



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116390728 A

(43) 申请公布日 2023.07.04

(21) 申请号 202180064070.1

(22) 申请日 2021.09.27

(66) 本国优先权数据

202011036675.3 2020.09.27 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.03.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2021/120955 2021.09.27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/063297 ZH 2022.03.31

(71) 申请人 微境生物医药科技(上海)有限公司

地址 201203 上海市浦东新区自由贸易试
验区李冰路67弄11号

(72) 发明人 谢雨礼 曹刚 樊后兴 钱立晖

(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283

专利代理师 徐婕超

(51) Int.Cl.

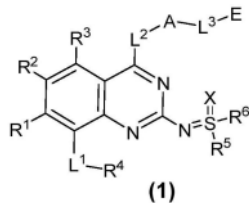
A61K 31/517(2006.01)

(54) 发明名称

喹唑啉衍生物及其制备方法和用途

(57) 摘要

本发明涉及一类喹唑啉衍生物及其制备方法和用途。具体地,本发明涉及一种通式(1)所示的化合物及其制备方法,及通式(1)化合物及其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物作为G12C突变体K-Ras蛋白不可逆抑制剂在抗肿瘤药物制备中的用途。



(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3月31日 (31.03.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/063297 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/10 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/120955

(22) 国际申请日: 2021年9月27日 (27.09.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202011036675.3 2020年9月27日 (27.09.2020) CN

(71) 申请人: 微境生物医药科技(上海)有限公司 (WIGEN BIOMEDICINE TECHNOLOGY (SHANGHAI) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区自由贸易试验区李冰路67弄11号, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 谢雨礼 (XIE, Yuli); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区李冰路67弄11号, Shanghai 201203 (CN)。 曹刚 (CAO, Gang); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区李冰路67弄11号, Shanghai 201203 (CN)。 樊后兴 (FAN, Houxing); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区李冰路67弄11号, Shanghai 201203 (CN)。 钱立晖 (QIAN, Lihui); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区李冰路67弄11号, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT,

JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

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

根据细则4.17的声明:

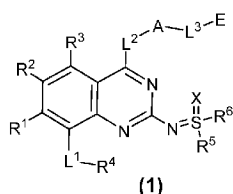
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: QUINAZOLINE DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 喹唑啉衍生物及其制备方法和用途



(57) Abstract: The present invention relates to a quinazoline derivative, a preparation method therefor and use thereof. In particular, the present invention relates to a compound as represented by general formula (1), a preparation method therefor and use of the compound of general formula (1) and each isomer, each crystal form, a pharmaceutically acceptable salt, a hydrate or a solvate thereof as an irreversible inhibitor of G12C mutant K-Ras protein in the preparation of anti-tumor medicaments.

(57) 摘要: 本发明涉及一类喹唑啉衍生物及其制备方法和用途。具体地, 本发明涉及一种通式(1)所示的化合物及其制备方法, 及通式(1)化合物及其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物作为G12C突变体K-Ras蛋白不可逆抑制剂在抗肿瘤药物制备中的用途。



WO 2022/063297 A1

喹唑啉衍生物及其制备方法和用途

本申请要求申请日为 2020 年 9 月 27 日的中国申请 CN202011036675.3 的优先权。本申请引用上述中国申请的全文。

5

技术领域

本发明属涉及药物化学领域，更具体而言，涉及一类喹唑啉衍生物，及其制备方法和该类化合物作为 K-Ras G12C 抑制剂在制备抗肿瘤药物中的用途。

10 背景技术

Ras 蛋白家族是细胞内重要的信号转导传递分子，在生长发育中发挥了重要的作用。大量的体外肿瘤细胞，动物模型以及人类肿瘤样本的分析和研究表明 Ras 家族蛋白的过度激活是人类肿瘤发展的早期事件，是多种癌症发生和发展的重要诱因之一。因此靶向和抑制 Ras 蛋白的活性是治疗相关肿瘤的重要手段。

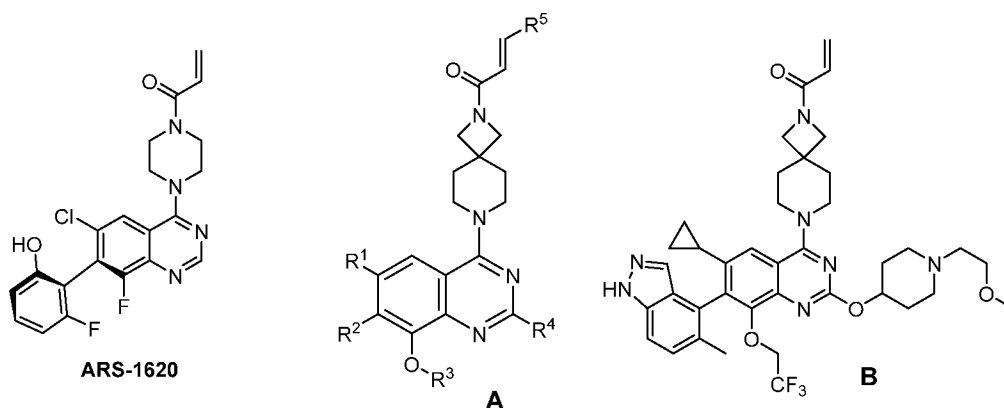
15 Ras 蛋白存在两种形式，其与 GDP 结合，处于未激活静息状态；而当细胞接收诸如生长因子刺激等信号时，Ras 蛋白与 GTP 结合，被激活。活化的 Ras 蛋白招募多种信号转接蛋白，促进下游信号分子诸如 ERK, S6 的磷酸化，从而激活 Ras 信号转导通路，调节细胞生长、存活、迁移和分化。Ras 蛋白自身的 GTPase 酶活性可将 GTP 水解回 GDP。并且细胞内存在 GTP 酶激活蛋白(GAPs) 与 Ras 相互作用大大促进 Ras GTPase 的活性，
20 从而防止 Ras 蛋白的过度激活。

Ras 蛋白家族中 K-Ras, H-Ras 以及 N-Ras 蛋白上的突变是多种肿瘤的常见的基因突变之一，是导致肿瘤中 Ras 蛋白过度激活的主要因素。与野生型的 Ras 蛋白相比，这些突变导致 Ras 蛋白活性不为调控，稳定结合 GTP，持续激活，从而促进肿瘤细胞的生长，迁移以及分化。这其中 K-Ras 蛋白的突变最为常见，占有所有 Ras 突变的 85%，而 N-Ras
25 (12%) 和 H-Ras (3%) 则相对少见。K-Ras 突变在多种癌症中极为普遍：包括胰腺癌 (95%)、结肠直肠癌 (45%) 和肺癌 (25%) 等，而在乳腺癌、卵巢癌和脑癌中相对罕见(<2%)。K-Ras 突变位点主要集中于 G12 位，其中 G12C 的突变最为常见。例如在非小细胞肺癌 (NSCLC) 中，K-Ras G12C 占有所有 K-Ras 突变的 50%，其次是 G12V 和 G12D。基因组学研究表明，非小细胞肺癌中的 K-Ras 突变不与 EGFR、ALK、ROS1、RET 和
30 BRAF 突变共存，而与 STK11、KEAP1 和 TP53 等突变共存，提示 K-Ras 突变可能与 STK11、KEAP1 和 TP53 突变等协同作用参与细胞的恶性转变，增生和侵袭。除了肿瘤以外，Ras 蛋白的异常激活也参与了包括糖尿病，神经退行性疾病等非肿瘤性疾病，由此

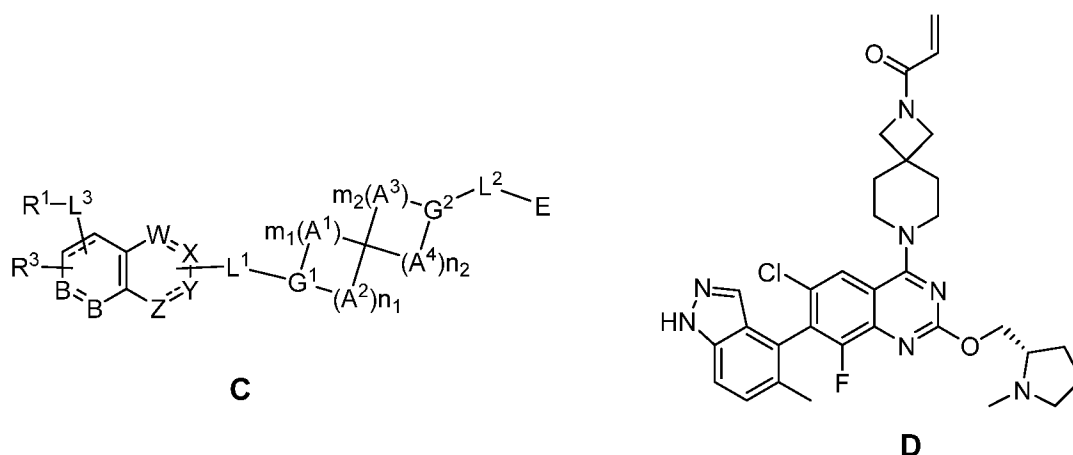
可见，靶向 Ras 蛋白的小分子化合物可使大批携带特定基因变异的癌症病人和 Ras 通路过度激活的非癌症性病人受益。

自从肿瘤中 Ras 突变被发现四十年来，虽然我们对 Ras 通路致病机制有了更为深入的了解，但是对于大量携带 Ras 蛋白突变以及 Ras 通路过度激活的病人，临床上尚未有有效的靶向 Ras 蛋白的治疗手段上市。因此开发高活性的针对 Ras 蛋白特别是突变频率较高的 K-Ras G12C 蛋白的小分子抑制剂，具有重要的临床意义。

K-Ras G12C 突变蛋白作为一个前沿的药物靶点，目前的研究还不是很多，只有少数化合物进入临床研究阶段，比如 Amgen 公司的 AMG510 和 Mirati 公司的 MRTX849。2018 年 Cell 上报道了靶向 K-Ras G12C 突变的共价抑制剂 ARS-1620 [Cell, 2018, 172: 578-589]。专利 WO2018/143315 中报道了一类螺环化合物具有 K-Ras G12C 抑制活性及小鼠体内抗肿瘤活性，其通式 A 及代表化合物 B(专利中实施例 35)结构如下(式中各符号的定义请参照该专利):



专利 WO2020/113071 中也报道了一类具有 K-Ras G12C 抑制活性的螺环化合物，其通式 C 及代表化合物 D(专利中化合物 I-6)结构如下(式中各符号的定义请参照该专利):

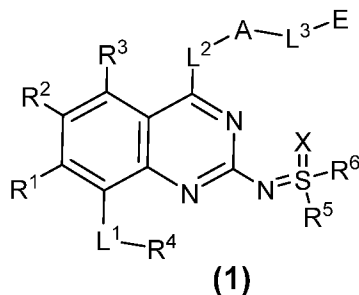


上述专利中报道的化合物存在稳定性和活性不太强等缺点，因此研究和发现具有抑制 K-Ras G12C 蛋白活性强、稳定性好、且体内抗肿瘤活性优异的化合物存在迫切的需

求。

发明内容

5 本发明提供了一种通式(1)所示的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物：



通式(1)中：

X 为 O、N-CN、N-C(O)R⁷、N-S(O)₂R⁷ 或 N-R⁷；

10 L¹ 为化学键、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-或-N(R⁷)-；

L² 为化学键、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R⁷)-、-N(R⁷)CH₂-、-C(O)-、-C(O)N(R⁷)-、-N(R⁷)C(O)-、-N(R⁷)C(O)N(R⁷)-、-N(R⁷)C(O)O-、-OC(O)N(R⁷)-、-N(R⁷)S(O)₂-、-S(O)₂N(R⁷)-、-N(R⁷)S(O)-、-S(O)N(R⁷)-、-N(R⁷)S(O)₂N(R⁷)-、-N(R⁷)S(O)N(R⁷)-或亚烷基；

L³ 为化学键、-N(R⁷)-、-N(R⁷)CH₂-、-CH₂N(R⁷)-或亚烷基；

15 A 为二价的 3-12 元杂环烷基，所述 3-12 元杂环烷基可被 1 个或多个 R⁸ 取代；

E 为能够与 K-Ras、H-Ras 或 N-Ras 突变体蛋白的 12 位的半胱氨酸残基形成共价键的亲电部分；

R¹ 为 H、卤素、CN、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、杂芳基、芳氧基或芳基；

20 R² 和 R³ 独立为 H、卤素、CN、OH、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C3-C8 环烷基、C2-C6 烯基或 C2-C6 炔基；

R⁴ 为 C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C3-C8 环烷基或 3-6 元杂环烷基；

25 R⁵ 和 R⁶ 独立为 C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、3-8 元杂环烷基、氰基取代 C1-C6 烷基、烷氧基取代 C1-C3 烷基、C3-C8 环烷基取代 C1-C6 烷基或 NR⁹R¹⁰ 取代 C1-C6 烷基，或 R⁵ 和 R⁶ 共 S 原子形成 4-12 元杂环烷基，所述 4-12 元杂环烷基可进一步被下列基团所取代：H、OH、卤素、CN、NR⁹R¹⁰、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷基、3-8 元杂环烷基、C1-C6 烷氧基取代 C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基取代 C1-C6 烷基、3-8 元杂环烷基取代 C1-C6 烷基或 NR⁹R¹⁰ 取代 C1-C6 烷

基;

R⁷ 为 H、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、
 氰基取代 C1-C6 烷基、NR⁹R¹⁰ 取代 C1-C6 烷基或 3-6 元杂环烷基;

R⁸ 为 H、卤素、CN、OH、OMe、NR⁹R¹⁰、-CO₂H、-C(O)H、-C(O)NH₂、-C(O)NHC1-
 5 C6 烷基、-C(O)N(C1-C6 烷基)₂、-C(O)C1-C6 烷基、-NHC(O)-(C1-C6 烷基)、-N(C1-C6 烷
 基)C(O)-(C1-C6 烷基)、C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷基或 C1-C10 烷基, 所述 C1-C10 烷基
 可被选自下列 1 个或多个基团取代: CN、OH、OMe、NR⁹R¹⁰、-CO₂H、-C(O)H、-C(O)NH₂、
 -C(O)NHC1-C6 烷基、-C(O)N(C1-C6 烷基)₂、-C(O)C1-C6 烷基、-NHC(O)C1-C6 烷基、-
 N(C1-C6 烷基)C(O)C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷基;

10 R⁹ 和 R¹⁰ 独立为 H、C1-C6 烷基或 R⁹ 和 R¹⁰ 共 N 原子形成 3-8 元杂环烷基。

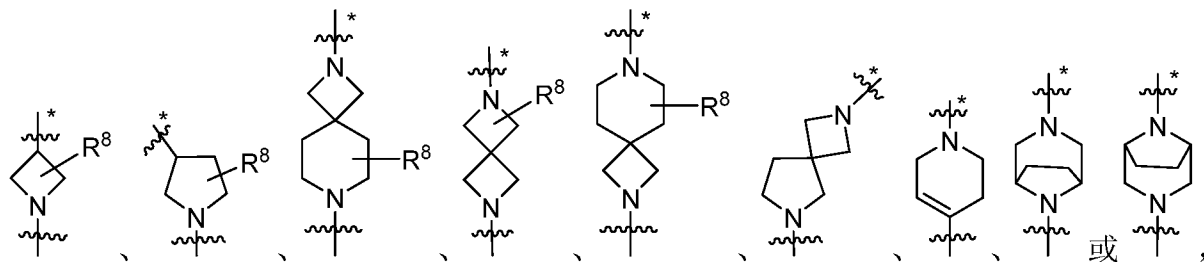
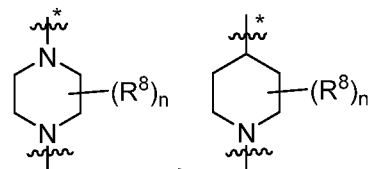
在另一优选例中, 其中所述通式(1)化合物中, L¹ 为化学键或-O-, L¹ 优选为-O-。

在另一优选例中, 其中所述通式(1)化合物中, L² 为化学键、-O-、-CH₂-、-NH-或-N(Me)-,
 L² 优选为化学键。

15

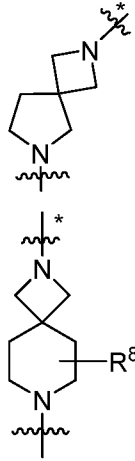
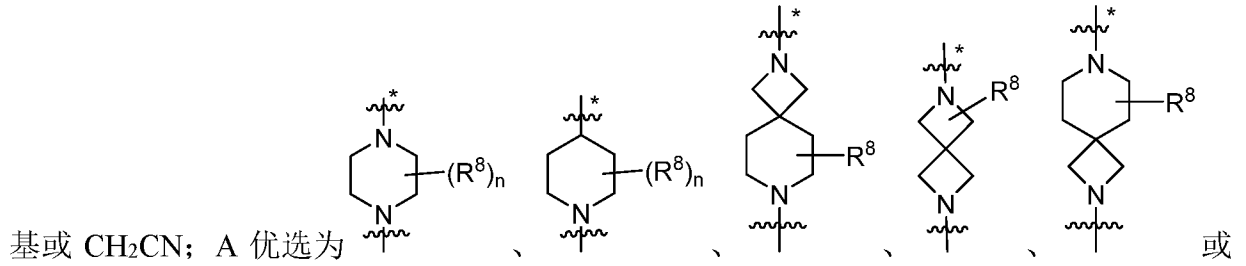
在另一优选例中, 其中所述通式(1)化合物中, L³ 为化学键、-CH₂-、-NH-或-N(Me)-,
 L³ 优选为化学键。

在另一优选例中, 其中所述通式(1)化合物中, A 为:



20

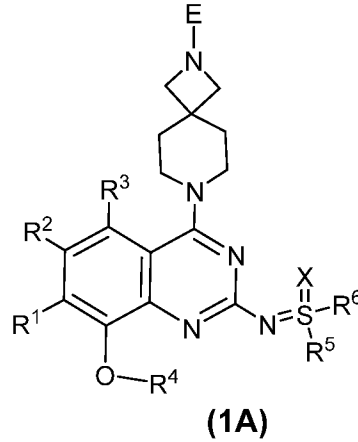
其中, “*”表示和 L³ 连接的位置, n 为 1 或 2, R⁸ 为 H、F、OH、OMe、CN、-CO₂H、-
 C(O)H、-C(O)NH₂、-C(O)NHMe、-C(O)NHEt、-C(O)N(Me)₂、-C(O)N(Et)₂、-C(O)Me、-
 C(O)Et、-NHC(O)Me、-NHC(O)Et、-N(Me)C(O)Me、Me、Et、环丙基、环丁基、环丙甲



, 其中“*”表示和 L³ 连接的位置, n 优选为 1, R⁸ 优选为 H 或 F; A 更优选为

, 其中“*”表示和 L³ 连接的位置, R⁸ 更优选为 H。

5 在另一优选例中, 其中所述通式(1)化合物, 其代表性结构如通式(1A)所示:



通式(1A)中:

X 为 O、N-CN、N-C(O)R⁷、N-S(O)₂R⁷ 或 N-R⁷;

10 E 为能够与 K-Ras、H-Ras 或 N-Ras 突变体蛋白的 12 位的半胱氨酸残基形成共价键的亲电部分;

R¹ 为 H、卤素、CN、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、杂芳基、芳氧基或芳基;

R² 和 R³ 独立为 H、卤素、CN、OH、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C3-C8 环烷基、C2-C6 烯基或 C2-C6 炔基;

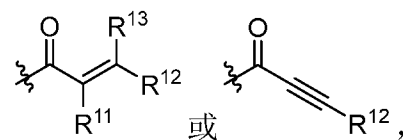
15 R⁴ 为 C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C3-C8 环烷基或 3-6 元杂环烷基;

R⁵ 和 R⁶ 独立为 C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、3-8 元杂环烷基、氰基取代 C1-C6 烷基、烷氧基取代 C1-C3 烷基、C3-C8 环烷基取代 C1-C6 烷基或 NR⁹R¹⁰ 取代 C1-C6 烷基，或 R⁵ 和 R⁶ 共 S 原子形成 4-12 元杂环烷基，所述 4-12 元杂环烷基可进一步被下列基团所取代：H、OH、卤素、CN、NR⁹R¹⁰、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷基、3-8 元杂环烷基、C1-C6 烷氧基取代 C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基取代 C1-C6 烷基、3-8 元杂环烷基取代 C1-C6 烷基或 NR⁹R¹⁰ 取代 C1-C6 烷基；

R⁷ 为 H、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、氰基取代 C1-C6 烷基、NR⁹R¹⁰ 取代 C1-C6 烷基或 3-6 元杂环烷基；











R⁹ 和 R¹⁰ 独立为 H、C1-C6 烷基或 R⁹ 和 R¹⁰ 共 N 原子形成 3-8 元杂环烷基。

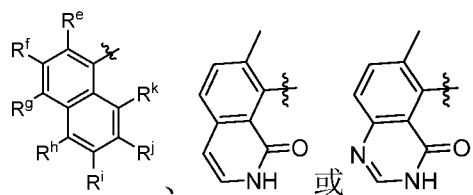
在另一优选例中，其中所述通式(1)和通式(1A)中，E 为一个含亲电碳碳双键或碳碳叁键的基团。



在另一优选例中，其中所述通式(1)和通式(1A)中，E 为：

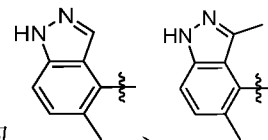
其中，R¹¹ 为 H 或 F，R¹² 为 H、Me、Et、CN、-CONH₂、-CH₂F、-CHF₂、CF₃、-CH₂OH、CH₂OMe、

CH₂OMe、、、、、、、、、、、、、

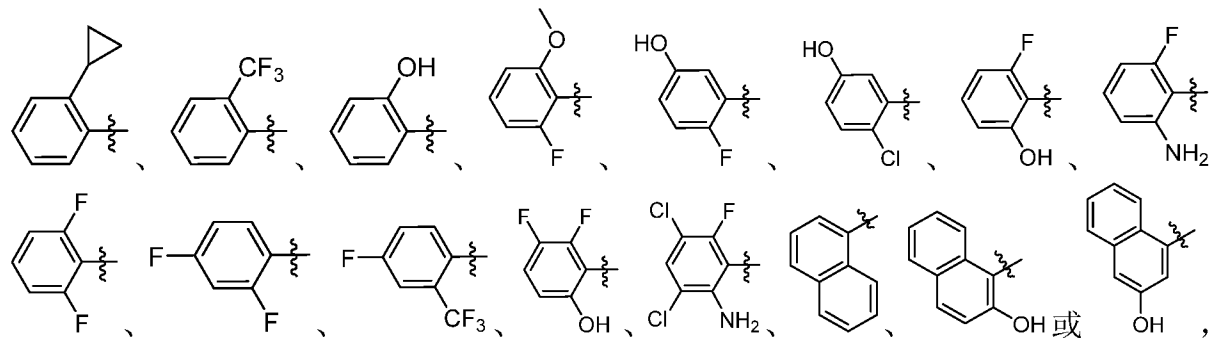
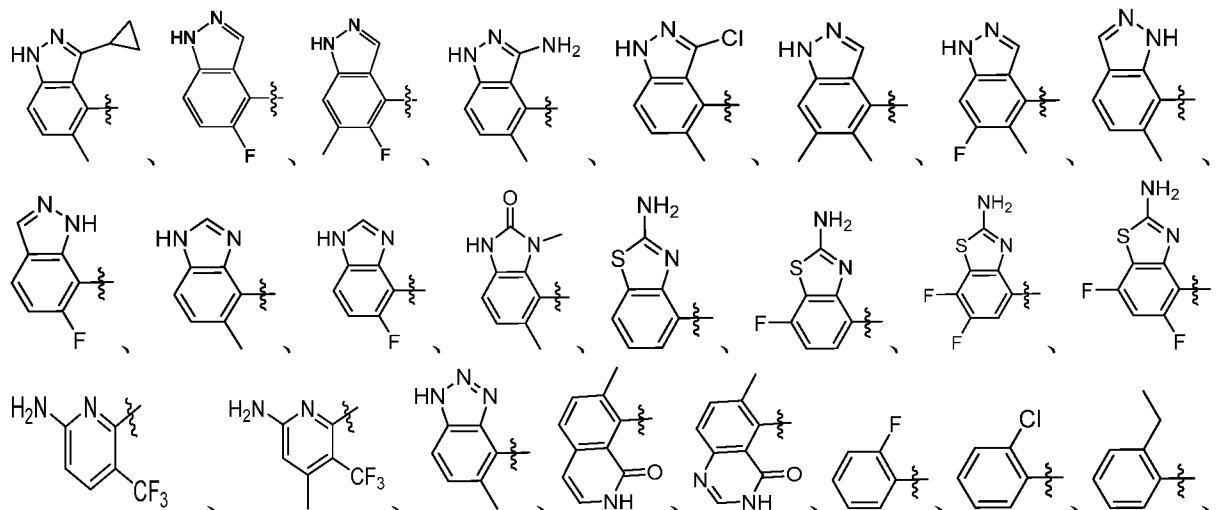


其中 R^a 为 H 或 F, R^b 为 H、F、Cl 或 Me, R^c 为 H、F、Cl、Me 或 CF_3 , R^d 为 F、Cl、 NH_2 、Me 或环丙基, R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 和 R^k 独立为 H、F、Cl、OH、OMe、 NH_2 、 CF_3 、C1-C3 烷基或 C3-C6 环烷基。

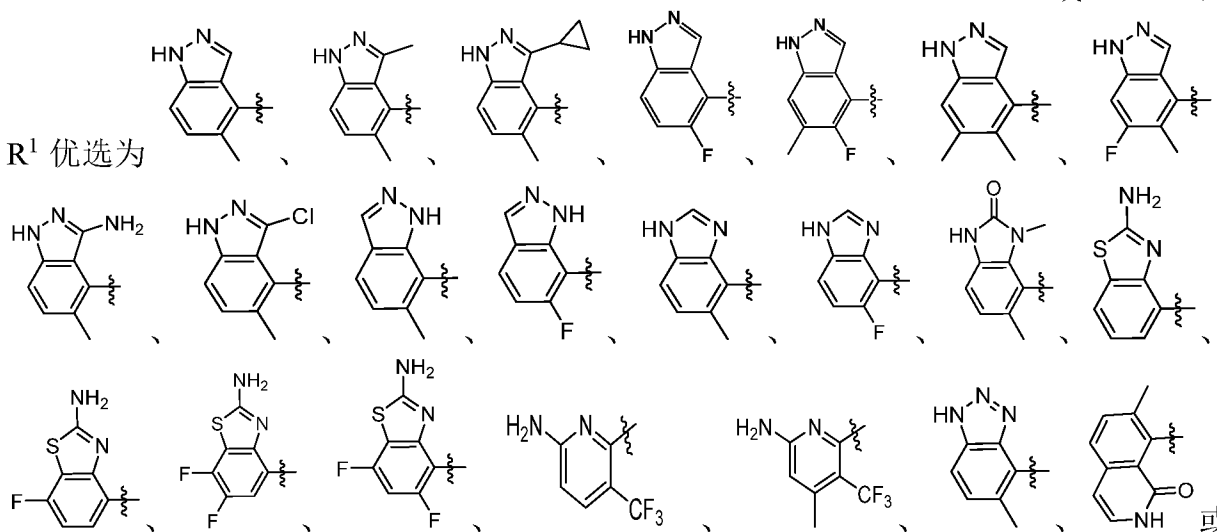
在另一优选例中, 其中所述通式(1)和通式(1A)所述化合物, R^1 为



5



10 R^1 优选为

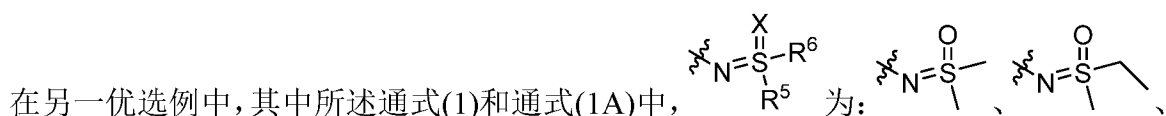
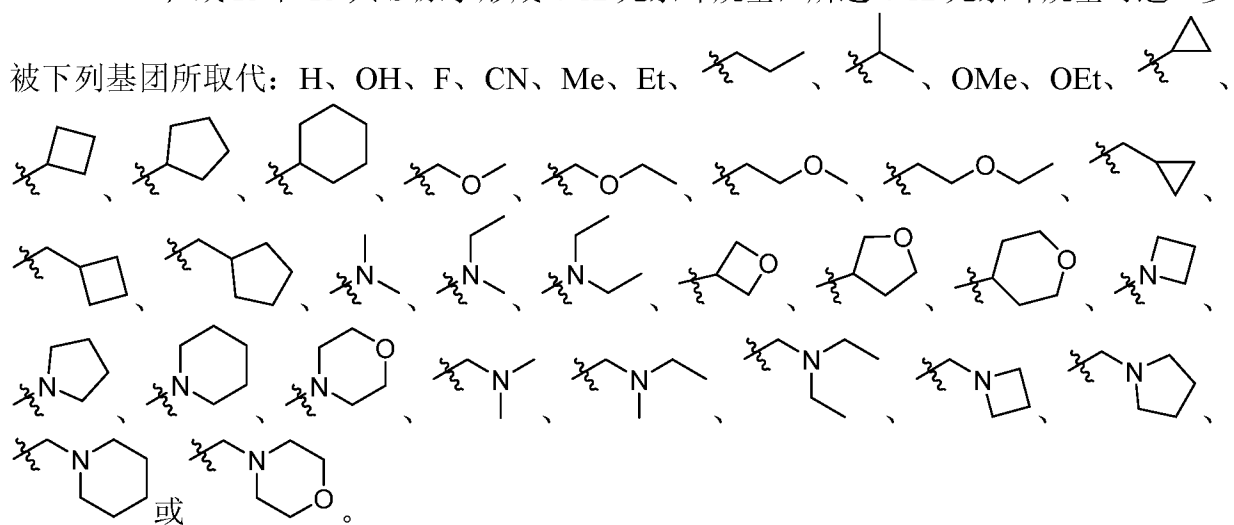
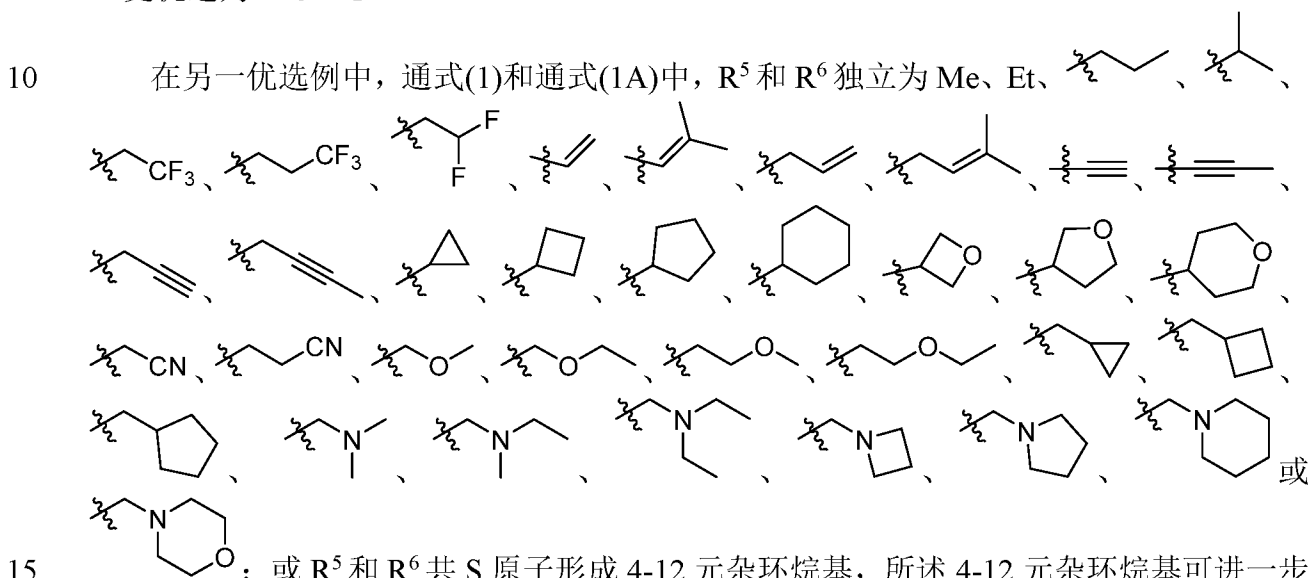


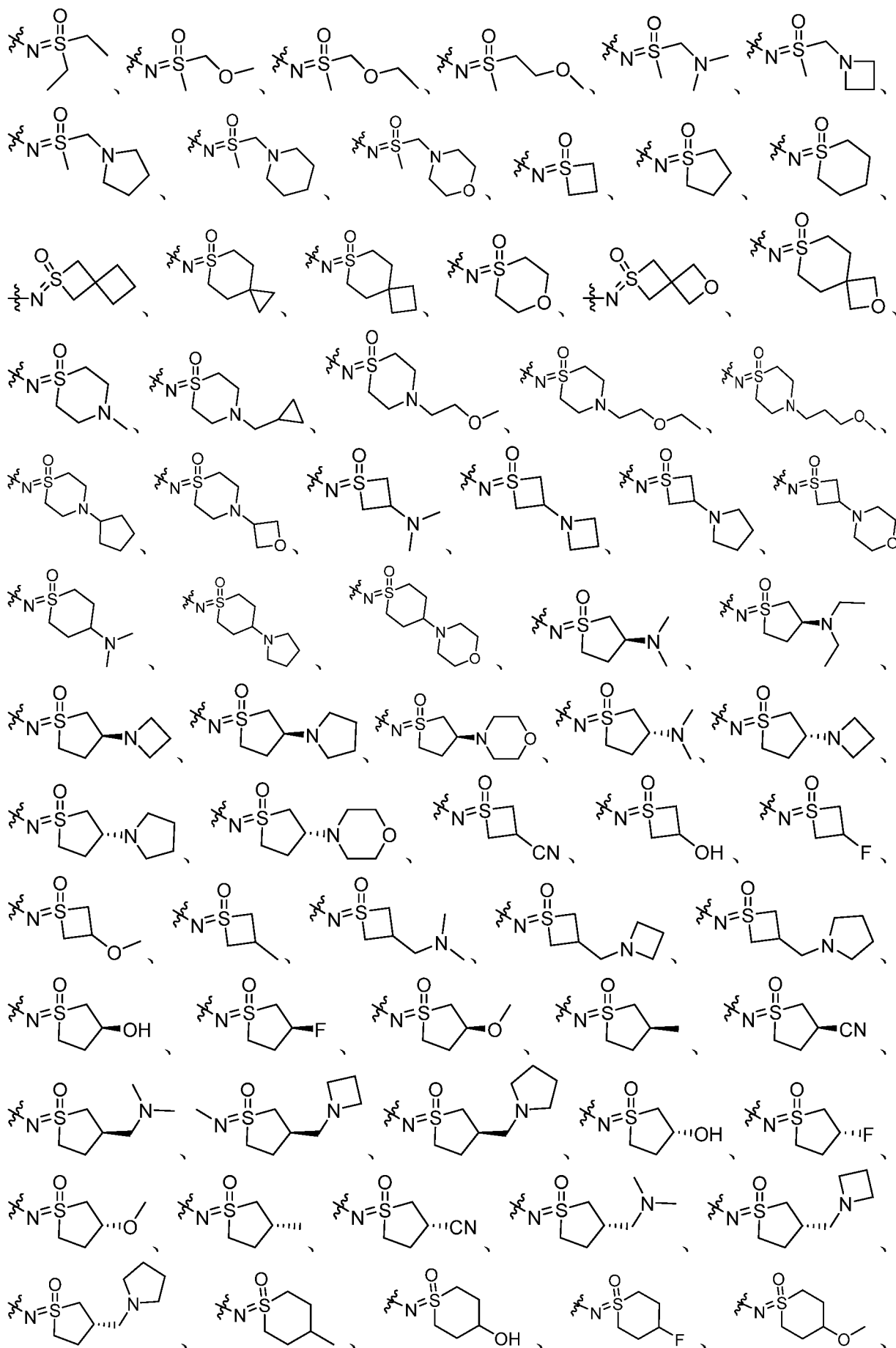


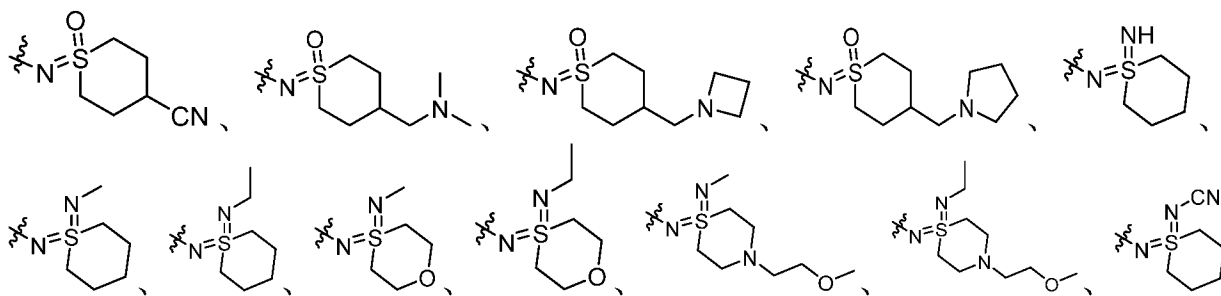
在另一优选例中，其中所述通式(1)和通式(1A)所述化合物，R²为 H、F、Cl、CN、Me、Et、异丙基、乙烯基、乙炔基或环丙基，R² 优选为乙烯基或环丙基，R² 更优选为环丙基。

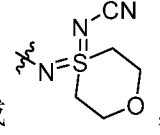
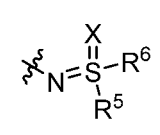
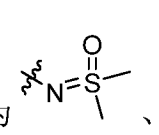
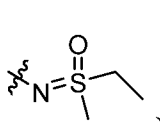
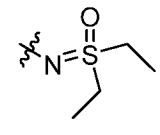
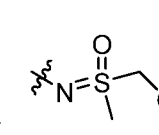
5 在另一优选例中，其中所述通式(1)和通式(1A)所述化合物，R³ 为 H、F、Cl、CN、Me、Et、异丙基、乙烯基、乙炔基或环丙基，R³ 优选为 H 或 F，R³ 更优选为 H。

在另一优选例中，其中所述通式(1)和通式(1A)所述化合物，R⁴ 为 CH₃、CH₃CH₂、CF₃CH₂、(CH₃)₂CH、CHF₂CH₂ 或 CF₃(CH₃)CH，R⁴ 优选为 CH₃CH₂、CF₃CH₂ 或 CHF₂CH₂，R³ 更优选为 CF₃CH₂。

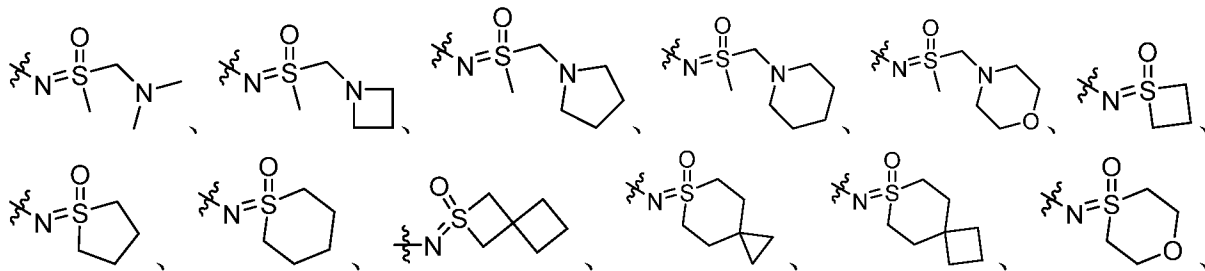




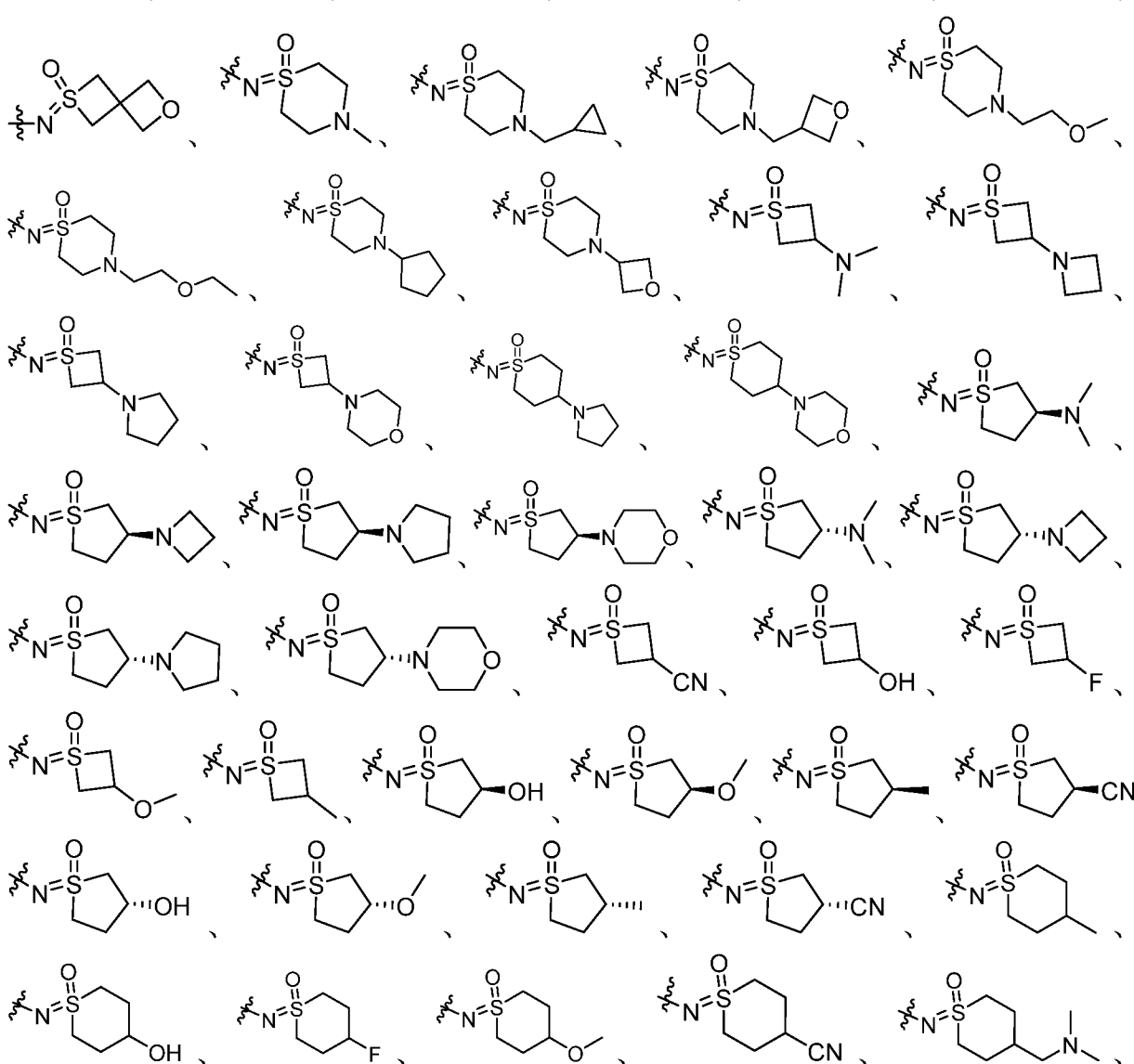


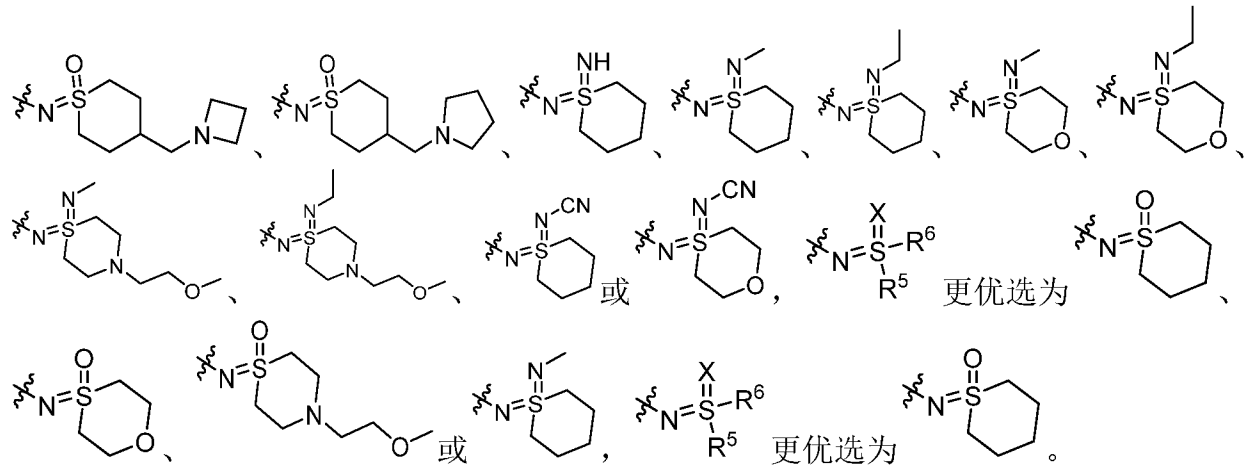
或  ,  优选为  ,  ,  ,  ,

5

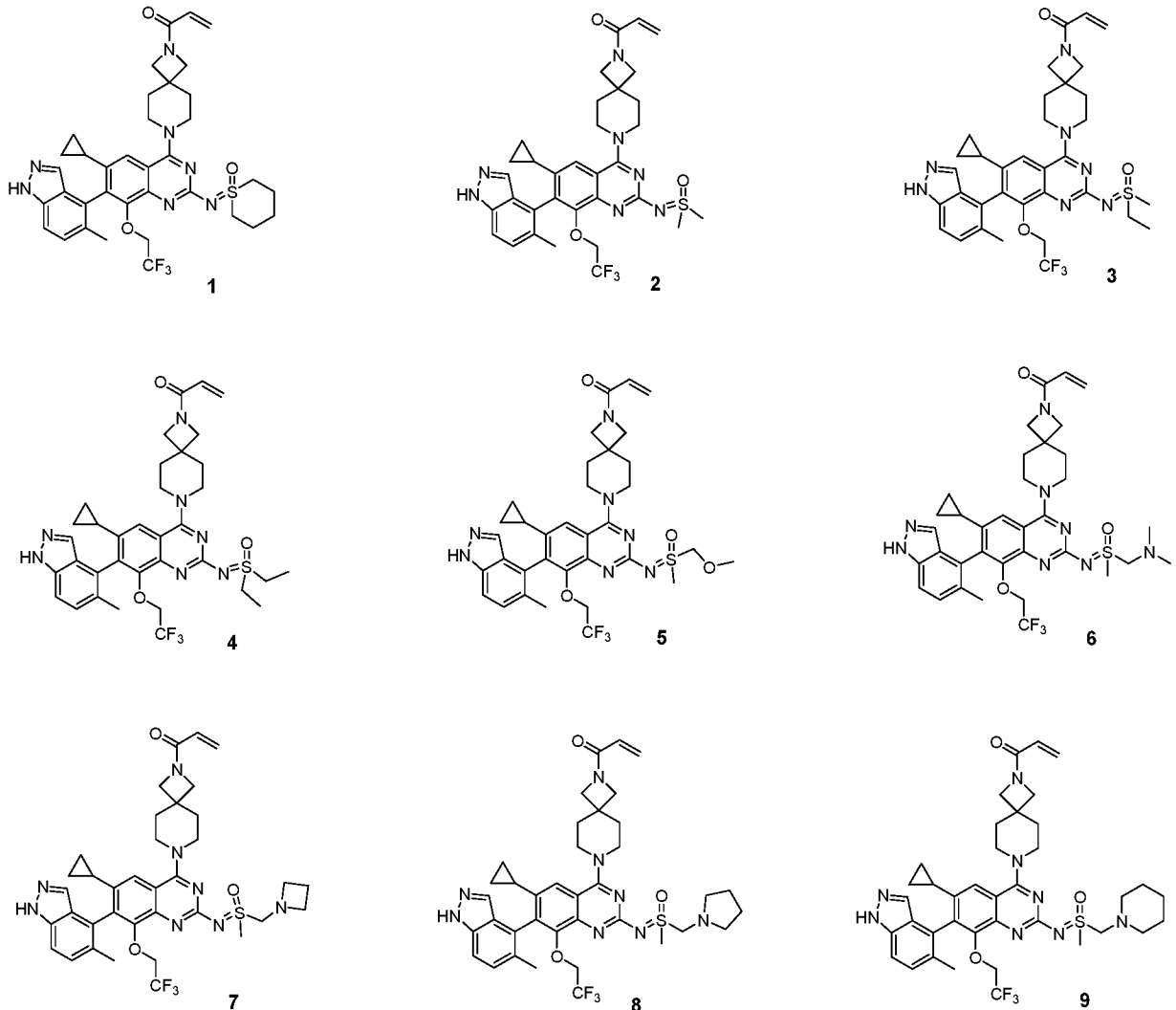


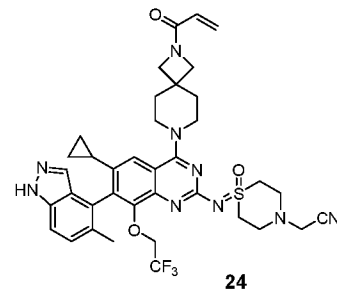
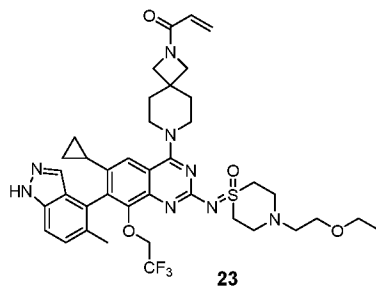
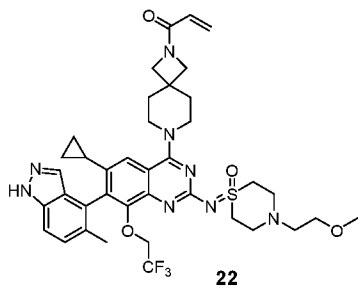
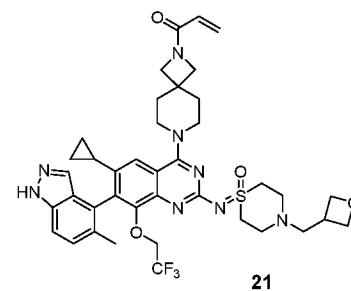
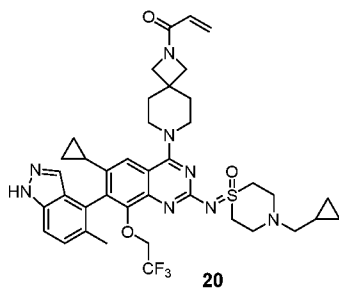
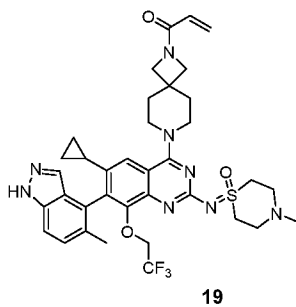
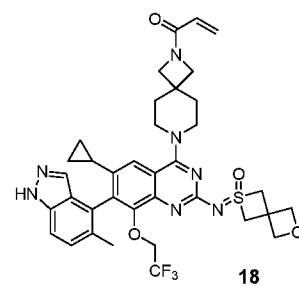
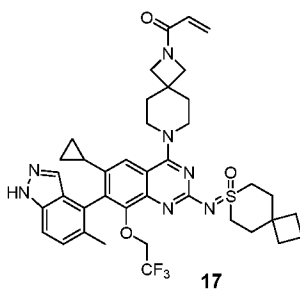
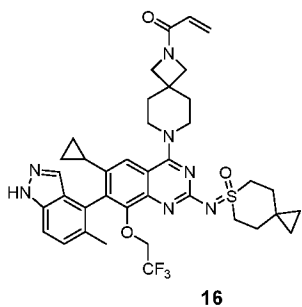
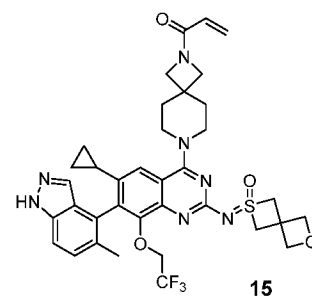
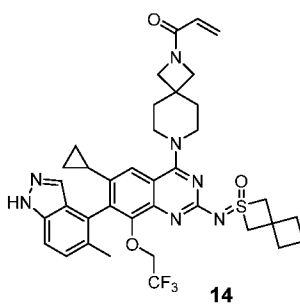
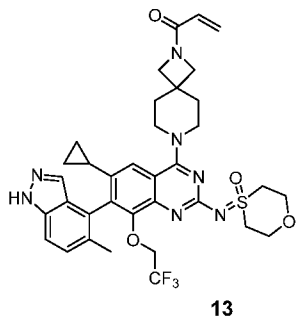
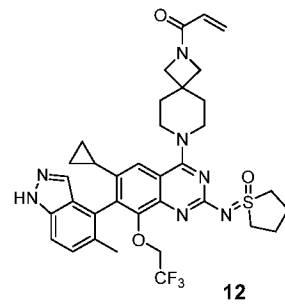
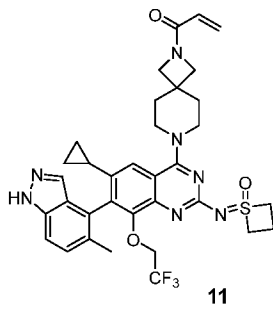
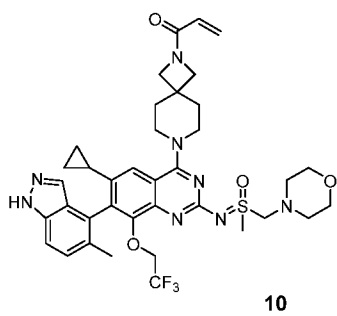
10

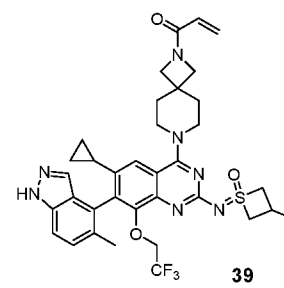
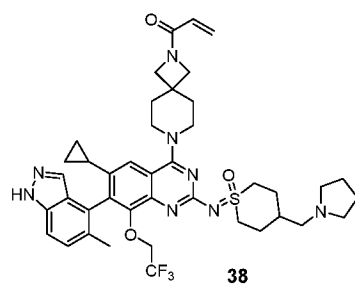
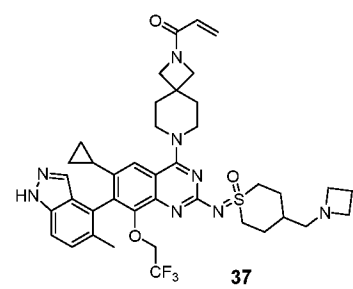
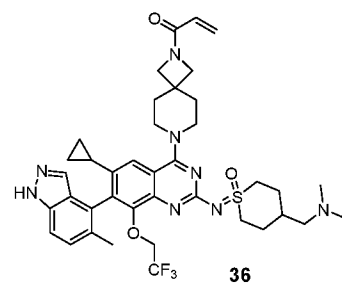
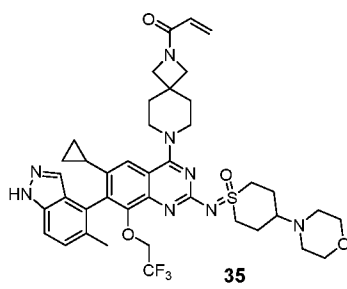
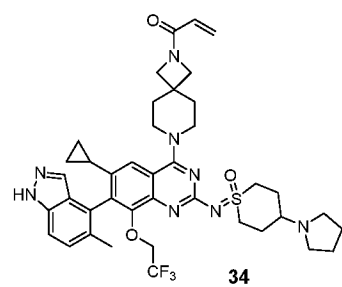
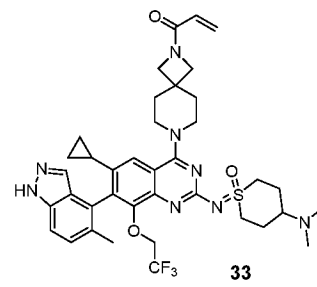
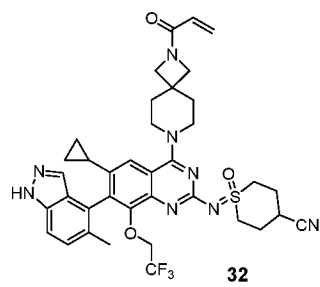
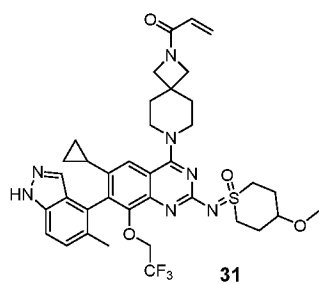
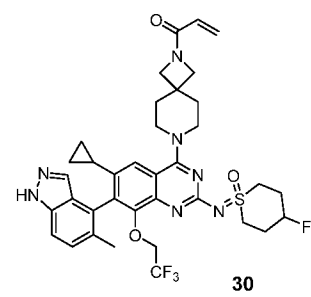
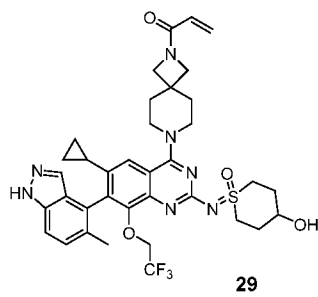
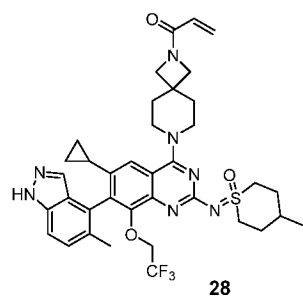
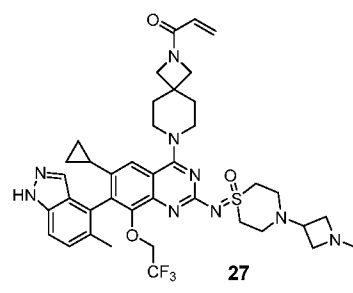
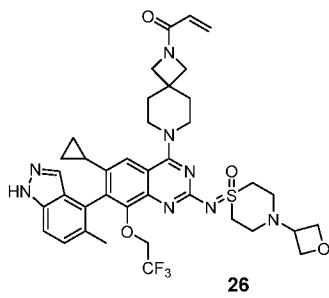
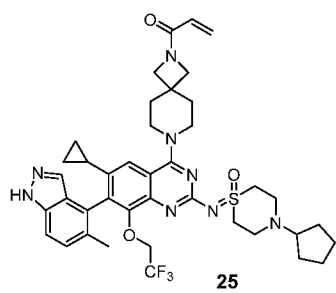


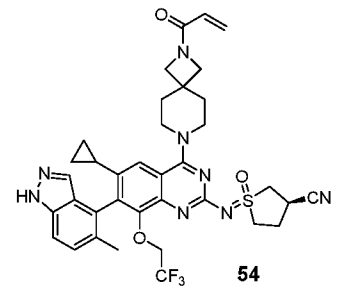
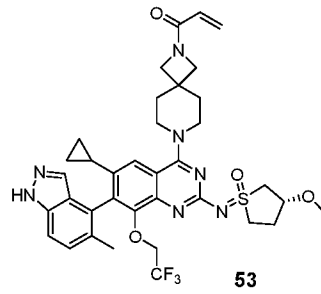
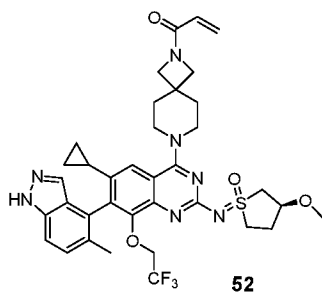
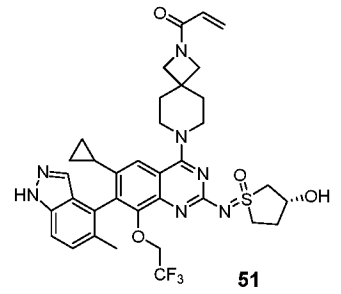
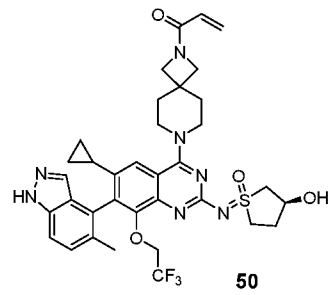
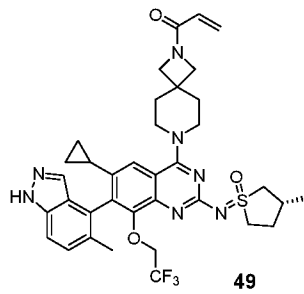
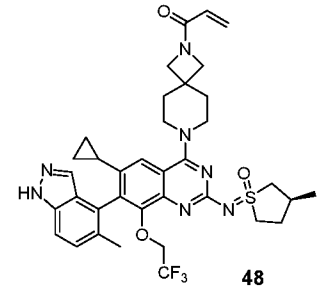
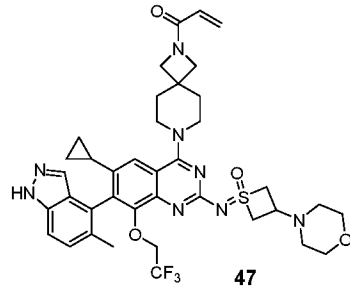
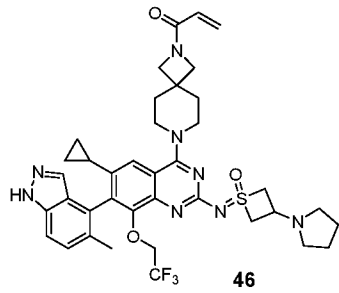
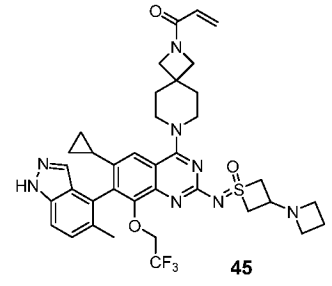
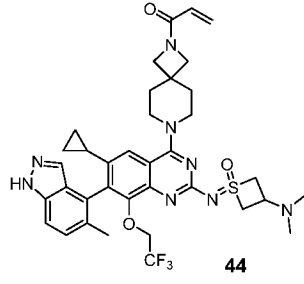
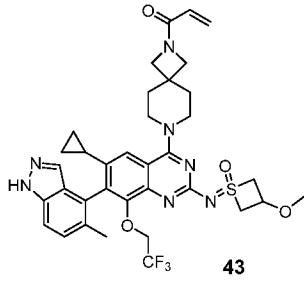
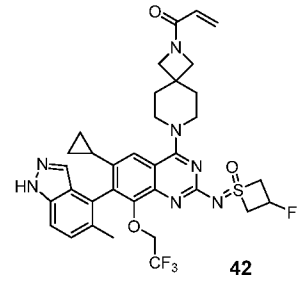
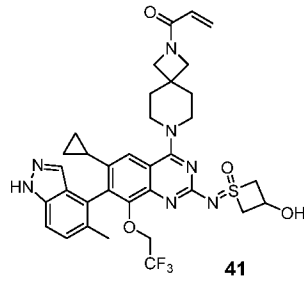
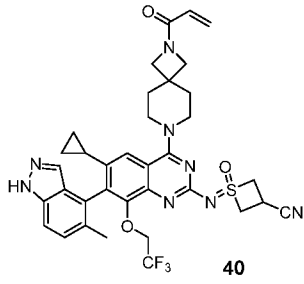


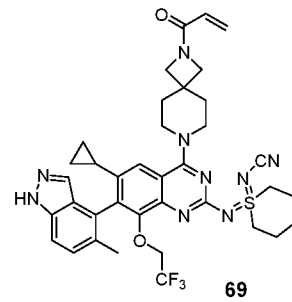
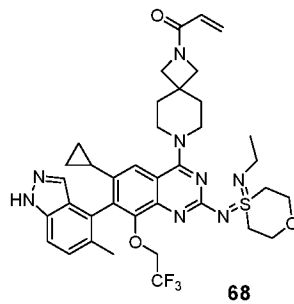
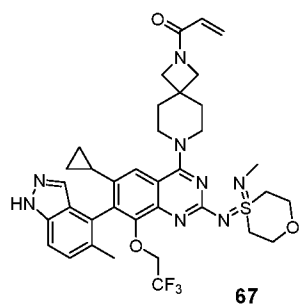
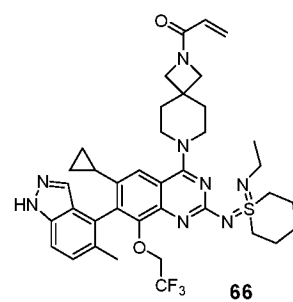
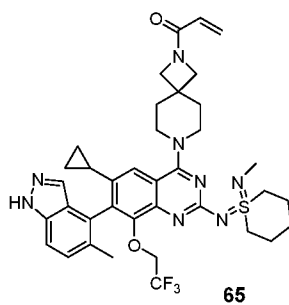
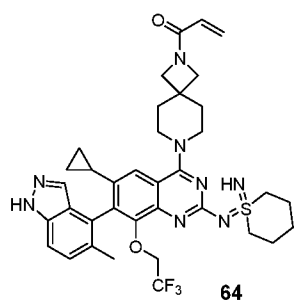
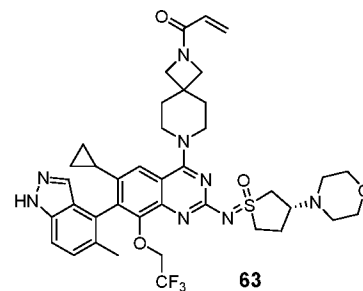
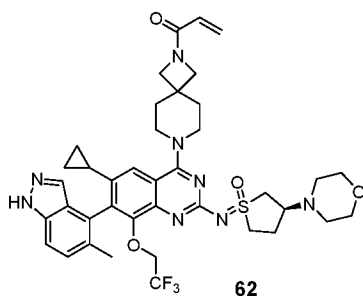
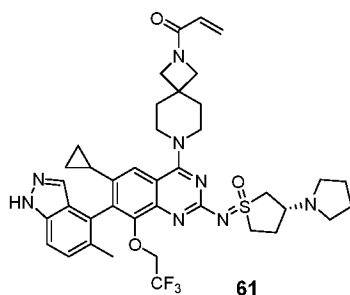
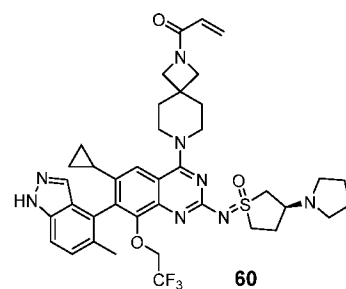
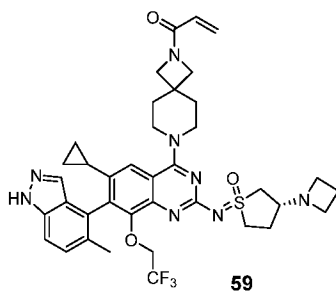
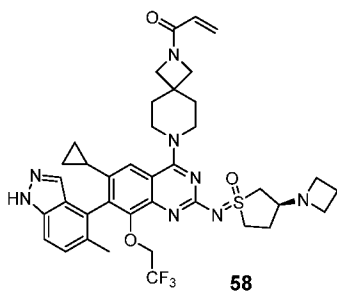
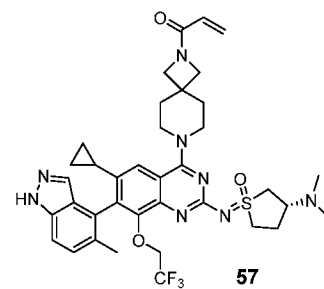
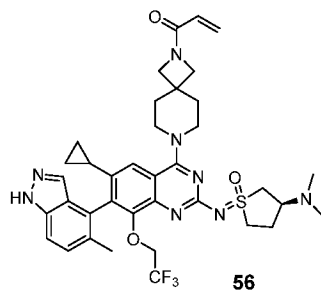
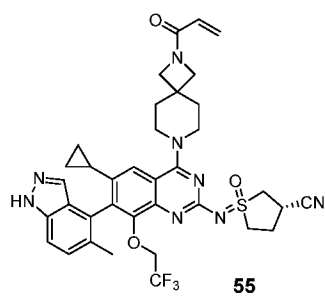
5 在各种不同实施方式中，本发明代表性化合物具有以下结构之一：

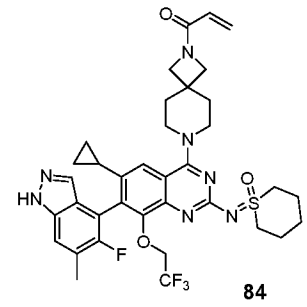
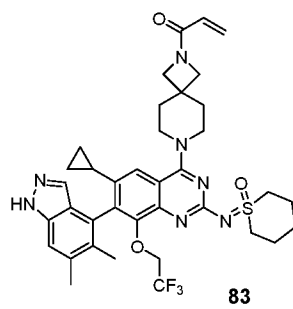
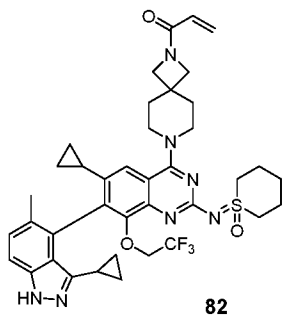
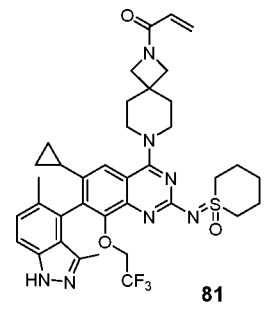
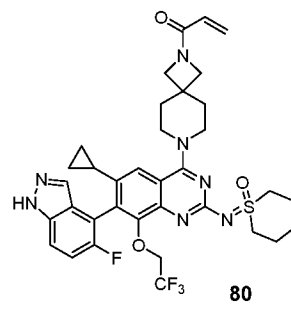
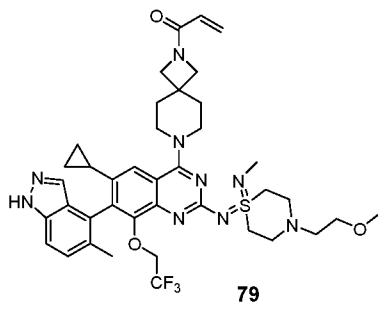
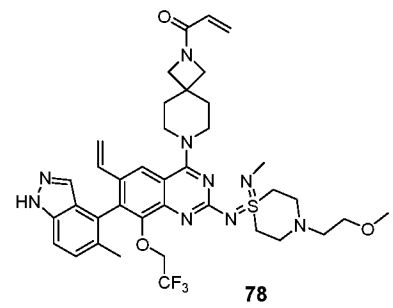
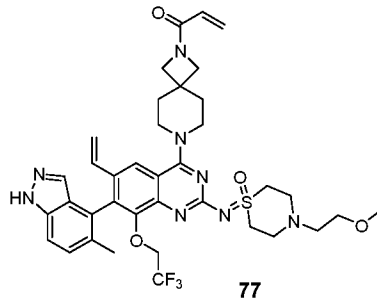
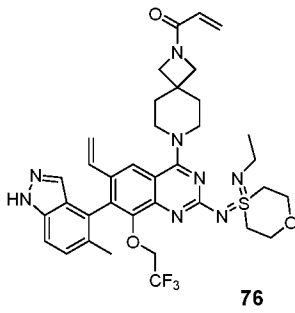
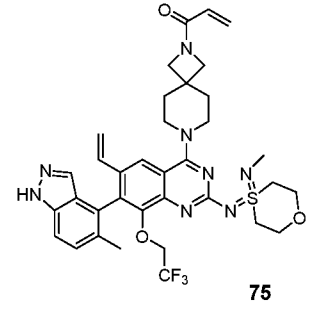
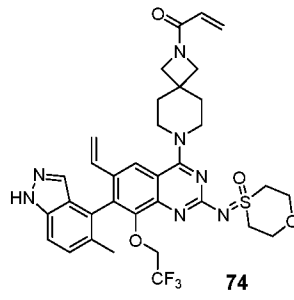
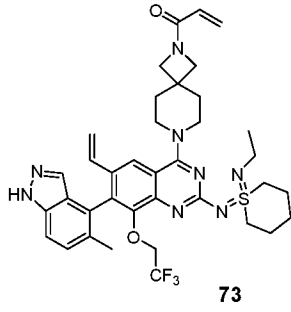
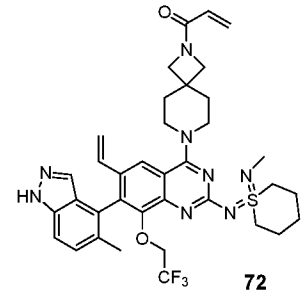
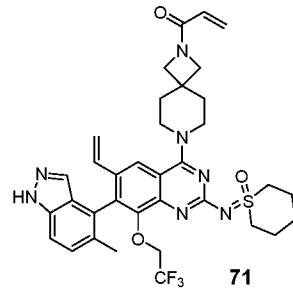
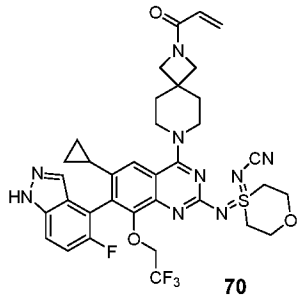


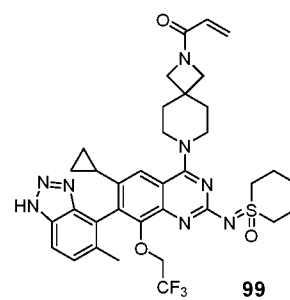
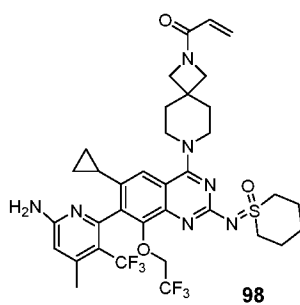
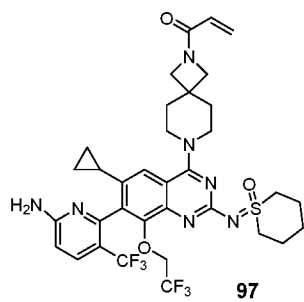
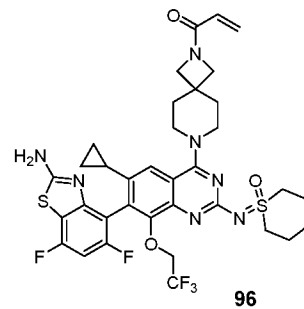
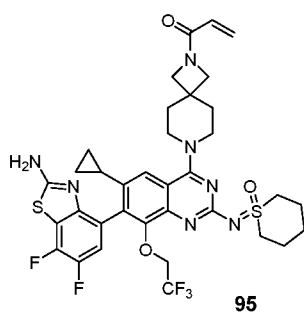
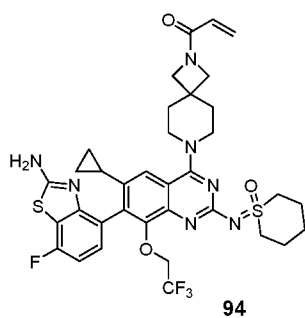
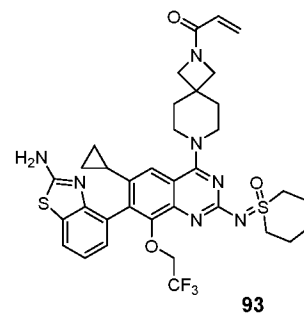
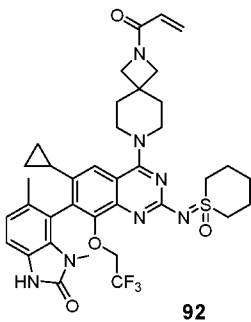
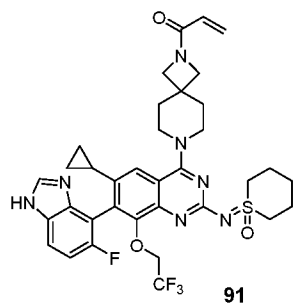
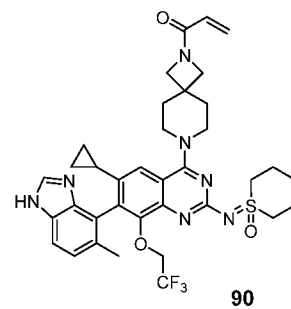
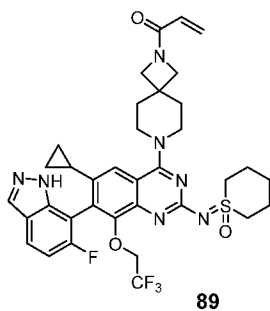
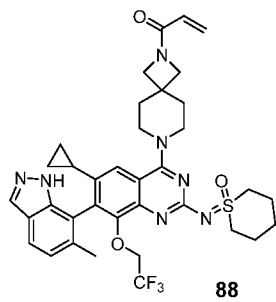
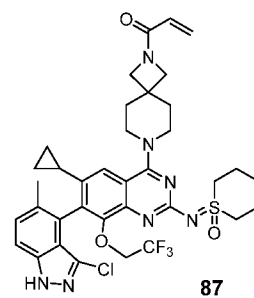
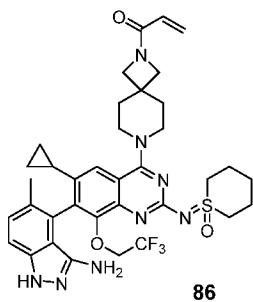
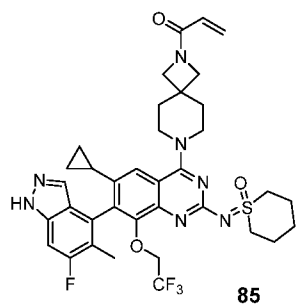


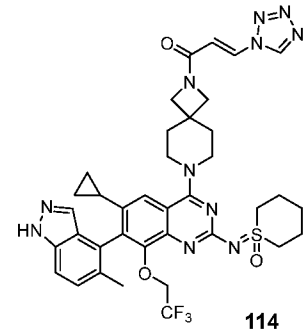
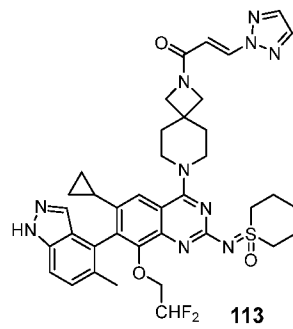
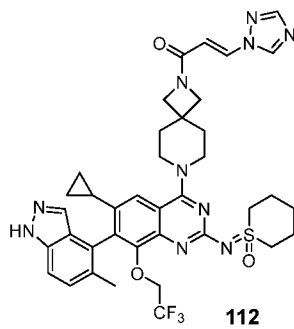
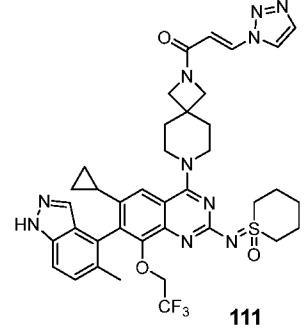
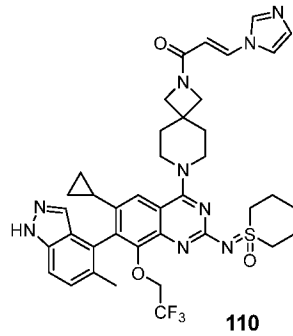
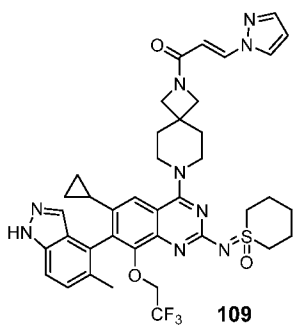
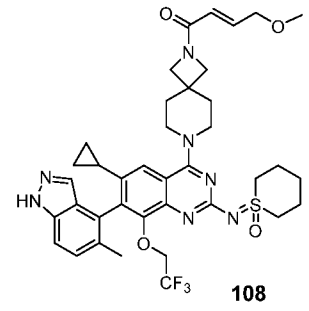
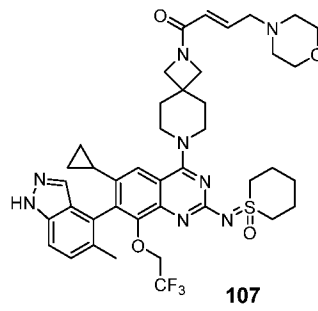
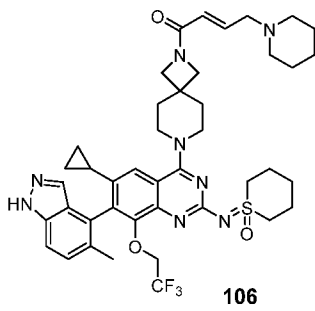
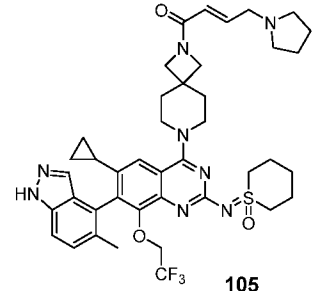
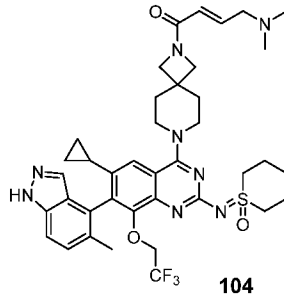
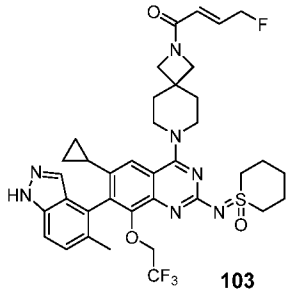
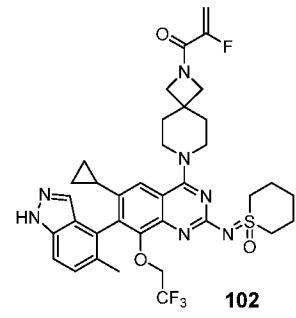
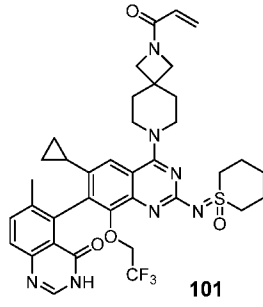
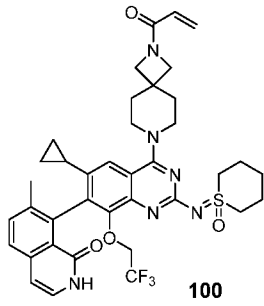


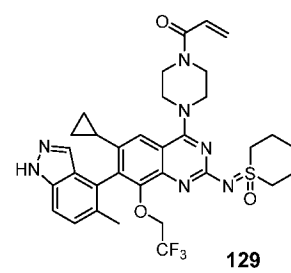
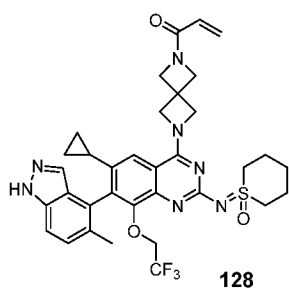
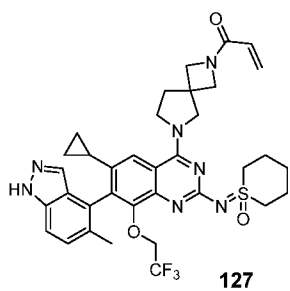
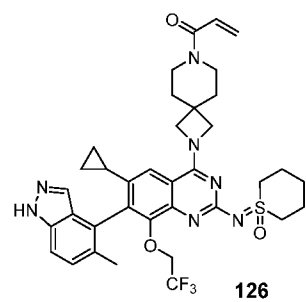
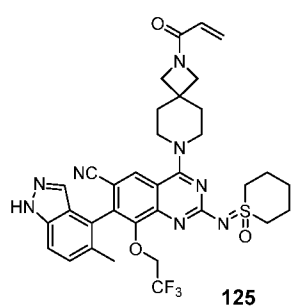
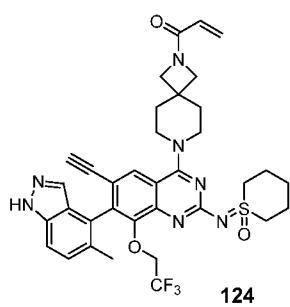
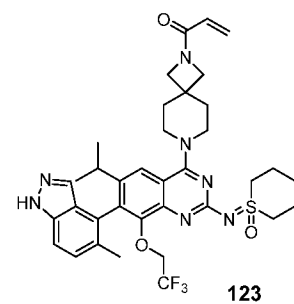
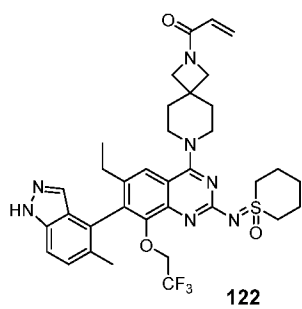
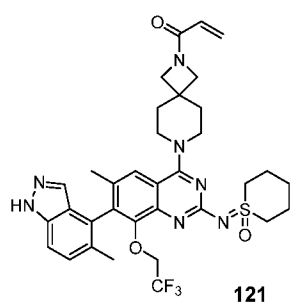
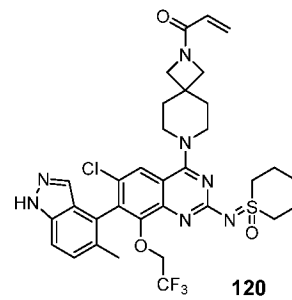
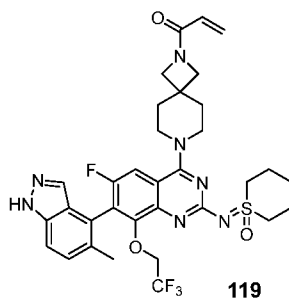
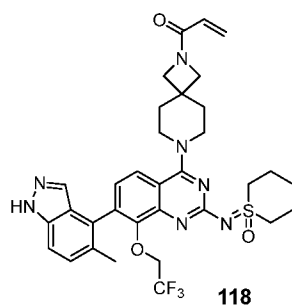
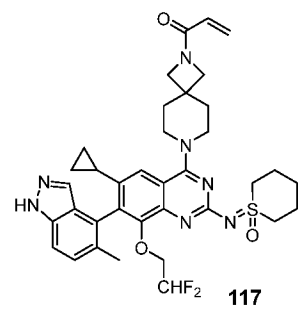
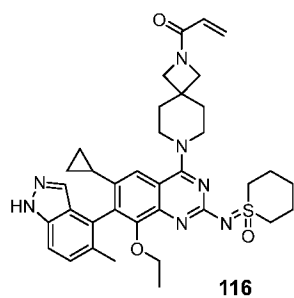
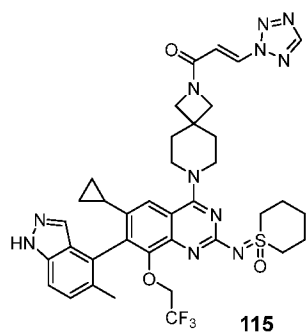


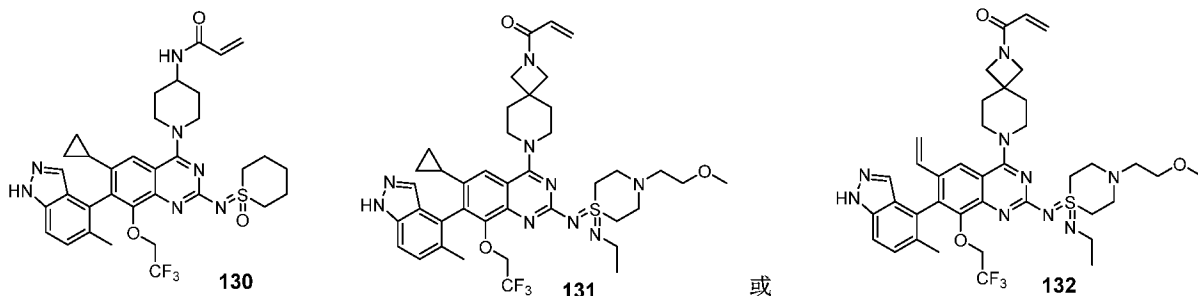












本发明还提供了一种药物组合物，其含有药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂，以及本发明通式(1)化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂

5 化合物作为活性成分。

本发明还提供了本发明的通式(1)所示的化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂化合物或上述药物组合物用于制备治疗、调节或预防 RAS 突变相关疾病的药物中的应用。

本发明还提供了治疗、调节或预防 RAS 突变相关疾病的方法，包括对受试者给与治

10 疗有效量的本发明的通式(1)所示的化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂化合物或上述药物组合物。

在一实施例中，所述的 RAS 突变相关疾病为 RAS 突变介导的相关疾病。

在一实施例中，所述的 RAS 突变相关疾病为癌症。

在一实施例中，所述的癌症为血液癌或实体瘤。

15 在一实施例中，所述的癌症为白血病、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、结肠癌、膀胱癌、脑癌、尿路上皮癌、前列腺癌、肝癌、卵巢癌、头颈癌、胃癌、间皮瘤或所有癌症转移。

在一实施例中，所述的癌症为肺癌、胰腺癌、结肠癌、MYH 相关息肉病或结肠直肠癌。

通过合成和仔细研究了多类涉及具有 K-RAS G12C 抑制作用的新化合物，这些化合物

20 具有磺基亚胺(sulfoximine)和磺基二亚胺(sulfanediimine)的结构。发明人发现在这些化合物中，尤其当 X 为 O 或 -N(Me)-，且 R⁵ 和 R⁶ 共 S 原子成环时，化合物具有很强的抑制携带 K-RAS G12C 突变肿瘤细胞 H358 的增殖活性，在小鼠体内抗肿瘤活性评价中，也展现了很强的体内抗肿瘤活性，此外，化合物稳定良好。

应理解，本发明的前述一般性描述和以下详细描述都是示例性和说明性的，旨在提

25 供对所要求保护的本发明的进一步说明。

化合物的合成

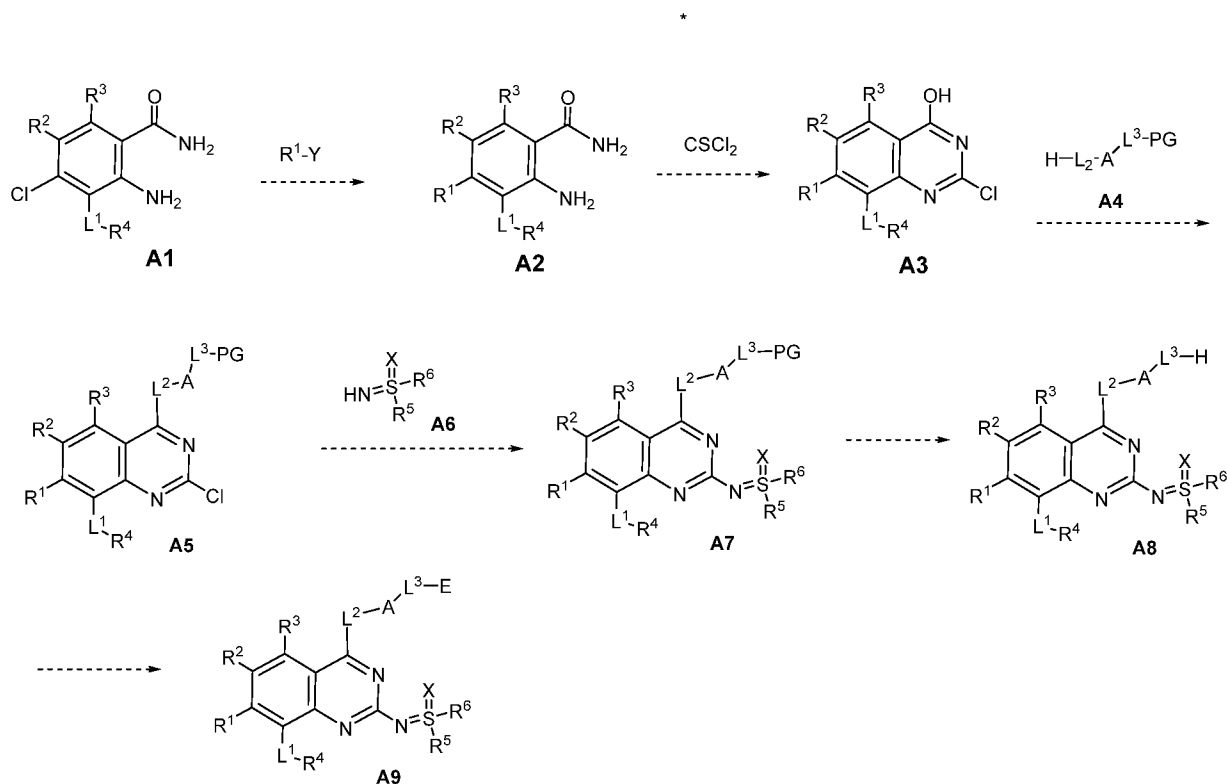
下面具体地描述本发明通式(1)化合物的制备方法，但这些具体方法不对本发明构成

任何限制。

以上说明的通式(1)化合物可使用标准的合成技术或公知的技术与文中结合的方法来合成。此外，在此提到的溶剂，温度和其他反应条件可以改变。用于化合物的合成的起始物料可以由合成或从商业来源上获得。本文所述的化合物和其他具有不同取代基的有关化合物可使用公知的技术和原料来合成，包括发现于 March, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY* 4th Ed., (Wiley 1992); Carey 和 Sundberg, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY* 4th Ed., Vols. A 和 B (Plenum 2000, 2001), Green 和 Wuts, *PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS* 3rd Ed., (Wiley 1999)中的方法。化合物制备的一般方法可通过使用适当的试剂和在此提供的分子式中引入不同基团的条件来改变。

一方面，本文所述的化合物根据工艺中公知的方法。然而方法的条件，例如反应物、溶剂、碱、所用化合物的量、反应温度、反应所需时间等不限于下面的解释。本发明化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便的制得，这样的组合可由本发明所属领域的技术人员容易的进行。一方面，本发明还提供了一种所述的通式(1)所示化合物的制备方法，其中通式(1)化合物可采用下列一般反应流程 1 制备：

一般反应流程 1



通式(1)化合物的实施方式可根据一般反应流程 1 制备, 其中 X、A、E、L¹、L²、L³、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 如上文中所定义, PG 表示保护基, Y 表示硼酸、硼酸酯或三氟硼酸盐。如一般反应流程 1 所示, 化合物 A1 和化合物 R¹-Y 在碱性条件下进行偶联反应得到化合物 A2, 化合物 A2 在非质子溶剂和 CSCI₂ 反应生成化合物 A3, 化合物 A3 和化合物 A4 在碱性条件下生成化合物 A5, 化合物 A5 和化合物 A6 进行偶联反应得到化合物 A7, 化合物 A7 脱除保护基得到化合物 A8, 化合物 A8 进一步反应得到目标化合物 A9。

化合物的进一步形式

10 “药学上可接受”这里指一种物质, 如载体或稀释液, 不会使化合物的生物活性或性质消失, 且相对无毒, 如, 给予个体某物质, 不会引起不想要的生物影响或以有害的方式与任何其含有的组分相互作用。

术语“药学上可接受的盐”指一种化合物的存在形式, 该形式不会引起对给药有机体的重要的刺激, 且不会使化合物的生物活性和性质消失。在某些具体方面, 药学上可接受的盐是通过通式(1)化合物与酸反应获得, 如盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、磷酸、硝酸、磷酸等无机酸, 甲酸、乙酸、丙酸、草酸、三氟乙酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等有机酸以及天冬氨酸、谷氨酸等酸性氨基酸。

应理解药学上可接受的盐的参考包括溶剂添加形式或结晶形式, 尤其是溶剂化物或多晶型。溶剂化物含有化学计量或非化学计量的溶剂, 且是在与药学上可接受溶剂如水, 乙醇等, 结晶化过程中选择性形成的。当溶剂是水时形成水合物, 或当溶剂是乙醇时形成醇化物。通式(1)化合物的溶剂化物按照本文所述的方法, 很方便的制得或形成。举例说明, 通式(1)化合物的水合物从水/有机溶剂的混合溶剂中重结晶而方便的制得, 使用的有机溶剂包括但不限于, 四氢呋喃、丙酮、乙醇或甲醇。此外, 在此提到的化合物能够以非溶剂化和溶剂化形式存在。总之, 对于在此提供的化合物和方法为目的, 溶剂化形式被认为相当于非溶剂化形式。

在其他具体实施例中, 通式(1)化合物被制备成不同的形式, 包括但不限于, 无定形, 粉碎形和毫微-粒度形式。此外, 通式(1)化合物包括结晶型, 也可以作为多晶型。多晶型包括化合物的相同元素组成的不同晶格排列。多晶型通常有不同的 X-射线衍射光谱、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶型、光和电的性质、稳定性和溶解性。不同的因素如重结晶溶剂, 结晶速率和贮存温度可能引起单一晶型为主导。

在另一个方面, 通式(1)化合物可能存在手性中心和/或轴手性, 并因此以消旋体、外

消旋混合物、单一对映体、非对映异构体化合物和单一非对映体的形式、和顺反异构体的形式出现。每个手性中心或轴手性将独立地产生两个旋光异构体，并且所有可能的旋光异构体和非对映体混合物以及纯或部分纯的化合物包括在本发明的范围之内。本发明意味着包括这些化合物的所有这种异构形式。

- 5 本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)和 C-14(^{14}C)。又例如，可用重氢取代氢原子形成氘代化合物，氘与碳构成的键比普通氢和碳构成的键更坚固，相比于未氘代药物，通常氘代药物具有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物体内半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射
- 10 性与否，都包含在本发明的范围之内。

术语

如果无另外说明，用于本发明申请，包括说明书和权利要求书中的术语，定义如下。必须注意，在说明书和所附的权利要求书中，如果文中无另外清楚指示，单数形式“一个”

15 包括复数意义。如果无另外说明，使用质谱、核磁、HPLC、蛋白化学、生物化学、重组 DNA 技术和药理学的常规方法。在本申请中，如果无另外说明，使用“或”或“和”指“和/或”。

除非另有规定，“烷基”指饱和的脂肪烃基团，包括 1 至 6 个碳原子的直链和支链基团。优选含有 1 至 4 个碳原子的低级烷基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、叔丁基。如本文所用，“烷基”包括未取代和取代的烷基，尤其是被一个或多个卤素

20 所取代的烷基。优选的烷基选自 CH_3 、 CH_3CH_2 、 CF_3 、 CHF_2 、 CF_3CH_2 、 $\text{CF}_3(\text{CH}_3)\text{CH}$ 、 ^iPr 、 ^mPr 、 ^iBu 、 ^mBu 或 ^tBu 。

除非另有规定，“亚烷基”指二价的如上所定义的烷基。亚烷基的例子包括但不限于，亚甲基和亚乙基。

除非另有规定，“烯基”指含有碳-碳双键的不饱和脂肪烃基团，包括 1 至 14 个碳原子的直链或支链基团。优选含有 1 至 4 个碳原子的低级烯基，例如乙烯基、1-丙烯基、1-丁

25 烯基或 2-甲基丙烯基。

除非另有规定，“炔基”指含有碳-碳叁键的不饱和脂肪烃基团，包括 1 至 14 个碳原子的直链和支链基团。优选含有 1 至 4 个碳原子的低级炔基，例如乙炔基、1-丙炔基或 1-丁炔基。

除非另有规定，“环烷基”是指非芳香族烃环系统(单环、双环或多环)，如果碳环含有至少一个双键，那么部分不饱和环烷基可被称为“环烯基”，或如果碳环含有至少一个三键，那么部分不饱和环烷基可被称为“环炔基”。环烷基可以包括单环或多环(例如具有

30

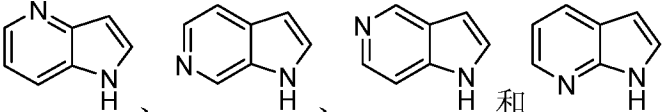
2、3 或 4 个稠合环)基团和螺环。在一些实施方案中，环烷基为单环的。在一些实施方案中，环烷基为单环的或双环的。环烷基的成环碳原子可以任选地被氧化以形成氧代或硫离子基。环烷基还包括亚环烷基。在一些实施方案中，环烷基含有 0、1 或 2 个双键。在一些实施方案中，环烷基含有 1 或 2 个双键（部分不饱和环烷基）。在一些实施方案中，环烷基可以与芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基稠合。在一些实施方案中，环烷基可以与芳基、环烷基和杂环烷基稠合。在一些实施方案中，环烷基可以与芳基和杂环烷基稠合。一些实施方案中，环烷基可以与芳基和环烷基稠合。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降茛基、降蒎基、降薅基、双环[1.1.1]戊烷基、双环[2.1.1]己烷基等等。

10 除非另有规定，“烷氧基”指通过醚氧原子键合到分子其余部分的烷基。代表性的烷氧基为具有 1-6 个碳原子的烷氧基，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。如本文所用，“烷氧基”包括未取代和取代的烷氧基，尤其是被一个或多个卤素所取代的烷氧基。优选的烷氧基选自 OCH_3 、 OCF_3 、 CHF_2O 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ 、 ^iPrO 、 ^nPrO 、 ^iBuO 、 ^nBuO 或 ^tBuO 。

15 除非另有规定，“芳基”指碳氢芳香基团，芳基是单环或多环的，例如单环芳基环与一个或多个碳环芳香基团稠和。芳基的例子包括但不限于，苯基、萘基和菲基。

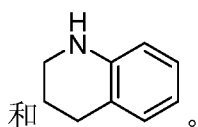
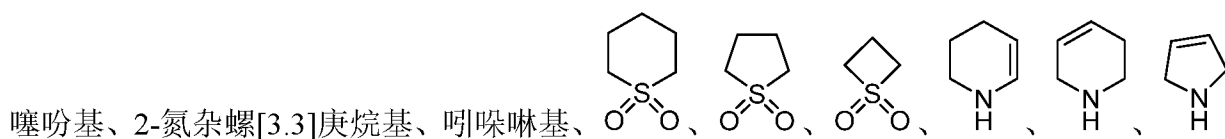
除非另有规定，“芳氧基”指通过醚氧原子键合到分子其余部分的芳基。芳氧基的例子包括但不限于苯氧基和萘氧基。

20 除非另有规定，“杂芳基”指含有一个或多个杂原子(O、S 或 N)的芳香基团，杂芳基是单环或多环的。例如单环杂芳基环与一个或多个碳环芳香基团或其它单环杂环烷基基团稠和。杂芳基的例子包括但不限于，吡啶基、咪唑基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、异噻唑基、苯并咪唑基、苯并咪唑基、苯并咪唑基、苯并咪唑基、苯并咪唑基、苯并咪唑基、吡咯并咪唑基、1H-吡咯[3,2-b]吡啶基、1H-吡咯[2,3-c] 吡啶基、1H-吡咯[3,2-

25 c] 吡啶基、1H-吡咯[2,3-b]吡啶基、 和

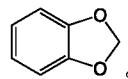
30 除非另有规定，“杂环烷基”指非芳香族环或环系统，其可以任选地含有一个或多个亚烯基作为环结构的一部分，其具有至少一个独立地选自硼、磷、氮、硫、氧和磷的杂原子环成员。如果杂环烷基含有至少一个双键，那么部分不饱和杂环烷基可被称为“杂环烯基”，或如果杂环烷基含有至少一个三键，那么部分不饱和杂环烷基可被称为“杂环炔基”。杂环烷基可以包括单环、双环、螺环或多环(例如具有两个稠合或桥接环)环系统。在一些

实施例中，杂环烷基为具有 1、2 或 3 个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的单环基团。杂环烷基的成环碳原子和杂原子可以任选地氧化以形成氧代或硫离子基或其他氧化键(例如 C(O)、S(O)、C(S)或 S(O)₂、N-氧化物等)，或氮原子可以季铵化。杂环烷基可以经由成环碳原子或成环杂原子而连接。在一些实施例中，杂环烷基含有 0 至 3 个双键。在一些实施例中，杂环烷基含有 0 至 2 个双键。杂环烷基的定义中还包括具有一个或多个与杂环烷基环稠合(即，与其共用键)的芳香族环的部分，例如哌啶、吗啉、氮杂环庚三烯或噻吩基等的苯并衍生物。含有稠合芳香族环的杂环烷基可以经由任何成环原子，包括稠合芳香族环的成环原子而连接。杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氮杂环庚基、二氢苯并呋喃基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、N-吗啉基、3-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷基、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷基、哌啶基、哌嗪基、氧代哌嗪基、吡喃基、吡咯烷基、奎宁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,2,3,4-四氢喹啉基、茛菪烷基、4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶基、4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶、N-甲基哌啶基、四氢咪唑基、吡唑烷基、丁内酰胺基、戊内酰胺基、咪唑啉酮基、乙内酰脲基、二氧戊环基、邻苯二甲酰亚胺基、嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮基、1,4-二氧六环基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉-S-氧化物基、硫代吗啉-S,S-氧化物基、哌嗪基、吡喃基、吡啶酮基、3-吡咯啉基、噻喃基、吡喃酮基、四氢













除非另有规定，“卤素”(或卤代基)是指氟、氯、溴或碘。在基团名前面出现的术语“卤代”(或“卤素取代”)表示该基团是部分或全部卤代，也就是说，以任意组合的方式被 F，Cl，Br 或 I 取代，优选被 F 或 Cl 取代。

“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

取代基“-O-CH₂-O-”指该取代基中二个氧原子和杂环烷基、芳基或杂芳基二个相邻的碳原子连接，比如：

25 当一个连接基团的数量为 0 时，比如-(CH₂)₀-，表示该连接基团为单键。

当其中一个变量选自化学键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 X-L-Y 中 L 代表化学键时表示该结构实际上是 X-Y。

除非另有说明，用楔形实线键()和楔形虚线键()表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键()和直形虚线键()表示立体中心的相对构型，用波浪线()表示楔形实线键()或楔形虚线键()，或用波浪线()表示直形实线键()或直形虚线键()。

除非另有说明，用===表示单键或双键。

5

特定药学及医学术语

术语“可接受的”，如本文所用，指一个处方组分或活性成分对一般治疗目标的健康没有过分的有害影响。

术语“治疗”、“治疗过程”或“疗法”如本文所用，包括缓和、抑制或改善疾病的症状或状况；抑制并发症的产生；改善或预防潜在代谢综合症；抑制疾病或症状的产生，如控制疾病或情况的发展；减轻疾病或症状；使疾病或症状减退；减轻由疾病或症状引起的并发症，或预防或治疗由疾病或症状引起的征兆。如本文所用，某一化合物或药物组合物，给药后，可以使某一疾病、症状或情况得到改善，尤指其严重度得到改善，延迟发病，减缓病情进展，或减少病情持续时间。无论固定给药或临时给药、持续给药或间歇给药，可以归因于或与给药有关的情况。

“活性成分”指通式(1)所示化合物，以及通式(1)化合物的药学上可接受的无机或有机盐。本发明的化合物可以含有一个或多个不对称中心(手性中心或轴手性)，并因此以消旋体、外消旋混合物、单一对映体、非对映异构体化合物和单一非对映体的形式出现。可以存在的不对称中心，取决于分子上各种取代基的性质。每个这种不对称中心将独立地产生两个旋光异构体，并且所有可能的旋光异构体和非对映体混合物以及纯或部分纯的化合物包括在本发明的范围之内。本发明意味着包括这些化合物的所有这种异构形式。

“化合物(compound)”、“组合物(composition)”、“药剂(agent)”或“医药品(medicine or medicament)”等词在此可交替使用，且都是指当施用于个体(人类或动物)时，能够透过局部和/或全身性作用而诱发所亟求的药学和/或生理反应的一种化合物或组合物。

“施用(administered、administering 或、administration)”一词在此是指直接施用所述的化合物或组合物，或施用活性化合物的前驱药(prodrug)、衍生物(derivative)、或类似物(analog)等。

虽然用以界定本发明较广范围的数值范围与参数皆是约略的数值，此处已尽可能精确地呈现具体实施例中的相关数值。然而，任何数值本质上不可避免地含有因个别测试方法所致的标准偏差。在此处，“约”通常是指实际数值在一特定数值或范围的正负 10%、5%、1%或 0.5%之内。或者是，“约”一词代表实际数值落在平均值的可接受标准误差之

内，视本领域技术人员的考虑而定。除了实验例之外，或除非另有明确的说明，当可理解此处所用的所有范围、数量、数值与百分比（例如用以描述材料用量、时间长短、温度、操作条件、数量比例及其它相似者）均经过“约”的修饰。因此，除非另有相反的说明，本说明书与附随权利要求书所揭示的数值参数皆为约略的数值，且可视需求而更动。至少

5 应将这些数值参数理解为所指出的有效位数与采用一般进位法所得到的数值。

除非本说明书另有定义，此处所用的科学与技术词汇的含义与本领域技术人员所理解的惯用的意义相同。此外，在不和上下文冲突的情形下，本说明书所用的单数名词涵盖该名词的复数型；而所用的复数名词时亦涵盖该名词的单数型。

10 治疗用途

本发明提供了使用本发明通式(1)化合物或药物组合物治疗疾病的方法，包括但不限于涉及 G12C K-Ras、G12C H-Ras 和/或 G12C N-Ras 突变的病况(例如癌症)。

在一些实施例中，提供了用于癌症治疗的方法，该方法包括给予有需要的个体有效量的任何前述的包括结构通式(1)化合物的药物组合物。在一些实施例中，癌症由 K-Ras、

15 H-Ras 和/或 G12C N-Ras 突变介导。在其它实施例中，该癌症是血液癌和实体瘤，包括但不限于白血病、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、结肠癌、膀胱癌、脑癌、尿路上皮癌、前列腺癌、肝癌、卵巢癌、头颈癌、胃癌、间皮瘤或所有癌症转移。在其它实施例中，该癌症是肺癌、胰腺癌、结肠癌、MYH 相关息肉病或结肠直肠癌。

20 给药途径

本发明的化合物及其药学上可接受的盐可制成各种制剂，其中包含安全、有效量范围内的本发明化合物或其药学上可接受的盐及药理上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全、有效量”指的是：化合物的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。化合物的安全、有效量根据治疗对象的年龄、病情、疗程等具体情况来确定。

25 “药学上可以接受的赋形剂或载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能与本发明的化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低化合物的药效。药理上可以接受的赋形剂或载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

30

施用本发明化合物时，可以口服、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、局部给药。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与所述成分混合：(a)填料或增容剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅胶；(b) 5 粘合剂，例如，羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(c) 保湿剂，例如，甘油；(d)崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠；(e)缓溶剂，例如石蜡；(f)吸收加速剂，例如，季胺化合物；(g)润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h)吸附剂，例如，高岭土；和(i)润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物。胶囊剂、 10 片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物物质和蜡类物质。必要时，活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形 15 式。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酞剂。除了活性化合物外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，例如，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二 20 甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

25 用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂，或必要时可能需要的推进剂一起混合。 30

本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的化合物联合给药。使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施

用时剂量为药学上认为的有效给药剂量,对于 60kg 体重的人而言,日给药剂量通常为 1~2000 mg, 优选 50~1000 mg。当然,具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素,这些都是熟练医师技能范围内的。

- 5 本发明提到的上述特征,或实施例提到的特征可以任意组合。本案说明书所揭示的所有特征可与任何组合物形式并用,说明书中所揭示的各个特征,可以任何可提供相同、均等或相似目的的替代性特征取代。因此除有特别说明,所揭示的特征仅为均等或相似特征的一般性例子。

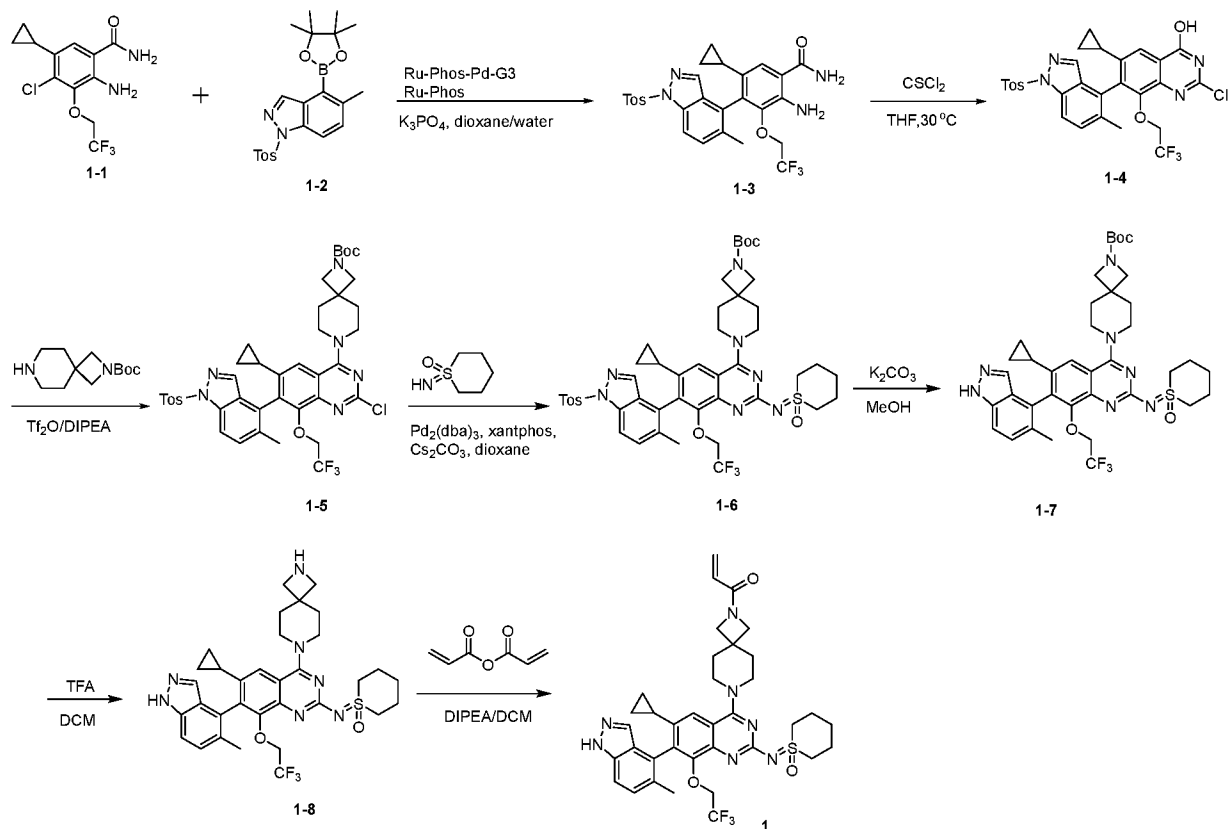
10 具体实施方式

在下面的说明中将会详细阐述上述化合物、方法、药物组合物的各个具体方面、特性和优势,使本发明的内容变得十分明了。在此应理解,下述的详细说明及实例描述了具体的实施例,仅用于参考。在阅读了本发明的说明内容后,本领域的技术人员可对本发明作各种改动或修改,这些等价形势同样落于本申请所限定的范围。

- 15 所有实施例中,¹H-NMR 用 Varian Mercury 400 核磁共振仪记录,化学位移以 δ (ppm) 表示;分离用硅胶未说明均为 200-300 目,洗脱液的配比均为体积比。

- 本发明采用下述缩略词:CSCl₂ 代表硫光气;Cs₂CO₃ 代表碳酸铯;DCM 代表二氯甲烷;DIPEA 代表二异丙基乙基胺;Dioxane 代表 1,4-二氧六环;DMF 代表二甲基甲酰胺;EA 代表乙酸乙酯;h 代表小时;K₂CO₃ 代表碳酸钾;K₃PO₄ 代表磷酸钾;min 代表分钟;
- 20 MeOH 代表甲醇;MS 代表质谱;MTBE 代表甲基叔丁基醚;N₂ 代表氮气;NaH 代表氢化钠;NaHCO₃ 代表碳酸氢钠;NMR 代表核磁共振;Pd₂(dba)₃ 代表三(二亚苄基丙酮)二钯;Pd(dppf)Cl₂ 代表 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯;Pd-Ruphos-G3 代表甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II);TFA (CF₃COOH) 代表三氟乙酸;Tf₂O 代表三氟甲磺酸酐;TLC 代表薄层色谱;THF 代表四氢呋喃;Ru-
- 25 phos 代表 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯;Xantphos 代表 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽。

- 实施例 1 1-(7-(6-环丙基-7-(5-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-2-((1-氧化四氢-2*H*-1λ⁶-噻喃-1-亚基)氨基)-8-(2,2,2-三氟乙氧基)喹啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)丙-2-烯-1-酮 (化合物 1)
- 30 的合成



步骤 1: 化合物 1-3 的合成

在 dioxane(800 mL) 溶液中加入化合物 **1-1** (78.0 g, 0.25 mol, 1.0 eq)和 **1-2** (125.0 g, 0.30 mol), Pd-Ruphos-G3 (21.1 g, 25.3 mmol, 0.1eq)和 Ru-phos (11.8 g, 25.3 mmol), 在氩气保护下, 然后加入 K_3PO_4 的水溶液(160 mL)。在氩气保护下在回流下搅拌 16 h。加水, EA 萃取, 盐水洗涤, 干燥浓缩经柱层析和重结晶得到产物 **1-3** (90.0 g, 收率 64%), MS (ESI): 559 $[M+1]^+$ 。

10 步骤 2: 化合物 1-4 的合成

氩气保护下, 室温下向化合物 **1-3** (60.8 g, 0.109 mol, 1.0 eq)的 THF(600 mL)溶液中加入硫光气(18.3 mL, 2.2 eq), 40 °C 搅拌 1 小时, 反应完全后, 经 PE 打浆得到浅黄色固体产物 **1-4** (57.8 g, 88% 产率), MS (ESI): 603 $[M+1]^+$ 。

15 步骤 3: 化合物 1-5 的合成

在氩气保护下, 化合物 **1-4** (57.8 g, 95.8 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM (400 mL)中并冷却至 -70 °C, 加入 DIPEA (50.2 mL, 0.287 mol, 3.0 eq), 然后在 -60 °C 下滴加 Tf_2O (21 mL, 0.124 mmol, 1.3 eq)的 DCM (100 mL)溶液。-60 °C 搅拌 20 分钟, 然后滴加 2-Boc-2,7-二氮杂螺

[3.5]壬烷 (32.5 g, 0.143 mol, 1.5 eq)的 DCM (100 mL)溶液。搅拌 30 分钟, TLC 检测, 反应完全。加入 MeOH (100 mL)和水(100 mL)进行淬灭并恢复至室温。经柱层析和打浆, 得到浅黄色固体 **1-5** (61g, 产率 78%), MS (ESI): 811 [M+1]⁺。

5 步骤 4: 化合物 1-6 的合成

将 **1-5** (800 mg, 1eq), 1-氨基亚基四氢-2H-噻喃-1-氧化物 (157.6 mg, 1.2eq), Pd₂(dba)₃ (90.3 mg, 0.1eq), Xantphos (114 mg, 0.2eq), Cs₂CO₃ (643 mg, 2eq)悬浮于 dioxane (40 mL)中, N₂下, 升温至 100 °C, 搅拌过夜, TLC 检测反应完全, 加水, EA 萃取, 浓缩直接下一步, MS (ESI): 908 [M+1]⁺。

10

步骤 5: 化合物 1-7 的合成

将上步所得粗产物 **1-6** 溶于甲醇(20 mL)中, 加 K₂CO₃ (0.5g, 3eq), 60 °C搅拌 30min, TLC 检测反应完全, 浓缩, 加入 DCM, 有机相水洗, 饱和食盐水洗一次, 干燥, 柱层析得产物 **1-7** (600 mg, 两步收率 81%), MS (ESI): 754 [M+1]⁺。

15 MS (ESI): 747 [M+1]⁺。

步骤 6: 化合物 1-8 的合成

将 **1-7** (300 mg, 1eq)溶于 DCM (6 mL)中, 室温加入 TFA (2 mL), 室温搅拌 1h, LC-MS 显示反应完全。浓缩至体系粘稠, 加入 MTBE (20 mL)打浆, 过滤, 粗品直接投下一步, MS(ESI): 654 [M+1]⁺。

20

步骤 7: 化合物 1 的合成

将 **1-8** (209 mg, 0.32 mmol, 1eq)悬浮于 DCM (5 mL)中, 加入 DIPEA (206 mg, 5 eq), 搅拌至溶清, 降温至 0 °C, 缓慢滴加丙烯酸酐(40 mg, 1eq, 溶于 2 mL DCM 中), 搅拌 5 min, LC-MS 显示反应完全, 加入饱和 NaHCO₃ 溶液搅拌 10 min, 分液, 有机相饱和食盐水洗一次, 干燥, 浓缩, 柱层析得白色固体化合物 **1** (130mg, 收率 58%)。

25

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.93 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.35 (dd, *J* = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 4.99-4.81 (m, 1H), 4.61-4.43 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.84-3.40 (m, 11H), 2.11 (s, 3H), 1.97 (d, *J* = 17.0 Hz, 8H), 1.61 (s, 2H), 1.28 (d, *J* = 31.9 Hz, 3H), MS(ESI): *m/z* =708.

30

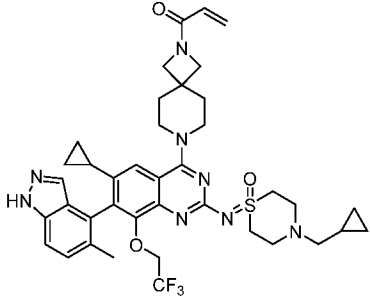
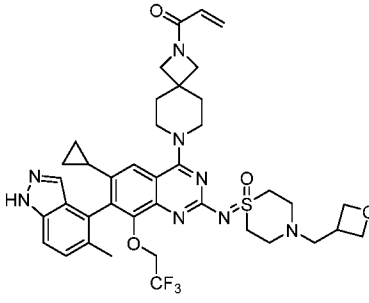
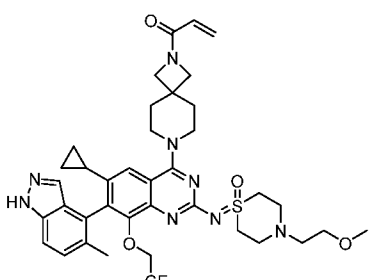
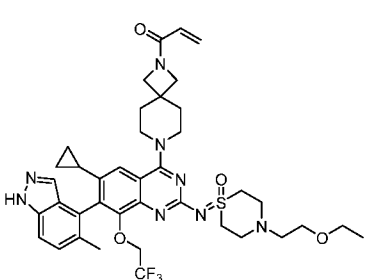
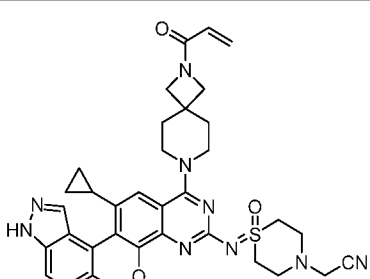
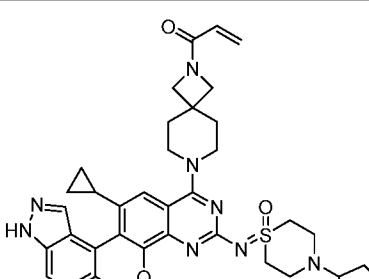
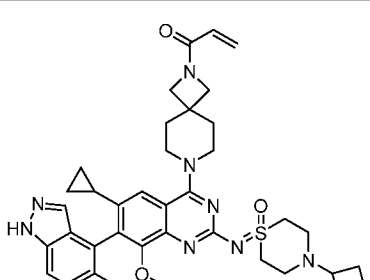
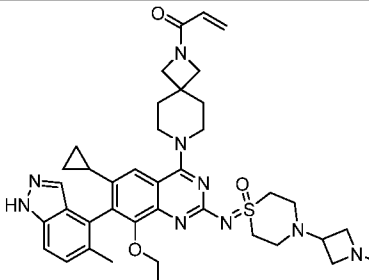
实施例 2-132 化合物 2-132 的合成

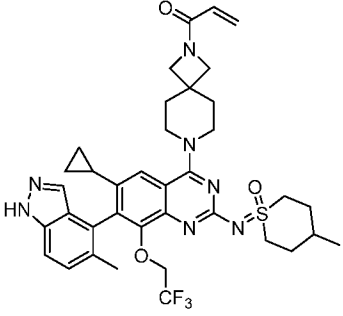
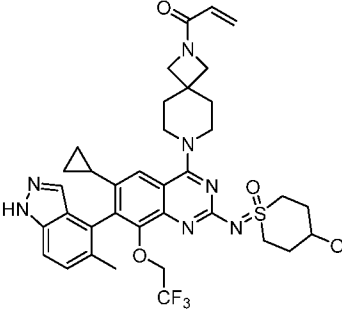
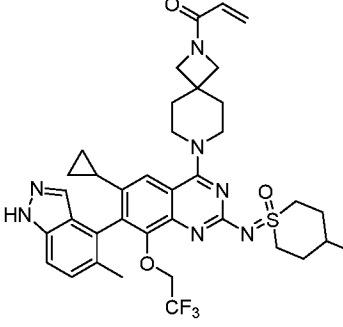
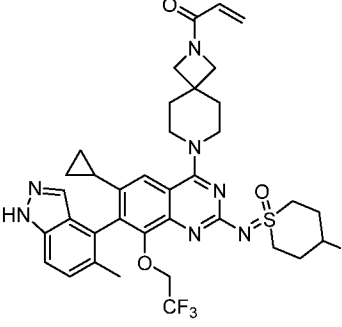
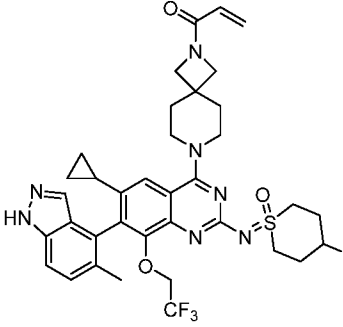
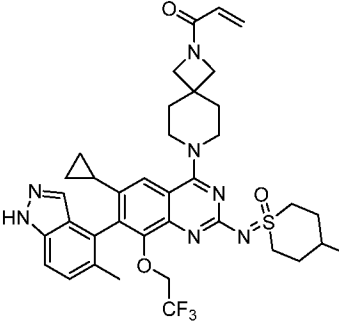
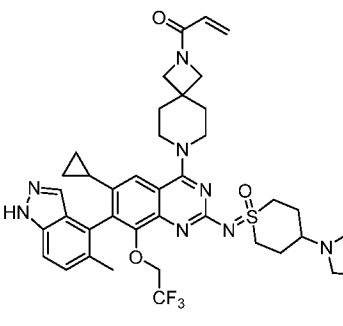
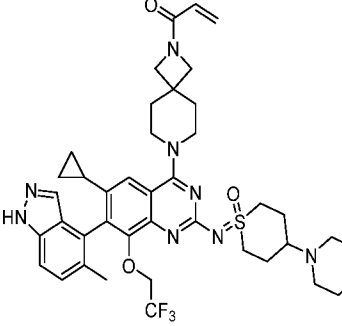
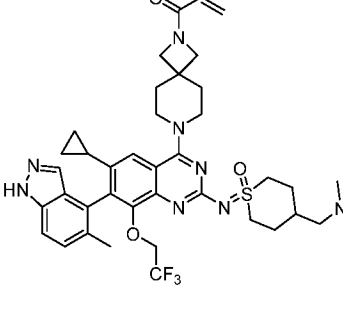
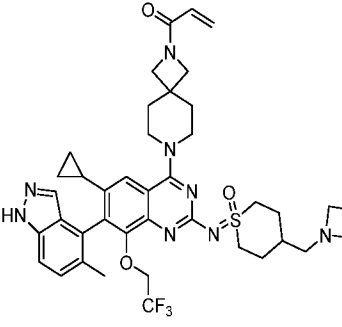
采用不同原料，根据实施例 1 中类似的合成方法得到目标化合物 2-132。

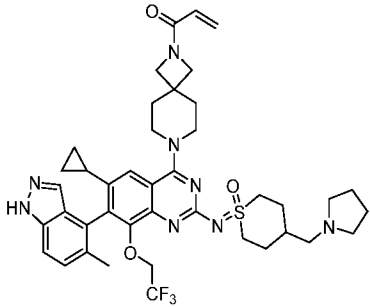
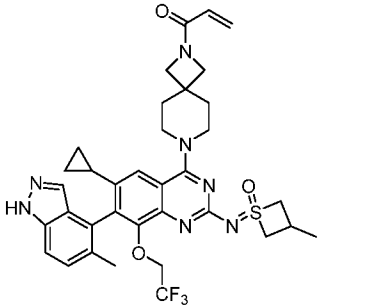
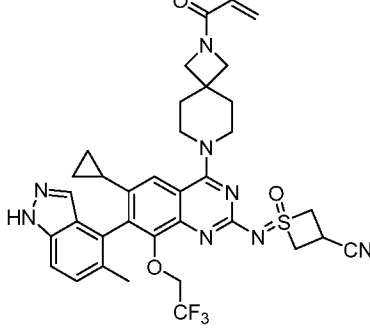
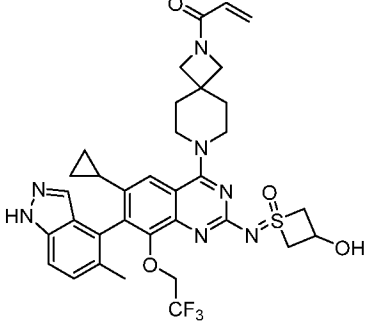
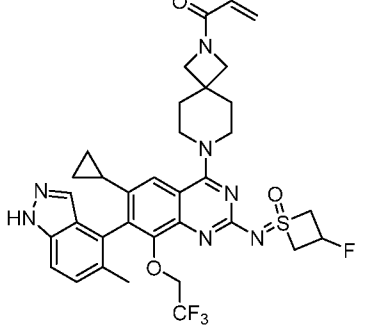
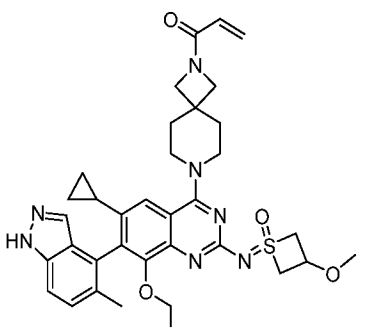
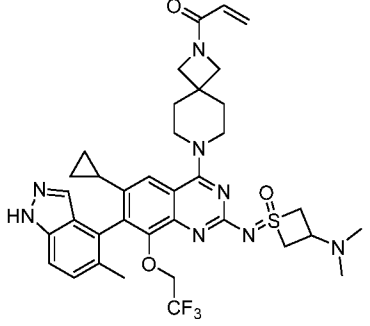
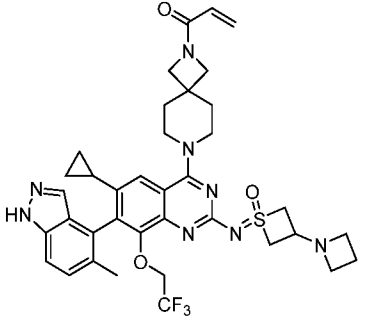
表 1

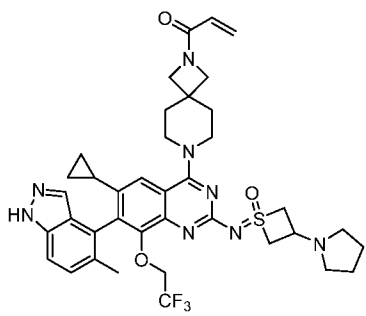
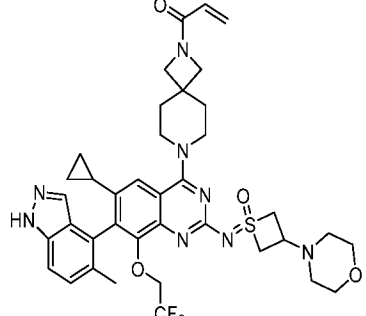
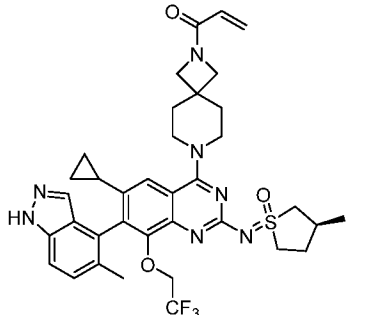
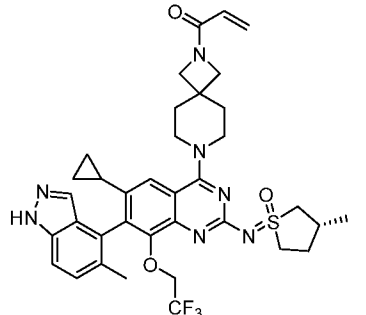
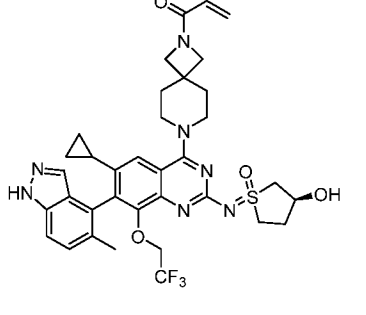
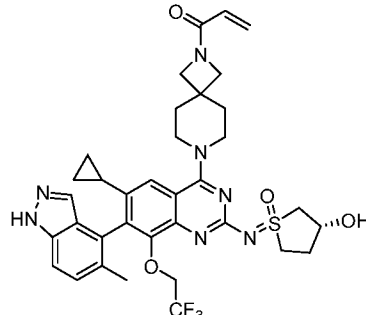
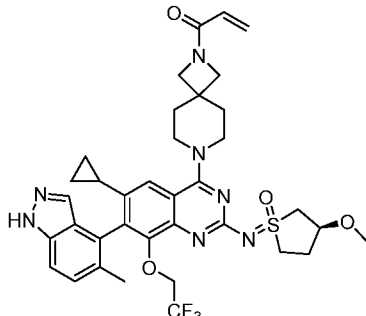
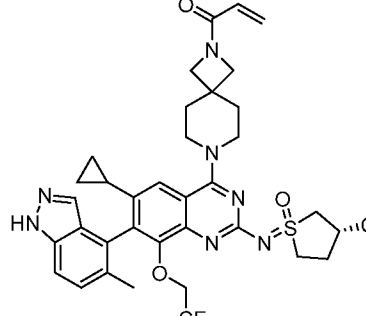
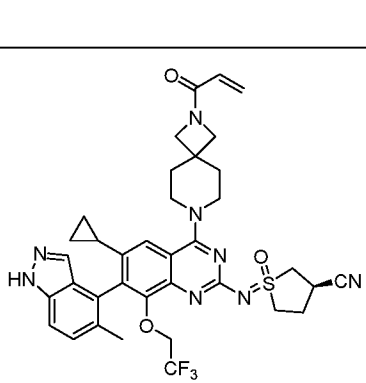
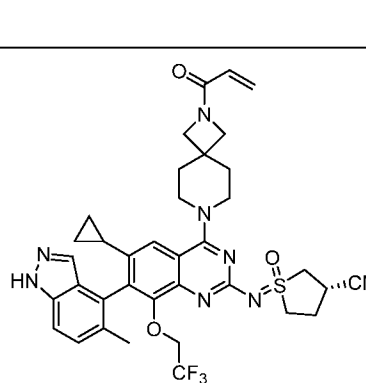
化合物	化合物结构	[M+H] ⁺	化合物	化合物结构	[M+H] ⁺
2		668	3		682
4		696	5		698
6		711	7		723
8		737	9		751

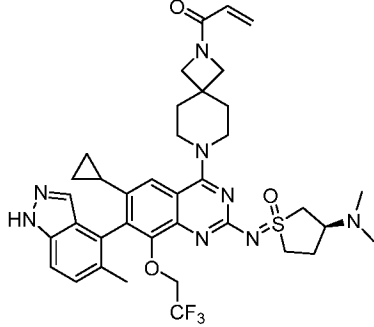
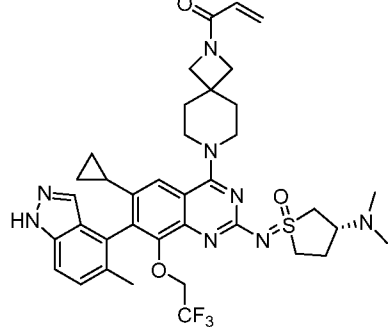
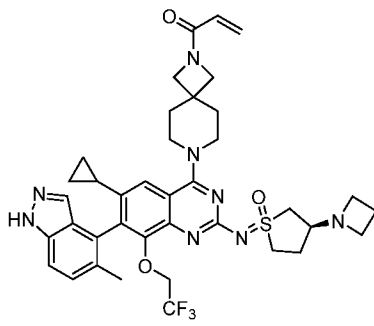
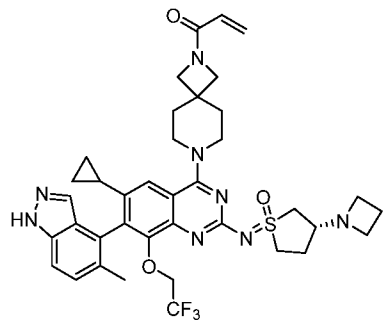
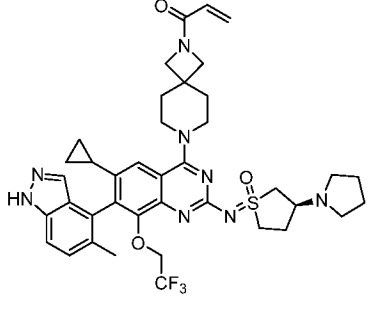
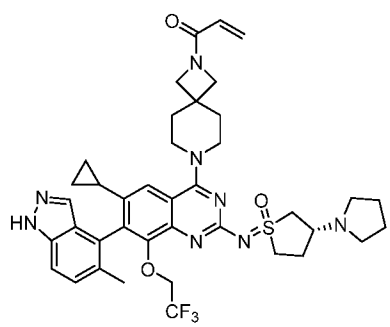
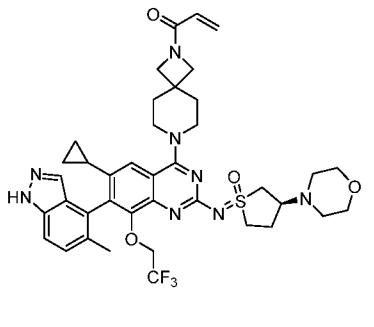
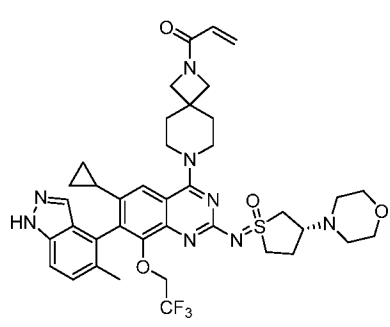
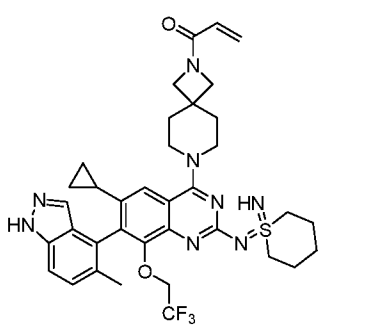
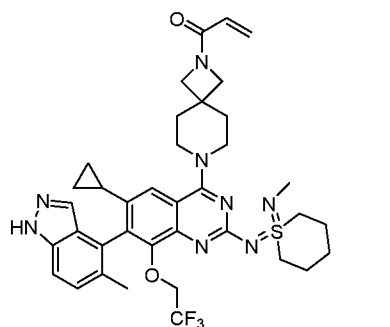
<p>10</p>		<p>753</p>	<p>11</p>		<p>680</p>
<p>12</p>		<p>694</p>	<p>13</p>		<p>710</p>
<p>14</p>		<p>720</p>	<p>15</p>		<p>722</p>
<p>16</p>		<p>734</p>	<p>17</p>		<p>748</p>
<p>18</p>		<p>722</p>	<p>19</p>		<p>723</p>

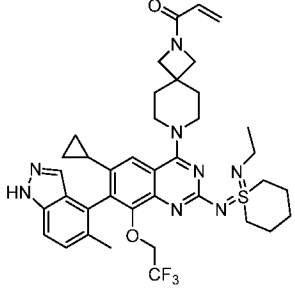
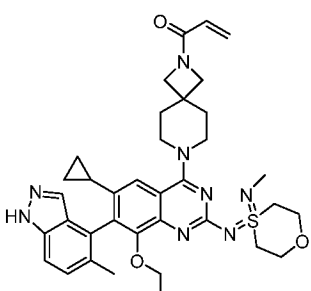
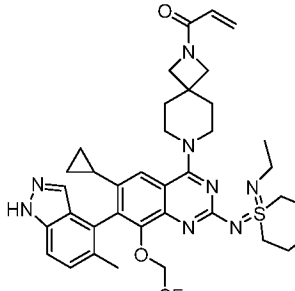
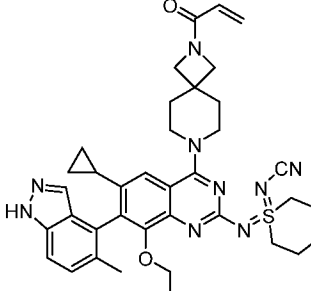
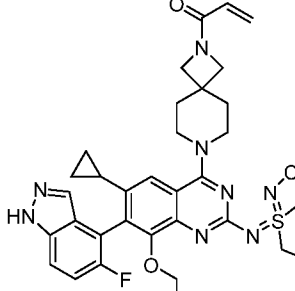
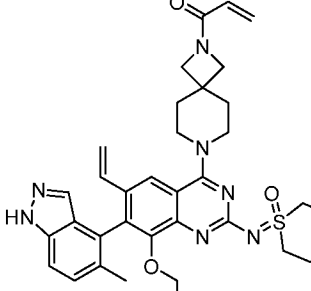
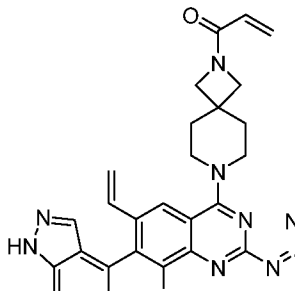
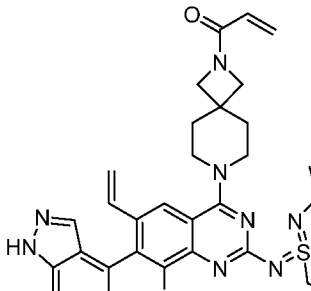
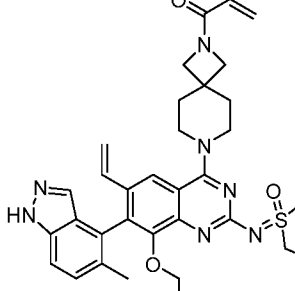
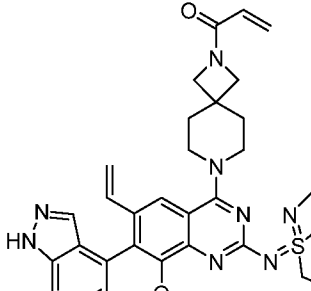
<p>20</p>		<p>763</p>	<p>21</p>		<p>779</p>
<p>22</p>		<p>767</p>	<p>23</p>		<p>781</p>
<p>24</p>		<p>748</p>	<p>25</p>		<p>777</p>
<p>26</p>		<p>765</p>	<p>27</p>		<p>778</p>

<p>28</p>		<p>722</p>	<p>29</p>		<p>724</p>
<p>30</p>		<p>726</p>	<p>31</p>		<p>738</p>
<p>32</p>		<p>733</p>	<p>33</p>		<p>751</p>
<p>34</p>		<p>777</p>	<p>35</p>		<p>793</p>
<p>36</p>		<p>765</p>	<p>37</p>		<p>777</p>

<p>38</p>		<p>791</p>	<p>39</p>		<p>694</p>
<p>40</p>		<p>705</p>	<p>41</p>		<p>696</p>
<p>42</p>		<p>698</p>	<p>43</p>		<p>710</p>
<p>44</p>		<p>723</p>	<p>45</p>		<p>735</p>

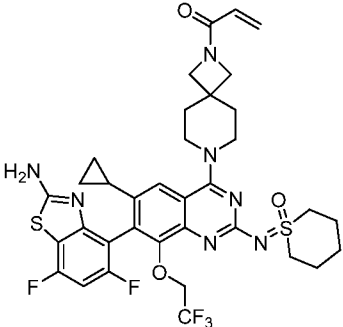
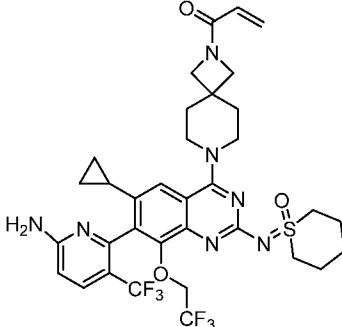
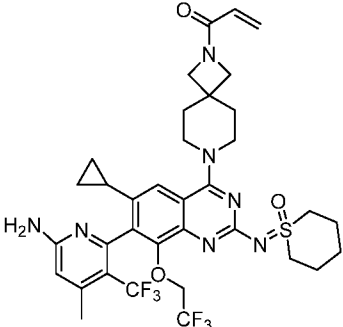
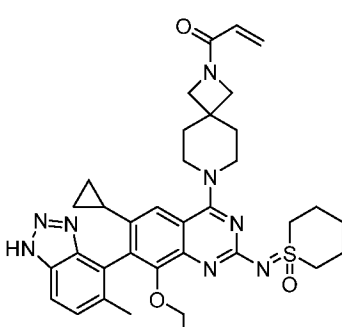
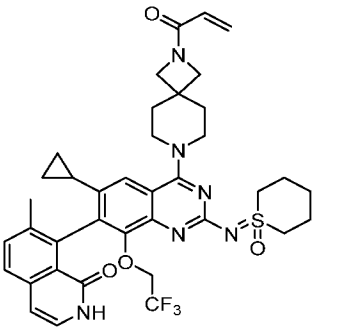
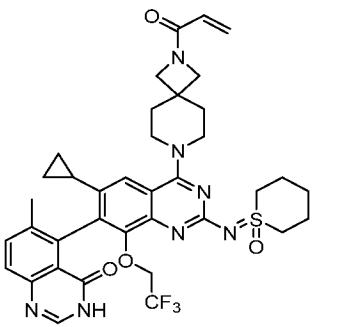
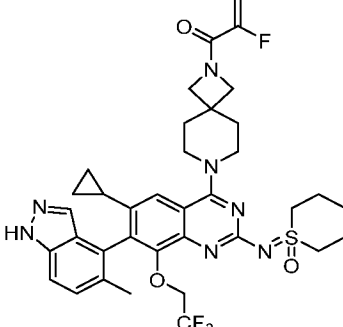
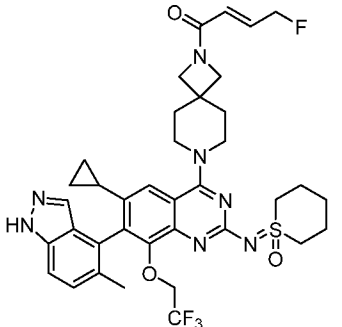
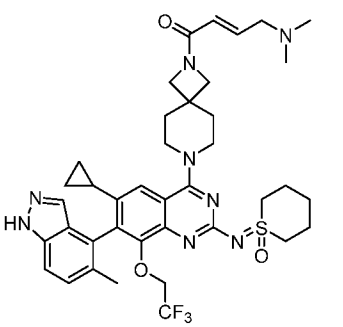
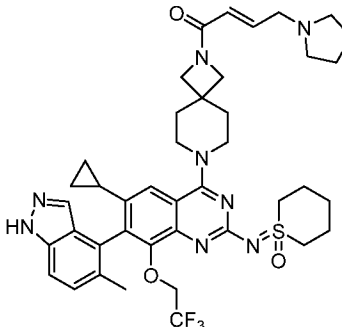
<p>46</p>		<p>749</p>	<p>47</p>		<p>765</p>
<p>48</p>		<p>708</p>	<p>49</p>		<p>708</p>
<p>50</p>		<p>710</p>	<p>51</p>		<p>710</p>
<p>52</p>		<p>724</p>	<p>53</p>		<p>724</p>
<p>54</p>		<p>719</p>	<p>55</p>		<p>719</p>

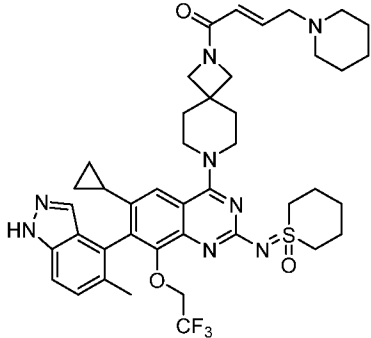
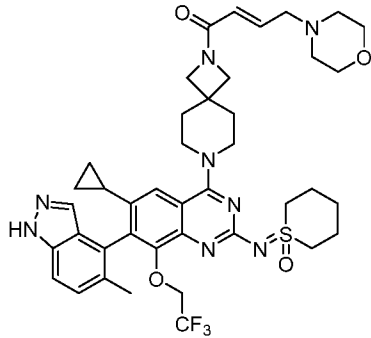
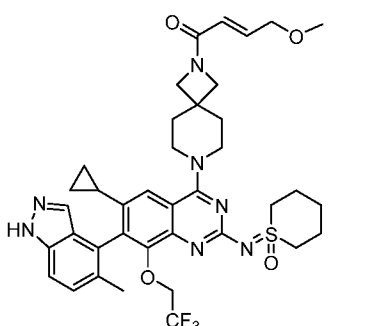
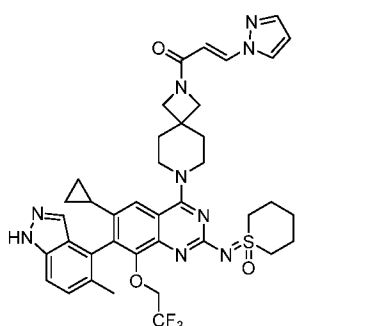
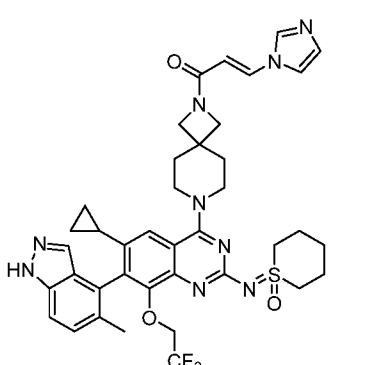
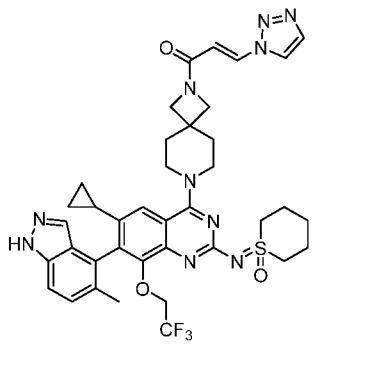
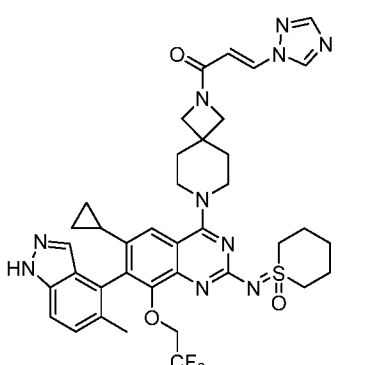
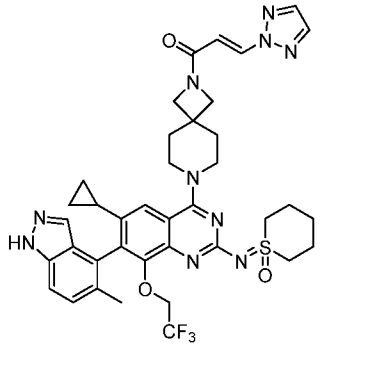
<p>56</p>		<p>737</p>	<p>57</p>		<p>737</p>
<p>58</p>		<p>749</p>	<p>59</p>		<p>749</p>
<p>60</p>		<p>763</p>	<p>61</p>		<p>763</p>
<p>62</p>		<p>779</p>	<p>63</p>		<p>779</p>
<p>64</p>		<p>707</p>	<p>65</p>		<p>721</p>

<p>66</p>		<p>735</p>	<p>67</p>		<p>723</p>
<p>68</p>		<p>737</p>	<p>69</p>		<p>732</p>
<p>70</p>		<p>738</p>	<p>71</p>		<p>694</p>
<p>72</p>		<p>707</p>	<p>73</p>		<p>721</p>
<p>74</p>		<p>696</p>	<p>75</p>		<p>709</p>

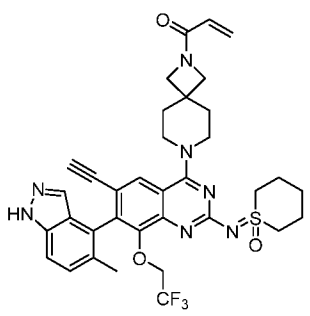
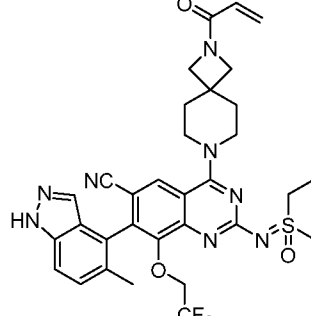
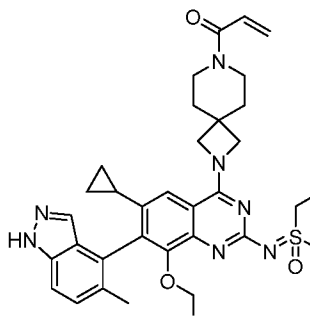
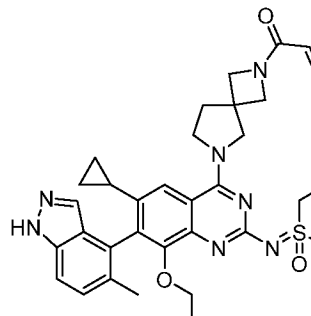
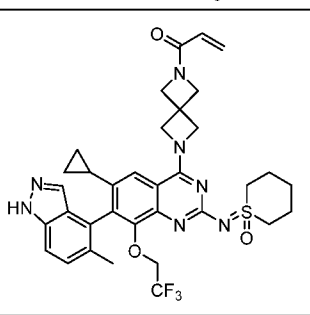
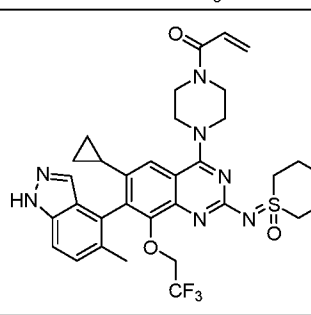
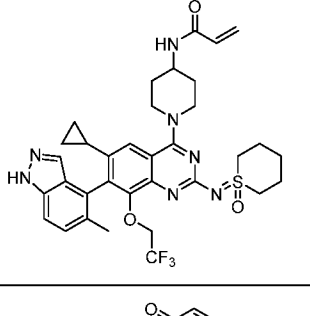
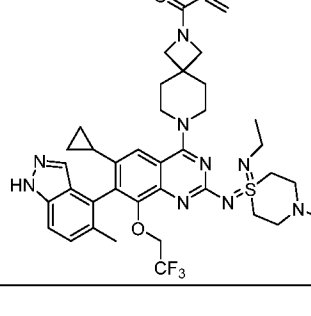
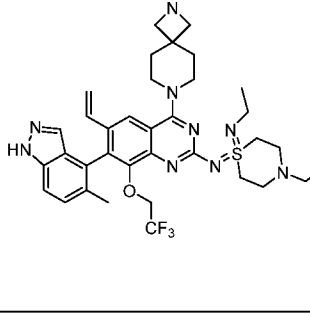
<p>76</p>		<p>723</p>	<p>77</p>		<p>753</p>
<p>78</p>		<p>766</p>	<p>79</p>		<p>780</p>
<p>80</p>		<p>712</p>	<p>81</p>		<p>722</p>
<p>82</p>		<p>748</p>	<p>83</p>		<p>722</p>
<p>84</p>		<p>726</p>	<p>85</p>		<p>726</p>

<p>86</p>		<p>723</p>	<p>87</p>		<p>742</p>
<p>88</p>		<p>708</p>	<p>89</p>		<p>712</p>
<p>90</p>		<p>708</p>	<p>91</p>		<p>712</p>
<p>92</p>		<p>738</p>	<p>93</p>		<p>726</p>
<p>94</p>		<p>744</p>	<p>95</p>		<p>762</p>

<p>97</p>		<p>762</p>	<p>97</p>		<p>738</p>
<p>98</p>		<p>752</p>	<p>99</p>		<p>709</p>
<p>100</p>		<p>735</p>	<p>101</p>		<p>736</p>
<p>102</p>		<p>726</p>	<p>103</p>		<p>740</p>
<p>104</p>		<p>765</p>	<p>105</p>		<p>791</p>

<p>106</p>		<p>805</p>	<p>107</p>		<p>807</p>
<p>108</p>		<p>752</p>	<p>109</p>		<p>774</p>
<p>110</p>		<p>774</p>	<p>111</p>		<p>775</p>
<p>112</p>		<p>775</p>	<p>113</p>		<p>775</p>

<p>114</p>		<p>776</p>	<p>115</p>		<p>776</p>
<p>116</p>		<p>654</p>	<p>117</p>		<p>690</p>
<p>118</p>		<p>668</p>	<p>119</p>		<p>686</p>
<p>120</p>		<p>702</p>	<p>121</p>		<p>682</p>
<p>122</p>		<p>696</p>	<p>123</p>		<p>710</p>

124		692	125		693
126		708	127		694
128		680	129		668
130		682	131		794
132		780			

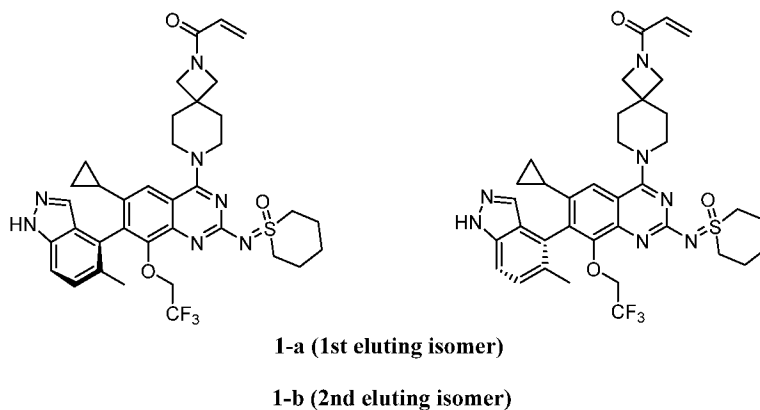
实施例 133 化合物 1 的手性拆分

本申请的化合物可以有轴手性。有轴手性的化合物可以拆分得到二个手性异构体。

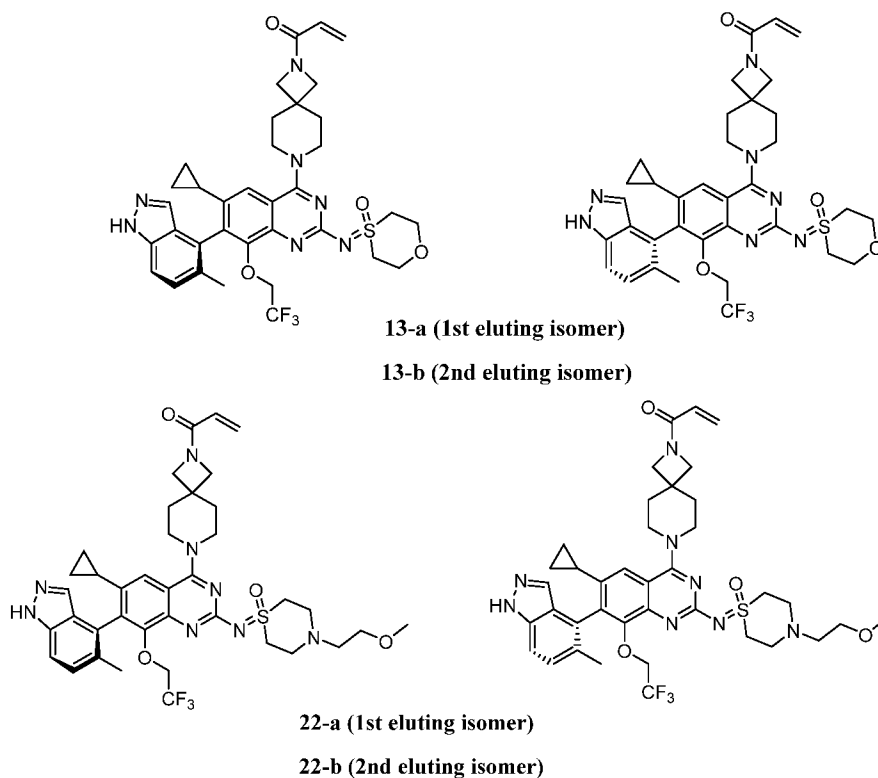
采用手性柱分离纯化的方法，可以得到化合物 **1** 的两个手性异构体 **1-a** 和 **1-b**：

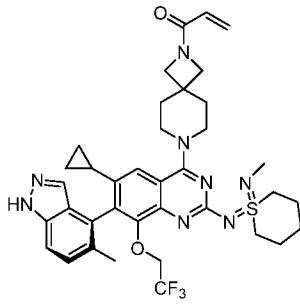
取样，将样品溶于乙醇中，浓度为 25 mg/mL，进样量为 2000 μ L。制备型色谱条件：色谱柱为 UniChiral CMD-5H (30 \times 250mm, 5 μ m)；流动相：乙醇-正己烷(50:50)；流速：30 mL/min；检测波长：254 nm。将分段液进行旋蒸浓缩、干燥得到产物 **1-a** (1st eluting isomer)

5 和 **1-b** (2nd eluting isomer)。

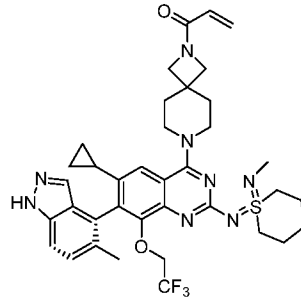


10 本发明其它化合物也采用相似的拆分方法进行拆分得到两个轴手性异构体，对化合物 **13**、**22**、**65**、**66**、**67**、**68**、**71**、**72**、**73**、**74**、**75**、**76**、**77**、**78**、**79**、**131** 和 **132** 进行手性拆分，各自分别得到其两个手性异构体 **13-a/13-b**、**22-a/22-b**、**65-a/65-b**、**66-a/66-b**、**67-a/67-b**、**68-a/68-b**、**71-a/71-b**、**72-a/72-b**、**73-a/73-b**、**74-a/74-b**、**75-a/75-b**、**76-a/76-b**、**77-a/77-b**、**78-a/78-b**、**79-a/79-b**、**131-a/131-b** 和 **132-a/132-b**：

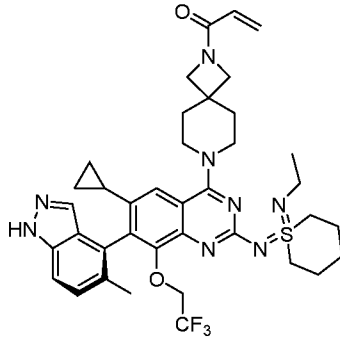




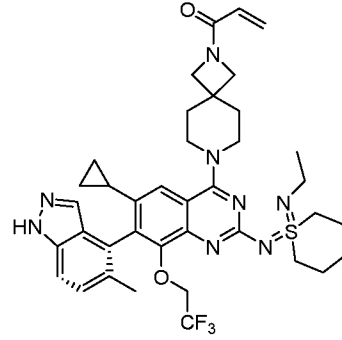
65-a (1st eluting isomer)



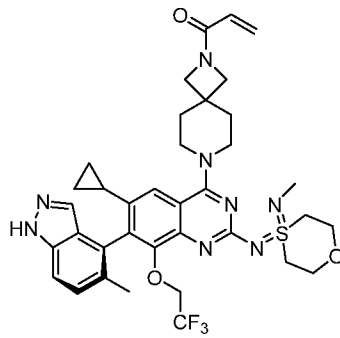
65-b (2nd eluting isomer)



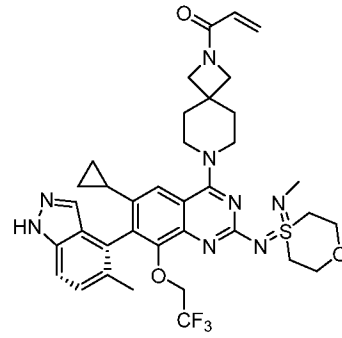
66-a (1st eluting isomer)



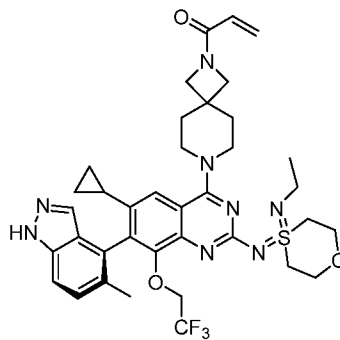
66-b (2nd eluting isomer)



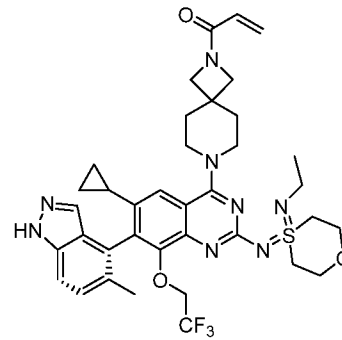
67-a (1st eluting isomer)



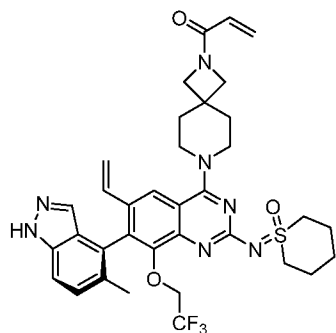
67-b (2nd eluting isomer)



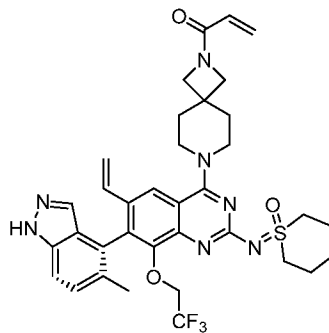
68-a (1st eluting isomer)



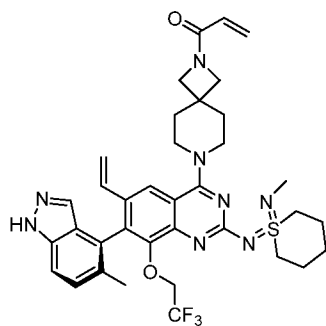
68-b (2nd eluting isomer)



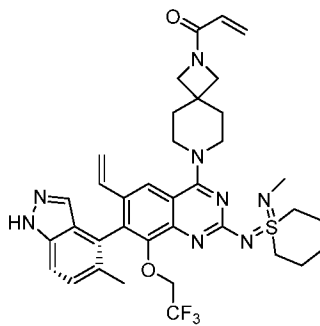
71-a (1st eluting isomer)



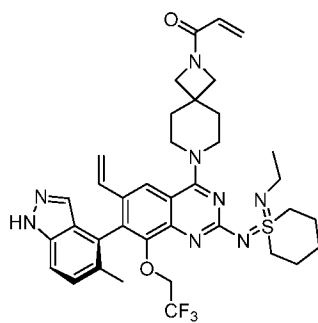
71-b (2nd eluting isomer)



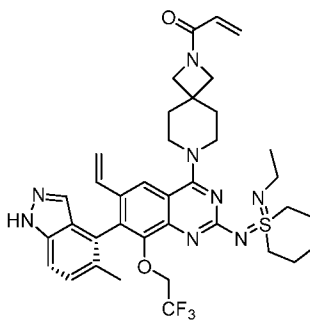
72-a (1st eluting isomer)



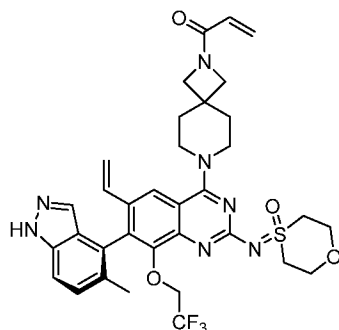
72-b (2nd eluting isomer)



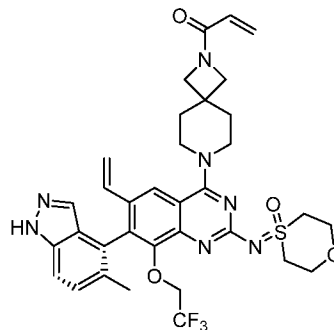
73-a (1st eluting isomer)



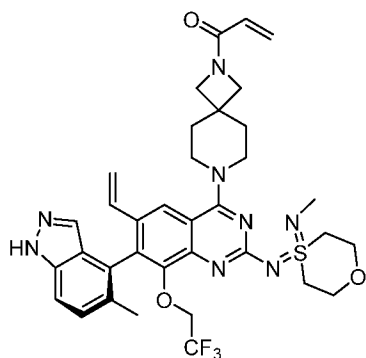
73-b (2nd eluting isomer)



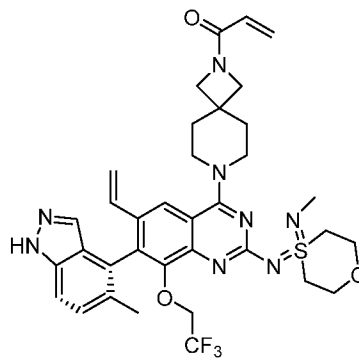
74-a (1st eluting isomer)



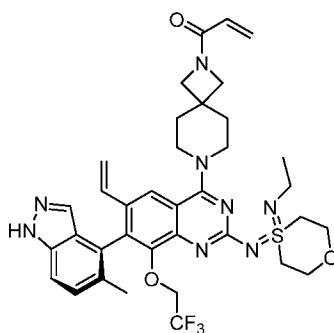
74-b (2nd eluting isomer)



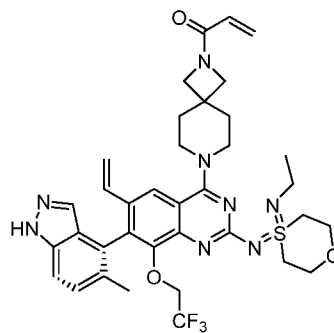
75-a (1st eluting isomer)



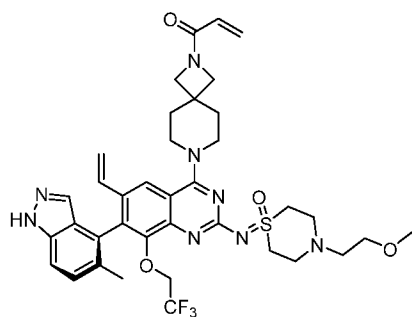
75-b (2nd eluting isomer)



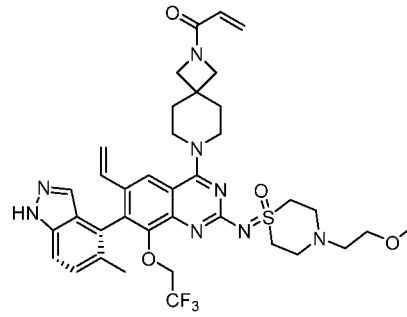
76-a (1st eluting isomer)



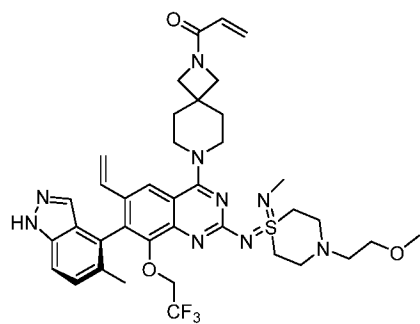
76-b (2nd eluting isomer)



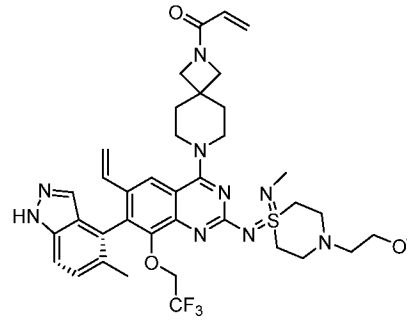
77-a (1st eluting isomer)



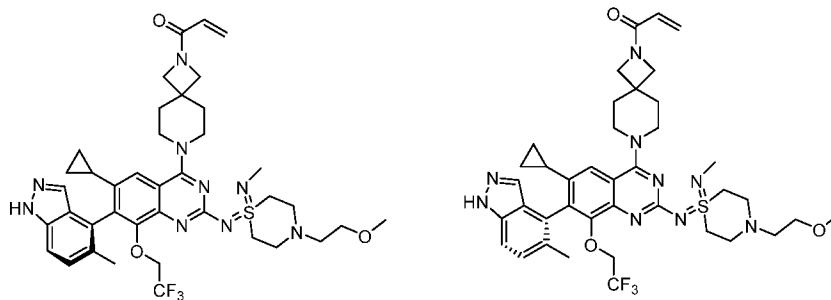
77-b (2nd eluting isomer)



78-a (1st eluting isomer)

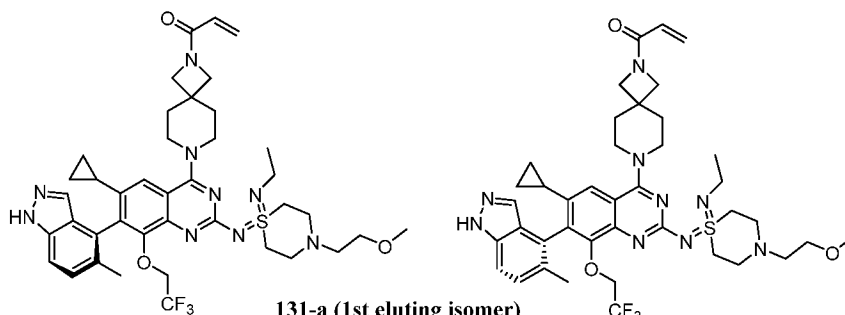


78-b (2nd eluting isomer)



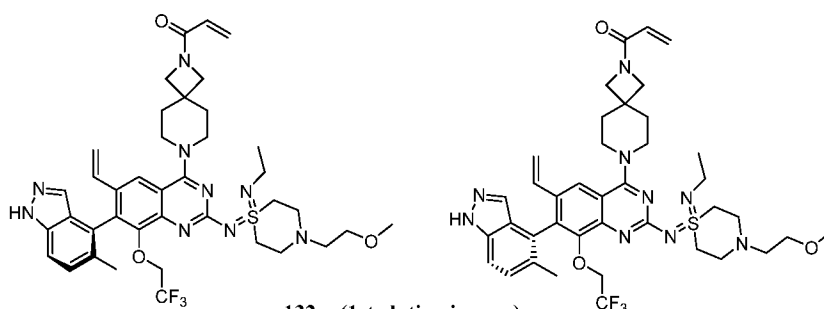
79-a (1st eluting isomer)

79-b (2nd eluting isomer)



131-a (1st eluting isomer)

131-b (2nd eluting isomer)



132-a (1st eluting isomer)

132-b (2nd eluting isomer)

5 实施例 134 化合物对 H358 细胞的抗增殖活性

2500 个 H358 细胞种植于超低吸附的 96 孔板(corning, 7007)中, 生长一天后, 加入梯度稀释化合物 (最高 5 μM , 5 倍稀释, 一共五个剂量), 加入化合物三天后, 加入 Cell Titer Glow (Promega, G9681) 评价小球的生长情况, 计算 IC_{50} 值, 结果见下列表 2。

10 表 2. 本发明化合物对 H358 细胞的抗增殖活性

化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}
1	4.85nM	2	+++	3	+++
4	+++	5	+++	6	++
7	++	8	++	9	++
10	++	11	+++	12	+++

13	+++	14	+++	15	+++
16	+++	17	+++	18	+++
19	+	20	++	21	++
22	+++	23	+++	24	++
25	++	26	++	27	++
28	+++	29	+++	30	+++
31	+++	32	+++	33	++
34	+++	35	++	36	++
37	++	38	++	39	+++
40	+++	41	+++	42	+++
43	+++	44	++	45	++
46	++	47	++	48	++
49	+++	50	+++	51	+++
52	+++	53	+++	54	+++
55	+++	56	+++	57	++
58	++	59	++	60	+++
61	+++	62	+++	63	+++
64	++	65	5.89nM	66	++
67	+++	68	+++	69	++
70	++	71	+++	72	+++
73	+++	74	+++	75	+++
76	+++	77	+++	78	+++
79		80	+++	81	+++
82	+++	83	+++	84	+++
85	+++	86	+++	87	+++
88	+++	89	+++	90	+++
91	+++	92	+++	93	++
94	++	95	++	96	++
97	++	98	++	99	+++
100	+++	101	+++	102	+++
103	+++	104	+++	105	+++

106	+++	107	+++	108	+++
109	+++	110	+++	111	+++
112	+++	113	+++	114	+++
115	+++	116	+++	117	+++
118	++	119	+++	120	++
121	+++	122	+++	123	+++
124	++	125	++	126	++
127	+++	128	++	129	++
130	++	131	+++	132	+++
B	8.42nM	D	36.5nM		

+表示化合物的 IC₅₀ 大于 1 μM

++表示化合物的 IC₅₀ 为 0.3 至 1μM

+++表示化合物的 IC₅₀ 小于 0.3 μM。

从表 2 数据可知，本发明化合物对 H358 细胞的抗增殖活性绝大多数化合物都小于 0.3μM，尤其当 X 为-O-或-N(Me)-，且 R⁵ 和 R⁶ 共 S 原子形成六元环时，化合物具有很强的抑制携带 K-RAS G12C 突变肿瘤细胞 H358 的增殖活性，如化合物 **1** 和 **65** 对 H358 细胞的抗增殖活性 IC₅₀ 分别为 4.85nM 和 5.89nM，而对照化合物 B 和 D 分别为 8.42nM 和 36.5nM。

10 实施例 135 小鼠体内抗肿瘤活性评价

人胰腺癌 Mia PaCa-2 细胞用含 10%胎牛血清的 1640 于 37°C、5%CO₂ 培养箱中常规培养，传代后，待细胞达到所需量时，收集细胞。将 1×10⁷ 个 Mia PaCa-2 细胞注射入每只裸小鼠左侧背部，待肿瘤生长至 150mm³ 后，将动物随机分组开始给药。分别为 1) 溶剂对照组，8 只；2) 化合物 **1** 组、化合物 **13** 组、化合物 **22** 组、化合物 **71** 组和化合物 **72** 组，每组 8 只。溶剂对照组每天一次灌胃 0.5%CMC-Na；化合物给药组每天一次灌胃化合物 0.5% CMC-Na 悬浮液。每周二、四测定肿瘤体积，测量小鼠体重，于给药第 21 天处死裸小鼠，试验结果见下表 3。

表 3. 化合物对人胰腺癌 Mia PaCa-2 裸小鼠移植瘤的实验治疗作用

化合物	剂量(mg/kg)	给药方案	肿瘤抑制率(%)

1	20	qd*21	142%
13	20	qd*21	124%
22	20	qd*21	154%
71	20	qd*21	152%
72	20	qd*21	148%

由上表数据可知，本发明化合物具有很强的体内抗肿瘤活性，20 mg/kg/day 连续给药 21 天后，本发明化合物可以使肿瘤进一步退缩。

实施例 136 化合物的稳定性测试

- 5 准确称取供试化合物三份（每份 2-3mg），第一份样品实验开始当天用高效液相色谱测定其纯度，作为 0 天的数据，第二样品和第三份样品放置在 60°C，分别于 7 天后和 14 天后用高效液相色谱测定其纯度。

表 4. 化合物高温(60°C)放置 7 天和 14 天后的稳定性

化合物	HPLC 纯度(%)		
	0 天	7 天	14 天
1	98.241	98.128	98.067
65	98.634	98.453	98.342
71	98.810	98.665	98.528
72	98.348	98.216	98.125
B	98.160	94.252	89.565
D	98.225	95.141	91.028

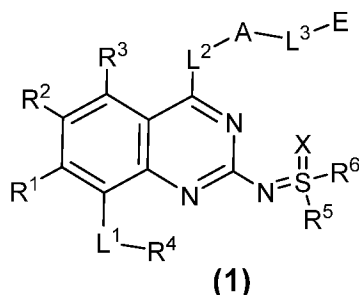
- 10 从表 4 中化合物的稳定性数据可知，本发明化合物具有很好的稳定性，高温 60°C 放置 7 天和 14 天液相纯度下降不超过 0.3%，而和对照化合物 B 和 D 稳定性较差，高温 60°C 放置 7 天液相纯度下降超过 3%，放置 14 天液相纯度下降超过 7%。由此可见，本发明化合物具有很好的稳定性，这对化合物的工艺合成、质量控制和成药性方面都具有非常重要的意义。

15

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

权利要求

1. 一种如通式(1)所示的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物：



5

通式(1)中：

X 为 O、N-CN、N-C(O)R⁷、N-S(O)₂R⁷ 或 N-R⁷；

L¹ 为化学键、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-或-N(R⁷)-；

L² 为化学键、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R⁷)-、-N(R⁷)CH₂-、-C(O)-、-C(O)N(R⁷)-、
10 -N(R⁷)C(O)-、-N(R⁷)C(O)N(R⁷)-、-N(R⁷)C(O)O-、-OC(O)N(R⁷)-、-N(R⁷)S(O)₂-、-S(O)₂N(R⁷)-、
-N(R⁷)S(O)-、-S(O)N(R⁷)-、-N(R⁷)S(O)₂N(R⁷)-、-N(R⁷)S(O)N(R⁷)-或亚烷基；

L³ 为化学键、-N(R⁷)-、-N(R⁷)CH₂-、-CH₂N(R⁷)-或亚烷基；

A 为二价的 3-12 元杂环烷基，所述 3-12 元杂环烷基可被 1 个或多个 R⁸ 取代；

E 为能够与 K-Ras、H-Ras 或 N-Ras 突变体蛋白的 12 位的半胱氨酸残基形成共价键
15 的亲电部分；

R¹ 为 H、卤素、CN、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、杂芳基、芳氧基或芳基；

R² 和 R³ 独立为 H、卤素、CN、OH、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C3-C8 环烷基、
C2-C6 烯基或 C2-C6 炔基；

20 R⁴ 为 C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C3-C8 环烷基或 3-6 元杂环烷基；

R⁵ 和 R⁶ 独立为 C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环
烷基、3-8 元杂环烷基、氰基取代 C1-C6 烷基、烷氧基取代 C1-C3 烷基、C3-C8 环烷基取
代 C1-C6 烷基或 NR⁹R¹⁰ 取代 C1-C6 烷基，或 R⁵ 和 R⁶ 共 S 原子形成 4-12 元杂环烷基，
所述 4-12 元杂环烷基可进一步被下列基团所取代：H、OH、卤素、CN、NR⁹R¹⁰、C1-C6
25 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷基、3-8 元杂环烷基、C1-C6 烷氧基取代 C1-C6 烷基、
C3-C8 环烷基取代 C1-C6 烷基、3-8 元杂环烷基取代 C1-C6 烷基或 NR⁹R¹⁰ 取代 C1-C6 烷
基；

R⁷ 为 H、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、

氰基取代 C1-C6 烷基、NR⁹R¹⁰ 取代 C1-C6 烷基或 3-6 元杂环烷基；

R⁸ 为 H、卤素、CN、OH、OMe、NR⁹R¹⁰、-CO₂H、-C(O)H、-C(O)NH₂、-C(O)NHC1-C6 烷基、-C(O)N(C1-C6 烷基)₂、-C(O)C1-C6 烷基、-NHC(O)C1-C6 烷基、-N(C1-C6 烷基)C(O)C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷基或 C1-C10 烷基，所述 C1-C10 烷基可
5 被选自下列 1 个或多个基团取代：CN、OH、OMe、NR⁹R¹⁰、-CO₂H、-C(O)H、-C(O)NH₂、-C(O)NHC1-C6 烷基、-C(O)N(C1-C6 烷基)₂、-C(O)C1-C6 烷基、-NHC(O)C1-C6 烷基、-N(C1-C6 烷基)C(O)C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷基；

R⁹ 和 R¹⁰ 独立为 H、C1-C6 烷基或 R⁹ 和 R¹⁰ 共 N 原子形成 3-8 元杂环烷基。

10 2. 如权利要求 1 所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中，L¹ 为化学键或-O-。

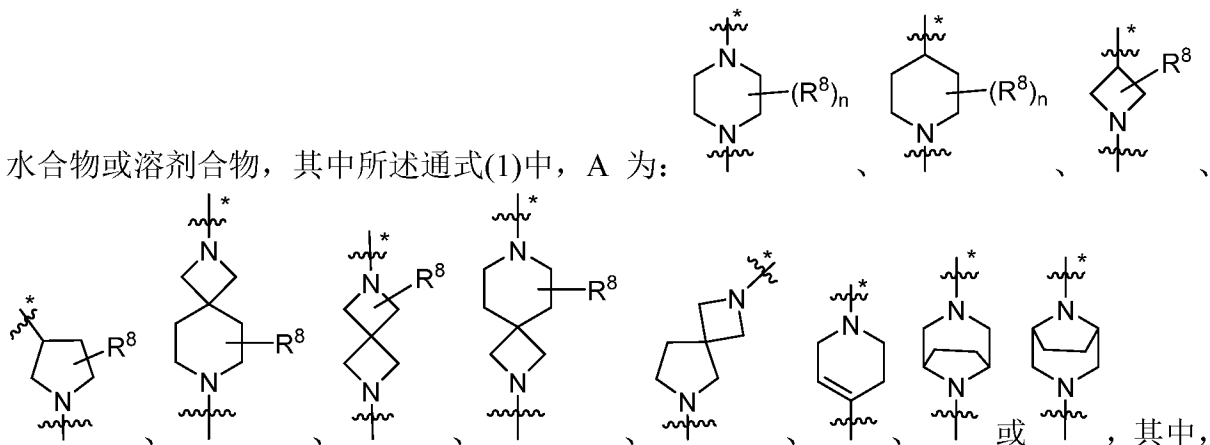
3. 如权利要求 1 所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中，L² 为化学键、-O-、-CH₂-、-NH-或-N(Me)-。

15

4. 如权利要求 1 所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中，L³ 为化学键、-CH₂-、-NH-或-N(Me)-。

5. 如权利要求 1-4 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、

20 水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中，A 为：

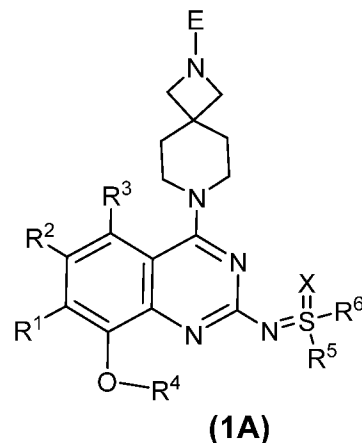


“*”表示和 L³ 连接的位置，n 为 1 或 2，R⁸ 为 H、F、OH、OMe、CN、-CO₂H、-C(O)H、-C(O)NH₂、-C(O)NHMe、-C(O)NHEt、-C(O)N(Me)₂、-C(O)N(Et)₂、-C(O)Me、-C(O)Et、-NHC(O)Me、-NHC(O)Et、-N(Me)C(O)Me、Me、Et、环丙基、环丁基、环丙甲基或 CH₂CN。

25

6. 如权利要求 1 所述的通式(1)化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合

物或溶剂合物，其结构如(1A)所示：



通式(1A)中：

X 为 O、N-CN、N-C(O)R⁷、N-S(O)₂R⁷ 或 N-R⁷；

5 E 为能够与 K-Ras、H-Ras 或 N-Ras 突变体蛋白的 12 位的半胱氨酸残基形成共价键的亲电部分；

R¹ 为 H、卤素、CN、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、杂芳基、芳氧基或芳基；

10 R² 和 R³ 独立为 H、卤素、CN、OH、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C3-C8 环烷基、C2-C6 烯基或 C2-C6 炔基；

R⁴ 为 C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C3-C8 环烷基或 3-6 元杂环烷基；

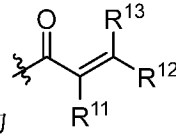
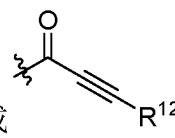
15 R⁵ 和 R⁶ 独立为 C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、3-8 元杂环烷基、氰基取代 C1-C6 烷基、烷氧基取代 C1-C3 烷基、C3-C8 环烷基取代 C1-C6 烷基或 NR⁹R¹⁰ 取代 C1-C6 烷基，或 R⁵ 和 R⁶ 共 S 原子形成 4-12 元杂环烷基，
 所述 4-12 元杂环烷基可进一步被下列基团所取代：H、OH、卤素、CN、NR⁹R¹⁰、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷基、3-8 元杂环烷基、C1-C6 烷氧基取代 C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基取代 C1-C6 烷基、3-8 元杂环烷基取代 C1-C6 烷基或 NR⁹R¹⁰ 取代 C1-C6 烷基；

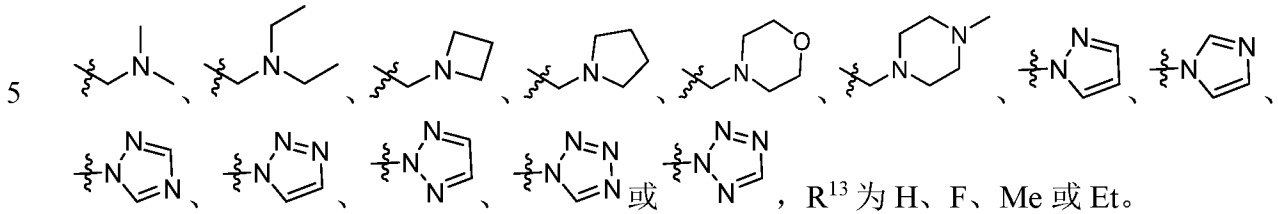
20 R⁷ 为 H、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、氰基取代 C1-C6 烷基、NR⁹R¹⁰ 取代 C1-C6 烷基或 3-6 元杂环烷基；

R⁹ 和 R¹⁰ 独立为 H、C1-C6 烷基或 R⁹ 和 R¹⁰ 共 N 原子形成 3-8 元杂环烷基。

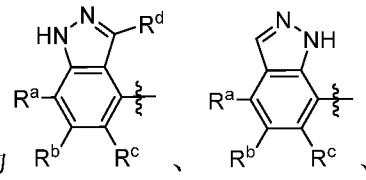
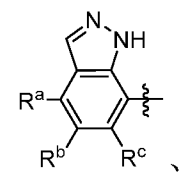
7. 如权利要求 1-6 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)和通式(1A)中，E 为一个含亲电碳碳双键或碳碳叁键的基团。
 25

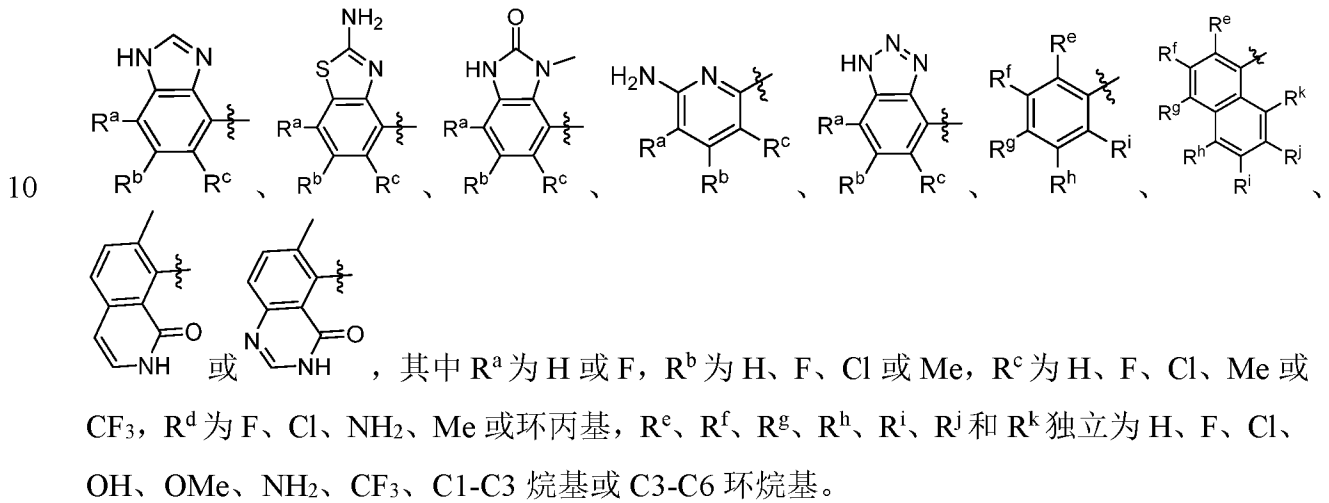
8. 如权利要求 7 所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶

剂合物, 其中所述通式(1)和通式(1A)中, E 为  或 , 其中, R¹¹ 为 H 或 F, R¹² 为 H、Me、Et、CN、-CONH₂、-CH₂F、-CHF₂、CF₃、-CH₂OH、CH₂OMe、

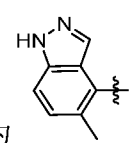
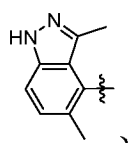
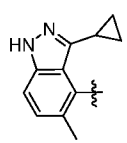
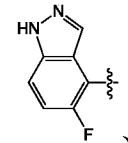


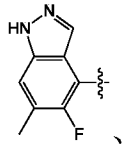
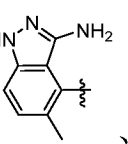
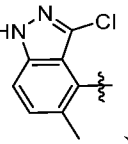
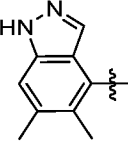
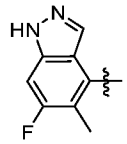
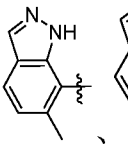
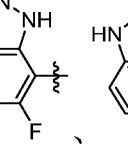
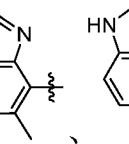
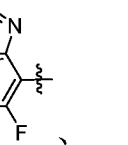
9. 如权利要求 1-8 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、

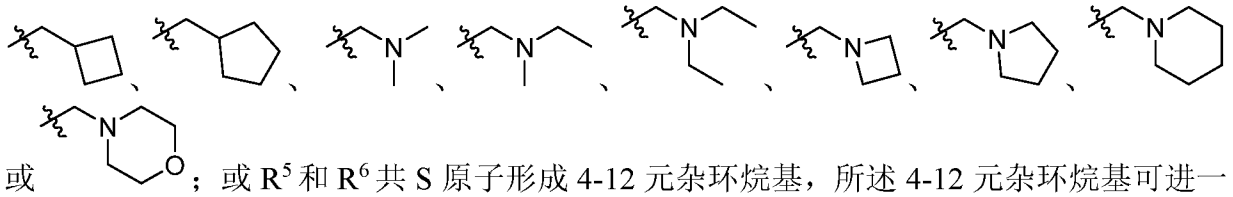
水合物或溶剂合物, 其中所述通式(1)和通式(1A)中, R¹ 为 , ,



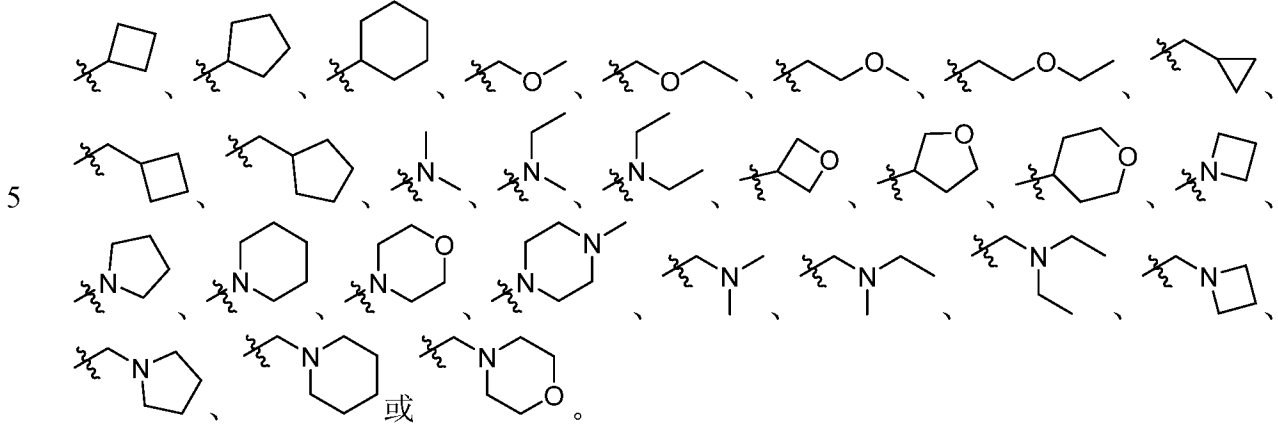
15 10. 如权利要求 9 所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶

剂合物, 其中所述通式(1)和通式(1A)中, R¹ 为 , , , ,

, , , , , , , , ,



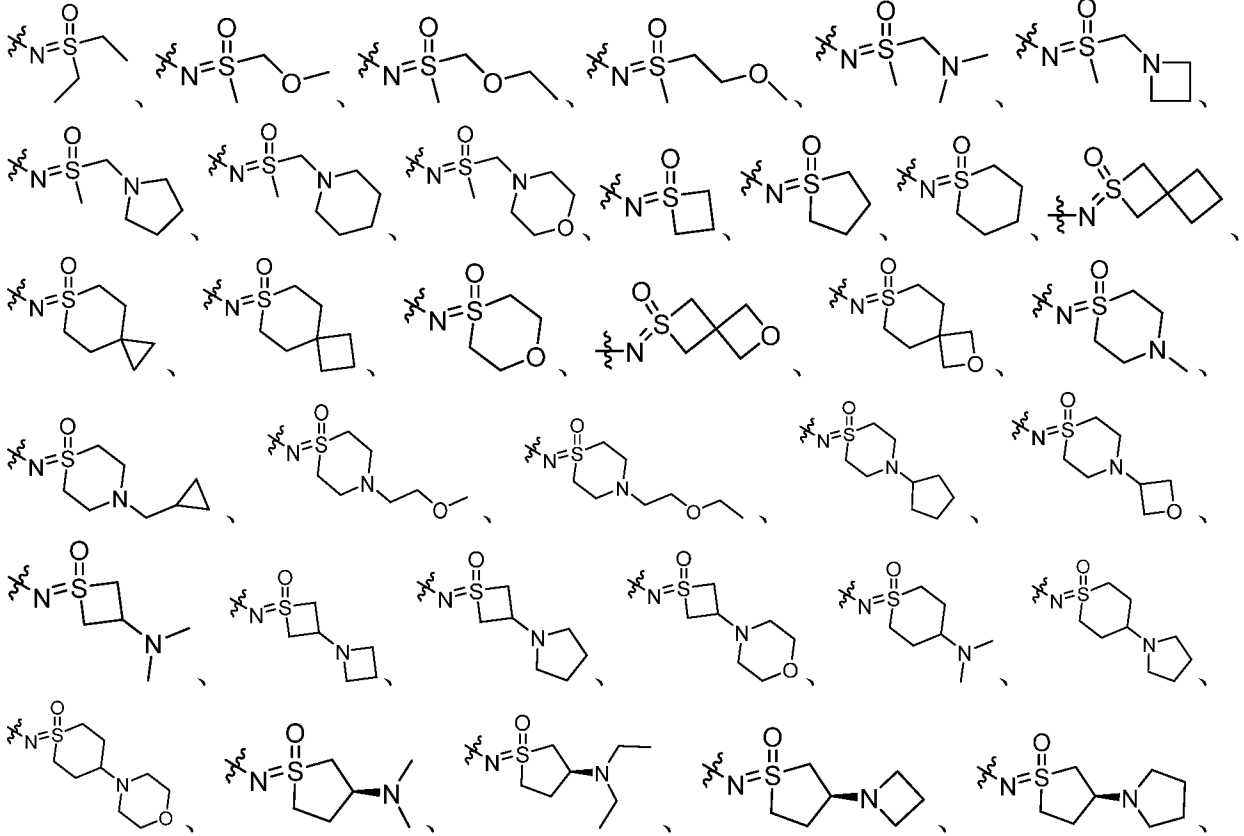
被下列基团所取代: H、OH、F、CN、Me、Et、、、OMe、OEt、、

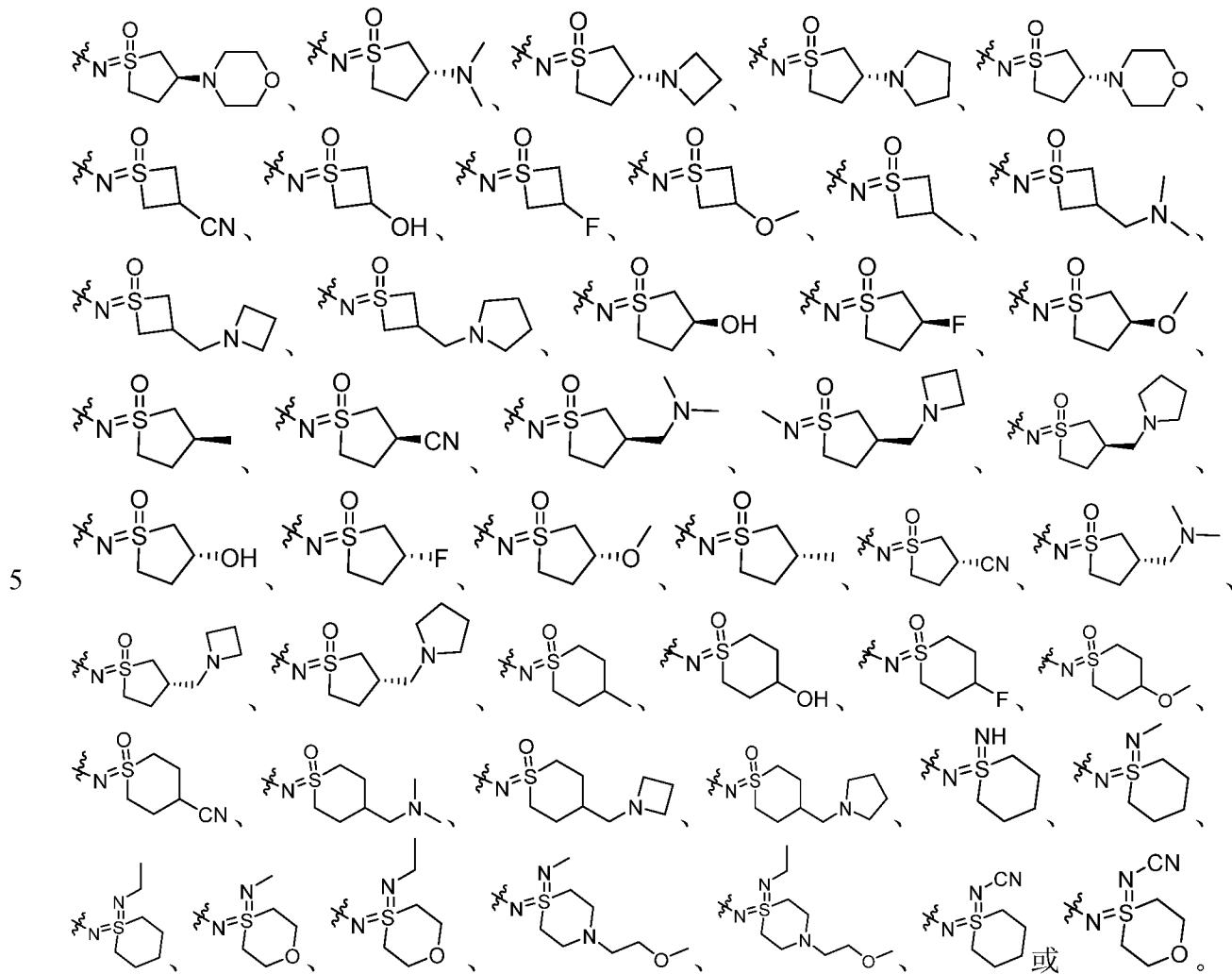


15. 如权利要求 1-14 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、

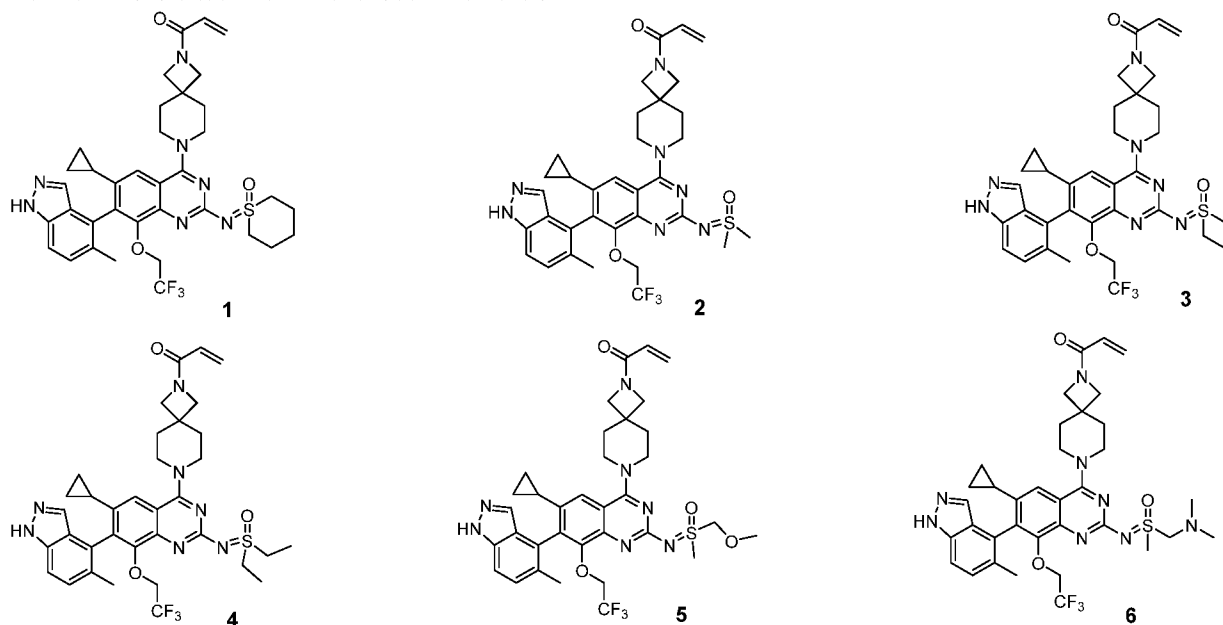
10 水合物或溶剂合物, 其中所述通式(1)和通式(1A)中,

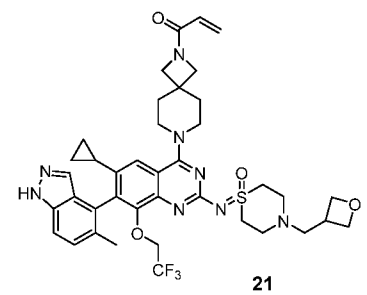
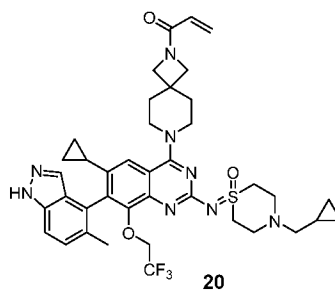
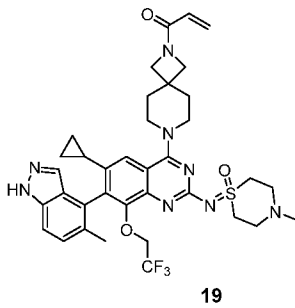
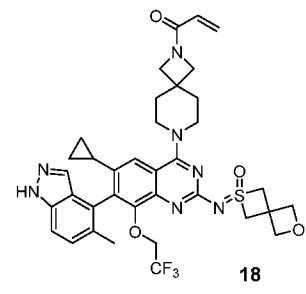
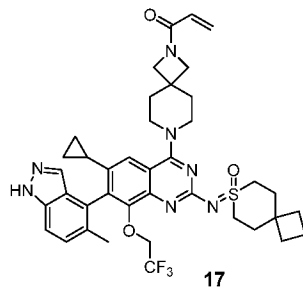
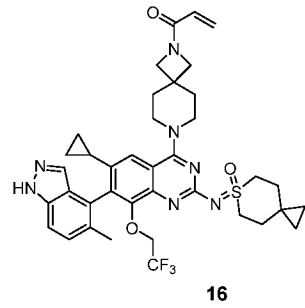
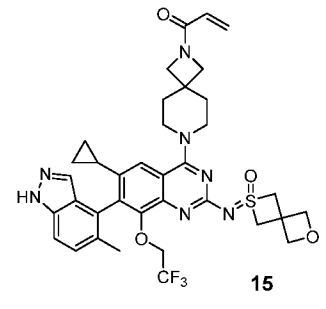
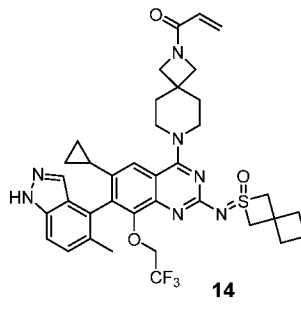
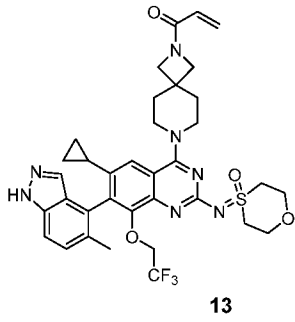
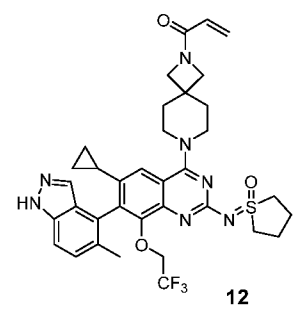
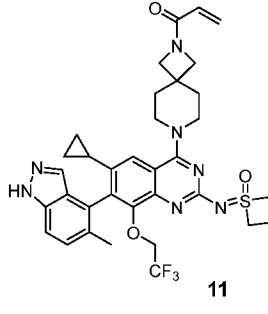
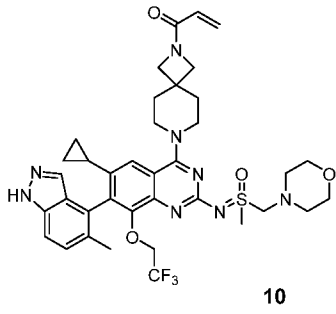
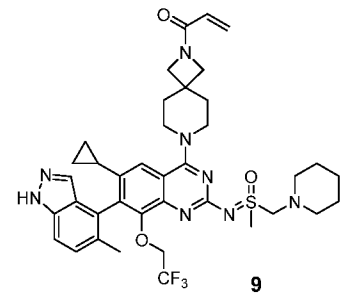
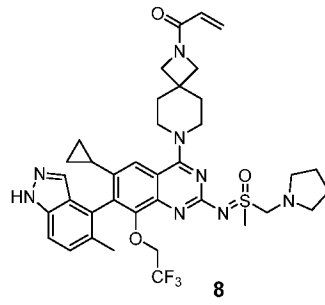
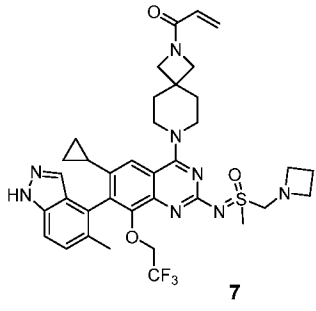
$$\begin{matrix} X \\ \diagup \\ N=S \\ \diagdown \\ R^5 \end{matrix} R^6$$
 为:

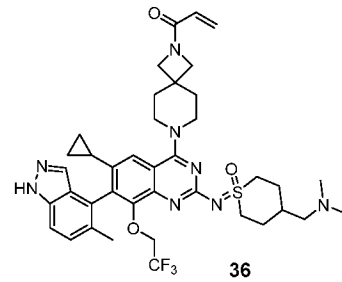
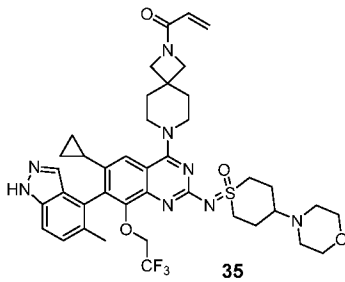
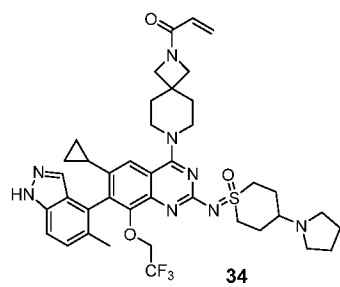
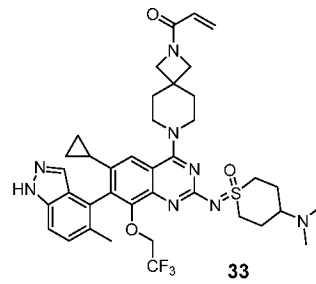
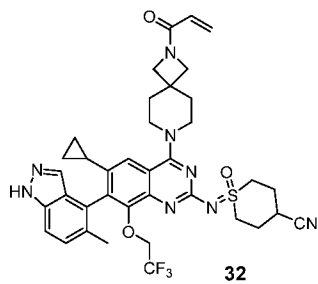
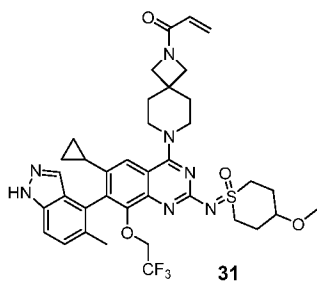
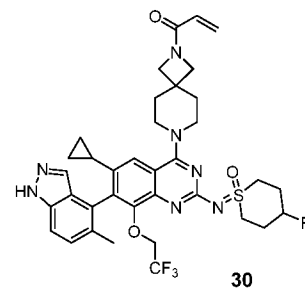
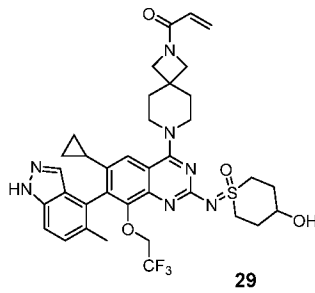
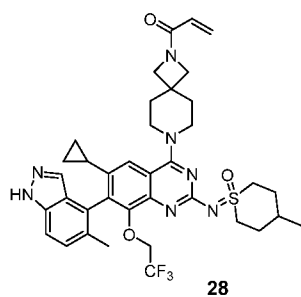
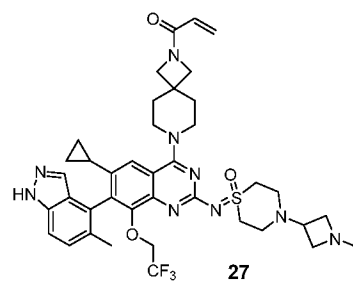
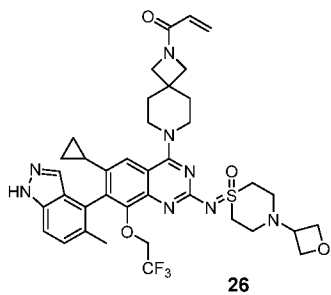
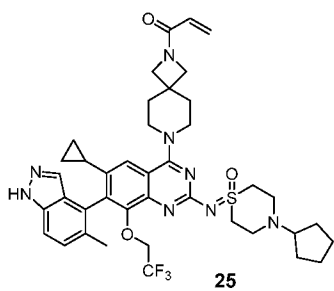
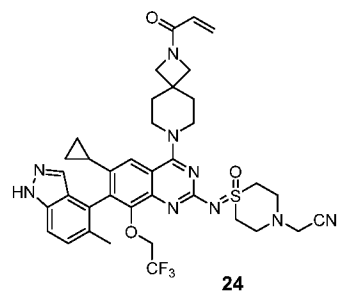
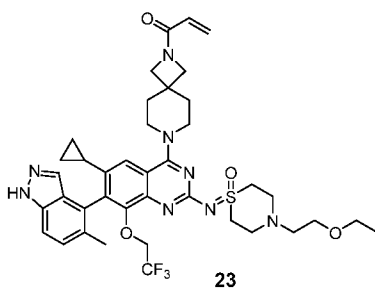
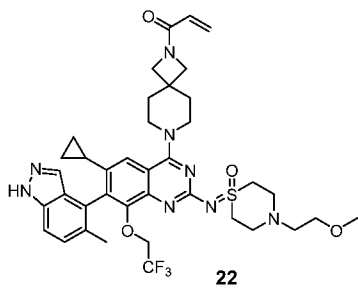


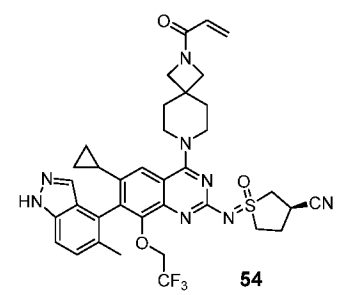
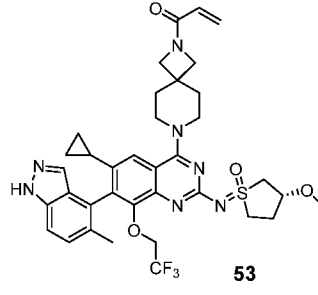
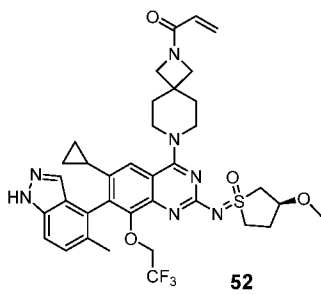
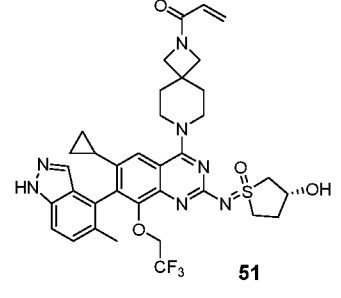
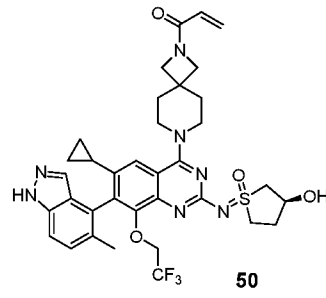
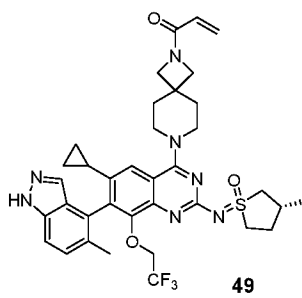
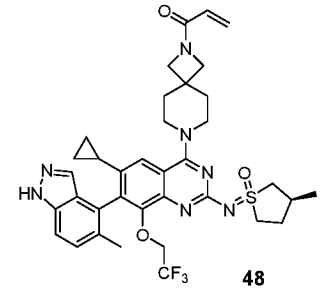
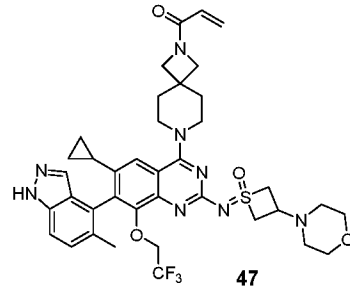
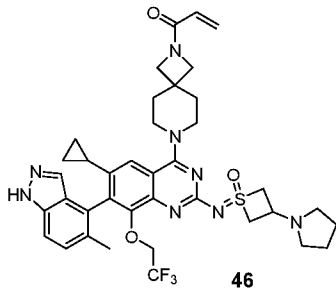
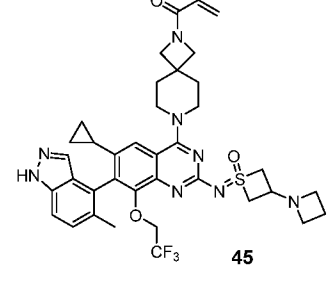
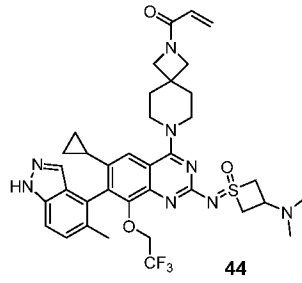
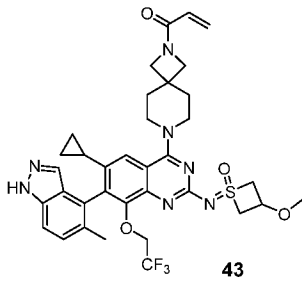
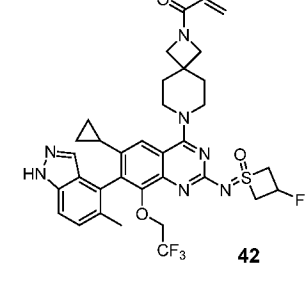
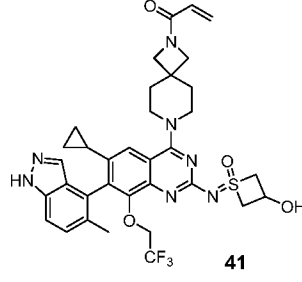
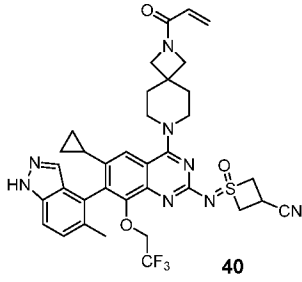
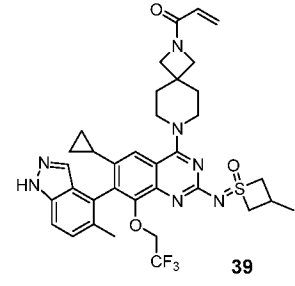
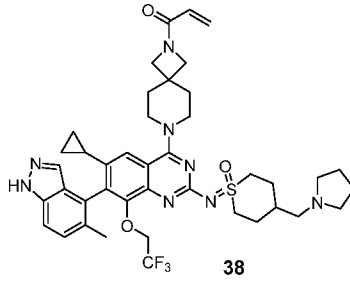
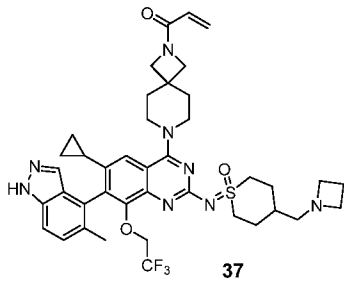


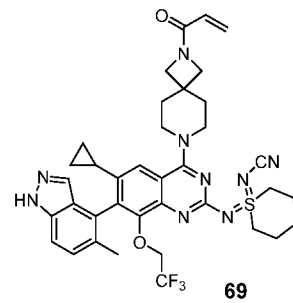
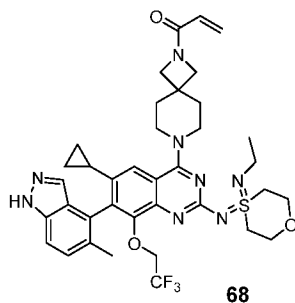
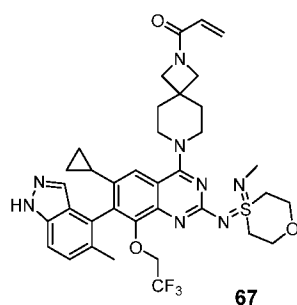
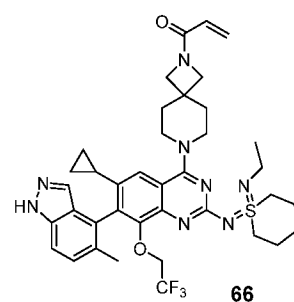
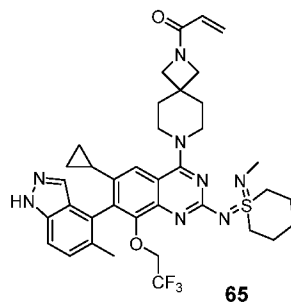
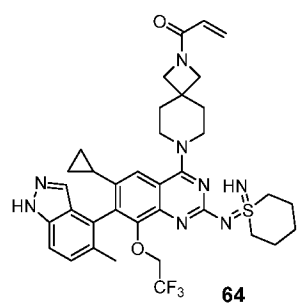
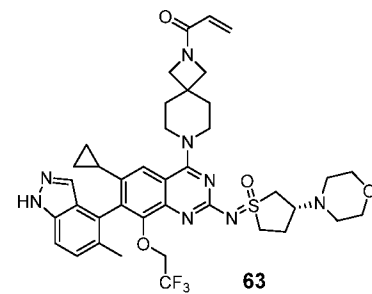
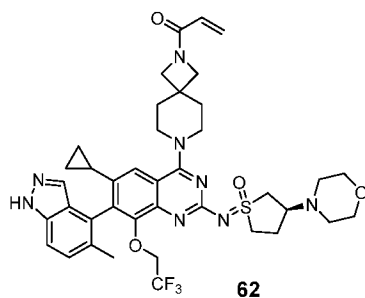
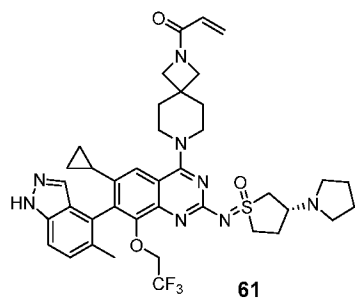
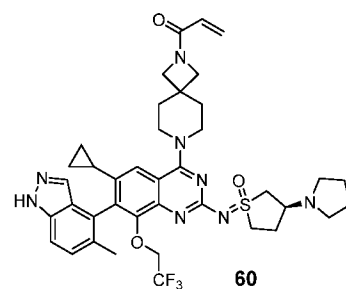
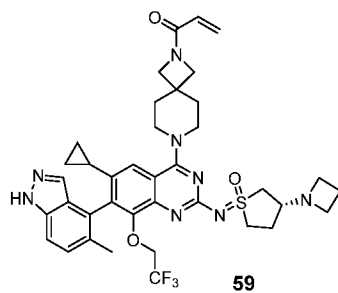
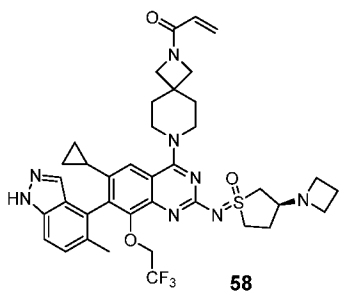
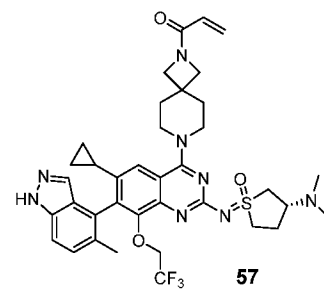
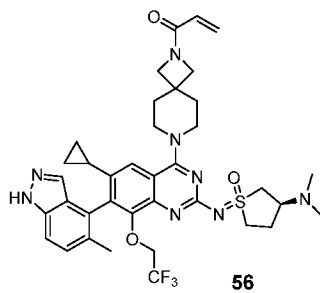
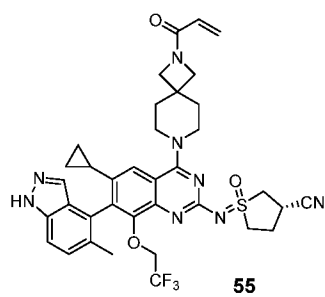
10 16. 如权利要求 1 所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述化合物具有以下结构之一：

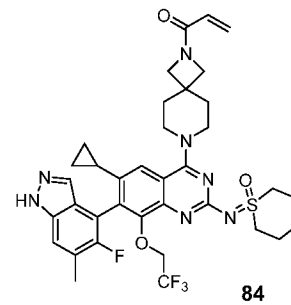
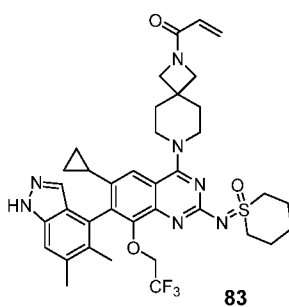
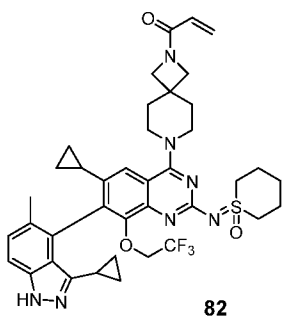
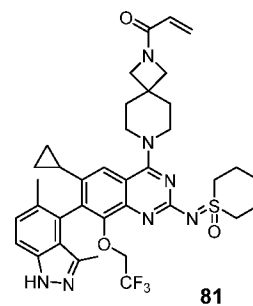
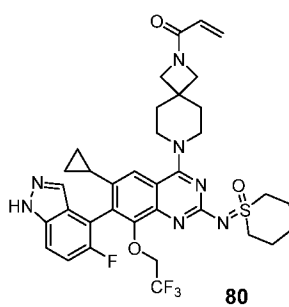
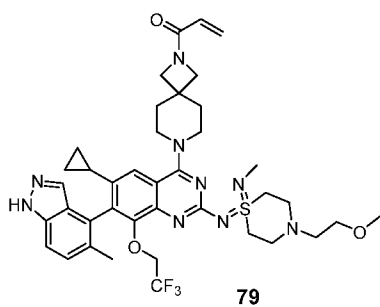
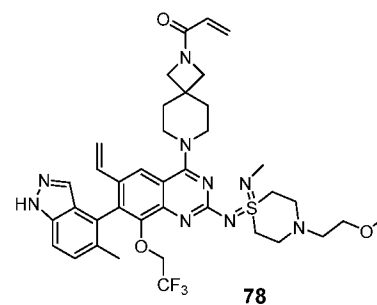
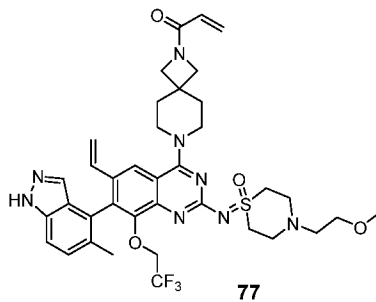
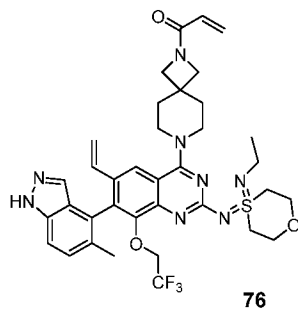
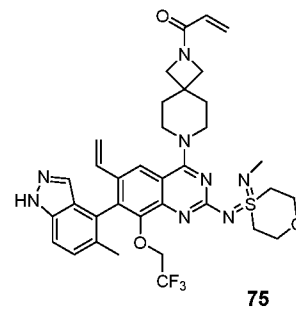
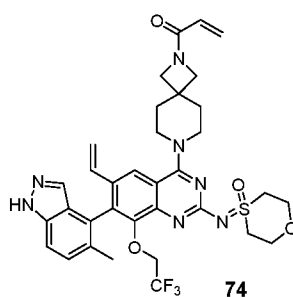
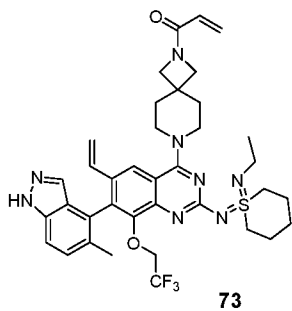
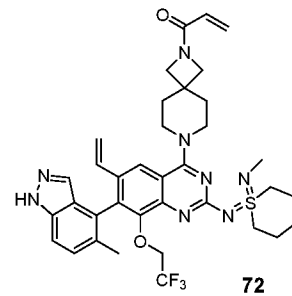
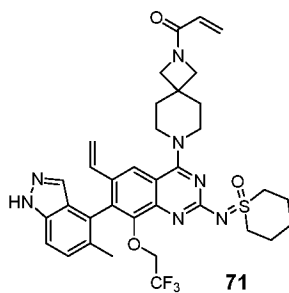
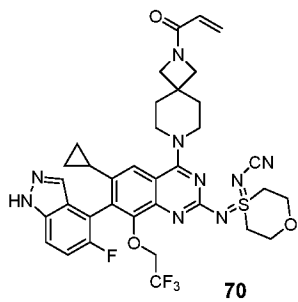


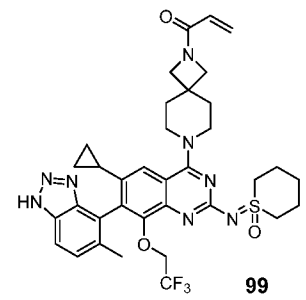
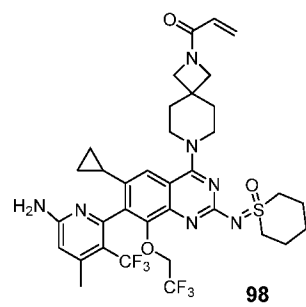
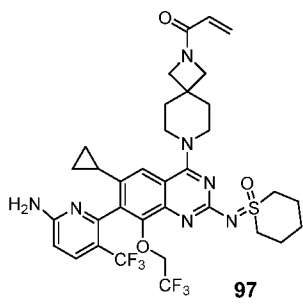
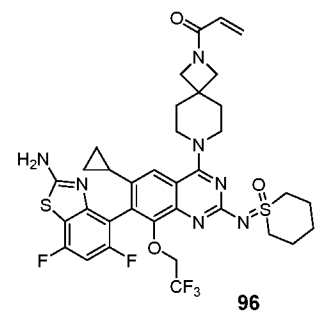
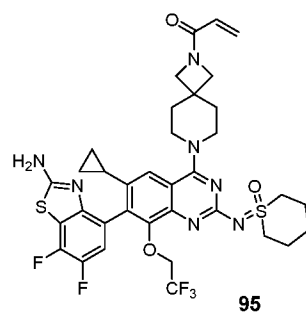
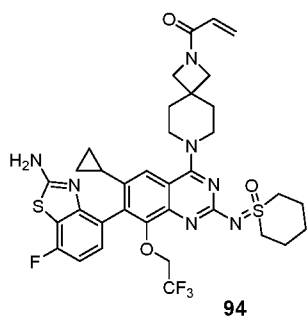
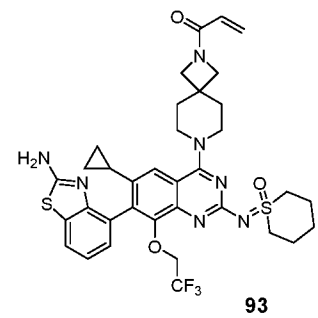
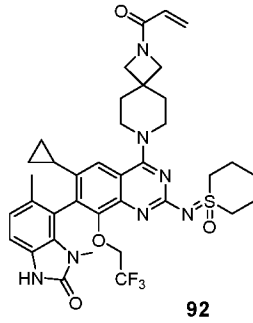
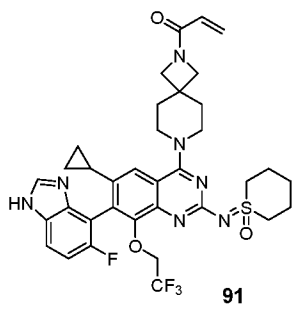
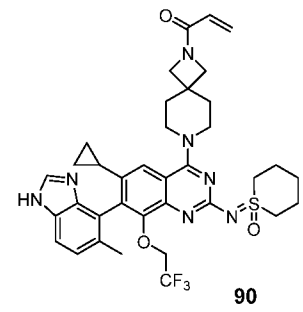
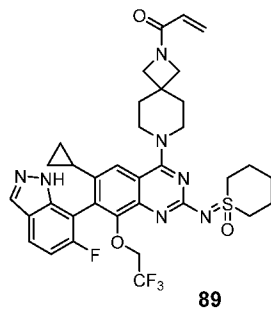
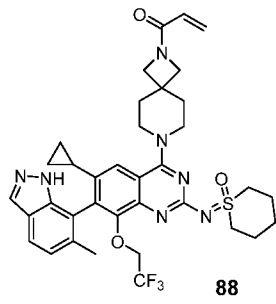
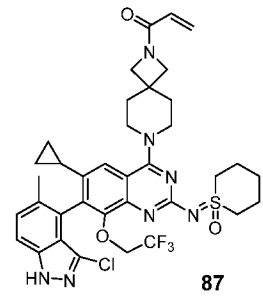
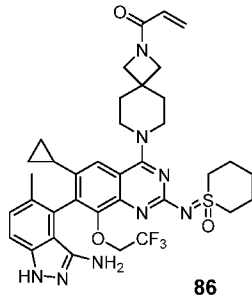
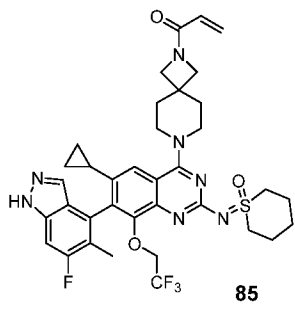


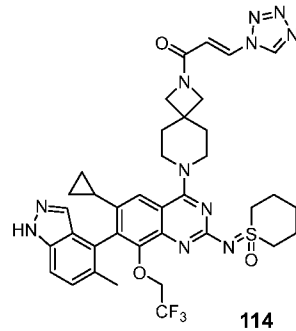
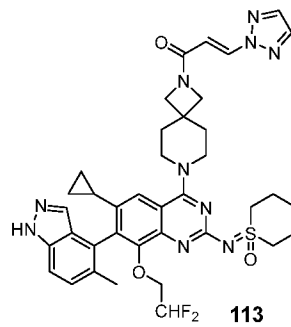
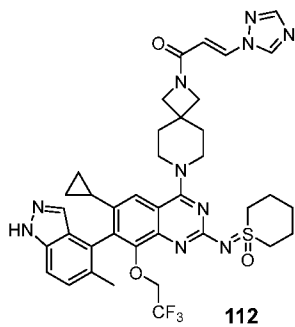
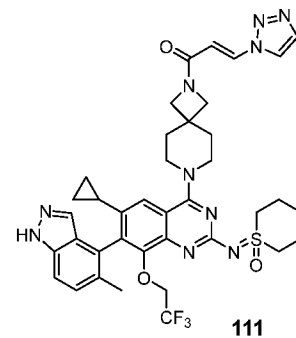
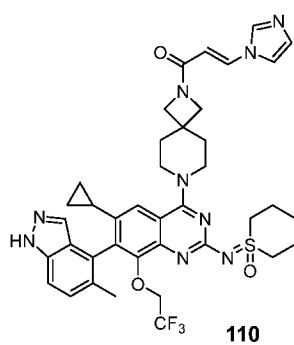
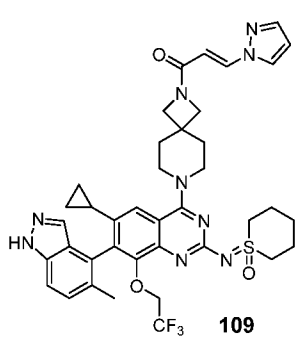
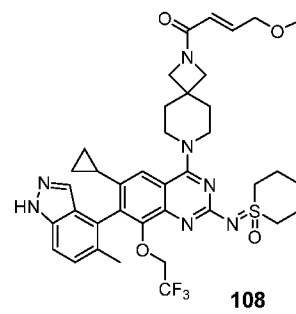
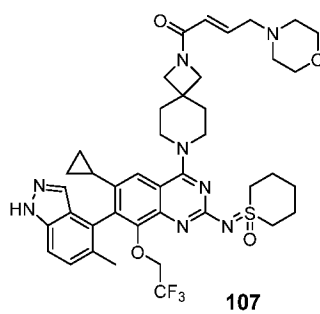
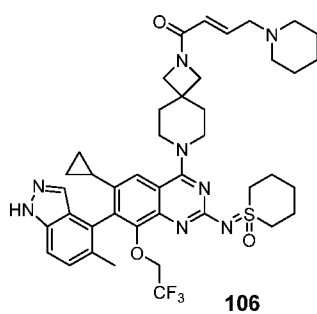
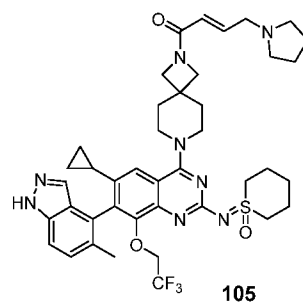
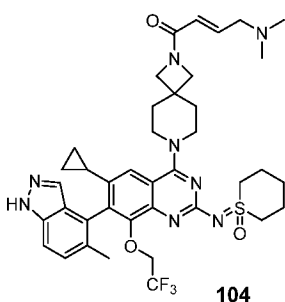
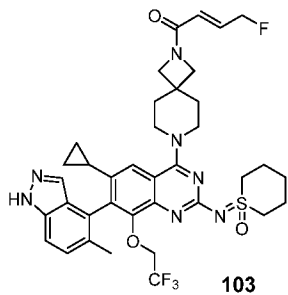
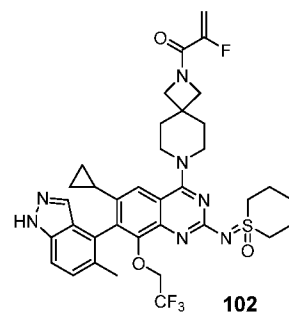
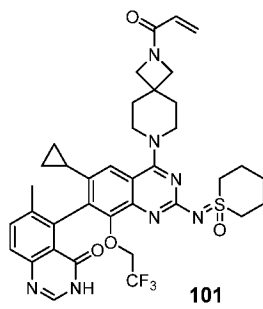
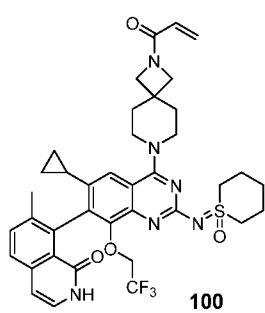


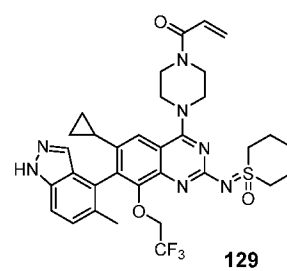
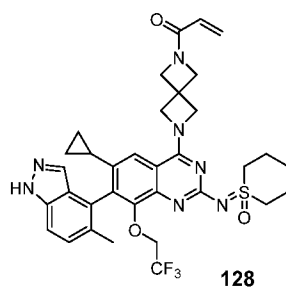
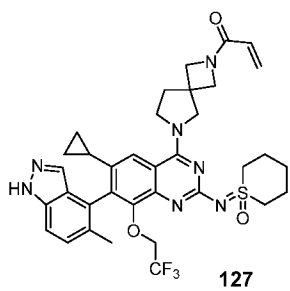
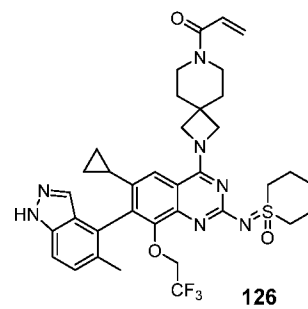
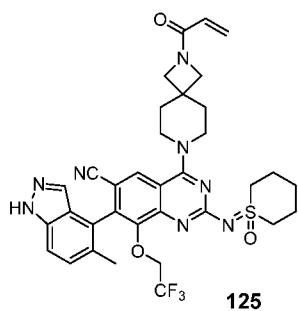
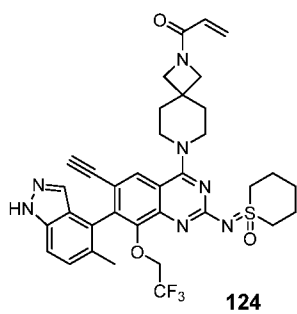
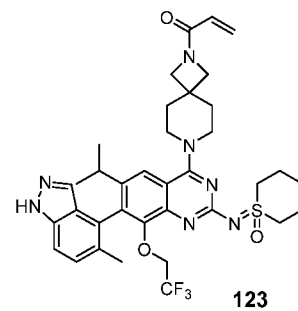
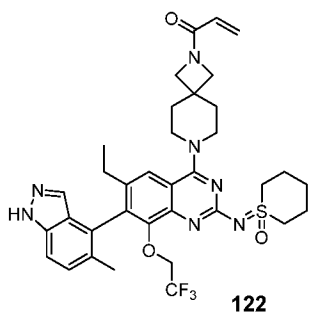
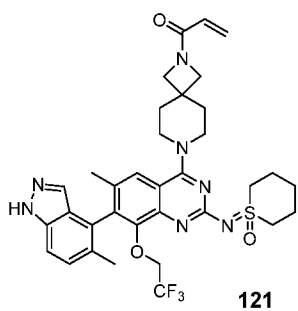
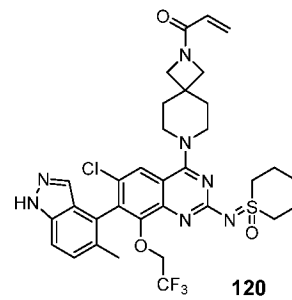
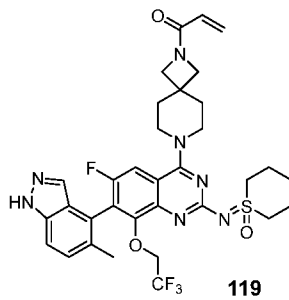
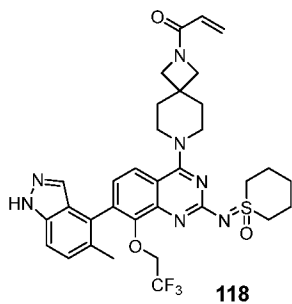
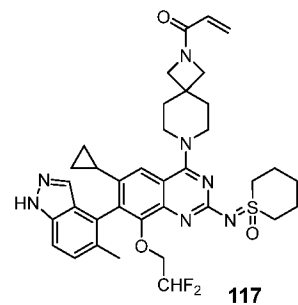
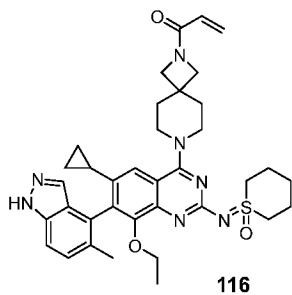
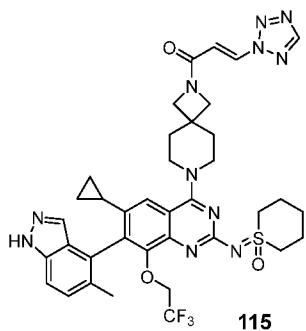


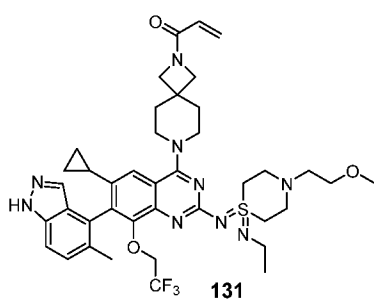
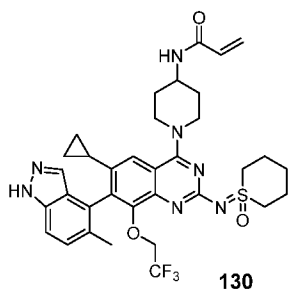




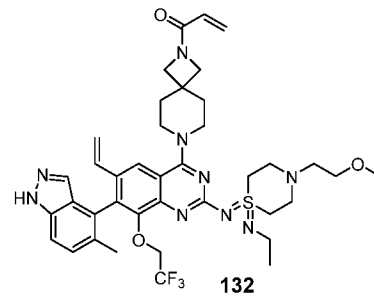








或



17. 一种药物组合物，其特征在于，其含有药学上可接受的赋形剂或载体，以及如权利要求 1-16 中任一项所述的化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物作为活性成分。

5 18. 一种如权利要求 1-16 中任一项所述的化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物或如权利要求 17 所述的药物组合物在制备治疗 RAS 突变相关疾病药物中的应用。

19. 如权利要求 18 所述的应用，其特征在于，所述的 RAS 突变相关疾病为癌症。

20. 如权利要求 19 所述的应用，其特征在于，所述的癌症为血液癌或实体瘤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/120955

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 471/10(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) CNKI, CNABS, DWPI, REGISTRY, CAPLUS, VEN: 唑啉, 癌症, 螺, 突变, 肿瘤, 增殖, cancer, quinazoline, spiro, ras, K-ras, G12c, mutation, tumor, tumour, proliferation, sub-structure search according to claim 1		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 110831933 A (ARAXES PHARMA L.L.C.) 21 February 2020 (2020-02-21) claim, description, page 27, compound 6	1-20
A	WO 2018143315 A1 (ASTELLAS PHARMA INC.) 09 August 2018 (2018-08-09) entire document, in particular claim	1-20
A	WO 2020113071 A1 (ARAXES PHARMA L.L.C.) 04 June 2020 (2020-06-04) entire document, in particular claim	1-20
A	CN 113227092 A (ARAXES PHARMA L.L.C.) 06 August 2021 (2021-08-06) entire document	1-20
A	CN 111499634 A (BETTA PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 07 August 2020 (2020-08-07) entire document	1-20
A	WO 2020027084 A1 (ASTELLAS PHARMA INC.) 06 February 2020 (2020-02-06) entire document	1-20
A	WO 2020027083 A1 (ASTELLAS PHARMA INC.) 06 February 2020 (2020-02-06) entire document	1-20
<input checked="" 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 21 December 2021		Date of mailing of the international search report 06 January 2022
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/120955

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020177629 A1 (GENFLEET THERAPEUTICS SHANGHAI INC et al.) 10 September 2020 (2020-09-10) entire document	1-20
.....		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/120955

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	110831933	A	21 February 2020	JP	2020521740	A	27 July 2020
				EP	3630747	A1	08 April 2020
				WO	2018218069	A1	29 November 2018
				US	2020115363	A1	16 April 2020
WO	2018143315	A1	09 August 2018	BR	112019015364	A2	10 March 2020
				MA	47433	A	11 December 2019
				EP	3578560	A1	11 December 2019
				EP	3578560	A4	21 October 2020
				EP	3578560	B1	10 November 2021
				PH	12019501685	A1	01 June 2020
				US	2020140437	A1	07 May 2020
				US	10774082	B2	15 September 2020
				US	2019292182	A1	26 September 2019
				US	10556906	B2	11 February 2020
				IL	268190	D0	31 October 2019
				TW	201838996	A	01 November 2018
				JO	P20190186	A1	16 June 2017
				JP	WO2018143315	A1	08 August 2019
				JP	6587116	B2	09 October 2019
				CA	3052125	A1	09 August 2018
				SG	11201907038W	A	27 August 2019
				KR	20190113799	A	08 October 2019
				RU	2019123529	A	02 March 2021
				AU	2018216411	A1	15 August 2019
MX	2019009187	A	26 September 2019				
CO	2019008487	A2	20 August 2019				
WO	2020113071	A1	04 June 2020	BR	112021010454	A2	24 August 2021
				EP	3887373	A1	06 October 2021
				KR	20210097715	A	09 August 2021
				AU	2019388998	A1	03 June 2021
				CN	113227092	A	06 August 2021
CA	3120383	A1	04 June 2020				
CN	113227092	A	06 August 2021	WO	2020113071	A1	04 June 2020
				BR	112021010454	A2	24 August 2021
				EP	3887373	A1	06 October 2021
				KR	20210097715	A	09 August 2021
				AU	2019388998	A1	03 June 2021
				CA	3120383	A1	04 June 2020
CN	111499634	A	07 August 2020	None			
WO	2020027084	A1	06 February 2020	TW	202019427	A	01 June 2020
				JP	2021176820	A	11 November 2021
WO	2020027083	A1	06 February 2020	JP	2021176819	A	11 November 2021
				TW	202019426	A	01 June 2020
WO	2020177629	A1	10 September 2020	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/120955

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 471/10(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>CNKI, CNABS, DWPI, REGISTRY, CAPLUS, VEN: 唑啉, 癌症, 螺, 突变, 肿瘤, 增殖, cancer, quinazoline, spiro, ras, K-ras, G12c, mutation, tumor, tumour, proliferation, 根据权利要求1进行的子结构检索</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>A</td> <td>CN 110831933 A (亚瑞克西斯制药公司) 2020年2月21日 (2020 - 02 - 21) 权利要求书, 说明书第27页化合物6</td> <td>1-20</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2018143315 A1 (ASTELLAS PHARMA INC) 2018年8月9日 (2018 - 08 - 09) 全文特别是权利要求书</td> <td>1-20</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2020113071 A1 (ARAXES PHARMA LLC) 2020年6月4日 (2020 - 06 - 04) 全文特别是权利要求书</td> <td>1-20</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 113227092 A (亚瑞克西斯制药公司) 2021年8月6日 (2021 - 08 - 06) 全文</td> <td>1-20</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 111499634 A (贝达药业股份有限公司) 2020年8月7日 (2020 - 08 - 07) 全文</td> <td>1-20</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2020027084 A1 (ASTELLAS PHARMA INC) 2020年2月6日 (2020 - 02 - 06) 全文</td> <td>1-20</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2020027083 A1 (ASTELLAS PHARMA INC) 2020年2月6日 (2020 - 02 - 06) 全文</td> <td>1-20</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	A	CN 110831933 A (亚瑞克西斯制药公司) 2020年2月21日 (2020 - 02 - 21) 权利要求书, 说明书第27页化合物6	1-20	A	WO 2018143315 A1 (ASTELLAS PHARMA INC) 2018年8月9日 (2018 - 08 - 09) 全文特别是权利要求书	1-20	A	WO 2020113071 A1 (ARAXES PHARMA LLC) 2020年6月4日 (2020 - 06 - 04) 全文特别是权利要求书	1-20	A	CN 113227092 A (亚瑞克西斯制药公司) 2021年8月6日 (2021 - 08 - 06) 全文	1-20	A	CN 111499634 A (贝达药业股份有限公司) 2020年8月7日 (2020 - 08 - 07) 全文	1-20	A	WO 2020027084 A1 (ASTELLAS PHARMA INC) 2020年2月6日 (2020 - 02 - 06) 全文	1-20	A	WO 2020027083 A1 (ASTELLAS PHARMA INC) 2020年2月6日 (2020 - 02 - 06) 全文	1-20
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																								
A	CN 110831933 A (亚瑞克西斯制药公司) 2020年2月21日 (2020 - 02 - 21) 权利要求书, 说明书第27页化合物6	1-20																								
A	WO 2018143315 A1 (ASTELLAS PHARMA INC) 2018年8月9日 (2018 - 08 - 09) 全文特别是权利要求书	1-20																								
A	WO 2020113071 A1 (ARAXES PHARMA LLC) 2020年6月4日 (2020 - 06 - 04) 全文特别是权利要求书	1-20																								
A	CN 113227092 A (亚瑞克西斯制药公司) 2021年8月6日 (2021 - 08 - 06) 全文	1-20																								
A	CN 111499634 A (贝达药业股份有限公司) 2020年8月7日 (2020 - 08 - 07) 全文	1-20																								
A	WO 2020027084 A1 (ASTELLAS PHARMA INC) 2020年2月6日 (2020 - 02 - 06) 全文	1-20																								
A	WO 2020027083 A1 (ASTELLAS PHARMA INC) 2020年2月6日 (2020 - 02 - 06) 全文	1-20																								
<p><input checked="" 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>2021年12月21日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2022年1月6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>授权官员</p> <p>王少华</p> <p>电话号码 62086353</p>																								

C. 相关文件		
类型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2020177629 A1 (GENFLEET THERAPEUTICS SHANGHAI INC等) 2020年9月10日 (2020 - 09 - 10) 全文	1-20

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/120955

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	110831933	A	2020年2月21日	JP	2020521740	A	2020年7月27日
				EP	3630747	A1	2020年4月8日
				WO	2018218069	A1	2018年11月29日
				US	2020115363	A1	2020年4月16日
WO	2018143315	A1	2018年8月9日	BR	112019015364	A2	2020年3月10日
				MA	47433	A	2019年12月11日
				EP	3578560	A1	2019年12月11日
				EP	3578560	A4	2020年10月21日
				EP	3578560	B1	2021年11月10日
				PH	12019501685	A1	2020年6月1日
				US	2020140437	A1	2020年5月7日
				US	10774082	B2	2020年9月15日
				US	2019292182	A1	2019年9月26日
				US	10556906	B2	2020年2月11日
				IL	268190	D0	2019年10月31日
				TW	201838996	A	2018年11月1日
				JO	P20190186	A1	2017年6月16日
				JP	W02018143315	A1	2019年8月8日
				JP	6587116	B2	2019年10月9日
				CA	3052125	A1	2018年8月9日
				SG	11201907038W	A	2019年8月27日
				KR	20190113799	A	2019年10月8日
				RU	2019123529	A	2021年3月2日
				AU	2018216411	A1	2019年8月15日
MX	2019009187	A	2019年9月26日				
CO	2019008487	A2	2019年8月20日				
WO	2020113071	A1	2020年6月4日	BR	112021010454	A2	2021年8月24日
				EP	3887373	A1	2021年10月6日
				KR	20210097715	A	2021年8月9日
				AU	2019388998	A1	2021年6月3日
				CN	113227092	A	2021年8月6日
CN	113227092	A	2021年8月6日	WO	2020113071	A1	2020年6月4日
				BR	112021010454	A2	2021年8月24日
				EP	3887373	A1	2021年10月6日
				KR	20210097715	A	2021年8月9日
				AU	2019388998	A1	2021年6月3日
CN	111499634	A	2020年8月7日	无			
				无			
WO	2020027084	A1	2020年2月6日	TW	202019427	A	2020年6月1日
				JP	2021176820	A	2021年11月11日
WO	2020027083	A1	2020年2月6日	JP	2021176819	A	2021年11月11日
				TW	202019426	A	2020年6月1日
WO	2020177629	A1	2020年9月10日	无			