



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116964058 A

(43) 申请公布日 2023. 10. 27

(21) 申请号 202280018826.3

(22) 申请日 2022.03.14

(66) 本国优先权数据

202110277646.4 2021.03.15 CN

202110362133.3 2021.04.02 CN

202110671632.0 2021.06.07 CN

202111188363.9 2021.10.12 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.09.12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2022/080545 2022.03.14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/194066 ZH 2022.09.22

(71) 申请人 贝达药业股份有限公司

地址 311100 浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号

(72) 发明人 吴颢 陈小平 路渊 徐人奇
黄传龙 何将旗 王维 李波燕
湛波 张运来 王冬 王国建
赵志昌 张洪波 周晓 兰宏
王家炳 丁列明

(51) Int. Cl.

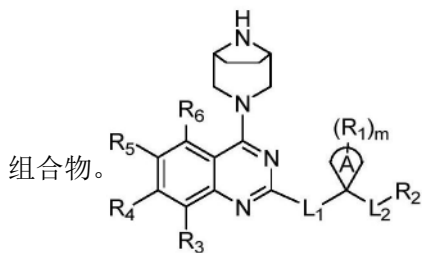
C07D 487/08 (2006.01)

(54) 发明名称

KRAS G12D抑制剂及其在医药上的应用

(57) 摘要

提供了一种具有KRAS G12D调节活性的化合物,以及这些化合物的制备方法和包含其的药物



(I)

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022年9月22日 (22.09.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/194066 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 487/08 (2006.01) A61K 31/4995 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)
C07D 239/72 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/080545

(22) 国际申请日: 2022年3月14日 (14.03.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202110277646.4 2021年3月15日 (15.03.2021) CN
202110362133.3 2021年4月2日 (02.04.2021) CN
202110671632.0 2021年6月17日 (17.06.2021) CN
202111188363.9 2021年10月12日 (12.10.2021) CN

(71) 申请人: 贝达药业股份有限公司 (BETTA PHARMACEUTICALS CO., LTD) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN).

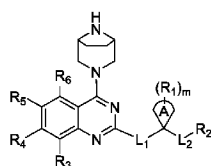
(72) 发明人: 吴颢 (WU, Hao); 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。 陈小平 (CHEN, Xiaoping); 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。 路渊 (LU, Yuan); 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。 徐人奇 (XU, Renqi); 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。 黄传龙 (HUANG, Chuanlong); 中国北京市大兴经济技术开发区地盛北街1号B区29号楼, Beijing 100176 (CN)。 何将旗 (HE, Jiangqi); 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。 王维 (WANG, Wei); 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。 李波燕 (LI, Boyan); 中国浙江省杭州市

余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。 湛波 (ZHAN, Bo); 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。 张运来 (ZHANG, Yunlai); 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。 王冬 (WANG, Dong); 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。 王国建 (WANG, Guojian); 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。 赵志昌 (ZHAO, Zhichang); 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。 张洪波 (ZHANG, Hongbo); 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。 周晓 (ZHOU, Xiao); 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。 兰宏 (LAN, Hong); 中国北京市大兴经济技术开发区地盛北街1号B区29号楼, Beijing 100176 (CN)。 王家炳 (WANG, Jiabing); 中国北京市大兴经济技术开发区地盛北街1号B区29号楼, Beijing 100176 (CN)。 丁列明 (DING, Lieming); 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(54) Title: KRAS G12D INHIBITOR AND APPLICATIONS THEREOF IN MEDICINE

(54) 发明名称: KRAS G12D抑制剂及其在医药上的应用



(I)

(57) Abstract: Provided are a compound having KRAS G12D modulating activity, a preparation method for same, and a pharmaceutical composition comprising same.

(57) 摘要: 提供了一种具有KRAS G12D调节活性的化合物, 以及这些化合物的制备方法和包含其的药物组合物。



WO 2022/194066 A1

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

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

说明书

KRAS G12D 抑制剂及其在医药上的应用

技术领域

本发明涉及一种新型化合物，其具有 KRAS 抑制活性，特别是 KRAS G12D 抑制活性。

5 本发明还涉及这些化合物的制备方法以及包含其的药物组合物。

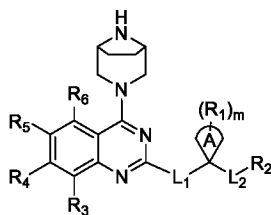
背景技术

临床数据显示，RAS 是人类肿瘤中发生突变率最高的基因，所有肿瘤中，约 20-30% 有 RAS 突变，大约 98% 的胰腺癌，52% 的结肠癌，43% 的多发性骨髓瘤，及 32% 的肺腺癌中存在 RAS 基因突变。RAS 最常见的突变方式是点突变，经常发生在 12、13、61 密码子，其中又以第 12 位密码子突变最常见，例如 G12C、G12D 或 G12V。

10 目前针对 KRAS 突变的药物研发是当前新药研究热点之一。KRAS G12C 抑制剂 AMG510 (WO2018217651A1) 和 MRTX849 (WO2019099524A1) 已进入后期临床阶段；而 MIRATI 在 G12D 抑制剂 (WO2021041671A1) 研发上进展领先。

发明内容

15 本发明提供一种通式(I)所示的化合物、其互变异构体、氘代物或药用盐：



(I)

其中，

环 A 选自 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环基；

20 L₁ 选自 -O-(CH₂)₀₋₃、-S-(CH₂)₀₋₃、-NH-(CH₂)₀₋₃ 或 C₁₋₃ 亚烷基；

L₂ 选自键或 C₁₋₃ 亚烷基；

R₁ 独立地选自 H、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基和羟烷基；

R₂ 选自 C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基任选进一步被 1-4 个选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆

烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、C₁₋₆ 羟烷基、-C₀₋₃ 亚烷基-N(R_a)₂、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的取代基所取代，所述 R_a 独立地选自 H 或 C₁₋₆ 烷基；

R₃ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基或 -OR_{2a}，所述 R_{2a} 选自 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基或卤代烷基；

R₄ 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地进一步被一个或多个 R_{3a} 取代；R_{3a} 独立地选自 H、=O、=S、酰基、羟基、氰基、卤素、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、-C₀₋₃ 亚烷基-OR_b、-OC(=O)C₁₋₆ 烷基、-C₀₋₃ 亚烷基-SR_b、-C₀₋₃ 亚烷基-N(R_b)₂、-C₀₋₃ 亚烷基-S(=O)R_b、-C₀₋₃ 亚烷基-S(=O)₂R_b、-C₀₋₃ 亚烷基-SR_b、-C₀₋₃ 亚烷基-S(R_b)₅、-C₀₋₃ 亚烷基-C(=O)R_b、-C₀₋₃ 亚烷基-C(=O)OR_b、-C₀₋₃ 亚烷基-C(=O)N(R_b)₂、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 -C₀₋₃ 亚烷基-C₃₋₁₄ 环烷基、取代或未取代的 -C₀₋₃ 亚烷基-(3-14 元杂环烷基)、取代或未取代的 -C₀₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₄ 芳基或取代或未取代的 -C₀₋₃ 亚烷基-(5-14 元杂芳基)，每个 R_b 独立地为 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基；

R₅ 选自 H、氨基、取代的氨基、C₁₋₆ 烷基、取代的 C₁₋₆ 烷基、卤素、C₂₋₆ 烯基、取代的 C₂₋₆ 烯基、C₃₋₆ 环烷基或取代的 C₃₋₆ 环烷基；

R₆ 选自 H、卤素或 C₁₋₆ 烷基；

m 选自 0、1、2、3 或 4。

一些实施方式中，式 (I) 中的环 A 选自 C₃₋₆ 环烷基；优选为环丙基；

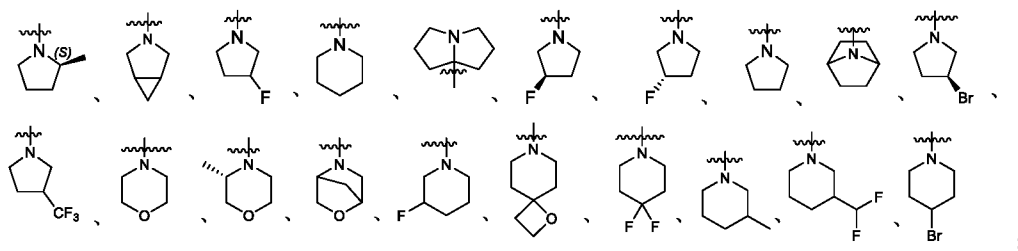
一些实施方式中，式 (I) 中的 L₁ 选自 -O-(CH₂)₀₋₃、-NH-(CH₂)₀₋₃ 或 C₁₋₃ 亚烷基；优选为 -O-(CH₂)₀₋₃；

一些实施方式中，式 (I) 中的 L₂ 选自 C₁₋₃ 亚烷基；

一些实施方式中，式 (I) 中的 R₁ 选自 H、卤素或烷基；优选为 H；

一些实施方式中，式 (I) 中的 R₂ 选自 C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基；所述 C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、C₁₋₆ 羟烷基、-C₀₋₃ 亚烷基-N(R_a)₂、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的取代基所取代，所述 R_a 独立地选自 H 或 C₁₋₆ 烷基；

一些实施方式中，式 (I) 中的 R₂ 选自

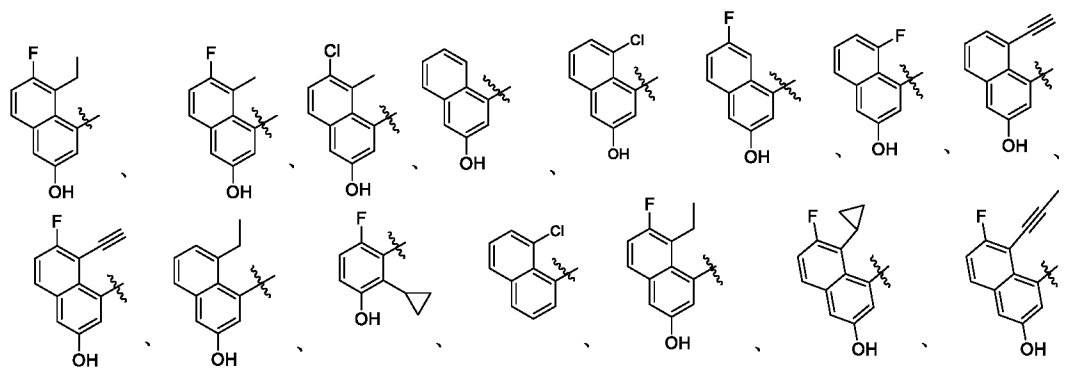


一些实施方式中，式 (I) 中的 R_3 选自 H、卤素或 $-OR_{2a}$ ，所述 R_{2a} 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或卤代烷基；

一些实施方式中，式 (I) 中的 R_4 选自芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基任选地进一步被一个或多个 R_{3a} 取代；所述 R_{3a} 独立地选自 H、羟基、氰基、卤素、硝基、 C_{1-6} 烷基、

5 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基或取代或未取代的 C_{2-6} 炔基；

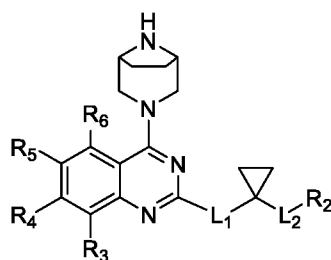
一些实施方式中，式 (I) 中的 R_4 选自



一些实施方式中，式 (I) 中的 R_5 选自 H、 C_{1-6} 烷基、环丙基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基。

10 一些实施方式中，式 (I) 中的 R_6 选自 H。

一些实施方式中，式 (I) 所示的化合物选自式 (IA)：



(IA)

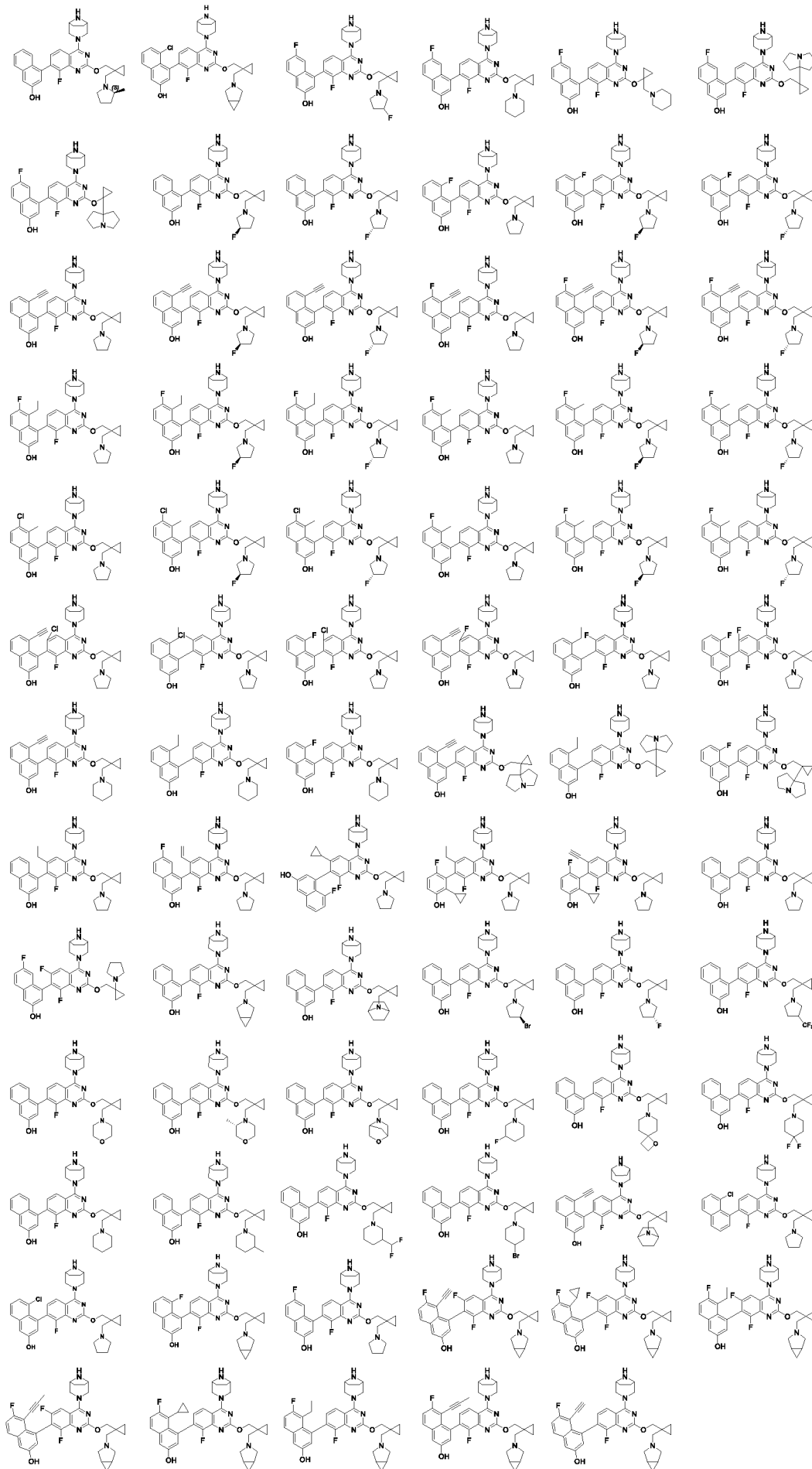
其中，

15 L_1 选自 $-O-(CH_2)_{0-3}$ ；

L_2 选自 C_{1-3} 亚烷基；

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 的定义同式 (I) 所示。

一些实施方式中，式 (I) 所示的化合物选自：



本发明还提供了一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包含治疗有效量的至少一种式 (I) 所示的化合物和至少一种药学上可接受的辅料。

本发明进一步提供了一种药物组合物，其特征在于，所述的治疗有效量的至少一种式 (I) 所示的化合物和药学上可接受的辅料的质量百分比为 0.0001:1-10。

5 本发明提供了结构式 (I) 所示化合物或药物组合物在制备药物中的应用。

本发明进一步提供了所述应用的优选技术方案：

作为优选，所述应用为制备治疗和/或预防癌症药物中的应用。

作为优选，所述癌症选自乳腺癌、多发性骨髓瘤、膀胱癌、子宫内膜癌、胃癌、宫颈癌、横纹肌肉瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、多形性肺癌、卵巢癌、食管癌、黑色素瘤、结肠直肠癌、肝细胞瘤、头颈部肿瘤、肝胆管细胞癌、骨髓增生异常综合征、恶性胶质瘤、前列腺癌、甲状腺癌、徐旺氏细胞瘤、肺鳞状细胞癌、苔藓样角化病、滑膜肉瘤、皮肤癌、胰腺癌、睾丸癌或脂肪肉瘤。

本发明还提供了一种治疗和/或预防疾病的方法，包括向治疗对象施用治疗有效量的至少任意一种结构式 (I) 所示化合物或含其的药物组合物。

15 本发明还提供了一种治疗癌症的方法，包括向治疗对象施用治疗有效量的至少任意一种结构式 (I) 所示化合物或含其的药物组合物。

除非另有说明，所述结构通式中使用的一般化学术语具有通常的含义。

例如，除非另有说明，本发明所用的术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

在本发明中，除非另有说明，“烷基”包括直链或支链的一价饱和烃基。例如，烷基包
20 括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、3-(2-甲基)丁基、2-戊基、2-甲基丁基、新戊基、正己基、2-己基、2-甲基戊基等。类似的，“基₁₋₈烷基”中的“₁₋₈”是指包含有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的直链或支链形式排列的基团。

“C₁₋₃亚烷基”是指亚甲基、1,2-亚乙基、1,3-亚丙基或 1,2-亚异丙基。

“烷氧基”是指前述的直链或支链烷基的氧醚形式，即-O-烷基。

25 在本发明中，“一”、“一个”、“该”、“至少一个”和“一个或多个”可互换使用。因此，例如，包含“一种”药学上可接受的赋形剂的组合物可以被解释为表示该组合物包括“一种或多种”药学上可接受的赋形剂。

术语“芳基”，在本发明中，除非另有说明，是指未取代或取代的包括碳环的原子的单环或稠环芳香基团。优选芳基为 6 到 14 元的单环或多环的芳香环基团。优选为苯基、
30 萘基。最优选为苯基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基上，其中与母体

结构连接在一起的环为芳基环，非限制性实例包括但不限于苯并环戊基。

术语“杂环基”，在本发明中，除非另有说明，是指由碳原子和 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子组成的未取代或取代的 3-14 元稳定环系统，其为饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包括 3 至 14 个碳原子，其中氮或硫杂原子可以选择性地被氧化，并且氮杂原子可以选择性地被季铵化。该杂环基可以被连接到任何的杂原子或碳原子上以形成稳定的结构。这些杂环基的实例包括但不限于氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氧代哌嗪基、氧代哌啶基、四氢呋喃基、二氧戊环基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢恶唑基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷基和四氢恶二唑基。所述杂环基可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基。

术语“杂芳基”，在本发明中，除非另有说明，是指未取代或取代的稳定的 5 元或 6 元单环芳族环系统或未取代或取代的 9-14 元苯并稠合杂芳族环系统或多环杂芳族环系统，其由碳原子和 1-4 个选自 N、O 或 S 的杂原子组成，并且其中所述氮或硫杂原子可以选择性地被氧化，所述氮杂原子可以选择性地被季铵化。杂芳基可以连接在任何杂原子或碳原子上以形成稳定的结构。杂芳基的实例包括但不限于噻吩基、呋喃基、咪唑基、异恶唑基、恶唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、吡啶基、氮杂吡啶基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并异恶唑基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基腺嘌呤、喹啉基或异喹啉基。所述杂芳基可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环。

术语“环烷基”是指具有 3-14 个碳原子的环状饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，例如，环丙基、环丁基、环戊基或环己基。所述环烷基可以稠合于芳基、杂环基或杂芳基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基。

术语“取代的”是指基团中的一个或多个氢原子分别被相同的或者不同的取代基所取代。典型的取代基包括但不限于 H、=O、=S、酰基、氰基、卤素、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、-C₀₋₃ 亚烷基-OR_b、-OC(=O)C₁₋₆ 烷基、-C₀₋₃ 亚烷基-SR_b、-C₀₋₃ 亚烷基-N(R_b)₂、-C₀₋₃ 亚烷基-S(=O)R_b、-C₀₋₃ 亚烷基-S(=O)₂R_b、-C₀₋₃ 亚烷基-SR_b、-C₀₋₃ 亚烷基-S(R_b)₅、-C₀₋₃ 亚烷基-C(=O)R_b、-C₀₋₃ 亚烷基-C(=O)OR_b、-C₀₋₃ 亚烷基-C(=O)N(R_b)₂、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的-C₀₋₃ 亚烷基-C₃₋₁₄ 环烷基、取代或未取代的-C₀₋₃ 亚烷基-(3-14 元杂环烷基)、取代或未取代的-C₀₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₄ 芳基或取代或未取代的-C₀₋₃ 亚烷基-(5-14 元杂芳基)，每个 R_b 独立地为 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基。在一些实施例中，取代

基独立地选自包含-F、-Cl、-Br、-I、-OH、三氟甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、-SCH₃、-SC₂H₅、甲醛基、-C(OCH₃)、氰基、硝基、-CF₃、-OCF₃、氨基、二甲基氨基、甲硫基、磺酰基和乙酰基的基团。

取代烷基的实例包括但不限于 2,3-二羟基丙基、2-氨基乙基、2-羟乙基、五氟乙基、
5 三氟甲基、甲氧基甲基、五氟乙基、苯基甲基、二恶茂基甲基和哌嗪基甲基。

取代烷氧基的实例包括但不限于 2-羟基乙氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-氨基乙氧基、2,3-二羟基丙氧基、环丙基甲氧基、氨基甲氧基、三氟甲氧基、2-二乙基氨基乙氧基、2-乙氧基羰基乙氧基、3-羟基丙氧基。

术语“药学上可接受的盐”是指从药学上可接受的无毒的碱或酸制备的盐。

10 由于式 (I) 所示化合物将作为药物应用，较优地，使用一定纯度，例如，至少为 60% 纯度，比较合适的纯度为至少 75%，特别合适地纯度为至少 98% (%是重量比)。

本发明化合物的药物前体包含在本发明的保护范围内。通常，所述药物前体是指很容易在体内转化成所需化合物的功能性衍生物。例如，本申请化合物的任何药学上可接受的盐、酯、酯的盐或其它衍生物，其在向受体施用后能够直接或间接地提供本申请的化合物
15 或其具有药学活性的代谢物或残基。

本发明所述化合物可能含有一个或多个不对称中心，并可能由此产生非对映异构体和光学异构体。本发明包括所有可能的非对映异构体及其外消旋混合物、其基本上纯的拆分对映异构体、所有可能的几何异构体及其药学上可接受的盐。

20 当式 (I) 所示化合物存在互变异构体时，除非特别声明，本发明包括任何可能的互变异构体和其药学上可接受的盐，及它们的混合物。

当式 (I) 所示化合物用较重的同位素（例如氘）替代可能提供某些治疗优势，这是由于更大的代谢稳定性，例如增加体内半衰期或减少剂量要求。

25 当式 (I) 所示化合物及其药学上可接受的盐存在溶剂化物或多晶型时，本发明包括任何可能的溶剂化物和晶型。形成溶剂化物的溶剂类型没有特别的限定，只要该溶剂是药学上可以接受的。例如，水、乙醇、丙醇、丙酮等类似的溶剂都可以采用。

30 术语“组合物”，在本发明中，是指包括包含指定量的各指定成分的产品，以及直接或间接地由指定量的各指定成分的组合生产的任何产品。因此，含有本发明的化合物作为活性成分的药物组合物以及制备本发明化合物的方法也是本发明的一部分。此外，化合物的一些结晶形式可以多晶型存在，并且此多晶型包括在本发明中。另外，一些化合物可以与水（即水合物）或常见的有机溶剂形成溶剂化物，并且此类溶剂化物也落入本发明的范围

内。

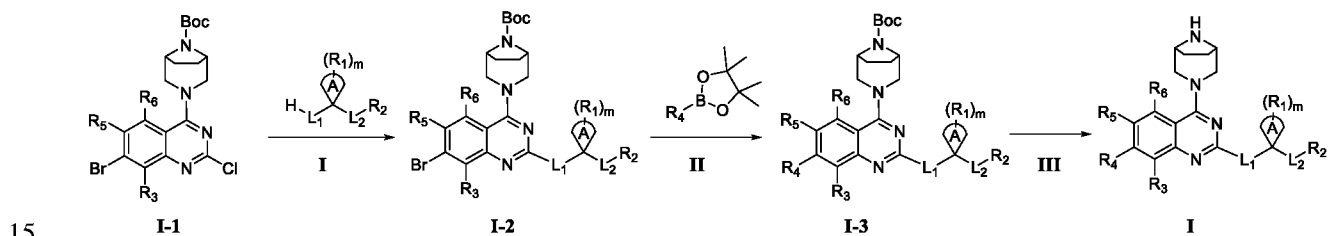
本发明提供的药物组合物包括作为活性组分的式 (I) 所示化合物 (或其药学上可接受的盐)、一种药学上可接受的赋形剂及其他可选的治疗组分或辅料。尽管任何给定的情况下,最适合的活性组分给药方式取决于接受给药的特定的主体、主体性质和病情严重程度,但是本发明的药物组合物包括适于口腔、直肠、局部和不经肠道 (包括皮下给药、肌肉注射、静脉给药) 给药的药物组合物。本发明的药物组合物可以方便地以本领域公知的单位剂型存在和药学领域公知的任何制备方法制备。

具体实施方式

为使上述内容更清楚、明确,本发明将用以下实施例来进一步阐述本发明的技术方案。以下实施例仅用于说明本发明的具体实施方式,以使本领域的技术人员能够理解本发明,但不用于限制本发明的保护范围。本发明的具体实施方式中,未作特别说明的技术手段或方法等为本领域的常规技术手段或方法等。

除非另有说明,本发明所有的一部分和百分比均按重量计算,所有温度均指摄氏度。

合成方案:



第 I 步: 在碱性如碳酸铯等条件下通过取代反应引入取代基 $\text{H}-\text{L}_1-\text{L}_2-\text{R}_2$, 得到化合物 I-2, 其中 L 可以是 O、S 或 NL_a ;

第 II 步: 在 Pa 催化剂如 X-Phos Pd G2 作用下, 通过 Suzuki 偶联反应引入取代基 R_4 , 得到化合物 I-3;

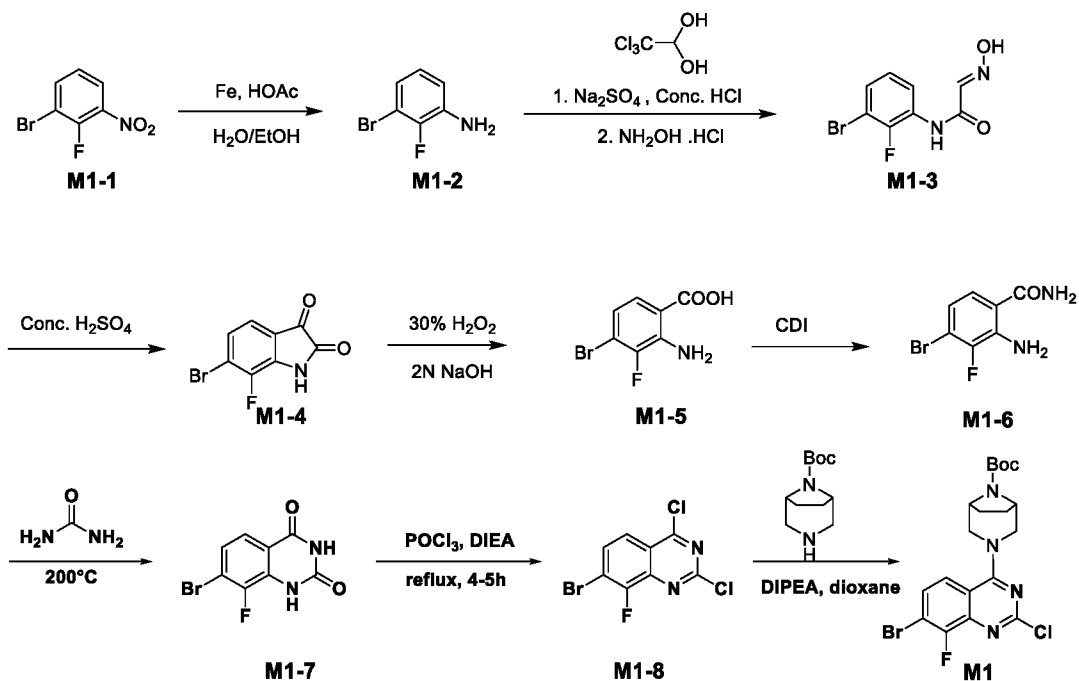
20 第 III 步: 化合物 I-3 在酸性如三氟乙酸条件下脱去保护基即得到目标产物 I。

为使上述内容更清楚、明确,本发明将用以下实施例来进一步阐述本发明的技术方案。以下实施例仅用于说明本发明的具体实施方式,以使本领域的技术人员能够理解本发明,但不用于限制本发明的保护范围。本发明的具体实施方式中,未作特别说明的技术手段或方法等为本领域的常规技术手段或方法等。

除非另有说明，本发明所有的一部分和百分比均按重量计算，所有温度均指摄氏度。
实施例中使用了下列缩略语：

- CDI: 羰基二咪唑；
- DBU: 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯；
- 5 DABCO: 三乙烯二胺；
- DIEA: N, N-二异丙基乙胺；
- DCM: 二氯甲烷；
- Dioxane: 二氧六环；
- ESI-MS: 电喷雾电离质谱；
- 10 EtOH: 乙醇；
- TBS-Cl: 叔丁基二甲基氯硅烷；
- NBS: N-溴代丁二酰亚胺；
- Tf₂O: 三氟甲磺酸酐；
- HOAc: 冰醋酸；
- 15 MeOH: 甲醇；
- POCl₃: 三氯氧磷；
- SOCl₂: 二氯亚砷；
- THF : 四氢呋喃；
- TFA: 三氟乙酸；
- 20 LiAlH₄: 氢化铝锂；
- TBAF: 四丁基氟化铵；
- LiHMDS: 双三甲基硅基胺基锂；
- Pd(dppf)Cl₂ •DCM: [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物；
- X-Phos Pd G2: 氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]
- 25 钯(II)；
- Pre-HPLC: 制备高效液相；
- Pre-TLC: 制备薄层板。

中间体 M1 的合成:



步骤 1: 化合物 M1-2 的合成

在室温下, 向化合物 M1-1 (40 g), HOAc (77 g), EtOH (400 mL) 与 H₂O (160 mL) 的混合物中逐份添加铁粉(27 g)。所得混合物在室温下搅拌 2 小时, 随后用 NaOH (5 N) 溶液中

5 和。随后用乙酸乙酯萃取混合物, 有机层用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥且真空浓缩得褐色油状的所要粗品产物(34 g, 98%产率), 即化合物 M1-2。ESI-MS m/z: 190 [M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 M1-3 的合成

将 2,2,2-三氯乙烷-1,1-二醇(66.4 g)与 Na₂SO₄ (503.4 g) 溶于水 (560 mL) 中, 然后升温热至 55°C。添加含有化合物 M1-2 (34 g) 的水 (240 mL) 和 35% HCl (72 mL), 再添加盐

10 酸羟胺(81.4 g) 的水溶液 (100 mL)。所得混合物在 90°C 搅拌 3 小时且形成黄色沉淀物。将混合物冷却至室温。通过过滤收集固体, 用水冲洗, 且风干, 得到黄褐色固体产物(47 g, 99%产率), 即化合物 M1-3。ESI-MS m/z: 261 [M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 M1-4 的合成

在 60°C, 向浓硫酸(300 mL) 中添加化合物 M1-3 (47 g), 将温度升高至 90°C 且维持 3 小

15 时, 反应完全, 将反应混合物冷却至室温且倾注入冰水中。通过过滤收集黄色沉淀物且干燥, 得到黑色固体产物(43 g, 99%产率), 即化合物 M1-4。

步骤 4: 化合物 M1-5 的合成

在 0°C, 将化合物 M1-4 (43 g) 于 NaOH (2 N) 中的溶液中添加 H₂O₂ 溶液(30%, 80 mL) 且所得混合物在 0°C 搅拌 30 分钟。再移至室温下搅拌 2 小时, 反应完全, 将混合物倾注入

20 冰水中再用浓 HCl 溶液酸化, 通过过滤收集沉淀物且风干, 得到呈白色固体状产物(20 g,

49%产率), 即化合物 M1-5。ESI-MS m/z: 233 [M+H]⁺。

步骤 6: 化合物 M1-6 的合成

在室温下, 将二(咪唑-1-基)甲酮(2.70 g)加入到粗品化合物 M1-5 (4.0 g)的 THF(20 mL)中, 再将 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(1.4 g)加入其中, 混合物移至 50°C 反应, 约反应 2 小时
5 化合物 M1-6 基本完全转化为中间产物, 接着将混合物逐滴加入到冰的氨水(35 mL)中, 搅拌 5 min 即反应完全。将混合物倾注入冰水中, 用乙酸乙酯萃取混合物, 有机层用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥且真空浓缩, 剩余物通过快速硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=70:30)纯化, 得到褐色固体状的所要目标产物化合物 M1-6(1.6 g)。

步骤 7: 化合物 M1-7 的合成

10 将化合物 M1-6 与脲的混合物在 200°C 搅拌反应 3 小时。将混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯洗涤固体, 将固体干燥即得所要粗品固体产物 M1-7(209 mg, 78%产率)。

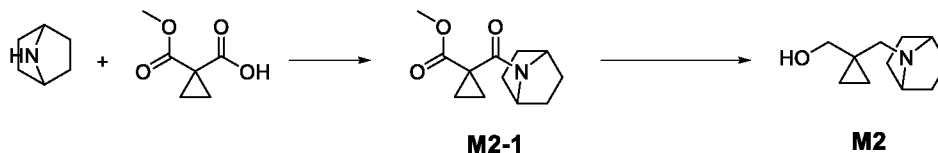
步骤 8: 化合物 M1-8 的合成

在室温下, 将 DIPEA 加入到 M1-7 的 POCl₃ 的溶液中, 110°C 回流 16 小时。将混合物冷却至室温, 真空浓缩除去 POCl₃, 将残余物通过硅胶管柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100:1
15 至 50:1)纯化, 得到呈棕色固体状所要产物 M1-8 (209 mg, 78%产率)。

步骤 9: 化合物 M1 的合成

在室温下, 向 M1-8 (3.0 g)溶于 1,4-二氧六环(20 ml)中, 向溶液中添加叔丁基(1R, 5S)
-3,8-二氮杂环[3.2.1]辛烷-8-羧酸盐(1.6 g)及 DIPEA (2.8 g), 所得混合物在室温搅拌 10 分钟。
20 使混合物真空浓缩, 残余物通过硅胶管柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=75:25 至 65:35)纯化, 得到呈黄色固体状的所要产物 M1 (2.5 g, 57%产率)。ESI-MS m/z: 471 [M+H]⁺。

中间体 M2 的合成:



步骤 1: 化合物 M2-1 的合成

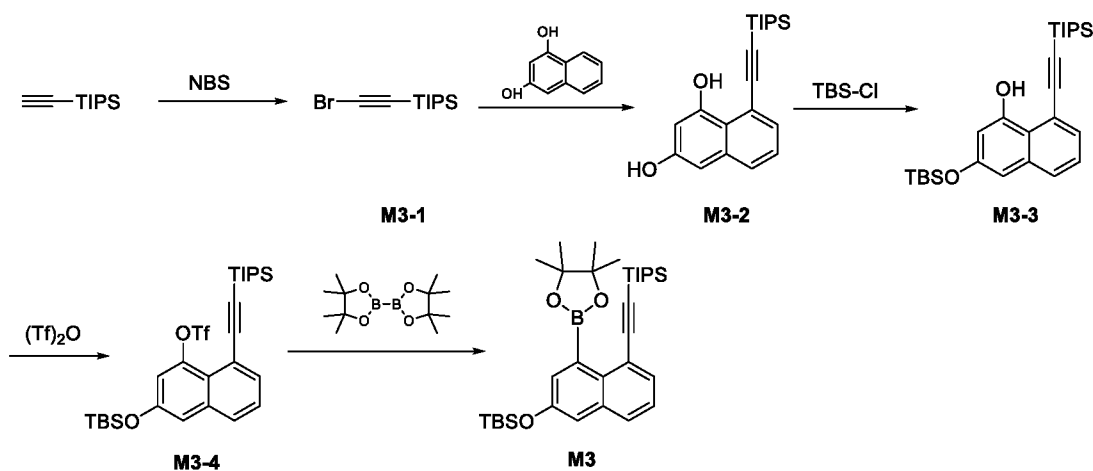
在 0°C 下, 将 1,1-环丙基二甲酸单甲酯(667 mg)溶于 DCM (20 mL), 滴加 DMF (0.04
25 mL), 再滴加草酰氯 (1.57 mL), 加完后升温至 35°C 搅拌 3h。将反应液浓缩除去 DCM 和草酰氯。继续加入 DCM (20 mL), 冰浴下滴加三乙胺 (3.2 mL), 再加 7-氮杂双环[2.2.1]庚烷 (450 mg), 加完后室温搅拌 3 h。反应完成后, 加 DCM (20 mL) 稀释, 用水 (20 mL) 洗一遍, 饱和食盐水 (20 mL) 洗一遍, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 得到化合物 M2-1 粗品 (920

mg, 产率 89%)。ESI-MS $m/z = 238 [M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 M2 的合成

在室温下将上述化合物 M2-1 (920 mg) 溶于 THF (20 mL) 中, 降温至 -30°C , 分批次加入四氢铝锂 (313 mg), 加完后缓慢升温至 40°C 并搅拌 2h。反应完成后, 降至室温, 依次加入 0.3 mL 水、0.3 mL 15% 氢氧化钠水溶液、1 mL 水, 搅拌 1h。加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 浓缩物经柱色谱分离纯化 (MeOH:DCM=0-20%) 得到目标中间体 M2 (500 mg, 产率 67%)。ESI-MS $m/z = 182 [M+H]^+$ 。

中间体 M3 的合成:



10 步骤 1: 化合物 M3-1 的合成

在室温下, 将化合物乙炔基三异丙基硅烷 (20 g) 溶于丙酮 (500 mL) 中, 加入 NBS (21.08 g), 再加入硝酸银 (1.86 g), 室温反应 12 小时。将反应液浓缩, 向其中加入水 (500 mL), 石油醚 (3 x 500 mL) 萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到化合物 M3-1 (28 g, 产率 93%)。

15 步骤 2: 化合物 M3-2 的合成

在室温下, 将上述化合物 M3-1 (4.89 g), 萘-1,3-二醇 (2.5 g), 乙酸钾 (3.06 g) 和二氯双 (4-甲基异丙基苯基) 钨 (II) (0.96 g) 溶于二氧六环 (30 mL) 中, 氮气置换三次, 110°C 反应 12 小时。冷却至室温, 旋干, 加入 100 mL 水淬灭, 乙酸乙酯 (3x50 mL) 萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 浓缩物经柱层析纯化得到化合物 M3-2 (4 g, 产率 64%)。ESI-MS $m/z = 341 [M+H]^+$ 。

步骤 3: 化合物 M3-3 的合成

在室温下, 将化合物 M3-2 (4.00 g) 溶于二氯甲烷 (35 mL) 中, 加入 DIEA (4.95 mL), 0°C 下加入 TBS-Cl (2.26 g), 室温搅拌 2 小时。将反应液直接浓缩, 浓缩物经柱层析分

离纯化得到化合物 M3-3 (4.4 g, 产率 92%)。ESI-MS $m/z = 455 [M+H]^+$ 。

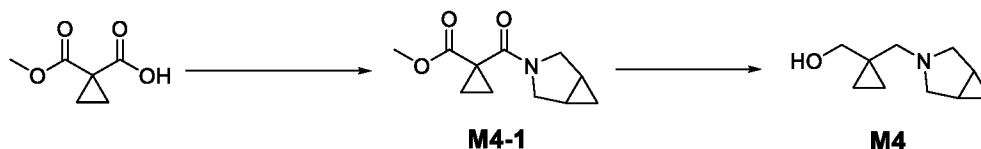
步骤 4: 化合物 M3-4 的合成

在室温下, 将上述化合物 M3-3 (4.4 g) 和 DIEA (4.56 mL) 溶于 DCM (50 mL), 在 -40°C 下滴加加入 Tf_2O (2.32 mL), 在 -40 摄氏度下反应 1 小时。在 -40 摄氏度下滴加入 5 毫升水, 缓慢升至室温, 加入 50 毫升水, 二氯甲烷 (3 x 40 mL) 萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 浓缩物经柱层析分离纯化得到化合物 M3-4 (5 g, 产率 83%)。ESI-MS $m/z = 587 [M+H]^+$ 。

步骤 5: 化合物 M3 的合成

在室温下, 将上述化合物 M3-4 (5 g), 4,4,4',4',5,5',5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧苯
10 甲醛) (4.33 g), 乙酸钾 (2.93 g), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (0.7 g) 溶于甲苯 (30 mL) 中, 氮气置换三次, 110°C 反应 1 小时。冷却至室温, 过滤, 滤液旋干, 加入 75 毫升水, 乙酸乙酯 (3x50 mL) 萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 浓缩物经柱层析分离
15 纯化得到目标中间体 M3 (2.8 g, 产率 58%)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 1.43 (s, 12H), 1.18 – 1.14 (m, 21H), 1.02 (s, 9H), 0.25 (s, 6H)。ESI-MS $m/z = 565 [M+H]^+$ 。

中间体 M4 的合成:



步骤 1: 化合物 M4-1 的合成

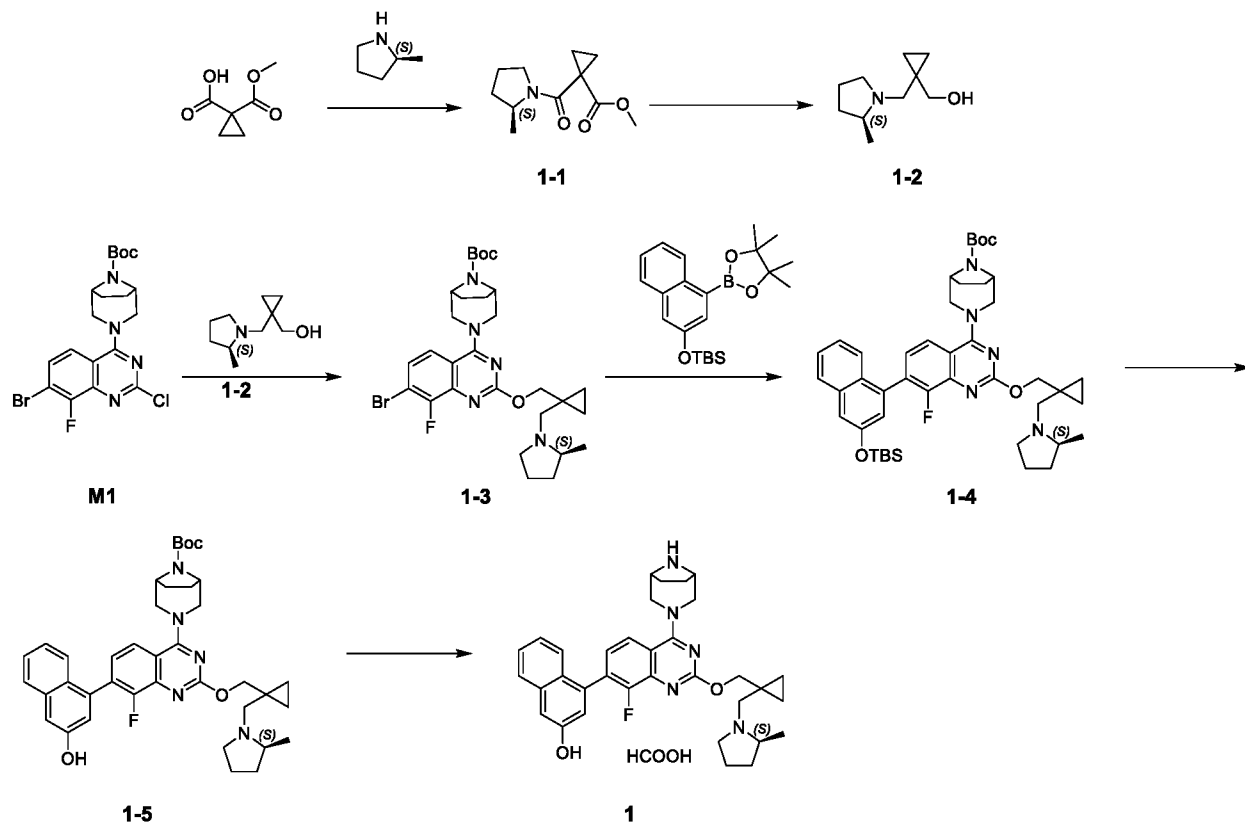
在室温下, 向反应瓶中加入 1,1-环丙基二甲酸单甲酯 (2.50 g), 二氯甲烷 (35.00 mL), 草酰氯 (5.87 mL), N,N -二甲基甲酰胺 (0.13 mL), 40°C 反应 1 h。将溶剂浓缩, 加入二氯
20 甲烷 (35.00 mL) 溶解, 降温至 0°C, 加入三乙胺 (12.06 mL) 调 pH=8, 然后加 3-氮杂-二环 [3.1.0]己烷 (1.44 g), 该温度下反应 1 h。用 DCM 和水萃取, 有机相干燥, 浓缩。浓缩物经
柱层析分离纯化 (PE:EA=8:1) 得到黄色液体 M4-1 (3.01 g, 产率 82.93%)。

步骤 2: 化合物 M4 的合成

在反应瓶中加入 M4-1 (3.0 g), 四氢呋喃 (50.00 mL), 降温至 -5°C, 分批加入四氢铝锂
25 (2.5M in THF) (0.82 g), 加完恢复室温反应 2 h。0°C 下加入 0.8 mL 水淬灭反应, 加 15% 的 NaOH 水溶液 0.8 mL, 再加 2.4 mL 水, 搅拌, 加入无水硫酸镁, 搅拌 10 min 后过滤, 滤饼用 DCM 洗三次。滤液浓缩, 浓缩物经柱层析分离纯化得到黄色液体状目标中间体

M4(1.58 g, 产率 65.89%)。

实施例 1: 化合物 4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((1-((S)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)萘-2-醇的合成



5 步骤 1: 化合物 1-1 的合成

0°C下,向1-甲氧基羰基环丙烷-1-羧酸(3.00 g)的 DCM (75.00 mL)中,加入草酰氯 (7.05 mL), DMF (5 滴), 0°C下反应 10 min, 然后升温至 35°C反应 3 h。将反应液减压浓缩, 残留物用 DCM 10 ml 带 1 次, 残留物溶于 60 ml DCM, 0°C下, 加入 TEA(14.47 mL), 滴加含有 (2S)-2-甲基吡咯烷(2.13 g)的 5 ml DCM 溶液, 然后转为 20°C下反应 2 h。反应液减压浓缩, 浓缩物经过硅胶柱纯化 (EA: PE=1% -50%) 得到浅棕色液体状目标产物 1-1 (3.20 g, 产率 72.77%)。ESI-MS: 212 [M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 1-2 的合成

在 0°C下,向化合物 1-1 (1.60 g)的四氢呋喃(24 mL)溶液中,分批加入四氢锂铝 (0.60 g), 然后升温至 20°C反应 2 h。反应液冷却至 0°C, 加入 0.6 ml 清水, 0.6 ml 15%氢氧化钠溶液, 1.8 ml 清水, 然后 20°C下搅拌 0.5 h, 加入适量无水硫酸钠, 过滤, 减压浓缩得到无色油状目标产物 1-2 (1.12 g, 产率 87.36%)。ESI-MS: 170[M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 1-3 的合成

在室温下,化合物 1-2 (129.16 mg)加入到化合物 M1 (300.00 mg), DABCO (14.27 mg),

Cs₂CO₃ (621.57 mg)的 DMF (6.00 mL)溶液中， 室温搅拌反应 14 h。过滤，滤饼用少许 EA 洗涤，滤液加入 20 ml 清水中，加入 15 ml EA，分出有机相，水相弃，有机相饱和食盐水洗 (2*15 ml)，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，浓缩物经硅胶柱纯化 (MeOH: DCM=1: 10) 得到无色油状目标产物 1-3 (266.00 mg，产率 69.19%)。ESI-MS: 604[M+H]⁺。

5 步骤 4: 化合物 1-4 的合成

在室温下，向化合物 1-3 (150.00 mg)加入到二甲基叔丁基-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环-2-基)萘-2-基]氧基硅烷(143.07 mg, 0.37 mmol), SPhos Pd G2 (26.77 mg)和 K₃PO₄ (157.99 mg) 的 H₂O (0.40 mL) 和 1,4-二氧六环(4.0 mL)的混合溶液中，氮气保护下，升温至 85°C 反应 40 min。反应液冷却至室温，加入 10 ml 清水，10 ml EA，分出有机相，水相弃，有机相无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，浓缩物经 pre-TLC 纯化 (MeOH: DCM=1: 12) 得到浅棕色固体状目标产物 1-4 (140.00 mg，产率 72.15%)。ESI-MS: 782[M+H]⁺。

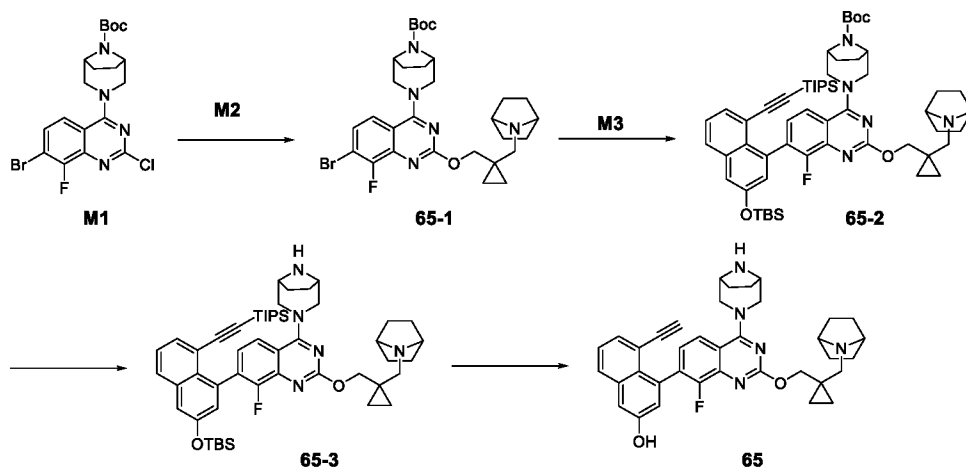
步骤 5: 化合物 1-5 的合成

在室温下，向化合物 1-4 (100.00 mg)的 THF (2.00 mL)中，加入 TBAF (0.13 mL)，20°C 下反应 15 min。反应液减压浓缩 (不加热)，加入 10 ml EA，饱和食盐水洗 (2*10 ml)，水相弃，有机相无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到浅棕色油状目标产物 1-5 (80.00 mg，产率 93.66%)，直接投下步。ESI-MS: 668[M+H]⁺。

步骤 6: 化合物 1 的合成

在室温下，向上述化合物 1-5 (80.00 mg)的 DCM (3.60 mL)溶液中，加入 TFA (0.89 mL)，20°C 下反应 1 h。反应液加入 10 ml 饱和碳酸氢钠溶液中，补加 10 ml DCM，分出有机相，有机相无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，浓缩物经 pre-HPLC 纯化得到白色粉末状目标产物 1 (29.30 mg，产率 43.08%)。ESI-MS: 568 [M+H]⁺。

实施例 65: 化合物 4-(2-(1-(7-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-(1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基萘-2-醇的合成



步骤 1: 化合物 65-1 的合成

在 0°C 下, 将中间体 M2 (500 mg) 溶于 DMF (5 mL), 分批次加 NaH (340 mg), 室温搅拌 30min。在 0°C 下, 将上述溶液滴加到中间体 M1 (1.01 g, 2.15 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液中, 加完后室温搅拌 2-4h。反应完成后, 将反应液倒入 20 mL 饱和氯化铵中, 加 EA (20 mL) 萃取两次。有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗一遍, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。浓缩物经柱色谱分离纯化 (MeOH:DCM=0-10%) 得到产物 65-1 (1.0 g, 产率 75%)。ESI-MS $m/z = 616 [M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 65-2 的合成

在室温下, 在氮气氛围下, 将中间体 M3 (275 mg)、化合物 65-1 (200 mg)、SPhos-Pd-G2 (23.2 mg)、碳酸铯 (423 mg) 加入到环戊基甲基醚 (2.5 mL) 和水 (0.5 mL) 的混合溶液中, 100°C 搅拌 1h。将反应液用 5 mL EA 稀释, 用 3 mL 水洗一遍, 3 mL 饱和食盐水洗一遍, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。浓缩物经柱色谱分离纯化 (MeOH:DCM=0-10%) 得到产物 65-2 (100 mg, 产率 32%)。ESI-MS $m/z = 975 [M+H]^+$ 。

步骤 3: 化合物 65-3 的合成

在室温下, 将化合物 65-2 (100 mg) 溶于 DCM (2 mL) 中, 加入 TFA (1 mL), 加完后室温搅拌 30 min。反应结束后, 将反应液滴加到 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液中, 用 4 mL DCM 萃取水相 3 遍。合并有机相, 有机相用 5 mL 饱和食盐水洗一遍, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩。浓缩物经柱色谱分离纯化 (MeOH:DCM=1-10%, 加 1% 氨水) 得到产物 65-3 (70 mg, 产率 78%)。ESI-MS $m/z = 875 [M+H]^+$ 。

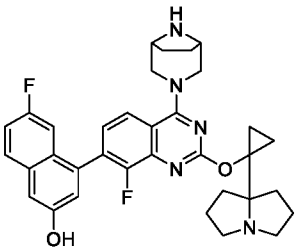
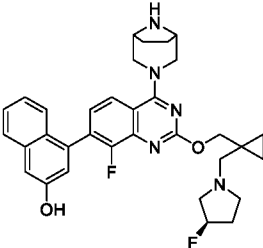
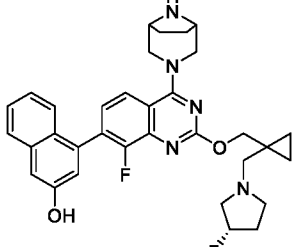
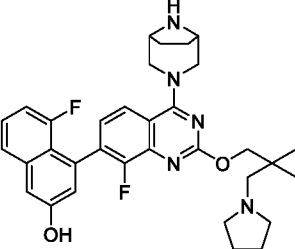
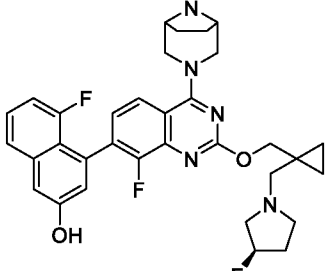
步骤 4: 化合物 65 的合成

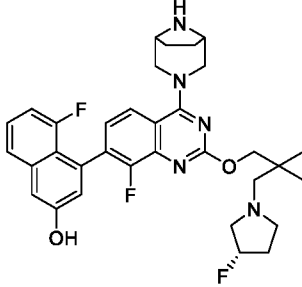
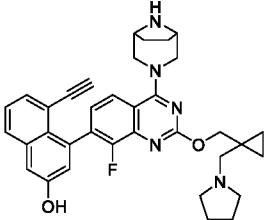
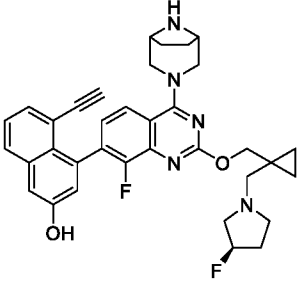
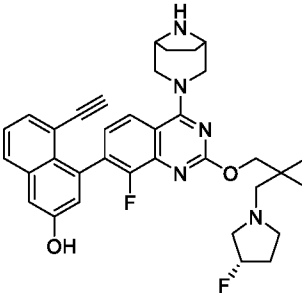
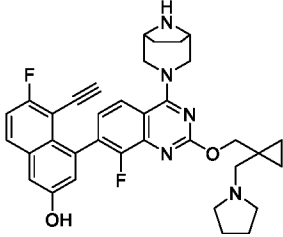
在室温下, 将化合物 65-3 (70 mg) 溶于 THF (2 mL), 滴加 TBAF (0.2 mL, 0.2 mmol), 加完后室温搅拌 2h。将反应液浓缩, 浓缩物经柱色谱分离纯化 (MeOH:DCM=1-10%, 加

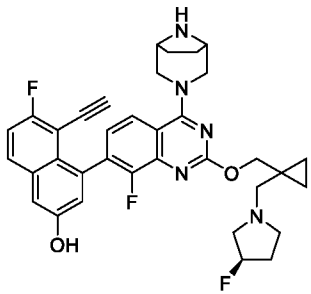
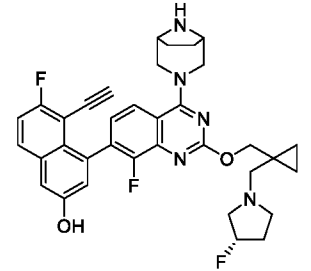
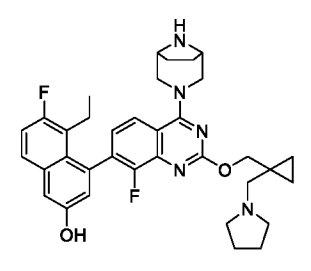
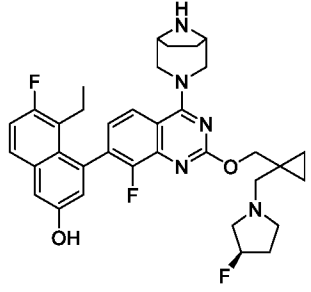
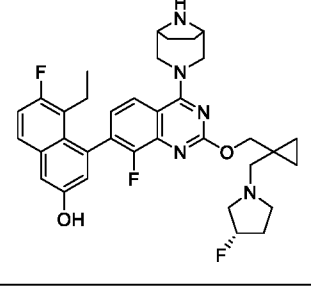
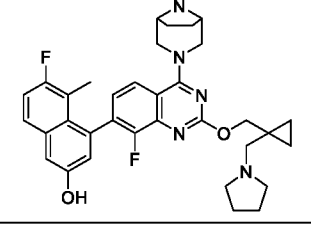
1%氨水) 得到目标产物 65 (11 mg, 产率 18%)。ESI-MS $m/z = 604 [M+H]^+$ 。

下述的实施例采用上述方法合成, 或使用相应中间体的类似方法合成。

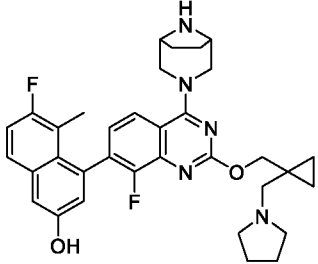
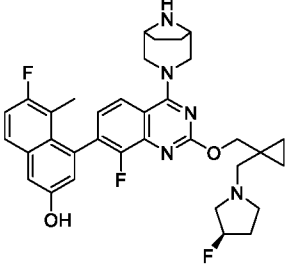
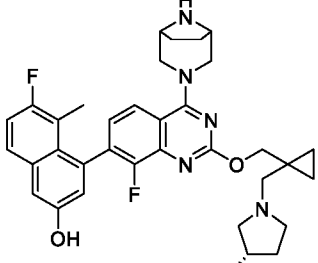
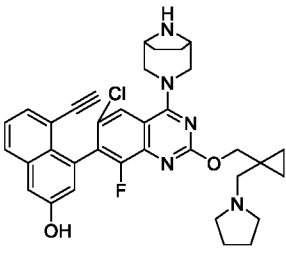
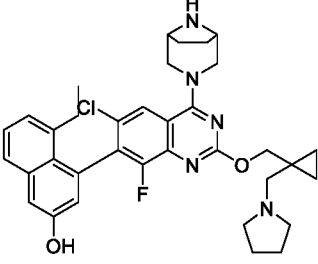
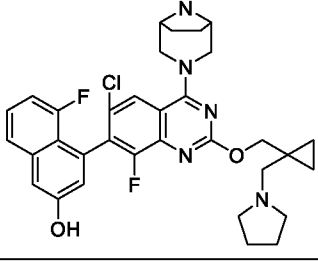
实施例	化学名称	结构	ESI-MS [M+H] ⁺
2	4-(2-((1-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-((1R, 5S) -3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基) -8-氟喹唑啉-7-基) -5-氟萘-2-醇		600
3	4-(4-((1R, 5S) -3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基) -8-氟-2-((1-(3-氟吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基) -6-氟萘-2-醇		590
4	4-(4-((1R, 5S) -3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基) -8-氟-2-((1-(哌啶-1-基甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基) -6-氟萘-2-醇		586
5	4-(4-((1R, 5S) -3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基) -8-氟-2-(1-(哌啶-1-基甲基)环丙氧基)喹唑啉-7-基) -6-氟萘-2-醇		572
6	4-(4-((1R, 5S) -3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基) -8-氟-2-((1-(四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H) -基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基) -6-氟萘-2-醇		598

7	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(1-(四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)环丙氧基)喹唑啉-7-基)-6-氟萘-2-醇		584
8	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(1-(R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)萘-2-醇		572
9	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(1-(S)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)萘-2-醇		572
10	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-氟萘-2-醇		572
11	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(1-(R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-氟萘-2-醇		590

12	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((1-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-氟萘-2-醇		590
13	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基萘-2-醇		578
14	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((1-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基萘-2-醇		596
15	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((1-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基萘-2-醇		596
16	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇		596

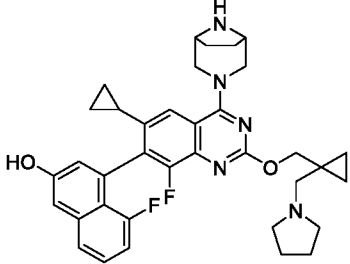
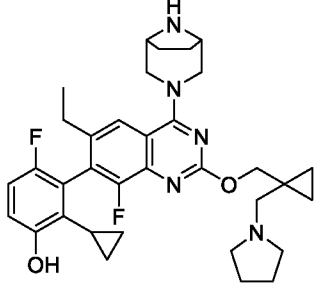
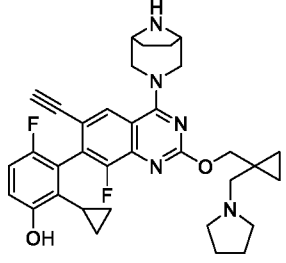
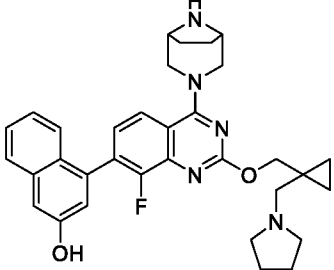
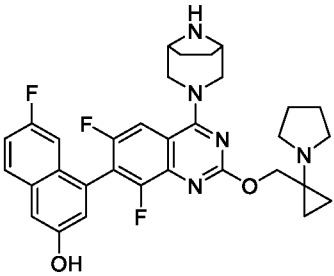
17	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((1-(R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇		614
18	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((1-(S)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇		614
19	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇		600
20	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((1-(R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇		618
21	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((1-(S)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇		618
22	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-		586

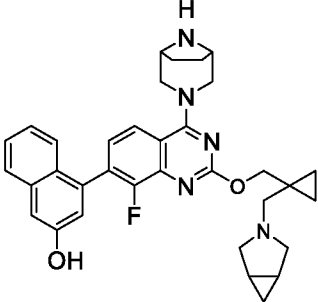
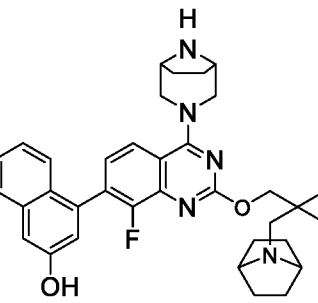
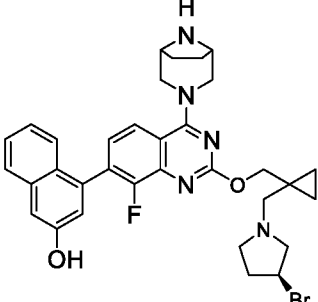
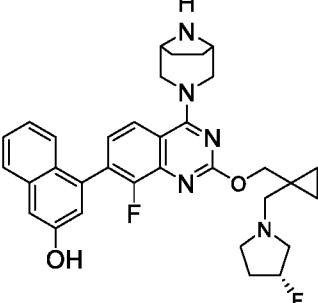
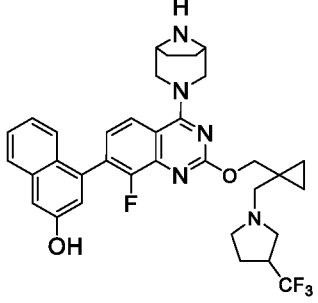
	氟-5-甲基萘-2-醇		
23	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(1-(R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氟-5-甲基萘-2-醇		604
24	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(1-(S)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氟-5-甲基萘-2-醇		604
25	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氯-5-甲基萘-2-醇		602
26	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(1-(R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氯-5-甲基萘-2-醇		620
27	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(1-(S)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氯-5-甲基萘-2-醇		620

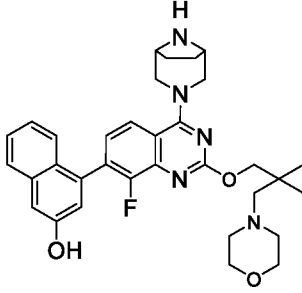
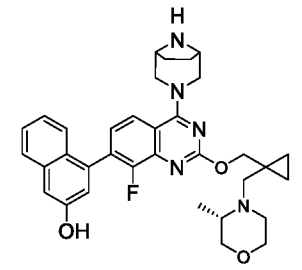
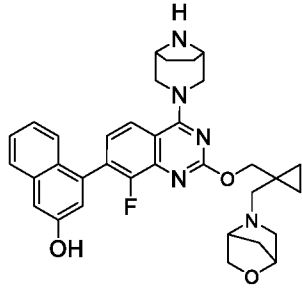
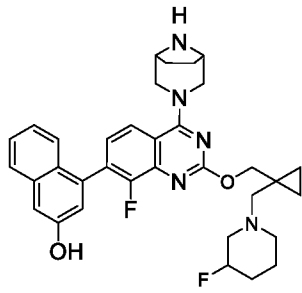
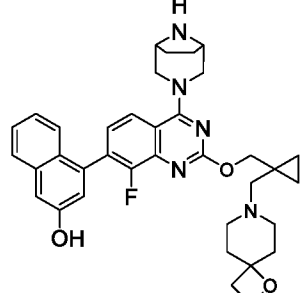
28	4-(4-((1R, 5S) -3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基) -8-氟-2-((1-(吡咯烷-1-基甲基) 环丙基) 甲氧基) 喹唑啉-7-基) -6-氟-5-甲基萘-2-醇		586
29	4-(4-((1R, 5S) -3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基) -8-氟-2-((1-((R) -3-氟吡咯烷-1-基) 甲基) 环丙基) 甲氧基) 喹唑啉-7-基) -6-氟-5-甲基萘-2-醇		604
30	4-(4-((1R, 5S) -3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基) -8-氟-2-((1-((S) -3-氟吡咯烷-1-基) 甲基) 环丙基) 甲氧基) 喹唑啉-7-基) -6-氟-5-甲基萘-2-醇		604
31	4-(4-((1R, 5S) -3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基) -6-氯-8-氟-2-((1-(吡咯烷-1-基甲基) 环丙基) 甲氧基) 喹唑啉-7-基) -5-乙炔基萘-2-醇		612
32	4-(4-((1R, 5S) -3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基) -6-氯-8-氟-2-((1-(吡咯烷-1-基甲基) 环丙基) 甲氧基) 喹唑啉-7-基) -5-乙基萘-2-醇		616
33	4-(4-((1R, 5S) -3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基) -6-氯-8-氟-2-((1-(吡咯烷-1-基甲基) 环丙基) 甲氧基) 喹唑啉-7-基) -5-乙基萘-2-醇		606

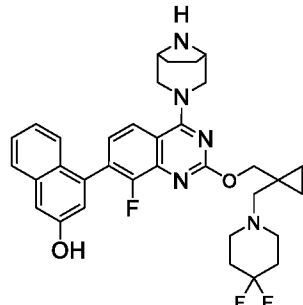
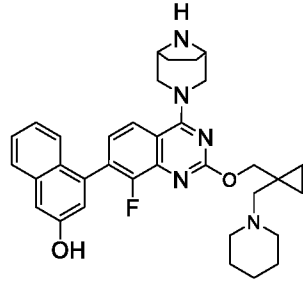
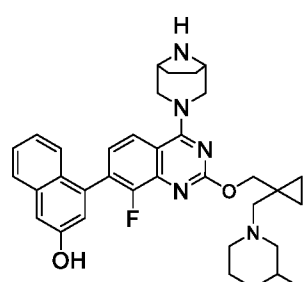
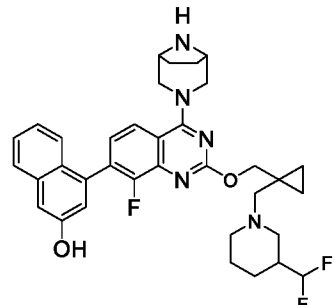
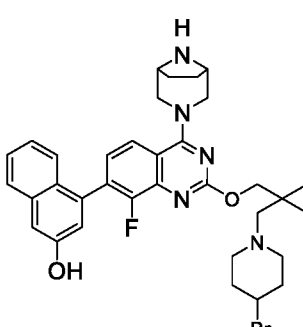
	氟萘-2-醇		
34	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-6,8-二氟-2-((1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基萘-2-醇		606
35	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-6,8-二氟-2-((1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙基萘-2-醇		600
36	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-6,8-二氟-2-((1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-氟萘-2-醇		590
37	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((1-(哌啶-1-基甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基萘-2-醇		592
38	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((1-(哌啶-1-基甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙基萘-2-醇		596
39	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((1-(哌啶-1-基甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-氟萘-2-醇		586

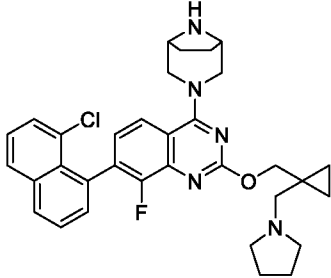
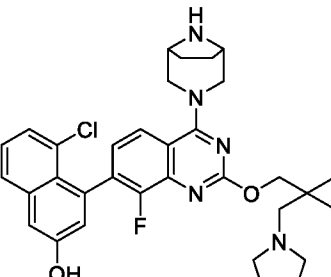
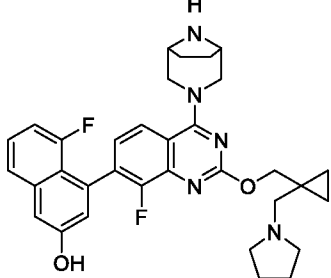
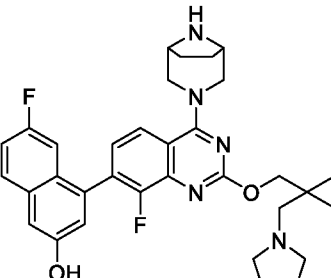
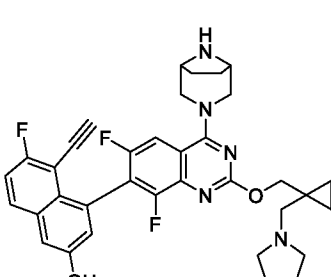
	醇		
40	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(1-(四氢-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基萘-2-醇		604
41	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(1-(四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙基萘-2-醇		608
42	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(1-(四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-氟萘-2-醇		598
43	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-乙基-8-氟-2-(1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)萘-2-醇		582
44	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲氧基)-6-乙烯基喹唑啉-7-基)-6-氟萘-2-醇		598

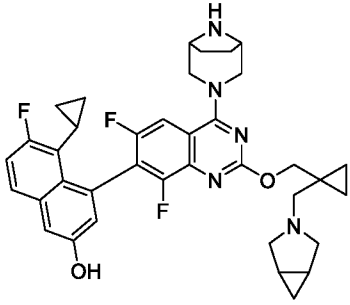
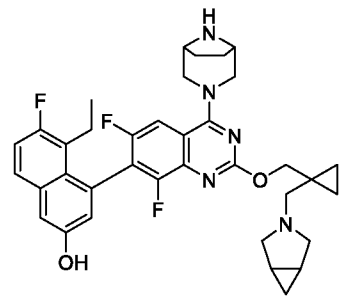
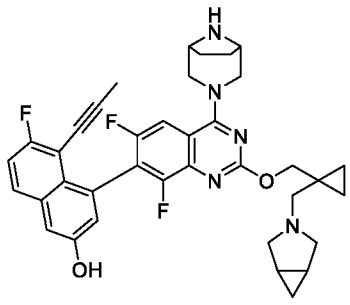
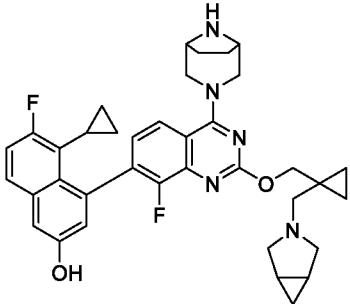
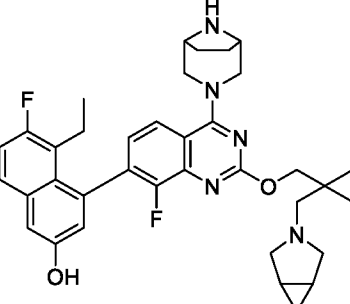
45	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-环丙基-8-氟-2-((1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲氧基)喹啉-7-基)-5-氟萘-2-醇		612
46	3-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-乙基-8-氟-2-((1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲氧基)喹啉-7-基)-2-环丙基-4-氟苯酚		590
47	3-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛基-3-基)-6-乙炔基-8-氟-2-((1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲氧基)喹啉-7-基)-2-环丙基-4-氟苯酚		586
48	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲氧基)喹啉-7-基)萘-2-醇		554
49	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-6,8-二氟-2-((1-(吡咯烷-1-基)环丙基)甲氧基)喹啉-7-基)-6-氟萘-2-醇		576

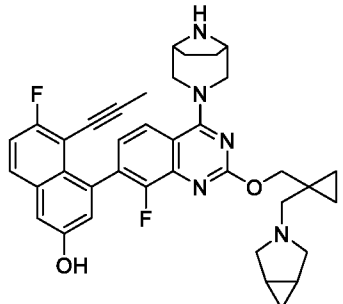
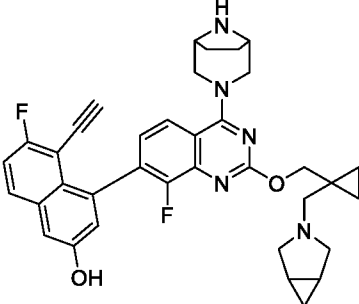
50	4-(2-((1-((3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟喹唑啉-7-基)萘-2-醇		566
51	4-(2-((1-((7-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟喹唑啉-7-基)萘-2-醇		580
52	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-((1-((S)-3-溴吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-8-氟喹唑啉-7-基)萘-2-醇		632
53	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((1-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)萘-2-醇		572
54	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((1-((3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)萘-2-醇		622

<p>55</p>	<p>4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((1-(吗啉甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)萘-2-醇</p>		<p>570</p>
<p>56</p>	<p>4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((1-((S)-3-甲基吗啉基)甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)萘-2-醇</p>		<p>584</p>
<p>57</p>	<p>4-(2-((1-((2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟喹唑啉-7-基)萘-2-醇</p>		<p>582</p>
<p>58</p>	<p>4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((1-((3-氟哌啶-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)萘-2-醇</p>		<p>586</p>
<p>59</p>	<p>4-(2-((1-((1-氧杂-7-氮杂螺环[3.5]壬-7-基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟喹唑啉-7-基)萘-2-醇</p>		<p>610</p>

60	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-((1-(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-8-氟喹唑啉-7-基)萘-2-醇		604
61	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((1-(哌啶-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)萘-2-醇		568
62	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((1-(3-甲基哌啶-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)萘-2-醇		582
63	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-((3-(二氟甲基)哌啶-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-8-氟喹唑啉-7-基)萘-2-醇		618
64	4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-((4-溴哌啶-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-8-氟喹唑啉-7-基)萘-2-醇		646

<p>66</p>	<p>4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉</p>		<p>572</p>
<p>67</p>	<p>4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-氯萘-2-醇</p>		<p>588</p>
<p>68</p>	<p>4-(2-((1-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟喹唑啉-7-基)-5-氟萘-2-醇</p>		<p>584</p>
<p>69</p>	<p>4-(4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氟萘-2-醇</p>		<p>572</p>
<p>70</p>	<p>4-(2-((1-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇</p>		<p>626</p>

<p>71</p>	<p>4-(2-((1-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-环丙基-6-氟萘-2-醇</p>		<p>642</p>
<p>72</p>	<p>4-(2-((1-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇</p>		<p>630</p>
<p>73</p>	<p>4-(2-((1-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氟-5-(丙炔-1-基)萘-2-醇</p>		<p>640</p>
<p>74</p>	<p>4-(2-((1-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟喹唑啉-7-基)-5-环丙基-6-氟萘-2-醇</p>		<p>624</p>
<p>75</p>	<p>4-(2-((1-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇</p>		<p>612</p>

76	4-(2-((1-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟喹唑啉-7-基)-6-氟-5-(丙-1-yn-1-基)萘-2-醇		622
77	4-(2-((1-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-((1R, 5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇		608

实施例 48: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.04-6.93 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.39 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.26-4.06 (m, 3H), 3.41 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 3.27 (dd, $J = 22.0, 12.4$ Hz, 2H), 2.69 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.55 (s, 4H), 2.41 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.67 (s, 4H), 1.56 (s, 4H), 0.58 (s, 2H), 0.42 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H)。

实施例 50: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J = 15.1, 7.6$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.14 (dd, $J = 17.9, 10.5$ Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 4.48-4.21 (m, 5H), 3.64 (d, $J = 15.7$ Hz, 2H), 3.62-3.50 (m, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.28 (s, 2H), 1.79 (s, 4H), 1.24 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 0.64 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 0.57 (s, 2H), 0.37 (s, 2H), 0.22 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H)。

实施例 51: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 9.34 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 20.3, 14.2$ Hz, 2H), 4.36 (q, $J = 11.6$ Hz, 2H), 4.22 (d, $J = 11.7$ Hz, 4H), 3.76 (t, $J = 15.2$ Hz, 2H), 3.16 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.02 (dt, $J = 17.3, 9.4$ Hz, 4H), 1.75-1.66 (m, 4H), 1.23 (s, 4H), 0.89-0.83 (m, 2H), 0.81 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H)。

实施例 52: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 7.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 14.4, 6.1$ Hz, 2H), 7.08 (s, 1H),

4.54-4.42 (m, 3H), 4.33 (dd, $J = 21.2, 9.9$ Hz, 2H), 3.68-3.52 (m, 4H), 3.16 (dt, $J = 11.3, 5.8$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 10.8, 3.7$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 13.2, 7.0$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 15.5, 9.5$ Hz, 2H), 2.51 (t, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.11 (ddd, $J = 18.0, 8.5, 4.8$ Hz, 1H), 1.85 (s, 4H), 0.73-0.62 (m, 2H), 0.48 (s, 2H)。

5 **实施例 53:** ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.29 (dd, $J = 15.3, 7.7$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 13.7, 7.1$ Hz, 2H), 7.03-6.95 (m, 1H), 5.07 (d, $J = 55.9$ Hz, 1H), 4.47-4.18 (m, 5H), 3.59 (s, 2H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.43 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.80 (ddd, $J = 22.3, 16.5, 8.6$ Hz, 3H), 2.60 (dd, $J = 36.1, 12.5$ Hz, 1H), 2.52-2.36 (m, 2H), 2.12-1.84 (m, 2H), 1.74 (s, 4H), 0.63 (s, 2H), 0.44 (d, $J = 20.3$ Hz, 2H)。

10 **实施例 54:** ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.97 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 3H), 7.09 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.38-4.23 (m, 3H), 4.17 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.57-3.41 (m, 4H), 3.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.77 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.65-2.52 (m, 4H), 2.32 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.97 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 1.79-1.61 (m, 5H), 1.24 (s, 1H), 0.63 (s, 2H), 0.43 (s, 2H)。

15 **实施例 55:** ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.50-7.36 (m, 2H), 7.29 (dd, $J = 8.4, 6.8$ Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.63-4.49 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.74-3.58 (m, 6H), 2.63-2.38 (m, 6H), 2.05-1.93 (m, 4H), 0.71 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 0.50 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H)。

实施例 56: ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.26 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.78-4.62 (m, 2H), 4.59-4.40 (m, 2H), 4.29-4.16 (m, 3H), 4.15-4.00 (m, 2H), 3.98-3.80 (m, 4H), 3.69-3.52 (m, 1H), 3.50-3.34 (m, 1H), 3.28-3.17 (m, 1H), 2.86-2.66 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 4H), 1.37 (s, 3H), 1.16-1.01 (m, 2H), 1.00-0.87 (m, 1H), 0.78 (s, 1H)。

实施例 57: ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.60 (s, 1H), 9.45 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 7.31-7.22 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.56-4.38 (m, 4H), 4.25-4.16 (m, 4H), 4.15 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 2.31 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.01 (s, 6H), 0.95 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 0.92-0.78 (m, 3H), 0.74 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H)。

实施例 59: ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.96 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 7.23 (dd, $J = 14.8, 6.8$ Hz, 3H), 7.09 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.47 (s,

1H), 4.43 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.31 (dd, $J = 37.8, 11.9$ Hz, 2H), 3.49 (dd, $J = 32.9, 15.5$ Hz, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 2.42 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.30 (s, 2H), 2.11 (s, 2H), 1.76-1.59 (m, 4H), 1.24 (s, 2H), 0.39 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 0.21 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H)。

实施例 60: ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.13 (s, 1H), 7.34-7.19 (m, 1H), 7.52-7.40 (m, 1H),
5 7.90 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.20$ Hz, 1H), 2.42 (s, 1H), 1.92 (t, $J = 13.60, 13.60$ Hz, 1H), 1.83-1.62 (m, 1H), 0.69 (s, 1H), 0.46 (s, 1H), 3.68-3.06 (m, 1H), 4.47-4.21 (m, 1H), 1.23 (dd, $J = 18.38, 11.34$ Hz, 1H)。

实施例 62: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.06 (t, $J = 26.8$ Hz, 3H), 4.34 (dd, $J = 45.6, 27.8$ Hz, 4H), 3.59 (d, $J = 33.8$
10 Hz, 2H), 3.51-3.44 (m, 3H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.01 (d, $J = 18.1$ Hz, 3H), 2.47 (d, $J = 58.6$ Hz, 2H), 1.62 (dd, $J = 46.8, 34.2$ Hz, 9H), 0.82 (d, $J = 45.2$ Hz, 3H), 0.67 (s, 2H), 0.46 (s, 2H)。

实施例 63: ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.18 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.3$
Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H),
15 7.10 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.06-5.77 (m, 1H), 4.43 (dd, $J = 28.1, 13.0$ Hz, 2H), 4.30 (dd, $J = 24.4, 10.6$ Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.76-3.67 (m, 2H), 2.88-2.75 (m, 2H), 2.35 (dd, $J = 23.9, 14.6$ Hz, 2H), 1.97 (s, 7H), 1.62 (t, $J = 10.6$ Hz, 2H), 1.40 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 1.14 (dd, $J = 17.8, 7.0$ Hz, 1H), 0.66 (s, 2H), 0.42 (s, 2H)。

实施例 64: ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.96 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.2$
Hz, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.23 (dd, $J = 16.3, 9.4$ Hz, 3H), 7.09 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.38-4.23
20 (m, 4H), 3.48 (dd, $J = 30.6, 17.5$ Hz, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.31 (s, 2H), 2.20 (s, 2H), 2.06 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.83 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 1.69 (d, $J = 9.9$ Hz, 4H), 1.24 (s, 2H), 0.63 (s, 2H), 0.39 (s, 2H)。

实施例 66: ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H),
7.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.54-7.43 (m, 3H),
25 4.85-4.69 (m, 2H), 4.58 (t, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.49-4.36 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.93 (dd, $J = 40.3, 28.2$ Hz, 4H), 3.49-3.35 (m, 1H), 3.32 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.14 (d, $J = 24.8$ Hz, 6H), 1.97 (d, $J = 38.6$ Hz, 2H), 1.01-0.84 (m, 4H)。

实施例 68: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (dd, $J = 20.2, 8.4$ Hz, 2H), 7.30-7.27 (m, 2H),
7.12-7.04 (m, 2H), 6.85-6.76 (m, 1H), 4.45 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.36-4.24 (m, 3H), 3.69 (d, $J =$
30 10.9 Hz, 2H), 3.61 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.43

-2.31 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.30-1.22 (m, 3H), 0.70-0.53 (m, 3H), 0.41 (s, 2H), 0.25 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H)。

药理实验

实施例 1:细胞 p-ERK 检测试验

- 5 将两种 KRas-G12D 突变型肿瘤细胞 AGS (ATCC[®] CRL-1739[™]) 或 Panc 04.03 (ATCC[®] CRL-2555[™]) 按 5×10^4 /孔的细胞密度铺于 96 孔板中, 置于细胞培养箱隔夜培养。待细胞贴壁后, 将待测化合物按照终浓度 10000 nM、3333 nM、1111nM、370.4 nM、123.4 nM、41.15 nM、13.72 nM、4.57 nM、1.52 nM、0.51 nM、0.1% DMSO 加入 96 孔板中, 培养 3 h 后, 利用 MSD (Meso Scale Discovery) 电化学发光免疫检测试剂盒中的 lysis buffer (50 μ L)
- 10 提取 96 孔板中各处理细胞样品的蛋白裂解液, 利用 BCA 方法对蛋白裂解液进行定量, 并利用 lysis buffer 将蛋白样品浓度稀释为 0.1 μ g/ μ L。向 MSD 检测 96 孔板中加入 25ul/孔的蛋白稀释液, 室温孵育 3h 后加入 25 μ L detection antibody solution, 继续室温孵育 1h, 洗板后加入 150 μ L 1 \times read buffer T。在 SECTOR Imager 上进行孔板读值, 采集原始数据。

根据 MSD 检测方法中的公式, 将读值转化为 p-ERK %值:

- 15
$$\text{p-ERK \%值} = ((2 \times \text{磷酸化信号值}) / (\text{磷酸化信号值} + \text{总信号值})) \times 100$$

根据以下公式, 计算 p-ERK 抑制百分数:

抑制百分数 = (最大值 - 所测值) / (最大值 - Blank) \times 100

(“最大值”来自 0.1% DMSO 对照孔, “Blank”来自空白对照孔, “所测值”来自化合物处理孔)。

- 20 利用 GraphPad Prism 软件进行曲线拟合并获取 IC₅₀ 值。

表 1

化合物名称	AGS-pERK IC ₅₀ (nM)
2	2.5
48	57
50	104
51	102
53	95
61	65
62	97
65	31
66	981
67	38

实施例 2：细胞增殖实验（AGS）

将 KRas-G12D 突变型肿瘤细胞 AGS (ATCC® CRL-1739™) 按 1×10^3 /孔的细胞密度铺于低吸附 96 孔板中，置于细胞培养箱隔夜培养。待细胞贴壁后，将待测化合物按照终浓度 20000、6666.67、2222.22、740.74、246.91、82.30、27.43、9.14、3.05、0nM (DMSO 终浓度均为 0.5%) 加入 96 孔板中，37°C 培养 96h 后向各孔加入 50 μ L Cell-titer GLO 工作液，震荡混匀后室温孵育 10min，在多功能酶标仪读取 Luminescence 发光值，将发光值数据计算转换为抑制百分数。并根据以下公式，计算细胞增殖抑制百分数：

$$\text{抑制百分数} = (\text{最大值} - \text{所测值}) / (\text{最大值} - \text{Blank}) \times 100$$

（“最大值”来自 0.1% DMSO 对照孔，“Blank”来自空白对照孔，“所测值”来自化合物处理孔）。

利用 GraphPad Prism 软件进行曲线拟合并获取 IC₅₀ 值。

表 2

化合物名称	AGS IC ₅₀ (nM)	化合物名称	AGS IC ₅₀ (nM)
1	136	58	107.8
2	6.5	59	749
48	122	60	273
50	40	61	55
51	125	62	61
52	190	63	169
53	65	64	184
54	245	65	23
55	88.5	66	248
56	801	67	35
57	190.7	68	150

实施例 3：细胞增殖实验（NCI-H1975）

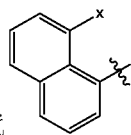
将 KRas-WT 肿瘤细胞 NCI-H1975 (ATCC® CRL-5908™) 按 1×10^3 /孔的细胞密度铺于低吸附 96 孔板中，置于细胞培养箱隔夜培养。待细胞贴壁后，将待测化合物按照终浓度 20000、6666.67、2222.22、740.74、246.91、82.30、27.43、9.14、3.05、0nM (DMSO 终浓度均为 0.5%) 加入 96 孔板中，37°C 培养 96h 后向各孔加入 50 μ L Cell-titer GLO 工作液，震荡混匀后室温孵育 10min，在多功能酶标仪读取 Luminescence 发光值，将发光值数据计算转换为抑制百分数。并根据以下公式，计算细胞增殖抑制百分数：

$$\text{抑制百分数} = (\text{最大值} - \text{所测值}) / (\text{最大值} - \text{Blank}) \times 100$$

（“最大值”来自 0.1% DMSO 对照孔，“Blank”来自空白对照孔，“所测值”来自化合物处理孔）。

利用 GraphPad Prism 软件进行曲线拟合并获取 IC₅₀ 值。

本发明的化合物具有良好选择性。并且化合物 2/50 和 65/51 之间的选择性高于 10 倍，



5 表明通式(I)中 R₃ 为任选地被 1-2 个 R_{3a} 取代时, X 为炔基或卤素具有更好选择性。

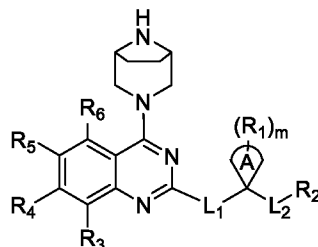
表 3

化合物名称	NCI-H1975 IC ₅₀ (nM)	AGS IC ₅₀ (nM)	选择性
2	1873	6.5	288.2
50	778	40	19.5
51	1666	125	13.3
53	1142	65	17.6
61	983	55	17.9
62	595	61	9.8
65	5651	23	245.7

虽然本发明已通过其实施方式进行了全面的描述，但是值得注意的是，各种变化和修改对于本领域技术人员都是显而易见的。这样的变化和修改都应该包括在本发明所附权利要求的范围内。

权利要求书

1. 一种通式(I)所示的化合物、其互变异构体、氘代物或药用盐：



(I)

5 其中，

环 A 选自 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环基；

L₁ 选自 -O-(CH₂)₀₋₃、-S-(CH₂)₀₋₃、-NH-(CH₂)₀₋₃ 或 C₁₋₃ 亚烷基；

L₂ 选自键或 C₁₋₃ 亚烷基；

R₁ 独立地选自 H、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基和羟烷基；

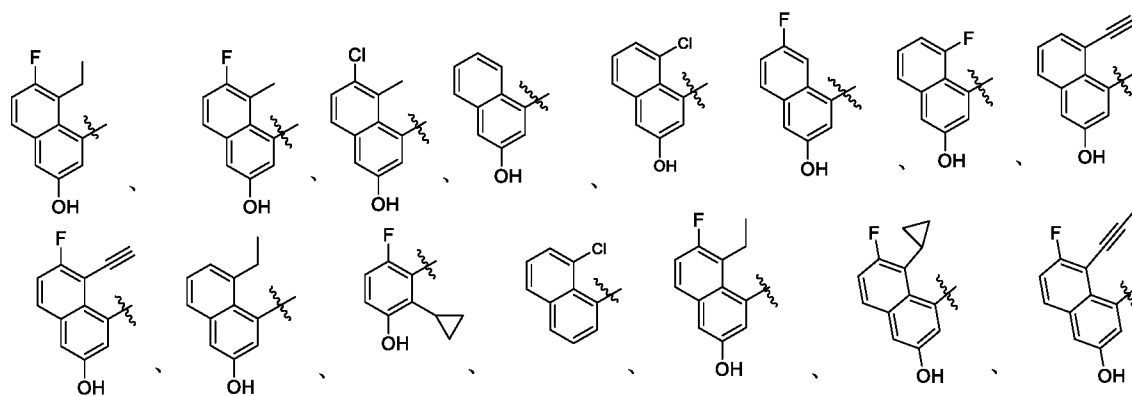
10 R₂ 选自 C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基任选进一步被 1-4 个选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、C₁₋₆ 羟烷基、-C₀₋₃ 亚烷基-N(R_a)₂、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的取代基所取代，所述 R_a 独立地选自 H 或 C₁₋₆ 烷基；

R₃ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基或 -OR_{2a}，所述 R_{2a} 选自 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基或卤代烷基；

15 R₄ 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地进一步被一个或多个 R_{3a} 取代；R_{3a} 独立地选自 H、=O、=S、酰基、羟基、氰基、卤素、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、-C₀₋₃ 亚烷基-OR_b、-OC(=O)C₁₋₆ 烷基、-C₀₋₃ 亚烷基-SR_b、-C₀₋₃ 亚烷基-N(R_b)₂、-C₀₋₃ 亚烷基-S(=O)R_b、-C₀₋₃ 亚烷基-S(=O)₂R_b、-C₀₋₃ 亚烷基-SR_b、-C₀₋₃ 亚烷基-S(R_b)₅、-C₀₋₃ 亚烷基-C(=O)R_b、-C₀₋₃ 亚烷基-C(=O)OR_b、-C₀₋₃ 亚烷基-C(=O)N(R_b)₂、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 -C₀₋₃ 亚烷基-C₃₋₁₄ 环烷基、取代或未取代的 -C₀₋₃ 亚烷基-(3-14 元杂环烷基)、取代或未取代的 -C₀₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₄ 芳基或取代或未取代的 -C₀₋₃ 亚烷基-(5-14 元杂芳基)，每个 R_b 独立地为 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基；

25 R₅ 选自 H、氨基、取代的氨基、C₁₋₆ 烷基、取代的 C₁₋₆ 烷基、卤素、C₂₋₆ 烯基、取代的 C₂₋₆ 烯基、C₃₋₆ 环烷基或取代的 C₃₋₆ 环烷基；

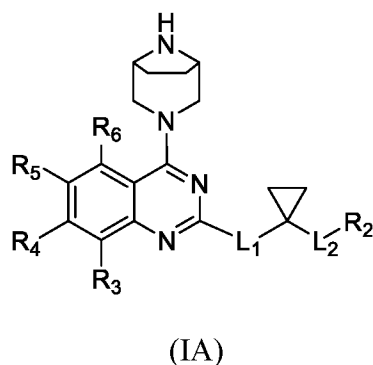
R₆ 选自 H、卤素或 C₁₋₆ 烷基；



11、根据权利要求 1-10 任一项所述的化合物、其互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于， R_5 选自 H、 C_{1-6} 烷基、环丙基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基。

12、根据权利要求 1-11 任一项所述的化合物、其互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于， R_6 选自 H。

13、根据权利要求 1-12 任一项所述的化合物、其互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，式(I)所示的化合物、其互变异构体、氘代物或药用盐选自式(IA)所示的化合物



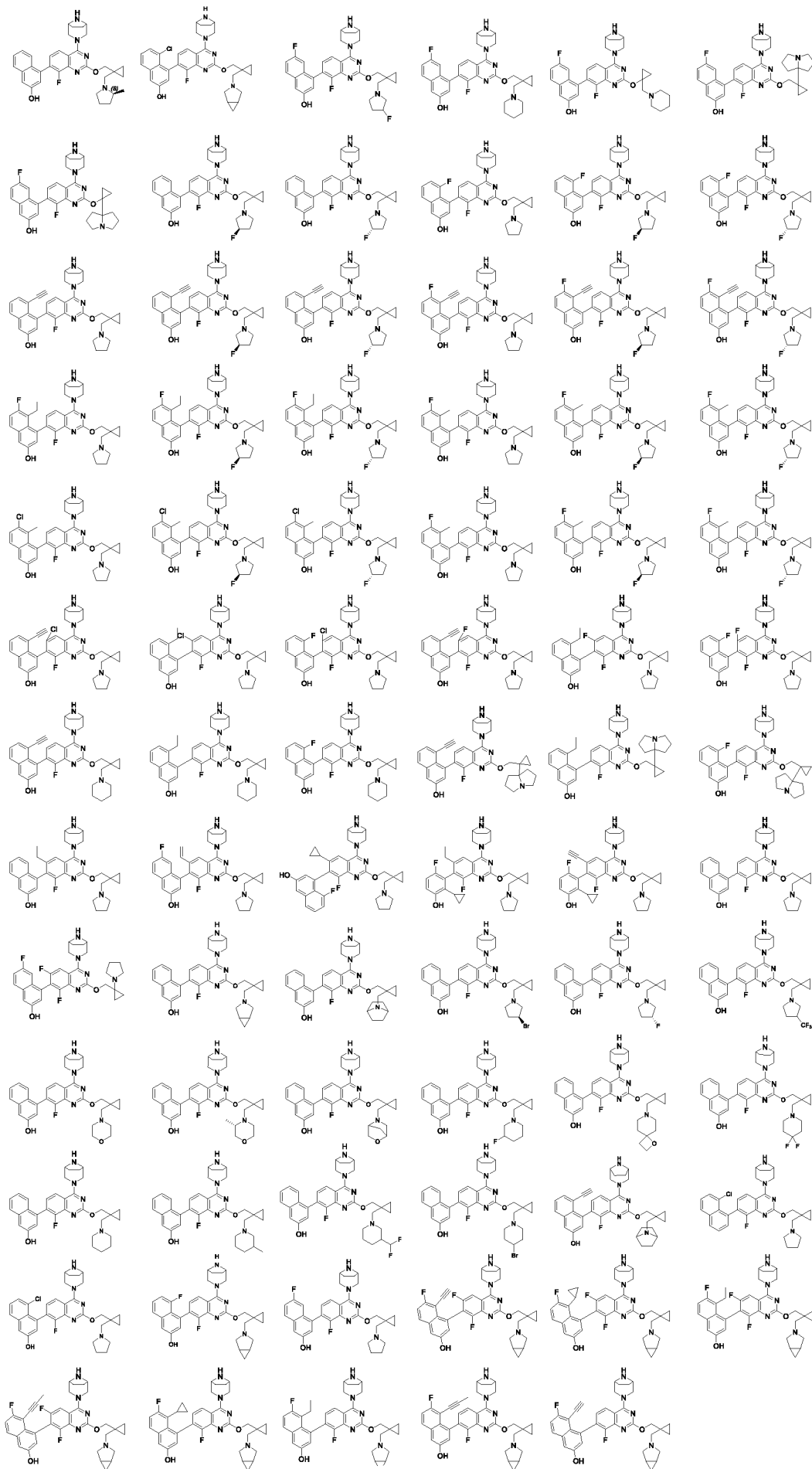
10 其中，

L_1 选自 $-O-(CH_2)_{0-3}$;

L_2 选自 C_{1-3} 亚烷基;

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 的定义同权利要求 1 中式 (I) 所示。

14. 一种化合物、其互变异构体、氘代物或药用盐，其中，所述化合物选自：



15. 一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物含有治疗有效量的权利要求 1-14 中任一项所述的化合物和至少一种药学上可接受的辅料。

16. 权利要求 1-14 中任一项所述的化合物或权利要求 15 所述的药物组合物在制备药物中的应用。

5 17. 一种治疗和/或预防疾病的方法，包括向治疗对象施用治疗有效量的权利要求 1-14 中任一项所述的化合物或权利要求 15 所述的药物组合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/080545

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 487/08(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; C07D 239/72(2006.01)i; A61K 31/4995(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNTXT, WPI, EPODOC, CNKI, ISI web of science, STN(REGISTRY, CAPLUS): 喹啉啉, 哌嗪, 环丙基, quinazoline, piperazine, cyclopropyl, KRAS G12D, 结构式检索, structural formula search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021041671 A1 (MIRATI THERAPEUTICS, INC. et al.) 04 March 2021 (2021-03-04) description, paragraphs [0007]-[0011], and embodiment 51	1-17
PX	WO 2021106231 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 03 June 2021 (2021-06-03) description, paragraphs [0006]-[0023], and table 1	1-17
PX	WO 2022042630 A1 (INVENTISBIO CO., LTD. et al.) 03 March 2022 (2022-03-03) description, paragraphs [0014]-[0016] and [0159]	1-17
E	WO 2022068921 A1 (SHANGHAI PHARMACEUTICALS HOLDING CO., LTD.) 07 April 2022 (2022-04-07) description, pages 88-89, 95-97, 100, and 102	1-13, 15-17
E	WO 2022105857 A1 (JACOBIO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 27 May 2022 (2022-05-27) claims 104 and 110-114	1-13, 15-17
A	WO 2017172979 A1 (ARAXES PHARMA L.L.C.) 05 October 2017 (2017-10-05) description, paragraphs [0007]-[0027] and [0247], and tables 1-3	1-17
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 01 June 2022		Date of mailing of the international search report 13 June 2022
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

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

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

1. Claims Nos.: 17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] The subject matter of claim 17 relates to a treatment method for diseases as defined in PCT Rule 39.1(iv). The search report is formed on the basis that the subject matter of claim 17 is amended to an application of a compound or composition in the preparation of a drug.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/080545

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021041671	A1	04 March 2021	IL	290845	D0	01 April 2022
				AU	2020337938	A1	17 March 2022
				CA	3148745	A1	04 March 2021
				TW	202122396	A	16 June 2021

WO	2021106231	A1	03 June 2021	TW	202134243	A	16 September 2021
				WO	2021107160	A1	03 June 2021

WO	2022042630	A1	03 March 2022	None			

WO	2022068921	A1	07 April 2022	None			

WO	2022105857	A1	27 May 2022	None			

WO	2017172979	A1	05 October 2017	US	2019127336	A1	02 May 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/080545

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 487/08(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; C07D 239/72(2006.01)i; A61K 31/4995(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																							
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNXT, WPI, EPODOC, CNKI, ISI web of science, STN (REGISTRY, CAPLUS), 啞啞啞, 哌嗪, 环丙基, quinazoline, piperazine, cyclopropyl, KRAS G12D, 结构式检索</p>																							
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2021041671 A1 (MIRATI THERAPEUTICS, INC. 等) 2021年3月4日 (2021 - 03 - 04) 说明书第[0007]-[0011]段, 实施例51</td> <td>1-17</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2021106231 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. 等) 2021年6月3日 (2021 - 06 - 03) 说明书第[0006]-[0023]段, 表1</td> <td>1-17</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2022042630 A1 (INVENTISBIO CO., LTD. 等) 2022年3月3日 (2022 - 03 - 03) 说明书第[0014]-[0016]、[0159]段</td> <td>1-17</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>WO 2022068921 A1 (上海医药集团股份有限公司) 2022年4月7日 (2022 - 04 - 07) 说明书第88-89、95-97、100、102页</td> <td>1-13, 15-17</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>WO 2022105857 A1 (JACOBIO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 2022年5月27日 (2022 - 05 - 27) 权利要求104、110-114</td> <td>1-13, 15-17</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2017172979 A1 (ARAXES PHARMA LLC) 2017年10月5日 (2017 - 10 - 05) 说明书第[0007]-[0027]、[0247]段, 表1-3</td> <td>1-17</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	WO 2021041671 A1 (MIRATI THERAPEUTICS, INC. 等) 2021年3月4日 (2021 - 03 - 04) 说明书第[0007]-[0011]段, 实施例51	1-17	PX	WO 2021106231 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. 等) 2021年6月3日 (2021 - 06 - 03) 说明书第[0006]-[0023]段, 表1	1-17	PX	WO 2022042630 A1 (INVENTISBIO CO., LTD. 等) 2022年3月3日 (2022 - 03 - 03) 说明书第[0014]-[0016]、[0159]段	1-17	E	WO 2022068921 A1 (上海医药集团股份有限公司) 2022年4月7日 (2022 - 04 - 07) 说明书第88-89、95-97、100、102页	1-13, 15-17	E	WO 2022105857 A1 (JACOBIO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 2022年5月27日 (2022 - 05 - 27) 权利要求104、110-114	1-13, 15-17	A	WO 2017172979 A1 (ARAXES PHARMA LLC) 2017年10月5日 (2017 - 10 - 05) 说明书第[0007]-[0027]、[0247]段, 表1-3	1-17
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
X	WO 2021041671 A1 (MIRATI THERAPEUTICS, INC. 等) 2021年3月4日 (2021 - 03 - 04) 说明书第[0007]-[0011]段, 实施例51	1-17																					
PX	WO 2021106231 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. 等) 2021年6月3日 (2021 - 06 - 03) 说明书第[0006]-[0023]段, 表1	1-17																					
PX	WO 2022042630 A1 (INVENTISBIO CO., LTD. 等) 2022年3月3日 (2022 - 03 - 03) 说明书第[0014]-[0016]、[0159]段	1-17																					
E	WO 2022068921 A1 (上海医药集团股份有限公司) 2022年4月7日 (2022 - 04 - 07) 说明书第88-89、95-97、100、102页	1-13, 15-17																					
E	WO 2022105857 A1 (JACOBIO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 2022年5月27日 (2022 - 05 - 27) 权利要求104、110-114	1-13, 15-17																					
A	WO 2017172979 A1 (ARAXES PHARMA LLC) 2017年10月5日 (2017 - 10 - 05) 说明书第[0007]-[0027]、[0247]段, 表1-3	1-17																					
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																							
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2022年6月1日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2022年6月13日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>赵奇奇</p> <p>电话号码 86-(10)-53962234</p>																					

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求： 17
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求17的主题属于PCT细则39.1(iv)所述的疾病的治疗方法。本检索报告是基于将权利要求17的主题修改为化合物或组合物在制备药物中的应用作出的。
2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/080545

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2021041671	A1	2021年3月4日	IL	290845	D0	2022年4月1日
				AU	2020337938	A1	2022年3月17日
				CA	3148745	A1	2021年3月4日
				TW	202122396	A	2021年6月16日
WO	2021106231	A1	2021年6月3日	TW	202134243	A	2021年9月16日
				WO	2021107160	A1	2021年6月3日
WO	2022042630	A1	2022年3月3日	无			
WO	2022068921	A1	2022年4月7日	无			
WO	2022105857	A1	2022年5月27日	无			
WO	2017172979	A1	2017年10月5日	US	2019127336	A1	2019年5月2日