

# (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  
2021年5月20日(20.05.2021)



(10) 国际公布号  
**WO 2021/093758 A1**

(51) 国际专利分类号:

C07D 487/10 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)  
C07D 403/14 (2006.01) A61K 31/527 (2006.01)  
C07D 491/107 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/128033

(22) 国际申请日: 2020年11月11日(11.11.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201911115896.7	2019年11月15日(15.11.2019)	CN
201911293807.8	2019年12月18日(18.12.2019)	CN
202010386021.7	2020年5月9日(09.05.2020)	CN
202010499217.7	2020年6月5日(05.06.2020)	CN
202010609971.1	2020年6月30日(30.06.2020)	CN
202011200149.6	2020年11月3日(03.11.2020)	CN

(71) 申请人: 四川海思科制药有限公司(SICHUAN HAISCO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。

(72) 发明人: 张晨(ZHANG, Chen); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 何平(HE, Ping); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 魏琦(WEI, Qi); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 王健民(WANG, Jianmin); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 钱国飞(QIAN, Guofei); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 叶飞(YE, Fei); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 唐平明(TANG, Pingming); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号,

Sichuan 611130 (CN)。 李瑶(LI, Yao); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 严庞科(YAN, Pangke); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。

(74) 代理人: 中国贸促会专利商标事务所有限公司(CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市复兴门内大街158号远洋大厦F10层, Beijing 100031 (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。

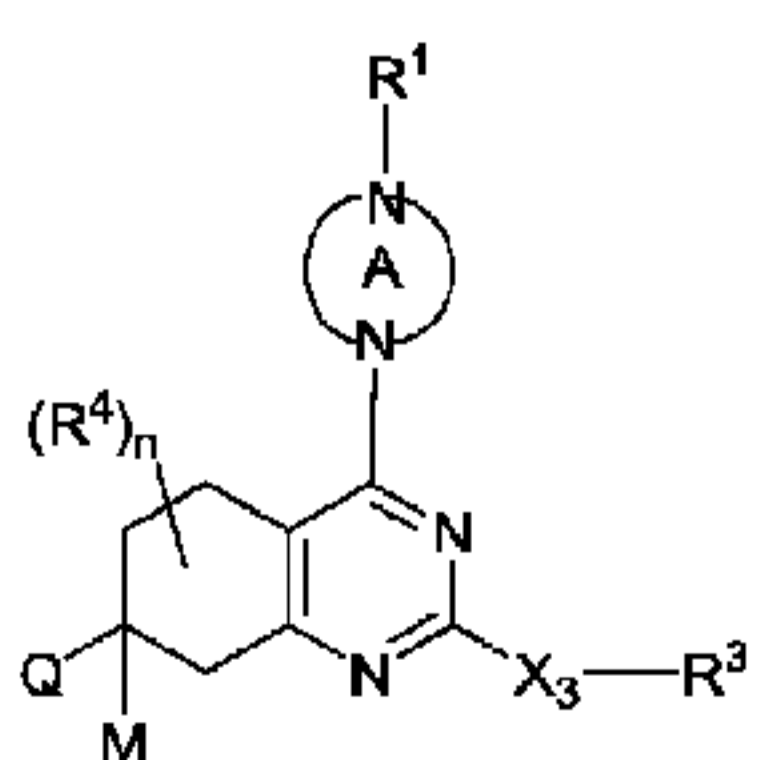
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

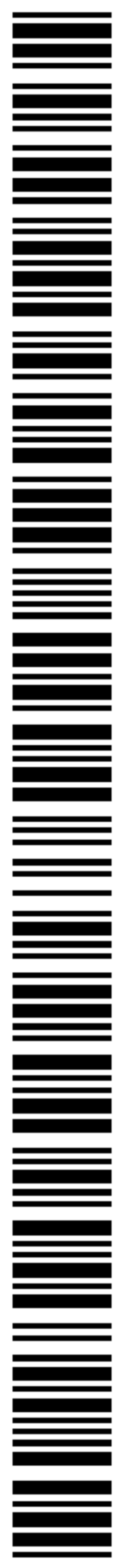
(54) Title: PYRIMIDO DERIVATIVE AND APPLICATION THEREOF IN MEDICINE

(54) 发明名称: 一种嘧啶并环衍生物及其在医药上的应用



(57) Abstract: A compound represented by general formula (I), or a stereoisomer, deuterated product, solvate, prodrug, metabolite, co-crystal or pharmaceutically acceptable salt thereof, an intermediate of the compound, and a preparation method for the compound, as well as an application in the preparation of a drug for preventing or treating diseases related to KRAS G12C activity or amount of expression.

(57) 摘要: 通式(I)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐, 所述化合物的中间体和制备方法, 以及在制备预防或治疗与KRAS G12C活性或表达量相关疾病的药物中的应用。



WO 2021/093758 A1

# 一种嘧啶并环衍生物及其在医药上的应用

## 技术领域

5 本发明涉及通式(I)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，及其中间体和制备方法，以及在制备预防或治疗与 KRAS G12C 活性或表达量相关疾病的药物中的应用。

## 背景技术

RAS 蛋白由 RAS 基因 (Rat Sarcoma viral oncogene) 表达，是细胞内鸟嘌呤核苷酸结合蛋白，属于 GTP 酶(水解活性较弱)。RAS 蛋白存在于两种不同的状态：非活性的 GDP 结合状态和活性的 GTP 结合状态。激活态的 RAS 蛋白通过与不同下游效应器相互作用进行信号传导，对细胞的生长、分化、细胞骨架、蛋白质运输和分泌等都具有影响。RAS 信号传导的激活受鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF，可导致 GDP-GTP 交换)或者 GTP 酶活化蛋白(GAP，可导致 RAS 蛋白由活化态转变为失活态)的调节，突变型 RAS 蛋白可致对 GAP 的抵抗导致 RAS 蛋白处于持续激活状态，引起细胞不受控制的生长，最终发展为癌变组织(Molecular Cancer,2018,17:33)。

RAS 基因突变是癌症患者中常见的基因突变类型(Nat. Rev. Drug Discov. 2014,13, 828-851)，例如 RAS 基因突变在胰腺癌、结直肠癌、多发性骨髓瘤及 NSCLC 中分别占到了 97.7%，52.2%，42.6%及 32.2%。KRAS 基因(Kristen Rat Sarcoma viral oncogene)突变是 RAS 突变中影响最大的突变，占到所有 RAS 突变的 86%。KRAS 基因被激活最常见的方式是点突变，95%的 KRAS 突变主要发生在 2 号外显子的第 12 号密码子和 13 号密码子上，常见的突变形式有 KRAS G12C 突变(39%)，KRAS G12V(18-21%)和 KRAS G12D(17-18%)突变。

自发现癌症中的 KRAS 突变蛋白并且观察到抑制这些突变蛋白能抑制肿瘤增殖以来，KRAS 突变蛋白抑制剂就受到了广泛关注。KRAS 长期以来被认为是一个“不可成药靶点”：RAS 对 GTP / GDP 具有很高的亲和力(皮摩尔级别)，整个蛋白也缺少其他的“配体结合口袋”(Clin. Cancer Res. 2015, 21, 1810-1818)。在 KRAS G12C 突变蛋白中，鉴定发现紧邻 GTP/GDP-RAS 结合口袋处出现了一个“结合口袋 II” (Nature. 2013, 503, 548-551)，可以作为 KRAS G12C 突变蛋白抑制剂的结合位点。

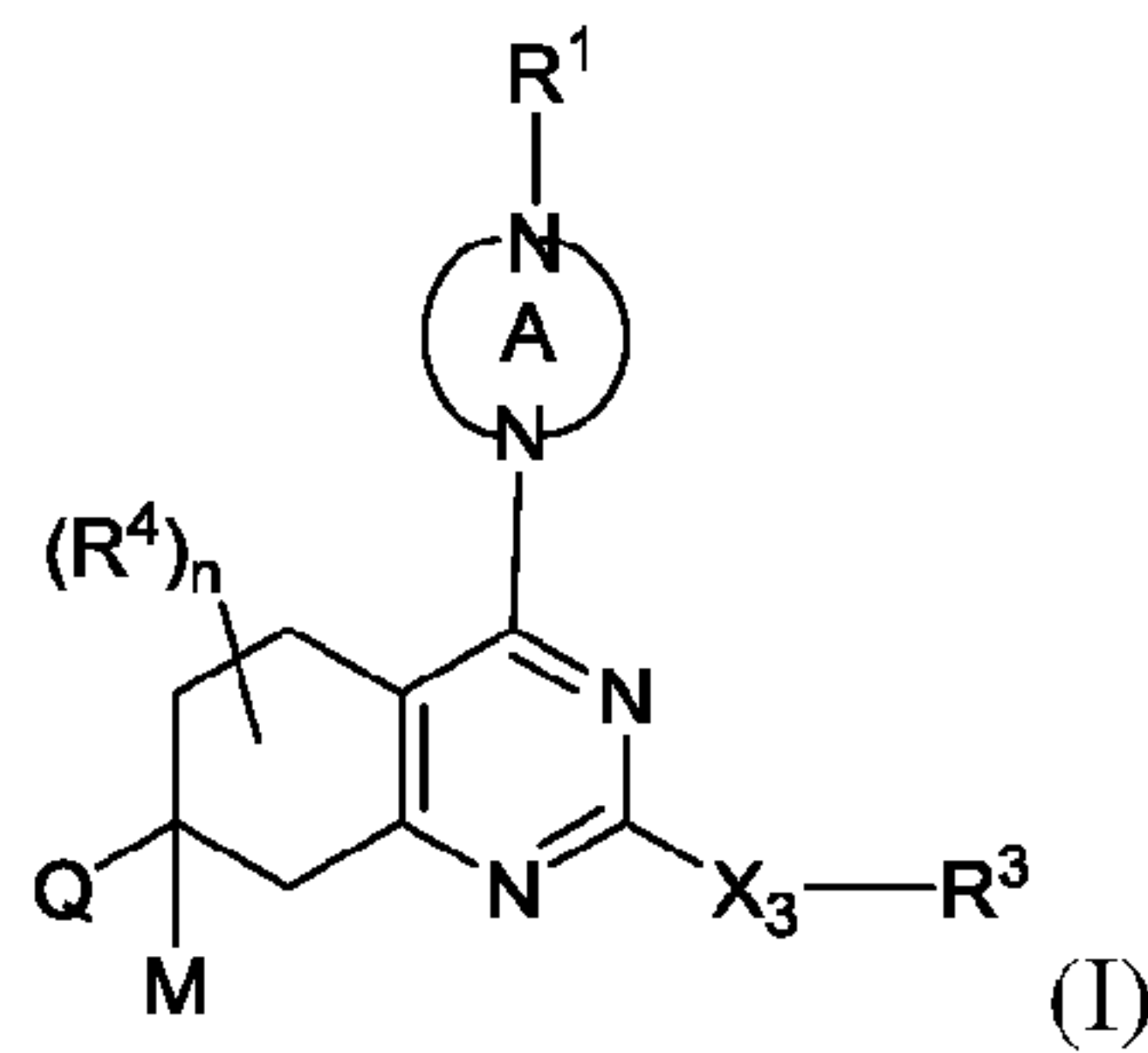
## 发明内容

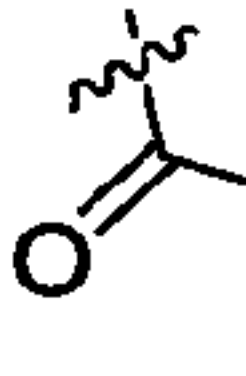
30 本发明的目的之一在于提供一种 KRAS G12C 蛋白的抑制剂。

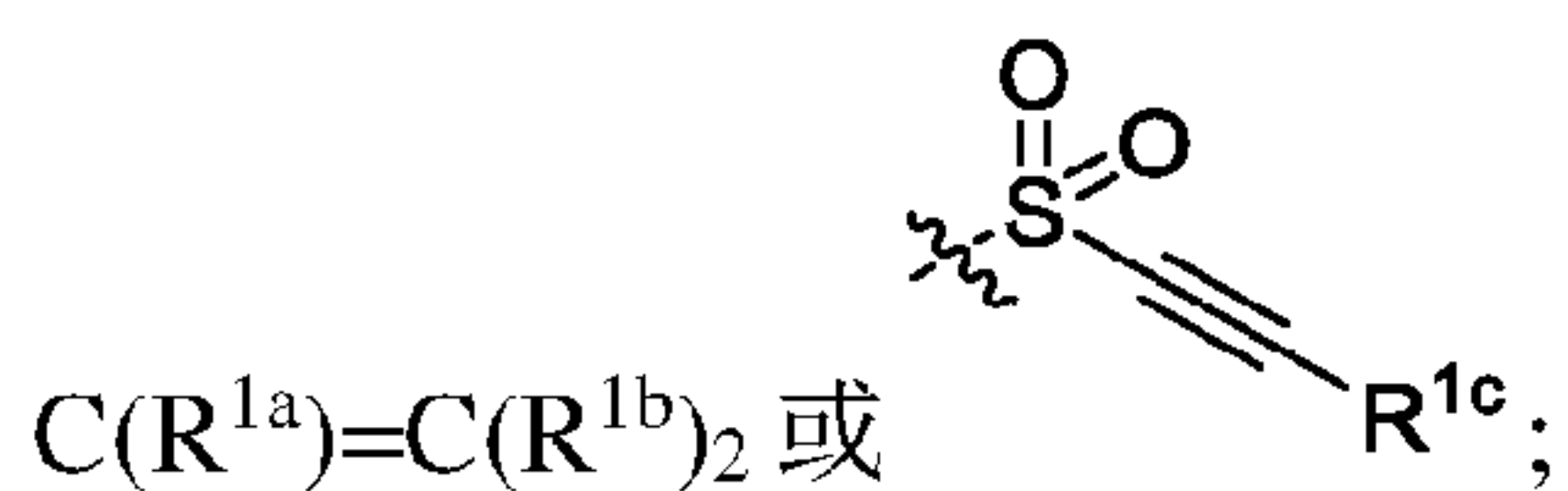
特别地，本发明提供了能够抑制 KRAS G12C 蛋白的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐。本发明还提供了所述化合

物的中间体和制备方法，以及所述化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐在制备预防或治疗与 KRAS G12C 活性或表达量相关疾病的药物中的应用。

5 本发明提供通式(I)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中



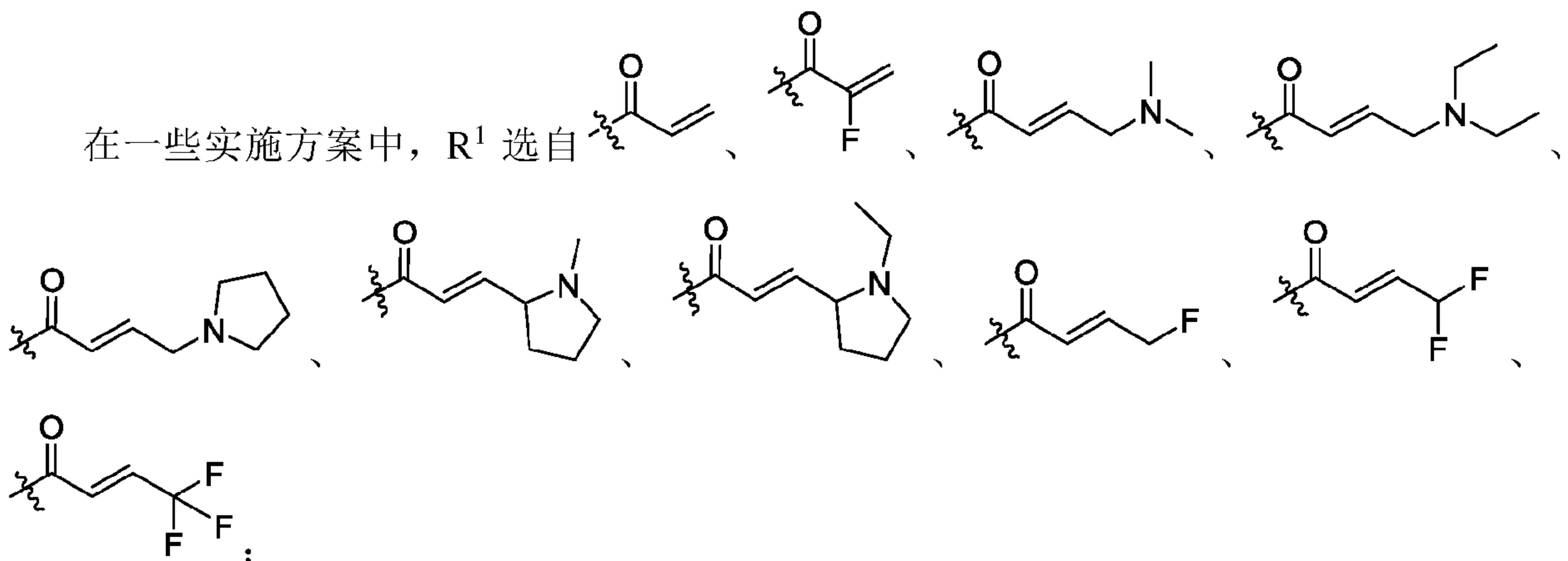
在一些实施方案中，R<sup>1</sup> 选自 -C(=O)-C(R<sup>1a</sup>)=C(R<sup>1b</sup>)<sub>2</sub>、、-S(=O)<sub>2</sub>-



在一些实施方案中，R<sup>1</sup> 选自 -C(=O)-C(R<sup>1a</sup>)=C(R<sup>1b</sup>)<sub>2</sub>;

10

在一些实施方案中，R<sup>1</sup> 选自



在一些实施方案中，R<sup>1a</sup> 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基、

C<sub>1-4</sub> 烷氧基或 -NHC(=O)R<sup>1d</sup>，所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、

15

3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub> 烷基)、-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代;

在一些实施方案中，R<sup>1a</sup> 选自 H、F 或 C<sub>1-4</sub> 烷基，所述的烷基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代;

在一些实施方案中， $R^{1a}$  选自 H、F、甲基、乙基、丙基或异丙基，所述的甲基、乙基、丙基或异丙基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、OH、 $CF_3$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代；

5 在一些实施方案中， $R^{1b}$  或  $R^{1c}$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、 $CF_3$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $-C(=O)N(R^{1d})_2$ 、 $-(CH_2)_p-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-(CH_2)_pNHC(=O)-C_{1-4}$  烷基、 $-(CH_2)_p-C_{3-10}$  碳环或  $-(CH_2)_p-3$  至 12 元杂环，所述的烷基、烷氧基、杂环或碳环任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{3-10}$  碳环或 5 至 12 元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3 或 4 个)选自 O、S、  
10 N 的杂原子；

在一些实施方案中， $R^{1b}$  各自独立地选自 H、 $C_{1-4}$  烷基或  $-(CH_2)_p-3$  至 6 元杂环，所述的烷基或杂环任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{3-6}$  碳环或 3 至 6 元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3  
15 或 4)选自 O、S、N 的杂原子；

在一些实施方案中， $R^{1b}$  各自独立地选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、 $-CH_2-4$  元含氮杂环、 $-CH_2-5$  元含氮杂环、 $-CH_2-6$  元含氮杂环、4 元含氮杂环、5 元含氮杂环或 6 元含氮杂环，所述的甲基、乙基、丙基、异丙基或含氮杂环任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代；  
20

在一些实施方案中， $R^{1c}$  选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、 $CF_3$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基，所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代；

25 在一些实施方案中， $R^{1a}$  与任意一个  $R^{1b}$  形成  $C_{5-10}$  碳环或 5 至 12 元杂环，所述的碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{3-10}$  碳环基或 5 至 12 元杂环基的取代基所取代，所述的杂环基含有 1 至 4 个(例如 1、2、3 或 4)选自 O、S、N 的杂原子；

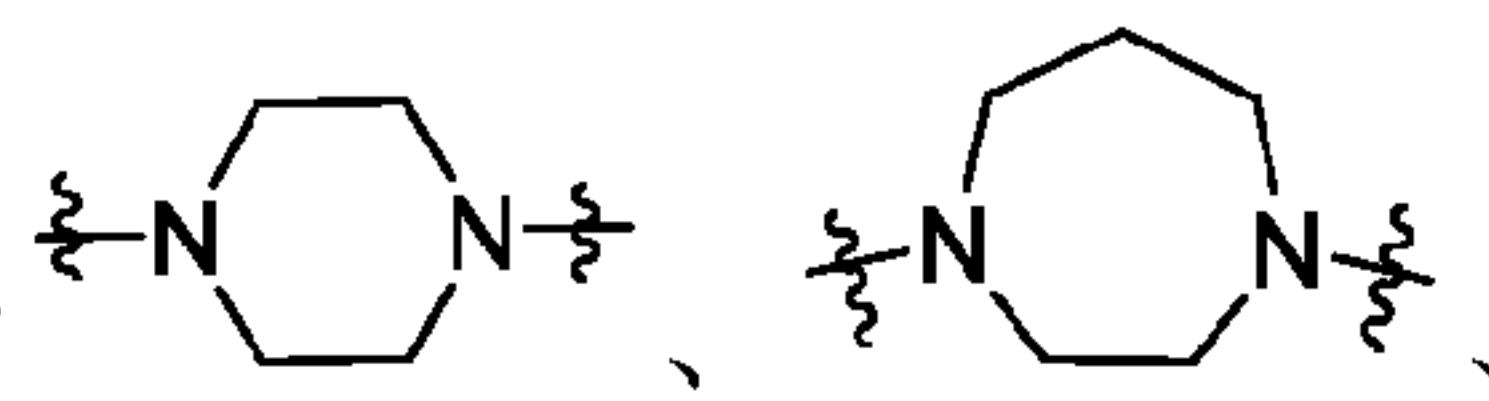
在一些实施方案中， $R^{1d}$  各自独立地选自 H 或  $C_{1-4}$  烷基，所述的烷基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $COOH$ 、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代；

5 在一些实施方案中，环 A 选自 4 至 12 元含氮杂环，所述的含氮杂环选自饱和或部分饱和的如下基团之一：单环、并环、桥环或螺环，所述的含氮杂环、单环、并环、桥环或螺环任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)  $R^a$  取代；

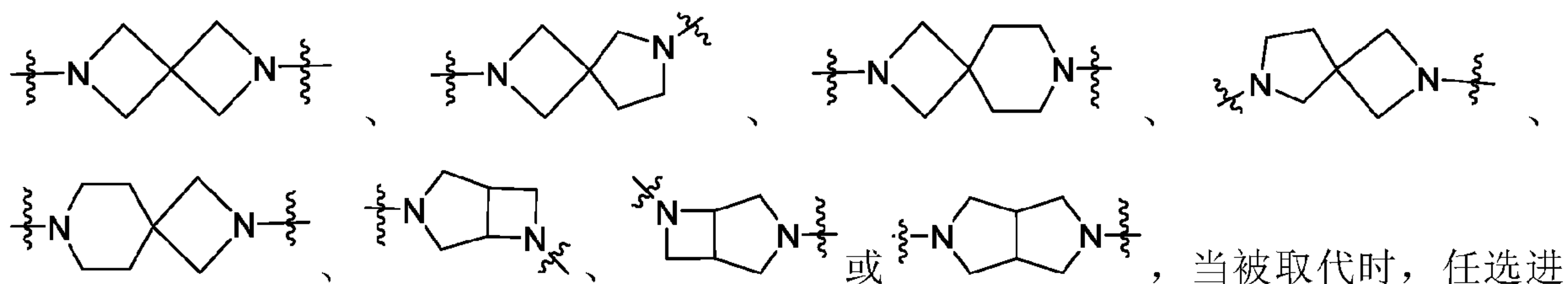
在一些实施方案中，环 A 选自 4 至 9 元含氮杂环，所述的含氮杂环选自饱和或部分饱和如下结构之一：单环、并环、桥环或螺环，所述的含氮杂环任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)  $R^a$  取代基所取代；

10 在一些实施方案中， $R^a$  各自独立地选自 H、oxo、F、Cl、Br、I、氰基、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基，所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $COOH$ 、 $NH_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代；

在一些实施方案中，环 A 选自未被取代的或者取代的

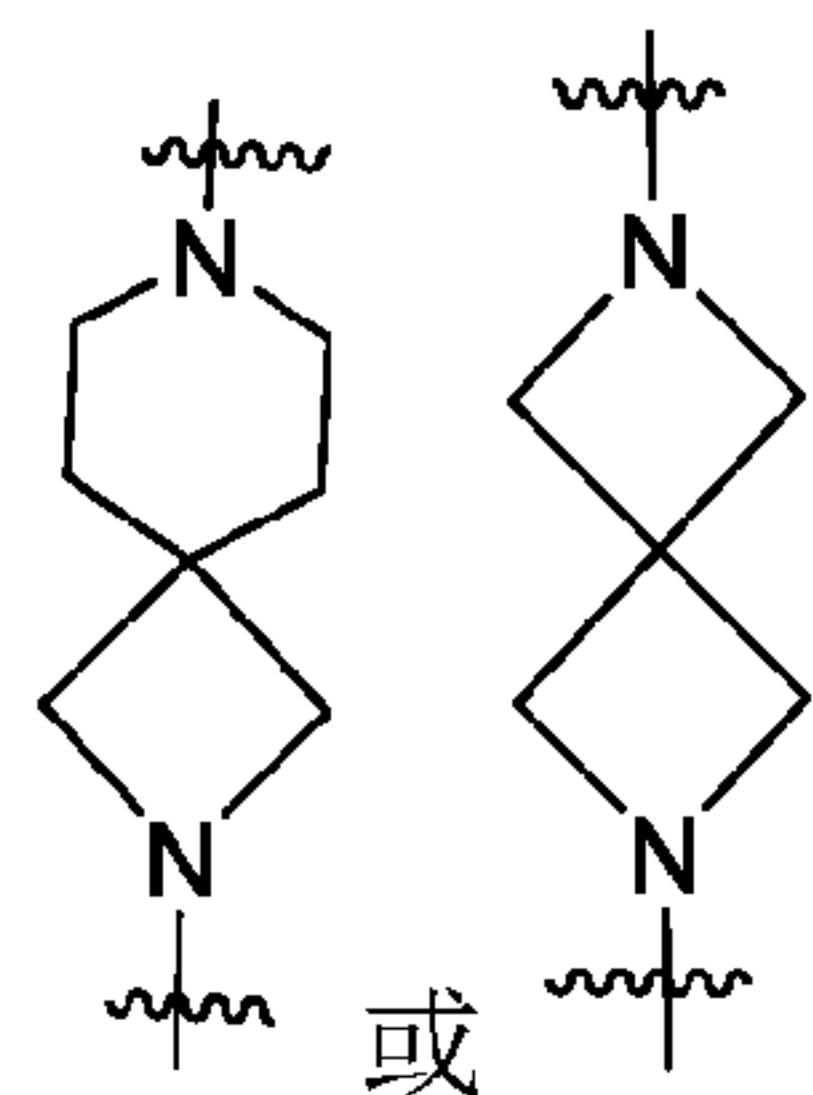
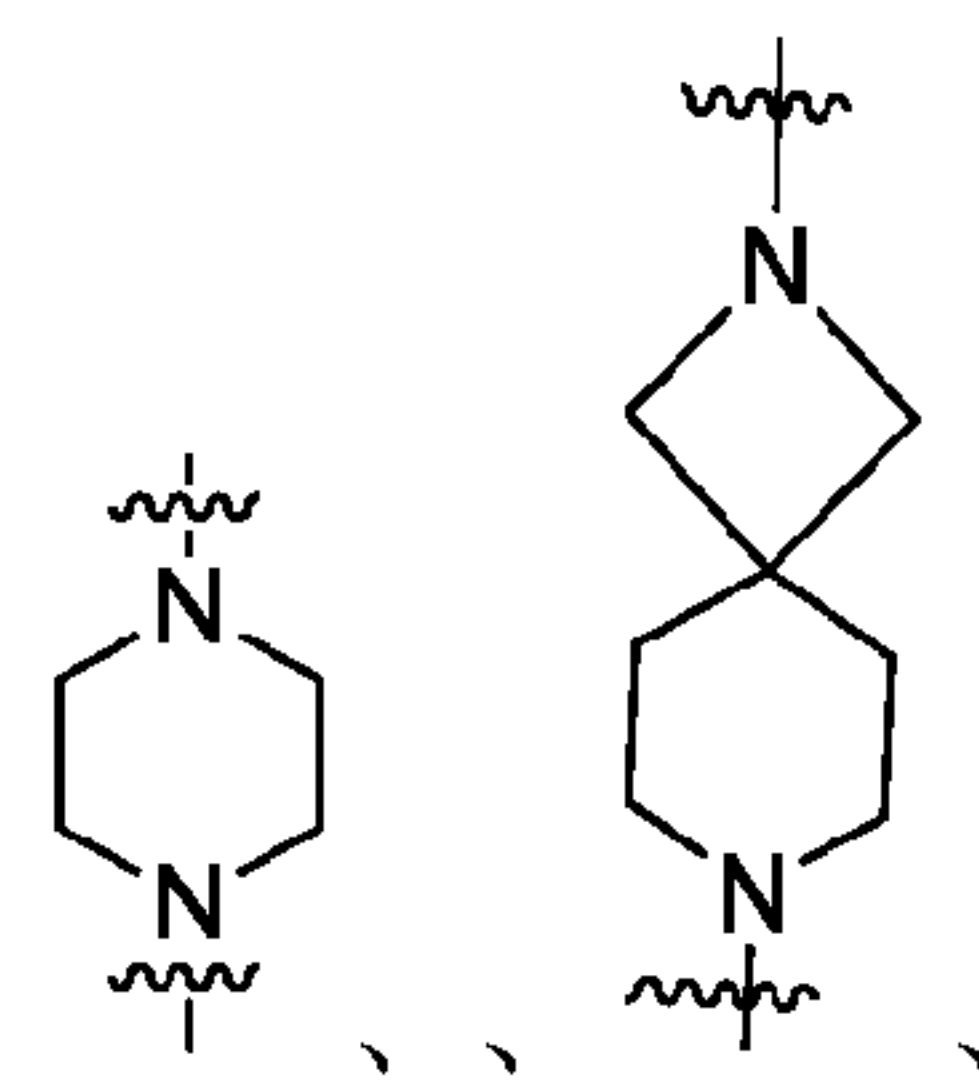


15



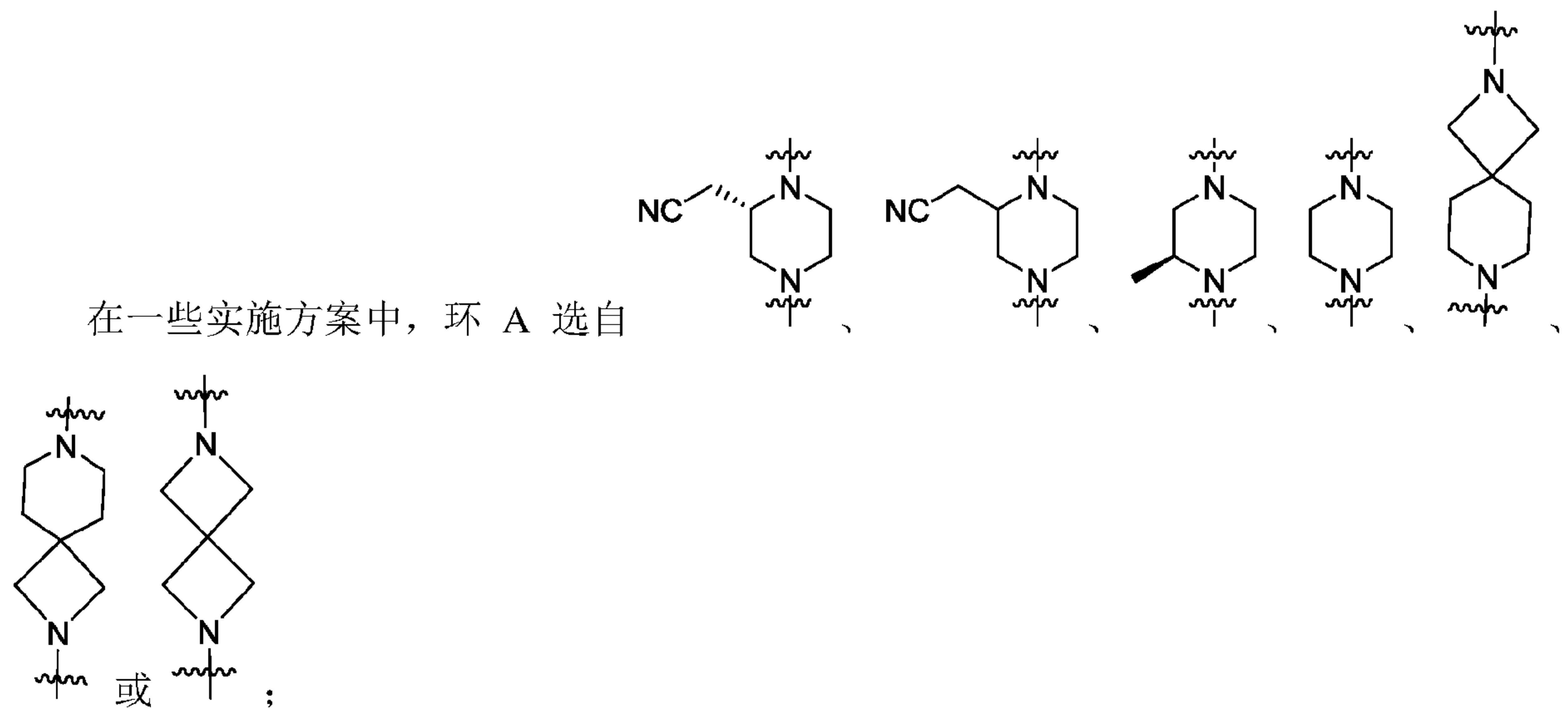
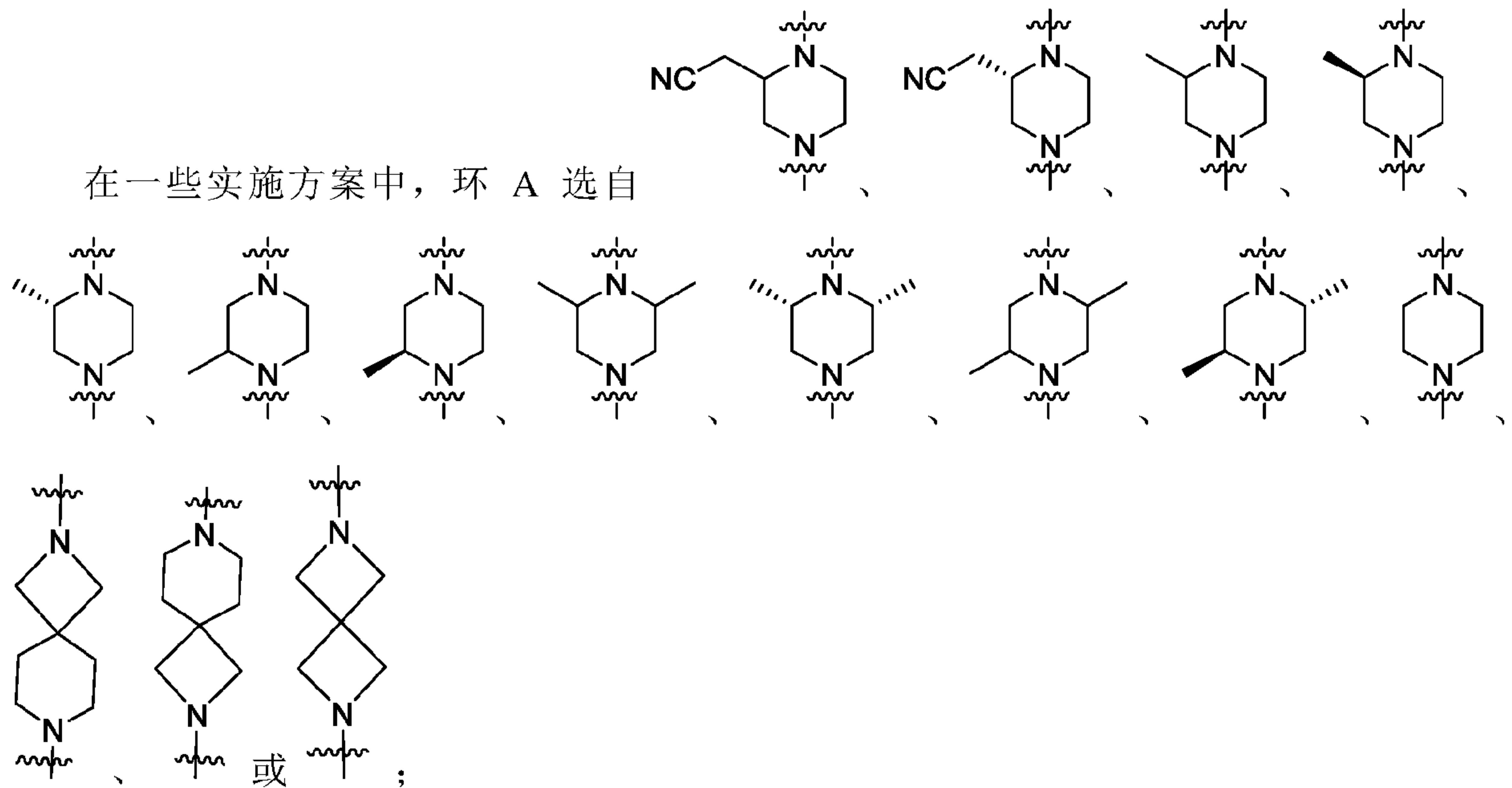
进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)  $R^a$  取代基所取代；

在一些实施方案中，环 A 选自取代的或者未取代的如下基团之一：



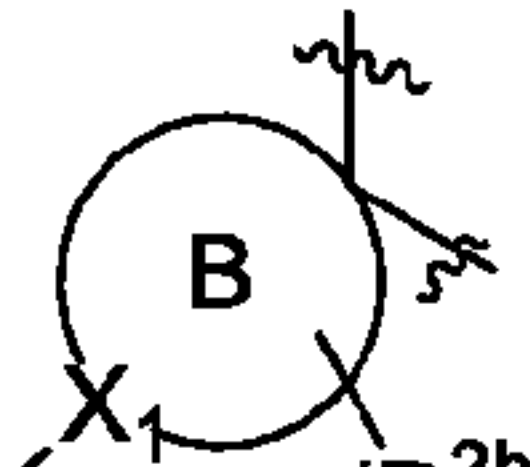
或 ，当被取代时，任选被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、

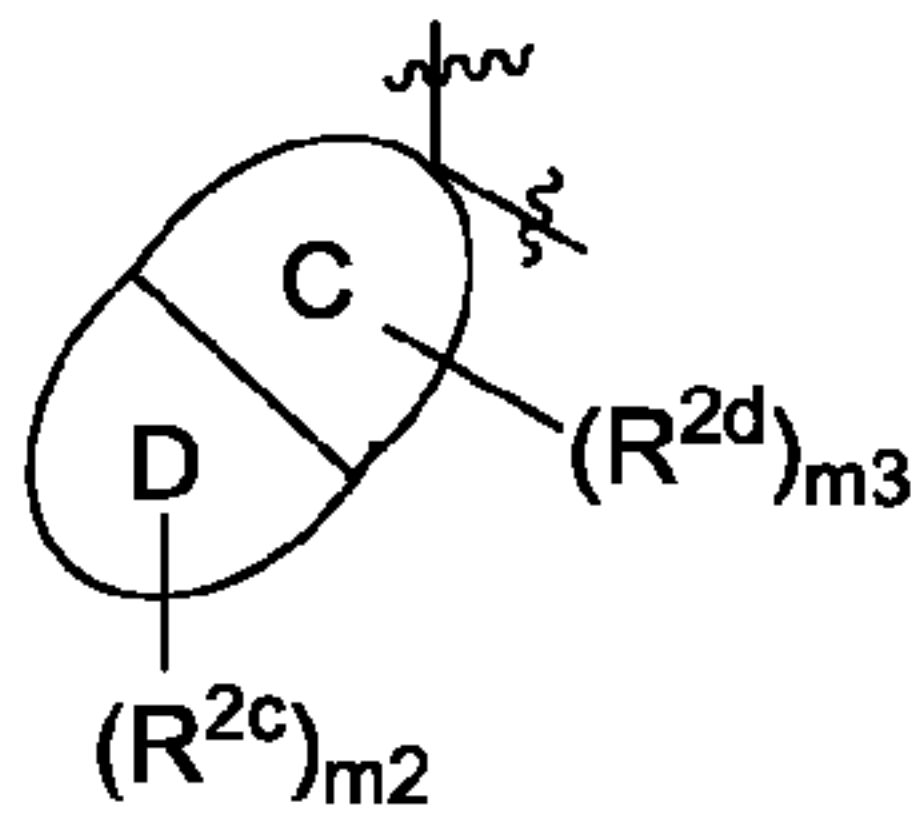
20 Br、I、oxo、氰基、OH、 $CF_3$ 、甲基、乙基、丙基、异丙基或  $CH_2CN$  的取代基所取代；



在一些实施方案中， $R^a$  各自独立地选自 H、oxo、F、Cl、Br、I、氰基、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基，所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个(例如 0、1、2、3 或 4 个)选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代；

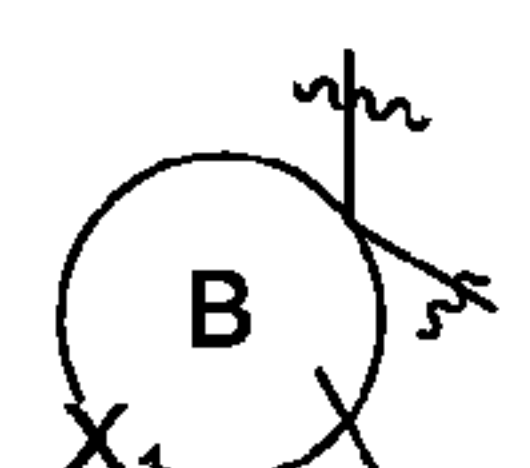
10 在一些实施方案中，Q、M 和与二者直接相连接的原子一起形成  $C_{3-12}$  碳环或者 3 至 12 元的杂环，所述的碳环或者杂环为单环、并环或者螺环，所述的碳环、杂环、单环、并环或者螺环任选进一步被 0 至 5 (例如 0、1、2、3、4 或 5) 个  $R^2$  取代，所述的杂环含有 1 至 4 个 (例如 1、2、3 或 4 个) 选自 O、S、N 的杂原子；

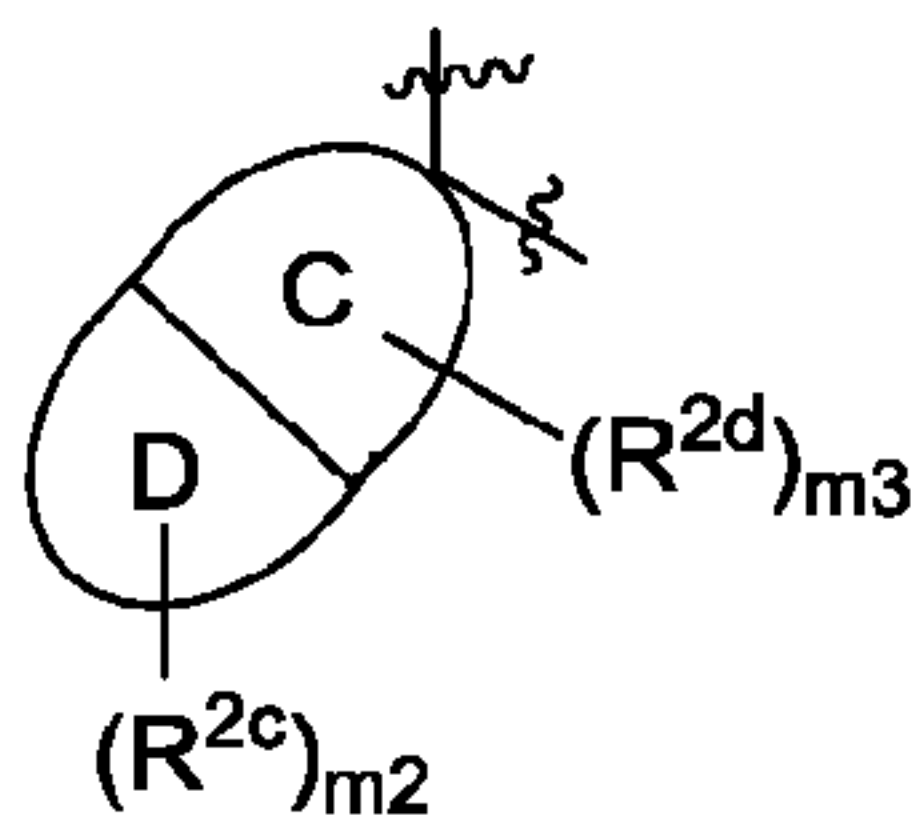
在一些实施方案中，Q、M 和与二者直接相连接的原子一起形成  $R^{2a}$ - 或



，环 B 选自非芳香 4 至 7 元杂环，所述的杂环含有 1 至 4(例如 1、2、3

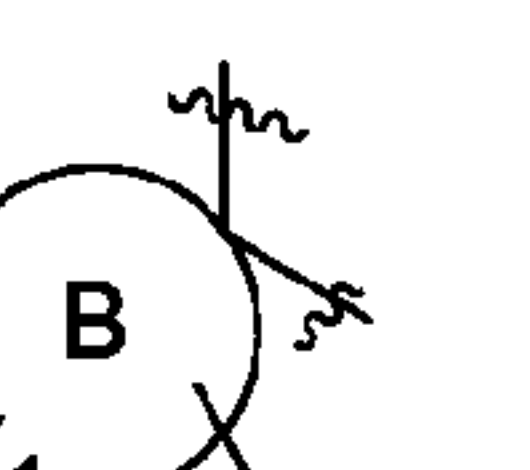
或 4 个)个选自 O、S、N 的杂原子， $X_1$  选自 N，环 C 和环 D 一起形成  $C_{6-12}$  碳环并环或 5 至 12 元杂环并环，所述的杂环并环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3 或 4 个)选自 O、S、N 的杂原子， $m_1$  选自 0、1、2、3 或 4， $m_2$ 、 $m_3$  各自独立地选自 0、1、2、3 或 4，且  $m_2+m_3 \leq 5$ ；

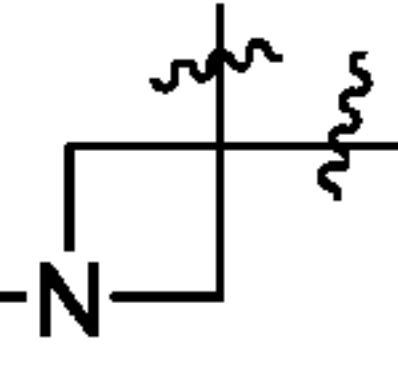
在一些实施方案中，Q、M 和与二者直接相连接的原子一起形成  $R^{2a}$ - 或

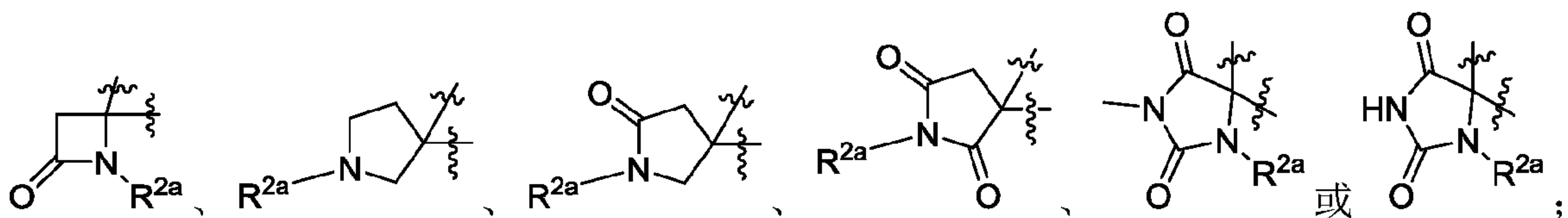


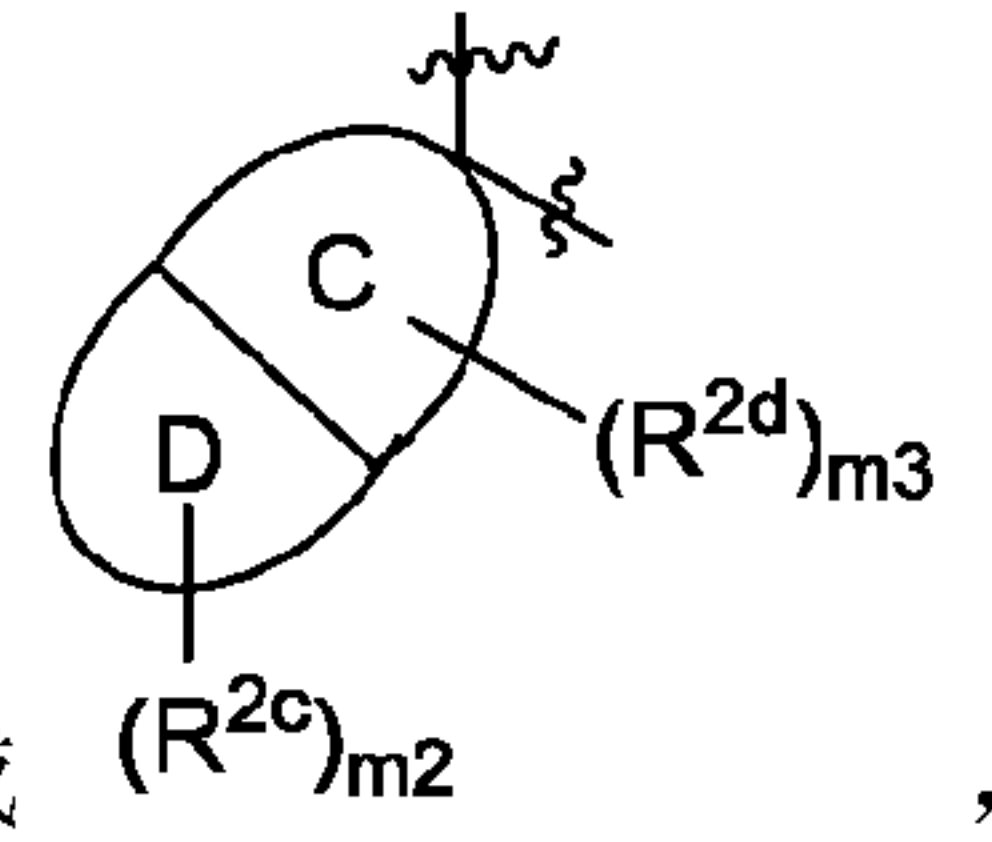
，环 B 选自氮杂环丁烷、氮杂环戊烷、哌啶或咪唑烷，环 D 选自苯环、

吡啶、哒嗪或嘧啶；环 C 选自  $C_{4-6}$  碳环、4 至 6 元杂环，所述的杂环含有 1 至 3 个（例如 1、2 或 3 个）选自 O、S、N 的杂原子；

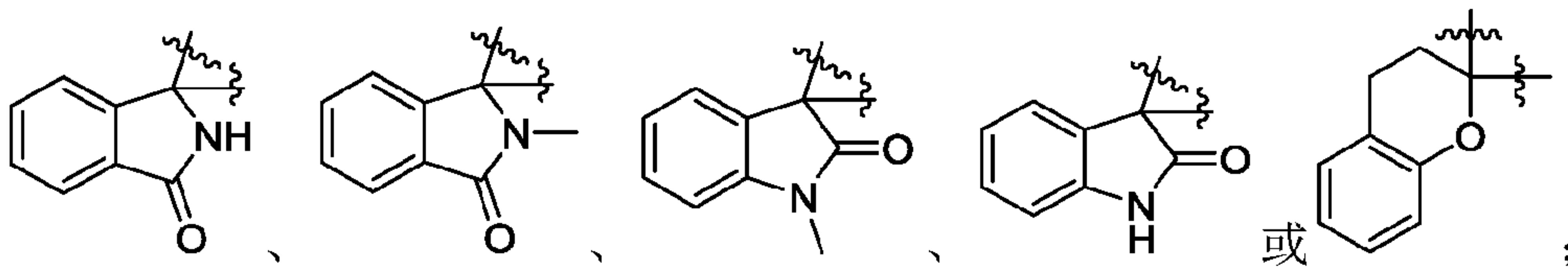
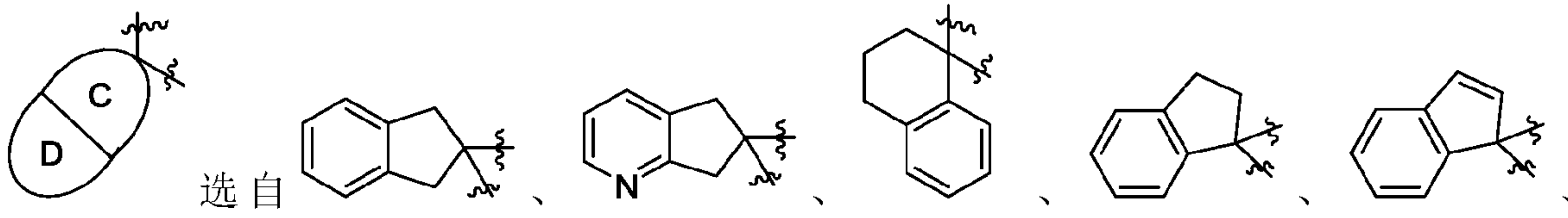
在一些实施方案中，Q、M 和与二者直接相连接的原子一起形成  $R^{2a}$ -，环 B 选自哌啶；

在一些实施方案中，Q、M 和与二者直接相连接的原子一起形成  $R^{2a}$ -、

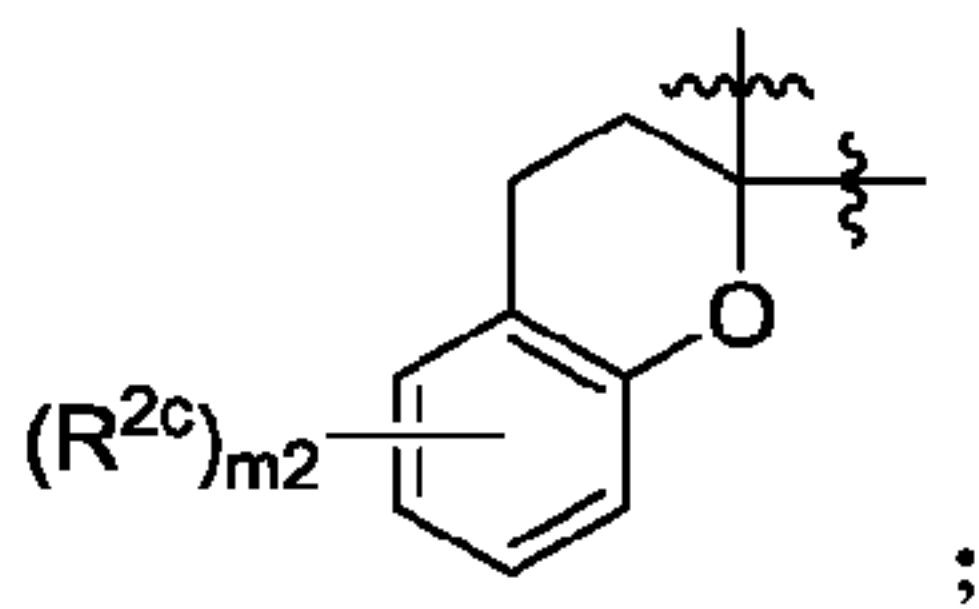
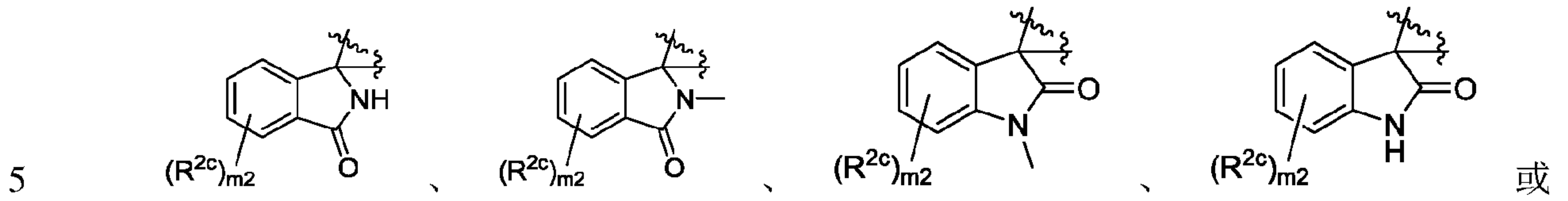




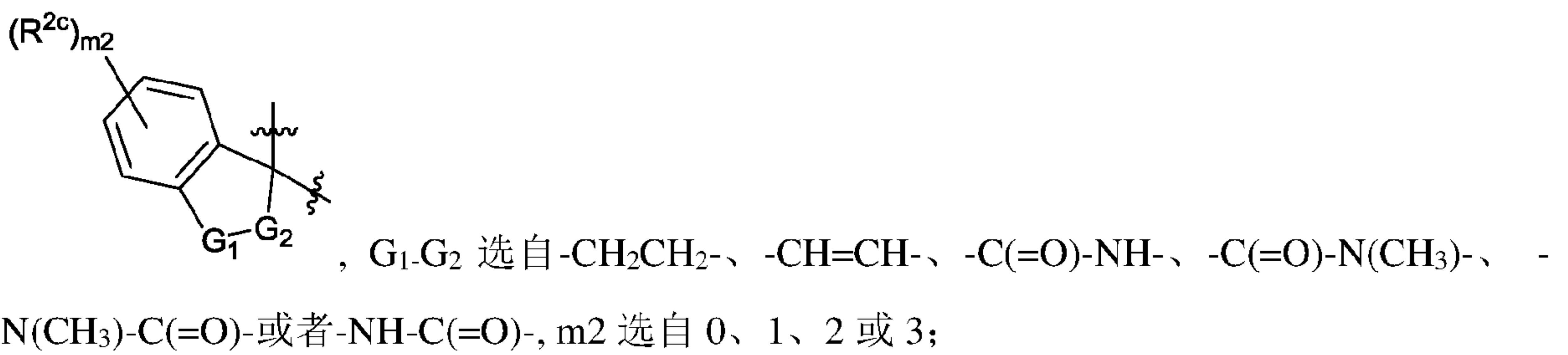
在一些实施方案中，Q、M 和与二者直接相连接的原子一起形成  $(R^{2c})_{m2}$ ，



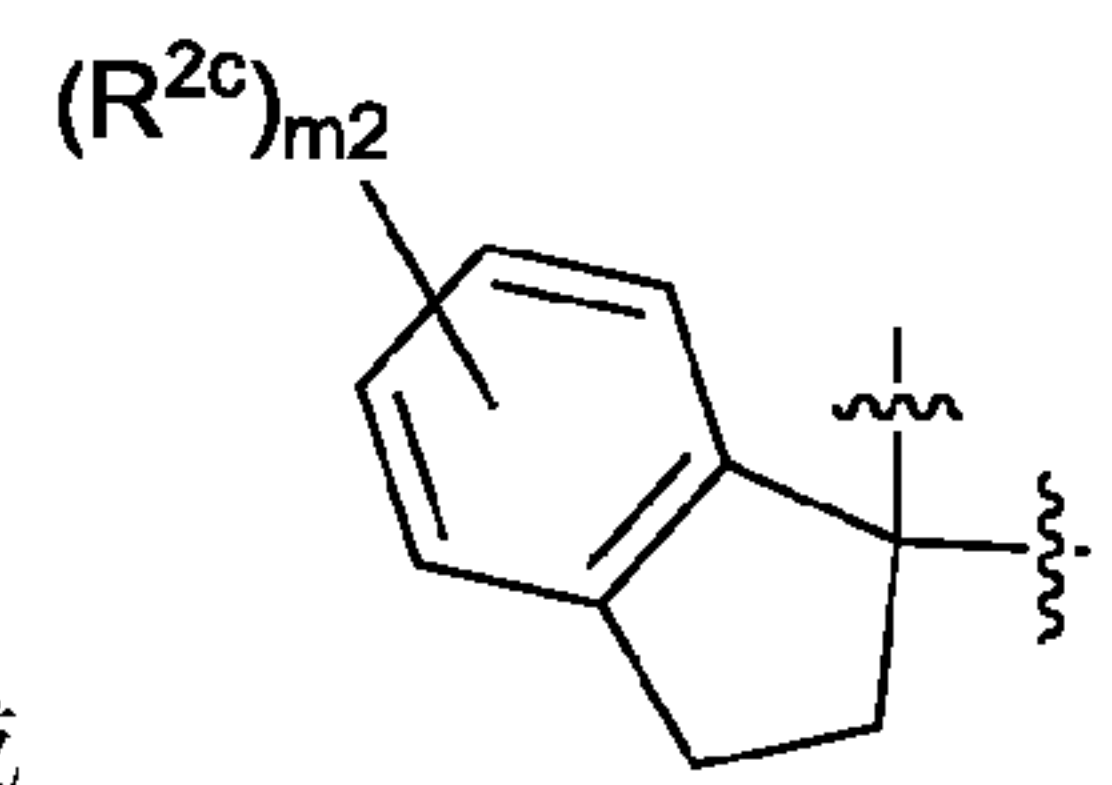
在一些实施方案中， $(R^{2c})_{m2}$  选自 ，



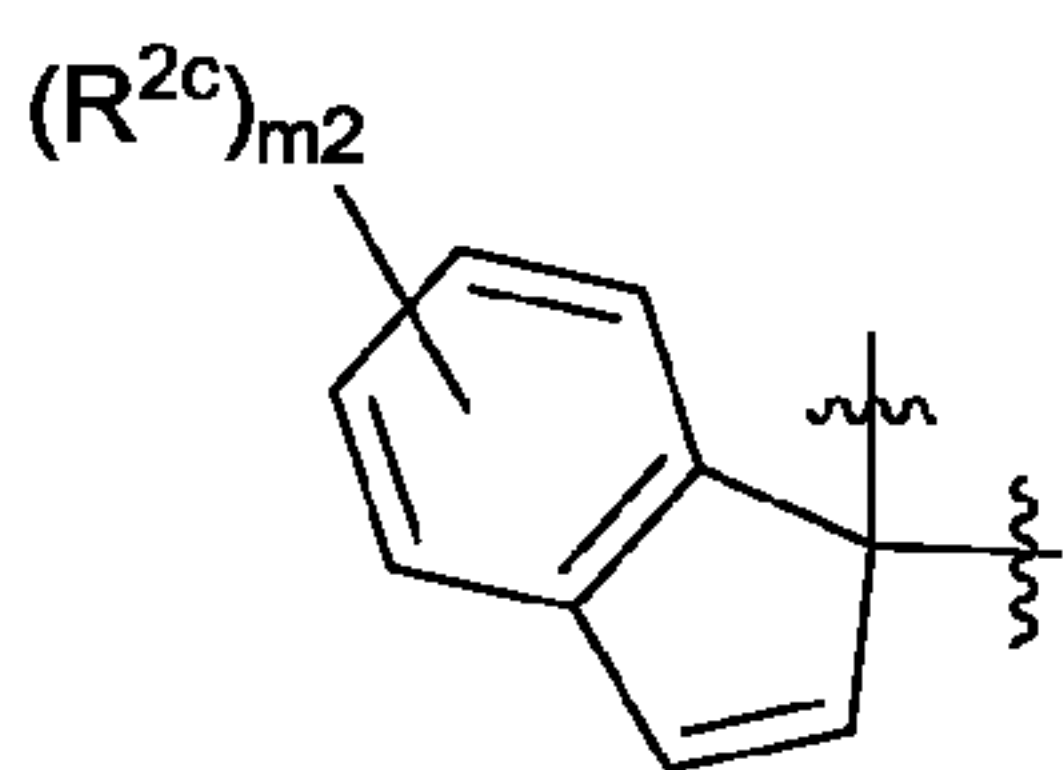
在一些实施方案中，Q、M 和与二者直接相连接的原子一起形成  $R^{2a}$ -，







在一些实施方案中，Q、M 和与二者直接相连接的原子一起形成



， $R^{2c}$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、甲基、乙

基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基，所述的甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、

5 氰基、 $CF_3$ 、 $COOH$ 、 $NH_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基取代基所取代， $m_2$  选自 0、1、2 或 3；

在一些实施方案中， $R^2$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $COOH$ 、 $-C(=O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2A}C(=O)R^{2C}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  烷基、 $-C(=O)-C_{3-6}$  环烷基、 $-C(=O)-$

10  $C(=O)-$  3 至 8 元杂环烷基、 $-C(=O)-C_{6-10}$  芳基、 $-C(=O)-$  5 至 10 元杂芳基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 8 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $COOH$ 、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $-C(=O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2A}C(=O)R^{2C}$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羟基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 6 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

15 在一些实施方案中， $R^2$  各自独立地选自  $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ ；

在一些实施方案中， $R^{2a}$  选自 H、 $COOH$ 、 $-C(=O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2A}C(=O)R^{2C}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  烷基、 $-C(=O)-C_{3-6}$  环烷基、 $-C(=O)-$  3 至 8 元杂环烷基、 $-C(=O)-C_{6-10}$  芳基、 $-C(=O)-$  5 至 10 元杂芳基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 8 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被 20 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $COOH$ 、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $-C(=O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2A}C(=O)R^{2C}$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羟基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 6 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

25 在一些实施方案中， $R^{2a}$  选自 H、 $COOH$ 、 $-C(=O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2A}C(=O)R^{2C}$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$  烷基、 $-C(=O)-$  苯基、 $-C(=O)-$  5 至 6 元杂芳基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 8 元杂环

烷基、C<sub>6-10</sub>芳基或5至10元杂芳基，所述的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被0至4个（例如0、1、2、3或4个）选自H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、-N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>、-NR<sup>2A</sup>C(=O)R<sup>2C</sup>、-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、羟基取代的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、  
 5 3至6元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基或5至10元杂芳基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有1至4个（例如1、2、3或4个）选自O、S、N的杂原子；

在一些实施方案中，R<sup>2a</sup>选自H或者取代的或者未被取代的如下基团之一：  
 -C(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)H、-C(=O)NH-CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)-CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、  
 10 -NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)-CH<sub>3</sub>、-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、  
 -C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)NH-苯基、-NHC(=O)-苯基、-C(=O)-苯基、  
 -C(=O)-吡啶、-C(=O)-噻吩、-C(=O)-呋喃、-C(=O)-吡咯、甲基、乙基、异丙基、丙基、  
 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、萘基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、  
 异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并吡唑基或吡啶基，  
 当被取代时，任选被0至4个（例如0、1、2、3或4个）选自H、F、Cl、Br、I、OH、  
 15 氰基、CF<sub>3</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)H、-C(=O)NH-CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)-CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH-  
 CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)NH-苯基、-  
 NHC(=O)-苯基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基或C<sub>2-4</sub>炔基的取代基所取代；

在一些实施方案中，R<sup>2a</sup>选自H或者取代的或者未被取代的如下基团之一：  
 -C(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)H、-C(=O)NH-CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)-CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、  
 20 -NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)-CH<sub>3</sub>、-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、  
 -C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)NH-苯基、-NHC(=O)-苯基、-C(=O)-苯基、  
 -C(=O)-吡啶、-C(=O)-噻吩、-C(=O)-呋喃、-C(=O)-吡咯、甲基、乙基、异丙基、丙基、  
 苯基、萘基、噻吩基、呋喃基、吡咯基或吡啶基，当被取代时，任选被0至4个（例如0、  
 1、2、3或4个）选自H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)H、  
 25 -C(=O)NH-CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)-CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、  
 -C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)NH-苯基、-NHC(=O)-苯基、甲基或乙基的取  
 代基所取代；

在一些实施方案中，R<sup>2a</sup>选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3至8元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基或5至10元杂芳基，所述的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被0  
 30 至4个（例如0、1、2、3或4个）选自H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、  
 COOH、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、-N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环

烷基、3至6元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基或5至10元杂芳基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有1至4个（例如1、2、3或4个）选自O、S、N的杂原子；

5 在一些实施方案中，R<sup>2a</sup>选自H或者取代的或者未被取代的如下基团之一：甲基、乙基、异丙基、丙基、环丙基、环丁基、苯基、萘基、噻吩基、呋喃基、吡咯基或吡啶基，当被取代时，任选被0至4个（例如0、1、2、3或4个）选自H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基或苯基的取代基所取代；

10 在一些实施方案中，R<sup>2b</sup>各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH或C<sub>1-6</sub>烷基，所述的烷基任选进一步被0至4个（例如0、1、2、3或4个）选自H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、-N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的取代基所取代；

在一些实施方案中，R<sup>2b</sup>各自独立地选自H、F、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、甲基或乙基，所述的甲基或乙基任选被0至4个（例如0、1、2、3或4个）选自H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>烷氧基的取代基所取代；

15 在一些实施方案中，R<sup>2b</sup>各自独立地选自H、F、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、甲基或乙基，所述的甲基或乙基任选被0至4个（例如0、1、2、3或4个）选自H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、甲基或乙基的取代基所取代；

20 在一些实施方案中，R<sup>2c</sup>、R<sup>2d</sup>各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>、-NR<sup>2A</sup>C(=O)R<sup>2C</sup>、COOH、-C(=O)-C<sub>1-6</sub>烷基、-C(=O)-C<sub>3-6</sub>环烷基、-C(=O)-C<sub>6-10</sub>芳基、-C(=O)-5至10元杂芳基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3至8元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基或5至10元杂芳基，所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被0至4个（例如0、1、2、3或4个）选自H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、-N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>、-NR<sup>2A</sup>C(=O)R<sup>2C</sup>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、羟基取代的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3  
25 至6元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基或5至10元杂芳基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有1至4个（例如1、2、3或4个）选自O、S、N的杂原子；

30 在一些实施方案中，R<sup>2c</sup>各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、-C(=O)NR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>、-NR<sup>2A</sup>C(=O)R<sup>2C</sup>、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3至8元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基或5至10元杂芳基，所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被0至4个（例如0、1、2、3或4个）选自H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>、-NR<sup>2A</sup>C(=O)R<sup>2C</sup>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>

炔基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、羟基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、C<sub>6-10</sub> 芳基或 5 至 10 元杂芳基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

5 在一些实施方案中，R<sup>2c</sup> 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)H、-C(=O)NH-CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)-CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)NH-苯基、-NHC(=O)-苯基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基，所述的甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或苯基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基取代基所取代；

10 在一些实施方案中，R<sup>2c</sup> 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)H、-C(=O)NH-CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)-CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)NH-苯基、-NHC(=O)-苯基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基，所述的甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或苯基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、甲基或乙基的取代基所取代；

15 在一些实施方案中，R<sup>2c</sup> 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基，所述的甲基、乙基、甲氧基或乙氧基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、甲基或乙基的取代基所取代；

20 在一些实施方案中，R<sup>2c</sup> 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3 至 8 元杂环烷基、C<sub>6-10</sub> 芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub> 烷基)、-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、羟基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、C<sub>6-10</sub> 芳基或 5 至 10 元杂芳基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 4 个 1、2、3 或 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

25 在一些实施方案中，R<sup>2c</sup> 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基，所述的甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基取代基所取代；

30

在一些实施方案中， $R^{2d}$ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $C_{1-4}$ 烷基或  $C_{1-4}$ 烷氧基，所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$  或  $C_{1-6}$ 烷基的取代基所取代；

5 在一些实施方案中， $R^{2d}$ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、甲基或乙基，所述的甲基或乙基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $C_{1-4}$ 烷基或  $C_{1-4}$ 烷氧基的取代基所取代；

10 在一些实施方案中， $R^{2d}$ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、甲基或乙基，所述的甲基或乙基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、甲基或乙基的取代基所取代；

15 在一些实施方案中， $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$  或  $R^{2C}$ 各自独立地选自 H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3 至 8 元杂环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、羟基取代的  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3 至 6 元杂环烷基的取代基所取代，所述的杂环烷基含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

在一些实施方案中， $X_3$ 选自键、O、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、S 或  $NR^x$ ；

20 在一些实施方案中， $X_3$ 选自键或 O；

在一些实施方案中， $R^x$ 选自 H、 $C_{1-6}$ 烷基或  $C_{3-6}$ 环烷基，所述的烷基或环烷基任选进一步被 0、1、2、3 或 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $C_{1-4}$ 烷基或  $C_{1-4}$ 烷氧基的取代基所取代；0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）

25 在一些实施方案中， $R^3$ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $N(R^{3a})_2$ 、 $-(CH_2)_q-C(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_q-C(=O)-3$  至 12 元杂环、 $-(CH_2)_q-C(=O)-C_{3-10}$ 碳环、 $-(CH_2)_q-C(=O)-N(R^{3a})_2$ 、 $-(CH_2)_q-N(R^{3a})-C(=O)R^{3b}$ 、 $-(CH_2)_q-3$  至 12 元杂环或  $-(CH_2)_q-C_{3-10}$ 碳环，所述的  $CH_2$ 、烷基、烷氧基、碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-OH、 $-(CH_2)_q-C_{3-10}$ 碳环、 $-(CH_2)_q-3$  至 12 元杂环、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $C(=O)-3$  至 12 元杂

30

环或 3 至 12 元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

5 在一些实施方案中， $R^3$  选自 H 或者取代的或者未取代的如下基团之一：甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_q$ -环丙烷、 $-(CH_2)_q$ -环丁烷、 $-(CH_2)_q$ -环戊烷、 $-(CH_2)_q$ -环己烷、 $-(CH_2)_q$ -氮杂环丁烷、 $-(CH_2)_q$ -氧杂环丁烷、 $-(CH_2)_q$ -四氢噻吩、 $-(CH_2)_q$ -四氢呋喃、 $-(CH_2)_q$ -四氢吡咯、 $-(CH_2)_q$ -苯基、 $-(CH_2)_q$ -萘基、 $-(CH_2)_q$ -吡啶、 $-(CH_2)_q$ -嘧啶、 $-(CH_2)_q$ -吡嗪、 $-(CH_2)_q$ -噻吩、 $-(CH_2)_q$ -呋喃、 $-(CH_2)_q$ -吡咯、 $-(CH_2)_q$ -咪唑、 $-(CH_2)_q$ -咪唑、 $-(CH_2)_q$ -吡唑、 $-(CH_2)_q$ -三氮唑、 $-(CH_2)_q$ -四氮唑、 $-(CH_2)_q$ -哌啶、 $-(CH_2)_q$ -吗啉、 $-(CH_2)_q$ -四氢吡喃、 $-(CH_2)_q$ -吡咯双烷、 $-(CH_2)_q$ -1,3-氧氮杂环庚烷、 $-(CH_2)_q$ -2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷、 $-(CH_2)_q$ -哌嗪或 $-(CH_2)_q$ - $N(R^{3a})-C(=O)R^{3b}$ ，当被取代时，任选被 0、1、2、3 或 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{烷基})_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $-C_{1-4}$  亚烷基-OH、 $-(CH_2)_q$ - $C_{3-6}$  碳环、 $-(CH_2)_q$ -3 至 6 元杂环、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $-N(C_{1-4} \text{烷基})C(=O)$ -3 至 12 元杂环或 3 至 12 元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

15 在一些实施方案中， $R^3$  选自 H 或者取代的或者未取代的如下基团之一：甲基、乙基、 $-(CH_2)_q$ -四氢吡咯、 $-(CH_2)_q$ -氮杂环丁烷、 $-N(CH_3)_2$  或  $-N(CH_2CH_3)_2$ ，当被取代时，任选被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{烷基})_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $-C_{1-4}$  亚烷基-OH、 $-(CH_2)_q$ - $C_{3-6}$  碳环、 $-(CH_2)_q$ -3 至 6 元杂环、 $C_{3-6}$  环烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基，所述的杂环含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

20 在一些实施方案中， $R^{3a}$  各自独立地选自 H、 $C_{1-4}$  烷基、 $-C_{1-4}$  烷基-3 至 12 元杂环，所述的烷基或杂环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{烷基})_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

25 在一些实施方案中， $R^{3a}$  选自 H、甲基、乙基、丙基或异丙基，所述的甲基、乙基、丙基或异丙基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、OH、 $CF_3$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基取代基所取代；

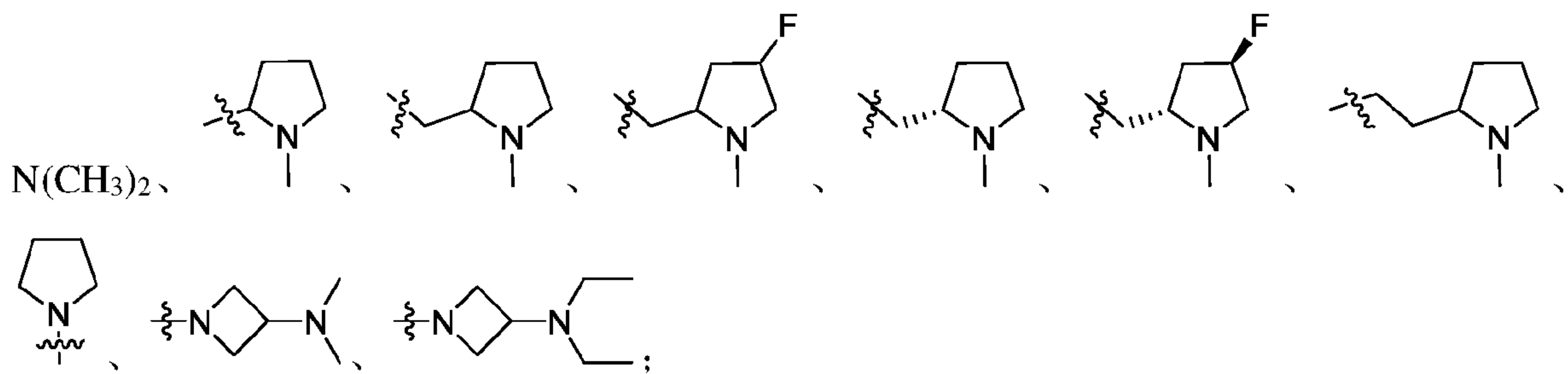
30 在一些实施方案中，两个  $R^{3a}$  和与二者直接相连的氮原子一起形成 4 至 8 元含氮杂环，所述的含氮杂环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、

I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub> 烷基)、-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

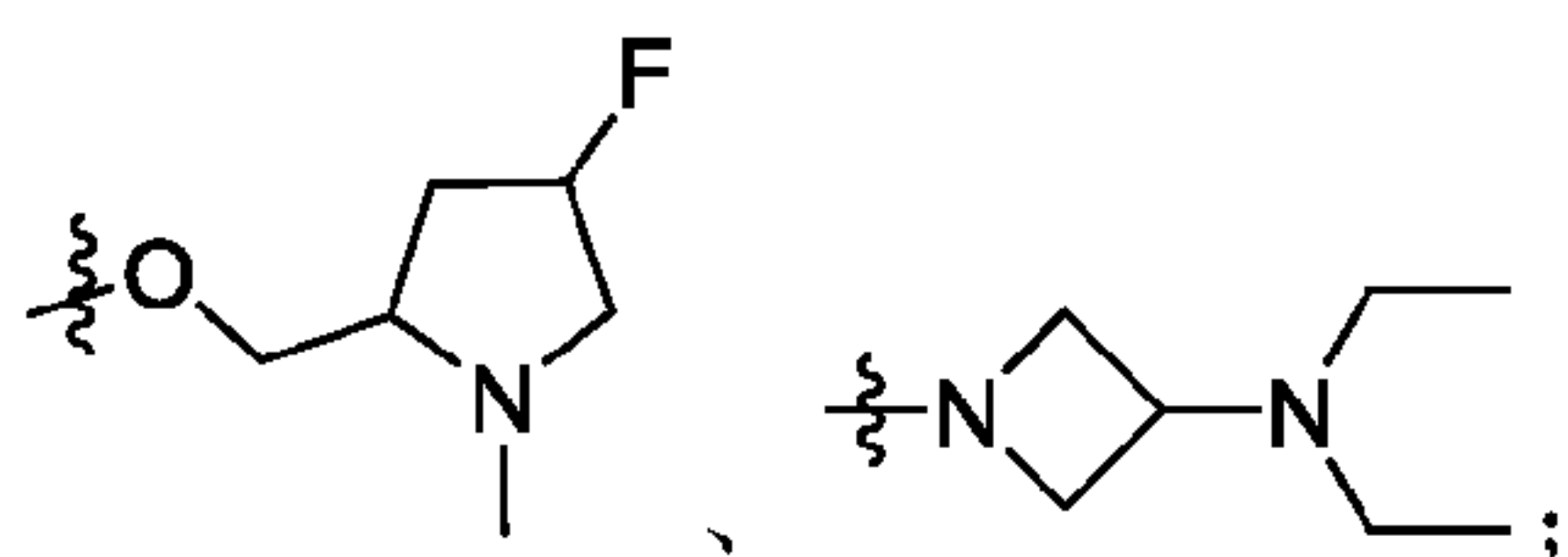
5 在一些实施方案中，R<sup>3b</sup> 选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3 至 12 元杂环，所述的烷基、环烷基或杂环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub> 烷基)、-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

10 在一些实施方案中，R<sup>3b</sup> 选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、氮杂环丁烷或氧杂环丁烷，所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、氮杂环丁烷或氧杂环丁烷任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基取代基所取代；

在一些实施方案中，R<sup>3</sup> 选自 -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-



在一些实施方案中，X<sub>3</sub>-R<sup>3</sup> 选自



20 在一些实施方案中，R<sup>4</sup> 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub> 或 C<sub>1-6</sub> 烷基，所述的烷基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub> 烷基)、-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代；

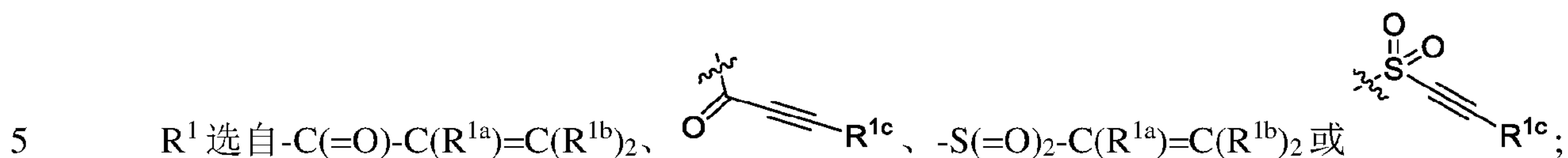
在一些实施方案中，R<sup>4</sup> 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub> 或甲基；

在一些实施方案中，n、p、q 各自独立地选自 0、1、2、3 或 4；

在一些实施方案中，n 选自 0；

在一些实施方案中，m2 选自 0、1、2 或 3。

作为本发明的第一种实施方案，上述通式(I)化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中



$R^{1a}$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、 $CF_3$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基或  $-NHC(=O)R^{1d}$ ，所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代；

10  $R^{1b}$  或  $R^{1c}$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、 $CF_3$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $-C(=O)N(R^{1d})_2$ 、 $-(CH_2)_p-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $-(CH_2)_pNHC(=O)-C_{1-4}$  烷基、 $-(CH_2)_p-C_{3-10}$  碳环或  $-(CH_2)_p-3$  至 12 元杂环，所述的烷基、烷氧基、杂环或碳环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{3-10}$  碳环或 5 至 12 元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

15 作为选择， $R^{1a}$  与任意一个  $R^{1b}$  形成  $C_{5-10}$  碳环或 5 至 12 元杂环，所述的碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{3-10}$  碳环基或 5 至 12 元杂环基的取代基所取代，所述的杂环基含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

20  $R^{1d}$  各自独立地选自 H 或  $C_{1-4}$  烷基，所述的烷基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代；

25 环 A 选自 4 至 12 元含氮杂环，所述的含氮杂环选自饱和或部分饱和的如下基团之一：单环、并环、桥环或螺环，所述的含氮杂环、单环、并环、桥环或螺环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个） $R^a$  取代；

$R^a$  各自独立地选自 H、oxo、F、Cl、Br、I、氰基、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基，所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代；



Q、M 和与二者直接相连接的原子一起形成 C<sub>3-12</sub> 碳环或者 3 至 12 元的杂环，所述的碳环或者杂环为单环、并环或者螺环，所述的碳环、杂环、单环、并环或者螺环任选进一步被 0 至 5 个 R<sup>2</sup> 取代，所述的杂环含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

- 5 R<sup>2</sup> 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、-C(=O)NR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>、-NR<sup>2A</sup>C(=O)R<sup>2C</sup>、-C(=O)-C<sub>1-6</sub> 烷基、-C(=O)-C<sub>3-6</sub> 环烷基、-C(=O)-3 至 8 元杂环烷基、-C(=O)-C<sub>6-10</sub> 芳基、-C(=O)-5 至 10 元杂芳基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3 至 8 元杂环烷基、C<sub>6-10</sub> 芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、
- 10 F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub> 烷基)、-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、羟基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、C<sub>6-10</sub> 芳基或 5 至 10 元杂芳基、-C(=O)NR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>、-NR<sup>2A</sup>C(=O)R<sup>2C</sup> 的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

- R<sup>2A</sup>、R<sup>2B</sup> 或 R<sup>2C</sup> 各自独立地选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3 至 8 元杂环烷基、C<sub>6-</sub>
- 15 <sub>10</sub> 芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub> 烷基)、-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、羟基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3 至 6 元杂环烷基的取代基所取代，所述的杂环烷基含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

- 20 X<sub>3</sub> 选自键、O、-OCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>O-、S 或 NR<sup>x</sup>；

R<sup>x</sup> 选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>3-6</sub> 环烷基，所述的烷基或环烷基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代；

- R<sup>3</sup> 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、
- 25 N(R<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C(=O)C<sub>1-6</sub> 烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C(=O)-3 至 12 元杂环、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C(=O)-C<sub>3-10</sub> 碳环、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C(=O)-N(R<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-N(R<sup>3a</sup>)-C(=O)R<sup>3b</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-3 至 12 元杂环或-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C<sub>3-10</sub> 碳环，所述的 CH<sub>2</sub>、烷基、烷氧基、碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub> 烷基)、-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基、-C<sub>1-4</sub> 亚烷基-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C<sub>3-10</sub> 碳环、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-3 至 12 元杂环、
- 30 C<sub>3-6</sub> 环烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)C(=O)-3 至 12 元杂环或 3 至 12 元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

$R^{3a}$  各自独立地选自 H、 $C_{1-4}$  烷基、 $-C_{1-4}$  烷基-3 至 12 元杂环，所述的烷基或杂环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $COOH$ 、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

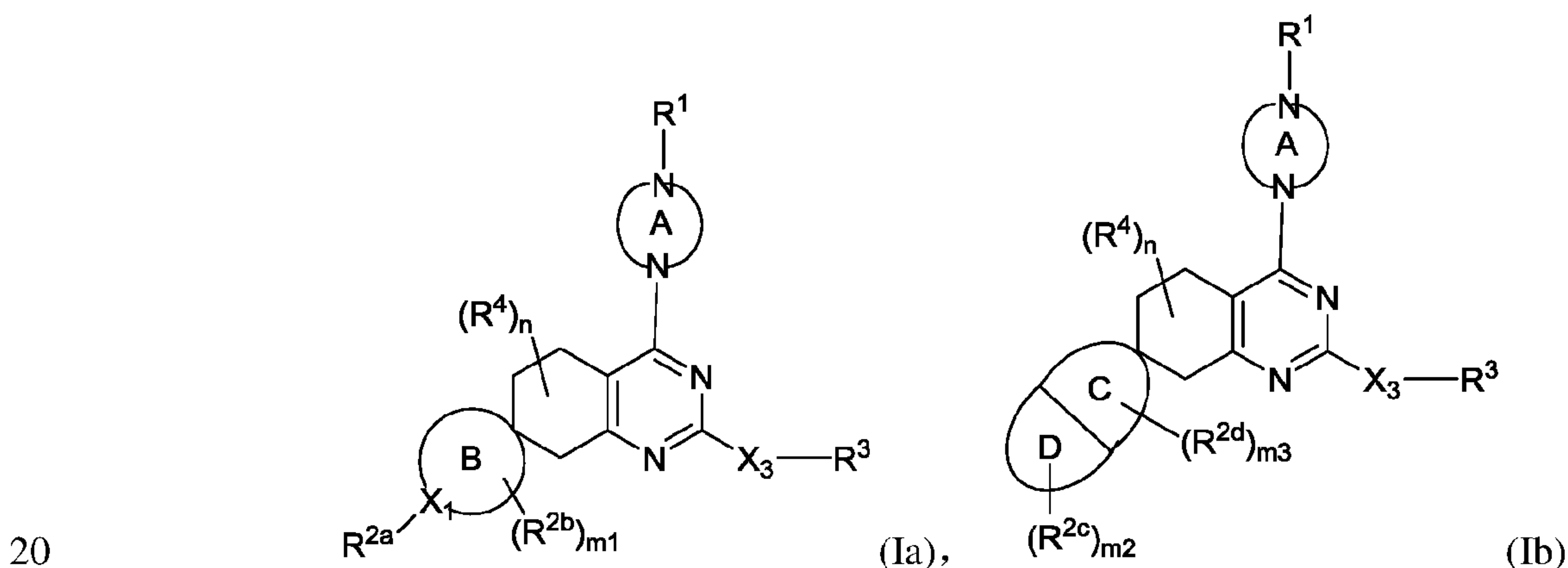
5 作为选择，两个  $R^{3a}$  和与二者直接相连的氮原子一起形成 4 至 8 元含氮杂环，所述的含氮杂环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $COOH$ 、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

10  $R^{3b}$  选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基或 3 至 12 元杂环，所述的烷基、环烷基或杂环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $COOH$ 、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

15  $R^4$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$  或  $C_{1-6}$  烷基，所述的烷基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $COOH$ 、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代；

n、p、q 各自独立地选自 0、1、2、3 或 4。

作为本发明的第二种实施方案，下述通式(Ia)或(Ib)化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中



环 B 选自非芳香 4 至 7 元杂环，所述的杂环含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

$X_1$  选自 N；

$R^{2a}$  选自 H、COOH、 $-C(=O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2A}C(=O)R^{2C}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  烷基、 $-C(=O)-C_{3-6}$  环烷基、 $-C(=O)-3$  至 8 元杂环烷基、 $-C(=O)-C_{6-10}$  芳基、 $-C(=O)-5$  至 10 元杂芳基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 8 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、

5 1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $-C(=O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2A}C(=O)R^{2C}$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羟基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 6 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

10  $R^{2b}$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH 或  $C_{1-6}$  烷基，所述的烷基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  炔基或  $C_{1-6}$  烷氧基的取代基所取代；

15 环 C 和环 D 一起形成  $C_{6-12}$  碳环并环或 5 至 12 元杂环并环，所述的杂环并环含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

$R^{2c}$ 、 $R^{2d}$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $-C(=O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2A}C(=O)R^{2C}$ 、COOH、 $-C(=O)-C_{1-6}$  烷基、 $-C(=O)-C_{3-6}$  环烷基、 $-C(=O)-C_{6-10}$  芳基、 $-C(=O)-5$  至 10 元杂芳基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 8 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选

20 进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $-C(=O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2A}C(=O)R^{2C}$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羟基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 6 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

25  $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$  或  $R^{2C}$  各自独立地选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 8 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羟基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 6 元杂环烷基的取代基所取代，所述的杂环烷基含有

30 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

$m_1$  选自 0、1、2、3 或 4；

$m_2$ 、 $m_3$  各自独立地选自 0、1、2、3 或 4，且  $m_2+m_3 \leq 5$ ；

其余基团的定义与第一种实施方案相同。

作为本发明的第三种实施方案，上述通式(Ia)或(Ib)化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中

- 5  $R^{1c}$  选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、 $CF_3$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基，所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代；

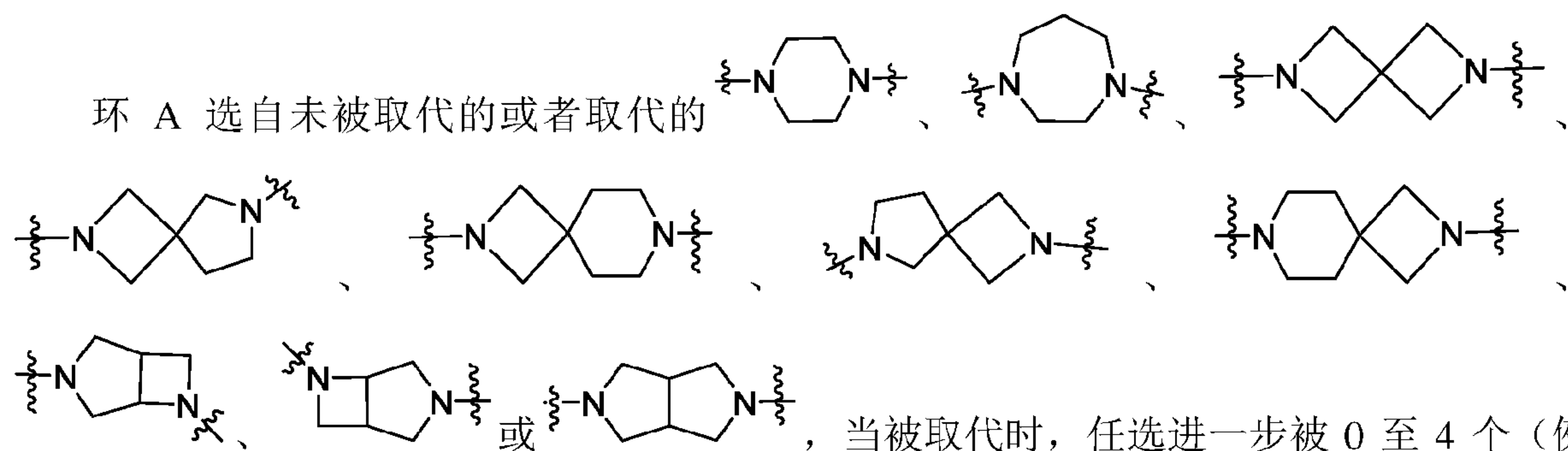
环 A 选自 4 至 9 元含氮杂环，所述的含氮杂环选自饱和或部分饱和如下结构之一：

- 10 单环、并环、桥环或螺环，所述的含氮杂环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个） $R^a$  取代基所取代；

$R^a$  各自独立地选自 H、oxo、F、Cl、Br、I、氰基、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基，所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代；

- 15 其余基团的定义与第二种实施方案相同。

作为本发明的第四种实施方案，上述通式(Ia)或(Ib)化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中



$R^a$  各自独立地选自 H、oxo、F、Cl、Br、I、氰基、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基，所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代；

- 25 其余基团的定义与第三种实施方案相同。

作为本发明的第五种实施方案，上述通式(Ia)或(Ib)化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中

环 B 选自氮杂环丁烷、氮杂环戊烷或哌啶；

或者环 B 选自咪唑烷；

$R^{2a}$  选自 H、COOH、 $-C(=O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2A}C(=O)R^{2C}$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$  烷基、 $-C(=O)-$  苯基、 $-C(=O)-5$  至 6 元杂芳基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 8 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $-C(=O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2A}C(=O)R^{2C}$ 、 $-C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羟基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 6 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

10 环 D 选自苯环、吡啶、哒嗪或嘧啶；

环 C 选自  $C_{4-6}$  碳环；

或者环 C 选自 4 至 6 元杂环，所述的杂环含有 1 至 3 个选自 O、S、N 的杂原子；

$R^{2c}$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $-C(=O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2A}C(=O)R^{2C}$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 8 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-C(=O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2A}C(=O)R^{2C}$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羟基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 6 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

$R^{2A}$ 、 $R^{2B}$  或  $R^{2C}$  各自独立地选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 8 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羟基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 6 元杂环烷基的取代基所取代，所述的杂环烷基含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

$R^{2d}$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基，所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$  或  $C_{1-6}$  烷基的取代基所取代；

30 其余基团的定义与第二、三或四种实施方案中任意一种相同。

作为本发明的第六种实施方案，上述通式(Ia)或(Ib)化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中

$R^1$  选自  $-C(=O)-C(R^{1a})=C(R^{1b})_2$ ;

$R^{1a}$  选自 H、F 或  $C_{1-4}$  烷基，所述的烷基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、OH、 $CF_3$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代；

$R^{1b}$  各自独立地选自 H、 $C_{1-4}$  烷基或  $-(CH_2)_p-3$  至 6 元杂环，所述的烷基或杂环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{3-6}$  碳环或 3 至 6 元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

其余基团的定义与第二、三、四或五种实施方案中任何一种相同。

作为本发明的第七种实施方案，上述通式(Ia)或(Ib)化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中

$R^{1a}$  选自 H、F、甲基、乙基、丙基或异丙基，所述的甲基、乙基、丙基或异丙基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、OH、 $CF_3$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代；

$R^{1b}$  各自独立地选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、 $-CH_2-4$  元含氮杂环、 $-CH_2-5$  元含氮杂环、 $-CH_2-6$  元含氮杂环、4 元含氮杂环、5 元含氮杂环或 6 元含氮杂环，所述的甲基、乙基、丙基、异丙基或含氮杂环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代；

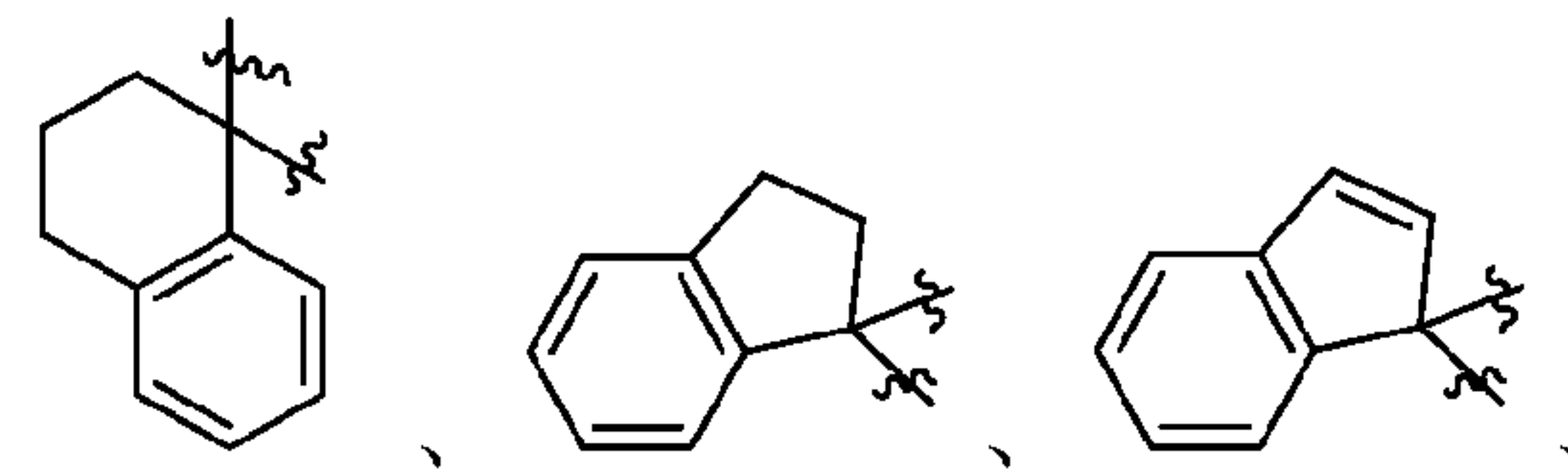
$X_3$  选自键或 O；

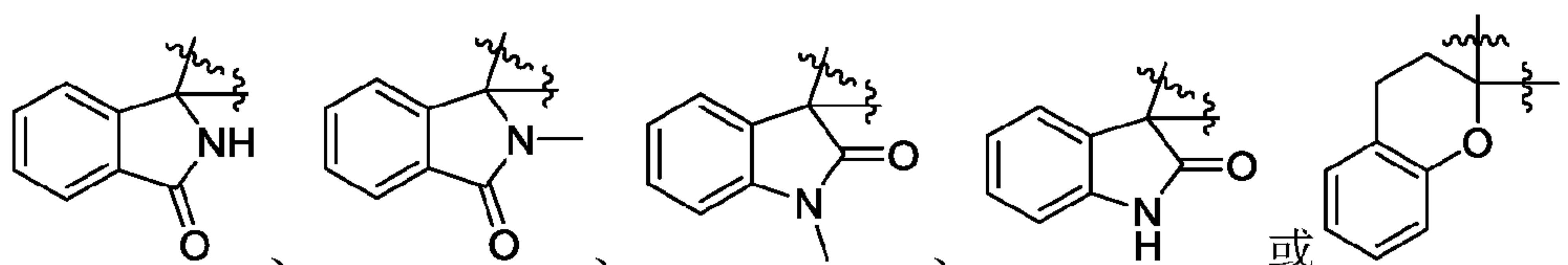
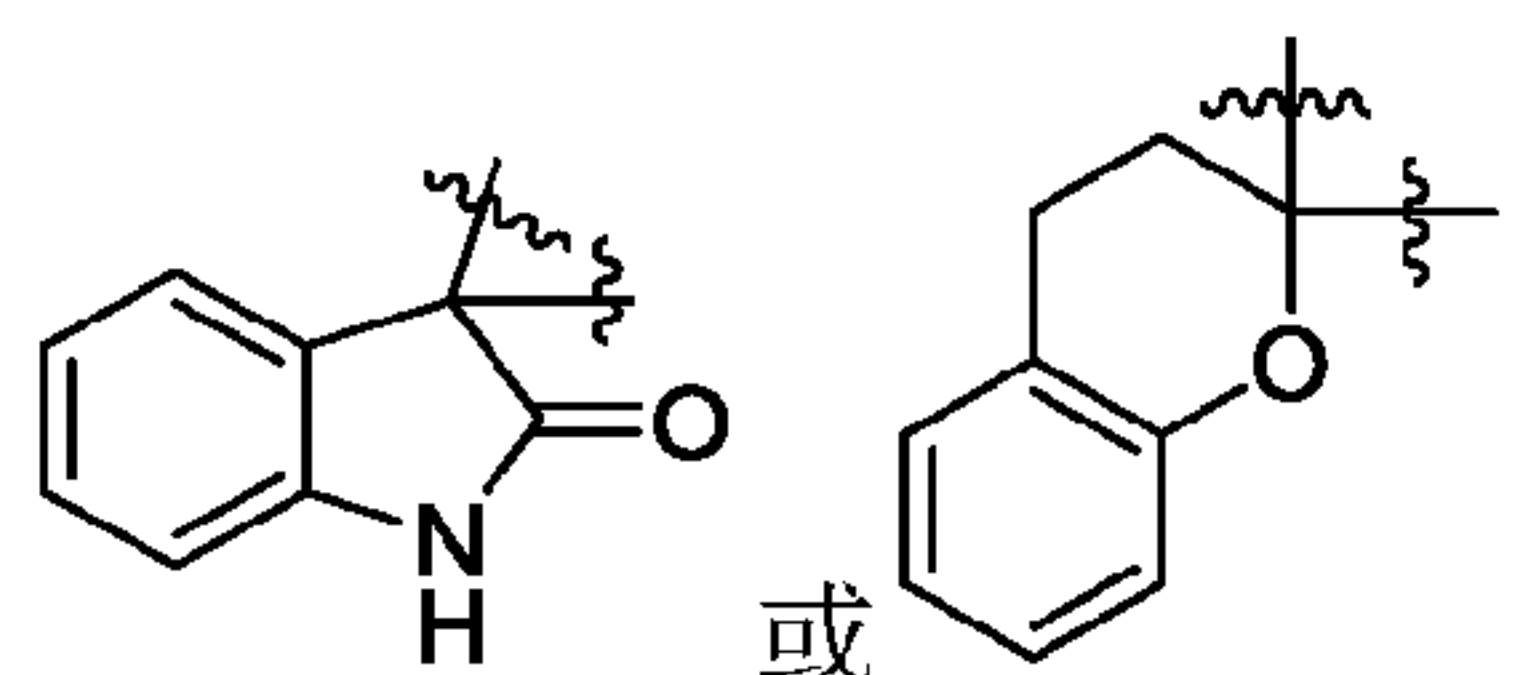
$R^{2a}$  选自 H 或者取代的或者未被取代的如下基团之一： $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-C(=O)NH-CH_3$ 、 $-NHC(=O)-CH_3$ 、 $-C(=O)NH-CH_2CH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-CH_3$ 、 $-C(=O)-CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NH-$  苯基、 $-NHC(=O)-$  苯基、 $-C(=O)-$  苯基、 $-C(=O)-$  吡啶、 $-C(=O)-$  噁吩、 $-C(=O)-$  呋喃、 $-C(=O)-$  吡咯、甲基、乙基、异丙基、丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、萘基、噁吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并吡唑基或吡啶基，当被取代时，任选被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、-

$C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-C(=O)NH-CH_3$ 、 $-NHC(=O)-CH_3$ 、 $-C(=O)NH-CH_2CH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NH$ -苯基、 $-NHC(=O)$ -苯基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基或 $C_{2-4}$ 炔基的取代基所取代；

$R^{2b}$ 各自独立地选自 H、F、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、甲基或乙基，所述的甲基或乙基  
5 任选被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $COOH$ 、 $NH_2$ 、 $C_{1-4}$ 烷基或 $C_{1-4}$ 烷氧基的取代基所取代；

环 C 和环 D 一起形成的并环选自  或  ；

或者环 C 和环 D 一起形成的并环选自  ；

 或  ；

10  $R^{2c}$ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-C(=O)NH-CH_3$ 、 $-NHC(=O)-CH_3$ 、 $-C(=O)NH-CH_2CH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NH$ -苯基、 $-NHC(=O)$ -苯基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基，所述的甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或苯基任选进一步被 0 至 4 个  
15  $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基取代基所取代；

$R^{2d}$ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、甲基或乙基，所述的甲基或乙基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $COOH$ 、 $NH_2$ 、 $C_{1-4}$ 烷基或 $C_{1-4}$ 烷氧基的取代基所取代；

$R^3$ 选自 H 或者取代的或者未取代的如下基团之一：甲基、乙基、丙基、异丙基、甲  
20 氧基、乙氧基、丙氧基、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_q$ -环丙烷、 $-(CH_2)_q$ -环丁烷、 $-(CH_2)_q$ -环戊烷、 $-(CH_2)_q$ -环己烷、 $-(CH_2)_q$ -氮杂环丁烷、 $-(CH_2)_q$ -氧杂环丁烷、 $-(CH_2)_q$ -四氢噻吩、 $-(CH_2)_q$ -四氢呋喃、 $-(CH_2)_q$ -四氢吡咯、 $-(CH_2)_q$ -苯基、 $-(CH_2)_q$ -萘基、 $-(CH_2)_q$ -吡啶、 $-(CH_2)_q$ -嘧啶、 $-(CH_2)_q$ -吡嗪、 $-(CH_2)_q$ -噻吩、 $-(CH_2)_q$ -呋喃、 $-(CH_2)_q$ -吡咯、 $-(CH_2)_q$ -咪唑、 $-(CH_2)_q$ -咪唑、 $-(CH_2)_q$ -吡唑、 $-(CH_2)_q$ -三氮唑、 $-(CH_2)_q$ -四氮唑、 $-(CH_2)_q$ -哌啶、 $-(CH_2)_q$ -吗  
25 啉、 $-(CH_2)_q$ -四氢吡喃、 $-(CH_2)_q$ -吡咯双烷、 $-(CH_2)_q$ -1,3-氧氮杂环庚烷、 $-(CH_2)_q$ -2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷、 $-(CH_2)_q$ -哌嗪或 $-(CH_2)_q-N(R^{3a})-C(=O)R^{3b}$ ，当被取代时，任选被 0 至

4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub> 烷基)、-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基、-C<sub>1-4</sub> 亚烷基-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C<sub>3-6</sub> 碳环、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-3 至 6 元杂环、C<sub>3-6</sub> 环烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)C(=O)-3 至 12 元杂环或 3 至 12 元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、

5 N 的杂原子；

R<sup>3a</sup> 选自 H、甲基、乙基、丙基或异丙基，所述的甲基、乙基、丙基或异丙基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基取代基所取代；

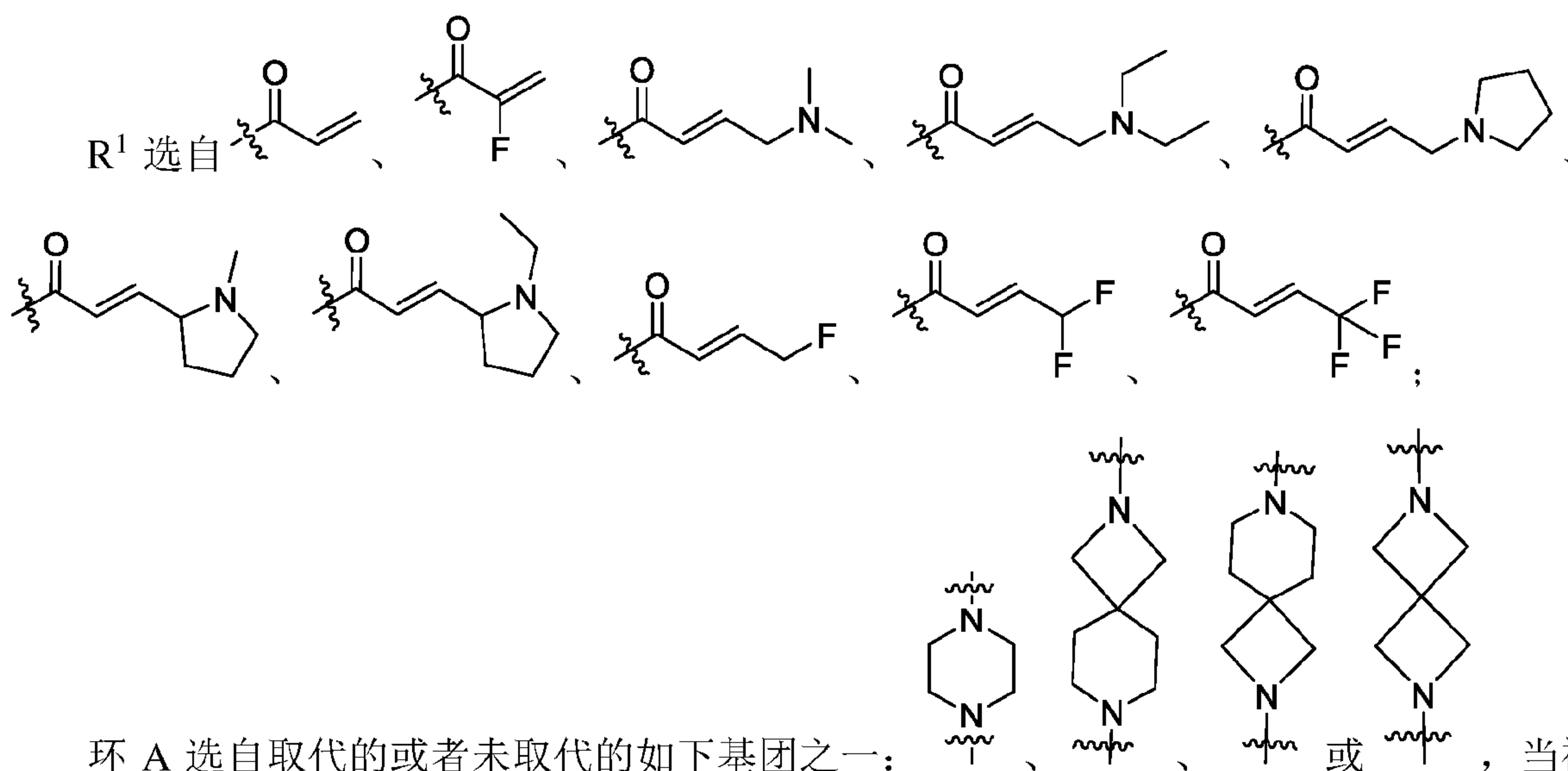
10 R<sup>3b</sup> 选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、氮杂环丁烷或氧杂环丁烷，所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、氮杂环丁烷或氧杂环丁烷任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基取代基所取代；

R<sup>4</sup> 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub> 或甲基；

q 选自 0、1、2、3 或 4；

15 其余基团的定义与第二、三、四、五或六种实施方案中任何一种相同。

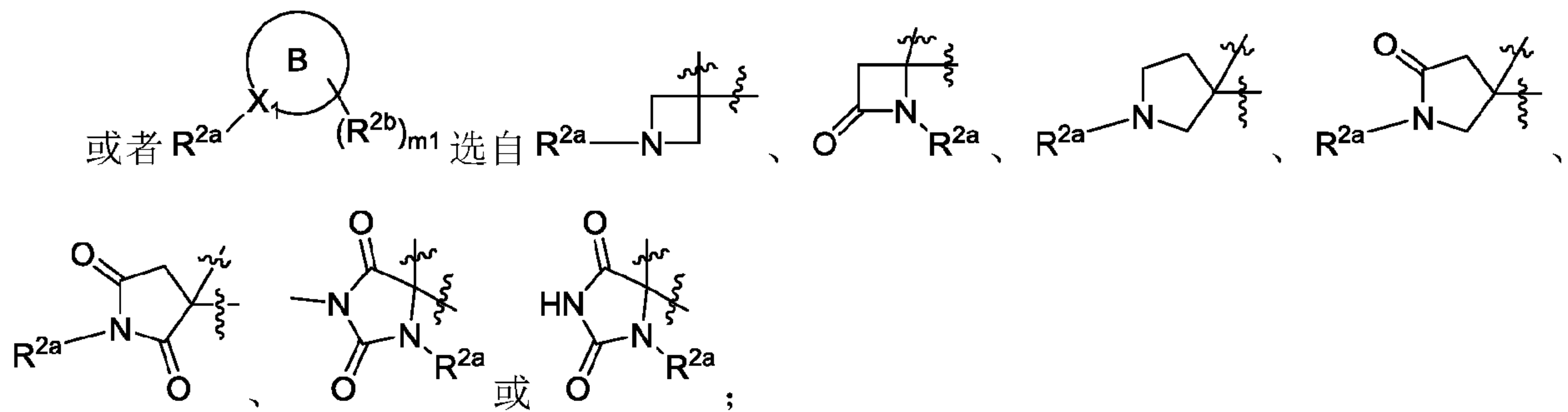
作为本发明的第八种实施方案，上述通式(Ia)或(Ib)化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中



取代时，任选被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、氰基、OH、CF<sub>3</sub>、甲基、乙基、丙基、异丙基或 CH<sub>2</sub>CN 的取代基所取代；

环 B 选自哌啶；





$R^{2a}$  选自 H 或者取代的或者未被取代的如下基团之一：-C(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)H、-C(=O)NH-CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)-CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)-CH<sub>3</sub>、-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)NH-苯基、-NHC(=O)-苯基、-C(=O)-苯基、-C(=O)-吡啶、-C(=O)-噻吩、-C(=O)-呋喃、-C(=O)-吡咯、甲基、乙基、异丙基、丙基、苯基、萘基、噻吩基、呋喃基、吡咯基或吡啶基，当被取代时，任选被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)H、-C(=O)NH-CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)-CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)NH-苯基、-NHC(=O)-苯基、甲基或乙基的取代基所取代；

$R^{2b}$  各自独立地选自 H、F、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、甲基或乙基，所述的甲基或乙基任选被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、甲基或乙基的取代基所取代；

$R^{2c}$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)H、-C(=O)NH-CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)-CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)NH-苯基、-NHC(=O)-苯基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基，所述的甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或苯基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、甲基或乙基的取代基所取代；

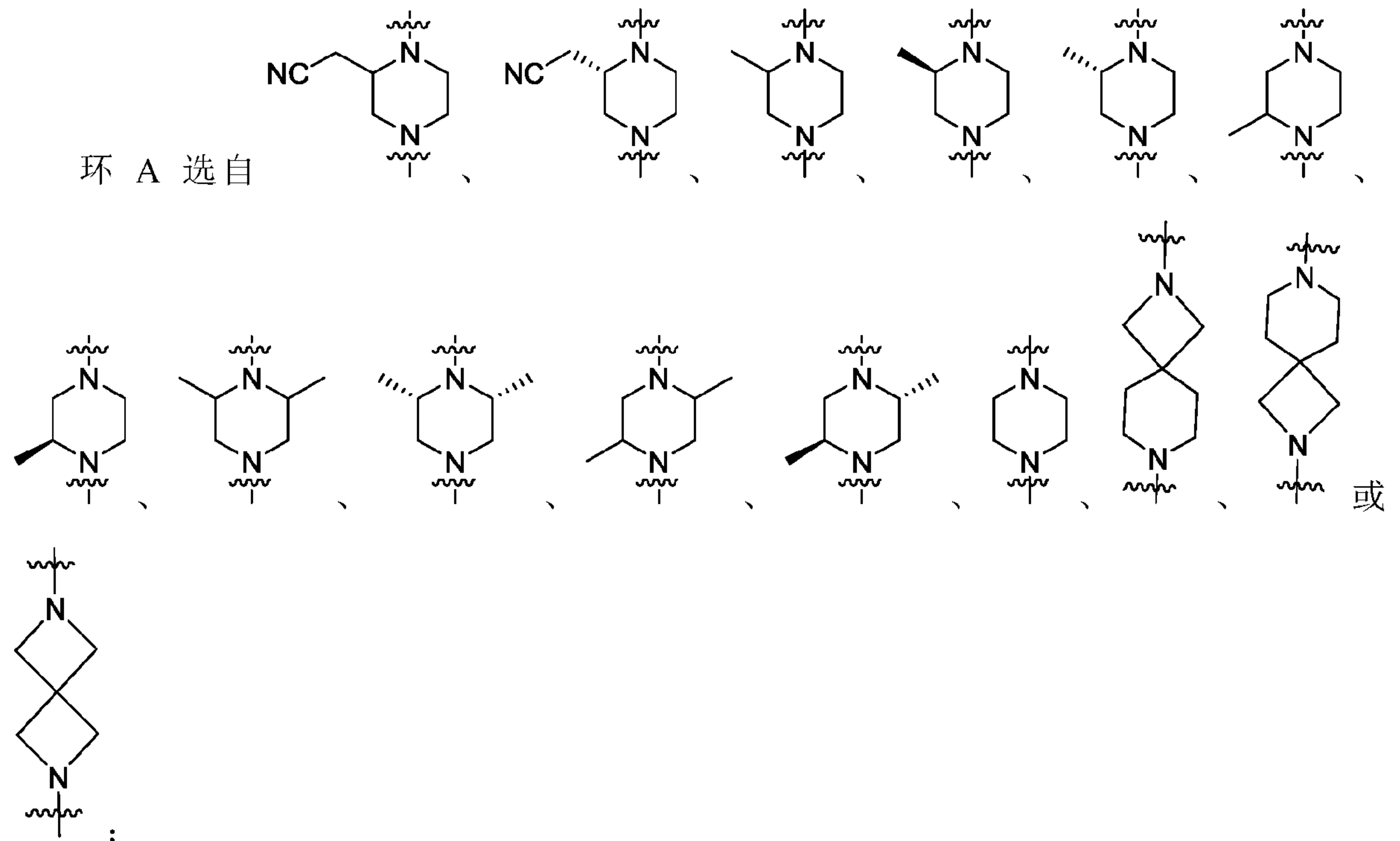
$R^{2d}$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、甲基或乙基，所述的甲基或乙基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、甲基或乙基的取代基所取代；

$R^3$  选自 H 或者取代的或者未取代的如下基团之一：甲基、乙基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-四氢吡咯、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-氮杂环丁烷、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>，当被取代时，任选被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、-N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>烷基、-C<sub>1-4</sub>亚烷基-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C<sub>3-6</sub>碳环、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-

3 至 6 元杂环、C<sub>3-6</sub>环烷基或 C<sub>1-4</sub>烷氧基，所述的杂环含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

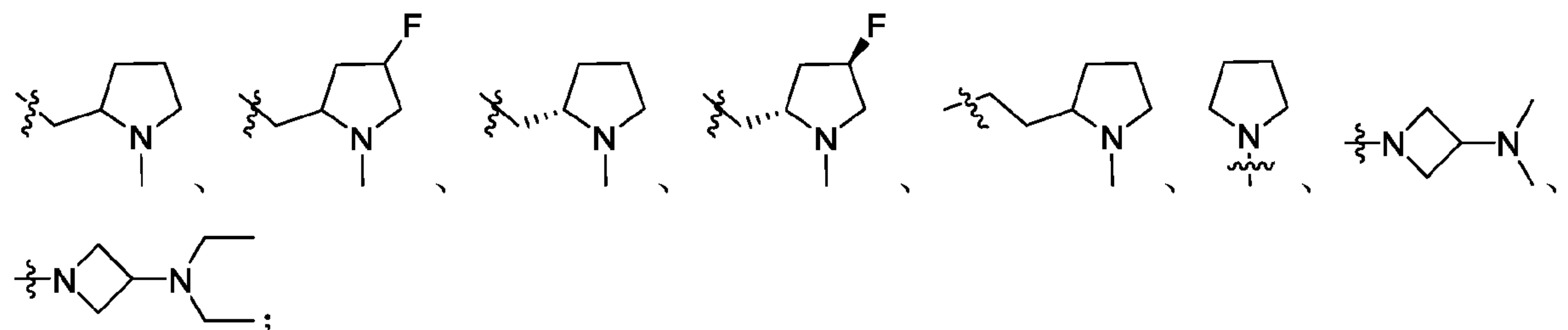
其余基团的定义与第二、三、四、五、六或七种实施方案中任意一种相同。

5 作为本发明的第九种实施方案，上述通式(Ia)或(Ib)化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中



X<sub>3</sub> 选自 O 或键；

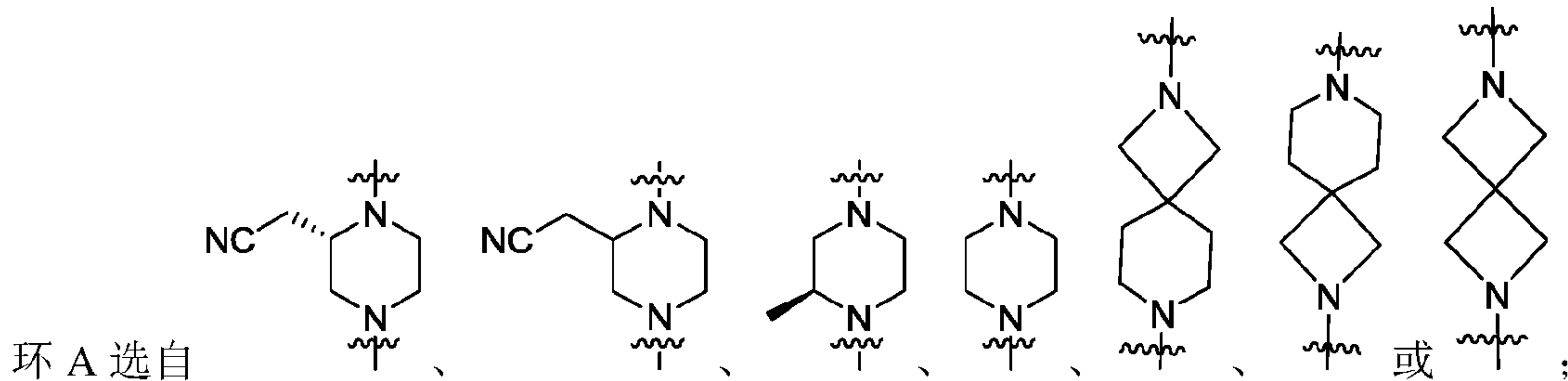
10 R<sup>3</sup> 选自 -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、、



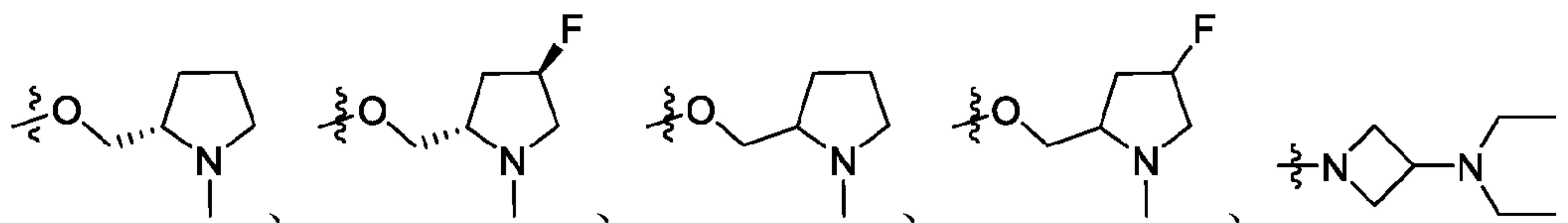
n 选自 0；

其余基团的定义与第二、三、四、五、六、七或八种实施方案中任意一种相同。

15 作为本发明的第十种实施方案，上述通式(Ia)或(Ib)化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中

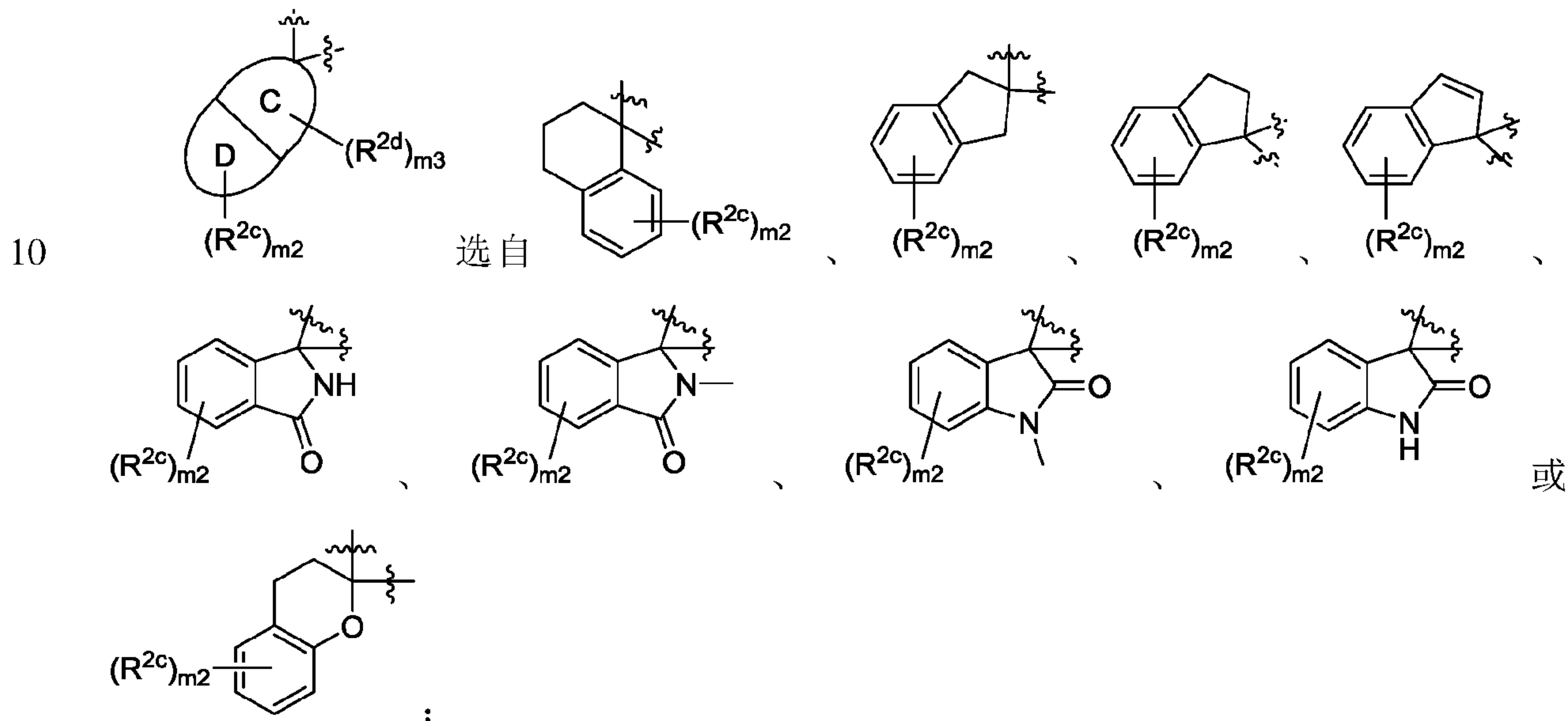
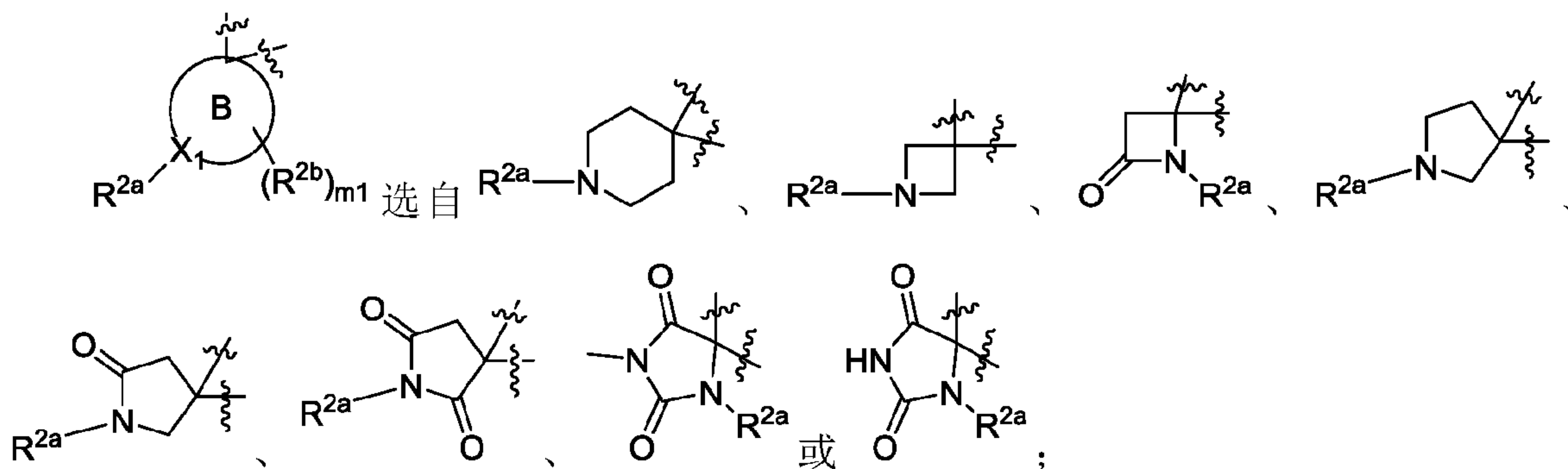


X<sub>3</sub>-R<sup>3</sup> 选自



n 选自 0;

- 5 其余基团的定义与第二、三、四、五、六、七、八或九种实施方案中任意一种相同。作为本发明的第十一种实施方案，上述通式(Ia)或(Ib)化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中



R<sup>2c</sup> 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基，所述的甲基、乙基、甲氧基或乙氧基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或

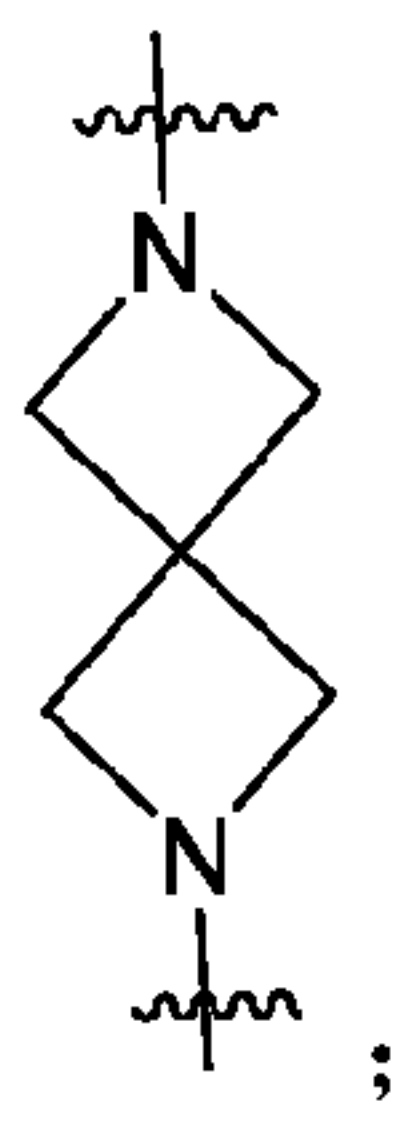
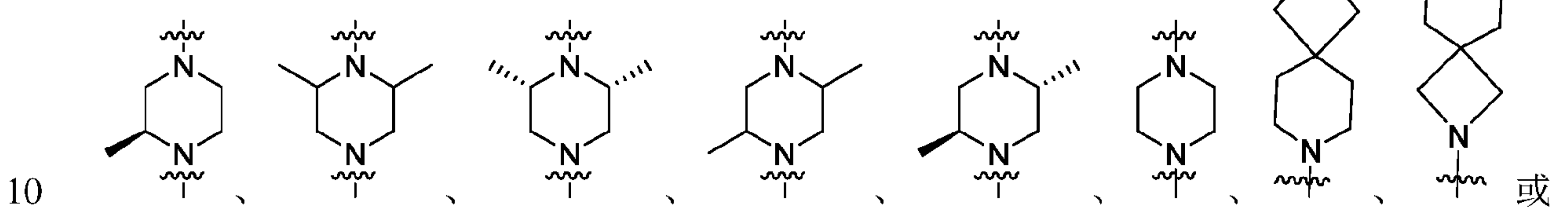
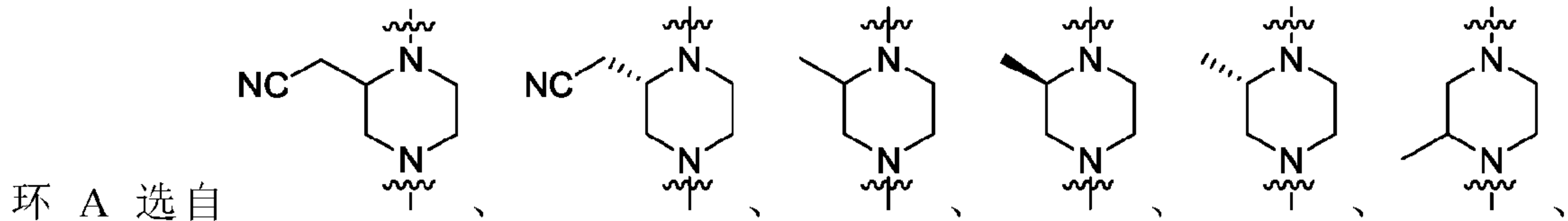
4 个) 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、甲基或乙基的取代基所取代;

n 选自 0;

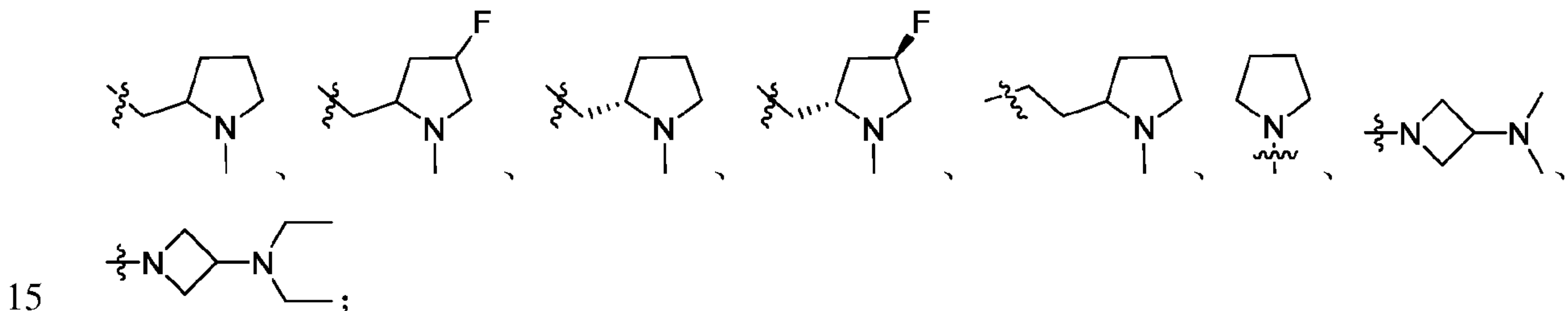
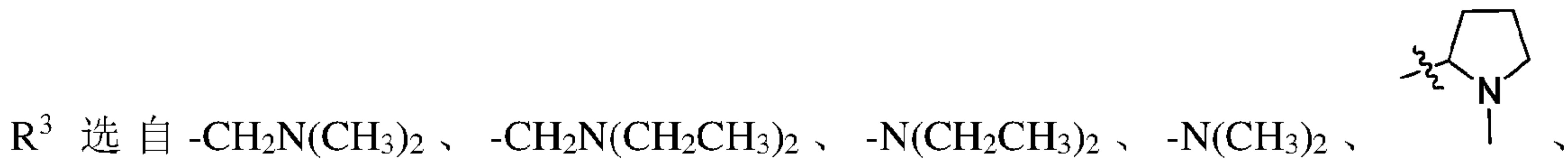
m<sub>2</sub> 选自 0、1、2 或 3;

5 其余基团的定义与第二、三、四、五、六、七、八、九或十种实施方案中任意一种相同。

作为本发明的第十二种实施方案, 上述通式(Ia)或(Ib)化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐, 其中



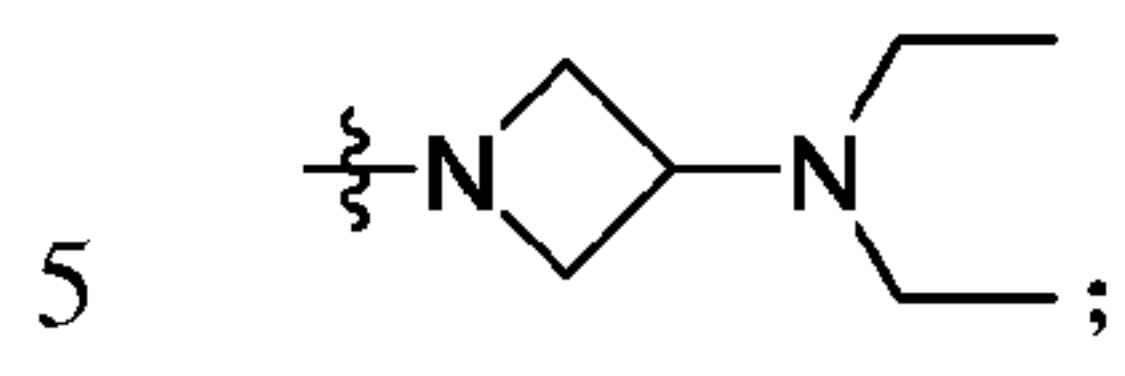
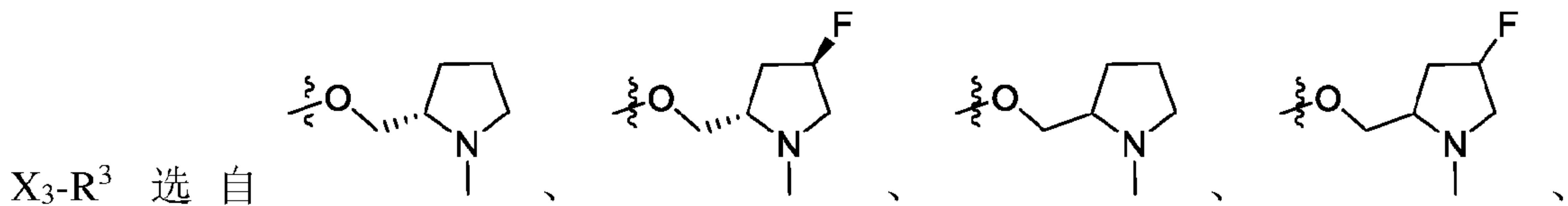
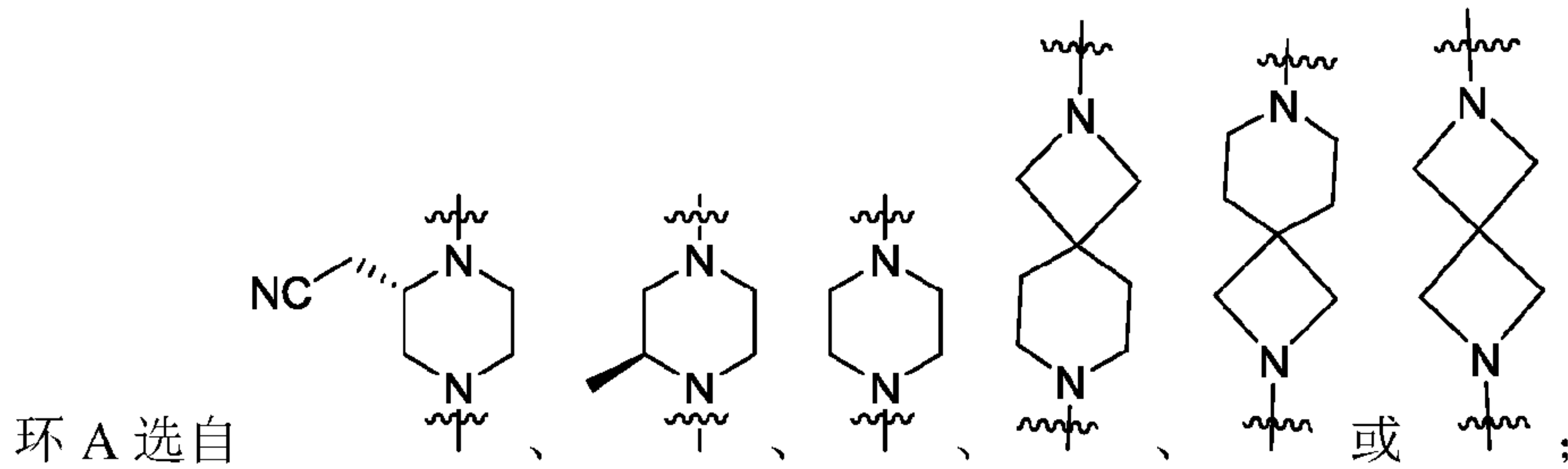
X<sub>3</sub> 选自 O 或键;



n 选自 0;

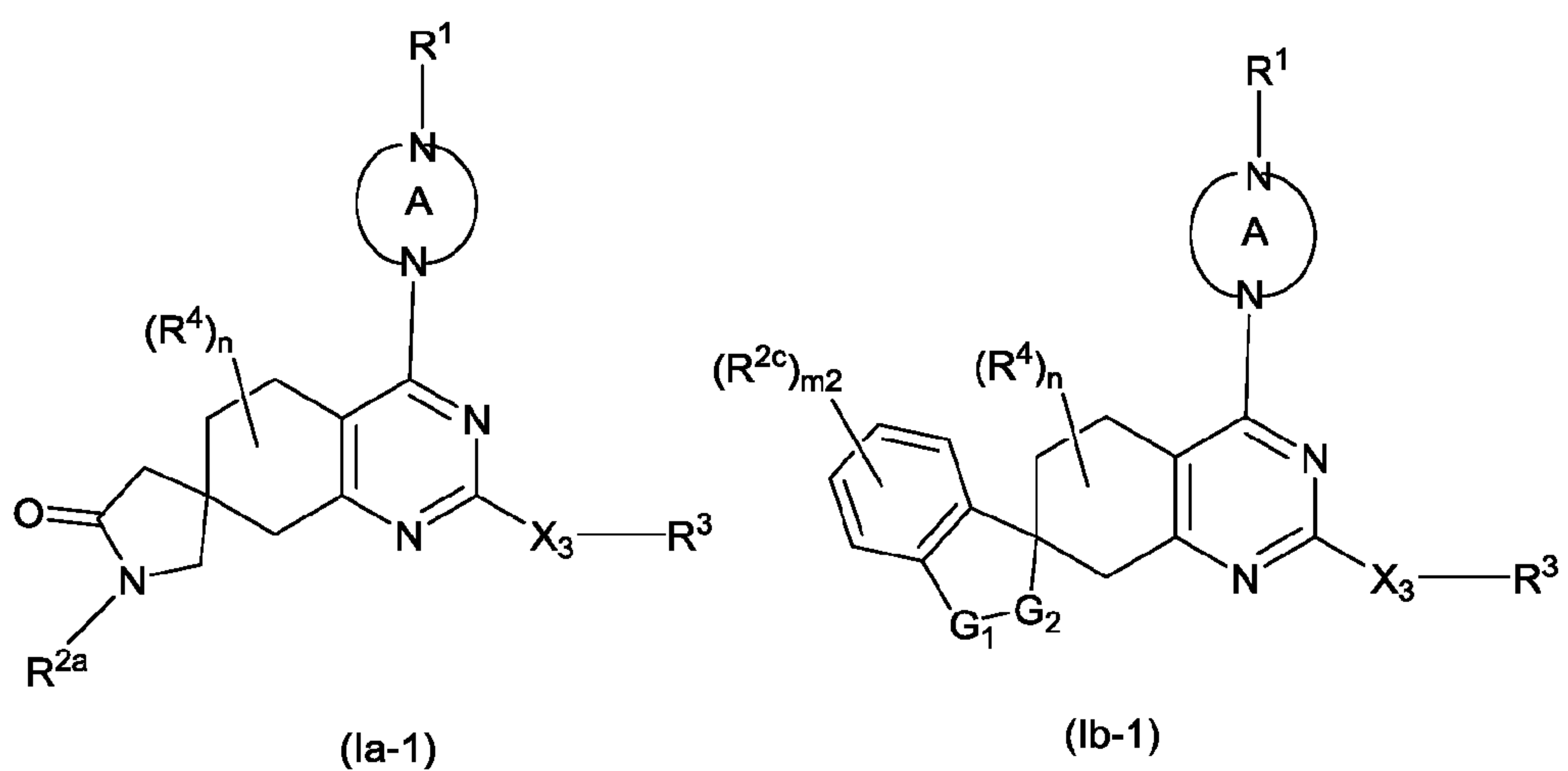
其余基团的定义与第十一种实施方案相同。

作为本发明的第十三种实施方案，上述通式(Ia)或(Ib)化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中



其余基团的定义与第十二种实施方案相同。

作为本发明的第十四种实施方案，下述通式(Ia-1)或(Ib-1)化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中



10 G<sub>1</sub>-G<sub>2</sub> 选自 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-、-C(=O)-NH-、-C(=O)-N(CH<sub>3</sub>)-、-N(CH<sub>3</sub>)-C(=O)-或  
者-NH-C(=O)-;

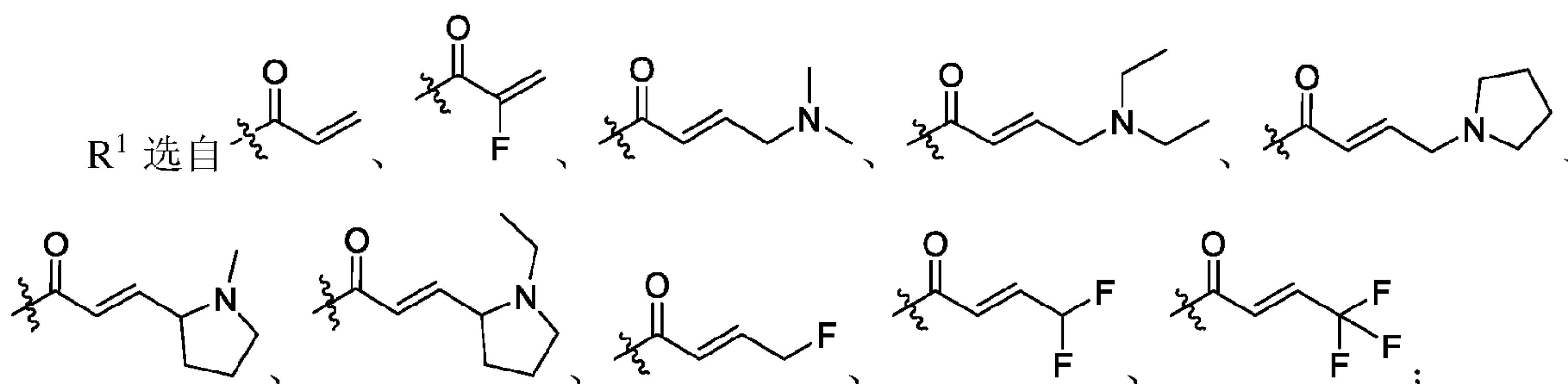
R<sup>2a</sup> 选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3 至 8 元杂环烷基、C<sub>6-10</sub> 芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、  
15 2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub> 烷基)、-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、C<sub>6-10</sub> 芳基或 5 至 10 元杂芳基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

$R^{2c}$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 8 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羟基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 6 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

$m_2$  选自 0、1、2 或 3；

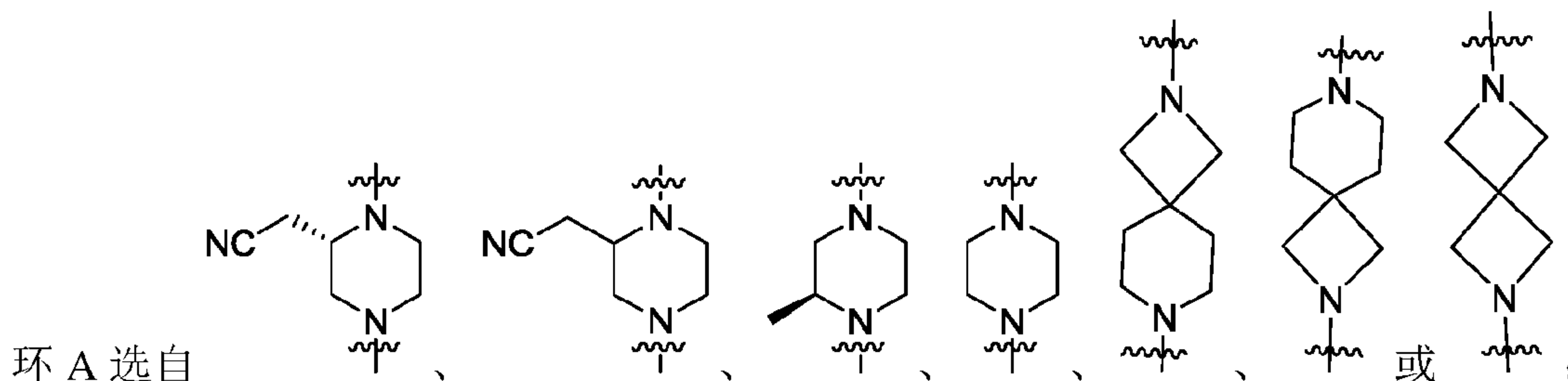
其余基团的定义与第二、三、四、五、六、七或八种实施方案中任何一种相同。

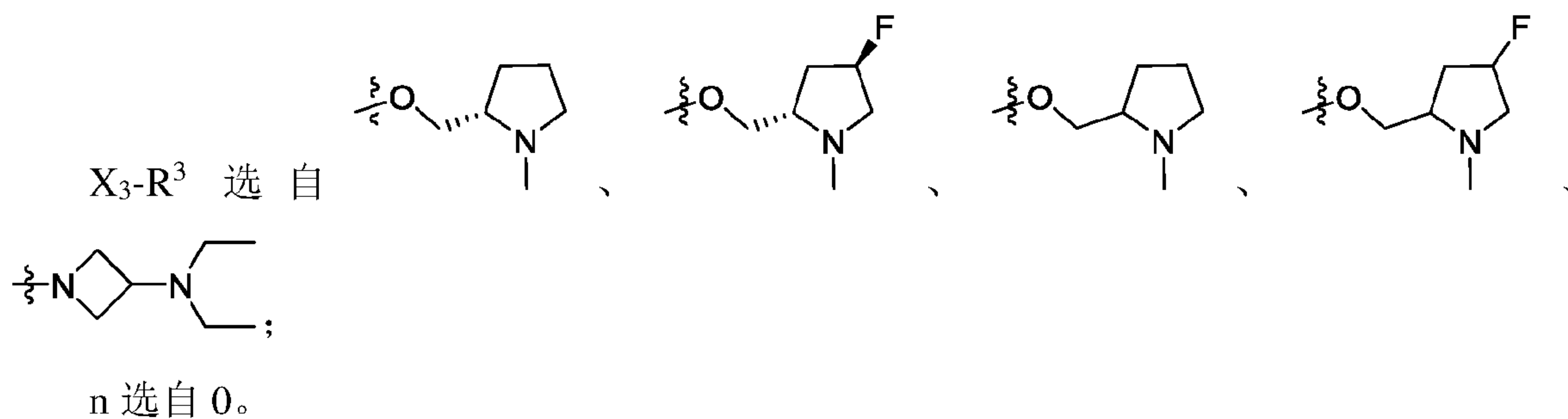
10 作为本发明的第十五种实施方案，上述通式(Ia-1)或(Ib-1)化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中



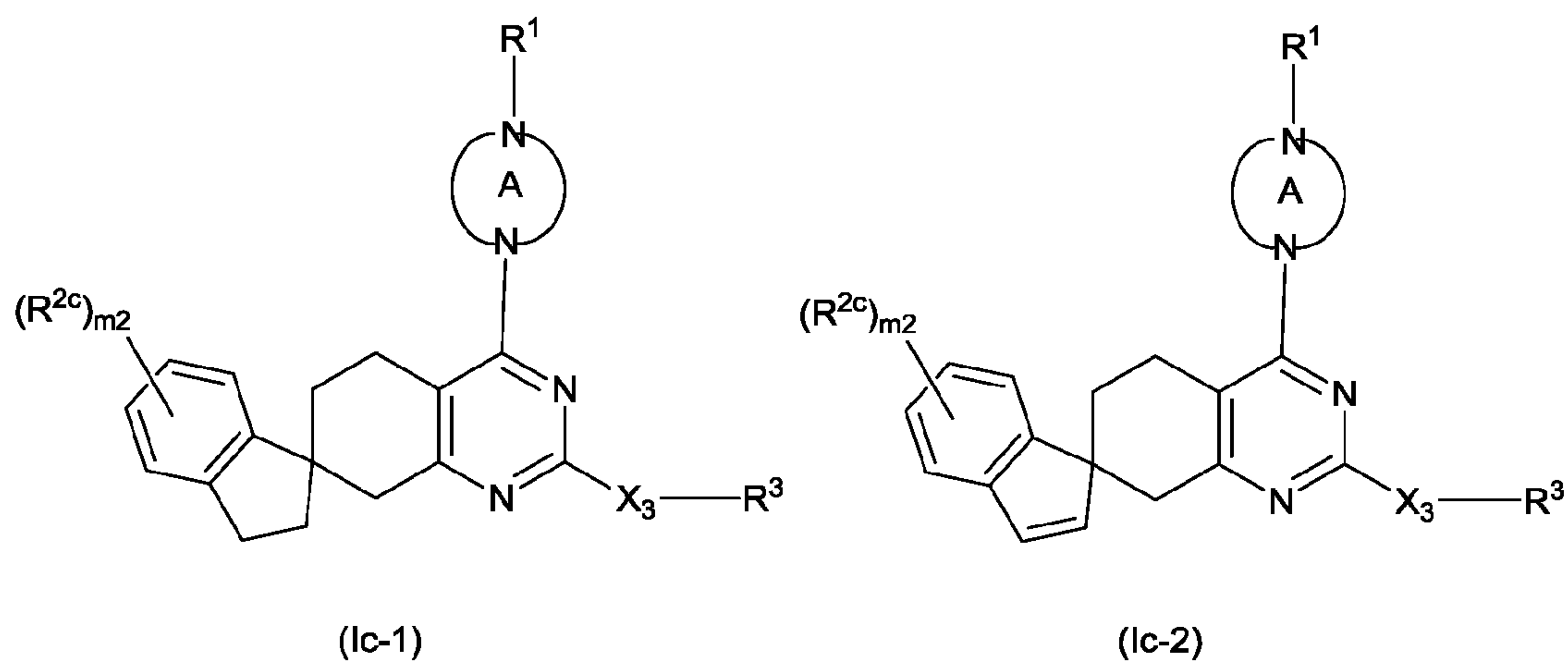
15  $R^{2a}$  选自 H 或者取代的或者未被取代的如下基团之一：甲基、乙基、异丙基、丙基、环丙基、环丁基、苯基、萘基、噻吩基、呋喃基、吡咯基或吡啶基，当被取代时，任选被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $NH_2$ 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基或苯基的取代基所取代；

20  $R^{2c}$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基，所述的甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基取代基所取代；



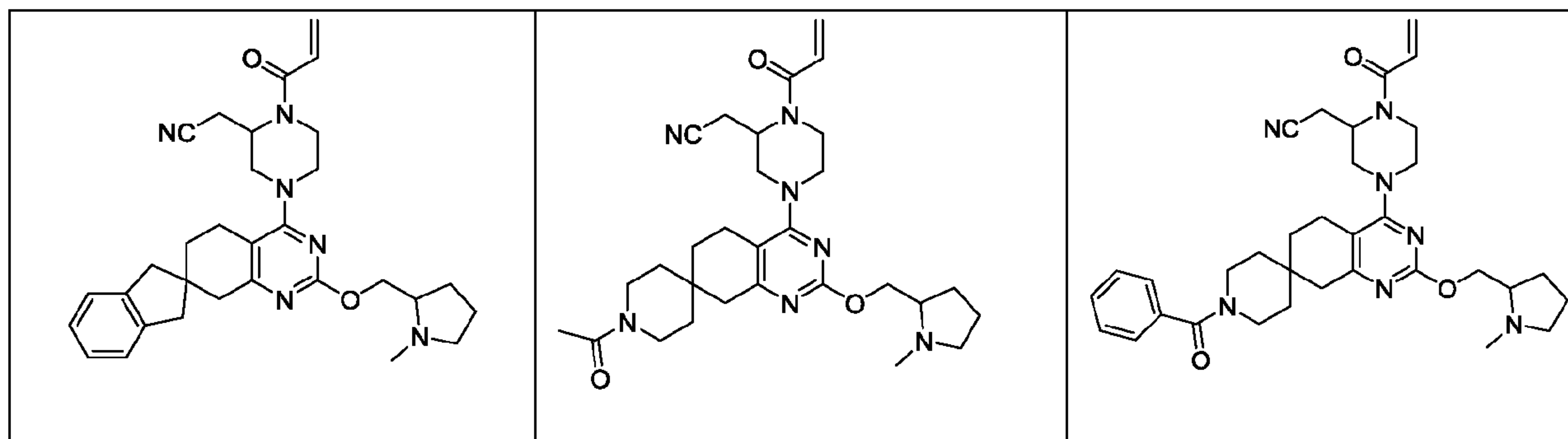


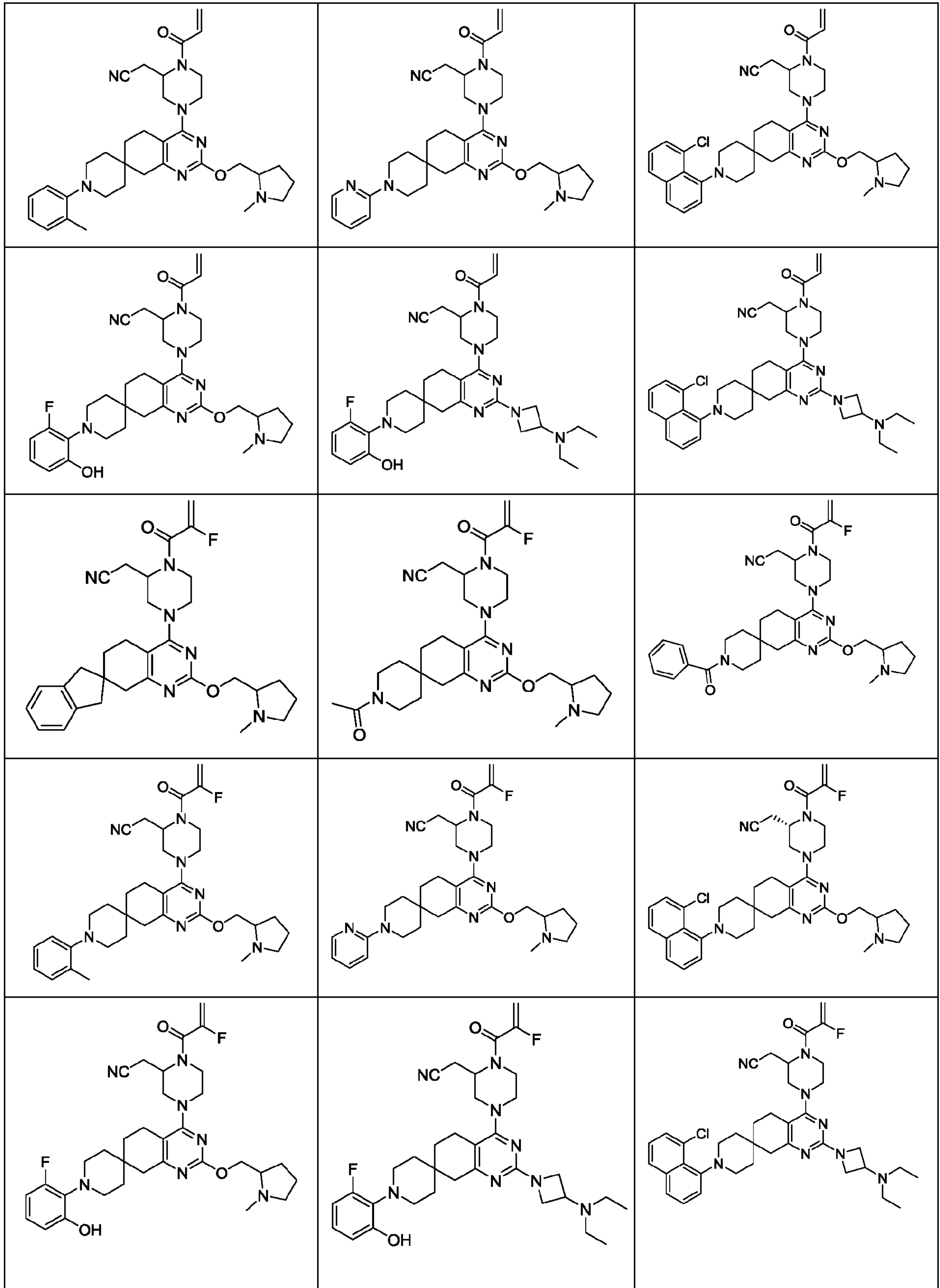
作为本发明的第十六种实施方案，下述通式(Ic-1)和(Ic-2)化合物或者其立体异构体、  
 5 氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中



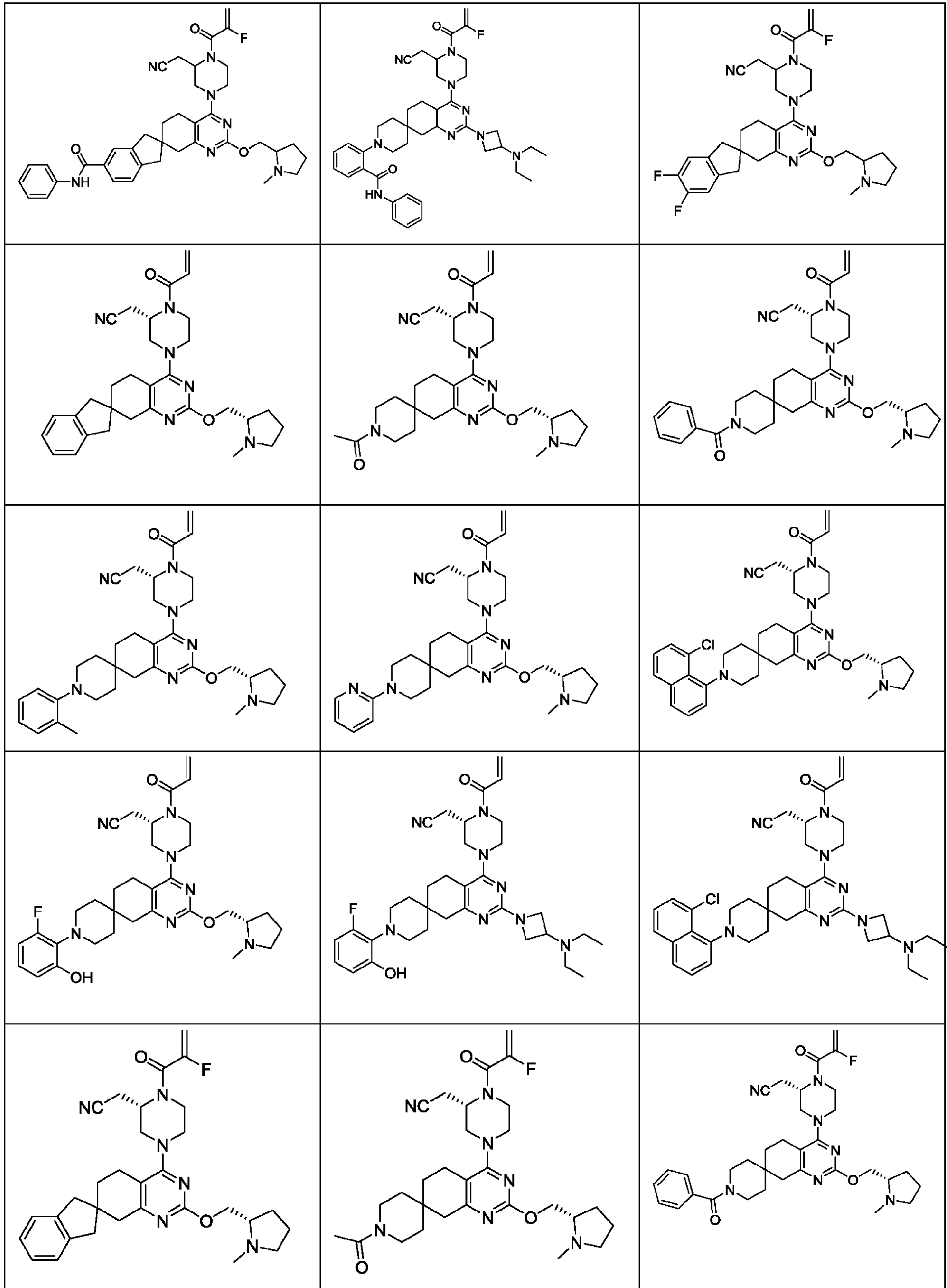
各个基团的定义与本发明第二、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四或十五种实施方案中任意一种相同。

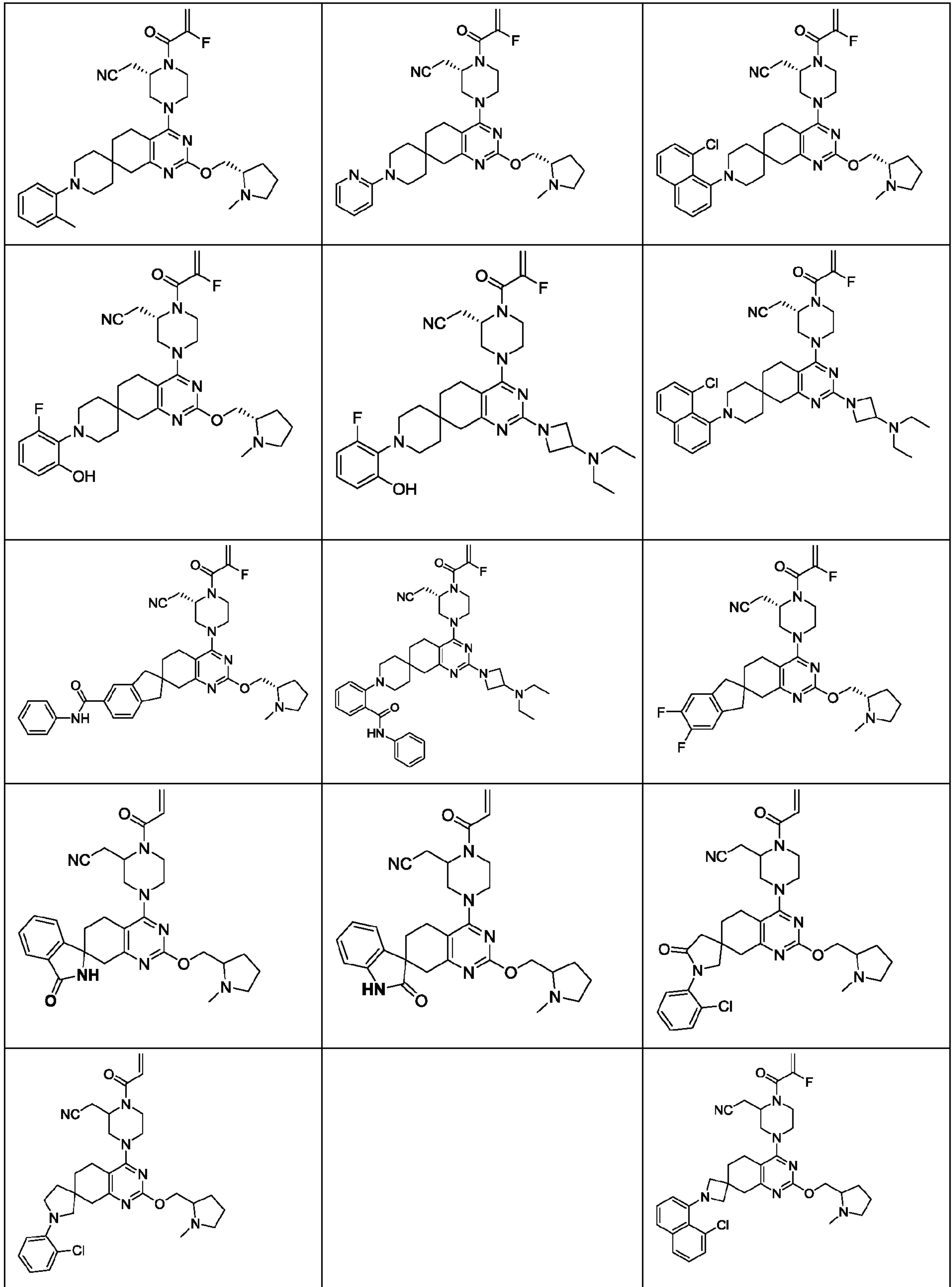
本发明的一些实施例涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、(Ib-1)、(Ic-1)或(Ic-2)所述的  
 10 化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中该化合物选自如下结构之一：

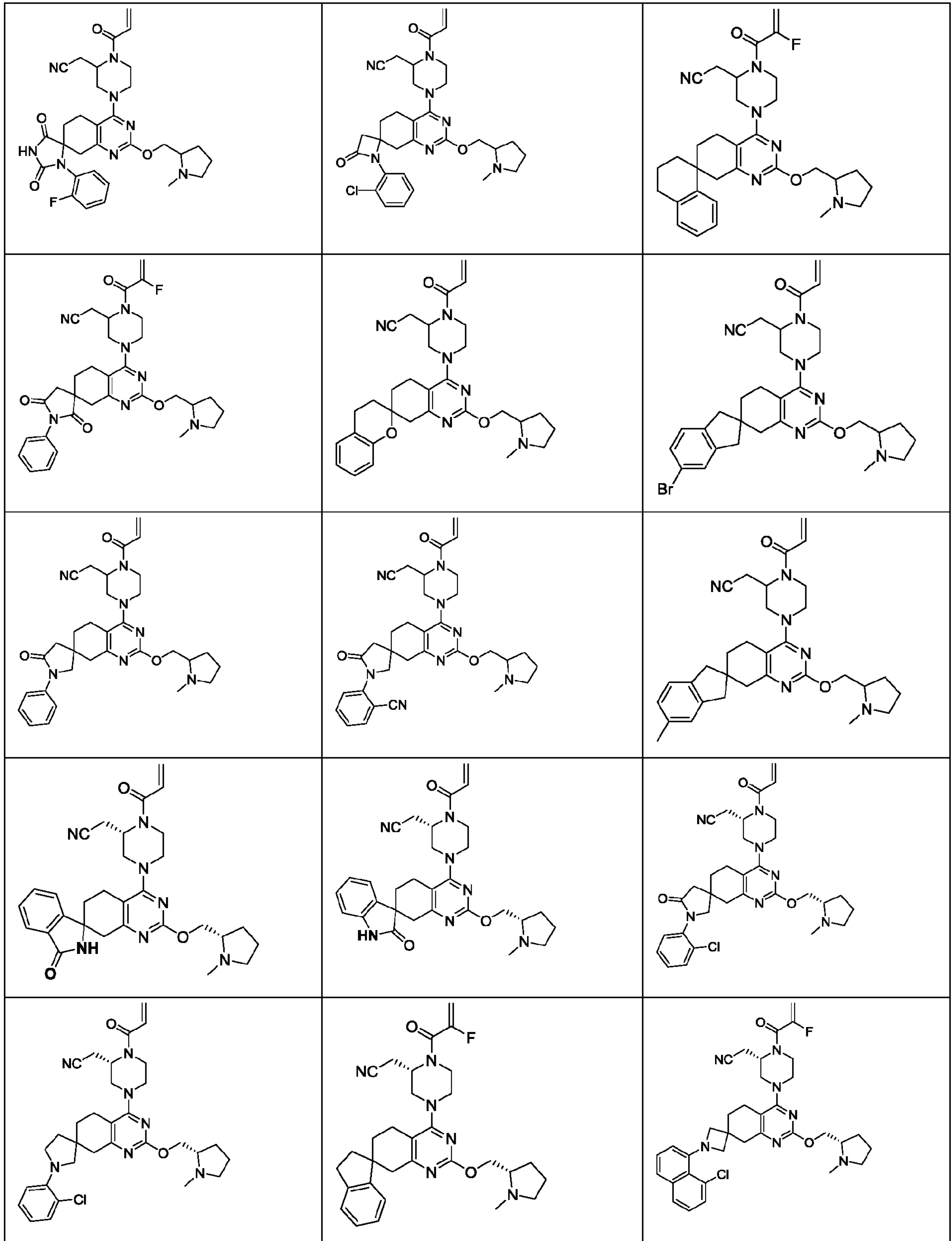


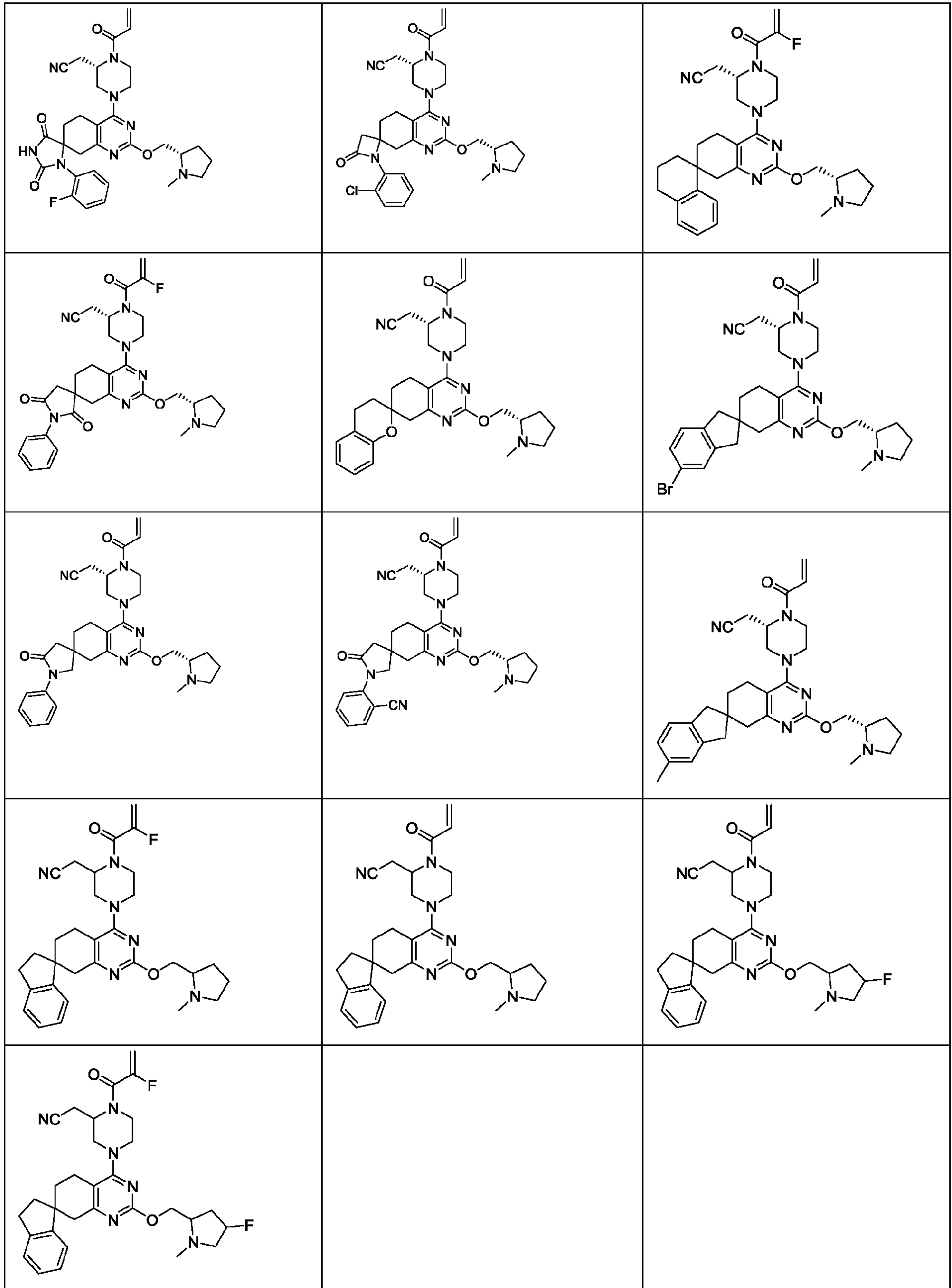


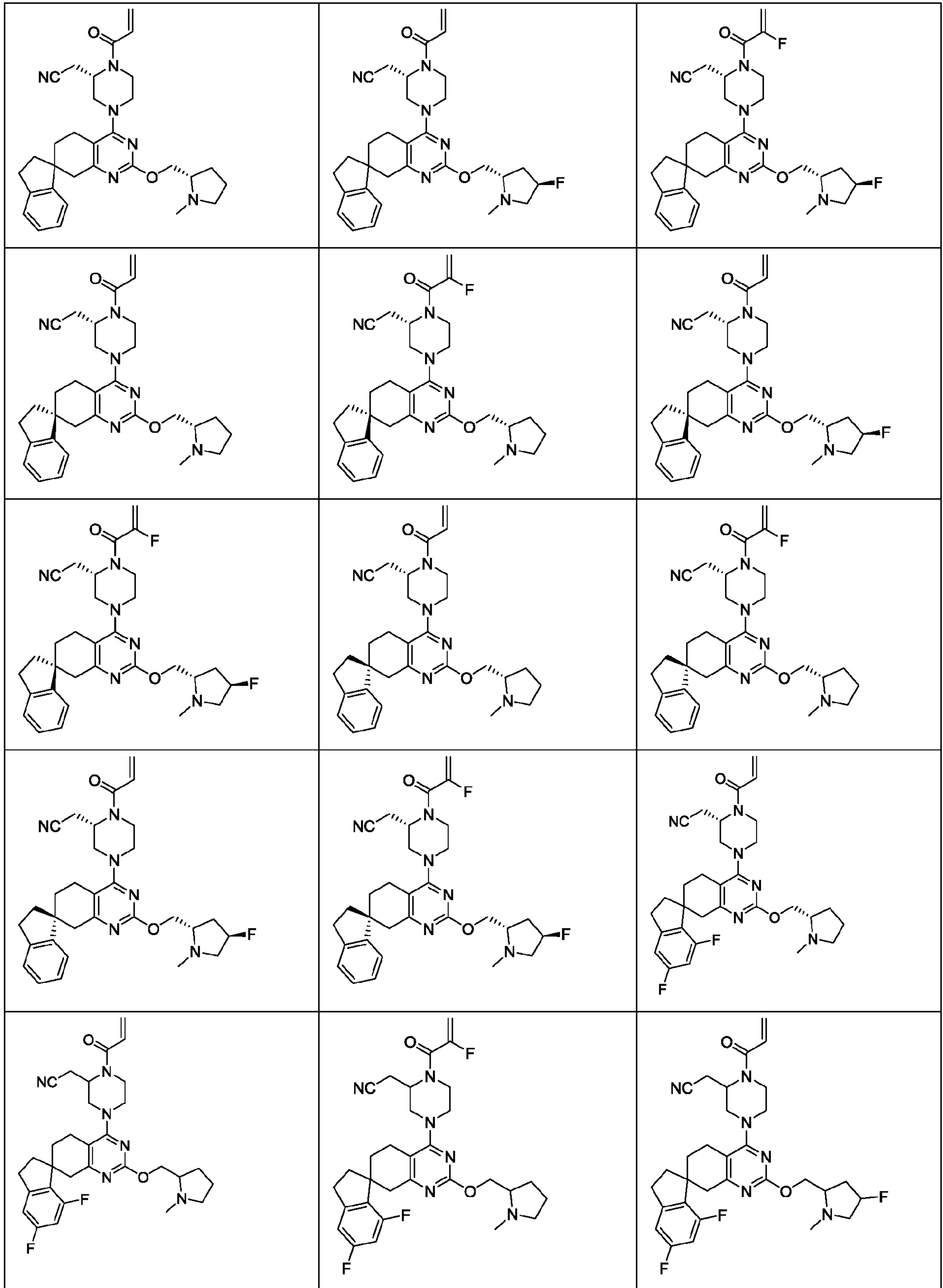


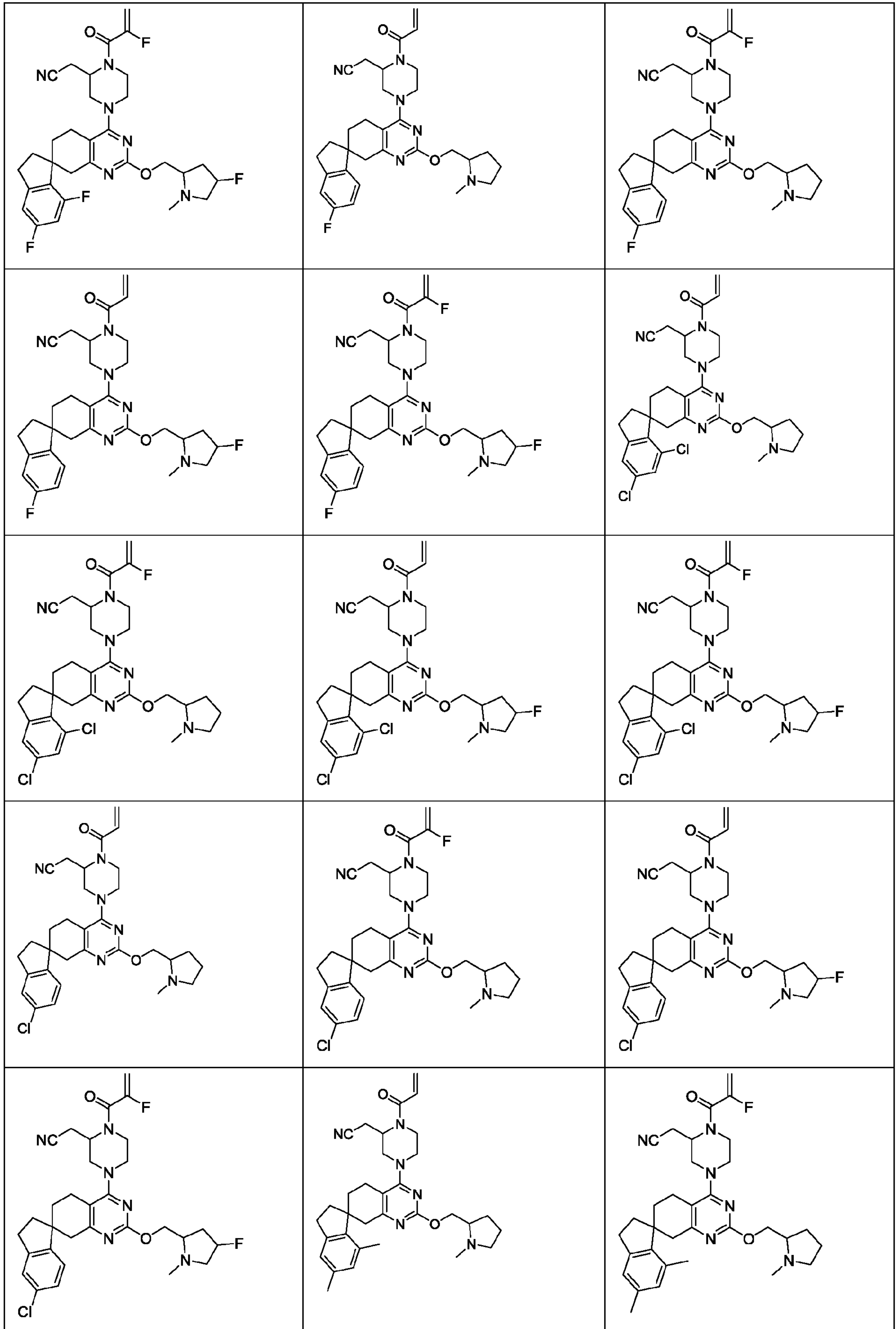


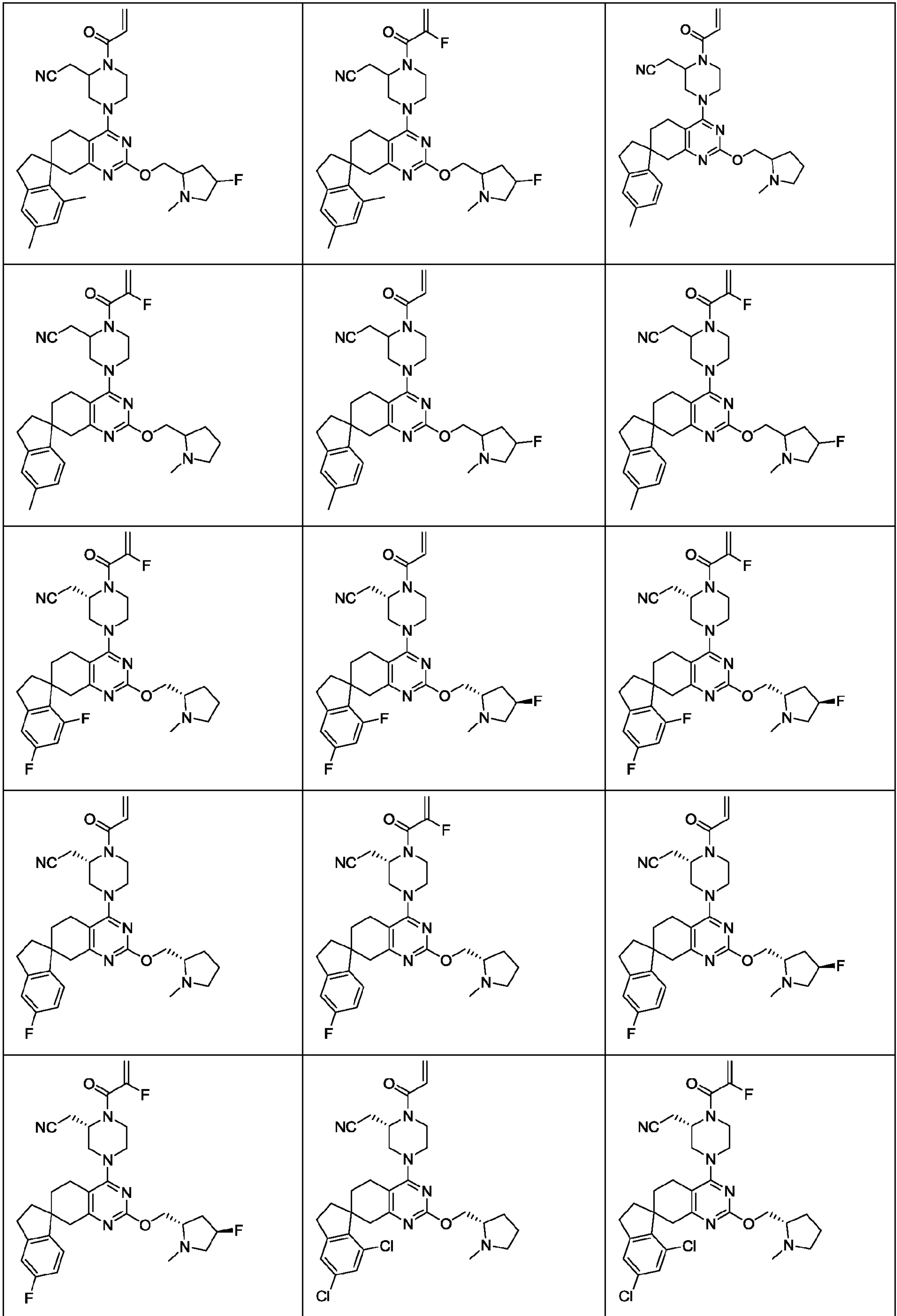


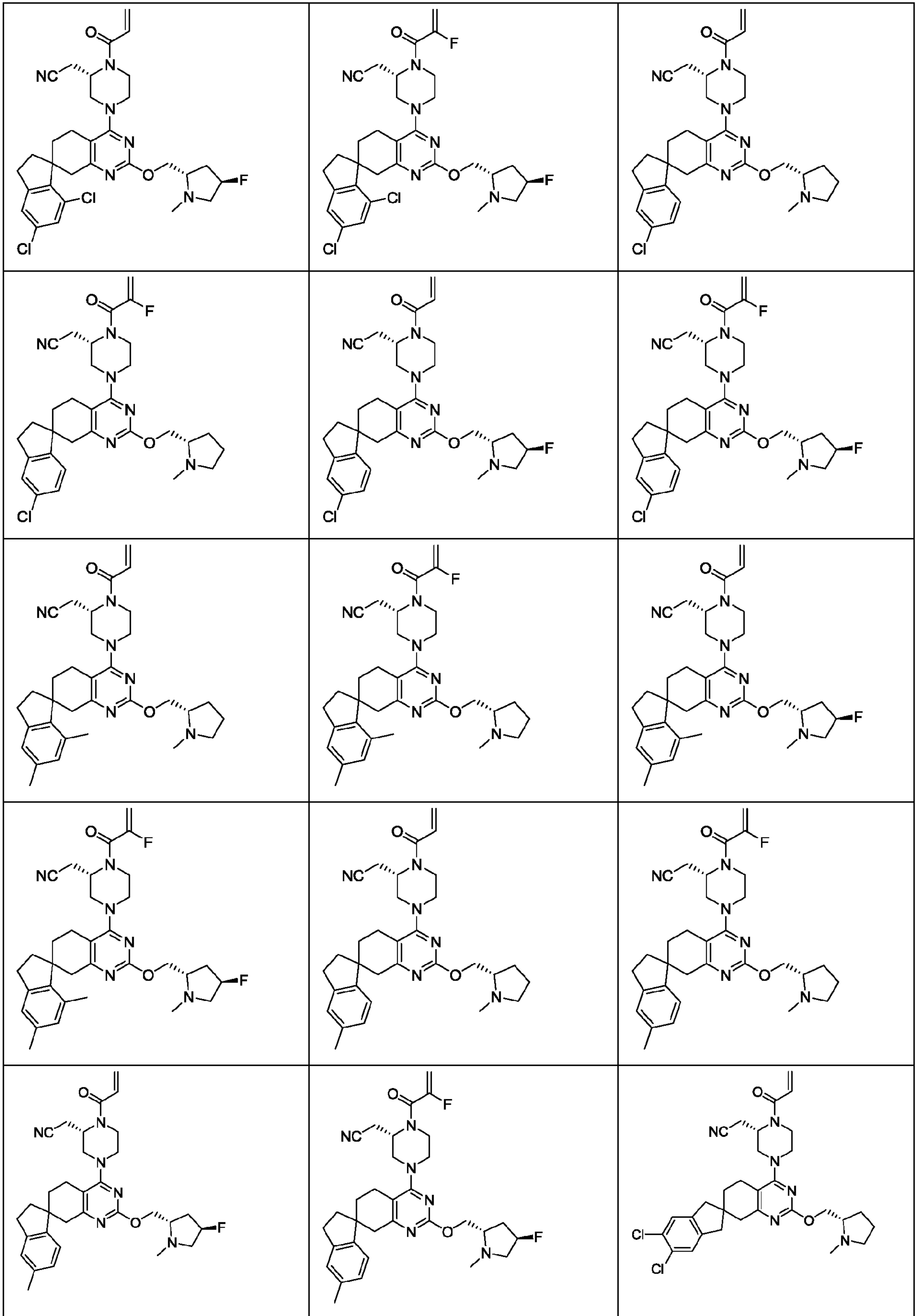




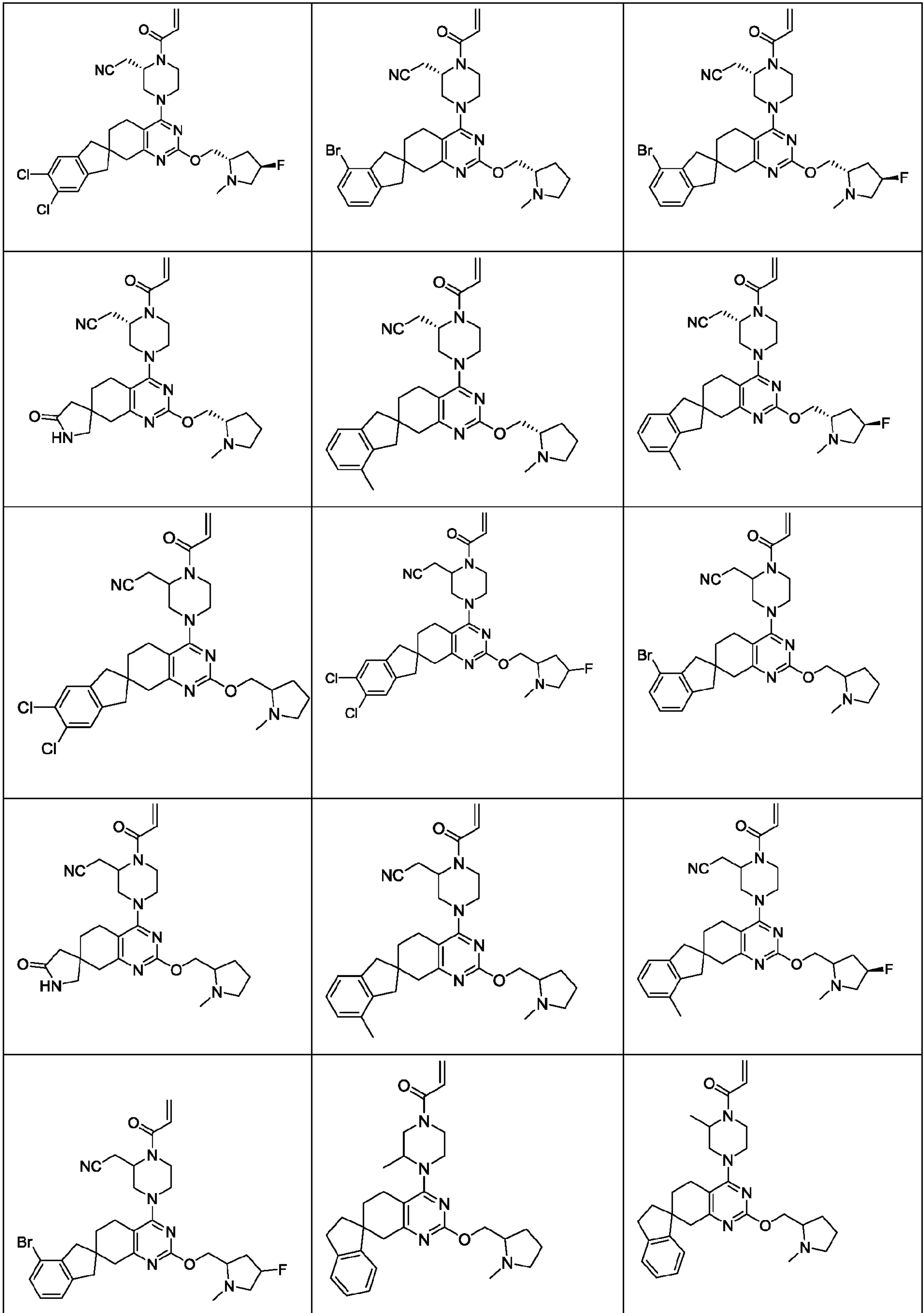


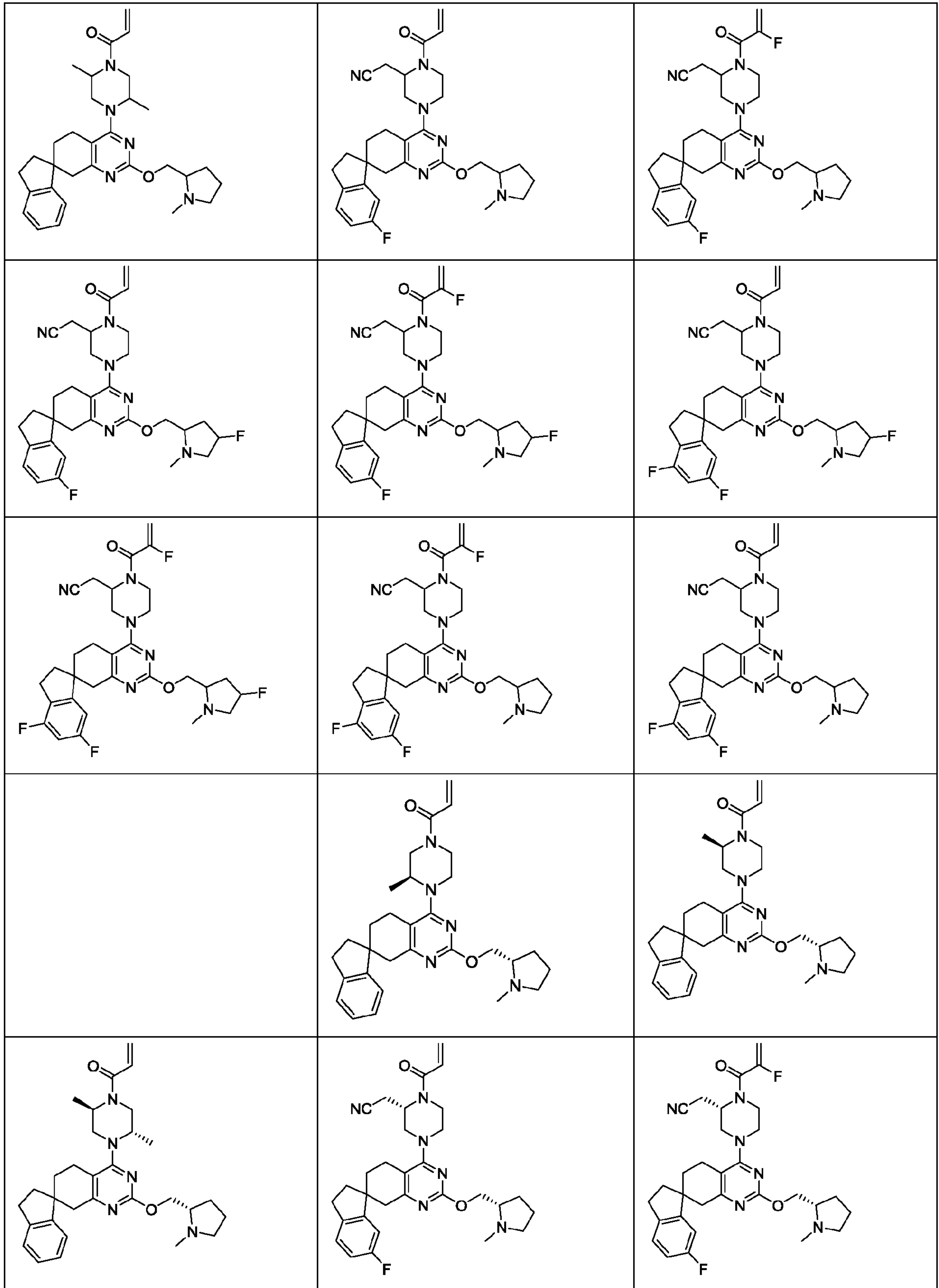


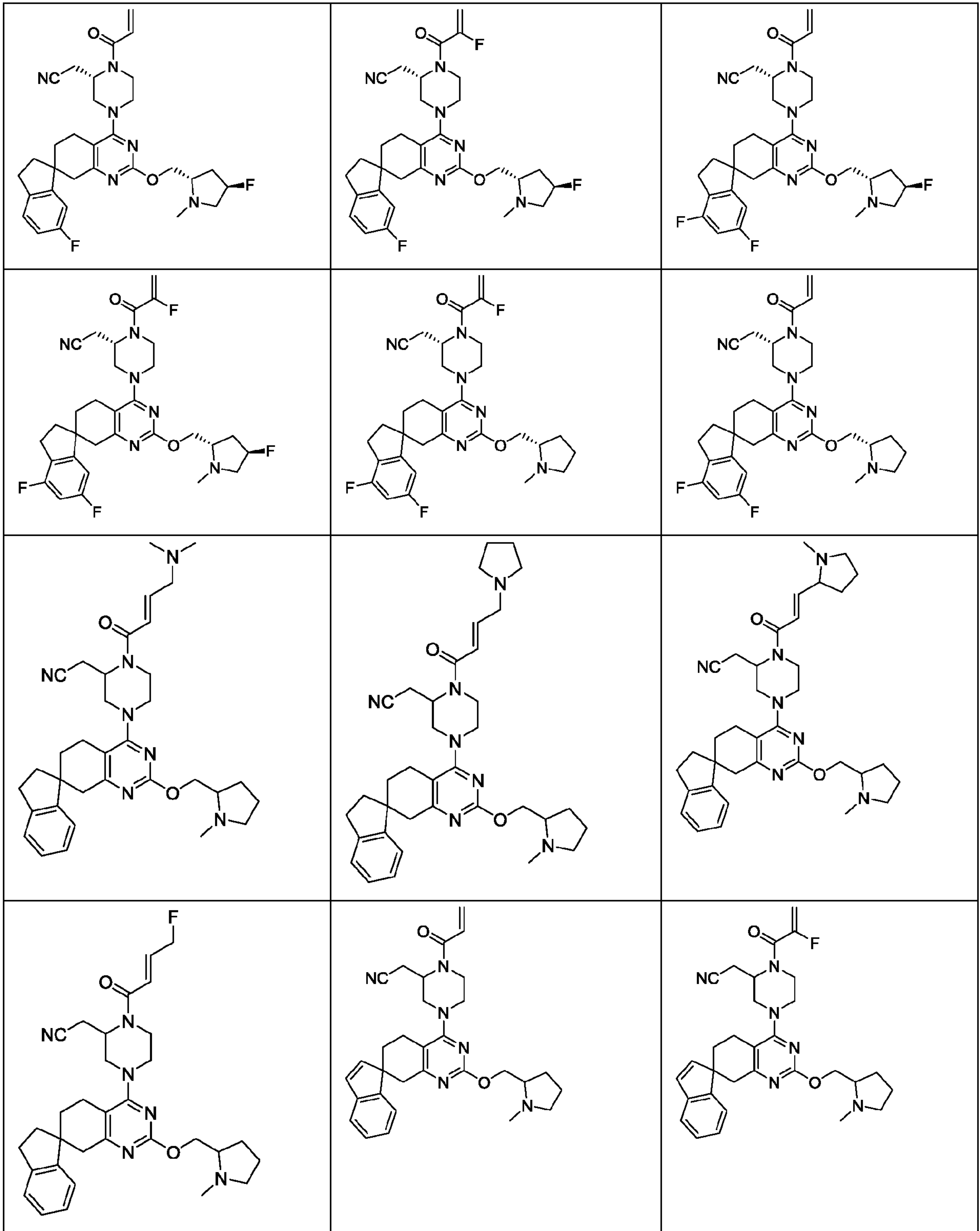


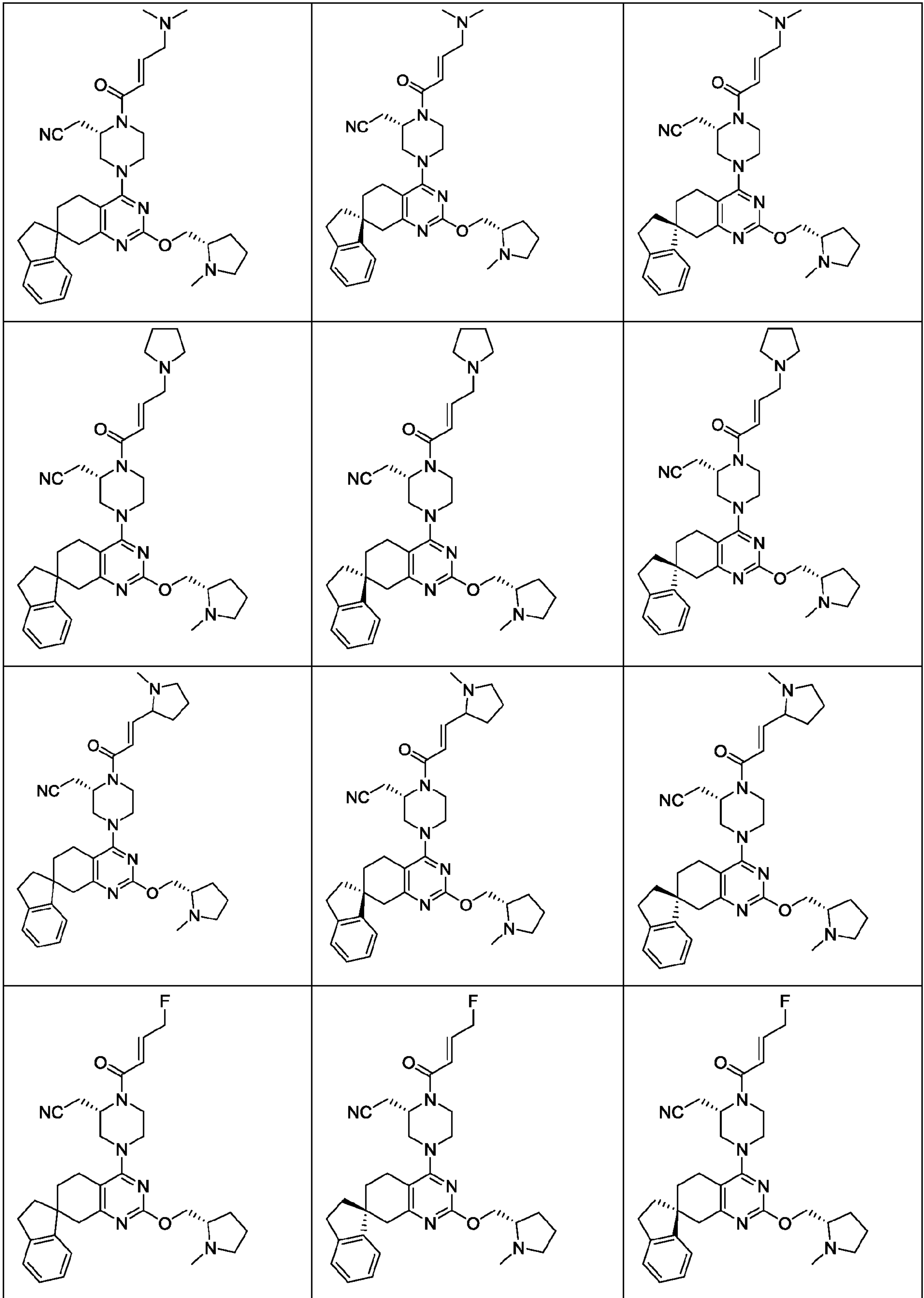


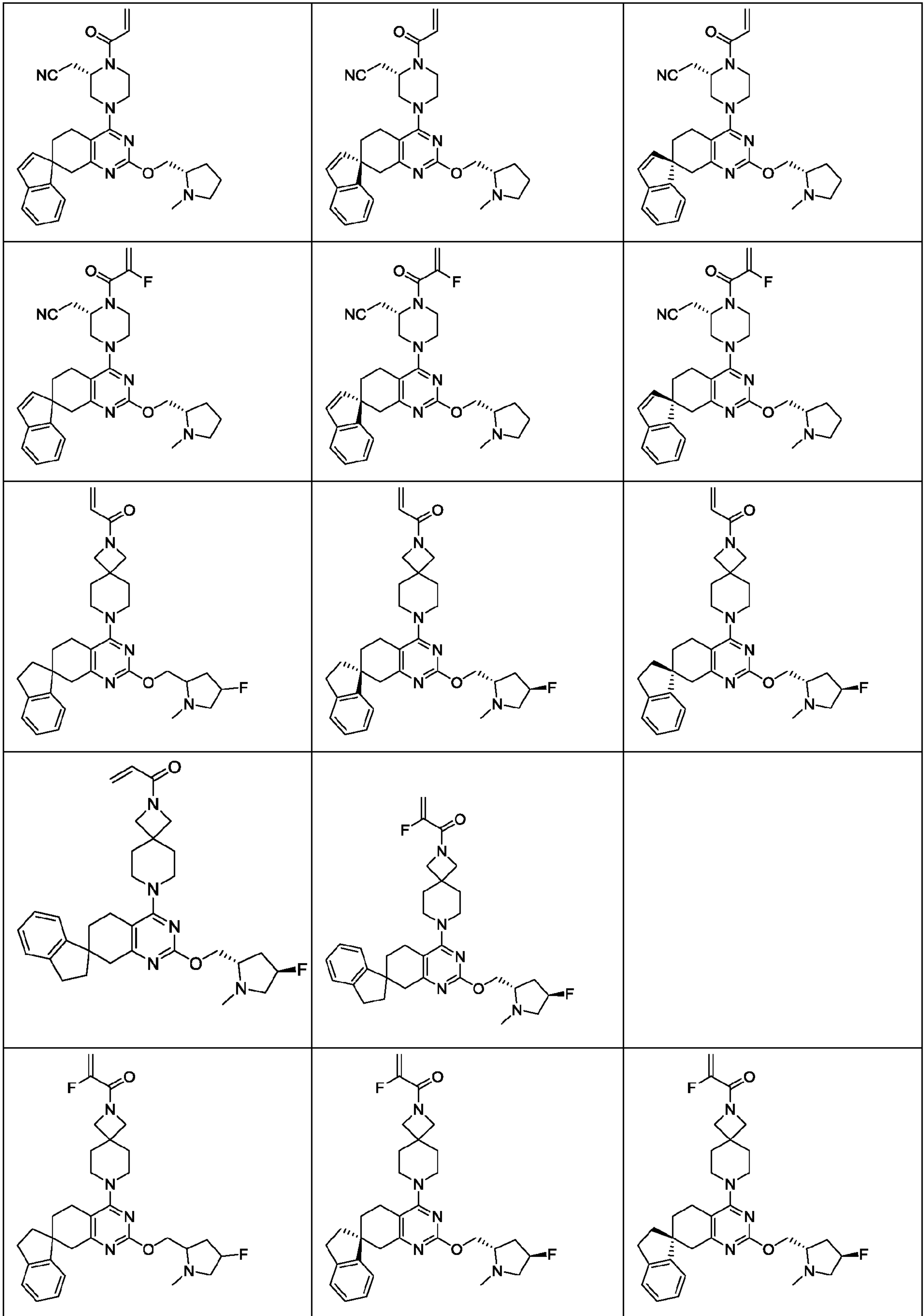












本发明的一些实施例涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、(Ib-1)、(Ic-1)或(Ic-2)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，

$R^1$  选自  $-C(=O)-C(R^{1a})=C(R^{1b})_2$ ;

5  $R^{1a}$  选自 H、F 或  $C_{1-4}$  烷基，所述的烷基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、OH、 $CF_3$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代；

$R^{1b}$  各自独立地选自 H 或  $C_{1-4}$  烷基，所述的烷基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代。

10

本发明的一些实施例涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、(Ib-1)、(Ic-1)或(Ic-2)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，

$R^1$  选自  $-C(=O)-C(R^{1a})=C(R^{1b})_2$ ;

15  $R^{1a}$  选自 H、F 或  $C_{1-4}$  烷基，所述的烷基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、OH、 $CF_3$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代；

$R^{1b}$  各自独立地选自 H、 $C_{1-4}$  烷基或  $-(CH_2)_p-3$  至 6 元杂环，所述的烷基或杂环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{3-6}$  碳环或 3 至 6 元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子。

20

本发明的一些实施例涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、(Ib-1)、(Ic-1)或(Ic-2)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐、(Ic-1)或(Ic-2)或共晶，

25

$R^1$  选自  $-C(=O)-C(R^{1a})=C(R^{1b})_2$ ;

$R^{1a}$  选自 H、F 或  $C_{1-4}$  烷基，所述的烷基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、OH、 $CF_3$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代；

$R^{1b}$  各自独立地选自 H、 $C_{1-4}$  烷基或  $-(CH_2)_p-4$  至 6 元含氮杂环，所述的烷基或含氮杂环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、

30

氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、-N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>碳环或3至6元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有1至4个（例如1、2、3或4个）选自O、S、N的杂原子。

5 本发明的一些实施例涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic-1)或(Ic-2)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，

R<sup>1</sup>选自-C(=O)-C(R<sup>1a</sup>)=C(R<sup>1b</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>1a</sup>选自H、F、甲基、乙基、丙基或异丙基，所述的甲基、乙基、丙基或异丙基任选进一步被0至4个（例如0、1、2、3或4个）选自H、F、Cl、Br、I、氰基、OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>烷氧基的取代基所取代；

10 R<sup>1b</sup>各自独立地选自H、甲基、乙基、丙基或异丙基，所述的甲基、乙基、丙基或异丙基任选进一步被0至4个（例如0、1、2、3或4个）选自H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、-N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>烷氧基的取代基所取代。

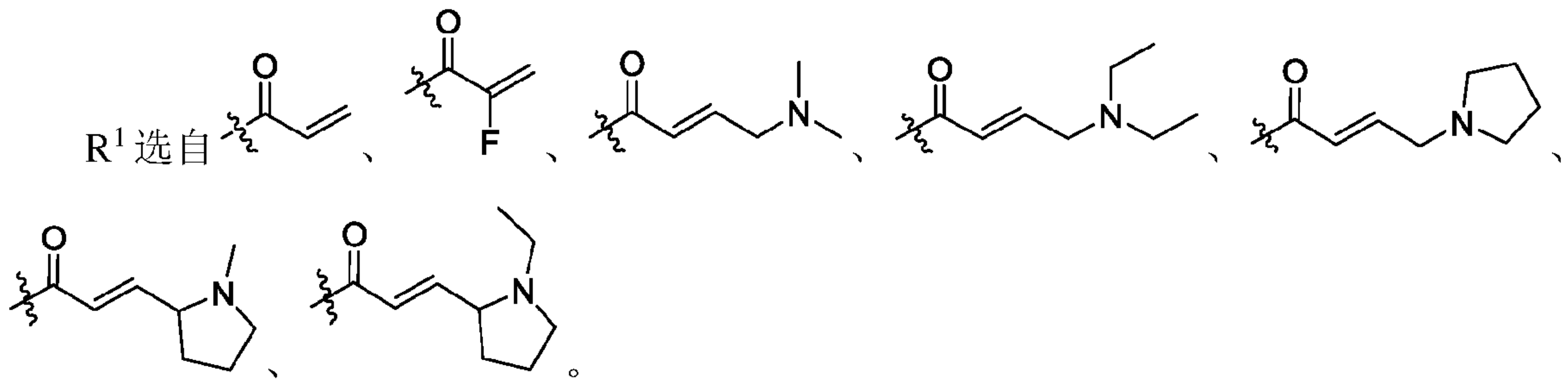
15 本发明的一些实施例涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic-1)或(Ic-2)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，

R<sup>1</sup>选自-C(=O)-C(R<sup>1a</sup>)=C(R<sup>1b</sup>)<sub>2</sub>;

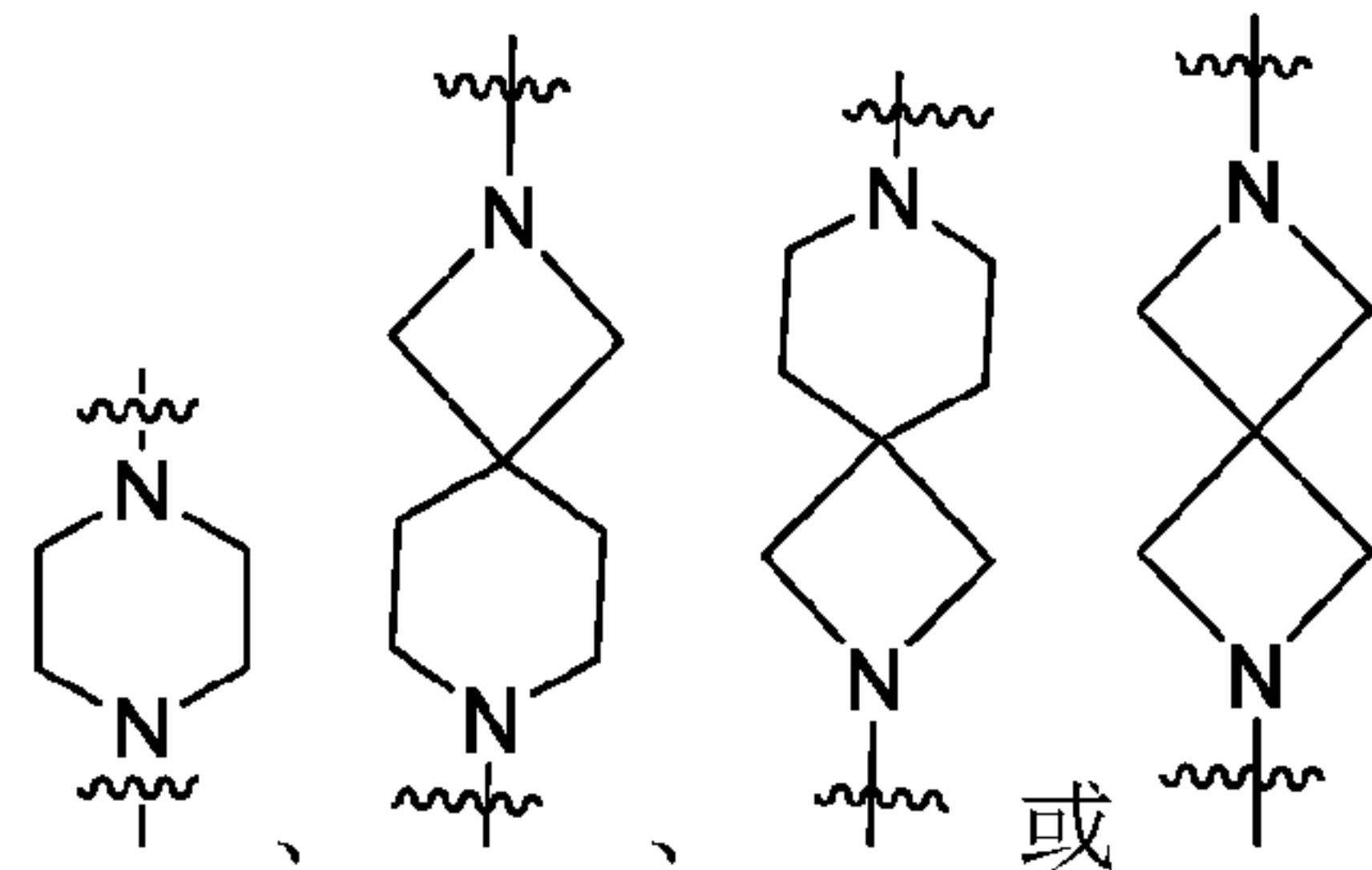
R<sup>1a</sup>选自H、F、甲基、乙基、丙基或异丙基，所述的甲基、乙基、丙基或异丙基任选进一步被0至4个（例如0、1、2、3或4个）选自H、F、Cl、Br、I、氰基、OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>烷氧基的取代基所取代；

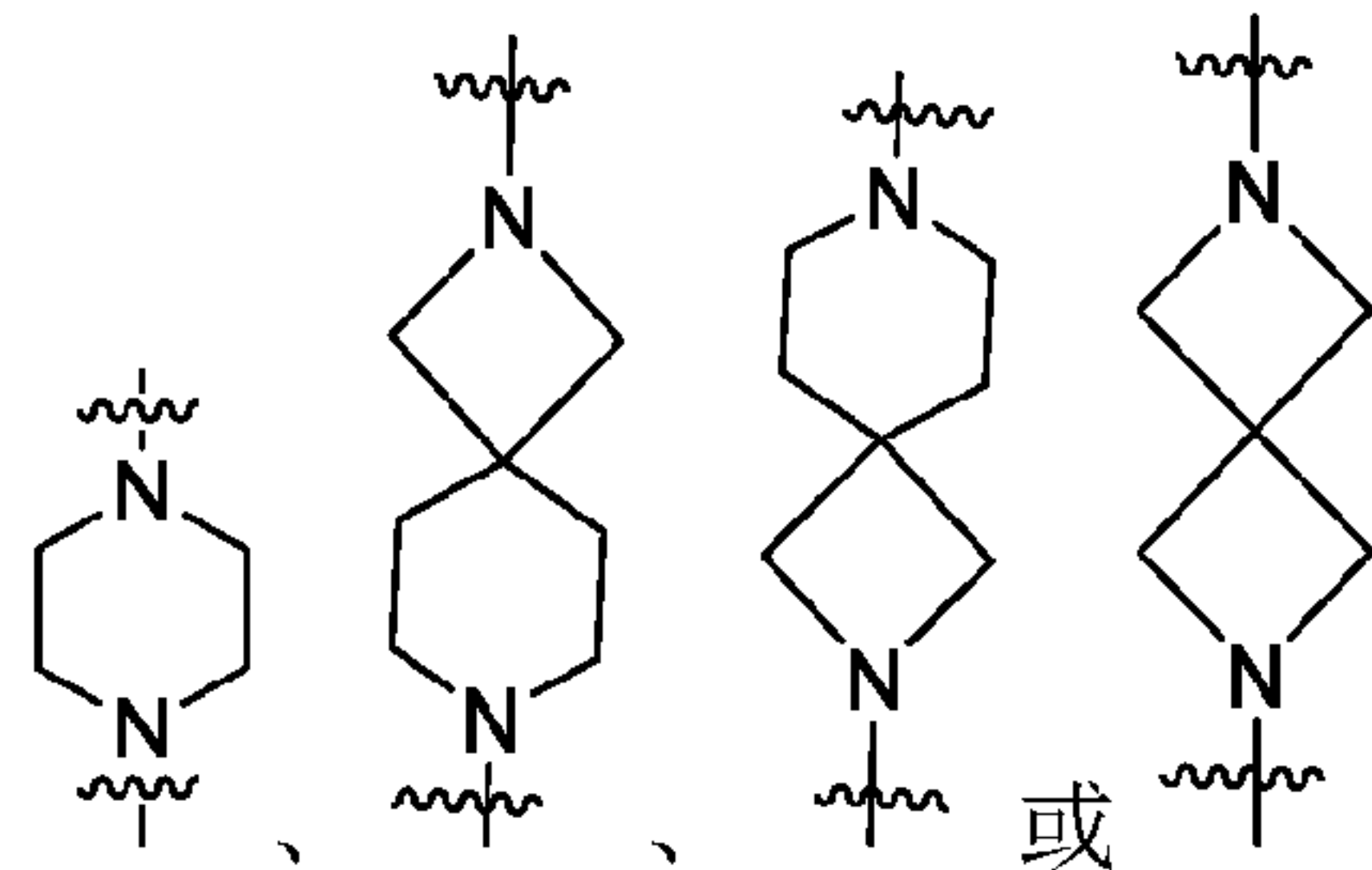
20 R<sup>1b</sup>各自独立地选自H、甲基、乙基、丙基、异丙基、-CH<sub>2</sub>-4元含氮杂环、-CH<sub>2</sub>-5元含氮杂环、-CH<sub>2</sub>-6元含氮杂环、4元含氮杂环、5元含氮杂环或6元含氮杂环，所述的甲基、乙基、丙基、异丙基或含氮杂环任选进一步被0至4个（例如0、1、2、3或4个）选自H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、-N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>烷氧基的取代基所取代。

25 本发明的一些实施例涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、(Ib-1)、(Ic-1)或(Ic-2)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，

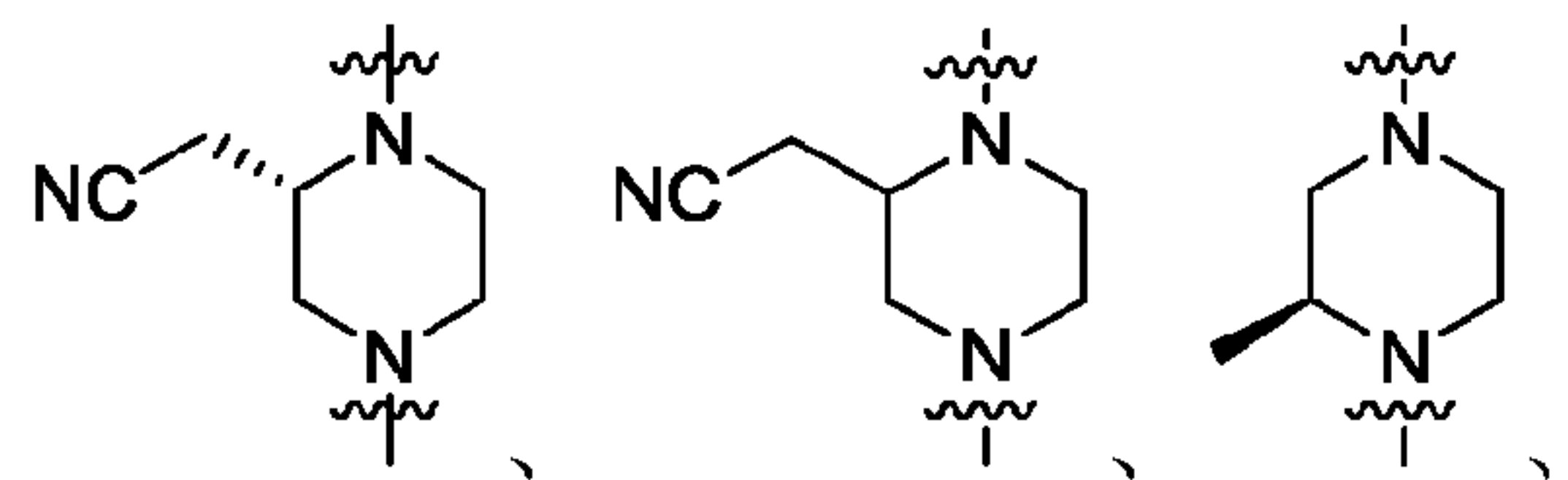


5 本发明的一些实施例涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、(Ib-1)、(Ic-1)或(Ic-2)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，

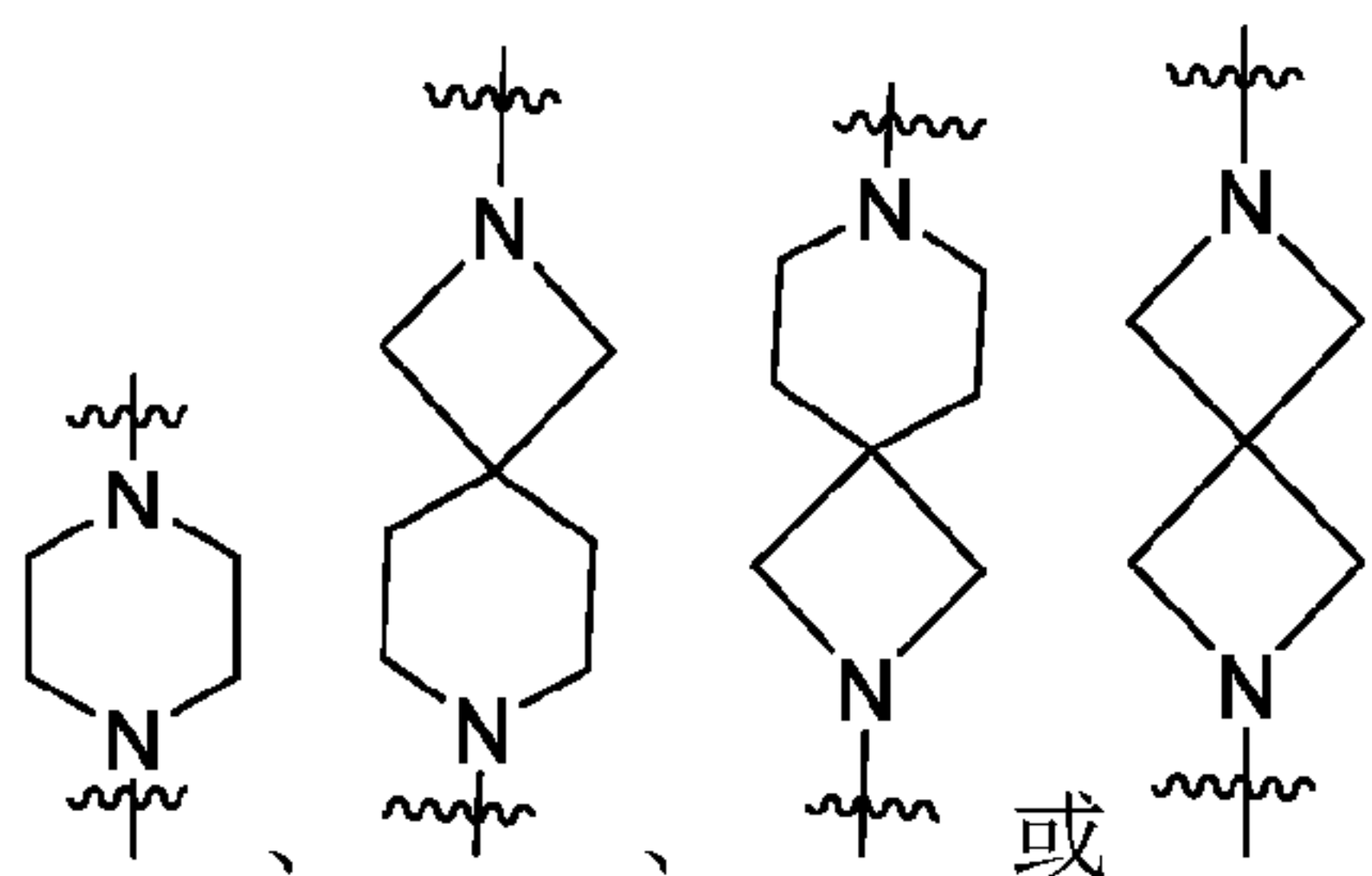


环 A 选自取代的或者未取代的如下基团之一：，当被取代时，任选被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、氰基、OH、CF<sub>3</sub>、甲基、乙基、丙基、异丙基或 CH<sub>2</sub>CN 的取代基所取代。

10 本发明的一些实施例涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、(Ib-1)、(Ic-1)或(Ic-2)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，



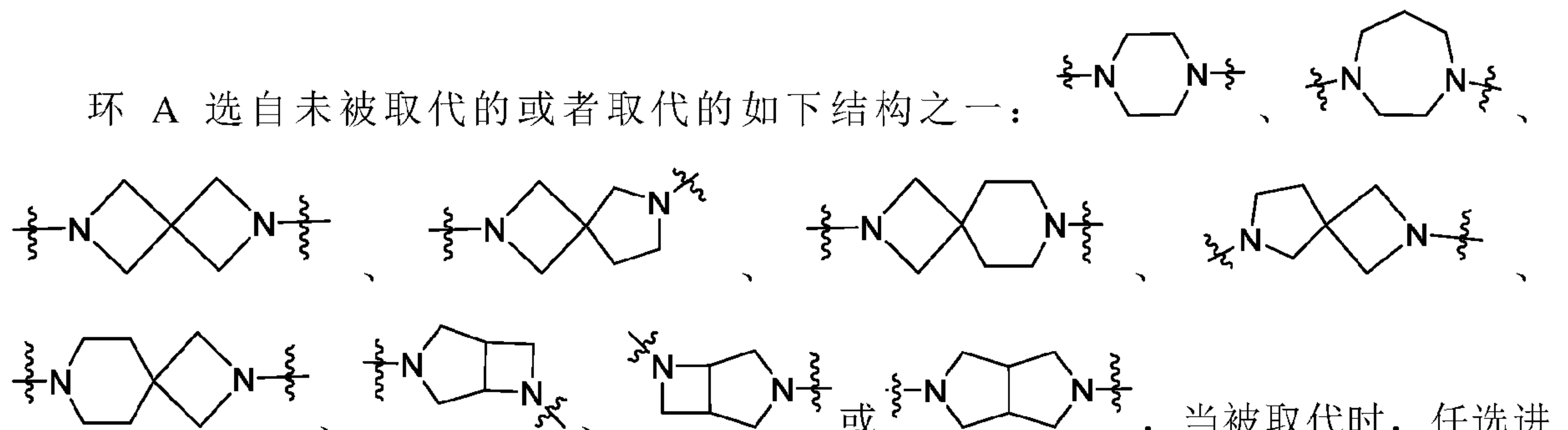
环 A 选自取代的或者未取代的如下基团之一：



15 当被取代时，任选被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、氰基、OH、CF<sub>3</sub>、甲基、乙基、丙基、异丙基或 CH<sub>2</sub>CN 的取代基所取代。

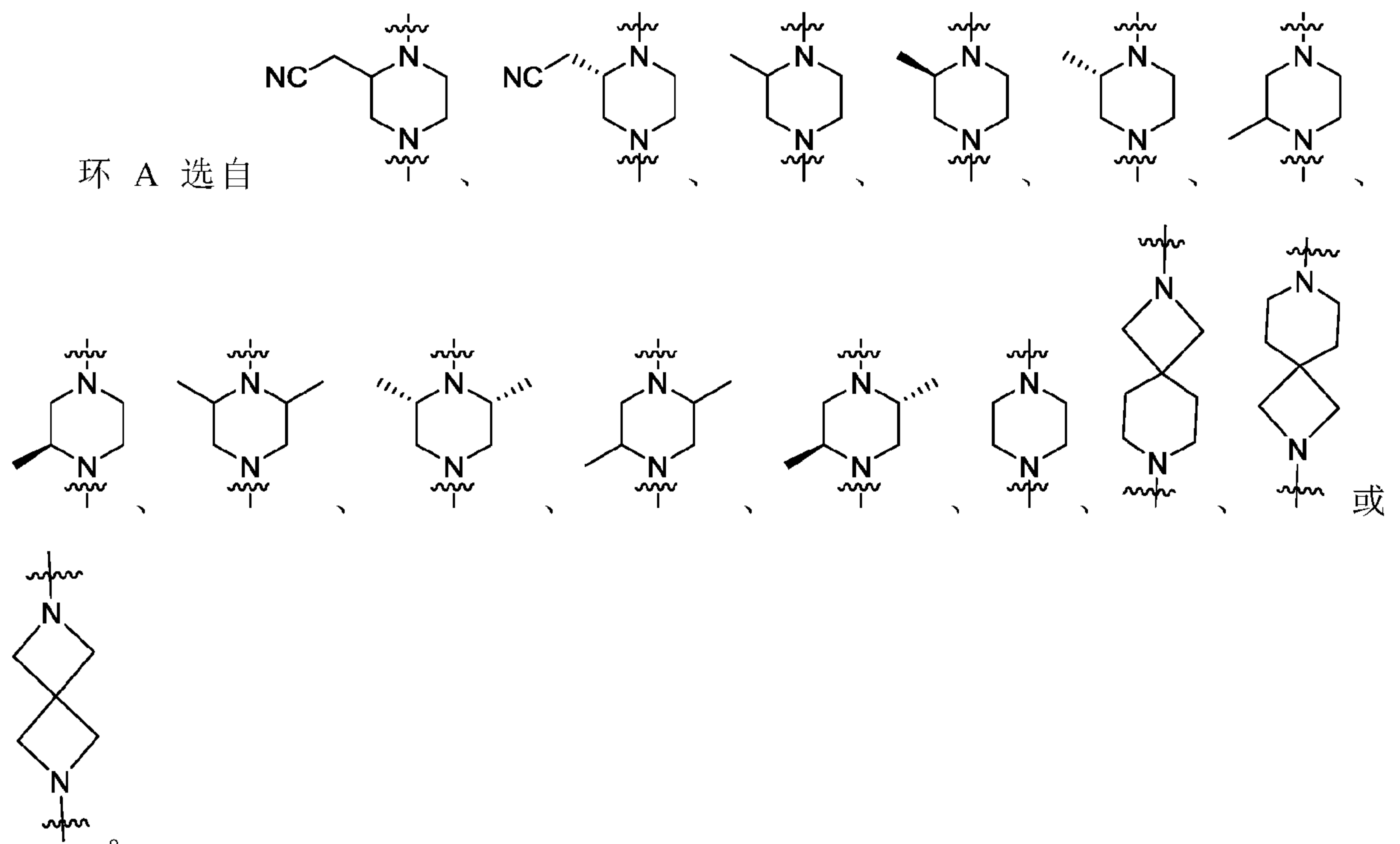
本发明的一些实施例涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、(Ib-1)、(Ic-1)或(Ic-2)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，



环 A 选自未被取代的或者取代的如下结构之一：  
  
 当被取代时，任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）R<sup>a</sup> 取取代；

5 R<sup>a</sup> 各自独立地选自 H、oxo、F、Cl、Br、I、氰基、C<sub>1-4</sub> 烷基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基，所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代。

10 本发明的一些实施例涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、(Ib-1)、(Ic-1)或(Ic-2)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，

环 A 选自  


15 本发明的一些实施例涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、(Ib-1)、(Ic-1)或(Ic-2)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，

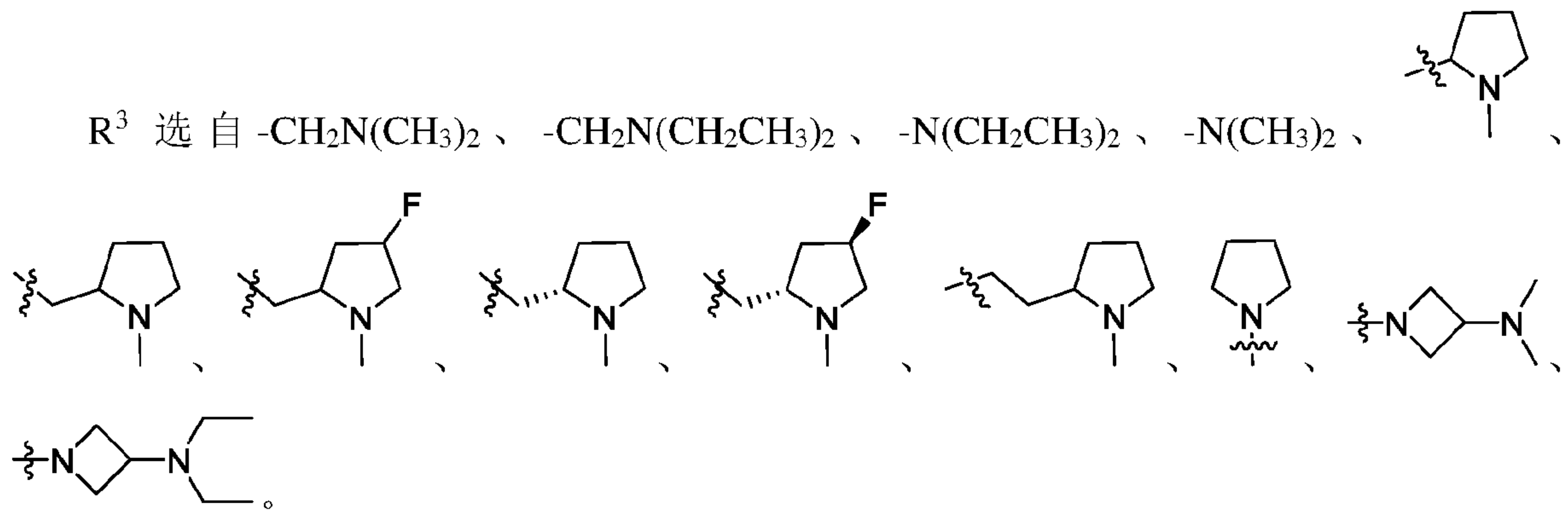
$R^3$  选自取代的或者未取代的如下基团之一：H、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_q$ -环丙烷、 $-(CH_2)_q$ -环丁烷、 $-(CH_2)_q$ -环戊烷、 $-(CH_2)_q$ -环己烷、 $-(CH_2)_q$ -氮杂环丁烷、 $-(CH_2)_q$ -氧杂环丁烷、 $-(CH_2)_q$ -四氢噻吩、 $-(CH_2)_q$ -四氢呋喃、 $-(CH_2)_q$ -四氢吡咯、 $-(CH_2)_q$ -苯基、 $-(CH_2)_q$ -萘基、 $-(CH_2)_q$ -吡啶、 $-(CH_2)_q$ -咪唑、 $-(CH_2)_q$ -吡嗪、 $-(CH_2)_q$ -噻吩、 $-(CH_2)_q$ -呋喃、 $-(CH_2)_q$ -吡咯、 $-(CH_2)_q$ -咪唑、 $-(CH_2)_q$ -咪唑、 $-(CH_2)_q$ -吡唑、 $-(CH_2)_q$ -三氮唑、 $-(CH_2)_q$ -四氮唑、 $-(CH_2)_q$ -哌啶、 $-(CH_2)_q$ -吗啉、 $-(CH_2)_q$ -四氢吡喃、 $-(CH_2)_q$ -吡咯双烷、 $-(CH_2)_q$ -1,3-氧氮杂环庚烷、 $-(CH_2)_q$ -2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷、 $-(CH_2)_q$ -哌嗪或 $-(CH_2)_q$ - $N(R^{3a})-C(=O)R^{3b}$ ，当被取代时，任选被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $COOH$ 、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $-C_{1-4}$  亚烷基-OH、 $-(CH_2)_q$ - $C_{3-6}$  碳环、 $-(CH_2)_q$ -3 至 6 元杂环、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C(=O)$ -3 至 12 元杂环或 3 至 12 元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

$R^{3a}$  选自 H、甲基、乙基、丙基或异丙基，所述的甲基、乙基、丙基或异丙基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、OH、 $CF_3$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基取代基所取代；

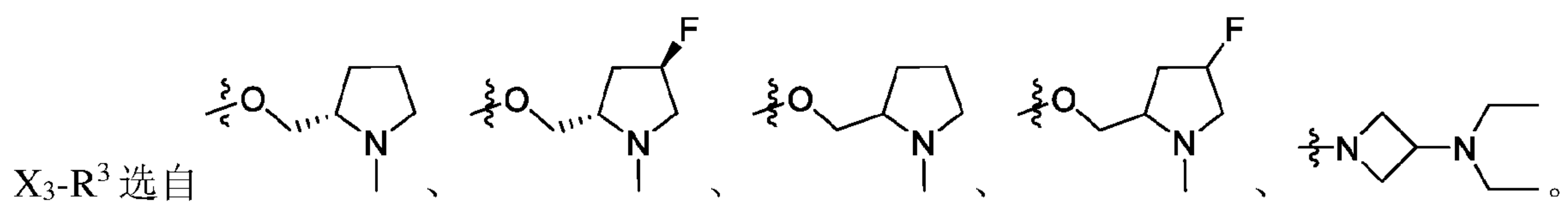
$R^{3b}$  选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、氮杂环丁烷或氧杂环丁烷，所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、氮杂环丁烷或氧杂环丁烷任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、OH、 $CF_3$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基取代基所取代。

本发明的一些实施例涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、(Ib-1)、(Ic-1)或(Ic-2)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐， $R^3$  选自取代的或者未取代的如下基团之一：H、甲基、乙基、 $-(CH_2)_q$ -四氢吡咯、 $-(CH_2)_q$ -氮杂环丁烷、 $-N(CH_3)_2$  或  $-N(CH_2CH_3)_2$ ，当被取代时，任选被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $COOH$ 、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $-C_{1-4}$  亚烷基-OH、 $-(CH_2)_q$ - $C_{3-6}$  碳环、 $-(CH_2)_q$ -3 至 6 元杂环、 $C_{3-6}$  环烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基，所述的杂环含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子。

本发明的一些实施例涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、(Ib-1)、(Ic-1)或(Ic-2)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，



本发明的一些实施例涉及通式 (Ia)、(Ib)、(Ia-1)、(Ib-1)、(Ic-1)或(Ic-2)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，



本发明的一些实施例涉及通式 (Ia)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，环 B 选自氮杂环丁烷、氮杂环戊烷或哌啶。

10 本发明的一些实施例涉及通式 (Ia)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，

环 B 选自咪唑烷。

本发明的一些实施例涉及通式 (Ia) 或(Ia-1)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，

15  $R^{2a}$  选自 H、COOH、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{2A}\text{R}^{2B}$ 、 $-\text{NR}^{2A}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{2C}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$  烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-$  3 至 8 元杂环烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-$  苯基、 $-\text{C}(=\text{O})-$  5 至 6 元杂芳基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、3 至 8 元杂环烷基、 $\text{C}_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $\text{CF}_3$ 、COOH、 $\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、  
 20  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{2A}\text{R}^{2B}$ 、 $-\text{NR}^{2A}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{2C}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、羟基取代的  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、3 至 6 元杂环烷基、 $\text{C}_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子；

$R^{2A}$ 、 $R^{2B}$  或  $R^{2C}$  各自独立地选自 H、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、3 至 8 元杂环烷基、 $\text{C}_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步  
 25 被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $\text{CF}_3$ 、

COOH、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub> 烷基)、-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、羟基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3 至 6 元杂环烷基的取代基所取代，所述的杂环烷基含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子。

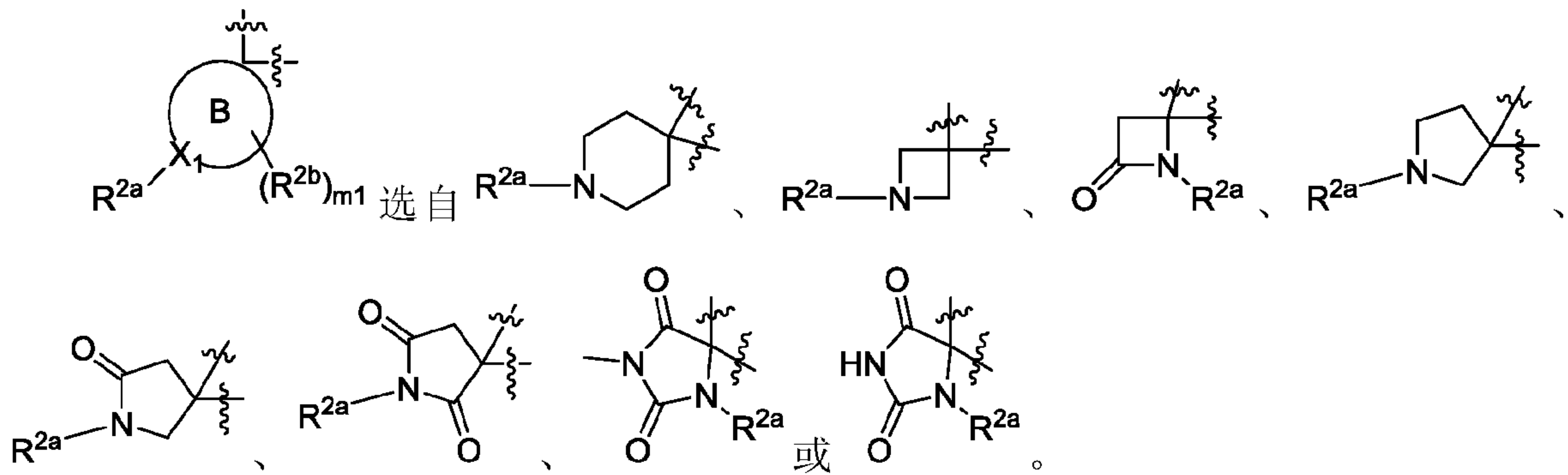
5 本发明的一些实施例涉及通式 (Ia) 或(Ia-1)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，

R<sup>2a</sup> 选自取代的或者未被取代的如下基团之一：H、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)H、-C(=O)NH-CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)-CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)-CH<sub>3</sub>、-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)NH-苯基、-NHC(=O)-苯基、-C(=O)-苯基、-C(=O)-吡啶、-C(=O)-噁吩、-C(=O)-呋喃、-C(=O)-吡咯、甲基、乙基、异丙基、丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、萘基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并吡唑基或吡啶基，当被取代时，  
10 任选被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)H、-C(=O)NH-CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)-CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)NH-苯基、-NHC(=O)-苯基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基或 C<sub>2-4</sub> 炔基的取代基所取代。  
15

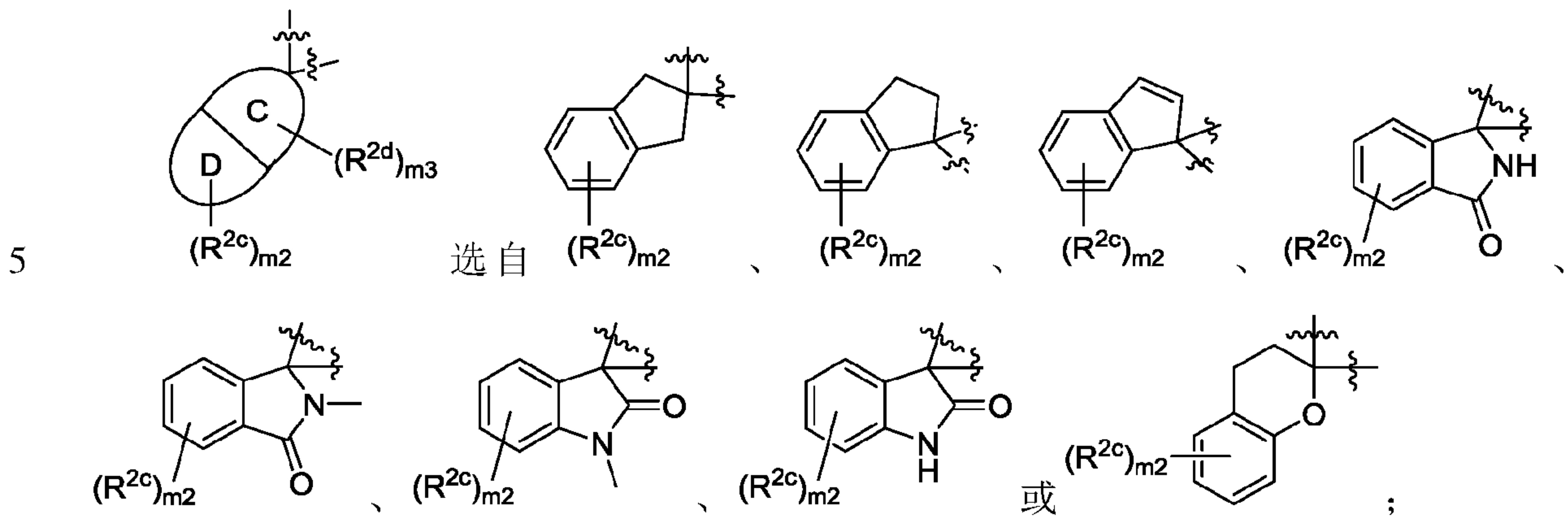
本发明的一些实施例涉及通式 (Ia)或(Ia-1)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，

R<sup>2a</sup> 选自取代的或者未被取代的如下基团之一：H、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)H、-C(=O)NH-CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)-CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)-CH<sub>3</sub>、-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)NH-苯基、-NHC(=O)-苯基、-C(=O)-苯基、-C(=O)-吡啶、-C(=O)-噁吩、-C(=O)-呋喃、-C(=O)-吡咯、甲基、乙基、异丙基、丙基、苯基、萘基、噻吩基、呋喃基、吡咯基或吡啶基，当被取代时，  
20 任选被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)H、-C(=O)NH-CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)-CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)NH-苯基、-NHC(=O)-苯基、甲基或乙基的取代基所取代。  
25

本发明的一些实施例涉及通式 (Ia)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，



本发明的一些实施例涉及通式 (Ib) 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐,



$R^{2c}$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基, 所述的甲基、乙基、甲氧基或乙氧基任选进一步被 0 至 4 个 (例如 0、1、2、3 或 4 个) 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $COOH$ 、 $NH_2$ 、甲基或乙基的取代基所取代;

$m_2$  选自 0、1、2 或 3。

本发明的一些实施例涉及通式 (Ia) 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐,

$R^{2b}$  各自独立地选自 H、F、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、甲基或乙基, 所述的甲基或乙基  
15 任选被 0 至 4 个 (例如 0、1、2、3 或 4 个) 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $COOH$ 、 $NH_2$ 、甲基或乙基的取代基所取代。

本发明的一些实施例涉及通式 (Ib) 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐,

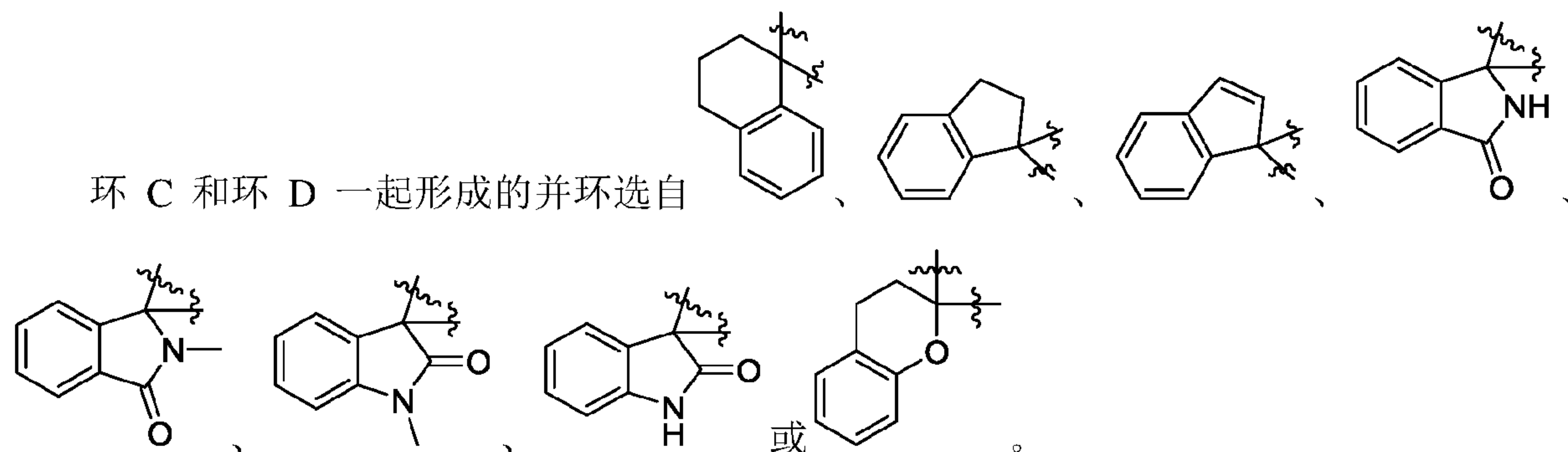
环 D 选自苯环、吡啶、哒嗪或嘧啶;

20 环 C 选自  $C_{4-6}$  碳环或 4 至 6 元杂环, 所述的杂环含有 1 至 3 个选自 O、S、N 的杂原子。

本发明的一些实施例涉及通式 (Ib)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，

环 C 和环 D 一起形成的并环选自  。

5 本发明的一些实施例涉及通式 (Ib)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，

环 C 和环 D 一起形成的并环选自  。

本发明的一些实施例涉及通式 (Ib)或(Ib-1)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，

10  $R^{2c}$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $COOH$ 、 $-C(=O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2A}C(=O)R^{2C}$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 8 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $COOH$ 、 $NH_2$ 、 $-C(=O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2A}C(=O)R^{2C}$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羟基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 6 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子。

本发明的一些实施例涉及通式 (Ib)或(Ib-1)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，

20  $R^{2c}$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $COOH$ 、 $-C(=O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2A}C(=O)R^{2C}$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 8 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $COOH$ 、 $NH_2$ 、 $-C(=O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2A}C(=O)R^{2C}$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羟基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 6 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基的取

25

代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子。

本发明的一些实施例涉及通式 (Ib)或(Ib-1)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，

5  $R^{2c}$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-C(=O)NH-CH_3$ 、 $-NHC(=O)-CH_3$ 、 $-C(=O)NH-CH_2CH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NH$ -苯基、 $-NHC(=O)$ -苯基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基，所述的甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或苯基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $C_{1-4}$  烷

10 基、 $C_{1-4}$  烷氧基取代基所取代；

本发明的一些实施例涉及通式 (Ib)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，

$R^{2d}$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基，所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$  或  $C_{1-6}$  烷基的取代基所取代。

15

本发明的一些实施例涉及通式 (Ib)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，

$R^{2d}$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、甲基或乙基，所述的甲基或乙基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代。

20

本发明的一些实施例涉及通式 (Ib)或(Ib-1)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，

$R^{2c}$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-C(=O)NH-CH_3$ 、 $-NHC(=O)-CH_3$ 、 $-C(=O)NH-CH_2CH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NH$ -苯基、 $-NHC(=O)$ -苯基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基，所述的甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或苯基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、甲基或乙基的取代基所取代；

25

本发明的一些实施例涉及通式 (Ib)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，

30

$R^{2d}$ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、甲基或乙基，所述的甲基或乙基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、甲基或乙基的取代基所取代。

本发明的一些实施例涉及通式 (Ib-1)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐， $G_1$ - $G_2$  选自  $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C(=O)-NH-$ 、 $-C(=O)-N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)-C(=O)-$ 或者  $-NH-C(=O)-$ 。

本发明的一些实施例涉及通式 (Ia-1)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，

$R^{2a}$ 选自 H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3 至 8 元杂环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基或 5 至 10 元杂芳基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子。

本发明的一些实施例涉及通式 (Ia-1)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，

$R^{2a}$ 选自取代的或者未被取代的如下基团之一：H、甲基、乙基、异丙基、丙基、环丙基、环丁基、苯基、萘基、噻吩基、呋喃基、吡咯基或吡啶基，当被取代时，任选被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基或苯基的取代基所取代。

本发明的一些实施例涉及通式 (Ib-1)、(Ic-1)或(Ic-2)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，

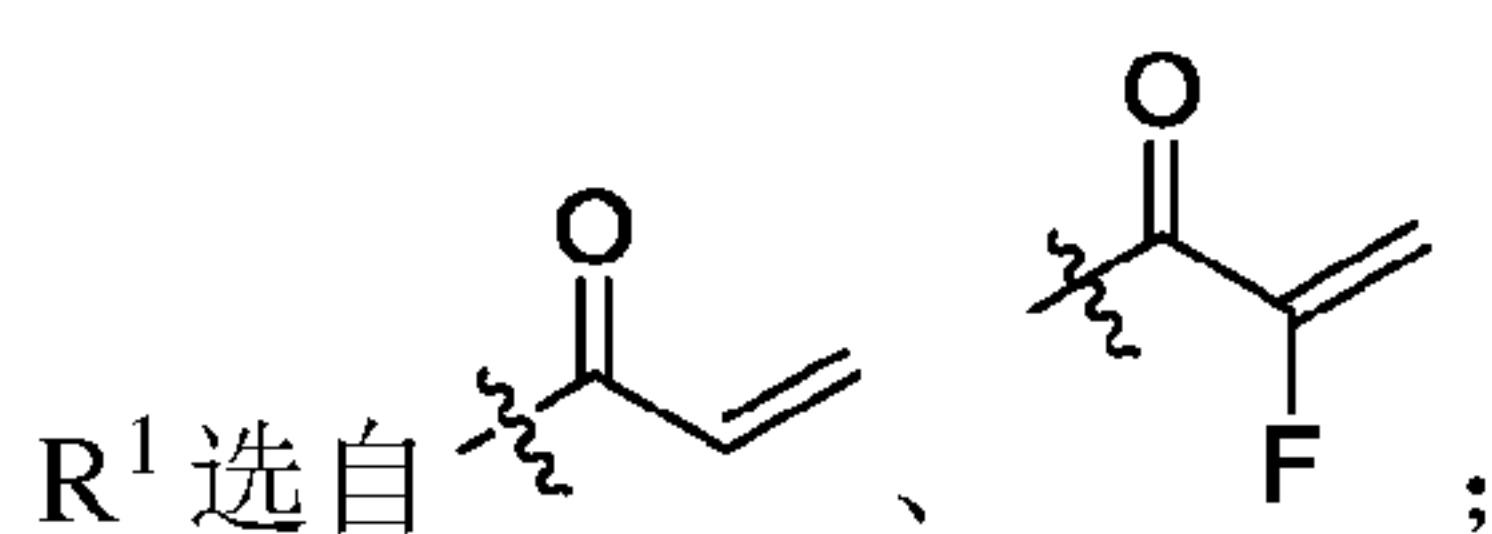
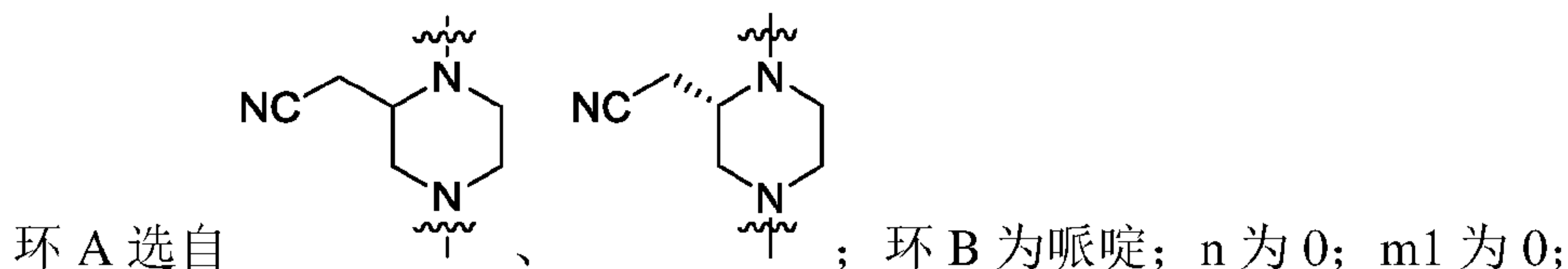
$R^{2c}$ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3 至 8 元杂环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、羟基取代的  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基或 5 至 10 元杂芳基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自 O、S、N 的杂原子。

本发明的一些实施例涉及通式 (Ib-1)、(Ic-1)或(Ic-2)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，

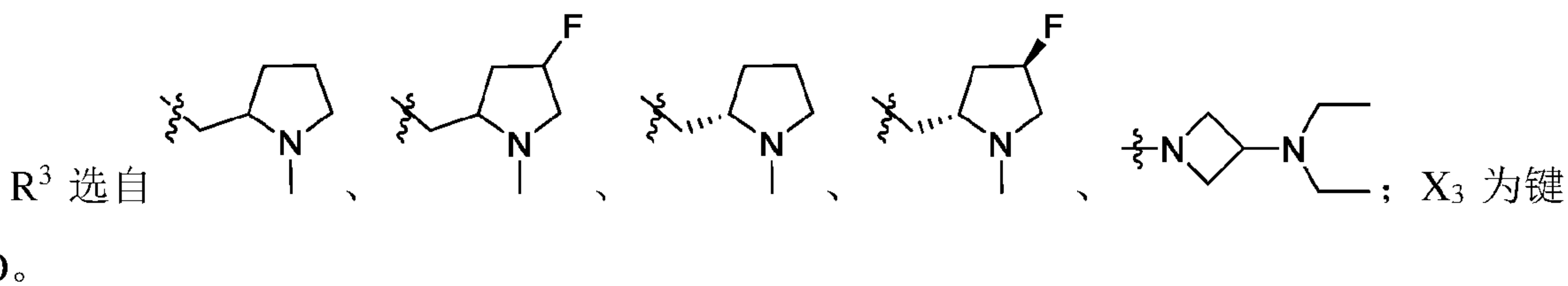


$R^{2c}$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基，所述的甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $COOH$ 、 $NH_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基取代基所取代。

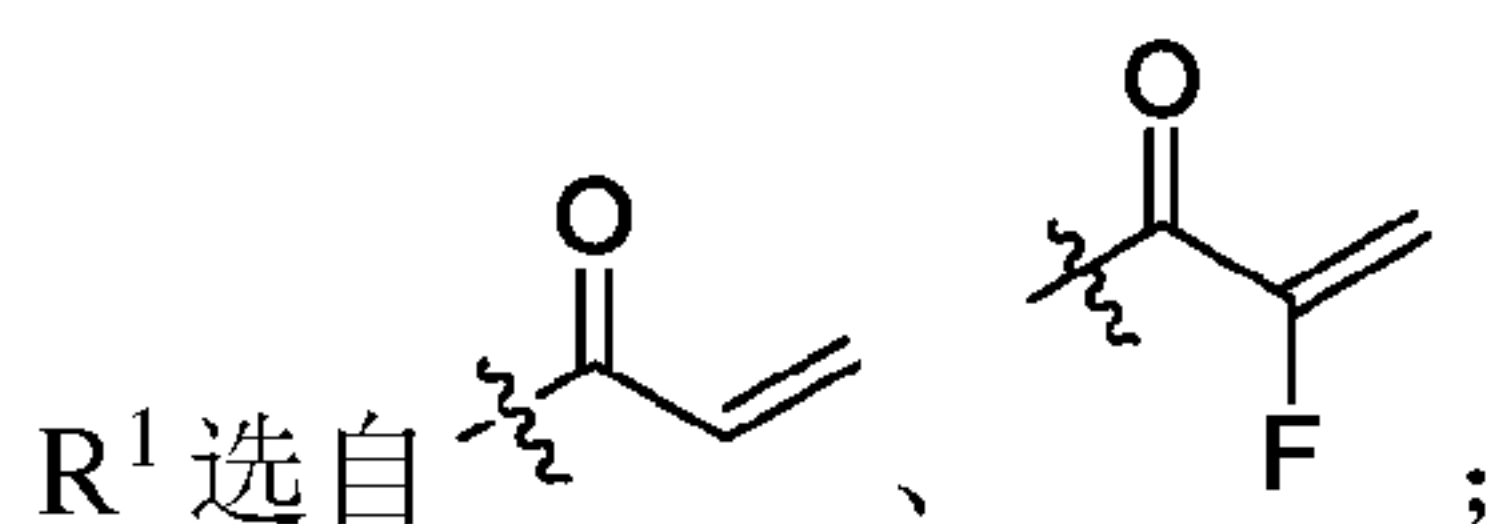
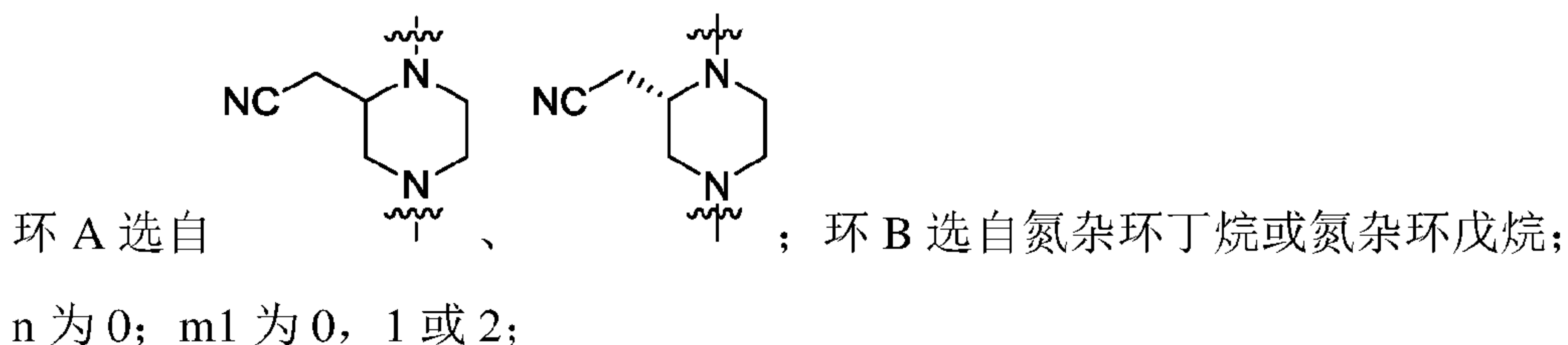
- 5 本发明的一些实施例涉及通式(Ia)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中，



- $R^{2a}$  选自取代的或者未被取代的如下基团之一：-C(=O)- $C_{1-4}$  烷基、苯基、萘基、吡啶基，当被取代时，任选被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、苯基或-C(=O)NH-苯基的取代基所取代；

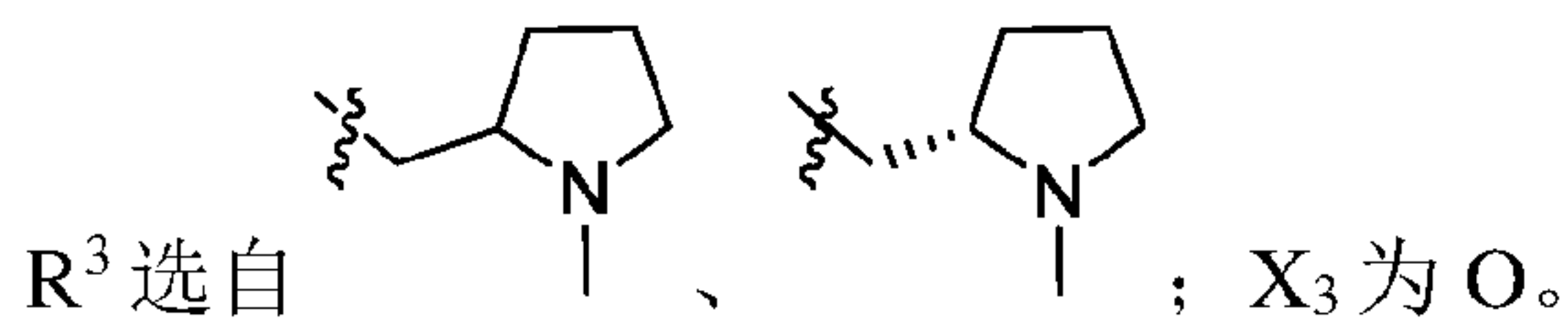


- 15 本发明的一些实施例涉及通式(Ia)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中，

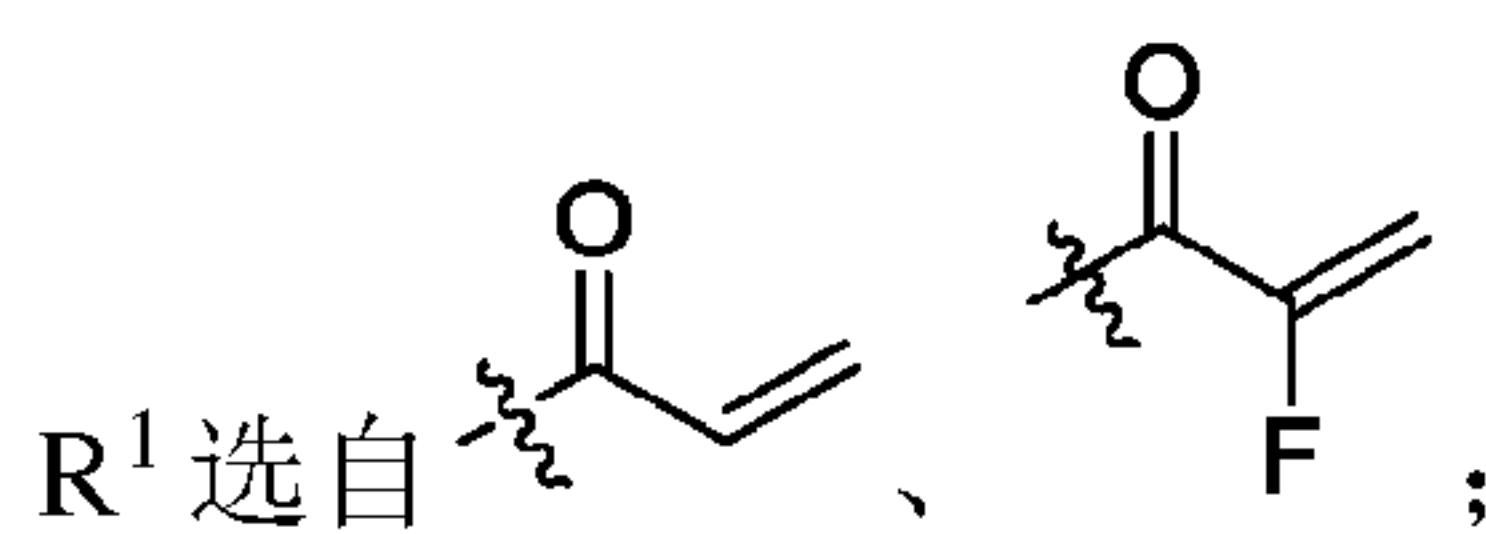
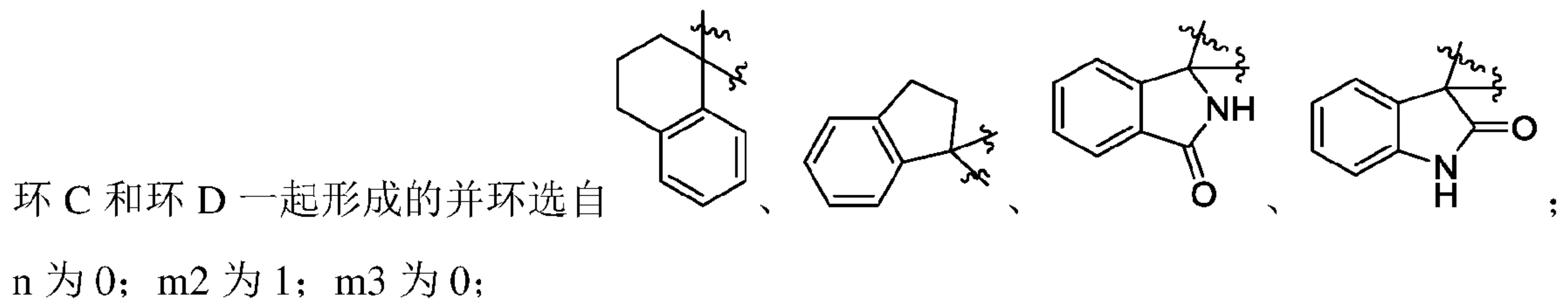
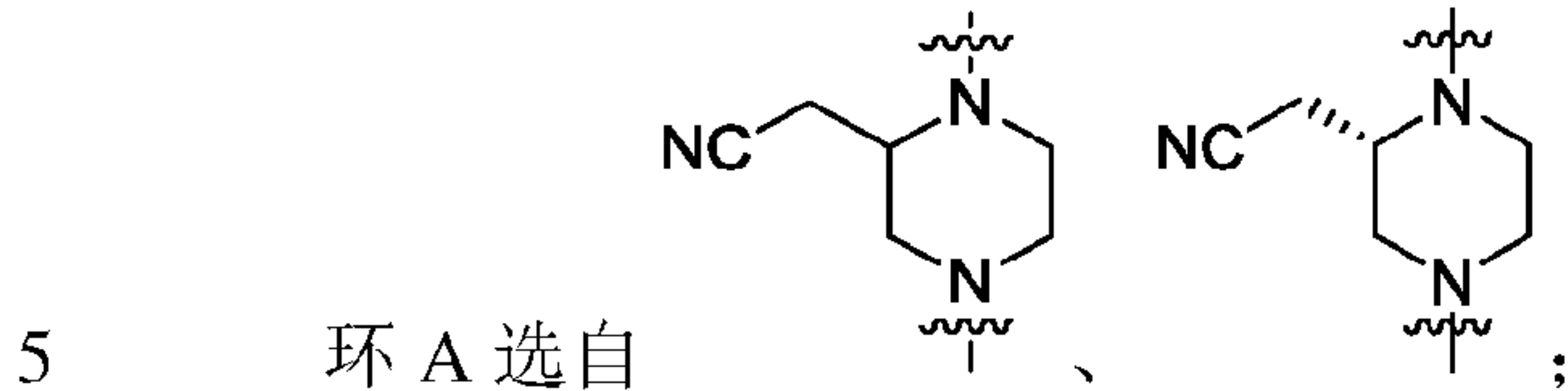


- 20  $R^{2a}$  选自取代的或者未被取代的苯基或萘基，当被取代时，所述苯基或萘基任选被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基的取代基所取代；

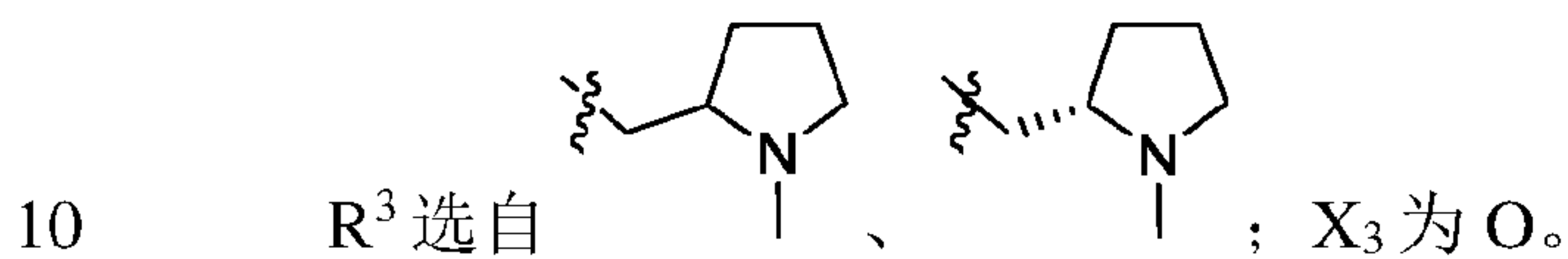
R<sup>2b</sup> 为 oxo;



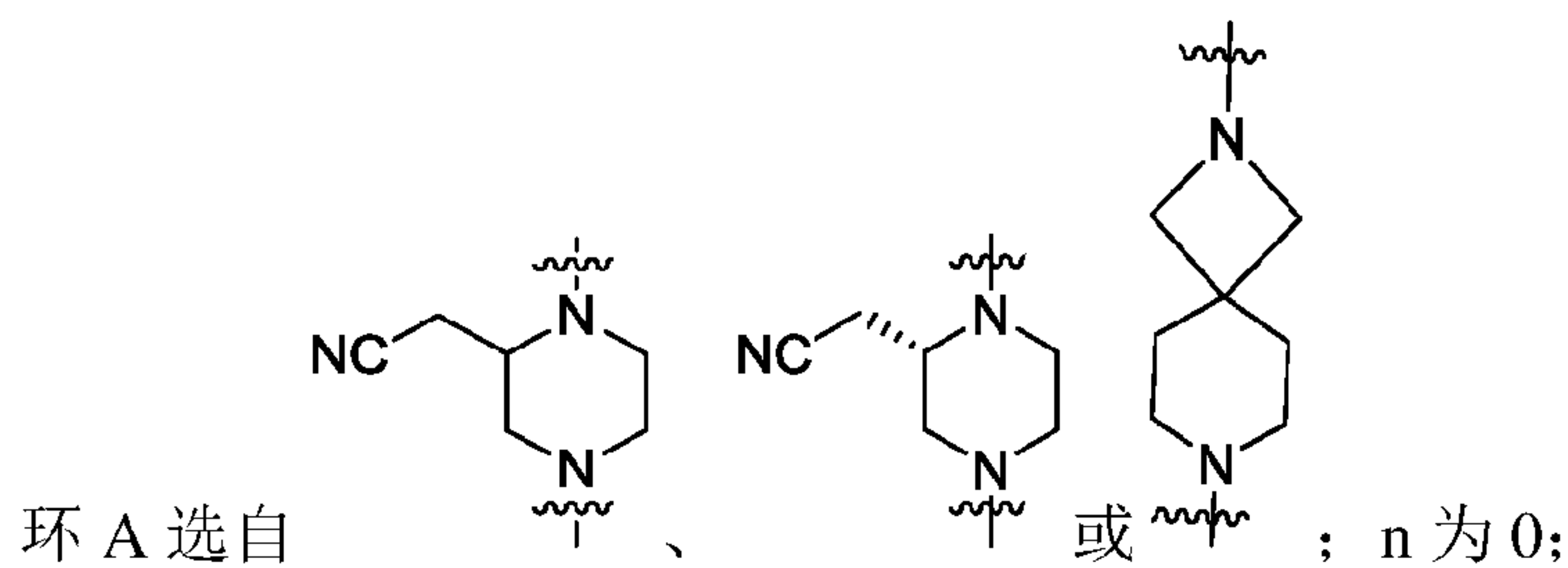
本发明的一些实施例涉及通式(Ib)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中，



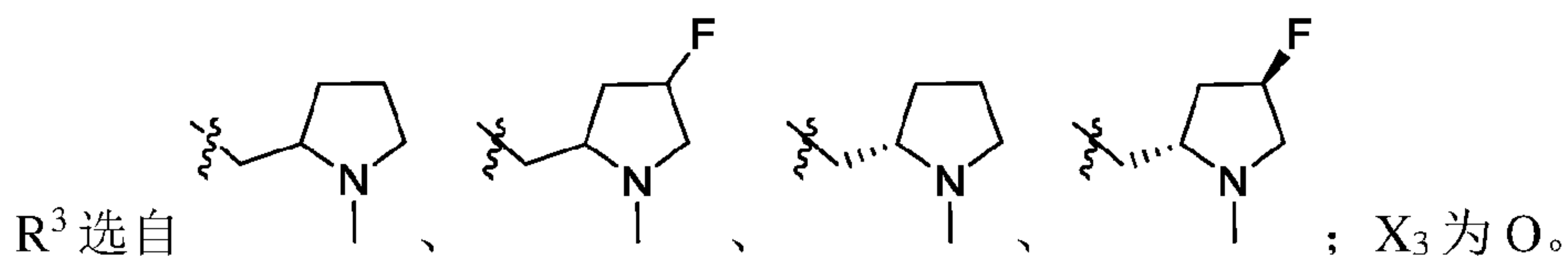
R<sup>2c</sup> 各自独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基;



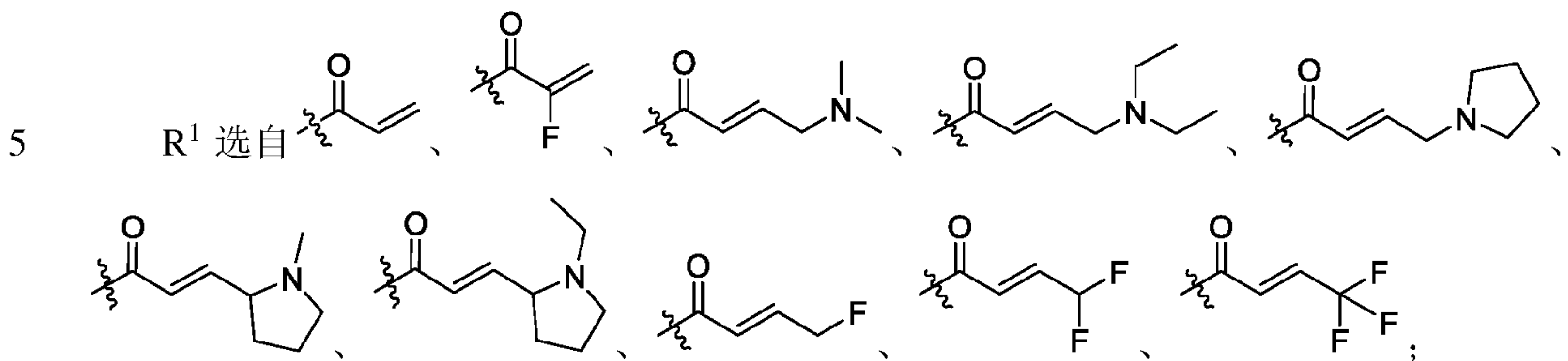
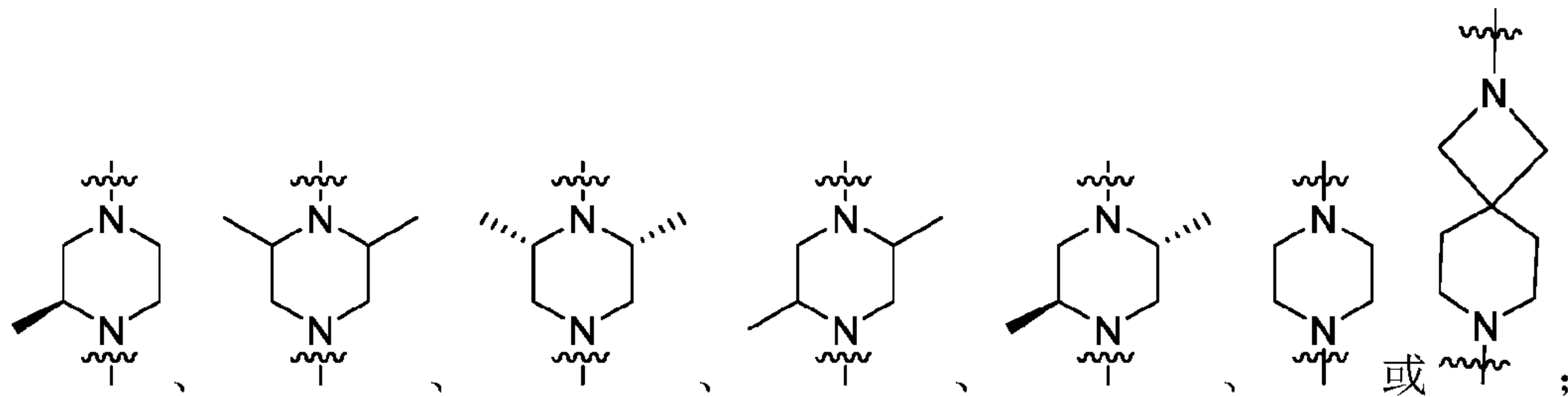
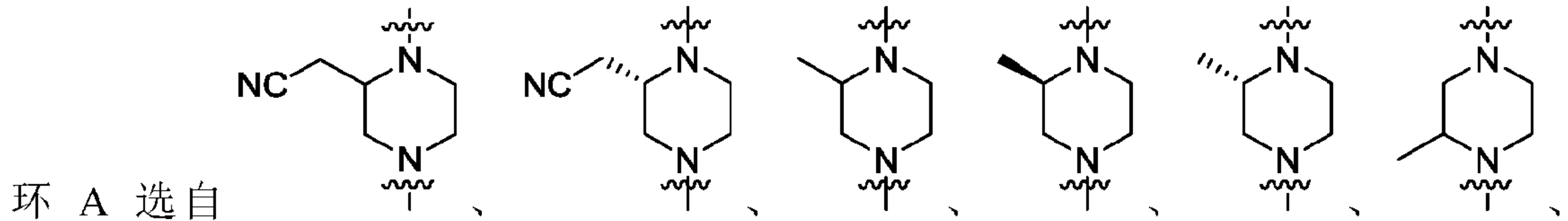
本发明的一些实施例涉及通式(Ia-1)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中，



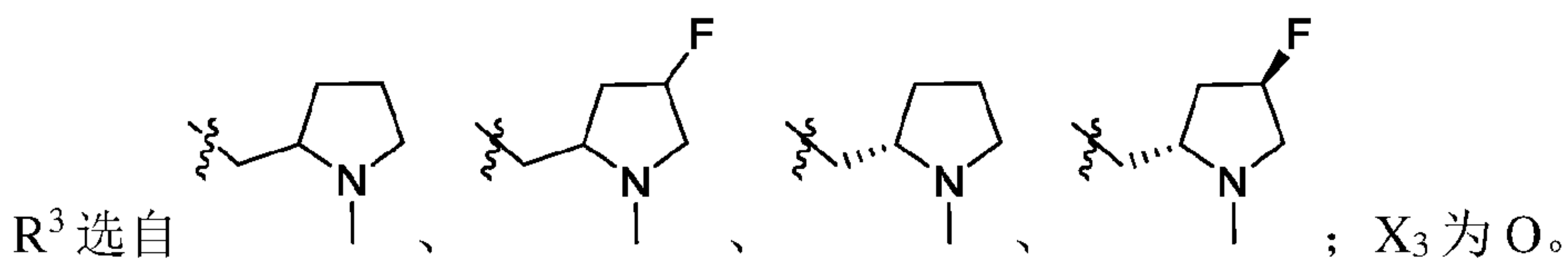
15 R<sup>2a</sup> 为 H 或苯基，所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个选自 F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基的取代基取代;



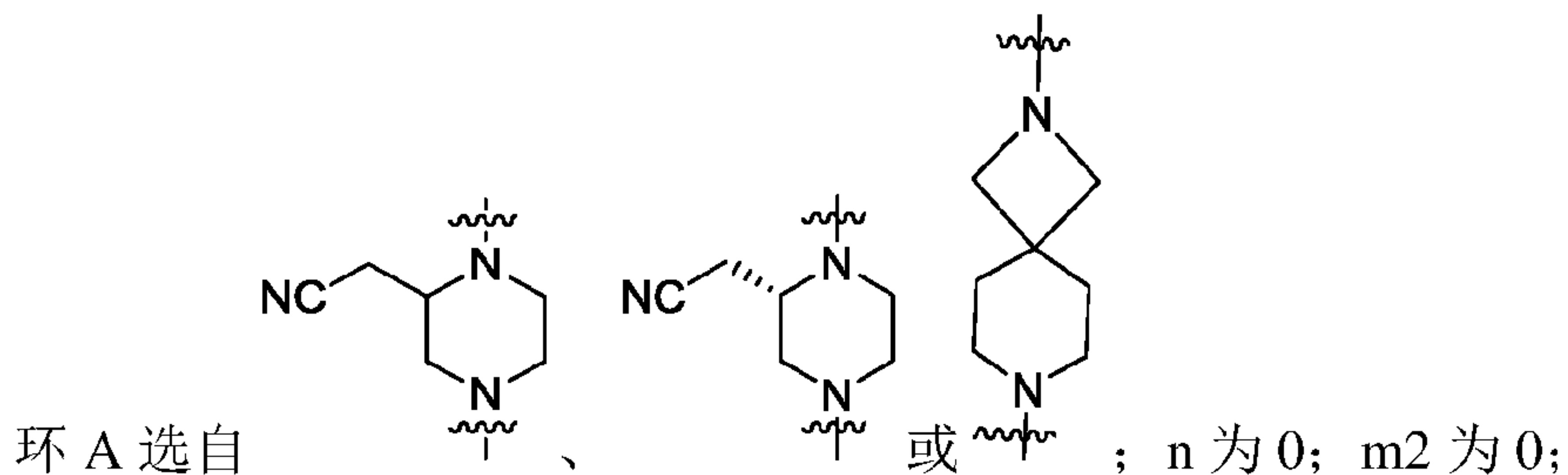
本发明的一些实施例涉及通式(Ic-1)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中，

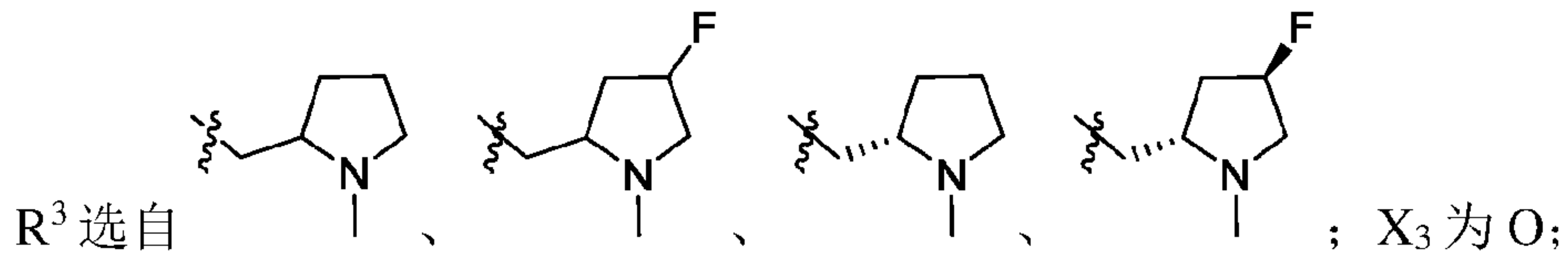


R<sup>2c</sup> 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、-C(=O)NH-苯基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基，所述的甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或苯基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基取代基  
10 所取代；m<sub>2</sub> 选自 0、1、2 或 3；



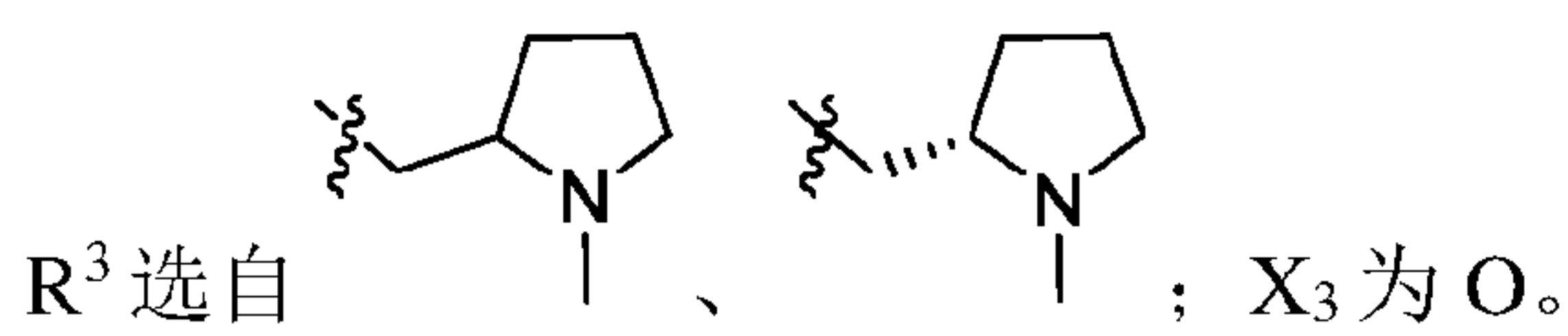
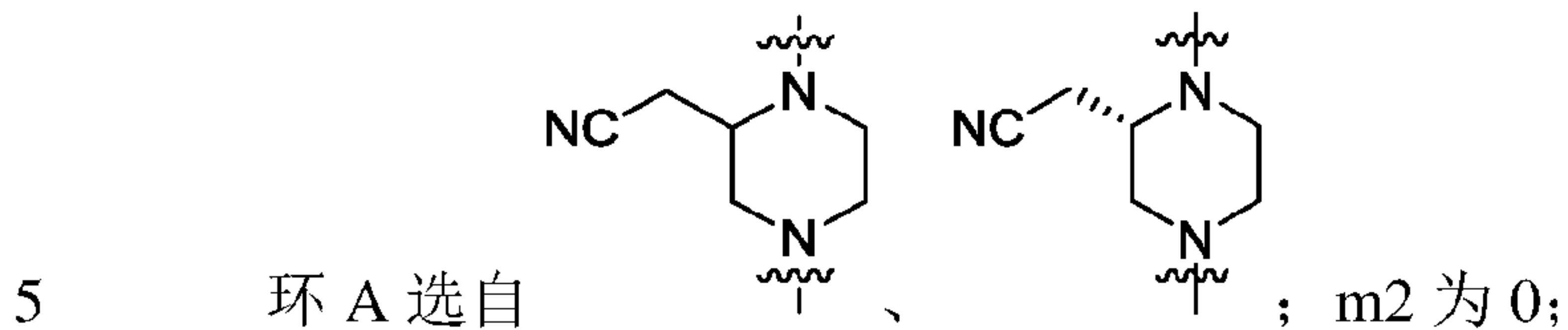
本发明的一些实施例涉及通式(Ib-1)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中，



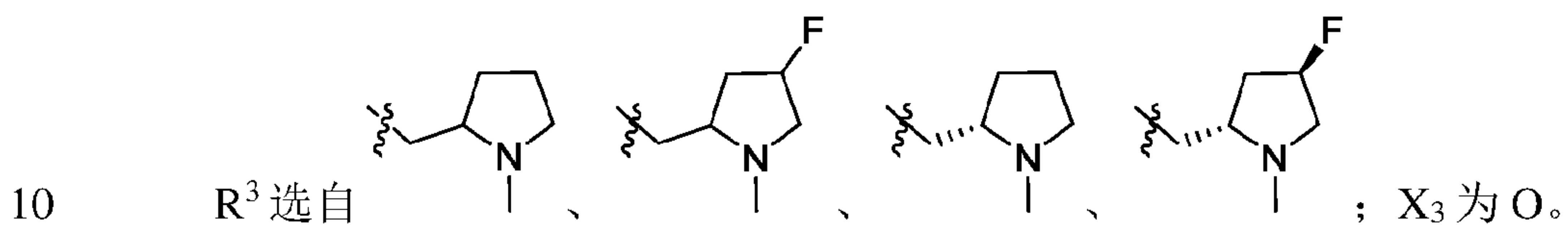
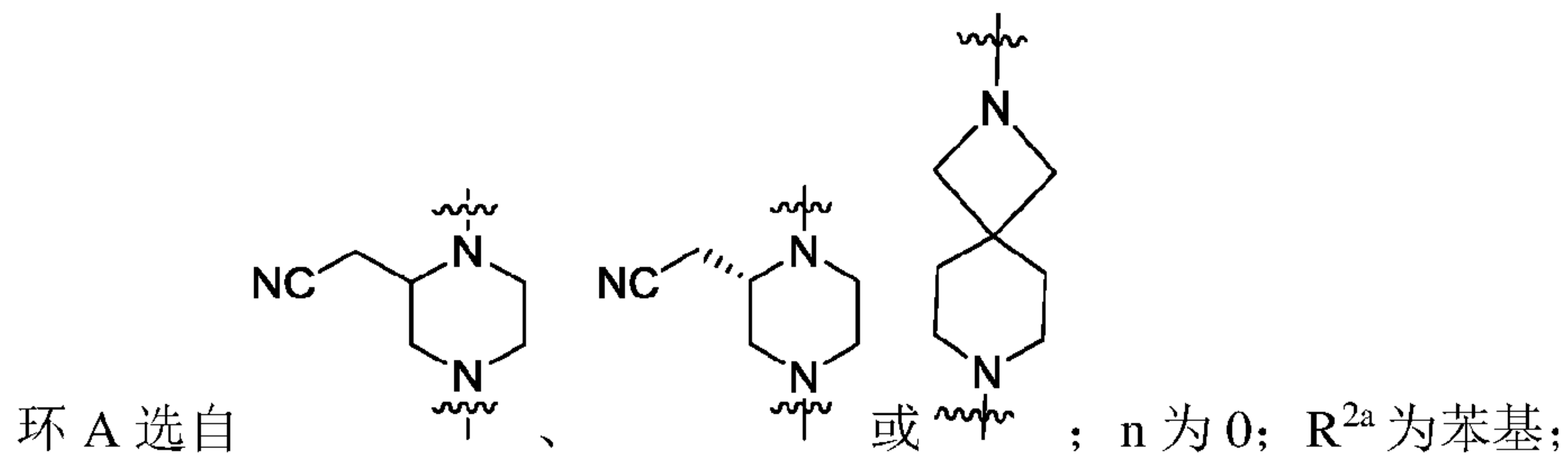


G<sub>1</sub>-G<sub>2</sub> 为 NH-C(=O)-或-C(=O)-NH。

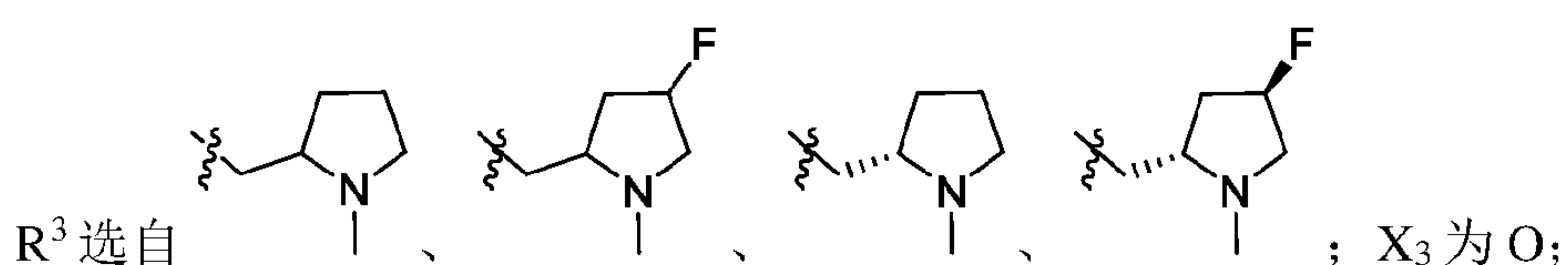
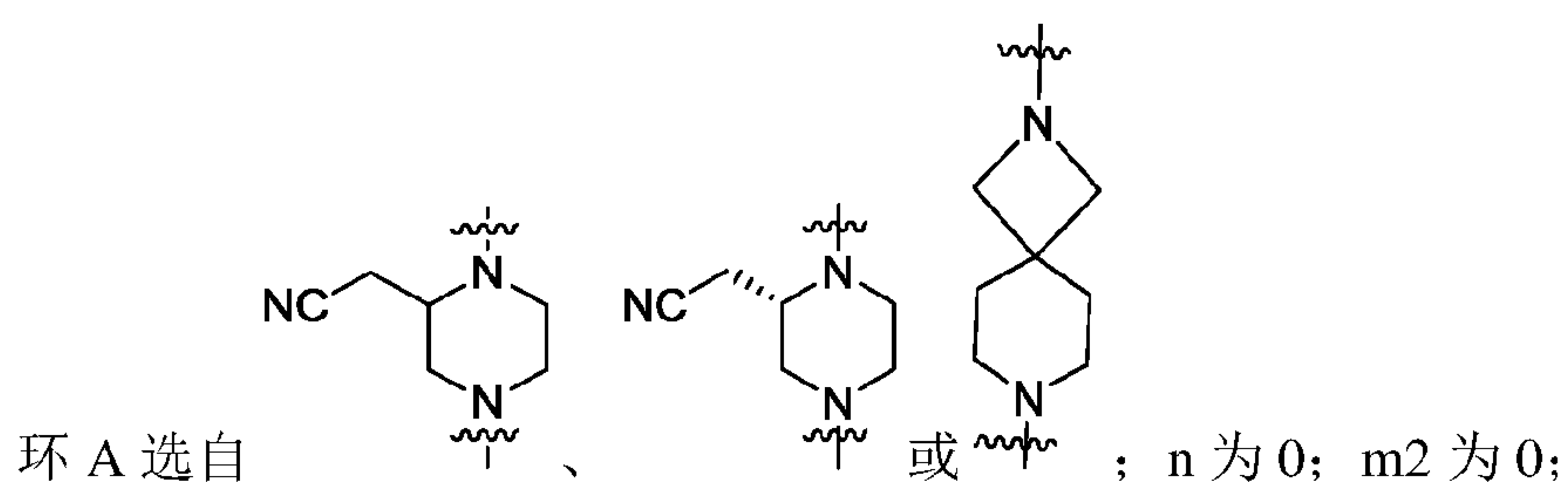
本发明的一些实施例涉及通式(Ic-2)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中，



本发明的一些实施例涉及通式(Ia-1)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中，

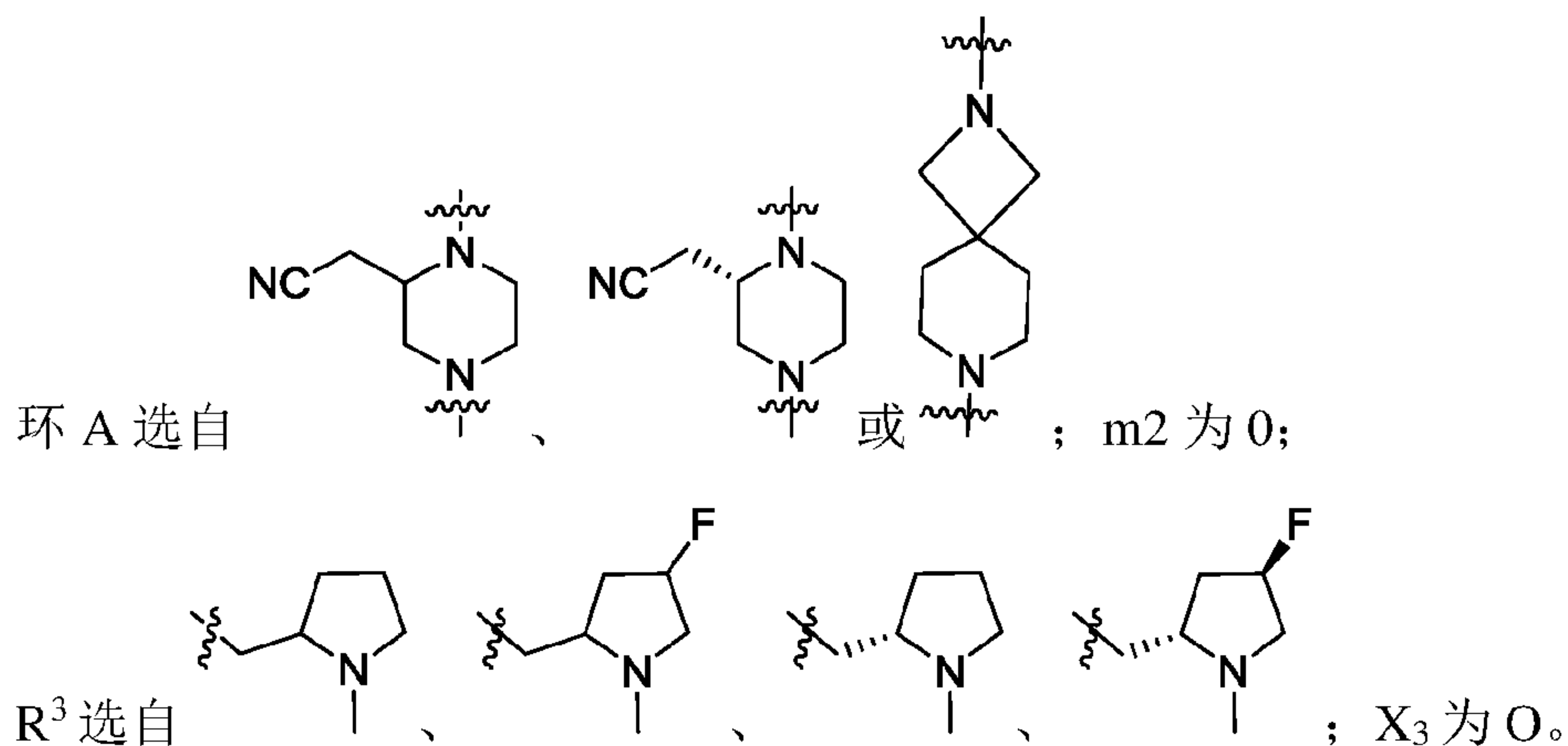


本发明的一些实施例涉及通式(Ib-1)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中，



15 G<sub>1</sub>-G<sub>2</sub> 为 NH-C(=O)-。

本发明的一些实施例涉及通式(Ic-1)或(Ic-2)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中，



5

本发明涉及一种药物组合物，包括本发明所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体。

10 本发明涉及一种本发明所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐在用于制备预防或治疗与 KRAS G12C 活性或表达量相关疾病的药物中的应用，优选用于制备肿瘤药物中的应用。所述的肿瘤优选血液学癌症、胰脏癌、MYH 相关息肉病、结肠直肠癌、非小细胞肺癌或小细胞肺癌。

15 本文所述反应中使用的化合物是根据本领域技术人员已知的有机合成技术制备的，始于市售化学品和(或)化学文献中所述的化合物。“市售化学品”是从正规商业来源获得的，供应商包括：泰坦科技、安耐吉化学、上海德默、成都科龙化工、韶远化学科技、南京药石、药明康德和百灵威科技等公司。

本领域的参考书和专著，详细介绍了可用于制备本文所述化合物的反应物的合成，或提供了描述该制备方法的文章以供参考。这些参考书和专著包括：“Synthetic Organic  
20 Chemistry”, John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., “Organic Functional Group Preparations,” 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, “Modern Synthetic Reactions”, 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992;  
25 Fuhrhop, J. and Penzlin G. “Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials”, Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. “Organic Chemistry, An Intermediate Text” (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-

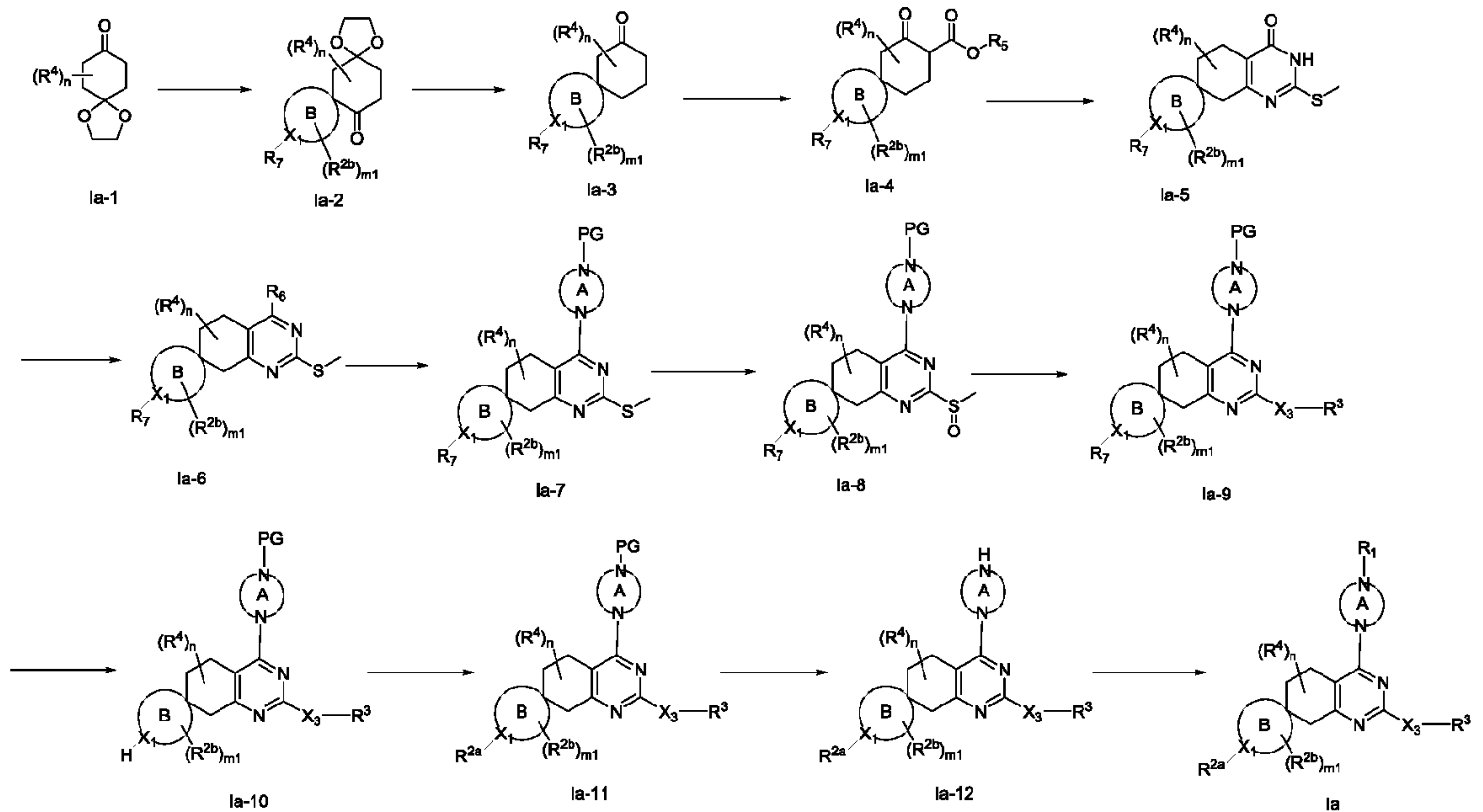
- 509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; and "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, in 73 volumes.

通过美国化学会化学文摘社制备的已知化学物质的索引，可以选择性地识别特定和类似的反应物，这些索引可在大多数公共图书馆和大学图书馆以及在线获得。已知但在目录中不可商购的化学品可选地由定制化学合成工厂制备，其中许多标准化学供应工厂(例如，上面列出的那些)提供定制合成服务。制备和选择本文所述化合物的药用盐的参考文献是 P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

- 20  $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、环 A、环 B、环 C、环 D、 $X_1$ 、 $X_3$  或  $m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$ 、 $n$  的定义与上述通式(Ia)和(Ib)化合物相同；  
 $R^5$  选自  $C_{1-6}$  烷基；  
 $R^6$  选自离去基团，优选 F、Cl、Br、I、三氟甲磺酸酯基、甲磺酸酯基、对甲苯磺酸酯基或苯磺酸酯基；PG 和  $R^7$  选自氨基保护基；

25

合成方法一：



通式(Ia-1)化合物在碱的作用下与含有双离去基团的化合物反应得到通式(Ia-2)化合物；

通式(Ia-2)化合物在脱出羰基和乙二醇保护基后得到通式(Ia-3)化合物；

5 通式(Ia-3)化合物在碱的作用下与碳酸二酯基化合物反应得到通式(Ia-4)化合物；

通式(Ia-4)化合物在碱的作用下与 S-甲基异硫脲硫酸盐反应、或者通式(Ia-4)化合物先与硫脲反应然后在碱的作用下与甲基化试剂反应得到通式(Ia-5)化合物；

通式(Ia-5)化合物在碱的作用下与三氟甲磺酸酐反应、或者通式(Ib-5)化合物通过氯代反应得到通式(Ia-6)化合物；

10 通式(Ia-6)化合物通过取代反应得到通式(Ia-7)化合物；

通式(Ia-7)化合物通过氧化反应得到通式(Ia-8)化合物；

通式(Ia-8)化合物通过取代反应得到通式(Ia-9)化合物；

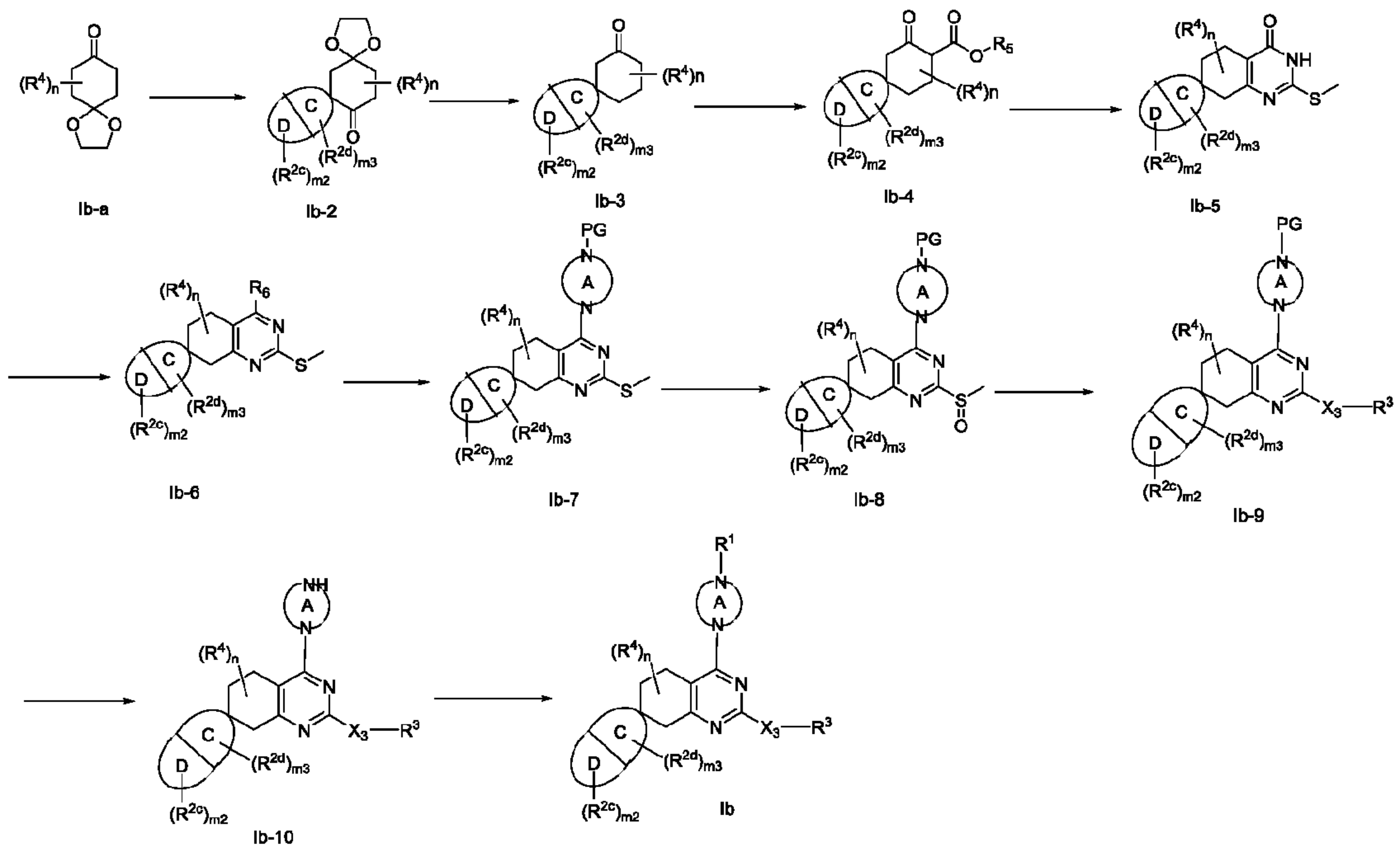
通式(Ia-9)化合物脱出  $R^7$  后得到通式(Ia-10)化合物；

通式(Ia-10)化合物通过偶联、取代或缩合反应通式(Ib-11)化合物；

15 通式(Ia-11)化合物通过脱掉氨基保护基团得到通式(Ib-12)化合物；

通式(Ib-10)化合物通过取代反应或者缩合反应得通式(Ia)化合物。

合成方法二：



通式(Ib-a)化合物在碱的作用下与含有双离去基团的化合物反应得到通式(Ib-2)化合物；

通式(Ib-2)化合物在脱出羰基和乙二醇保护基后得到通式(Ib-3)化合物；

通式(Ib-3)化合物在碱的作用下与碳酸二酯基化合物反应得到通式(Ib-4)化合物；

5 通式(Ib-4)化合物在碱的作用下与 S-甲基异硫脲硫酸盐反应、或者通式(Ib-4)化合物先与硫脲反应然后在碱的作用下与甲基化试剂反应得到通式(Ib-5)化合物；

通式(Ib-5)化合物在碱的作用下与三氟甲磺酸酐反应、或者通式(Ib-5)化合物通过氯代反应得到通式(Ib-6)化合物；

通式(Ib-6)化合物通过取代反应得到通式(Ib-7)化合物；

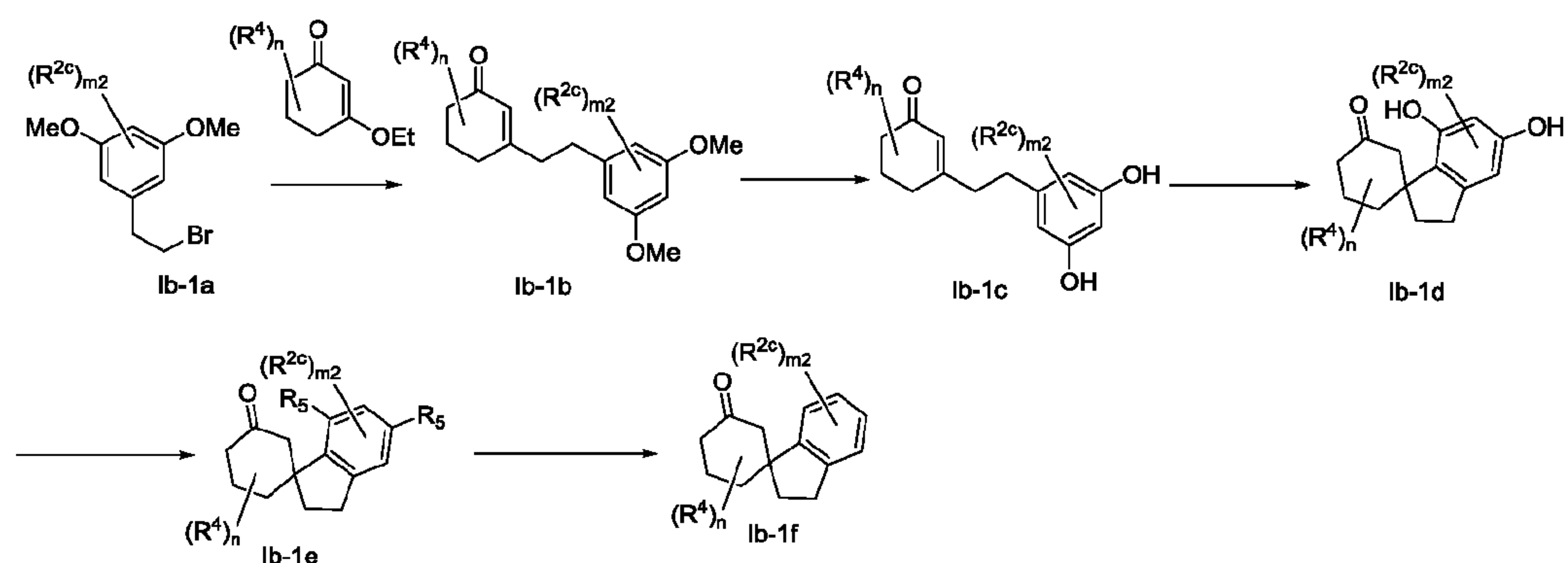
10 通式(Ib-7)化合物通过氧化反应得到通式(Ib-8)化合物；

通式(Ib-8)化合物通过取代反应得到通式(Ib-9)化合物；

通式(Ib-9)化合物通过脱掉氨基保护基团得到通式(Ib-10)化合物；

通式(Ib-10)化合物通过取代反应或者缩合反应得通式(Ib)化合物。

合成方法三：





通式(Ib-1a)化合物经 Danheiser-Stork 反应得到通式(Ib-1b)化合物；

通式(Ib-1b)化合物在酸催化下脱出甲基得到通式(Ib-1c)化合物；

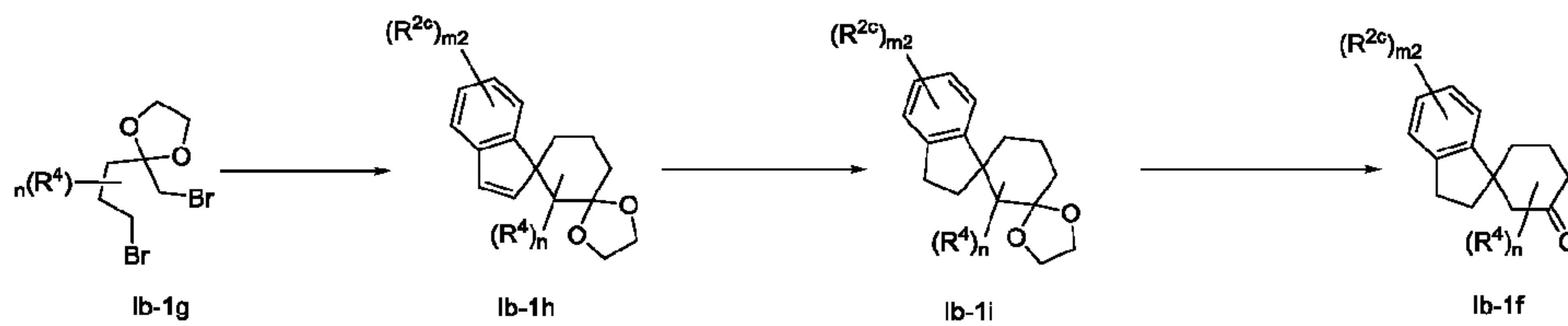
通式(Ib-1c)化合物在有机胺催化下得到通式(Ib-1d)化合物；

通式(Ib-1d)化合物在碱的作用下引入离去基团例如 OTf，卤素等得到通式(Ib-1e)化合物；

5 物；

通式(Ib-1e)化合物在金属催化剂的作用下加氢得到通式(Ib-1f)化合物；

合成方法四：

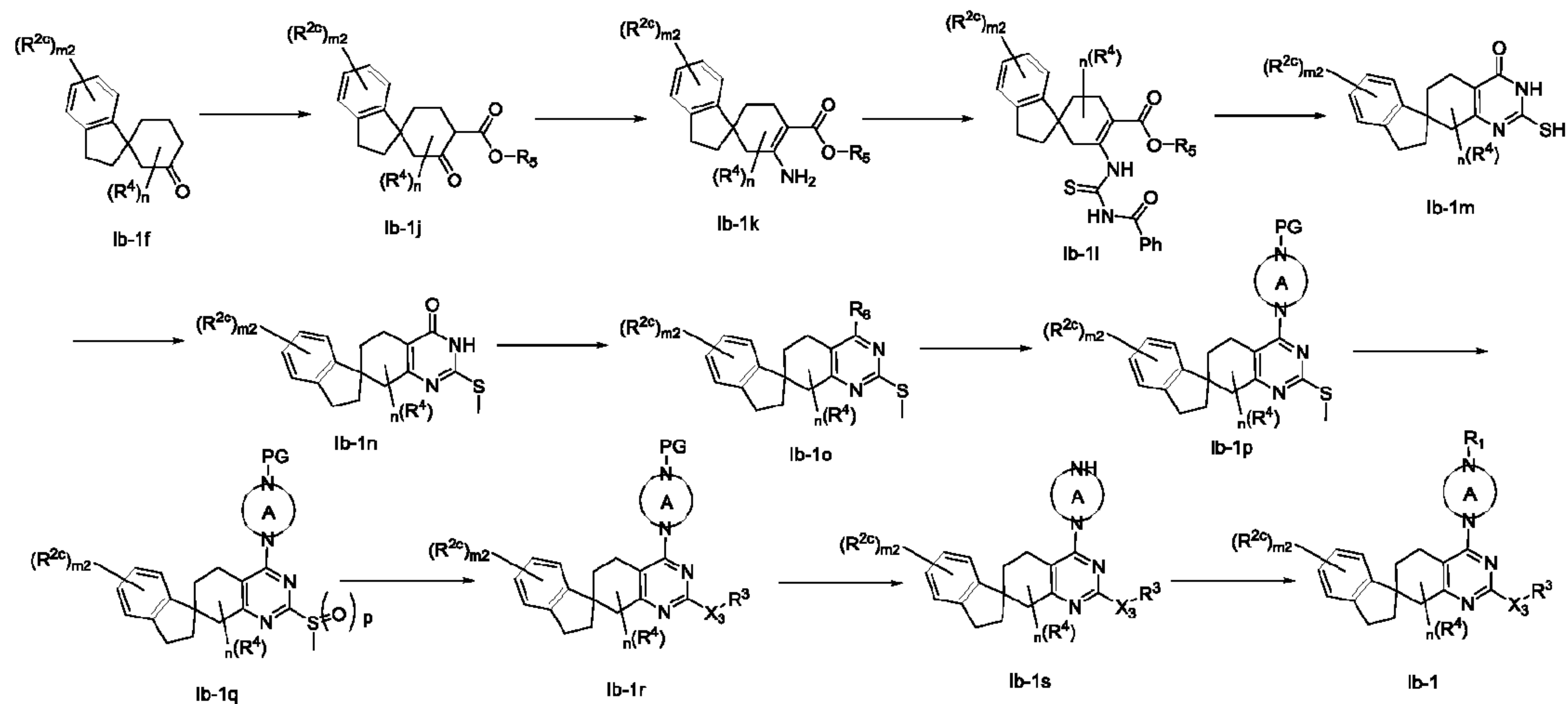


10 通式(Ib-1g)化合物经取代反应得到通式(Ib-1h)化合物；

通式(Ib-1h)化合物金属催化剂作用下，加氢得到通式(Ib-1i)化合物；

通式(Ib-1i)化合物在酸催化下得到通式(Ib-1f)化合物；

合成方法五：



15 通式(Ib-1f)化合物在碱的作用下与碳酸二酯基化合物或者氰基碳酸酯基化合物反应得到通式(Ib-1j)化合物；

通式(Ib-1j)化合物与氨作用的得到通式(Ib-1k)化合物；

通式(Ib-1k)化合物与苯甲酰异硫氰酸酯反应得到通式(Ib-1l)化合物；

通式(Ib-1l)化合物在碱性条件下关环得到通式(Ib-1m)化合物；或者通式(Ib-1j)化合物

20 与硫脲反应得到通式(Ib-1m)化合物；

通式(Ib-1m)化合物在碱性作用下与甲基化试剂反应得到通式(Ib-1n)化合物；或者通式(Ib-1j)化合物在碱的作用下与 S-甲基异硫脲硫酸盐反应得到通式(Ib-1n)化合物；

5 通式(Ib-1n)化合物在碱的作用下与三氟甲磺酸酐反应、或者通式(Ib-1n)化合物通过氯代反应得到通式(Ib-1o)化合物；

通式(Ib-1o)化合物通过取代反应得到通式(Ib-1p)化合物；

通式(Ib-1p)化合物通过氧化反应得到通式(Ib-1q)化合物(q = 1 或 2)；

通式(Ib-1q)化合物通过取代反应得到通式(Ib-1r)化合物；

通式(Ib-1r)化合物通过脱掉氨基保护基团得到通式(Ib-1s)化合物；

10 通式(Ib-1s)化合物通过取代反应或者缩合反应得通式(Ib-1)化合物。

除非有相反的陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

15 本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或 F、Cl、Br、I 均包括它们的同位素情况，及本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫或氮任选进一步被一个或多个它们对应的同位素所替代，其中碳的同位素包括  $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$  和  $^{14}\text{C}$ ，氢的同位素包括氕(H)、氘(D，又叫重氢)、氚(T，又叫超重氢)，氧的同位素包括  $^{16}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$  和  $^{18}\text{O}$ ，硫的同位素包括  $^{32}\text{S}$ 、 $^{33}\text{S}$ 、 $^{34}\text{S}$  和  $^{36}\text{S}$ ，氮的同位素包括  $^{14}\text{N}$  和  $^{15}\text{N}$ ，氟的同位素包括  $^{17}\text{F}$  和  $^{19}\text{F}$ ，氯的同位素包括  $^{35}\text{Cl}$  和  $^{37}\text{Cl}$ ，溴的同位素包括  $^{79}\text{Br}$  和  $^{81}\text{Br}$ 。

20 “烷基”是指 1 至 20 个碳原子的直链或支链饱和脂肪族烃基，优选为 1 至 8 个碳原子的烷基，更优选为 1 至 6 个碳原子的烷基，进一步优选为 1 至 4 个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、新丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基及其各种支链异构体；所述的烷基可以任选进一步被 0 至 6 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、烷基氨基、酰胺基、烯基、炔基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  羟基烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、3 至 8 元碳环基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元碳环基氧基、3 至 8 元杂环基氧基、羧基或者羧酸酯基的取代基所取代，本文中出现的烷基，其定义与本定义一致。

30 “亚烷基”是指直链和支链的二价饱和烃基，包括 $-(\text{CH}_2)_v-$ (v 为 1 至 10 的整数)，亚烷基实施例包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基和亚丁基等；所述的亚烷基可以任选进一步被 0 至 5 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、烷基氨基、烯基、炔基、烷基、羟基烷基、烷氧基、碳环基、杂环基、碳环基氧基、杂环基氧基、羧基或者羧酸酯基的取代基所取代。本文中出现的亚烷基，其定义与本定义一致。

“环烷基”是指一价饱和的碳环烃基，通常有 3 至 10 个碳原子，非限制性实施例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基等。所述的环烷基可以任选进一步被 0 至 5 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、烷基氨基、烯基、炔基、烷基、羟基烷基、烷氧基、碳环基、杂环基、碳环基氧基、杂环基氧基、羧基或者羧酸酯基的取代基所取代。本文中出现的环烷基，其定义如上所述。

“炔基”是指直链和支链的一价不饱和烃基，其具有至少 1 个，通常有 1、2 或 3 个碳碳三键，主链包括 2 至 10 个碳原子，进一步优选 2 至 6 个碳原子，更优选在主链上有 2 至 4 个碳原子，炔基实施例包括但不限于乙炔基、炔丙基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-甲基-1-丁炔基、2-甲基-1-丁炔基、2-甲基-3-丁炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基、1-甲基-1-戊炔基、2-甲基-1-戊炔基、1-庚炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、1-辛炔基、3-辛炔基、1-壬炔基、3-壬炔基、1-癸炔基、4-癸炔基、1,3-丁二炔、1,3-戊二炔、1,4-戊二炔和 1,4-己二炔等；所述的炔基可以任选进一步被 0 至 5 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、烷基氨基、烯基、炔基、烷基、羟基烷基、烷氧基、碳环基、杂环基、碳环基氧基、杂环基氧基、羧基或者羧酸酯基的取代基所取代。本文中出现的炔基，其定义与本定义一致。

“烷氧基”是指-O-烷基。非限制性实施例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基、环丙氧基和环丁氧基。所述的烷氧基可以任选进一步被 0 至 5 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、烷基氨基、烯基、炔基、烷基、羟基烷基、烷氧基、碳环基、杂环基、碳环基氧基、杂环基氧基、羧基或者羧酸酯基的取代基所取代。本文中出现的烷氧基，其定义与本定义一致。

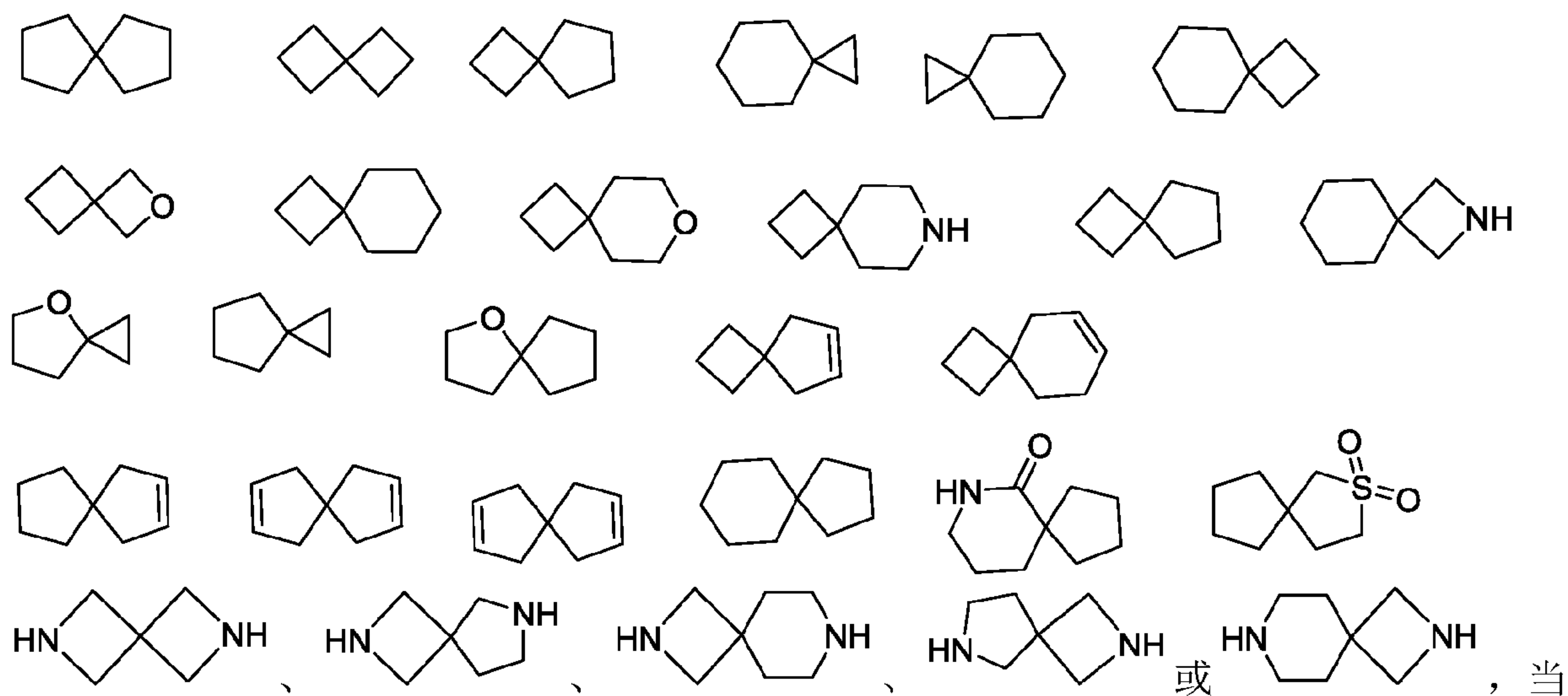
“碳环基”或“碳环”是指取代的或未取代的饱和或不饱和的芳香环或者非芳香环，芳香环或者非芳香环可以是 3 至 8 元的单环、4 至 12 元双环或者 10 至 15 元三环体系，芳香环或者非芳香环任选为单环、桥环或者螺环。非限制性实施例包括环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、1-环戊基-1-烯基、1-环戊基-2-烯基、1-环戊基-3-烯基、环己基、1-环己基-2-烯基、1-环己基-3-烯基、环己烯基、苯环或萘环。所述的碳环可以任选进一步被 0 至 5 个选自 F、Cl、Br、I、=O、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、烷基氨基、酰胺基、烯基、炔基、烷基、羟基烷基、烷氧基、碳环基、杂环基、碳环基氧基、杂环基氧基、羧基或者羧酸酯基的取代基所取代。本文中出现的碳环或碳环基，其定义与本定义一致。

“杂环基”或“杂环”是指包含 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的、取代的或未取代的饱和或不饱和的芳香环或者非芳香环，芳香环或者非芳香环可以是 3 至 8 元的单环、4 至 12 元双环或者 10 至 15 元三环体系，优选 3 至 8 元杂环基，杂环基的环中选择性取代的 N、S 可被氧化成各种氧化态。杂环基可以连接在杂原子或者碳原子上，杂环基可以连接

5 有桥环或者螺环，非限制性实施例包括环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、氮杂环庚基、吡啶基、咪唑基、噻吩基、吡喃基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、哌啶基、哌叮基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-二噻基、二氢咪唑基、二氢吡喃基、二噻戊环基、四氢咪唑基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢吡喃基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、吡咯

10 并吡啶基、苯并二氢咪唑基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[5.2.0]壬烷基、氧杂三环[5.3.1.1]十二烷基、氮杂金刚烷基和氧杂螺[3.3]庚烷基。所述的杂环基可以任选进一步被 0 至 5 个选自 F、Cl、Br、I、=O、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、烷基氨基、酰胺基、烯基、炔基、烷基、羟基烷基、烷氧基、碳环基、杂环基、碳环基氧基、杂环基氧基、羧基或者羧酸酯基的取代基所取代。本文中出现的杂环基，其定义与本定义一致。

15 “螺环”是指取代的或未取代的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的 5 至 20 元多环基团，其可以包含 0 至 5 个双键，且可以含有 0 至 5 个选自 N、O 或 S(=O)<sub>n</sub> 的杂原子。优选为 6 至 14 元，进一步优选为 6 至 12 元，更优选 6 至 10 元，其非限定性实例包括：

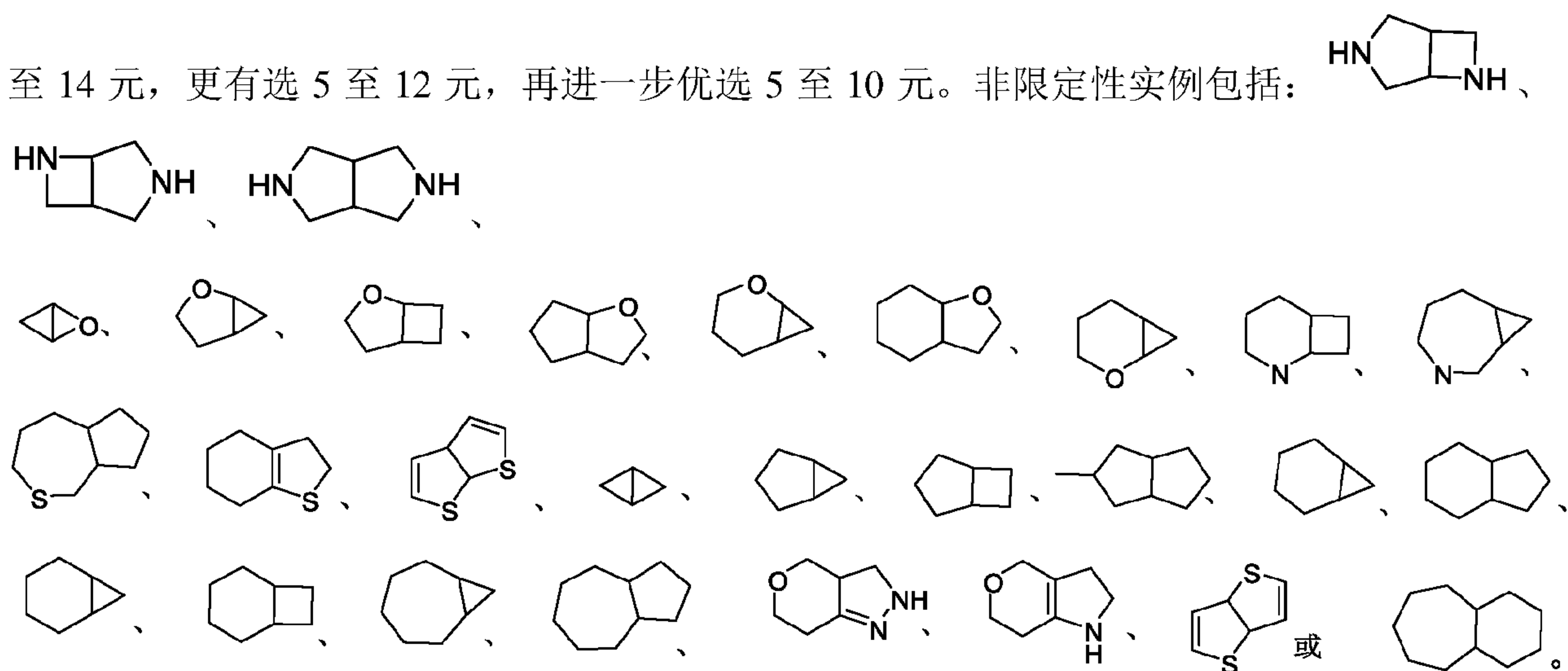


20 被取代时，取代基可以为 1 至 5 个选自 F、Cl、Br、I、烷基、环烷基、烷氧基、卤代烷基、硫醇、羟基、硝基、巯基、氨基、氰基、异氰基、芳基、杂芳基、杂环基、桥环基、螺环基、并环基、羟基烷基、=O、羰基、醛、羧酸、甲酸酯、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)-Ra、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)-Ra、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)-NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(=O)<sub>n</sub>Ra、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-烯基-Ra、OR<sub>d</sub> 或-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-炔基-Ra (其中 m、n 为 0、1 或 2)、芳基巯基、硫代羰基、硅烷基或-NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub> 等基

团, 其中 Rb 与 Rc 独立选自包括 H、羟基、氨基、羰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、磺酰基、三氟甲磺酰基, 作为选择, Rb 与 Rc 可形成五或六元环烷基或杂环基。Ra 与 Rd 各自独立选自芳基、杂芳基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、羰基、酯基、桥环基、螺环基或并环基。本文中出现的螺环, 其定义与本定义一致。

5 “并环”是指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的多环基团, 其中一个或多个环可以含有 0 个或多个双键, 且可以是取代的或未取代, 并环体系中的各个环可以含 0 至 5 个选自 N、S(=O)<sub>n</sub> 或 O 的杂原子。优选为 5 至 20 元, 进一步优选为 5

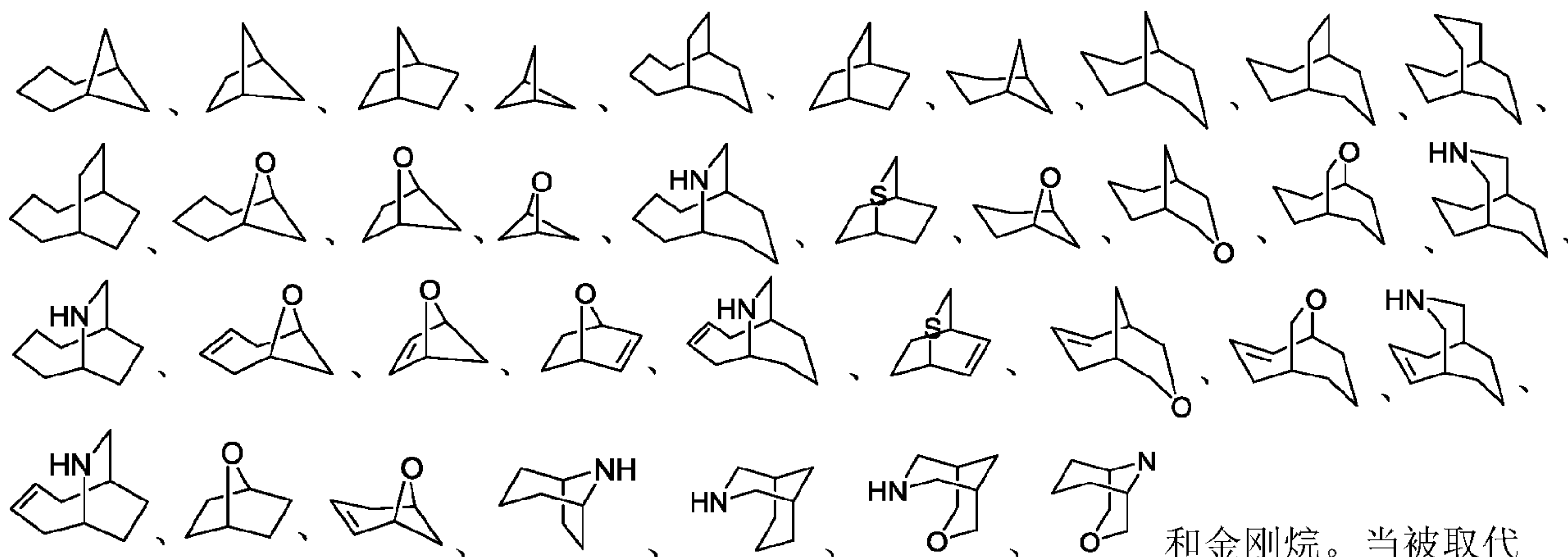
至 14 元, 更有选 5 至 12 元, 再进一步优选 5 至 10 元。非限定性实例包括:



10

当被取代时, 取代基可以为 1 至 5 个选自 F、Cl、Br、I、烷基、环烷基、烷氧基、卤代烷基、硫醇、羟基、硝基、巯基、氨基、氰基、异氰基、芳基、杂芳基、杂环基、桥环基、螺环基、并环基、羟基烷基、=O、羰基、醛、羧酸、甲酸酯、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)-Ra、  
 15 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)-Ra、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)-NRbRc、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(=O)<sub>n</sub>Ra、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-烯基-Ra、ORd  
 20 或-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-炔基-Ra (其中 m、n 为 0、1 或 2)、芳基硫基、硫代羰基、硅烷基或-NRbRc 等基团, 其中 Rb 与 Rc 独立选自包括 H、羟基、氨基、羰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、磺酰基、三氟甲磺酰基, 作为选择, Rb 与 Rc 可形成五或六元环烷基或杂环基。Ra 与 Rd 各自独立选自芳基、杂芳基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、羰基、酯基、桥环基、螺环基或并环基。本文中出现的并环, 其定义与本定义一致。

“桥环”是指任意两个环共用 2 个不直接连接的原子或多环基团, 可以含有 0 个或多个双键, 且可以是取代的或未取代的, 桥环体系中的任意环可以含 0 至 5 个选自 N、S(=O)<sub>n</sub> 或 O 杂原子或基团(其中 n 为 1、1、2)。环原子包含 5 至 20 个原子, 优选为 5 至 14 个原子, 进一步优选 5 至 12 个, 再进一步优选 5 至 10 个。非限定性实例包括



- 时, 取代基可以为 1 至 5 个选自 F、Cl、Br、I、烷基、环烷基、烷氧基、卤代烷基、硫醇、羟基、硝基、巯基、氨基、氰基、异氰基、芳基、杂芳基、杂环基、桥环基、螺环基、并环基、羟基烷基、=O、羰基、醛、羧酸、甲酸酯、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)-Ra}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)-Ra}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)-NRbRc}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{S(=O)}_n\text{Ra}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-烯基-Ra}$ 、ORd 或 $-(\text{CH}_2)_m\text{-炔基-Ra}$  (其中 m、n 为 0、1 或 2)、芳基巯基、硫代羰基、硅烷基或 $-\text{NRbRc}$  等基团, 其中 Rb 与 Rc 独立选自包括 H、羟基、氨基、羰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、磺酰基、三氟甲磺酰基, 作为选择, Rb 与 Rc 可形成五或六元环烷基或杂环基。
- 10 Ra 与 Rd 各自独立选自芳基、杂芳基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、羰基、酯基、桥环基、螺环基或并环基。本文中出现的桥环, 其定义与本定义一致。

“杂单环”是指单环体系的“杂环基”或“杂环”, 本文中出现的杂单环, 其定义与本定义一致。

“杂并环”是指含有杂原子的“并环”。本文中出现的杂并环, 其定义与本定义一致。

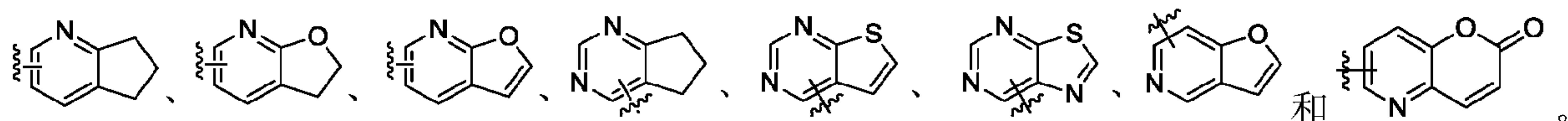
- 15 “杂螺环”是指含有杂原子的“螺环”。本文中出现的杂螺环, 其定义与本定义一致。

“杂桥环”是指含有杂原子的“桥环”。本文中出现的杂桥环, 其定义与本定义一致。

- “芳基”或“芳环”是指具有单环或稠合环的一价芳香族烃基, 通常有 6 至 10 个碳原子, 且可以是取代的或未取代的。当被取代时, 取代基可以为 1 至 5 个选自 F、Cl、Br、I、烷基、环烷基、烷氧基、卤代烷基、硫醇、羟基、硝基、巯基、氨基、氰基、异氰基、芳基、杂芳基、杂环基、桥环基、螺环基、并环基、羟基烷基、=O、羰基、醛、羧酸、甲酸酯、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)-Ra}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)-Ra}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)-NRbRc}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{S(=O)}_n\text{Ra}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-烯基-Ra}$ 、ORd 或 $-(\text{CH}_2)_m\text{-炔基-Ra}$  (其中 m、n 为 0、1 或 2)、芳基巯基、硫代羰基、硅烷基或 $-\text{NRbRc}$  等基团, 其中 Rb 与 Rc 独立选自包括 H、羟基、氨基、羰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、磺酰基、三氟甲磺酰基, 作为选择, Rb 与 Rc 可形成五或六元环烷基或杂环基。Ra 与 Rd 各自独立选自芳基、杂
- 20
- 25

芳基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、羰基、酯基、桥环基、螺环基或并环基。本文中出现的芳基或芳环，其定义与本定义一致。

“杂芳基”是指取代或未取代的 5 至 15 元芳香环，且含有 1 至 5 个选自 N、O 或 S(=O)<sub>n</sub> 杂原子或基团，优选 5 至 10 元杂芳香环，进一步优选 5 至 6 元。杂芳基的非限制性实施例包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡喃基、N-烷基吡咯基、咪啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、哌啶基、吗啉、硫代吗啉、1,3-二噻烷、苯并吡啶、哌啶基、苯并咪唑、苯并吡啶、吡咯并吡啶等。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，非限制性实施例包含



10 当被取代时，取代基可以为 1 至 5 个选自 F、Cl、Br、I、烷基、环烷基、烷氧基、卤代烷基、硫醇、羟基、硝基、巯基、氨基、氰基、异氰基、芳基、杂芳基、杂环基、桥环基、螺环基、并环基、羟基烷基、=O、羰基、醛、羧酸、甲酸酯、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)-Ra、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)-Ra、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)-NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(=O)<sub>n</sub>Ra、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-烯基-Ra、ORd 或-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-炔基-Ra (其中 m、n 为 0、1 或 2)、芳基硫基、硫代羰基、硅烷基或-NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub> 等  
15 基团，其中 R<sub>b</sub> 与 R<sub>c</sub> 独立选自包括 H、羟基、氨基、羰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、磺酰基、三氟甲磺酰基，作为选择，R<sub>b</sub> 与 R<sub>c</sub> 可形成五或六元环烷基或杂环基。R<sub>a</sub> 与 R<sub>d</sub> 各自独立选自芳基、杂芳基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、羰基、酯基、桥环基、螺环基或并环基。本文中出现的杂芳基，其定义与本定义一致。

20 “含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子”是指含有 1、2、3 或 4 个选自 O、S、N 的杂原子。本文中，“所述的杂环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子”意指该表述所位于的段落中的所有杂环各自独立地含有 1、2、3 或 4 个选自 O、S、N 的杂原子。

“0 至 X 个取代基所取代”是指被 0、1、2、3...X 个取代基所取代，X 选自 1 至 10 之间的任意整数。如“0 至 4 个取代基所取代”是指被 0、1、2、3 或 4 个取代基所取代。如“0 至 5 个取代基所取代”是指被 0、1、2、3、4 或 5 个取代基所取代。如“杂桥环任  
25 选进一步被 0 至 4 个选自 H 或 F 的取代基所取代”是指杂桥环任选进一步被 0、1、2、3 或 4 个选自 H 或 F 的取代基所取代。

X-Y 元的环 (X 选自小于 Y 大于等于 3 的整数，Y 选自 4 至 12 之间的任意整数) 包括了 X+1、X+2、X+3、X+4...Y 元的环。环包括了杂环、碳环、芳环、芳基、杂芳基、环烷基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环。如“4-7 元杂单环”是指 4 元、5 元、6 元

或 7 元的杂单环，“5-10 元杂并环”是指 5 元、6 元、7 元、8 元、9 元或 10 元的杂并环。“4 至 9 元含氮杂环”是指 4 元、5 元、6 元、7 元、8 元或 9 元的含氮杂环。

“药学上可接受的盐”或者“其药学上可接受的盐”是指本发明化合物保持游离酸或者游离碱的生物有效性和特性，且所述的游离酸通过与无毒的无机碱或者有机碱，所述的游离碱通过与无毒的无机酸或者有机酸反应获得的盐。

“药物组合物”是指一种或多种本发明所述或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐和其它化学组分形成的混合物，其中，“其它化学组分”是指药学上可接受的载体。“载体”是指不会对生物体产生明显刺激且不会消除所给予化合物的生物活性和特性的材料。

“前药”是指可经体内代谢转化为具有生物活性的本发明化合物。本发明的前药通过修饰本发明化合物中的氨基或者羧基来制备，该修饰可以通过常规的操作或者在体内被除去，而得到母体化合物。当本发明的前药被施予哺乳动物个体时，前药可被割裂形成游离的氨基或者羧基。

“共晶”是指活性药物成分(API)和共晶形成物(CCF)在氢键或其他非共价键的作用下结合而成的晶体，其中 API 和 CCF 的纯态在室温下均为固体，并且各组分间存在固定的化学计量比。共晶是一种多组分晶体，既包含两种中性固体之间形成的二元共晶，也包含中性固体与盐或溶剂化物形成的多元共晶。

“动物”是指包括哺乳动物，例如人、陪伴动物、动物园动物和家畜，优选人、马或者犬。

“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、对映异构体和构象异构体。

“任选”或“任选地”或“选择性的”或“选择性地”是指随后所述的事件或状况可以但未必发生，该描述包括其中发生该事件或状况的情况及其中未发生的情况。例如，“选择性地被烷基取代的杂环基”是指该烷基可以但未必存在，该描述包括其中杂环基被烷基取代的情况，及其中杂环基未被烷基取代的情况。

## 具体实施方式

以下实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但是不限于此。

化合物的结构是通过核磁共振 (NMR) 或 (和) 质谱 (MS) 来确定的。NMR 位移 ( $\delta$ ) 以 10<sup>-6</sup> (ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用 (Bruker Avance III 400 和 Bruker Avance



300) 核磁仪, 测定溶剂为氘代二甲基亚砷 (DMSO-d<sub>6</sub>), 氘代氯仿 (CDCl<sub>3</sub>), 氘代甲醇 (CD<sub>3</sub>OD), 内标为四甲基硅烷(TMS);

MS 的测定用(Agilent 6120B(ESI) 和 Agilent 6120B(APCI));

5 HPLC 的测定使用 Agilent 1260DAD 高压液相色谱仪 (Zorbax SB-C18 100 × 4.6 mm, 3.5 μM);

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 0.15 mm-0.20 mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm - 0.5 mm;

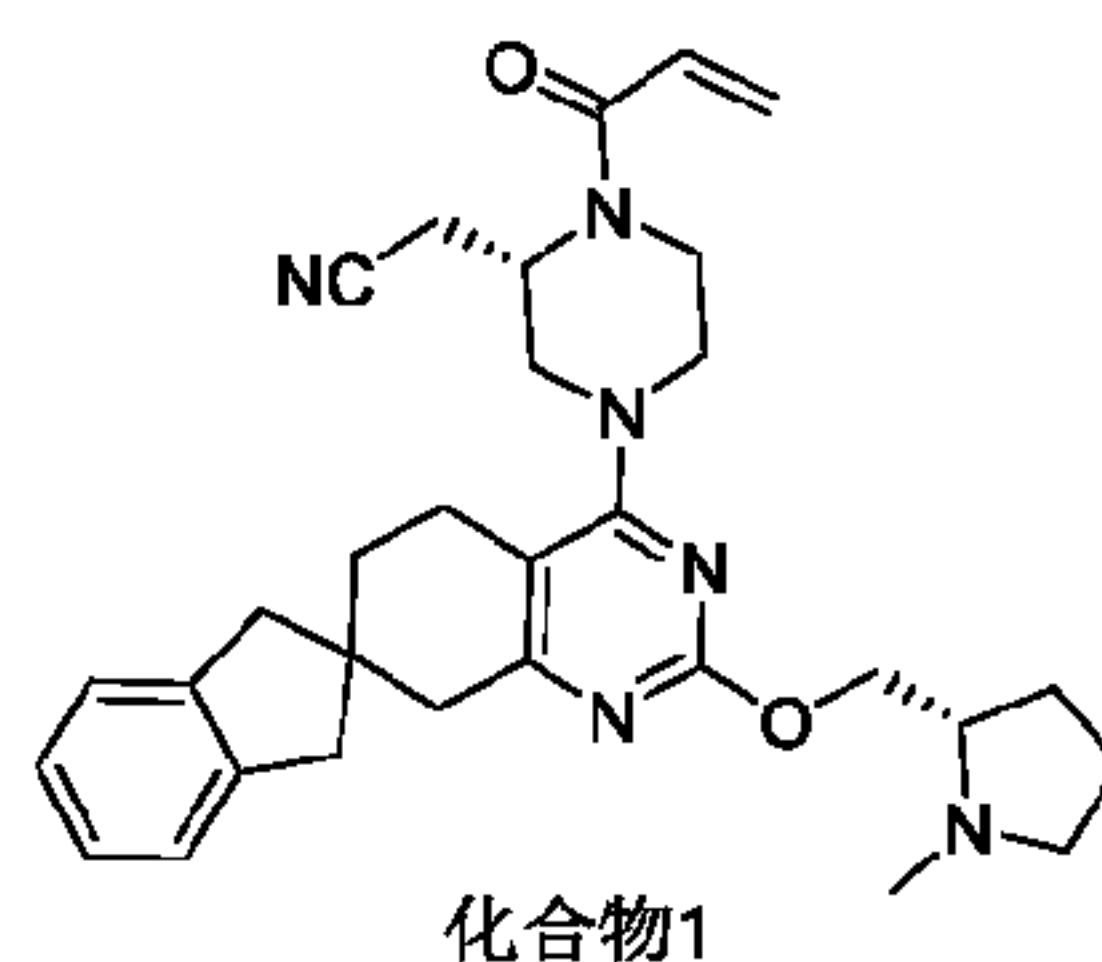
柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200-300 目硅胶为载体;

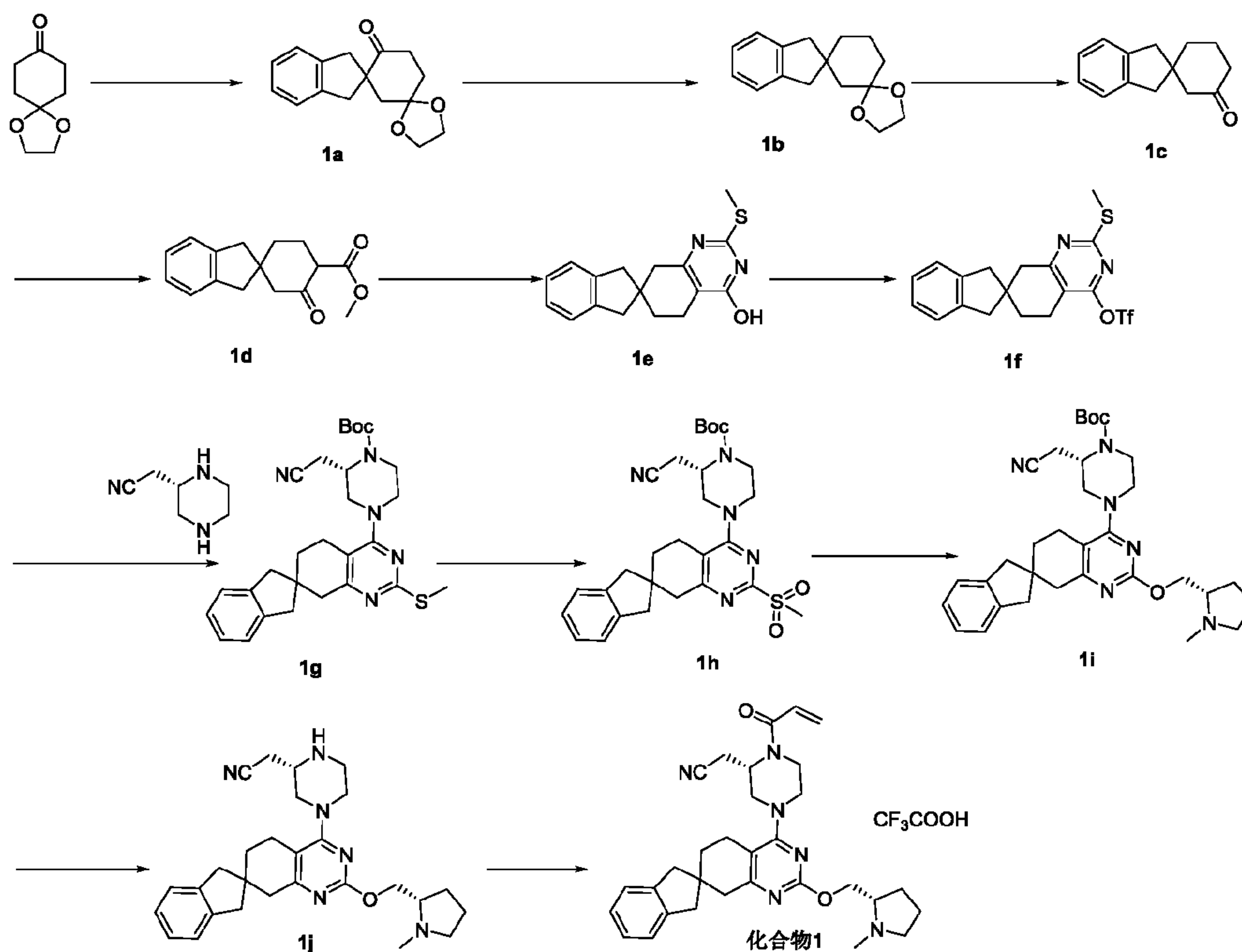
10 Boc: 叔丁氧基羰基; Ts: 对甲苯磺酰基; Cbz: 苄氧羰基; TMS: 三甲基硅基;

### 实施例 1

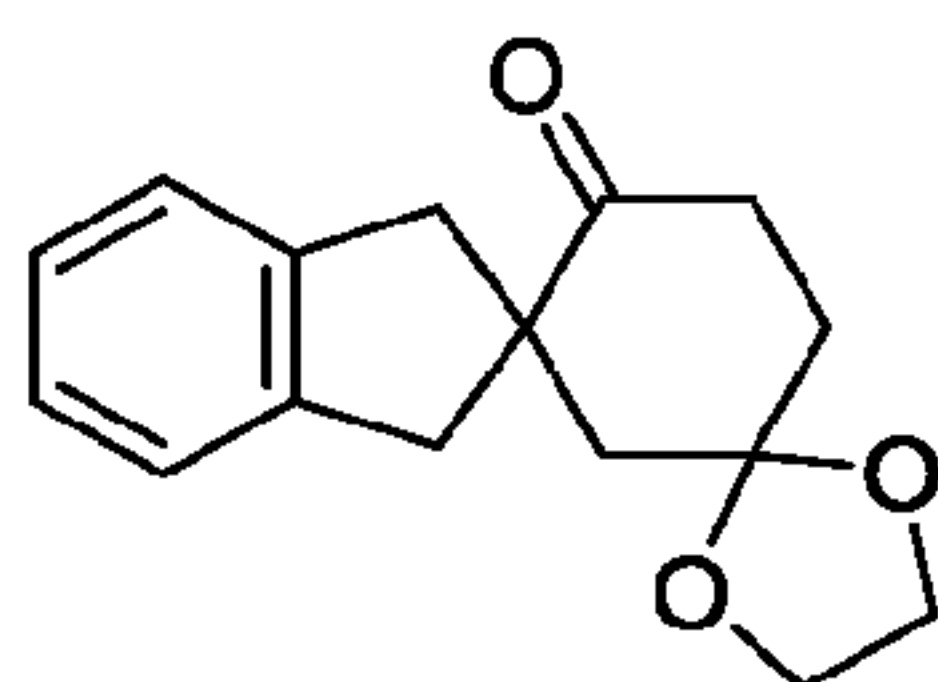
2-[(S)-1-丙烯酰基-4-[2'-[[[(S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-1,3,5',8'-四氢-6'H-螺[茛-2,7'-喹唑啉]-4'-基] 哌嗪-2-基] 乙腈; 2,2,2-三氟乙酸盐(化合物 1);

15 2-[(S)-1-acryloyl-4-[2'-[[[(S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-1,3,5',8'-tetrahydro-6'H-spiro[indene-2,7'-quinazolin]-4'-yl]piperazin-2-yl]acetonitrile; 2,2,2-trifluoroacetic acid.





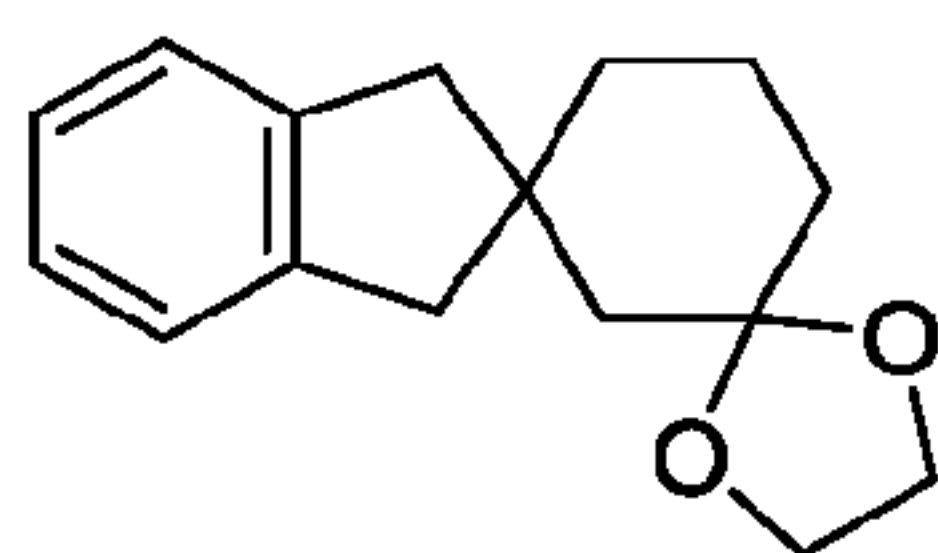
第一步：1,3-二氢二螺[茚-2,3'-环己烷-1',2''-[1,3]二氧戊环]-4'-酮(1a);  
1,3-dihydrodispiro[indene-2,3'-cyclohexane-1',2''-[1,3]dioxolan]-4'-one.



5 将 1,4-环己二酮单乙二醇缩酮(8 g, 51.3 mmol)溶于干燥的叔丁醇(130 mL)中, 氮气保护, 加入叔丁醇钾固体(12.8 g, 113.7 mmol)。室温下搅拌 30 min 后加入 1, 2-二(溴甲基)苯(13.5 g, 51.2 mmol), 加毕, 保持室温反应过夜。TLC 监控反应完全后, 加入 100 mL 冰水淬灭反应, 用 100 mL 二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。柱层析后得到目标产物 1a, 无色粘稠状液体(3 g, 收率: 22.7%)。

10 MS m/z (ESI): 259.3 [M+H]<sup>+</sup>

第二步：1,3-二氢二螺[茚-2,1'-环己烷-3',2''-[1,3]二氧戊烷](1b);  
1,3-dihydrodispiro[indene-2,1'-cyclohexane-3',2''-[1,3]dioxolane].



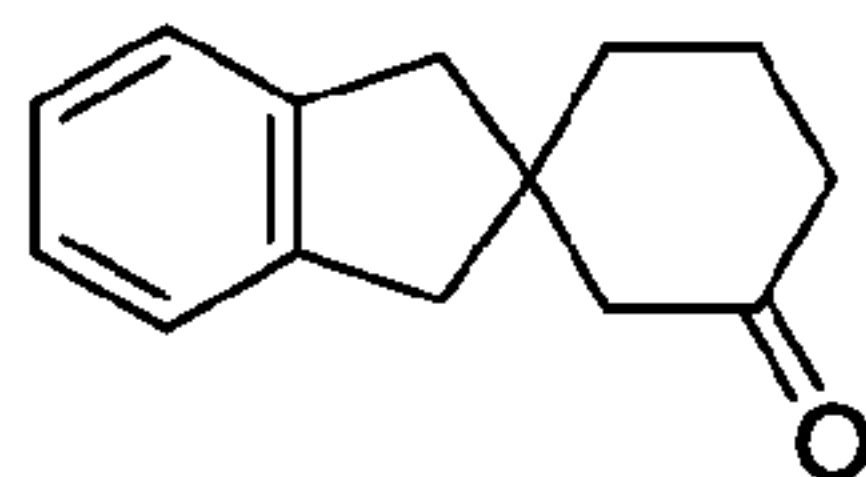
15 将化合物 1a(1 g, 3.87 mmol)溶于 10 mL 一缩二乙二醇中, 加入 2 mL 水合肼, 体系升至 80 °C 反应 1h, 后用微波加热至 200 °C 反应 30 min。TLC 监控反应结束, 加入 15 mL

水稀释，用 20 mL 二氯甲烷萃取三次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。柱层析后得到目标产物 1b，无色粘稠状液体(0.7 g，收率：77%)。

MS m/z (ESI): 245.3 [M+H]<sup>+</sup>

第三步：1',3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-3-酮(1c)；

5 1',3'-dihydrospiro[cyclohexane-1,2'-indene]-3-one.

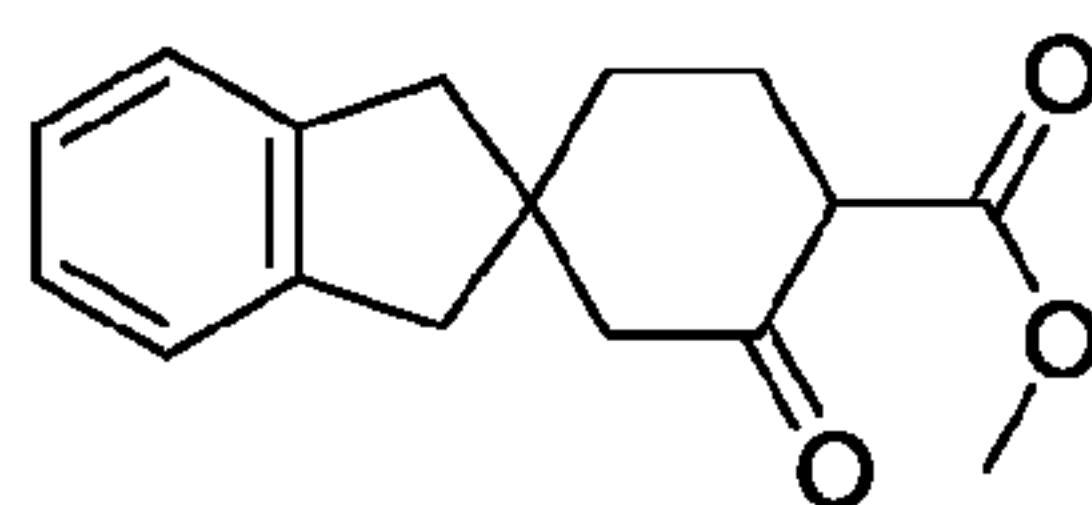


10 将化合物 1b(2.5 g，10.23 mmol)溶于 10 mL 四氢呋喃溶液中，于室温下滴加 6N 盐酸 20 mL，滴加完全后，室温下反应 4h。TLC 监控反应完全后，加入 15 mL 水稀释，用 20 mL 二氯甲烷萃取三次，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，减压浓缩。柱层析后得到目标产物 1c，白色固体(1.8 g，收率：87.8%)。

MS m/z (ESI): 201.3 [M+H]<sup>+</sup>

第四步：3-氧代-1', 3'-二氢螺[环己烷-1,2'-茚]-4-羧酸甲酯(1d)；

methyl 3-oxo-1',3'-dihydrospiro[cyclohexane-1,2'-indene]-4-carboxylate.

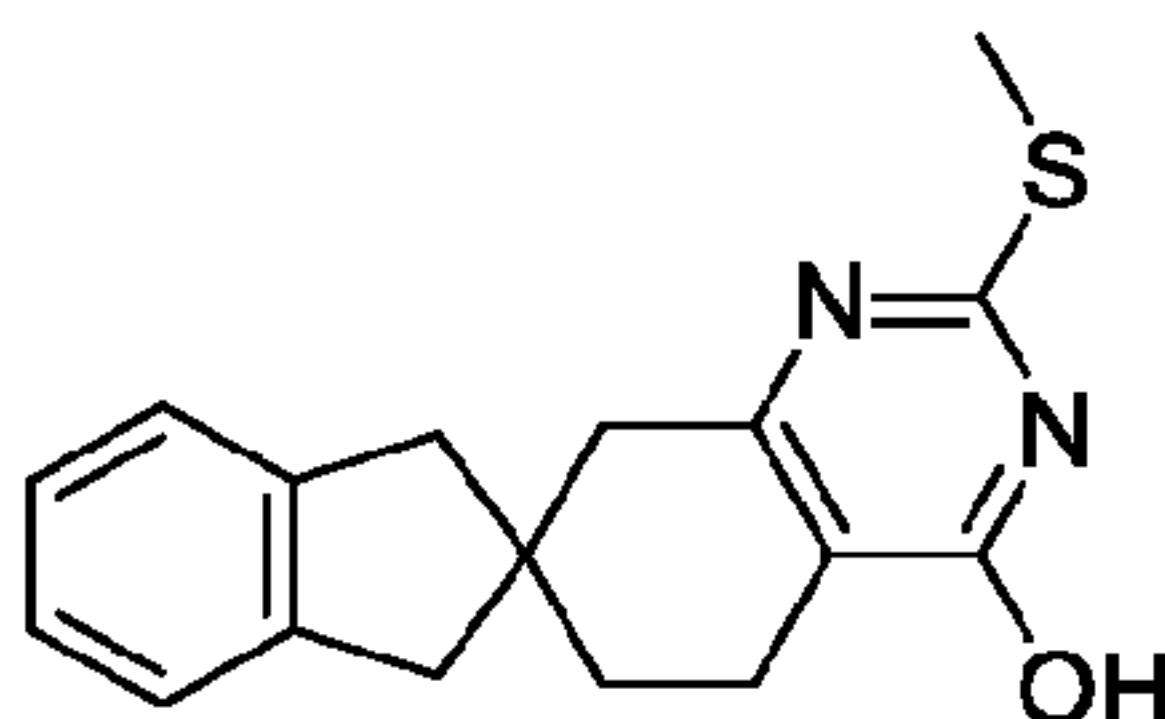


15 将氢氧化钠(0.4 g，10.0 mmol)悬浮于 15 mL 干燥的四氢呋喃中，氮气保护，加入碳酸二甲酯(2.1 mL，25.0 mmol)，加毕，体系加热至 80 °C 搅拌 30 min。然后滴加化合物 1c(1.0 g，5.0 mmol)的四氢呋喃溶液(8 mL)，滴加完后保持 80 °C 继续反应 2h。TLC 监控反应完成后，冷却至室温，垫硅藻土过滤，滤液加入 20 mL 冰水稀释，用 30 mL 二氯甲烷萃取三次，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，减压浓缩。柱层析后得到目标产物 1d，白色固体(0.8 g，收率：62%)。

MS m/z (ESI): 259.1 [M+H]<sup>+</sup>

第五步：2'-(甲硫基)-1,3,5', 8'-四氢-6'H-螺[茚-2,7'-喹唑啉]-4'-醇(1e)；

2'-(methylthio)-1,3,5',8'-tetrahydro-6'H-spiro[indene-2,7'-quinazolin]-4'-ol.



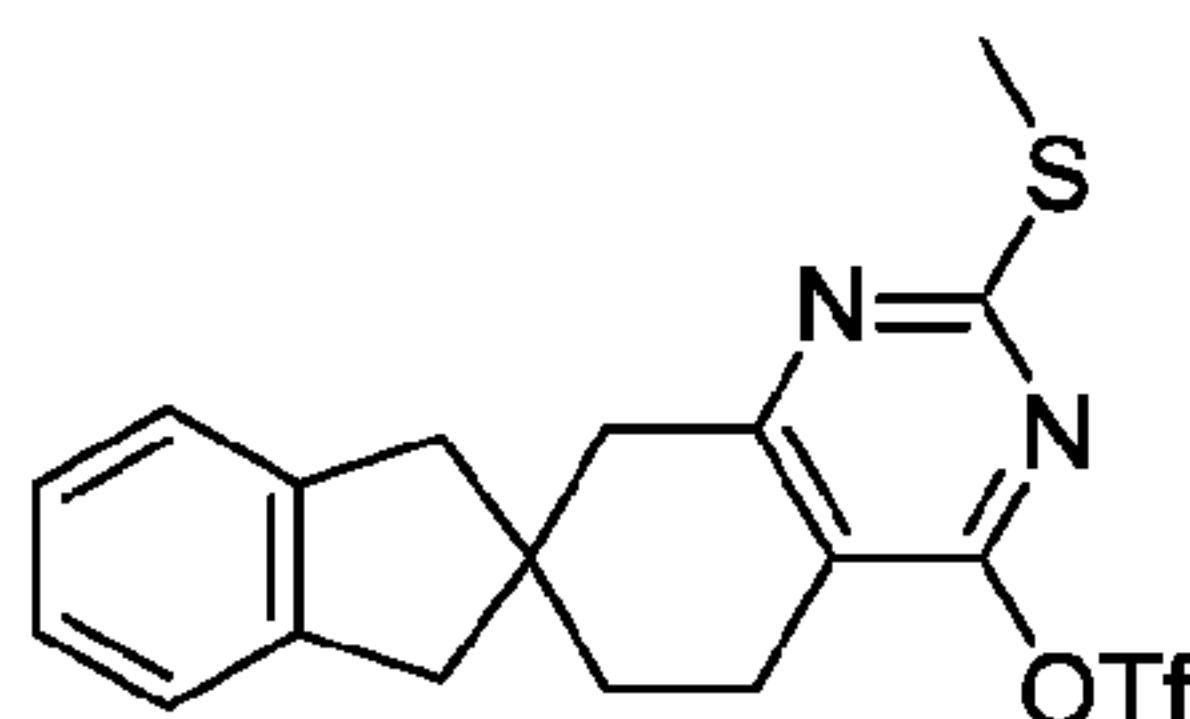
25 将化合物 1d(0.2 g，0.78 mmol)溶于 1 mL 四氢呋喃中，加入 S-甲基异硫脲硫酸盐(335 mg，1.17 mmol)，后于室温下滴加氢氧化钾(359 mg，6.4 mmol)的水溶液(2 mL)。滴加完毕后保持室温反应过夜。待反应完成后，加入 10 mL 水稀释，用 1N 盐酸调节 pH 至 9-10

左右，然后用 20 mL 二氯甲烷萃取三次，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，减压浓缩。柱层析后得到目标产物 1e，白色固体(34 mg，收率：14.6%)。

Ms m/z (ESI): 299.4 [M+H]<sup>+</sup>

第六步：2'-(甲硫基)-1,3,5', 8'-四氢-6'H-螺[茛-2,7'-喹唑啉]-4'-三氟甲磺酸酯(1f)；

5 2'-(methylthio)-1,3,5',8'-tetrahydro-6'H-spiro[indene-2,7'-quinazolin]-4'-yl trifluoromethanesulfonate

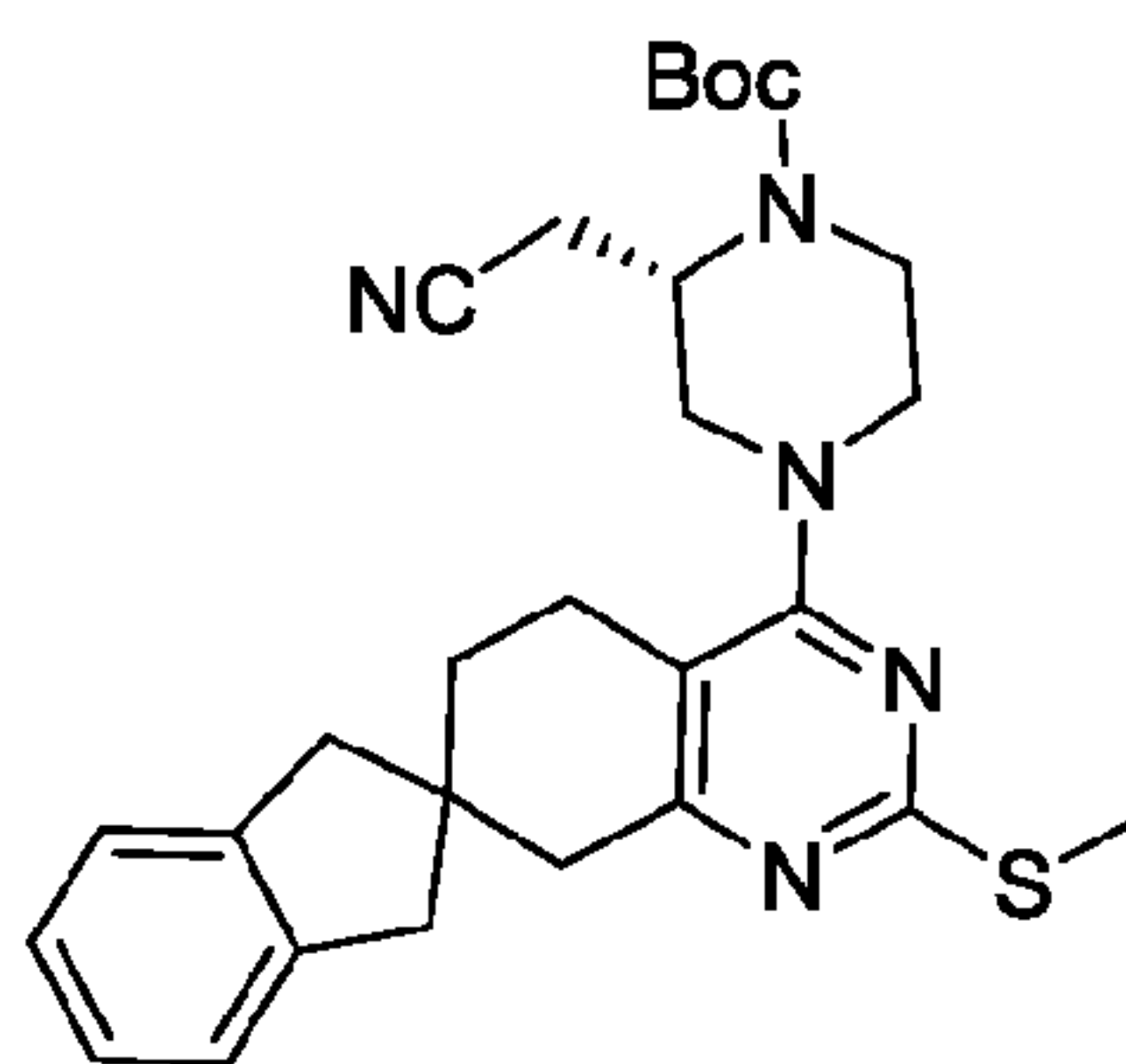


10 将化合物 1e(34 mg，0.114 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷中，加入 N,N-二异丙基乙胺(0.08 mL，0.456 mmol)，冰浴下加入三氟甲磺酸酐(64.3 mg，0.228 mmol)，冰浴下搅拌 1 h。待反应完全后加入 15 mL 二氯甲烷稀释，后用 10 mL 水洗涤反应液，再用 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤反应液，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩。柱层析后得到目标产物 1f，白色固体(30 mg，收率：61%)。

MS m/z (ESI): 431.5 [M+H]<sup>+</sup>

15 第七步：(S)-2-(氰甲基)-4-(2'-(甲硫基)-1,3,5', 8'-四氢-6'H-螺[茛-2,7'-喹唑啉]-4'-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1g)；

tert-butyl(S)-2-(cyanomethyl)-4-(2'-(methylthio)-1,3,5',8'-tetrahydro-6'H-spiro [indene-2,7'-quinazolin]-4'-yl)piperazine-1-carboxylate

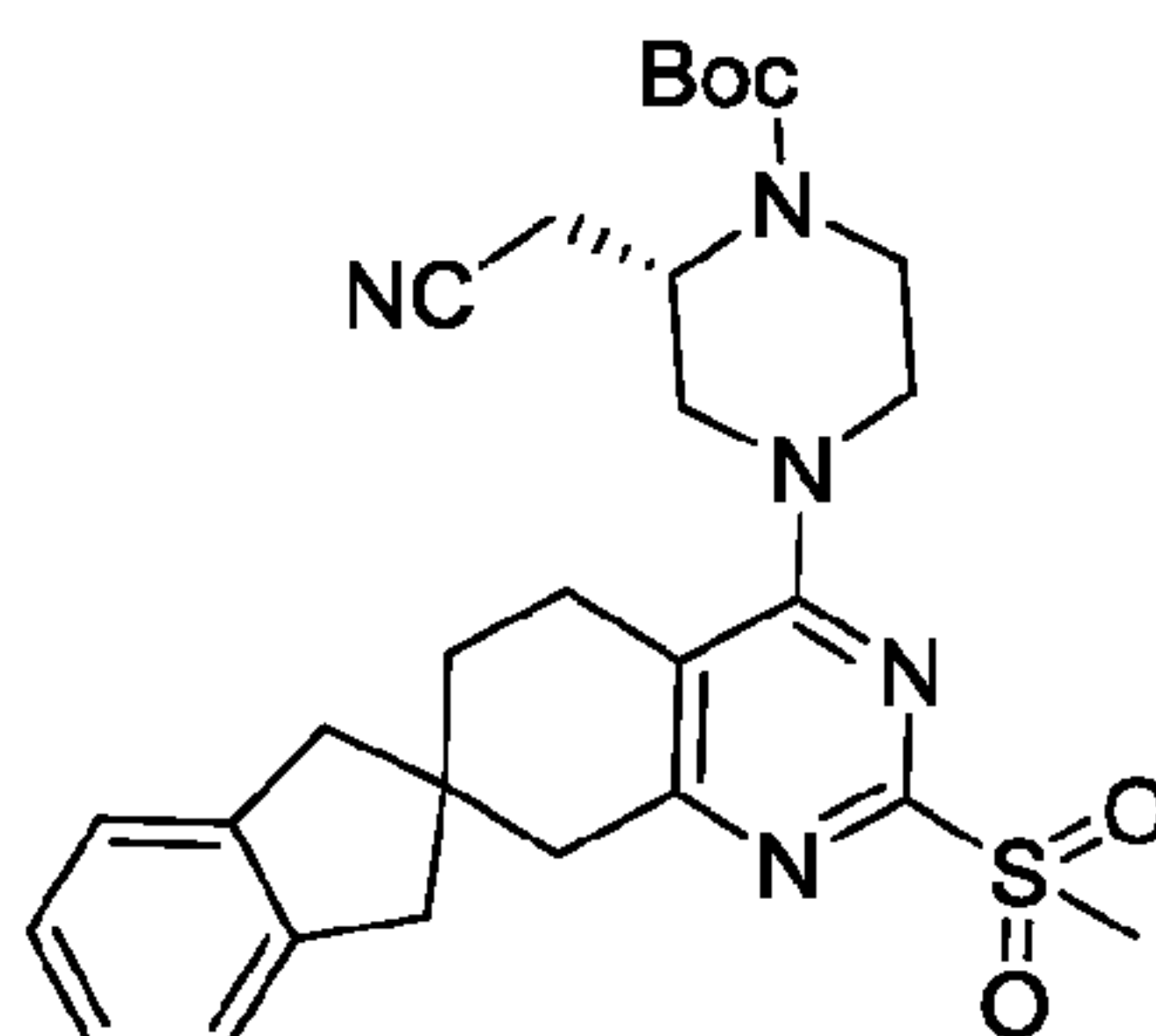


20 将化合物 1f(30 mg，0.07 mmol)溶于 3 mL N,N-二甲基乙酰胺中，加入(S)-2-(哌嗪-2-基)乙腈(9.6 mg，0.08 mmol)和二异丙基乙胺(54 mg，0.42 mmol)，室温搅拌 3 h。TLC 监控反应完全后，向体系中加入二碳酸二叔丁酯(46 mg，0.21 mmol)，加毕，反应室温过夜。加入 20 mL 乙酸乙酯稀释，用 10 mL 水洗有机相三次，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩。柱层析后得到目标产物 1g，白色固体(40 mg，收率：100%)。

MS m/z (ESI): 506.7 [M+H]<sup>+</sup>

第八步: (S)-2-(氰甲基)-4-(2'-(甲基磺酰基)-1,3,5', 8'-四氢-6'H-螺[茚-2,7'-喹啉] -4'-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1h);

tert-butyl(S)-2-(cyanomethyl)-4-(2'-(methylsulfonyl)-1,3,5',8'-tetrahydro-6'H-spiro[indene-2,7'-quinazolin]-4'-yl)piperazine-1-carboxylate



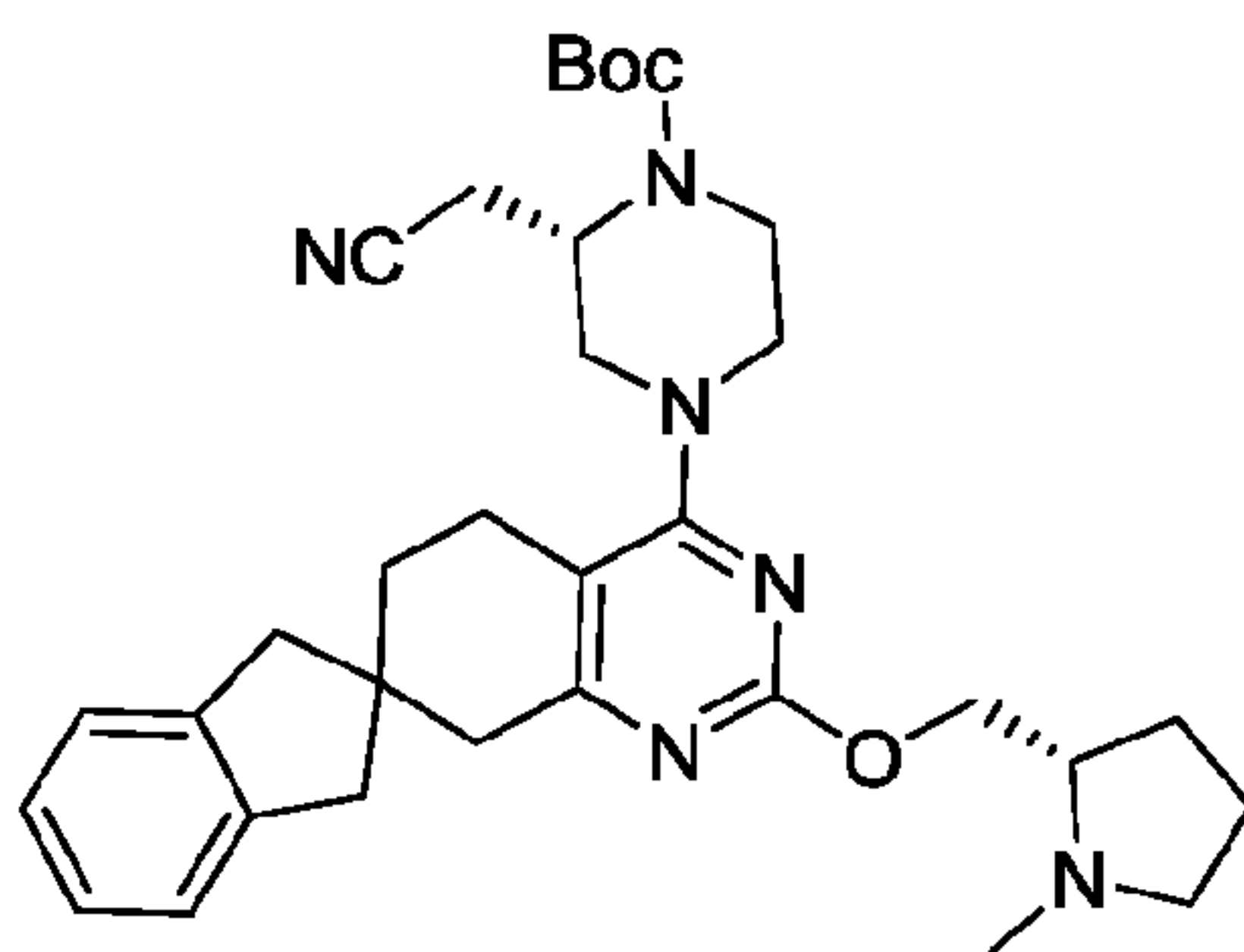
5

将化合物 1g(40 mg, 0.079 mmol)溶于 2 mL 四氢呋喃中, 室温下加入间氯过氧苯甲酸(27 mg, 0.16 mmol), 室温搅拌 2 h。加入 5 mL 饱和硫代硫酸钠水溶液, 搅拌 20 min, 加入 15 mL 乙酸乙酯萃取, 有机层用 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 减压浓缩, 得到目标化合物 1h 粗品, 黄色固体 48 mg, 直接用于下一步。

10 MS m/z (ESI): 538.7 [M+H]<sup>+</sup>

第九步: (S)-2-(氰基甲基)-4-(2'-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-1,3,5', 8'-四氢-6'H-螺[茚-2,7'-喹啉] -4'-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1i);

tert-butyl (S)-2-(cyanomethyl)-4-(2'-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-1,3,5',8'-tetrahydro-6'H-spiro[indene-2,7'-quinazolin]-4'-yl)piperazine-1-carboxylate



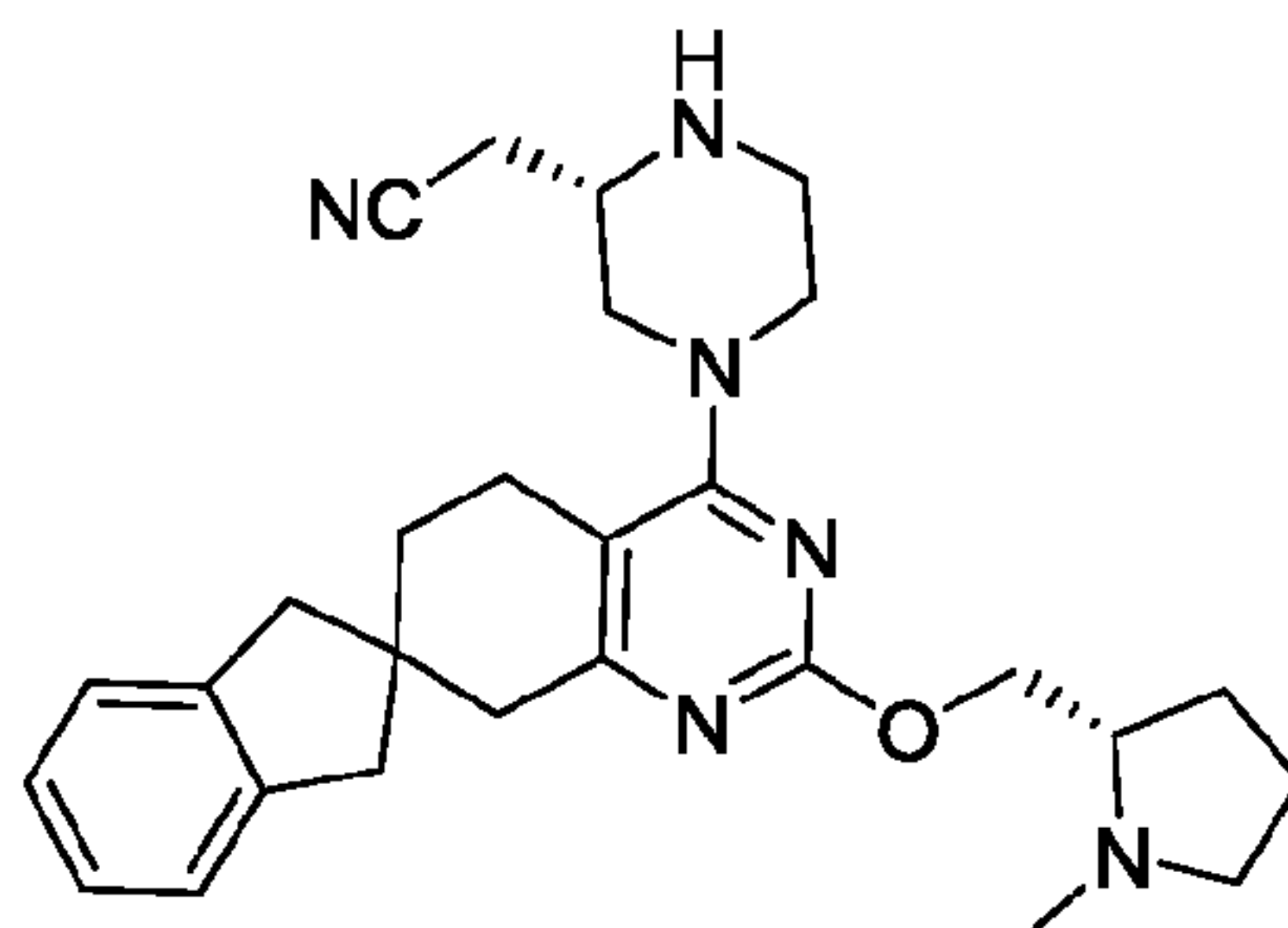
15

将化合物 1h 粗品(48 mg, 0.089 mmol)和(S)- (1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇(22 mg, 0.19 mmol)溶于 2 mL 甲苯中, 冰浴下加入叔丁醇钠(14 mg, 0.14 mmol), 冰浴下搅拌 1 h。加入 5 mL 水淬灭反应, 加入 10 mL 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。柱层析后得到目标产物 1i, 白色固体(46 mg, 收率: 95%)。

20 MS m/z (ESI): 573.6 [M+H]<sup>+</sup>

第十步: 2-(((S)-4-(2'-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基))-1,3,5', 8'-四氢-6'H-螺[2,7'-喹啉] -4'-基)哌嗪-2-基)乙腈(1j);

2-((S)-4-(2'-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-1,3,5',8'-tetrahydro-6'H-spiro[indene-2,7'-quinazolin]-4'-yl)piperazin-2-yl)acetonitrile

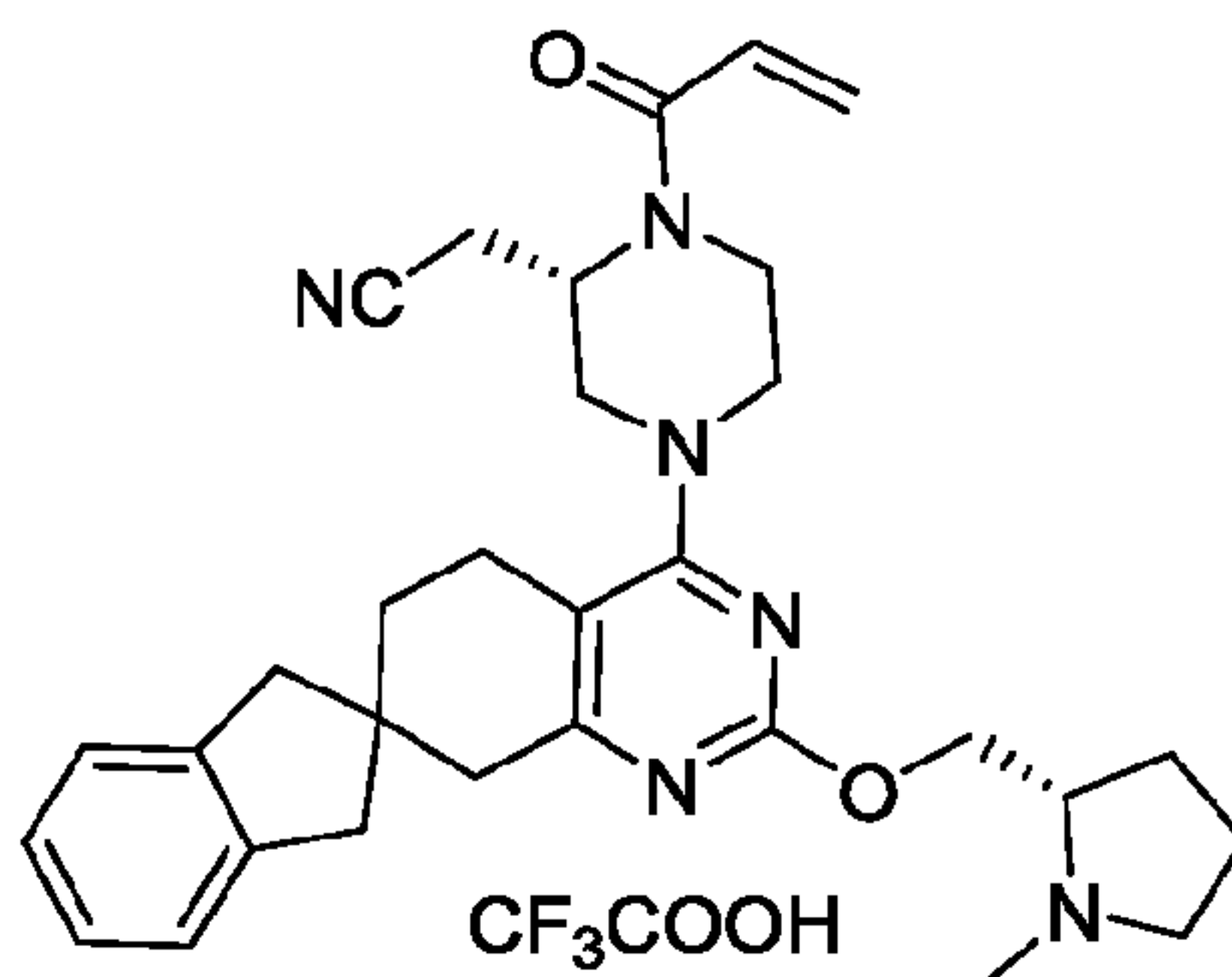


将化合物 1i(46 mg, 0.08 mmol)溶于 3 mL 二氯甲烷中, 加入 0.5 mL 三氟乙酸, 于室温下搅拌 2 h。待反应完成后, 加入 5 mL 水稀释, 然后用 10 mL 二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到目标化合物 1j 粗品, 黄色固体 40 mg, 直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 473.6 [M+H]<sup>+</sup>

第十一步: 2-[(S)-1-丙烯酰基-4-[2'-[[[(S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-1,3,5',8'-四氢-6'H-螺[茛-2,7'-喹唑啉]-4'-基]哌嗪-2-基]乙腈; 2,2,2-三氟乙酸盐(化合物 1);

2-[(S)-1-acryloyl-4-[2'-[[[(S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-1,3,5',8'-tetrahydro-6'H-spiro[indene-2,7'-quinazolin]-4'-yl]piperazin-2-yl]acetonitrile; 2,2,2-trifluoroacetic acid.



将化合物 1j 粗品(46 mg, 0.097 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺(49 mg, 0.49 mmol), 冰浴下计入烯丙酰氯(8 mg, 0.092 mmol), 冰浴下搅拌 30 min。加入 5 mL 冰水淬灭反应, 然后用 10 mL 二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 送液相酸性制备(流动相体系: 乙腈/0.1%TFA 水)得到目标化合物 1, 白色固体(23 mg, 收率: 45%)。

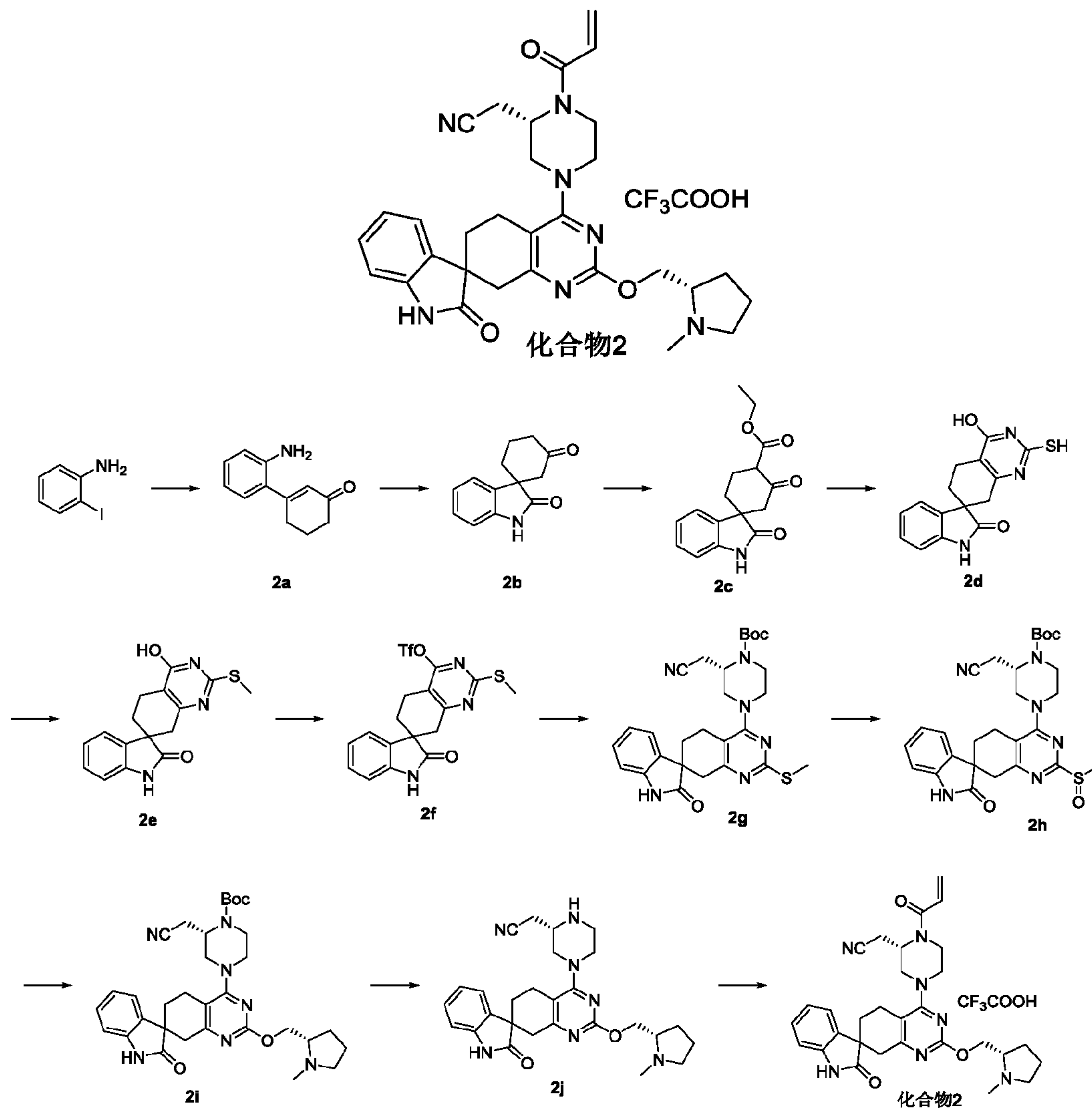
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.21 – 7.08 (m, 4H), 6.90 – 6.70 (m, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.84 (d, 1H), 4.69 (dd, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.20 – 4.03 (m, 1H), 3.96 – 3.83 (m, 1H), 3.78 – 3.41 (m, 4H), 3.26 – 3.14 (m, 1H), 3.06 – 2.93 (m, 6H), 2.89 – 2.81 (m, 3H), 2.80 (d, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.44 – 2.32 (m, 1H), 2.22 – 1.97 (m, 4H), 1.94 – 1.85 (m, 2H), 1.35 – 1.25 (m, 2H).

Ms m/z (ESI): 527.6 [M+H]<sup>+</sup>

### 实施例 2

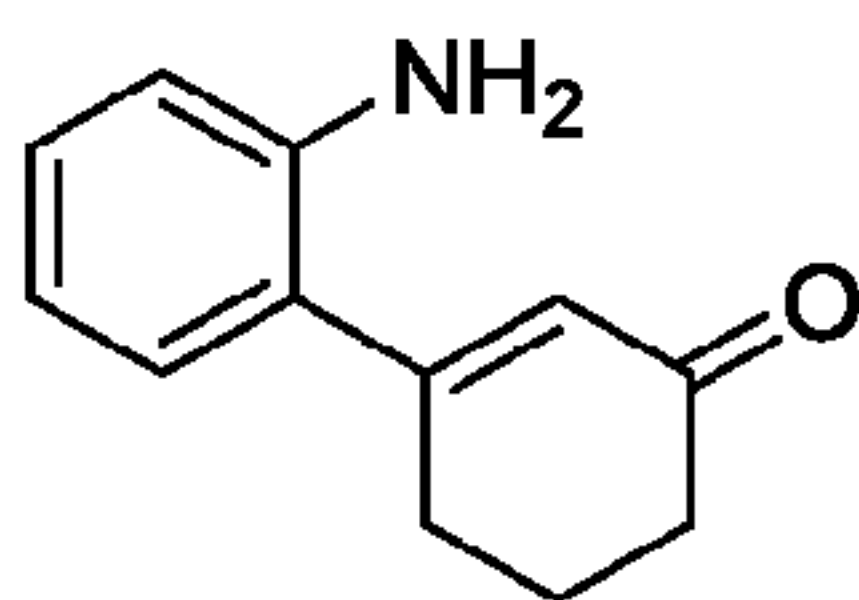
2-(((2S)-4-[2-(((2S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-2'-氧-螺环[6,8-二氢-5H-喹唑啉-7,3'-二氢吲哚]-4-基]哌嗪-2-基]乙腈; 2,2,2-三氟乙酸(化合物 2);

2-(((2S)-4-[2-(((2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-2'-oxo-spiro[6,8-dihydro-5H-quinazoline-7,3'-indoline]-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrile; 2,2,2-trifluoroacetic acid



第一步: 3-(2-氨基苯基)环己-2-烯-1-酮(2a)

3-(2-aminophenyl)cyclohex-2-en-1-one



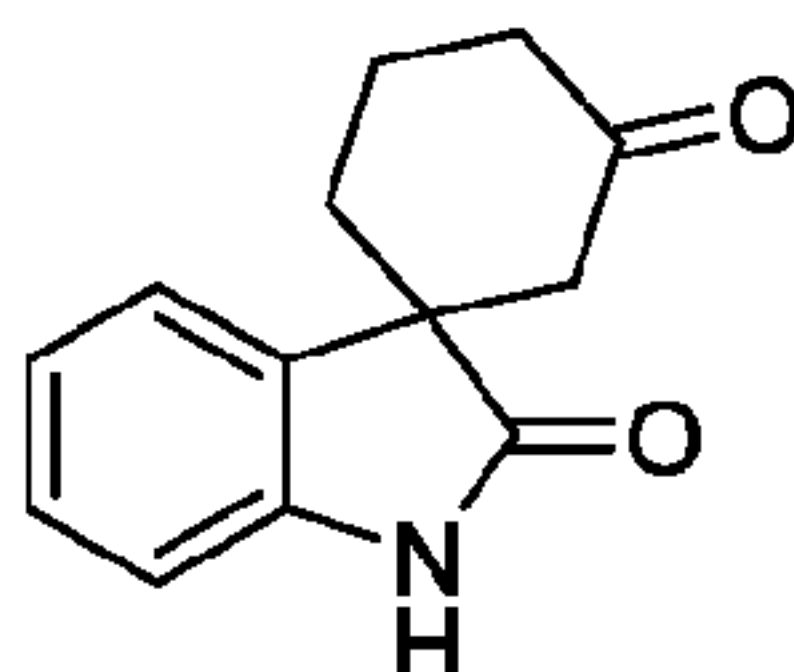
10

将2-碘苯胺(44 g, 200.9 mmol), 三(邻甲基苯基)磷(6.11 g, 20.09 mmol), 醋酸钯(2.26 g, 10.04 mmol), 环己烯酮(21.24 g, 221.0 mmol)和三乙胺(40.66 g, 401.8 mmol)溶于1220 mL 乙腈, 氮气氛围下加热至85°C回流反应40小时。TLC监测反应完全后, 将反应液冷至室温, 减压浓缩除去乙腈, 加入800 mL 乙酸乙酯稀释, 加入300 mL 水洗涤, 搅拌静置分层,

水相用乙酸乙酯 400 mL x 2 萃取，合并有机相，用500 mL饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得粗品，粗品柱层析纯化得目标产物 2a,黄褐色固体(11.2 g,收率: 29.8%)。

MS m/z (ESI): 188.1 [M+H]<sup>+</sup>

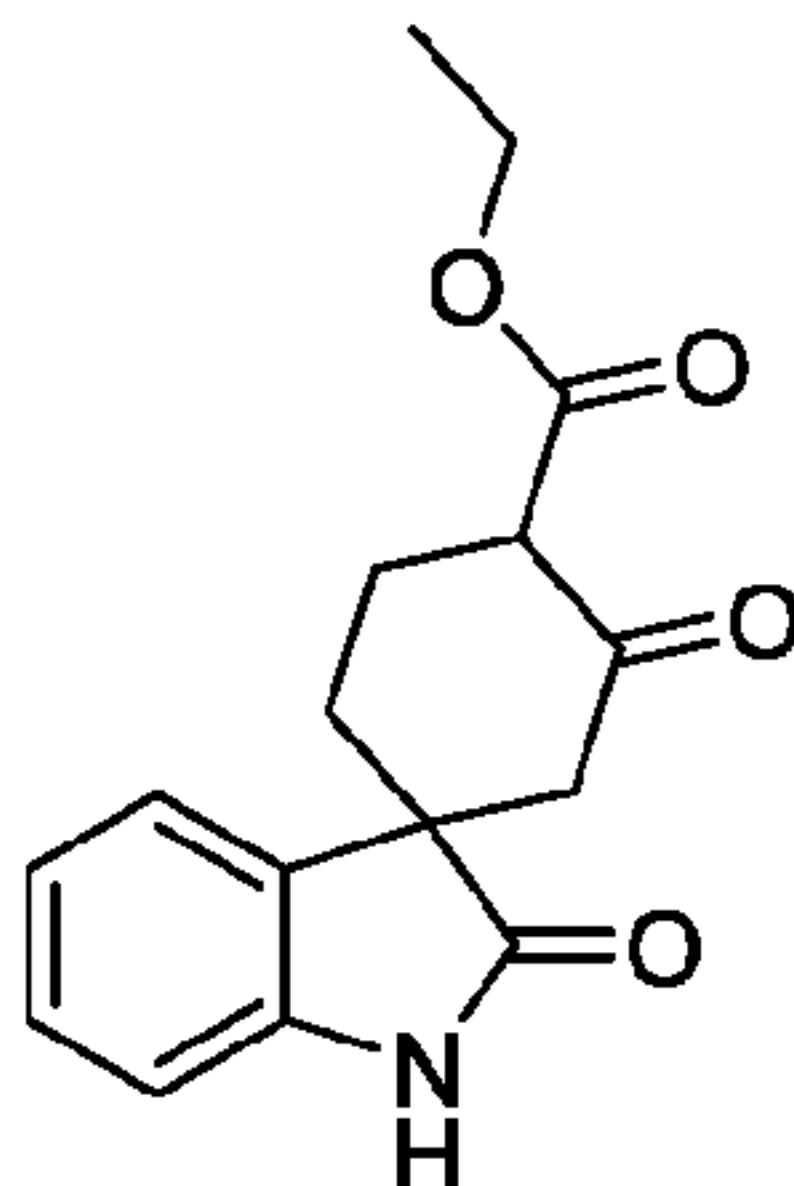
- 5 第二步：螺[环己烷-3,3'-二氢吲哚]-1,2'-二酮(2b)  
spiro[cyclohexane-3,3'-indoline]-1,2'-dione



- 10 将三光气(9.51 g, 32.0 mmol) 用二氯甲烷(200 mL)溶解于500 mL 单口圆底烧瓶中，将化合物2a(3 g,16.0 mmol)用二氯甲烷 (100 mL) 溶解后滴加入到反应中，滴加完毕后将二氯甲烷(100 mL)稀释的三乙胺(9.73 g,96.1 mmol)溶液滴加入到反应中，室温搅拌3小时。减压浓缩除去二氯甲烷，残余物加入200 mL乙醚搅拌10分钟，抽滤，滤饼用100 mL 乙醚洗涤。将滤液减压浓缩后得到的残余物用100 mL 四氢呋喃溶解于1L容量的三口圆底烧瓶中，加入叔丁醇(1.19 g, 16.0 mmol)，氮气氛围下降温至-78℃搅拌十分钟。将无水氯化锂(5.43 g, 128.2 mmol) 与二碘化钐-四氢呋喃溶液(40 mmol, 400 mL,0.1M)的混合溶液于室温
- 15 搅拌10分钟后滴加入到反应中，保持-78℃搅拌半小时。 TLC显示原料消耗完全，加入200 mL 饱和氯化铵水溶液淬灭，升温至室温，加入乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥有机相，过滤，减压浓缩得到的残留物硅胶柱层析纯化得2b,棕色固体(2.34 g,收率: 67.8%)。

MS m/z (ESI): 216.2 [M+H]<sup>+</sup>

- 20 第三步：2,2'-二氧杂螺[环己烷-4,3'-二氢吲哚]-1-羧酸乙酯(2c)  
ethyl 2,2'-dioxospiro[cyclohexane-4,3'-indoline]-1-carboxylate



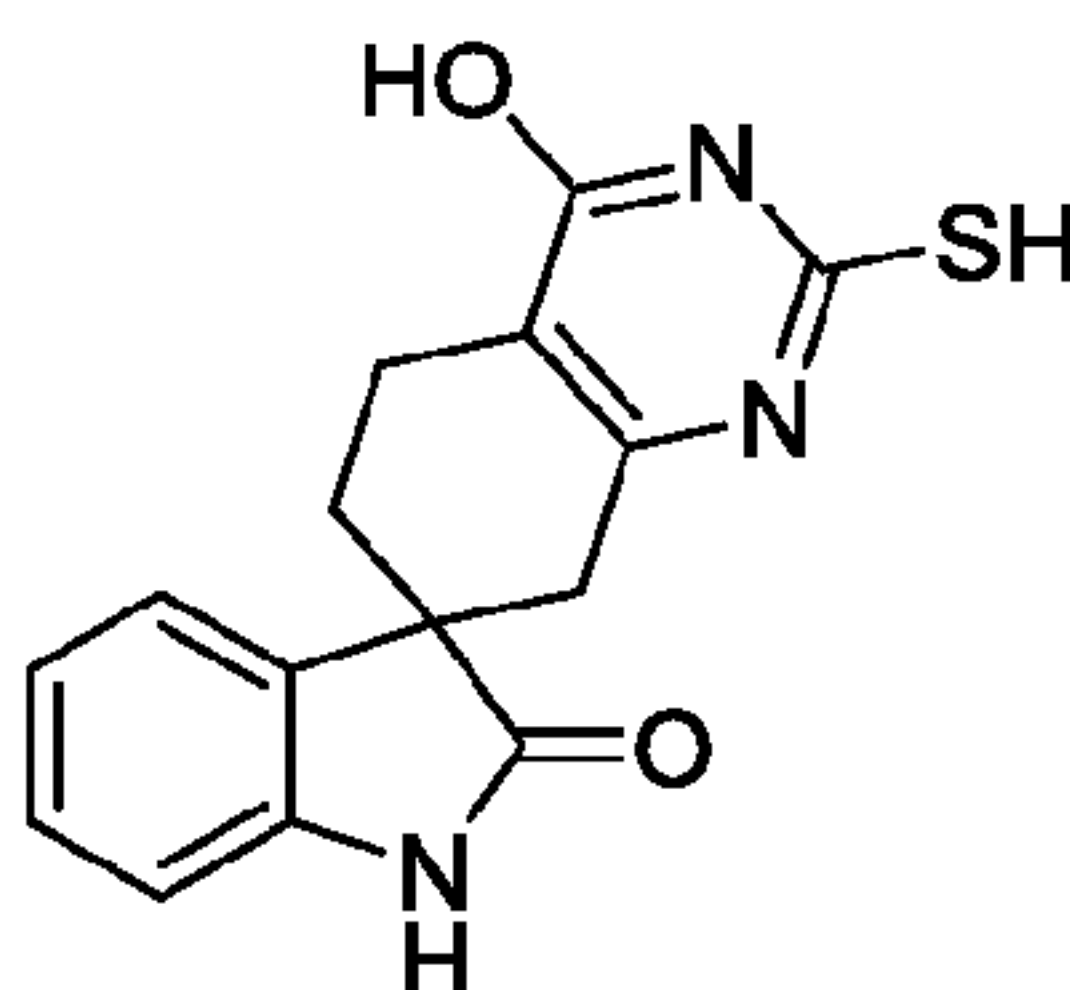
- 25 将化合物2b(2.34 g,10.9 mmol)用四氢呋喃(200 mL)溶解于500 mL 三口圆底烧瓶中，氮气氛围下冷却至-78℃，量取LiHMDS(22 mL, 1M in THF)滴加入到反应瓶中，搅拌十分钟，将3 mL 四氢呋喃稀释的氰基甲酸乙酯(1.4 g, 14.1 mmol)缓慢滴加入到反应中，-78℃



反应半小时后升温至室温反应2小时。加入50 mL 饱和氯化铵水溶液淬灭反应，加入100 mL水，加入乙酸乙酯(3 x 80 mL)萃取，合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得粗品，粗品柱层析纯化得2c,淡黄色固体(1.22 g, 收率: 38.4%)。

MS m/z (ESI): 288.2 [M+H]<sup>+</sup>

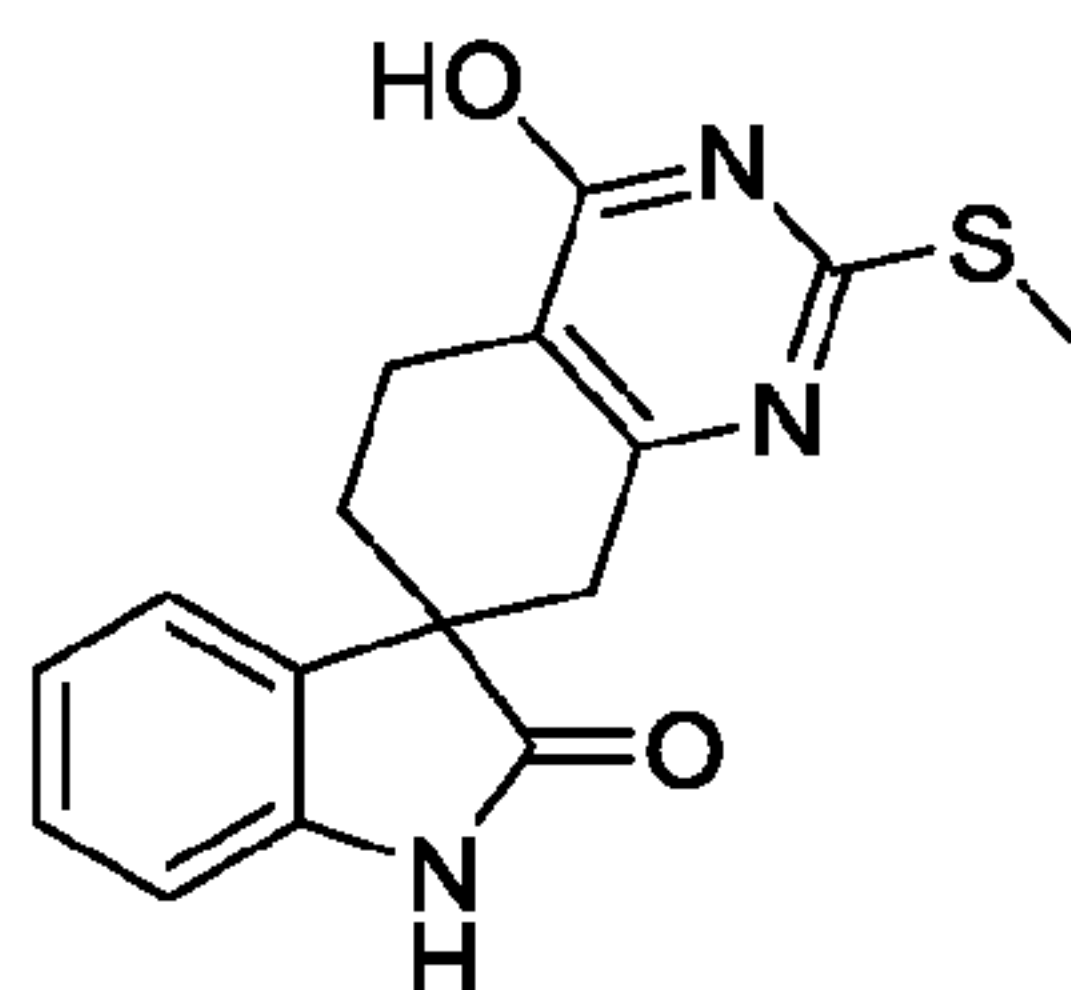
- 5 第四步: 4-羟基-2-硫烷基-螺[6,8-二氢-5H-喹唑啉-7,3'-二氢吲哚]-2'-酮(2d);  
4-hydroxy-2-sulfanyl-spiro[6,8-dihydro-5H-quinazoline-7,3'-indoline]-2'-one



- 10 将化合物2c (1.22 g, 4.25 mmol) 用甲醇 (25 mL)溶解于单口圆底烧瓶中，依次称取甲醇钠 (1.38 g, 25.48 mmol) 和硫脲 (970 mg, 12.74 mmol)并加入到反应瓶中。加热至60℃  
反应5小时， LC-MS显示原料消耗完全。减压浓缩大部分甲醇，残余物加入35 mL 水溶解，加入25 mL甲基叔丁基醚洗涤，水相加入2N 稀盐酸调节pH=3-4,大量固体析出，抽滤，滤饼加入水洗涤。滤饼加入 8 mL 乙醇打浆过夜，抽滤，滤饼干燥得2d,白色固体(0.358 g, 收率: 28.2%)。

MS m/z (ESI): 298.1 [M-H]<sup>-</sup>

- 15 第五步: 4-羟基-2-甲基硫烷基-螺[6,8-二氢-5H-喹唑啉-7,3'-二氢吲哚]-2'-酮(2e);  
4-hydroxy-2-methylsulfanyl-spiro[6,8-dihydro-5H-quinazoline-7,3'-indoline]-2'-one.

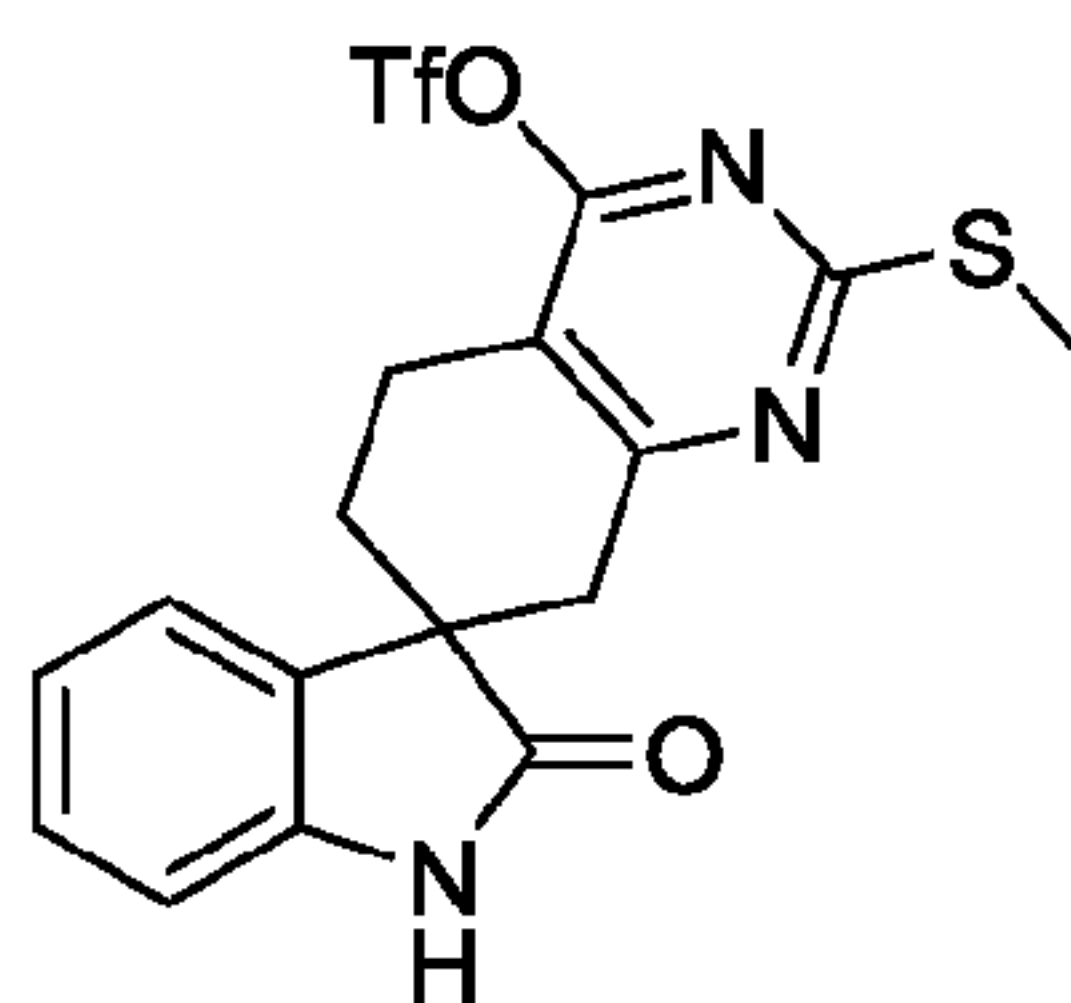


- 20 将化合物2d (0.1 g, 0.334 mmol) 用甲醇 (15 mL)溶解于单口圆底烧瓶中，加入碳酸钾 (0.185 g, 1.34 mmol)搅拌半小时，加入碘甲烷(0.05 g, 0.334 mmol)搅拌1小时， LC-MS显示原料未消耗完全，继续加入碘甲烷(0.05 g, 0.334 mmol)搅拌1小时， LC-MS显示原料几乎消耗完全。减压浓缩除去甲醇，加入 20 mL 水溶解，加入 2 N 稀盐酸调节 pH=3-4，有白色固体析出，加入 3 x 80 mL 混合溶剂(二氯甲烷/甲醇(v/v)=10/1)萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得2e,黄白色固体(120 mg, 收率: 100%)。

Ms m/z (ESI): 314.1 [M+H]<sup>+</sup>

第六步：(2-甲基硫烷基-2'-氧-螺[6,8-二氢-5H-喹唑啉-7,3'-二氢吲哚]-4-基)三氟甲磺酸酯(2f)；

(2-methylsulfanyl-2'-oxo-spiro[6,8-dihydro-5H-quinazoline-7,3'-indoline]-4-yl) trifluoromethanesulfonate



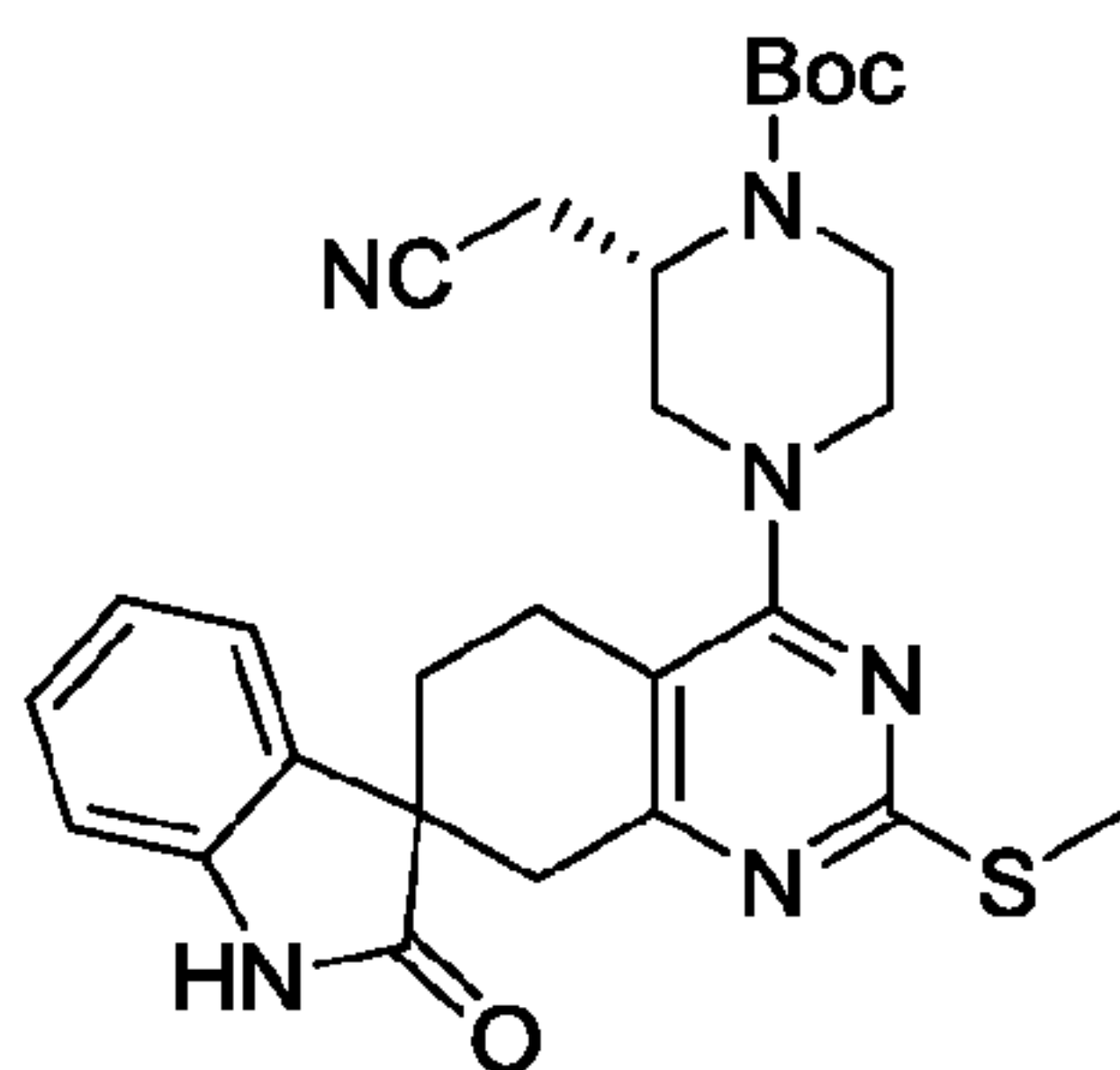
5

将化合物2e(0.12 g,0.383 mmol)用二氯甲烷 (20 mL)溶解于单口圆底烧瓶中，加入三乙胺(0.117 g,1.15 mmol)，氮气氛围下用冰水浴降温，内温降至 5 - 10℃，用2 mL 二氯甲烷稀释的三氟甲磺酸酐 (0.162 g, 0.574 mmol)加入反应中，反应十分钟，TLC监测原料未消耗完全，补加三氟甲磺酸酐(0.05 g,0.191 mmol)，继续反应十分钟，TLC监测原料消耗完  
10 全。加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液淬灭，搅拌静置分层，水相用二氯甲烷 (20 mL x 2) 萃取,合并有机相，用饱和食盐水 30 mL 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得2f, 棕黑色固体(170 mg,收率：100%)。粗品直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 446.1 [M+H]<sup>+</sup>

第七步：(2S)-2-(氰甲基)-4-(2-甲基硫烷基-2'-氧代螺基[6,8-二氢-5H-喹唑啉-7,3'-二氢  
15 吲哚]-4-基)哌嗪 -1-甲酸叔丁酯(2g)；

tert-butyl (2S)-2-(cyanomethyl)-4-(2-methylsulfanyl-2'-oxo-spiro[6,8-dihydro-5H-quinazoline-7,3'-indoline]-4-yl)piperazine-1-carboxylate



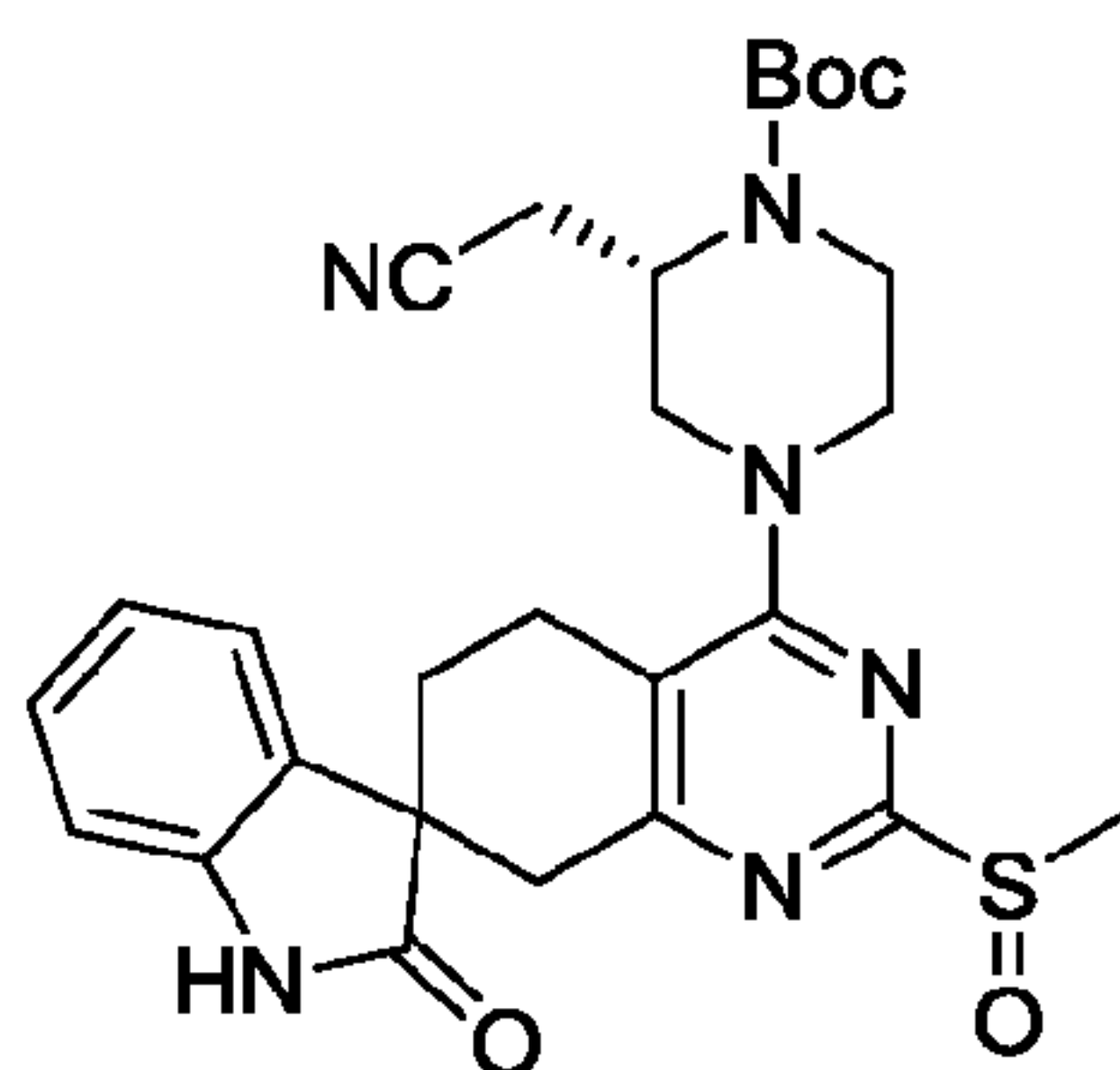
20 将化合物 2f(0.17 g,0.383 mmol)用 N,N-二甲基乙酰胺(15 mL)溶解于单口圆底烧瓶中，加入 N,N-二异丙基乙胺(0.21 g, 1.62 mmol)和 (S)-2-(哌嗪-2-基)乙腈盐酸盐(0.152 g,0.81 mmol),室温反应半小时，TLC 监测原料消耗完全，加入碳酸二叔丁酯(240 mg,1.08 mmol),室温搅拌 16 h。加入 45 mL 水淬灭，加入 二氯甲烷(30 mL x 4)萃取，合并有机相，

饱和食盐水洗涤有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得粗品，粗品硅胶柱层析纯化得 2g,棕色固体(0.13 g,收率: 65%)

MS m/z (ESI): 521.3 [M+H]<sup>+</sup>

第八步: (2S)-2-(氰甲基)-4-(2-甲基亚磺酰基-2'-氧代螺基[6,8-二氢-5H-喹唑啉-7,3'-二氢吲哚]-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(2h);

tert-butyl (2S)-2-(cyanomethyl)-4-(2-methylsulfinyl-2'-oxo-spiro[6,8-dihydro-5H-quinazoline-7,3'-indoline]-4-yl)piperazine-1-carboxylate

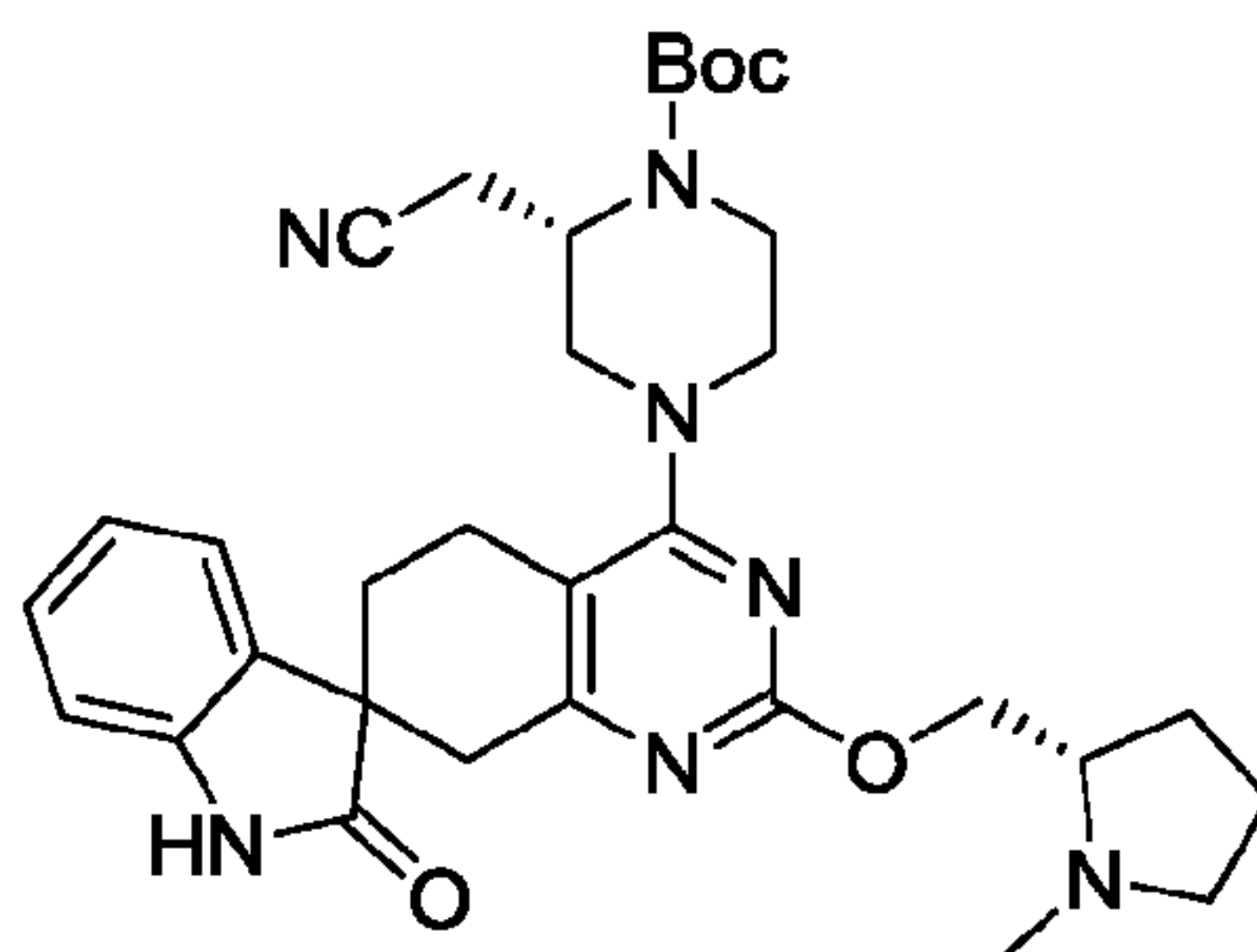


将化合物2g (0.13 g, 0.250 mmol)用 20 mL 四氢呋喃溶解于单口圆底烧瓶中，称取间氯过氧苯甲酸(87 mg,0.499 mmol)加入到反应瓶中，室温搅拌1小时，取样TLC显示原料消耗完全。可以后处理。加入 20 mL 饱和硫代硫酸钠水溶液淬灭反应，搅拌半小时，加入乙酸乙酯 (20 mL x 3)萃取，合并有机相，用饱和碳酸氢钠水溶液( 30 mL x 3)洗涤，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得2f粗品，淡黄色固体(0.134 g ,收率: 100%)，粗品直接用于下一步。

15 MS m/z (ESI): 537.3 [M+H]<sup>+</sup>

第九步: (2S)-2-(氰甲基)-4-[2-[[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-2'-氧代螺[6,8-二氢-5H-喹唑啉-7,3'-二氢吲哚]-4-基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(2i);

tert-butyl (2S)-2-(cyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-2'-oxo-spiro[6,8-dihydro-5H-quinazoline-7,3'-indoline]-4-yl]piperazine-1-carboxylate



20

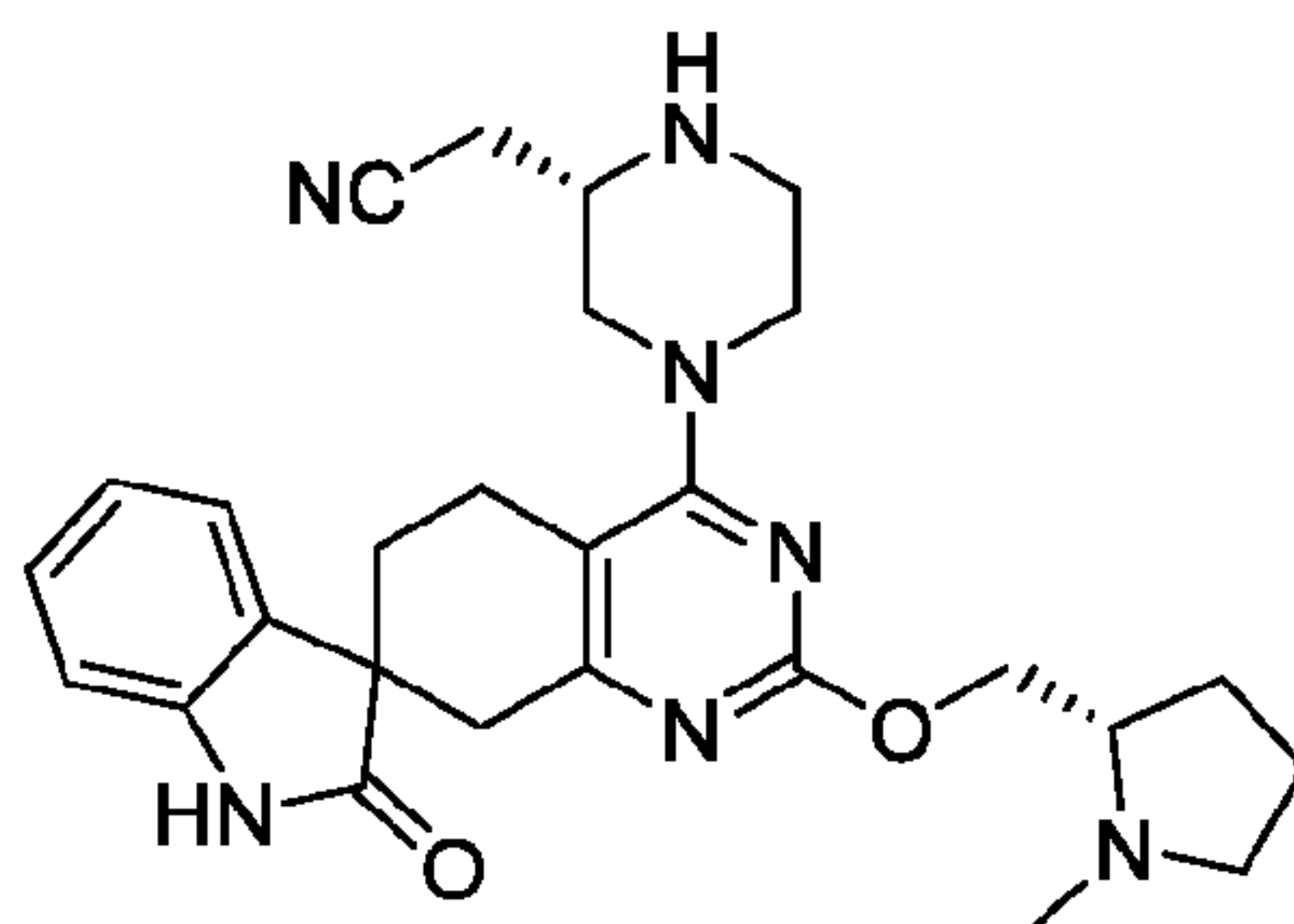
将化合物2h(0.134 g, 0.250 mmol)用干燥四氢呋喃(15 mL)溶解于单口圆底烧瓶中，加入 N-甲基-L-脯氨酸(87 mg, 0.749 mmol)，氮气氛围下，用冰水浴降温，内温降至 5-10 °C，加入叔丁醇钠(48 mg, 0.499 mmol)，在此温度反应十分钟，TLC显示原料消耗完全。

加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液淬灭，用 20 mL x 3 混合溶剂(二氯甲烷/甲醇 (v/v)=10/1)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得粗品，粗品硅胶柱层析纯化得2h,淡黄色固体(108 mg,收率: 73.6%)。

MS m/z (ESI): 588.3 [M+H]<sup>+</sup>

- 5 第十步: 2-(((2S)-4-[2-(((2S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-2'-氧-螺环[6,8-二氢-5H-喹啉-7,3'-二氢吡啶]-4-基]哌嗪-2-基]乙腈 (2i);

2-[(2S)-4-[2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-2'-oxo-spiro[6,8-dihydro-5H-quinazoline-7,3'-indoline]-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrile

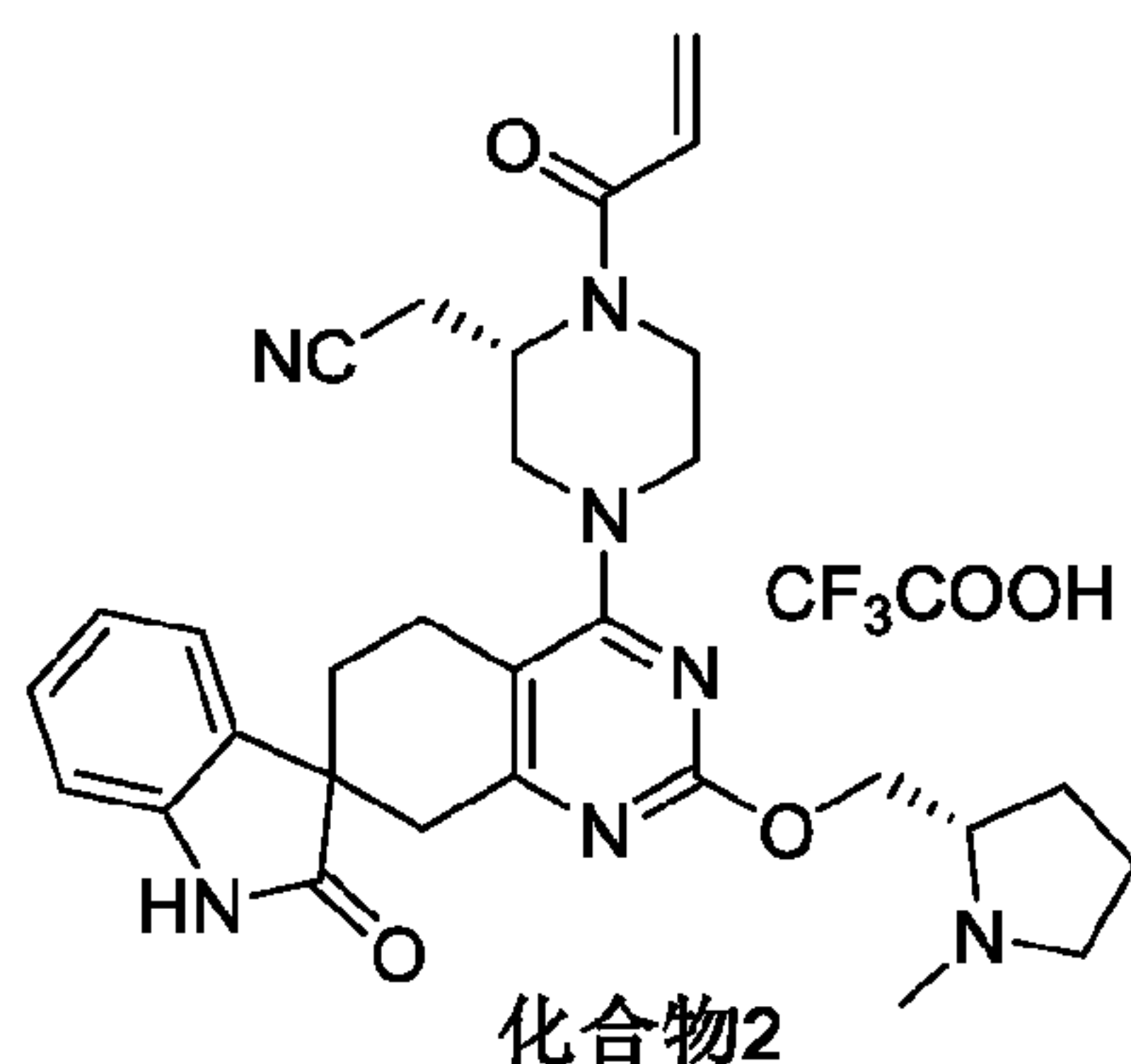


- 10 将化合物2h (0.108 g,0.184 mmol)用二氯甲烷(5 mL)溶解于单口圆底烧瓶中，加入 2.5 mL 三氟醋酸，室温搅拌一小时，取样，TLC和LC-MS。MS显示有产品生成，TLC显示原料消耗完全。减压浓缩得2i粗品，黄色固体(89 mg，收率: 99%)，粗品直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 488.3[M+H]<sup>+</sup>

- 15 第十一步: 2-(((2S)-4-[2-(((2S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-2'-氧-螺环[6,8-二氢-5H-喹啉-7,3'-二氢吡啶]-4-基]哌嗪-2-基]乙腈; 2,2,2-三氟乙酸 (化合物 2);

2-[4-[2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-2'-oxo-spiro[6,8-dihydro-5H-quinazoline-7,3'-indoline]-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrile; 2,2,2-trifluoroacetic acid



- 20 将化合物2i(0.089 g,0.182 mmol)用 30 mL 二氯甲烷溶解于单口圆底烧瓶中，加入 N,N-二异丙基乙胺(0.2 g,1.46 mmol),氮气氛围下，用冰水浴降温，内温降至5-10℃，将2 mL 二氯甲烷稀释的烯丙酰氯(0.016 g,0.182 mmol),注射加入到反应中，在此温度反应10分钟，TLC监测原料反应完全。加入 15 mL 饱和碳酸氢钠水溶液淬灭，搅拌静置分层，用

二氯甲烷 (20 mL x 2)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗品, 粗品送制备液相(酸性制备, 流动相体系: 乙腈/0.1%TFA水)得到目标化合物2, 白色固体(25 mg, 收率: 26%)。

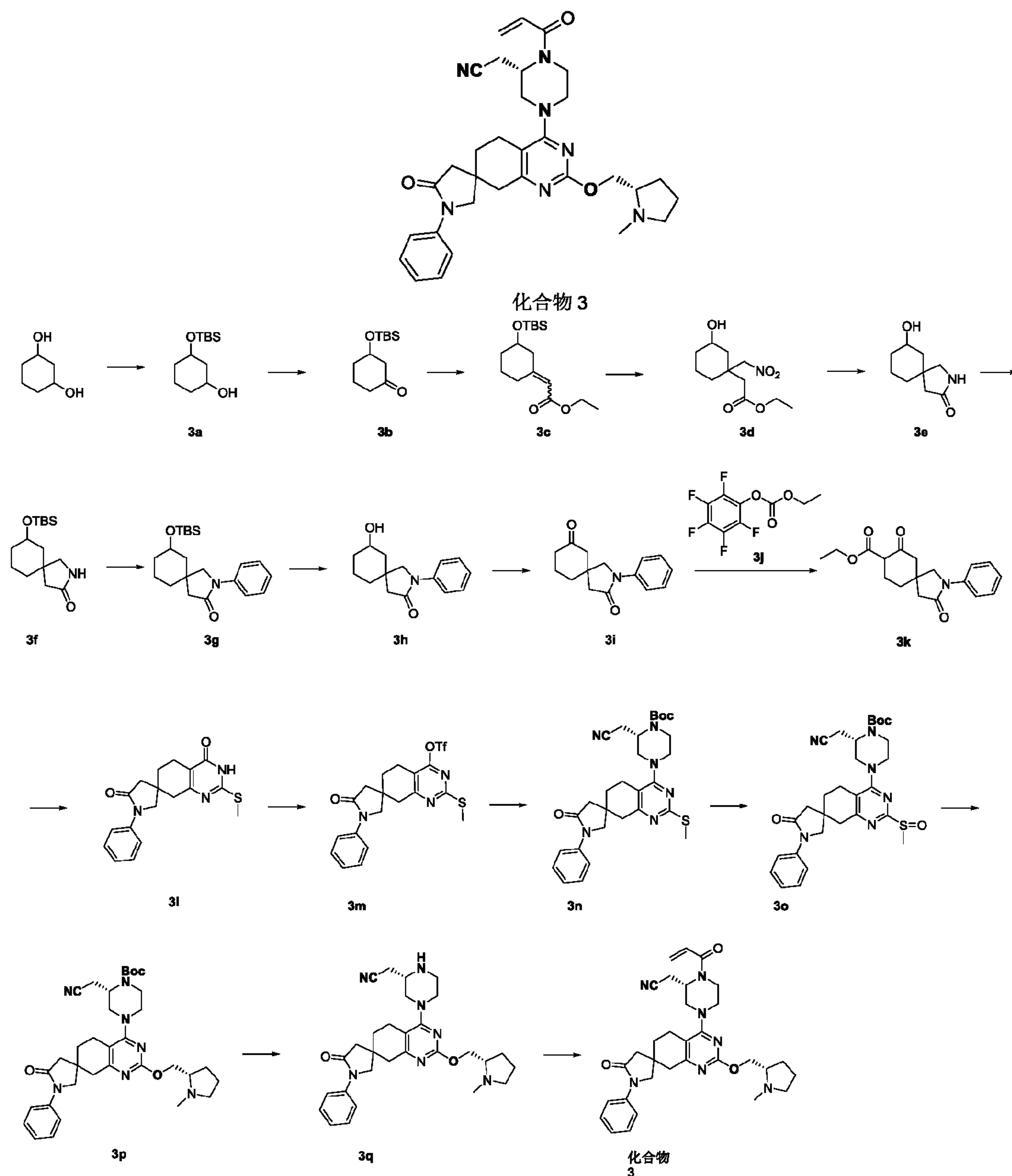
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.27 (t, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 1H), 7.07 – 6.94 (m, 2H), 6.90 – 6.70 (m, 1H), 6.30 (d, 1H), 5.84 (d, 1H), 5.10 – 4.78 (m, 2H), 4.73 – 4.62 (m, 1H), 4.60 – 4.46 (m, 1H), 4.40 – 4.04 (m, 2H), 4.01 – 3.35 (m, 5H), 3.30-3.19 (m, 1H), 3.17 – 2.84 (m, 9H), 2.49 – 2.34 (m, 1H), 2.28 – 1.85 (m, 5H).

Ms m/z (ESI): 542.3 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>

### 实施例 3

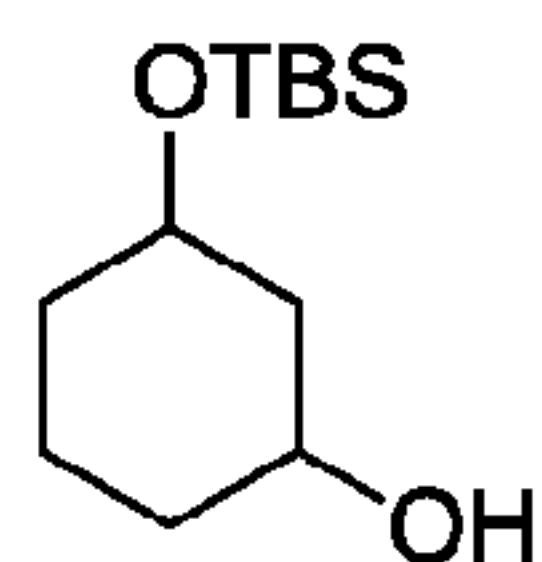
10 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-2'-氧代-1'-苯基-螺[6,8-二氢-5H-喹唑啉]-7,4'-吡咯烷]-4-基]-1-丙-2-烯酰基-哌嗪-2-基]乙腈(化合物 3);

2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-2'-oxo-1'-phenyl-spiro[6,8-dihydro-5H-quinazoline-7,4'-pyrrolidine]-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrile.



第一步：3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环己醇(3a);

3-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxycyclohexanol.



5

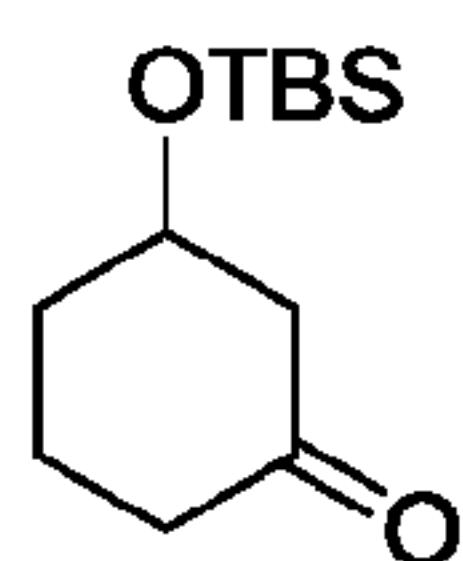
将化合物 1,3-环己二醇(5 g, 43.04 mmol)溶于 30 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 依次加入咪唑(4.40 g, 64.50 mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(6.49 g, 43.04 mmol), 室温搅拌 4 h。加入 50 mL 甲基叔丁基醚和 50 mL 水, 萃取分液, 有机层用饱和食盐水洗涤(40 mL x 3), 有机层减压浓缩后硅胶柱层析纯化(流动相: 乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/10-1/3)得化合物 3a,

10 淡黄色油状物(4 g, 收率: 40%)。

Ms m/z (ESI): 231.3 [M+H]<sup>+</sup>

第二步: 3- [叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环己酮(3b);

3-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxycyclohexanone.



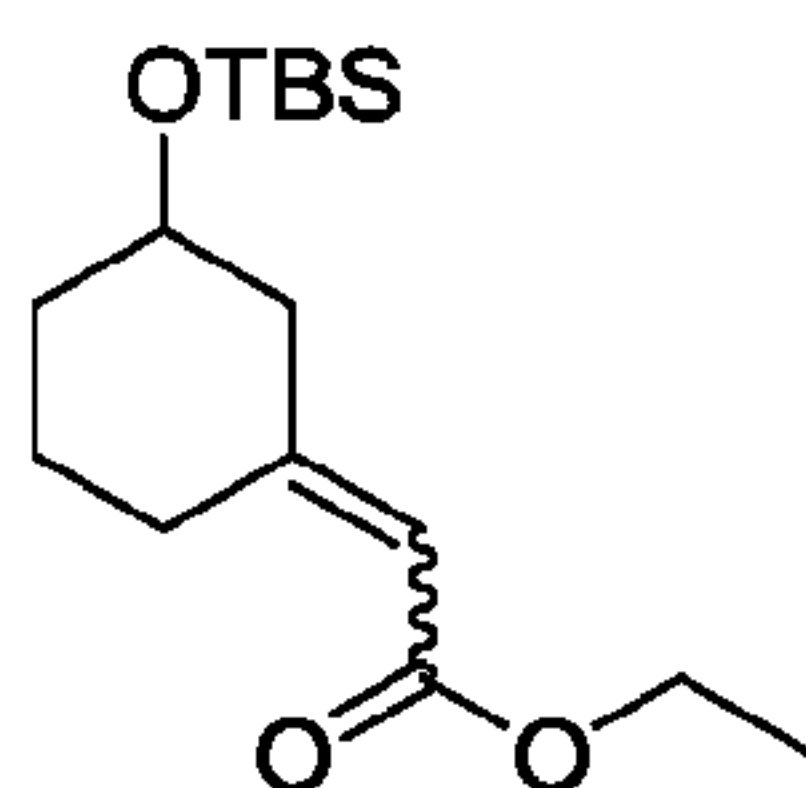
5 将化合物 3a (2.7 g, 11.74 mmol)溶于 20 mL 二氯甲烷中, 加入戴斯马丁氧化剂 (5 g, 11.79 mmol), 室温下搅拌反应 1 h。加入 20 mL 饱和硫代硫酸钠和 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 室温搅拌 20 min, 分液, 有机层减压浓缩后, 硅胶柱层析纯化(流动相: 乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/10-1/3)得化合物 3b, 浅黄色油状物(2 g, 收率: 75%)。

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.21-4.10 (m, 1H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H),  
10 2.34-2.22 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.78-1.62 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

Ms m/z (ESI): 229.3 [M+H]<sup>+</sup>

第三步: 2- [3- [3- [叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环己叉]乙酸乙酯(3c);

ethyl 2-[3-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxycyclohexylidene]acetate.

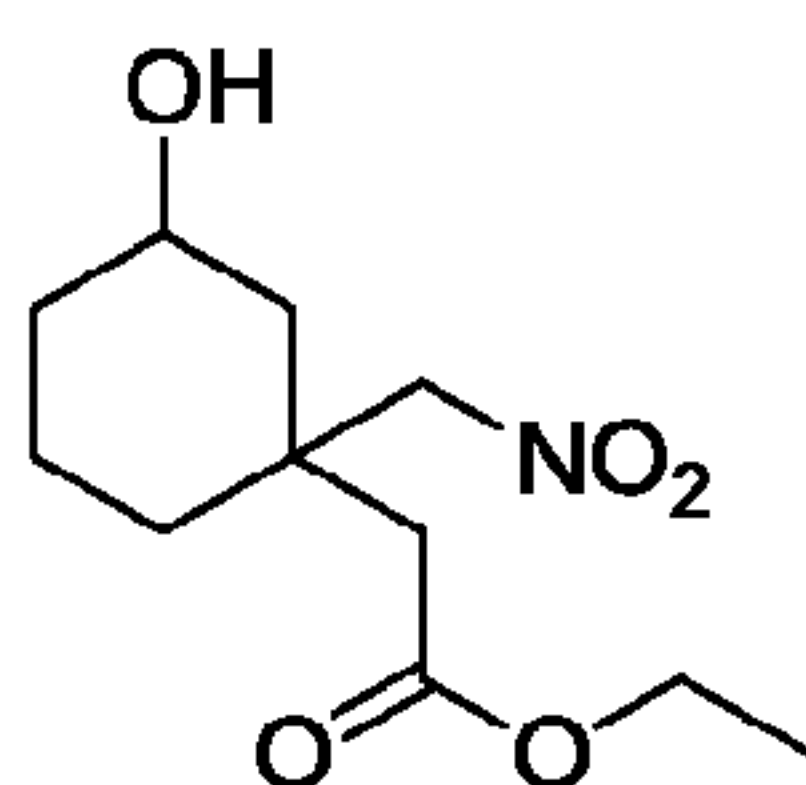


15 将氢化钠 (2.05 g, 85.38 mmol)加入到 100 mL 的四氢呋喃中, 冰浴下缓慢滴入磷酰基乙酸三乙酯 (21.69 g, 96.76 mmol), 滴毕, 冰浴下搅拌 30 min 后加入 3b (13 g, 56.92 mmol), 冰浴下搅拌 30 min。加入 30 mL 饱和氯化铵水溶液和 100 mL 水淬灭, 加入 100 mL 甲基叔丁基醚萃取, 有机层用 100 mL 饱和食盐水洗涤, 减压干燥后, 硅胶柱层析纯化(流动相: 乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/20-1/6)得化合物 3c, 淡黄色油状物(13 g, 收率:  
20 76%)。

Ms m/z (ESI): 299.3 [M+H]<sup>+</sup>

第四步: 2- [3-羟基-1-(硝基甲基)环己基]乙酸乙酯(3d);

ethyl 2-[3-hydroxy-1-(nitromethyl)cyclohexyl]acetate.



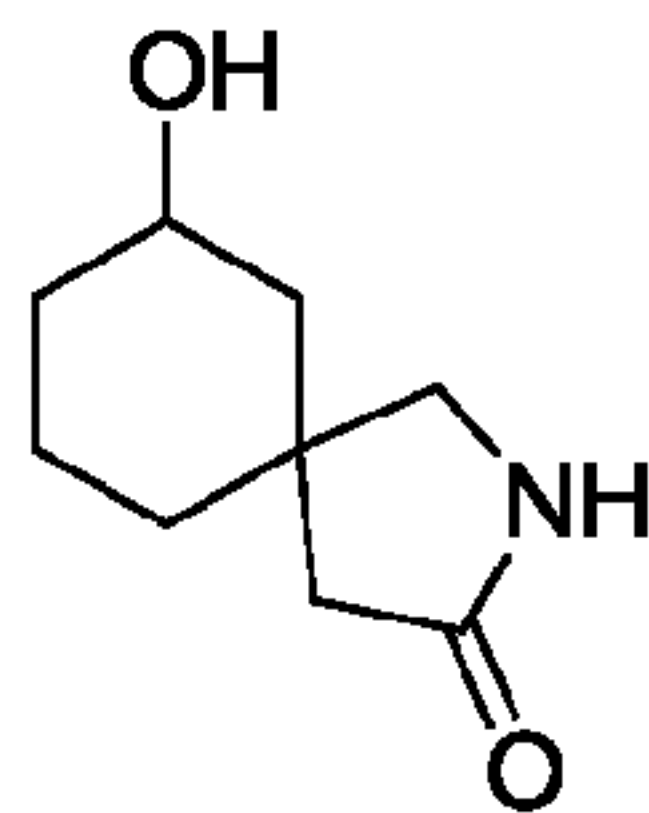
25

将化合物 3c (0.5 g, 1.7 mmol) 溶于 10 mL 四氢呋喃中, 依次加入硝基甲烷(0.31 g, 5.0 mmol) 和四丁基氟化铵 (1.1 g, 4.2 mmol), 升温回流搅拌过夜。加入 20 mL 水和 20 mL 甲基叔丁基醚萃取, 有机层减压浓缩后, 残留物硅胶柱层析纯化(流动相: 乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/10-1/2)得化合物 3d, 淡黄色油状物(0.35 g, 收率: 85%)。

5 Ms m/z (ESI): 246.3 [M+H]<sup>+</sup>

第五步: 7-羟基-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-酮(3e);

7-hydroxy-2-azaspiro[4.5]decan-3-one.



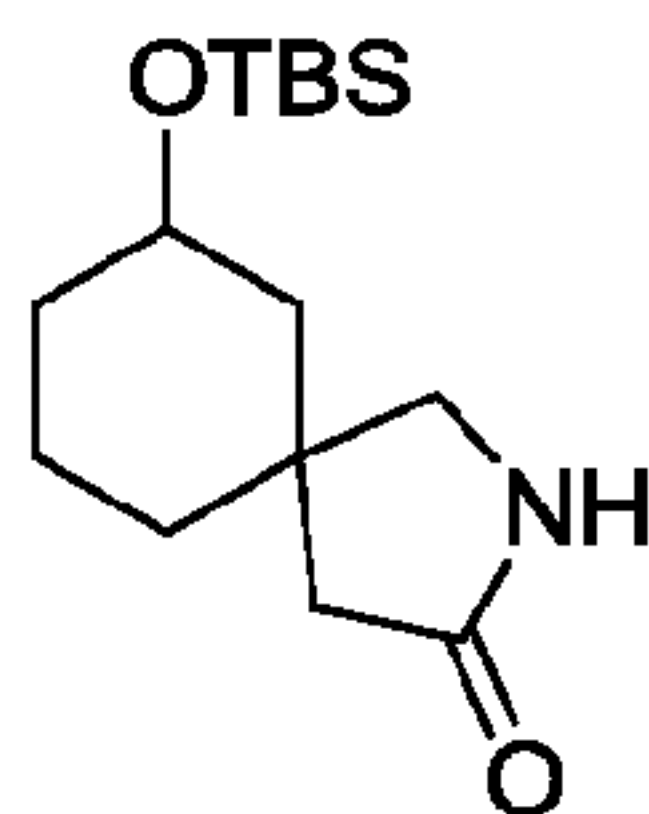
10 将化合物 3d (0.35 g, 1.4 mmol) 溶于 10 mL 甲醇中, 加入雷尼镍(0.1 g, ≤50μm, 分散在水中)和碳酸钾(19 mg, 0.14 mmol), 于氢气(1atm)下搅拌过夜。过滤, 滤液减压浓缩, 残留物硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(v/v)=100/1-10/1)得化合物 3e, 白色固体(0.16 g, 收率: 66%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3.68-3.58 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 2H), 2.26-2.13 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.48-1.20 (m, 4H).

15 Ms m/z (ESI): 170.2 [M+H]<sup>+</sup>

第六步: 7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-酮(3f);

7-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-2-azaspiro[4.5]decan-3-one.



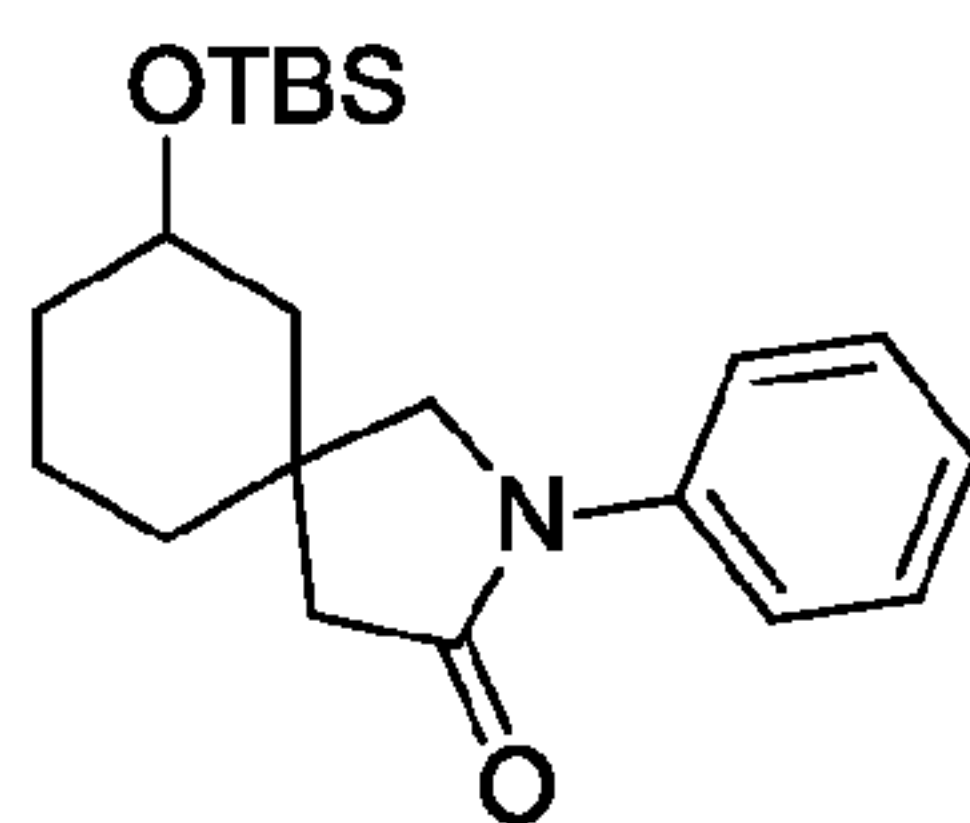
20 将化合物 3e (0.16 g, 0.95 mmol)溶于 10 mL 二氯甲烷中, 依次加入咪唑(0.13 g, 1.90 mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(0.17 g, 1.10 mmol), 室温搅拌 3 h。加入 10 mL 的水溶液洗涤有机层, 有机层减压浓缩, 残留物硅胶柱层析纯化(流动相: 乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/5-1/0)得化合物 3f, 白色固体(0.17 g, 收率: 63%)。

Ms m/z (ESI): 284.3 [M+H]<sup>+</sup>

第七步: 7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-苯基-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-酮(3g);

25 7-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-2-phenyl-2-azaspiro[4.5]decan-3-one.





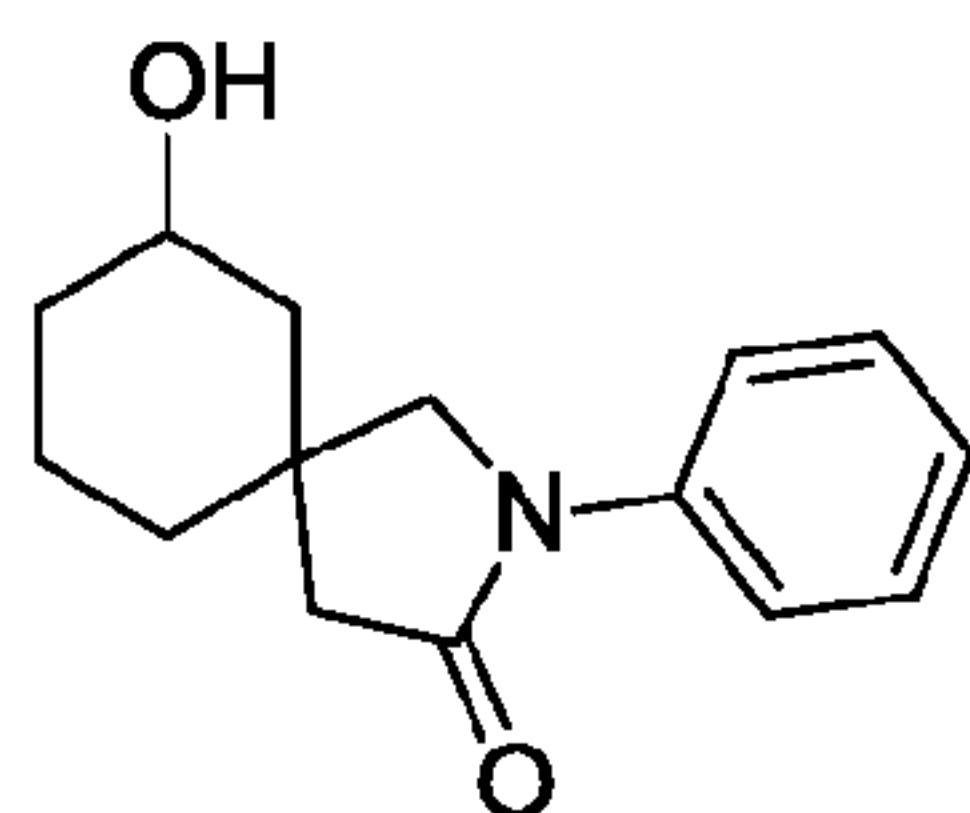
将化合物 3f (0.13 g, 0.46 mmol)和碘苯 (0.14 g, 0.69 mmol)溶于 10 mL 甲苯中, 依次加入碳酸铯 (0.30 g, 0.92 mmol)、反式 1,2-环己二胺 (5.2 mg, 0.046mmol)和碘化亚铜 (4.4 mg, 0.023 mmol), 氮气保护下升温至 110°C 搅拌过夜。冷却至室温, 加入 10 mL 乙酸乙酯和 20 mL 氨水萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥后, 残留物硅胶柱层析纯化(流动相: 乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/20-1/5)得化合物 3g, 白色固体(0.1 g, 收率: 61%)。

$^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.59 (d, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.83-3.64 (m, 2H), 2.51-2.36(m, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.70-1.40 (m, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (d, 6H).

10 Ms m/z (ESI): 360.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

第八步: 7-羟基-2-苯基-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-酮(3h);

7-hydroxy-2-phenyl-2-azaspiro[4.5]decan-3-one.

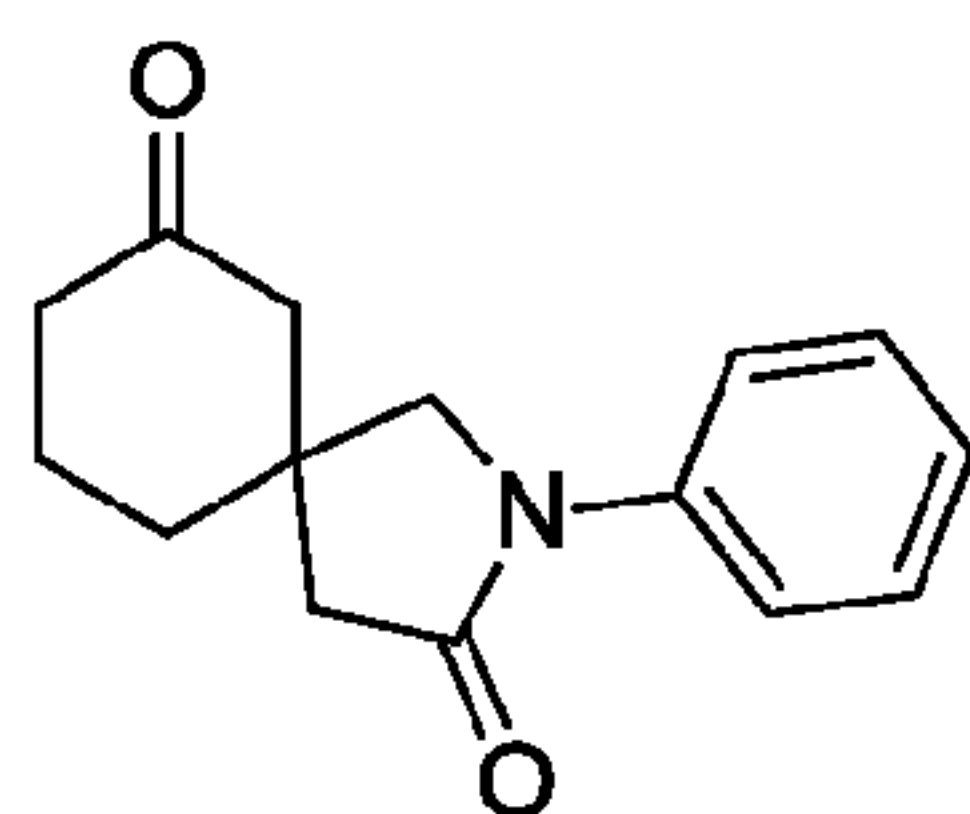


将化合物 3g (1 g, 2.78 mmol)溶于 10 mL 的四氢呋喃中, 加入四丁基氟化铵 (1.45 g, 5.56 mmol), 升温至 60°C 搅拌 2 h。加入 20 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯萃取, 有机层减压浓缩后直接用于下一步。

Ms m/z (ESI): 246.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

第九步: 2-苯基-2-氮杂螺[4.5]癸烷-3,7-二酮(3i);

2-phenyl-2-azaspiro[4.5]decan-3,7-dione.

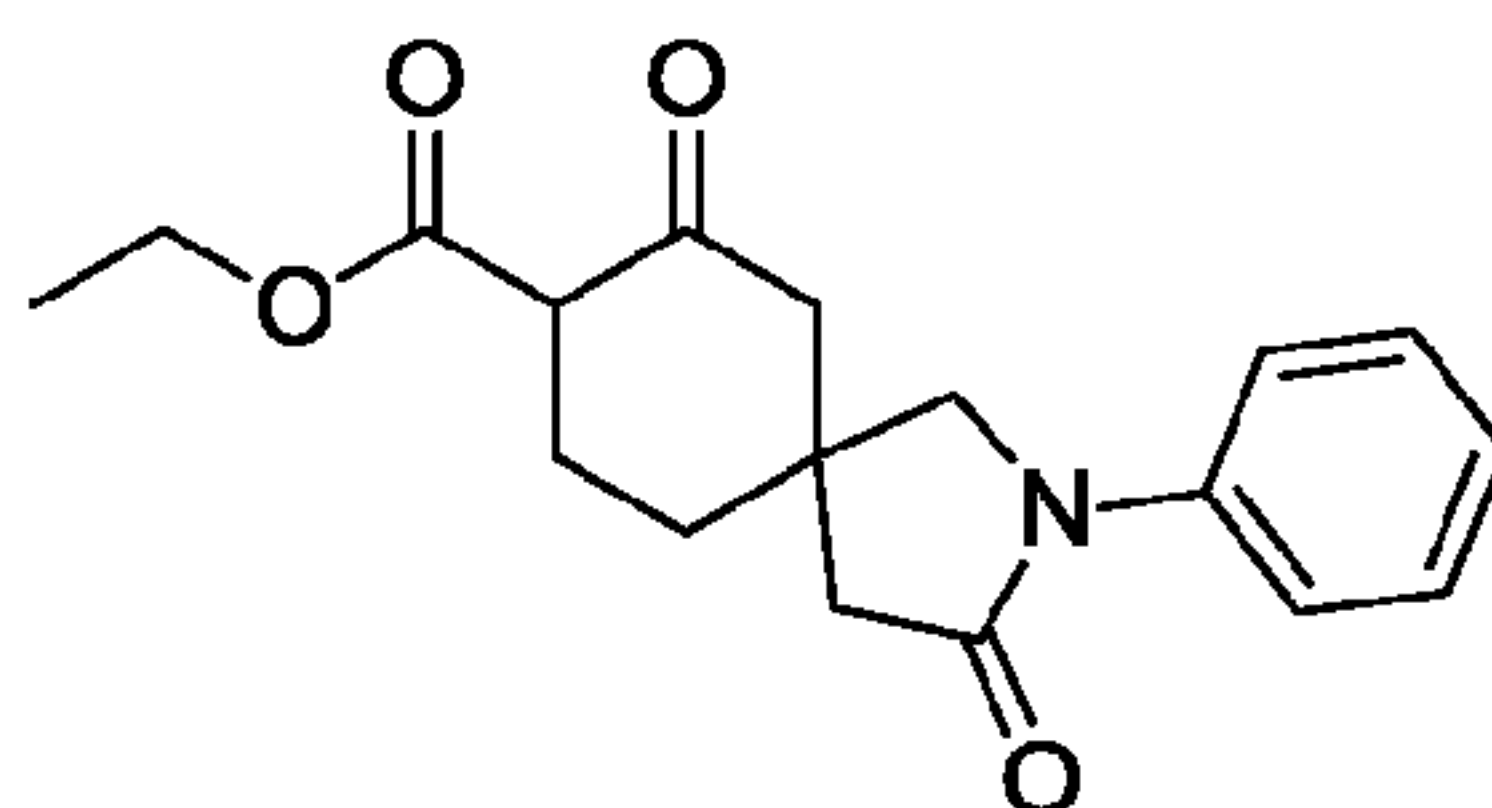


20

将化合物 3h (0.7 g, 2.85 mmol) 溶于 20 mL 二氯甲烷中, 加入戴斯马丁氧化剂 (1.21 g, 2.85 mmol), 室温下搅拌反应 1 h。加入 20 mL 饱和硫代硫酸钠和 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 室温搅拌 20 min, 分液, 有机层减压浓缩后, 残留物硅胶柱层析纯化(流动相: 乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/10-1/1)得化合物 3i, 白色固体(0.6 g, 收率: 86%)。

Ms m/z (ESI): 244.2 [M+H]<sup>+</sup>

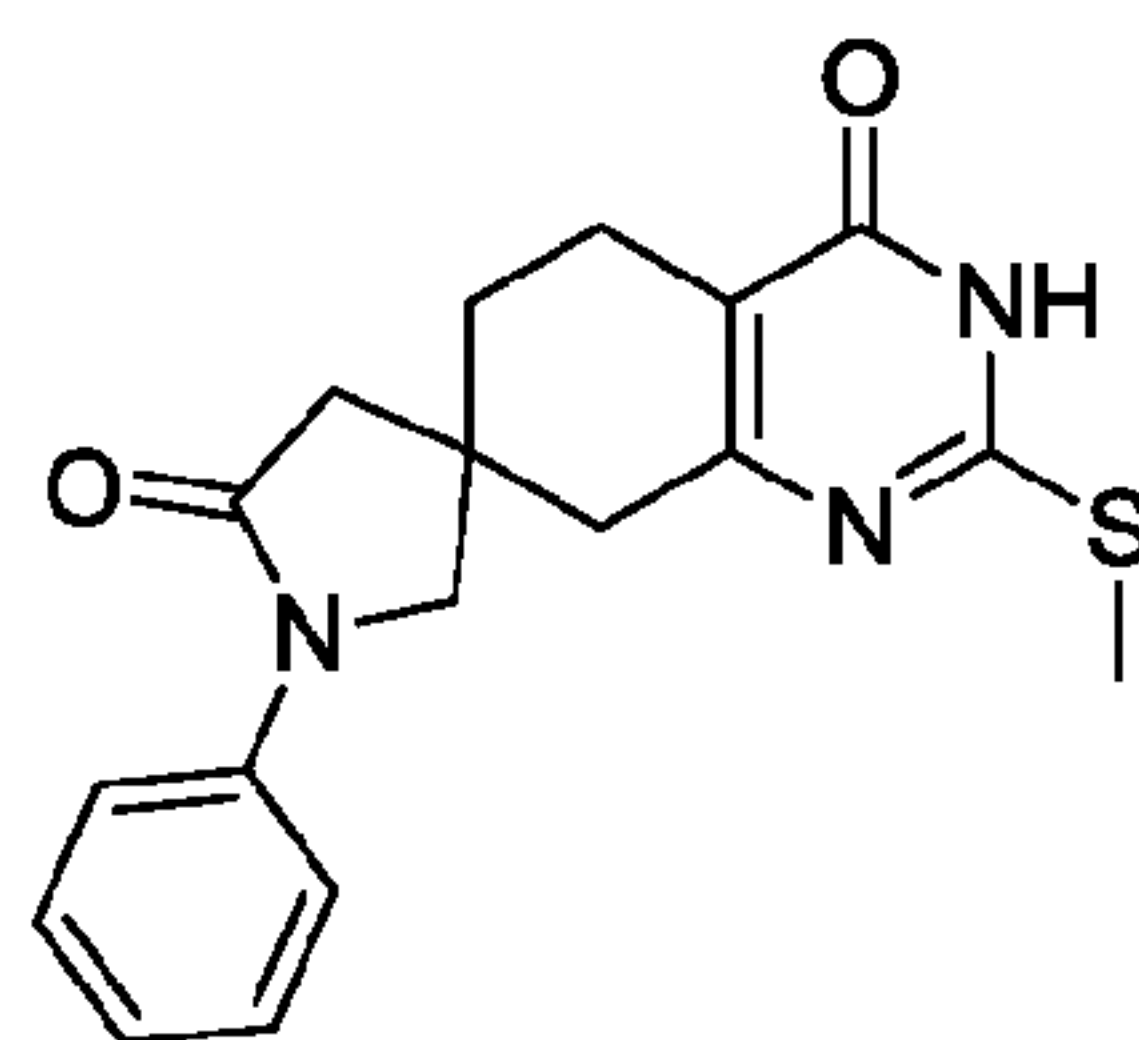
第十步: 3,7-二氧化-2-苯基-2-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸乙酯(3k);  
ethyl 3,7-dioxo-2-phenyl-2-azaspiro[4.5]decane-8-carboxylate.



- 5 将化合物 3i (0.4 g, 1.64 mmol), 碳酸(2,3,4,5,6-五氟苯基)乙酯 (3j, 合成参考 *Org. Lett.* 2013, 15, 2, 370-373) (0.42 g, 1.64 mmol), 二异丙基乙胺 (0.64 g, 4.95 mmol)和 4-二甲氨基吡啶 (0.06 g, 0.493 mmol)混合在一 50 mL 的单口瓶中, 加入 20 mL 二氯甲烷, 氮气保护下加入溴化镁乙醚络合物 (1.06 g, 4.11 mmol), 于氮气保护下室温搅拌 3 h。加入 20 mL 5% 的盐酸水溶液和 20 mL 二氯甲烷溶液萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 残
- 10 留物硅胶柱层析纯化(流动相: 乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/5-1/1)得化合物 3k, 浅黄色油状物 (0.4 g, 收率: 77%)。

Ms m/z (ESI): 316.2 [M+H]<sup>+</sup>

第十一步: 2-甲基硫烷基-1'-苯基-螺基[3,5,6,8-四氢喹唑啉-7,4'-吡咯烷]-2',4-二酮(3l);  
2-methylsulfanyl-1'-phenyl-spiro[3,5,6,8-tetrahydroquinazoline-7,4'-pyrrolidine]-2',4-dione.



- 15 将化合物 3k (0.36 g, 1.14 mmol)和 S-甲基异硫脲硫酸盐 (0.32 g, 1.71 mmol)溶于 5 mL 的乙腈中, 加入 5 mL 水和碳酸钾 (0.32 g, 2.30 mmol), 升温至 60°C 搅拌 3 h。用 0.5 N 的稀盐酸调节 pH = 5~6, 过滤, 滤饼用 20 mL 50% 的乙腈水溶液和 20 mL 水依次洗涤。滤饼减压干燥后, 得化合物 3l, 白色固体(0.18 g, 收率: 46%), 直接用于下一步。

20 Ms m/z (ESI): 342.2 [M+H]<sup>+</sup>

第十二步: (2-甲基硫烷基-2'-氧代-1'-苯基-螺[6,8-二氢-5H-喹唑啉-7,4'-吡咯烷]-4-基)三氟甲磺酸酯(3m);

(2-methylsulfanyl-2'-oxo-1'-phenyl-spiro[6,8-dihydro-5H-quinazoline-7,4'-pyrrolidine]-4-yl) trifluoromethanesulfonate.

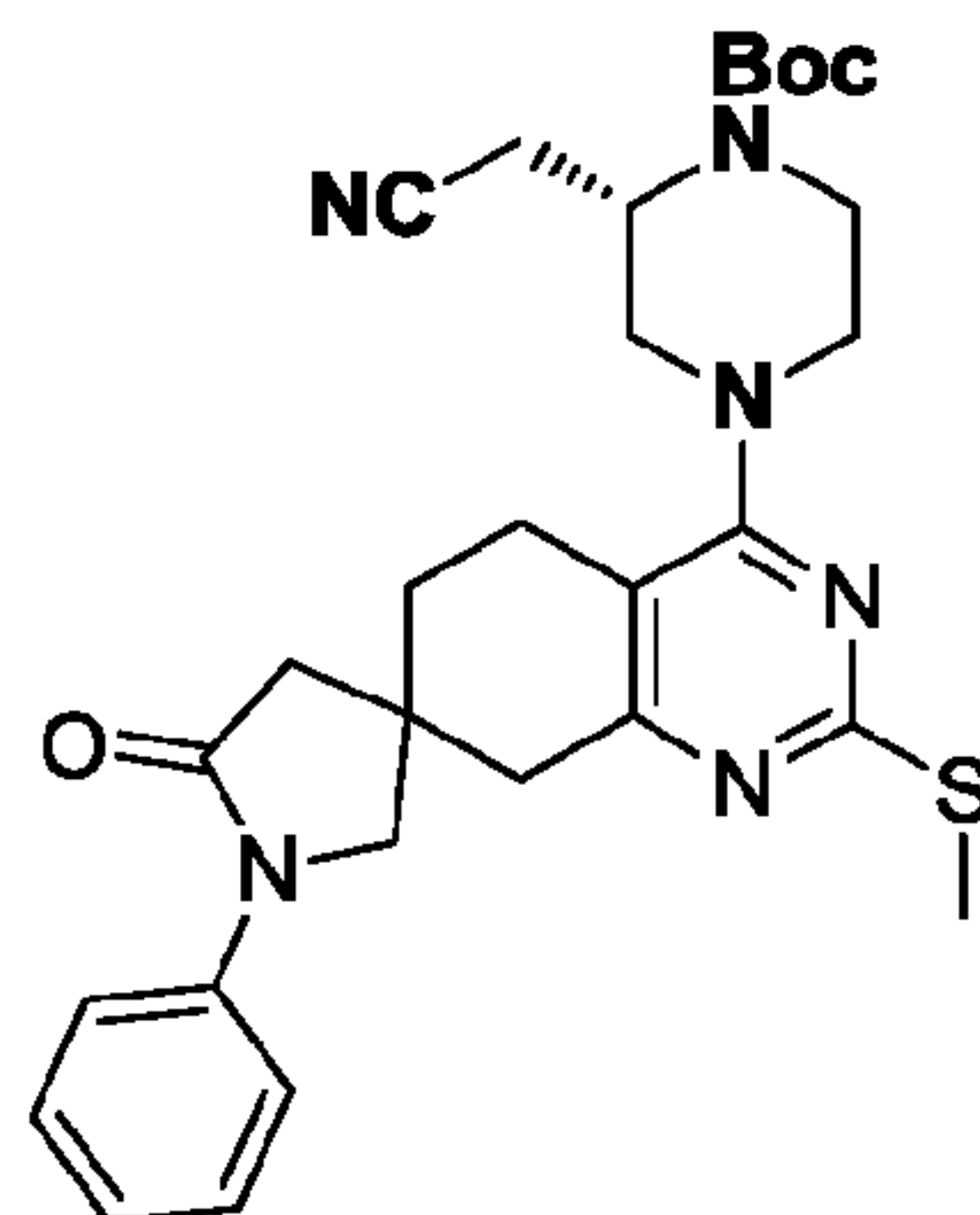
- 25 将化合物 3l (0.17 g, 0.50 mmol)溶于 10 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺(0.10 g, 1.0 mmol), 冰浴下加入三氟甲磺酸酐 (0.21 g, 0.75 mmol), 冰浴下搅拌 1 h。用 10 mL 水洗涤反应液,

再用 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤反应液，有机层减压浓缩后，残留物硅胶柱层析纯化(流动相：乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/20-1/5)得化合物 3m，黄色固体(0.17 g，收率：72%)。

Ms m/z (ESI): 474.1 [M+H]<sup>+</sup>

第十三步：叔丁基(2S)-2-(氰甲基)-4-(2-甲基硫烷基-2'-氧代-1'-苯基-螺[6,8-二氢-5H-喹啉-7,4'-吡咯烷]-4-基)哌嗪-1-羧酸酯(3n);

tert-butyl (2S)-2-(cyanomethyl)-4-(2-methylsulfanyl-2'-oxo-1'-phenyl-spiro[6,8-dihydro-5H-quinazoline-7,4'-pyrrolidine]-4-yl)piperazine-1-carboxylate.

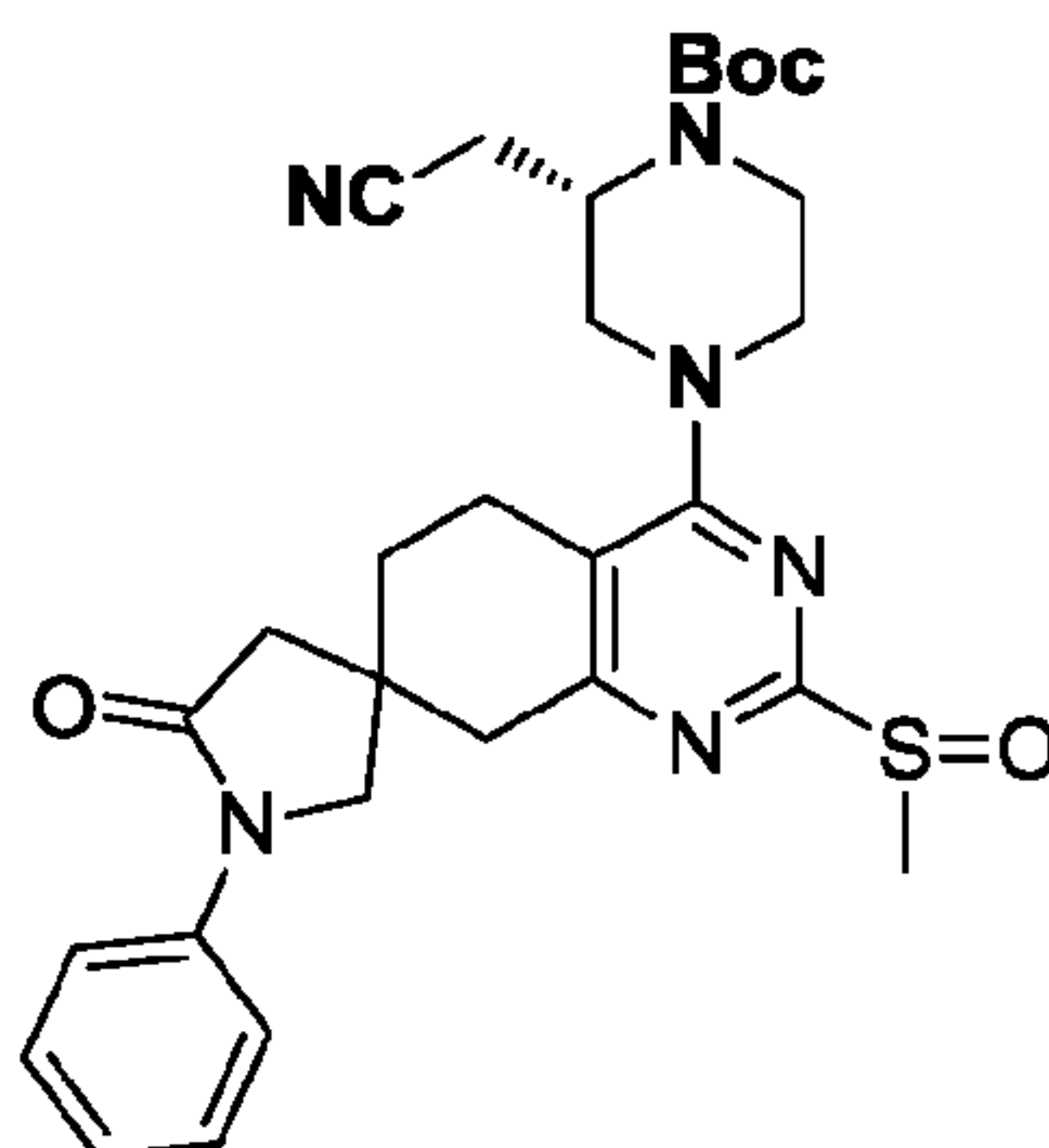


将化合物 3m (0.17 g, 0.36 mmol)溶于 10 mL N,N-二甲基甲酰胺中，加入二异丙基乙胺 (0.28 g, 2.17 mmol)和 2-[(2S)-哌嗪-2-基]乙腈二盐酸盐 (0.071 g, 0.36 mmol)，室温搅拌 1 h 后加入二碳酸二叔丁酯 (0.24 g, 1.10 mmol)，继续搅拌 5 h。加入 20 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯萃取，有机层减压浓缩后，残留物硅胶柱层析纯化(流动相：乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/10-1/2)得化合物 3n，白色固体(0.14 g，收率：71%)。

Ms m/z (ESI): 549.3 [M+H]<sup>+</sup>

第十四步：叔丁基(2S)-2-(氰甲基)-4-(2-甲基亚磺酰基-2'-氧代-1'-苯基-螺[6,8-二氢-5H-喹啉-7,4'-吡咯烷]-4-基)哌嗪-1-羧酸酯(3o);

tert-butyl (2S)-2-(cyanomethyl)-4-(2-methylsulfinyl-2'-oxo-1'-phenyl-spiro[6,8-dihydro-5H-quinazoline-7,4'-pyrrolidine]-4-yl)piperazine-1-carboxylate.



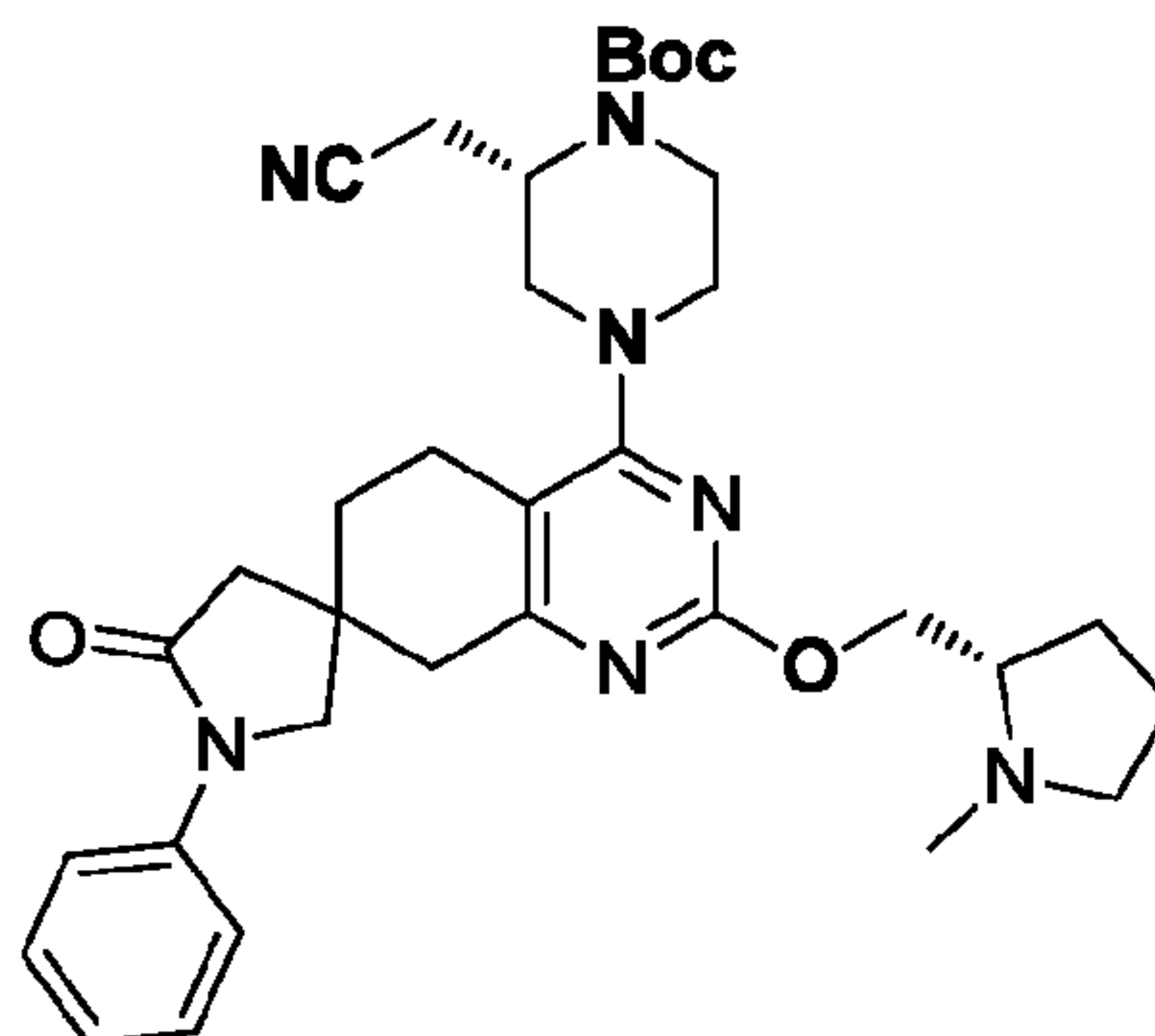
将化合物 3n (0.13 g, 0.24 mmol)溶于 10 mL 四氢呋喃中，加入间氯过氧苯甲酸 (0.082 g, 0.47 mmol)，室温搅拌 2 h。加入 10 mL 饱和硫代硫酸钠水溶液，搅拌 20 min，加入 20

mL 乙酸乙酯萃取，有机层用 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，减压浓缩得化合物 3o，直接用于下一步。

Ms m/z (ESI): 565.3 [M+H]<sup>+</sup>

第十五步：叔丁基(2S)-2-(氰甲基)-4-[2-[[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-2'-氧代-1'-苯基-螺[6,8-二氢-5H-喹唑啉-7,4'-吡咯烷]-4-基]哌嗪-1-甲酸酯(3p);

tert-butyl (2S)-2-(cyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-2'-oxo-1'-phenyl-spiro[6,8-dihydro-5H-quinazoline-7,4'-pyrrolidine]-4-yl]piperazine-1-carboxylate.

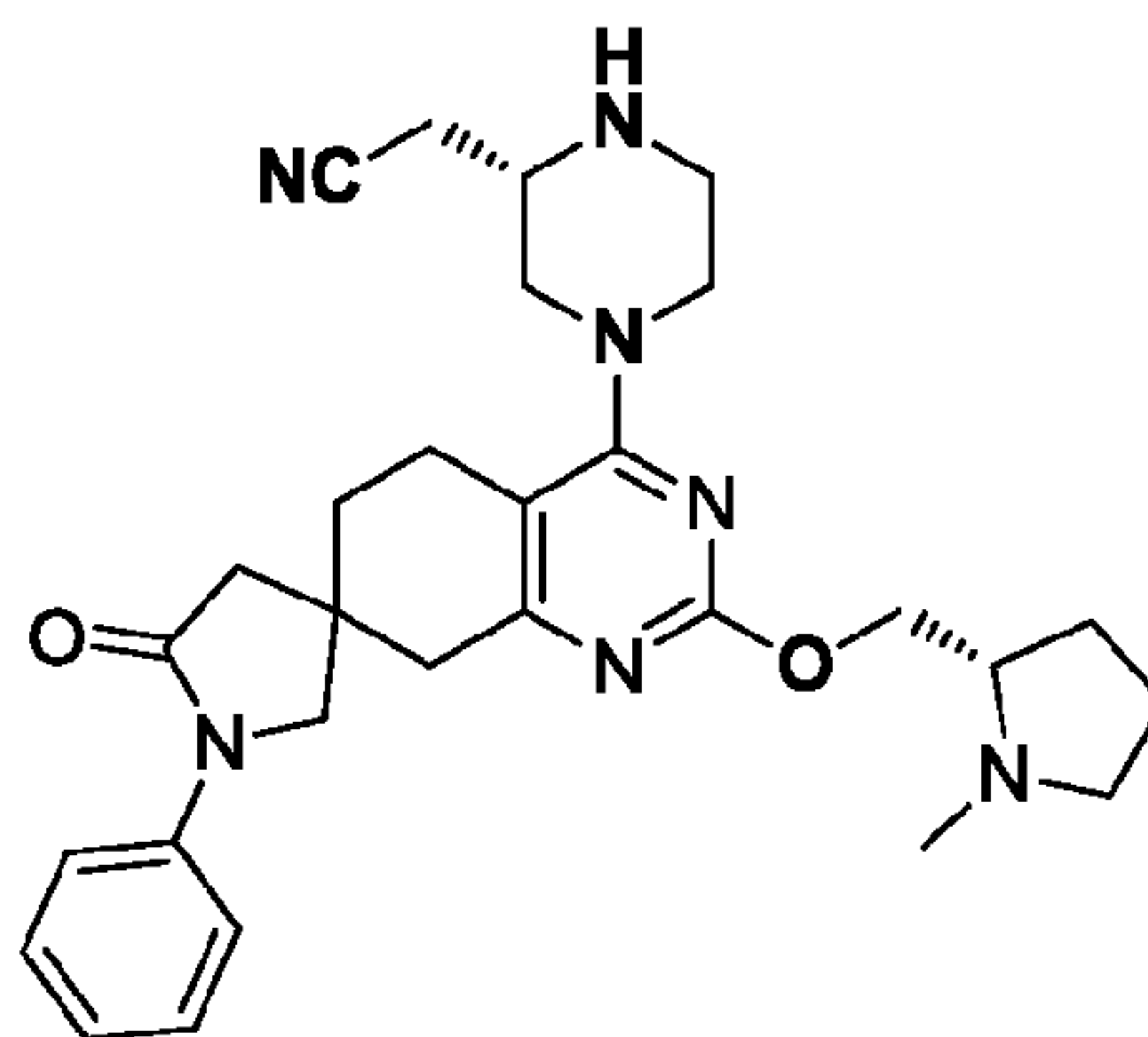


将化合物 3o (0.15 g, 0.27 mmol)和(S)-(1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇 (0.092 g, 0.80 mmol)溶于 10 mL 四氢呋喃中，冰浴下加入叔丁醇钠 (0.051 g, 0.53 mmol)，冰浴下搅拌 1 h。加入 10 mL 水淬灭反应，加入 20 mL 乙酸乙酯萃取，有机层减压浓缩，残留物硅胶柱层析纯化(流动相：二氯甲烷/甲醇(v/v)=50/1-10/1)得化合物 3p，白色固体(0.11 g，收率：67%)。

Ms m/z (ESI): 616.3 [M+H]<sup>+</sup>

第十六步：2-[[[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-2'-氧代-1'-苯基-螺[6,8-二氢-5H-喹唑啉]-7,4'-吡咯烷]-4-基]哌嗪-2-基]乙腈; 2,2,2-三氟乙酸盐(3q);

2-[[[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-2'-oxo-1'-phenyl-spiro[6,8-dihydro-5H-quinazoline-7,4'-pyrrolidine]-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrile; 2,2,2-trifluoroacetic acid.

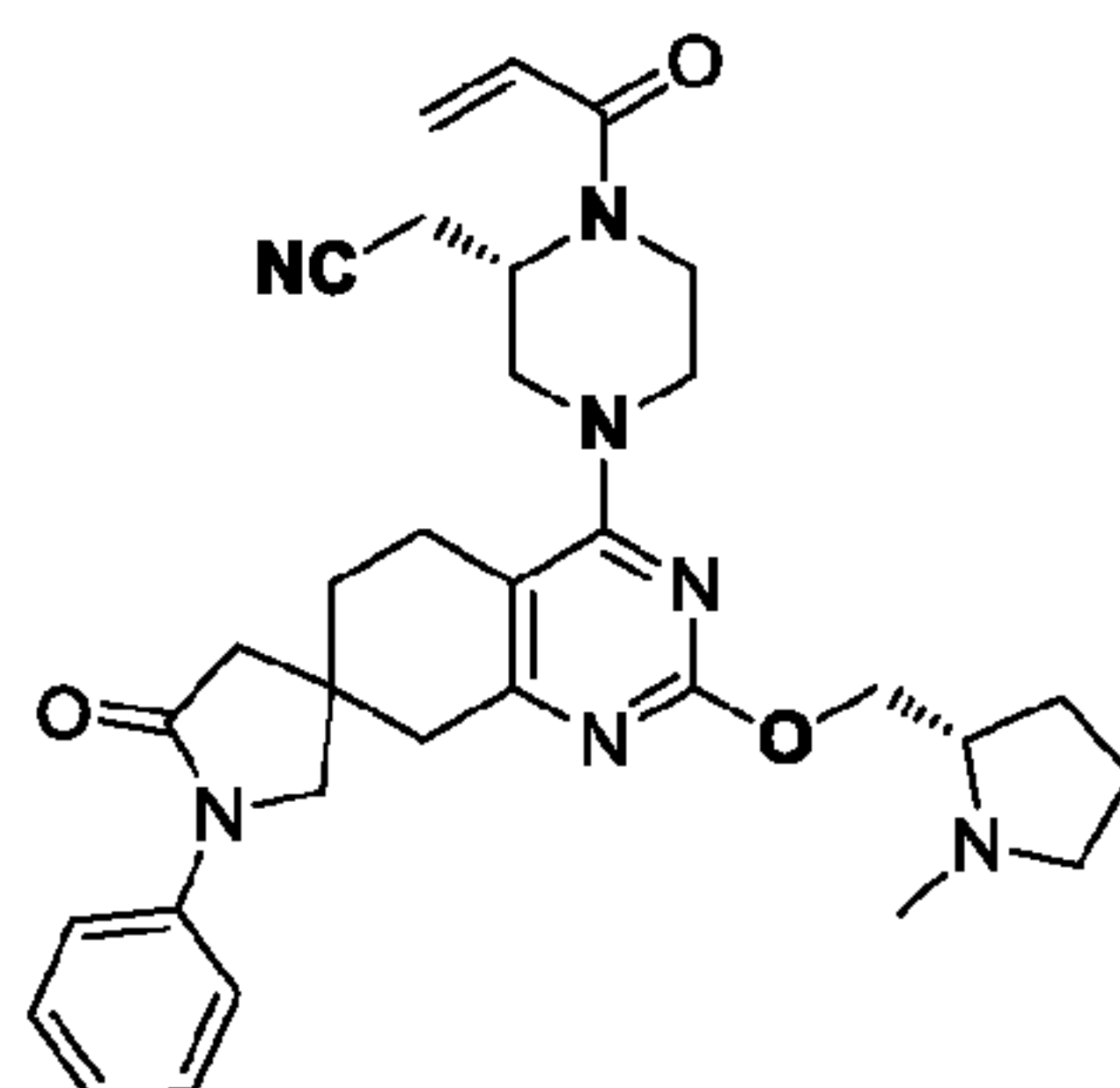


将化合物 3p (0.11 g, 0.18 mmol) 溶于 4 mL 二氯甲烷中，加入 4 mL 三氟乙酸，室温搅拌 2 h。减压除去溶剂得到化合物 3q，直接用于下一步。

Ms m/z (ESI): 516.4 [M+H]<sup>+</sup>

第十七步: 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-2'-氧代-1'-苯基-螺[6,8-二氢-5H-喹唑啉]-7,4'-吡咯烷]-4-基]-1-丙-2-烯酰基-哌嗪-2-基]乙腈(化合物 3);

2-[(2S)-4-[2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-2'-oxo-1'-phenyl-spiro[6,8-dihydro-5H-quinazoline-7,4'-pyrrolidine]-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrile.



化合物 3

5

将化合物 3p (0.13 g, 0.17 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺 (0.053 g, 0.52 mmol), 冰浴下加入烯丙酰氯 (16 mg, 0.17 mmol), 冰浴下搅拌 30 min。加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 有机层减压浓缩后, 残留物硅胶柱层析纯化(流动相: 二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1-8/1)得化合物 3, 白色固体(0.06 g, 收率: 60%)。

10  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.59 (t, 2H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 1H), 6.65-6.50 (m, 1H), 6.43-6.33 (m, 1H), 5.86-5.77 (m, 1H), 5.16-4.33 (m, 2H), 4.25-3.94 (m, 3H), 3.93 -3.45 (m, 4H), 3.42-3.26 (m, 1H), 3.24-3.11 (m, 1H), 3.11-2.98 (m, 1H), 2.98-2.87 (m, 2H), 2.85-2.59 (m, 6H), 2.58-2.45 (m, 4H), 2.41-2.29 (m, 1H), 2.13-1.93 (m, 2H), 1.92-1.70 (m, 4H).

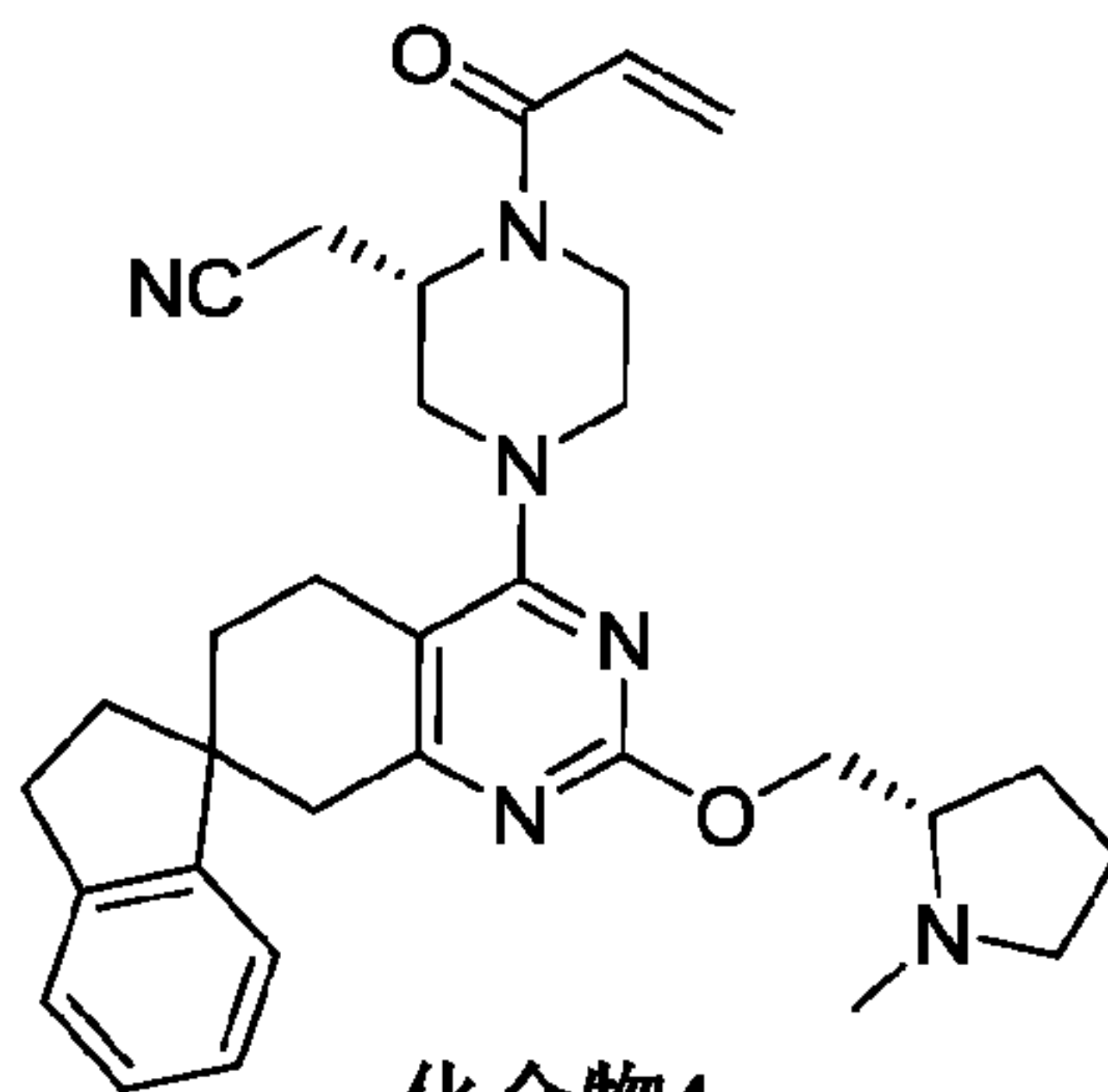
Ms m/z (ESI): 570.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$

15

#### 实施例 4

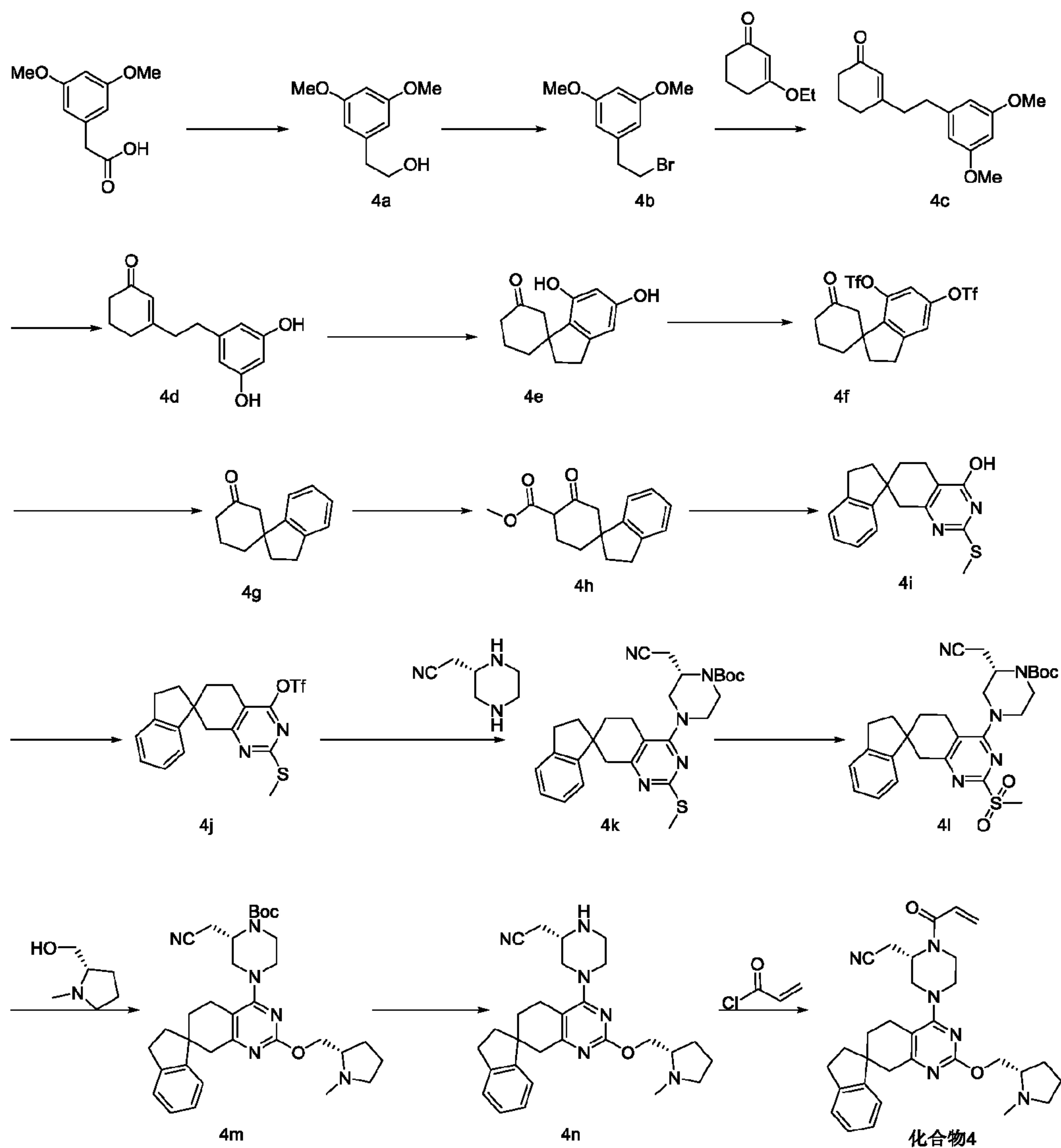
2-[(2S)-4-[2-[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]亚甲氧基]杂环[6,8-二氢-5H-喹唑啉]-7,1'-茛满]-4-基]-1-丙基-2-烯酰基-哌嗪-2-基]乙腈 (化合物 4);

2-[(2S)-4-[2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]spiro[6,8-dihydro-5H-quinazoline-7,1'-indane]-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrile



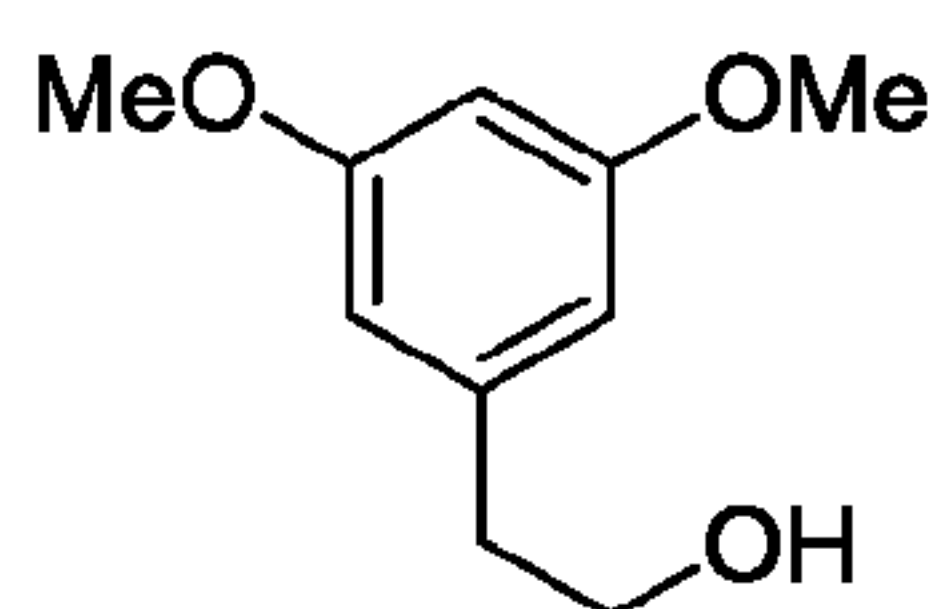
化合物 4

20



第一步：2-(3,5-二甲氧基苯基)乙-1-醇(4a)；

2-(3,5-dimethoxyphenyl)ethan-1-ol.

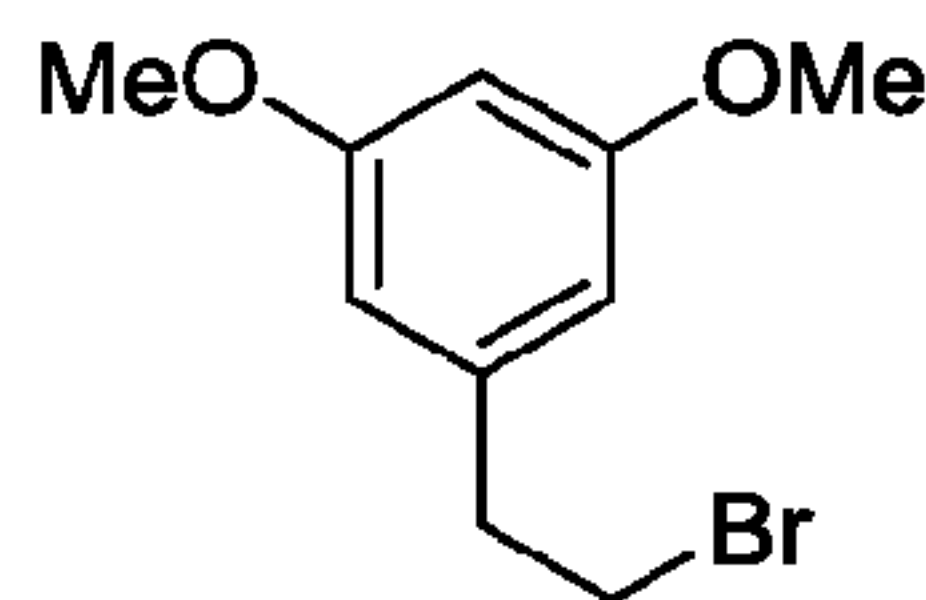


5

将(3, 5-二甲氧基苯基)乙酸(1.07 g, 5.48 mmol)的 THF(10 mL)溶液，于室温下滴加到四氢铝锂(312 mg, 8.22 mmol)在 THF(35mL)中的悬浮液中。保持室温反应一小时，待原料反应完全后，将反应冷却至 0℃，并通过缓慢加入 1 mL 水将过量的四氢铝锂淬灭。然后将混合物倒入 1N HCl 水溶液中，用乙酸乙酯(50 mL)萃取 3 次，合并有机相，有机相用饱和食盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥，并减压浓缩，得到无色液体粗产品(4a)直接用于下一步(0.9 g, 收率：90%)。

第二步：1-(2-溴乙基)-3,5-二甲氧基苯(4b)；

1-(2-bromoethyl)-3,5-dimethoxybenzene.

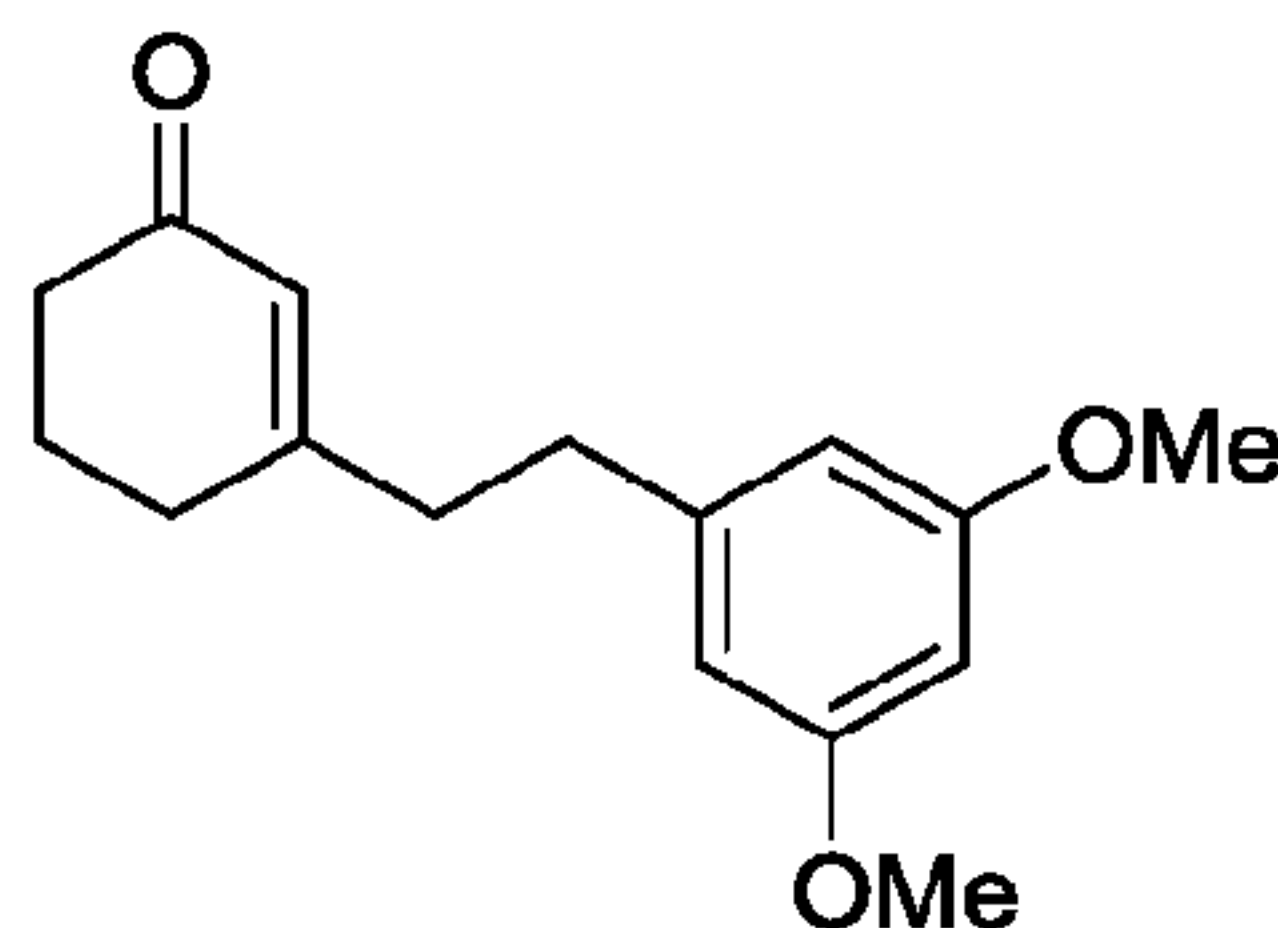


将化合物 4a 溶于二氯甲烷(11 mL)中，并加入  $\text{CBr}_4$ (2.00 g, 6.03 mmol)。然后将体系  
5 冷却至  $0^\circ\text{C}$ ，并缓慢添加  $\text{Ph}_3\text{P}$ (1.58 g, 6.03 mmol)。体系自动升至室温并搅拌 30 分钟，待  
原料反应完全后，将溶液倒入 20 mL 水中，用乙酸乙酯 50 mL 萃取 3 次，合并有机相，  
有机相用饱和食盐水洗涤，并用无水硫酸镁干燥，再减压浓缩。将浓缩后的混合物置于-  
20  $^\circ\text{C}$  条件下析出白色固体，用混合溶剂(冷正己烷：乙醚=7:1)溶解混合物后，过滤，继  
续用混合溶剂(冷正己烷：乙醚=7:1)洗涤滤饼两次，滤液旋干，柱层析得到澄清油状物化  
10 合物 4b(1.18 g, 收率：88%)。

MS m/z (ESI): 245.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

第三步：3-(3,5-二甲氧基苯乙基)环己-2-烯-1-酮 (4c)；

3-(3,5-dimethoxyphenethyl)cyclohex-2-en-1-one.

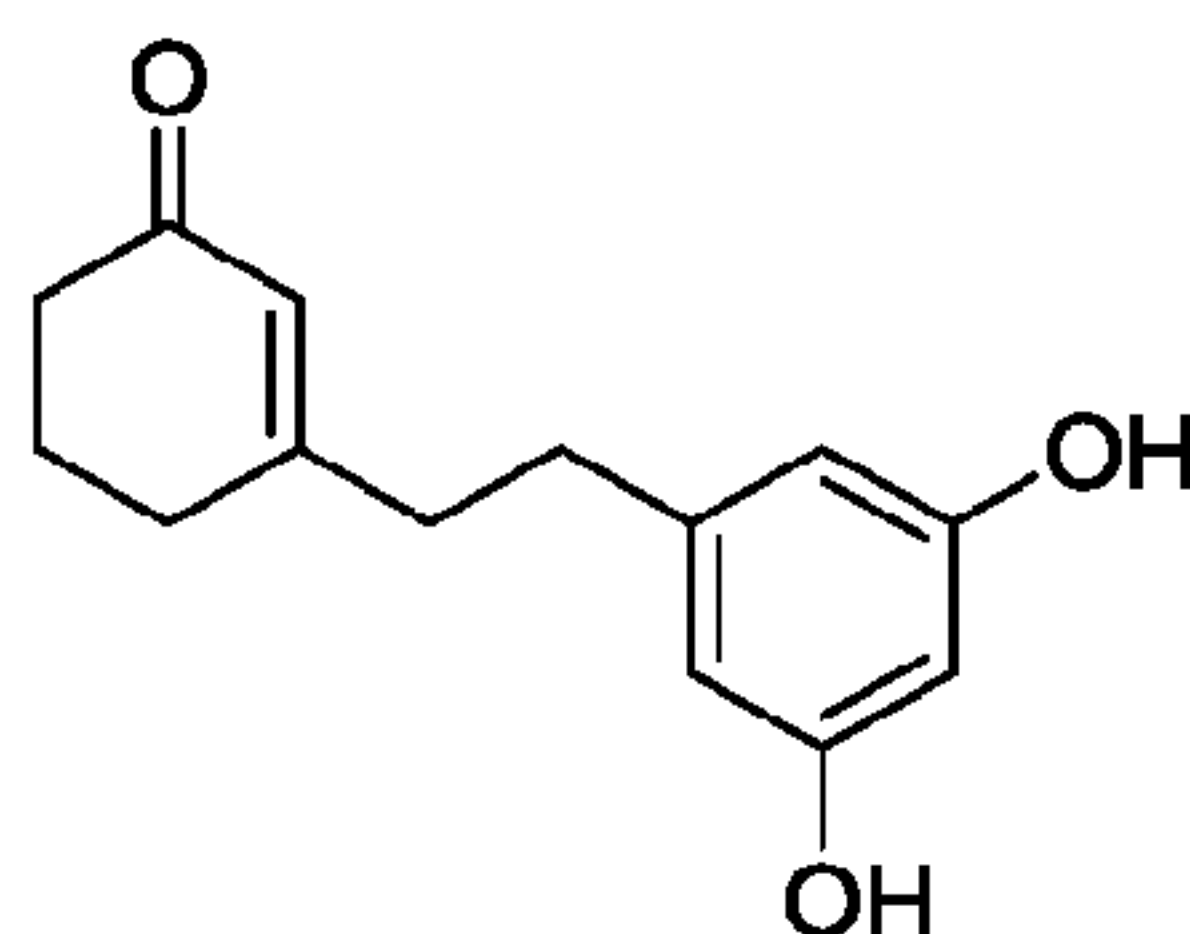


15 在干燥氮气保护下，将镁屑(228 mg, 8.65 mmol)置于 50 mL 的三口烧瓶中，缓慢滴加  
约 1/4 的化合物 4b(424 mg, 1.73 mmol)的 THF(0.5 mL)溶液。加入一粒碘，并对烧瓶加热  
使得碘单质的颜色褪去，继续缓慢滴加化合物 4b 的 THF 溶液，使得反应体系保持微沸。  
滴加完毕后，体系于室温下继续反应 1h。并在  $0^\circ\text{C}$  下滴加到 3-乙氧基-2-环己烯酮(107  
mg, 0.763 mmol)的 THF(1.5 mL)溶液中。体系于室温下搅拌 2 h，并在  $0^\circ\text{C}$  下加入 1N  
20 HCl 水溶液(10 mL)淬灭反应。然后在室温下再搅拌 30 分钟后，将混合物用 EA(20 mL $\times$ 3)  
萃取。将合并的萃取液干燥并在减压下浓缩。经柱层析纯化(EtOAc / 己烷, 1 : 4)，得到无  
色油状化合物 4c(89 mg, 收率：45%)。

MS m/z (ESI): 261.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

第四步：3-(3,5-二羟基苯乙基)环己-2-烯-1-酮(4d)；

25 3-(3,5-dihydroxyphenethyl)cyclohex-2-en-1-one.

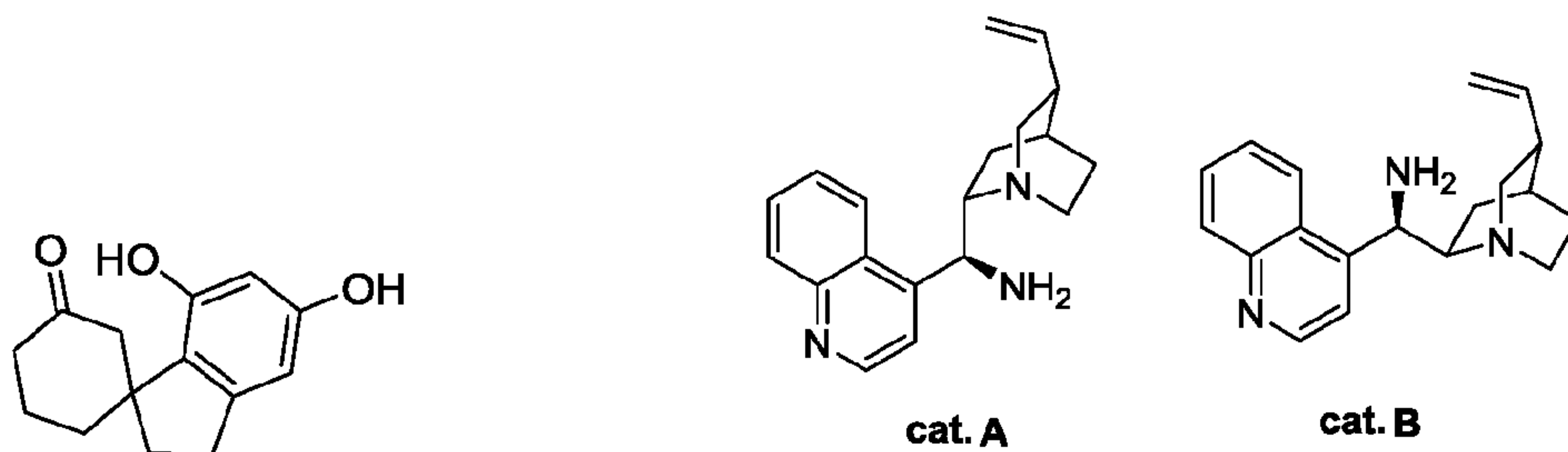


将 4c (2.5 g, 9.6 mmol) 溶于 DCM(100 mL) 中, 冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ 。然后缓慢滴加  $\text{BBr}_3$  (1 N 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液, 24 mL, 24 mmol)。滴加完毕后, 体系自动升至室温反应 6 h。待反应完成后, 体系于  $-78^{\circ}\text{C}$  下, 加入冰水淬灭反应, 后用 EA(100 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤, 并用无水硫酸镁干燥, 再减压浓缩。通过柱层析得到白色固体 4d(1.3 g, 收率: 58%)。

MS m/z (ESI): 233.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

第五步: 5', 7'-二羟基-2', 3'-二氢螺[环己烷-1, 1'-茛基]-3-酮(4e);

5',7'-dihydroxy-2',3'-dihydrospiro[cyclohexane-1,1'-inden]-3-one.



10

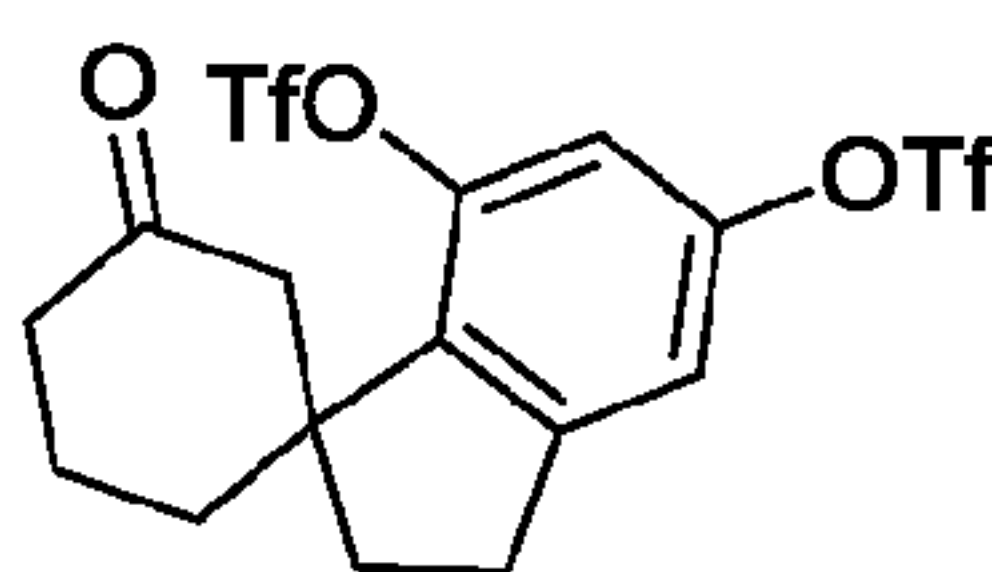
向搅拌的 4d(19.4 mg, 83.5  $\mu\text{mol}$ ) 的苯(0.8 mL) 溶液中加入催化剂 **cat.**(A:B=1:1, 24.4 mg, 83.5  $\mu\text{mol}$ ), 对溴苯酚(14.4 mg, 83.5  $\mu\text{mol}$ ) 和  $\text{H}_2\text{O}$ (1.5  $\mu\text{L}$ , 83  $\mu\text{mol}$ )。在  $65^{\circ}\text{C}$  下搅拌 10 h 后, 将混合物用 1N HCl 水溶液(3 mL) 淬灭, 并用 EtOAc(5 mL $\times$ 3) 萃取。将合并的萃取液干燥并在减压下浓缩。通过柱色谱法纯化, 得到白色固体 4e(15 mg, 收率:

15 77%)。

MS m/z (ESI): 233.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

第六步: 3-氧代-2', 3'-二氢螺[环己烷-1,1'-茛基]-5', 7'-二基双(三氟甲磺酸酯)(4f);

3-oxo-2',3'-dihydrospiro[cyclohexane-1,1'-indene]-5',7'-diyl bis(trifluoromethanesulfonate).



20

将化合物 4e(0.35 g, 1.51 mmol) 溶于 15 mL 二氯甲烷中, 加入 N,N-二异丙基乙胺(1.5 mL, 9.05 mmol), 冰浴下加入三氟甲磺酸酐(0.76 mL, 4.53 mmol), 冰浴下搅拌 1 h。待反应完全后加入 15 mL 二氯甲烷稀释, 加入 5 mL 水洗涤淬灭反应, 再用 10 mL 饱和碳酸氢

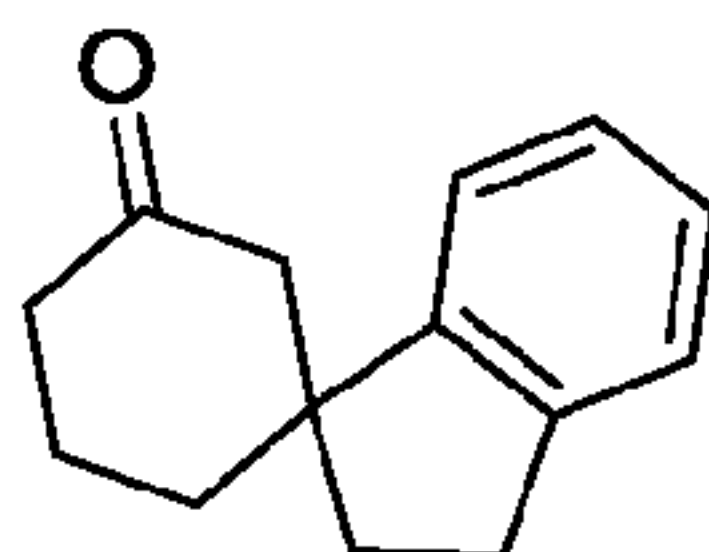


钠水溶液洗涤反应液，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩。柱层析后得到目标产物 4f，无色液体(0.37 g，收率：50%)。

MS m/z (ESI): 497.0 [M+H]<sup>+</sup>

第七步：2', 3'-二氢螺[环己烷-1,1'-茚]-3-酮(4g)；

5 (2',3'-dihydrospiro[cyclohexane-1,1'-inden]-3-one.

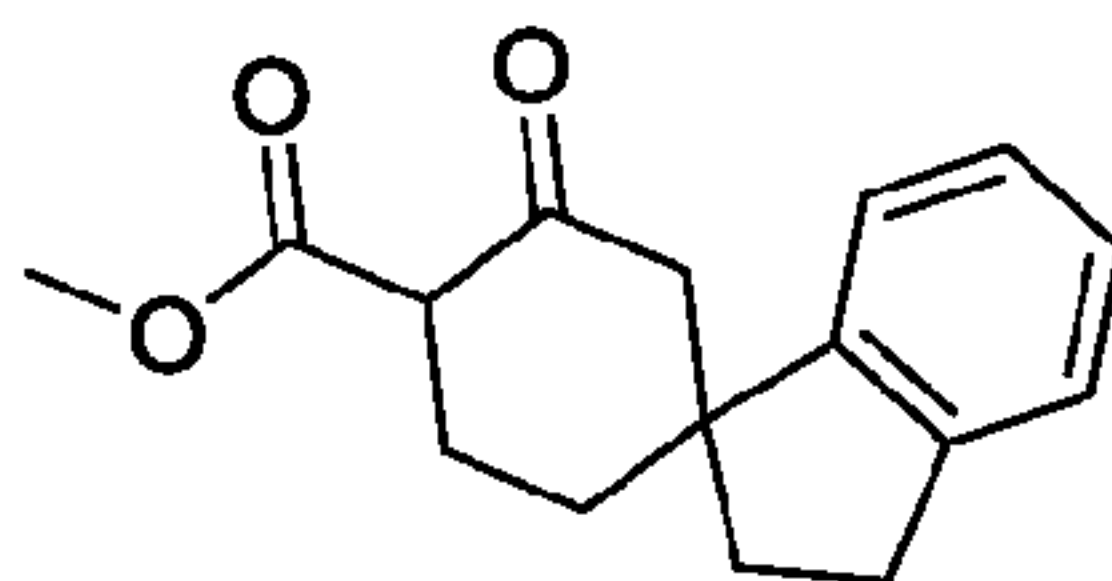


将 4f(0.1 g, 0.2 mmol)溶于 DMF(5 mL)中，于冰浴下依次加入 Pd(OAc)<sub>2</sub>(4.4 mg, 0.02 mmol)，dppe(1,2-双(二苯基膦)乙烷，cas:1663-45-2，16.4 mg, 0.04 mmol)，Et<sub>3</sub>N(110 μL, 0.8 mmol)和甲酸(30 μL, 0.8 mmol)。氮气置换气三次后加热至 60 °C 下搅拌 1 小时，  
10 后用饱和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液(30 mL)淬灭，并用 EtOAc(10 mL×3)萃取。合并有机相，有机相用饱和食盐水洗涤，并用无水硫酸镁干燥，再减压浓缩。通过柱层析得到白色固体 4g(22 mg, 收率：55%)。

MS m/z (ESI): 201.3 [M+H]<sup>+</sup>

第八步：3-氧代-2', 3'-二氢螺[环己烷-1,1'-茚]-4-羧酸甲酯(4h)；

15 methyl-3-oxo-2',3'-dihydrospiro[cyclohexane-1,1'-indene]-4-carboxylate.

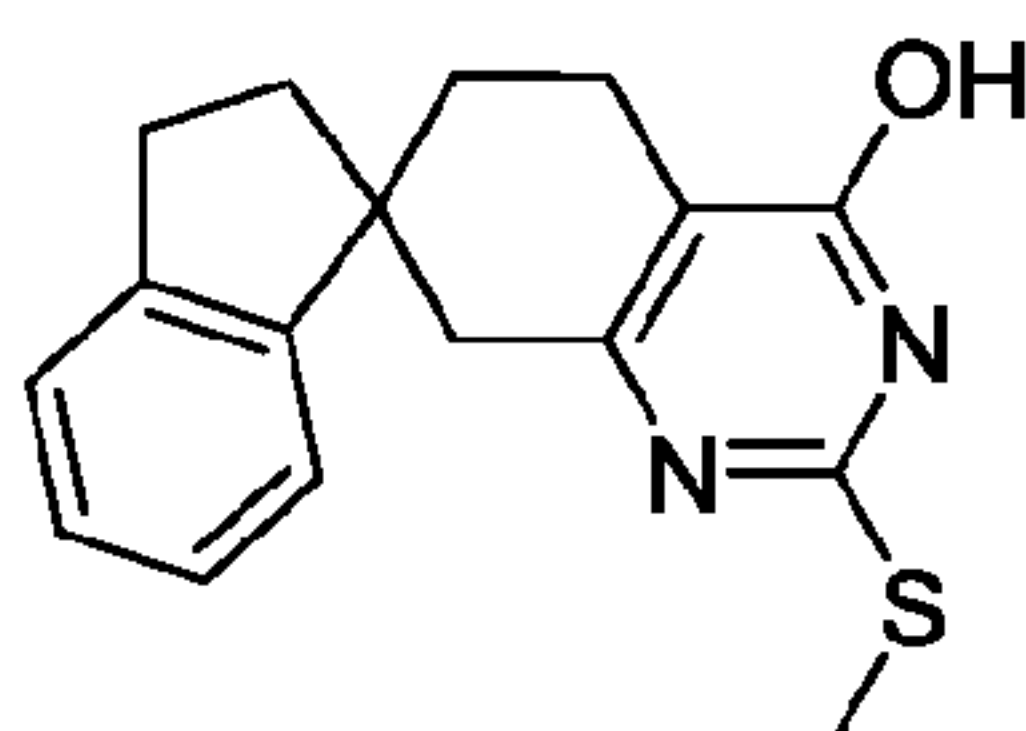


将氢化钠(0.1 g, 4.0 mmol)悬浮于 10 mL 干燥的四氢呋喃中，氮气保护，加入碳酸二甲酯(0.9 g, 10.0 mmol)，加毕，体系加热至 80 °C 搅拌 30 min。然后滴加化合物 4g(0.4 g, 2.0 mmol)的四氢呋喃溶液(8 mL)，滴加完后保持 80 °C 继续反应 2h。TLC 监控反应完成  
20 后，冷却至室温，垫硅藻土过滤，滤液加入 20 mL 冰水稀释，用 30 mL 二氯甲烷萃取三次，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，减压浓缩。柱层析后得到产物 4h，粘稠液体(0.4 g, 收率：80%)。

MS m/z (ESI): 259.1 [M+H]<sup>+</sup>

第九步：2'-(甲硫基)-2,3,5', 8'-四氢-6'H-螺[茚-1,7'-喹啉啉]-4'-醇(4i)；

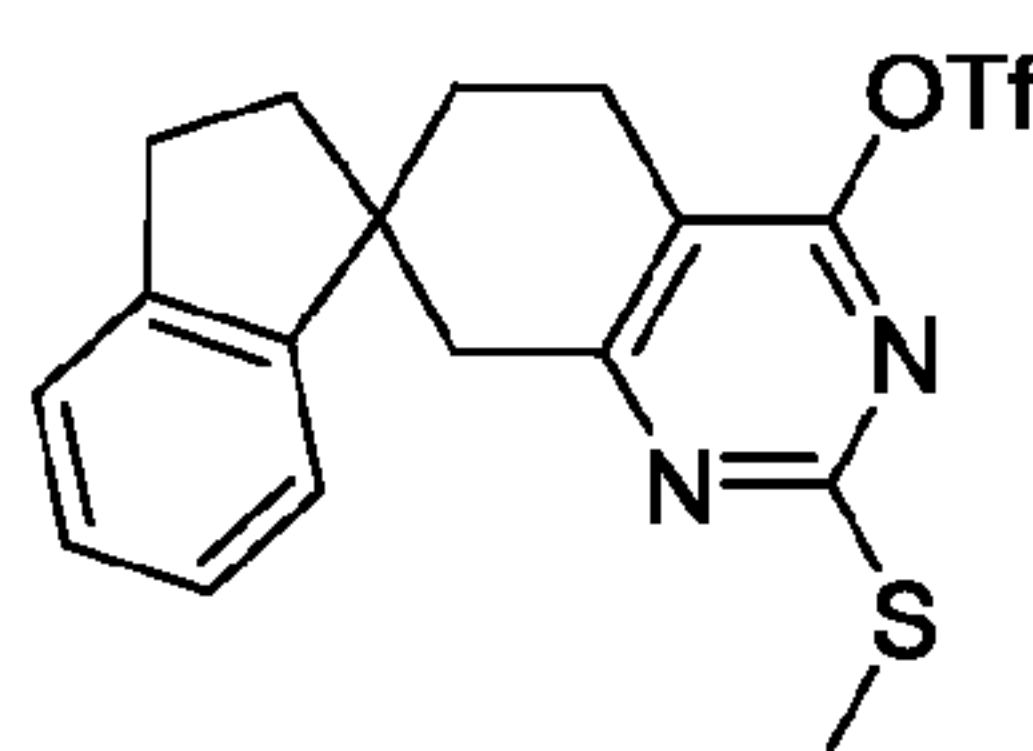
25 2'-(methylthio)-2,3,5',8'-tetrahydro-6'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-ol.



将化合物 4h(0.4 g, 2.0 mmol)溶于 1 mL 四氢呋喃中, 加入 S-甲基异硫脲硫酸盐(858 mg, 3.0 mmol), 后于室温下滴加氢氧化钾(897 mg, 16 mmol)的水溶液(5 mL)。滴加完毕后保持室温反应过夜。待反应完成后, 加入 10 mL 水稀释, 用 1N 盐酸调节 pH 至 9-10 左右, 然后用 20 mL 二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。柱层析后得到目标产物 4i, 白色固体(0.1 g, 收率: 20%)。

Ms m/z (ESI): 299.4 [M+H]<sup>+</sup>

第十步: 2'-(甲硫基)-2,3,5', 8'-四氢-6'H-螺[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-三氟甲磺酸酯(4j);  
2'-(methylthio)-2,3,5',8'-tetrahydro-6'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-yl trifluoromethanesulfonate.



10

将化合物 4i(100 mg, 0.3 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷中, 加入 N,N-二异丙基乙胺(0.5 g, 1.2 mmol), 冰浴下加入三氟甲磺酸酐(169.2 mg, 0.6 mmol), 冰浴下搅拌 1 h。待反应完全后加入 15 mL 二氯甲烷稀释, 加入 5 mL 水洗涤淬灭反应, 再用 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤反应液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。柱层析后得到产物 4j, 白色固体(80 mg, 收率: 61%)。

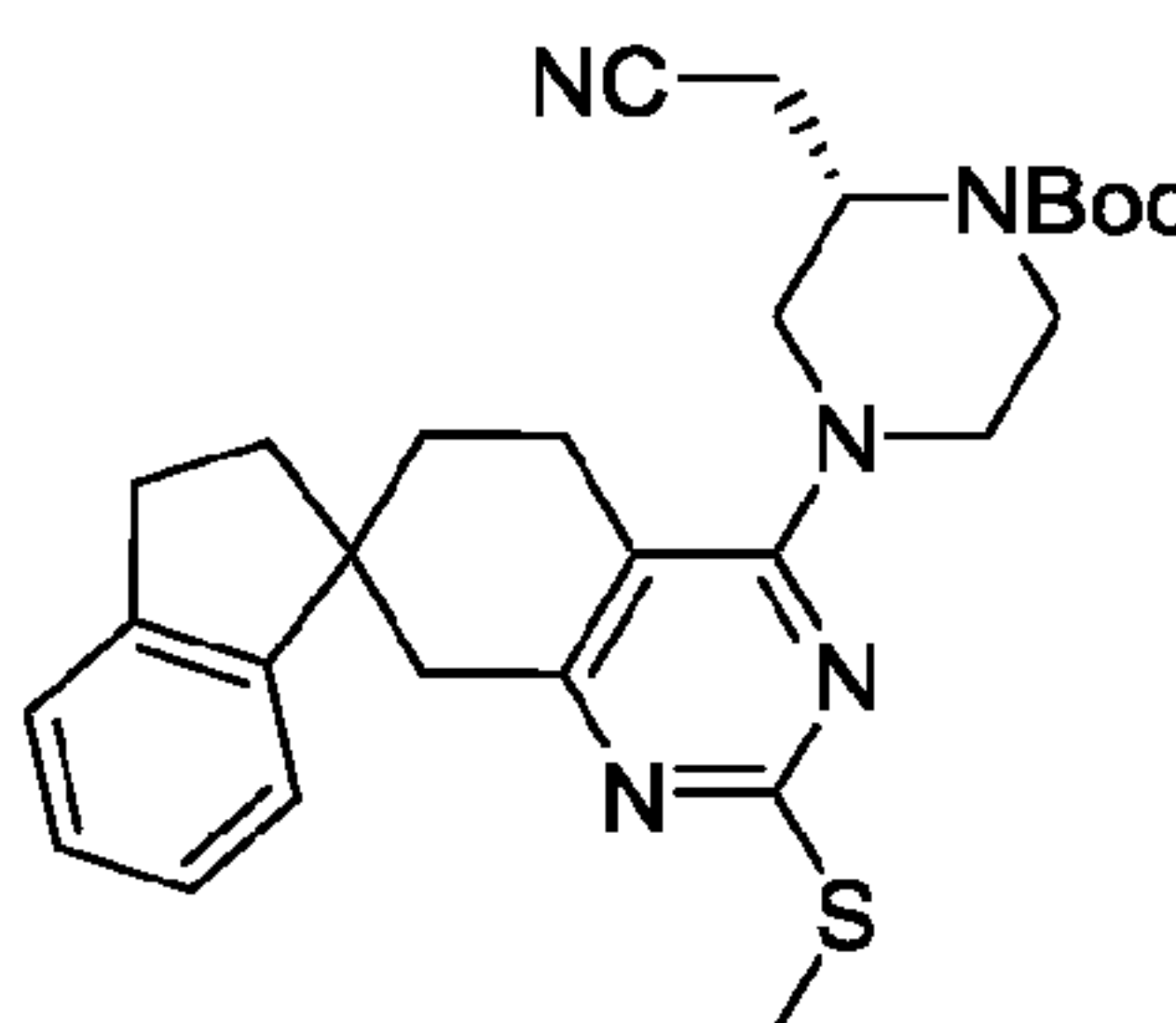
15

MS m/z (ESI): 431.5 [M+H]<sup>+</sup>

第十一步: (S)-2-(氰甲基)-4-(2'-(甲硫基)-2,3,5', 8'-四氢-6'H-螺[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4k);

tert-butyl (S)-2-(cyanomethyl)-4-(2'-(methylthio)-2,3,5',8'-tetrahydro-6'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-yl)piperazine-1-carboxylate.

20



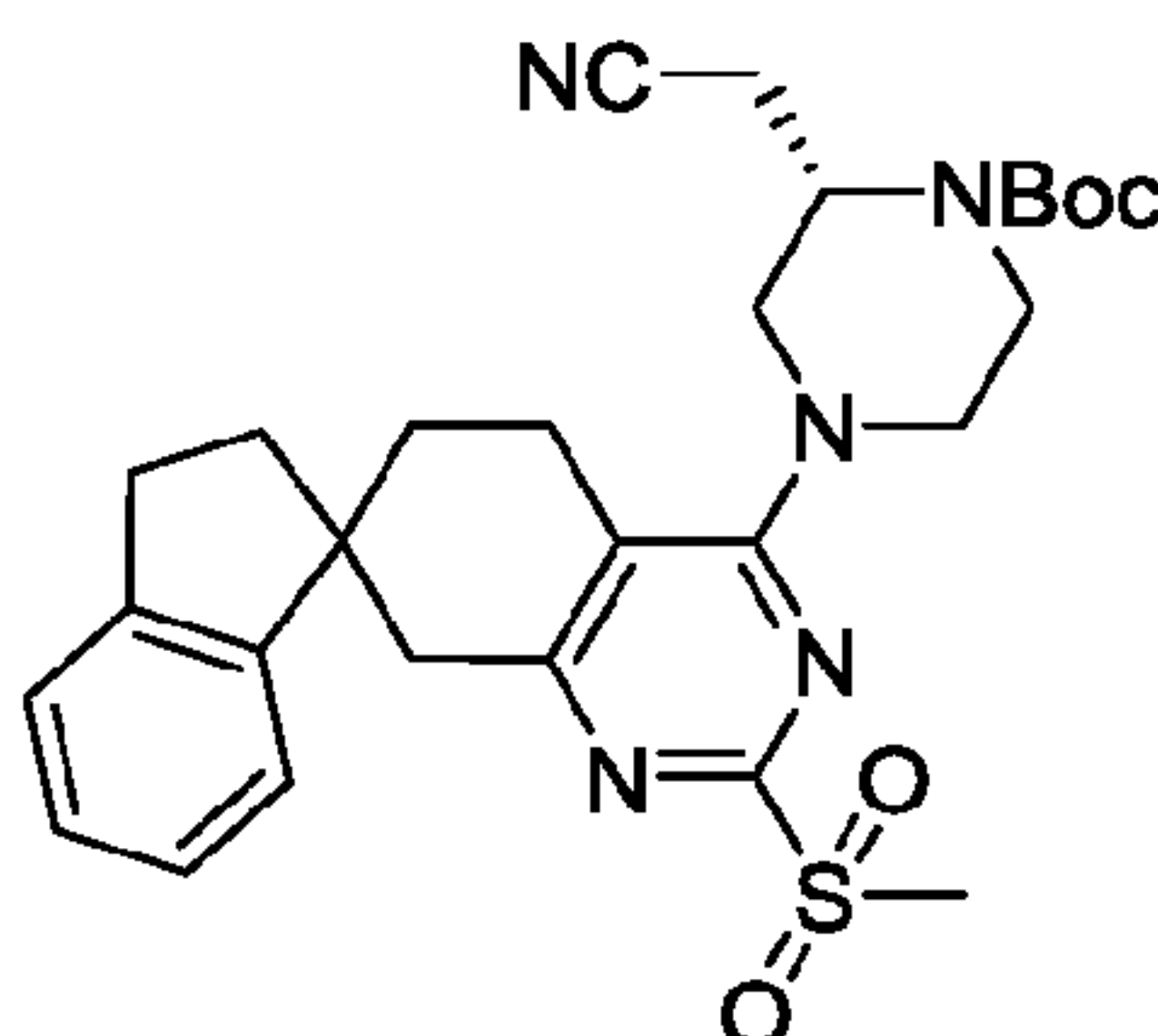
将化合物 4j (80 mg, 0.18 mmol)溶于 3 mL N,N-二甲基乙酰胺中, 加入(S)-2-(哌嗪-2-基)乙腈(40 mg, 0.2 mmol)和二异丙基乙胺(139 mg, 1.08 mmol), 室温搅拌 1 h。TLC 监控反应完全后, 向体系中加入二碳酸二叔丁酯(118 mg, 0.54 mmol), 加毕, 反应室温过夜。加入 20 mL 乙酸乙酯稀释, 用 10 mL 水洗有机相三次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。柱层析后得到产物 4k, 白色固体(90 mg, 收率: 100%)。

25

MS m/z (ESI): 506.7 [M+H]<sup>+</sup>

第十二步: (S)-2-(氰甲基)-4-(2'-(甲基磺酰基)-2,3,5', 8'-四氢-6'H-螺[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4l);

tert-butyl (S)-2-(cyanomethyl)-4-(2'-(methylsulfonyl)-2,3,5',8'-tetrahydro-6'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-yl)piperazine-1-carboxylate.

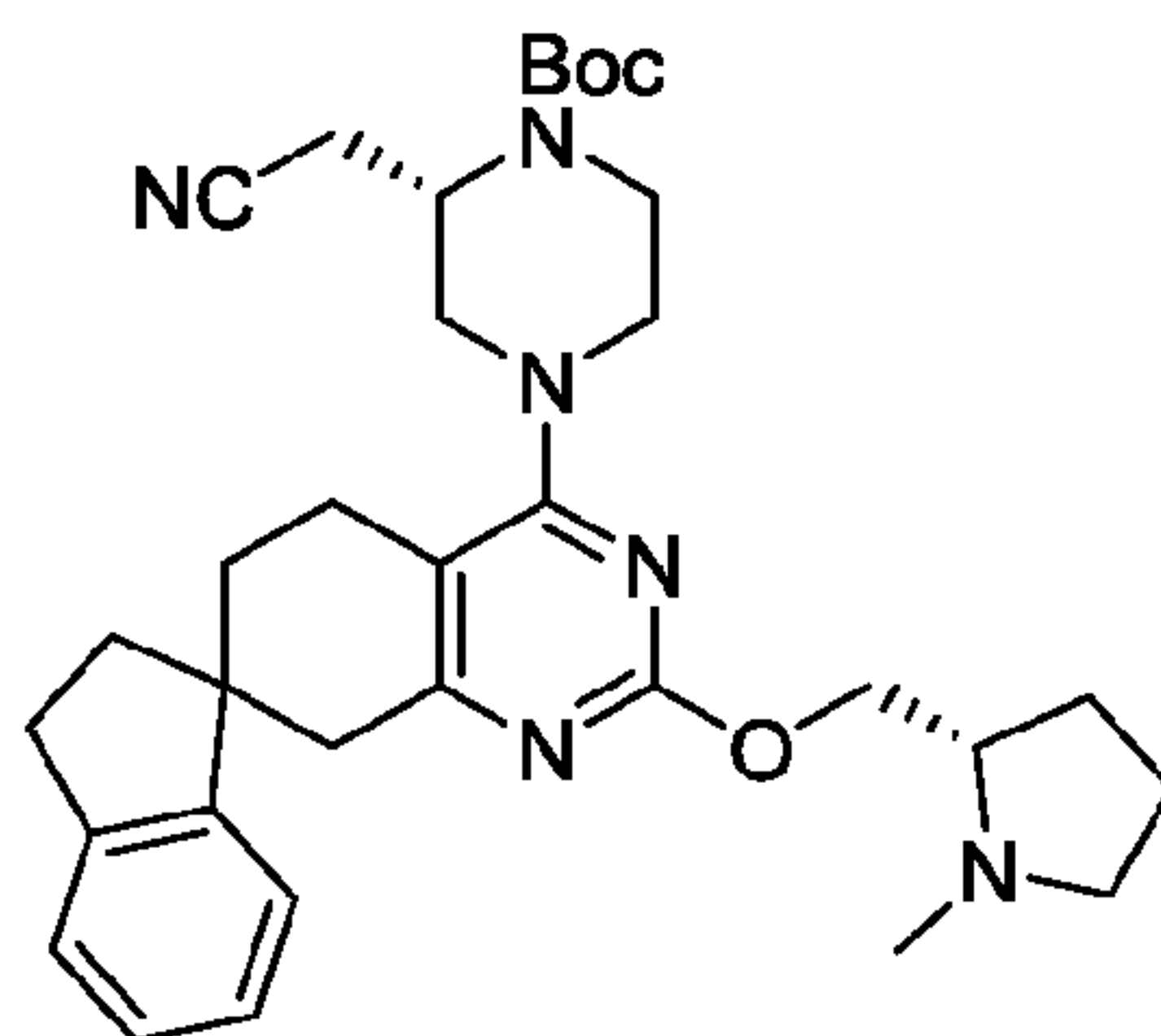


将化合物 4k(90 mg, 0.178 mmol)溶于 2 mL 四氢呋喃中, 室温下加入间氯过氧苯甲酸(61 mg, 0.356 mmol), 室温搅拌 2 h。加入 5 mL 饱和硫代硫酸钠水溶液, 搅拌 20 min, 加入 15 mL 乙酸乙酯萃取, 有机层用 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 3 次, 有机相干燥, 减压浓缩, 得到化合物 4l 粗品, 黄色固体 90 mg, 直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 538.7 [M+H]<sup>+</sup>

第十三步: (S)-2-(氰甲基)-4-(2'-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-2,3,5', 8'-四氢-6'H-螺[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4m);

tert-butyl (S)-2-(cyanomethyl)-4-(2'-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-2,3,5',8'-tetrahydro-6'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-yl)piperazine-1-carboxylate.

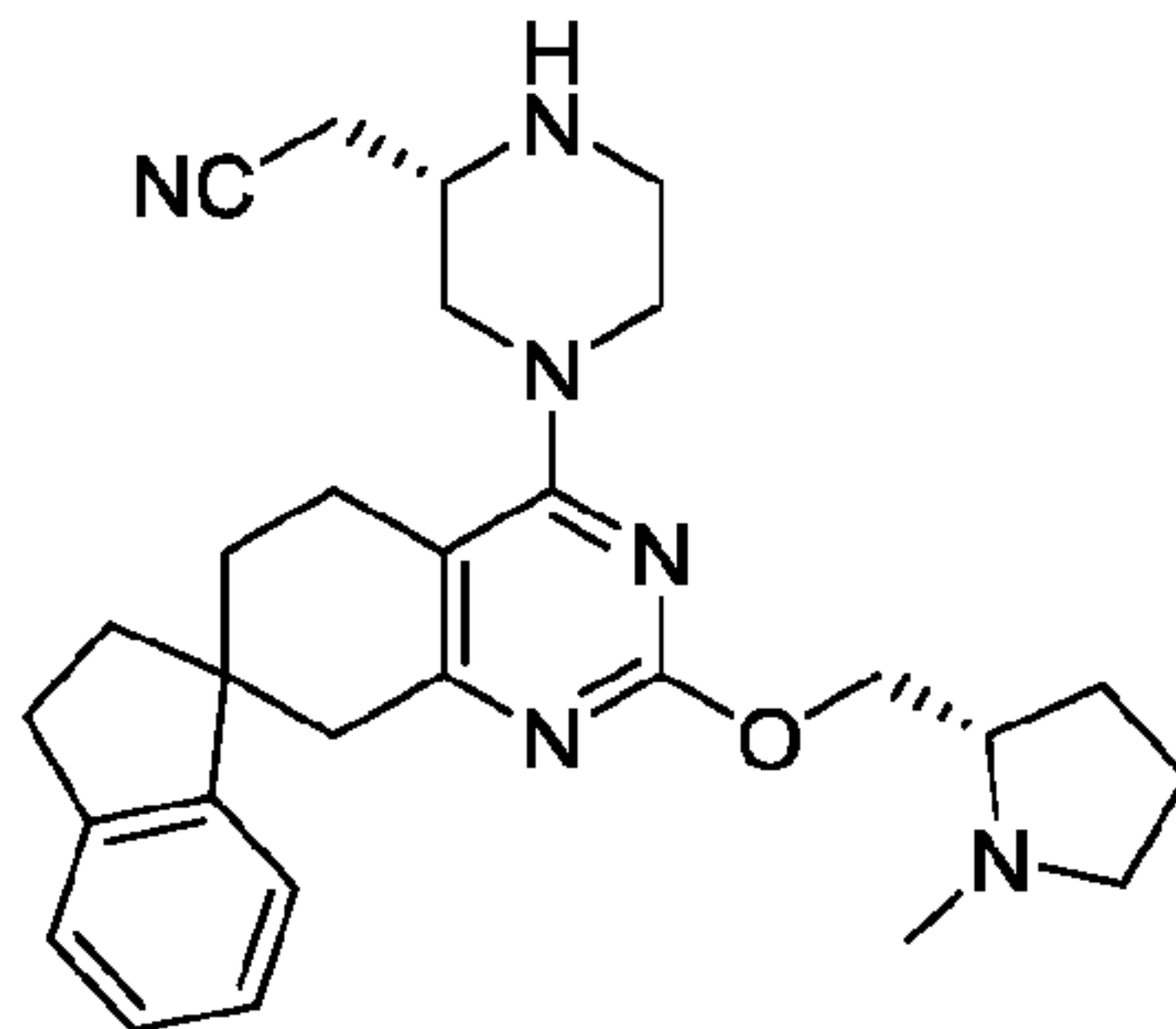


将化合物 4l 粗品(90 mg, 0.167 mmol)和(S)-(1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇(38 mg, 0.335 mmol)溶于 2 mL 甲苯中, 冰浴下加入叔丁醇钠(14 mg, 0.14 mmol), 冰浴下搅拌 1 h。加入 5 mL 水淬灭反应, 加入 10 mL 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。柱层析后得到产物 4m, 白色固体(78 mg, 收率: 80%)。

MS m/z (ESI): 573.6 [M+H]<sup>+</sup>

第十四步: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]亚甲氧基]杂环[6,8-二氢-5H-喹唑啉-7,1'-茛满]-4-基]-哌嗪-2-基]乙腈(4n);

2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]spiro[6,8-dihydro-5H-quinazoline-7,1'-indane]-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrile.



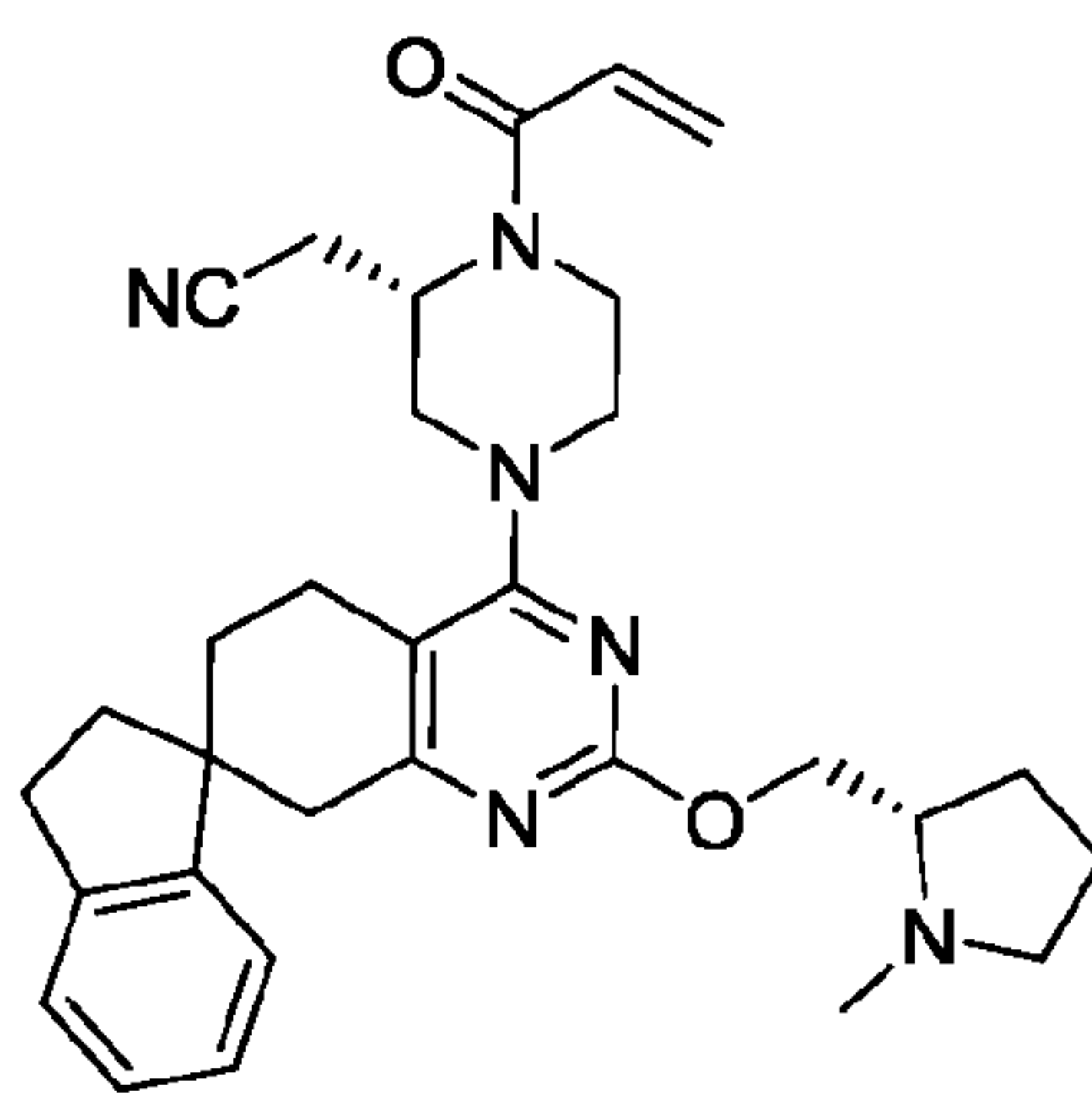
5 将化合物 4m (78 mg, 0.136 mmol)溶于 3 mL 二氯甲烷中, 加入 0.5 mL 三氟乙酸, 于室温下搅拌 2 h。待反应完成后, 加入 5 mL 水稀释, 滴加饱和碳酸氢钠调节 pH 到碱性, 然后用 10 mL 二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 4n 粗品, 黄色固体 63 mg, 直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 473.6 [M+H]<sup>+</sup>

第十五步:

10 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]亚甲氧基]杂环[6,8-二氢-5H-喹唑啉-7,1'-茚满]-4-基]-1-丙基-2-烯酰-哌嗪-2-基]乙腈 (化合物 4)

2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]spiro[6,8-dihydro-5H-quinazoline-7,1'-indane]-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrile



15 将化合物 4n 粗品(63 mg, 0.133 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺(40 mg, 0.4 mmol), 冰浴下计入烯丙酰氯(12 mg, 0.13 mmol), 冰浴下搅拌 30 min。加入 5 mL 冰水淬灭反应, 然后用 10 mL 二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 经制备 TLC 纯化得到化合物 4 (8 mg, 收率: 10%)。手性 HPLC 积分面积<sub>T 8.2 min</sub>: 积分面积<sub>T 11.6 min</sub> (63:37)

20 Ms m/z (ESI): 527.6 [M+H]<sup>+</sup>

手性 HPLC 分析方法:

样品溶于正己烷/异丙醇(90:10)中,

仪器：Shimadzu LC-20AT；手性柱：CHIRALPAK AD-H，4.6 × 250 mm，5 μm

流动相：正己烷(含 0.1% 二乙胺)-异丙醇(80:20)；流速：1 mL/min

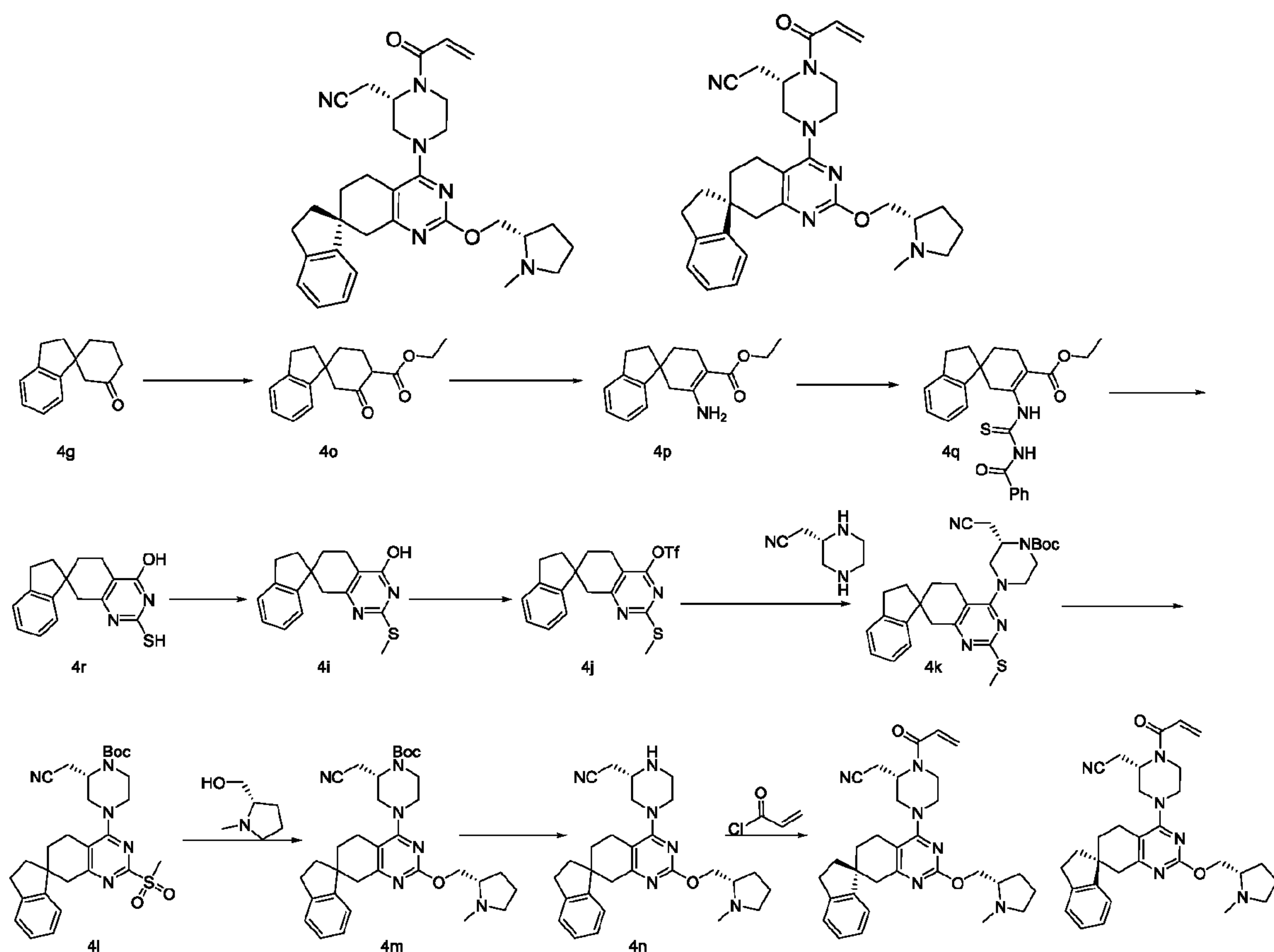
柱温：35 °C；检测波长：210 nm；进样量：20 μL

## 5 实施例 4-1 和 4-2:

2-((2S)-1-丙烯酰基-4-(2'-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-2,3,5',8'-四氢-6'H-螺[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-基)哌嗪-2-基)乙腈-异构体 4-1 和异构体 4-2

2-((2S)-1-acryloyl-4-(2'-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-2,3,5',8'-tetrahydro-6'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-yl)piperazin-2-yl)acetonitrile – isomer 4-1 and isomer 4-2.

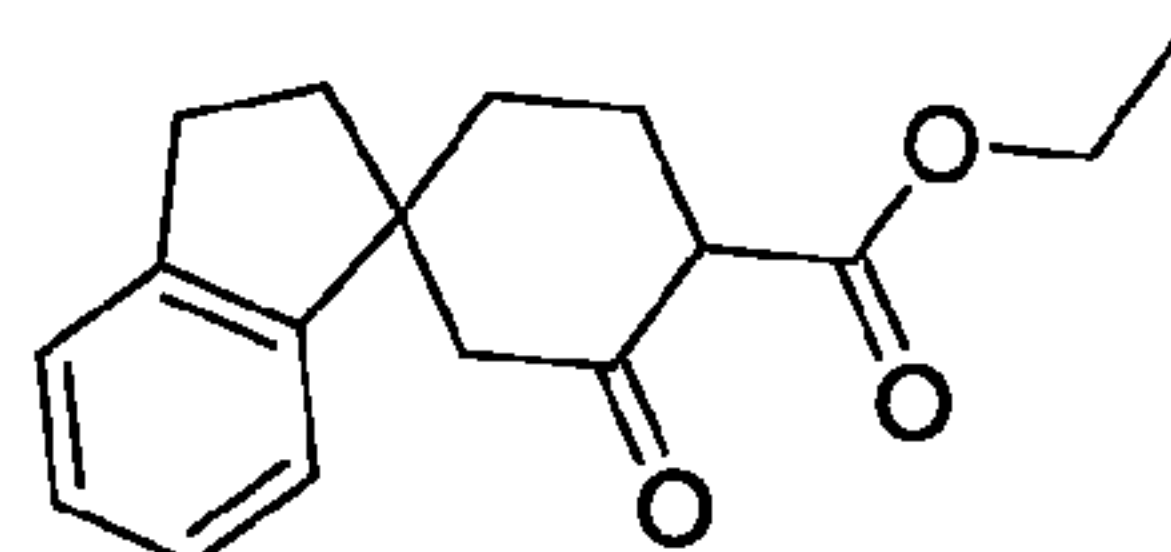
10



第一步：3-氧代-2', 3'-二氢螺[环己烷-1,1'-茛]-4-羧酸乙酯(4o)；

15

ethyl 3-oxo-2',3'-dihydrospiro[cyclohexane-1,1'-indene]-4-carboxylate.

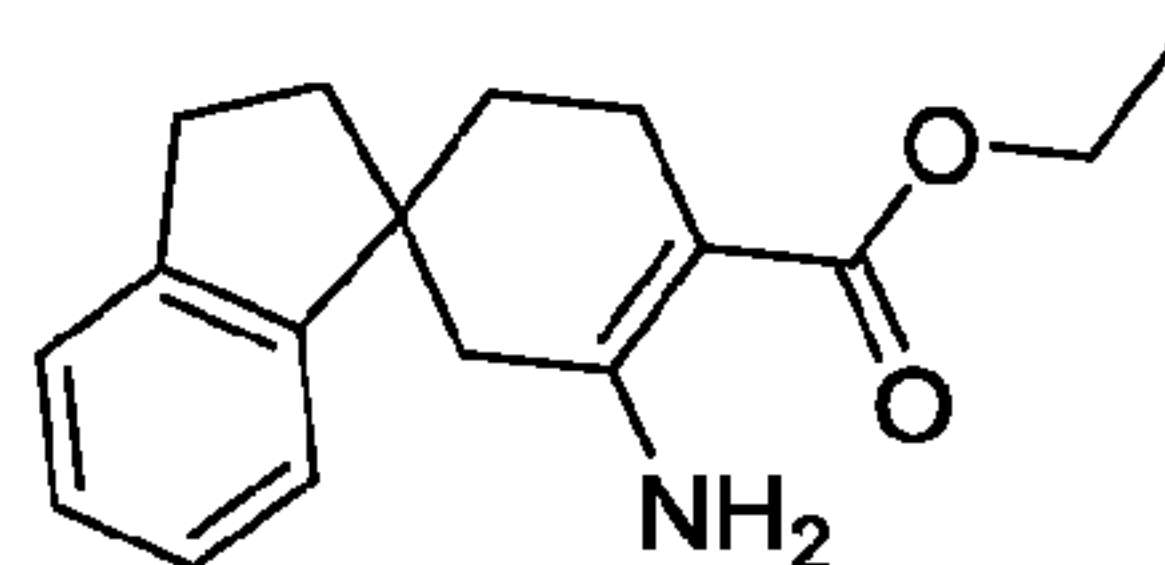


-78 °C 氮气保护下, 将化合物 4g (0.37 g, 1.84 mmol, 参照化合物 4 合成路线中间体 4g 的合成) 悬浮于 30 mL 干燥的四氢呋喃中, 缓慢滴加 LiHMDS 的四氢呋喃溶液(2.77 mL, 1 mol/L, 2.77 mmol), 保持-78°C 搅拌 30 min 后, 将氰基甲酸乙酯(0.3 g, 2.77 mmol)的四氢呋喃溶液(8 mL)缓慢滴入反应液中, 滴加完后反应液缓慢升至室温反应 4h。TLC 监控  
5 反应完成后, 冷却至 0°C, 滴加 100 mL 冰水淬灭反应。乙酸乙酯 100 mL 萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到化合物 4o, 黄色粘稠液体(0.54 g 粗品)。无需纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 273.1 [M+H]<sup>+</sup>

第二步: 3-氨基-2', 3'-二氢螺[环己烷-1,1'-茚]-3-烯-4-羧酸乙酯(4p);

10 ethyl 3-amino-2',3'-dihydrospiro[cyclohexane-1,1'-inden]-3-ene-4-carboxylate.

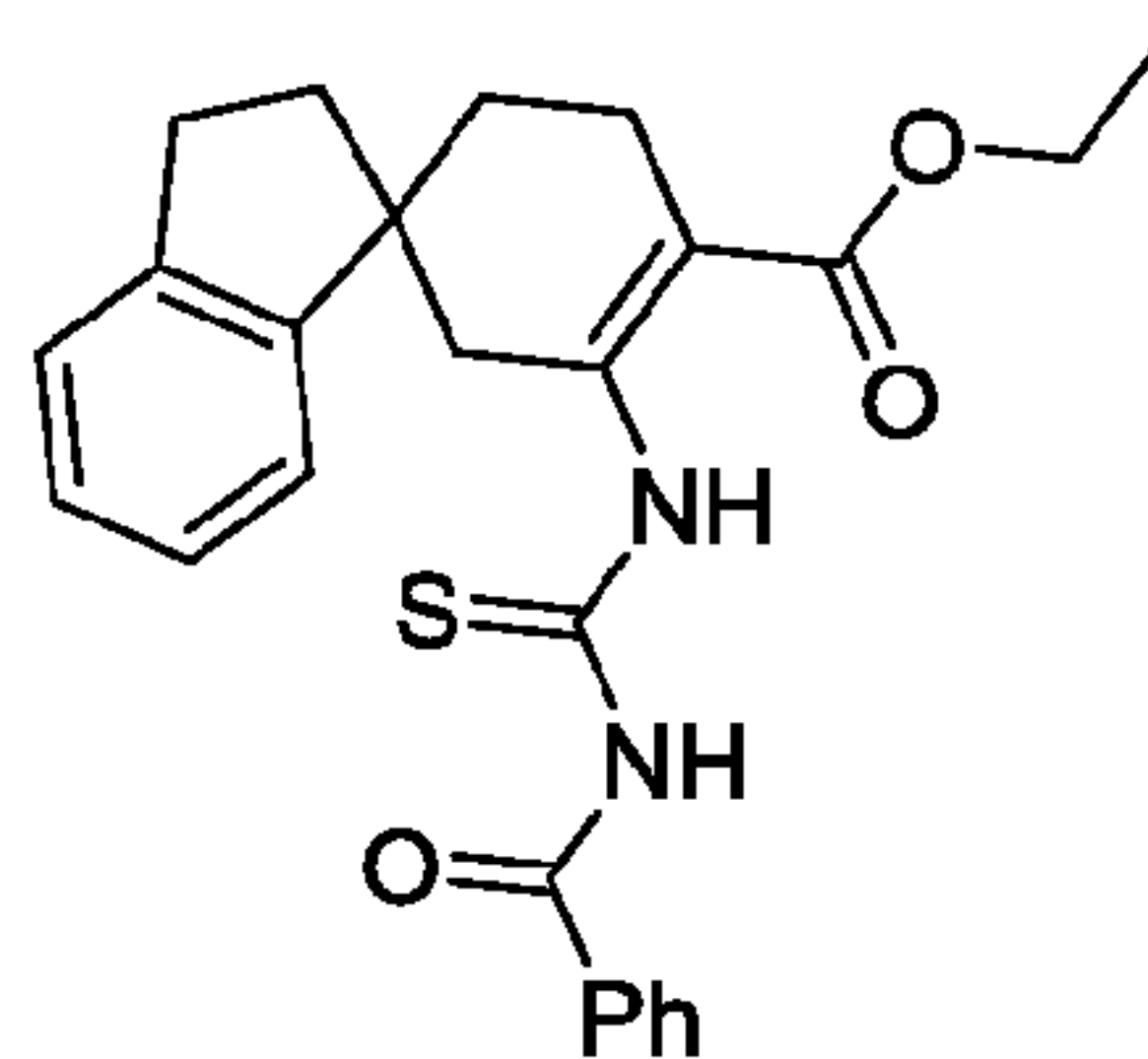


将粗品化合物 4o 溶于 20 mL 乙醇中, 加入醋酸铵(0.7 g, 9.2 mmol)室温反应 12 h, TLC 监控反应完成后, 减压旋干溶剂, 加入 100 mL 乙酸乙酯稀释, 然后用 10 mL 水洗三次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到化合物 4p, 黄色粘稠液体(0.49 g 粗品),  
15 无需纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 272.2 [M+H]<sup>+</sup>

第三步: 3-(3-苯甲酰基硫脲基)-2', 3'-二氢螺[环己烷-1,1'-茚]-3-烯-4-羧酸乙酯(4q);

ethyl 3-(3-benzoylthioureido)-2',3'-dihydrospiro[cyclohexane-1,1'-inden]-3-ene-4-carboxylate.

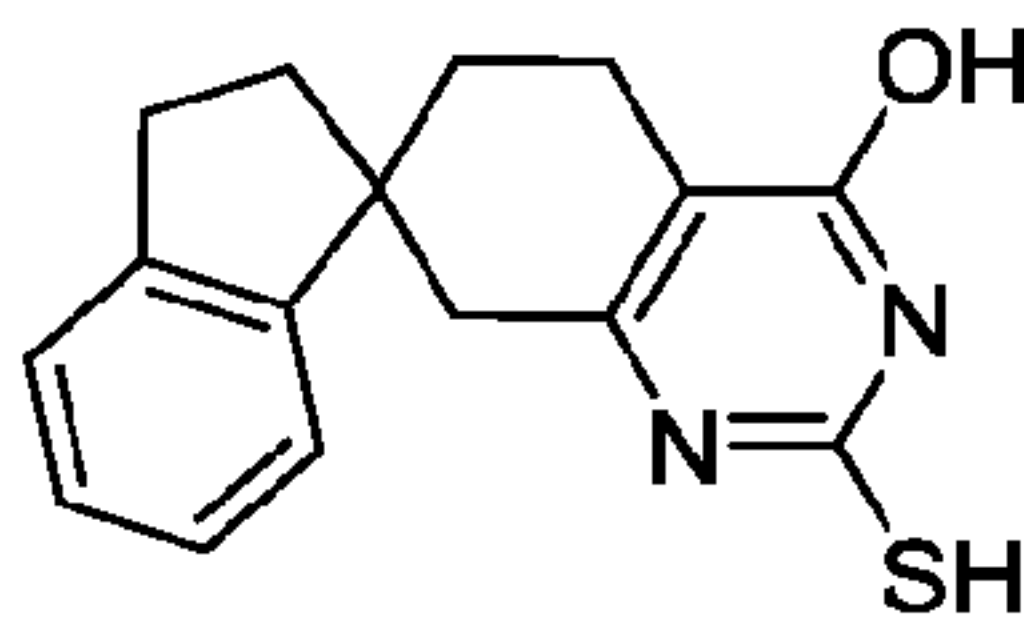


20 将粗品化合物 4p 溶于 50 mL 丙酮中, 加入苯甲酰基异硫氰酸酯氢化钠(0.37 mL, 2.76 mmol), 氮气保护下加热至 80 °C, 反应 1 h。TLC 监控反应完成后, 冷却至室温, 减压浓缩。柱层析(PE: EA=3:1)后得到目标产物 4q, 黄色粘稠液体(0.43 g, 三步收率: 53%)。

MS m/z (ESI): 435.2 [M+H]<sup>+</sup>

25 第四步: 2'-巯基-2,3,5', 8'-四氢-6'H-螺[茚-1,7'-喹啉] -4'-醇(4r);

2'-mercapto-2,3,5',8'-tetrahydro-6'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-ol.

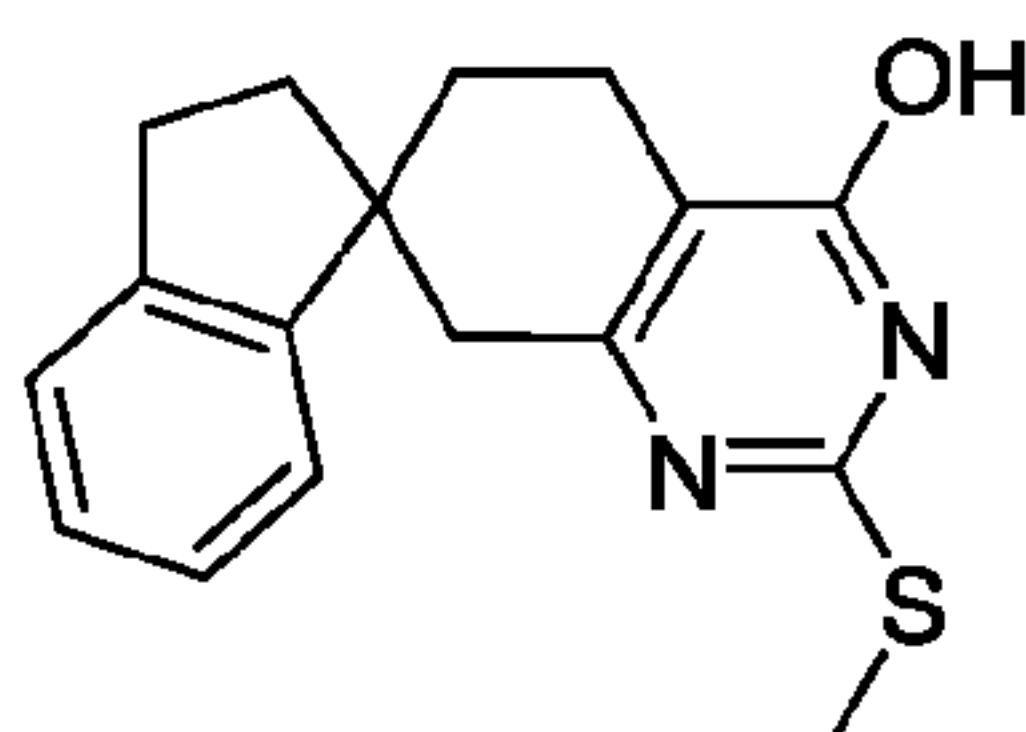


5 将化合物 4q (0.43 g, 0.99 mmol)溶于 15 mL 乙醇中, 加入氢氧化钾(0.17 g, 3.0 mmol), 体系加热至 80 °C 搅拌 1 h。TLC 监控反应完成后, 冷却至室温, 减压浓缩除去溶剂至 2 mL 左右。滴加 1N 稀盐酸至不再有白色固体析出(pH = 2), 过滤, 滤饼用水洗两次, 收集滤饼得到目标产物 4r, 白色固体(0.28 g, 收率: 99%)。

MS m/z (ESI): 285.4 [M+H]<sup>+</sup>

第五步: 2'-(甲硫基)-2,3,5', 8'-四氢-6'H-螺[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-醇(4i);

2'-(methylthio)-2,3,5',8'-tetrahydro-6'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-ol.

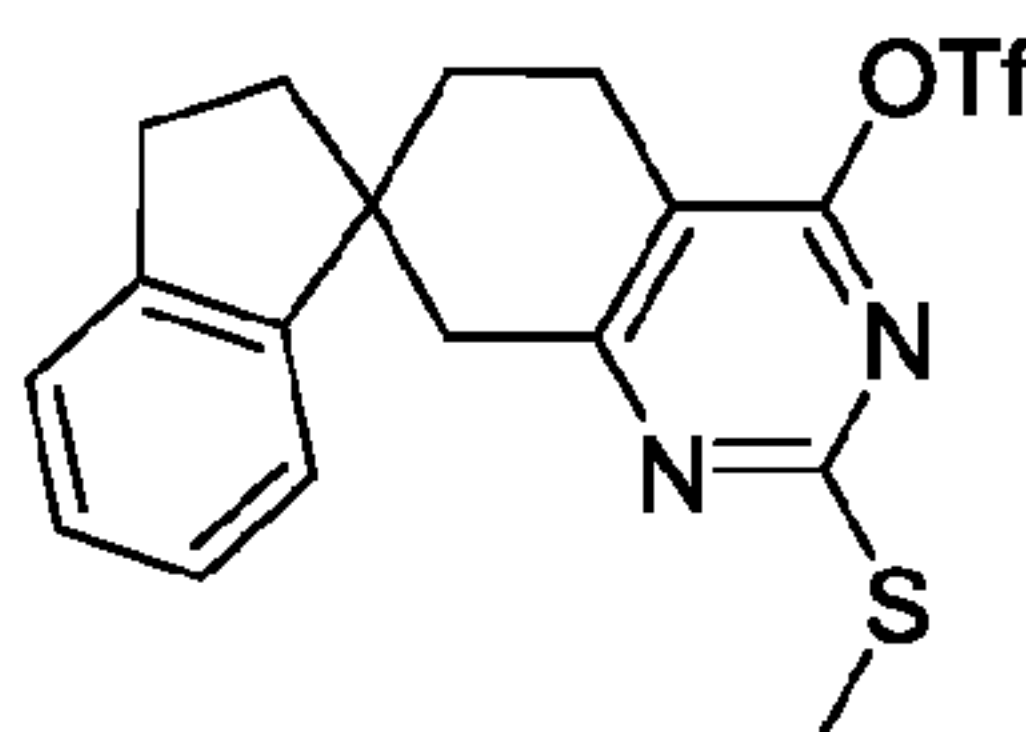


10 将化合物 4r(0.28 g, 0.99 mmol)溶于氢氧化钾(0.17 g, 3.0 mmol)的水溶液中, 再加入 2 mL 甲醇使不溶物溶解。于室温下滴加碘甲烷(184 mg, 1.3 mmol), 保持室温反应 2 h。TLC 监控反应完成后, 滴加 1N 稀盐酸至不再有白色固体析出(pH = 2), 过滤, 滤饼用水洗两次, 收集滤饼得到目标产物 4i, 白色固体(0.2 g, 收率: 68%)。

Ms m/z (ESI): 299.4 [M+H]<sup>+</sup>

15 第六步: 2'-(甲硫基)-2,3,5', 8'-四氢-6'H-螺[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-三氟甲磺酸酯(4j);

2'-(methylthio)-2,3,5',8'-tetrahydro-6'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-yl trifluoromethanesulfonate.

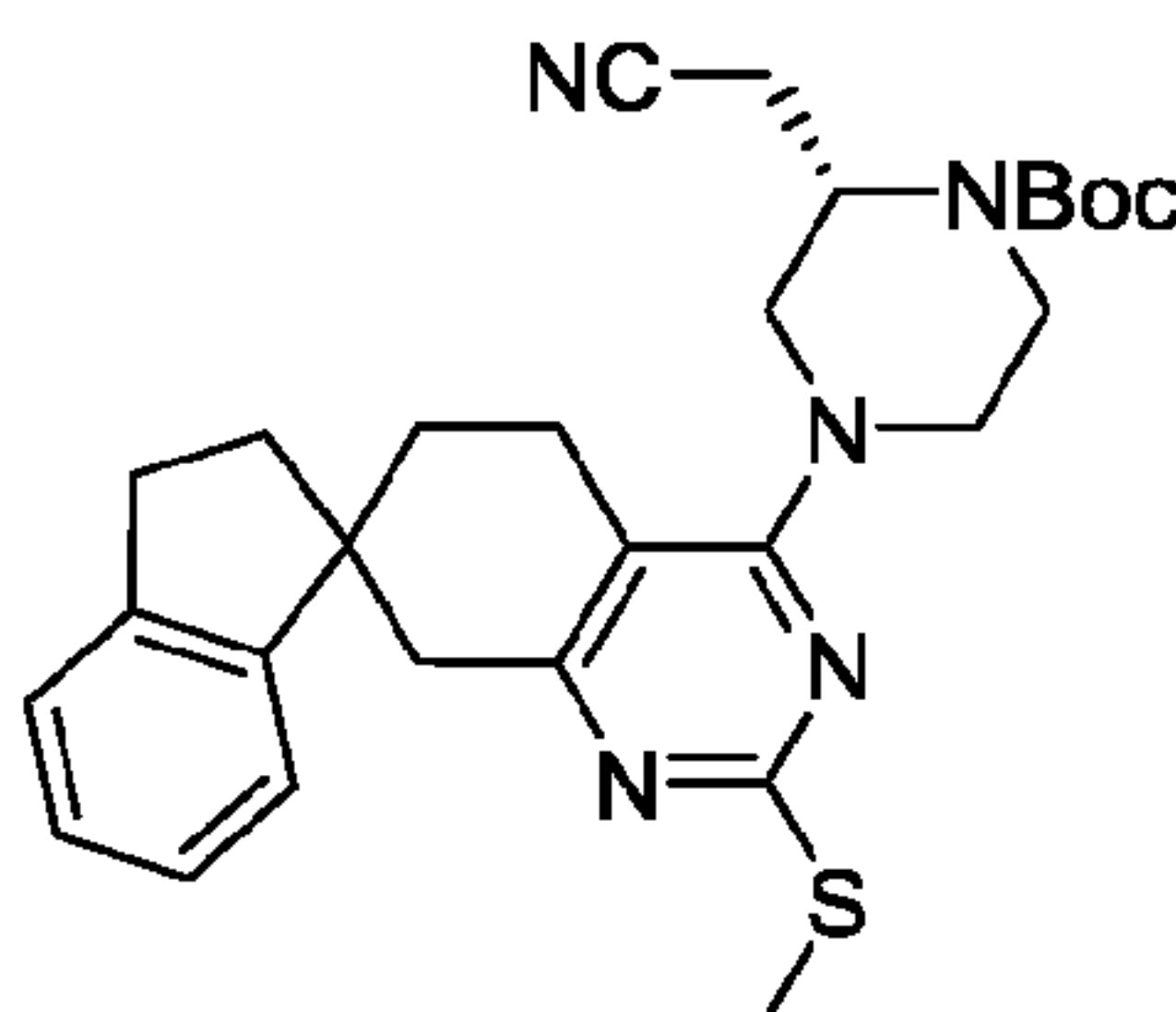


20 将化合物 4i(200 mg, 0.67 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷中, 加入 N,N-二异丙基乙胺(1.0 g, 1.2 mmol), 冰浴下加入三氟甲磺酸酐(378 mg, 1.35 mmol), 冰浴下搅拌 1 h。待反应完全后加入 30 mL 二氯甲烷稀释, 加入 5 mL 水洗涤淬灭反应, 再用 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤反应液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。柱层析后得到目标产物 4j, 白色固体(256 mg, 收率: 89%)。

MS m/z (ESI): 431.5 [M+H]<sup>+</sup>

第七步: (S)-2-(氰甲基)-4-(2'-(甲硫基)-2,3,5', 8'-四氢-6'H-螺[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4k);

tert-butyl (S)-2-(cyanomethyl)-4-(2'-(methylthio)-2,3,5',8'-tetrahydro-6'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-yl)piperazine-1-carboxylate.



5

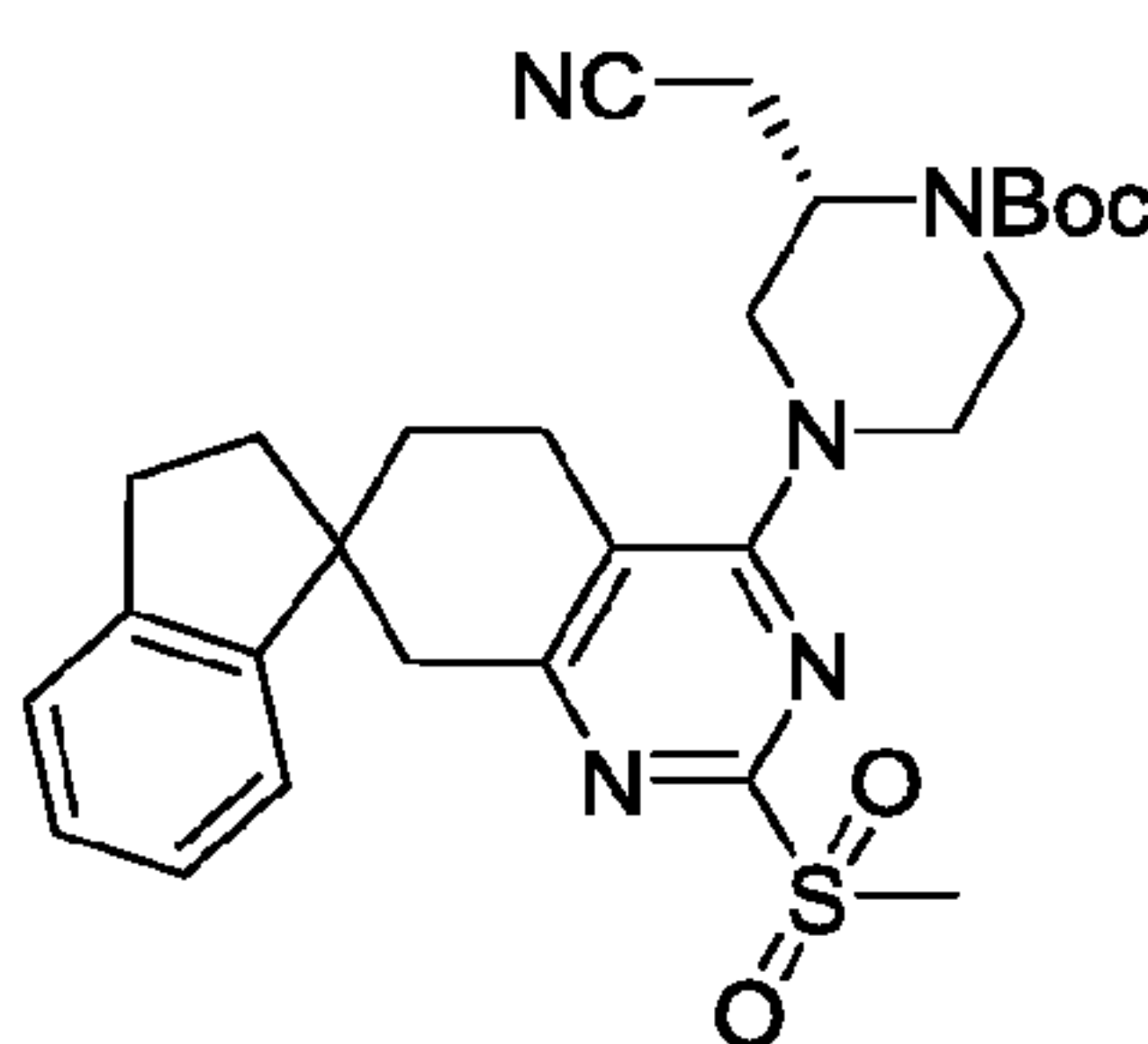
将化合物 4j(256 mg, 0.6 mmol)溶于 3 mL N, N-二甲基乙酰胺中, 加入(S)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(202 mg, 0.9 mmol)和二异丙基乙胺(0.4 mL, 2.4 mmol), 室温搅拌 12 h。TLC 监控反应完全后, 加入 50 mL 乙酸乙酯稀释, 用 10 mL 水洗有机相三次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。柱层析后得到目标产物 4k, 白色固体(330 mg, 收率:

10 99%)。

MS m/z (ESI): 506.7 [M+H]<sup>+</sup>

第八步: (S)-2-(氰甲基)-4-(2'-(甲基磺酰基)-2,3,5', 8'-四氢-6'H-螺[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4l);

15 tert-butyl (S)-2-(cyanomethyl)-4-(2'-(methylsulfonyl)-2,3,5',8'-tetrahydro-6'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-yl)piperazine-1-carboxylate.



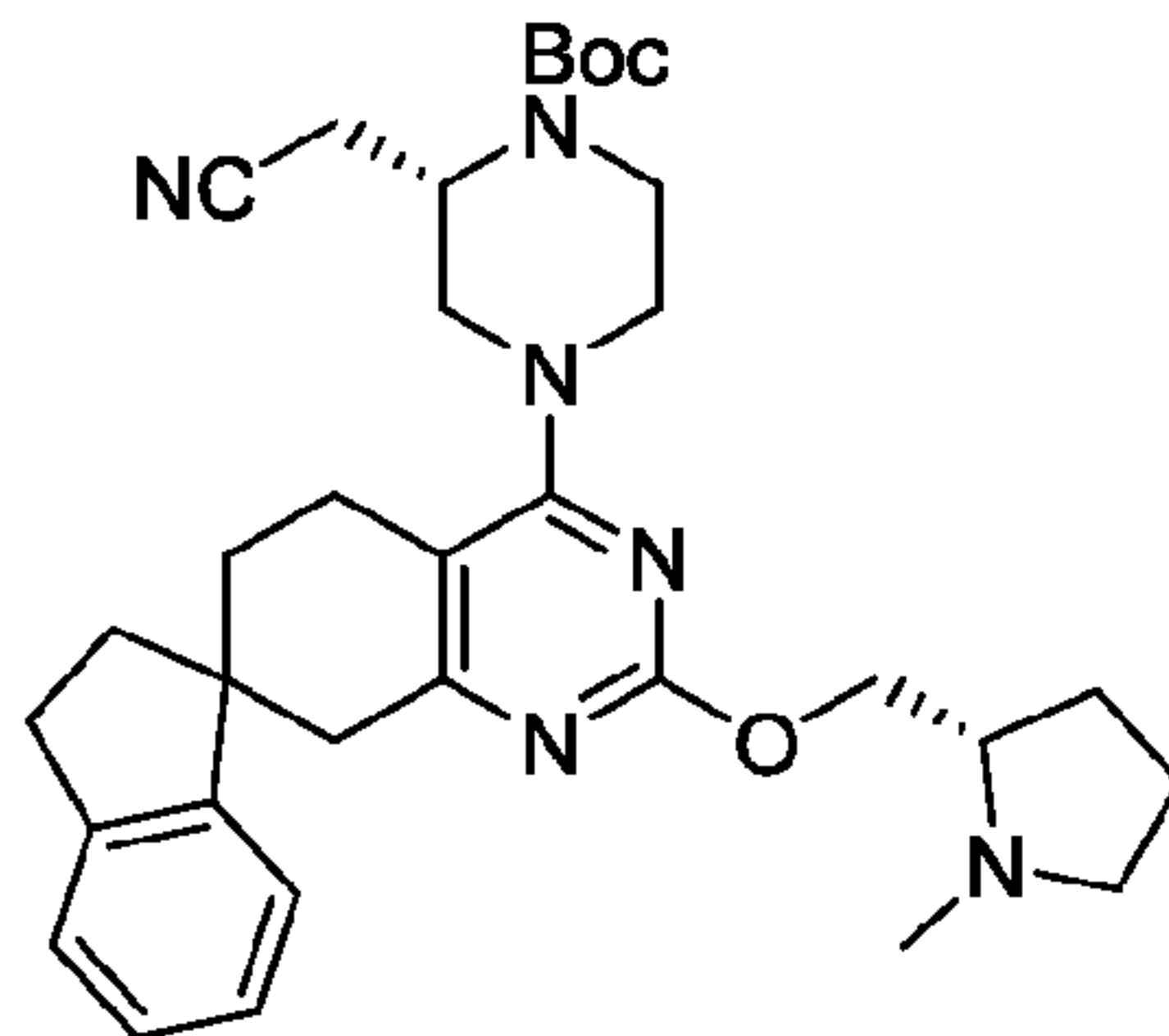
20 将化合物 4k(330 mg, 0.65mmol)溶于 15 mL 四氢呋喃中, 室温下加入间氯过氧苯甲酸(449 mg, 2.6 mmol), 室温搅拌 2 h。加入 10 mL 饱和硫代硫酸钠水溶液, 搅拌 20 min, 加入 50 mL 乙酸乙酯萃取, 有机层用 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 3 次, 有机相干燥, 减压浓缩, 柱层析后得到目标产物 4l, 白色固体(300 mg, 收率: 93%)。

MS m/z (ESI): 538.7 [M+H]<sup>+</sup>

第九步: (S)-2-(氰甲基)-4-(2'-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-2,3,5',8'-四氢-6'H-螺[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4m);



tert-butyl (S)-2-(cyanomethyl)-4-(2'-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-2,3,5',8'-tetrahydro-6'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-yl)piperazine-1-carboxylate.

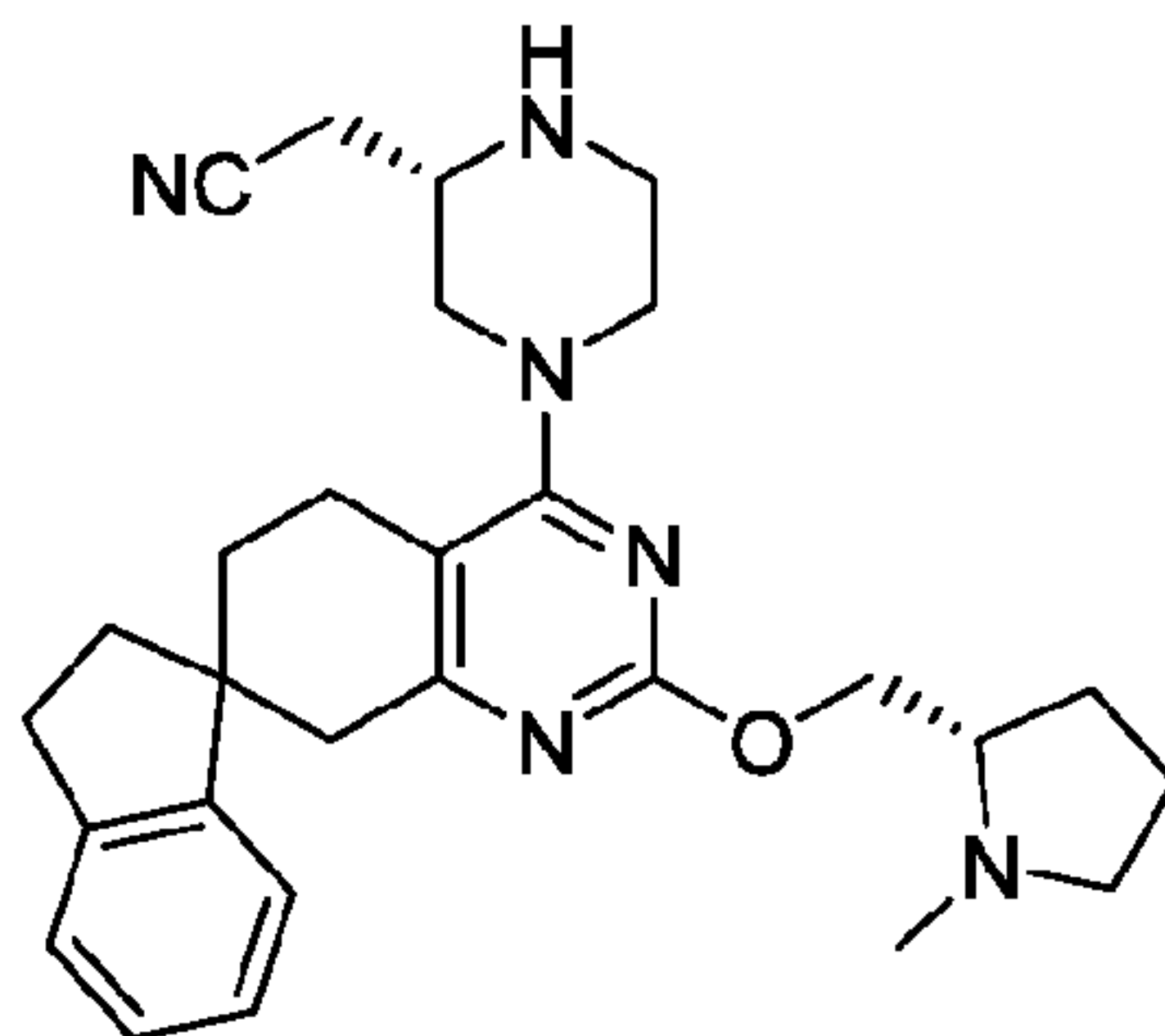


5 将化合物 4l(300 mg, 0.56 mmol)和(S)-(1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇(128 mg, 1.1 mmol)溶于 10 mL 甲苯中, 冰浴下加入叔丁醇钠(81mg, 0.84 mmol), 冰浴下搅拌 1 h。加入 5 mL 水淬灭反应, 加入 50 mL 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。柱层析后得到目标产物 4m, 白色固体(292 mg, 收率: 91%)。

MS m/z (ESI): 573.6 [M+H]<sup>+</sup>

10 第十步: 2-((2S)-4-(2'-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-2,3,5',8'-四氢-6'H-螺[茛-1,7'-噻唑啉]-4'-基)哌嗪-2-基)乙腈(化合物 4n):

2-((2S)-4-(2'-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-2,3,5',8'-tetrahydro-6'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-yl)piperazin-2-yl)acetonitrile

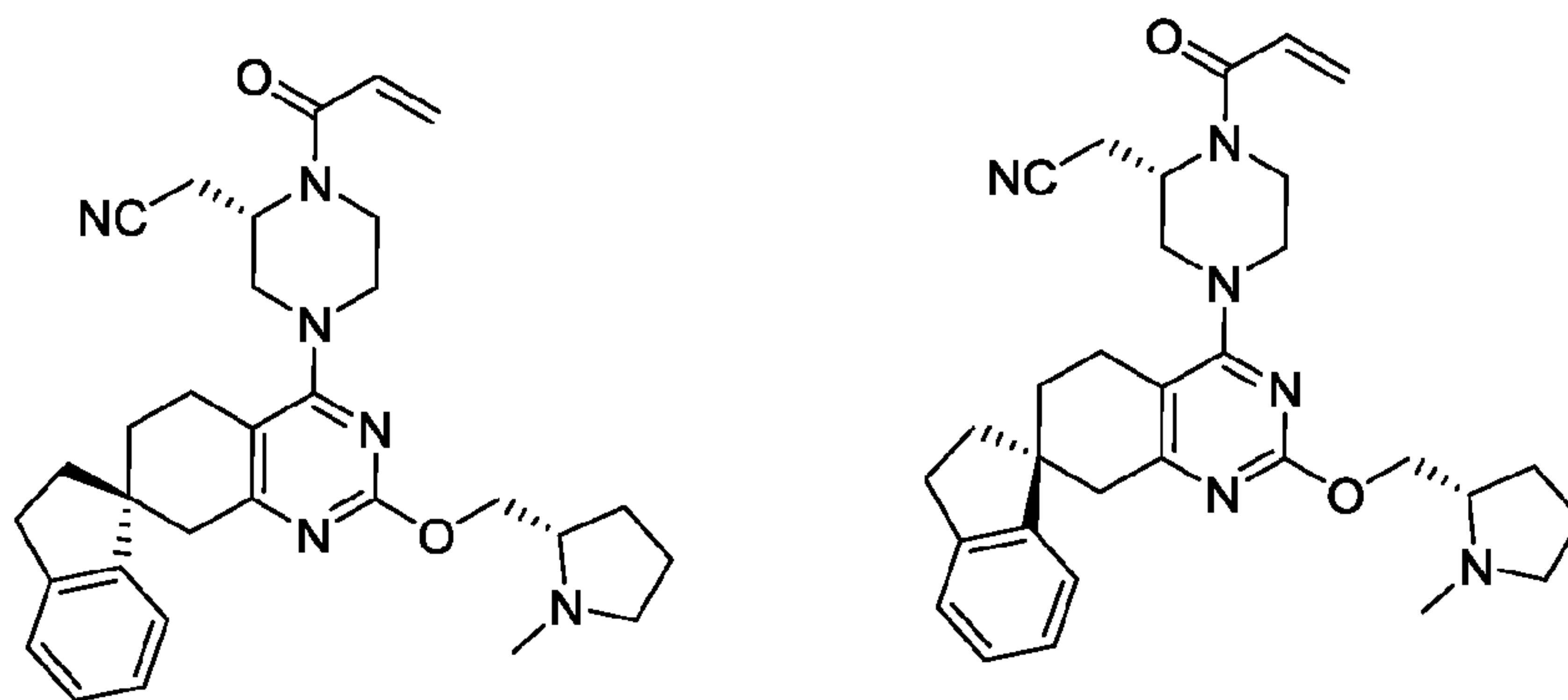


15 将化合物 4m(292 mg, 0.51 mmol)溶于 15 mL 二氯甲烷中, 加入 5 mL 三氟乙酸, 于室温下搅拌 2 h。待反应完成后, 加入 5 mL 水稀释, 滴加饱和碳酸氢钠调节 pH 到碱性, 然后用 30 mL 二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到目标化合物 4n 粗品, 黄色固体 350 mg, 直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 473.6 [M+H]<sup>+</sup>

20 第十一步: 2-((2S)-1-丙烯酰基-4-(2'-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-2,3,5',8'-四氢-6'H-螺[茛-1,7'-噻唑啉]-4'-基)哌嗪-2-基)乙腈-异构体 4-1 和异构体 4-2

2-((2S)-1-acryloyl-4-(2'-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-2,3,5',8'-tetrahydro-6'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-yl)piperazin-2-yl)acetonitrile – isomer 4-1 and isomer 4-2.



5 将化合物 4n 粗品(350 mg)溶于 20 mL 二氯甲烷中，加入三乙胺(258 mg, 2.55 mmol)，冰浴下滴加入烯丙酰氯(46 mg, 0.51 mmol)，冰浴下搅拌 30 min。加入 5 mL 冰水淬灭反应，然后用 30 mL 二氯甲烷萃取三次，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，减压浓缩。柱层析后得到目标化合物 4 (216 mg, 收率: 81%, 手性 HPLC 积分面积  $T_{8.2 \text{ min}}$  : 积分面积  $T_{11.6 \text{ min}} = 65 : 35$ , 分析方法参照实施例 4)。化合物 4 经 SFC 制备分离纯化后得到 4-1(60 mg, SFC 制备保留时间为 4.5 min; 手性 HPLC 保留时间为 8.2 min)和 4-2 (31 mg, SFC 制备保留时间为 3.9 min, 手性 HPLC 保留时间为 11.6 min)。

SFC 制备分离条件: 仪器: MG II preparative SFC

10 柱子: ChiralCel OJ, 250×30mm I.D., 5 $\mu$ m 流动相: A 为 CO<sub>2</sub> , B 为乙醇(含 0.1%氨水), 30%B 洗脱。流速: 60 mL /min; 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm

经制备分离后，合并相同保留时间的组分，减压浓缩得化合物 4-1 和 4-2。

化合物 4-1:

LCMS: m/z (ESI): 527.3 [M+H]<sup>+</sup>

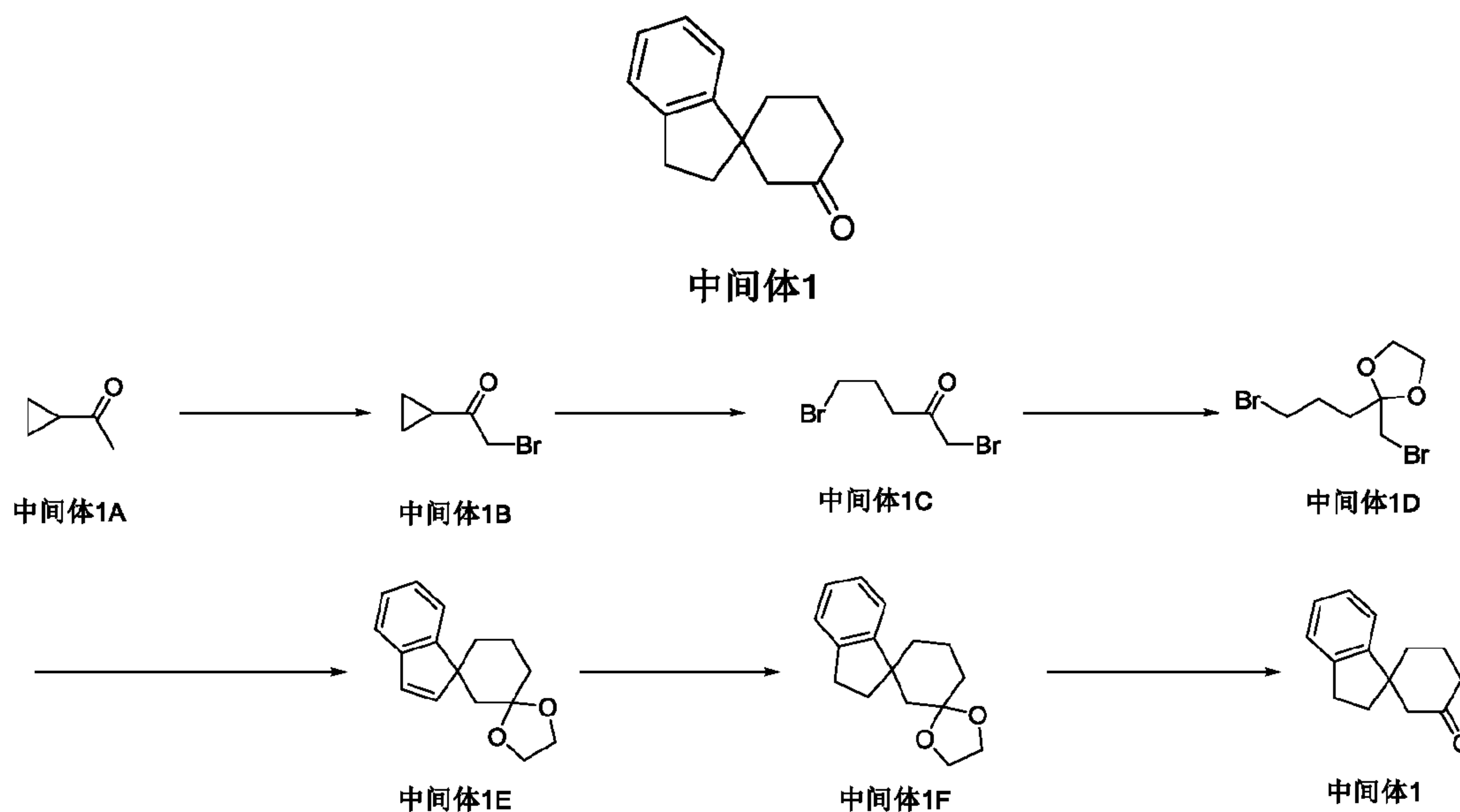
15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>COOD)  $\delta$  7.30 – 7.11 (m, 4H), 6.91 – 6.67 (m, 1H), 6.37 (d, 1H), 5.87 (d, 1H), 5.16 – 5.02 (m, 1H), 4.97 – 4.80 (m, 2H), 4.72 – 4.57 (m, 1H), 4.56 – 4.43 (m, 1H), 4.24 – 4.07 (m, 1H), 4.06 – 3.53 (m, 5H), 3.51 – 3.16 (m, 2H), 3.13 – 2.77 (m, 10H), 2.48 – 2.34 (m, 1H), 2.26 – 2.05 (m, 6H), 1.91 – 1.79 (m, 1H).

20 化合物 4-2:

LCMS: m/z (ESI): 527.3 [M+H]<sup>+</sup>

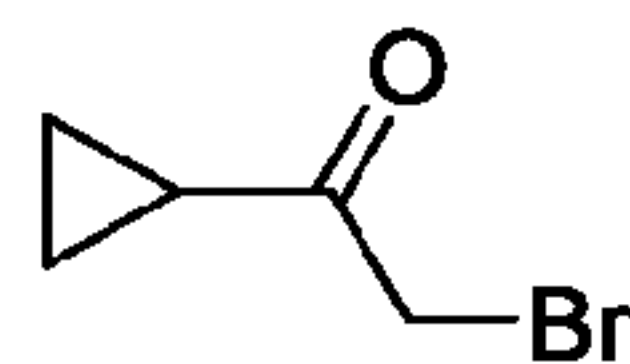
25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.19 – 7.08 (m, 2H), 7.08 – 7.01 (m, 1H), 6.94 – 6.72 (m, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 5.15 – 5.00 (m, 1H), 4.63 – 4.46 (m, 1H), 4.43 – 4.28 (m, 2H), 4.18 – 3.92 (m, 3H), 3.68 – 3.49 (m, 1H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 3.16 – 2.73 (m, 9H), 2.72 – 2.60 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.47 – 2.37 (m, 1H), 2.17 – 1.94 (m, 4H), 1.89 – 1.66 (m, 4H).

2', 3'-二氢螺环[环己烷-1,1'-茚]-3-酮(中间体 1)



第一步：2-溴-1-环丙烯-1-酮 (**中间体 1B**)

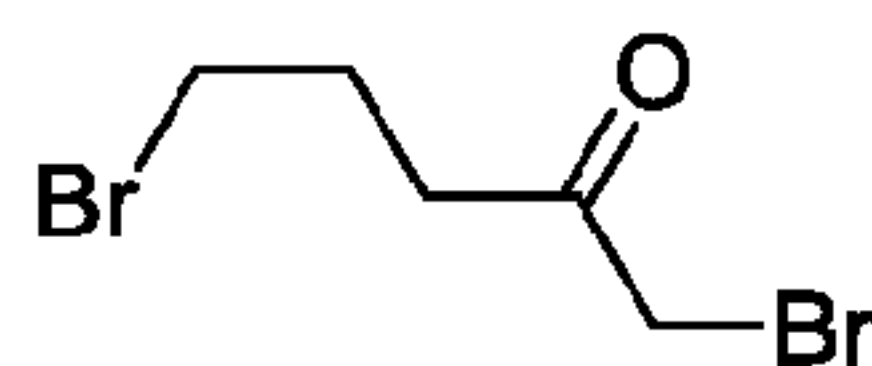
5      2-bromo-1-cyclopropylethan-1-one



10      将原料甲基环丙酮(8.4 g, 0.1 mol) 溶解在 60 mL 甲醇中，置于 0 °C 搅拌溶解，再向体系中缓慢滴加溴素 (5.0 mL, 90 mmol)，溴素滴加完毕后，继续在此温度下搅拌直至反应体系变为无色透明。反应结束后，向反应中加入三乙胺直至体系 PH 为中性，再将反应液甲醇减压蒸馏除去，得到三乙胺氢溴酸盐固体以及油状产物的混合物，该混合物用石油醚洗涤过滤，将液体部分旋蒸抽干后得到无色油状产物 (**中间体 1B**)(16.0 g, 产率 97%)。

第二步：1,5-二溴戊烷-2-酮 (**中间体 1C**)

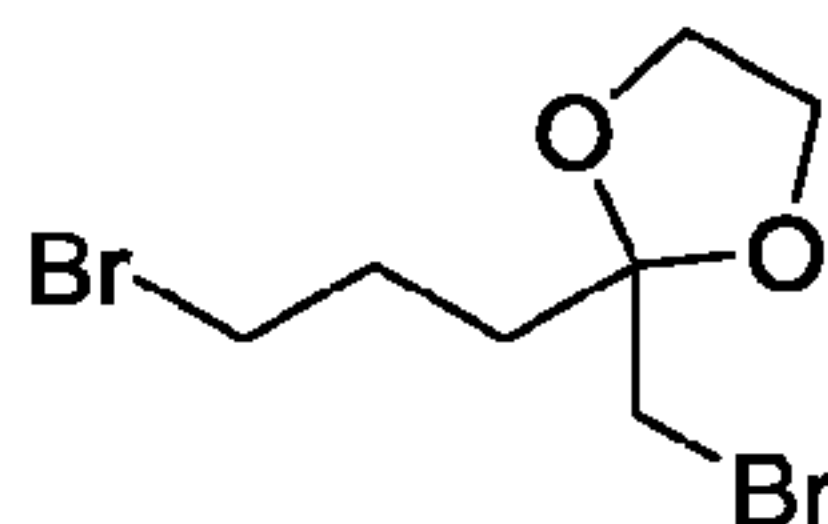
1,5-dibromopentan-2-one



15      将底物**中间体 1B**(16.0 g, 98 mmol)加入到 50 mL 氢溴酸水溶液(v/v = 48%)中，再将反应液置于 50 °C 搅拌 2 小时，反应结束后，向反应液中加入 200 mL 石油醚，再加入适量的冰块，直至白色固体析出，过滤干燥得到白色固体产物 (**中间体 1C**)(18 g, 75%)。

第三步：2-(溴甲基)-2-(3-溴丙基)-1,3-二氧环烷 (**中间体 1D**)

2-(bromomethyl)-2-(3-bromopropyl)-1,3-dioxolane



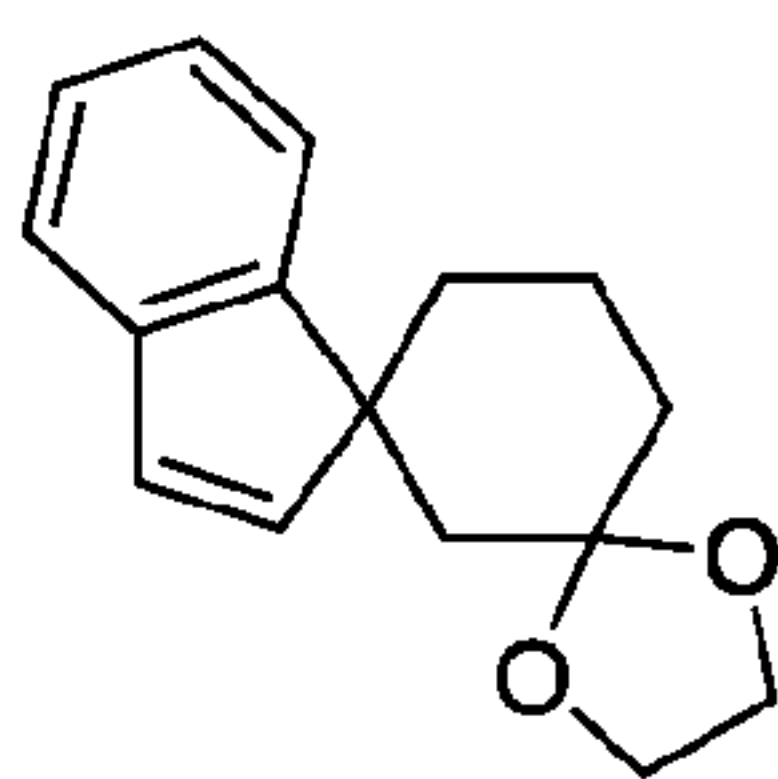
20

将底物**中间体1C** (14.0 g, 57.6 mmol)与乙二醇 (21.4 g, 0.35 mol)以及对甲苯磺酸 (1.1 g, 5.8 mmol)加入到150 mL的甲苯中, 再将体系置于120 °C加热回流分水。反应至分水器中没有新增水, 且甲苯清澈时, 反应即结束, 冷却至室温, 减压浓缩, 残余物经硅胶色谱分离得到黄色油状物**中间体1D** (11.7 g, 产率70%)。

5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.09 – 4.04 (m, 2H), 4.03 – 3.98 (m, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.02 – 1.96 (m, 4H).

第四步: 双螺环[茛-1,1'-环己烷-3', 2'-[1,3]二氧环烷] (**中间体 1E**)

dispiro[indene-1,1'-cyclohexane-3',2''-[1,3]dioxolane]

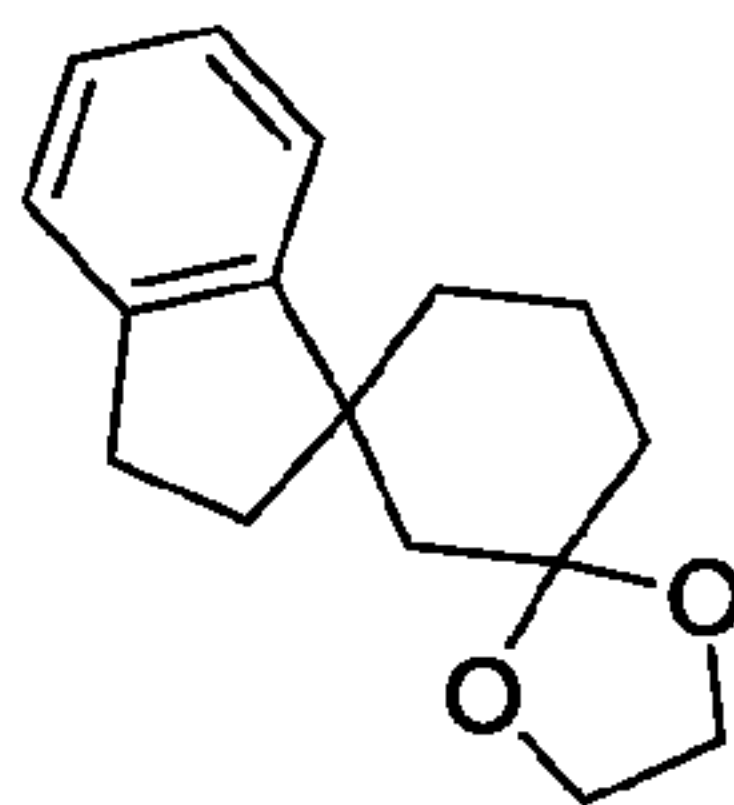


10 将茛 (4.87 g, 42.0 mmol)加入到80 mL的THF中, 置于0 °C搅拌溶解后, 向体系中缓慢滴加LiHMDS (42 mL, 42.0 mmol, 1M in hexane), 滴加完毕后, 反应置于此温度下继续搅拌30 min。在0 °C下, 将此反应液用转移针头缓慢滴加到**中间体1D** (10.0 g, 35.0 mmol)的THF(80 mL)的溶液中, 滴加完毕后, 反应置于0 °C搅拌1小时。再向体系中缓慢滴加LiHMDS(42 mL, 42.0 mmol, 1M in hexane),滴加完毕后, 将反应温度缓慢上升至室温并搅

15 拌过夜。反应即结束, 冷却至0 °C, 将反应液加入到 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 的饱和水溶液中淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 有机相干燥过滤后直接旋干, 硅胶色谱分离得到白色固体**中间体1E** (4.1 g, 产率48%)。

第五步: 2,3-二氢双螺环[茛-1,1'-环己烷-3', 2'-[1,3]二氧环烷] (**中间体 1F**)

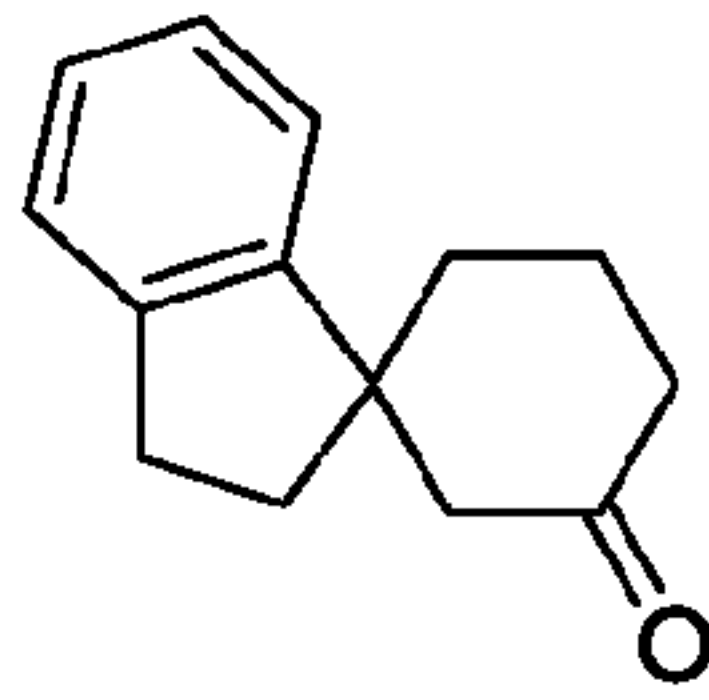
2,3-dihydrodispiro[indene-1,1'-cyclohexane-3',2''-[1,3]dioxolane]



20 将**中间体1E** (4.0 g, 16.5 mmol)溶解到50 mL甲醇中, 加入400 mg Pd/C (10% wt)反应用氢气球保护, 置于室温搅拌3小时。反应即结束, 用硅藻土过滤, 滤液旋干再使用硅胶色谱柱分离得到无色油状物产物**中间体1F**(3.7 g, 产率92%)。

第六步: 2', 3'-二氢螺环[环己烷-1,1'-茛]-3-酮(**中间体 1**)

25 2',3'-dihydrospiro[cyclohexane-1,1'-inden]-3-one



将**中间体1F** (3.7 g, 15.1 mmol) 溶解到10 mL的THF中, 再向体系中加入6 N 的盐酸  
 甲醇溶液(20 mL), 反应置于室温搅拌1小时。反应结束后, 减压浓缩, 残余物加水50 mL,  
 乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤, 有机相干燥过滤后直接旋干经硅胶  
 5 色谱柱分离得到白色固体**中间体1** (2.8 g, 产率94%)。

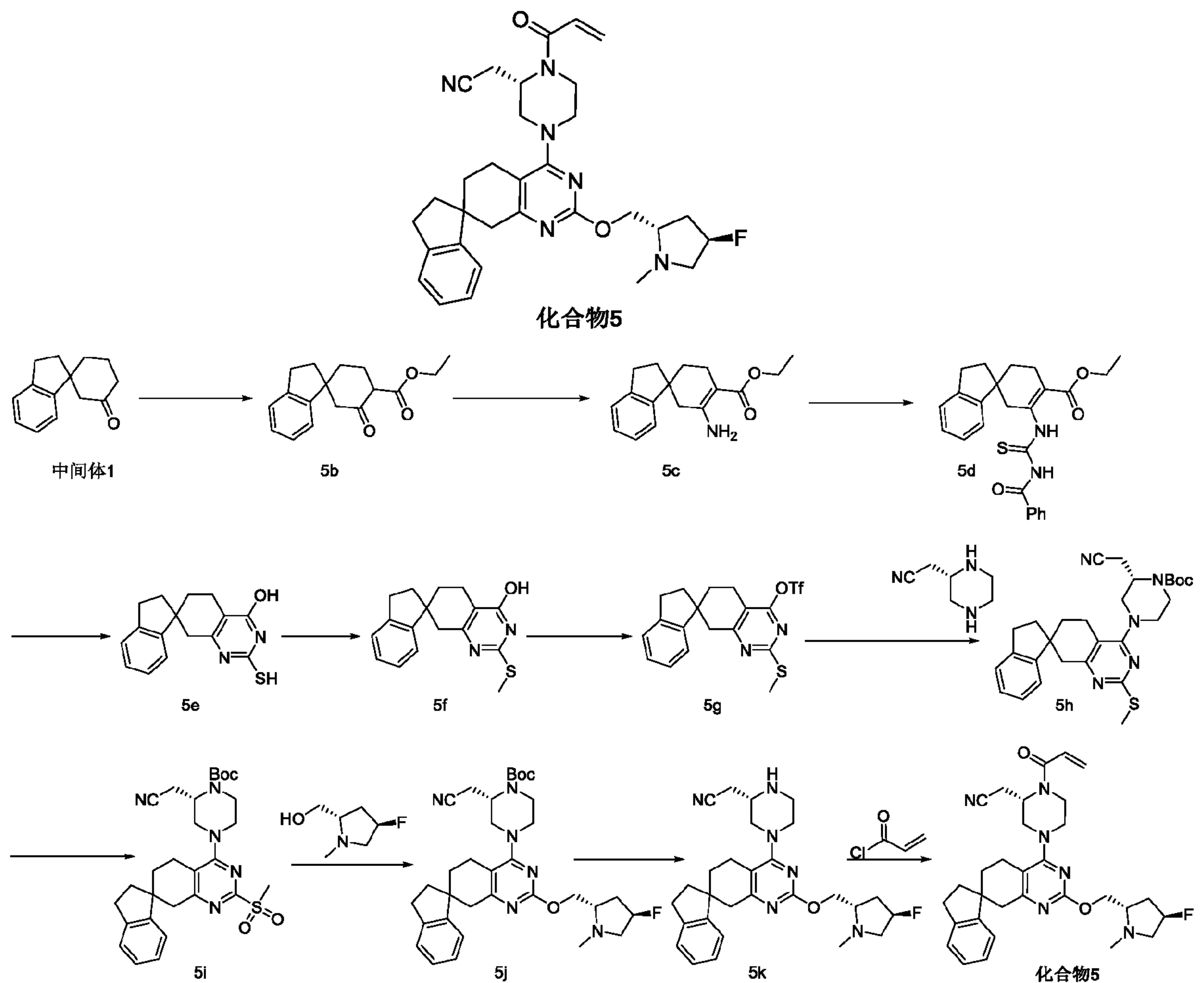
LCMS: m/z (ESI): 201.2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24 – 7.02 (m, 4H), 2.96 – 2.76 (m, 2H), 2.55 – 2.24 (m,  
 4H), 2.11 – 1.64 (m, 4H).

### 实施例 5

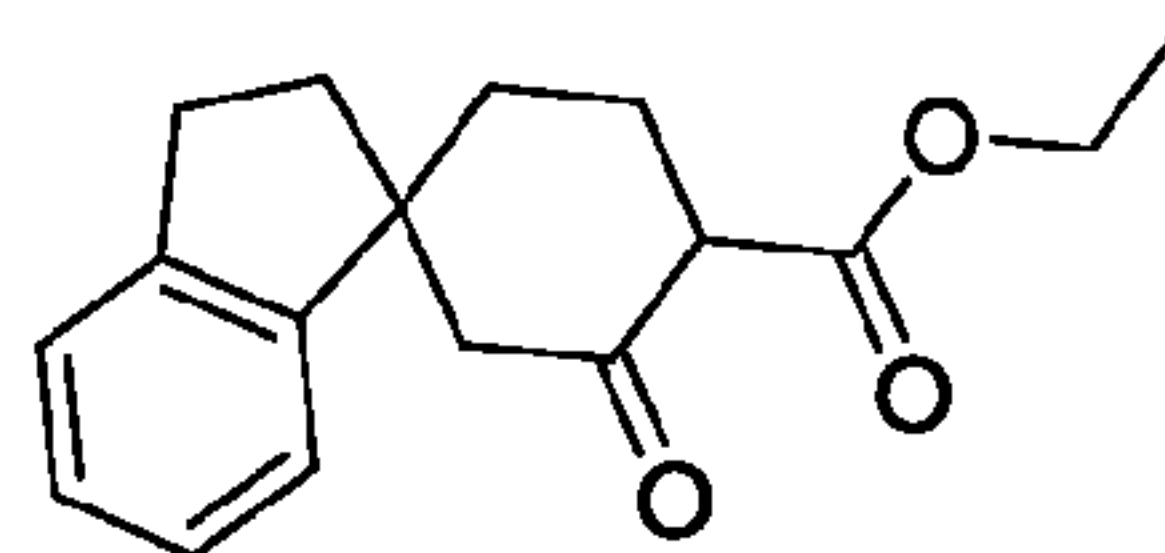
10 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S, 4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]螺[6,8-二氢-5H-喹唑啉-7,  
 1'-茛满]-4-基]-1-丙-2-烯酰基-哌嗪-2-基]乙腈(化合物 5);

2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]spiro[6,8-dihydro-5H-  
 quinazoline-7,1'-indane]-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrile.



15

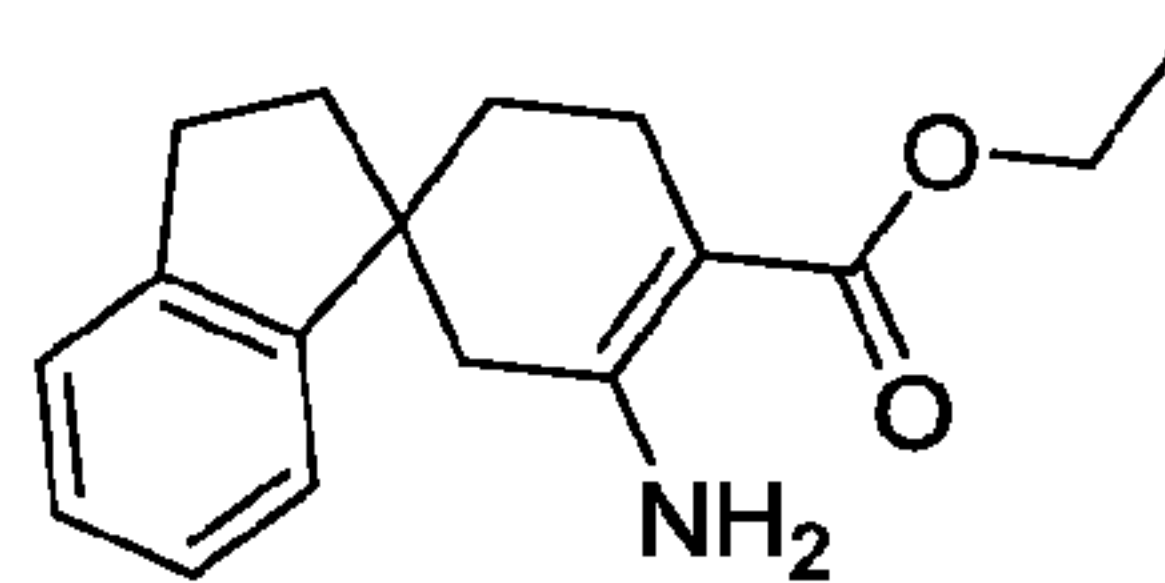
第一步：3-氧代-2', 3'-二氢螺[环己烷-1,1'-茚]-4-羧酸乙酯(5b);  
ethyl 3-oxo-2',3'-dihydrospiro[cyclohexane-1,1'-indene]-4-carboxylate.



将中间体 1 (8.0 g, 40 mmol) 悬浮于 150 mL 干燥的四氢呋喃中，氮气保护降温至 -78°C，  
5 缓慢滴加 LiHMDS 的四氢呋喃溶液(60 mL, 1 mol/L, 60 mmol)，加毕，体系保持 -78°C 搅拌 30 min。然后滴加氰基甲酸乙酯(5.9 g, 60 mmol)的四氢呋喃溶液(20 mL)，滴加完后体系自动升至室温反应。TLC 监控反应完成后，冷却至 0°C，滴加 100 mL 冰水淬灭反应。然后用乙酸乙酯 150 mL 萃取三次，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到化合物 5b，黄色粘稠液体(11.5 g 粗品)，无需纯化直接用于下一步反应。

10 MS m/z (ESI): 273.1 [M+H]<sup>+</sup>

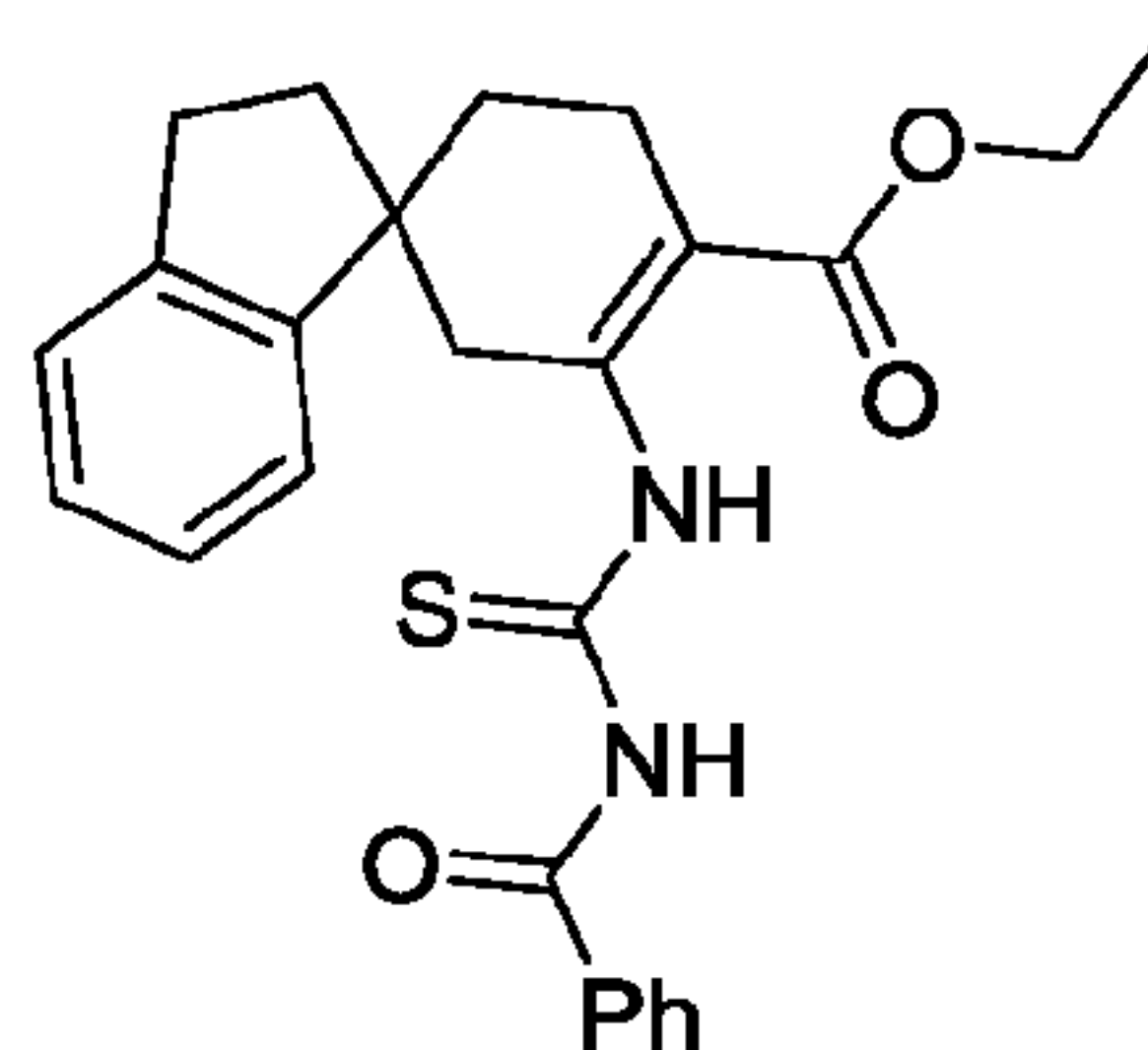
第二步：3-氨基-2', 3'-二氢螺[环己烷-1,1'-茚]-3-烯-4-羧酸乙酯(5c);  
ethyl 3-amino-2',3'-dihydrospiro[cyclohexane-1,1'-inden]-3-ene-4-carboxylate.



将粗品化合物 5b 溶于 200 mL 乙醇中，加入醋酸铵(23.1 g, 300 mmol)室温反应 12 h，  
15 TLC 监控反应完成后，减压旋干溶剂，加入 100 mL 乙酸乙酯稀释，然后用 30 mL 水洗三次，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到化合物 5c，黄色粘稠液体(10.7 g 粗品)，无需纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 272.2 [M+H]<sup>+</sup>

第三步：3-(3-苯甲酰基硫脲基)-2', 3'-二氢螺[环己烷-1,1'-茚]-3-烯-4-羧酸乙酯(5d);  
20 ethyl 3-(3-benzoylthioureido)-2',3'-dihydrospiro[cyclohexane-1,1'-inden]-3-ene-4-carboxylate.

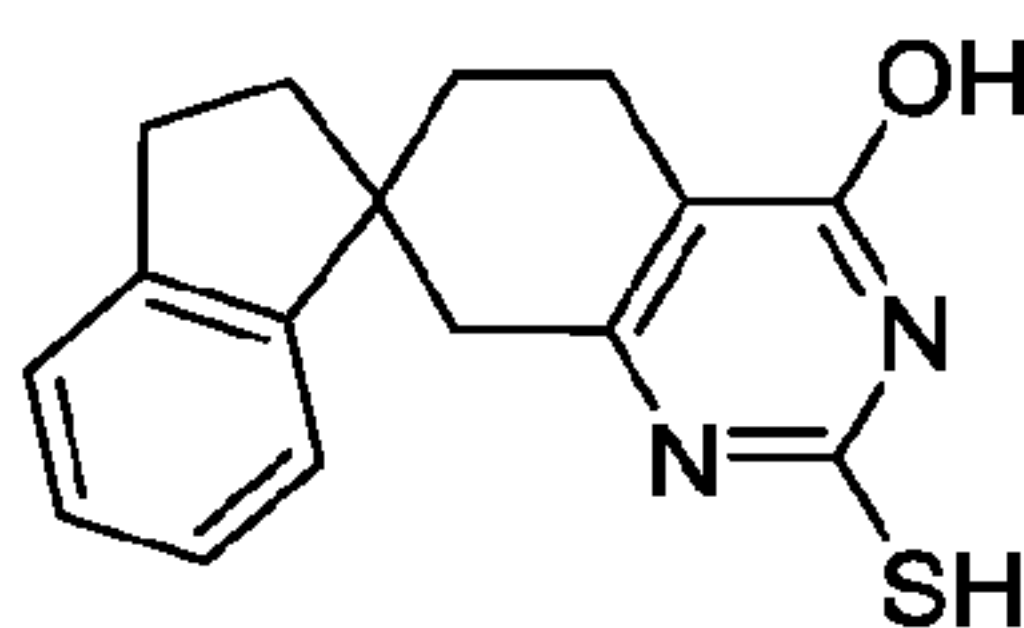


将粗品化合物 5c 溶于 100 mL 丙酮中，加入苯甲酰基异硫氰酸酯(12.1 mL, 90 mmol)，  
氮气保护下加热至 80 °C，反应 1 h。TLC 监控反应完成后，冷却至室温，减压浓缩。柱  
25 层析(PE: EA=3:1)后得到目标产物 5d，黄色粘稠液体(12 g，三步收率：69%)。

MS m/z (ESI): 435.2 [M+H]<sup>+</sup>

第四步: 2'-巯基-2,3,5', 8'-四氢-6'H-螺[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-醇(5e);

2'-mercapto-2,3,5',8'-tetrahydro-6'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-ol.

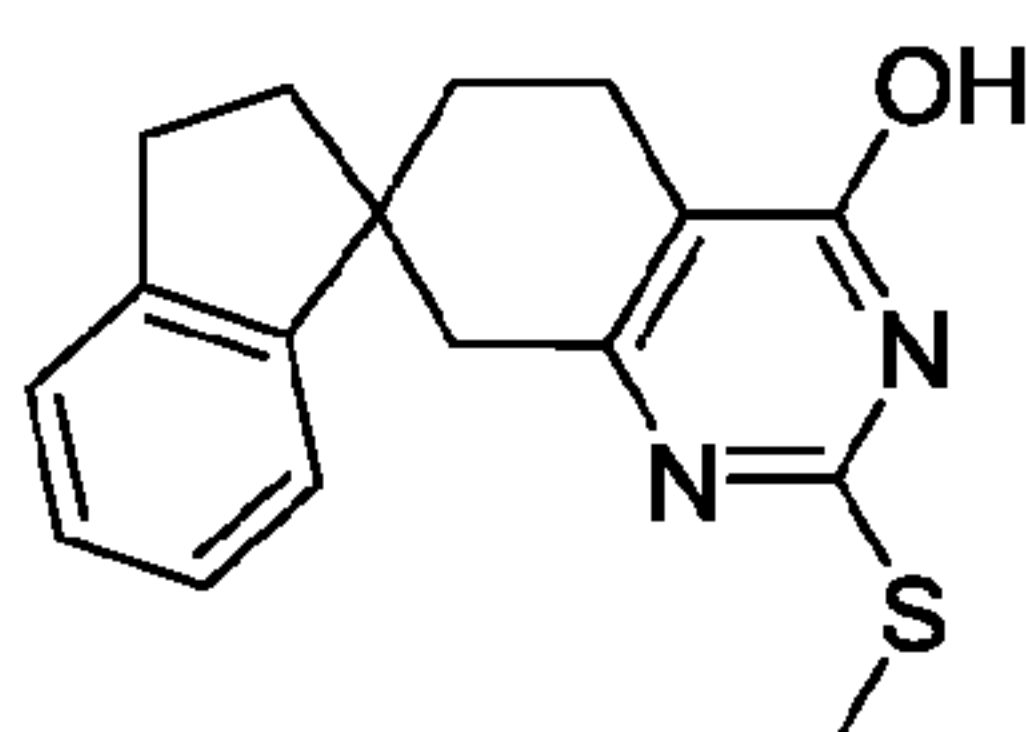


- 5 将化合物 5d (12 g, 27.6 mmol)溶于 150 mL 乙醇中, 加入氢氧化钾(4.6 g, 82.8 mmol), 体系加热至 80 °C 搅拌 1 h。TLC 监控反应完成后, 冷却至室温, 减压浓缩除去溶剂至 20 mL 左右。滴加 1N HCl 水溶液至不再有白色固体析出(PH = 2), 过滤, 滤饼用水洗两次, 收集滤饼得到目标产物 5e, 白色固体(6.0 g, 收率: 70.5%)。

MS m/z (ESI): 285.4 [M+H]<sup>+</sup>

- 10 第五步: 2'-(甲硫基)-2,3,5', 8'-四氢-6'H-螺[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-醇(5f);

2'-(methylthio)-2,3,5',8'-tetrahydro-6'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-ol.



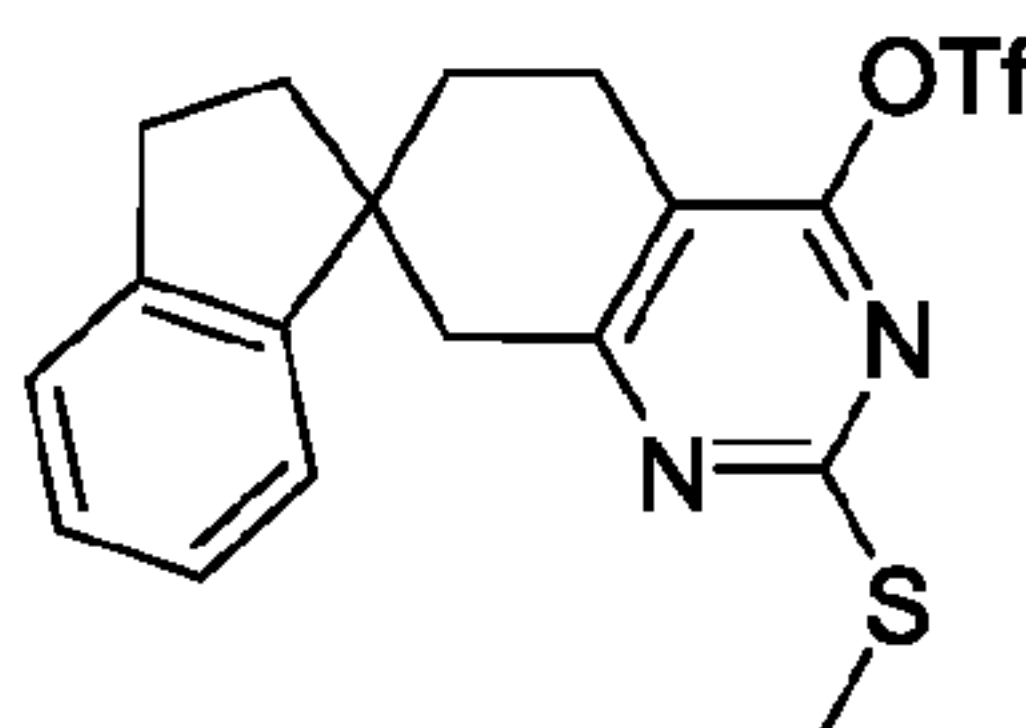
- 15 将化合物 5e (6.0 g, 21.1 mmol)溶于氢氧化钾(3.6 g, 63.4 mmol)的水(100 mL)溶液中, 再加入 2 mL 甲醇使不溶物溶解。于室温下滴加碘甲烷(3.9 g, 27.4 mmol), 保持室温反应 2 h。TLC 监控反应完成后, 滴加 1N HCl 至不再有白色固体析出(PH = 2), 过滤, 滤饼用水洗两次, 收集滤饼得到目标产物 5f, 白色固体(4.1 g, 收率: 65%)。

MS m/z (ESI): 299.4 [M+H]<sup>+</sup>

第六步: 2'-(甲硫基)-2,3,5', 8'-四氢-6'H-螺[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-三氟甲磺酸酯(5g);

2'-(methylthio)-2,3,5',8'-tetrahydro-6'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-yl

- 20 trifluoromethanesulfonate.



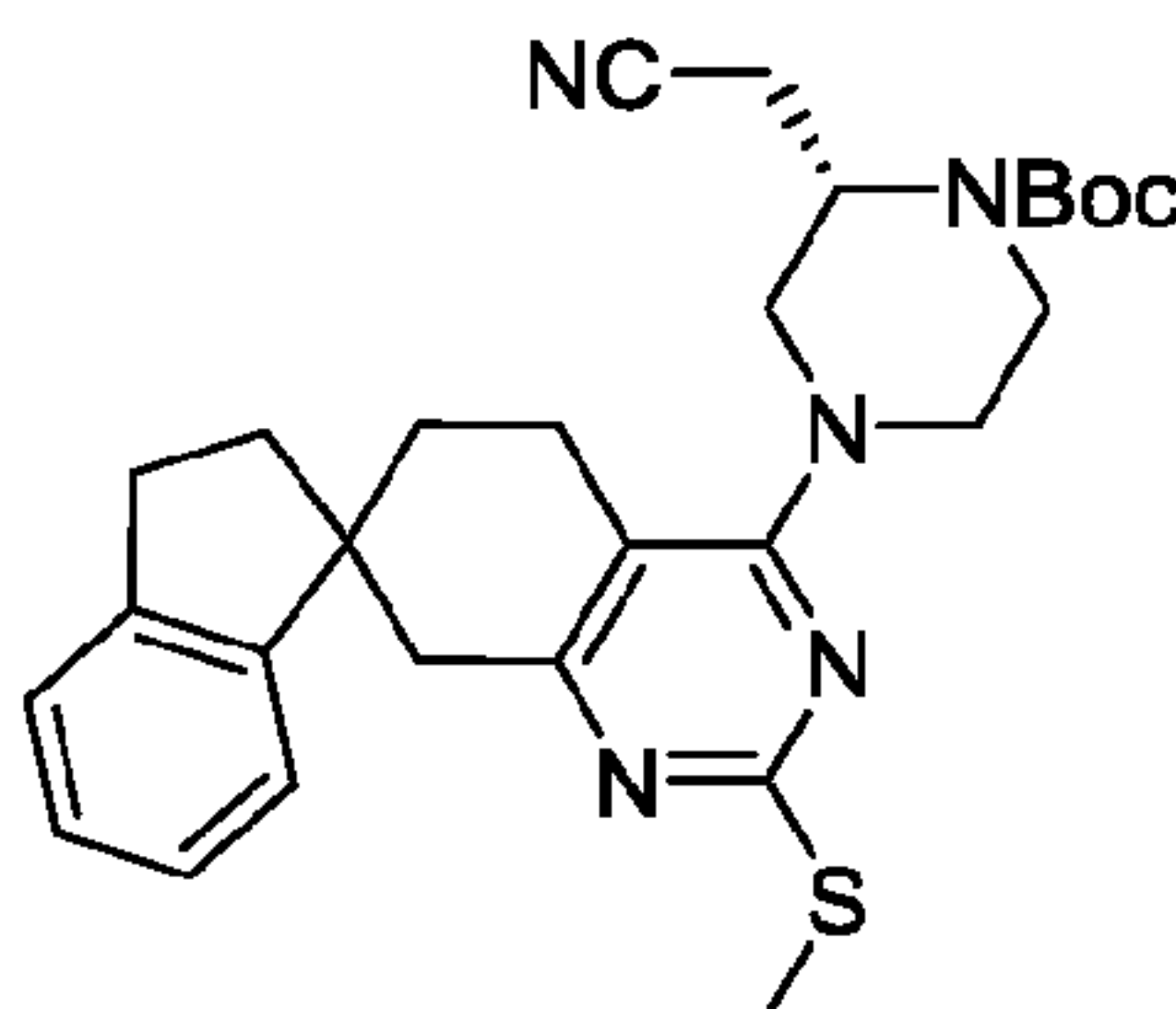
将化合物 5f(1.7 g, 5.7 mmol)溶于 300 mL 二氯甲烷中, 加入 N,N-二异丙基乙胺(4.4 g, 34.2 mmol), 冰浴下加入三氟甲磺酸酐(4.83 g, 17.1 mmol), 冰浴下搅拌 1 h。待反应完全后, 加入 30 mL 水洗涤淬灭反应, 再用 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤反应液, 有机层

用无水硫酸钠干燥，减压浓缩。柱层析后得到目标产物 5g，白色固体(2.42 g，收率：99%)。

MS m/z (ESI): 431.5 [M+H]<sup>+</sup>

第七步：(S)-2-(氰甲基)-4-(2'-(甲硫基)-2,3,5', 8'-四氢-6'H-螺[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5h)；

tert-butyl (S)-2-(cyanomethyl)-4-(2'-(methylthio)-2,3,5',8'-tetrahydro-6'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-yl)piperazine-1-carboxylate.

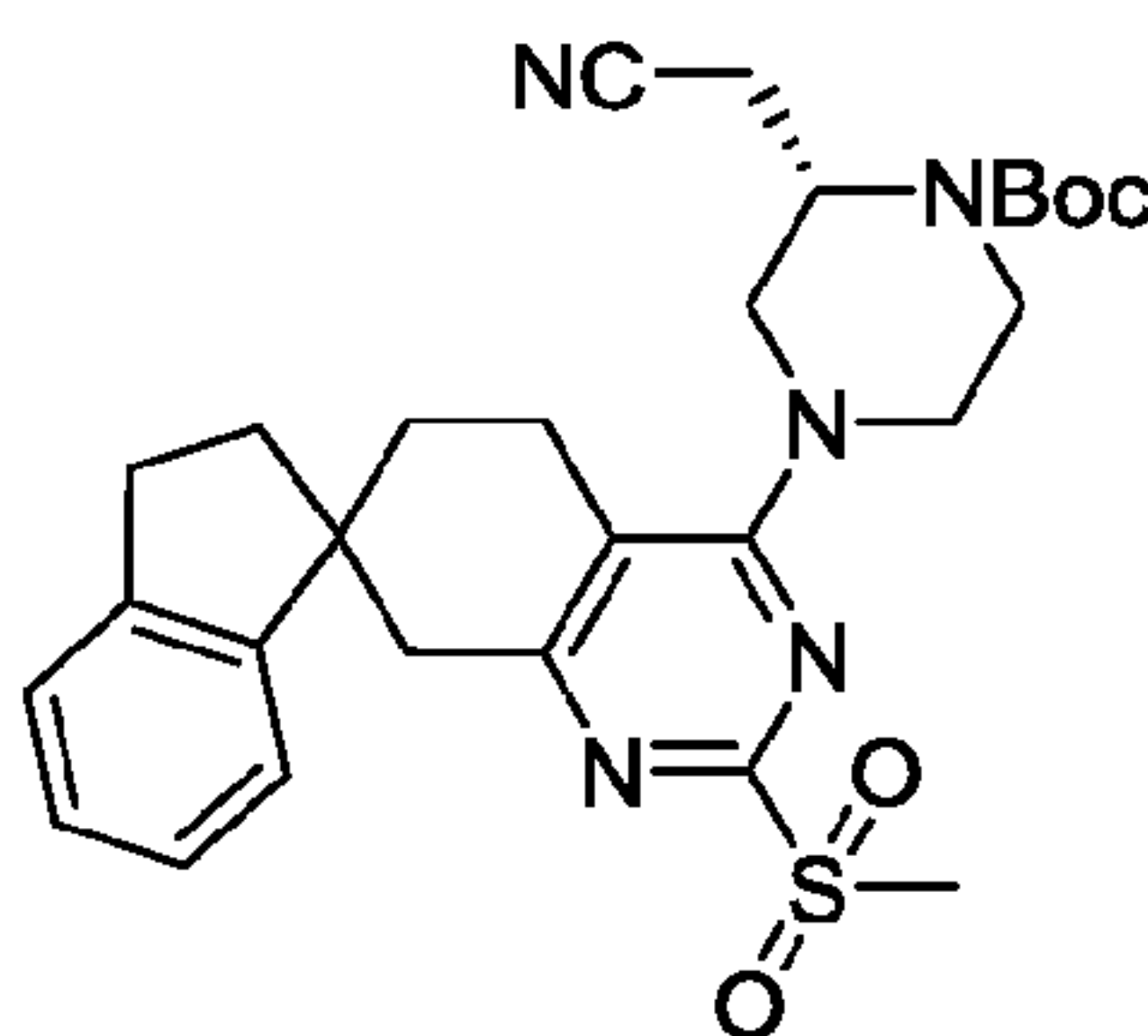


将化合物 5g(2.42 g，5.6 mmol)溶于 30 mL N,N-二甲基乙酰胺中，加入(S)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.9 g，8.4 mmol)和二异丙基乙胺(3.67 mL，22.4 mmol)，室温搅拌 12 h。TLC 监控反应完全后，加入 150 mL 乙酸乙酯稀释，用 30 mL 水洗有机相三次，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩。柱层析后得到目标产物 5h，白色固体(2.73 g，收率：96%)。

MS m/z (ESI): 506.7 [M+H]<sup>+</sup>

第八步：(S)-2-(氰甲基)-4-(2'-(甲基磺酰基)-2,3,5', 8'-四氢-6'H-螺[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5i)；

tert-butyl (S)-2-(cyanomethyl)-4-(2'-(methylsulfonyl)-2,3,5',8'-tetrahydro-6'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-yl)piperazine-1-carboxylate.



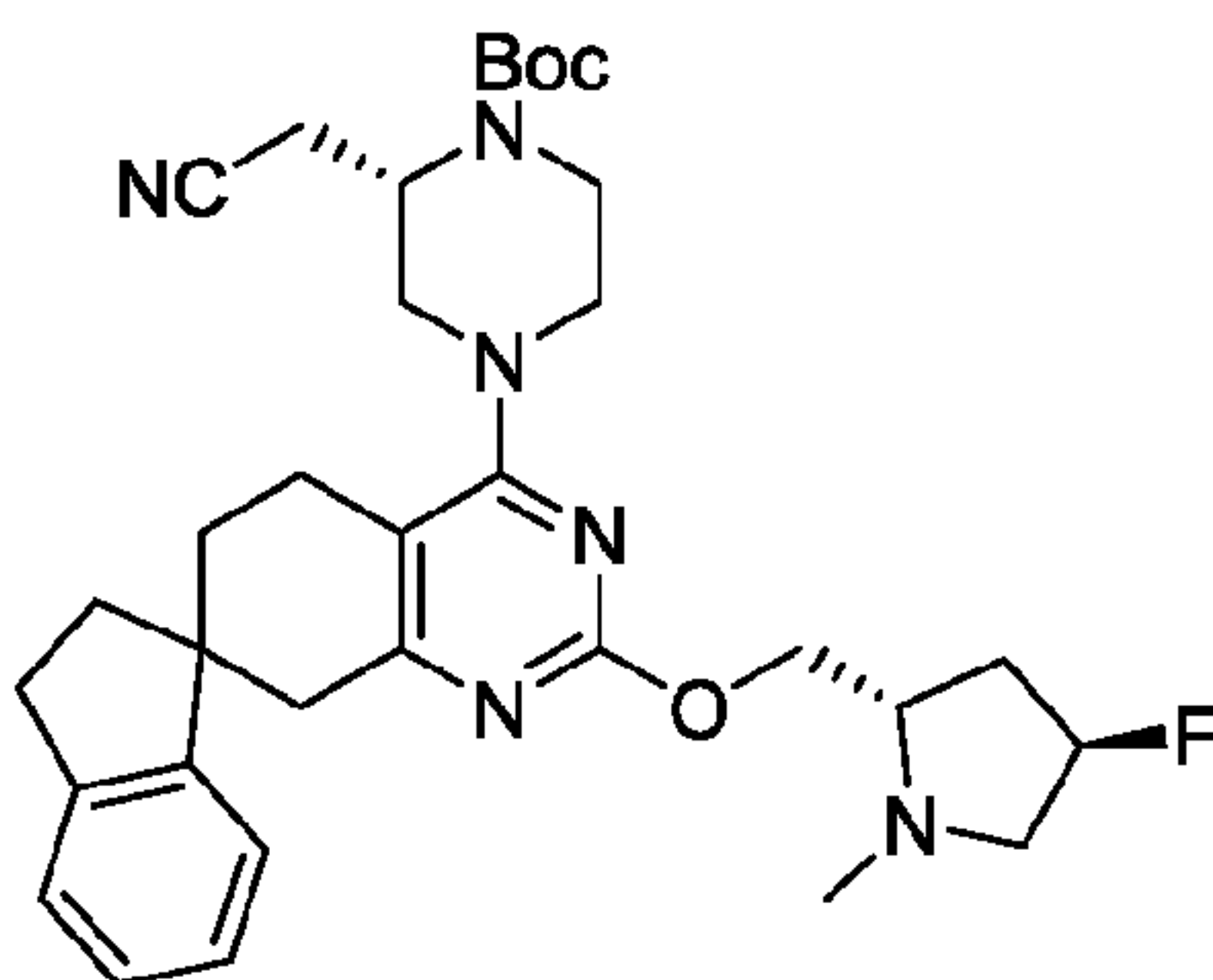
将化合物 5h(2.73 g，5.4 mmol)溶于 100 mL 四氢呋喃中，室温下加入间氯过氧苯甲酸(2.8 g，16.2 mmol)，室温搅拌 2 h。加入 20 mL 饱和硫代硫酸钠水溶液，搅拌 20 min，减压除去大部分溶剂后，加入 100 mL 乙酸乙酯稀释，有机层用 30 mL 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 3 次，有机相干燥，减压浓缩，柱层析后得到目标产物 5i，白色固体(2.54 g，收率：87%)。



MS m/z (ESI): 538.7 [M+H]<sup>+</sup>

第九步: (2S)-2-(氰基甲基)-4-[2-[[[(2S, 4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]螺[6,8-二氢-5H-喹唑啉-7,1'-茚满]-4-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5j);

5 tert-butyl(2S)-2-(cyanomethyl)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]spiro[6,8-dihydro-5H-quinazoline-7,1'-indane]-4-yl]piperazine-1-carboxylate.



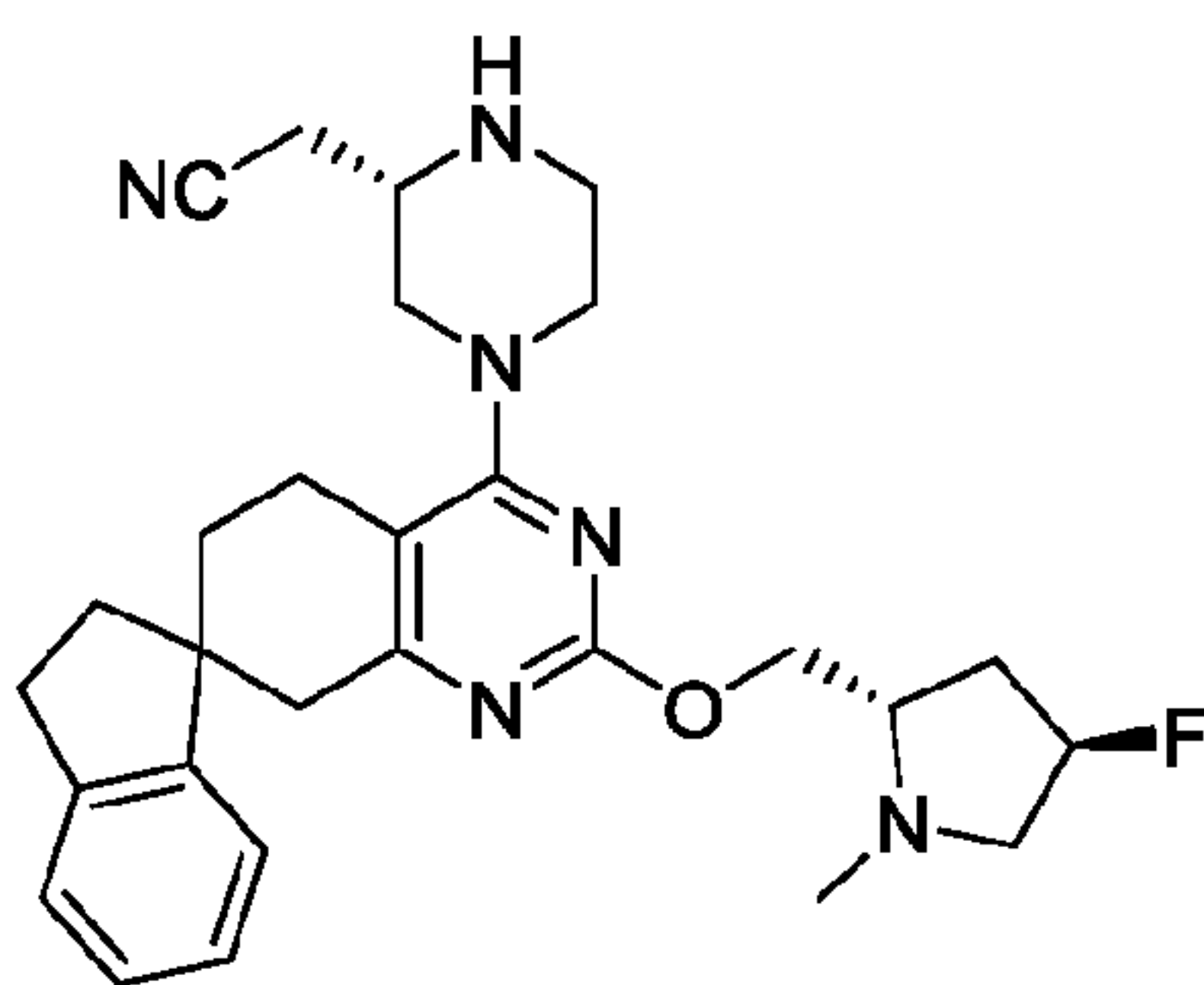
将化合物 5i(950 mg, 1.77 mmol)和(1-甲基-4-氟代吡咯烷-2-基)甲醇(471 mg, 3.54 mmol)溶于 40 mL 甲苯中, 冰浴下加入叔丁醇钠(255 mg, 2.66 mmol), 冰浴下搅拌 1 h。

10 加入 15 mL 水淬灭反应, 加入 100 mL 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。柱层析后得到目标产物 5j, 白色固体(1.0 g, 收率: 96%)。

MS m/z (ESI): 591.3 [M+H]<sup>+</sup>

第十步: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S, 4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]螺[6,8-二氢-5H-喹唑啉-7, 1'-茚满]-4-基]哌嗪-2-基]乙腈(5k);

15 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]spiro[6,8-dihydro-5H-quinazoline-7,1'-indane]-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrile.

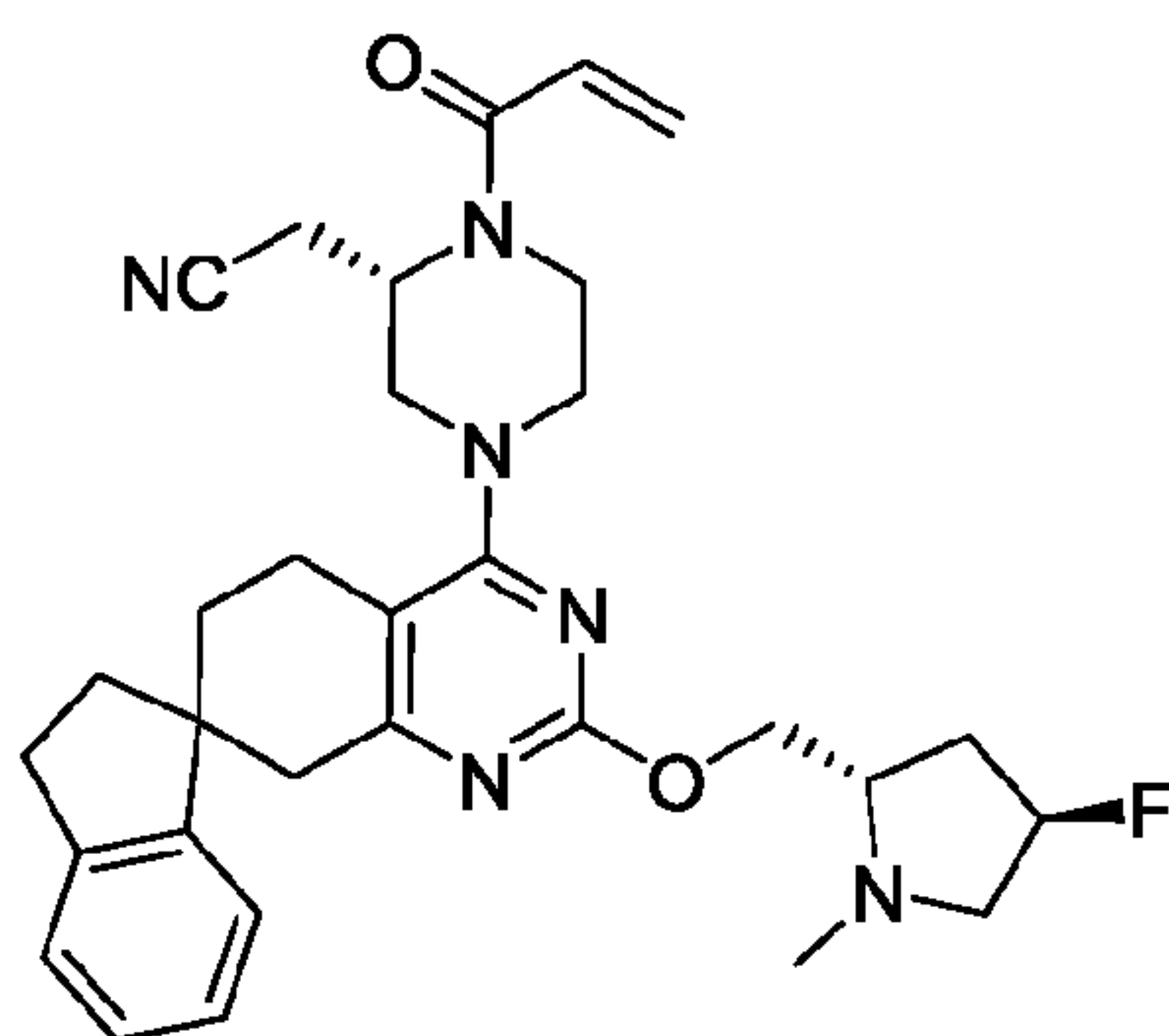


20 将化合物 5j(1.0 g, 1.7 mmol)溶于 20 mL 二氯甲烷中, 加入 5 mL 三氟乙酸, 于室温下搅拌 2 h。待反应完成后, 减压旋干溶剂, 再加入 100 mL 二氯甲烷稀释, 滴加饱和碳酸氢钠调节 PH 到碱性, 然后用 100 mL 二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到目标化合物 5k 粗品, 黄色固体 1.2 g, 直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 491.3 [M+H]<sup>+</sup>

第十一步: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S, 4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]螺[6,8-二氢-5H-喹唑啉-7, 1'-茛满]-4-基]-1-丙-2-烯酰基-哌嗪-2-基]乙腈(化合物 5);

2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]spiro[6,8-dihydro-5H-quinazoline-7,1'-indane]-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrile.



5

将化合物 5k 粗品(0.6 g, 1.23 mmol)溶于 50 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺(0.85 mL, 6.1 mmol), 冰浴下计入烯丙酰氯(111 mg, 1.23 mmol), 冰浴下搅拌 30 min。加入 5 mL 冰水淬灭反应, 然后用 50 mL 二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。柱层析后得到目标化合物 5, 白色固体(254 mg, 两步收率: 55%)。化合物 5 经

10 SFC 制备分离纯化后得到异构体 5-1(95 mg, SFC 制备保留时间为 1.23 min; 手性 HPLC 保留时间为 12.78 min)和异构体 5-2 (100 mg, SFC 制备保留时间为 1.47 min, 手性 HPLC 保留时间为 18.30 min).

手性 HPLC 分析方法:

样品溶于正己烷/异丙醇(90:10)中,

15 仪器: Shimadzu LC-20AT; 手性柱: CHIRALPAK AD-H, 4.6 × 250 mm, 5 μm

流动相: 正己烷(含 0.1% 二乙胺)-异丙醇(80:20); 流速: 1 mL/min

柱温: 35 °C; 检测波长: 210 nm; 进样量: 50 μL

SFC 制备分离条件: 仪器: MG II preparative SFC 柱子: ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10 μm

20 流动相: A 为 CO<sub>2</sub>, B 为乙醇(含 0.1%氨水), 30%B 洗脱。

流速: 70 mL/min; 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm

经制备分离后, 合并相同保留时间的组分, 减压浓缩得化合物 5-1 和 5-2。

异构体 5-1

25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.30 – 7.03 (m, 4H), 6.93 – 6.71 (m, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 5.26 – 4.99 (m, 2H), 4.43 – 4.30 (m, 2H), 4.21 – 3.96 (m, 3H), 3.76 – 3.58 (m, 1H), 3.57 – 3.42 (m, 2H), 3.42 – 3.36 (m, 1H), 3.18 – 3.03 (m, 2H), 3.02 – 2.90 (m, 3H), 2.90 – 2.77 (m, 3H), 2.77 – 2.48 (m, 5H), 2.33 – 2.18 (m, 1H), 2.13 – 1.86 (m, 4H), 1.85 – 1.75 (m, 1H).

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  -169.68.

Ms m/z (ESI): 545.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

异构体 5-2

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.19 – 7.09 (m, 2H), 7.09 – 7.02 (m, 1H), 6.94 – 6.72 (m, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 5.28 – 5.00 (m, 2H), 4.44 – 4.31 (m, 2H), 4.21 – 3.93 (m, 3H), 3.67 – 3.43 (m, 2H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 3.19 – 3.08 (m, 2H), 3.07 – 2.86 (m, 4H), 2.85 – 2.62 (m, 5H), 2.55 (s, 3H), 2.35 – 2.21 (m, 1H), 2.10 – 1.88 (m, 4H), 1.82 – 1.72 (m, 1H).

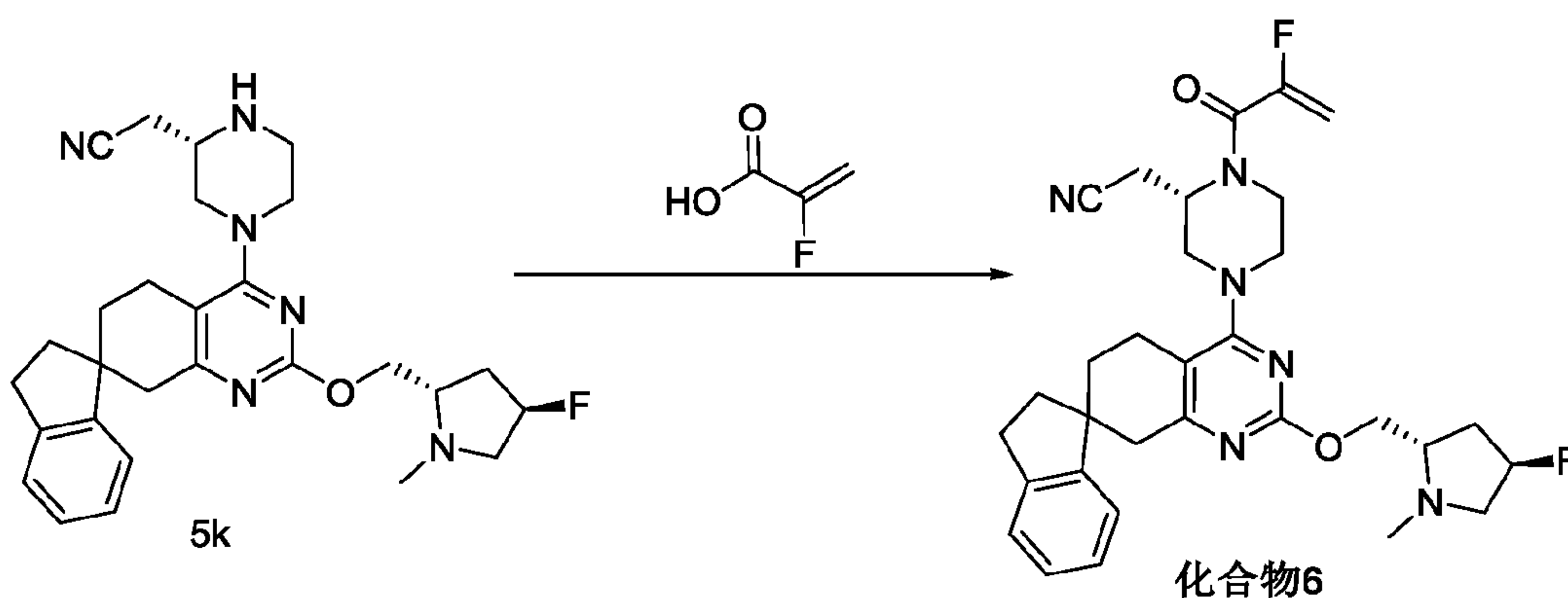
$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  -169.73.

Ms m/z (ESI): 545.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 实施例 6

2-[(2S)-4-[2-[[[(2S, 4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]螺[6,8-二氢-5H-喹啉-7, 1'-茚满]-4-基]-1-(2-氟丙-2-烯酰基)哌嗪-2-基]乙腈(化合物 6);

2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]spiro[6,8-dihydro-5H-quinazoline-7,1'-indane]-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitrile.



将化合物 5k 粗品(0.6 g, 1.23 mmol)和 2-氟丙烯酸(166 mg, 1.85 mmol)溶于 30 mL  $N,N$ -二甲基甲酰胺中, 加入二异丙基乙胺(793 mg, 6.15 mmol), 室温下加入  $O$ -(7-氮杂苯并三唑-1-基)- $N,N,N'$ -四甲基脲六氟磷酸盐 (701 mg, 1.85 mmol), 反应 3 h。待原料反应完全后加入 100 mL 乙酸乙酯稀释反应, 然后用 30 mL 水洗有机相三次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。柱层析后得到目标化合物 6, 白色固体(334 mg, 收率: two steps 70%)。化合物 6 经 SFC 制备分离纯化后得到异构体 6-1(100 mg, SFC 制备保留时间为 1.07 min; 手性 HPLC 保留时间为 11.46 min)和异构体 6-2 (150 mg, SFC 制备保留时间为 1.29 min, 手性 HPLC 保留时间为 19.75 min)。

手性 HPLC 分析方法:

样品溶于正己烷/异丙醇(90:10)中,

仪器: Shimadzu LC-20AT; 手性柱: CHIRALPAK AD-H,  $4.6 \times 250$  mm, 5  $\mu\text{m}$

流动相: 正己烷(含 0.1% 二乙胺)-异丙醇(80:20); 流速: 1 mL/min

柱温: 35 °C; 检测波长: 210 nm; 进样量: 50 μL

SFC 制备分离条件: 仪器: MG II preparative SFC 柱子: ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10 μm

5 流动相: A 为 CO<sub>2</sub>, B 为乙醇(含 0.1%氨水), 30%B 洗脱。

流速: 70 mL/min; 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm

经制备分离后, 合并相同保留时间的组分, 减压浓缩得化合物 6-1 和 6-2。

异构体 6-1

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.06 – 7.02 (m, 4H), 5.42 – 5.04 (m, 3H), 5.02 – 4.85 (m, 1H), 4.44 – 4.30 (m, 2H), 4.20 – 3.98 (m, 3H), 3.75 – 3.57 (m, 1H), 3.56 – 3.42 (m, 1H), 3.42 – 3.34 (m, 1H), 3.17 – 2.76 (m, 9H), 2.76 – 2.64 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.33 – 2.18 (m, 1H), 2.12 – 1.85 (m, 4H), 1.85 – 1.74 (m, 1H).

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ -105.10, -169.66.

Ms m/z (ESI): 563.3 [M+H]<sup>+</sup>

15 异构体 6-2

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.19 – 7.09 (m, 2H), 7.09 – 7.02 (m, 1H), 5.42 – 5.05 (m, 3H), 4.99 – 4.84 (m, 1H), 4.43 – 4.31 (m, 2H), 4.22 – 3.93 (m, 3H), 3.63 – 3.42 (m, 2H), 3.28 – 3.11 (m, 3H), 3.10 – 3.01 (m, 2H), 3.01 – 2.85 (m, 2H), 2.85 – 2.72 (m, 3H), 2.71 – 2.57 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.34 – 2.16 (m, 1H), 2.11 – 1.85 (m, 4H), 1.85 – 1.71 (m, 1H).

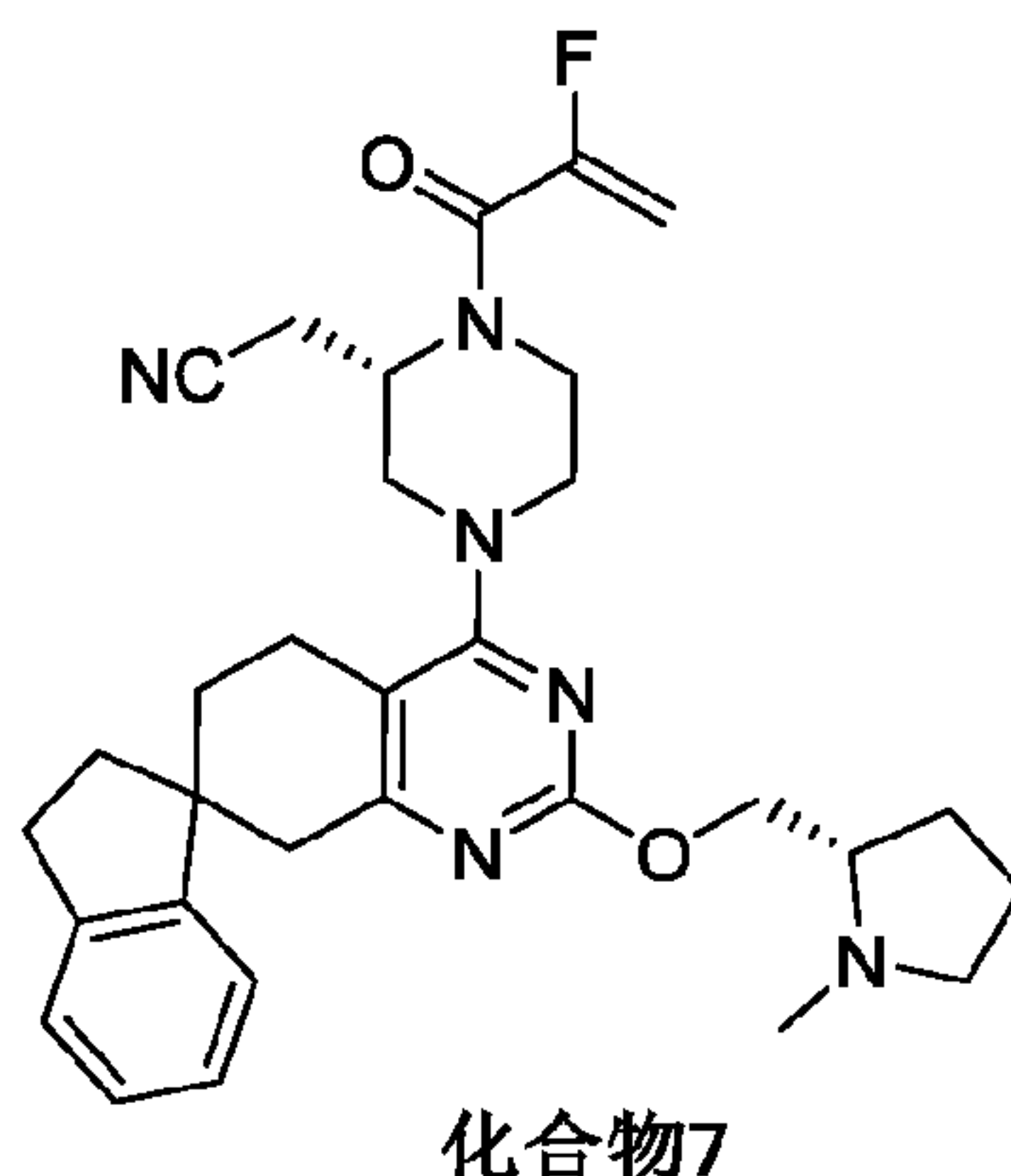
20 <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ -105.06, -169.64.

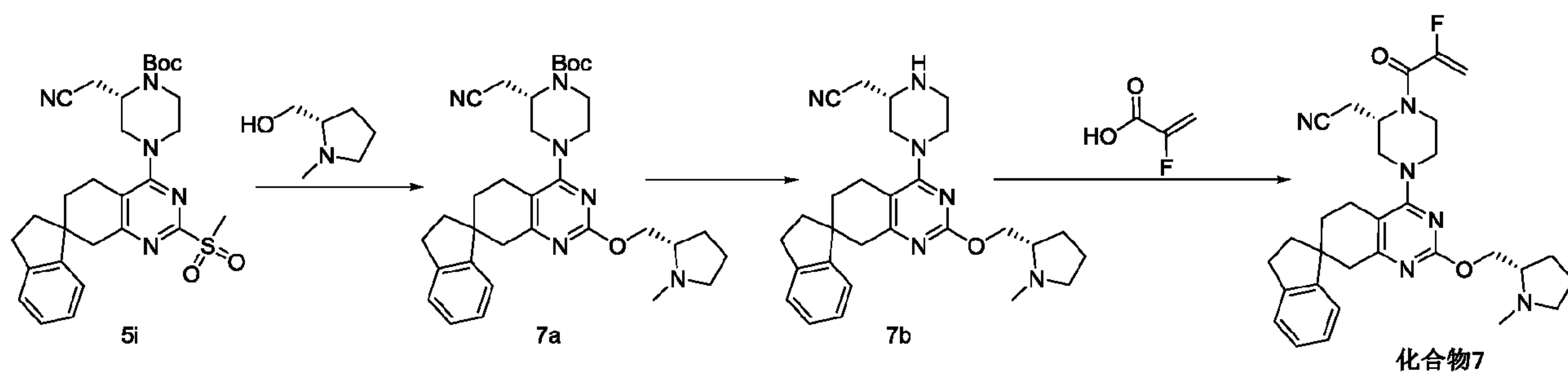
Ms m/z (ESI): 563.3 [M+H]<sup>+</sup>

### 实施例 7

2-[(2S)-1-(2-氟丙-2-烯酰基)-4-[2-[[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]螺[6,8-二氢-5H-喹唑啉-7,1'-茛满]-4-基]哌嗪-2-基]乙腈(化合物 7);

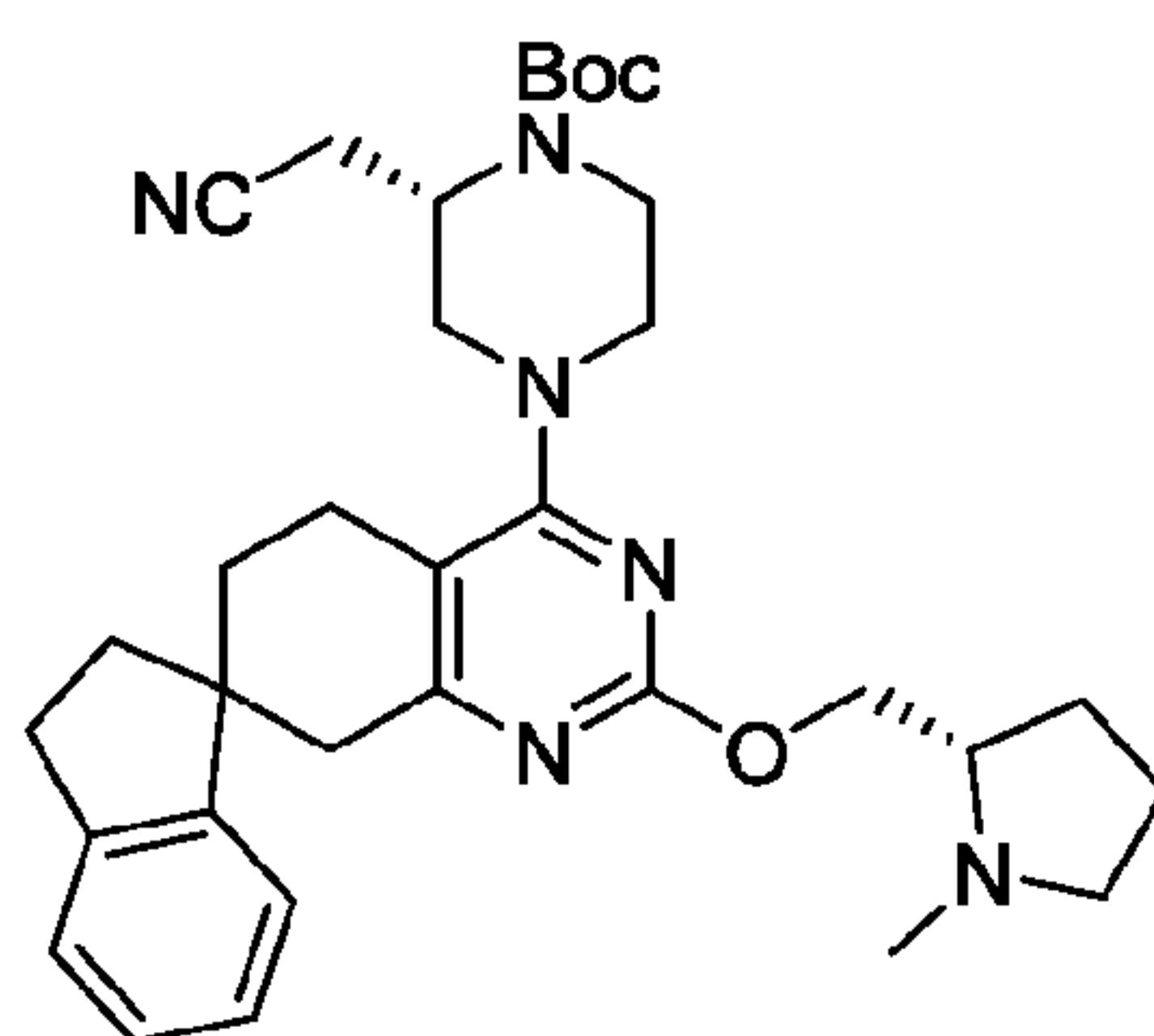
25 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]spiro[6,8-dihydro-5H-quinazoline-7,1'-indane]-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrile.





第一步: (S)-2-(氰甲基)-4-(2'-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-2,3,5', 8'-四氢-6'H-螺[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(7a);

5 tert-butyl(S)-2-(cyanomethyl)-4-(2'-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-2,3,5',8'-tetrahydro-6'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-yl)piperazine-1-carboxylate.

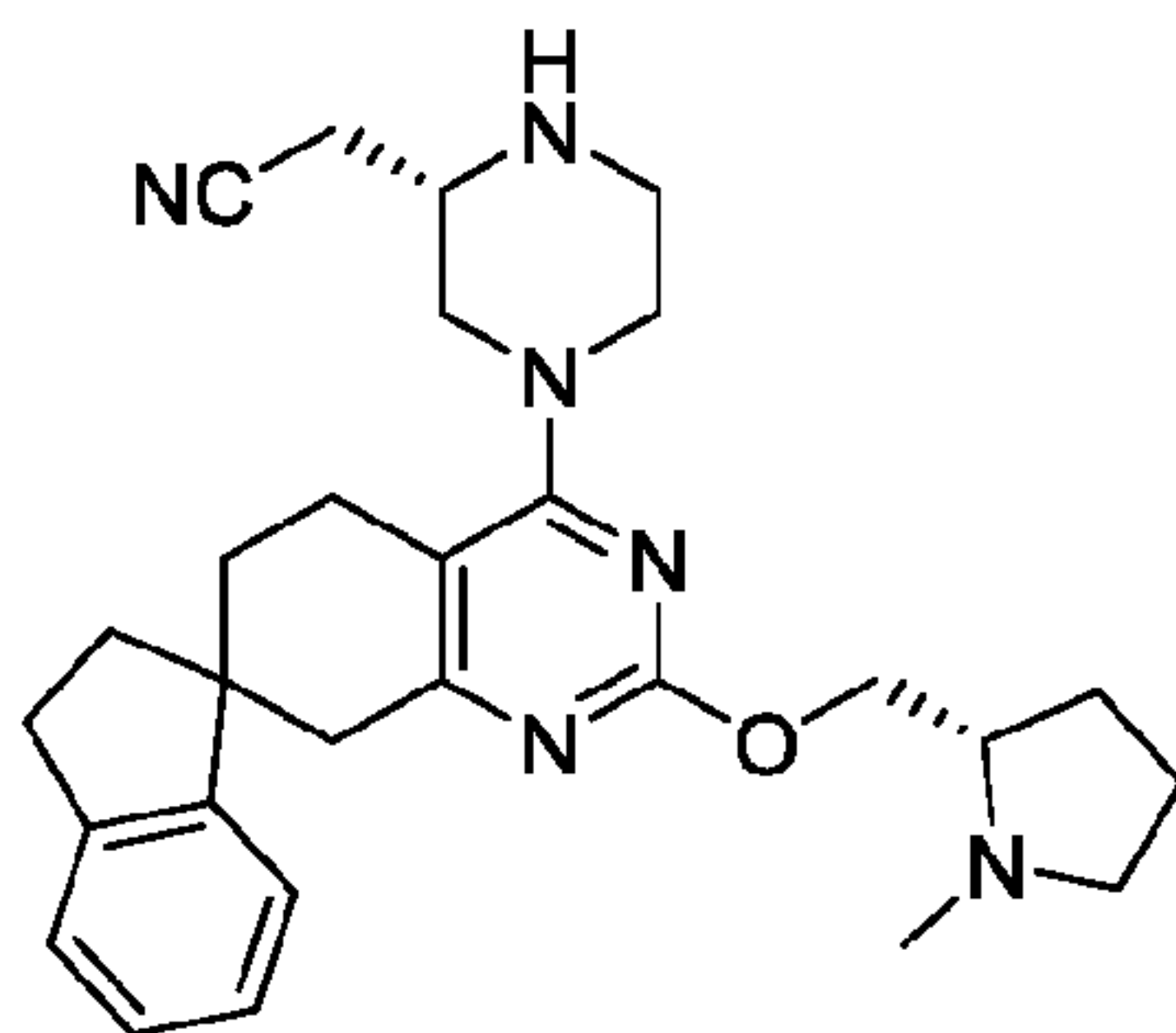


将化合物 5i(1.6 g, 3.0 mmol)和(1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇(686 mg, 6.0 mmol)溶于 60 mL 甲苯中, 冰浴下加入叔丁醇钠(432 mg, 4.5 mmol), 冰浴下搅拌 1 h。加入 20 mL 水淬灭反应, 加入 1000 mL 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。柱层析后得到目标产物 7a, 白色固体(1.54 g, 收率: 90%)。

MS m/z (ESI): 573.6 [M+H]<sup>+</sup>

第二步: 2-((S)-4-(2'-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-2,3,5', 8'-四氢-6'H-螺[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-基)哌嗪-2-基)乙腈(7b);

15 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]spiro[6,8-dihydro-5H-quinazoline-7,1'-indane]-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrile.



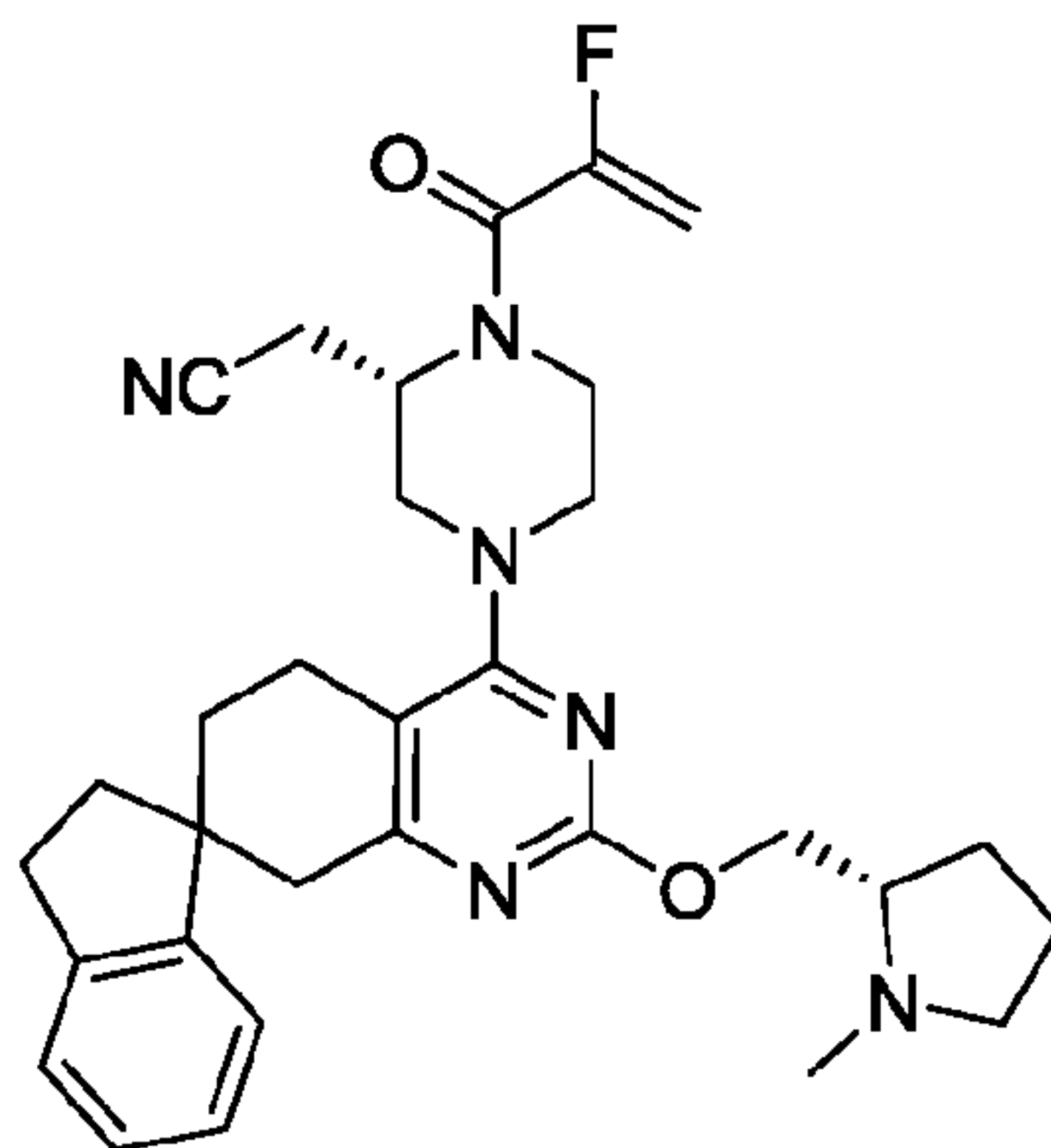
将化合物 7a(1.54 g, 2.7 mmol)溶于 25 mL 二氯甲烷中, 加入 5 mL 三氟乙酸, 于室温下搅拌 2 h。待反应完成后, 减压旋干溶剂, 再加入 100 mL 二氯甲烷稀释, 滴加饱和碳

酸氢钠调节 PH 到碱性，然后用 100 mL 二氯甲烷萃取三次，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到目标化合物 7b 粗品，黄色固体 1.5 g，直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 473.6 [M+H]<sup>+</sup>

第三步：2-[(2S)-1-(2-氟丙-2-烯酰基)-4-[2-[[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]螺[6,8-二氢-5H-喹唑啉-7,1'-茚满]-4-基]哌嗪-2-基]乙腈(化合物 7)；

2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]spiro[6,8-dihydro-5H-quinazoline-7,1'-indane]-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrile.



将化合物 7b 粗品(0.46 g, 0.97 mmol)和 2-氟丙烯酸(132 mg, 1.46 mmol)溶于 30 mL  
 10 N,N-二甲基甲酰胺中，加入二异丙基乙胺(626 mg, 4.85 mmol)，室温下加入 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',-四甲基脲六氟磷酸盐 (555 mg, 1.46 mmol)，反应 3 h。待原料反应完全后加入 100 mL 乙酸乙酯稀释反应，然后用 30 mL 水洗有机相三次，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩。柱层析后得到目标化合物 7，白色固体(330 mg，两步收率：72%)。化合物 7 经 SFC 制备分离纯化后得到异构体 7-1(95 mg, SFC 制备保留时间为 1.07 min；  
 15 手性 HPLC 保留时间为 7.69 min)和异构体 7-2 (60 mg，SFC 制备保留时间为 1.26 min，手性 HPLC 保留时间为 13.65 min).

手性 HPLC 分析方法：

样品溶于正己烷/异丙醇(90:10)中，

仪器：Shimadzu LC-20AT；手性柱：CHIRALPAK AD-H，4.6 × 250 mm, 5 μm

20 流动相：正己烷(含 0.1% 二乙胺)-异丙醇(80:20)；流速：1 mL/min

柱温：35 °C；检测波长：210 nm；进样量：50 μL

SFC 制备分离条件：

仪器：MG II preparative SFC 柱子：ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10 μm；流动相：A 为 CO<sub>2</sub>，B 为乙醇(含 0.1%氨水)，30%B 洗脱。

25 流速：70 mL/min；柱温：38 °C；检测波长：220 nm

经制备分离后，合并相同保留时间的组分，减压浓缩得化合物 7-1 和 7-2。

## 异构体 7-1

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.26 – 7.06 (m, 4H), 5.41 – 5.22 (m, 2H), 5.02 – 4.84 (m, 1H), 4.43 – 4.25 (m, 2H), 4.21 – 3.99 (m, 3H), 3.75 – 3.52 (m, 1H), 3.44 – 3.33 (m, 1H), 3.17 – 3.00 (m, 3H), 2.99 – 2.90 (m, 3H), 2.89 – 2.65 (m, 5H), 2.51 (s, 3H), 2.37 (dd, 1H), 2.16 – 1.96 (m, 4H), 1.88 – 1.76 (m, 3H), 1.76 – 1.64 (m, 1H).

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  -105.11.

Ms m/z (ESI): 545.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 异构体 7-2

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.19 – 7.08 (m, 2H), 7.09 – 7.01 (m, 1H), 5.42 – 5.19 (m, 2H), 5.01 – 4.84 (m, 1H), 4.42 – 4.25 (m, 2H), 4.23 – 3.91 (m, 3H), 3.67 – 3.38 (m, 1H), 3.27 – 3.01 (m, 5H), 3.01 – 2.85 (m, 2H), 2.85 – 2.60 (m, 5H), 2.50 (s, 3H), 2.36 (dd, 1H), 2.15 – 1.94 (m, 4H), 1.89 – 1.64 (m, 4H).

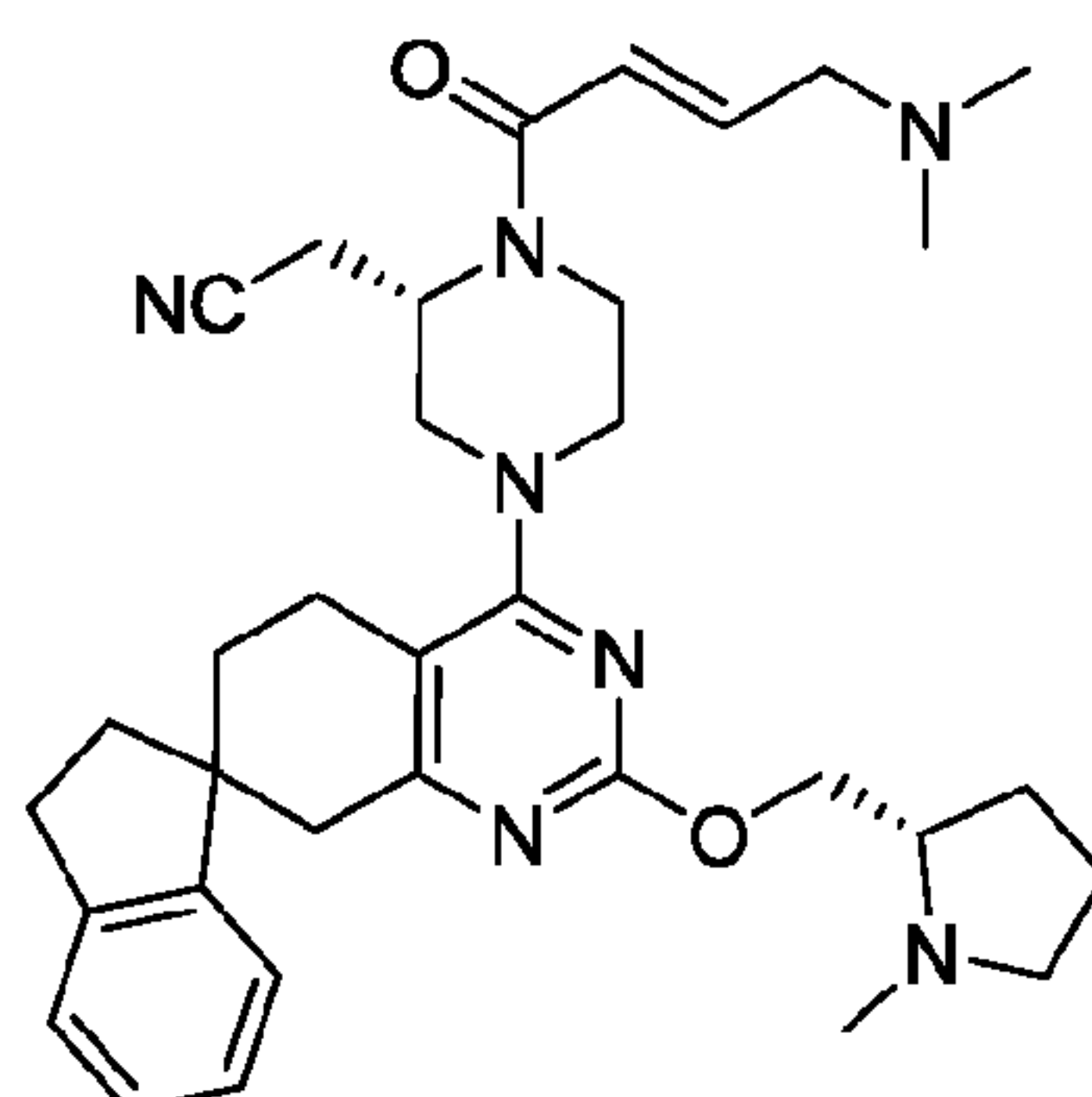
$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  -105.06.

Ms m/z (ESI): 545.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 15 实施例 8

2-(((2S)-1-[(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基]-4-[2-[[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]螺[6,8-二氢-5H-喹唑啉-7,1'-茛满]-4-基]哌嗪-2-基]乙腈(化合物 8);

2-[(2S)-1-[(E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]spiro[6,8-dihydro-5H-quinazoline-7,1'-indane]-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrile.



化合物8

20

将化合物 7b 粗品(0.4 g, 0.85 mmol)和反式-4-二甲基氨基巴豆酸盐(211 mg, 1.28 mmol)溶于 30 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入二异丙基乙胺(548 mg, 4.25 mmol), 室温下加入 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',-四甲基脲六氟磷酸盐 (486 mg, 1.28 mmol), 反应 3 h。待原料反应完全后加入 100 mL 乙酸乙酯稀释反应, 然后用 30 mL 水洗有机相三次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。柱层析后得到目标化合物 8, 白色固体(100 mg, 收率: 23%)。化合物 8 经 SFC 制备分离纯化后得到异构体 8-1(36 mg, SFC 制备保留时间

25

为 5.57 min; 手性 HPLC 保留时间为 11.6 min)和异构体 8-2(25 mg, SFC 制备保留时间为 6.08 min, 手性 HPLC 保留时间为 14.9 min).

手性 HPLC 分析方法:

样品溶于正己烷/异丙醇(90:10)中,

5 仪器: Shimadzu LC-20AT; 手性柱: CHIRALPAK AD-H, 4.6 × 250 mm, 5 μm

流动相: 正己烷(含 0.1% 二乙胺)-乙醇(80:20); 流速: 1 mL/min

柱温: 35 °C; 检测波长: 210 nm; 进样量: 50 μL

SFC 制备分离条件: 仪器: MG II preparative SFC ; 柱子: ChiralCel OD, 250×30mm I.D., 5μm

10 流动相: A 为 CO<sub>2</sub> , B 为乙醇(含 0.1%氨水), 30%B 洗脱。

流速: 70 mL /min; 柱温: 38 °C; 检测波长: 220 nm

经制备分离后, 合并相同保留时间的组分, 减压浓缩得化合物 8-1 和 8-2。

异构体 8-1

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.19 – 7.05 (m, 3H), 6.91 – 6.59 (m, 2H), 5.12 – 4.97 (m, 1H), 4.60 – 4.46 (m, 1H), 4.43 – 4.28 (m, 2H), 4.19 – 3.99 (m, 3H), 3.76 – 3.60 (m, 1H), 3.44 – 3.35 (m, 1H), 3.23 – 3.16 (m, 2H), 3.16 – 3.06 (m, 2H), 3.00 – 2.76 (m, 7H), 2.76 – 2.67 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.48 – 2.34 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.16 – 1.97 (m, 4H), 1.90 – 1.65 (m, 4H).

Ms m/z (ESI): 584.3 [M+H]<sup>+</sup>

20 异构体 8-2

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.19 – 7.08 (m, 2H), 7.08 – 7.01 (m, 1H), 6.89 – 6.79 (m, 1H), 6.79 – 6.58 (m, 1H), 5.16 – 4.98 (m, 1H), 4.61 – 4.45 (m, 1H), 4.42 – 4.26 (m, 2H), 4.19 – 3.92 (m, 3H), 3.66 – 3.50 (m, 1H), 3.26 – 3.06 (m, 5H), 3.06 – 2.86 (m, 4H), 2.85 – 2.74 (m, 3H), 2.71 – 2.61 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.15 – 25 1.95 (m, 4H), 1.87 – 1.65 (m, 4H).

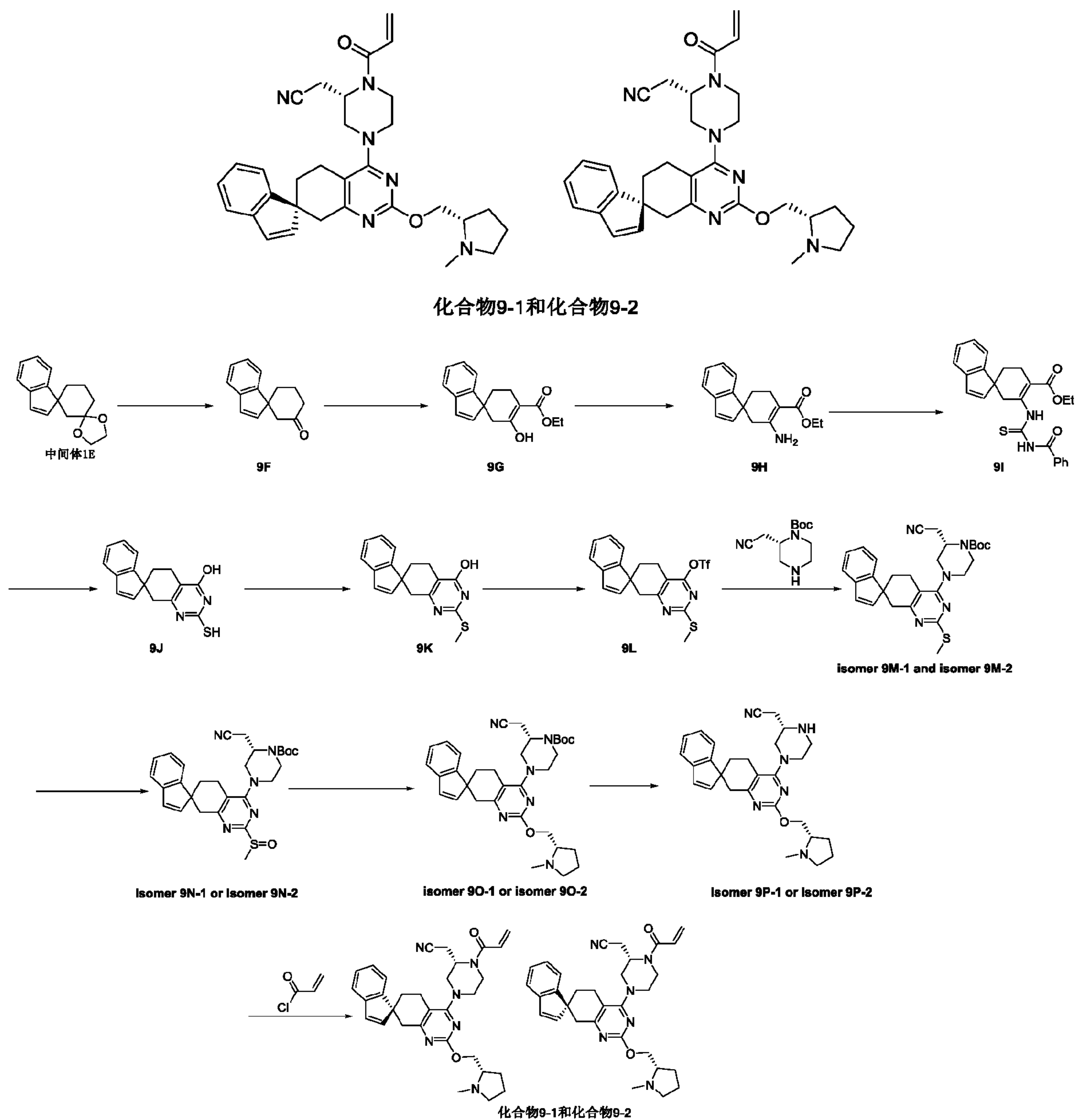
Ms m/z (ESI): 584.3 [M+H]<sup>+</sup>

### 实施例 9:

2-((2S)-1-丙烯酰-4-(2'-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5',8'-二氢-6'H-螺环[茛-1,7'-喹啉]-4'-基)哌嗪-2-基)乙腈 的光学纯异构体(化合物 9-1 和化合物 9-2)

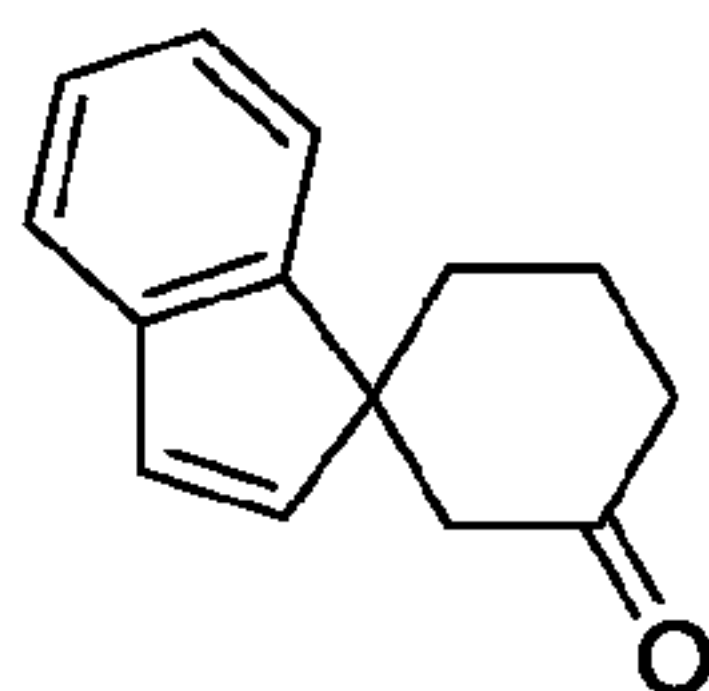
2-((2S)-1-acryloyl-4-(2'-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5',8'-dihydro-6'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-yl)piperazin-2-yl)acetonitrile; isomer 9-1 and isomer 9-2





第一步：螺环[环己烷-1,1'-茚]-3-酮 (9F)

5 spiro[cyclohexane-1,1'-inden]-3-one

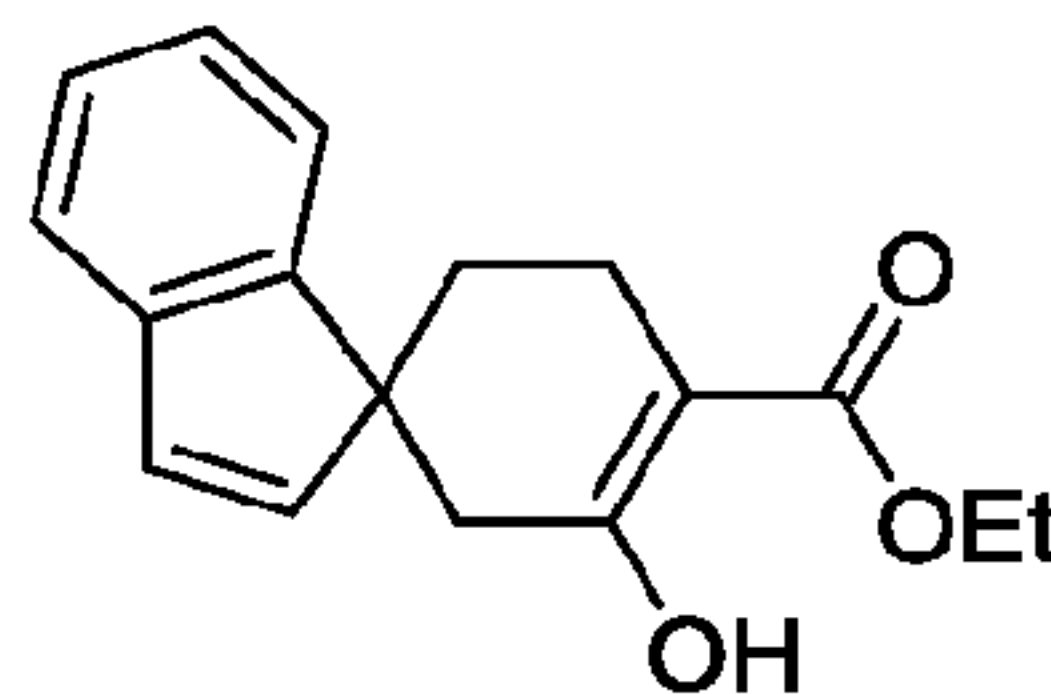


将**中间体1 E** (3.0 g, 12.4 mmol)溶解到THF (10.0 mL)中，再向体系中加入6 N 的盐酸 (20.0 mL)，反应置于室温搅拌1 h。反应结束后，将反应液直接旋干，再用乙酸乙酯萃取，饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤，有机相干燥过滤后直接旋干经硅胶色谱柱分离得到产物**9F**，无

10 油状物 (2.5 g，产率98%)。

第二步：3-羟基螺环[环己烷-1,1'-茚]-3-烯-4-羧酸乙酯 (9G)

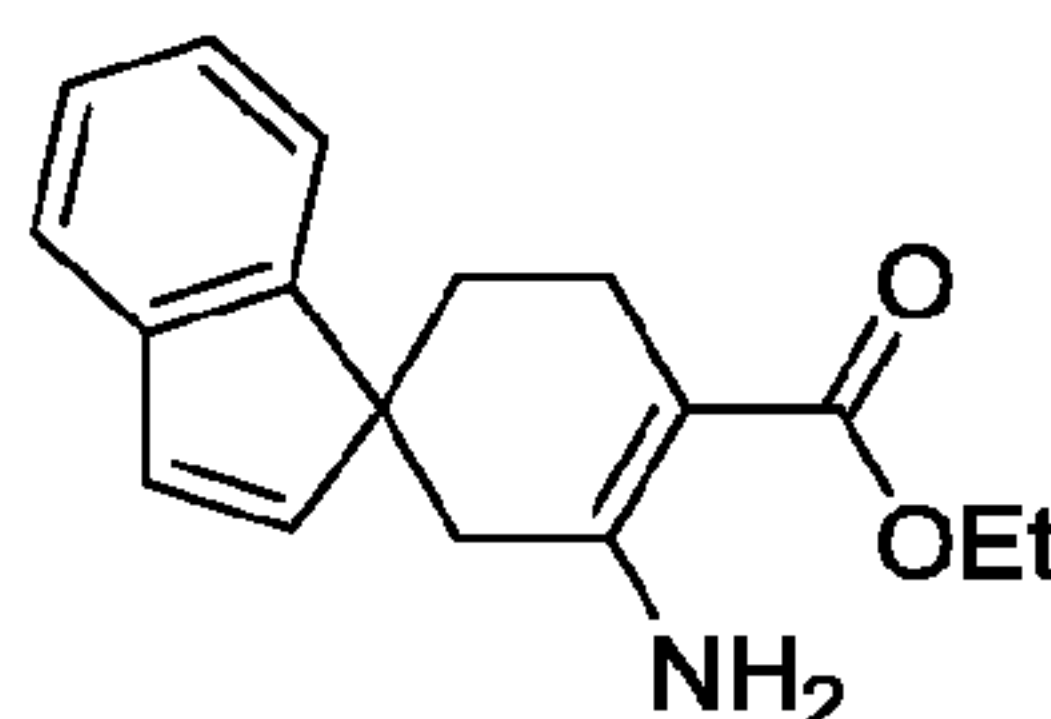
ethyl 3-hydroxyspiro[cyclohexane-1,1'-inden]-3-ene-4-carboxylate



将螺环[环己烷-1,1'-茚]-3-酮 (9F) (2.3 g, 11.6 mmol) 溶解到 THF (80.0 mL) 中, -70 °C  
5 下搅拌降温, 再向体系中缓慢滴加 LiHMDS (14 mL, 14.0 mmol), 反应置于此温度下继续  
搅拌 1 h 后, 向反应中缓慢滴加氰基甲酸乙酯(1.38 g, 14.0 mmol), 滴加完毕后, 反应缓慢  
升温至室温后再搅拌 30 min。反应结束后, 将反应液降温到 0 °C, 用饱和氯化铵水溶液  
淬灭反应, 再用乙酸乙酯萃取, 有机相干燥过滤后直接旋干, 经硅胶色谱柱分离得到产  
物 9G, 无油状物 (2.3 g, 产率 73%)。

10 第三步：3-氨基螺[1,1'-茚]-3-烯-4-羧酸乙酯 (9H)

ethyl 3-aminospiro[cyclohexane-1,1'-inden]-3-ene-4-carboxylate

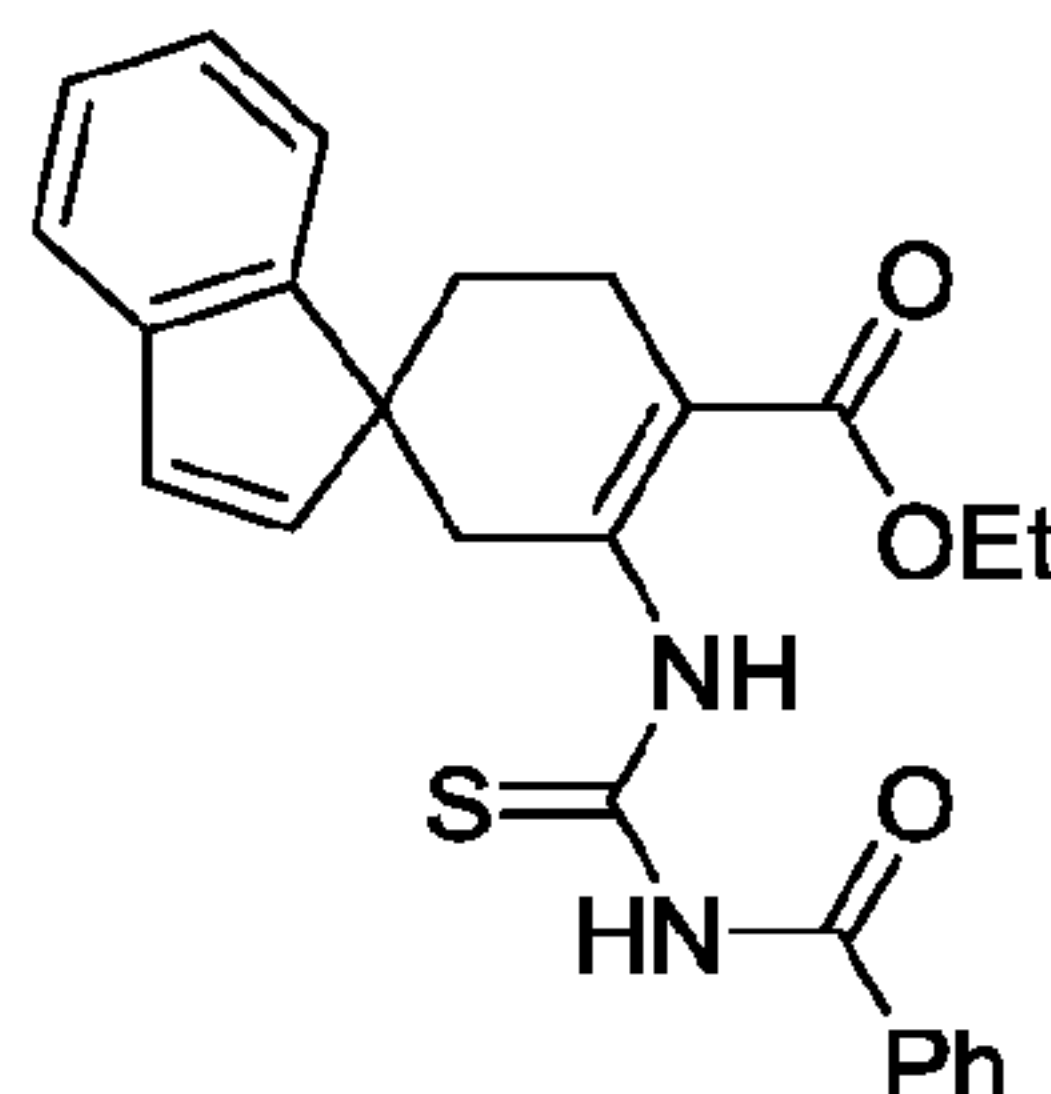


H

将 3-羟基螺环[环己烷-1,1'-茚]-3-烯-4-羧酸乙酯 (9G) (2.3 g, 8.4 mmol) 和乙酸铵(2.2 g,  
29 mmol) 溶解到乙醇(80.0 mL) 中, 置于 90 °C 搅拌回流 2 小时。反应结束后, 将反应液直  
15 接旋干, 经硅胶色谱柱分离得到产物 9H, 无油状物 (2.15 g, 产率 95%)。

第四步：3-(3-苯甲酰硫脲基)螺环[环己烷-1,1'-茚]-3-烯-4-羧酸乙酯 (9I)

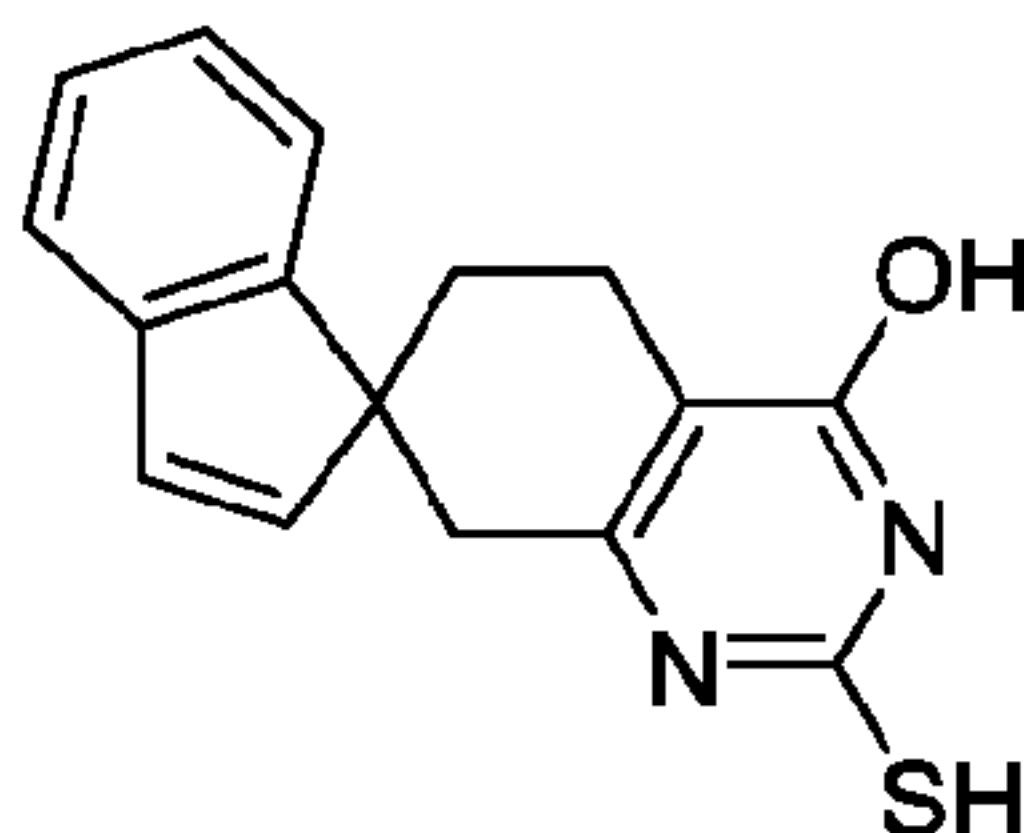
ethyl 3-(3-benzoylthioureido)spiro[cyclohexane-1,1'-inden]-3-ene-4-carboxylate



将 3-氨基螺[1,1'-茚]-3-烯-4-羧酸乙酯 (9H) (2.1 g, 8.0 mmol), 苯甲酰基异硫氰酸酯(1.9  
20 g, 12.0 mmol) 加入到丙酮(50.0 mL) 中搅拌均匀, 再置于 60 °C 搅拌回流 1 h。反应结束后,  
将反应液冷却至室温, 反应液直接减压旋蒸, 经硅胶柱纯化得到产物 9I, 白色固体(2.8 g,  
产率 81%)。

第五步：2'-巯基-5', 8'-二氢-6'H-螺环[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-醇 (9J)

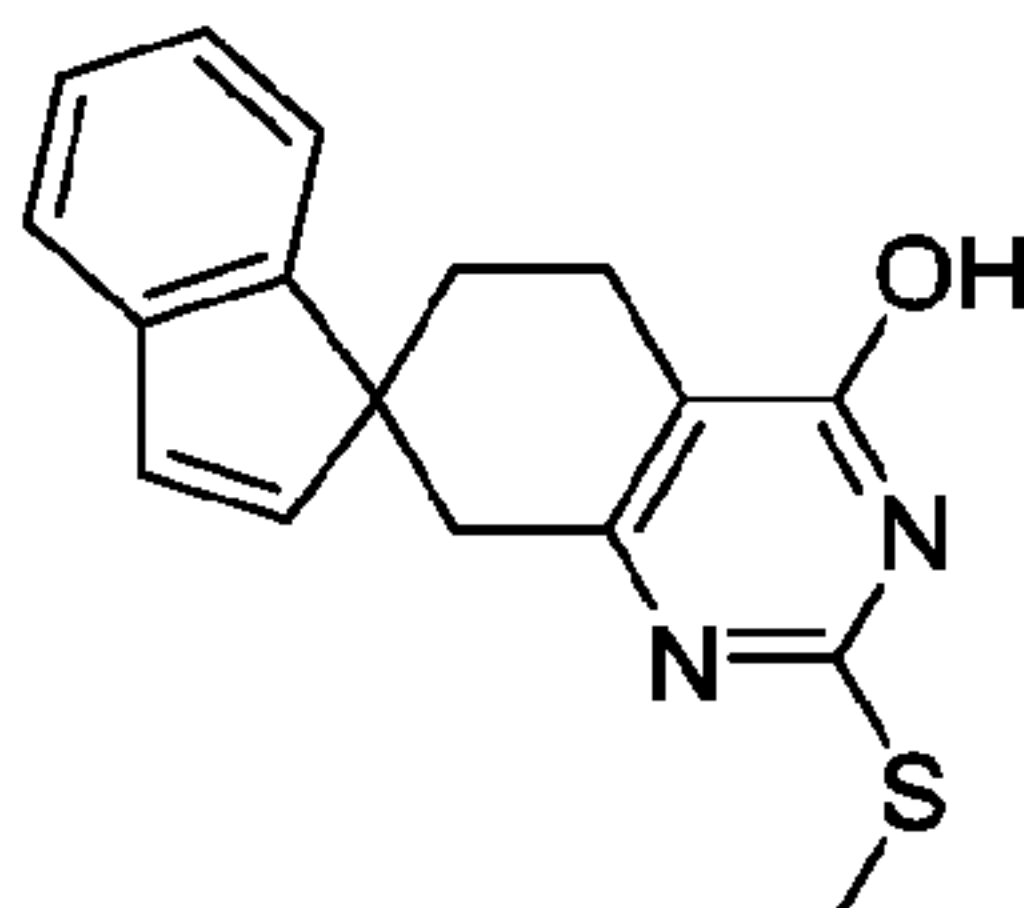
2'-mercapto-5',8'-dihydro-6'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-ol



5 将3-(3-苯甲酰硫脲基)螺环[环己烷-1,1'-茛]-3-烯-4-羧酸乙酯 (9I) (2.8 g, 6.5 mmol) 和KOH (1.1 g, 19.5 mmol)溶解到乙醇(50.0 mL)中, 置于90 °C搅拌回流30 min。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 再用2N盐酸中和至大量白色固体析出, 将固体过滤, 得到滤饼减压干燥得到产物9J。白色固体 (1.3 g, 产率74%)。

第六步：2'-(甲硫基)-5', 8'-二氢-6'H-螺环[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-醇 (9K)

2'-(methylthio)-5',8'-dihydro-6'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-ol



10

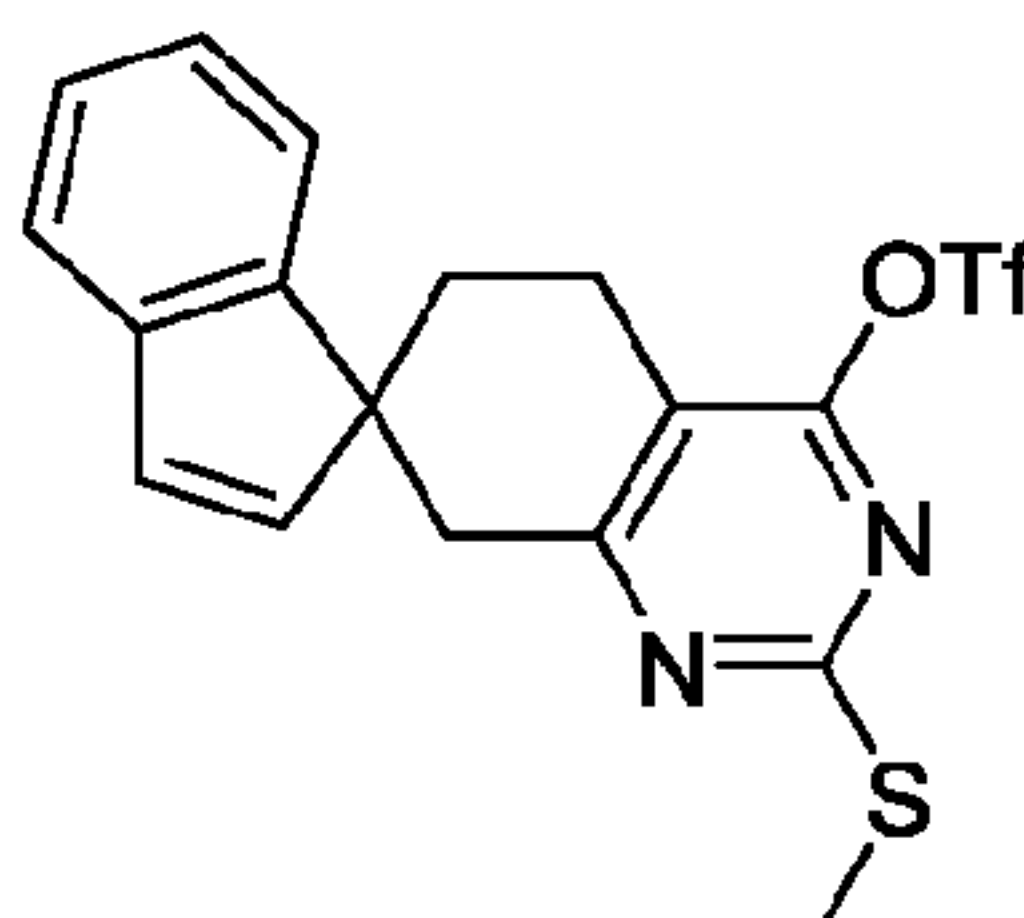
将2'-巯基-5', 8'-二氢-6'H-螺环[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-醇 (9J) (1.3 g, 4.6 mmol)和KOH (1.0 g, 18 mmol)溶解到THF(10 mL)-H<sub>2</sub>O(40.0 mL)的混合溶剂中, 置于室温搅拌均匀后, 再置于冰浴中, 向反应液中滴加MeI (930 mg, 6.4mmol),滴加完毕后, 继续再该温度下搅拌1h。反应结束后, 向反应液加2N盐酸中和至pH=7, 再羧乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后过滤, 旋干, 再用硅胶柱纯化得到产物9K, 白色固体 (1.3 g, 产率95%)。

15

第七步：2'-(甲硫基)-5', 8'-二氢-6'H-螺环[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-三氟甲基磺酸酯 (9L)

2'-(methylthio)-5',8'-dihydro-6'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-yl

trifluoromethanesulfonate



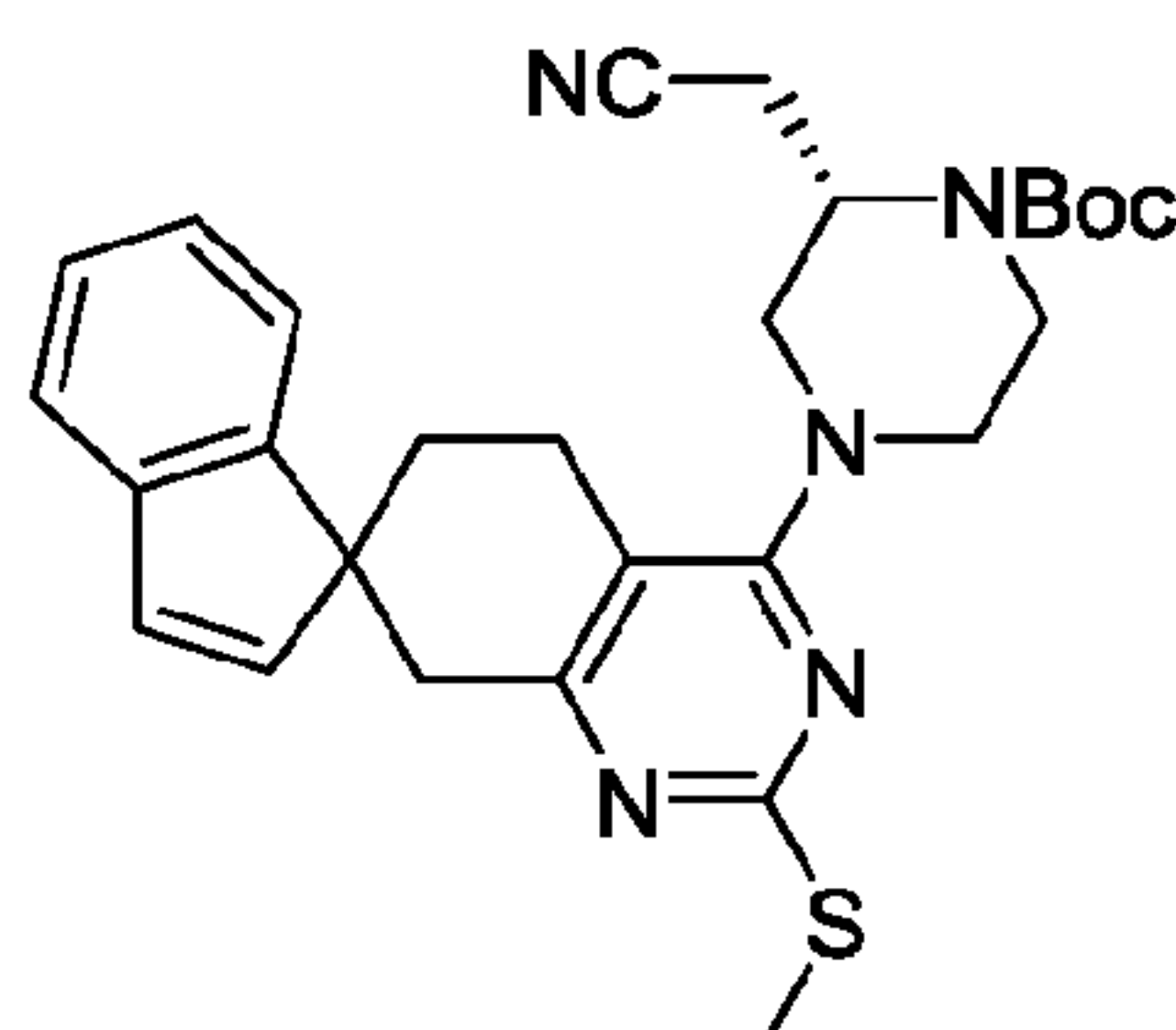
20

将2'-(甲硫基)-5', 8'-二氢-6'H-螺环[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-醇 (9K) (1.3 g, 4.5 mmol)和DIPEA (1.5 g, 11.6 mmol)溶解到DCM (50.0 mL)中, 置于-20 °C搅拌10 min, 再向反应中缓慢滴加Tf<sub>2</sub>O(1.9 g, 6.7 mmol),反应继续在该温度下搅拌10 min。反应结束后, 用碳酸氢钠

水溶液淬灭反应，再用DCM萃取，有机相用无水硫酸钠干燥后过滤，旋干，再用硅胶柱纯化得到产物9L，无色油状物 (1.7 g，产率88%)。

第八步：叔丁基 (2S) -2- (氰基甲基) -4- (2'- (甲硫醇) -5', 8'-二氢-6'H-螺环[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-基) 哌嗪-1-羧酸酯的光学纯异构体 (9M-1 和 9M-2)

5 tert-butyl (2S)-2-(cyanomethyl)-4-(2'-(methylthio)-5',8'-dihydro-6'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-yl)piperazine-1-carboxylate; isomer 9M-1 and isomer 9M-2



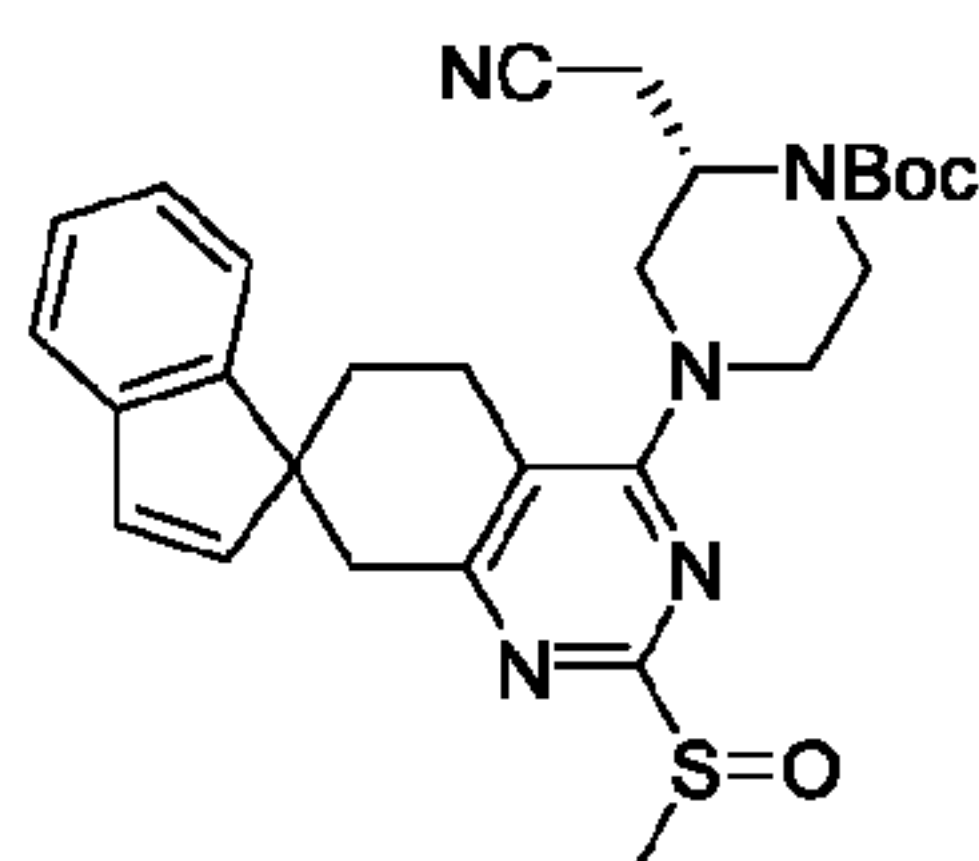
isomer 9M-1 and isomer 9M-2

10 将 2'- (甲硫基) -5', 8'-二氢-6'H-螺环[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-三氟甲基磺酸酯 (9L) (1.7 g, 4.0 mmol) 和 DIPEA (1.3 g, 10.0 mmol)，以及叔丁基 (S) -2- (氰基甲基) 哌嗪-1-羧酸酯 (1.1 g, 4.8 mmol) 溶解到 DMA (20.0 mL) 中，置于室温搅拌 1h。反应结束后，将反应液直接旋干，经硅胶柱纯化得到叔丁基 (2S) -2- (氰基甲基) -4- (2'- (甲硫醇) -5', 8'-二氢-6'H-螺环[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-基) 哌嗪-1-羧酸酯 (9M 消旋体) 白色固体 (1.7 g，产率 88%)。

15 9M 消旋体经手性拆分(Preparative separation method: Instrument: MG II preparative SFC(SFC-14), Column: ChiralCel OJ, 250×30mm I.D., 5μm, Mobile phase: A for CO<sub>2</sub> and B for Ethanol, Gradient: B 40%, Flow rate: 50 mL /min, Back pressure: 100 bar, Column temperature: 38°C, Wavelength: 220nm, Cycle time: ~4.2 min) 后得到光学纯的异构体 9M-1 (860 mg) 和异构体 9M-2 (820 mg)。

第九步：叔丁基 (2S) -2- (氰基甲基) -4- (2'- (甲基亚磺酰基) -5', 8'-二氢-6'H-螺环[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-基) 哌嗪-1-羧酸酯的其中一个光学纯异构体 (9N-1)

20 tert-butyl (2S)-2-(cyanomethyl)-4-(2'-(methylsulfinyl)-5',8'-dihydro-6'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-yl)piperazine-1-carboxylate; isomer 9N-1



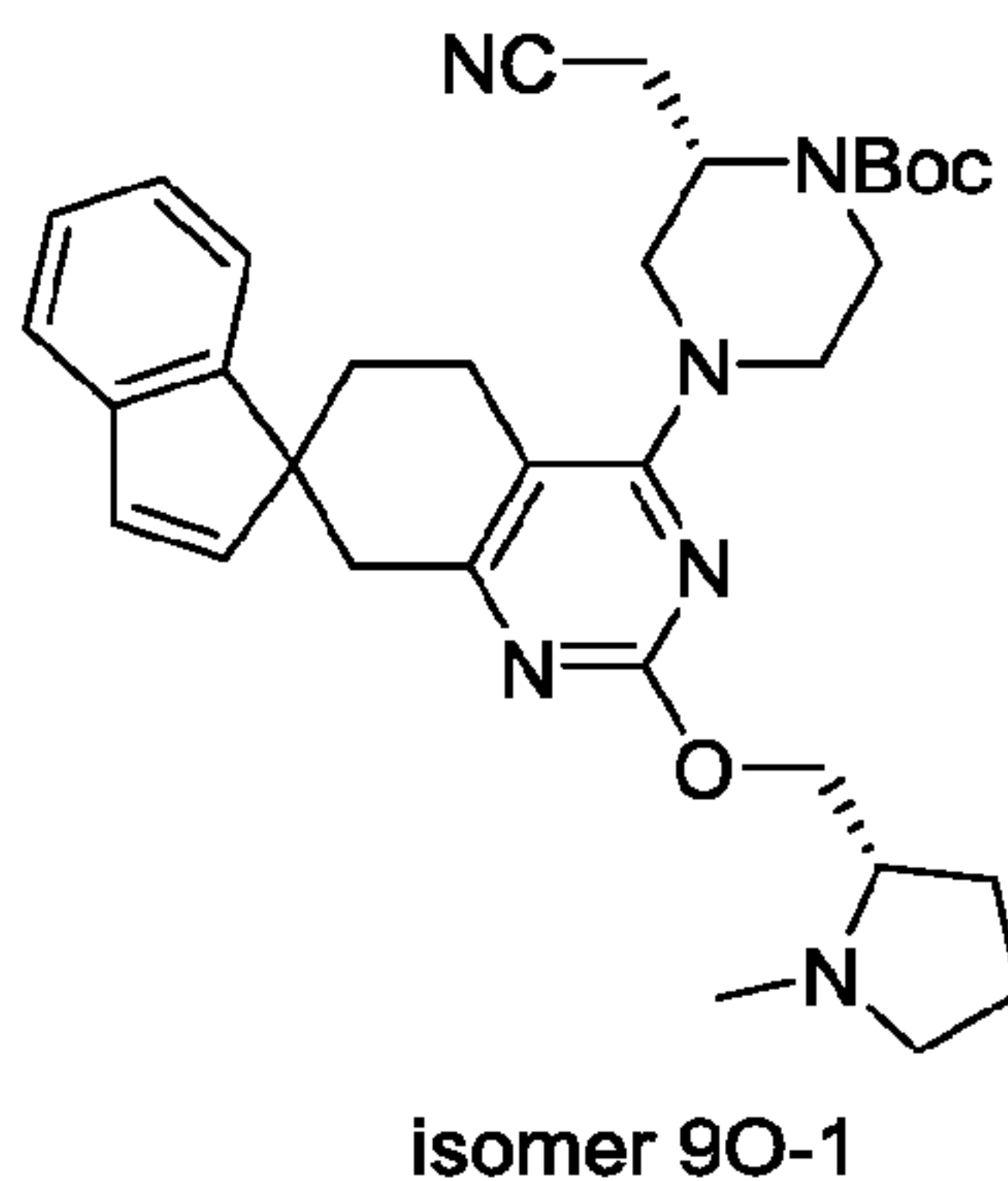
isomer 9N-1

将 9M-1 (150 mg, 0.3 mmol) 溶解到 DCM (6.0 mL) 中，置于 0 °C 搅拌 10 min，再向体系中加入间氯过氧苯甲酸 (62 mg, 0.36 mmol)，反应置于室温搅拌 1h。反应结束后，向反应

液中添加硫代硫酸钠水溶液淬灭反应，再用 DCM 萃取，有机相用无水硫酸钠干燥后旋干，经硅胶柱纯化得到产物 **9N-1**。白色固体 (140 mg, 产率 90%)。

第十步：叔丁基 (2S)-2-(氰甲基)-4-(2'-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5',8'-二氢-6'H-螺环[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-基)哌嗪-1-羧酸酯的其中一个光学纯异构体 (**9O-1**)

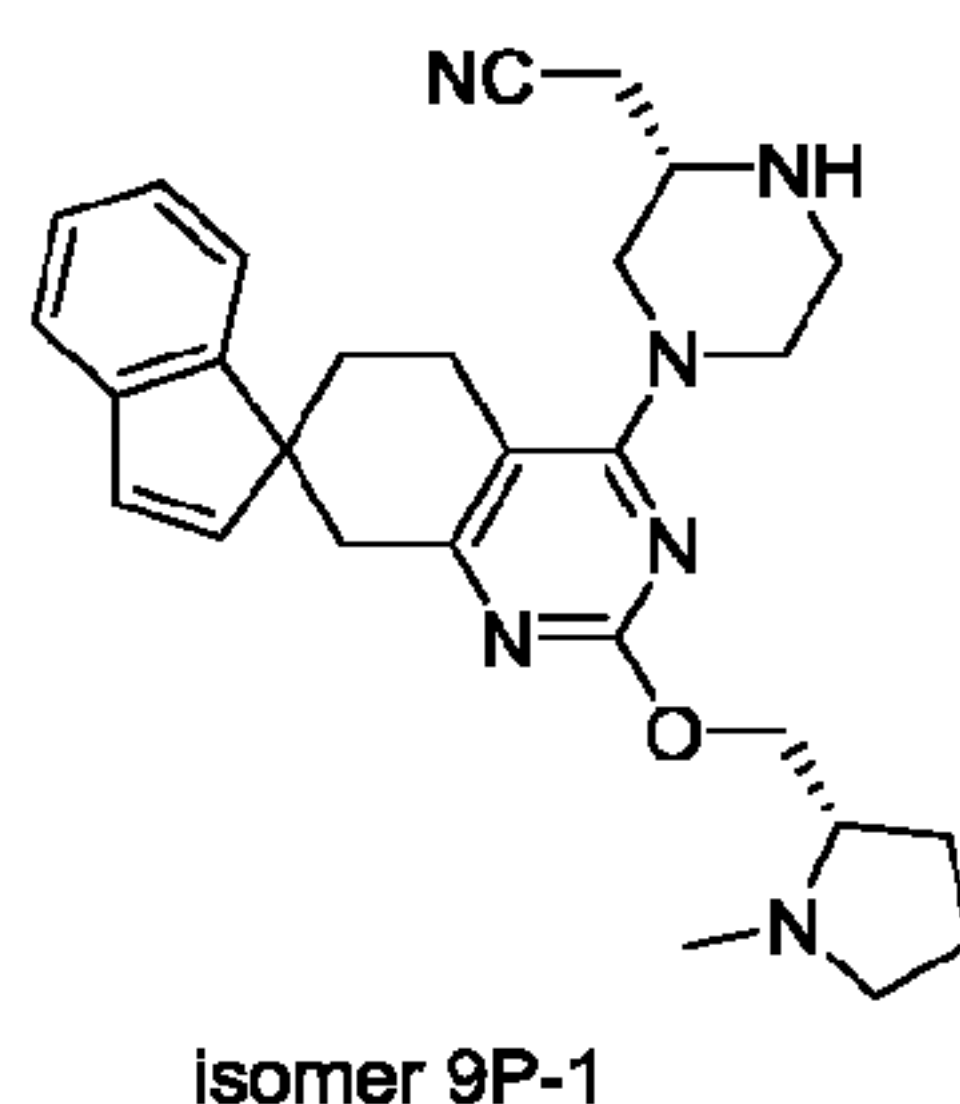
tert-butyl (2S)-2-(cyanomethyl)-4-(2'-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-5',8'-dihydro-6'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-yl)piperazine-1-carboxylate; isomer 9O-1



将底物 **9N-1** (140 mg, 0.27 mmol) 和 N-甲基-L-脯氨酸 (46 mg, 0.4 mmol) 溶解到甲苯 (6.0 mL) 中，置于 0 °C 搅拌 10 min 后，再向体系中添加叔丁醇钠 (39 mg, 0.4 mmol)，继续在该温度下搅拌 30 min。反应结束后，向反应液中加入氯化铵水溶液淬灭，DCM 萃取，有机相用无水硫酸钠干燥后过滤，旋干，经硅胶柱纯化得到产物 **9O-1**。白色固体 (140 mg, 产率 91%)。

第十一步：2-( (2S)-4-(2'-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5',8'-二氢-6'H-螺环[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-基)哌嗪-2-基)乙腈的其中一个光学纯异构体 (**9P-1**)

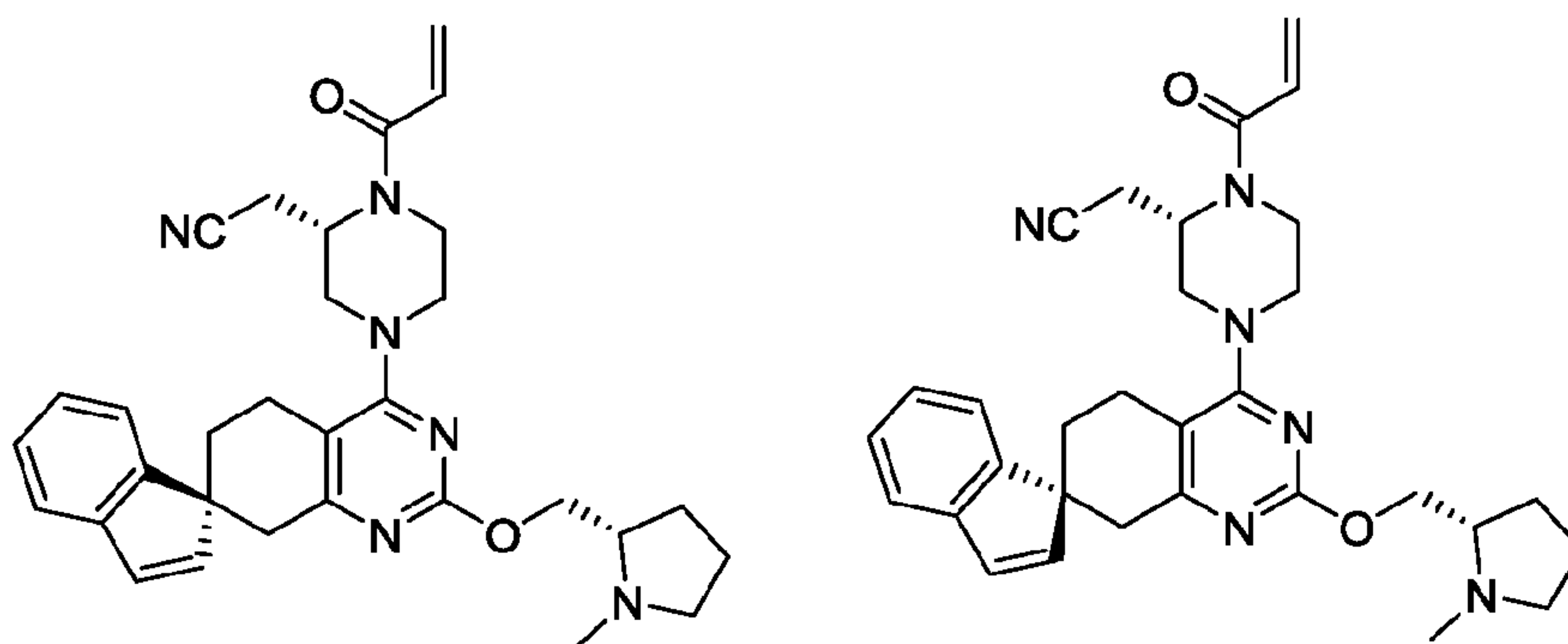
2-(((2S)-4-(2'-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-5',8'-dihydro-6'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-yl)piperazin-2-yl)acetonitrile; isomer 9P-1



将底物 **9O-1** (140 mg, 0.24 mmol) 溶解到 DCM (6.0 mL) 中，再缓慢滴加三氟乙酸 (1.0 mL) 置于室温搅拌 30 min。反应结束后，用碳酸钠水溶液淬灭反应并用 DCM 萃取，有机相用无水硫酸钠干燥后，过滤旋干得到产物 **9P-1**。白色固体 (120 mg, 产率 106%)。

第十二步：2-((2S)-1-丙烯酰-4-(2'-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5',8'-二氢-6'H-螺环[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-基)哌嗪-2-基)乙腈 的光学纯异构体(化合物 9-1 和 化合物 9-2)

2-((2S)-1-acryloyl-4-(2'-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-5',8'-dihydro-6'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-yl)piperazin-2-yl)acetonitrile



化合物9-1和化合物9-2

将底物 **9P-1** (70 mg, 0.15 mmol) 以及三乙胺(46 mg, 0.45 mmol)溶解到 DCM (10.0 mL) 中, 置于 0 °C 搅拌 10 min, 再缓慢滴加丙烯酰氯(20 mg, 0.23 mmol), 置于该温度下搅拌 30 min。反应结束后, 用碳酸钠水溶液淬灭反应并用 DCM 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤旋干后送 HPLC 制备纯化 (制备条件: 仪器及制备柱: 采用 WATERS 2767 制备液相, 制备柱型号 Xbridge C18, 5 $\mu$ m, 内径 $\times$ 长度= 19 mm  $\times$  250 mm。流动相体系: 乙腈/(含 0.05% 三氟乙酸)水。梯度洗脱: 乙腈含量 30%-75%, 洗脱时间 15min。) 得到**化合物 9-1**。白色固体 (33 mg, 产率 42%)。

15 LCMS  $m/z = 525.3 [M+1]^+$

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.34 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.25 (dt, 1H), 7.17 (dt, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.83 (d, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.70 – 4.36 (m, 3H), 4.23 (d, 1H), 4.19 – 4.09 (s, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.37 – 3.31 (m, 1H), 3.27 – 3.12 (m, 3H), 3.09 – 3.01 (m, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 2.04 – 20 1.93 (m, 2H), 1.93 – 1.89 (m, 1H), 1.88 – 1.80 (m, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 1H).

**9M-2** (150 mg, 0.3 mmol) 经过与 **9M-1** 到**化合物 9-1** 相同的合成路线方法得到**化合物 9-2**。白色固体 (28 mg)。

LCMS  $m/z = 525.3 [M+1]^+$

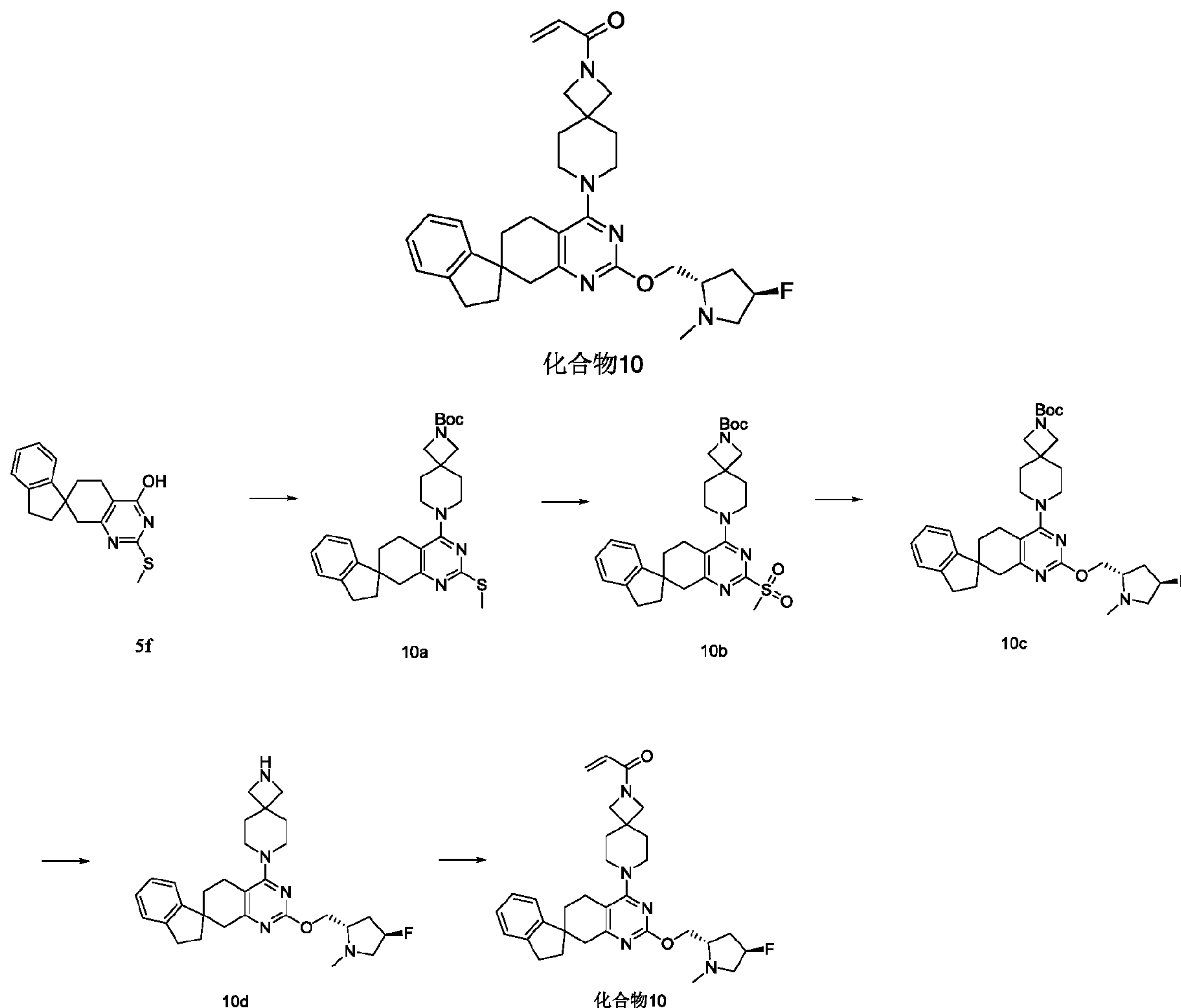
25  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.33 (t, 2H), 7.24 (dt, 1H), 7.19 (dt, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.83 (d, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.50 – 4.38 (m, 2H), 4.16 (d, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.29 – 3.24 (m, 1H), 3.21 – 3.05 (m, 3H), 3.02 – 2.86 (m, 4H), 2.67 (s,

3H), 2.65 – 2.60 (t, 1H), 2.54 (d, 1H), 2.24 – 2.04 (m, 2H), 1.96 – 1.93 (m, 1H), 1.92 – 1.88 (m, 1H), 1.85 – 1.75 (m, 1H), 1.70 – 1.61 (m, 1H).

### 实施例 10

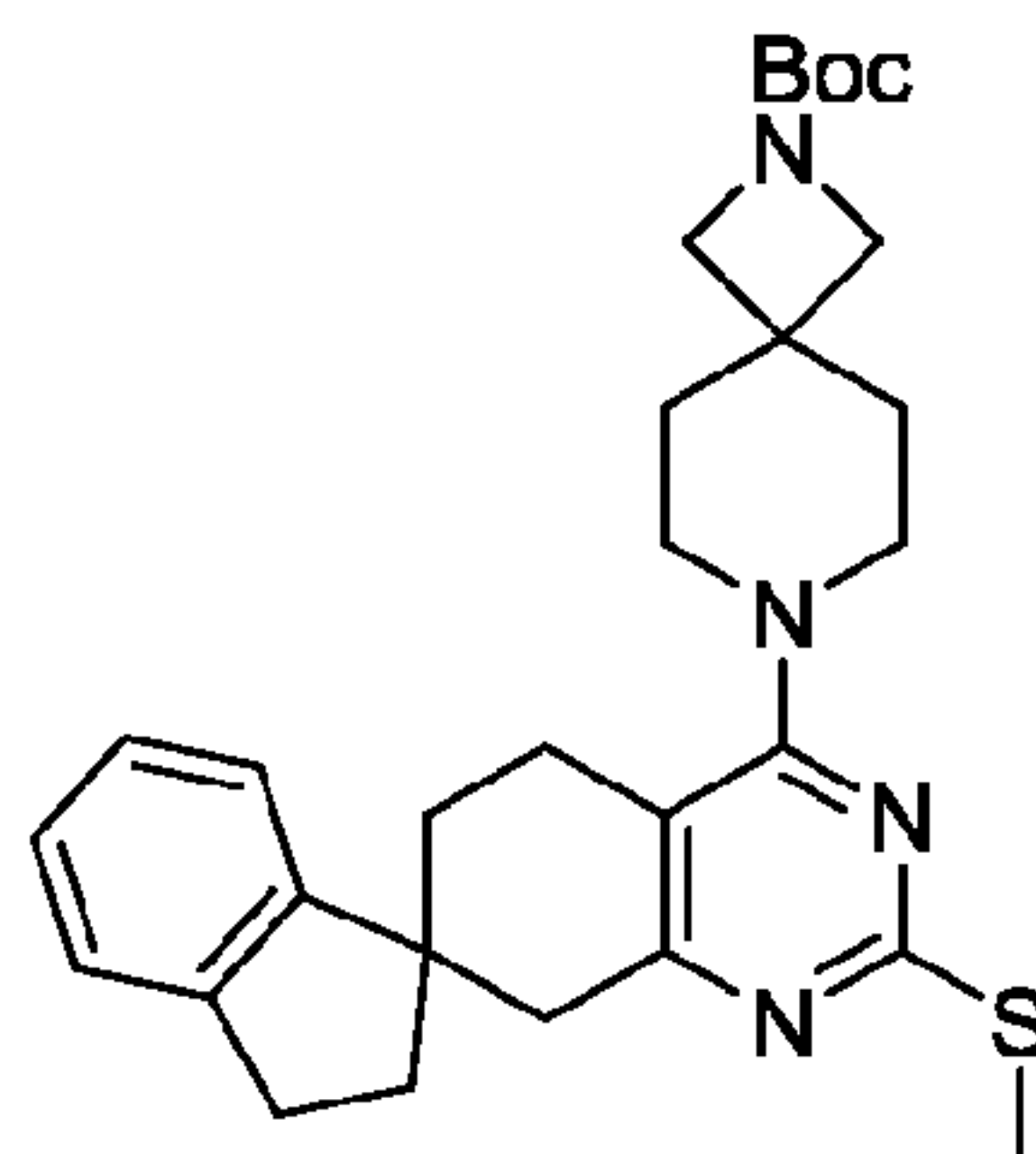
1-(7-(2'-((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-2,3,6',8'-四氢-5'H-螺[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬基-2-基)丙-2-烯-1-酮 (化合物 10)

1-(7-(2'-(((2S,4R)-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-2,3,6',8'-tetrahydro-5'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-yl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl) prop-2-en-1-one



10 第一步: 叔丁基 7-(2'- (甲硫基) -2,3,6', 8'-四氢-5'H-螺[茛-1,7'-喹唑啉] -4'-基) -2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸酯 (10a)

tert-butyl 7-(2'-(methylthio)-2,3,6',8'-tetrahydro-5'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-yl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonane-2-carboxylate



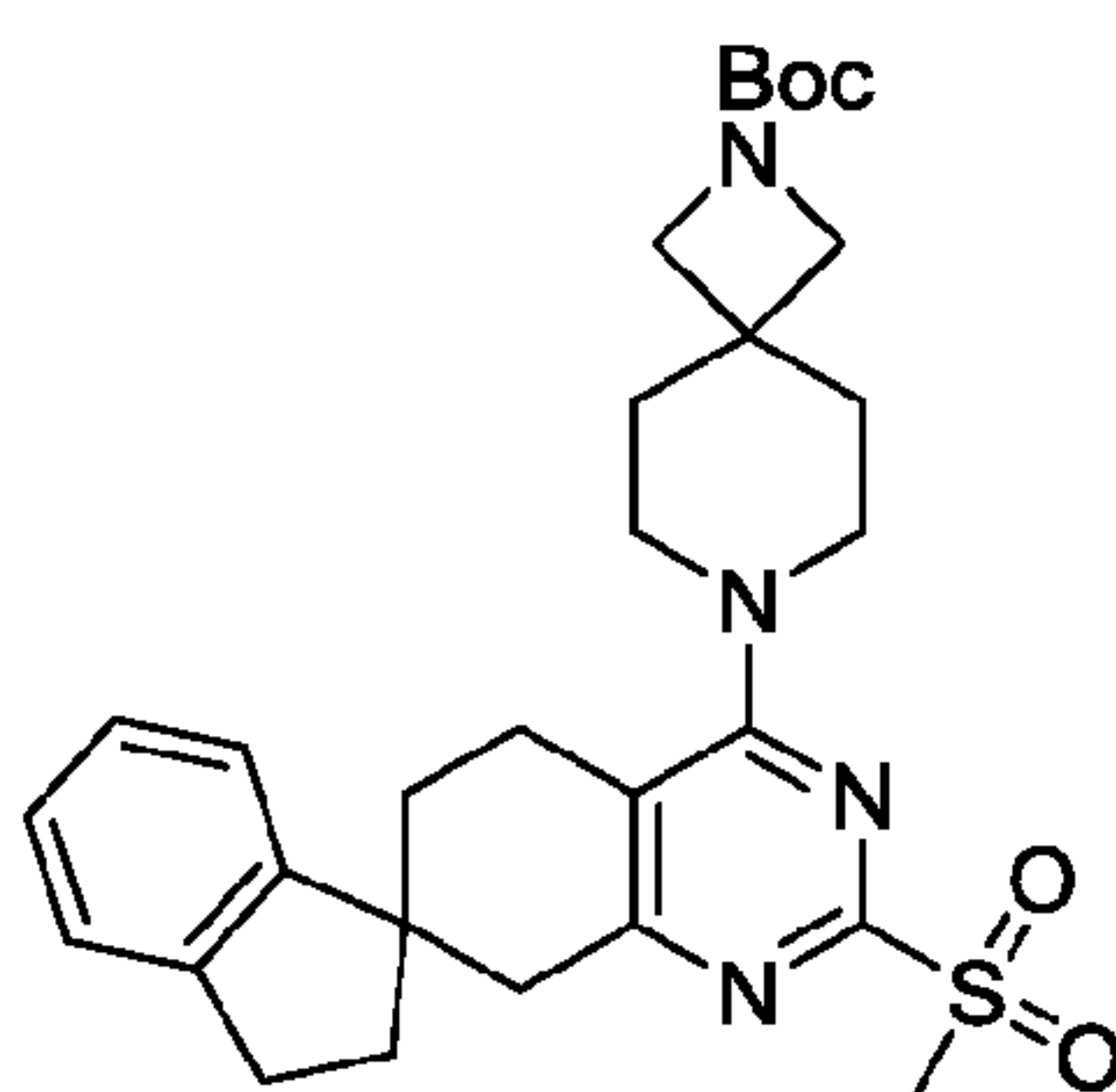
向化合物 5f (2.1 g, 7.04 mmol) 中依次加入 15mL DMF 和二异丙基乙胺 (2.73g, 21.12 mmol), 搅拌下加入 1H-苯并三唑-1-基氧三吡咯烷基六氟磷酸盐 (4.4 g, 8.45 mmol)。加毕, 待反应液澄清, 加入 2-叔丁氧羰基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷 (1.91 g, 8.45 mmol), 升温至 80°C 搅拌 2 h。加入 50 mL 乙酸乙酯稀释, 用 30 mL 水洗有机相三次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。硅胶柱层析得到目标产物叔丁基 7-(2'-(甲磺基)-2,3,6',8'-四氢-5'H-螺[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-基)-2,7 二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸酯 (10a), 白色固体(2.7 g, 收率: 75%)。

LCMS  $m/z = 507.2 [M+H]^+$ .

10

第二步: 叔丁基 7-(2'-(甲基磺酰基)-2,3,6',8'-四氢-5'H-螺[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-基)-2,7 二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸酯 (10b)

tert-butyl 7-(2'-(methylsulfonyl)-2,3,6',8'-tetrahydro-5'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-yl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonane-2-carboxylate



15

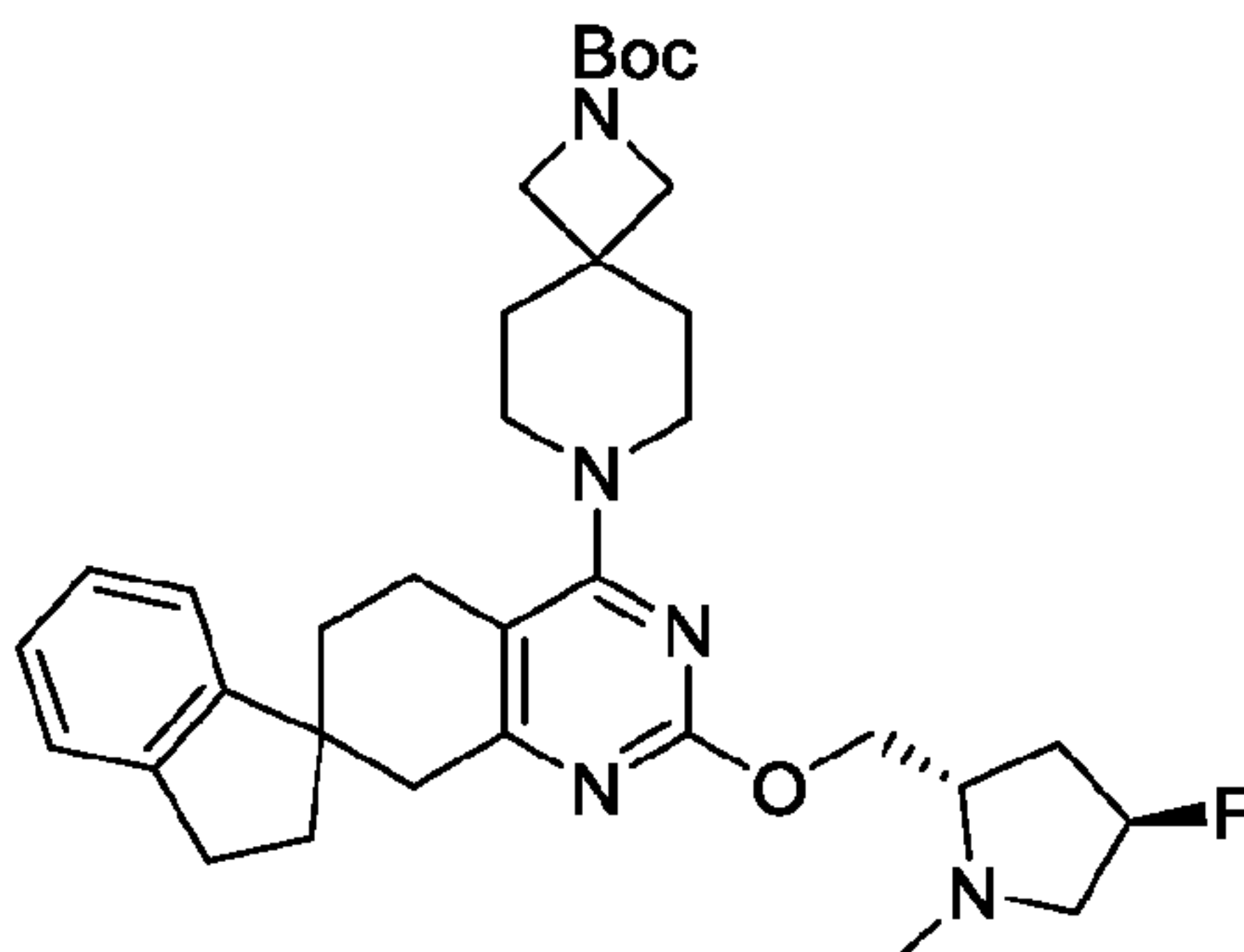
将化合物 10a (2.7 g, 5.33 mmol) 溶于 20 mL 甲苯中, 冰浴下加入间氯过氧苯甲酸(1.84 g, 10.66 mmol), 升温至室温搅拌 1 h。加入 20 mL 饱和硫代硫酸钠水溶液, 搅拌 40 min, 加入 50 mL 乙酸乙酯, 混合液用 30 mL 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 3 次, 有机相干燥, 减压浓缩, 得到目标产物叔丁基 7-(2'-(甲基磺酰基)-2,3,6',8'-四氢-5'H-螺[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-基)-2,7 二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸酯 (10b) 粗品 (2.9 g), 直接用于下一步。

LCMS  $m/z = 539.2 [M+H]^+$

第三步: 叔丁基 7-(2'-( ( ( (2S, 4R) -4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基) 甲氧基) -2,3,6',8'-四氢-5'H-螺[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸酯 (10c)



tert-butyl 7-(2'-(((2S,4R)-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-2,3,6',8'-tetrahydro-5'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-yl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonane-2-carboxylate

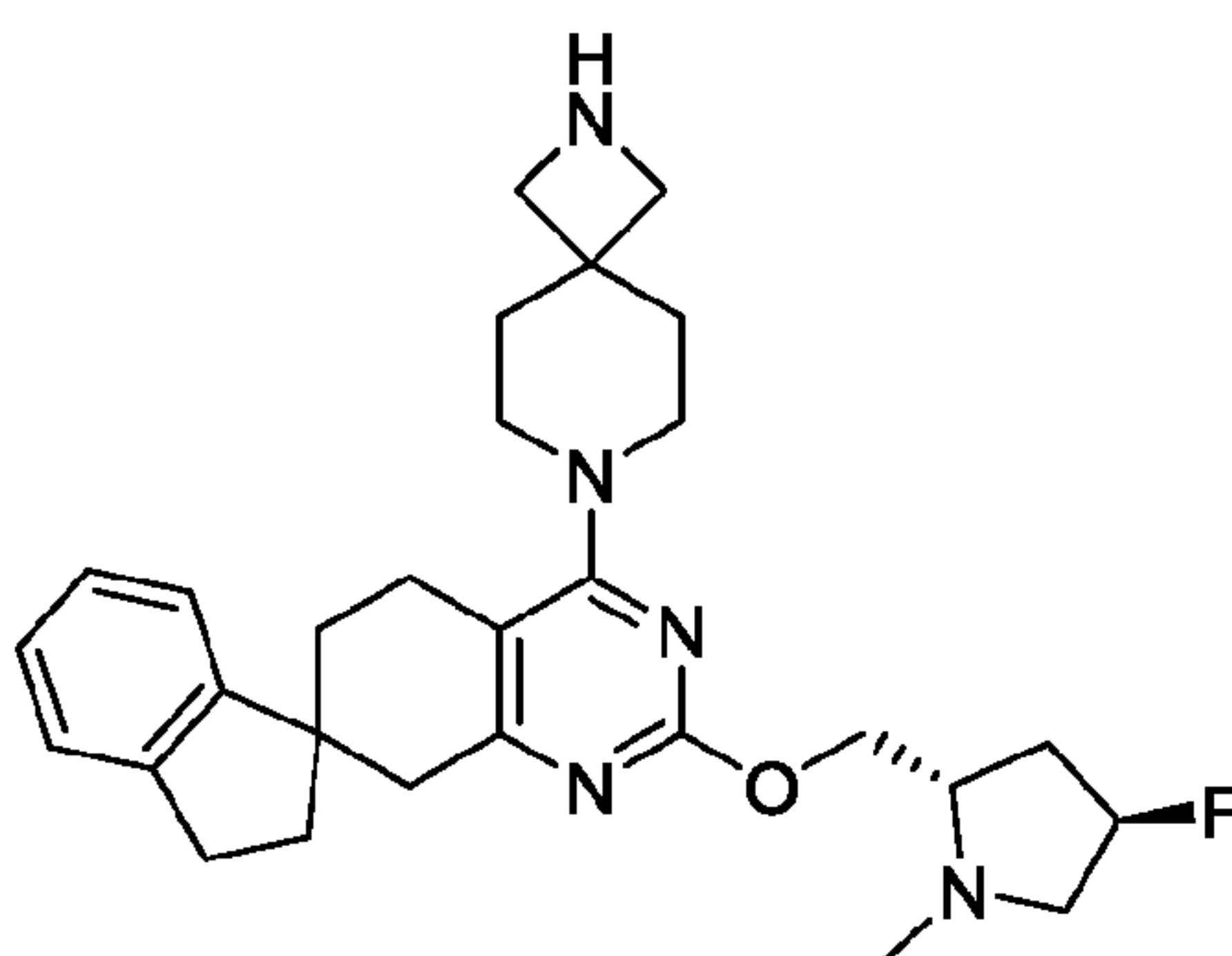


将化合物 10b (2.7 g)和((2S, 4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇 (2.67 g, 20.04 mmol)溶于 5 20 mL 甲苯中, 冰浴下加入叔丁醇钠(1.44 g, 15.03 mmol), 冰浴下搅拌 1 h。加入 15 mL 水淬灭反应, 加入 20 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。硅胶柱层析后得到目标产物叔丁基 7-(2'-(((2S, 4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-2,3,6',8'-四氢-5'H-螺[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸酯 (10c), 白色固体(2.0 g, 两步收率: 67%)。

10 LCMS  $m/z = 592.3 [M+H]^+$

第四步: 2'-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-(基)甲氧基)-4'-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬基-7-基)-2,3,6', 8'-四氢-5'H-螺[茛-1,7'-喹唑啉] (10d)

2'-(((2S,4R)-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-4'-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-yl)-2,3,6',8'-tetrahydro-5'H-spiro[indene-1,7'-quinazoline]



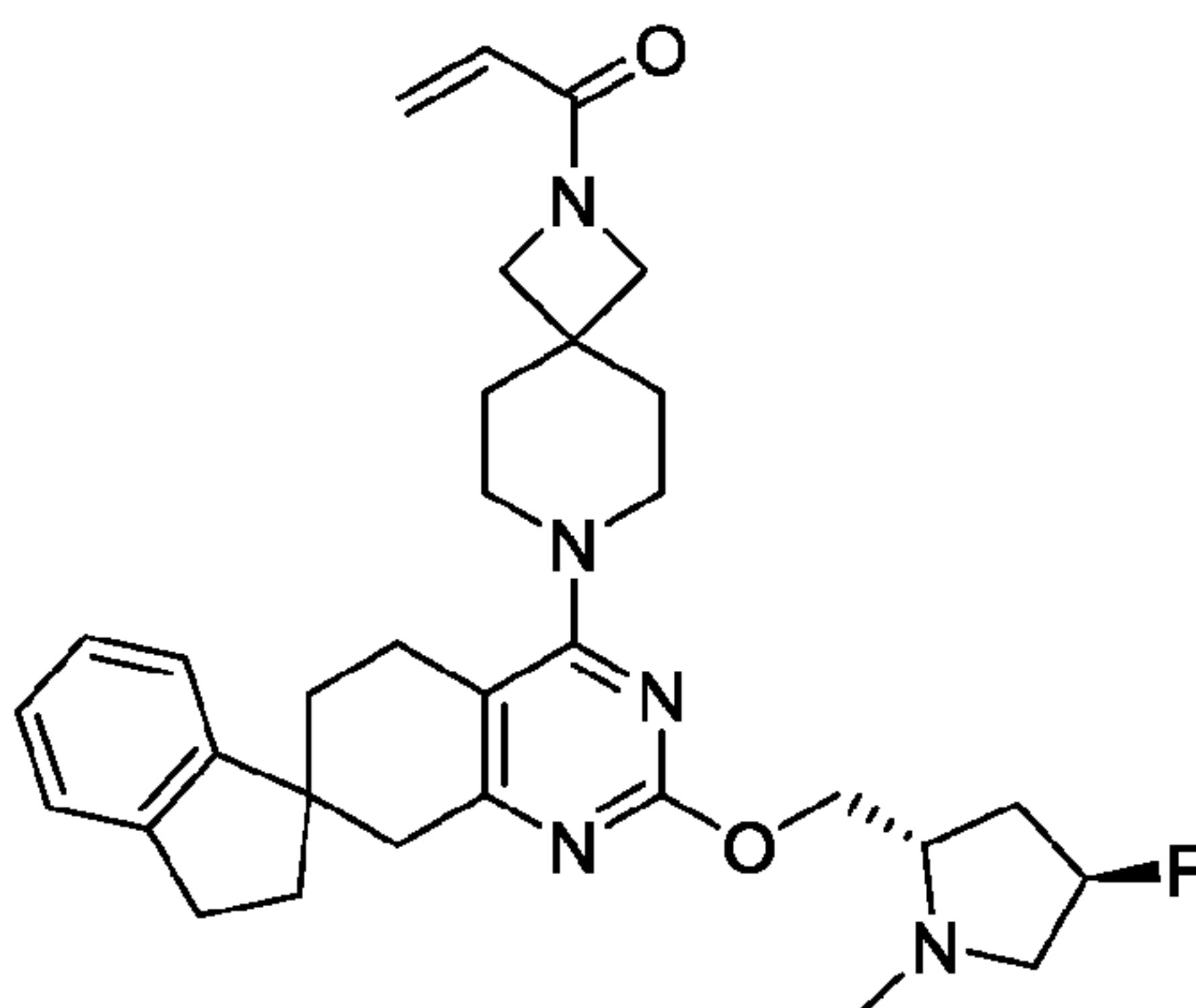
15

将底物 10d (2 g, 3.38 mmol)溶解到 DCM (10 mL)中, 再缓慢滴加三氟乙酸(5 mL)置于室温搅拌 30 min。反应结束后, 减压浓缩, 残留物用 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液碱化, 并用 DCM (20 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 减压浓缩得到产物 2'-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-(基)甲氧基)-4'-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬基-7-基)-2,3,6', 8'-四氢-5'H-螺[茛-1,7'-喹唑啉] (10d) 粗品 (2 g), 直接用于下一步。

20

第五步：1-(7-(2'-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-2,3,6',8'-四氢-5'H-螺[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬基-2-基)丙-2-烯-1-酮 (化合物 10)

1-(7-(2'-(((2S,4R)-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-2,3,6',8'-tetrahydro-5'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-yl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)prop-2-en-1-one



将底物 **9d** (800 mg, 1.63 mmol) 以及二异丙基乙胺(0.63 g, 4.89 mmol)溶解到 DCM (10.0 mL)中, 置于 0°C 搅拌 10 min, 再缓慢滴加丙烯酰氯(150 mg, 1.63 mmol), 置于该温度下搅拌 30 min。反应结束后, 用 20mL 碳酸氢钠水溶液淬灭反应并用 20 mL DCM 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 残留物硅胶柱层析得到 1-(7-(2'-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-2,3,6',8'-四氢-5'H-螺[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬基-2-基)丙-2-烯-1-酮 (化合物 **10**), 白色固体 (450 mg, 两步收率: 61%)。

LCMS  $m/z = 546.2[M+H]^+$

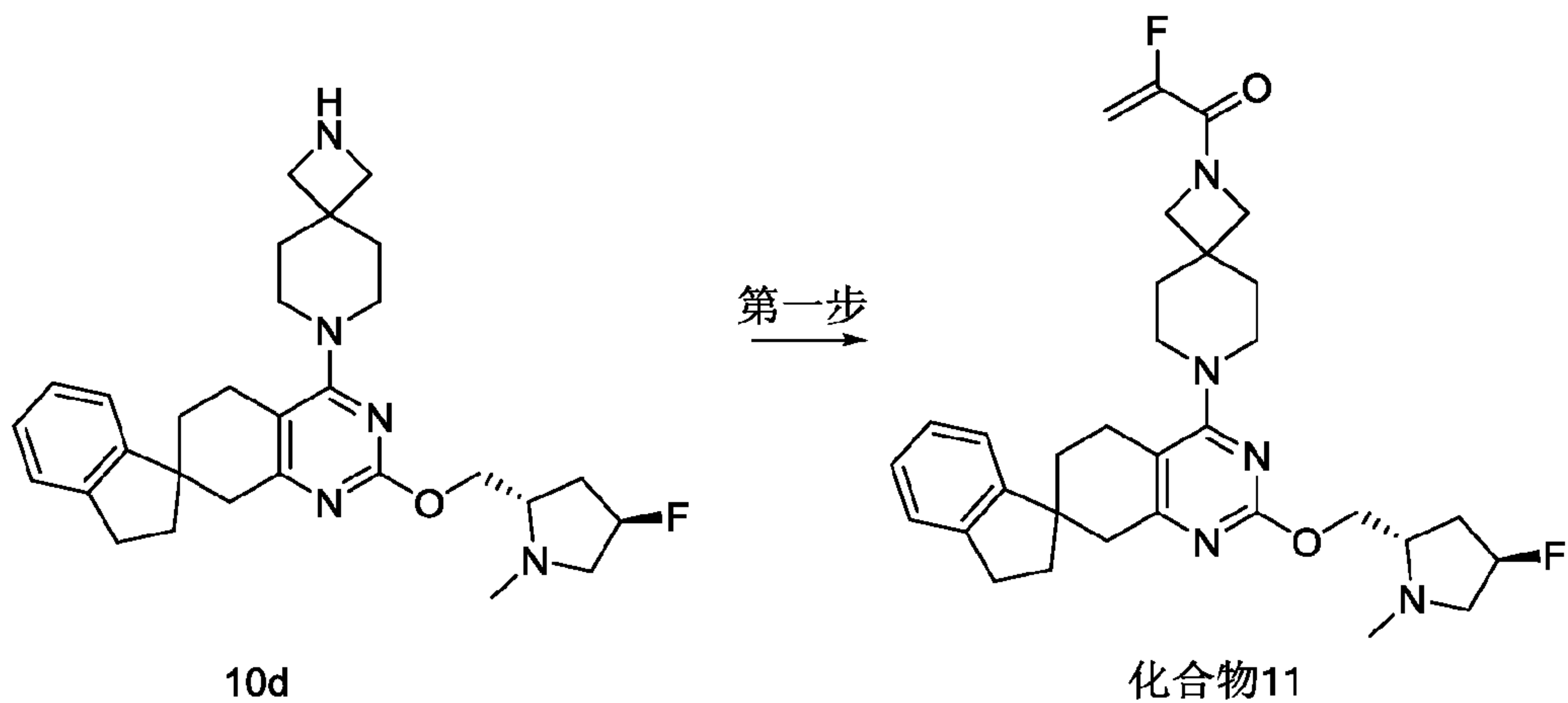
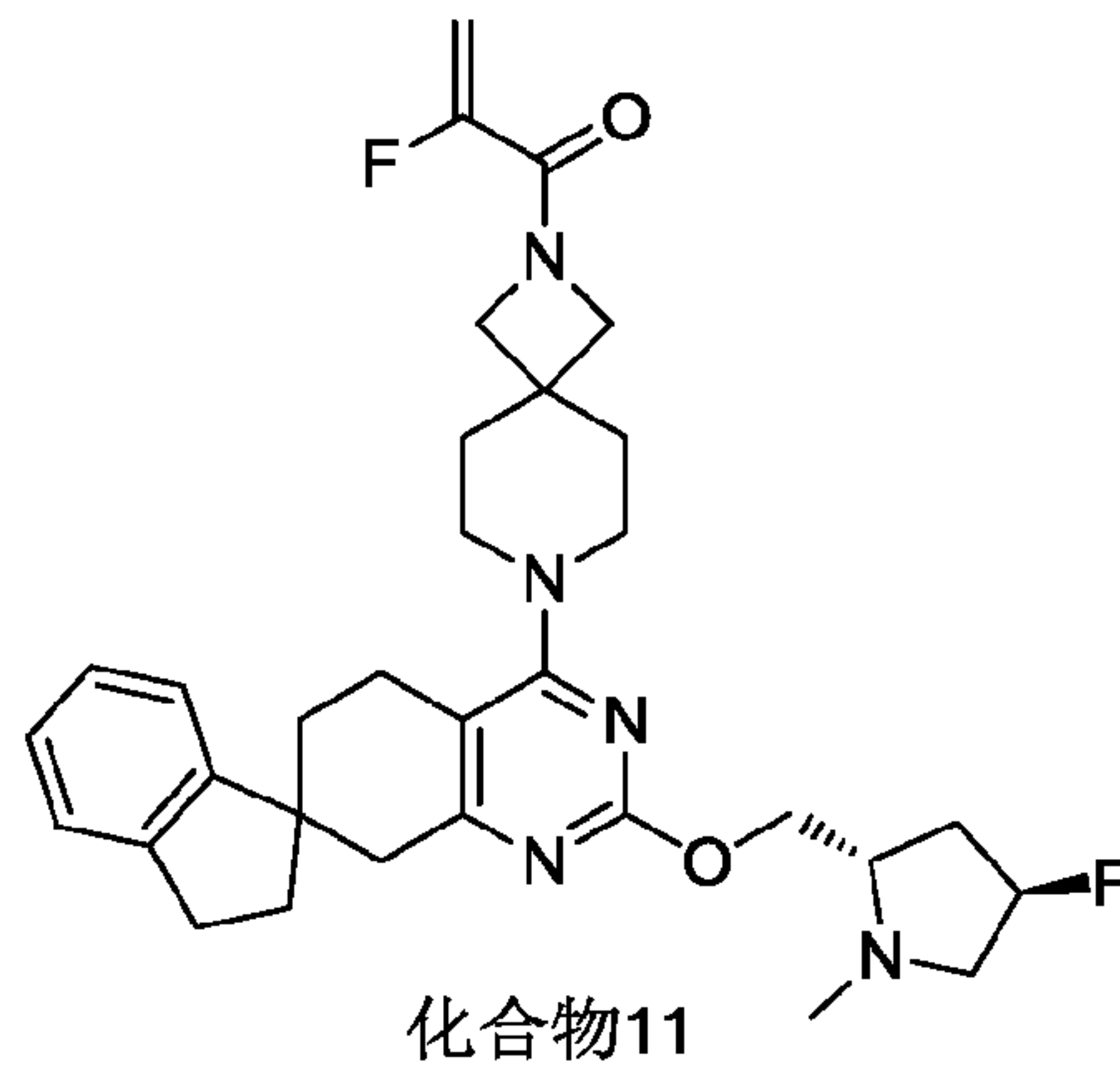
15

### 实施例 11

2-氟-1-(7-(2'-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-2,3,6',8'-四氢-5'H-螺[茛-1,7'-喹唑啉]-4'-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬基-2-基)丙-2-烯-1-酮 (化合物 **11**)

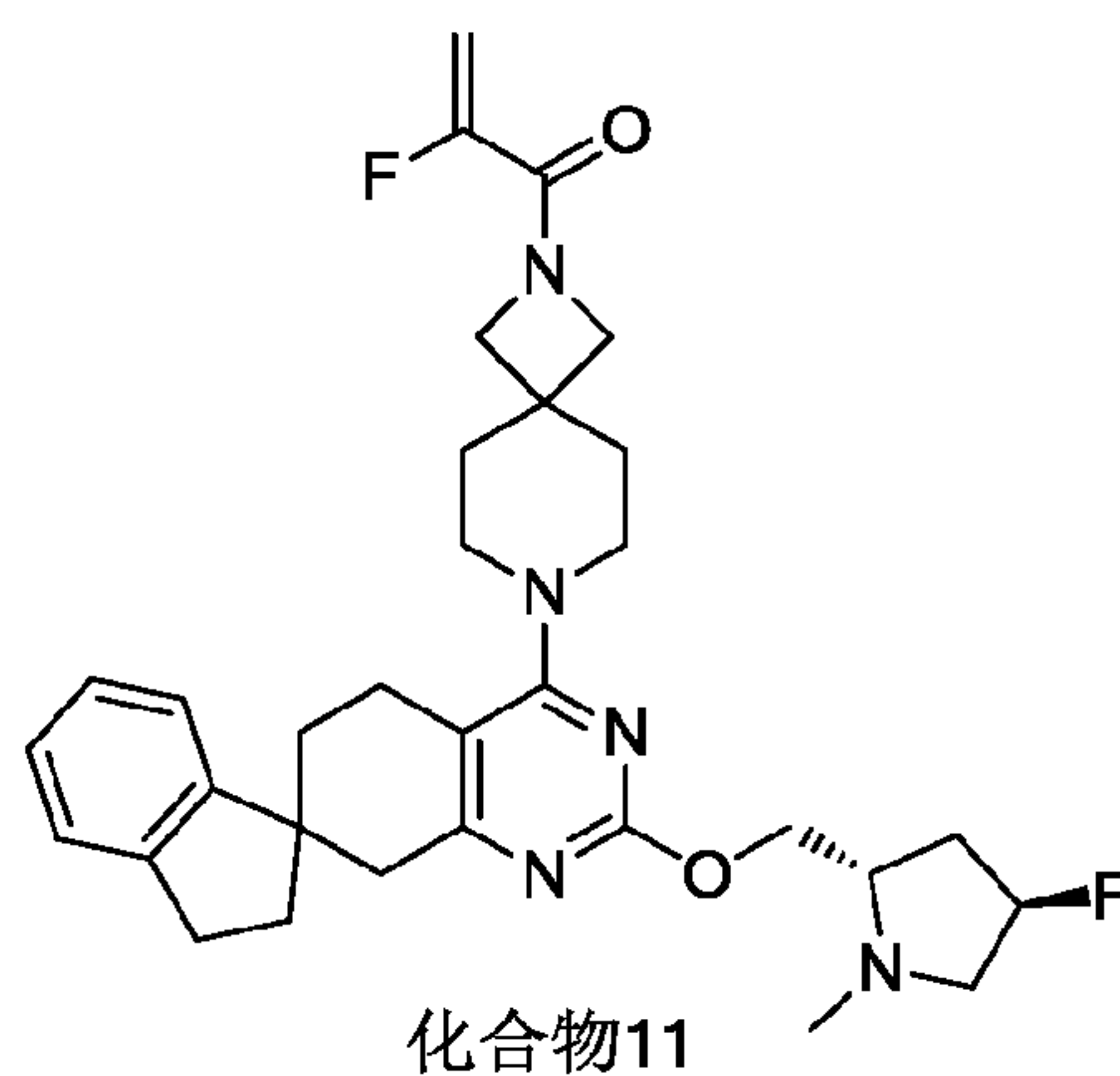
2-fluoro-1-(7-(2'-(((2S,4R)-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-2,3,6',8'-tetrahydro-5'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-yl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)prop-2-en-1-one

20



5 第一步：2-氟-1-(7-(2'-((2S, 4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-2,3,6', 8'-四氢-5'H-螺[吡啶-1,7'-喹唑啉]-4'-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬基-2-基)丙-2-烯-1-酮 (化合物 11)

2-fluoro-1-(7-(2'-(((2S,4R)-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-2,3,6',8'-tetrahydro-5'H-spiro[indene-1,7'-quinazolin]-4'-yl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl) prop-2-en-1-one



10 将化合物 10d (0.65 g, 1.32 mmol)和 2-氟丙烯酸 (140 mg, 1.58 mmol)溶于 10 mL N,N-二甲基甲酰胺中，加入二异丙基乙胺(510 mg, 3.96 mmol)，室温下加入 1H-苯并三唑-1-基氧三吡咯烷基六氟磷酸盐 (0.82 g, 1.58 mmol)，反应 1 h。加入 20 mL 水，析出大量固体，过滤，滤饼减压干燥，硅胶柱层析纯化得到 2-氟-1-(7-(2'-((2S, 4R)-4-

氟-1-甲基吡咯烷-2-基) 甲氧基) -2,3,6', 8'-四氢-5' H-螺[吡啶-1,7'-喹啉] -4'-基) -2,7-二氮杂螺[3.5]壬基-2-基) 丙-2-烯-1-酮 (化合物 11), 白色固体 (200 mg, 两步收率: 32%)。

LCMS  $m/z = 564.3[M+H]^+$

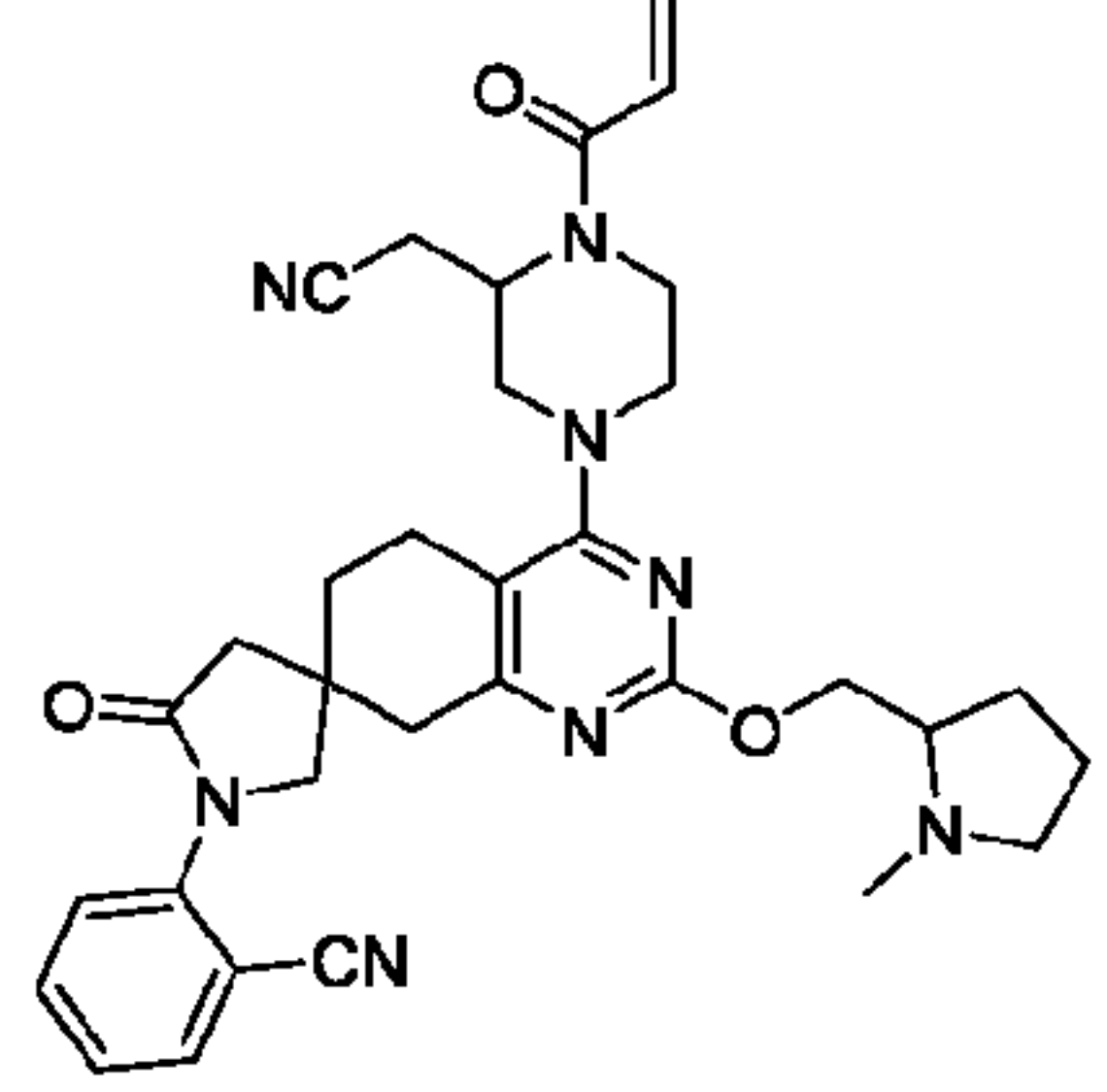
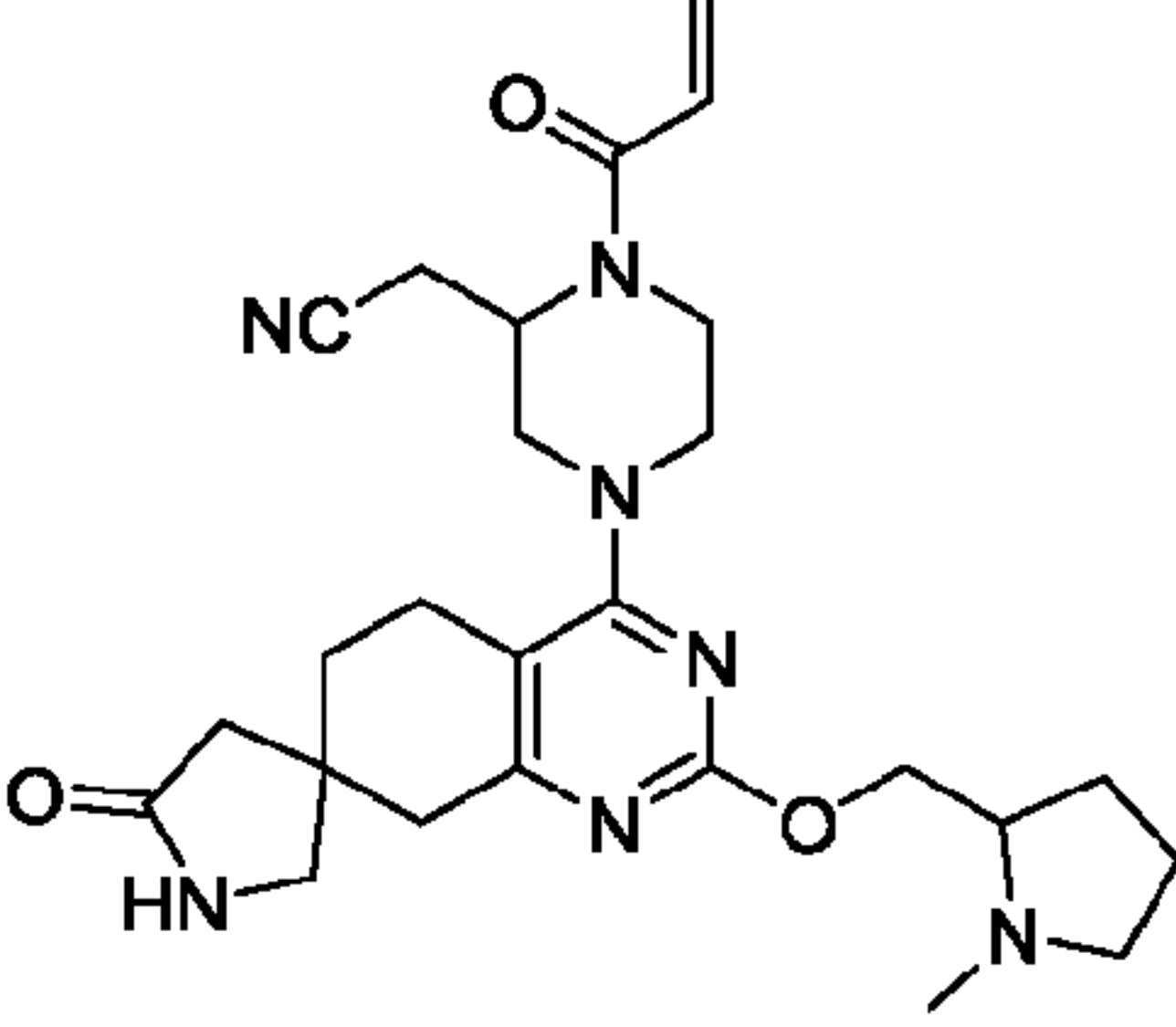
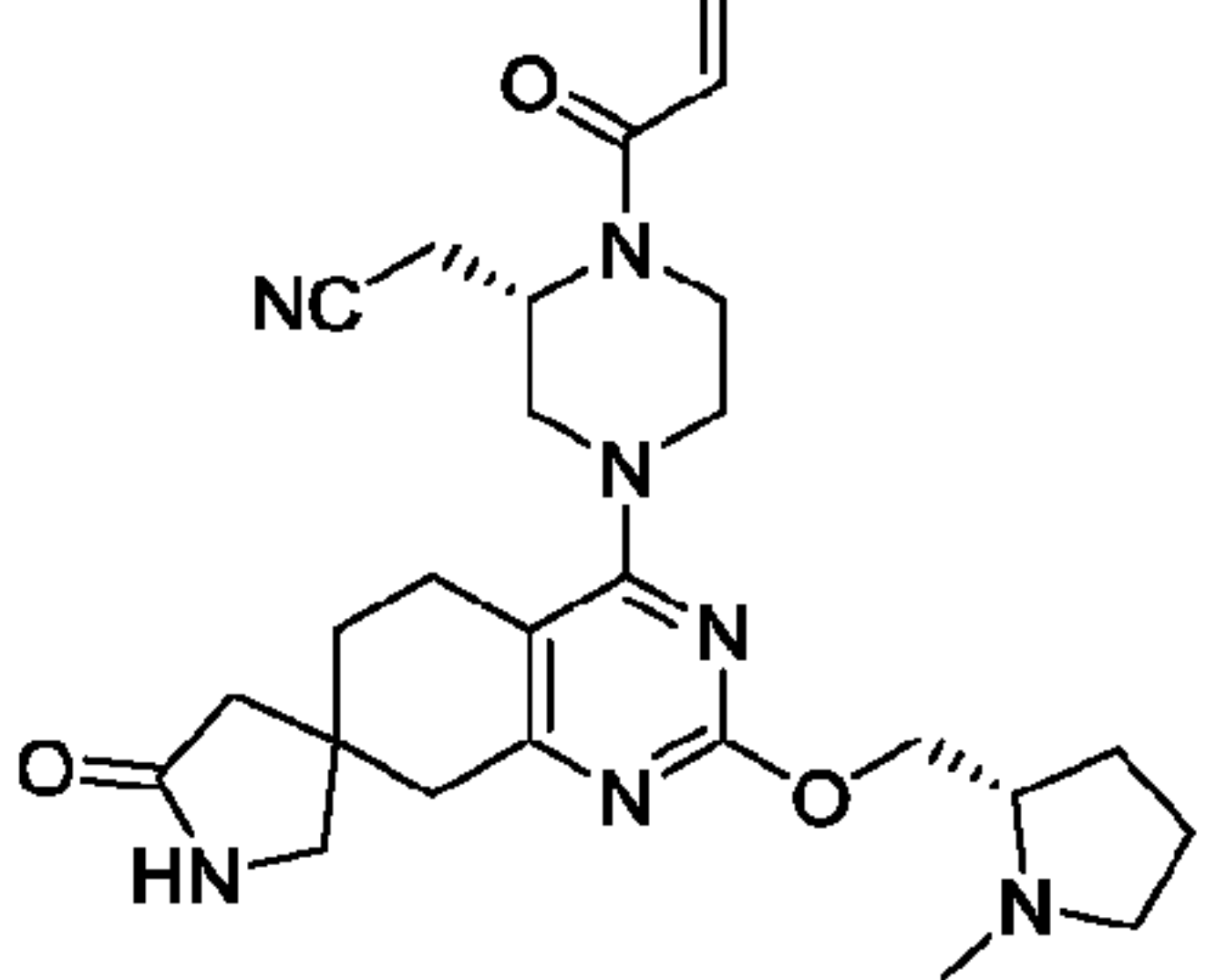
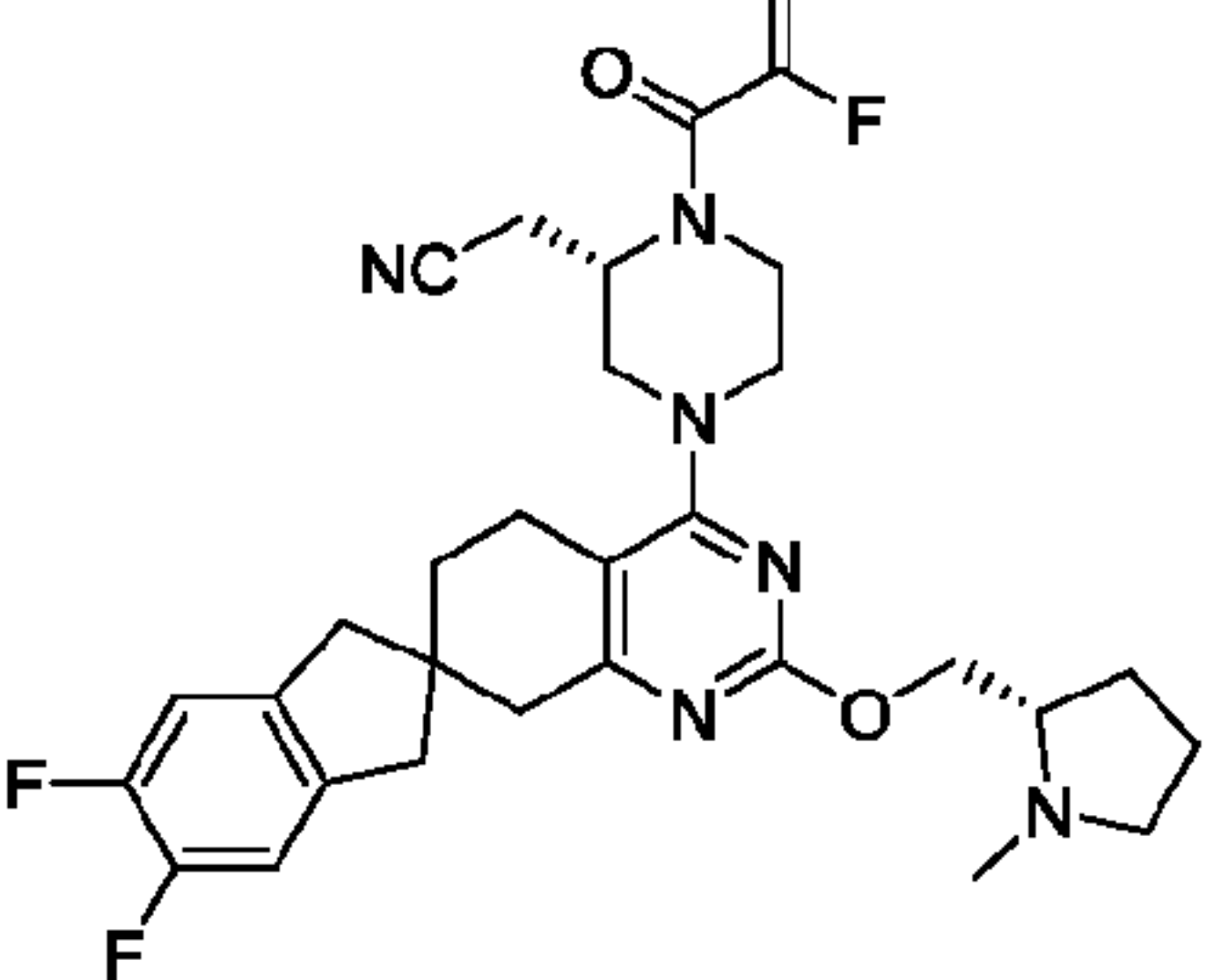
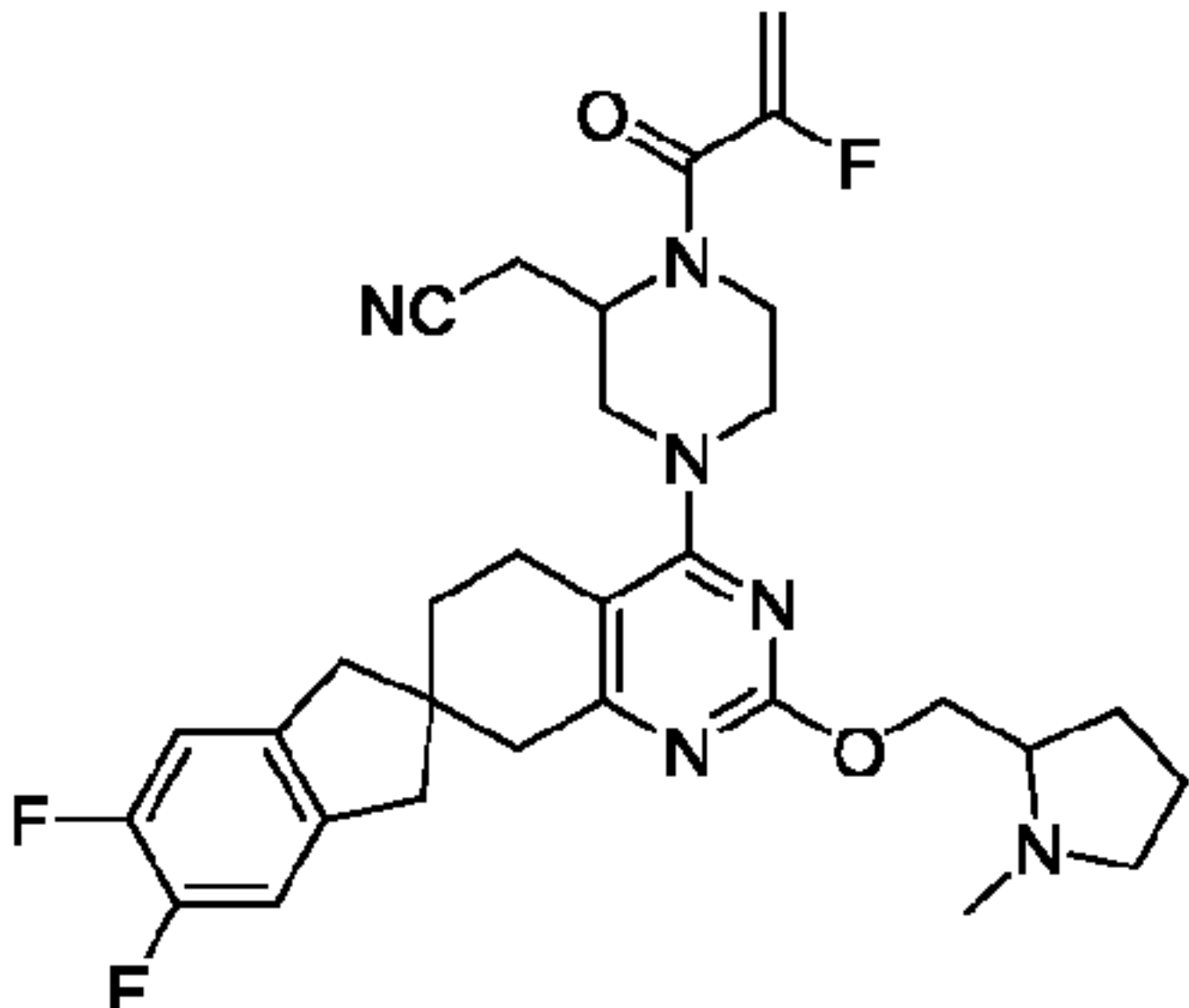
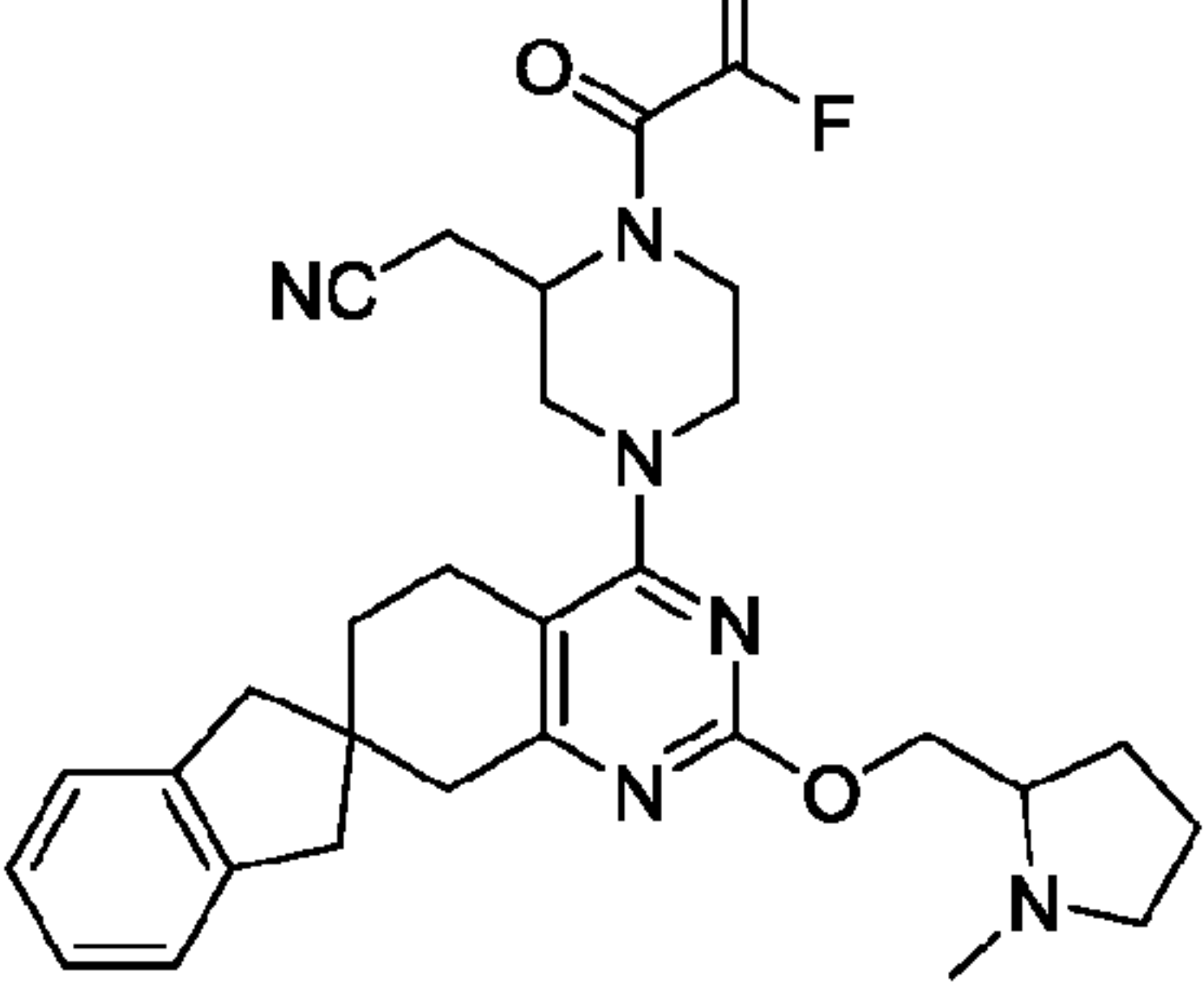
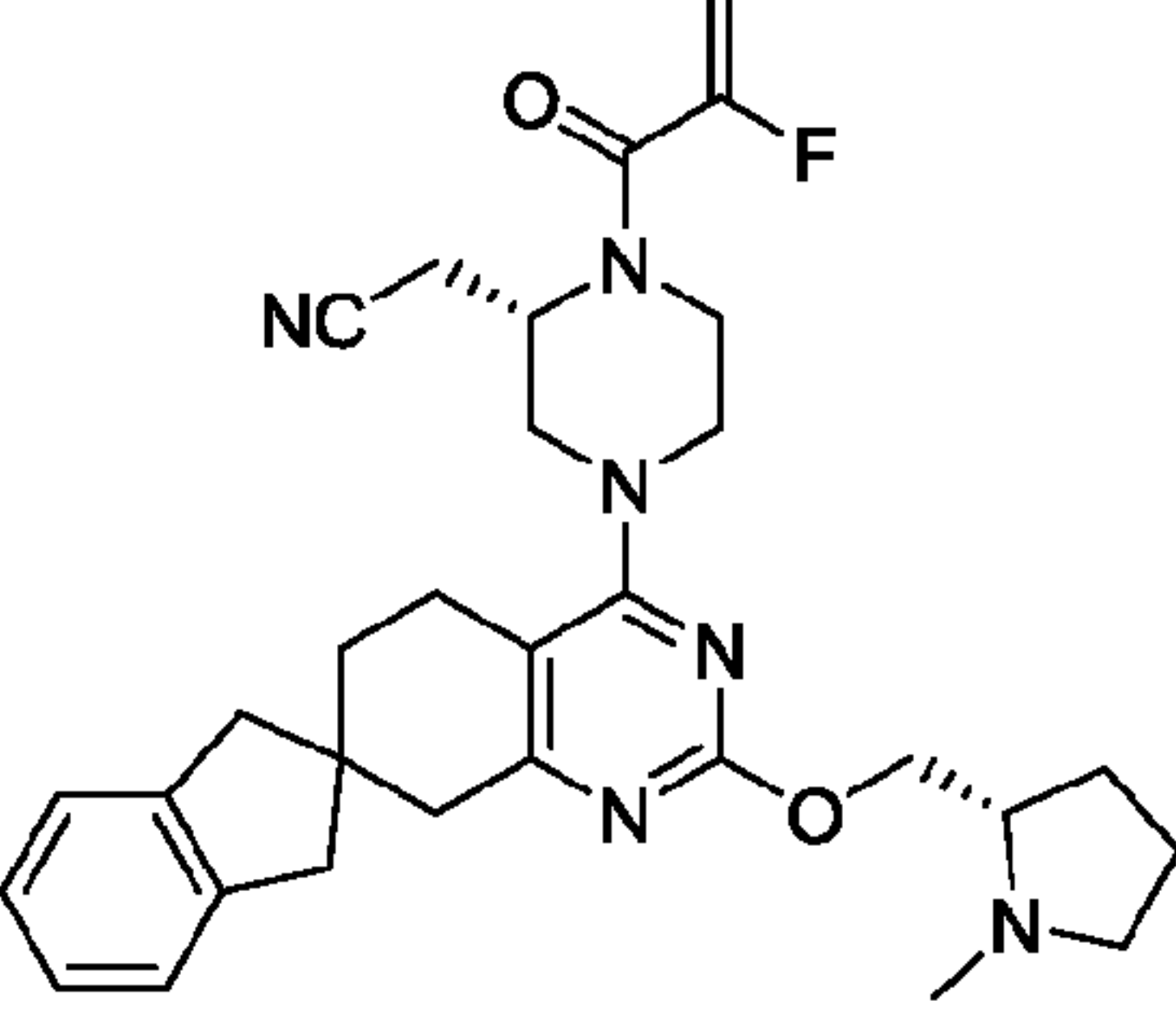
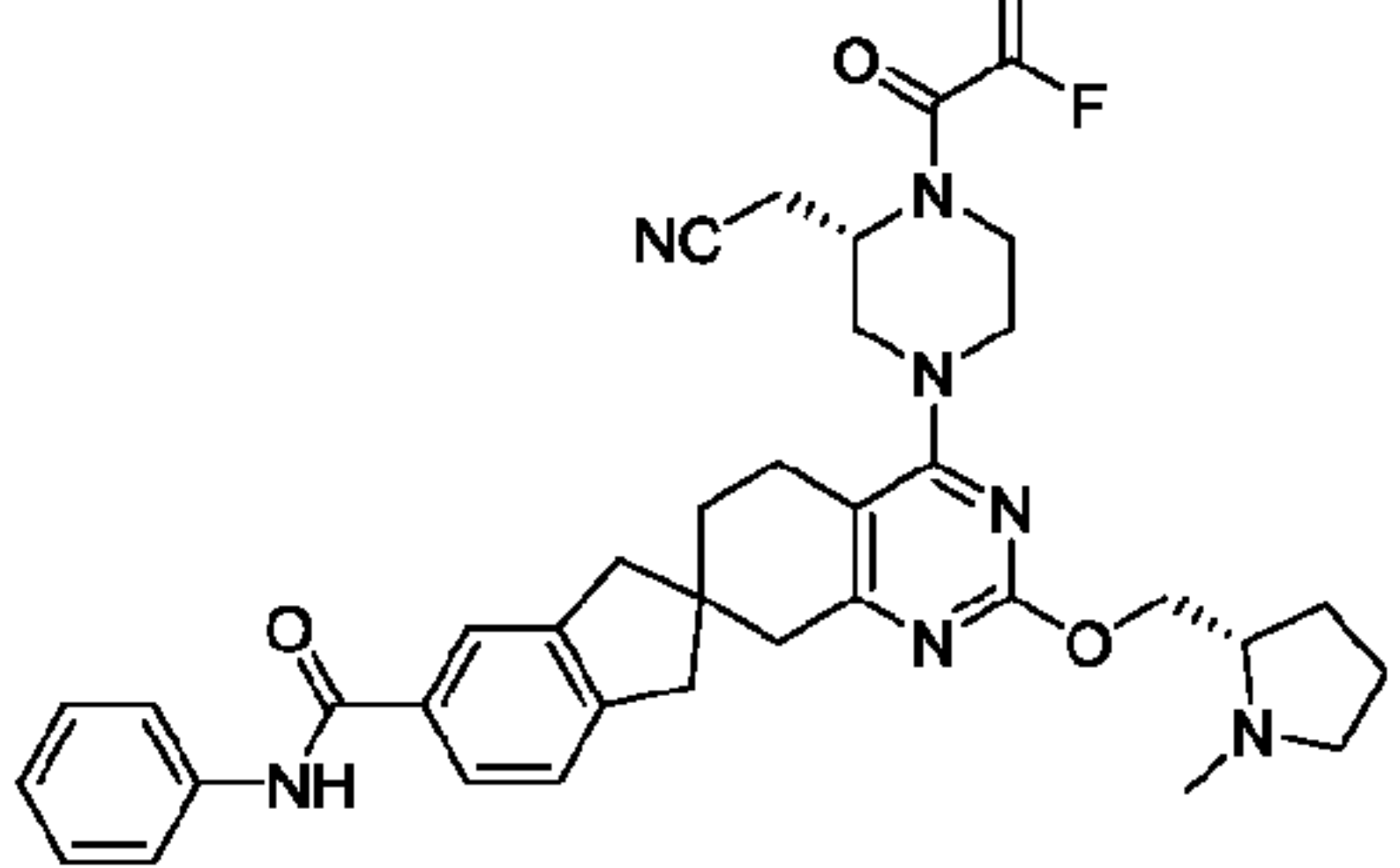
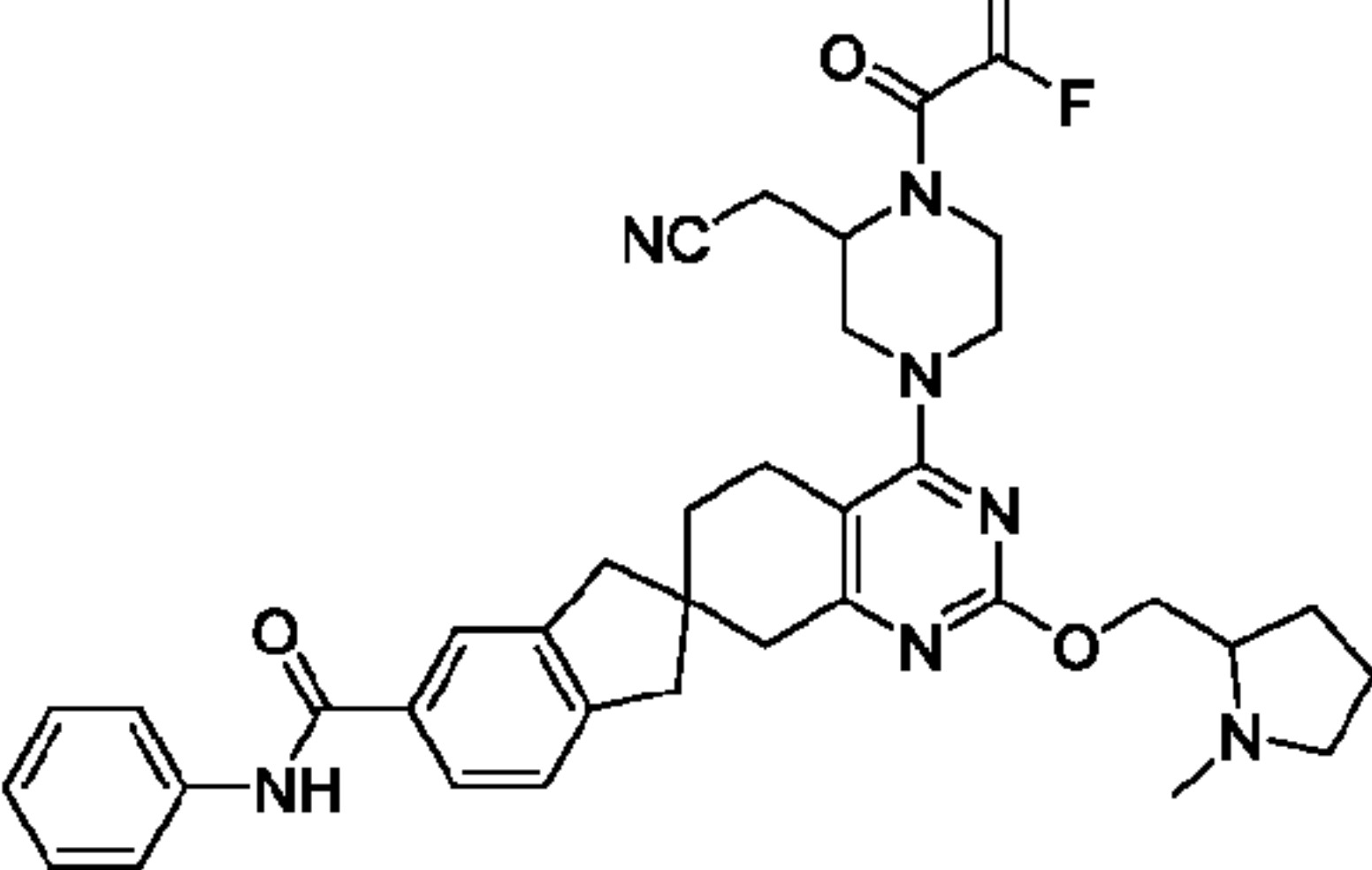
5 参考实施例 3 的方法, 选取相应的原料/中间体, 制备得到化合物如下表格 A 中的化合物 12、13、14、15、16、17、18。

参考实施例 1 的方法, 选取相应的原料/中间体, 制备得到化合物如下表格 A 中的化合物 20、21、22、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41。

10 参考实施例 4 至 11 的方法, 选取相应的原料/中间体, 制备得到化合物如下表格 A 中的化合物 42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126。

表 A: 化合物 12-化合物 126 结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
12		13	
14		15	

<p>16</p>		<p>17</p>	
<p>18</p>		<p>19</p>	
<p>20</p>		<p>21</p>	
<p>22</p>			
<p>24</p>		<p>25</p>	

26		27	
28		29	
30		31	
32		33	
34		35	

<p>36</p>		<p>37</p>	
<p>38</p>		<p>39</p>	
<p>40</p>		<p>41</p>	
<p>42</p>		<p>43</p>	
<p>44</p>		<p>45</p>	

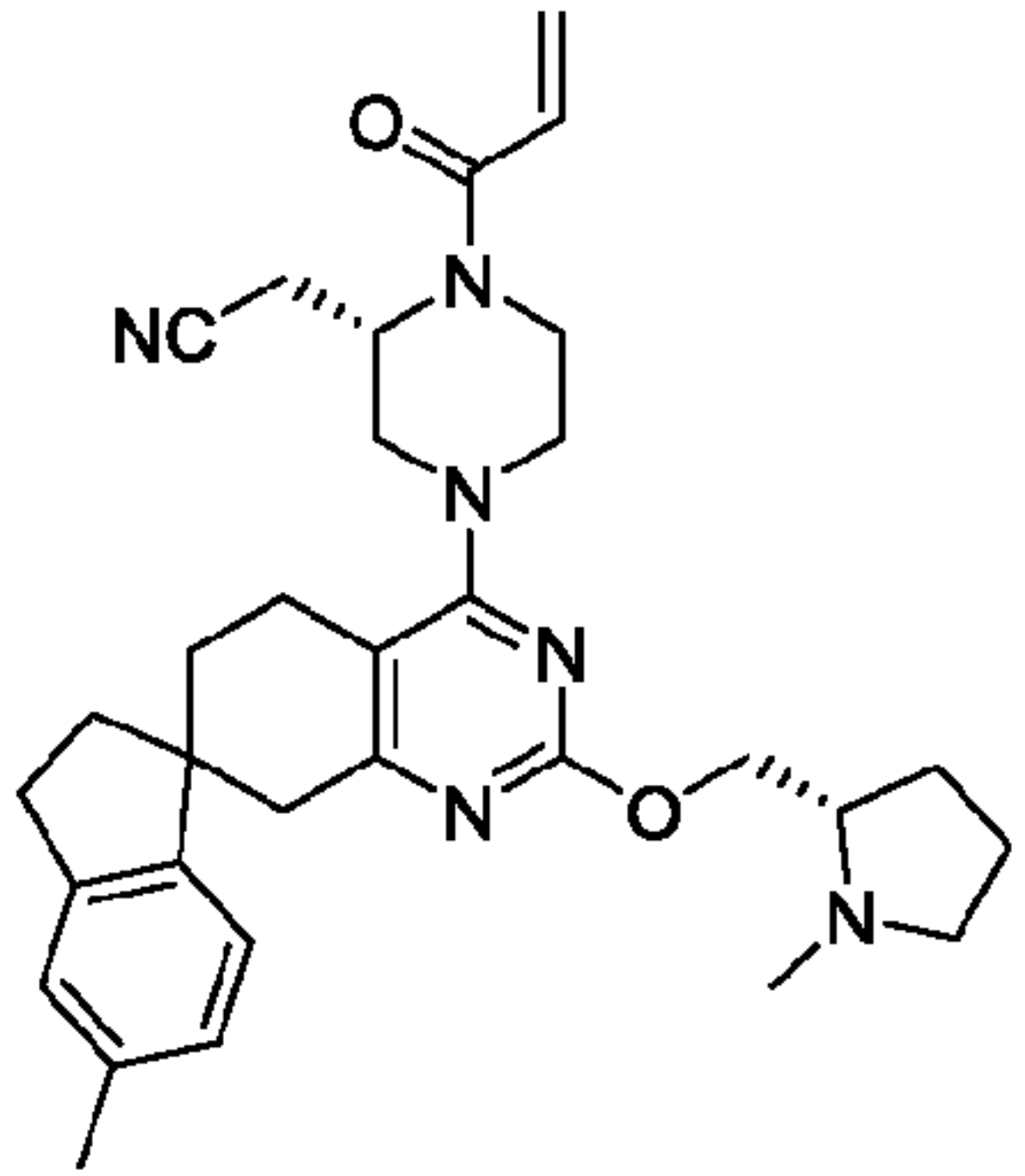
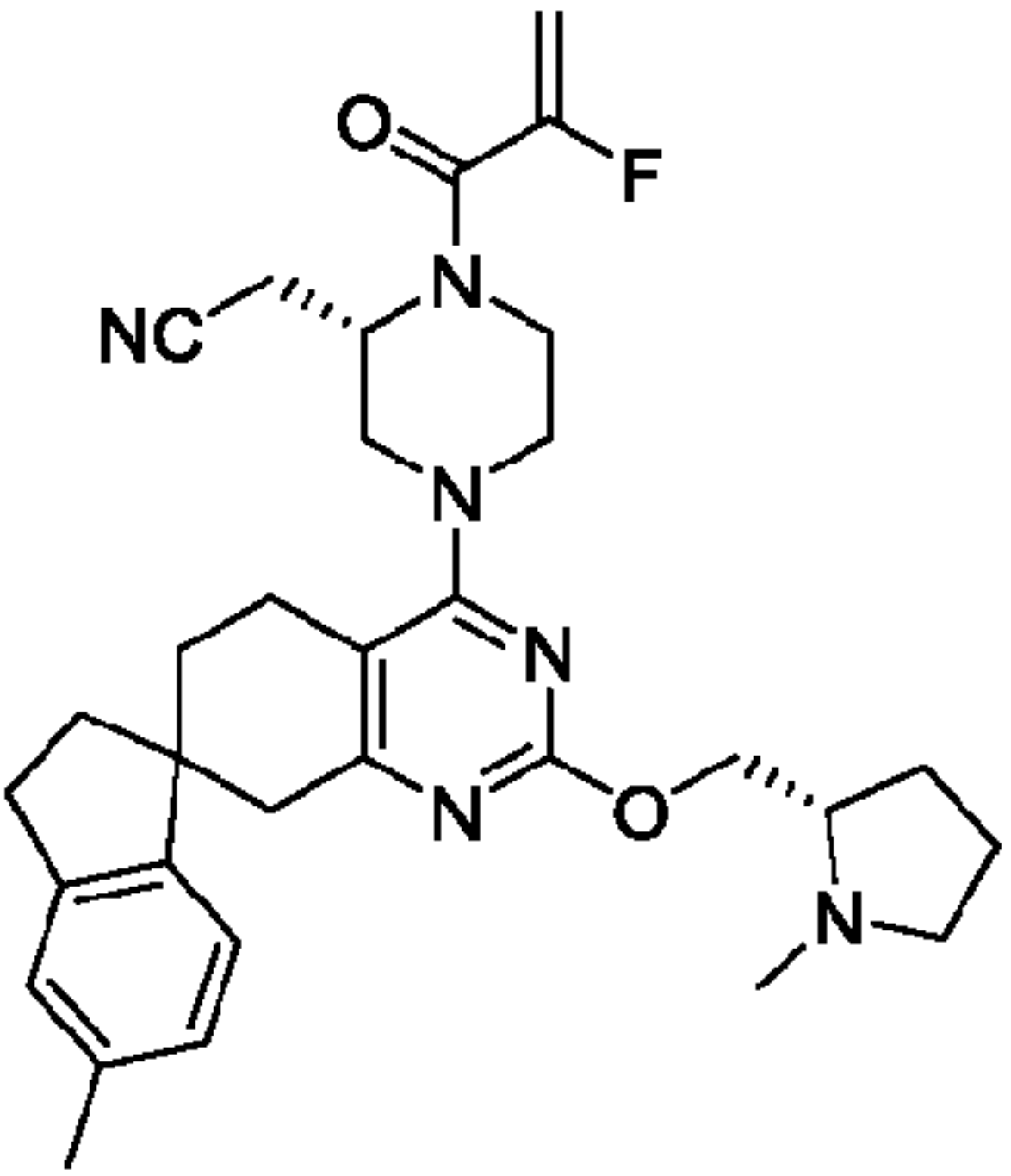
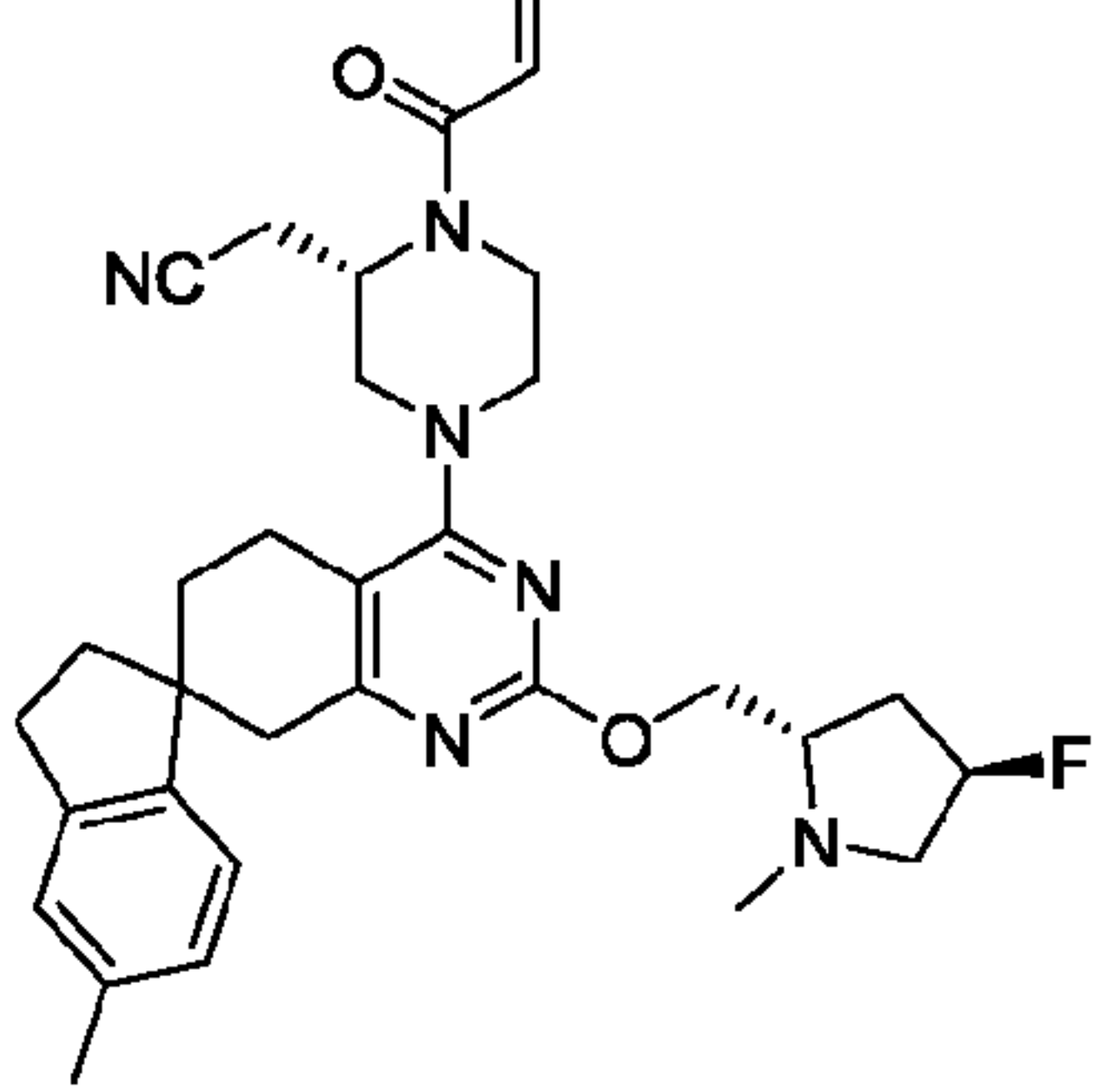
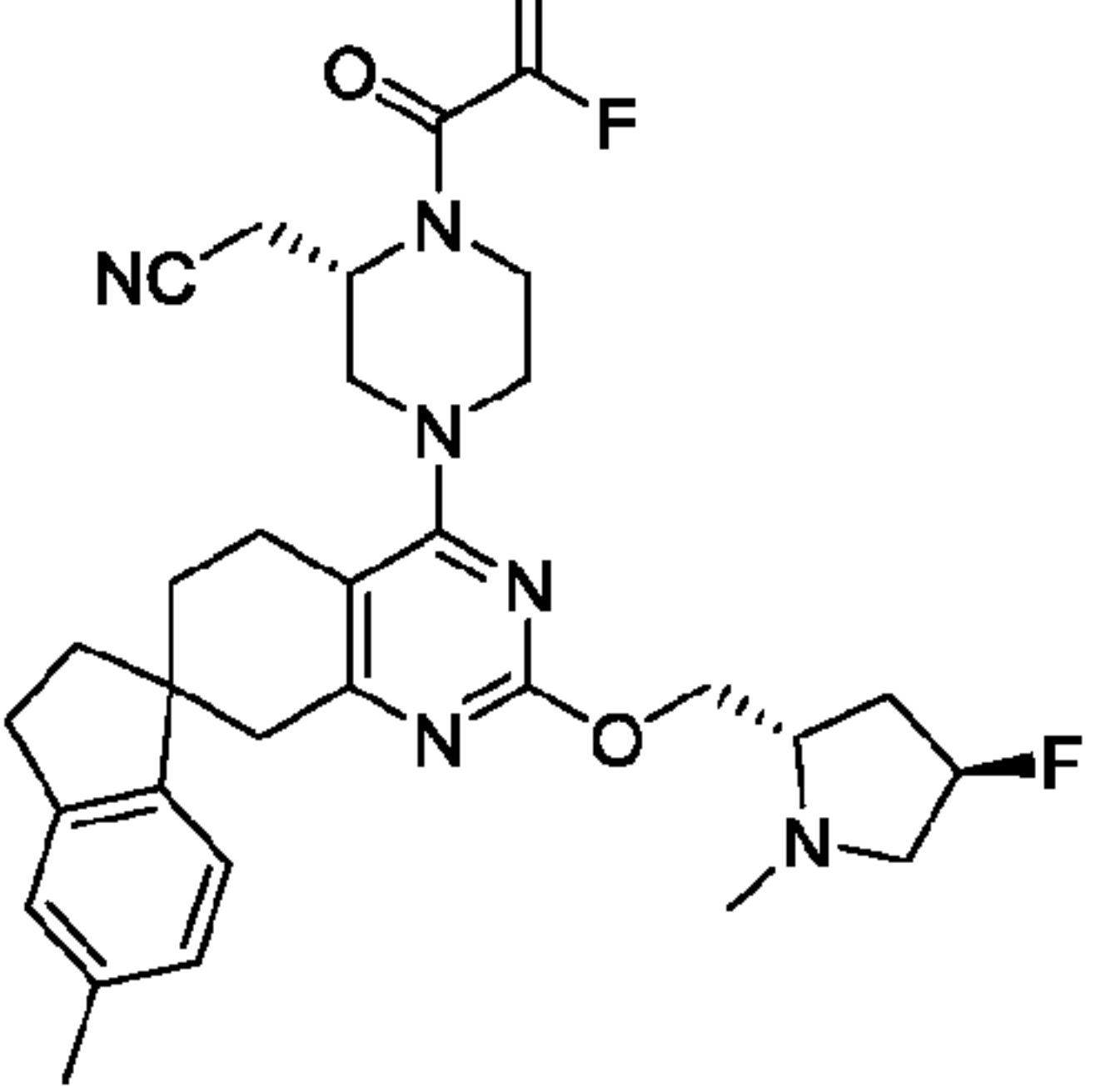
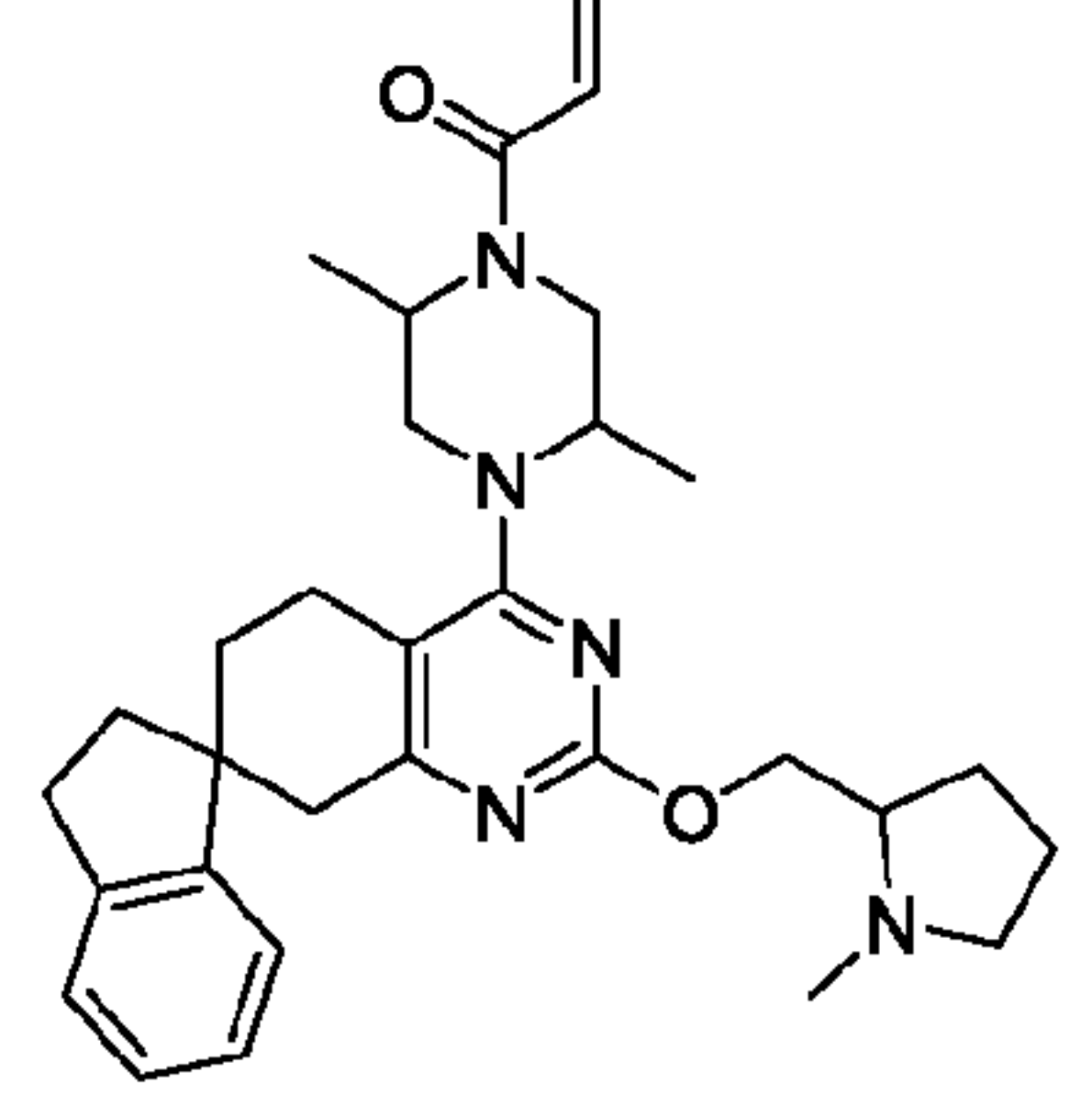
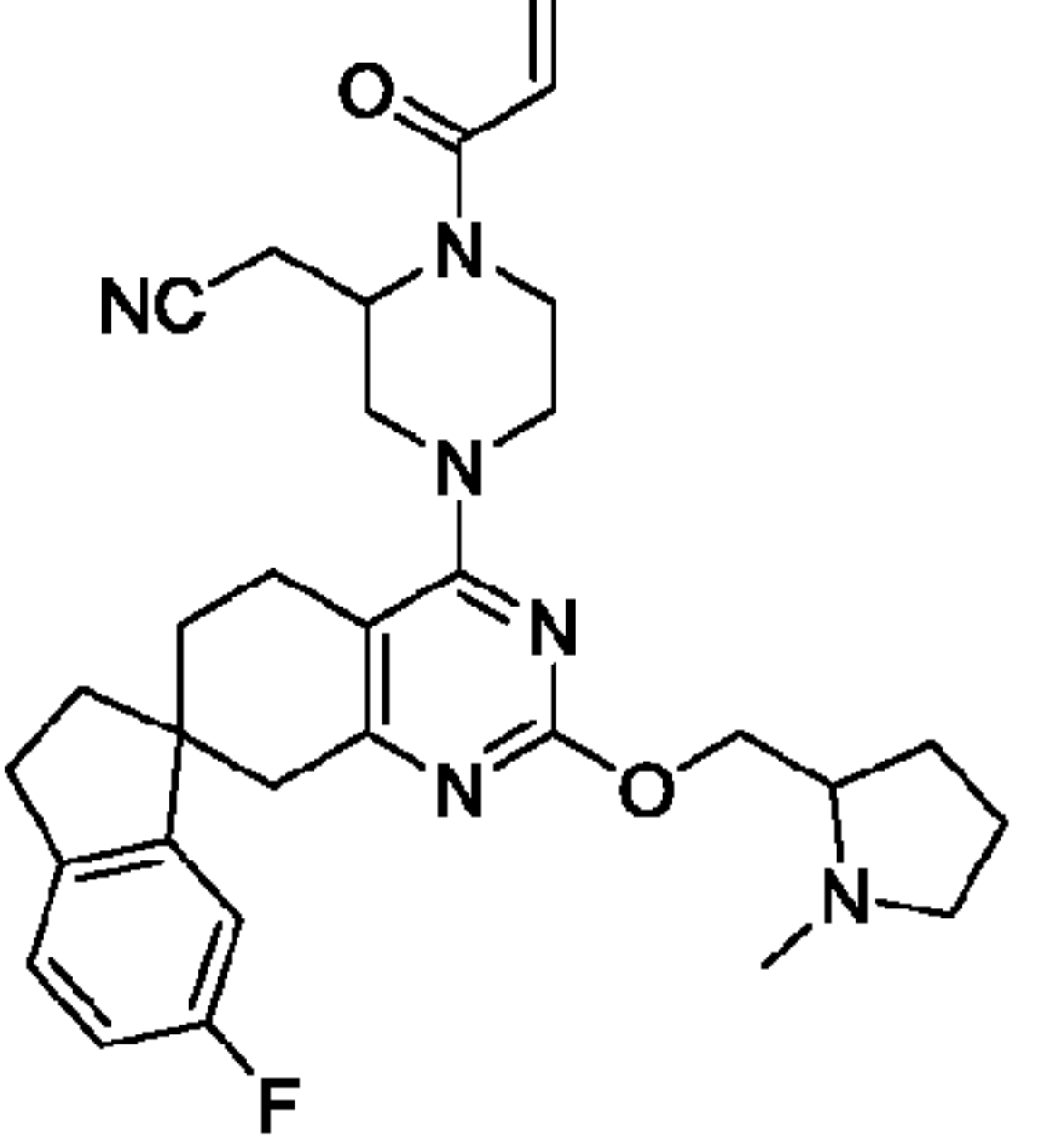
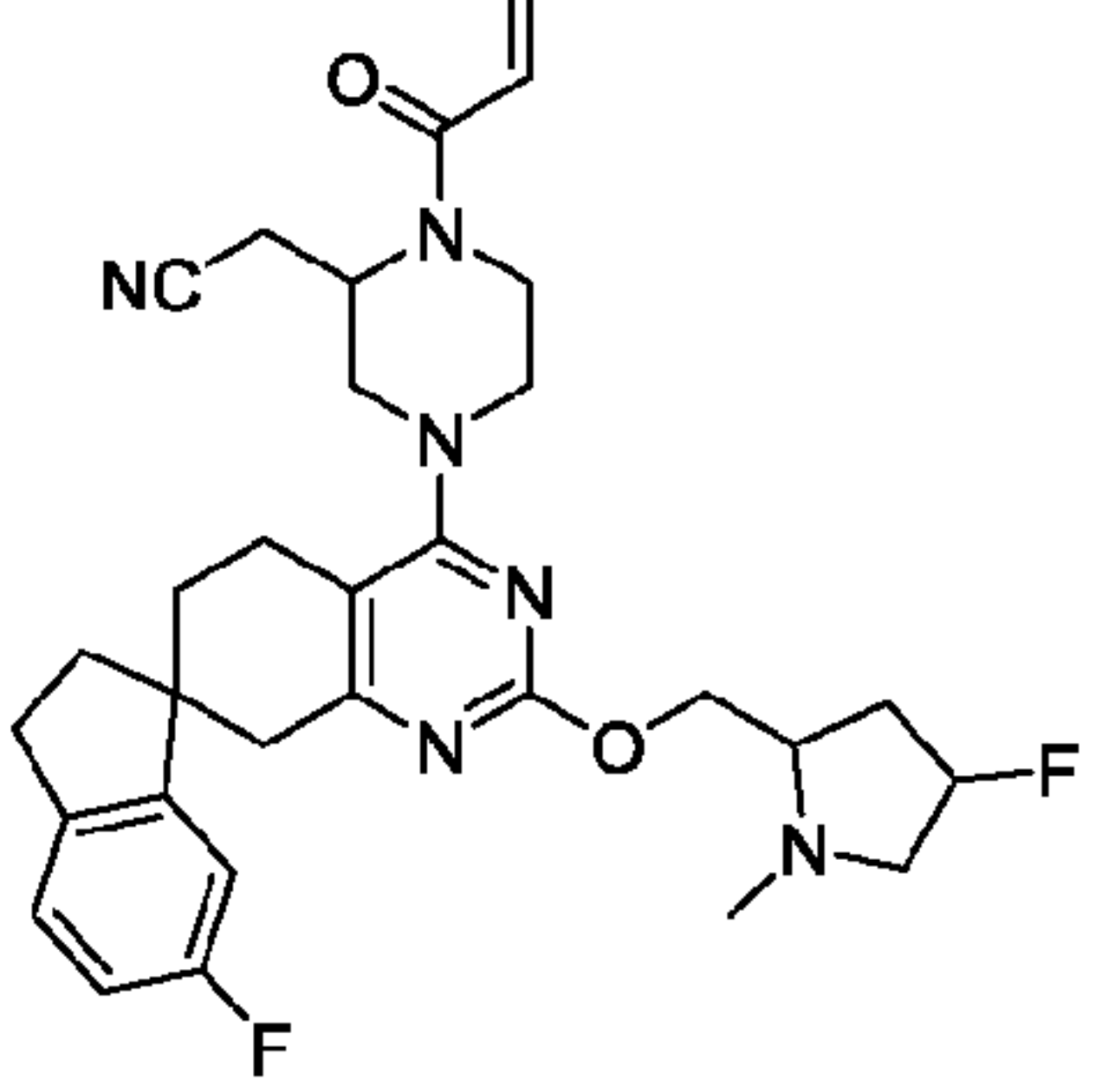
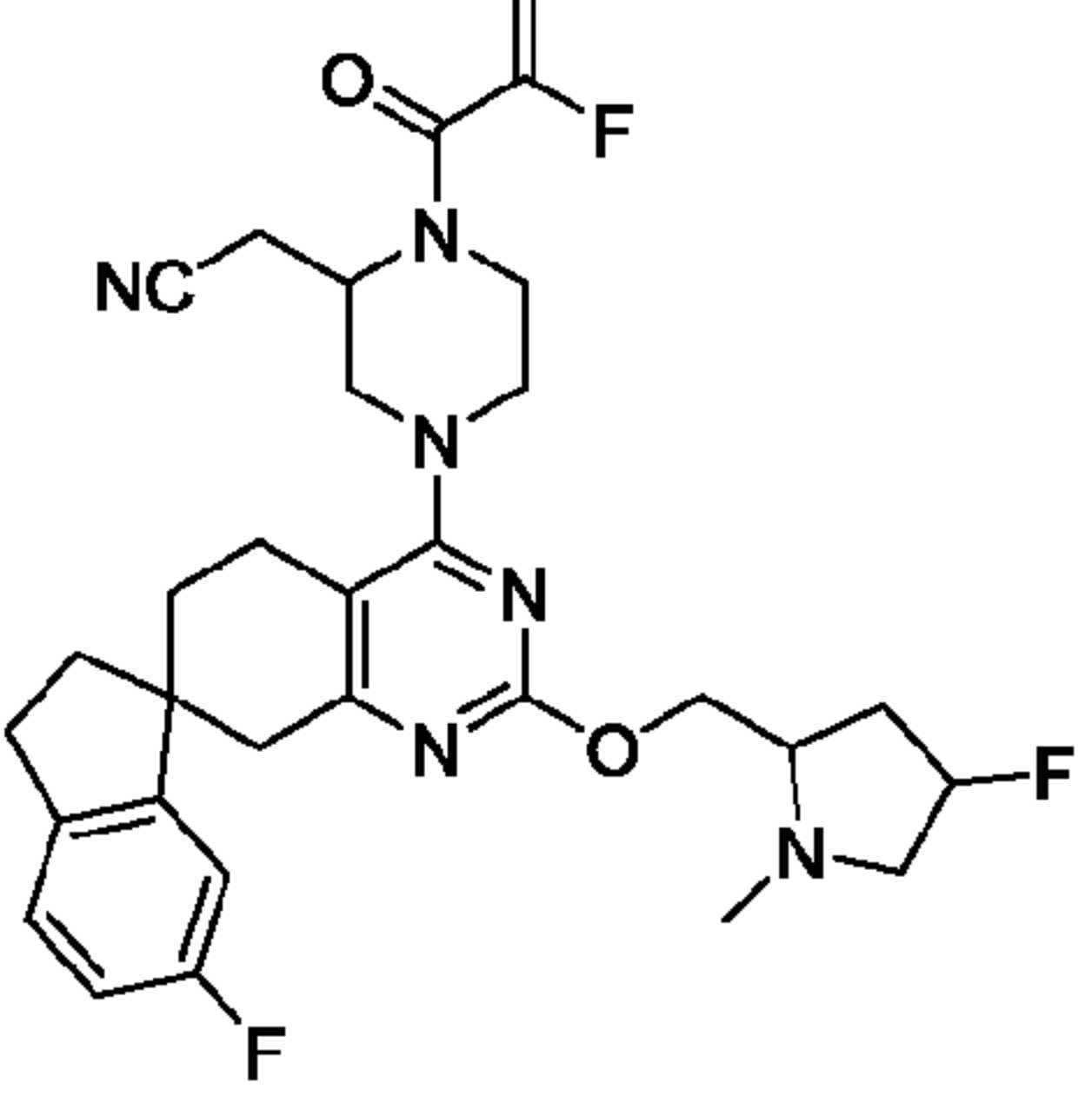
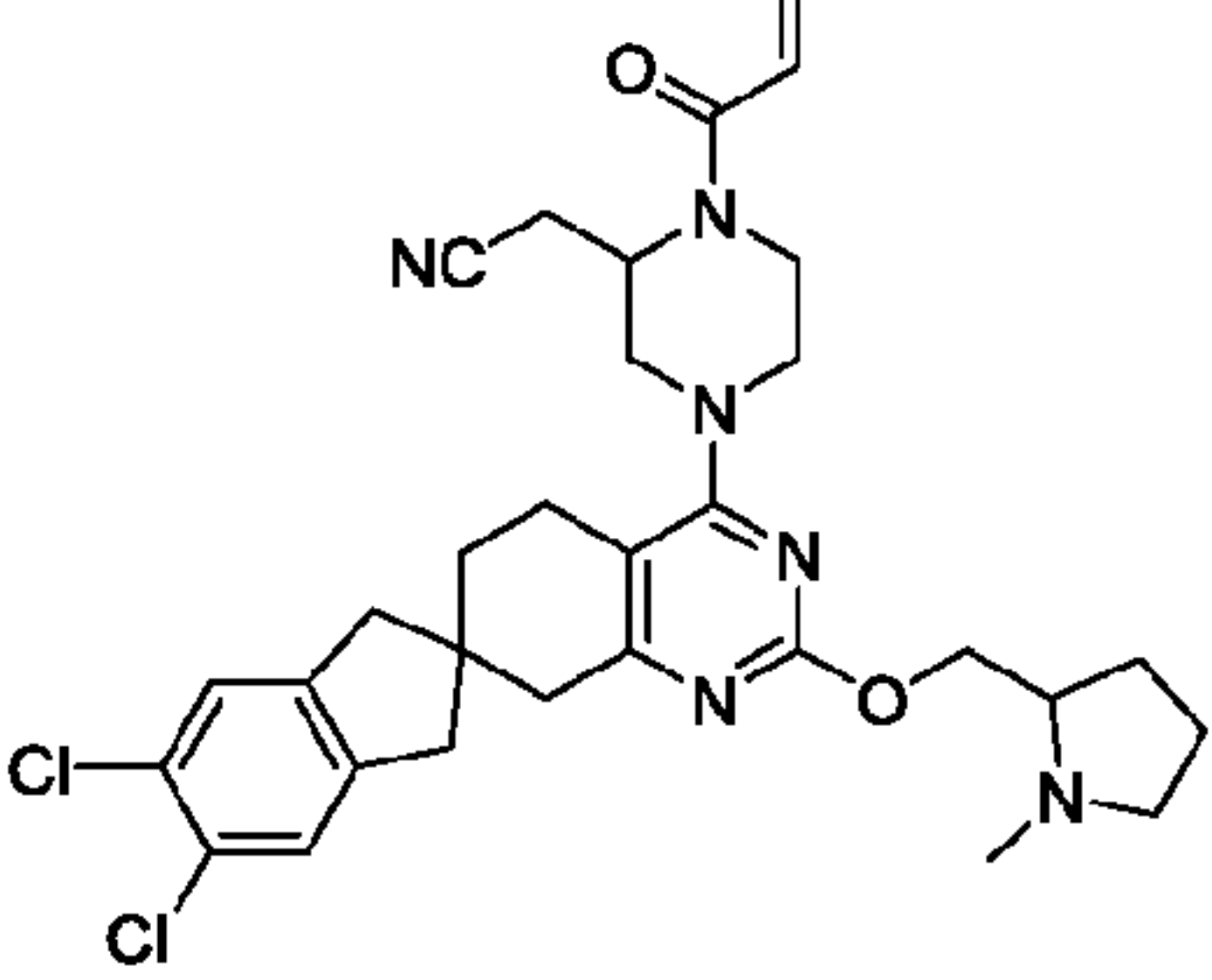
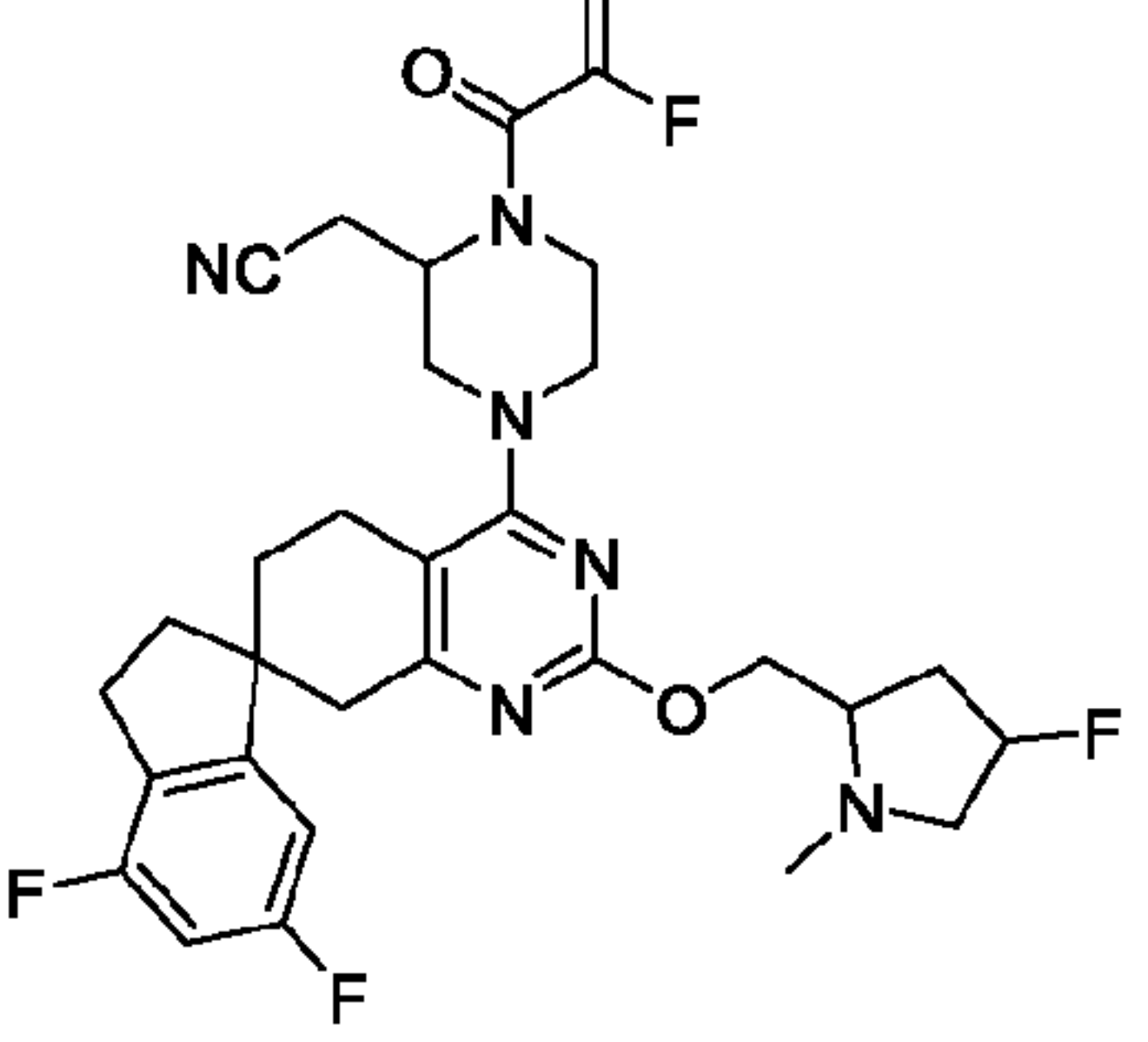
46		47	
48		49	
50		51	
52		53	
54		55	

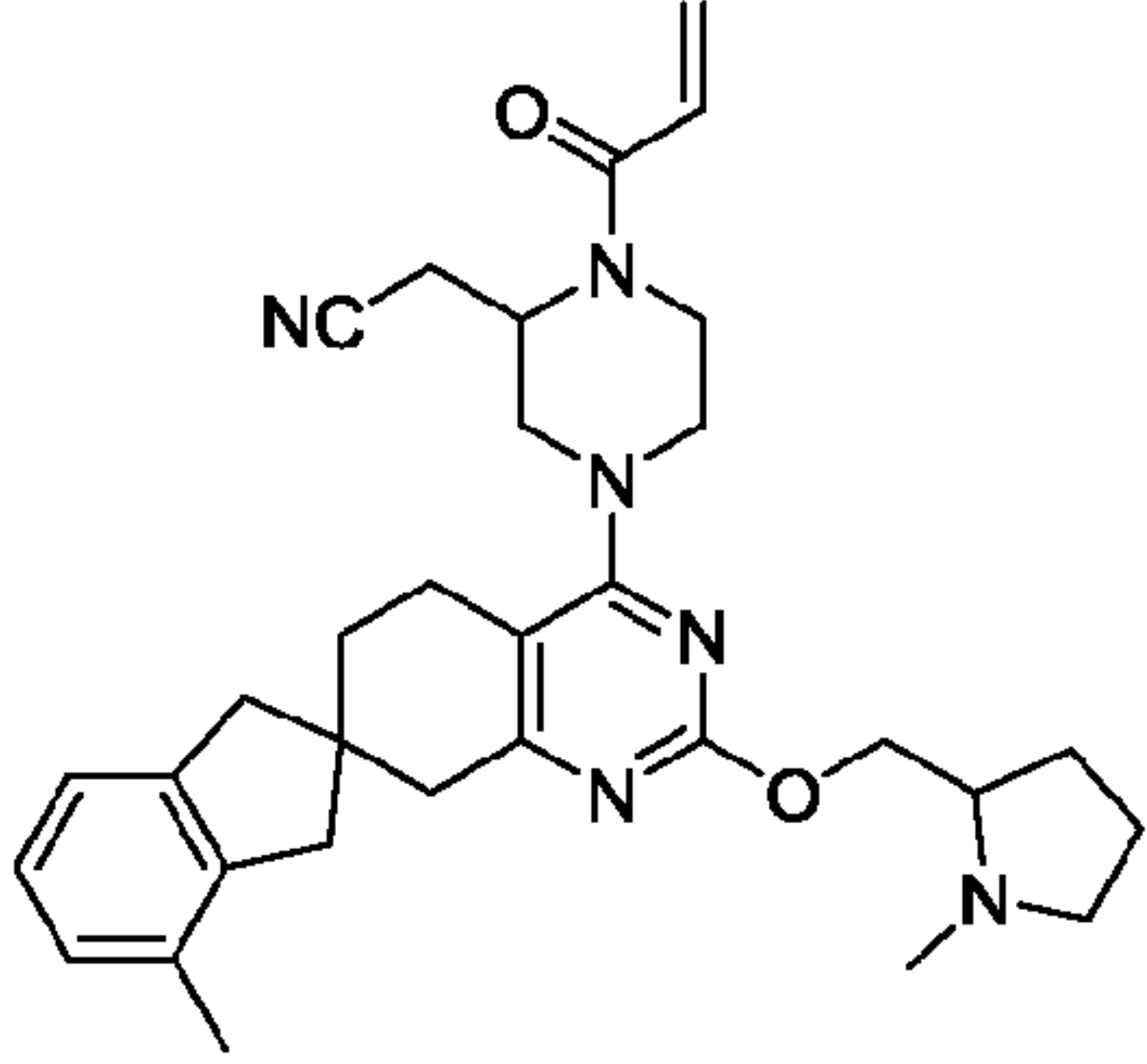
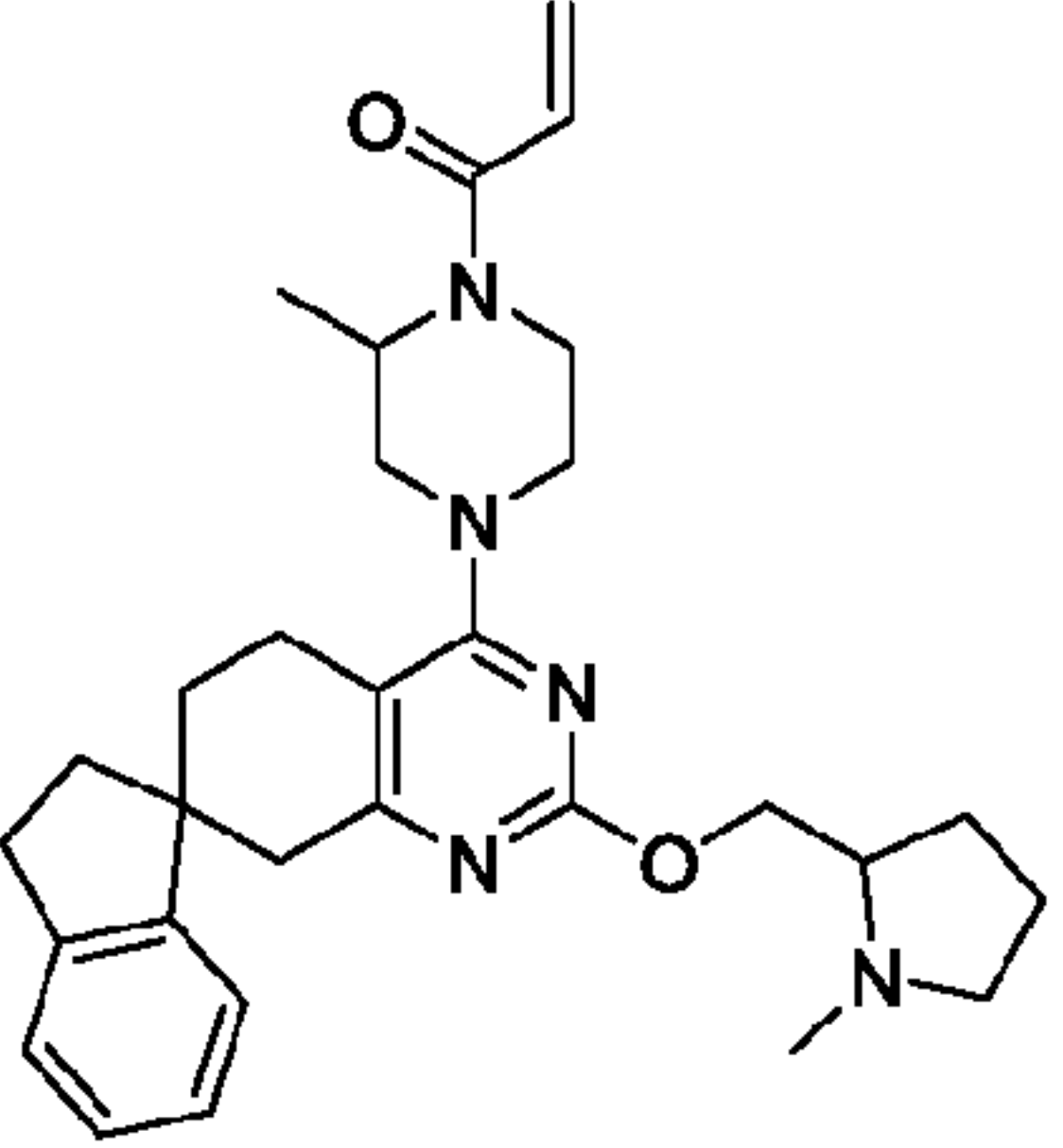
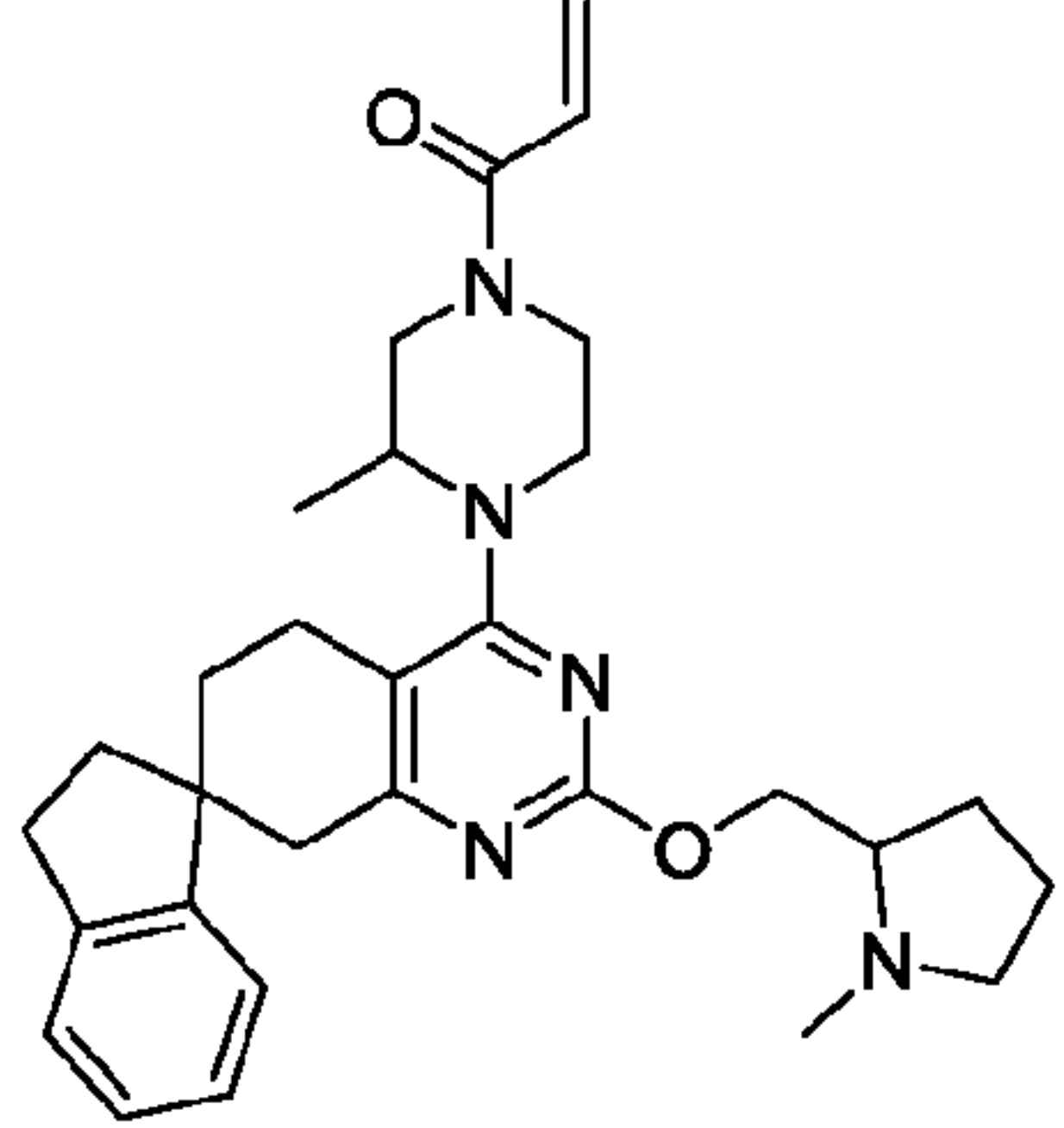
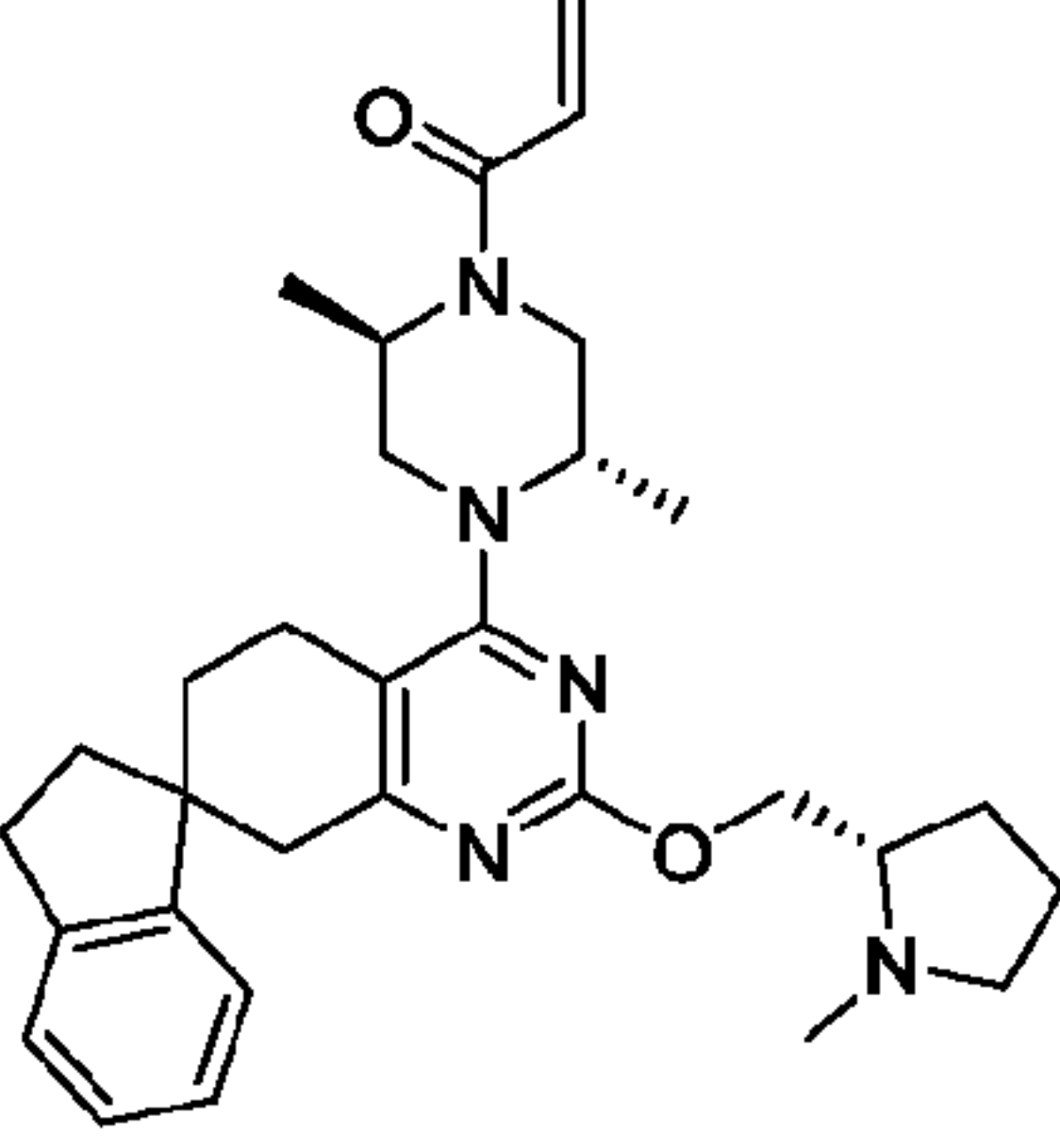
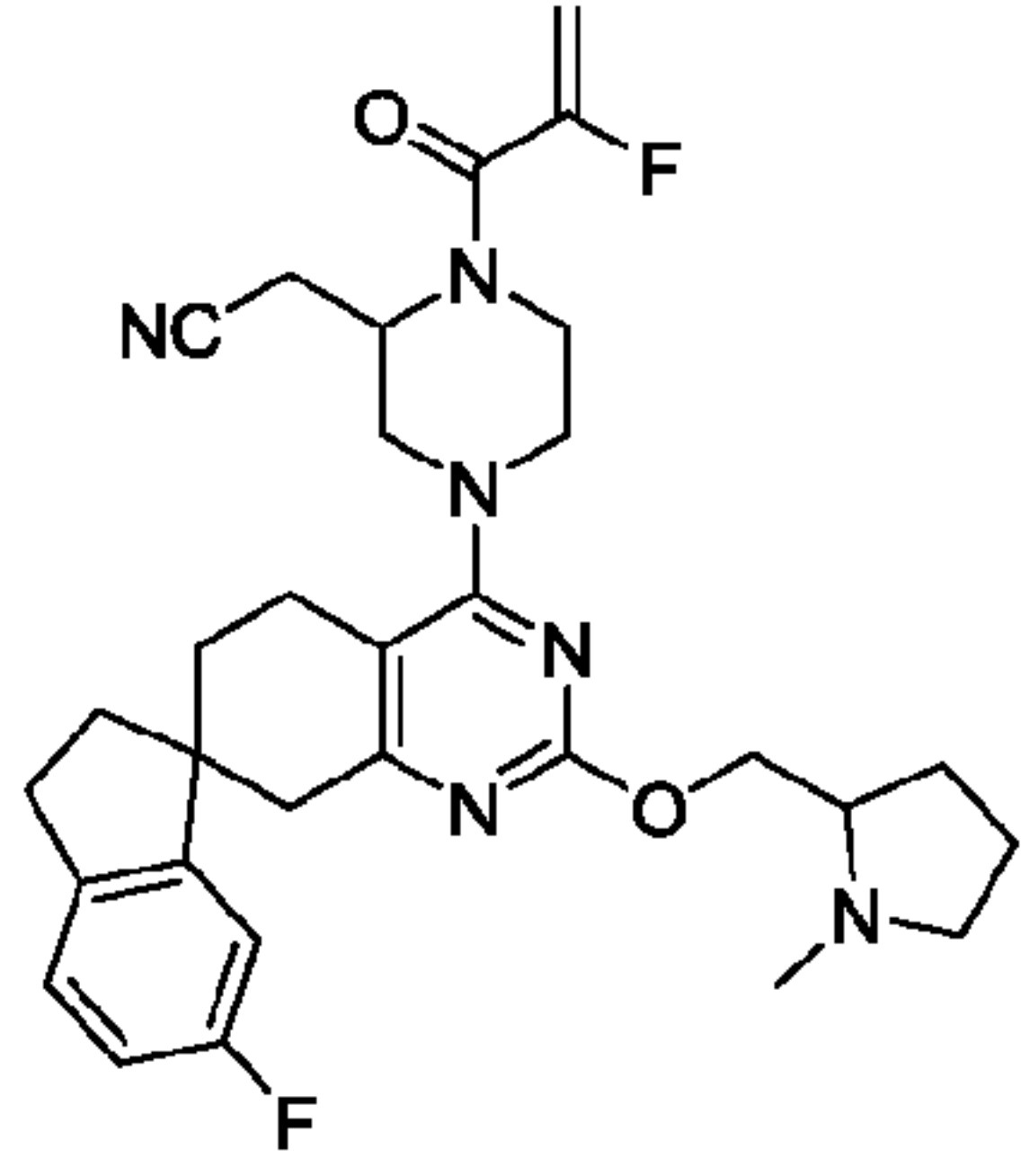
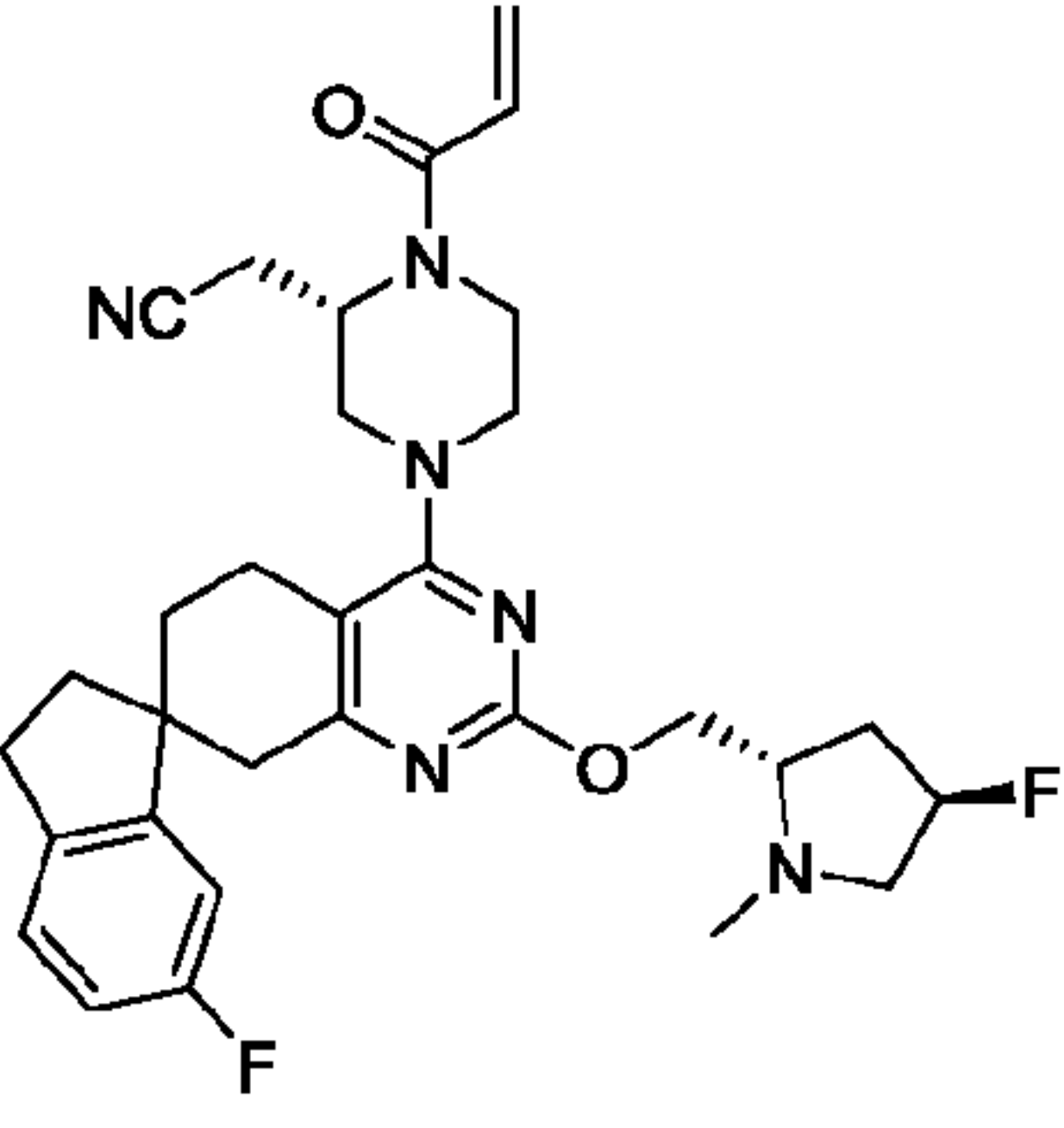
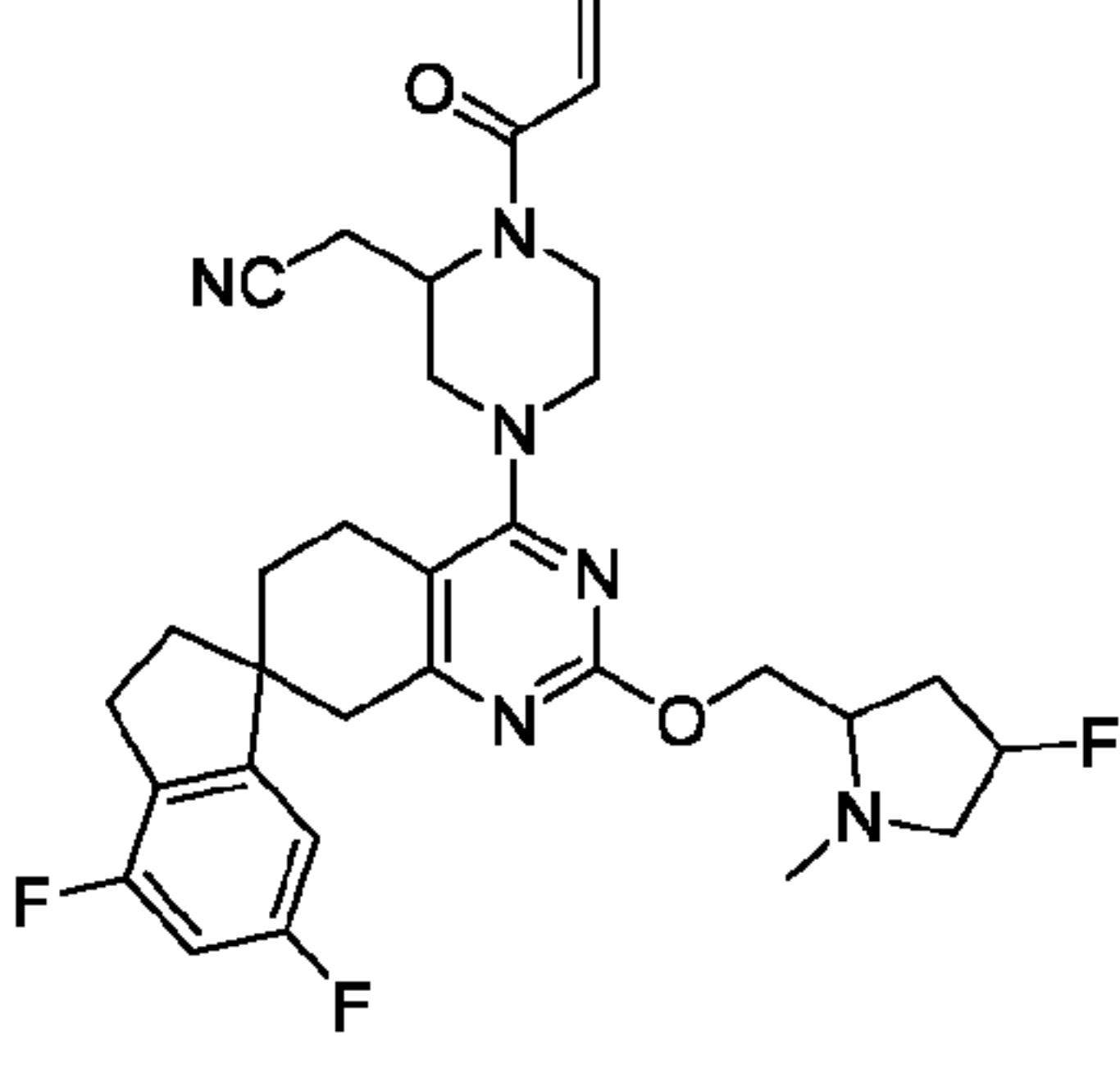
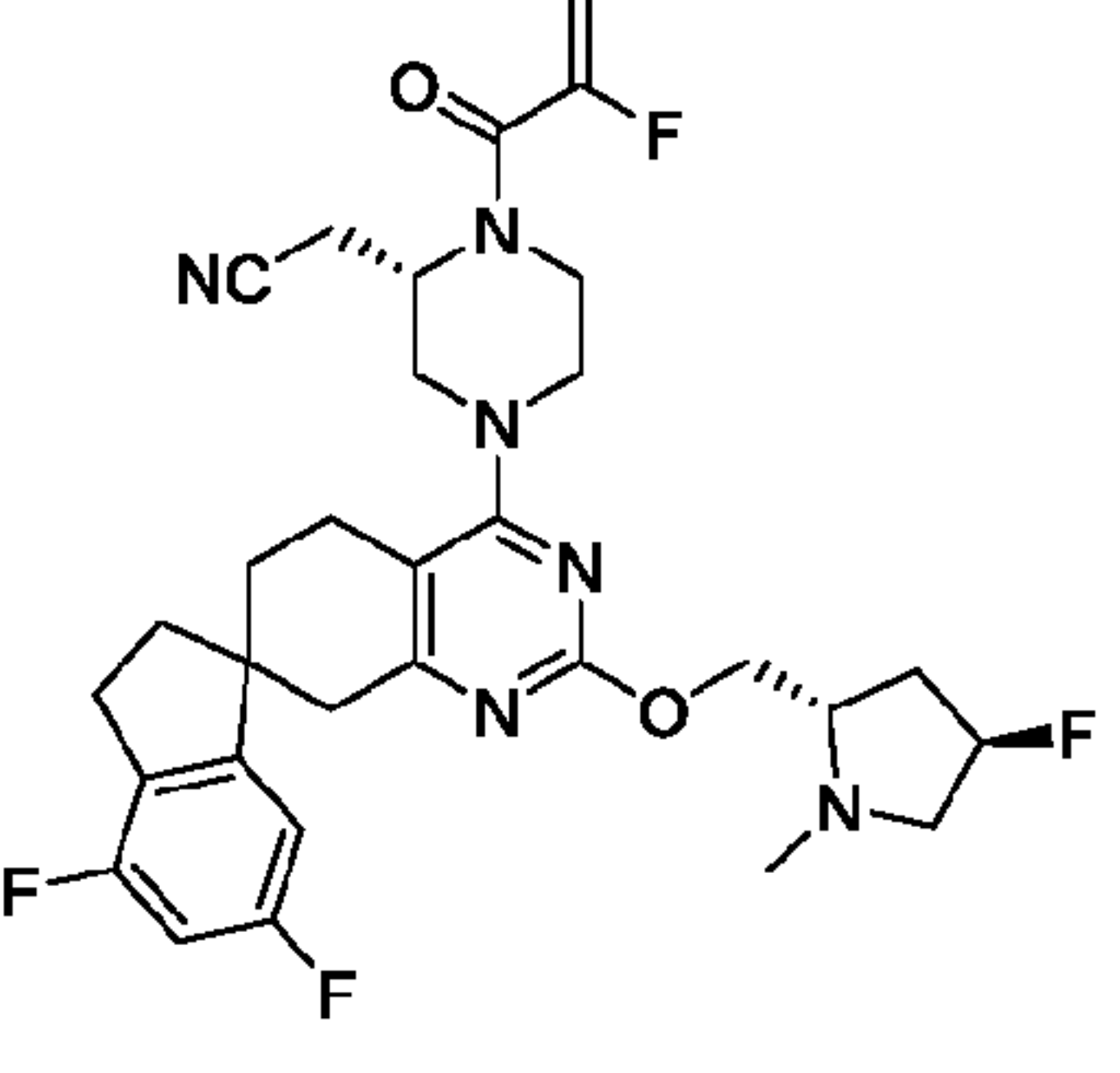
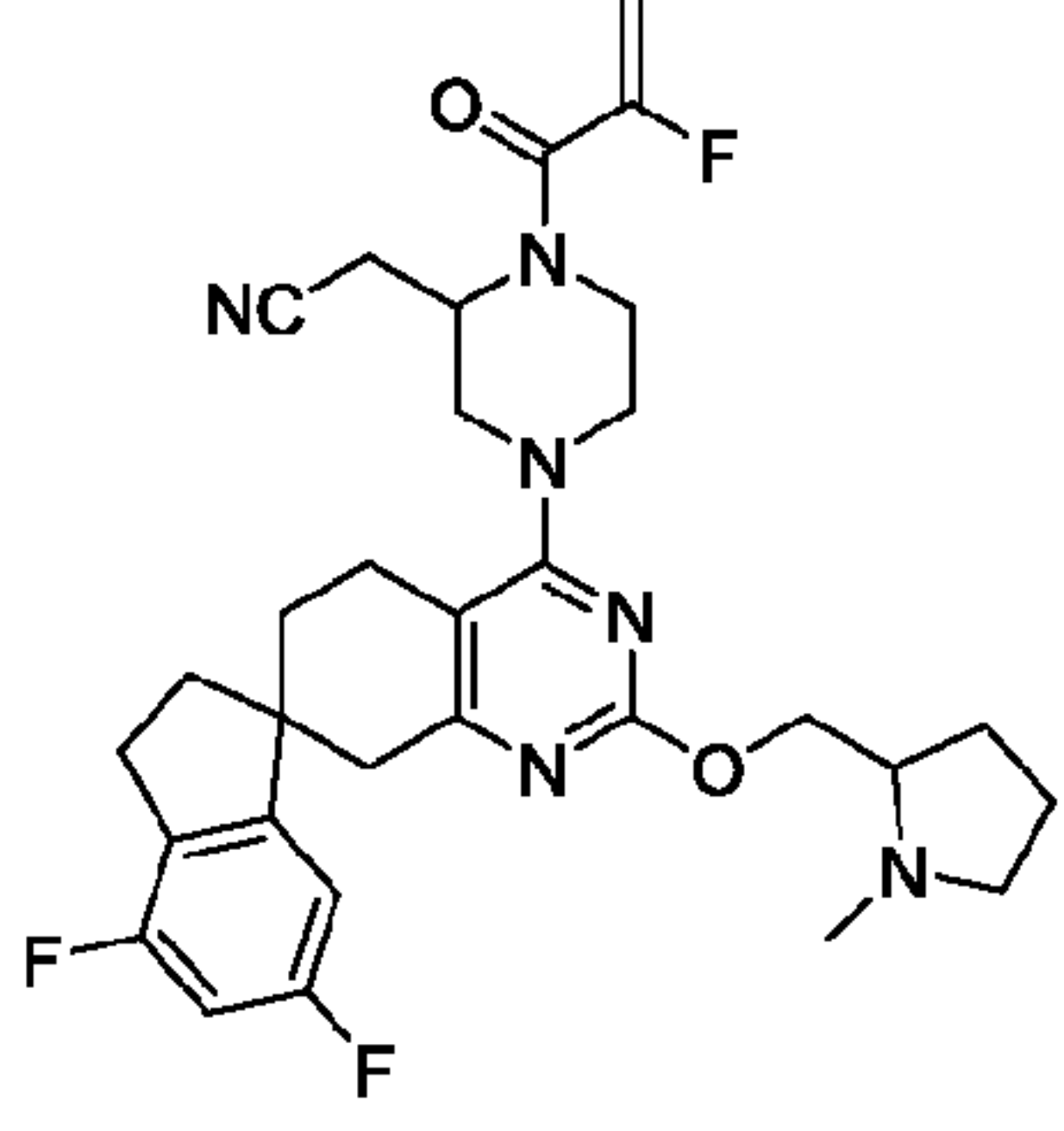
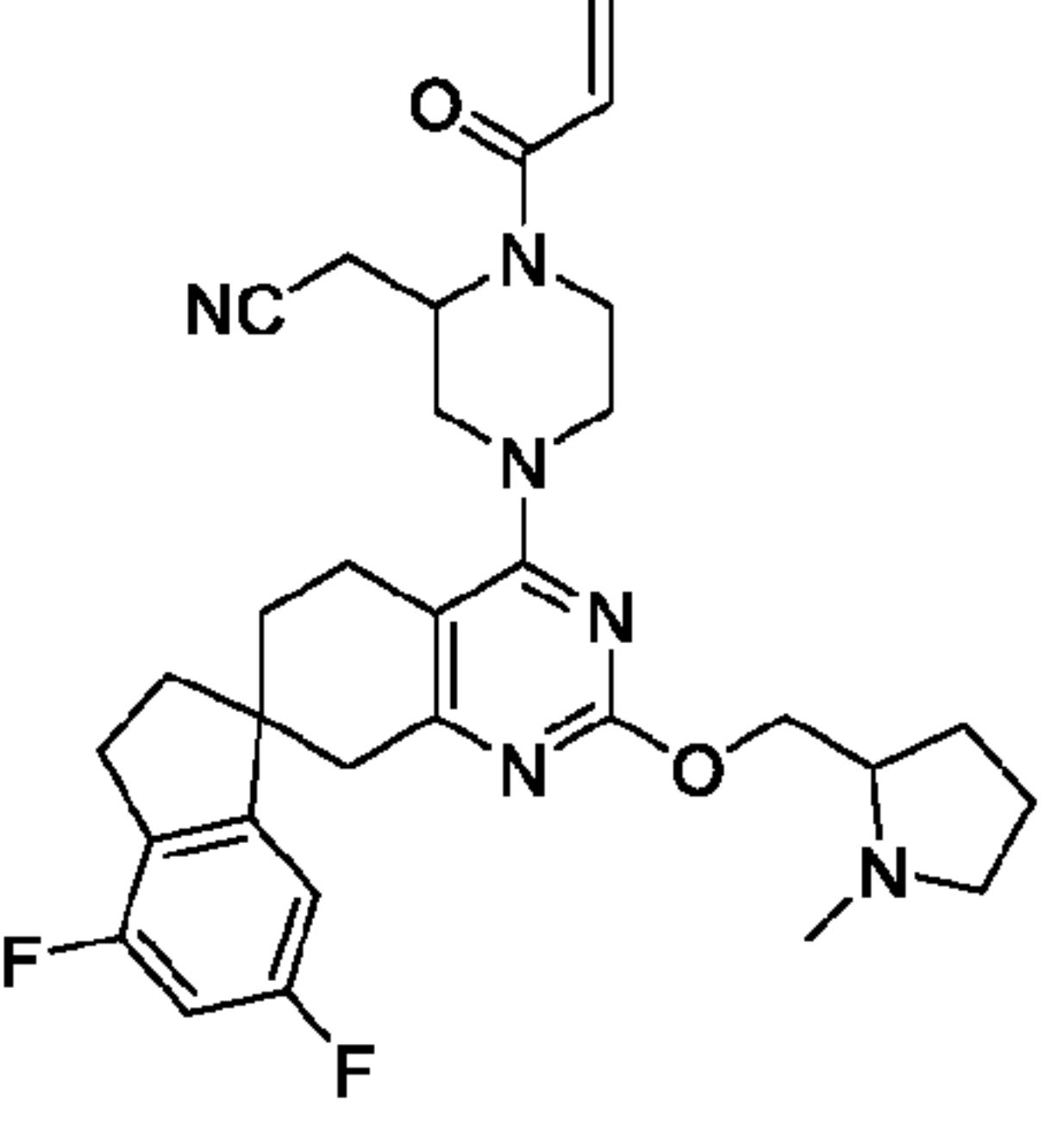


56		57	
58		59	
60		61	
62		63	
64		65	

66		67	
68		69	
70		71	
72		73	
74		75	

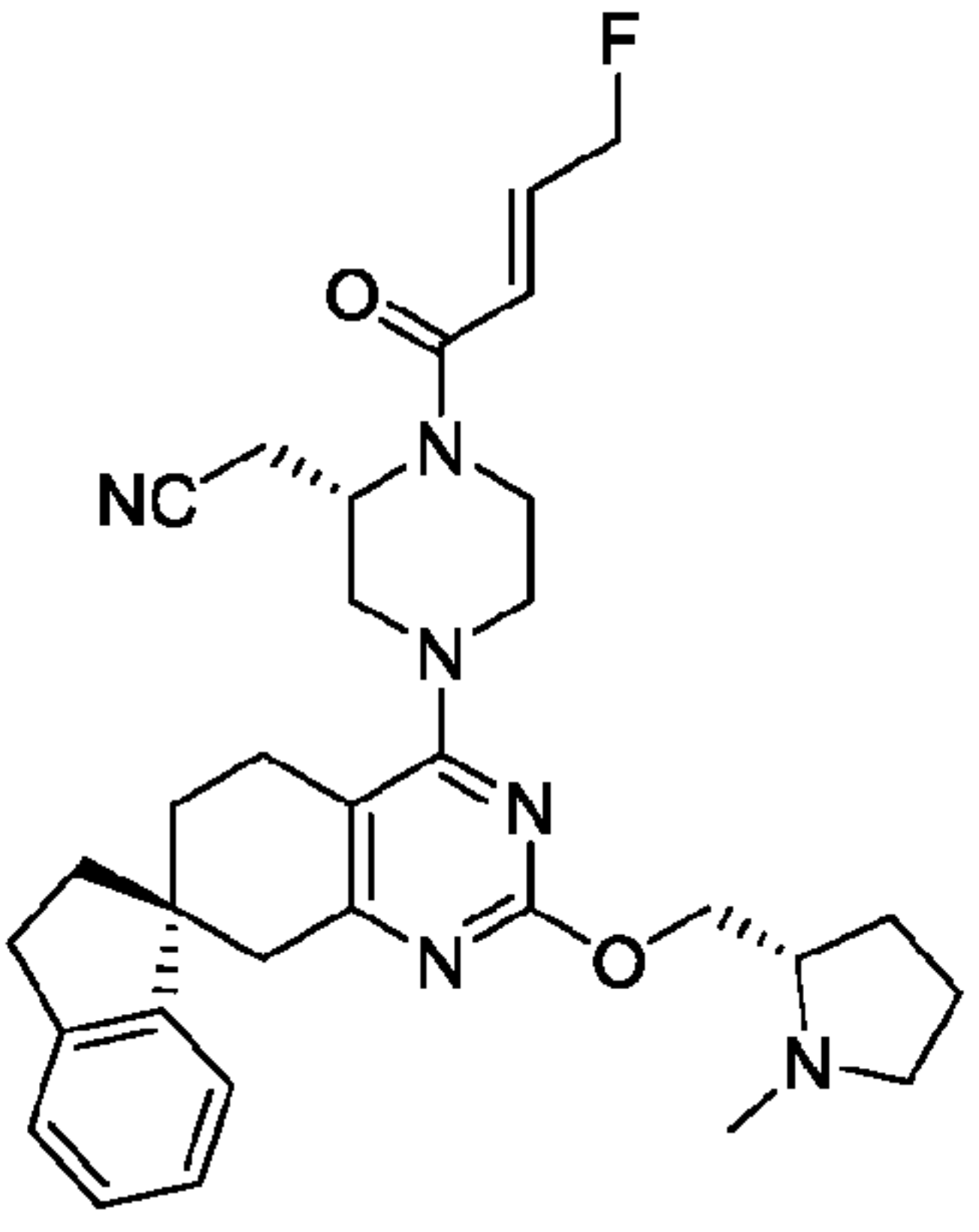
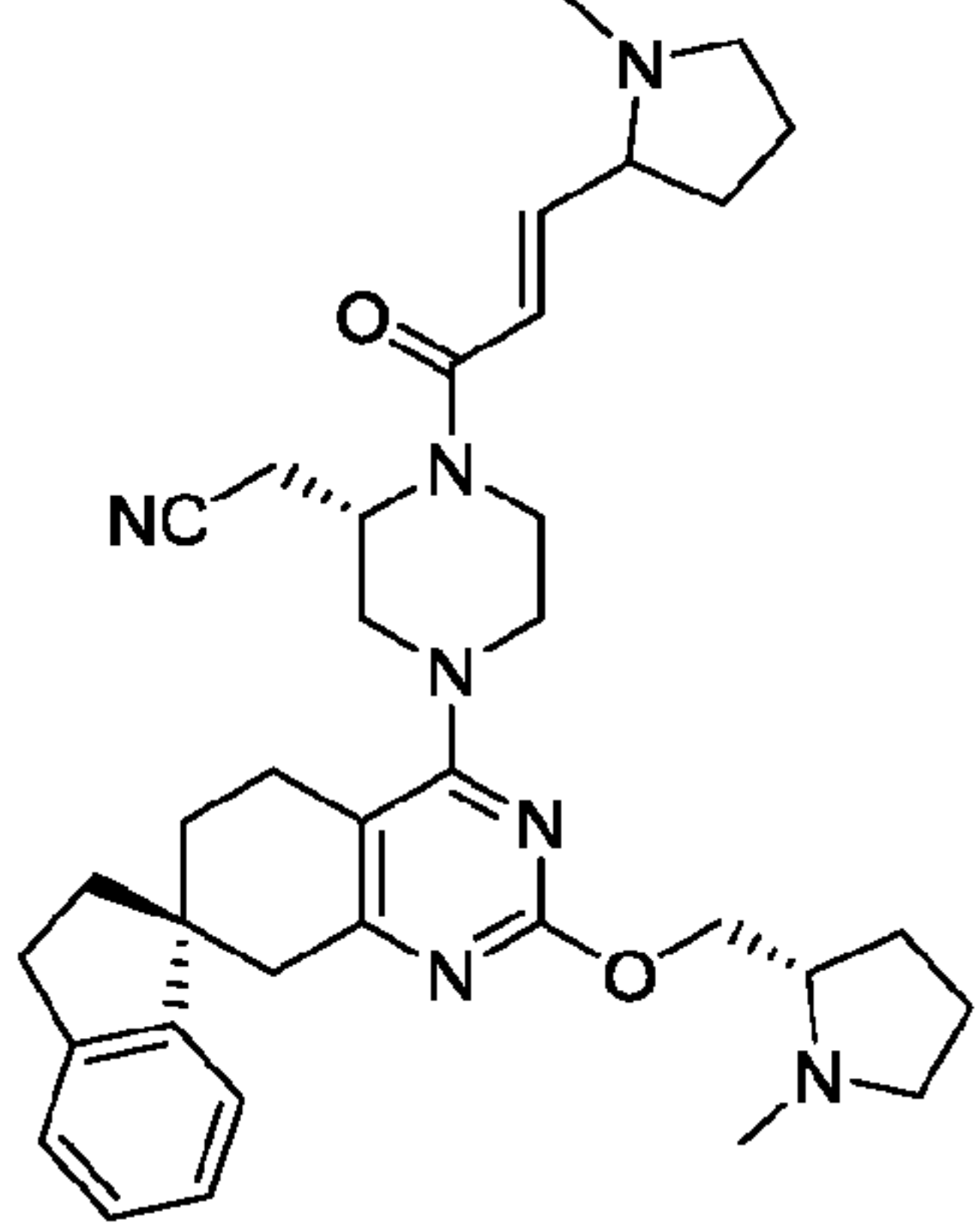
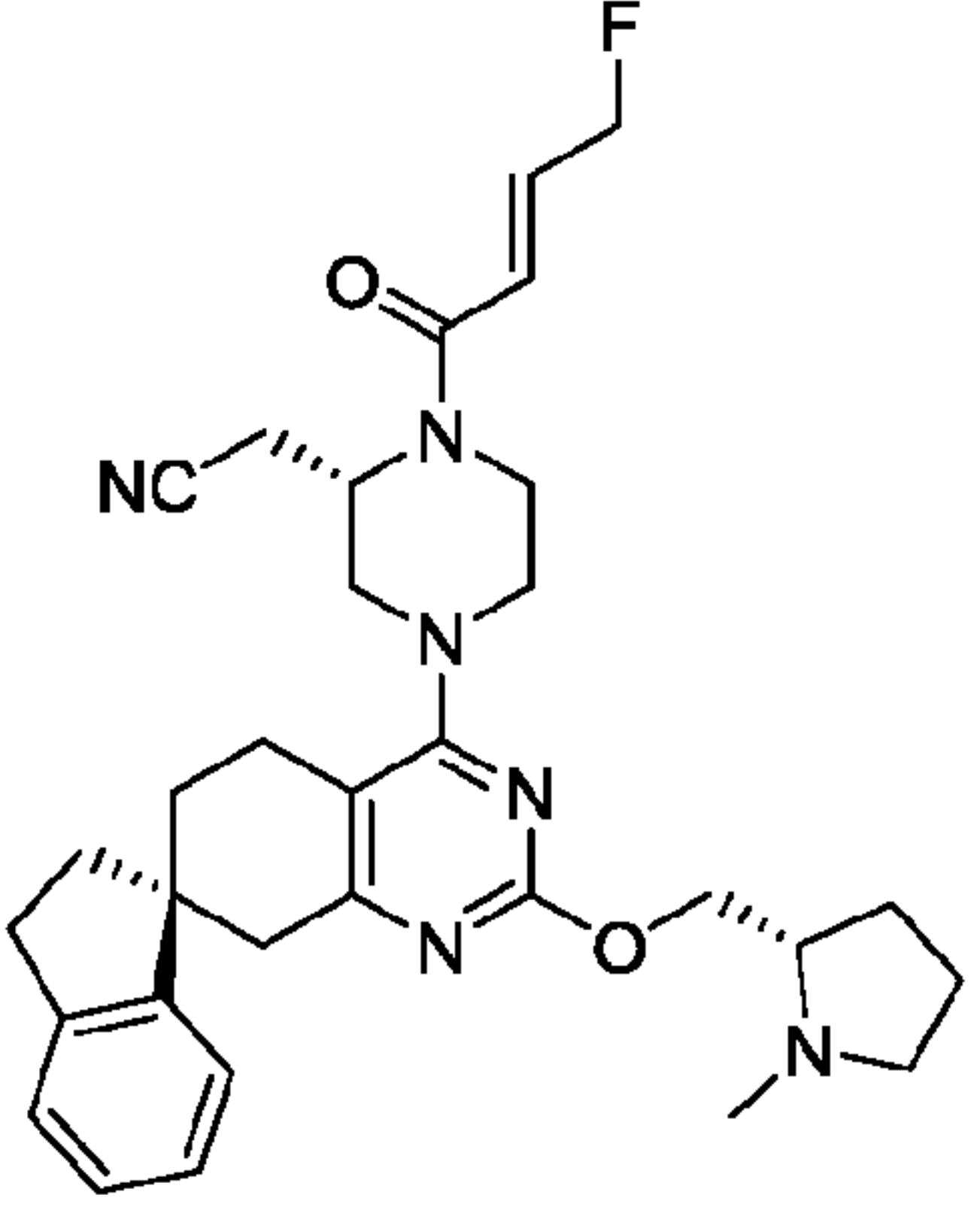
76		77	
78		79	
80		81	
82		83	
84		85	

<p>86</p>		<p>87</p>	
<p>88</p>		<p>89</p>	
<p>90</p>		<p>91</p>	
<p>92</p>		<p>93</p>	
<p>94</p>		<p>95</p>	

<p>96</p>		<p>97</p>	
<p>98</p>		<p>99</p>	
<p>100</p>		<p>101</p>	
<p>102</p>		<p>103</p>	
<p>104</p>		<p>105</p>	

<p>106</p>		<p>107</p>	
<p>108</p>		<p>109</p>	
<p>110</p>		<p>111</p>	
<p>112</p>		<p>113</p>	
<p>114</p>		<p>115</p>	

<p>116</p>		<p>117</p>	
<p>118</p>		<p>119</p>	
<p>120</p>		<p>121</p>	
<p>122</p>		<p>123</p>	

124		125	
126			

### 生物测试例

- 方法 1: NCI-H358 细胞 (人非小细胞肺癌细胞) 购自于 ATCC, 培养于 RPMI1640, 10%FBS, 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>。第一天, 收集处于指数生长期的 NCI-H358 细胞, 用 Vi-Cell XR 细胞计数仪(Beckman Coulter, TACEL0030)进行活细胞计数。用培养基将细胞悬液调整到 5000 个/90 μL。每孔加 90 μL 细胞悬液于 96-孔细胞培养板。第二天, 化合物孵育。受试化合物起始浓度 10 μM, 3 倍稀释, 9 个浓度, 每孔 DMSO 终浓度为 0.1%。于 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> 孵箱中培养 72 小时。药物处理 72 小时后, 每孔加入 50 μL(1/2 培养体积)预先融化并平衡到室温的 CTG 溶液(promega, G7572), 用微孔板震荡器混匀 2 分钟, 于室温放置 10 分钟后用 Envision2104 读板仪测定荧光信号值。
- 10 细胞存活率用公式(1)计算。其中  $V_{\text{sample}}$  为药物处理组的读数,  $V_{\text{vehicle control}}$  为溶剂对照组的平均值。应用 GraphPad Prism 5.0 软件, 使用非线性回归模型绘制 S 型剂量-存活率曲线并计算 IC<sub>50</sub> 值。细胞最大抑制率(Max inh.%) 化合物在某一浓度下, 对细胞的最大抑制作用, 用公式(2)计算

$$V_{\text{sample}}/V_{\text{vehicle control}} \times 100\% \quad \text{公式(1)}$$

$$1 - V_{\text{sample}}/V_{\text{vehicle control}} \times 100\% \quad \text{公式(2)}$$



方法 2: NCI-H358 细胞购自于 ATCC, 培养基为 RPMI1640+10%FBS, 于 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> 孵箱中培养。第一天, 收集处于指数生长期的 NCI-H358 细胞, 用自动细胞分析仪 (countstar) 进行活细胞计数。用培养基将细胞悬液调整后铺板 96 孔细胞培养板, 每孔 1500 个细胞。第二天, 吸去培养基, 每孔加入 90 μL 新鲜培养基和 10 μL 不同浓度化合物, 每孔 DMSO 终浓度为 0.1%。于 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> 孵箱中培养 72 小时。药物处理 72 小时后, 每孔加入 50 μL 预先融化并平衡到室温的 CTG 溶液(promega, G7572), 用微孔板震荡器混匀 2 分钟, 于室温放置 10 分钟后用酶标仪(PHERAstar FSX)测定荧光信号值。

细胞存活率用公式  $V_{\text{sample}}/V_{\text{vehicle control}} \times 100\%$  计算。其中  $V_{\text{sample}}$  为药物处理组的读数,  $V_{\text{vehicle control}}$  为溶剂对照组的平均值。应用 origin9.2 软件, 使用非线性回归模型绘制 S 型剂量-存活率曲线并计算 IC<sub>50</sub> 值。

表 1 抑制 NCI-H358 细胞增殖的 IC<sub>50</sub> 值

序号	测试方法	化合物编号	IC <sub>50</sub> (μM)
1	方法 1	化合物 1	0.279
2	方法 2	化合物 4	0.035
3	方法 2	化合物 4-1	0.024
4	方法 2	化合物 4-2	1.231
5	方法 2	化合物 5	0.117
6	方法 2	化合物 5-1	0.044
7	方法 2	化合物 5-2	0.968
8	方法 2	化合物 6-1	0.467
9	方法 2	化合物 6-2	4.244
10	方法 2	化合物 7-1	1.133
11	方法 2	化合物 8-1	0.375
12	方法 2	化合物 8-2	4.702
13	方法 2	化合物 9-1	0.605
14	方法 2	化合物 9-2	0.055

结论：本发明实施例化合物具有良好的抑制 NCI-H358 细胞增殖作用，化合物 1、4、4-1、4-2、5、5-1、5-2、6-1、6-2、7-1、8-1、8-2、9-1、9-2、10 的 IC<sub>50</sub> 小于 5 $\mu$ M、化合物 10 的 IC<sub>50</sub> 小于 3 $\mu$ M。部分化合物的具体 IC<sub>50</sub> 值见表 1。

### 测试例 2：KRAS G12C 激酶抑制活性测试

5 激酶 KRAS G12C (Sino, Cat.No 12259-H07E2) 配制成 2.5 $\times$  的激酶溶液，底物及抗体混合液配制成 2 $\times$  的溶液 (c-RAF: Pharmaron; SOS1: Pharmaron; GTP: Sigma, Cat.No G8877-25MG; MAb Anti 6HIS-d2: Cisbio, Cat.No 61HISDLB; MAb Anti GST-Eu: Cisbio, Cat.No 61GSTKLB)。

10 在 384 孔板中加入 1  $\mu$ L 不同浓度的化合物，加入 4  $\mu$ L 2.5 $\times$  的激酶溶液，室温孵育 60 分钟。加入 5  $\mu$ L 2 $\times$  的底物及抗体混合液，室温孵育 120 分钟后，使用 BioTek (Synergy 4) 多功能酶标仪设置激发光为 320 nm，发射光为 615 nm 和 665 nm，读 615 nm (Eu) 和 665 nm (d2) 的荧光信号。计算每孔的比值  $\text{Ratio} = \frac{665}{615} \times 10000$ 。运用 Prism GraphPad 7.0 软件计算 IC<sub>50</sub> 值。抑制率计算公式见式 1，其中  $\overline{\text{Ratio}}_{\text{阳性对照}}$ : 10 个阳性对照孔比值的平均值 (10  $\mu$ M AMG510)， $\overline{\text{Ratio}}_{\text{阴性对照}}$ : 10 个阴性对照孔比值的平均值 (0.5% DMSO)。

$$\% \text{ 抑制率} = 100 - \left[ \frac{\overline{\text{Ratio}}_{\text{待测化合物}} - \overline{\text{Ratio}}_{\text{阳性对照}}}{\overline{\text{Ratio}}_{\text{阴性对照}} - \overline{\text{Ratio}}_{\text{阳性对照}}} \right] \times 100 \quad \text{式 1}$$

15

表 2 抑制 KRAC G12C 激酶的 IC<sub>50</sub> 值

序号	化合物编号	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1	化合物 4-1	0.041
2	化合物 5-1	0.008
3	化合物 6-1	0.050
4	化合物 8-1	0.027
5	化合物 9-2	0.010

结论：本发明实施例化合物具有良好的抑制 KRAC G12C 激酶活性作用。

### 测试例 3：人肝微粒 CYP 酶抑制测试

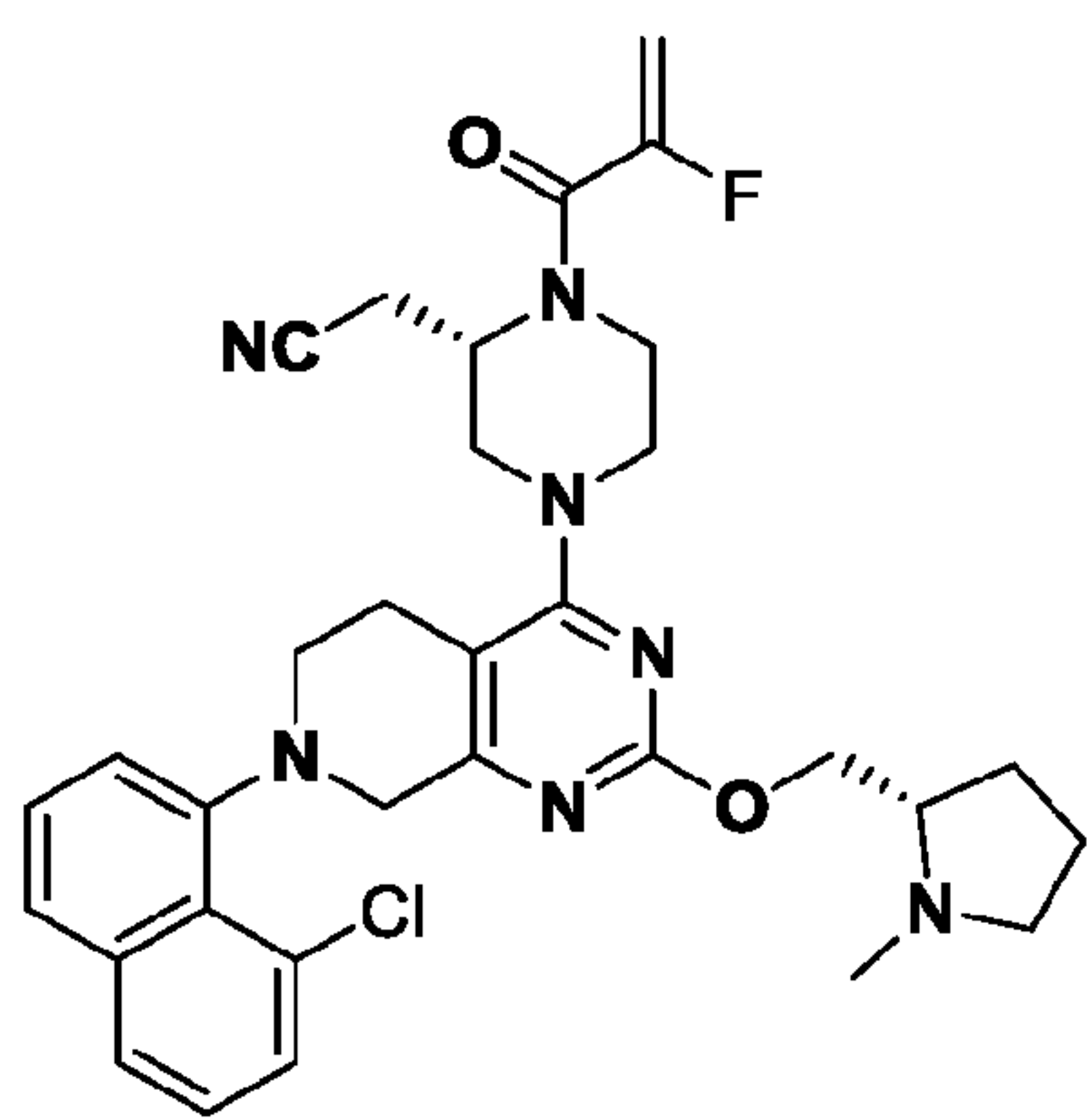
20 孵育体系为 200 $\mu$ L。先取 20 $\mu$ L 底物溶液于样品孔中，20 $\mu$ L 空白磷酸盐缓冲液于空白对照孔中，随后加入 2  $\mu$ L 系列浓度的待测化合物工作液和阳性对照至相应样品孔中，于阴性对照和空白对照孔中加入 2  $\mu$ L 空白溶剂替代；于所有样品孔中加入 158 $\mu$ L 人肝微粒体工作液后置 37 $^{\circ}$ C 水浴中预孵 10min，之后加入 20 $\mu$ L NADPH 再生系统启动反应，在 37 $^{\circ}$ C 水浴中继续孵育 10min 后，加入 400 $\mu$ L 含 200ng/mL 甲苯磺丁脲和拉贝洛尔的冰乙腈

溶液终止反应并沉淀蛋白，样品于 4000 rpm，4℃离心 20min，取上清液 200 μL，加入 100 μL 超纯水，涡漩混匀 10min 后，LC-MS/MS 进样分析。

表 3 抑制人肝微粒 CYP 酶的 IC<sub>50</sub> 值

化合物编号	IC <sub>50</sub> (μM)				
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4-M
化合物 4-1	>50	35.0	>50	37.5	18.9
MRTX849	>50	1.24	18.9	14.1	7.78

*J. Med. Chem.* **2020**, 63, 13, 6679–6693 公开报道 MRTX849 结构为



5

结论：本发明实施例化合物对人肝微粒主要代谢酶亚型无明显抑制（IC<sub>50</sub> 大于 10 μM），且与 MRTX849 相比，对 CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4-M 亚型代谢酶的抑制作用明显降低。

#### 测试例 4：hERG 抑制测试

10 细胞外液配方(mM)： 140 NaCl, 5 KCl, 1 CaCl<sub>2</sub>, 1.25 MgCl<sub>2</sub>, 10 HEPES and 10 Glucose, 用NaOH调节pH至7.4。细胞内液配方(mM)： 140 KCl, 1 MgCl<sub>2</sub>, 1 CaCl<sub>2</sub>, 10 EGTA and 10 HEPES, 用KOH调节pH 至7.2。

15 稳定表达hERG的CHO细胞培养于直径35mm的细胞培养皿中，置于37℃，5% CO<sub>2</sub>的培养箱培养，每48小时按1:5比例进行传代，培养基配方：90%F12 (Invitrogen)，10%胎牛血清(Gibco)，100μg/mL G418 (Invitrogen)和100μg/mL Hygromycin B(Invitrogen)。试验当天，吸走细胞培养液，用细胞外液淋洗一遍后加入0.25% Trypsin-EDTA (Invitrogen)溶液，在室温下消化3-5分钟。吸走消化液，用细胞外液重悬后将细胞转移到用于电生理记录的实验皿中备用。

测试当天，将化合物DMSO母液用100% DMSO进行稀释，即取10μL的化合物母液加

入到20 $\mu$ L DMSO 中，3 倍稀连续释成中间浓度。然后再取10 $\mu$ L的化合物中间浓度加入到4990 $\mu$ L 细胞外液中，500倍稀释得到需要测试的最终浓度：最高测试浓度为40 $\mu$ M，一次分别为40、13.33、4.44、1.48、0.49、0.16 $\mu$ M 。阳性对照化合物cisapride准备：取150 $\mu$ M的cisapride DMSO母液10 $\mu$ L，加入到4990 $\mu$ L细胞外液中，500倍稀释得到需要测试的最终浓度300nM。最终测试浓度中的DMSO含量不超过0.2%，此浓度的DMSO对hERG钾通道没有影响。

稳定表达hERG 钾通道的CHO (Chinese Hamster Ovary) 细胞，在室温下用全细胞膜片钳技术记录hERG钾通道电流。数据分析处理采用pClamp 10, GraphPad Prism 5和Excel软件。不同化合物浓度对hERG 钾电流 (-50 mV 时诱发的hERG尾电流峰值) 的抑制程度用以下公式计算：

$$\text{Inhibition \%} = [1 - (I / I_0)] \times 100\%$$

其中，Inhibition %代表化合物对hERG 钾电流的抑制百分率， $I$  和 $I_0$  分别表示在加药后和加药前hERG 钾电流的幅度。

化合物 $IC_{50}$  使用GraphPad Prism 5 软件通过以下方程拟合计算得出：

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{Log}IC_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$$

其中， $X$ 为供试品检测浓度的Log值， $Y$ 为对应浓度下抑制百分率，Bottom和Top分别为最小和最大抑制百分率。

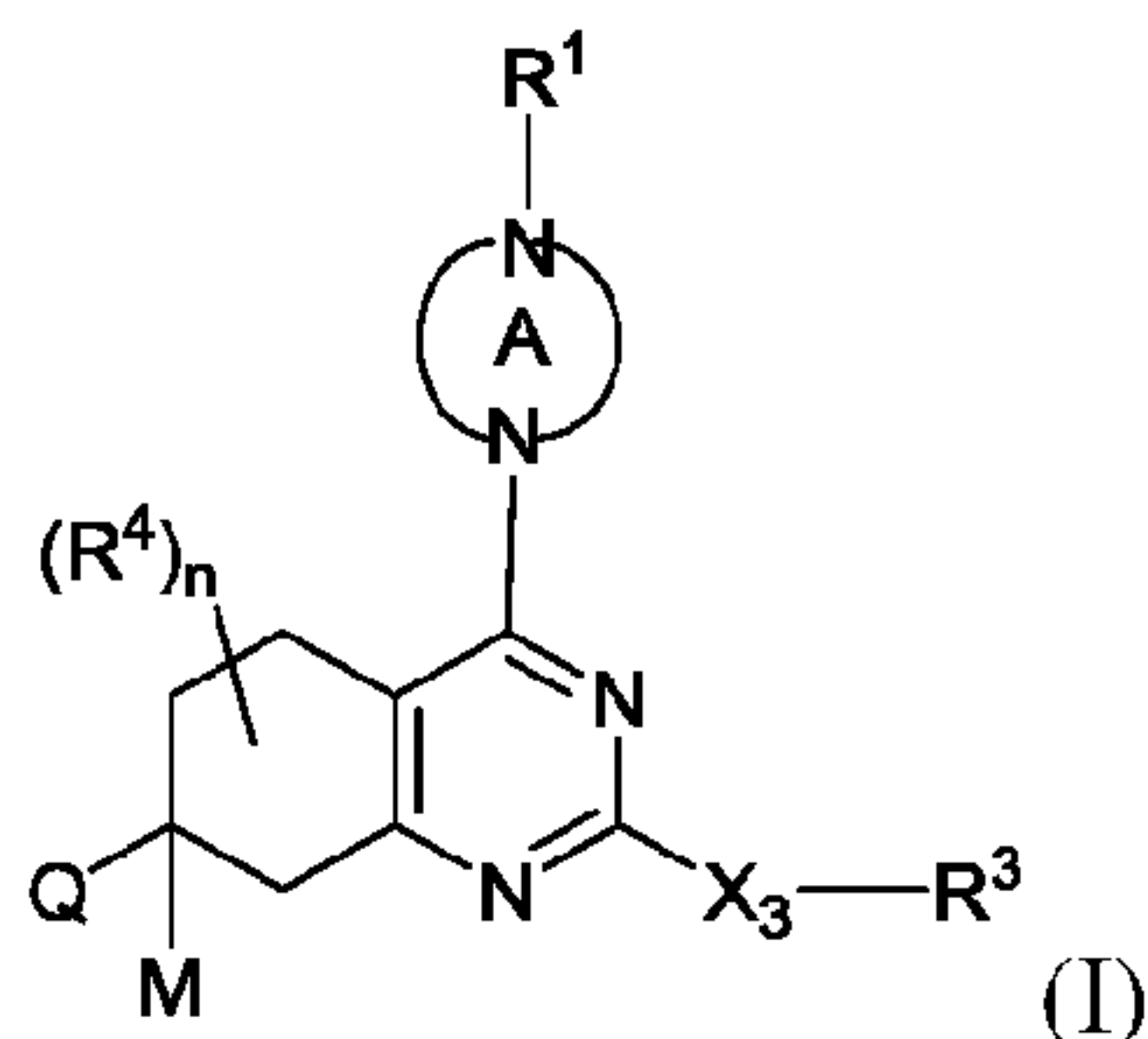
**表4 化合物对hERG 钾通道电流抑制的 $IC_{50}$  值**

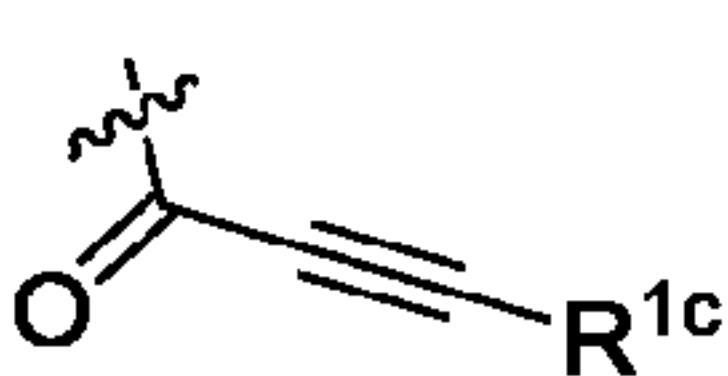
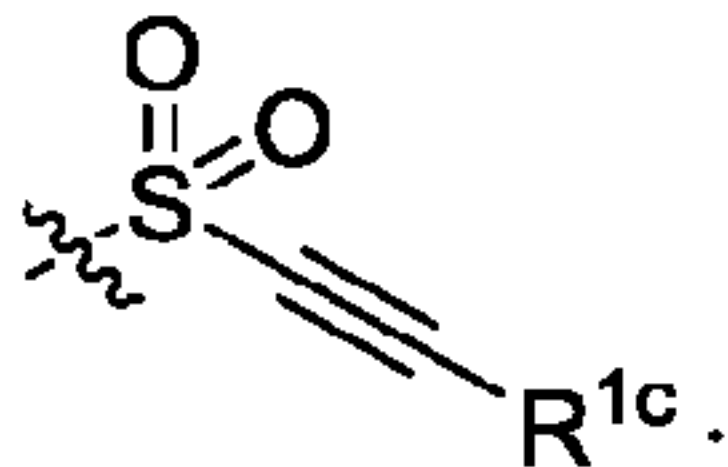
化合物编号	$IC_{50}(\mu\text{M})$
化合物 4-1	4.51
MRTX849	1.60

结论：与 MRTX849 相比，本发明实施例化合物对 hERG 钾通道电流抑制作用明显降低。

## 权 利 要 求

1、通式(I)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中



R<sup>1</sup> 选自 -C(=O)-C(R<sup>1a</sup>)=C(R<sup>1b</sup>)<sub>2</sub>、、-S(=O)<sub>2</sub>-C(R<sup>1a</sup>)=C(R<sup>1b</sup>)<sub>2</sub> 或 ;

R<sup>1a</sup> 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基或 -NHC(=O)R<sup>1d</sup>，所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub> 烷基)、-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代；

R<sup>1b</sup> 或 R<sup>1c</sup> 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、-C(=O)N(R<sup>1d</sup>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHC(=O)-C<sub>1-4</sub> 烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C<sub>3-10</sub> 碳环或 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-3 至 12 元杂环，所述的烷基、烷氧基、杂环或碳环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub> 烷基)、-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>3-10</sub> 碳环或 5 至 12 元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

作为选择，R<sup>1a</sup> 与任意一个 R<sup>1b</sup> 形成 C<sub>5-10</sub> 碳环或 5 至 12 元杂环，所述的碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>3-10</sub> 碳环基或 5 至 12 元杂环基的取代基所取代，所述的杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

R<sup>1d</sup> 各自独立地选自 H 或 C<sub>1-4</sub> 烷基，所述的烷基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub> 烷基)、-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代；

环 A 选自 4 至 12 元含氮杂环，所述的含氮杂环选自饱和或部分饱和的如下基团之一：单环、并环、桥环或螺环，所述的含氮杂环、单环、并环、桥环或螺环任选进一步被 0 至 4 个  $R^a$  取代；

$R^a$  各自独立地选自 H、oxo、F、Cl、Br、I、氰基、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基，所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代；

Q、M 和与二者直接相连接的原子一起形成  $C_{3-12}$  碳环或者 3 至 12 元的杂环，所述的碳环或者杂环为单环、并环或者螺环，所述的碳环、杂环、单环、并环或者螺环任选进一步 0 至 5 个  $R^2$  取代，所述的杂环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

$R^2$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $-C(=O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2A}C(=O)R^{2C}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  烷基、 $-C(=O)-C_{3-6}$  环烷基、 $-C(=O)-3$  至 8 元杂环烷基、 $-C(=O)-C_{6-10}$  芳基、 $-C(=O)-5$  至 10 元杂芳基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 8 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羟基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 6 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基、 $-C(=O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2A}C(=O)R^{2C}$  的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

$R^{2A}$ 、 $R^{2B}$  或  $R^{2C}$  各自独立地选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 8 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羟基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 6 元杂环烷基的取代基所取代，所述的杂环烷基含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

$X_3$  选自键、O、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、S 或  $NR^x$ ；

$R^x$  选自 H、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{3-6}$  环烷基，所述的烷基或环烷基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代；

$R^3$  选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $N(R^{3a})_2$ 、 $-(CH_2)_q-C(=O)C_{1-6}$  烷基、 $-(CH_2)_q-C(=O)-3$  至 12 元杂环、 $-(CH_2)_q-C(=O)-C_{3-10}$  碳环、 $-(CH_2)_q-C(=O)-N(R^{3a})_2$ 、 $-(CH_2)_q-N(R^{3a})-C(=O)R^{3b}$ 、 $-(CH_2)_q-3$  至 12 元杂环或  $-(CH_2)_q-C_{3-10}$  碳

环, 所述的  $\text{CH}_2$ 、烷基、烷氧基、碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{COOH}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $-\text{C}_{1-4}$  亚烷基-OH、 $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}_{3-10}$  碳环、 $-(\text{CH}_2)_{q-3}$  至 12 元杂环、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})\text{C}(=\text{O})$ -3 至 12 元杂环或 3 至 12 元杂环的取代基所取代, 所述的杂环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子;

$\text{R}^{3a}$  各自独立地选自 H、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $-\text{C}_{1-4}$  烷基-3 至 12 元杂环, 所述的烷基或杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{COOH}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷基或  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代, 所述的杂环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子;

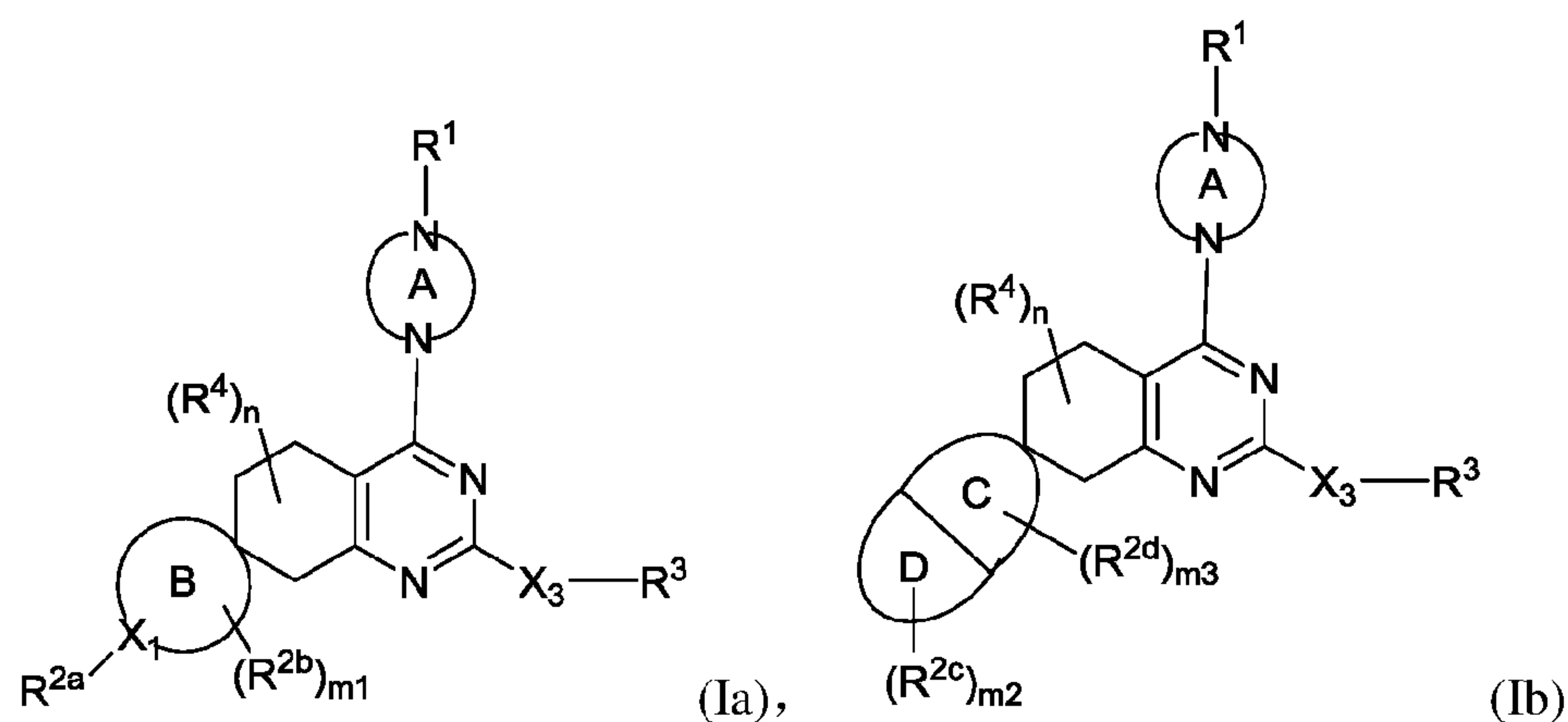
作为选择, 两个  $\text{R}^{3a}$  和与二者直接相连的氮原子一起形成 4 至 8 元含氮杂环, 所述的含氮杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{COOH}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷基或  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代, 所述的杂环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子;

$\text{R}^{3b}$  选自 H、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基或 3 至 12 元杂环, 所述的烷基、环烷基或杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{COOH}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷基或  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代, 所述的杂环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子;

$\text{R}^4$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $\text{CF}_3$  或  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 所述的烷基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{COOH}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷基或  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代;

n、p、q 各自独立地选自 0、1、2、3 或 4。

2、根据权利要求 1 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物如通式(Ia)或(Ib)所示,



通式(Ia)和(Ib)中  $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^3$ 、 $X_3$ 、环 A 和  $n$  的定义与权利要求 1 一致；

环 B 选自非芳香 4 至 7 元杂环，所述的杂环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

$X_1$  选自 N；

$R^{2a}$  选自 H、COOH、 $-C(=O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2A}C(=O)R^{2C}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  烷基、 $-C(=O)-C_{3-6}$  环烷基、 $-C(=O)-3$  至 8 元杂环烷基、 $-C(=O)-C_{6-10}$  芳基、 $-C(=O)-5$  至 10 元杂芳基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 8 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $-C(=O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2A}C(=O)R^{2C}$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羟基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 6 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

$R^{2b}$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH 或  $C_{1-6}$  烷基，所述的烷基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  炔基或  $C_{1-6}$  烷氧基的取代基所取代；

环 C 和环 D 一起形成  $C_{6-12}$  碳环并环或 5 至 12 元杂环并环，所述的杂环并环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

$R^{2c}$ 、 $R^{2d}$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $-C(=O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2A}C(=O)R^{2C}$ 、COOH、 $-C(=O)-C_{1-6}$  烷基、 $-C(=O)-C_{3-6}$  环烷基、 $-C(=O)-C_{6-10}$  芳基、 $-C(=O)-5$  至 10 元杂芳基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 8 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $-C(=O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2A}C(=O)R^{2C}$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羟基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 6 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

$R^{2A}$ 、 $R^{2B}$  或  $R^{2C}$  各自独立地选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 8 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羟基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、





$R^{2a}$  选自 H、COOH、 $-C(=O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2A}C(=O)R^{2C}$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$  烷基、 $-C(=O)-$  苯基、 $-C(=O)-5$  至 6 元杂芳基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 8 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $-C(=O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2A}C(=O)R^{2C}$ 、 $-C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羟基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 6 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

环 D 选自苯环、吡啶、哒嗪或嘧啶；

环 C 选自  $C_{4-6}$  碳环；

或者环 C 选自 4 至 6 元杂环，所述的杂环含有 1 至 3 个选自 O、S、N 的杂原子；

$R^{2c}$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $-C(=O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2A}C(=O)R^{2C}$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 8 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-C(=O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2A}C(=O)R^{2C}$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羟基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 6 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

$R^{2A}$ 、 $R^{2B}$  或  $R^{2C}$  各自独立地选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 8 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5 至 10 元杂芳基，所述的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羟基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3 至 6 元杂环烷基的取代基所取代，所述的杂环烷基含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

$R^{2d}$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基，所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$  或  $C_{1-6}$  烷基的取代基所取代。

6、根据权利要求 5 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中

$R^1$  选自  $-C(=O)-C(R^{1a})=C(R^{1b})_2$ ；

$R^{1a}$  选自 H、F 或  $C_{1-4}$  烷基，所述的烷基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、OH、 $CF_3$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代；

$R^{1b}$  各自独立地选自 H、 $C_{1-4}$  烷基或  $-(CH_2)_p-3$  至 6 元杂环，所述的烷基或杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{3-6}$  碳环或 3 至 6 元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子。

7、根据权利要求 6 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中

$R^{1a}$  选自 H、F、甲基、乙基、丙基或异丙基，所述的甲基、乙基、丙基或异丙基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、OH、 $CF_3$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代；

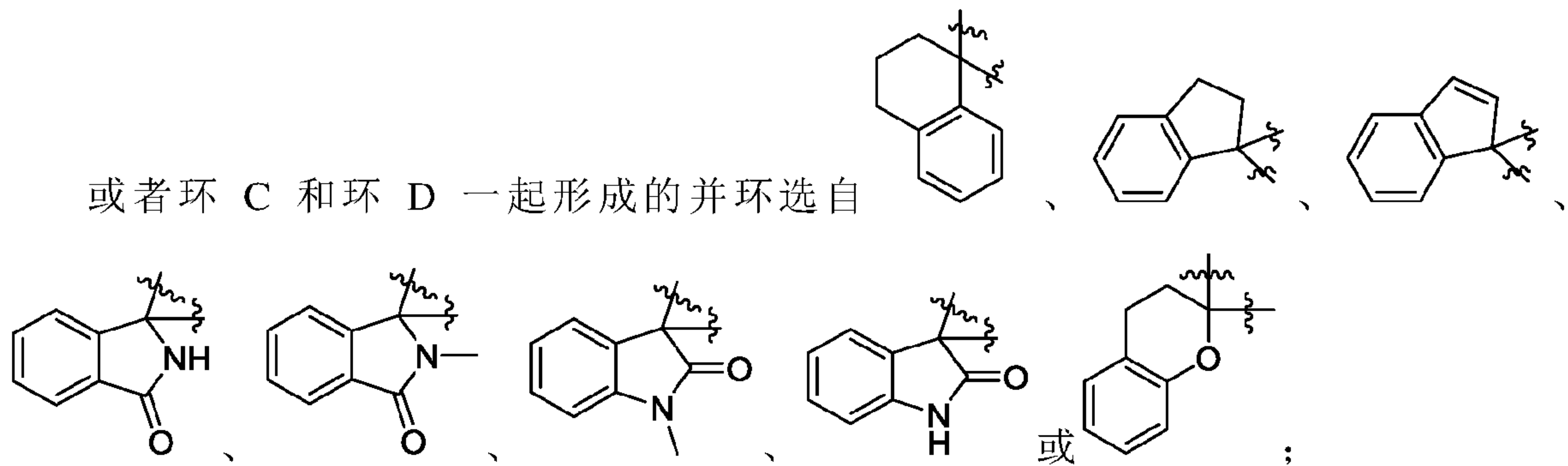
$R^{1b}$  各自独立地选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、 $-CH_2-4$  元含氮杂环、 $-CH_2-5$  元含氮杂环、 $-CH_2-6$  元含氮杂环、4 元含氮杂环、5 元含氮杂环或 6 元含氮杂环，所述的甲基、乙基、丙基、异丙基或含氮杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代；

$X_3$  选自键或 O；

$R^{2a}$  选自 H 或者取代的或者未被取代的如下基团之一： $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-C(=O)NH-CH_3$ 、 $-NHC(=O)-CH_3$ 、 $-C(=O)NH-CH_2CH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-CH_3$ 、 $-C(=O)-CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NH-$  苯基、 $-NHC(=O)-$  苯基、 $-C(=O)-$  苯基、 $-C(=O)-$  吡啶、 $-C(=O)-$  噁吩、 $-C(=O)-$  呋喃、 $-C(=O)-$  吡咯、甲基、乙基、异丙基、丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、萘基、噁吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并吡唑基或吡啶基，当被取代时，任选被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-C(=O)NH-CH_3$ 、 $-NHC(=O)-CH_3$ 、 $-C(=O)NH-CH_2CH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NH-$  苯基、 $-NHC(=O)-$  苯基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基或  $C_{2-4}$  炔基的取代基所取代；

$R^{2b}$  各自独立地选自 H、F、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、甲基或乙基，所述的甲基或乙基任选被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、COOH、 $NH_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代；

环 C 和环 D 一起形成的并环选自  ；



$R^{2c}$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-C(=O)NH-CH_3$ 、 $-NHC(=O)-CH_3$ 、 $-C(=O)NH-CH_2CH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NH$ -苯基、 $-NHC(=O)$ -苯基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基，所述的甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或苯基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $COOH$ 、 $NH_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基取代基所取代；

$R^{2d}$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、甲基或乙基，所述的甲基或乙基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $COOH$ 、 $NH_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代；

$R^3$  选自 H 或者取代的或者未取代的如下基团之一：甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_q$ -环丙烷、 $-(CH_2)_q$ -环丁烷、 $-(CH_2)_q$ -环戊烷、 $-(CH_2)_q$ -环己烷、 $-(CH_2)_q$ -氮杂环丁烷、 $-(CH_2)_q$ -氧杂环丁烷、 $-(CH_2)_q$ -四氢噻吩、 $-(CH_2)_q$ -四氢呋喃、 $-(CH_2)_q$ -四氢吡咯、 $-(CH_2)_q$ -苯基、 $-(CH_2)_q$ -萘基、 $-(CH_2)_q$ -吡啶、 $-(CH_2)_q$ -嘧啶、 $-(CH_2)_q$ -吡嗪、 $-(CH_2)_q$ -噻吩、 $-(CH_2)_q$ -呋喃、 $-(CH_2)_q$ -吡咯、 $-(CH_2)_q$ -咪唑、 $-(CH_2)_q$ -咪唑、 $-(CH_2)_q$ -吡唑、 $-(CH_2)_q$ -三氮唑、 $-(CH_2)_q$ -四氮唑、 $-(CH_2)_q$ -哌啶、 $-(CH_2)_q$ -吗啉、 $-(CH_2)_q$ -四氢吡喃、 $-(CH_2)_q$ -吡咯双烷、 $-(CH_2)_q$ -1,3-氧氮杂环庚烷、 $-(CH_2)_q$ -2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷、 $-(CH_2)_q$ -哌嗪或 $-(CH_2)_q-N(R^{3a})-C(=O)R^{3b}$ ，当被取代时，任选被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $COOH$ 、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $-C_{1-4}$  亚烷基-OH、 $-(CH_2)_q$ - $C_{3-6}$  碳环、 $-(CH_2)_q$ -3 至 6 元杂环、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $-N(C_{1-4}$  烷基) $C(=O)$ -3 至 12 元杂环或 3 至 12 元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

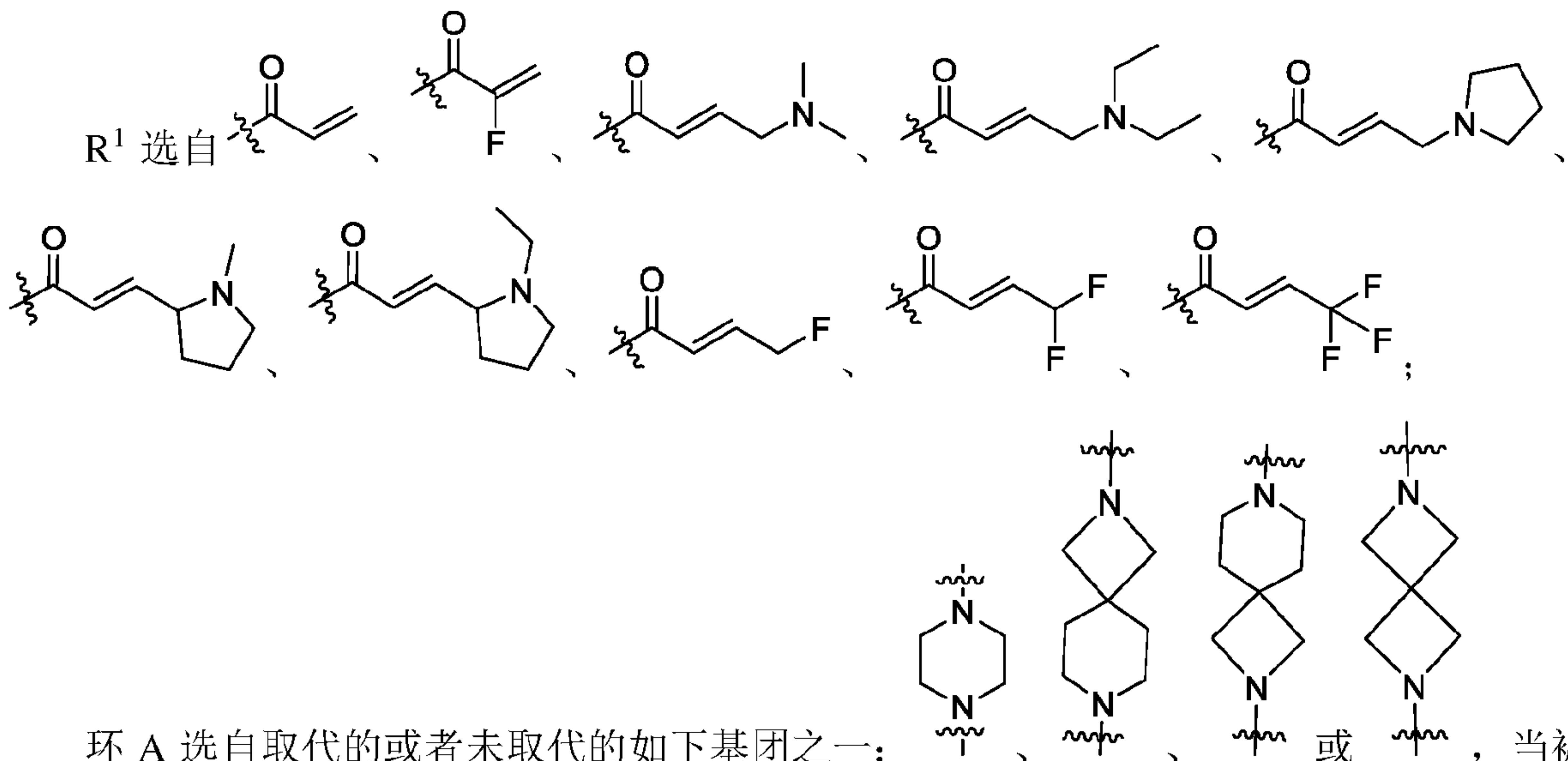
$R^{3a}$  选自 H、甲基、乙基、丙基或异丙基，所述的甲基、乙基、丙基或异丙基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、OH、 $CF_3$ 、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基取代基所取代；

R<sup>3b</sup> 选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、氮杂环丁烷或氧杂环丁烷，所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、氮杂环丁烷或氧杂环丁烷任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基取代基所取代；

R<sup>4</sup> 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub> 或甲基；

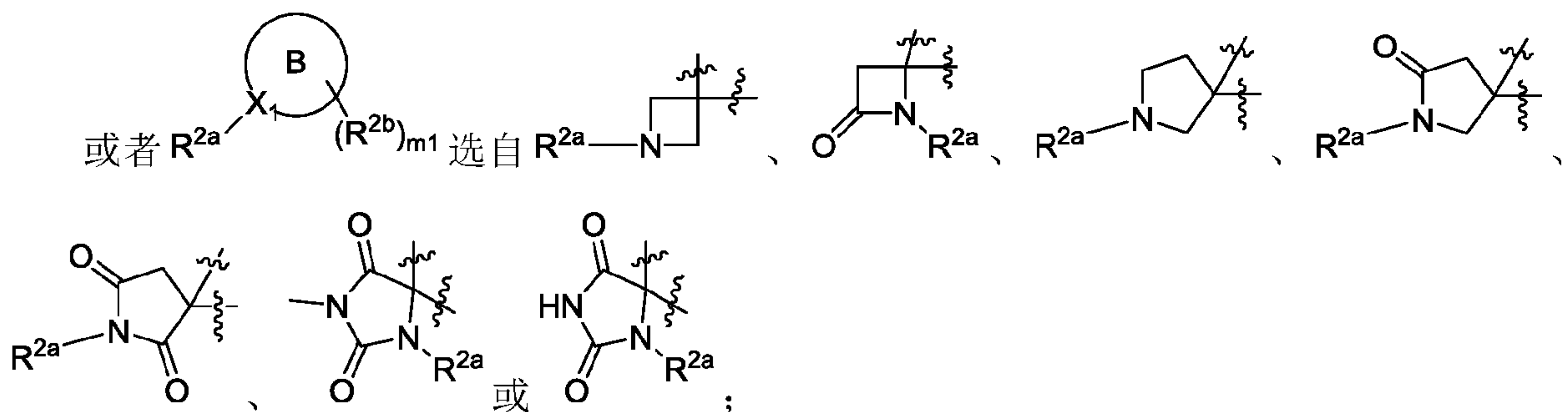
q 选自 0、1、2、3 或 4。

8、根据权利要求 7 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中



环 A 选自取代的或者未取代的如下基团之一：，当被取代时，任选被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、氰基、OH、CF<sub>3</sub>、甲基、乙基、丙基、异丙基或 CH<sub>2</sub>CN 的取代基所取代；

环 B 选自哌啶；



R<sup>2a</sup> 选自 H 或者取代的或者未被取代的如下基团之一：-C(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)H、-C(=O)NH-CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)-CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)-CH<sub>3</sub>、-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)NH-苯基、-NHC(=O)-苯基、-C(=O)-苯基、-C(=O)-吡啶、-C(=O)-噻吩、-C(=O)-呋喃、-C(=O)-吡咯、甲基、乙基、异丙基、丙基、苯基、萘基、噻

吩基、呋喃基、吡咯基或吡啶基，当被取代时，任选被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)H、-C(=O)NH-CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)-CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)NH-苯基、-NHC(=O)-苯基、甲基或乙基的取代基所取代；

R<sup>2b</sup> 各自独立地选自 H、F、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、甲基或乙基，所述的甲基或乙基任选被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、甲基或乙基的取代基所取代；

R<sup>2c</sup> 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)H、-C(=O)NH-CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)-CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)NH-苯基、-NHC(=O)-苯基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基，所述的甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或苯基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、甲基或乙基的取代基所取代；

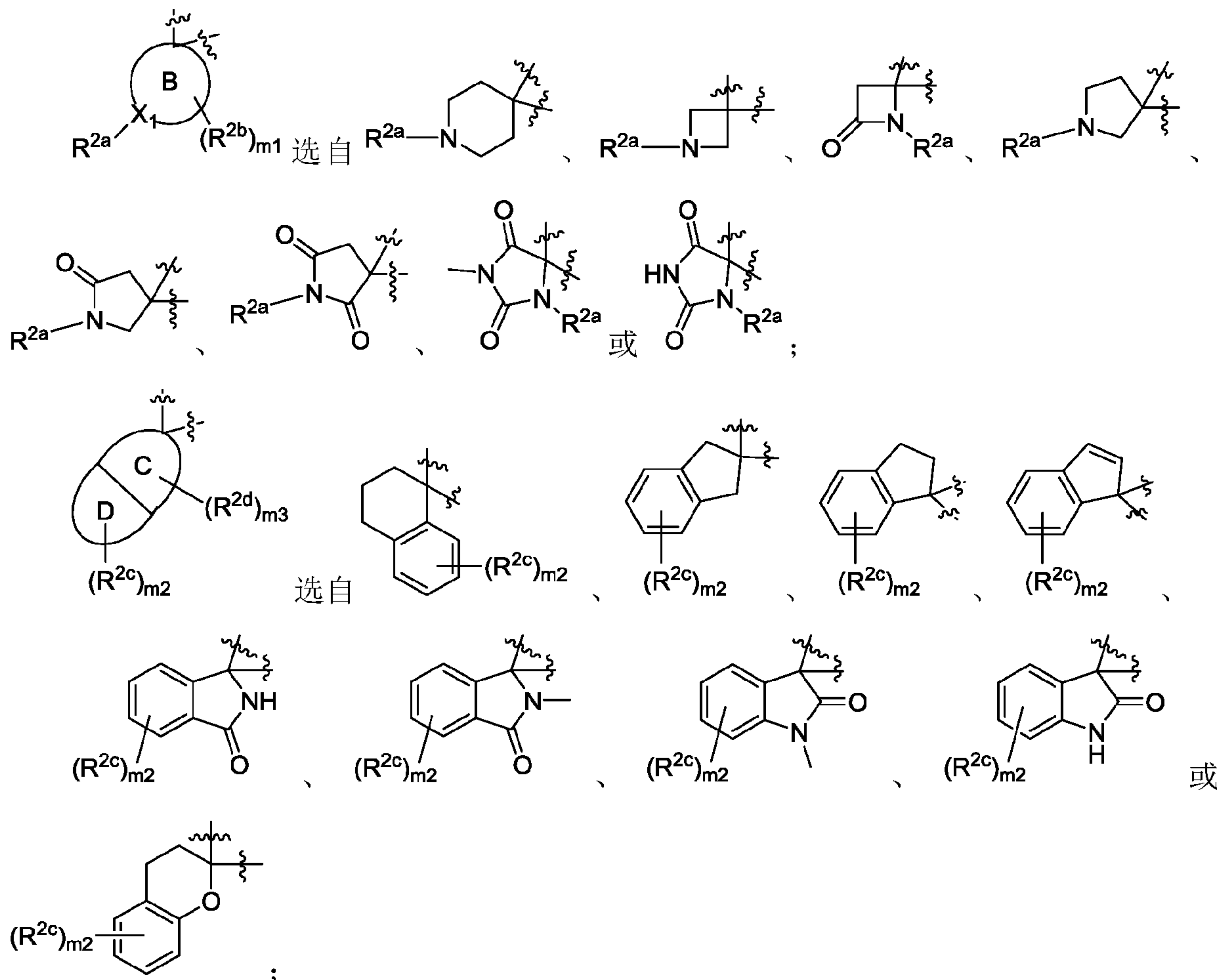
R<sup>2d</sup> 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、甲基或乙基，所述的甲基或乙基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、甲基或乙基的取代基所取代；

R<sup>3</sup> 选自 H 或者取代的或者未取代的如下基团之一：甲基、乙基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-四氢吡咯、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-氮杂环丁烷、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 或 -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>，当被取代时，任选被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、oxo、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub> 烷基)、-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基、-C<sub>1-4</sub> 亚烷基-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C<sub>3-6</sub> 碳环、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-3 至 6 元杂环、C<sub>3-6</sub> 环烷基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基，所述的杂环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子。

9、根据权利要求 8 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中



11、根据权利要求 8 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中，



$R^{2c}$  各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基，所述的甲基、乙基、甲氧基或乙氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 $CF_3$ 、 $COOH$ 、 $NH_2$ 、甲基或乙基的取代基所取代；

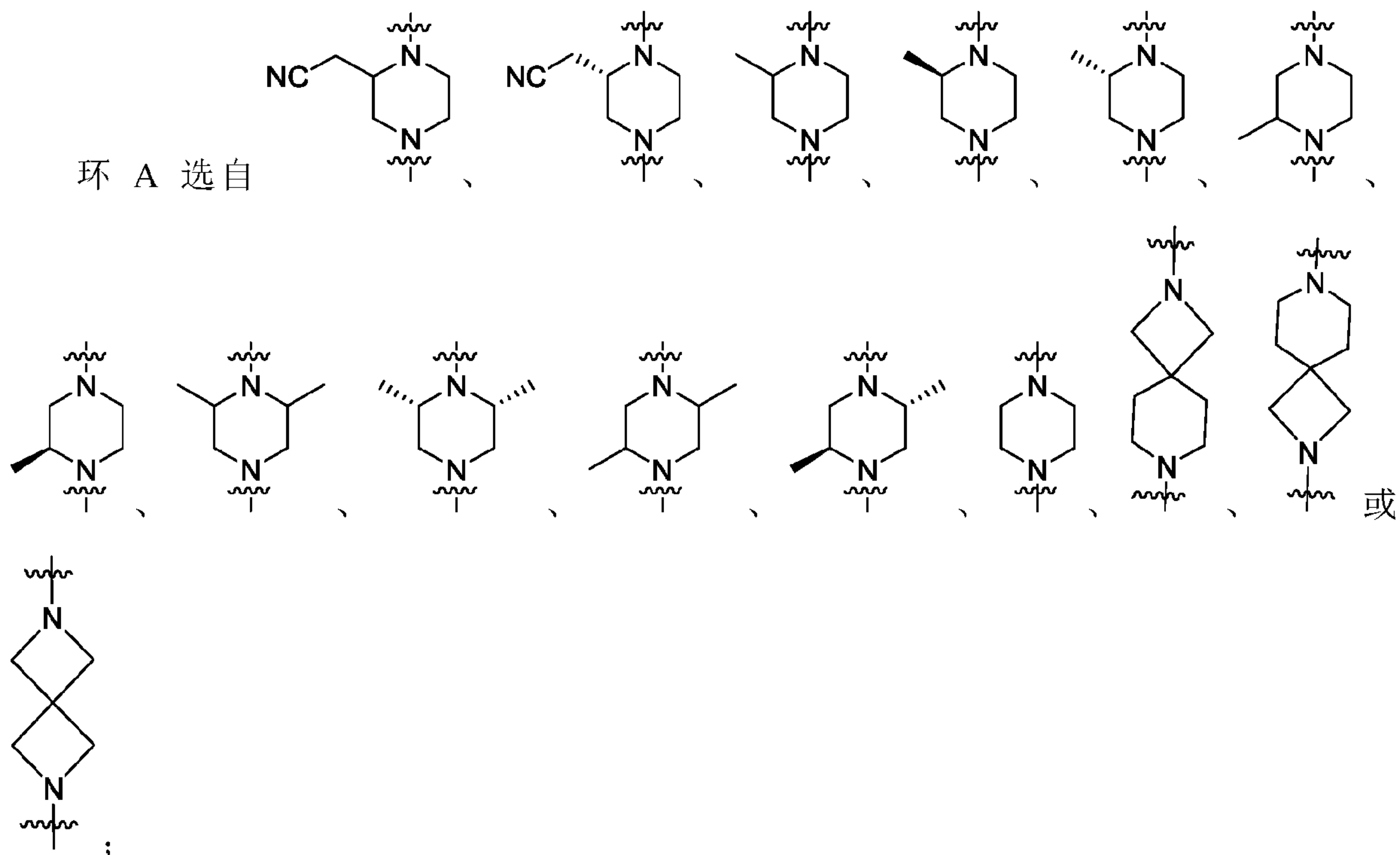
n 选自 0；

$m_2$  选自 0、1、2 或 3。

12、根据权利要求 11 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中，

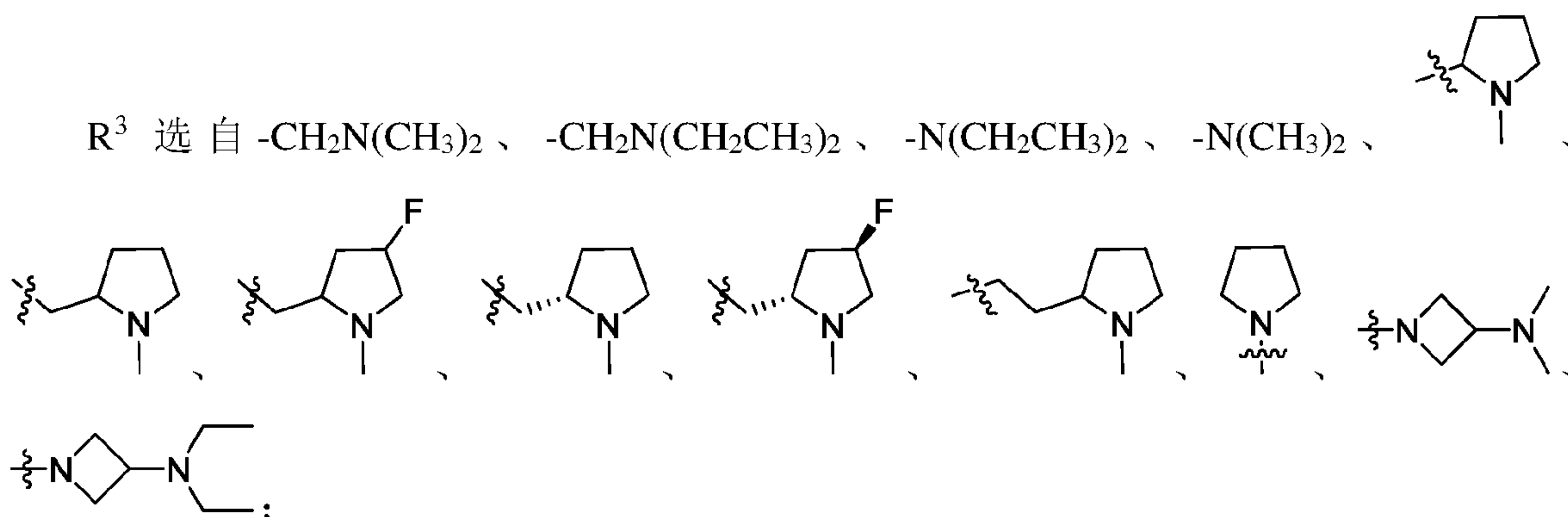


环 A 选自



X<sub>3</sub> 选自 O 或键;

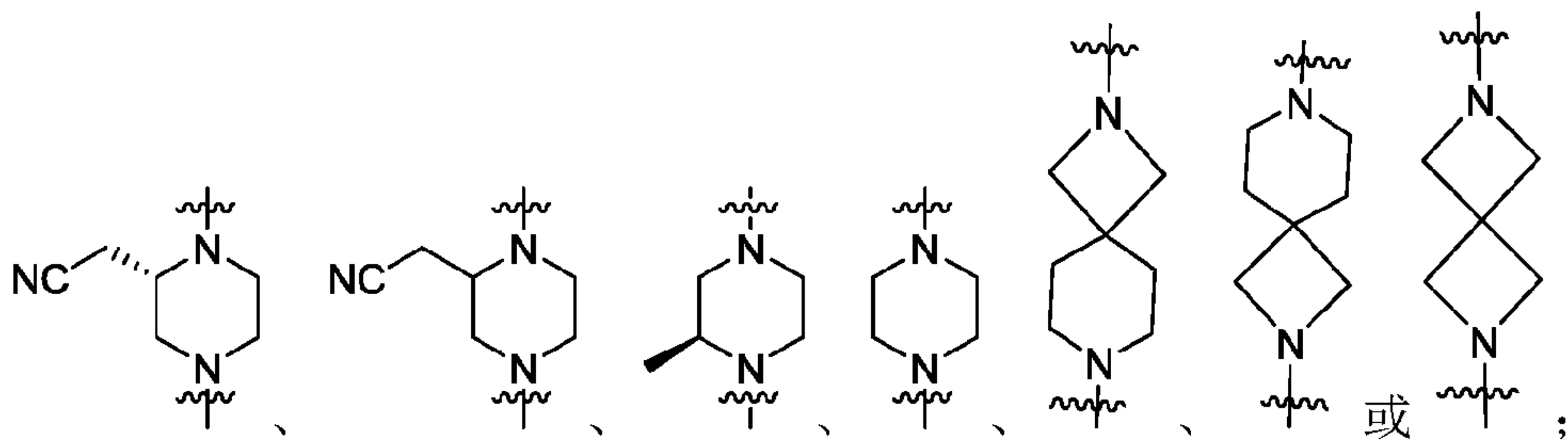
R<sup>3</sup> 选自 -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、



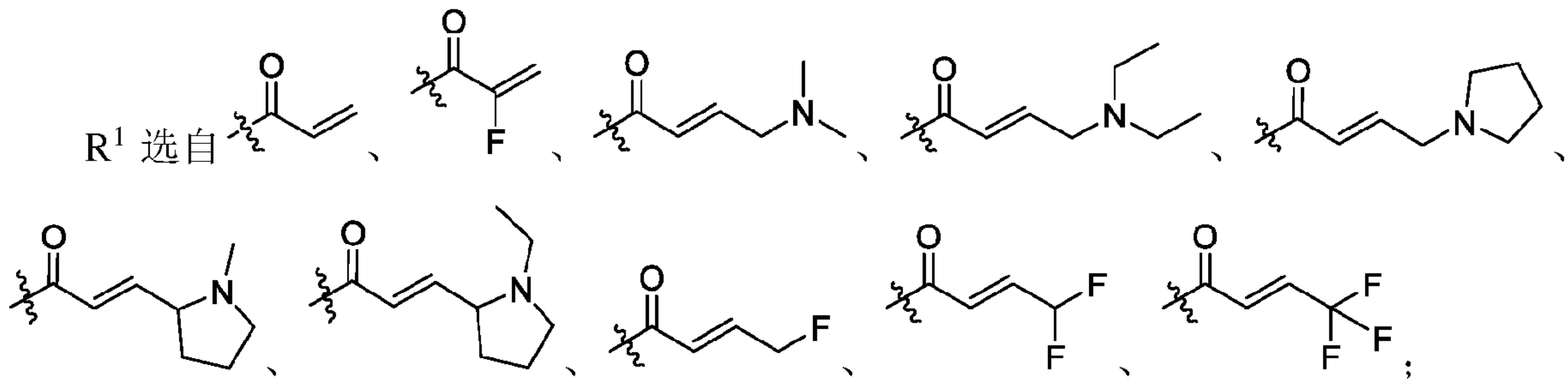
n 选自 0。

13、根据权利要求 12 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中，

环 A 选自

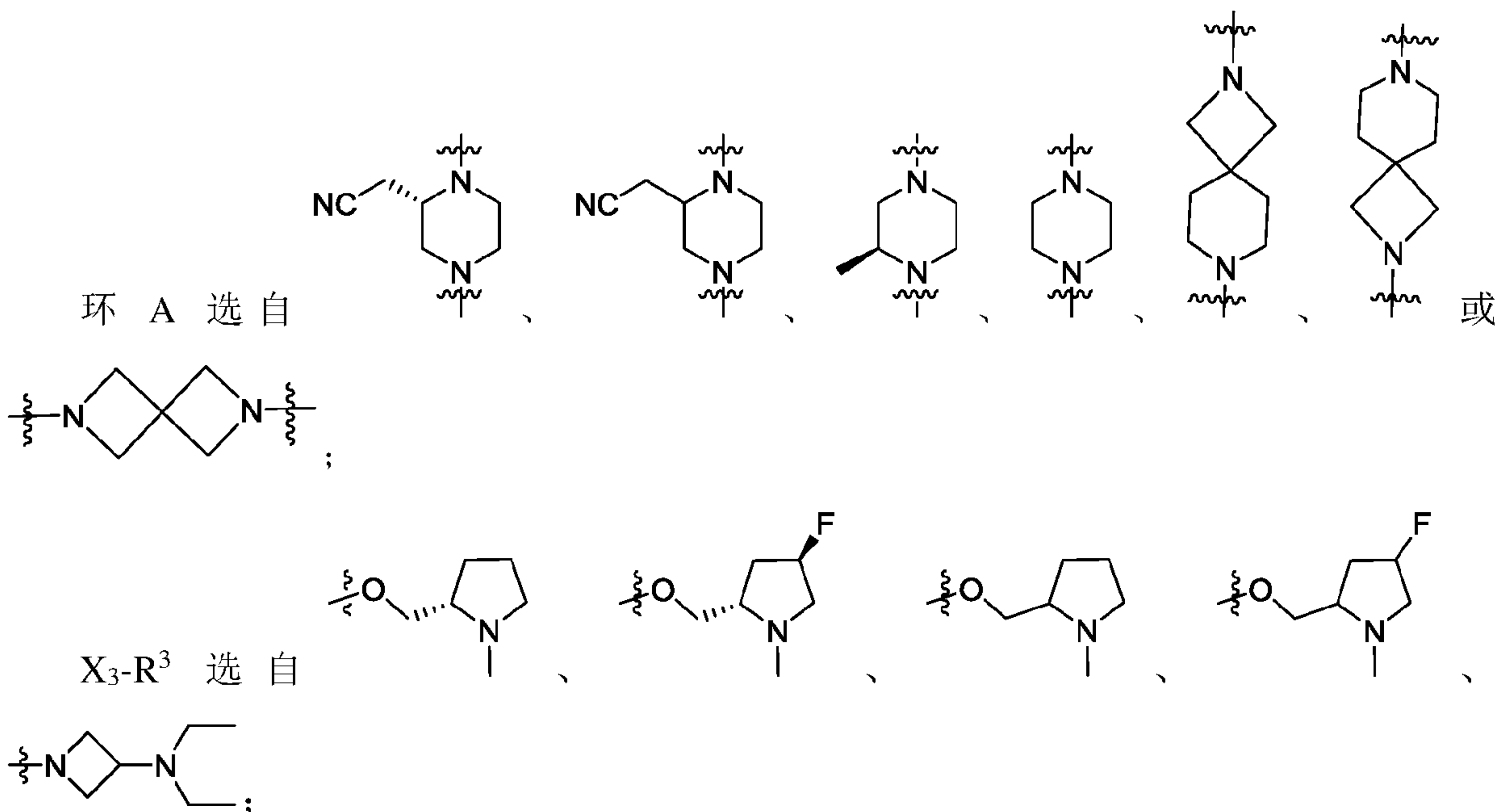






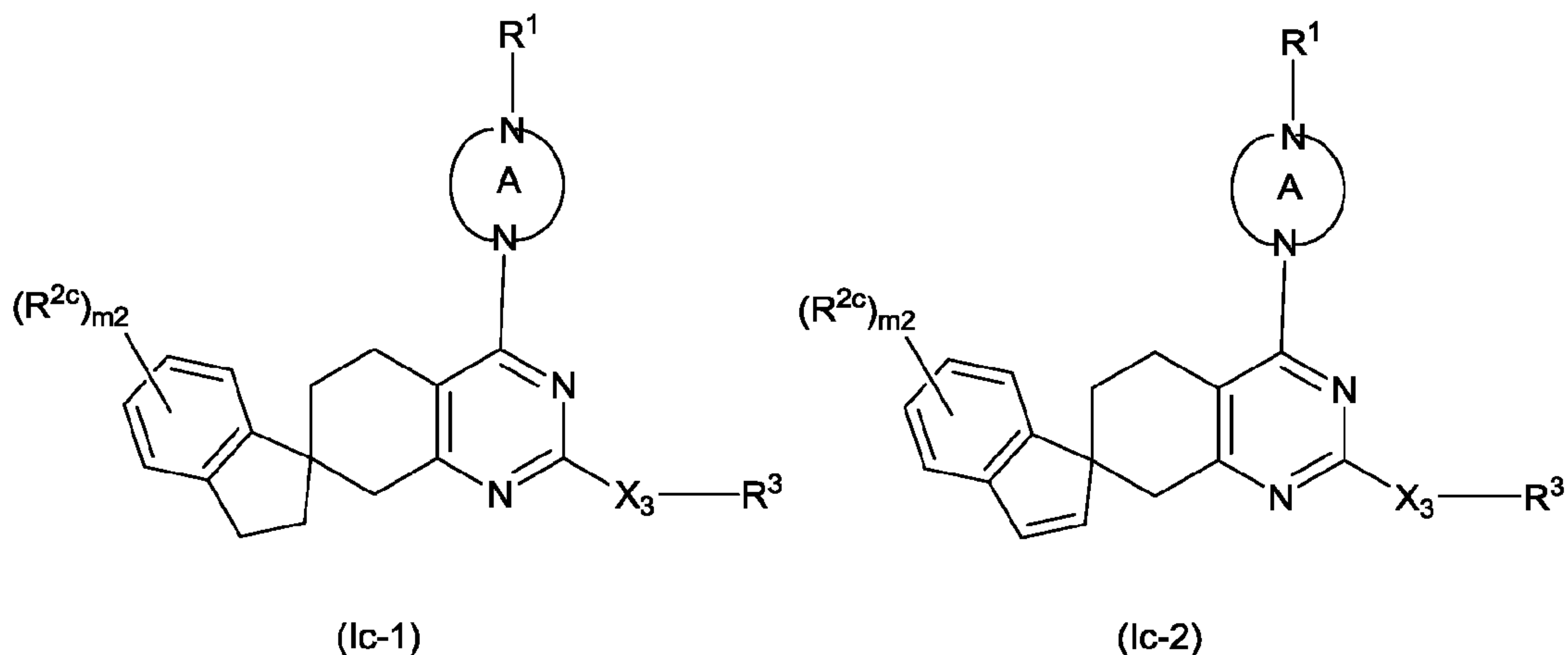
R<sup>2a</sup> 选自 H 或者取代的或者未被取代的如下基团之一：甲基、乙基、异丙基、丙基、环丙基、环丁基、苯基、萘基、噻吩基、呋喃基、吡咯基或吡啶基，当被取代时，任选被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基或苯基的取代基所取代；

R<sup>2c</sup> 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基，所述的甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF<sub>3</sub>、COOH、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基取代基所取代；

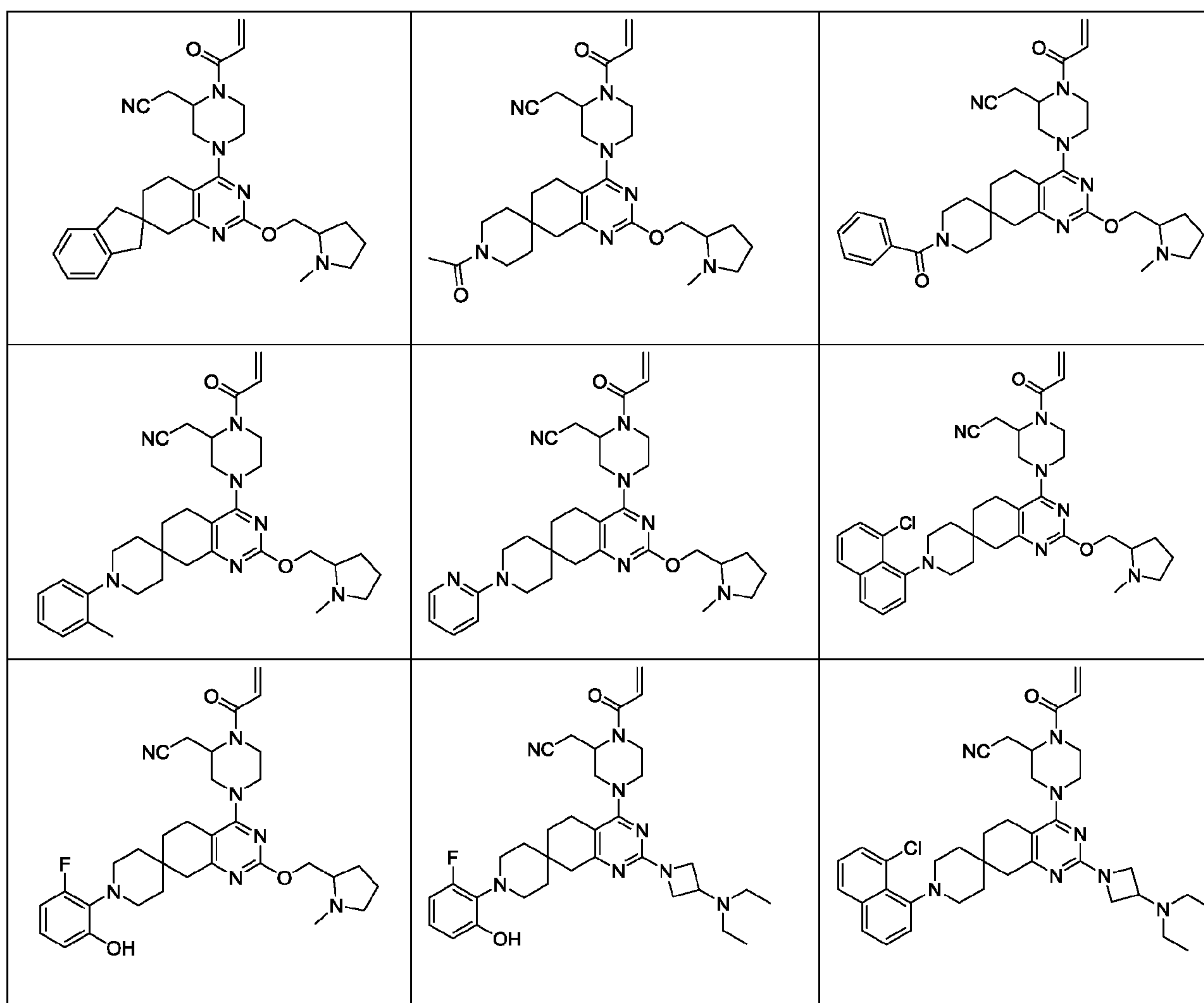


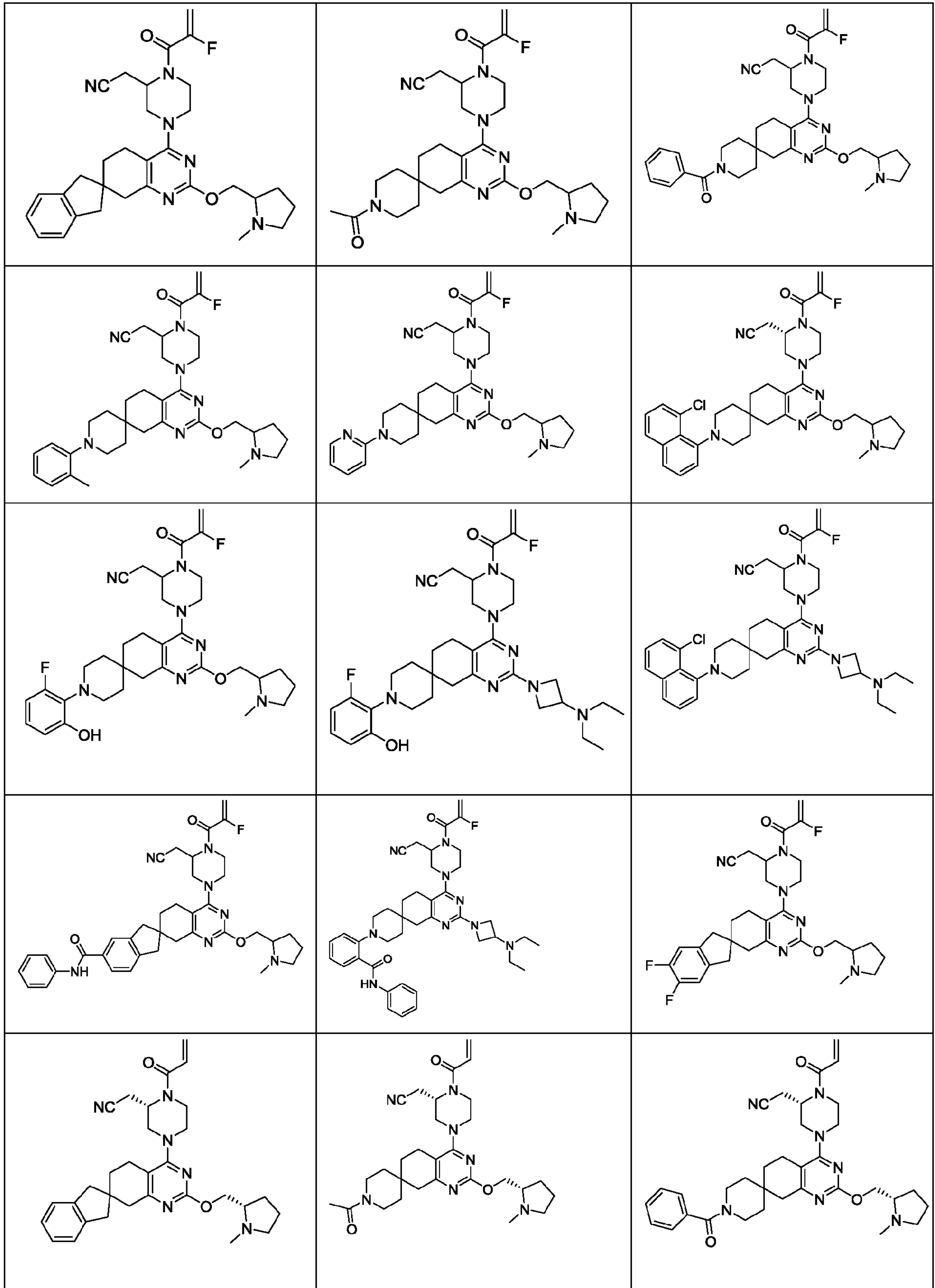
n 选自 0。

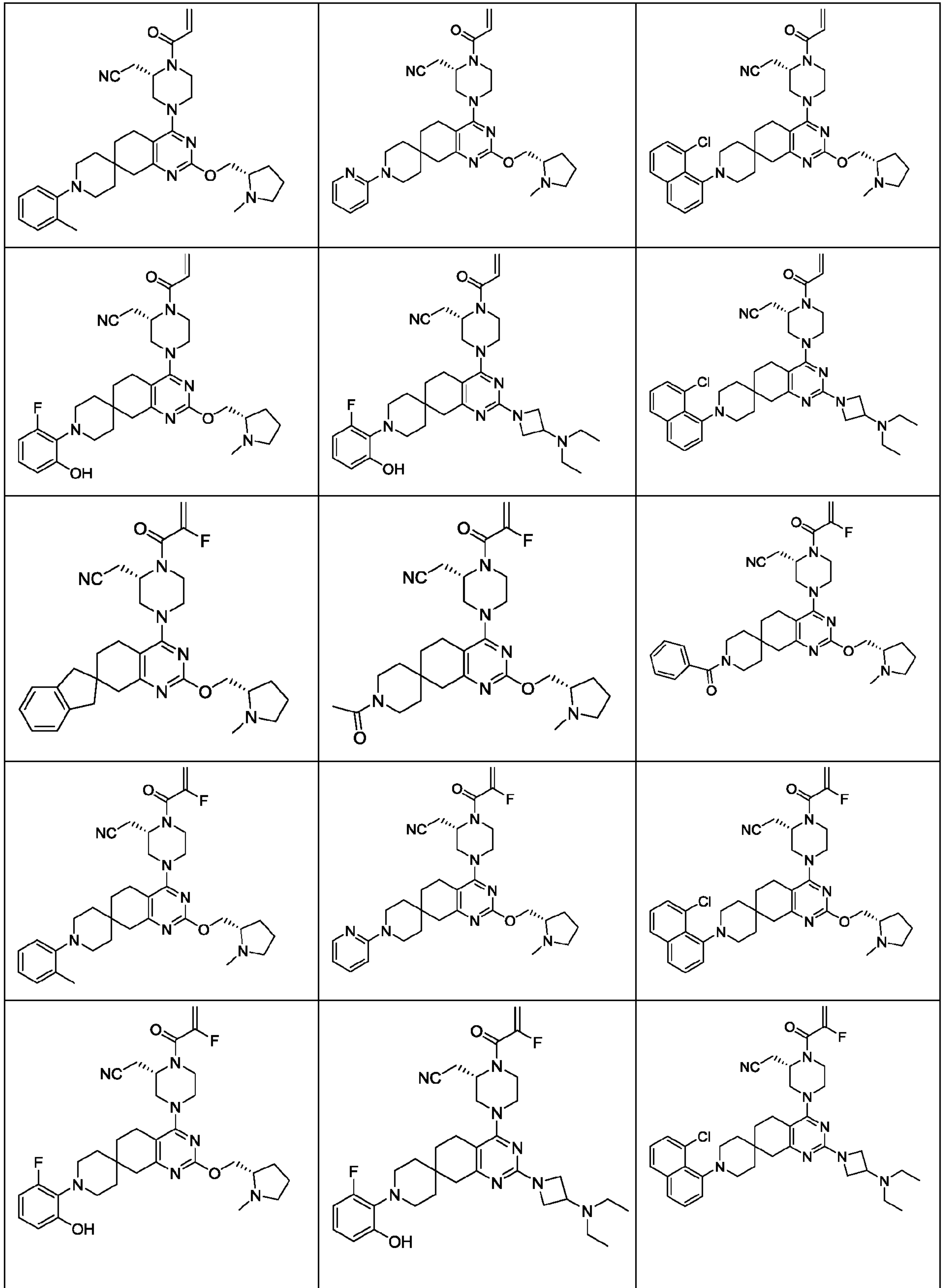
16. 根据权利要求 15 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，所述化合物选自通式(Ic-1)和(Ic-2)所示的化合物，

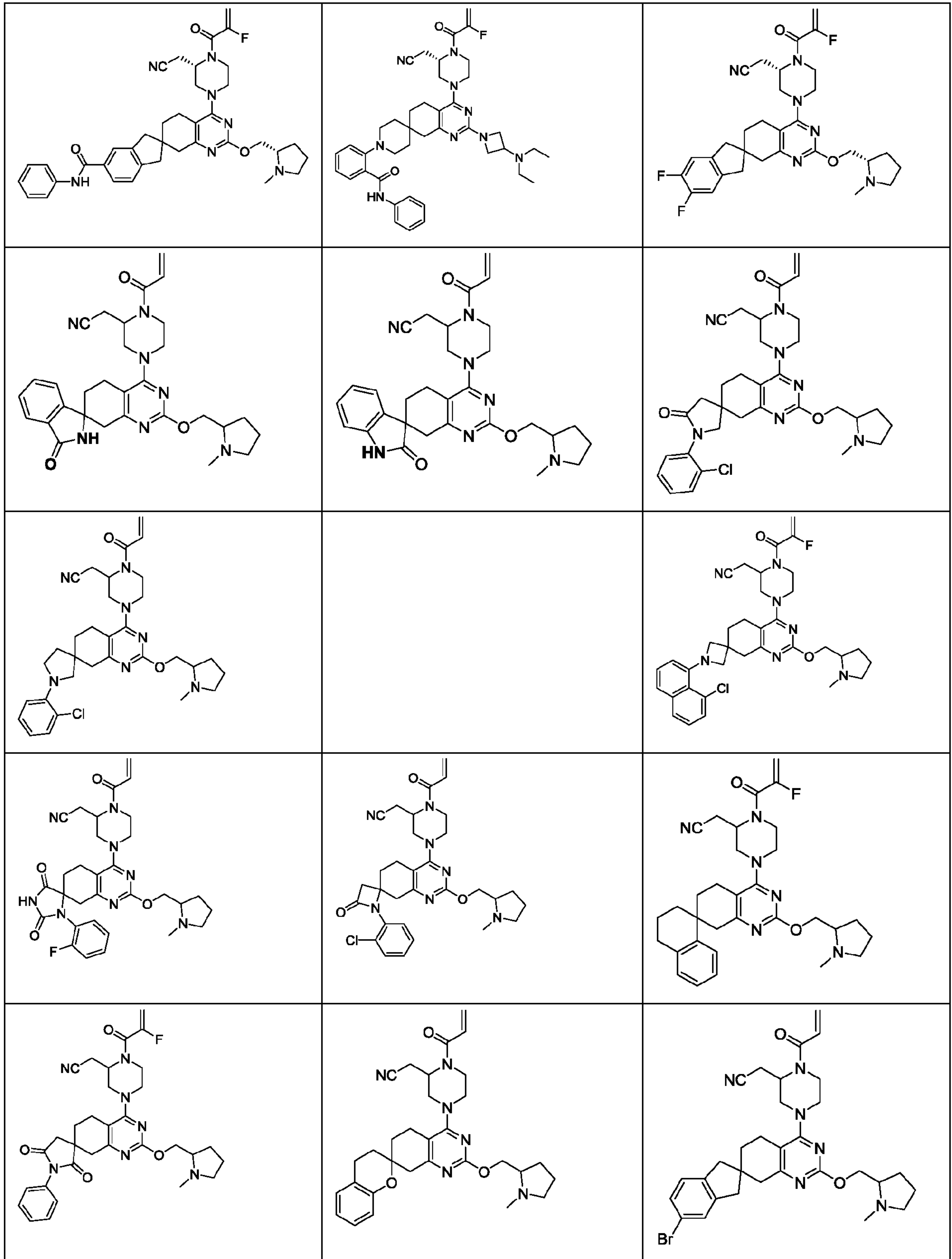


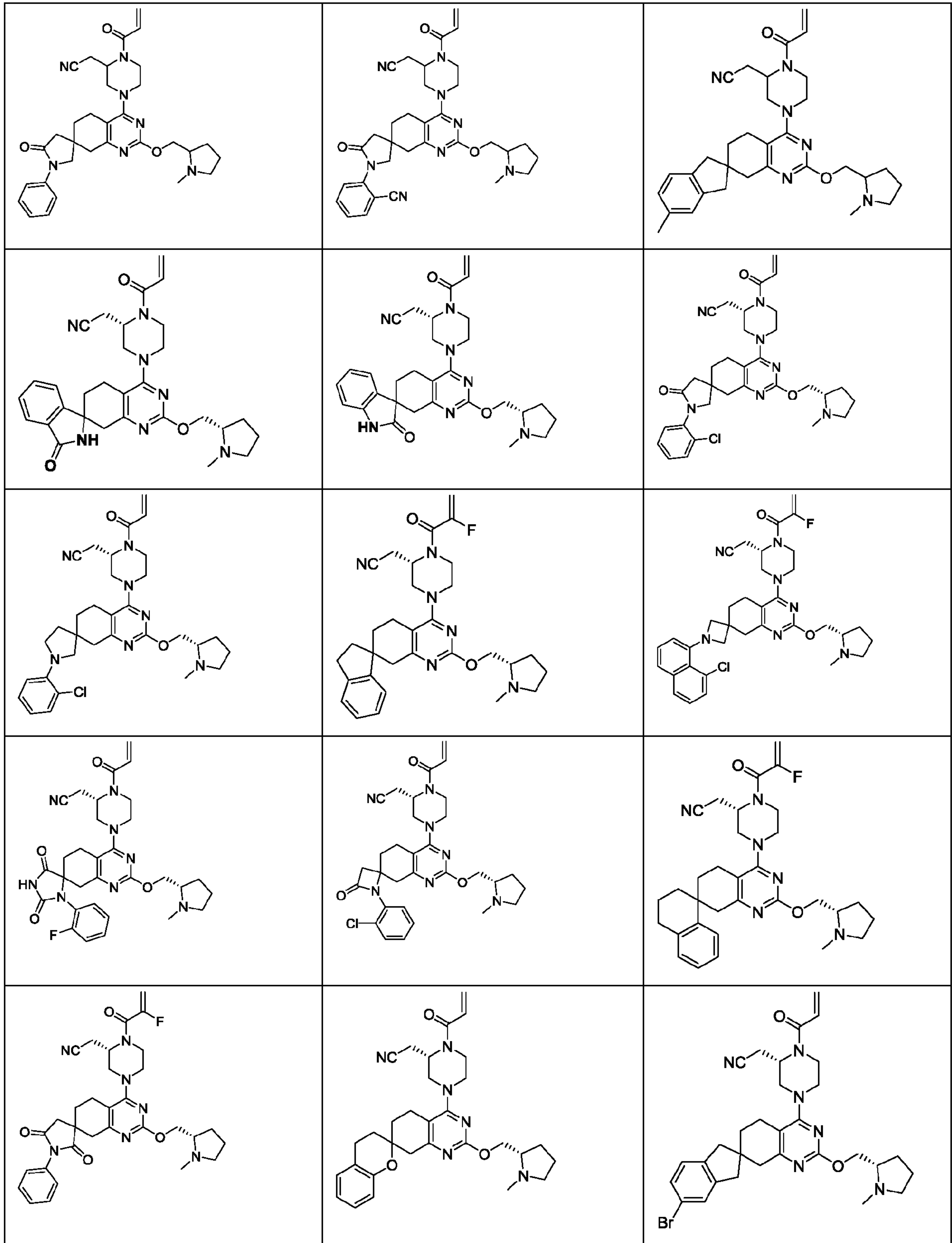
17、根据权利要求 1 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，其中所述化合物选自：



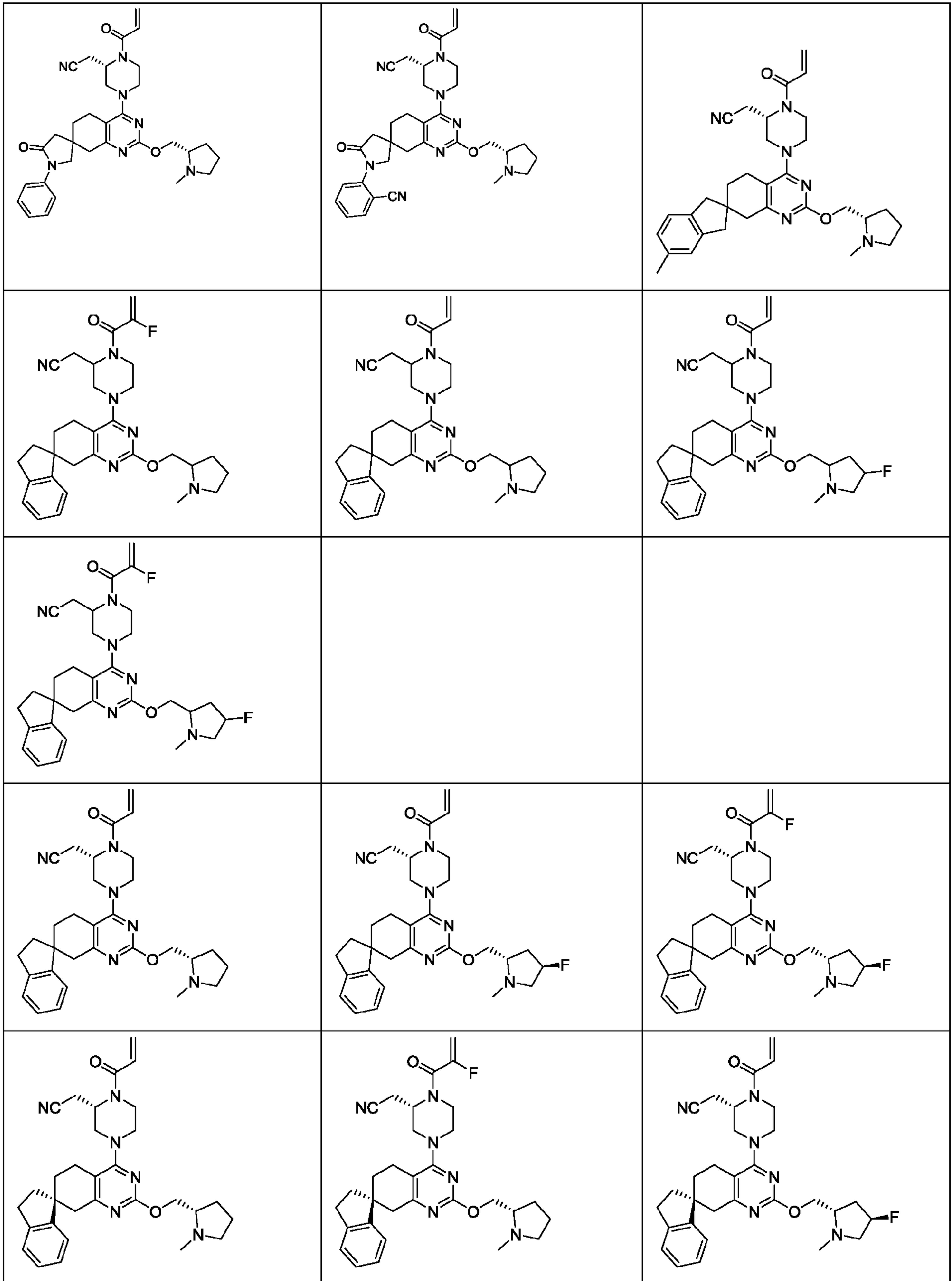


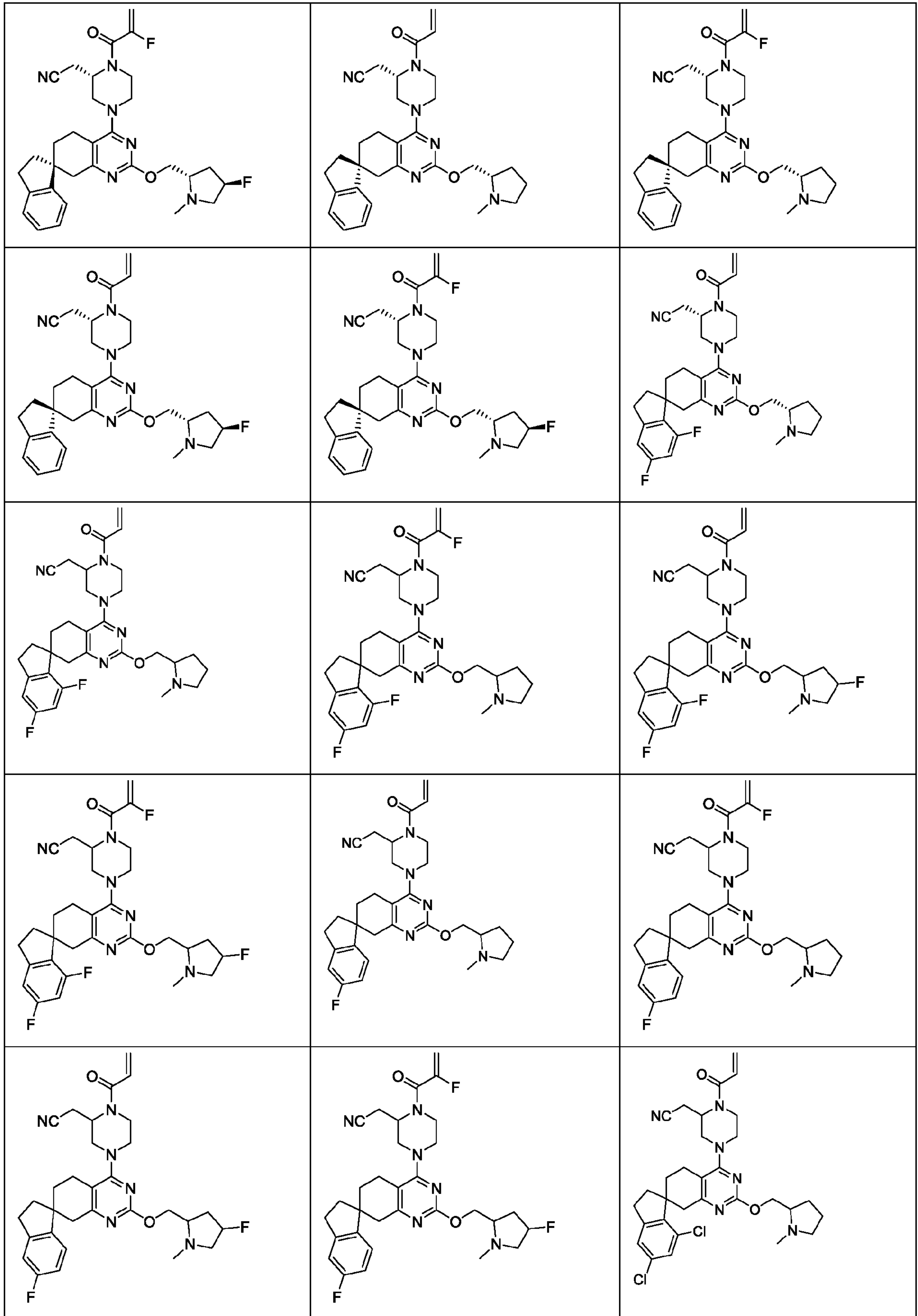


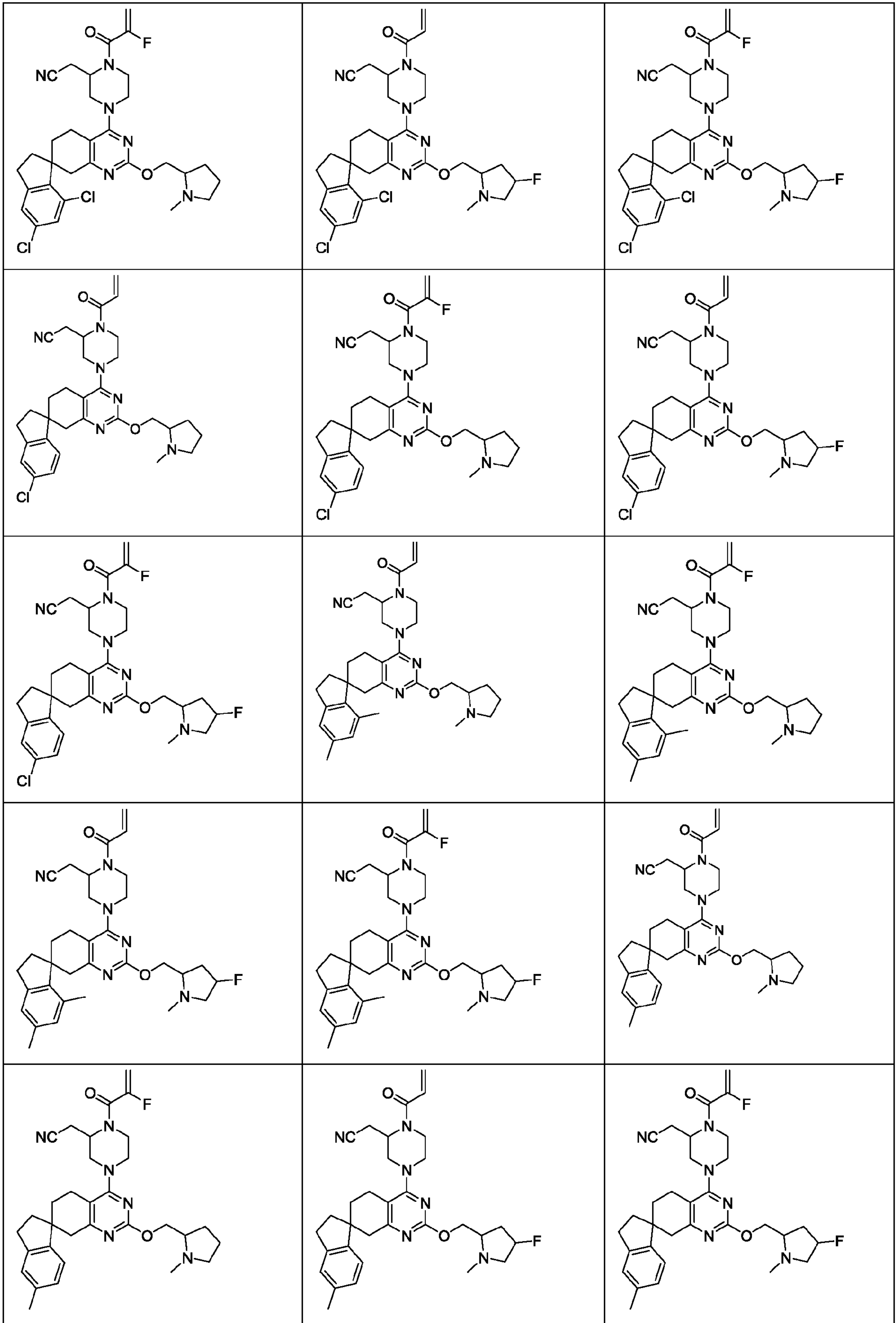


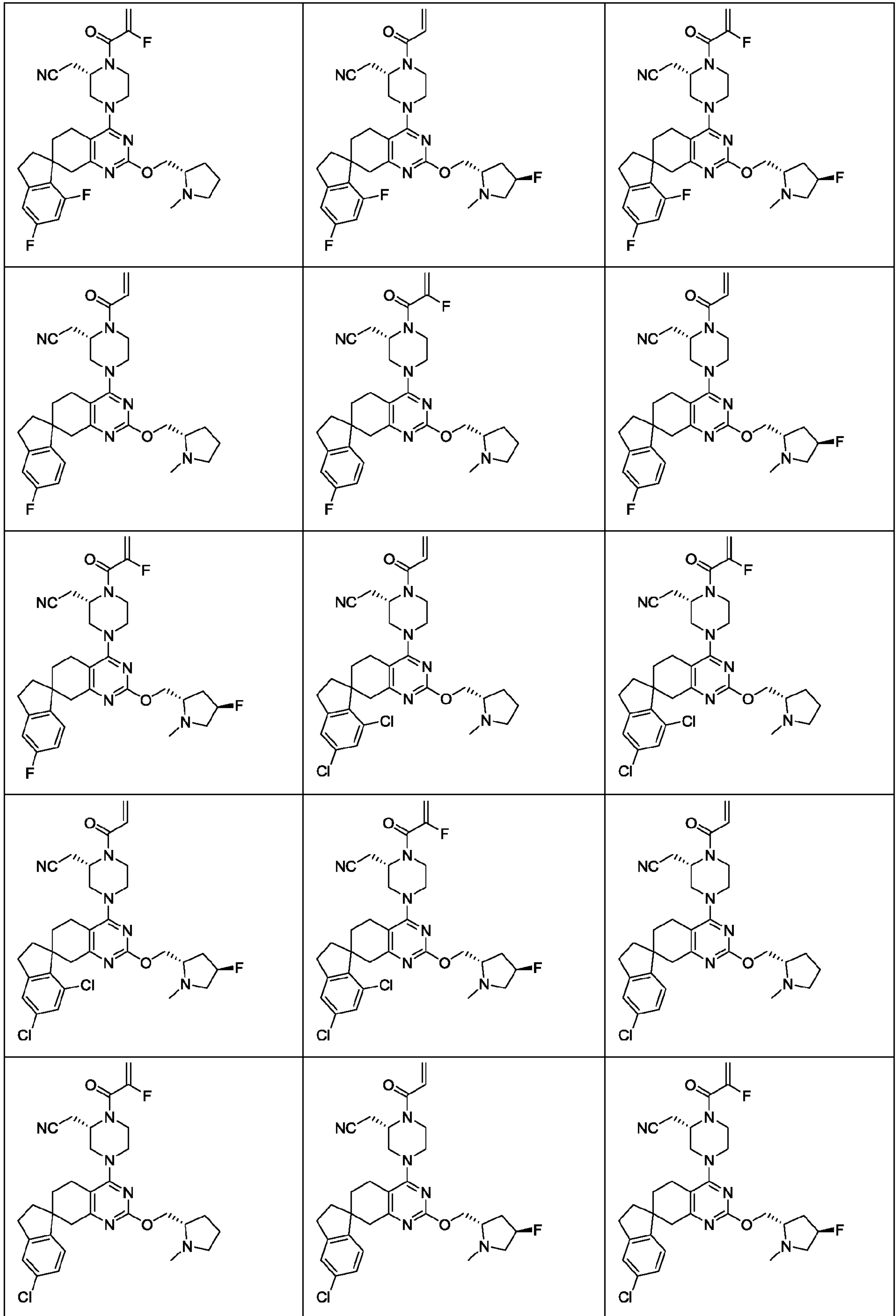


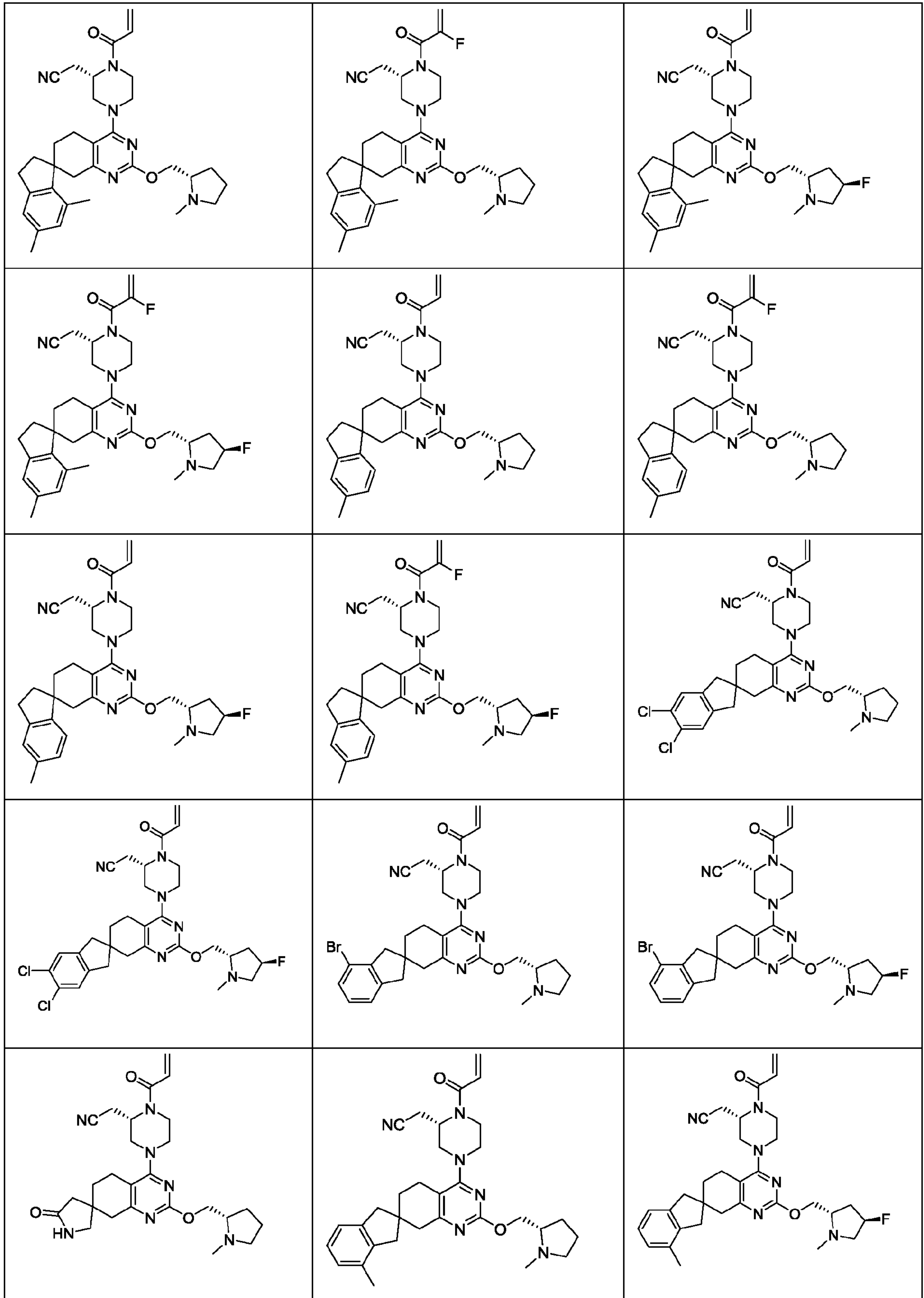


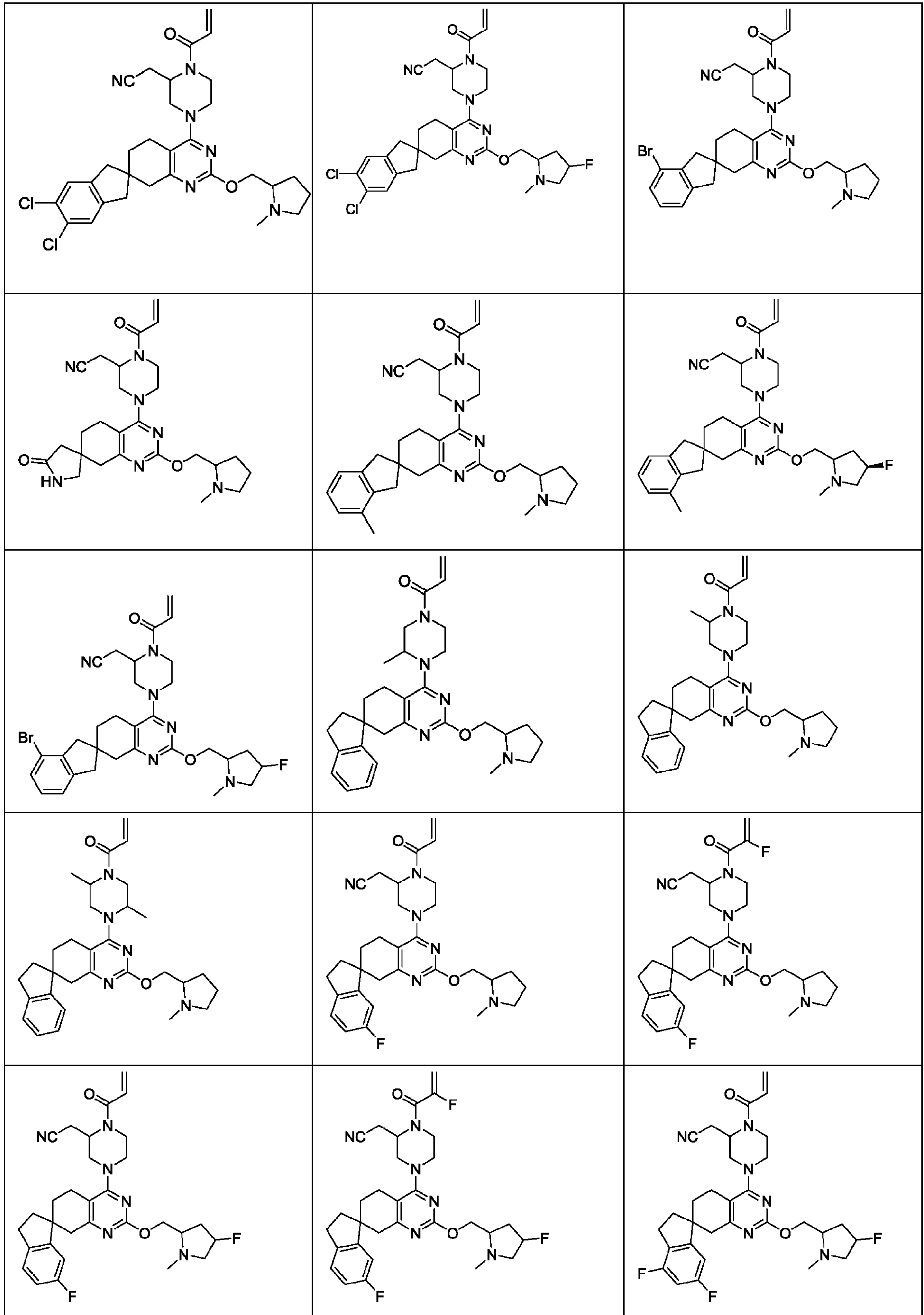


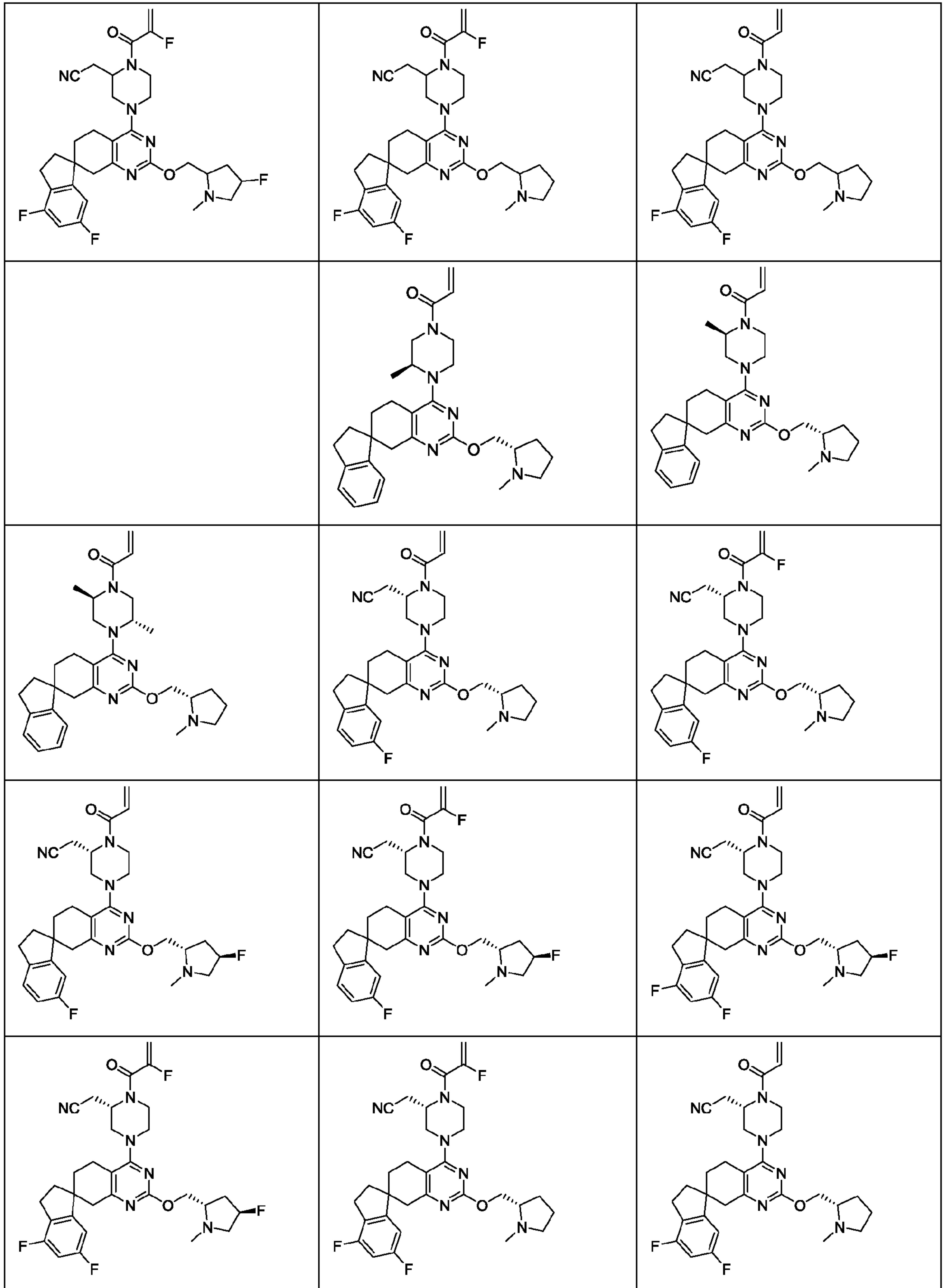


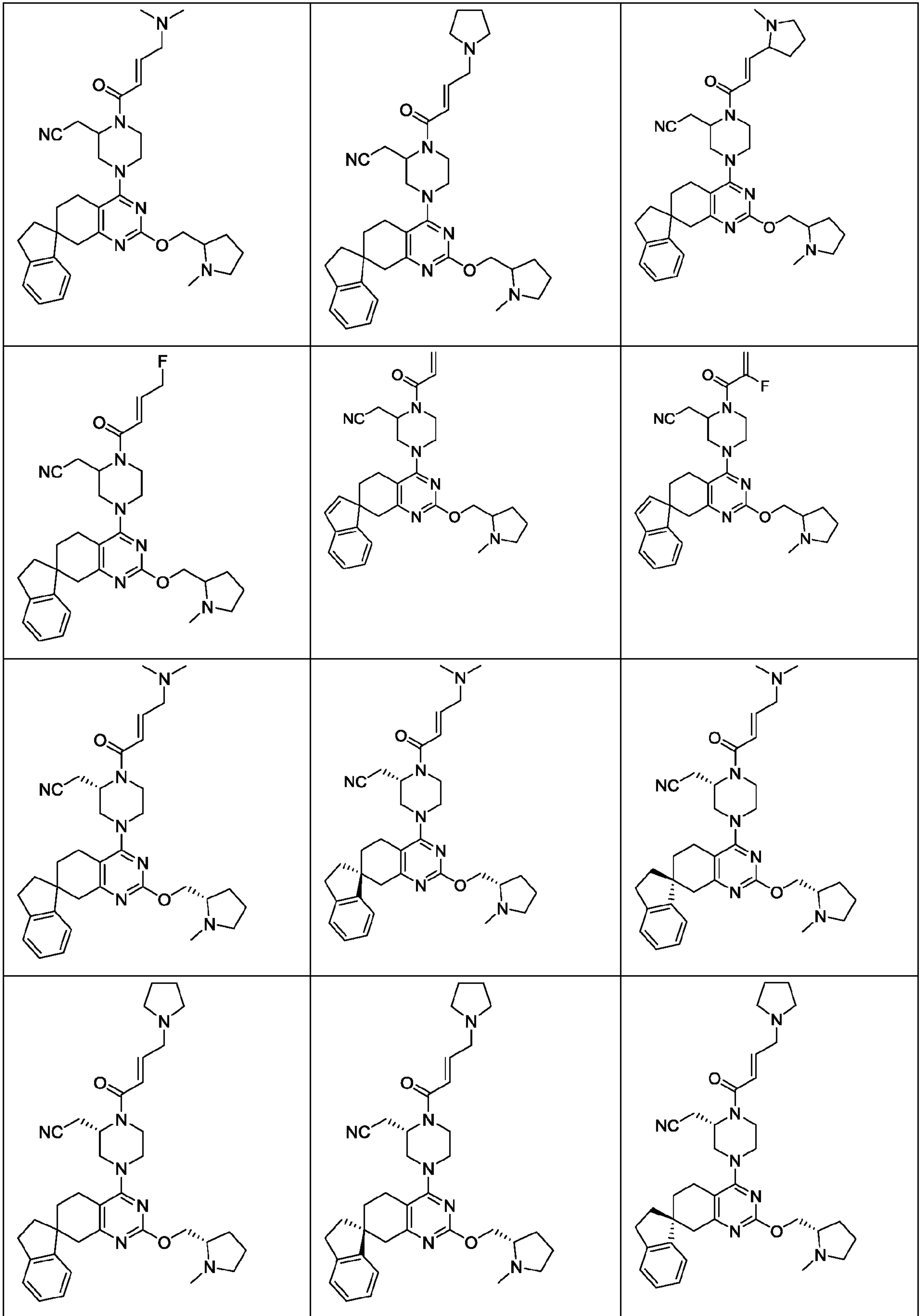




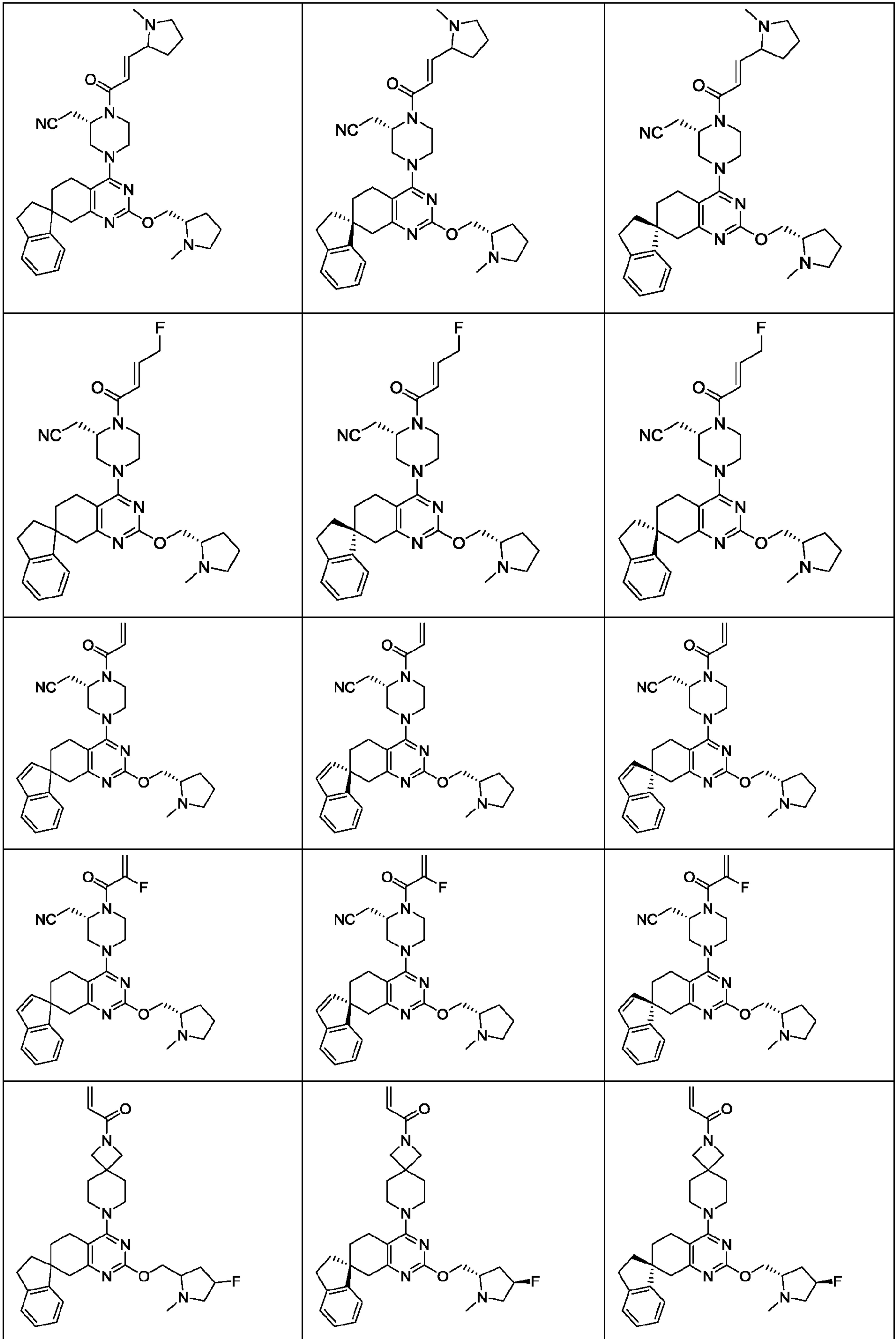


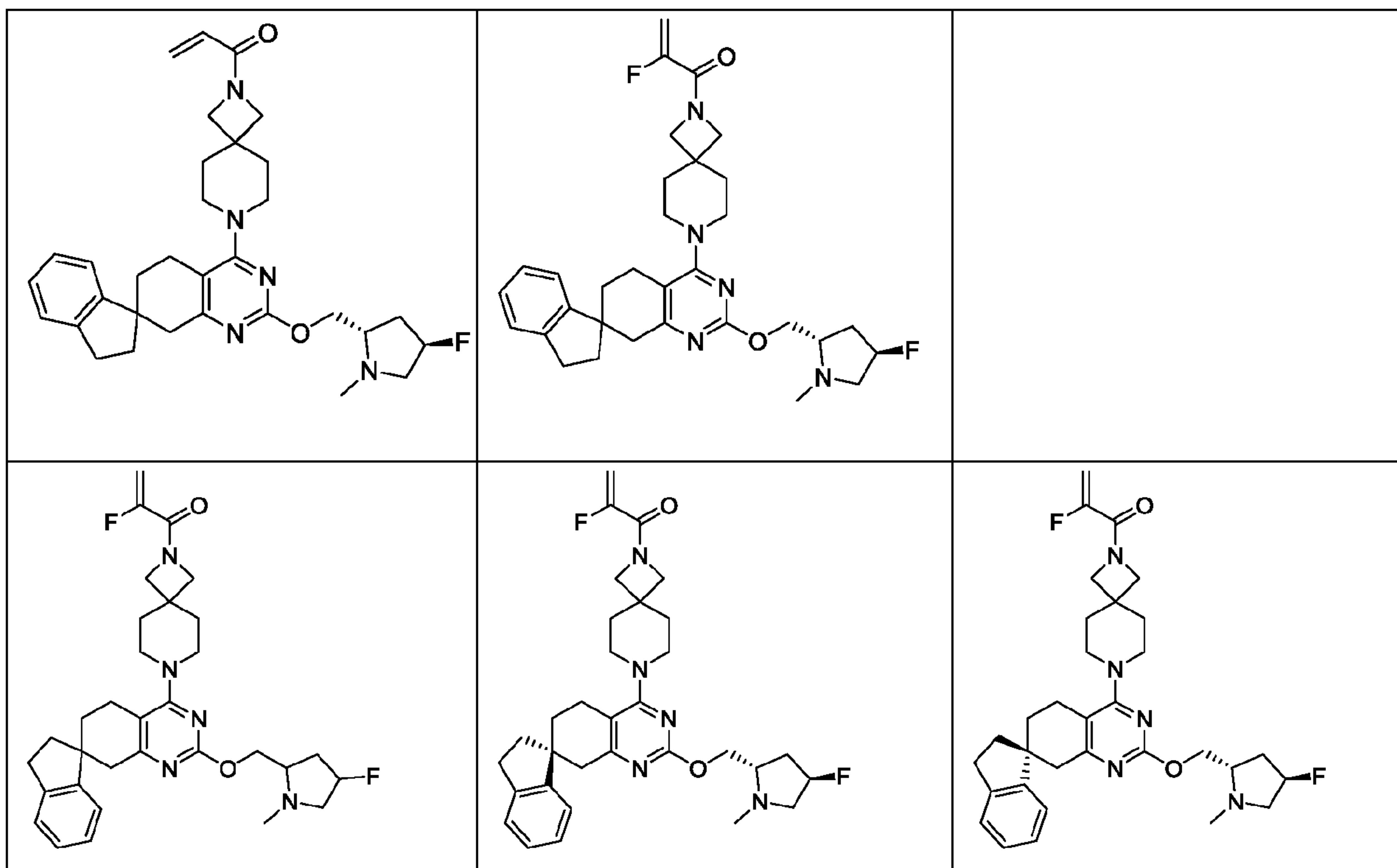












。

18、药物组合物，包括权利要求 1-17 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体。

19、根据权利要求 1-17 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、共晶或药学上可接受的盐在用于制备预防或治疗与 KRAS G12C 活性或表达量相关疾病的药物中的应用。

20、根据权利要求 19 所述的应用，其特征在于，所述的疾病选自肿瘤。

21、根据权利要求 20 所述的应用，其特征在于，所述的肿瘤选自血液学癌症、胰腺癌、MYH 相关息肉病、结肠直肠癌、非小细胞肺癌或小细胞肺癌。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2020/128033****A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07D 487/10(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; C07D 491/107(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61K 31/527(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)

C07D; A61K; A61P

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)

CNABS, CNTXT, SIPOABS, DWPI, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), CNKI, 百度学术: 四川海思科制药, 张晨, 何平, 魏琦, 王健民, 钱国飞, 叶飞, 唐平明, 李瑶, 严庞科, 喹唑啉, 嘧啶, 吡咯烷, 哌嗪, 螺, 丙烯酰基, 突变, 肿瘤, 癌, search based on chemical structure, KRAS, G12C, mutant, quinazolin, pyrimidine, pyrrolidin, piperazin, spiro, acryloyl, cancer, carcinoma, neoplasm, tumor

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2020035031 A1 (GENENTECH INC. et al.) 20 February 2020 (2020-02-20) claims 1, 79-88, description paragraphs 0006-0018, 0103, page 81 compounds 25, 25a and table 2	1-21
E	WO 2020236940 A1 (CALIFORNIA INSTITUTE OF TECHNOLOGY et al.) 26 November 2020 (2020-11-26) claims 1, 89-93, description page 56 line 4 to page 57, line 31 and compound in table 1	1-21
A	US 2019248767 A1 (PFIZER INC.) 15 August 2019 (2019-08-15) description paragraphs 0001, 0008-0025, 0075, 0079-0083, 0088, 0293	1-21
A	CN 110036010 A (ARAXES PHARMA LLC.) 19 July 2019 (2019-07-19) entire document	1-21
A	CN 110256421 A (WIGEN BIOMEDICINE TECHNOLOGY (SHANGHAI) CO., LTD.) 20 September 2019 (2019-09-20) entire document	1-21
A	CN 109843856 A (MIRATI THERAPEUTICS INC. et al.) 04 June 2019 (2019-06-04) entire document	1-21

 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

“&amp;” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

**24 January 2021**

Date of mailing of the international search report

**10 February 2021**

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/CN2020/128033**

<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 110267957 A (ASTELLAS PHARMA INC.) 20 September 2019 (2019-09-20) entire document	1-21
A	CN 108779097 A (ARAXES PHARMA LLC.) 09 November 2018 (2018-11-09) entire document	1-21

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2020/128033**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020035031	A1	20 February 2020	CA	3086867	A1	20 February 2020
				AU	2019320945	A1	16 July 2020
				KR	2020115549	A	07 October 2020
				EP	3746436	A1	09 December 2020
				CN	112119075	A	22 December 2020
WO	2020236940	A1	26 November 2020	None			
US	2019248767	A1	15 August 2019	CA	3090482	A1	15 August 2019
				TW	201942116	A	01 November 2019
				UY	38076	A	01 October 2019
				WO	2019155399	A1	15 August 2019
				US	10590115	B2	17 March 2020
CN	110036010	A	19 July 2019	US	2018155348	A1	07 June 2018
				US	2020062761	A1	27 February 2020
				US	10723738	B2	28 July 2020
				US	10280172	B2	07 May 2019
				EP	3519402	A1	07 August 2019
				JP	2019529484	A	17 October 2019
				WO	2018064510	A1	05 April 2018
				None			
CN	110256421	A	20 September 2019	None			
CN	109843856	A	04 June 2019	US	10125134	B2	13 November 2018
				IL	262867	D0	31 March 2019
				CA	3024523	A1	23 November 2017
				SG	11201810171 S	A	28 December 2018
				JP	2019516718	A	20 June 2019
				MX	2018013983	A	16 August 2019
				EP	3458445	A1	27 March 2019
				US	2018072723	A1	15 March 2018
				US	2019062330	A1	28 February 2019
				EP	3458445	A4	13 November 2019
				KR	20190039475	A	12 April 2019
				WO	2017201161	A1	23 November 2017
				AU	2017266911	A1	06 December 2018
				US	10633381	B2	28 April 2020
				CN	110267957	A	20 September 2019
US	2020140437	A1	07 May 2020				
IL	268190	D0	31 October 2019				
KR	20190113799	A	08 October 2019				
BR	112019015364	A2	10 March 2020				
TW	201838996	A	01 November 2018				
CO	2019008487	A2	20 August 2019				
US	10556906	B2	11 February 2020				
JP	6587116	B2	09 October 2019				
WO	2018143315	A1	09 August 2018				
US	2019292182	A1	26 September 2019				
CA	3052125	A1	09 August 2018				
PH	12019501685	A1	01 June 2020				
EP	3578560	A1	11 December 2019				
MX	2019009187	A	26 September 2019				
SG	11201907038W	A	27 August 2019				

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.  
**PCT/CN2020/128033**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		AU 2018216411 A1	15 August 2019
		JP WO2018143315 A1	08 August 2019
		US 10774082 B2	15 September 2020
-----			
CN 108779097 A	09 November 2018	KR 20180081596 A	16 July 2018
		EA 201891191 A1	28 December 2018
		CA 3005089 A1	26 May 2017
		US 10414757 B2	17 September 2019
		TW 201726656 A	01 August 2017
		EP 3377481 A1	26 September 2018
		US 2020181123 A1	11 June 2020
		AU 2016355433 A1	28 June 2018
		MX 2018005967 A	29 August 2018
		WO 2017087528 A1	26 May 2017
		US 2017197945 A1	13 July 2017
		JP 2018533611 A	15 November 2018
-----			

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07D 487/10(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; C07D 491/107(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61K 31/527(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>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</p>																							
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNABS, CNTXT, SIPOABS, DWPI, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), CN-KI, 百度学术: 四川海思科制药、张晨、何平、魏琦、王健民、钱国飞、叶飞、唐平明、李瑶、严庞科、啉啉啉、啉啉啉、吡咯烷、哌嗪、螺、丙烯酰基、突变、肿瘤、癌、基于化学结构的检索、KRAS, G12C, mutant, quinazolin, pyrimidine, pyrrolidin, piperazin, spiro, acryloyl, cancer, carcinoma, neoplasm, tumor</p>																							
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2020035031 A1 (GENENTECH INC. 等) 2020年 2月 20日 (2020 - 02 - 20) 权利要求1、79-88, 说明书第0006-0018、0103段, 第81页化合物25、25a及表2</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>WO 2020236940 A1 (CALIFORNIA INSTITUTE OF TECHNOLOGY等) 2020年 11月 26日 (2020 - 11 - 26) 权利要求1、89-93, 说明书第56页第4行至第57页31行及表1化合物</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2019248767 A1 (PFIZER INC.) 2019年 8月 15日 (2019 - 08 - 15) 说明书第0001、0008-0025、0075、0079-0083、0088、0293段</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 110036010 A (亚瑞克西斯制药公司) 2019年 7月 19日 (2019 - 07 - 19) 全文</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 110256421 A (微境生物医药科技上海有限公司) 2019年 9月 20日 (2019 - 09 - 20) 全文</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 109843856 A (米拉蒂治疗股份有限公司等) 2019年 6月 4日 (2019 - 06 - 04) 全文</td> <td>1-21</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	WO 2020035031 A1 (GENENTECH INC. 等) 2020年 2月 20日 (2020 - 02 - 20) 权利要求1、79-88, 说明书第0006-0018、0103段, 第81页化合物25、25a及表2	1-21	E	WO 2020236940 A1 (CALIFORNIA INSTITUTE OF TECHNOLOGY等) 2020年 11月 26日 (2020 - 11 - 26) 权利要求1、89-93, 说明书第56页第4行至第57页31行及表1化合物	1-21	A	US 2019248767 A1 (PFIZER INC.) 2019年 8月 15日 (2019 - 08 - 15) 说明书第0001、0008-0025、0075、0079-0083、0088、0293段	1-21	A	CN 110036010 A (亚瑞克西斯制药公司) 2019年 7月 19日 (2019 - 07 - 19) 全文	1-21	A	CN 110256421 A (微境生物医药科技上海有限公司) 2019年 9月 20日 (2019 - 09 - 20) 全文	1-21	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) 全文	1-21
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
PX	WO 2020035031 A1 (GENENTECH INC. 等) 2020年 2月 20日 (2020 - 02 - 20) 权利要求1、79-88, 说明书第0006-0018、0103段, 第81页化合物25、25a及表2	1-21																					
E	WO 2020236940 A1 (CALIFORNIA INSTITUTE OF TECHNOLOGY等) 2020年 11月 26日 (2020 - 11 - 26) 权利要求1、89-93, 说明书第56页第4行至第57页31行及表1化合物	1-21																					
A	US 2019248767 A1 (PFIZER INC.) 2019年 8月 15日 (2019 - 08 - 15) 说明书第0001、0008-0025、0075、0079-0083、0088、0293段	1-21																					
A	CN 110036010 A (亚瑞克西斯制药公司) 2019年 7月 19日 (2019 - 07 - 19) 全文	1-21																					
A	CN 110256421 A (微境生物医药科技上海有限公司) 2019年 9月 20日 (2019 - 09 - 20) 全文	1-21																					
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) 全文	1-21																					
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																							
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“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)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“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</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2021年 1月 24日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2021年 2月 10日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>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</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>刘军政</p> <p>电话号码 (86-10)-53961911</p>																					

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
A	CN 110267957 A (安斯泰来制药株式会社) 2019年 9月 20日 (2019 - 09 - 20) 全文	1-21
A	CN 108779097 A (亚瑞克西斯制药公司) 2018年 11月 9日 (2018 - 11 - 09) 全文	1-21



国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/128033

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)
WO	2020035031	A1	2020年 2月 20日	CA	3086867	A1	2020年 2月 20日
				AU	2019320945	A1	2020年 7月 16日
				KR	2020115549	A	2020年 10月 7日
				EP	3746436	A1	2020年 12月 9日
				CN	112119075	A	2020年 12月 22日
WO	2020236940	A1	2020年 11月 26日	无			
US	2019248767	A1	2019年 8月 15日	CA	3090482	A1	2019年 8月 15日
				TW	201942116	A	2019年 11月 1日
				UY	38076	A	2019年 10月 1日
				WO	2019155399	A1	2019年 8月 15日
				US	10590115	B2	2020年 3月 17日
CN	110036010	A	2019年 7月 19日	US	2018155348	A1	2018年 6月 7日
				US	2020062761	A1	2020年 2月 27日
				US	10723738	B2	2020年 7月 28日
				US	10280172	B2	2019年 5月 7日
				EP	3519402	A1	2019年 8月 7日
				JP	2019529484	A	2019年 10月 17日
				WO	2018064510	A1	2018年 4月 5日
CN	110256421	A	2019年 9月 20日	无			
CN	109843856	A	2019年 6月 4日	US	10125134	B2	2018年 11月 13日
				IL	262867	D0	2019年 3月 31日
				CA	3024523	A1	2017年 11月 23日
				SG	11201810171S	A	2018年 12月 28日
				JP	2019516718	A	2019年 6月 20日
				MX	2018013983	A	2019年 8月 16日
				EP	3458445	A1	2019年 3月 27日
				US	2018072723	A1	2018年 3月 15日
				US	2019062330	A1	2019年 2月 28日
				EP	3458445	A4	2019年 11月 13日
				KR	20190039475	A	2019年 4月 12日
				WO	2017201161	A1	2017年 11月 23日
				AU	2017266911	A1	2018年 12月 6日
				US	10633381	B2	2020年 4月 28日
CN	110267957	A	2019年 9月 20日	EP	3578560	A4	2020年 10月 21日
				US	2020140437	A1	2020年 5月 7日
				IL	268190	D0	2019年 10月 31日
				KR	20190113799	A	2019年 10月 8日
				BR	112019015364	A2	2020年 3月 10日
				TW	201838996	A	2018年 11月 1日
				CO	2019008487	A2	2019年 8月 20日
				US	10556906	B2	2020年 2月 11日
				JP	6587116	B2	2019年 10月 9日
				WO	2018143315	A1	2018年 8月 9日
				US	2019292182	A1	2019年 9月 26日
				CA	3052125	A1	2018年 8月 9日
				PH	12019501685	A1	2020年 6月 1日
				EP	3578560	A1	2019年 12月 11日
				MX	2019009187	A	2019年 9月 26日
				SG	11201907038W	A	2019年 8月 27日

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/128033

检索报告引用的专利文件				同族专利			公布日 (年/月/日)
							公布日 (年/月/日)
				AU	2018216411	A1	2019年 8月 15日
				JP	W02018143315	A1	2019年 8月 8日
				US	10774082	B2	2020年 9月 15日
CN	108779097	A	2018年 11月 9日	KR	20180081596	A	2018年 7月 16日
				EA	201891191	A1	2018年 12月 28日
				CA	3005089	A1	2017年 5月 26日
				US	10414757	B2	2019年 9月 17日
				TW	201726656	A	2017年 8月 1日
				EP	3377481	A1	2018年 9月 26日
				US	2020181123	A1	2020年 6月 11日
				AU	2016355433	A1	2018年 6月 28日
				MX	2018005967	A	2018年 8月 29日
				WO	2017087528	A1	2017年 5月 26日
				US	2017197945	A1	2017年 7月 13日
				JP	2018533611	A	2018年 11月 15日