

(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 8 月 18 日 (18.08.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/170947 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/073358

(22) 国际申请日: 2022 年 1 月 24 日 (24.01.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202110178535.8 2021年2月9日 (09.02.2021) CN

(71) 申请人: 苏州阿尔脉生物科技有限公司 (SUZHOU ALPHAMA BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区裕新路108号A栋3楼301室, Jiangsu 215000 (CN)。

(72) 发明人: 郑苏欣 (ZHENG, Suxin); 中国江苏省苏州市苏州工业园区裕新路108号, Jiangsu 215000 (CN)。 谢成英 (XIE, Chengying); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。 郑明月 (ZHENG, Mingyue); 中国江苏省苏州市苏州工业园区裕新路108号, Jiangsu 215000 (CN)。 陆晓杰 (LU, Xiaojie); 中国江苏省苏州市苏州工业园区裕新路108号, Jiangsu 215000 (CN)。 乔刚 (QIAO, Gang); 中国江苏省苏州市苏州工业园区裕新路108号, Jiangsu 215000 (CN)。

(74) 代理人: 北京精金石知识产权代理有限公司 (JJS INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.); 中国北京市海淀区知春路1号学院国际大厦1510, Beijing 100191 (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:** TETRAHYDRONAPHTHYRIDINE DERIVATIVES AS KRAS MUTANT G12C INHIBITORS, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 一类作为KRAS突变体G12C抑制剂的四氢萘啉类衍生物、其制备方法及其应用

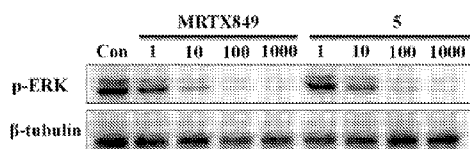


图 1

(57) **Abstract:** The present invention relates to the technical field of KRAS mutant G12C inhibitors, and specifically relates to tetrahydronaphthyridine derivatives as KRAS mutant G12C inhibitors, a preparation method therefor, and an application thereof. Specifically, the structure of each tetrahydronaphthyridine derivative is as shown in formula (I). Further provided is a novel tetrahydronaphthyridine derivative, having significant effects of inhibiting KRAS G12C activity and treating a cancer, wherein the cancer is preferably a lung cancer, a colorectal cancer, or a pancreatic cancer.

(57) **摘要:** 属于KRAS突变体G12C抑制剂技术领域, 具体涉及一类作为KRAS突变体G12C抑制剂的四氢萘啉类衍生物、其制备方法及应用。具体而言, 所述四氢萘啉类衍生物的结构如式(I)所示。一种全新的四氢萘啉类衍生物, 其具有显著的抑制KRAS G12C活性和治疗癌症的作用, 其中所述的癌症优选肺癌、结直肠癌或胰腺癌。

WO 2022/170947 A1

一类作为 KRAS 突变体 G12C 抑制剂的四氢萘啶类衍生物、其制备方法及其应用

技术领域

本发明属于 KRAS 突变体 G12C 抑制剂技术领域，具体涉及一种作为 KRAS 突变体 G12C 抑制剂的四氢萘啶类衍生物、其制备方法及应用。

背景技术

RAS 基因是首个被发现的人类肿瘤基因，其编码的 RAS 蛋白为一类分布于质膜胞质侧的球状单体 GTP 结合蛋白(MW=21kDa)，结合 GTP 时为活化状态，而结合 GDP 时为失活状态。RAS 蛋白在鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF)催化下结合 GTP 而激活，而 GTP 酶激活蛋白(GAPs)催化与 RAS 结合的 GTP 水解成为 GDP 终止活性状态以抑制 RAS 活性。RAS 蛋白通过其在活性(GTP 结合型)和非活性(GDP 结合型)状态间循环，将从多种酪氨酸激酶接收的上游信号转导至下游效应物以调节细胞增殖、存活、迁移和凋亡等过程。由于 RAS 蛋白在许多重要细胞信号网络的轴上处于中心位置，且这些信号与多种肿瘤标志物相关联，因此过度活化的 RAS 信号转导可能最终导致肿瘤发生。

在 RAS 家族成员中，致癌突变最常见于 KRAS(85%)，而 NRAS(12%)和 HRAS(3%)则较为少见，且 KRAS 突变常见于胰腺癌、结直肠癌、肺癌、胆囊癌、及甲状腺癌等，KRAS 的异常表达占有所有癌症的比例高达 20%，而 80% 的 KRAS 突变为第 12 位密码子单个氨基酸替换的错义突变。其中 KRAS G12C 突变占有 KRAS 突变的 12%，但其在肺癌种所占比例较高，尤其是非小细胞肺癌(14%)，基因组研究表明，肺癌 KRAS 突变(包括 G12C)与其它已知的致癌基因突变相斥，如 EGFR、ALK 及 BRAF，表明 KRAS 突变在肺癌中的独特性且其可作为肿瘤预后的一个重要指标。

由于 KRAS 其无明显结合位点的蛋白结构，经过科学工作者三十多年的研究努力，临床上仍没有 KRAS 抑制剂呈现出足够的安全性和有效性。近年来，针对 KRAS 突变体的共价抑制剂研究的突破让通过异构位点(allosteric)靶向 KRAS 突变体成为可能。在 KRAS G12C 突变体中，与错义突变替换的半胱氨酸共价结合的小分子更倾向与结合 GDP 的 KRAS 蛋白相结合以降低 GTP 与 KRAS 的亲和力，同时能够阻碍 GEF 催化 GTP 替换 GDP，将 KRAS G12C 突变体锁死在失活状态。利用这种策略目前有 AMG510 和 MRTX-849 进入了临床研究¹⁻²。同时各药物研发公司继续发表了多篇专利，比如 WO2019150305、WO2020106640、WO2020146613、WO2019215203、WO2020081282 和 WO2020085493 等。因此继续开发新颖的 KRAS G12C 抑制剂，且能够表现出治疗 KRAS G12C 介导肿瘤的有效性、稳定性及安全性，在 KRAS 突变引起的肿瘤的治疗领域是迫切需要和极具意义的。

参考文献：

- 1、Lanman et al. Discovery of a Covalent Inhibitor of KRAS^{G12C} (AMG510) for the Treatment of Solid Tumors. *J. Med. Chem.* 63, 52-65 (2020).
- 2、Fell et al. Identification of the Clinical Development Candidate MRTX849, a Covalent KRAS^{G12C} Inhibitor for the Treatment of Cancer. *J. Med. Chem.* 63, 6679-6693(2020).

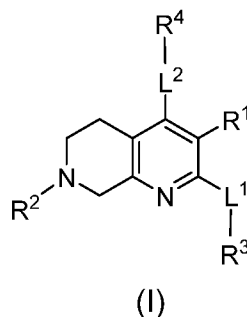
发明内容

为了解决现有技术的上述问题，本发明的目的在于提供一种作为 KRAS 突变体 G12C 抑制剂的四氢萘啶类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体，以筛选出在有效性、安全性和选择性等性能方面均具有优异性能的用作 KRAS 突变体 G12C 抑制剂的化合物。

本发明的另一个目的是提供所述衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体的制备方法。

为达到此发明目的，本发明采用以下技术方案：

第一方面，本发明提供一种四氢萘啶类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体，所述四氢萘啶类衍生物的结构如式 (I) 所示：



其中：

R¹ 选自 H 或 F；

R^2 选自 6-12 元的芳基或 5-12 元的杂芳基, 其中所述的芳基或杂芳基任选地被 1-4 个 R^c 所取代;

R^c 选自卤素、羟基、C1-C3 烷基、C1-C3 烯基、 $-NR^aR^b$ 、氰基、C1-C3 烷氧基、C3-C7 环烷基或 3-8 元的杂环基, 其中所述的烷基、烯基、环烷基、 R^a 、 R^b 或杂环基任选地被 1-3 个 R^{c1} 所取代;

R^a 和 R^b 分别独立选自 H、C1-C3 烷基、C3-C7 的环烷基或者 4-7 元的杂环基, 或者 R^a 和 R^b 连同它们所附接的原子可以进一步形成 4-7 元的杂环基;

R^{c1} 选自卤素、羟基、 $-NR^aR^b$ 、氰基、C1-C3 烷基或 C1-C3 烷氧基。

L^1 选自键、O、S、NH 或 NCH_3 ;

R^3 选自 C1-C3 烷基、C1-C3 烯基、C3-C7 的环烷基、3-8 元的杂环基、4-10 元的稠杂环基、5-10 元的桥杂环基、5-10 元的螺杂环基、6-12 元的芳基或 5-12 元的杂芳基, 其中, 所述烷基、烯基、环烷基、杂环基、稠杂环基、桥杂环基、螺杂环基、芳基或杂芳基可以任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代。

R^{c2} 选自卤素、羟基、C1-C3 烷基、C1-C3 烯基、 $-NR^aR^b$ 、氰基、C1-C3 烷氧基、C3-C7 环烷基、3-8 元杂环基、4-10 元的稠杂环基、5-10 元的桥杂环基、5-10 元的螺杂环基、 $-C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、6-12 元的芳基或 5-12 元的杂芳基, 其中所述的烷基、烯基、环烷基、杂环基、稠杂环基、桥杂环基、螺杂环基、 R^a 、 R^b 、芳基或杂芳基任选地被 1-3 个 R^{c1} 所取代;

L^2 选自 C3-C8 的环烷基、C5-C10 螺环烷基、C4-C10 稠环烷基、C5-C10 桥环烷基、3-8 元的杂环基、5-10 元的稠杂环基、5-10 元的桥杂环基、5-10 元的螺杂环基、6-12 元的芳基、5-12 元的杂芳基, 其中, 所述环烷基、螺环烷基、稠环烷基、桥环烷基、杂环基、稠杂环基、桥杂环基、螺杂环基、芳基、杂芳基任选地被 1-4 个 R^c 所取代;

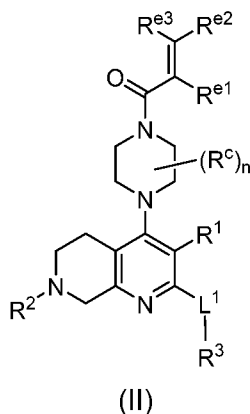
R^4 选自 $-C(O)R^d$ 或 $-S(O)_2R^d$;

R^d 选自 C2-C4 烯基或 C2-C4 炔基, 其中所述的烯基、炔基可以任选地进一步被 1-3 个 R^{d1} 所取代;

R^{d1} 选自卤素、氰基、C1-C3 烷基、C3-C7 环烷基或 4-7 元杂环基, 其中所述的烷基、环烷基或杂环基任选地被 1-3 个 R^c 取代;

所述式 (I) 中的杂环基、杂芳基中的杂原子为 1-4 个并选自氧、氮、硫中的一种或多种。

优选地, 所述四氢萘啶类衍生物的结构如式 (II) 所示:



其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^c 和 L^1 具有与上述相同的限定范围; $n=0-4$ (例如 $n=0$ 、 $n=1$ 、 $n=2$ 、 $n=3$ 、 $n=4$);

R^{e1} 、 R^{e2} 或 R^{e3} 分别独立选自 H、卤素、氰基、C1-C3 的烷基、C3-C7 的环烷基或 4-7 元的杂环基, 而且上述的烷基、环烷基或杂环基任选地被 1-3 个卤素、C1-C3 的烷基、C3-C7 的环烷基、4-7 元的杂环基、羟基或氨基所取代;

所述杂环基中的杂原子为 1-3 个选自氧、氮和硫中的一种或多种;

和/或, R^2 选自 6-12 元的芳基或 5-12 元的杂芳基, 其中所述的芳基或杂芳基任选地被 1-4 个 R^c 所取代; 其中, R^c 选自卤素、羟基、C1-C3 烷基、C1-C3 烯基、 $-NR^aR^b$ 、氰基、C1-C3 烷氧基、C3-C7 环烷基或 3-8 元的杂环基, 其中所述的烷基、烯基、环烷基、 R^a 、 R^b 或杂环基任选地被 1-3 个 R^{c1} 所取代;

R^{c1} 选自卤素、羟基、 $-NR^aR^b$ 、氰基、C1-C3 烷基或 C1-C3 烷氧基;

和/或, R^3 选自 C1-C3 烷基、C1-C3 烯基、C3-C7 的环烷基、3-8 元的杂环基、4-10 元的稠杂环基、5-10 元的桥杂环基、5-10 元的螺杂环基、6-12 元的芳基或 5-12 元的杂芳基, 其中, 所述烷基、烯基、环烷基、杂环基、稠杂环基、桥杂环基、螺杂环基、芳基或杂芳基可以任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代;

R^{c2} 选自卤素、羟基、C1-C3 烷基、C1-C3 烯基、 $-NR^aR^b$ 、氰基、C1-C3 烷氧基、C3-C7 环烷基、3-8 元杂环基、4-10 元的稠杂环基、5-10 元的桥杂环基、5-10 元的螺杂环基、 $-C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、6-12 元的芳基或 5-12 元的杂芳基, 其中所述的烷基、烯基、环烷基、杂环基、稠杂环基、桥杂环基、螺杂环基、 R^a 、 R^b 、芳基或杂芳基任选地被 1-3 个 R^{c1} 所取代;

R^a 和 R^b 分别独立选自 H、C1-C3 烷基、C3-C7 的环烷基或者 4-7 元的杂环基，或者 R^a 和 R^b 连同它们所附接的原子可以进一步形成 4-7 元的杂环基；

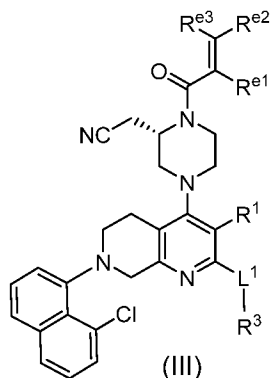
和/或，所述 R^3 为任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代的 4-8 元杂环基时，所述 R^{c2} 为 2-4 个时， R^{c2} 相同或不同；

和/或，所述 R^3 为任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代的 4-8 元杂环基时，所述杂环基含有 1-2 个杂原子；

和/或，所述 R^3 为任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代的 4-8 元杂环基时，所述杂环基的杂原子为氮和/或氧；

和/或，所述 R^3 为任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代的 4-8 元杂环基时，所述杂环基的杂原子为两个时，两个杂原子相同或不同。

优选地，所述四氢萘啶类衍生物的结构如式 (III) 所示：



其中， R^1 、 R^3 、 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 和 L^1 具有与上述相同的限定范围；

优选地，对于式 (III) 化合物，其中 R^3 选自 C1-C3 烷基、C1-C3 烯基、C3-C7 的环烷基、3-8 元的杂环基、4-10 元的稠杂环基、5-10 元的桥杂环基、5-10 元的螺杂环基、6-12 元的芳基或 5-12 元的杂芳基，其中，所述烷基、烯基、环烷基、杂环基、稠杂环基、桥杂环基、螺杂环基、6-12 元的芳基或 5-12 元的杂芳基可以任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代；

R^{c2} 选自卤素、羟基、C1-C3 烷基、C1-C3 烯基、 $-NR^aR^b$ 、氰基、C1-C3 烷氧基、C3-C7 环烷基、3-8 元杂环基、4-10 元的稠杂环基、5-10 元的桥杂环基、5-10 元的螺杂环基、 $-C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、6-12 元的芳基或 5-12 元的杂芳基，其中所述的烷基、烯基、环烷基、杂环基、稠杂环基、桥杂环基、螺杂环基、 R^a 、 R^b 、芳基或杂芳基任选地被 1-3 个 R^{c1} 所取代；

R^{c1} 选自卤素、羟基、 $-NR^aR^b$ 、氰基、C1-C3 烷基或 C1-C3 烷氧基；

R^a 和 R^b 分别独立选自 H、C1-C3 烷基、C3-C7 的环烷基或者 4-7 元的杂环基，或者 R^a 和 R^b 连同它们所附接的原子可以进一步形成 4-7 元的杂环基；

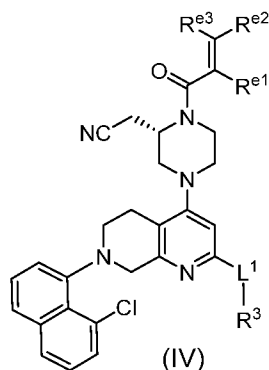
和/或，所述 R^3 为任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代的 4-8 元杂环基时，所述 R^{c2} 为 2-4 个时， R^{c2} 相同或不同；

和/或，所述 R^3 为任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代的 4-8 元杂环基时，所述杂环基含有 1-2 个杂原子；

和/或，所述 R^3 为任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代的 4-8 元杂环基时，所述杂环基的杂原子为氮和/或氧；

和/或，所述 R^3 为任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代的 4-8 元杂环基时，所述杂环基的杂原子为两个时，两个杂原子相同或不同。

优选地，所述四氢萘啶类衍生物的结构如式 (IV) 所示：



其中， R^3 、 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 和 L^1 具有与上述相同的限定范围；

优选地，对于式 (IV) 化合物，其中 R^3 选自 C1-C3 烷基、C1-C3 烯基、C3-C7 的环烷基、3-8 元的杂环基、4-10 元的稠杂环基、5-10 元的桥杂环基、5-10 元的螺杂环基、6-12 元的芳基或 5-12 元的杂芳基，

其中,所述烷基、烯基、环烷基、杂环基、稠杂环基、桥杂环基、螺杂环基、6-12 元的芳基或 5-12 元的杂芳基可以任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代;

R^{c2} 选自卤素、羟基、C1-C3 烷基、C1-C3 烯基、 $-NR^aR^b$ 、氰基、C1-C3 烷氧基、C3-C7 环烷基、3-8 元杂环基、4-10 元的稠杂环基、5-10 元的桥杂环基、5-10 元的螺杂环基、 $-C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、6-12 元的芳基或 5-12 元的杂芳基,其中所述的烷基、烯基、环烷基、杂环基、稠杂环基、桥杂环基、螺杂环基、 R^a 、 R^b 、芳基或杂芳基任选地被 1-3 个 R^{c1} 所取代;

R^{c1} 选自卤素、羟基、 NR^aR^b 、氰基、C1-C3 烷基或 C1-C3 烷氧基;

R^a 和 R^b 分别独立选自 H、C1-C3 烷基、C3-C7 的环烷基或者 4-7 元的杂环基,或者 R^a 和 R^b 连同它们所附接的原子可以进一步形成 4-7 元的杂环基;

和/或,所述 R^3 为任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代的 4-8 元杂环基时,所述 R^{c2} 为 2-4 个时, R^{c2} 相同或不同;

和/或,所述 R^3 为任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代的 4-8 元杂环基时,所述杂环基含有 1-2 个杂原子;

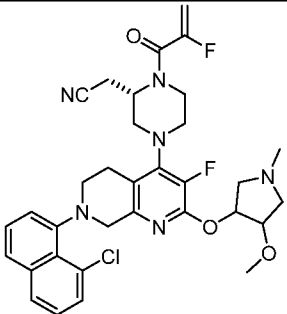
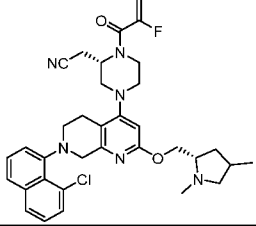
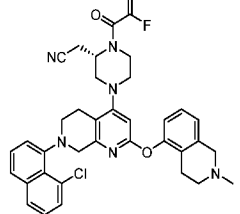
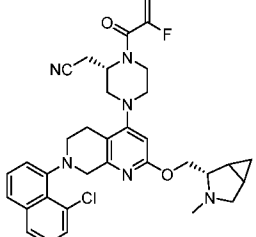
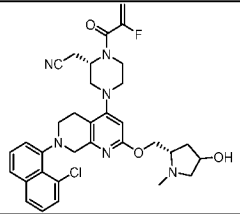
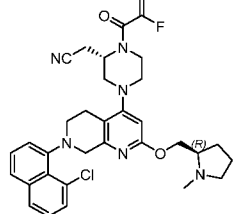
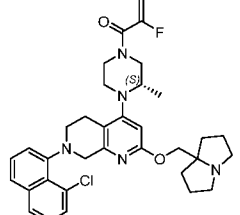
和/或,所述 R^3 为任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代的 4-8 元杂环基时,所述杂环基的杂原子为氮和/或氧;

和/或,所述 R^3 为任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代的 4-8 元杂环基时,所述杂环基的杂原子为两个时,两个杂原子相同或不同。

进一步优选地,所述四氢萘啉类衍生物选自如下结构的任意一种:

实施例编号	结构式	名称
1		2-((S)-1-丙烯酰基-4-(7-(8-氯萘-1-基)-3-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈
2		2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-3-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啉-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈
3		2-((S)-1-丙烯酰基-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈
4		2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啉-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

5		(S)-2-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈
6		2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-3-氟-2-(((3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈
7		(S)-2-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈
8		2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈和 2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈混合物
9		(S)-2-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-3-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈
10		1-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-3-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)哌嗪-1-基)丙基-2-烯-1-酮
11		(S)-2-(1-丙烯酰基-4-(7-(8-氯萘-1-基)-3-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

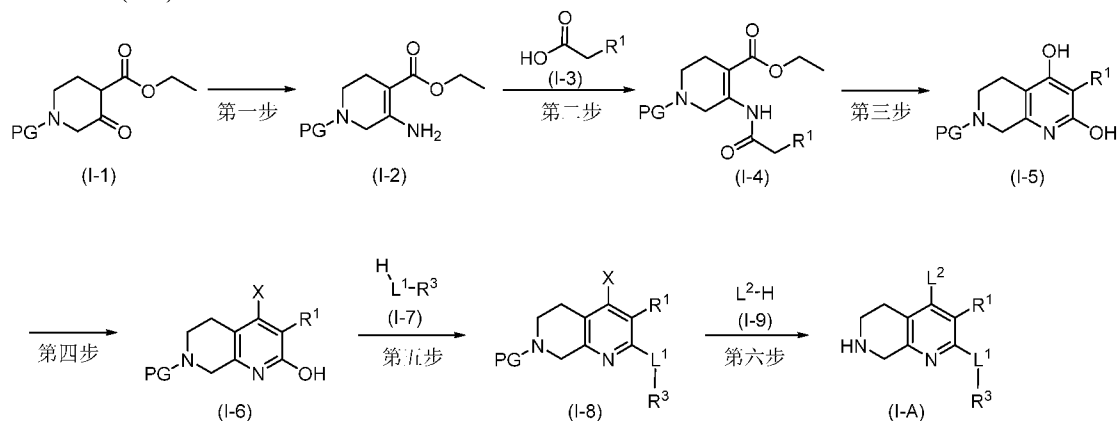
12		2-((2 <i>S</i>)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-3-氟-2-((4-甲氧基-1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈
13		2-((2 <i>S</i>)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2 <i>S</i>)-1,4-二甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈
14		(<i>S</i>)-2-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈
15		2-((2 <i>S</i>)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2 <i>S</i>)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈
16		2-((2 <i>S</i>)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2 <i>S</i>)-4-羟基-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈
17		2-((<i>S</i>)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((<i>R</i>)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈
18		(<i>S</i>)-1-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((四氢-1 <i>H</i> -吡咯嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮

19		(S)-2-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲基)氨基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈
20		2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈
21		2-((2S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2S)-4-甲氧基-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈
22		2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-乙基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈
23		2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-环丙基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈
24		2-((2S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1,2-二甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈
25		2-((2S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈
26		2-((2S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((3S)-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

27		2-((<i>S</i>)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((<i>S</i>)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)氨基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈
28		2-((<i>S</i>)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(甲基(((<i>S</i>)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)氨基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈
29		(<i>S</i>)-2-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈
30		2-((2 <i>S</i>)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯烷-3-基)氨基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌啶-2-基)乙腈
31		2-((2 <i>S</i>)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(甲基((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)氨基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

第二方面, 本发明提供一种如第一方面所述的四氢萘啶类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体的制备方法, 其选自如下方案:

本发明通式(I)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其药用盐的制备方法, 包括以下步骤:
关键中间体(I-A)制备方法, 方法一:



第一步, 通式(I-1)的化合物和氨甲醇反应得到通式(I-2)的化合物;

第二步, 通式(I-2)的化合物和通式(I-3)的化合物在碱性试剂和缩合剂存在下, 经缩合反应得到通式(I-4)的化合物;

第三步, 通式(I-4)的化合物在碱性条件下, 关环得到通式(I-5)的化合物;

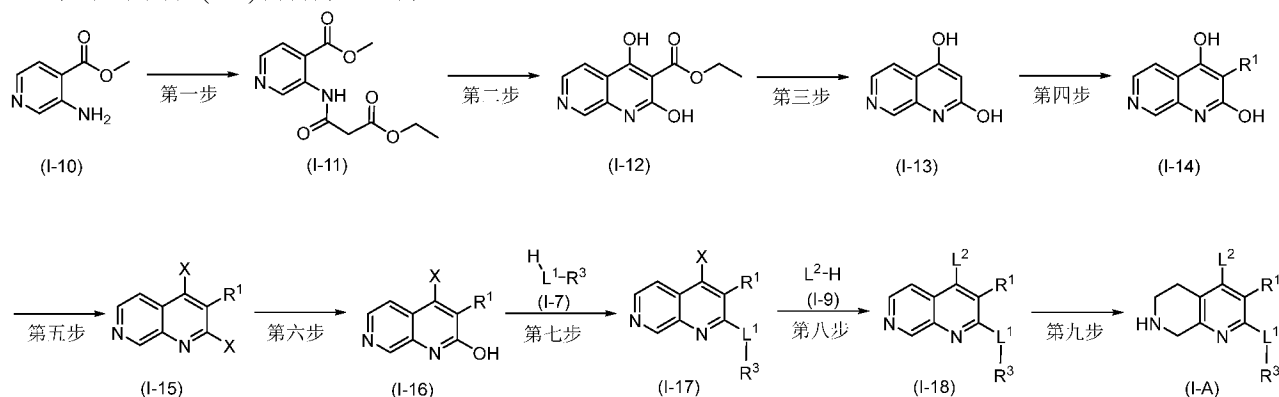
第四步, 通式(I-5)的化合物在碱性条件下, 3 位羟基经卤代得到通式(I-6)的化合物;

第五步, 通式(I-6)的化合物和通式(I-7)的化合物, 经 Mitsunobu 反应得到通式(I-8)的化合物;

第六步, 通式(I-8)的化合物和通式(I-9)的化合物反应得到通式(I-A)的化合物。

其中, PG 为 Boc 或 Cbz; X 为卤素, 优选为溴; R^1 、 R^3 和 L^1 、 L^2 具有与上述相同的限定范围; R^1 优选为氰基; L^1 优选为 O。

关键中间体(I-A)制备方法, 方法二:



第一步, 通式(I-10)的化合物和丙二酸单乙酯在碱性条件下反应得到通式(I-11)的化合物;

第二步, 通式(I-11)的化合物碱性条件下, 关环得到通式(I-12)的化合物;

第三步, 通式(I-12)的化合物在酸性条件下, 脱酯基得到通式(I-13)的化合物;

第四步, 通式(I-13)的化合物在碱性条件下, 2 位卤代得到通式(I-14)的化合物;

第五步, 通式(I-14)的化合物羟基经卤代得到通式(I-15)的化合物;

第六步, 通式(I-15)的化合物酸性条件下, 得到通式(I-16)的化合物;

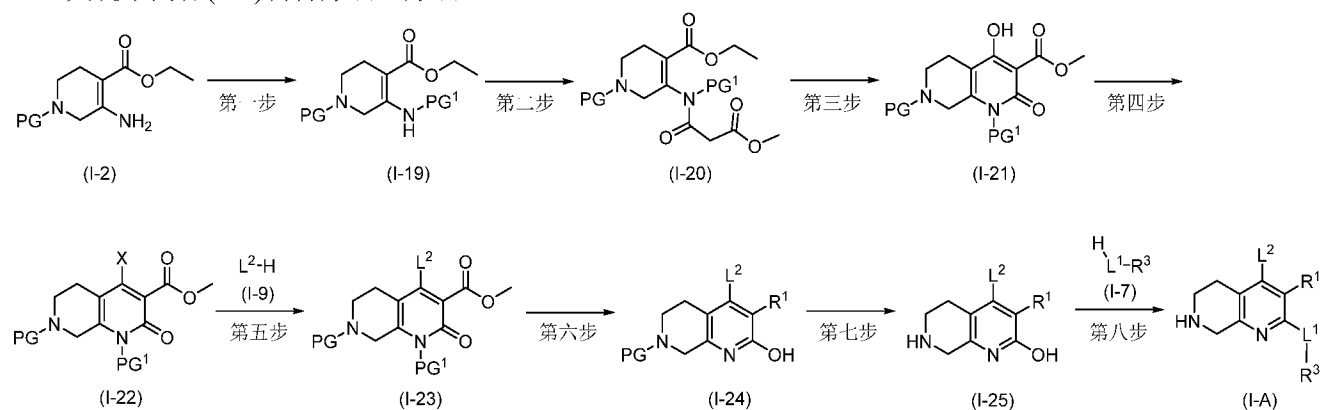
第七步, 通式(I-16)的化合物和通式(I-7)的化合物, 经 Mitsunobu 反应得到通式(I-17)的化合物;

第八步, 通式(I-17)的化合物和通式(I-9)的化合物在碱性条件下, 金属催化剂和配体存在下, 经 Buchwald 反应得到通式(I-18)的化合物;

第九步, 通式(I-18)的化合物经还原反应得到通式(I-A)的化合物。

其中, X 为卤素, 优选为溴; R^1 、 R^3 和 L^1 、 L^2 具有与上述相同的限定范围; R^1 优选为氟; L^1 优选为 O。

关键中间体(I-A)制备方法, 方法三:



第一步, 通式(I-2)的化合物在酸条件下上保护基得到通式(I-19)的化合物;

第二步, 通式(I-19)的化合物在碱性条件下, 和丙二酸酰氯甲酯反应得到通式(I-20)的化合物;

第三步, 通式(I-20)的化合物在酸性条件下, 关环得到通式(I-21)的化合物;

第四步, 通式(I-21)的化合物在碱性条件下, 和 4-甲基苯磺酰氯反应得到通式(I-22)的化合物;

第五步, 通式(I-22)的化合物和通式(I-9)的化合物在碱性条件下得到通式(I-23)的化合物;

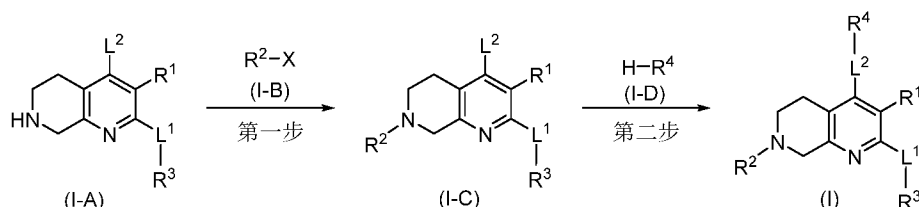
第六步, 通式(I-23)的化合物脱酯基和保护基得到通式(I-24)的化合物;

第七步, 通式(I-24)的化合物脱保护基得到通式(I-25)的化合物;

第八步, 通式(I-25)的化合物和通式(I-7)的化合物, 经 Mitsunobu 反应得到通式(I-A)的化合物。

其中, PG 和 PG^1 为保护基; PG 优选为 Boc 或 Cbz; PG^1 优选为 PMB; X 为卤素或 OTs, 优选为溴; R^1 、 R^3 和 L^1 、 L^2 具有与上述相同的限定范围; R^1 优选为氢; L^1 优选为 O。

通式(I)制备方法:



第一步,通式(I-A)的化合物和通式(I-B)的化合物在碱性条件下,金属催化剂和配体存在下,经 Buchwald 反应得到通式(I-C)的化合物;

第二步,通式(I-C)的化合物和通式(I-D)的化合物在碱性条件下反应得到通式(I)的化合物;

其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 L^1 、 L^2 具有与通式(I)相同的限定范围; X 为卤素或 OTs, 优选为溴。

对于上述制备方法中,提供碱性条件的试剂选自有机碱或无机碱,所述的有机碱类为三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基胺基锂、叔丁醇钠、甲醇钠和叔丁醇钾中的一种或多种,所述的无机碱类为氢氧化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸氢钠和氢氧化锂中的一种或多种;

提供酸性条件的试剂为氯化氢、氯化氢的 1,4-二氧六环溶液、氯化氢的甲醇溶液、三氟乙酸、甲酸、乙酸、盐酸、硫酸、甲磺酸、硝酸和磷酸中的一种或多种;

金属催化剂为钯/碳、雷尼镍、四-三苯基膦钯、二氯化钯、醋酸钯、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯($Pd(dppf)Cl_2$)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物、双三苯基磷二氯化钯($Pd(PPh_3)Cl_2$)和三(二亚苄基丙酮)二钯($Pd_2(dba)_3$)中的一种或多种;

配体为 2-双环己基膦-2,6'-二甲氧基联苯(SPhos)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(XantPhos)、2-二环己基膦-2,4,6-三异丙基联苯(XPhos)、2-二环己基膦基-2'-(*N,N*-二甲胺)-联苯(DavePhos)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁($Dppf$)和 1,1'-联萘-2,2'-双二苯基膦(BINAP)中的一种或多种,优选为 1,1'-联萘-2,2'-双二苯基膦(BINAP);

还原剂为硼氢化钠、硼氢化钾、氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、四氢铝锂中的一种或多种;

氧化剂为高锰酸钾、二氧化锰、重铬酸钾、重铬酸钠和钨酸钾中的一种或多种;

上述反应优选在溶剂中进行,所用溶剂为 *N,N*-二甲基甲酰胺、*N*-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水、四氢呋喃、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲醇、乙醇、甲苯、石油醚、乙酸乙酯、正己烷和丙酮中的一种或多种。

第三方面,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包括如上所述的四氢萘啉类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体;

优选地,所述药物组合物还包括可药用载体和/或赋形剂。

本发明中,“药学上可接受的载体”是用于将本发明的活性物质或其生理上可接受的盐传送给动物或人的药学上可接受的溶剂、悬浮剂或赋形剂。载体可以是液体或固体。

在本发明中,所述的药物组合物含有安全有效量(如 0.001-99.9 重量份,更佳地,0.01-99 重量份,更优选 0.1-90 重量份)的式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐;以及药学上可接受的载体或赋形剂,其中组合物的总重量为 100 重量份。

或者,本发明所述的药物组合物含有 0.001-99.9wt%,更佳地,0.01-99 重量%,更优选占总重量 0.1-90 重量%的式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐;以及药学上可接受的载体或赋形剂,其中组合物的总重量为 100 重量%。

在另一优选例中,式(I)化合物与药学上可接受的载体、赋形剂或缓释剂的优选比例是,式(I)作为活性成分占总重量比 65%以上,其余部分占总重量比 0.5-40%,或更好为 1-20%,或最好为 1-10%。

本发明药物组合物的各种制剂形式,其单位剂量每剂包含 0.05mg-500mg,优选 0.5mg-200mg,更优选 0.1mg-100mg 所述的式(I)化合物、对映异构体、外消旋体、药学上可接受的盐或它们的混合物。

当所述的药物组合物中含有额外的治疗或预防癌症的药物活性成分时,该活性成分的用量通常可以是现有技术中的常规用量或更低。

本发明的药物组合物可以是多种形式,如片剂、胶囊、粉末、糖浆、溶液状、悬浮液和喷雾剂等,其中式(I)化合物可以存在于适宜的固体或液体载体或稀释液中。本发明的药物组合物也可以储存在适宜的注射或滴注的消毒器具中。该药物组合物中还可包含气味剂、香味剂等。

本发明的式(I)化合物或包含式(I)化合物的药物组合物可通过口、鼻、皮肤、肺或胃肠道等给药途径对哺乳动物(包括人)临床使用。优选的给药途径为口服。优选的每日剂量为 0.5mg-200mg/kg 体重,一次或分次服用。不管用何种服用方法,个人的最佳剂量应根据具体治疗而定。通常情况下是从小剂量开始,逐渐增加剂量一直到找到最合适的剂量。

所用的活性成分的有效剂量可随所用的化合物、给药的模式和待治疗的疾病的严重程度而变化。然而，通常当本发明的化合物每天以约 1-300mg/kg 动物体重的剂量给予时，能得到令人满意的效果，较佳地每天以 1-3 次分开的剂量给予，或以缓释形式给药。对大部分大型哺乳动物而言，每天的总剂量约为 5-1000mg，较佳地约为 10-500mg。适用于内服的剂量形式，包含与固态或液态药学上可接受的载体密切混合的约 1-200mg 的活性化合物。可调节此剂量方案以提供最佳治疗应答。例如，由治疗状况的迫切要求，可每天给予若干次分开的剂量，或将剂量按比例地减少。

所述化合物或其药学上可接受的盐及其组合物可通过口服以及静脉内、肌内或皮下等途径给药。从易于制备和给药的立场看，优选的药物组合物是固态组合物，尤其是片剂和固体填充或液体填充的胶囊。药物组合物的口服给药是优选的。

固态载体包括：淀粉、乳糖、磷酸二钙、微晶纤维素、蔗糖和白陶土，而液态载体包括：无菌水、聚乙二醇、非离子型表面活性剂和食用油(如玉米油、花生油和芝麻油)，只要适合活性成分的特性和所需的特定给药方式。在制备药物组合物中通常使用的佐剂也可有利地被包括，例如调味剂、色素、防腐剂和抗氧化剂如维生素 E、维生素 C、BHT 和 BHA。

所述活性化合物或其药学上可接受的盐及其组合物也可肠胃外或腹腔内给药。也可在适当混合有表面活性剂(如羟丙基纤维素)的水中制备这些活性化合物(作为游离碱或药学上可接受的盐)的溶液或悬浮液。还可在甘油、液体、聚乙二醇及其在油中的混合物中制备分散液。在常规储存和使用条件下，这些制剂中含有防腐剂以防止微生物的生长。

适应于注射的药物形式包括：无菌水溶液或分散液和无菌粉(用于临时制备无菌注射溶液或分散液)。在所有情况中，这些形式必须是无菌的且必须是流体以易于注射器排出流体。在制造和储存条件下必须是稳定的，且必须能防止微生物(如细菌和真菌)的污染影响。载体可以是溶剂或分散介质，其中含有如水、醇(如甘油、丙二醇和液态聚乙二醇)、它们的适当混合物和植物油。

式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐及其组合物还可与其它治疗或预防慢性疼痛类疾病的活性成分或药物联合给药。当两种或两种以上的药物联合给药时，一般具有优于两种药物分别单独给药的效果。

第四方面，本发明提供一种如第一方面所述的四氢萘啶类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体或如第三方面所述的药物组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途；

其中所述的癌症，为但不限于星形细胞癌、乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、子宫内膜癌、食道癌、胃癌、头颈部癌、肝细胞癌、喉癌、胰腺癌、肺癌、口腔癌、卵巢癌、前列腺癌、甲状腺癌、肉瘤、肾癌和胆管癌；优选肺癌、胰腺癌或结直肠癌。

第五方面，本发明提供一种如第一方面所述四氢萘啶类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体或如第三方面所述的药物组合物在制备作为 KRAS 突变体 G12C 抑制剂中的应用。

第六方面，本发明提供一种用于治疗 and/or 预防癌症的方法，其包括向人类给予治疗有效量的如第一方面所述的四氢萘啶类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体或如第三方面所述的药物组合物。

术语解释

除非有相反陈述，否则本发明在说明书和权利要求书中所使用的部分术语定义如下：

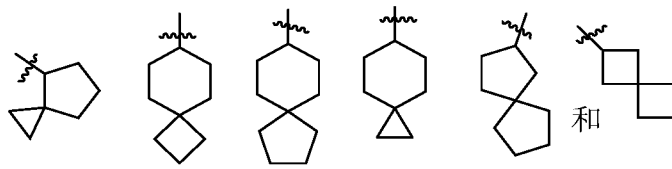
“烷基”指饱和脂肪族烃基团，包括 1-20 个碳原子，或 1-10 个碳原子，或 1-6 个碳原子，或 1-4 个碳原子，或 1-3 个碳原子，或 1-2 个碳原子饱和直链或支链的单价烃基，其中烷基可以独立任选地被一个或多个本发明所描述地取代基所取代。烷基基团更进一步地实例包括，包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是任选取代或未取代的。

“烯基”指 2-12 个碳原子，或 2-8 个碳原子，或 2-6 个碳原子，或 2-4 个碳原子直链或支链的一价烃基，其中至少一个 C-C 为 sp^2 双键，其中烯基的基团可以独立任选地被 1 个或多个本发明所描述的取代基所取代，其中具体的实例包括，但不限于乙烯基、烯丙基和烯丁基等等。烯基可以是任选取代或未取代的。

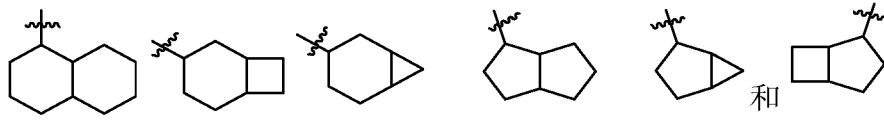
“环烷基”是指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包括 3 至 20 个碳原子，优选包括 3 至 12 个碳原子，更优选包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实施例包括，但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。环烷基可以是任选取代的或未取代的。

“螺环烷基”指 5 至 18 元，两个或两个以上环状结构，且单环之间彼此共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，环内含有 1 个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系统。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、双螺或多螺环烷基，优选

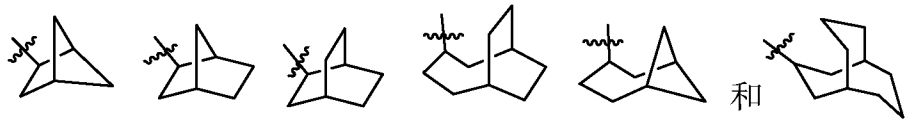
为单螺和双螺环烷基, 优选为 4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元。“螺环烷基”的非限制性实施例包括但不限于:



“稠环烷基”指 5 至 18 元, 含有两个或两个以上环状结构彼此公用一对碳原子的全碳多环基团, 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 电子的芳香系统, 优选为 6 至 12 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 元双环烷基。“稠环烷基”的非限制性实施例包括但不限于:



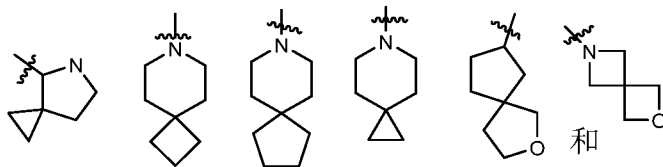
“桥环烷基”指 5 至 18 元, 含有两个或两个以上环状结构, 彼此共用两个不直接相连接碳原子的全碳多环基团, 一个或多个环可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系统, 优选为 6 至 12 元, 更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基, 优选为双环、三环或四环, 更有选为双环或三环。“桥环烷基”的非限制性实施例包括但不限于:



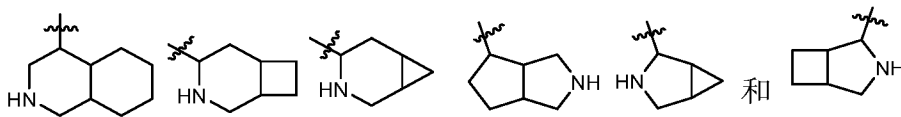
所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为环烷基, 非限制性实施例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。

“杂环基”、“杂环”或“杂环的”在本申请中可交换使用, 本申请中可交换使用, 都是指包含 3-12 个环原子的饱和或部分不饱和的单环、双环或三环的非芳香性杂环基, 其中至少一个环原子原子是杂原子, 如氧、氮、硫原子等。优选具有 5 至 7 元单环或 7 至 10 元双-或三环, 其可以包含 1, 2 或 3 个选自氮、氧和/或硫中的原子。“杂环基”的实例包括但不限于吗啉基, 氧杂环丁烷基, 硫代吗啉基, 四氢吡喃基, 1, 1-二氧代-硫代吗啉基, 哌啶基, 2-氧代-哌啶基, 吡咯烷基, 2-氧代-吡咯烷基, 哌嗪-2-酮, 8-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛基和哌嗪基。所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为杂环基。杂环基可以是任选取代的或未取代的。

“螺杂环基”指 5 至 18 元, 两个或两个以上环状结构, 且单环之间彼此共用一个原子的多环基团, 环内含有 1 个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系统, 其中一个或多个环原子选自氮、氧、硫或 $S(O)_m$ 的杂原子, 其余环原子为碳, $m=1$ 或 2。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杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基, 优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。“螺杂环基”的非限制性实施例包括但不限于:

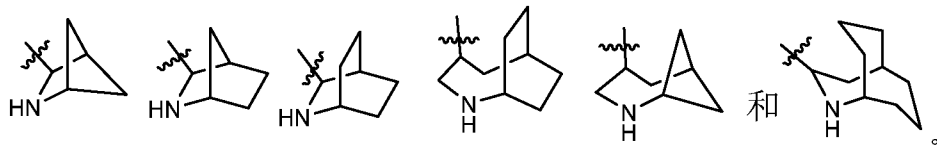


“稠杂环基”指含有两个或两个以上环状结构彼此公用一对原子的全碳多环基团, 一个或多个环可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系统, 其中一个或多个环原子选自氮、氧、硫或 $S(O)_m$ 的杂原子, 其余环原子为碳, $m=1$ 或 2。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基, 优选为双环或三环, 更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。“稠杂环基”的非限制性实施例包括但不限于:

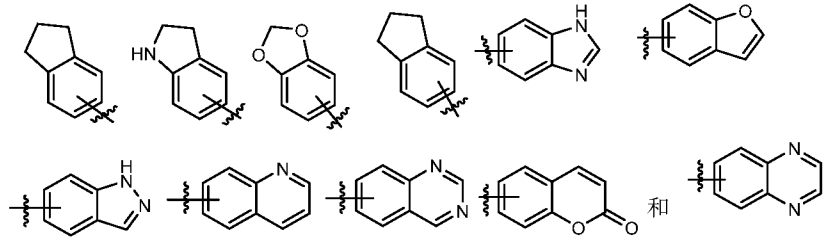


“桥杂环基”指 5 至 18 元, 含有两个或两个以上环状结构, 彼此共用两个不直接相连接的原子, 的多环基团, 一个或多个环可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系统, 其中一

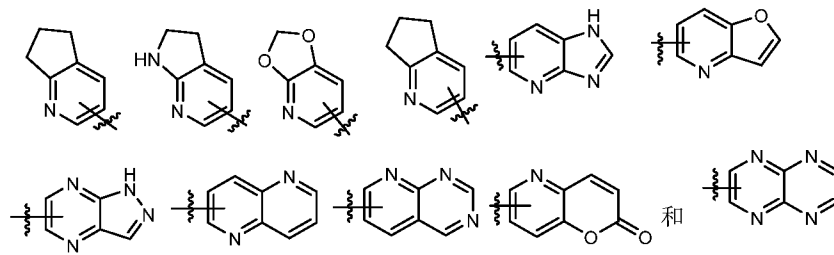
个或多个环原子选自氮、氧、硫或 $S(O)_m$ 的杂原子，其余环原子为碳， $m=1$ 或 2。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。“桥杂环基”的非限制性实施例包括但不限于：



“芳基”是指含有一个或者两个环的碳环芳香系统，其中所述环可以以稠合的方式连接在一起。术语“芳基”包括比如苯基、萘基、四氢萘基的芳香基团。优选芳基为 C_6 - C_{10} 芳基，更优选芳基为苯基和萘基，最优选为苯基。芳基可以是取代或未取代的。所述“芳基”可与杂芳基、杂环基或环烷基稠合，其中与母体结构连接在一起的为芳基环，非限制性实施例包括但不限于：



“杂芳基”是指芳香族 5 至 6 元单环或 9 至 10 元双环，其可以包含 1 至 4 个选自氮、氧和/或硫中的原子。“杂芳基”的实施例包括但不限于呋喃基、吡啶基、2-氧代-1,2-二氢吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、异噻唑基、噁唑基、噁二唑基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-噁二唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并咪唑基、吡啶基、异吡啶基、1,3-二氧代-异吡啶基、喹啉基、吲唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基和苯并异噁唑基。杂芳基可以是任选取代或未取代的。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，非限制性实施例包括但不限于：



“烷氧基”是指(烷基-O-)的基团。其中，烷基见本文有关定义。 C_1 - C_6 的烷氧基为优先选择。其实例包括，但不限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基等。

“卤代烷基”指具有一个或者多个卤素取代基的烷基，其中烷基基团具有如本发明所述的含义。卤代烷基的实例包括，但并不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、全氟乙基、1,1-二氯乙基、1,2-二氯丙基等。

“羟基”指-OH 基团。

“卤素”是指氟、氯、溴和碘，优选氟、氯和溴。

“氨基”指-NH₂。

“氰基”指-CN。

“硝基”指-NO₂。

“苄基”指-CH₂-苯基。

“羧基”指-C(O)OH。

“乙酰基”指-C(O)CH₃ 或 Ac。

“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)或(环烷基)，其中烷基、环烷基的定义如上所述。

“任选”意味着其所描述的事件可以但不必发生。例如，“AR 任选被 1 到多个 R^c 取代”该说明包含着 AR 基团可以被 1 到多个 R^c 取代或者不被 R^c 取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1-3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅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，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

本说明书所述的“取代”或“取代的”，如无特别指出，均是指基团可被一个或多个选自以下的基团取代：

烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氨基、卤代烷基、羟烷基、羧基、羧酸酯基、 $=O$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-NR^bR^b$ 、 $-C(O)NR^bR^b$ 、 $-NR^bC(O)R^b$ 、 $-S(O)NR^bR^b$ 或 $-S(O)_2NR^bR^b$ ，其中， R^b 的定义如通式(I)中所述。

本发明中立体化学的定义和惯例的使用通常参考以下文献：

S.P.Parker,Ed.,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-HillBook Company,New York;and Eliel,E.and Wilen,S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley&Sons,Inc.,New York,1994. 本发明的化合物可以包含不对称中心或手性中心，因此存在不同的立体异构体。本发明的化合物所有的立体异构形式，包括但绝不限于，非对映体，对映异构体，阻转异构体，和它们的混合物，如外消旋混合物，组成了本发明的一部分。非对映异构体可以以其物理化学差异为基础，通过层析、结晶、蒸馏或升华等方法被分离为个别非对映异构体。对映异构体可以通过分离，使手性异构混合物转化为非对映异构混合物，其方式是适当光学活性化合物（例如手性辅助剂，譬如手性醇或 Mosher 氏酰氯）的反应，分离非对映异构体，且使个别非对映异构体转化为相应的纯对映异构体。本发明的中间体与化合物也可以不同互变异构形式存在，且所有此种形式被包含在本发明的范围内。很多有机化合物都以光学活性形式存在，即它们有能力旋转平面偏振光的平面。在描述光学活性化合物时，前缀 D、L 或 R、S 用来表示分子手性中心的绝对构型。前缀 d、l 或 (+)、(-) 用来命名化合物平面偏振光旋转的符号，(-) 或 l 是指化合物是左旋的，前缀 (+) 或 d 是指化合物是右旋的。这些立体异构体的原子或原子团互相连接次序相同，但是它们的立体结构不一样。特定的立体异构体可以是对映体，异构体的混合物通常称为对映异构体混合物。50: 50 的对映体混合物被称为外消旋混合物或外消旋体，这可能导致化学反应过程中没有立体选择性或立体定向性。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”是指等摩尔的两个对映异构体的混合物，缺乏光学活性。

“互变异构体”或“互变异构的形式”是指不同能量的结构的同分异构体可以通过低能垒互相转化。例如质子互变异构体（即质子移变的互变异构体）包括通过质子迁移的互变，如酮式-烯醇式和亚胺-烯胺的同分异构化作用。原子价（化合价）互变异构体包括重组键电子的互变。除非其他方面表明，本发明所描述的结构式包括所有的同分异构形式（如对映异构，非对映异构，和几何异构）：例如含有不对称中心的 R、S 构型，双键的(Z)、(E)异构体，和(Z)、(E)的构象异构体。因此，本发明的化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体，非对映异构体，或几何异构体的混合物都属于本发明的范围。

“药学上可接受的盐”指本发明化合物的盐，这类盐用于人或动物体内时具有安全性和有效性。化合物的盐可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足量的碱或酸获得相应的加成盐。可药用的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机氨或镁盐等，可药用的酸加成盐包括无机酸盐和有机酸盐，所述的无机酸和有机酸包括盐酸、氢溴酸、碳酸、碳酸氢根、磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸一氢根、乙酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、顺丁烯二酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸和甲磺酸等（参见 Berge et al., “Pharmaceutical Salts”, Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19(1977)）。

本发明提供了一种新结构的 KRAS 突变体 G12C 抑制剂，试验结果表明，该四氢萘啉类衍生物表现出优异的 KRAS 突变体 G12C 抑制活性，同时表现出优异的安全性和选择性，可用于制备治疗癌症，尤其是肺癌、结直肠癌或胰腺癌等疾病的药物。

附图说明

图 1 是本发明所涉及化合物对 KRAS G12C 突变体 MIAPaCa-2 胰腺细胞 KRAS/ERK1/2 信号转导通路的影响结果图。

图 2 是本发明所涉及化合物对 KRAS G12C 突变体 MIAPaCa-2 胰腺异种移植瘤裸小鼠模型的体内抗肿瘤作用图。

图 3 是本发明所涉及化合物对 KRAS G12C 突变体 MIAPaCa-2 胰腺异种移植瘤裸小鼠模型的小鼠体重影响图。

具体实施方式

下面通过具体实施例对本发明的方法进行说明，以使本发明技术方案更易于理解、掌握，但本发明并不局限于此。下述实施例中 1H NMR 图谱是用 Bruker 仪器(400MHz)测定而得，化学位移用 ppm 表示。使用四甲基硅烷内标(0.00ppm)。 1H NMR 的表示方法：s=单峰，d=双重峰，t=三重峰，q=四重峰，m=多重峰，br=宽峰，dd=双重峰的双重峰，dt=三重峰的双重峰。若提供偶合常数时，其单位为 Hz。

质谱是用 LC/MS 仪测定得到，离子化方式为 ESI。

高效液相色谱仪型号：安捷伦 1260、赛默飞 U3000；色谱柱型号：Waters xbridge C18 (4.6*150 mm, 3.5 μm)；流动相：A:ACN, B:Water(0.1% H_3PO_4)；流速：1.0mL/min；梯度：5%A for 1 min, increase to 20%A within 4 min, increase to 80%A within 8 min, 80%A for 2min, back to 5%A within 0.1 min；波长：220nm；柱温箱：35°C。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海HSGF254或青岛GF254硅胶板，薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是0.2mm-0.3 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是0.4mm-0.5mm。

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200-300 目硅胶为载体。

在下列实例中，除非另有指明，所有温度为摄氏温度，除非另有指明，各种起始原料和试剂来自市售或者是根据已知的方法合成，市售原料和试剂均不经进一步纯化直接使用，除非另有指明，市售厂家包括但不限于国药集团，百灵威科技有限公司，梯希爱(上海)化成工业发展有限公司，上海毕得医药科技有限公司和上海迈瑞尔化学科技有限公司等。

CD₃OD: 氘代甲醇

CDCl₃: 氘代氯仿

DMSO-*d*₆: 氘代二甲基亚砜

Pd₂(dba)₃: 三(二亚苺基丙酮)二钯

Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-双(二苺基磷基)二茂铁]二氯化钯

XantPhos: 4,5-双二苺基磷-9,9-二苺基氧杂蒽

XPhos: 2-二苺己基磷-2,4,6-三苺丙基联苺

HATU: 2-(7-苺化苺并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四苺基脲六苺磷酸酯

TLC: 薄层色谱法

HPLC: 高效液相色谱法

purity: 纯度

&: 和

苺气苺围是指反应瓶连接一个约1L容积的苺气苺球。

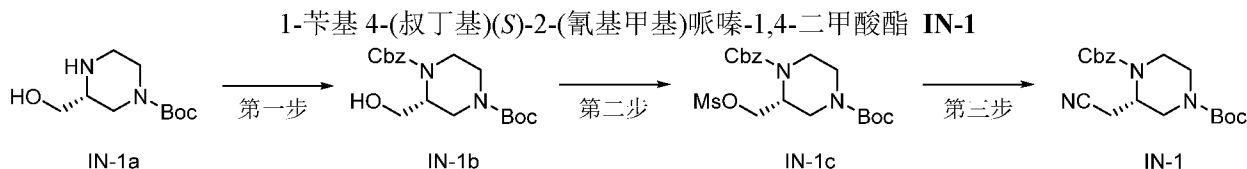
实施例中无特殊说明，反应中的溶液是指水溶液。

实施例中无特殊说明，反应的温度为室温，为20°C-30°C。

实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂，纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系或薄层色谱法的展开剂体系包括：A：石油醚和乙酸乙酯体系；B：二氯苺烷和苺醇体系；C：正己烷：乙酸乙酯；其中溶剂的体积比根据化合物的极性不同而不同，也可以加入少量的酸性或碱性试剂进行调节，如醋酸或三乙苺等。

中间体的制备

中间体 1



第一步 1-苺基 4-(叔苺基)(*R*)-2-(苺基苺基)哌嗪-1,4-二甲苺酸酯 **IN-1b**

(*R*)-3-(苺基苺基)哌嗪-1-羧酸叔苺酯 **IN-1a** (35 g, 0.16 mol)溶于乙酸乙酯(300 mL)中，室温下加入水(300 mL)和碳酸氢钠(40.8 g, 0.49 mol)，冷却至 0°C，加入苺苺苺苺苺(41.4 g, 0.24 mol)，加完升至室温反应过夜，TLC 显示反应完全。反应液萃取分液，有机相无水硫酸钠干燥，浓缩，粗品经硅胶柱纯化得标题化合物 **IN-1b** (57 g, 收率 100%)。

LC-MS: *m/z*=251.2 [M-Boc+H]⁺

第二步 1-苺基 4-(叔苺基)(*R*)-2-((苺基磺苺基)苺基)哌嗪-1,4-二甲苺酸酯 **IN-1c**

化合物 **IN-1b** (57 g, 0.16 mol)溶于二氯苺烷(400 mL)中，室温下加入三乙苺(24.6 g, 0.24 mol)，冷却至 0°C，加入苺基磺苺苺(22.4 g, 0.2 mol)，加完升至室温反应 1 小时，TLC 显示反应完全。反应液加水(200 mL)，萃取分液，有机相水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩得标题化合物 **IN-1c** (70 g, 粗品)，直接用于下一步。

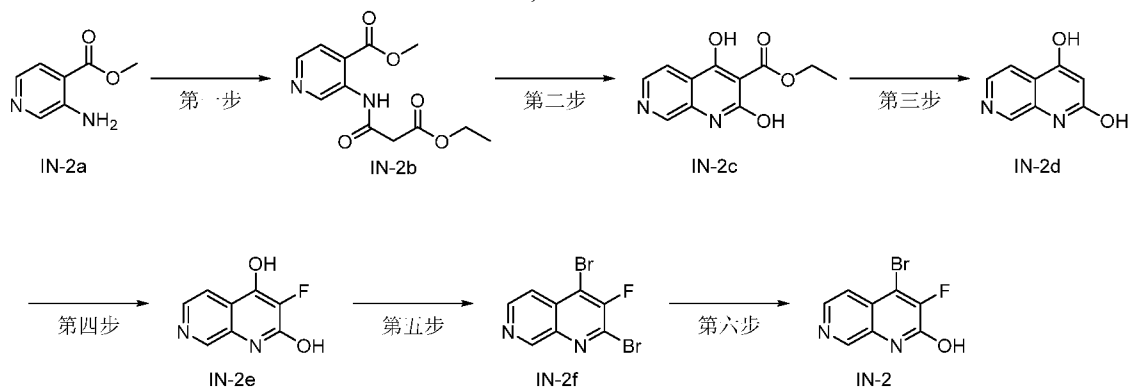
第三步 1-苺基 4-(叔苺基)(*S*)-2-(苺基苺基)哌嗪-1,4-二甲苺酸酯 **IN-1**

化合物 **IN-1c** (70 g, 粗品)溶于 *N,N*-二苺基苺酰胺(350 mL)中，室温下加入碳酸钾(45 g, 0.33 mol)和三苺基苺硅烷(32.3 g, 0.33 mol)，升温至 80°C 反应 5 小时，TLC 显示反应完全。反应液加水(500 mL)，乙酸乙酯萃取，合并有机相，水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗品经硅胶柱纯化得标题化合物 **IN-1** (29.3 g, 两步收率 50%)。

LC-MS: *m/z*=304.2 [M-tBu+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.31 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 4.55 (br, 1H), 4.20-3.88 (m, 3H), 3.20-3.09 (m, 2H), 2.86 (br, 1H), 2.72-2.54 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

中间体 2

4-溴-3-氟-1,7-萘啉-2-醇 **IN-2**第一步 3-(3-乙氧基-3-氧代丙酰胺基)异烟酸甲酯 **IN-2b**

3-氨基-4-吡啶羧酸甲酯 **IN-2a** (1.0 g, 6.57 mmol), 丙二酸单乙酯 (1.0 g, 7.88 mmol) 和吡啶 (1.6 g, 19.71 mmol) 溶于乙酸乙酯 (20 mL) 中, 加入 1-丙基磷酸酐 (6.4 g, 10.06 mmol, 50% *N,N*-二甲基甲酰胺溶液), 室温反应过夜, 原料还有少量剩余。反应液加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得标题化合物 **IN-2b** (1.3 g, 收率 74%)。

第二步 2,4-二羟基喹啉-3-甲酸乙酯 **IN-2c**

化合物 **IN-2b** (300 mg, 1.13 mmol) 溶于甲醇 (4 mL) 中, 室温下加入甲醇钠 (122 mg, 2.25 mmol), 升温至 70°C 反应 3 小时, 原料还有少量剩余, 补加甲醇钠 (122 mg, 2.25 mmol), 70°C 继续反应过夜, TLC 显示原料反应完全。反应液浓缩, 加水溶解, 滴加稀盐酸 (0.5 mL) 调节 pH 至 4-5, 固体析出, 过滤, 滤饼洗涤干燥得标题化合物 **IN-2c** (180 mg, 粗品), 直接用于下一步。

第三步 1,7-萘啉-2,4-二醇 **IN-2d**

化合物 **IN-2c** (2.0 g, 粗品) 溶于盐酸 (10 mL, 6N) 中, 加热回流反应过夜, TLC 显示反应完全。反应液浓缩除去溶剂, 加饱和碳酸氢钠水溶液调节体系 pH=7, 过滤, 滤饼洗涤干燥得标题化合物 **IN-2d** (1.3 g, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS: $m/z=163.1$ $[M+H]^+$

第四步 3-氟-1,7-萘啉-2,4-二醇 **IN-2e**

化合物 **IN-2d** (50 mg, 粗品) 分散在乙腈 (3 mL) 中, 室温下加入 1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸盐) (330 mg, 0.93 mmol), 升温至 60°C 反应过夜, TLC 显示反应完全。反应液冷却至室温, 加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得标题化合物 **IN-2e** (25 mg, 粗品), 直接用于下一步。

第五步 2,4-二溴-3-氟-1,7-萘啉 **IN-2f**

化合物 **IN-2e** (600 mg, 粗品) 分散在三溴氧磷 (5 mL) 中, 升温至 120°C 反应过夜, TLC 显示反应完全。反应液冷却至室温, 加入冰水和氢氧化钠溶液 (15%), 调节体系 pH=8, 过滤, 滤饼洗涤烘干得标题化合物 **IN-2f** (800 mg, 粗品), 直接用于下一步。

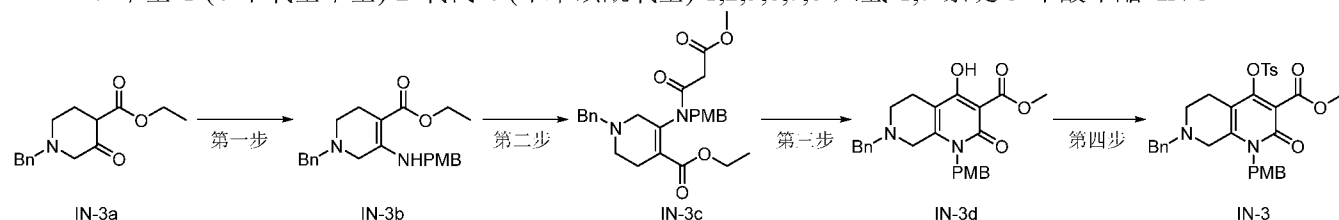
第六步 4-溴-3-氟-1,7-萘啉-2-醇 **IN-2**

化合物 **IN-2f** (800 mg, 粗品) 分散在水 (4.5 mL), 1,4-二氧六环 (3 mL) 和氢溴酸 (4.5 mL, 48%) 中, 升温至 80°C 反应过夜, TLC 显示反应完全。反应液冷却至室温, 氢氧化钠水溶液 (15%) 调节体系 pH=7, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱纯化得标题化合物 **IN-2** (580 mg, 五步收率 21%)。

LC-MS: $m/z=245.0$ $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.45 (br, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)

中间体 3

7-苄基-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-4-(甲氧基磺酰基)-1,2,5,6,7,8-六氢-1,7-萘啉-3-甲酸甲酯 **IN-3**第一步 1-苄基-5-((4-甲氧基苄基)氨基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-甲酸乙酯 **IN-3b**

1-苄基-3-氧哌啶-4-甲酸乙酯 **IN-3a**(15.0 g, 57.40 mmol)溶于甲醇(150 mL)中, 室温下加入乙酸(1.5 g, 24.98 mmol)和 4-甲氧基苄胺(6.9 g, 50.30 mmol), 升温至 50°C 反应过夜, TLC 显示反应完全。反应液冷却至室温, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得标题化合物 **IN-3b**(16.0 g, 收率 73%)。

LC-MS: $m/z=381.3[M+H]^+$

第二步 1-苄基-5-(3-甲氧基-*N*-(4-甲氧基苄基)-3-氧代丙酰胺基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-甲酸乙酯 **IN-3c**

化合物 **IN-3b**(8.0 g, 21.03 mmol)溶于乙腈(80 mL)中, 室温下加入碳酸钾(5.8 g, 41.97 mmol)和丙二酸酐氯甲酯(4.3 g, 31.49 mmol), 升温至 50°C 反应过夜, TLC 显示反应完全。反应液冷却至室温, 过滤, 滤饼洗涤, 滤液浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得标题化合物 **IN-3c**(9.7 g, 收率 96%)。

LC-MS: $m/z=481.3[M+H]^+$

第三步 7-苄基-4-羟基-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,5,6,7,8-六氢-1,7-萘啶-3-甲酸甲酯 **IN-3d**

化合物 **IN-3c**(10.0 g, 20.81 mmol)溶于甲醇中(50 mL)中, 加入甲醇钠(2.2 g, 40.73 mmol), 室温反应 2 小时, TLC 显示反应完全。反应液浓缩除去溶剂, 加稀盐酸(2N)调节体系 pH=6, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品用石油醚打浆得标题化合物 **IN-3d**(9.0 g, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS: $m/z=435.2[M+H]^+$

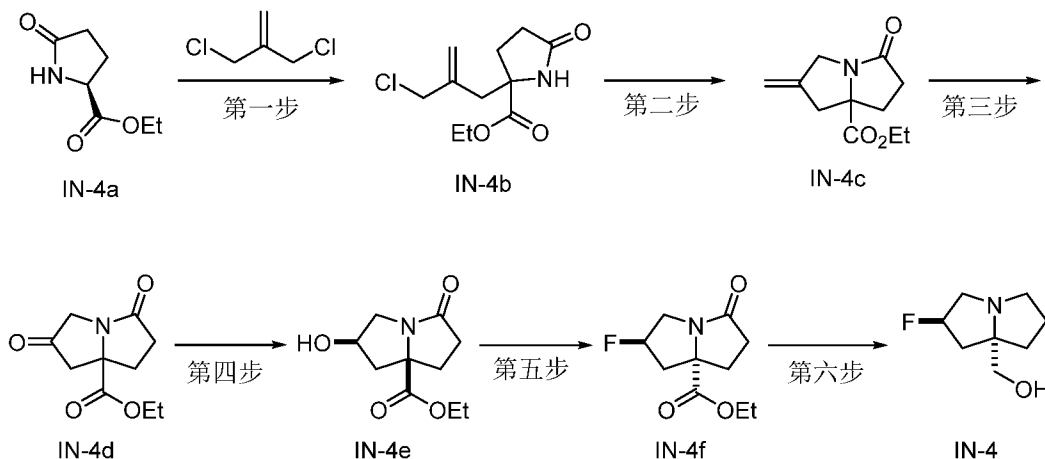
第四步 7-苄基-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-4-(甲苯磺酰氧基)-1,2,5,6,7,8-六氢-1,7-萘啶-3-甲酸甲酯 **IN-3**

化合物 **IN-3d**(2.0 g, 4.60 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(1.2 g, 9.29 mmol)和 4-甲基苯磺酰氯(1.05 g, 5.51 mmol), 室温反应 2 小时, TLC 显示反应完全。反应液加入少量水, 分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得标题化合物 **IN-3**(2.1 g, 两步收率 75%)。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.85 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.23-7.19 (m, 2H), 6.97 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.52 (s, 5H), 2.51-2.49 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.38-2.28 (m, 2H)。

中间体 4

((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯里嗪-7*a*(5*H*)-基)甲醇和((2*S*,7*aR*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯里嗪-7*a*(5*H*)-基)甲醇混合物 **IN-4**



第一步 2-(2-(氯甲基)烯丙基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酸乙酯 **IN-4b**

将(S)-5-氧代吡咯烷-2-甲酸乙酯 **IN-4a**(300.0 g, 1.91 mol)和 3-氯-2-氯甲基丙烯(716.0 g, 5.73 mol)加入到四氢呋喃(2.0 L)中, 降温至 -40°C, 氮气保护下, 缓慢滴加双三甲基硅基胺基锂(3.82 L, 3.82 mol, 1N), 滴加完毕, -40°C 条件下继续搅拌 1.0 小时, TLC 监测原料反应完全。反应液加入饱和氯化铵水溶液(1.0 L)淬灭, 乙酸乙酯(1.5 L)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(1.0 L)洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得黄色固体标题化合物 **IN-4b**(303.0 g, 收率 65%)。

LC-MS: $m/z=246.1[M+H]^+$

第二步 2-亚甲基-5-氧代四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-甲酸乙酯 **IN-4c**

氮气保护下, 将氢化钠(74.0 g, 1.85 mol, 60%)分批加入冷却至 0°C 的四氢呋喃(18 L)中, 再滴加化合物 **IN-4b**(303.0 g, 1.23 mol)的四氢呋喃(3 L)混合液, 滴加完毕, 升温至回流反应 6.0 小时, LCMS 监测原料反应完全。反应液浓缩至(4.0 L), 加入饱和氯化铵水溶液(3 L)淬灭, 乙酸乙酯萃取(2.0 L), 合并有机相, 饱和食盐水(3 L)洗, 浓缩得棕色油状标题化合物 **IN-4c**(140.0 g, 收率 54%)。

LC-MS: $m/z=210.2[M+H]^+$

第三步 2,5-二氧四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-甲酸乙酯 **IN-4d**

化合物 **IN-4c**(140.0 g, 0.67 mol)溶于丙酮/水(v/v=2/1;4.0 L)的混合液中, 室温加入二水钨酸钾(1.2 g, 3.25 mmol)的水溶液, 继续搅拌 30 分钟, 冷却至 0°C, 分批加入高碘酸钾(572.0 g, 2.67 mol), 加料完

毕, 缓慢升至室温继续搅拌 1 小时, TLC 监测原料反应完全。反应液过滤, 滤液加入水(2.5 L)和二氯甲烷(2.5 L), 分层, 水相二氯甲烷萃取(2.0 L), 合并有机相, 饱和食盐水(2.5 L)洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得棕色油状标题化合物 **IN-4d**(68.6 g, 收率 49%)。

LC-MS: $m/z = 212.1 [M+H]^+$ 。

第四步 (2*R*,7*aR*)-2-羟基-5-氧代四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-甲酸乙酯和(2*S*,7*aS*)-2-羟基-5-氧代四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-甲酸乙酯混合物 **IN-4c**

化合物 **IN-4d**(68.6 g, 0.32 mol)溶于甲醇(1.0 L)中, 冰水浴冷却至 0°C, 分批加入硼氢化钠(3.08 g, 81.19 mmol), 0°C继续反应 1.0 小时。TLC 监测原料反应完全。加水(20 mL)搅拌 1.0 小时, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得黄色油状反式构型杂质和黄色油状标题化合物 **IN-4e**(32.8 g, 收率 47%)。

LC-MS: $m/z = 214.1 [M+H]^+$ 。

第五步 (2*R*,7*aS*)-2-氟-5-氧代四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-甲酸乙酯和(2*S*,7*aR*)-2-氟-5-氧代四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-甲酸乙酯混合物 **IN-4f**

化合物 **IN-4e**(32.8 g, 0.15 mol)溶于二氯甲烷(800 mL)中, 氮气保护下, 降温至 -60°C 缓慢滴加二乙胺基三氯化硫(37.2 g, 0.23 mmol)的二氯甲烷(200 mL)溶液, 滴加完毕后升至室温反应过夜, TLC 监测原料反应完全, 加入甲醇(200 mL)淬灭, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得黄色油状标题化合物 **IN-4f**(18.8 g, 收率 57%)。

LC-MS: $m/z = 216.1 [M+H]^+$ 。

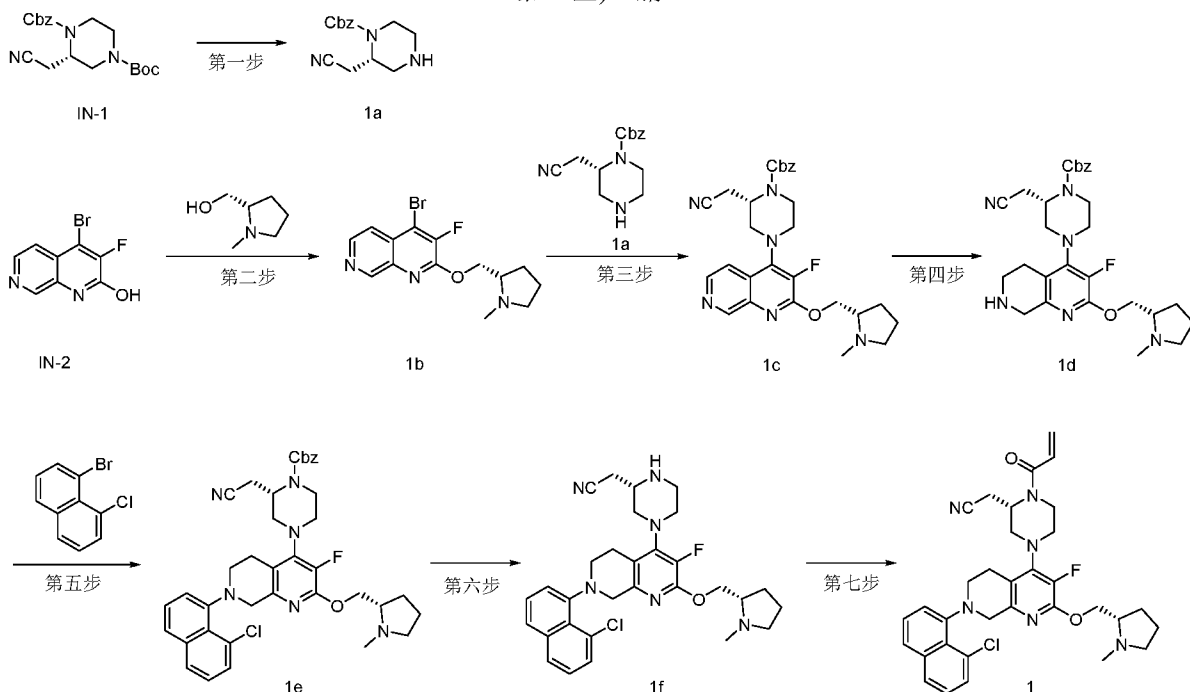
第六步 ((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯里嗪-7*a*(5*H*)-基)甲醇和((2*S*,7*aR*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯里嗪-7*a*(5*H*)-基)甲醇混合物 **IN-4**

氮气保护下, 将氢化铝锂(9.95 g, 0.26 mol)加入四氢呋喃(200 mL)中, 冰水浴冷却至 0°C, 滴加化合物 **IN-4f**(18.8 g, 87.35 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)溶液, 滴完升温至回流反应 4.5 小时, LCMS 监测原料反应完全, 冷却至 0°C, 依次缓慢滴加水(10 mL), 氢氧化钠(15%, 10 mL), 水(30 mL), 搅拌 30 分钟, 反应液垫硅藻土过滤, 滤液浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得淡黄色油状标题化合物 **IN-4g**(6.8 g, 收率 49%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.29-5.24 (m, 0.5H), 5.15-5.10 (m, 0.5 H), 3.27 (s, 2H), 3.27-3.10 (m, 1H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.18-2.20(m, 2H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 2H)。

实施例 1

2-((*S*)-1-丙烯酰基-4-(7-(8-氯萘-1-基)-3-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)哌啶-2-基)乙腈 **1**



第一步 (*S*)-2-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸苄酯 **1a**

中间体 **IN-1**(10 g, 27.82 mmol)溶于二氯甲烷(15 mL)中, 加入三氟乙酸(15 mL), 室温反应 2 小时, TLC 显示反应完全。反应液浓缩除去溶剂, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得目标化合物标题化合物 **1a**(6.5 g, 粗品), 直接用于下一步。

第二步 (S)-4-溴-3-氟-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-1,7-萘啶 **1b**

中间体 **IN-2**(300 mg, 1.24 mmol), 化合物(S)-(1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇(284 mg, 2.47 mmol)和三苯基膦(1.3 g, 4.96 mmol)依次加入三口瓶中, 氮气保护下, 加入四氢呋喃(8 mL), 冷却至 0°C, 加入偶氮二甲酸二异丙酯(998 mg, 4.94 mmol), 加完升至室温反应过夜, TLC 显示原料消耗完。反应液浓缩, 粗品经硅胶柱纯化得标题化合物 **1b**(220 mg, 收率 52%)。

第三步 (S)-2-(氰基甲基)-4-(3-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-1,7-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯 **1c**

化合物 **1b**(500 mg, 1.47 mmol), 化合物 **1a**(762 mg, 2.94 mmol), Pd₂(dba)₃(296 mg, 0.29 mmol), Xantphos(340 mg, 0.59 mmol)和碳酸铯(1.2 g, 3.69 mmol)依次加入三口瓶中, 氮气保护下, 加入甲苯(20 mL), 加热回流反应 24 小时。反应液冷却至室温, 浓缩除去溶剂, 粗品经硅胶柱纯化得标题化合物 **1c**(150 mg, 收率 20%)。

LC-MS: m/z=519.3 [M+H]⁺

第四步 (S)-2-(氰基甲基)-4-(3-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯 **1d**

化合物 **1c**(150 mg, 0.29 mmol)溶于醋酸(2 mL)中, 加入硼氢化钠(150 mg, 3.95 mmol), 室温反应 5 小时。反应液浓缩, 粗品中加入少量碳酸氢钠和二氯甲烷搅拌, 过滤, 滤液浓缩, 粗品经硅胶柱纯化得标题化合物 **1d**(100 mg, 收率 66%)。

第五步 (S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-3-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯 **1e**

化合物 **1d**(100 mg, 0.19 mmol), 化合物 1-溴-8-氯萘(94 mg, 0.38 mmol), Pd₂(dba)₃(35 mg, 0.04 mmol), Xantphos(44.3 mg, 0.08 mmol)和碳酸铯(187 mg, 0.57 mmol)依次加入三口瓶中, 氮气保护下, 加入甲苯(6 mL), 加热回流反应 4 小时, TLC 显示反应完全。反应液冷却至室温, 浓缩除去溶剂, 粗品经硅胶柱纯化得标题化合物 **1e**(60 mg, 收率 46%)。

第六步 2-(((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-3-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈 **1f**

化合物 **1e**(60 mg, 0.09 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)中, 冷却至 0°C, 加入三溴化硼(220 mg, 0.88 mmol), 0°C 反应 1 小时。反应液过滤, 滤饼二氯甲烷洗涤, 干燥得标题化合物 **1f**(60 mg, 粗品), 直接用于下一步。

第七步 2-(((S)-1-丙烯酰基-4-(7-(8-氯萘-1-基)-3-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈 **1**

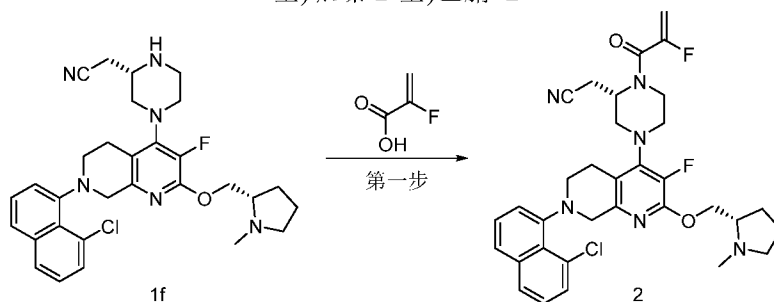
化合物 **1f**(30 mg, 粗品)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 室温下加入碳酸氢钠(46 mg, 0.55 mmol)和水(2 mL), 冷却至 0°C, 加入丙烯酰氯(2.5 mg, 0.03 mmol), 0°C 反应 30 分钟。反应液萃取分液, 有机相饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经 Prep-HPLC 纯化得标题化合物 **1**(4.5 mg, 两步收率 9%)。

LC-MS: m/z=603.3 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.00-6.71 (m, 1H), 6.28 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.14-5.11 (m, 0.5H), 4.80-4.64 (m, 2H), 4.59-4.38 (m, 1H), 4.38-4.20 (m, 1H), 4.15-3.98 (m, 0.5H), 3.87-3.72 (m, 2H), 3.70-3.51 (m, 4H), 3.25-3.12 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.45-2.24 (m, 1H), 2.23-1.70 (m, 4H), 1.52-1.45 (m, 1H), 1.37-1.17 (m, 2H). (96.18% purity by HPLC)

实施例 2

2-(((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-3-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈 **2**



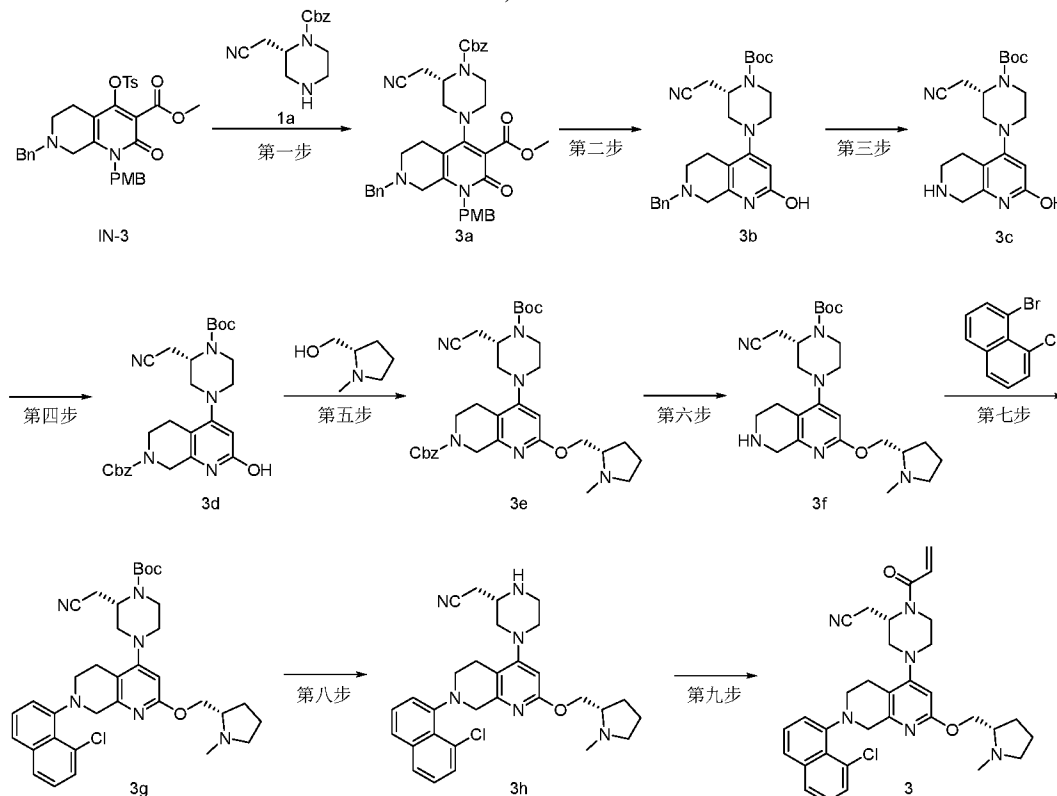
化合物 **1f**(30 mg, 0.056 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 室温下依次加入 2-氟丙烯酸(10 mg, 0.11 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺(21 mg, 0.16 mmol)和 HATU(31 mg, 0.08 mmol), 室温反应 1.5 小时, TLC 显示反应完全。反应液加入少量水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱纯化得标题化合物 **2**(3.5 mg, 收率 10%)。

LC-MS: $m/z=621.3[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.74-7.70 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 2H), 5.31-5.08 (m, 4H), 4.59-4.51 (m, 4H), 4.39-4.25 (m, 1H), 4.19 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 3.73-3.62 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 3H), 3.14-2.82 (m, 6H), 2.79 (s, 3H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 4H). (96.78% purity by HPLC)

实施例 3

2-((*S*)-1-丙烯酰基-4-(7-(8-氯萆-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萆啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈 **3**



第一步 (*S*)-7-苄基-4-(4-(苄氧基)羰基)-3-(氰基甲基)哌嗪-1-基)-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,5,6,7,8-六氢-1,7-萆啶-3-甲酸甲酯 **3a**

中间体 **IN-3** (200 mg, 0.33 mmol) 溶于乙腈 (3 mL) 中, 室温下加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (132 mg, 1.02 mmol) 和化合物 **1a** (176 mg, 0.68 mmol), 升温至 80°C 反应过夜, LCMS 显示反应完全。反应液冷却至室温, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得标题化合物 **3a** (137 mg, 收率 60%)。

LC-MS: $m/z=676.3[M+H]^+$

第二步 (*S*)-4-(7-苄基-2-羟基-5,6,7,8-四氢-1,7-萆啶-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 **3b**

化合物 **3a** (400 mg, 0.59 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 中, 室温下加入盐酸 (6 mL, 4N), 升温至 100°C 反应 20 小时, LCMS 显示反应完全。反应液浓缩除去溶剂, 加入二氯甲烷 (10 mL) 溶解, 加入三乙胺 (1 mL) 和二碳酸二叔丁酯 (1 mL), 室温搅拌过夜。反应液浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得标题化合物 **3b** (105 mg, 收率 38%)。

LC-MS: $m/z=464.3[M+H]^+$

第三步 (*S*)-2-(氰基甲基)-4-(2-羟基-5,6,7,8-四氢-1,7-萆啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 **3c**

化合物 **3b** (100 mg, 0.22 mmol) 分散在甲醇 (10 mL) 中, 室温下加入甲酸铵 (82 mg, 1.30 mmol) 和钯/碳 (35 mg, 10%), 升温至 60°C 反应 5 小时, TLC 显示反应完全。反应液垫硅藻土过滤, 滤液浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得标题化合物 **3c** (55 mg, 收率 68%)。

第四步 (*S*)-4-(4-(叔丁氧羰基)-3-(氰基甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基-5,8-二氢-1,7-萆啶-7(6*H*)-甲酸苄酯 **3d**

化合物 **3c** (55 mg, 0.15 mmol) 分散在二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入三乙胺 (30 mg, 0.30 mmol) 和氯甲酸苄酯 (25.1 mg, 0.15 mmol), 室温反应 3 小时, TLC 显示反应完全。反应液加入少量水, 萃取分液, 有机相水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得标题化合物 **3d** (48 mg, 收率 64%)。

第五步 4-((*S*)-4-(叔丁氧羰基)-3-(氰基甲基)哌嗪-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,8-二氢-1,7-萆啶-7(6*H*)-甲酸苄酯 **3e**

化合物 **3d** (48 mg, 0.09 mmol), 化合物 (*S*)-(1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇 (32.7 mg, 0.28 mmol) 和三苯基膦 (99.3 mg, 0.38 mmol) 依次加入三口瓶中, 氮气保护下, 加入四氢呋喃 (5 mL), 冷却至 0°C, 加入偶氮二甲酸二异

丙酯(76.6 mg, 0.38 mmol), 加完升至室温反应过夜, TLC 显示原料被消耗。反应液浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得标题化合物 **3e**(50 mg, 收率 87%)。

LC-MS: $m/z=605.4$ $[M+H]^+$

第六步 (S)-2-(氰基甲基)-4-(2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 **3f**

化合物 **3e**(50 mg, 0.08 mmol)溶于甲醇(5 mL)中, 加入钯/碳(45 mg, 10%), 氢气氛围下室温反应 3 小时, TLC 显示反应完全。反应液垫硅藻土过滤, 滤液浓缩得标题化合物 **3f**(25 mg, 粗品), 直接用于下一步。

第七步 (S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 **3g**

化合物 **3f**(25 mg, 粗品), 1-溴-8-氯萘酚(26 mg, 0.11 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (10 mg, 0.11 mmol), Xantphos(12.3 mg, 0.02 mmol)和碳酸铯(52 mg, 0.16 mmol)依次加入三口瓶中, 氮气保护下, 加入甲苯(6 mL), 回流反应 4 小时, TLC 显示反应完全。反应液浓缩除去溶剂, 粗品经硅胶柱层析纯化得标题化合物 **3g**(15 mg, 两步收率 29%)。

LC-MS: $m/z=631.3$ $[M+H]^+$

第八步 2-(((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈 **3h**

化合物 **3g**(15 mg, 0.02 mmol)溶于二氯甲烷(4 mL)中, 加入三氟乙酸(2 mL), 室温搅拌 30 分钟, TLC 显示反应完全。反应液浓缩除去溶剂, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得标题化合物 **3h**(10 mg, 粗品), 直接用于下一步。

第九步 2-(((S)-1-丙烯酰基-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈 **3**

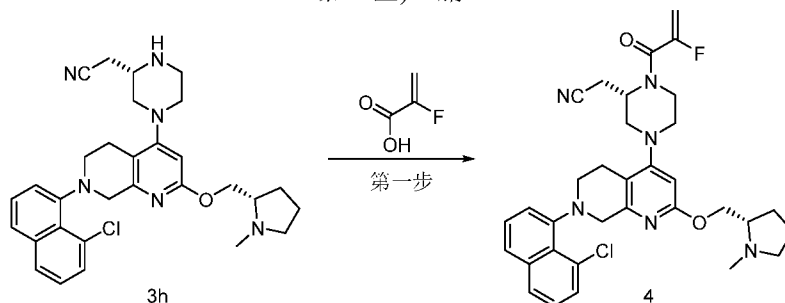
化合物 **3h**(10 mg, 粗品)溶于二氯甲烷(3 mL)中, 室温下依次加入水(3 mL), 碳酸氢钠(24 mg, 0.28 mmol)和丙烯酰氯(1.5 mg, 0.02 mmol), 室温搅拌 10 分钟, TLC 显示反应完全。反应液萃取分液, 有机相水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经 Prep-HPLC 纯化得标题化合物 **3**的甲酸盐(5 mg, 两步收率 24%)。

LC-MS: $m/z=585.3$ $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.62-7.49 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 6.98-6.72 (m, 1H), 6.29-6.10 (m, 2H), 5.78 (dd, $J=2.0, 10.4$ Hz, 1H), 5.11-4.65 (m, 1H), 4.54-4.35 (m, 1H), 4.28-4.14 (m, 2H), 4.09-3.97 (m, 1H), 3.80 (dd, $J=4.4, 15.6$ Hz, 1H), 3.60-3.48 (m, 4H), 3.18-2.89 (m, 7H), 2.83-2.65 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.74-1.49 (m, 3H). (86.78% purity by HPLC)

实施例 4

2-(((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈 **4**



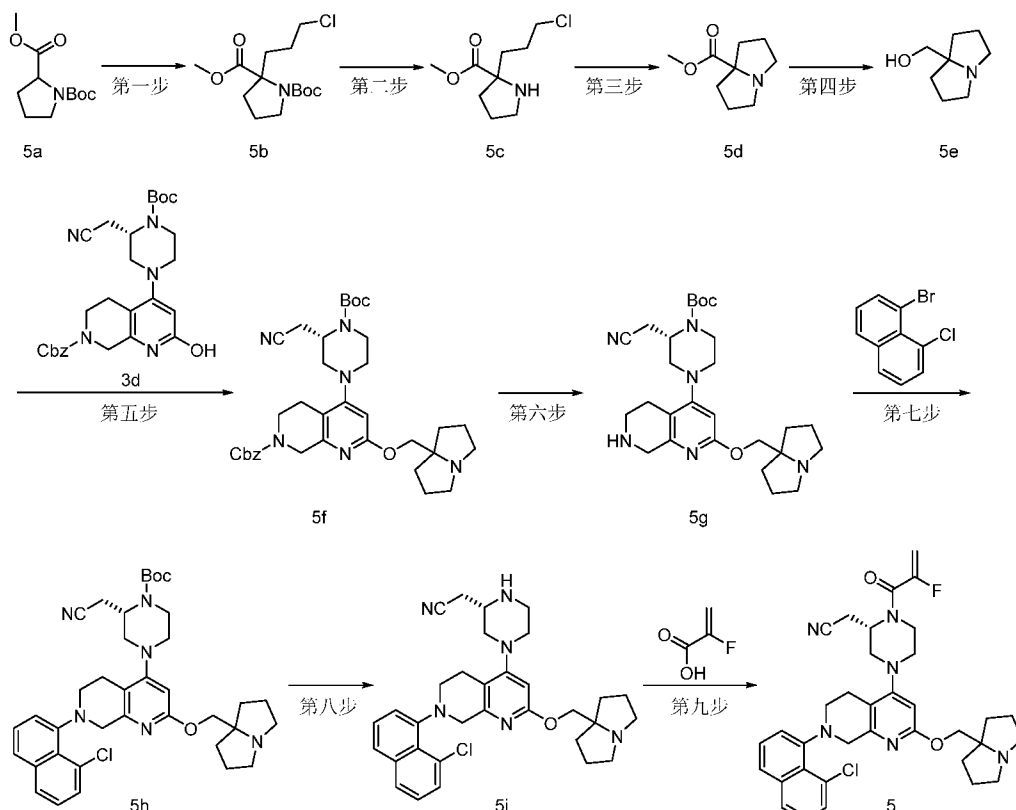
化合物 **3h**(35 mg, 0.066 mmol)溶于 N,N -二甲基甲酰胺(2 mL), 室温下依次加入 2-氟丙烯酸(10 mg, 0.11 mmol), N,N -二异丙基乙胺(21 mg, 0.16 mmol)和 HATU(38 mg, 0.10 mmol), 室温反应 1.5 小时, TLC 显示反应完全。反应液加入少量水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得标题化合物 **4**(4.0 mg, 收率 10%)。

LC-MS: $m/z=603.3$ $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.85-7.78 (m, 1H), 7.66 (dd, $J=2.4, 8.0$ Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 2H), 6.40 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 5.42-5.19 (m, 2H), 4.65-4.51 (m, 2H), 4.46-4.33 (m, 2H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.70-3.43 (m, 6H), 3.30-3.11 (m, 4H), 3.10-2.97 (m, 2H), 2.94-2.63 (m, 6H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 2.04-1.88 (m, 2H). (91.98% purity by HPLC)

实施例 5

(S)-2-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈 **5**



第一步 1-(叔丁基)2-(3-氯丙基)吡咯烷-1,2-二甲酸 2-甲酯 **5b**

Boc-脯氨酸甲酯 **5a** (5.0 g, 21.81 mmol) 溶于干燥的四氢呋喃 (20 mL) 中, 氮气保护下, 降温至 -65°C , 恒压滴液漏斗缓缓加入双三甲基硅基胺基锂 (32 mL, 32 mmol, 1M 四氢呋喃溶液), 加完 -65°C 反应 1 小时, 缓缓加入 1-溴-3-氯丙烷 (17 g, 109.2 mmol), 加完缓慢升至室温反应 2 小时, TLC 显示反应完成。反应液倒水中, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品硅胶柱层析纯化得黄色液体标题化合物 **5b** (5.1 g, 收率 80%)。

LC-MS: $m/z=250.1[\text{M}+\text{tBu}+\text{H}]^{+}$

第二步 2-(3-氯丙基)吡咯烷-2-甲酸甲酯 **5c**

化合物 **5b** (4.1 g, 13.41 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 室温缓缓加入三氟醋酸 (6 mL), 加完室温反应 1 小时, TLC 显示反应完成。反应液浓缩得黄色粘稠液体标题化合物 **5c** (3.5 g, 粗品), 直接用于下一步。

第三步 四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯 **5d**

化合物 **5c** (3.5 g, 粗品) 溶于甲醇 (20 mL) 中, 依次加入碘化钾 (232 mg, 1.40 mmol) 和碳酸钾 (5.7 g, 41.23 mmol), 室温反应 2 小时, 体系由黄色透明液体慢慢变为白色浑浊液, TLC 显示反应完成。反应液浓缩, 剩余物倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品硅胶柱层析纯化得黄色粘稠液体标题化合物 **5d** (2.0 g, 两步收率 88%)。

LC-MS: $m/z=170.2[\text{M}+\text{H}]^{+}$

第四步 (四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇 **5e**

化合物 **5d** (2.0 g, 11.82 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 降温至 0°C , 缓缓加入铝锂氢 (1.3 g, 34.26 mmol), 室温反应 3 小时, TLC 显示反应完成。反应液加水 (1.3 mL) 淬灭, 室温下搅拌 0.5 小时, 过滤, 滤液浓缩, 粗品硅胶柱层析纯化得黄色粘稠液体标题化合物 **5e** (1.3 g, 收率 78%)。

LC-MS: $m/z=142.2[\text{M}+\text{H}]^{+}$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4.37 (br, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.49-2.44 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 4H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H)。

第五步 (S)-4-(4-(叔丁氧羰基)-3-(氧基甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸苄酯 **5f**

化合物 **3d** (100 mg, 0.20 mmol), 化合物 **5e** (84 mg, 0.59 mmol) 和三苯基膦 (207 mg, 0.79 mmol) 依次加入三口瓶中, 氮气保护下, 加入四氢呋喃 (5 mL), 冷却至 0°C , 加入偶氮二甲酸二异丙酯 (160 mg, 0.79 mmol), 加完升至室温反应过夜, TLC 显示原料被耗尽。反应液浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得标题化合物 **5f** (100 mg, 收率 80%)。

第六步 (S)-2-(氧基甲基)-4-(2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)哌嗪-1-

甲酸叔丁酯 **5g**

化合物 **5f** (100 mg, 0.16 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 加入钯/碳 (60 mg, 10%), 氢气氛围下室温反应 3 小时, TLC 显示反应完全。反应液垫硅藻土过滤, 滤液浓缩得目标化合物标题化合物 **5g** (90 mg, 粗品), 直接用于下一步。

第七步 (S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 **5h**

化合物 **5g** (90 mg, 粗品), 1-溴-8-氯萘酚 (133 mg, 0.54 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50 mg, 0.05 mmol), Xantphos (63 mg, 0.11 mmol) 和碳酸铯 (236 mg, 0.72 mmol) 依次加入三口瓶中, 氮气保护下, 加入甲苯 (10 mL), 加热回流反应 4 小时, TLC 显示反应完全。反应液浓缩除去溶剂, 粗品过硅胶柱层析纯化得标题化合物 **5h** (100 mg, 两步收率 77%)。

LC-MS: $m/z = 657.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

第八步 (S)-2-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈 **5i**

化合物 **5h** (100 mg, 0.15 mmol) 溶于二氯甲烷 (4 mL) 中, 加入三氟乙酸 (2 mL), 室温搅拌 30 分钟, TLC 显示反应完全。反应液浓缩除去溶剂, 粗品加入饱和碳酸氢钠水溶液, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品过硅胶柱层析纯化得标题化合物 **5i** (30 mg, 收率 35%)。

LC-MS: $m/z = 557.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

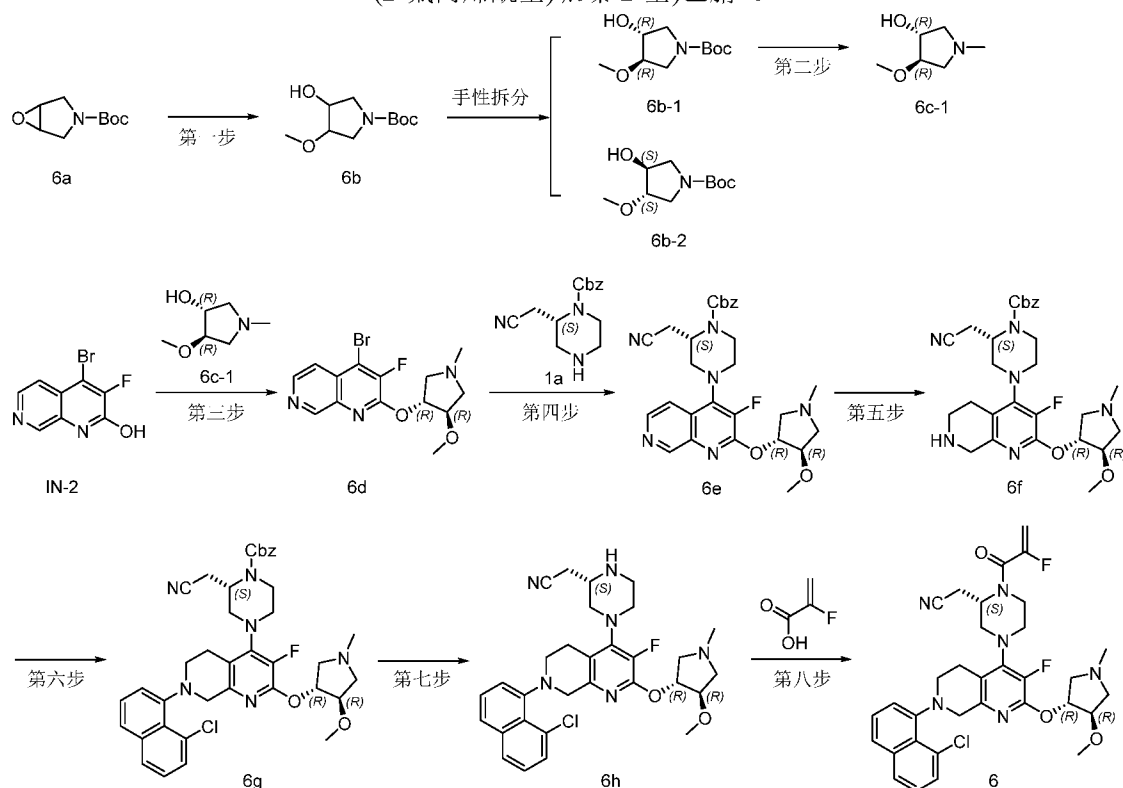
第九步 (S)-2-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈 **5**

化合物 **5i** (30 mg, 0.05 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 室温下依次加入 2-氟丙烯酸 (7.3 mg, 0.08 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (21 mg, 0.16 mmol) 和 HATU (31 mg, 0.08 mmol), 室温反应 1.5 小时, TLC 显示反应完全。反应液加入少量水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得标题化合物 **5** (9.0 mg, 收率 27%)。

LC-MS: $m/z = 629.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62-7.50 (m, 2H), 7.46 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 5.46-5.37 (m, 1H), 5.37-5.20 (m, 1H), 4.24 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.91-3.65 (m, 2H), 3.59-3.39 (m, 4H), 3.25-2.94 (m, 7H), 2.93-2.62 (m, 4H), 2.05-1.67 (m, 9H). (92.58% purity by HPLC)

实施例 6

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-3-氟-2-(((3*R*,4*R*)-4-甲氧基-1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈 **6**

第一步 (3*R*,4*R*)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 **6b-1** & (3*S*,4*S*)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 **6b-2**

3-*N*-叔丁氧羰基-6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.0]己烷 **6a**(10.6 g, 57.2 mmol)溶于甲醇(50 mL)中, 氮气保护下加入甲醇钠(3.71 g, 68.7 mmol), 升温至 60°C 反应 5 小时, TLC 监测原料反应完全。反应液冷却至室温, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品硅胶柱层析纯化得白色固体标题化合物 **6b**(8.0 g, 收率 65%)。化合物 **6b**(6.0 g)手性拆分(LC016-1, 21.2*250mm, 5μm, 20mL/min, EtOH:Hexane=5:95)得化合物 **6b-2**(1 号峰, RT 10.62min) (1.8 g, 收率 77%)和化合物 **6b-1**(2 号峰, RT 13.01min) (2.3 g, 收率 60%)。

第二步 (3*R*,4*R*)-4-甲氧基-1-甲基吡咯烷-3-醇 **6c-1**

将氢化铝锂(595 mg, 15.6 mmol)分散至干燥的四氢呋喃(30 mL)中, 降温至 0°C, 氮气保护下, 滴加 **6b-1**(1.7 g, 7.8 mmol)的四氢呋喃(15 mL)溶液, 滴加完毕, 升温至 50°C 反应 2 小时, TLC 监测原料反应完全。反应液降至室温, 依次加入水(0.6 mL)、15%氢氧化钠溶液(0.6 mL)和水(1.8 mL)淬灭, 过滤, 滤液浓缩得黄色油状物标题化合物 **6c-1**(1.0 g, 粗品), 直接用于下一步。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.02 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.55-3.52 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.71-2.64 (m, 2H), 2.34 (dd, *J* = 3.6, 9.6 Hz, 1H), 2.21 (dd, *J* = 4.8, 9.6 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H)。

第三步 4-溴-3-氟-2-(((3*R*,4*R*)-4-甲氧基-1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)-1,7-萘啶 **6d**

中间体 **IN-2**(500 mg, 2.07 mmol), 化合物 **6c-1**(405 mg, 3.09 mmol)和三苯基膦(1.6 g, 6.1 mmol)依次加入三口瓶中, 氮气保护下, 加入四氢呋喃(15 mL), 冷却至 0°C, 加入偶氮二甲酸二异丙酯(1.2 g, 5.93 mmol), 加完升至室温反应过夜, TLC 显示反应完全。反应液浓缩, 粗品经硅胶柱纯化得标题化合物 **6d**(350 mg, 收率 48%)。

LC-MS: *m/z*=358.1 [M+H]⁺

第四步 (S)-2-(氧基甲基)-4-(3-氟-2-(((3*R*,4*R*)-4-甲氧基-1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)-1,7-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯 **6e**

化合物 **6d**(350 mg, 0.98 mmol), 化合物 **1a**(510 mg, 1.97 mmol), Pd₂(dba)₃(270 mg, 0.29 mmol), Xantphos(341 mg, 0.59 mmol)和碳酸铯(958 mg, 2.9 mmol)依次加入三口瓶中, 氮气保护下, 加入甲苯(20 mL), 加热回流反应 24 小时。反应液冷却至室温, 浓缩除去溶剂, 粗品经硅胶柱纯化得标题化合物 **6e**(150 mg, 收率 29%)。

LC-MS: *m/z*=535.3 [M+H]⁺

第五步 (S)-2-(氧基甲基)-4-(3-氟-2-(((3*R*,4*R*)-4-甲氧基-1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯 **6f**

化合物 **6e**(150 mg, 0.28 mmol)溶于醋酸(2 mL)中, 加入硼氢化钠(53 mg, 1.39 mmol), 室温反应 5 小时。反应液浓缩, 加入少量碳酸氢钠, 加入二氯甲烷, 过滤, 滤饼二氯甲烷洗涤, 滤液浓缩, 粗品经硅胶柱纯化得标题化合物 **6f**(80 mg, 收率 53%)。

LC-MS: *m/z*=539.3 [M+H]⁺

第六步 (S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-3-氟-2-(((3*R*,4*R*)-4-甲氧基-1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-2-(氧基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯 **6g**

化合物 **6f**(80 mg, 0.15 mmol), 化合物 1-溴-8-氯萘(110 mg, 0.45 mmol), Pd₂(dba)₃(41 mg, 0.04 mmol), Xantphos(51.6 mg, 0.09 mmol)和碳酸铯(193 mg, 0.59 mmol)依次加入三口瓶中, 氮气保护下, 加入甲苯(15 mL), 加热回流反应 4 小时, TLC 显示反应完全。反应液浓缩除去溶剂, 粗品经硅胶柱纯化得标题化合物 **6g**(60 mg, 收率 58%)。

LC-MS: *m/z*=699.3 [M+H]⁺

第七步 2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-3-氟-2-(((3*R*,4*R*)-4-甲氧基-1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈 **6h**

化合物 **6g**(60 mg, 0.09 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 冷却至 0°C, 加入三溴化硼(215 mg, 0.86 mmol), 0°C 反应 1 小时。反应液过滤, 滤饼二氯甲烷洗涤干燥得标题化合物 **6h**(25 mg, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS: *m/z*=565.3 [M+H]⁺

第八步 2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-3-氟-2-(((3*R*,4*R*)-4-甲氧基-1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈 **6**

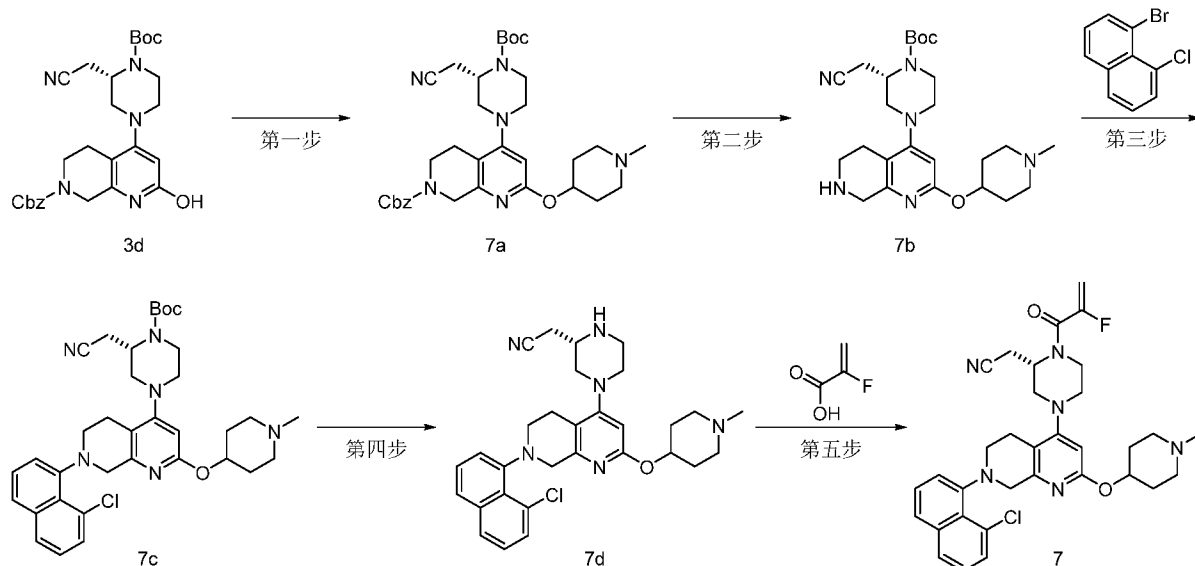
化合物 **6h**(25 mg, 粗品)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 室温下依次加入 2-氟丙烯酸(8.0 mg, 0.09 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺(17 mg, 0.13 mmol)和 HATU(25 mg, 0.066 mmol), 室温反应 1.5 小时, TLC 显示反应完全。反应液加入少量水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱纯化得标题化合物 **6**(5.0 mg, 收率 18%)。

LC-MS: *m/z*=637.3 [M+H]⁺

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.74-7.59 (m, 2H), 7.56-7.42 (m, 2H), 7.41-7.25 (m, 2H), 5.40-5.22 (m, 3H), 4.31-4.20 (m, 2H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.84-3.69 (m, 1H), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 3.27-2.99 (m, 8H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.56 (dd, $J = 3.2, 9.6$ Hz, 1H), 2.36 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.49-1.41 (m, 1H). (92.20 % purity by HPLC)

实施例 7

(S)-2-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈 **7**



第一步 (S)-4-(4-(叔丁氧羰基)-3-(氰基甲基)哌嗪-1-基)-2-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸苄酯 **7a**

化合物 **3d** (120 mg, 0.24 mmol), 1-甲基-4-哌啶醇 (82 mg, 0.71 mmol) 和三苯基膦 (248 mg, 0.95 mmol) 依次加入三口瓶中, 氮气保护下, 加入四氢呋喃 (5 mL), 冷却至 0°C , 加入偶氮二甲酸二异丙酯 (191.2 mg, 0.95 mmol), 加完升至室温反应过夜, TLC 显示原料被耗尽。反应液浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得标题化合物 **7a** (100 mg, 收率 70%)。

LC-MS: $m/z = 605.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

第二步 (S)-2-(氰基甲基)-4-(2-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 **7b**

化合物 **7a** (100 mg, 0.17 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 加入钯/碳 (60 mg, 10%), 氢气氛围下室温反应 3 小时, TLC 显示反应完全。反应液垫硅藻土过滤, 滤液浓缩得标题化合物 **7b** (75 mg, 粗品), 直接用于下一步。

第三步 (S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 **7c**

化合物 **7b** (75 mg, 粗品), 化合物 1-溴-8-氯萘 (125 mg, 0.51 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (47 mg, 0.05 mmol), Xantphos (59 mg, 0.1 mmol) 和碳酸铯 (221 mg, 0.68 mmol) 依次加入三口瓶中, 氮气保护下, 加入甲苯 (10 mL), 加热回流反应 4 小时, TLC 显示反应完全。反应液浓缩除去溶剂, 粗品过硅胶柱层析纯化得标题化合物 **7c** (40 mg, 两步收率 38%)。

LC-MS: $m/z = 631.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

第四步 (S)-2-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈 **7d**

化合物 **7c** (40 mg, 0.06 mmol) 溶于二氯甲烷 (4 mL) 中, 加入三氟乙酸 (2 mL), 室温搅拌 30 分钟, TLC 显示反应完全。反应液浓缩除去溶剂, 粗品加入饱和碳酸氢钠水溶液, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得标题化合物 **7d** (20 mg, 粗品), 直接用于下一步。

第五步 (S)-2-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈 **7**

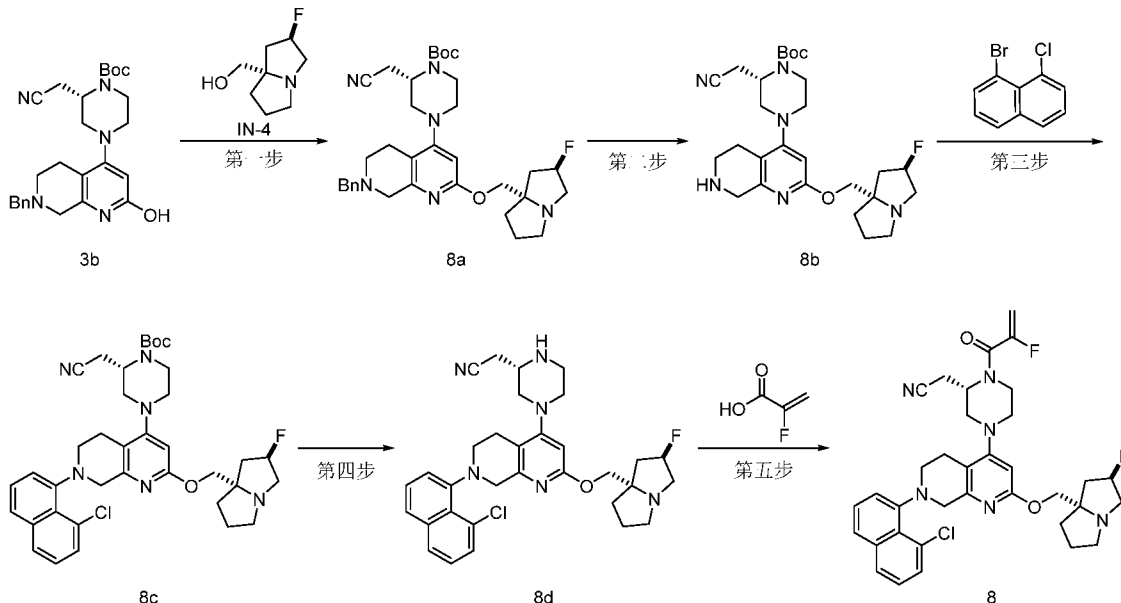
化合物 **7d** (20 mg, 粗品) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 室温下依次加入 2-氟丙烯酸 (5.1 mg, 0.06 mmol), N,N -二异丙基乙胺 (15 mg, 0.12 mmol) 和 HATU (38 mg, 0.10 mmol), 室温反应 1.5 小时, TLC 显示反应完全。反应液加入少量水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化得标题化合物 **7** (4.7 mg, 两步收率 12%)。

LC-MS: $m/z=603.3$ $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.82 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=3.2, 8.0$ Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 2H), 6.44-6.29 (m, 1H), 5.43-5.21 (m, 3H), 4.35 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 3.86-3.65 (m, 2H), 3.65-3.47 (m, 4H), 3.46-3.35 (m, 3H), 3.24-2.95 (m, 6H), 2.91-2.67 (m, 6H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 2H). (97.99% purity by HPLC)

实施例 8

2-((*S*)-4-(7-(8-氯萆-1-基)-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯里嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萆啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈和 2-((*S*)-4-(7-(8-氯萆-1-基)-2-(((2*S*,7*aR*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯里嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萆啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈混合物 **8**



第一步 (*S*)-4-(7-苄基-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯里嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萆啶-4-基)-2-(氰甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯和(*S*)-4-(7-苄基-2-(((2*S*,7*aR*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯里嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萆啶-4-基)-2-(氰甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯混合物 **8a**

称取化合物 **3b**(250 mg, 0.55 mmol), 中间体 **IN-4**(230 mg, 1.65 mmol, 反式异构体)和三正丁基膦(668 mg, 3.30 mmol)溶于干燥的四氢呋喃(5 mL)中, 50°C下分批加入偶氮二甲酸二异丙酯(668 mg, 3.30 mmol), 保温反应 1 小时, TLC 监测原料反应完全, LCMS 显示有两个目标产物的分子量。反应液降至室温, 加水(15 mL)稀释, 乙酸乙酯(30 mL)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化得到无色油状物标题化合物 **8a**(94 mg, 收率 28.8%)。

LC-MS: $m/z=605.4$ $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.30 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.30-5.28 (s, 0.5H), 5.19-5.14 (m, 0.5H), 5.01-4.86 (m, 1H), 4.70-4.51 (m, 1H), 4.09-3.99 (m, 2H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.77-3.48 (m, 4H), 3.30-3.10 (m, 6H), 2.99-2.82 (m, 4H), 2.75-2.59 (m, 4H), 2.16-2.06 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 3H), 1.50 (s, 9H)。

第二步 (*S*)-2-(氰基甲基)-4-(2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯里嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萆啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯和(*S*)-2-(氰基甲基)-4-(2-(((2*S*,7*aR*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯里嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萆啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯混合物 **8b**

称取化合物 **8a**(92 mg, 0.14 mmol)溶于甲醇(6 mL)中, 依次加入钯/碳(50 mg, 10%)和甲酸铵(91 mg, 1.44 mmol), 升温至 60°C反应 3 小时, TLC 监测原料反应完全。反应液降温至室温, 垫硅藻土过滤, 滤液浓缩, 加乙酸乙酯(15 mL)和水(5 mL)稀释, 萃取分液, 有机层依次饱和碳酸氢钠溶液(5 mL)和饱和食盐水(5 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到无色油状物标题化合物 **8b**(64 mg, 收率 82%)。

LC-MS: $m/z=515.3$ $[M+H]^+$

第三步 (*S*)-4-(7-(8-氯萆-1-基)-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯里嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萆啶-4-基)-2-(氰甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯和(*S*)-4-(7-(8-氯萆-1-基)-2-(((2*S*,7*aR*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯里嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萆啶-4-基)-2-(氰甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯混合物 **8c**

称取化合物 **8b**(40 mg, 0.08 mmol), 1-溴-8-氯萆(51 mg, 0.21 mmol)溶于甲苯(1 mL)中, 依次加入 $Pd_2(dba)_3$ (14 mg, 0.015 mmol), Xantphos(18 mg, 0.03 mmol)和碳酸铯(104 mg, 0.32 mmol), 置换氮气三次, 升温至 100°C反应 16 小时, TLC 监测原料反应完全。反应液冷却至室温, 加水(5 mL)稀释, 乙酸乙酯(10

mL)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经硅胶柱层析纯化得浅黄色固体标题化合物 **8c**(30 mg, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS: $m/z=675.3$ $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77-7.71 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.48-7.38 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 0.55H), 7.23-7.19 (m, 0.45H), 6.22 (s, 0.45H), 6.17 (s, 0.55H), 5.32 (s, 0.45H), 5.18 (s, 0.55H), 4.64 (s, 1H), 4.44-4.37 (m, 1H), 4.21-3.81 (m, 4H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.42-3.03 (m, 8H), 3.01-2.53 (m, 6H), 2.22-1.97 (m, 3H), 1.96-1.81 (m, 3H), 1.51 (s, 9H).

第四步 2-((*S*)-4-(7-(8-氯萆-1-基)-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯里嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萆啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈和 2-((*S*)-4-(7-(8-氯萆-1-基)-2-(((2*S*,7*aR*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯里嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萆啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈混合物 **8d**

称取化合物 **8c**(30 mg, 粗品)溶于二氯甲烷(0.5 mL)中, 加入三氟乙酸(0.2 mL), 室温反应 1 小时, TLC 监测原料反应完全。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至 8, 二氯甲烷(5 mL)萃取, 合并有机相, 浓缩除去一半左右二氯甲烷, 1*N* 稀盐酸(5 mL)萃取, 合并水相, 水相用碳酸钠调 pH 至 9, 二氯甲烷(5 mL)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到 30 mg 粗品, 经 Prep-TLC(二氯甲烷/甲醇=10:1)纯化得到类白色固体标题化合物 **8d**(5 mg, 两步收率 11%)。

LC-MS: $m/z=575.3$ $[M+H]^+$

第五步 2-((*S*)-4-(7-(8-氯萆-1-基)-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯里嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萆啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈和 2-((*S*)-4-(7-(8-氯萆-1-基)-2-(((2*S*,7*aR*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯里嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萆啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈混合物 **8**

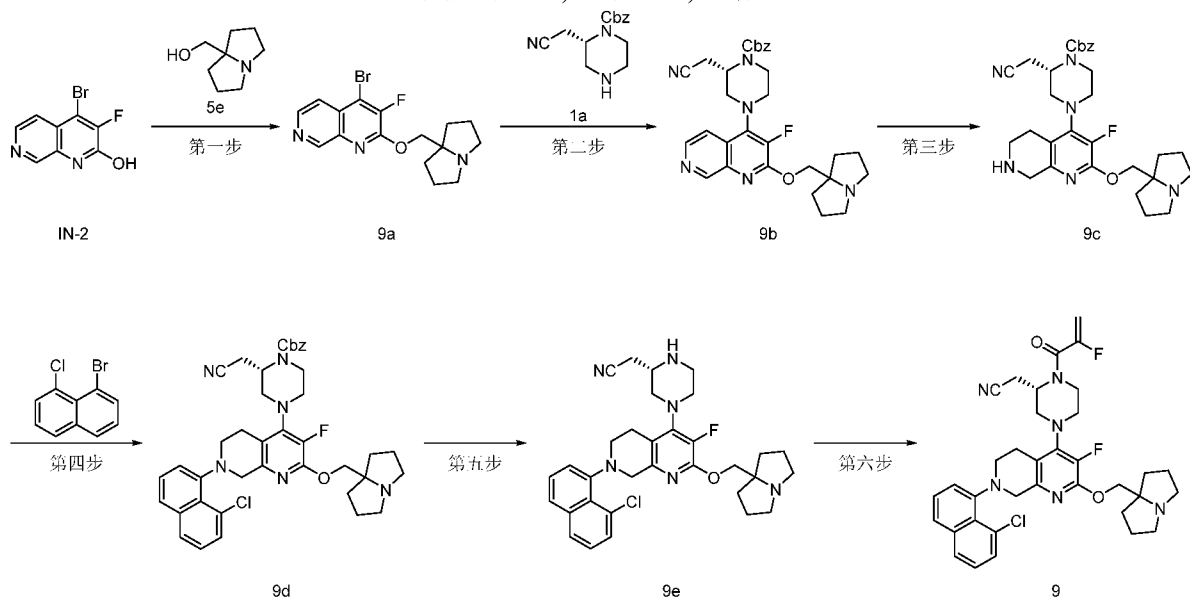
称取化合物 **8d**(18 mg, 0.031 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺(6 mg, 0.047 mmol)和 2-氟丙烯酸(4 mg, 0.044 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)中, 加入 HATU(15 mg, 0.039 mmol), 室温反应 2 小时, TLC 监测原料反应完全。反应液加水(6 mL)淬灭, 乙酸乙酯(10 mL)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经 Prep-TLC(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化得到类白色固体标题化合物 **8**(4 mg, 收率 18.2%)。

LC-MS: $m/z=647.3$ $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78-7.71 (m, 1H), 7.59 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.48-7.38 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 0.55H), 7.23-7.19 (m, 0.45H), 6.25-6.16 (m, 1H), 5.43-5.16 (m, 3H), 4.46-4.35 (m, 1H), 4.19-3.78 (m, 4H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.49-3.37 (m, 1H), 3.34-2.81 (m, 12H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.19-2.07 (m, 2H), 2.06-1.83 (m, 4H). (99.24% purity by HPLC)

实施例 9

(*S*)-2-(4-(7-(8-氯萆-1-基)-3-氟-2-(((四氢-1*H*-吡咯里嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萆啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈 **9**



第一步 4-溴-3-氟-2-(((四氢-1*H*-吡咯里嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-1,7-萆啶 **9a**

中间体 **IN-2**(2.70 g, 17.7 mmol), 三苯基磷(5.86 g, 22.2 mmol)和化合物 **5c**(2.70 g, 19.1 mmol)溶于无水四氢呋喃(72 mL)中, 冷却至 0°C, 氮气保护下加入偶氮二甲酸二异丙酯(6.69 g, 33.3 mmol), 加完搅拌 0.5 小时, TLC 检测原料反应完全。反应液加水(50 mL)淬灭, 乙酸乙酯(50 mL)萃取 2 次, 合并有机层, 饱和食

盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品硅胶柱层析(二氯甲烷/氨的甲醇溶液=40/1)纯化得淡黄色固体标题化合物 **9a**(1.8 g, 收率 45%)。

LC-MS: $m/z=366.1$ $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17-9.15 (m, 1H), 8.60-8.58 (m, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 5.00-4.93 (m, 1H), 4.35-4.34 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.70-2.68 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 4H), 1.73-1.72 (m, 1H).

第二步 (S)-2-(氰基甲基)-4-(3-氟-2-((四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-1,7-萘啶-4-基)哌嗪-1-羧酸苄酯 **9b**

化合物 **9a**(200 mg, 0.55 mmol)和化合物 **1a**(244 mg, 0.83 mmol)溶于甲苯(8 mL)中, 依次加入 $Pd_2(dba)_3$ (101 mg, 0.11 mmol), Xantphos(127 mg, 0.22 mmol)和碳酸铯(538 mg, 1.65 mmol), 置换氮气三次, 升温至 100°C 反应 16 小时, TLC 监测原料反应完全。反应液冷却至室温, 加水(10 mL)稀释, 乙酸乙酯(20 mL)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 粗品经硅胶柱层析(二氯甲烷/氨的甲醇溶液=30/1)纯化, Prep-TLC 纯化得到白色固体标题化合物 **9b**(40 mg, 收率 13%)。

LC-MS: $m/z=545.3$ $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.15 (s, 1H), 8.52 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.45-7.33 (m, 5H), 5.27-5.19 (m, 2H), 4.75 (br, 1H), 4.40-4.33 (m, 2H), 4.21 (br, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.49-3.30 (m, 3H), 3.25-3.18 (m, 3H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.74-2.66 (m, 2H), 2.09-1.84 (m, 7H), 1.73-1.70 (m, 1H).

第三步 (S)-2-(氰基甲基)-4-(3-氟-2-((四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)哌嗪-1-羧酸苄酯 **9c**

化合物 **9b**(100 mg, 0.18 mmol)溶于醋酸(2 mL)中, 冷却至 0°C, 分批加入硼氢化钠(56 mg, 1.47 mmol), 加完 20°C 反应 30 分钟, TLC 监测原料反应完全。反应液加二氯甲烷(15 mL)稀释, 滴加饱和碳酸钠溶液调节 pH=9, 分液, 有机层饱和食盐水(10 mL)洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到浅棕色固体标题化合物 **9c**(76 mg, 收率 75%)。

LC-MS: $m/z=549.3$ $[M+H]^+$

第四步 (S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-3-氟-2-((四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-羧酸苄酯 **9d**

化合物 **9c**(76 mg, 0.14 mmol)和 1-溴-8-氯萘(68 mg, 0.28 mmol)溶于甲苯(8 mL)中, 依次加入 $Pd_2(dba)_3$ (13 mg, 0.014 mmol), Xantphos(16 mg, 0.03 mmol)和碳酸铯(91 mg, 0.28 mmol), 置换氮气三次, 升温至 100°C 反应 16 小时, TLC 监测原料反应完全。反应液冷却至室温, 加水(10 mL)稀释, 乙酸乙酯(10 mL)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经硅胶柱层析(二氯甲烷/氨的甲醇溶液=30/1)纯化得浅棕色固体标题化合物 **9d**(32 mg, 收率 33%)。

LC-MS: $m/z=709.3$ $[M+H]^+$

第五步 (S)-2-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-3-氟-2-((四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈 **9e**

化合物 **9d**(32 mg, 0.05 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)中, 冰盐浴冷至 -10°C, 滴加三溴化硼的二氯甲烷溶液(0.45 mL, 0.45 mmol, 1M), 在此温度下反应 30 分钟, TLC 监测原料反应完全。反应液滴加到二氯甲烷和饱和碳酸钠的混合液($v/v=1/1$, 20 mL)中, 搅拌 5 分钟, 分液, 有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到黄色固体标题化合物 **9e**(24 mg, 粗品), 直接用于下一步。

LC-MS: $m/z=575.3$ $[M+H]^+$

第六步 (S)-2-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-3-氟-2-((四氢-1*H*-吡咯嗪-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-4-基)-1-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈 **9**

化合物 **9e**(24 mg, 粗品), N,N -二异丙基乙胺(10 mg, 0.08 mmol)和 2-氟丙烯酸(4.5 mg, 0.05 mmol)溶于 N,N -二甲基甲酰胺(2 mL)中, 加入 HATU(19.0 mg, 0.05 mmol), 室温反应 30 分钟, TLC 监测原料反应完全。反应液加水(6 mL)淬灭, 乙酸乙酯(10 mL)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经 Prep-TLC(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化得到淡黄色固体标题化合物 **9**(6 mg, 两步收率 21%)。

LC-MS: $m/z=647.3$ $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76-7.73 (m, 1H), 7.59 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.48-7.40 (m, 1H), 7.33 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 0.5H), 7.21-7.20 (m, 0.5H), 5.45-5.30 (m, 1.5H), 5.26-2.21 (m, 1H), 4.98 (br, 0.5H), 4.34-4.24 (m, 3H), 3.93-3.80 (m, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.48-2.95 (m, 10H), 2.83-2.67 (m, 3H), 2.17-1.86 (m, 8H). (96.02% purity by HPLC)

测试例 1 化合物对 MIA PaCa-2 细胞增殖抑制的 IC_{50} 测定

本发明中使用的人胰腺癌 MIA PaCa-2 细胞(CRL-1420)购自 American Type Culture Collection(ATCC)。细胞在 2.5% 马血清、10% 胎牛血清及 1% 双抗的 DMEM 培养基, 于 37°C, 5% CO_2 的环境中生长。

化合物对体外培养的 MIA PaCa-2 细胞增殖抑制作用通过以下方法进行测定:

1) 细胞接种: 取对数生长期状态良好的胰腺癌 MIA PaCa-2 细胞重悬于完全培养基, 以 3000 个/孔接种到 96 孔板中, 每孔 180 μ L, 在 37°C、5%CO₂ 条件下培养过夜。

2) 加药: 将需要测试的化合物以完全培养基进行梯度稀释, 取 20 μ L 稀释的化合物加入到 180 μ L 的细胞中, 使化合物终浓度为 10000、3000、1000、300、100、30、10、3、1 nM, 同时设相应的溶媒对照。置于 37°C、5% CO₂ 细胞培养箱中培养 120 小时。

3) 检测: 以 10% 三氯乙酸固定细胞, 去上清洗涤后, 每孔加入 100 μ L 4 mg/mL SRB 溶液染色 15 分钟 (Sigma, S1402-25g), 最后加入 150 μ L 10 mM Tris 溶液溶解 SRB, TECAN SPARK 多功能酶标仪读取 OD510 值。

4) 计算: 以下列公式计算细胞生长抑制率: 抑制率 = (OD 值对照孔 - OD 值给药孔) / OD 值对照孔 $\times$ 100%。用 Graphpad prism 5.0 软件根据化合物浓度与对应的抑制率计算 IC₅₀ 值。试验结果见表 1:

表 1 本发明中化合物对 MIA PaCa-2 细胞增殖抑制的 IC₅₀ (nM)

化合物编号	MIA PaCa-2	化合物编号	MIA PaCa-2
MRTX849	1.9	1	132.5
2	2640	3	30.7
4	92.4	5	2.7
6	412.7	7	3208
8	12.35	9	377.2

结论: 本发明实施例化合物对 MIA PaCa-2 细胞具有增殖抑制作用, 其中化合物 5 的活性与 MRTX849 相当。

测试例 2 化合物对 MIA PaCa-2 细胞中 KRAS 下游信号分子 ERK1/2 磷酸化水平的影响

本发明的化合物对 MIA PaCa-2 细胞中 ERK1/2 磷酸化水平的影响通过以下方法检测:

1) 细胞接种: 取对数生长期状态良好的 MIA PaCa-2 细胞以 1×10^6 个/孔接种到六孔板中, 在 37°C、5%CO₂ 条件下培养过夜。

2) 加药: 将需要测试的化合物以完全培养基进行梯度稀释后, 加入细胞中, 使化合物的终浓度为 1000、100、10、1 nM。置于 37°C、5%CO₂ 细胞培养箱中培养 24 小时。

3) 蛋白样品制备: 胰酶消化, 收集细胞, 500 g 离心 5 分钟, 弃上清, PBS 洗涤 3 次, 以 1 $\times$ SDS 凝胶上样缓冲液 (50 mM Tris-HCl (pH 6.8), 100 mM DTT, 2% SDS, 10% 甘油, 0.1% 溴酚蓝) 100 μ L 裂解细胞。细胞裂解物在 100°C 中加热 10 分钟变性。

4) Western blot: 将蛋白样品进行 SDS-PAGE 电泳, 电泳结束后, 用湿转系统将蛋白转移至 PVDF 膜, 将 PVDF 膜置于封闭液 (5% 脱脂奶粉稀释于 TBS/T) 中室温封闭 1 小时, 然后 I, II 抗反应; 洗膜后, 用 Immobilon Western HRP Substrate luminal reagent 试剂发色, Western Blot 成像仪 (Tanon, 4600) 拍照。以下是所用抗体信息: p-ERK1/2 (CST: 4370); ERK1/2 (CST: 9102); β -tubulin (CST: 2146)。

化合物对 MIA PaCa-2 细胞中 ERK1/2 磷酸化水平影响的结果见图 1。

结论: 本发明实施例中化合物 5 对 MIA PaCa-2 细胞 ERK1/2 的磷酸化具有明显抑制作用, 抑制活性呈浓度梯度依赖, 活性与 MRTX849 大致相当。

测试例 3 化合物的大鼠药代动力学性质

将实施例 5 的化合物 (10 mg/kg) 给禁食过夜的 SD 大鼠 (雄性, n=3/时间点) 口服。给药 2 h 后再给大鼠喂食。分别在给药前以及给药后 1.5 小时、4 小时和 8 小时采集血样, 在 4°C 离心 (4500 rpm) 10 min, 获得血清。分别在给药前和给药后 1.5 小时、4 小时和 8 小时采集肝脏。然后将肝脏样品快速冷冻并储存在 -80 °C。将 100 μ L MeOH/ACN (1:1, v/v) 添加到 10 μ L 血清中将混合物沉淀, 之后涡旋 1 min, 再离心 (11000 rpm) 5 min 获得上清液。将 20 μ L 上清液溶解于 20 μ L ACN/H₂O (1:1, v/v) 并用超高效液相色谱仪对其进行分析。肝脏样品中加入 10 倍重量的 MeOH/ACN (1:1, v/v), 然后用匀浆机在 50 Hz 条件下匀浆 120 s 后获得匀浆。将匀浆离心 (11000 rpm) 5 分钟并收集上清液。然后将 20 μ L 上清液重新溶解于 20 μ L ACN/H₂O (1:1, v/v) 中, 并用超高效液相色谱仪对其进行分析。结果见表 2:

表 2 化合物 5 的大鼠药代性质

	Animal No	T _{1/2} (h)	T _{max} (h)	C _{max} ng/mL	AUC _{last} (h*ng/mL)	AUC _{INF obs} (h*ng/mL)	MRT _{INF obs} (h)
PO-10mg/kg	1	5.16	4.00	138	1391	1461	8.80
	2	5.63	4.00	141	1720	1831	10.1
	3	4.83	4.00	137	1563	1626	9.11
	Mean	5.21	4.00	139	1558	1639	9.33
	SD	0.40	0	2	165	185	0.67

由上表可知，化合物 5 在大鼠体内较好的血浆暴露量，较好的半衰期。

测试例 4 化合物在小鼠中的组织分布

将化合物 5 和 MRTX849 按照 5mg/kg 的给药剂量静脉给药。受试小鼠为 7-8 周龄的 ICR 雄性小鼠。采样时间点为 0.083h, 0.5h, 1h, 2h, 采样组织为血浆、脑、肺、结直肠、胰腺、胆囊加胆管。具体操作流程如下：

采血

给药完成后记录时间，并按照设定的时间点收样。

小鼠心脏采血，充分混匀，置于冰上，于 30min 内离心分离血浆（4℃，8000rpm 离心 5min），血浆保存于-80℃直至测定。小鼠冰上取脑、肺、结直肠、胰腺、胆囊加胆管，用生理盐水心脏灌流，冲洗，滤纸吸干，最后保存于-80℃直至测定。未给药空白动物二氧化碳安乐死后取血、脑、肺、结直肠、胰腺、胆囊加胆管，作为空白基质。

实验结束

安乐死：实验动物在实验结束后采用吸入过量 CO₂ 的方法安乐死。

留样

准确称取受试物 1-2mg。留取 100μL 配制好的制剂冻存以备剂量复测。

样本分析方法

标准品制备

称量待测化合物制备待测物原液，得到浓度为 1mg/mL 的待测物原液。原液用乙腈稀释至 50000 ng/mL 作为中间浓度稀释液。采用连续稀释法制备梯度浓度如：5000、1000、750、500、250、100、50、10、5、1 ng/mL 的校准标准样品。

LC-MS/MS 分析血样

测定不同时间点血脑药物浓度，利用药代动力学软件 WinNonlin 对样品代谢参数进行拟合计算，如药时曲线下面积（AUC）、峰浓度（C_{max}）、达峰时间（T_{max}）、半衰期（T_{1/2}）等参数。

表 3 化合物 5 在小鼠中的组织分布

	Animal No.	T _{1/2}	T _{max}	C _{max}	AUC _{last}	AUC _{INF_obs}
化合物 5		(h)	(h)	(ng/g)	(h*ng/g)	(h*ng/g)
血浆	3	2.64	0.25	1640.85	2756.84	6740.38
脑	3	2.59	0.08	560.84	868.08	2127.57
胆囊和胆管	3	-	2.00	4675.85	3865.43	-
结直肠	3	-	1.00	2874.16	4920.50	-
肺	3	2.52	0.08	45830.22	66857.86	163890.78
胰腺	3	-	1.00	9576.56	17316.08	-

表 4 MRTX849 在小鼠中的组织分布

	Animal No.	T _{1/2}	T _{max}	C _{max}	AUC _{last}	AUC _{INF_obs}
MRTX849		(h)	(h)	(ng/g)	(h*ng/g)	(h*ng/g)
血浆	3	0.97	0.08	923.09	1235.37	1601.83
脑	3	0.92	0.08	1626.35	1553.31	1978.62
胆囊和胆管	3	-	2.00	1381.83	2100.60	-
结直肠	3	0.86	0.08	2770.31	3409.50	4092.93
肺	3	0.71	0.08	33585.16	30600.26	35392.06
胰腺	3	0.71	0.25	9260.80	11749.39	13533.66

通过两组数据的比较，出人意料的发现，化合物 5 的半衰期都较 MRTX849 有大幅度的延长，而且其在肺中的药物最大暴露量是 MRTX849 的近 1.4 倍，血药浓度-时间曲线下面积（AUC）分别比 MRTX849 高 2.2 倍和 4.63 倍。同时，化合物 5 在血浆暴露量和血药浓度-时间曲线下面积也比 MRTX849 有大幅度的提高。

测试例 5 化合物的体内抗肿瘤活性

在雌性 BALB/c 小鼠(6-8 周)的右侧皮下注射 MIA PaCa-2 细胞(1.0×10^7 细胞)以及康宁的基质胶混合物。灌胃给药化合物 5 和 MRTX849, 剂量分别为 3 mg/kg 和 10 mg/kg, 连续给药 36 天。每天监测小鼠并且当肿瘤变得可见时开始卡尺测量。肿瘤的体积通过测量两个垂直直径使用如下公式计算得到: $(L \times W^2)/2$, 其中的 L 和 W 指的是肿瘤直径的长度和宽度。当肿瘤平均体积到达 100 mm^3 时, 将老鼠分组($n=5/\text{组}$)并且施以化合物。在给药期间(36 天), 肿瘤体积及老鼠重量每 3 天测量 1 次。结果如图 2-3 所示。

实验结果表明, 化合物 5 在 3mg/kg 剂量下的抗肿瘤活性明显好于 MRTX849, 二者在 10 mg/kg 的剂量下表现出相当的抗肿瘤活性。而且, 化合物 5 和 MRTX849 一样, 两个剂量下, 对小鼠的体重无明显的影响, 表现出较好的安全性。综上可以看出, 化合物 5 在 3 mg/kg 的剂量下, 胰腺中的药时曲线下面积 (AUC) 要好于 MRTX849, 而且其对胰腺癌的抗肿瘤活性也好于 MRTX849。这些数据都表明, 化合物 5 有更好的治疗前景。

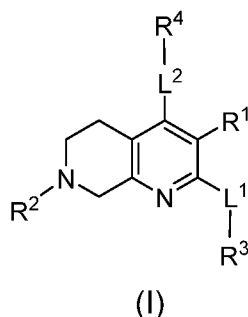
申请人声明, 本发明通过上述实施例来说明本发明的一类作为 KRAS 突变体 G12C 抑制剂的四氢蔡啶类衍生物、其制备方法及其应用, 但本发明并不局限于上述实施例, 即不意味着本发明必须依赖上述实施例才能实施。所属技术领域的技术人员应该明了, 对本发明的任何改进, 对本发明产品各原料的等效替换及辅助成分的添加、具体方式的选择等, 均落在本发明的保护范围和公开范围之内。

以上详细描述了本发明的优选实施方式, 但是, 本发明并不限于上述实施方式中的具体细节, 在本发明的技术构思范围内, 可以对本发明的技术方案进行多种简单变型, 这些简单变型均属于本发明的保护范围。

另外需要说明的是, 在上述具体实施方式中所描述的各个具体技术特征, 在不矛盾的情况下, 可以通过任何合适的方式进行组合, 为了避免不必要的重复, 本发明对各种可能的组合方式不再另行说明。

权利要求书

1、一种四氢萘啶类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体，其特征在于，所述四氢萘啶类衍生物的结构如式 (I) 所示：



其中：

R^1 选自 H 或 F；

R^2 选自 6-12 元的芳基或 5-12 元的杂芳基，其中所述的芳基或杂芳基任选地被 1-4 个 R^c 所取代；

R^c 选自卤素、羟基、C1-C3 烷基、C1-C3 烯基、 $-NR^aR^b$ 、氰基、C1-C3 烷氧基、C3-C7 环烷基或 3-8 元的杂环基，其中所述的烷基、烯基、环烷基、 R^a 、 R^b 或杂环基任选地被 1-3 个 R^{c1} 所取代；

R^a 和 R^b 分别独立选自 H、C1-C3 烷基、C3-C7 的环烷基或者 4-7 元的杂环基，或者 R^a 和 R^b 连同它们所附接的原子可以进一步形成 4-7 元的杂环基；

R^{c1} 选自卤素、羟基、 $-NR^aR^b$ 、氰基、C1-C3 烷基或 C1-C3 烷氧基；

L^1 选自键、O、S、NH 或 NCH_3 ；

R^3 选自 C1-C3 烷基、C1-C3 烯基、C3-C7 的环烷基、3-8 元的杂环基、4-10 元的稠杂环基、5-10 元的桥杂环基、5-10 元的螺杂环基、6-12 元的芳基或 5-12 元的杂芳基，其中，所述烷基、烯基、环烷基、杂环基、稠杂环基、桥杂环基、螺杂环基、芳基或杂芳基可以任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代；

R^{c2} 选自卤素、羟基、C1-C3 烷基、C1-C3 烯基、 $-NR^aR^b$ 、氰基、C1-C3 烷氧基、C3-C7 环烷基、3-8 元杂环基、4-10 元的稠杂环基、5-10 元的桥杂环基、5-10 元的螺杂环基、 $-C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、6-12 元的芳基或 5-12 元的杂芳基，其中所述的烷基、烯基、环烷基、杂环基、稠杂环基、桥杂环基、螺杂环基、 R^a 、 R^b 、芳基或杂芳基任选地被 1-3 个 R^{c1} 所取代；

L^2 选自 C3-C8 的环烷基、C5-C10 螺环烷基、C4-C10 稠环烷基、C5-C10 桥环烷基、3-8 元的杂环基、5-10 元的稠杂环基、5-10 元的桥杂环基、5-10 元的螺杂环基、6-12 元的芳基、

5-12 元的杂芳基, 其中, 所述环烷基、螺环烷基、稠环烷基、桥环烷基、杂环基、稠杂环基、桥杂环基、螺杂环基、芳基、杂芳基任选地被 1-4 个 R^c 所取代;

R^4 选自 $-C(O)R^d$ 或 $-S(O)_2R^d$;

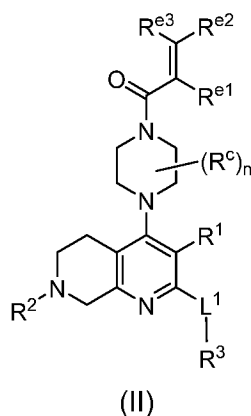
R^d 选自 C2-C4 烯基或 C2-C4 炔基, 其中所述的烯基、炔基可以任选地进一步被 1-3 个 R^{d1} 所取代;

R^{d1} 选自卤素、氰基、C1-C3 烷基、C3-C7 环烷基或 4-7 元杂环基, 其中所述的烷基、环烷基或杂环基任选地被 1-3 个 R^c 取代;

所述式 (I) 中的杂环基、杂芳基中的杂原子为 1-4 个并选自氧、氮和硫中的一种或多种。

2、如权利要求 1 所述的四氢萘啉类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体, 其特征在于,

所述四氢萘啉类衍生物的结构如式 (II) 所示:



其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^c 和 L^1 具有与权利要求 1 相同的限定范围; $n=0-4$;

R^{e1} 、 R^{e2} 或 R^{e3} 分别独立选自 H、卤素、氰基、C1-C3 的烷基、C3-C7 的环烷基或 4-7 元的杂环基, 而且上述的烷基、环烷基或杂环基任选地被 1-3 个卤素、C1-C3 的烷基、C3-C7 的环烷基、4-7 元的杂环基、羟基或氨基所取代;

所述杂环基中的杂原子为 1-3 个选自氧、氮和硫中的一种或多种;

和/或, R^2 选自 6-12 元的芳基或 5-12 元的杂芳基, 其中所述的芳基或杂芳基任选地被 1-4 个 R^c 所取代; 其中, R^c 选自卤素、羟基、C1-C3 烷基、C1-C3 烯基、 $-NR^aR^b$ 、氰基、C1-C3 烷氧基、C3-C7 环烷基或 3-8 元的杂环基, 其中所述的烷基、烯基、环烷基、 R^a 、 R^b 或杂环基任选地被 1-3 个 R^{c1} 所取代;

R^{c1} 选自卤素、羟基、 $-NR^aR^b$ 、氰基、C1-C3 烷基或 C1-C3 烷氧基;

和/或, R^3 选自 C1-C3 烷基、C1-C3 烯基、C3-C7 的环烷基、3-8 元的杂环基、4-10 元的稠杂环基、5-10 元的桥杂环基、5-10 元的螺杂环基、6-12 元的芳基或 5-12 元的杂芳基, 其

中, 所述烷基、烯基、环烷基、杂环基、稠杂环基、桥杂环基、螺杂环基、芳基或杂芳基可以任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代;

R^{c2} 选自卤素、羟基、C1-C3 烷基、C1-C3 烯基、 $-NR^aR^b$ 、氰基、C1-C3 烷氧基、C3-C7 环烷基、3-8 元杂环基、4-10 元的稠杂环基、5-10 元的桥杂环基、5-10 元的螺杂环基、 $-C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、6-12 元的芳基或 5-12 元的杂芳基, 其中所述的烷基、烯基、环烷基、杂环基、稠杂环基、桥杂环基、螺杂环基、 R^a 、 R^b 、芳基或杂芳基任选地被 1-3 个 R^{c1} 所取代;

R^a 和 R^b 分别独立选自 H、C1-C3 烷基、C3-C7 的环烷基或者 4-7 元的杂环基, 或者 R^a 和 R^b 连同它们所附接的原子可以进一步形成 4-7 元的杂环基;

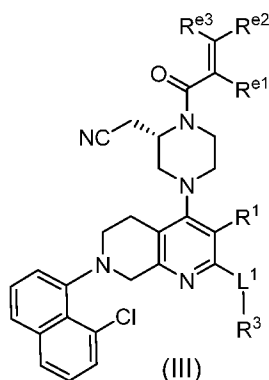
和/或, 所述 R^3 为任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代的 4-8 元杂环基时, 所述 R^{c2} 为 2-4 个时, R^{c2} 相同或不同;

和/或, 所述 R^3 为任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代的 4-8 元杂环基时, 所述杂环基含有 1-2 个杂原子;

和/或, 所述 R^3 为任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代的 4-8 元杂环基时, 所述杂环基的杂原子为氮或氧;

和/或, 所述 R^3 为任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代的 4-8 元杂环基时, 所述杂环基的杂原子为两个时, 两个杂原子相同或不同。

3、如权利要求 1 或 2 所述的四氢萘啶类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体, 其特征在于, 所述四氢萘啶类衍生物的结构如式 (III) 所示:



其中, R^1 、 R^3 和 L^1 具有与权利要求 1 相同的限定范围; R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 具有与权利要求 2 相同的限定范围;

优选地, 对于式 (III) 化合物, 其中 R^3 选自 C1-C3 烷基、C1-C3 烯基、C3-C7 的环烷基、3-8 元的杂环基、4-10 元的稠杂环基、5-10 元的桥杂环基、5-10 元的螺杂环基、6-12 元的芳

基或 5-12 元的杂芳基, 其中, 所述烷基、烯基、环烷基、杂环基、稠杂环基、桥杂环基、螺杂环基、6-12 元的芳基或 5-12 元的杂芳基可以任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代;

R^{c2} 选自卤素、羟基、C1-C3 烷基、C1-C3 烯基、 $-NR^aR^b$ 、氰基、C1-C3 烷氧基、C3-C7 环烷基、3-8 元杂环基、4-10 元的稠杂环基、5-10 元的桥杂环基、5-10 元的螺杂环基、 $-C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、6-12 元的芳基或 5-12 元的杂芳基, 其中所述的烷基、烯基、环烷基、杂环基、稠杂环基、桥杂环基、螺杂环基、 R^a 、 R^b 、芳基或杂芳基任选地被 1-3 个 R^{c1} 所取代;

R^{c1} 选自卤素、羟基、 $-NR^aR^b$ 、氰基、C1-C3 烷基或 C1-C3 烷氧基;

R^a 和 R^b 分别独立选自 H、C1-C3 烷基、C3-C7 的环烷基或者 4-7 元的杂环基, 或者 R^a 和 R^b 连同它们所附接的原子可以进一步形成 4-7 元的杂环基;

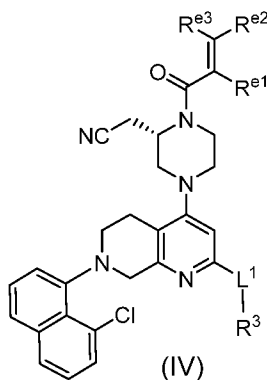
和/或, 所述 R^3 为任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代的 4-8 元杂环基时, 所述 R^{c2} 为 2-4 个时, R^{c2} 相同或不同;

和/或, 所述 R^3 为任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代的 4-8 元杂环基时, 所述杂环基含有 1-2 个杂原子;

和/或, 所述 R^3 为任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代的 4-8 元杂环基时, 所述杂环基的杂原子为氮和/或氧;

和/或, 所述 R^3 为任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代的 4-8 元杂环基时, 所述杂环基的杂原子为两个时, 两个杂原子相同或不同。

4、如权利要求 1-3 中任一项所述的四氢萘啶类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体, 其特征在于, 所述四氢萘啶类衍生物的结构如式 (IV) 所示:



其中, R^3 和 L^1 具有与权利要求 1 相同的限定范围; R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 具有与权利要求 2 相同的限定范围;

优选地, 对于式 (IV) 化合物, 其中 R^3 选自 C1-C3 烷基、C1-C3 烯基、C3-C7 的环烷基、

3-8 元的杂环基、4-10 元的稠杂环基、5-10 元的桥杂环基、5-10 元的螺杂环基、6-12 元的芳基或 5-12 元的杂芳基，其中，所述烷基、烯基、环烷基、杂环基、稠杂环基、桥杂环基、螺杂环基、6-12 元的芳基或 5-12 元的杂芳基可以任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代；

R^{c2} 选自卤素、羟基、C1-C3 烷基、C1-C3 烯基、 $-NR^aR^b$ 、氰基、C1-C3 烷氧基、C3-C7 环烷基、3-8 元杂环基、4-10 元的稠杂环基、5-10 元的桥杂环基、5-10 元的螺杂环基、 $-C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、6-12 元的芳基或 5-12 元的杂芳基，其中所述的烷基、烯基、环烷基、杂环基、稠杂环基、桥杂环基、螺杂环基、 R^a 、 R^b 、芳基或杂芳基任选地被 1-3 个 R^{c1} 所取代；

R^{c1} 选自卤素、羟基、 $-NR^aR^b$ 、氰基、C1-C3 烷基或 C1-C3 烷氧基；

R^a 和 R^b 分别独立选自 H、C1-C3 烷基、C3-C7 的环烷基或者 4-7 元的杂环基，或者 R^a 和 R^b 连同它们所附接的原子可以进一步形成 4-7 元的杂环基；

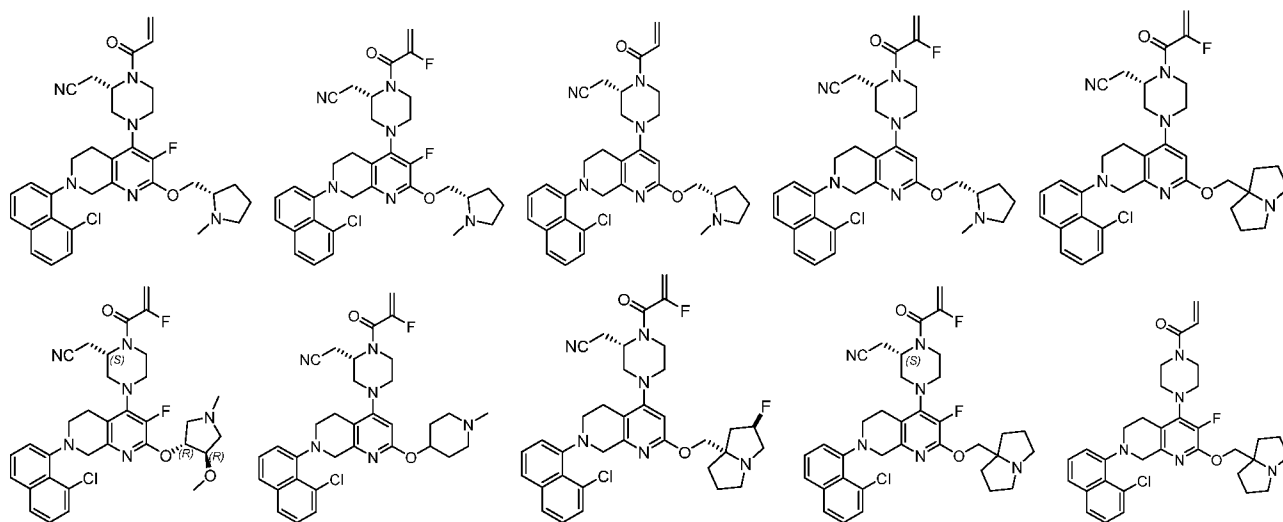
和/或，所述 R^3 为任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代的 4-8 元杂环基时，所述 R^{c2} 为 2-4 个时， R^{c2} 相同或不同；

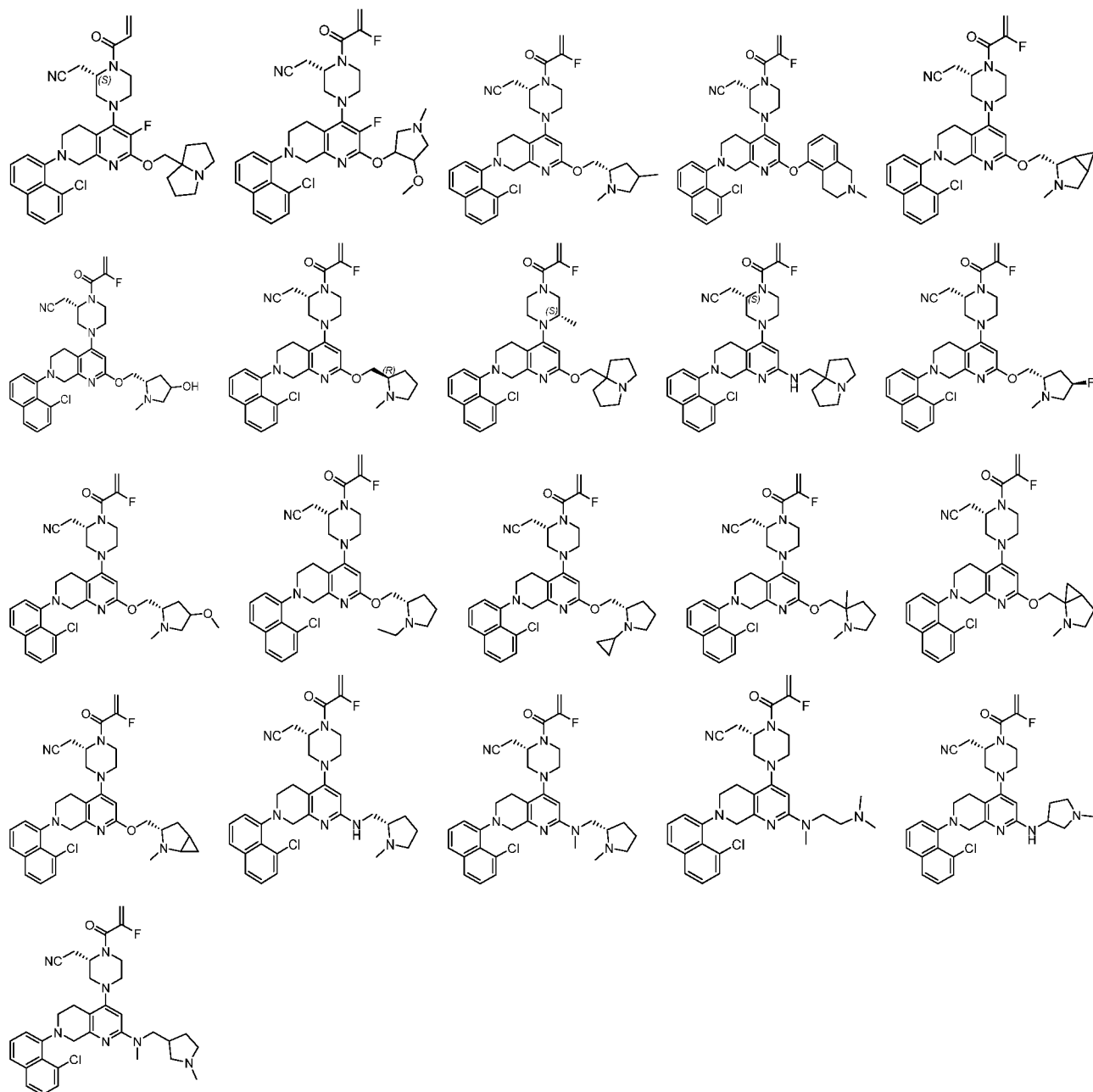
和/或，所述 R^3 为任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代的 4-8 元杂环基时，所述杂环基含有 1-2 个杂原子；

和/或，所述 R^3 为任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代的 4-8 元杂环基时，所述杂环基的杂原子为氮和/或氧；

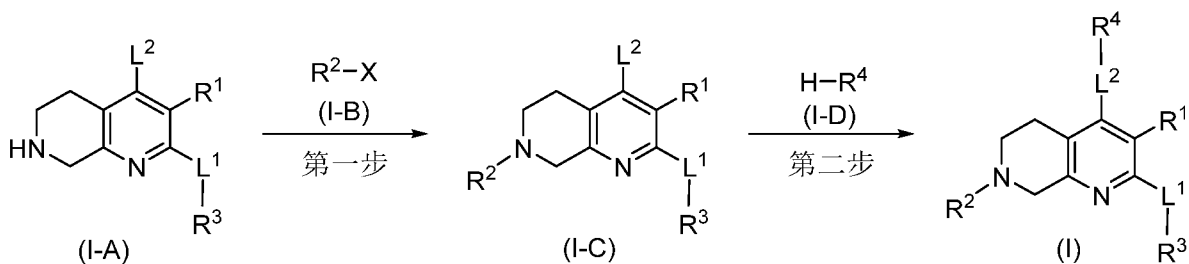
和/或，所述 R^3 为任选地被 1-4 个 R^{c2} 所取代的 4-8 元杂环基时，所述杂环基的杂原子为两个时，两个杂原子相同或不同。

5、如权利要求 1 所述的四氢萘啶类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体，其特征在于，所述四氢萘啶类衍生物选自如下结构的任意一种：





6、一种如权利要求 1-5 中任一项所述的四氢萘啶类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体的制备方法，其选自如下方法：



第一步，通式(I-A)的化合物和通式(I-B)的化合物反应，得到通式(I-C)的化合物；

第二步，通式(I-C)的化合物和通式(I-D)的化合物反应，得到通式(I)的化合物；

其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 L^1 、 L^2 具有与权利要求 1 相同的限定范围；X 为卤素或 OTs，优选为溴。

7、一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包括如权利要求 1-5 中任一项所述的四氢萘啶类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体；优选地，所述药物组合物还包括可药用载体和/或赋形剂。

8、如权利要求 1-5 中任一项所述的四氢萘啶类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体或如权利要求 7 所述的药物组合物在制备用于治疗癌症的药物或在制备作为 KRAS 突变体 G12C 抑制剂中的用途。

9、根据权利要求 8 所述的用途，所述的癌症为但不限于星形细胞癌、乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、子宫内膜癌、食道癌、胃癌、头颈部癌、肝细胞癌、喉癌、胰腺癌、肺癌、口腔癌、卵巢癌、前列腺癌、甲状腺癌、肉瘤、肾癌和胆管癌；优选为肺癌、胰腺癌或结直肠癌。

10、一种用于治疗和/或预防癌症的方法，其包括向人类给予治疗有效量的如权利要求 1-5 中任一项所述的四氢萘啶类衍生物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体或如权利要求 7 所述的药物组合物。

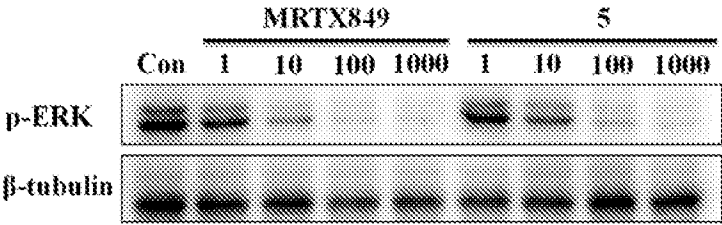


图 1

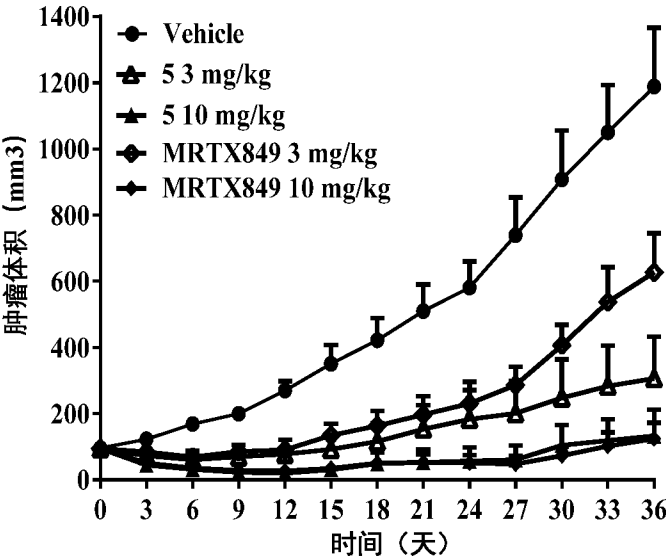


图2

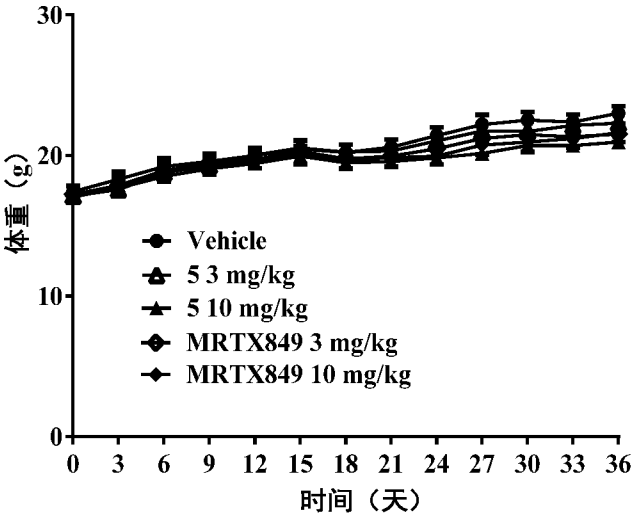


图3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/073358

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/496(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)

C07C471/-; 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)

WPI, EPODOC, CNPAT, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), CNKI: 四氢萘啉, 哌嗪, 氰基, 萘, 氟, 氟, 癌症, tetrahydr onaphthyridin+, piperazin+, cyano, naphthyl, chloro, floro, RTK, RET, KRAS, G12C, cancer, structure search in STN

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 112300153 A (BRIGHTGENE BIO-MEDICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 02 February 2021 (2021-02-02) claims 1-10, and embodiment 1	1-10
PX	WO 2021219072 A1 (SHANGHAI KECHOW PHARMA, INC.) 04 November 2021 (2021-11-04) embodiments 251-252, and claims 1 and 23-26	1-10
A	CN 109843856 A (MIRATI THERAPEUTICS INC. et al.) 04 June 2019 (2019-06-04) claims 1-95, and embodiments	1-10
A	CN 112142735 A (SHANGHAI LINGDA BIOMEDICAL CO., LTD. et al.) 29 December 2020 (2020-12-29) entire document	1-10
A	WO 2020239077 A1 (SHANGHAI HANSON BIOMEDICAL CO., LTD. et al.) 03 December 2020 (2020-12-03) claims 1-42, and embodiments	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

28 March 2022

Date of mailing of the international search report

24 April 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/CN2022/073358

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **10**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claim 10 relates to the subject matter of a disease treatment method for a human body or animal body, and the present search report is made on the basis of an application of a compound or composition in the preparation of drugs.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/073358

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	112300153	A	02 February 2021	None			
WO	2021219072	A1	04 November 2021	None			
CN	109843856	A	04 June 2019	WO	2017201161	A1	23 November 2017
				EP	3458445	A1	27 March 2019
				JP	2019516718	A	20 June 2019
				US	2021269432	A1	02 September 2021
				US	2018072723	A1	15 March 2018
				IL	262867	D0	31 March 2019
				SG	11201810171 S	A	28 December 2018
				CA	3024523	A1	23 November 2017
				AU	2017266911	A1	06 December 2018
				MX	2018013983	A	16 August 2019
				ES	2863873	T3	11 October 2021
				US	2019062330	A1	28 February 2019
				KR	20190039475	A	12 April 2019
CN	112142735	A	29 December 2020	None			
WO	2020239077	A1	03 December 2020	AU	2020282473	A1	06 January 2022
				CN	113423703	A	21 September 2021
				CA	3139769	A1	03 December 2020
				TW	202110843	A	16 March 2021

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/073358

A. 主题的分类

C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/496(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)

C07C471/-; 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))

WPI, EPDOC, CNPAT, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), CNKI: 四氢萘啉, 哌嗪, 氰基, 萘, 氯, 氟, 癌症, tetrahydro-naphthyridin+, piperazin+, cyano, naphthyl, chloro, floro, RTK, RET, KRAS, G12C, cancer, structure search in STN

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 112300153 A (博瑞生物医药苏州股份有限公司) 2021年2月2日 (2021 - 02 - 02) 权利要求1-10, 实施例1	1-10
PX	WO 2021219072 A1 (上海科州药物研发有限公司) 2021年11月4日 (2021 - 11 - 04) 实施例251-252, 权利要求1、23-26	1-10
A	CN 109843856 A (米拉蒂治疗股份有限公司等) 2019年6月4日 (2019 - 06 - 04) 权利要求1-95, 实施例	1-10
A	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) 全文	1-10
A	WO 2020239077 A1 (上海翰森生物医药科技有限公司等) 2020年12月3日 (2020 - 12 - 03) 权利要求1-42, 实施例	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3月28日

国际检索报告邮寄日期

2022年4月24日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

云益鸣

电话号码 86-(10)-53962157

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 10
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求10涉及对人体或动物体的疾病治疗方法的主题，本检索报告是基于化合物或组合物在制备药物中的应用做出的。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/073358

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	112300153	A	2021年2月2日	无			
WO	2021219072	A1	2021年11月4日	无			
CN	109843856	A	2019年6月4日	WO	2017201161	A1	2017年11月23日
				EP	3458445	A1	2019年3月27日
				JP	2019516718	A	2019年6月20日
				US	2021269432	A1	2021年9月2日
				US	2018072723	A1	2018年3月15日
				IL	262867	D0	2019年3月31日
				SG	11201810171S	A	2018年12月28日
				CA	3024523	A1	2017年11月23日
				AU	2017266911	A1	2018年12月6日
				MX	2018013983	A	2019年8月16日
				ES	2863873	T3	2021年10月11日
				US	2019062330	A1	2019年2月28日
				KR	20190039475	A	2019年4月12日
CN	112142735	A	2020年12月29日	无			
WO	2020239077	A1	2020年12月3日	AU	2020282473	A1	2022年1月6日
				CN	113423703	A	2021年9月21日
				CA	3139769	A1	2020年12月3日
				TW	202110843	A	2021年3月16日