



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 117659051 A

(43) 申请公布日 2024. 03. 08

(21) 申请号 202311386824.2

(22) 申请日 2022.03.30

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2021/083849 2021.03.30 CN

PCT/CN2021/107432 2021.07.20 CN

PCT/CN2021/129986 2021.11.11 CN

PCT/CN2021/136438 2021.12.08 CN

(62) 分案原申请数据

202210358421.6 2022.03.30

(71) 申请人 上海德琪医药科技有限公司

地址 200051 上海市长宁区中山西路1065  
号SOHO中山广场B座1206-1209室

(72) 发明人 王剑 杨飞飞 王星星 侯冰

宇文辉 陈朋 石钟阳 单波  
梅建明

(74) 专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理  
有限公司 11280

专利代理师 郭广迅

(51) Int. Cl.

*C07D 519/00* (2006.01)

*A61P 35/00* (2006.01)

*A61K 31/4995* (2006.01)

*A61K 31/517* (2006.01)

*A61K 31/519* (2006.01)

*A61K 31/5386* (2006.01)

*A61K 31/551* (2006.01)

权利要求书12页 说明书74页

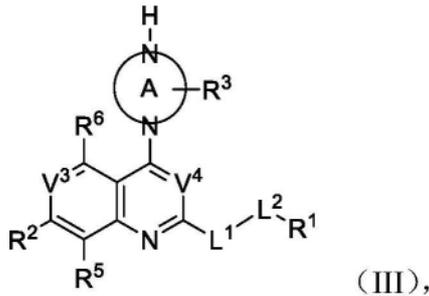
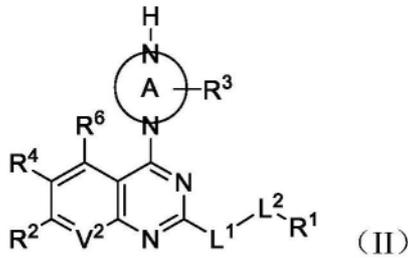
(54) 发明名称

KRAS G12D蛋白抑制剂和其用途

(57) 摘要

本公开涉及可用作KRAS蛋白抑制剂的新型化合物以及包含这些化合物的药物组合物和通过施用这些化合物或所述药物组合物进行治疗的方法。

1. 一种具有式 (II) 或式 (III) 的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐:



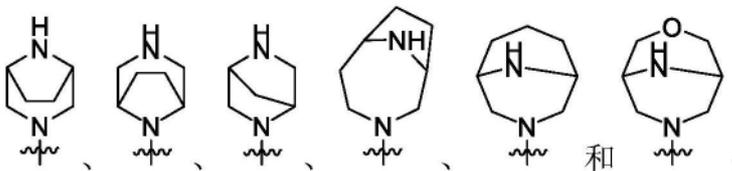
其中

$V^2$  为 N 或  $C(R^5)$ ;

$V^3$  为 N 或  $C(R^4)$ ;

$V^4$  为  $C(R^7)$ ;

环 A 选自由以下组成的组:



$L^1$  为键、O、S 或  $N(R^a)$ ;

$L^2$  选自由以下组成的组: 键、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基和杂炔基;

$R^1$  选自由以下组成的组: 烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基, 其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的每一者任选地被一个或多个  $R^b$  取代;

$R^2$  选自饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基或杂芳基, 其中环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的每一者任选地被氰基、卤素、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、 $-S(R^a)$ 、 $-NR^cR^d$ 、羧基、氨基甲酰基、芳基或杂芳基取代;

$R^3$  为氢、羟基、卤素、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  氰烷基、 $C_{1-3}$  羟烷基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^d)(R^e)$  或 5-6 元杂芳基;

$R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  各自独立地为氢、羟基、卤素或三氟甲基;

$R^7$  为氢、羟基、卤素、氰基或三氟甲基;

$R^a$  为氢或烷基;

每个  $R^b$  独立地选自由以下组成的组: 氧代、氰基、卤素、羟基、酰基、 $-NR^dR^e$ 、 $-OC(O)NR^dR^e$ 、氨基甲酰基、羧基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基、环烷基烷基、环烷基、杂环基、芳

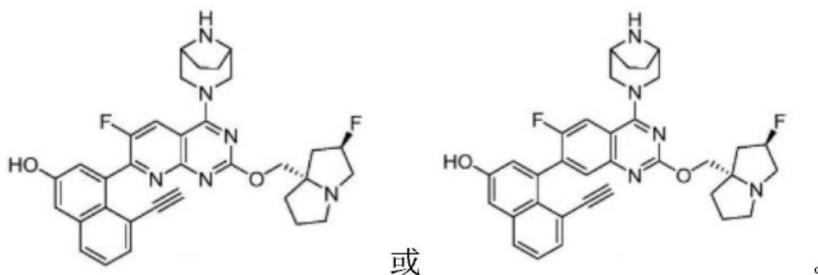
基、杂芳基；

每个 $R^c$ 独立地选自由以下组成的组：氧代、卤素、氰基、羟基、 $-NR^dR^e$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^d)(R^e)$ 、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、烷氧基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基；

每个 $R^d$ 独立地选自由以下组成的组：氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基、杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基和杂芳基中的每一者任选地被氰基、卤素、羟基或氨基取代；并且

$R^e$ 独立地为氢或 $C_{1-3}$ 烷基；

其中，所述化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐不为如下所示的化合物：



2. 根据权利要求1所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中 $L^1$ 为0。

3. 根据权利要求1所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中 $L^2$ 为烷基。

4. 根据权利要求1所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中 $R^1$ 为任选地被一个或多个 $R^b$ 取代的杂环基。

5. 根据权利要求4所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中

$R^1$ 为任选地被一个或多个 $R^b$ 取代的 。

6. 根据权利要求5所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中每个 $R^b$ 独立地为卤素、烷氧基或 $-OC(O)NR^dR^e$ 。

7. 根据权利要求5所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐， $R^1$

为被一个 $R^b$ 取代的 。

8. 根据权利要求7所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐， $R^b$ 为卤素。

9. 根据权利要求7所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐， $R^b$ 为烷氧基。

10. 根据权利要求7所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐， $R^b$ 为 $-OC(O)NR^dR^e$ ，其中 $R^d$ 和 $R^e$ 各自独立地为烷基。

11. 根据权利要求1所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，

其中R<sup>2</sup>为任选地被一个或多个独立地选自氰基、卤素、羟基、烷基、烯基或炔基的基团取代的芳基。

12. 根据权利要求11所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中R<sup>2</sup>为任选地被一个或多个独立地选自氰基、卤素、羟基、烷基、烯基或炔基的基团取代的萘基。

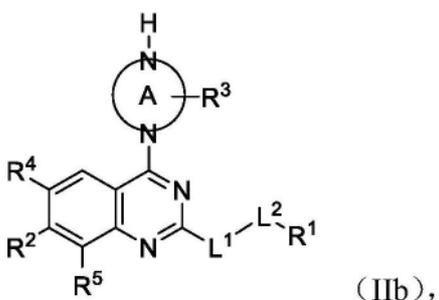
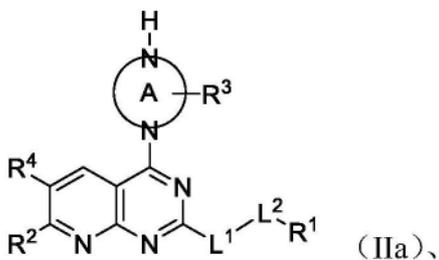
13. 根据权利要求1所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中R<sup>3</sup>为氢。

14. 根据权利要求1所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中R<sup>4</sup>为氢或卤素。

15. 根据权利要求1所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中R<sup>5</sup>为氢或卤素。

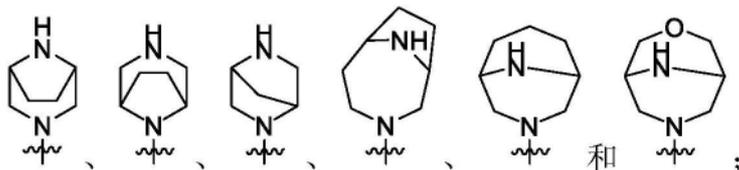
16. 根据权利要求1所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中R<sup>6</sup>为氢或卤素。

17. 一种具有式 (IIa) 或式 (IIb) 的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐：



其中

环A选自由以下组成的组：



L<sup>1</sup>为键、O、S或N(R<sup>a</sup>)；

L<sup>2</sup>选自由以下组成的组：键、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基和杂炔基；

R<sup>1</sup>选自由以下组成的组：烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的每一者任选地被一个或多个R<sup>b</sup>取代；

$R^2$ 选自饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基或杂芳基,其中环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的每一者任选地被氰基、卤素、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、 $-S(R^a)$ 、 $-NR^cR^d$ 、羧基、氨基甲酰基、芳基或杂芳基取代;

$R^3$ 为氢、羟基、卤素、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 氰烷基、 $C_{1-3}$ 羟烷基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^d)(R^e)$ 或5-6元杂芳基;

$R^4$ 为氢、羟基或卤素;

$R^5$ 为氢、羟基或卤素;

$R^a$ 为氢或烷基;

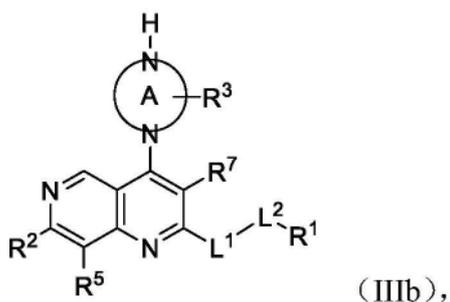
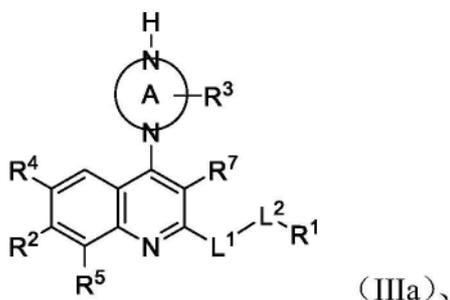
每个 $R^b$ 独立地选自由以下组成的组:氧代、氰基、卤素、羟基、酰基、 $-NR^dR^e$ 、 $-OC(O)NR^dR^e$ 、氨基甲酰基、羧基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基、环烷基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基;

每个 $R^c$ 独立地选自由以下组成的组:氧代、卤素、氰基、羟基、 $-NR^dR^e$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^d)(R^e)$ 、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、烷氧基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基;

每个 $R^d$ 独立地选自由以下组成的组:氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基、杂芳基,其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基和杂芳基中的每一者任选地被氰基、卤素、羟基或氨基取代;并且

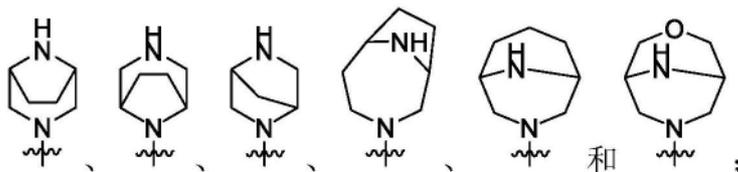
$R^e$ 独立地为氢或 $C_{1-3}$ 烷基。

18. 一种具有式(IIIa)或式(IIIb)的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐:



其中

环A选自由以下组成的组:



$L^1$ 为键、O、S或N( $R^a$ )；

$L^2$ 选自由以下组成的组：键、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基和杂炔基；

$R^1$ 选自由以下组成的组：烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的每一者任选地被一个或多个 $R^b$ 取代；

$R^2$ 选自饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基或杂芳基，其中环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的每一者任选地被氰基、卤素、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、 $-S(R^a)$ 、 $-NR^cR^d$ 、羧基、氨基甲酰基、芳基或杂芳基取代；

$R^3$ 为氢、羟基、卤素、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 氰烷基、 $C_{1-3}$ 羟烷基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^d)(R^e)$ 或5-6元杂芳基；

$R^4$ 为氢、羟基或卤素；

$R^5$ 为氢、羟基或卤素；

$R^7$ 为氢、羟基、卤素、氰基或三氟甲基；

$R^a$ 为氢或烷基；

每个 $R^b$ 独立地选自由以下组成的组：氧代、氰基、卤素、羟基、酰基、 $-NR^dR^e$ 、 $-OC(O)NR^dR^e$ 、氨基甲酰基、羧基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基、环烷基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基；

每个 $R^c$ 独立地选自由以下组成的组：氧代、卤素、氰基、羟基、 $-NR^dR^e$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^d)(R^e)$ 、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、烷氧基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基；

每个 $R^d$ 独立地选自由以下组成的组：氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基、杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基和杂芳基中的每一者任选地被氰基、卤素、羟基或氨基取代；并且

$R^e$ 独立地为氢或 $C_{1-3}$ 烷基。

19. 根据权利要求17或18所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中 $L^1$ 为O。

20. 根据权利要求17或18所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中 $L^2$ 为烷基。

21. 根据权利要求17或18所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中 $R^1$ 为任选地被一个或多个 $R^b$ 取代的杂环基。

22. 根据权利要求21所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，



23. 根据权利要求22所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，

其中每个 $R^b$ 独立地为卤素、烷氧基或 $-OC(O)NR^dR^e$ 。

24. 根据权利要求22所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，



25. 根据权利要求24所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐， $R^b$ 为卤素。

26. 根据权利要求24所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐， $R^b$ 为烷氧基。

27. 根据权利要求24所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐， $R^b$ 为 $-OC(O)NR^dR^e$ ，其中 $R^d$ 和 $R^e$ 各自独立地为烷基。

28. 根据权利要求17或18所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中 $R^2$ 为任选地被一个或多个选自氰基、卤素、羟基、烷基、烯基或炔基的基团取代的芳基。

29. 根据权利要求2所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中 $R^2$ 为任选地被一个或多个选自氰基、卤素、羟基、烷基、烯基或炔基的基团取代的萘基。

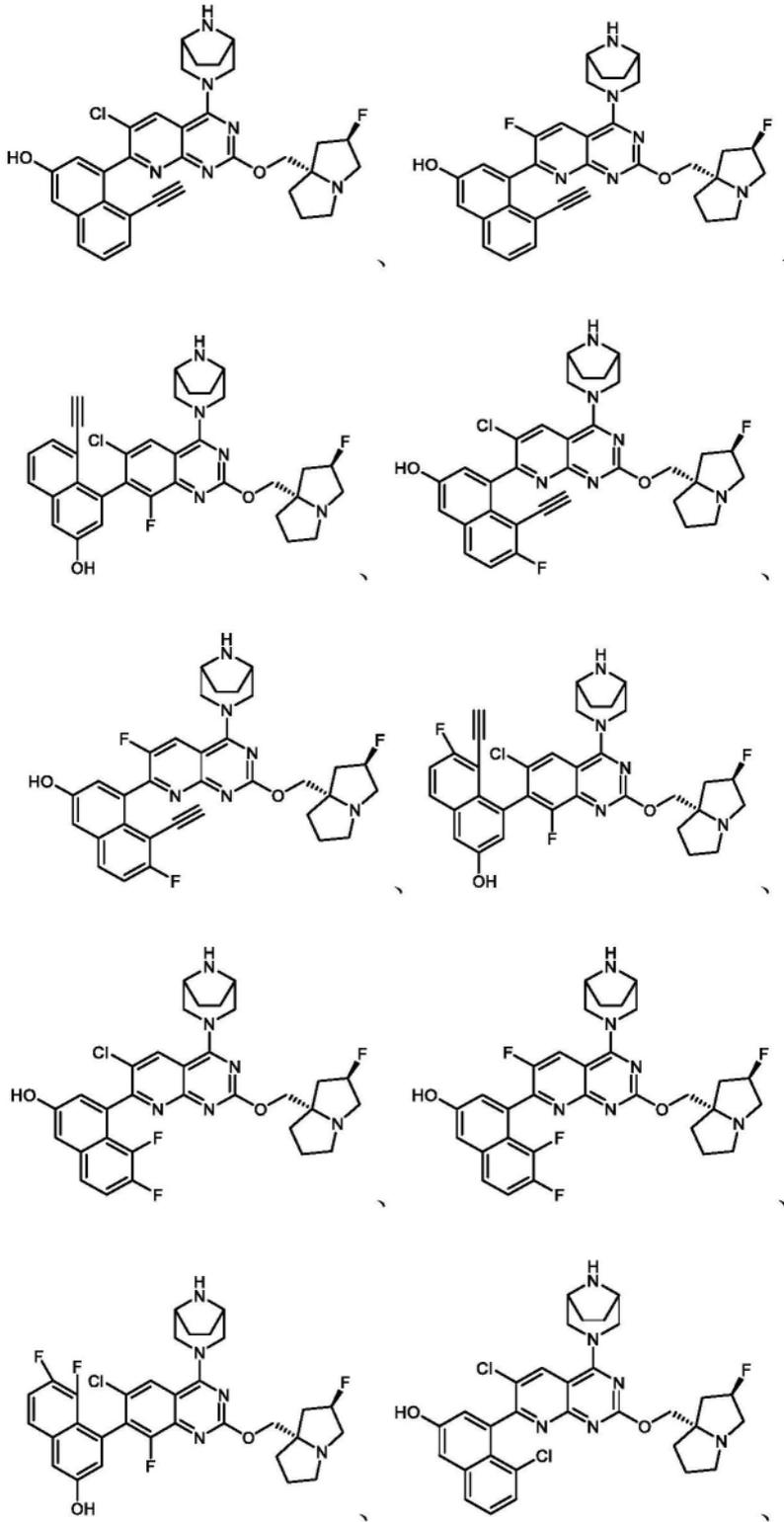
30. 根据权利要求17或18所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中 $R^3$ 为氢。

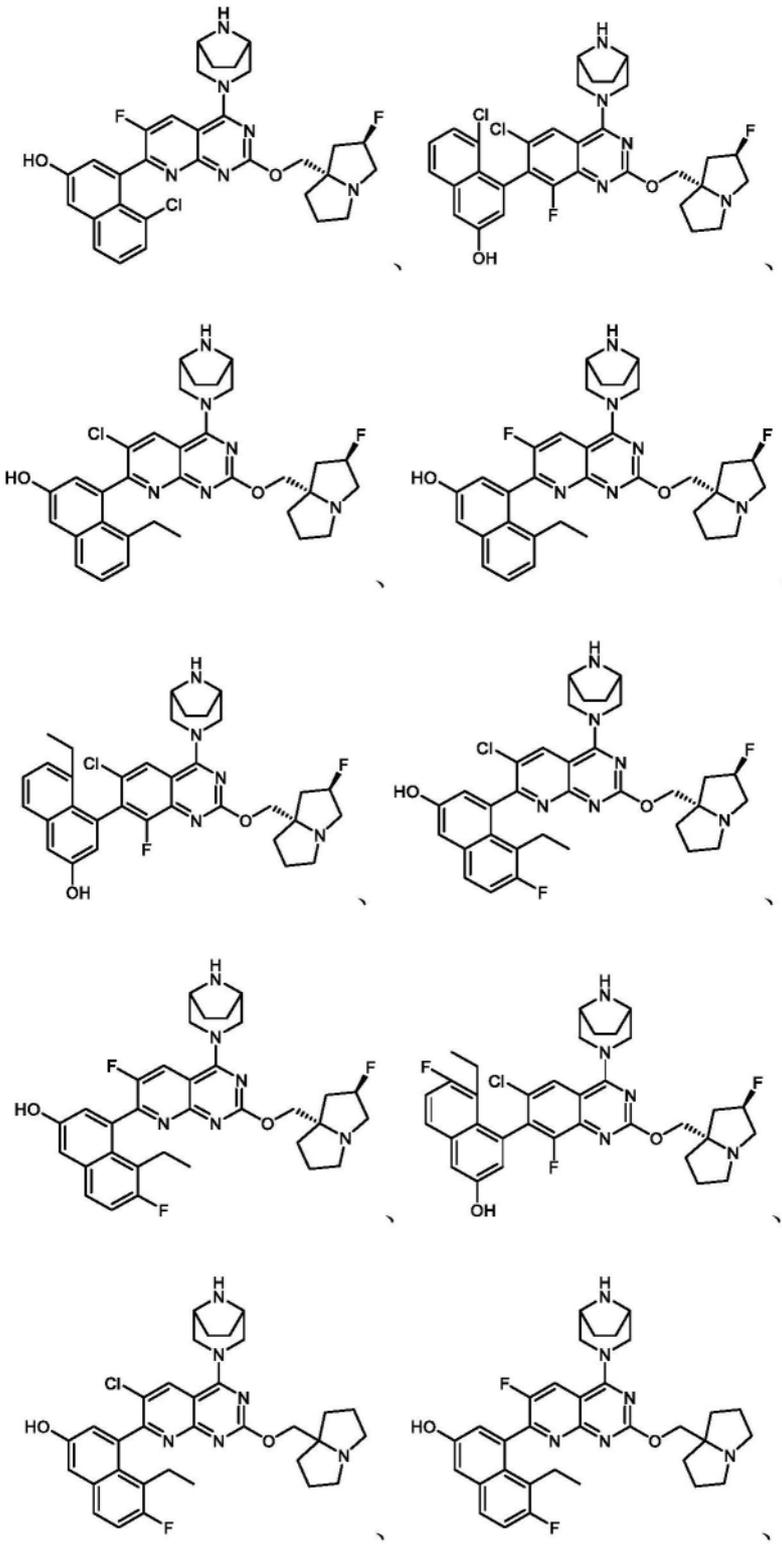
31. 根据权利要求17或18所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中 $R^4$ 为氢或卤素。

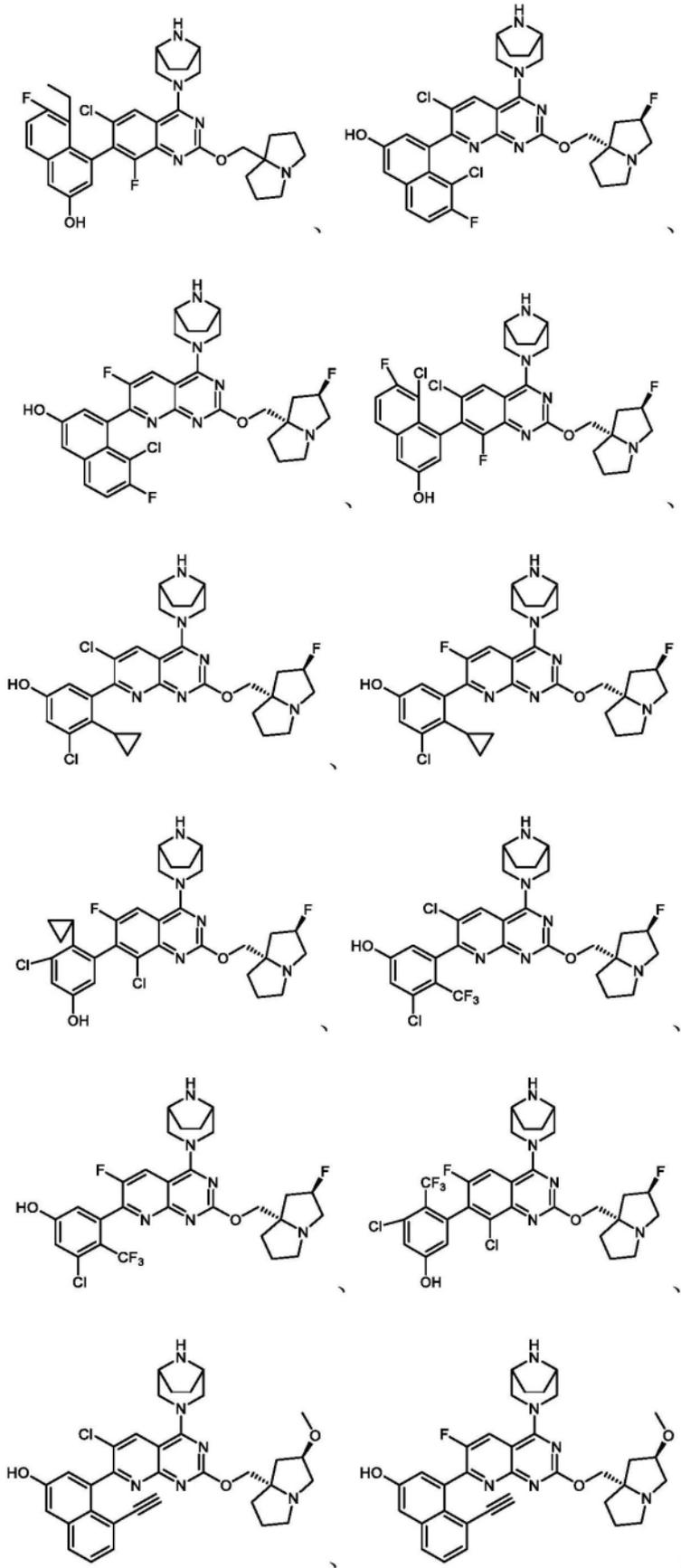
32. 根据权利要求17或18所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中 $R^5$ 为氢或卤素。

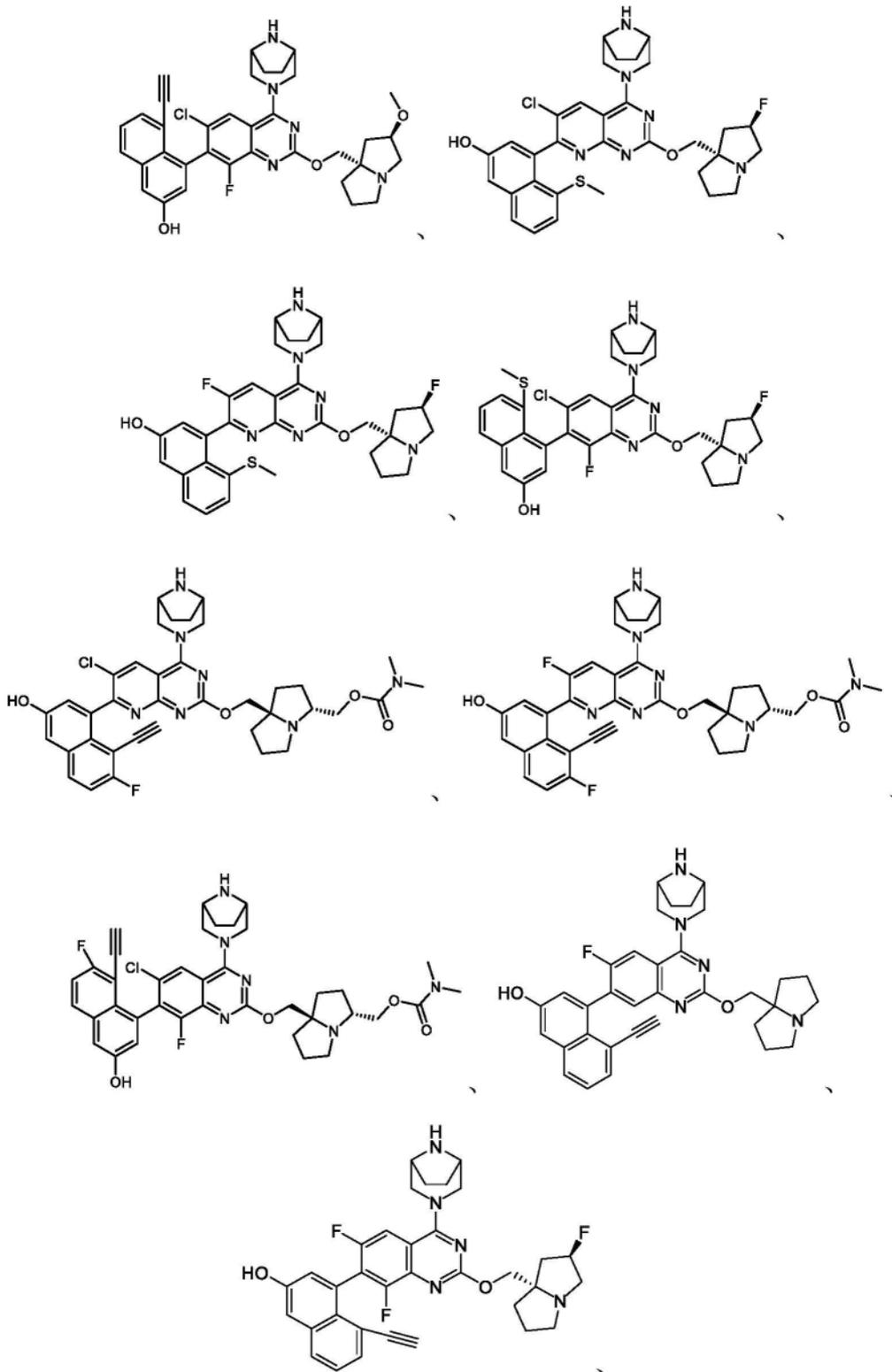
33. 根据权利要求17或18所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中 $R^7$ 为氰基。

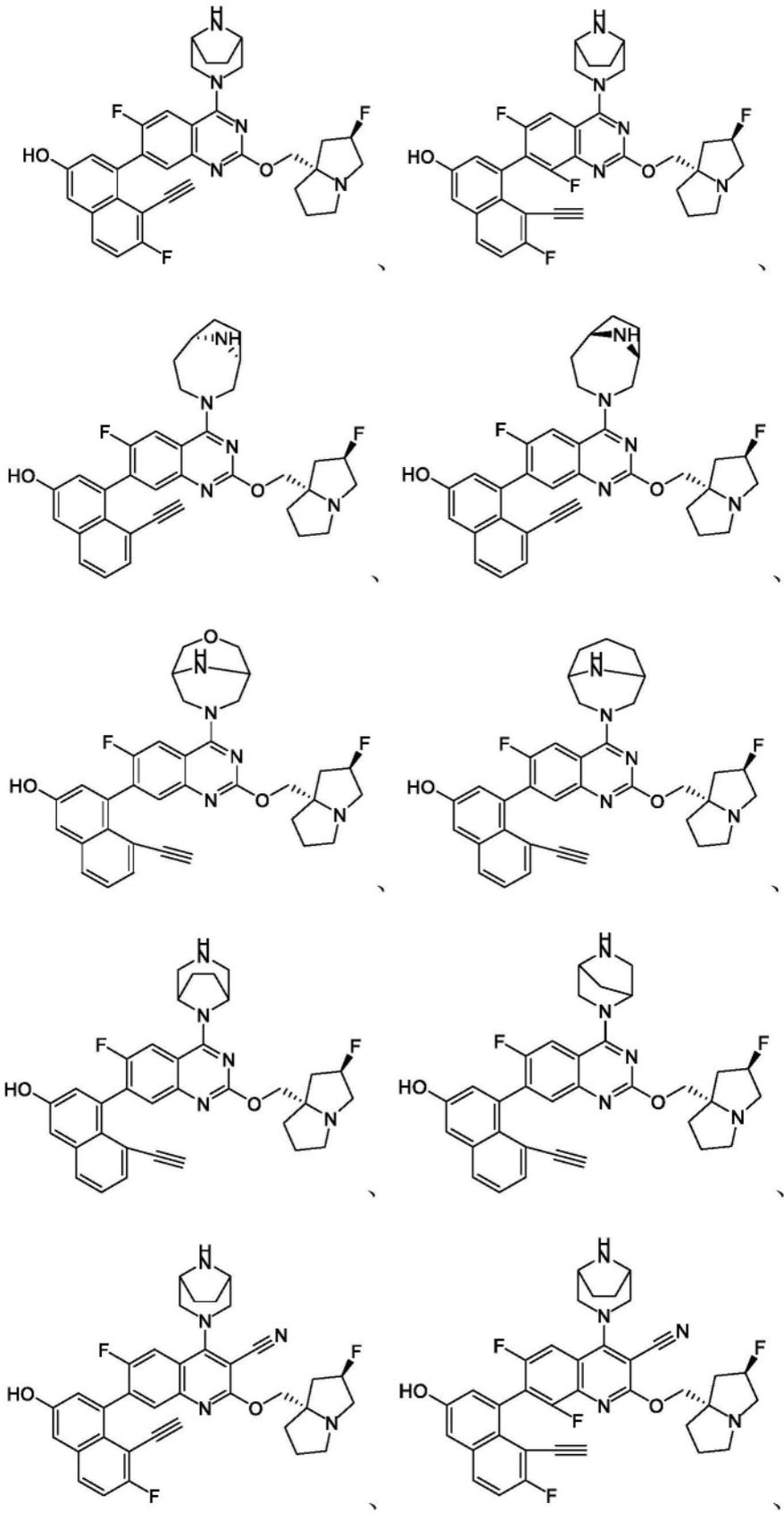
34. 根据权利要求1到33中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其具有选自由以下组成的组的式：

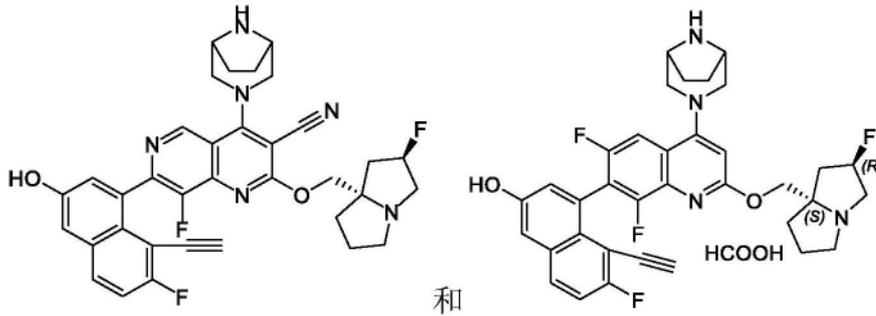












35. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1到34中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

36. 根据权利要求35所述的药物组合物,其中所述药物组合物被调配成用于口服施用。

37. 根据权利要求35所述的药物组合物,其中所述药物组合物被调配成用于注射。

38. 一种根据权利要求1到34中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或根据权利要求35到37中任一项所述的药物组合物在制造用于治疗癌症的药物中的用途。

39. 根据权利要求38所述的用途,其中所述癌症为肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、皮肤或眼内黑素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、子宫癌、血液癌、结直肠癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、原发性CNS淋巴瘤、脊髓轴肿瘤、脑干胶质瘤、MYH相关息肉病或垂体腺瘤。

40. 根据权利要求39所述的用途,其中所述癌症与KRas G12D突变相关。

41. 根据权利要求39所述的用途,其中所述癌症为血液癌、胰腺癌、MYH相关息肉病、结直肠癌或肺癌。

42. 一种根据权利要求1到34中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或根据权利要求35到37中任一项所述的药物组合物在制造用于调节KRas G12D突变蛋白的活性的药物中的用途。

43. 一种用于制备标记的KRas G12D突变蛋白的方法,所述方法包括使所述KRas G12D突变蛋白与根据权利要求1到34中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐反应以产生所述标记的KRas G12D突变蛋白。

44. 一种根据权利要求1到34中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或根据权利要求35到37中任一项所述的药物组合物在制造用于抑制肿瘤转移的药物中的用途。

45. 根据权利要求1到34中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或根据权利要求35到37中任一项所述的药物组合物,其用于治疗癌症。

46. 根据权利要求1到34中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或根据权利要求35到37中任一项所述的药物组合物,其用于抑制肿瘤转移。

## KRAS G12D蛋白抑制剂和其用途

[0001] 本申请为申请号为2022103584216、申请日为2022年03月30日、发明名称为“KRAS G12D蛋白抑制剂和其用途”的发明专利申请的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本公开总体上涉及可用作KRAS蛋白抑制剂的新型化合物以及包含这些化合物的药物组合物和通过施用这些化合物或所述药物组合物进行治疗的方法。

### 背景技术

[0003] KRAS癌蛋白是一种GTP酶并且是参与肿瘤细胞生长和存活的细胞内信号传导通路的必需介质。在正常细胞中，KRAS充当在无活性的GDP结合状态与活性的GTP结合状态之间交替的分子开关。这些状态之间的转变由负载GTP并激活KRAS的鸟嘌呤核苷酸交换因子和GTP水解促进，所述GTP水解由GTP酶激活蛋白催化以使KRAS失活。GTP与KRAS的结合促进效应子的结合，以触发包括RAF-MEK-ERK (MAPK) 通路的信号转导通路。

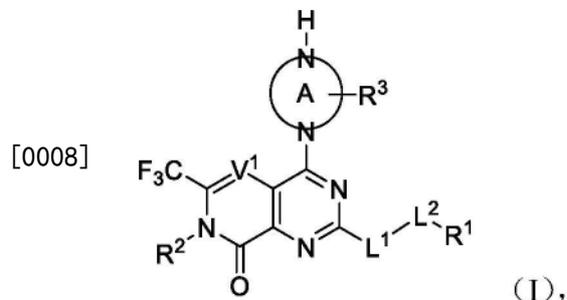
[0004] KRAS中的激活突变是癌症的标志并阻止GTP酶激活蛋白的缔合，从而稳定效应子结合并增强KRAS信号传导。KRAS G12D存在于大约36%的胰腺癌、12%的结直肠癌、6%的子宫内膜癌和4%的NSCLC中。因此，KRAS，尤其是KRAS G12D，被广泛认为是非常重要的肿瘤学靶标。

[0005] 虽然在靶向KRAS G12D方面已经取得了进展，但是用小分子靶向此基因仍然是一个挑战。因此，本领域中需要开发抑制KRAS，尤其是抑制KRAS G12D，的改进的小分子化合物。

### 发明内容

[0006] 本公开提供了能够调节KRAS G12D蛋白的化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体和前药。还提供了使用这种化合物来治疗如癌症等各种疾病或病状的方法。

[0007] 在一个方面，本公开提供了一种具有式 (I) 的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐：



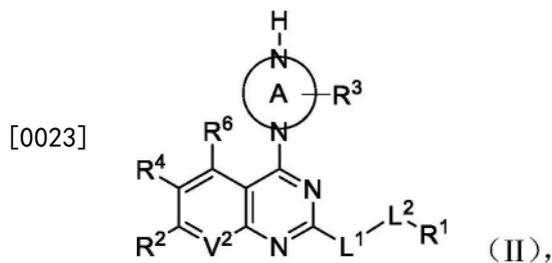
[0009] 其中

[0010]  $V^1$  为N或CH；

[0011] 环A为杂环基；

[0012]  $L^1$  为键、O、S或N( $R^a$ )；

- [0013]  $L^2$ 选自自由以下组成的组:键、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基和杂炔基;
- [0014]  $R^1$ 选自自由以下组成的组:烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基,其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的每一者任选地被一个或多个 $R^b$ 取代;
- [0015]  $R^2$ 选自饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基或杂芳基,其中环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的每一者任选地被一个或多个独立地选自自由以下组成的组的基团取代:氰基、卤素、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、-S( $R^a$ )、-NR $^c$ R $^d$ 、羧基、氨基甲酰基、芳基和杂芳基;
- [0016]  $R^3$ 为氢、羟基、卤素、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 氰烷基、 $C_{1-3}$ 羟烷基、-C(O)H、-C(O)OR $^a$ 、-C(O)N( $R^d$ )( $R^e$ )或5-6元杂芳基;
- [0017]  $R^a$ 为氢或烷基;
- [0018] 每个 $R^b$ 独立地选自自由以下组成的组:氧代、氰基、卤素、羟基、酰基、-NR $^d$ R $^e$ 、-OC(O)NR $^d$ R $^e$ 、氨基甲酰基、羧基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基、环烷基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基;
- [0019] 每个 $R^c$ 独立地选自自由以下组成的组:氧代、卤素、氰基、羟基、-NR $^d$ R $^e$ 、-C(O)OR $^a$ 、-C(O)N( $R^d$ )( $R^e$ )、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、烷氧基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基;
- [0020] 每个 $R^d$ 独立地选自自由以下组成的组:氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基、杂芳基,其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基和杂芳基中的每一者任选地被一个或多个独立地选自自由氰基、卤素、羟基或氨基的基团取代;并且
- [0021]  $R^e$ 独立地为氢或 $C_{1-3}$ 烷基。
- [0022] 在另一个方面,本公开提供了一种具有式(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐:



- [0024] 其中
- [0025]  $V^2$ 为N或C( $R^5$ );
- [0026] 环A为杂环基;
- [0027]  $L^1$ 为键、O、S或N( $R^a$ );
- [0028]  $L^2$ 选自自由以下组成的组:键、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基和杂炔基;
- [0029]  $R^1$ 选自自由以下组成的组:烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基,其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的每一者任选地被一个或多个 $R^b$ 取代;
- [0030]  $R^2$ 选自饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基或杂芳基,其中环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的每一者任选地被氰基、卤素、羟基、烷基、烯基、炔

基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、 $-S(R^a)$ 、 $-NR^cR^d$ 、羧基、氨基甲酰基、芳基或杂芳基取代；

[0031]  $R^3$ 为氢、羟基、卤素、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 氰烷基、 $C_{1-3}$ 羟烷基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^d)(R^e)$ 或5-6元杂芳基；

[0032]  $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地为氢、羟基、卤素或三氟甲基；

[0033]  $R^a$ 为氢或烷基；

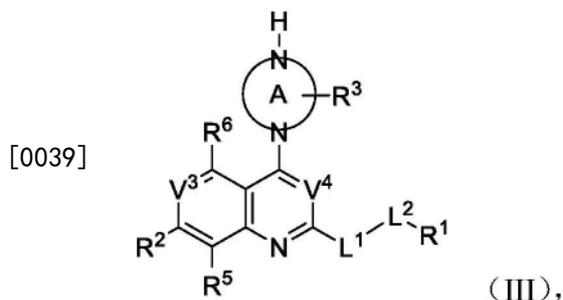
[0034] 每个 $R^b$ 独立地选自自由以下组成的组：氧代、氰基、卤素、羟基、酰基、 $-NR^dR^e$ 、 $-OC(O)NR^dR^e$ 、氨基甲酰基、羧基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基、环烷基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基；

[0035] 每个 $R^c$ 独立地选自自由以下组成的组：氧代、卤素、氰基、羟基、 $-NR^dR^e$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^d)(R^e)$ 、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、烷氧基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基；

[0036] 每个 $R^d$ 独立地选自自由以下组成的组：氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基、杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基和杂芳基中的每一者任选地被氰基、卤素、羟基或氨基取代；并且

[0037]  $R^e$ 独立地为氢或 $C_{1-3}$ 烷基。

[0038] 在另外一个方面，本公开提供了一种具有式(III)的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐：



[0040] 其中

[0041]  $V^3$ 为N或 $C(R^4)$ ；

[0042]  $V^4$ 为N或 $C(R^7)$ ；

[0043] 环A为杂环基；

[0044]  $L^1$ 为键、O、S或 $N(R^a)$ ；

[0045]  $L^2$ 选自自由以下组成的组：键、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基和杂炔基；

[0046]  $R^1$ 选自自由以下组成的组：烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的每一者任选地被一个或多个 $R^b$ 取代；

[0047]  $R^2$ 选自饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基或杂芳基，其中环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的每一者任选地被氰基、卤素、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、 $-S(R^a)$ 、 $-NR^cR^d$ 、羧基、氨基甲酰基、芳基或杂芳基取代；

[0048]  $R^3$ 为氢、羟基、卤素、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 氰烷基、 $C_{1-3}$ 羟烷基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^d)(R^e)$ 或5-6元杂芳基；

[0049]  $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地为氢、羟基、卤素或三氟甲基；

[0050]  $R^7$ 为氢、羟基、卤素、氰基或三氟甲基；

[0051]  $R^a$ 为氢或烷基；

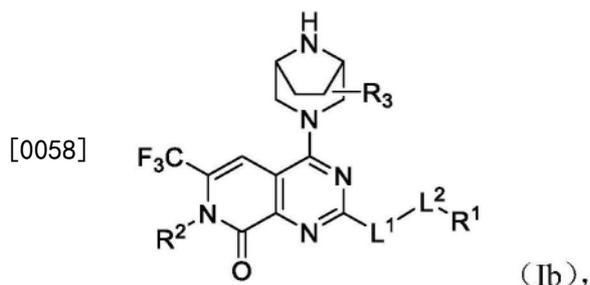
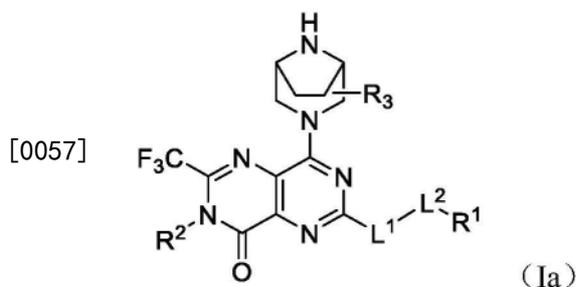
[0052] 每个 $R^b$ 独立地选自由以下组成的组：氧代、氰基、卤素、羟基、酰基、 $-NR^dR^e$ 、 $-C(O)NR^dR^e$ 、氨基甲酰基、羧基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基、环烷基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基；

[0053] 每个 $R^c$ 独立地选自由以下组成的组：氧代、卤素、氰基、羟基、 $-NR^dR^e$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^d)(R^e)$ 、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、烷氧基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基；

[0054] 每个 $R^d$ 独立地选自由以下组成的组：氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基、杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基和杂芳基中的每一者任选地被氰基、卤素、羟基或氨基取代；并且

[0055]  $R^e$ 独立地为氢或 $C_{1-3}$ 烷基。

[0056] 在另一个方面，本公开提供了一种具有式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐：



[0059] 其中

[0060]  $L^1$ 为键、O、S或 $N(R^a)$ ；

[0061]  $L^2$ 选自由以下组成的组：键、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基和杂炔基；

[0062]  $R^1$ 选自由以下组成的组：烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的每一者任选地被一个或多个 $R^b$ 取代；

[0063]  $R^2$ 选自饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基或杂芳基，其中环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的每一者任选地被氰基、卤素、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、 $-S(R^a)$ 、 $-NR^cR^d$ 、羧基、氨基甲酰基、芳基或杂芳基取代；

[0064]  $R^3$ 为氢、羟基、卤素、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 氰烷基、 $C_{1-3}$ 羟烷基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^d)(R^e)$ 或5-6元杂芳基；

[0065]  $R^a$ 为氢或烷基；

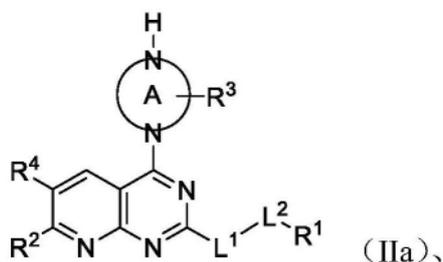
[0066] 每个 $R^b$ 独立地选自由以下组成的组:氧代、氰基、卤素、羟基、酰基、 $-NR^dR^e$ 、 $-C(O)NR^dR^e$ 、氨基甲酰基、羧基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、环烷基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基;

[0067] 每个 $R^c$ 独立地选自由以下组成的组:氧代、卤素、氰基、羟基、 $-NR^dR^e$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^d)(R^e)$ 、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、烷氧基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基;

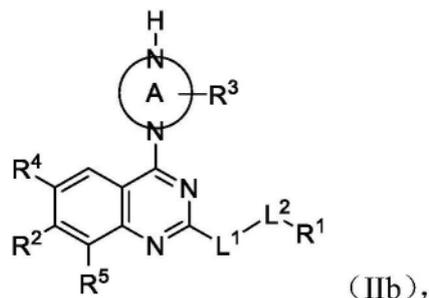
[0068] 每个 $R^d$ 独立地选自由以下组成的组:氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基、杂芳基,其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基和杂芳基中的每一者任选地被氰基、卤素、羟基或氨基取代;并且

[0069]  $R^e$ 独立地为氢或 $C_{1-3}$ 烷基。

[0070] 在另一个方面,本公开提供了一种具有式(IIa)或式(IIb)的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐:



[0071]



[0072] 其中

[0073] 环A为杂环基;

[0074]  $L^1$ 为键、O、S或 $N(R^a)$ ;

[0075]  $L^2$ 选自由以下组成的组:键、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基和杂炔基;

[0076]  $R^1$ 选自由以下组成的组:烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基,其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的每一者任选地被一个或多个 $R^b$ 取代;

[0077]  $R^2$ 选自饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基或杂芳基,其中环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的每一者任选地被氰基、卤素、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、 $-S(R^a)$ 、 $-NR^cR^d$ 、羧基、氨基甲酰基、芳基或杂芳基取代;

[0078]  $R^3$ 为氢、羟基、卤素、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 氰烷基、 $C_{1-3}$ 羟烷基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^d)(R^e)$ 或5-6元杂芳基;

[0079]  $R^4$ 为氢、羟基或卤素;

[0080]  $R^5$ 为氢、羟基或卤素;

[0081]  $R^a$ 为氢或烷基；

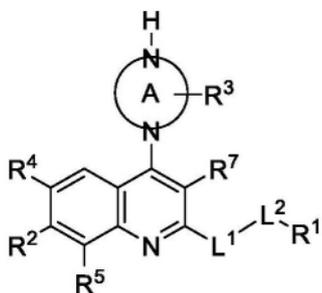
[0082] 每个 $R^b$ 独立地选自自由以下组成的组：氧代、氰基、卤素、羟基、酰基、 $-NR^dR^e$ 、 $-OC(O)NR^dR^e$ 、氨基甲酰基、羧基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、环烷基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基；

[0083] 每个 $R^c$ 独立地选自自由以下组成的组：氧代、卤素、氰基、羟基、 $-NR^dR^e$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^d)(R^e)$ 、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、烷氧基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基；

[0084] 每个 $R^d$ 独立地选自自由以下组成的组：氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基、杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基和杂芳基中的每一者任选地被氰基、卤素、羟基或氨基取代；并且

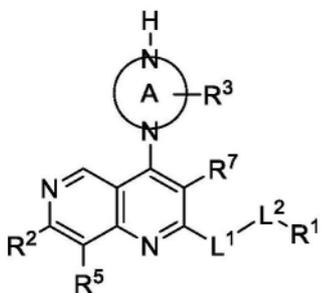
[0085]  $R^e$ 独立地为氢或 $C_{1-3}$ 烷基。

[0086] 在另外一个方面，本公开提供了一种具有式(IIIa)或式(IIIb)的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐：



(IIIa),

[0087]



(IIIb),

[0088] 其中

[0089] 环A为杂环基；

[0090]  $L^1$ 为键、O、S或 $N(R^a)$ ；

[0091]  $L^2$ 选自自由以下组成的组：键、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基和杂炔基；

[0092]  $R^1$ 选自自由以下组成的组：烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的每一者任选地被一个或多个 $R^b$ 取代；

[0093]  $R^2$ 选自饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基或杂芳基，其中环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的每一者任选地被氰基、卤素、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、 $-S(R^a)$ 、 $-NR^cR^d$ 、羧基、氨基甲酰基、芳基或杂芳基取代；

[0094]  $R^3$ 为氢、羟基、卤素、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 氰烷基、 $C_{1-3}$ 羟烷基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^d)(R^e)$ 或5-6元杂芳基；

[0095] R<sup>4</sup>为氢、羟基或卤素；

[0096] R<sup>5</sup>为氢、羟基或卤素；

[0097] R<sup>7</sup>为氢、羟基、卤素、氰基或三氟甲基；

[0098] R<sup>a</sup>为氢或烷基；

[0099] 每个R<sup>b</sup>独立地选自由以下组成的组：氧代、氰基、卤素、羟基、酰基、-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-OC(O)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、氨基甲酰基、羧基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基、环烷基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基；

[0100] 每个R<sup>c</sup>独立地选自由以下组成的组：氧代、卤素、氰基、羟基、-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)N(R<sup>d</sup>)(R<sup>e</sup>)、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、烷氧基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基；

[0101] 每个R<sup>d</sup>独立地选自由以下组成的组：氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基、杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基和杂芳基中的每一者任选地被氰基、卤素、羟基或氨基取代；并且

[0102] R<sup>e</sup>独立地为氢或C<sub>1-3</sub>烷基。

[0103] 在另一个方面，本公开提供了一种药物组合物，其包含本公开的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

[0104] 在另外一个方面，本公开提供了一种用于治疗癌症的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物。

[0105] 在另外一个方面，本公开提供了一种用于治疗有需要的受试者的癌症的方法，所述方法包括：

[0106] (a) 确定所述癌症与KRAS G12D突变相关；以及

[0107] (b) 向所述受试者施用有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物。

[0108] 在另外一个方面，本公开提供了一种用于抑制肿瘤转移的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物。

[0109] 在另外一个方面，本公开提供了一种用于调节KRAS G12D突变蛋白的活性的方法，所述方法包括使所述KRAS G12D突变蛋白与本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物反应。

[0110] 在另外一个方面，本公开提供了一种用于制备标记的KRAS G12D突变蛋白的方法，所述方法包括使所述KRAS G12D突变蛋白与本公开的化合物或其药学上可接受的盐反应以产生所述标记的KRAS G12D突变蛋白。

[0111] 在另外一个方面，本公开提供了一种本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物在制造用于治疗癌症的药物中的用途。

[0112] 在另外一个方面，本公开提供了一种本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物在制造用于抑制肿瘤转移的药物中的用途。

[0113] 在另外一个方面，本公开提供了本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物，其用于治疗癌症。

[0114] 在另外一个方面，本公开提供了本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开

的药物组合物,其用于抑制肿瘤转移。

### 具体实施方式

[0115] 现将详细参考本公开的某些实施例,说明了所述实施例的实例。虽然将结合所列举的实施例描述本公开,但应理解,所述实施例不旨在将本公开限于那些实施例。相反,本公开旨在涵盖所有替代方案、修改和等效物,所述替代方案、修改和等效物可以包括在如权利要求书所定义的本公开的范围之内。本领域技术人员将认识到与本文所描述的方法和材料类似或等效的可以在实践本公开时使用的许多方法和材料。本公开决不限于所描述的方法和材料。在所并入的参考文献和类似材料中的一个或多个(包括但不限于所定义的术语、术语用法、所描述的技术等)与本申请不同或相矛盾的情况下,以本公开为准。本公开中所引用的所有参考文献、专利、专利申请均据此通过引用全文并入。

[0116] 应理解,为清楚起见而在单独实施例的上下文中描述的本公开的某些特征也可以在单个实施例中组合提供。相反,为简洁起见而在单个实施例的上下文中描述的本公开的各种特征也可以单独提供或以任何合适的子组合提供。必须指出,除非上下文另外明确指示,否则如在说明书和所附权利要求书中所使用的,单数形式“一种(a或an)”和“所述(the)”包括其复数形式。因此,例如,对“一种化合物”的提及包括多种化合物。

### [0117] 定义

[0118] 下文更详细地描述了特定官能团和化学术语的定义。出于本公开的目的,化学元素是根据元素周期表(Periodic Table of the Elements),CAS版,《物理和化学手册(Handbook of Chemistry and Physics)》,第75版,内封面来标识的,并且具体的官能团总体上是如本文所描述那样定义的。另外,在以下参考文献中描述了有机化学的一般原理以及具体的官能部分和反应性:《有机化学(Organic Chemistry)》,Thomas Sorrell,第2版,大学科学书籍出版社(University Science Books),索萨利托,2006;Smith和March,《玛奇高等有机化学(March's Advanced Organic Chemistry)》,第6版,约翰·威利父子公司(John Wiley&Sons, Inc.),纽约,2007;Larock,《综合有机转化(Comprehensive Organic Transformations)》,第3版,VCH出版社公司(VCH Publishers, Inc.),纽约,2018;Carruthers,《有机合成的一些现代方法(Some Modern Methods of Organic Synthesis)》,第4版,剑桥大学出版社(Cambridge University Press),剑桥,2004;所述参考文献中的每个参考文献的全部内容通过引用并入本文。

[0119] 在本公开的各处,描述了连接取代基。尤其希望的是,每个连接取代基都包括连接取代基的正向形式和反向形式两者。例如,  $-NR(CR'R'')$  包括  $-NR(CR'R'')$  和  $-(CR'R'')NR$  两者。在结构明确需要连接基团的情况下,针对所述基团所列的马库什变量(Markush variable)被理解为连接基团。例如,如果结构需要连接基团且所述变量的马库什组定义列出“烷基”,则应理解“烷基”表示连接亚烷基。

[0120] 在显示与取代基连接的键与连接环中两个原子的键交叉时,此取代基可以与环中的任何原子键结。在列出取代基,但未指定此取代基通过哪个原子与给定式的化合物的剩余部分键结时,此取代基可以通过此式中的任何原子键结。取代基和/或变量的组合是允许的,但仅在此类组合产生稳定化合物时才允许。

[0121] 在任何变量(例如,  $R^i$ ) 在化合物的任何成分或式中出现多于一次时,其在每次出

现时的定义独立于其在其它每次出现时的定义。因此,例如,如果显示基团被0到2个 $R^i$ 部分取代,则所述基团可以任选地被最多两个 $R^i$ 部分取代,并且 $R^i$ 在每次出现时独立地选自 $R^i$ 的定义。而且,取代基和/或变量的组合是允许的,但仅在此类组合产生稳定化合物时才允许。

[0122] 如本文所使用的,术语“ $C_{i-j}$ ”指示碳原子数量的范围,其中 $i$ 和 $j$ 是整数,并且碳原子数量的范围包括端点(即, $i$ 和 $j$ )和其间的每个整数点,并且其中 $j$ 大于 $i$ 。例如, $C_{1-6}$ 指示一到六个碳原子的范围,包括一个碳原子、两个碳原子、三个碳原子、四个碳原子、五个碳原子和六个碳原子。在一些实施例中,术语“ $C_{1-12}$ ”指示1到12个碳原子,尤其是1到10个碳原子,尤其是1到8个碳原子,尤其是1到6个碳原子,尤其是1到5个碳原子,尤其是1到4个碳原子,尤其是1到3个碳原子或尤其是1到2个碳原子。

[0123] 如本文所使用的,术语“酰基”是指 $-C(=O)-R$ ,其中 $R$ 为如氢、烷基、环烷基、芳基或杂环基等取代基,其中烷基、环烷基、芳基和杂环基如本文所定义。

[0124] 如本文所使用的,术语“烷基”,不论作为另一个术语的一部分还是独立地使用,是指可以任选地独立地被一个或多个下文所描述的取代基取代的饱和直链或支链烃基。术语“ $C_{i-j}$ 烷基”是指具有 $i$ 到 $j$ 个碳原子的烷基。在一些实施例中,烷基含有1到10个碳原子。在一些实施例中,烷基含有1到9个碳原子。在一些实施例中,烷基含有1到8个碳原子、1到7个碳原子、1到6个碳原子、1到5个碳原子、1到4个碳原子、1到3个碳原子或1到2个碳原子。“ $C_{1-10}$ 烷基”的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基和癸基。“ $C_{1-6}$ 烷基”的实例为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、3,3-二甲基-2-丁基等。

[0125] 如本文所使用的,术语“烯基”,不论作为另一个术语的一部分还是独立地使用,是指可以任选地独立地被一个或多个本文所描述的取代基取代的具有至少一个碳-碳双键的直链或支链烃基并且包括具有“顺式”取向和“反式”取向或可替代地“E”取向和“Z”取向的基团。在一些实施例中,烯基含有2到12个碳原子。在一些实施例中,烯基含有2到11个碳原子。在一些实施例中,烯基含有2到11个碳原子、2到10个碳原子、2到9个碳原子、2到8个碳原子、2到7个碳原子、2到6个碳原子、2到5个碳原子、2到4个碳原子、2到3个碳原子,并且在一些实施例中,烯基含有2个碳原子。烯基的实例包括但不限于乙烯基(ethylenyl或vinyl)、丙烯基(烯丙基)、丁烯基、戊烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基、5-己烯基等。

[0126] 如本文所使用的,术语“炔基”,不论作为另一个术语的一部分还是独立地使用,是指可以任选地独立地被一个或多个本文所描述的取代基取代的具有至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基。在一些实施例中,炔基含有2到12个碳原子。在一些实施例中,炔基含有2到11个碳原子。在一些实施例中,炔基含有2到11个碳原子、2到10个碳原子、2到9个碳原子、2到8个碳原子、2到7个碳原子、2到6个碳原子、2到5个碳原子、2到4个碳原子、2到3个碳原子,并且在一些实施例中,炔基含有2个碳原子。炔基的实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基等。

[0127] 如本文所使用的,术语“烷氧基”,不论作为另一个术语的一部分还是独立地使用,是指如先前所定义的通过氧原子与母体分子连接的烷基。术语“ $C_{i-j}$ 烷氧基”意味着烷氧基的烷基部分具有 $i$ 到 $j$ 个碳原子。在一些实施例中,烷氧基含有1到10个碳原子。在一些实施

例中,烷氧基含有1到9个碳原子。在一些实施例中,烷氧基含有1到8个碳原子、1到7个碳原子、1到6个碳原子、1到5个碳原子、1到4个碳原子、1到3个碳原子或1到2个碳原子。“C<sub>1-6</sub>烷氧基”的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如,正丙氧基和异丙氧基)、叔丁氧基、新戊氧基、正己氧基等。

[0128] 如本文所使用的,术语“烷氧基烷基”是指式-R'OR''的基团,其中R'和R''独立地为如上文所定义的烷基。

[0129] 如本文所使用的,术语“氨基”是指-NH<sub>2</sub>基团。氨基还可以被一个或多个如烷基、芳基、羰基或其它氨基等基团取代。

[0130] 如本文所使用的,术语“芳基”,不论作为另一术语的一部分还是独立地使用,是指具有总共5到20个环成员的单环和多环体系,其中体系中的至少一个环是芳香族的,并且其中体系中的每个环含有3到12个环成员。“芳基”的实例包括但不限于可以带有一个或多个取代基的苯基、联苯、萘基、蒽基等。如本文所使用的,术语“芳基”的范围还包括芳环与一个或多个另外的环稠合的基团。在多环体系的情况下,仅需要一个环是芳香族的(例如,2,3-二氢吲哚),但所有环都可以是芳香族的(例如,喹啉)。第二环也可以是稠合的或桥连的。多环芳基的实例包括但不限于苯并咪唑基、茚满基、邻苯二甲酰亚胺基、萘二甲酰亚胺基、菲啶基或四氢萘基等。芳基可以在一个或多个环位置处被如上文所描述的取代基取代。

[0131] 如本文所使用的,术语“氨基甲酰基”是指-C(O)NH<sub>2</sub>。

[0132] 如本文所使用的,术语“羧基”是指-COOH。

[0133] 如本文所使用的,术语“氰烷基”是指如上文所定义的被一个或多个氰基取代的烷基。

[0134] 如本文所使用的,术语“环烷基”,不论作为另一个术语的一部分还是独立地使用,是指单价非芳香族饱和或部分不饱和单环和多环体系,其中所有环原子均为碳,并且所述体系含有至少三个成环碳原子。在一些实施例中,环烷基可以含有3到12个成环碳原子、3到10个成环碳原子、3到9个成环碳原子、3到8个成环碳原子、3到7个成环碳原子、3到6个成环碳原子、3到5个成环碳原子、4到12个成环碳原子、4到10个成环碳原子、4到9个成环碳原子、4到8个成环碳原子、4到7个成环碳原子、4到6个成环碳原子、4到5个成环碳原子。环烷基可以为饱和的或部分不饱和的。环烷基可以为被取代的。在一些实施例中,环烷基可以为饱和和环状烷基。在一些实施例中,环烷基可以为在其环体系中含有至少一个双键或三键的部分不饱和环状烷基。在一些实施例中,环烷基可以为单环的或多环的。单环环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基和环十二烷基。多环环烷基的实例包括但不限于金刚烷基、降冰片烷基、茚基、螺-戊二烯基、螺[3.6]-癸烷基、双环[1,1,1]戊烯基、双环[2,2,1]庚烯基等。

[0135] 如本文所使用的,术语“环烷基烷基”是指式-R'R''的基团,其中R'为如上文所定义的烷基,并且R''为如上文所定义环烷基。

[0136] 如本文所使用的,术语“氰基”是指-CN。

[0137] 如本文所使用的,术语“卤素”是指选自氟(fluorine或fluoro)、氯(chlorine或chloro)、溴(bromine或bromo)和碘(iodine或iodo)的原子。

[0138] 如本文所使用的,术语“卤代烷基”是指如上文所定义的被一个或多个如上文所定



[0144] 如本文所使用的,术语“羟烷基”是指如上文所定义的被一个或多个羟基取代的烷基。

[0145] 如本文所使用的,术语“氧代”是指=O取代基。

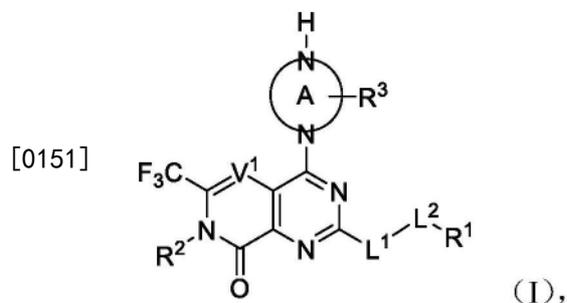
[0146] 如本文所使用的,术语“部分不饱和的”是指包括至少一个双键或三键的基团。术语“部分不饱和的”旨在涵盖具有多个不饱和位点的环,但并不旨在包括芳香族(即,完全不饱和的)部分。

[0147] 如本文所使用的,术语“取代的”,无论前面是否有术语“任选”,都意味着指定部分的一个或多个氢被合适的取代基替代。应当理解,“取代”或“被...取代”包括隐含前提条件,即此类取代与被取代原子的允许化合价一致,并且取代产生稳定的或化学上可行的化合物,例如,不会自发地经历如重排、环化、消除等转化的化合物。除非另有说明,否则“任选取代的”基团可以在基团的每个可取代位置处具有适当的取代基,并且在任何给定结构中的多于一个位置可以被多于一个选自指定组的取代基取代时,在每个位置处,取代基可以相同或不同。本领域技术人员应理解,如果合适的话,取代基本身可以被取代。除非特别陈述为“未取代”,否则对本文中的化学部分的提及应理解为包括取代的变体。例如,对“芳基”基团或部分的提及隐含地包括取代的变体和未取代的变体两者。

[0148] 化合物

[0149] 本公开提供了式(I)、式(II)或式(III)的新型化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,含有所述化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的药物组合物以及所公开的化合物的各种用途。

[0150] 在一个方面,本公开提供了一种具有式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐:



[0152] 其中

[0153]  $V^1$ 为N或CH;

[0154] 环A为杂环基;

[0155]  $L^1$ 为键、O、S或N( $R^a$ );

[0156]  $L^2$ 选自自由以下组成的组:键、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基和杂炔基;

[0157]  $R^1$ 选自自由以下组成的组:烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基,其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的每一者任选地被一个或多个 $R^b$ 取代;

[0158]  $R^2$ 选自饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基或杂芳基,其中环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的每一者任选地被一个或多个独立地选自自由以下组成的组的基团取代:氰基、卤素、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、-S

(R<sup>a</sup>)、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、羧基、氨基甲酰基、芳基和杂芳基；

[0159] R<sup>3</sup>为氢、羟基、卤素、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>氰烷基、C<sub>1-3</sub>羟烷基、-C(O)H、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)N(R<sup>d</sup>)(R<sup>e</sup>)或5-6元杂芳基；

[0160] R<sup>a</sup>为氢或烷基；

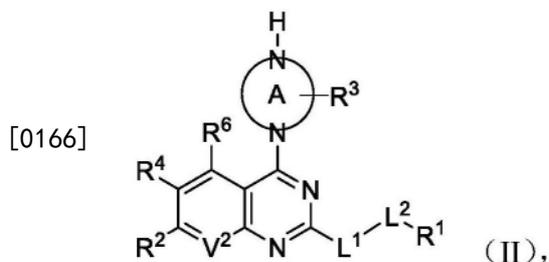
[0161] 每个R<sup>b</sup>独立地选自由以下组成的组：氧代、氰基、卤素、羟基、酰基、-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-OC(O)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、氨基甲酰基、羧基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基、环烷基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基；

[0162] 每个R<sup>c</sup>独立地选自由以下组成的组：氧代、卤素、氰基、羟基、-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)N(R<sup>d</sup>)(R<sup>e</sup>)、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、烷氧基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基；

[0163] 每个R<sup>d</sup>独立地选自由以下组成的组：氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基、杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基和杂芳基中的每一者任选地被一个或多个独立地选自氰基、卤素、羟基或氨基的基团取代；并且

[0164] R<sup>e</sup>独立地为氢或C<sub>1-3</sub>烷基。

[0165] 在另一个方面，本公开提供了一种具有式(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐：



[0167] 其中

[0168] V<sup>2</sup>为N或C(R<sup>5</sup>)；

[0169] 环A为杂环基；

[0170] L<sup>1</sup>为键、O、S或N(R<sup>a</sup>)；

[0171] L<sup>2</sup>选自由以下组成的组：键、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基和杂炔基；

[0172] R<sup>1</sup>选自由以下组成的组：烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的每一者任选地被一个或多个R<sup>b</sup>取代；

[0173] R<sup>2</sup>选自饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基或杂芳基，其中环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的每一者任选地被氰基、卤素、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、-S(R<sup>a</sup>)、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、羧基、氨基甲酰基、芳基或杂芳基取代；

[0174] R<sup>3</sup>为氢、羟基、卤素、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>氰烷基、C<sub>1-3</sub>羟烷基、-C(O)H、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)N(R<sup>d</sup>)(R<sup>e</sup>)或5-6元杂芳基；

[0175] R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>各自独立地为氢、羟基、卤素或三氟甲基；

[0176] R<sup>a</sup>为氢或烷基；

[0177] 每个R<sup>b</sup>独立地选自由以下组成的组：氧代、氰基、卤素、羟基、酰基、-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-OC(O)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、氨基甲酰基、羧基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基、环烷基烷基、环烷基、杂环

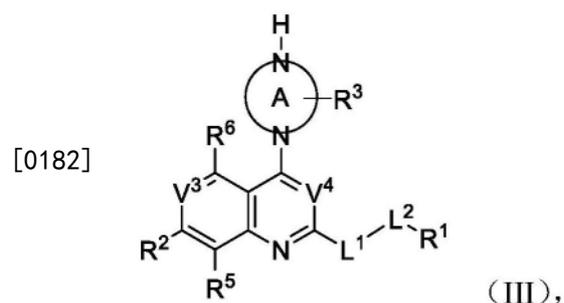
基、芳基、杂芳基；

[0178] 每个 $R^c$ 独立地选自由以下组成的组：氧代、卤素、氰基、羟基、 $-NR^dR^e$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^d)(R^e)$ 、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、烷氧基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基；

[0179] 每个 $R^d$ 独立地选自由以下组成的组：氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基、杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基和杂芳基中的每一者任选地被氰基、卤素、羟基或氨基取代；并且

[0180]  $R^e$ 独立地为氢或 $C_{1-3}$ 烷基。

[0181] 在另外一个方面，本公开提供了一种具有式(III)的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐：



[0183] 其中

[0184]  $V^3$ 为N或 $C(R^4)$ ；

[0185]  $V^4$ 为N或 $C(R^7)$ ；

[0186] 环A为杂环基；

[0187]  $L^1$ 为键、O、S或 $N(R^a)$ ；

[0188]  $L^2$ 选自由以下组成的组：键、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基和杂炔基；

[0189]  $R^1$ 选自由以下组成的组：烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的每一者任选地被一个或多个 $R^b$ 取代；

[0190]  $R^2$ 选自饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基或杂芳基，其中环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的每一者任选地被氰基、卤素、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、 $-S(R^a)$ 、 $-NR^cR^d$ 、羧基、氨基甲酰基、芳基或杂芳基取代；

[0191]  $R^3$ 为氢、羟基、卤素、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 氰烷基、 $C_{1-3}$ 羟烷基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^d)(R^e)$ 或5-6元杂芳基；

[0192]  $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地为氢、羟基、卤素或三氟甲基；

[0193]  $R^7$ 为氢、羟基、卤素、氰基或三氟甲基；

[0194]  $R^a$ 为氢或烷基；

[0195] 每个 $R^b$ 独立地选自由以下组成的组：氧代、氰基、卤素、羟基、酰基、 $-NR^dR^e$ 、 $-OC(O)NR^dR^e$ 、氨基甲酰基、羧基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基、环烷基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基；

[0196] 每个 $R^c$ 独立地选自由以下组成的组：氧代、卤素、氰基、羟基、 $-NR^dR^e$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^d)(R^e)$ 、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、烷氧基、饱和或部分不饱和的环烷

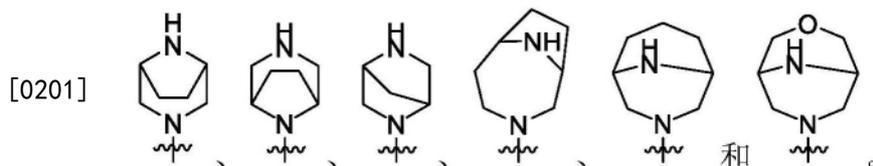
基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基；

[0197] 每个 $R^d$ 独立地选自自由以下组成的组：氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基、杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基和杂芳基中的每一者任选地被氰基、卤素、羟基或氨基取代；并且

[0198]  $R^e$ 独立地为氢或 $C_{1-3}$ 烷基。

[0199] 在一些实施例中，环A为6-10元杂环基。

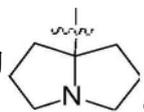
[0200] 在某些实施例中，环A选自自由以下组成的组：

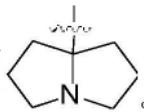


[0202] 在一些实施例中， $L^1$ 为0。

[0203] 在一些实施例中， $L^2$ 为烷基。

[0204] 在一些实施例中， $R^1$ 为任选地被一个或多个 $R^b$ 取代的杂环基。

[0205] 在某些实施例中， $R^1$ 为任选地被一个或多个 $R^b$ 取代的 。在某些实施例中，每个 $R^b$ 独立地为卤素、烷氧基或 $-OC(O)NR^dR^e$ 。

[0206] 在一些实施例中， $R^1$ 为被一个 $R^b$ 取代的 。在某些实施例中， $R^b$ 为卤素。在某些实施例中， $R^b$ 为氟。在某些实施例中， $R^b$ 为烷氧基。在某些实施例中， $R^b$ 为 $C_{1-3}$ 烷氧基。在某些实施例中， $R^b$ 为甲氧基。在某些实施例中， $R^b$ 为 $-OC(O)NR^dR^e$ ，其中 $R^d$ 和 $R^e$ 各自独立地为烷基。

[0207] 在一些实施例中， $R^2$ 为任选地被一个或多个独立地选自氰基、卤素、羟基、烷基、烯基或炔基的基团取代的芳基。

[0208] 在某些实施例中， $R^2$ 为任选地被一个或多个独立地选自氰基、卤素、羟基、烷基、烯基或炔基的基团取代的萘基。

[0209] 在一些实施例中， $R^3$ 为氢。

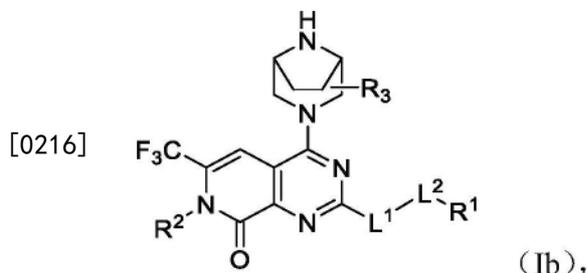
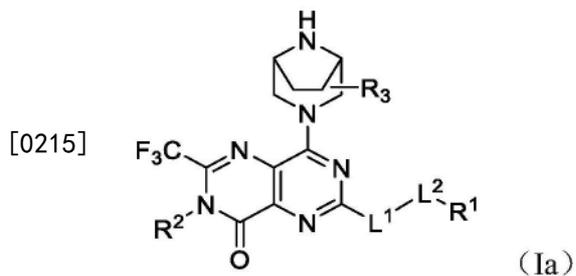
[0210] 在一些实施例中， $R^4$ 为氢或卤素。在某些实施例中， $R^4$ 为氢、氟或氯。

[0211] 在一些实施例中， $R^5$ 为氢或卤素。在某些实施例中， $R^5$ 为氢、氟或氯。

[0212] 在一些实施例中， $R^6$ 为氢或卤素。

[0213] 在一些实施例中， $R^7$ 为氢、氰基或卤素。

[0214] 在另一个方面，本公开提供了一种具有式(Ia)或式(Ib)的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐：



[0217] 其中

[0218]  $L^1$ 为键、O、S或N( $R^a$ )；

[0219]  $L^2$ 选自由以下组成的组：键、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基和杂炔基；

[0220]  $R^1$ 选自由以下组成的组：烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的每一者任选地被一个或多个 $R^b$ 取代；

[0221]  $R^2$ 选自饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基或杂芳基，其中环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的每一者任选地被氰基、卤素、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、 $-S(R^a)$ 、 $-NR^cR^d$ 、羧基、氨基甲酰基、芳基或杂芳基取代；

[0222]  $R^3$ 为氢、羟基、卤素、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 氰烷基、 $C_{1-3}$ 羟烷基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^d)(R^e)$ 或5-6元杂芳基；

[0223]  $R^a$ 为氢或烷基；

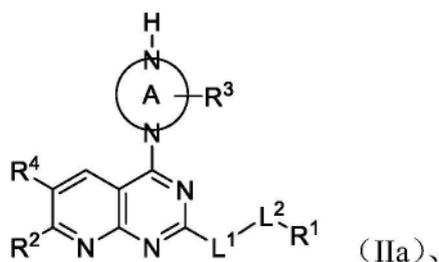
[0224] 每个 $R^b$ 独立地选自由以下组成的组：氧代、氰基、卤素、羟基、酰基、 $-NR^dR^e$ 、 $-OC(O)NR^dR^e$ 、氨基甲酰基、羧基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基、环烷基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基；

[0225] 每个 $R^c$ 独立地选自由以下组成的组：氧代、卤素、氰基、羟基、 $-NR^dR^e$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^d)(R^e)$ 、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、烷氧基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基；

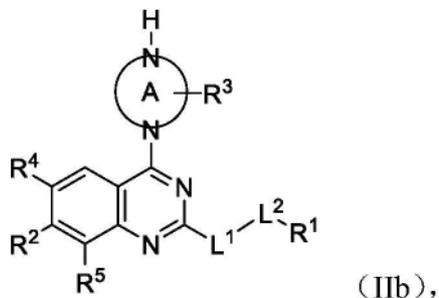
[0226] 每个 $R^d$ 独立地选自由以下组成的组：氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基、杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基和杂芳基中的每一者任选地被氰基、卤素、羟基或氨基取代；并且

[0227]  $R^e$ 独立地为氢或 $C_{1-3}$ 烷基。

[0228] 在另一个方面，本公开提供了一种具有式 (IIa) 或式 (IIb) 的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐：



[0229]



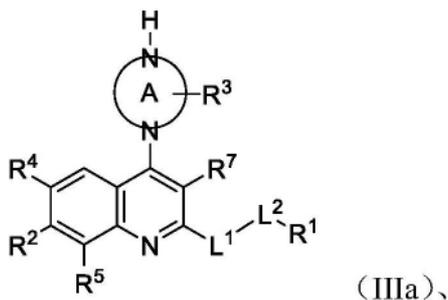
[0230] 其中

[0231] 环A为杂环基；

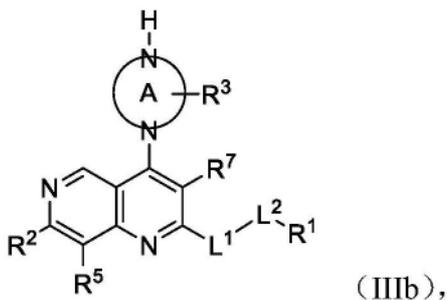
[0232]  $L^1$ 为键、O、S或N( $R^a$ )；[0233]  $L^2$ 选自自由以下组成的组：键、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基和杂炔基；[0234]  $R^1$ 选自自由以下组成的组：烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的每一者任选地被一个或多个 $R^b$ 取代；[0235]  $R^2$ 选自饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基或杂芳基，其中环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的每一者任选地被氰基、卤素、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、 $-S(R^a)$ 、 $-NR^d$ 、羧基、氨基甲酰基、芳基或杂芳基取代；[0236]  $R^3$ 为氢、羟基、卤素、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 氰烷基、 $C_{1-3}$ 羟烷基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^d)(R^e)$ 或5-6元杂芳基；[0237]  $R^4$ 为氢、羟基或卤素；[0238]  $R^5$ 为氢、羟基或卤素；[0239]  $R^a$ 为氢或烷基；[0240] 每个 $R^b$ 独立地选自自由以下组成的组：氧代、氰基、卤素、羟基、酰基、 $-NR^dR^e$ 、 $-OC(O)NR^dR^e$ 、氨基甲酰基、羧基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基、环烷基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基；[0241] 每个 $R^c$ 独立地选自自由以下组成的组：氧代、卤素、氰基、羟基、 $-NR^dR^e$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^d)(R^e)$ 、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、烷氧基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基；[0242] 每个 $R^d$ 独立地选自自由以下组成的组：氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基、杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基和杂芳基中的每一者任选地被氰基、卤素、羟基或氨基取代；并且[0243]  $R^e$ 独立地为氢或 $C_{1-3}$ 烷基。

[0244] 在另一个方面，本公开提供了一种具有式(IIIa)或式(IIIb)的化合物或其立体异

构体、互变异构体或药学上可接受的盐：



[0245]



[0246] 其中

[0247] 环A为杂环基；

[0248]  $L^1$ 为键、O、S或 $N(R^a)$ ；

[0249]  $L^2$ 选自由以下组成的组：键、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基和杂炔基；

[0250]  $R^1$ 选自由以下组成的组：烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的每一者任选地被一个或多个 $R^b$ 取代；

[0251]  $R^2$ 选自饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基或杂芳基，其中环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的每一者任选地被氰基、卤素、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、 $-S(R^a)$ 、 $-NR^cR^d$ 、羧基、氨基甲酰基、芳基或杂芳基取代；

[0252]  $R^3$ 为氢、羟基、卤素、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 氰烷基、 $C_{1-3}$ 羟烷基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^d)(R^e)$ 或5-6元杂芳基；

[0253]  $R^4$ 为氢、羟基或卤素；

[0254]  $R^5$ 为氢、羟基或卤素；

[0255]  $R^7$ 为氢、羟基、卤素、氰基或三氟甲基；

[0256]  $R^a$ 为氢或烷基；

[0257] 每个 $R^b$ 独立地选自由以下组成的组：氧代、氰基、卤素、羟基、酰基、 $-NR^dR^e$ 、 $-OC(O)NR^dR^e$ 、氨基甲酰基、羧基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基、环烷基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基；

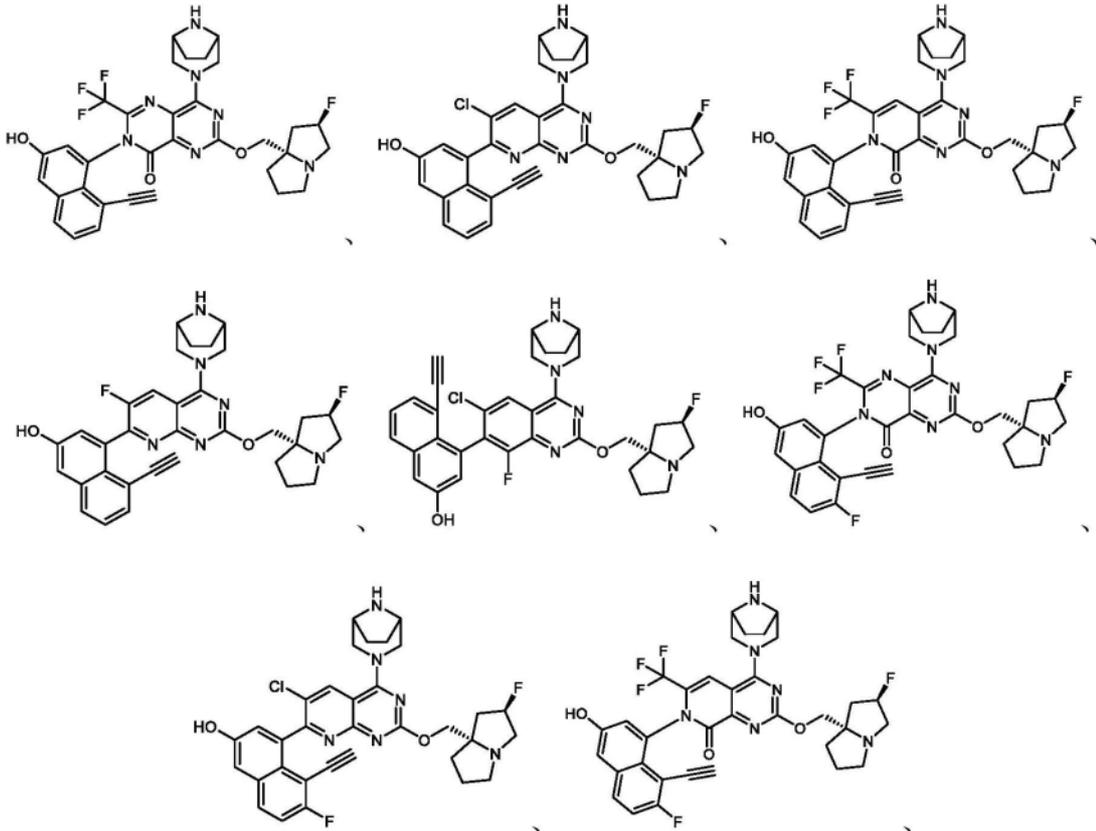
[0258] 每个 $R^c$ 独立地选自由以下组成的组：氧代、卤素、氰基、羟基、 $-NR^dR^e$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^d)(R^e)$ 、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、烷氧基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基；

[0259] 每个 $R^d$ 独立地选自由以下组成的组：氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基、杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基和杂芳基中的每一者

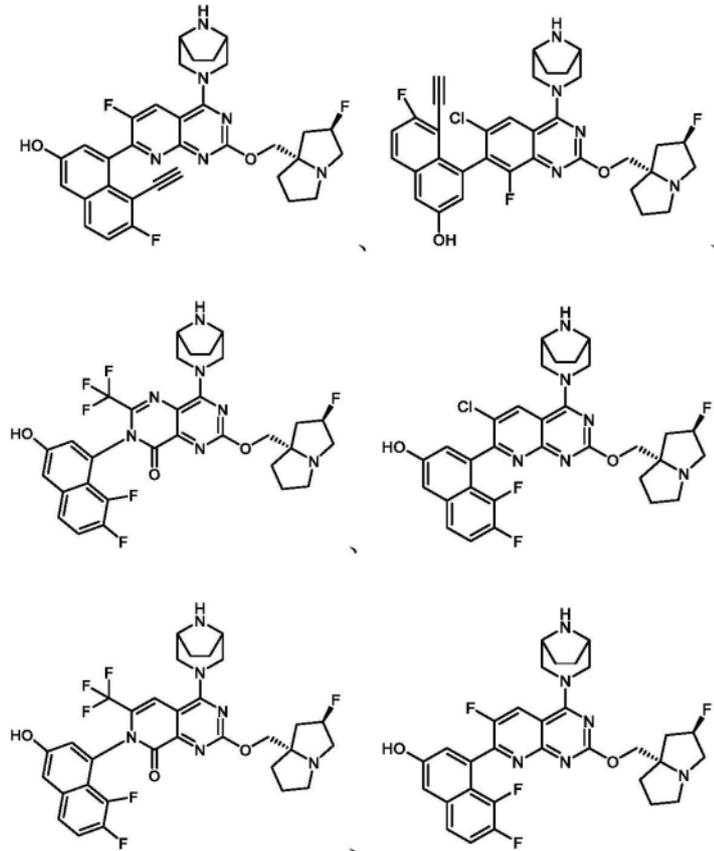
任选地被氰基、卤素、羟基或氨基取代；并且

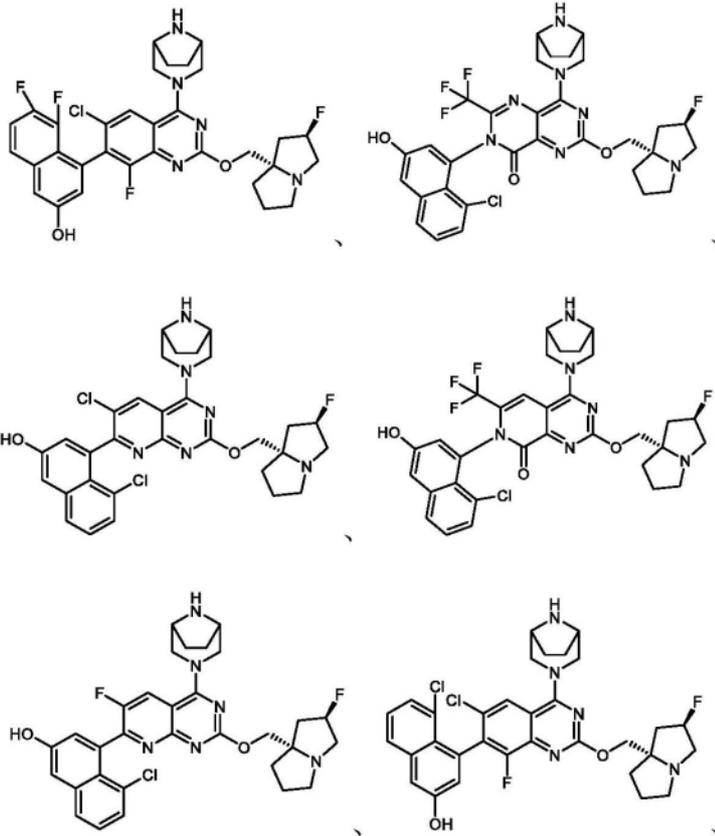
[0260]  $R^e$ 独立地为氢或 $C_{1-3}$ 烷基。

[0261] 在一些实施例中,本公开提供了一种具有选自由以下组成的组的式的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐:

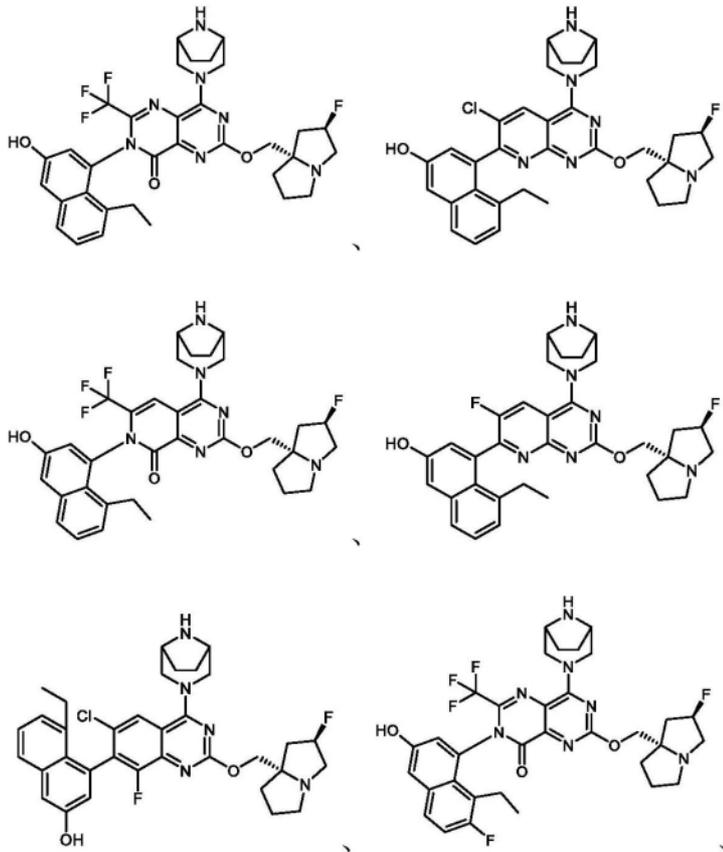


[0262]

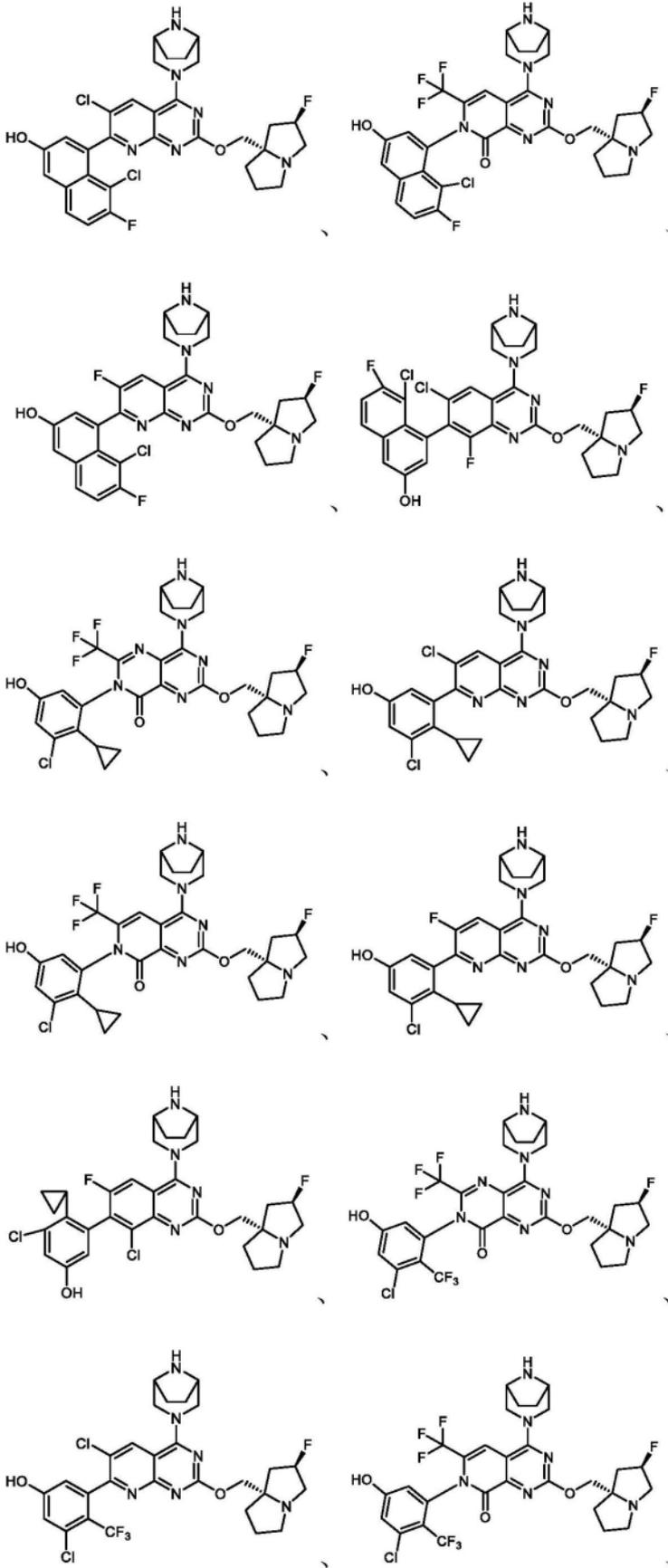


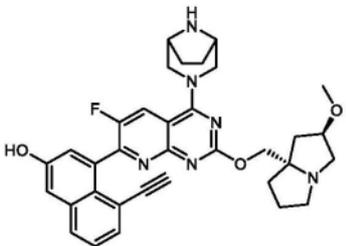
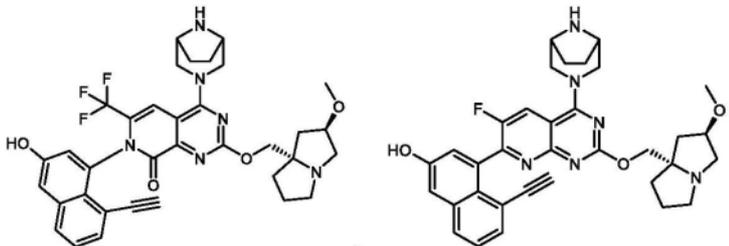
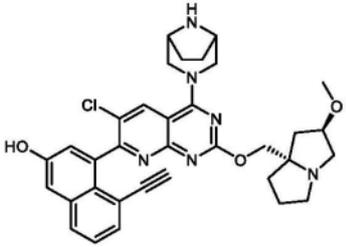
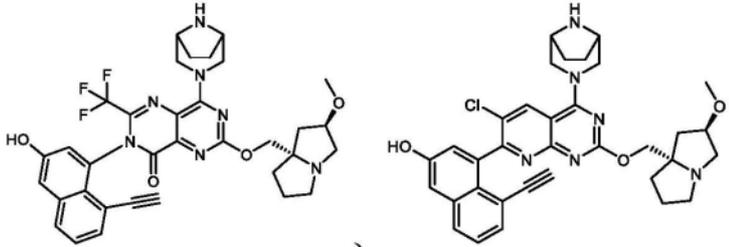
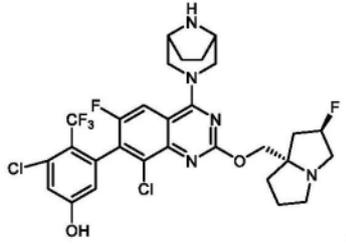
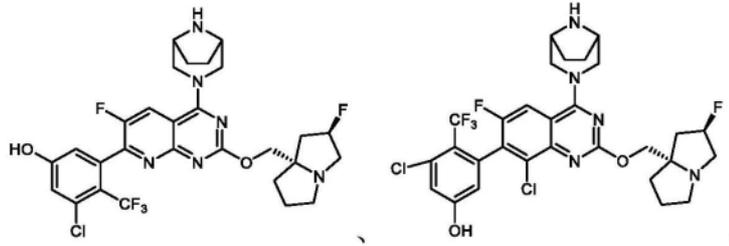


[0263]

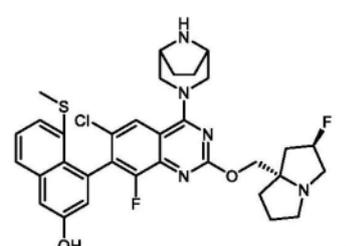
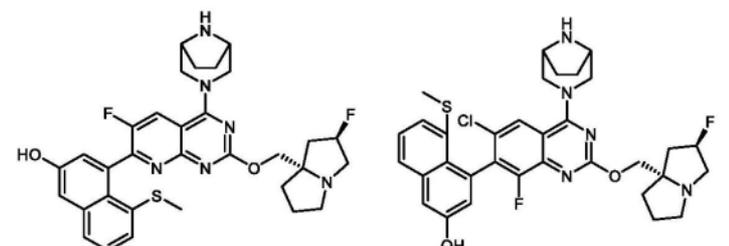
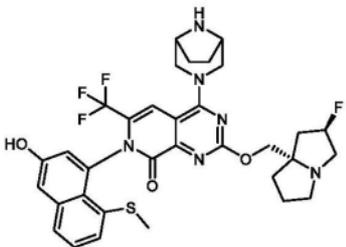
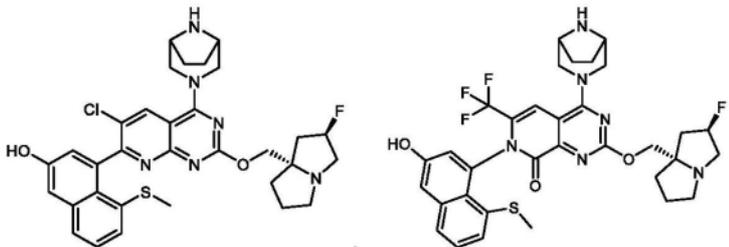
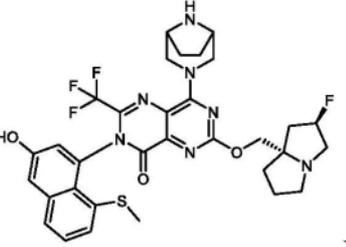
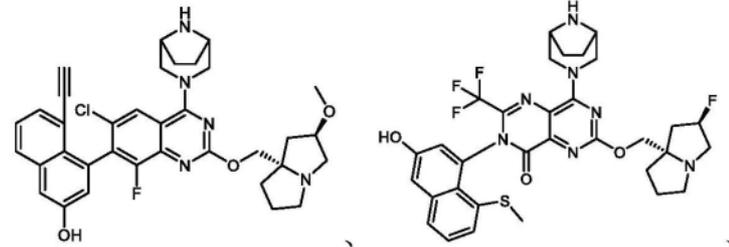




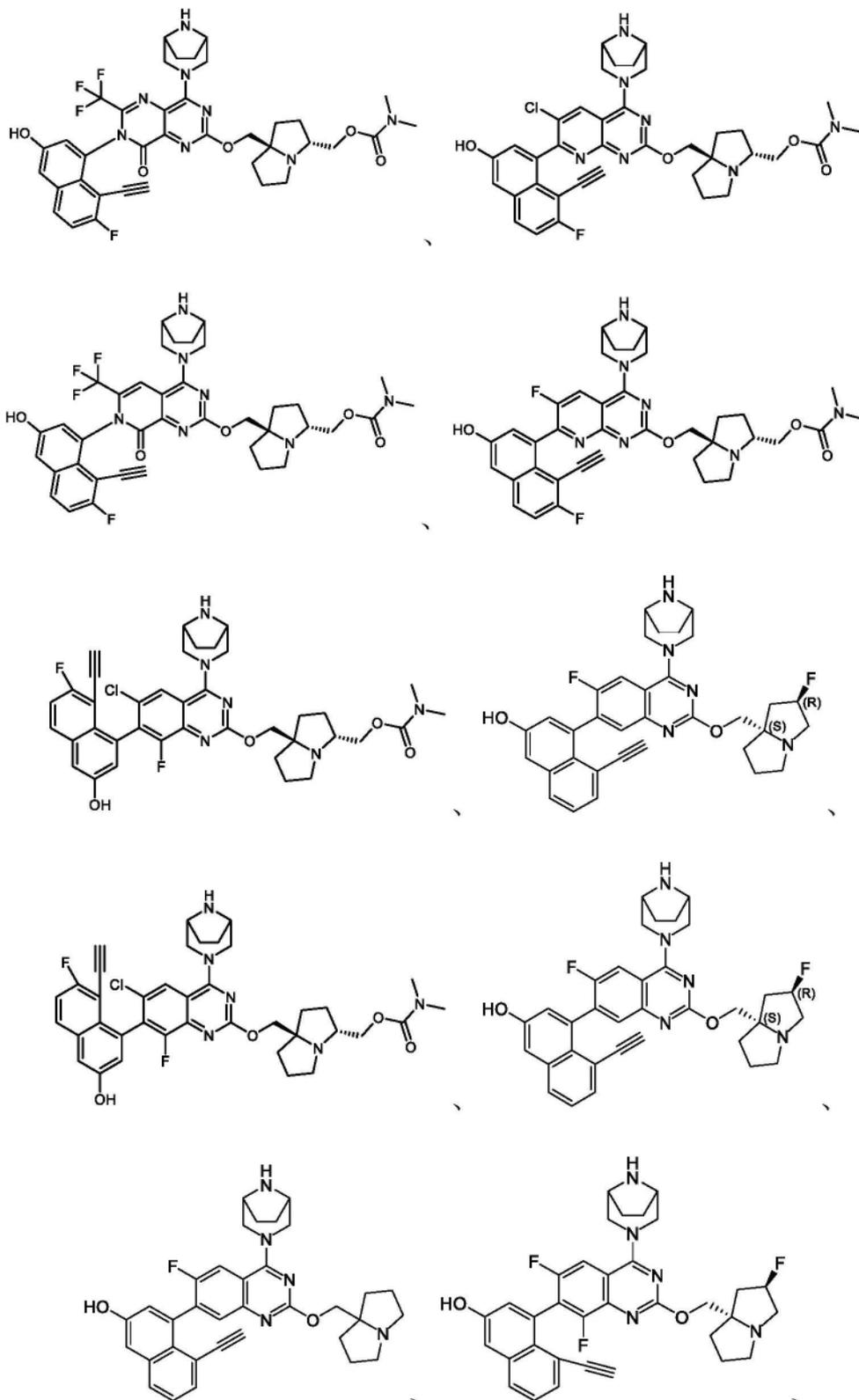




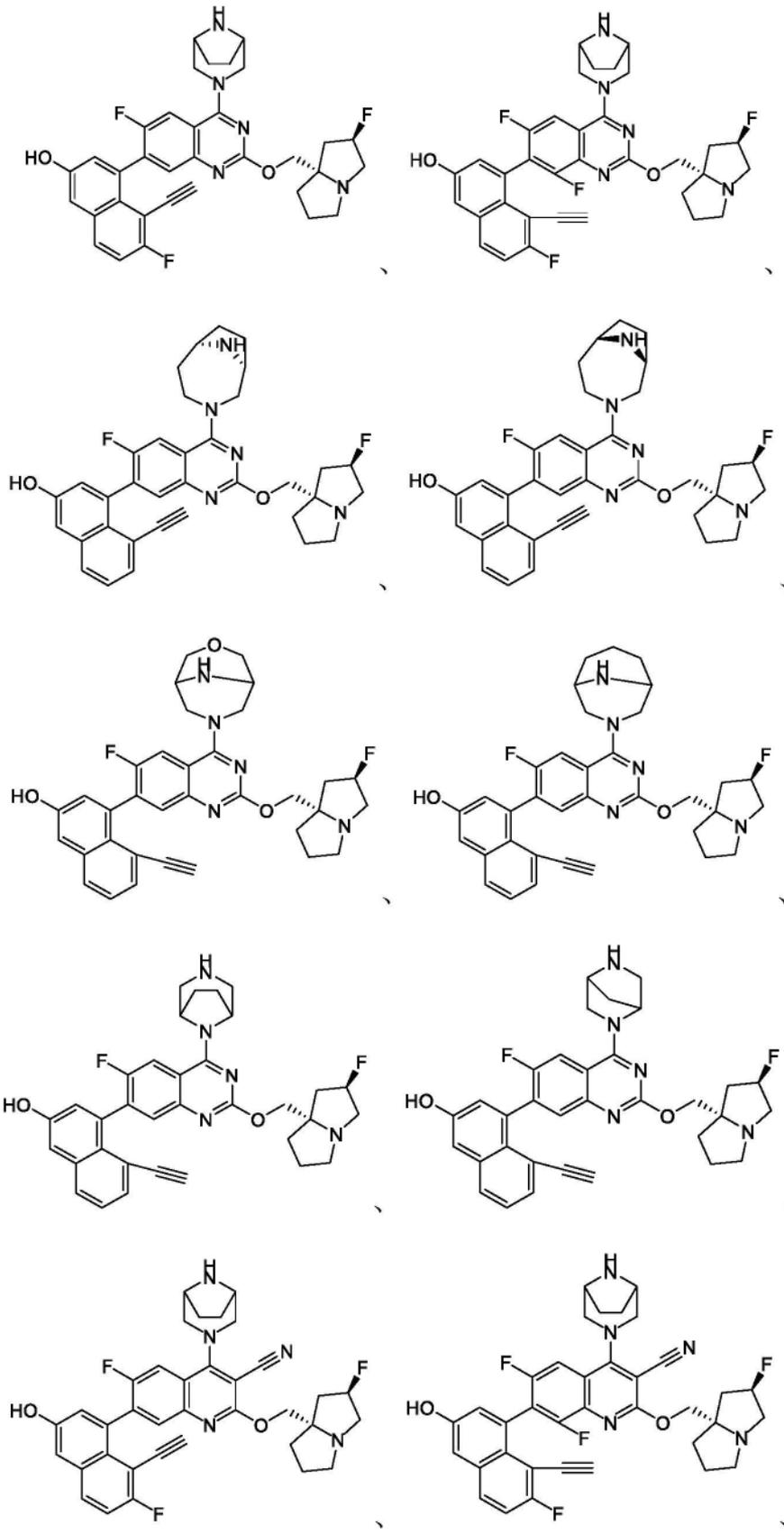
[0266]

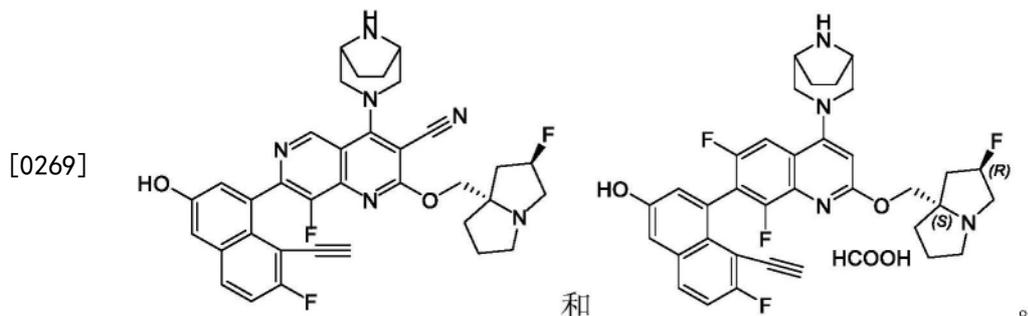


[0267]



[0268]





[0270] 本文所提供的化合物是参考通式和具体化合物来描述的。此外,本公开的化合物可以以多种不同的形式或衍生物存在,包括但不限于前药、软药、活性代谢衍生物(活性代谢物)及其药学上可接受的盐,所有这些都在本公开的范围之内。

[0271] 如本文所使用的,术语“前药”是指在生理条件下代谢或通过溶剂分解转化时产生期望的活性化合物的化合物或其药学上可接受的盐。前药包括但不限于活性化合物的酯、酰胺、氨基甲酸酯、碳酸酯、酰脲、溶剂化物或水合物。典型地,前药无活性或活性低于活性化合物,但是可以提供一种或多种有利的处置、施用和/或代谢性质。例如,一些前药是活性化合物的酯;在代谢分解期间,酯基被裂解以产生活性药物。此外,一些前药被酶促激活以产生活性化合物或在进一步化学反应后产生活性化合物的化合物。前药可以在单个步骤中由前药形式发展为活性形式,或者可以具有一种或多种本身可以具有活性或可以无活性的中间体形式。在以下参考文献中讨论了前药的制备和用途:T.Higuchi和V.Stella,“作为新型递送系统的前药(Pro-drugs as Novel Delivery Systems)”,A.C.S.研讨会系列(A.C.S.Symposium Series)的第14卷,《药物设计中的生物可逆载体(Bioreversible Carriers in Drug Design)》,编辑Edward B.Roche,美国制药协会(American Pharmaceutical Association)和培格曼出版社(Pergamon Press),1987;《前药:挑战与回报(Prodrugs:Challenges and Rewards)》,编辑V.Stella,R.Borchardt,M.Hageman,R.Oliyai,H.Maag,J.Tilley,纽约施普林格出版社(Springer Verlag New York),2007,所述参考文献全都据此通过引用整体并入。

[0272] 如本文所使用的,术语“软药”是指发挥药理作用但分解为无活性代谢物降解物使得活性时间有限的化合物。参见例如,《软药:安全药物设计的原则和方法(Soft drugs:Principles and methods for the design of safe drugs)》,Nicholas Bodor,《药物研究综述(Medicinal Research Reviews)》,第4卷,第4期,449-469,1984,所述参考文献据此通过引用整体并入。

[0273] 如本文所使用的,术语“代谢物”,例如活性代谢物,与如上文所描述的前药重叠。因此,此类代谢物是药理学活性化合物或进一步代谢为药理学活性化合物的化合物,所述药理学活性化合物是由受试者体内的代谢过程产生的衍生物。例如,此类代谢物可以由所施用的化合物或盐或前药的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺化、酯化、脱酯化、酶促裂解等产生。其中,活性代谢物是此类药理学活性衍生化合物。对于前药,前药化合物通常无活性或活性低于代谢产物。对于活性代谢物,母体化合物可以是活性化合物或者可以是无活性前药。

[0274] 可以使用本领域已知的常规技术来鉴定前药和活性代谢物。参见例如Bertolini等人,1997,《药物化学杂志(J Med Chem)》40:2011-2016;Shan等人,《药物科学杂志(J

Pharm Sci)》86:756-757; Bagshawe, 1995, 《药物开发研究 (Drug Dev Res)》34:220-230; Wermuth, 同上。

[0275] 如本文所使用的, 术语“药学上可接受的”表明物质或组合物在化学和/或毒理学上与构成调配物的其它成分和/或被治疗的受试者相容。

[0276] 如本文所使用的, 除非另外指示, 否则术语“药学上可接受的盐”包括保留指定化合物的游离酸和碱的生物有效性并且在生物学上或其它方面并非不合乎需要的盐。所考虑的药学上可接受的盐形式包括但不限于单盐、双盐、三盐、四盐等。药学上可接受的盐在其被施用的量和浓度下是无毒的。此类盐的制备可以通过改变化合物的物理特性而不妨碍其发挥其生理作用来促进药理学使用。物理性质的有用改变包括降低熔点以促进经粘膜施用以及增加溶解度以促进施用更高浓度的药物。

[0277] 药学上可接受的盐包括酸加成盐, 如含有以下的酸加成盐: 硫酸盐、氯化物、盐酸盐、富马酸盐、马来酸盐、磷酸盐、氨基磺酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、环己基氨基磺酸盐和奎尼酸盐。药学上可接受的盐可以由如以下等酸获得: 盐酸、马来酸、硫酸、磷酸、氨基磺酸、乙酸、柠檬酸、乳酸、酒石酸、丙二酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己基氨基磺酸、富马酸和奎宁酸。

[0278] 当存在如羧酸或苯酚等酸性官能团时, 药学上可接受的盐还包括碱加成盐, 如含有以下的碱加成盐: 苺星 (benzathine)、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙醇胺、叔丁胺、乙二胺、葡甲胺、普鲁卡因、铝、钙、锂、镁、钾、钠、铵、烷基胺和锌。例如, 参见《雷明顿氏药学全书 (Remington's Pharmaceutical Sciences)》, 第19版, 马克出版公司 (Mack Publishing Co.), 伊斯顿, 宾夕法尼亚州, 第2卷, 第1457页, 1995; 《药用盐手册: 性质、选择和用途 (Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use)》, Stahl和Wermuth, Wiley-VCH出版社 (Wiley-VCH), 魏因海姆, 德国, 2002。此类盐可以使用适当的对应碱来制备。

[0279] 药学上可接受的盐可以通过标准技术制备。例如, 化合物的游离碱形式可以溶解在合适的溶剂 (如含有合适的酸的水溶液或水-醇溶液) 中, 并且然后通过蒸发溶液来分离。因此, 如果特定化合物是碱, 则期望的医药学上可接受的盐可以通过本领域中可用的任何合适的方法来制备, 例如, 用无机酸或有机酸处理游离碱, 所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等, 所述有机酸例如乙酸、马来酸、琥珀酸、杏仁酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸的吡喃糖基酸、如柠檬酸或酒石酸的 $\alpha$ -羟基酸、如天冬氨酸或谷氨酸的氨基酸、如苯甲酸或肉桂酸的芳香族酸、如对甲苯磺酸或乙磺酸的磺酸等。

[0280] 类似地, 如果特定化合物为酸, 则期望的药学上可接受的盐可以通过任何合适的方法来制备, 例如, 用无机或有机碱处理游离酸, 所述无机或有机碱例如胺 (伯、仲或叔)、碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物等。合适的盐的说明性实例包括衍生自氨基酸 (如L-甘氨酸、L-赖氨酸和L-精氨酸)、氨、伯胺、仲胺和叔胺, 以及环胺 (如羟乙基吡咯烷、哌啶、吗啉或哌嗪) 的有机盐; 以及衍生自钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂的无机盐。

[0281] 还应理解, 本公开的化合物可以以非溶剂化形式、溶剂化形式 (例如, 水合形式) 和固体形式 (例如, 晶体形式或多晶形式) 存在, 并且本公开旨在涵盖所有此类形式。

[0282] 如本文所使用的, 术语“溶剂化物”或“溶剂化形式”是指含有化学计量或非化学计

量量的溶剂的溶剂加成形式。一些化合物倾向于在结晶固态下捕获固定摩尔比的溶剂分子,从而形成溶剂化物。如果溶剂是水,则所形成的溶剂化物是水合物;并且如果溶剂是醇,则所形成的溶剂化物是醇化物。水合物是通过将一个或多个水分子与水保持其作为 $H_2O$ 的分子状态的物质的一个分子组合来形成的。形成溶剂化物的溶剂的实例包括但不限于水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。

[0283] 如本文所使用的,术语“晶体形式”、“结晶形式”、“多晶形式”和“多晶型物”可以互换使用,并且是指化合物(或其盐或溶剂化物)可以以不同的晶体堆积排列而结晶的晶体结构,所有这些晶体结构具有相同的元素组成。不同的晶体形式通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学性质、稳定性和溶解性。重结晶溶剂、结晶速率、储存温度和其它因素可能使一种晶体形式占主导地位。化合物的多晶型物可以通过在不同条件下结晶来制备。

[0284] 本公开还旨在包括化合物中的原子的所有同位素。原子的同位素包括具有相同原子序数但具有不同质量数的原子。例如,除非另外说明,否则本公开的化合物中的氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴或碘意在还包括其同位素,如但不限于 $^1H$ 、 $^2H$ 、 $^3H$ 、 $^{11}C$ 、 $^{12}C$ 、 $^{13}C$ 、 $^{14}C$ 、 $^{14}N$ 、 $^{15}N$ 、 $^{16}O$ 、 $^{17}O$ 、 $^{18}O$ 、 $^{31}P$ 、 $^{32}P$ 、 $^{32}S$ 、 $^{33}S$ 、 $^{34}S$ 、 $^{36}S$ 、 $^{17}F$ 、 $^{18}F$ 、 $^{19}F$ 、 $^{35}Cl$ 、 $^{37}Cl$ 、 $^{79}Br$ 、 $^{81}Br$ 、 $^{124}I$ 、 $^{127}I$ 和 $^{131}I$ 。在一些实施例中,氢包括氘、氚和氙。在一些实施例中,碳包括 $^{12}C$ 和 $^{13}C$ 。

[0285] 本领域技术人员将理解,本公开的化合物可以以不同的互变异构形式存在,并且所有此类形式都涵盖在本公开的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指可通过低能垒相互转化的不同能量的结构异构体。异构形式的存在和浓度将取决于化合物所处的环境并且可以因例如化合物是固体还是处于有机或水溶液中而不同。举例来说,质子互变异构体(也称为质子异变互变异构体)包括通过质子迁移进行的相互转化,如酮-烯醇、酰胺-亚胺酸、内酰胺-内酰亚胺、亚胺-烯胺异构化,以及质子可以占据杂环体系的两个或更多个位置的环状形式。化合价互变异构体包括通过一些成键电子的重组而进行的相互转化。互变异构体可以处于平衡状态或通过适当的取代而空间锁定成一种形式。除非另外说明,否则本公开的按名称或结构标识为一种特定互变异构形式的化合物旨在包括其它互变异构形式。

#### [0286] 化合物的合成

[0287] 本文所提供的化合物可以使用任何已知的有机合成技术来制备并且可以根据多种可能的合成途径中的任何一种来合成。

[0288] 可以在有机合成领域的技术人员可以容易地选择的合适的溶剂中进行用于制备本公开的化合物的反应。合适的溶剂可以在进行反应的温度,例如范围可以为溶剂的冻结温度到溶剂的沸腾温度的温度,下与起始材料(反应物)、中间体或产物基本上无反应性。给定反应可以在一种溶剂或多于一种溶剂的混合物中进行。取决于特定反应步骤,特定反应步骤的合适溶剂可以由本领域技术人员选择。

[0289] 本公开的化合物的制备可以涉及各种化学基团的保护和脱保护。保护和脱保护的需要以及对适当的保护基团的选择可以由本领域技术人员容易地确定。可以在例如以下参考文献中找到保护基团的化学:T.W.Greene和P.G.M.Wuts,《有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)》,第3版,约翰·威利父子公司,纽约(1999);P.Kocienski,《保护基团(Protecting Groups)》,乔治·泰米出版社(Georg

Thieme Verlag), 2003; 和 Peter G.M. Wuts, 《格林氏有机合成中的保护基团 (Greene's Protective Groups in Organic Synthesis)》, 第5版, Wiley, 2014, 所述参考文献全都通过引用整体并入本文。

[0290] 可以根据本领域中已知的任何合适的方法来监测反应。例如, 可以通过如核磁共振波谱法 (例如,  $^1\text{H}$  或  $^{13}\text{C}$ )、红外光谱法、分光光度法 (例如, UV 可见)、质谱法等光谱学手段或通过如高效液相色谱法 (HPLC)、液相色谱法-质谱法 (LCMS) 或薄层色谱法 (TLC) 等色谱方法来监测产物形成。本领域技术人员可以通过各种方法对化合物进行纯化, 所述方法包括高效液相色谱法 (HPLC) (“制备型 LC-MS 纯化: 改进的化合物特定方法优化” Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs 《组合化学杂志 (J. Combi. Chem.)》2004, 6 (6), 874-883, 所述参考文献通过引用整体并入本文) 和正相硅胶色谱法。

#### [0291] 化合物的用途

[0292] 在一方面, 本公开提供了式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其能够抑制 KRAS 蛋白, 尤其是 KRAS G12D 蛋白。

[0293] 如本文所使用的, 术语“疗法”旨在具有其正常含义, 即, 处理疾病, 以便完全或部分地缓解其症状中的一种、一些或所有症状, 或纠正或补偿潜在病理, 由此实现有益的或期望的临床结果。出于本公开的目的, 有益的或期望的临床结果包括但不限于症状的缓解、疾病程度的减轻、疾病状态的稳定 (即, 不恶化)、疾病进展的延缓或减慢、疾病状态的改善或缓和以及缓解 (无论是部分的还是全部的), 无论是可检测的还是不可检测的。“疗法”还可以意指与未接受疗法的情况下的预期存活期相比, 存活期延长。需要疗法的情况包括已患有病状或病症的情况以及易于患上病状或病症的情况或要预防病状或病症的情况。除非有相反的特定指示, 否则术语“疗法”还涵盖预防。术语“治疗”和“治疗上”应按对应方式加以解释。

[0294] 如本文所使用的, 术语“预防”旨在具有其正常含义并且包括用于预防疾病发展的一级预防和疾病已经发展并且暂时地或永久地保护患者以防疾病加剧或恶化或罹患与疾病相关的新症状的二级预防。

[0295] 术语“治疗”与“疗法”同义使用。类似地, 术语“治疗”可以被视为“应用疗法”, 其中“疗法”如本文所定义。

[0296] 在另外一个方面, 本公开提供了一种本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物的用途, 其用于疗法, 例如用于与 KRAS 蛋白相关的疗法。

[0297] 在另外一个方面, 本公开提供了一种本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物在制造用于治疗癌症的药物中的用途。

[0298] 在一些实施例中, 癌症由 KRAS 蛋白介导。在一些实施例中, 癌症由 KRAS-G12D 突变蛋白介导。

[0299] 在另外一个方面, 本公开提供了一种本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物在制造用于抑制肿瘤转移的药物中的用途。

[0300] 在另一个方面, 本公开提供了本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物, 其用于治疗癌症。

[0301] 在另一个方面, 本公开提供了本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物, 其用于抑制肿瘤转移。

[0302] 药物组合物

[0303] 在另外一个方面,提供了药物组合物,其包含一种或多种本公开的分子或化合物或其药学上可接受的盐。

[0304] 在另一个方面,提供了药物组合物,其包含一种或多种本公开的分子或化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0305] 如本文所使用的,术语“药物组合物”是指含有呈适于向受试者施用的形式的本公开的分子或化合物的调配物。

[0306] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的赋形剂”意指可用于制备通常安全、无毒并且在生物学上和其它方面均合乎需要的药物组合物的赋形剂,并且包括对于兽医用途以及人类药物用途而言是可接受的赋形剂。如本文所使用的,“药学上可接受的赋形剂”包括一种和多于一种此类赋形剂。术语“药学上可接受的赋形剂”还涵盖“药学上可接受的载体”和“药学上可接受的稀释剂”。

[0307] 所使用的特定赋形剂将取决于应用本公开的化合物的手段和目的。溶剂通常是基于要向包括人在内的哺乳动物施用的本领域技术人员认为安全的溶剂来选择的。通常,安全溶剂为无毒水性溶剂,如水和可溶于或可混溶于水中的其它无毒溶剂。合适的水性溶剂包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如,PEG 400、PEG 300)等及其混合物。

[0308] 在一些实施例中,合适的赋形剂可以包括缓冲剂,如磷酸盐、柠檬酸盐和其它有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂(如十八烷基二甲基苄基氯化铵;氯化六甲双铵;苯扎氯铵、苄索氯铵;苯酚、丁醇或苯甲醇;对羟基苯甲酸烷基酯,如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;邻苯二酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;以及间甲酚);低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖和其它碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,如EDTA;糖,如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇;成盐反离子,如钠;金属络合物(例如,锌-蛋白质络合物);和/或非离子型表面活性剂,如TWEEN<sup>TM</sup>、PLURONICS<sup>TM</sup>或聚乙二醇(PEG)。

[0309] 在一些实施例中,合适的赋形剂可以包括一种或多种稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、调味剂和其它已知添加剂以提供药物(即,本公开的化合物或其药物组合物)的最佳呈现形式或帮助制造药物产品(即,药物)。活性药物成分还可以包埋在例如通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊中,所述微胶囊例如分别在胶体药物递送系统(例如,脂质体、白蛋白微球、微乳液、纳米颗粒以及纳米胶囊)或在粗乳液中的羟甲基纤维素或明胶微胶囊以及聚-(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊。在《雷明顿氏药学全书》,第16版,0s01,A编辑(1980)中公开了此类技术。“脂质体”为可用于将药物(如本文中所公开的化合物和任选地化疗剂)递送到包括人在内的哺乳动物的包含各种类型的脂质、磷脂和/或表面活性剂的小囊泡。脂质体的组分通常以双层形式排列,类似于生物膜的脂质排列。

[0310] 本文所提供的药物组合物可以呈允许向受试者,包括但不限于人,施用组合物并且允许将组合物调配成与预期施用途径相容的任何形式。

[0311] 针对本文所提供的药物组合物考虑了多种途径,并且因此本文所提供的药物组合物可以取决于预期施用途径而以散装或单位剂型供应。例如,对于口服、经颊和舌下施用,

粉剂、悬浮液、颗粒、片剂、丸剂、胶囊、软胶囊和囊片作为固体剂型可以为可接受的,并且乳液、糖浆、酞剂、悬浮液和溶液作为液体剂型可以为可接受的。对于注射施用,乳液和悬浮液作为液体剂型可以为可接受的,并且适于用合适溶液复原的粉剂作为固体剂型可以为可接受的。对于吸入施用,溶液、喷雾剂、干粉和气雾剂可以为可接受的剂型。对于局部(包括经颊和舌下)或经皮施用,粉剂、喷雾剂、软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、溶液和贴片可以为可接受的剂型。对于阴道施用,阴道栓剂、棉塞、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫和喷雾剂可以为可接受的剂型。

[0312] 组合物的单位剂型中的活性成分的量治疗有效量,并根据所涉及的特定治疗而变化。如本文所使用的,术语“治疗有效量”是指治疗、改善或预防鉴别出的疾病或病状或显示出可检测的治疗或抑制作用的分子、化合物或包含所述分子或化合物的组合物的量。可以通过本领域已知的任何测定方法来检测作用。受试者的精确有效量将取决于受试者的体重、尺寸和健康状况;病状的性质和程度;施用速率;选择用于施用的治疗剂或治疗剂组合;以及处方医生的判断。给定情况的治疗有效量可以通过临床医生的技能和判断内的常规实验来确定。

[0313] 在一些实施例中,本公开的药物组合物可以呈口服施用调配物形式。

[0314] 在某些实施例中,本公开的药物组合物可以呈片剂调配物形式。适用于片剂调配物的药学上可接受的赋形剂包括例如惰性稀释剂,如乳糖、碳酸钠、磷酸钙或碳酸钙,造粒剂和崩解剂,如玉米淀粉或海藻酸;结合剂,如淀粉;润滑剂,如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石;防腐剂,如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸丙酯,以及抗氧化剂,如抗坏血酸。片剂调配物可以是未包衣的或包衣的,以调节其崩解和后续活性成分在胃肠道内的吸收,或改进其稳定性和/或外观,在任一种情况下,均使用本领域中熟知的常规包衣剂和程序。

[0315] 在某些实施例中,本公开的药物组合物可以呈硬明胶胶囊形式,其中活性成分与惰性固体稀释剂,例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土,混合;或呈软明胶胶囊形式,其中活性成分与水或油,如花生油、液体石蜡或橄榄油,混合。

[0316] 在某些实施例中,本公开的药物组合物可以呈水性悬浮液形式,所述水性悬浮液通常含有细粉形式的活性成分以及一种或多种悬浮剂,如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯树胶;分散剂或润湿剂,如卵磷脂或环氧烷烃与脂肪酸的缩合产物(例如,聚氧乙烯硬脂酸酯);或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物,例如十七亚乙基氧基鲸蜡醇;或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物,如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯;或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的偏酯的缩合产物,例如聚乙烯脱水山梨醇单油酸酯。水性悬浮液还可以含有一种或多种防腐剂(如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸丙酯)、抗氧化剂(如抗坏血酸)、着色剂、调味剂和/或甜味剂(如蔗糖、糖精或阿斯巴甜)。

[0317] 在某些实施例中,本公开的药物组合物可以呈油性悬浮液形式,所述油性悬浮液通常含有于植物油(如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)中或矿物油(如液体石蜡)中的悬浮活性成分。油性悬浮液还可以含有增稠剂,如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以添加甜味剂,如上文陈述的甜味剂,和调味剂以提供可口的口服制剂。这些组合物可以通过添加抗氧化剂,如抗坏血酸,来保存。

[0318] 在某些实施例中,本公开的药物组合物可以呈水包油乳液形式。油相可以是植物

油,如橄榄油或花生油;或矿物油,如液体石蜡;或任何这些油的混合物。合适的乳化剂可以是例如天然存在的胶,如阿拉伯胶或黄芪胶;天然存在的磷脂,如大豆、卵磷脂、衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的酯或偏酯(例如,脱水山梨醇单油酸酯)和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物,如聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯。乳液还可以含有甜味剂、调味剂和防腐剂。

[0319] 在某些实施例中,本文所提供的药物组合物可以呈糖浆和酞剂形式,所述糖浆和酞剂可以含有甜味剂,如甘油、丙二醇、山梨醇、阿斯巴甜或蔗糖;缓和剂;防腐剂;调味剂和/或着色剂。

[0320] 在一些实施例中,本公开的药物组合物可以呈注射施用调配物形式。

[0321] 在某些实施例中,本公开的药物组合物可以呈无菌可注射制剂形式,如无菌可注射水性或油性悬浮液。这种悬浮液可以根据已知技术使用上文提到的那些合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来调配。无菌可注射制剂还可以为在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,如在1,3-丁二醇中的溶液或制备为冻干粉剂。可以采用的可接受的媒剂和溶剂中包括水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等渗氯化钠溶液。此外,无菌不挥发性油常规地可用作溶剂或悬浮介质。出于此目的,可以采用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,如油酸等脂肪酸同样可以用于制备可注射剂。

[0322] 在一些实施例中,本公开的药物组合物可以呈吸入施用调配物形式。

[0323] 在某些实施例中,本公开的药物组合物可以呈水性和非水性(例如,于碳氟化合物推进剂中)气溶胶形式,所述水性和非水性气溶胶含有任何合适的溶剂和任选地其它化合物,如但不限于稳定剂、抗微生物剂、抗氧化剂、pH调节剂、表面活性剂、生物可用性调节剂及其组合。载体和稳定剂随具体化合物的要求而变化,但通常包括非离子型表面活性剂(吐温(Tween)、普朗尼克(Pluronic)或聚乙二醇)、无害蛋白质类血清白蛋白、脱水山梨醇酯、油酸、卵磷脂、如甘氨酸等氨基酸、缓冲剂、盐、糖或糖醇。

[0324] 在一些实施例中,本公开的药物组合物可以呈局部或经皮施用调配物形式。

[0325] 在某些实施例中,本文所提供的药物组合物可以呈乳膏、软膏、凝胶和水性或油性溶液或悬浮液形式,所述乳膏、软膏、凝胶和水性或油性溶液或悬浮液通常可以通过将活性成分与常规的局部可接受的赋形剂,如动物脂肪和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或其混合物,一起调配而获得。

[0326] 在某些实施例中,本文所提供的药物组合物可以以本领域普通技术人员所熟知的经皮皮肤贴片形式调配。

[0327] 除上文所描述的那些代表性剂型以外,药学上可接受的赋形剂和载体对于本领域技术人员而言通常是已知的并且因此包括在本公开中。在例如以下参考文献中描述了此类赋形剂和载体:“雷明顿氏药学全书”,马克出版有限公司(Mack Pub.Co.),新泽西州(1991),《雷明顿:药学科学与实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy)》,编辑费城科学大学(University of the Sciences in Philadelphia),第21版,LWW(2005),所述参考文献通过引用并入本文。

[0328] 在一些实施例中,本公开的药物组合物可以被调配成单一剂型。本文所提供的化合物在单一剂型中的量将根据所治疗的受试者和具体的施用模式而变化。

[0329] 在一些实施例中,本公开的药物组合物可以被调配成使得可以施用0.001到

1000mg/kg体重/天,例如0.01到800mg/kg体重/天、0.01到700mg/kg体重/天、0.01到600mg/kg体重/天、0.01到500mg/kg体重/天、0.01到400mg/kg体重/天、0.01到300mg/kg体重/天、0.1到200mg/kg体重/天、0.1到150mg/kg体重/天、0.1到100mg/kg体重/天、0.5到100mg/kg体重/天、0.5到80mg/kg体重/天、0.5到60mg/kg体重/天、0.5到50mg/kg体重/天、1到50mg/kg体重/天、1到45mg/kg体重/天、1到40mg/kg体重/天、1到35mg/kg体重/天、1到30mg/kg体重/天、1到25mg/kg体重/天的剂量的本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐。在一些情况下,低于前述范围的下限的剂量水平可能绰绰有余,而在其它情况下,可以采用较大剂量而不会引起任何有害副作用,条件是所述较大剂量首先分成若干小剂量以供全天施用。有关施用途径和剂量方案的更多信息,参见《综合药物化学(Comprehensive Medicinal Chemistry)》第5卷第25.3章(Corwin Hansch;编辑委员会主席),培格曼出版社(Pergamon Press)1990,所述参考文献特别地通过引用并入本文。

[0330] 在一些实施例中,本公开的药物组合物可以被调配成短效、快速释放、长效和持续释放形式。因此,本公开的药物调配物也可以被调配成用于控制释放或缓慢释放。

[0331] 在另外一个方面,还提供了兽用组合物,其包含一种或多种本公开的分子或化合物或其药学上可接受的盐和兽用载体。兽用载体是可用于施用组合物的目的的物质,并且可以是原本呈惰性或兽医学领域中可接受的固体、液体或气态物质,并且与活性成分相容。这些兽用组合物可以肠胃外、口服或通过任何其它期望的途径来施用。

[0332] 药物组合物或兽用组合物可以取决于用于施用药物的方法而以各种方式包装。例如,用于分配的制品可以包括存放有适当形式的组合物的容器。合适的容器为本领域技术人员所熟知,并且包括如瓶子(塑料和玻璃)、药囊、安瓿瓶、塑料袋、金属筒等材料。容器还可以包括防拆组合件以防止轻易获取包装的内容物。另外,容器上放置有描述容器内容物的标签。标签还可以包括适当的警告。组合物还可以包装于单位剂量或多剂量容器中,例如密封的安瓿瓶和小瓶中,并且可以储存在仅需要紧接着在使用之前添加无菌液体载体,例如注射用水,的冷冻干燥(冻干)条件下。临时注射溶液和悬浮液由先前所描述的种类的无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0333] 在另一个方面,还提供了药物组合物,其包含作为第一活性成分的一种或多种本公开的化合物或其药学上可接受的盐和第二活性成分。

[0334] 在一些实施例中,第二活性成分具有与本文所提供的化合物互补的活性,使得其不会对彼此有不利影响。此类成分合适地以对于预期目的有效的量组合地存在。

[0335] 治疗疾病的方法

[0336] 在另外一个方面,本公开提供了一种用于治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0337] 在一些实施例中,所述方法涉及癌症的治疗,所述癌症如肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、皮肤或眼内黑素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、子宫癌、血液癌、结直肠癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、原发性CNS淋巴瘤、脊髓轴肿瘤、脑干胶质瘤、MYH相关息肉病或垂体腺瘤。

[0338] 在一些实施例中,癌症与KRAS G12D突变相关。在某些实施例中,癌症为血液癌、胰腺癌、MYH相关息肉病、结直肠癌或肺癌。

[0339] 在另一个方面,本公开还提供了一种用于治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括:

[0340] (a) 确定所述癌症与KRAS G12D突变相关;以及

[0341] (b) 向所述受试者施用有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0342] 在另外一个方面,本公开提供了一种用于抑制肿瘤转移的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物。

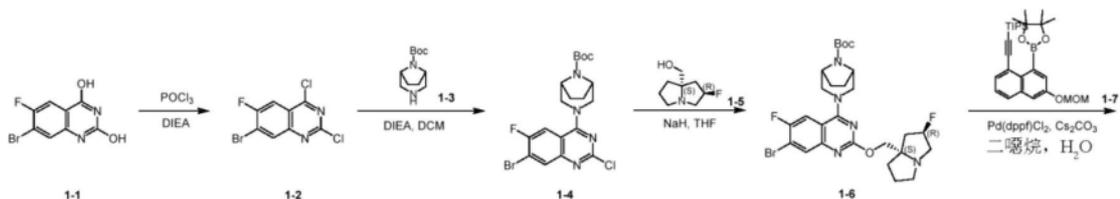
[0343] 在另一个方面,本公开提供了一种用于调节KRAS G12D突变蛋白的活性的方法,所述方法包括使所述KRAS G12D突变蛋白与本公开的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物反应。

[0344] 在另外一个方面,本公开提供了一种用于制备标记的KRAS G12D突变蛋白的方法,所述方法包括使所述KRAS G12D突变蛋白与本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐反应以产生所述标记的KRAS G12D突变蛋白。

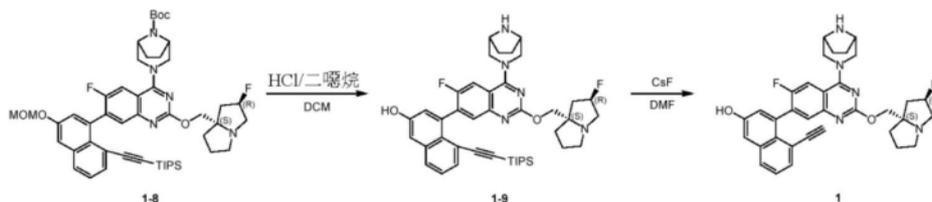
[0345] 实例

[0346] 出于说明的目的,包括了以下实例。然而,应理解,这些实例并不限制本公开,并且仅意在表明实践本公开的方法。本领域技术人员将认识到,可以容易地使所描述的化学反应适于制备本公开的多种其它化合物,并且用于制备本公开的化合物的可替代方法被视作处于本公开的范围内。例如,通过对本领域技术人员而言显而易见的修饰,例如通过适当地保护干扰基团、通过利用本领域已知的除所描述的试剂和构建块之外的其它合适的试剂和构建块和/或通过对反应条件进行常规修改,可以成功地合成根据本公开的非示例性化合物。可替代地,本文所公开或本领域中已知的其它反应将被认为适用于制备本公开的其它化合物。

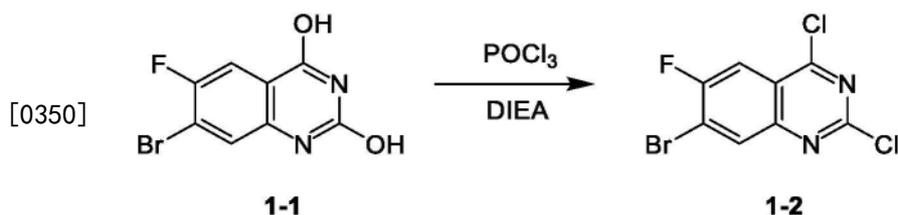
[0347] 实例1



[0348]

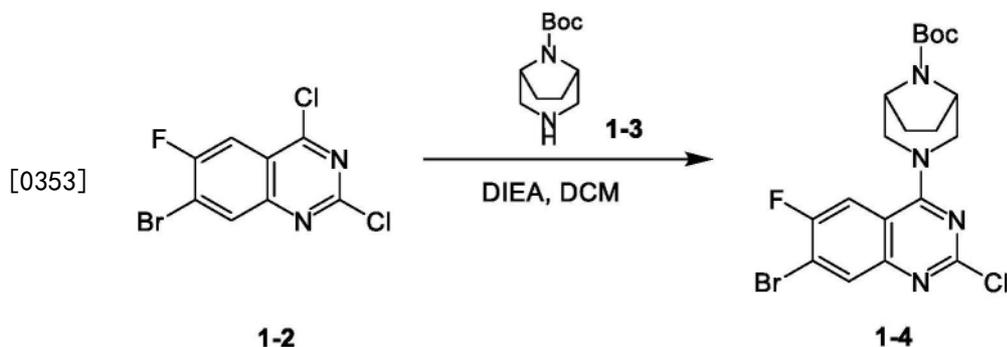


[0349] 步骤1. 化合物1-2的制备



[0351] 在25℃下向化合物1-1 (670mg, 2.59mmol, 1.00当量) 和DIEA (1.67g, 12.9mmol, 2.25mL, 5.00当量) 于POCl<sub>3</sub> (6.70mL) 中的混合物, 然后加热至100℃, 搅拌1小时。TLC (PE/EtOAc=1/1, R<sub>f</sub>=0.9) 指示化合物1-1被完全消耗, 并且形成了一个新的斑点。将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。获得化合物1-2 (750mg, 粗产物)。

[0352] 步骤2. 化合物1-4的制备

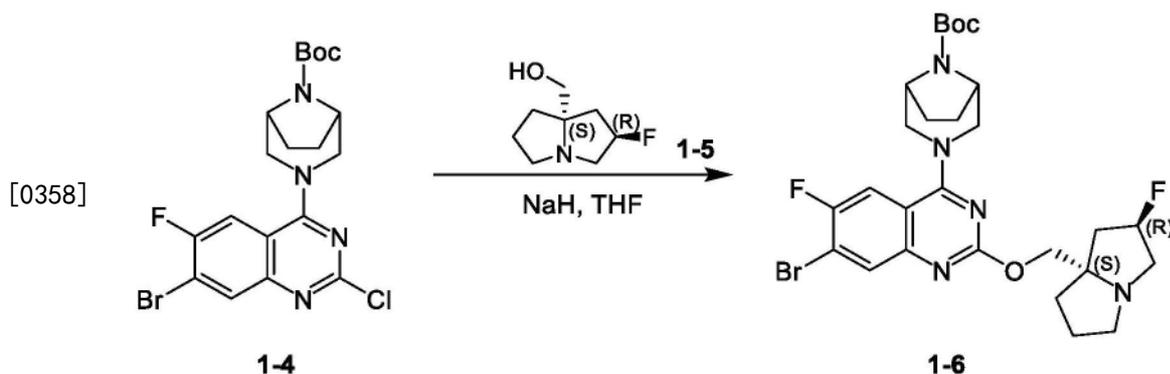


[0354] 在-60℃下向化合物1-2 (300mg, 1.01mmol, 1.00当量) 于DCM (4.00mL) 中的溶液中添加DIEA (262mg, 2.03mmol, 353μL, 2.00当量) 和化合物1-3 (215mg, 1.01mmol, 1.00当量)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。LC-MS (产物: RT=1.078分钟) 显示化合物1-2被完全消耗, 并且检测到期望的质量。将反应混合物用H<sub>2</sub>O (30.0mL) 淬灭并用DCM (30.0mL×3) 萃取。将合并的有机级分用盐水 (40.0mL) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法 (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc=30/1到5/1; TLC, PE/EtOAc=5/1, R<sub>f</sub>=0.5) 进行纯化。如通过<sup>1</sup>H NMR和<sup>19</sup>F NMR证实, 获得化合物1-4 (400mg, 847μmol, 83.6%产率)。

[0355] LC-MS: (M+H)<sup>+</sup>=473.1

[0356] <sup>1</sup>H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.11 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.99 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.41-4.28 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.67-3.52 (m, 2H), 1.79 (s, 2H), 1.62 (d, J=8.0Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)。

[0357] 步骤3. 化合物1-6的制备



[0359] 在0℃下向化合物1-5于THF (5.00mL) 中的溶液中添加NaH (33.9mg, 848μmol,

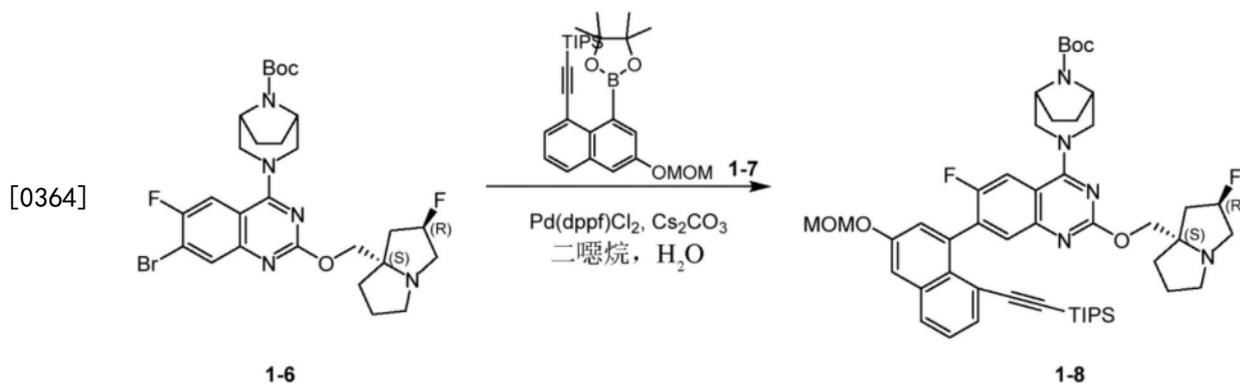
60.0%纯度,1.00当量),搅拌0.5小时,然后在0℃下向混合物中添加化合物1-4(400mg,848 μmol,1.00当量)。将混合物在80℃下搅拌12小时。LC-MS(产物:RT=0.818分钟)显示化合物1-4被保留,并且检测到期望的质量。将反应混合物用NH<sub>4</sub>Cl水溶液(饱和,30.0mL)淬灭并用DCM(20.0mL×3)萃取。将合并的有机级分用盐水(30.0mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:Welch Ultimate XB-SiOH 250\*50\*10 μm;流动相:[己烷-EtOH];B%:1%-30%,15分钟)进行纯化。如通过<sup>1</sup>H NMR、<sup>19</sup>F NMR和SFC证实,获得化合物1-6(180mg,302 μmol,35.7%产率)。

[0360] LC-MS: (M+H)<sup>+</sup>=596.3

[0361] <sup>1</sup>H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.90 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.85 (d, J=10.0Hz, 1H), 5.35-5.18 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.09-3.93 (m, 2H), 3.58-3.44 (m, 3H), 3.11-3.04 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.85-1.64 (m, 7H), 1.45 (s, 9H)。

[0362] SFC: RT=1.214分钟, 100% ee

[0363] 步骤4. 化合物1-8的制备

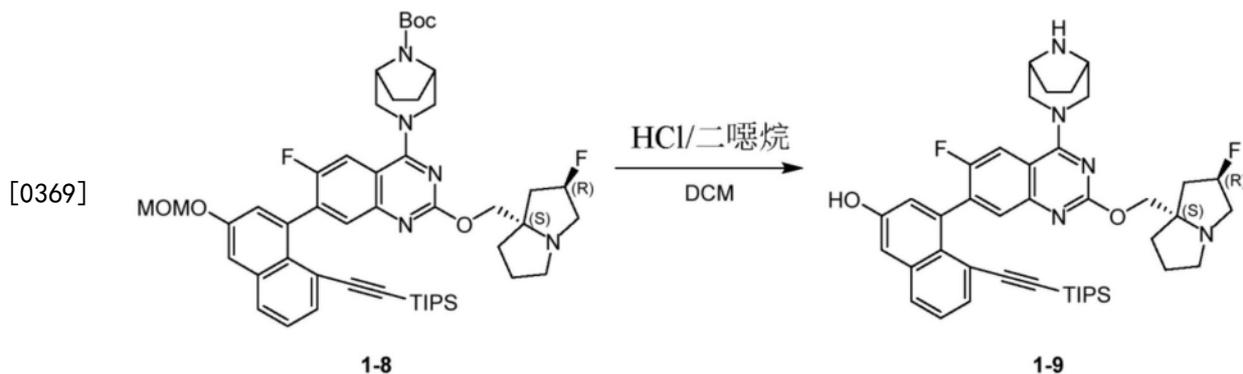


[0365] 在25℃下向化合物1-6(180mg,303 μmol,1.00当量)、化合物1-7(195mg,394 μmol,1.30当量)于二噁烷(3.00mL)和H<sub>2</sub>O(1.00mL)中的溶液中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(296mg,908 μmol,3.00当量)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(44.3mg,60.6 μmol,0.20当量),然后将反应混合物在N<sub>2</sub>气氛下在100℃下搅拌3小时。LC-MS(产物:RT=1.062分钟)显示化合物1-6被完全消耗,并且检测到期望的质量。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:Welch Ultimate XB-CN 250\*70\*10 μm;流动相:[己烷-EtOH];B%:1%-35%,15分钟)进行纯化。如通过SFC证实,获得化合物1-8(80.0mg,90.6 μmol,29.9%产率)。

[0366] LC-MS: (M+H)<sup>+</sup>=882.6

[0367] SFC: RT<sub>1</sub>=0.668分钟, 52.8% ee, RT<sub>2</sub>=1.026分钟, 47.2% ee

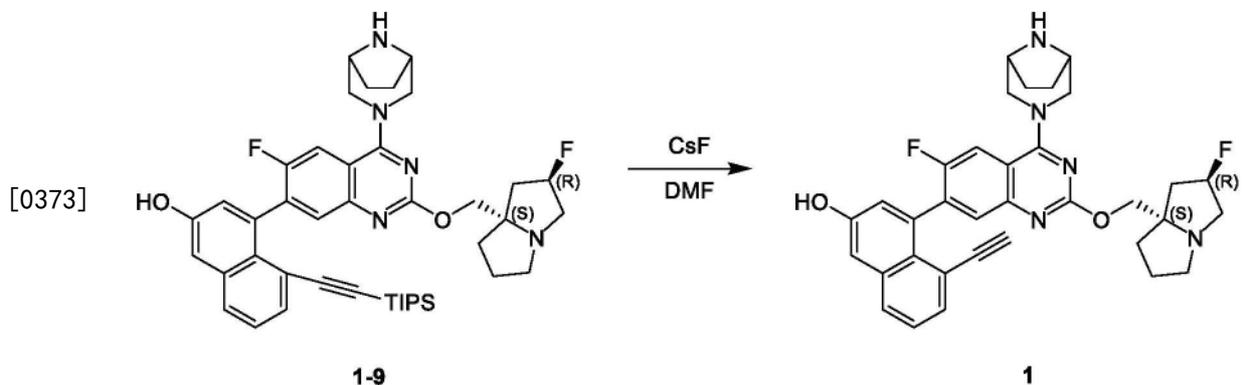
[0368] 步骤5. 化合物1-9的制备



[0370] 向化合物1-8(40.0mg, 45.3 $\mu$ mol, 1.00当量)于DCM(3.00mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M, 4.00mL, 353当量)。将混合物在0 $^{\circ}$ C下搅拌0.5小时。LC-MS(产物:RT=0.862分钟)显示化合物1-8被完全消耗,并且检测到期望的质量。将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。获得化合物1-9(30.0mg, 粗产物)。

[0371] LC-MS: (M+H) $^{+}$ =738.6

[0372] 步骤6. 化合物1的制备



[0374] 向化合物1-9(30.0mg, 40.65 $\mu$ mol, 1.00当量)于DMF(1.50mL)中的溶液中添加CsF(30.9mg, 203 $\mu$ mol, 7.49 $\mu$ L, 5.00当量)。将混合物在25 $^{\circ}$ C下搅拌12小时。LC-MS(产物:RT=0.749分钟)显示化合物1-9被完全消耗,并且检测到期望的质量。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge150\*25mm\*5 $\mu$ m;流动相:[水(NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN];B%:35%-65%,10分钟)进行纯化。如通过LC-MS、HPLC、<sup>1</sup>H NMR、<sup>19</sup>F NMR和SFC证实,获得化合物1(4.00mg, 6.44 $\mu$ mol, 15.8%产率, 93.7%纯度)。

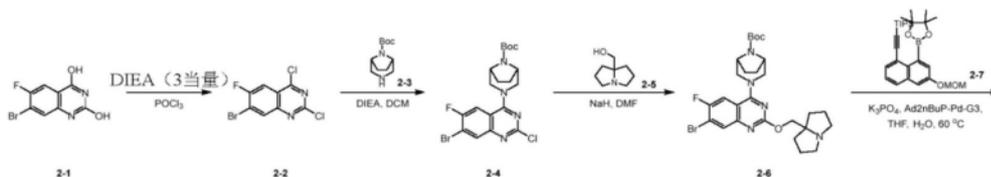
[0375] LC-MS: (M+H) $^{+}$ =582.4

[0376] HPLC: 93.7%纯度

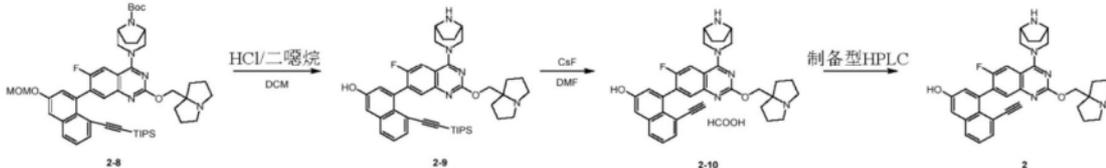
[0377] <sup>1</sup>H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 10.16 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.60 (d, J=10.8Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.31 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.01 (d, J=1.6Hz, 1H), 5.40-5.18 (m, 1H), 4.35-4.18 (m, 2H), 4.09-4.04 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.12-3.07 (m, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.91-2.77 (m, 2H), 2.16-2.10 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.91-1.70 (m, 7H)。

[0378] SFC: RT<sub>1</sub>=0.469分钟, 54.9% ee, RT<sub>2</sub>=1.385分钟, 45.1% ee。

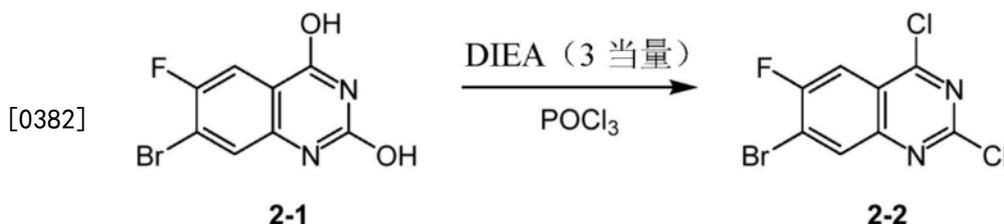
[0379] 实例2



[0380]

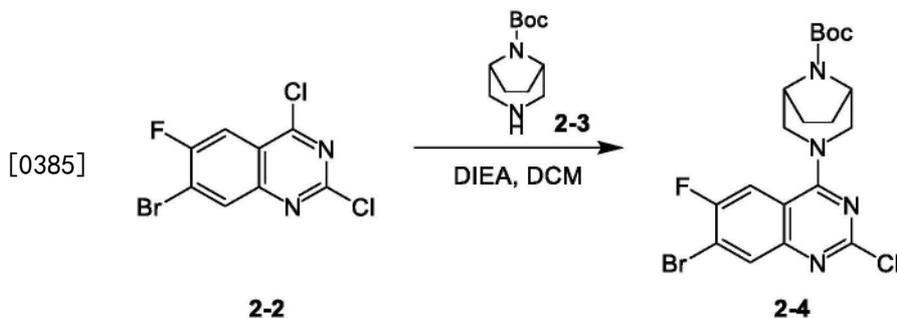


[0381] 步骤1. 化合物2-2的制备



[0383] 在0℃下向POCl<sub>3</sub> (30.0mL) 的溶液中添加化合物2-1 (3.00g, 11.6mmol, 1.00当量) 和DIEA (4.49g, 34.7mmol, 6.05mL, 3.00当量), 然后将混合物在110℃下搅拌1小时。TLC (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc=1/1, R<sub>f</sub>=0.9) 指示约20%的化合物2-1被保留, 并且检测到一个极性较低的主要新斑点。将混合物浓缩以得到产物。将粗产物在不进行进一步纯化的情况下用于下一步骤。获得化合物2-2 (3.43g, 11.6mmol, 100%产率)。

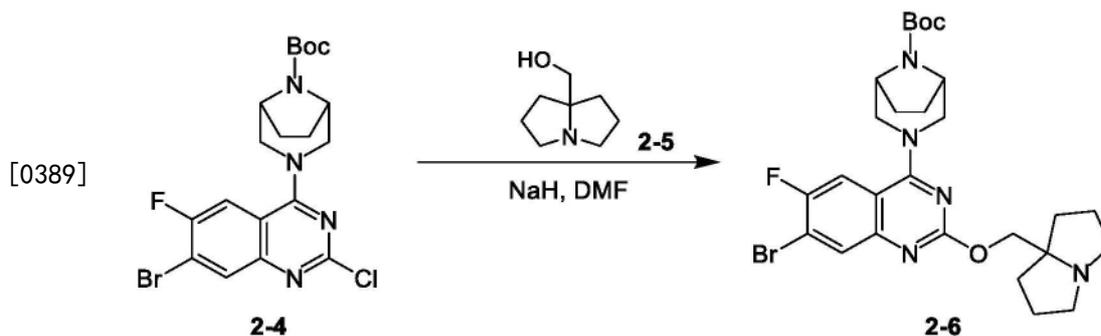
[0384] 步骤2. 化合物2-4的制备



[0386] 在-40℃下向化合物2-2 (1.60g, 5.41mmol, 1.00当量) 和化合物2-3 (1.03g, 4.87mmol, 0.90当量) 于DCM (20.0mL) 中的溶液中添加DIEA (3.49g, 27.0mmol, 4.71mL, 5.00当量), 然后将混合物在25℃下搅拌1小时。LC-MS (产物: RT=0.996分钟) 显示化合物2-2被完全消耗, 并且检测到一个具有期望的质量的主峰。HPLC显示检测到约83%的期望的化合物。将反应混合物用冰水 (50.0mL) 淬灭, 并且然后用EtOAc (50.0mL) 稀释并用EtOAc (50.0mL × 2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50.0mL) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将粗产物通过反相HPLC (0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) 进行纯化。通过<sup>1</sup>H NMR、<sup>19</sup>F NMR和特殊NMR证实, 获得化合物2-4 (1.30g, 2.76mmol, 51.0%产率)。

[0387] <sup>1</sup>H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.12 (d, J=6.80Hz, 1H), 7.99 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.44-4.28 (m, 2H), 4.22 (br s, 2H), 3.66-3.49 (m, 2H), 1.86-1.73 (m, 2H), 1.62 (br d, J=8.40Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)。

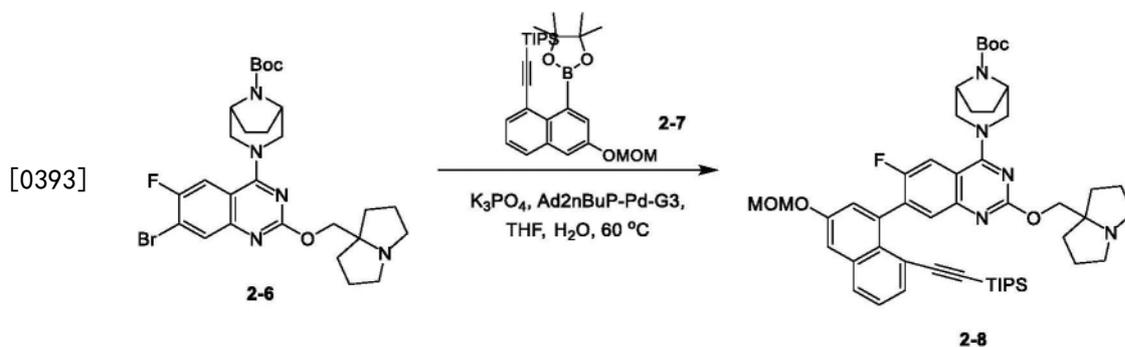
## [0388] 步骤3. 化合物2-6的制备



[0390] 在0℃下向化合物2-5 (195mg, 1.38mmol, 1.00当量) 于DMF (5.00mL) 中的溶液中添加NaH (66.1mg, 1.65mmol, 60.0%纯度, 1.20当量), 并将混合物在0℃下搅拌30分钟, 然后添加化合物2-4 (650mg, 1.38mmol, 1.00当量) 并将混合物在25℃下搅拌1.5小时。LC-MS (产物: RT=0.849分钟) 显示化合物2-4被完全消耗。LC-MS上显示了几个新峰, 并且检测到约50%的期望的化合物。将反应混合物用冰水 (20.0mL) 淬灭, 并且然后用EtOAc (20.0mL) 稀释并用EtOAc (20.0mL × 2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20.0mL) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (柱: Phenomenex Synergi Max-RP 250\*50mm\*10μm; 流动相: [水 (FA) - ACN]; B%: 20% - 50%, 20分钟) 进行纯化。通过H NMR、F NMR (EW29126-264-P1B1) 和SFC证实, 获得化合物2-6 (340mg, 590μmol, 42.8%产率)。

[0391] <sup>1</sup>H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.51 (s, 2H), 7.91-7.83 (dd, J<sub>1</sub>=6.4Hz, J<sub>2</sub>=19.2Hz, 2H), 4.29-4.22 (m, 4H), 3.56-3.42 (m, 4H), 2.94-2.89 (m, 2H), 1.89-1.66 (m, 10H), 1.58-1.51 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

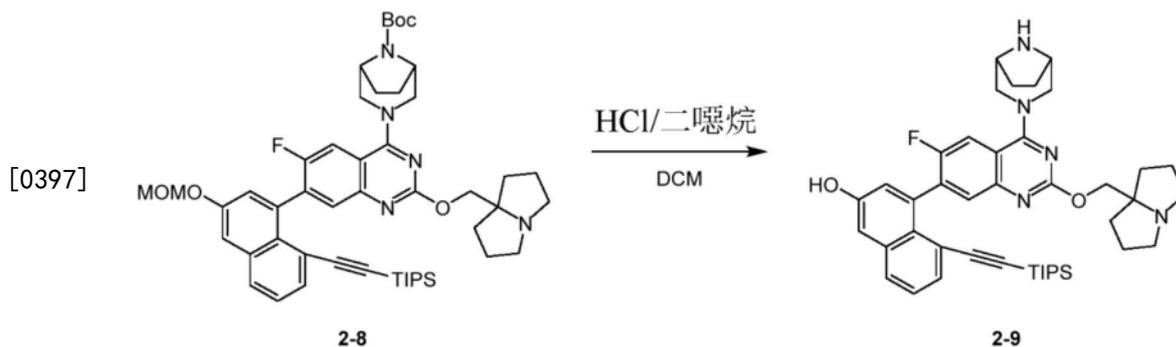
## [0392] 步骤4. 化合物2-8的制备



[0394] 向化合物2-6 (250mg, 434μmol, 1.00当量) 于THF (2.00mL) 和H<sub>2</sub>O (1.00mL) 中的溶液中添加化合物2-7 (214mg, 434μmol, 1.00当量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (276mg, 1.30mmol, 3.00当量) 和 Ad2nBuP-Pd-G3 (31.6mg, 43.4μmol, 0.10当量), 然后将混合物在60℃下搅拌3小时。LC-MS (产物: RT=1.053分钟) 显示化合物2-6被完全消耗, 并且检测到期望的质量。将混合物过滤并浓缩以得到产物。将残余物通过制备型HPLC (柱: Welch Ultimate XB-SiOH 250\*70\*10μm; 流动相: [己烷-EtOH (0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)]; B%: 1% - 35%, 15分钟) 进行纯化。获得化合物2-8 (240mg, 278μmol, 64.0%产率)。

[0395] LC-MS: (M+H)<sup>+</sup>=864.5。

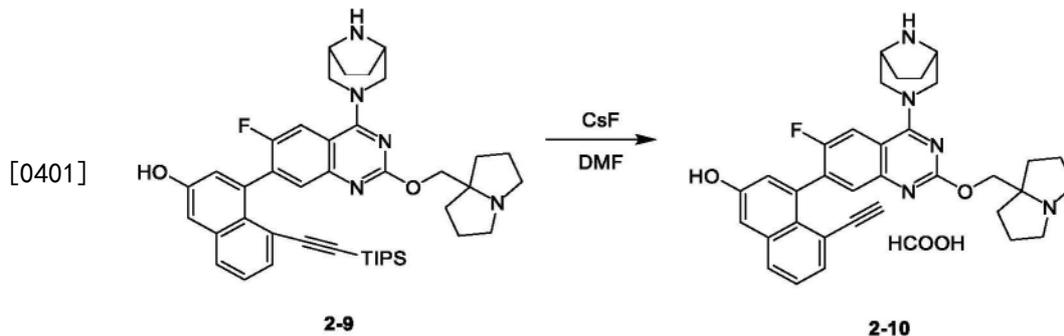
## [0396] 步骤5. 化合物2-9的制备



[0398] 在0℃下向化合物2-8(220mg, 255 $\mu\text{mol}$ , 1.00当量)于DCM(1.00mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4.00M, 255 $\mu\text{L}$ , 4.00当量),然后将混合物在0℃下搅拌15分钟。LC-MS(产物:RT=0.875分钟)显示化合物2-8被完全消耗,并且检测到一个具有期望的质量的主峰。将反应混合物通过冰水(10.0mL)和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10.0mL)淬灭,并且然后用DCM(10.0mL)稀释并用DCM(10.0mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(10.0mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将粗产物在不进行进一步纯化的情况下用于下一步骤。获得化合物2-9(183mg, 254 $\mu\text{mol}$ , 99.8%产率)。

[0399] LC-MS: (M+H)<sup>+</sup>=720.6。

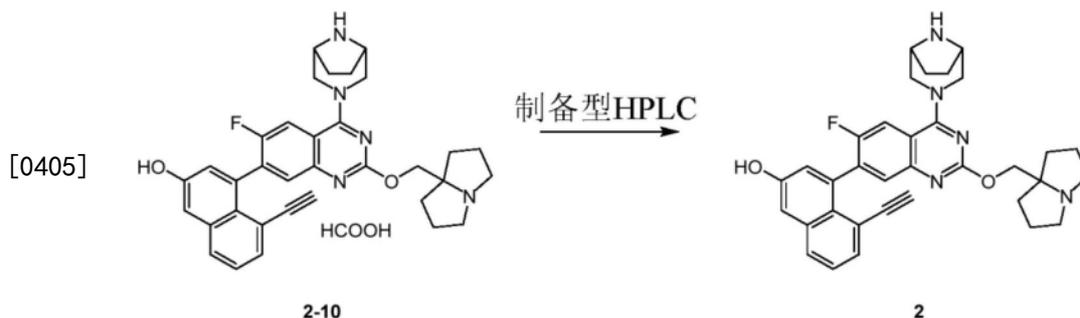
[0400] 步骤6.2-10的制备



[0402] 向化合物2-9(183mg, 254 $\mu\text{mol}$ , 1.00当量)于DMF(1.00mL)中的溶液中添加CsF(193mg, 1.27mmol, 5.00当量),然后将混合物在25℃下搅拌12小时。LC-MS(产物:RT=0.757分钟)显示约8%的化合物2-9被保留。LC-MS上显示了几个新峰,并且检测到约66%的期望的化合物。将混合物过滤以得到产物。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150\*25mm\*10 $\mu\text{m}$ ;流动相:[水(FA)-ACN];B%:5%-35%,9分钟)进行纯化。如通过HPLC、<sup>1</sup>H NMR、<sup>19</sup>F NMR和SFC证实,获得2-10(38.6mg, 62.9 $\mu\text{mol}$ , 24.8%产率, 99.4%纯度, FA)。

[0403] <sup>1</sup>H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.24 (s, 1H), 7.87 (dd, J<sub>1</sub>=1.2Hz, J<sub>2</sub>=8.0Hz, 1H), 7.59 (d, J=10.4Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.31 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.02 (d, J=2.8Hz, 1H), 4.28-4.17 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.64-3.59 (m, 4H), 3.49 (br d, J=12.4Hz, 3H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.65-2.59 (m, 2H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 7H), 1.65-1.60 (m, 2H)。

[0404] 步骤7.化合物2的制备



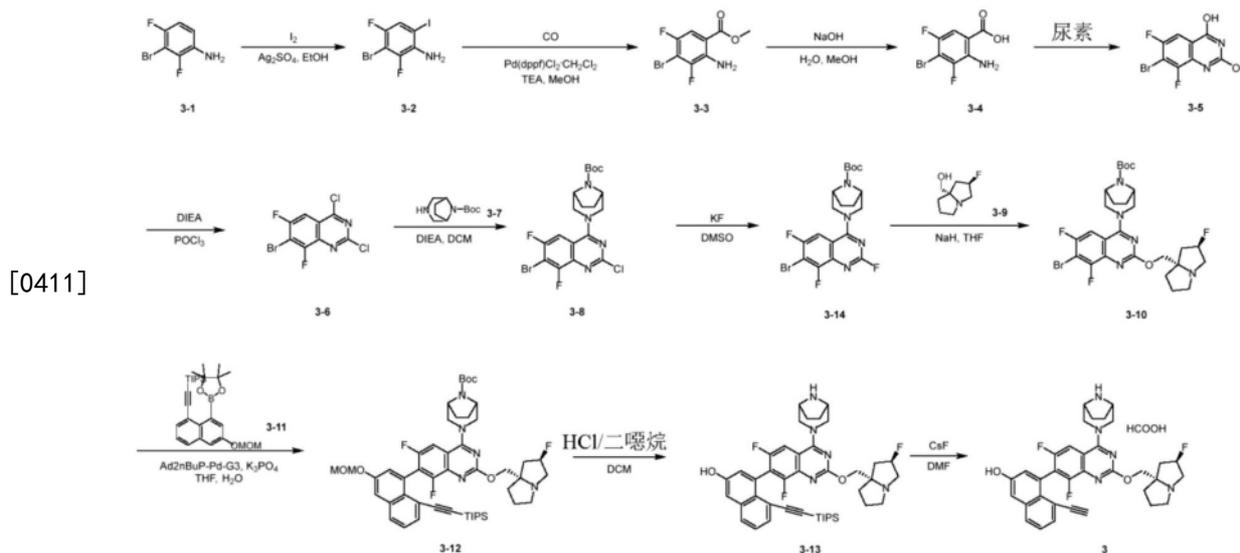
[0406] 将残余物通过制备型HPLC (柱:Waters Xbridge 150\*25mm\*5 $\mu$ m;流动相:[水(NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN];B%:32%-62%,8分钟)进行纯化。如通过LC-MS、HPLC、<sup>1</sup>H NMR和<sup>19</sup>F NMR证实,获得化合物2(2.50mg,4.10 $\mu$ mol,16.7%产率)。

[0407] LC-MS: (M+H)<sup>+</sup>=583.4

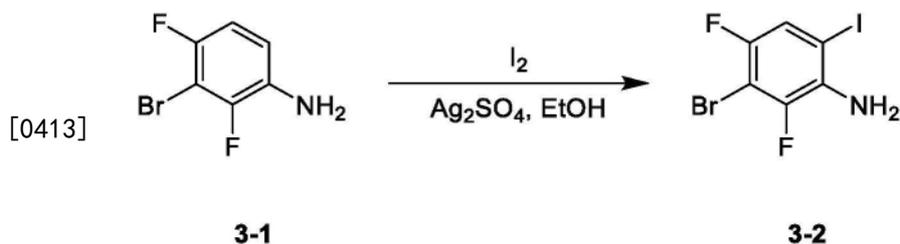
[0408] HPLC:96.6%纯度

[0409] <sup>1</sup>H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 10.12 (s, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.56 (d, J=15.2Hz, 1H), 7.48-7.34 (m, 3H), 7.31-7.30 (m, 1H), 7.01 (d, J=2.8Hz, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.50-3.42 (m, 3H), 3.38 (br s, 3H), 2.94-2.90 (m, 2H), 2.62-2.58 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.81-1.66 (m, 7H), 1.60-1.53 (m, 2H)。

[0410] 实例3



[0412] 步骤1. 化合物3-2的制备

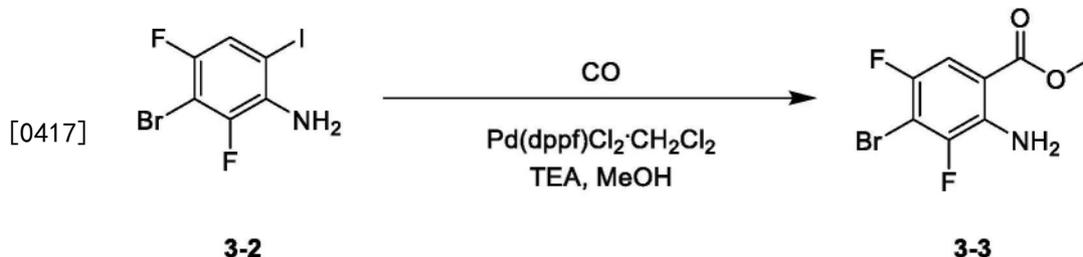


[0414] 向化合物3-1 (10.0g, 48.0mmol, 1.00当量) 于EtOH (200mL) 中的溶液中添加Ag<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (14.9g, 48.1mmol, 8.15mL, 1.00当量) 和I<sub>2</sub> (13.4g, 52.9mmol, 10.6mL, 1.10当量), 然后将反应混合物在20°C下搅拌2小时。TLC (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc=10/1, R<sub>f</sub>=0.7) 显示化合物3-1被消耗,

并且形成了一个新的斑点。将反应混合物过滤并将滤液浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc = 1/0到10/1)进行纯化。通过H NMR和F NMR证实,获得呈黄色固体的化合物3-2(6.20g, 18.5mmol, 38.6%产率)。

[0415] <sup>1</sup>H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.56-7.53(m, 1H), 5.27(s, 2H)。

[0416] 步骤2.3-3的制备

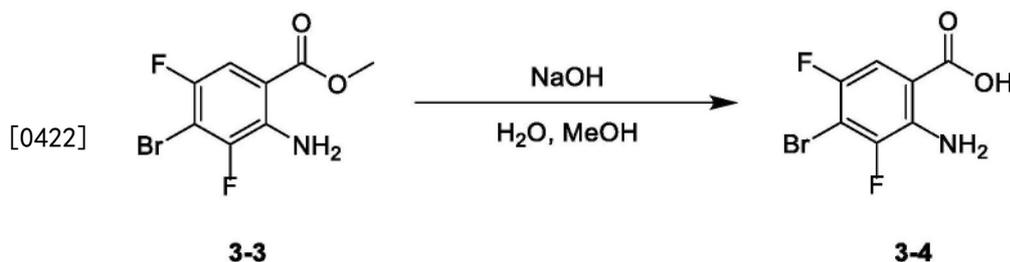


[0418] 将化合物3-2(7.50g, 22.4mmol, 1.00当量)、TEA(15.9g, 157mmol, 21.9mL, 7.00当量)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.83g, 2.25mmol, 0.10当量)于MeOH(150mL)中的溶液脱气并用N<sub>2</sub>吹扫3次。将悬浮液在真空下脱气并用CO吹扫数次,然后将反应混合物在CO(15psi)下在25℃下搅拌6小时。TLC(SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc = 1/0, R<sub>f</sub> = 0.4)显示化合物3-2被消耗,并且形成了一个新的斑点。将反应混合物过滤并将滤液浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc = 1/0)纯化。如通过LC-MS、H NMR和F NMR证实,获得化合物3-3(5.4g, 20.3mmol, 90.3%产率, 100%纯度)。

[0419] LC-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 268.0

[0420] <sup>1</sup>H NMR: EW28805-300-P1A(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.48-7.45(m, 1H), 6.64(s, 2H), 3.83(s, 3H)。

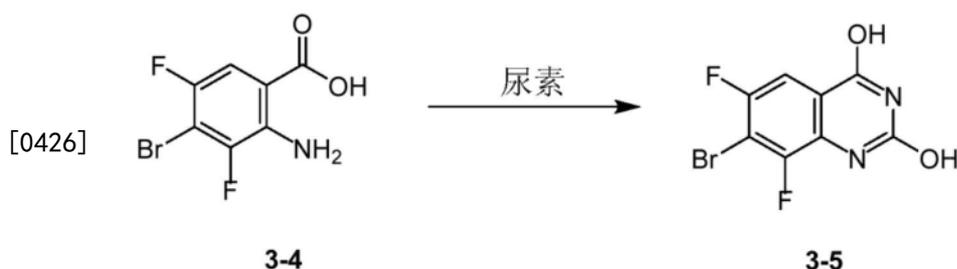
[0421] 步骤3. 化合物3-4的制备



[0423] 向化合物3-3(5.40g, 20.3mmol, 100%纯度, 1.00当量)于MeOH(100mL)中的溶液中添加NaOH(1.62g, 40.6mmol, 2.00当量)于H<sub>2</sub>O(100mL)中的溶液,然后将反应混合物在20℃下搅拌2小时。TLC(SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc = 10/1, R<sub>f</sub> = 0.05)显示化合物3-3被消耗,并且形成了一个新的斑点。将反应混合物浓缩以去除MeOH,用PE(100mL)萃取并将水层用HCl(1M)调节到pH = 7,用EtOAc(100mL × 3)萃取,将合并的有机层用H<sub>2</sub>O(300mL)、盐水(300mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并将滤液浓缩以得到残余物。将残余物在不进行纯化的情况下直接用于下一步骤。如通过H NMR和F NMR证实,获得化合物3-4(4.80g, 19.0mmol, 93.8%产率)。

[0424] <sup>1</sup>H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.72-7.21(m, 1H)。

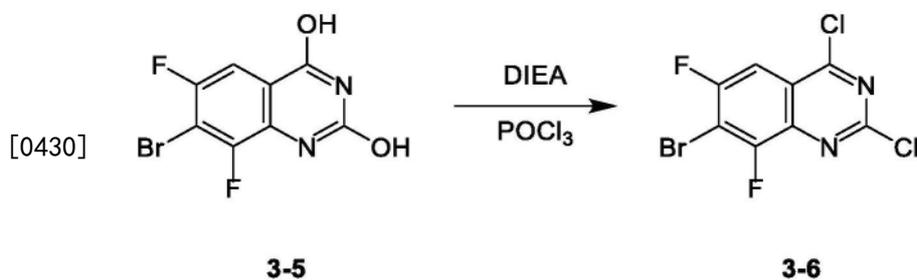
[0425] 步骤4. 化合物3-5的制备



[0427] 将化合物3-4 (4.80g, 19.0mmol, 1.00当量) 和尿素 (11.4g, 190mmol, 10.2mL, 10.0当量) 的混合物在180℃下搅拌3小时。在LC-MS上检测到期望的质量 (EW28805-305-P1A, 产物: RT=0.384分钟)。将反应混合物冷却至100℃, 并向反应中添加H<sub>2</sub>O (50.0mL), 将混合物在100℃下搅拌1小时, 然后过滤并收集滤饼。将滤饼在25℃下用PE (50.0mL) 浆化1小时。如通过H NMR和F NMR证实, 获得化合物3-5 (4.50g, 粗产物)。

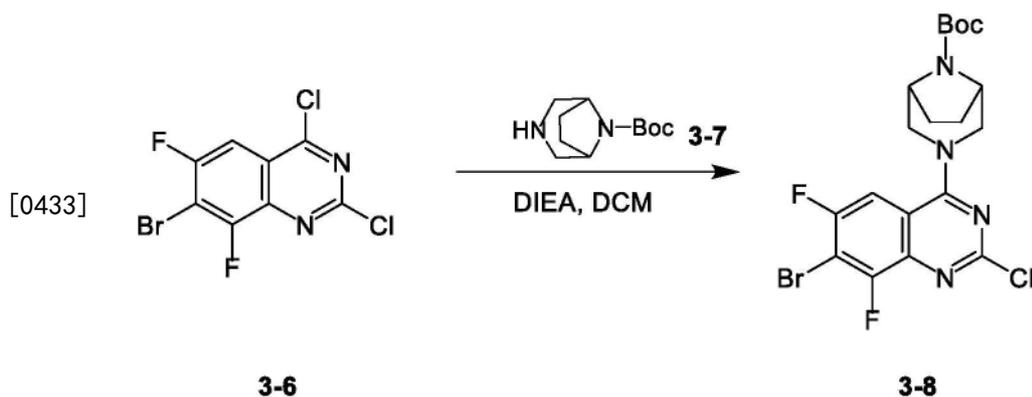
[0428] <sup>1</sup>H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.40-11.71 (m, 2H), 7.64-7.61 (m, 1H)。

[0429] 步骤5. 化合物3-6的制备



[0431] 将化合物3-5 (2.00g, 7.22mmol, 1.00当量) 和DIEA (2.80g, 21.6mmol, 3.77mL, 3.00当量) 于POCl<sub>3</sub> (20.0mL) 中的混合物在110℃下搅拌1小时。TLC (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc=5/1, R<sub>f</sub>=0.9) 指示化合物3-5被完全消耗, 并且形成了一个新的斑点。将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。将粗产物在不进行进一步纯化的情况下用于下一步骤。获得呈黑色油的化合物3-6 (2.27g, 粗产物)。

[0432] 步骤6. 化合物3-8的制备



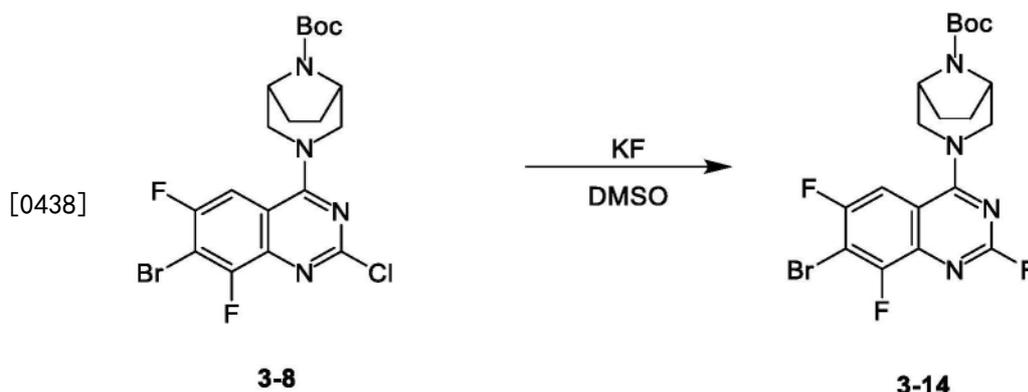
[0434] 在-40℃下向化合物3-6 (2.27g, 7.23mmol, 1.00当量) 于DCM (40.0mL) 中的溶液中添加DIEA (6.54g, 50.6mmol, 8.82mL, 7.00当量) 和化合物3-7 (1.07g, 5.06mmol, 0.70当量)。将混合物在-40℃下搅拌3小时。通过LC-MS检测到期望的化合物 (产物: RT=1.078分钟)。将混合物在DCM (30.0mL × 3) 与H<sub>2</sub>O (50.0mL × 2) 之间分配。将有机相分离, 用盐水 (60.0mL) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (柱: Welch

Ultimate XB-SiOH 250\*70\*10 $\mu$ m;流动相:[己烷-EtOH(0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)];B%:1%-15%,15分钟)进行纯化。如通过LC-MS、H NMR、F NMR和特殊NMR证实,获得化合物3-8(2.00g, 4.03mmol,55.6%产率,98.6%纯度)。

[0435] LC-MS: (M+H)<sup>+</sup>=491.1

[0436] <sup>1</sup>H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 7.87 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.43-4.16 (m, 4H), 3.60 (d, J=10.0Hz, 2H), 1.78 (d, J=4.2Hz, 2H), 1.62 (d, J=7.6Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)。

[0437] 步骤7. 化合物3-14的制备

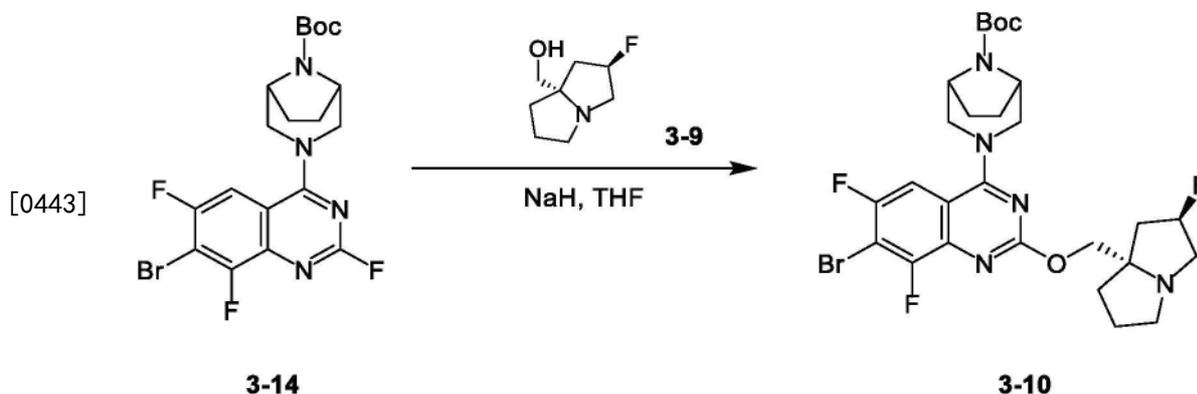


[0439] 在N<sub>2</sub>下向化合物3-8(1.60g, 3.22mmol, 98.6%纯度, 1.00当量)于DMSO(14.0mL)中的溶液中添加KF(3.74g, 64.4mmol, 1.51mL, 20.0当量)。将混合物在120℃下搅拌5小时。LC-MS(产物:RT=0.948分钟)和HPLC显示化合物3-8被完全消耗,其中检测到期望的质量。将混合物在EtOAc(50.0mL×3)与H<sub>2</sub>O(50.0mL×2)之间分配。将有机相分离,用盐水(60.0mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:Kromasil Eternity XT 250\*80mm\*10 $\mu$ m;流动相:[水(NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN];B%:45%-75%,分钟)进行纯化。如通过LC-MS、H NMR和F NMR证实,获得化合物3-14(980mg, 2.07mmol, 64.3%产率,100%纯度)。

[0440] LC-MS:EW30627-117-P1B,产物:RT=1.043分钟, (M+H)<sup>+</sup>=475.0

[0441] <sup>1</sup>H NMR:EW30627-117-P1A(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 7.92 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.37 (d, J=11.2Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.62 (d, J=12.0Hz, 2H), 1.87-1.69 (m, 2H), 1.63 (d, J=7.6Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)。

[0442] 步骤8. 化合物3-10的制备



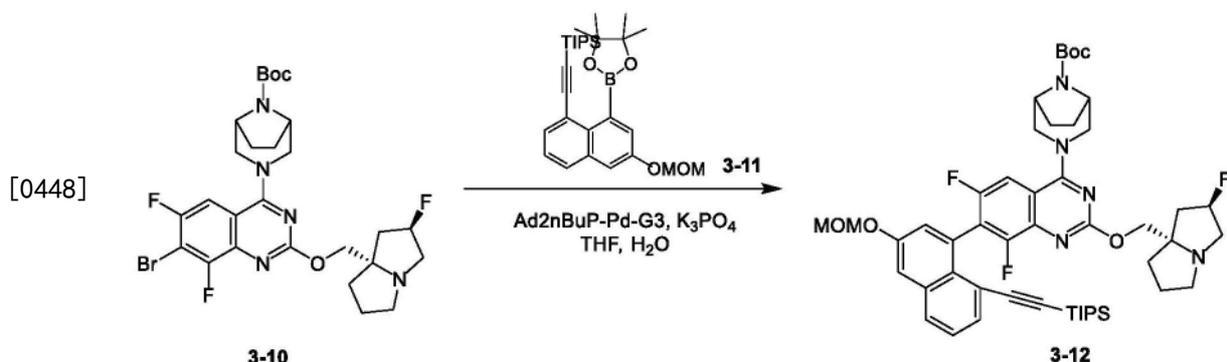
[0444] 在0℃下向化合物3-9(292mg, 1.84mmol, 0.90当量)于THF(10.0mL)中的溶液中添加NaH(81.6mg, 2.04mmol, 60%纯度, 1.00当量),在0℃下搅拌0.5小时之后,在0℃下向混合

物中添加化合物3-14 (980mg, 2.04mmol, 98.6%纯度, 1.00当量)。将混合物在25℃下搅拌2小时。LC-MS (产物: RT=0.884分钟) 显示化合物3-14被完全消耗, 并且检测到期望的质量。将反应混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (50.0mL) 淬灭并用DCM (30.0mL × 3) 萃取。将合并的有机级分用盐水 (50.0mL) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (柱: Welch Ultimate XB-CN 250\*70\*10μm; 流动相: [庚烷-EtOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O)]; B%: 1%-40%, 20分钟) 进行纯化。如通过LC-MS、<sup>1</sup>H NMR、<sup>19</sup>F NMR、SFC和特殊NMR证实, 获得化合物3-10 (800mg, 1.31mmol, 63.9%产率, 100%纯度)。

[0445] LC-MS: (M+H)<sup>+</sup>=614.1

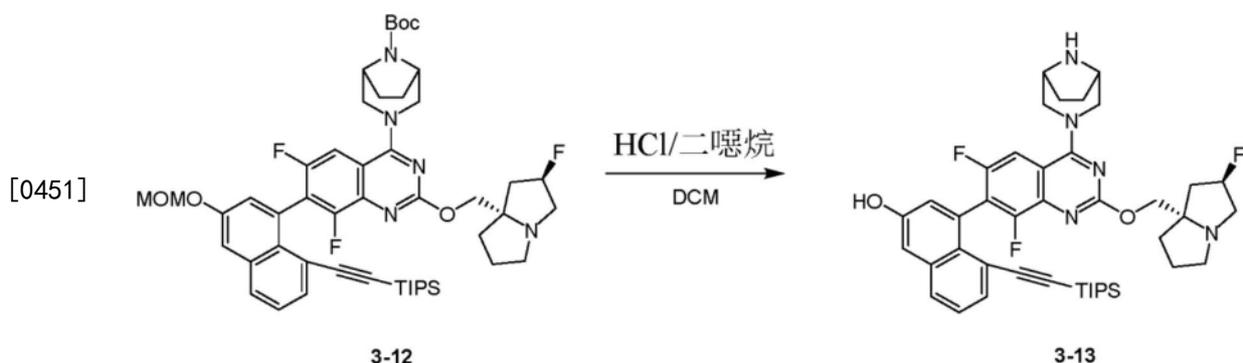
[0446] <sup>1</sup>H NMR: (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34-7.29 (m, 1H), 5.36-5.18 (m, 1H), 4.41-4.20 (m, 5H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.30-3.12 (m, 3H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.32-2.11 (m, 3H), 2.00-1.86 (m, 5H), 1.78 (d, J=8.4Hz, 2H), 1.51 (s, 9H)。

[0447] 步骤9. 化合物3-12的制备



[0449] 在N<sub>2</sub>下向化合物3-10 (200mg, 326μmol, 100%纯度, 1.00当量) 于THF (3.00mL) 和H<sub>2</sub>O (1.00mL) 中的溶液中添加化合物3-11 (194mg, 392μmol, 1.20当量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (207mg, 979μmol, 3.00当量) 和Ad2nBuP-Pd-G3 (47.5mg, 65.3μmol, 0.20当量), 然后将混合物在60℃下搅拌3小时。LC-MS (产物: RT=1.095分钟) 显示化合物3-10被保留, 并且检测到期望的质量。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (柱: 3\_Phenomenex Luna C18 75\*30mm\*3μm; 流动相: [水 (TFA) -ACN]; B%: 67%-87%, 7分钟) 进行纯化。如通过SFC证实, 获得化合物3-12 (100mg, 111μmol, 34.0%产率)。

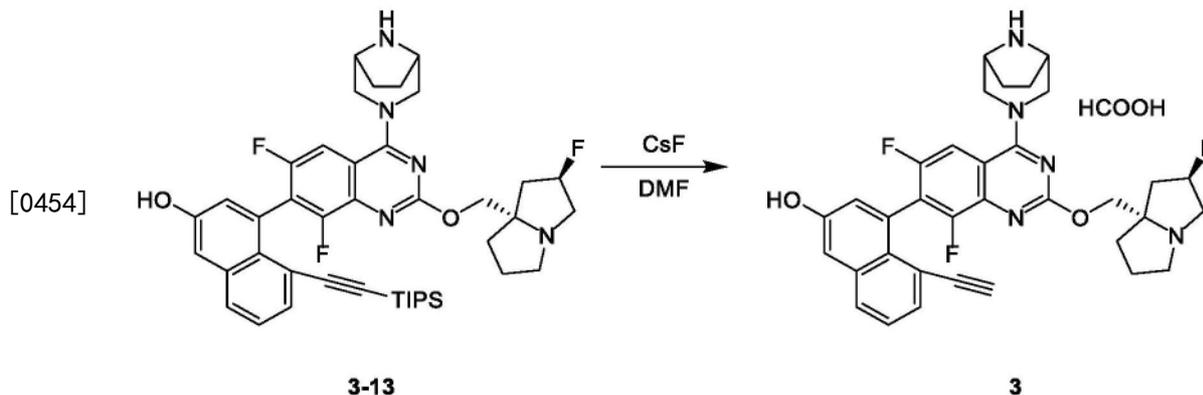
[0450] 步骤10. 化合物3-13的制备



[0452] 向化合物3-12 (100mg, 111μmol, 1.00当量) 于DCM (3.00mL) 中的溶液中添加HCl/二噁烷 (4.00M, 3.00mL, 108当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。LC-MS (产物: RT=0.884分钟) 显示化合物3-12被保留, 并且检测到期望的质量。将混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液调节到

pH=7并用DCM(10.0mL×3)萃取。将合并的有机级分用盐水(20.0mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物在不进行纯化的情况下直接用于下一步骤。获得呈黄色油的化合物3-13(80.0mg,粗产物)。

[0453] 步骤11.化合物3的制备

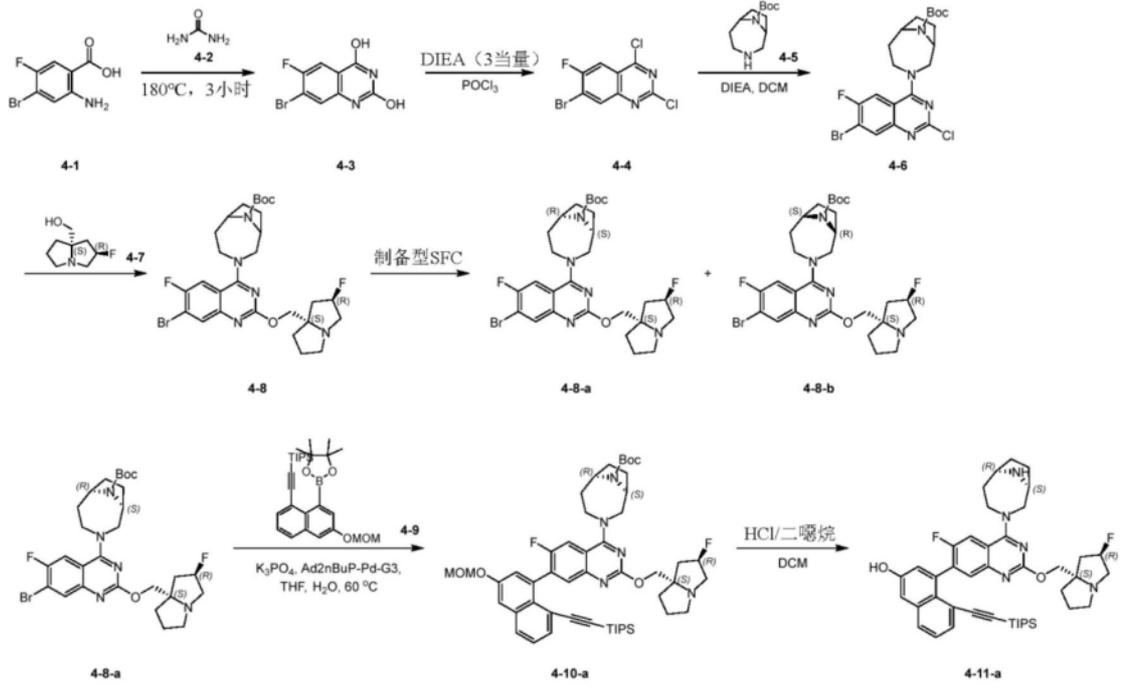


[0455] 向化合物3-13(80.0mg,105μmol,粗产物纯度,1.00当量)于DMF(1.00mL)中的溶液中添加CsF(80.3mg,529μmol,19.5μL,5.00当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。LC-MS(产物:RT=0.680分钟)显示化合物3-13被完全消耗,并且检测到期望的质量。将反应混合物过滤并收集滤液。将滤液通过制备型HPLC(柱:Phenomenex C18 75\*30mm\*3μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:5%-35%,7分钟)进行纯化。如通过LC-MS、HPLC、H NMR、F NMR和SFC证实,获得化合物3(9.75mg,15.0μmol,14.1%产率,99.4%纯度,FA)。

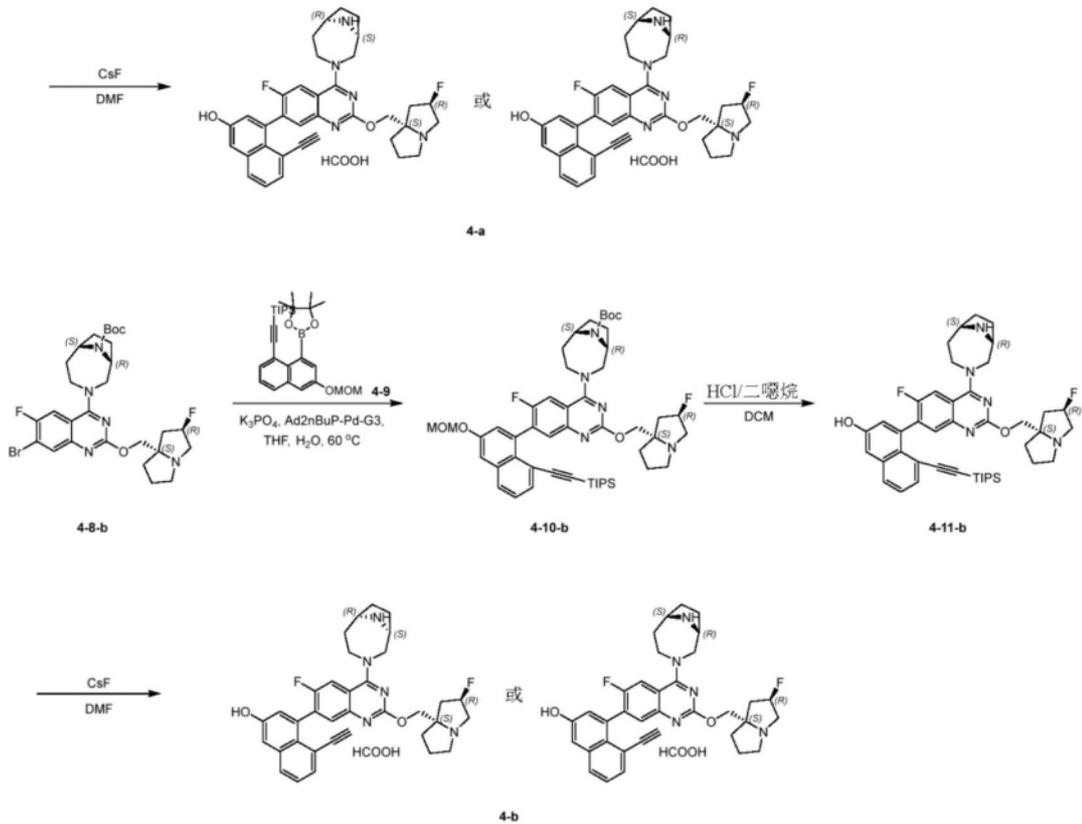
[0456] LC-MS: (M+H)<sup>+</sup>=600.3

[0457] <sup>1</sup>H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.89(d, J=7.6Hz, 1H), 7.55-7.40(m, 3H), 7.35(d, J=2.4Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 5.37-5.19(m, 1H), 4.24(d, J=12.0Hz, 2H), 4.06(d, J=10.4Hz, 2H), 3.97(d, J=10.4Hz, 2H), 3.60(s, 2H), 3.11-3.06(m, 3H), 3.01(s, 2H), 2.86-2.78(m, 3H), 2.14-1.97(m, 3H), 1.85-1.67(m, 6H)。

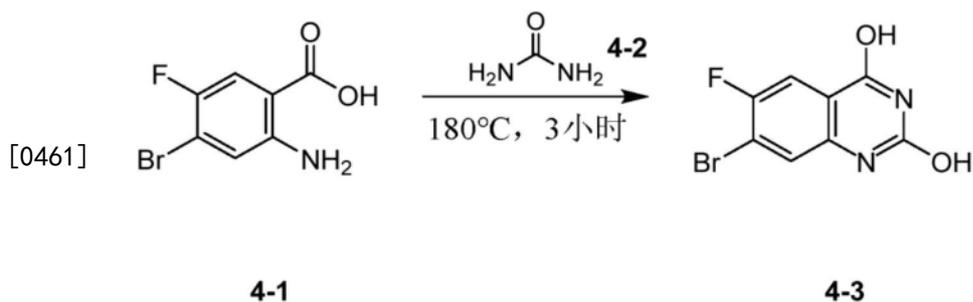
[0458] 实例4



[0459]



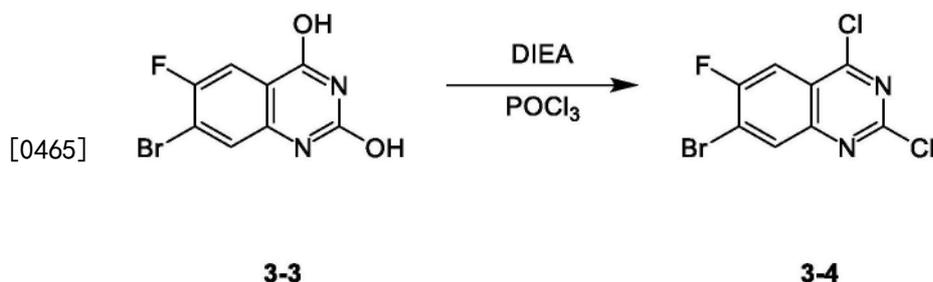
[0460] 步骤1. 化合物4-3的制备



[0462] 将化合物4-1 (5.00g, 21.3mmol, 1.00当量) 和化合物4-2 (12.8g, 214mmol, 11.5mL, 10.0当量) 在180℃下搅拌3小时。LC-MS (产物: RT=0.418分钟) 显示化合物4-1被完全消耗, 并且检测到期望的质量。将反应混合物冷却至100℃, 并向反应中添加H<sub>2</sub>O (50.0mL), 然后过滤并将滤饼浓缩。将粗产物在25℃下用PE (50.0mL) 研磨1小时。如通过H NMR和F NMR证实, 获得化合物4-3 (5.10g, 19.6mmol, 92.1%产率)。

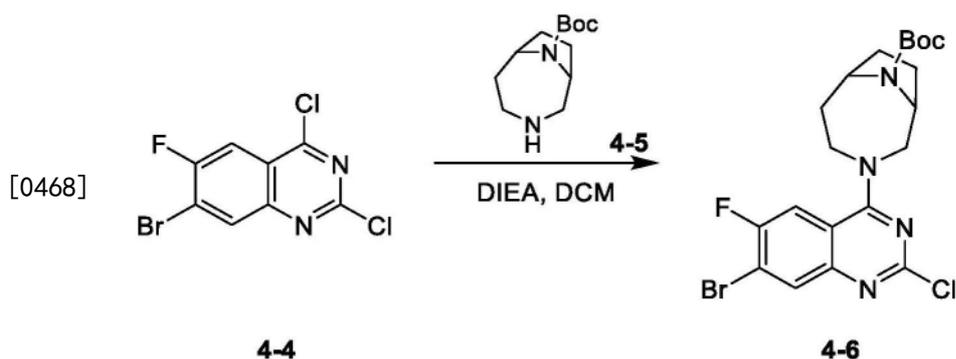
[0463] <sup>1</sup>H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.4 (s, 2H), 7.70 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.41 (d, J=5.6Hz, 1H)。

[0464] 步骤2. 化合物4-4的制备



[0466] 向化合物3-3 (2.00g, 7.72mmol, 1.00当量) 于POCl<sub>3</sub> (20.0mL) 中的溶液中添加DIEA (2.99g, 23.2mmol, 4.03mL, 3.00当量)。将混合物在110℃下搅拌1小时。TLC (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc = 5/1, R<sub>f</sub>=0.7) 指示化合物3-3被保留, 并且形成了一个新的斑点。将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。获得呈红色油的化合物3-4 (2.00g, 粗产物)。

[0467] 步骤3. 化合物4-6的制备

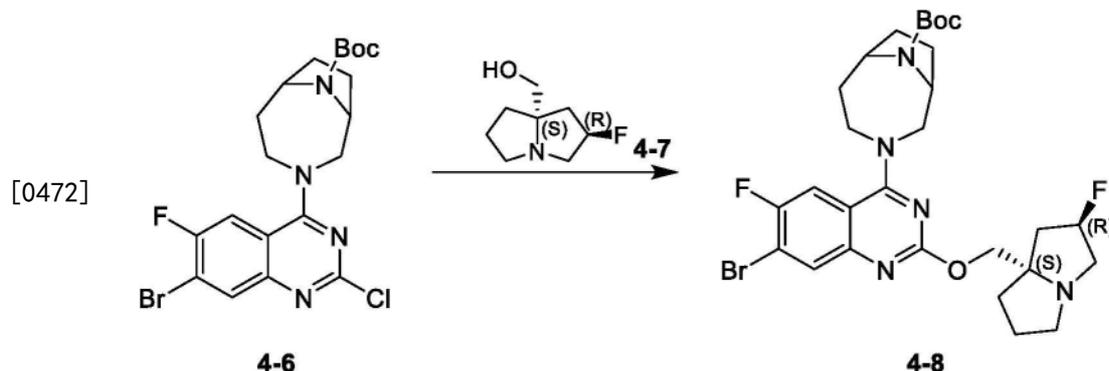


[0469] 在-40℃下向化合物4-4 (1.80g, 6.08mmol, 1.00当量) 于DCM (20.0mL) 中的溶液中添加DIEA (5.50g, 42.6mmol, 7.42mL, 7.00当量) 和化合物4-5 (1.24g, 5.47mmol, 0.90当量)。将混合物在50℃下搅拌2小时。LC-MS (产物: RT=1.042分钟) 显示化合物4-4被完全消耗, 并且检测到期望的质量。将反应混合物用H<sub>2</sub>O (30.0mL) 淬灭并用DCM (30.0mL × 3) 萃取。将合并的有机级分用盐水 (30.0mL) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残

余物通过制备型HPLC(柱:Welch Ultimate XB-CN 250×70×10 $\mu$ m;流动相:[己烷-EtOH];B%:1%-30%,15分钟)进行纯化。如通过<sup>1</sup>H NMR、<sup>19</sup>F NMR、特殊NMR和SFC证实,获得化合物4-6(1.35g,2.78mmol,45.6%产率)。

[0470] <sup>1</sup>H NMR:(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.15-8.06(m,1H),8.02(d,J=10.0Hz,1H),4.30-4.08(m,3H),4.07-3.97(m,1H),3.94-3.73(m,1H),3.71-3.57(m,1H),2.46-2.38(m,1H),2.24-1.98(m,2H),1.84-1.54(m,3H),1.24-1.01(m,9H)。

[0471] 步骤4.化合物4-8的制备



[0473] 在0 $^{\circ}$ C下向化合物4-7(328mg,2.06mmol,1.00当量)于THF(10.0mL)中的溶液中添加NaH(82.3mg,2.06mmol,60.0%纯度,1.00当量),搅拌0.5小时,然后在0 $^{\circ}$ C下向混合物中添加化合物4-6(1.00g,2.06mmol,1.00当量)。将混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。TLC(SiO<sub>2</sub>,DCM/MeOH=10/1,R<sub>f</sub>=0.6)指示化合物4-6被保留,并且形成了一个新的斑点。将反应混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(30.0mL)淬灭并用EtOAc(30.0mL×3)萃取。将合并的有机级分用盐水(30.0mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:Welch Ultimate XB-SiOH 250×70×10 $\mu$ m;流动相:[己烷-EtOH];B%:1%-30%,15分钟)进行纯化。如通过LC-MS、<sup>1</sup>H NMR、<sup>19</sup>F NMR和SFC证实,获得化合物4-8(880mg,1.42mmol,69.1%产率,98.4%纯度)。

[0474] LC-MS:(M+H)<sup>+</sup>=610.3

[0475] <sup>1</sup>H NMR:(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 7.95-7.77(m,2H),5.39-5.12(m,1H),4.26-4.12(m,2H),4.12-4.05(m,1H),4.05-3.99(m,2H),3.99-3.89(m,1H),3.85-3.55(m,2H),3.08(br d,J=5.2Hz,2H),3.00(br s,1H),2.88-2.73(m,1H),2.48-2.36(m,1H),2.22-2.05(m,3H),2.05-1.92(m,2H),1.88-1.59(m,6H),1.23-1.07(m,9H)。

[0476] 步骤5.化合物4-8-a和4-8-b的制备



[0478] 将化合物4-8通过制备型HPLC(柱:DAICEL CHIRALPAK IC(250mm×30mm,10 $\mu$ m);流动相:[0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O MEOH];B%:30%-30%,10.1分钟)和制备型HPLC(柱:DAICEL

CHIRALPAK IC (250mm×30mm, 10 $\mu$ m); 流动相: [0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O MEOH]; B%: 30%-30%, 4.4分钟) 进行纯化。通过LC-MS、SFC、H NMR和F NMR证实, 获得呈黄色固体的化合物4-8-a (420mg, 652 $\mu$ mol, 38.5%产率, 94.5%纯度)。通过LC-MS、SFC、H NMR和F NMR证实, 获得呈白色固体的化合物8\_峰2 (510mg, 810 $\mu$ mol, 47.8%产率, 96.7%纯度)。

[0479] 4-8-a:

[0480] LC-MS: (M+H)<sup>+</sup>=610.2

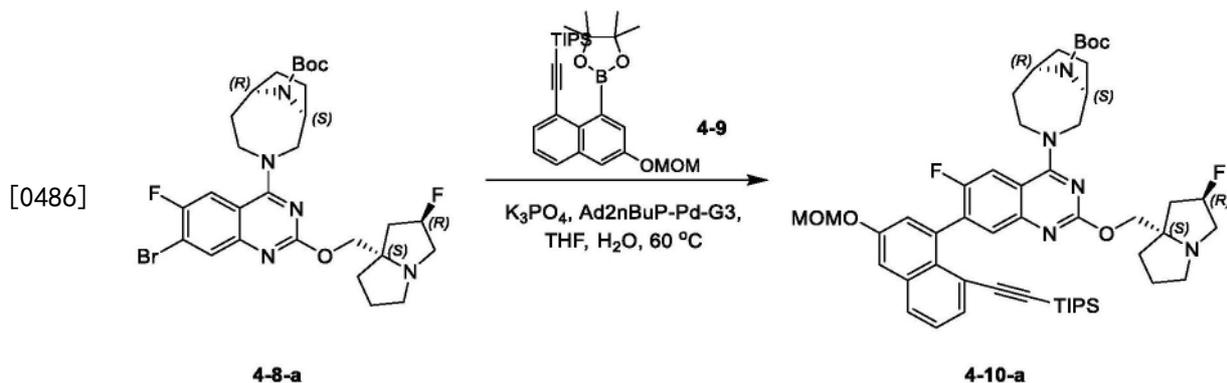
[0481] <sup>1</sup>H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 7.97-7.83 (m, 2H), 5.39-5.14 (m, 1H), 4.30-4.12 (m, 2H), 4.12-4.04 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.99-3.83 (m, 1H), 3.82-3.57 (m, 1H), 3.71-3.55 (m, 1H), 3.14-3.05 (m, 2H), 3.01 (br s, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.22-2.05 (m, 3H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.80-1.54 (m, 5H), 1.24-1.07 (m, 9H)。

[0482] 4-8-b:

[0483] LC-MS: (M+H)<sup>+</sup>=610.2

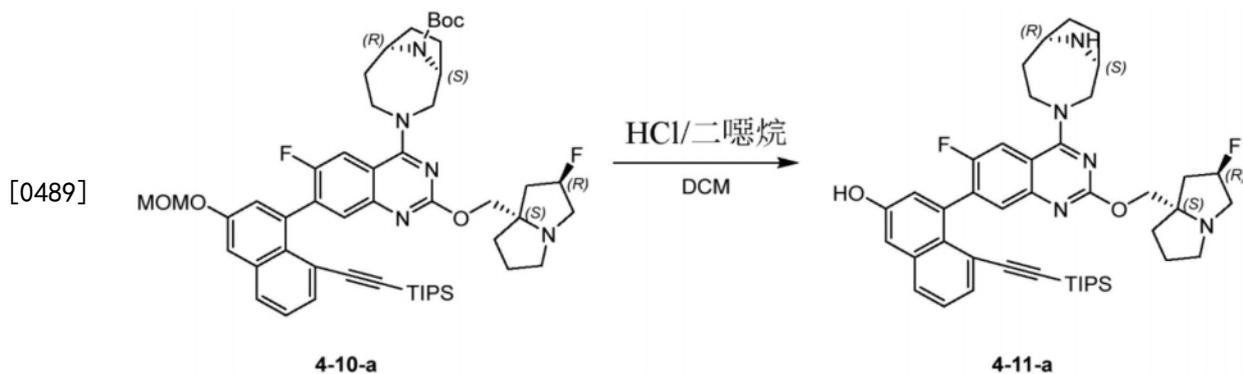
[0484] <sup>1</sup>H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 7.97-7.83 (m, 2H), 5.39-5.14 (m, 1H), 4.30-4.12 (m, 2H), 4.12-4.04 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.99-3.83 (m, 1H), 3.82-3.57 (m, 1H), 3.71-3.55 (m, 1H), 3.14-3.05 (m, 2H), 3.01 (br s, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.22-2.05 (m, 3H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.80-1.54 (m, 5H), 1.24-1.07 (m, 8H)。

[0485] 步骤6. 化合物4-10-a的制备



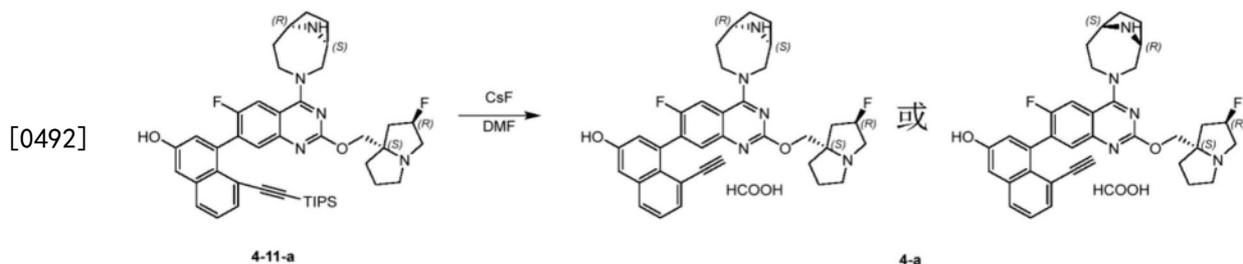
[0487] 向化合物4-8-a (380mg, 590 $\mu$ mol, 94.5%纯度, 1.00当量) 于THF (3.00mL) 和H<sub>2</sub>O (1.00mL) 中的溶液中添加化合物4-9 (350mg, 708 $\mu$ mol, 1.20当量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (376mg, 1.77mmol, 3.00当量) 和Ad2nBuP-Pd-G3 (43.0mg, 59.0 $\mu$ mol, 0.10当量), 然后将混合物在60 $^{\circ}$ C下搅拌3小时。LC-MS (产物: RT=1.043, 1.073分钟) 显示化合物4-8-a被完全消耗, 并且检测到期望的质量。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (柱: Phenomenex luna C18 150×40mm×15 $\mu$ m; 流动相: [水 (FA) -ACN]; B%: 45%-75%, 10分钟) 进行纯化。如通过SFC证实, 获得化合物4-10-a (320mg, 357 $\mu$ mol, 60.5%产率)。

[0488] 步骤7. 化合物4-11-a的制备



[0490] 在0℃下向化合物4-10-a (160mg, 179 $\mu$ mol, 1.00当量)于DCM (6.00mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷 (4.00M, 4.00mL, 89.6当量)。将混合物在0℃下搅拌4小时。LC-MS (产物:RT = 0.859分钟)显示化合物4-10-a被保留,并且检测到期望的质量。将混合物用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液 (饱和)调节到pH=7并用DCM (20.0mL  $\times$  3)萃取。将合并的有机级分用盐水 (30.0mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。获得呈黄色油的化合物4-11-a (140mg, 粗产物)。

[0491] 步骤8. 化合物4-a的制备



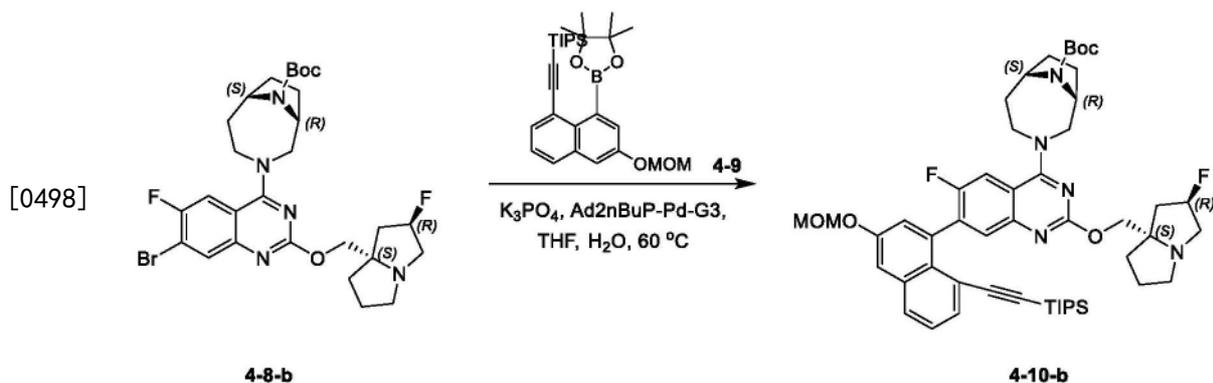
[0493] 向化合物4-11-a (140mg, 186 $\mu$ mol, 粗产物纯度, 1.00当量)于DMF (1.00mL)中的溶液中添加CsF (141mg, 931 $\mu$ mol, 5.00当量)。将混合物在25℃下搅拌12小时。LC-MS (产物:RT = 0.674分钟)显示化合物4-11-a被保留,并且检测到期望的质量。将反应混合物过滤以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (柱:Phenomenex Synergi C18 150  $\times$  25mm  $\times$  10 $\mu$ m; 流动相:[水 (FA) -ACN]; B%:3% -33%, 10分钟)进行纯化。如通过LC-MS、HPLC、H NMR、F NMR和SFC证实,获得化合物4-a (31.8mg, 52.2 $\mu$ mol, 28.0%产率, 97.8%纯度, FA)。

[0494] LC-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 596.3

[0495] HPLC: 97.8%纯度

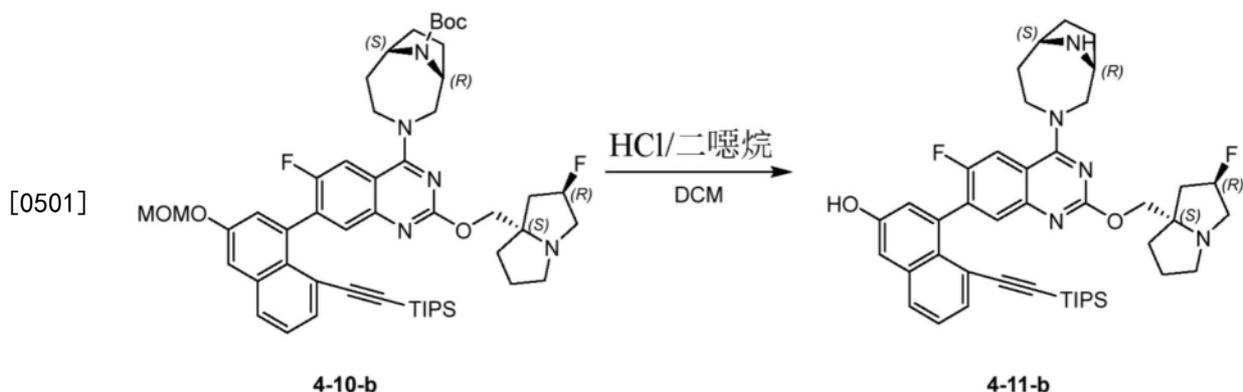
[0496] <sup>1</sup>H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.25 (s, 1H), 7.87 (dd, J<sub>1</sub> = 1.2Hz, J<sub>2</sub> = 8.0Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.31 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.4Hz, 1H), 5.37-5.18 (m, 1H), 4.51 (br d, J = 12.8Hz, 1H), 4.31 (br d, J = 12.8Hz, 1H), 4.07-4.03 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 5H), 3.60 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.12-3.06 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.19-2.07 (m, 2H), 2.04 (br d, J = 2.4Hz, 1H), 2.03-1.92 (m, 3H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.69-1.53 (m, 2H)。

[0497] 步骤9. 化合物4-10-b的制备



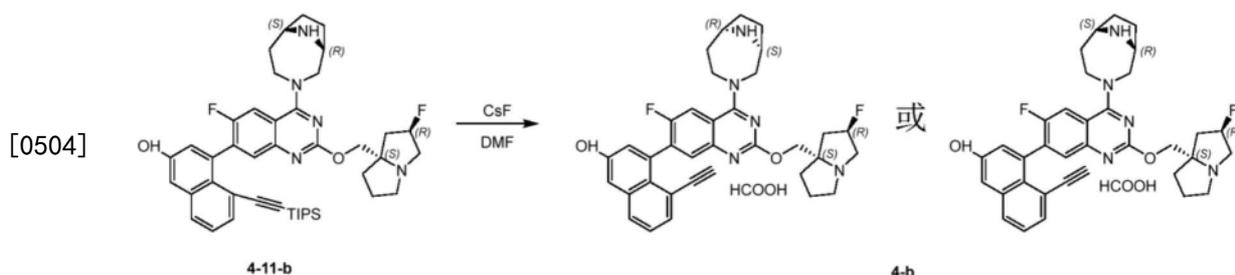
[0499] 向化合物4-8-b (300mg, 477 $\mu$ mol, 96.7%纯度, 1.00当量) 于THF (3.00mL) 和H<sub>2</sub>O (1.00mL) 中的溶液中添加化合物4-9 (283mg, 572 $\mu$ mol, 1.20当量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (304mg, 1.43mmol, 3.00当量) 和Ad2nBuP-Pd-G3 (34.7mg, 47.7 $\mu$ mol, 0.10当量), 然后将混合物在75 $^{\circ}$ C下搅拌12小时。LC-MS (产物: RT=1.062、1.077、1.117分钟) 显示化合物4-8-b被保留, 并且检测到期望的质量。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (柱: Welch Ultimate XB-CN 250 $\times$ 70 $\times$ 10 $\mu$ m; 流动相: [己烷-EtOH]; B%: 1% - 35%, 20分钟) 和制备型HPLC (柱: Phenomenex C18 75 $\times$ 30mm $\times$ 3 $\mu$ m; 流动相: [水 (FA) -ACN]; B%: 42% - 72%, 7分钟) 进行纯化。如通过SFC证实, 获得化合物4-10-b (75.0mg, 83.7 $\mu$ mol, 17.5%产率)。

[0500] 步骤10. 化合物4-11-b的制备



[0502] 在0 $^{\circ}$ C下向化合物4-10-b (75.0mg, 83.7 $\mu$ mol, 1.00当量) 于DCM (2.00mL) 中的溶液中添加HCl/二噁烷 (4.00M, 2.00mL, 95.6当量)。将混合物在0 $^{\circ}$ C下搅拌0.5小时。LC-MS (产物: RT=0.870分钟) 显示化合物4-10-b被完全消耗, 并且检测到期望的质量。将混合物用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液 (饱和) 调节到pH=7并用DCM (20.0mL $\times$ 3) 萃取。将合并的有机级分用盐水 (30.0mL) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。获得呈黄色油的化合物4-11-b (65.0mg, 粗产物)。

[0503] 步骤11. 化合物4-b的制备



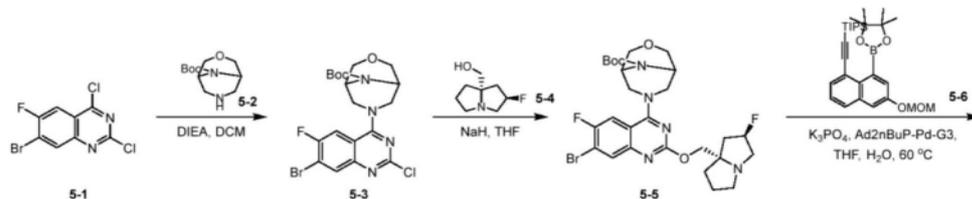
[0505] 向化合物4-11-b (65.0mg, 86.4 $\mu$ mol, 粗产物纯度, 1.00当量) 于DMF (1.00mL) 中的溶液中添加CsF (65.7mg, 432 $\mu$ mol, 5.00当量)。将混合物在25 $^{\circ}$ C下搅拌12小时。LC-MS (产物: RT=0.735分钟) 显示化合物4-11-b被保留, 并且检测到期望的质量。将反应混合物过滤以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (柱: Phenomenex Synergi C18150 $\times$ 25mm $\times$ 10 $\mu$ m; 流动相: [水 (FA) -ACN]; B%: 2%-32%, 10分钟) 进行纯化。如通过LC-MS、HPLC、H NMR、F NMR和SFC证实, 获得化合物4-b (20.3mg, 33.6 $\mu$ mol, 38.8%产率, 98.3%纯度, FA)。

[0506] LC-MS: (M+H)<sup>+</sup>=596.3

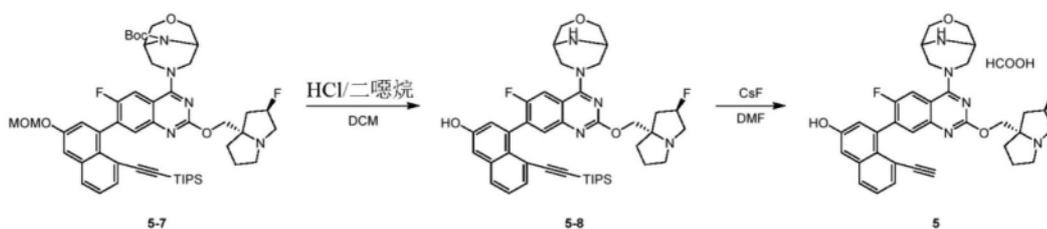
[0507] HPLC: 98.3%纯度

[0508] <sup>1</sup>H NMR: EW28938-265-P1A (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.25 (s, 1H), 7.87 (dd, J<sub>1</sub>=1.2Hz, J<sub>2</sub>=8.0Hz, 1H), 7.68-7.58 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.31 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.02 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.37-5.19 (m, 1H), 4.51 (br d, J=14Hz, 1H), 4.31 (br d, J=12.8Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.87-3.76 (m, 5H), 3.61 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 2H), 2.05 (br d, J=2.4Hz, 1H), 2.02-1.90 (m, 3H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.65-1.49 (m, 2H)。

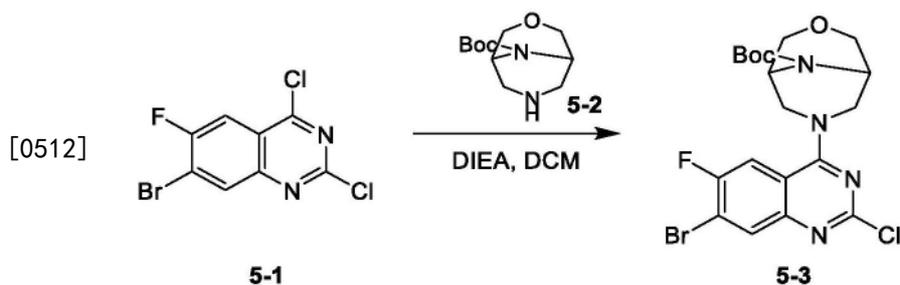
[0509] 实例5



[0510]



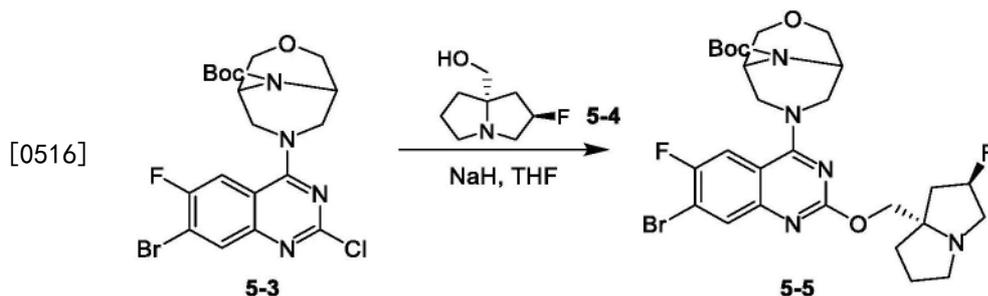
[0511] 步骤1. 化合物5-3的制备



[0513] 在 $-40^{\circ}\text{C}$ 下向化合物5-1 (250mg,  $845\mu\text{mol}$ , 1.00当量) 于DCM (3.00mL) 中的溶液中添加DIEA (546mg,  $4.22\text{mmol}$ ,  $736\mu\text{L}$ , 5.00当量) 和化合物5-2 (174mg,  $760\mu\text{mol}$ , 0.90当量), 然后将混合物在 $-40^{\circ}\text{C}$ 下搅拌30分钟。LC-MS (产物:  $\text{RT}=0.983$ 分钟) 显示化合物5-1被完全消耗, 并且检测到一个具有期望的质量的主峰。将反应混合物通过冰水 (20.0mL) 淬灭, 并且然后用EtOAc (20.0mL) 稀释并用EtOAc (20.0mL  $\times$  2) 萃取, 将合并的有机层用盐水 (20.0mL) 洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (柱: Welch Ultimate XB-SiOH  $250*70*10\mu\text{m}$ ; 流动相: [己烷-EtOH (0.1%  $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ )] ; B% : 1% - 15%, 15分钟) 进行纯化。如通过H NMR和F NMR证实, 获得化合物5-3 (300mg,  $615\mu\text{mol}$ , 72.8%产率)。

[0514]  $^1\text{H}$  NMR: (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.10 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 8.00 (d,  $J=10.0\text{Hz}$ , 1H), 4.72-4.62 (m, 2H), 4.01 (d,  $J=18.4\text{Hz}$ , 2H), 3.89-3.76 (m, 3H), 3.67 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 3.58-3.55 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

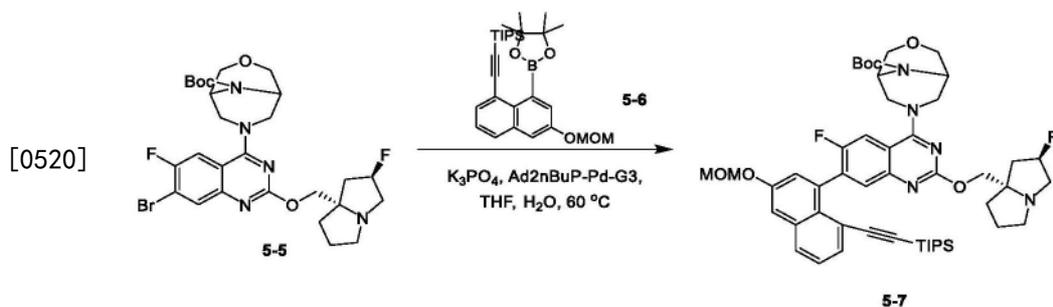
[0515] 步骤2. 化合物5-5的制备



[0517] 在 $0^{\circ}\text{C}$ 下向化合物5-4 (91.4mg,  $574\mu\text{mol}$ , 1.00当量) 于THF (3.00mL) 中的溶液中添加NaH (23.0mg,  $574\mu\text{mol}$ , 60.0%纯度, 1.00当量), 持续1小时, 然后添加化合物3 (280mg,  $574\mu\text{mol}$ , 1.00当量), 然后将混合物在 $80^{\circ}\text{C}$ 下搅拌4小时。LC-MS (产物:  $\text{RT}=0.797$ 分钟) 显示化合物5-3被完全消耗, 并且检测到一个具有期望的质量的主峰。将反应混合物通过冰水 (10.0mL) 和饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液 (10.0mL) 淬灭, 并且然后用EtOAc (20.0mL) 稀释并用EtOAc (20.0mL  $\times$  2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20.0mL) 洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (柱: Welch Ultimate XB-SiOH  $250*70*10\mu\text{m}$ ; 流动相: [己烷-EtOH (0.1%  $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ )] ; B% : 1% - 30%, 15分钟) 进行纯化。如通过H NMR和F NMR证实, 获得化合物5-5 (240mg,  $393\mu\text{mol}$ , 68.5%产率)。

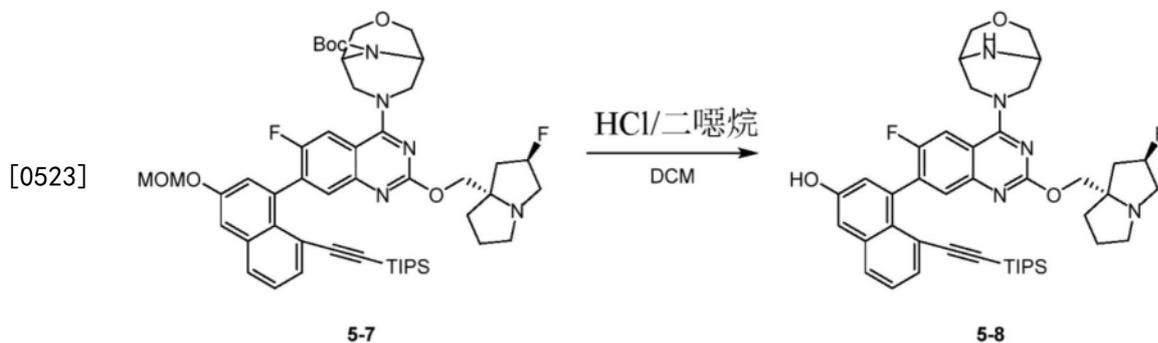
[0518]  $^1\text{H}$  NMR: (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.94-7.83 (m, 2H), 5.28 (d,  $J=52.0\text{Hz}$ , 1H), 4.68-4.52 (m, 2H), 4.10-3.95 (m, 4H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.75-3.54 (m, 4H), 3.16-2.99 (m, 3H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.17-1.96 (m, 3H), 1.88-1.71 (m, 3H), 1.46 (s, 9H)。

[0519] 步骤3. 化合物5-7的制备



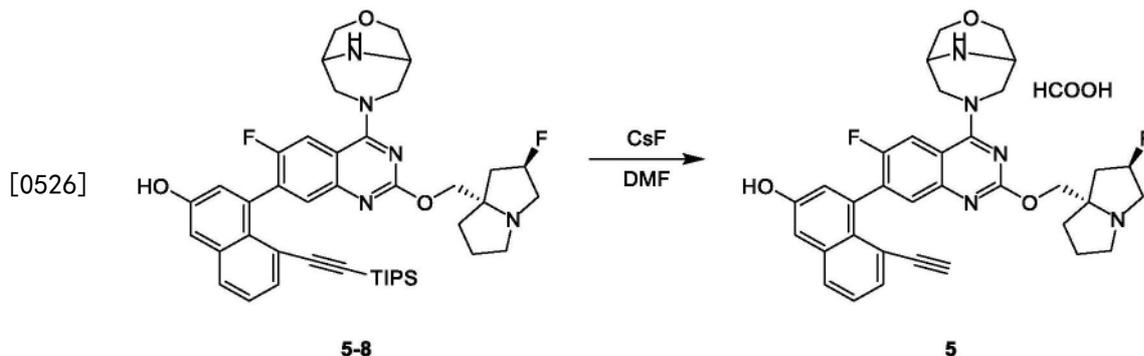
[0521] 向化合物5-5 (220mg, 360 $\mu$ mol, 1.00当量) 于THF (2.00mL) 和H<sub>2</sub>O (2.00mL) 中的溶液中添加化合物5-6 (178mg, 360 $\mu$ mol, 1.00当量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (229mg, 1.08mmol, 3.00当量) 和 Ad2nBuP-Pd-G3 (26.2mg, 36.0 $\mu$ mol, 0.10当量), 然后将混合物在N<sub>2</sub>气氛下在60 $^{\circ}$ C下搅拌3小时。LC-MS (产物: RT=0.973分钟) 显示化合物5-5被完全消耗, 并且检测到一个具有期望的质量的主峰。将混合物过滤并浓缩以得到产物。将残余物通过制备型HPLC (柱: Welch Ultimate XB-CN 250\*50\*10 $\mu$ m; 流动相: [庚烷-EtOH (0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)]; B%: 10%-50%, 20分钟) 进行纯化。获得呈黄色固体的化合物5-7 (230mg, 256 $\mu$ mol, 71.06%产率)。

[0522] 步骤4. 化合物5-8的制备



[0524] 在0 $^{\circ}$ C下向化合物5-7 (120mg, 134 $\mu$ mol, 1.00当量) 于DCM (1.00mL) 中的溶液中添加 HCl/二噁烷 (4.00M, 66.8 $\mu$ L, 2.00当量), 然后将混合物在0 $^{\circ}$ C下搅拌30分钟。LC-MS (产物: RT=0.815分钟) 显示化合物5-7被完全消耗, 并且检测到一个具有期望的质量的主峰。将反应混合物通过饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (10.0mL) 淬灭, 并且然后用DCM (10.0mL) 稀释并用DCM (10.0mL $\times$ 2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10.0mL) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将粗产物在不进行进一步纯化的情况下用于下一步骤。获得呈黄色固体的化合物5-8 (100mg, 133 $\mu$ mol, 99.27%产率)。

[0525] 步骤5. 化合物5的制备



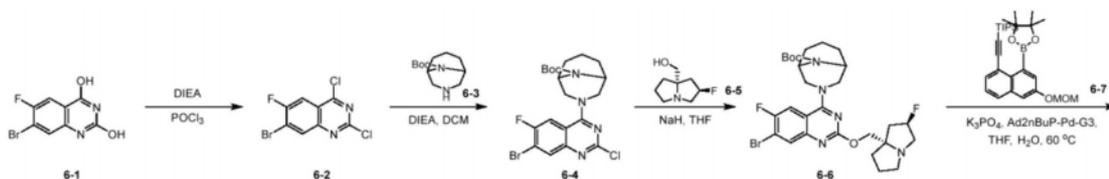
[0527] 向化合物5-8 (100mg, 133 $\mu$ mol, 1.00当量) 于DMF (1.00mL) 中的溶液中添加CsF

(101mg, 663 $\mu$ mol, 24.5 $\mu$ L, 5.00当量), 然后将混合物在20 $^{\circ}$ C下搅拌12小时。LC-MS (产物: RT = 0.618分钟) 显示化合物5-8被完全消耗, 并且检测到一个具有期望的质量的主峰。将混合物过滤以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (柱: Phenomenex C18 75\*30mm\*3 $\mu$ m; 流动相: [水 (FA) - ACN]; B%: 2% - 32%, 7分钟) 进行纯化。通过HPLC、H NMR、F NMR和SFC证实, 获得呈白色固体的化合物5 (23.2mg, 37.8 $\mu$ mol, 28.5%产率, 97.3%纯度)。

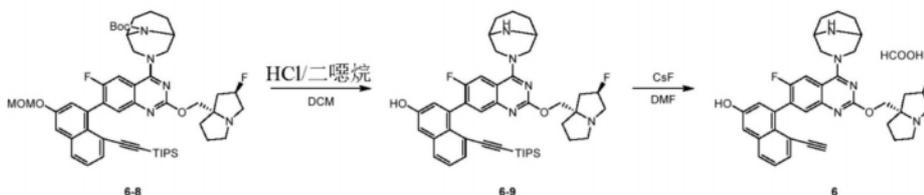
[0528] HPLC: 97.26% 纯度

[0529] H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.18 (s, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.49-7.38 (m, 3H), 7.31 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.28 (d, J=56.0Hz, 1H), 4.65-4.48 (m, 2H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 2H), 3.78-3.68 (m, 5H), 3.60 (s, 1H), 3.13-3.07 (m, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.94-2.89 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.21-1.97 (m, 3H), 1.91-1.69 (m, 3H)。

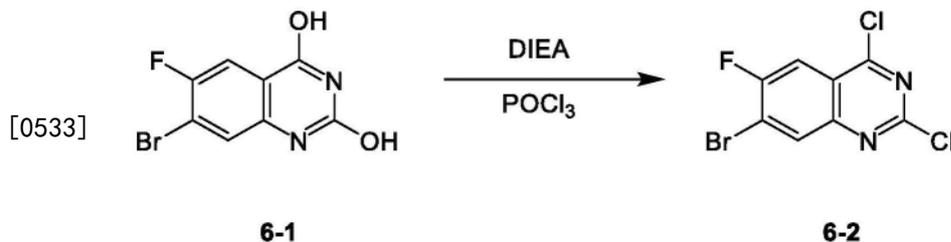
[0530] 实例6



[0531]

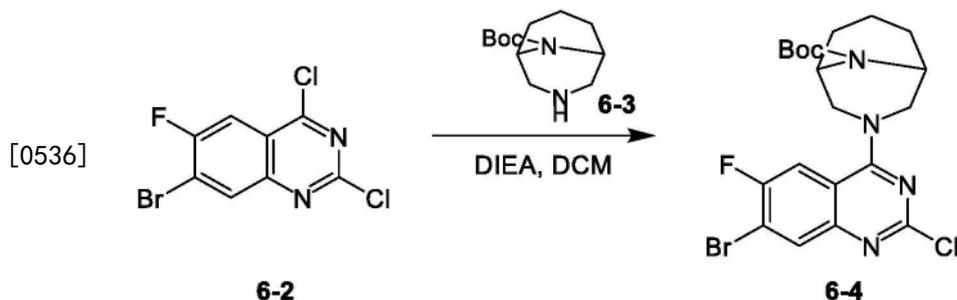


[0532] 步骤1. 化合物6-2的制备



[0534] 在0 $^{\circ}$ C下向化合物6-1 (1.50g, 5.79mmol, 1.00当量) 和DIEA (2.25g, 17.4mmol, 3.03mL, 3.00当量) 于POCl<sub>3</sub> (15.0mL) 中的混合物, 然后加热至110 $^{\circ}$ C, 搅拌1小时。TLC (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc = 3/1, R<sub>f</sub> = 0.7) 指示化合物6-1被完全消耗, 并且形成了一个新的斑点。将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。将粗产物在不进行进一步纯化的情况下用于下一步骤。获得呈黑色油的化合物6-2 (1.71g, 粗产物)。

[0535] 步骤2. 化合物6-4的制备

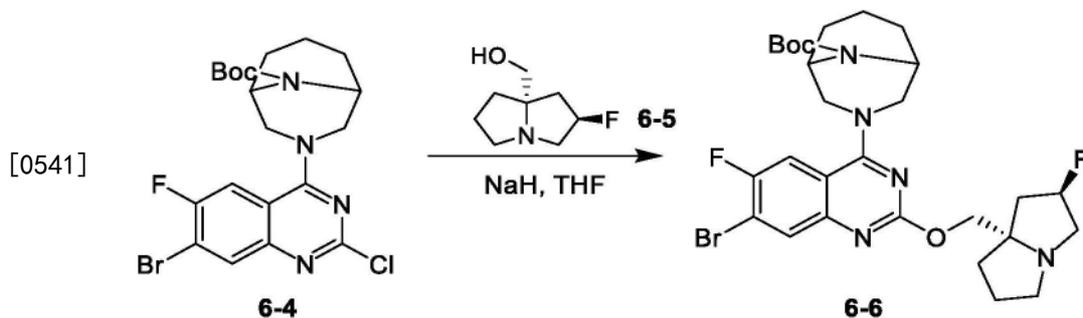


[0537] 向化合物6-2 (500mg, 1.69mmol, 1.00当量) 于DCM (10.0mL) 中的溶液中添加DIEA (1.53g, 11.8mmol, 2.06mL, 7.00当量) 和化合物6-3 (267mg, 1.18mmol, 0.70当量)。将混合物在-40℃下搅拌1小时。LC-MS (产物: RT=1.104分钟) 显示化合物6-2被完全消耗, 检测到期望的质量。将合并的反应混合物在DCM (30.0mL×3) 与H<sub>2</sub>O (50.0mL×2) 之间分配。将有机相分离, 用盐水 (60.0mL) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将合并的残余物通过柱色谱法 (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc = 50/1 到 5/1) 并且通过制备型HPLC (柱: Welch Ultimate XB-CN 250\*70\*10μm; 流动相: [己烷-EtOH (0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)]; B%: 5%-45%, 20分钟) 进行纯化。如通过LC-MS、H NMR、F NMR和特殊NMR证实, 获得化合物6-4 (298mg, 613μmol, 36.3%产率, 100%纯度)。

[0538] LC-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 487.1

[0539] H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.12 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.09-7.93 (m, 1H), 4.55-4.46 (m, 2H), 4.20 (d, J=15.2Hz, 2H), 3.67-3.57 (m, 2H), 3.03 (s, 1H), 1.57-1.84 (m, 5H), 1.45 (s, 9H)。

[0540] 步骤3. 化合物6-6的制备



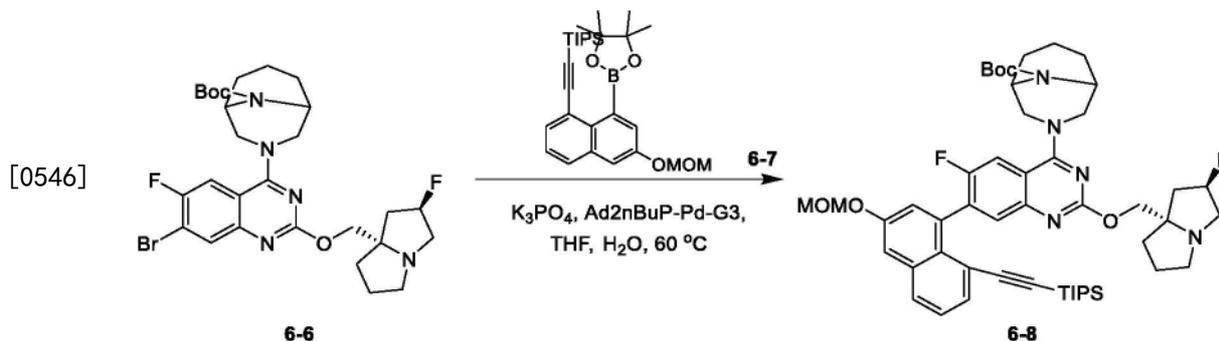
[0542] 在0℃下向化合物6-5 (70.8mg, 444μmol, 0.90当量) 于THF (8.00mL) 中的溶液中添加NaH (19.7mg, 494μmol, 60.0%纯度, 1.00当量), 搅拌0.5小时, 在0℃下向混合物中添加化合物6-4 (240mg, 494μmol, 100%纯度, 1.00当量)。将混合物在25℃下搅拌2小时。在LC-MS上检测到期望的化合物质量 (产物: RT=0.873分钟)。将反应混合物用NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (饱和, 30.0mL) 淬灭并用EtOAc (20.0mL×3) 萃取。将合并的有机级分用盐水 (30.0mL) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将合并的残余物通过制备型HPLC (柱: Welch Ultimate XB-SiOH 250\*50\*10μm; 流动相: [己烷-EtOH]; B%: 1%-25%, 15分钟) 进行纯化。如通过LC-MS、H NMR、F NMR和SFC证实, 获得化合物6-6 (250mg, 380μmol, 76.9%产率, 92.5%纯度)。

[0543] LC-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 610.0

[0544] H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.92 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 5.25 (d, J=

54.0Hz, 1H), 4.46-4.38 (m, 2H), 4.18 (d, J=12.4Hz, 2H), 4.09-3.98 (m, 2H), 3.54-3.41 (m, 3H), 3.13-3.00 (m, 3H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.11-2.09 (m, 1H), 2.03-1.83 (m, 4H), 1.80-1.67 (m, 6H), 1.44 (s, 9H)。

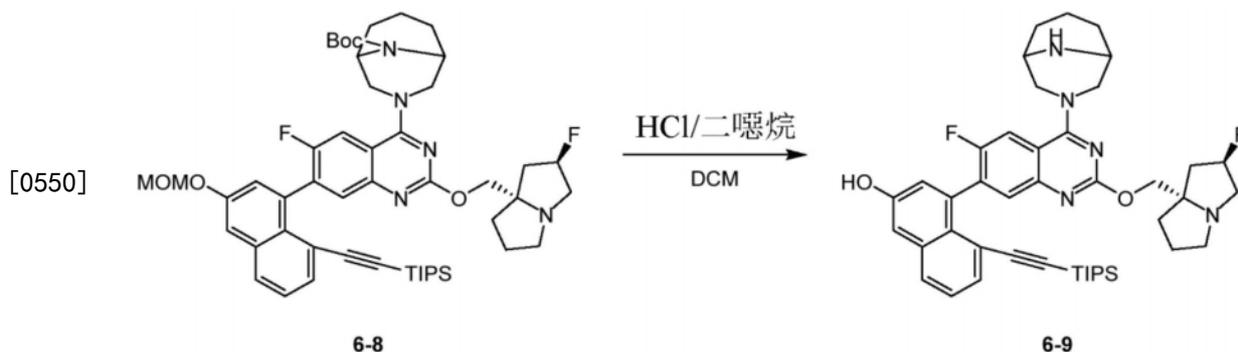
[0545] 步骤4. 化合物6-8的制备



[0547] 向化合物6-6 (230mg, 349 $\mu$ mol, 92.5%纯度, 1.00当量)、化合物7 (173mg, 349 $\mu$ mol, 99.5%纯度, 1.00当量) 和 $K_3PO_4$  (148mg, 699 $\mu$ mol, 2.00当量) 于THF (8.00mL) 和 $H_2O$  (0.50mL) 中的溶液中添加Ad2nBuP-Pd-G3 (12.7mg, 17.5 $\mu$ mol, 0.05当量)。将混合物在60 $^{\circ}C$ 下搅拌6小时。在LC-MS上检测到期望的化合物质量 (产物: RT=0.985分钟)。将混合物过滤, 并且将滤液浓缩以得到残余物。将合并的残余物通过制备型HPLC (柱: Welch Ultimate XB-SiOH 250\*70\*10 $\mu$ m; 流动相: [己烷-EtOH]; B%: 1%-20%, 15分钟) 进行纯化。将残余物通过制备型HPLC (柱: Phenomenex C18 75\*30mm\*3 $\mu$ m; 流动相: [水 (FA) -ACN]; B%: 45%-75%, 7分钟) 进行纯化。如通过LC-MS证实, 获得化合物6-8 (40.0mg, 40.6 $\mu$ mol, 11.6%产率, 91.0%纯度)。

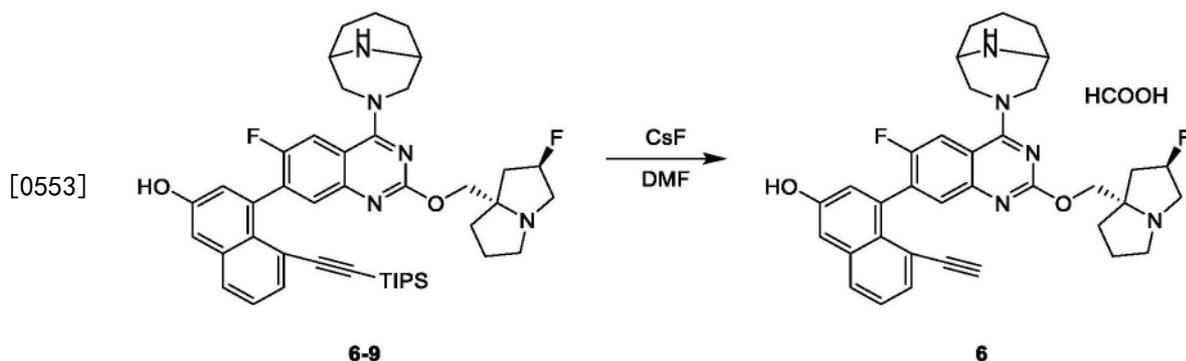
[0548] LC-MS: (M+H)<sup>+</sup>=896.6

[0549] 步骤5. 化合物6-9的制备



[0551] 向化合物6-8 (40.0mg, 40.6 $\mu$ mol, 91.0%纯度, 1.00当量) 于DCM (2.00mL) 中的溶液中添加HCl/二噁烷 (4.00M, 910 $\mu$ L, 89.6当量)。将混合物在0 $^{\circ}C$ 下搅拌2小时。LC-MS (产物: RT=0.885分钟) 显示化合物6-8被完全消耗, 其中检测到期望的质量。将混合物用 $NaHCO_3$  (饱和) 调节到pH=7并在DCM (10.0mL $\times$ 3) 与 $H_2O$  (20.0mL $\times$ 2) 之间分配。将有机相分离, 用盐水 (15.0mL) 洗涤, 经 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物在不进行纯化的情况下用于下一步骤。获得呈棕色油的化合物6-9 (30.5mg, 粗产物)。

[0552] 步骤6. 化合物6的制备



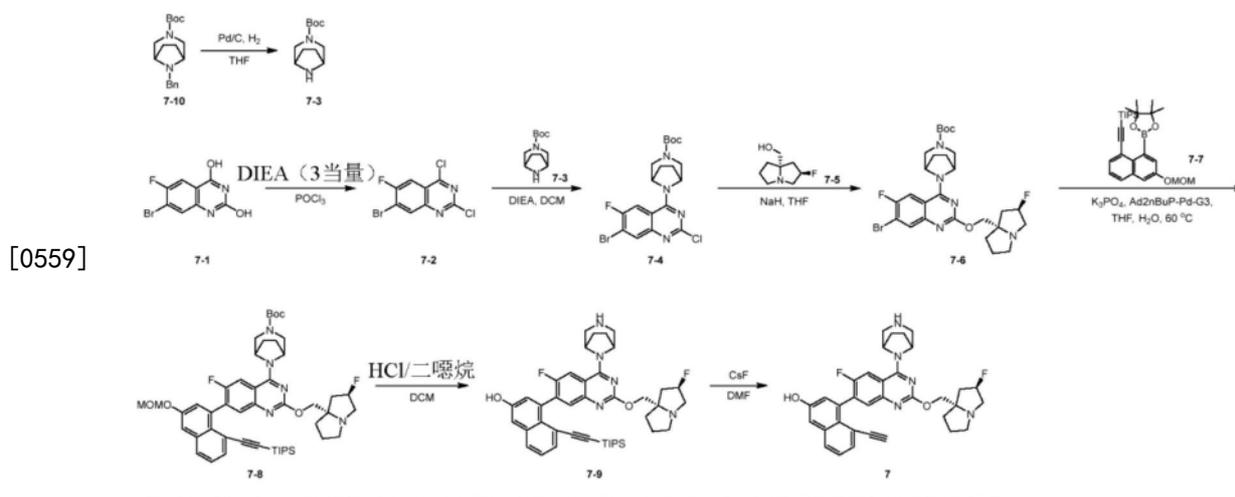
[0554] 向化合物6-9 (30.5mg, 40.6 $\mu$ mol, 粗产物纯度, 1.00当量) 于DMF (1.00mL) 中的溶液中添加CsF (18.5mg, 121 $\mu$ mol, 4.49 $\mu$ L, 3.00当量)。将混合物在25 $^{\circ}$ C下搅拌12小时。LC-MS (产物: RT=0.755分钟) 显示化合物6-9被完全消耗, 其中检测到期望的质量。将反应混合物过滤并收集滤液并且将滤液通过制备型HPLC (柱: Phenomenex Luna C18150\*25mm\*10 $\mu$ m; 流动相: [水 (FA) -ACN]; B%: 4% -34%, 10分钟) 进行纯化。如通过LC-MS、HPLC、H NMR、F NMR和SFC证实, 获得化合物6 (14.0mg, 21.5 $\mu$ mol, 53.0%产率, 98.7%纯度, FA)。

[0555] LC-MS: (M+H)<sup>+</sup>=596.4

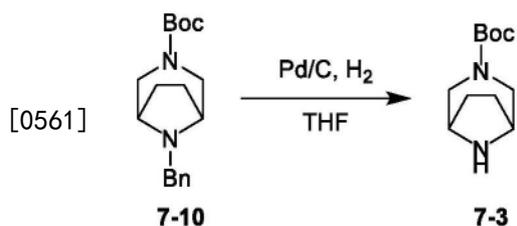
[0556] HPLC: 98.7%纯度

[0557] H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.26 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.57 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.52 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.47 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.31 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.03 (d, J=1.2Hz, 1H), 5.25-5.21 (m, 1H), 4.37-4.32 (m, 2H), 4.08 (d, J=10.4Hz, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 5H), 3.22 (s, 3H), 3.10-2.99 (m, 4H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.91-1.75 (m, 6H)。

[0558] 实例7

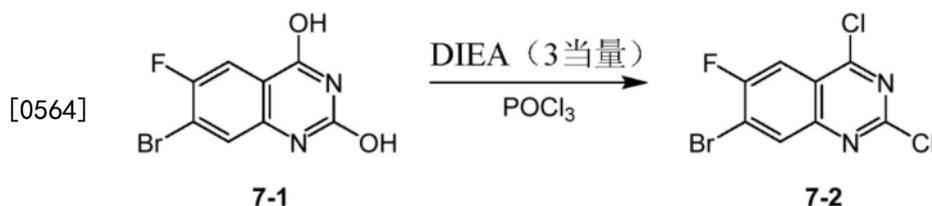


[0560] 步骤1. 化合物7-3的制备



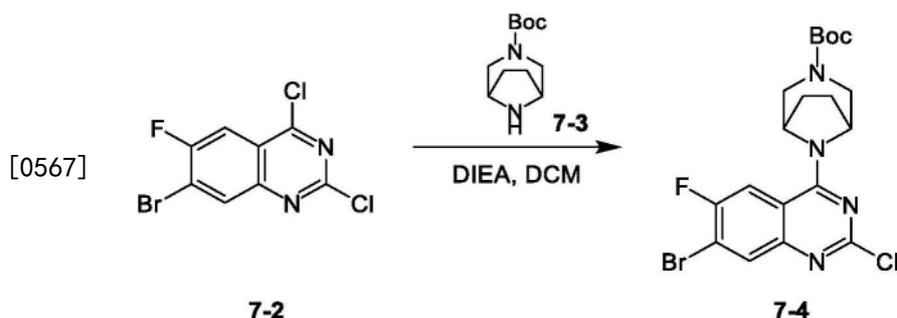
[0562] 在N<sub>2</sub>气氛下向化合物7-10 (500mg, 1.65mmol, 1.00当量) 于THF (30.0mL) 中的溶液中添加Pd/C (50.0mg, 992 $\mu$ mol, 10.0%纯度, 0.60当量), 然后将混合物在H<sub>2</sub> (2.00mg, 992 $\mu$ mol) 气氛下在30℃下搅拌12小时。TLC (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc=3/1, R<sub>f</sub>=0.80) 指示化合物7-10被保留, 并且形成了一些新的斑点。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。不进行纯化。获得呈无色固体的化合物7-3 (400mg, 粗产物)。

[0563] 步骤2. 化合物7-2的制备



[0565] 在0℃下向DIEA (5.24g, 40.5mmol, 7.06mL, 7.00当量) 于POCl<sub>3</sub> (15.0mL) 中的溶液中添加化合物7-1 (1.50g, 5.79mmol, 1.00当量), 然后将反应混合物在110℃下搅拌1小时。TLC (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc=3/1, R<sub>f</sub>=0.80) 指示化合物7-1被保留, 并且形成了一个新的斑点。将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。不进行纯化。获得呈红色油的化合物7-2 (1.70g, 粗产物)。

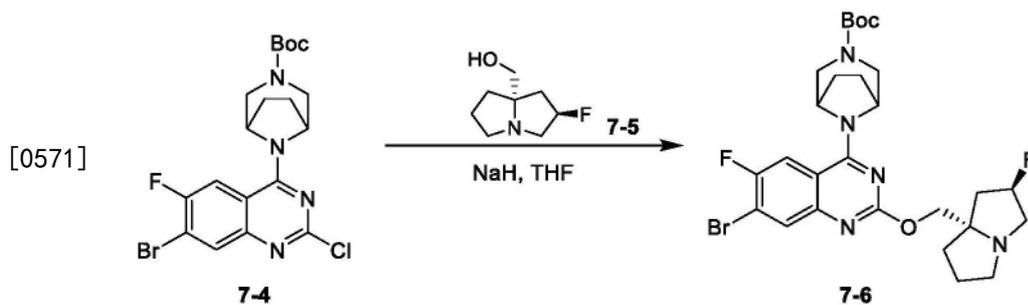
[0566] 步骤3. 化合物7-4的制备



[0568] 在-40℃下向化合物7-2 (400mg, 1.35mmol, 1.00当量) 于DCM (5.00mL) 中的溶液中添加DIEA (1.22g, 9.46mmol, 1.65mL, 7.00当量) 和化合物7-3 (285mg, 1.34mmol, 1.00当量), 然后将混合物在25℃下搅拌1小时。LC-MS (产物: RT=1.043分钟) 显示化合物7-2被完全消耗, 并且检测到一个具有期望的质量的主峰。将反应混合物在DCM (20.0mL × 3) 与H<sub>2</sub>O (20.0mL) 之间分配。将有机相分离, 用盐水 (20.0mL) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (柱: Welch Ultimate XB-CN 250 × 70 × 10 $\mu$ m; 流动相: [己烷-EtOH]; B%: 1% - 30%, 20分钟) 进行纯化。如通过H NMR、F NMR和特殊NMR证实, 获得化合物7-4 (435mg, 922 $\mu$ mol, 68.2%产率)。

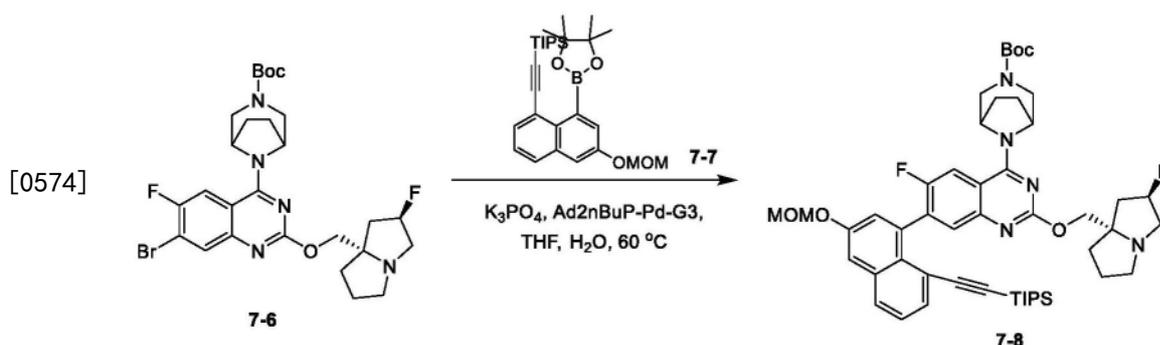
[0569] H NMR: EW30877-74-P1B1 (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.11 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.84 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.96 (d, J=17.2Hz, 2H), 3.91-3.82 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.17 (d, J=12.0Hz, 1H), 1.93-1.92 (m, 2H), 1.70-1.67 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)

[0570] 步骤4. 化合物7-6的制备



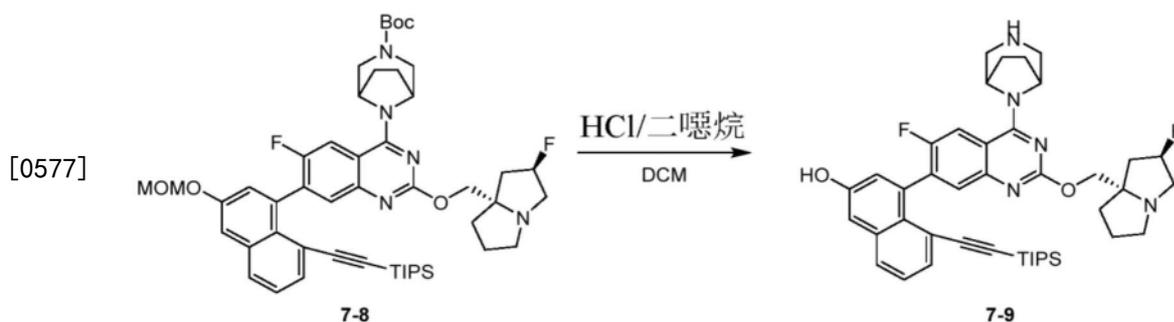
[0572] 在0℃下向化合物7-5(118mg, 741 $\mu$ mol, 1.00当量)于THF(5.00mL)中的溶液中添加NaH(29.6mg, 741 $\mu$ mol, 60.0%纯度, 1.00当量), 然后将混合物搅拌0.5小时, 然后在80℃下添加化合物7-4(350mg, 741 $\mu$ mol, 1.00当量), 然后将混合物搅拌1.5小时。LC-MS(产物: RT=0.758分钟)显示检测到期望的质量。将反应混合物在EtOAc(30.0mL $\times$ 3)与NH<sub>4</sub>Cl(30.0mL)之间分配。将有机相分离, 用盐水(30.0mL)洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱: Welch Ultimate XB-SiOH 250 $\times$ 70 $\times$ 10 $\mu$ m; 流动相: [己烷-EtOH]; B%: 1%-20%, 15分钟)进行纯化。获得呈黄色固体的化合物7-6(250mg, 粗产物)。

[0573] 步骤5. 化合物7-8的制备



[0575] 在N<sub>2</sub>气氛下在25℃下向化合物7-6(220mg, 370 $\mu$ mol, 1.00当量)、化合物7-7(183mg, 370 $\mu$ mol, 99.5%纯度, 1.00当量)和K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(235mg, 1.11mmol, 3.00当量)于THF(5.00mL)和H<sub>2</sub>O(1.00mL)中的溶液中添加Ad<sub>2</sub>nBuP-Pd-G<sub>3</sub>(26.9mg, 37.0 $\mu$ mol, 0.10当量), 然后将混合物在60℃下搅拌3小时。LC-MS(产物: RT=1.008分钟)显示检测到期望的质量。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱: Welch Ultimate XB-CN 250 $\times$ 70 $\times$ 10 $\mu$ m; 流动相: [己烷-EtOH(0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)]; B%: 1%-30%, 20分钟)进行纯化。获得呈黄色固体的化合物7-8(230mg, 粗产物)。

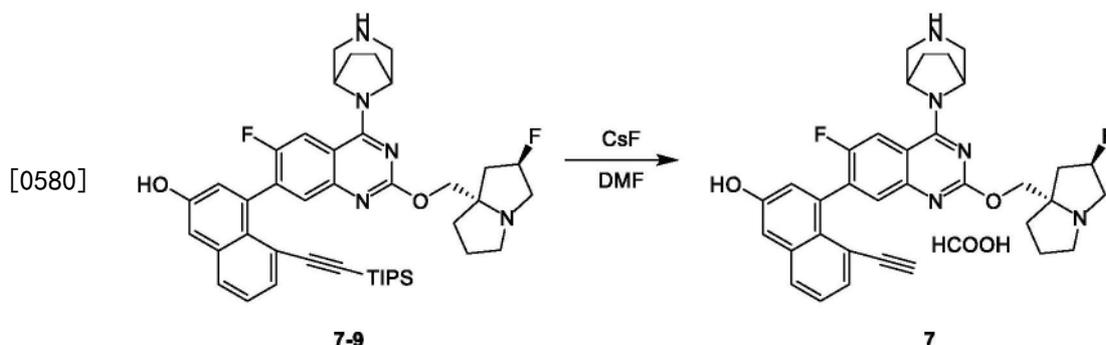
[0576] 步骤6. 化合物7-9的制备



[0578] 在0℃下向化合物7-8(230mg, 260 $\mu$ mol, 1.00当量)于DCM(2.00mL)中的溶液中添加

HCl/二噁烷(4.00M, 1.00mL, 15.3当量), 然后将混合物在0℃下搅拌1小时。LC-MS (产物:RT = 0.877分钟) 显示化合物7-8被完全消耗, 并且检测到一个具有期望的质量的主峰。将混合物用NaHCO<sub>3</sub> (饱和) 调节到pH=7并在DCM(10.0mL×2) 与H<sub>2</sub>O(10.0mL×2) 之间分配。将有机相分离, 用盐水(10.0mL) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。不进行纯化。获得呈黄色固体的化合物7-9(120mg, 粗产物)。

[0579] 步骤7. 化合物7的制备



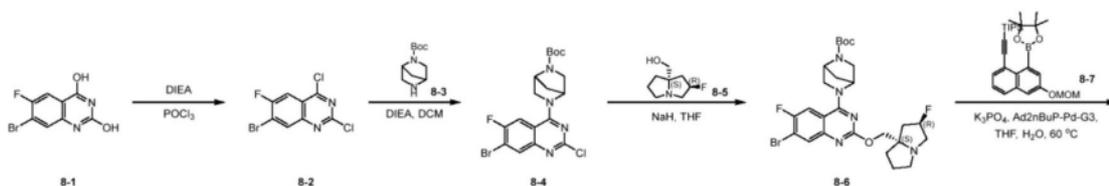
[0581] 向化合物7-9(120mg, 162μmol, 1.00当量) 于DMF(2.00mL) 中的溶液中添加CsF(24.7mg, 162μmol, 6.00μL, 1.00当量), 将混合物在25℃下搅拌12小时。LC-MS (产物:RT = 0.714分钟) 显示检测到期望的质量。将反应混合物过滤以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex C18 75×30mm×3μm; 流动相:[水(FA)-ACN]; B%:5%-35%, 7分钟) 进行纯化。如通过LC-MS、HPLC、H NMR、F NMR和SFC证实, 获得化合物7(10.27mg, 15.3μmol, 9.42%产率, 93.6%纯度, FA)。

[0582] LC-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 582.3

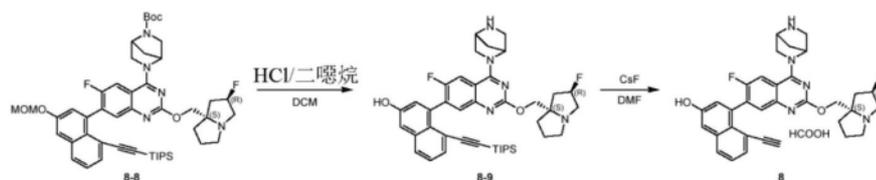
[0583] HPLC: 93.6%纯度

[0584] <sup>1</sup>H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.21 (s, 1H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.62 (d, J = 10.4Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.31 (d, J = 2Hz, 1H), 7.03-7.02 (m, 1H), 5.34 - 5.21 (m, 1H), 4.78-4.73 (m, 2H), 4.05 (d, J = 10Hz, 1H), 3.96 (d, J = 10.4Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.13-3.01 (m, 5H), 2.85-2.77 (m, 3H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.05-1.74 (m, 9H)。

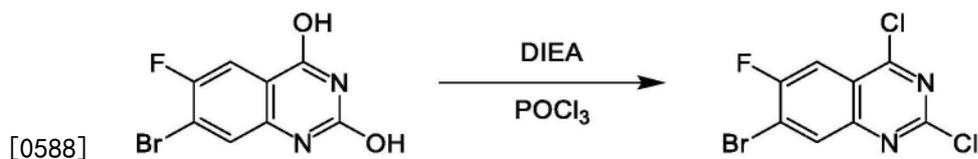
[0585] 实例8



[0586]

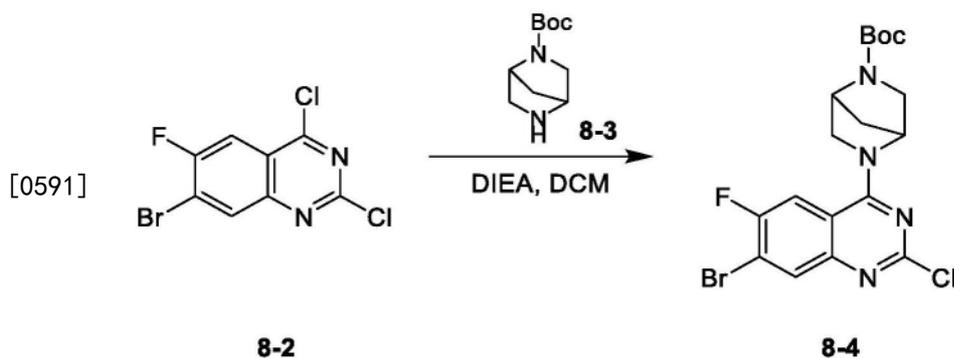


[0587] 步骤1. 化合物8-2的制备



[0589] 将化合物8-1(1.50g, 5.79mmol, 1.00当量)和DIEA(3.74g, 29.0mmol, 5.04mL, 5.00当量)于POCl<sub>3</sub>(15.0mL)中的混合物在110℃下搅拌1小时。TLC(SiO<sub>2</sub>, PE/EA=3/1, R<sub>f</sub>=0.6)指示化合物8-1被保留,并且形成了一个新的斑点。将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。获得呈红色油的化合物8-2(1.70g, 粗产物)。

[0590] 步骤2. 化合物8-4的制备

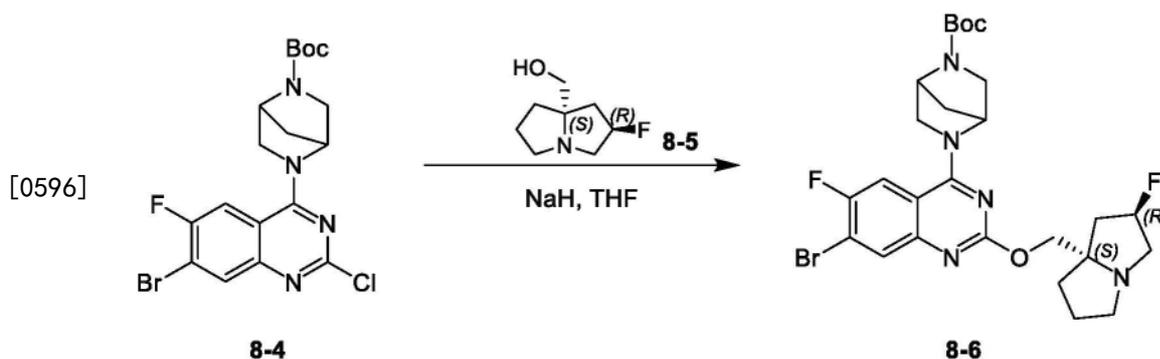


[0592] 在-40℃下向化合物8-2(400mg, 1.35mmol, 1.00当量)于DCM(6.00mL)中的溶液中添加DIEA(1.22g, 9.46mmol, 1.65mL, 7.00当量)和化合物8-3(188mg, 946μmol, 0.70当量)。将混合物在-40℃下搅拌0.5小时。TLC(SiO<sub>2</sub>, PE/EA=3/1, R<sub>f</sub>=0.6)指示化合物8-2被完全消耗,并且形成了一个新的斑点。将合并的反应混合物用H<sub>2</sub>O(30.0mL)淬灭并用DCM(20.0mL×3)萃取。将合并的有机级分用盐水(30.0mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO<sub>2</sub>, PE/EA=30/1到3/1)进行纯化。如通过LC-MS、H NMR、F NMR和特殊NMR证实,获得化合物8-2(490mg, 1.03mmol, 76.4%产率, 96.5%纯度)。

[0593] LC-MS: (M+H)<sup>+</sup>=459.0

[0594] H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.08-7.94(m, 2H), 5.20(d, J=8.8Hz, 1H), 4.55(d, J=18.4Hz, 1H), 4.26(s, 1H), 3.83(s, 1H), 3.46(d, J=10.0Hz, 1H), 3.41(s, 1H), 1.97(s, 2H), 1.37(d, J=13.2Hz, 9H)。

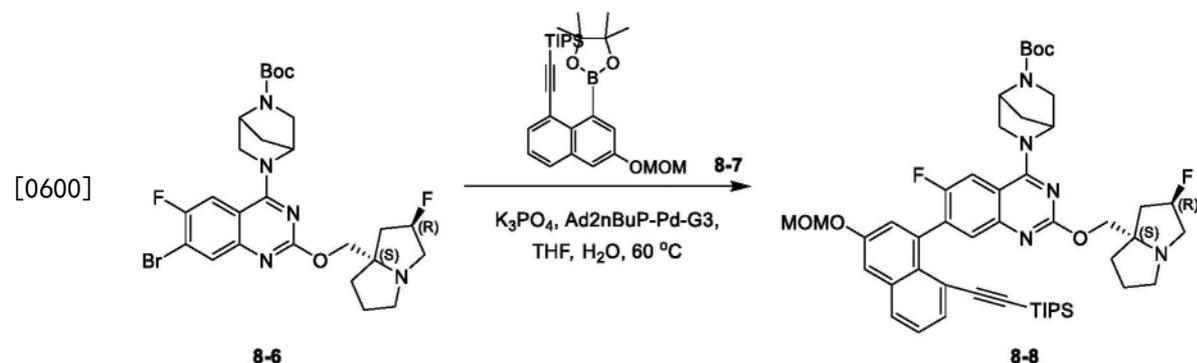
[0595] 步骤3. 化合物8-6的制备



[0597] 在0℃下向化合物8-5(138mg, 864 $\mu$ mol, 1.00当量)于THF(3.00mL)中的溶液中添加NaH(34.6mg, 864 $\mu$ mol, 60.0%纯度, 1.00当量), 搅拌0.5小时, 然后在0℃下向混合物中添加化合物8-4(410mg, 864 $\mu$ mol, 96.5%纯度, 1.00当量)。将混合物在80℃下搅拌1小时。LC-MS(产物: RT=0.796分钟)显示化合物8-4被完全消耗, 并且检测到期望的质量。将反应混合物用NH<sub>4</sub>Cl水溶液(饱和, 30.0mL)淬灭并用DCM(20.0mL $\times$ 3)萃取。将合并的有机级分用盐水(30.0mL)洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱: Welch Ultimate XB-SiOH 250 $\times$ 50 $\times$ 10 $\mu$ m; 流动相: [己烷-EtOH(0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)]; B%: 1%-30%, 15分钟)进行纯化。如通过H NMR、F NMR和SFC证实, 获得化合物8-6(220mg, 379 $\mu$ mol, 43.8%产率)。

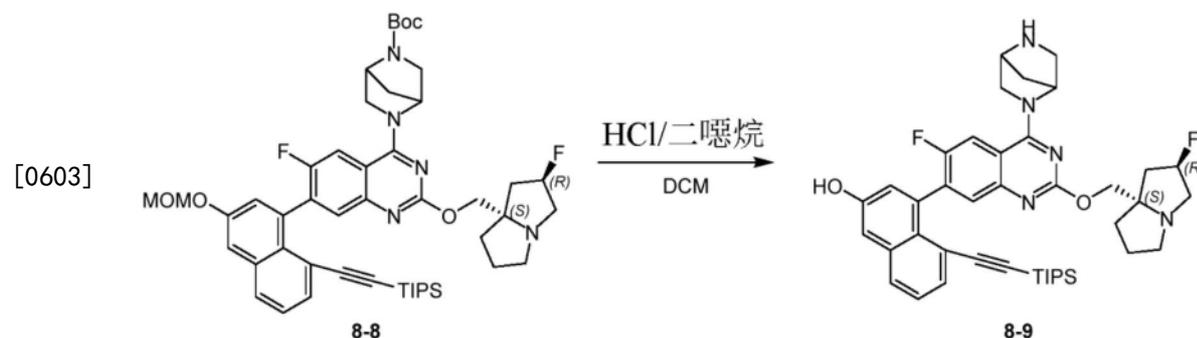
[0598] H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 7.98-7.87 (m, 1H), 7.87-7.66 (m, 1H), 5.36-5.12 (m, 2H), 4.53 (br d, J=18.8Hz, 1H), 4.24 (br d, J=7.2Hz, 1H), 4.09-3.95 (m, 2H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, 1H), 2.07-1.67 (m, 8H), 1.36 (br d, J=14.4Hz, 9H)。

[0599] 步骤4. 化合物8-8的制备



[0601] 向化合物8-6(200mg, 345 $\mu$ mol, 1.00当量)于THF(4.50mL)和H<sub>2</sub>O(1.50mL)中的溶液中添加化合物8-7(171mg, 345 $\mu$ mol, 99.5%纯度, 1.00当量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(219mg, 1.03mmol, 3.00当量)和Ad2nBuP-Pd-G3(50.2mg, 68.9 $\mu$ mol, 0.20当量), 然后将混合物在60℃下搅拌3小时。LC-MS(产物: RT=0.975分钟)显示化合物8-6被完全消耗, 并且检测到期望的质量。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱: Welch Ultimate XB-SiOH 250 $\times$ 70 $\times$ 10 $\mu$ m; 流动相: [己烷-EtOH(0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)]; B%: 1%-35%, 15分钟)和制备型HPLC(柱: Phenomenex C18 75 $\times$ 30mm $\times$ 3 $\mu$ m; 流动相: [水(FA)-ACN]; B%: 40%-70%, 7分钟)进行纯化。获得呈黄色固体的化合物8-8(70.0mg, 80.6 $\mu$ mol, 23.4%产率)。

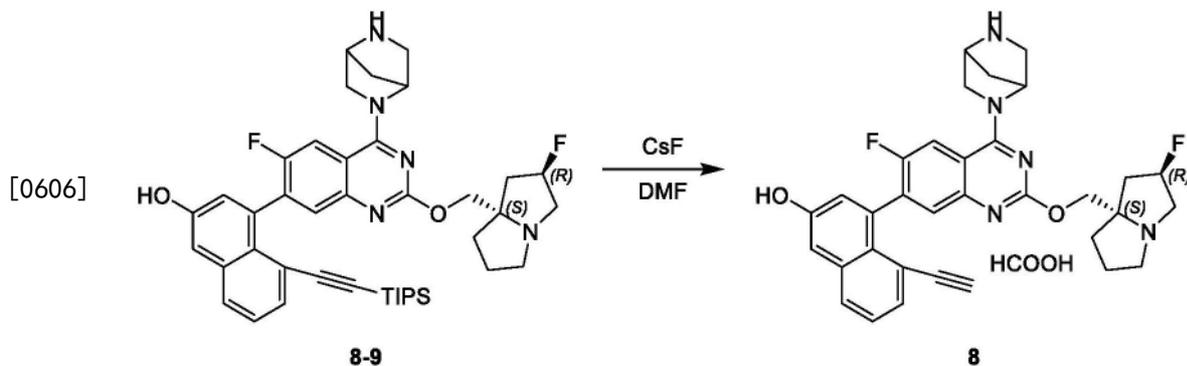
[0602] 步骤5. 化合物8-9的制备



[0604] 在0℃下向化合物8-8(70.0mg, 80.6 $\mu$ mol, 1.00当量)于DCM(2.00mL)中的溶液中添加

加HCl/二噁烷(4.00M, 2.00mL)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。LC-MS(产物:RT=0.871分钟)显示化合物8-8被保留,并且检测到期望的质量。将混合物用NaHCO<sub>3</sub>水溶液(饱和)调节到pH=7并用DCM(10.0mL×3)萃取。将合并的有机级分用盐水(20.0mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。获得呈黄色固体的化合物8-9(60.0mg,粗产物)。

[0605] 步骤6. 化合物8的制备



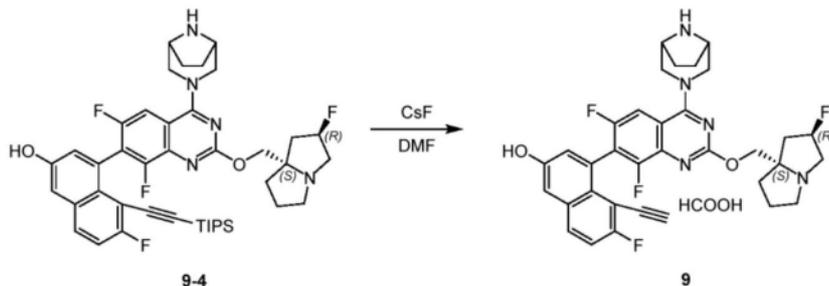
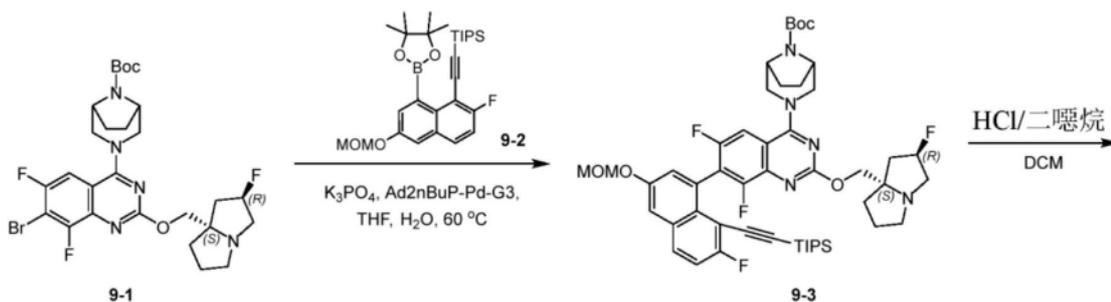
[0607] 向化合物8-9(60.0mg, 82.9μmol, 1.00当量)于DMF(1.00mL)中的溶液中添加CsF(62.9mg, 414μmol, 5.00当量)。将混合物在25℃下搅拌12小时。LC-MS(产物:RT=0.717分钟)显示化合物8-9被保留,并且检测到期望的质量。将反应混合物过滤以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex C18 75×30mm×3μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:2%-32%,7分钟)进行纯化。如通过LC-MS、HPLC、H NMR、F NMR和SFC证实,获得化合物8(11.8mg, 18.5μmol, 22.4%产率, 96.3%纯度, FA)。

[0608] LC-MS: (M+H)<sup>+</sup>=568.4

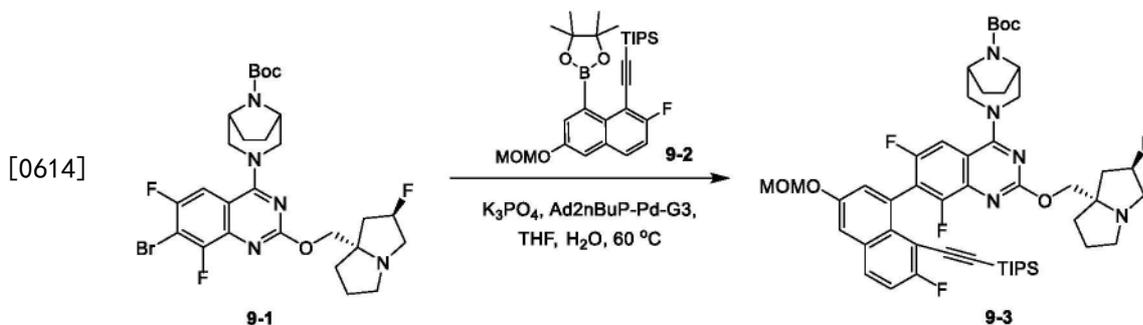
[0609] HPLC: 99.5%纯度

[0610] H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.25 (s, 2H), 7.87 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.73-7.63 (m, 1H), 7.49-7.38 (m, 3H), 7.31 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.06-6.97 (m, 1H), 5.37-5.18 (m, 1H), 5.09 (br d, J=14.0Hz, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 2H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.19-3.14 (m, 1H), 3.13-3.07 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.07-1.94 (m, 3H), 1.87-1.72 (m, 4H)。

[0611] 实例9

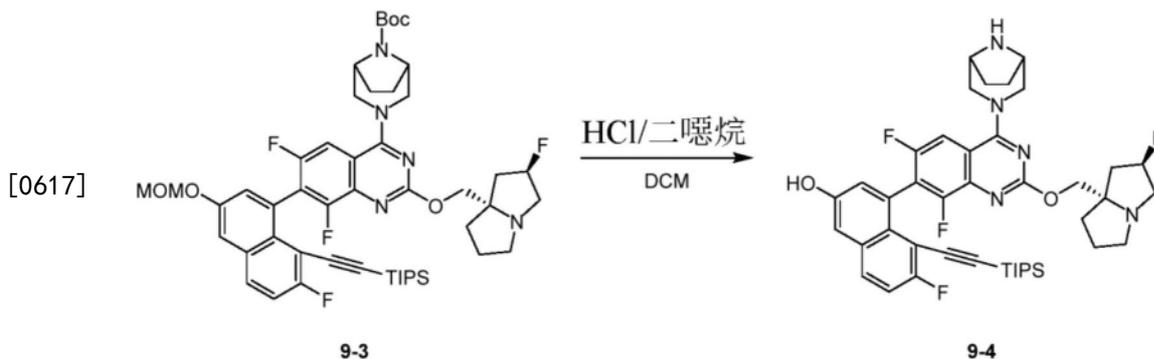


[0613] 步骤1. 化合物9-3的制备



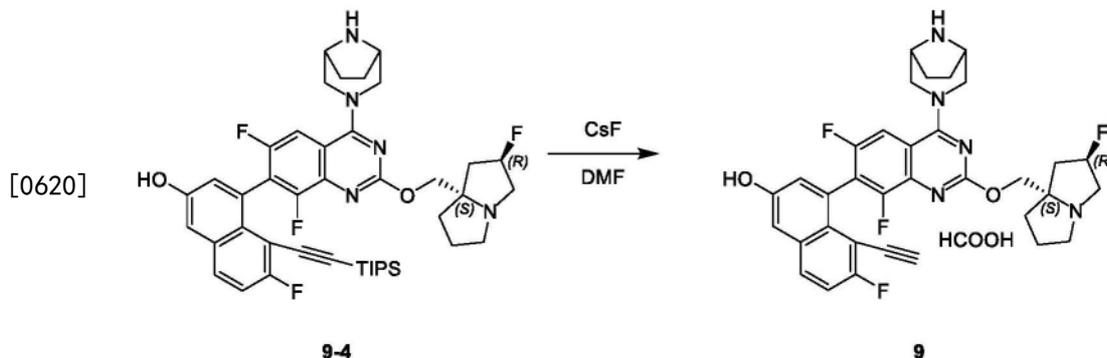
[0615] 在 $N_2$ 下向化合物9-1 (200mg, 327 $\mu$ mol, 1.00当量) 于THF (3.00mL) 和 $H_2O$  (1.00mL) 中的溶液中添加化合物9-2 (201mg, 392 $\mu$ mol, 1.20当量)、 $K_3PO_4$  (208mg, 980 $\mu$ mol, 3.00当量) 和 Ad2nBuP-Pd-G3 (47.6mg, 65.3 $\mu$ mol, 0.20当量), 然后将混合物在60 $^{\circ}C$ 下搅拌3小时。LC-MS (产物: RT=1.064分钟) 显示化合物9-1被保留, 并且检测到期望的质量。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (柱: Welch Ultimate XB-SiOH 250 $\times$ 70 $\times$ 10 $\mu$ m; 流动相: [己烷-EtOH (0.1%  $NH_3 \cdot H_2O$ )] ; B% : 1% - 20%, 15分钟) 和制备型HPLC (柱: 3\_Phenomenex Luna C18 75 $\times$ 30mm $\times$ 3 $\mu$ m; 流动相: [水 (TFA) - ACN] ; B% : 65% - 85%, 8分钟) 进行纯化。如通过SFC证实, 获得化合物9-3 (40.0mg, 43.6 $\mu$ mol, 13.3% 产率)。

[0616] 步骤2. 化合物9-4的制备



[0618] 在0℃下向化合物9-3 (40.0mg, 43.6 $\mu$ mol, 1.00当量) 于DCM (2.00mL) 中的溶液中添加HCl/二噁烷 (4.00M, 2.00mL)。将混合物在15℃下搅拌1小时。LC-MS (产物: RT=0.868分钟) 显示化合物9-3被保留, 并且检测到期望的质量。将混合物用NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (饱和) 调节到pH=7并用DCM (10.0mL $\times$ 3) 萃取。将合并的有机级分用盐水 (30.0mL) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。获得化合物9-4 (40.0mg, 粗产物)。

[0619] 步骤3. 化合物9的制备



[0621] 向化合物9-4 (40.0mg, 51.7 $\mu$ mol, 1.00当量) 于DMF (1.00mL) 中的溶液中添加CsF (39.3mg, 258 $\mu$ mol, 5.00当量)。将混合物在15℃下搅拌12小时。LC-MS (产物: RT=0.749分钟) 显示化合物9-4被完全消耗, 并且检测到期望的质量。将反应混合物过滤以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (柱: Phenomenex C18 75 $\times$ 30mm $\times$ 3 $\mu$ m; 流动相: [水 (FA) - ACN]; B%: 5% - 35%, 7分钟) 进行纯化。如通过LC-MS、HPLC、H NMR、F NMR和SFC证实, 获得化合物9 (15.4mg, 23.1 $\mu$ mol, 44.7%产率, 99.4%纯度, FA)。

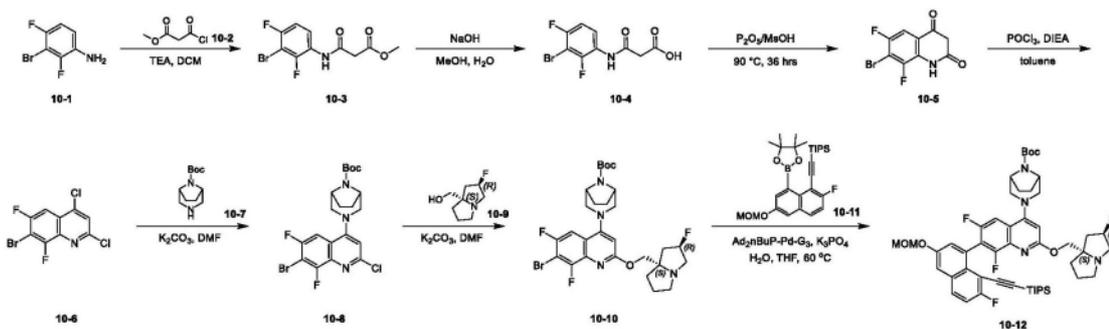
[0622] LC-MS: (M+H)<sup>+</sup>=618.5

[0623] HPLC: 99.4%纯度

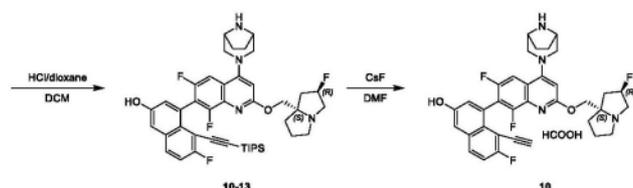
[0624] H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.22 (s, 1H), 7.99 (dd, J<sub>1</sub>=6.0Hz, J<sub>2</sub>=9.2Hz, 1H), 7.55

[0625] (br d, J=10.0Hz, 1H), 7.48 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.14 (d, J=1.6Hz, 1H), 5.37-5.17 (m, 1H), 4.25 (br t, J=10.8Hz, 2H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.61 (br s, 1H), 3.56 (br s, 1H), 3.53 (br s, 1H), 3.49 (br s, 1H), 3.46 (br s, 1H), 3.12-3.06 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.90-1.62 (m, 7H)。

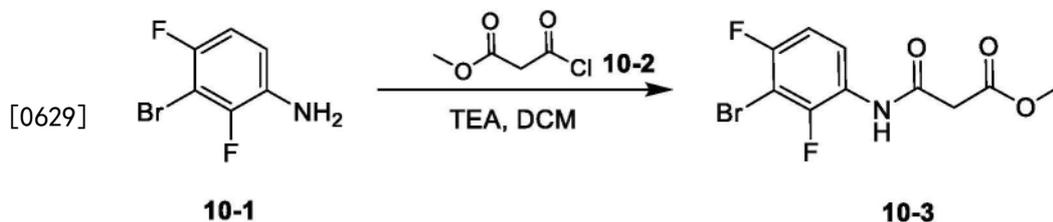
[0626] 实例10



[0627]



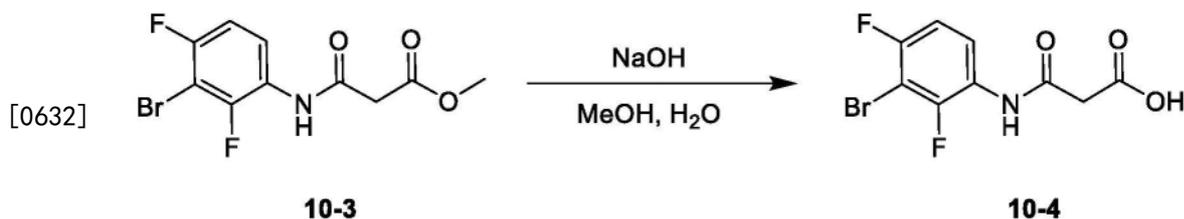
[0628] 步骤1. 化合物10-3的制备



[0629]

[0630] 向化合物10-1 (15.0g, 72.1mmol, 1.00当量) 于DCM (150mL) 中的溶液中添加化合物10-2 (10.8g, 79.3mmol, 8.46mL, 1.10当量) 和TEA (21.9g, 216mmol, 30.1mL, 3当量), 然后将混合物在20℃下搅拌1小时。LC-MS (产物: RT=1.011分钟) 显示化合物10-1被完全消耗, 检测到一个具有期望质量的主峰。反应混合物用水 (500mL) 洗涤, 然后用DCM (500mL) 稀释, 并用DCM (500mL x 2) 提取。合并的有机层用盐水 (500mL) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。粗产物在下一步中使用而无进一步的提纯。得到呈白色固体的化合物10-3 (24.0g, 粗产物)。

[0631] 步骤2: 化合物10-4的制备



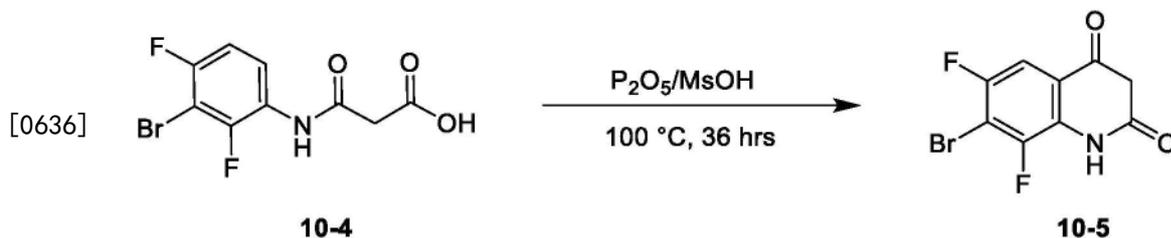
[0632]

[0633] 在0℃下向化合物10-3 (24.0g, 77.9mmol, 1.00当量) 于MeOH (240mL) 和H<sub>2</sub>O (70.0mL) 中的溶液中添加NaOH (9.35g, 234mmol, 3.00当量), 然后将混合物在20℃下搅拌2小时。LC-MS (产物: RT1=0.193) 显示化合物10-3被完全消耗, LC-MS上显示数个新峰, 检测到~57%的期望的化合物。浓缩反应混合物以去除MeOH, 用EtOAc (250mL) 提取, 含水层用HCl (1M) 调节pH=1, 用EtOAc (250mL x 3) 提取, 合并的有机层用H<sub>2</sub>O (250mL) 和盐水 (250mL) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤, 滤液浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC (柱: Welch Ultimate XB-SiOH 250\*50\*10μm; 流动相: [己烷-EtOH (0.1% FA)]; B%: 1%-25%, 15分钟) 进行纯化。如通过H NMR和F NMR证实, 得到呈白色固体的化合物10-4 (8.70g, 29.6mmol,

38.0%产率)。

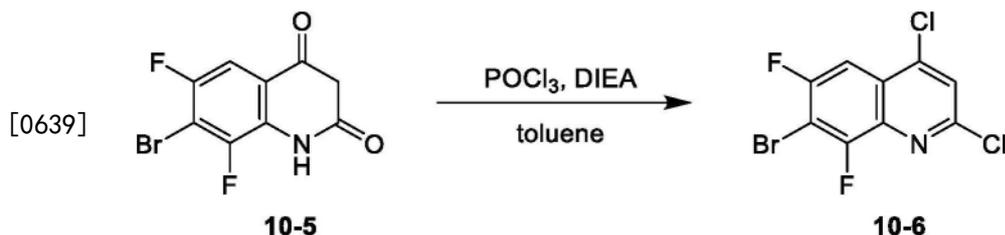
[0634] <sup>1</sup>H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.69 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 7.93-7.87 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 3.44 (s, 2H)。

[0635] 步骤3: 化合物10-5的制备



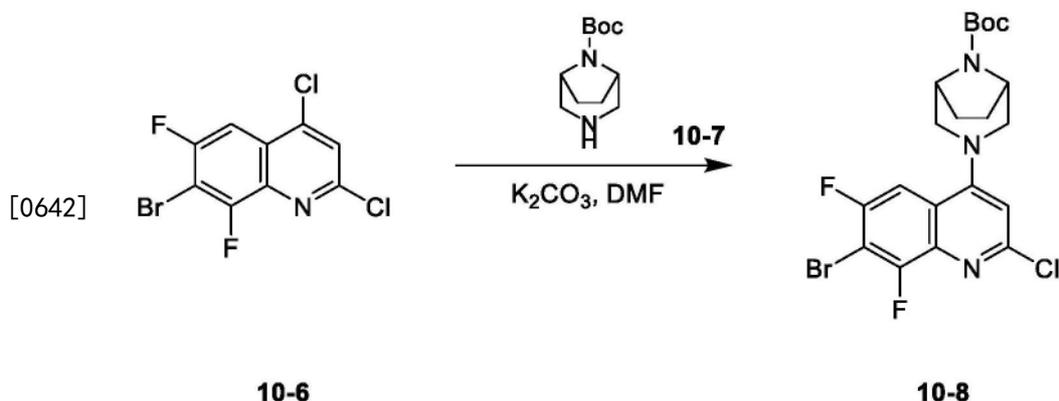
[0637] 将化合物10-4 (4.00g, 13.6mmol, 1.00当量) 于P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>/MsOH (16.2g, 68.0mmol, 10.7mL, 5.00当量) 中的溶液在N<sub>2</sub>气氛下在100℃下搅拌36小时。LC-MS (产物: RT1=0.279) 显示化合物10-4被完全消耗, 检测到一个具有期望质量的主峰。反应混合物用冰水 (200mL) 猝灭, 过滤, 滤饼为产物, 滤液用DCM (200mL) 稀释, 用DCM (200mL x 2) 提取。合并有机层用盐水 (200mL) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 减压浓缩以得到残余物。粗产物在下一步使用而无进一步纯化。得到呈白色固体的化合物10-5 (4.00g, 粗产物)。

[0638] 步骤4: 化合物10-5的制备



[0640] 在0℃下向化合物10-5 (100mg, 362μmol, 1.00当量) 于甲苯 (1.00mL) 中的混合物中添加POCl<sub>3</sub> (555mg, 3.63mmol, 337μL, 10.0当量) 和DIEA (140mg, 1.09mmol, 189μL, 3.00当量), 然后将混合物在110℃下搅拌1小时。TLC (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc=10/1) 显示化合物10-5被完全消耗, 形成一个新点。浓缩混合物以去除POCl<sub>3</sub>, 随后混合物用水 (20.0mL) 和NaHCO<sub>3</sub>饱和水溶液 (20.0mL) 洗涤, 用DCM (50.0mL) 稀释, 用DCM (50.0mL x 2) 提取。合并有机层用盐水 (50.0mL) 洗涤, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 减压浓缩以得到残余物。粗产物在下一步使用而无进一步纯化。得到呈棕色固体的化合物10-6 (120mg, 粗产物)。

[0641] 步骤5: 化合物10-8的制备

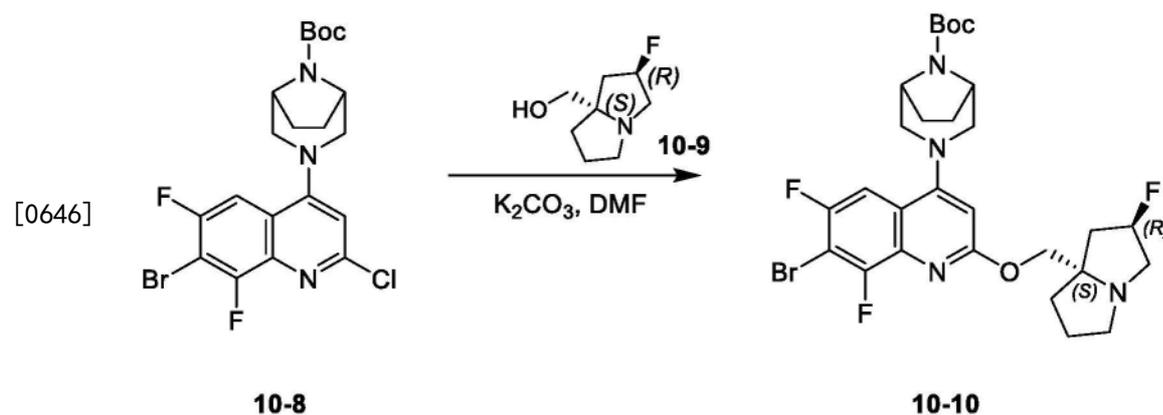


[0643] 向化合物10-6 (700mg, 2.24mmol, 1.00当量) 于DMF (7.00mL) 中的溶液中添加化合

物10-7(552mg, 2.46mmol, 1.10当量)和 $K_2CO_3$ (1.24g, 8.95mmol, 4.00当量),然后将混合物在80℃下搅拌1小时。LC-MS(产物:RT1=0.825)显示化合物10-6被完全消耗,检测到期望的质量。反应混合物用冰水(50.0mL)猝灭,然后用EtOAc(50.0mL)稀释,用EtOAc(50.0mL x 2)提取。合并有机层用盐水(200mL)洗涤, $Na_2SO_4$ 干燥,过滤,减压浓缩以得到残余物。残余物用制备型HPLC(柱:Welch Ultimate XB-CN 250\*50\*10 $\mu$ m;流动相:[己烷-EtOH];B%:1%-15%,10分钟)纯化。如通过H NMR和F NMR证实,得到呈白色固体的化合物10-8(215mg, 439.90 $\mu$ mol, 19.66%产率)。

[0644] H NMR: (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 7.70-7.59 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.51-3.42 (m, 2H), 3.16-3.05 (m, 2H), 2.10-1.89 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)

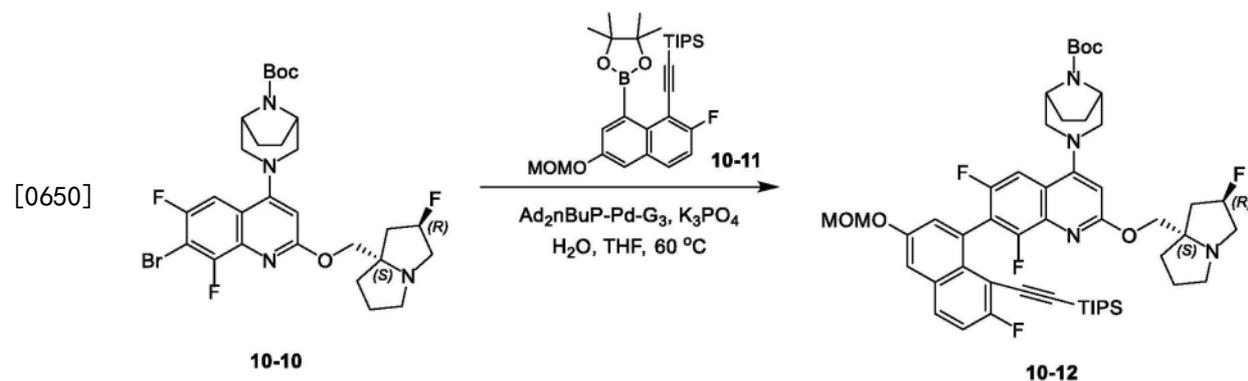
[0645] 步骤6:化合物10-10的制备



[0647] 向化合物10-8(215mg, 440 $\mu$ mol, 1.00当量)于DMF(2.00mL)中的溶液中添加化合物10-9(70.0mg, 440 $\mu$ mol, 1.00当量)和 $K_2CO_3$ (243mg, 1.76mmol, 4.00当量),然后将混合物在120℃下搅拌24小时。LC-MS(产物:RT1=0.834)显示化合物10-8被完全消耗,检测到期望的质量。反应混合物用冰水(20.0mL)猝灭,然后用DCM(20.0mL)稀释,用DCM(20.0mL x 2)提取。合并有机层用盐水(20.0mL)洗涤, $Na_2SO_4$ 干燥,过滤,减压浓缩以得到残余物。残余物用制备型HPLC(柱:Phenomenex C18 75\*30mm\*3 $\mu$ m;流动相:[水(FA)-ACN];B%:25%-55%,7分钟)纯化。如通过H NMR和F NMR证实,得到呈白色固体的化合物10-10(70.0mg, 114 $\mu$ mol, 26.02%产率)。

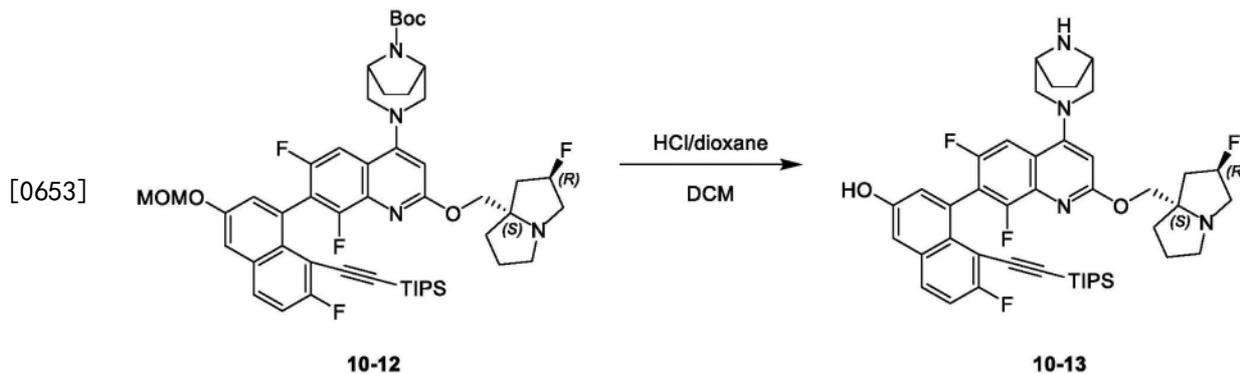
[0648] H NMR: (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 7.56 (d, J=12.0Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.45-5.14 (m, 1H), 4.31-4.00 (m, 4H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.19-2.91 (m, 5H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.16-1.91 (m, 7H), 1.89-1.70 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)。

[0649] 步骤7:化合物10-12的制备



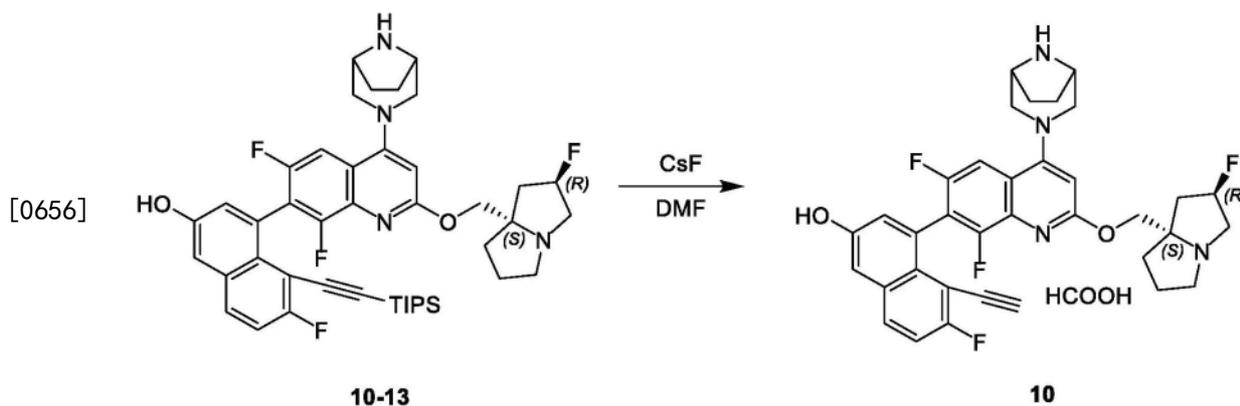
[0651] 向化合物10-10 (50.0mg, 81.8 $\mu$ mol, 1.00当量) 于THF (1.00mL) 和H<sub>2</sub>O (0.30mL) 中的溶液中添加化合物10-11 (46.1mg, 89.9 $\mu$ mol, 1.10当量)、Ad<sub>2</sub>nBuP-Pd-G<sub>3</sub> (5.95mg, 8.18 $\mu$ mol, 0.10当量) 和K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (52.1mg, 245 $\mu$ mol, 3.00当量), 然后将混合物在微波条件下在60℃下搅拌30分钟。LC-MS (产物: RT1=0.733) 显示化合物10-10被完全消耗, 检测到期望的质量。反应混合物用冰水 (50.0mL) 猝灭, 然后用DCM (50.0mL) 稀释, 用DCM (50.0mL x 2) 提取。合并有机层用盐水 (50.0mL) 洗涤, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 减压浓缩以得到残余物。残余物用制备型HPLC (柱: Phenomenex C18 75\*30mm\*3 $\mu$ m; 流动相: [水 (FA) -ACN]; B%: 48% -78%, 7分钟) 纯化。得到呈白色固体的化合物10-12 (20.0mg, 21.81 $\mu$ mol, 26.67%产率)。

[0652] 步骤8: 化合物10-13的制备



[0654] 在0℃下向化合物10-12 (20.0mg, 21.8 $\mu$ mol, 1.00当量) 于DCM (1.00mL) 中的溶液中添加HCl/二氧六环 (4.00M, 5.45 $\mu$ L, 1.00当量), 然后将混合物在0℃下搅拌30分钟。LC-MS (产物: RT1=0.586) 显示化合物10-12被完全消耗, 检测到期望的质量。反应混合物用冰水 (10.0mL) 和NaHCO<sub>3</sub>饱和水溶液 (10.0mL) 猝灭, 然后用DCM (20.0mL) 稀释, 用DCM (20.0mL x 2) 提取。合并有机层用盐水 (20.0mL) 洗涤, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 减压浓缩以得到残余物。残余物用于下一步而无进一步纯化。得到呈白色固体的化合物10-13 (15.0mg, 19.4 $\mu$ mol, 89.0%产率)。

[0655] 步骤9: 化合物10的制备



[0657] 向化合物10-13 (15.0mg, 19.4 $\mu$ mol, 1.00当量) 于DMF (1.00mL) 中的溶液中添加CsF (14.7mg, 97.0 $\mu$ mol, 3.58 $\mu$ L, 5.00当量), 然后将混合物在20℃下搅拌10小时。LC-MS (产物: RT1=0.430) 显示化合物10-13被完全消耗, 并且检测到一个具有期望质量的主峰。将混合物过滤以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (柱: Phenomenex C1875×30mm×3 $\mu$ m; 流动相: [水 (FA) -ACN]; B%: 5% -35%, 7分钟) 进行纯化。获得化合物10 (120 $\mu$ g, 0.195 $\mu$ mol,

1.00%产率)。

[0658] 实例11

[0659] 生物化学测定

[0660] 测定1:

[0661] 使表达G12D的AGS细胞(ATCC CRL-1739)在补充有10%胎牛血清、10mM HEPES和青霉素/链霉素的DMEM培养基中生长。将细胞以10,000个细胞/孔的密度平板接种在组织培养物处理的96孔板中并使其附着16到18小时。然后以0.5% DMSO的最终浓度添加稀释的化合物。化合物处理1小时之后,使用Advanced Phospho-ERK1/2 (THR202/TYR204) 试剂盒(Cisbio 64AERPEH)检测Phospho-ERK1/2含量。去除培养基,添加50 $\mu$ l裂解缓冲液1并将板在室温下温育30分钟。然后将16 $\mu$ l细胞裂解转移到新的低容量HTRF板,将2 $\mu$ l Advanced PhosphoERK1/2Eu Cryptate抗体和2 $\mu$ l Advanced PhosphoERK1/2d2抗体添加到细胞裂解板中。在室温下温育4小时之后,在Envision上在激发:320nm,发射:615nm、665nm下读取测定板。

[0662] 抑制率通过(样品-Min)/(Max-Min)\*100%计算

[0663] Max:10 $\mu$ M阳性对照处理的孔

[0664] Min:媒介孔

[0665] 剂量反应曲线和IC<sub>50</sub>通过GraphPad Prism软件使用log(抑制剂)与反应-可变斜率(log(inhibitor)vs.response--Variable slope)生成。

[0666] 本公开的化合物表现出1nM到500nM的IC<sub>50</sub>值。

[0667] 测定2:KRAS G12D-SOS1活性测定

[0668] 制备1x测定缓冲液(改良的Tris缓冲液)。通过100% DMSO中的Echo将测试化合物转移至测定板。DMSO的最终分量为0.25%。在1x测定缓冲液中制备GTP酶混合溶液。将10 $\mu$ l GTP酶混合溶液转移至测定板,并且对于低对照,转移10 $\mu$ l 1x测定缓冲液。在1x测定缓冲液中制备GEF混合溶液。将5 $\mu$ l GEF混合溶液转移至测定板。在1x测定缓冲液中制备GTP溶液。将5 $\mu$ l GTP溶液转移至测定板。在1x测定缓冲液中制备检测试剂溶液。将10 $\mu$ l检测试剂溶液转移至测定板。在Spectra Max Paradigm上在580nm激发和620nm发射下读取板,持续2小时。在Excel中使用等式(1)来拟合数据以获得抑制值。在XL-Fit中使用等式(2)来拟合数据以获得IC<sub>50</sub>值。

[0669] 等式(1):抑制%=(Max-信号)/(Max-Min)\*100

[0670] 等式(2):Y=底部+(顶部-底部)/(1+(IC50/X)\*Hill斜率)

[0671] Y是抑制%,并且X是化合物浓度。

[0672] 本公开的化合物1表现出35nM的IC<sub>50</sub>值。本公开的其它化合物表现出1nM到500nM的IC<sub>50</sub>值。

[0673] 测定3:肿瘤细胞抗增殖测定(CTG测定)

[0674] 程序

[0675] 1.当细胞汇合度达到80%时,收集细胞并对其进行计数。

[0676] 2.将GP2D细胞悬浮液稀释至2000个细胞/孔。将80 $\mu$ l细胞悬浮液接种到96孔板的每个孔中。

[0677] 3.将细胞板放回37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub>温育箱中。

[0678] 4. 在温育24小时之后,将20 $\mu$ l稀释的化合物溶液添加到板的指定孔中。化合物布局在下一个载玻片上,并且最终DMSO浓度为0.5%。

[0679] 5. 将板放回温育箱中,再温育5天。

[0680] 6. 在温育5天之后,根据制造商的手册完成CTG测定。

[0681] 7. 数据计算:

[0682] 抑制% =  $\frac{(\text{RFU}_{\text{化合物}} - \text{AVER}(\text{RFU}_{\text{阴性对照}}))}{(\text{AVER}(\text{RFU}_{\text{STSP}}) - \text{AVER}(\text{RFU}_{\text{阴性对照}}))} \times 100\%$

[0683] 表1提供了本公开的示例性化合物的结果。

[0684] 表1

[0685]

化合物编号	GP2D CTG 3D IC <sub>50</sub> (nM)
1	7.4
2	139.9
3	3.3
7	105.9
8	536.1
9	1.0
10	236.3

[0686] 前述说明书被认为仅是对本公开的原理的说明。另外,由于许多修改和变化对于本领域技术人员来说将显而易见,所以并不期望将本发明限于如上文所描述的所示确切构造和过程。因此,所有合适的修改和等效物可以被视为落入由所附权利要求书限定的本发明的范围内。