

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022 年 9 月 22 日 (22.09.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/193871 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) *A61K 31/4375* (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/075649

(22) 国际申请日: 2022 年 2 月 9 日 (09.02.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202110277549.5 2021年3月15日 (15.03.2021) CN
202110476710.1 2021年4月29日 (29.04.2021) CN

(71) 申请人: 药雅科技(上海)有限公司(YA THERAPEUTICS INC) [CN/CN]; 中国上海市嘉定区菊园新区树屏路 588 弄 37 号 2042 室, Shanghai 201808 (CN)。

(72) 发明人: 梁永宏(LIANG, Yonghong); 中国上海市嘉定区菊园新区树屏路 588 弄 37 号 2042 室, Shanghai 201808 (CN)。 许志勇(XU, Zhiyong); 中国上海市嘉定区菊园新区树屏路 588 弄 37 号 2042 室, Shanghai 201808 (CN)。

(74) 代理人: 深圳市中智立信知识产权代理有限公司(SHENZHEN ZHONGZHILIXIN INTELLECTUAL PROPERTY AGENT CO., LTD.); 中国广东省深圳市龙岗区横岗街道龙岗大道 8288 号大运软件小镇 27 栋 4 楼 412 室徐银针, Guangdong 518000 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,

PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

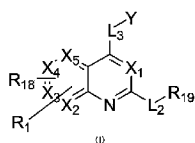
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: PREPARATION AND USE OF KRAS^{G12D} MUTANT PROTEIN INHIBITOR

(54) 发明名称: KRAS^{G12D}突变蛋白抑制剂的制备及其应用



(57) Abstract: The present invention relates to a KRAS^{G12D} inhibitor and the use thereof, and in particular, provided is a compound as shown in a formula (I), wherein each substituent in the formula is defined in the description. Furthermore, the present invention also relates to a composition of the inhibitor and the use thereof. The compound of the present invention has good tumor growth inhibiting activity and good safety.

(57) 摘要: 本发明涉及KRAS^{G12D}抑制剂及其用途, 具体地, 本发明提供一种式(I)所示化合物, 式中各取代基的定义如说明书中所述。此外还涉及该抑制剂的组合物及其应用。本发明化合物具有良好的抑制肿瘤增长的活性。并具有良好的安全性。



WO 2022/193871 A1

KRAS^{G12D} 突变蛋白抑制剂的制备及其应用

相关申请的交叉引用

本申请要求申请日为 2021 年 3 月 15 日的中国专利申请 CN2021102775495、申请日为 2021 年 4 月 29 日的中国专利申请 CN2021104767101 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明属于药物合成领域，具体涉及一种新型 KRAS^{G12D} 抑制剂及其制备方法与用途。

背景技术

本发明通常涉及新的化合物及其制备方法以及作为 KRAS^{G12D} 抑制剂(例如用于治疗癌症)的用途。

RAS 代表一组紧密相关的 189 个氨基酸(分子量 21kDa)的单体球状蛋白,其与质膜相关,并结合 GDP 或 GTP。RAS 作为分子开关。当 RAS 含有结合的 GDP 时,它处于静止或关闭状态,并且处于“非活动状态”。响应细胞暴露于某些促进生长刺激时,RAS 被诱导将其结合的 GDP 转换成 GTP。与 GTP 结合后,RAS 被“打开”,并且能够与其它蛋白(其“下游目标”)相互作用和激活其它蛋白。RAS 蛋白本身具有非常低的内在能力,无法将 GTP 水解回 GDP,从而使其自身处于关闭状态。关闭 RAS 需要称为 GTPase 激活蛋白(GAPs)的外在蛋白,该蛋白与 RAS 相互作用并大大加快 GTP 向 GDP 的转化。RAS 中影响其与 GAP 相互作用或将 GTP 转换回 GDP 的能力的任何突变都将导致蛋白质的活化时间延长,从而导致细胞信号延长,使其继续生长和分裂。因为这些信号导致细胞生长和分裂,所以过度活跃的 RAS 信号可能最终导致癌症。

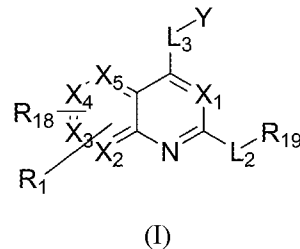
在结构上,RAS 蛋白包含一个 G 结构域,该结构域负责 RAS 的酶促活性-鸟嘌呤核苷酸结合和水解(GTPase 反应)。它还包含一个称为 CAAX 盒的 C 末端延伸,可进行翻译后修饰,并负责将蛋白质靶向膜。G 结构域的大小约为 21-25kDa,它包含一个磷酸盐结合环(P-环)。P-环为核苷酸在蛋白质中结合的口袋,这是具有保守氨基酸残基((甘氨酸 12、苏氨酸 26 和赖氨酸 16))的结构域的刚性部分,对于核苷酸结合和水解至关重要。G 域还包含所谓的 Switch I(残基 30-40)和 Switch II(残基 60-76)区域,这两个区域都是蛋白质的动态部分,由于它们在能够在静止和负载状态间转换,其通常被称为“弹簧负载”机制。关键相互作用是苏氨酸 35 和甘氨酸 60 形成的氢键,具有 GTP 的 Y-磷酸酯,其分别使 Switch1 和 Switch2 区域保持其活性构象。GTP 水解并释放出磷酸盐后,这两个松弛为非活性的 GDP 构象。

RAS 亚家族最著名的成员是 HRAS, KRAS 和 NRAS, 主要是因为它们与多种类型的癌症有关。RAS 的三个主要同工型(HRAS, NRAS 或 KRAS)基因中的任何一种突变都是人类肿瘤发生中最常见。发现人类肿瘤中约有 30%携带 RAS 基因突变。值得注意的是, KRAS 突变在 25-30%的肿瘤中检测到。相比之下, 在 NRAS 和 HRAS 家族成员中发生的致癌突变率要低得多(分别为 8%和 3%)。在 P 环的残基 G12 和 G13 以及残基 Q61 处发现了最常见的 KRAS 突变。G12C 和 G12D 是 KRAS 基因的频繁突变(甘氨酸 12 突变为半胱氨酸, 甘氨酸 12 突变为天冬氨酸)。

作为前沿靶点, KRAS^{G12C} 和 KRAS^{G12D} 突变蛋白受到了广泛关注。其中, KRAS^{G12C} 抑制剂有许多正在临床中, 如: 安进公司的 AMG-510(WO2018217651A1)和 Mirati 制药公司的 MRTX-849(WO2019099524A1)。但是, KRAS^{G12D} 突变蛋白目前也尚无对应的靶向药物。最近, Mirati 制药公司开发的候选 KRAS^{G12D} 抑制剂 MRTX-1133(WO2021041671A1)正处于临床前阶段。本发明满足此需要并提供其他相关优势。

发明内容

一种具有通式(I)所示的化合物、其立体异构体、可药用的盐、多晶型物或异构体, 其中通式(I)所示的化合物结构如下:



其中,

每个 L₁ 在每次出现时独立地选自键、-C₁₋₄ 烷基-、-CR₈R₉-、-C₁₋₂ 烷基(R₈)(OH)-、-C(O)-、-CR₈R₉O-、-OCR₈R₉-、-SCR₈R₉-、-CR₈R₉S-、-NR₈-、-NR₈C(O)-、-C(O)NR₈-、-NR₈C(O)NR₉-、-CF₂-、-O-、-S-、-S(O)_m-、-NR₈S(O)_m-、-S(O)_mNR₈-;

每个 R₁ 在每次出现时独立地选自苯基、萘基、5 元杂芳基、6 元杂芳基、7 元杂芳基、8 元杂芳基、9 元杂芳基或 10 元杂芳基, 每个杂芳基在每次出现时独立地包含 1、2、3 或 4 个选自 N、O、或 S 的杂原子; 每个 R₁ 在每次出现时独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R₂₀ 取代或不取代;

每个 R₂₀ 在每次出现时独立地选自氘、卤素、氧代、-C₁₋₆ 烷基、-C₂₋₆ 烯基、-C₂-炔基、-C₁₋₆ 亚烷基-(卤素)₁₋₃、C₁₋₆ 杂烷基、-CN、-OR₆、-C₁₋₆ 亚烷基-(OR₆)₁₋₃、-O-C₁₋₆ 亚烷基-(卤素)₁₋₃、

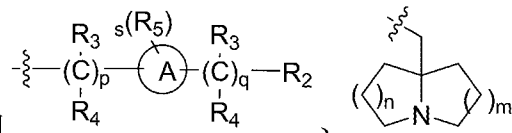
-SR₆、-S-C₁₋₆ 亚烷基-(卤素)₁₋₃、-NR₆R₇、-C₁₋₆ 亚烷基-NR₆R₇、-C(=O)R₆、-C(=O)OR₆、-OC(=O)R₆、-C(=O)NR₆R₇、-NR₆C(=O)R₇、-S(O)₂NR₆R₇ 或 -C₃₋₆ 碳环基；每个 R₂₀ 独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个选自氘、卤素、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、氧代、-OR₆、-NR₆R₇、-CN、-C(=O)R₆、-C(=O)OR₆、-OC(=O)R₆、-C(=O)NR₆R₇、-NR₆C(=O)R₇ 或 -S(O)₂NR₆R₇ 的取代基取代或不取代；

每个 X₁、X₂、X₃、X₄、X₅ 在每次出现时独立地选自 N，CR₂₁；

每个 R₂₁ 独立地选自 H、D、氰基、卤素、C₁₋₆ 烷基、COOH、NHCOH、CONH₂、OH 或 -NH₂；

每个 R₁₈ 独立地选自 H、D、氰基、卤素、C₁₋₆ 烷基、COOH、NHCOH、CONH₂、OH 或 -NH₂；

每个 L₂ 在每次出现时独立地选自键、OC₀₋₆ 烷基、NHC₀₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基、COC₀₋₆ 烷基或 SC₀₋₆ 烷基；



每个 R₁₉ 独立地选自 -C₂-炔基、-C₁₋₆ 亚烷基-(卤素)₁₋₃、C₁₋₆ 杂烷基、-CN、-OR₆、-C₁₋₆ 亚烷基-(OR₆)₁₋₃、-O-C₁₋₆ 亚烷基-(卤素)₁₋₃、-SR₆、-S-C₁₋₆ 亚烷基-(卤素)₁₋₃、-NR₆R₇、-C₁₋₆ 亚烷基-NR₆R₇、-C(=O)R₆、-C(=O)OR₆、-OC(=O)R₆、-C(=O)NR₆R₇、-NR₆C(=O)R₇、-S(O)₂NR₆R₇、-C₃₋₆ 碳环基、3-8 元杂环；3-8 元杂环在每次出现时独立地包含 1、2、3 或 4 个选自 N、O、或 S 的杂原子；每个 R₁₉ 独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个选自氘、卤素、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、氧代、-OR₆、-NR₆R₇、-CN、-C(=O)R₆、-C(=O)OR₆、-OC(=O)R₆、-C(=O)NR₆R₇、-NR₆C(=O)R₇ 或 -S(O)₂NR₆R₇ 的取代基取代或不取代；

每个环 A 是 C₃₋₁₀ 碳环，所述的  和  可以连接在所述环 A 的相同的碳原子上或不同的原子上；

每个 R₂ 是 -OR₆、-NR₆R₇、-SR₆、-S(=O)R₆、-S(=O)₂R₆、5-10 元杂芳基或 3-10 元杂环基，每个杂环基和杂芳基在每次出现时独立地包含 1、2、3 或 4 个选自 N、O、S、S=O 或 S(=O)₂ 的杂原子，每个 R₂ 在每次出现时独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R₂₂ 取代或不取代；

每个 R₃ 和 R₄ 在每次出现时独立地选自氘、氢、卤素、-C₁₋₆ 烷基、-C₂₋₆ 烯基、-C₂₋₆ 炔基、氧代、-OR₆、-NR₆R₇、-CN、-C(=O)R₆、-C(=O)OR₆、-OC(=O)R₆、-C(=O)NR₆R₇、-NR₆C(=O)R₇

或-S(O)₂NR₆R₇或-C₃₋₁₀碳环基、每个杂环基和杂芳基在每次出现时独立地包含 1、2、3 或 4 个选自 N、O、S、S=O 或 S(=O)₂ 的杂原子；每个 R₃ 和 R₄ 在每次出现时独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个选自氘、卤素、氧代、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基、氧代、-OR₆、-NR₆R₇、-CN、-C(=O)R₆、-C(=O)OR₆、-OC(=O)R₆、-C(=O)NR₆R₇、-NR₆C(=O)R₇ 或-S(O)₂NR₆R₇ 的取代基取代或不取代；

每个 R₅ 在每次出现时独立地选自氘、卤素、氧代、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆亚烷基-(卤素)₁₋₃、C₁₋₆杂烷基、-CN、-OR₆、-C₁₋₆亚烷基-(OR₆)₁₋₃、-O-C₁₋₆亚烷基-(卤素)₁₋₃、-SR₆、-S-C₁₋₆亚烷基-(卤素)₁₋₃、-NR₆R₇、-C₁₋₆亚烷基-NR₆R₇、-C(=O)R₆、-C(=O)OR₆、-OC(=O)R₆、-C(=O)NR₆R₇、-NR₆C(=O)R₇、-S(O)₂NR₆R₇ 或-C₃₋₆碳环基，每个杂环基和杂芳基在每次出现时独立地包含 1、2、3 或 4 个选自 N、O、S、S=O 或 S(=O)₂ 的杂原子；每个 R₃ 和 R₄ 在每次出现时独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个选自氘、卤素、氧代、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基、氧代、-OR₆、-NR₆R₇、-CN、-C(=O)R₆、-C(=O)OR₆、-OC(=O)R₆、-C(=O)NR₆R₇、-NR₆C(=O)R₇ 或-S(O)₂NR₆R₇ 的取代基取代或不取代；

每个 R₆ 和 R₇ 在每次出现时独立地选自氢或-C₁₋₆烷基，每个 R₆ 和 R₇ 独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R₂₂ 取代或不取代；或 R₆ 和 R₇ 与它们共同连接的 N 原子一起形成 3-10 元杂环，所述的 3-10 元杂环可进一步包含 1、2、3 或 4 个选自 N、O、S、S(=O) 或 S(=O)₂ 的杂原子，且所述的 3-10 元杂环独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R₂₂ 取代或不取代；

每个 R₂₂ 在每次出现时独立地选自氘、卤素、氧代、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆亚烷基-(卤素)₁₋₃、C₁₋₆杂烷基、-CN、-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆亚烷基-(O-C₁₋₆烷基)₁₋₃、-O-C₁₋₆亚烷基-(卤素)₁₋₃、-S-C₁₋₆烷基、-S-C₁₋₆亚烷基-(卤素)₁₋₃、-N-C₁₋₆烷基-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆亚烷基-NC₁₋₆烷基 C₁₋₆烷基、-C(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-OC(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)NC₁₋₆烷基 C₁₋₆烷基、-NC₁₋₆烷基 C(=O)C₁₋₆烷基、-S(O)₂NC₁₋₆烷基 C₁₋₆烷基或-C₃₋₆碳环基；

s 选自 0、1、2、3、4、5 或 6；

p 选自 0、1、2、3、4、5 或 6；

q 选自 0、1、2、3、4、5 或 6；

m 选自 1、2、3；

n 选自 1、2、3

Y 不存在或选 3-8 元环烷基、3-8 元杂环烷基、5-12 元稠烷基、5-12 元稠杂环基、5-12 元螺环基、5-12 元螺杂环基、芳香基或者杂芳香基，每个杂环烷基、稠杂环基、螺杂环基、杂芳香基在每次出现时独立地包含 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子，其中所述环烷

基、杂环烷基、螺环基、稠环基、稠杂环基、螺杂环基、芳香基或者杂芳香基任选被一个或多个 G^1 所取代；

G^1 和 G^2 各自独立选自氘、氰基，卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳香基、 $-OR_8$ 、 $-OC(O)NR_8R_9$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-C(O)R_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NR_8C(O)NR_9R_{10}$ 、 $-S(O)_iR_8$ 或 $-NR_8S(O)_iR_9$ ，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳香基、杂芳香基任选被 1 个或多个氘、氰基，卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳香基、 $-OR_{11}$ 、 $-OC(O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-C(O)OR_{11}$ 、 $-C(O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{11}C(O)R_{12}$ 、 $-NR_{11}C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-S(O)_iR_{11}$ 或 $-NR_{11}S(O)_iR_{12}$ 的取代基所取代；

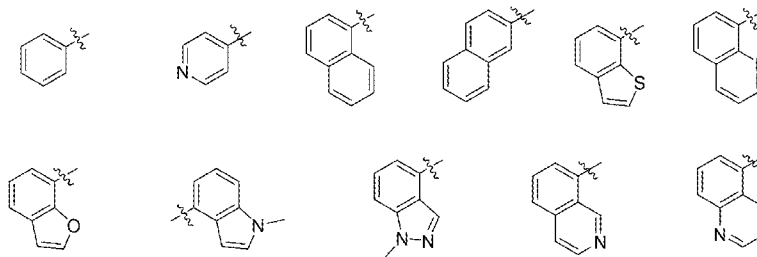
R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 各自独立选自氢、氘、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元单环杂环基、单环杂芳香基或者苯基；

且 i 为 1 或 2。

在一些实施方式中，每个 R_1 在每次出现时独立地选自苯基、萘基、5 元杂芳基、6 元杂芳基、7 元杂芳基、8 元杂芳基、9 元杂芳基或 10 元杂芳基，每个杂芳基在每次出现时独立地包含 1、2、3 或 4 个选自 N、O、或 S 的杂原子；每个 R_1 在每次出现时独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R_{20} 取代或不取代；

在一些实施方式中，每个 R_1 在每次出现时独立地选自苯基、萘基、吡啶基、咪唑基、吡唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基，每个 R_1 在每次出现时独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R_{12} 取代或不被取代；每个 R_1 在每次出现时独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R_{20} 取代或不取代；

在一些实施方式中，每个 R_1 选自：



在一些实施方式中，每个 R_1 在每次出现时独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R_{20} 取代或不取代；

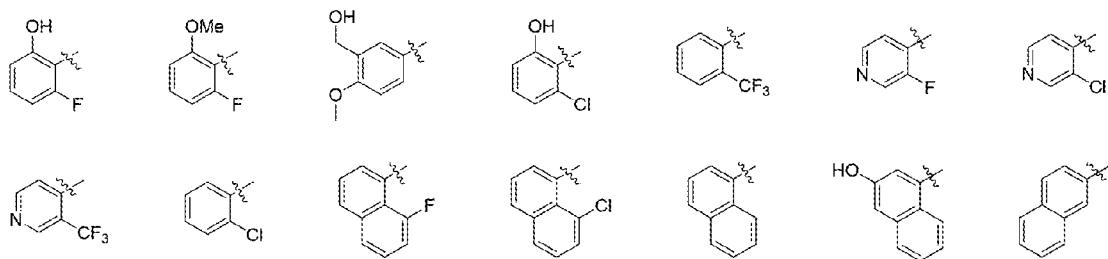
在一些实施方式中，每个 R_{20} 在每次出现时独立地选自氘、卤素、氧代、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-(卤素)₁₋₃、 C_{1-6} 杂烷基、 $-CN$ 、 $-OR_6$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-(OR_6)₁₋₃、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基-(卤素)₁₋₃、

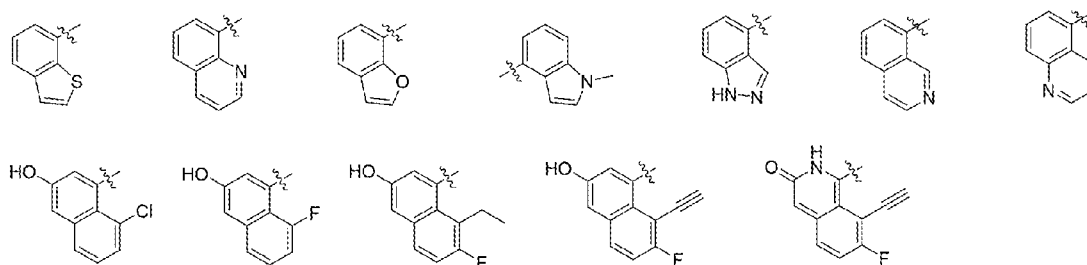
-SR₆、-S-C₁₋₆ 亚烷基-(卤素)₁₋₃、-NR₆R₇、-C₁₋₆ 亚烷基-NR₆R₇、-C(=O)R₆、-C(=O)OR₆、-OC(=O)R₆、-C(=O)NR₆R₇、-NR₆C(=O)R₇、-S(O)₂NR₆R₇ 或-C₃₋₆ 碳环基；每个 R₁₂ 独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个选自氘、卤素、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、氧代、-OR₆、-NR₆R₇、-CN、-C(=O)R₆、-C(=O)OR₆、-OC(=O)R₆、-C(=O)NR₆R₇、-NR₆C(=O)R₇ 或-S(O)₂NR₆R₇ 的取代基取代或不取代；

在一些实施方式中，每个 R₂₀ 中的 R₆ 和 R₇ 在每次出现时独立地选自氢、氘或-C₁₋₃ 烷基；

在一些实施方式中，每个 R₂₀ 在每次出现时独立地选自-氘、-F、-Cl、-Br、氧代、甲基、乙基、丙基、异丙基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CH₂F₂、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂CH₂OCH₃、-CN、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OOOF、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CH₂CH₂F、-OCH₂CH₂CHF₂、-OCH₂CH₂CF₃、-SH、-SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH(CH₃)₂、-SOF、-SCHF₂、-SCF₃、-SCH₂CH₂F、-SCH₂CH₂F₂、-SCH₂CF₃、-SCH₂CH₂CH₂F、-SCH₂CH₂CHF₂、-SCH₂CH₂CF₃、-NH₂、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(O)CH₂CH₂CH₃、-N(CH₃)CH(CH₃)₂、-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂CH₂NH₂、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OCH₂CH₃、-C(=O)OCH₂CH₂CH₃、-OC(=O)CH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(CH₃)、-C(=O)N(CH₃)₂、-NHC(=O)CH₃、-N(CH₃)C(=O)CH₃、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH(CH₃)、-S(O)₂N(CH₃)₂、3 元碳环基、4 元碳环基、5 元碳环基或 6 元碳环基；每个 R₂₀ 独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个选自-氘、-F、-Cl、-Br、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、氧代、-OH、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-CN、-C(=O)CH₃、-C(=O)OO、-OC(=O)O、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(CH₃)、-C(=O)N(CH₃)₂、-NHC(=O)CH₃、-N(CH₃)C(=O)CH₃、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH(CH₃)或-S(O)₂N(CH₃)₂ 的取代基取代或不取代；

在一些实施方式中，每个 R₁ 选自：



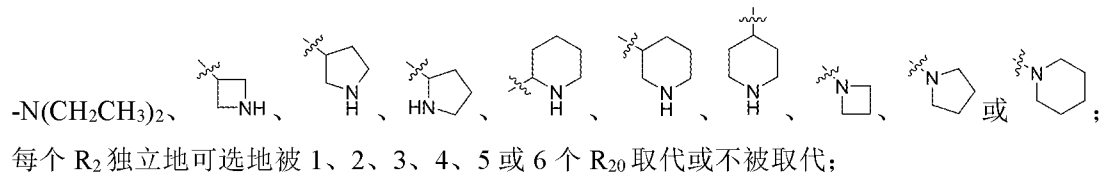


在一些实施方式中，每个环 A 是不存在，3 元碳环、4 元碳环、5 元碳环或 6 元碳环，

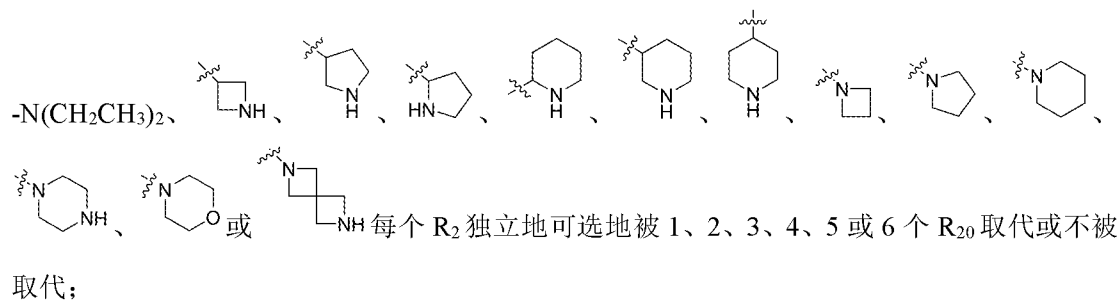
且所述的 $\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ \sim(C)_p\sim \\ | \\ R_4 \end{array}$ 和 $\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ \sim(C)_q-R_2 \\ | \\ R_4 \end{array}$ 可以连接在所述环 A 的相同的碳原子上或不同的原子上;每个 R_2 在每次出现时独立地选自 $-NR_6R_7$ 或 3-6 元杂环基, 每个杂环基在每次出现时独立地包含 1 个选自 N 的杂原子, 每个 R_2 在每次出现时独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R_{20} 取代或不被取代;

在一些实施方式中，每个 R_2 中的 R_6 和 R_7 在每次出现时独立地选自氢、氘、甲基、乙基、丙基或异丙基；或 R_2 中的 R_6 和 R_7 与它们共同连接的 N 原子一起形成 3-6 元杂环，所述的 3-6 元杂环可进一步包含 1 选自 N 的杂原子，且所述的 3-6 元杂环独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R_{20} 取代或不被取代；

在一些实施方式中,每个 R_2 在每次出现时独立地选自 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、



在一些实施方式中, 每个 R_2 在每次出现时独立地选自 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、



在一些实施方式中，每个 R_{20} 在每次出现时独立地选自氘、卤素、氧代、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基、(卤素) $_{1-3}$ 、 C_{1-6} 杂烷基、 $-CN$ 、 $-OR_6$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基、 $(OR_6)_{1-3}$ 、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基、(卤素) $_{1-3}$ 、 $-SR_6$ 、 $-S-C_{1-6}$ 亚烷基、(卤素) $_{1-3}$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(=O)R_6$ 、 $-C(=O)OR_6$ 、 $-OC(=O)R_6$ 、 $-C(=O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(=O)R_7$ 、 $-S(O)_2NR_6R_7$ 或 $-C_{3-6}$ 碳环基；每个 R_{12} 独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个选自氘、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、氧代、 $-OR_6$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_6$ 、

-C(=O)OR₆、-OC(=O)R₆、-C(=O)NR₆R₇、-NR₆C(=O)R₇或-S(O)₂NR₆R₇的取代基取代或不取代；

在一些实施方式中，每个 R₂₀ 在每次出现时独立地选自-氘、-F、-Cl、-Br、氧代、甲基、乙基、丙基、异丙基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CH₂F₂、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂CH₂OCH₃、-CN、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OOOF、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CH₂CH₂F、-OCH₂CH₂CHF₂、-OCH₂CH₂CF₃、-SH、-SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH(CH₃)₂、-SOF、-SCHF₂、-SCF₃、-SCH₂CH₂F、-SCH₂CH₂F₂、-SCH₂CF₃、-SCH₂CH₂CH₂F、-SCH₂CH₂CHF₂、-SCH₂CH₂CF₃、-NH₂、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(O)CH₂CH₂CH₃、-N(CH₃)CH(CH₃)₂、-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂CH₂NH₂、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OCH₂CH₃、-C(=O)OCH₂CH₂CH₃、-OC(=O)CH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(CH₃)、-C(=O)N(CH₃)₂、-NHC(=O)CH₃、-N(CH₃)C(=O)CH₃、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH(CH₃)、-S(O)₂N(CH₃)₂、3 元碳环基、4 元碳环基、5 元碳环基或 6 元碳环基；每个 R₂₀ 独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个选自-氘、-F、-Cl、-Br、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、氧代、-OH、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-CN、-C(=O)CH₃、-C(=O)OO、-OC(=O)O、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(CH₃)、-C(=O)N(CH₃)₂、-NHC(=O)CH₃、-N(CH₃)C(=O)CH₃、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH(CH₃)或-S(O)₂N(CH₃)₂的取代基取代或不取代；

在一些实施方式中，每个 R₃ 和 R₄ 在每次出现时独立地选自氘、氢、卤素、-C₁₋₆ 烷基、-C₂₋₆ 烯基、-C₂₋₆ 炔基、氧代、-OR₆、-NR₆R₇、-CN、-C(=O)R₆、-C(=O)OR₆、-OC(=O)R₆、-C(=O)NR₆R₇、-NR₆C(=O)R₇或-S(O)₂NR₆R₇或-C₃₋₁₀ 碳环基、每个杂环基和杂芳基在每次出现时独立地包含 1、2、3 或 4 个选自 N、O、S、S=O 或 S(=O)₂ 的杂原子；每个 R₃ 和 R₄ 在每次出现时独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个选自氘、卤素、氧代、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、氧代、-OR₆、-NR₆R₇、-CN、-C(=O)R₆、-C(=O)OR₆、-OC(=O)R₆、-C(=O)NR₆R₇、-NR₆C(=O)R₇或-S(O)₂NR₆R₇的取代基取代或不取代；

在一些实施方式中，每个 R₃ 和 R₄ 中的 R₆ 和 R₇ 在每次出现时独立地选自氢、氘或-C₁₋₃ 烷基；

在一些实施方式中，每个 R₃ 和 R₄ 在每次出现时独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、甲基、乙基、丙基、异丙基、乙烯基、丙烯基、异丙烯基、乙炔基、丙炔基、氧代、-OH、-OCH₃、

-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₂CH₃、-N(CH₃)CH(CH₃)₂、-CN、-C(=O)CH₃、-C(=O)OCH₃、-OC(=O)CH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(CH₃)、-C(=O)N(CH₃)₂、-NHC(=O)CH₃、-N(CH₃)C(=O)CH₃、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH(CH₃)、-S(O)₂N(CH₃)₂、3 元碳环基、4 元碳环基、5 元碳环基或 6 元碳环基；每个 R₅ 或 R₆ 独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个选自 -F、-Cl、-Br、氧代、甲基、乙基、丙基、异丙基、-OH、OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-NH₂、-N(CH₃)₂、-CN、-C(=O)CH₃、-OC(=O)CH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(CH₃)、-C(=O)N(CH₃)₂、-NHC(=O)CH₃、-N(CH₃)C(=O)CH₃、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH(CH₃)、-S(O)₂N(CH₃)₂ 的取代基取代或不取代。

在一些实施方式中，每个 R₅ 在每次出现时独立地选自氘、-F、-Cl、-Br、-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 亚烷基-(卤素)₁₋₃、C₁₋₃ 杂烷基、-C₂₋₃ 烯基、-C₂₋₃ 炔基、-CN、-OR₆、-C₁₋₆ 亚烷基-(OR₆)₁₋₃、-O-C₁₋₆ 亚烷基-(卤素)₁₋₃、-SR₆、-S-C₁₋₆ 亚烷基-(卤素)₁₋₃、-NR₆R₇、-C₁₋₆ 亚烷基-NR₆R₇、-C(=O)R₆、-C(=O)OR₆、-OC(=O)R₆、-C(=O)NR₆R₇、-NR₆C(=O)R₇、-S(O)₂NR₆R₇ 或 -C₃₋₆ 碳环基，每个杂环基和杂芳基在每次出现时独立地包含 1、2、3 或 4 个选自 N、O、S、S=O 或 S(=O)₂ 的杂原子；每个 R₃ 和 R₄ 在每次出现时独立地可选地被 1、2、3 或 4、5 或 6 个选自氘、-F、-Cl、-Br、氧代、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、氧代、-OR₆、-NR₆R₇、-CN、-C(=O)R₆、-C(=O)OR₆、-OC(=O)R₆、-C(=O)NR₆R₇、-NR₆C(=O)R₇ 或 -S(O)₂NR₆R₇ 的取代基取代或不取代；

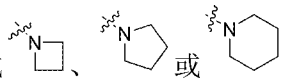
在一些实施方式中，每个 R₅ 中的 R₆ 和 R₇ 在每次出现时独立地选自氢、氘或 -C₁₋₃ 烷基，或

R₅ 中的 R₆ 和 R₇ 与它们共同连接的 N 原子一起形成 3-6 元杂环，所述的 3-6 元杂环可进一步包含 1 选自 N 的杂原子，且所述的 3-6 元杂环独立地可选地被 1、2、3、4 选自 N、O 或 S 的杂原子；

在一些实施方式中，每个 R₅ 在每次出现时独立地选自氘、-F、-Cl、-Br、甲基、乙基、丙基、异丙基、乙烯基、丙烯基、异丙烯基、乙炔基、丙炔基、-亚甲基-(卤素)₁₋₃、-亚乙基-(卤素)₁₋₃、-亚丙基-(卤素)₁₋₃、杂甲基、杂乙基、杂丙基、乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基、氧代、-OR₆、-亚甲基-(OR₆)₁₋₃、-亚乙基-(OR₆)₁₋₃、-亚丙基-(OR₆)₁₋₃、-O-亚甲基-(卤素)₁₋₃、-O-亚乙基-(卤素)₁₋₃、-O-亚丙基-(卤素)₁₋₃、-NR₆R₇、-亚甲基-NR₆R₇、-亚乙基-NR₆R₇、-亚丙基-NR₆R₇、-CN、-C(=O)R₆、-C(=O)OR₆、-OC(=O)R₆、-C(=O)NR₆R₇、-NR₆C(=O)R₇、-S(O)₂NR₆R₇、苯基、萘基、5 元杂芳基、6 元杂芳基、7 元杂芳基、6 元杂芳基、8 元杂芳基、10 元杂芳基、3 元杂环基、4 元杂环基、5 元杂环基、6 元杂环基、3 元碳环基、4 元碳

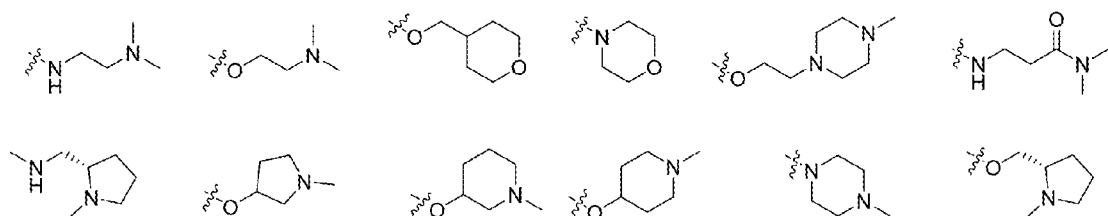
环基、5元碳环基或6元碳环基，每个杂环基和杂芳基在每次出现时独立地包含1、2、3或4个选自N、O或S的杂原子；每个R₇在每次出现时独立地可选地被1、2、3、4、5或6个选自-F、-Cl、-Br、氧代、甲基、乙基、丙基、异丙基、-OR₆、-NR₆R₇、-CN、-C(=O)R₆、-C(=O)OR₆、-OC(=O)R₆、-C(=O)NR₆R₇、-NR₆C(=O)R₆、或-S(O)₂NR₆R₇的取代基取代；

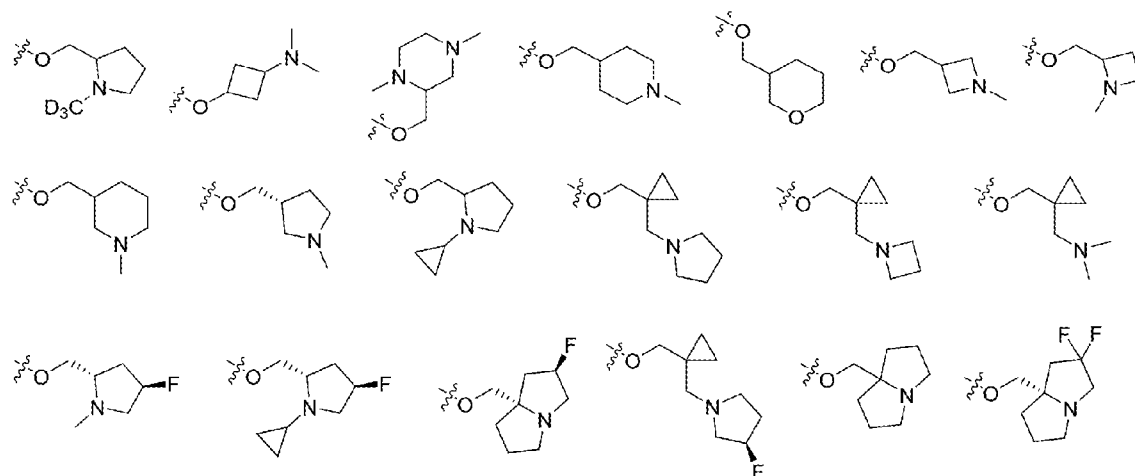
在一些实施方式中，每个R₅中的R₆和R₇在每次出现时独立地选自氢、氘、甲基、乙基、丙基、异丙基；或

每个R₅中的R₆和R₇与它们共同连接的N原子一起形成  ；

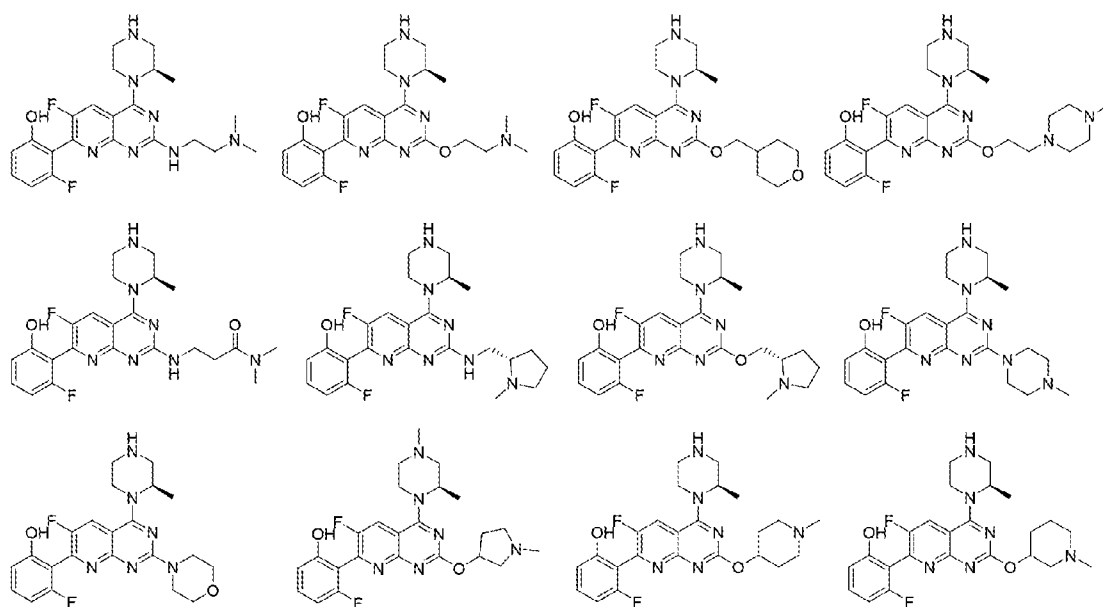
在一些实施方式中，每个R₅在每次出现时独立地选自氘、-F、-Cl、-Br、甲基、乙基、丙基、异丙基、，-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CH₂F₂、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂CH₂OCH₃、-CN、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OOOF、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CH₂CH₂F、-OCH₂CH₂CHF₂、-OCH₂CH₂CF₃、-SH、-SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH(CH₃)₂、-SOF、-SCHF₂、-SCF₃、-SCH₂CH₂F、-SCH₂CH₂F₂、-SCH₂CF₃、-SCH₂CH₂CH₂F、-SCH₂CH₂CHF₂、-SCH₂CH₂CF₃、-NH₂、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(O)CH₂CH₂CH₃、-N(CH₃)CH(CH₃)₂、-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂CH₂NH₂、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OCH₂CH₃、-C(=O)OCH₂CH₂CH₃、-OC(=O)CH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(CH₃)、-C(=O)N(CH₃)₂、-NHC(=O)CH₃、-N(CH₃)C(=O)CH₃、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH(CH₃)、-S(O)₂N(CH₃)₂、3元碳环基、4元碳环基、5元碳环基或6元碳环基；每个R₂₀独立地可选地被1、2、3、4、5或6个选自-氘、-F、-Cl、-Br、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、氧代、-OH、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-CN、-C(=O)CH₃、-C(=O)OO、-OC(=O)O、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(CH₃)、-C(=O)N(CH₃)₂、-NHC(=O)CH₃、-N(CH₃)C(=O)CH₃、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH(CH₃)或-S(O)₂N(CH₃)₂的取代基取代或不取代；

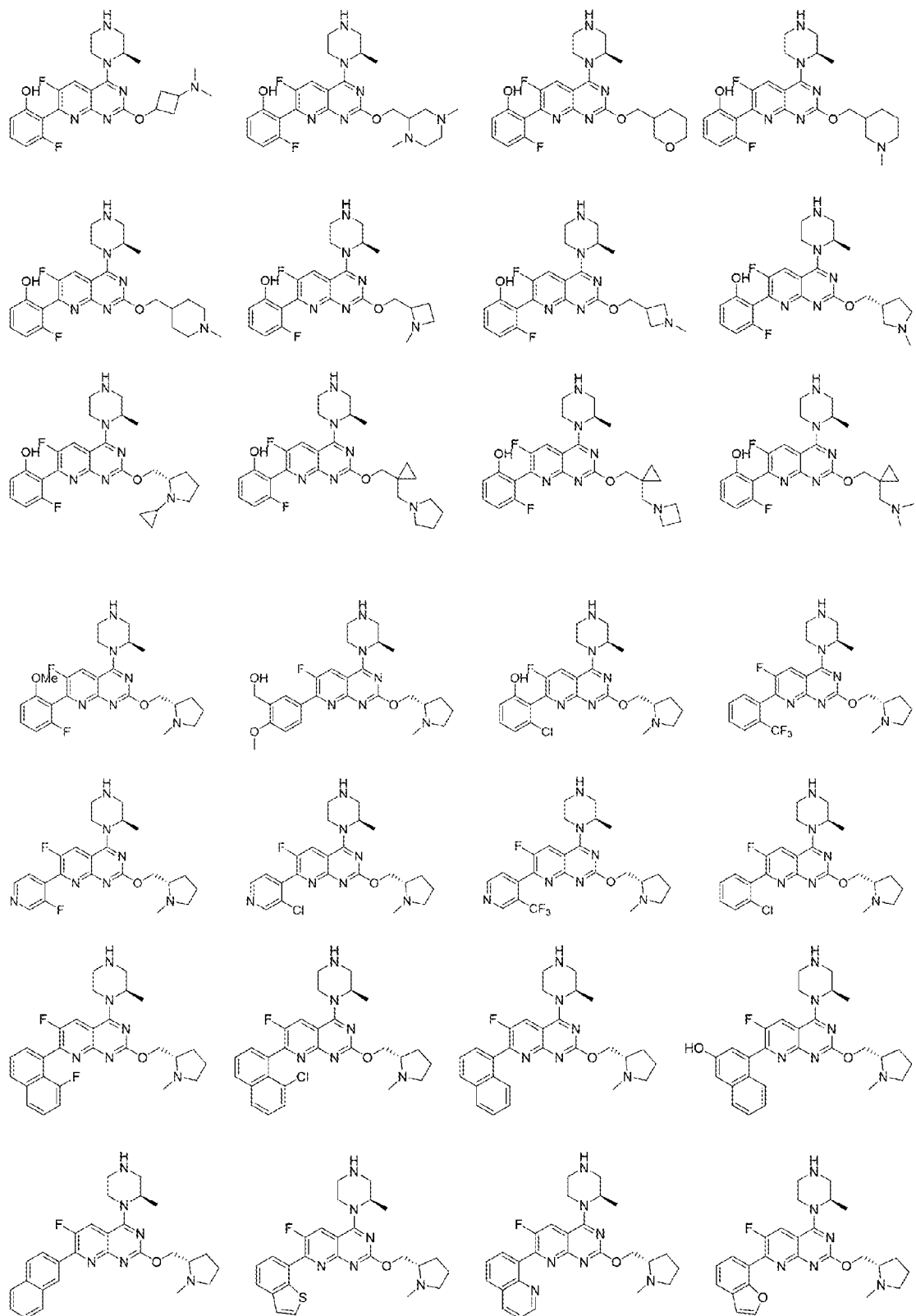
在一些实施方式中，L₁-R₁₉选自如下结构：

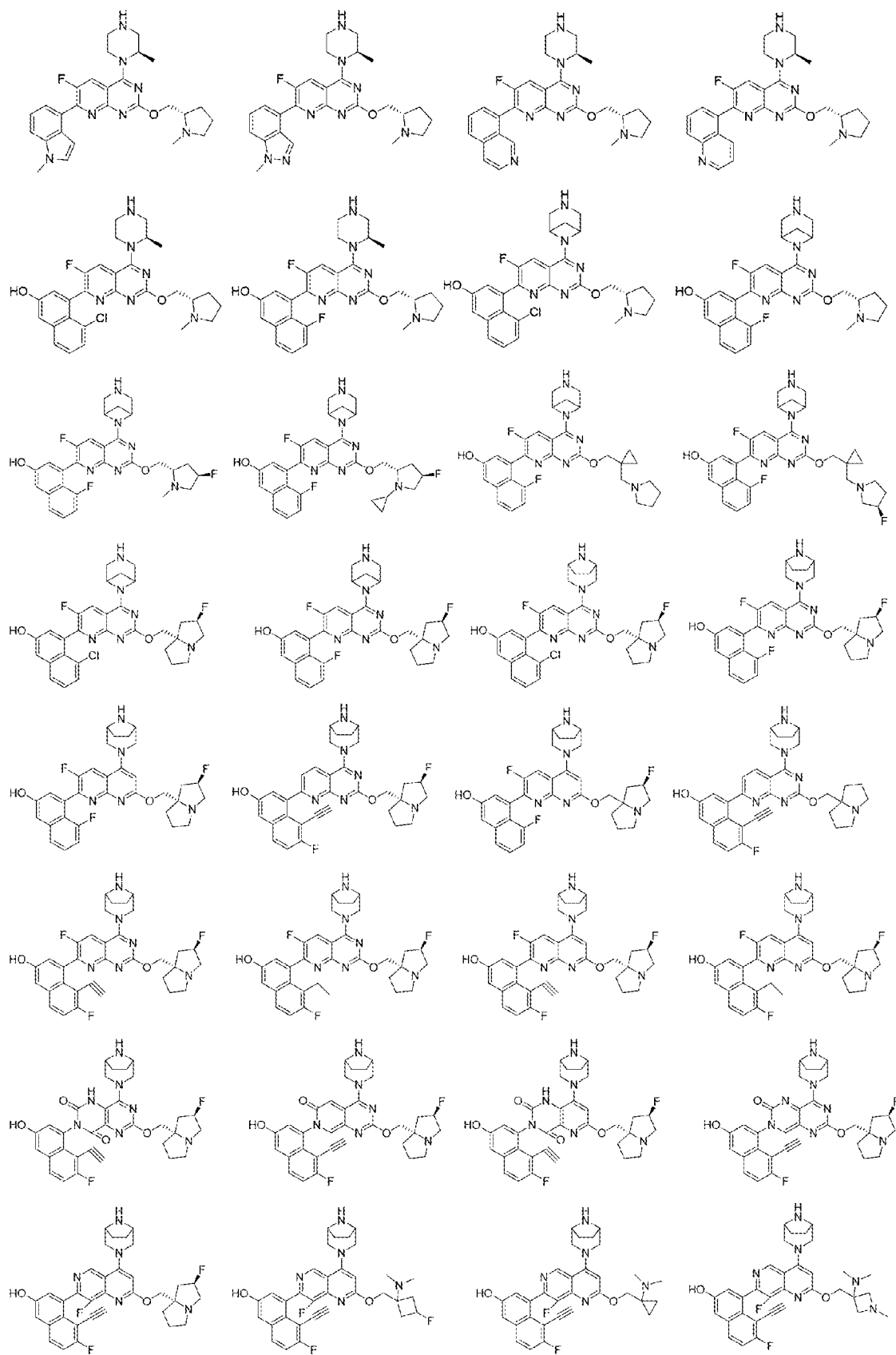


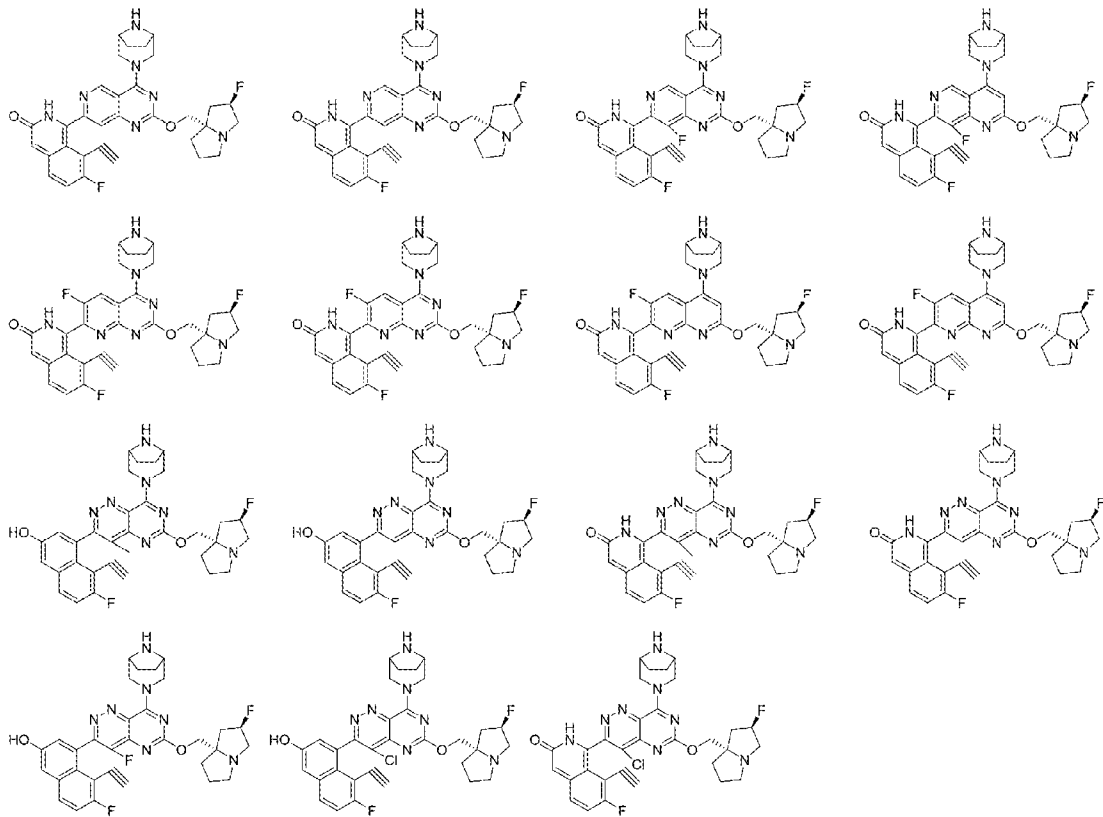


在一些实施方式中，式(I)所述的化合物或者其异构体、溶剂合物或其前体，或它们的药学上可接受的盐选自以下化合物、其异构体、溶剂合物或其前体，或它们的药学上可接受的盐：









另一方面,本发明还提供药物组合物,其包含式(I)所示化合物或其药学可接受的盐和药学上可接受的辅料。

另一方面,本发明涉及治疗哺乳动物中与 KRAS G12D 查关疾病的方法,包括对需要该治疗的哺乳动物,优选人类,给予治疗有效量的式(I)所示化合物或其药学可接受的盐、或其药物组合物。

另一方面,本发明涉及式(I)所示化合物或其药学可接受的盐预防或治疗 KRAS G12D 相关疾病的药物中的用途。

另一方面,本发明涉及预防或治疗 KRAS G12D 相关疾病的式(I)所示化合物或其药学可接受的盐、或其药物组合物。

某些化学术语

除非有相反陈述,否则下列用在说明书和权利要求书中的术语。

具有下述含义在本文中使用的表示方式“C_{x-y}”表示碳原子数的范围、其中 x 和 y 均为整数,例如 C₃₋₈ 环烷基表示具有 3-8 个碳原子的环烷基,即具有 3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的环烷基。还应理解,“C₃₋₈”还包含其中的任意亚范围、例如 C₃₋₇、C₃₋₆、C₄₋₇、C₄₋₆、C₅₋₆ 等。

“烷基”指含有 1 至 20 个碳原子,例如 1 至 18 个碳原子、1 至 12 个碳原子、1 至 8 个碳原子、1 至 6 个碳原子或 1 至 4 个碳原子的直链或支链的烃基基团。烷基的非限制性实例包

括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基和2-乙基丁基。所述烷基可以是取代的或未取代的。

“烯基”指含有至少一个碳碳双键和通常2至20个碳原子例如2至8个碳原子、2至6个碳原子或2至4个碳原子的直链或支链的烃基基团。烯基的非限制性实例包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基、1,4-戊二烯基和1,4-丁二烯基。所述烯基可以是取代的或未取代的。

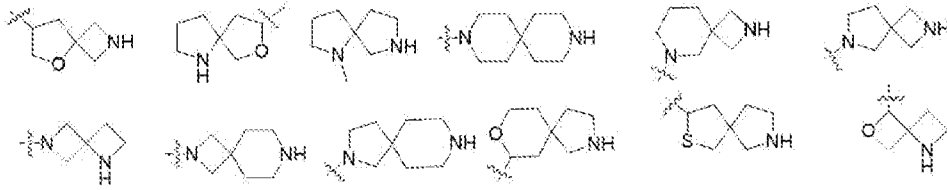
“炔基”指含有至少一个碳碳三键和通常2至20个碳原子，例如2至8个碳原子、2至6个碳原子或2至4个碳原子的直链或支链的烃基基团。炔基的非限制性实例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基和3-丁炔基。所述炔基可以是取代的或未取代的。

“环烷基”指含有3至14个碳环原子的饱和环形烃基取代基。环烷基可以是单碳环，通常含有3至7个碳环原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。环烷基可选择地可以是稠合到一起的双或三环、如十氢萘基、所述环烷基可以是取代的或未取代的。

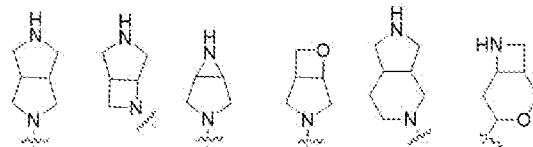
“杂环基”、“杂环烷基”、“杂环”是指稳定的3-18元单价非芳香环，包括2-12个碳原子，1-6个选自氮、氧和硫的杂原子。除非另作说明，杂环基基团可以是单环、双环、三环或四环系统，其可能包含稠环、螺环或桥环系统，杂环基上的氮、碳或硫可选择性的被氧化，氮原子可选择性的被季铵化，杂环基可以部分或完全饱和。杂环基可以通过环上的碳原子或杂原子与分子的其余部分通过一个单键连接。包含稠环的杂环基中可以包含一个或多个芳环或杂芳环，只要与分子的其余部分连接的是非芳香环上的原子。为了本申请，杂环基优选的是一个稳定的4-11元单价非芳香单环或二环，其包含1-3个选自氮、氧和硫的杂原子，更优选的是一个稳定的4-8元单价非芳香单环，其包含1-3个选自氮、氧和硫的杂原子。杂环基的非限制性实例包括氮杂环庚烷基、氮杂环丁基、十氢异喹啉基、二氢呋喃基、二氢吡啶基、二氧戊烷基、1,1-二氧-硫代吗啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、异噻唑烷基、异恶唑烷基、吗啉基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、恶嗪基、哌嗪基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡喃基、吡唑烷基、吡咯烷基、噻嗪基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢吡喃基等。

“螺杂环基”指5至20元，单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数0至2)的杂原子，其余环原子为碳。这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的电子系统优选为6至14元，更优

选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环基。螺杂环基的非限制性实施例包含：



“稠杂环基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环烷基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实施例包含：



“芳基”或“芳香基”指含有 6 至 14 个碳原子的芳香族单环或稠合多环基团，优选为 6 至 10 元，例如苯基和萘基，更优选为苯基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上、其中与母体结构连接在一起的环为芳基环。

“杂芳基”或“杂芳香基”是指 5-16 元环状系统，其包含 1-15 个碳原子，优选的 1-10 个碳原子，1-4 个选自氮，氧和硫的杂原子，至少一个芳香环。除非另作说明，杂芳基可以是单环、双环、三环或四环系统，其可能包含稠环或桥环系统，只要与分子其它部分的连接点为芳环原子，杂芳环上的氮原子、碳原子和硫原子可以透择性的被氧化，氮原子可选择性的被季铵化。为了本发明，杂芳基优选的为稳定的 4-11 元单芳香环，其包含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子，更优选的为稳定的 5-8 元单芳香环，其包含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子。杂芳基的非限定性实例包括吡啶基、氮杂卓基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、苯并二氧芑基、苯并二恶茂基、苯并呋喃酮基、苯并呋喃基、苯并蔡并呋喃基、苯并吡喃酮基、苯并吡喃基、苯并吡啶基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、吡啶基、恶唑基、嘌呤基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、奎宁基、四唑基，噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三嗪基，三唑基等。本申请中，杂芳基优选为 5-8 元杂芳基，其包含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子，更优选为吡啶基、噻

啶基、噻唑基。所述杂芳基可以是取代的或未取代的。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“羟基”指-OH，“氨基”指-NH₂，“酰胺基”指-NHCO-，“氰基”指-CN，“硝基”指-NO₂，“异氰基”指-N=C，“三氟甲基”指-CF₃。

本文单独或作为其它成分的一部分使用的术语“杂原子”或“杂”是指除碳和氢之外的原子，杂原子独立地选自氧、氮、硫、磷、硅、硒和锡，但不限于这些原子，在出现两个或更多杂原子的实施方案中，所述两个或更多杂原子可彼此相同，或者所述两个或更多杂原子中的一些或全部此不同。

本文单独或组合使用的术语“稠”或“稠环”是指两个或更多个环共享一个或更多个键的环状结构。

本文单独或组合使用的术语“螺”或“螺环”是指两个或更多个环共享一个或更多个原子的环状结构。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个原子，较佳为 5 个、更佳为 1~3 个原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基处在它们的可能的化学位置本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离的胺基或羟基与具有不饱和(如烯炔)键的碳原子结合时可能是不稳定的。所述取代基包括但不限于羟基、胺基、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基等。

“药物组合物”指含有一种或多种本文所述的化合物或其可药用的盐或前药以及其他分例如可药用的载体和赋形剂的组合物。药物组合物的目的是促对生物体的给药、利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

“异构体”指具有相同分子式但其原子结合的性质或顺序或其原子的空间排列不同的化合物称为“异构体”、其原子空间排列不同的异构体称为“立体异构体”。立体异构体包括光学异构体、几何异构体和构象异构体。本发明的化合物可以以光学异构体形式存在。根据手性碳原子周围取代基的构型，这些光学异构体是“R”或“S”构型。光学异构体包括对映异构体和非对映异构体、制备和分离光学异构体的方法是本领域中已知的。

本发明的化合物也可以存在几何异构体。本发明考虑由碳-碳双键、碳-氮双键、环烷基或杂环基团周的取代基的分布所产生的各种几何异构体和其混合物。碳-碳双键或碳-氮键周

围的取代基指定为 Z 或 E 构型、环烷基或杂环周围的取代基指定为顺式或反式构型。

本发明的化合物还可能显示互变异构现象，例如酮-烯醇互变异构。

应该理解，本发明包括任何互变异构或立体异构形式和其混合物、并且不仅限于化合物的命名或化学结式中所使用的任何一个互变异构或立体异构形式。

“同位素”是在本发明化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但不同质量数的那些原子。适合并入本发明化合物中的同位素的实例是氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯，分别例如但不限于 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。本发明的同位素标记化合物通常可通过本域技术人员已知的传统技术或通过与所附实施例中描述的那些类似的方法使用适当的同位素标记的试剂代替非同位素标记的剂制。这样的化合物具有各种潜在用途、例如作为测定生物活性中的标样和试剂。在稳定同位素的情况下，这样的化合物具有有利地改变生物、药理学或药代动力学性质的潜力。

“前药”是指本发明的化合物可以以前药的形式给予。前药是指在活体内的生理条件下例如通过氧化、还原、水解等(它们各自利用酶或在没有酶参与下进行)转化成本发明的生物活性化合物的衍生物。前药的实例是下述化合物：其中本发明的化合物中的胺基被酰化、烷基化或磷酸化，例如二十烷酰基胺基、丙胺酰胺基、新戊酰氧基甲基胺基、或其中羟基被酰化、烷基化、磷酸化或转化成硼酸盐，例如乙酰氧基、棕榈酰氧基、新戊酰氧基、琥珀酰氧基、富马酰氧基、丙胺酰氧基、或其中羧基被酯化或酰胺化，或其中巯基与选择性地靶向和/或向细胞的胞质溶胶递送药物的载体分子，例如肽形成二硫桥键、这些化合物可以由本发明的化合物根据公知方法制备。

“可药用的盐”或者“药学上可接受的”是指由可药用的碱或酸，包括无机碱或酸和有机碱或酸制成的。在本发明的化合物含有一个或多个酸性或碱性基团的情况下，本发明还包含它们相应的可药用盐。因此，含有酸性基团的本发明的化合物可以以盐形式存在并可根据本发明使用，例如作为碱金属盐、碱土金属盐或作为铵盐。这样的盐的更确切实例包括钠盐、钾盐、钙盐、镁盐或与胺或有机胺，例如伯胺、仲胺、叔胺、环胺等，例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、乙醇胺、二环己胺、乙二胺、嘌呤、嘧啶、胆碱和咖啡因等特别优选的有机碱为异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱和咖啡因的盐。含有碱性基团的本发明的化合物可以盐形式存在并可根据本发明以它们与无机或有机酸的加成的形式使用。合适的酸的实例包括盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、萘二磺酸、草酸、乙酸、酒石酸、乳酸、水杨酸、苯甲酸、甲酸、丙酸、特戊酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、马来酸、苹果酸、氨基磺酸、苯基

丙酸、葡糖酸、抗坏血酸、异烟酸、柠檬酸、己二酸和本领域技术人员已知的其它酸。如果本发明的化合物在分子中同时含有酸性和碱性基团，本发明除所提到的盐形式外还包括内盐或内铵盐。各盐通过本领域技术人员已知的常规方法获得，例如通过在溶剂或分散剂中使这些与有机或无机酸或碱接触或通过与其它盐阴离子交换或阳离子交换。

因此，在本申请中当提及“化合物”、“本发明化合物”或“本发明所化合物”时，包括所有所述化合物形式、例如其前药、稳定同位素衍生物、可药用的盐、异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物。

在本文中、术语“肿瘤”包括良性肿瘤和恶性肿瘤(例如癌症)。

在本文中，术语“癌症”包括 Bruton's 酪氨酸激酶参与其发生的各种恶性肿瘤、包括但不限于非小细胞肺癌、食管癌、黑色素瘤、横纹肌肉瘤、细胞癌、多发性骨髓瘤、乳腺癌卵巢癌、子宫膜癌、宫颈癌、胃癌、结肠癌、膀胱癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌和肝癌(例如肝细胞癌)，更具体为肝癌、胃癌和膀胱癌。

本文所使用术语“有效量”、“治疗有效量”或“药学有效量”是指服用后足以在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一个或多个症状的至少一种药剂或化合物的量。其结果可以为迹象、症状或病因的消减和/或缓解或生物系统的任何其它所需变化。例如，用于治疗“有效量”是在临床上提供显著的病症缓解效果所需的包含本文公开化合物的组合物的量。可使用诸如剂量递增试验的技术测定适合于任意个体病例中的有效量。

本发明使用的术语“多晶型物”或“多晶型(现象)”是指本发明的化合物具有多种晶型格形态，本发明的一些化合物可能有一个以上的晶体形式，本发明涵盖所有的多晶型态或其混合物。

本发明化合物的中间体化合物及其多晶形物也在本发明的范围内。

结晶经常产生本发明化合物的溶剂化物，本文所用术语“溶剂化物”是指由一个或多个本发明化合物分子和一个或多个溶剂分子组合成的合体。

溶剂可以是水，这种情况下，溶剂化物是水合物。另外还可以是有机溶剂。因此，本发明化合物可作为水合物存在，包括一水合物、二水合物、半水合物、三水合物、四水合物等，以及相应的溶剂化形态。本发明化合物可以是真溶剂化物，但在其它一些情况下，本发明化合物也可能只是偶然保留了水或水跟一些其它溶剂的混合物本发明化合物可在一种溶剂中反应或在一种溶剂中沉淀或结晶。本发明化合物的溶剂化物也包括在本发明的范围内。

本文所用的跟制剂，组合物或成分相关的术语“可接受的”是指对治疗主体的总体健康没有持续的有害影响。

本文所用术语“药学上可接受的”是指不影响本发明化合物的生物活性或性质的物质(如载体或稀释剂),并且相对无毒,即该物质可施用于个体而不造成不良的生物反应或以不良方式与组合物中包含的任意组分相互作用。

“药学上可接受的载体”包括但不限于已经被相关政府行政部门批准的可以被用于人类和驯养动物的佐剂、载体、赋形剂、助剂、脱臭剂、稀释剂、保鲜剂、染料/着色剂、风味增强剂、表面活性剂和润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂等渗剂、溶剂、或乳化剂。

文所用术语“主体”、“患者”、“对象”或“个体”是指患有疾病、紊乱或病症等的个体,包括哺乳动物和非哺乳动物,哺乳动物的实例包括但不限于哺乳动物纲的任何成员:人,非人的灵长类动物(例如黑猩猩和其它猿类和猴);家畜,例如牛,马、绵羊,山羊,猪;家养动物,例如兔,狗和猫;实验室动物,包括啮齿类动物,如大鼠、小鼠和豚鼠等。非人哺乳动物的实例包括但不限于鸟类和鱼类等。在本文提供的一个有关方法和组合物的实施方案中,所述哺乳动物为人。

本文所用术语“治疗”是指对哺乳动物特别是人类的相关疾病病症的治疗,包括

- (i)预防哺乳动物,特别是之前已经暴露在某个疾病或病症下但尚未被诊断患有该疾病或病症的哺乳动物,产生相应的疾病或病症;
- (ii)抑制疾病或病症,即,控制其发展;
- (iii)缓解疾病或病症,即,使疾病或病症消退缓;
- (iv)缓解疾病或病症引起的症状。

本文所用术语“疾病”和“病症”可以互相替代,也可以是不同意思,因为某些特定疾病或病症还没有已知的致病因子(所以发病原因尚不清楚),所以还不能被认作疾病而只能被看做不想要的状况或综合症,所述综合症或多或少有一些具体症状已经被临床研究人员证实。

本文所用术语“服用”、“施用”、“给药”等是指能够将化合物或组合物递送到进行生物作用的所需位点的方法这些方法。包括但不限于口服途径、经十二指肠途径、胃肠外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、动脉内注射或输注)、局部给药和经直肠给药。在优选的实施方案中,本文讨论的化合物和组合物通过口服施用。

具体实施方式

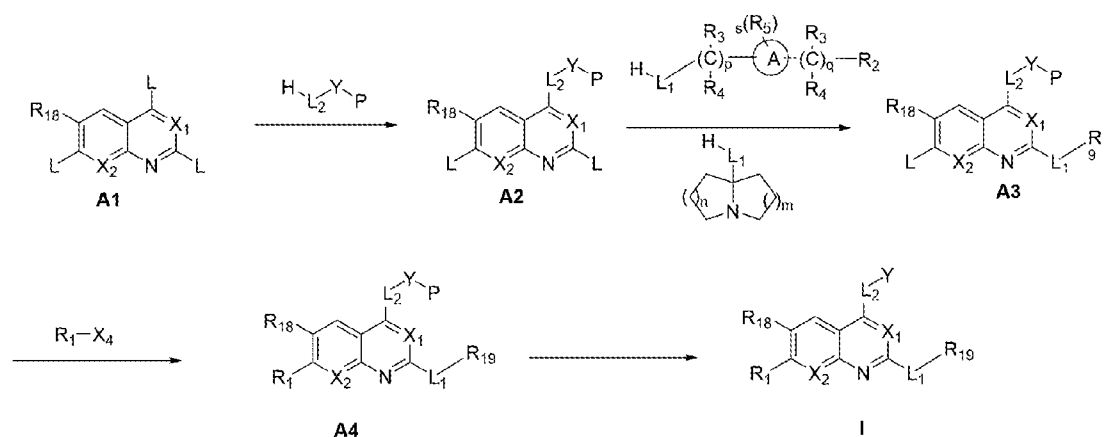
本发明还提供制备所述化合物的方法。本发明通式(I)所述化合物的制备,可通过以下示例性方法和实施例完成,但这些方法和实施例不应以任何方式被认为是对本发明范围的限制。也可地本领域技术人员所知的合成技术合成本发明所述的化合物,或者综合使用本领域已知方法和本发明所述的方法。每步应所得的产物用本领域已知的分离技术得到,包括但不限于

萃取、过滤、蒸馏、结晶、色谱分离等。合成所需要的起始原料和化学试剂可以根据文献(reaxys)常规合成或购买。

本发明通式 (I) 所述的化合物或者其异构体、溶剂合物或其前体, 或它们的药学上可接受的盐如下合成路线:

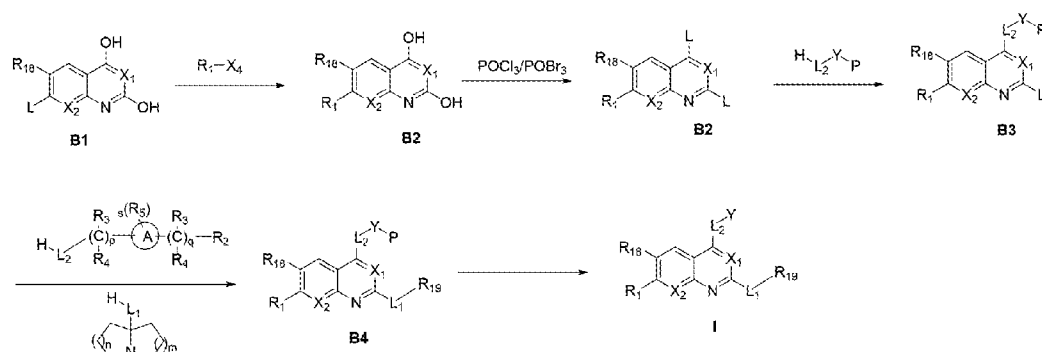
方法 A:

- 1、起始物 **A1** 与前体 H-U-Y-P 在碱作用下发生芳香亲核取代反应生成 **A2**;
- 2、**A2** 与前体 R₁₉ 在碱作用下发生芳香亲核取代反应生成 **A3**;
- 3、**A3** 通过偶联得到中间体 **A4**;
- 4、**A4** 除去保护基得到 **I**;



方法 B:

- 1、起始物 **B1** 与通过偶联得到中间体 **B2**;
- 2、**B2** 与 POCl₃ 或 POBr₃ 得到中间体 **B3**;
- 3、**B3** 与前体 H-U-Y-P 在碱作用下发生芳香亲核取代反应生成 **B4**;
- 5、**B4** 与前体 R₁₉ 在碱作用下发生芳香亲核取代反应生成 **B5**;
- 4、**B5** 除去保护基得到 **I**;



除非另有说明，温度是摄氏温度。试剂购自 Chem blocks Inc、Astatech Inc 或麦克林等商业供应商，并且这些试剂可直接使用无需进一步纯化，除非另有说明。

除非另有说明，下列反应在室温、无水溶剂中、氮气或气的正压下或使用干燥管进行；玻璃器皿烘干和/或加热干燥。

除非另有说明，柱色谱纯化使用青岛海洋化工厂的 200-300 目硅胶；制备薄层色谱使用烟台市化学工业研究所生产的薄层色谱硅胶预制板(HSGF254)；MS 的测定用 Thermo LCD Fleet 型(ESI)液相色谱-质谱联用仪。

核磁数据(¹H NMR)使用 Bruker Avance-400MHz 或 Varian Oxford-400Hz 核磁仪，核磁数据使用的溶剂有 CDCl₃、CD₃OD、D₂O、DMS-d₆ 等，以四甲基硅烷(0.000ppm)为基准或以残留溶剂为基准(CDCl₃: 7.26ppm; CD₃OD: 3.31ppm; D₂O: 4.79ppm; d₆-DMSO: 2.50ppm)。当标明峰形多样性时，以下简写表示不同峰形：s(单峰)、d(双重峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、m(多重峰)、br(宽峰)、dd(双双重峰)、dt(双三重峰)。如果给出了耦合常数，则以 Hertz(Hz)为单位。

中间体的制备

3-(2-(三甲硅烷基)乙氧甲氧基)-8-氟萘硼酸频哪醇酯的制备

根据文献 Journal of the American Chemical Society, 1976, vol. 98, # 11, p. 3237 - 3242 和 KR102121583:

向 Br₂(5.2 g, 32.5 mmol)溶于 AcOH(15 mL)溶液中添加 5-氟萘胺(2.4 g, 15 mmol)存于 AcOH(10 mL)中的溶液，并且在 70℃下将反应搅拌 1 小时。反应混合物在室温下冷却并过滤。滤饼用 15 mL AcOH 洗涤，然后加入 20% NaOH 水溶液(30 mL)。将混合物搅拌 20 分钟并过滤。用 20 mL 水洗涤分离固体并在真空下干燥以提供灰色固体形式的 2,4-二溴-8-氟萘-1-胺(4.45 g, 93%产率)。LC/MS(ESI): m/z = 320 [M+H]⁺。

将 2,4-二溴-8-氟萘-1-胺(3.84 g, 12 mmol)溶于 65 mL AcOH 中，并冷却至 0℃。然后添加 11 mL 丙酸并搅拌。然后，加入 1.2g 亚硝酸钠，搅拌 30 分钟几分钟。然后将反应液倒入 0℃的冰水中，过滤所得固体并进一步添加到滤液中并搅拌以产生黄色沉淀将所得沉淀物过滤并干燥以获得中间体 6-氟-5-溴苯并[1,2-d] [1,2,3]噁二唑(1.35g, 产率 42%)。LC/MS(ESI): m/z = 268[M+H]⁺。

在氮气保护下，将 6-氟-5-溴苯并[1,2-d] [1,2,3]噁二唑(1.34 g, 5 mmol)溶于 25 mL EtOH 中，然后加入将 0.57 g 硼氢化钠，搅拌反应 12 小时。然后，将 28 mL 盐酸溶液逐滴加入，并搅拌 1 小时。反应结束时，加入 10%NaOH 水溶液中和。中和完成后，用二氯甲烷萃取，

浓缩有机层。快速柱纯化得到 5-氟-4-溴-2-萘酚(0.92 克, 76%)。LC/MS(ESI): $m/z = 242 [M+H]^+$ 。

将 5-氟-4-溴-2-萘酚(0.91 g, 3.78 mmol)溶于 10 mL 四氢呋喃中。随后, 在 0°C 下搅拌, 分批添加 60%NaH(1.35 g, 5.67 mmol)。然后, 加 SEMCl(5.6 g, 5.67 mmol)。所得溶液在 25°C 搅拌反应过夜, 然后加入 10 毫升水淬灭反应。所得溶液用 2x10 mL 乙酸乙酯萃取, 并合并有机层。混合物在无水硫酸钠上干燥并在真空下浓缩, 得到粗品 1-溴-3-(2-(三甲硅烷基)乙氧甲氧基)-8-氟萘(1.35 克, 96%)。LC/MS(ESI): $m/z = 272 [M+H]^+$ 。

在氮气保护下, 将[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨二氯甲烷络合物(240 mg, 0.3 mmol)和醋酸钾(726 mg, 7.38 mmol)加入到 1-溴-3-(2-(三甲硅烷基)乙氧甲氧基)-8-氟萘(816 mg, 3 mmol)和双联频哪醇基二硼(980mg, 3.9 mmol)溶于 60 mL DMF 的溶液中, 在 90°C 下搅拌反应 5 小时。然用水(100ml)稀释混合物并用乙酸乙酯(100ml)萃取, 用无水干燥有机相, 过滤并浓缩滤液以得到粗产物。粗品经柱层析法纯化, 得白色固体(905 mg, 72%产率)。LC/MS(ESI): $m/z = 419.2 [M+H]^+$ 。

3-(2-(三甲硅烷基)乙氧甲氧基)-8-氟萘硼酸频哪醇酯的制备

根据 3-(2-(三甲硅烷基)乙氧甲氧基)-8-氟萘硼酸频哪醇酯的合成方法:

向 Br₂(5.2 g, 32.5 mmol)溶于 AcOH(15 mL)溶液中添加 5-氟萘胺(2.65 g, 15 mmol)存于 AcOH(10 mL)中的溶液, 并且在 70°C 下将反应搅拌 1 小时。反应混合物在室温下冷却并过滤。滤饼用 15 mL AcOH 洗涤, 然后加入 20% NaOH 水溶液(30 mL)。将混合物搅拌 20 分钟并过滤。用 20 mL 水洗涤分离固体并在真空下干燥以提供灰色固体形式的 2,4-二溴-8-氟萘-1-胺(4.83 g, 96%产率)。LC/MS(ESI): $m/z = 336 [M+H]^+$ 。

将 2,4-二溴-8-氟萘-1-胺(4.03 g, 12 mmol)溶于 65 mL AcOH 中, 并冷却至 0°C。然后添加 11 mL 丙酸并搅拌。然后, 加入 1.2g 亚硝酸钠, 搅拌 30 分钟几分钟。然后将反应液倒入 0°C 的冰水中, 过滤所得固体并进一步添加到滤液中并搅拌以产生黄色沉淀将所得沉淀物过滤并干燥以获得中间体 6-氯-5-溴萘并[1,2-d][1,2,3]噁二唑(1.50 g, 产率 44%)。LC/MS(ESI): $m/z = 284 [M+H]^+$ 。

在氮气保护下, 将 6-氯-5-溴萘并[1,2-d][1,2,3]噁二唑(1.42 g, 5 mmol)溶于 25 mL EtOH 中, 然后加入 0.57 g 硼氢化钠, 搅拌反应 12 小时。然后, 将 28 mL 盐酸溶液逐滴加入, 并搅拌 1 小时。反应结束时, 加入 10%NaOH 水溶液中和。中和完成后, 用二氯甲烷萃取, 浓缩有机层。快速柱纯化得到 5-氯-4-溴-2-萘酚(1.02 克, 79%)。LC/MS(ESI): $m/z = 259 [M+H]^+$ 。

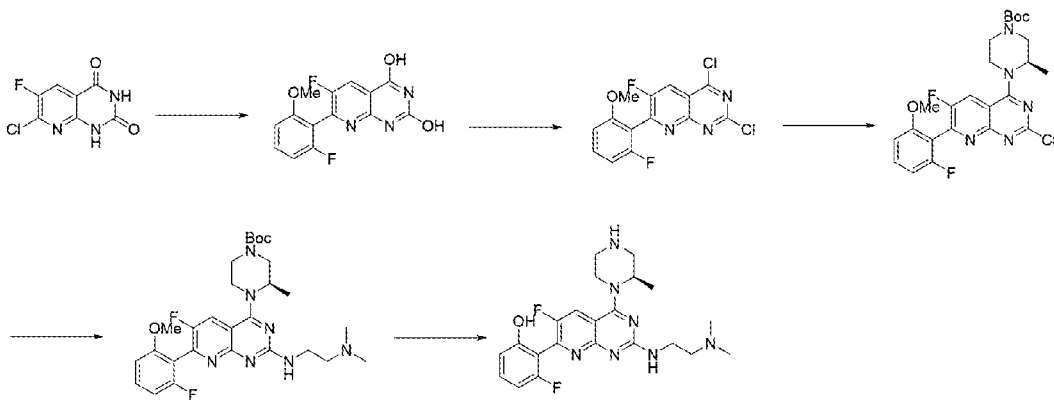
将 5-氯-4-溴-2-萘酚(0.973 g, 3.78 mmol)溶于 10 mL 四氢呋喃中。随后, 在 0°C 下搅拌, 分批添加 60%NaH(1.35 g, 5.67 mmol)。然后, 加 SEMCl(5.6 g, 5.67 mmol)。所得溶液在

25℃搅拌反应过夜，然后加入 10 毫升水淬灭反应。所得溶液用 2x10 mL 乙酸乙酯萃取，并合并有机层。混合物在无水硫酸钠上干燥并在真空下浓缩，得到粗品 1-溴-3-(2-(三甲硅烷基)乙氧甲氧基)-8-氟萘(1.39 克，95%)。LC/MS(ESI): $m/z = 388[M+H]^+$ 。

在氮气保护下，将[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(240 mg, 0.3 mmol)和醋酸钾(726 mg, 7.38 mmol)加入到 1-溴-3-(2-(三甲硅烷基)乙氧甲氧基)-8-氟萘(1.16 mg, 3 mmol)和双联频哪醇基二硼(980mg, 3.9 mmol)溶于 60 mL DMF 的溶液中，在 90℃下搅拌反应 5 小时。然用水(100ml)稀释混合物并用乙酸乙酯(100ml)萃取，用无水干燥有机相，过滤并浓缩滤液以得到粗产物。粗品经柱层析法纯化，得白色固体(992 mg, 76%产率)。LC/MS(ESI): $m/z = 436[M+H]^+$ 。

实施例 1

7-(2-氟-6-羟基苯基)-6-氟-4-(((R)-2-甲基哌嗪)-1-基)-2-(2-二甲基氨基乙胺基)吡啶[2,3-d]并嘧啶(化合物 1)的制备



第一步：7-(2-氟-6-甲氧苯基)-6-氟-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的制备

将 6-氟-7-氯吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.17 g, 0.01 mol)、6-甲氧基-2-氟苯硼酸(1.7 g, 0.01 mol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0.8g, 0.88 mmol)、碳酸铯、1,4-二氧六环(100 mL)和水(20 mL)混合后，然后回流加热到 120℃，搅拌反应 16 小时。将反应物冷却至室温并搅拌过夜，得到淡黄色沉淀物。用水(2 mL)稀释反应混合物，并通过过滤收集固体。粗产物用甲醇(10 mL)打浆，然后得到米黄色固体 7-(2-氟-6-甲氧苯基)-6-氟-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.17 g, 72%)，无需再纯化进行下一反应。LC/MS(ESI): $m/z = 306[M+H]^+$ 。

第二步：7-(2-氟-6-甲氧苯基)-6-氟-2,4-二氯吡啶并[2,3-d]嘧啶的制备

将 7-(2-氟-6-甲氧苯基)-6-氟-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.83g 6 mmol)溶于 POCl₃(30 mL)中，加入少量 N,N-二甲苯胺，加热回流搅拌反应 10h。然后倒入冰水中淬灭，过滤得到固体产品，水洗，干燥得到粗品黄色固体 7-(2-氟-6-甲氧苯基)-6-氟-2,4-二氯吡啶并

[2,3-d]嘧啶(1.51 g, 74%), 无需再纯化进行下一反应。LC/MS(ESI): $m/z = 343[M+H]^+$ 。

第三步：7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氟-4-(((R)-4-boc-2-甲基哌嗪)-1-基)-2-氯吡啶并[2,3-d]嘧啶的制备

将 7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氟-2,4-二氯吡啶并[2,3-d]嘧啶(1.37g, 4 mmol)、(R)-4-Boc-2-甲基哌嗪(0.88g, 4.4 mmol)、碳酸钾(0.88g, 6.4 mmol)催化量碘化钾和 DMF(80 mL)混合, 加热到 120℃, 搅拌反应 4 小时。冷却至室温, 减压蒸溶, 得到黄色固体 7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氟-4-(((R)-4-boc-2-甲基哌嗪)-1-基)-2-氯吡啶并[2,3-d]嘧啶(1.34 g, 68%), LC/MS(ESI): $m/z = 507[M+H]^+$ 。

第四步：7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氟-4-(((R)-4-boc-2-甲基哌嗪)-1-基)-2-(2-二甲基氨基乙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶的制备

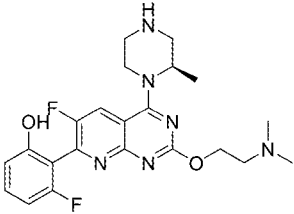
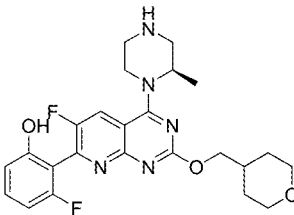
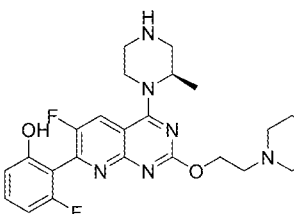
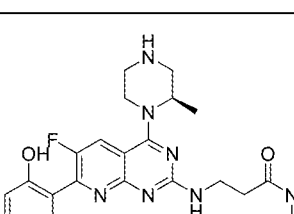
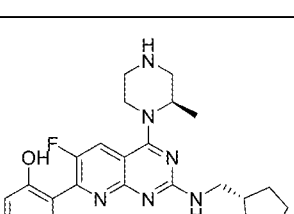
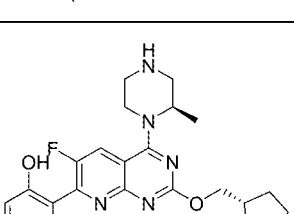
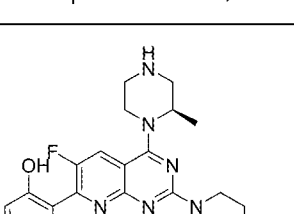
将 7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氟-4-(((R)-4-boc-2-甲基哌嗪)-1-基)-2-氯吡啶并[2,3-d]嘧啶(152 mg, 0.3 mmol)、N,N-二甲基乙二胺(29 mg, 0.33 mmol)、碳酸钾(62 mg, 0.45 mmol)催化量碘化钾和 DMF(10 mL)混合, 加热到 120℃, 搅拌反应 4 小时。冷却至室温, 减压蒸溶, 柱层析得到黄色固体 7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氟-4-(((R)-4-boc-2-甲基哌嗪)-1-基)-2-(2-二甲基氨基乙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶(109mg, 65%)。LC/MS(ESI): $m/z = 558.3[M+H]^+$ 。

第五步：7-(2-氟-6-羟基苯基)-6-氟-4-(((R)-2-甲基哌嗪)-1-基)-2-(2-二甲基氨基乙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶的制备

将 7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氟-4-(((R)-4-boc-2-甲基哌嗪)-1-基)-2-(2-二甲基氨基乙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶(100mg, 0.18 mmol)溶于 10 mL DCM 中, 在 -78℃ 下, 加入 BBr₃(0.8 mL), 然后升至室温搅拌反应过夜。用水淬灭反应, 并用 DCM(2*15 mL)萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到目标产物黄色固体 7-(2-氟-6-羟基苯基)-6-氟-4-(((R)-2-甲基哌嗪)-1-基)-2-(2-二甲基氨基乙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶(62mg, 78%)。LC/MS(ESI): $m/z = 444.2[M+H]^+$ 。
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.51 (d, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 6.87-6.80 (m, 3H), 6.21-6.14 (m, 1H), 5.43 (dd, 1H), 4.78 (broad s, 1H), 4.40-3.96 (m, 4H), 3.75-3.45 (m, 4H), 3.15-2.95 (m, 2H), 2.64 (s, 6H), 1.30 (s, 3H)。

实施例 2-24 参照化合物 1 的制备方法与相应的中间体制备

编号	化学名称	结构式	MS:(M+H) ⁺ /H NMR
----	------	-----	------------------------------

2	7-(2-氟-6-羟基苯基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(2-(二甲基胺基乙氧基)吡啶[2,3-d]并噻啶		LC/MS(ESI): m/z =445.2[M+H] ⁺
3	7-(2-氟-6-羟基苯基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-((四氢吡喃-4-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并噻啶		LC/MS(ESI): m/z =472.2[M+H] ⁺
4	7-(2-氟-6-羟基苯基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(2-(4-甲基哌嗪基)乙氧基)吡啶[2,3-d]并噻啶		LC/MS(ESI): m/z =500.3[M+H] ⁺
5	7-(2-氟-6-羟基苯基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(N,N-二甲基丙酰胺-3-基)胺基)吡啶[2,3-d]并噻啶		LC/MS(ESI): m/z =472.2[M+H] ⁺
6	7-(2-氟-6-羟基苯基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲胺基)吡啶[2,3-d]并噻啶		LC/MS(ESI): m/z =470.2[M+H] ⁺
7	7-(2-氟-6-羟基苯基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并噻啶		LC/MS(ESI): m/z =471.2[M+H] ⁺
8	7-(2-氟-6-羟基苯基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(4-甲基哌嗪)-1-基)吡啶[2,3-d]并噻啶		LC/MS(ESI): m/z =456.2[M+H] ⁺

9	7-(2-氟-6-羟基苯基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(吗啡-1-基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =443.2[M+H] ⁺
10	7-(2-氟-6-羟基苯基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-((1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =457.2[M+H] ⁺
11	7-(2-氟-6-羟基苯基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =471.2[M+H] ⁺
12	7-(2-氟-6-羟基苯基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-((1-甲基哌啶-3-基)氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =471.2[M+H] ⁺
13	7-(2-氟-6-羟基苯基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-((3-N,N-二甲胺基环丁烷-1-基)氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =471.2[M+H] ⁺
14	7-(2-氟-6-羟基苯基)-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-((1,4-二甲基哌嗪-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =500.3[M+H] ⁺
15	7-(2-氟-6-羟基苯基)-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-((四氢吡喃-3-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =472.2[M+H] ⁺

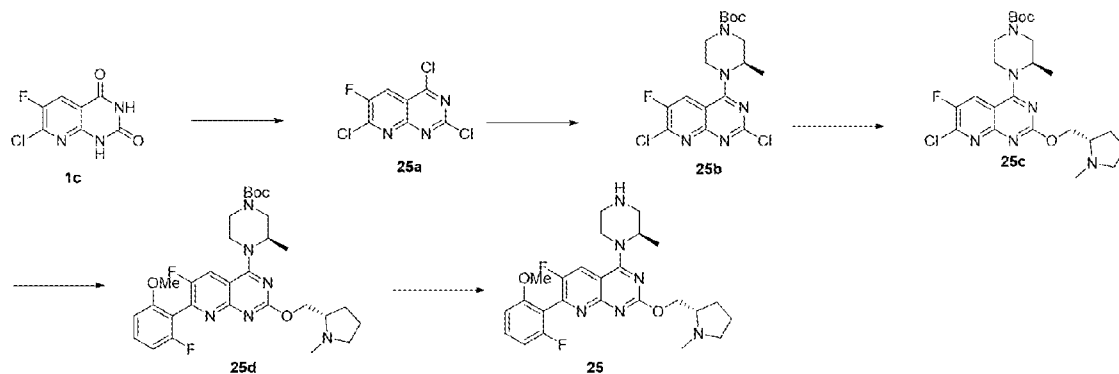
16	7-(2-氟-6-羟基苯基)-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-((1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =485.2[M+H] ⁺
17	7-(2-氟-6-羟基苯基)-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =485.2[M+H] ⁺
18	7-(2-氟-6-羟基苯基)-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-((1-甲基氮杂环丁烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =457.2[M+H] ⁺
19	7-(2-氟-6-羟基苯基)-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =457.2[M+H] ⁺
20	7-(2-氟-6-羟基苯基)-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-3-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =471.2[M+H] ⁺
21	7-(2-氟-6-羟基苯基)-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(((S)-1-环丙基基吡咯烷-3-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =497.2[M+H] ⁺
22	7-(2-氟-6-羟基苯基)-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(((1-(吡咯烷-1-基)甲基)环丙烷-1-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =511.2[M+H] ⁺

23	7-(2-氟-6-羟基苯基)-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(((1-(氮杂环丁烷-1-基)甲基环丙烷-1-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =497.2[M+H] ⁺
24	7-(2-氟-6-羟基苯基)-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(((1-(N,N-二甲基)氨基)甲基环丙烷-1-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =485.2[M+H] ⁺

实施例 25

7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-1-基)-2-(2-二甲基氨基乙胺基)吡啶

[2,3-d]并嘧啶(化合物 25)的制备



第一步：6-氟-2,4,7-三氯吡啶并[2,3-d]嘧啶的制备

将 7-氯-6-氟-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 **1c** (18.3g 85 mmol) 溶于 POCl₃ (200 mL) 中，加入 10 mL N,N-二甲苯胺，加热回流搅拌反应 10h。然后倒入冰水中淬灭，过滤得到固体产品，水洗，干燥得到粗品黄色固体 6-氟-2,4,7-三氯吡啶并[2,3-d]嘧啶 **25a** (18.0 g, 84%)，无需再纯化进行下一反应。LC/MS(ESI): m/z =253[M+H]⁺。

第二步：6-氟-2,7-二氯-4-(((R)-4-boc-2-甲基哌嗪)-1-基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶的制备

将 6-氟-2,4,7-三氯吡啶并[2,3-d]嘧啶 **25a** (12.6g, 50 mmol)、(R)-4-Boc-2-甲基哌嗪 (11g, 55 mmol)、碳酸钾 (10.35g, 75 mmol) 催化量碘化钾和 DMF (300 mL) 混合，加热到 120℃，搅拌反应 4 小时。冷却至室温，减压蒸溶，得到黄色固体 6-氟-2,7-二氯-4-(((R)-4-boc-2-甲基哌嗪)-1-基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶 **25b** (16.2 g, 78%)，LC/MS(ESI): m/z =417[M+H]⁺。

第三步：6-氟-7-氯-4-(((R)-4-boc-2-甲基哌嗪)-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[2,3-d]嘧啶的制备

将 6-氟-2,7-二氯-4-(((R)4-boc-(R)-2-甲基哌嗪)-1-基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶(12.51g, 30 mmol)、N-甲基-L-脯氨酸(3.9 g, 33 mmol)、碳酸钾(6.2 mg, 45 mmol)催化量碘化钾和 DMF(100 mL)混合, 加热到 120℃, 搅拌反应 4 小时。冷却至室温, 减压蒸溶, 柱层析得到黄色固体 6-氟-7-氯-4-(((R)4-boc-2-甲基哌嗪)-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[2,3-d]嘧啶 **25c**(10.24 g, 69%)。LC/MS(ESI): m/z =496[M+H]⁺。

第四步: 7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氟-4-(((R)4-boc-2-甲基哌嗪)-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶的制备

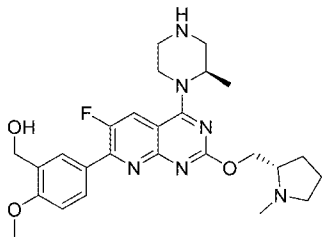
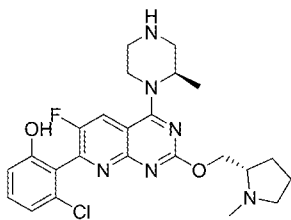
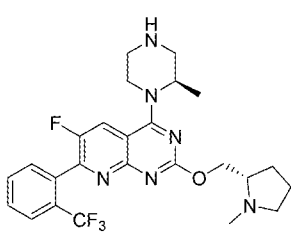
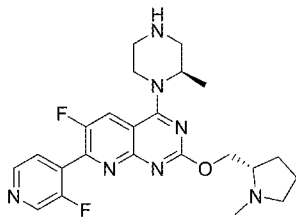
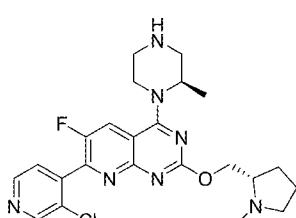
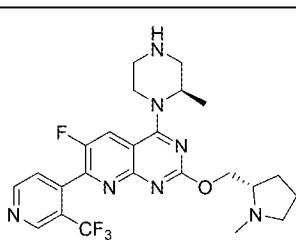
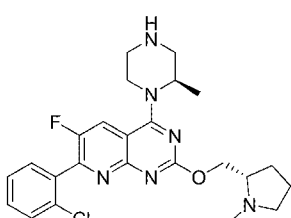
将 6-氟-7-氯-4-(((R)4-boc-2-甲基哌嗪)-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[2,3-d]嘧啶 **1c**(496mg, 1mmol)、6-甲氧基-2-氟苯硼酸(170 g, 1mmol)、三(二亚苄基丙酮)二铯(0.08g, 0.088 mmol)、碳酸铯、1,4-二氧六环(10 mL)和水(2 mL)混合后, 然后回流加热到 120℃, 搅拌反应 16 小时。将反应物冷却至室温并搅拌过夜, 得到淡黄色沉淀物。用水(2 mL)稀释反应混合物, 并通过过滤收集固体。粗产物用甲醇(10 mL)打浆, 然后得到米黄色固体 7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氟-4-(((R)4-boc-2-甲基哌嗪)-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶 **25d**(397 mg, 68%), 无需再纯化进行下一反应。LC/MS(ESI): m/z =585.3[M+H]⁺。

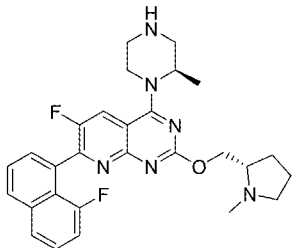
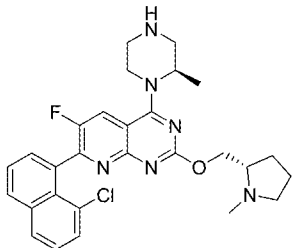
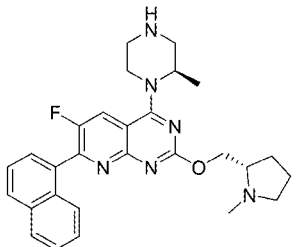
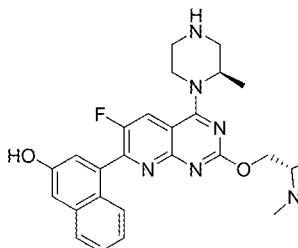
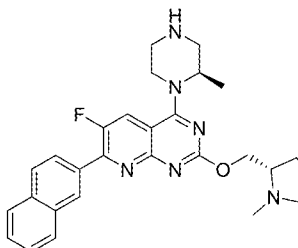
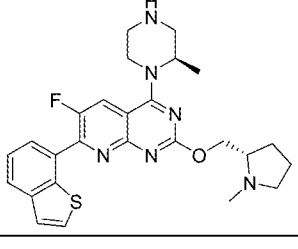
第五步: 7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氟-4-(((R)-2-甲基哌嗪)-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶的制备

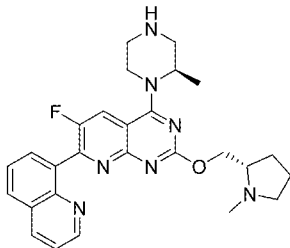
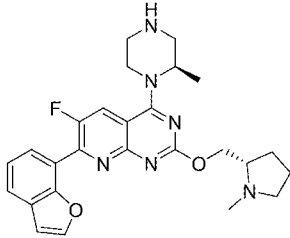
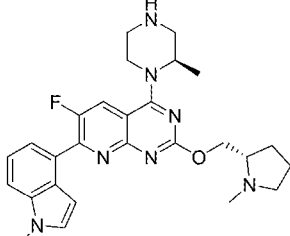
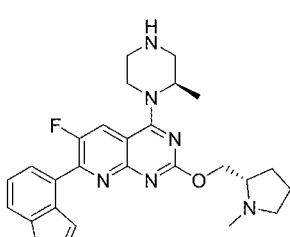
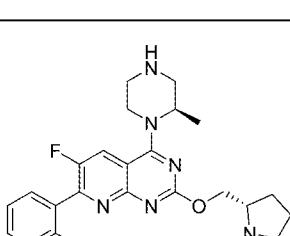
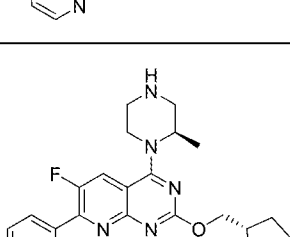
于反应瓶中加入上一步中间体 7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氟-4-(((R)4-boc-(R)-2-甲基哌嗪)-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶(292mg, 0.5 mmol), 2 ml 乙酸乙酯, 1N HCl 的 1,4-二氧六环溶液 4 ml。室温下搅拌 2 小时, 反应液用 1N 氢氧化钠溶液中和, 乙酸乙酯萃取。所得有机相再用饱和碳酸氢钠和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机相减压蒸干。得到 7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氟-4-(((R)-2-甲基哌嗪)-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶 **25**(183mg, 产率 76%)。LC/MS(ESI): m/z =485.2[M+H]⁺。

实施例 26-44 参照化合物 25 的制备方法与相应的中间体制备

编号	化学名称	结构式	MS:(M+H) ⁺ /H NMR

26	7-(4-甲氧-6-羟甲基苯基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =497.3[M+H] ⁺
27	7-(2-氯-6-羟基苯基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =488.3[M+H] ⁺
28	7-(2-三氟甲基苯基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =505.3[M+H] ⁺
29	7-(3-氟吡啶-4-基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =456.2[M+H] ⁺
30	7-(3-氯吡啶-4-基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =473.2[M+H] ⁺
31	7-(3-三氟甲基吡啶-4-基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =506.2[M+H] ⁺
32	7-(2-氯苯基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =472.2[M+H] ⁺

33	7-(8-氟萘基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =505.3[M+H] ⁺
34	7-(8-氯萘基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =522.3[M+H] ⁺
35	7-萘基-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =487.3[M+H] ⁺
36	7-(3-羟基萘基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =503.3[M+H] ⁺
37	7-(萘-2-基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =487.3[M+H] ⁺
38	7-(苯并噻吩-7-基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =493.3[M+H] ⁺

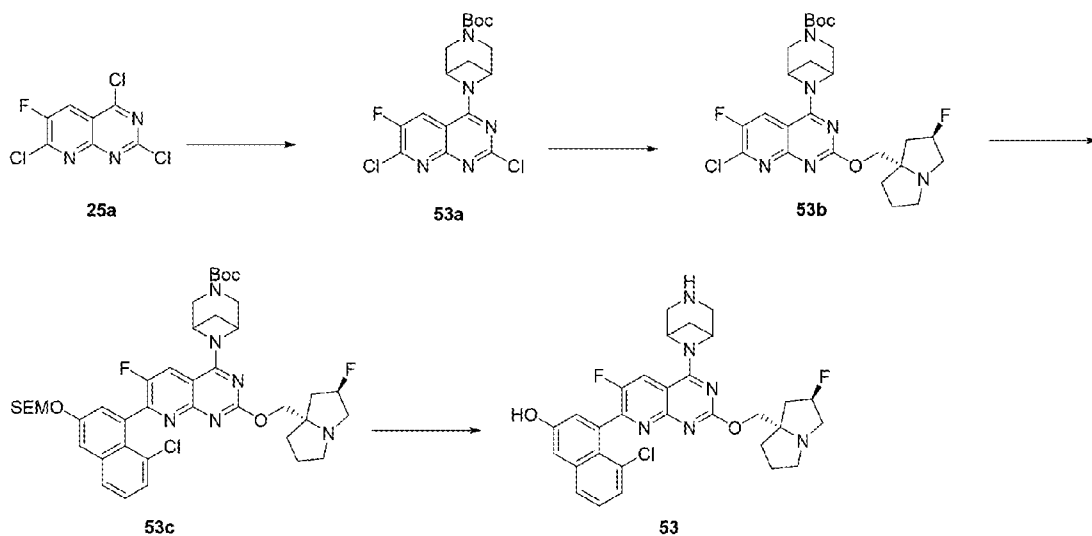
39	7-(喹啉-8-基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =488.3[M+H] ⁺
40	7-(苯并呋喃-7-基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =477.3[M+H] ⁺
41	7-(1-甲基吲哚-4-基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =491.2[M+H] ⁺
42	7-(1-甲基吲唑-4-基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =490.3[M+H] ⁺
43	7-(异喹啉-8-基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =488.3[M+H] ⁺
44	7-(喹啉-5-基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =488.3[M+H] ⁺

45	7-(3-羟基-8-氟萘基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =538.3[M+H] ⁺
46	7-(3-羟基-8-氟萘基)-6-氟-4-((R)-2-甲基哌嗪)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =521.3[M+H] ⁺
47	7-(3-羟基-8-氟萘基)-6-氟-4-((R)-(R)-2-甲基哌嗪)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =536.3[M+H] ⁺
48	7-(3-羟基-8-氟萘基)-6-氟-4-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =519.2[M+H] ⁺
49	7-(3-羟基-8-氟萘基)-6-氟-4-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =537.2[M+H] ⁺
50	7-(3-羟基-8-氟萘基)-6-氟-4-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-(((2S,4R)-4-氟-1-环丙基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =563.2[M+H] ⁺

51	7-(3-羟基-8-氟萘基)-6-氟-4-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-((1-(吡咯烷-1-甲基)环丙烷)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =559.3[M+H] ⁺
52	7-(3-羟基-8-氟萘基)-6-氟-4-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-(((1-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)环丙烷)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =577.3[M+H] ⁺

实施例 53

7-(3-羟基-8-氟萘基)-6-氟-4-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶(化合物 57)的制备



7-氯-6-氟-4-(6-boc-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-氯吡啶[2,3-d]并嘧啶的制备

将 6-氟-2,4,7-三氯吡啶并[2,3-d]嘧啶 **25a**(2.52 g, 10 mmol)、6-boc-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷(2.18 g, 11 mmol)、碳酸钾(2.07 g, 15 mmol)催化量碘化钾和 DMF(60 mL)混合, 加热到 120℃, 搅拌反应 4 小时。冷却至室温, 减压蒸溶, 得到黄色固体 7-氯-6-氟-4-(6-boc-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-氯吡啶[2,3-d]并嘧啶 **53a**(3.81 g, 74%), LC/MS(ESI): m/z =515[M+H]⁺。

7-氯-6-氟-4-(6-boc-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶的制备

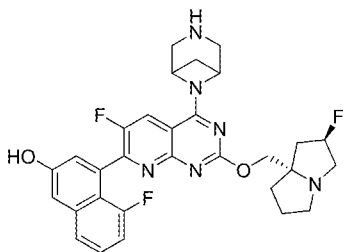
将 6-氟-2,7-二氯-4-(((R)-4-boc-(R)-2-甲基哌嗪)-1-基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶(250 mg, 1 mmol)、(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-7-基]甲醇(148 mg, 1.1 mmol)、碳酸钾(0.12 mg, 1.4 mmol)催化量碘化钾和 DMF(8 mL)混合, 加热到 120℃, 搅拌反应 4 小时。冷却至室温, 减压蒸溶, 柱层析得到黄色固体 7-氯-6-氟-4-(6-boc-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶 **53b**(0.387 g, 72%)。LC/MS(ESI): m/z =538.2[M+H]⁺。

7-(3-(2-(三甲硅烷基)乙氧甲氧基)-8-氯萘基)-6-氟-4-(6-boc-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶的制备

将 7-氯-6-氟-4-(6-boc-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶 **53c**(107 mg, 0.2mmol)、3-(2-(三甲硅烷基)乙氧甲氧基)-8-氯萘硼酸频哪醇酯(87 mg, 0.2mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(20 mg, 0.022 mmol)、碳酸铯、1,4-二氧六环(5 mL)和水(1 mL)混合后, 然后回流加热到 120℃, 搅拌反应 16 小时。将反应物冷却至室温并搅拌过夜, 得到淡黄色沉淀物。用水(2 mL)稀释反应混合物, 并通过过滤收集固体。粗产物用甲醇(10 mL)打浆, 然后得到米黄色固体 7-(3-(2-(三甲硅烷基)乙氧甲氧基)-8-氯萘基)-6-氟-4-(6-boc-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶(94 mg, 产率 58%), 无需再纯化进行下一反应。LC/MS(ESI): m/z =809.3[M+H]⁺。

7-(3-羟基-8-氯萘基)-6-氟-4-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶的制备

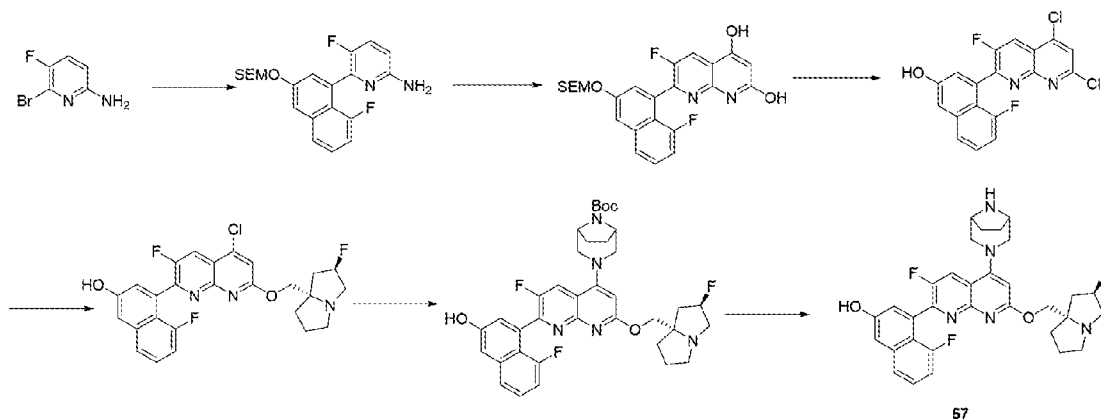
将上一次得到的中间体 7-(3-(2-(三甲硅烷基)乙氧甲氧基)-8-氯萘基)-6-氟-4-(6-boc-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶(81mg, 0.1 mmol)溶于 CF₃COOH(3 mL), 室温搅拌 2h, 然后减压浓缩, 用 10 mL 甲醇溶解残余物, 然后用 K₂CO₃ 调至中性 pH>8, 然后过滤减压浓缩并用制备 HPLC 纯化, 得到化合物 **53**(32 mg, 产率 56%, 此为最后一步产率, 下同)为淡黄色固体。LC/MS(ESI): m/z =579.2[M+H]⁺。

54	7-(3-羟基-8-氟萘基)-6-氟-4-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =563.2[M+H] ⁺
----	---	--	--

55	7-(3-羟基-8-氯萘基)-6-氟-4-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =593.2[M+H] ⁺
56	7-(3-羟基-8-氟萘基)-6-氟-4-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶		LC/MS(ESI): m/z =577.3[M+H] ⁺

实施例 57

7-(3-羟基-8-氟萘基)-6-氟-4-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)-1,8-萘啶(化合物 57)的制备



第一步：2-(3-(2-(三甲硅烷基)乙氧甲氧基)-8-氟萘基)-3-氟-6-氨基吡啶的制备

将 6-氨基-2-溴-3-氟吡啶(95mg, 0.5mmol)、3-(2-(三甲硅烷基)乙氧甲氧基)-8-氟萘硼酸频哪醇酯(209mg, 0.5mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(40 mg, 0.044 mmol)、碳酸铯、1,4-二氧六环(5 mL)和水(1 mL)混合后, 然后回流加热到 120℃, 搅拌反应 16 小时。将反应物冷却至室温并搅拌过夜, 得到淡黄色沉淀物。用水(1 mL)稀释反应混合物, 并通过过滤收集固体, 然后干燥得到米黄色固体 2-(3-(2-(三甲硅烷基)乙氧甲氧基)-8-氟萘基)-3-氟-6-氨基吡啶(153mg, 76%), 无需再纯化进行下一反应。LC/MS(ESI): m/z =403.2[M+H]⁺。

第二步：7-(3-(2-(三甲硅烷基)乙氧甲氧基)-8-氟萘基)-6-氟-2,4-二羟基-1,8-萘啶的制备

将 2-(3-(2-(三甲硅烷基)乙氧甲氧基)-8-氟萘基)-3-氟-6-氨基吡啶(121 mg, 0.3 mmol)和丙二酸二乙酯(55.1 g, 0.33 mmol)悬浮于二苯醚(5 mL)中, 在 150℃下将反应加热 0.5 小时, 其中反应物成为均相溶液。然后将反应回流 2 小时, 然后冷却至室温, 倒入水(300 mL)中并用乙酸乙酯(10 mL)萃取。有机相用无水 MgSO_4 干燥, 过滤浓缩。将残余物在 220℃下减压加热 2 小时, 混合物凝固。将反应冷却至室温, 用乙醇打浆得到黄色固体 7-(3-(2-(三甲硅烷基)乙氧甲氧基)-8-氟萘基)-6-氟-2,4-二羟基-1,8-萘啶(96mg, 68%)。LC/MS(ESI): $m/z = 471.2[\text{M}+\text{H}]^+$

第三步: 7-(8-氟萘基)-6-氟-2,4-二氯-1,8-萘啶的制备

将 7-(3-(2-(三甲硅烷基)乙氧甲氧基)-8-氟萘基)-6-氟-2,4-二羟基-1,8-萘啶(95 mg 0.2 mmol)溶于 POCl_3 (2 mL)和 5ml 甲苯中, 加入少量 N,N-二甲苯胺, 加热回流搅拌反应 10h。然后倒入冰水中淬灭, 过滤得到固体产品, 水洗, 干燥得到粗品黄色固体 7-(8-氟萘基)-6-氟-2,4-二氯-1,8-萘啶(67 mg, 87%), 无需再纯化进行下一反应。LC/MS(ESI): $m/z = 378[\text{M}+\text{H}]^+$

第四步: 7-(3-羟基-8-氟萘基)-6-氟-4-氯-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)-1,8-萘啶的制备

将 7-(3-羟基-8-氟萘基)-6-氟-2,4-二氯-1,8-萘啶(66 mg, 0.175 mmol)、(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-7-基]甲醇(31 mg, 0.193 mmol)、碳酸钾(48 mg, 0.35 mmol)、催化量碘化钾和 DMF(8 mL)混合, 加热到 120℃, 搅拌反应 4 小时。冷却至室温, 减压蒸溶, 得到黄色固体 7-(3-羟基-8-氟萘基)-6-氟-4-氯-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)-1,8-萘啶(68mg, 78%), LC/MS(ESI): $m/z = 501.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第五步: 7-(3-羟基-8-氟萘基)-6-氟-4-(8-boc-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)-1,8-萘啶的制备

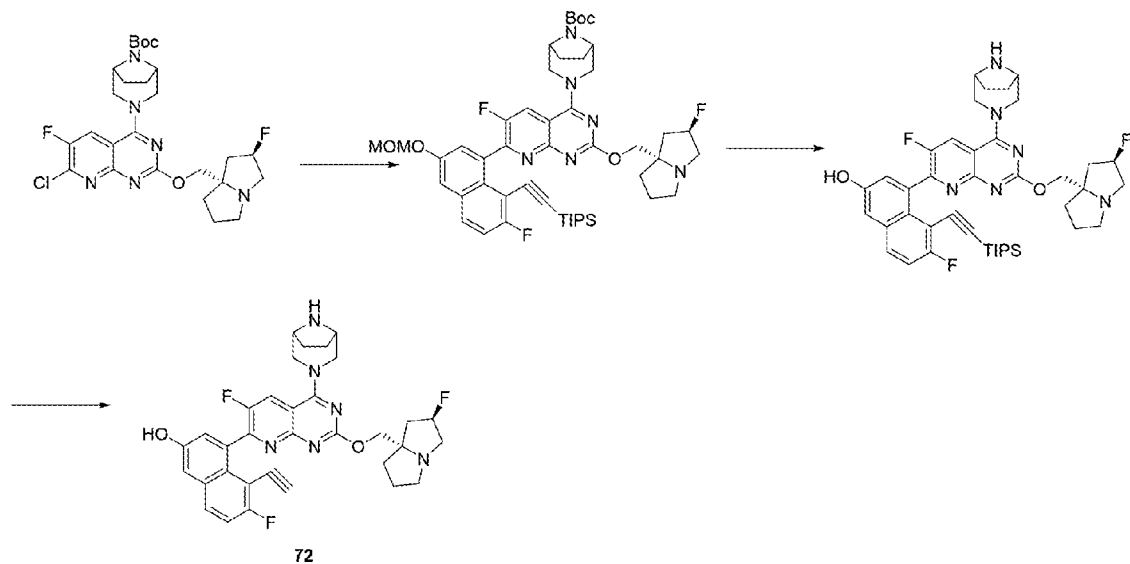
将 8-boc-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷(31.8mg, 0.15 mmol)、7-(3-羟基-8-氟萘基)-6-氟-4-氯-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)-1,8-萘啶(67 mg, 0.134 mmol)、碳酸铯(87mg, 0.268 mmol)和 BINAP (4 mg, 0.0067 mmol)溶于 1,4-二氧六环(2 mL)中, 然后向混合物通过鼓泡氮气脱气 5 min。再向反应物添加三(二亚苄基丙酮)二钯(10mg, 0.01 mmol), 回流搅拌反应混合物 24 小时。反应完毕后, 用乙酸乙酯(5 mL)稀释反应混合物, 再用水(2 mL)洗涤, 用盐水(1 mL)洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。在减压下浓缩得到棕色固体的粗产物, 然后制备 HPLC 得到 7-(3-羟基-8-氟萘基)-6-氟-4-(8-boc-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)-1,8-萘啶(74 mg, 82%)。LC/MS(ESI): $m/z = 676.3[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第六步：7-(3-羟基-8-氟萘基)-6-氟-4-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)-1,8-萘啶的制备

将 7-(3-羟基-8-氟萘基)-6-氟-4-(8-boc-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)-1,8-萘啶(72mg, 0.1 mmol), 1 ml 乙酸乙酯, 1N HCl 的 1,4-二氧六环溶液 1 ml。室温下搅拌 2 小时, 反应液用 1N 氢氧化钠溶液中和, 乙酸乙酯萃取。所得有机相再用饱和碳酸氢钠和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机相减压蒸干。然后制备 HPLC 得到 7-(8-氟萘基)-6-氟-4-(((R)-(R)-2-甲基哌嗪)-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶 57(50mg, 产率 87%)。LC/MS(ESI): $m/z = 576.2 [M+H]^+$ 。

实施例 58

6-氟-7-(3-羟基-7-氟-8-乙炔基萘基)-8-氟-4-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶(化合物 58)的制备



第一步：6-氟-7-(3-甲氧甲氧基-7-氟-8-(2-三异丙基硅烷基)乙炔基萘基)-8-氟-4-(N-Boc-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶的制备

将 6-氟-7-氯-4-(N-Boc-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶(110 mg, 0.2 mmol)、3-甲氧甲氧基-7-氟-8-(2-三异丙基硅烷基)乙炔基萘-1-硼酸硼酸频那醇酯(102 mg, 0.2 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(17 mg, 0.018 mmol)、碳酸铯、1,4-二氧六环(4 mL)和水(1 mL)混合后, 然后回流加热到 120°C, 搅拌反应 16 小时。将反应物冷却至室温并搅拌过夜, 得到淡黄色沉淀物。用水(2 mL)稀释反

应混合物，并通过过滤收集固体。粗产物用甲醇(10 mL)打浆，然后得到黄色固体 6-氟-7-(3-甲氧甲氧基-7-氟-8-(2-三异丙基硅烷基)乙炔基萘基)-4-(N-Boc-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶(157mg, 87%)，无需再纯化进行下一反应。LC/MS(ESI): $m/z = 902[M+H]^+$ 。

第二步：6-氟-7-(3-羟基-7-氟-8-(2-三异丙基硅烷基)乙炔基萘基)-4-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶的制备

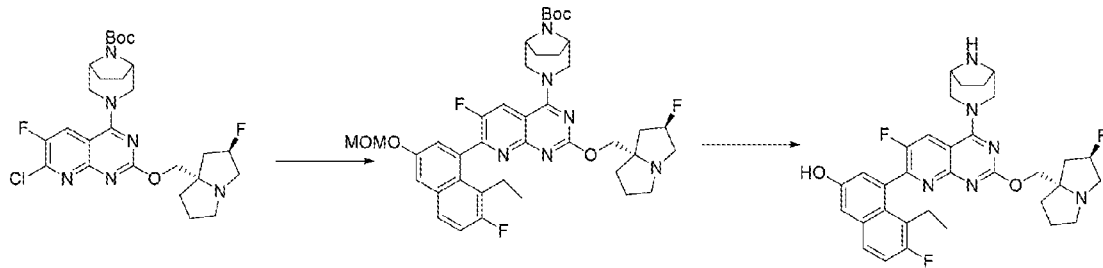
反应瓶中加入 6-氟-7-(3-甲氧甲氧基-7-氟-8-(2-三异丙基硅烷基)乙炔基萘基)-4-(N-Boc-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶 (153mg, 0.17 mmol)，溶于 1 ml 乙酸乙酯和 1N HCl 的 1,4-二氧六环溶液 2 ml。室温下搅拌 2 小时，反应液用 1N 氢氧化钠溶液中和，乙酸乙酯萃取。所得有机相再用饱和碳酸氢钠和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，有机相减压蒸干。得到化合物 6-氟-7-(3-羟基-7-氟-8-(2-三异丙基硅烷基)乙炔基萘基)-4-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶 (99mg, 产率 77%)，直接用于下一步。LC/MS(ESI): $m/z = 758[M+H]^+$ 。

第三步：6-氟-7-(3-羟基-7-氟-8-乙炔基萘基)-4-(N-Boc-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶(化合物 58)的制备

氮气保护下，往反应瓶中加入 6-氟-7-(3-羟基-7-氟-8-(2-三异丙基硅烷基)乙炔基萘基)-4-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶(98mg, 0.13 mmol)溶于 DMF(1 ML)，加入 CsF，然后室温下搅拌 2 小时，然后通过柱层析纯化，得到化合物 6-氟-7-(3-羟基-7-氟-8-乙炔基萘基)-4-(N-Boc-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶 (22 mg, 产率 28%)为黄色固体。LC/MS(ESI): $m/z = 601.2[M+H]^+$ 。

实施例 59

6-氟-7-(3-羟基-7-氟-8-乙基萘基)-4-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶(化合物 59)的制备



庚烷-6-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶的制备

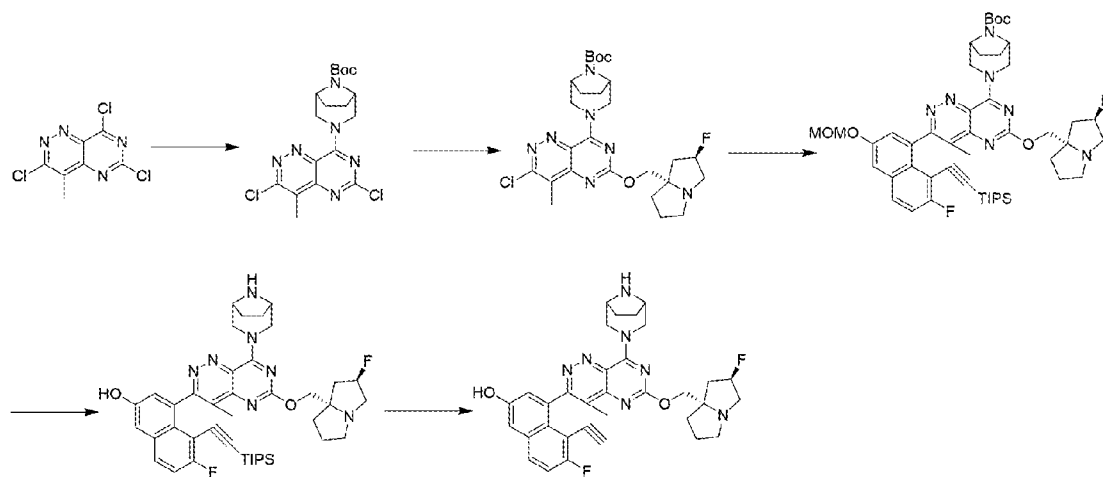
将 6-氟-7-氯-4-(N-Boc-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶(110 mg, 0.2 mmol)、3-甲氧甲氧基-7-氟-8-乙基萘-1-硼酸硼酸频那醇酯(72.4 mg, 0.2 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(17 mg, 0.018 mmol)、碳酸铯、1,4-二氧六环(4 mL)和水(1 mL)混合后, 然后回流加热到 120℃, 搅拌反应 16 小时。将反应物冷却至室温并搅拌过夜, 得到淡黄色沉淀物。用水(2 mL)稀释反应混合物, 并通过过滤收集固体。粗产物用甲醇(10 mL)打浆, 然后得到黄色固体加入 6-氟-7-(3-甲氧甲氧基-7-氟-8-(2-三异丙基硅烷基)乙炔基萘基)-4-(N-Boc-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶(123mg, 82%), 无需再纯化进行下一反应。LC/MS(ESI): $m/z = 750[M+H]^+$.

第二步：6-氟-7-(3-羟基-7-氟-8-乙基萘基)-4-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶的制备

反应瓶中加入 6-氟-7-(3-甲氧甲氧基-7-氟-8-(2-三异丙基硅烷基)乙炔基萘基)-4-(N-Boc-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶 (127mg, 0.17 mmol), 溶于 1 ml 乙酸乙酯和 1N HCl 的 1,4-二氧六环溶液 2 ml。室温下搅拌 2 小时, 反应液用 1N 氢氧化钠溶液中和, 乙酸乙酯萃取。所得有机相再用饱和碳酸氢钠和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机相减压蒸干。得到化合物 6-氟-7-(3-羟基-7-氟-8-乙基萘基)-4-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶[2,3-d]并嘧啶 (77mg, 产率 75%)。LC/MS(ESI): m/z = 605.2[M+H]⁺。

实施例 60

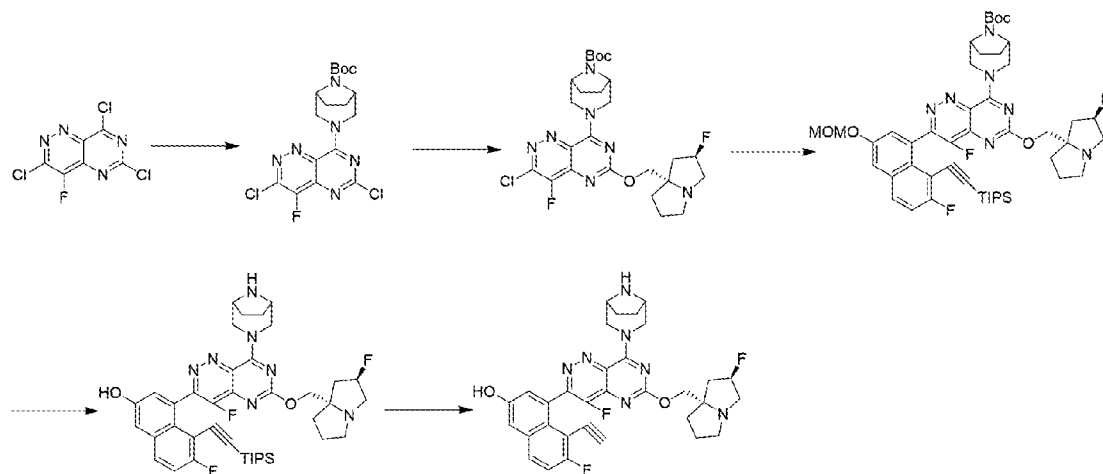
4-甲基-3-(3-羟基-7-氟-8-乙基萘基)-8-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基嘧啶[5,4-c]并吡嗪(化合物 60)的制备



用与**实施例 53**和**实施例 58**相似的方法得到化合物 60(70mg, 产率 72%)。LC/MS(ESI): $m/z = 578[M+H]^+$ 。

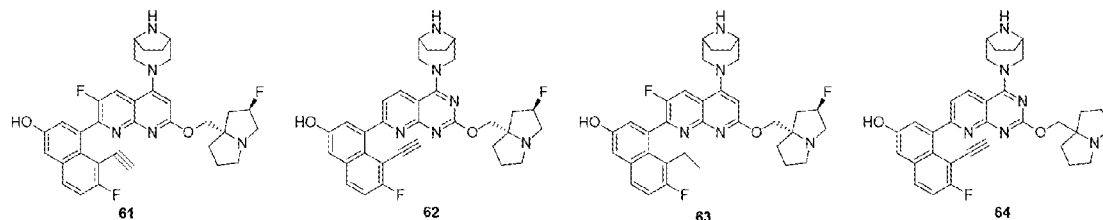
实施例 61

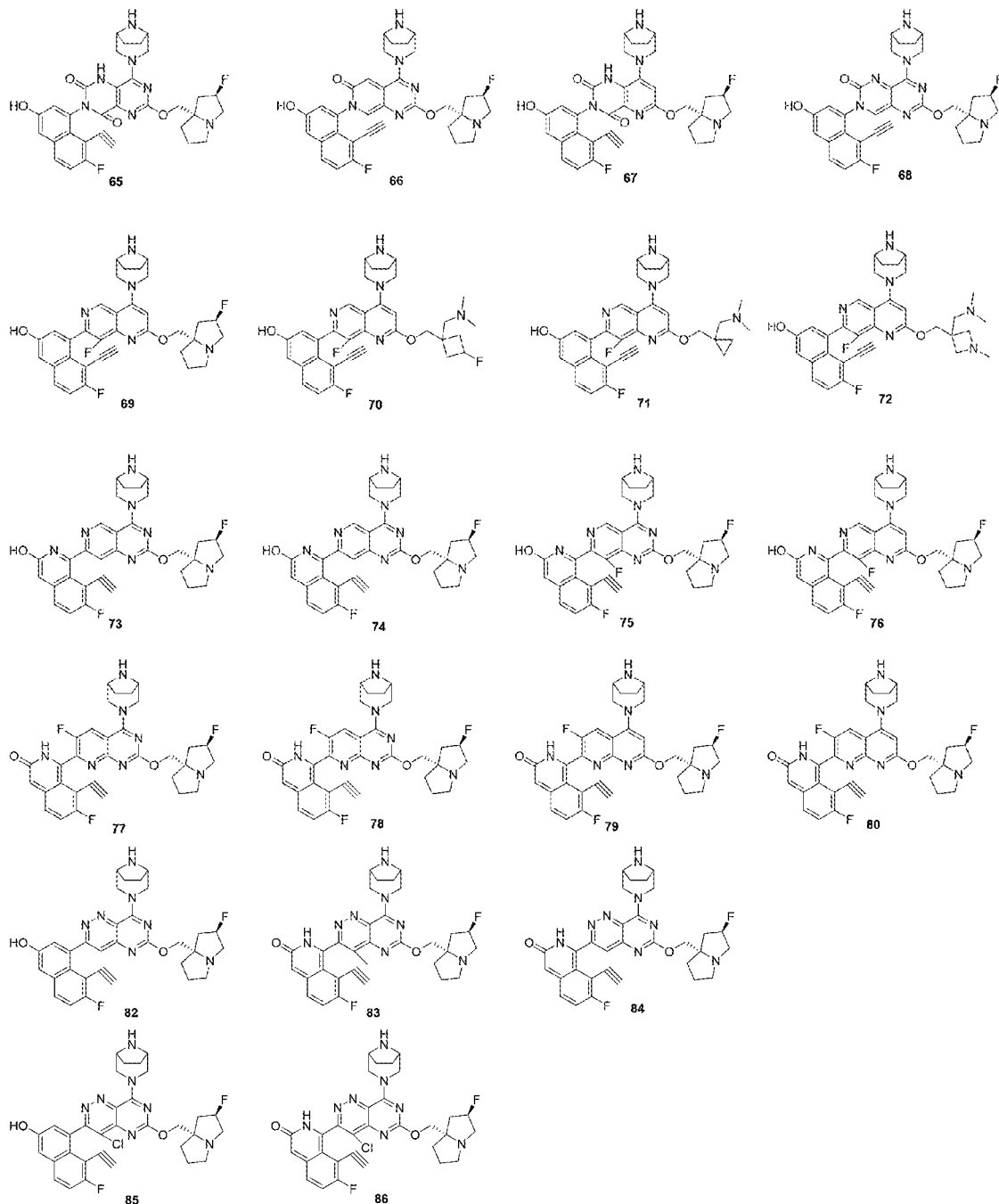
4-甲基-3-(3-羟基-7-氟-8-乙基萘基)-8-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡啶环-7a(5H)-基)甲氧基嘧啶[5,4-c]吡嗪(化合物 81)的制备



用与**实施例 60**相似的方法得到化合物 81(80mg, 产率 78%)。LC/MS(ESI): $m/z = 602[M+H]^+$ 。

类似 1-60 的合成路线, 可以得到如下化合物:





实施例 62 生物活性测试

以下结合测试试例进一步描述解释本发明，但这些实施并非意味着限制本发明的范围。

一、KRAS-G2D/SOS1 结合实验

1、实验方法

A)将 Tagged-His Tag G12D 蛋白，Tag1-SOS 蛋白用稀释液按照 1: 100 进行稀释，将 anti-Tag1-Tb³⁺抗体和 anti-Tag2-XL665 用检测缓冲液分别按照 1: 100 或 1: 25 进行稀释。

B)将待测化合物用稀释液进行稀释按照 10000mM 浓度起始，4 倍梯度，共 6 个浓度梯度，稀释成 10x 母液。

C)96 孔板中，每孔按顺序加入 4 uL Tagged-His Tag G12D 蛋白，4 uL Tag1-SOS 蛋白，2u1 稀释液(阳性对照)或待测化合物(不同浓度的 10x 母液)，共 10u1，室温孵育 15 分钟后，加入预先混合好的 5 uL anti-Tag1-Tb³⁺和 5 uL anti-Tag2-xL665，封好板后，室温孵育 2 小时，用 TECAN INFINITEF NANO+酶标仪读取 HTRF 信号。

2、实验结果

用公式比率=665nm 信号值/620nm 信号值 x10⁴ 计算每个单孔的爱体和供体激发信号的比率。使用 Graphpadprism5 软件处理数据。通过 S 形剂量反应曲线拟合计算 IC₅₀ 值。其中“+”表示 IC₅₀≤50 nM；“++”表示 50<IC₅₀≤500 nM；“+++”表示 500nM<IC₅₀，结果如下表 1 所示

表 1、化合物对 KRAS-G2D/SOS1 结合抑制活性 IC₅₀(nm)

实施例编号	KRAS-G2D/SOS1 结合 IC ₅₀ (nm)	实施例编号	KRAS-G2D/SOS1 结合 IC ₅₀ (nm)
1	+++	45	+
7	+++	46	+
33	++	54	+
34	++	57	+
36	+	58	+

二、肿瘤细胞增殖抑制实验

1、实验方法

将 ATCC CRL-1739(KRAS^{G12D} 突变)细胞消化离心重悬后用 Scepter 自动细胞计数仪测定细胞密度，将细胞稀释成每毫升含 44, 000 个细胞的溶液，调整密度后的细胞溶液以每孔 90 微升加入 96 孔培养板中。将 96 孔板置于 37℃、5% CO₂ 培养箱中，待细胞培养 24 小时后，加入不同浓度的待测化合物细胞在 10%胎牛血清存在下与化合物一起培养 72 小时，使用 Cell Titer-Glo 发光细胞活力检测试剂盒(详见厂家说明书)测定 ATP 的含量来评估细胞生长抑制，简要来讲，每个孔中加入 30 微升 Cell Titer-Glo 试剂，摇板 10 分钟，诱导细胞裂解，用 Fluoroskan Ascent FL(Thermo)检测记录荧光信号，从二甲基亚砷处理 72 小时的细胞得到最大的信号值。从单独的培养基(细胞数为零)得到最小信号值，抑制率%=(最大信号值-化合物信号值)/(最大信号值-最小信号值×100%，使用 Graphpadprism5 软件处理数据。通

过 S 形剂量反应曲线拟合计算 IC₅₀ 值。其中“A”表示 IC₅₀≤50 nM；“B”表示 50<IC₅₀≤500 nM；“C”表示 500<IC₅₀≤2000 nM；“D”表示 2000<IC₅₀

2、实验结果

计算出上述实验中各化合物的 IC₅₀，结果如下表 2 所示

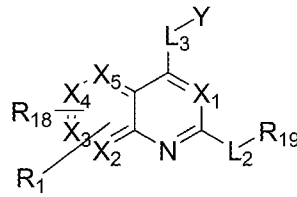
表 2、化合物对肿瘤细胞增殖的抑制活性 IC₅₀(nm)。

实施例编 号	CRL-1739 IC ₅₀ (nm)	实施例编 号	CRL-1739 IC ₅₀ (nm)	实施例编 号	CRL-1739 IC ₅₀ (nm)
1	D	40	D	51	B
2	D	41	D	52	B
7	D	42	D	53	A
32	D	43	C	54	A
33	B	44	C	55	A
34	C	45	B	56	A
35	D	46	A	57	A
36	D	47	B	58	A
37	D	48	A	59	A
38	D	49	C		
39	D	50	C		

尽管以上已经对本发明作了详细描述，但是本领域技术人员理解，在不偏离本发明的精神和范围的前提下可以对本发明进行各种修改和改变。本发明的权利范围并不限于上文所作的详细描述，而应归属于权利要求书。

权利要求书

1、一种具有通式(I)所示的化合物、其立体异构体、可药用的盐、多晶型物或异构体，其中通式(I)所示的化合物结构如下：



(I)

其中，

每个 L_1 在每次出现时独立地选自键、 $-C_{1-4}$ 烷基-、 $-CR_8R_9-$ 、 $-C_{1-2}$ 烷基(R_8)(OH)-、 $-C(O)-$ 、 $-CR_8R_9O-$ 、 $-OCR_8R_9-$ 、 $-SCR_8R_9-$ 、 $-CR_8R_9S-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-NR_8C(O)-$ 、 $-C(O)NR_8-$ 、 $-NR_8C(O)NR_9-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_m-$ 、 $-NR_8S(O)_m-$ 、 $-S(O)_mNR_8-$ ；

每个 R_1 在每次出现时独立地选自苯基、萘基、5 元杂芳基、6 元杂芳基、7 元杂芳基、8 元杂芳基、9 元杂芳基或 10 元杂芳基，每个杂芳基在每次出现时独立地包含 1、2、3 或 4 个选自 N、O、或 S 的杂原子；每个 R_1 在每次出现时独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R_{20} 取代或不取代；

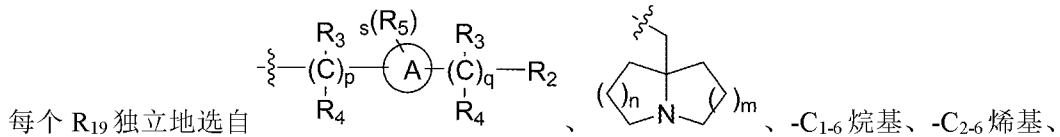
每个 R_{20} 在每次出现时独立地选自氘、卤素、氧代、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_2$ 炔基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-(卤素) $_{1-3}$ 、 C_{1-6} 杂烷基、 $-CN$ 、 $-OR_6$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-(OR_6) $_{1-3}$ 、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基-(卤素) $_{1-3}$ 、 $-SR_6$ 、 $-S-C_{1-6}$ 亚烷基-(卤素) $_{1-3}$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- NR_6R_7 、 $-C(=O)R_6$ 、 $-C(=O)OR_6$ 、 $-OC(=O)R_6$ 、 $-C(=O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(=O)R_7$ 、 $-S(O)_2NR_6R_7$ 或 $-C_{3-6}$ 碳环基；每个 R_{20} 独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个选自氘、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、氧代、 $-OR_6$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_6$ 、 $-C(=O)OR_6$ 、 $-OC(=O)R_6$ 、 $-C(=O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(=O)R_7$ 或 $-S(O)_2NR_6R_7$ 的取代基取代或不取代；

每个 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 在每次出现时独立地选自 N， CR_{21} ；

每个 R_{21} 独立地选自 H、D、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $COOH$ 、 $NHCOH$ 、 $CONH_2$ 、OH 或 $-NH_2$ ；

每个 R_{18} 独立地选自 H、D、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $COOH$ 、 $NHCOH$ 、 $CONH_2$ 、OH 或 $-NH_2$ ；

每个 L_2 在每次出现时独立地选自键、 OC_{0-6} 烷基、 NHC_{0-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 COC_{0-6} 烷基或 SC_{0-6} 烷基；



$-C_{2-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-(卤素)₁₋₃、 C_{1-6} 杂烷基、 $-CN$ 、 $-OR_6$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-(OR_6)₁₋₃、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基-(卤素)₁₋₃、 $-SR_6$ 、 $-S-C_{1-6}$ 亚烷基-(卤素)₁₋₃、 $-NR_6R_7$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- NR_6R_7 、 $-C(=O)R_6$ 、 $-C(=O)OR_6$ 、 $-OC(=O)R_6$ 、 $-C(=O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(=O)R_7$ 、 $-S(O)_2NR_6R_7$ 、 $-C_{3-6}$ 碳环基、3-8 元杂环；3-8 元杂环在每次出现时独立地包含 1、2、3 或 4 个选自 N、O、或 S 的杂原子；每个 R_{19} 独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个选自氘、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、氧代、 $-OR_6$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_6$ 、 $-C(=O)OR_6$ 、 $-OC(=O)R_6$ 、 $-C(=O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(=O)R_7$ 或 $-S(O)_2NR_6R_7$ 的取代基取代或不取代；

每个环 A 是 C_{3-10} 碳环，所述的

$$\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ \text{---}(\text{C})_p\text{---} \\ | \\ R_4 \end{array}$$
 和

$$\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ \text{---}(\text{C})_q\text{---} R_2 \\ | \\ R_4 \end{array}$$
 可以连接在所述环 A 的相同的碳原子上或不同的原子上；

每个 R_2 是 $-OR_6$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-SR_6$ 、 $-S(=O)R_6$ 、 $-S(=O)_2R_6$ 、5-10 元杂芳基或 3-10 元杂环基，每个杂环基和杂芳基在每次出现时独立地包含 1、2、3 或 4 个选自 N、O、S、S=O 或 $S(=O)_2$ 的杂原子，每个 R_2 在每次出现时独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R_{22} 取代或不取代；

每个 R_3 和 R_4 在每次出现时独立地选自氘、氢、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、氧代、 $-OR_6$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_6$ 、 $-C(=O)OR_6$ 、 $-OC(=O)R_6$ 、 $-C(=O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(=O)R_7$ 或 $-S(O)_2NR_6R_7$ 或 $-C_{3-10}$ 碳环基、每个杂环基和杂芳基在每次出现时独立地包含 1、2、3 或 4 个选自 N、O、S、S=O 或 $S(=O)_2$ 的杂原子；每个 R_3 和 R_4 在每次出现时独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个选自氘、卤素、氧代、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、氧代、 $-OR_6$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_6$ 、 $-C(=O)OR_6$ 、 $-OC(=O)R_6$ 、 $-C(=O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(=O)R_7$ 或 $-S(O)_2NR_6R_7$ 的取代基取代或不取代；

每个 R_5 在每次出现时独立地选自氘、卤素、氧代、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-(卤素)₁₋₃、 C_{1-6} 杂烷基、 $-CN$ 、 $-OR_6$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-(OR_6)₁₋₃、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基-(卤素)₁₋₃、 $-SR_6$ 、 $-S-C_{1-6}$ 亚烷基-(卤素)₁₋₃、 $-NR_6R_7$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- NR_6R_7 、 $-C(=O)R_6$ 、 $-C(=O)OR_6$ 、 $-OC(=O)R_6$ 、 $-C(=O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(=O)R_7$ 、 $-S(O)_2NR_6R_7$ 或 $-C_{3-6}$ 碳环基，每个杂环基和杂芳基在每次出现时独立地包含 1、2、3 或 4 个选自 N、O、S、S=O 或 $S(=O)_2$ 的杂原子；每个 R_3 和 R_4 在每次出现时独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个选自氘、卤素、氧代、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、氧代、 $-OR_6$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_6$ 、 $-C(=O)OR_6$ 、 $-OC(=O)R_6$ 、 $-C(=O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(=O)R_7$ 或 $-S(O)_2NR_6R_7$

的取代基取代或不取代；

每个 R_6 和 R_7 在每次出现时独立地选自氢或 $-C_{1-6}$ 烷基，每个 R_6 和 R_7 独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R_{22} 取代或不取代；或 R_7 和 R_7 与它们共同连接的 N 原子一起形成 3-10 元杂环，所述的 3-10 元杂环可进一步包含 1、2、3 或 4 个选自 N、O、S、 $S(=O)$ 或 $S(=O)_2$ 的杂原子，且所述的 3-10 元杂环独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R_{22} 取代或不取代；

每个 R_{22} 在每次出现时独立地选自氘、卤素、氧代、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-(卤素)₁₋₃、 C_{1-6} 杂烷基、 $-CN$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-($O-C_{1-6}$ 烷基)₁₋₃、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基-(卤素)₁₋₃、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 亚烷基-(卤素)₁₋₃、 $-N-C_{1-6}$ 烷基- C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- NC_{1-6} 烷基 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-OC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NC_{1-6}$ 烷基 C_{1-6} 烷基、 $-NC_{1-6}$ 烷基 $C(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)_2NC_{1-6}$ 烷基 C_{1-6} 烷基或 $-C_{3-6}$ 碳环基；

s 选自 0、1、2、3、4、5 或 6；

p 选自 0、1、2、3、4、5 或 6；

q 选自 0、1、2、3、4、5 或 6；

m 选自 1、2、3；

n 选自 1、2、3

Y 不存在或选 3-8 元环烷基、3-8 元杂环烷基、5-12 元稠烷基、5-12 元稠杂环基、5-12 元螺环基、5-12 元螺杂环基、芳香基或者杂芳香基，每个杂环烷基、稠杂环基、螺杂环基、杂芳香基在每次出现时独立地包含 1、2、3 或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子，其中所述环烷基、杂环烷基、螺环基、稠环基、稠杂环基、螺杂环基、芳香基或者杂芳香基任选被一个或多个 G^1 所取代；

G^1 和 G^2 各自独立选自氘、氰基，卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳香基、 $-OR_8$ 、 $-OC(O)NR_8R_9$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-C(O)R_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NR_8C(O)NR_9R_{10}$ 、 $-S(O)_iR_8$ 或 $-NR_8S(O)_iR_9$ ，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳香基、杂芳香基任选被 1 个或多个氘、氰基，卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳香基、 $-OR_{11}$ 、 $-OC(O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-C(O)OR_{11}$ 、 $-C(O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{11}C(O)R_{12}$ 、 $-NR_{11}C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-S(O)_iR_{11}$ 或 $-NR_{11}S(O)_iR_{12}$ 的取代基所取代；

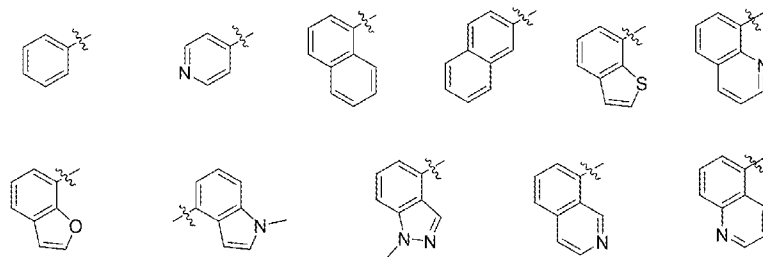
R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 各自独立选自氢、氘、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元单环杂环基、单环杂芳香基或者苯基；

且 i 为 1 或 2。

2、根据权利要求1所述的式(1)的化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体，其中，每个 R_1 在每次出现时独立地选自苯基、萘基、5元杂芳基、6元杂芳基、7元杂芳基、8元杂芳基、9元杂芳基或10元杂芳基，每个杂芳基在每次出现时独立地包含1、2、3或4个选自N、O、或S的杂原子；每个 R_1 在每次出现时独立地可选地被1、2、3、4、5或6个 R_{20} 取代或不取代；

优选地，每个 R_1 在每次出现时独立地选自苯基、萘基、吡啶基、咪唑基、呋唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基，每个 R_1 在每次出现时独立地可选地被1、2、3、4、5或6个 R_{12} 取代或不取代；每个 R_1 在每次出现时独立地可选地被1、2、3、4、5或6个 R_{20} 取代或不取代；

更优选地，每个 R_1 选自：



每个 R_1 在每次出现时独立地可选地被1、2、3、4、5或6个 R_{20} 取代或不取代；

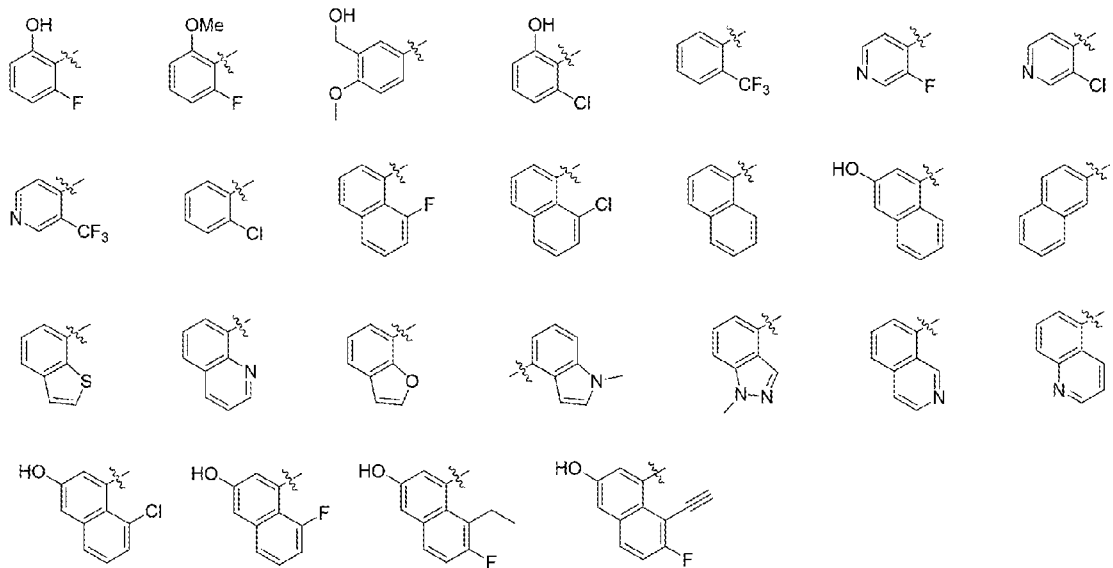
优选地，每个 R_{20} 在每次出现时独立地选自氡、卤素、氧代、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-(卤素)₁₋₃、 C_{1-6} 杂烷基、 $-CN$ 、 $-OR_6$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-(OR_6)₁₋₃、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基-(卤素)₁₋₃、 $-SR_6$ 、 $-S-C_{1-6}$ 亚烷基-(卤素)₁₋₃、 $-NR_6R_7$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- NR_6R_7 、 $-C(=O)R_6$ 、 $-C(=O)OR_6$ 、 $-OC(=O)R_6$ 、 $-C(=O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(=O)R_7$ 、 $-S(O)_2NR_6R_7$ 或 $-C_{3-6}$ 碳环基；每个 R_{12} 独立地可选地被1、2、3、4、5或6个选自氡、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、氧代、 $-OR_6$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_6$ 、 $-C(=O)OR_6$ 、 $-OC(=O)R_6$ 、 $-C(=O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(=O)R_7$ 或 $-S(O)_2NR_6R_7$ 的取代基取代或不取代；

每个 R_{20} 中的 R_6 和 R_7 在每次出现时独立地选自氢、氡或 $-C_{1-3}$ 烷基；

更优选地，每个 R_{20} 在每次出现时独立地选自-氡、-F、-Cl、-Br、氧代、甲基、乙基、丙基、异丙基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F_2$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OOOF$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SCH_2CH_3$ 、 $-SCH(CH_3)_2$ 、 $-SOF$ 、 $-SCHF_2$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCH_2CH_2F$ 、

-SCH₂CH₂F₂、-SCH₂CF₃、-SCH₂CH₂CHF₂、-SCH₂CH₂CF₃、-NH₂、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(O)CH₂CH₂CH₃、-N(CH₃)CH(CH₃)₂、-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂CH₂NH₂、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OCH₂CH₃、-C(=O)OCH₂CH₂CH₃、-OC(=O)CH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(CH₃)、-C(=O)N(CH₃)₂、-NHC(=O)CH₃、-N(CH₃)C(=O)CH₃、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH(CH₃)、-S(O)₂N(CH₃)₂、3 元碳环基、4 元碳环基、5 元碳环基或 6 元碳环基；每个 R₂₀ 独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个选自 -氘、-F、-Cl、-Br、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、氧代、-OH、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-CN、-C(=O)CH₃、-C(=O)OO、-OC(=O)O、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(CH₃)、-C(=O)N(CH₃)₂、-NHC(=O)CH₃、-N(CH₃)C(=O)CH₃、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH(CH₃)或-S(O)₂N(CH₃)₂ 的取代基取代或不取代；

进一步优选地，每个 R_1 选自：



3、根据权利要求1所述的式(I)的化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体,其中,

每个环 A 是 3 元碳环、4 元碳环、5 元碳环或 6 元碳环，且所述的 $\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ \sim(C)_p\sim \\ | \\ R_4 \end{array}$ 和 $\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ \sim(C)_q-R_2 \\ | \\ R_4 \end{array}$ 可以连接在所述环 A 的相同的碳原子上或不同的原子上；每个 R_2 在每次出现时独立地选自 $-NR_6R_7$ 或 3-6 元杂环基，每个杂环基在每次出现时独立地包含 1 个选自 N 的杂原子，每个 R_2 在每次出现时独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R_{20} 取代或不被取代；

每个 R_2 中的 R_6 和 R_7 在每次出现时独立地选自氢、氘、甲基、乙基、丙基或异丙基;

-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OCH₂CH₃、
-C(=O)OCH₂CH₂CH₃、-OC(=O)CH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(CH₃)、-C(=O)N(CH₃)₂、
-NHC(=O)CH₃、-N(CH₃)C(=O)CH₃、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH(CH₃)、-S(O)₂N(CH₃)₂、3 元碳环
基、4 元碳环基、5 元碳环基或 6 元碳环基；每个 R₂₀ 独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6
个选自-氡、-F、-Cl、-Br、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧
基、氧代、-OH、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-CN、-C(=O)CH₃、-C(=O)OO、-OC(=O)O、
-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(CH₃)、-C(=O)N(CH₃)₂、-NHC(=O)CH₃、-N(CH₃)C(=O)CH₃、-S(O)₂NH₂、
-S(O)₂NH(CH₃)或-S(O)₂N(CH₃)₂ 的取代基取代或不取代；

4、根据权利要求 1 所述的式(I)的化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体,其中,
每个 R₃ 和 R₄ 在每次出现时独立地选自氡、氢、卤素、-C₁₋₆ 烷基、-C₂₋₆ 烯基、-C₂₋₆ 炔基、
氧代、-OR₆、-NR₆R₇、-CN、-C(=O)R₆、-C(=O)OR₆、-OC(=O)R₆、-C(=O)NR₆R₇、-NR₆C(=O)R₇
或-S(O)₂NR₆R₇或-C₃₋₁₀ 碳环基、每个杂环基和杂芳基在每次出现时独立地包含 1、2、3 或 4
个选自 N、O、S、S=O 或 S(=O)₂ 的杂原子；每个 R₃ 和 R₄ 在每次出现时独立地可选地被 1、
2、3、4、5 或 6 个选自氡、卤素、氧代、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、氧代、-OR₆、-NR₆R₇、
-CN、-C(=O)R₆、-C(=O)OR₆、-OC(=O)R₆、-C(=O)NR₆R₇、-NR₆C(=O)R₇或-S(O)₂NR₆R₇ 的取
代基取代或不取代；

每个 R₃ 和 R₄ 中的 R₆ 和 R₇ 在每次出现时独立地选自氢、氡或-C₁₋₃ 烷基；

优选地，每个 R₃ 和 R₄ 在每次出现时独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、甲基、乙基、丙基、
异丙基、乙烯基、丙烯基、异丙烯基、乙炔基、丙炔基、氧代、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、
-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH(CH₃)₂、
-N(CH₃)₂、-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₂CH₃、-N(CH₃)CH(CH₃)₂、-CN、-C(=O)CH₃、
-C(=O)OCH₃、-OC(=O)CH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(CH₃)、-C(=O)N(CH₃)₂、-NHC(=O)CH₃、
-N(CH₃)C(=O)CH₃、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH(CH₃)、-S(O)₂N(CH₃)₂、3 元碳环基、4 元碳环基、
5 元碳环基或 6 元碳环基；每个 R₅ 或 R₆ 独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个选自-F、-Cl、
-Br、氧代、甲基、乙基、丙基、异丙基、-OH、OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、
-NH₂、-N(CH₃)₂、-CN、-C(=O)CH₃、-OC(=O)CH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(CH₃)、-C(=O)N(CH₃)₂、
-NHC(=O)CH₃、-N(CH₃)C(=O)CH₃、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH(CH₃)、-S(O)₂N(CH₃)₂ 的取代基取
代或不取代。

5、根据权利要求 1 所述的式(I)的化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体,其中,
每个 R₅ 在每次出现时独立地选自氡、-F、-Cl、-Br、-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 亚烷基-(卤素)₁₋₃、C₁₋₃

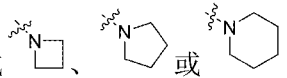
杂烷基、-C₂₋₃烯基、-C₂₋₃炔基、-CN、-OR₆、-C₁₋₆亚烷基-(OR₆)₁₋₃、-O-C₁₋₆亚烷基-(卤素)₁₋₃、-SR₆、-S-C₁₋₆亚烷基-(卤素)₁₋₃、-NR₆R₇、-C₁₋₆亚烷基-NR₆R₇、-C(=O)R₆、-C(=O)OR₆、-OC(=O)R₆、-C(=O)NR₆R₇、-NR₆C(=O)R₇、-S(O)₂NR₆R₇或-C₃₋₆碳环基，每个杂环基和杂芳基在每次出现时独立地包含1、2、3或4个选自N、O、S、S=O或S(=O)₂的杂原子；每个R₃和R₄在每次出现时独立地可选地被1、2、3或4、5或6个选自氘、-F、-Cl、-Br、氧代、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基、氧代、-OR₆、-NR₆R₇、-CN、-C(=O)R₆、-C(=O)OR₆、-OC(=O)R₆、-C(=O)NR₆R₇、-NR₆C(=O)R₇或-S(O)₂NR₆R₇的取代基取代或不取代；

每个R₅中的R₆和R₇在每次出现时独立地选自氢、氘或-C₁₋₃烷基，或

R₅中的R₆和R₇与它们共同连接的N原子一起形成3-6元杂环，所述的3-6元杂环可进一步包含1选自N的杂原子，且所述的3-6元杂环独立地可选地被1、2、3、4选自N、O或S的杂原子；

优选地，每个R₅在每次出现时独立地选自氘、-F、-Cl、-Br、甲基、乙基、丙基、异丙基、乙烯基、丙烯基、异丙烯基、乙炔基、丙炔基、-亚甲基-(卤素)₁₋₃、-亚乙基-(卤素)₁₋₃、-亚丙基-(卤素)₁₋₃、杂甲基、杂乙基、杂丙基、乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基、氧代、-OR₆、-亚甲基-(OR₆)₁₋₃、-亚乙基-(OR₆)₁₋₃、-亚丙基-(OR₆)₁₋₃、-O-亚甲基-(卤素)₁₋₃、-O-亚乙基-(卤素)₁₋₃、-O-亚丙基-(卤素)₁₋₃、-NR₆R₇、-亚甲基-NR₆R₇、-亚乙基-NR₆R₇、-亚丙基-NR₆R₇、-CN、-C(=O)R₆、-C(=O)OR₆、-OC(=O)R₆、-C(=O)NR₆R₇、-NR₆C(=O)R₇、-S(O)₂NR₆R₇、苯基、萘基、5元杂芳基、6元杂芳基、7元杂芳基、6元杂芳基、8元杂芳基、10元杂芳基、3元杂环基、4元杂环基、5元杂环基、6元杂环基、3元碳环基、4元碳环基、5元碳环基或6元碳环基，每个杂环基和杂芳基在每次出现时独立地包含1、2、3或4个选自N、O或S的杂原子；每个R₇在每次出现时独立地可选地被1、2、3、4、5或6个选自-F、-Cl、-Br、氧代、甲基、乙基、丙基、异丙基、-OR₆、-NR₆R₇、-CN、-C(=O)R₆、-C(=O)OR₆、-OC(=O)R₆、-C(=O)NR₆R₇、-NR₆C(=O)R₇或-S(O)₂NR₆R₇的取代基取代；

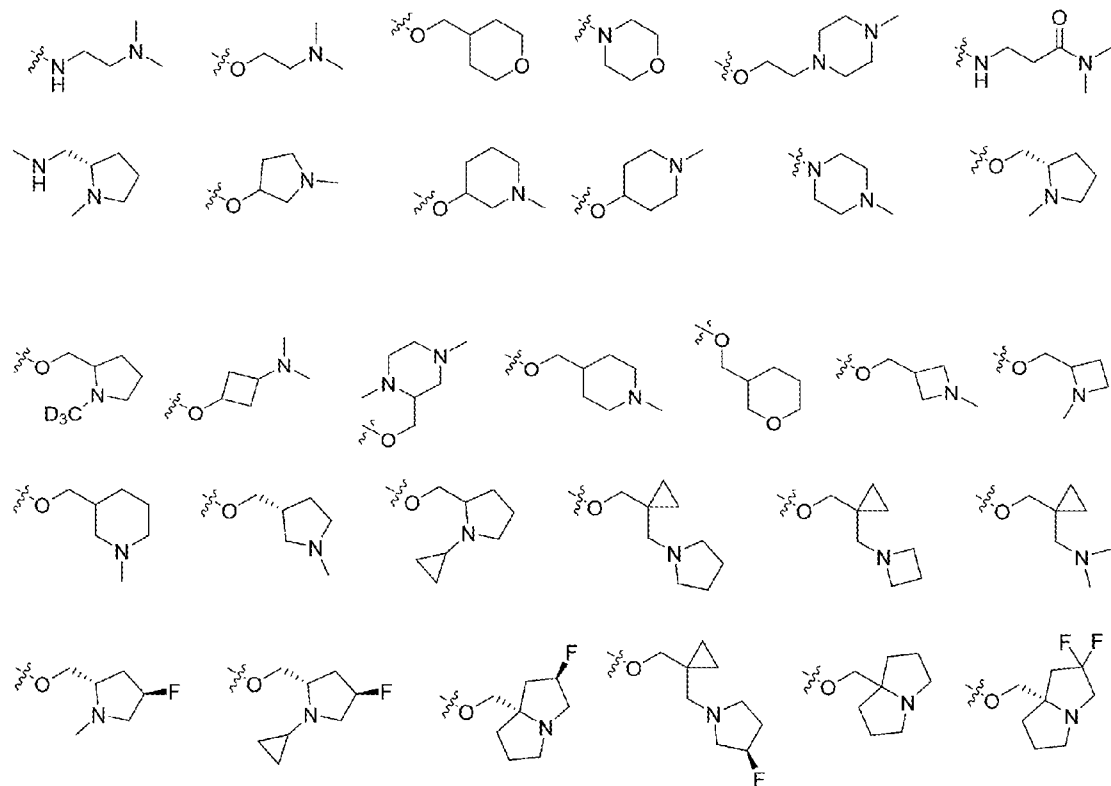
每个R₅中的R₆和R₇在每次出现时独立地选自氢、氘、甲基、乙基、丙基、异丙基；或

每个R₅中的R₆和R₇与它们共同连接的N原子一起形成  ；

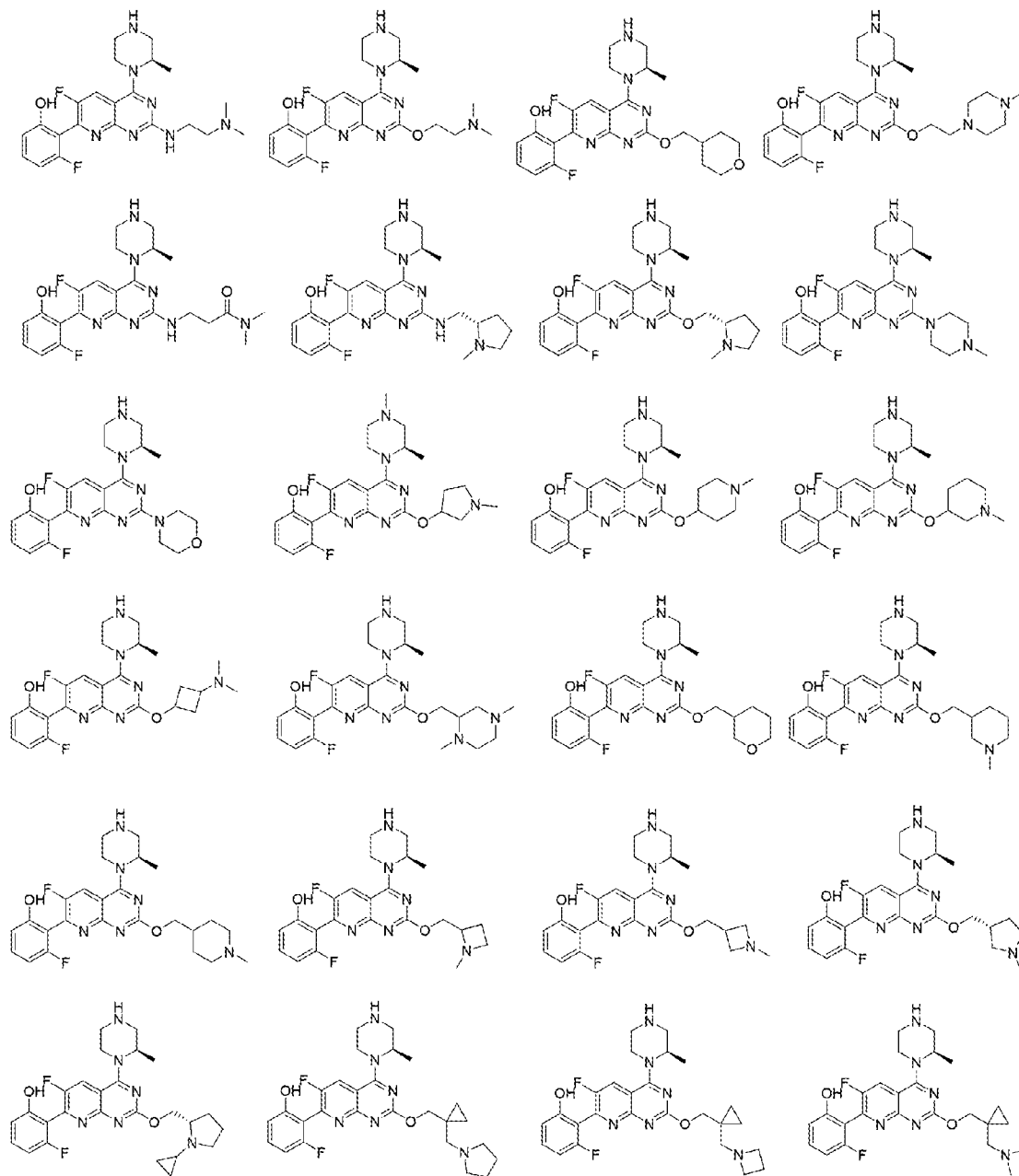
更优选地，每个R₅在每次出现时独立地选自氘、-F、-Cl、-Br、甲基、乙基、丙基、异丙基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CH₂F₂、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂CH₂OCH₃、-CN、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、

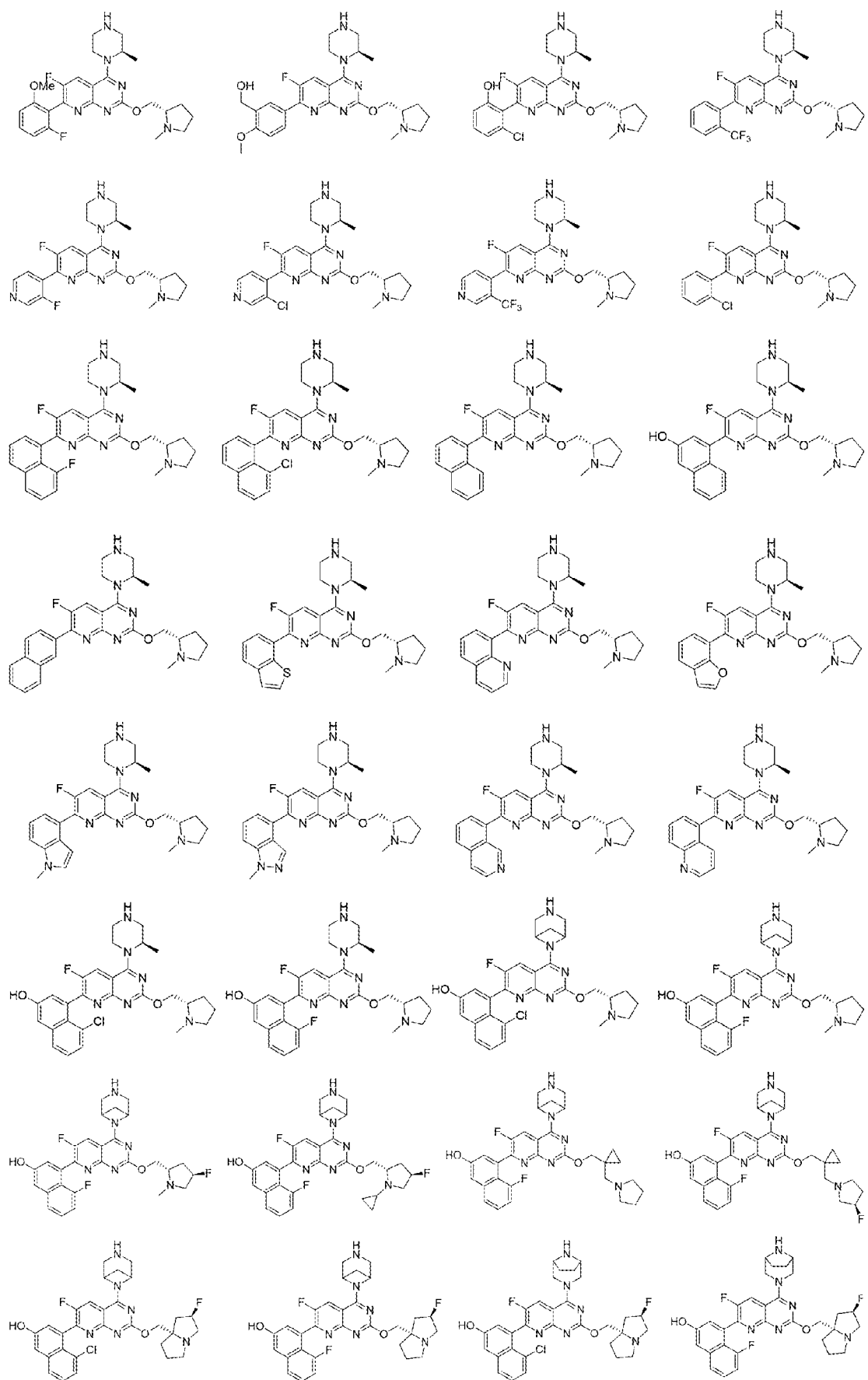
-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH、-OCH₂F、-OCHF₂、
 -OCF₃、-OOOF、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CH₂CH₂F、-OCH₂CH₂CHF₂、-OCH₂CH₂CF₃、
 -SH、-SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH(CH₃)₂、-SOF、-SCHF₂、-SCF₃、-SCH₂CH₂F、-SCH₂CH₂F₂、
 -SCH₂CF₃、-SCH₂CH₂CH₂F、-SCH₂CH₂CHF₂、-SCH₂CH₂CF₃、-NH₂、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、
 -NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(O)CH₂CH₂CH₃、
 -N(CH₃)CH(CH₃)₂、-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂CH₂NH₂、-CH₂N(CH₃)₂、
 -CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OCH₂CH₃、
 -C(=O)OCH₂CH₂CH₃、-OC(=O)CH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(CH₃)、-C(=O)N(CH₃)₂、
 -NHC(=O)CH₃、-N(CH₃)C(=O)CH₃、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH(CH₃)、-S(O)₂N(CH₃)₂、3 元碳环基、4 元碳环基、5 元碳环基或 6 元碳环基；每个 R₂₀ 独立地可选地被 1、2、3、4、5 或 6 个选自-氘、-F、-Cl、-Br、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、氧代、-OH、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-CN、-C(=O)CH₃、-C(=O)OO、-OC(=O)O、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(CH₃)、-C(=O)N(CH₃)₂、-NHC(=O)CH₃、-N(CH₃)C(=O)CH₃、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH(CH₃)或-S(O)₂N(CH₃)₂ 的取代基取代或不取代；

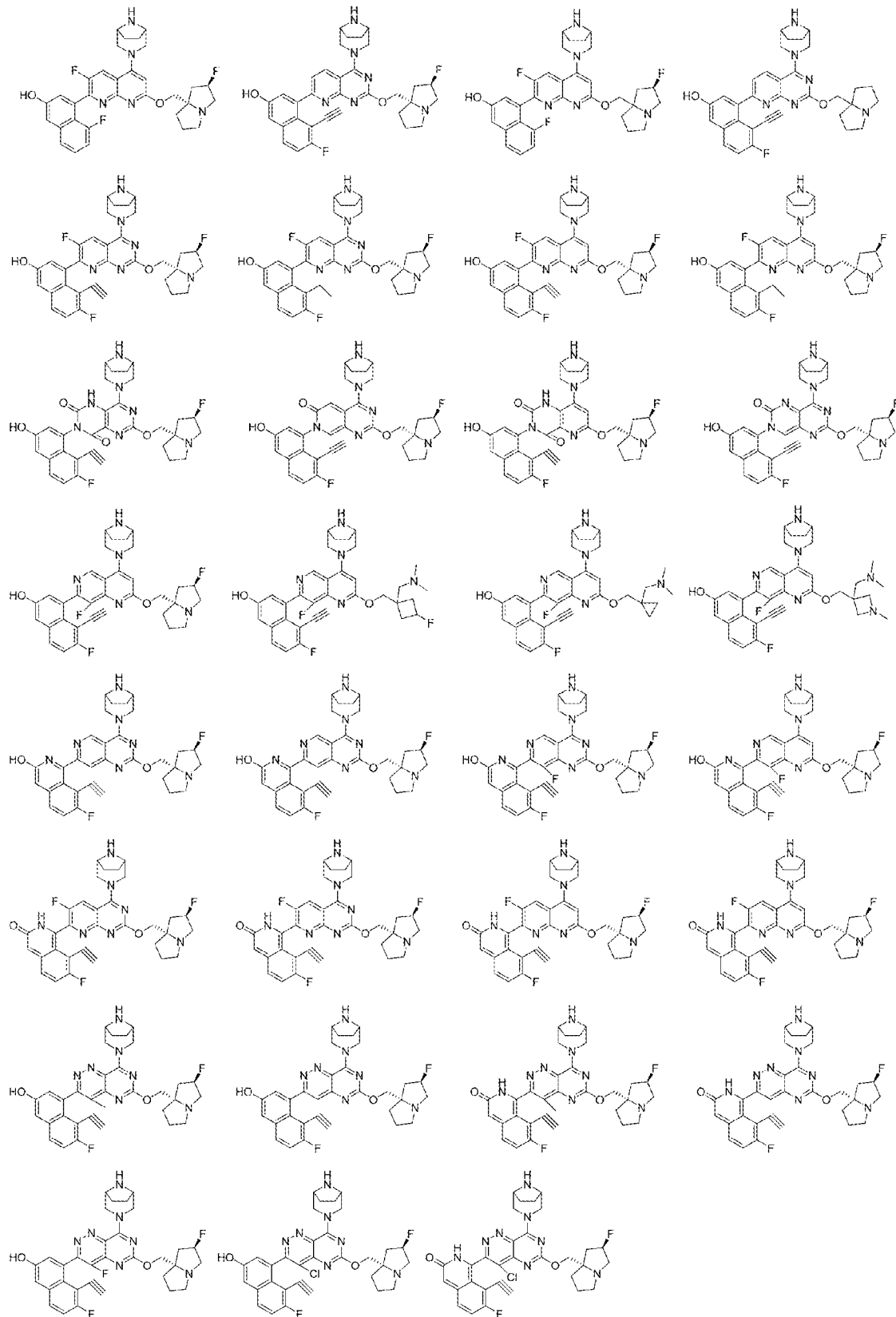
6、根据权利要求 1 所述的式(1)的化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体，其中，
 L₁-R₁₉ 选自如下结构：



7、根据权利要求 1-6 所述的式(I)的化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体，所述的化合物选自：







8、一种药物组合物，其特征在于，所述的药物组合物包括(1)如权利要求 1-7 所述的化合物；和(2)药学上可接受的载体。

9、如权利要求 1-7 所述的化合物的用途，其特征在于，用于制备药物组合物,所述的药

物组合物用于：(i)预防和/或治疗肿瘤；(ii)抑制或逆转肿瘤对抗肿瘤药物的多药耐药性；(iii)抑制 P-糖蛋白；(iv)增强抗肿瘤药物的抗肿瘤活性；和/或(v)抑制 KRAS^{G12D} 突变蛋白相关的癌症的药物中的应用。优选地，所述的癌症选自下组：血液癌、肺癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、结直肠癌、口腔癌；所述的血液癌选自急性髓性白血病或急性淋巴细胞白血病、所述的肺癌选自非小细胞肺癌或小细胞肺癌。

10、如权利要求 9 所述的用途，其特征在于，所述的肿瘤包括对抗肿瘤药物产生多药耐药性的肿瘤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/075649

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; C07D 487/08(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/4375(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D471/-; C07D519/-; C07D487/-; A61K31/-; A61P35/-

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

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

CNTXT, ENTXTC, DWPI, CNKI: KRAS G12D, RAS蛋白, 突变, 耐药, 天冬氨酸, 甘氨酸, KRAS G12C, 肿瘤, 癌, RAS protein, mutation, drug resistance, aspartic acid, glycine, tumor, cancer; REGISTRY(STN), CAPLUS (STN): 基于合理预期范围的式 (I) 进行结构式检索, performing structural formula search on the basis of the formula (I) of the reasonably expected scope

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 112142735 A (SHANGHAI LINGDA BIOMEDICAL CO., LTD. et al.) 29 December 2020 (2020-12-29) description, paragraph 0169	1-6
PX	CN 112876471 A (GUANGZHOU BAITING MEDICINE TECHNOLOGY CO., LTD.) 01 June 2021 (2021-06-01) description, paragraphs 0085 and 0104	1-6
PX	WO 2021168193 A1 (BETA PHARMA INC.) 26 August 2021 (2021-08-26) description, page 30	1-6
PX	CAS. "CAS登记号 (CAS registration number)" REGISTRY, 16 September 2021 (2021-09-16), page 1, 2696362-79-3	1-6
PX	WO 2021107160 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 03 June 2021 (2021-06-03) description, paragraphs 0006, 0238-0244 and 0468, and claims 1 and 19	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 February 2022

Date of mailing of the international search report

09 March 2022

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088, China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/075649

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021041671 A1 (MIRATI THERAPEUTICS INC. et al.) 04 March 2021 (2021-03-04) description, paragraphs 0007 and 0280, and claims 46-52	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/075649

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	112142735	A	29 December 2020	None			
CN	112876471	A	01 June 2021	WO	2021139678	A1	15 July 2021
WO	2021168193	A1	26 August 2021	None			
WO	2021107160	A1	03 June 2021	TW	202134243	A	16 September 2021
				WO	2021106231	A1	03 June 2021
WO	2021041671	A1	04 March 2021	TW	202122396	A	16 June 2021

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/075649

A. 主题的分类

C07D 471/04(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; C07D 487/08(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/4375(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D471/-; C07D519/-; C07D487/-; A61K31/-; A61P35/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称,和使用的检索词(如使用))

CNXT, ENTXT, DWPI, CNKI: KRAS G12D, RAS蛋白, 突变, 耐药, 天冬氨酸, 甘氨酸, KRAS G12C, 肿瘤, 癌, RAS protein, mutation, drug resistance, aspartic acid, glycine, tumor, cancer; REGISTRY(STN), CAPLUS (STN): 基于合理预期范围的式(I)进行结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件,必要时,指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 112142735 A (上海凌达生物医药有限公司等) 2020年12月29日 (2020 - 12 - 29) 说明书第0169段	1-6
PX	CN 112876471 A (广州百霆医药科技有限公司) 2021年6月1日 (2021 - 06 - 01) 说明书第0085、0104段	1-6
PX	WO 2021168193 A1 (BETA PHARMA INC) 2021年8月26日 (2021 - 08 - 26) 说明书第30页	1-6
PX	CAS. "CAS登记号" REGISTRY, 2021年9月16日 (2021 - 09 - 16), 第1页2696362-79-3	1-6
PX	WO 2021107160 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO LTD等) 2021年6月3日 (2021 - 06 - 03) 说明书第0006、0238-0244、0468段, 权利要求1、19	1-10
X	WO 2021041671 A1 (MIRATI THERAPEUTICS INC等) 2021年3月4日 (2021 - 03 - 04) 说明书第0007、0280段, 权利要求46-52	1-10

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2022年2月21日

国际检索报告邮寄日期

2022年3月9日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

徐永幸

电话号码 010-62084366

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/075649

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	112142735	A	2020年12月29日	无			
CN	112876471	A	2021年6月1日	WO	2021139678	A1	2021年7月15日
WO	2021168193	A1	2021年8月26日	无			
WO	2021107160	A1	2021年6月3日	TW	202134243	A	2021年9月16日
				WO	2021106231	A1	2021年6月3日
WO	2021041671	A1	2021年3月4日	TW	202122396	A	2021年6月16日