

一种靶向泛 KRAS 蛋白降解剂的化合物及其应用

技术领域

本发明属于医药技术领域，具体涉及一种靶向 KRAS 蛋白降解剂的化合物及其应用。

背景技术

PROTAC 是一种异双功能分子，分子的一端是结合靶蛋白的配体，另一端是 E3 连接酶的配体，中间通过合适的链相连。PROTAC 降解靶蛋白是通过泛素蛋白酶体系统（UPS）实现的，其大致过程如下，PROTAC 分子结合靶蛋白（POI）和 E3 连接酶，形成三元复合物，给靶蛋白标记上泛素分子，泛素化的蛋白被细胞内的蛋白酶体 26S 识别并降解。

相比传统的小分子和抗体等都是通过“占据驱动”的作用模式抑制靶蛋白的功能，发挥治疗疾病的作用，这种作用模式需要抑制剂或单抗具备较高的浓度才能够占据靶点的活性位点，阻断下游信号通路的转导。而 PROTAC 是“事件驱动”，不是影响蛋白的功能，而是介导致病靶蛋白被降解。只要 PROTAC 介导三元复合物的形成并给靶蛋白打上泛素化的标签，理论上是可以循环反复使用的，因此催化剂量即可发挥作用。其具有作用范围更广、活性更高、可靶向“不可成药”靶点；提高选择性、活性和安全性；可以克服药物的耐药性等特点。

KRAS 的活性因与 GDP 或 GTP 的结合转换而切换，与 GDP 结合时处于失活的状态，与 GTP 结合时则激活。发生突变的 KRAS 蛋白，GAP 进入 GTP 受限从而阻止水解，形成持续激活的 GTP 结合状态。由于突变型 KRAS 对三磷酸鸟苷(GTP)具有较高的亲和力，又存在催化位点小、蛋白表面光滑等难以靶向的因素，使小分子抑制剂的开发一直备受挑战，造就了 KRAS 的“不可成药”性。一方面，KRAS 以皮摩尔浓度的亲和力与 GDP 和 GTP 结合，严重阻碍了开发核苷酸竞争性抑制剂；另一方面 KRAS 蛋白缺少理想的小分子结合口袋，难以设计高亲和力变构抑制剂。

RAS 突变引起的癌症占所有人类癌症的 25%-30%。而其中 KRAS 突变占 3 种 RAS 突变中的 86%。在所有 KRAS 突变中，又存在着 G12D (35%)、G12V (29%)、G12C (21%)、G13D (6.7%)、G12R (4.3%)、G12A (4.1%)等多种突变。如果能同时靶向这些不同的 KRAS 突变，在极大的满足临床需求的同时将具有巨大的商业价值。

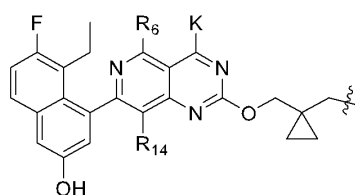
然而当下的 KRAS 抑制剂在临床上面临着药效有限，极易耐药的困境，如能结合 PROTAC 的抗耐药，高药效等特性，开发出新型的泛 KRAS PROTAC 降解剂药物，用于治疗 KRAS 突变或扩增引起的疾病，将具有极大的社会意义和商业价值。

发明内容

本发明提供了一种新型的泛 KRAS PROTAC 降解剂，可用于治疗 KRAS 突变或扩增引起的疾病。

一方面，本发明提供了一种具有 F-L-M 结构的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其中：

所述 F 为通式(I)所示的 KRAS 蛋白结合片段：



(I)

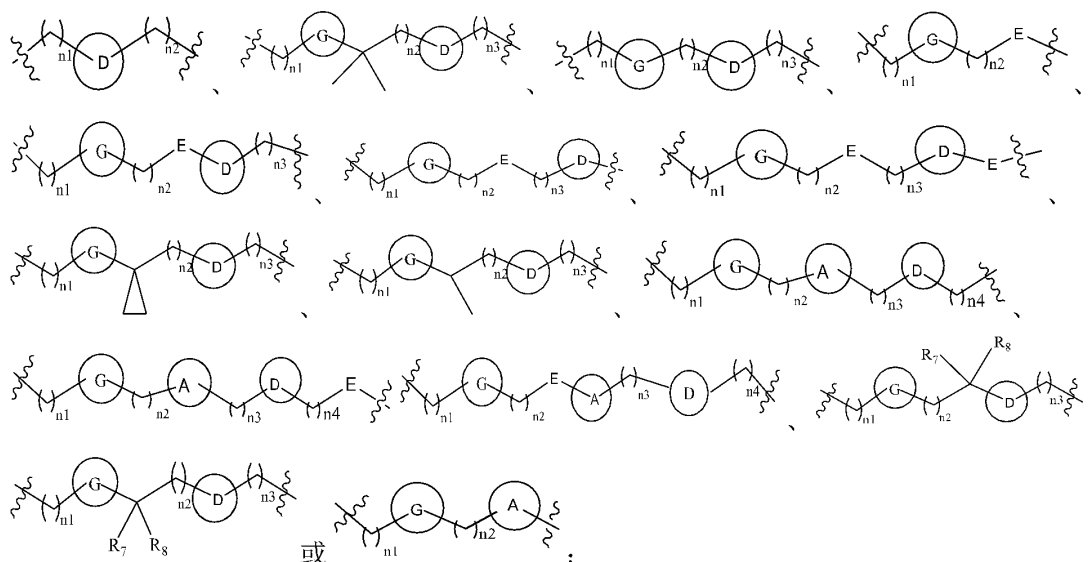
所述 K 选自含 N 的 6-12 元杂环基；所述 K 可任选进一步被一个或多个 R_a 所取代；

所述 R_{14} 选自卤素；

所述 R_6 选自 H、羟基、氨基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基或 C_{1-6} 烷氧基；优选为 H；

或者，所述 R_6 与 K 及其所连接的原子共同组成 3-14 元杂环基，所述 3-14 元杂环基可任选进一步被一个或多个 R_a 所取代；

所述 L 为连接 F 和 M 的连接单元；所述 L 选自



其中，

所述 G 环、D 环各自独立选自 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{3-14} 环烷基或 3-14 元杂环基，所述 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{3-14} 环烷基或 3-14 元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代；

所述 A 环各自独立选自 3-7 元含 N 杂环基；所述 3-7 元含 N 杂环基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代；优选地，所述 A 环各自独立选自 3-6 元含 N 杂环基；所述 3-6 元含 N 杂环基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代；

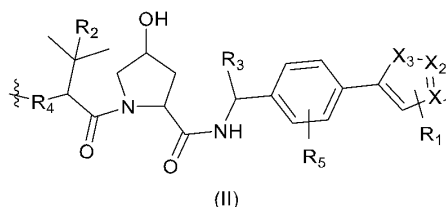
所述 E 各自独立地不存在或选自 -O-、-NH-、 $\text{---}\equiv\text{---}$ 、 $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{---}$ 、或 -NCH₃-；

所述 R_7 、 R_8 各自独立选自 H、卤素、羟基、氨基、氧代基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基或 C_{1-6} 烷氧基；

或者, R_7 、 R_8 与其所连接的原子共同形成 C_{3-14} 环烷基或 3-14 元杂环基; 所述 C_{3-14} 环烷基或 3-14 元杂环基任选进一步被一个或多个 R_a 取代;

所述 n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 各自独立地选自 0-10 的整数, 优选为 0, 1, 2, 3 或 4;

所述 M 选自通式(II)所示的 VHL 结合片段;



其中, 所述 X_1 选自 C、CH 或 N;

所述 X_2 选自 C、CH 或 N;

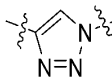
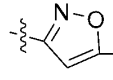
所述 X_3 选自 N、NH、O 或 S;

所述 R_1 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、卤素或氰基, 优选为甲基、乙基、F 或氰基;

所述 R_2 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 优选为 H 或甲基;

所述 R_3 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 $-(CH_2)_nN(R_9)_2$ 、 $-(CH_2)_nCO-OR_9$ 或 $-(CH_2)_nCO-N(R_9)_2$, 所述 R_9 各自独立选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基; 优选地, 所述 $-(CH_2)_nCO-N(R_9)_2$ 为 $-(CH_2)_nCO-NH-(CH_2)_n-CH_3$;

所述 n 选自 0, 1, 2 或 3;

所述 R_4 选自 、 或 $-NH-$;

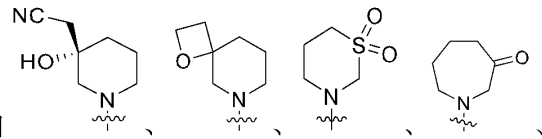
所述 R_5 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

所述 R_a 独立地选自 H、羟基、氨基、氧代基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- OR_b 、 $-OC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- SR_b 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- $N(R_b)_2$ 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- $S(=O)R_b$ 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- $S(=O)_2R_b$ 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- SR_b 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- $S(R_b)_5$ 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- $C(=O)R_b$ 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- $C(=O)OR_b$ 、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- $C(=O)N(R_b)_2$ 、 C_{2-6} 烯基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{3-14} 环烷基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-(3-14 元杂环基)、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{6-18} 芳基或 $-C_{0-3}$ 亚烷基-(5-18 元杂芳基), 所述羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{0-3} 亚烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{3-14} 环烷基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-(3-14 元杂环基)、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{6-18} 芳基或 $-C_{0-3}$ 亚烷基-(5-18 元杂芳基)任选地进一步被一个或多个 R_b 取代;

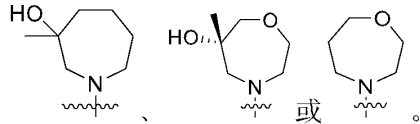
每个 R_b 独立地为 H、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、 C_{6-18} 芳基或 5-18 元杂芳基, 所述羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、 C_{6-18} 芳基或 5-18 元杂芳基任选地进一步被一个或多个卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基所取代; 或者一个原子上的两个 R_b 与其共同连接的原子一起形成 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、 C_{6-18} 芳基或 5-18 元杂芳基, 所述 C_{3-14}



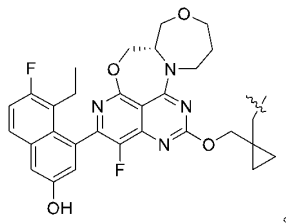
环烷基、3-14 元杂环基、C₆₋₁₈ 芳基或 5-18 元杂芳基任选地进一步被一个或多个卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基取代。



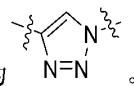
在本发明的一些实施方式中，所述 K 选自



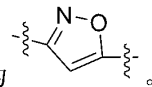
在本发明的一些实施方式中，所述F选自



在本发明的一些实施方式中，所述 R_4 为



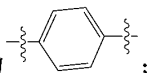
在本发明的一些实施方式中, 所述 R_4 为



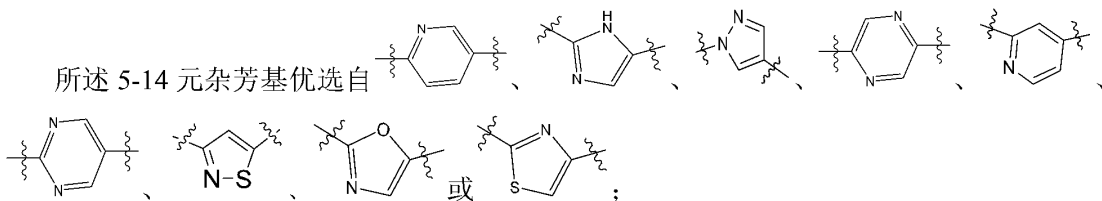
在本发明的一些实施方式中，所述 R₄ 为-NH-。

在本发明的一些实施方式中,所述 L 中的 G 环或 D 环各自独立选自 C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基,所述 C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基任选地进一步被一个或多个卤素或 C₁₋₃ 烷基取代;

所述 C₆₋₁₄ 芳基优选为  ;

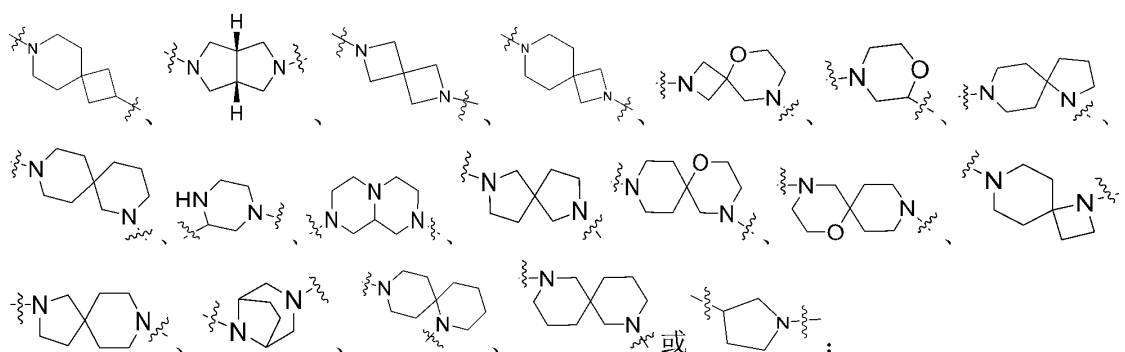


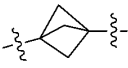
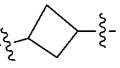
所述 5-14 元杂芳基优选自



所述3-14元杂环基优选自





所述 C₃₋₁₄ 环烷基优选自  或 .

在本发明的一些实施方式中, 所述 D 环各自独立选自 5-6 元含氮杂芳基, 所述 5-6 元含氮杂芳基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代;

所述 G 环各自独立选自 C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基, 所述 C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代;

所述 A 环各自独立选自 3-7 元含 N 杂环基; 所述 3-7 元含 N 杂环基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代;

所述 E 各自独立地不存在或选自 -O-、-NH-、、或 -NCH₃-;

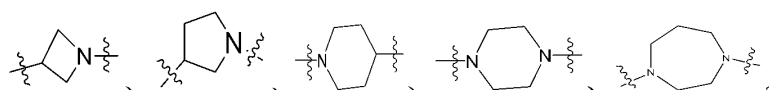
所述 R₇、R₈ 各自独立选自 H、卤素、羟基、氨基、氧代基、氰基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 烷氧基;

或者, 所述 R₇、R₈ 与其所连接的原子共同形成 C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基; 所述 C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代;

所述 n₁、n₂、n₃、n₄ 各自独立地选自 0-10 的整数, 优选为 0, 1, 2, 3 或 4。

在本发明的一些实施方式中, 所述 A 环各自独立选自 3-7 元含 N 杂环基; 所述 3-7 元含 N 杂环基任选地进一步被一个或多个卤素或 C₁₋₃ 烷基取代。

进一步地, 所述 3-7 元含 N 杂环基为

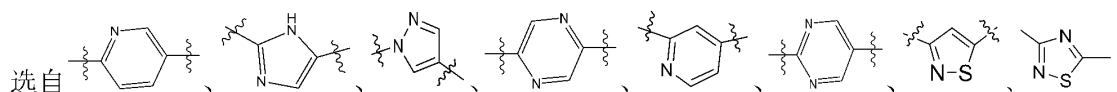


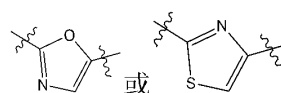
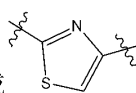
在本发明的一些实施方式中, 所述 E 为 -O-。

在本发明的一些实施方式中, 所述 E 为 -NH-。

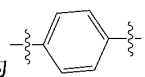
在本发明的一些实施方式中, 所述 E 为 -NCH₃-。

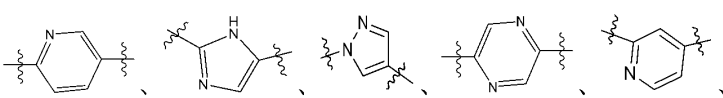
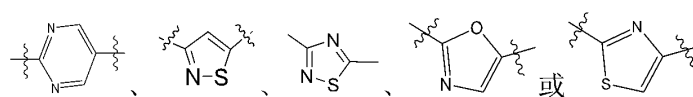
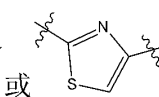
在本发明的一些实施方式中, 所述 D 环独立选自 5-6 元含氮杂芳基, 所述 5-6 元杂芳基

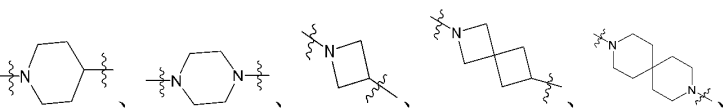
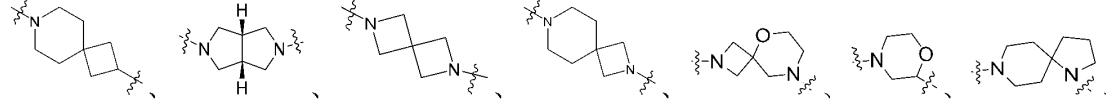
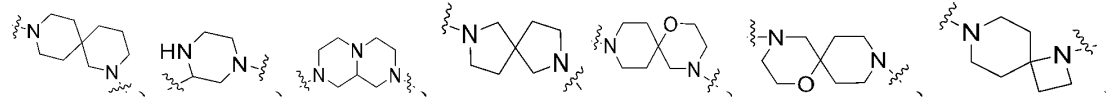
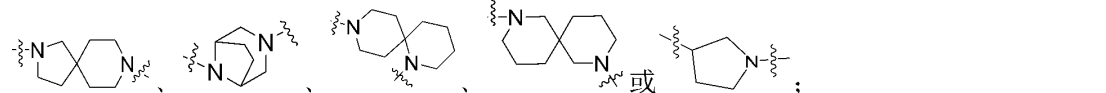
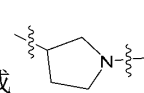


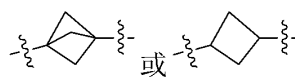
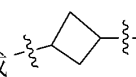
 或 ，所述 5-6 元含氮杂芳基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代；所述 R_a 选自 H、羟基、氨基、氧代基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

在本发明的一些实施方式中，所述 G 环独立选自 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{3-14} 环烷基或 3-14 元杂环基，所述 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{3-14} 环烷基或 3-14 元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代；

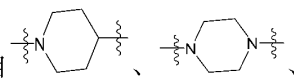
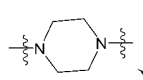
所述 C_{6-14} 芳基优选为 ；

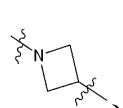
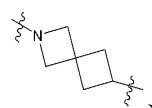
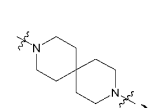
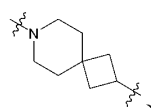
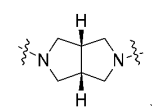
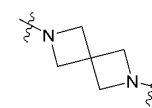
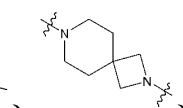
所述 5-14 元杂芳基优选自 、
 或 ；

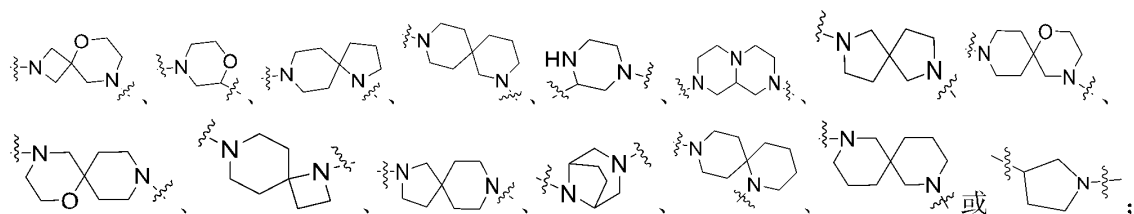
所述 3-14 元杂环基优选自 、
、
、
 或 ；

所述 C_{3-14} 环烷基优选自  或 ；

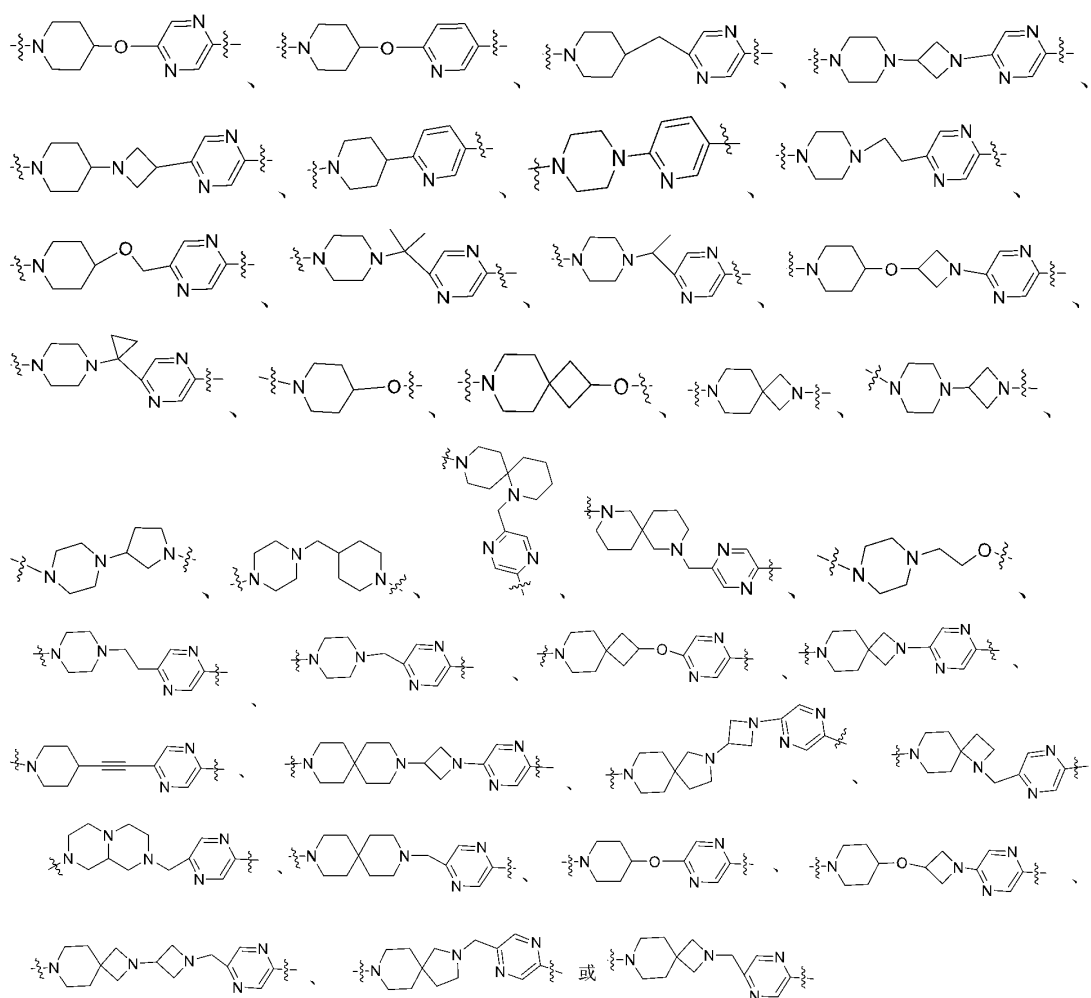
所述 R_a 选自 H、羟基、氨基、氧代基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

在本发明的一些实施方式中，所述 G 环各自独立选自 3-14 元杂环基，所述 3-14 元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代；所述 3-14 元杂环基优选自 、
、

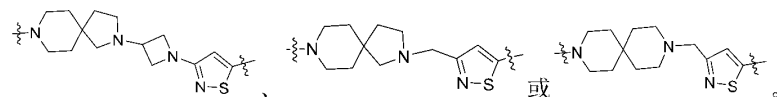
、
、
、
、
、
、
、



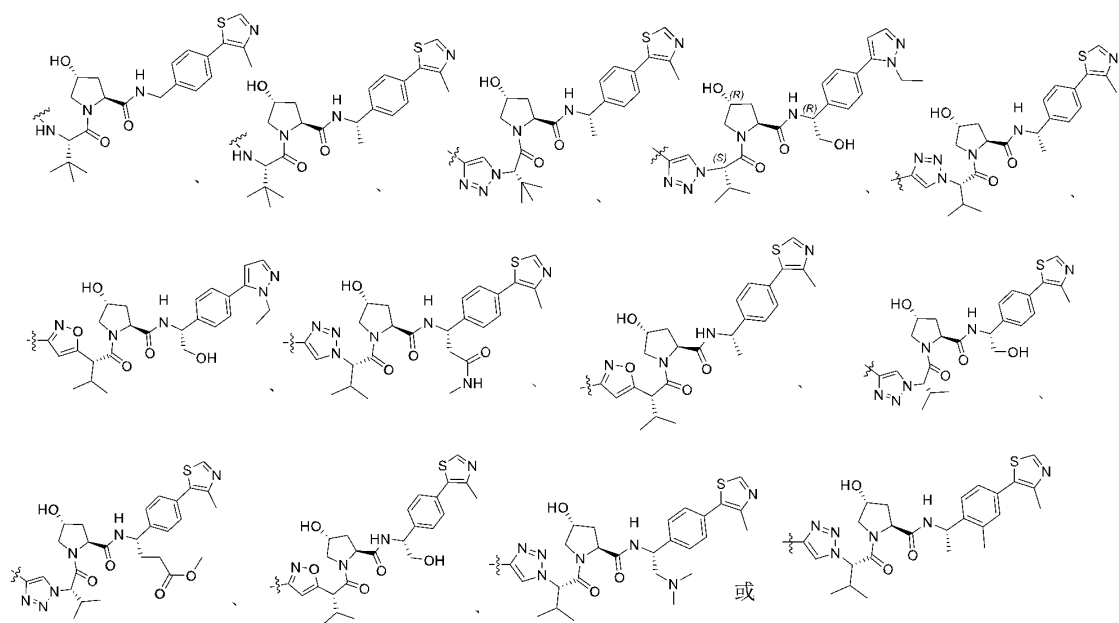
在本发明的一些实施方式中，所述 L 选自



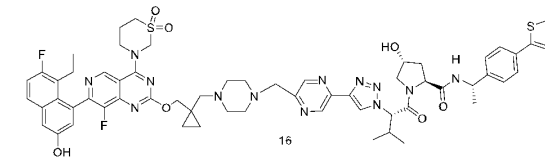
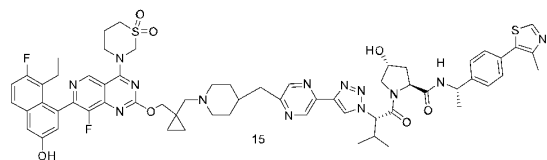
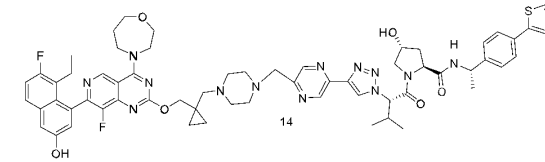
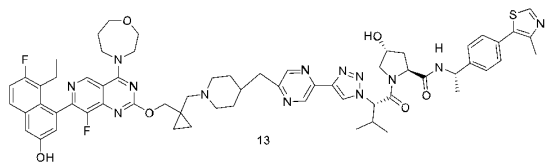
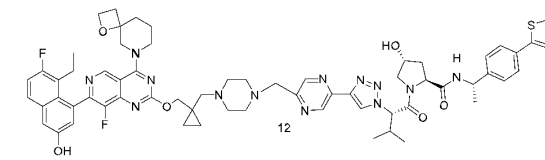
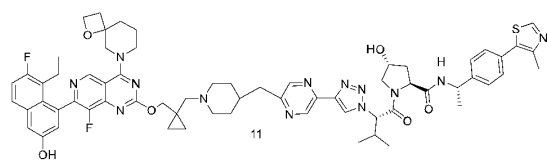
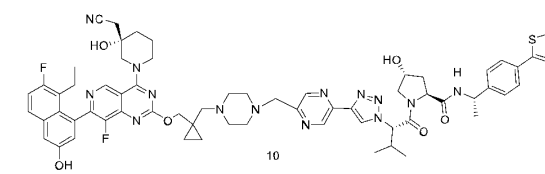
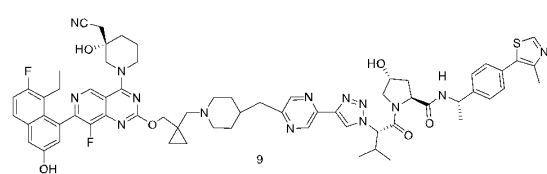
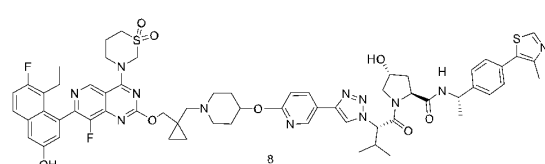
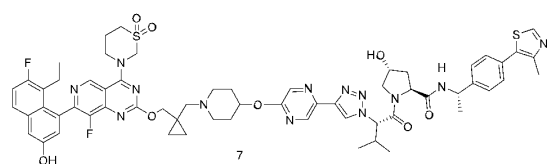
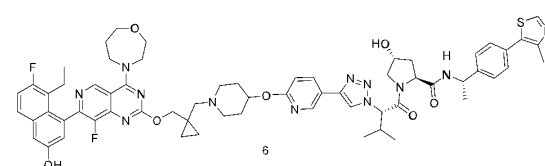
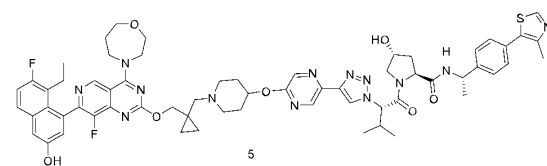
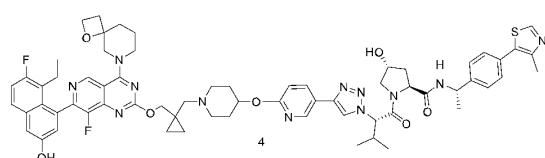
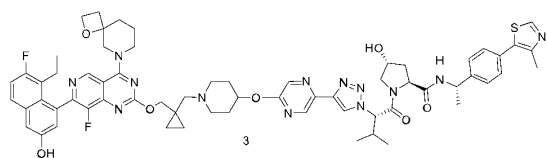
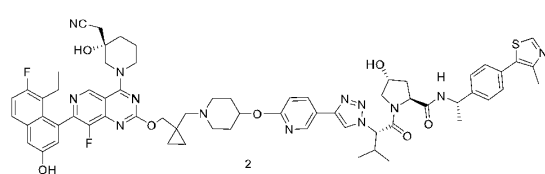
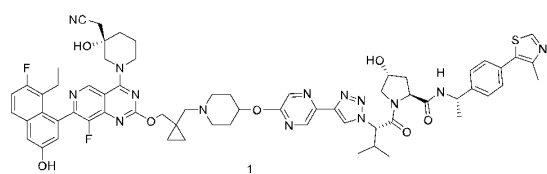
在本发明的一些实施方式中，所述 L 选自

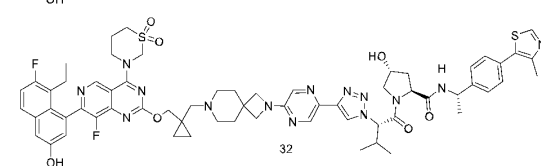
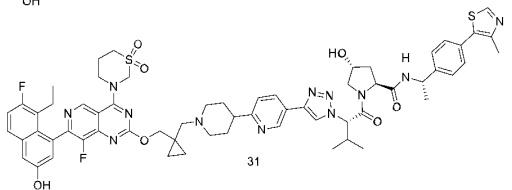
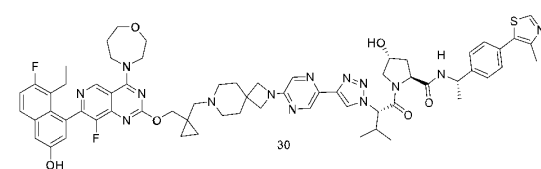
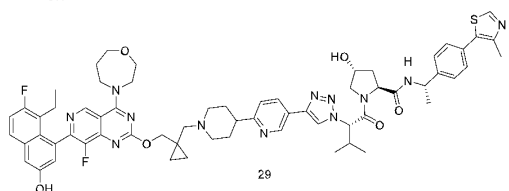
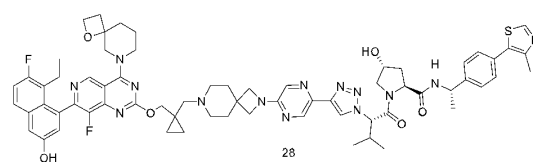
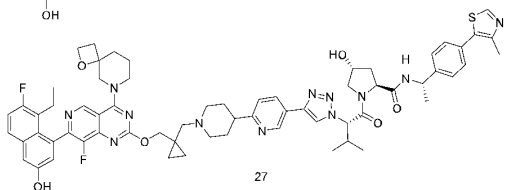
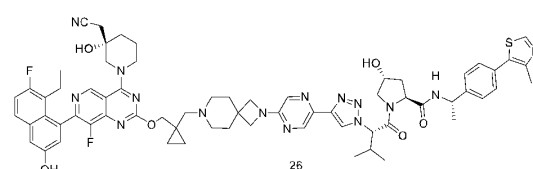
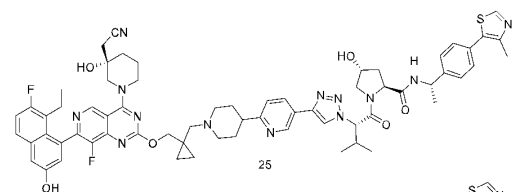
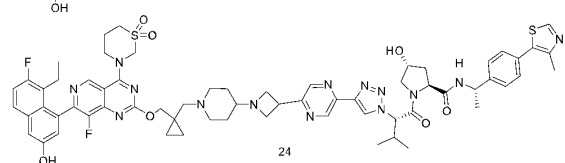
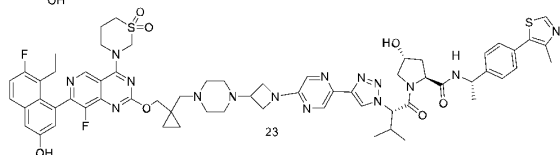
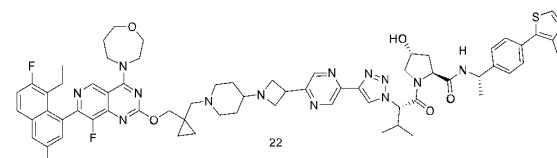
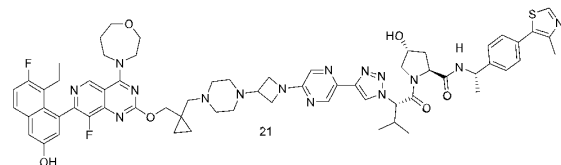
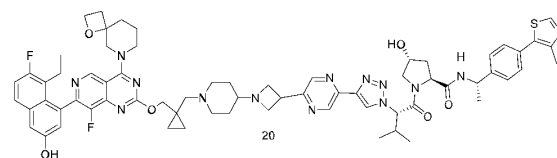
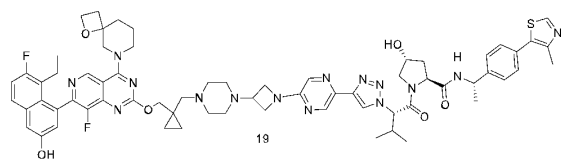
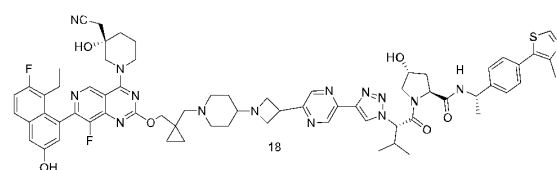
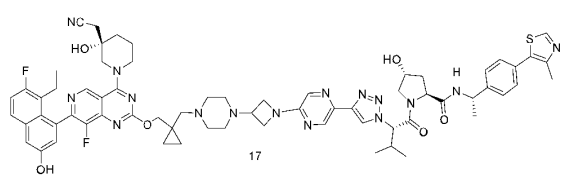


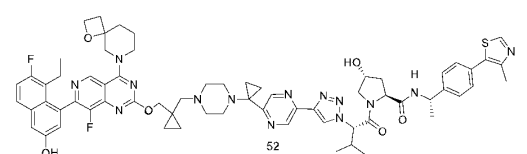
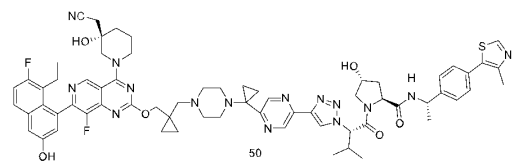
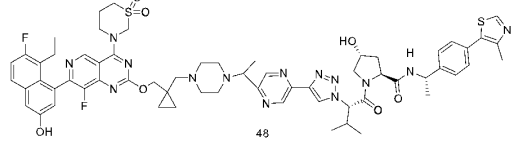
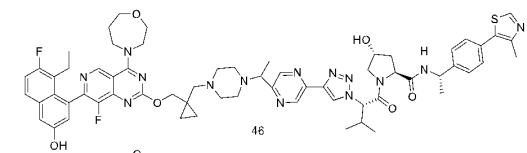
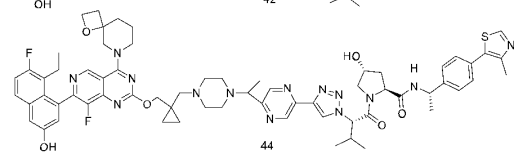
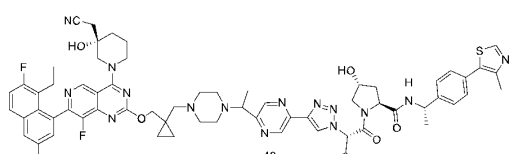
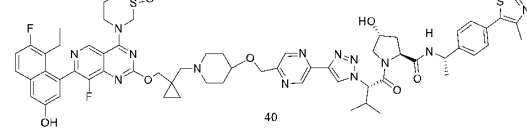
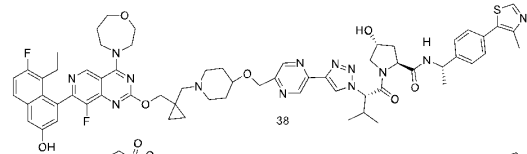
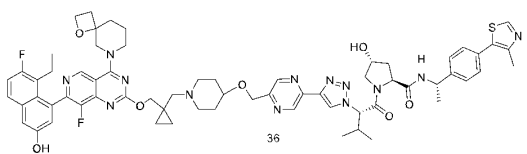
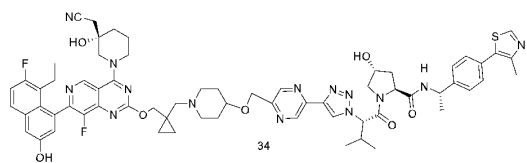
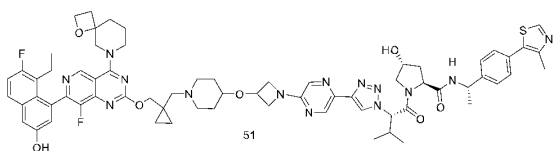
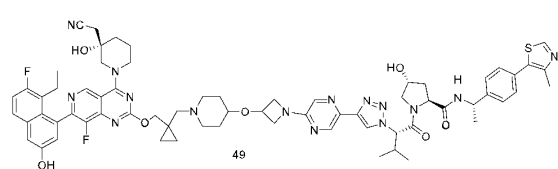
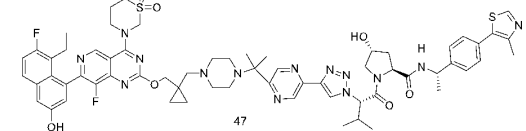
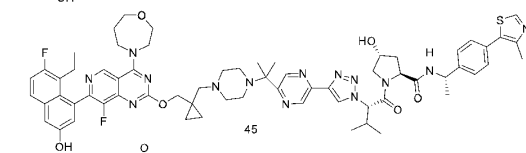
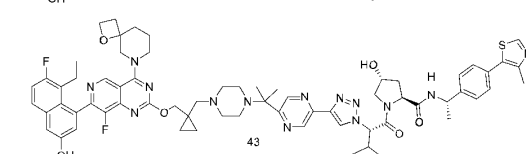
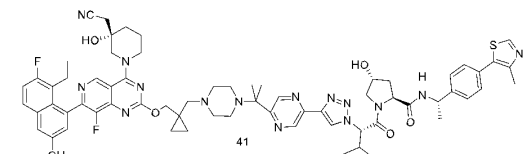
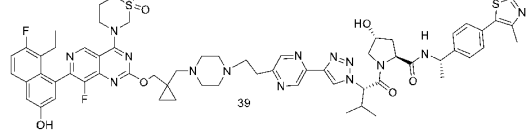
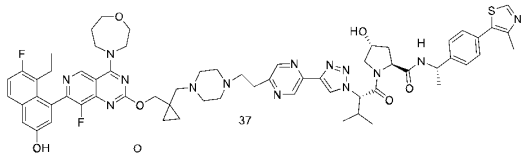
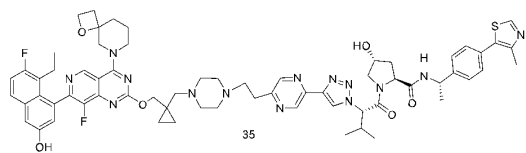
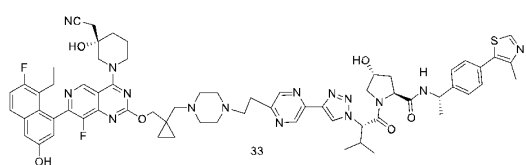
在本发明的一些实施方式中，所述 M 选自

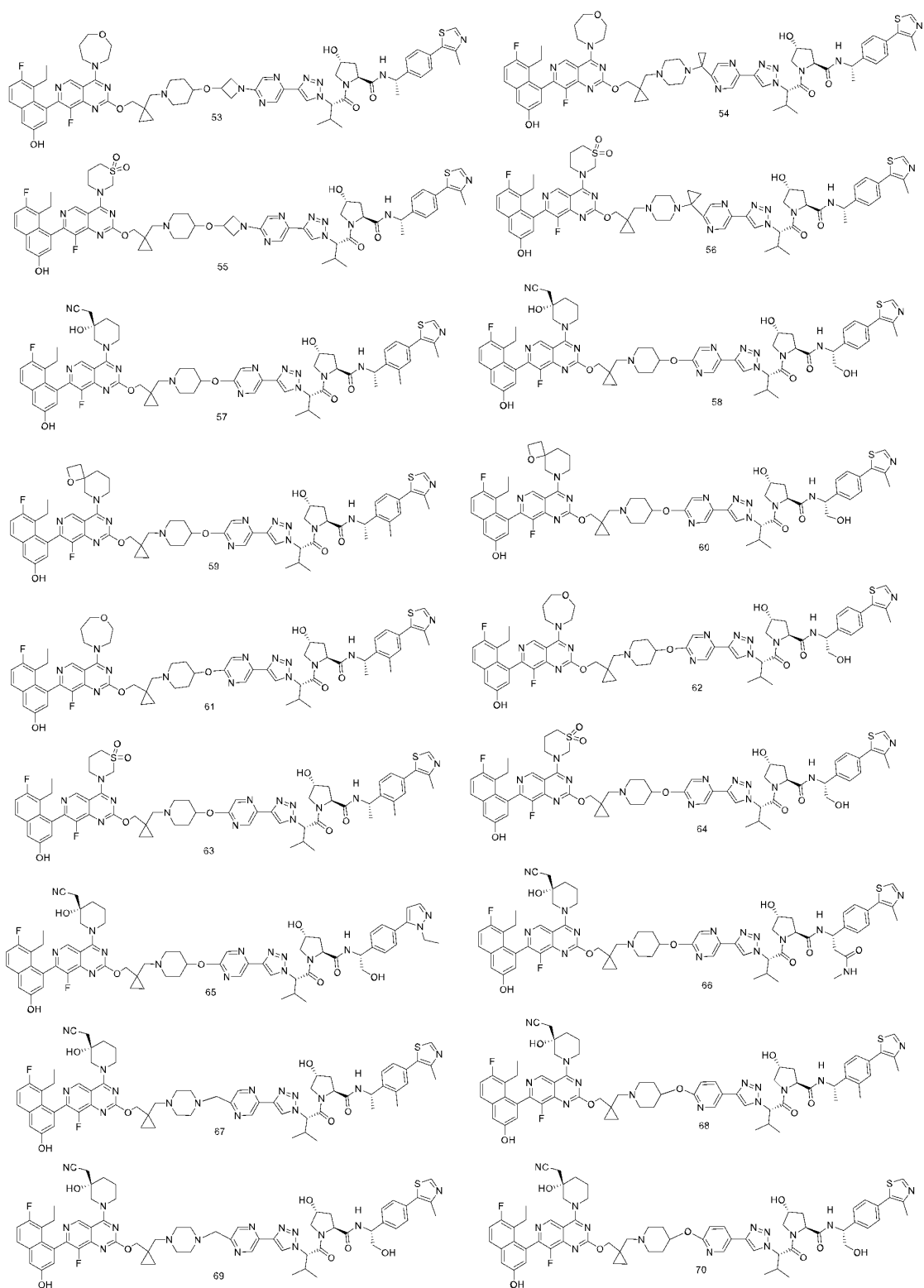


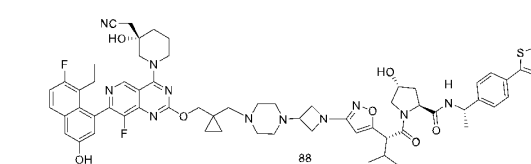
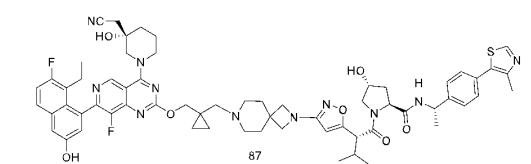
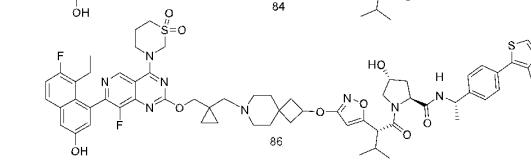
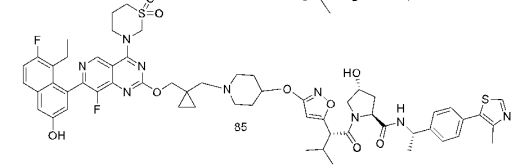
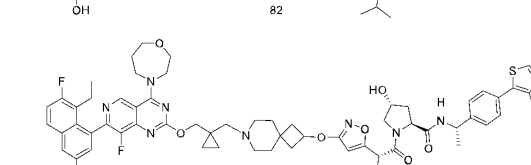
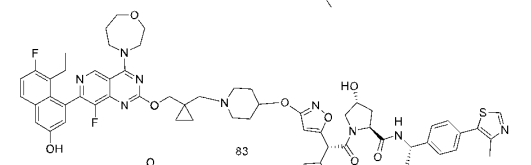
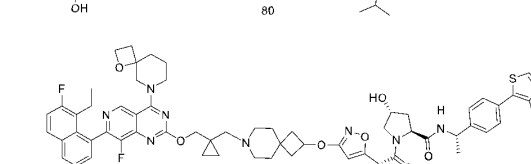
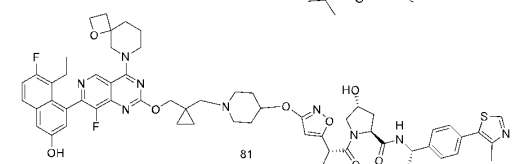
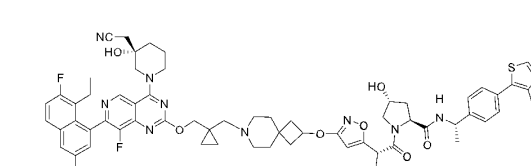
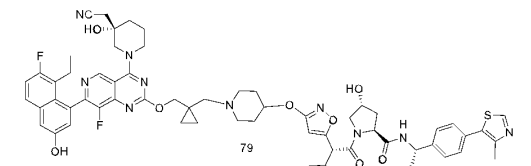
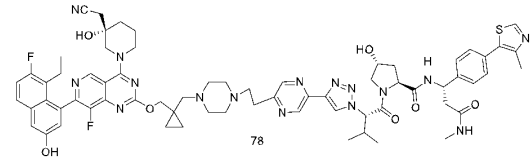
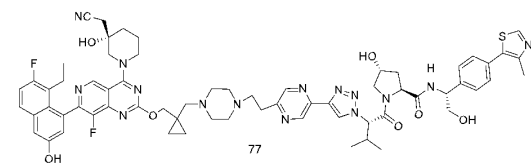
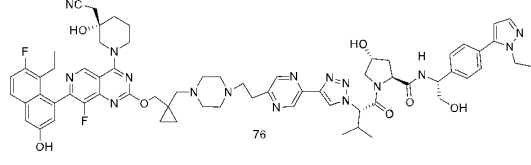
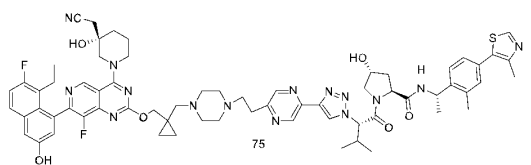
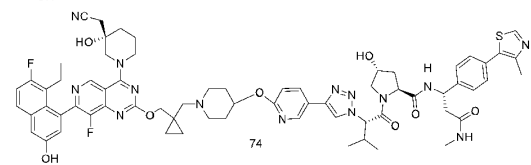
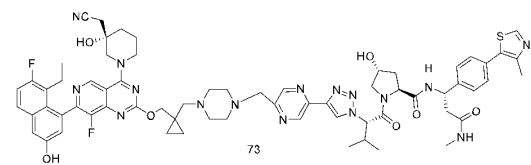
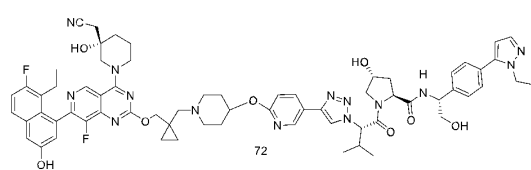
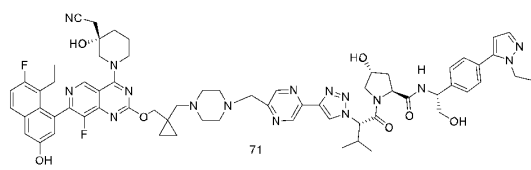
在本发明的一些实施方式中，所述 F-L-M 结构的化合物选自以下化合物：

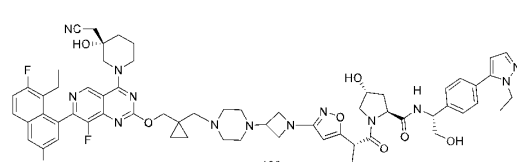
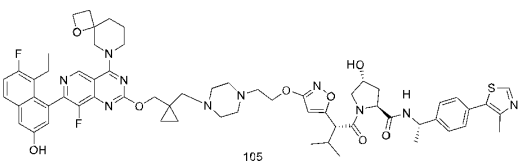
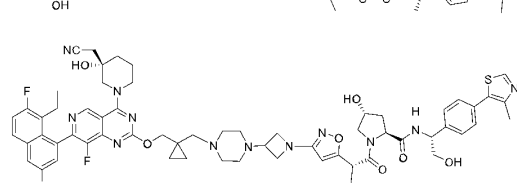
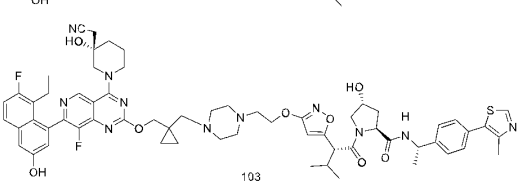
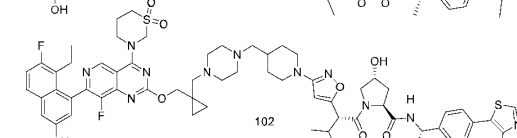
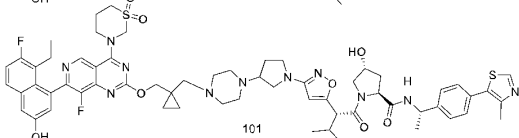
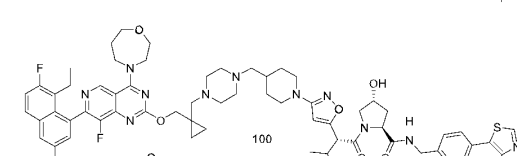
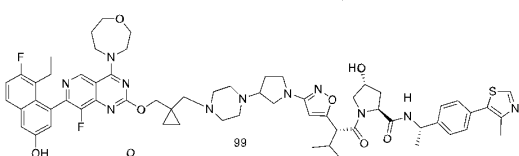
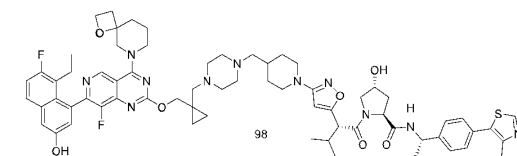
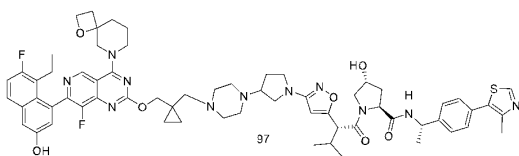
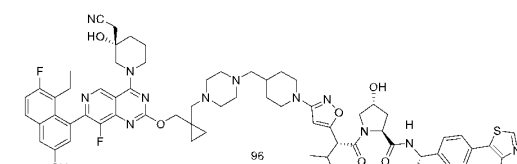
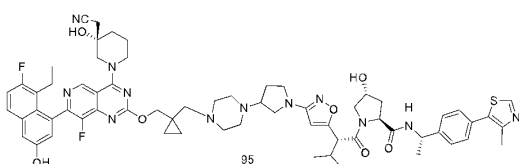
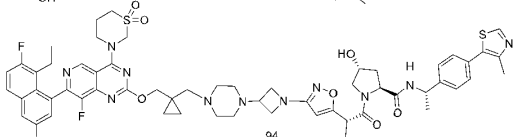
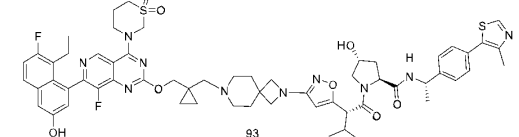
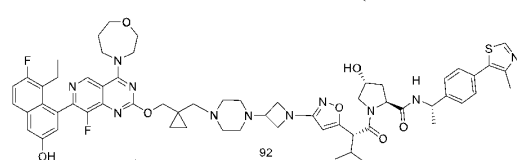
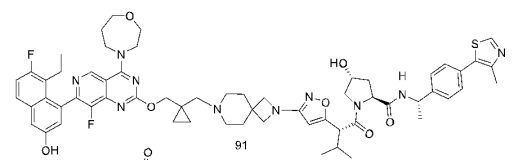
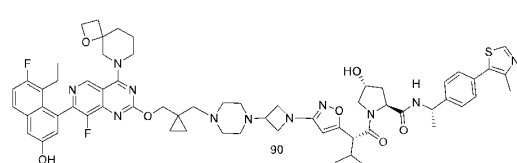
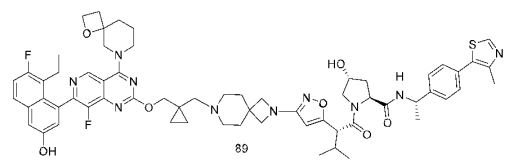


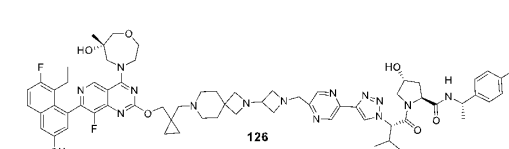
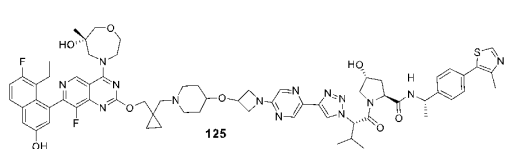
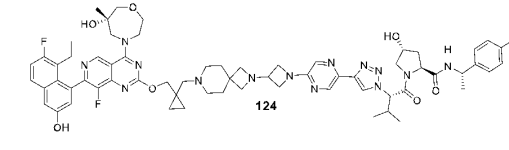
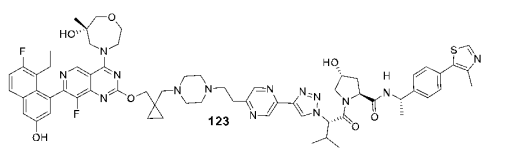
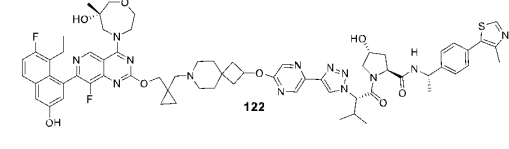
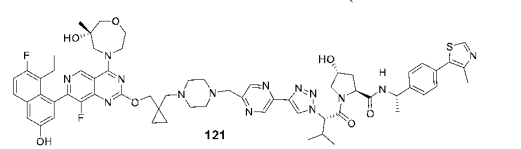
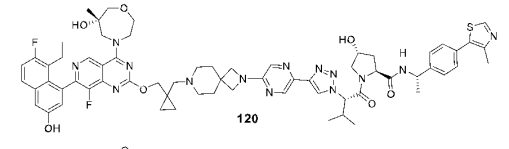
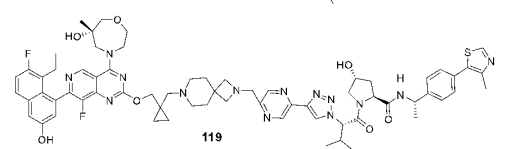
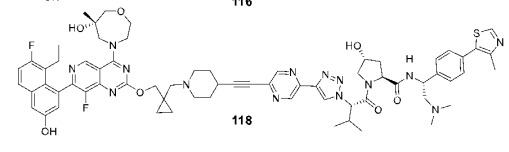
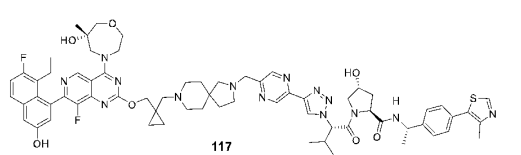
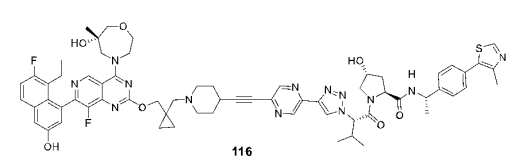
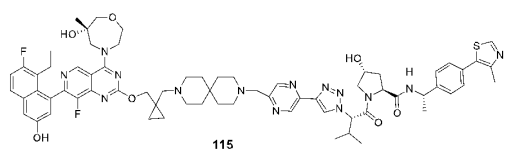
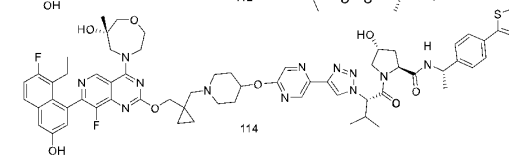
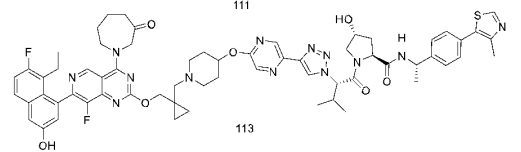
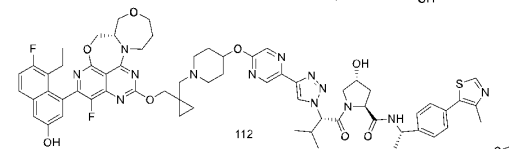
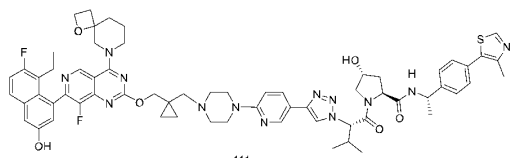
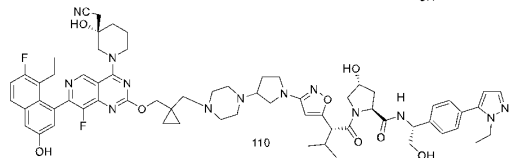
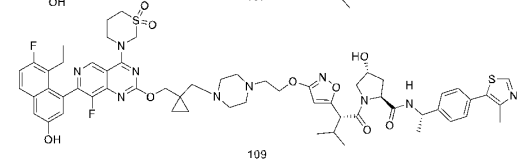
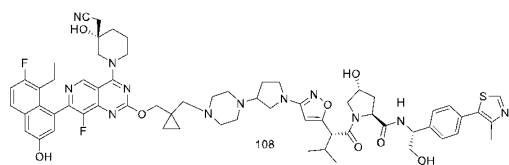
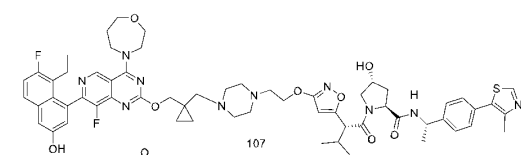


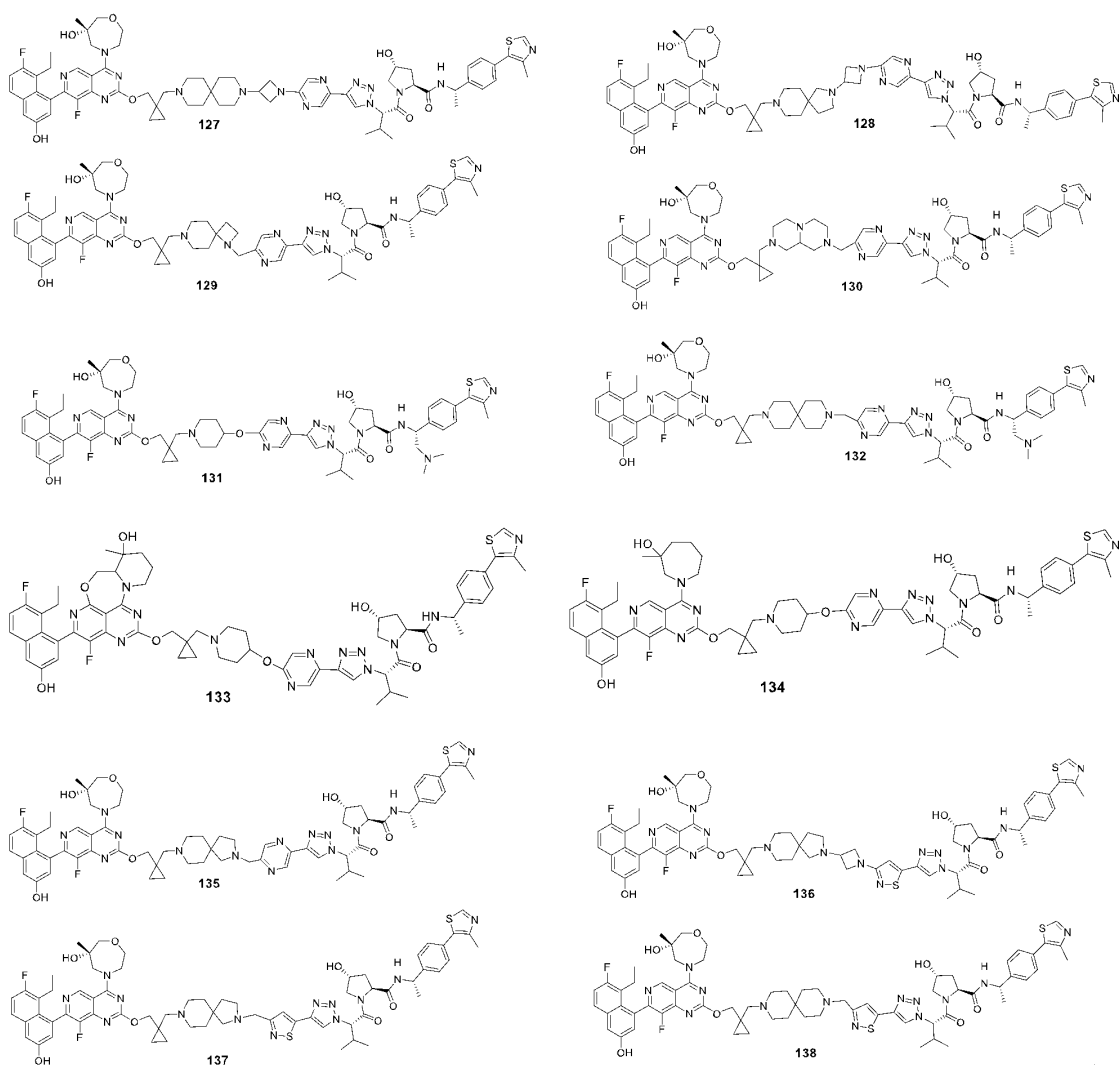












另一方面, 本发明提供了一种药物组合物, 所述药物组合物含有本发明上述任一具有 F-L-M 结构的通式所示的化合物、其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本发明进一步提供上述任一具有 F-L-M 结构的通式所示的化合物、其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 或包含其的药物组合物在制备用于调节受试者体内的 KRAS 蛋白泛素化和降解的药物中的用途。

本发明进一步提供上述任一具有 F-L-M 结构通式所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 或包含其的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防由 KRAS 介导的或依赖性的病症的药物中的用途, 其中由 KRAS 介导的疾病优选选自肿瘤。

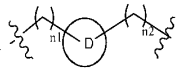
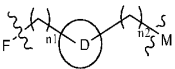
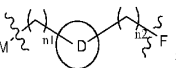
在某些实施方式中, 所述疾病选自乳腺癌、多发性骨髓瘤、膀胱癌、子宫内膜癌、胃癌、宫颈癌、横纹肌肉瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、多形性肺癌、卵巢癌、食管癌、黑色素瘤、结肠直肠癌、肝细胞瘤、头颈部肿瘤、肝胆管细胞瘤、骨髓增生异常综合征、恶性胶质

瘤、前列腺癌、甲状腺癌、徐旺氏细胞瘤、肺鳞状细胞癌、苔藓样角化病、滑膜肉瘤、皮肤癌、胰腺癌、睾丸癌或脂肪肉瘤。

除非另有说明，所述结构通式中使用的一般化学术语具有通常的含义。

例如，除非另有说明，本发明所用的术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

除非另有说明，当本发明中涉及到的连接基团若没有指明其连接方向，则其连接方向是

任意的。例如当化合物中 F-L-M 中连接基团的 L 选自 “” 时，此时 L 既可以按照与从左到右的方向连接 F 和 M 构成 “”，也可以按照从右到左的方向连接 F 和 M 构成 “”。

优选地，本发明所述 L 的连接顺序，其中，所述 D 环靠近 M (VHL 端)，所述 G 环靠近 F(KRAS 端)。

在本发明中，除非另有说明，“烷基”包括直链或支链的一价饱和烃基。例如，烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、3-(2-甲基)丁基、2-戊基、2-甲基丁基、新戊基、正己基、2-己基、2-甲基戊基等。类似的，“C₁₋₆ 烷基”中的“1-6”是指包含有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的直链或支链形式排列的基团。

术语“烷氧基”是指前述的直链或支链烷基的氧醚形式，即-O-烷基。

术语“亚烷基”是指二价烷基连接基团。亚烷基在形式上是指两个 C-H 键替换为亚烷基与化合物其余部分的连接点的烷烃。类似的，C₁₋₃ 亚烷基中的“C₁₋₃”是指含有 1、2 或 3 个碳原子的亚烷基，包括但不限于亚甲基、1,2-亚乙基、1,3-亚丙基或 1,2-亚异丙基。

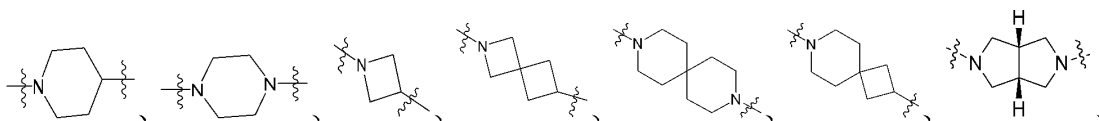
术语“卤代烷基”是指一个或多个 H 已经被卤素原子置换的烷基。

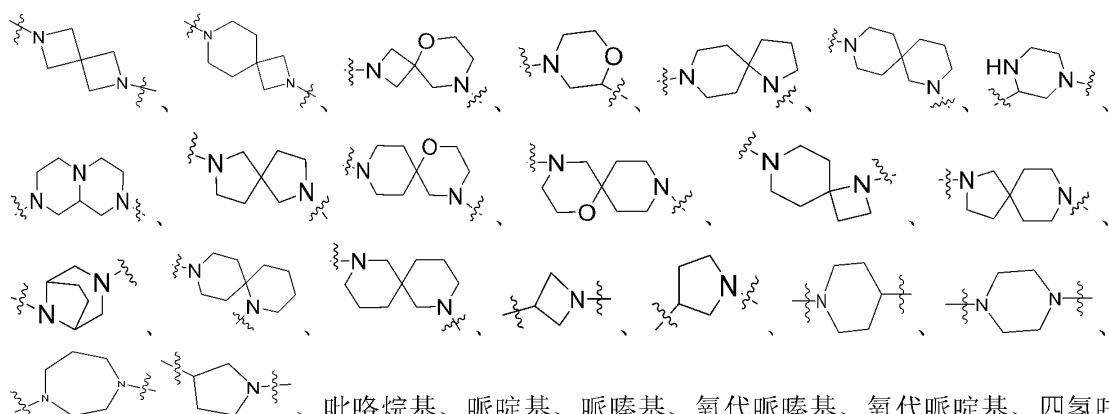
术语“氧代”或“氧代基”是指呈二价取代基形式的氧原子，其与 C 连接时形成羰基，其与杂原子连接时形成亚砷基或砷基或 N-氧化物基团。

本发明中，除另有说明，术语“芳香环”、“芳香族环”或“芳香族杂环”即为具有芳香族特征（具有 (4n+2) 个非定域 π 电子，其中 n 为整数）的多不饱和环的碳环或杂环。

术语“芳基”，在本发明中，除非另有说明，是指未取代或取代的包括碳环的原子的单环或稠环芳香基团。优选 C₆₋₁₈ 芳基，更优选芳基为 C₆₋₁₀ 的单环或双环的芳香环基团。优选为苯基、萘基；最优选为萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，非限制性实例包括但不限于苯并环戊基。

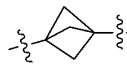
术语“杂环基”是指具有至少一个含有杂原子的环化烷基或环化烯基的环系统，所述杂原子选自 N、O 和/或 S。所述杂环基可以包括单环或多环（例如具有 2、3 或 4 个稠合环、螺环、桥环等）。杂环基可以经由成环碳原子或成环杂原子与化合物其他部分相连接。优选 3-14 元杂环基，更优选 3-8 元杂环基、3-7 元杂环基、3-6 元杂环基；其中，3-14 元杂环基中的“3-14 元”是指含有 3-14 个 C、N、O 或 S 的成环原子组成的杂环基；其中氮或硫杂原子可以选择性地被氧化，并且氮杂原子可以选择性地被季铵化。这些杂环基的实例包括但不限于





、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氧代哌嗪基、氧代哌啶基、四氢呋喃基、二氧戊环基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢恶唑基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷基和四氢恶二唑基。所述杂环基可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基。

术语“杂芳基”，在本发明中，除非另有说明，是指具有至少一个杂原子的单环或多环（例如具有 2、3 或 4 个稠合环、螺环、桥环等）芳香族杂环，所述杂原子选自 N、O 和/或 S，并且其中所述氮或硫杂原子可以选择性地被氧化，所述氮杂原子可以选择性地被季铵化。优选 5-18 元杂芳基，更优选 5-10 元杂芳基、5-6 元杂芳基；其中 5-18 元杂芳基中的“5-18 元”是指含有 5-18 个 C、N、O 或 S 的成环原子组成的杂芳基。更优选的是 5-10 元杂芳基；更更优选的是 5-6 元杂芳基。杂芳基的实例包括但不限于噻吩基、呋喃基、咪唑基、异恶唑基、恶唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、吡啶基、氮杂吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并异恶唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基腺嘌呤、喹啉基或异喹啉基。所述杂芳基可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环。

术语“环烷基”是指具有至少一个环化烷基的环系统。优选 C₃₋₁₄ 环烷基，更优选 C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₅₋₇ 环烷基；其中的“C₃₋₁₄”是指环烷基可以具有 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个成环原子。环烷基可以包括单环和多环（例如具有 2、3 或 4 个稠合环、螺环、桥环等）。一些实施例中环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、等；所述环烷基还可以稠合于芳基、杂环基或杂芳基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基。

术语“取代的”是指基团中的一个或多个氢原子分别被相同的或者不同的取代基所取代。典型的取代基包括但不限于卤素（F、Cl、Br 或 I）、C₁₋₈ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、-OR¹、-SR¹、=O、=S、-C(O)R¹、-C(S)R¹、=NR¹、-C(O)OR¹、-C(S)OR¹、-NR¹R²、-C(O)NR¹R²、氰基、硝基、-S(O)₂R¹、-O-S(O)₂OR¹、-O-S(O)₂R¹、-OP(O)(OR¹)(OR²)；其中 R¹ 和 R² 独立地选自 -H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₃₋₆ 环烷基。在一些实施例中，取代基独立地选自包含 -F、-Cl、-Br、-I、-OH、三氟甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、-SCH₃、-SC₂H₅、甲醛基、-COCH₃、氰基、硝基、-CF₃、氨基、二甲基氨基、磺酰基和乙酰基的基团。

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

术语“药用盐”是指从药学上可接受的无毒的碱或酸制备的盐。

当本发明提供的化合物是酸时，可以从药学上可接受的无毒的碱，包括无机碱和有机碱，方便地制得其相应的盐。从无机碱衍生的盐包括铝、铵、钙、铜（高价和低价）、三价铁、亚铁、锂、镁、锰（高价和低价）、钾、钠、锌之类的盐。特别优选铵、钙、镁、钾和钠的盐。能够衍生成药学上可接受的盐的无毒有机碱包括伯胺、仲胺和叔胺，也包括环胺及含有取代基的胺，如天然存在的和合成的含取代基的胺。能够成盐的其他药学上可接受的无毒有机碱，包括离子交换树脂以及精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N',N'-二苄乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、还原葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、异丙胺、赖氨酸，甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、氯普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氮丁三醇等。

当本发明提供的化合物是碱时，可以从药学上可接受的无毒的酸，包括无机酸和有机酸，方便制得其相应的盐。这样的酸包括，如，醋酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、扑酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、草酸、丙酸、乙醇酸、氢碘酸、高氯酸、环己氨磺酸、水杨酸、2-萘磺酸、糖精酸、三氟乙酸、酒石酸和对甲苯磺酸等。较优地，柠檬酸、氢溴酸、甲酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸和酒石酸。更优地，甲酸和盐酸。

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

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

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

术语“药物组合物”是指一种或多种本申请的化合物或其药用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申请的化合物。

在本发明中，“一”、“一个”、“该”、“至少一个”和“一个或多个”可互换使用。因此，例如，包含“一种”药学上可接受的辅料组成的混合物可以被解释为表示该药物组合物包括“一种或多种”药学上可接受的辅料。

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。

本发明的药物组合物可通过将本申请的化合物与适宜的药学上可接受的辅料组合而制备，例如可配制成固态、半固态、液态或气态制剂，如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶等。

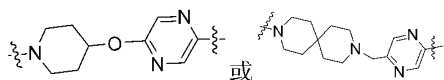
给予本发明化合物或其药用盐或其药物组合物的典型途径包括但不限于口服、直肠、局部、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、静脉内给药。

术语“治疗”一般是指获得需要的药理和/或生理效应。该效应根据部分或完全稳定或治愈疾病和/或由于疾病产生的副作用，可以是治疗性的。本文使用的“治疗”涵盖了对患者疾病的任何治疗，包括：(a)抑制疾病的症状，即阻止其发展；或(b)缓解疾病的症状，即，导致疾病或症状退化。

术语“有效量”意指(i)治疗或预防特定疾病、病况或障碍，(ii)减轻、改善或消除特定疾病、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申请化合物的用量。构成“治疗有效量”的本申请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发明公开内容而确定。

本发明所述的室温是指室内环境的温度，一般为 18~25℃。

本发明的化合物在 KRAS 降解能力、细胞增殖抑制活性、体内药代性质等生物学活性方面具有优异的性能，成药性高。并且，通过研究发现，本发明化合物的连接链对于化合物的 KRAS 的降解能力以及细胞增殖抑制活性具有较大的影响。当在连接链中，靠近 VHL 配体一侧，加入 5-6 元含 N 杂芳基时（特别是吡嗪环和吡啶环）会提升化合物对于 KRAS 的降解能力，同时增加了化合物细胞增殖抑制活性，取得了出乎意料的效果。我们推测，含 N 杂芳环所处空间位置特殊，会与 VHL 蛋白存在氢键等相互作用，增加了化合物与 VHL 的结合力，从而增加了化合物对于 KRAS 蛋白的降解能力。特别是，采用特定的连接链



时（其中吡嗪端与 VHL 配体链接）所形成的本发明化合物具有更为优秀的 KRAS 降解能力和细胞增殖抑制活性。

附图说明

图 1 为生物学实验 2 中化合物 115 在不同细胞系上对 KRAS 蛋白降解 Western Blotting 实验结果。

具体实施方式

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

除非另有说明，本发明所有的温度均指摄氏度。

实施例中使用了下列缩略语：

DMF: *N,N*-二甲基甲酰胺；

NIS: *N*-碘代丁二酰亚胺；

THF: 四氢呋喃；

EA: 乙酸乙酯；

PE: 石油醚；

DCM: 二氯甲烷；

MeOH: 甲醇；

DPPA: 叠氮磷酸二苯酯;

CDI: N,N'-羰基二咪唑;

DIEA/DIPEA: N,N-二异丙基乙胺;

POCl₃: 三氯氧磷;

DMSO: 二甲亚砜;

HATU: 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯;

TFA: 三氟乙酸;

DABCO: 三乙烯二胺;

TBAF: 四丁基氟化铵;

TEA: 三乙胺;

TMSOI: 三甲基碘化亚砷;

ACN/MeCN: 乙腈;

Dioxane: 1,4-二氧六环;

PdCl₂(PPh₃)₂: 双三苯基膦二氯化钯;

Cs₂CO₃: 碳酸铯;

DMP: 戴斯-马丁氧化剂;

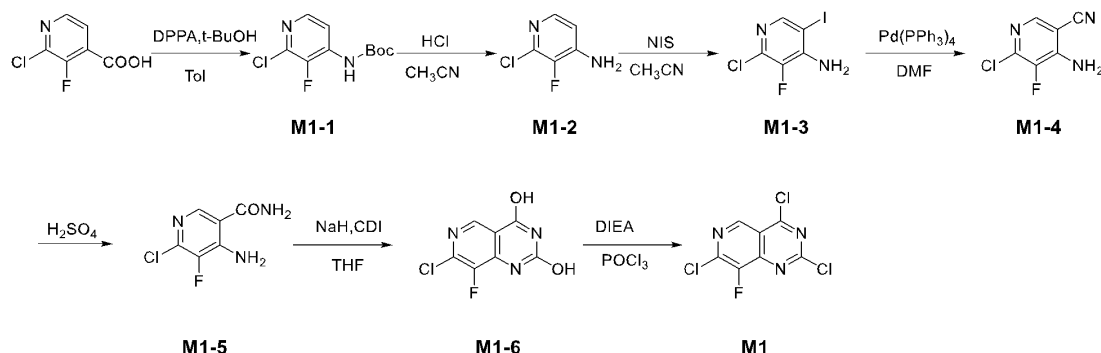
CuI: 碘化亚铜;

K₃PO₄: 磷酸钾;

ZnCl₂: 氯化锌;

CataCXium A Pd G3: 甲磺酸[正丁基二(1-金刚烷基)膦](2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)。

中间体 M1 的合成:



步骤 1: 化合物 M1-1 的合成

在室温下,依次加入 2-氯-3-氟-吡啶-4-羧酸(54.00 g), 甲苯 (390.00 mL), 叔丁醇(390.00 mL), 三乙胺(128.27 mL), 粉末状 4Å 分子筛 (90.00 mL)(预活化), 氮气保护下, 保温回流半小时 (内温 87℃)。再自然冷却至室温, 然后加入 DPPA (99.44 mL), 升温至回流, 保温反应 5 小时。将反应混合物冷却至 40℃ 以下, 然后加入 EA 500 mL 稀释; 继续冷却至室温, 硅藻土助滤, 将加入的分子筛过滤除去; 并用 EA 1500 mL 多次漂洗滤渣、抽干; 收集滤液, 依次用水 700 mL, 饱和食盐水 700 mL 洗涤、分液; 无水硫酸钠干燥有机相; 过滤, 除干燥剂, 浓缩, 浓缩物经柱层析分离纯化 (PE/EA=30:1~20:1), 浓缩洗脱液, 最终得到化合物 M1-1 (68.2 g, 产率 89.88%)。

ESI-MS m/z : 247.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 M1-2 的合成

在室温下, 将化合物 M1-1 (65.00 g)溶于 CH_3CN (82.00 mL)中, 水浴冷却, 慢慢加入盐酸 (4M/二氧六环) (264 mL), 室温搅拌反应约 16 小时, 白色固体析出, 呈悬浮态。将反应混合物过滤, 并用乙腈少量漂洗滤饼, 抽干, 丢弃滤液。收集滤饼, 加入到 700 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 700 mL 乙酸乙酯的混合物中, 碱化, 萃取、分液; 水相再用乙酸乙酯 350 mL 萃取, 分液; 合并乙酸乙酯相, 加入饱和氯化钠水溶液 300 mL 洗涤、分液; 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 除干燥剂, 浓缩得到化合物 M1-2 (36.3 g, 产率 94.0%)。

ESI-MS m/z : 147.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 化合物 M1-3 的合成

在室温下, 将化合物 M1-2 (36.00 g)溶于乙腈 (180.00 mL)中, NIS (66.32 g)和对甲苯磺酸 (2.12 g)加入其中, 氮气保护下, 加热保温 70℃ 反应。反应液冷却至 50℃, 加入水 900 mL, 有粉白色固体粉末析出, 打浆半小时; 过滤, 并用水漂洗滤饼, 抽干。收集滤饼, 加入乙酸乙酯 1200 mL 溶解完全, 然后依次用饱和亚硫酸钠水溶液 350 mL, 洗涤两次, 再用饱和食盐水 350 mL 洗涤、分液, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 浓缩, 得到化合物 M1-3 (63.2 g, 产率 94.43%)。

ESI-MS m/z : 272.9 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 化合物 M1-4 的合成

在室温下, 将化合物 M1-3 (57.50 g)溶于 DMF (22.00 mL)中, 氰化锌(32.22 g)、四三苯基磷钼(12.19 g)和粉末状 4Å 分子筛(20.00 mL)加入其中, 在氮气氛围中, 加热保温 100℃ 反应约 7 小时。撤去油浴, 自然冷却至室温, 等待后处理。硅藻土助滤, 将反应混合物过滤, 抽干; 收集滤液, 60~70℃ 浓缩, 得到淡黄色固体粗品。滤渣用乙酸乙酯 500 mL 漂洗抽干; 收集漂洗液, 合并到粗品中, 再次浓缩至无液体被蒸馏出; 加入乙酸乙酯 700 mL 溶解浓缩所得固体粗品, 然后用每次用饱和氯化钠 250 mL, 洗涤 3 次, 分液。无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 浓缩得到淡黄色固体, 加入 PE/EA=3/1 混合物 160 mL, 打浆半小时, 过滤、抽干。收集滤饼, 45℃ 水浴, 浓缩, 再高真空油泵抽拉至恒重; 最终得到化合物 M1-4 (36.1 g, 产率 99.7%)。

ESI-MS m/z : 172.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 化合物 M1-5 的合成

在室温下, 500 mL 的单口烧瓶中, 加入浓硫酸(61.37 mL), 冰水浴冷却至 10℃ 以下, 分批加入化合物 M1-4 (39.30 g), 加毕, 搅拌 10 分钟, 在氮气氛围中, 用油浴保温 60℃, 反应约 1 小时。反应液冷却至室温, 然后小心地加入到 1100 mL 的冰水混合物中, 稀释淬灭, 有少量黄色固体析出。搅拌 10 分钟后, 过滤; 收集滤饼, 用 50 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 打浆 20 分钟, 再次过滤, 收集两次滤液, 合并; 然后慢慢加入碳酸钠固体, 调 pH 约等于 7, 有类白色固体粉末析出。搅拌半小时, 过滤、抽干; 每次用水 100 mL 漂洗滤饼、抽干, 共漂洗 2 次。收集滤饼, 放入真空烘箱中, 55℃ 烘干至恒重得到化合物 M1-5 (33.6 g, 产率 77.37%)。

ESI-MS m/z : 190.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 6: 化合物 M1-6 的合成

在室温下,加入四氢呋喃(470.00 mL),氮气置换后,微氮气流保护下,加入氢化钠(10.00 g),用油浴加热,保温 40~45℃,搅拌 15 分钟;然后分批加入化合物 M1-5 (18.95 g),加毕,保温机械搅拌 20 分钟后,然后小心地分批加入 CDI (24.31 g),加毕,搅拌 15 分钟后,油浴加热升温,保温回流反应。反应液用冰水浴,冷却至 10℃ 以下,然后加入饱和氯化铵水溶液 500 mL,有浅黄色固体析出,加入水 1000 mL;然后转移至 5 L 烧杯中,补加水 3000 mL;搅拌 1 小时,过滤,抽干;收集滤饼,放入真空烘箱中,50~55℃干燥至恒重得到化合物 M1-6 (18.3 g, 产率 84.93%)。

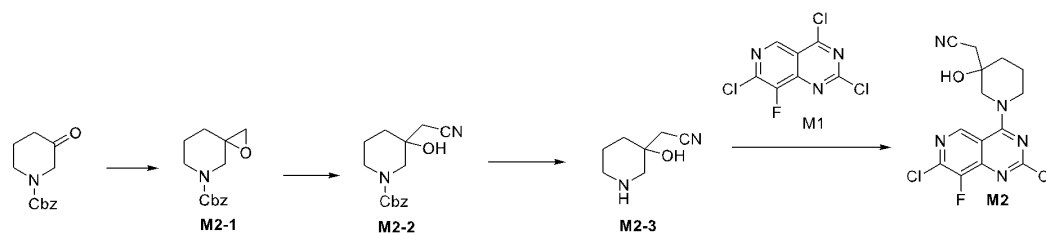
ESI-MS m/z : 216.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 7: 化合物 M1 的合成

在室温下,将化合物 M1-6 (18.00 g)和 DIEA (36.00 mL)溶于 $POCl_3$ (180.00 mL)中,氮气氛围下,加热保温 100℃反应约 2.5 小时。减压浓缩除去三氯氧磷,并用 DCM 100 mL 带 2 次;用 400 mL 二氯甲烷溶解浓缩残留物,然后滴加入到 500 mL 的饱和碳酸氢钠水溶液中,用冰水冷却;搅拌 15 分钟后,分液;水相,再用二氯甲烷 300 mL 萃取、分液;合并二氯甲烷相,用饱和氯化钠水溶液 300 mL 洗涤、分液;无水硫酸钠干燥,过滤、浓缩,浓缩物经硅胶柱纯化 (PE/EA=90/10~75/25) 得到化合物 M1 (10.95 g, 产率 51.94%)。

ESI-MS m/z : 251.9 $[M+H]^+$ 。

中间体 M2 的合成



步骤 1: 化合物 M2-1 的合成

将化合物 TMSOI (8.5 g), DMSO (20 mL)溶解,冷却至 0℃,加入 NaH (1.6 g), N_2 置换 3 次,室温搅拌反应 1.0 h。缓慢滴加用 DMSO (5 mL)溶解的化合物 3-氧代哌啶-1-甲酸苄酯 (9.0 g)溶液,室温搅拌反应过夜。反应完全后,EA 和 H_2O 萃取,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干,柱层析,得到化合物 M2-1 (3.2 g)。ESI-MS m/z : 248.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 M2-2 的合成

将化合物 M2-1 (3.2 g),氰化钠 (1.3 g),无水乙醇 (10 mL),水(10 mL), N_2 置换 3 次,室温搅拌反应 5 h。反应完全后,EA 和 H_2O 萃取,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干,柱层析 (PE: EA 43%),得到化合物 M2-2 (3.0 g)。ESI-MS m/z : 275.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 化合物 M2-3 的合成

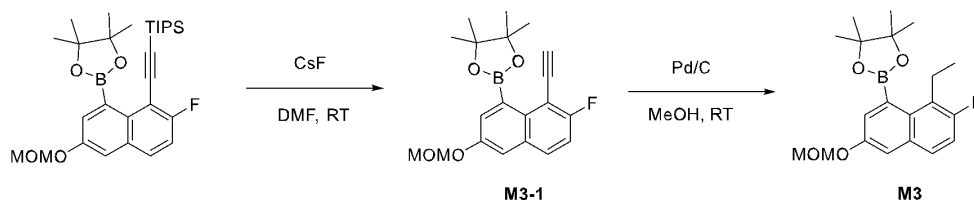
将化合物 M2-2 (1.5 g),氢氧化钾 (0.2 g),无水乙醇 (10 mL),氢气置换 5 次,室温搅拌反应 1.5 h。反应完全后,过滤,旋干溶剂,得到化合物 M2-3 (0.9 g),直接进行下一步。ESI-MS m/z : 141.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 化合物 M2 的合成

将化合物 M1 (1.6 g), DIPEA (3.5 mL),溶于 DCM (15 mL),降温至零下 40℃ 以下,搅拌反应 10 min。随后加入化合物 M2-3 (0.9 g),该温度下搅拌反应 1 h。反应完全,饱和氯化

铵溶液淬灭, EA 和 H₂O 萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 柱层析(EA:DCM 12%), 得到化合物 M2 (1.2 g)。ESI-MS *m/z*: 356.3 [M+H]⁺。

中间体 M3 的合成:



步骤 1: 化合物 M3-1 的合成

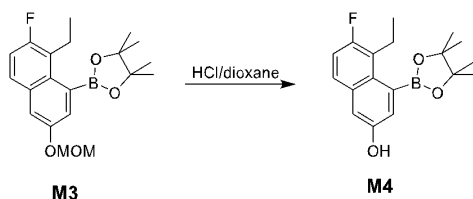
((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷(1.0 g)加入到 50 mL 单口瓶中,加入 6 mL DMF,然后加入氟化铯(5.9 g),室温搅拌反应 1 h。TLC 监测原料反应完全,将反应液缓慢滴加到水(20 mL)中,有白色固体析出,过滤,收集滤饼,烘干得到 0.65 g 白色固体,即化合物 M3-1。

步骤 2: 化合物 M3 的合成

化合物 M3-1(0.65 g)加入到 50 mL 单口瓶中,加入 6 mL MeOH, Pd/C (600 mg, 10% 纯度), 氢气氛围下室温反应 20 min。反应完全后, 过滤, 收集滤液, 浓缩, 浓缩物经柱层析纯化得到化合物 M3 (496 mg, 75.5% 产率)。

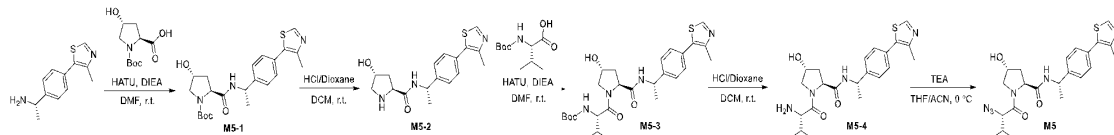
¹H NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.56 (dd, *J* = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.12 (qd, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 2H), 1.44 (s, 12H), 1.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

中间体 M4 的合成:



将化合物 M3 (1.0 g) 加入到 50 mL 单口瓶中, 加入 10 mL 盐酸 (4 M/Dioxane)。室温下反应半小时后, 加入饱和碳酸氢钠溶液中和反应液, EA 萃取两次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 浓缩物经柱层析纯化 (DCM: 氨甲醇 = 10:1) 得化合物 M4 (0.82 g)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (dd, *J* = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 12.5, 5.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.17–3.07 (m, 2H), 1.45 (s, 12H), 1.29–1.25 (m, 3H)。

中间体 M5 的合成:



步骤 1: 化合物 M5-1 的合成

将(S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙胺 (12.7 g), Boc-L-羟脯氨酸 (13.5 g)和 HATU (23.2 g)溶解于 DMF (100 mL)中, 添加 DIEA (38.5 mL), 室温反应 10 分钟, LCMS 监测反应完成。

向反应液中加入 EA (100 mL) 和饱和食盐水 (100 mL), 收集有机相, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离纯化, 得白色固体 22.0 g, 即化合物 M5-1。

ESI-MS m/z : 432 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 M5-2 的合成

将化合物 M5-1 (22.0 g) 加入 DCM (100 mL) 中, 冰水浴下加入盐酸二氧六环溶液 (100 mL), 室温反应 60 分钟, LCMS 监测反应完成。将反应液直接浓缩, 加入 1 M NaOH 溶液至反应液 pH = 8。向反应液中加入 DCM (100 mL), 收集有机相, 有机相饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得白色固体 16.8 g, 即化合物 M5-2。

ESI-MS m/z : 332 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 化合物 M5-3 的合成

将化合物 M5-2 (19.0 g), Boc-L-缬氨酸 (12.5 g) 和 HATU (22.9 g) 溶解于 DMF (100 mL) 中, 添加 DIEA (28.4 mL), 室温反应 10 分钟, LCMS 监测反应完成。向反应液中加入 EA (100 mL) 和饱和食盐水 (100 mL), 收集有机相, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离纯化, 得白色固体 25.0 g, 即化合物 M5-3。

ESI-MS m/z : 531 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 化合物 M5-4 的合成

将化合物 M5-3 (25.0 g) 加入 DCM (100 mL) 中, 冰水浴下加入盐酸二氧六环溶液 (100 mL), 室温反应 60 分钟, LCMS 监测反应完成。将反应液直接浓缩, 加入 1 M NaOH 溶液至反应液 pH = 8。向反应液中加入 DCM (100 mL), 收集有机相, 有机相饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得白色固体 17.0 g, 即化合物 M5-4。

ESI-MS m/z : 431 $[M+H]^+$ 。

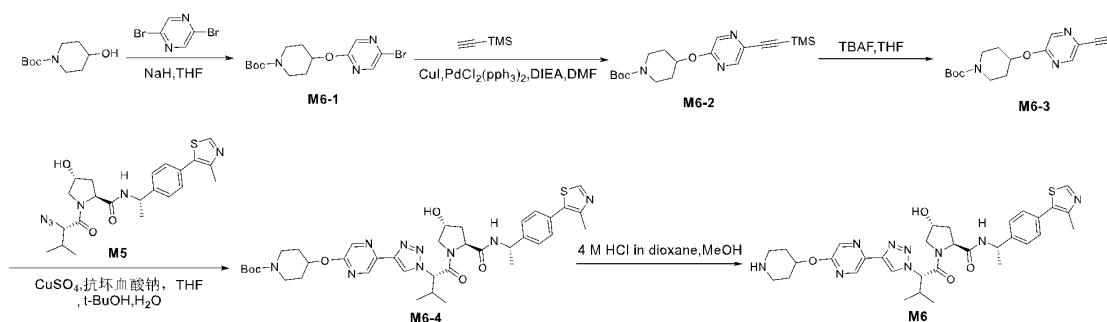
步骤 5: 化合物 M5 的合成

将化合物 M5-4 (17.0 g) 和 TEA (32.9 mL) 溶解于 ACN (100 mL) 和 THF (130 mL) 中, 冰水浴下, 2-叠氮基-1,3-二甲基咪唑六氟磷酸盐 (22.5 g) 溶解于 ACN (30 mL) 中并缓慢加入体系, 保温反应 3 小时, LCMS 监测反应完成。将反应液直接浓缩, 向反应液中加入 DCM (100 mL), 收集有机相, 有机相饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离纯化, 得淡黄色粉末 15.3 g, 即化合物 M5。

ESI-MS m/z : 457 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 8.87 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 4H), 7.94 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.45-4.44 (m, 1H), 3.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.71-3.64 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.26-2.15 (m, 2H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.09-0.98 (m, 6H)。

中间体 M6 的合成



步骤 1: 化合物 M6-1 的合成

25 mL 单口瓶中加入化合物 N-Boc-4-羟基哌啶 (1.0 g), 溶于 THF (10 mL), 加入 NaH (300.0 mg), 2,5-二溴吡啶 (1.18 g), 加热至 50 °C 反应 5 h。反应液直接蒸干。柱层析分离纯化(PE:EA=6:1), 得 1.38 g 淡黄色固体, 即化合物 M6-1。

步骤 2: 化合物 M6-2 的合成

25 mL 单口瓶中加入化合物 M6-1 (690.0 mg), 溶于 DMF (10 mL), 加入三甲基乙炔基硅 (283.7 mg), CuI (73.3 mg), PdCl₂(PPh₃)₂ (135.2 mg), DIEA (0.95 mL), 氮气保护后, 加热至 50 °C 反应 3 h。向反应液中加入饱和食盐水 (5 mL), EA 萃取, 取有机相无水硫酸钠干燥, 柱层析分离产物(PE:EA=6:1), 得 522.2 mg 淡黄色固体, 即化合物 M6-2。

步骤 3: 化合物 M6-3 的合成

25 mL 单口瓶中加入化合物 M6-2 (522.2 mg), 溶于 THF (10 mL), 加入 1 M TBAF/THF 溶液 (2.2 mL), 室温反应 2 h。反应液直接蒸干。柱层析分离纯化(PE:EA=4:1), 得 378.2 mg 淡黄色固体, 即化合物 M6-3。

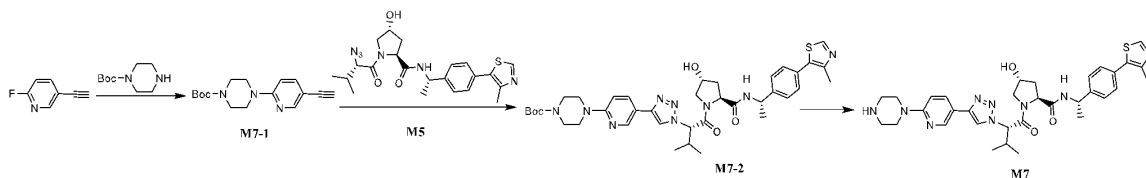
步骤 4: 化合物 M6-4 的合成

25 mL 单口瓶中加入化合物 M5 (100.0 mg), 溶于 THF (2 mL), 加入化合物 M6-3 (80.2 mg), 硫酸铜 (35.2 mg), 水 (2 mL), 叔丁醇 (2 mL), 抗坏血酸钠 (160.0 mg), 室温反应 0.5 h。反应液直接蒸干。柱层析分离纯化(DCM:MeOH=12:1), 得 132.3 mg 淡黄色固体, 即化合物 M6-4。

步骤 5: 化合物 M6 的合成

25 mL 单口瓶中加入化合物 M6-4 (132.3 mg), 溶于 HCl/二氧六环 (5 mL), 加入甲醇(1 mL), 室温反应 1 h。反应液直接蒸干, 向反应液中加入 5 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 调节溶液 pH 至 7-8 后, 用二氯甲烷异丙醇萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 得 92.2 mg 黄色固体, 即化合物 M6。

中间体 M7 的合成



步骤 1: 化合物 M7-1 的合成

50ml 烧瓶中加入 5-乙炔基-2-氟吡啶 (500 mg), 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (922 mg), 丙酮 5ml,

DIEA (1.6 g), 加热至 60℃ 5 h, 脱溶, 加 EA 溶解, 水洗, 盐水洗, 硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压脱溶, 得粗品, 柱层析纯化得化合物 M7-1 (1.02g)。

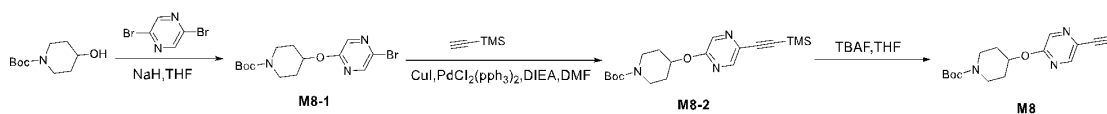
步骤 2: 化合物 M7-2 的合成

50ml 烧瓶中加入化合物 M7-1 (200 mg), M5 (250 mg), 抗坏血酸钠 (226 mg), 硫酸铜 (108mg), 叔丁醇 3ml, THF 3ml, 水 3ml, 室温反应 1 小时, 检测反应完全, 加 EA 萃取, 有机相水洗, 盐水洗, 硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压脱溶, 得粗品, 柱层析纯化得化合物 M7-2 (198 mg)。

步骤 3: 化合物 M7 的合成

50ml 烧瓶中加入化合物 M7-2 (198 mg), 4N HCl/二氧六环 (5ml), 室温反应 1 小时, 减压脱溶, 得化合物 M7 粗品 200mg。

中间体 M8 的合成:



步骤 1: 化合物 M8-1 的合成

25 mL 单口瓶中加入化合物 N-叔丁氧羰基-4-羟基哌啶 (1.0 g), 溶于 THF (10 mL), 加入 NaH (300.0 mg), 2,5-二溴吡嗪 (1.18 g), 加热至 50 °C 反应 5 h。反应液直接蒸干。柱层析分离纯化(PE : EA= 6 : 1), 得 1.38 g 淡黄色固体, 即化合物 M8-1。

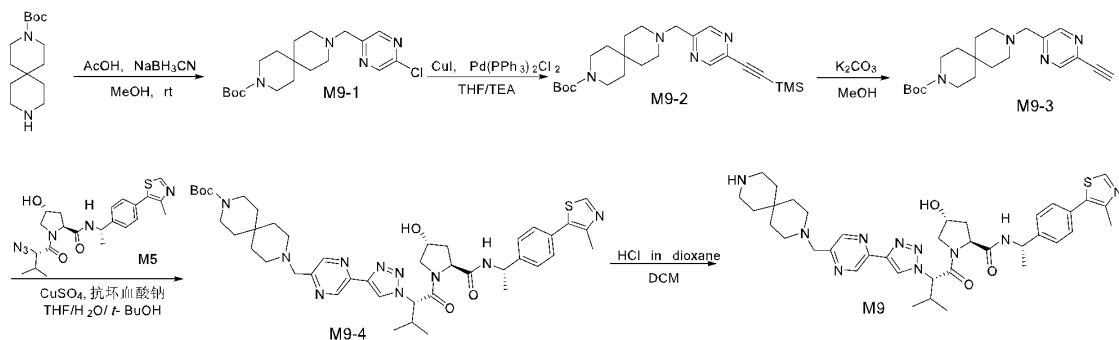
步骤 2: 化合物 M8-2 的合成

25 mL 单口瓶中加入化合物 M8-1 (690.0 mg), 溶于 DMF (10 mL), 加入三甲基乙炔基硅 (283.7 mg), CuI (73.3 mg), PdCl₂(PPh₃)₂ (135.2 mg), DIPEA (0.95 mL), 氮气保护后, 加热至 50 °C 反应 3 h。向反应液中加入饱和食盐水 (5 mL), EA 萃取, 取有机相无水硫酸钠干燥, 柱层析分离产物(PE:EA=6:1), 得 522.2 mg 淡黄色固体, 即化合物 M8-2。

步骤 3: 化合物 M8 的合成

25 mL 单口瓶中加入化合物 M8-2 (522.2 mg), 溶于 THF (10 mL), 加入 1 M TBAF 的四氢呋喃溶液 (2.2 mL), 室温反应 2 h。反应液直接蒸干。柱层析分离纯化(PE : EA= 4 : 1), 得 378.2 mg 淡黄色固体, 即化合物 M8。

中间体 M9 的合成



步骤 1: 化合物 M9-1 的合成

在反应瓶中加入 5-氯吡嗪-2-甲醛(336.23mg), 3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸叔丁酯 (500.00mg), 甲醇 (8.00mL), 醋酸 (0.02mL), 室温搅拌 1 h, 降温至 0℃, 加入硼氢化钠 (148.72mg), 室温反应 0.5 h, 加水稀释, 然后用 DCM 萃取, 有机相干燥, 浓缩。柱层析纯化 (PE:EA=2:1), 得 250 mg 黄色油状物, 即化合物 M9-1。

步骤 2: 化合物 M9-2 的合成

在反应瓶中加入化合物 M9-1 (240.00mg), 三甲基硅基乙炔 (0.18mL), 双三苯基磷二氯化钯(44.22mg), 碘化亚铜(12.0mg), 三乙胺 (0.53mL), 四氢呋喃(5.00mL), 氮气置换后氮气保护下 50℃反应 2 h, 反应液过滤, 再用 EA 冲洗三次, 母液浓缩, 柱层析纯化 (PE:EA=1:1), 得 220 mg 褐色液体, 即化合物 M9-2。

步骤 3: 化合物 M9-3 的合成

在反应瓶中加入化合物 M9-2 (220.00mg), 甲醇(4.00mL), 碳酸钾 (137.38mg), 室温反应 0.2 h, 过滤, 滤饼用 EA 再洗几次, 母液浓缩, 柱层析纯化 (DCM:MeOH=10:1), 得 50 mg 褐色液体, 即化合物 M9-3。

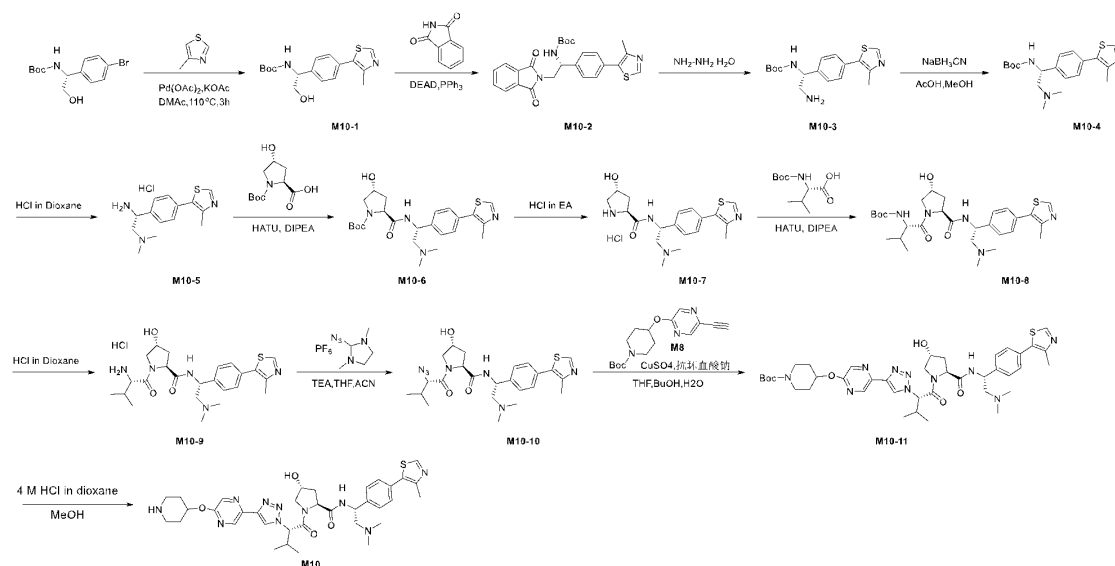
步骤 4: 化合物 M9-4 的合成

在反应瓶中加入化合物 M9-3 (50.00mg), M5 (61.6 mg), 硫酸铜 (19.39mg), 抗坏血酸钠(69.54mg), 四氢呋喃(1.00mL), 叔丁醇(1.00mL), 水(1.00mL), 室温反应 0.5 h, 加水稀释, 然后用 DCM 萃取, 有机相干燥, 浓缩, 柱层析纯化 (DCM:氨甲醇=14:1), 得 65 mg 黄色固体, 即化合物 M9-4。

步骤 5: 化合物 M9 的合成

在反应瓶中加入化合物 M9-4 (65.00mg), 二氯甲烷(2.00mL), 搅拌下加入 4M 的氯化氢二氧六环溶液(0.40mL), 室温反应 0.2h, 然后用碳酸氢钠水溶液调 pH=8, 用 DCM 萃取, 干燥, 浓缩, 得 45 mg 黄色固体, 即化合物 M9。

中间体 M10 的合成:



步骤 1: 化合物 M10-1 的合成

将化合物 (R) - (1 - (4-溴苯基) -2-羟乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.0 g), 4-甲基噻唑 (0.63

g), 醋酸钨 (0.07 g), 碳酸钾 (0.62 g) 溶于 10.0 mL DMAc 中, 120℃ 反应 2.0 h。反应液冷却至室温后滴加水淬灭, 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂后柱层析纯化得 1.05 g 产物, 即化合物 M10-1。

步骤 2: 化合物 M10-2 的合成

将化合物 M10-1 (0.9 g), 邻苯二甲酰亚胺 (0.395 g), 三苯基膦 (0.74 g), 溶于 10.0 mL THF 中, N₂ 置换 2-3 次, 冰浴下加入偶氮二甲酸二乙酯 (0.468 g), 室温反应 1h。反应液减压蒸除溶剂后得 1.10 g 产物, 即化合物 M10-2, 粗品直接用于下一步。

步骤 3: 化合物 M10-3 的合成

将化合物 M10-2 (1.1 g) 溶于 10.0 mL 甲醇中, 加入水合肼 (0.74 mL), 90℃ 反应 1.0 h。反应液过滤除去不溶性杂质, 滤液减压蒸除溶剂后得 0.78 g 产物粗品, 直接用于下一步, 即化合物 M10-3。

步骤 4: 化合物 M10-4 的合成

25 mL 单口瓶中加入化合物 M10-3 (0.78 g), 溶于无水甲醇 (10 mL), 加入甲醛水溶液 (1.9 g, 37%), 加入乙酸 (0.13 mL), 室温反应 30min 后加入氰基硼氢化钠 (0.44 g)。向反应液中加入饱和食盐水 (5 mL), EA 萃取, 取有机相无水硫酸钠干燥, 柱层析分离产物 (PE:EA=6:1), 得 0.80 g 淡黄色固体, 即化合物 M10-4。

步骤 5: 化合物 M10-5 的合成

将化合物 M10-4 (0.8 g), 溶于 4M 的氯化氢二氧六环溶液 (10.00 mL) 中, 室温反应 1.0 h。反应液减压蒸除溶剂, 甲醇复溶后再次减压蒸除溶剂得 0.8 g 黄色产物, 直接用于下一步, 即化合物 M10-5。

步骤 6: 化合物 M10-6 的合成

将化合物 M10-5 (0.8 g), (2S,4R)-1-叔丁氧羰基-2-氨基甲酰基-4-羟基吡咯烷 (0.5 g), DIPEA (2.3 mL) 溶于 10.00 mL DCM 中, 加入 HATU (0.9 g), 室温反应 1.0 h。反应液加入硅胶制砂, 柱层析纯化得 1.0 产物, 即化合物 M10-6。

步骤 7: 化合物 M10-7 的合成

将化合物 M10-6 (1.0 g), 溶于 4M 的氯化氢二氧六环溶液 (10.00 mL) 中, 室温反应 1.0 h。反应液减压蒸除溶剂, 甲醇复溶后再次减压蒸除溶剂得 0.76 g 黄色产物, 直接用于下一步, 即化合物 M10-7。

步骤 8: 化合物 M10-8 的合成

将化合物 M10-7 (1.1 g), N-叔丁氧羰基-L-缬氨酸 (0.4 g), DIPEA (3.22 mL) 溶于 15.00 mL DMF 中, 加入 HATU (0.7 g), 室温反应 1.0 h。反应液加水淬灭, 乙酸乙酯萃 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂后柱层析纯化得 0.86 g 产物, 即化合物 M10-8。

步骤 9: 化合物 M10-9 的合成

将化合物 M10-8 (0.86 g), 溶于 4M 的氯化氢二氧六环溶液 (10.00 mL) 中, 室温反应 1.0 h。反应液减压蒸除溶剂, 甲醇复溶后再次减压蒸除溶剂得 0.70 g 黄色产物, 直接用于下一步, 即化合物 M10-9。

步骤 10: 化合物 M10-10 的合成

将化合物 M10-9 (0.70 g) 溶于无水乙腈 (10.00 mL) 和四氢呋喃 (10.0 mL) 混合溶剂中, 加入三乙胺 (1.91 mL), 冰浴下加入 2-叠氮基-1,3-二甲基咪唑六氟磷酸盐 (0.78 g), 室

温反应 2.0 h。反应液加水淬灭，乙酸乙酯萃 3 次，合并有机相，无水酸钠干燥，减压蒸除溶剂后柱层析纯化得 0.35 g 产物，即化合物 M10-10。

步骤 11: 化合物 M10-11 的合成

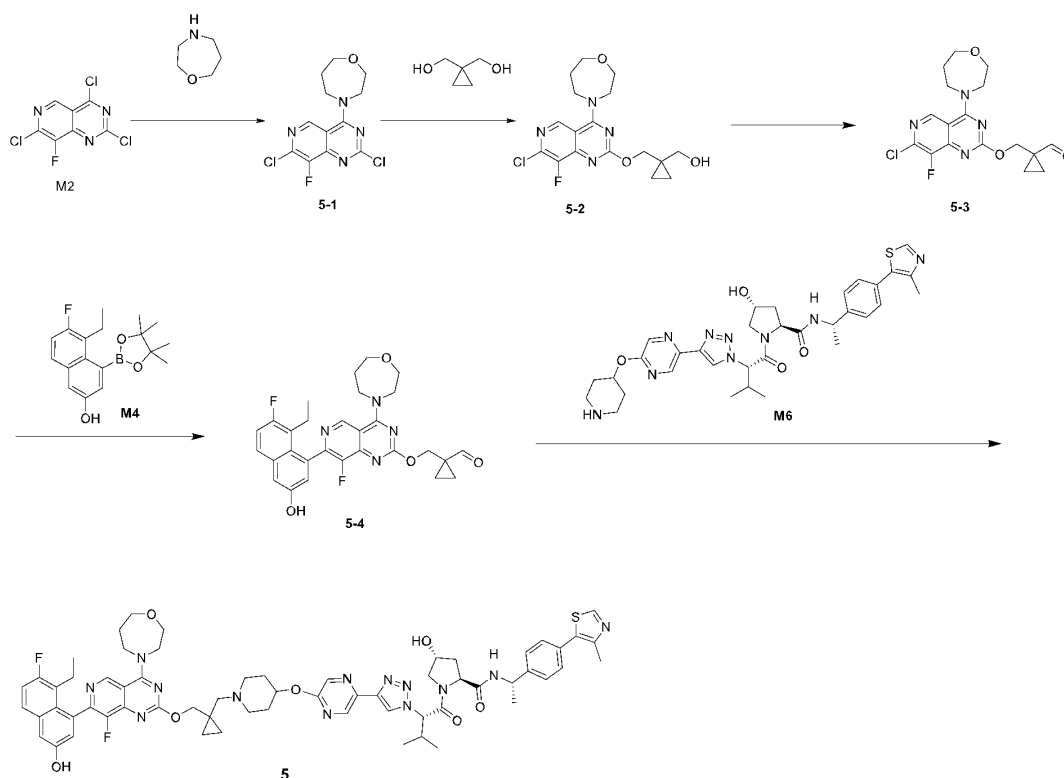
室温下，将 M10-10 (150 mg)，M8 (150 mg)，抗坏血酸钠 (155 mg)，无水硫酸铜 (43 mg) 溶于 2.00 mL 叔丁醇，2.00 mL 四氢呋喃和 2.00 mL 水的混合溶剂中，室温反应 1 h。向反应液加入 50 mL 水溶液淬灭，DCM/MeOH=10/1 混合溶剂萃取 3 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压蒸除溶剂后柱层析纯化 (DCM/MeOH=10/1) 得 208 mg 黄色固体产物，即化合物 M10-11。

步骤 12: 化合物 M10 的合成

25 mL 单口瓶中加入化合物 M10-11 (208 mg)，溶于 4M 的氯化氢二氧六环溶液 (5 mL)，加入甲醇 (1 mL)，室温反应 1 h。反应液直接蒸干，向反应液中加入 5 mL 饱和碳酸氢钠溶液，调节溶液 pH 至 7-8 后，用二氯甲烷/异丙醇萃取，取有机相无水硫酸钠干燥，得 133 mg 黄色固体，即化合物 M10。

实施例

实施例 5: 化合物(2S, 4R)-1-((S)-2-(4-(5-((1-((1-((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-(1, 4-氧杂氮杂-4-基)吡啶并[4, 3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)甲基)哌啶-4-基)氧基)吡嗪-2-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-3-甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成



步骤 1: 化合物 5-1 的合成

将化合物 M2, 2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶 (500.0 mg) 溶解于二氯甲烷 (20 mL)，

氮气保护，降温至-60℃，加入 DIPEA (690 μL)，缓慢加入高吗啉 (200.0 mg) 的二氯甲烷溶液，保持温度反应 0.5 h。LCMS 监测反应完成，向反应液中加入饱和氯化铵 (5 mL) 淬灭反应，加入 EA 萃取，有机相饱和食盐水洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，柱层析分离纯化，得白色固体 610.0 mg，即化合物 5-1。ESI-MS m/z: 317.1 [M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 5-2 的合成

将化合物 5-1 (610 mg) 溶于 DMF (20 mL)，缓慢加入化合物 1,1-环丙烷二甲醇 (393 mg)、Cs₂CO₃ (1.88 g)、DABCO (43.0 mg)，室温条件下反应 2h。LCMS 监测反应完成。向反应液中加入 EA 萃取，饱和食盐水洗一次，有机相无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，柱层析分离纯化，得白色固体 757 mg，即化合物 5-2。ESI-MS m/z: 383.2 [M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 5-3 的合成

将化合物 5-2 (757 mg) 溶于 DCM (20 mL)，冰浴条件下，缓慢加入 DMP 试剂 (1.26 g)，缓慢升至室温条件下反应 1h。LCMS 监测反应完成。向反应液中加入 DCM 萃取，饱和食盐水洗一次，有机相无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，柱层析分离纯化，得白色固体 638 mg，即化合物 5-3。ESI-MS m/z: 381.1 [M+H]⁺。

步骤 4: 化合物 5-4 的合成

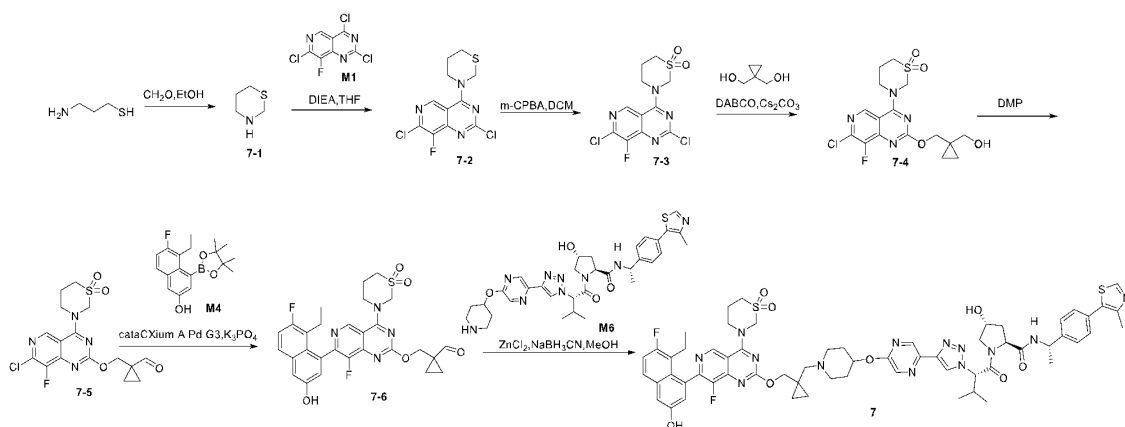
称取化合物 5-3 (638 mg)、化合物 M4 (1.06 g)、CataCXiumAPdG3 (244 mg)、K₃PO₄ (1.07 g)，加入 1,4-二氧六环 (20 mL) 和水 (5 mL)，氮气保护，90℃ 条件下反应 2h。LCMS 监测反应完成。向反应液中加入 EA 萃取，饱和食盐水洗一次，有机相无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，柱层析分离纯化，得白色固体 460 mg，即化合物 5-4。ESI-MS m/z: 535.3 [M+H]⁺。

步骤 5: 化合物 5 的合成

将化合物 5-4 (120.0 mg) 和化合物 M6 (148 mg) 溶于甲醇 (10 mL) 中，加入氯化锌溶液 (0.45 mL / 1.0 M in THF)，40℃ 反应 1 小时，然后加入氰基硼氢化钠 (42.3 mg)，60℃ 反应 12 小时，LCMS 监测反应完成。加入饱和碳酸氢钠溶液 (5.0 mL) 淬灭反应，向反应液中加入 DCM (20 mL)，收集有机相，浓缩，制备液相分离，得 88.0 mg 化合物 5。ESI-MS m/z: 590.3 1/2[M+2H]⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.90 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 4H), 7.03 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 4.93 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.44 – 4.30 (m, 4H), 4.13 (t, *J* = 15.4 Hz, 4H), 3.95 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.77 – 3.73 (m, 3H), 2.80 (s, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.25 (s, 2H), 2.12 – 2.05 (m, 3H), 2.02 – 1.94 (m, 3H), 1.79 (ddd, *J* = 12.8, 8.5, 4.5 Hz, 1H), 1.67 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 1.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.72 (dt, *J* = 32.8, 18.5 Hz, 11H), 0.44 (s, 2H)。

实施例 7: 化合物 (2S, 4R) -1- ((S)-2- (4- (5- (1- ((4- (1, 1-二氧-1, 3-噻嗪-3-基) -7- (8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基) -8-氟吡啶并[4, 3-d] 嘧啶-2-基) 氧基) 甲基) 环丙基) 甲基) 哌啶-4-基) 氧基) 吡嗪-2-基) -1H-1, 2, 3-三唑-1-基) -3-甲基丁酰基) -4-羟基-N- ((S)-1-甲基噻唑-5-基基) 苯基) 乙基) 吡咯烷-2-甲酰胺的合成



步骤 1: 化合物 7-1 的合成

3-氨基丙硫醇盐酸盐 (500 mg), 加入 5 mL 乙醇溶解后, 加入甲醛水溶液 (319 mg)。20℃ 搅拌 12 小时。LCMS 监测反应完成。减压浓缩, 得粗品化合物 7-1 (520 mg)。ESI-MS m/z : 104.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 7-2 的合成

将化合物 7-1 (240 mg) 加入到 25 mL 单口瓶中, 加入 4 mL 四氢呋喃。再加入 M1 (450 mg)。-20℃ 下向反应液中滴加入 1.18 mL N,N-二异丙基乙胺。0℃ 搅拌 2 小时。LCMS 监测反应完成。减压浓缩, 经柱层析纯化得到化合物 7-2 (441 mg)。ESI-MS m/z : 319.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 化合物 7-3 的合成

将化合物 7-2 (441 mg) 加入到 25 mL 单口瓶中, 加入 6 mL 二氯甲烷。再加入间氯过氧苯甲酸 (701 mg), 20℃ 搅拌 0.5 小时。LCMS 监测反应完成。减压浓缩, 经柱层析纯化得到化合物 7-3 (374 mg)。ESI-MS m/z : 351.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 化合物 7-4 的合成

将化合物 7-3 (374 mg) 加入到 50 mL 单口瓶中, 加入 5 mL N,N-二甲基甲酰胺, 再加入 1,1-环丙烷二甲醇 (218 mg), 加入三乙烯二胺 (24 mg), 碳酸铯 (694 mg)。20℃ 搅拌 12 小时。LCMS 监测反应完成。加入水稀释反应液, 再加入乙酸乙酯萃取两次, 收集并合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 经柱层析纯化得到化合物 7-4 (70 mg)。ESI-MS m/z : 417.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 化合物 7-5 的合成

将化合物 7-4 (70 mg) 加入到 10 mL 单口瓶中, 加入 2 mL 二氯甲烷, 再加入戴斯-马丁氧化剂 (142 mg), 20℃ 搅拌 12 小时。LCMS 监测反应完成。减压浓缩, 经柱层析纯化得到化合物 7-5 (36 mg)。ESI-MS m/z : 415.1 $[M+H]^+$ 。

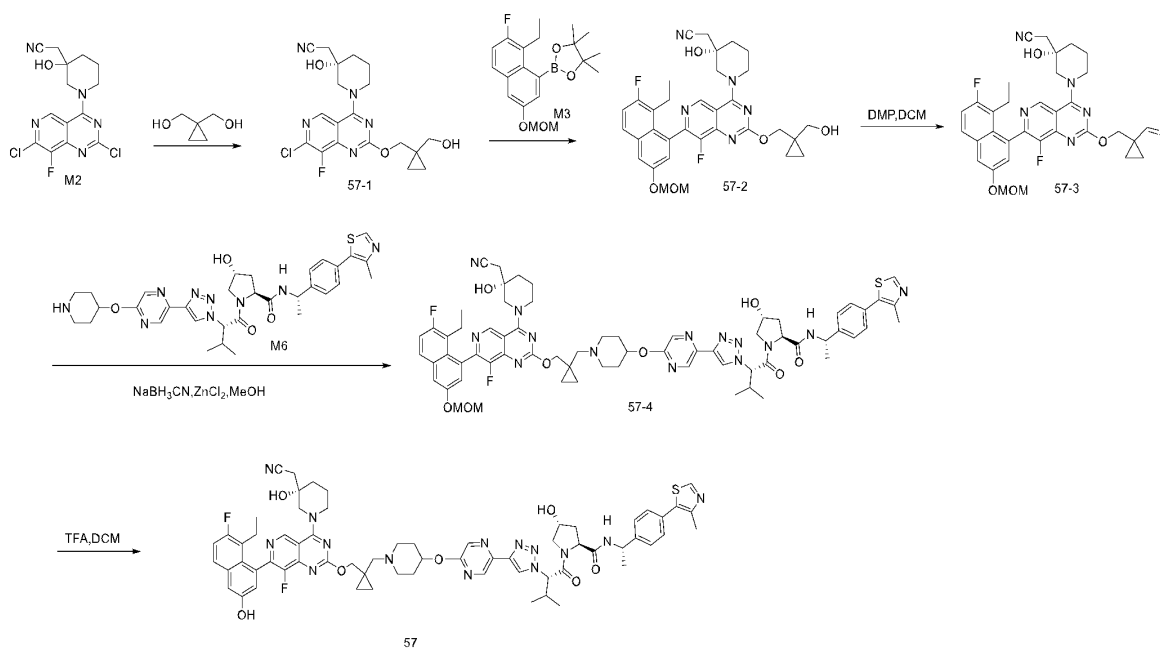
步骤 6: 化合物 7-6 的合成

将化合物 7-5 (10 mg) 和 M4 (15 mg) 加入到 10 mL 单口瓶中, 加入 1 mL 1,4-二氧六环, 0.2 mL 水, 再加入甲磺酸[正丁基二(1-金刚烷基)膦](2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (4 mg), 磷酸钾 (15 mg)。N₂ 置换三次, N₂ 氛围下 90℃ 搅拌 10 小时。LCMS 监测反应完成。减压浓缩, 经柱层析纯化得到化合物 7-6 (5 mg)。ESI-MS m/z : 569.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 7: 化合物 7 的合成

将 M6 (9 mg) 加入到 10 mL 单口瓶中, 加入 0.5 mL 甲醇, 加入化合物 7-6 (5 mg), 加入 0.01 mL 氯化锌 (1 mol/L THF), 40℃ 搅拌 2 小时。加入氰基硼氢化钠 (3 mg), 50℃ 搅拌 12 小时。LCMS 监测反应完成。用饱和氯化铵溶液淬灭反应, 再用饱和碳酸氢钠溶液中和反应液, 二氯甲烷/甲醇 (5:1) 萃取两次, 收集并合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后经 pre-HPLC 纯化得到化合物 7 (1.7 mg)。ESI-MS m/z : 607.07 $1/2[M+2H]^+$ 。

实施例 57: 化合物 (2S, 4R) -1-((2S) -2-(4-(5-((1-((1-((1-(4-(3-(氰甲基)-3-羟基哌啶-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)甲基)哌啶-4-基)氧基)吡嗪-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S) -1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成



步骤 1: 化合物 57-1 的合成

将化合物 M2 (1.2 g), 1,1-环丙烷二甲醇(0.7 g), 碳酸铯 (2.2 g), DABCO (0.1 g), 溶于 DMF (10 mL), 室温搅拌过夜。反应完全, 加水稀释, EA 萃取两次, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 柱层析 (PE:EA=100:67), 得到消旋体 (0.8 g)。ESI-MS m/z : 422.1 $[M+H]^+$ 。经液相色谱条件进行分离: 色谱柱: CHIRAL ART IA (20.0 mm×250 mm, 5 μ m); 柱温: 35℃; 波长: 254 nm; 流速: 25 ml/min; 保留时间: 4.217 min; 流动相: 0.1%二乙胺的正己烷: 0.1%二乙胺的乙醇 (40: 60), 得到手性化合物 57-1。

步骤 2: 化合物 57-2 的合成

将化合物 57-1 (130.0 mg), 化合物 M4 2-(8-乙基-7-氟-3-甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(229.7 mg), CataCXiumAPdG3 (46.5 mg), K₃PO₄ (203.1 mg), 1,4-二氧六环(4 mL), H₂O (1 mL), 升温 90℃ 搅拌反应 1 h。反应完全后, 冷却至室温, 加水稀释, EA 萃取两次, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 柱层析 (DCM:MeOH=100:7)

得到化合物 57-2 (185 mg)。ESI-MS m/z : 620.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 化合物 57-3 的合成

向化合物 57-2 (185 mg) 的 DCM (10 mL) 溶液中加入 DMP (259.0 mg), 室温搅拌 30 min。反应完全后, 加水稀释, DCM 萃取两次, 有机相合并后经无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 柱层析 (PE:EA=50:50), 得化合物 57-3 (110 mg)。ESI-MS m/z : 618.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 化合物 57-4 的合成

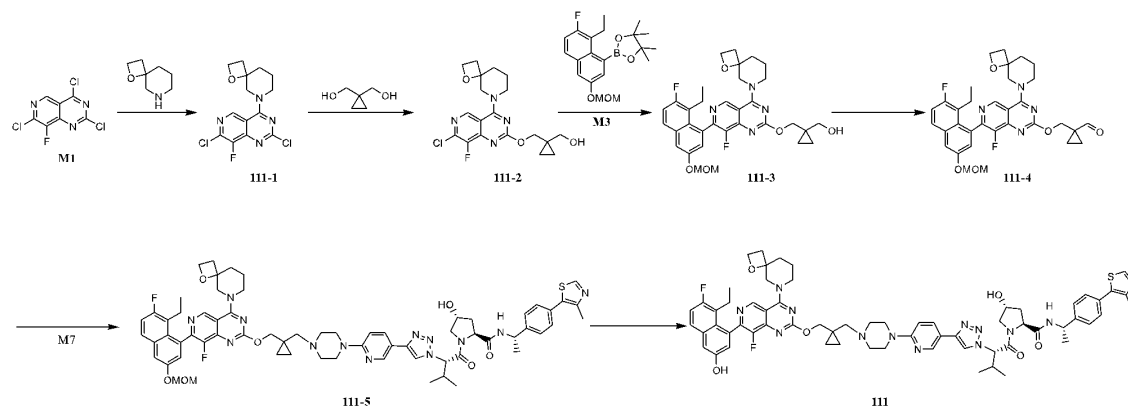
向化合物 57-3 (80 mg) 的甲醇 (10 mL) 溶液中加入 M6 (87 mg), $ZnCl_2$ (0.6 mL), 升温 40°C 搅拌 1 h。随后加入氰基硼氢化钠 (33 mg), 升温 70°C 搅拌 4 h, 反应完全后, 旋干溶剂, 柱层析 (DCM:MeOH=100:13), 得化合物 57-4 (100 mg)。ESI-MS m/z : 631.74 $[M/2+H]^+$ 。

步骤 5: 化合物 57 的合成

向化合物 57-4 (100 mg) 的 DCM (8 mL) 溶液中缓慢加入三氟乙酸 (2 mL), 室温搅拌 20 min。反应完全后, 旋干溶剂, 浓缩物经制备液相分离 (色谱柱: Kinetex EVO C18 (21×150 mm, 5 μm); 流动相: ACN+0.05%TFA (20%-53%; 保留时间: 9.1-9.65 min), 得化合物 57 (26 mg)。ESI-MS m/z : 609.72 $1/2[M+2H]^+$ 。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.20 (s, 1H), 8.99 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.59 – 8.49 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 12.8, 8.2 Hz, 4H), 7.03 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.40 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.95 – 4.90 (m, 1H), 4.40 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.35 – 4.27 (m, 3H), 4.11 (dd, J = 28.6, 13.1 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 41.9, 13.7 Hz, 3H), 3.50 – 3.40 (m, 2H), 2.81 (s, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.08 – 1.95 (m, 5H), 1.76 (dd, J = 47.7, 31.5 Hz, 8H), 1.55 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.39 (dt, J = 22.5, 11.3 Hz, 5H), 1.24 (s, 6H), 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 0.45 (s, 2H)。

实施例 111: 化合物 (2S, 4R) -1-(((2S) -2-(4-(6-(4-(1-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁酰基)-4-羟基-N-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成



步骤 1: 化合物 111-1 的合成

50ml 烧瓶中加入 1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷 (185 mg), DCM 5ml, DIEA (280mg), 降温 -40°C, 加入化合物 M1 (250 mg), 保温反应 1 小时, 加 DCM 溶解, 水洗, 盐水洗, 硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压脱溶, 得粗品, 柱层析纯化得化合物 111-1 (250 mg)。

步骤 2: 化合物 111-2 的合成

50ml 烧瓶中加入化合物 111-1 (250 mg), 环丙烷-1,1-二基二甲醇 (149 mg), DMF 5ml, DABCO (15 mg), 碳酸铯 (400 mg), 室温反应 6 小时, 加 EA 溶解, 水洗, 盐水洗, 硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压脱溶, 得粗品, 柱层析纯化得化合物 111-2 (225mg)。

步骤 3: 化合物 111-3 的合成

50ml 烧瓶中加入化合物 111-2 (225 mg), M3 (300 mg), 二氧六环 2ml, 水 0.2ml, 磷酸钾 (350 mg), CataCXium A Pd G3 (40 mg), 氮气置换并保护, 加热至 90℃, 反应 2 小时, 加 EA 溶解, 水洗, 盐水洗, 硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压脱溶, 得粗品, 柱层析纯化得化合物 111-3 (229 mg)。

步骤 4: 化合物 111-4 的合成

50ml 烧瓶中加入化合物 111-3 (100 mg), DCM 5 ml, DMP (84mg), 室温反应 1 小时, 加 DCM 溶解, 水洗, 盐水洗, 硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压脱溶, 得粗品, 柱层析纯化得化合物 111-4 (95 mg)。

步骤 5: 化合物 111-5 的合成

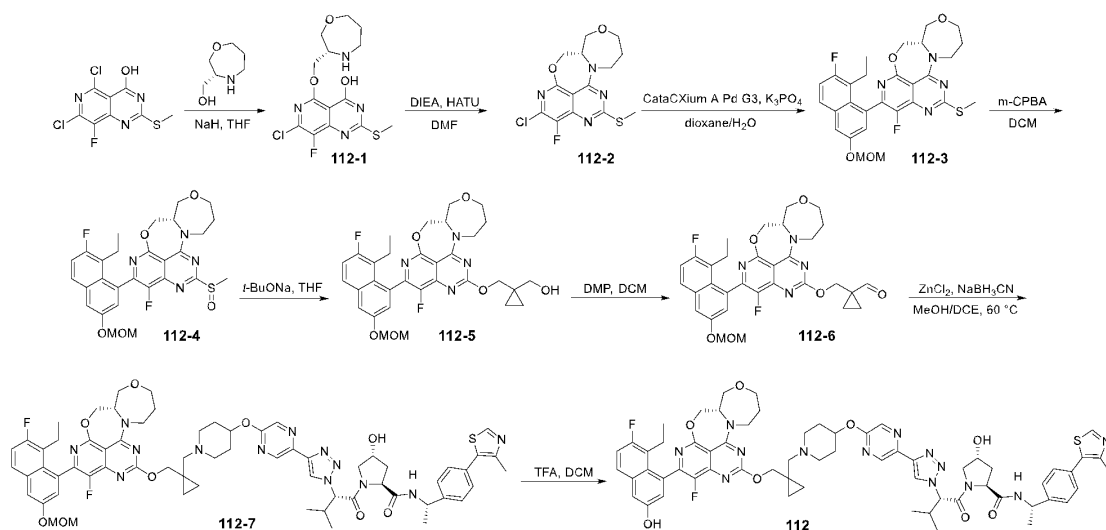
50ml 烧瓶中加入化合物 111-4 (95mg), M7 (100mg), MeOH 5ml, 1N ZnCl₂ 溶液 0.3ul, 加热至 45℃ 反应 1 小时, 加入氰基硼氢化钠 (100mg), 继续 45℃ 反应 12 小时, 加 DCM 稀释, 水洗, 盐水洗, 硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压脱溶, 得粗品, 柱层析纯化得化合物 111-5 (60 mg)。

步骤 6: 化合物 111 的合成

50ml 烧瓶中加入化合物 111-5 (60 mg), DCM 3ml, TFA 1ml, 室温反应 0.5 小时, 检测后, 减压脱溶, 加 DCM 溶解, 用饱和小苏打水溶液调 pH=7-8, 搅拌, 分层, 盐水洗, 硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压脱溶, 得粗品, Pre-HPLC 纯化得化合物 111 (25.0mg)。ESI-MS m/z: 595.27 1/2[M+2H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.94 (s, 1H), 9.21 (d, J = 4.09 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.68-8.46 (m, 1H), 8.00 (dd, J = 8.76, 1.96 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 9.12, 6.02 Hz, 1H), 7.52-7.17 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 4.46, 2.62 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 10.26 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 3.72 Hz, 1H), 5.04-4.80 (m, 1H), 4.62-4.08 (m, 1H), 3.98-3.26 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 1H), 2.63-1.97 (m, 1H), 1.96-1.63 (m, 1H), 1.56 (d, J = 6.98 Hz, 1H), 1.47-1.17 (m, 1H), 1.16-0.60 (m, 1H), 0.46 (s, 1H)。

实施例 112: 化合物 (2S, 4R) -1- ((S) -2- (4- (5- (1- (((S) -2- (8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基) -1-氟-5a, 6, 9, 10-四氢-5H, 8H-4, 7-二氧杂-3, 10a, 11, 13-四氮杂萘并[1, 8-ab] 七烯-12-基) 氧基) 甲基) 环丙基) 甲基) 哌啶-4-基) 氧基) 吡嗪-2-基) -1H-1, 2, 3-三唑-1-基) -3-甲基丁酰基) -4-羟基 N- ((S)-1- (4- (4-甲基噻唑-5-基) 苯基) 乙基) 吡咯烷-2-甲酰胺的合成



步骤 1: 化合物 112-1 的合成

在反应瓶中加入 7,9-二氯-10-氟-3-甲基硫烷基-2,4,8-三氮杂双环[4.4.0]癸-2,4,6,8,10-戊烯-5-醇 (400.00mg), 四氢呋喃 (8.00mL), 氢化钠 (102.82mg), 室温反应 5min 后加入[(3R)-1,4-氧杂环戊烷-3-基]甲醇 (196.68mg), 室温反应 1 h。用氯化铵水溶液淬灭反应, 析出固体过滤, 滤饼用水洗三次, 再用 EA 洗一遍, 最后将滤饼烘干, 得 450 mg 黄色固体, 即化合物 112-1。

步骤 2: 化合物 112-2 的合成

在反应瓶中加入化合物 112-1 (440.00mg), N,N-二甲基甲酰胺 (6.00mL), N,N-二异丙基乙胺(0.58mL), 搅拌下加入 HATU (670.00mg), 室温反应 0.5 h。加水析出固体, 过滤, 滤饼用水洗三次, 烘干, 得 310 mg 黄色固体, 即化合物 112-2。

步骤 3: 化合物 112-3 的合成

在反应瓶中加入化合物 112-2 (300.00mg), 2-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼环烷 (605.76mg), 甲磺酸[正丁基二(1-金刚烷基)膦](2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (91.83mg), 磷酸钾 (535.42mg), 1,4-二氧六环 (6.00mL), 水 (1.00mL), 氮气保护下 90°C 反应 2 h。加水稀释, 然后用 EA 萃取, 有机相干燥, 浓缩。柱层析纯化(DCM:EA=5:1), 得 410 mg 黄色固体, 即化合物 112-3。

步骤 4: 化合物 112-4 的合成

在反应瓶中加入化合物 112-3 (410.00mg), 二氯甲烷 (6.00mL), 间氯过氧苯甲酸 (229.64mg), 室温反应 0.5 h, 加碳酸氢钠水溶液调 pH=8。然后用 DCM 萃取, 有机相干燥, 浓缩, 得到 415 mg 黄色固体粗品, 即化合物 112-4。

步骤 5: 化合物 112-5 的合成

在反应瓶中加入[1-(羟甲基)环丙基]甲醇 (114.55mg), 四氢呋喃 (6.00mL), 化合物 112-4 (320.00mg), 叔丁醇钠 (107.79mg), 室温反应 10min, 冰浴下加氯化铵水溶液淬灭反应, 然后加 EA 萃取, 有机相干燥, 浓缩。柱层析纯化(DCM:EA=3:1), 得 180 mg 黄色固体, 即化合物 112-5。

步骤 6: 化合物 112-6 的合成

在反应瓶中加入化合物 112-5 (170.00mg), 二氯甲烷 (5.00mL), 戴斯-马丁氧化剂 (154.00mg), 室温反应 0.5 h, 加饱和碳酸氢钠水溶液稀释, 然后用 DCM 萃取, 有机相干燥, 浓缩。柱层析纯化(DCM:EA=3:1), 得 95 mg 黄色固体, 即化合物 112-6。

步骤 7: 化合物 112-7 的合成

在反应瓶中加入化合物 112-6 (45.00mg), 中间体 M6 (53.84mg), 甲醇 (1.50mL), 1,2-二氯乙烷 (1.50mL), 1 M 的氯化锌四氢呋喃溶液(0.07mL), 40℃反应 1 h, 然后加氨基硼酸钠(37.30mg), 60℃反应 3 h, 加水稀释, 然后用 DCM 和 MeOH 萃取, 有机相干燥, 浓缩。

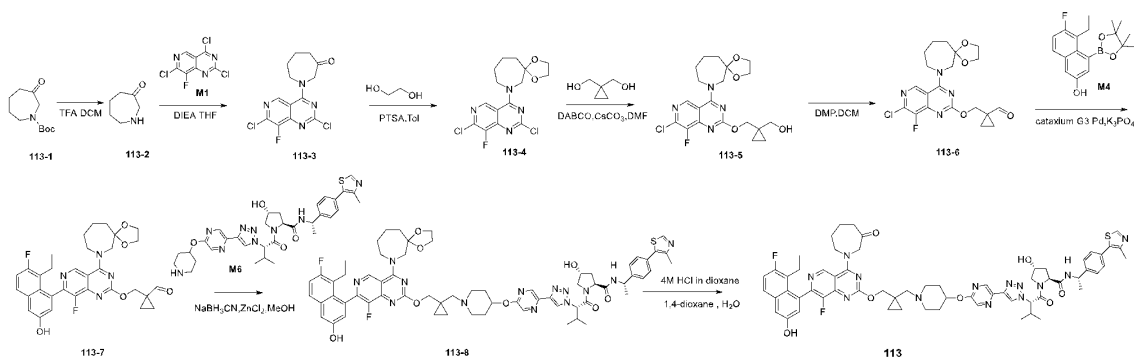
Pre-TLC 纯化, 得 52 mg 淡黄色固体, 即化合物 112-7。

步骤 8: 化合物 112 的合成

在反应瓶中加入化合物 112-7 (45.00mg), 二氯甲烷 (1.00mL), 三氟乙酸 (1.00mL), 室温反应 0.5 h。反应液浓缩, 加 DCM 溶解, 然后将反应液加到冰的碳酸氢钠水溶液中调 pH=8, 再用 DCM 和甲醇萃取, 有机相干燥, 浓缩。Pre-TLC 纯化, 得化合物 112 (31 mg)。LCMS: $1/2[M+2H]^+ = 604.21$

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 8.86 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.71 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 4.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 4H), 7.30 – 7.18 (m, 2H), 7.10 (dd, $J = 48.6, 2.3$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.20 (m, 1H), 5.06 (m, 2H), 4.76 – 4.68 (m, 1H), 4.63 – 4.52 (m, 2H), 4.49 – 4.41 (m, 3H), 4.37 – 4.25 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.01 – 3.85 (m, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.60 – 3.53 (m, 1H), 3.48 – 3.36 (m, 1H), 3.31 (m, 3H), 3.00 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.70 – 2.48 (m, 5H), 2.44 – 2.27 (m, 3H), 2.25 – 2.06 (m, 4H), 1.94 (m, 4H), 1.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.15 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.86 (m, 6H), 0.76 (s, 2H), 0.57 (s, 2H)。

实施例 113: 化合物 (2S, 4R) -1-((S)-2-(4-(5-(1-((1-((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-(3-氧代氮杂-1-基)吡啶并[4, 3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)甲基)哌啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-3-甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)-2-甲酰胺的合成



步骤 1: 化合物 113-2 的合成

100 mL 单口瓶中加入化合物 113-1 (500.0mg), 溶于 DCM (5 mL), 滴加 TFA (2.5 mL) 室温反应 1 h。反应液直接蒸干。得 450mg 淡黄色油状物备用, 即化合物 113-2。

步骤 2: 化合物 113-3 的合成

100mL 单口瓶中加入化合物 M1 (709.0 mg), 溶于 THF (10 mL), 加入 DIEA(1.94 mL),

后将所得淡黄色油状化合物 113-2 溶于 THF(2ml)中,并在冰浴条件下逐滴加入到上述反应液中,反应 1 h。反应液加入到 30mL 水中,EA 萃取两次,合并有机相,饱和食盐水洗涤一次,无水硫酸钠干燥,柱层析分离纯化(DCM : MeOH = 32 : 1),得 510 mg 淡黄色固体,即化合物 113-3。

步骤 3: 化合物 113-4 的合成

100mL 单口瓶中加入化合物 113-3 (510 mg),乙二醇 (200mg),溶于甲苯 (15 mL),加入对甲苯磺酸 (26.7 mg),加热至 110 °C,反应 5 h。反应液冷却后,加入硅胶浓缩,柱层析分离纯化(DCM : MeOH =50 : 1),得 175 mg 白色固体,即化合物 113-4。

步骤 4: 化合物 113-5 的合成

50mL 单口瓶中加入化合物 113-4 (175 mg),环丙烷二甲醇(95.4mg),DABCO(10.5 mg),碳酸铯 (305.4mg),溶于 DMF (8mL),室温搅拌,反应 1 h。将反应液加入到水 (50mL)中,EA 萃取两次,合并有机相,饱和食盐水洗涤一次,无水硫酸钠干燥,柱层析分离纯化(DCM : MeOH =32 : 1),得 210 mg 黄色油状物,即化合物 113-5。

步骤 5: 化合物 113-6 的合成

50mL 单口瓶中加入化合物 113-5 (210 mg),溶于 DCM (6mL),加入 DMP(250mg),室温搅拌,反应 1 h。将反应液经滤头过滤,滤液用饱和碳酸氢钠溶液洗涤一次,饱和食盐水洗涤一次,无水硫酸钠干燥,柱层析分离纯化(DCM : MeOH =25 : 1),得 170 mg 黄色油状物,即化合物 113-6。

步骤 6: 化合物 113-7 的合成

50mL 三颈瓶中加入化合物 113-6 (130 mg),中间体 M4 (188 mg), CataCXium A Pd G3(21.7mg),磷酸钾 (190mg),溶于 1, 4-二氧六环 (7mL),加入水(0.7mL),氮气置换 3 次后,100°C 搅拌,反应 3 h。反应液冷却至室温,柱层析分离纯化(DCM : MeOH =20 : 1),得 90 mg 黄色固体,即化合物 113-7。

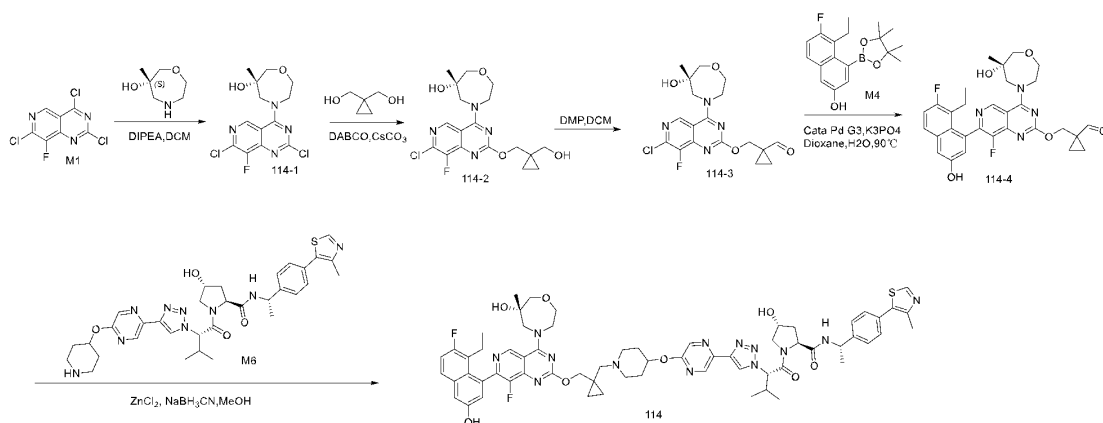
步骤 7: 化合物 113-8 的合成

25 mL 单口瓶中加入化合物 113-7 (90 mg),溶于 MeOH (5 mL),加入 M6 (120 mg)和 1 M 的氯化锌四氢呋喃溶液 (0.1 mL),加热至 40 °C,反应 2 h 后,加入 NaBH₃CN (50 mg),反应过夜。反应液加入到适量食盐水中,用 DCM:MeOH=5:1 溶液萃取两次,合并有机相,饱和食盐水洗涤一次,无水硫酸钠干燥,柱层析分离纯化(DCM : MeOH =10 : 1),得 95 mg 棕褐色固体,即化合物 113-8。

步骤 8: 化合物 113 的合成

25mL 单颈瓶中加入化合物 113-8 (95 mg),溶于 1, 4-二氧六环(2mL),加入水(0.4mL),4M 的盐酸二氧六环溶液(0.4mL),反应 1 h。向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液,调节 pH~8,后经 DCM: MeOH=5: 1 萃取两次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩反应液。Pre-HPLC 分离产物(CH₃CN/H₂O = 60%:40%),得化合物 113 (19.5 mg, 纯度 98.02%)。LCMS: 1/2[M+2H]⁺= 596.2。

实施例 114: 化合物 (2S, 4R) -1- ((2S) -2- (4- (5- ((1- ((1- ((7- (8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基) -8-氟-4- ((S) -6-羟基-6-甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-基) 吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基) 氧基) 甲基) 环丙基) 甲基) 哌啶-4-基) 氧基) 吡嗪-2-基) -1H-1,2,3-三唑-1-基) -3-甲基丁酰基) -4-羟基-N- ((S) -1- (4- (4-甲基噻唑-5-基) 苯基) 乙基) 吡咯烷-2-甲酰胺的合成。



步骤 1: 化合物 114-1 的合成

100 mL 单口瓶中依次加入 (S)-6-甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-6-醇(390 mg), DIPEA (1.1 g), 溶于 DCM (30 mL), 降温至零下 40℃ 以下, 分批加入化合物 M1 (670 mg), 搅拌反应 1.0 h。反应完全, 饱和氯化铵淬灭, 二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 柱层析(PE:EA=1:1), 得到淡黄色固体, 即化合物 114-1 (800 mg)。ESI-MS m/z : 347.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 114-2 的合成

50 mL 单口瓶中依次加入化合物 114-1 (400 mg), 1,1-环丙烷二甲醇(240 mg), 碳酸铯 (750 mg), DABCO (30 mg), 溶于 DMF (15 mL), 室温搅拌过夜。反应完全, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 柱层析 (DCM:EA =9:1), 得到淡黄色固体, 即化合物 114-2 (250 mg)。ESI-MS m/z : 413.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 化合物 114-3 的合成

向化合物 114-2 (250 mg) 的 DCM (10 mL) 溶液中加入 DMP (379 mg), 室温搅拌 30 min。反应完全后, 加水稀释, 二氯甲烷萃取, 有机相合并后经无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 柱层析(DCM:EA=6:1), 得到淡黄色固体, 即化合物 114-3 (210 mg)。ESI-MS m/z : 410.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 化合物 114-4 的合成

将化合物 114-3 (210 mg), 2-(8-乙基-7-氟-3-甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(310.7 mg), CataCXium A Pd G3 (70.5 mg), K_3PO_4 (208.1 mg), 1,4-二氧六环(8 mL), H_2O (2 mL), 升温 90℃ 搅拌反应 1.0 h。反应完全后, 冷却至室温, 加乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 柱层析 (DCM:MeOH=15:1) 得到淡黄色固体, 即化合物 114-4 (150 mg)。ESI-MS m/z : 565.4 $[M+H]^+$ 。

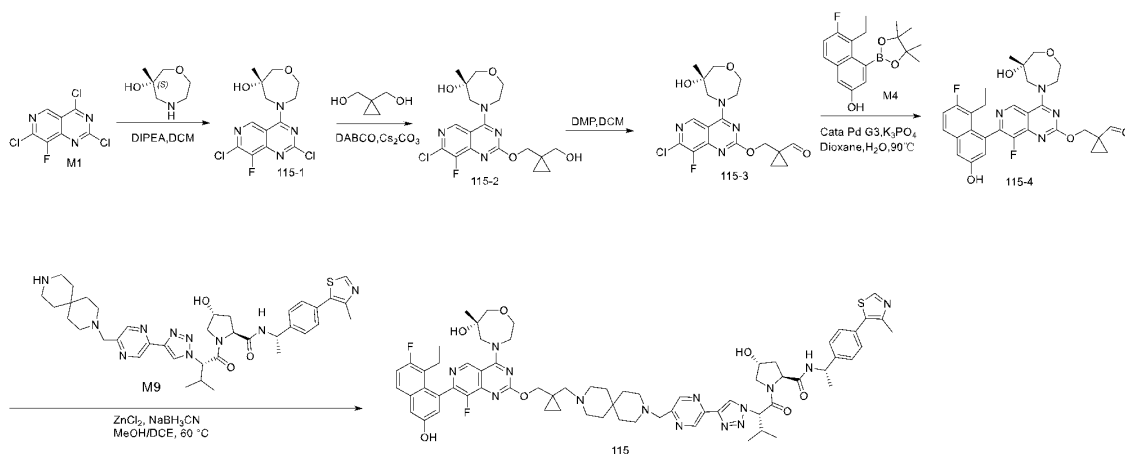
步骤 5: 目标化合物 114 的合成

向化合物 114-4 (150 mg) 的甲醇 (40 mL) 溶液中加入 M6 (128 mg), $ZnCl_2$ (0.8 mL), 升温 40℃ 搅拌 1.0 h。随后加入氰基硼氢化钠 (58 mg), 升温 70℃ 搅拌 4.0 h, 反应完全后, 旋干溶剂, 浓缩物经 Pre-HPLC (C18 色谱柱, A: 0.05% 二乙胺水溶液, B: 乙腈, 浓度梯度: 20%B 至 85%B, 10.41 min, 流速: 20 mL/min, 254nm), 得目标化合物 114 (24.5 mg)。ESI-MS m/z : 604.72 $1/2[M+2H]^+$ 。

1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.96 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.76 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 – 8.50 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 9.0, 6.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H),

7.35 (dd, $J = 11.5, 9.1$ Hz, 4H), 7.03 (dd, $J = 18.0, 2.4$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J = 10.0, 6.2$ Hz, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.97 – 4.89 (m, 1H), 4.36 (dt, $J = 30.0, 11.3$ Hz, 6H), 4.15 (dd, $J = 29.2, 14.7$ Hz, 1H), 4.08 – 3.94 (m, 3H), 3.74 (dd, $J = 34.7, 9.1$ Hz, 2H), 3.62 – 3.51 (m, 2H), 2.33 (t, $J = 38.0$ Hz, 6H), 2.19 – 1.93 (m, 6H), 1.82 – 1.73 (m, 1H), 1.67 (s, 2H), 1.60 – 1.43 (m, 1H), 1.38 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.10 (ddd, $J = 22.3, 18.5, 7.1$ Hz, 8H), 0.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 0.78 – 0.63 (m, 9H), 0.44 (s, 2H).

实施例 115: 化合物 (2S, 4R) -1-((S)-2-(4-(5-((9-((1-((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-((S)-6-羟基-6-甲基-1,4-氧氮杂环戊-4-基)吡啶并[4, 3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)-3, 9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)吡嗪-2-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-3-甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成



步骤 1: 化合物 115-1 的合成

100 mL 单口瓶中依次加入 (S)-6-甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-6-醇(390 mg), DIPEA (1.1 g), 溶于 DCM (30 mL), 降温至零下 40℃ 以下, 分批加入化合物 M1 (670 mg), 搅拌反应 1.0 h。反应完全, 饱和氯化铵淬灭, 二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 柱层析(PE:EA=1:1), 得到淡黄色固体, 即化合物 115-1 (800 mg)。ESI-MS m/z : 347.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 115-2 的合成

50 mL 单口瓶中依次加入化合物 115-1 (400 mg), 1,1-环丙烷二甲醇(240 mg), 碳酸铯 (750 mg), DABCO (30 mg), 溶于 DMF (15 mL), 室温搅拌过夜。反应完全, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 柱层析 (DCM:EA =9:1), 得到淡黄色固体, 即化合物 115-2 (250 mg)。ESI-MS m/z : 413.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 化合物 115-3 的合成

向化合物 115-2 (250 mg) 的 DCM (10 mL) 溶液中加入 DMP (379 mg), 室温搅拌 30 min。反应完全后, 加水稀释, 二氯甲烷萃取, 有机相合并后经无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 柱层析(DCM:EA=6:1), 得到淡黄色固体, 即化合物 115-3 (210 mg)。ESI-MS m/z : 410.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 化合物 115-4 的合成

将化合物 115-3 (210 mg), 2-(8-乙基-7-氟-3-甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-

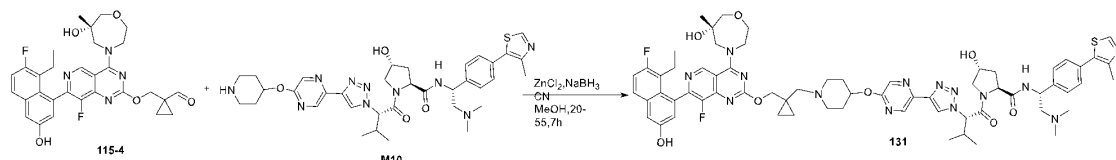
二氧杂硼烷(310.7 mg), CataCXium A Pd G3 (70.5 mg), K_3PO_4 (208.1 mg), 1,4-二氧六环(8 mL), H_2O (2 mL), 升温 $90^\circ C$ 搅拌反应 1.0 h。反应完全后, 冷却至室温, 加乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 柱层析 (DCM:MeOH=15:1) 得到淡黄色固体, 即化合物 115-4 (150 mg)。ESI-MS m/z : 565.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 目标化合物 115 的合成

向化合物 115-4 (45 mg) 的甲醇 (10 mL) 溶液中加入 M9 (58 mg), $ZnCl_2$ (0.2 mL), 升温 $40^\circ C$ 搅拌 1.0 h, 随后加入氰基硼氢化钠 (20 mg), 升温 $60^\circ C$ 搅拌 4.0 h。反应完全后, 旋干溶剂, 向残余物中加入适量水和 DCM/MeOH(10: 1), 萃取, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 浓缩物经 Pre-HPLC (C18 色谱柱, A: 0.05% 二乙胺水溶液, B: 乙腈, 浓度梯度: 30%B 至 80%B, 9.0 min, 流速: 16 mL/min, 254nm), 得目标化合物 115 (11.6 mg)。ESI-MS m/z : 638.3 $1/2[M+2H]^+$ 。

1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.50 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 9.18 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.63 (dd, $J = 9.0, 5.9$ Hz, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 4H), 7.27 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 20.2, 2.4$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.09 – 5.01 (m, 1H), 4.57 – 4.32 (m, 6H), 4.19 – 4.11 (m, 1H), 4.03 – 3.94 (m, 2H), 3.93 – 3.79 (m, 3H), 3.75 – 3.58 (m, 4H), 2.68 – 2.58 (m, 1H), 2.52 – 2.34 (m, 14H), 2.17 (dt, $J = 18.5, 9.3$ Hz, 2H), 2.00 – 1.92 (m, 1H), 1.56 – 1.39 (m, 11H), 1.26 (d, $J = 15.6$ Hz, 3H), 1.15 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H), 0.86 – 0.75 (m, 6H), 0.68 (s, 2H), 0.47 (s, 2H)。

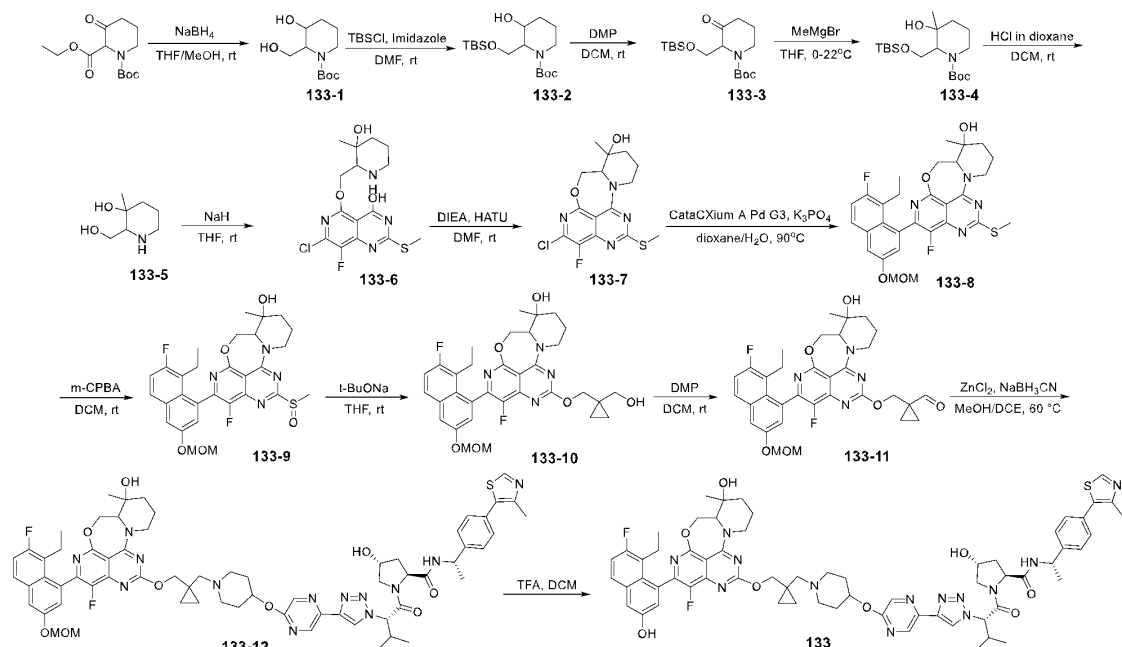
实施例 131: 化合物 (2S, 4R) -N- ((R) -2- (二甲基氨基) -1- (4- (4-甲基噻唑-5-基) 苯基) 乙基) -1- (S) -2- (4- (5- (1- (1- ((7- (8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基) -8-氟-4- ((S) -6-羟基-6-甲基-1,4-氧杂环戊烯-4-基) 吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基) 氧) 甲基) 环丙基) 甲基) 哌啶-4-基) 氧基) 吡嗪-2-基) -1H-1,2,3-三唑-1-基) -3-甲基丁酰基) -4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺的合成



向 115-4(36.13mg), 中间体 M10 (45.00mg) 的甲醇 (1.50mL) 中, 加入 1M 氯化锌四氢呋喃溶液(0.06mL), $50^\circ C$ 下反应 1h, 加入氰基硼氢化钠(16.09mg), $50^\circ C$ 下反应 6h。反应液加入 30ml 水中, DCM 萃取, 有机相干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物 Pre-TLC 纯化 (MeOH:DCM=1:12), 得到 28.90mg 化合物 131。(纯度 95.64%)。LCMS: $1/2[M+2H]^+ = 626.20$

1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 9.43 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.59 – 7.56 (m, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 7.23 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.32 – 5.30 (m, 1H), 5.06 – 5.02 (m, 3H), 4.55 – 4.44 (m, 3H), 4.37 (d, $J = 5.0$ Hz, 4H), 4.12 – 4.08 (m, 1H), 3.95 – 3.90 (m, 2H), 3.85 – 3.76 (m, 4H), 3.65 – 3.55 (m, 3H), 2.88 – 2.84 (m, 3H), 2.54 – 2.48 (m, 4H), 2.39 – 2.36 (m, 4H), 2.13 – 2.08 (m, 3H), 1.98 – 1.94 (m, 3H), 1.88 – 1.83 (m, 2H), 1.71 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 0.74 – 0.72 (m, 7H), 0.66 (s, 2H), 0.46 (s, 2H)。

实施例 133: 化合物 (2S, 4R) -1-((2S) -2-(4-(5-(1-((2-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-1-氟-6-羟基-6-甲基-5, 5a, 6, 7, 8, 9-六氢-4-氧代-3, 9a, 10, 12-四氮杂苯并[4, 5]环庚[1, 2, 3-去]萘-11-基)氧基)甲基)环丙基)甲基)哌啶-4-基)氧基)吡嗪-2-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)-3-甲基丁酰胺)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成



步骤 1: 化合物 133-1 的合成

在反应瓶中加入 3-氧代哌啶-1, 2-二羧酸叔丁基乙酯 (2.20g), 四氢呋喃(6.00mL), 甲醇 (1.50mL), 缓慢加入硼氢化钠 (1.84g), 室温反应 1 h, 冰浴下加水淬灭反应, 然后用 EA 萃取, 有机相再用饱和食盐水洗一次, 有机相干燥, 浓缩。柱层析纯化 (PE:EA=4:1), 得 1.74 g 无色液体, 即化合物 133-1。

步骤 2: 化合物 133-2 的合成

在反应瓶中加入化合物 133-1 (1.72g), N,N-二甲基甲酰胺(15.00mL), 叔丁基二甲基氯硅烷(1.46g), 搅拌下加入咪唑(1.01g), 室温反应 2 h, 加水稀释, 然后用 EA 萃取, 干燥, 浓缩。柱层析纯化 (PE:EA=10:1), 得 1.79 g 无色液体, 即化合物 133-2。

步骤 3: 化合物 133-3 的合成

在反应瓶中加入化合物 133-2 (1.79g), 二氯甲烷(1.00mL), 戴斯-马丁氧化剂(3.30g), 室温反应 0.5 h, 加饱和碳酸氢钠水溶液稀释, 然后 DCM 萃取, 干燥, 浓缩。柱层析纯化 (PE:EA=10:1), 得 1.5 g 无色液体, 即化合物 133-3。

步骤 4: 化合物 133-4 的合成

在反应瓶中加入化合物 133-3 (1.50 g), 四氢呋喃 (20.00mL), 氮气置换后降温至 0°C, 缓慢加入甲基溴化镁(1.04g, 8.73mmol), 加完恢复室温反应 10 h, 冰浴下加氯化铵水溶液淬灭反应, EA 萃取, 干燥, 浓缩。柱层析纯化 (PE:EA=3:1), 得 0.79 g 黄色液体, 即化合物 133-4。

步骤 5: 化合物 133-5 的合成

在反应瓶中加入化合物 133-4 (720.00mg), 二氯甲烷(8.00mL), 4M 的氯化氢二氧六环溶液(4.00mL), 室温反应 0.5 h, TLC 显示原料反应完全。将溶剂旋干, 得 800 mg 黄色固体粗品, 即化合物 133-5。

步骤 6: 化合物 133-6 的合成

在反应瓶中加入化合物 133-5 (270.00mg), 四氢呋喃(10.00mL), 氢化钠(154.22mg), 室温反应 5min 后加入 7, 9-二氯-10-氟-3-甲基硫烷基-2, 4, 8-三氮杂双环[4.4.0]癸-2, 4, 6, 8, 10-戊烯-5-醇(450.00mg), 室温反应 0.5 h, 冰浴下氯化铵水溶液淬灭反应, 加 EA 萃取, 干燥, 浓缩。柱层析纯化 (DCM:甲醇=6:1), 得 410 mg 黄色固体, 即化合物 133-6。

步骤 7: 化合物 133-7 的合成

在反应瓶中加入化合物 133-6 (400.00mg), N,N-二甲基甲酰胺(0.80mL), N,N-二异丙基乙胺(0.51mL, 3.09mmol), 搅拌下加入 N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (586.73mg), 室温反应 3 h, 室温下缓慢加入水, 析出固体, 过滤, 滤饼用水再洗三次, 滤饼烘干, 得 230 mg 淡黄色固体, 即化合物 133-7。

步骤 8: 化合物 133-8 的合成

在反应瓶中加入化合物 133-7 (220.0mg), 2-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基]-4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧硼环烷(427.44mg), 甲磺酸[正丁基二(1-金刚烷基)膦](2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钼(II) (43.19mg), 磷酸钾 (377.81mg), 1,4-二氧六环(5.00mL), 水(0.90mL), 氮气置换后氮气保护下 90°C 反应 2 h, 加水稀释, 然后用 EA 萃取, 干燥, 浓缩。柱层析纯化 (DCM:EA=5:1) 得 300 mg 黄色固体, 即化合物 133-8。

步骤 9: 化合物 133-9 的合成

在反应瓶中加入化合物 133-8 (300.0mg), 二氯甲烷 (6.00mL), 间氯过氧苯甲酸 (264.03mg), 室温反应 0.3 h, 加碳酸氢钠水溶液调 pH=8, DCM 萃取, 干燥, 浓缩。得 280 mg 黄色固体粗品, 即化合物 133-9。

步骤 10: 化合物 133-10 的合成

在反应瓶中加入化合物 133-9 (270.00mg), [1-(羟甲基)环丙基]甲醇(91.82mg), 四氢呋喃 (6.00mL), 叔丁醇钠(86.39mg), 室温反应 0.2 h, 冰浴下加氯化铵水溶液淬灭反应, EA 萃取, 干燥, 干燥, 浓缩。柱层析纯化(DCM:EA=1:1), 得 180 mg 黄色固体, 即化合物 133-10。

步骤 11: 化合物 133-11 的合成

在反应瓶中加入化合物 133-10 (180.00mg), 二氯甲烷 (5.00mL), 戴斯-马丁氧化剂 (183.95mg), 室温反应 0.5 h, 加碳酸氢钠水溶液调节 pH=8, DCM 萃取, 干燥, 浓缩。柱层析纯化 (DCM:EA=2:1), 得 120 mg 黄色固体, 即化合物 133-11。

步骤 12: 化合物 133-12 的合成

在反应瓶中加入化合物 133-11 (120.00mg), 中间体 M6 (140.27mg), 1,2-二氯乙烷 (4.00mL), MeOH/甲醇(4.00mL), 1M 氯化锌的四氢呋喃溶液(0.19mL), 40°C 反应 1 h, 加入氰基硼氢化钠(121.47mg), 60°C 继续反应 3 h, 直接加硅胶柱层析纯化 (DCM:甲醇=15:1), 得 180 mg 黄色固体, 即化合物 133-12。

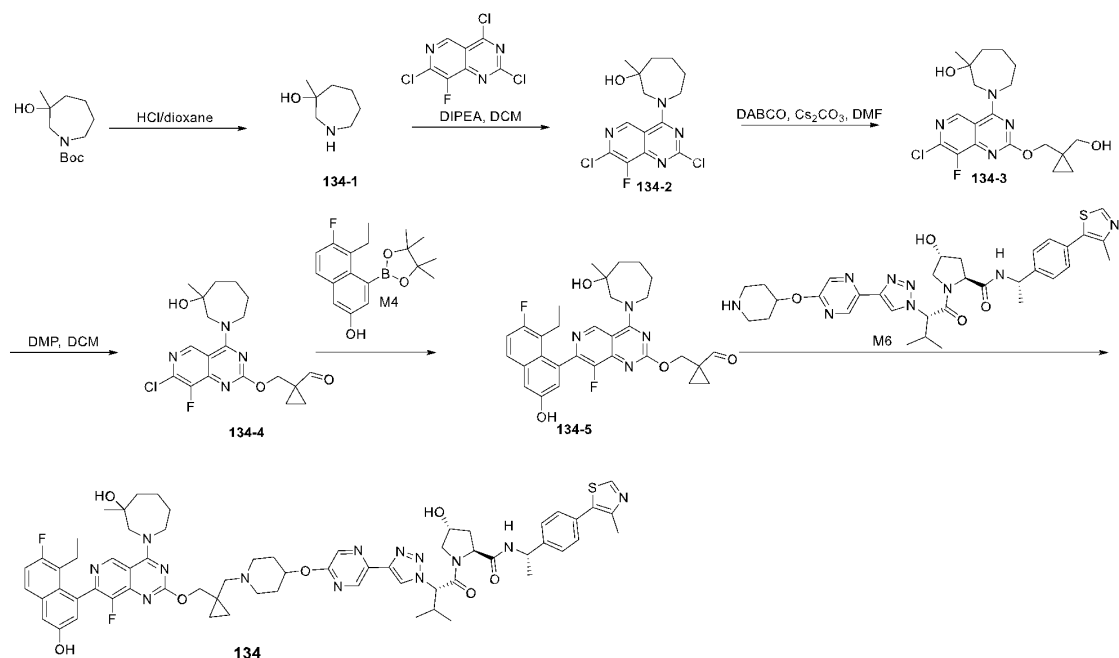
步骤 13: 化合物 133 的合成

在反应瓶中加入化合物 133-12 (170.00mg), 二氯甲烷(2.00mL), 三氟乙酸(2.00mL), 室

温反应 0.5 h, 浓缩, 加 DCM 溶解, 然后加到冰的碳酸氢钠水溶液中调节 pH=8, 用 DCM 和甲醇萃取, 干燥, 浓缩。Pre-TLC 纯化 (DCM: 甲醇=10:1), 得 88.6 mg 化合物 133。LCMS: $1/2[M+2H]^+ = 611.02$

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 8.86 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 5.6$ Hz, 4H), 7.23 (dd, $J = 21.4, 12.2$ Hz, 3H), 5.54 – 5.32 (m, 2H), 5.06 (m, 2H), 4.61 – 4.36 (m, 5H), 3.97 – 3.73 (m, 3H), 3.15 – 2.89 (m, 3H), 2.70 – 2.41 (m, 9H), 2.08 (t, $J = 58.0$ Hz, 6H), 1.73 (m, 6H), 1.57 – 1.39 (m, 6H), 1.28 (m, 1H), 1.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.95 – 0.73 (m, 8H), 0.56 (s, 2H).

实施例 134: 化合物 (2S, 4R) -1- ((2S) -2- (4- (5- (1- ((7- (8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基) -8-氟-4- (3-羟基-3-甲基氮杂-1-基) 吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基) 氧基) 甲基) 环丙基) 甲基) 哌啶-4-基) 氧基) 吡啶-2-基) -1H-1, 2, 3-三唑-1-基) -3-甲基丁酰) -4-羟基-N- ((S) -1- (4- (4-甲基噻唑-5-基) 乙基吡咯烷-2-甲酰胺) 的合成



步骤 1: 化合物 134-1 的合成

将 3-羟基-3-甲基氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(1.0 g), 溶于 DCM (20 mL), 加入 10 mL 氯化氢的二氧六环溶液, 搅拌 30 min, 反应完全后, 浓缩得到化合物 134-1 (0.56 g)。ESI-MS m/z : 130.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 134-2 的合成

将 2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(1.0 g), 溶于 DCM (20 mL), 降温至零下 40℃ 左右, 加入 DIPEA (1.38 g), 低温搅拌 30 min, 缓慢加入 134-1 (0.53 g), 继续搅拌反应 1.0 h。反应完全后, 加水稀释, DCM 萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析(EA:DCM =1: 10)纯化, 得到化合物 134-2 (1.0 g)。ESI-MS m/z : 345.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 化合物 134-3 的合成

将化合物 134-2(1.0 g)，碳酸铯 (2.1 g)，DABCO (0.16 g)，1,1-环丙烷二甲醇 (0.67 g) 溶于 DMF (10 mL)。室温搅拌反应 1 小时。反应完全，加水稀释，EA 萃取，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，柱层析(EA:DCM=1: 4)，得到化合物 134-3 (0.8 g)。ESI-MS m/z: 411.1 [M+H]⁺。

步骤 4: 化合物 134-4 的合成

向化合物 134-3(0.8 g)的 DCM (20mL) 溶液中分批加入 DMP (3 g)，室温搅拌 3.0 h。反应完全后，饱和亚硫酸钠淬灭，加水稀释，DCM 萃取，水相再用 DCM 萃取两遍，有机相合并后经无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，柱层析 (PE:EA=1:1)，得化合物 134-4 (0.67 g)。ESI-MS m/z: 409.1 [M+H]⁺。

步骤 5: 化合物 134-5 的合成

将化合物 134-4(0.67 g)，M4 (0.9 g)，碳酸钾(0.93 g)，CataCxiu A Pd G3 (0.21 g) 溶于 1,4-二氧六环 (5 mL) 和 H₂O (1 mL)，在氮气保护下，90℃反应 1 h。反应完全，用 EA 和 H₂O 稀释反应液，EA 萃取，饱和食盐水洗一遍，无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析(EA:DCM=1:4)，得到化合物 134-5 (0.27 g)。ESI-MS m/z:562.3 [M+H]⁺。

步骤 6: 化合物 134 的合成

将 134-5 (141.0 mg)，M6 (120 mg)溶解于 MeOH (5 mL)中，添加 1M 氯化锌的四氢呋喃溶液 (0.3 mL)，40 °C 反应 1.5 小时。向反应液中加入氰基硼氢化钠 (45 mg)，60 °C 继续反应 8 小时，LCMS 监测反应完成。向反应液中加入饱和氯化铵溶液 (5 mL)，有机相浓缩，加入 DCM (10 mL)，饱和食盐水洗一次，有机相无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，制备液相分离，得 70.7 mg 化合物 134。 ESI-MS m/z:637.8 1/2[M+2H]⁺。

本发明中的其它化合物如无特别强调，参照以上实施例化合物的类似方法制备得到。

生物学实验

生物学实验 1: 细胞增殖实验

表 1

细胞系	KRAS 突变类型	培养基	铺板密度
AGS	G12D	1640+10%FBS	1000 cells/well
H358	G12C	1640+10%FBS	1000 cells/well
SW620	G12V	1640+10%FBS	1000cells/well
Mia-Paca2	G12C	1640+10%FBS	1000 cells/well
Panc0403	G12D	1640+10%FBS	1000cells/well
AsPC-1	G12D	1640+10%FBS	1000cells/well
MKN-1	WT-Amp	1640+10%FBS	1000cells/well
HCT116	G13D	1640+10%FBS	2000 cells/well

将不同突变的细胞按照表 1 铺板密度铺于低吸附透明 96 孔板中，置于细胞培养箱过夜培养。待细胞贴壁后，将待测化合物按照终浓度 20000、5000、1250、312.5、78.13、19.53、4.88、1.22、0.31、0 nM (DMSO 终浓度均为 0.25 %) 加入 96 孔板中，37℃培养 96 h 后向各孔加入 50 μL Cell-titer Glo 工作液，震荡混匀后室温孵育 10 min，在多功能酶标仪读取 Luminescence 发光值，将发光值数据计算转换为抑制百分数。并根据以下公式，计算细胞增殖抑制百分数：

抑制百分数=(1-(所测值-Blank)/(最大值-Blank))*100%

(“最大值”来自 0.25 % DMSO 对照孔, “Blank”来自空白培养基对照孔, “所测值”来自化合物处理孔)。

利用 GraphPad Prism 软件进行曲线拟合并获取 IC₅₀(nM)值, 结果见表 2。

表 2

化合物名称	IC ₅₀ (nM)							
	AGS	SW620	H358	Mia-Paca2	Panc0403	AsPC-1	MKN-1	HCT116
化合物 5	20	34	55					
化合物 7	6.2	31	/					
化合物 57	5	18	20					
化合物 111	30	43	56					
化合物 112	4.4	20	/		6.5	2.6	0.4	
化合物 113	80	325	/					
化合物 114	2.7	10	/					
化合物 115	0.9	8	/		5.9	1.9	0.7	20
化合物 131	4.4	15	8.4	5.3				
化合物 133	15	36	40	26				
化合物 134	34	/	/	67				

“/” 表示未测定。

生物学实验 2. 化合物 115 Western Blotting 实验

细胞铺板

取处于对数生长期, 且生长状况良好的 AGS 细胞, 弃掉培养液, PBS 清洗一次后, 加入 0.25 % Trypsin 消化细胞;

加入培养液终止消化, 收集细胞于 15 mL 离心管中, 1000 rpm 离心 3 min, 弃掉培养液, 加入 2mL 培养液重悬, 计数, 并使用培养液稀释至 3.33x10⁵ cells / mL (3x10⁵ cells/0.9mL/well);

将细胞按照每孔 0.9 mL 铺在 12 孔板中, 37℃, 5 % CO₂ 过夜培养。

加药处理

化合物工作液配制: 吸取一定体积的储存液, 使用 DMSO 稀释成 1000x 的中间液, 之后使用 DMSO 梯度稀释, 得到各个浓度的中间液; 然后吸取 3 uL 的各个浓度的中间液到 300 uL 培养液中, 吹打混匀, 制成 10x 的工作液;

加药: 分别吸取对应的工作液 100 uL 到每个孔中, 混匀后将 12 孔板置于 37℃, 5 % CO₂ 培养 24 hr。

蛋白质收集和定量

配制细胞裂解液: 将配制好的 10x RIPA 裂解液, 10x 磷酸酶抑制剂, 25x 蛋白酶抑制剂提前从 -20℃ 取出, 室温溶解后, 按照每毫升 760 uL ddH₂O, 100 uL 10x RIPA 裂解液, 100 uL 10x 磷酸酶抑制剂, 40 uL 25 蛋白酶抑制剂配制细胞裂解液, 混匀, 备用;

裂解细胞: 药物处理时间结束后, 小心吸掉孔内的培养液, 每孔加入 500 uL PBS 轻轻润洗,

吸去 PBS，从孔的中央缓慢加入 50 uL 细胞裂解液，于冰上裂解 10 ~ 15 min 后，将裂解液收集到 1.5 mL 离心管内，4 °C，15000 rpm 离心 15 min，吸取上清液到另一干净离心管内；

定蛋白：取一干净的透明 96 孔板，在每孔内加入 20 uL PBS，之后分别加入收集好的蛋白上清液 5 uL，单孔测试，之后将 BCA 溶液的 A 液和 B 液按照 50: 1 进行预混，每孔加入 200 uL 混合好的 BCA 显色液，用锡纸包裹 96 孔板，置于 37°C 孵育 30 min 后，使用 Evisin 仪器测定 OD 值 (562nm)，带入标准曲线，计算蛋白质浓度。

进行 WB 实验

1. 调整蛋白质浓度：按照计算公式，使用 PBS 调整每孔蛋白质上样量为 30 ug，最终体积为 10 uL，每份样品加入 2 uL 6 x SDS loading buffer，于 100 °C 煮 5 min，之后离心，冷却至室温；

2. 组装电泳槽，加入电泳液，每孔上样 12 uL，并于样品左右两次分别加 marker 2.5 uL 和 1.5 uL，marker 孔和其余孔均用 1 x loading buffer 补齐至 12 uL，90 V 电泳大约 30 min，待样品在胶内压缩成一条带之后，增加到 120 V 电泳，直到蓝色 loading buffer 条带到达胶的最底端；

3. 提前按照 7: 2: 1 (ddH₂O: 甲醇: 10 x 转膜液) 配制 2 ~ 3 L 转膜液，并置于 4°C 冷却；

4. 跑胶结束后，小心拆开胶板，将胶取出，裁去无用的部分，置于垫好滤纸的转膜夹上，轻轻沿着一次盖上裁剪好的 PVDF 膜 (PVDF 膜需要提前用甲醇浸泡活化，并浸泡在转膜液中)，用滚轮小心来回滚压，去掉胶与膜之间的气泡，然后覆盖一次滤纸，小心将转膜夹加紧，插入转膜槽内，加入转膜液，并将转膜槽放置到一个稍大的容器内，周围填满碎冰，400 mA 转膜 120 ~ 150 min (需要根据蛋白质分子量决定)；

5. 配制 5 % BSA 封闭液：称取 2.5 g BSA，加入 TBS-T 溶解，定容到 50 mL；

6. 转膜结束后，小心取出 PVDF 膜，浸泡在 5 % BSA 溶液内，于摇床上，室温封闭 1 hr；

7. 配制一抗：将 5 % BSA 稀释到 2 %，用来稀释抗体；按照抗体说明书建议比例，稀释一抗；

8. 将封闭好的 PVDF 膜转移到一抗溶液中，4°C 孵育过夜；

孵育二抗

1. 将 PVDF 膜从一抗溶液中取出，使用 TBS-T 在摇床上清洗三次，每次 10 min，使用过的一抗可以保存在 -20°C，重复使用；

2. 按照一抗说明书，使用 2 % BSA 稀释对应的兔抗或者鼠抗，稀释比例为 4000: 1，将 PVDF 膜置于二抗溶液内，室温孵育 1 ~ 2 hr；

3. 二抗孵育结束后，TBS-T 清洗三次，每次 10 min；

发光步骤

1. 打开发光仪，选择 BioSense 模式；

2. 将发光液 A 液和 B 液等比例在容器内混合，将 PVDF 膜用无尘纸擦干后，置于容器内，使用移液枪吸取发光液，反复浇在 PVDF 膜上，是 PVDF 膜被发光液充分浸润后，将膜置于仪器内，进行曝光；

其余两个细胞系 Mia-Paca2 及 SW620 参考上述测试方法得到，结果见图 1。

生物学实验 3. 化合物 115 在 ICR 小鼠中的 PK 考察

实验方法和结果:

将化合物与溶媒 10%DMSO/5%Solutol/85%生理盐水混合，涡旋并超声，制备得到 0.6 mg/ml 澄清溶液。选取 6 至 7 周龄的 ICR 雌性小鼠，不禁食，静脉给化合物 115，收集一定时间的全血，以 LC-MS/MS 方法分析药物浓度，并用 Phoenix WinNolin 软件(美国 Pharsight 公司) 计算药代参数，结果如表 3 所示。

表 3. 静脉化合物 115 单药给药小鼠 PK 数据

Route	IV
Dosing Level (mg/kg)	3
Formulation	10%DMSO/5%Solutol/85%生理盐水
Sex	雌性
Cl_obs (mL/min/kg)	13.7
t _{1/2} (h)	13.5
C ₀ (ng/mL)	7510
AUC _{last} (h*ng/mL)	3714
Vss_obs (L/kg)	9.23

生物学实验 4. 化合物 115 在 SD 大鼠中的 PK 考察

实验方法和结果:

将化合物与溶媒 10%DMSO/5%Solutol/85%生理盐水混合，涡旋并超声，制备得到 1.5 mg/ml 澄清溶液。选取 6-7 周龄的 SD 雄性大鼠，禁食 8h 后，静脉给化合物 115，收集一定时间的全血，以 LC-MS/MS 方法分析药物浓度，并用 Phoenix WinNolin 软件(美国 Pharsight 公司) 计算药代参数，结果如表 4 所示。

表 4. 静脉化合物 115 单药给药大鼠 PK 数据

Route	IV
Dosing Level (mg/kg)	3
Formulation	10%DMSO/5%Solutol/85%生理盐水
Sex	雄性
Cl_obs (mL/min/kg)	5.44
t _{1/2} (h)	12.7
C ₀ (ng/mL)	17,275
AUC _{last} (h*ng/mL)	9,172
Vss_obs (L/kg)	5.06

生物学实验 5. 化合物 115 在比格犬中的 PK 考察

实验方法和结果:

将化合物与溶媒 10%DMSO/5%Solutol/85%生理盐水混合，涡旋并超声，制备得到 1.5 mg/ml 澄清静脉注射溶液。选取约 10 kg 比格犬（雌雄各半），不禁食，静脉给予化合物 115，静脉收集 5min、15min、30min、1h、2h、4h、6h、8h、10h、24h、48h、72h 全血样品。以 LC-MS/MS

方法分析药物浓度，并用 Phoenix WinNolin 软件（美国 Pharsight 公司）计算药代参数，结果如表 5 所示。给药实验方案和结果如表 5 所示。

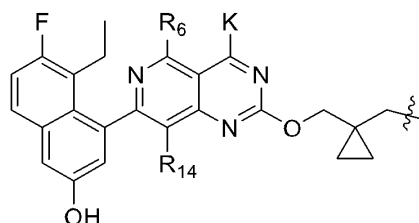
表 5. 静脉化合物 115 单药比格犬 PK 数据

Route	IV
Dosing Level (mg/kg)	3
Formulation	10%DMSO/5%Solutol/85%生理盐水
Sex	1 雌 1 雄
Cl_obs (mL/min/kg)	1.96
t _{1/2} (h)	23.3
C ₀ (ng/mL)	22657
AUC _{last} (h*ng/mL)	20685
Vss_obs (L/kg)	1.82

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

1. 一种具有 F-L-M 结构的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其特征在于：

所述 F 为通式(I)所示的 KRAS 蛋白结合片段；



(I)

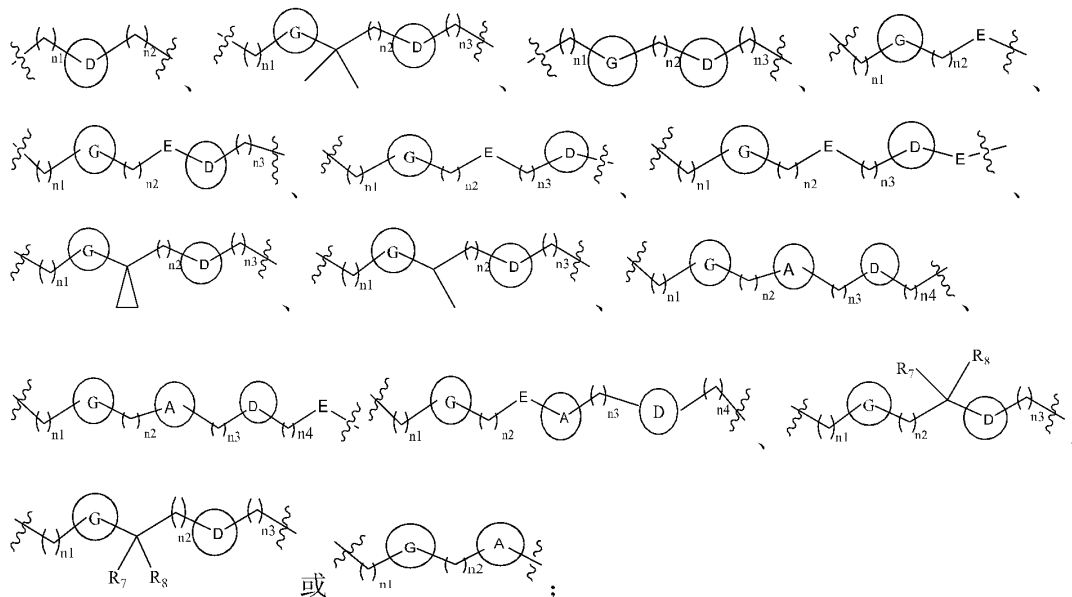
所述 K 选自含 N 的 6-12 元杂环基；所述 K 可任选进一步被一个或多个 R_a 所取代；

所述 R_{14} 选自卤素；

所述 R_6 选自 H、羟基、氨基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基或 C_{1-6} 烷氧基；优选为 H；

或者，所述 R_6 与 K 及其所连接的原子共同组成 3-14 元杂环基；其中，所述 3-14 元杂环基可任选进一步被一个或多个 R_a 所取代；

所述 L 为连接 F 和 M 的连接单元；所述 L 选自



其中，

所述 G 环、D 环各自独立选自 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{3-14} 环烷基或 3-14 元杂环基；其中，所述 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{3-14} 环烷基或 3-14 元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代；

所述 A 环各自独立选自 3-7 元含 N 杂环基；其中，所述 3-7 元含 N 杂环基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代；优选地，所述 A 环各自独立选自 3-6 元含 N 杂环基；所述 3-6 元含 N 杂环基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代；

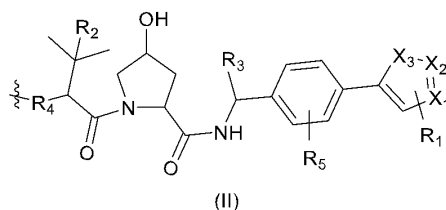
所述 E 各自独立地不存在或选自 -O-、-NH-、 $\text{---}\text{C}=\text{C}\text{---}$ 、 $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{---}$ 、或 -NCH₃-;

所述 R₇、R₈ 各自独立选自 H、卤素、羟基、氨基、氧代基、氰基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基或 C₁₋₆ 烷氧基;

或者, R₇、R₈ 与其所连接的原子共同形成 C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基; 其中, 所述 C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基任选进一步被一个或多个 R_a 取代;

所述 n₁、n₂、n₃、n₄ 各自独立地选自 0-10 的整数, 优选为 0, 1, 2, 3 或 4;

所述 M 选自通式(II)所示的 VHL 结合片段;



其中, 所述 X₁ 选自 C、CH 或 N;

所述 X₂ 选自 C、CH 或 N;

所述 X₃ 选自 N、NH、O 或 S;

所述 R₁ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、卤素或氰基; 优选为甲基、乙基、F 或氰基;

所述 R₂ 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基; 优选为 H 或甲基;

所述 R₃ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟基烷基、-(CH₂)_nN(R₉)₂、-(CH₂)_n-CO-OR₉ 或 -(CH₂)_n-CO-N(R₉)₂, 所述 R₉ 各自独立选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 烷氧基; 优选地, 所述 -(CH₂)_n-CO-N(R₉)₂ 为 -(CH₂)_n-CO-NH-(CH₂)_n-CH₃;

所述 n 选自 0, 1, 2 或 3;

所述 R₄ 选自 $\text{---}\text{N}=\text{N}\text{---}$ 、 $\text{---}\text{N}=\text{O}\text{---}$ 或 -NH-;

所述 R₅ 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

所述 R_a 独立地选自 H、羟基、氨基、氧代基、氰基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-C₀₋₃ 亚烷基-OR_b、-OC(=O)C₁₋₆ 烷基、-C₀₋₃ 亚烷基-SR_b、-C₀₋₃ 亚烷基-N(R_b)₂、-C₀₋₃ 亚烷基-S(=O)R_b、-C₀₋₃ 亚烷基-S(=O)₂R_b、-C₀₋₃ 亚烷基-SR_b、-C₀₋₃ 亚烷基-S(R_b)₅、-C₀₋₃ 亚烷基

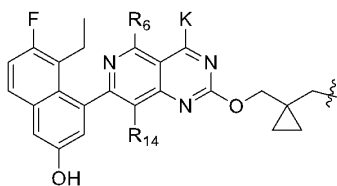
-C(=O)R_b、-C₀₋₃ 亚烷基-C(=O)OR_b、-C₀₋₃ 亚烷基-C(=O)N(R_b)₂、C₂₋₆ 烯基、 $\text{---}\text{C}(\text{R}_b)=\text{C}(\text{R}_b)\text{---}$ 、C₂₋₆ 炔基、-C₀₋₃ 亚烷基-C₃₋₁₄ 环烷基、-C₀₋₃ 亚烷基-(3-14 元杂环基)、-C₀₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₈ 芳基或 -C₀₋₃ 亚烷基-(5-18 元杂芳基); 其中, 所述羟基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₀₋₃ 亚烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-C₀₋₃ 亚烷基-C₃₋₁₄ 环烷基、-C₀₋₃ 亚烷基-(3-14 元杂环基)、-C₀₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₈ 芳基或 -C₀₋₃ 亚烷基-(5-18 元杂芳基)任选地进一步被一个或多个 R_b 取代;

每个 R_b 独立地为 H、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、C₆₋₁₈ 芳基或 5-18 元杂芳基; 其中, 所述羟基、氨基、C₁₋₆ 烷

基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、C₆₋₁₈ 芳基或 5-18 元杂芳基任选地进一步被一个或多个卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基所取代；或者一个原子上的两个 R₆ 与其共同连接的原子一起形成 C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、C₆₋₁₈ 芳基或 5-18 元杂芳基，所述 C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、C₆₋₁₈ 芳基或 5-18 元杂芳基任选地进一步被一个或多个卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基取代。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其特征在于：

所述 F 为通式(I)所示的 KRAS 蛋白结合片段；



(I)

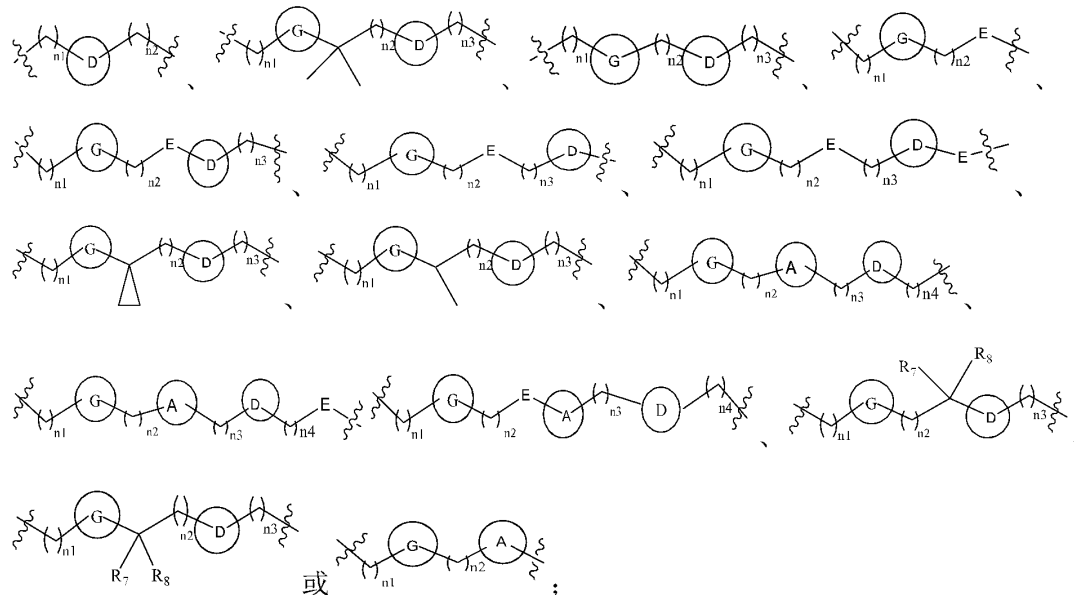
所述 K 选自含 N 的 6-12 元杂环基；所述 K 可任选进一步被一个或多个 R_a 所取代；

所述 R₁₄ 选自卤素；

所述 R₆ 选自 H、羟基、氨基、氰基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 烷氧基；优选为 H；

或者，所述 R₆ 与 K 及其所连接的原子共同组成 3-14 元杂环基；其中，所述 3-14 元杂环基可任选进一步被一个或多个 R_a 所取代；

所述 L 为连接 F 和 M 的连接单元；所述 L 选自



其中，

所述 G 环、D 环各自独立选自 C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基；其中，所述 C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代；

所述 A 环各自独立选自 3-7 元含 N 杂环基；其中，所述 3-7 元含 N 杂环基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代；优选地，所述 A 环各自独立选自 3-6 元含 N 杂环基；其中，所述 3-6 元含 N 杂环基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代；

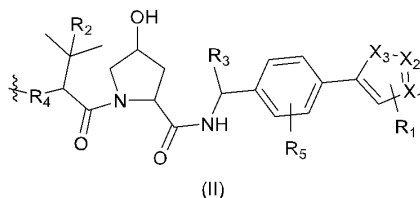
所述 E 各自独立地不存在或选自 -O-、-NH-、 $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array}$ 或 -NCH₃-；

所述 R₇、R₈ 各自独立选自 H、卤素、羟基、氨基、氧代基、氰基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 烷氧基；

或者，R₇、R₈ 与其所连接的原子共同形成 C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基；其中，所述 C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代；

所述 n₁、n₂、n₃、n₄ 各自独立地选自 0-10 的整数，优选为 0，1，2，3 或 4；

所述 M 选自通式(II)所示的 VHL 结合片段：



其中，所述 X₁ 选自 C、CH 或 N；

所述 X₂ 选自 C、CH 或 N；

所述 X₃ 选自 N、NH、O 或 S；

所述 R₁ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、卤素或氰基，优选为甲基、乙基、F 或氰基；

所述 R₂ 选自 H 或 C₁₋₆ 烷基，优选为 H 或甲基；

所述 R₃ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟基烷基、-(CH₂)_nN(R₉)₂、-(CH₂)_n-CO-OR₉ 或 -(CH₂)_n-CO-N(R₉)₂，所述 R₉ 各自独立选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 烷氧基；优选地，所述 -(CH₂)_n-CO-N(R₉)₂ 为 -(CH₂)_n-CO-NH-(CH₂)_n-CH₃；

所述 n 选自 0，1，2 或 3；

所述 R₄ 选自 $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array}$ 或 -NH-；

所述 R₅ 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基；

所述 R_a 独立地选自 H、羟基、氨基、氧代基、氰基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-C₀₋₃ 亚烷基-OR_b、-OC(=O)C₁₋₆ 烷基、-C₀₋₃ 亚烷基-SR_b、-C₀₋₃ 亚烷基-N(R_b)₂、-C₀₋₃ 亚烷基-S(=O)R_b、-C₀₋₃ 亚烷基-S(=O)₂R_b、-C₀₋₃ 亚烷基-SR_b、-C₀₋₃ 亚烷基-S(R_b)₅、-C₀₋₃ 亚烷基

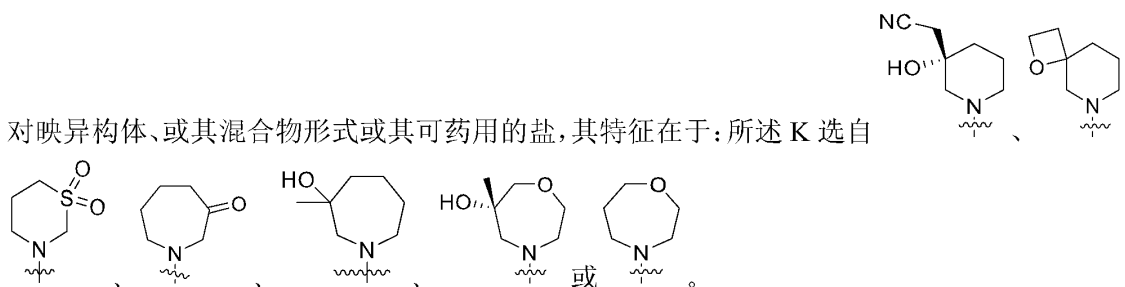
-C(=O)R_b、-C₀₋₃ 亚烷基-C(=O)OR_b、-C₀₋₃ 亚烷基-C(=O)N(R_b)₂、C₂₋₆ 烯基、 $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array}$ 、C₂₋₆ 炔基、-C₀₋₃ 亚烷基-C₃₋₁₄ 环烷基、-C₀₋₃ 亚烷基-(3-14 元杂环基)、-C₀₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₈ 芳基或 -C₀₋₃ 亚烷基

-(5-18 元杂芳基); 其中, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{3-14} 环烷基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-(3-14 元杂环基)、 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{6-18} 芳基或 $-C_{0-3}$ 亚烷基-(5-18 元杂芳基)任选地进一步被一个或多个 R_b 取代;

每个 R_b 独立地为 H、卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、 C_{6-18} 芳基或 5-18 元杂芳基; 其中, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、 C_{6-18} 芳基或 5-18 元杂芳基任选地进一步被一个或多个卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基所取代; 或者一个原子上的两个 R_b 与其共同连接的原子一起形成 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、 C_{6-18} 芳基或 5-18 元杂芳基, 所述 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、 C_{6-18} 芳基或 5-18 元杂芳基任选地进一步被一个或多个卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基取代。

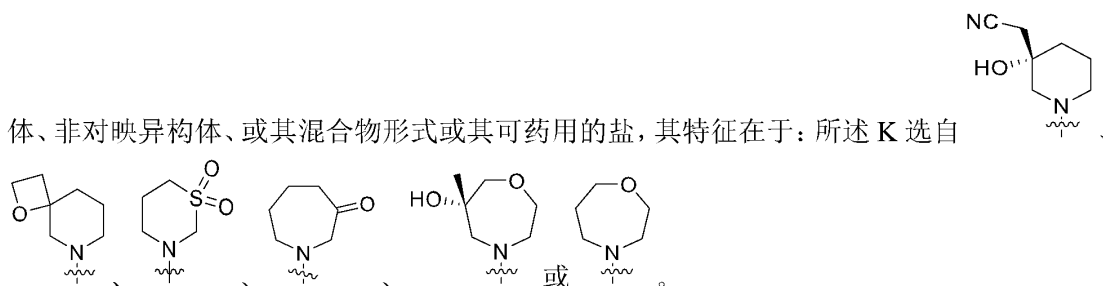
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非

对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 其特征在于: 所述 K 选自



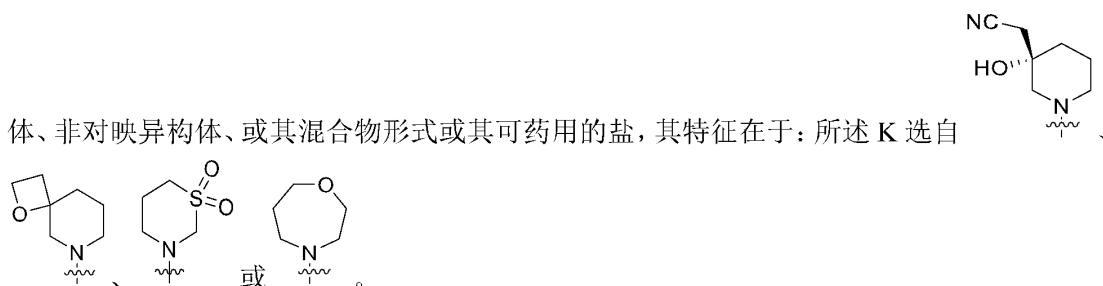
4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的化合物, 或其互变异构体、外消旋体、对映异构

体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 其特征在于: 所述 K 选自

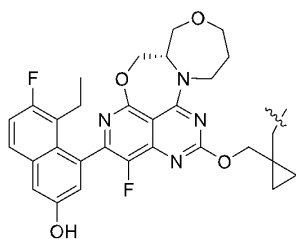


5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物, 或其互变异构体、外消旋体、对映异构

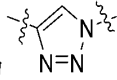
体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 其特征在于: 所述 K 选自



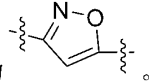
6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的化合物, 或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 其特征在于: 所述 F 选自



7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的化合物, 或其互变异构体、外消旋体、对映异构

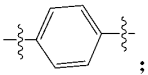
体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 其特征在于, 所述 R_4 为 。

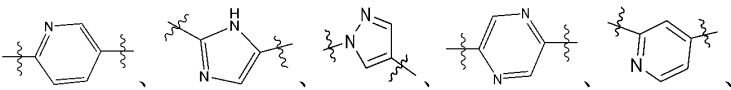
8. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的化合物, 或其互变异构体、外消旋体、对映异构

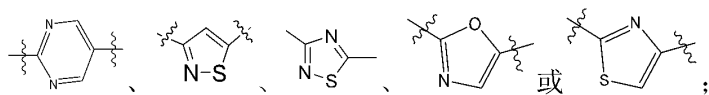
体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 其特征在于, 所述 R_4 为 。

9. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的化合物, 或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 其特征在于, 所述 R_4 为 -NH-。

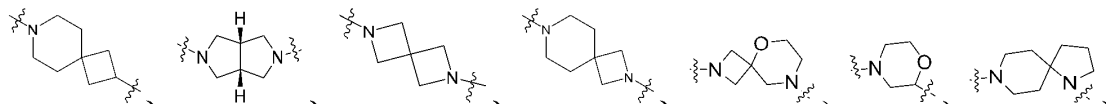
10. 根据权利要求 1-9 中任一项所述的化合物, 或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 其特征在于, 所述 L 中的 G 环或 D 环各自独立选自 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{3-14} 环烷基或 3-14 元杂环基; 其中, 所述 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{3-14} 环烷基或 3-14 元杂环基任选地进一步被一个或多个卤素或 C_{1-3} 烷基取代;

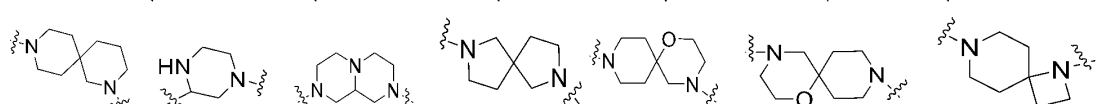
所述 C_{6-14} 芳基优选为 ;

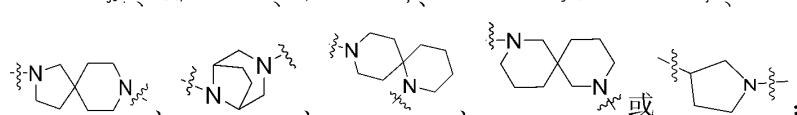
所述 5-14 元杂芳基优选自 、

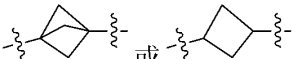
、或

所述 3-14 元杂环基优选自 、

、

、

、或

所述 C₃₋₁₄ 环烷基优选自  。

11. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的化合物, 或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 其特征在于, 所述 D 环各自独立选自 5-6 元含氮杂芳基; 其中, 所述 5-6 元含氮杂芳基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代;

所述 G 环各自独立选自 C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基; 其中, 所述 C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代;

所述 A 环各自独立选自 3-7 元含 N 杂环基; 其中, 所述 3-7 元含 N 杂环基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代;

所述 E 各自独立地不存在或选自 -O-、-NH-、 或 -NCH₃-;

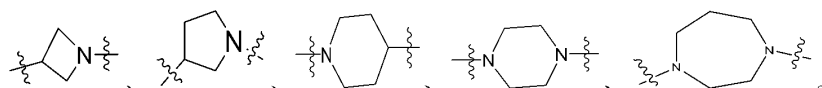
所述 R₇、R₈ 各自独立选自 H、卤素、羟基、氨基、氧代基、氰基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 烷氧基;

或者, 所述 R₇、R₈ 与其所连接的原子共同形成 C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基; 其中, 所述 C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代;

所述 n₁、n₂、n₃、n₄ 各自独立地选自 0-10 的整数, 优选为 0, 1, 2, 3 或 4。

12. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的化合物, 或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 其特征在于, 所述 A 环各自独立选自 3-7 元含 N 杂环基; 其中, 所述 3-7 元含 N 杂环基任选地进一步被一个或多个卤素或 C₁₋₃ 烷基取代; 优选地, 所述 A 环各自独立选自 3-6 元含 N 杂环基; 其中, 所述 3-6 元含 N 杂环基任选地进一步被一个或多个卤素或 C₁₋₃ 烷基取代。

13. 根据权利要求 12 所述的化合物, 或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 其特征在于, 所述 3-7 元含 N 杂环基为

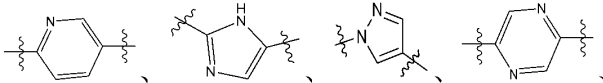


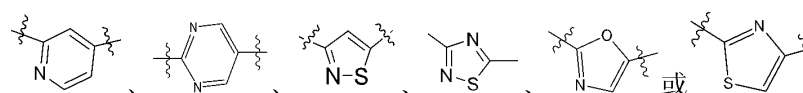
14. 根据权利要求 1-13 中任一项所述的化合物, 或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 其特征在于, 所述 E 为 -O-。

15. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的化合物, 或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 其特征在于, 所述 E 为 -NH-。

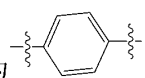
16. 根据权利要求 1-15 中任一项所述的化合物, 或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 其特征在于, 所述 E 为 -NCH₃-。

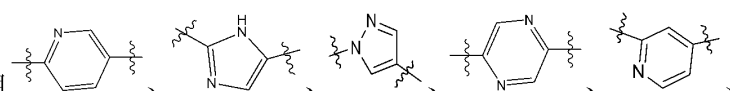
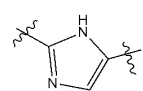
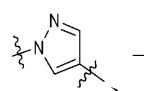
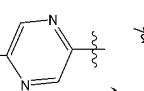
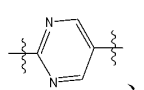
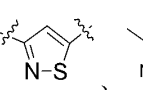
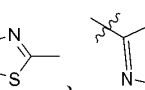
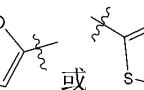
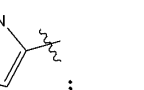
17. 根据权利要求 1-16 中任一项所述的化合物, 或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 其特征在于, 所述 D 环独立选自 5-6

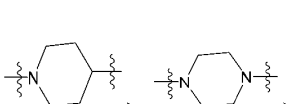
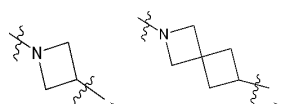
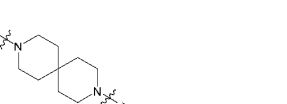
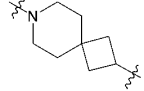
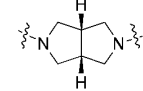
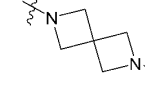
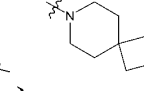
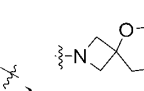
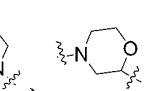
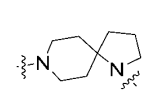
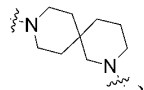
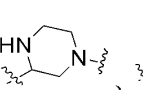
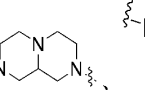
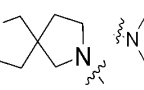
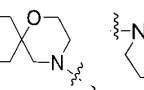
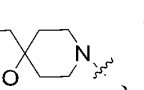
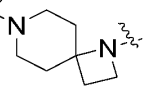
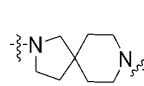
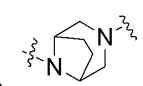
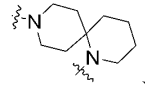
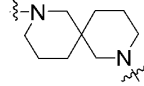
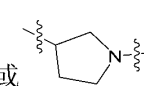
元含氮杂芳基, 所述 5-6 元杂芳基选自  。

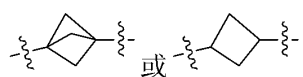
 ; 其中, 所述 5-6 元含氮杂芳基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代; 所述 R_a 选自 H、羟基、氨基、氧代基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

18. 根据权利要求 1-17 中任一项所述的化合物, 或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 其特征在于, 所述 G 环独立选自 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{3-14} 环烷基或 3-14 元杂环基; 其中, 所述 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{3-14} 环烷基或 3-14 元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代;

所述 C_{6-14} 芳基优选为  ;

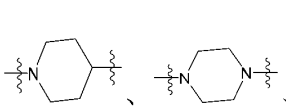
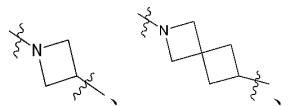
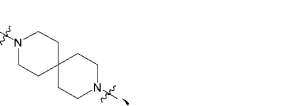
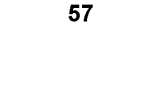
所述 5-14 元杂芳基优选自  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  或  ;

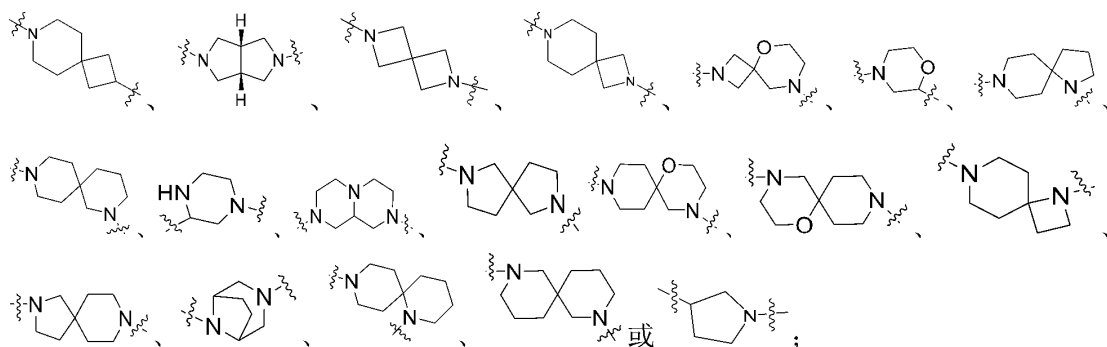
所述 3-14 元杂环基优选自  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  或  ;

所述 C_{3-14} 环烷基优选自  ;

所述 R_a 选自 H、羟基、氨基、氧代基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

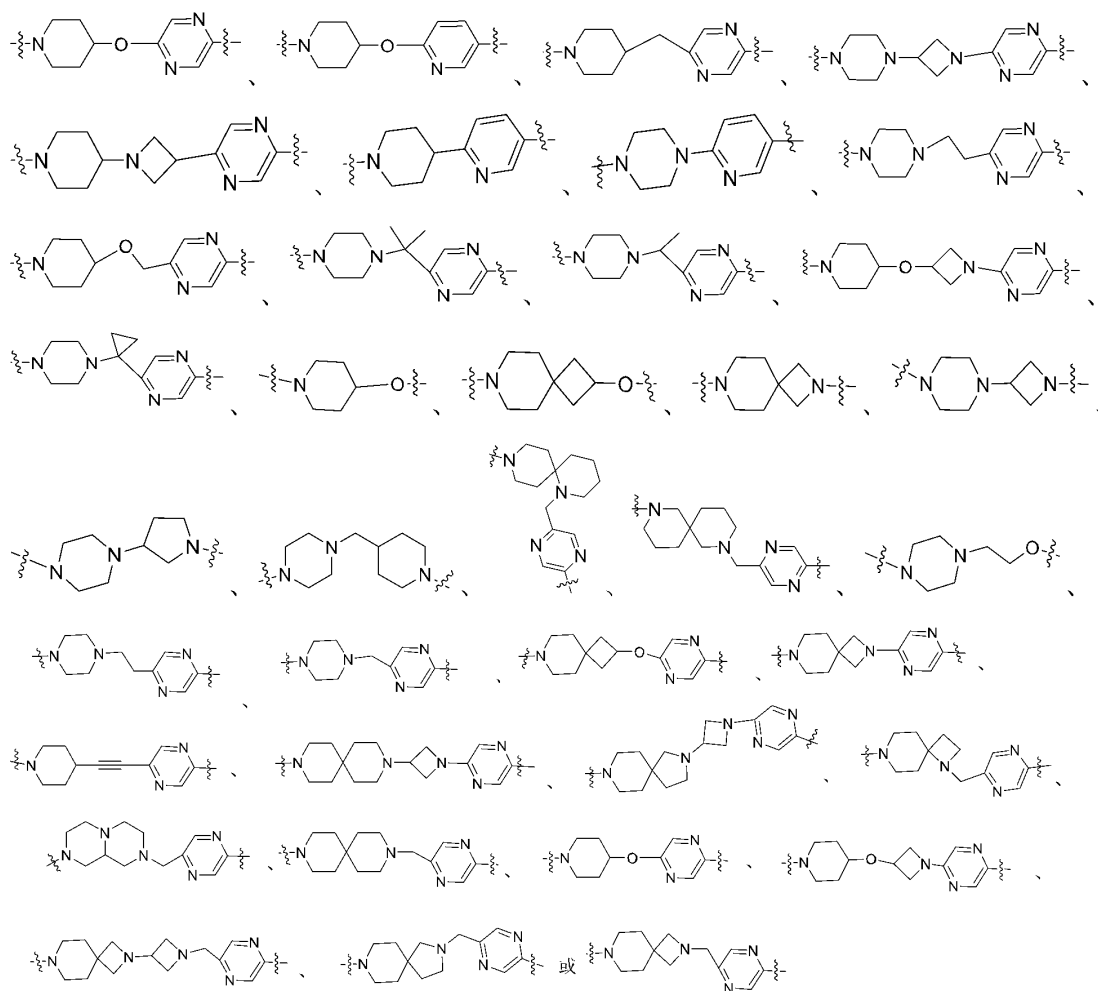
19. 根据权利要求 1-18 中任一项所述的化合物, 或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 其特征在于, 所述 G 环独立选自 3-14 元杂环基, 所述 3-14 元杂环基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代;

所述 3-14 元杂环基优选自  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,

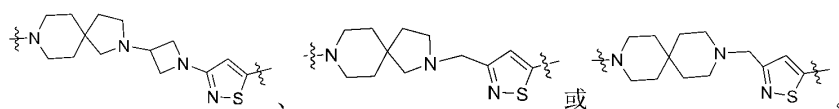


所述 R₄ 选自 H、羟基、氨基、氧代基、氰基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 烷氧基。

20. 根据权利要求 1-19 中任一项所述的化合物, 或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 其特征在于, 所述 L 选自

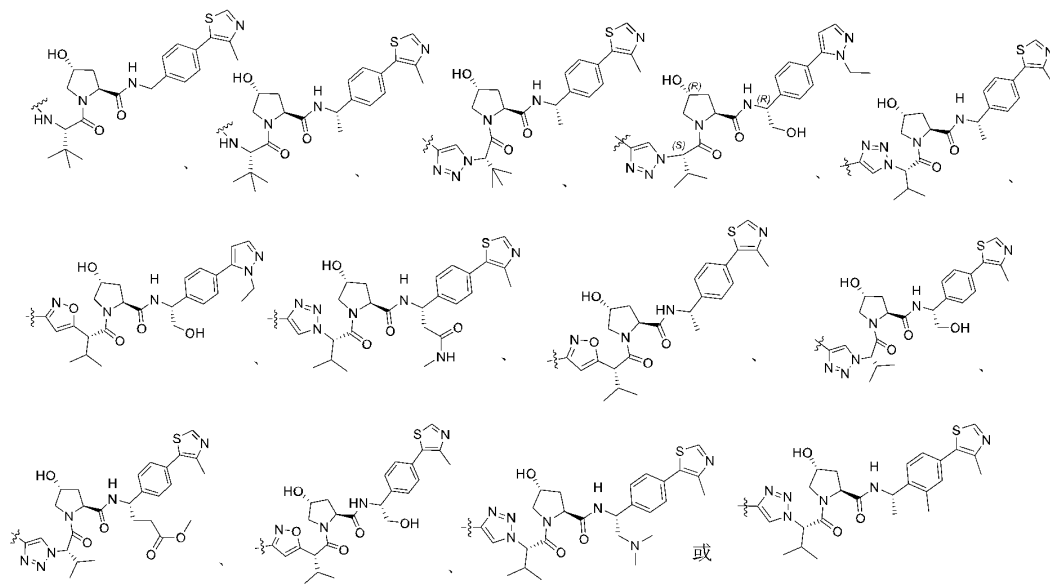


21. 根据权利要求 1-19 中任一项所述的化合物, 或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 其特征在于, 所述 L 选自

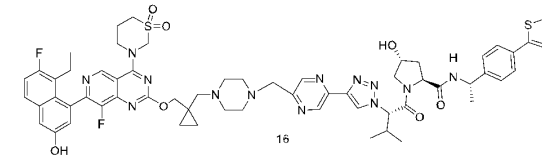
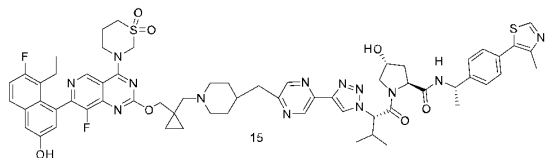
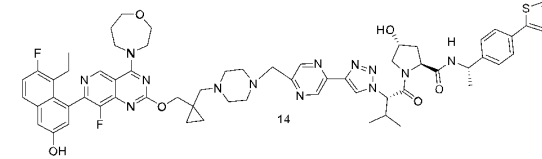
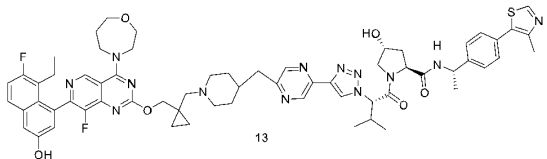
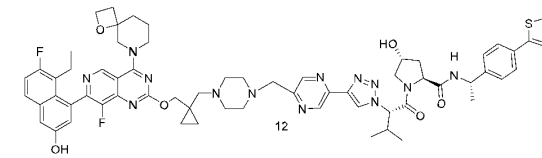
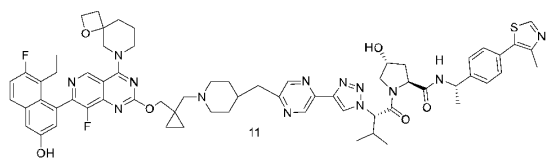
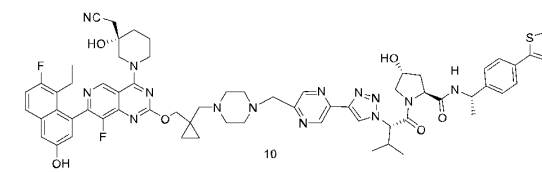
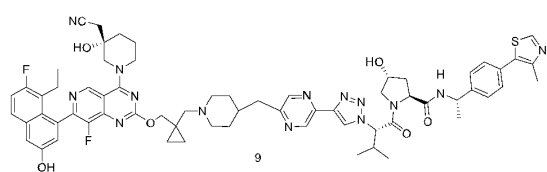
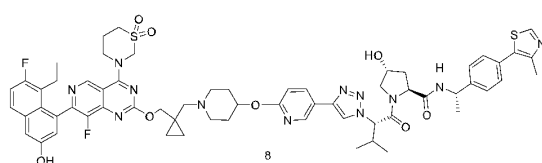
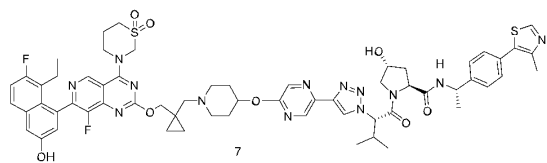
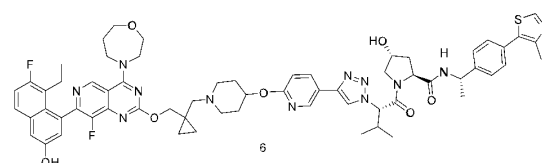
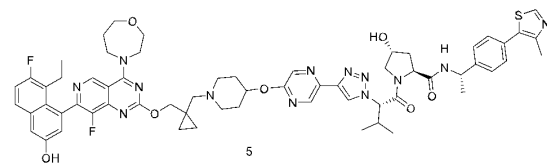
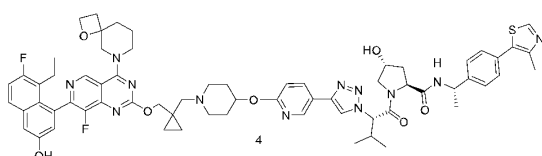
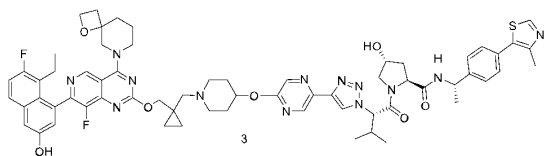
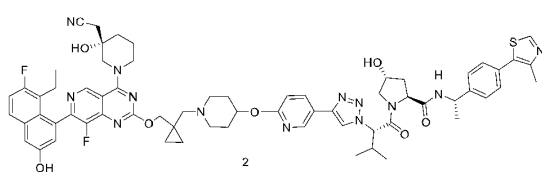
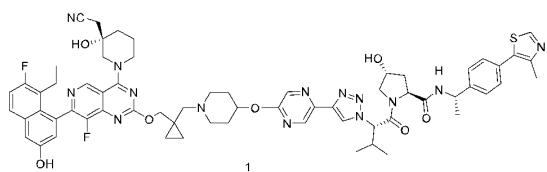


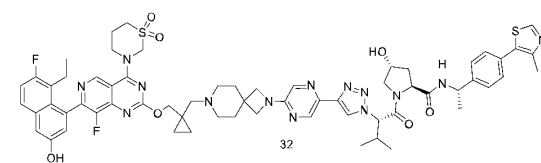
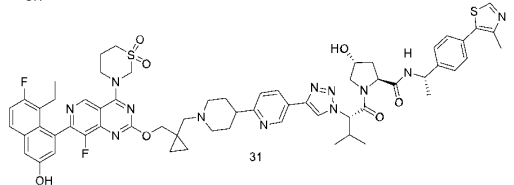
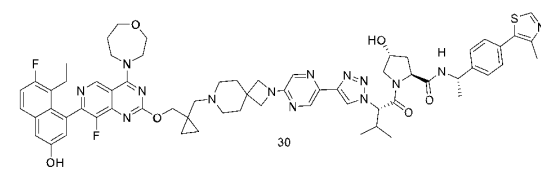
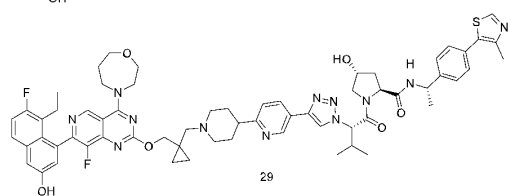
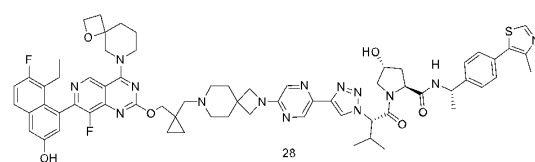
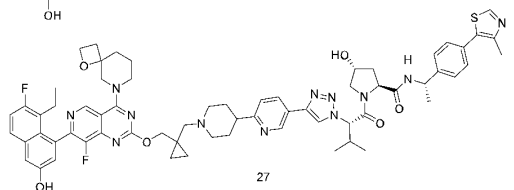
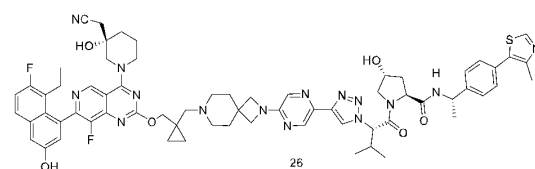
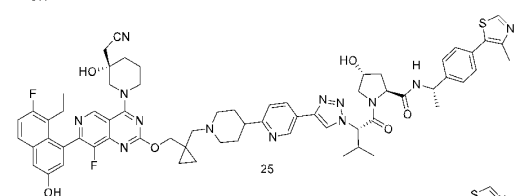
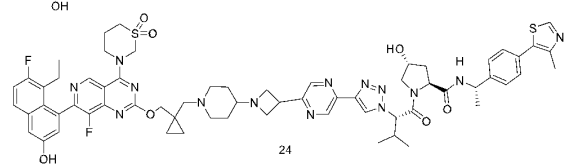
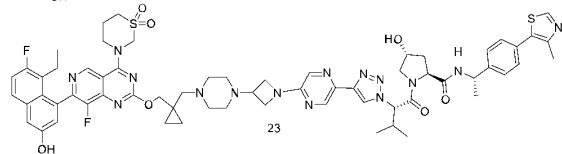
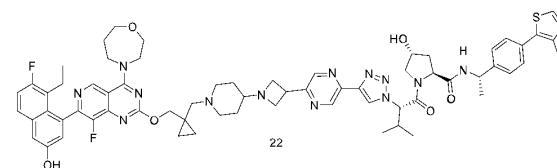
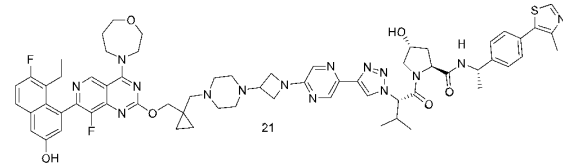
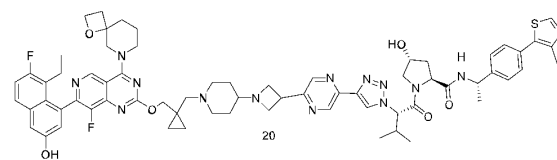
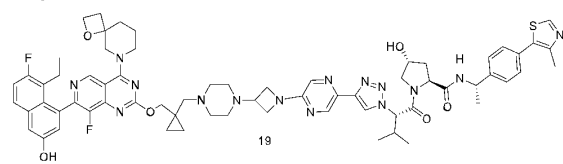
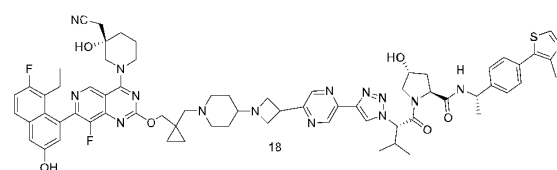
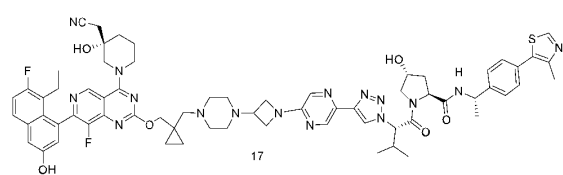
22. 根据权利要求 1-21 中任一项所述的化合物, 或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 其特征在于, 所述 R_3 选自 H、甲基、羟基甲基、 $-\text{CH}_2\text{-CO-O-CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{-CO-NH-CH}_3$ 。

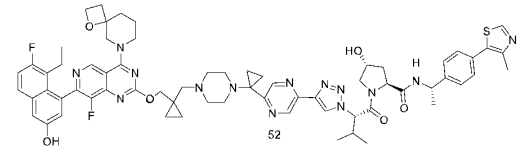
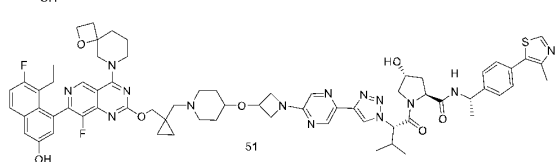
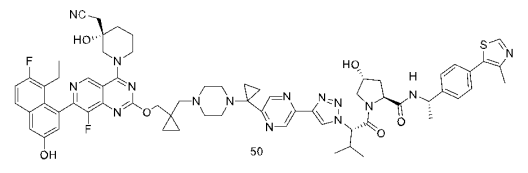
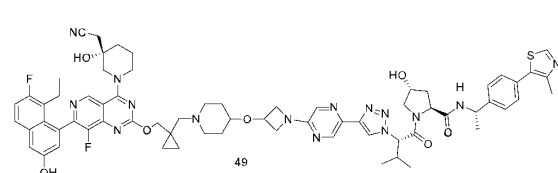
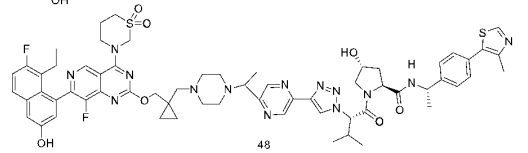
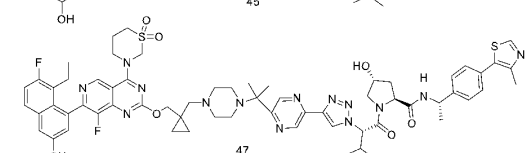
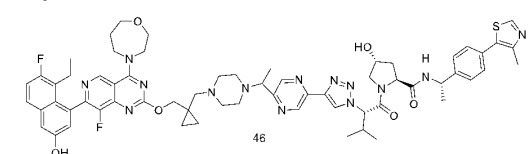
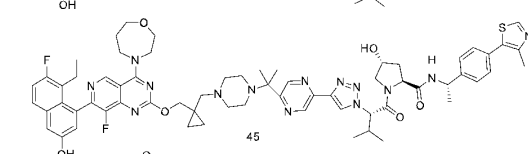
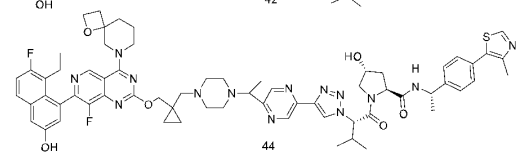
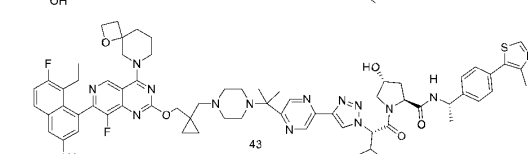
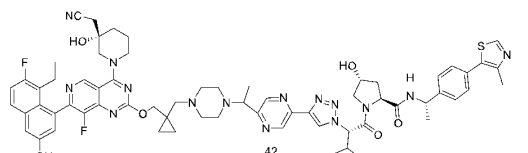
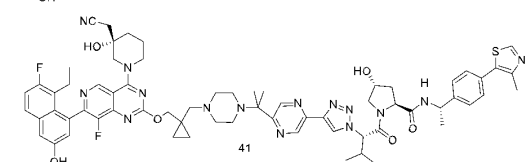
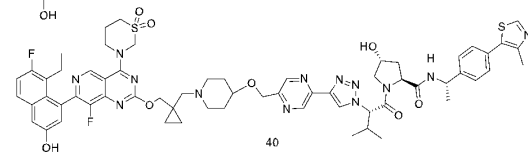
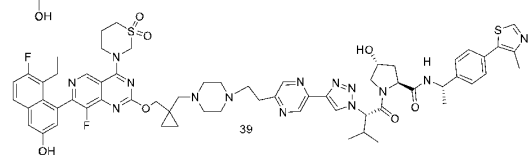
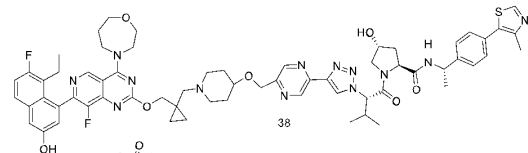
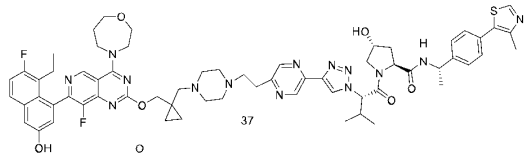
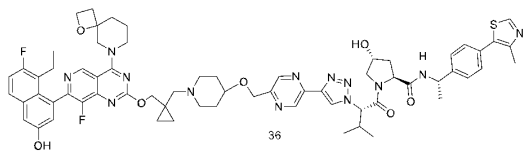
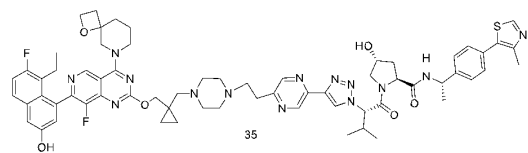
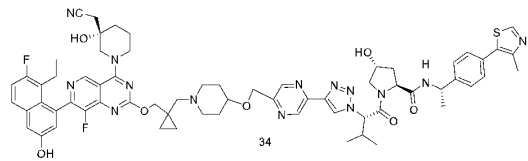
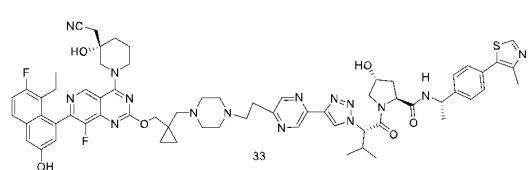
23. 根据权利要求 1-22 中任一项所述的化合物, 或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 其特征在于, 所述 M 选自

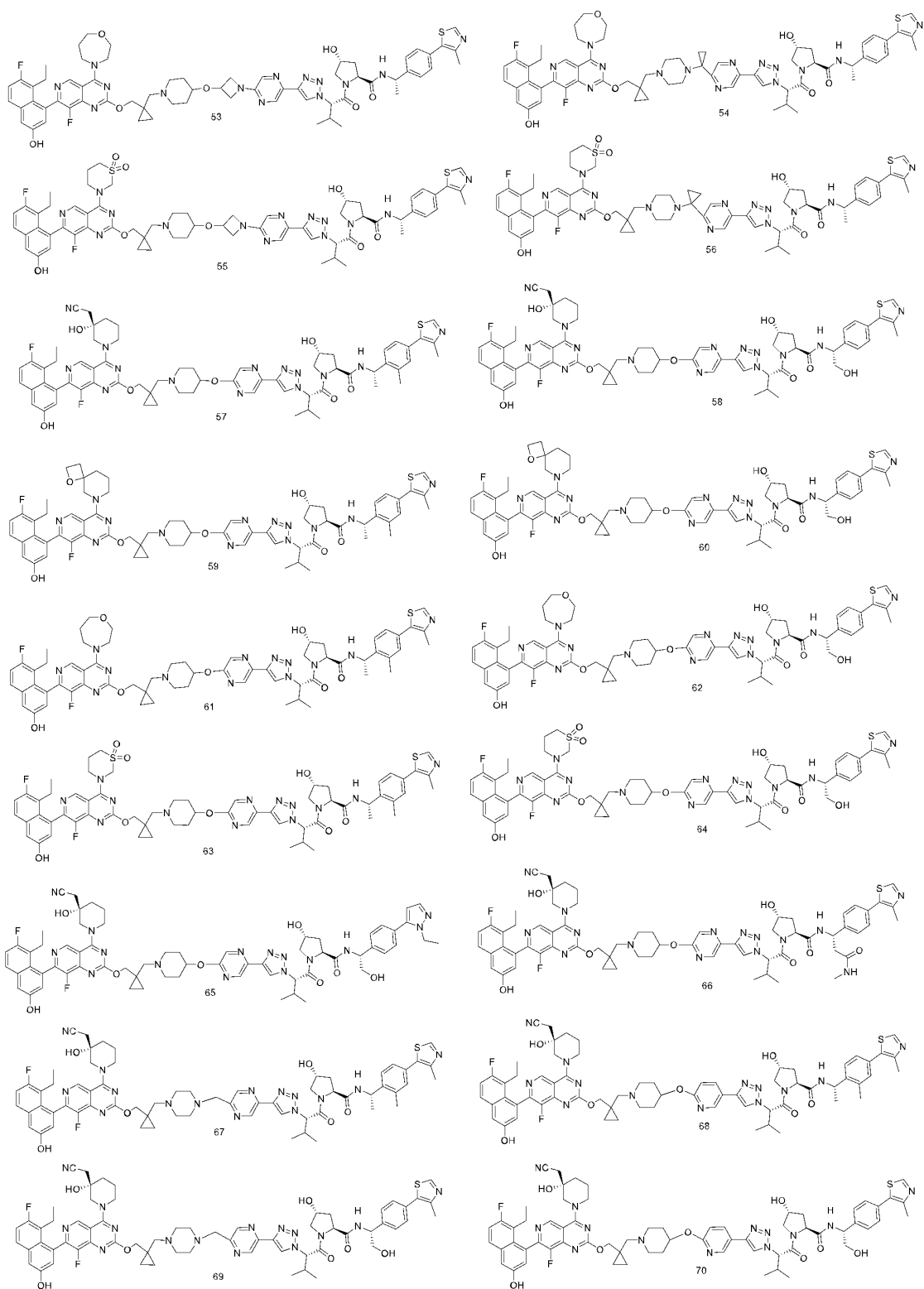


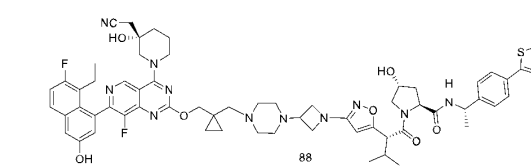
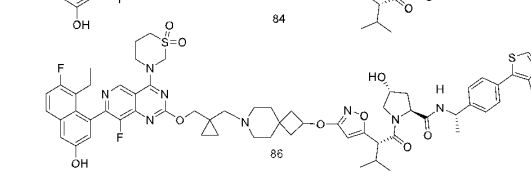
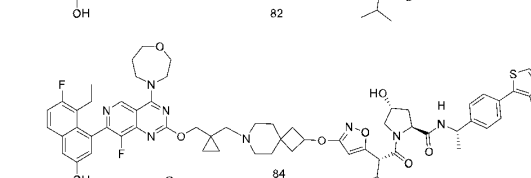
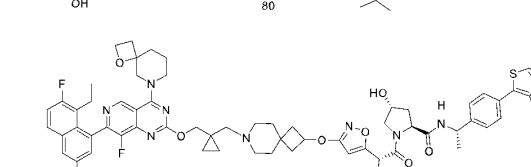
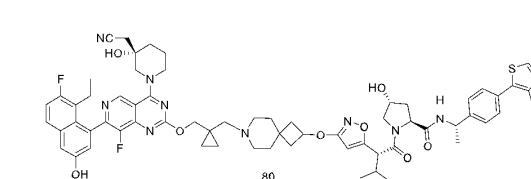
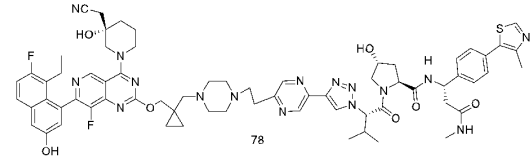
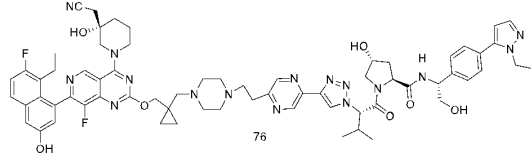
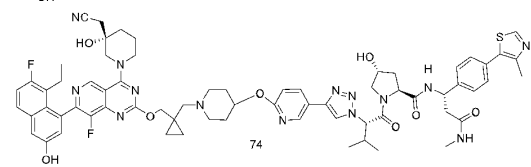
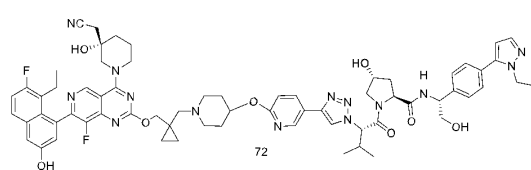
24. 根据权利要求 1 所述的化合物, 或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 其特征在于, 所述 F-L-M 结构的化合物选自以下化合物:

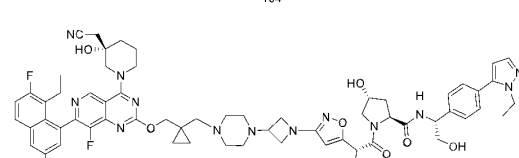
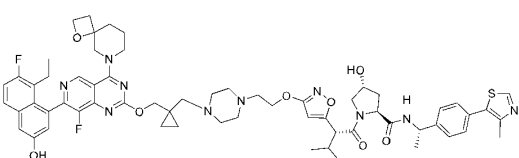
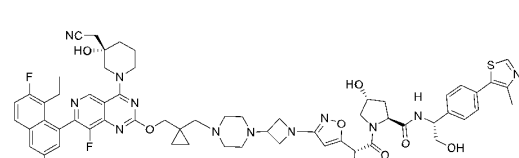
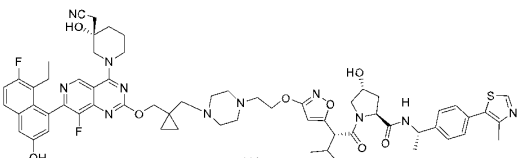
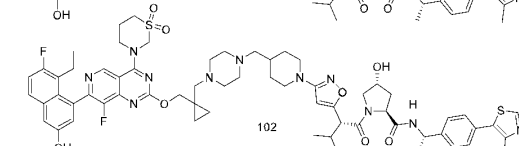
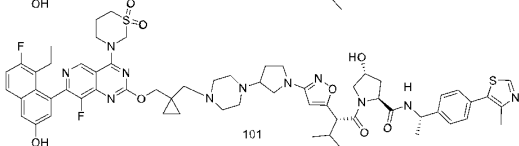
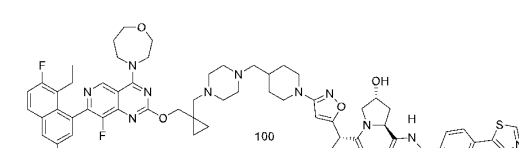
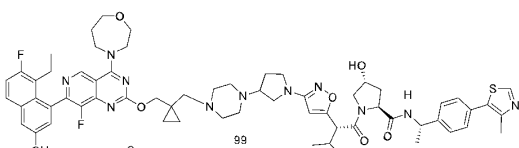
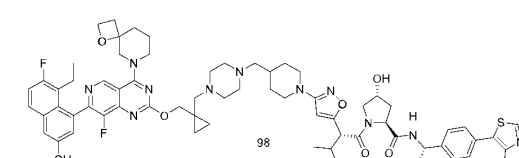
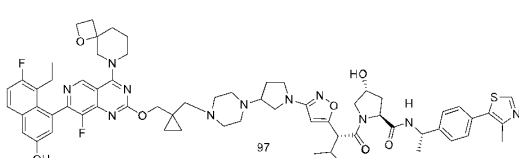
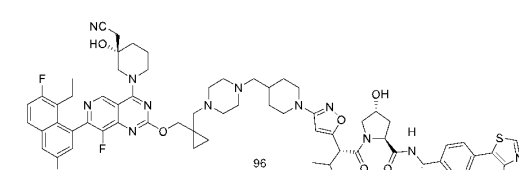
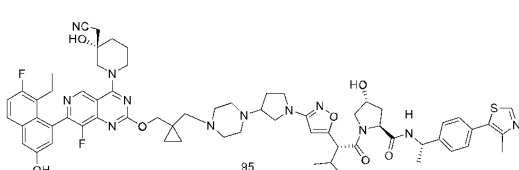
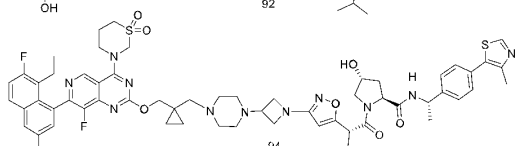
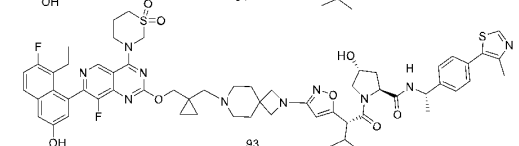
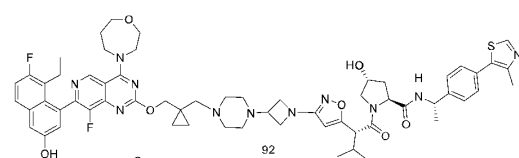
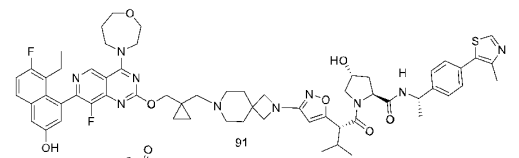
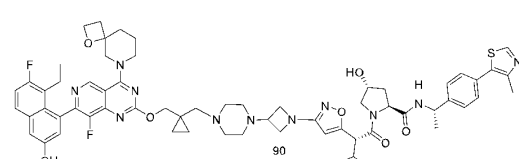
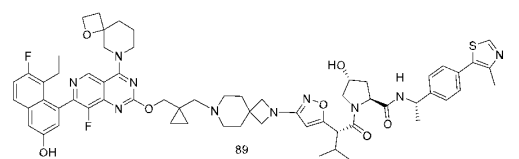


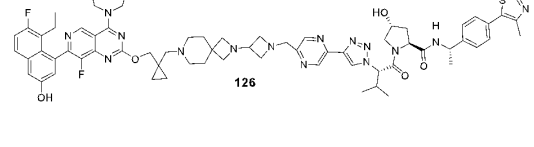
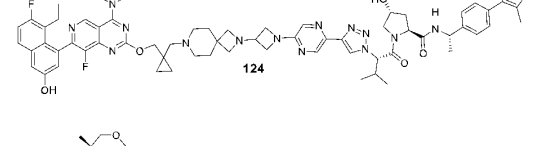
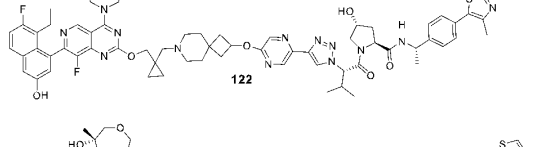
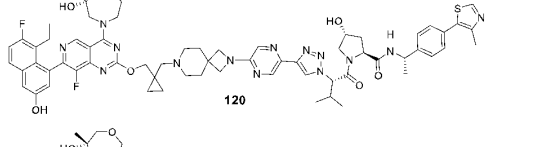
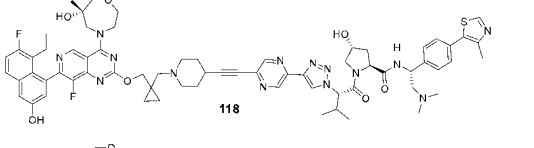
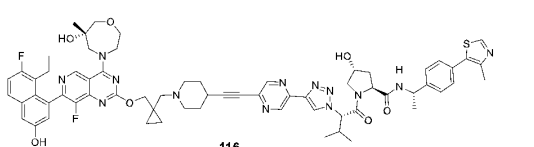
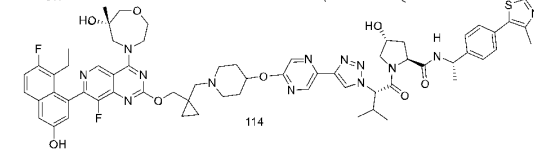
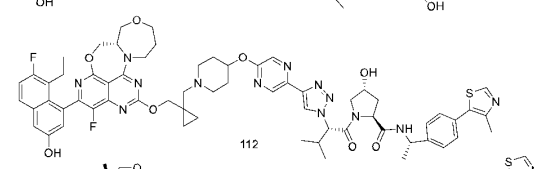
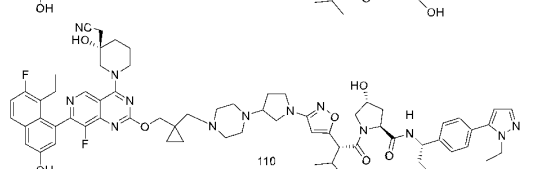
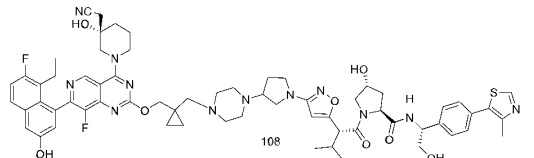
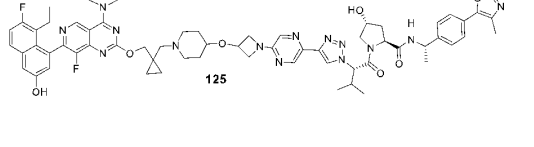
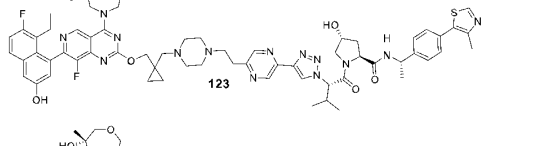
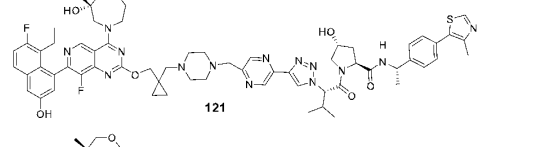
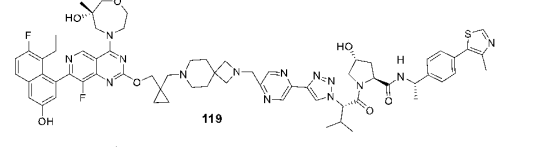
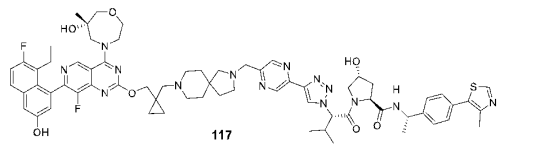
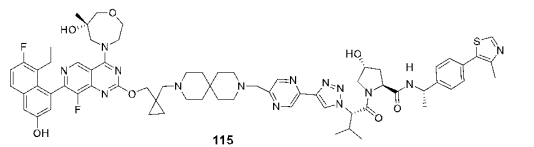
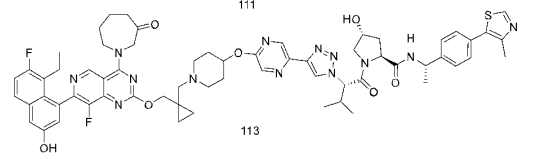
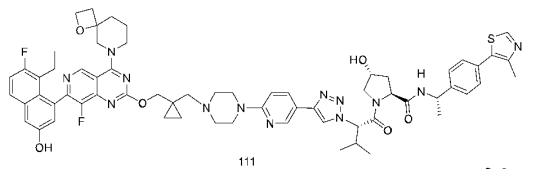
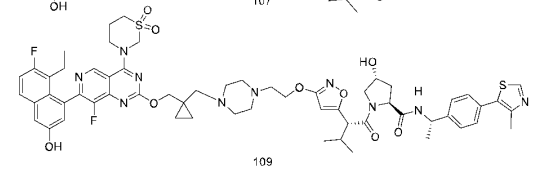
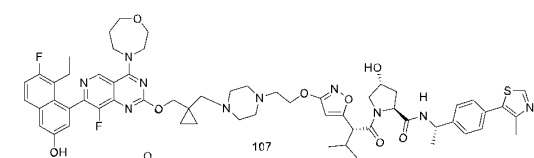


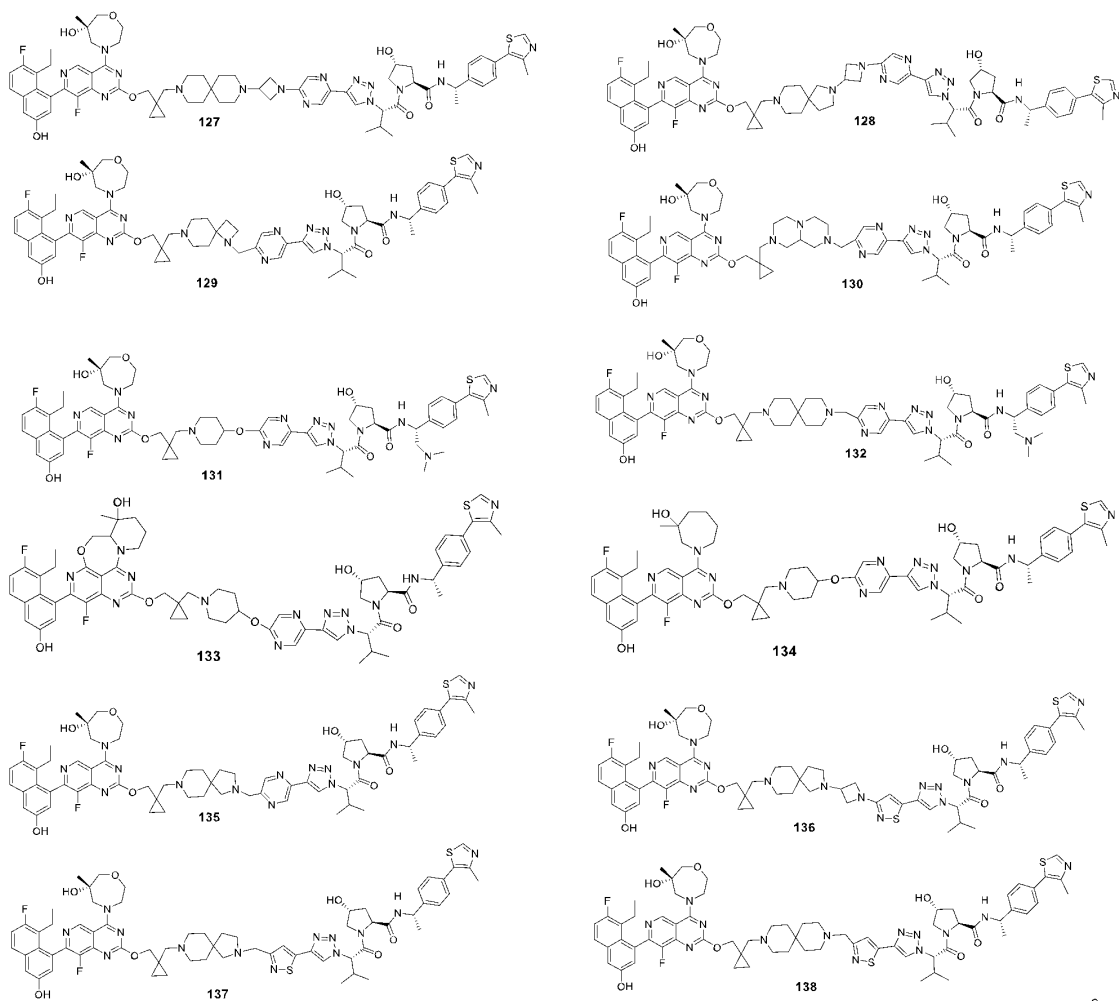












25. 一种药物组合物，所述药物组合物含有根据权利要求 1-24 中任一项所述的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐。

26. 一种根据权利要求 1-24 中任一项所述的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或根据权利要求 25 所述的药物组合物在制备用于调节受试者体内的 KRAS 蛋白泛素化和降解的药物中的用途。

27. 一种根据权利要求 1-24 中任一项所述的化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或根据权利要求 25 所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防由 KRAS 蛋白介导的或依赖性的病症的药物中的用途，其中由 KRAS 蛋白介导的疾病优选为肿瘤。

28. 根据权利要求 27 所述的用途，其特征在于，所述疾病选自乳腺癌、多发性骨髓瘤、膀胱癌、子宫内膜癌、胃癌、宫颈癌、横纹肌肉瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、多形性肺癌、卵巢癌、食管癌、黑色素瘤、结肠直肠癌、肝细胞瘤、头颈部肿瘤、肝胆管细胞癌、骨髓增生异常综合征、恶性胶质瘤、前列腺癌、甲状腺癌、徐旺氏细胞瘤、肺鳞状细胞癌、苔藓样角化病、滑膜肉瘤、皮肤癌、胰腺癌、睾丸癌或脂肪肉瘤。