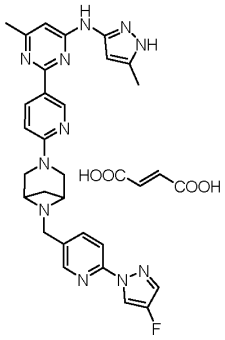

在一些实施方案中，所述化合物为：




。

在一些实施方案中，所述药学上可接受的盐为富马酸盐。

在一些实施方案中，所述化合物的药学上可接受的盐为：




。

在某些实施方案中，本发明的化合物可通过 WO 2020/168939 A1 中描述的方法制备。

**实施例**

以下结合实施例进一步描述本发明，但提供这些实施例并非意图限制本发明的范围。

本文中所用的缩写具有以下含义：

| 缩写 | 含义 |
|---|---|
| allyl | 烯丙基 |

| | |
|---|---|
| BINAP | 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 |
| BINOL | 1,1'-联二萘酚 |
| $B_2(pin)_2$ | 联硼酸频那醇酯 |
| $CD_3OD$ | 氘代甲醇 |
| DCE | 1,2-二氯乙烷 |
| DCM/$CH_2Cl_2$ | 二氯甲烷 |
| DIEA/DIPEA | N,N-二异丙基乙胺 |
| DMA/DMAC | 二甲基乙酰胺 |
| DME | 乙二醇二甲醚 |
| DMF | *N,N*-二甲基甲酰胺 |
| DMSO-$d_6$ | 氘代二甲基亚砜 |
| DMSO | 二甲基亚砜 |
| Dppf | 1,1-双(二苯基膦)二茂铁 |
| EA/EtOAc | 乙酸乙酯 |
| Et | 乙基 |
| h | 小时 |
| HPLC | 高效液相色谱 |
| KHMDS | 双(三甲基硅基)氨基钾 |
| KOAc | 乙酸钾 |
| LC-MS | 液相色谱-质谱联用 |
| LDA | 二异丙基氨基锂 |
| LiHMDS | 双(三甲基硅基)氨基锂 |
| Me | 甲基 |
| MPLC | 中压液相色谱 |
| MS | 质谱 |
| min | 分钟 |
| NaHMDS | 双(三甲基硅基)氨基钠 |

| | |
|---|---|
| NIS | N-碘代丁二酰亚胺 |
| NMP | N-甲基吡咯烷酮 |
| NMR | 核磁共振 |
| $PCy_3$ | 三环己基膦 |
| Pd | 钯 |
| $Pd(acac)_2$ | 二(乙酰丙酮)钯 |
| $Pd(dba)_2$ | 双(二亚苄基丙酮)钯 |
| $Pd_2(dba)_3$ | 三(二亚苄基丙酮)二钯 |
| $Pd(dppf)Cl_2$ | 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 |
| $Pd(OAc)_2$ | 乙酸钯 |
| $Pd(PPh_3)_4$ | 四(三苯基膦)钯 |
| PE | 石油醚 |
| Prep-HPLC | 制备型高效液相色谱 |
| RET | 转染期间重排 |
| r.t. | 室温 |
| RuPhos | 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 |
| SPhos | 2-二环己基膦-2′,6′-二甲氧基-联苯 |
| TEA | 三乙胺 |
| TFA | 三氟乙酸 |
| THF | 四氢呋喃 |
| TLC | 薄层色谱法 |
| XantPhos | 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 |
| XPhos | 2-二环己基磷-2′,4′,6′-三异丙基联苯 |

本发明的化合物通过制备 TLC、硅胶柱层析、Prep-HPLC 和/或快速柱层析(Flash 柱层析)来分离纯化，其结构通过 $^1$H NMR 和/或 MS 来确证。反应监测采用 TLC 或 LC-MS 进行。

$^1$H NMR 波谱法采用 Bruker 超导核磁共振波谱仪(型号 AVACE III HD 400 MHz)。

LC/MS 采用 Aglient 1260 Infinity/Aglient 6120 Quadrupole。

TLC 采用硅胶 GF 254 作为固定相。

柱层析一般使用 200 ~ 300 目硅胶(青岛海洋)作为固定相。

快速柱层析使用 Biotage 快速柱色谱仪。

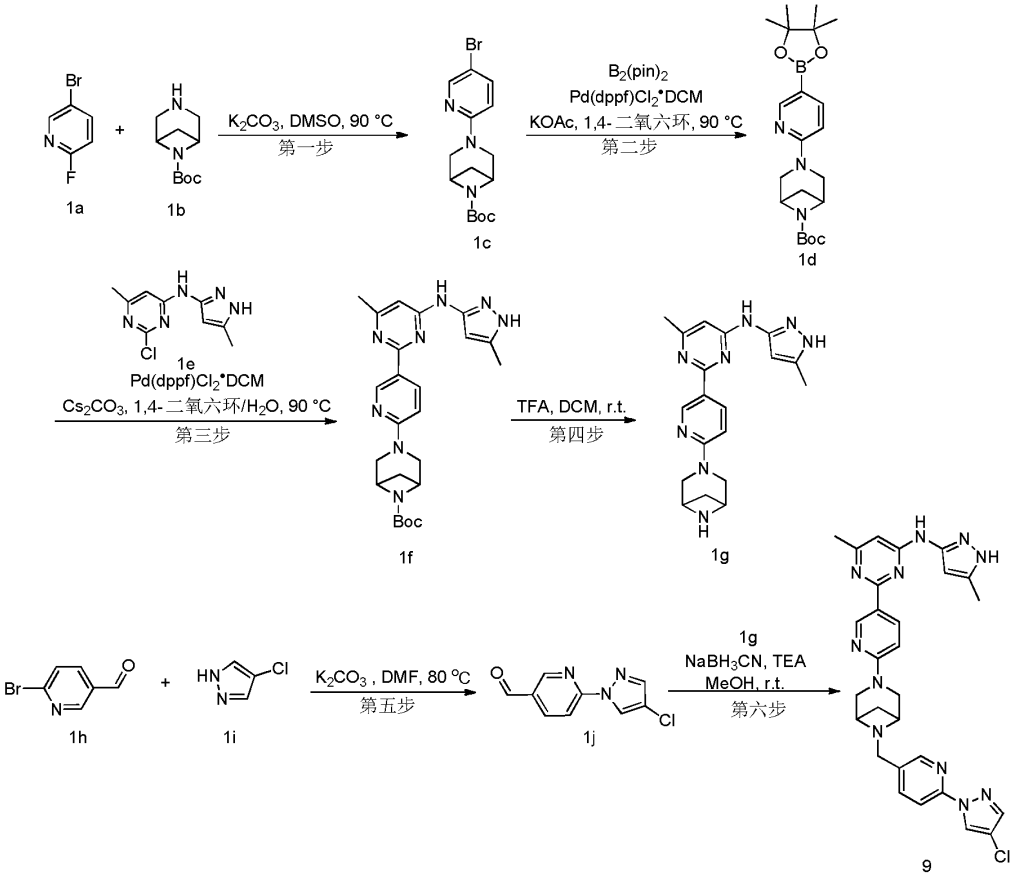
Prep-HPLC 采用 Agilent 1260 型、Waters 2489 型和 GeLai 3500 型色谱仪。

微波反应使用 BiotageInitiator 微波反应器进行。

在以下实施例中，如无特殊说明，反应的温度为室温(15-30℃)。

本申请中所使用的试剂购自 Acros Organics、Aldrich Chemical Company 或特伯化学等公司。

**实施例 1：2-(6-(6-((6-(4-氯-1H-吡唑-1-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-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 9)**




1a 1b 1c 1d 1e 1f 1g 1h 1i 1j 9

**第一步：3-(5-溴吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-羧酸叔丁酯(化合物 1c)**

在 100 mL 单口瓶中依次加入化合物 1a (1.50 g)和 1b (1.77 g)，再依次加入 DMSO (20.0 mL)和 $K_2CO_3$ (5.83 g)，并于氮气保护下加热至 90℃搅拌 20 h。反应结束后，将反应液冷却至室温，加入水(100 mL)稀释，并用 EA 萃取。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩，并经硅胶快速柱层析分离纯化(PE:EA=5:1)，得到化合物 1c (2.03 g)。MS m/z (ESI)：354.1 $[M+H]^+$。

**第二步：3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-羧酸叔丁酯(化合物 1d)**

在 100 mL 单口瓶中依次加入化合物 1c (2.03 g)、$B_2(pin)_2$ (4.01 g)、KOAc (1.55 g)、1,4-二氧六环(15.0 mL)和 $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (644.67 mg)，并于氮气保护下加热至 90℃反应。反应结束后，将反应液冷却至室温，加入水(30 mL)稀释，并用 EA 萃取(40 mL x 3)。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩至干，并经硅胶快速柱层析分离纯化(DCM:MeOH=15:1)，得到化合物 1d (2.11 g)。MS m/z (ESI)：402.3 $[M+H]^+$。

**第三步：3-(5-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-羧酸叔丁酯(化合物 1f)**

将化合物 1e (950 mg)溶解于 1,4-二氧六环(50.0 mL)中，依次加入化合物 1d (2.11 g)、$Cs_2CO_3$ (3.15 g)和水(5.0 mL)，再加入 $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (477.83 mg)，并于氮气保护下加热至 90℃反应 14 h。反应结束后将反应液冷却至室温，加入水(100 mL)稀释，并用 EA 萃取(60 mL x 3)。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩至干，得到化合物 1f (587.0 mg)。MS m/z (ESI)：463.3

$[M+H]^+$。

**第四步：2-(6-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 1g)**

将化合物 1f (1.36 g)溶解于 DCM (20.0 mL)中，再加入 TFA (20.0 mL)，并于氮气保护下于室温反应。反应结束后，将反应液减压浓缩至干，并经 Prep-HPLC 分离纯化，得到化合物 1g 的三氟乙酸盐(587.0 mg)。MS m/z (ESI)：363.3 $[M+H]^+$。

**第五步：6-(4-氯-1H-吡唑-1-基)烟醛(1j)**

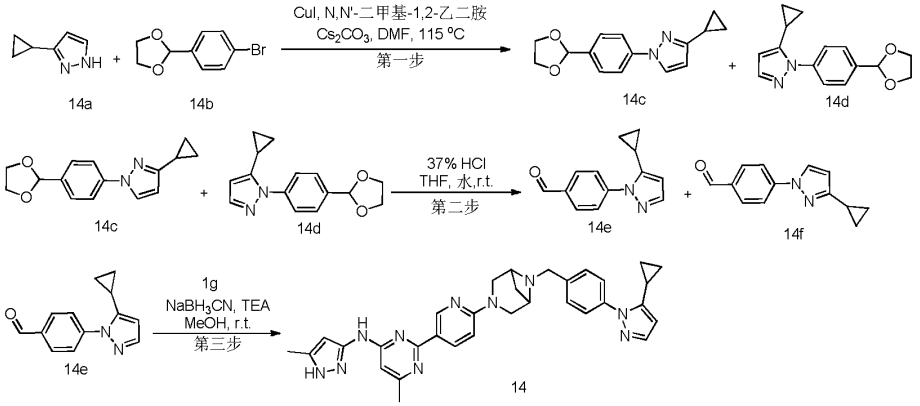
将化合物 1h (150 mg)、1i (99mg)和 $K_2CO_3$ (334mg)加入到 DMF (4 mL)中，加热至 80 °C 反应 14 h，LC-MS 监测有产物生成。反应结束后冷却至室温，加水稀释，乙酸乙酯萃取(25 mL x 3)，合并有机层并用水洗涤三次，饱和食盐水洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤并将滤液减压浓缩至干，经硅胶板层析分离纯化(DCM:MeOH=10:1)，得到目标化合物 1j (23 mg)。MS m/z (ESI)：208.0 $[M+H]^+$。

**第六步：2-(6-(6-((6-(4-氯-1H-吡唑-1-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-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 9)**

将化合物 1g 的三氟乙酸盐(30 mg)和化合物 1j (23 mg)溶解于甲醇(0.5 mL)中，然后依次加入 $Et_3N$ (8 mg)和 $NaBH_3CN$ (26 mg)，室温反应 20 h 后将反应液减压浓缩至干，经 Prep-HPLC 分离纯化，得到化合物 9 (5 mg)。MS m/z (ESI)：554.2 $[M+H]^+$。

$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.98 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.13 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 8.81 – 8.74 (m, 1H), 8.47-8.41 (m, 2H), 8.03-7.97 (m, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.86 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (br, 1H), 6.78 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 6.32 (br, 1H), 3.82 – 3.67 (m, 4H), 3.66 – 3.51(m, 4H), 2.60 – 2.53 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.60 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H).

**实施例 2：2-(6-(6-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-1-基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 14)**




**第一步：1-(4-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)苯基)-3-环丙基-1H-吡唑(14c)和 1-(4-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)苯基)-5-环丙基-1H-吡唑(14d)**

向圆底烧瓶中依次加入 14a (472mg)、14b (1 g)、CuI (831mg)、N,N'-二甲基-1,2-乙二胺(384 mg)、$Cs_2CO_3$ (4.27 g)和 DMF (10 mL)，$N_2$ 保护下加热至 115 °C 反应 3h。LC-MS 监测原料完全转化，然后冷却至室温，加入 20 mL 水稀释，乙酸乙酯(25 mL x 3)萃取，将有机层用水洗三次后无水硫酸钠干燥，过滤并将滤液减压浓缩得到化合物 14c 和 14d 的混合物(1.1 g)，未经进一步纯化直接用于下一步反应。ESI-MS (*m/z*)：257.1 $[M+H]^+$。

**第二步：4-(5-环丙基-1H-吡唑-1-基)苯甲醛(14e)和 4-(3-环丙基-1H-吡唑-1-基)苯甲醛(14f)**

将前一步 14c 和 14d 的混合物(930 mg)溶解于 THF (20 mL)和水(20 mL)的混合溶剂中，再滴入 37% HCl 溶液(15 mL)，室温反应 18 h，LC-MS 监测原料完全转化。减压蒸出部分溶剂，用饱和 $NaHCO_3$ 调节 pH 至约 9，乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取，合并有机层并用无水硫酸钠干燥，过滤后将滤液减压浓缩，硅胶板层析分离纯化(DCM:MeOH=10:1)得到化合物 14e (TLC-极性较小的化合物)(400 mg)和 14f (TLC-极性较大的化合物)(20 mg)。ESI-MS (*m/z*): 213.2 $[M+H]^+$。

**第三步：2-(6-(6-(4-(3-环丙基-1H-吡唑-1-基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 14)**

将化合物 1g 的三氟乙酸盐(30 mg)和化合物 14e (26 mg)溶解于甲醇(0.5 mL)中，然后依次加入

$Et_3N$ (8 mg)和 $NaBH_3CN$ (26 mg)，加毕于室温反应 16 h。反应结束后将反应液减压浓缩至干，经 Prep-HPLC 分离纯化得到化合物 14 (22 mg)。MS m/z (ESI)：559.3 $[M+H]^+$。

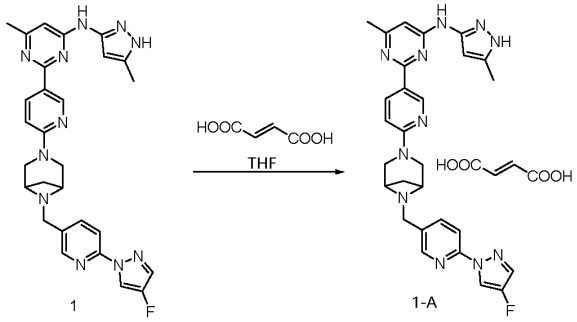
$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.97 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.12 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 8.43 (dd, $J$ = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (br, 1H), 6.78 (d, $J$ = 8.8Hz, 1H), 6.30 (br, 1H), 6.21 (d, $J$ = 2.4Hz, 1H), 3.82 – 3.65 (m, 4H), 3.64 – 3.47(m, 4H), 2.59 – 2.53 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.00 – 1.92 (m, 1H), 1.59 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 0.95 – 0.88 (m, 2H), 0.75 – 0.69 (m, 2H).

**实施例 3：2-(6-(6-(4-(3-环丙基-1H-吡唑-1-基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 15)**

将化合物 1g 的三氟乙酸盐(30 mg)和化合物 14f (20 mg)溶解于甲醇(0.5 mL)中，然后依次加入 $Et_3N$ (8 mg)和 $NaBH_3CN$ (26 mg)，加毕于室温反应 16 h。反应结束后将反应液减压浓缩至干，经 Prep-HPLC 分离纯化得到化合物 15 (12 mg)。MS m/z (ESI)：559.3 $[M+H]^+$。

$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.79 (br, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.12 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.59-7.45 (m, 5H), 6.83(br, 1H), 6.78 (d, $J$ = 9.2Hz, 1H), 6.28 (br, 1H), 6.09 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 3.85-3.72 (m, 4H), 3.66 – 3.53 (m, 4H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.60 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 0.98 – 0.92 (m, 2H), 0.75 – 0.69 (m, 2H).

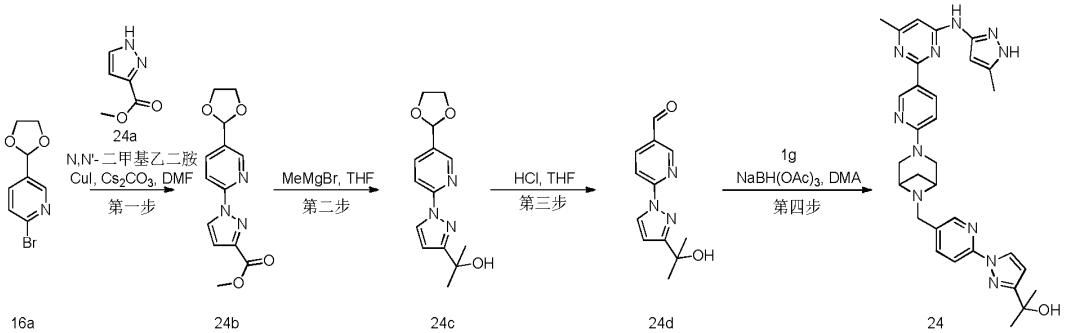
**实施例 4：2-(6-(6-((6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺的富马酸盐（化合物 1-A）**




将化合物 1 (5 g)溶解于 200 mL THF 中，搅拌待其完全溶解后缓慢加入富马酸 1.56 g，于 20-45 ºC 条件下反应 46 h。反应结束后过滤并用 THF 洗涤，得到固体湿品 7.06 g。然后于 40-45 ºC 真空干燥得到固体粉末 4.78 g。

$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.43 (br, 3H), 9.66 (s, 1H), 9.13 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 8.60 (d, $J$ = 4.4 Hz, 1H), 8.44 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.41 (d, $J$ = 1.2 Hz, 1H), 7.97 (dd, $J$ = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, $J$ = 4.4 Hz, 1H), 7.86 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (br, 1H), 6.76 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.31 (br, 1H), 3.79-3.76 (m, 4H), 3.68-3.58 (m, 4H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.61 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H).

**实施例 5：2-(1-(5-((3-(5-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇(化合物 24)**




**第一步：1-(5-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-羧酸甲酯(化合物 24b)**

将化合物 16a (2.53 g)和 24a (1.52 g)溶解于 DMF (10 mL)中，然后依次加入 N,N'-二甲基乙二胺(379.29 mg)、$Cs_2CO_3$ (7.01 g)和 CuI (409.74 mg)，于氮气保护下加热至 90 ºC 反应 2 h。反应结束后冷却至室温，向反应液中加入水(60 mL)淬灭反应，并用 EA 萃取(30 mL x 3)。合并有机相并用饱和食

盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩，滤液经硅胶柱层析分离纯化(PE:EA=50:1~5:1)得到化合物 24b (1.59 g)。MS m/z (ESI)：276.0 $[M+H]^+$

**第二步：2-(1-(5-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇(化合物 24c)**

将化合物 24b (200 mg)加入到干燥的 THF (10 mL)中，并置于干冰乙醇浴中降温 15 min。然后缓慢滴加 MeMgBr 的 $Et_2O$ 溶液(3N，0.65 mL)，并保持该温度反应 15 min，然后升至室温继续反应 4 h。反应结束后向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(1 mL)淬灭反应，再加入水(30 mL)稀释，并用 EA 萃取(30 mL x 3)。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，得到化合物 24c (200 mg)。MS m/z (ESI)：276.1 $[M+H]^+$。

**第三步：6-(3-(2-羟基丙-2-基)-1H-吡唑-1-基)烟醛(化合物 24d)**

将化合物 24c (200 mg)加入到 THF (5 mL)中，然后加入盐酸(2 N，4.5 mL)，并于 25 ℃反应 12 h。反应结束后向反应液中加入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液调节 pH 至 7-8，并用 EA 萃取(30 mL x 3)。合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后滤液减压浓缩得到化合物 24d (165 mg)。MS m/z (ESI)：232.1 $[M+H]^+$。

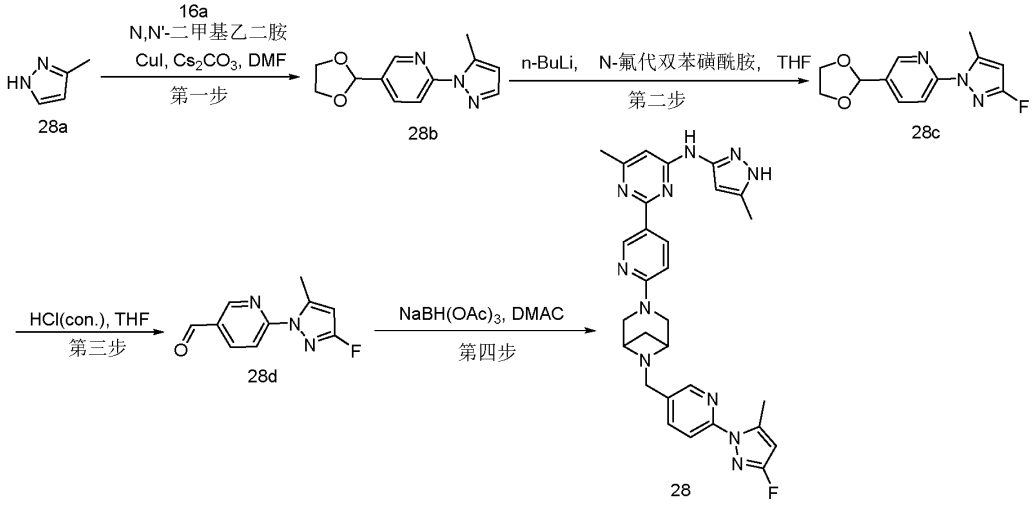
**第四步：2-(1-(5-((3-(5-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇(化合物 24)的制备**

将 1g 的三氟乙酸盐在碱性条件下经 Flash 柱层析纯化(纯化条件：C18 反相柱；流动相为 0.5%碳酸氢铵水溶液和 $CH_3CN$；梯度：0% $CH_3CN$ 洗脱 5 min，0%~100% $CH_3CN$ 梯度洗脱 25 min，45%~65% $CH_3CN$ 接收产物)，浓缩后冻干得游离胺 1g。

随后将化合物 24d (50.5 mg)和化合物 1g (30 mg)加入到 DMA (3 mL)中，并于氮气保护下于室温搅拌 1 h。然后加入 $NaBH(OAc)_3$ (101 mg)，保持室温反应过夜。反应完毕后向反应液中加入水(60 mL)淬灭反应，并用 EA 萃取(30 mL x 3)。合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后滤液减压浓缩，经 Prep-HPLC 分离纯化得到化合物 24 (12 mg)。MS m/z (ESI)：578.3 $[M+H]^+$。

$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.97 (br, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.12 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 8.48-8.41 (m, 2H), 8.37 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, $J$ = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.82 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (br, 1H), 6.79 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 6.52 (d, $J$ = 2.8 Hz, 1H), 6.31 (br, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.82-3.70 (m, 4H), 3.68-3.55 (m, 4H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.60 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 1.49 (s, 6H).

**实施例 6：2-(6-(6-((6-(3-氟-5-甲基-1H-吡唑-1-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-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 28)**




**第一步：5-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)-2-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶(化合物 28b)**

将化合物 28a (785 mg)、16a (2000 mg)、N,N'-二甲基乙二胺(766 mg)、CuI (1660 mg)和 $Cs_2CO_3$ (8500 mg)加入到 DMF (50 mL)中，并于氮气保护下加热至 110 ℃反应 12 h。反应结束后冷却至室温，向反应液中加入水淬灭反应并用 EA 萃取。合并有机相并用水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后滤液减压浓缩，经硅胶柱层析分离纯化(PE:EA=7:3)得到化合物 28b (2010 mg)。MS m/z (ESI)：232.1 $[M+H]^+$。

**第二步：5-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)-2-(3-氟-5-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶(化合物 28c)**

将化合物 28b (600 mg)加入到无水 THF (30 mL)中，冷却至-70 ℃，氮气保护下滴加 1.6 mL 2.5

M 正丁基锂的 THF 溶液，继续在-70 ℃反应 1 h 后，滴加 N-氟代双苯磺酰胺的 THF 溶液(30 mL)，滴加完毕于-70 ℃继续反应 12 h。反应结束后向反应液中加入水淬灭反应，并用 EA 萃取，合并有机相并用水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后滤液减压浓缩，经硅胶柱层析分离纯化(PE:EA=17:3)得到化合物 28c (80 mg)。MS m/z (ESI)：250.1 $[M+H]^+$。

**第三步：6-(3-氟-5-甲基-1H-吡唑-1-基)烟醛(化合物 28d)**

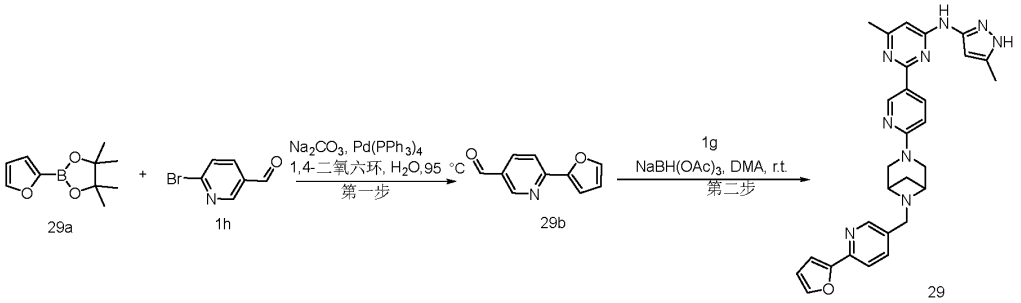
将浓盐酸(12 N, 2 mL)滴加到化合物 28c (80 mg)的 THF (2 mL)和水(2 mL)的混合溶剂中，于室温反应 8 h 后用饱和 $K_2CO_3$ 溶液将反应液 pH 调节至~10，然后用 EA 萃取，合并有机相并用无水硫酸钠干燥。过滤后滤液减压浓缩，经硅胶柱层析分离纯化(DCM:MeOH=9:1)得到化合物 28d (55 mg)。MS m/z (ESI)：206.1 $[M+H]^+$。

**第四步：2-(6-(6-((6-(3-氟-5-甲基-1H-吡唑-1-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-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 28)**

将化合物 1g (30 mg)和化合物 28d (20 mg)溶解于 DMAC (1 mL)中，室温反应 1h 后加入 $NaBH(OAc)_3$ (70 mg)，继续于室温反应 12 h。反应结束后用乙酸乙酯稀释反应液，$K_2CO_3$ 水溶液洗涤有机相，并将有机相经无水硫酸钠干燥后，过滤并将滤液减压浓缩，经 Flash 柱层析分离纯化得到化合物 28 (8 mg)。MS m/z (ESI)：552.3 $[M+H]^+$。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.98 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.12 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 8.45-8.42 (m, 2H), 7.97 (dd, $J$ = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.66 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (br, 1H), 6.78 (d, $J$ = 9.2 Hz, 1H), 6.32 (br, 1H), 6.08 (d, $J$ = 5.2 Hz, 1H), 3.78-3.70 (m, 4H), 3.65-3.56 (m, 4H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.59 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H).

**实施例 7：2-(6-(6-((6-(呋喃-2-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-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 29)**




**第一步：6-(呋喃-2-基)烟醛(29b)**

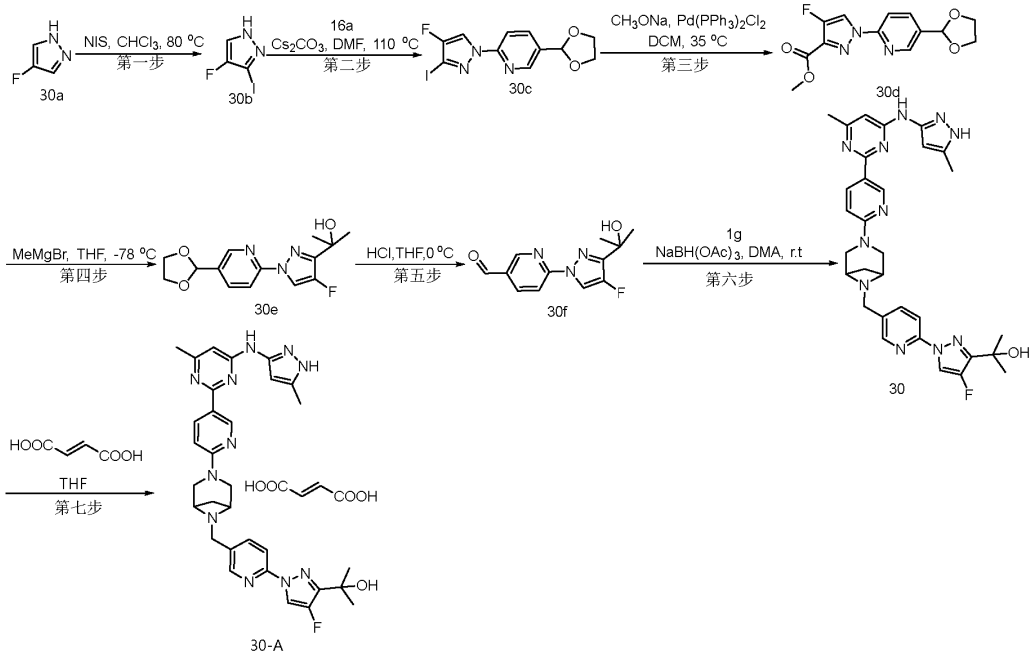
依次向圆底烧瓶中加入 29a (312 mg)、1h (200 mg)、$Na_2CO_3$ (341mg,)、$Pd(PPh_3)_4$ (62mg)、1,4-二氧六环(10 mL)和水(2.5 mL)，氮气保护下加热至 95 °C 反应 2 h。反应结束后冷却至室温，经 Flash 硅胶柱柱层析分离纯化(PE:EA=87%:13%)得到化合物 29b (150 mg)。MS m/z (ESI)：174.2 $[M+H]^+$。

**第二步：2-(6-(6-((6-(呋喃-2-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-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 29)的制备**

将化合物 1g (30 mg)和化合物 29b (21 mg)加入到 DMA (1 mL)中，室温反应 2 h 后加入 $NaBH(OAc)_3$ (70 mg)，于室温继续反应 16 h。反应结束后直接经 Prep-HPLC 分离纯化得到化合物 29 (30 mg)。MS m/z (ESI)：520.3 $[M+H]^+$。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.98 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.12 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.44 (dd, $J$ = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.87 – 7.78 (m, 2H), 7.67 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, $J$ = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 6.83 (br, 1H), 6.78 (d, $J$ = 9.2 Hz, 1H), 6.64 (dd, $J$ = 3.2, 2.0 Hz, 1H), 6.31 (br, 1H), 3.82 – 3.69 (m, 4H), 3.65-3.47 (m, 4H), 2.59 – 2.53 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.59 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H).

**实施例 8：2-(4-氟-1-(5-((3-(5-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇的富马酸盐（化合物 30-A）**




**第一步：4-氟-3-碘-1H-吡唑(30b)**

将化合物 30a (3.0 g)溶解于氯仿(50 mL)中，再加入 NIS (8.36 g)，氮气保护下加热至 80 ℃反应过夜。反应结束后冷却至室温，向反应液中加入水(60 mL)淬灭反应，并用 EA 萃取(30 mL x 3)。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，经硅胶柱层析分离纯化(PE:EA=7:1)得到化合物 30b (720 mg)。MS m/z (ESI)：213.0 $[M+H]^+$。

**第二步：5-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)-2-(4-氟-3-碘-1H-吡唑-1-基)吡啶(30c)**

将化合物 16a (705 mg)和 30b (500 mg)溶解于 DMF (10 mL)中，然后加入 $Cs_2CO_3$ (1.75 g)，氮气保护下加热至 110 ℃反应 16 h。反应结束后冷却至室温，向反应液中加入水(60 mL)淬灭反应，并用 EA 萃取(30 mL x 3)。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，经硅胶柱层析分离纯化(PE:EA=9:1)得到化合物 30c (720 mg)。MS m/z (ESI)：361.9 $[M+H]^+$。

**第三步：1-(5-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)-4-氟-1H-吡唑-3-羧酸甲酯(30d)**

将化合物 30c (250 mg)溶解于 DCM (15 mL)中，然后依次加入 MeONa (160 mg)、甲酸甲酯(721 mg)和 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (83 mg)，氮气保护下加热至 35 ℃反应 2 h。反应结束后冷却至室温，直接将反应液浓缩，并经硅胶柱层析分离纯化(PE:EA=5:1)得到化合物 30d (150 mg)。MS m/z (ESI)：294.1 $[M+H]^+$。

**第四步：2-(1-(5-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇(30e)**

将化合物 30d (180 mg)溶解于干燥的 THF (15 mL)中，置于-78℃干冰乙醇浴下降温 15 min，然后缓慢滴加 MeMgBr 的乙醚溶液(3 N，0.95 mL)，滴加完毕后保温反应 15 min，然后升至室温反应 4 h。反应结束后向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(1 mL)淬灭反应，再加入水(30 mL)稀释，并用 EA 萃取(30 mL x 3)。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后滤液减压浓缩得到化合物 30e 的粗品(145 mg)，未经进一步纯化直接用于下一步反应。MS m/z (ESI)：294.2 $[M+H]^+$。

**第五步：6-(4-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)烟醛(30f)**

将化合物 30e (300 mg)溶解于 THF (5 mL)中，然后加入盐酸(2 N, 15 mL)，并于冰浴下反应 2 h，然后向反应液中加入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液调节 pH 至 7-8，并用 EA 萃取(30 mL x 3)。合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后滤液减压浓缩，经硅胶柱层析分离纯化(PE:EA=3:1)，得到化合物 30f (200 mg)。MS m/z (ESI)：250.1 $[M+H]^+$。

**第六步：2-(4-氟-1-(5-((3-(5-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇(化合物 30)**

将化合物 1g (46 mg)和化合物 30f (45 mg)溶解于 DMA (1 mL)中，氮气保护后于室温反应 1 h，然后加入 $NaBH(OAc)_3$ (101 mg)，保持室温反应过夜。反应完毕后向反应液中加入水(60 mL)淬灭反

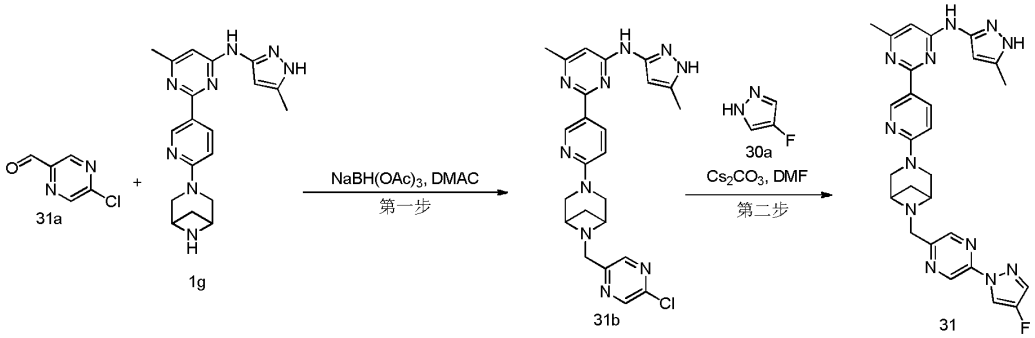
应，并用 EA 萃取(30 mL x 3)。合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后滤液减压浓缩，经 Prep-HPLC 分离纯化得到化合物 30 (10 mg)。MS m/z (ESI)：596.3 $[M+H]^+$。

**第七步：2-(4-氟-1-(5-((3-(5-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇的富马酸盐（化合物 30-A）**

将化合物 30 (117 mg，0.19 mmol)溶解于 THF (4.0 mL)中，然后加入富马酸(46 mg，0.39 mmol)，氮气保护下室温搅拌过夜。反应结束后过滤并用 THF 洗涤，真空干燥后即得到富马酸盐 115 mg。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.73 (br, 2H), 9.66 (br, 1H), 9.12 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 8.56 (d, $J$ = 4.8 Hz, 1H), 8.44 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.37 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, $J$ = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.81 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (br, 1H), 6.78 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.30 (br, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.79-3.72 (m, 4H), 3.64-3.58 (m, 4H), 2.59 – 2.54 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.60 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 1.54 (s, 6H).

**实施例 9：2-(6-(6-((5-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡嗪-2-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 31)**




**第一步：2-(6-(6-((5-氯吡嗪-2-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(31b)**

将化合物 1g (150 mg)和化合物 31a (71 mg)溶解于 DMAC (5 mL)中，室温反应 1 h 后加入 $NaBH(OAc)_3$ (351 mg)，继续于室温反应 12 h。反应结束后加入乙酸乙酯稀释反应液，用 $K_2CO_3$ 水溶液洗涤有机相，有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，经 Prep-TLC 分离纯化(DCM:MeOH=15:1)得到化合物 31b (110 mg)。MS m/z (ESI)：489.2 $[M+H]^+$。

**第二步：2-(6-(6-((5-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡嗪-2-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 31)**

将化合物 31b (30 mg)和化合物 30a (106 mg)溶解于 DMF (1.5 mL)中，加入 $Cs_2CO_3$ (60 mg)，加热至 90 ℃搅拌 1 h。反应结束后冷却至室温，乙酸乙酯稀释反应液，水洗后有机相经无水可硫酸钠干燥，过滤后滤液减压浓缩，经 Prep-HPLC 分离纯化得到化合物 31 (30 mg)。MS m/z (ESI)：539.3 $[M+H]^+$。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.99 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.12 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 9.09 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.72 (dd, $J$ = 4.8, 0.8 Hz, 1H), 8.56 (d, $J$ = 1.2 Hz, 1H), 8.44 (dd, $J$ = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, $J$ = 4.0 Hz, 1H), 6.85 (br, 1H), 6.78 (d, $J$ = 9.2 Hz, 1H), 6.33 (br, 1H), 3.87-3.75 (m, 6H), 3.65-3.52 (m, 2H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.61 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H).

**分离方法：**

除实施例 6 的化合物 28 采用 Biotage MPLC 分离纯化外，其余实施例化合物的 Prep-HPLC 纯化均采用 Aglient 1260 型、Waters 2489 型或 GeLai 3500 型 HPLC 进行，柱温均为 25℃，检测波长为 214 nm、254 nm 或 280 nm，其它分离条件如下表所示：

| 实施例 | 化合物 | 分离柱型号 | 流动相及梯度 | 流速 (mL/min) |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 9 | Waters SunFire Prep $C_{18}$ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm) | A：MeCN；B：0.05%碳酸氢铵水溶液<br>梯度：0 min 40% A，60% B<br>16 min 90% A，10% B | 28.0 |

| 实施例 | 化合物 | 分离柱型号 | 流动相及梯度 | 流速 (mL/min) |
|---|---|---|---|---|
| **2** | 14 | Waters SunFire Prep $C_{18}$ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm) | A：MeCN；B：0.05%碳酸氢铵水溶液<br>梯度：0 min 30% A，70% B<br>16 min 90% A，10% B | 28.0 |
| **3** | 15 | Waters SunFire Prep $C_{18}$ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm) | A：MeCN；B：0.05%碳酸氢铵水溶液<br>梯度：0-2 min 20% A，80% B<br>16 min 80% A，20% B | 24.0 |
| **5** | 24 | Waters SunFire Prep $C_{18}$ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm) | A：MeCN；B：0.05%甲酸水溶液<br>梯度：0 min：10% A，90% B<br>16 min：60% A，40% B | 30.0 |
| **6** | 28 | C18 spherical 20-35 μm 100A，4g | A：MeCN；B：0.05%碳酸氢铵水溶液<br>梯度：0 min：0% A，100% B<br>20 min：100% A，0% B | 16.0 |
| **7** | 29 | Waters SunFire Prep $C_{18}$ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm) | A：MeCN；B：0.05%碳酸氢铵水溶液<br>梯度：0-4 min 30% A，70% B<br>24 min 90% A，10% B | 28.0 |
| **8** | 30 | Waters SunFire Prep C18 OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm) | A：MeCN；B：0.05%甲酸水溶液<br>梯度：0 min：10% A，90% B<br>16.0 min：70% A，30% B | 30.0 |
| **9** | 31 | Waters XBridge Prep C18 OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm) | A：MeCN；B：0.05%碳酸氢铵水溶液<br>梯度：0 min 30% A，70% B<br>16 min 90% A，10% B | 28.0 |

**生物学评价**

**实验例 1：RET 抑制实验**

实验方法：根据 HTRF KinEASE-TK 试剂盒(Cisbio)的说明测定本发明化合物对耐药突变型 RET 酶(RET-G810R、RET-G810S 和 RET-G810C)活性的抑制作用。将 3 个耐药突变型 RET 酶分别与不同浓度的测试化合物(化合物抑制率测试中：对于 RET-G810R 和 RET-G810C，化合物浓度为 300、1000 nM；对于 RET-G810S，化合物浓度为 30、300 nM。化合物 $IC_{50}$ 测试中：对于 RET-G810R 和 RET-G810C，化合物浓度为 1~10000 nM；对于 RET-G810S，化合物浓度为 0.1~10000 nM，均为 9 个浓度。)在室温下预孵育 30 min 后，加入底物和三磷酸腺苷(ATP)启动反应。对于 RET-G810R 和 RET-G810S，在室温下孵育 90 min；对于 RET-G810C，在室温下孵育 120 min。加入 TK 抗体-穴状物以及抗生蛋白链菌素-XL665，并于室温下孵育 60 min 后进行检测。以溶媒组(DMSO)为阴性对照，缓冲液组(不含 RET 酶)为空白对照，按照下式计算不同浓度化合物的相对抑制活性百分比(即抑制率)：

相对抑制活性百分比=1-(不同浓度化合物组-空白对照)/(阴性对照-空白对照)*100%

将不同浓度的化合物的相对抑制活性百分比相对于化合物浓度作图，按照四参数模型拟合曲线，通过下式计算 $IC_{50}$ 值：

$$y=min+(max-min)/(1+(x/IC_{50})^{(-Hillslope)})$$

其中 y 为相对抑制活性百分比，max 和 min 分别为拟合曲线的最大值与最小值，x 为化合物的对数浓度，Hillslope 为曲线斜率。

实验结果如表 1-7 所示。

**表 1.** 本发明化合物在 300 nM 浓度下对突变型 RET-G810R 酶活性的抑制率

| 化合物编号 | 对 RET-G810R 的抑制率（%） |
|---|---|
| 2 | 70.41±4.57 |

| | |
|---|---|
| 3 | 72.49±3.15 |
| 4 | 78.98±0.24 |
| 6 | 77.16±3.87 |
| 9 | 78.59±4.50 |
| 10 | 72.78±1.58 |
| 12 | 69.44±0.31 |

**表 2.** 本发明化合物对 RET-G810R 酶的抑制 $IC_{50}$ (nM)

| 化合物编号 | 对 RET-G810R 抑制 $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|
| 5 | 185.30 |
| 18 | 132.40 |

由表 1 和表 2 可以看出，本发明化合物对 RET-G810R 酶具有明显的抑制作用。

**表 3.** 本发明化合物在 300 nM 浓度下对突变型 RET-G810S 酶活性的抑制率

| 化合物编号 | RET-G810S 抑制率（%） |
|---|---|
| 4 | 98.89±0.18 |
| 5 | 97.89±0.57 |
| 6 | 83.01±1.42 |
| 7 | 91.80±0.98 |
| 8 | 83.73±3.16 |
| 9 | 97.64±0.19 |
| 10 | 88.46±2.23 |
| 11 | 90.87±1.13 |
| 12 | 99.19±0.55 |
| 13 | 97.21±1.01 |
| 14 | 92.56±0.08 |
| 15 | 97.22±0.39 |
| 16 | 85.27±0.37 |
| 17 | 90.64±0.68 |
| 19 | 80.98±7.32 |
| 20 | 96.67±0.03 |
| 25 | 97.26±0.72 |
| 26 | 97.83±0.32 |
| 28 | 90.81±1.24 |
| 29 | 93.21±0.91 |
| 30-A | 99.01±0.15 |
| 31 | 99.69±0.14 |

**表 4.** 本发明化合物对 RET-G810S 酶的抑制 $IC_{50}$ (nM)

| 化合物编号 | 对 RET-G810S 抑制 $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|
| 18 | 15.94 |
| 21 | 6.61 |
| 24 | 57.21 |
| 27 | 23.11 |

由表 3 和表 4 可以看出，本发明化合物对 RET-G810S 酶具有明显的抑制作用。

**表 5.** 本发明化合物在 300 nM 浓度下对突变型 RET-G810C 酶活性的抑制率

| 化合物编号 | RET-G810C 抑制率（%） |
|---|---|
| 12 | 69.10±5.56 |
| 19 | 82.80±3.66 |
| 20 | 86.86±1.73 |

| | |
|---|---|
| 22 | 84.26±6.82 |
| 27 | 82.66±2.47 |
| 31 | 74.13±1.28 |

**表 6.** 本发明化合物对 RET-G810C 酶的抑制 $IC_{50}$ (nM)

| 化合物编号 | 对 RET-G810C 抑制 $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|
| 18 | 36.34 |
| 21 | 172.90 |
| 30-A | 124.90 |

由表 5 和表 6 可以看出，本发明化合物对 RET-G810C 酶具有明显的抑制作用。

**表 7.** 本发明化合物对 RET 突变酶的抑制 $IC_{50}$ (nM)

| 化合物编号 | 对 RET-G810R 的抑制 $IC_{50}$ (nM) | 对 RET-G810S 的抑制 $IC_{50}$ (nM) | 对 RET-G810C 的抑制 $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|---|
| BLU-667 | 168.45±0.45 | 1.77±0.27 | 48.81±3.82 |
| LOXO-292 | 73.97±16.40 | 5.66±0.22 | 151.30±30.70 |
| 1-A | 19.62±0.67 | 2.69±0.56 | 53.16±10.67 |

由表 7 可以看出，本发明化合物 1-A 对 RET-G810R 酶、RET-G810S 酶和 RET-G810C 酶具有明显的抑制作用。

**实验例 2：化合物对 3 株 RET (G810)突变的细胞的增殖抑制作用**

实验目的：评价化合物对 3 株 BaF3 细胞系（Ba/F3 KIF5B-$RET^{G810R}$、Ba/F3 KIF5B-$RET^{G810S}$、Ba/F3 KIF5B-$RET^{G810C}$)的体外增殖抑制效果。

实验方法：分别收集对数生长期的 3 株 Ba/F3 细胞（Ba/F3 KIF5B-$RET^{G810R}$、Ba/F3 KIF5B-$RET^{G810S}$、Ba/F3 KIF5B-$RET^{G810C}$）接种至 96 孔板，2000 个/95 μl/孔。分别加入 5 μl BLU-667、Loxo-292 和化合物 1-A 溶液至 96 孔板中（终浓度：1.52~10000 nM）；另外设置阴性对照孔(不加测试化合物)和空白对照孔(不加细胞)。37℃，5% $CO_2$，培养 3 天后加 50 μl /孔 Cell Titer Glo 试剂，裂解细胞，使用酶标仪检测 Luminescence 信号值，计算抑制率%。

抑制率%=[1-（化合物组检测信号平均值-空白对照信号平均值）/（阴性对照信号平均值- 空白对照信号平均值）]*100%；使用 GraphPad Prism 6.0 中“log(agonist) vs response—variable slope(four parameters)”四参数方程对抑制率%进行拟合，计算得到 $IC_{50}$。

实验结果：见表 8；以下结果表明，化合物 1-A 对 Ba/F3 KIF5B-$RET^{G810R}$ 、Ba/F3 KIF5B-$RET^{G810S}$、Ba/F3 KIF5B-$RET^{G810C}$ 细胞的增殖抑制作用均优于 BLU-667 和 Loxo-292。

**表 8.** 化合物对 3 株细胞的增殖抑制作用 $IC_{50}$ (nM)

| 细胞 | BLU-667 | Loxo-292 | 1-A |
|---|---|---|---|
| Ba/F3 KIF5B-$RET^{G810R}$ | 181.50±80.02 | 116.30±1.15 | 26.28±5.76 |
| Ba/F3 KIF5B-$RET^{G810S}$ | 28.96±4.47 | 87.83±0.75 | 20.21±0.35 |
| Ba/F3 KIF5B-$RET^{G810C}$ | 146.40±3.40 | 477.00±4.40 | 65.30±1.00 |

**实验例 3：化合物在小鼠体内的药效测试**

实验目的：化合物在 Ba/F3 KIF5B-$RET^{G810R}$ 皮下荷瘤 BALB/c Nude 小鼠模型的体内药效研究。

药物配制：化合物 1-A、BLU-667、Loxo-292 以 0.5%甲基纤维素（MC）为溶媒配成均一混悬溶液，用于 PO（灌胃），BID 给药。

肿瘤测量：每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为：$V = 0.5 \times a \times b^2$，a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。化合物的抑瘤疗效用 TGI (%)评价。TGI (%)反映肿瘤生长抑制率。TGI (%)=[(1-(给药组给药结束时平均瘤体积-给药组开始给药时平均瘤体积))/(溶媒对照组治疗结束时平均瘤体积-溶媒对照组开始治疗时平均瘤体积)]×100%。结果见表 9 和图 1。

统计分析：统计分析基于试验结束时相对肿瘤体积运用 Prism Graphpad 8.0 软件进行分析。两组及多组间比较用 two-way ANOVA 进行分析，$p<0.05$ 认为有显著性差异。

实验结果：实验中无小鼠死亡。在 Ba/F3 KIF5B-RET$^{G810R}$ 模型上，同等 30 mg/kg 剂量下，化合物 1-A 与对照化合物 BLU-667、Loxo-292 的肿瘤生长抑制率（TGI (%)）分别为 72.37%、29.78%和 2.69%，说明化合物 1-A 的抑瘤效果优于对照化合物 BLU-667 和 Loxo-292，相对于对照化合物 BLU-667 和 Loxo-292，p 均<0.05。

**表 9**. 化合物对 Ba/F3 KIF5B-RET$^{G810R}$ 荷瘤鼠模型的疗效分析（以瘤体积计算）

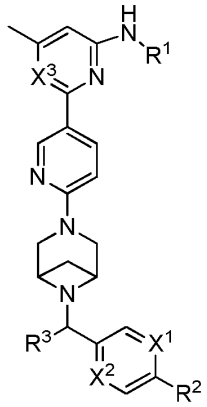
| 组别 | 数量(只) | 给药方案 | $V_{P-1}$ ($mm^3$, mean±SEM) | $V_{P12}$ ($mm^3$, mean±SEM) | TGI (%) | *p* 值(vs 溶媒组) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 7 | 溶媒组(0.5% MC), PO BID×12 | 101.26±4.78 | 743.62±91.16 | - | - |
| 2 | 7 | BLU-667, 30 mg/kg, PO, BID×12 | 101.82±5.93 | 552.89±29.7 | 29.78 | <0.05 |
| 3 | 7 | Loxo-292,30 mg/kg, PO, BID×12 | 100.47±4.52 | 725.55±54.84 | 2.69 | >0.05 |
| 4 | 7 | 1-A, 30 mg/kg, PO, BID×12 | 101.08±4.75 | 278.53±51.13 | 72.37 | <0.001 |

备注：$V_{P-1}$：给药前 1 天肿瘤体积；$V_{P12}$：给药第 12 天肿瘤体积。

上述实施例不以任何方式限定本申请的方案。除本文中描述的那些外，根据前述描述，本发明的多种修改对本领域技术人员而言会是显而易见的。这样的修改也意图落入所附权利要求书的范围内。本申请中所引用的各参考文献(包括所有专利、专利申请、期刊文章、书籍及任何其它公开)均以其整体援引加入本文。

# 权 利 要 求 书

1. 式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药在制备用于治疗或辅助治疗个体中的与 RET 耐药突变(例如选自 G810R、G810S、G810C、Y806C、Y806N 和 V738A 中的一种或多种突变)相关的疾病或病况的药物中的用途：



式I

其中：

$R^1$ 选自 4-10 元杂环基和 5-10 元杂芳基，所述杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、$NO_2$、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{1-4}$ 卤代烷基、$C_{1-4}$ 羟烷基、$C_{1-4}$ 卤代烷氧基、$C_{1-4}$ 杂烷基、$C_{3-6}$ 环烷基和 $C_{3-6}$ 环烷氧基；

$R^2$ 选自卤素、$C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 卤代烷基、$C_{1-6}$ 杂烷基、4-10 元杂环基和 5-10 元杂芳基，所述烷基、杂烷基、杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、$NO_2$、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{1-4}$ 卤代烷基、$C_{1-4}$ 羟烷基、$C_{1-4}$ 卤代烷氧基、$C_{1-4}$ 杂烷基、$C_{3-6}$ 环烷基和 $C_{3-6}$ 环烷氧基；

$R^3$ 选自 H、卤素、$C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 卤代烷基、$C_{1-4}$ 羟烷基、$C_{1-4}$ 杂烷基和 $C_{3-6}$ 环烷基；并且

$X^1$、$X^2$ 和 $X^3$ 各自独立地选自 CH 和 N。

2. 权利要求 1 的用途，其中所述与 RET 耐药突变相关的疾病或病况为耐药性疾病，优选为耐药性癌症或肿瘤或者肠易激综合征；所述癌症或肿瘤例如为晚期癌症或肿瘤或者转移性癌症或肿瘤；所述癌症或肿瘤优选为肺癌(例如非小细胞肺癌)、乳腺癌、头颈癌、直肠癌、肝癌、淋巴瘤、甲状腺癌(例如甲状腺髓样癌或乳头状甲状腺癌)、结肠癌、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、胶质瘤、脑瘤或肉瘤；

优选地，所述耐药性疾病为对塞尔帕替尼和/或普拉替尼耐药的疾病；

优选地，所述耐药性疾病为对塞尔帕替尼和/或普拉替尼耐药的非小细胞肺癌(例如 RET 融合阳性非小细胞肺癌)、甲状腺髓样癌(例如晚期或转移性甲状腺髓样癌)或甲状腺癌(例如晚期或转移性 RET 融合阳性甲状腺癌)。

3. 如权利要求 1 中所定义的式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药在制备用于调节(例如降低或抑制)与 RET 耐药突变(例如选自 G810R、G810S、G810C、Y806C、Y806N 和 V738A 中的一种或多种突变)相关的异常 RET 活性的药物中的用途。

4. 权利要求 1-3 中任一项的用途，所述 RET 耐药突变是 RET 溶剂前沿突变，例如 810 突变，优选为 G810 突变。

5. 权利要求 1-4 中任一项的用途，其中所述 RET 耐药突变为选自 G810R、G810S 和 G810C 中的一种或多种突变。

6. 权利要求 5 所述的用途，其中所述 RET 耐药突变为 G810R 突变。

7. 权利要求 5 所述的用途，其中所述 RET 耐药突变为 G810S 突变。

8. 权利要求 5 所述的用途，其中所述 RET 耐药突变为 G810C 突变。

9. 权利要求 1-8 中任一项的用途，其中 $R^1$ 为 5-10 元杂芳基，所述杂芳基任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{1-4}$ 卤代烷基、$C_{3-6}$ 环烷基和 $C_{3-6}$ 环烷氧基；

优选地，$R^1$ 为 5-6 元杂芳基，所述杂芳基任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、$C_{1-3}$ 烷基和 $C_{3-6}$ 环烷基；

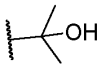
优选地，$R^1$ 为吡唑基，所述吡唑基任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、$C_{1-3}$ 烷基(例如甲基)和 $C_{3-6}$ 环烷基(例如环丙基)；

优选地，$R^1$ 为甲基取代的吡唑基(例如 5-甲基-1H-吡唑-3-基或 1-甲基-1H-吡唑-4-基)或环丙基取代的吡唑基(例如 5-环丙基-1H-吡唑-3-基)。

10. 权利要求 1-9 中任一项的用途，其中 $R^2$ 选自卤素(例如 Cl)、$C_{1-6}$ 烷基(例如甲基)和 5-6 元杂芳基，所述烷基和杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{1-4}$ 羟烷基、$C_{1-4}$ 杂烷基、$C_{3-6}$ 环烷基和 $C_{3-6}$ 环烷氧基；

优选地，$R^2$ 为 5-6 元杂芳基，所述杂芳基任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{1-4}$ 羟烷基、$C_{3-6}$ 环烷基和 $C_{3-6}$ 环烷氧基；

优选地，$R^2$ 为 5 元杂芳基，所述杂芳基任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{1-4}$ 羟烷基、$C_{3-6}$ 环烷基和 $C_{3-6}$ 环烷氧基；

优选地，$R^2$ 为吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基或噻唑基，其任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：F、Cl、甲基、

、环丙基和-O-环丙基。

11. 权利要求 1-10 中任一项的用途，其中 $R^3$ 选自 H、$C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-6}$ 环烷基；

优选地，$R^3$ 选自 H 和 $C_{1-6}$ 烷基；

优选地，$R^3$ 为 H 或甲基。

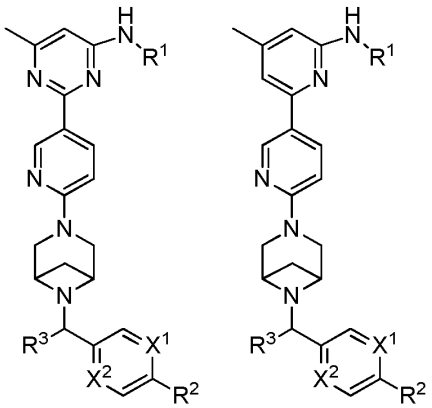
12. 权利要求 1-11 中任一项的用途，其中：

$X^1$ 为 CH 或 N；优选地，$X^1$ 为 N；

$X^2$ 为 CH 或 N；优选地，$X^2$ 为 CH；和/或

$X^3$ 为 CH 或 N；优选地，$X^3$ 为 N。

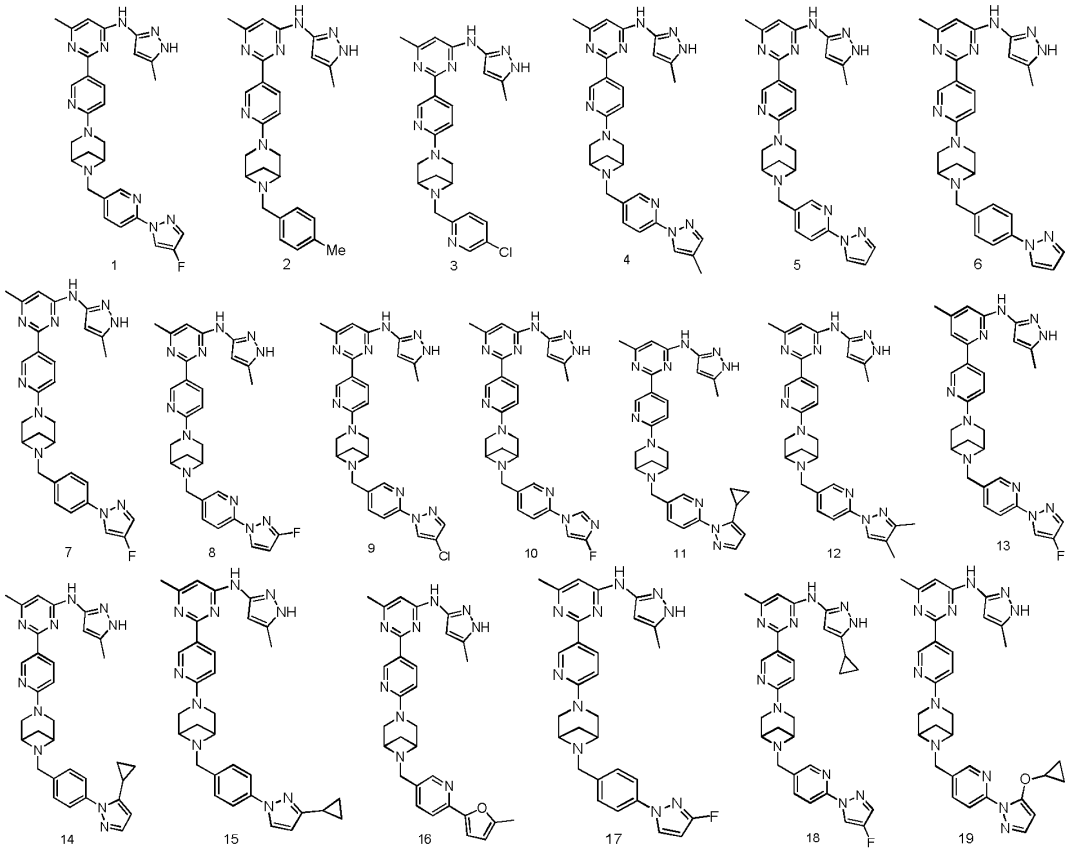
13. 权利要求 1-12 中任一项的用途，其中所述化合物具有式 I-A 或式 I-B 所示的结构：

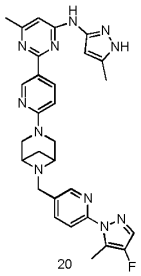


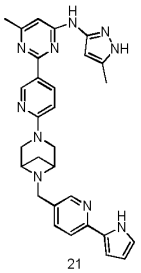
式I-A 或 式I-B

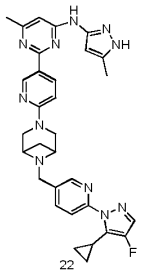
其中 $R^1$、$R^2$、$R^3$、$X^1$ 和 $X^2$ 如对于式 I 所定义。

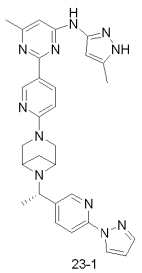
14. 权利要求 1-13 中任一项的用途，其中所述化合物选自：

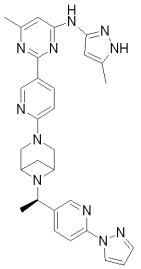


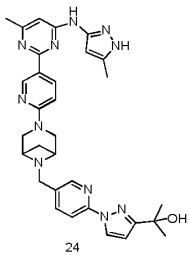

20

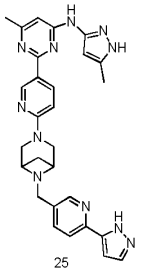

21

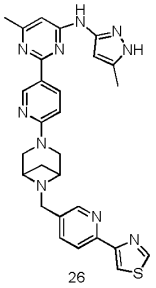

22

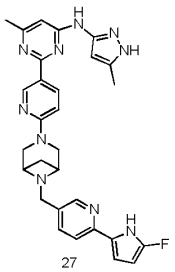

23-1

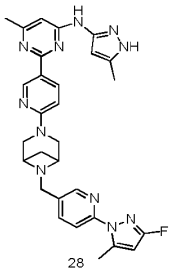

23-2

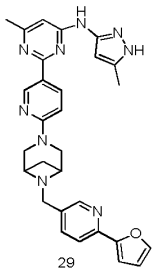

24

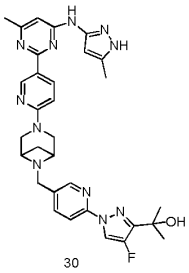

25


26

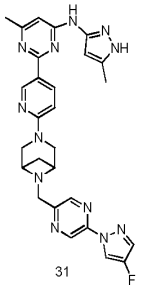

27


28


29


30

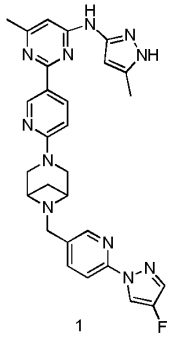
和


31

。

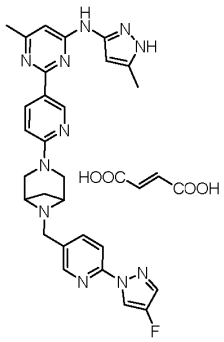
15. 权利要求 1-14 中任一项的用途，其中所述药学上可接受的盐为富马酸盐。

16. 权利要求 1-15 中任一项的用途，其中所述化合物为：


1

。

17. 权利要求 1-16 中任一项的用途，其中所述化合物的药学上可接受的盐为：


H
N
N
N
NH
N
N
HOOC
COOH
N
N
N
N
F

。