

含有酰胺取代的大环类化合物

相关申请的交叉引用

本申请要求于 2023 年 12 月 08 日向中国国家知识产权局提交的申请号为 202311693410.4 的中国专利申请和 2024 年 12 月 05 日向中国国家知识产权局提交的申请号为 202400000000.0 的中国专利申请的优先权和权益，所述申请公开的内容通过引用整体并入本文中。

技术领域

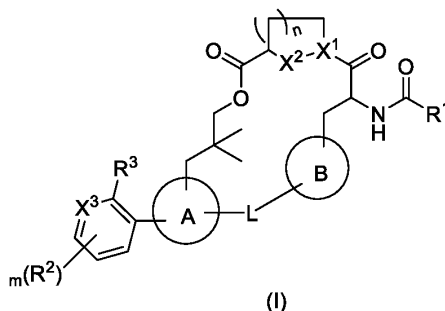
本公开属于医药技术领域，涉及含有酰胺取代的大环类化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、其制备方法、含有该化合物的药物组合物、以及其在治疗疾病中的用途。

背景技术

小分子抑制剂的发现依赖于蛋白质表面上存在合适的结合口袋，人体内大约 90% 的蛋白质缺乏此功能，此类靶标通常被认为是不可成药的，仍需要创新的治疗靶向策略。据报道，人类癌症中大约 30% 是由 Ras 蛋白(包括 K-Ras、H-Ras 和 N-Ras)突变引起，Ras 蛋白在多种人类癌症中起到至关重要的作用，从而成为抗癌疗法中适合的靶标。具体而言，由活化突变、过度表达或上游活化引起的 Ras 蛋白失调可导致人类肿瘤细胞生长和增殖。例如，KRAS 作为一种小型鸟苷三磷酸酶 (GTPase)，可在非活性[鸟苷二磷酸 (GDP) 结合的，OFF] 状态和活性 (GTP 结合的，ON) 状态之间循环，而活性状态的 KRAS 可结合并激活多种效应蛋白以调节细胞生长和增殖，KRAS 突变刺激过度的下游信号传导和增殖，是重要的致癌驱动因素，与多种人类癌症的发生发展密切相关。此外，在 Ras 中密码子 13(例如 G13D)和 61(例如 Q61K)处的突变也引起在一些癌症中的致癌活性。目前，已有文献报道靶向 RAS 活性状态 (ON) 的药物可使致癌信号失活，并导致多种人类癌症模型中的肿瘤消退，但目前尚无此类药物被批准上市，本领域仍需要更多的尝试以发现针对各种 Ras 突变驱动的癌症的药物。

发明内容

本公开涉及式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



其中，

环 A 选自 C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基或 5-14 元杂环基，所述 C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基或 5-14 元杂环基任选独立地被 1 个、2 个或 3 个 R^a 取代；

L 选自 -(CRR')_q、-NH-(CRR')_q、-O-(CRR')_q、-S-(CRR')_q、-(CRR')_q-(CH=CH)_i、-NH-(CH=CH)_i、-O-(CH=CH)_i、-S-(CH=CH)_i、-(CRR')_q-(C≡C)_i、-NH-(C≡C)_i、-O-(C≡C)_i 或 -S-(C≡C)_i；

R 和 R' 各自独立地选自氢、氘、卤素、-NH₂、-OH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环基，所述 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环基任选独立地被一个或多个选自卤素、=O、-NH₂、-OH、-SH 或 -CN 的取代基取代；或者，R 和 R' 以及连接的碳原子一起形成 C=O、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环基，所述 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环基任选独立地被一个或多个选自卤素、=O、-NH₂、-OH、-SH 或 -CN 的取代

基取代；

环 B 选自 C₃₋₁₄ 环烷基、C₃₋₁₄ 环烯基、3-14 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₄ 环烷基、C₃₋₁₄ 环烯基、3-14 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-14 元杂芳基任选独立地被 1 个、2 个或 3 个 R^b 取代；

R^a 和 R^b 各自独立地选自卤素、=O、-NH₂、-OH、-SH、-CN、C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 杂烷基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基，所述 C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 杂烷基、C₂₋₁₂ 烯基或 C₂₋₁₂ 炔基任选独立地被一个或多个选自卤素、-NH₂、-OH、-SH、-CN 的取代基取代；所述 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基任选独立地被一个或多个选自卤素、=O、-NH₂、-OH、-SH、-CN、-COOH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、羟基取代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或氨基取代 C₁₋₆ 烷基的取代基取代；

R¹ 选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、C₄₋₁₄ 环烯基、4-14 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基任选独立地被一个或多个选自卤素、-NH₂、-OH、-SH、-CN 或 -COOH 的取代基取代；所述 C₃₋₁₄ 环烷基、C₄₋₁₄ 环烯基、4-14 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-14 元杂芳基任选独立地被一个或多个选自卤素、=O、-NH₂、-OH、-SH、-CN、-COOH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、羟基取代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或氨基取代 C₁₋₆ 烷基的取代基取代；

每个 R² 各自独立地选自卤素、-NH₂、-OH、-SH、-CN、-C(O)NHC₁₋₆ 烷基、-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)OC₁₋₆ 烷基、-OC(O)C₁₋₆ 烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)C(O)C₁₋₆ 烷基、-NHS(O)₂C₁₋₆ 烷基、-S(O)₂NHC₁₋₆ 烷基、-S(O)₂N(C₁₋₆ 烷基)₂、-P(O)(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、C₄₋₁₄ 环烯基、4-14 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基任选独立地被一个或多个选自卤素、-NH₂、-OH、-SH、-CN、-COOH 的取代基取代；所述 C₃₋₁₄ 环烷基、C₄₋₁₄ 环烯基、4-14 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-14 元杂芳基任选独立地被一个或多个选自卤素、=O、-NH₂、-OH、-SH、-CN、-COOH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、羟基取代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或氨基取代 C₁₋₆ 烷基的取代基取代；

X¹ 和 X³ 各自独立地选自 CH 或 N；

X² 选自 CH₂ 或 NH；

n 选自 1、2、3 或 4；

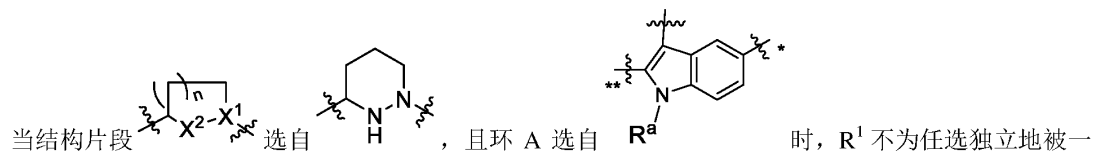
m 选自 0、1、2、3 或 4；

i 选自 1 或 2；

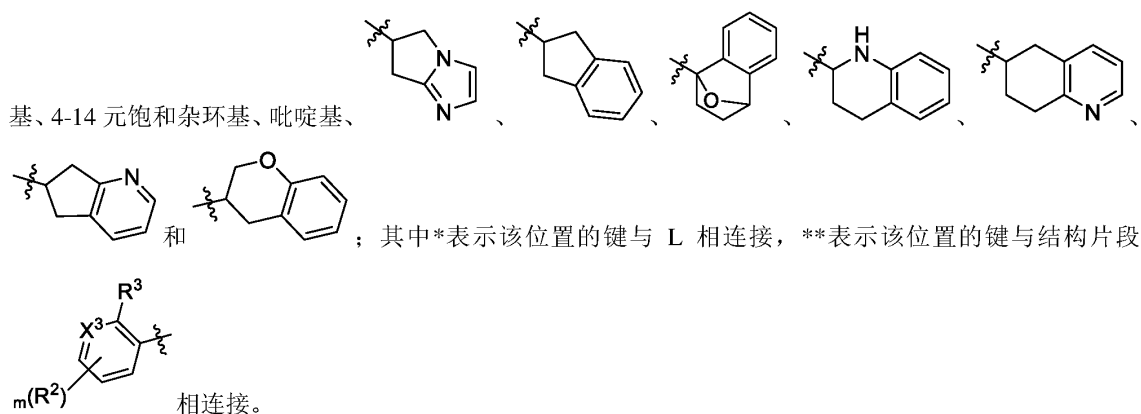
q 选自 0、1、2 或 3；

R³ 选自氢、卤素、-NH₂、-OH、-SH、-CN、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 杂烷基，所述 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 杂烷基任选独立地被 1 个、2 个或 3 个选自卤素、-NH₂、-OH、-SH 或 -CN 的取代基取代。

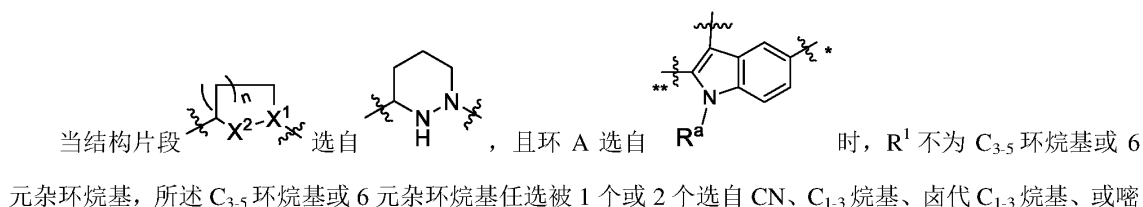
在一些实施方案中，式(I)化合物满足以下条件：



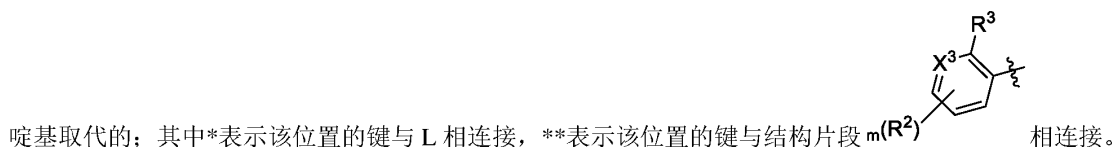
个或多个选自卤素、-NH₂、-OH、-SH、-CN、-COOH 的取代基取代的 C₁₋₆ 杂烷基和 C₂₋₆ 烯基；且 R¹ 不为甲基和 -CH₂CH(CH₃)₂；且 R¹ 不为任选独立地被一个或多个选自卤素、=O、-NH₂、-OH、-SH、-CN、-COOH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、羟基取代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或氨基取代 C₁₋₆ 烷基的取代基取代的 C₃₋₁₄ 环烷



在一些实施方案中，式(I)化合物满足以下条件：



啶基取代的；其中*表示该位置的键与 L 相连接，**表示该位置的键与结构片段



相连接。

在一些实施方案中，环 A 选自 C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基或 5-10 元杂环基，所述 C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基或 5-10 元杂环基任选独立地被 1 个、2 个或 3 个 R^a 取代，其中所述 R^a 的定义如本公开所述。

在一些实施方案中，环 A 选自 C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基任选独立地被 1 个或 2 个 R^a 取代，其中所述 R^a 的定义如本公开所述。

在一些实施方案中，环 A 选自苯基、5-6 元杂芳基或 9-10 元杂芳基，所述苯基、5-6 元杂芳基或 9-10 元杂芳基任选独立地被 1 个或 2 个 R^a 取代，其中所述 R^a 的定义如本公开所述。

在一些实施方案中，环 A 选自 5-6 元杂芳基或 9-10 元杂芳基，所述 5-6 元杂芳基或 9-10 元杂芳基任选独立地被 1 个或 2 个 R^a 取代，其中所述 R^a 的定义如本公开所述。

在一些实施方案中，环 A 选自 5 元或 9 元杂芳基，所述 5 元或 9 元杂芳基任选独立地被 1 个或 2 个 R^a 取代，其中所述 R^a 的定义如本公开所述。

在一些实施方案中，环 A 选自吡咯基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、𫍇啉基、异𫍇啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基或𫍇啉基，所述环 A 任选地被 1 个或 2 个 R^a 取代，其中所述 R^a 的定义如本公开所述。

在一些实施方案中，环 A 选自𫍇啉基或吡咯基，所述𫍇啉基或吡咯基任选独立地被 1 个或 2 个 R^a 取代，其中所述 R^a 的定义如本公开所述。

在一些实施方案中，环 A 选自苯基、5-6 元或 9-10 元杂芳基，所述苯基、5-6 元或 9-10 元杂芳基任选独立地被 1 个或 2 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 炔基、-NH₂、-OH、-SH 或-CN 的取代基取代。

在一些实施方案中, 环 A 选自苯基、5-6 元或 9-10 元杂芳基, 所述苯基、5-6 元或 9-10 元杂芳基任选独立地被 1 个或 2 个 C_{1-3} 烷基或 C_{2-4} 炔基取代。

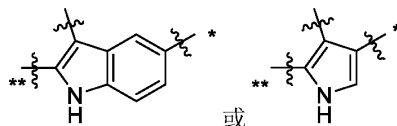
在一些实施方案中, 环 A 选自 5-6 元或 9-10 元杂芳基, 所述 5-6 元或 9-10 元杂芳基任选独立地被 1 个或 2 个 C_{1-3} 烷基或 C_{2-4} 炔基取代。

在一些实施方案中, 环 A 选自 5 元或 9 元杂芳基, 所述 5 元或 9 元杂芳基任选独立地被 1 个或 2 个 C_{1-3} 烷基或 C_{2-4} 炔基取代。

在一些实施方案中, 环 A 选自吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、𫔇唑基、异𫔇唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基或𫔇唑基, 所述环 A 任选地被 1 个或 2 个 C_{1-3} 烷基或 C_{2-4} 炔基取代。

在一些实施方案中, 环 A 选自𫔇唑基或吡咯基, 所述𫔇唑基或吡咯基被 1 个或 2 个乙基或乙炔基取代。

在一些实施方案中, 环 A 选自被 1 个或 2 个乙基、或乙炔基取代的𫔇唑基。

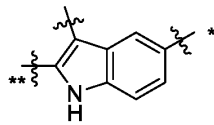


在一些实施方案中, 环 A 选自

或

, 其中, *表示该位置的键与 L 相

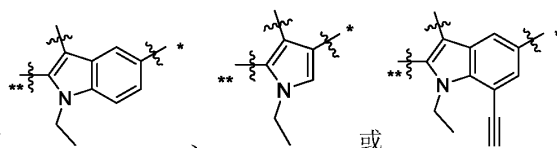
连接, **表示该位置的键与结构片段 $m(R^2)$ 相连接, 所述环 A 任选独立地被 1 个或 2 个 C_{1-3} 烷基或 C_{2-4} 炔基取代。



在一些实施方案中, 环 A 选自

, 其中, *表示该位置的键与 L 相连接, **表示该

位置的键与结构片段 $m(R^2)$ 相连接, 所述环 A 任选独立地被 1 个或 2 个 R^a 取代。



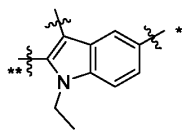
在一些实施方案中, 环 A 选自

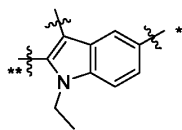
,

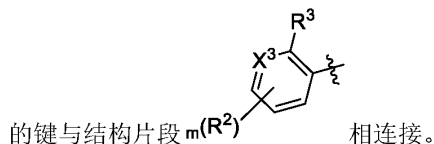
或

, 其中, *表示该

位置的键与 L 相连接, **表示该位置的键与结构片段 $m(R^2)$ 相连接。



在一些实施方案中，环 A 选自 ，其中，*表示该位置的键与 L 相连接，**表示该位置



的键与结构片段 $m(R^2)$ 相连接。

在一些实施方案中，L 选自 $-(CRR')_q-$ 、 $-(CRR')_q-(CH=CH)_i-$ 或 $-(CRR')_q-(C\equiv C)_i-$ ，所述 R、R'、q 或 i 的定义如本公开所述。

在一些实施方案中，L 选自 $-(CRR')_q-$ 或 $-(CRR')_q-(CH=CH)_i-$ ，所述 R、R'、q 或 i 的定义如本公开所述。

在一些实施方案中，L 选自键或 $-CH=CH-$ 。

在一些实施方案中，L 为键。

在一些实施方案中，L 为 $-CH=CH-$ 。

在一些实施方案中，R 和 R' 各自独立地选自氢、氘、卤素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{1-3} 杂烷基。或者，在一些实施方案中，R 和 R' 以及连接的碳原子一起形成 $C=O$ 或环丙基。

在一些实施方案中，R 和 R' 各自独立地选自氢、F、Cl、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 或甲基。

在一些实施方案中，R 和 R' 各自独立地为氢。

在一些实施方案中，环 B 选自 C_{5-10} 环烷基、 C_{5-10} 环烯基、5-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C_{5-10} 环烷基、 C_{5-10} 环烯基、5-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基任选被 1 个、2 个或 3 个 R^b 取代，其中所述 R^b 的定义如本公开所述。

在一些实施方案中，环 B 选自苯基、5-6 元或 9-10 元杂芳基，所述苯基、5-6 元或 9-10 元杂芳基任选独立地被 1 个或 2 个 R^b 取代，其中所述 R^b 的定义如本公开所述。

在一些实施方案中，环 B 选自苯基或 5-6 元杂芳基，所述苯基或 5-6 元杂芳基任选独立地被 1 个或 2 个 R^b 取代，其中所述 R^b 的定义如本公开所述。

在一些实施方案中，环 B 选自 5-6 元杂芳基，所述 5-6 元杂芳基任选地被 1 个或 2 个 R^b 取代，其中所述 R^b 的定义如本公开所述。

在一些实施方案中，环 B 选自吡咯基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基，所述环 B 任选地被 1 个或 2 个 R^b 取代，其中所述 R^b 的定义如本公开所述。

在一些实施方案中，环 B 为噻唑基，所述噻唑基任选地被 1 个或 2 个 R^b 取代，其中所述 R^b 的定义如本公开所述。

在一些实施方案中，环 B 选自 C_{5-10} 环烷基、 C_{5-10} 环烯基、5-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C_{5-10} 环烷基、 C_{5-10} 环烯基、5-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基任选独立地被 1 个或 2 个选自 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 或 $-CN$ 的取代基取代。

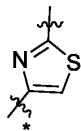
在一些实施方案中，环 B 选自苯基、萘基、5-6 元或 9-10 元杂芳基，所述苯基、萘基、5-6 元或 9-10 元杂芳基任选独立地被 1 个或 2 个选自 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 的取代基取代。

在一些实施方案中，环 B 选自苯基或 5-6 元杂芳基，所述苯基或 5-6 元杂芳基任选独立地被 1 个或 2

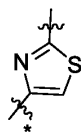
个选自-F、-Cl、-NH₂、-OH、-SH、-CN的取代基取代。

在一些实施方案中，环B选自苯基或噻唑基，所述苯基任选被1个-OH取代。

在一些实施方案中，环B选自苯基或噻唑基。在一些实施方案中，环B选自5-6元杂芳基。在一些实施方案中，环B为噻唑基。



在一些实施方案中，环B为 ，其中，*表示该位置的键与L相连接，所述环B任选被1个或2个选自-F、-Cl、-NH₂、-OH、-SH、-CN的取代基取代。



在一些实施方案中，环B为 ，其中，*表示该位置的键与L相连接。

在一些实施方案中，R^a和R^b各自独立地选自卤素、=O、-NH₂、-OH、-SH、-CN、C₁₋₈烷基、C₁₋₈杂烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基，所述C₁₋₈烷基、C₁₋₈杂烷基、C₂₋₈烯基或C₂₋₈炔基任选独立地被一个或多个选自卤素、-NH₂、-OH、-SH、-CN的取代基取代；所述C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基任选独立地被一个或多个选自卤素、=O、-NH₂、-OH、-SH、-CN、-COOH、C₁₋₄烷基、C₁₋₄杂烷基、羟基取代C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或氨基取代C₁₋₄烷基的取代基取代。

在一些实施方案中，R^a选自卤素、=O、-NH₂、-OH、-SH、-CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃杂烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环基，所述C₁₋₃烷基、C₁₋₃杂烷基、C₂₋₄烯基或C₂₋₄炔基任选独立地被一个或多个选自卤素、-NH₂、-OH、-SH或-CN的取代基取代；所述C₃₋₆环烷基或3-6元杂环基任选独立地被一个或多个选自卤素、=O、-NH₂、-OH、-SH、-CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃杂烷基或C₁₋₃卤代烷基的取代基取代。

在一些实施方案中，R^a选自卤素、C₁₋₃烷基、-OC₁₋₃烷基、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、C₂₋₄烯基或C₂₋₄炔基，所述C₁₋₃烷基、-OC₁₋₃烷基、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、C₂₋₄烯基或C₂₋₄炔基任选独立地被一个或多个卤素取代。

在一些实施方案中，R^a选自F、Cl、C₁₋₃烷基、-OC₁₋₃烷基、-NH(C₁₋₂烷基)、-N(C₁₋₂烷基)₂或C₂₋₄炔基，所述C₁₋₃烷基、-OC₁₋₃烷基、-NH(C₁₋₂烷基)、-N(C₁₋₂烷基)₂或C₂₋₄炔基任选独立地被一个或多个卤素取代。

在一些实施方案中，R^a选自F、Cl、C₁₋₃烷基、-OC₁₋₃烷基、-NH(C₁₋₂烷基)、-N(C₁₋₂烷基)₂或C₂₋₄炔基。

在一些实施方案中，R^a选自C₁₋₃烷基或C₂₋₄炔基。

在一些实施方案中，R^a选自乙基或乙炔基。

在一些实施方案中，R^b选自卤素、=O、-NH₂、-OH、-SH、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基，所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基任选独立地被一个或多个选自卤素、-NH₂、-OH、-SH或-CN的取代基取代。

在一些实施方案中, R^b 选自卤素、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 杂烷基, 所述 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 杂烷基任选独立地被 1 个或多个选自 F 、 Cl 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 或 $-CN$ 的取代基取代。

在一些实施方案中, R^b 选自卤素、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-OC_{1-3}$ 烷基、 $-NH(C_{1-2}$ 烷基)或 $-N(C_{1-2}$ 烷基) $_2$, 所述 C_{1-3} 烷基、 $-OC_{1-3}$ 烷基、 $-NH(C_{1-2}$ 烷基)或 $-N(C_{1-2}$ 烷基) $_2$ 任选独立地被 1 个、2 个或 3 个 F 原子取代。

在一些实施方案中, R^b 选自卤素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 或 C_{1-3} 烷基。

在一些实施方案中, R^b 选自 F 、 Cl 或 $-OH$ 。

在一些实施方案中, R^1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{5-10} 环烯基、4-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基任选独立地被一个或多个选自卤素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 或 $-COOH$ 的取代基取代; 所述 C_{3-10} 环烷基、 C_{5-10} 环烯基、4-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基任选独立地被一个或多个选自卤素、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基或 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代。

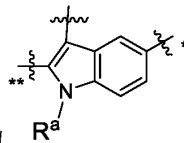
在一些实施方案中, R^1 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 杂烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{5-8} 环烯基或 4-8 元杂环基, 所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 杂烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基任选独立地被一个或多个选自卤素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 或 $-COOH$ 的取代基取代; 所述 C_{3-8} 环烷基、 C_{5-8} 环烯基或 4-8 元杂环基任选独立地被一个或多个选自卤素、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 杂烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NH(C_{1-3}$ 烷基)或 $-N(C_{1-3}$ 烷基) $_2$ 的取代基取代。

在一些实施方案中, R^1 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{5-8} 环烯基或 5-8 元杂环基, 所述 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 杂烷基任选独立地被一个或多个选自卤素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 或 $-CN$ 的取代基取代; 所述 C_{3-6} 环烷基、 C_{5-8} 环烯基、5-8 元杂环基任选独立地被一个或多个选自卤素、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-OC_{1-3}$ 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-NH(CH_3)$ 或 $-N(CH_3)_2$ 的取代基取代。

在一些实施方案中, R^1 选自 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 杂烷基、 C_{5-8} 环烯基或 5-8 元部分不饱和杂环基, 所述 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 杂烷基任选独立地被一个或多个选自卤素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 或 $-CN$ 的取代基取代; 所述 C_{5-8} 环烯基或 5-8 元部分不饱和杂环基任选独立地被一个或多个选自卤素、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-OC_{1-3}$ 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-NH(CH_3)$ 或 $-N(CH_3)_2$ 的取代基取代。

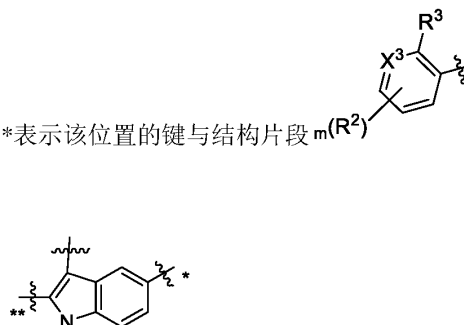
在一些实施方案中, R^1 选自 C_{5-8} 环烯基或 5-8 元部分不饱和杂环基, 所述 C_{5-8} 环烯基或 5-8 元部分不饱和杂环基任选独立地被一个或多个选自卤素、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-OC_{1-3}$ 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-NH(CH_3)$ 或 $-N(CH_3)_2$ 的取代基取代。

在一些实施方案中, R^1 选自 C_{3-6} 环烷基, n 为 1, 所述 C_{3-6} 环烷基任选被一个或多个选自卤素、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-OC_{1-3}$ 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-NH(CH_3)$ 或 $-N(CH_3)_2$ 的取代基取代。在一些实施方案中, R^1 选自环丙基, n 为 1, 所述环丙基任选被一个或多个选自卤素、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-OC_{1-3}$ 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-NH(CH_3)$ 或 $-N(CH_3)_2$ 的取代基取代。



在一些实施方案中, R^1 选自 C_{3-6} 环烷基, 且环 A 不为 R^a , 所述 C_{3-6} 环烷基任选被一个或多个选自卤素、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-OC_{1-3}$ 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-NH(CH_3)$ 或 $-N(CH_3)_2$ 的取代基取代。

的取代基取代, 其中*表示该位置的键与 L 相连接, **表示该位置的键与结构片段 $m(R^2)$ 相连接, 所述 R^a 的定义如本公开所述。



在一些实施方案中, R^1 选自环丙基, 且环 A 不为 R^a , 所述环丙基任选被一个或多个选自卤素、=O、-NH₂、-OH、-SH、-CN、C₁₋₃ 烷基、-OC₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、-NH(CH₃)或-N(CH₃)₂ 的取

代基取代, 其中*表示该位置的键与 L 相连接, **表示该位置的键与结构片段 $m(R^2)$ 相连接, 所述 R^a 的定义如本公开所述。

在一些实施方案中, R^1 选自 C₁₋₃ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₅₋₇ 环烯基, 所述 C₃₋₆ 环烷基或 C₅₋₇ 环烯基任选独立地被 1 个或 2 个选自卤素、-NH₂、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 卤代烷基的取代基取代。

在一些实施方案中, R^1 选自 C₁₋₃ 卤代烷基或 C₅₋₇ 环烯基, 所述 C₅₋₇ 环烯基任选被 1 个或 2 个选自卤素、-NH₂、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 卤代烷基的取代基取代。

在一些实施方案中, R^1 选自 C₅₋₇ 环烯基, 所述 C₅₋₇ 环烯基任选被 1 个或 2 个选自卤素、-NH₂、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 卤代烷基的取代基取代。

在一些实施方案中, R^1 选自卤代甲基、环丙基、环己烯基、环戊烯基或双环[2.2.1]庚-2-烯基, 所述环丙基、环己烯基、环戊烯基或双环[2.2.1]庚-2-烯基任选独立地被 1 个或 2 个 F、Cl、-NH₂、CHF₂ 或甲基取代。

在一些实施方案中, R^1 选自环己烯基、环戊烯基或双环[2.2.1]庚-2-烯基, 所述环己烯基、环戊烯基或双环[2.2.1]庚-2-烯基任选独立地被 1 个或 2 个 F、Cl、-NH₂、CHF₂ 或甲基取代。

在一些实施方案中, R^1 选自环己烯基, 所述环己烯基任选独立地被 1 个或 2 个 F、Cl、-NH₂、CHF₂ 或甲基取代。

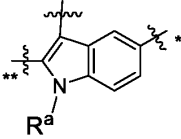
在一些实施方案中, R^1 选自卤代甲基、、 或 , 所述 、 或  任选独立地被 1 个或 2 个选自卤素、-NH₂、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 卤代烷基的取代基取代。

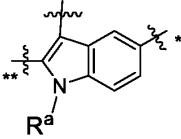
在一些实施方案中, R^1 选自 、 或 , 所述 、 或  任选独立地被 1 个或 2 个选自卤素、-NH₂、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 卤代烷基的取代基取代。

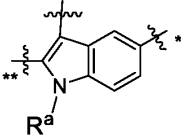
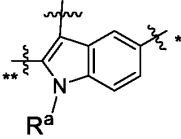
在一些实施方案中, R^1 选自卤代甲基或 , 所述  任选被 1 个或 2 个选自卤素、-NH₂、C₁₋₃

烷基或 C₁₋₃ 卤代烷基的取代基取代。在一些实施方案中，R¹ 选自 ，所述  任选被 1 个或 2 个选自卤素、-NH₂、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 卤代烷基的取代基取代。

在一些实施方案中，R¹ 选自环丙基，n 为 1，所述环丙基任选被一个或多个 C₁₋₃ 卤代烷基取代。



在一些实施方案中，R¹ 选自环丙基，且环 A 不为 ，所述环丙基任选被一个或多个

C₁₋₃ 卤代烷基取代，其中*表示该位置的键与 L 相连接，**表示该位置的键与结构片段  m(R²)  相连接。

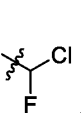
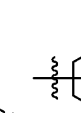
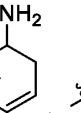
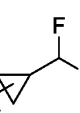
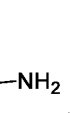
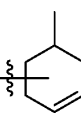
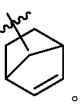
在一些实施方案中，R¹ 选自卤代 C₁₋₃ 烷基。

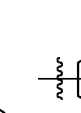
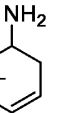
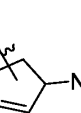
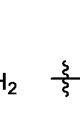
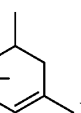
在一些实施方案中，R¹ 选自 C₅₋₇ 环烯基，所述 C₅₋₇ 环烯基任选被 1 个或 2 个选自卤素、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基、-OH 或 CN 的取代基取代。

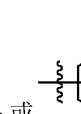
在一些实施方案中，R¹ 选自 C₃₋₅ 环烷基，所述 C₃₋₅ 环烷基任选被 1 个或 2 个选自卤素、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、-OH 或 CN 的取代基取代。

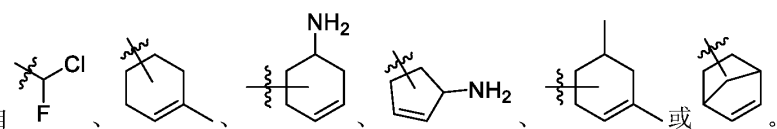
在一些实施方案中，R¹ 选自卤代 C₁₋₃ 烷基、C₅₋₇ 环烯基或 C₃₋₅ 环烷基，所述 C₅₋₇ 环烯基或 C₃₋₅ 环烷基任选被 1 个或 2 个选自卤素、甲基、-NH₂ 或 -CHF₂ 的取代基取代。

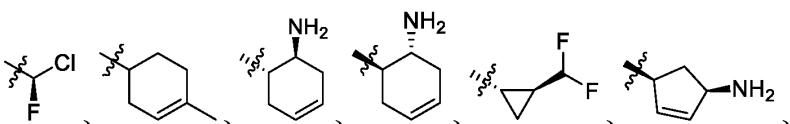
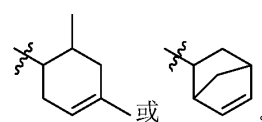
在一些实施方案中，R¹ 选自甲基、环己烯基、环丙基、环戊烯基或双环[2.2.1]庚-2-烯基，所述甲基、环己烯基、环丙基、环戊烯基或双环[2.2.1]庚-2-烯基，所述甲基任选被 1 个或 2 个 F 或 Cl 取代，所述环己烯基、环丙基、环戊烯基或双环庚烯基任选被 1 个或 2 个甲基、-NH₂ 或 -CHF₂ 取代基取代。

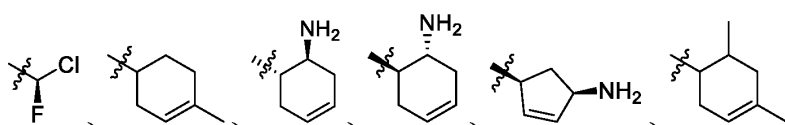
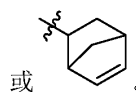
在一些实施方案中，R¹ 选自 、、、、、、、。
或 。

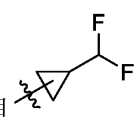
在一些实施方案中，R¹ 选自 、、、、 或 。

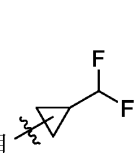
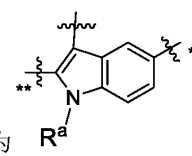
在一些实施方案中，R¹ 选自  或 。

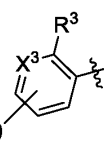
在一些实施方案中, R^1 选自 。

在一些实施方案中, R^1 选自 、或。

在一些实施方案中, R^1 选自 、或。

在一些实施方案中, R^1 选自 ， n 为 1。

在一些实施方案中, R^1 选自 ，且环 A 不为 ，其中*表示该位置的键与 L

相连接, **表示该位置的键与结构片段 $m(R^2)$ 相连接。

在一些实施方案中, X^1 选自 N, X^2 选自 CH_2 或 NH, 且 X^3 选自 CH 或 N。

在一些实施方案中, X^1 及 X^3 为 N, 且 X^2 为 CH_2 或 NH。

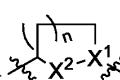
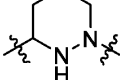
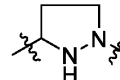
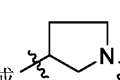
在一些实施方案中, X^1 及 X^3 为 N, 且 X^2 为 CH_2 。

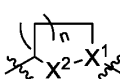
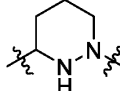
在一些实施方案中, X^1 及 X^3 为 N, 且 X^2 为 NH。

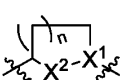
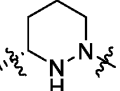
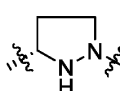
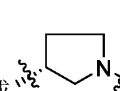
在一些实施方案中, n 选自 1、2 或 3。

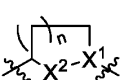
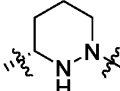
在一些实施方案中, n 选自 1 或 2。

在一些实施方案中, n 为 1。在一些实施方案中, n 为 2。

在一些实施方案中，结构片段  选自 、 或 。在一些实施

方案中，结构片段  选自 。

在一些实施方案中，结构片段  选自 、 或 。在一些实施

方案中，结构片段  选自 。在一些实施方案中，每个 R^2 各自独立地选自卤素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)OC_{1-3} \text{ 烷基}$ 、 $-OC(O)C_{1-3} \text{ 烷基}$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})C(O)(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-NHS(O)_2(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_2NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_2N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 、 $-P(O)(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 、 $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $C_{1-6} \text{ 杂烷基}$ 、 $C_{2-6} \text{ 烯基}$ 、 $C_{2-6} \text{ 炔基}$ 、 $C_{3-10} \text{ 环烷基}$ 、 $C_{3-10} \text{ 环烯基}$ 、3-10 元杂环基、 $C_{6-10} \text{ 芳基}$ 或 5-10 元杂芳基，所述 $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $C_{1-6} \text{ 杂烷基}$ 、 $C_{2-6} \text{ 烯基}$ 或 $C_{2-6} \text{ 炔基}$ 任选独立地被一个或多个选自卤素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 的取代基取代；所述 $C_{3-10} \text{ 环烷基}$ 、 $C_{3-10} \text{ 环烯基}$ 、3-10 元杂环基、 $C_{6-10} \text{ 芳基}$ 或 5-10 元杂芳基任选独立地被一个或多个选自卤素、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $C_{1-4} \text{ 杂烷基}$ 或 $C_{1-4} \text{ 卤代烷基}$ 的取代基取代。

在一些实施方案中，每个 R^2 各自独立地选自 F、Cl、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $C_{1-4} \text{ 杂烷基}$ 、 $C_{3-8} \text{ 环烷基}$ 、 $C_{5-8} \text{ 环烯基}$ 、5-10 元杂环基、 $C_{6-10} \text{ 芳基}$ 或 5-6 元杂芳基，所述 $C_{1-4} \text{ 烷基}$ 或 $C_{1-4} \text{ 杂烷基}$ 任选独立地被一个或多个选自卤素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 的取代基取代；所述 $C_{3-8} \text{ 环烷基}$ 、 $C_{5-8} \text{ 环烯基}$ 、5-10 元杂环基、 $C_{6-10} \text{ 芳基}$ 或 5-6 元杂芳基任选独立地被一个或多个卤素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-3} \text{ 烷基}$ 、 $-OC_{1-3} \text{ 烷基}$ 、 $C_{1-3} \text{ 卤代烷基}$ 、 $-NH(C_{1-2} \text{ 烷基})$ 或 $-N(C_{1-2} \text{ 烷基})_2$ 取代。

在一些实施方案中，每个 R^2 各自独立地选自 $C_{3-8} \text{ 环烷基}$ 、 $C_{5-8} \text{ 环烯基}$ 或 5-8 元杂环基，所述 $C_{3-8} \text{ 环烷基}$ 、 $C_{5-8} \text{ 环烯基}$ 或 5-8 元杂环基任选独立地被一个或多个卤素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-3} \text{ 烷基}$ 、 $-OC_{1-3} \text{ 烷基}$ 、 $C_{1-3} \text{ 卤代烷基}$ 、 $-NH(CH_3)$ 或 $-N(CH_3)_2$ 取代。

在一些实施方案中，每个 R^2 各自独立地选自 5-8 元杂环基，所述 5-8 元杂环基任选被一个或多个选自卤素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-3} \text{ 烷基}$ 或 $C_{1-3} \text{ 卤代烷基}$ 的取代基取代。

在一些实施方案中，每个 R^2 各自独立地选自含有 1 个或 2 个 N 或 O 原子的 5-6 元杂环基，所述 5-6 元杂环基任选被一个或多个选自卤素、 $C_{1-3} \text{ 烷基}$ 或 $C_{1-3} \text{ 卤代烷基}$ 的取代基取代。

在一些实施方案中，每个 R^2 各自独立地选自含有 1 个或 2 个氮原子的 5-6 元部分不饱和杂环基，所述 5-6 元部分不饱和杂环基任选被 1 个或 2 个选自 F、Cl 或 $C_{1-3} \text{ 烷基}$ 的取代基取代。

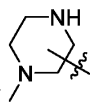
在一些实施方案中，每个 R^2 各自独立地选自 5-8 元杂环基，所述 5-8 元杂环基任选被一个或多个选自卤素、 $C_{1-3} \text{ 烷基}$ 或 $C_{1-3} \text{ 卤代烷基}$ 的取代基取代。

在一些实施方案中，每个 R^2 各自独立地选自含有 1 个或 2 个选自 N 或 O 杂原子的 5-6 元杂环基，所述 5-6 元杂环基任选被一个或多个选自卤素、 $C_{1-3} \text{ 烷基}$ 或 $C_{1-3} \text{ 卤代烷基}$ 的取代基取代。

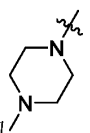
在一些实施方案中, 每个 R^2 各自独立地选自含有 1 个或 2 个 N 原子的 5-6 元杂环烷基, 所述 5-6 元杂环烷基任选被 1 个或 2 个选自 F、Cl 或 C_{1-3} 烷基的取代基取代。

在一些实施方案中, 每个 R^2 各自独立地选自哌嗪基, 所述哌嗪基任选被 C_{1-3} 烷基取代。

在一些实施方案中, 每个 R^2 各自独立地选自哌嗪基, 所述哌嗪基任选被甲基取代。



在一些实施方案中, 每个 R^2 各自独立地选自



在一些实施方案中, 每个 R^2 各自独立地为

在一些实施方案中, m 选自 0、1 或 2。

在一些实施方案中, m 选自 0 或 1。

在一些实施方案中, m 为 0。

在一些实施方案中, m 为 1。

在一些实施方案中, i 为 1。

在一些实施方案中, q 选自 0、1 或 2。

在一些实施方案中, q 选自 0 或 1。在一些实施方案中, q 为 0。

在一些实施方案中, R^3 选自氢、卤素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 杂烷基, 所述 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 杂烷基任选独立地被 1 个、2 个或 3 个选自卤素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 或 $-CN$ 的取代基取代。

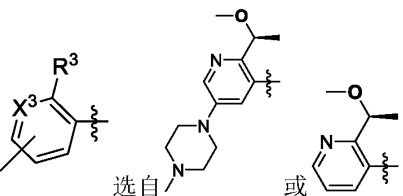
在一些实施方案中, R^3 选自 F、Cl、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 杂烷基, 所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 杂烷基任选独立地被 1 个或 2 个 F 原子取代。

在一些实施方案中, R^3 选自 C_{1-3} 杂烷基。在一些实施方案中, R^3 选自 C_3 杂烷基。

在一些实施方案中, R^3 选自 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-3} 烷基。



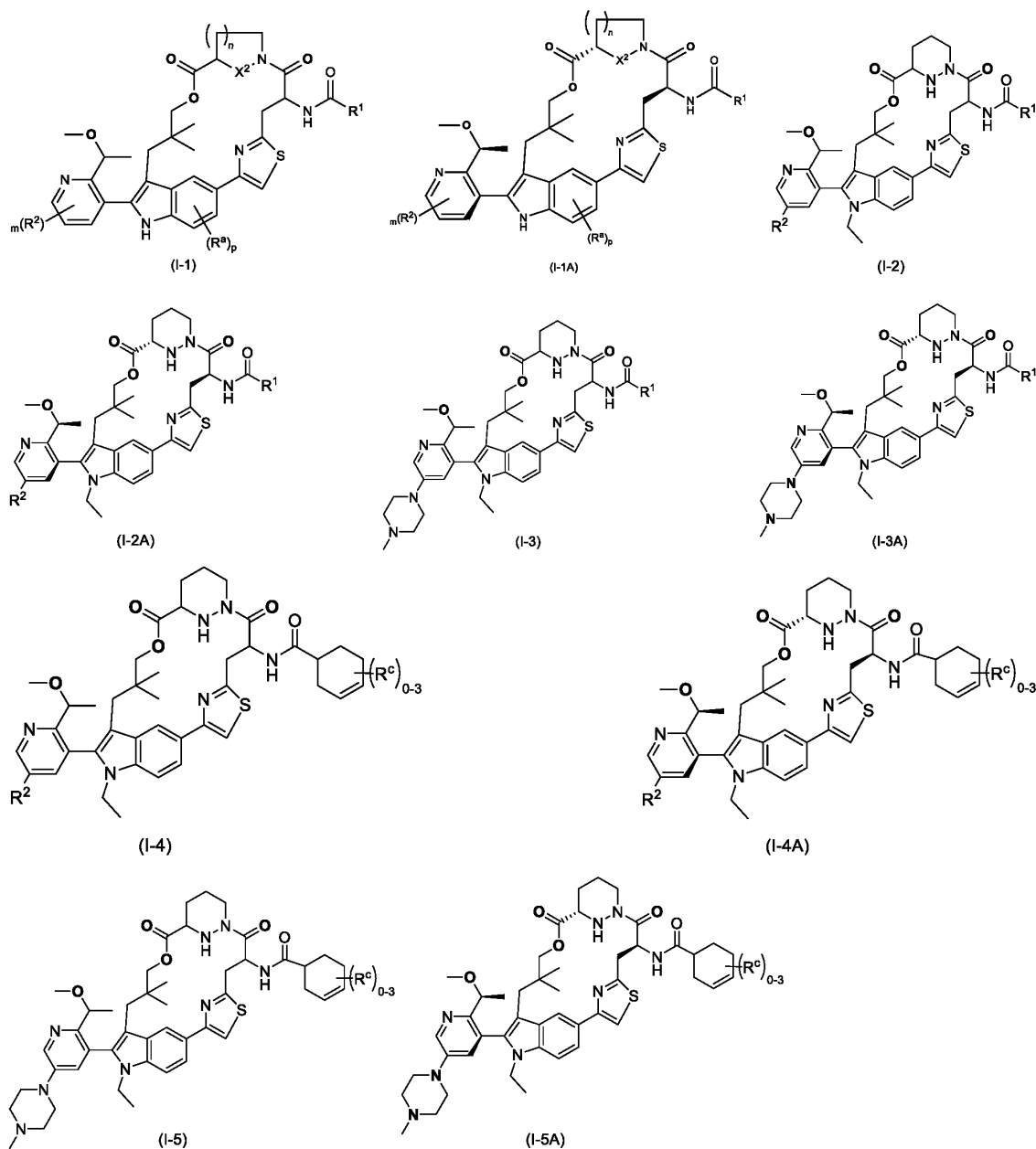
在一些实施方案中, R^3 为



在一些实施方案中, 结构片段 $m(R^2)$ 选自

在一些实施方案中, 本公开所述的式 (I) 化合物药学上可接受的盐选自式 (I) 化合物的盐酸盐。

在一些实施方案中, 本公开所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐选自式 (I-1) 化合物、式 (I-1A) 化合物、式 (I-2) 化合物、式 (I-2A) 化合物、式 (I-3) 化合物、式 (I-3A) 化合物、式 (I-4) 化合物、式 (I-4A) 化合物、式 (I-5) 化合物或式 (I-5A) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



其中, p 选自 1、2 或 3;

所述 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^a 、 m 及 n 的定义如本公开所述;

每个 R^c 各自独立地选自卤素、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、羟基取代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或氨基取代 C_{1-6} 烷基。

在一些实施方案中, 每个 R^c 各自独立地选自 $-NH_2$ 或 C_{1-6} 烷基。

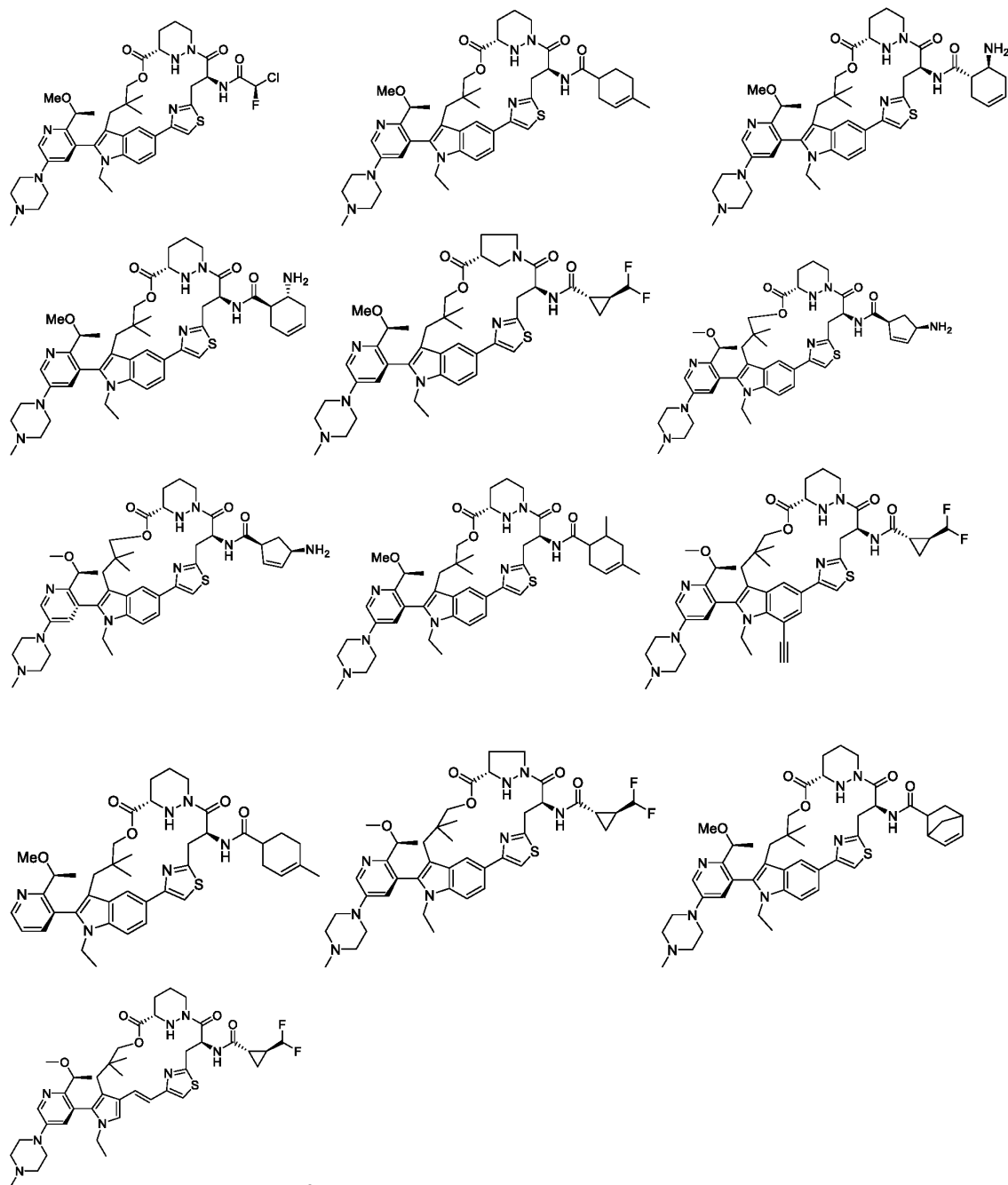
在一些实施方案中, 每个 R^c 各自独立地选自 $-NH_2$ 或 C_{1-3} 烷基。

在一些实施方案中, 每个 R^c 各自独立地选自 $-NH_2$ 或甲基。

应理解, 如以上所述的本公开的化合物的任何实施方案和本文关于如以上所述的本公开的化合物中的特定 X^1 、 X^2 、 X^3 、环 A、L、环 B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、R 及 R' 所阐述的任何具体取代基可以独立地与本公开的其它实施方案和/或化合物的取代基组合以形成以上未具体阐述的本公开的实施方案。此外,

在具体实施方案和/或权利要求中关于任何特定 X^1 、 X^2 、 X^3 、环 A、L、环 B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R 及 R' 取代基公开了取代基范围的情况下，应理解，可以从该范围中删除一个或多个取代基，并且剩余的取代基范围也应被认为是本公开的实施方案。

本公开提供以下化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



另一方面，本公开提供了药物组合物，其包含本公开的上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，本公开的药物组合物还包括药学上可接受的辅料。

另一方面，本公开提供了一种治疗哺乳动物中与 Ras 蛋白相关的疾病的方法，所述方法包括对需要该

治疗的哺乳动物，优选人类，给予治疗有效量的上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

另一方面，本公开提供了上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在制备治疗与 Ras 蛋白相关的疾病的药物中的用途。

另一方面，本公开提供了上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在治疗与 Ras 蛋白相关的疾病中的用途。

另一方面，本公开提供了治疗与 Ras 蛋白相关的疾病的上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。在一些实施方案中，所述与 Ras 蛋白相关的疾病选自癌症。

技术效果

本公开化合物具有较好的 AsPc-1 细胞和 Capan-1 细胞增殖抑制活性，体外肝微粒体代谢稳定，良好的体内药效学，以及良好的药代动力学性质。

定义

除非另有说明，本公开中所用的下列术语具有下列含义。一个特定的术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照本领域普通的含义去理解。当本文中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

术语“被取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧代（即=O）时，意味着两个氢原子被取代，氧代不会发生在芳香基上。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可以发生或不发生，该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。例如，乙基“任选”被卤素取代，指乙基可以是未被取代的（-CH₂CH₃）、单取代的（如-CH₂CH₂F）、多取代的（如-CHFCH₂F、-CH₂CHF₂等）或完全被取代的（-CF₂CF₃）。本领域技术人员可理解，对于包含一个或多个取代基的任何基团，不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

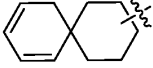
本文中的 C_{m-n}，是该部分具有给定范围中的整数个碳原子。例如“C₁₋₆”是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子或 6 个碳原子；“C₁₋₃”是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子或 3 个碳原子。

本文中的“一个或多个”指一个至十个以内的整数。例如“一个或多个”指一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个；或者，“一个或多个”指一个、两个、三个、四个、五个或六个；或者，“一个或多个”指一个、两个或三个。

当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立

的。因此，例如，如果一个基团被 2 个 R 所取代，则每个 R 都有独立的选项。

当一个取代基的键交叉连接到一个环上的两个原子之间时，这种取代基可以与这个环上的任意原子相

键合。例如，结构单元  或  表示其可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生取代。

本申请中的基团或结构部分如 $\text{-NH-(CRR')}_q\text{-}$ 、 $\text{-O-(CRR')}_q\text{-}$ 、 $\text{-S-(CRR')}_q\text{-}$ 、 $\text{-(CRR')}_q\text{-(CH=CH)}_i\text{-}$ 、 $\text{-NH-(CH=CH)}_i\text{-}$ 、 $\text{-O-(CH=CH)}_i\text{-}$ 、 $\text{-S-(CH=CH)}_i\text{-}$ 、 $\text{-(CRR')}_q\text{-(C}\equiv\text{C)}_i\text{-}$ 、 $\text{-NH-(C}\equiv\text{C)}_i\text{-}$ 、 $\text{-O-(C}\equiv\text{C)}_i\text{-}$ 或 $\text{-S-(C}\equiv\text{C)}_i\text{-}$ 及其具体选项，任选地可以采用从左至右的阅读顺序，对应的分别与通式中该基团或者部分左侧基团及右侧基团连接，具体如 $\text{-(CRR')}_q\text{-(CH=CH)}_i\text{-}$ 中，按照从左至右的阅读顺序， $\text{-(CRR')}_q\text{-}$ 与通式中左侧的环 A 相连接， $\text{-(CH=CH)}_i\text{-}$ 与右侧的环 B 相连接。任选地，例如上述基团或结构部分，还可以采用从右至左的阅读顺序，具体如 $\text{-(CRR')}_q\text{-(CH=CH)}_i\text{-}$ 中，按照从右至左的阅读顺序， $\text{-(CH=CH)}_i\text{-}$ 与左侧的环 A 相连接， $\text{-(CRR')}_q\text{-}$ 与通式中右侧的环 B 相连接。

术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

术语“羟基”是指 -OH 基团。

术语“氨基”是指 -NH_2 基团。

术语“硝基”是指 -NO_2 基团。

术语“氰基”是指 -CN 基团。

术语“烷基”是指通式为 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ 的烃基。该烷基可以是直链或支链的。例如，术语“ C_{1-6} 烷基”指含有 1 至 6 个碳原子的烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、己基、2-甲基戊基等）。类似地，烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基磺酰基和烷硫基的烷基部分（即烷基）具有上述相同定义。

术语“杂烷基”是指直链或者支链烷基，由一定数目的碳原子和至少一个骨架链杂原子或杂原子团组成，其在链中优选具有 1 至 14 个碳、更优选 1 至 10 个碳，进一步更优选为 1 至 6 个碳，最优选为 1 至 3 个碳。其中杂原子优选自 S、O 和 N 杂原子，个数优选自 1 个、2 个或 3 个，其中氮原子和硫原子任选地被氧化，氮原子还可任选地被季铵化。杂原子团优选自 -C(=O)O- 、 -C(=O)- 、 -C(=S)- 、 -S(=O)- 、 $\text{-S(=O)}_2\text{-}$ 、 -C(=O)N(H)- 、 -N(H)- 、 -C(=NH)- 、 $\text{-S(=O)}_2\text{N(H)-}$ 和 -S(=O)N(H)- 。数值范围(例如 C_{1-6} 杂烷基)是指链中的碳数目，在此实例中是指包括 1-6 个碳原子。例如， $\text{-CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 基团被称为 C_3 杂烷基。杂原子或杂原子团可以位于杂烷基的任何内部位置，包括该烷基附着于分子其余部分的位置。在所述杂烷基中，与母结构直接相连的部分可以任选是碳原子、杂原子或杂原子团。示例性杂烷基包括烷基醚、仲烷基胺和叔烷基胺、酰胺、硫醚(alkyl sulfide)、叔胺烷基或仲胺烷基等，包括烷氧基、烷硫基、烷基氨基；除非另有规定， C_{1-6}

杂烷基包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 和 C₆ 的杂烷基，例如 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基氨基。

术语“烷氧基”指-O-烷基。

术语“双环”指含有两个环的环状基团，其可以是完全饱和、部分饱和或芳香的。所述双环可以全部由 C 原子组成，也可以含有一个或多个例如选自 N、O、S 或 P 的杂原子。所述双环可以是稠合环、桥环或螺环。

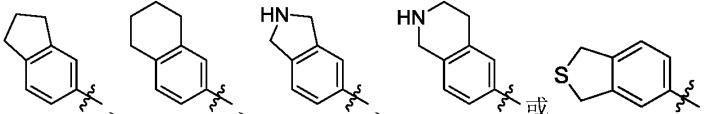
术语“环烷基”是指完全饱和的碳环。除非另有指示，该碳环通常为 3 至 10 元环。除非另有指示，所述环烷基可以是单环、双环或三环。环烷基非限制性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基（双环[2.2.1]庚基）、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基等。

术语“杂环基”是指完全饱和的或部分不饱和的（但不是完全不饱和的杂芳族）并且可以以单环、桥环、并环或螺环存在的非芳族环。除非另有指示，该杂环通常为含有 1 至 3 个独立地选自硫、氧、氮、磷、硅和/或硼的杂原子（优选 1 或 2 个杂原子）的 3 至 20 元环、3 至 15 元环、3 至 12 元环或 3 至 10 元环（例如 3 元、4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元或 10 元）、4 至 8 元环、5 至 8 元环或 5 至 6 元环。杂环基的非限制性实例包括但不限于环氧乙烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、吡咯烷基、N-甲基吡咯烷基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吡啶烷基、4H-吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢噻吩基等。

术语“环烯基”是指不完全饱和的并且可以以呈单环、双环桥环或螺环存在的非芳族碳环。除非另有指示，该碳环通常为 4 至 16 元环、4 至 12 元环、4 至 10 元环或 4 至 8 元环（具体例如 5 元、6 元、7 元、8 元、9 元、10 元或 11 元环）。环烯基的非限制性实例包括但不限于环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基等。

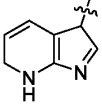
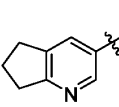
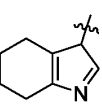
术语“杂环烯基”包括一个或多个碳原子被杂原子取代的环烯基，具体例如其中至多 3 个碳原子、至多 2 个碳原子、在一个实施方案中 1 个碳原子各自独立地被 N、O 或 S(O) 代替的环烯基，条件是保留至少一个环烯基碳-碳双键。杂环烯基可以是以单环、桥环或螺环存在的环状基团，可以是 3 至 16 元环（例如 3 至 12 元、5 至 8 元环，具体如 5 元、6 元、7 元、8 元、9 元、10 元或 11 元环）。杂环烯基的实例包括但不限于二氢吡啶基、二氢吡咯基、四氢吡啶基、四氢氮杂卓基或氮杂螺环辛烯。

术语“芳基”是指具有共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠合多环的芳香环基团。除非另有指示，芳基可以具有 6-20 个碳原子，6-14 个碳原子，6-12 个碳原子或 6-10 个碳原子。芳基的非限制性实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基和 1,2,3,4-四氢化萘等，优选为苯基。在一些实施方案中，所述芳基可以是苯基与杂环基或环烷基稠合，形成 2 个或更多个环（例如 2 个、3 个、4 个环等），所述芳基中与母结构直接相连的环

是苯环，非限制实施例包括但不限于  等。

术语“杂芳基”是指单环或多环体系，其中含有至少一个选自 N、O、S(O)_n、P(O)_n（其中 n 为 0、1 或 2）

的环原子，其余环原子为C，并且具有至少一个杂芳环的芳香环。除非另有指示，所述杂芳基可以是单环、双环或三环基。除非另有指示，所述杂芳基可以具有单个5至8元环，或包含6至14个，尤其是6至10个环原子的多个稠合环。杂芳基的非限制性实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基等。在一些实施方案中，所述杂芳基可以是6元杂芳基与杂环基或环烷基稠合，形成2个或更多个环（例如2个、3个、4个环等），所述杂芳基中与母结构直接相连的环是杂芳环，非限

制实施例包括但不限于 、 或  等。

除非另有规定，术语“杂”表示杂原子或杂原子团(即含有杂原子的基团)，包括碳(C)和氢(H)以外的原子以及含有这些杂原子的基团，例如杂原子包括但不限于包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、磷(P)、硅(Si)、锗(Ge)、铝(Al)、硼(B)，具体的杂原子或杂原子团例如：-O-、-S-、-N=、=O、=S、-P(=O)-、-P(=O)₂-、-P(=O)O-、-P(=O)₂O-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-，以及任选地被取代的-C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-S(=O)₂N(H)-或-S(=O)N(H)-。优选地，术语“杂”表示杂原子或杂原子团(即含有杂原子的基团)的杂原子选自氧、氮或硫。

术语“治疗”意为将本公开所述化合物或制剂进行给药以改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：

- (i) 抑制疾病或疾病状态，即遏制其发展；
- (ii) 缓解疾病或疾病状态，即使该疾病或疾病状态消退。

术语“治疗有效量”意指(i) 治疗本文中所述的特定疾病、病况或障碍，(ii) 减轻、改善或消除本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状，或(iii) 预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本公开化合物的用量。构成“治疗有效量”的本公开化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

术语“药学上可接受的”是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

作为药学上可接受的盐，例如，可以提及金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或者酸性氨基酸形成的盐等。

术语“药物组合物”是指一种或多种本公开的化合物、其立体异构体或其盐与药学上可接受的辅料组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对有机体给予本公开的化合物。

术语“药学上可接受的辅料”是指对有机体无明显刺激作用，而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些辅料。合适的辅料是本领域技术人员熟知的，例如碳水化合物、蜡、水溶性和/或水可膨胀的聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等。

词语“包括(comprise)”或“包含(comprise)”及其英文变体例如 comprises 或 comprising 应理解为开放的、非排他性的意义，即“包括但不限于”。

除非另外特别说明，否则单数术语涵盖复数术语，并且复数术语涵盖单数术语。除非另外特别说明，否则词语“一个”或“一种”意指“至少一个”或“至少一种”。除非另外说明，否则“或”的使用意指“和/或”。

本公开的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本公开设想所有的这类化合物，包括顺式和

反式异构体、(-)和(+)对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其它混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本公开的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本公开的范围之内。

除非另有说明，“(D)”或者“(+)”表示右旋，“(L)”或者“(-)”表示左旋，“(DL)”或者“(±)”表示外消旋。

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，用直线实线键（）和直线虚线键（）表示立体中心的相对构型。

可以通过手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及D和L异构体。如果想得到本公开某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合（例如由胺生成氨基甲酸盐）。

本公开还包括与本文中记载的那些相同的，但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本公开化合物。可结合到本公开化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素，诸如分别为²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、¹²³I、¹²⁵I和³⁶Cl等。

某些同位素标记的本公开化合物（例如用³H及¹⁴C标记的那些）可用于化合物和/或底物组织分布分析中。氚化（即³H）和碳-14（即¹⁴C）同位素由于它们易于制备和可检测性是尤其优选的。正电子发射同位素，诸如¹⁵O、¹³N、¹¹C和¹⁸F可用于正电子发射断层扫描(PET)研究以测定底物占有率。通常可以通过与公开于下文的方案和/或实施例中的那些类似的下列程序，通过同位素标记试剂取代未经同位素标记的试剂来制备同位素标记的本公开化合物。

此外，用较重同位素（诸如氘（即²H或D））取代可以提供某些由更高的代谢稳定性产生的治疗优点（例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求），并且因此在某些情形下可能是优选的，其中氘取代可以是部分或完全的，部分氘取代是指至少一个氢被至少一个氘取代，完全氘取代是指基团上的所有氢均被氘取代，例如甲基（-CH₃）完全被氘取代即为-CD₃。

本公开的化合物可以以其互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本公开的范围之内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体（也称为质子转移互变异构体）包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺异构化。质子互变异构体的具体实例可以是咪唑部分，其中质子可在两个环氮间迁移。

本公开的药物组合物可通过将本公开的化合物与适宜的药学上可接受的辅料组合而制备。

给予本公开化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐或其药物组合物的典型途径包括但不限于口服、局部、吸入、肠胃外、鼻内、眼内、肌内、皮下、静脉内给药。

本公开的药物组合物可以采用本领域众所周知的方法制造，如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣药丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等。

本文公开所述的(I)化合物的所有给予方法中，每天给药的剂量为0.001到2000mg/kg体重，以单独

或分开剂量的形式。

本公开的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其它化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本公开的实施例。

本公开具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的，所述的溶剂须适合于本公开的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本公开的化合物，有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

本领域合成路线规划中的一个重要考量因素是为反应性官能团（如本公开中的氨基）选择合适的保护基，例如，可参考 Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.，将本公开引用的所有参考文献整体上并入本公开。

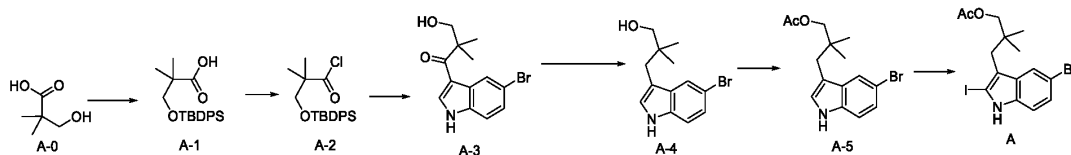
为了描述和公开的目的，以引用的方式将所有的专利、专利申请和其它已确定的出版物在此明确地并入本文。这些出版物仅因为它们的公开早于本公开的申请日而提供。所有关于这些文件的日期的声明或这些文件的内容的表述是基于申请者可得的信息，并且不构成任何关于这些文件的日期或这些文件的内容的正确性的承认。而且，在任何国家，在本中对这些出版物的任何引用并不构成关于该出版物成为本领域的公知常识的一部分的认可。

本公开采用下述缩略词：

PE 代表石油醚；EA 代表乙酸乙酯；DCM 代表二氯甲烷；THF 代表四氢呋喃；DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺；TBDPSCI 代表叔丁基二苯基氯硅烷；DMAP 代表 4-二甲氨基吡啶；dtbpy 代表 4,4'-二叔丁基联吡啶；NIS 代表 N-碘代丁二酰亚胺；XantPhos 代表 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽；t-BuOK 代表叔丁醇钾；Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ 代表 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物；DIPEA 代表 N,N-二异丙基乙胺；HATU 代表 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯；HOAT 代表 N-羟基-7-偶氮苯并三氮唑；MeCN 代表乙腈；Pd(dtbpf)Cl₂ 代表 [1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯；EDCI 代表 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐；Boc 代表叔丁氧羰基；Cbz 代表苄氧羰基；OAc 代表乙酰氧基；TFA 代表三氟乙酸。

具体实施方式

中间体例 1-A：中间体 A 的制备



步骤一：

将化合物 A-0 (50g)、咪唑 (32g) 溶于二氯甲烷 (1L) 中，降温至 0℃，加入 TBDPSCI (120mL)，滴毕，在室温下搅拌反应。反应完全，向反应液中加入 2N 盐酸 (1.2L) 淬灭，搅拌分液，水层用二氯甲烷 (1.2L) 萃取一遍，合并有机层，无水硫酸钠干燥，过滤蒸干，得到化合物 A-1 (154g)。

步骤二：

将化合物 A-1 (154g) 溶于甲苯 (500mL) 中，加入二氯亚砷 (40mL)，DMF (1-3 滴)，在 80℃ 下搅拌反应。反应完全，将反应液减压蒸干后，得到化合物 A-2 粗品 (162g)，未经纯化，直接用于下一步。

步骤三：

将上一步所得化合物 A-2 粗品 (162g) 溶于二氯甲烷 (360mL) 中，冰浴冷却至 0℃，缓慢滴加无水

四氯化锡 (117g) 的二氯甲烷溶液 (400mL), 滴毕, 0°C 继续搅拌 0.5h, 再继续滴加 5-溴吡啶 (75g) 的二氯甲烷溶液 (120mL), 在冰水浴下继续搅拌 45min 后转移至室温下搅拌反应。反应完全, 反应液经减压蒸干溶剂, 加入乙酸乙酯 (500mL) 搅拌溶清, 加入饱和食盐水 (300mL*3) 洗涤三次, 合并水层, 用乙酸乙酯 (200mL*2) 萃取 2 次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥过滤, 减压蒸干, 粗品用 PE:EA=2:1 (300mL*3) 室温打浆 3 次, 抽滤, 蒸干, 得到化合物 A-3 (189g)。

步骤四:

将化合物 A-3 (189g) 溶于 THF (372mL) 中, 冰水浴条件下搅拌降温, 分 6 批加入硼氢化钠 (52.4g), 加完后在 60-65°C 下搅拌反应。反应完全, 向反应液中滴加甲醇 (200~300mL) 淬灭反应, 再滴加水 (200mL), 混合物静置过滤, 滤饼用 EA (20mL) 洗涤, 所得滤液经减压浓缩、加入 EA (500mL) 搅拌过滤除去不溶物后, 用饱和食盐水 (150mL*2) 洗涤有机层 2 遍, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到化合物 A-4 (122g)。

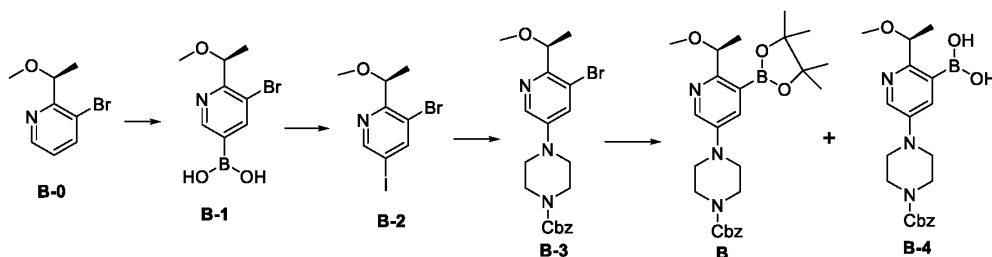
步骤五:

将化合物 A-4 (122g)、三乙胺 (179mL) 溶于 DCM (1L) 中, 混合物冰水浴冷却 1h 后, 加入乙酸酐 (66.1g), 反应 1h 后, 加入 DMAP (4.1g), 反应 0.5h 后, 撤去冰浴, 在室温下搅拌反应。反应完全, 向反应液中加入水 (200mL), 混合物经搅拌、分液, 所得水层用 DCM (100mL*2) 萃取 2 次, 合并有机层, 用饱和食盐水 (200mL*3) 洗涤三遍, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 粗品经硅胶柱层析分离, 得到化合物 A-5 (69g)。

步骤六:

将化合物 A-5 (10g) 溶于 THF (200mL) 中, 冰浴条件下加入碳酸氢钠 (3.1g)、三氟甲烷磺酸银 (9.5g)、I₂ (7.8g), 在 0°C 下搅拌反应。反应完全, 向反应液中加入纯化水 (100mL) 淬灭反应, 加入 EA (300mL*2) 萃取 2 次, 合并有机相, 依次以亚硫酸钠溶液 (200mL) 和氯化钠溶液 (200mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩制砂, 经硅胶柱层析分离得到中间体 A (11.34g)。LC-MS: m/z: 449.9 (M-H)⁻。

中间体例 1-B: 中间体 B 和 B-4 混合物的制备



步骤一:

将化合物 B-0 (80g)、联硼酸频那醇酯 (141g)、dtbpy (14.9 g)、(1,5-环辛二烯)甲氧基铟(I)二聚体 (7.5g) 溶于 THF (400mL) 中, 氮气置换三次后, 在 75°C 下搅拌反应。反应完全, 反应液降温至室温, 加入碳酸钠 (40g)、氢氧化钠 (10g) 至水 (600mL) 中溶解溶清, 得到碱水溶液。向反应液加入乙酸乙酯 (200mL), 用配置好的碱水溶液调节 pH 至 10, 将混合物分液, 保留水相, 水相用乙酸乙酯 (800mL) 萃取一遍, 水相在冰浴降温, 用 6N 的稀盐酸水溶液调节 pH 至 6, 析出固体, 抽滤, 得到化合物 B-1 (62g)。

LC-MS: m/z: 260; 262.1(M+H)⁺。

步骤二:

将化合物 B-1 (16.3g)、NIS (35.27g) 加入乙腈 (300mL) 中, 在 80°C 下搅拌反应。待反应完全, 将反应液降至室温。反应液用饱和硫代硫酸钠水溶液 (300mL*2) 洗涤两遍, EA (200mL*2) 萃取 2 次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析 (洗脱剂: PE:EA= 20:1)

分离得到化合物 B-2(12g)。

LC-MS: m/z: 341.91; 343.92(M+H)⁺。

步骤三:

将化合物 B-2 (9.88g)、苄基-1-哌嗪碳酸酯 (15.73g)、XantPhos (1.68g)、Pd₂(dba)₃ (530.74mg)、t-BuOK (4.88g) 溶于甲苯 (200mL) 中, 氩气置换三次, 在 120°C 下搅拌反应。待反应完全, 反应液降至室温, 减压浓缩除去大部分甲苯。残留物中加入水 (150mL), EA (200mL*2) 萃取, 饱和食盐水 (200mL*2) 洗涤, 有机相经减压浓缩。粗品经硅胶柱层析 (洗脱剂: PE: EA =1:1) 分离得到化合物 B-3 (9.9g)。

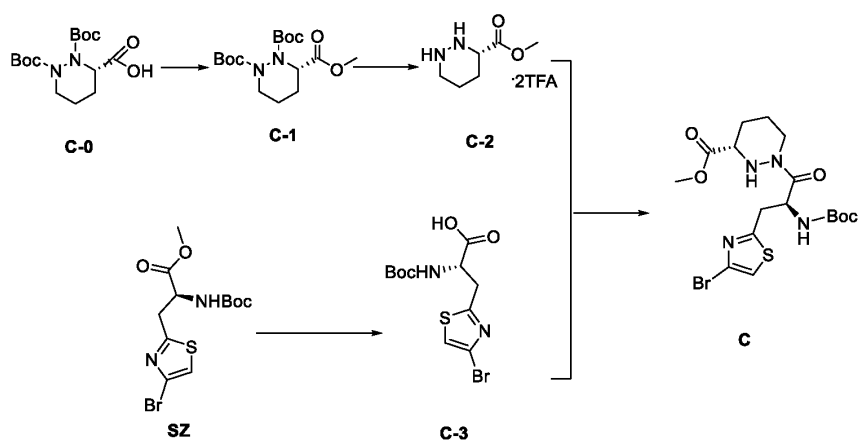
LC-MS: m/z: 434.21; 436.19 (M+H)⁺。

步骤四:

将化合物 B-3 (9.9g)、联硼酸频那醇酯 (8.68g)、醋酸钾 (5.59g) 和 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1.86g) 溶于甲苯 (120mL) 中, 氩气置换三次, 在 90°C 下搅拌反应。待反应完全, 降至室温, 减压浓缩除去大部分甲苯后直接制砂, 经过中性氧化铝填充柱层析分离得到中间体 B 和 B-4 的混合物 (13.6g)。

中间体 B-4: LC-MS: m/z: 400.29 (M+H)⁺。

中间体例 1-C: 中间体 C 的制备



步骤一:

将化合物 C-0 (27g)、碳酸钾 (22.5g) 溶于 THF (400mL) 中, 搅拌后滴加碘甲烷 (12.7g) 的四氢呋喃溶液 (100mL), 在室温下搅拌反应。待反应完全, 反应液直接过滤, 滤饼洗涤, 收集滤液, 浓缩制砂, 硅胶柱层析分离得到化合物 C-1 (23g)。

步骤二:

将化合物 C-1 (23g) 溶于二氯甲烷 (230mL) 中, 加入三氟乙酸 (115mL), 在室温下搅拌反应。反应结束, 反应液经减压浓缩蒸干溶剂, 残留物用甲苯带干两遍, 得到化合物 C-2 (25g)。

LC-MS:m/z:145 (M+H)⁺。

步骤三:

将化合物 SZ (10g) 和氢氧化锂一水合物 (366.45mg) 溶于四氢呋喃 (50mL) 和水 (25mL) 中, 在 40°C 下搅拌反应。待反应完全, 减压浓缩除去 THF, 加入 DCM (100mL) 和水 (50mL), 用 2N 稀盐酸水溶液调节 pH 至 5-6, 萃取分液, 水相再用 DCM (100mL) 萃取一遍, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到化合物 C-3 (13.8g)。

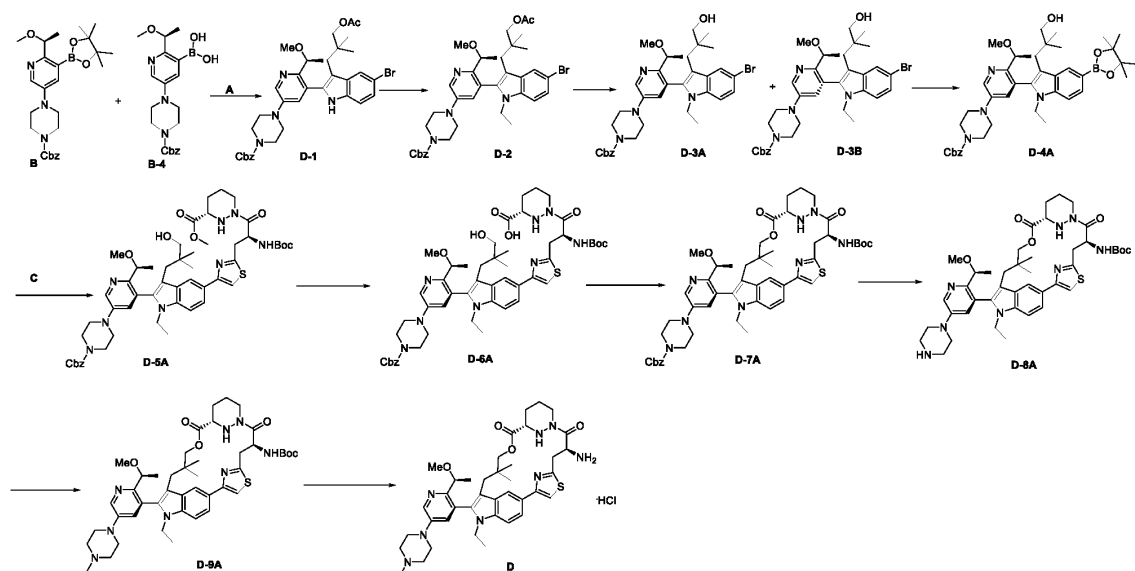
步骤四:

将 DIPEA (20g) 加入化合物 C-2 (21.94g) 的二氯甲烷 (50mL) 溶液中, 所得混合液备用。将化合物

C-3 (13.8g 溶于 DCM(200mL)中, 冰浴降温后, 加入前述混合液、HATU (19.33g)、HOAT (2.67g) 和 DIPEA (30.79g), 在 0-5°C 下搅拌反应。待反应完全, 加入水 (500mL), DCM (200mL) 搅拌分液, 有机相用 10% 食盐水 (500mL) 洗涤, 干燥, 过滤, 浓缩。残留物经硅胶柱层析 (洗脱剂: PE:EA= 2:1) 分离得到中间体 C (16.2g)。

LC-MS: m/z: 477.1 (M+H)⁺。

中间体例 1-D: 中间体 D 的制备



步骤一:

将中间体 B 和 B-4 的混合物 (8.38g)、中间体 A (6.3g)、K₂CO₃ (3.86g)、1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (2.53g) 溶于甲苯、1,4-二氧六环和水的混合溶剂中 (v/v/v=3/1/1, 共 250mL), 氮气置换三次, 在 70°C 下搅拌反应。反应完全, 向反应液中加入水 (150mL) 和乙酸乙酯 (150mL*2) 萃取两次, 有机相再用饱和食盐水 (150mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物经硅胶柱层析 (洗脱剂: PE:EA=1:2) 分离得到化合物 D-1 (5.28g)。

LC-MS: m/z: 677.2 (M+H)⁺。

步骤二:

将化合物 D-1 (5.28g) 加入 DMF (50mL) 中搅拌溶解溶清, 加入碳酸铯 (7.61g), 冰浴降温至 5°C, 滴加碘乙烷 (2.42g), 在 40°C 下搅拌反应。待反应完全, 加入水 (125mL) 和 EA (150mL) 萃取, 有机相再用 10% 食盐水 (150mL) 洗涤, 然后经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到粗品 D-2 (7g)。

LC-MS: m/z: 705.3 (M+H)⁺。

步骤三:

将上一步所得 D-2 粗品 (7g) 溶于甲醇 (50mL) 中, 加入 LiOH (1.36g)、K₃PO₄ (2.1g), 在 40°C 下搅拌反应。待反应完全, 在液质条件下 (色谱柱: Waters ACQUITY CSH C18; 流动相 A: 0.1% 甲酸(FA)/H₂O; 流动相 B: MeCN; 0-7min 梯度洗脱 (15%-95%-5%-15%)) 监测存在阻转异构体, 前峰和后峰的保留时间分别为 4.23min 和 4.40min。反应液降至室温, 直接制砂经过硅胶柱层析 (洗脱剂: PE:EA=1:2) 分离得到 D-3 的两个阻转异构体, 包括前峰化合物 D-3B (2.37g), 后峰化合物 D-3A (2.53g)。

LC-MS: m/z: 663.4 (M+H)⁺。

步骤四:

将化合物 D-3A (2.5g)、联硼酸频那醇酯 (1.43g)、1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (408.9mg)、醋酸钾 (736.96mg), 溶于甲苯 (50mL) 中, 氮气置换三次, 在 90°C 下搅拌反应。反应完全, 反应液降至室温, 浓缩制砂, 经硅胶柱层析 (洗脱剂: PE:EA= 1:1.5) 分离得到 2.18g 化合物 D-4A。

LC-MS: m/z 711.5 (M+H)⁺。

步骤五:

将化合物 D-4A (1.5g)、中间体 C (875.84mg)、Pd(dtbpf)Cl₂ (137.51mg)、K₃PO₄ (1.11g), 溶于 25mL 甲苯/二氧六环/水的混合溶剂 (v/v/v=3/1/1) 中, 氮气置换三次, 在 70°C 下搅拌反应。待反应完全, 将反应液降温, 浓缩制砂, 经硅胶柱层析 (洗脱剂: PE:EA=1:10) 分离得到化合物 D-5A (1.67g)。

LC-MS: m/z 981.64 (M+H)⁺。

步骤六:

将化合物 D-5A (1.25g) 和 LiOH (175.72mg) 溶于 17.5mL THF 和 H₂O 的混合溶剂 (v/v= 2/1) 中, 在 35°C 下搅拌反应。待反应完全, 向体系中加入水和 DCM 各 80mL, 用 2N 的稀盐酸水溶液调节体系 pH 至 5-6 后, 萃取分液, 水相再用 DCM (80mL) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品 D-6A (1.3g), 直接用于下一步。

LC-MS: m/z 967.9 (M+H)⁺。

步骤七:

将 D-6A 粗品 (1.3g) 溶于 DCM (150mL) 中, 加入 EDCI (7.72g)、DIPEA (4.91g)、HOBT (185mg), 在室温下搅拌反应。待反应完全, 加入水 (300mL) 和 DCM (200mL), 萃取洗涤, 有机相再用水 (300mL)、饱和食盐水 (200mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩。粗品经硅胶柱层析 (洗脱剂: DCM:MeOH=50:1) 得到化合物 D-7A (350mg)。

LC-MS: m/z 949.8 (M+H)⁺。

步骤八:

将化合物 D-7A (350mg) 溶于甲醇 (10mL) 中, 加入 10% Pd/C (100mg), 先用氮气置换一遍后, 再用氢气球置换 3 次, 在 50°C 下搅拌反应。待反应完全, 将反应液降温, 过滤除去 Pd/C 粉末, 滤液经减压浓缩得到 D-8A 粗品, 直接用于下一步。

LC-MS: m/z 815.4 (M+H)⁺。

步骤九:

将上一步所得 D-8A 粗品溶于甲醇 (15mL) 中, 加入醋酸 2 滴, 冰浴降温, 滴加、37% 甲醛水溶液 (107.76mg), 加入氰基硼氢化钠 (68.27mg), 在室温下搅拌反应。待反应完全, 反应液经减压浓缩除去溶剂, 加入水 (50mL) 和 DCM (80mL) 萃取, 有机相再用饱和食盐水 (50mL) 洗涤, 经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩至干, 得到 D-9A (336mg) 粗品。

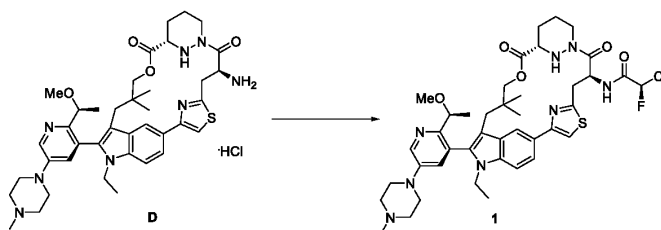
LC-MS: m/z 829.4 (M+H)⁺。

步骤十:

将上一步所得 D-9A 粗品 (336mg) 溶于 1,4-二氧六环 (5mL) 中, 冰浴降温至 5°C, 滴加盐酸的 1,4-二氧六环溶液 (4M, 2mL), 滴毕, 在室温下搅拌反应。待反应完全, 反应液经减压蒸除溶剂, 得到中间体 D (356mg)。

LC-MS: m/z 729.4 (M+H)⁺。

实施例 1: 化合物 1 的制备

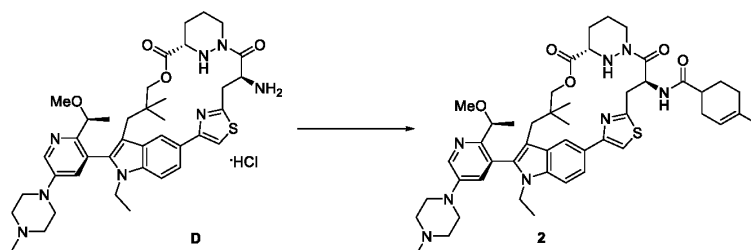


步骤一：

将中间体 D (100mg) 溶于 DMF (10mL) 中，加入(R)-2-氯-2-氟乙酸 (18.51mg)、DIPEA (88.59mg) 和 HATU (78.18mg)，在室温下搅拌反应。待反应完全，加入纯化水 (50mL) 和 DCM(40mL*2)萃取 2 次，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩。粗品经制备液相 (第一步：YMC AQ C18 色谱柱，流动相 A: 0.05% 乙酸/水，流动相 B: 乙腈，梯度：10%B-50%B(0-60min)；第二步：流动相 A: 20mM 乙酸铵，流动相 B: 甲醇，梯度：30%B-90%B(0-60min)；第三步：流动相 A: 纯化水，流动相 B: 乙腈，梯度：10%B-10%-90%-90%B(0-20-21-60min))，得到化合物 1(33mg)。

LC-MS: m/z 823.6 (M+H)⁺。

实施例 2：化合物 2 的制备

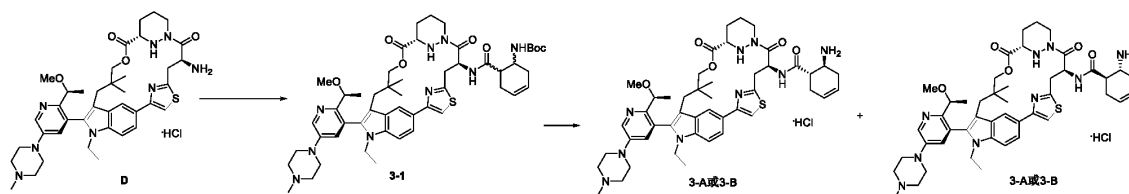


步骤一：

将中间体 D (100mg) 溶于 DMF (10mL) 中，加入 4-甲基-3-环己烯-1-羧酸 (23.06mg)、DIPEA (88.59mg) 和 HATU (78.18mg)，在室温下搅拌反应。待反应完全，加入纯化水 (50mL) 和 DCM(40mL*2)萃取 2 次，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩，粗品经制备液相 (YMC AQ C18 色谱柱，流动相 A: 0.05% 醋酸水溶液，流动相 B: 乙腈，梯度：20%B-60%B, 0-60min)，得到化合物 2 (65mg)。

LC-MS: m/z 851.5 (M+H)⁺。

实施例 3：化合物 3-A 及 3-B 的制备



步骤一：

将中间体 D (100mg) 溶于 DMF (10mL) 中，加入 Boc-(+/-)-反式-2-氨基-4-环己烯-1-羧酸 (CAS 号：865689-24-3) (39.69mg)、DIPEA (88.59mg) 和 HATU (78.18mg)，在室温下搅拌反应。待反应完全，加入纯化水 (50mL)，DCM(40mL*2)萃取 2 次，合并有机相，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩，得到化合物 3-1 粗品(190mg)。

LC-MS: m/z 952.5 (M+H)⁺。

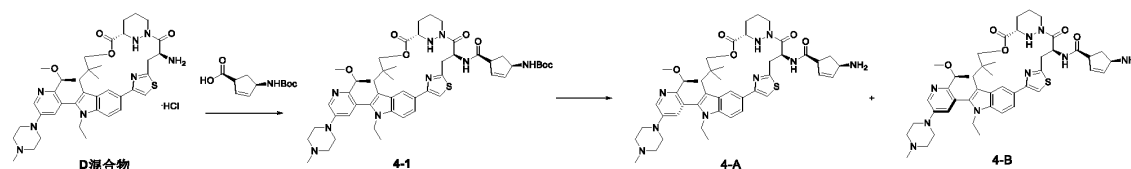
步骤二：

将上一步所得化合物 3-1 粗品 (190mg) 溶于 1,4-二氧六环 (5mL) 中, 加入 4M 盐酸的 1,4-二氧六环溶液 (2mL), 在室温下搅拌反应。待反应完全, 反应液经减压蒸除溶剂, 粗品经制备液相 (YMC AQ C18 色谱柱, 流动相 A: 0.05% 醋酸水溶液, 流动相 B: 乙腈, 梯度: 10%B-40%B, 0-60min), 依次得到化合物 3-B (47mg) 保留时间为 30min、化合物 3-A (40mg) 保留时间为 36min。

化合物 3-A LC-MS: m/z : 852.51 ($M+H$)⁺;

化合物 3-B LC-MS: m/z : 852.48 ($M+H$)⁺。

实施例 4-A、4-B



步骤一:

将中间体 D (48mg, 含阻转异构体混合物) 溶于 DMF (10mL) 中, 加入 (1S,4R)-4-(Boc-氨基)-2-环戊烯酸 (17.03mg), DIPEA (74.45mg), HATU (28.36mg), 在室温下搅拌反应。反应完全。加入纯化水 (30mL), EA (40mL*2) 萃取 2 次, 食盐水洗涤两遍, 无水硫酸钠干燥 2h, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 得到化合物 4-1 粗品 (68mg)。

步骤二:

将化合物 4-1 粗品 (68mg) 加入 1,4-二氧六环 (5mL) 中, 加入 4M HCl 的 1,4-二氧六环溶液 (1mL), 室温下搅拌反应。反应完全, 反应液减压蒸除溶剂, 得到 82mg 粗品。经纯化制备色谱柱: YMC AQ C18, 50*250mm, 10 μ m; 流动相: A: 0.1% 甲酸水, B: 甲醇; 梯度: 10%-80%B (0-60min)。 λ : 254nm, V: 60mL/min。RT 32.7min 分离得到化合物 4-A 的盐酸盐 (6mg), RT 38.6min 分离得到化合物 4-B 的盐酸盐 (14mg)。

化合物 4-A LC-MS: m/z : 838.86 [$M+H$]⁺。

化合物 4-B LC-MS: m/z : 838.88 [$M+H$]⁺。

试验例 1 AsPc-1 细胞增殖抑制活性测定

取处于生长状态良好的 AsPc-1 细胞, 收集至离心管, 调整细胞密度至 3×10^4 个/mL, 接种于 96 孔板上 (100 μ L/孔), 同时使用纳升加样仪进行化合物加样, 使化合物终浓度为 5000 nM - 0.31 nM, 2 个复孔, 同时设置对照。细胞培养箱中继续培养 72 小时后, 加入检测试剂 CCK-8 (厂家: 同仁化学, 10 μ L/孔), 细胞培养箱中孵育 3 小时后, PerkinElmer Envision 酶标仪 450nm 处检测其吸光值, 四参数分析, 拟合量效曲线, 计算 IC₅₀。实验结果见表 1。其中, A 表示 IC₅₀ < 100 nM; B 表示 100nM $\leq$ IC₅₀ < 500 nM。

试验例 2 Capan-1 细胞增殖抑制活性测定

取处于生长状态良好的 Capan-1 细胞, 收集至离心管, 调整细胞密度至 1.5×10^4 个/mL, 接种于 96 孔板上 (100 μ L/孔), 同时使用纳升加样仪进行化合物加样, 使化合物终浓度为 20000 nM - 9.1 nM, 2 个复孔, 同时设置对照。细胞培养箱中继续培养 5 天后, 加入检测试剂 CCK-8 (厂家: 北京同仁化学, 10 μ L/孔), 细胞培养箱中孵育 4 小时后, PerkinElmer Envision 酶标仪 450 nm 处检测其吸光值, 四参数分析, 拟合量效曲线, 计算 IC₅₀。实验结果见表 1。其中, A 表示 IC₅₀ < 100 nM; B 表示 100nM $\leq$ IC₅₀ < 500 nM。

表 1 各化合物细胞增殖抑制试验结果

化合物编号	AsPc-1 细胞增殖抑制活性 IC ₅₀ (nM)	Capan-1 细胞增殖抑制活性 IC ₅₀ (nM)
1	A	A
2	A	A
3-A	B	A
3-B	A	A

试验结果表明，本公开化合物具有较好的 AsPc-1 细胞和 Capan-1 细胞的增殖抑制活性。

试验例 3 体外肝微粒体稳定性

肝微粒体温孵样本（种属：人及小鼠）制备为混合 PBS 缓冲液（pH=7.4），肝微粒体溶液（0.5 mg/mL），受试化合物及 NADPH+ MgCl₂ 溶液于 37 °C 及 300 rpm 孵育 1 小时。0 小时样本制备为混合 PBS 缓冲液（pH=7.4），肝微粒体溶液（0.5 mg/mL），受试化合物。样本加入含内标的乙腈溶液经蛋白沉淀制备上清液，稀释后用于 LC/MS/MS 测定。测试结果如表 2 所示。

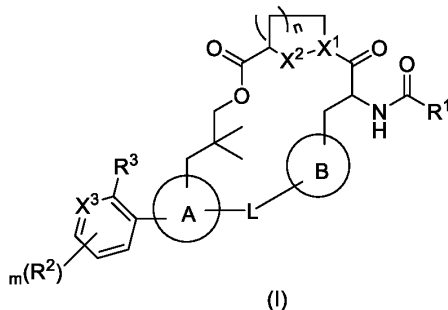
表 2 体外肝微粒体代谢稳定性结果

化合物	剩余量 % (T = 60 min) (0.5 mg/mL)	
	人肝微粒体	小鼠肝微粒体
3-B	33.03%	80.9%

试验结果表明，本公开化合物体外肝微粒体代谢稳定。

权利要求书

1. 式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



其中,

环 A 选自 C_{6-10} 芳基、5-14 元杂芳基或 5-14 元杂环基, 所述 C_{6-10} 芳基、5-14 元杂芳基或 5-14 元杂环基任选独立地被 1 个、2 个或 3 个 R^a 取代;

L 选自 $-(CRR')_{q-}$ 、 $-NH-(CRR')_{q-}$ 、 $-O-(CRR')_{q-}$ 、 $-S-(CRR')_{q-}$ 、 $-(CRR')_{q-}(CH=CH)_{i-}$ 、 $-NH-(CH=CH)_{i-}$ 、 $-O-(CH=CH)_{i-}$ 、 $-S-(CH=CH)_{i-}$ 、 $-(CRR')_{q-}(C\equiv C)_{i-}$ 、 $-NH-(C\equiv C)_{i-}$ 、 $-O-(C\equiv C)_{i-}$ 或 $-S-(C\equiv C)_{i-}$;

R 和 R' 各自独立地选自氢、氘、卤素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基, 所述 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基任选独立地被一个或多个选自卤素、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 或 $-CN$ 的取代基取代; 或者, R 和 R' 以及连接的碳原子一起形成 $C=O$ 、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基, 所述 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基任选独立地被一个或多个选自卤素、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 或 $-CN$ 的取代基取代;

环 B 选自 C_{3-14} 环烷基、 C_{3-14} 环烯基、3-14 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述 C_{3-14} 环烷基、 C_{3-14} 环烯基、3-14 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-14 元杂芳基任选独立地被 1 个、2 个或 3 个 R^b 取代;

R^a 和 R^b 各自独立地选自卤素、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 杂烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基, 所述 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 杂烷基、 C_{2-12} 烯基或 C_{2-12} 炔基任选独立地被一个或多个选自卤素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 的取代基取代; 所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基任选独立地被一个或多个选自卤素、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、羟基取代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或氨基取代 C_{1-6} 烷基的取代基取代;

R^1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-14} 环烷基、 C_{4-14} 环烯基、4-14 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基任选独立地被一个或多个选自卤素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 或 $-COOH$ 的取代基取代; 所述 C_{3-14} 环烷基、 C_{4-14} 环烯基、4-14 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-14 元杂芳基任选独立地被一个或多个选自卤素、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、羟基取代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或氨基取代 C_{1-6} 烷基的取代基取代;

每个 R^2 各自独立地选自卤素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NHC_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-OC(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-NHS(O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)_2NHC_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)_2N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-P(O)(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-14} 环烷基、 C_{4-14} 环烯基、4-14 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基任选独立地被一个或多个选自卤素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 的取代基取代; 所述 C_{3-14} 环烷基、 C_{4-14} 环烯基、4-14 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-14 元杂芳基任选独立地被一个或多个选自卤素、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、

-COOH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、羟基取代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或氨基取代 C₁₋₆烷基的取代基取代；

X¹ 和 X³ 各自独立地选自 CH 或 N；

X² 选自 CH₂ 或 NH；

n 选自 1、2、3 或 4；

m 选自 0、1、2、3 或 4；

i 选自 1 或 2；

q 选自 0、1、2 或 3；

R³ 选自氢、卤素、-NH₂、-OH、-SH、-CN、C₁₋₆烷基或 C₁₋₆杂烷基，所述 C₁₋₆烷基或 C₁₋₆杂烷基任选独立地被 1 个、2 个或 3 个选自卤素、-NH₂、-OH、-SH 或 -CN 的取代基取代。

2. 如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，环 A 选自 C₆₋₁₀芳基、5-10 元杂芳基或 5-10 元杂环基，所述 C₆₋₁₀芳基、5-10 元杂芳基或 5-10 元杂环基任选独立地被 1 个、2 个或 3 个 R^a 取代；

或者，环 A 选自 C₆₋₁₀芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C₆₋₁₀芳基或 5-10 元杂芳基任选独立地被 1 个或 2 个 R^a 取代；

或者，环 A 选自苯基、5-6 元杂芳基或 9-10 元杂芳基，所述苯基、5-6 元杂芳基或 9-10 元杂芳基任选独立地被 1 个或 2 个 R^a 取代；

或者，环 A 选自选自苯基、5-6 元或 9-10 元杂芳基，所述苯基、5-6 元或 9-10 元杂芳基任选独立地被 1 个或 2 个选自卤素、C₁₋₄烷基、C₂₋₄炔基、-NH₂、-OH、-SH 或 -CN 的取代基取代；

或者，环 A 选自咪唑基或吡咯基，所述咪唑基或吡咯基被 1 个或 2 个乙基或乙炔基取代。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，L 选自 -(CRR')_q-、-(CRR')_q-(CH=CH)_i- 或 -(CRR')_q-(C≡C)_i-；

或者，L 选自 -(CRR')_q- 或 -(CRR')_q-(CH=CH)_i-；

或者，L 选自键或 -CH=CH-；

任选地，q 选自 0、1 或 2；或者，q 选自 0 或 1；或者，q 选自 0；

任选地，i 选自 1。

4. 如权利要求 1-3 任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，R 和 R' 各自独立地选自氢、氘、卤素、-NH₂、-OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基或 C₁₋₃杂烷基；或者，R 和 R' 以及连接的碳原子一起形成 C=O 或环丙基；

或者，R 和 R' 各自独立地选自氢、F、Cl、-NH₂、-OH 或甲基；

或者，R 和 R' 各自独立地为氢。

5. 如权利要求 1-4 任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，环 B 选自 C₅₋₁₀环烷基、C₅₋₁₀环烯基、5-10 元杂环基、C₆₋₁₀芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C₅₋₁₀环烷基、C₅₋₁₀环烯基、5-10 元杂环基、C₆₋₁₀芳基或 5-10 元杂芳基任选被 1 个、2 个或 3 个 R^b 取代；

或者，环 B 选自苯基、5-6 元或 9-10 元杂芳基，所述苯基、5-6 元或 9-10 元杂芳基任选独立地被 1 个或 2 个 R^b 取代；

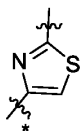
或者，环 B 选自苯基或 5-6 元杂芳基，所述苯基或 5-6 元杂芳基任选独立地被 1 个或 2 个 R^b 取代；

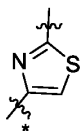
或者，环 B 选自吡咯基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、呋喃基、

噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基，所述环 B 任选地被 1 个或 2 个 R^b 取代；

或者，环 B 选自苯基或 5-6 元杂芳基，所述苯基或 5-6 元杂芳基任选独立地被 1 个或 2 个选自 -F、-Cl、-NH₂、-OH、-SH、-CN 的取代基取代；

或者，环 B 选自苯基或噻唑基，所述苯基任选被 1 个 -OH 取代；



或者，环 B 为 ，其中，*表示该位置的键与 L 相连接。

6. 如权利要求 1-5 任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中， R^a 和 R^b 各自独立地选自卤素、=O、-NH₂、-OH、-SH、-CN、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 杂烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基，所述 C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 杂烷基、C₂₋₈ 烯基或 C₂₋₈ 炔基任选独立地被一个或多个选自卤素、-NH₂、-OH、-SH、-CN 的取代基取代；所述 C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基任选独立地被一个或多个选自卤素、=O、-NH₂、-OH、-SH、-CN、-COOH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 杂烷基、羟基取代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基或氨基取代 C₁₋₄ 烷基的取代基取代；

或者，任选地， R^a 选自卤素、=O、-NH₂、-OH、-SH、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基、C₂₋₄ 烯基或 C₂₋₄ 炔基任选独立地被一个或多个选自卤素、-NH₂、-OH、-SH 或 -CN 的取代基取代；所述 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环基任选独立地被一个或多个选自卤素、=O、-NH₂、-OH、-SH、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基或 C₁₋₃ 卤代烷基的取代基取代；

或者， R^a 选自 F、Cl、C₁₋₃ 烷基、-OC₁₋₃ 烷基、-NH(C₁₋₂ 烷基)、-N(C₁₋₂ 烷基)₂ 或 C₂₋₄ 炔基，所述 C₁₋₃ 烷基、-OC₁₋₃ 烷基、-NH(C₁₋₂ 烷基)、-N(C₁₋₂ 烷基)₂ 或 C₂₋₄ 炔基任选独立地被一个或多个卤素取代；

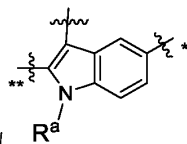
或者， R^a 选自乙基或乙炔基；

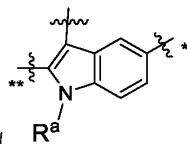
或者，任选地， R^b 选自卤素、=O、-NH₂、-OH、-SH、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₂₋₆ 烯基或 C₂₋₆ 炔基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₂₋₆ 烯基或 C₂₋₆ 炔基任选独立地被一个或多个选自卤素、-NH₂、-OH、-SH 或 -CN 的取代基取代；

或者， R^b 选自卤素、-NH₂、-OH、-SH、-CN 或 C₁₋₃ 烷基。

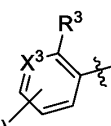
7. 如权利要求 1-6 任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中， R^1 选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₅₋₁₀ 环烯基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基任选独立地被一个或多个选自卤素、-NH₂、-OH、-SH、-CN 或 -COOH 的取代基取代；所述 C₃₋₁₀ 环烷基、C₅₋₁₀ 环烯基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基任选独立地被一个或多个选自卤素、=O、-NH₂、-OH、-SH、-CN、-COOH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基的取代基取代；

或者， R^1 选自 C₃₋₆ 环烷基，n 为 1，所述 C₃₋₆ 环烷基任选被一个或多个选自卤素、=O、-NH₂、-OH、-SH、-CN、C₁₋₃ 烷基、-OC₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、-NH(CH₃)或-N(CH₃)₂ 的取代基取代；



或者， R^1 选自 C₃₋₆ 环烷基，且环 A 不为 ，所述 C₃₋₆ 环烷基任选被一个或多个选自卤

素、=O、-NH₂、-OH、-SH、-CN、C₁₋₃ 烷基、-OC₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、-NH(CH₃)或-N(CH₃)₂ 的取

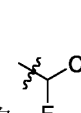
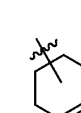
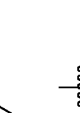
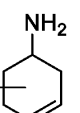
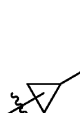
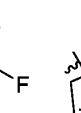
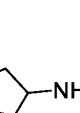
代基取代，其中*表示该位置的键与 L 相连接，**表示该位置的键与结构片段  相连接；

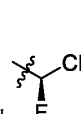
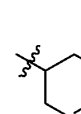
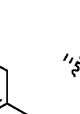
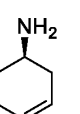
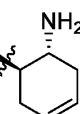
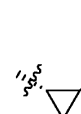
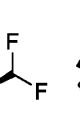
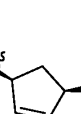
或者，R¹ 选自 C₅₋₈ 环烯基或 5-8 元部分不饱和杂环基，所述 C₅₋₈ 环烯基或 5-8 元部分不饱和杂环基任选独立地被一个或多个选自卤素、=O、-NH₂、-OH、-SH、-CN、C₁₋₃ 烷基、-OC₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、-NH(CH₃)或-N(CH₃)₂ 的取代基取代；

或者，R¹ 选自环己烯基、环戊烯基或双环[2.2.1]庚-2-烯基，所述环己烯基、环戊烯基或双环[2.2.1]庚-2-烯基任选独立地被 1 个或 2 个 F、Cl、-NH₂、CHF₂ 或甲基取代；

或者，R¹ 选自 C₁₋₃ 卤代烷基或 C₅₋₇ 环烯基，所述 C₅₋₇ 环烯基任选被 1 个或 2 个选自卤素、-NH₂、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 卤代烷基的取代基取代；

或者，R¹ 选自卤代甲基、、 或 ，所述 、 或  任选独立地被 1 个或 2 个选自卤素、-NH₂、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 卤代烷基的取代基取代；

或者，R¹ 选自 、、、、、 或 ；

或者，R¹ 选自 、、、、、、 或 ；

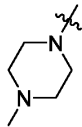
或 。

8. 如权利要求 1-7 任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，每个 R² 各自独立地选自卤素、-NH₂、-OH、-SH、-CN、-C(O)NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(O)N(C₁₋₃ 烷基)₂、-C(O)OC₁₋₃ 烷基、-OC(O)C₁₋₃ 烷基、-N(C₁₋₃ 烷基)C(O)(C₁₋₃ 烷基)、-NHS(O)₂(C₁₋₃ 烷基)、-S(O)₂NH(C₁₋₃ 烷基)、-S(O)₂N(C₁₋₃ 烷基)₂、-P(O)(C₁₋₃ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烯基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₂₋₆ 烯基或 C₂₋₆ 炔基任选独立地被一个或多个选自卤素、-NH₂、-OH、-SH、-CN、-COOH 的取代基取代；所述 C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烯基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基任选独立地被一个或多个选自卤素、=O、-NH₂、-OH、-SH、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 杂烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基的取代基取代；
- 或者，每个 R² 各自独立地选自 C₃₋₈ 环烷基、C₅₋₈ 环烯基或 5-8 元杂环基，所述 C₃₋₈ 环烷基、C₅₋₈ 环烯基或 5-8 元杂环基任选独立地被一个或多个卤素、-NH₂、-OH、-SH、-CN、C₁₋₃ 烷基、-OC₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、-NH(CH₃)或-N(CH₃)₂ 取代；
- 或者，每个 R² 各自独立地选自含有 1 个或 2 个 N 或 O 原子的 5-6 元杂环基，所述 5-6 元杂环基任选被一个或多个选自卤素、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 卤代烷基的取代基取代；

或者, 每个 R^2 各自独立地选自 5-8 元杂环烷基, 所述 5-8 元杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基的取代基取代;

或者, 每个 R^2 各自独立地选自含有 1 个或 2 个 N 原子的 5-6 元杂环烷基, 所述 5-6 元杂环烷基任选被 1 个或 2 个选自 F、Cl 或 C_{1-3} 烷基的取代基取代;

或者, 每个 R^2 各自独立地选自哌嗪基, 所述哌嗪基任选被甲基取代;



或者, 每个 R^2 各自独立地选自

任选地, m 选自 0、1 或 2;

或者, m 选自 0 或 1; 或者, m 选自 0; 或者, m 选自 1。

9. 如权利要求 1-8 任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中, X^1 选自 N, X^2 选自 CH_2 或 NH, 且 X^3 选自 CH 或 N;

或者, X^1 及 X^3 选自 N, 且 X^2 选自 CH_2 或 NH;

或者, X^1 及 X^3 选自 N, 且 X^2 选自 CH_2 ;

或者, X^1 及 X^3 选自 N, 且 X^2 选自 NH;

任选地, 所述 n 选自 1、2 或 3;

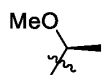
或者, n 选自 1 或 2;

或者, n 选自 1; 或者, n 选自 2。

10. 如权利要求 1-9 任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R^3 选自氢、卤素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 杂烷基, 所述 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 杂烷基任选独立地被 1 个、2 个或 3 个选自卤素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 或 $-CN$ 的取代基取代;

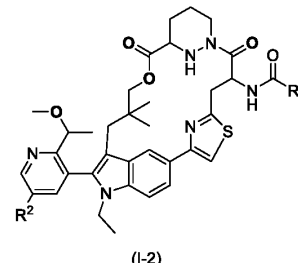
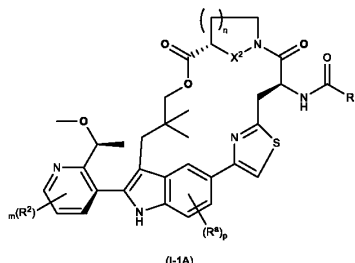
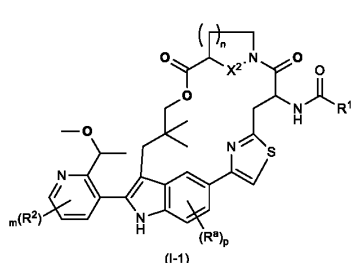
或者, R^3 选自 C_{1-3} 杂烷基;

或者, R^3 选自 F、Cl、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 杂烷基, 所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 杂烷基任选独立地被 1 个或 2 个 F 原子取代;

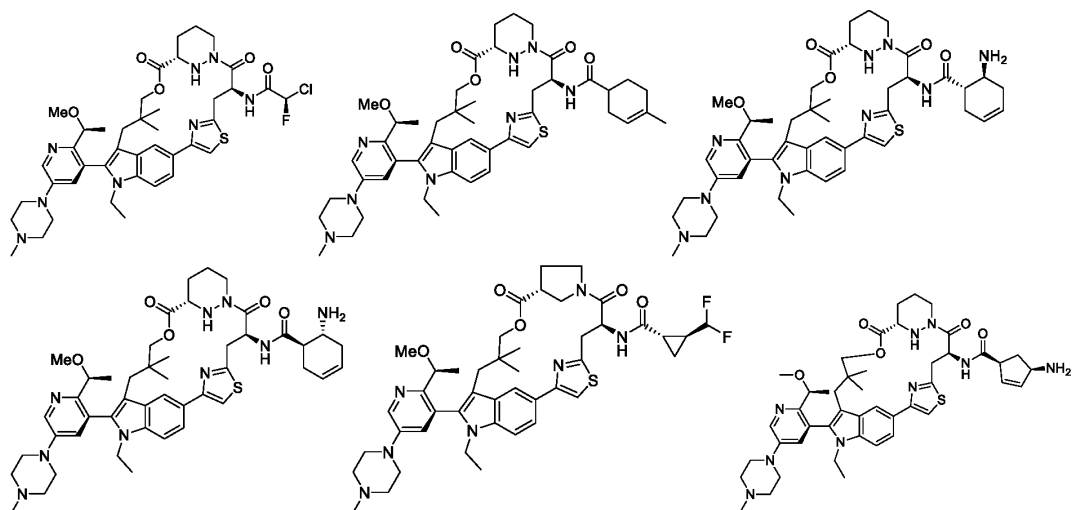


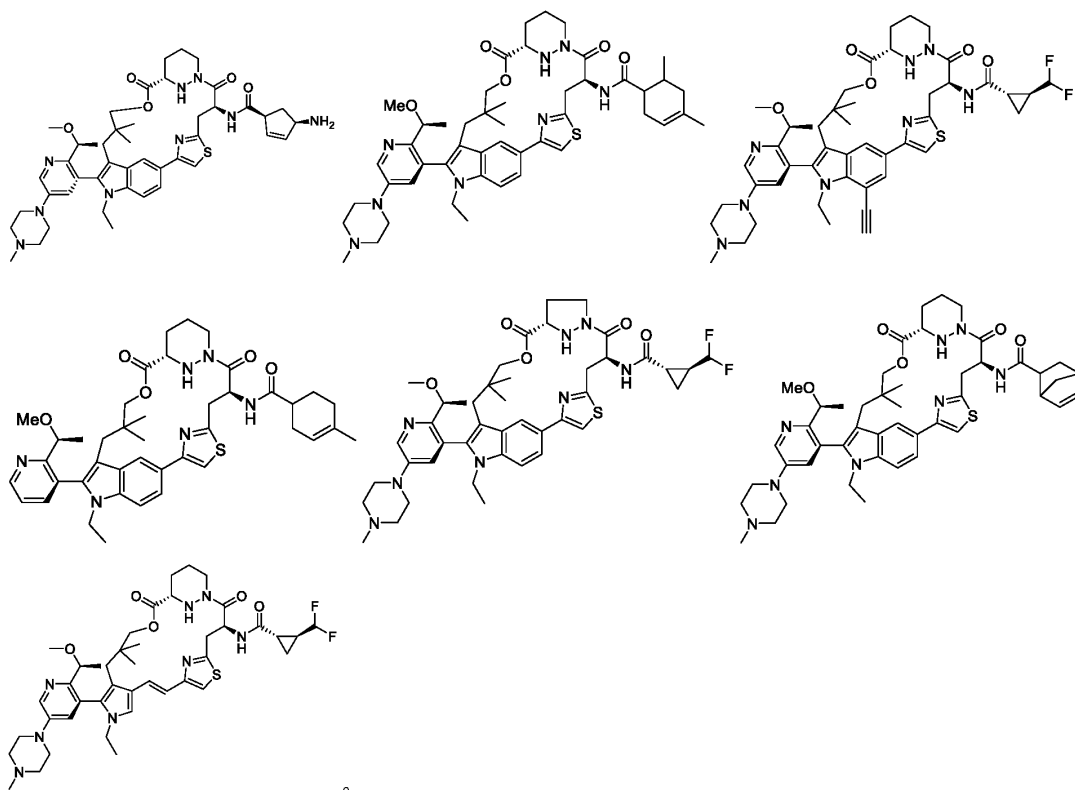
或者, R^3 选自

11. 如权利要求 1-10 任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其选自以下式 (I-1) 化合物、式 (I-1A) 化合物、式 (I-2) 化合物、式 (I-2A) 化合物、式 (I-3) 化合物、式 (I-3A) 化合物、式 (I-4) 化合物、式 (I-4A) 化合物、式 (I-5) 化合物或式 (I-5A) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:



12. 以下化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:





13. 药物组合物，其包含如权利要求 1-12 中任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。
14. 权利要求 1-12 中任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或权利要求 13 所述的药物组合物在制备用于治疗与 Ras 蛋白相关的疾病的药物中的用途；任选地，所述与 Ras 蛋白相关的疾病选自癌症。