一种 pan-RAS 抑制剂化合物

技术领域

本发明涉及一种化合物，具体地涉及一种高活性的 pan-RAS 抑制剂及其用途。

背景技术

RAS 是人类肿瘤中最常发生突变的基因之一，其突变发生在约 30%的肿瘤患者中，其中 KRAS 约占 RAS 突变的 85%。在 88%的胰腺癌、50%的结直肠腺癌以及 32%的肺腺癌中均存在 KRAS 的突变，靶向 KRAS 抑制剂的开发有重大的临床意义与价值。

KRAS 是一种具有 GTP 酶活性的膜结合蛋白，其通过核苷酸交换，在 GDP 结合的非活性构象和 GTP 结合的活性构象之间循环，执行"分子开关"的功能。GTP 结合状态下的 KRAS 能够激活下游包括 RAF-MEK-ERK、PI3K-AKT 在内的多条信号通路，调控细胞生长、增殖、分化和凋亡等生命过程。

KRAS 突变（比如 G12C、G12D、G12V、G13D 等）会影响 GTP 酶激活蛋白（GTPase activating proteins, GAPs）介导的 GTP 水解，使处于 GTP 结合的激活状态的 KRAS 增加，过度激活下游信号通路，最终导致肿瘤的发生和发展。然而，由于 KRAS 蛋白缺乏相应的、适合药物结合的疏水口袋，同时其与 GTP 和 GDP 的亲和力在皮摩尔级别（~20pM），导致竞争性结合 KRAS 的抑制剂研发十分困难，在过去的几十年中，KRAS 一直被认为是不可成药的靶点。

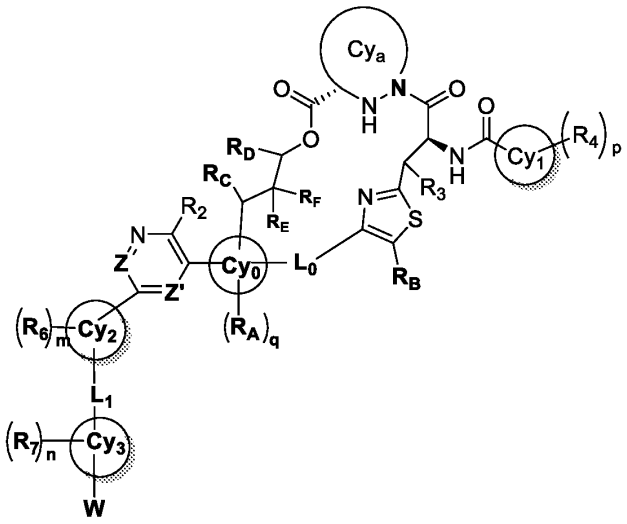
2021 年 5 月，AMG510 经 FDA 批准上市，用于治疗携带 $KRAS^{G12C}$ 突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌，打破了 KRAS"不可成药"的历史。但是，G12C 突变仅占 KRAS 突变的一小部分，对于 KRAS 其它位点的突变，以及其它的 RAS 类型（NRAS、HRAS），目前尚缺乏令人满意的有效的抑制剂化合物，有大量的临床需求尚未被满足，因此，研发有效的 pan-RAS 抑制剂化合物，是现有技术中的需要。

发明内容

本发明提供一种 pan-RAS 抑制剂。此类结构不同于现有的通过共价结合发挥作用的 $KRAS^{G12C}$ 抑制剂，而是通过介导细胞内普遍存在的伴侣蛋白（如 Cyclophilin A）与 RAS 蛋白形成三元复合物来发挥作用。三元复合物的形成能够

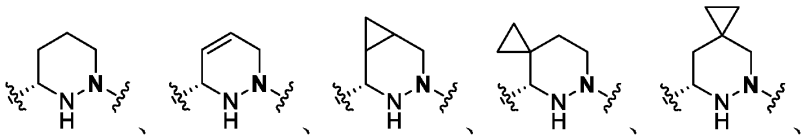
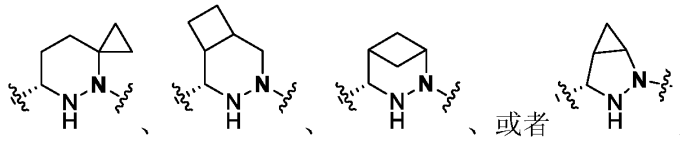
通过空间位阻阻断 RAS 与其下游效应分子（如，RAF）的结合，抑制 MAPK、PI3K-AKT 信号通路的激活，进而抑制肿瘤的发生与发展，发挥治疗肿瘤等疾病的作用。

在一个方面，本发明提供了式（A）所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐：



式（A）

其中：

Cya 表示 、、，其任选地可被 0 个、1 个、2 个或者 3 个选自卤素或者 C_1-C_3 烷基的取代基取代；

R_2 表示卤素、氰基、C_1-C_6 烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)-(C_3-C_8 环烷基)或者-(C_0-C_6 亚烷基)-(4-8 元杂环烷基)，其任选地可被 0 个、1 个或者 2 个选自以下的取代基取代：-ORa，-SRa 或者-NRaRa’；

R_3 表示氢、羟基、-(C_1-C_3 亚烷基)-OR_a 或者 C_1-C_3 烷基；

Cy_1 表示 C_3-C_{10} 环烷基或者 4-10 元杂环烷基，Cy_1 可以是单环、螺环、桥环、并环；

R_4 各自独立地表示氢、卤素、氧代、C_1-C_6 烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)(C_3-C_6)环烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)(4-8 元)杂环烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)ORa、-(C_0-C_6 亚烷基)SRa、-(C_0-C_6 亚烷基)NRaRa'、-(C_0-C_6 亚烷基)CORa、-(C_0-C_6 亚烷基)COORa、-(C_0-C_6 亚烷基)CONRaRa'、-(C_0-C_6 亚烷基) NRaCORa'、-(C_0-C_6 亚烷基) OCONRaRa'、-(C_0-C_6 亚烷基) NRaCONRaRa'、-(C_0-C_6 亚烷基)SORa、-(C_0-C_6 亚烷基)$S(O)_2$Ra、-(C_0-C_6 亚烷基)NRa$S(O)_2$Ra'、-(C_0-C_6 亚烷基)CN、-(C_0-C_6 亚烷基)(C_6-C_{10} 芳香基)或者-(C_0-C_6 亚烷基)(5-12 元杂芳基)；其中，Cy_1 的两个 C 原子上的 R_4 连同与之相连的 C 原子以及所述两个 C 原子之间的原子可以形成 3-8 元环，所述 3-8 元环任选地可含有 0 个、1 个、2 个或者 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子；或者 Cy_1 同一个 C 原子上的两个 R_4 连同与之相连的 C 原子可以形成 3-8 元环，所述 3-8 元环任选地可含有 0 个、1 个、2 个或者 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子；

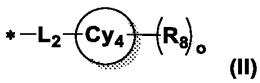
可选地，R_3 与 R_4 可以成环；

Cy_2 表示 5 元杂芳基；

Cy_3 表示 C_3-C_{12} 环烷基或者 4-12 元杂环烷基，所述环可以是单环、螺环、桥环、并环；

R_6 和 R_7 各自独立地选自：氢、卤素、氧代，-ORa、-NRaRa'、氰基、C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基或者 4-8 元杂环烷基；以上所述 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、4-8 元杂环烷基均各自独立地可被 0、1、2、3 或者 4 个选自卤素、氧代、-ORa、-SRa、-NRaRa'、氰基、C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基或者 4-8 元杂环烷基的取代基取代；

W 为 H 或者式（II），其中*代表与 Cy_3 连接：



(II)

Cy_4 选自 C_3-C_{12} 环烷基或者 4-12 元杂环烷基，所述环可以是单环、螺环、桥环、并环；

R_8 各自独立地选自：氢、卤素、氧代，-ORa、-NRaRa'、氰基、C_1-C_6 烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基可被 0、1、2、3 或者 4 个选自以下的取代基取代：卤素、氧代，-ORa、-NRaRa'或者氰基；

L_1 、L_2 各自独立地表示单键或者-(C_1-C_6)亚烷基-，所述-(C_1-C_6)亚烷基-上任意亚甲基均可被替换为羰基、NRa、O 或者 S，所述-(C_1-C_6)亚烷基-可被 0、1、

2、3 或者 4 个选自卤素或者 C_1-C_3 烷基的取代基取代，并且同一个 C 原子上的两个取代基可以与与之相连的 C 原子形成 3-6 元环，所述 3-6 元环任选地可含有 0 个、1 个、2 个或者 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子；

Cy_0 表示 5-12 元芳环或者杂芳环；

R_A 各自独立地选自 H、卤素、CN、C_1-C_6 烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)-(C_3-C_8 环烷基)、-(C_0-C_6 亚烷基)-(4-8 元杂环烷基)、-(C_0-C_6 亚烷基)-ORa、-(C_0-C_6 亚烷基)-SRa 或者-(C_0-C_6 亚烷基)-NRaRa'，并且任选地，Cy0 上的 2 个相邻或者不相邻原子上的 RA 连同 Cy0 的环原子可以形成 6-10 元环，所述 6-10 元环还可以进一步地被 0、1、2、3 或者 4 个选自以下的取代基取代：卤素、C_1-C_3 烷基、-ORa、-SRa 或者-NRaRa'；

L_0 选自单键、-(C_1-C_6)亚烷基、-(C_2-C_6)亚烯基，所述-(C_1-C_6)亚烷基或者-(C_2-C_6)亚烯基上任意亚甲基均可被替换为羰基、NRa、O 或者 S，并且所述-(C_1-C_6)亚烷基或者-(C_2-C_6)亚烯基任选地可被 0、1、2、3 或者 4 个选自以下的取代基取代：卤素、C_1-C_3 烷基；

R_B 各自独立地选自 H、卤素、C_1-C_6 烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)-ORa、-(C_0-C_6 亚烷基)-SRa 或者-(C_0-C_6 亚烷基)-NRaRa'，并且可选地，R_B 可以与 Cy_1 的取代基 R_4 成环；

R_C 选自 H、卤素、C_1-C_6 烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)-ORa、-(C_0-C_6 亚烷基)-SRa 或者-(C_0-C_6 亚烷基)-NRaRa'；

R_D 选自 H、C_1-C_6 烷基、-(C_1-C_6 亚烷基)-ORa、-(C_1-C_6 亚烷基)-SRa 或者-(C_1-C_6 亚烷基)-NRaRa'；

R_E、R_F 各自独立地选自 H、C_1-C_6 烷基、卤素、-(C_0-C_6 亚烷基)-ORa、-(C_0-C_6 亚烷基)-SRa 或者-(C_0-C_6 亚烷基)-NRaRa'；并且任选地，R_E、R_F 可以与与它们相连的 C 原子形成 3-6 元环，该 3-6 元环还可以额外含有 0、1 或者 2 个选自 N、O、S 的杂原子；

Z 表示 N 或者 CR_5，Z'表示 N 或者 CR_5'，其中，R_5、R_5'各自独立地表示氢、卤素、C_1-C_6 烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)(C_3-C_8)环烷基或者-(C_0-C_6 亚烷基)CN；

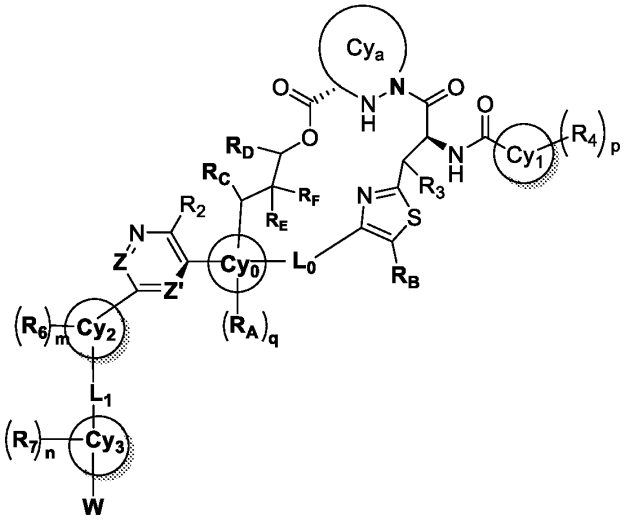
其中，m、n、o、p、q 各自独立地表示 0、1、2、3 或者 4；

Ra、Ra'各自独立地表示氢、C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基或者 4-8 元杂环烷基；当 Ra、Ra'连接于同一个 N 原子时，所述 Ra 和 Ra'与共同相连的 N 原子可以形

成 4-8 元环，所述 4-8 元环任选地可含有 0 个、1 个、2 个或者 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子；

所述烷基、环烷基、杂环烷基、亚烷基各自独立地可被 0、1、2、3、4、5 或者 6 个卤素原子取代。

在一些实施方式中，式（A）所示的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐具有式（A’）所示的结构：



式（A’）

其中 R_A、R_B、R_C、R_D、R_E、R_F、Z、Z’、R_2、R_3、R_4、R_6、R_7、Cya、Cy_0、Cy_1、Cy_2、Cy_3、L_0、L_1、W、m、n、p、q 的定义如式（A）中所述。

在一些实施方式中，R_B 为 H。

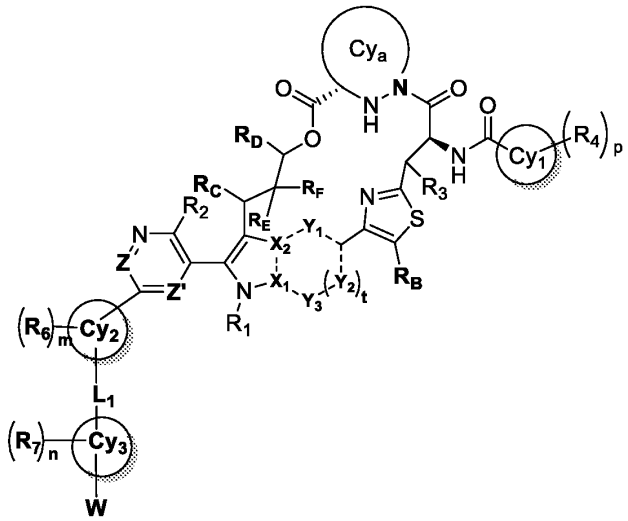
在一些实施方式中，R_C、R_D 为 H。

在一些实施方式中，Z 表示 CR_5，Z’表示 CR_5’。

在一些实施方式中，L_0 为亚乙烯基、-(C_1-C_3)亚烷基或者单键；更优选地，L_0 为单键。

在一些实施方式中，R_E、R_F 各自独立地选自 H、C_1-C_6 烷基，并且任选地，R_E、R_F 可以与与它们相连的 C 原子形成 3-6 元环，该环还可以额外含有 0、1 或者 2 个选自 N、O、S 的杂原子；更优选地，R_E、R_F 各自独立地选自 C_1-C_3 烷基。

在一个方面，本发明提供了具有式（B）所示结构的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐：



式（B）

其中：

---表示单键或者双键；

X_1、X_2 各自独立地表示 C 或者 N；

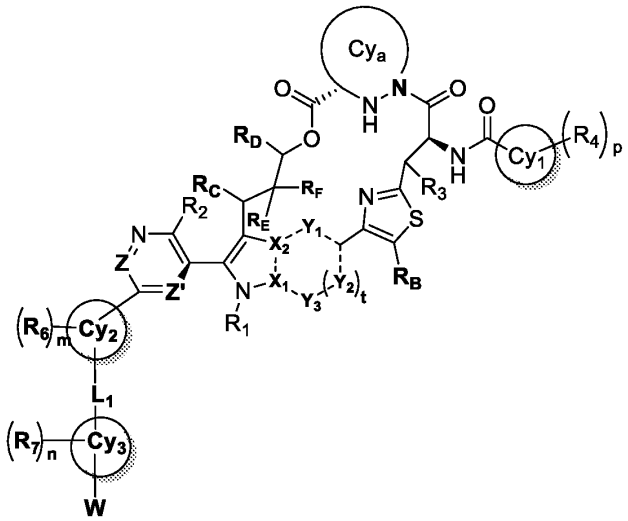
Y_1、Y_2、Y_3 各自独立地表示不成键、单键、CR_A、N、NR_1’、O、S，其中，R_1’表示 C_1-C_6 烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)-(C_3-C_8 环烷基)、-(C_0-C_6 亚烷基)-(4-8 元杂环烷基)、-(C_1-C_6 亚烷基)-ORa、-(C_1-C_6 亚烷基)-SRa 或者-(C_1-C_6 亚烷基)-NRaRa’；其中，当 Y_3 为 CR_A 时，可选地 R_1 可以与 Y_3 的 R_A 取代基连同与其相连的 N、X_1 和 C 原子形成 6-10 元环，所述 6-10 元环还可以进一步地被 0、1、2、3 或者 4 个选自以下的取代基取代：卤素、C_1-C_3 烷基、-ORa、-SRa 或者-NRaRa’；

R_1 表示 C_1-C_6 烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)-(C_3-C_8 环烷基)、-(C_0-C_6 亚烷基)-(4-8 元杂环烷基)、-(C_1-C_6 亚烷基)-ORa、-(C_1-C_6 亚烷基)-SRa 或者-(C_1-C_6 亚烷基)-NRaRa’；

t 选自 0、1、2 或者 3；

R_A、R_B、R_C、R_D、R_E、R_F、Z、Z’、R_2、R_3、R_4、R_6、R_7、Cya、Cy_1、Cy_2、Cy_3、L_1、W、m、n、p 的定义如前任一所述。

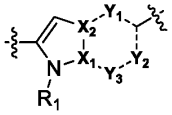
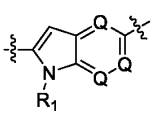
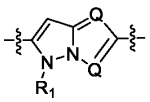
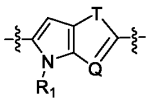
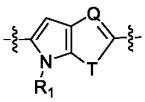
在一些实施方式中，式（B）所示的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐具有式（B’）所示的结构：

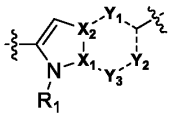
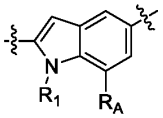


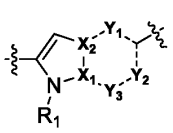
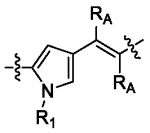
式（B’）

其中，---、X_1、X_2、Y_1、Y_2、Y_3、R_A、R_B、R_C、R_D、R_E、R_F、Z、Z’、R_1、R_2、R_3、R_4、R_6、R_7、Cya、Cy_1、Cy_2、Cy_3、L_1、W、m、n、p、t 的定义如式（B）所述。

在一些实施方式中，X_1、X_2 各自独立地表示 C。

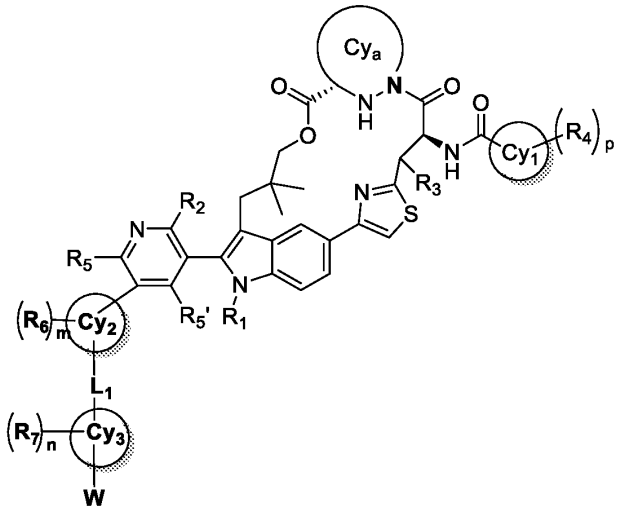
在一些实施方式中，  选自  、  、  、  ，其中，Q 表示 CR_A 或者 N，T 表示 NR_1’、O 或者 S，并且可选地，当 Y_3 为 CR_A 时，R_1 可以与 Y_3 上的 R_A 取代基连同 Cy_0 上的环原子一起形成 6-10 元环，所述 6-10 元环还可以进一步地被 0、1、2、3 或者 4 个选自以下的取代基取代：卤素、C_1-C_3 烷基、-ORa、-SRa 或者-NRaRa’。

在一些实施方式中，  表示  ，并且任选地，R_1 可以与 Y_3 的 R_A 取代基连同与其相连的 N、X_1 和 C 原子形成 6-10 元环，所述 6-10 元环还可以进一步地被 0、1、2、3 或者 4 个选自以下的取代基取代：卤素、C_1-C_3 烷基、-OH。

在一些实施方式中， 表示  。

在一些实施方式中，R_A 各自独立地选自 H、卤素、CN、C_1-C_3 烷基；更优选地，R_A 各自独立地表示 H 或者 F。

在一个方面，本发明提供一种具有式（I）结构的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐：



（I）

其中：

R_1 表示 C_1-C_6 烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)-(C_3-C_8 环烷基)、-(C_0-C_6 亚烷基)-(4-8 元杂环烷基)、-(C_1-C_6 亚烷基)-ORa、-(C_1-C_6 亚烷基)-SRa 或者-(C_1-C_6 亚烷基)-NRaRa’；

R_2 表示卤素、氰基、C_1-C_6 烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)-(C_3-C_8 环烷基)、或者-(C_0-C_6 亚烷基)-(4-8 元杂环烷基)，其任选地可被 0 个、1 个或者 2 个以下取代基取代：-ORa，-SRa 或者-NRaRa’；

R_3 表示氢、羟基、-(C_1-C_3 亚烷基)-OR_a,或 C_1-C_3 烷基；

Cy_1 表示 C_3-C_{10} 环烷基或者 4-10 元杂环烷基，Cy_1 可以是单环、螺环、桥环、并环；

R_4 各自独立地表示氢、卤素、氧代、C_1-C_6 烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)(C_3-C_6)

环烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)(4-8 元)杂环烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)ORa、-(C_0-C_6 亚烷基)SRa、-(C_0-C_6 亚烷基)NRaRa'、-(C_0-C_6 亚烷基)CORa、-(C_0-C_6 亚烷基)COORa、-(C_0-C_6 亚烷基)CONRaRa'、-(C_0-C_6 亚烷基) NRaCORa'、-(C_0-C_6 亚烷基) OCONRaRa'、-(C_0-C_6 亚烷基) NRaCONRaRa'、-(C_0-C_6 亚烷基)SORa、-(C_0-C_6 亚烷基)$S(O)_2$Ra、-(C_0-C_6 亚烷基)$NRaS(O)_2$Ra'、-(C_0-C_6 亚烷基)CN、-(C_0-C_6 亚烷基)(C6-C10 芳香基)或者-(C_0-C_6 亚烷基)(5-12 元杂芳基)；其中，Cy_1 的两个 C 原子上的 R_4 连同与之相连的 C 原子以及所述两个 C 原子之间的原子可以形成 3-8 元环，所述 3-8 元环任选地可含有 0 个、1 个、2 个或者 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子；或者 Cy_1 同一个 C 原子上的两个 R_4 连同与之相连的 C 原子可以形成 3-8 元环，所述 3-8 元环任选地可含有 0 个、1 个、2 个或者 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子；

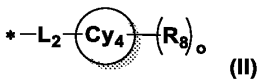
R_5、R_5'各自独立地表示氢、卤素、C_1-C_6 烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)(C_3-C_8)环烷基或者-(C_0-C_6 亚烷基)CN；

Cy_2 表示 5 元杂芳基；

Cy_3 表示 C_3-C_{12} 环烷基或者 4-12 元杂环烷基，所述环可以是单环、螺环、桥环、并环；

R_6 和 R_7 各自独立地选自：氢、卤素、氧代，-ORa、-NRaRa'、氰基、C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基或者 4-8 元杂环烷基；以上所述 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、4-8 元杂环烷基均各自独立地可被 0、1、2、3 或者 4 个选自卤素、氧代、-ORa、-SRa、-NRaRa'、氰基、C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基或者 4-8 元杂环烷基的取代基取代；

W 为 H 或者式（II），其中*代表与 Cy_3 连接：



(II)

Cy_4 选自 C_3-C_{12} 环烷基或者 4-12 元杂环烷基，所述环可以是单环、螺环、桥环、并环；

R_8 各自独立地选自：氢、卤素、氧代，-ORa、-NRaRa'、氰基、C_1-C_6 烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基可被 0、1、2、3 或者 4 个选自以下的取代基取代：卤素、氧代，-ORa、-NRaRa'、氰基；

L_1 、L_2 各自独立地表示单键或者-(C_1-C_6)亚烷基-，所述-(C_1-C_6)亚烷基-上任意亚甲基均可被替换为羰基、NRa、O 或者 S，所述-(C_1-C_6)亚烷基-可被 0、1、

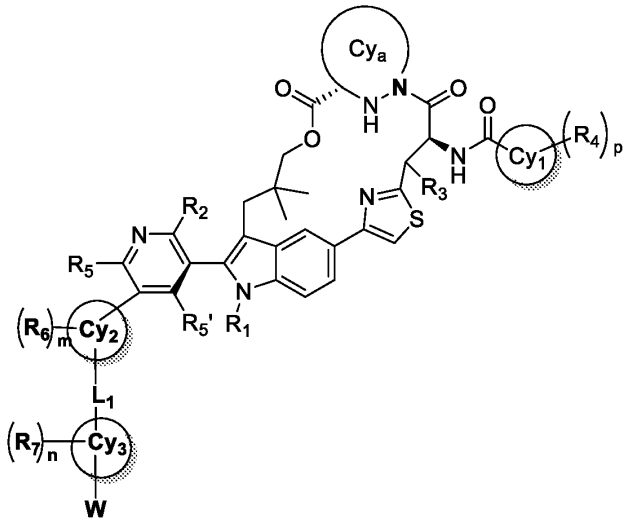
2、3 或者 4 个选自卤素或者 C_1-C_3 烷基的取代基取代，并且同一个 C 原子上的两个取代基可以与与之相连的 C 原子形成 3-6 元环，所述 3-6 元环任选地可含有 0 个、1 个、2 个或者 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子；

其中，m、n、o、p 各自独立地表示 0、1、2、3 或者 4；

Ra、Ra'各自独立地表示氢、C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基或者 4-8 元杂环烷基；其中，当 Ra、Ra'连接于同一个 N 原子时，所述 Ra 和 Ra'与共同相连的 N 原子可以形成 4-8 元环，所述 4-8 元环任选地可含有 0 个、1 个、2 个或者 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子；

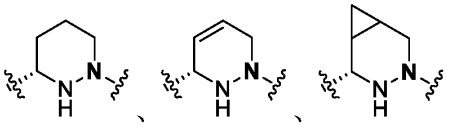
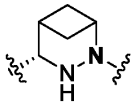
所述烷基、环烷基、杂环烷基、亚烷基各自独立地可被 0、1、2、3、4、5 或者 6 个卤素原子取代。

在一些实施方式中，式（I）所示的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐具有式（I'）所示的结构：

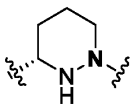
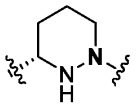


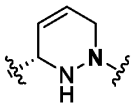
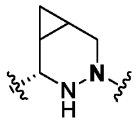
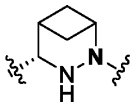
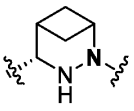
（I'）

其中，R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_5'、R_6、R_7、Cya、Cy_1、Cy_2、Cy_3、L_1、W、m、n、p 的定义式（I）中所述。

在本发明的一些实施方式中，Cya 表示 、，其任选地可被 0 个、1 个、2 个或者 3 个选自卤素或者 C_1-C_3 烷

基的取代基取代。

在本发明的一些优选实施方式中，Cya 表示，其任选地可被 0 个、1 个、2 个或者 3 个选自卤素或者 C_1-C_3 烷基的取代基取代；更优选地，Cya 表示。

在本发明的一些实施方式中，Cya 表示、或者，其任选地可被 0 个、1 个、2 个或者 3 个选自卤素或者 C_1-C_3 烷基的取代基取代；优选的，Cya 表示。

在本发明的一些实施方式中，W 为式（II）。

在本发明的一些实施方式中，L_1 、L_2 各自独立地表示单键或者-(C_1-C_6)亚烷基-，所述-(C_1-C_6)亚烷基-上任意亚甲基均可被替换为羰基、NRa、O 或者 S，所述-(C_1-C_6)亚烷基-可被 0、1、2、3 或者 4 个 C_1-C_3 烷基的取代基取代，并且同一个 C 原子上的两个取代基可以与与之相连的 C 原子形成 3-6 元环，所述 3-6 元环任选地可含有 0 个、1 个、2 个或者 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子。

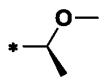
在本发明的一些实施方式中，R_1 表示 C_1-C_6 烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)-(C_3-C_8 环烷基)、-(C_0-C_6 亚烷基)-(4-8 元杂环烷基)、卤代 C_1-C_6 烷基、卤代-(C_0-C_6 亚烷基)-(C_3-C_8 环烷基)、卤代-(C_0-C_6 亚烷基)-(4-8 元杂环烷基)。

在本发明的一些实施方式中，R_1 表示 C_1-C_6 烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)-(C_3-C_8 环烷基)、-(C_0-C_6 亚烷基)-(4-8 元杂环烷基)。

在本发明的一些实施方式中，R_1 表示 C_1-C_6 烷基或者卤代 C_1-C_6 烷基；更优选地，R_1 表示乙基或者-CH_2CF_3。

在本发明的一些实施方式中，R_2 表示 C_1-C_6 烷基，所述 C_1-C_6 烷基可以被 0

或 1 个 C_1-C_3 烷氧基取代；优选地，R_2 表示 1-甲氧基乙基；更优选地，R_2 表示



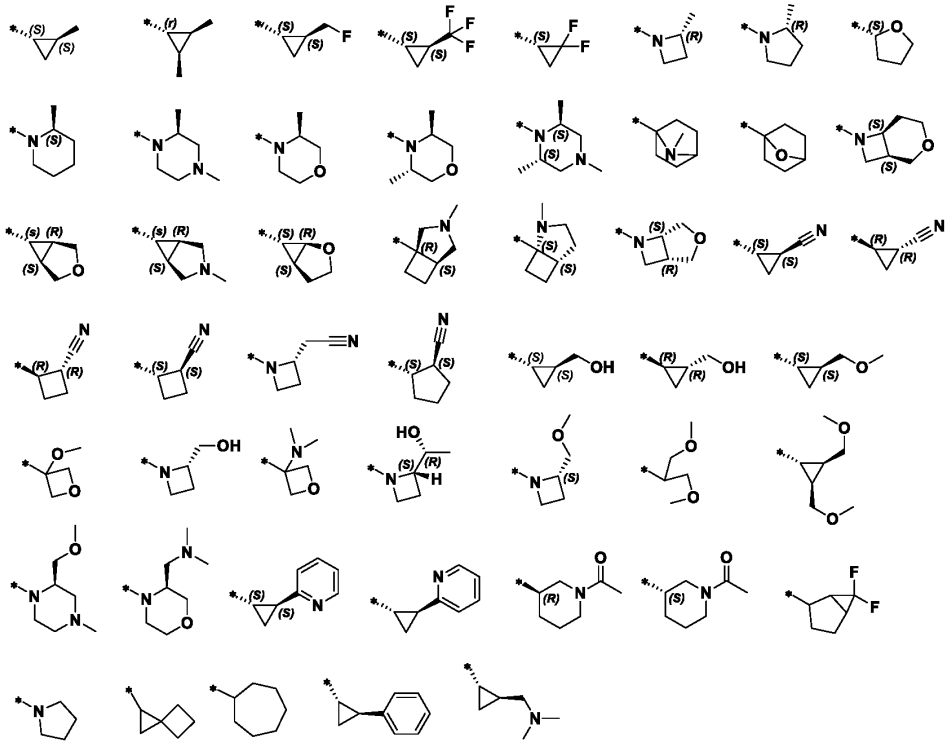
其中，*表示 R_2 连接到通式中与之相连部位的位点。

在本发明的一些实施方式中，R_3 优选为 H。

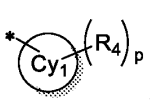
在本发明的一些实施方式中，Cy_1 表示 C_3-C_8 环烷基或者 4-8 元杂环烷基；优选地，Cy_1 表示 C_3-C_8 环烷基；更优选地，Cy_1 表示环丙烷基。

在本发明的一些实施方式中，R_4 各自独立地表示氢、卤素或者 C_1-C_3 烷基。

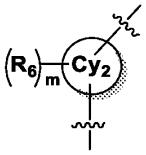
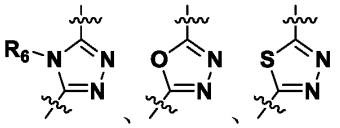
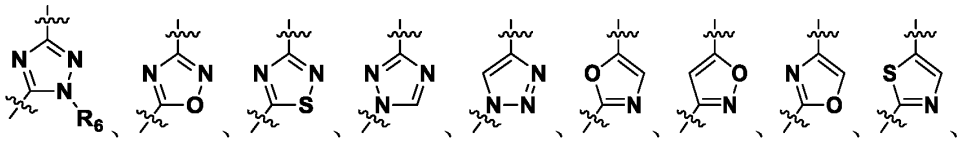
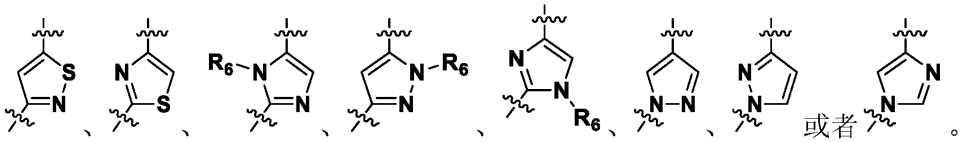
在本发明的一些实施方式中，-Cy_1-(R_4)p 的结构选自以下：



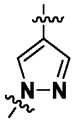
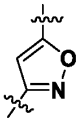
其中，*表示-Cy_1-(R_4)p 连接到通式中与之相连部位的位点。

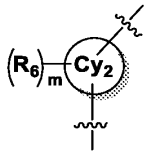
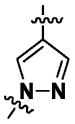
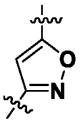
在本发明的一些优选实施方式中， 表示  或者 ，其中，*表示 Cy_1 连接到通式中与之相连部位的位点。

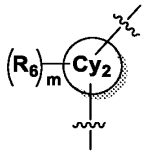
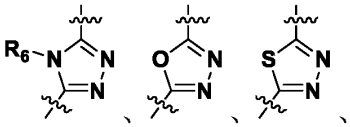
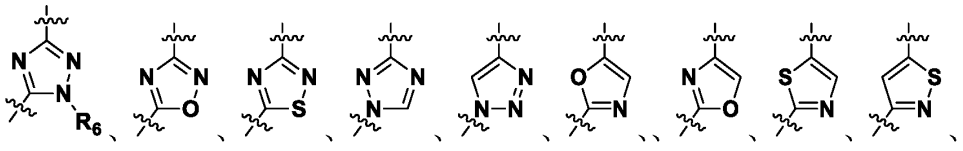
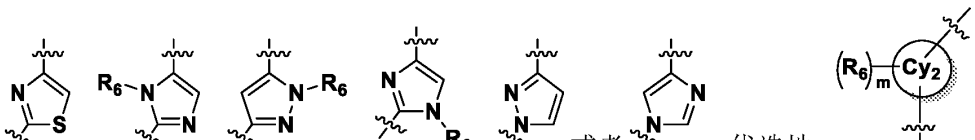
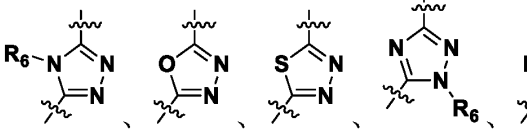
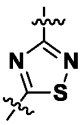
在本发明的一些实施方式中，R_5、R_5’ 各自独立地表示氢、卤素、C_1-C_6 烷基；优选地，R_5、R_5’为 H。

在本发明的一些实施方式中，  选自  、  、  或者 。

在本发明的一些实施方式中，Cy_2 不是吡唑或者异噁唑。

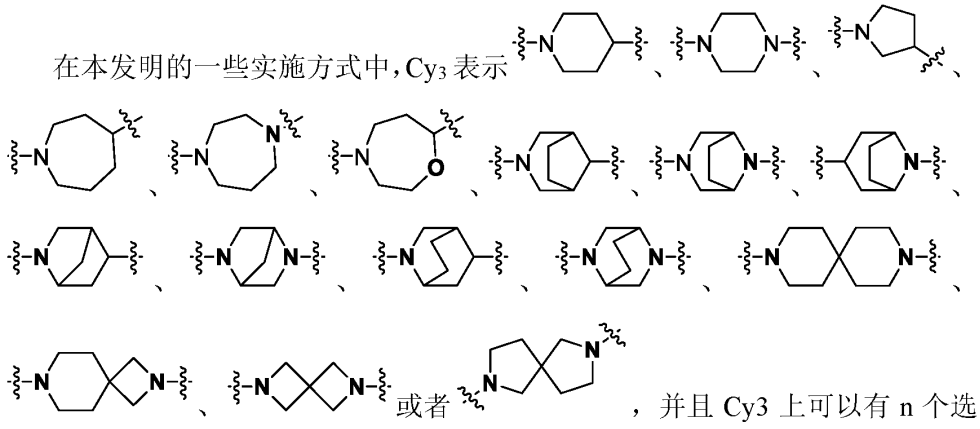
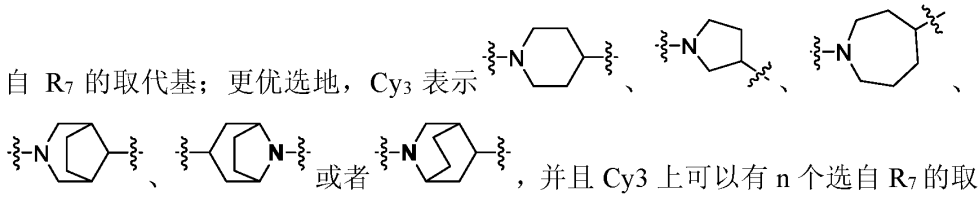
在本发明的一些实施方式中，Cy_2 不是  或者  。

在本发明的一些实施方式中，  不是  或者  。

在本发明的一些实施方式中，  选自  、  、  或者 ；优选地， 选自  或者  。

在本发明的一些实施方式中，Cy_3 表示 4-12 元杂环烷基，所述环可以是单环、

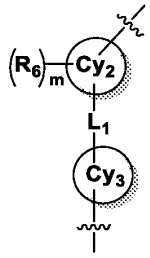
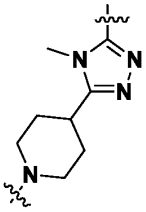
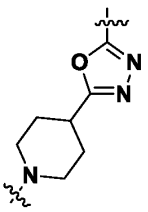
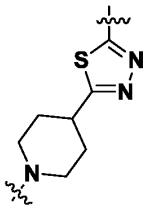
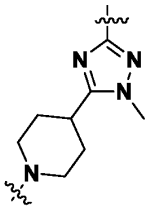
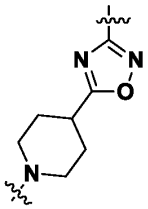
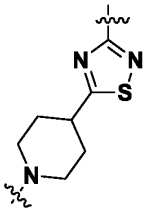
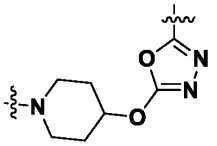
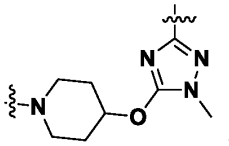
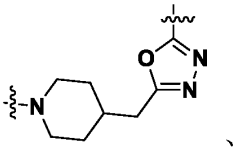
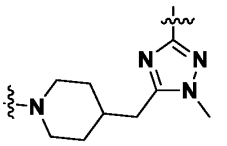
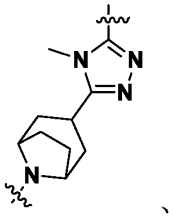
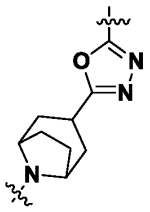
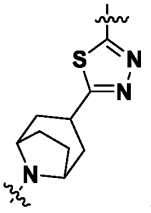
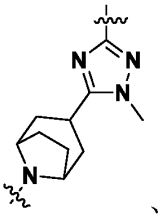
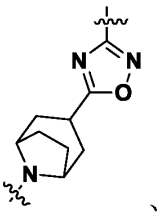
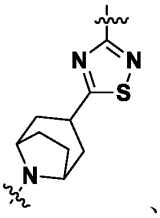
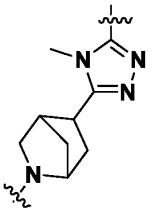
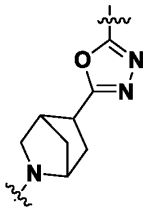
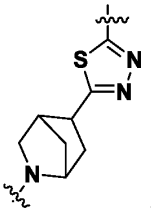
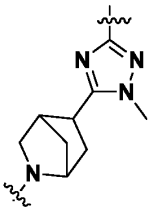
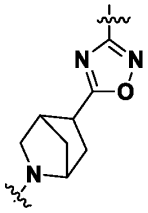
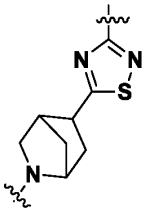
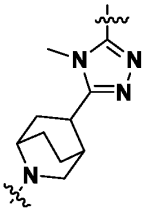
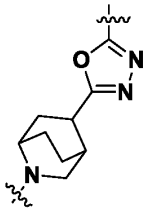
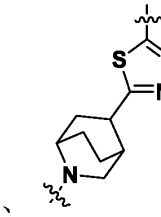
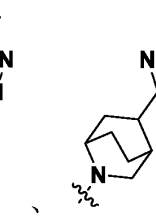
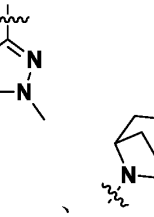
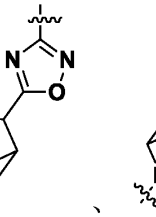
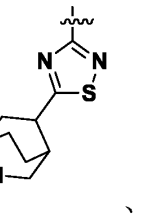
螺环、桥环、并环；优选地，Cy_3 表示 4-8 元杂环烷基，所述环可以是单环、螺环、桥环、并环。

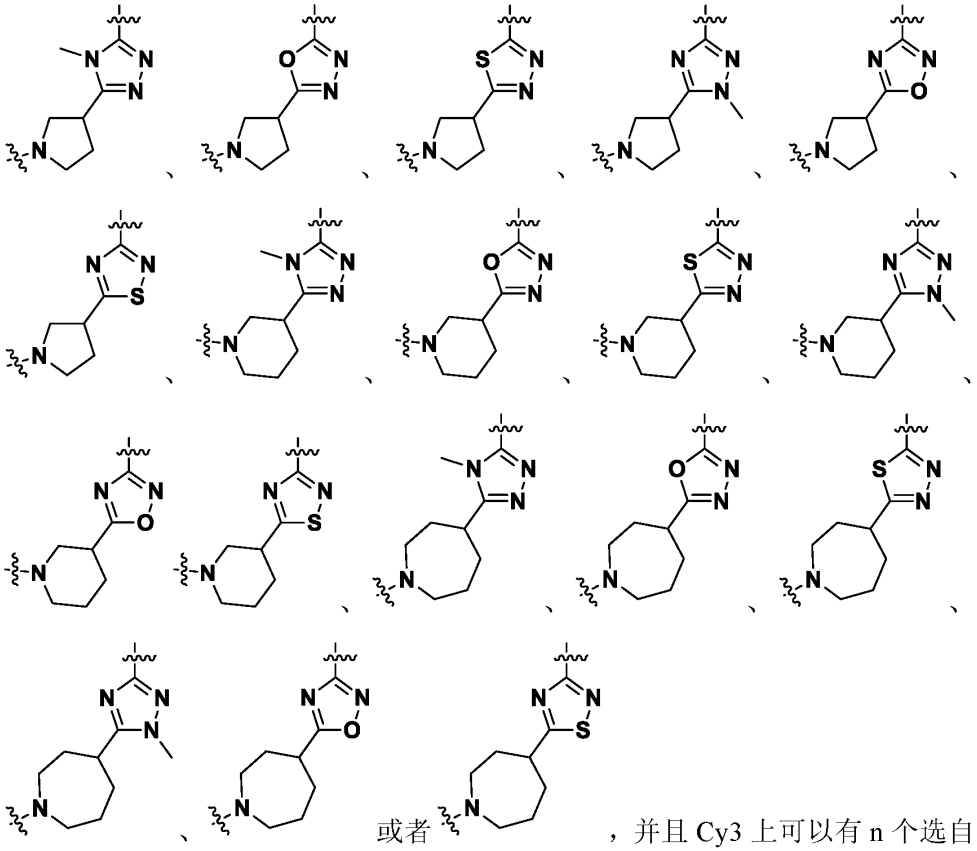
在本发明的一些实施方式中，Cy_3 表示或者，并且 Cy3 上可以有 n 个选自 R_7 的取代基；更优选地，Cy_3 表示或者，并且 Cy3 上可以有 n 个选自 R_7 的取代基。

在本发明的一些实施方式中，R_6 各自独立地选自氢、C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基或者 4-8 元杂环烷基，以上所述 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、4-8 元杂环烷基均各自独立地可被 0、1 或者 2 个卤素、氧代、-ORa、-NRaRa’、氰基、C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基或者 4-8 元杂环烷基取代；优选地，R_6 各自独立地选自氢、C_1-C_6 烷基或者 C_3-C_8 环烷基，以上所述 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基均各自独立地可被 0、1 或者 2 个卤素、C_1-C_6 烷基或者 C_3-C_6 环烷基取代；更优选地，R_6 各自独立地选自氢、甲基。

在本发明的一些实施方式中，R_7 各自独立地选自：氢、卤素、氧代、-ORa、-NRaRa’、氰基、C_1-C_6 烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基各自独立地可被 0、1 或者 2 个选自卤素、氧代、-ORa、-NRaRa’、氰基的取代基取代；优选地，R_7 各自独立地选自：氢、卤素、氧代、羟基、氰基或者 C_1-C_6 烷基。

在本发明的一些实施方式中，L_1 表示单键 、-CH_2-、-O-或者-NH-。

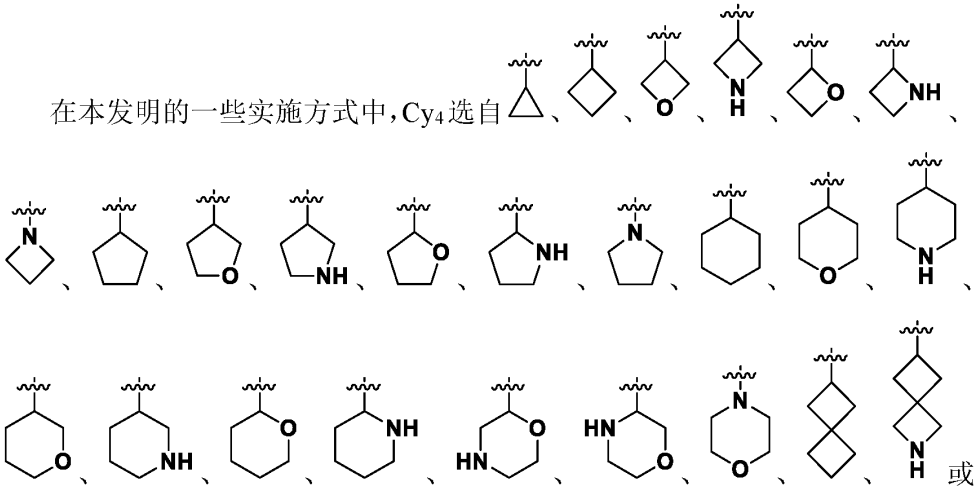
在本发明的一些实施方式中，表示、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、。

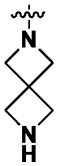
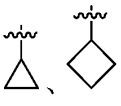
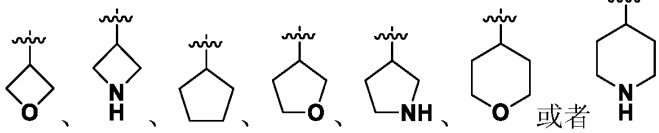
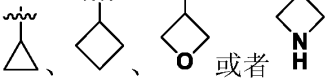


或者 ，并且 Cy3 上可以有 n 个选自 R7 的取代基。

在本发明的一些实施方式中，Cy_4 为 C_5-C_6 环烷基或者 5-6 元杂环烷基，o≥1 且 R_8 不为氢。

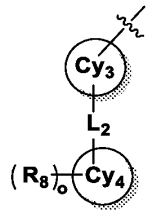
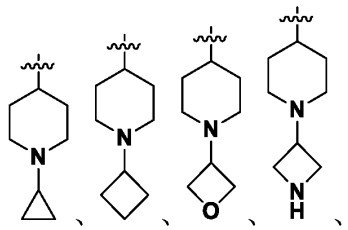
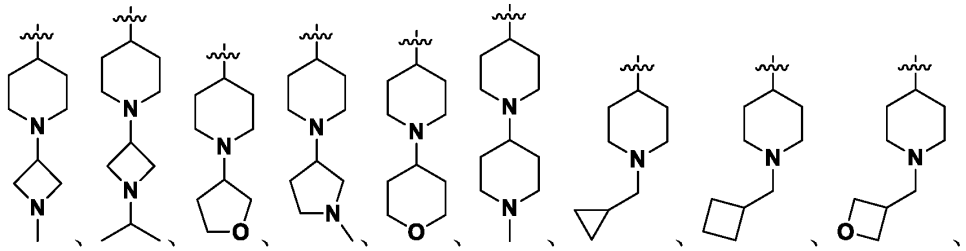
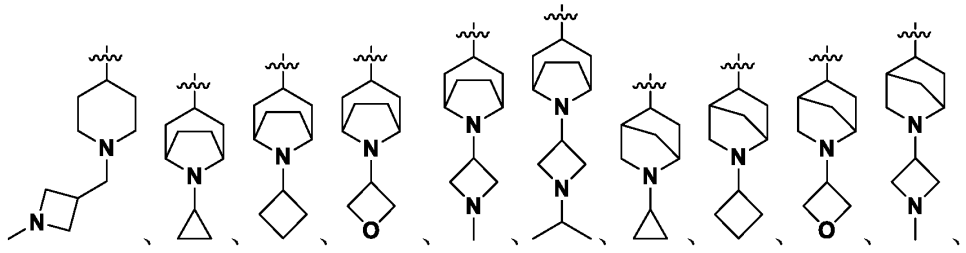
在本发明的一些实施方式中，Cy_4 选自 C_3-C_4 环烷基或者 4 元杂环烷基。

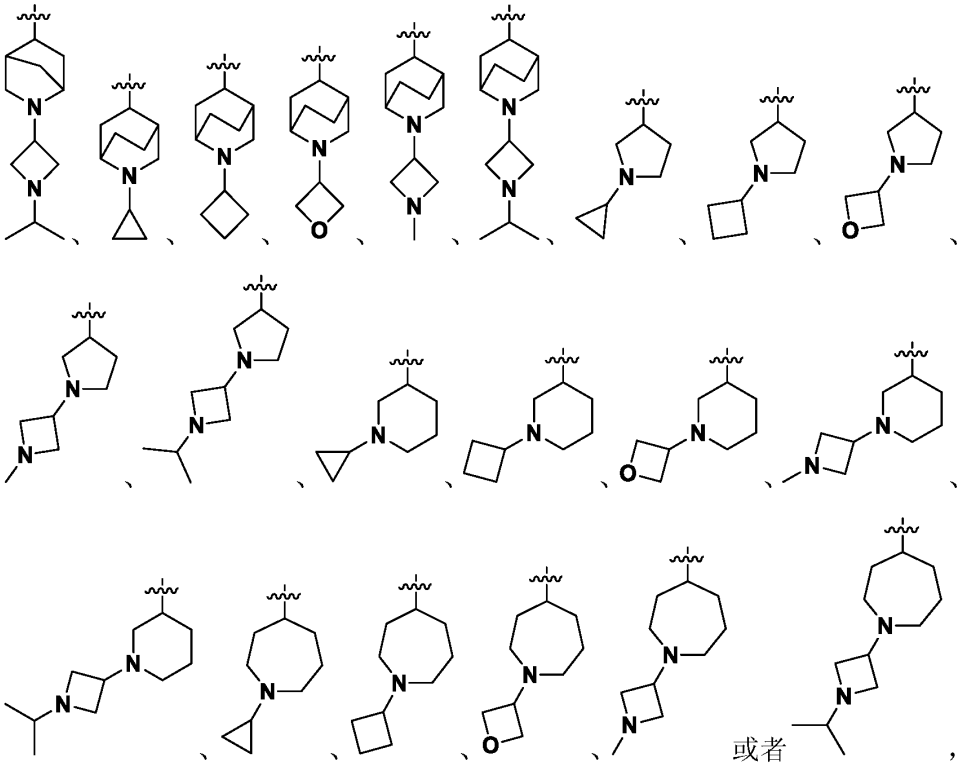
在本发明的一些实施方式中，Cy_4 选自  或

者 ，并且 Cy4 上可以有 o 个选自 R_8 的取代基；优选地，Cy_4 选自 、或者 ，并且 Cy4 上可以有 o 个选自 R_8 的取代基；更优选地，Cy_4 选自 或者 ，并且 Cy_4 上可以有 o 个选自 R_8 的取代基。

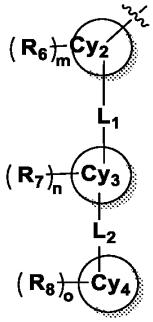
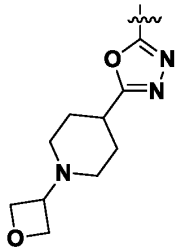
在本发明的一些实施方式中，L_2 表示单键 、$-CH_2-$或者-O-；优选地，L_2 表示单键。

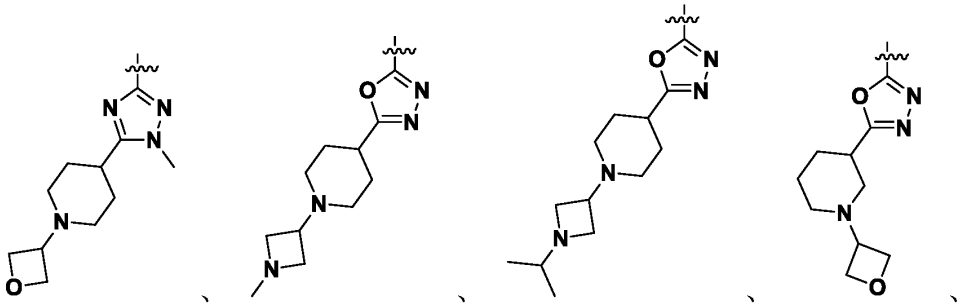
在本发明的一些实施方式中，R_8 各自独立地选自：氢、卤素或者 C_1-C_6 烷基。

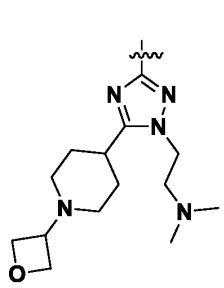
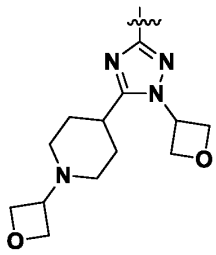
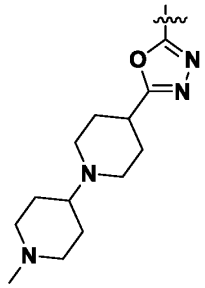
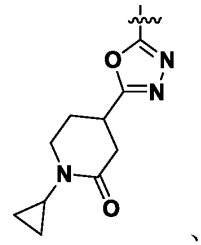
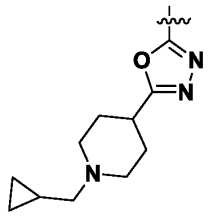
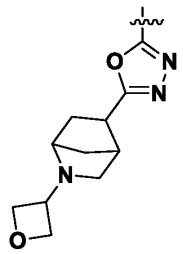
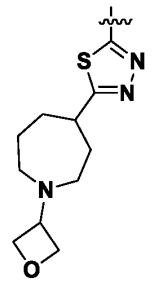
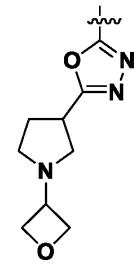
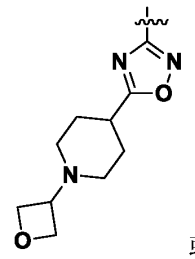
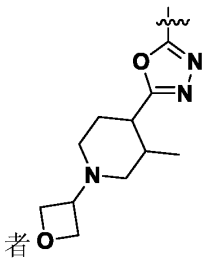
在本发明的一些实施方式中，  表示 、、。



或者 ，并且 Cy3 上可以有 n 个选自 R_7 的取代基。

在本发明的一些实施方式中，  表示  、

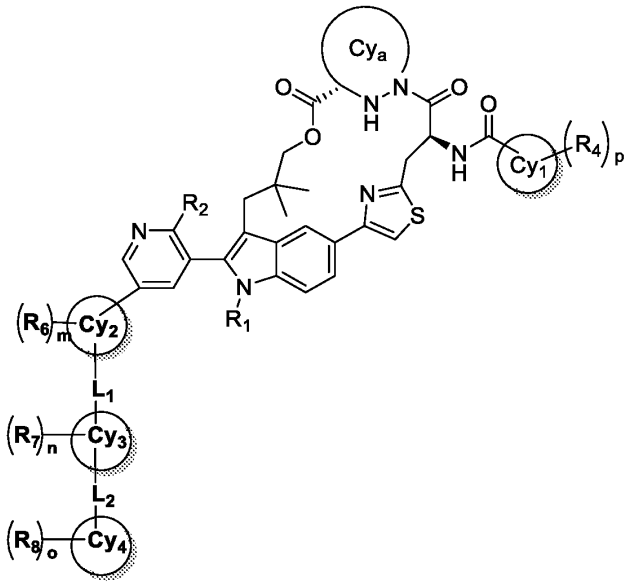


、、、、、、、、或者。

在本发明的一些实施方式中，m、n、o、p、q、t 各自独立地表示 0、1 或者 2。

在本发明的一些实施方式中，Ra、Ra’各自独立地表示氢、C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基或者 4-8 元杂环烷基；优选地，Ra、Ra’各自独立地表示氢或者 C_1-C_6 烷基；优选地，Ra、Ra’各自独立地表示氢或者 C_1-C_3 烷基。

在一个方面，本发明提供一种具有式（III）结构的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐：



（III）

其中：

R_1 表示乙基或者-CH_2CF_3；

R_2 表示表示 C_1-C_6 烷基，所述 C_1-C_6 烷基可以被 0 或 1 个 C_1-C_3 烷氧基取代；

Cy_1 表示 C_3-C_8 环烷基或者 4-8 元杂环烷基；优选地，Cy_1 表示 C_3-C_8 环烷基；

R_4 各自独立地表示氢、卤素或者 C_1-C_3 烷基；

Cy_2 表示 5 元杂芳基；

Cy_3 表示 4-12 元杂环烷基；

R_6 各自独立地选自氢、C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基或者 4-8 元杂环烷基，以上所述 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、4-8 元杂环烷基各自独立地可被 0、1 或者 2 个卤素、氧代、-ORa、-NRaRa’、氰基、C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基或者 4-8 元杂环烷基取代；

R_7 各自独立地选自：氢、卤素、氧代、-ORa、-NRaRa’、氰基、C_1-C_6 烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基各自独立地可被 0、1 或者 2 个选自卤素、氧代、-ORa、-NRaRa’、氰基的取代基取代；

L_1 表示单键或者-(C_1-C_6)亚烷基-，所述-(C_1-C_6)亚烷基-上任意亚甲基均可被替换为羰基、NRa、O 或者 S；

Cy_4 选自 C_3-C_{12} 环烷基或者 4-12 元杂环烷基，所述 C_3-C_{12} 环烷基、4-12 元杂环烷基可以是单环、螺环、桥环、并环，并且当 Cy_4 为 C_5-C_6 环烷基或者 5-6

元杂环烷基时，o≥1 且 R_8 不为氢；

L_2 表示单键或者-(C_1-C_6)亚烷基-，所述-(C_1-C_6)亚烷基-上任意亚甲基均可被替换为羰基、NRa、O 或者 S；

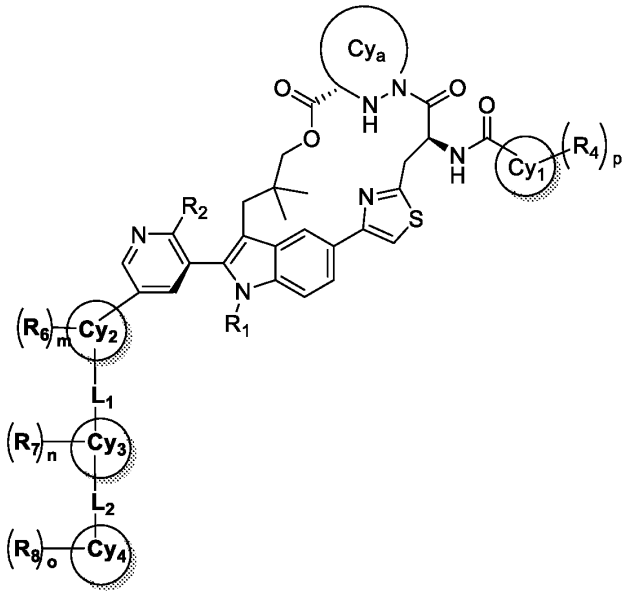
R_8 各自独立地选自：氢、卤素、氧代、-ORa、-NRaRa'、氰基、C_1-C_6 烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基可被 0、1、2、3 或者 4 个选自以下的取代基取代：卤素、氧代，-ORa、-NRaRa'、氰基；

m、n、o、p 各自独立地表示 0、1 或者 2。

Ra、Ra'各自独立地表示氢、C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基或者 4-8 元杂环烷基。

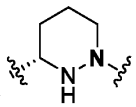
所述烷基、环烷基、杂环烷基、亚烷基各自独立地可被 0、1、2、3、4、5 或者 6 个卤素原子取代。

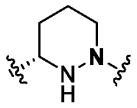
在一些实施方式中，式（III）所示的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐具有式（III'）所示的结构：

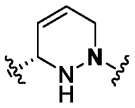
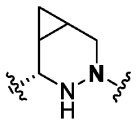
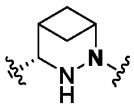
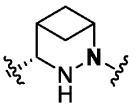


式（III'）

其中，R_1、R_2、R_4、R_6、R_7、R_8、Cya、Cy_1、Cy_2、Cy_3、Cy_4、L_1、L_2、m、n、o、p 的定义如式（III）中所述。

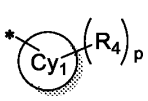
在本发明的一些实施方式中，Cya 表示 ，其任选地可被 0 个、1 个、

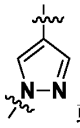
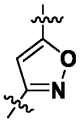
2个或者3个选自卤素或者C_1-C_3烷基的取代基取代；优选地，Cya表示。

在本发明的一些实施方式中，Cya表示、或者，其任选地可被0个、1个、2个或者3个选自卤素或者C_1-C_3烷基的取代基取代；优选的，Cya表示。

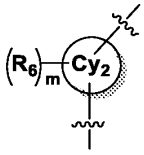
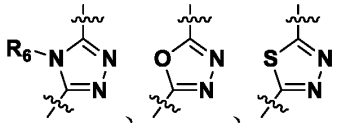
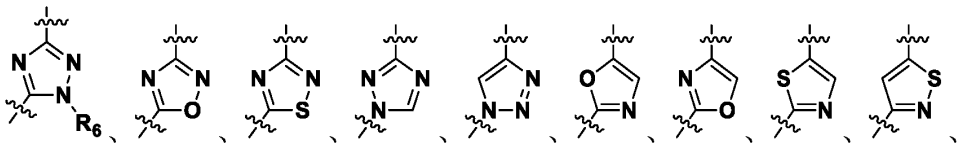
在本发明的一些实施方式中，R_2表示1-甲氧基乙基；优选地，R_2表示，其中，*表示R_2连接到式（III）中与之相连部位的位点。

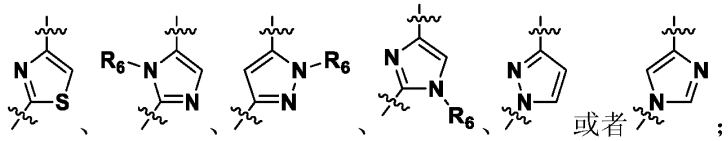
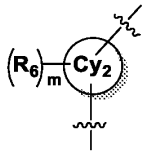
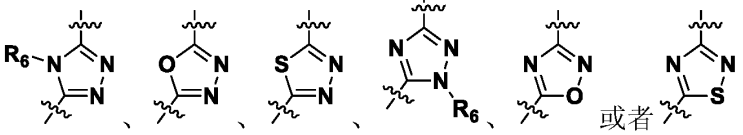
在本发明的一些实施方式中，Cy_1表示C_3-C_8环烷基。优选地，Cy_1表示环丙烷基。

在本发明的一些实施方式中，表示或者，其中，*表示Cy_1连接到式（III）中与之相连部位的位点。

在本发明的一些实施方式中，Cy_2不是或者。

在本发明的一些实施方式中，Cy_2不是吡唑或者异噁唑。

在本发明的一些实施方式中，选自、、、、、、、、、、。


、、、或者；优选地，选自或者。

在本发明的一些实施方式中，R_6 各自独立地选自氢、C_1-C_6 烷基或者 C_3-C_8 环烷基，以上所述 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基均各自独立地可被 0、1 或者 2 个选自卤素、C_1-C_6 烷基或者 C_3-C_6 环烷基的取代基取代；更优选地，R_6 各自独立地选自氢、甲基。

在本发明的一些实施方式中，R_7 各自独立地选自：氢、卤素、氧代、羟基、氰基或者 C_1-C_6 烷基。

在本发明的一些实施方式中，L_1 表示单键 、-CH_2-、-O-或者-NH-。

在本发明的一些实施方式中，Cy_4 为 C_5-C_6 环烷基或者 5-6 元杂环烷基，o≥1 且 R_8 不为氢。

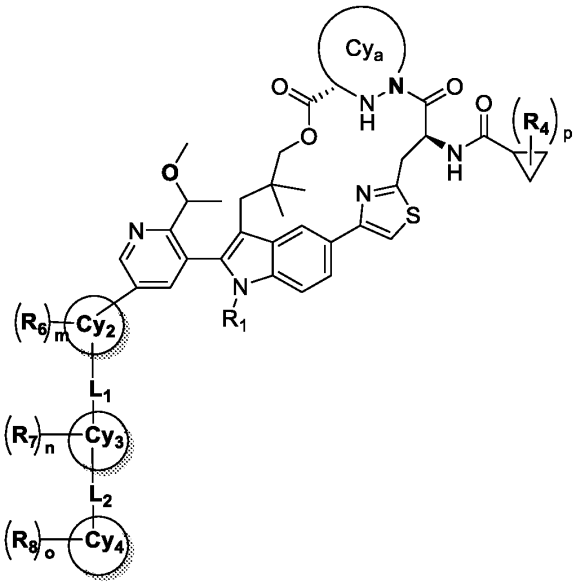
在本发明的一些实施方式中，Cy_4 选自 C_3-C_4 环烷基或者 4 元杂环烷基。

在本发明的一些实施方式中，L_2 表示单键 、-CH_2-或者-O-；优选地，L_2 表示单键。

在本发明的一些实施方式中，R_8 各自独立地选自：氢、卤素或者 C_1-C_6 烷基。

在本发明的一些实施方式中，Ra、Ra’各自独立地表示氢或者 C_1-C_6 烷基；优选地，Ra、Ra’各自独立地表示氢或者 C_1-C_3 烷基。

在另一个方面，本发明提供一种具有式（IV）结构的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐：

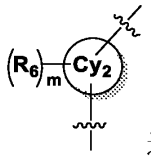
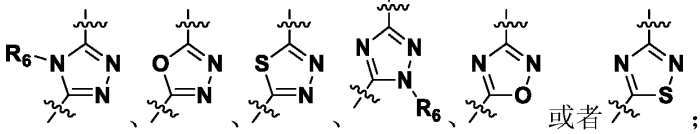


（IV）

其中：

R_1 表示乙基或者-CH_2CF_3；

R_4 各自独立地表示氢、卤素或者 C_1-C_3 烷基；


选自

或者

；

Cy_3 选自 4-8 元杂环烷基；

Cy_4 选自 C_3-C_4 环烷基或者 4 元杂环烷基；

R_6 各自独立地选自氢、甲基；

R_7 各自独立地选自：氢、卤素、氧代或者 C_1-C_6 烷基；

R_8 各自独立地选自：氢、卤素或者 C_1-C_6 烷基；

L_1 表示单键、-CH_2-或者-O-；

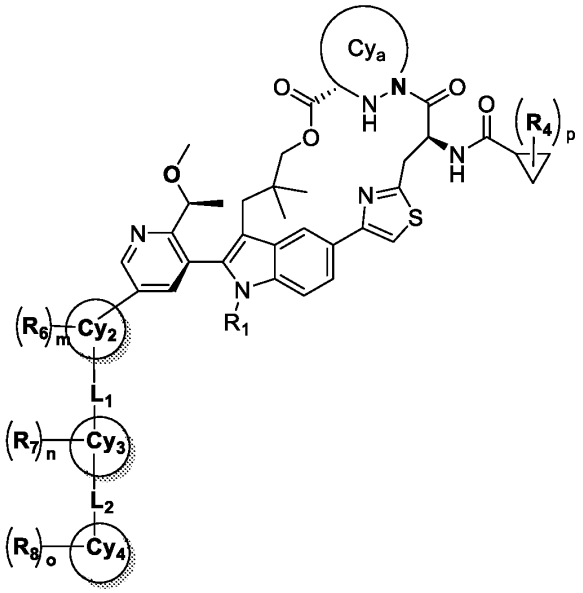
L_2 表示单键、-CH_2-或者-O-；

其中，n、o、p 各自独立地表示 0、1 或者 2；

Ra、Ra’各自独立地表示氢或者 C_1-C_6 烷基；优选地，Ra、Ra’各自独立地表示氢或者 C_1-C_3 烷基；

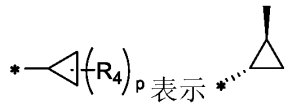
所述烷基、环烷基、杂环烷基、亚烷基各自独立地可被 0、1、2、3、4、5 或者 6 个卤素原子取代。

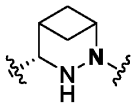
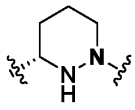
在一些实施方式中，式（IV）所示的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐具有式（IV’）所示的结构：



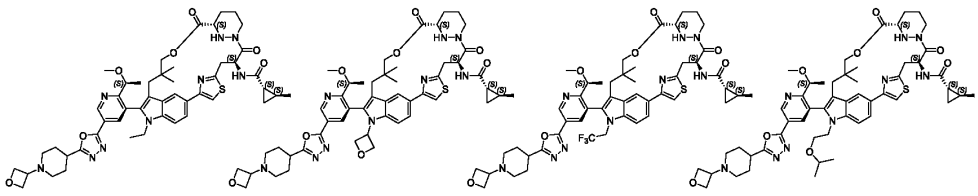
式（IV’）

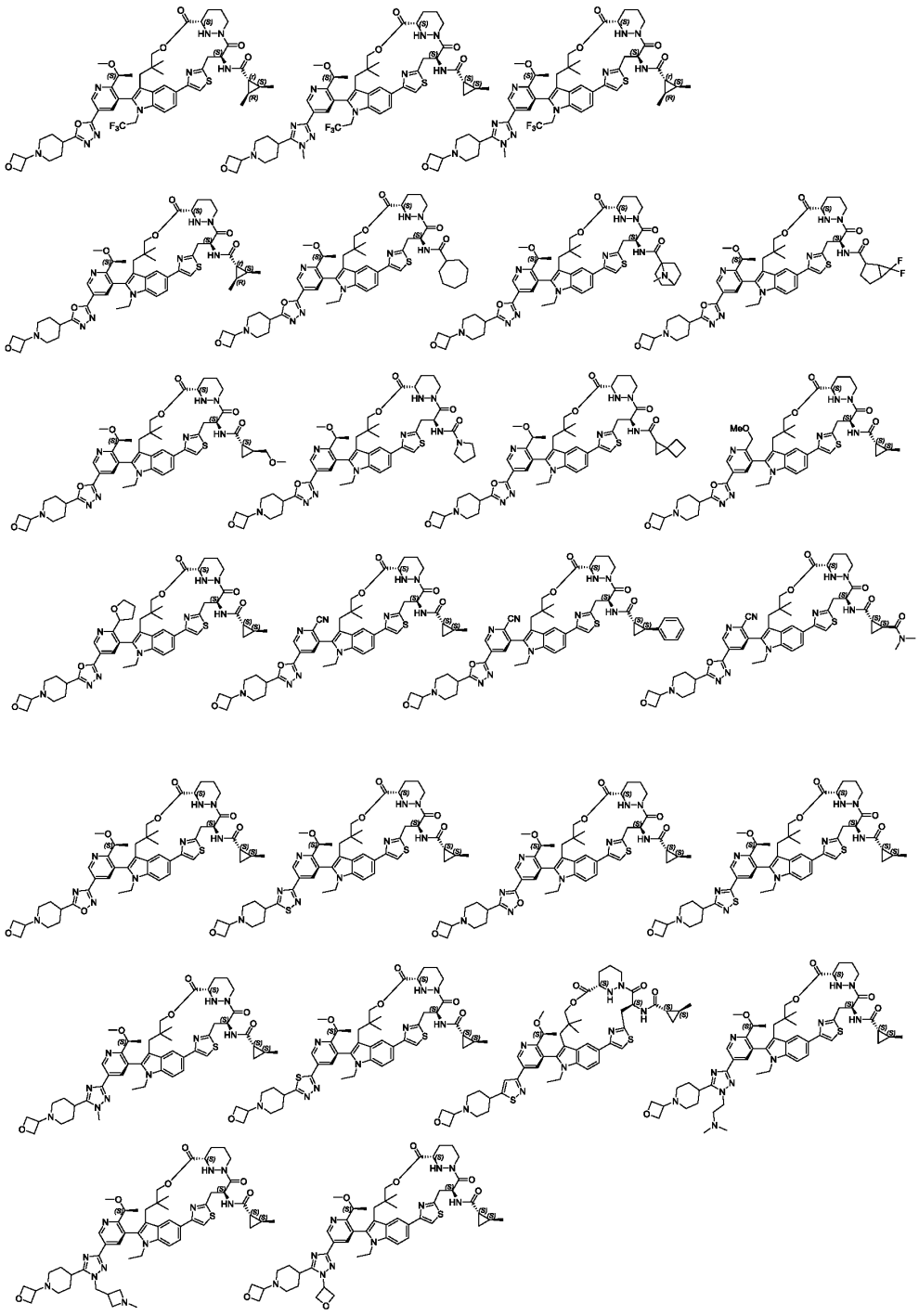
其中，R_1、R_4、R_6、R_7、R_8、Cya、Cy_2、Cy_3、Cy_4、L_1、L_2、m、n、o、p 的定义如式（IV）中所述。

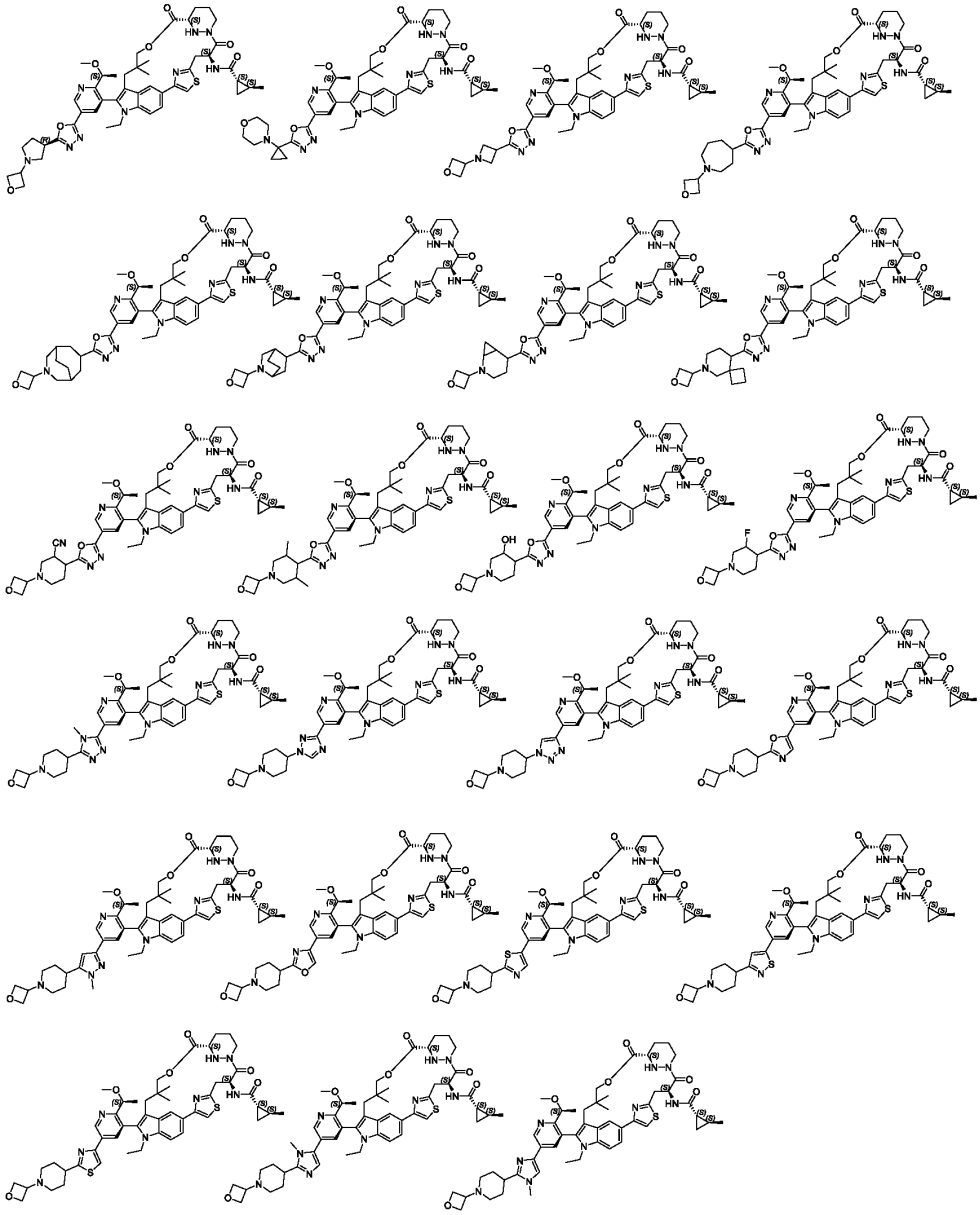
在本发明的一些实施方式中，表示或者，其中，*表示 Cy_1 连接到通式中与之相连部位的位点。

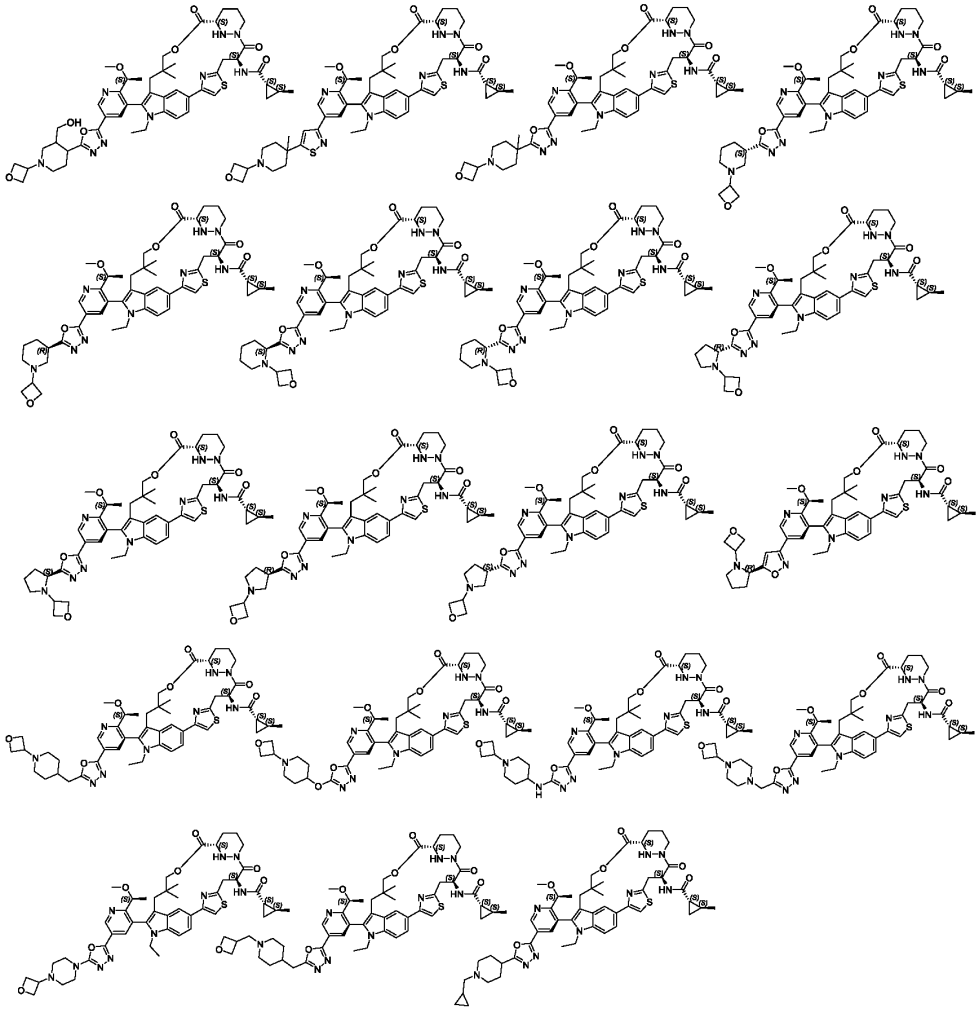
在本发明的一些优选实施方式中，Cya 表示或者。

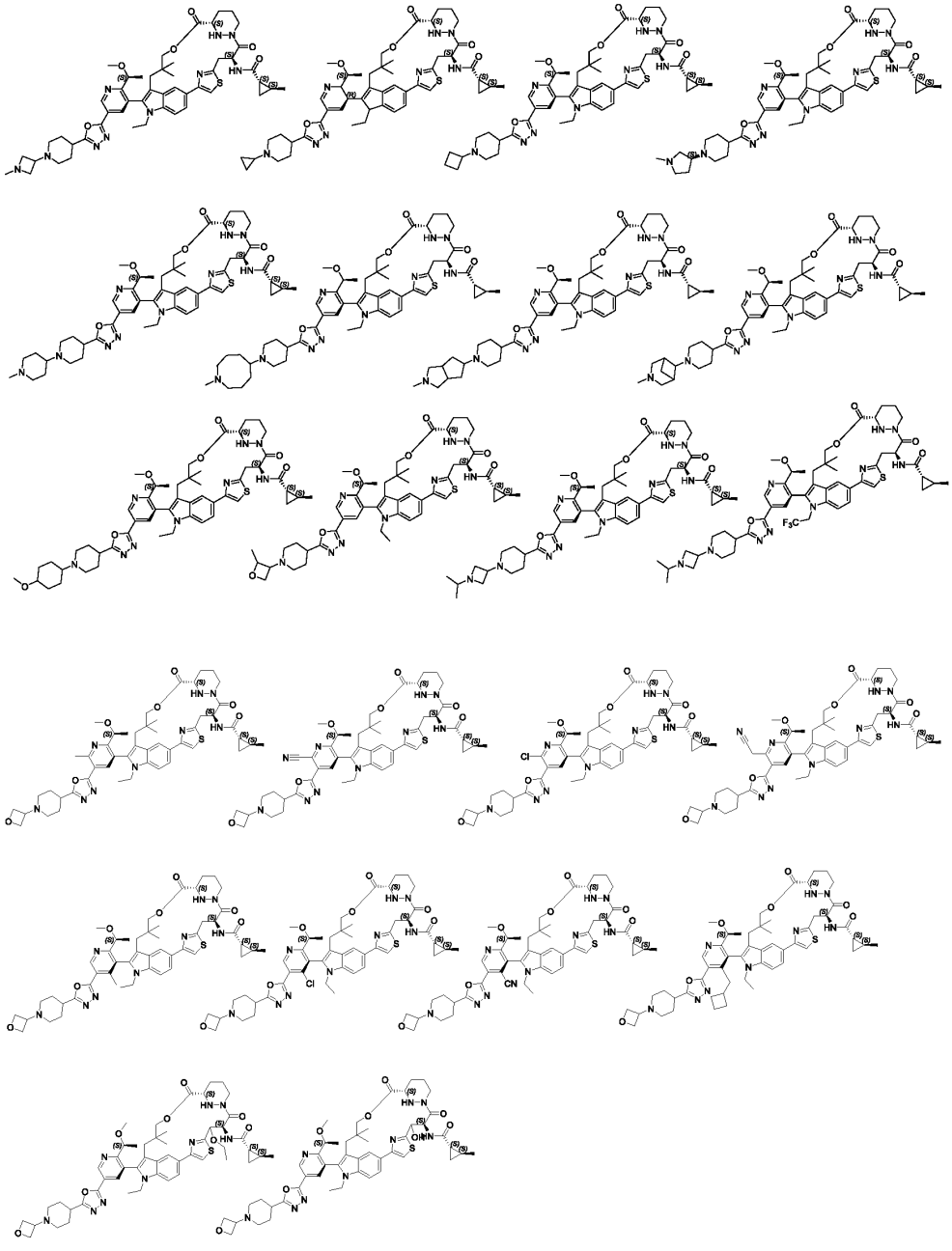
在另一个方面，本发明提供了具有以下结构的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐：

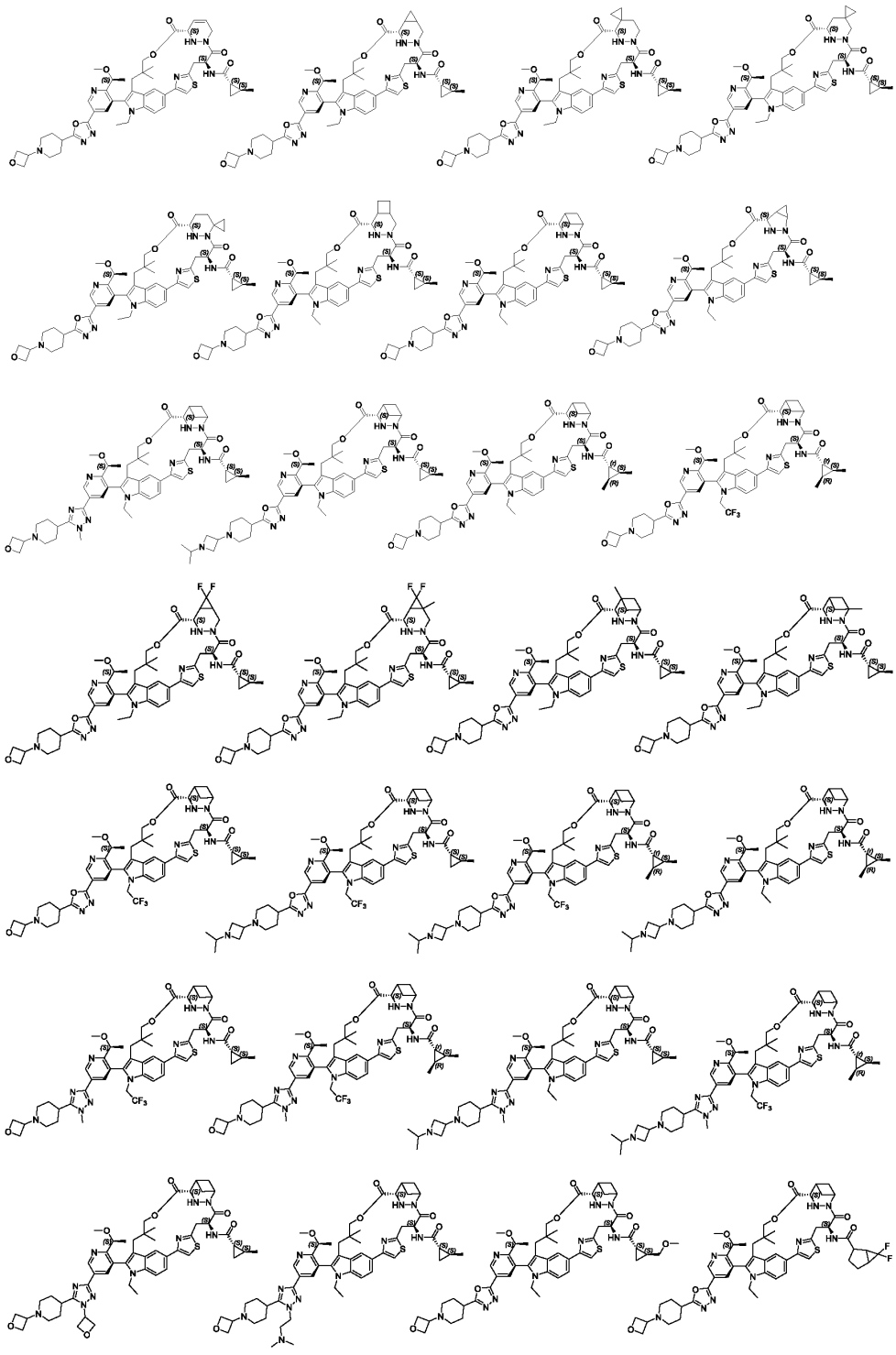


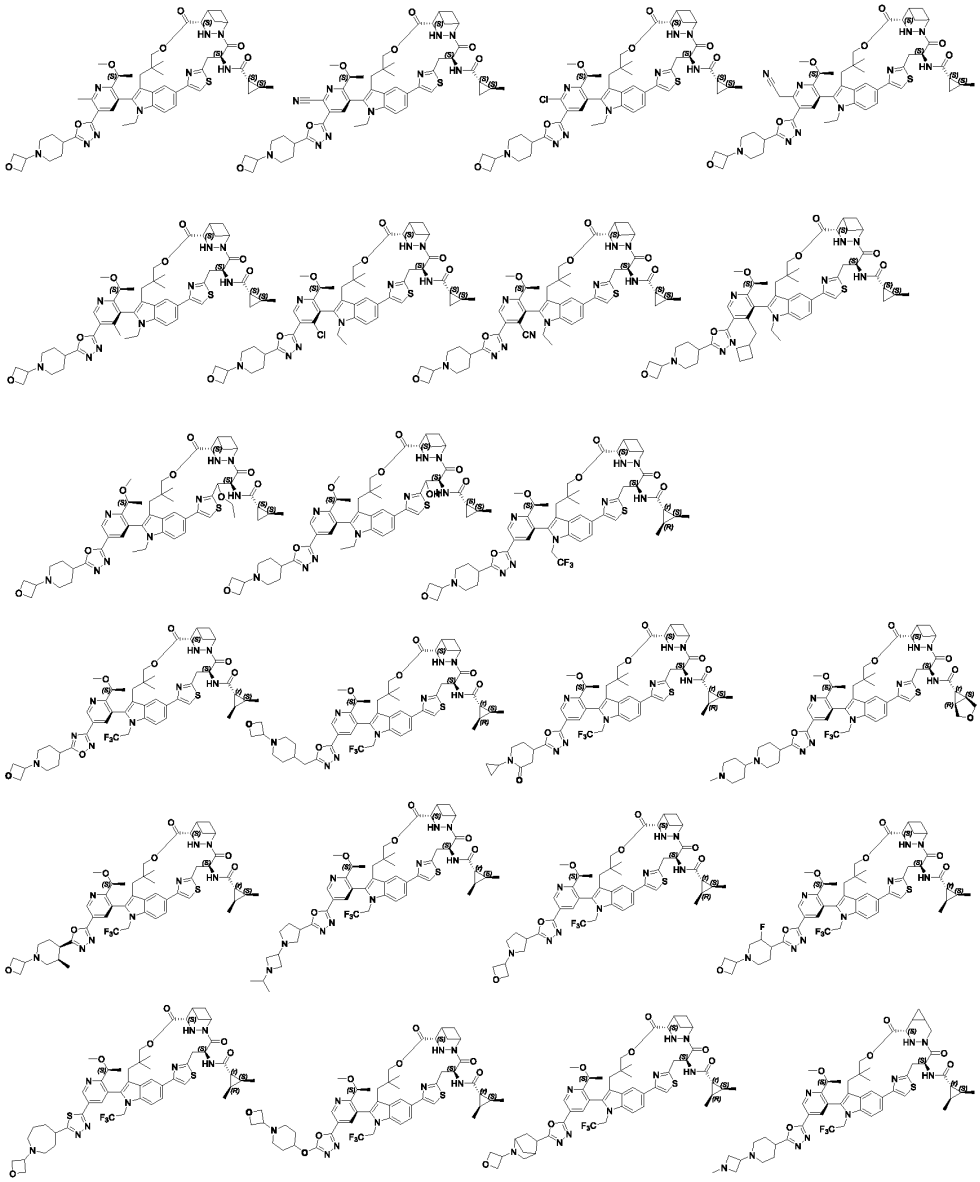


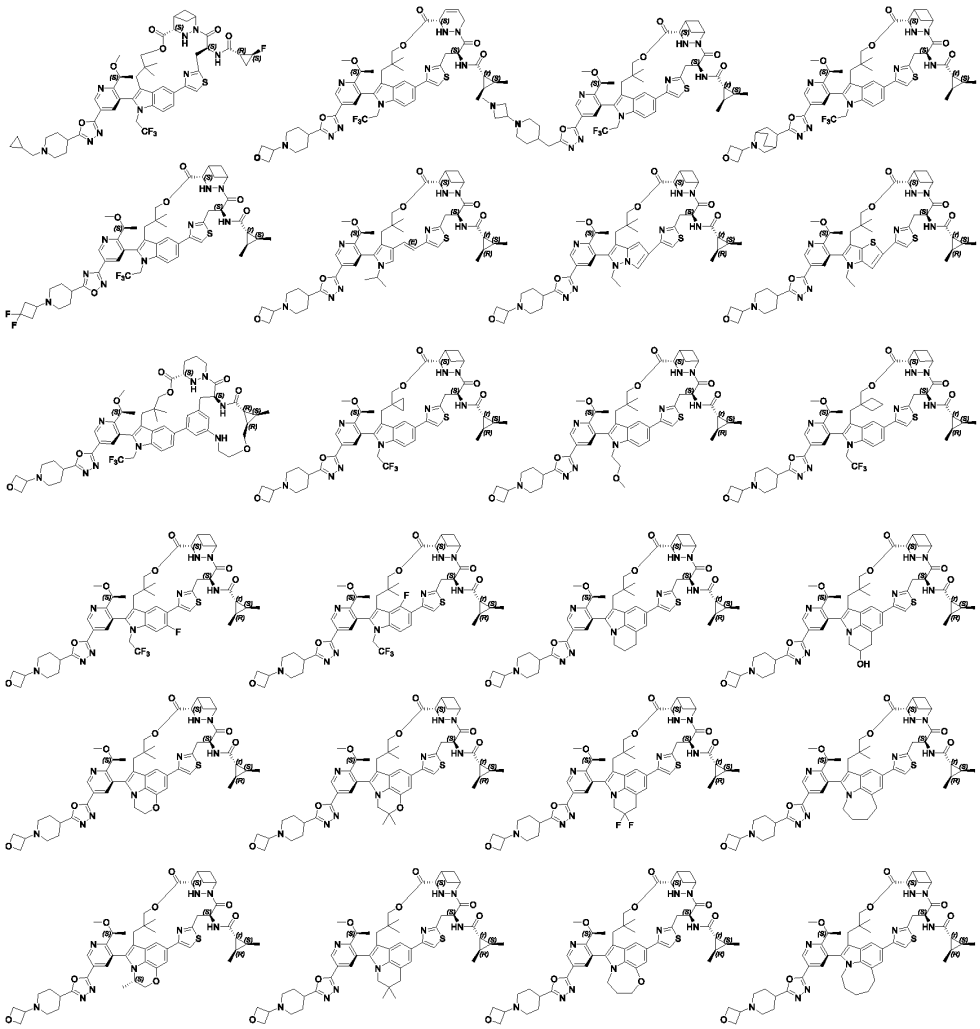












在又一个方面，本发明提供了包括前述化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐以及至少一个药学上可接受的载体的药物组合物。

在另一个方面，本发明提供了前述化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐或者药物组合物在制备用于预防和/或治疗癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介导性疾病的药物中的用途。

在又一个方面，本发明提供了前述化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐或者药物组合物在在预防和/或治疗癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介导性疾病中的用途。

在又一个方面，本发明提供了一种预防和/或治疗癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介导性疾病的的方法，包括向有需要的患者施用治疗有效量的前述化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐和/或药物组合物。

在一些实施方式中，上述用途或者方法中所述的症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介导性疾病为 RAS 蛋白相关的疾病；在一些优选实施方式中，所述 RAS 蛋白为 KRAS 蛋白、NRAS 蛋白或者 HRAS 蛋白中的一种或者多种。

在一些实施方式中，上述用途或者方法中所述的症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介导性疾病包括 RAS 突变；在一些优选实施方式中，所述 RAS 突变包括 KRAS 突变、NRAS 突变或者 HRAS 突变中的一种或者多种；具体地，述 RAS 突变位于第 12、13 和/或 61 位；更具体地，所述 RAS 突变包括 KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V、KRAS G12R、KRAS G13D 或者 NRAS Q61L 中的一种或者多种。

特别注意的是，在本文中，当提及式（A）、式（A’）、式（B）、式（B’）、式（I）、式（I’）、式（III）、式（III’）、式（IV）、式（IV’）结构的“化合物”时，一般地还涵盖其立体异构体、非对映异构体、对映异构体、外消旋混合物和同位素衍生物。

本领域技术人员公知，一种化合物的盐、溶剂合物、水合物是化合物的替代性存在形式，它们都可以在一定条件下转化为所述化合物，因此，特别注意的是在本文中当提到式（A）、式（A’）、式（B）、式（B’）、式（I）、式（I’）、式（III）、式（III’）、式（IV）、式（IV’）结构的化合物时，一般地还包括它的可药用盐，进而还包括其溶剂合物和水合物。

相似地，在本文中当提到一种化合物时，一般地还包括其前药、代谢产物和氮氧化物。

本发明所述的可药用盐可使用例如以下的无机酸或有机酸而形成：“可药用盐”是指这样的盐，在合理的医学判断范围内，其适用于接触人和较低等动物的组织，而没有不适当的毒性、刺激性、过敏反应等，称得上合理的受益/风险比。

可以在本发明化合物的最终分离和纯化期间原位制备所述盐，或单独通过将游离碱或游离酸与合适的试剂反应制备所述盐，如下概述。例如，游离碱功能可以与合适的酸反应。可药用的无机酸加成盐的示例是氨基与无机酸（例如，盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸）或有机酸（例如，醋酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸）形成的盐，或通过使用现有技术中的其他方法如离子交换形成的盐。其他可药用盐包括己二酸盐、海藻酸钠、抗坏血酸盐、天门冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、hernisulfate、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、苦味盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等的盐。其他可药用盐包括（适当时）无毒铵盐、季铵盐和用反离子形成的胺阳离子，例如，卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐。

本发明的可药用盐可通过常规方法制备，例如通过将本发明的化合物溶解于与水可混溶的有机溶剂（例如丙酮、甲醇、乙醇和乙腈），向其中添加过量的有机酸或无机酸水溶液，以使得盐从所得混合物中沉淀，从中除去溶剂和剩余的游离酸，然后分离所沉淀的盐。

本发明所述的前体或代谢物可以本领域公知的前体或代谢物，只要所述的前体或代谢物通过体内代谢转化形成化合物即可。例如“前药”是指本发明化合物的那些前药，在合理的医学判断范围内，其适用于接触人和更低等动物的组织，而没有不适当的毒性、刺激性、过敏反应等，称得上合理的受益/风险比并且对其预期用途有效。术语“前药”是指在体内迅速经转化产生上述式的母体化合物的化合物，例如通过在体内代谢，或本发明化合物的 N-去甲基化。

本发明所述的“溶剂合物”意指本发明化合物与一个或多个溶剂分子(无论有

机的还是无机的)的物理缔合。该物理缔合包括氢键。在某些情形中，例如当一个或多个溶剂分子纳入结晶固体的晶格中时，溶剂化物将能够被分离。溶剂化物中的溶剂分子可按规则排列和/或无序排列存在。溶剂合物可包含化学计量或非化学计量的溶剂分子。“溶剂合物”涵盖溶液相和可分离的溶剂合物。示例性溶剂合物包括但不限于水合物、乙醇合物、甲醇合物和异丙醇合物。溶剂化方法是本领域公知的。

本发明所述的“立体异构”分为构象异构和构型异构，构型异构还可分为顺反异构和旋光异构（即光学异构），构象异构是指具有一定构型的有机物分子由于碳、碳单键的旋转或扭曲而使得分子各原子或原子团在空间产生不同的排列方式的一种立体异构现象，常见的有烷烃和环烷烃类化合物的结构，如环己烷结构中出现的椅式构象和船式构象。“立体异构体”是指当本发明化合物含有一个或多个不对称中心，因而可作为外消旋体和外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单一非对映异构体。本发明化合物有不对称中心，每个不对称中心会产生两个光学异构体，本发明的范围包括所有可能的光学异构体和非对映异构体混合物和纯的或部分纯的化合物。本发明所述的化合物可以以互变异构体形式存在，其通过一个或多个双键位移而具有不同的氢的连接点。例如，酮和它的烯醇形式是酮-烯醇互变异构体。各互变异构体及其混合物都包括在本发明的化合物中。所有式（A）、式（A’）、式（B）、式（B’）、式（I）、式（I’）、式（III）、式（III’）、式（IV）、式（IV’）化合物的对映异构体、非对映异构体、外消旋体、内消旋体、顺反异构体、互变异构体、几何异构体、差向异构体及其混合物等，均包括在本发明范围中。

本发明的 “同位素衍生物”是指在本文中化合物被同位素标记的分子。通常用作同位素标记的同位素是：氢同位素，^{2}H 和 ^{3}H；碳同位素：^{11}C, ^{13}C 和 ^{14}C；氯同位素：^{35}Cl 和 ^{37}Cl；氟同位素：^{18}F；碘同位素：^{123}I 和 ^{125}I；氮同位素：^{13}N 和 ^{15}N；氧同位素：^{15}O, ^{17}O 和 ^{18}O 和硫同位素 ^{35}S。这些同位素标记化合物可以用来研究药用分子在组织中的分布情况。尤其是氘 ^{3}H 和碳 ^{13}C，由于它们容易标记且方便检测，运用更为广泛。某些重同位素，比如重氢 （^{2}H），的取代能增强代谢的稳定性，延长半衰期从而达到减少剂量的目而提供疗效优势的。同位素标记的化合物一般从已被标记的起始物开始，用已知的合成技术象合成非同位素标

记的化合物一样来完成其合成。

本发明还提供了本发明化合物在制备用于预防和/或治疗癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介导性疾病的药物中的用途。

此外，本发明提供了用于预防和/或治疗癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病、神经退行性疾病、注意力相关疾病或免疫介导性疾病的药物组合物，其包含本发明化合物作为活性成分。所述药物组合物可任选地包含可药用的载体。

此外，本发明提供了一种预防和/或治疗癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病、神经退行性疾病、注意力相关疾病或免疫介导性疾病的方法，其包括向有此需要的哺乳动物施用本发明化合物。

炎症性疾病、自身免疫性疾病和免疫介导性疾病的代表性实例可包括但不限于，关节炎、类风湿性关节炎、脊柱关节炎、痛风性关节炎、骨关节炎、幼年型关节炎、其他关节炎性病症、狼疮、系统性红斑狼疮（SLE）、皮肤相关疾病、银屑病、湿疹、皮炎、过敏性皮肤炎、疼痛、肺病、肺部炎症、成人呼吸窘迫综合征（ARDS）、肺结节病、慢性肺部炎症性疾病、慢性阻塞性肺病（COPD）、心血管疾病、动脉粥样硬化、心肌梗塞、充血性心力衰竭、心肌缺血再灌注损伤、炎性肠病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、肠易激综合征、哮喘、干燥综合征、自身免疫甲状腺疾病、荨麻疹（风疹）、多发性硬化、硬皮症、器官移植排斥、异种移植、特发性血小板减少性紫癜（ITP）、帕金森病、阿尔兹海默病、糖尿病相关疾病、炎症、盆腔炎性疾病、过敏性鼻炎、过敏性支气管炎、过敏性鼻窦炎、白血病、淋巴瘤、B 细胞淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤、骨髓瘤、急性淋巴性白血病（ALL）、慢性淋巴性白血病（CLL）、急性髓性白血病（AML）、慢性髓性白血病（CML）、毛细胞白血病、何杰金氏病、非何杰金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征（MDS）、骨髓增生性肿瘤（MPN）、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤。

癌症或肿瘤的代表性实例可包括但不限于，皮肤癌、膀胱癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌、肺癌、骨癌、脑癌、神经细胞瘤、直肠癌、结肠癌、家族性腺瘤性息肉性癌、遗传性非息肉性结直肠癌、食管癌、唇癌、喉癌、下咽癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺髓样癌、乳头状甲状

腺癌、肾癌、肾实质癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫体癌、子宫内膜癌、绒毛膜癌、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌、泌尿癌、黑素瘤、脑肿瘤诸如成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、脑膜瘤、成神经管细胞瘤和外周神经外胚层肿瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性淋巴性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性粒细胞白血病(CML)、成人T细胞白血病淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、肝细胞癌、胆囊癌、支气管癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤、基底细胞瘤、畸胎瘤、成视网膜细胞瘤、脉络膜黑素瘤、精原细胞瘤、横纹肌肉瘤、颅咽管瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、肌肉瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、尤因肉瘤或浆细胞瘤。

当将本发明化合物或其可药用盐与另外的用于治疗癌症或肿瘤的抗癌剂或免疫检查点抑制剂组合施用时，本发明化合物或其可药用盐可提供增强的抗癌作用。

用于治疗癌症或肿瘤的抗癌剂的代表性实例可包括但不限于细胞信号转导抑制剂、苯丁酸氮芥、美法仑、环磷酰胺、异环磷酰胺、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、链脲佐菌素、顺铂、卡铂、奥沙利铂、达卡巴嗪、替莫唑胺、丙卡巴肼、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、阿糖胞苷、吉西他滨、巯基嘌呤、氟达拉滨、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、紫杉醇、多西紫杉醇、拓扑替康、伊立替康、依托泊苷、曲贝替定、更生霉素、多柔比星、表柔比星、道诺霉素、米托蒽醌、博来霉素、丝裂霉素C、伊沙匹隆、他莫昔芬、氟他胺、戈那瑞林类似物、甲地孕酮、强的松、地塞米松、甲泼尼龙、沙利度胺、干扰素α、亚叶酸钙、西罗莫司、西罗莫司脂化物、依维莫司、阿法替尼、alisertib、amuvatinib、阿帕替尼、阿西替尼、硼替佐米、波舒替尼、布立尼布、卡博替尼、西地尼布、crenolanib、克卓替尼、达拉菲尼、达可替尼、达努塞替、达沙替尼、多维替尼、厄洛替尼、foretinib、ganetespib、吉非替尼、依鲁替尼、埃克替尼、伊马替尼、iniparib、拉帕替尼、lenvatinib、linifanib、linsitinib、马赛替尼、momelotinib、莫替沙尼、来那替尼、尼罗替尼、niraparib、oprozomib、olaparib、帕唑帕尼、pictilisib、普纳替尼、quizartinib、瑞格菲尼、rigosertib、rucaparib、鲁索利替尼、塞卡替尼、saridegib、索拉非尼、舒尼替尼、替拉替尼、tivantinib、替沃扎尼、托法替尼、曲美替尼、凡德他尼、维利帕尼、威罗菲尼、维莫德吉、volasertib、阿仑单抗、贝伐单抗、贝伦妥单抗维多汀、卡

妥索单抗、西妥昔单抗、地诺单抗、吉妥珠单抗、伊匹单抗、尼妥珠单抗、奥法木单抗、帕尼单抗、利妥昔单抗、托西莫单抗、曲妥珠单抗、PI3K 抑制剂、CSF1R 抑制剂、A2A 和/或 A2B 受体拮抗剂、IDO 抑制剂、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L_1 抗体、LAG3 抗体、TIM-3 抗体及抗 CTLA-4 抗体，或其任意组合。

当将本发明化合物或其可药用盐与另外的用于治疗炎症性疾病、自身免疫性疾病和免疫介导性疾病的治疗剂组合施用时，本发明化合物或其可药用盐可提供增强的治疗作用。

用于治疗炎症性疾病、自身免疫性疾病和免疫介导性疾病的治疗剂的代表性实例可包括但不限于，甾体药物（例如，强的松、氢化波尼松、甲基氢化波尼松、可的松、羟基可的松、倍他米松、地塞米松等）、甲氨蝶呤、来氟米特、抗 TNFα 剂（例如，依那西普、英夫利昔单抗、阿达利单抗等）、钙调神经磷酸酶抑制剂（例如，他克莫司、吡美莫司等）和抗组胺药（例如，苯海拉明、羟嗪、氯雷他定、依巴斯汀、酮替芬、西替利嗪、左西替利嗪、非索非那定等），并且选自其中的至少一种或多种治疗剂可包含于本发明药物组合物中。

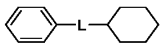
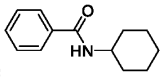
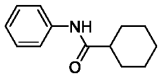
本发明描述示例性实施方式的过程中，本发明的其它特征将变得显而易见，给出所述实施方案用于说明本发明而不意欲成为其限制，以下实施例使用本发明所公开的方法制备、分离和表征。

可以用有机合成领域的技术人员已知的多种方式来制备本发明的化合物，可使用下述方法以及有机合成化学领域中已知的合成方法或通过本领域技术人员所了解的其变化形式来合成本发明化合物。优选方法包括但不限于下文所述的这些。在适用于所使用试剂盒材料和适用于所实现转变的溶剂或溶剂混合物中实施反应。有机合成领域的技术人员将理解，分子上存在的官能性与所提出的转变一致。这有时需要加以判断改变合成步骤的顺序或原料以获得期望的本发明化合物。

如果无另外说明，用于本发明申请，包括说明书和权利要求书中的术语，定义如下。如果无另外说明，使用质谱、核磁、HPLC、蛋白化学、生物化学、重组 DNA 技术和药理的常规方法。在本申请中，如果无另外说明，使用“或”或“和”指“和/或”。

在说明书和权利要求书中，给定化学式或名称应涵盖其所有立体异构体和光学异构体及其中存在上述异构体的外消旋体。除非另外指明，否则所有手性(对

映异构体和非对映异构体)和外消旋形式均在本发明范围内。所述化合物中还可存在 C＝C 双键、C＝N 双键、环系统等的多种几何异构体，且所有上述稳定异构体均涵盖于本发明内。本发明描述了本发明化合物的顺式-和反式-(或 E-和 Z-)几何异构体，且其可分离成异构体的混合物或分开的异构体形式。本发明化合物可以光学活性或外消旋形式加以分离。用于制备本发明化合物和其中制备的中间体的所有方法均视为本发明的部分。在制备对映异构体或非对映异构体产物时，其可通过常规方法(例如通过色谱或分段结晶)进行分离。取决于方法条件，以游离(中性)或盐形式获得本发明的终产物。这些终产物的游离形式和盐均在本发明的范围内。如果需要的话，则可将化合物的一种形式转化成另一种形式。可将游离碱或酸转化成盐；可将盐转化成游离化合物或另一种盐；可将本发明异构体化合物的混合物分离成单独的异构体。本发明化合物、其游离形式和盐可以多种互变异构体形式存在，其中氢原子转置到分子的其它部分上且由此分子的原子之间的化学键发生重排。应当理解的是，可存在的所有互变异构体形式均包括在本发明内。

本发明中当所列连接基团没有指明其连接方向时，其连接方向是任意的，例如中的 L 为-C(O)NH-，此时-C(O)NH-既可以按照以从左到右的读取顺序连接苯基和环己基构成，也可以按照以从左到右相反的读取顺序连接苯基和环己基构成。所述连接基团和被连接基团的组合只有在这样的会产生稳定化合物的情况下才是被允许的。本发明的一些优选方案中按照以从左到右的读取顺序。

除非另有定义，本发明的取代基的定义是各自独立而非互相关联的，例如（列举而非穷举）,在一个方面，对于取代基中 R^a（或者 $R^{a'}$）而言，其在不同的取代基的定义中是各自独立的。具体而言，对于 R^a（或者 $R^{a'}$）在一种取代基中选择一种定义时，并不意味着该 R^a（或者 $R^{a'}$）在其他取代基中都具有该相同的定义。更具体而言，例如（仅列举非穷举）对于 $NR^aR^{a'}$中，当 R^a（或者 $R^{a'}$）的定义选自氢时，其并不意味着在-C(O)-$NR^aR^{a'}$中，R^a（或者 $R^{a'}$）必然为氢。在另一个方面，当某一个取代基中存在多于一个 R^a（或者 $R^{a'}$）时，这些 R^a（或者 $R^{a'}$）也是各自独立的。例如，在取代基-$(CR^aR^{a'})_m$-O-$(CR^aR^{a'})_n$-中，在 m+n 大于等于 2 的

情况下，其中的 m+n 个 R^a（或者 $R^{a'}$）是各自独立的，它们可以具有相同或者不同的含义。

除非另有定义，本发明描述的例如“被 x 个 A 取代基或者 B 取代基取代”的含义与“被 x 个选自 A 和 B 的取代基取代”相同，并且当取代基的个数大于 1 时，所述 x 个取代基可以相同或者不相同。例如，“R_1 可被 0 个、1 个或者 2 个 R_x 取代”意指 R_1 任选地可以被 0 个、1 个或者 2 个选自 R_x 的取代基取代，并且当取代基个数大于 1 个时，这些取代基可以是由 R_x 指代的相同或者不同的取代基。例如，“R_1 可被 0 个、1 个或者 2 个 H、C_1-C_3 烷基或者 C_3-C_6 环烷基取代”意指 R_1 任选地可以被 0 个、1 个或者 2 个选自 H、C_1-C_3 烷基或者 C_3-C_6 环烷基的取代基取代，并且当取代基个数大于 1 个时，这些取代基可以是相同或者不同，例如，当取代基个数为 2 时，此 2 个取代基可以例如是 2 个 H、可以例如是 2 个 C_1-C_3 烷基、可以例如一个是 H 另一个是 C_1-C_3 烷基、可以例如一个是 C_1-C_3 烷基另一个是 C_3-C_6 环烷基。

除非另有定义，否则当取代基被标注为“任选取代的”时，所述取代基选自例如以下取代基，诸如烷基、羟基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂环基、卤素、羟基、烷氧基、氧代、烷酰基、芳基氧基、烷酰基氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基、二取代的氨基(其中 2 个氨基取代基选自烷基、芳基或芳基烷基)、烷酰基氨基、芳酰基氨基、芳烷酰基氨基、取代的烷酰基氨基、取代的芳基氨基、取代的芳烷酰基氨基、硫基、烷基硫基、芳基硫基、芳基烷基硫基、芳基硫羰基、芳基烷基硫羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、氨基磺酰基例如-SO_2NH_2、取代的磺酰氨基、硝基、氰基、羧基、氨基甲酰基例如-$CONH_2$、取代的氨基甲酰基例如-CONH 烷基、-CONH 芳基、-CONH 芳基烷基或在氮上具有两个选自烷基、芳基或芳基烷基的取代基的情况、烷氧基羰基、芳基、取代的芳基、胍基、杂环基，例如吲哚基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基等和取代的杂环基。

除非另有定义，本文使用的术语“单键”或者“键”或者“直连键”表示两个原子通过一个饱和共价键连接。例如，当 L 表示单键时，“A-L-B”表示 A 与 B 通过一个饱和共价键连接，即表示“A-B”；再例如，当 L 表示单键时，“-CH2-L-NH-”表示-CH2-与-NH-通过一个饱和共价键连接，即表示“-CH2-NH-”。

本文使用的术语“烷基”意欲包括具有指定碳原子数的支链和直链饱和脂族烃基团。例如，“C_1-C_6烷基”表示具有 1 个至 6 个碳原子的烷基。烷基的实例包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基和异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、叔丁基)和戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基)。烷基可以是非取代的或取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，所述取代基优选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、烷基、烷氧基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基中的一个或多个。在本文中，烷基优选为具有 1 至 6 个、更优选具有 1 至 4 个碳原子的烷基。

本文使用的术语 “亚烷基”意欲包括具有指定碳原子数的支链、直链、包含或者不包含环状烷基的饱和脂族烃基，其为从母体烷的相同碳原子或两个不同的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基。例如，“C_0-C_6亚烷基”表示具有 0 个（即键）、1 个、2 个、3 个、4 个、5 个或者 6 个碳原子的亚烷基。亚烷基的实例包括但不限于亚甲基(-CH_2-)、亚乙基(-CH_2CH_2-)、亚丙基(例如-$(CH_2)_3$-、-$(CHCH_3)CH_2$-、-$CH(CH_2CH_3)$-)等。在本文中，亚烷基优选为具有 0-6 个、0-4 个、0-3 个、1-6 个、1-4 个、1-3 个碳原子的亚烷基。在本文中，亚烷基优选不包含环状烷基的亚烷基。

术语“环烷基”是指单环、多环或者支化的环状烷基。例如，C_3-C_{12}的环状烷基，包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和降莰烷基。支化环烷基诸如 1-甲基环丙基和 2-甲基环丙基包括在“环烷基”的定义中。本文中，环烷基可以是饱和或部分不饱和的碳环，例如，6 元环烷基可以包括 0-2 个双键，12 元环烷基可以包括 0-5 个双键或三键。多环例如二环和三环的环状烷基包括桥环、螺环或稠环的环烷基。环烷基可以是非取代的或取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，所述取代基优选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代、烷基、烷氧基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基中的一个或多个。在发明中，环烷基优选 C_3-C_{12}环烷基，更优选 C_3-C_8环烷基。根据本领域惯常用法，环烷基可以是单环时通常不会在文中特别强调。例如，如无特别说明，“所述 C_3-C_8环烷基可以是螺环、桥环、并环”等同于“所述 C_3-C_8环烷基可以是单环、螺环、桥环、并环”。再例如，如无特别说明，“C_3-C_8环烷基”可以是单环、螺环、桥环、并环，并且优选为单环。

类似地，术语“杂环烷基”是指环烷基环状结构上的至少一个碳原子被一个选

自 N、O、S 和 P 的杂原子所替代的元环状结构。本文中，杂环烷基可以是饱和或部分不饱和的杂环，例如，6 元杂环烷基可以包括 0-2 个双键，12 元杂环烷基可以包括 0-5 个双键或三键。其中 N 原子可任选地被季铵化，N 和 S 原子可任选地被氧化(即 NO、SO 和 SO_2)。其包括单环杂环、双环杂环和三环杂环体系，其中双环杂环和三环杂环体系包括螺环杂环、并环杂环和桥环杂环。杂环烷基可以是非取代的或取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，所述取代基优选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代、烷基、烷氧基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基中的一个或多个。在本发明中，杂环烷基优选 4-12 元杂环烷基，更优选 4-8 元杂环烷基。根据本领域惯常用法，杂环烷基可以是单环时通常不会在文中特别强调。例如，如无特别说明，“所述 3-8 元杂环烷基可以是螺环、桥环、并环”等同于“所述 3-8 元杂环烷基可以是单环、螺环、桥环、并环”。再例如，如无特别说明，“3-8 元杂环烷基”可以是单环、螺环、桥环、并环，并且优选为单环。

本发明中，术语“并环”指的是由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子所形成的多环基团。

本发明中，术语“桥环”指的是系统中两个环共用两个以上环原子的多环基团。

本发明中，术语“螺环”指的是单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团。

术语“烯基”表示含一个或多个双键且通常长度为 2 至 20 个碳原子的直链或支链的烃基。例如，“C_2-C_6 烯基”含有两个至六个碳原子。烯基包括但不限于例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基等。在本文中，烯基优选 C_2-C_6 烯基。

术语“环烯基”是指单环或二环的环状烯基。单环的环状烯基指 C_3-C_8 的环状烯基，包括但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基和降莰烯基。支化环烯基诸如 1-甲基环丙烯基和 2-甲基环丙烯基包括在“环烯基”的定义中。二环的环状烯基包括桥环、螺环或稠环的环状烯基。

术语“炔基”表示含一个或多个三键且通常长度为 2 至 20 个碳原子的直链或支链的烃基。例如，“C_2-C_6 炔基”含有两个至六个碳原子。代表性炔基包括但不限于例如乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基等。在本文中，炔基优选 C_2-C_6 炔基。

术语“烷氧基”或“烷基氧基”是指-O-烷基。“C_1-C_6 烷氧基”(或烷基氧基)意欲

包括 C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6 烷氧基。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基和异丙氧基)和叔丁氧基。在本文中，烷氧基优选为具有 1 至 6 个、更优选具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基。类似地，“烷基硫基”或“硫代烷氧基”表示具有指定数量碳原子的经硫桥连接的如上文所定义的烷基；例如甲基-S-和乙基-S-。烷氧基可以是非取代的或取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，所述取代基优选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、烷基、烷氧基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“羰基”是指由碳和氧两种原子通过双键连接而成的有机官能团（C=O)。

术语“芳基”，单独或作为较大部分诸如“芳烷基”、“芳基烷氧基”或“芳基氧基烷基”的部分，是指具有总计 5 至 12 个环成员的单环、二环或三环的环系统，其中所述系统中的至少一个环为芳族的且其中所述系统中的每个环含有 3 至 7 个环成员。在本发明的某些实施方案中，“芳基”是指芳族环系统，其包括但不限于苯基、联苯基、茚满基、1-萘基、2-萘基和四氢萘基。术语“芳烷基”或“芳基烷基”是指连接至芳基环的烷基残基，其非限制性实例包括苄基、苯乙基等。稠合的芳基可在环烷基环或芳族环的合适位置上连接至另一基团。从环系统中画出的虚线表明键可连接至任意合适的环原子。芳基可以是非取代的或取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，所述取代基优选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、烷基、烷氧基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

当使用术语“杂环”时，其意指完全饱和的、部分饱和的以及完全不饱和的含杂原子的环状结构，包括杂芳环。

术语“杂芳基”意指稳定的 5 元、6 元、或 7 元芳香单环或芳香二环或 7 元、8 元、9 元、10 元、11 元、12 元芳香多环杂环，且其含有碳原子和 1 个、2 个、3 个或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子；其包括环烷或者杂环烷与苯环等芳香环或者吡啶等杂芳环稠合的结构，该结构作为取代基的位点可以位于环烷、杂环烷、芳香环或者杂芳环上。氮和硫杂原子可任选地被氧化。氮原子为取代的或未取代的(即 N 或 NR，其中 R 为 H 或如果被定义，则为另一取代基)。杂环可在得到稳定结构的任何杂原子或碳原子处连接至其侧基。如果所得化合物是稳定的，则本文所述的杂环基可在碳或氮原子上被取代。杂环中的氮可任选地被季铵化。优选地，当杂环中 S 和 O 原子的总数超过 1 时，则这些杂原子彼此不相邻。优

选地，杂环中 S 和 O 原子的总数不大于 1。杂芳基可以是非取代的或取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，所述取代基优选自卤素、羟基、氨基、氰基、烷基、烷氧基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基中的一个或多个。芳杂基的实施例包括但不限于氮杂环丁基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咔唑基、4aH-咔唑基、咔啉基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吲唑基、咪唑并吡啶基、假吲哚基(indolenyl)、二氢吲哚基、吲嗪基、吲哚基、3H-吲哚基、靛红酰基(isatinoyl)、异苯并呋喃基、异吲唑基、异二氢吲哚基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、异噁唑基、异噁唑并吡啶基、亚甲基二氧基苯基、吗啉基、二氮杂萘基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑并吡啶基、噁唑烷基、羟吲哚基、嘧啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁噻基、吩噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、喋啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑并吡啶基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2-吡咯烷酮基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四唑基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒽基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、喹唑啉基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-喹啉基、2,3-二氢-苯并呋喃基、1,2,3,4-四氢-喹喔啉基和 1,2,3,4-四氢-喹唑啉基。术语“杂芳基”还可以包括由上述所定义的 “芳基”与单环“杂芳基”所形成的联芳基结构，例如但不限于“-苯基联吡啶基-”、“-苯基联嘧啶基”、“-吡啶基联苯基”、“-吡啶基联嘧啶基-”、“-嘧啶基联苯基-”；其中本发明还包括含有例如上述杂环的稠环和螺环化合物。

本文中所用的术语“取代”意指至少一个氢原子被非氢基团替代，条件是维持

正常化合价且所述取代得到稳定的化合物。本文所用的环双键为在两个相邻环原子之间形成的双键(例如 C＝C、C＝N 或 N＝N)。

本公开内容中，一个或更多个卤素可以各自独立地选自氟、氯、溴和碘。

“卤代”或“卤素”包括氟、氯、溴和碘。“卤代烷基”/“卤代亚烷基”意欲包括具有指定碳原子数且取代有 1 个或多个卤素的支链和直链饱和烷基/亚烷基。卤代烷基的实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基和七氯丙基。卤代烷基的实例还包括意欲包括具有指定碳原子数且取代有 1 个或多个氟原子的支链和直链饱和脂族烃基团的“氟烷基”。 “卤代环烷基”/“卤代杂环烷基”意欲包括具有指定碳原子数且取代有 1 个或多个卤素的环烷基/杂环烷基。本发明中，卤素原子优选为氟或者氯，更优选为氟。在本文中，如无如无特别指出某个烷基、环烷基、杂环烷基或者亚烷基不能被卤素取代，或者根据上下文可以推测该基团不包括卤代，或者根据本领域公知常识认为该基团不适合被卤代，则认为基团可以被卤代。

“卤代烷氧基”或“卤代烷基氧基”表示具有指定数量碳原子的经氧桥连接的如上文所定义的卤代烷基。例如，“卤代 C_1-C_6 烷氧基”意欲包括 C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6 卤代烷氧基。卤代烷氧基的实例包括但不限于三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基和五氟乙氧基。类似地，“卤代烷基硫基”或“硫代卤代烷氧基”表示具有指定数量碳原子的经硫桥连接的如上文所定义的卤代烷基；例如三氟甲基-S-和五氟乙基-S-。

本公开内容中，当提到一些取代基团时使用 C_{x1}-C_{x2} 的表述，这表示所述取代基团中的碳原子数可以是 x1 至 x2 个。例如，C_0-C_8 表示所述基团含有 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子，C_1-C_8 表示所述基团含有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子，C_2-C_8 表示所述基团含有 2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子，C_3-C_8 表示所述基团含有 3、4、5、6、7 或 8 个碳原子，C_4-C_8 表示所述基团含有 4、5、6、7 或 8 个碳原子，C_0-C_6 表示所述基团含有 0、1、2、3、4、5 或 6 个碳原子，C_1-C_6 表示所述基团含有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子，C_2-C_6 表示所述基团含有 2、3、4、5 或 6 个碳原子，C_3-C_6 表示所述基团含有 3、4、5 或 6 个碳原子。

本公开内容中，当提到环状基团（例如芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基）时使用“x1-x2 元环”的表述，这表示该基团的环原子数可以是 x1 至 x2 个。例如，

所述 3-12 元环状基团可以是 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 元环，其环原子数可以是 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个；3-6 元环表示该环状基团可以是 3、4、5 或 6 元环，其环原子数可以是 3、4、5 或 6 个；3-8 元环表示该环状基团可以是 3、4、5、6、7 或 8 元环，其环原子数可以是 3、4、5、6、7 或 8 个；3-9 元环表示该环状基团可以是 3、4、5、6、7、8 或 9 元环，其环原子数可以是 3、4、5、6、7、8 或 9 个；4-7 元环表示该环状基团可以是 4、5、6 或 7 元环，其环原子数可以是 4、5、6 或 7 个；5-8 元环表示该环状基团可以是 5、6、7 或 8 元环，其环原子数可以是 5、6、7 或 8 个；5-12 元环表示该环状基团可以是 5、6、7、8、9、10、11 或 12 元环，其环原子数可以是 5、6、7、8、9、10、11 或 12 个；6-12 元环表示该环状基团可以是 6、7、8、9、10、11 或 12 元环，其环原子数可以是 6、7、8、9、10、11 或 12 个。所述环原子可以是碳原子或杂原子，例如选自 N、O 和 S 的杂原子。当所述环是杂环时，所述杂环可以含有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 或更多个环杂原子，例如选自 N、O 和 S 的杂原子。

在本发明化合物上存在氮原子(例如胺)的情形下，可通过使用氧化剂(例如 mCPBA 和/或过氧化氢)进行处理来将这些氮原子转化成 N-氧化物以获得本发明的其它化合物。因此，所显示和要求保护的氮原子视为均涵盖所显示氮及其 N-氧化物以获得本发明衍生物。

当任何变量在化合物的任何组成或式中出现一次以上时，其每次出现时的定义均独立于其在其它每种情况下出现时的定义。因此，例如如果显示基团取代有 0-3 个 R，则所述基团可任选地取代有至多三个 R 基团，且在每次出现时 R 独立地选自 R 的定义。此外，取代基和/或变量的组合仅在上述组合可产生稳定的化合物时才容许存在。

本文使用的术语“患者”是指通过本发明的方法进行治疗的有机体。这类有机体优选包括但不限于哺乳动物(例如鼠类、猿、猴、马、牛、猪、犬、猫等)且最优选是指人类。

本文使用的术语“有效量”意指将会引起例如研究人员或临床医师所寻求的组织、系统、动物或人的生物学或医学响应的药物或药剂(即本发明化合物)的量。此外，术语“治疗有效量”意指这样的量：与未接受上述量的相应受试者相比，所述量导致改善的治疗、治愈、预防或减轻疾病、病症或副作用，或降低在疾病或

病症的进展速度。有效量可以一个或多个给药、施用或剂量给予且不意欲被特定的制剂或给药途径限制。该术语还包括在其范围内的增强正常生理机能的有效量。

本文使用的术语“治疗”包括导致改善病症、疾病、障碍等的任何效果，例如减轻、减少、调节、改善或消除，或改善其症状。

术语“药用”在本文中用于指如下那些化合物、物质、组合物和/或剂型：在合理医学判断的范围内，其适于与人类和动物的组织接触使用而无过高毒性、刺激性、过敏反应和/或其它问题或并发症，并与合理的益处/风险比相称。

本文使用的短语“药学上可接受的载体”或者“药用载体”意指药用物质、组合物或媒介物，诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、制造助剂(例如润滑剂、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌或硬脂酸)或溶剂包囊物质，其涉及将主题化合物从一个器官或身体的部分携带或运送至另一个器官或身体的部分。每种载体在与制剂的其它成分相容和对患者无害的意义上必须是“可接受的”。

术语“药物组合物”意指包含本发明化合物与至少一种其它药学上可接受的载体的组合物。“药学上可接受的载体”是指本领域中通常接受用于将生物活性剂递送至动物(具体为哺乳动物)的介质，包括(即)佐剂、赋形剂或媒介物，诸如稀释剂、防腐剂、填充剂、流动调控剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、增甜剂、矫味剂、芳香剂、抗细菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂，这取决于给药模式和剂型的性质。

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

术语“癌症”，如本文所用，指一种不能控制的细胞的异常生长，并且在某种条件下能够转移(传播)。这种类型的癌症包括但不限于，实体肿瘤(如膀胱、肠、脑、胸、子宫、心脏、肾、肺、淋巴组织(淋巴瘤)、卵巢、胰腺或其它内分泌器官(如甲状腺)、前列腺、皮肤(黑色素瘤)或血液瘤(如非白血性白血病)。

术语“联合给药”或其类似术语，如本文所用，指将几种所选的治疗药物给一个病人用药，以相同或不同的给药方式在相同或不同的时间给药。

术语“增强”或“能增强”，如本文所用，指预期的结果能够在效力或是持续时间方面都有增加或延长。因此，在增强药物的治疗效果方面，术语“能增强”指药物在系统中有提高或延长效力或持续时间的能力。本文所用的“增效值”，指在理想的系统中，能够最大限度地地增强另外一种治疗药物的能力。

术语“免疫性疾病”指对内源性或外源性抗原产生的不良或有害反应的疾病或症状。结果通常会造成细胞的功能障碍、或因此而破坏并造成机能障碍、或破坏可能产生免疫症状的器官或组织。

术语“受试者”或“病人”包括哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物包括但不限于，哺乳类：人、非人灵长类如猩猩、猿及猴类；农业动物如牛、马、山羊、绵羊、猪；家畜如兔、狗；实验动物包括啮齿类，如大鼠、小鼠及豚鼠等。非哺乳类动物包括但不限于，鸟、鱼等。在一优选的方面，所选哺乳动物是人。

术语“治疗”、“治疗过程”或“疗法”如本文所用，包括缓和、抑制或改善疾病的症状或状况；抑制并发症的产生；改善或预防潜在代谢综合征；抑制疾病或症状的产生，如控制疾病或情况的发展；减轻疾病或症状；使疾病或症状减退；减轻由疾病或症状引起的并发症，或预防和/或治疗由疾病或症状引起的征兆。

术语“抑制”或“减少”，或这些术语的任何变型，包括任何可测量的降低或完全抑制，以达到预期结果。例如，可以降低约、至多约、或至少约 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多，或其中可衍生的任何范围，与正常相比活性减少。

术语“野生型”是指具有在自然界中在“正常”(与突变、患病、改变等相对)状态或情形中所见的结构或活性的实体。本领域技术人员应理解，野生型基因和多肽通常以多种不同形式(例如等位基因)存在。

术语“拮抗剂”和“抑制剂”可互换使用，并且它们是指具有通过抑制蛋白(诸如 K-Ras、H-Ras 或 N-Ras G12C)的活性或表达而抑制靶蛋白的生物学功能的化合物。因此，术语“拮抗剂”和“抑制剂”是在靶蛋白的生物学作用的背景下定义的。尽管本文优选的拮抗剂与靶标特异性相互作用(例如，结合)，但通过与靶蛋白为其成员的信号转导途径的其他成员相互作用而抑制靶蛋白的生物学活性的化合物也特别包括在该定义内。被拮抗剂抑制的优选的生物活性与肿瘤的发生、生长或扩散有关。

如本文所用，某一化合物或药物组合物，给药后，可以使某一疾病、症状或情况得到改善，尤指其严重度得到改善，延迟发病，减缓病情进展，或减少病情持续时间。无论固定给药或临时给药、持续给药或断续给药，可以归因于或与给药有关的情况。

组合物可分别根据常用混合、制粒或包覆方法制备，并且本发明的药物组合物以重量或体积计可含有约 0.1%至约 99%、约 5%至约 90%或约 1%至约 20%的本发明化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐的存在量以重量计可占组合物，例如药物组合物总量总计 1-95%。

所述组合物可以适于以下施用的剂型提供：关节内、口服、肠胃外(例如静脉内、肌肉内)、直肠、皮肤、皮下、表面、经皮、舌下、经鼻、阴道、囊内、尿道内、鞘内、硬膜外、耳或眼施用，或通过注射、吸入或与鼻、泌尿生殖器、生殖器或口腔粘膜直接接触。因此，药物组合物可呈例如片剂、胶囊、丸剂、粉剂、颗粒剂、悬浮液、乳液、溶液、凝胶剂(包括水凝胶)、糊剂、软膏、乳霜、硬膏剂、药水、渗透递送装置、栓剂、灌肠剂、注射剂、植入物、喷雾剂、适于离子电渗递送的制剂或气雾剂。所述组合物可根据常用医药实践配制。

如本文所使用，术语“施用”是指将一种组合物(例如化合物或包括如本文所描述的化合物的制剂)施用给受试者或系统。向动物受试者(例如向人)施用可通过任何适当的途径进行。例如，在一些实施方案中，施用可以是支气管(包括通过支气管滴注)、经颊、经肠、真皮内、动脉内、真皮内、胃内、髓内、肌肉内、鼻内、腹膜内、鞘内、静脉内、囊内、经粘膜、经鼻、口服、直肠、皮下、舌下、表面、气管(包括通过气管内滴注)、经皮、阴道或玻璃体施用。

配制物可以适于全身施用或者表面或局部施用的方式制备。全身配制物包括设计用于注射(例如肌肉内、静脉内或皮下注射)的配制物或可制备用于经皮、经粘膜或口服施用。配制物一般将包括稀释剂，并且在一些情况下，包括佐剂、缓冲剂、防腐剂等。化合物或其药学上可接受的盐也可以呈脂质粒组合物或以微乳液形式施用。

为进行注射，可将配制物制备为常用形式，如液体溶液或悬浮液，或适于在注射之前于液体中制备为溶液或悬浮液的固体形式，或乳液形式。适合赋形剂包括例如水、盐水、右旋糖、甘油等。这些组合物也可含有一定量无毒辅助物质，例如润湿剂或乳化剂、pH 缓冲剂等，例如乙酸钠、脱水山梨糖醇单月桂酸酯等等。

全身施用也可包括相对无创的方法，例如使用栓剂、经皮贴片、经粘膜递送和鼻内施用。口服施用也适于本发明的化合物或其药学上可接受的盐。本领域中

应了解，适合形式包括糖浆、胶囊和片剂。

本文所描述的每种化合物或其药学上可接受的盐可以按本领域中已知的多种方式配制。例如，组合疗法中的第一药剂和第二药剂可一起或分开配制。本文也描述组合疗法的其它模式。

个别或分开配制的药剂可一起包装为试剂盒形式。非限制性实例包括但不限于含有例如两粒丸剂、一粒丸剂和粉剂、栓剂或在小瓶中的液体、两种表面用乳霜等的试剂盒。所述试剂盒可包括有助于将单位剂量施用给受试者的任选使用的组件，例如用于使粉末形式复原的小瓶、注射用注射器、定制 IV 递送系统、吸入器等。另外，单位剂量试剂盒可含有关于所述组合物的制备和施用的说明书。所述试剂盒可制造为用于一名受试者的一次性单位剂量、用于特定受试者的多次使用(恒定剂量，或其中个别化合物或其药学上可接受的盐的效力可随治疗进展而变化)；或该试剂盒可含有适于施用给多名受试者的多次剂量(“整体包装”)。所述试剂盒组件可组装于纸盒、泡罩包装、瓶、管等中。

供口服使用的配制物包括含活性成分与无毒药学上可接受的赋形剂的混合物的片剂。所述赋形剂可以是例如惰性稀释剂或填充剂(例如蔗糖、山梨糖醇、糖、甘露糖醇、微晶纤维素、包括马铃薯淀粉在内的淀粉、碳酸钙、氯化钠、乳糖、磷酸钙、硫酸钙或磷酸钠)；制粒剂和崩解剂(例如纤维素衍生物，包括微晶纤维素、包括马铃薯淀粉在内的淀粉、交联羧甲基纤维素钠、褐藻酸盐或褐藻酸)；粘合剂(例如蔗糖、葡萄糖、山梨糖醇、阿拉伯胶、褐藻酸、褐藻酸钠、明胶、淀粉、预胶化淀粉、微晶纤维素、硅酸镁铝、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、任选地被取代的羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或聚乙二醇)；以及润滑剂、助流剂和抗粘着剂(例如硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酸、二氧化硅、氢化植物油或滑石)。其它药学上可接受的赋形剂可以是着色剂、调味剂、塑化剂、保湿剂、缓冲剂等。

两种或更多种化合物可一起混合于片剂、胶囊或其它媒剂中，或可隔开。在一个实例中，第一化合物是包含在片剂的内侧上，而第二化合物是在外侧上，由此使该第二化合物的绝大部分在第一化合物释放之前释放。

供口服使用的配制物还可以呈咀嚼片形式提供，或呈硬明胶胶囊形式提供，其中活性成分与惰性固体稀释剂(例如马铃薯淀粉、乳糖、微晶纤维素、碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合；或呈软明胶胶囊形式提供，其中活性成分与水或油介质，

例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。粉末、颗粒和丸粒可使用以上关于片剂和胶囊所提到的成分，以常用方式，使用例如混合器、流体床装置或喷雾干燥设备制备。

溶出或扩散控制性释放可通过适当地包覆化合物的片剂、胶囊、丸粒或颗粒状配制物，或通过将该化合物或其药学上可接受的盐并入适当基质中来实现。控制释放包衣可包括一种或多种以上提到的包覆物质，例如虫胶、蜂蜡、糖蜡(glycowax)、蓖麻蜡、巴西棕榈蜡、硬脂醇、单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、棕榈硬脂酸甘油酯、乙基纤维素、丙烯酸系树脂、dl-聚乳酸、乙酸丁酸纤维素、聚氯乙烯、聚乙酸乙烯酯、乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯、聚甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸甲酯、2-任选地被取代的羟基甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯水凝胶、1,3 丁二醇、乙二醇甲基丙烯酸酯或聚乙二醇。在控制释放基质配制物中，基质材料也可包括例如水合甲基纤维素、巴西棕榈蜡和硬脂醇、卡波普(carbopol)934、硅酮、三硬脂酸甘油酯、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯、聚氯乙烯、聚乙烯或卤化氟碳化合物。

供口服施用的可并入本发明的化合物或其药学上可接受的盐和组合物的液体形式包括水性溶液、适当调味的糖浆、水性或油性悬浮液和用例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油之类食用油调味的乳液，以及酏剂和类似药用媒剂。

一般而言，当施用给人时，任何本发明化合物或其药学上可接受的盐的口服剂量将取决于该化合物的性质，并且可容易地由本领域技术人员确定。剂量可以是例如每天约 0.001mg 至约 2000mg、每天约 1mg 至约 1000mg、每天约 5mg 至约 500mg、每天约 100mg 至约 1500mg、每天约 500mg 至约 1500mg、每天约 500mg 至约 2000mg 或其中衍生的任何范围。在一些实施方案中，供口服施用的每日剂量例如可在每公斤人类体重约 0.001mg 至约 2000mg 的范围内，以单次剂量或分次剂量施用。另一方面，在一些情形中可能需要使用在所述限值外的剂量。

在一些实施方案中，药物组合物可另外包含具有抗增殖活性的额外化合物。取决于施用模式，化合物或其药学上可接受的盐将配制成适合组合物以便于递送。组合疗法中的每种化合物或其药学上可接受的盐均可以按本领域中已知的多种方式配制。例如，组合疗法中的第一药剂和第二药剂可一起或分开配制。合意地，将所述第一药剂和所述第二药剂一起配制以便同时或接近同时地施用这些药剂。

应理解，本发明的化合物和药物组合物可被配制并用于组合疗法中，也就是

说，所述化合物和药物组合物可与一种或多种其它所需治疗剂或医疗程序一起配制或在施用该一种或多种其它所需治疗剂或医疗程序的同时、之前或之后施用。用于组合方案中的各疗法(治疗剂或程序)的特定组合应考虑所需治疗剂或程序与待实现的所需治疗效果的相容性。还应理解，所采用的疗法可针对相同病症实现所需作用，或它们可实现不同作用(例如控制任何不良作用)。

如本文所描述，组合疗法中各药物的施用可独立地为每日一至四次，持续一天至一年，并且甚至可持续受试者的一生。长期(Chronic/long-term)施用也可适用。

除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域技术人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或等同的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

具体实施方式

实施例

通用过程

未包括制备途径时，本发明所用原料与试剂均为已知产品，可以按照本领域已知的方法合成，或者可通过购买市售产品获得。使用的市售试剂均不需进一步纯化。

室温是指 20-30°C。

反应实施例中无特殊说明，反应均在氮气氛下进行。氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 的氮气气球。

氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 的氢气气球。

微波反应使用 Biotage® Initiator+微波反应器。

本发明化合物的结构是通过核磁共振（NMR）和质谱（MS）来确定的。NMR 位移（δ）以 10^{-6}（ppm）的单位给出。NMR 的测定是用（Bruker Ascend™ 500 型）核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砜（DMSO-d*6*），氘代氯仿（$CDCl_3$）,氘代甲醇（CD_3OD），内标为四甲基硅烷（TMS）。以下简写用于 NMR 信号的多重性：s=单峰，brs=宽峰，d=二重峰，t=三重峰，m=多重峰。耦合常数以 J 值列出，以 Hz 测量。

反相制备色谱使用 Thermo （UltiMate 3000）反相制备色谱仪。快速柱层析使用艾杰尔（FS-9200T）自动过柱机，硅胶预装柱使用三泰 SEPAFLASH®预装

柱。薄层层析硅胶板用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4mm～0.5mm。

LC-MS 分析方法如下：

1）质谱方法：Thermo Fisher MSQ PLUS 质谱仪，ESI 源，正离子模式。离子源参数设置：干燥气温度为 350 ℃；干燥气流速为 10 L/min；MS Range:120-1000。

2）液相条件：色谱柱：Waters XBridge （3.5μm，50mm×4.6mm）；流动相 A 为含 0.1%碳酸氢铵水溶液，流动相 B 为乙腈溶液，按下表 1 进行线性梯度洗脱；流速：2 mL/min；柱温：30℃；紫外检测波长：214nm，254nm ，280nm；进样体积 2μL。

表 1.梯度洗脱条件

时 间 /min	流动相 A/%	流动相 B/%
0	95	5
1.4	5	95
2.8	5	95
2.820	95	5
3	95	5

HPLC 分析方法如下：

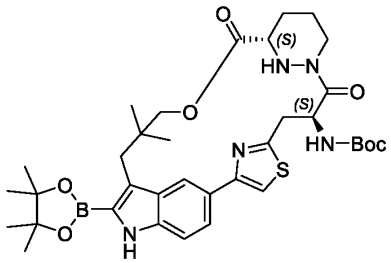
色谱柱：Waters XBridge phenyl（3.5μm，150mm×4.6mm）；流动相 A 为含 0.1%碳酸氢铵水溶液，流动相 B 为乙腈溶液，按下表 2 进行线性梯度洗脱；流速：1 mL/min；柱温：30℃；紫外检测波长：214nm，254nm，280nm；进样体积 2μL。

表 2.梯度洗脱条件

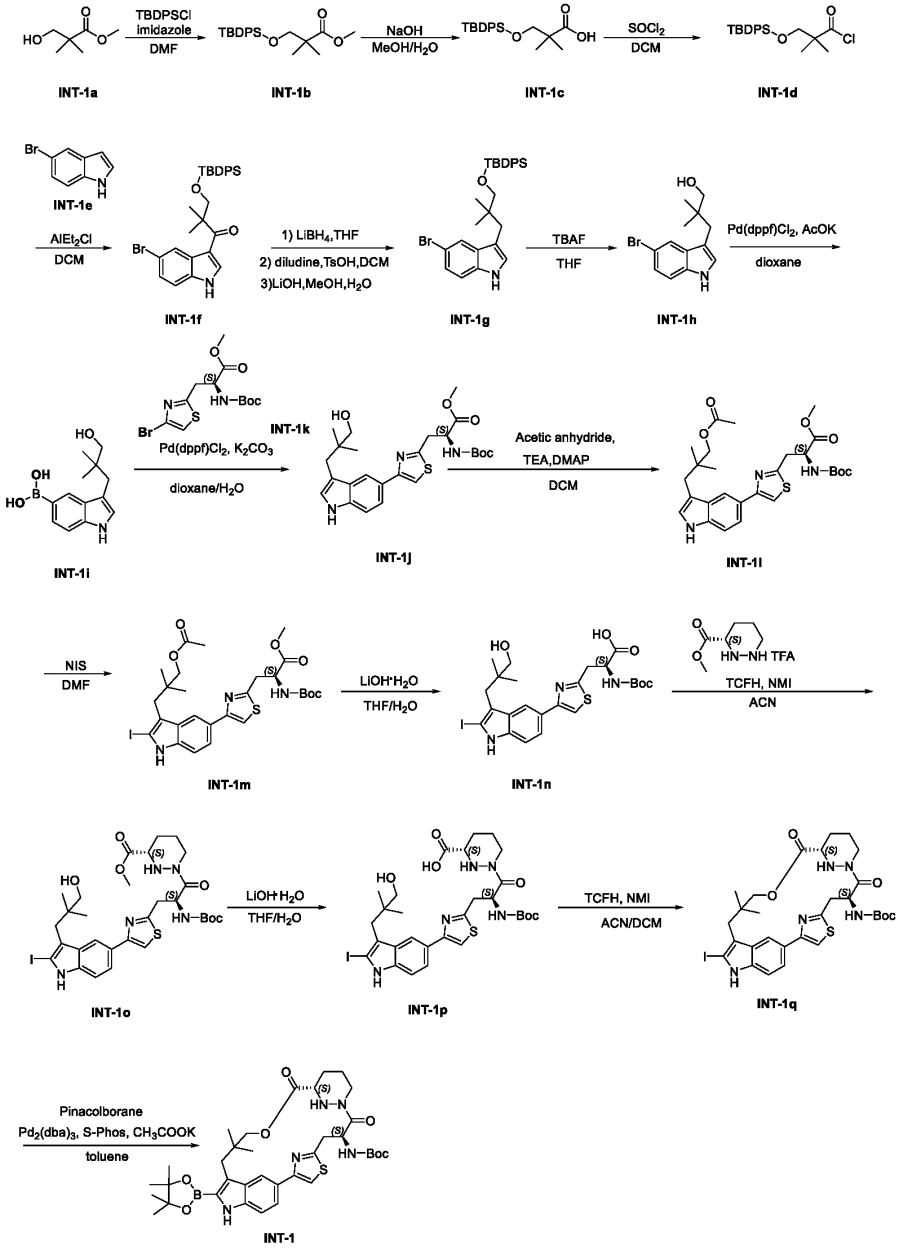
时间 /min	流动相 A/%	流动相 B/%
0	95	5
15	5	95
20	5	95
20.2	95	5
24	95	5

发明中一些中间体的合成方法如下：

中间体 1



中间体 **1** 由以下步骤制备：



第一步：将 2.2-二甲基-3 羟基丙酸甲酯 **INT-1a** （100 g，756.67 mmol）溶于 N，N-二甲基甲酰胺（1L）中，加入咪唑（128.79 g, 1.89 mol），搅拌溶解，在 20°C 下滴加叔丁基二苯基氯硅烷 （228.78 g, 832.34 mmol），滴加完毕，继续搅拌 4 小时。待反应完全后，将反应液倒入 3L 冰水中，混悬液经乙酸乙酯 （1L*2）萃取，有机相经水洗涤 3 次后，减压浓缩，得到无色油状物 **INT-1b**，不需纯化，直接用于下一步。ESI-MS (m/z): 371.2 $[M+H]^+$；

第二步：将上步得到的残液 **INT-1b** 加入甲醇（2L）中，加入配制好的 360 g 的 33%的氢氧化钠水溶液，20°C 下搅拌 17 小时。待反应结束，补加 1L 水，减压除去甲醇，残液经石油醚 （1L*5）萃取，萃取后水相经盐酸调节 pH 值至 4~5，有大量白色固体析出，继续搅拌 30 分钟，抽滤，干燥得到白色固体 **INT-1c**（269 g，收率 90%）。ESI-MS (m/z): 357.8 $[M+H]^+$；

第三步：将 **INT-1c**（130 g, 364.63 mmol）溶于二氯甲烷（500 mL）中，室温下加入二氯亚砜 （130.14 g, 1.09 mol, 79.35 mL），滴加 N,N-二甲基甲酰胺 (0.05mL)，60 °C 下搅拌 3 小时 , 反应结束，减压除去二氯甲烷和剩余的二氯亚砜，残液加入石油醚（300 mL）继续蒸馏至无馏分蒸出，得到淡黄色油状物 **INT-1d**，不经纯化，直接用于下一步反应。

第四步：将 5-溴吲哚 **INT-1e**（64.8 g, 331 mmol）溶于二氯甲烷（400 mL）中，在 0°C 条件下加入二乙基氯化铝溶液 (198 mL, 2M in hexanes)，滴加完毕搅拌 30 分钟，将上步得到的 **INT-1d** 的二氯甲烷溶液滴加到反应瓶中。滴加完毕，继续搅拌 2 小时。待反应结束，将反应液缓慢倒入冰的酒石酸钾钠水溶液（1L）中，搅拌 16 小时。待体系稳定后，减压浓缩，除去二氯甲烷，残液经乙酸乙酯（1L*2）萃取，水洗，有机相旋蒸得到褐色油状物，将油状物加入到石油醚/乙酸乙酯=10/1（2L）的混合溶液中，20°C 搅拌析出固体，抽滤，得到黄色固体 **INT-1f**（139 g，收率 78%）。ESI-MS (m/z): 534.8 $[M+H]^+$；

第五步：将 **INT-1f**（100 g, 187.07 mmol）溶于四氢呋喃（500 mL）中，冰浴条件下加入硼氢化锂（12.23 g, 561.21 mmol），加入完毕，搅拌 20 分钟，待体系稳定后，升温至 60°C，搅拌过夜，待原料消失后，反应液缓慢加入到冰水中（200 mL）淬灭，用乙酸乙酯（500 mL*3）萃取，有机相经水洗，干燥后，减压浓缩，残液溶于二氯甲烷（500 mL）中，加入 2,6-二甲基-1,4-二氢-3,5-吡啶二羧酸二乙酯（28.43 g, 112.24 mmol）和对甲苯磺酸（21.35 g, 112.24 mmol），室温搅拌 3 小

时，待反应结束，减压浓缩，除去二氯甲烷，残液溶于甲醇（500 mL）中，加入预先配制好的 14%的氢氧化锂水溶液 (100 mL)，室温搅拌 3 小时，抽滤，室温晾干得到黄色固体 **INT-1g**（84 g, 收率 86.26%）。ESI-MS (m/z): 520.2 $[M+H]^+$；

第六步：将 **INT-1g**（50 g, 96 mmol）溶于四氢呋喃（250 mL）中，加入四丁基氟化铵（197mL, 1M in THF），60°C 下搅拌过夜，待反应结束，反应液加入水（300 mL）中，经乙酸乙酯（200 mL*3）萃取，水洗，减压浓缩，得到褐色油状物。将得到残液溶于甲醇（40 mL）中，加入水（20 mL），混合溶液经石油醚（40 mL*5）洗涤后，减压浓缩，除去甲醇，残液经乙酸乙酯（50 mL*2）萃取，有机相水洗，干燥，得到淡黄色油状物 **INT-1h** （25 g，收率 90.40%）。ESI-MS (m/z): 282.8 $[M+H]^+$；

第七步：将化合物 **INT-1h**（25 g，88.7 mmol）溶于二氧六环（250 mL）中，加入乙酸钾（21.7 g，221.8 mmol），[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯（3.24 g，4.4 mmol），联硼酸新戊二醇酯（24.1 g，106.4 mmol），氮气保护下 90°C 反应 4 小时，LCMS 监测原料反应完全，硅藻土抽滤，滤液浓缩，浓缩液中加入二氯甲烷（200 mL），加入 15%的氢氧化钠水溶液（17.7g，3548mmol）继续减压浓缩，直至水相澄清，抽滤，水相经二氯甲烷萃取一次，冰浴条件下水相用盐酸调 pH=3-4，大量黄色固体析出，继续搅拌 30 分钟，抽滤得到黄色固体化合物 **INT-1i**（17.96 g，收率 82.1%）。ESI-MS (m/z): 248.4 $[M+H]^+$；

第八步：将化合物 **INT-1i**（35 g，142 mmol）和化合物 **INT-1k**（51.8 g，142 mmol）溶于二氧六环（350 mL）和水（17.5 mL）中，加入碳酸钾（39.2 g，284 mmol）和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯（5.2 g，7.1 mmol），氮气保护下 90°C 反应 17 个小时，LCMS 监测原料反应完全，反应液用硅藻土过滤，减压浓缩，残留物溶于乙酸乙酯（300 mL），经水洗，旋干得褐色油状化合物 **INT-1j**，不做处理直接用于下一步反应 。ESI-MS (m/z): 488.4 $[M+H]^+$；

第九步：将化合物 **INT-1j** 粗品溶于二氯甲烷（700 mL）中。加入 4-二甲氨基吡啶（866 mg, 7.1 mmol），三乙胺（43.0 g, 426 mmol），0°C 下滴加乙酸酐（14.5 g, 142 mmol），滴加完毕后，撤去冰浴自然升温，搅拌 1-2 小时，待反应结束，反应液经水洗，干燥，浓缩得到褐色油状物，经硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=4：1）纯化得到淡黄色油状物 **INT-1l** （62.3 g, 收率 83.2% ）。ESI-MS (m/z): 530.5 $[M+H]^+$；

第十步：将化合物 **INT-1l**（62.3 g，117.9 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（620 mL）中，加入 N-碘代丁二酰亚胺（26.5 g，117.9mmol），10°C 反应过夜，LCMS 监测原料反应完全，反应液缓慢倒入冰水（3000 mL）中，搅拌有固体析出，抽滤，水洗，晾干，得到黄色固体化合物 **INT-1m**（64.2 g，收率 87%）。ESI-MS (m/z): 656.3 $[M+H]^+$；

第十一步：将化合物 **INT-1m** （64 g，99.1 mmol）溶于四氢呋喃（640 mL）和水（128 mL）中，加入氢氧化锂一水合物（11.86 g，282.4 mmol），70°C 搅拌 1 小时，LCMS 监测原料反应完全，向反应液中加水（300 mL），减压浓缩。然后加入甲基四氢呋喃（200 mL），用 4M 盐酸调 pH 至 4~5，后用甲基四氢呋喃（200 mL*3）萃取，合并有机相，用食盐水洗 3 次，充分旋干得黄色固体化合物 **INT-1n**（56.5 g，收率 95%）。ESI-MS (m/z): 600.5 $[M+H]^+$；

第十二步：将化合物 **INT-1n**（57 g，95.0 mmol），1-甲基咪唑（38.9 g，475 mmol）和(S)-六氢哒嗪-3-羧酸甲酯三氟乙酸盐（52.7 g，142.5 mmol）溶于乙腈（800mL）中， 0°C 下加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐（40.0 g，142.5 mmol）的乙腈溶液（400 mL），滴加完毕搅拌反应 1 小时，LCMS 监测原料反应完全，向反应液中加入水（1000 mL）中，二氯甲烷（1000 mL*3）萃取，旋干得黄色固体化合物 **INT-1o**（56.5g 收率 95%）。ESI-MS (m/z): 726.3 $[M+H]^+$；

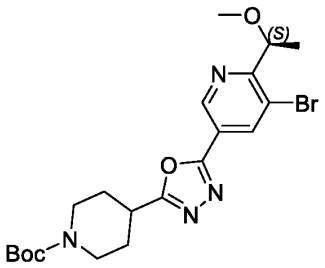
第十三步：将化合物 **INT-1o** （56.5 g，77.8 mmol）溶于四氢呋喃（560 mL）和水（112 mL）中，加入氢氧化锂（4.66 g，194.7 mmol），10°C 下反应 2 小时，LCMS 监测原料反应完全，加入水（300 mL），4M 盐酸调 pH 至 5-6，浓缩，甲基四氢呋喃萃取，食盐水洗，充分分层过后，旋蒸彻底脱除溶剂，得到黄色固体化合物 **INT-1p**（55.4 g，收率 88.16%）。ESI-MS (m/z): 712.6 $[M+H]^+$；

第十四步：将 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐（59.1 g，210.8 mmol），1-甲基咪唑（26.5 g，323.2 mmol）加入到乙腈（2000 mL）中，搅拌溶清，在 10-20°C 下滴加化合物 **INT-1p** 的 THF 溶液（100g/1000mL，140.5 mmol），滴加完毕搅拌反应 1-2 小时，LCMS 监测原料反应完全，旋蒸，脱除溶剂，残液加入水（1000 mL），二氯甲烷（1000 mL*3）萃取， 用盐酸调节 pH=3-4，有机相旋干，得到黄色固体。用异丙醇重结晶得到化合物 **INT-1q**（59 g，收率 60%）。ESI-MS (m/z): 694.6 $[M+H]^+$；

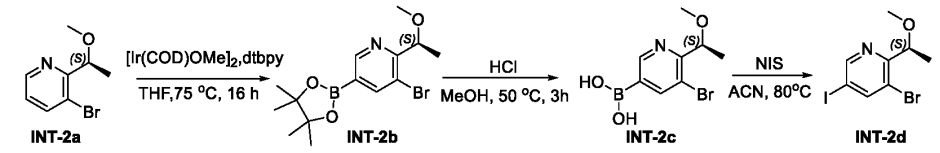
第十五步：将化合物 **INT-1q**（37 g, 53.35 mmol），2-二环己基膦-2′,6′-二甲基

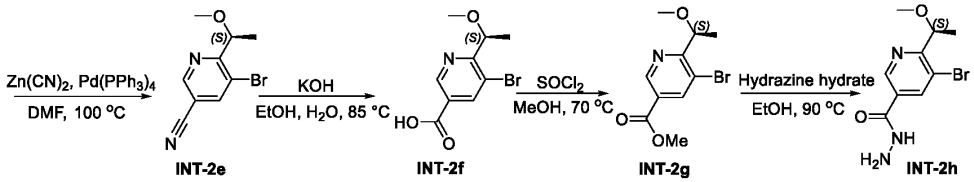
-联苯（6.6 g, 16.0 mmol），三(二亚苄基丙酮)二钯（5.86 g, 6.40 mmol），乙酸钾（18.3 g, 186.7 mmol）溶于甲苯（370 mL）中，氮气保护下加入频那醇硼烷（34.1 g, 266.7 mmol, 38.7 mL），滴加完毕，氮气保护下 50 °C 反应 3 小时，LCMS 监测原料反应完全，反应液过滤，经硅胶柱层析纯化得黄色固体化合物 **INT-1**（31 g, 收率 82%）。ESI-MS (m/z): 694.8 $[M+H]^+$。

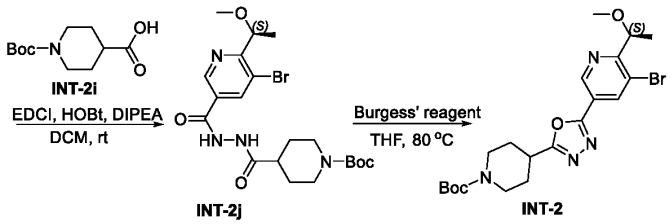
中间体 2



中间体 **2** 由以下步骤制备：







第一步：将化合物 **INT-2a**（43 g，199 mmol），联硼酸频那醇酯（55.6 g，219 mmol），甲氧基(环辛二烯)合铱二聚体（1.30 g，1.99 mmol）和 4,4-二-叔丁基联吡啶（2.67 g，9.95 mmol）加入到四氢呋喃（500 mL）中，氮气条件下升温至 75°C，搅拌反应 16 小时，LCMS 监测显示原料转化完全。旋蒸脱除多余四氢呋喃，得

到褐色残液 **INT-2b**，不经纯化直接用于下一步反应。ESI-MS (m/z): 358.3 $[M+H]^+$。

第二步：将上步反应得到的残液 **INT-2b** 加入甲醇（200 mL）,向其中加入浓盐酸（100 mL），反应液回流 3 小时，LCMS 监测原料消失，旋蒸除去甲醇，残液加入水（200 mL），经 30%氢氧化钠溶液调 pH=13，二氯甲烷萃取，除去杂质，水相降温至 0-5℃，经盐酸调 pH=6-7，继续搅拌洗出固体，抽滤，晾干得到白色固体化合物 **INT-2c** （41.3 g，收率 80%）。ESI-MS (m/z): 276.3 $[M+H]^+$。

第三步：将化合物 **INT-2c**（41.3 g，159 mmol）加入到乙腈中（400 mL）溶解，加入 N-碘代丁二酰亚胺（35.8 g，239 mmol），升温至 80℃，搅拌过夜，LCMS 显示原料消失。反应液旋蒸脱除乙腈，残液加入乙酸乙酯（300 mL），经水洗，干燥，硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=10:1）纯化得到白色固体化合物 **INT-2d**（45.6 g，收率 85%）。ESI-MS (m/z): 358.1 $[M+H]^+$。

第四步：将化合物 **INT-2d**（5 g, 14.6 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（50 mL）中，依次加入氰化锌（1.03 g, 8.8 mmol）和四(三苯基膦)钯（1.69 g，1.46 mmol）。氮气保护条件下 100 °C 搅拌过夜，LCMS 监测原料反应完全，加入氨水（5 mL）淬灭反应，用乙酸乙酯（200 mL*2）萃取，合并有机相，并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。残余物用柱层析（石油醚/乙酸乙酯=10:1）纯化得到无色油状化合物 **INT-2e**（2.1 g, 收率 59.6%）。ESI-MS (m/z) : 241.2 $[M+H]^+$。

第五步：将化合物 **INT-2e**（2.1 g, 8.7 mmol）溶于乙醇（20 mL）和水（4 mL）的混合溶液中，向其中加入氢氧化钾（0.54 g, 9.6 mmol），反应液回流 16 小时，LCMS 监测原料消失，浓缩反应液得到白色固体化合物 **INT-2f** （2.26 g，收率 100%）。ESI-MS (m/z): 259.3 $[M+H]^+$。

第六步：将化合物 **INT-2f**（770 mg, 2.96 mmol）溶于甲醇（10 mL）中，加入氯化亚砜（1.06 g, 8.9 mmol）。反应液于 70 °C 搅拌 3 小时，LCMS 监测原料反应完全，浓缩反应液得到淡黄色固体化合物 **INT-2g**（800 mg, 收率 98.6%）。ESI-MS (m/z): 274.1 $[M+H]^+$。

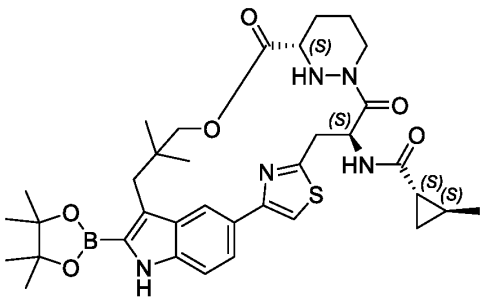
第七步：将化合物 **INT-2g**（600 mg, 2.19 mmol）溶于乙醇（6 mL）中，加入水合肼（329 mg, 6.57 mmol）。反应液于 90 °C 搅拌 16 小时，LCMS 监测原料反应完全，浓缩反应液。残余物用柱层析（二氯甲烷/甲醇=20:1）纯化得到无色油状化合物 **INT-2h**（550 mg, 收率 91.7%）。ESI-MS (m/z): 274.2 $[M+H]^+$。

第八步：将化合物 **INT-2h**（300 mg, 1.09 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（3

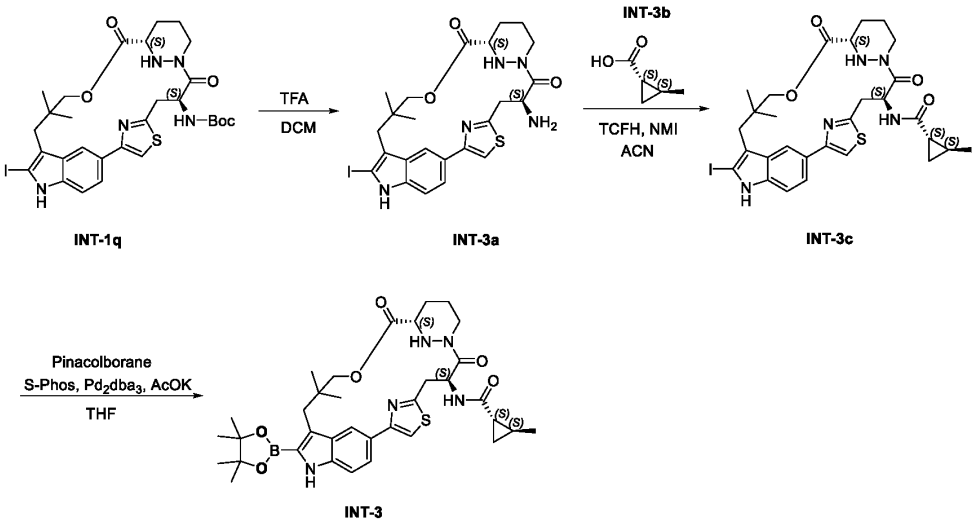
mL）中，依次加入 **INT-2i**（376 mg, 1.64 mmol）、1-羟基苯并三唑（222 mg, 1.64 mmol）、N,N-二异丙基乙胺（424 mg, 3.28 mmol）和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐（315 mg, 1.64 mmol），反应液于室温下搅拌 16 小时，LCMS 监测原料反应完全，向体系中加入水，用二氯甲烷萃取，干燥有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。残余物用柱层析（二氯甲烷/甲醇=10:1）纯化得到淡黄色油状化合物 **INT-2j**（480 mg, 收率 90.4%）。ESI-MS (m/z): 485.3 $[M+H]^+$。

第九步：将化合物 **INT-2j**（480 mg, 0.99 mmol）溶于四氢呋喃（5 mL）中，加入伯吉斯试剂（354 mg, 1.48 mmol）。反应液于 80 °C 搅拌 16 小时，LCMS 监测原料反应完全，浓缩反应液。残余物用柱层析（二氯甲烷/甲醇=20:1）纯化得到无色油状化合物 **INT-2**（320 mg, 收率 69.2%）。ESI-MS (m/z): 467.2 $[M+H]^+$。

中间体 3



中间体 **3** 由以下步骤制备：



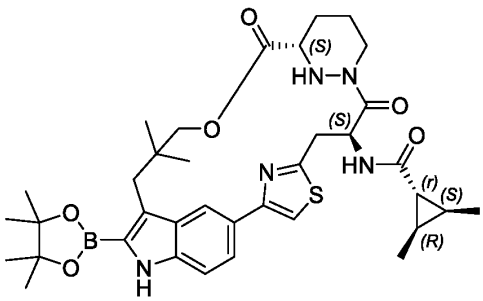
第一步：将化合物 **INT-1q**（1.7 g, 2.45 mmol）溶于二氯甲烷（20 mL）中，

加入三氟乙酸（5 mL），室温反应 2 小时，LCMS 监测原料反应完全，反应液直接减压浓缩，残留物溶于 DCM（50 mL），饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗两次，有机相水洗，硫酸钠干燥，过滤，浓缩得黄色固体化合物 **INT-3a**（1.3 g, 收率 89.4%）。ESI-MS (m/z): 594.7 $[M+H]^+$。

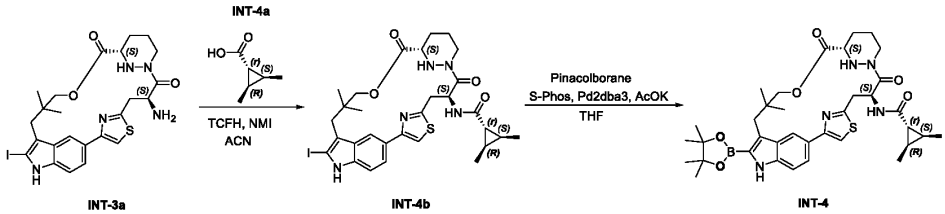
第二步：将化合物 **INT-3a**（1.3 g, 2.19 mmol）和化合物 **INT-3b**（0.24 g, 2.41 mmol）溶于乙腈（30 mL）中，0 °C 下加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐（922 mg, 3.29 mmol），和 1-甲基咪唑（414 mg, 5.04 mmol），0 °C 反应 1 小时，LCMS 监测原料反应完全，反应液倒入水（50 mL）中，二氯甲烷（50 mL*3）萃取，有机相水洗，拌样过柱纯化得白色固体化合物 **INT-3c**（1.3 g, 收率 87.9%）。ESI-MS (m/z): 675.7 $[M+H]^+$。

第三步：将化合物 **INT-3c**（1.1 g, 1.63 mmol），2-二环己基膦-2′,6′-二甲基-联苯（200 mg, 0.188 mmol），三(二亚苄基丙酮)二钯（179 mg, 0.195 mmol），乙酸钾（559 mg, 5.7 mmol）溶于甲苯（30 mL）中，氮气保护下加入频那醇硼烷（1.04 g, 8.14 mmol），滴加完毕，氮气保护下 50 °C 反应 3 小时，LCMS 监测原料反应完全，反应液过滤，经硅胶柱层析纯化得黄色固体化合物 **INT-3**（990 mg, 收率 90%）。ESI-MS (m/z): 676.9 $[M+H]^+$。

中间体 4



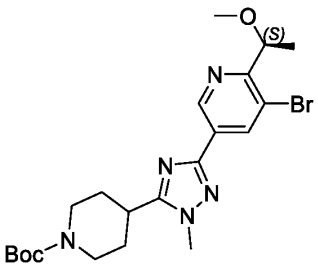
中间体 **4** 由以下步骤制备：



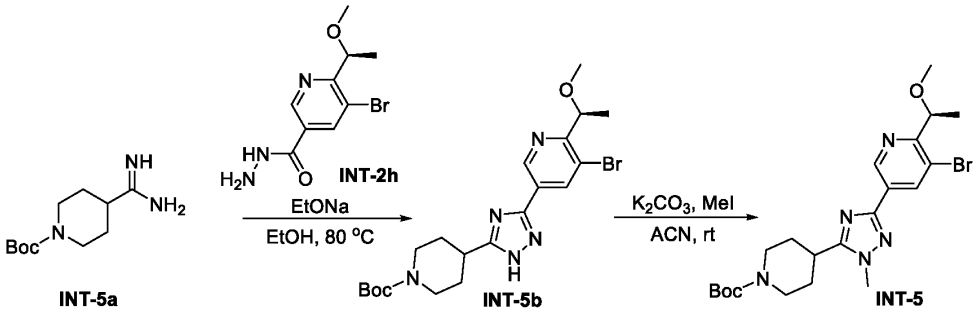
第一步：将化合物 **INT-3a**（2.2 g, 3.71 mmol）和化合物 **INT-4a**（0.47 g, 4.08 mmol）溶于二氯甲烷（50 mL）中，0 °C 下加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐（1.56 g, 5.56 mmol），和 1-甲基咪唑（0.70 g, 8.53 mmol），0 °C 反应 1 小时，LCMS 监测原料反应完全，反应液倒入水（50 mL）中，二氯甲烷（50 mL*3）萃取，有机相水洗，拌样过柱纯化得白色固体化合物 **INT-4b**（2.3 g, 收率 90.0%）。ESI-MS (m/z): 690.2 $[M+H]^+$。

第二步：将化合物 **INT-4b**（2.1 g, 3.05 mmol），2-二环己基膦-2′,6′-二甲基-联苯（375 mg, 0.91 mmol），三(二亚苄基丙酮)二钯（335 mg, 0.365 mmol），乙酸钾（1.05 g, 10.7 mmol）溶于甲苯（30 mL）中，氮气保护下加入频那醇硼烷（1.95 g, 15.2 mmol），滴加完毕，氮气保护下 50 °C 反应 3 小时，LCMS 监测原料反应完全，反应液过滤，经硅胶柱层析纯化得黄色固体化合物 **INT-4**（1.8 g, 收率 85.7%）。ESI-MS (m/z): 690.3 $[M+H]^+$。

中间体 5



中间体 **5** 由以下步骤制备：

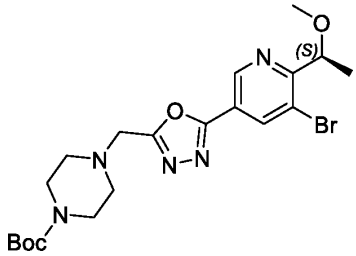


第一步：将 **INT-5a**（663 mg, 2.92 mmol）溶于乙醇（8 mL）中，室温下加入乙醇钠（199 mg, 2.92 mmol），室温下搅拌 30 分钟 。过滤除去固体，然后向滤液中加入 **INT-2h**（400 mg, 1.46 mmol）的乙醇溶液，反应液在 85 °C 下搅拌 16 小时。反应结束后，减压浓缩。残余物用硅胶柱层析（二氯甲烷/甲醇=20:1）纯化

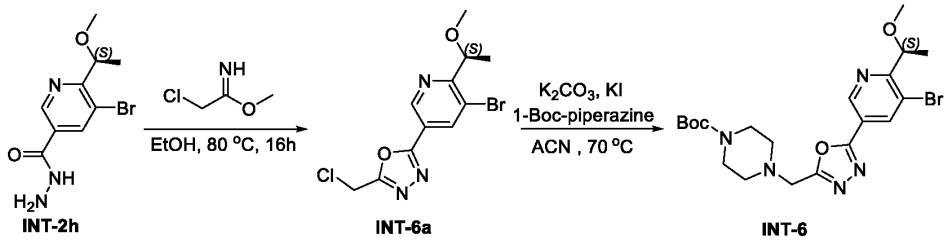
得到淡黄色固体化合物 **INT-5b** （516 mg，收率 75.8%）。ESI-MS (m/z): 466.3 $[M+H]^+$。

第二步：将 **INT-5b**（516 mg, 1.11 mmol）溶于乙腈（8 mL）中，室温下加入碳酸钾（459 mg, 3.33 mmol）和碘甲烷（236 mg, 1.66 mmol），反应液在室温下搅拌 16 小时，反应结束后，加入水，二氯甲烷萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。残余物用硅胶柱层析（二氯甲烷/甲醇=20:1）纯化得到无色油状化合物 **INT-5** （382mg，收率 71.9%）。ESI-MS (m/z): 480.3 $[M+H]^+$。

中间体 6



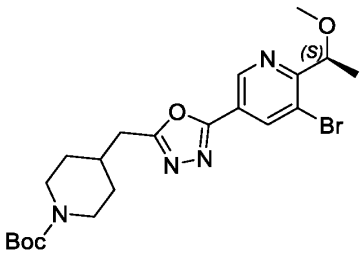
中间体 **6** 由以下步骤制备：



第一步：将 **INT-2h**（2.1 g, 7.66 mmol）和 2-氯乙酰亚胺甲酯盐酸盐（2.0 g, 13.79 mmol）溶于无水乙醇（40 mL）中，反应液在 80 °C 下搅拌 16 小时。待反应结束后，将反应液浓缩得到粗品，粗品经过硅胶柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯=1:1）得到无色油状化合物 **INT-6a**（2.1 g, 收率 82.4%）。ESI-MS (m/z): 332.4 $[M+H]^+$。

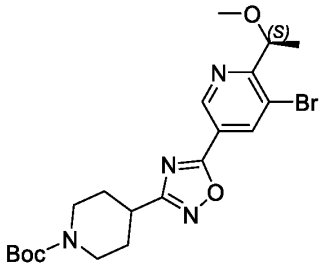
第二步：将 **INT-6a**（188 mg, 0.57 mmol），1-叔丁氧羰基哌嗪（211 mg, 1.13 mmol），碳酸钾（156 mg, 1.13 mmol）和碘化钾（47 mg, 0.28 mmol）溶于乙腈（5 mL）中，反应液在 70 °C 下搅拌 3 小时。待反应结束后，将反应液用乙酸乙酯（40 mL）萃取，有机相干燥浓缩得到粗品，粗品经过硅胶柱层析纯化（二氯甲烷/甲醇=20:1）得到无色油状化合物 **INT-6**（218 mg, 收率 80.0%）。ESI-MS (m/z): 482.2 $[M+H]^+$。

中间体 7

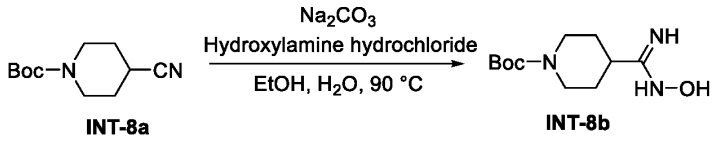


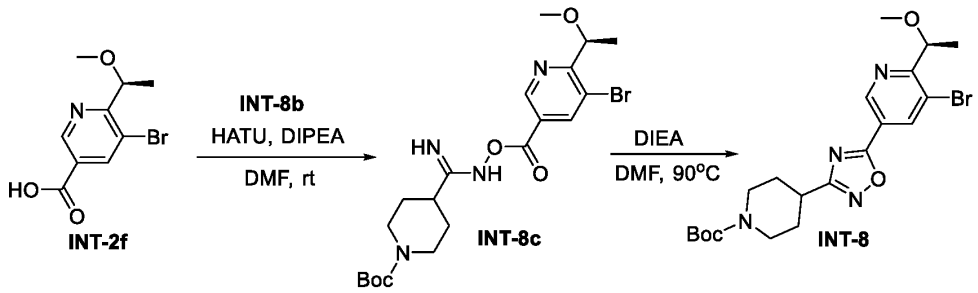
用 1-叔丁氧羰基-4-哌啶乙酸替换中间体 **INT-2** 合成步骤中的 **INT-2i**，用类似的方法和反应步骤，可以得到化合物 **INT-7**。ESI-MS (m/z): 481.2 $[M+H]^+$。

中间体 8



中间体 **8** 由以下步骤制备：





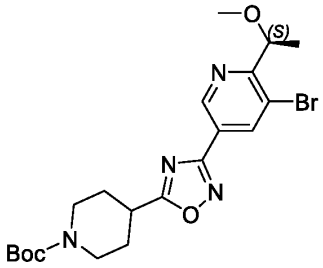
第一步：将化合物 **INT-8a**（1g, 7.93 mmol）溶于乙醇（10 mL）和水（5 mL）中，依次加入盐酸羟胺 （2.2 g, 31.7 mmol）和碳酸钠 （2.52 g, 23.8 mmol）。反应液于 90 °C 搅拌过夜，LCMS 监测原料反应完全，浓缩反应液，残余物用柱层析（二氯甲烷/甲醇=10:1）纯化得白色固体化合物 **INT-8 b**（901 mg, 收率 71.4%）。

ESI-MS (m/z): 160.2 $[M+H]^+$。

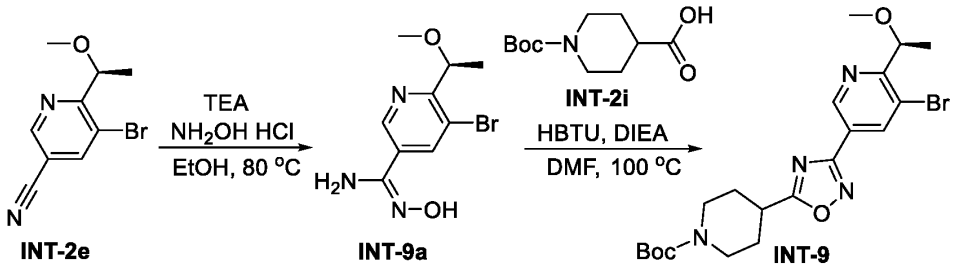
第二步：将化合物 **INT-2f**（409 mg, 1.40 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（6 mL）中，依次加入 **INT-8b**（202 mg, 1.68 mmol），2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯（639 mg, 1.68 mmol）和 N,N-二异丙基乙胺（543 mg, 4.20 mmol），反应液于室温下搅拌 4 小时，LCMS 监测原料反应完全，向体系中加入水，用二氯甲烷萃取，干燥有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。残余物用柱层析（石油醚/乙酸乙酯=1:2）纯化得到无色油状化合物 **INT-8c**（407 mg, 收率 59.9%）。ESI-MS (m/z): 485.4 $[M+H]^+$。

第三步：将化合物 **INT-8c**（407 mg, 0.84 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（4 mL）中，加入 N,N-二异丙基乙胺（325 mg, 2.52 mmol），反应液于 90 ºC 下搅拌 16 小时，LCMS 监测原料反应完全，向体系中加入水，用二氯甲烷萃取，干燥有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。残余物用柱层析（石油醚/乙酸乙酯=2:3）纯化得到无色油状化合物 **INT-8**（149 mg, 收率 38.0%）。ESI-MS (m/z): 467.4 $[M+H]^+$。

中间体 9



中间体 **9** 由以下步骤制备：

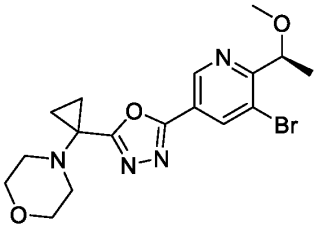


第一步：将化合物 **INT-2e**（150 mg, 0.62 mmol）溶于乙醇（6 mL）中，依次加入盐酸羟胺（86 mg, 1.24 mmol）和三乙胺（126 mg，1.24 mmol）。反应液于 80 °C 搅拌 3 小时，LCMS 监测原料反应完全，浓缩反应液得到无色油状化合物

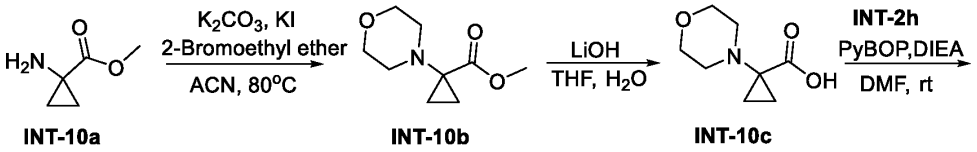
INT-9a 的粗品，不经纯化直接用于下一步反应。ESI-MS (m/z) : 274.2 $[M+H]^+$。

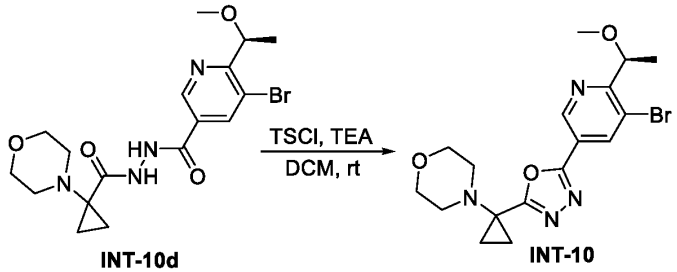
第二步：将化合物 **INT-9a**（350 mg, 1.28 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（5 mL）中，依次加入 **INT-2i**（293 mg, 1.28 mmol），苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯（533 mg, 1.40 mmol）和 N,N-二异丙基乙胺（495 mg, 3.83 mmol），反应液于 100 ºC 搅拌 16 小时，LCMS 监测原料反应完全，向体系中加入水，用二氯甲烷萃取，干燥有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。残余物用柱层析（石油醚/乙酸乙酯=1:2）纯化得到无色油状化合物 **INT-16**（315 mg, 收率 52.8%）。ESI-MS (m/z): 467.4 $[M+H]^+$。

中间体 10



中间体 **10** 由以下步骤制备：





第一步：将化合物 **INT-10a**（3.0 g, 26.1 mmol）溶于乙腈（30 mL）中，向其中加入碳酸钾（10.8 g, 78.2 mmol），碘化钾（43 mg, 0.26 mmol）和 2-溴乙醚（6.0 g, 26.1 mmol），反应液于 80ºC 下搅拌 16 小时 。反应结束后，加入水（50 mL）淬灭反应，用二氯甲烷（50 mL*2）萃取，合并有机相并用饱和食盐水洗涤。有机相减压浓缩，粗品用硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯 =3:1）纯化得到淡黄色油

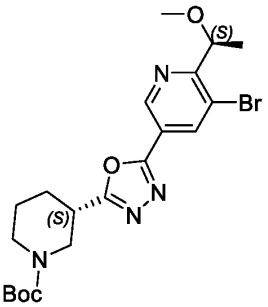
状化合物 **INT-10b**（3.1 g，收率 64.2%）。ESI-MS (m/z): 186.2 $[M+H]^+$。

第二步：将化合物 **INT-10b**（2.0 g, 10.8 mmol）溶于四氢呋喃（5 mL）和水（5 mL）中，冰浴下加入氢氧化锂一水合物（544 mg, 13.0 mmol）。反应混合物在室温下搅拌 2 小时。待反应完全后，冻干反应液，得到白色固体化合物 **INT-10c** （1.85 g, 收率 100%）。ESI-MS (m/z): 172.2 $[M+H]^+$。

第三步：将化合物 **INT-2h**（150 mg, 0.55 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（8 mL）中，依次加入 **INT-10c**（187 mg, 1.09 mmol），六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷（427 mg, 0.82 mmol）和 N,N-二异丙基乙胺（212 mg, 1.64 mmol），反应液于室温下搅拌 4 小时。LCMS 监测原料反应完全，向体系中加入水，用二氯甲烷萃取，干燥有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。残余物用柱层析（二氯甲烷/甲醇=10:1）纯化得到淡黄色油状化合物 **INT-10d**（200 mg, 收率 85.5%）。ESI-MS (m/z): 427.2 $[M+H]^+$。

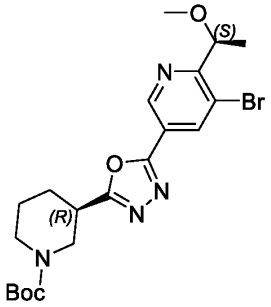
第四步：将化合物 **INT-10d**（200 mg, 0.47 mmol）溶于二氯甲烷（5 mL）中，依次加入对甲苯磺酰氯（448 mg, 2.35 mmol）和三乙胺（476 mg, 4.70 mmol），反应液于室温下搅拌 4 小时。LCMS 监测原料反应完全，向体系中加入水，用二氯甲烷萃取，干燥有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。残余物用柱层析（石油醚/乙酸乙酯=1:2）纯化得到淡黄色油状化合物 **INT-10**（140 mg, 收率 73.0%）。ESI-MS (m/z): 409.2 $[M+H]^+$。

中间体 11



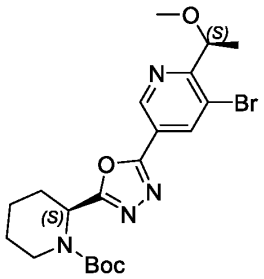
用(S)-1-(叔丁氧羰基)哌啶-3-羧酸替换中间体 **INT-2** 合成步骤中的 **INT-2i**，用类似的方法和反应步骤，可以得到化合物 **INT-11**。ESI-MS (m/z): 467.2 $[M+H]^+$。

中间体 12



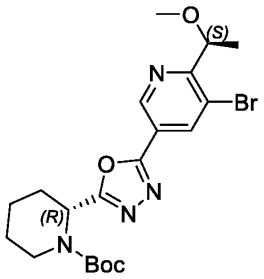
用(R)-1-(叔丁氧羰基)哌啶-3-羧酸替换中间体 **INT-2** 合成步骤中的 **INT-2i**，用类似的方法和反应步骤，可以得到化合物 **INT-12**。ESI-MS (m/z): 467.2 $[M+H]^+$。

中间体 13



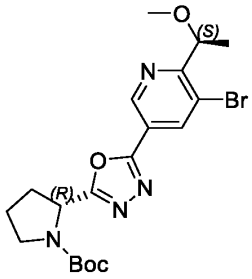
用(S)-1-(叔-丁氧羰基)-2-哌啶甲酸替换中间体 **INT-2** 合成步骤中的 **INT-2i**，用类似的方法和反应步骤，可以得到化合物 **INT-13**。ESI-MS (m/z): 467.2 $[M+H]^+$。

中间体 14



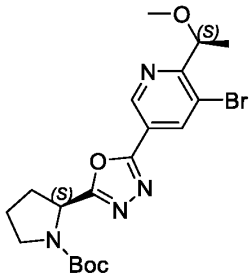
用(R)-1-(叔丁氧羰基)哌啶-2-羧酸替换中间体 **INT-2** 合成步骤中的 **INT-2i**，用类似的方法和反应步骤，可以得到化合物 **INT-14**。ESI-MS (m/z): 467.2 $[M+H]^+$。

中间体 15



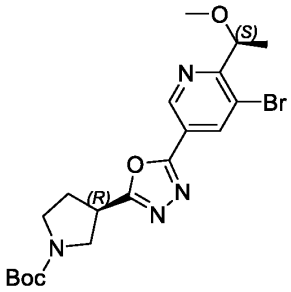
用(2R)-1-[(叔-丁氧基)羰基]吡咯烷-2-羧酸替换中间体 **INT-2** 合成步骤中的 **INT-2i**，用类似的方法和反应步骤，可以得到化合物 **INT-15**。ESI-MS (m/z): 453.2 $[M+H]^+$。

中间体 16



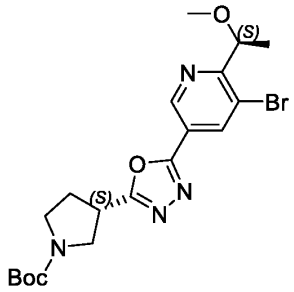
用(S)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-2-羧酸替换中间体 **INT-2** 合成步骤中的 **INT-2i**，用类似的方法和反应步骤，可以得到化合物 **INT-16**。ESI-MS (m/z): 453.2 $[M+H]^+$。

中间体 17



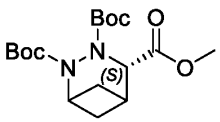
用(R)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-羧酸替换中间体 **INT-2** 合成步骤中的 **INT-2i**，用类似的方法和反应步骤，可以得到化合物 **INT-17**。ESI-MS (m/z): 453.2 $[M+H]^+$。

中间体 18

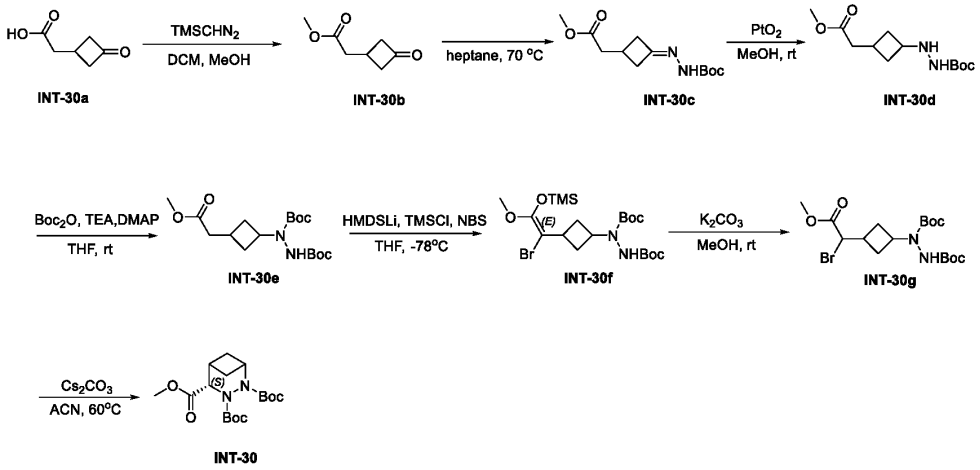


用(S)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-羧酸替换中间体 **INT-2** 合成步骤中的 **INT-2i**，用类似的方法和反应步骤，可以得到化合物 **INT-18**。ESI-MS (m/z): 453.2 $[M+H]^+$。

中间体 30



中间体 **30** 由以下步骤制备：



第一步：将化合物 **INT-30a**（5.0 g, 39.0 mmol）溶于二氯甲烷（50 mL）和甲醇（10 mL）中，0°C 下滴加三甲基硅烷化重氮甲烷（2M, 29.3 mL），滴加完毕后，继续搅拌 1 小时，TLC 监测原料反应完全。浓缩得到无色油状化合物 **INT-30b**（5.6 g, 收率 100%）。ESI-MS (m/z): 143.4 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.70 (s, 3H), 3.32 – 3.20 (m, 2H), 2.87 – 2.77 (m, 3H), 2.68 – 2.60 (m, 2H).

第二步：将化合物 **INT-30b**（5.6 g, 39.4 mmol）溶于正庚烷（60 mL）中，向

其中加入肼基甲酸叔丁酯（5.5 g, 41.4 mmol），反应升至 70ºC 搅拌 16 小时，LCMS 监测原料反应完全。浓缩反应液，所得残余物用（正庚烷/异丙醇=30/1）重结晶得到白色固体化合物 **INT-30c**（9.0 g, 收率 89.1%）。ESI-MS (m/z): 257.3 $[M+H]^+$。

第三步：将化合物 **INT-30c**（3.0 g, 11.7 mmol）溶于甲醇（30 mL）中，向其中加入二氧化铂（300 mg, 10%wt），反应液在氢气氛围下搅拌 16 小时，LC-MS 监测原料反应完全。将反应液用硅藻土过滤，滤液浓缩得到无色油状化合物 **INT-30d**（3.0 g, 收率 99.2%）。ESI-MS (m/z): 259.3 $[M+H]^+$。

第四步：将化合物 **INT-30d**（3.0 g, 11.6 mmol）溶于四氢呋喃（30 mL）中，0ºC 下向其中依次加入二碳酸二叔丁酯（3.0 g, 14.0 mmol）、三乙胺（3.5 g, 34.8 mmol）和 4-二甲氨基吡啶（0.14 g, 1.2 mmol），反应升至室温搅拌 2 小时，LCMS 监测原料反应完全。向体系中加入水淬灭反应，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，所得残余物用硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=4/1）纯化得到无色油状化合物 **INT-30e**（3.2 g, 收率 75.7%）。ESI-MS (m/z): 359.2 $[M+H]^+$。

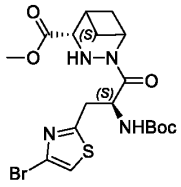
第五步：将化合物 **INT-30e**（2.0 g, 5.6 mmol）溶于无水四氢呋喃（20 mL）中，在-70ºC 氮气氛围下向其中滴加双三甲基硅基氨基锂（1M, 16.7 mL），滴加完毕后，于该温度下搅拌 30 分钟。然后加入三甲基氯硅烷（1.8 g, 16.7 mmol），继续搅拌 1 小时后加入 N-溴代丁二酰亚胺（3.0 g, 16.7 mmol），反应液升至室温搅拌 16 小时，LC-MS 监测原料反应完全。向体系中加入水淬灭反应，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，将所得粗品 **INT-30f** 直接用于下一步反应。ESI-MS (m/z): 509.3 $[M+H]^+$。

第六步：将化合物 **INT-30f** 的粗品溶于甲醇（20 mL）中，0ºC 下向其中加入碳酸钾（1.5 g, 11.2 mmol），反应升至室温搅拌 2 小时，LCMS 监测原料反应完全。向体系中加入水淬灭反应，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，所得残余物用硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=4/1）纯化得到无色油状化合物 **INT-30g**（1.4 g, 两步收率 57.4%）。ESI-MS (m/z): 437.2 $[M+H]^+$。

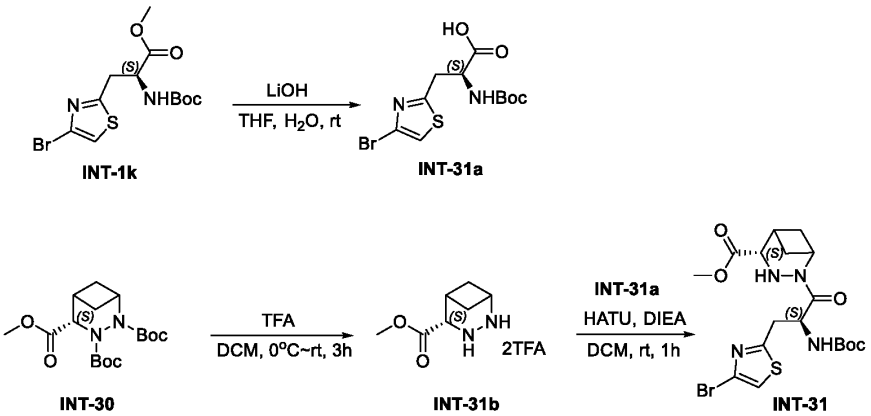
第七步：将化合物 **INT-30g**（1.4 g, 3.2 mmol）溶于乙腈（140 mL）中，向其中加入碳酸铯（3.1 g, 9.6 mmol），反应升至 60ºC 搅拌 16 小时，LCMS 监测原料反应完全。向体系中加入水淬灭反应，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，饱和食盐

水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，所得残余物用制备液相色谱以及 SFC 拆分纯化得到白色固体化合物 **INT-30** （0.21 g, 收率 18.4%）。ESI-MS (m/z): 357.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.24 – 4.93 (m, 1H), 4.52 – 4.42 (m, 1H), 3.78 – 3.71 (m, 3H), 2.93 – 2.84 (m, 1H), 2.42 – 2.35 (m, 1H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 1.61 – 1.55 (m, 2H), 1.55 – 1.46 (m, 18H).

中间体 31



中间体 **31** 由以下步骤制备：



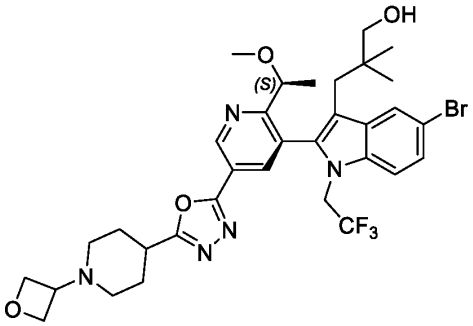
第一步：将化合物 **INT-1k**（1.0 g, 2.7 mmol）溶于四氢呋喃（5 mL）和水（5 mL）中，0°C 下加入氢氧化锂一水合物（230 mg, 5.5 mmol），继续搅拌 2 小时，LCMS 监测原料反应完全。加水稀释，用稀盐酸调节至 PH=5，用乙酸乙酯萃取，有机相经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得到黄色固体化合物 **INT-31a**（900 mg, 收率 93.6%）。ESI-MS (m/z): 350.8 $[M+H]^+$。

第二步：将化合物 **INT-30**（100 mg, 0.24 mmol）溶于二氯甲烷（1 mL）中，冰浴下向其中加入三氟乙酸（1 mL）。反应混合物于室温搅拌 2 小时。待反应完全后，浓缩反应液得到无色油状化合物 **INT-31b** 的三氟乙酸盐（91 mg, 收率 100%）。ESI-MS (m/z): 157.3 $[M+H]^+$。

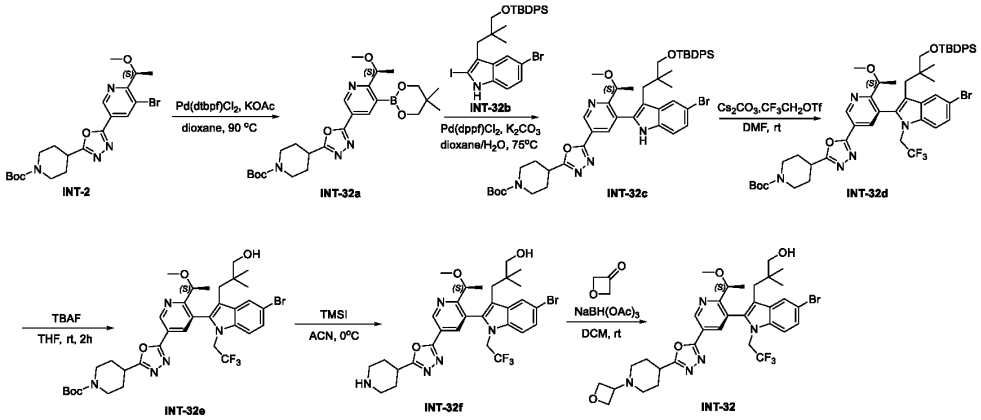
第三步：将化合物 **INT-31b**（91 mg, 0.24 mmol）溶于二氯甲烷（5 mL）中，

室温下依次加入二异丙基乙胺（118 mg, 0.91 mmol）、化合物 **INT-31a**（80 mg, 0.23 mmol）和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯（104 mg, 0.27 mmol），反应液室温搅拌 2 小时，LCMS 监测原料反应完全。向体系中加入水淬灭反应，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，所得残余物用硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=1/1）纯化得到无色油状化合物 **INT-31** （100 mg, 收率 89.7%）。ESI-MS (m/z): 489.2 $[M+H]^+$。

中间体 32



中间体 **32** 由以下步骤制备：



第一步：将化合物 **INT-2**（10 g, 21.4 mmol）溶于 1,4-二氧六环（300 mL）中，依次加入乙酸钾（4.2 g, 42.8 mmol），联硼酸新戊二醇酯（7.3 g, 32.1 mmol）和[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯（1.4 g, 2.14 mmol）, 氮气保护氛围下于 85 °C 搅拌反应 16 小时， LCMS 监测反应完全。向体系中加入水，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得到

褐色油状物 **INT-32a** 的粗品，不经纯化，直接用于下一步反应。ESI-MS (m/z): 501.2 $[M+H]^+$。

第二步：将上述得到的化合物 **INT-32a** 的粗品溶于 1,4-二氧六环（150 mL）和水（15 mL）中，依次加入 **INT-32b**（8.5 g, 13.2 mmol）、碳酸钾（5.5 g, 39.4 mmol），和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯（0.96 g, 1.3 mmol）, 反应液在氮气氛围 85 °C 下搅拌反应 16 小时， LCMS 监测反应完全。向体系中加入水，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。所得残余物用硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=1/1）纯化得到无色油状化合物 **INT-32c**（4.1 g, 两步收率 20.5%）。ESI-MS (m/z): 906.7 $[M+H]^+$。

第三步：将化合物 **INT-32c**（1.4 g, 1.5 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（15 mL）中，向其中加入碳酸铯（1.5 g, 4.5 mmol）和 2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯（1.0 g, 4.5 mmol）。反应液于室温下搅拌 16 小时。待反应完全后，向反应体系中加入水（150 mL），用乙酸乙酯（100 mL*2）萃取，合并有机相，并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，残留物用硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=2/1）纯化得到淡黄色固体化合物 **INT-32d**（770 mg, 收率 51.3%）。ESI-MS (m/z): 988.7 $[M+H]^+$。

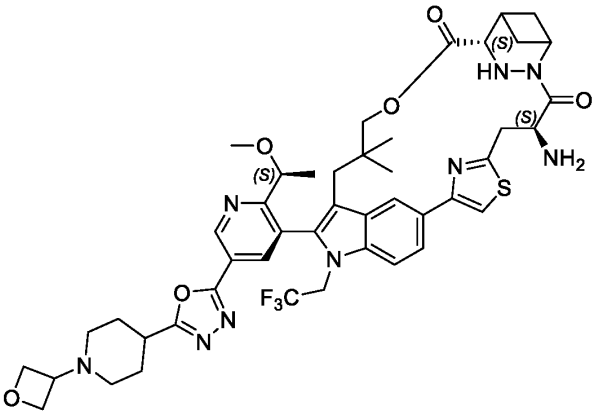
第四步：将化合物 **INT-32d**（770 mg, 0.78 mmol）溶于四氢呋喃（3 mL）中，向其中加入四丁基氟化铵（1M, 3.9 mL）。反应混合物于室温搅拌 16 小时。待反应完全后，向反应体系中加入水（20 mL），用乙酸乙酯（20 mL*2）萃取，合并有机相，并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，残留物用硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=1/3）纯化得到淡黄色固体化合物 **INT-32e**（526 mg, 收率 90.0%）。ESI-MS (m/z): 750.6 $[M+H]^+$。

第五步：将化合物 **INT-32e**（400 mg, 0.54 mmol）溶于乙腈（4 mL）中，冰浴下向其中加入三甲基碘硅烷（190 mg, 0.8 mmol）。反应混合物于冰浴下搅拌 1 小时。待反应完全后，向反应体系中加入碳酸氢钠水溶液（20 mL），用乙酸乙酯（20 mL*2）萃取，合并有机相，并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，残留物用硅胶柱层析（二氯甲烷/甲醇=10/1）纯化得到淡黄色固体化合物 **INT-32f**（325 mg, 收率 93.8%）。ESI-MS (m/z): 650.6 $[M+H]^+$。

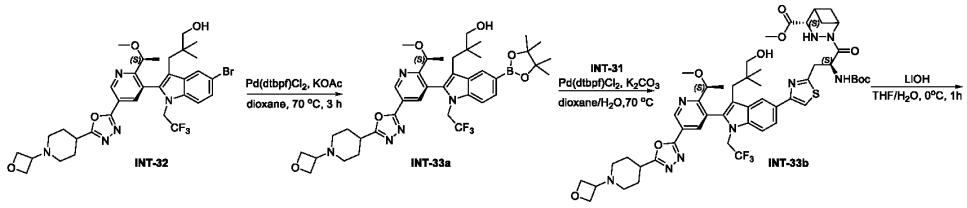
第六步：将化合物 **INT-32f**（325 mg, 0.5 mmol）溶于二氯甲烷（5 mL）中，

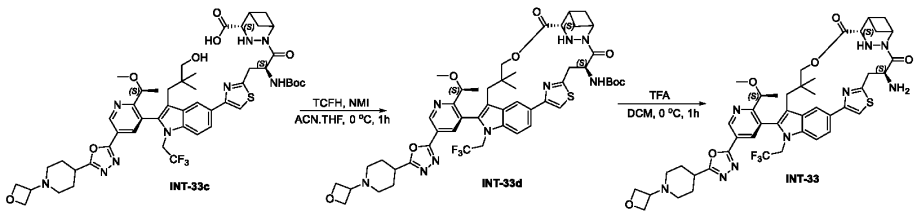
室温下向其中加入 3-氧杂环丁酮（72 mg, 1.0 mmol）。反应混合物于室温下搅拌 10 分钟后加入三乙酰氧基硼氢化钠（318 mg, 1.5 mmol），继续搅拌 2 小时。待反应完全后，向反应体系中加入碳酸氢钠水溶液（20 mL），用二氯甲烷（20 mL*2）萃取，合并有机相，并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，残留物用硅胶柱层析（二氯甲烷/甲醇=20/1）纯化得到淡黄色固体化合物 **INT-32**（225 mg, 收率 77.9%）。ESI-MS (m/z): 706.6 $[M+H]^+$。

中间体 33



中间体 **33** 由以下步骤制备：





第一步：将化合物 **INT-32**（220 mg, 0.31 mmol）溶于 1,4-二氧六环（5 mL）中，依次加入乙酸钾（92 mg, 0.94 mmol），联硼酸频那醇酯（118 mg, 0.47 mmol）和[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯（20 mg, 0.031 mmol）, 氮气保护氛围下 70°C 搅拌反应 16 小时， LCMS 监测反应完全。向体系中加入水，用乙酸乙酯

萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物用硅胶柱层析（二氯甲烷/甲醇=20/1）纯化得到淡黄色固体化合物 **INT-33a**（173 mg, 收率 73.9%）。ESI-MS (m/z): 754.6 $[M+H]^+$。

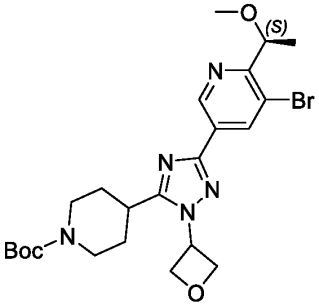
第二步：将化合物 **INT-33a**（101 mg, 0.13 mmol）溶于 1,4-二氧六环（3 mL）和水（0.3 mL）中，依次加入 **INT-31**（66 mg, 0.13 mmol）、碳酸钾（46 mg, 0.34 mmol），和[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯（8.7 mg, 0.013 mmol）, 反应液在氮气氛围 70 °C 下搅拌反应 16 小时，LCMS 监测反应完全。向体系中加入水，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。所得残余物用硅胶柱层析（二氯甲烷/甲醇=20/1）纯化得到淡黄色固体化合物 **INT-33b**（118 mg, 收率 85.0%）。ESI-MS (m/z): 1036.7 $[M+H]^+$。

第三步：将化合物 **INT-33b**（118 mg, 0.11 mmol）溶于四氢呋喃（2 mL）和水（1 mL）中，0ºC 下加入氢氧化锂一水合物（14 mg, 0.33 mmol），继续搅拌 1 小时，LCMS 监测原料反应完全。加水稀释，用稀盐酸调节至 PH=5，用乙酸乙酯萃取，有机相经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得到淡黄色固体化合物 **INT-33c** （101 mg, 收率 90.0%）。ESI-MS (m/z): 1022.7 $[M+H]^+$。

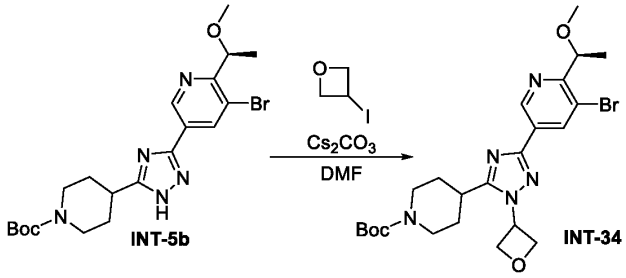
第四步：将 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐（56 mg，0.2 mmol），1-甲基咪唑（41 mg，0.5 mmol）加入到乙腈（3 mL）中，搅拌溶清，在室温下滴加化合物 **INT-1p**（101 mg，0.1 mmol）的 THF（1 mL）溶液，滴加完毕搅拌反应 1 小时，LCMS 监测原料反应完全。向体系中加入水，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。所得残余物用硅胶柱层析（二氯甲烷/甲醇=20/1）纯化得到淡黄色固体化合物 **INT-33d**（72 mg, 收率 65.0%）。ESI-MS (m/z): 1004.7 $[M+H]^+$。

第五步：将化合物 **INT-33d**（30 mg, 0.03 mmol）溶于二氯甲烷（2 mL）中，冰浴下向其中加入三氟乙酸（1 mL）。反应混合物于室温搅拌 2 小时。待反应完全后，冰浴下向反应体系中加入饱和碳酸氢钠溶液调节 PH=8，用二氯甲烷（20 mL*2）萃取，合并有机相，并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到淡黄色固体化合物 **INT-33**（25 mg, 收率 92.6%）。ESI-MS (m/z): 904.7 $[M+H]^+$。

中间体 34

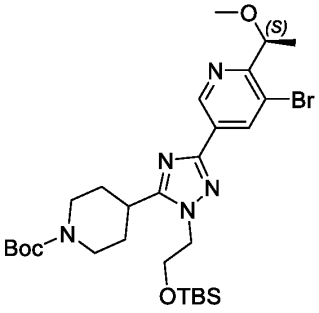


中间体 **34** 由以下步骤制备：



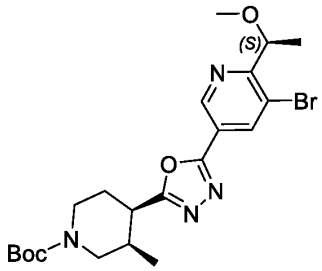
第一步：将 **INT-5b**（300 mg, 0.64 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（6 mL）中，室温下加入碳酸铯（629 mg, 1.93 mmol）和 3-碘氧杂环丁烷（355 mg, 1.93 mmol），反应液在 90℃下搅拌 48 小时，反应结束后，加入水，乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。残余物用硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=2:3）纯化得到无色油状化合物 **INT-34** （287 mg，收率 85.4%）。ESI-MS (m/z): 522.5 $[M+H]^+$。

中间体 35



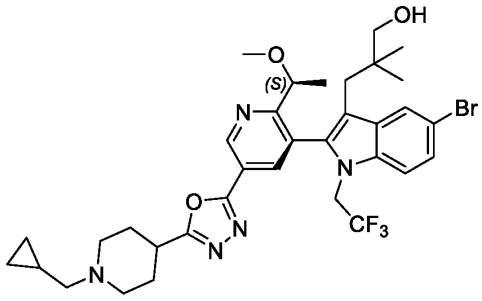
用叔丁基-(2-碘乙氧基)二甲基硅烷替换中间体 **INT-34** 合成步骤中的 3-碘氧杂环丁烷，用类似的方法和反应步骤，可以得到化合物 **INT-35**。ESI-MS (m/z): 624.7 $[M+H]^+$。

中间体 36



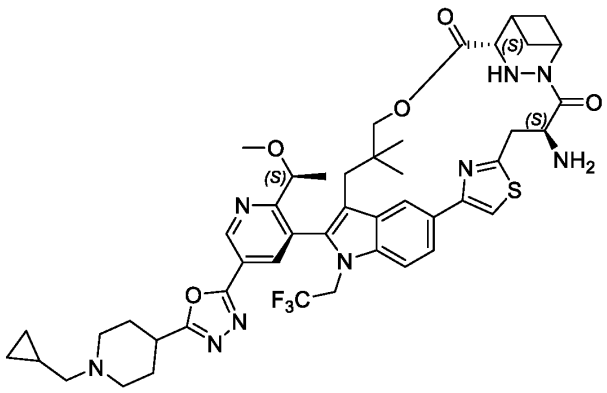
用顺式-1-[(叔丁氧基)羰基]-3-甲基哌啶-4-羧酸替换中间体 **INT-2** 合成步骤中的 **INT-2i**，用类似的方法和反应步骤，可以得到化合物 **INT-36**。ESI-MS (m/z): 481.3 $[M+H]^+$。

中间体 37



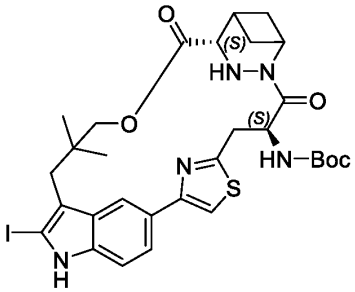
用环丙甲醛替换中间体 **INT-32** 合成步骤中的 3-氧杂环丁酮，用类似的方法和反应步骤，可以得到化合物 **INT-37**。ESI-MS (m/z): 704.3 $[M+H]^+$。

中间体 38



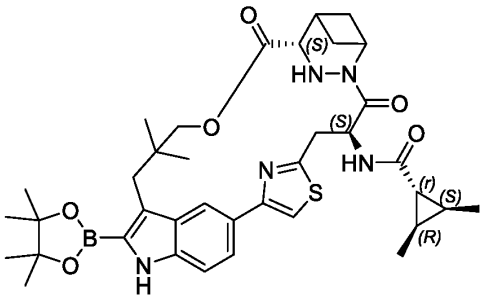
用 **INT-37** 中间体 **INT-33** 合成步骤中的 **INT-32**，用类似的方法和反应步骤，可以得到化合物 **INT-38**。ESI-MS (m/z): 902.6 $[M+H]^+$。

中间体 39



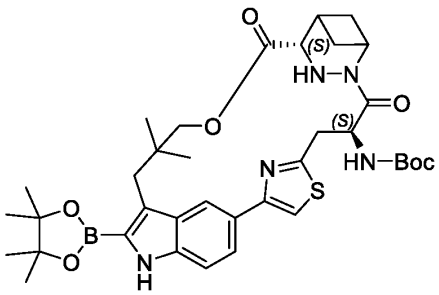
用 **INT-31b** 替换中间体 **INT-1q** 合成步骤中的(S)-六氢哒嗪-3-羧酸甲酯三氟乙酸盐，用类似的方法和反应步骤，可以得到化合物 **INT-39**。ESI-MS (m/z): 706.4 $[M+H]^+$。

中间体 40



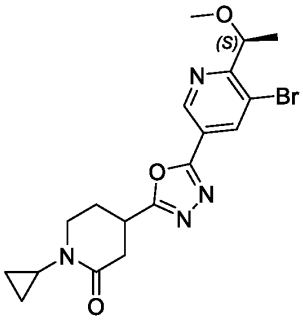
用 **INT-39** 替换中间体 **INT-3** 合成步骤中的 **INT-1q**，**INT-4a** 替换 **INT-3b**，用类似的方法和反应步骤，可以得到化合物 **INT-40**。ESI-MS (m/z): 702.6 $[M+H]^+$。

中间体 41

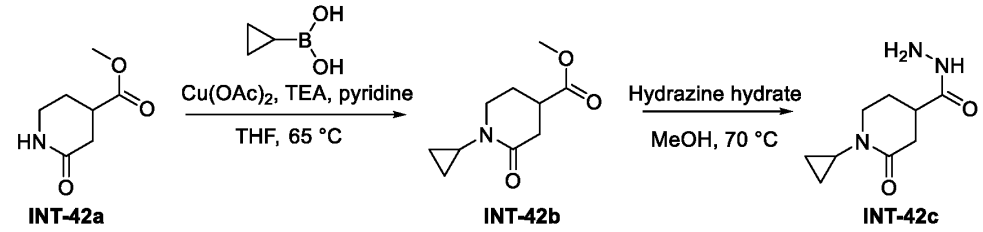


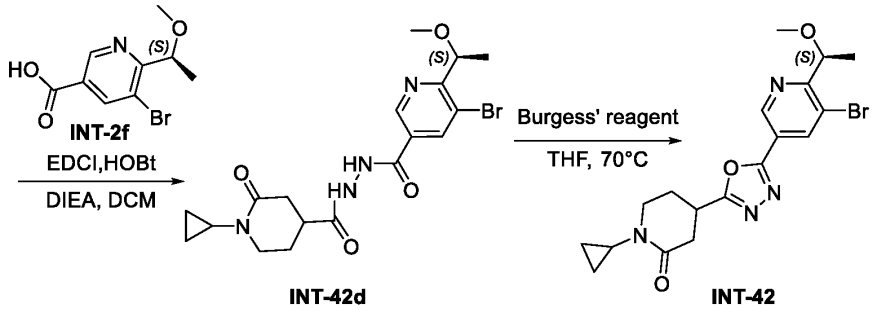
用 **INT-31b** 替换中间体 **INT-1** 合成步骤中的(S)-六氢哒嗪-3-羧酸甲酯三氟乙酸盐，用类似的方法和反应步骤，可以得到化合物 **INT-41**。ESI-MS (m/z): 706.6 $[M+H]^+$。

中间体 42



中间体 **42** 由以下步骤制备：





第一步：将化合物 **INT-42a**（400 mg, 2.55 mmol）溶于四氢呋喃（8 mL）中，依次加入环丙基硼酸（1.31 g, 15.27 mmol）、醋酸铜（1.39 g, 7.64 mmol）、吡啶（805 mg, 10.18 mmol）和三乙胺（2.06 g, 20.36 mmol）。反应混合物在氧气氛围下于 65 ºC 搅拌反应 24 小时。向其中加入水和乙酸乙酯，反应液用硅藻土过滤。分离有机相，有机相经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。残余物用硅胶柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯= 1/4）得到棕色油状化合物 **INT-42b**（366 mg, 收率 72.9%）。ESI-MS (m/z): 198.4 $[M+H]^+$。

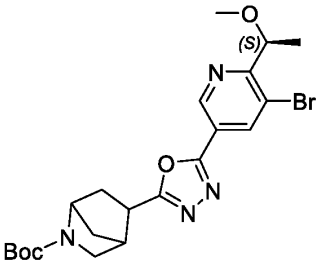
第二步：将化合物 **INT-42b**（550 mg, 2.19 mmol）溶于甲醇（2 mL）中，加入水合肼（0.5 mL）。反应液于 70 °C 搅拌 16 小时，LCMS 监测原料反应完全，浓缩反应液得到粗品化合物 **INT-42c**（438 mg）。ESI-MS (m/z): 198.4 $[M+H]^+$。

第三步：将化合物 **INT-42c**（370 mg, 1.88 mmol）溶于二氯甲烷（8 mL）

中，依次加入 **INT-2f**（488 mg, 1.88 mmol）、1-羟基苯并三唑（431 mg, 2.81 mmol）、N,N-二异丙基乙胺（727 mg, 5.63 mmol）和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐（539 mg, 2.81 mmol），反应液于室温下搅拌 16 小时，LCMS 监测原料反应完全，向体系中加入水，用二氯甲烷萃取，干燥有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。残余物用反相柱层析（乙腈/水=1:1）纯化得到白色固体 **INT-42d**（517 mg, 收率 62.7%）。ESI-MS (m/z): 439.7 $[M+H]^+$。

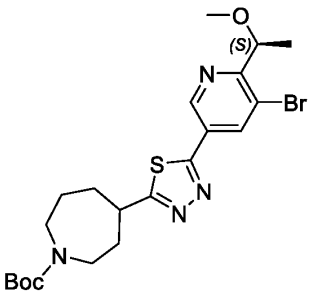
第四步：将化合物 **INT-42d**（517 mg, 1.18 mmol）溶于四氢呋喃（8 mL）中，加入伯吉斯试剂（421 mg, 1.77 mmol）。反应液于 70 °C 搅拌 16 小时，LCMS 监测原料反应完全，浓缩反应液。残余物用反相柱层析（乙腈/水=7:3）纯化得到无色油状化合物 **INT-42**（265 mg, 收率 53.5%）。ESI-MS (m/z): 421.5 $[M+H]^+$。

中间体 43

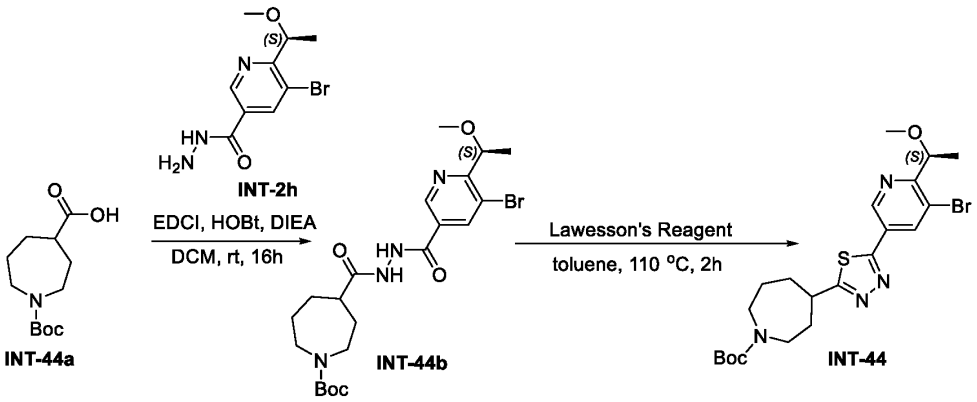


用 2-[(叔丁氧基)羰基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-羧酸替换中间体 **INT-2** 合成步骤中的 **INT-2i**，用类似的方法和反应步骤，可以得到化合物 **INT-43**。ESI-MS (m/z): 479.3 $[M+H]^+$。

中间体 44



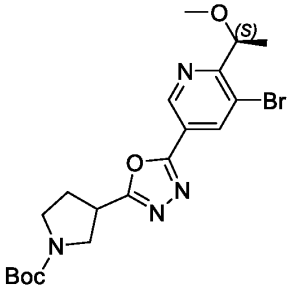
中间体 **44** 由以下步骤制备：



第一步：将化合物 **INT-2h**（280 mg, 1.02 mmol）溶于二氯甲烷（5 mL）中，依次加入 **INT-44a**（249 mg, 1.02 mmol）、1-羟基苯并三唑（235 mg, 1.53 mmol）、N,N-二异丙基乙胺（396 mg, 3.06 mmol）和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐（294 mg, 1.53 mmol），反应液于室温下搅拌 16 小时，LCMS 监测原料反应完全，向体系中加入水，用二氯甲烷萃取，干燥有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。残余物用柱层析（二氯甲烷/甲醇=20:1）纯化得到白色固体化合物 **INT-44b**（420 mg, 收率 82.3%）。ESI-MS (m/z): 499.3 $[M+H]^+$。

第二步：将化合物 **INT-44b**（50 mg, 0.10 mmol）溶于甲苯（5 mL）中，加入劳森试剂（49 mg, 0.12 mmol）。反应液于 110 °C 搅拌 16 小时，LCMS 监测原料反应完全，加入饱和碳酸氢钠溶液（30 mL），搅拌 30 分钟。用乙酸乙酯萃取，干燥有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。残余物用制备薄层色谱（石油醚/乙酸乙酯=1:1）纯化得到无色油状化合物 **INT-44**（40 mg, 收率 80.3%）。ESI-MS (m/z): 497.3 $[M+H]^+$。

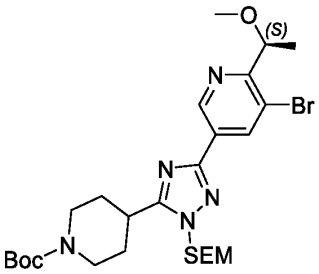
中间体 45



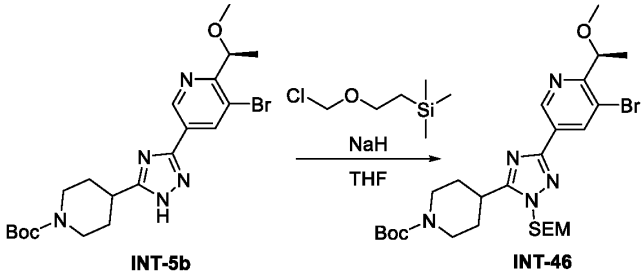
用 1-叔丁氧羰基吡咯烷-3-甲酸替换中间体 **INT-2** 合成步骤中的 **INT-2i**，用类似的方法和反应步骤，可以得到化合物 **INT-45**。ESI-MS (m/z): 453.2

$[M+H]^+$。

中间体 46



中间体 **46** 由以下步骤制备：

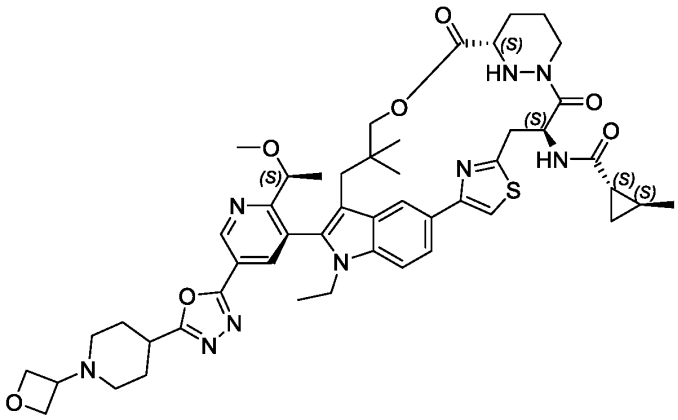


INT-5b **INT-46**

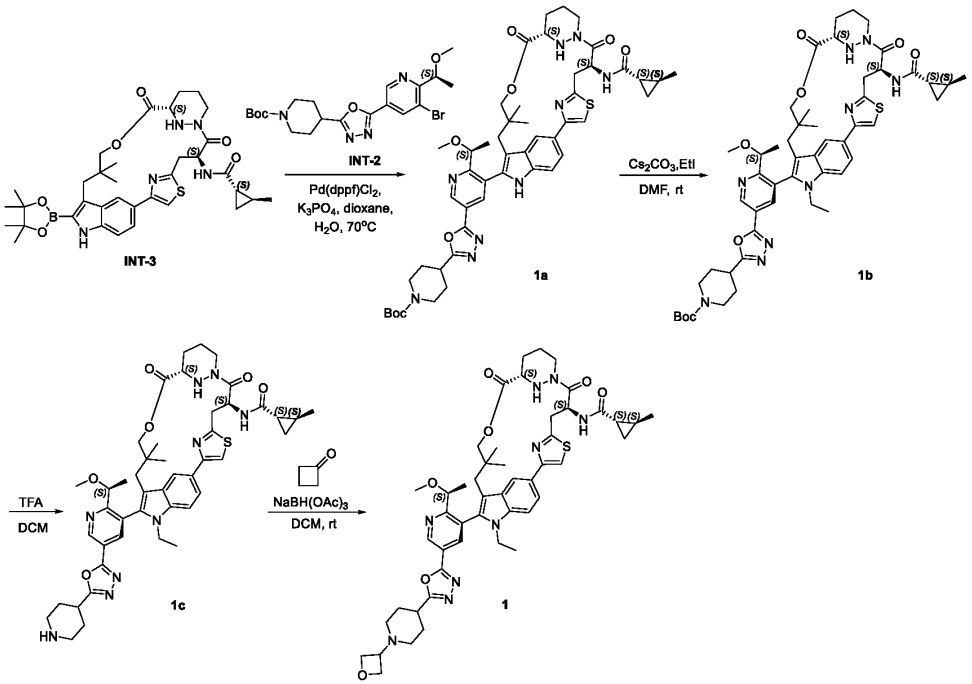
第一步：在氮气氛围、冰浴条件下，将氢化钠（48 mg, 1.2 mmol，60% dispersion in oil）加入到化合物 **INT-5b**（160 mg, 0.343 mmol）的四氢呋喃溶液中。反应液在室温下搅拌 2 小时后，冷却至 0 ºC，向其滴加 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯（114 mg, 0.686 mmol），滴加完毕升温至室温继续搅拌 16 小时。LCMS 监测原料反应完全，加入水（40 mL），乙酸乙酯（40 mL）萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。残余物通过制备液相色谱纯化得到化合物 **INT-46**（134 mg，收率 65.6%）。ESI-MS (m/z): 596.4 $[M+H]^+$。

实施例 1

(1S,2S)-*N*-((6^{3}S,4S,Z)-1^1-ethyl-1^2-(2-((S)-1-methoxyethyl)-5-(5-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-3-yl)-10,10-dimethyl-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahydro-1^1*H*-8-oxa-2(4,2)-thiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-pyridazinacycloundecaphane-4-yl)-2-methylcyclopropane-1-carboxamide



实施例 **1** 由以下步骤制备：



第一步：将化合物 **INT-3**（111 mg, 0.16 mmol）溶于 1,4-二氧六环（3 mL）和水（0.3 mL）的混合溶液中，依次加入 **INT-2**（70 mg, 0.15 mmol）、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯（11 mg, 0.015 mmol）和磷酸钾（95 mg, 0.45 mmol）。反应混合物在氮气保护下于 70 ℃ 搅拌反应 16 小时。待反应完全后，向反应体系中加入水（20 mL），用乙酸乙酯（20 mL*2）萃取，合并有机相，并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，残留物用制备薄层色谱（二氯甲烷/甲醇=20:1）纯化得到淡黄色固体化合物 **1a**（67 mg, 收率 47.8%）。ESI-MS (m/z): 936.7 $[M+H]^+$。

第二步：将化合物 **1a**（67 mg, 0.072 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（2 mL）中，向其中加入碳酸铯（47 mg, 0.144 mmol）和碘乙烷（22 mg, 0.144 mmol）。反应混合物于室温搅拌 16 小时。待反应完全后，向反应体系中加入水（20 mL），用乙酸乙酯（20 mL*2）萃取，合并有机相，并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，残留物用制备薄层色谱（乙酸乙酯）纯化得到淡黄色固体化合物 **1b**（20 mg, 收率 29.0%）。ESI-MS (m/z): 964.7 $[M+H]^+$。

第三步：将化合物 **1b**（20 mg, 0.021 mmol）溶于二氯甲烷（2 mL）中，冰浴下向其中加入三氟乙酸（1 mL）。反应混合物于室温搅拌 2 小时。待反应完全后，冰浴下向反应体系中加入饱和碳酸氢钠溶液调节 PH=8，用二氯甲烷（10 mL*2）萃取，合并有机相，并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到淡黄色固体化合物 **21c**（17 mg, 收率 95.0%）。ESI-MS (m/z): 864.7 $[M+H]^+$。

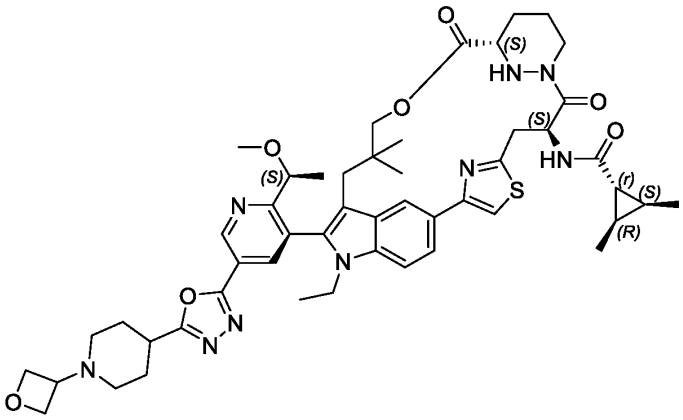
第四步：将化合物 **1c**（17 mg, 0.02 mmol）的粗品溶于二氯甲烷（2 mL），在室温下加入 3-氧杂环丁酮（4 mg, 0.06 mmol），反应液在室温下搅拌 10 min。随后将醋酸硼氢化钠（21 mg, 0.10 mmol）缓慢加入至反应液，反应液继续在室温下搅拌 3 小时。LCMS 检测反应完全。向反应体系中加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应，二氯甲烷萃取，合并并浓缩有机相，残余物用制备液相色谱纯化得到白色固体化合物 **1**（8 mg, 收率 43.5%）。ESI-MS (m/z): 920.7 $[M+H]^+$；LC-MS 保留时间 RT=1.63 min。HPLC 保留时间 RT=13.45 min。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.57 – 8.52 (m, 2H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.56 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.12 – 5.08 (m, 1H), 4.53 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.41 – 4.35 (m, 2H), 4.25 – 4.17 (m, 2H), 4.15 – 4.08 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.42 – 3.39 (m, 1H), 3.34 – 3.32 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.15 – 3.06 (m, 2H), 3.03 – 2.99 (m, 1H), 2.79 – 2.69 (m, 3H), 2.46 – 2.41 (m, 1H), 2.11 – 2.06 (m, 3H), 1.99 – 1.92 (m, 2H), 1.86 – 1.76 (m, 5H), 1.53 – 1.48 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.10 – 1.05 (m, 4H), 0.93 – 0.82 (m, 6H), 0.58 – 0.54 (m, 1H), 0.36 (s, 3H).

实施例 2

(1r,2R,3S)-*N*-((6^{3}S,4S,Z)-1^1-ethyl-1^2-(2-((S)-1-methoxyethyl)-5-(5-(1-(oxetan-3-

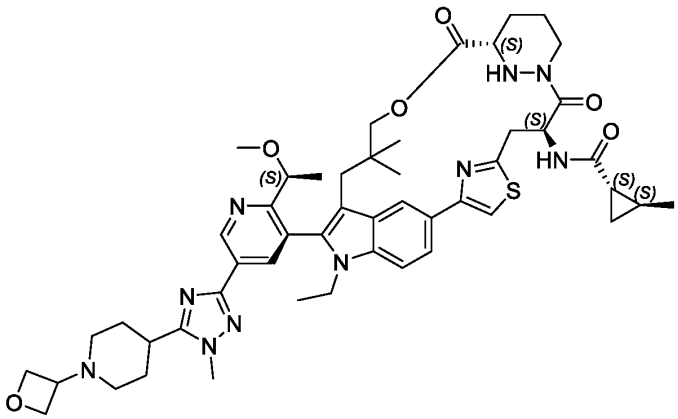
yl)piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-3-yl)-10,10-dimethyl-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahydro-1^1*H*-8-oxa-2(4,2)-thiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-pyridazinacycloundecaphane-4-yl)-2,3-dimethylcyclopropane-1-carboxamide



用 **INT-4** 替换化合物 **1** 合成步骤中的 **INT-3**，用类似的方法和反应步骤，可以得到化合物 **2**。ESI-MS (m/z): 934.8 $[M+H]^+$；LC-MS 保留时间 RT=1.68 min。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 – 7.77 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.55 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.11 – 5.06 (m, 1H), 4.53 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.40 – 4.35 (m, 2H), 4.25 – 4.17 (m, 2H), 4.14 – 4.07 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.43 – 3.40 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.18 – 3.14 (m, 1H), 3.11 – 3.06 (m, 1H), 3.02 – 2.98 (m, 1H), 2.77 – 2.70 (m, 3H), 2.47 – 2.41 (m, 1H), 2.12 – 2.06 (m, 3H), 2.00 – 1.92 (m, 3H), 1.86 – 1.77 (m, 4H), 1.55 – 1.49 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.20 – 1.14 (m, 2H), 1.10 – 1.05 (m, 6H), 0.93 – 0.86 (m, 6H), 0.36 (s, 3H).

实施例 3

(1S,2S)-*N*-((6^{3}S,4S,Z)-1^1-ethyl-1^2-(2-((S)-1-methoxyethyl)-5-(1-methyl-5-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-10,10-dimethyl-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahydro-1^1*H*-8-oxa-2(4,2)-thiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-pyridazinacycloundecaphane-4-yl)-2-methylcyclopropane-1-carboxamide

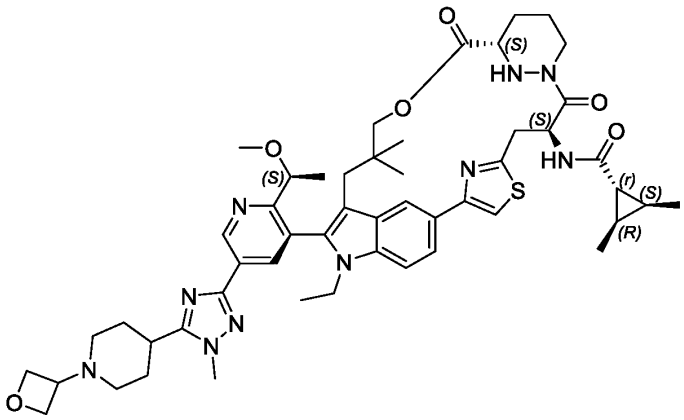


用 **INT-5** 替换化合物 **1** 合成步骤中的 **INT-2**，用类似的方法和反应步骤，可以得到化合物 **3**。ESI-MS (m/z): 933.8 $[M+H]^+$；LC-MS 保留时间 RT=1.64 min。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.57 – 8.50 (m, 2H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.56 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.12 – 5.06 (m, 1H), 4.54 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.39 – 4.31 (m, 2H), 4.26 – 4.18 (m, 2H), 4.16 – 4.08 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.44 – 3.39 (m, 1H), 3.32 – 3.30 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.18 – 3.10 (m, 1H), 3.03 – 2.94 (m, 2H), 2.81 – 2.75 (m, 3H), 2.42 – 2.35 (m, 1H), 2.12 – 2.05 (m, 1H), 1.94 – 1.74 (m, 9H), 1.55 – 1.47 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.09 – 1.04 (m, 4H), 0.91 – 0.84 (m, 6H), 0.59 – 0.53 (m, 1H), 0.37 (s, 3H).

实施例 4

(1r,2R,3S)-*N*-((6^{3}S,4S,Z)-1^1-ethyl-1^2-(2-((S)-1-methoxyethyl)-5-(1-methyl-5-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-10,10-dimethyl-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahydro-1^1*H*-8-oxa-2(4,2)-thiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-pyridazinacycloundecaphane-4-yl)-2,3-dimethylcyclopropane-1-carboxamide

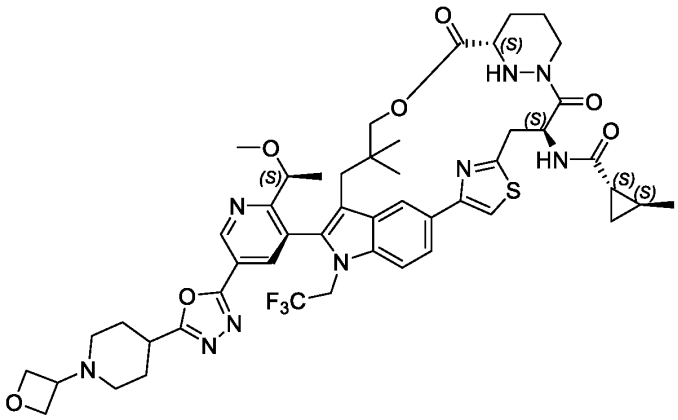


用 **INT-5** 替换化合物 **1** 合成步骤中的 **INT-2**，**INT-4** 替换 **INT-3** 用类似的方法和反应步骤，可以得到化合物 **4**。ESI-MS (m/z): 947.8 $[M+H]^+$；LC-MS 保留时间 RT=1.69 min。HPLC 保留时间 RT=12.09 min。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 – 8.50 (m, 1H), 8.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.55 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.11 – 5.05 (m, 1H), 4.54 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.37 – 4.31 (m, 2H), 4.25 – 4.17 (m, 2H), 4.16 – 4.09 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.42 – 3.41 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.17 – 3.12 (m, 1H), 3.03 – 2.96 (m, 2H), 2.80 – 2.74 (m, 3H), 2.43 – 2.37 (m, 1H), 2.10 – 2.05 (m, 1H), 1.92 – 1.78 (m, 9H), 1.55 – 1.48 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.19 – 1.14 (m, 3H), 1.10 – 1.05 (m, 6H), 0.90 – 0.85 (m, 6H), 0.37 (s, 3H).

实施例 5

(1S,2S)-N-((6^{3}S,4S,Z)-1^2-(2-((S)-1-methoxyethyl)-5-(5-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-3-yl)-10,10-dimethyl-5,7-dioxo-1^1-(2,2,2-trifluoroethyl)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahydro-1^1*H*-8-oxa-2(4,2)-thiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-pyridazinacycloundecaphane-4-yl)-2-methylcyclopropane-1-carboxamide

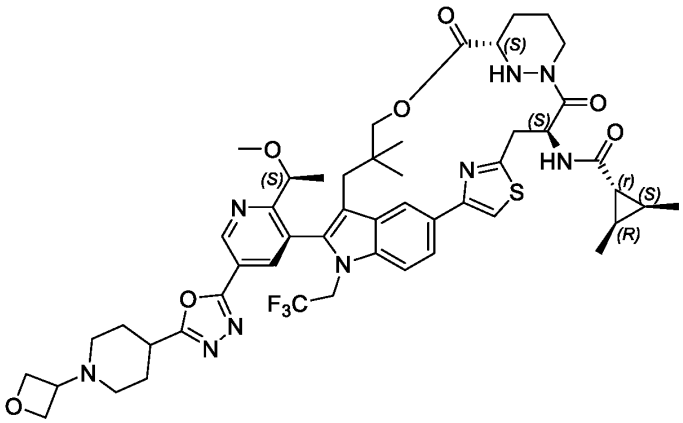


用 2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯替换化合物 **1** 合成步骤中的碘乙烷，用类似的方法和反应步骤，可以得到化合物 **5**。ESI-MS (m/z): 974.8 $[M+H]^+$；LC-MS 保留时间 RT=1.70 min。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.60 – 8.52 (m, 2H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 – 7.85 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.74 – 5.61 (m, 1H), 5.54 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.11 – 5.04 (m, 1H), 4.92 – 4.81 (m, 1H), 4.56 – 4.51 (m, 2H), 4.46 – 4.41 (m, 2H), 4.38 – 4.32 (m, 1H), 4.27 – 4.20 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.43 – 3.40 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.18 – 3.04 (m, 3H), 2.78 – 2.70 (m, 3H), 2.47 – 2.42 (m, 1H), 2.13 – 2.05 (m, 3H), 2.00 – 1.93 (m, 2H), 1.86 – 1.76 (m, 4H), 1.54 – 1.48 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.10 – 1.03 (m, 4H), 0.93 (s, 3H), 0.90 – 0.84 (m, 1H), 0.59 – 0.53 (m, 1H), 0.32 (s, 3H).

实施例 6

(1r,2R,3S)-*N*-((6^{3}S,4S,Z)-1^2-(2-((S)-1-methoxyethyl)-5-(5-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-3-yl)-10,10-dimethyl-5,7-dioxo-1^1-(2,2,2-trifluoroethyl)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahydro-1^1*H*-8-oxa-2(4,2)-thiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-pyridazinacycloundecaphane-4-yl)-2,3-dimethylcyclopropane-1-carboxamide

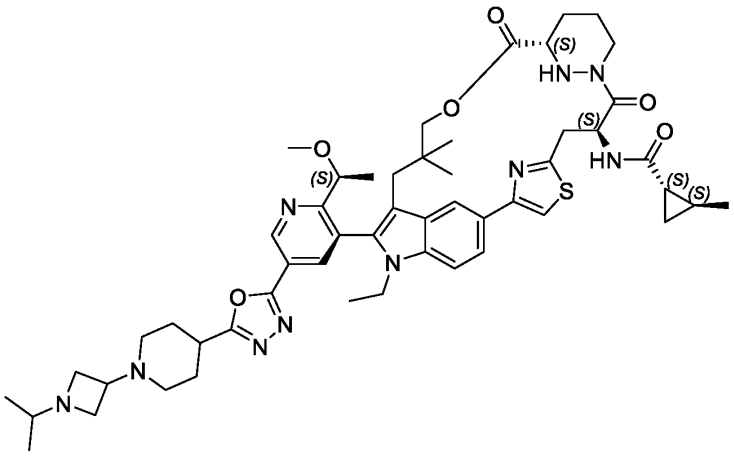


用 **INT-4** 替换化合物 **1** 合成步骤中的 **INT-3**，2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯替换碘乙烷，用类似的方法和反应步骤，可以得到化合物 **6**。ESI-MS (m/z): 988.8 $[M+H]^+$；LC-MS 保留时间 RT=1.75 min。

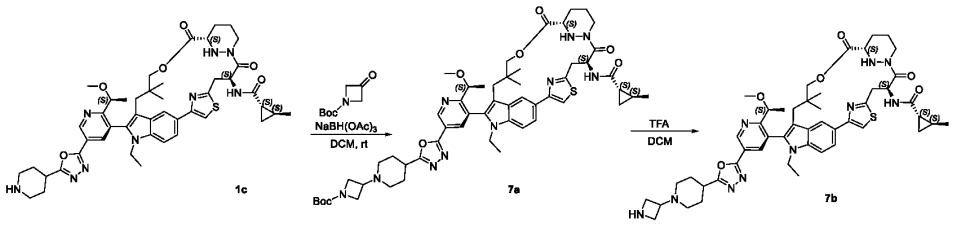
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.71 – 5.61 (m, 1H), 5.53 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.10 – 5.04 (m, 1H), 4.91 – 4.82 (m, 1H), 4.55 – 4.52 (m, 2H), 4.45 – 4.41 (m, 2H), 4.37 – 4.32 (m, 1H), 4.26 – 4.19 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.44 – 3.39 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.18 – 3.04 (m, 3H), 2.77 – 2.70 (m, 3H), 2.47 – 2.42 (m, 1H), 2.12 – 2.06 (m, 3H), 2.00 – 1.94 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 4H), 1.56 – 1.48 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.20 – 1.15 (m, 3H), 1.09 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.08 – 1.05 (m, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.32 (s, 3H).

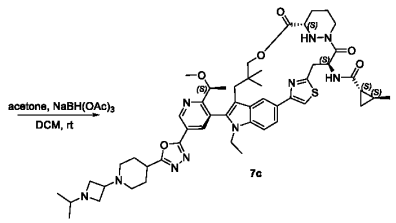
实施例 7

(1S,2S)-*N*-((6^{3}S,4S,Z)-1^1-ethyl-1^2-(5-(5-(1-(1-isopropylazetidin-3-yl)piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-((S)-1-methoxyethyl)pyridin-3-yl)-10,10-dimethyl-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahydro-1^1*H*-8-oxa-2(4,2)-thiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-pyridazinacycloundecaphane-4-yl)-2-methylcyclopropane-1-carboxamide



实施例 7 由以下步骤制备：





第一步：将化合物 **1c**（50 mg, 0.06 mmol）溶于二氯甲烷（2 mL），在室温下加入 1-叔丁氧羰基-3-氮杂环丁酮（31 mg, 0.18 mmol），反应液在室温下搅拌 10 min。随后将醋酸硼氢化钠（38 mg, 0.18 mmol）缓慢加入至反应液，反应液继续在室温下搅拌 16 小时。LCMS 检测反应完全。向反应体系中加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应，二氯甲烷萃取，合并并浓缩有机相，残余物用制备薄层色谱（二氯甲烷/甲醇=30:1）纯化得到白色固体化合物 **7a**（49 mg, 收率 80.0%）。ESI-MS (m/z): 1019.7 $[M+H]^+$；

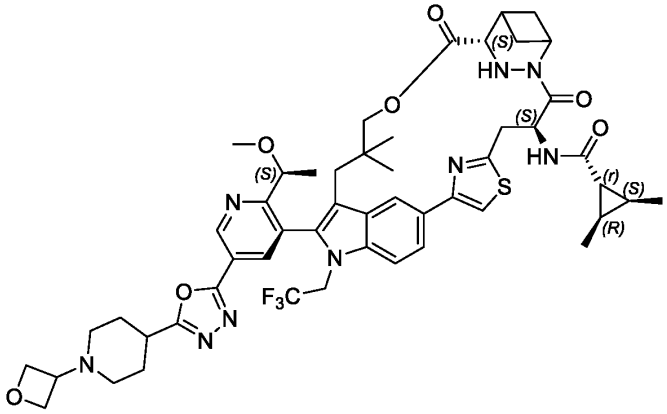
第二步：将化合物 **7a**（49 mg, 0.048 mmol）溶于二氯甲烷（2 mL）中，冰浴下向其中加入三氟乙酸（1 mL）。反应混合物于室温搅拌 2 小时。待反应完全后，冰浴下向反应体系中加入饱和碳酸氢钠溶液调节 PH=8，用二氯甲烷（10 mL*2）萃取，合并有机相，并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩

得到淡黄色固体化合物 **7b**（42 mg, 收率 95.0%）。ESI-MS (m/z): 919.7 $[M+H]^+$。

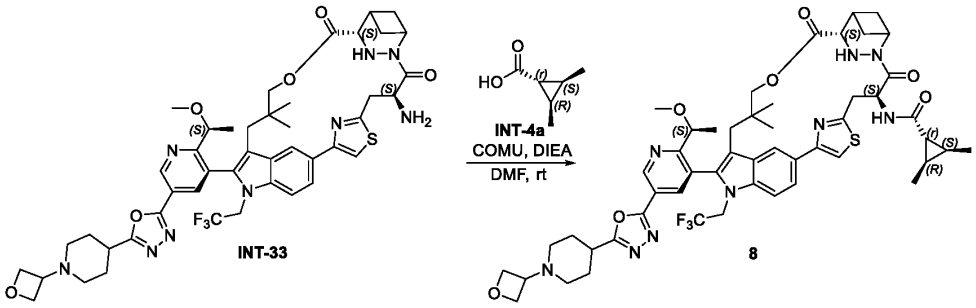
第三步：将化合物 **7b**（42 mg, 0.046 mmol）的粗品溶于二氯甲烷（2 mL），在室温下加入丙酮（13 mg, 0.23 mmol），反应液在室温下搅拌 10 min。随后将醋酸硼氢化钠（29 mg, 0.138 mmol）缓慢加入至反应液，反应液继续在室温下搅拌 3 小时。LCMS 检测反应完全。向反应体系中加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应，二氯甲烷萃取，合并并浓缩有机相，残余物用制备液相色谱纯化得到白色固体化合物 **7**（8 mg, 收率 18.1%）。ESI-MS (m/z): 961.7 $[M+H]^+$；LC-MS 保留时间 RT=1.70 min。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.57 – 8.50 (m, 2H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.56 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.12 – 5.06 (m, 1H), 4.42 – 4.34 (m, 2H), 4.25 – 4.19 (m, 2H), 4.13 – 4.07 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.17 – 3.13 (m, 1H), 3.07 – 2.99 (m, 2H), 2.75 – 2.70 (m, 5H), 2.45 – 2.41 (m, 1H), 2.27 – 2.22 (m, 1H), 2.11 – 1.90 (m, 7H), 1.83 – 1.75 (m, 4H), 1.53 – 1.47 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.24 – 1.22 (m, 3H), 1.08 – 1.05 (m, 3H), 0.92 – 0.83 (m, 12H), 0.58 – 0.53 (m, 1H), 0.36 (s, 3H).

实施例 8



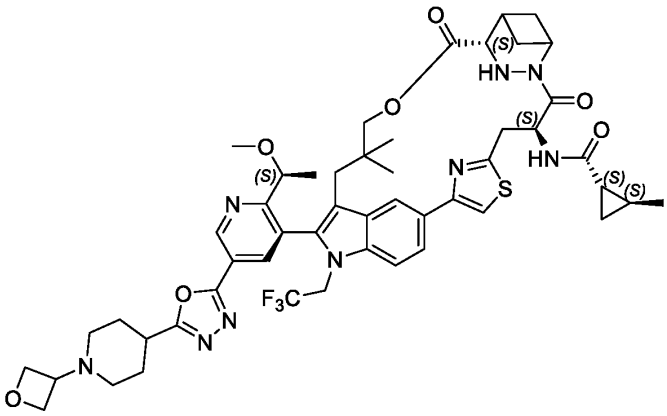
实施例 **8** 由以下步骤制备：



第一步：将化合物 **INT-33**（25 mg, 0.028 mmol）和化合物 **INT-4a**（6.3 mg, 0.056 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（2 mL）中，室温下加入 N,N-二异丙基乙胺（11 mg, 0.084 mmol），和(2-肟基-氰基乙酸乙酯)-N,N-二甲基-吗啉基脲六氟磷酸酯（18 mg, 0.041 mmol），室温反应 1 小时，LCMS 监测原料反应完全。向体系中加入水，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物用制备液相色谱纯化得到白色固体化合物 **8**（8 mg, 收率 28.9%）。ESI-MS (m/z): 1000.7 $[M+H]^+$。LC-MS 保留时间 RT=1.80 min。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.49 – 8.42 (m, 2H), 8.30 – 8.24 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.89 – 7.85 (m, 1H), 7.83 – 7.78 (m, 1H), 5.96 – 5.90 (m, 1H), 5.70 – 5.60 (m, 1H), 5.37 – 5.29 (m, 1H), 4.91 – 4.82 (m, 1H), 4.75 – 4.69 (m, 1H), 4.54 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.51 – 4.46 (m, 1H), 4.43 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.37 – 4.31 (m, 1H), 3.59 – 3.53 (m, 2H), 3.44 – 3.41 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.29 – 3.25 (m, 1H), 3.19 – 3.04 (m, 3H), 2.76 – 2.70 (m, 2H), 2.67 – 2.61 (m, 1H), 2.49 – 2.43 (m, 1H), 2.38 – 2.30 (m, 1H), 2.18 – 2.12 (m, 1H), 2.11 – 2.05 (m, 2H), 2.00 – 1.93 (m, 2H), 1.88 – 1.79 (m, 2H), 1.66 – 1.58 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.31 – 1.25 (m, 2H), 1.20 – 1.16 (m, 2H), 1.12 – 1.05 (m, 6H), 0.90 (s, 3H), 0.31 (s, 3H).

实施例 9

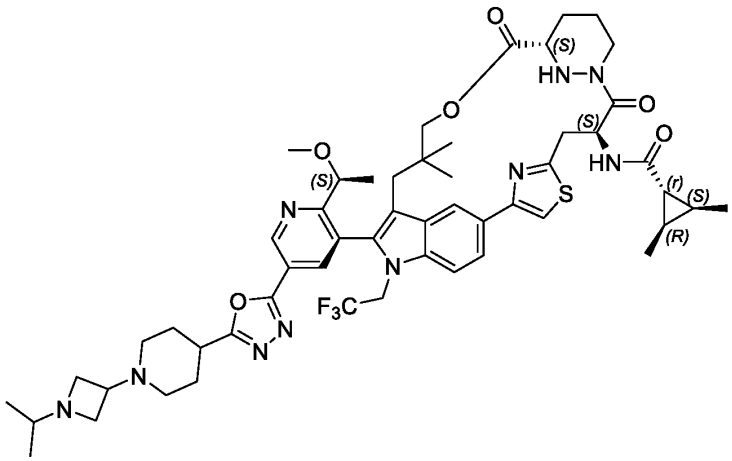


用 **INT-3b** 替换化合物 **8** 合成步骤中的 **INT-4a**，用类似的方法和反应步骤，可以得到化合物 **9**。ESI-MS (m/z): 986.8 $[M+H]^+$; LC-MS 保留时间 RT=1.75 min。

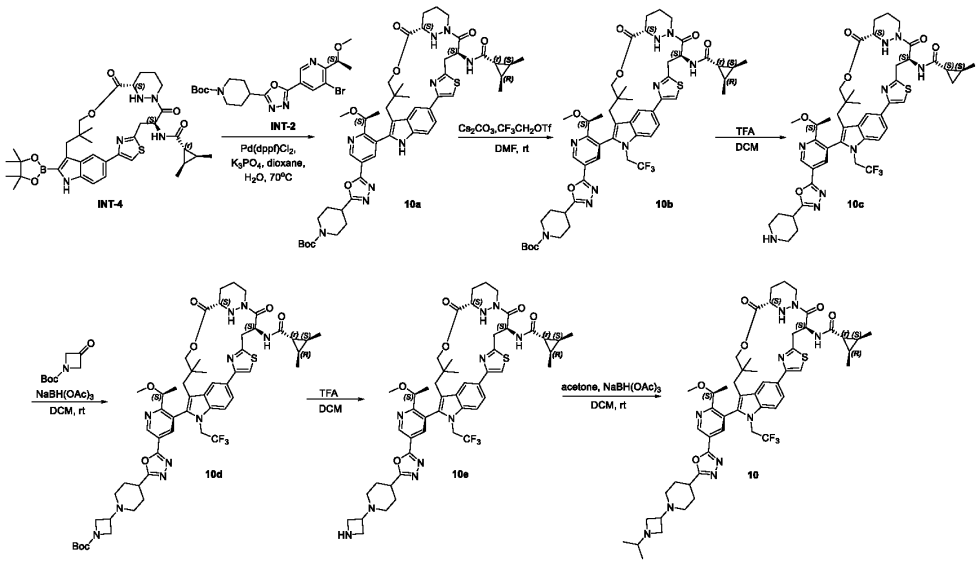
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.48 – 8.45 (m, 1H), 8.30 – 8.25 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.89 – 7.85 (m, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 1H), 5.98 – 5.91 (m, 1H), 5.69 – 5.60 (m, 1H), 5.38 – 5.32 (m, 1H), 4.91 – 4.82 (m, 1H), 4.75 – 4.70 (m, 1H), 4.53 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.51 – 4.47 (m, 1H), 4.43 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.38 – 4.31 (m, 1H), 3.58 – 3.52 (m, 2H), 3.44 – 3.38 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.27 – 3.24 (m, 1H), 3.17 – 3.02 (m, 3H), 2.76 – 2.70 (m, 2H), 2.66 – 2.62 (m, 1H), 2.38 – 2.31 (m, 2H), 2.18 – 2.12 (m, 1H), 2.12 – 2.05 (m, 2H), 2.01 – 1.93 (m, 2H), 1.88 – 1.79 (m, 3H), 1.66 – 1.60 (m, 1H), 1.52 – 1.48 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.29 – 1.24 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.60 – 0.55 (m, 1H), 0.30 (s, 3H).

实施例 10

(1r,2R,3S)-N-((6^{3}S,4S,Z)-1^2-(5-(5-(1-(1-isopropylazetidin-3-yl)piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-((S)-1-methoxyethyl)pyridin-3-yl)-10,10-dimethyl-5,7-dioxo-1^1-(2,2,2-trifluoroethyl)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahydro-1^1*H*-8-oxa-2(4,2)-thiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-pyridazinacycloundecaphane-4-yl)-2,3-dimethylcyclopropane-1-carboxamide



实施例 **10** 由以下步骤制备：



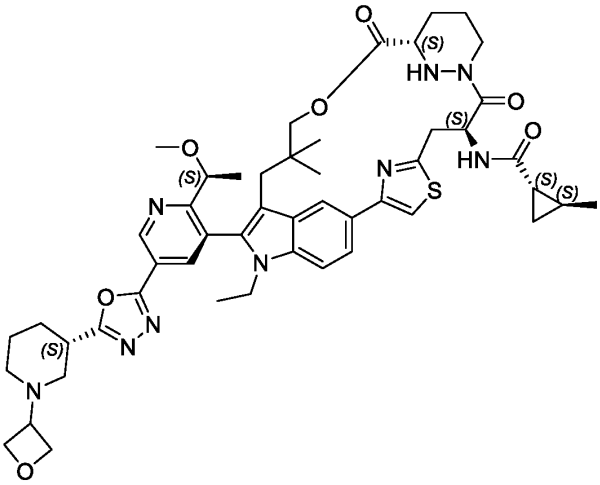
用 **INT-4** 替换化合物 **1** 合成步骤中的 **INT-3**，2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯替换碘乙烷，1-叔丁氧羰基-3-氮杂环丁酮替换 3-氧杂环丁酮，用类似的方法和合成步骤，可以得到化合物 **10d**。用化合物 **10d** 替换化合物 **7** 合成步骤中的 **7a**，用类似的方法和合成步骤，可以得到化合物 **10**。ESI-MS (m/z): 1029.8 $[M+H]^+$；LC-MS 保留时间 RT=1.90 min。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 – 9.31 (m, 1H), 8.58 – 8.52 (m, 1H), 8.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.29 – 8.24 (m, 1H), 7.92 – 7.89 (m, 1H), 7.89 – 7.85 (m, 1H), 7.83 – 7.78 (m, 1H), 5.71 – 5.60 (m, 1H), 5.53 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.11 – 5.03 (m, 1H), 4.91 – 4.80 (m, 1H), 4.38 – 4.30 (m, 1H), 4.28 – 4.17 (m, 2H), 3.62 – 3.52 (m, 2H), 3.37 –

3.34 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.20 – 3.12 (m, 1H), 3.09 – 3.01 (m, 2H),2.80 – 2.69 (m, 4H), 2.69 – 2.62 (m, 2H), 2.47 – 2.41 (m, 1H), 2.23 – 2.16 (m, 1H), 2.13 – 2.02 (m, 3H), 1.98 – 1.89 (m, 2H), 1.86 – 1.72 (m, 4H), 1.57 – 1.47 (m, 1H), 1.44 – 1.39 (m, 3H), 1.27 – 1.15 (m, 4H), 1.13 – 1.04 (m, 6H), 0.97 – 0.89 (m, 3H), 0.86 – 0.79 (m, 6H), 0.32 (s, 3H).

实施例 18

(1S,2S)-*N*-((6^{3}S,4S,Z)-1^1-ethyl-1^2-(2-((S)-1-methoxyethyl)-5-(5-((S)-1-(oxetan-3-yl)piperidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-3-yl)-10,10-dimethyl-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahydro-1^1*H*-8-oxa-2(4,2)-thiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-pyridazinacycloundecaphane-4-yl)-2-methylcyclopropane-1-carboxamide

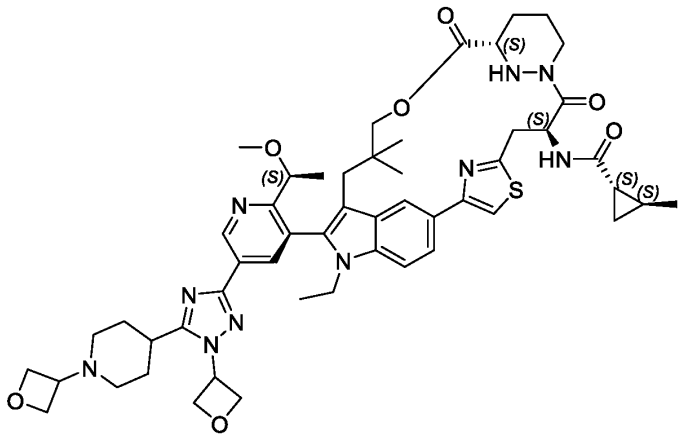


用 **INT-11** 替换化合物 **1** 合成步骤中的 **INT-2**，用类似的方法和反应步骤，可以得到化合物 **18**。ESI-MS (m/z): 920.8 $[M+H]^+$；LC-MS 保留时间 RT=1.72min。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.57 – 8.51 (m, 2H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.80 – 7.76 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.56 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.12 – 5.06 (m, 1H), 4.56 – 4.49 (m, 2H), 4.45 – 4.35 (m, 4H), 4.26 – 4.18 (m, 2H), 4.14 – 4.08 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.49 – 3.43 (m, 1H), 3.33 – 3.28 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.28 – 3.23 (m, 1H), 3.18 – 3.13 (m, 1H), 3.03 – 2.97 (m, 1H), 2.92 – 2.85 (m, 1H), 2.80 – 2.72 (m, 1H), 2.46 – 2.40 (m, 1H), 2.39 – 2.31 (m, 1H), 2.12 – 2.04 (m, 2H), 2.03 – 1.97 (m, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 4H), 1.65 – 1.58 (m, 1H), 1.53 – 1.47 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.09 – 1.04 (m, 4H), 0.94 – 0.85 (m, 8H), 0.59 – 0.52 (m, 1H), 0.36 (s, 3H).

实施例 26

(1S,2S)-*N*-((6^{3}S,4S,Z)-1^1-ethyl-1^2-(2-((S)-1-methoxyethyl)-5-(1-(oxetan-3-yl)-5-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-10,10-dimethyl-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahydro-1^1*H*-8-oxa-2(4,2)-thiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-pyridazinacycloundecaphane-4-yl)-2-methylcyclopropane-1-carboxamide

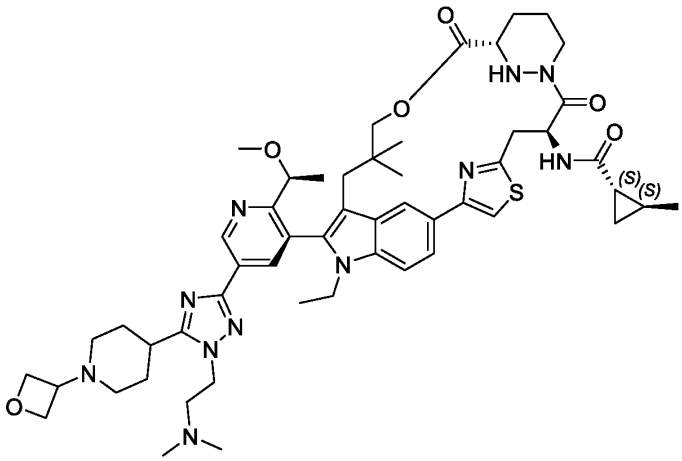


用 **INT-33** 替换化合物 **1** 合成步骤中的 **INT-2**，用类似的方法和反应步骤，可以得到化合物 **26**。ESI-MS (m/z): 975.1 $[M+H]^+$；LC-MS 保留时间 RT=1.64 min。

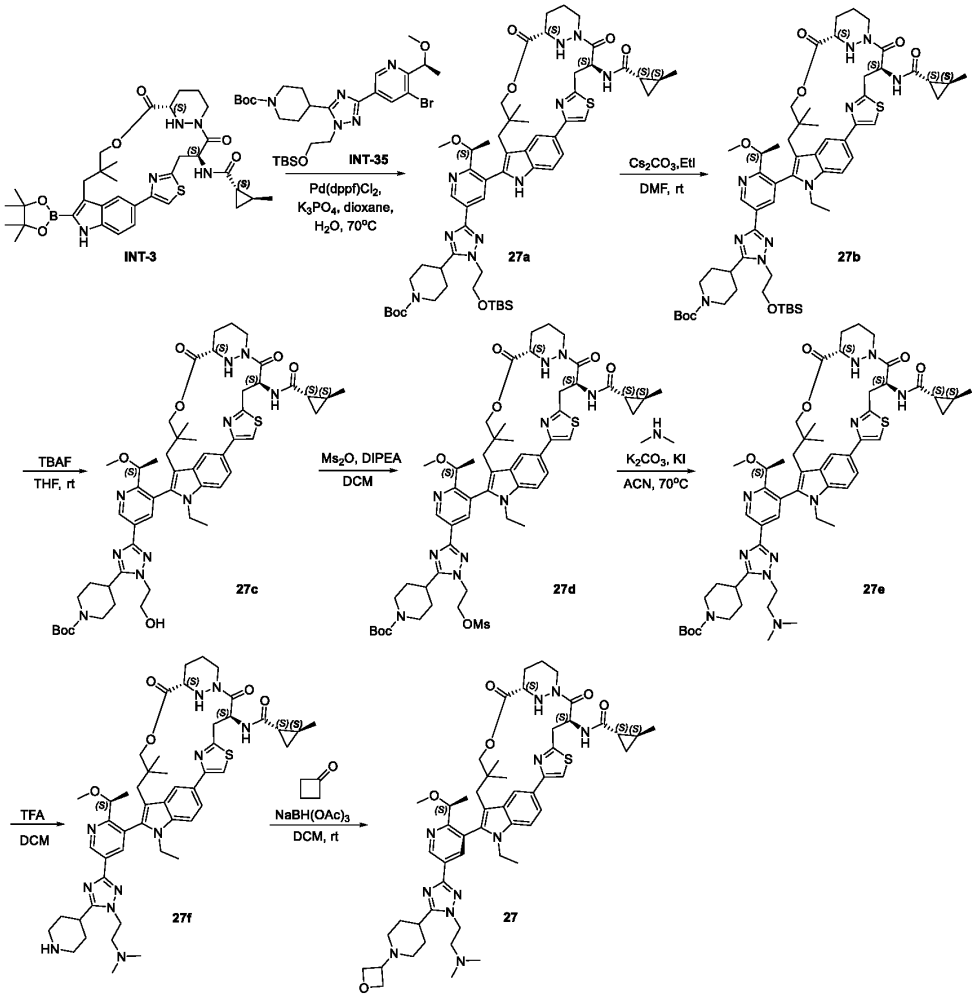
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.54 – 8.50 (m, 2H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.88 – 5.82 (m, 1H), 5.57 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.10 – 5.06 (m, 1H), 5.01 – 4.92 (m, 4H), 4.56 – 4.52 (m, 2H), 4.45 – 4.41 (m, 2H), 4.38 – 4.34 (m, 2H), 4.25 – 4.14 (m, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.43 – 3.39 (m, 1H), 3.36 – 3.34 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.18 – 3.12 (m, 1H), 3.06 – 3.01 (m, 1H), 2.96 – 2.92 (m, 1H), 2.79 – 2.73 (m, 3H), 2.43 – 2.38 (m, 1H), 2.11 – 2.06 (m, 1H), 2.03 – 1.96 (m, 1H), 1.92 – 1.87 (m, 2H), 1.83 – 1.77 (m, 6H), 1.52 – 1.48 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.08 – 1.06 (m, 4H), 0.91 (s, 3H), 0.89 – 0.86 (m, 3H), 0.57 – 0.53 (m, 1H), 0.39 (s, 3H).

实施例 27

(1S,2S)-N-((6^{3}S,4S,Z)-1^2-(5-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-5-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-2-((S)-1-methoxyethyl)pyridin-3-yl)-1^1-ethyl-10,10-dimethyl-5,7-dioxo-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-hexahydro-1^1*H*-8-oxa-2(4,2)-thiazola-1(5,3)-indola-6(1,3)-pyridazinacycloundecaphane-4-yl)-2-methylcyclopropane-1-carboxamide



实施例 **27** 由以下步骤制备：



第一步：将化合物 **INT-3**（157 mg, 0.23 mmol）溶于 1,4-二氧六环（5 mL）和水（0.5 mL）的混合溶液中，依次加入 **INT-35**（104 mg, 0.17 mmol）、[1,1'-双

(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯（24 mg, 0.024 mmol）和磷酸钾（106 mg, 0.50mmol）。反应混合物在氮气保护下于 70 ℃ 搅拌反应 16 小时。待反应完全后，浓缩反应液，残留物用制备薄层色谱（二氯甲烷/甲醇=20:1）纯化得到淡黄色固体化合物 **27a** （138 mg, 收率 75.8%）。ESI-MS (m/z): 1093.8 $[M+H]^+$。

第二步：将化合物 **27a**（138 mg, 0.126 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（3 mL）中，向其中加入碳酸铯（123 mg, 0.378 mmol）和碘乙烷（59 mg, 0.378 mmol）。反应混合物于室温搅拌 16 小时。待反应完全后，向反应体系中加入水（20 mL），用乙酸乙酯（40 mL*3）萃取，合并有机相，水洗，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到化合物 **27b**。ESI-MS (m/z): 1121.8 $[M+H]^+$。

第三步：将上述粗品化合物 **27b** 溶于四氢呋喃（4 mL）中，加入四丁基氟化铵（0.25 mL, 1.0 M in THF）。反应混合物于室温搅拌 16 小时。待反应完全后，乙酸乙酯（60 mL）稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，残留物用制备薄层色谱（二氯甲烷/甲醇=15:1）纯化得到淡黄色固体化合物 **27c** （72 mg, 两步收率 56.6%）。ESI-MS (m/z): 1007.8 $[M+H]^+$。

第四步：将化合物 **27c**（72 mg, 0.071 mmol）和 N,N-二异丙基乙胺（28 mg, 0.22 mmol）溶于二氯甲烷（3 mL）中，冰浴下向其中加入甲磺酸酐（19 mg, 0.11 mmol）。反应混合物于室温搅拌 4 小时。待反应完全后，二氯甲烷（60 mL）稀释，水洗，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到化合物 **27d**。ESI-MS (m/z): 1085.9 $[M+H]^+$。

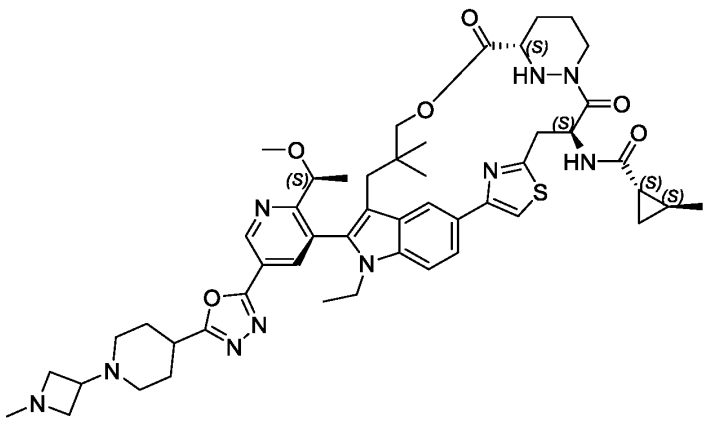
第五步：将上述粗品化合物 **27d** 溶于乙腈（3 mL）中，向其中加入碳酸钾（30 mg, 0.22 mmol）、碘化钾（12 mg, 0.071 mmol）二甲胺（0.11 mL, 2.0 M in MeOH）。反应混合物于 70 ℃ 搅拌 24 小时。待反应完全后，向反应体系中加入水（20 mL），用乙酸乙酯（40 mL*3）萃取，合并有机相，水洗，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，残留物用制备薄层色谱（二氯甲烷/甲醇=15:1）纯化得到淡黄色固体化合物 **27e** （50 mg, 两步收率 67.6%）。ESI-MS (m/z): 1034.7 $[M+H]^+$。

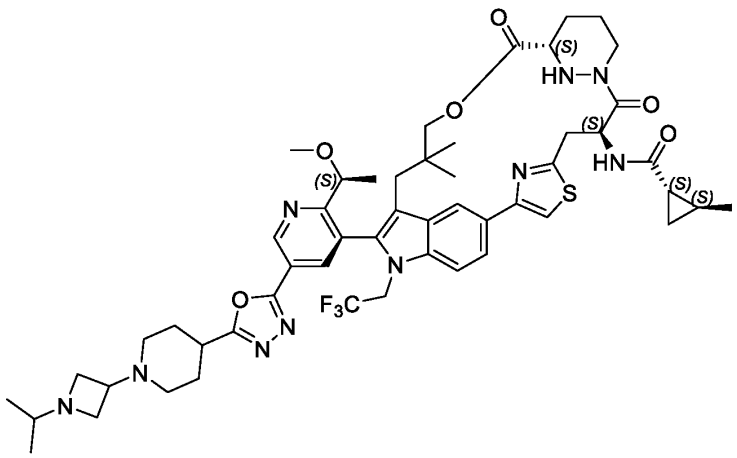
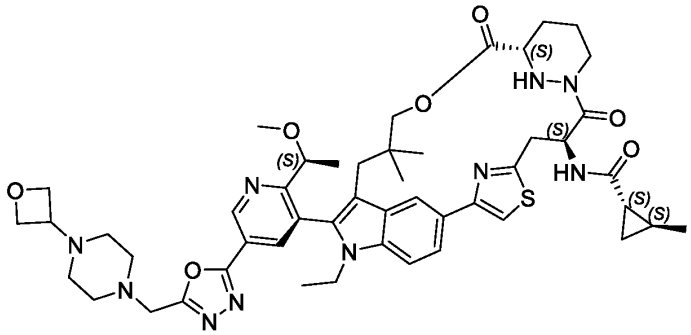
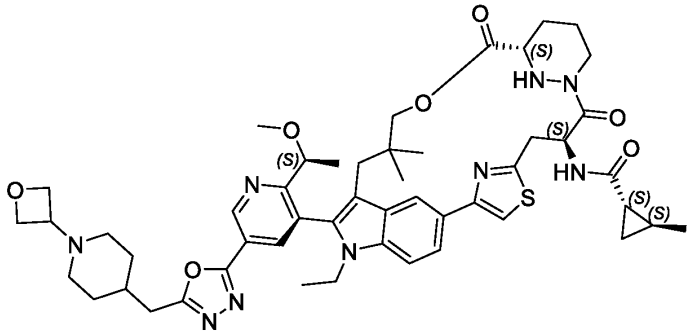
第六步：将化合物 **27e**（20 mg, 0.021 mmol）溶于二氯甲烷（3 mL）中，冰浴下向其中加入三氟乙酸（1 mL）。反应混合物于室温搅拌 2 小时。待反应完全后，冰浴下向反应体系中加入饱和碳酸氢钠溶液调节 PH=8，用二氯甲烷（30 mL*3）萃取，合并有机相，并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过

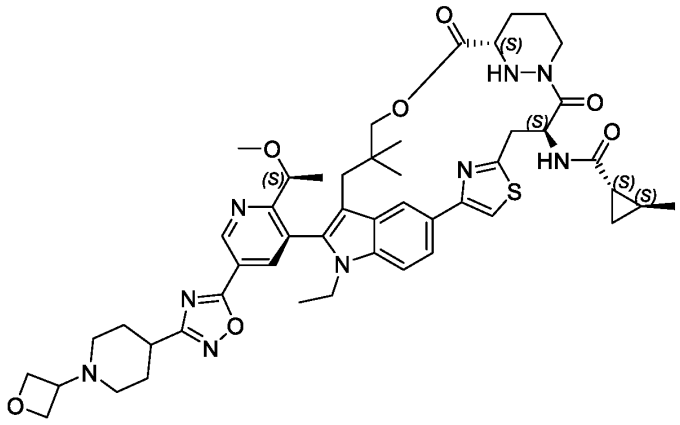
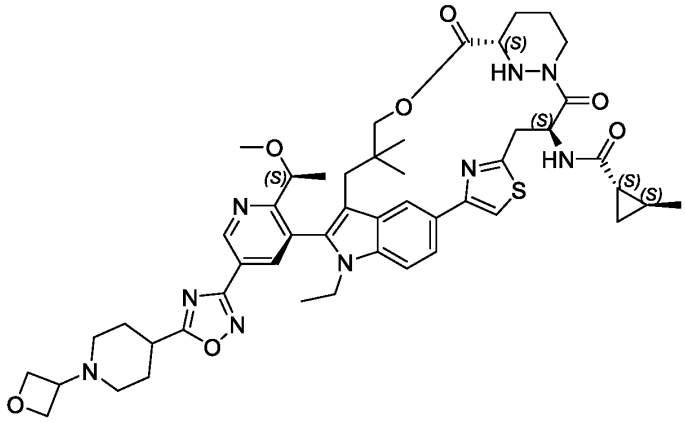
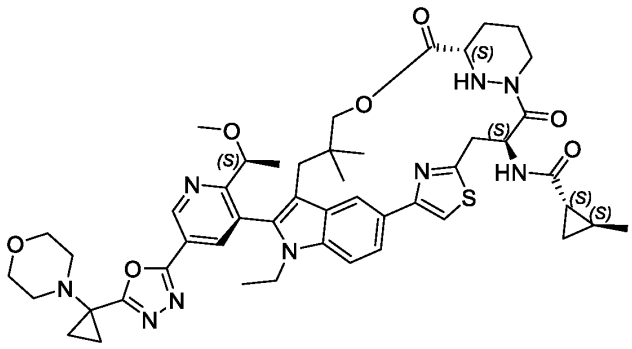
滤浓缩得到淡黄色固体化合物 **27f**。ESI-MS (m/z): 934.7 $[M+H]^+$。

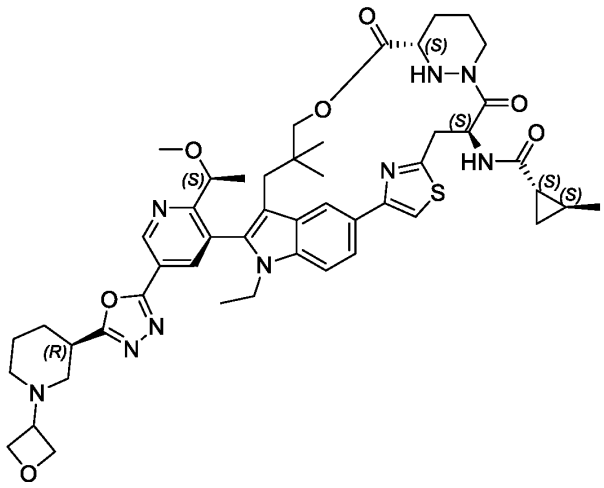
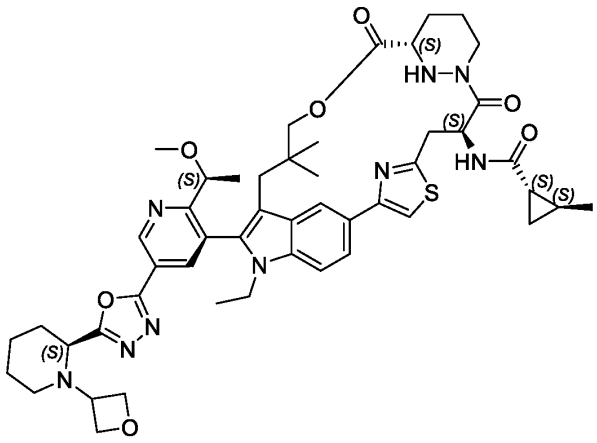
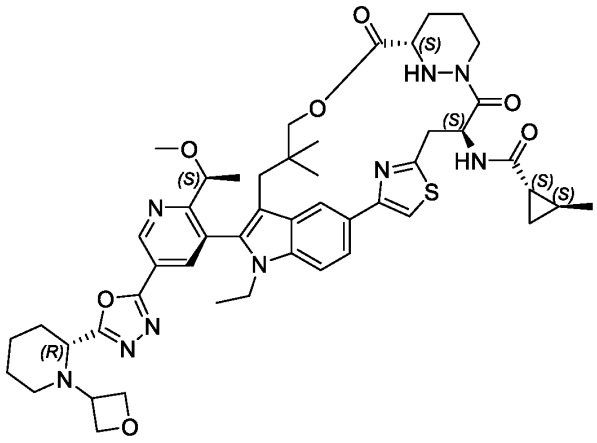
第七步：将上述粗品化合物 **27f** 溶于二氯甲烷（3 mL），在室温下加入 3-氧杂环丁酮（11 mg, 0.15 mmol），反应液在室温下搅拌 10 分钟。随后将醋酸硼氢化钠（51 mg, 0.24 mmol）缓慢加入至反应液，反应液继续在室温下搅拌 3 小时。LCMS 检测反应完全。向反应体系中加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应，二氯甲烷萃取，合并并浓缩有机相，残余物用制备薄层色谱（二氯甲烷/甲醇=13:1）纯化得到白色固体化合物 **27**（10 mg, 收率 20.3%）。ESI-MS (m/z): 990.9 $[M+H]^+$；LC-MS 保留时间 RT=1.68 min。HPLC 保留时间 RT=10.76 min。

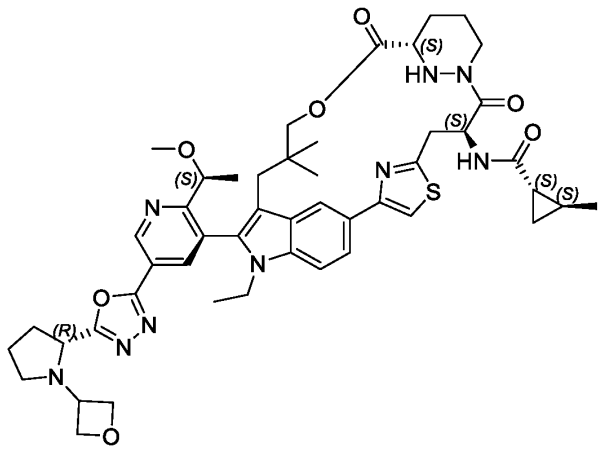
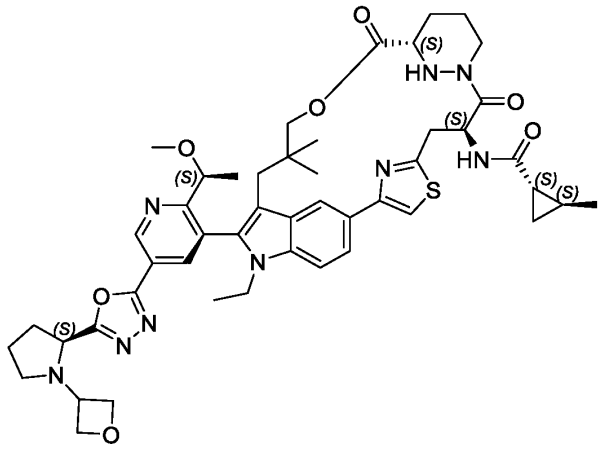
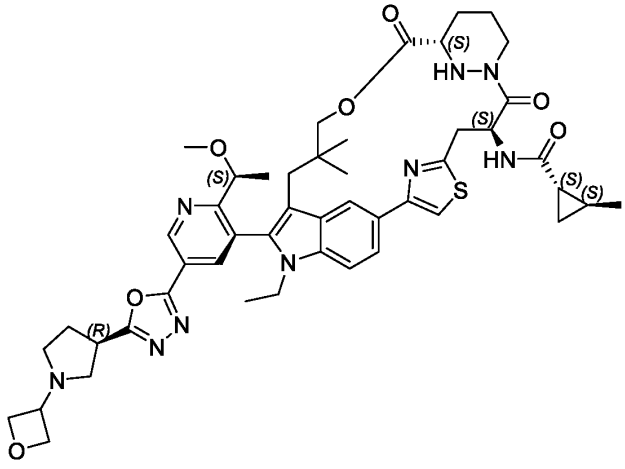
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 8.55 – 8.50 (m, 2H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.57 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.11 – 5.06 (m, 1H), 4.62 – 4.40 (m, 6H), 4.38 – 4.32 (m, 2H), 4.25 – 4.11 (m, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.46 – 3.39 (m, 1H), 3.32 – 3.30 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.18 – 3.13 (m, 1H), 3.06 – 2.98 (m, 2H), 2.85 – 2.72 (m, 4H), 2.51 – 2.51 (m, 6H), 2.42 – 2.38 (m, 1H), 2.10 – 2.06 (m, 1H), 1.95 – 1.73 (m, 9H), 1.53 – 1.48 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.07 (s, 4H), 0.90 (s, 3H), 0.88 – 0.85 (m, 3H), 0.57 – 0.53 (m, 1H), 0.38 (s, 3H).

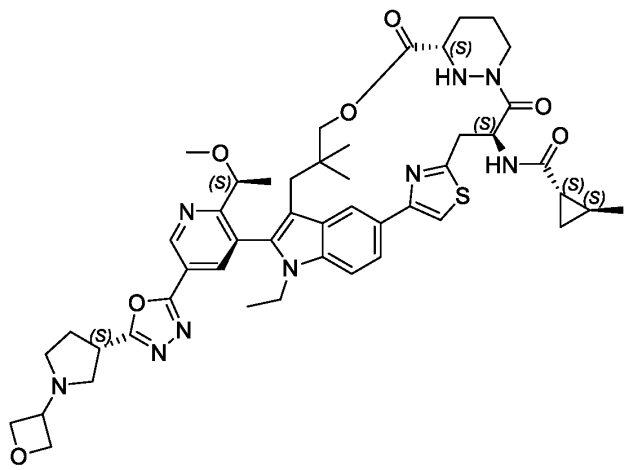
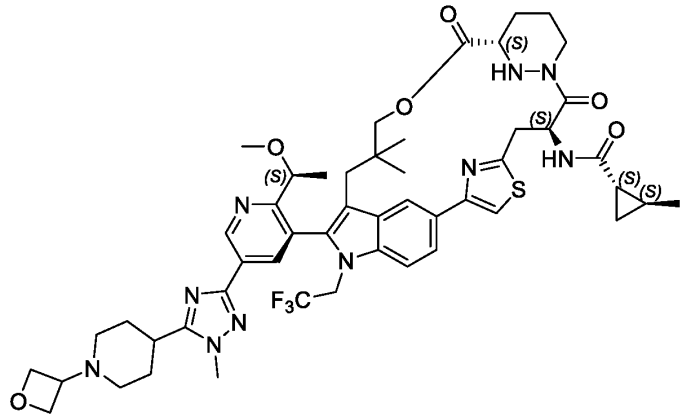
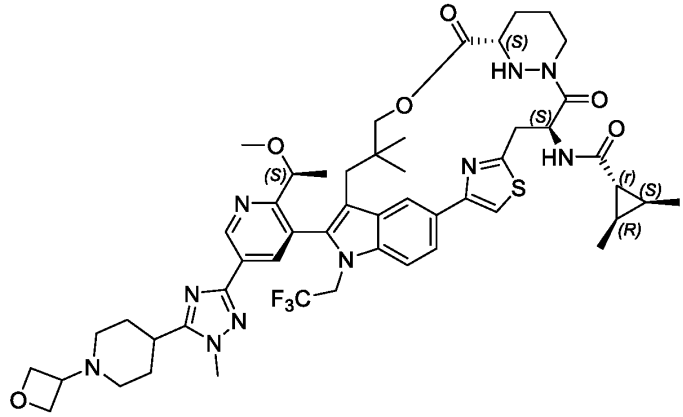
化合物	结构	M/Z
11		933

12		1015
13		935
14		934

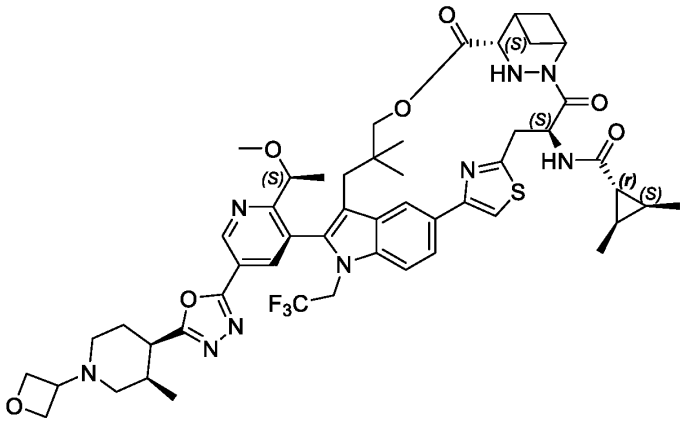
15		920
16		920
17		906

19		920
20		920
21		920

22		906
23		906
24		906

25		906
36		987
37		1001

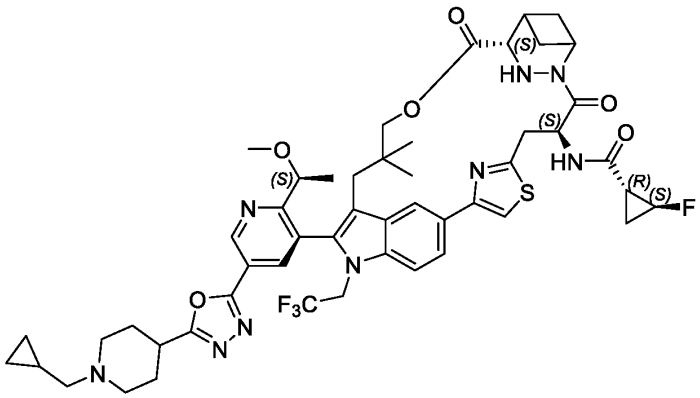
实施例 38



用 **INT-40** 替换化合物 **1** 合成步骤中的 **INT-3**，**INT-36** 替换 **INT-2**，2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯，用类似的方法和合成步骤，可以得到化合物 **38**。ESI-MS (m/z): 1014.8 $[M+H]^+$；LC-MS 保留时间 RT=1.80 min。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 – 9.29 (m, 1H), 8.52 – 8.39 (m, 2H), 8.29 – 8.20 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 1H), 7.83 – 7.77 (m, 1H), 5.93 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.70 – 5.60 (m, 1H), 5.37 – 5.30 (m, 1H), 4.90 – 4.80 (m, 1H), 4.75 – 4.69 (m, 1H), 4.58 – 4.51 (m, 2H), 4.50 – 4.43 (m, 2H), 4.42 – 4.32 (m, 2H), 3.58 – 3.54 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.29 – 3.24 (m, 2H), 3.18 – 3.12 (m, 1H), 3.07 – 3.00 (m, 1H), 2.69 – 2.60 (m, 2H), 2.46 – 2.29 (m, 4H), 2.25 – 2.12 (m, 3H), 2.11 – 2.02 (m, 2H), 1.99 – 1.92 (m, 1H), 1.66 – 1.57 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.30 – 1.22 (m, 2H), 1.20 – 1.14 (m, 2H), 1.12 – 1.04 (m, 6H), 0.98 – 0.88 (m, 6H), 0.31 (s, 3H).

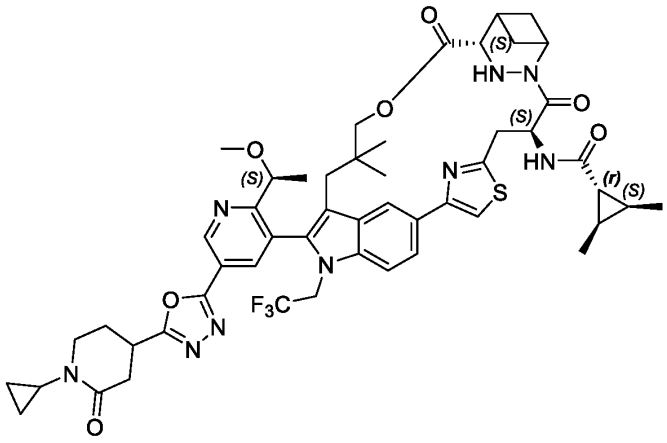
实施例 39



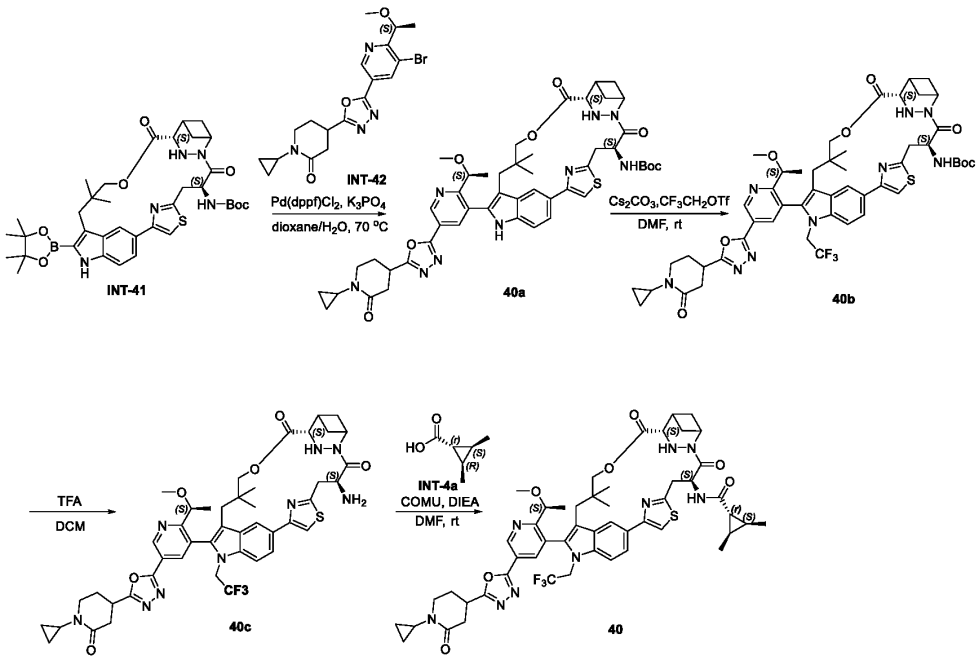
用 **INT-38** 替换化合物 **8** 合成步骤中的 **INT-33**，(1R,2S)-2-氟代环丙烷羧酸替换 **INT-4a**，用类似的方法和合成步骤，可以得到化合物 **39**。ESI-MS (m/z): 988.8 $[M+H]^+$；LC-MS 保留时间 RT=1.85 min。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.89 – 7.84 (m, 1H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.71 – 5.63 (m, 1H), 4.90 – 4.81 (m, 1H), 4.72 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.51 – 4.48 (m, 1H), 4.36 – 4.32 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.15 – 3.08 (m, 2H), 3.08 – 2.94 (m, 6H), 2.66 – 2.63 (m, 1H), 2.38 – 2.27 (m, 4H), 2.21 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.09 – 2.03 (m, 3H), 2.03 – 1.97 (m, 1H), 1.90 – 1.78 (m, 3H), 1.67 – 1.62 (m, 1H), 1.43 – 1.41 (m, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.17 – 1.12 (m, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.87 – 0.80 (m, 2H), 0.48 – 0.45 (m, 2H), 0.30 (s, 3H), 0.09 – 0.06 (m, 2H).

实施例 40



实施例 40 由以下步骤制备：



第一步：将化合物 **INT-41**（100 mg, 0.14 mmol）溶于 1,4-二氧六环（4 mL）和水（0.4 mL）的混合溶液中，依次加入 **INT-42**（60 mg, 0.14 mmol）、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯（10 mg, 0.014 mmol）和磷酸钾（90 mg, 0.43 mmol）。反应混合物在氮气保护下于 70 ℃ 搅拌反应 16 小时。待反应完全后，浓缩反应液，残留物用制备薄层色谱（二氯甲烷/甲醇=10:1）纯化得到淡黄色固体化合物 **40a**（80 mg, 收率 61.4%）。ESI-MS (m/z): 920.2 $[M+H]^+$。

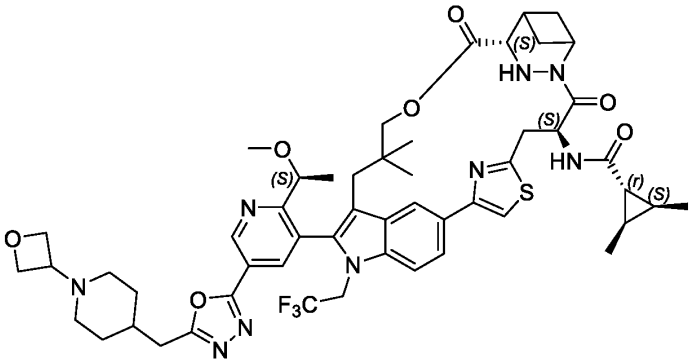
第二步：将化合物 **40a**（80 mg, 0.087mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（3 mL）中，向其中加入碳酸铯（85 mg, 0.261 mmol）和 2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯（61 mg, 0.261 mmol）。反应混合物于室温搅拌 16 小时。待反应完全后，向反应体系中加入水（30 mL），用乙酸乙酯（30 mL*2）萃取，合并有机相，并用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到粗品化合物 **40b**。ESI-MS (m/z): 1002.7 $[M+H]^+$。

第三步：将上述粗品化合物 **40b** 溶于二氯甲烷（3 mL）中，加入三氟乙酸（1 mL），在 0℃下反应 3 小时，LCMS 监测原料反应完全，饱和 $NaHCO_3$ 水溶液淬灭，用二氯甲烷（30 mL*3）萃取，合并有机相，并用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到粗品化合物 **40c**。ESI-MS (m/z): 902.9 $[M+H]^+$。

第四步：将上述粗品化合物 **40c** 和化合物 **INT-4a**（14.9 mg, 0.130 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（3 mL）中，室温下加入 N,N-二异丙基乙胺（45 mg, 0.348 mmol），和(2-肟基-氰基乙酸乙酯)-N,N-二甲基-吗啉基脲六氟磷酸酯（48 mg, 0.113 mmol），室温反应 1 小时，LCMS 监测原料反应完全。向体系中加入水，用乙酸乙酯（30 mL*3）萃取，合并有机相，水洗，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物用制备液相色谱纯化得到白色固体化合物 **40**（15 mg, 三步收率 17.3%）。ESI-MS (m/z) : 998.4 $[M+H]^+$。LC-MS 保留时间 RT=1.75 min。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.54 – 8.42 (m, 3H), 7.97 – 7.83 (m, 2H), 7.79 – 7.68 (m, 1H), 6.01 – 5.86 (m, 1H), 5.38 – 5.28 (m, 1H), 5.04 – 4.89 (m, 2H), 4.80 – 4.72 (m, 1H), 4.56 – 4.46 (m, 1H), 4.09 – 3.96 (m, 1H), 3.68 – 3.58 (m, 4H), 3.54 – 3.49 (m, 1H), 3.29 – 3.24 (m, 2H), 3.19 – 3.09 (m, 5H), 2.77 – 2.63 (m, 5H), 2.37 – 2.26 (m, 2H), 2.20 – 2.13 (m, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.80 – 1.74 (m, 1H), 1.68 – 1.60 (m, 1H), 1.35 – 1.19 (m, 8H), 1.14 – 1.06 (m, 6H), 0.74 – 0.65 (m, 2H), 0.63 – 0.56 (m, 2H), 0.46 (s, 3H).

实施例 41

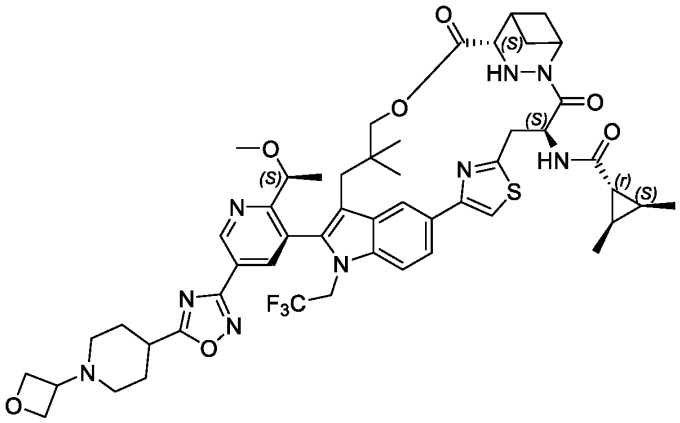


用 **INT-40** 替换化合物 **1** 合成步骤中的 **INT-3**，**INT-7** 替换 **INT-2**，用类似的方法和合成步骤，可以得到化合物 **41**。ESI-MS (m/z): 1014.8 $[M+H]^+$；LC-MS 保留时间 RT=1.72 min。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 8.41 (d, J = 2.) Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.97 – 5.89 (m, 1H), 5.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.00 – 4.91 (m, 2H), 4.78 – 4.71 (m, 1H), 4.53 – 4.47 (m, 3H), 4.39 (t, J = 6.) Hz, 2H), 4.00 – 3.94 (m, 1H), 3.65 – 3.59 (m, 1H), 3.54 – 3.48 (m, 1H), 3.31 – 3.23 (m, 1H), 3.19 – 3.04 (m, 5H), 2.93

(d, *J* =7.0 Hz, 2H), 2.70 – 2.64 (m, 3H), 2.48 – 2.43 (m, 1H), 2.38 – 2.30 (m, 1H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 1H), 1.76 – 1.69 (m, 4H), 1.67 – 1.59 (m, 1H), 1.36 – 1.17 (m, 10H), 1.13 – 1.05 (m, 6H), 0.92 (s, 3H), 0.47 (s, 3H).

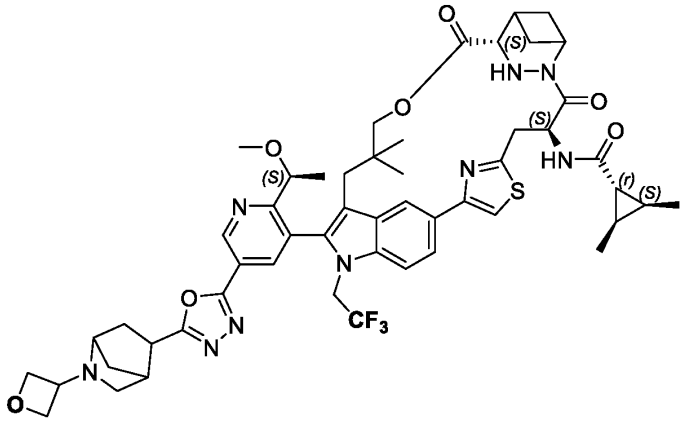
实施例 42



用 **INT-40** 替换化合物 **1** 合成步骤中的 **INT-3**，**INT-9** 替换 **INT-2**，用类似的方法和合成步骤，可以得到化合物 **42**。ESI-MS (m/z): 1000.8 $[M+H]^+$；LC-MS 保留时间 RT=1.85 min。

1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.49 – 8.43 (m, 2H), 8.24 – 8.21 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.90 – 7.86 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.98 – 5.88 (m, 1H), 5.71 – 5.61 (m, 1H), 5.37 – 5.31 (m, 1H), 4.91 – 4.83 (m, 1H), 4.74 – 4.69 (m, 1H), 4.54 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.51 – 4.48 (m, 1H), 4.44 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.38 – 4.32 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.44 – 3.40 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.29 – 3.25 (m, 1H), 3.18 – 3.13 (m, 2H), 3.08 – 3.02 (m, 1H), 2.76 – 2.70 (m, 2H), 2.67 – 2.62 (m, 1H), 2.49 – 2.41 (m, 2H), 2.36 – 2.31 (m, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 3H), 1.99 – 1.93 (m, 2H), 1.88 – 1.79 (m, 2H), 1.65 – 1.59 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.29 – 1.22 (m, 3H), 1.20 – 1.17 (m, 2H), 1.12 – 1.06 (m, 6H), 0.90 (s, 3H).

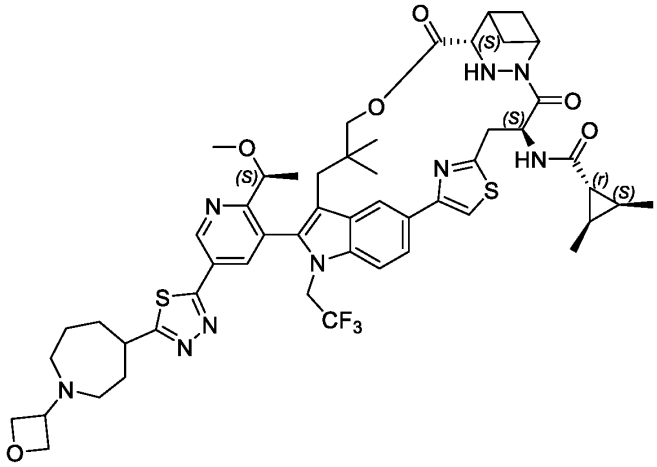
实施例 43



用 **INT-40** 替换化合物 **1** 合成步骤中的 **INT-3**，**INT-43** 替换 **INT-2**，用类似的方法和合成步骤，可以得到化合物 **43**。ESI-MS (m/z): 1012.8 $[M+H]^+$；LC-MS 保留时间 RT=1.73 min。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 – 9.30 (m, 1H), 8.50 – 8.41 (m, 3H), 8.26 – 7.80 (m, 3H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.97 – 5.88 (m, 1H), 5.38 – 5.27 (m, 1H), 5.04 – 4.82 (m, 2H), 4.78 – 4.69 (m, 1H), 4.61 – 4.52 (m, 2H), 4.51 – 4.47 (m, 1H), 4.42 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.39 – 4.34 (m, 1H), 4.04 – 3.95 (m, 1H), 3.87 – 3.80 (m, 1H), 3.63 – 3.55 (m, 1H), 3.52 – 3.48 (m, 1H), 3.31 – 3.22 (m, 4H), 3.19 – 3.06 (m, 4H), 2.80 – 2.74 (m, 1H), 2.68 – 2.63 (m, 2H), 2.60 – 2.55 (m, 1H), 2.37 – 2.30 (m, 1H), 2.19 – 2.12 (m, 1H), 2.07 – 1.95 (m, 2H), 1.67 – 1.56 (m, 2H), 1.56 – 1.50 (m, 1H), 1.45 – 1.39 (m, 1H), 1.32 – 1.17 (m, 7H), 1.12 – 1.05 (m, 6H), 0.94 – 0.88 (m, 3H), 0.49 – 0.28 (m, 3H).

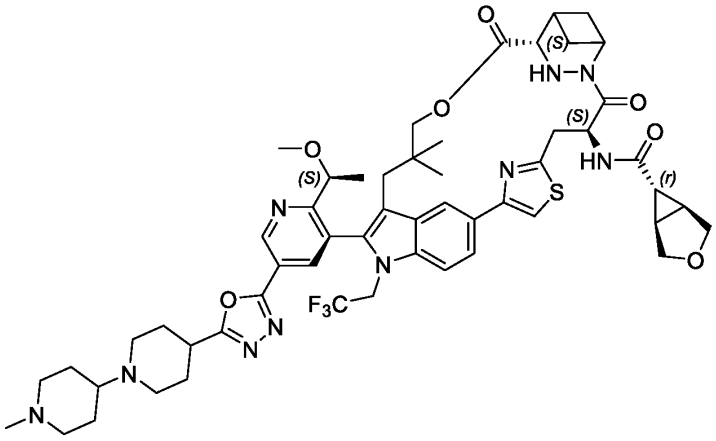
实施例 44



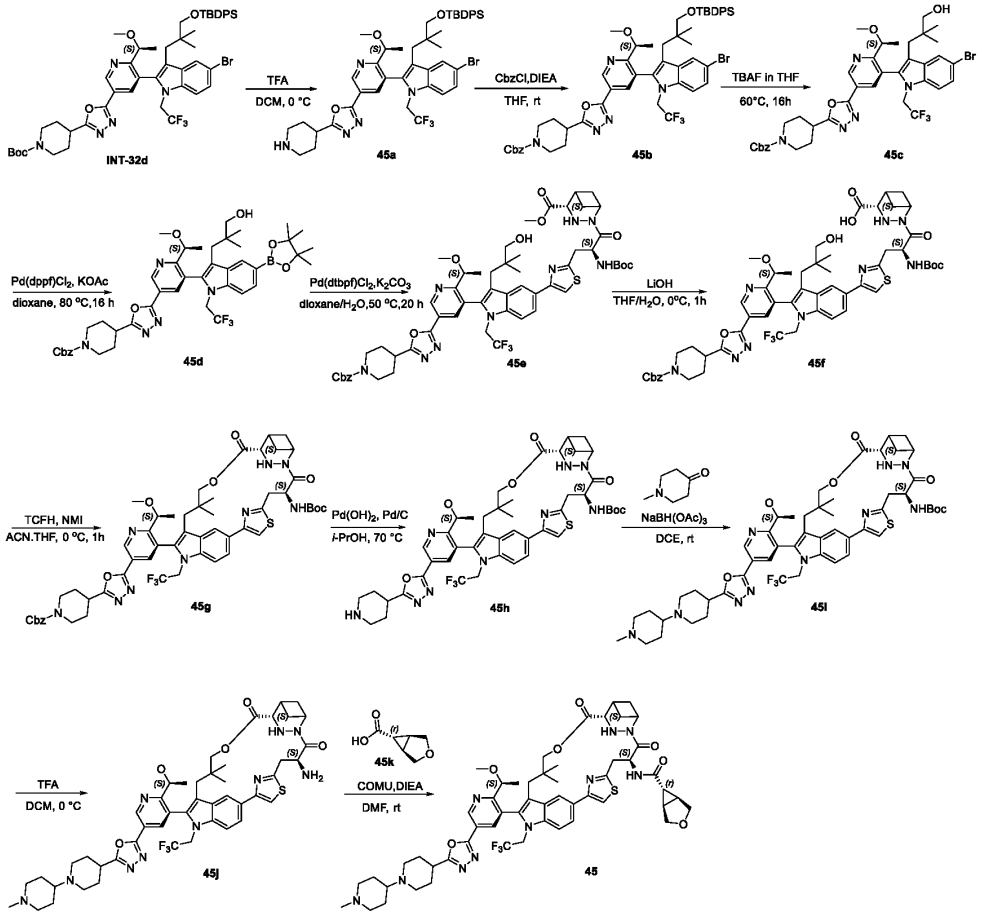
用 **INT-40** 替换化合物 **1** 合成步骤中的 **INT-3**，**INT-44** 替换 **INT-2**，用类似的方法和合成步骤，可以得到化合物 **44**。ESI-MS (m/z): 1030.5 $[M+H]^+$；LC-MS 保留时间 RT=1.84 min。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 – 9.28 (m, 1H), 8.49 – 8.40 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 7.87 – 7.83 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.95 – 5.89 (m, 1H), 5.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.98 – 4.91 (m, 2H), 4.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.99 – 3.94 (m, 1H), 3.71 – 3.65 (m, 1H), 3.63 – 3.56 (m, 2H), 3.53 – 3.48 (m, 1H), 3.28 – 3.25 (m, 1H), 3.18 – 3.05 (m, 6H), 2.68 – 2.63 (m, 1H), 2.61 – 2.55 (m, 1H), 2.48 – 2.46 (m, 2H), 2.36 – 2.31 (m, 1H), 2.22 – 2.12 (m, 3H), 2.01 – 1.92 (m, 2H), 1.87 – 1.80 (m, 1H), 1.76 – 1.68 (m, 1H), 1.66 – 1.59 (m, 1H), 1.30 – 1.19 (m, 8H), 1.12 – 1.06 (m, 6H), 0.91 (s, 3H), 0.47 (s, 3H).

实施例 45



实施例 **45** 由以下步骤制备：



第一步：将化合物 **INT-32d**（1 g, 1.01 mmol）溶于二氯甲烷（4.5 mL）中，加入三氟乙酸（1.5 mL），在 0 ℃下反应 3 小时，LCMS 监测原料反应完全，饱和 $NaHCO_3$ 水溶液淬灭，用二氯甲烷（60 mL*3）萃取，合并有机相，并用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到化合物 **45a**（838 mg, 收率 93.2%）。ESI-MS (m/z): 888.6 $[M+H]^+$。

第二步：将化合物 **45a**（1 g, 1.12 mmol）溶于四氢呋喃（5 mL）中，向其加入 N,N-二异丙基乙胺（436 mg, 3.37 mmol），随后将氯甲酸苄酯（288 mg, 1.69 mmol）滴加至反应液中，反应液在室温下搅拌 16 小时后，补加氯甲酸苄酯（288 mg, 1.69 mmol），反应液继续在室温下搅拌 6 小时。向反应体系中加入水，二氯甲烷（60 mL*3）萃取，合并有机相，并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到淡黄色固体粗品化合物 **45b**。ESI-MS (m/z): 1022.6 $[M+H]^+$；

第三步：将上述粗品化合物化合物 **45b** 溶于四氢呋喃（6 mL）中，向其中加

入四丁基氟化铵（1M, 3.37 mL）。反应混合物于 60℃下搅拌 16 小时。待反应完全后，向反应体系中加入水（30 mL），用乙酸乙酯（30 mL*3）萃取，合并有机相，并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，残留物用硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=1/3）纯化得到淡黄色固体化合物 **45c**（551 mg, 收率 62.5%）。ESI-MS (m/z): 784.2 $[M+H]^+$。

第四步：将化合物 **45c**（551 mg, 0.70 mmol）溶于 1,4-二氧六环（10 mL）中，依次加入乙酸钾（207 mg, 2.11 mmol），联硼酸频那醇酯（267 mg, 1.05 mmol）和[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯（51 mg, 0.070 mmol), 氮气保护氛围下 80°C 搅拌反应 16 小时，LCMS 监测反应完全。向体系中加入水，用乙酸乙酯(30 mL*3）萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物用硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=1/3）纯化得到淡黄色固体化合物 **45d**（467 mg, 收率 78.0%）。ESI-MS (m/z): 832.8 $[M+H]^+$。

第五步：将化合物 **45d**（467 mg, 0.56 mmol）溶于 1,4-二氧六环（6 mL）和水（0.6 mL）中，依次加入 **INT-31**（261 mg, 0.53 mmol）、碳酸钾（233 mg, 1.68 mmol），和[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯（36 mg, 0.056 mmol）, 反应液在氮气氛围 50 °C 下搅拌反应 20 小时，LCMS 监测反应完全。向体系中加入水，用乙酸乙酯(30 mL*3）萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。所得残余物用硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=1/9）纯化得到淡黄色固体化合物 **45e**（529 mg, 收率 84.6%）。ESI-MS (m/z): 1114.9 $[M+H]^+$。

第六步：将化合物 **45e**（519 mg, 0.466 mmol）溶于四氢呋喃（5 mL）和水（2.5 mL）中，0ºC 下加入氢氧化锂一水合物（58 mg, 1.4 mmol），继续搅拌 1 小时，LCMS 监测原料反应完全。加水稀释，用稀盐酸调节至 PH=5，用乙酸乙酯(30 mL*3）萃取，有机相经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得到淡黄色固体粗品化合物 **45f**。ESI-MS (m/z): 1100.8 $[M+H]^+$。

第七步：将 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐（261 mg，0.93 mmol），1-甲基咪唑（191 mg，2.33 mmol）加入到乙腈（10 mL）中，搅拌溶清，在室温下滴加上述粗品化合物 **45f** 的 THF（5 mL）溶液，滴加完毕搅拌反应 1 小时，LCMS 监测原料反应完全。向体系中加入水，用乙酸乙酯(30 mL*3）萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。所得残余物用硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=1/9)）纯化得到淡黄色固体化合物 **45g**（348 mg, 两步收率 69.1%）。ESI-

MS (m/z): 1082.8 $[M+H]^+$。

第八步：将化合物 **45g**（70 mg, 0.065 mmol）、10%氢氧化钯（14 mg）、10%钯碳（14 mg）和异丙醇（2 mL）加入到反应瓶中。在氢气氛围下，反应混合物于 70 ºC 搅拌反应 20 小时。反应液经硅藻土过滤，滤液浓缩后得到粗品化合物 **45h**。ESI-MS (m/z): 948.8 $[M+H]^+$。

第九步：将上述粗品化合物 **45h** 溶于 1,2-二氯乙烷（3 mL），在室温下加入 N-甲基-4-哌啶酮（22 mg, 0.194 mmol），反应液在室温下搅拌 10 分钟。随后将醋酸硼氢化钠（69 mg, 0.323 mmol）缓慢加入至反应液，反应液继续在室温下搅拌 16 小时。LCMS 监测反应完全。向反应体系中加入饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应，乙酸乙酯（30 mL *3）萃取，合并有机相并用饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，有机相浓缩后通过硅胶柱层析（二氯甲烷/甲醇=8:1）纯化得到淡黄色固体化合物 **45i**（44 mg, 两步收率 65.1%）。ESI-MS (m/z): 1045.8 $[M+H]^+$ 。

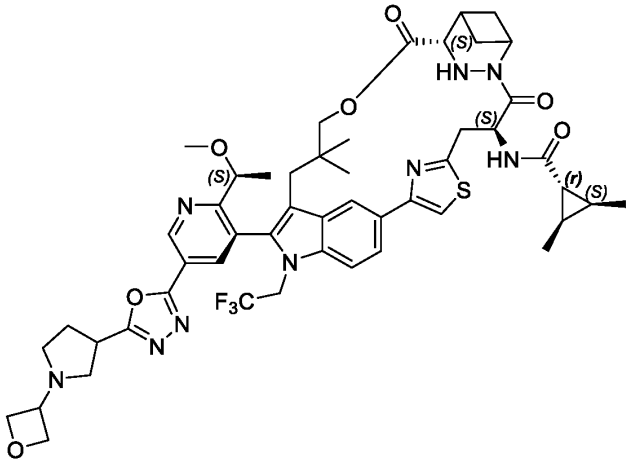
第十步：将化合物 **45i**（44 mg, 0.042 mmol）溶于二氯甲烷（3 mL）中，冰浴下向其中加入三氟乙酸（1 mL）。反应混合物于 0 ºC 下搅拌 3 小时。待反应完全后，冰浴下向反应体系中加入饱和碳酸氢钠溶液调节 PH=8，用二氯甲烷（30 mL*3）萃取，合并有机相，并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到淡黄色固体化合物 **45j**（38 mg, 收率 95.5%）。ESI-MS (m/z): 945.8 $[M+H]^+$。

第十一步：将化合物 **45j**（38 mg, 0.040 mmol）和化合物 **45k**（7.7mg, 0.06 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（3 mL）中，室温下加入 N,N-二异丙基乙胺（21 mg, 0.16 mmol），和(2-肟基-氰基乙酸乙酯)-N,N-二甲基-吗啉基脲六氟磷酸酯（22 mg, 0.052 mmol），室温反应 1 小时，LCMS 监测原料反应完全。向体系中加入水，用乙酸乙酯（30 mL*3）萃取，合并有机相，水洗，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物用制备液相色谱纯化得到白色固体 **45**（8 mg, 收率 18.9%）。ESI-MS (m/z): 1055.7 $[M+H]^+$。LC-MS 保留时间 RT=1.50 min。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 – 9.31 (m, 1H), 8.67 – 8.59 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 – 8.23 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 7.90 – 7.85 (m, 1H), 7.83 – 7.78 (m, 1H), 6.00 – 5.91 (m, 1H), 5.70 – 5.59 (m, 1H), 5.41 – 5.30 (m, 1H), 4.91 – 4.81 (m, 1H), 4.76 – 4.69 (m, 1H), 4.52 – 4.45 (m, 1H), 4.37 – 4.30 (m, 1H), 3.90 – 3.85 (m, 2H), 3.67 – 3.65 (m, 2H), 3.33 – 3.28 (m, 4H), 3.16 – 3.11 (m, 1H), 3.07 – 3.00 (m, 2H), 2.94 – 2.89 (m, 2H), 2.84 – 2.80 (m, 2H), 2.66 – 2.63 (m, 1H), 2.37 – 2.28 (m, 4H),

2.18 – 2.14 (m, 4H), 2.08 – 2.01 (m, 3H), 1.94 – 1.89 (m, 3H), 1.82 – 1.75 (m, 2H), 1.70 – 1.61 (m, 4H), 1.50 – 1.40 (m, 5H), 0.90 (s, 3H), 0.31 (s, 3H).

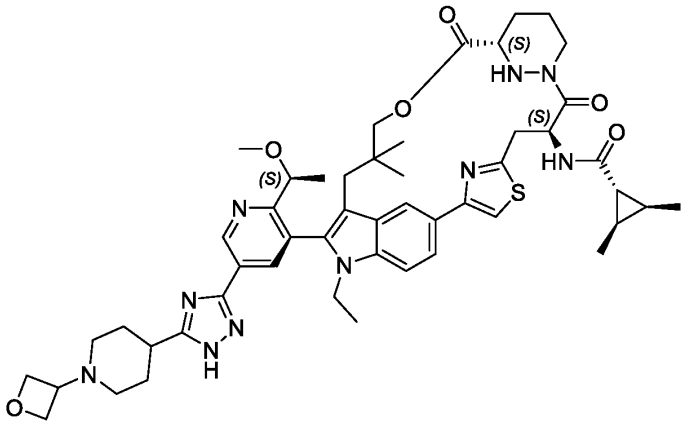
实施例 46



用 **INT-40** 替换化合物 **1** 合成步骤中的 **INT-3**，**INT-45** 替换 **INT-2**，用类似的方法和合成步骤，可以得到化合物 **46**。ESI-MS (m/z): 986.8 $[M+H]^+$；LC-MS 保留时间 RT=1.72 min。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 – 9.32 (m, 1H), 8.52 – 8.42 (m, 3H), 7.93 – 7.90 (m, 1H), 7.90 – 7.71 (m, 2H), 5.96 – 5.90 (m, 1H), 5.37 – 5.29 (m, 1H), 5.03 – 4.83 (m, 2H), 4.77 – 4.71 (m, 1H), 4.62 – 4.56 (m, 2H), 4.52 – 4.44 (m, 3H), 4.38 – 3.98 (m, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 1H), 3.69 – 3.61 (m, 2H), 3.57 – 3.49 (m, 1H), 3.33 – 3.31 (m, 1H), 3.30 – 3.25 (m, 1H), 3.19 – 3.04 (m, 4H), 2.99 – 2.93 (m, 1H), 2.89 – 2.82 (m, 1H), 2.68 – 2.59 (m, 3H), 2.49 – 2.45 (m, 1H), 2.37 – 2.21 (m, 3H), 2.19 – 2.13 (m, 1H), 1.67 – 1.61 (m, 1H), 1.46 – 1.41 (m, 1H), 1.33 – 1.22 (m, 4H), 1.21 – 1.16 (m, 2H), 1.12 – 1.07 (m, 6H), 0.94 – 0.90 (m, 3H), 0.49 – 0.29 (m, 3H).

实施例 47



用 **INT-4** 替换化合物 **1** 合成步骤中的 **INT-3**，**INT-46** 替换 **INT-2**，用类似的方法和合成步骤，可以得到化合物 **47**。ESI-MS (m/z): 933.3 $[M+H]^+$；LC-MS 保留时间 RT=1.75 min。

RAS 抑制剂生物学筛选及结果

试验例 1：体外细胞增殖抑制试验

由于 RAS 突变的多样性，同时为了评估化合物在不同 RAS 突变细胞系中的活性，我们选择了 $KRAS^{G12D}$、$KRAS^{G12V}$、$KRAS^{G12C}$、$NRAS^{Q61L}$、$KRAS^{G13D}$、$KRAS^{G12R}$ 和 $KRAS^{WT}$ 的细胞系(见下表)进行化合物的体外活性评估和筛选。

Cell Line	Histotype	Mutant
AsPC-1	Pancreatic Adenocarcinoma	KRAS (p.G12D)
SW480	Colon Adenocarcinoma	KRAS (p.G12V)
H358	Lung Adenocarcinoma	KRAS (p.G12C)
HepG2	Hepatoblastoma	NRAS (p.Q61L)
HCT116	Colon Adenocarcinoma	KRAS (p.G13D)
PSN1	Pancreatic Adenocarcinoma	KRAS (p.G12R)
MV411	Acute Myeloid Leukemia	KRAS wild type

实验方案：CellTiter-Glo® Cell Luminescent Viability Assay (Promega)

依据不同细胞系的倍增时间，将不同数量的细胞(1000-5000 个/孔)接种于含

有180μl对应培养基的96孔板中，在含5% CO_2的37°C细胞培养箱中培养过夜。第二天，用培养基将待测化合物预先进行3倍梯度稀释，最高浓度为100μM，共10个浓度梯度；之后将20μl含有不同浓度化合物的培养基加入96孔板的细胞中，保证化合物的终浓度为最高10μM，3倍稀释的10个浓度梯度。细胞和化合物共孵育培养72h后，将96孔板从培养箱中取出，置于室温下平衡30min，之后每孔加入25 μl CellTiter-Glo® Reagent充分混匀，室温孵育10min，之后将100μl样品转移至白色 96 孔板中(OptiPlate™-96, PerkinElmer)，使用多功能酶标仪(SpectraMax® i3x, Molecular devices)读取荧光信号值。后续将信号值进行标准化处理，利用四参数拟合回归方程进行曲线拟合，计算化合物对细胞系的半抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC_{50})。

表3：本发明化合物对RAS细胞突变株的抗增殖活性

实施例	IC_{50} (nM)						
	AsPC-1	SW480	H358	HepG2	HCT116	PSN1	MV411
1	0.05	0.07	0.06	5.0	~10	5.1	1.7
2	0.06	0.09	0.002	0.01	0.07	0.01	0.16
4	0.21	0.52	0.001	0.06	2.8	0.07	0.35
5	0.08	0.11	0.034	0.66	0.02	0.03	0.66
6	0.02	0.03	0.007	0.04	0.44	0.04	0.12
7	0.03	0.14	0.004	0.05	0.70	0.05	0.49
8	0.01	0.01	0.01	0.02	0.03	0.01	0.07
9	0.09	0.06	0.041	0.16	0.23	0.01	0.76
10	0.005	0.01	0.021	0.10	0.14	0.07	0.42
18	0.03	0.13	0.39	1.6	23	5.3	13
26	0.25	0.54	0.01	0.25	3.2	0.08	0.64
27	0.37	0.87	0.17	0.05	11	0.16	1.1
45	0.06	0.37	0.01	0.022	1.1	0.04	0.42
43	0.12	0.13	0.05	0.04	1.1	0.05	0.97
46	0.05	0.06	0.01	0.05	0.58	0.09	1.0

38	0.01	0.04	0.04	0.11	0.02	0.01	0.45
42	0.01	0.02	0.03	0.01	0.03	0.01	0.56
RMC-6236[1]	1.2	1.5	0.08	2.8	2.6	2.0	4.2
Compound 6A of WO2024067857[1]	0.40	0.25	0.01	0.58	0.95	0.24	3.0

1. 参照物分子是由内部合成并完成结构以及生物学活性数据表征

结论：本发明化合物对于不同 RAS 突变细胞系具有显著的抑制活性。

试验例 2：复合物结合常数测试

2.1 二元复合物结合试验

为了检测待测化合物与 cyclophilin A(CypA)的结合能力，我们使用基于生物层干涉技术(Bio-layer Interferometry，Octet R8)的方法来检测化合物与 CypA 结合的动力学过程并计算二元复合物的亲和力。首先将带有 His 标签的 CypA 蛋白（3589-CAB, R&D）固定在 NTA 传感器上，并在检测缓冲液（20 mM HEPEs, pH7.4, 150 mM NaCl, 5 mM $MgCl_2$, 1 mM TCEP, 0.01% Tween20）进行 120 秒的基线平衡。随后，将传感器暴露于含不同浓度化合物的缓冲液中，实时检测化合物和蛋白的结合过程（association），待高浓度化合物结合达到平台期后，将传感器转移至无化合物的缓冲液中测定解离过程（dissociation）。为确保实验数据的准确性，我们进行了 DMSO 标准化处理，并通过缓冲液优化减少非特异性结合，同时设置阴性和阳性对照验证实验特异性。使用 Octet Analysis Studio 13.0 分析软件处理数据，采用 1:1 结合模型分析数据，并计算结合速率常数（ka）、解离速率常数（kdis）及平衡解离常数（K_{D1}）。

表 4：二元复合物结合常数 (K_{D1}) 的测定

实施例	K_{D1} (nM)	ka (1/[M*s])	kdis (1/s)
4	0.81	1.5E+05	1.2E-04
5	8.6	2.0E+05	1.7E-03
6	3.0	1.3E+05	4.0E-04
7	16	2.3E+05	3.7E-03

8	2.0	3.3E+05	6.6E-04
10	2.7	2.1E+05	5.7E-04
RMC-6236[1]	12	2.8E+05	3.4E-03
Compound 6A of WO2024067857[1]	2.0	3.4E+05	6.8E-04

1. 参照物分子是由内部合成并完成结构以及生物学活性数据表征

结论：本发明化合物与 Cyclophilin A (CypA)蛋白具有很强的形成二元复合物的能力。

2.2 三元复合物结合试验

为测试待测化合物诱导 RAS、CypA 形成三元复合物的能力，我们使用基于生物层干涉技术(Bio-layer Interferometry，Octet R8)的方法来检测化合物、RAS 和 CypA 结合的动力学过程并计算三元复合物的亲和力。首先将 GMPPNP 与 RAS 蛋白共孵育，使 GMPPNP 装载到 RAS 蛋白上，将带有 His 标签的不同突变的 RAS 蛋白固定在 NTA 传感器上，并在检测缓冲液（20 mM HEPEs, pH7.4, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl2, 1 mM TCEP, 5 μM GMPPNP, 0.01% Tween20）进行 120 秒的基线平衡。随后，将传感器暴露于含不同浓度化合物和固定浓度 CypA 的缓冲液中，实时检测三元复合物形成的结合过程（association），待结合达到平台期后，将传感器转移至无化合物和 CypA 的缓冲液中测定解离过程（dissociation）。为确保实验数据的准确性，我们进行了 DMSO 标准化处理，并通过缓冲液优化减少非特异性结合，同时设置阴性和阳性对照验证实验特异性。使用 Octet Analysis Studio 13.0 分析软件处理数据，采用 1:1 结合模型分析数据，并计算结合速率常数（ka）、解离速率常数（kdis）及平衡解离常数（K_{D2}）。

表 5：三元复合物结合常数 (K_{D2}) 的测定

Mutant Ras(on) protein / 实施例	$KRAS^{G12D}$ K_{D2} (nM)	$KRAS^{G12V}$ K_{D2} (nM)	$KRAS^{WT}$ K_{D2} (nM)
4	43	25	27
5	27	27	17
6	24	26	16
7	19		

8	8.8	8.3	10
10	17	12	9.3
RMC-6236[1]	25	68	53
Compound 6A of WO2024067857[1]	41	56	40

1. 参照物分子是由内部合成并完成结构以及生物学活性数据表征

结论：本发明化合物与 Cyclophilin A (CypA)蛋白和 RAS 蛋白具有很强的形成三元复合物的能力。

试验例 3：小鼠药代动力学测试

为了评价本发明化合物在雄性 CD-1 小鼠中的药代动力学行为，将待测化合物用溶媒（5% DMOS / 10% solutol / 85%水）溶解；将 12 只雄性 CD-1 小鼠分成 2 组，每组 6 只。第 1 组小鼠单次静脉推注 (i.v.) 给药化合物；第二组小鼠单次灌胃 (p.o.) 给予化合物。于给药后 0.083（仅静脉推注组）、0.25、0.5、1、2、4、8 和 24 小时采集全血样品。应用 LC-MS/MS 方法测定全血样本中测试化合物浓度。

试验中，所有动物的耐受性良好，未见任何异常的表现。具体试验结果见表 6。

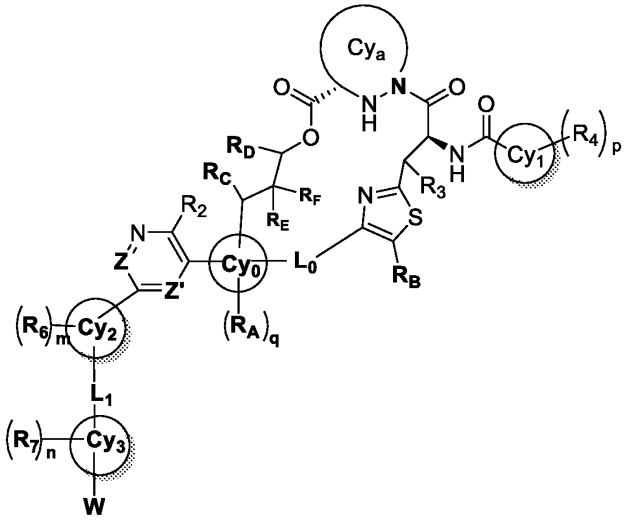
表 6：小鼠药代动力学测试结果

化合物	剂量	i.v.		p.o.		
		Cl (mL/min/kg)	Vd (mL/kg)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng*h/mL)	F (%)
2	i.v. (1 mpk); p.o. (2 mpk)	4.6	1950	167	1787	24.5
6	i.v. (1 mpk); p.o. (2 mpk)	2.6	1141	439	5628	43.1
8	i.v. (0.25 mpk); p.o. (0.5 mpk)	1.8	1841	96	2591	54.6
9	i.v. (1 mpk); p.o. (2 mpk)	3.7	2866	248	5743	63.3

结论：本发明化合物的清除速度慢、暴露量高，药代动力学性质良好。

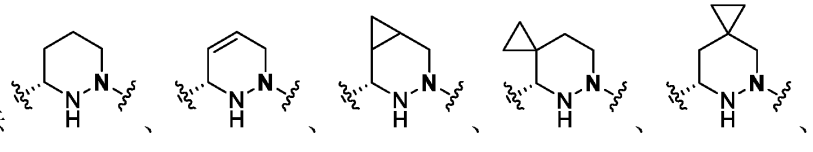
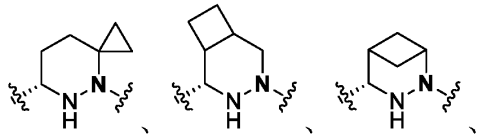
权利要求

1. 式（A）所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐：



式（A）

其中：

Cya 表示 、、，其任选地可被 0 个、1 个、2 个或者 3 个选自卤素或者 C_1-C_3 烷基的取代基取代；

R_2 表示卤素、氰基、C_1-C_6 烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)-(C_3-C_8 环烷基)或者-(C_0-C_6 亚烷基)-(4-8 元杂环烷基)，其任选地可被 0 个、1 个或者 2 个选自以下的取代基取代：-ORa，-SRa 或者-NRaRa'；

R_3 表示氢、羟基、-(C_1-C_3 亚烷基)-OR_a 或者 C_1-C_3 烷基；

Cy_1 表示 C_3-C_{10} 环烷基或者 4-10 元杂环烷基，Cy_1 可以是单环、螺环、桥环、并环；

R_4 各自独立地表示氢、卤素、氧代、C_1-C_6 烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)(C_3-C_6)环烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)(4-8 元)杂环烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)ORa、-(C_0-C_6 亚烷基)SRa、

-(C_0-C_6 亚烷基)NRaRa'、-(C_0-C_6 亚烷基)CORa、-(C_0-C_6 亚烷基)COORa、-(C_0-C_6 亚烷基)CONRaRa'、-(C_0-C_6 亚烷基) NRaCORa'、-(C_0-C_6 亚烷基) OCONRaRa'、-(C_0-C_6 亚烷基) NRaCONRaRa'、-(C_0-C_6 亚烷基)SORa、-(C_0-C_6 亚烷基)$S(O)_2$Ra、-(C_0-C_6 亚烷基)NRa$S(O)_2$Ra'、-(C_0-C_6 亚烷基)CN、-(C_0-C_6 亚烷基)(C_6-C_{10} 芳香基)或者-(C_0-C_6 亚烷基)(5-12 元杂芳基)；其中，Cy_1 的两个 C 原子上的 R_4 连同与之相连的 C 原子以及所述两个 C 原子之间的原子可以形成 3-8 元环，所述 3-8 元环任选地可含有 0 个、1 个、2 个或者 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子；或者 Cy_1 同一个 C 原子上的两个 R_4 连同与之相连的 C 原子可以形成 3-8 元环，所述 3-8 元环任选地可含有 0 个、1 个、2 个或者 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子；

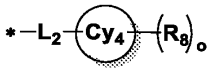
可选地，R_3 与 R_4 可以成环；

Cy_2 表示 5 元杂芳基；

Cy_3 表示 C_3-C_{12} 环烷基或者 4-12 元杂环烷基，所述环可以是单环、螺环、桥环、并环；

R_6 和 R_7 各自独立地选自：氢、卤素、氧代，-ORa、-NRaRa'、氰基、C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基或者 4-8 元杂环烷基；以上所述 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、4-8 元杂环烷基均各自独立地可被 0、1、2、3 或者 4 个选自卤素、氧代、-ORa、-SRa、-NRaRa'、氰基、C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基或者 4-8 元杂环烷基的取代基取代；

W 为 H 或者式（II），其中*代表与 Cy_3 连接：



(II)

Cy_4 选自 C_3-C_{12} 环烷基或者 4-12 元杂环烷基，所述环可以是单环、螺环、桥环、并环；

R_8 各自独立地选自：氢、卤素、氧代，-ORa、-NRaRa'、氰基、C_1-C_6 烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基可被 0、1、2、3 或者 4 个选自以下的取代基取代：卤素、氧代，-ORa、-NRaRa'或者氰基；

L_1 、L_2 各自独立地表示单键或者-(C_1-C_6)亚烷基-，所述-(C_1-C_6)亚烷基-上任意亚甲基均可被替换为羰基、NRa、O 或者 S，所述-(C_1-C_6)亚烷基-可被 0、1、2、3 或者 4 个选自卤素或者 C_1-C_3 烷基的取代基取代，并且同一个 C 原子上的两个取代基可以与与之相连的 C 原子形成 3-6 元环，所述 3-6 元环任选地可含有

0 个、1 个、2 个或者 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子；

Cy_0 表示 5-12 元芳环或者杂芳环；

R_A 各自独立地选自 H、卤素、CN、C_1-C_6 烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)-(C_3-C_8 环烷基)、-(C_0-C_6 亚烷基)-(4-8 元杂环烷基)、-(C_0-C_6 亚烷基)-ORa、-(C_0-C_6 亚烷基)-SRa 或者-(C_0-C_6 亚烷基)-NRaRa'，并且任选地，Cy0 上的 2 个相邻或者不相邻原子上的 RA 连同 Cy0 的环原子可以形成 6-10 元环，所述 6-10 元环还可以进一步地被 0、1、2、3 或者 4 个选自以下的取代基取代：卤素、C_1-C_3 烷基、-ORa、-SRa 或者-NRaRa'；

L_0 选自单键、-(C_1-C_6)亚烷基、-(C_2-C_6)亚烯基，所述-(C_1-C_6)亚烷基或者-(C_2-C_6)亚烯基上任意亚甲基均可被替换为羰基、NRa、O 或者 S，并且所述-(C_1-C_6)亚烷基或者-(C_2-C_6)亚烯基任选地可被 0、1、2、3 或者 4 个选自以下的取代基取代：卤素、C_1-C_3 烷基；

R_B 各自独立地选自 H、卤素、C_1-C_6 烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)-ORa、-(C_0-C_6 亚烷基)-SRa 或者-(C_0-C_6 亚烷基)-NRaRa'，并且可选地，R_B 可以与 Cy_1 的取代基 R_4 成环；

R_C 选自 H、卤素、C_1-C_6 烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)-ORa、-(C_0-C_6 亚烷基)-SRa 或者-(C_0-C_6 亚烷基)-NRaRa'；

R_D 选自 H、C_1-C_6 烷基、-(C_1-C_6 亚烷基)-ORa、-(C_1-C_6 亚烷基)-SRa 或者-(C_1-C_6 亚烷基)-NRaRa'；

R_E、R_F 各自独立地选自 H、C_1-C_6 烷基、卤素、-(C_0-C_6 亚烷基)-ORa、-(C_0-C_6 亚烷基)-SRa 或者-(C_0-C_6 亚烷基)-NRaRa'；并且任选地，R_E、R_F 可以与与它们相连的 C 原子形成 3-6 元环，该 3-6 元环还可以额外含有 0、1 或者 2 个选自 N、O、S 的杂原子；

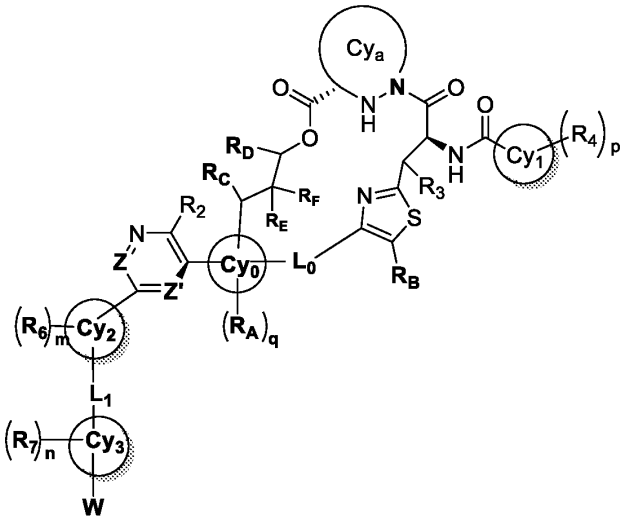
Z 表示 N 或者 CR_5，Z'表示 N 或者 CR_5'，其中，R_5、R_5'各自独立地表示氢、卤素、C_1-C_6 烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)(C_3-C_8)环烷基或者-(C_0-C_6 亚烷基)CN；

其中，m、n、o、p、q 各自独立地表示 0、1、2、3 或者 4；

Ra、Ra'各自独立地表示氢、C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基或者 4-8 元杂环烷基；当 Ra、Ra'连接于同一个 N 原子时，所述 Ra 和 Ra'与共同相连的 N 原子可以形成 4-8 元环，所述 4-8 元环任选地可含有 0 个、1 个、2 个或者 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子；

所述烷基、环烷基、杂环烷基、亚烷基各自独立地可被 0、1、2、3、4、5 或者 6 个卤素原子取代。

2. 如权利要求 1 所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，具有式（A’）所示结构：



式（A’）

其中 R_A、R_B、R_C、R_D、R_E、R_F、Z、Z’、R_2、R_3、R_4、R_6、R_7、Cya、Cy_0、Cy_1、Cy_2、Cy_3、L_0、L_1、W、m、n、p、q 的定义如权利要求 1 所述。

3. 如任一前述权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，R_B 为 H。

4. 如任一前述权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，R_C、R_D 为 H。

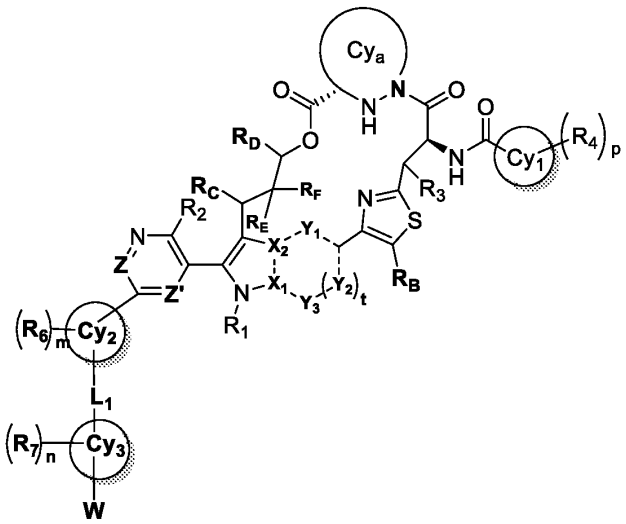
5. 如任一前述权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，Z 表示 CR_5，Z’表示 CR_5’。

6. 如任一前述权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，L_0 为亚乙烯基、-(C_1-C_3)亚烷基或者单键；更优选地，L_0 为单键。

7. 如任一前述权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，R_E、R_F 各自独立地选自 H、C_1-C_6 烷基，并且任选地，R_E、R_F 可以与与它们相连的 C 原子形成 3-6 元环，该环还可以额外含有 0、1 或者 2 个选自 N、O、S 的杂原子；更优选地，R_E、R_F 各自独立地选自

C_1-C_3 烷基。

8. 如任一前述权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，具有式（B）所示结构：



式（B）

其中：

---表示单键或者双键；

X_1、X_2 各自独立地表示 C 或者 N；

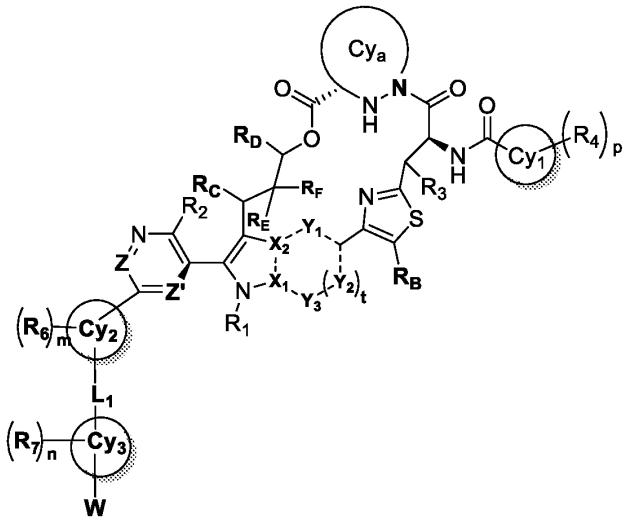
Y_1、Y_2、Y_3 各自独立地表示不成键、单键、CR_A、N、NR_1’、O、S，其中，R_1’表示 C_1-C_6 烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)-(C_3-C_8 环烷基)、-(C_0-C_6 亚烷基)-(4-8 元杂环烷基)、-(C_1-C_6 亚烷基)-ORa、-(C_1-C_6 亚烷基)-SRa 或者-(C_1-C_6 亚烷基)-NRaRa’；其中，当 Y_3 为 CR_A 时，可选地 R_1 可以与 Y_3 的 R_A 取代基连同与其相连的 N、X_1 和 C 原子形成 6-10 元环，所述 6-10 元环还可以进一步地被 0、1、2、3 或者 4 个选自以下的取代基取代：卤素、C_1-C_3 烷基、-ORa、-SRa 或者-NRaRa’；

R_1 表示 C_1-C_6 烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)-(C_3-C_8 环烷基)、-(C_0-C_6 亚烷基)-(4-8 元杂环烷基)、-(C_1-C_6 亚烷基)-ORa、-(C_1-C_6 亚烷基)-SRa 或者-(C_1-C_6 亚烷基)-NRaRa’；

t 选自 0、1、2 或者 3；

R_A、R_B、R_C、R_D、R_E、R_F、Z、Z’、R_2、R_3、R_4、R_6、R_7、Cya、Cy_1、Cy_2、Cy_3、L_1、W、m、n、p 的定义如前述任一权利要求所述。

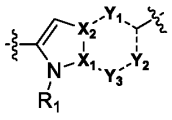
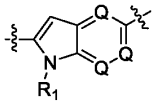
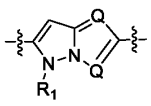
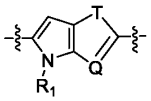
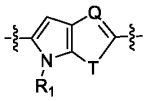
9. 如任一前述权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，具有式（B’）所示结构：

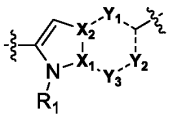
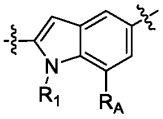


式（B’）

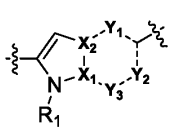
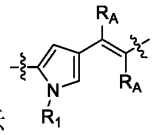
其中，---、X_1、X_2、Y_1、Y_2、Y_3、R_A、R_B、R_C、R_D、R_E、R_F、Z、Z’、R_1、R_2、R_3、R_4、R_6、R_7、Cya、Cy_1、Cy_2、Cy_3、L_1、W、m、n、p、t 的定义如权利要求 8 所述。

10. 如权利要求 8-9 任一所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，X_1、X_2 各自独立地表示 C。

11. 如权利要求 8-10 任一所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，  选自  、  、  、  ，其中，Q 表示 CR_A 或者 N，T 表示 NR_1’、O 或者 S，并且可选地，当 Y_3 为 CR_A 时，R_1 可以与 Y_3 上的 R_A 取代基连同 Cy_0 上的环原子一起形成 6-10 元环，所述 6-10 元环还可以进一步地被 0、1、2、3 或者 4 个选自以下的取代基取代：卤素、C_1-C_3 烷基、-ORa、-SRa 或者-NRaRa’。

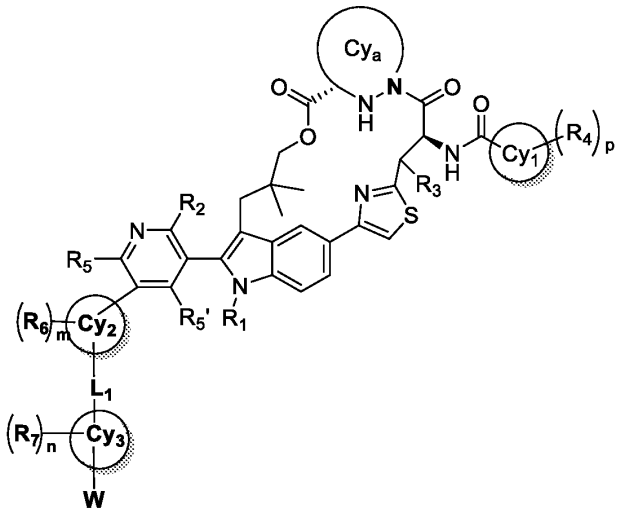
12. 如权利要求 8-11 任一所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，  表示  ，并且任选地，R_1 可以与 Y_3 的 R_A 取代基连同与其相连的 N、X_1 和 C 原子形成 6-10 元环，所述

6-10 元环还可以进一步地被 0、1、2、3 或者 4 个选自以下的取代基取代：卤素、C_1-C_3 烷基、-OH。

13. 如权利要求 8-10 任一所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，  表示  。

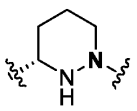
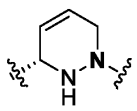
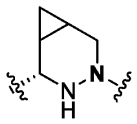
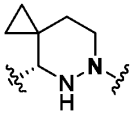
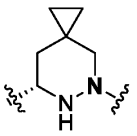
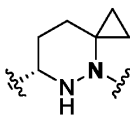
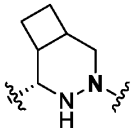
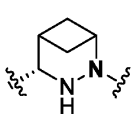
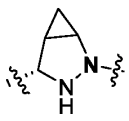
14. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，R_A 各自独立地选自 H、卤素、CN、C_1-C_3 烷基；更优选地，R_A 各自独立地表示 H 或者 F。

15. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，具有式（I）结构：



（I）

其中：

Cya 表示 、、、、、、、、或者 ，其任选地可被 0 个、1 个、2 个或者 3 个选自卤素或者 C_1-C_3 烷基的取代基取代；

R_1 表示 C_1-C_6 烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)-(C_3-C_8 环烷基)、-(C_0-C_6 亚烷基)-(4-8 元杂环烷基)、-(C_1-C_6 亚烷基)-ORa、-(C_1-C_6 亚烷基)-SRa 或者-(C_1-C_6 亚烷基)-NRaRa’；

R_2 表示卤素、氰基、C_1-C_6 烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)-(C_3-C_8 环烷基)或者-(C_0-C_6 亚烷基)-(4-8 元杂环烷基)，其任选地可被 0 个、1 个或者 2 个选自以下的取代基取代：-ORa，-SRa 或者-NRaRa’；

R_3 表示氢、羟基、-(C_1-C_3 亚烷基)-OR_a 或者 C_1-C_3 烷基；

Cy_1 表示 C_3-C_{10} 环烷基或者 4-10 元杂环烷基，Cy_1 可以是单环、螺环、桥环、并环；

R_4 各自独立地表示氢、卤素、氧代、C_1-C_6 烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)(C_3-C_6)环烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)(4-8 元)杂环烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)ORa、-(C_0-C_6 亚烷基)SRa、-(C_0-C_6 亚烷基)NRaRa’、-(C_0-C_6 亚烷基)CORa、-(C_0-C_6 亚烷基)COORa、-(C_0-C_6 亚烷基)CONRaRa’、-(C_0-C_6 亚烷基) NRaCORa’、-(C_0-C_6 亚烷基) OCONRaRa’、-(C_0-C_6 亚烷基) NRaCONRaRa’、-(C_0-C_6 亚烷基)SORa、-(C_0-C_6 亚烷基)$S(O)_2$Ra、-(C_0-C_6 亚烷基)NRa$S(O)_2$Ra’、-(C_0-C_6 亚烷基)CN、-(C_0-C_6 亚烷基)(C_6-C_{10} 芳香基)或者-(C_0-C_6 亚烷基)(5-12 元杂芳基)；其中，Cy_1 的两个 C 原子上的 R_4 连同与之相连的 C 原子以及所述两个 C 原子之间的原子可以形成 3-8 元环，所述 3-8 元环任选地可含有 0 个、1 个、2 个或者 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子；或者 Cy_1 同一个 C 原子上的两个 R_4 连同与之相连的 C 原子可以形成 3-8 元环，所述 3-8 元环任选地可含有 0 个、1 个、2 个或者 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子；

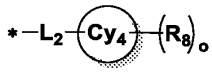
R_5、R_5’各自独立地表示氢、卤素、C_1-C_6 烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)(C_3-C_8)环烷基或者-(C_0-C_6 亚烷基)CN；

Cy_2 表示 5 元杂芳基；

Cy_3 表示 C_3-C_{12} 环烷基或者 4-12 元杂环烷基，所述环可以是单环、螺环、桥环、并环；

R_6 和 R_7 各自独立地选自：氢、卤素、氧代，-ORa、-NRaRa’、氰基、C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基或者 4-8 元杂环烷基；以上所述 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、4-8 元杂环烷基均各自独立地可被 0、1、2、3 或者 4 个选自卤素、氧代、-ORa、-SRa、-NRaRa’、氰基、C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基或者 4-8 元杂环烷基的取代基取代；

W 为 H 或者式（II），其中*代表与 Cy_3 连接：



(II)

Cy_4 选自 C_3-C_{12} 环烷基或者 4-12 元杂环烷基，所述环可以是单环、螺环、桥环、并环；

R_8 各自独立地选自：氢、卤素、氧代，-ORa、-NRaRa'、氰基、C_1-C_6 烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基可被 0、1、2、3 或者 4 个选自以下的取代基取代：卤素、氧代，-ORa、-NRaRa'或者氰基；

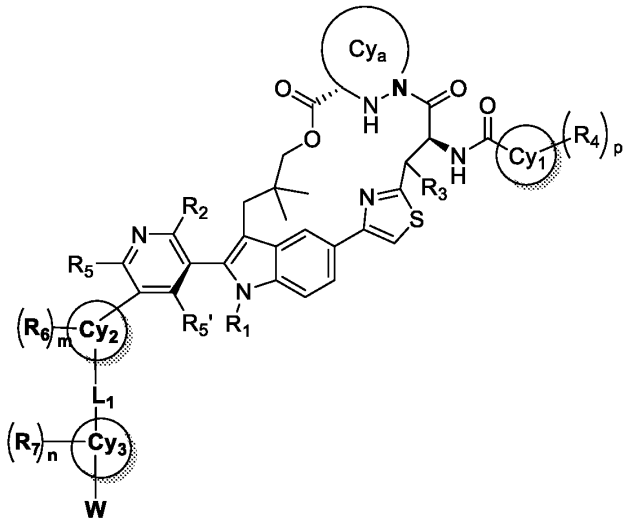
L_1 、L_2 各自独立地表示单键或者-(C_1-C_6)亚烷基-，所述-(C_1-C_6)亚烷基-上任意亚甲基均可被替换为羰基、NRa、O 或者 S，所述-(C_1-C_6)亚烷基-可被 0、1、2、3 或者 4 个选自卤素或者 C_1-C_3 烷基的取代基取代，并且同一个 C 原子上的两个取代基可以与与之相连的 C 原子形成 3-6 元环，所述 3-6 元环任选地可含有 0 个、1 个、2 个或者 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子；

其中，m、n、o、p 各自独立地表示 0、1、2、3 或者 4；

Ra、Ra'各自独立地表示氢、C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基或者 4-8 元杂环烷基；当 Ra、Ra'连接于同一个 N 原子时，所述 Ra 和 Ra'与共同相连的 N 原子可以形成 4-8 元环，所述 4-8 元环任选地可含有 0 个、1 个、2 个或者 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子；

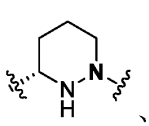
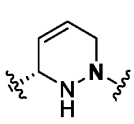
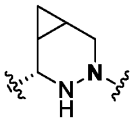
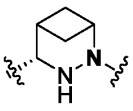
所述烷基、环烷基、杂环烷基、亚烷基各自独立地可被 0、1、2、3、4、5 或者 6 个卤素原子取代。

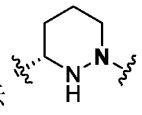
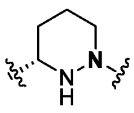
16. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，具有式（I'）结构：



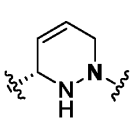
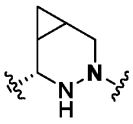
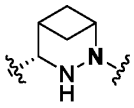
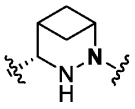
（I’）

其中，R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_5’、R_6、R_7、Cya、Cy_1、Cy_2、Cy_3、L_1、W、m、n、p 的定义如权利要求 15 所述。

17. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中 Cya 表示 、、或者 ，其任选地可被 0 个、1 个、2 个或者 3 个选自卤素或者 C_1-C_3 烷基的取代基取代。

18. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，Cya 表示 ，其任选地可被 0 个、1 个、2 个或者 3 个选自卤素或者 C_1-C_3 烷基的取代基取代；优选地，Cya 表示 。

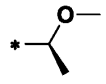
19. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或

者它们药学上可接受的盐，其中，Cya 表示  、  或者 ，其任选地可被 0 个、1 个、2 个或者 3 个选自卤素或者 C_1-C_3 烷基的取代基取代；优选的，Cya 表示 。

20. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，W 为式（II）。

21. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，L_1 、L_2 各自独立地表示单键或者-(C_1-C_6)亚烷基-，所述-(C_1-C_6)亚烷基-上任意亚甲基均可被替换为羰基、NRa、O 或者 S，所述-(C_1-C_6)亚烷基-可被 0、1、2、3 或者 4 个 C_1-C_3 烷基的取代基取代，并且同一个 C 原子上的两个取代基可以与与之相连的 C 原子形成 3-6 元环，所述 3-6 元环任选地可含有 0 个、1 个、2 个或者 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子。

22. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，R_1 表示 C_1-C_6 烷基、-(C_0-C_6 亚烷基)-(C_3-C_8 环烷基)、-(C_0-C_6 亚烷基)-(4-8 元杂环烷基)、卤代 C_1-C_6 烷基、卤代-(C_0-C_6 亚烷基)-(C_3-C_8 环烷基)或者卤代-(C_0-C_6 亚烷基)-(4-8 元杂环烷基)；优选地，R_1 表示 C_1-C_6 烷基或者卤代 C_1-C_6 烷基；更优选地，R_1 表示乙基或者-CH_2CF_3。

23. 如如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，R_2 表示 C_1-C_6 烷基，所述 C_1-C_6 烷基可以被 0 或 1 个 C_1-C_3 烷氧基取代；优选地，R_2 表示 1-甲氧基乙基；更优选地，R_2 表示 ，其中，*表示 R_2 连接到通式中与之相连部位的位点。

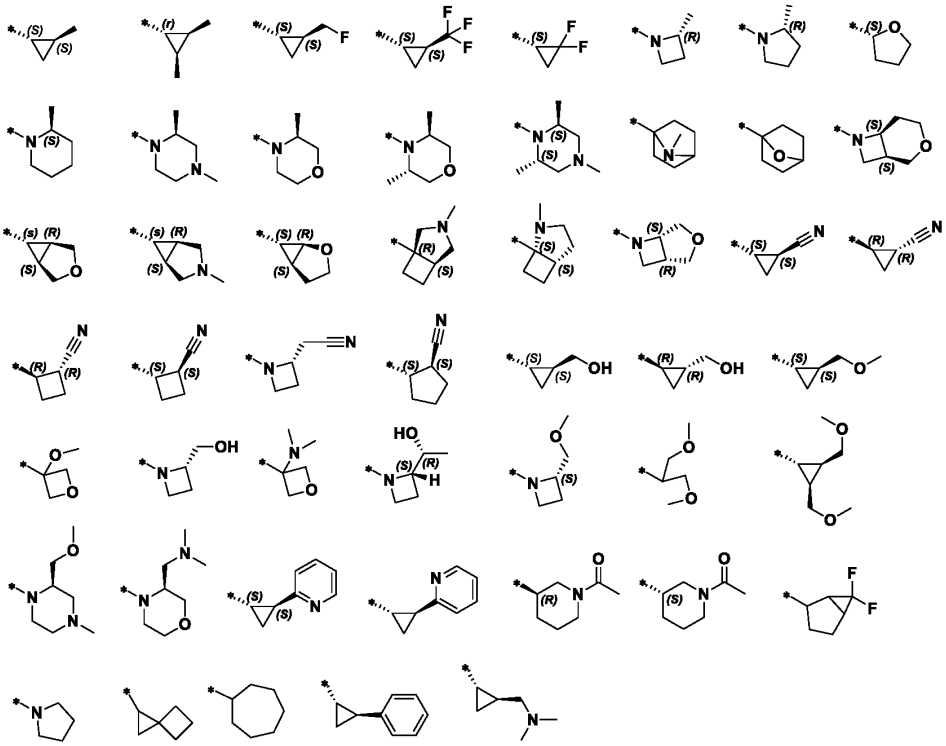
24. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，R_3 优选为 H。

25. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，Cy_1 表示 C_3-C_8 环烷基或者 4-8 元杂环烷基；

优选地，Cy_1 表示 C_3-C_8 环烷基；更优选地，Cy_1 表示环丙烷基。

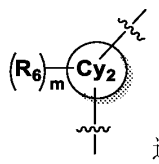
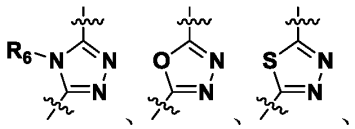
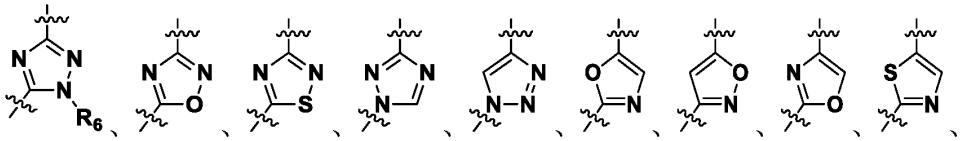
26. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，R_4 各自独立地表示氢、卤素或者 C_1-C_3 烷基。

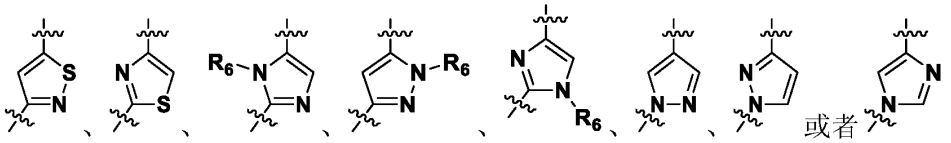
27. 如前述任一权利要求所述的化合物或者其药学上可接受的盐、同位素衍生物、立体异构体，其中， -Cy_1-(R_4)p 的结构选自以下：



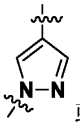
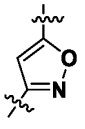
其中，*表示-Cy_1-(R_4)p 连接到通式中与之相连部位的位点。

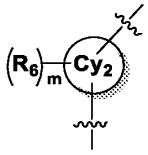
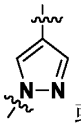
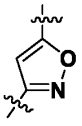
28. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，R_5、R_5’ 各自独立地表示氢、卤素或者 C_1-C_6 烷基；优选地，R_5、R_5’为 H。

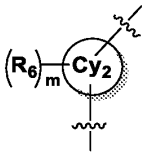
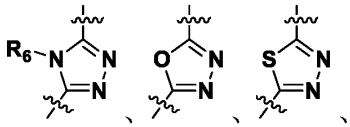
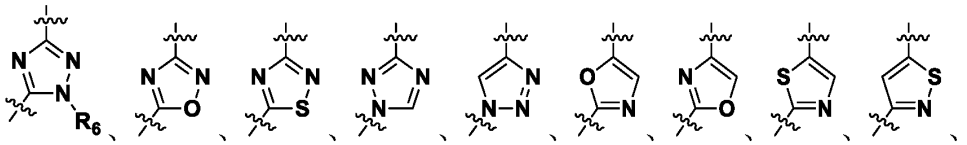
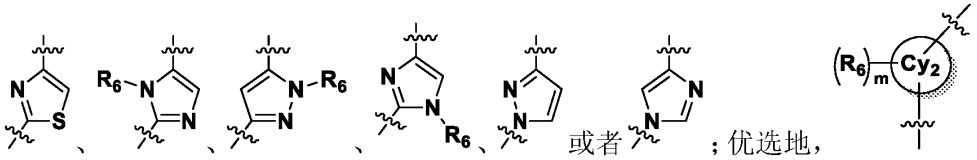
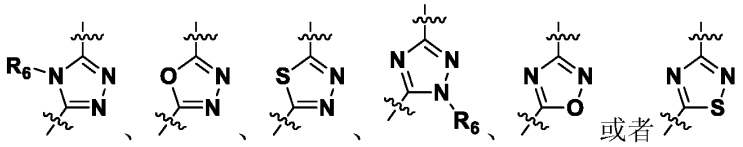
29. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，  选自  、  、


或者

30. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，Cy_2 不是吡唑或者异噁唑。

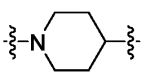
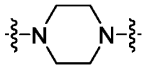
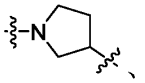
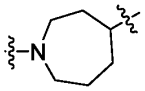
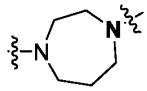
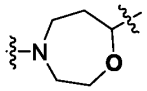
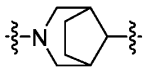
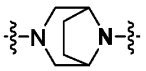
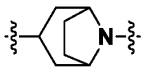
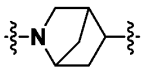
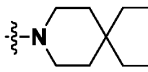
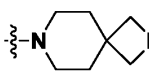
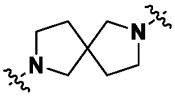
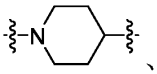
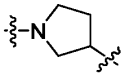
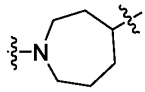
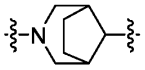
31. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，Cy_2 不是或者。

32. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，不是或者。

33. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，选自


或者；优选地，选自或者。

34. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，Cy_3 表示 4-12 元杂环烷基，所述环可以是单环、螺环、桥环、并环；优选地，Cy_3 表示 4-8 元杂环烷基，所述环可以是单环、螺

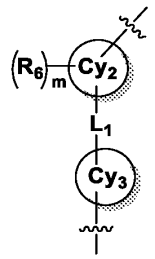
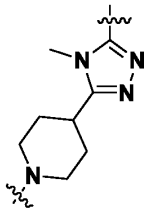
环、桥环、并环。

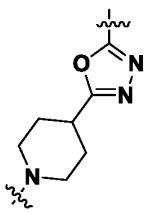
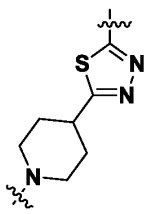
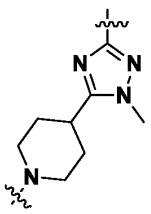
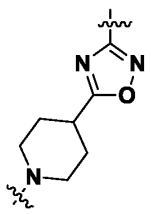
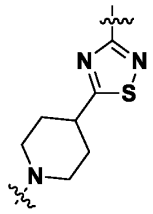
35. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，Cy_3 表示、、、、、、、、、、、、、、、或者，并且 Cy3 上可以有 n 个选自 R_7 的取代基；更优选地，Cy_3 表示、、、、或者，并且 Cy3 上可以有 n 个选自 R_7 的取代基。

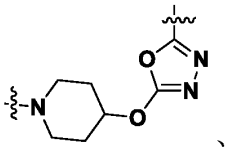
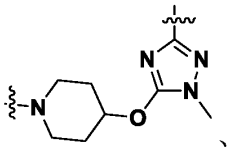
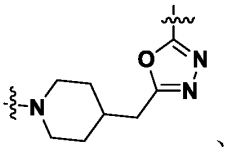
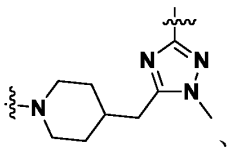
36. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，R_6 各自独立地选自氢、C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基或者 4-8 元杂环烷基，以上所述 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、4-8 元杂环烷基均各自独立地可被 0、1 或者 2 个选自卤素、氧代、-ORa、-NRaRa'、氰基、C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基或者 4-8 元杂环烷基的取代基取代；优选地，R_6 各自独立地选自氢、C_1-C_6 烷基或者 C_3-C_8 环烷基，以上所述 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基均各自独立地可被 0、1 或者 2 个选自卤素、C_1-C_6 烷基或者 C_3-C_6 环烷基的取代基取代；更优选地，R_6 各自独立地选自氢、甲基。

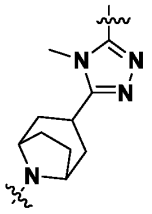
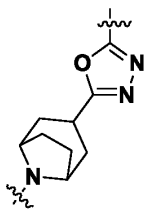
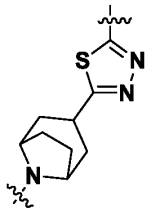
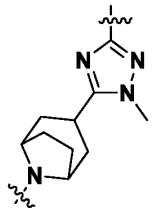
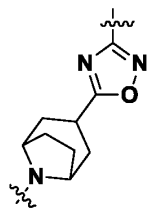
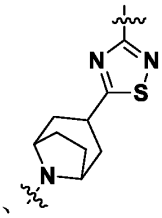
37. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，R_7 各自独立地选自：氢、卤素、氧代、-ORa、-NRaRa'、氰基、C_1-C_6 烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基各自独立地可被 0、1 或者 2 个选自卤素、氧代、-ORa、-NRaRa'、氰基的取代基取代；优选地，R_7 各自独立地选自：氢、卤素、氧代、羟基、氰基或者 C_1-C_6 烷基。

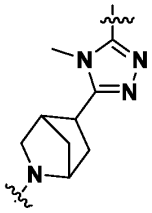
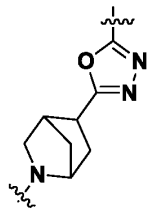
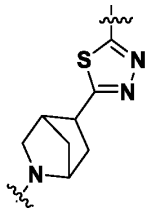
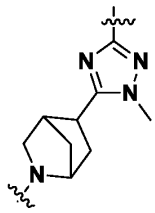
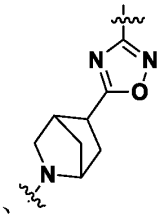
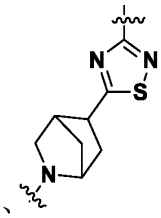
38. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，L_1 表示单键 、-CH_2-、-O-或者-NH-。

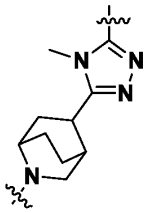
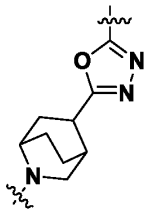
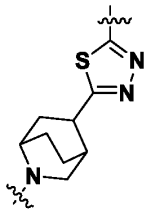
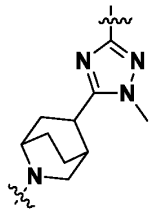
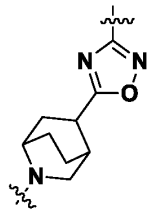
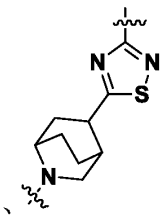
39. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，其中，  表示  、

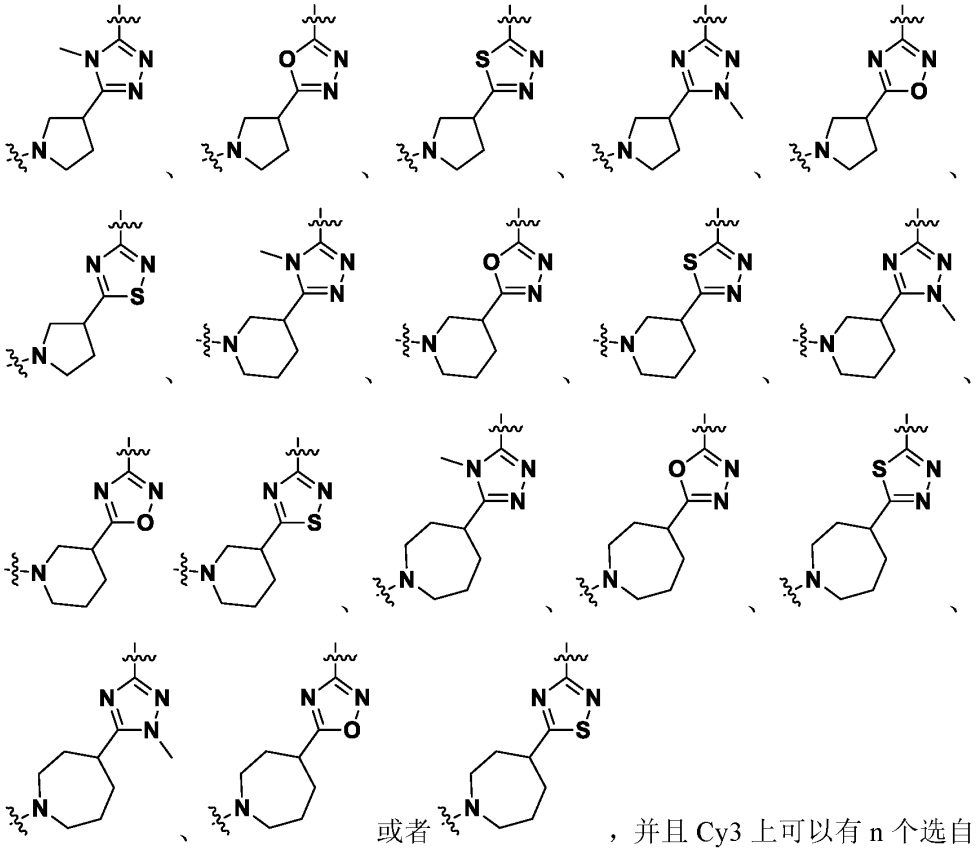
 、  、  、  、  、

 、  、  、  、

 、  、  、  、  、  、

 、  、  、  、  、  、

 、  、  、  、  、  、

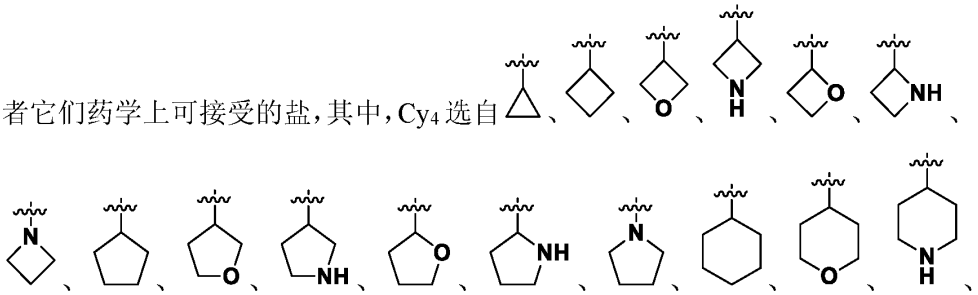


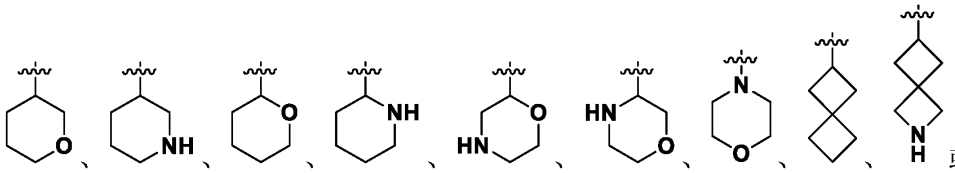
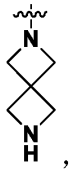
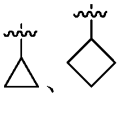
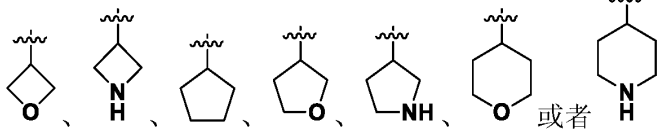
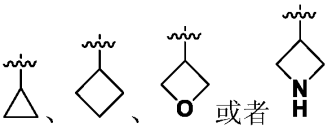
，并且 Cy3 上可以有 n 个选自 R_7 的取代基。

40. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中 Cy_4 为 C_5-C_6 环烷基或者 5-6 元杂环烷基，o≥1 且 R_8 不为氢。

41. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，Cy_4 选自 C_3-C_4 环烷基或者 4 元杂环烷基。

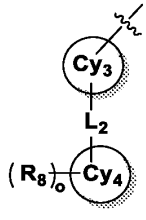
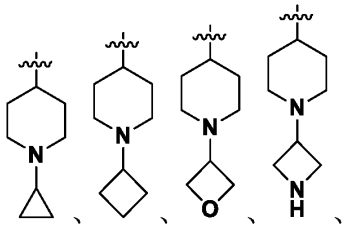
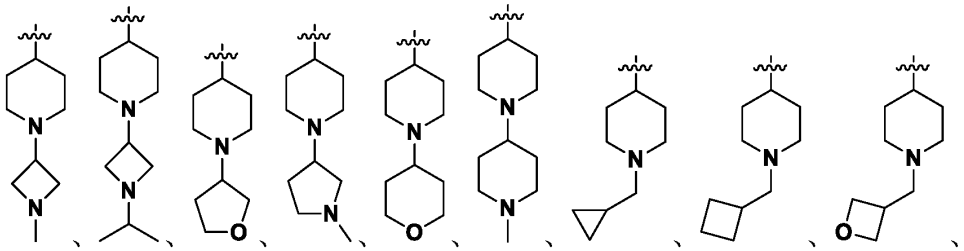
42. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，Cy_4 选自

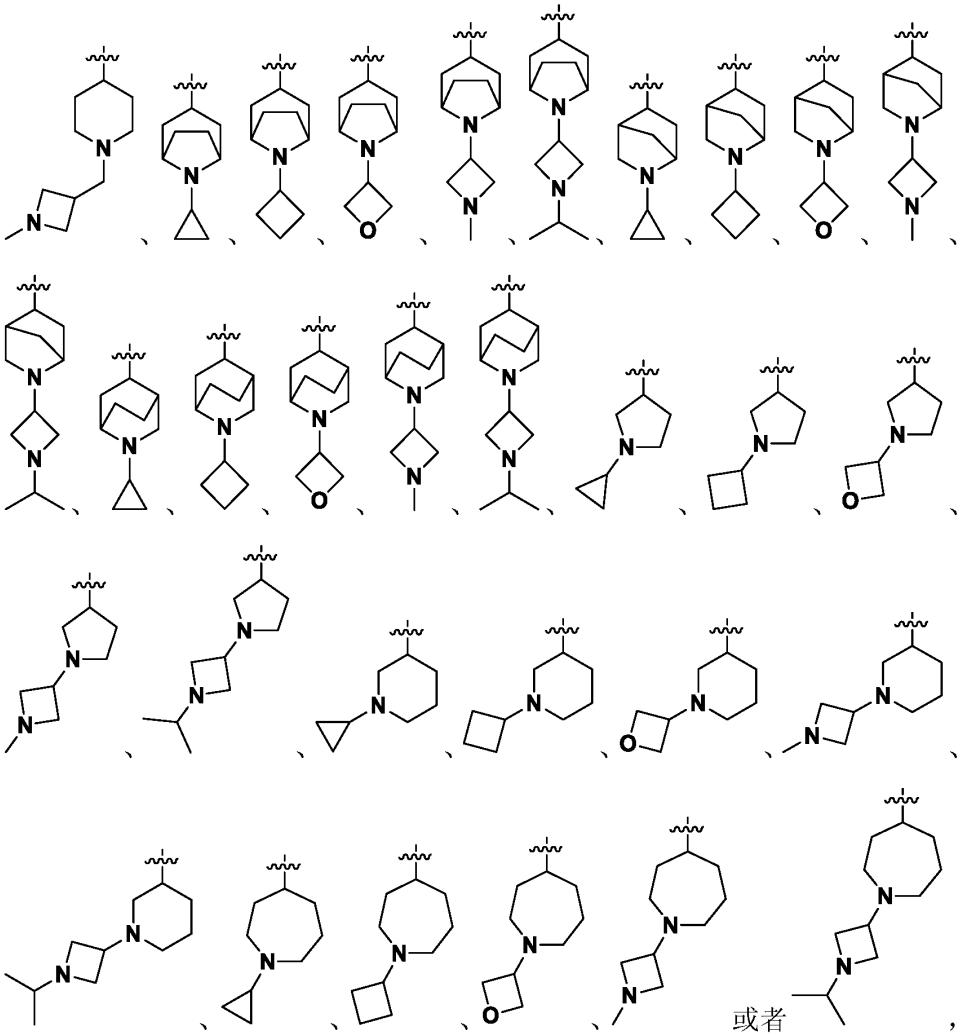



或者，并且 Cy4 上可以有 o 个选自 R_8 的取代基；优选地，Cy_4 选自、或者，并且 Cy4 上可以有 o 个选自 R_8 的取代基；更优选地，Cy_4 选自或者，并且 Cy_4 上可以有 o 个选自 R_8 的取代基。

43. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，L_2 表示单键 、$-CH_2-$或者-O-；优选地，L_2 表示单键。

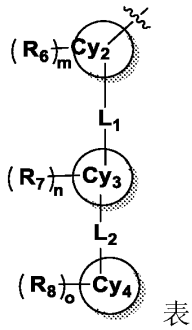
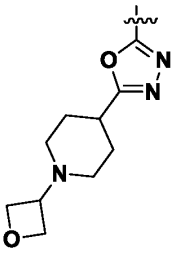
44. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，R_8 各自独立地选自：氢、卤素或者 C_1-C_6 烷基。

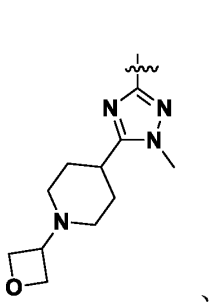
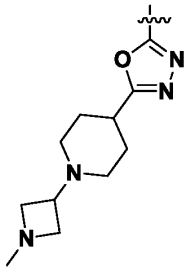
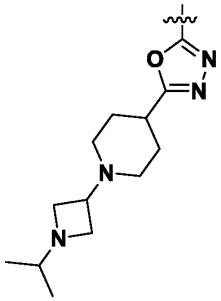
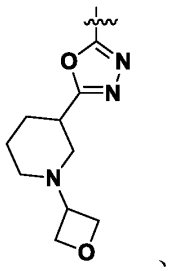
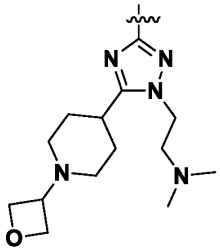
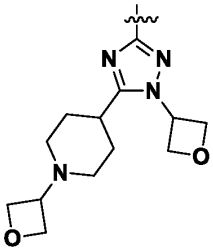
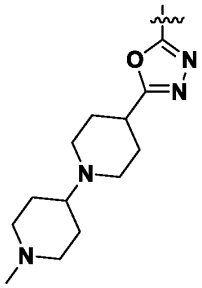
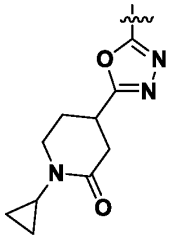
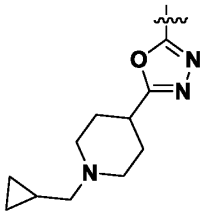
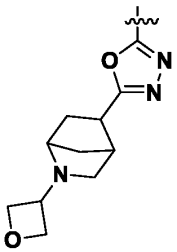
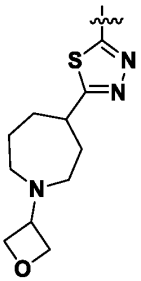
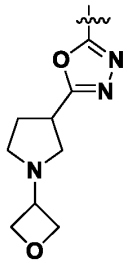
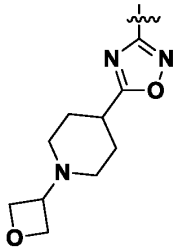
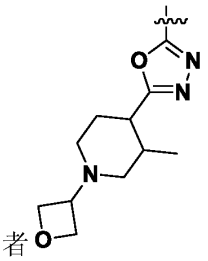
45. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，表示、、



或者 ，

并且 Cy3 上可以有 n 个选自 R_7 的取代基。

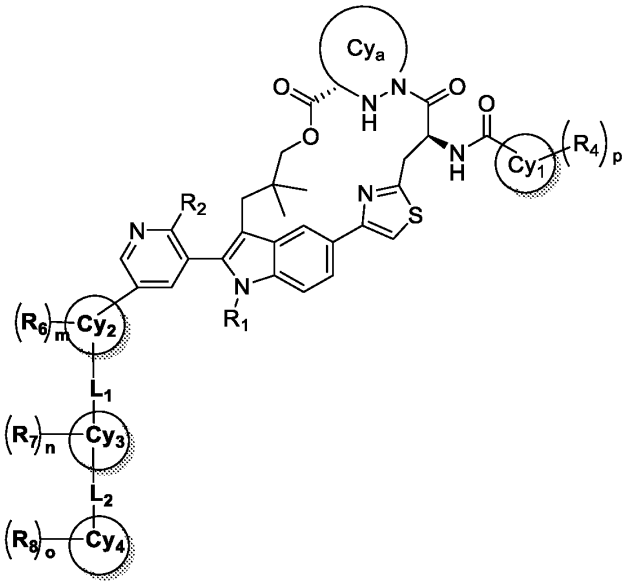
46. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，  表示  、

、、、、、、、、、、、、或者。

47. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，m、n、o、p、q、t 各自独立地表示 0、1 或者 2。

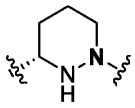
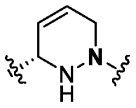
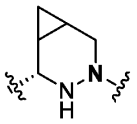
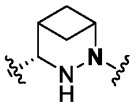
48. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，Ra、Ra’各自独立地表示氢、C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基或者 4-8 元杂环烷基；优选地，Ra、Ra’各自独立地表示氢或者 C_1-C_6 烷基；优选地，Ra、Ra’各自独立地表示氢或者 C_1-C_3 烷基。

49. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，具有式（III）所示结构：



（III）

其中：

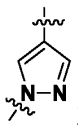
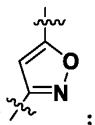
Cya 表示  、  、  或者  ，其任选地可被 0 个、1 个、2 个或者 3 个选自卤素或者 C_1-C_3 烷基的取代基取代；

R_1 表示乙基或者-CH_2CF_3；

R_2 表示表示 C_1-C_6 烷基，所述 C_1-C_6 烷基可以被 0 或 1 个 C_1-C_3 烷氧基取代；

Cy_1 表示 C_3-C_8 环烷基或者 4-8 元杂环烷基；

R_4 各自独立地表示氢、卤素或者 C_1-C_3 烷基；

Cy_2 表示 5 元杂芳基，且 Cy_2 不是  或者  ；

Cy_3 表示 4-12 元杂环烷基；

R_6 各自独立地选自氢、C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基或者 4-8 元杂环烷基，以上所述 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、4-8 元杂环烷基各自独立地可被 0、1 或者 2 个选自卤素、氧代、-ORa、-NRaRa’、氰基、C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基或者 4-8 元

杂环烷基的取代基取代；

R_7 各自独立地选自：氢、卤素、氧代、-ORa、-NRaRa'、氰基、C_1-C_6 烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基各自独立地可被 0、1 或者 2 个选自卤素、氧代、-ORa、-NRaRa'、氰基的取代基取代；

L_1 表示单键或者-(C_1-C_6)亚烷基-，所述-(C_1-C_6)亚烷基-上任意亚甲基均可被替换为羰基、NRa、O 或者 S；

Cy_4 选自 C_3-C_{12} 环烷基或者 4-12 元杂环烷基，所述 C_3-C_{12} 环烷基、4-12 元杂环烷基可以是单环、螺环、桥环、并环，并且当 Cy_4 为 C_5-C_6 环烷基或者 5-6 元杂环烷基时，o≥1 且 R_8 不为氢；

L_2 表示单键或者-(C_1-C_6)亚烷基-，所述-(C_1-C_6)亚烷基-上任意亚甲基均可被替换为羰基、NRa、O 或者 S；

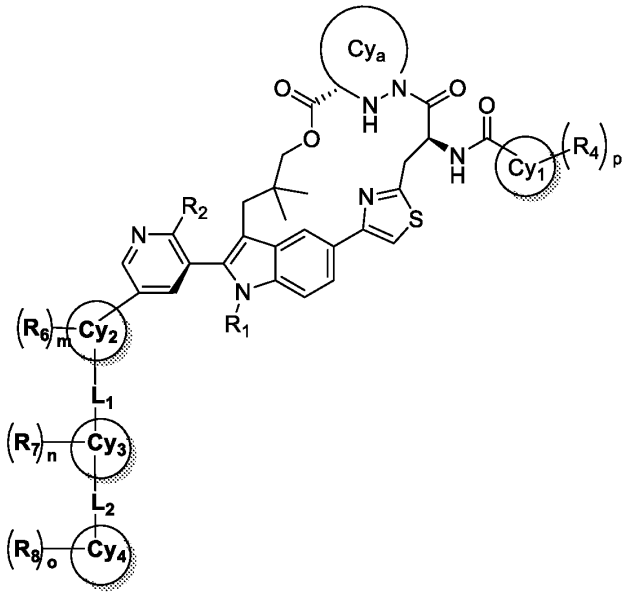
R_8 各自独立地选自：氢、卤素、氧代、-ORa、-NRaRa'、氰基、C_1-C_6 烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基可被 0、1、2、3 或者 4 个选自以下的取代基取代：卤素、氧代，-ORa、-NRaRa'、氰基；

m、n、o、p 各自独立地表示 0、1 或者 2；

Ra、Ra'各自独立地表示氢、C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基或者 4-8 元杂环烷基；

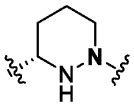
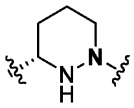
所述烷基、环烷基、杂环烷基、亚烷基各自独立地可被 0、1、2、3、4、5 或者 6 个卤素原子取代。

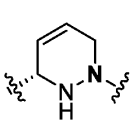
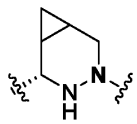
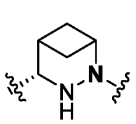
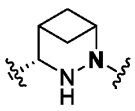
50. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，具有式（III'）所示结构：

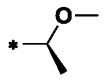


式（III’）

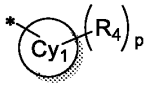
R_1、R_2、R_4、R_6、R_7、R_8、Cya、Cy_1、Cy_2、Cy_3、Cy_4、L_1、L_2、m、n、o、p 的定义如权利要求 49 所述。

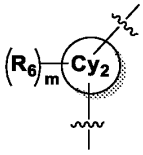
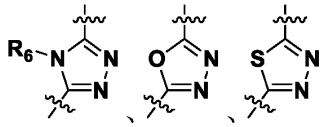
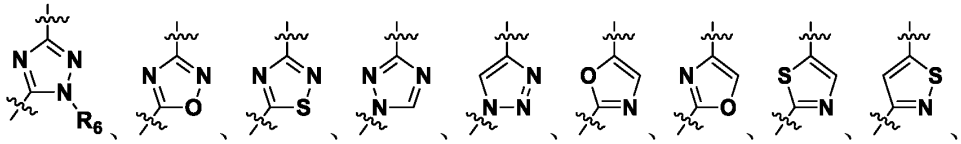
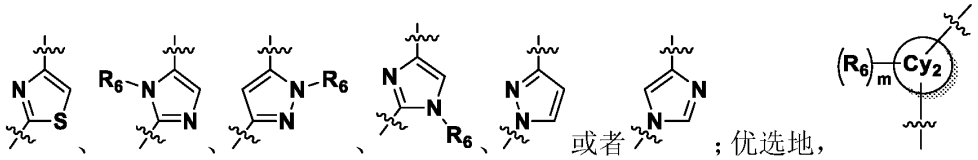
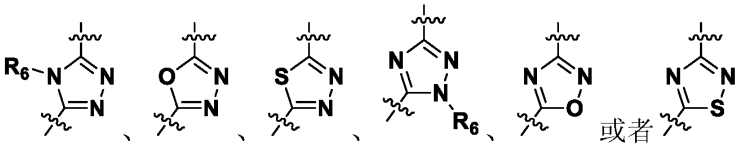
51. 如权利要求 49-50 任一所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，Cya 表示 ，其任选地可被 0 个、1 个、2 个或者 3 个选自卤素或者 C_1-C_3 烷基的取代基取代；优选地，Cya 表示 。

52. 如权利要求 49-50 任一所述的化合物或者其药学上可接受的盐、同位素衍生物、立体异构体，其中，Cya 表示 、或者 ，其任选地可被 0 个、1 个、2 个或者 3 个选自卤素或者 C_1-C_3 烷基的取代基取代；优选的，Cya 表示 。

53. 如权利要求 49-52 任一所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，R_2 表示 1-甲氧基乙基；优选地，R_2 表示 ，其中，*表示 R_2 连接到通式中与之相连部位的位点。

54. 如权利要求 49-53 任一所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，Cy_1 表示 C_3-C_8 环烷基；优选地，Cy_1 表示环丙烷基。

55. 如权利要求 49-54 任一所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，  表示  或者 ，其中，*表示 Cy_1 连接到通式中与之相连部位的位点。

56. 如权利要求 49-55 任一所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，  选自 、、、 或者 ；优选地， 选自  或者 。

57. 如权利要求 49-56 任一所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，R_6 各自独立地选自氢、C_1-C_6 烷基或者 C_3-C_8 环烷基，以上所述 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基均各自独立地可被 0、1 或者 2 个选自卤素、C_1-C_6 烷基或者 C_3-C_6 环烷基的取代基取代；更优选地，R_6 各自独立地选自氢、甲基。

58. 如权利要求 49-57 任一所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，R_7 各自独立地选自：氢、卤素、氧代、羟基、氰基或者 C_1-C_6 烷基。

59. 如权利要求 49-58 任一所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，L_1 表示单键 、-CH_2-、-O-或者-NH-。

60. 如权利要求 49-59 任一所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，Cy_4 为 C_5-C_6 环烷基或者 5-6 元杂环烷基，o≥1 且 R_8 不为氢。

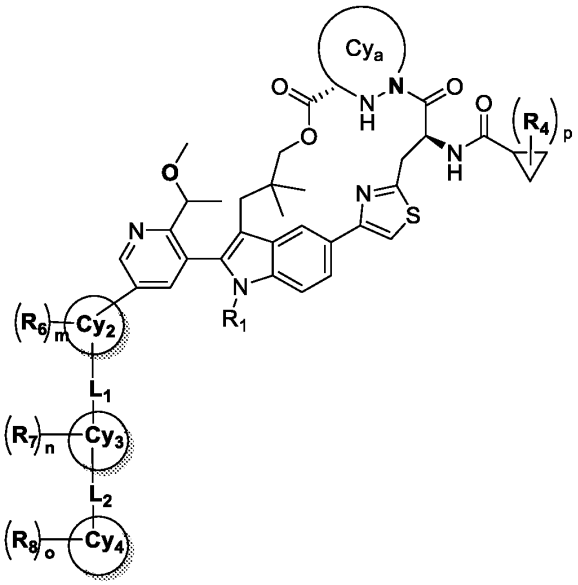
61. 如权利要求 49-60 任一所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，Cy_4 选自 C_3-C_4 环烷基或者 4 元杂环烷基。

62. 如权利要求 49-61 任一所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，L_2 表示单键 、-CH_2-或者-O-；优选地，L_2 表示单键。

63. 如权利要求 49-62 任一所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，R_8 各自独立地选自：氢、卤素或者 C_1-C_6 烷基。

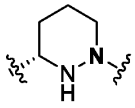
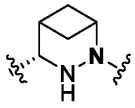
64. 如权利要求 49-63 任一所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，Ra、Ra’各自独立地表示氢或者 C_1-C_6 烷基；优选地，Ra、Ra’各自独立地表示氢或者 C_1-C_3 烷基。

65. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，具有式（IV）所示结构：



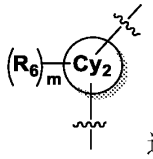
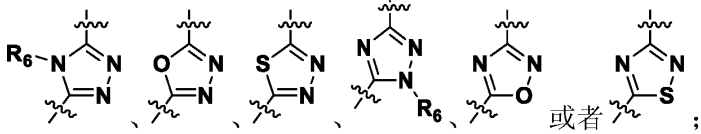
（IV）

其中：

Cya 表示  或者 ；

R_1 表示乙基或者-CH_2CF_3；

R_4 各自独立地表示氢、卤素或者 C_1-C_3 烷基；

 选自 、、、、 或者 ；

Cy_3 选自 4-8 元杂环烷基；

Cy_4 选自 C_3-C_4 环烷基或者 4 元杂环烷基；

R_6 各自独立地选自氢、甲基；

R_7 各自独立地选自：氢、卤素、氧代或者 C_1-C_6 烷基；

R_8 各自独立地选自：氢、卤素或者 C_1-C_6 烷基；

L_1 表示单键、-CH_2-或者-O-；

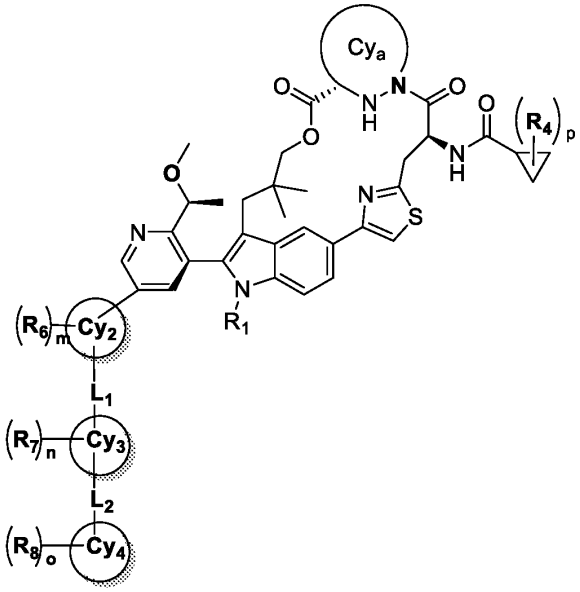
L_2 表示单键、-CH_2-或者-O-；

其中，n、o、p 各自独立地表示 0、1 或者 2；

Ra、Ra'各自独立地表示氢或者 C_1-C_6 烷基；优选地，Ra、Ra'各自独立地表示氢或者 C_1-C_3 烷基；

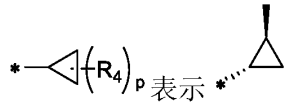
所述烷基、环烷基、杂环烷基、亚烷基各自独立地可被 0、1、2、3、4、5 或者 6 个卤素原子取代。

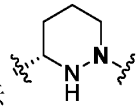
66. 如前述任一权利要求所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，具有式（IV'）所示结构：



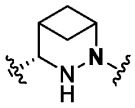
式（IV'）

R_1、R_4、R_6、R_7、R_8、Cya、Cy_2、Cy_3、Cy_4、L_1、L_2、m、n、o、p 的定义如权利要求 65 所述。

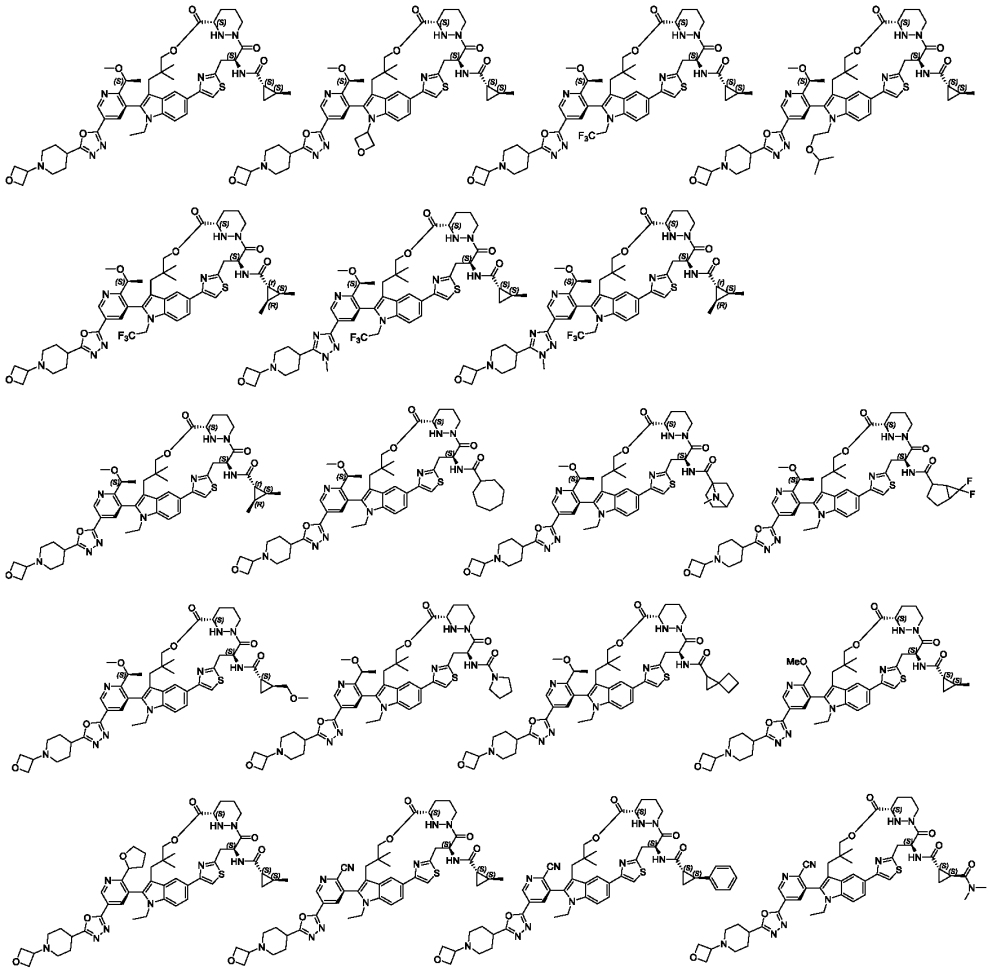
67. 如权利要求 65-66 任一所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中， 表示 或者 ，其中，*表示 Cy_1 连接到通式中与之相连部位的位点。

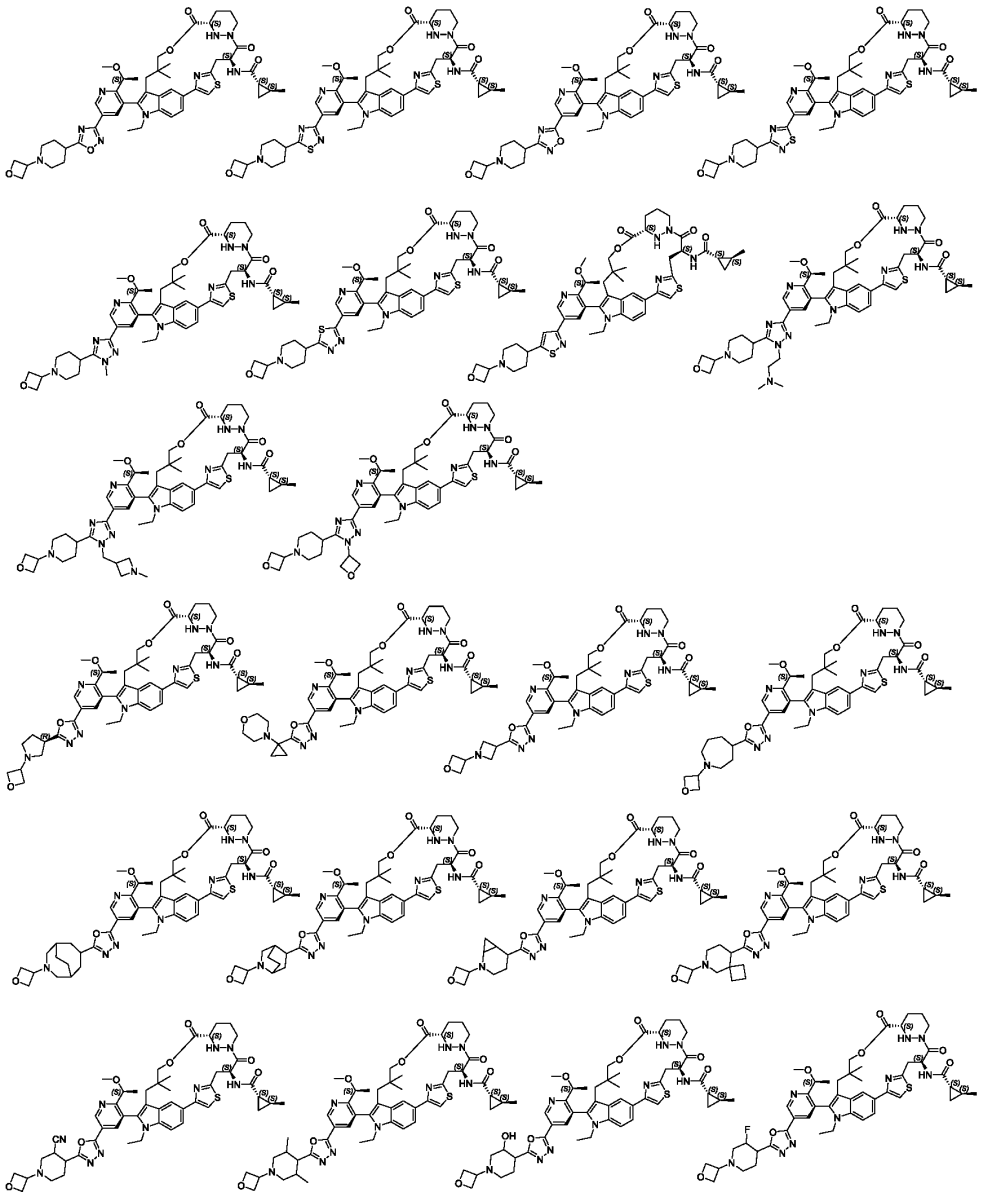
68. 如权利要求 65-67 任一所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，其中，Cya 表示 。

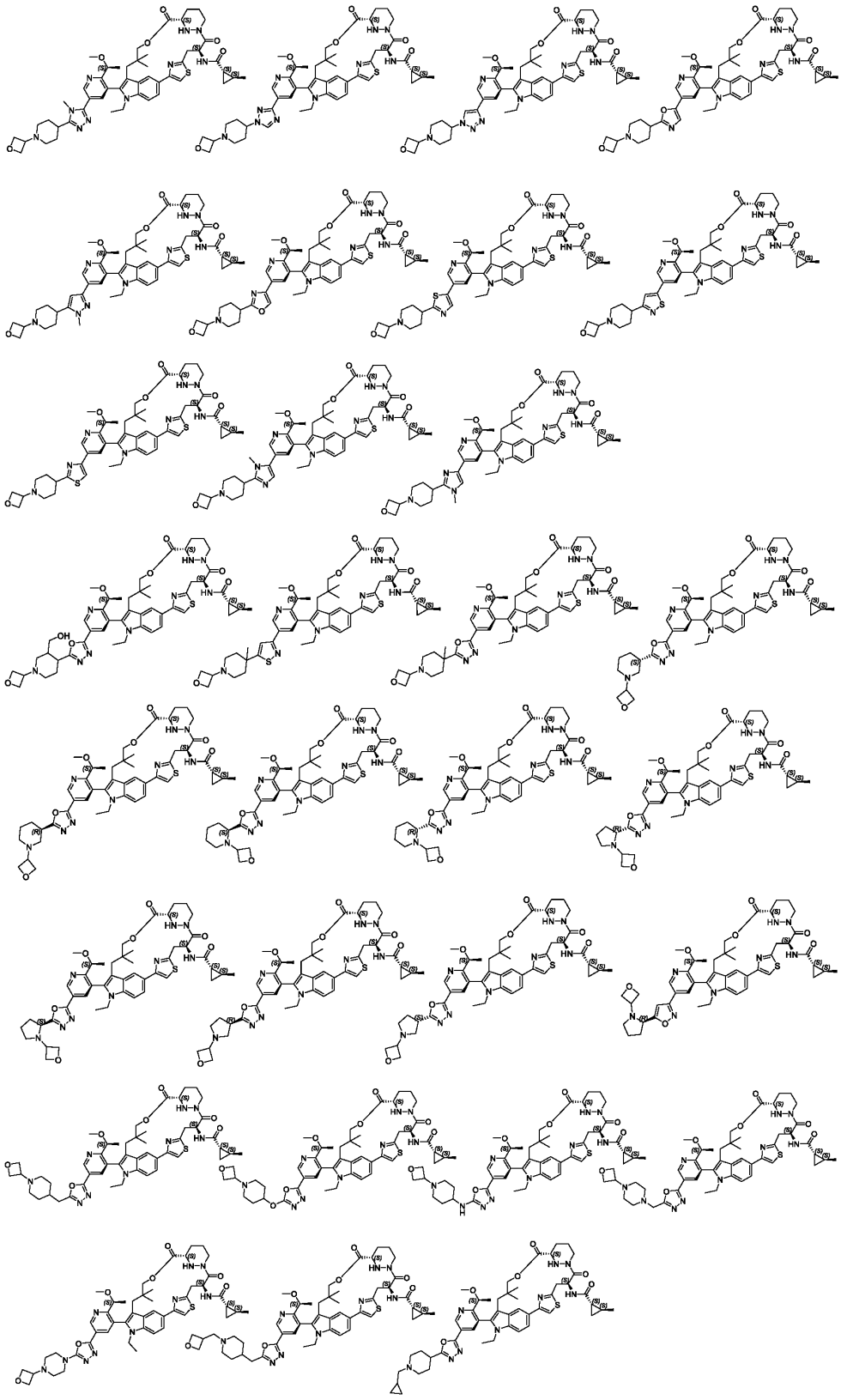
69. 如权利要求 65-67 任一所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体

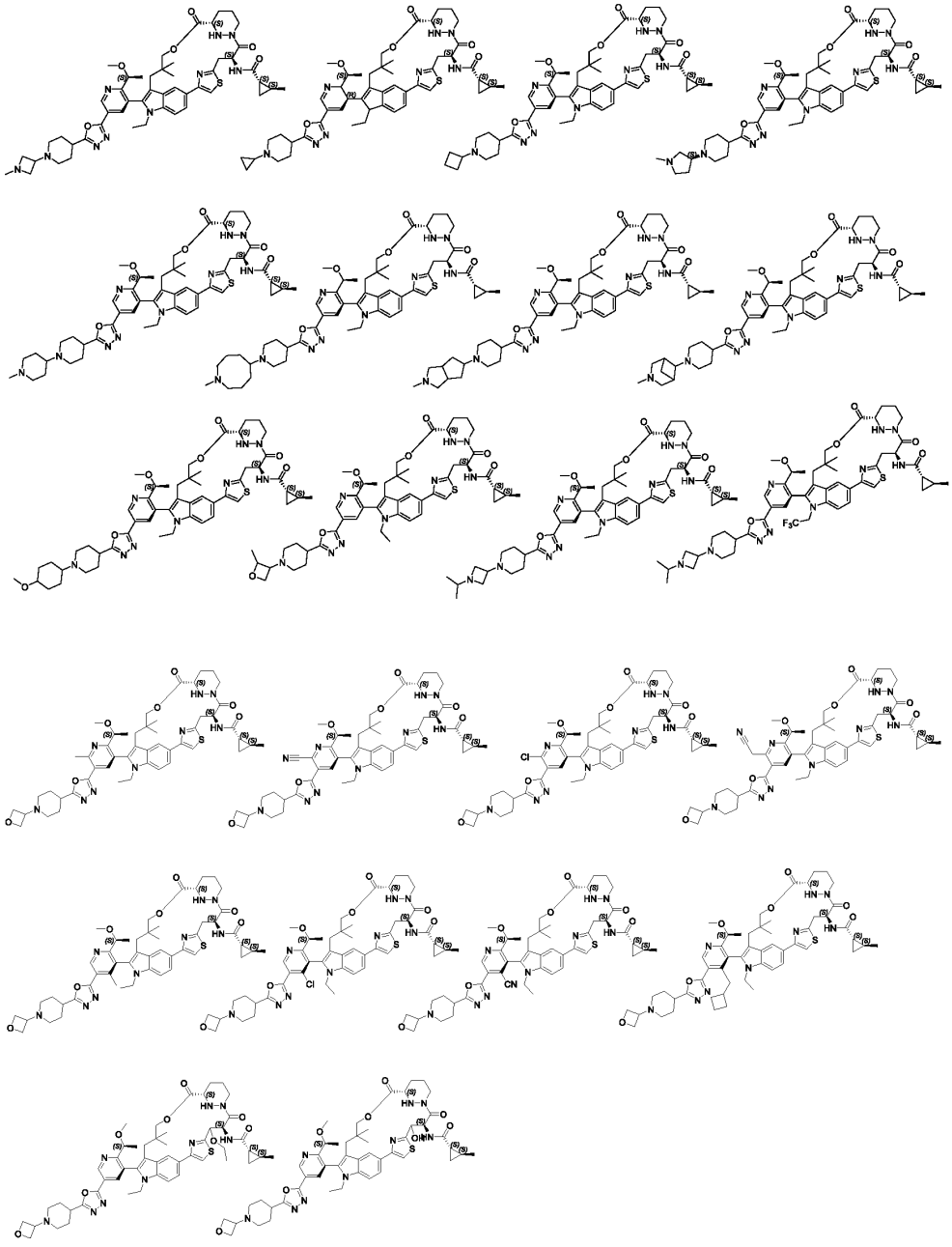
或者它们药学上可接受的盐，其中，Cya 表示  。

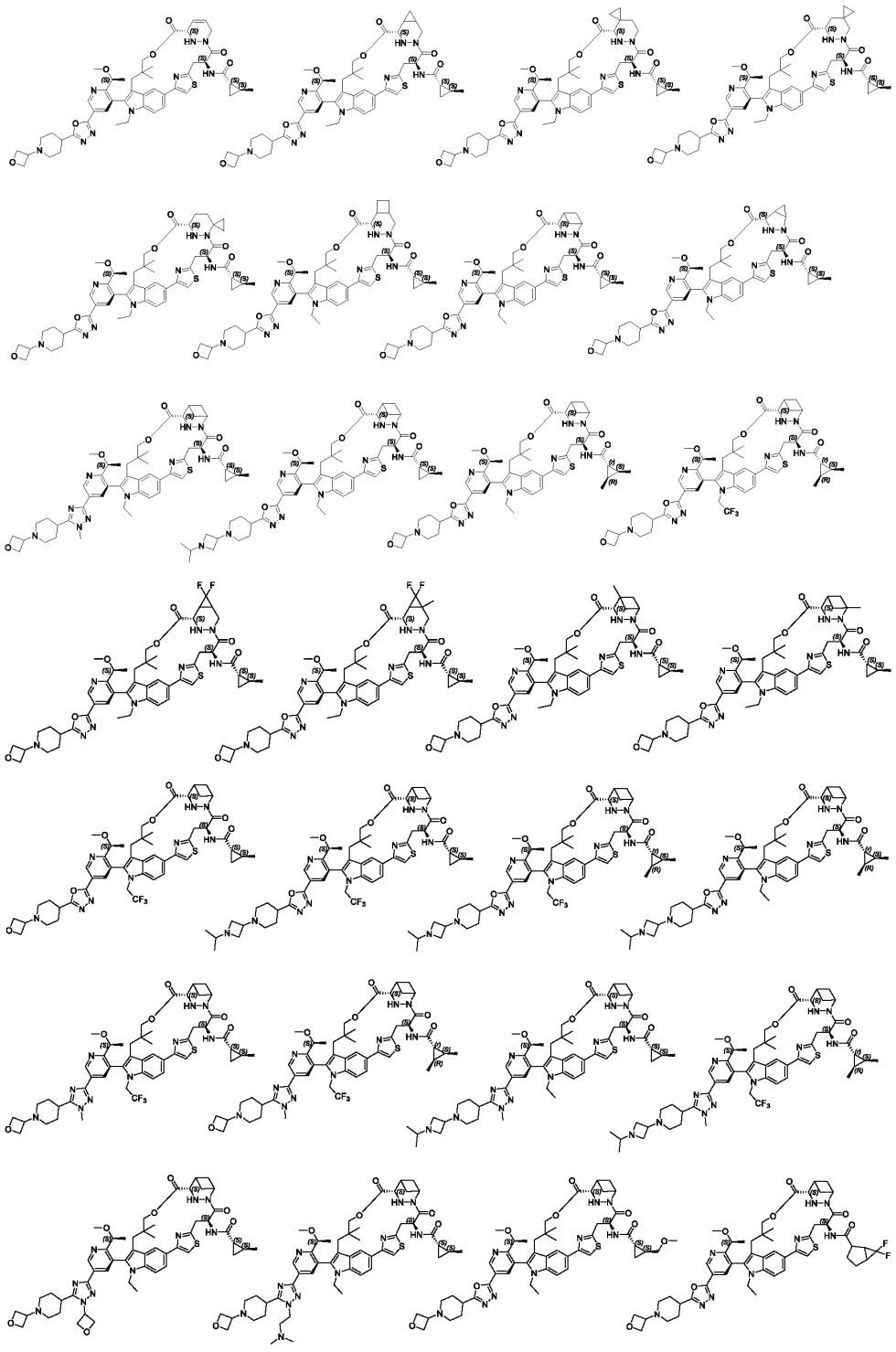
70. 具有以下结构的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐：

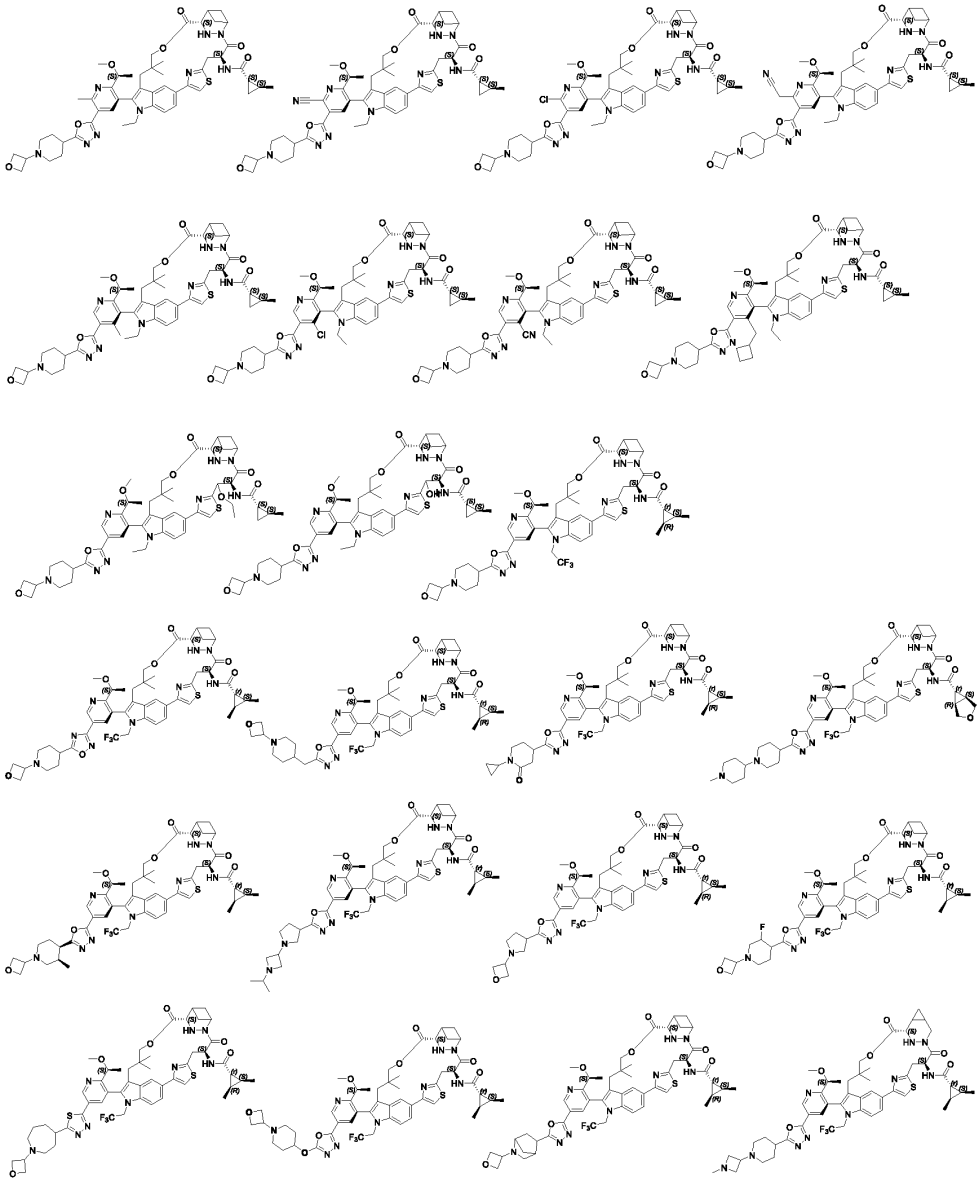


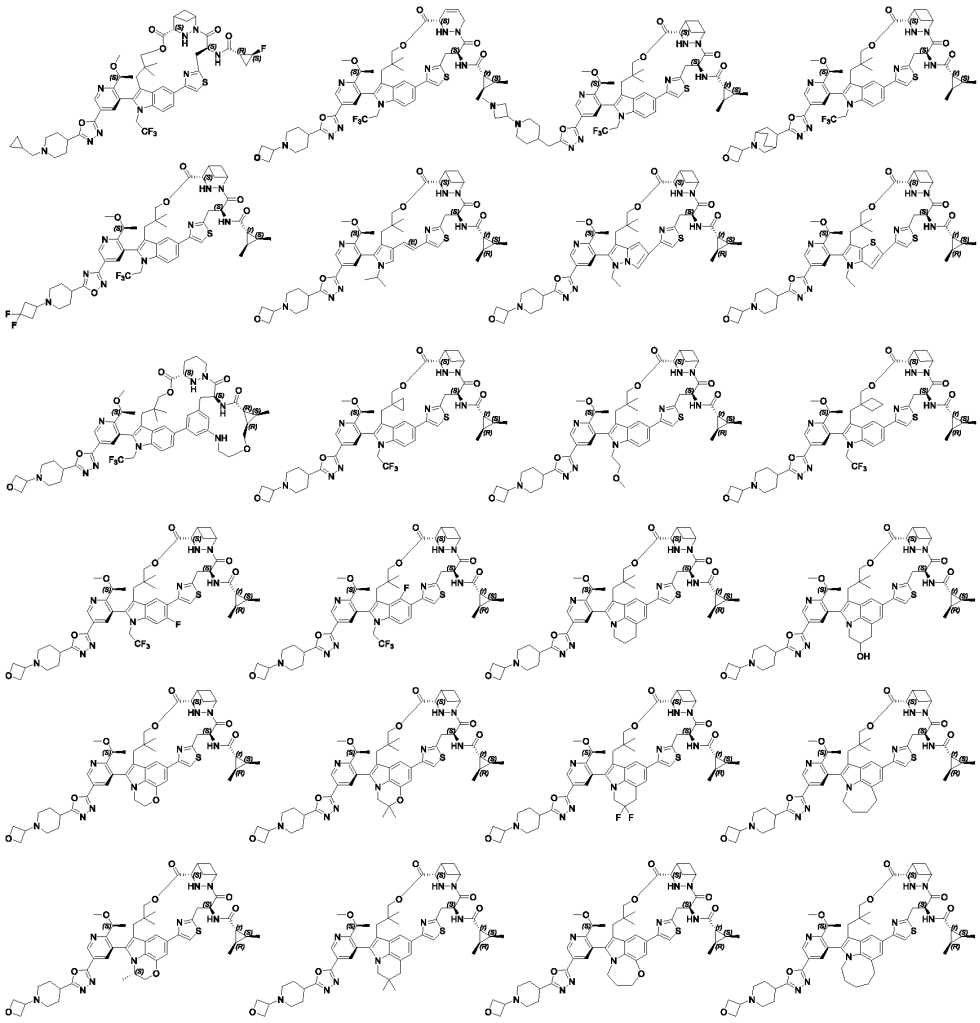












71. 药物组合物，包括如权利要求 1-70 任一所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐，以及至少一个药学上可接受的载体。

72. 如权利要求 1-70 任一所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐或者如权利要求 71 所述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介导性疾病的药物中的用途。

73. 如权利要求 1-70 任一所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐或者如权利要求 71 所述的药物组合物在预防和/或治疗癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介导性疾病中的用途。

74. 预防和/或治疗癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介导性疾病的药物中的用途的方法，包括向有需要的患者施用治疗有效量的如权利要求

1-70 任一所述的化合物、或其同位素衍生物、立体异构体或者它们药学上可接受的盐或者如权利要求 71 所述的药物组合物。

75. 如权利要求 72 或 73 所述的用途，或者如权利要求 74 所述的方法，其中，所述癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介导性疾病为 RAS 蛋白相关的疾病。

76. 如权利要求 75 所述的用途或者方法，其中，所述 RAS 蛋白为 KRAS 蛋白、NRAS 蛋白或者 HRAS 蛋白中的一种或者多种。

77. 如权利要求 75 或者 76 所述的用途或者方法，其中，所述癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介导性疾病包括 RAS 突变。

78. 如权利要求 77 所述的用途或者方法，其中，所述 RAS 突变包括 KRAS 突变、NRAS 突变或者 HRAS 突变中的一种或者多种。

79. 如权利要求 77 或者 78 所述的用途或者方法，其中，所述 RAS 突变位于第 12、13 和/或 61 位。

80. 如权利要求 77、78 或者 79 所述的用途或者方法，其中，所述 RAS 突变包括 KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V、KRAS G12R、KRAS G13D 或者 NRAS Q61L 中的一种或者多种。