

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2023 年 5 月 4 日 (04.05.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/072297 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 498/14 (2006.01) **A61K 31/55** (2006.01)

C07D 487/14 (2006.01) **A61K 31/4985** (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/128914

(22) 国际申请日: 2022 年 11 月 1 日 (01.11.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202111284258.5 2021 年 11 月 1 日 (01.11.2021) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司(JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。上海恒瑞医药有限公司(SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。

(72) 发明人: 李心(LI, Xin); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。沈峰(SHEN, Feng); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。董怀德(DONG, Huaide); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。贺峰(HE, Feng); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。陶维康(TAO, Weikang); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司(GE CHENG & CO., LTD); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 10 层程伟 (David W. Cheng), Beijing 100738 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家

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

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区

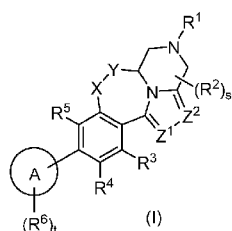
保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,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

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) **Title:** NITROGEN-CONTAINING TETRACYCLIC COMPOUND, AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF IN MEDICINE

(54) 发明名称: 含氮的四环化合物、其制备方法及其在医药上的应用



(57) **Abstract:** The present disclosure relates to a nitrogen-containing tetracyclic compound, and a preparation method therefor and the use thereof in medicine. Specifically, the present disclosure relates to a nitrogen-containing tetracyclic compound represented by general formula (I) and a preparation method therefor, a pharmaceutical composition containing said compound, and the use of said compound as a therapeutic agent, in particular the use as a KRAS G12C inhibitor and the use in preparation of drugs for treating and/or preventing tumors.

(57) **摘要:** 本公开涉及含氮的四环化合物、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言, 本公开涉及一种通式(I)所示的含氮的四环化合物、其制备方法及其含有该化合物的药物组合物以及其作为治疗剂的用途, 特别是作为KRAS G12C抑制剂用途和在制备用于治疗或/和预防肿瘤的药物中的用途。

WO 2023/072297 A1

含氮的四环化合物、其制备方法及其在医药上的应用

技术领域

- 5 本公开属于医药领域，涉及一种含氮的四环化合物、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言，本公开涉及一种通式(I)所示的含氮的四环化合物、其制备方法及其含有该化合物的药物组合物以及其作为治疗剂的用途，特别是作为 KRAS G12C 抑制剂的用途和在制备用于治疗 and/或预防肿瘤的药物中的用途。

10 背景技术

- RAS (Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog) 家族属于小 GTP 酶超家族，广泛表达于各类真核生物。人体中有三种 RAS 基因 (HRAS、KRAS 和 NARS)，可表达为四种高度相关的 RAS 小 GTP 酶 (HRAS、KRAS4A、KARS4B 和 NRAS)。其作为 GDP-GTP 调控的二元开关发生作用。通常情况下它们有两种表现形式：
- 15 非激活状态下的 GDP (二磷酸鸟苷) 结合形式和激活状态下的 GTP (三磷酸鸟苷) 结合形式。RAS 蛋白通过在两种活性状态间切换，来调控包括 RAF-MEK-ERK、PI3K/Akt/mTOR 在内的多个下游通路，从而影响细胞的生长、增殖和分化 (Nat Rev Cancer, 2007, 7, 295-308)。RAS 基因在胰腺癌、结直肠癌、非小细胞肺癌等多种肿瘤中突变率较高，激活的突变 RAS 蛋白会促进异常信号转导，从而导致癌症发生和发展，以及对靶向药产生耐药性。其中 KRAS 突变是人类致癌基因中突变率最高的基因，占有所有肿瘤的 20~30%。

- 对于 KRAS 蛋白的突变形式和信号通路研究，近年来分子生物学已取得重大进展，然而开发相关的靶向药物却依然挑战重重。在化学药开发方面，由于 KRAS 和 GTP 的亲和力非常高，达到 60pM，而且细胞内 GTP 浓度在 mM 水平，因此这类直接竞争的分子对化合物亲和力要求极高，目前为止还没有成功的案例。在生物药开发方面，抗体药穿透细胞膜靶向 KRAS 蛋白，药物递送效率比较低。所以不少研究者曾试图另辟蹊径，希望抑制 KRAS 下游信号通路中 RAF、MEK 和 ERK 等激酶的活性，达到抑制 KRAS 通路的目的。这类化合物有一定疗效，但是由于下游抑制剂不能完全阻断 KRAS 信号，而且靶点相关毒副作用很大，导致这些化合物在 KRAS 突变肿瘤上药效欠佳。因此，开发新作用机理的 KRAS 抑制剂有非常大的临床应用价值。
- 25 对于 KRAS 蛋白的突变形式和信号通路研究，近年来分子生物学已取得重大进展，然而开发相关的靶向药物却依然挑战重重。在化学药开发方面，由于 KRAS 和 GTP 的亲和力非常高，达到 60pM，而且细胞内 GTP 浓度在 mM 水平，因此这类直接竞争的分子对化合物亲和力要求极高，目前为止还没有成功的案例。在生物药开发方面，抗体药穿透细胞膜靶向 KRAS 蛋白，药物递送效率比较低。所以不少研究者曾试图另辟蹊径，希望抑制 KRAS 下游信号通路中 RAF、MEK 和 ERK 等激酶的活性，达到抑制 KRAS 通路的目的。这类化合物有一定疗效，但是由于下游抑制剂不能完全阻断 KRAS 信号，而且靶点相关毒副作用很大，导致这些化合物在 KRAS 突变肿瘤上药效欠佳。因此，开发新作用机理的 KRAS 抑制剂有非常大的临床应用价值。

- KRAS 突变以点突变为主，包括 12、13 和 61 位氨基酸的突变。其中 12 位的甘氨酸突变成半胱氨酸 (G12C) 最为常见，该突变在肺癌、尤其是非小细胞肺癌中比例较大 (14%)，此外还在一些结直肠癌 (4%)、胰腺癌 (2%) 患者体内表达。
- 35 在美国癌症人群中，该基因突变发生率甚至大于 ALK、RET、TRK 基因突变总和。

面对 KRAS 蛋白成药性的难点，加州大学旧金山分校 Kevan M. Shokat 教授率

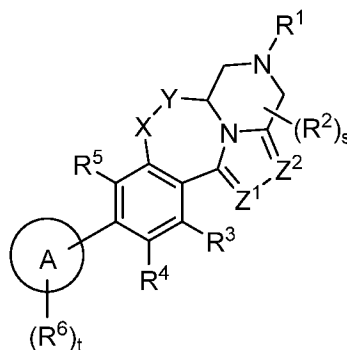
先验证了某些特殊的化合物可通过共价键绑定 KRAS G12C 突变蛋白。通过进一步研究发现, 这些共价化合物可与 KRAS 突变蛋白 12 位的半胱氨酸结合, 并占据 II 号分子开关区域 (switch-II regions) 一个疏水别构调节口袋, 被绑定的 KRAS G12C 突变体会被不可逆地锁定在失活状态, 从而阻断依赖该蛋白的信号通路和癌细胞生存能力 (Nature 2013, 503, 548-551)。KRAS G12C 小分子抑制剂 ARS-1620 在多种 KRAS G12C 突变肿瘤模型上都能有效抑制肿瘤生长, 甚至使肿瘤完全消退。由于 KRAS G12C 是肿瘤细胞中的突变蛋白, 而野生型 KRAS 并没有这个突变位点, 因此提供了一个完美的肿瘤选择性靶标 (Cell, 2018, 572, 578-589)。

KRAS G12C 吸引了国内外众多知名的新药研发企业参与其中。虽然进展最快的安进的小分子 KRAS G12C 抑制剂 Sotorasib (AMG510) 已于 2021 年 5 月 28 日被 FDA 批准上市, 用于至少接受过一次系统治疗且携带 KRAS G12C 突变的非小细胞肺癌患者, 但礼来的新一代 KRAS G12C 抑制剂 LY3537982 更加备受关注。礼来在 2021 年 4 月美国癌症研究协会 (AACR) 年会上报告了 LY3537982 的临床前数据, 数据显示, LY3537982 较 Sotorasib 的细胞活性抑制高出了 10 余倍, 已于 2021 年 7 月进入临床一期。可见, 临床上仍需高选择性、安全和有效的 KRAS G12C 抑制剂。

现已公开 KRAS G12C 抑制剂的专利申请包括 WO2014152588A1、WO2015054572A1、WO2016164675A1、WO2017087528A1、WO2017201161A1、WO2018119183A2、WO2018206539A1、WO2018217651A1、WO2019099524A1、WO2019215203A1、WO2020081282A1、WO2020178282A1、WO2021118877A1 等。

发明内容

本公开的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐:



(I)

其中:

X 选自 CR^aR^b、NR^s 和氧原子;

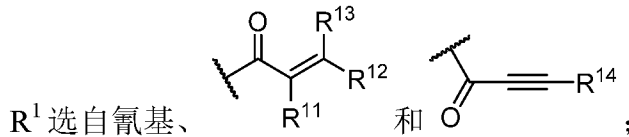
Y 选自 (CR^cR^d)_r、NR^t-CR^eR^f、CR^eR^f-NR^t、O-CR^eR^f 和 CR^eR^f-O;

Z^1 和 Z^2 相同或不同, 且各自独立地为 CR^u 或氮原子;

环 A 为芳基或杂芳基;

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 和 R^f 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、羟基和氰基;

- 5 R^s 和 R^t 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、烯基和炔基;



- 各个 R^2 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、烷基、烷氧基、羟基和氨基, 其中所述的烷基和烷氧基各自独立地任选被选自卤素、氰基、氨基和羟基中的一个或多个取代基所取代;
- 10

- R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^u 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-S(O)_pR^8$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、卤代烷基、氰基、 $-NR^{7c}R^{7d}$ 、 $-OR^{8a}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;
- 15

- 各个 R^6 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-C(O)NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_pR^{10}$ 、 $-S(O)_pNR^{9a}R^{9b}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、卤代烷基、氰基、 $-NR^{9c}R^{9d}$ 、 $-OR^{10a}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;
- 20

- R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、 $-NR^{15a}R^{15b}$ 、 $-OR^{16}$ 、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、 $-NR^{15c}R^{15d}$ 、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;
- 25

- R^8 、 R^{8a} 、 R^{10} 、 R^{10a} 和 R^{16} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烯基、炔基、氧代基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、 $-NR^{17a}R^{17b}$ 、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;
- 30

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} 、 R^{15d} 、 R^{17a} 和 R^{17b} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、羟基、氰基、烷基、烷氧基、卤代烷基和卤代烷氧基中的一

个或多个取代基所取代；

或者 R^{7a} 和 R^{7b} 与相连的氮原子一起形成杂环基，其中所述杂环基任选被选自卤素、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

5 或者 R^{7c} 和 R^{7d} 与相连的氮原子一起形成杂环基，其中所述杂环基任选被选自卤素、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者 R^{9a} 和 R^{9b} 与相连的氮原子一起形成杂环基，其中所述杂环基任选被选自卤素、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者 R^{9c} 和 R^{9d} 与相连的氮原子一起形成杂环基，其中所述杂环基任选被选自卤素、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者 R^{15a} 和 R^{15b} 与相连的氮原子一起形成杂环基，其中所述杂环基任选被选自卤素、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者 R^{15c} 和 R^{15d} 与相连的氮原子一起形成杂环基，其中所述杂环基任选被选自卤素、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

20 或者 R^{17a} 和 R^{17b} 与相连的氮原子一起形成杂环基，其中所述杂环基任选被选自卤素、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

r 为 1 或 2；

s 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

25 t 为 0、1、2、3、4 或 5；且

p 为 0、1 或 2。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 X 为氧原子。

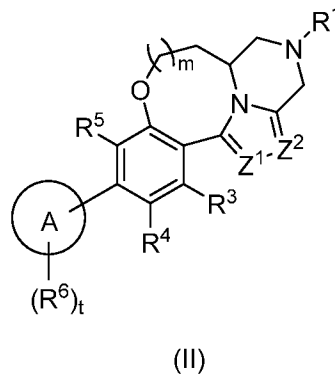
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 Y 为 $(CR^cR^d)_r$ ，其中 R^c 和 R^d 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基， r 为 1 或 2；优选地， Y 为 CH_2 或 CH_2-CH_2 。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中各个 R^2 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基和氨基，其中所述的 C_{1-6} 烷基任选被选自卤素和氰基中的一个或多个取代基所取代；优选地， R^2 为氢原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其

中 s 为 0、1 或 2；优选地， s 为 0。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(II)所示的化合物或其可药用的盐：



5 其中：

m 为 0 或 1；

环 A、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 t 如通式(I)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中环 A 为 6 至 10 元芳基或 5 至 10 元杂芳基；优选地，环 A 为 5 至 10 元杂芳基；更优选地，环 A 为环内含有 1、2 或 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 8 至 10 元双环杂芳基；更优选地，环 A 为苯并噻吩基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)所示的化合物或其可药用的

的盐，其中 $(R^6)_t$ 为 $(R^6)_t$ ，W 为 CR^6 或 N， t 为 0、1、2、3 或 4， R^6 如

通式(I)中所定义；优选地， $(R^6)_t$ 为 $(R^6)_t$ ，W 为 $C(CN)$ 或 N， t 为 0、1、2 或 3， R^6 如通式(I)中所定义。

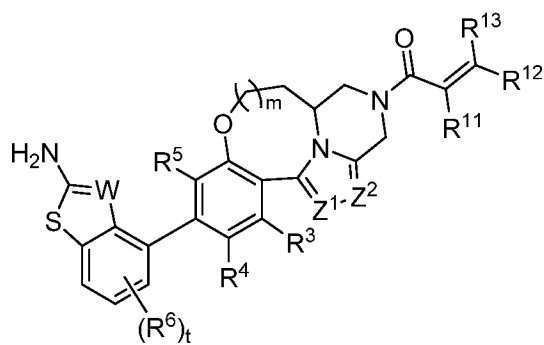
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)所示的化合物或其可药用的

的盐，其中 R^1 为 或 ，其中 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 如通式

(I)中所定义；优选地， R^1 为 ，其中 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 如通式(I)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)所示的化合物或其可药用的

的盐，其为通式(III)所示的化合物或其可药用的盐：



(III)

其中：

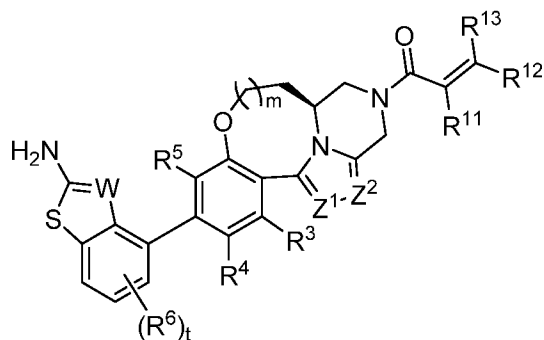
W 为 C(CN)或 N;

5 t 为 0、1、2 或 3;

m 为 0 或 1;

Z^1 、 Z^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 如通式(I)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐：



(III-1)

其中：

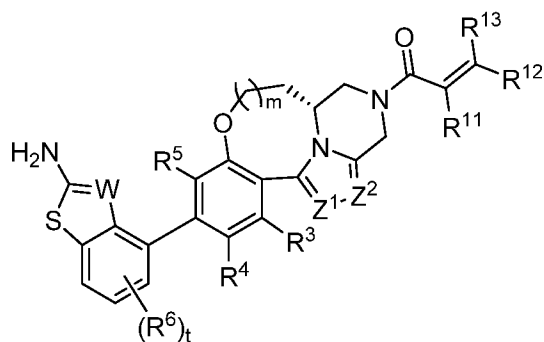
W 为 C(CN)或 N;

t 为 0、1、2 或 3;

m 为 0 或 1;

15 Z^1 、 Z^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 如通式(I)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐：



(III-2)

其中:

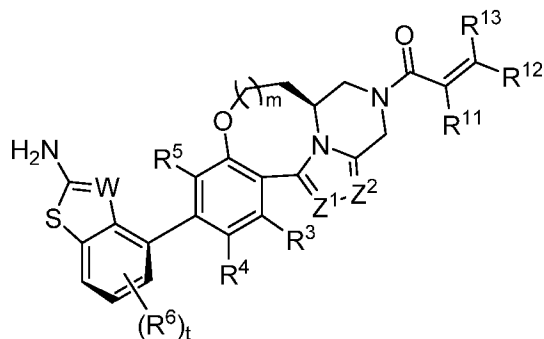
W 为 C(CN)或 N;

t 为 0、1、2 或 3;

5 m 为 0 或 1;

Z¹、Z²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹¹、R¹² 和 R¹³ 如通式(I)中所定义。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐,其为通式(III-1-A)所示的化合物或其可药用的盐:



(III-1-A)

10 其中:

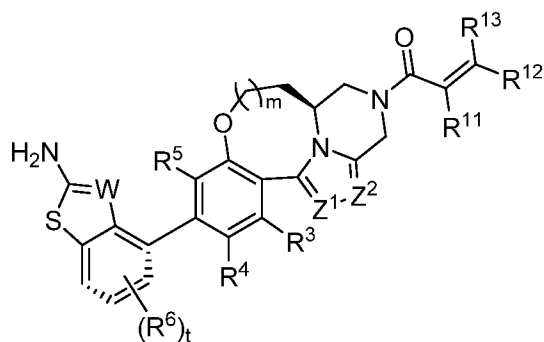
W 为 C(CN)或 N;

t 为 0、1、2 或 3;

m 为 0 或 1;

Z¹、Z²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹¹、R¹² 和 R¹³ 如通式(I)中所定义。

15 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐,其为通式(III-1-B)所示的化合物或其可药用的盐:



(III-1-B)

其中：

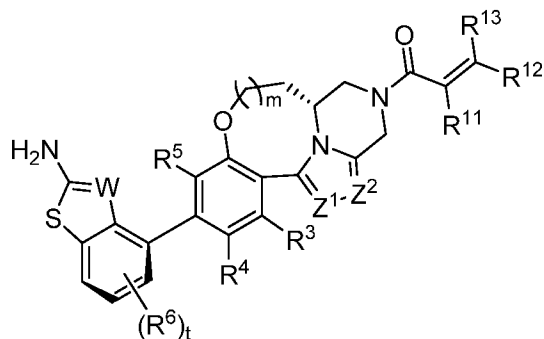
W 为 C(CN)或 N；

t 为 0、1、2 或 3；

5 m 为 0 或 1；

Z¹、Z²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹¹、R¹² 和 R¹³ 如通式(I)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(III-2-A)所示的化合物或其可药用的盐：



(III-2-A)

10 其中：

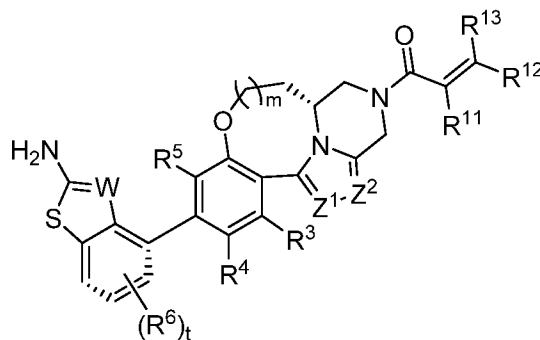
W 为 C(CN)或 N；

t 为 0、1、2 或 3；

m 为 0 或 1；

Z¹、Z²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹¹、R¹² 和 R¹³ 如通式(I)中所定义。

15 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(III-2-B)所示的化合物或其可药用的盐：



(III-2-B)

其中：

W 为 C(CN)或 N；

t 为 0、1、2 或 3；

5 m 为 0 或 1；

Z¹、Z²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹¹、R¹² 和 R¹³ 如通式(I)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(III-1-A)、通式(III-1-B)、通式(III-2-A)、通式(III-2-B)所示的化合物或其可药用的盐，其中 Z¹ 和 Z² 相同或不同，且各自独立地为 CR^u 或氮原子，其中 R^u 选自氢原子、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基和 C₂₋₆ 炔基；优选地，Z¹ 和 Z² 均为氮原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(III-1-A)、通式(III-1-B)、通式(III-2-A)、通式(III-2-B)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R³、R⁴ 和 R⁵ 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基；优选地，R³、R⁴ 和 R⁵ 相同或不同，且各自独立地为氢原子或卤素。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(III-1-A)、通式(III-1-B)、通式(III-2-A)、通式(III-2-B)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R³ 为氢原子或卤素；优选地，R³ 为氢原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(III-1-A)、通式(III-1-B)、通式(III-2-A)、通式(III-2-B)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R⁴ 为氢原子或卤素；优选地，R⁴ 为卤素；更优选地，R⁴ 为 F。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(III-1-A)、通式(III-1-B)、通式(III-2-A)、通式(III-2-B)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R⁵ 为氢原子或卤素；优选地，R⁵ 为卤素；更优选地，R⁵ 为 Cl。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中各个 R⁶ 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、-NH₂、

C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基；优选地，各个 R⁶ 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、氰基和-NH₂。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(III-1-A)、通式(III-1-B)、通式(III-2-A)、通式(III-2-B)所示的化合物或其可药用的盐，其中各个 R⁶ 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、-NH₂、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基；优选地，各个 R⁶ 相同或不同，且各自独立地为氢原子或卤素；更优选地，各个 R⁶ 相同或不同，且各自独立地为氢原子或氟；最优选地，R⁶ 为氟。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(III-1-A)、通式(III-1-B)、通式(III-2-A)、通式(III-2-B)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R¹¹ 选自氢原子、卤素和 C₁₋₆ 烷基；优选地，R¹¹ 为氢原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(III-1-A)、通式(III-1-B)、通式(III-2-A)、通式(III-2-B)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R¹² 选自氢原子、卤素和 C₁₋₆ 烷基；优选地，R¹² 为氢原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(III-1-A)、通式(III-1-B)、通式(III-2-A)、通式(III-2-B)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R¹³ 选自氢原子、卤素和 C₁₋₆ 烷基；优选地，R¹³ 为氢原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(III-1-A)、通式(III-1-B)、通式(III-2-A)、通式(III-2-B)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R¹⁴ 选自氢原子、卤素和 C₁₋₆ 烷基；优选地，R¹⁴ 为氢原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中 t 为 0、1、2 或 3；优选地，t 为 3。

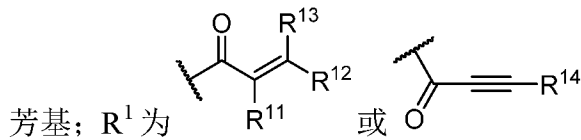
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中 t 为 0，或各个 R⁶ 相同或不同，且各自独立地选自卤素、氰基、-NH₂、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基，且 t 为 1、2 或 3。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(III-1-A)、通式(III-1-B)、通式(III-2-A)、通式(III-2-B)所示的化合物或其可药用的盐，其中 t 为 0 或 1；优选地，t 为 1。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(III-1-A)、通式(III-1-B)、通式(III-2-A)、通式(III-2-B)所示的化合物或其可药用的盐，其中 t 为 0，或 R⁶ 为卤素，且 t 为 1；优选地，R⁶ 为氟，且 t 为 1。

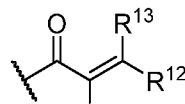
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其

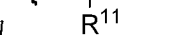
中 X 为氧原子; Y 为 CH₂ 或 CH₂-CH₂; Z¹ 和 Z² 均为氮原子; 环 A 为 5 至 10 元杂



- 5 2 或 3; R¹¹ 选自氢原子、卤素和 C₁₋₆ 烷基; R¹² 选自氢原子、卤素和 C₁₋₆ 烷基; R¹³ 选自氢原子、卤素和 C₁₋₆ 烷基; 且 R¹⁴ 选自氢原子、卤素和 C₁₋₆ 烷基。

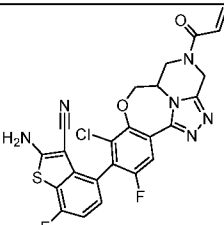
在本公开一些实施方案中, 所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐, 其中环 A 为环内含有 1、2 或 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 8 至 10 元双环杂芳基;

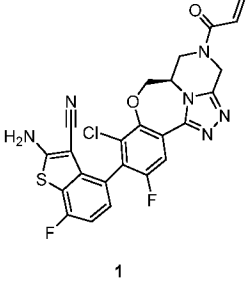
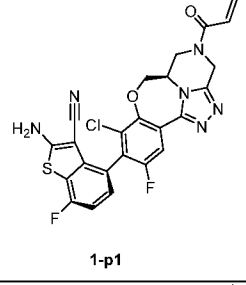
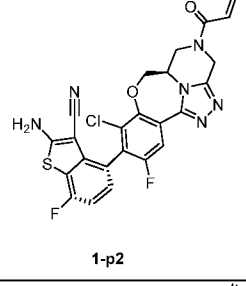
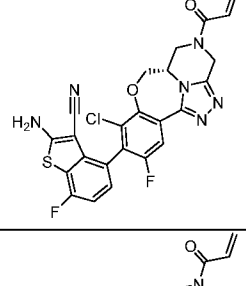
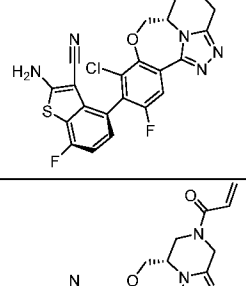
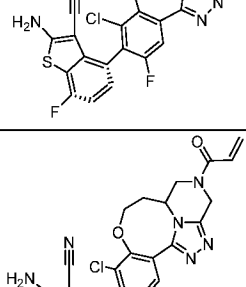
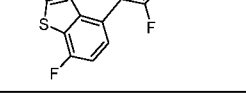


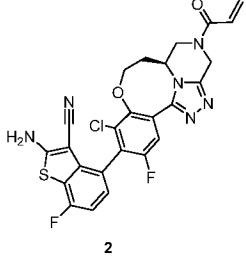
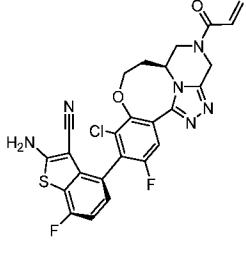
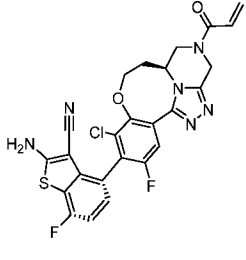
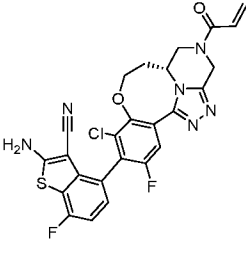
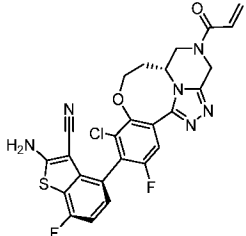
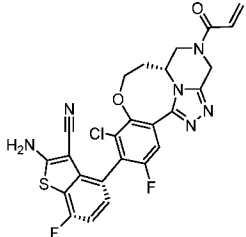
- 10 m 为 0 或 1; Z¹ 和 Z² 均为氮原子; R¹ 为  ; R³、R⁴ 和 R⁵ 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基; t 为 0, 或各个 R⁶ 相同或不同, 且各自独立地选自卤素、氰基、-NH₂、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基, 且 t 为 1、2 或 3; R¹¹ 选自氢原子、卤素和 C₁₋₆ 烷基; R¹² 选自氢原子、卤素和 C₁₋₆ 烷基; 且 R¹³ 选自氢原子、卤素和 C₁₋₆ 烷基。

- 15 在本公开一些实施方案中, 所述的通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(III-1-A)、通式(III-1-B)、通式(III-2-A)、通式(III-2-B)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 W 为 C(CN)或 N; m 为 0 或 1; Z¹ 和 Z² 均为氮原子; R³、R⁴ 和 R⁵ 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或卤素; R¹¹ 为氢原子; R¹² 为氢原子; R¹³ 为氢原子; R⁶ 为卤素, 且 t 为 1。

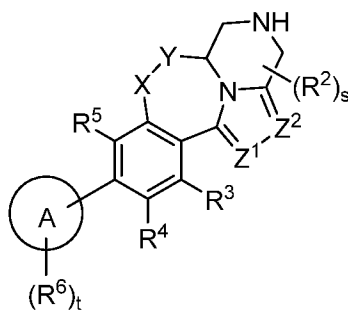
表 A 本公开的典型化合物包括但不限于:

实施 例编 号	化合物结构	命名
		4-(4-丙烯酰基-8-氯-10-氟-4,5,5a,6-四氢-3H-7-氧杂-1,2,2a ¹ ,4-四氮杂二苯并[cd,h]萘-9-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈

1	 1	4-((5 <i>aR</i>)-4-丙烯酰基-8-氯-10-氟-4,5,5 <i>a</i> ,6-四氢-3 <i>H</i> -7-氧杂-1,2,2 <i>a</i> ¹ ,4-四氮杂二苯并[<i>cd,h</i>]萘-9-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈 1
1-p1	 1-p1	4-((5 <i>aR</i> ,9 <i>S</i>)-4-丙烯酰基-8-氯-10-氟-4,5,5 <i>a</i> ,6-四氢-3 <i>H</i> -7-氧杂-1,2,2 <i>a</i> ¹ ,4-四氮杂二苯并[<i>cd,h</i>]萘-9-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈 1-p1
1-p2	 1-p2	4-((5 <i>aR</i> ,9 <i>R</i>)-4-丙烯酰基-8-氯-10-氟-4,5,5 <i>a</i> ,6-四氢-3 <i>H</i> -7-氧杂-1,2,2 <i>a</i> ¹ ,4-四氮杂二苯并[<i>cd,h</i>]萘-9-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈 1-p2
		4-((5 <i>aS</i>)-4-丙烯酰基-8-氯-10-氟-4,5,5 <i>a</i> ,6-四氢-3 <i>H</i> -7-氧杂-1,2,2 <i>a</i> ¹ ,4-四氮杂二苯并[<i>cd,h</i>]萘-9-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈
		4-((5 <i>aS</i> ,9 <i>S</i>)-4-丙烯酰基-8-氯-10-氟-4,5,5 <i>a</i> ,6-四氢-3 <i>H</i> -7-氧杂-1,2,2 <i>a</i> ¹ ,4-四氮杂二苯并[<i>cd,h</i>]萘-9-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈
		4-((5 <i>aS</i> ,9 <i>R</i>)-4-丙烯酰基-8-氯-10-氟-4,5,5 <i>a</i> ,6-四氢-3 <i>H</i> -7-氧杂-1,2,2 <i>a</i> ¹ ,4-四氮杂二苯并[<i>cd,h</i>]萘-9-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈
		4-(2-丙烯酰基-7-氯-9-氟-1,2,3,3 <i>a</i> ,4,5-六氢-6-氧杂-2,3 <i>a</i> ¹ ,11,12-四氮杂苯并[7,8]辛环并[1,2,3- <i>cd</i>]茚-8-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈

2	 2	4-((3 <i>aS</i>)-2-丙烯酰基-7-氯-9-氟-1,2,3,3 <i>a</i> ,4,5-六氢-6-氧杂-2,3 <i>a</i> ¹ ,11,12-四氮杂苯并[7,8]辛环并[1,2,3- <i>cd</i>]茛-8-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈 2
2-p1	 2-p1	4-((3 <i>aS</i> ,8 <i>S</i>)-2-丙烯酰基-7-氯-9-氟-1,2,3,3 <i>a</i> ,4,5-六氢-6-氧杂-2,3 <i>a</i> ¹ ,11,12-四氮杂苯并[7,8]辛环并[1,2,3- <i>cd</i>]茛-8-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈 2-p1
2-p2	 2-p2	4-((3 <i>aS</i> ,8 <i>R</i>)-2-丙烯酰基-7-氯-9-氟-1,2,3,3 <i>a</i> ,4,5-六氢-6-氧杂-2,3 <i>a</i> ¹ ,11,12-四氮杂苯并[7,8]辛环并[1,2,3- <i>cd</i>]茛-8-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈 2-p2
3	 3	4-((3 <i>aR</i>)-2-丙烯酰基-7-氯-9-氟-1,2,3,3 <i>a</i> ,4,5-六氢-6-氧杂-2,3 <i>a</i> ¹ ,11,12-四氮杂苯并[7,8]辛环并[1,2,3- <i>cd</i>]茛-8-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈 3
		4-((3 <i>aR</i> ,8 <i>S</i>)-2-丙烯酰基-7-氯-9-氟-1,2,3,3 <i>a</i> ,4,5-六氢-6-氧杂-2,3 <i>a</i> ¹ ,11,12-四氮杂苯并[7,8]辛环并[1,2,3- <i>cd</i>]茛-8-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈
		4-((3 <i>aR</i> ,8 <i>R</i>)-2-丙烯酰基-7-氯-9-氟-1,2,3,3 <i>a</i> ,4,5-六氢-6-氧杂-2,3 <i>a</i> ¹ ,11,12-四氮杂苯并[7,8]辛环并[1,2,3- <i>cd</i>]茛-8-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈

本公开的另一方面涉及通式(Ia)所示的化合物或其盐：

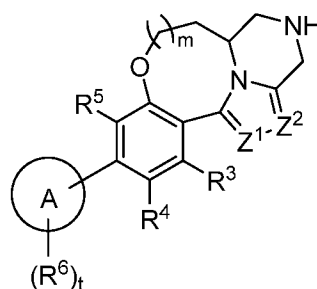


(Ia)

其中：

环 A、X、Y、Z¹、Z²、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、s 和 t 如通式(I)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(IIa)所示的化合物或其盐：



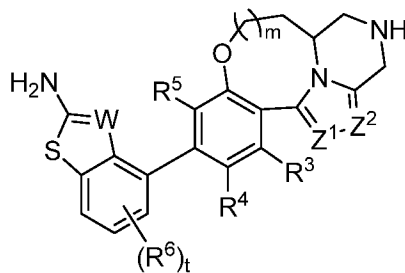
(IIa)

5

其中：

环 A、Z¹、Z²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、m 和 t 如通式(II)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(IIIa)所示的化合物或其盐：



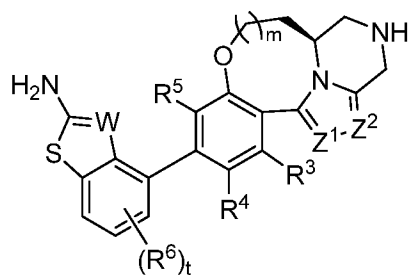
(IIIa)

10

其中：

W、Z¹、Z²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、m 和 t 如通式(III)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(III-1a)所示的化合物或其盐：

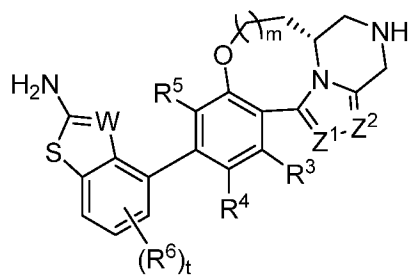


(III-1a)

其中:

W、Z¹、Z²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、m 和 t 如通式(III-1)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(III-2a)所示的化合物或其盐:

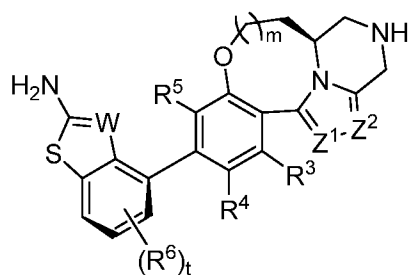


(III-2a)

其中:

W、Z¹、Z²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、m 和 t 如通式(III-2)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(III-1-Aa)所示的化合物或其盐:

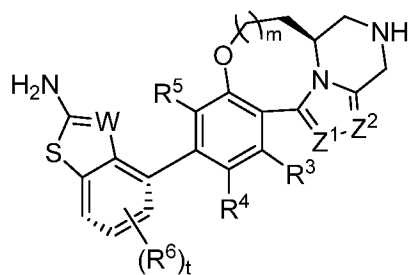


(III-1-Aa)

其中:

W、Z¹、Z²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、m 和 t 如通式(III-1-A)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(III-1-Ba)所示的化合物或其盐:

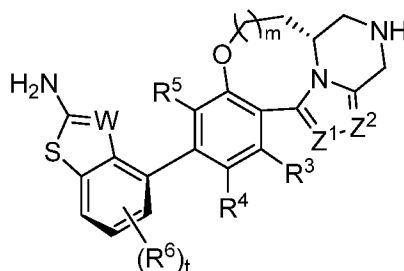


(III-1-Ba)

其中:

W、Z¹、Z²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、m 和 t 如通式(III-1-B)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(III-2-Aa)所示的化合物或其盐:



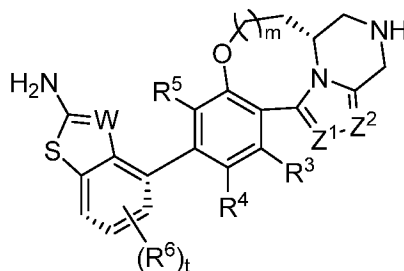
(III-2-Aa)

5

其中:

W、Z¹、Z²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、m 和 t 如通式(III-2-A)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(III-2-Ba)所示的化合物或其盐:



(III-2-Ba)

其中:

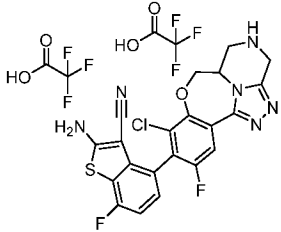
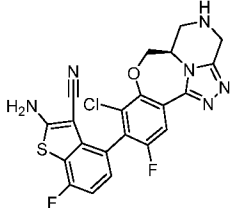
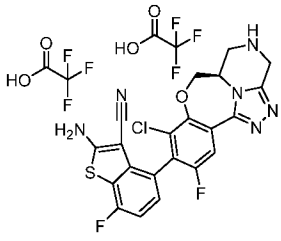
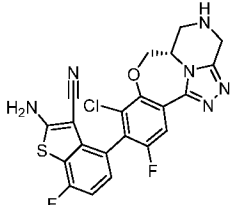
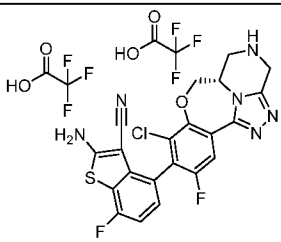
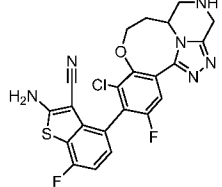
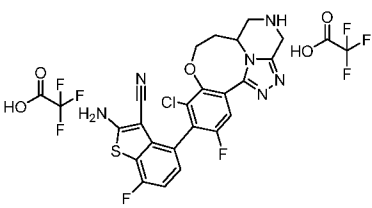
10

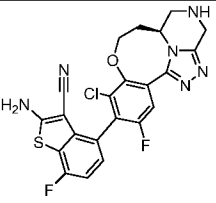
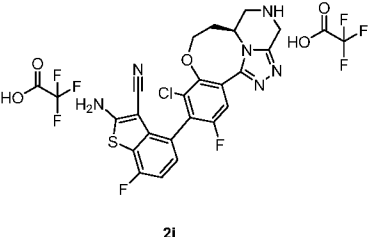
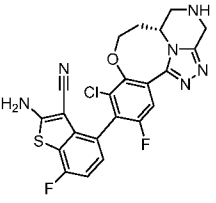
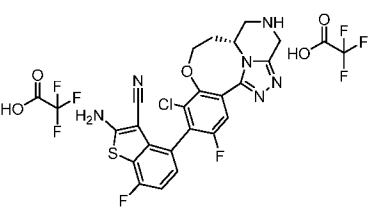
W、Z¹、Z²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、m 和 t 如通式(III-2-B)中所定义。

本公开的通式(Ia)、通式(IIa)、通式(IIIa)、通式(III-1a)、通式(III-2a)、通式(III-1-Aa)、通式(III-1-Ba)、通式(III-2-Aa)、通式(III-2-Ba)所示的化合物或其盐,其中所述的盐优选二 2,2,2-三氟乙酸盐。

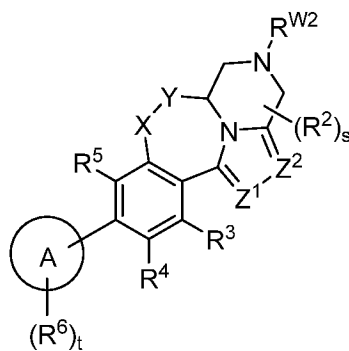
表 B 本公开的典型中间体化合物包括但不限于:

化合物编号	化合物结构	命名
		2-氨基-4-(8-氯-10-氟-4,5,5a,6-四氢-3H-7-氧杂-1,2,2a',4'-四氮杂二苯并[cd,h]萸-9-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲脞

		2-氨基-4-(8-氯-10-氟-4,5,5a,6-四氢-3H-7-氧杂-1,2,2a ¹ ,4-四氮杂二苯并[cd,h]萸-9-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈 二 2,2,2-三氟乙酸盐
		2-氨基-4-((5aR)-8-氯-10-氟-4,5,5a,6-四氢-3H-7-氧杂-1,2,2a ¹ ,4-四氮杂二苯并[cd,h]萸-9-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈
1i		2-氨基-4-((5aR)-8-氯-10-氟-4,5,5a,6-四氢-3H-7-氧杂-1,2,2a ¹ ,4-四氮杂二苯并[cd,h]萸-9-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈 二 2,2,2-三氟乙酸盐 1i
		2-氨基-4-((5aS)-8-氯-10-氟-4,5,5a,6-四氢-3H-7-氧杂-1,2,2a ¹ ,4-四氮杂二苯并[cd,h]萸-9-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈
		2-氨基-4-((5aS)-8-氯-10-氟-4,5,5a,6-四氢-3H-7-氧杂-1,2,2a ¹ ,4-四氮杂二苯并[cd,h]萸-9-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈 二 2,2,2-三氟乙酸盐
		2-氨基-4-(7-氯-9-氟-1,2,3,3a,4,5-六氢-6-氧杂-2,3a ¹ ,11,12-四氮杂苯并[7,8]辛环并[1,2,3-cd]茛-8-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈
		2-氨基-4-(7-氯-9-氟-1,2,3,3a,4,5-六氢-6-氧杂-2,3a ¹ ,11,12-四氮杂苯并[7,8]辛环并[1,2,3-cd]茛-8-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈 二 2,2,2-三氟乙酸盐

		2-氨基-4-((3 <i>aS</i>)-7-氯-9-氟-1,2,3,3 <i>a</i> ,4,5-六氢-6-氧杂-2,3 <i>a</i> ¹ ,11,12-四氮杂苯并[7,8]辛环并[1,2,3- <i>cd</i>]茛-8-基)-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈
2i	 2i	2-氨基-4-((3 <i>aS</i>)-7-氯-9-氟-1,2,3,3 <i>a</i> ,4,5-六氢-6-氧杂-2,3 <i>a</i> ¹ ,11,12-四氮杂苯并[7,8]辛环并[1,2,3- <i>cd</i>]茛-8-基)-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈 二 2,2,2-三氟乙酸盐 2i
		2-氨基-4-((3 <i>aR</i>)-7-氯-9-氟-1,2,3,3 <i>a</i> ,4,5-六氢-6-氧杂-2,3 <i>a</i> ¹ ,11,12-四氮杂苯并[7,8]辛环并[1,2,3- <i>cd</i>]茛-8-基)-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈
		2-氨基-4-((3 <i>aR</i>)-7-氯-9-氟-1,2,3,3 <i>a</i> ,4,5-六氢-6-氧杂-2,3 <i>a</i> ¹ ,11,12-四氮杂苯并[7,8]辛环并[1,2,3- <i>cd</i>]茛-8-基)-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈 二 2,2,2-三氟乙酸盐

本公开的另一方面涉及通式(Iaa)所示的化合物或其盐:



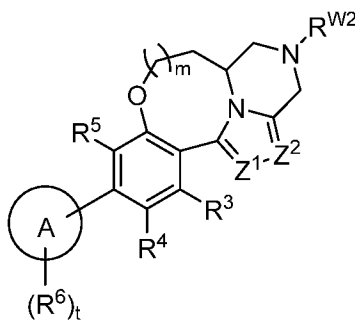
(Iaa)

其中:

R^{W2} 为氨基保护基; 优选地, R^{W2} 为叔丁氧羰基;

5 环 A、X、Y、 Z^1 、 Z^2 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、s 和 t 如通式(Ia)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(IIaa)所示的化合物或其盐:



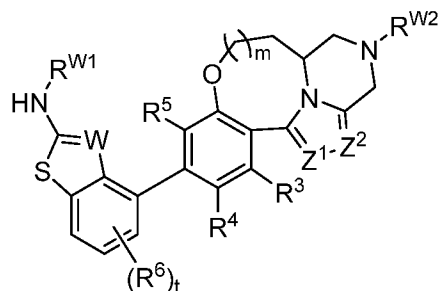
(IIaa)

其中:

R^{W2} 为氨基保护基; 优选地, R^{W2} 为叔丁氧羰基;

环 A、 Z^1 、 Z^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、m 和 t 如通式(IIa)中所定义。

5 本公开的另一方面涉及通式(IIIaa)所示的化合物或其盐:



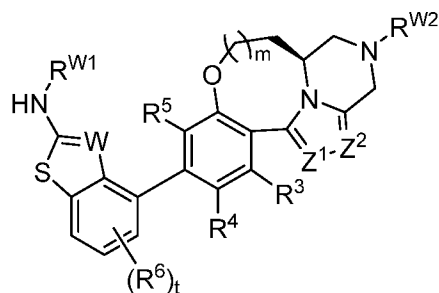
(IIIaa)

其中:

R^{W1} 和 R^{W2} 相同或不同, 且各自独立地为氨基保护基; 优选地, R^{W1} 和 R^{W2} 均为叔丁氧羰基;

10 W 、 Z^1 、 Z^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、m 和 t 如通式(IIIa)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(III-1aa)所示的化合物或其盐:



(III-1aa)

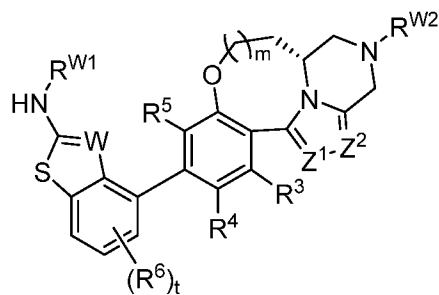
其中:

R^{W1} 和 R^{W2} 相同或不同, 且各自独立地为氨基保护基; 优选地, R^{W1} 和 R^{W2}

15 均为叔丁氧羰基;

W 、 Z^1 、 Z^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、m 和 t 如通式(III-1a)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(III-2aa)所示的化合物或其盐:



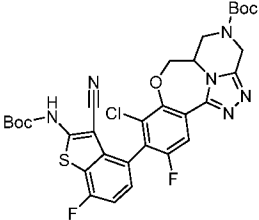
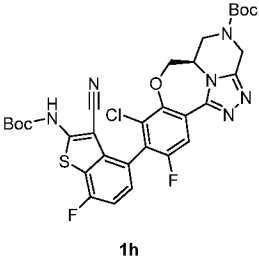
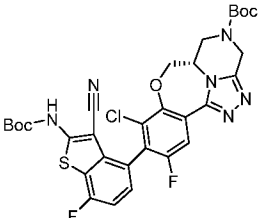
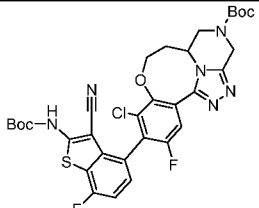
(III-2aa)

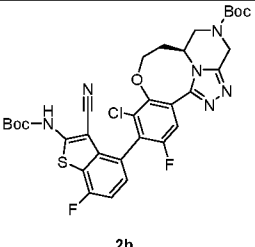
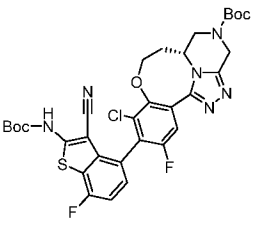
其中:

R^{W1} 和 R^{W2} 相同或不同，且各自独立地为氨基保护基；优选地， R^{W1} 和 R^{W2} 均为叔丁氧羰基；

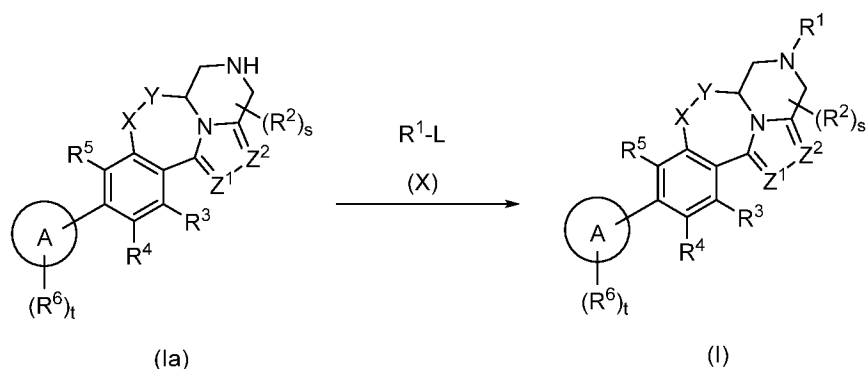
5 W、Z¹、Z²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、m 和 t 如通式(III-2a)中所定义。

表 C 本公开的典型中间体化合物包括但不限于:

化合物编号	化合物结构	命名
		9-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-8-氯-10-氟-5a,6-二氢-3H-7-氧杂-1,2,2a ¹ ,4-四氮杂二苯并[cd,h]莨-4(5H)-甲酸叔丁酯
1h		(5aR)-9-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-8-氯-10-氟-5a,6-二氢-3H-7-氧杂-1,2,2a ¹ ,4-四氮杂二苯并[cd,h]莨-4(5H)-甲酸叔丁酯 1h
		(5aS)-9-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-8-氯-10-氟-5a,6-二氢-3H-7-氧杂-1,2,2a ¹ ,4-四氮杂二苯并[cd,h]莨-4(5H)-甲酸叔丁酯
		8-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-7-氯-9-氟-3,3a,4,5-四氢-6-氧杂-2,3a ¹ ,11,12-四氮杂苯并[7,8]辛环并[1,2,3-cd]茛-2(1H)-甲酸叔丁酯

2h	 2h	(3aS)-8-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-7-氯-9-氟-3,3a,4,5-四氢-6-氧杂-2,3a ¹ ,11,12-四氮杂苯并[7,8]辛环并[1,2,3-cd]茛-2(1H)-甲酸叔丁酯 2h
		(3aR)-8-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-7-氯-9-氟-3,3a,4,5-四氢-6-氧杂-2,3a ¹ ,11,12-四氮杂苯并[7,8]辛环并[1,2,3-cd]茛-2(1H)-甲酸叔丁酯

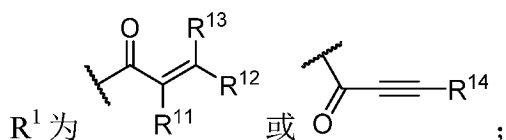
本公开的另一方面涉及一种制备通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的方法，其包括：



通式(Ia)化合物或其盐（优选二 2,2,2-三氟乙酸盐）和通式(X)化合物或其盐发生反应得到通式(I)化合物或其可药用的盐；

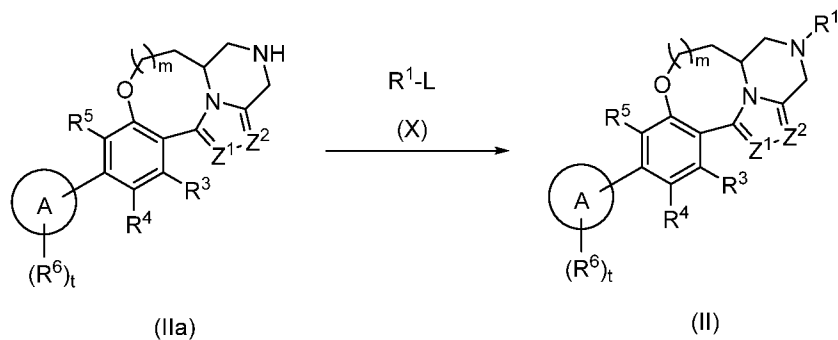
其中：

L 为卤素；优选地，L 为 Cl；



环 A、X、Y、Z¹、Z²、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、s 和 t 如通式(I)中所定义。

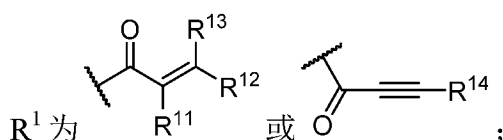
本公开的另一方面涉及一种制备通式(II)所示的化合物或其可药用的盐的方法，其包括：



通式(IIa)化合物或其盐（优选二 2,2,2-三氟乙酸盐）和通式(X)化合物或其盐发生反应得到通式(II)化合物或其可药用的盐；

其中：

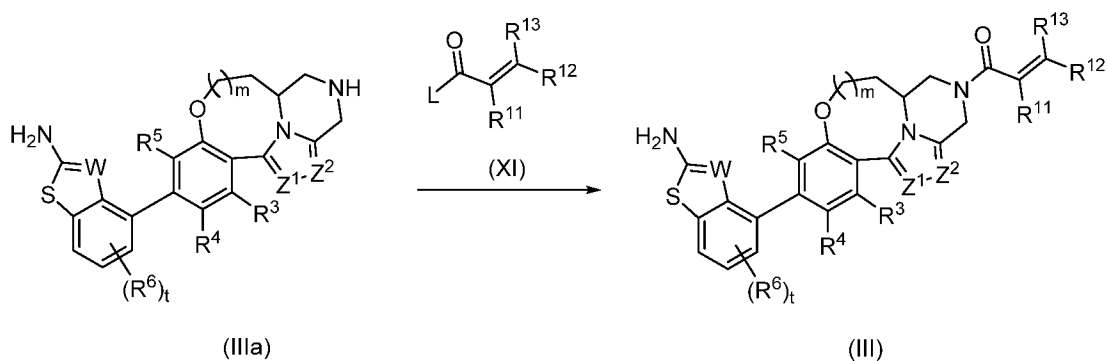
- 5 L 为卤素；优选地，L 为 Cl；



m 为 0 或 1；

环 A、 Z^1 、 Z^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 t 如通式(II)中所定义。

- 10 本公开的另一方面涉及一种制备通式(III)所示的化合物或其可药用的盐的方法，其包括：



通式(IIIa)化合物或其盐（优选二 2,2,2-三氟乙酸盐）和通式(XI)化合物或其盐发生反应得到通式(III)化合物或其可药用的盐；

其中：

- 15 L 为卤素；优选地，L 为 Cl；

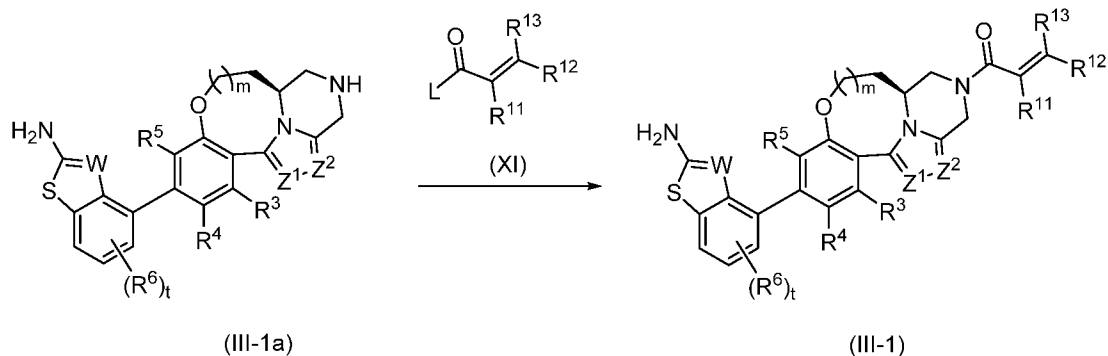
W 为 C(CN)或 N；

t 为 0、1、2 或 3；

m 为 0 或 1；

Z^1 、 Z^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 如通式(III)中所定义。

- 20 本公开的另一方面涉及一种制备通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法，其包括：



通式(III-1a)化合物或其盐（优选二 2,2,2-三氟乙酸盐）和通式(XI)化合物或其盐发生反应得到通式(III-1)化合物或其可药用的盐；

其中：

5 L 为卤素；优选地，L 为 Cl；

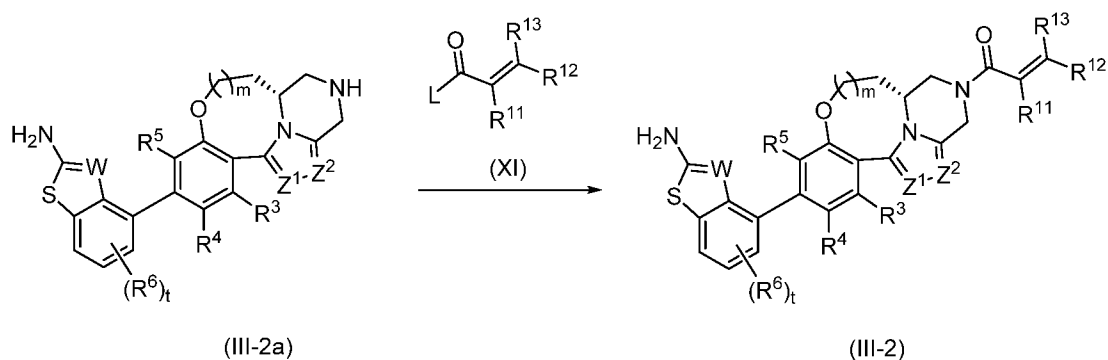
W 为 C(CN)或 N；

t 为 0、1、2 或 3；

m 为 0 或 1；

Z¹、Z²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹¹、R¹² 和 R¹³ 如通式(III-1)中所定义。

10 本公开的另一方面涉及一种制备通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐的方法，其包括：



通式(III-2a)化合物或其盐（优选二 2,2,2-三氟乙酸盐）和通式(XI)化合物或其盐发生反应得到通式(III-2)化合物或其可药用的盐；

15 其中：

L 为卤素；优选地，L 为 Cl；

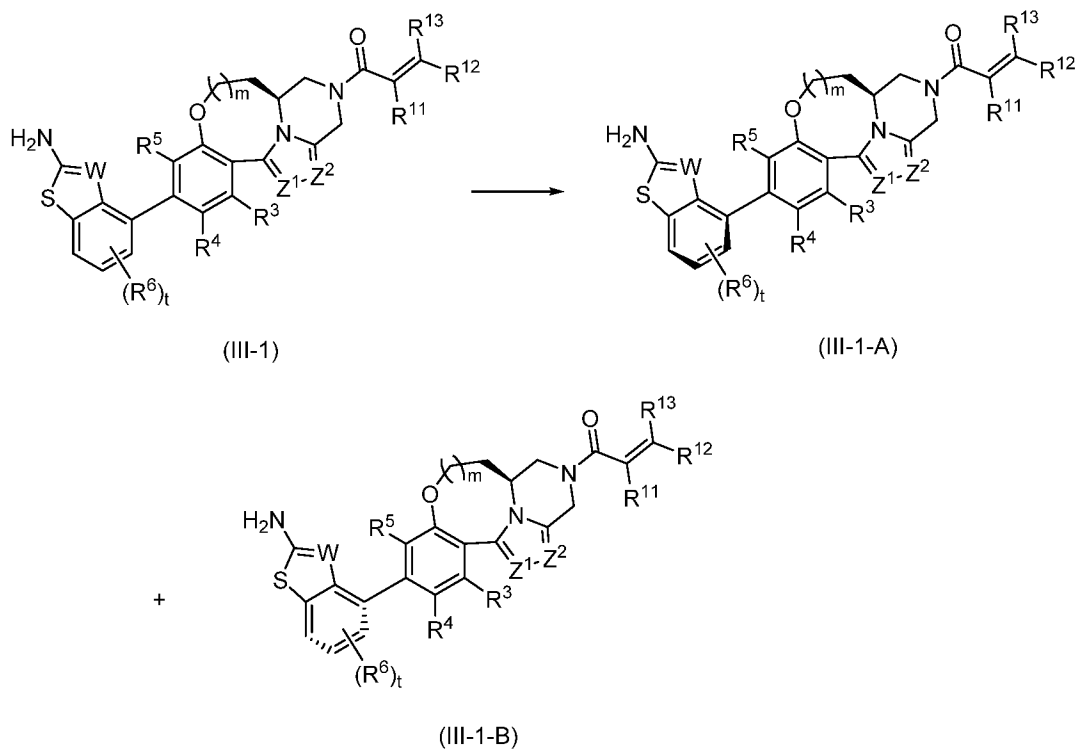
W 为 C(CN)或 N；

t 为 0、1、2 或 3；

m 为 0 或 1；

20 Z¹、Z²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹¹、R¹² 和 R¹³ 如通式(III-2)中所定义。

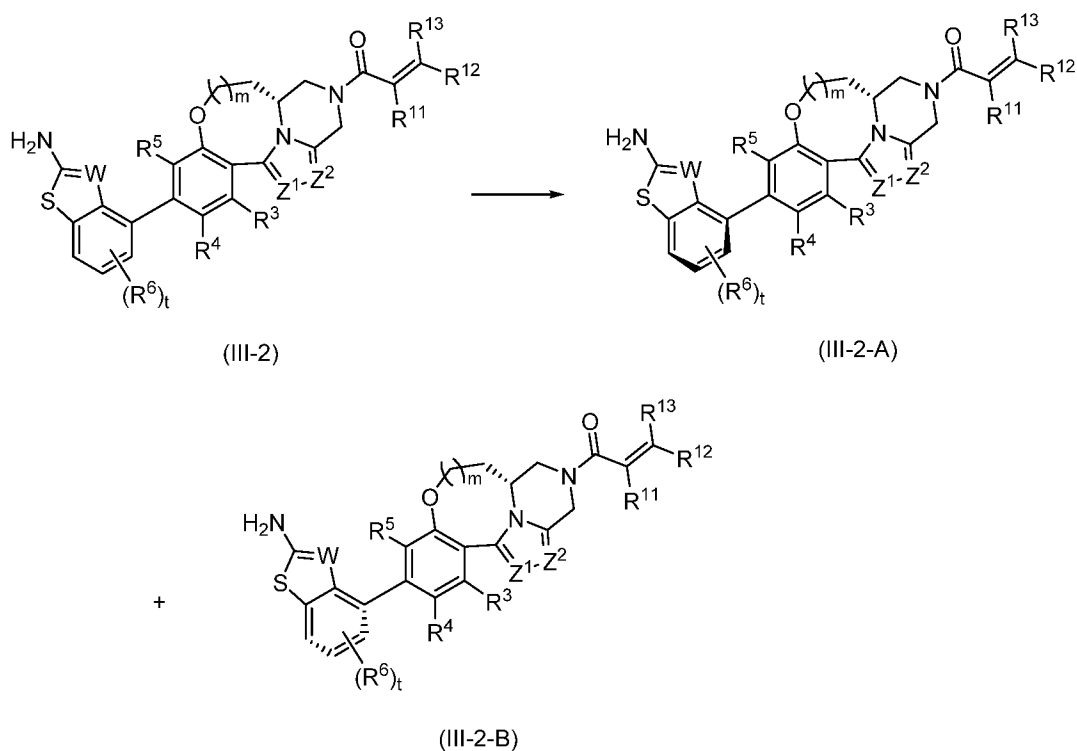
本公开的另一方面涉及一种制备通式(III-1-A)和通式(III-1-B)所示的化合物或其可药用的盐的方法，其包括：



通式(III-1)化合物或其可药用的盐经拆分得到通式(III-1-A)和通式(III-1-B)化合物或其可药用的盐；

其中：

- 5 W、Z¹、Z²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹¹、R¹²、R¹³、m 和 t 如通式(III-1)中所定义。
 本公开的另一方面涉及一种制备通式(III-2-A)和通式(III-2-B)所示的化合物或其可药用的盐的方法，其包括：



通式(III-2)化合物或其可药用的盐经拆分得到通式(III-2-A)和通式(III-2-B)化

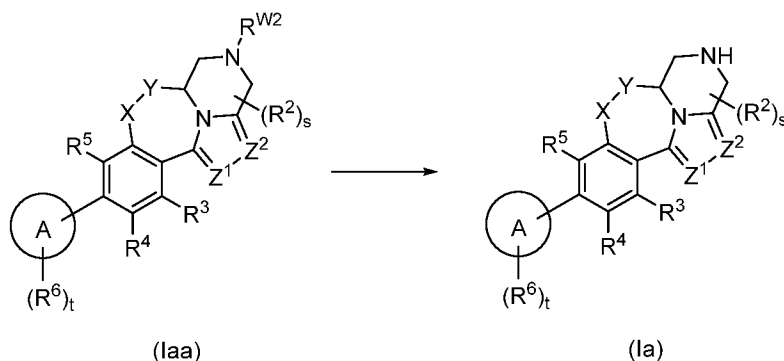
合物或其可药用的盐；

其中：

W、 Z^1 、 Z^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、m 和 t 如通式(III-2)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(Ia)所示的化合物或其可药用的盐的方法，其包括：

5 法，其包括：



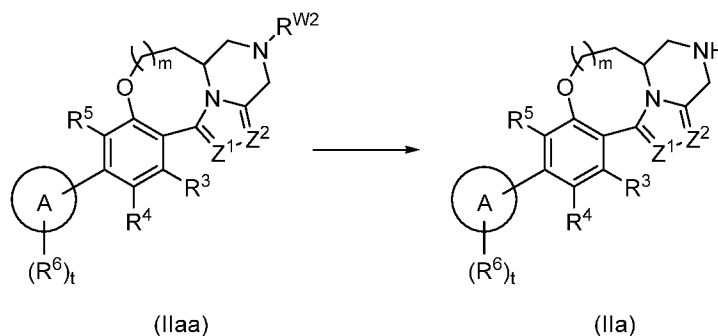
通式(Iaa)化合物或其盐脱去 R^{W2} 得到通式(Ia)化合物或其可药用的盐；

其中：

R^{W2} 为氨基保护基；优选地， R^{W2} 为叔丁氧羰基；

10 环 A、X、Y、 Z^1 、 Z^2 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、s 和 t 如通式(Ia)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(IIa)所示的化合物或其可药用的盐的方法，其包括：



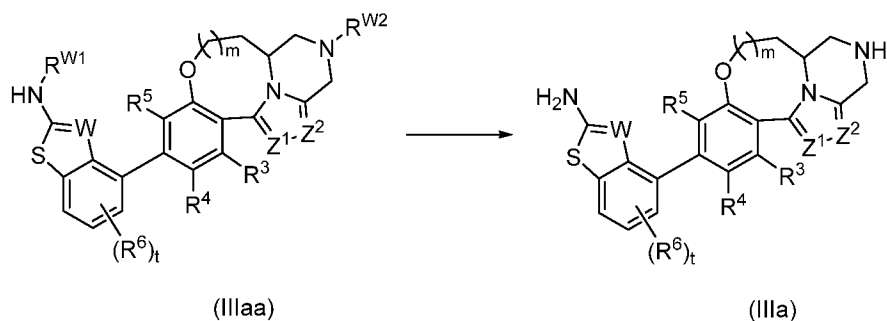
通式(IIaa)化合物或其盐脱去 R^{W2} 得到通式(IIa)化合物或其可药用的盐；

15 其中：

R^{W2} 为氨基保护基；优选地， R^{W2} 为叔丁氧羰基；

环 A、 Z^1 、 Z^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、m 和 t 如通式(IIa)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(IIIa)所示的化合物或其可药用的盐的方法，其包括：

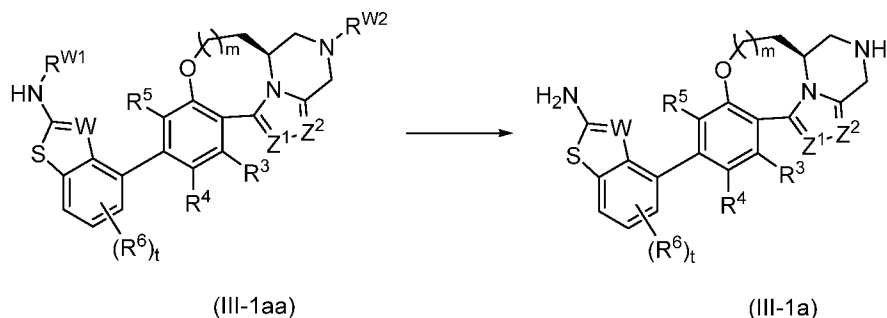


通式(IIIaa)化合物或其盐脱去 R^{W1} 和 R^{W2} 得到通式(IIIa)化合物或其可药用的盐;

其中:

- 5 R^{W1} 和 R^{W2} 均为氨基保护基; 优选地, R^{W1} 和 R^{W2} 均为叔丁氧羰基;
 W 、 Z^1 、 Z^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 m 和 t 如通式(IIIa)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(III-1a)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 其包括:

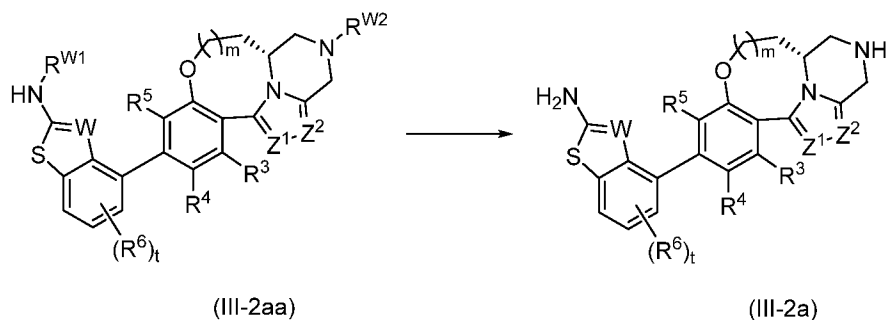


- 10 通式(III-1aa)化合物或其盐脱去 R^{W1} 和 R^{W2} 得到通式(III-1a)化合物或其可药用的盐;

其中:

- R^{W1} 和 R^{W2} 均为氨基保护基; 优选地, R^{W1} 和 R^{W2} 均为叔丁氧羰基;
 W 、 Z^1 、 Z^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 m 和 t 如通式(III-1a)中所定义。

- 15 本公开的另一方面涉及一种制备通式(III-2a)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 其包括:



通式(III-2aa)化合物或其盐脱去 R^{W1} 和 R^{W2} 得到通式(III-2a)化合物或其可药用的盐;

- 20 其中:

R^{W1} 和 R^{W2} 均为氨基保护基；优选地， R^{W1} 和 R^{W2} 均为叔丁氧羰基；

W 、 Z^1 、 Z^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 m 和 t 如通式(III-2a)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种药物组合物，所述药物组合物含有本公开通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(III-1-A)、通式(III-1-B)、通式(III-2-A)、通式(III-2-B)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本公开进一步涉及通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(III-1-A)、通式(III-1-B)、通式(III-2-A)、通式(III-2-B)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐或包含其的药物组合物在制备用于抑制 KRAS G12C 的药物中的用途。

本公开进一步涉及通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(III-1-A)、通式(III-1-B)、通式(III-2-A)、通式(III-2-B)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐或包含其的药物组合物在制备用于治疗 and/or 预防由 KRAS G12C 介导的疾病或病症的药物中的用途。

本公开进一步涉及通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(III-1-A)、通式(III-1-B)、通式(III-2-A)、通式(III-2-B)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐或包含其的药物组合物在制备用于治疗 and/or 预防肿瘤的药物中的用途。

本公开还涉及一种抑制 KRAS G12C 的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(III-1-A)、通式(III-1-B)、通式(III-2-A)、通式(III-2-B)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐，或包含其的药物组合物。

本公开还涉及一种治疗和/or 预防由 KRAS G12C 介导的疾病或病症的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(III-1-A)、通式(III-1-B)、通式(III-2-A)、通式(III-2-B)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐，或包含其的药物组合物。

本公开还涉及一种治疗和/or 预防肿瘤的方法，其包括给予所需患者治疗和/or 预防有效量的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(III-1-A)、通式(III-1-B)、通式(III-2-A)、通式(III-2-B)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐，或包含其的药物组合物。

本公开进一步涉及一种通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(III-1-A)、通式(III-1-B)、通式(III-2-A)、通式(III-2-B)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐，或包含其的药物组合物，其用作药物。

本公开进一步涉及通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(III-1-A)、通式(III-1-B)、通式(III-2-A)、通式(III-2-B)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐，或包含其的药物组合物，其用作 KRAS G12C 抑制剂。

本公开进一步涉及通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(III-1-A)、通式(III-1-B)、通式(III-2-A)、通式(III-2-B)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐，或包含其的药物组合物，其用于治疗 and/或预防由 KRAS G12C 介导的疾病或病症。

- 5 本公开进一步涉及通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(III-1-A)、通式(III-1-B)、通式(III-2-A)、通式(III-2-B)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐，或包含其的药物组合物，其用于治疗 and/或预防肿瘤。

本公开中如上所述的由 KRAS G12C 介导的疾病或病症优选为肿瘤。

- 本公开中如上所述的肿瘤为癌症；所述的癌症优选选自肺癌（如非小细胞肺癌和小细胞肺癌）、胰腺癌、宫颈癌、食管癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胆管癌、结直肠癌（如结肠癌和直肠癌）、肝癌、乳腺癌、前列腺癌、甲状腺癌、胃癌、尿路上皮癌、睾丸癌、白血病、皮肤癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、膀胱癌、头颈癌、肾癌、鼻咽癌、骨癌、淋巴瘤、黑色素瘤、肉瘤、外周神经上皮瘤、胶质瘤（如星形细胞瘤和成胶质细胞瘤）、脑瘤和骨髓瘤；更优选选自肺癌（如非小细胞肺癌）、胰腺癌、宫颈癌、食管癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胆管癌和结直肠癌。
- 10
- 15

- 可将活性化合物制成适合于通过任何适当途径给药的形式，活性化合物优选是以单位剂量的方式，或者是以患者可以以单剂自我给药的方式。本公开化合物或组合物的单位剂量的表达方式可以是片剂、胶囊、扁囊剂、瓶装药水、药粉、颗粒剂、锭剂、栓剂、再生药粉或液体制剂。
- 20

作为一般性指导，合适的单位剂量可以是 0.1~1000mg。

本公开的药物组合物除活性化合物外，可含有一种或多种辅料，所述辅料选自以下成分：填充剂（稀释剂）、粘合剂、润湿剂、崩解剂或赋形剂等。根据给药方法的不同，组合物可含有 0.1 至 99 重量%的活性化合物。

- 25 含活性成分的药物组合物可以是适用于口服的形式，例如片剂、糖锭剂、锭剂、水或油混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊，或糖浆剂或酏剂。可按照本领域任何已知制备药用组合物的方法制备口服组合物，此类组合物可含有一种或多种选自以下的成分：甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂，以提供悦目和可口的药用制剂。片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂、造粒剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂。
- 30 这些片剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收，因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包衣。

也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂或其中活性成分与水溶性载体或油溶媒混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

水混悬液含有活性物质和用于混合的适宜制备水混悬液的赋形剂。此类赋形剂是悬浮剂、分散剂或湿润剂。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂。

油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油或矿物油配制而成。油悬浮液可含有增稠剂。可加入上述的甜味剂和矫味剂，以提供可口的制剂。可通过加入抗氧化剂保存这些组合物。

本公开的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油、矿物油或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂，乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧化剂。此类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、着色剂和抗氧化剂。

本公开的药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳，可通过局部大量注射将注射液或微乳注入患者的血流中。或者，最好按可保持本公开化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度，可使用连续静脉内递药装置。这种装置的实例是 Deltec CADD-PLUS. TM. 5400 型静脉注射泵。

本公开的药物组合物可以是用于肌内和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术，用适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液。此外，可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的，可使用任何调和固定油。此外，脂肪酸也可以制备注射剂。

可按用于直肠给药的栓剂形式给予本公开化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体，因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。

如本领域技术人员所熟知的，药物的给药剂量依赖于多种因素，包括但不限于以下因素：所用具体化合物的活性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行为、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合、疾病的严重性等；另外，最佳的治疗方式如治疗的模式、化合物的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

术语说明

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和的直链或带有支链的脂肪族烃基，其具有 1 至 20 个（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）碳原子（即 C₁₋₂₀ 烷基）。所述烷基优选具有 1 至 12 个碳原子的烷基（即 C₁₋₁₂ 烷基），更优选具有 1 至 6 个碳原子的烷基（即 C₁₋₆ 烷基）。非限制性的实例包括：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊

基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“烯基”指分子中含有至少一个碳碳双键的烷基，其中烷基的定义如上所述，其具有 2 至 12 个（例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个）碳原子（即 C_{2-12} 烯基）。所述烯基优选具有 2 至 6 个碳原子的烯基（即 C_{2-6} 烯基）。非限制性的实例包括：乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“炔基”指分子中含有至少一个碳碳三键的烷基，其中烷基的定义如上所述，其具有 2 至 12 个（例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个）碳原子（即 C_{2-12} 炔基）。所述炔基优选具有 2 至 6 个碳原子的炔基（即 C_{2-6} 炔基）。非限制性的实例包括：乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。炔基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)，其中烷基的定义如上所述。非限制性的实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基等。烷氧基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

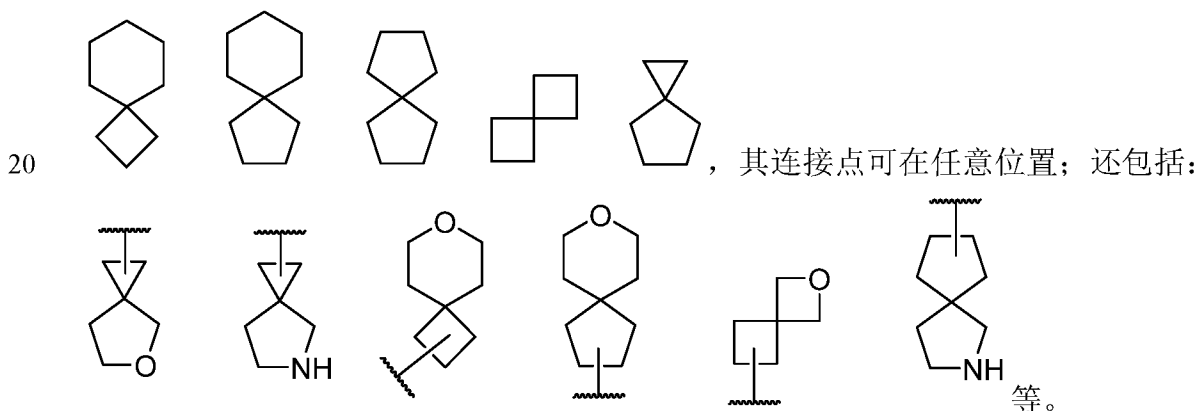
术语“环烷基”指饱和或部分不饱和的单环全碳环（即单环环烷基）或多环系统（即多环环烷基），其具有 3 至 20 个（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、

12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个) 环原子 (即 3 至 20 元环烷基)。所述环烷基优选具有 3 至 12 个环原子的环烷基 (即 3 至 12 元环烷基), 更优选具有 3 至 8 个环原子的环烷基 (即 3 至 8 元环烷基), 最优选具有 3 至 6 个环原子的环烷基 (即 3 至 6 元环烷基)。

- 5 所述的单环环烷基, 非限制性的实例包括: 环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基和环辛基等。

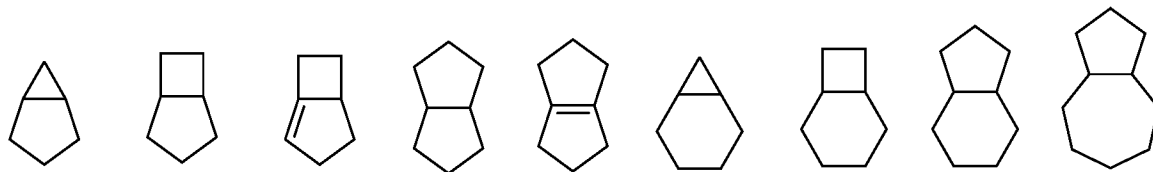
所述的多环环烷基包括: 螺环烷基、稠环烷基和桥环烷基。

- 术语“螺环烷基”指环之间共用一个碳原子 (称螺原子) 的多环系统, 其环内可以含有一个或多个双键, 或其环内可以含有一个或多个选自氮、氧和硫的杂原子 (所述的氮可任选被氧化, 即形成氮氧化物; 所述的硫可任选被氧代, 即形成亚砷或砷, 但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-), 条件是至少含有一个全碳环且连接点在该全碳环上, 其具有 5 至 20 个 (例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个) 环原子 (即 5 至 20 元螺环烷基)。所述螺环烷基优选具有 6 至 14 个环原子的螺环烷基 (即 6 至 14 元螺环烷基), 更优选具有 7 至 10 个环原子的螺环烷基 (即 7 至 10 元螺环烷基)。所述螺环烷基包括单螺环烷基和多螺环烷基 (如双螺环烷基等), 优选单螺环烷基或双螺环烷基, 更优选 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元单螺环烷基。非限制性的实例包括:

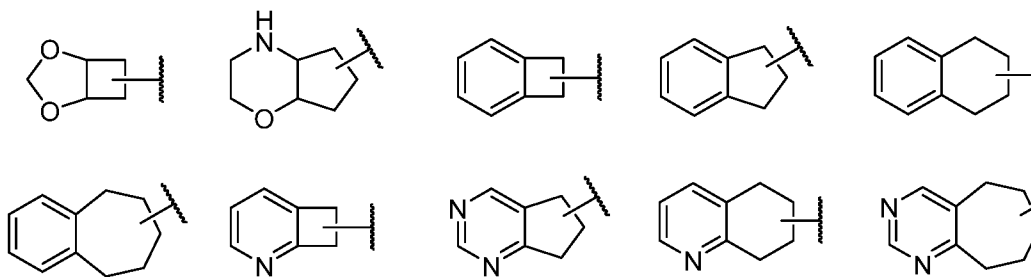


- 术语“稠环烷基”指环之间共享毗邻的两个碳原子的多环系统, 其为单环环烷基与一个或多个单环环烷基稠合, 或者单环环烷基与杂环基、芳基或杂芳基中的一个或多个稠合, 其中连接点在单环环烷基上, 其环内可以含有一个或多个双键, 且具有 5 至 20 个 (例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个) 环原子 (即 5 至 20 元稠环烷基)。所述稠环烷基优选具有 6 至 14 个环原子的稠环烷基 (即 6 至 14 元稠环烷基), 更优选具有 7 至 10 个环原子的稠环烷基 (即 7 至 10 元稠环烷基)。所述稠环烷基包括双环稠环烷基和多环稠环烷基 (如三环稠环烷基、四环稠环烷基等), 优选双环稠环烷基或三环稠环烷基, 更优选 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元

/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元双环稠环烷基。非限制性的实例包括：

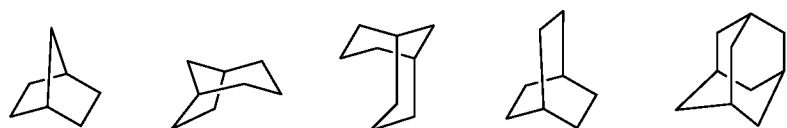


，其连接点可在任意位置；还包括：



5 等。

术语“桥环烷基”指环之间共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环系统，其环内可以含有一个或多个双键，且具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）碳原子（即 5 至 20 元桥环烷基）。所述桥环烷基优选具有 6 至 14 个碳原子的桥环烷基（即 6 至 14 元桥环烷基），更优选具有 7 至 10 个碳原子的桥环烷基（即 7 至 10 元桥环烷基）。所述桥环烷基包括双环桥环烷基和多环桥环烷基（如三环桥环烷基、四环桥环烷基等），优选双环桥环烷基或三环桥环烷基。非限制性的实例包括：



，其连接点可在任意位置。

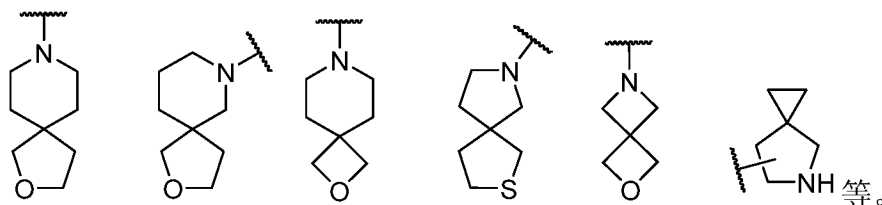
15 环烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氧代基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

20 术语“杂环基”指饱和或部分不饱和的单环杂环（即单环杂环基）或多环杂环系统（即多环杂环基），其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），且具有 3 至 20 个（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 3 至 20 元杂环基）。所述杂环基优选具有 3 至 12 个环原子的杂环基（即 3 至 12 元杂环基）；进一步优选具有 3 至 8 个环原子的杂环基（即 3 至 8 元杂环基）；更优选具有 3 至 6 个环原子的杂环基（即 3 至 6 元杂环基）；最优选具有 5 或 6 个环原子的杂环基（即 5 或 6 元杂环基）。

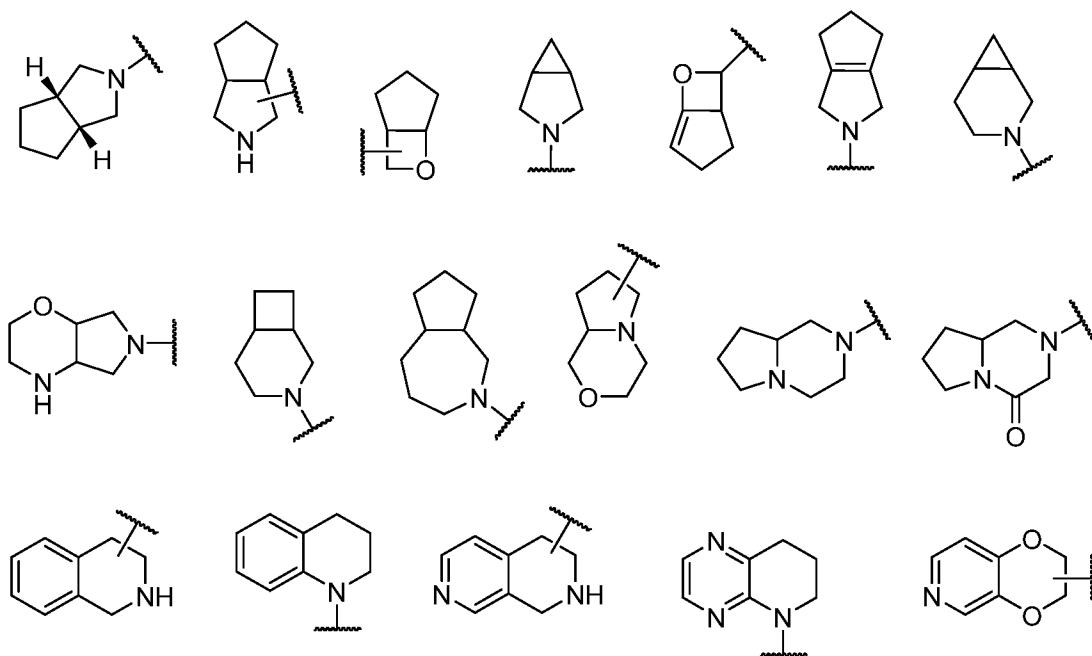
所述的单环杂环基，非限制性的实例包括：吡咯烷基、四氢吡喃基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基和高哌嗪基等。

所述的多环杂环基包括螺杂环基、稠杂环基和桥杂环基。

术语“螺杂环基”指环之间共用一个原子（称螺原子）的多环杂环系统，其环内可以含有一个或多个双键，且其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），条件是至少含有一个单环杂环基且连接点在该单环杂环基上，其具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 5 至 20 元螺杂环基）。所述螺杂环基优选具有 6 至 14 个环原子的螺杂环基（即 6 至 14 元螺杂环基），更优选具有 7 至 10 个环原子的螺杂环基（即 7 至 10 元螺杂环基）。所述螺杂环基包括单螺杂环基和多螺杂环基（如双螺杂环基等），优选单螺杂环基或双螺杂环基，更优选 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元单螺杂环基。非限制性的实例包括：

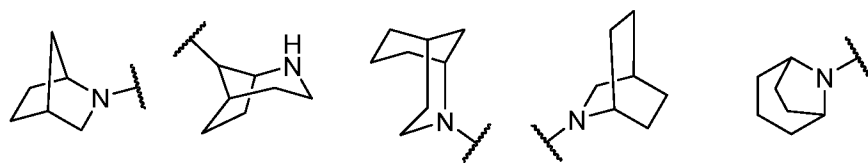


术语“稠杂环基”指环之间共享毗邻的两个原子的多环杂环系统，其环内可以含有一个或多个双键，且其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），其为单环杂环基与一个或多个单环杂环基稠合，或者单环杂环基与环烷基、芳基或杂芳基中的一个或多个稠合，其中连接点在单环杂环基上，且具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 5 至 20 元稠杂环基）。所述稠杂环基优选具有 6 至 14 个环原子的稠杂环基（即 6 至 14 元稠杂环基），更优选具有 7 至 10 个环原子的稠杂环基（即 7 至 10 元稠杂环基）。所述稠杂环基包括双环和多环稠杂环基（如三环稠杂环基、四环稠杂环基等），优选双环稠杂环基或三环稠杂环基，更优选 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元双环稠杂环基。非限制性的实例包括：



等。

- 术语“桥杂环基”指环之间共用两个不直接连接的原子（氮、氧或硫）的多环杂环系统，其环内可以含有一个或多个双键，并且其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚砷或砷，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S-），其具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 5 至 20 元桥杂环基）。所述桥杂环基优选具有 6 至 14 个环原子的桥杂环基（即 6 至 14 元桥杂环基），更优选具有 7 至 10 个环原子的桥杂环基（即 7 至 10 元桥杂环基）。根据组成环的数目可以分为双环桥杂环基和多环桥杂环基（如三环桥杂环基、四环桥杂环基等），优选双环桥杂环基或三环桥杂环基。非限制性的实例包括：

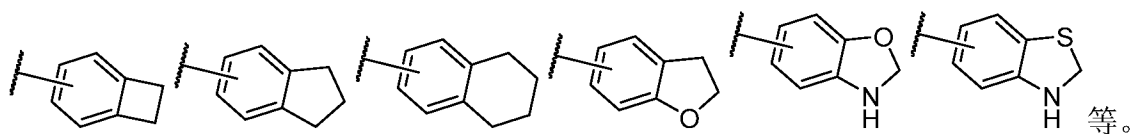


等。

- 杂环基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氧代基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

- 术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的单环全碳芳环（即单环芳基）或多环芳环系统（即多环芳基），其具有 6 至 14 个（例如 6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个）环原子（即 6 至 14 元芳基）。所述芳基优选具有 6 至 10 个环原子的芳基（即 6 至 10 元芳基）。所述的单环芳基，例如苯基。所述的多环芳基，非限制性的实例包括：萘基、蒽基、菲基等。所述多环芳基还包括苯基与杂环基或环

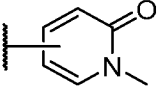
烷基中的一个或多个稠合，或萘基与杂环基或环烷基中的一个或多个稠合，其中连接点在苯基或萘基上，并且在这种情况下，环原子个数继续表示多环芳环系统中的环原子个数，非限制性的实例包括：



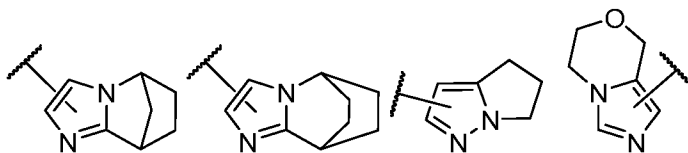
- 5 芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氧代基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

- 10 术语“杂芳基”指具有共轭的 π 电子体系的单环杂芳环（即单环杂芳基）或多环杂芳环系统（即多环杂芳基），其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚砷或砷，但不包括 -O-O-、-O-S-或-S-S-），其具有 5 至 14 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个）环原子（即 5 至 14 元杂芳基）。所述杂芳基优选具有 5 至 10 个环原子的杂芳基（即 5 至 10 元杂芳基），更
- 15 优选具有 5 或 6 个环原子的单环杂芳基（即 5 或 6 元单环杂芳基）或具有 8 至 10 个环原子的双环杂芳基（即 8 至 10 元双环杂芳基），最优选环内含有 1、2 或 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 或 6 元单环杂芳基或环内含有 1、2 或 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 8 至 10 元双环杂芳基。

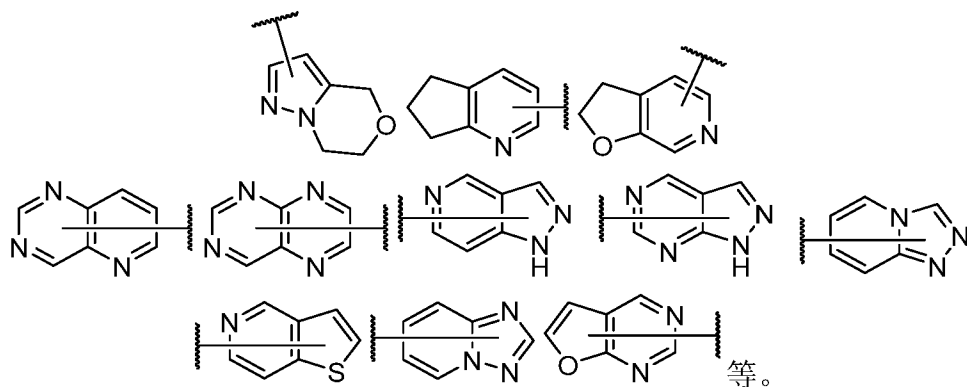
- 20 所述的单环杂芳基，非限制性的实例包括：呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、呋咱基、吡咯基、N-烷基吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡啶酮基、N-烷基吡

啶酮（如  等）、吡嗪基、哒嗪基等。

- 25 所述的多环杂芳基，非限制性的实例包括：吡啶基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹唑啉基、苯并噻唑基、咪唑基等。所述多环杂芳基还包括单环杂芳基与一个或多个芳基稠合，其中连接点在芳香环上，并且在这种情况下，环原子个数继续表示多环杂芳环系统中的环原子个数。所述多环杂芳基还包括单环杂芳基与环烷基或杂环基中的一个或多个稠合，其中连接点在单环杂芳环上，并且在这种情况下，环原子个数继续表示多环杂芳环系统中的环原子个数。非限制性的实例包括：



30



杂芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“氨基保护基”是指为了使分子其它部位进行反应时氨基保持不变，在氨基上引入的易于脱去的基团。非限制性的实例包括：(三甲基硅)乙氧基甲基、四氢吡喃基、叔丁氧羰基 (Boc)、苄氧羰基 (Cbz)、苄甲氧羰基 (Fmoc)、烯丙氧羰基 (Alloc)、三甲基硅乙氧羰基 (Teoc)、甲氧羰基、乙氧羰基、邻苯二甲酰基 (Pht)、对甲苯磺酰基 (Tos)、三氟乙酰基 (Tfa)、三苯甲基 (Trt)、2,4-二甲氧基苄基 (DMB)、乙酰基、苄基、烯丙基、对甲氧苄基等。

术语“羟基保护基”是指在羟基上引入的易于脱去的基团，用于阻断或保护羟基而在化合物的其它官能团上进行反应。非限制性的实例包括：三甲基硅基 (TMS)、三乙基硅基 (TES)、三异丙基硅基 (TIPS)、叔丁基二甲基硅基 (TBS)、叔丁基二苯基硅基 (TBDPS)、甲基、叔丁基、烯丙基、苄基、甲氧基甲基 (MOM)、乙氧基乙基、2-四氢吡喃基 (THP)、甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、对硝基苯甲酰基等。

术语“环烷基氧基”指环烷基-O-，其中环烷基如上所定义。

术语“杂环基氧基”指杂环基-O-，其中杂环基如上所定义。

术语“芳基氧基”指芳基-O-，其中芳基如上所定义。

术语“杂芳基氧基”指杂芳基-O-，其中杂芳基如上所定义。

术语“烷硫基”指烷基-S-，其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代，其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷氧基”指烷氧基被一个或多个卤素取代，其中烷氧基如上所定义。

术语“氘代烷基”指烷基被一个或多个氘原子取代，其中烷基如上所定义。

术语“羟烷基”指烷基被一个或多个羟基取代，其中烷基如上所定义。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“羟基”指-OH。

术语“巯基”指-SH。

术语“氨基”指-NH₂。

术语“氰基”指-CN。

术语“硝基”指-NO₂。

5 术语“氧代”或“氧代基”指“=O”。

术语“羰基”指 C=O。

术语“羧基”指-C(O)OH。

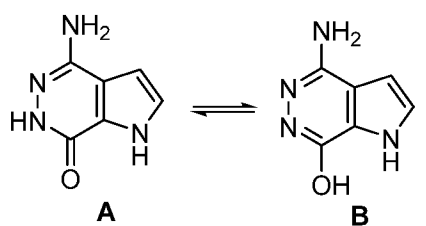
术语“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)、-C(O)O(环烷基)、(烷基)C(O)O-或(环烷基)C(O)O-，其中烷基和环烷基如上所定义。

10 本公开化合物可以存在特定的立体异构体形式。术语“立体异构体”是指结构相同但原子在空间中的排列不同的异构体。其包括顺式和反式（或 *Z* 和 *E*）异构体、(-)-和(+)-异构体、(*R*)-和(*S*)-对映异构体、非对映异构体、(*D*)-和(*L*)-异构体、互变异构体、阻转异构体、构象异构体及其混合物（如外消旋体、非对映异构体的混合物）。本公开化合物中的取代基可以存在另外的不对称原子。所有这些立体
15 异构体以及它们的混合物，均包括在本公开的范围内。可以通过手性合成、手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(-)-和(+)-异构体、(*R*)-和(*S*)-对映异构体以及(*D*)-和(*L*)-异构体。本公开某化合物的一种异构体，可以通过不对称合成或者手性助剂来制备，或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所
20 公知的常规方法进行非对映异构体拆分，得到纯的异构体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过色谱法完成。

本公开所述化合物的化学结构中，键“/”表示未指定构型，即如果化学结构中存在手性异构体，键“/”可以为“”或“”，或者同时包含“”和“”两种构型。对于所有的碳-碳双键，即使仅命名了一个构型，*Z* 型和 *E* 型均包括在内。

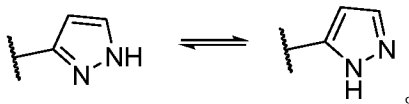
25 本公开的化合物可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含在本公开的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指平衡存在并且容易从一种异构形式转化为另一种异构形式的结构异构体。其包括所有可能的互变异构体，即以单一异构体的形式或以所述互变异构体的任意比例的混合物的形式存在。非限制性的实例包括：酮-烯醇、亚胺-烯胺、内酰胺-内酰亚胺等。

30 内酰胺-内酰亚胺平衡实例是在如下所示的 A 和 B 之间：



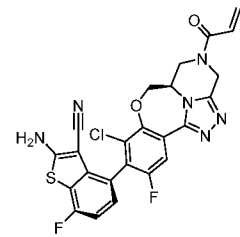
如当提及吡唑基时，应理解为包括如下两种结构中的任何一种或两种互变异

构体的混合物：



所有的互变异构形式在本公开的范围內，且化合物的命名不排除任何互变异构体。

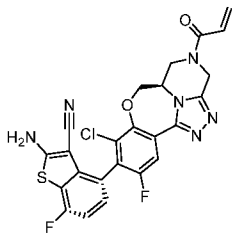
- 5 本公开的化合物可包含阻转异构体。术语“阻转异构体”是由于围绕分子中单键的旋转受阻或大大减慢（这是由于与分子的其它部分的空间相互作用和在单键的两端处取代基是不对称的结果）而产生的构象立体异构体，其互变是足够慢的，以允许在预定条件下分开和分离。例如，某些本公开化合物可以以阻转异构体的混合物的形式（如等比例混合物、富集一种阻转异构体的混合物等）或经纯



- 10 化的一种阻转异构体的形式存在。非限制性的实例包括：

1-p1

和



1-p2

等。

- 本公开的化合物包括其化合物的所有合适的同位素衍生物。术语“同位素衍生物”是指至少一个原子被具有相同原子序数但原子质量不同的原子替代的化合物。可引入到本公开化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘等的稳定和放射性的同位素，例如分别为 ^2H （氘，D）、 ^3H （氚，T）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{129}I 和 ^{131}I 等，优选氘。
- 15 相比于未氘代药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本公开的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本公开的范围之内。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换，其中氘的替换可以是部分或完全的，部分氘的替换是指至少一个氢被至少一个氘替换。

- 当一个位置被特别地指定为氘 D 时，该位置应理解为具有大于氘的天然丰度（其为 0.015%）至少 1000 倍的丰度的氘（即至少 15% 的氘掺入）。示例中化合物的具有大于氘的天然丰度可以是至少 1000 倍的丰度的氘（即至少 15% 的氘掺入）、
- 25

至少 2000 倍的丰度的氘（即至少 30%的氘掺入）、至少 3000 倍的丰度的氘（即至少 45%的氘掺入）、至少 3340 倍的丰度的氘（即至少 50.1%的氘掺入）、至少 3500 倍的丰度的氘（即至少 52.5%的氘掺入）、至少 4000 倍的丰度的氘（即至少 60%的氘掺入）、至少 4500 倍的丰度的氘（即至少 67.5%的氘掺入）、至少 5000 倍的丰度的氘（即至少 75%的氘掺入）、至少 5500 倍的丰度的氘（即至少 82.5%的氘掺入）、至少 6000 倍的丰度的氘（即至少 90%的氘掺入）、至少 6333.3 倍的丰度的氘（即至少 95%的氘掺入）、至少 6466.7 倍的丰度的氘（即至少 97%的氘掺入）、至少 6600 倍的丰度的氘（即至少 99%的氘掺入）、至少 6633.3 倍的丰度的氘（即至少 99.5%的氘掺入）或更高丰度的氘。

“任选地”或“任选”是指随后所描述的事件或环境可以但不必然发生，其包括该事件或环境发生或不发生两种情形。例如“任选地（任选）被卤素或者氰基取代的烷基”包括烷基被卤素或者氰基取代的情形和烷基不被卤素和氰基取代的情形。

“取代”或“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选 1~6 个，更优选 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下（通过实验或理论）确定可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和键的碳原子（如烯）结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其可药用的盐与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如药学上可接受的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

“可药用的盐”是指本公开化合物的盐，可选自无机盐或有机盐。这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。可以在化合物的最终分离和纯化过程中，或通过使合适的基团与合适的碱或酸反应来单独制备。通常用于形成药学上可接受的盐的碱包括无机碱，例如氢氧化钠和氢氧化钾，以及有机碱，例如氨。通常用于形成药学上可接受的盐的酸包括无机酸以及有机酸。

针对药物或药理学活性剂而言，术语“治疗有效量”是指足以达到或至少部分达到预期效果的药物或药剂的用量。治疗有效量的确定因人而异，取决于受体的年龄和一般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的治疗有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

本文所用的术语“药学上可接受的”是指这些化合物、材料、组合物和/或剂型，在合理的医学判断范围内，适用于与患者组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症，具有合理的获益/风险比，并且对预期的用途是有效。

本文所使用的，单数形式的“一个”、“一种”和“该”包括复数引用，反之亦然，除非上下文另外明确指出。

当将术语“约”应用于诸如 pH、浓度、温度等的参数时，表明该参数可以变

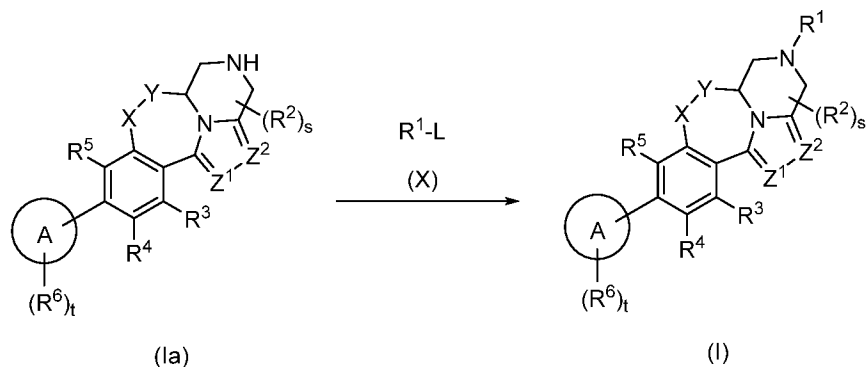
化 $\pm 10\%$ ，并且有时更优选地在 $\pm 5\%$ 之内。如本领域技术人员将理解的，当参数不是关键时，通常仅出于说明目的给出数字，而不是限制。

本公开化合物的合成方法

5 为了完成本公开的目的，本公开采用如下技术方案：

方案一

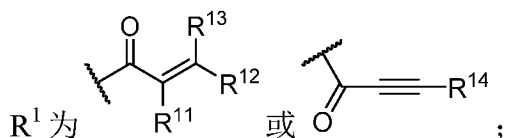
本公开通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，其包括以下步骤：



10 通式(Ia)化合物或其盐（优选二 2,2,2-三氟乙酸盐）和通式(X)化合物或其盐在碱性条件下发生反应得到通式(I)化合物或其可药用的盐；

其中：

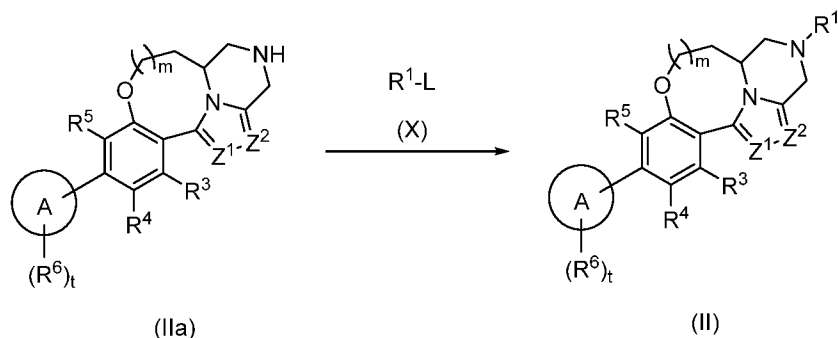
L 为卤素；优选地，L 为 Cl；



15 环 A、X、Y、Z¹、Z²、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、s 和 t 如通式(I)中所定义。

方案二

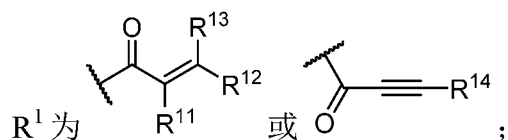
本公开通式(II)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，其包括以下步骤：



20 通式(IIa)化合物或其盐（优选二 2,2,2-三氟乙酸盐）和通式(X)化合物或其盐在碱性条件下发生反应得到通式(II)化合物或其可药用的盐；

其中：

L 为卤素；优选地，L 为 Cl；

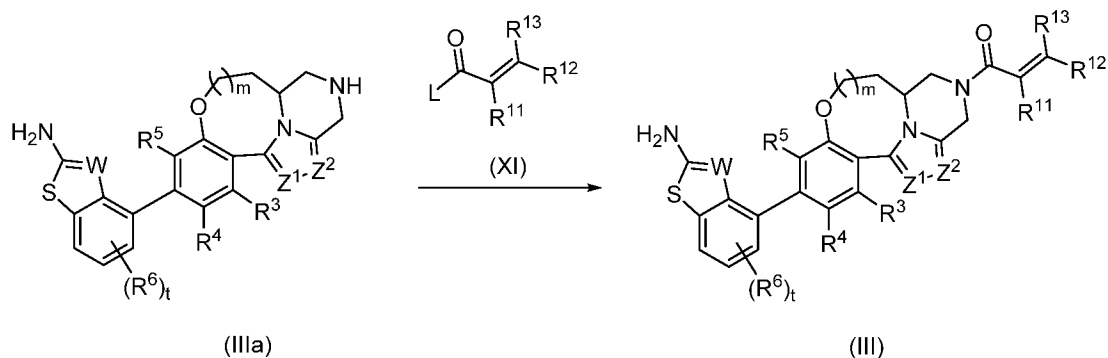


m 为 0 或 1;

环 A、Z¹、Z²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴ 和 t 如通式(II)中所定义。

方案三

5 本公开通式(III)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，其包括以下步骤：



通式(IIIa)化合物或其盐（优选二 2,2,2-三氟乙酸盐）和通式(XI)化合物或其盐在碱性条件下发生反应得到通式(III)化合物或其可药用的盐；

其中：

10 L 为卤素；优选地，L 为 Cl；

W 为 C(CN)或 N；

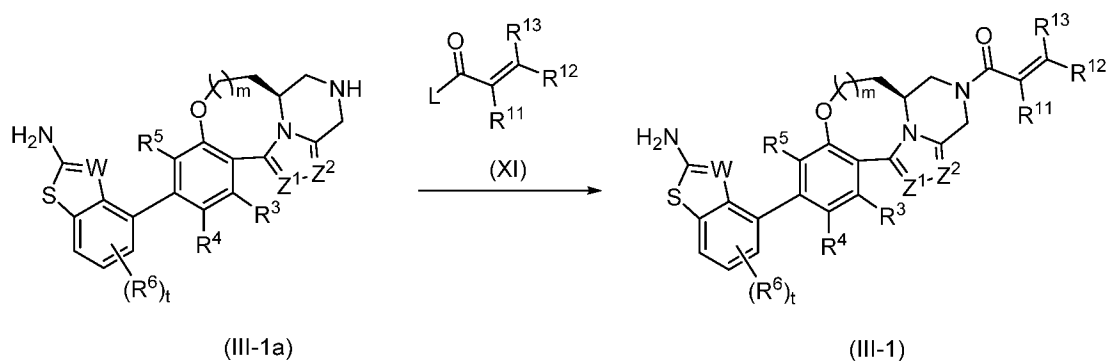
t 为 0、1、2 或 3；

m 为 0 或 1；

Z¹、Z²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹¹、R¹² 和 R¹³ 如通式(III)中所定义。

15 方案四

本公开通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，其包括以下步骤：



20 通式(III-1a)化合物或其盐（优选二 2,2,2-三氟乙酸盐）和通式(XI)化合物或其盐在碱性条件下发生反应得到通式(III-1)化合物或其可药用的盐；

其中：

L 为卤素；优选地，L 为 Cl；

W 为 C(CN)或 N;

t 为 0、1、2 或 3;

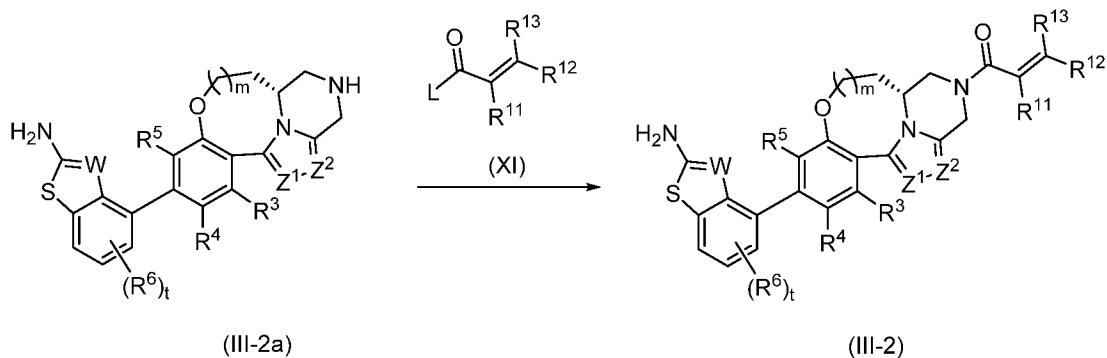
m 为 0 或 1;

Z^1 、 Z^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 如通式(III-1)中所定义。

5

方案五

本公开通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，其包括以下步骤：



通式(III-2a)化合物或其盐（优选二 2,2,2-三氟乙酸盐）和通式(XI)化合物或其盐在碱性条件下发生反应得到通式(III-2)化合物或其可药用的盐；

10

其中：

L 为卤素；优选地，L 为 Cl；

W 为 C(CN)或 N;

t 为 0、1、2 或 3;

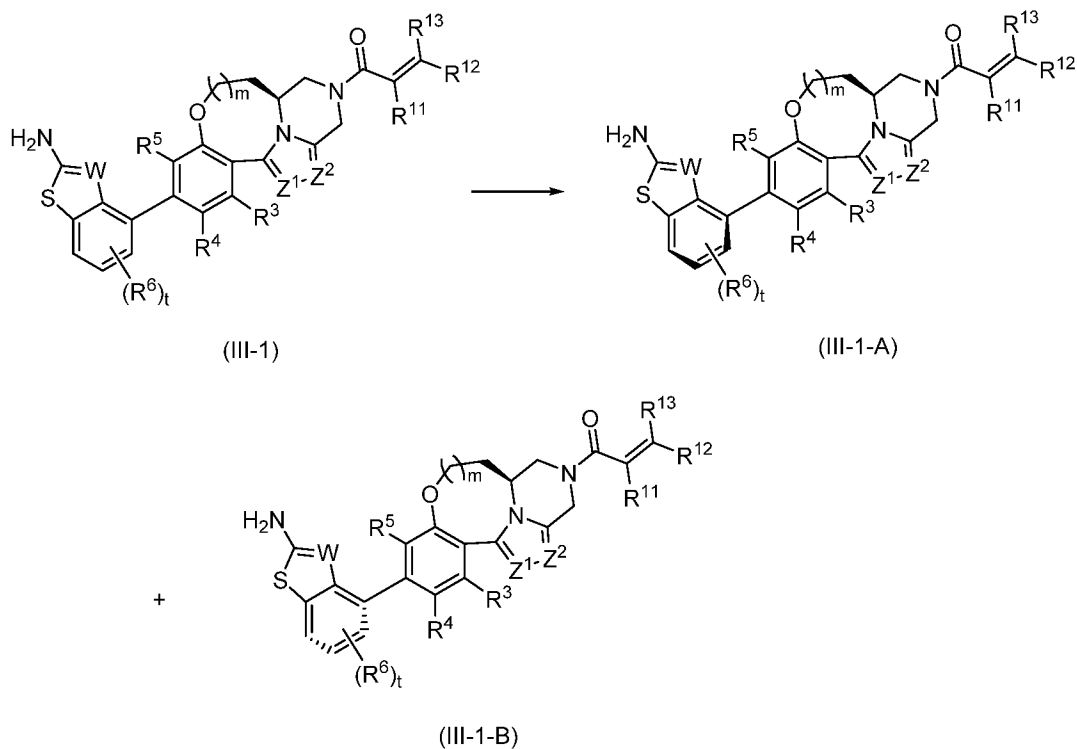
15

m 为 0 或 1;

Z^1 、 Z^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 如通式(III-2)中所定义。

方案六

本公开通式(III-1-A)和通式(III-1-B)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，其包括以下步骤：



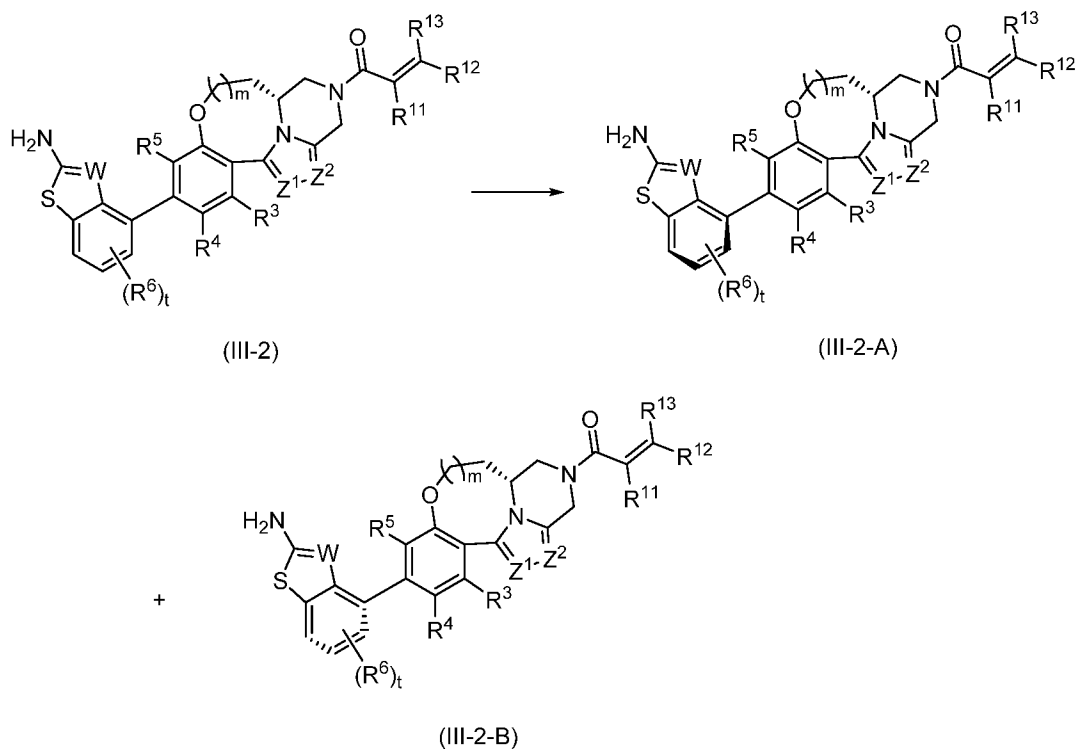
通式(III-1)化合物或其可药用的盐经高效液相制备色谱法拆分得到通式(III-1-A)和通式(III-1-B)化合物或其可药用的盐；

其中：

- 5 W、Z¹、Z²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹¹、R¹²、R¹³、m 和 t 如通式(III-1)中所定义。

方案七

本公开通式(III-2-A)和通式(III-2-B)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，其包括以下步骤：



通式(III-2)化合物或其可药用的盐经高效液相制备色谱法拆分得到通式(III-2-A)和通式(III-2-B)化合物或其可药用的盐；

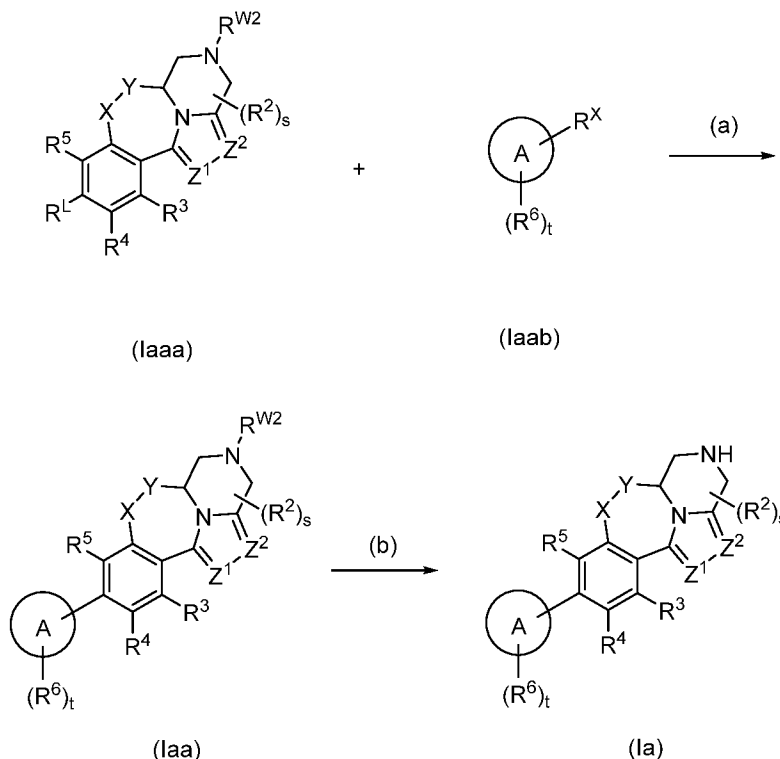
其中：

W、Z¹、Z²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹¹、R¹²、R¹³、m 和 t 如通式(III-2)中所定义。

5

方案八

本公开通式(Ia)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，其包括以下步骤：



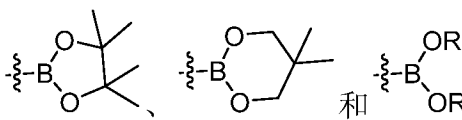
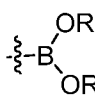
(a)通式(Iaaa)化合物或其盐和通式(Iaab)化合物或其盐发生 Suzuki 偶联反应得到通式(Iaa)化合物或其可药用的盐；

10 (b)通式(Iaa)化合物或其盐在酸性条件下脱去 R^{W2} 得到通式(Ia)化合物或其可药用的盐；

其中：

R^L 为卤素；优选地，R^L 为 Br；

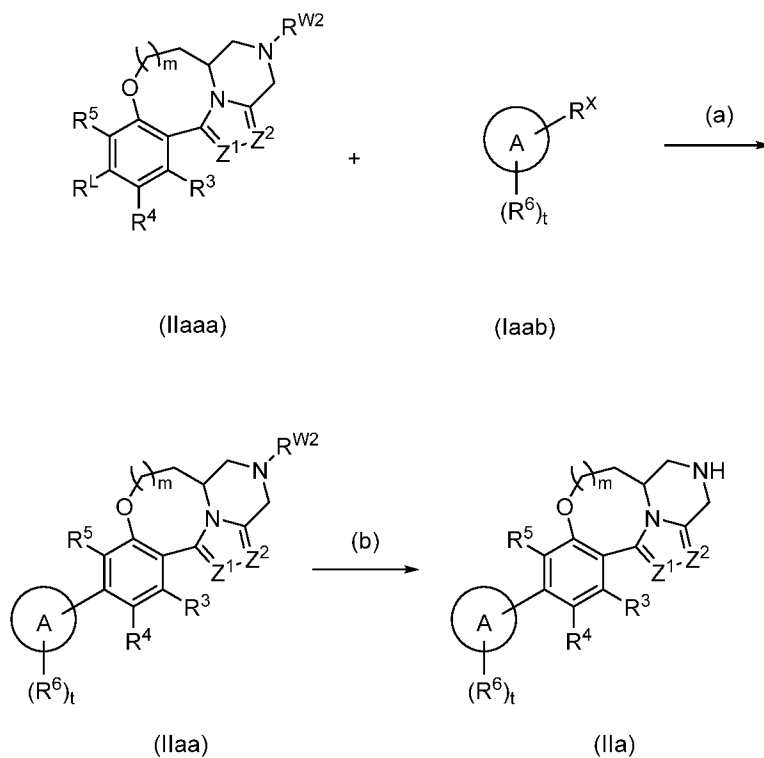
R^{W2} 为氨基保护基；优选地，R^{W2} 为叔丁氧羰基；

15 R^X 选自 , 和 , R 为氢原子或 C₁₋₆ 烷基；

环 A、X、Y、Z¹、Z²、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、s 和 t 如通式(Ia)中所定义。

方案九

本公开通式(IIa)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，其包括以下步骤：



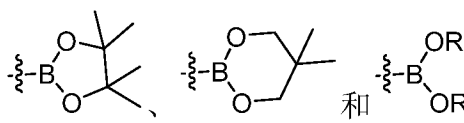
(a)通式(IIaaa)化合物或其盐和通式(Iaab)化合物或其盐发生 Suzuki 偶联反应得到通式(IIaa)化合物或其可药用的盐；

(b)通式(IIaa)化合物或其盐在酸性条件下脱去 R^{W2} 得到通式(IIa)化合物或其可药用的盐；

其中：

R^L 为卤素；优选地， R^L 为 Br；

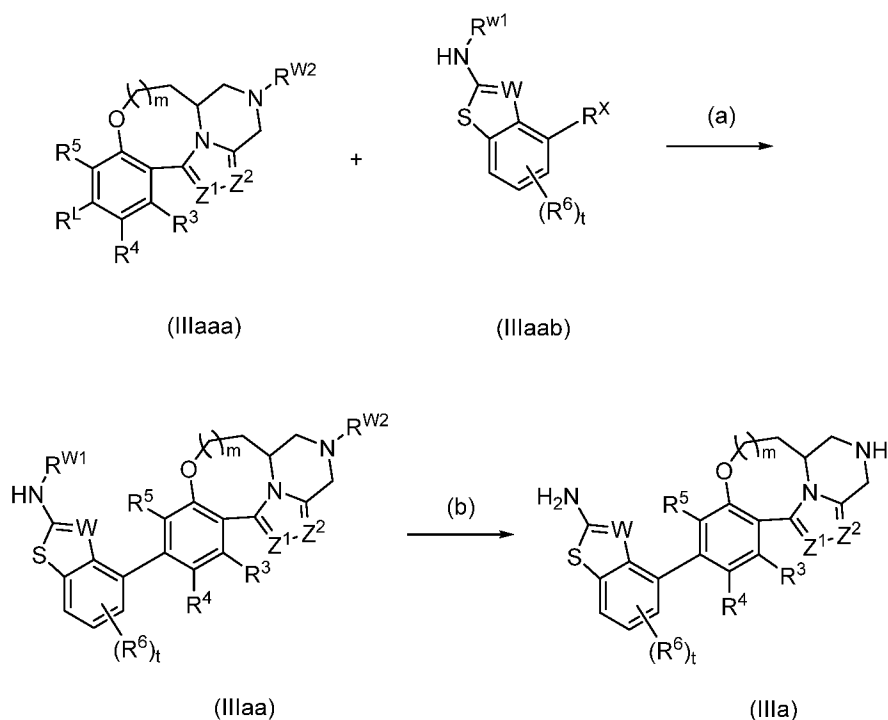
R^{W2} 为氨基保护基；优选地， R^{W2} 为叔丁氧羰基；

R^X 选自 , 和 ---B(OR)_2 , R 为氢原子或 C_{1-6} 烷基；

环 A、 Z^1 、 Z^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、m 和 t 如通式(IIa)中所定义。

方案十

本公开通式(IIIa)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，其包括以下步骤：



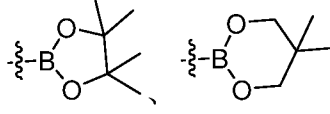
(a) 通式(IIIaaa)化合物或其盐和通式(IIIaab)化合物或其盐发生 Suzuki 偶联反应得到通式(IIIaa)化合物或其可药用的盐；

(b) 通式(IIIaa)化合物或其盐在酸性条件下脱去 R^{W1} 和 R^{W2} 得到通式(IIIa)化合物或其可药用的盐；

其中：

R^L 为卤素；优选地， R^L 为 Br；

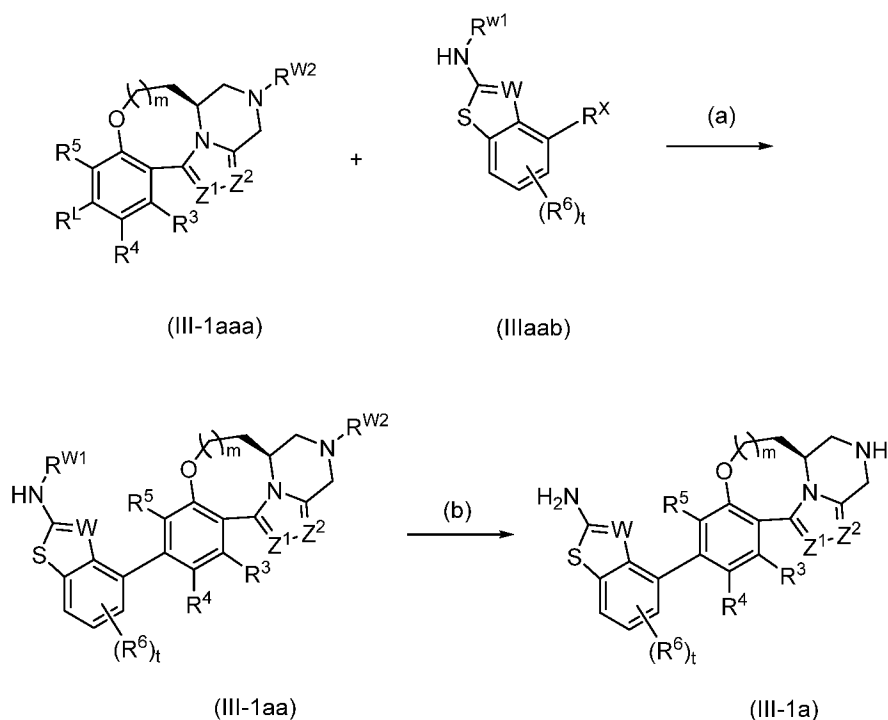
R^{W1} 和 R^{W2} 均为氨基保护基；优选地， R^{W1} 和 R^{W2} 均为叔丁氧羰基；

R^X 选自  和 ---B(OR)_2 ，R 为氢原子或 C_{1-6} 烷基；

W、 Z^1 、 Z^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、m 和 t 如通式(IIIa)中所定义。

方案十一

本公开通式(III-1a)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，其包括以下步骤：



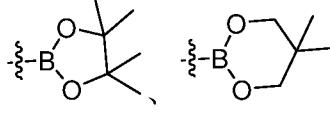
(a)通式(III-1aaa)化合物或其盐和通式(IIIaab)化合物或其盐发生 Suzuki 偶联反应得到通式(III-1aa)化合物或其可药用的盐;

(b)通式(III-1aa)化合物或其盐在酸性条件下脱去 R^{W1} 和 R^{W2} 得到通式(III-1a)化合物或其可药用的盐;

其中:

R^L 为卤素; 优选地, R^L 为 Br;

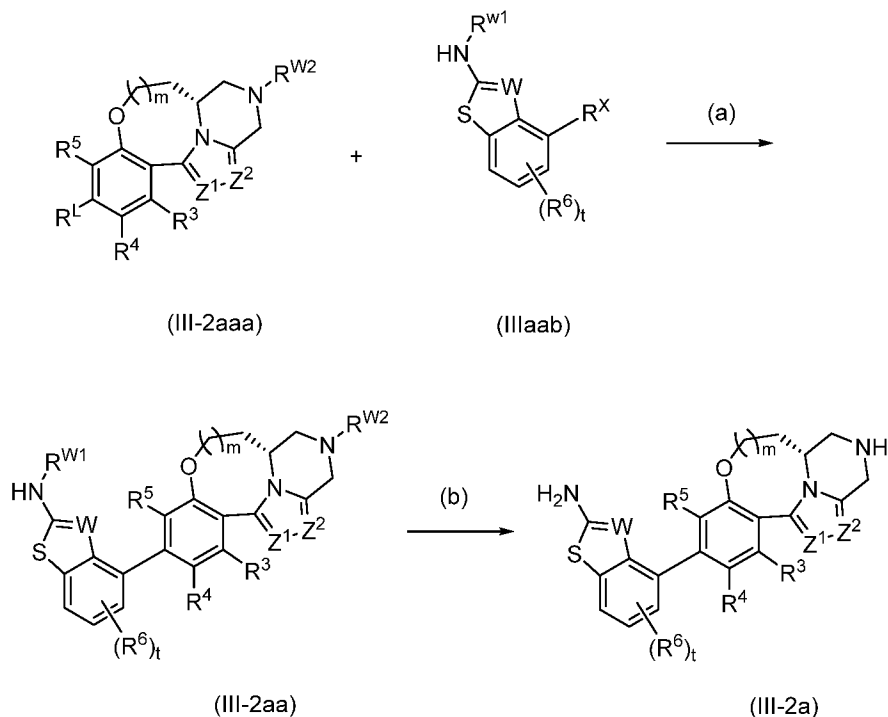
R^{W1} 和 R^{W2} 均为氨基保护基; 优选地, R^{W1} 和 R^{W2} 均为叔丁氧羰基;

R^X 选自  和 $\begin{array}{c} \text{OR} \\ | \\ \text{B} \\ | \\ \text{OR} \end{array}$, R 为氢原子或 C_{1-6} 烷基;

W、 Z^1 、 Z^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、m 和 t 如通式(III-1a)中所定义。

方案十二

本公开通式(III-2a)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法, 其包括以下步骤:



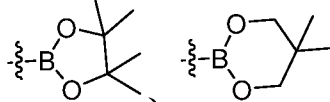
(a) 通式(III-2aaa)化合物或其盐和通式(IIIaab)化合物或其盐发生 Suzuki 偶联反应得到通式(III-2aa)化合物或其可药用的盐；

(b) 通式(III-2aa)化合物或其盐在酸性条件下脱去 R^{W1} 和 R^{W2} 得到通式(III-2a)化合物或其可药用的盐；

其中：

R^L 为卤素；优选地， R^L 为 Br；

R^{W1} 和 R^{W2} 均为氨基保护基；优选地， R^{W1} 和 R^{W2} 均为叔丁氧羰基；

R^X 选自  和 $-B(OR)_2$ ，R 为氢原子或 C_{1-6} 烷基；

W、 Z^1 、 Z^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、m 和 t 如通式(III-2a)中所定义。

上述合成方案中，Suzuki 偶联反应优选在碱（例如碳酸铯）和金属催化剂（例如双(二苯基膦苯基醚)二氯化钯(II)）的存在下进行。

上述合成方案中，提供碱性条件的碱包括有机碱和无机碱，所述的有机碱包括但不限于三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、醋酸钾、乙酸钠、乙醇钠、叔丁醇钠和叔丁醇钾；所述的无机碱包括但不限于氢化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、无水碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化锂一水合物、氢氧化锂和氢氧化钾，优选无水碳酸钾。

上述合成方案中，提供酸性条件的酸包括有机酸和无机酸，所述的有机酸包括但不限于三氟乙酸、甲酸、乙酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、 Me_3SiCl 和 TMSOTf，优选三氟乙酸；所述的无机酸包括但不限于氯化氢、氯化氢的 1,4-二氧六环溶液、盐酸、硫酸、硝酸和磷酸。

上述合成方案优选在溶剂中进行，所用溶剂包括但不限于：乙二醇二甲醚、醋酸、甲醇、乙醇、乙腈、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水、*N,N*-二甲基甲酰胺、*N,N*-二甲基乙酰胺及其混合物。

5

具体实施方式

以下结合实施例用于进一步描述本公开，但这些实施例并非限制着本公开的范围。

实施例

10 化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/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 AVANCE-400 核磁仪或 Bruker AVANCE NEO 500M，测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-*d*₆)、氘代氯仿(CDCl₃)、氘代甲醇(CD₃OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用 Agilent 1200 /1290 DAD- 6110/6120 Quadrupole MS 液质联用仪
15 (生产商：Agilent，MS 型号：6110/6120 Quadrupole MS)。

waters ACQuity UPLC-QD/SQD(生产商：waters，MS 型号：waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector)

THERMO Ultimate 3000- Q Exactive (生产商：THERMO，MS 型号：THERMO Q Exactive)

20 高效液相色谱法 (HPLC) 分析使用 Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC 1200VWD 和 Waters HPLC e2695-2489 高效液相色谱仪。

手性 HPLC 分析测定使用 Agilent 1260 DAD 高效液相色谱仪。

高效液相制备使用 Waters 2545-2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP 和 Gilson GX-281 制备型色谱仪。

25 手性制备使用 Shimadzu LC-20AP 制备型色谱仪。

CombiFlash 快速制备仪使用 Combiflash Rf200 (TELEDYNE ISCO)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法 (TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

30 硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

激酶平均抑制率及 IC₅₀ 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

本公开的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

35 实施例中无特殊说明，反应均能够在氩气氛或氮气氛下进行。

氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。

5 微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

实施例 1 中无特殊说明，溶液是指水溶液。

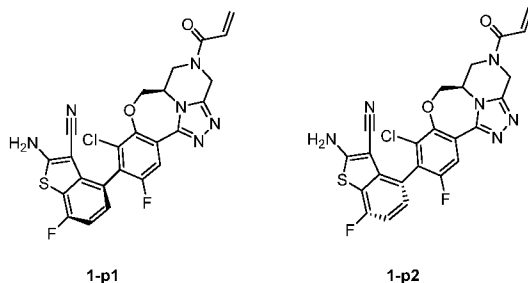
实施例 1 中无特殊说明，反应的温度为室温，为 20℃~30℃。

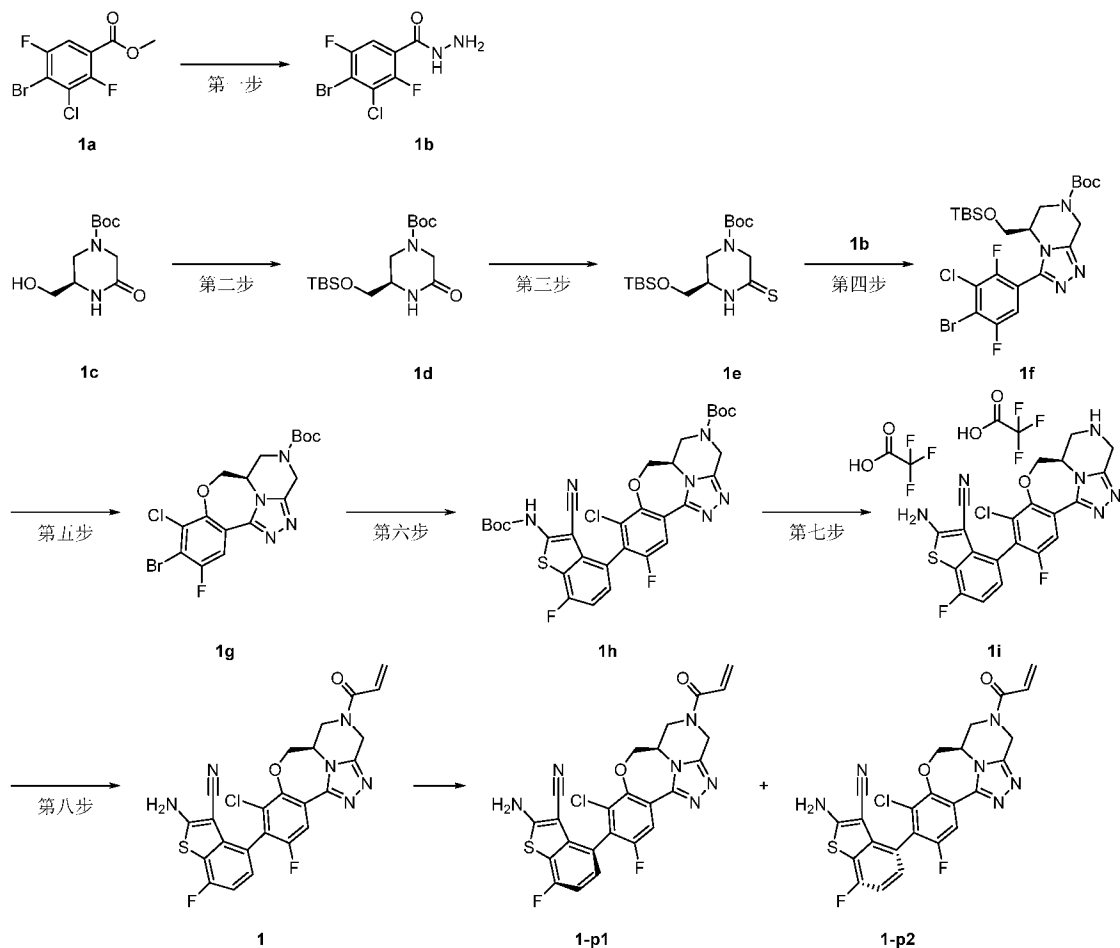
实施例 1 中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂，纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括：A：石油醚/乙酸乙酯体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

实施例 1

4-((5*aR*,9*S*)-4-丙烯酰基-8-氯-10-氟-4,5,5*a*,6-四氢-3*H*-7-氧杂-1,2,2*a*,4-四氮杂二苯并[*cd,h*]萘-9-基)-2-氨基-7-氟苯并[*b*]噻吩-3-甲腈 **1-p1**

15 4-((5*aR*,9*R*)-4-丙烯酰基-8-氯-10-氟-4,5,5*a*,6-四氢-3*H*-7-氧杂-1,2,2*a*,4-四氮杂二苯并[*cd,h*]萘-9-基)-2-氨基-7-氟苯并[*b*]噻吩-3-甲腈 **1-p2**





第一步

4-溴-3-氯-2,5-二氟苯甲酰肼 **1b**

将化合物 4-溴-3-氯-2,5-二氟苯甲酸甲酯 **1a** (1.0 g, 3.50 mmol)溶于乙醇(30 mL), 加入水合肼一水合物(410 mg, 6.96 mmol, 85%纯度), 搅拌反应 14 小时。反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **1b** (800 mg, 产率: 79.9%)。

MS m/z (ESI): 284.9 [M+1]。

第二步

10 (R)-3-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-5-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯 **1d**

将化合物(R)-3-(羟甲基)-5-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **1c** (5.3 g, 23 mmol, 采用公知的方法“Organic Letters, 2004, vol. 6, no. 22, p. 4069–4072 及其 Supporting Information”制备而得)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(30 mL), 依次加入咪唑(3.4 g, 49.94 mmol), 叔丁基二甲基氯硅烷(2.3 g, 27.92 mmol), 搅拌反应 14 小时。反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **1d** (6.0 g, 产率: 75.6%)。

MS m/z (ESI): 345.2 [M+1]。

第三步

(R)-3-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-5-硫代哌嗪-1-甲酸叔丁酯 **1e**

将化合物 **1d** (2.0 g, 5.80 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL), 加入劳森试剂 (1.8 g, 4.4503 mmol)。80°C 反应 2 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **1e** (1.0 g, 产率: 47.7%)。

MS m/z (ESI): 361.2 [M+1]。

5

第四步

(*R*)-3-(4-溴-3-氯-2,5-二氟苯基)-5-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-7(8*H*)-甲酸叔丁酯 **1f**

将化合物 **1e** (500 mg, 1.38 mmol), 化合物 **1b** (375 mg, 1.31 mmol)溶于二甲苯(4 mL), 微波加热至 120°C 反应 2 小时。反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **1f** (250 mg, 产率: 30.3%)。

10

MS m/z (ESI): 593.2 [M+1]。

第五步

(*R*)-9-溴-8-氯-10-氟-5*a*,6-二氢-3*H*-7-氧杂-1,2,2*a*¹,4-四氮杂二苯并[*cd,h*]萘-4(5*H*)-甲酸叔丁酯 **1g**

将化合物 **1f** (100 mg, 168.36 μmol)溶于四氢呋喃(2 mL), 加入 1M 四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液(841.80 μL), 搅拌反应 2 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **1g** (70 mg, 产率: 90.4%)。

15

MS m/z (ESI): 459.2 [M+1]。

第六步

(5*aR*)-9-(2-(((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基-7-氟苯并[*b*]噻吩-4-基)-8-氯-10-氟-5*a*,6-二氢-3*H*-7-氧杂-1,2,2*a*¹,4-四氮杂二苯并[*cd,h*]萘-4(5*H*)-甲酸叔丁酯 **1h**

将化合物 **1g** (35 mg, 76.13 μmol), 化合物(3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼杂环己-2-基)-7-氟苯并[*b*]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(70 mg, 121.2 μmol, 采用专利申请“WO2021118877A1”中说明书第 50 页的制备 15 公开的方法制备而得)溶于 2 mL 的甲苯中, 加入双(二苯基膦苯基醚)二氯化钯(II) (20 mg, 13.9 μmol, 上海泰坦), 碳酸铯(65 mg, 199.7 μmol), 氮气置换, 105°C 搅拌反应 6 小时, 反应液冷却至室温后过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **1h** (45 mg, 产率: 88%)。

25

MS m/z (ESI): 671.2 [M+1]。

30

第七步

2-氨基-4-((5*aR*)-8-氯-10-氟-4,5,5*a*,6-四氢-3*H*-7-氧杂-1,2,2*a*¹,4-四氮杂二苯并[*cd,h*]萘-9-基)-7-氟苯并[*b*]噻吩-3-甲腈 二 2,2,2-三氟乙酸盐 **1i**

将化合物 **1h** (45 mg, 67.05 μmol)溶于 1 mL 二氯甲烷中, 0°C 下加入 1 mL 三氟乙酸, 搅拌反应 2 小时, 反应液减压浓缩得到粗品标题化合物 **1i** (40 mg), 产品不经纯化直接用于下步反应。

35

MS m/z (ESI): 471.1 [M+1]。

第八步

4-((5*aR*)-4-丙烯酰基-8-氯-10-氟-4,5,5*a*,6-四氢-3*H*-7-氧杂-1,2,2*a*¹,4-四氮杂二苯并
[*cd,h*]萘-9-基)-2-氨基-7-氟苯并[*b*]噻吩-3-甲腈 **1**

4-((5*aR*,9*S*)-4-丙烯酰基-8-氯-10-氟-4,5,5*a*,6-四氢-3*H*-7-氧杂-1,2,2*a*¹,4-四氮杂二苯
并[*cd,h*]萘-9-基)-2-氨基-7-氟苯并[*b*]噻吩-3-甲腈 **1-p1**

4-((5*aR*,9*R*)-4-丙烯酰基-8-氯-10-氟-4,5,5*a*,6-四氢-3*H*-7-氧杂-1,2,2*a*¹,4-四氮杂二苯
并[*cd,h*]萘-9-基)-2-氨基-7-氟苯并[*b*]噻吩-3-甲腈 **1-p2**

将化合物 **1i** (40 mg, 57.2 μ mol) 悬浮于 2 mL 乙酸乙酯, 1 mL 四氢呋喃和 2 mL 水中, 加入无水碳酸钾(52 mg, 0.37 mmol), 冰浴下加入丙烯酰氯(5 mg, 55.24 μ mol), 反应 5 分钟后用乙酸乙酯(5 mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相, 减压浓缩, 得到粗品标题化合物 **1** (30 mg), 用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: SharpSil-T C18, 30 $\times$ 150 mm, 5 μ m; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 30%-45%, 流速: 30 mL/min)纯化得到标题化合物(2 mg, 2 mg, 产率: 6.6%, 6.6%)。单一构型化合物(较短保留时间) (2 mg, 产率: 6.6%)

MS *m/z* (ESI): 525.2 [M+1]。

HPLC 分析: 保留时间 1.16 分钟, 纯度: 99% (色谱柱: ACQUITY UPLC $\text{\textcircled{R}}$ BEH, C18, 1.7 μ m, 2.1 $\times$ 50 mm; 流动相: 水(10 mM 碳酸氢铵), 乙腈, 梯度配比: 乙腈 10%-95%)。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.19 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.38 (dd, 1H), 5.91 (d, 1H), 4.97-4.94 (m, 2H), 4.24 (dd, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.21 (t, 1H), 2.05 (q, 1H)。

单一构型化合物(较长保留时间) (2 mg, 产率: 6.6%)

MS *m/z* (ESI): 525.2 [M+1]。

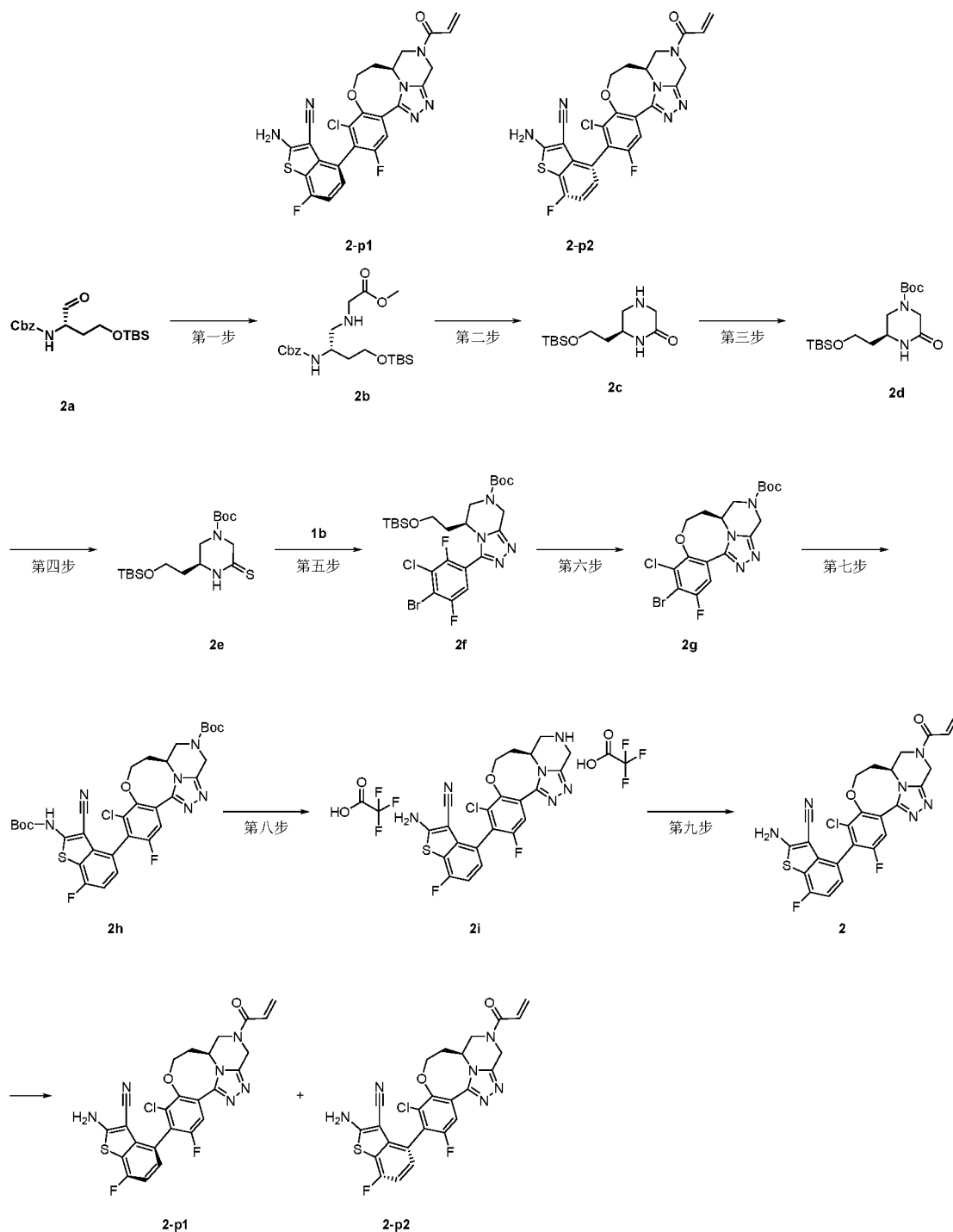
LCMS 分析: 保留时间 1.18 分钟, 纯度: 99% (色谱柱: ACQUITY UPLC $\text{\textcircled{R}}$ BEH, C18, 1.7 μ m, 2.1 $\times$ 50 mm; 流动相: 水(10 mM 碳酸氢铵), 乙腈, 梯度配比: 乙腈 10%-95%)。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.21 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 5.91 (d, 1H), 4.99-4.93 (m, 2H), 4.23 (dd, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.21 (t, 1H), 2.05 (q, 1H)。

实施例 2

4-((3*aS*,8*S*)-2-丙烯酰基-7-氯-9-氟-1,2,3,3*a*,4,5-六氢-6-氧杂-2,3*a*¹,11,12-四氮杂苯并
[7,8]辛环并[1,2,3-*cd*]茚-8-基)-2-氨基-7-氟苯并[*b*]噻吩-3-甲腈 **2-p1**

4-((3*aS*,8*R*)-2-丙烯酰基-7-氯-9-氟-1,2,3,3*a*,4,5-六氢-6-氧杂-2,3*a*¹,11,12-四氮杂苯并
[7,8]辛环并[1,2,3-*cd*]茚-8-基)-2-氨基-7-氟苯并[*b*]噻吩-3-甲腈 **2-p2**



第一步

(S)-2-((苄氧基)羰基)氨基)-4-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)丁基)甘氨酸甲酯 **2b**

- 5 将(S)-4-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸苄酯 **2a** (2.2 g, 6.25 mmol, 采用公知的方法“Angewandte Chemie - International Edition, 2004, vol. 43, no. 29, p. 3818-3822 及其 Supporting Information”制备而得), 2-氨基乙酸乙酯盐酸盐(1.7 g, 12.1 mmol, 上海毕得)溶于甲醇(15 mL), 依次加入冰醋酸(750 mg, 12.5 mmol), 氰基硼氢化钠(600 m g, 10.03 mmol), 搅拌反应 14 小时。反应液加入
- 10 碳酸钾中和后过滤, 滤液减压浓缩, 加入水, 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并

有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，滤液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **2b** (0.9 g, 产率: 33.9%)。

MS m/z (ESI): 425.2 [M+1]。

5

第二步

(S)-6-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)乙基)哌嗪-2-酮 **2c**

将化合物(S)-2-((苄氧基)羰基)氨基)-4-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)丁基)甘氨酸甲酯 **2b** (1.8 g, 4.10 mmol)溶于乙醇(20 mL)，加入钨碳催化剂(10%) (440 mg, 4.13 mmol)，氢气置换，搅拌反应 2 小时。反应液过滤，滤液减压浓缩得到粗品标题化合物 **2c** (1 g)，产品不经纯化直接用于下步反应。

10

MS m/z (ESI): 259.2 [M+1]。

第三步

(S)-3-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)乙基)-5-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯 **2d**

将化合物 **2c** (1.0 g, 3.8695 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)，加入二碳酸二叔丁酯 (1.01 g, 4.64 mmol)，反应 14 小时，反应液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **2d** (1.1 g, 产率: 79.28%)。

15

MS m/z (ESI): 359.2 [M+1]。

第四步

(S)-3-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)乙基)-5-硫代哌嗪-1-甲酸叔丁酯 **2e**

将化合物 **2d** (100 mg, 278.9 μ mol)溶于四氢呋喃(5 mL)，加入劳森试剂(135 mg, 333.3 μ mol)。加热至 80°C 回流反应 2 小时，反应液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **2e** (40 mg, 产率: 47.7%)。

20

MS m/z (ESI): 375.2 [M+1]。

第五步

(S)-3-(4-溴-3-氯-2,5-二氟苯基)-5-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)乙基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯 **2f**

25

将化合物 **2e** (250 mg, 667.3 μ mol)，化合物 **1b** (215 mg, 753.1 μ mol)溶于二甲苯(2 mL)，微波 120°C 反应 2 小时。反应液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **2f** (170 mg, 产率: 41.8%)。

30

MS m/z (ESI): 607.2 [M+1]。

第六步

(S)-8-溴-7-氯-9-氟-3,3a,4,5-四氢-6-氧杂-2,3a¹,11,12-四氮杂苯并[7,8]辛环并[1,2,3-cd]茚-2(1H)-甲酸叔丁酯 **2g**

将化合物 **2f** (170 mg, 279.6 μ mol)溶于四氢呋喃(5 mL)，加入 1M 四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液(1.4 mL)，搅拌反应 2 小时，反应液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **2g** (124 mg, 产率: 93.6%)。

35

MS m/z (ESI): 473.2 [M+1]。

第七步

(3*aS*)-8-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基-7-氟苯并[*b*]噻吩-4-基)-7-氯-9-氟-3,3*a*,4,5-四氢-6-氧杂-2,3*a*¹,11,12-四氮杂苯并[7,8]辛环并[1,2,3-*cd*]茚-2(1*H*)-甲酸叔丁酯 **2h**

将化合物 **2g** (140 mg, 295.5 μ mol), 化合物(3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼杂环己-2-基)-7-氟苯并[*b*]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(60 mg, 148.4 μ mol)溶于 2 mL 的甲苯中, 加入双(二苯基膦苯基醚)二氯化钯(II) (20 mg, 13.9 μ mol), 碳酸铯(100 mg, 306.9 μ mol), 氮气置换, 105°C 搅拌反应 6 小时, 反应液冷却至室温后过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **2h** (56 mg, 产率: 55%)。

MS m/z (ESI): 685.2 [M+1]。

第八步

2-氨基-4-((3*aS*)-7-氯-9-氟-1,2,3,3*a*,4,5-六氢-6-氧杂-2,3*a*¹,11,12-四氮杂苯并[7,8]辛环并[1,2,3-*cd*]茚-8-基)-7-氟苯并[*b*]噻吩-3-甲腈 二 2,2,2-三氟乙酸盐 **2i**

将化合物 **2h** (56 mg, 81.7 μ mol)溶于 1 mL 二氯甲烷中, 0°C 下加入 1 mL 三氟乙酸, 搅拌反应 2 小时, 反应液减压浓缩得到粗品标题化合物 **2i** (58 mg), 产品不经纯化直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 485.1 [M+1]。

第九步

4-((3*aS*)-2-丙烯酰基-7-氯-9-氟-1,2,3,3*a*,4,5-六氢-6-氧杂-2,3*a*¹,11,12-四氮杂苯并[7,8]辛环并[1,2,3-*cd*]茚-8-基)-2-氨基-7-氟苯并[*b*]噻吩-3-甲腈 **2**
4-((3*aS*,8*S*)-2-丙烯酰基-7-氯-9-氟-1,2,3,3*a*,4,5-六氢-6-氧杂-2,3*a*¹,11,12-四氮杂苯并[7,8]辛环并[1,2,3-*cd*]茚-8-基)-2-氨基-7-氟苯并[*b*]噻吩-3-甲腈 **2-p1**
4-((3*aS*,8*R*)-2-丙烯酰基-7-氯-9-氟-1,2,3,3*a*,4,5-六氢-6-氧杂-2,3*a*¹,11,12-四氮杂苯并[7,8]辛环并[1,2,3-*cd*]茚-8-基)-2-氨基-7-氟苯并[*b*]噻吩-3-甲腈 **2-p2**

将化合物 **2i** (58 mg, 81.3 μ mol)悬浮于 2 mL 乙酸乙酯, 1 mL 四氢呋喃和 2 mL 水中, 加入无水碳酸钾(56 mg, 0.45 mmol), 冰浴下加入丙烯酰氯(15 mg, 165.7 μ mol), 反应 5 分钟后用乙酸乙酯(5 mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相, 减压浓缩, 得到粗品标题化合物 **2** (40 mg), 用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: SharpSil-T C18, 30*150 mm, 5 μ m; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 30%-45%, 流速: 30 mL/min)纯化得到标题化合物(2 mg, 0.7 mg, 产率: 4.5%, 1.9%)。

单一构型化合物(较短保留时间) (2 mg, 产率: 4.5%)

MS m/z (ESI): 539.2 [M+1]。

HPLC 分析: 保留时间 1.12 分钟, 纯度: 99% (色谱柱: ACQUITY UPLC®BEH, C18,

1.7 μm , 2.1*50 mm; 流动相: 水(10 mM 碳酸氢铵), 乙腈, 梯度配比: 乙腈 10%-95%)。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.58 (s, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.05 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.54-5.42 (m, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.94 (d, 1H), 3.69-3.57 (m, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.21 (t, 1 H), 2.12-2.00 (m, 2H)。

单一构型化合物(较长保留时间) (0.7 mg, 产率: 1.9%)

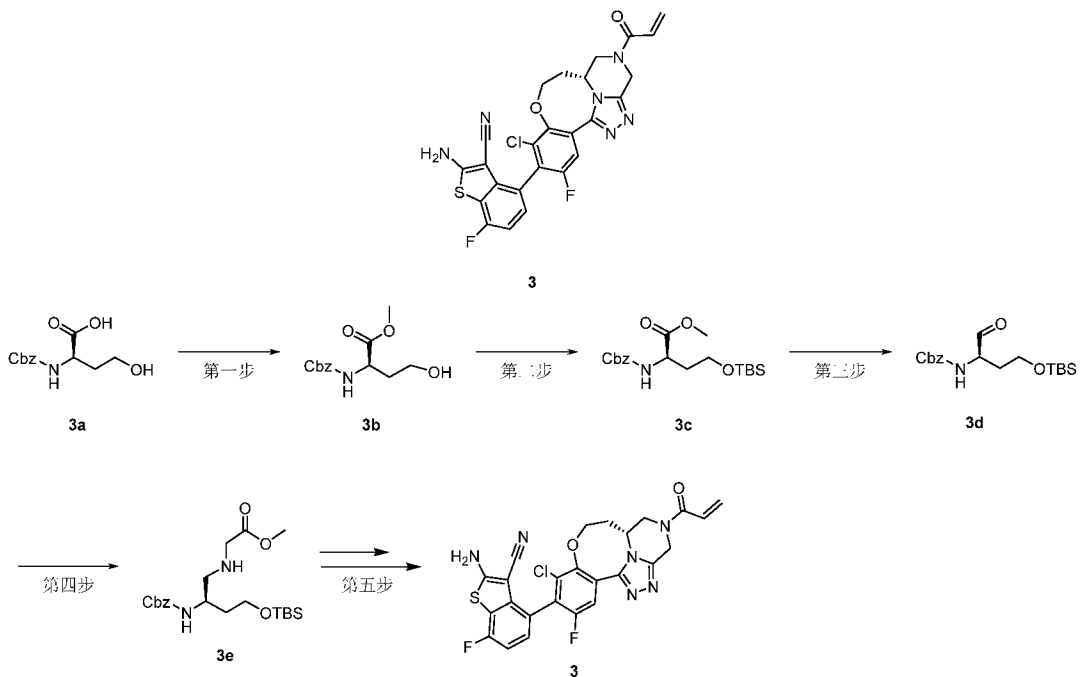
MS m/z (ESI): 539.2 $[\text{M}+1]$ 。

LCMS 分析: 保留时间 1.13 分钟, 纯度: 99% (色谱柱: ACQUITY UPLC®BEH, C18, 1.7 μm , 2.1*50 mm; 流动相: 水(10 mM 碳酸氢铵), 乙腈, 梯度配比: 乙腈 10%-95%)。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.46 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.99-6.87 (m, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.44-5.33 (m, 1H), 4.72-4.49 (m, 2H), 4.44-4.31 (m, 2H), 3.77-3.69 (m, 1H), 2.29 (dd, 1H), 2.11-2.05 (m, 2H)。

实施例 3

4-((3*aR*)-2-丙烯酰基-7-氯-9-氟-1,2,3,3*a*,4,5-六氢-6-氧杂-2,3*a*¹,11,12-四氮杂苯并[7,8]辛环并[1,2,3-*cd*]茚-8-基)-2-氨基-7-氟苯并[*b*]噻吩-3-甲腈 **3**



第一步

((苄氧基)羰基)-D-高丝氨酸甲酯 **3b**

将化合物 *N*-苄氧羰基-D-高丝氨酸 **3a** (20 g, 78.9 mmol, 上海韶远)溶于甲醇(60 mL)和正己烷(150 mL)的混合溶剂中, 加入 2.0 M 的三甲基硅基重氮甲烷的正己烷溶液(79 mL), 搅拌反应 6 小时, 反应液减压浓缩得到粗品标题化合物 **3b** (21 g), 产品不经纯化直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 568.2 [M+1]。

第二步

N-((苄氧基)羰基)-*O*-(叔丁基二甲基硅基)-*D*-高丝氨酸甲酯 **3c**

将粗品化合物 **3b** (21 g, 78.5 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(30 mL), 依次加入咪唑(53.48 g, 785.5 mmol), 叔丁基二甲基氯硅烷(59.2 g, 392.8 mmol), 搅拌反应 14 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **3c** (11.3 g, 产率: 37.6%)。

第三步

(*R*)-(4-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸苄酯 **3d**

将化合物 **3c** (6 g, 15.7 mmol) 溶于无水四氢呋喃(120 mL)中, 氮气保护下, -78°C 加入 1M 二异丁基氢化铝的正己烷溶液(66 mL), 维持温度反应 6 小时。将反应液倒入 300 mL 1M 冰盐酸中, 搅拌 10 分钟后, 用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩得粗品化合物 **3d** (5.5 g), 产品不经纯化直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 352.2 [M+1]。

第四步

(*R*)-(2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丁基)甘氨酸甲酯 **3e**

将粗品化合物 **3d** (5.50 g, 15.64 mmol), 2-氨基乙酸乙酯 盐酸盐(4.36 g, 31.29 mmol, 上海毕得)溶于甲醇(100 mL), 依次加入冰醋酸(1.87 g, 31.29 mmol), 氰基硼氢化钠(1.49 g, 25.03 mmol), 搅拌反应 14 小时。反应液加入碳酸钾中和后过滤, 滤液减压浓缩, 加入水, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **3e** (2.5 g, 产率: 36.4%)。

MS m/z (ESI): 425.2 [M+1]。

第五步

4-(((3*aR*)-2-丙烯酰基-7-氯-9-氟-1,2,3,3*a*,4,5-六氢-6-氧杂-2,3*a*¹,11,12-四氮杂苯并[7,8]辛环并[1,2,3-*cd*]茚-8-基)-2-氨基-7-氟苯并[*b*]噻吩-3-甲腈 **3**

采用实施例 2 中的合成路线, 将第二步原料 **2b** 替换为化合物 **3e**, 得到标题化合物 **3** (3 mg, 产率: 5.3%)。

MS m/z (ESI): 539.2[M+1]。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.58 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.28-4.25 (m, 2H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.58-3.50 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.21 (dd, 1H), 2.12-2.05 (m, 2H)。

生物学评价

以下结合测试例进一步描述解释本公开, 但这些实施例并非意味着限制本公

开的范围。

测试例1：H358增殖实验生物学评价

以下方法用来测定本公开化合物对 H358 细胞增殖的抑制活性，实验方法简述如下：

H358 细胞（ATCC，CRL-5807）用含有 10%胎牛血清（Corning，35-076-CV）的 RPMI1640 培养基（Hyclone，SH30809.01）（即完全培养基）进行培养。实验第一天，使用完全培养基将 H358 细胞以 1200 个细胞/孔的密度种于 96 孔板，每孔 100 μ L 细胞悬液，放置 37°C，5% CO₂ 细胞培养箱培养过夜。第二天，每孔加入 10 μ L 用完全培养基配制的梯度稀释的待测化合物，化合物的终浓度是从 10 μ M 开始进行 5 倍梯度稀释的 9 个浓度点，设置含有 0.5% DMSO 的空白对照，孔板放置 37°C，5% CO₂ 的细胞培养箱培养 120 小时。第七天，取出 96 孔细胞培养板，每孔加入 50 μ L 发光细胞活性检测试剂（CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay）（Promega，G7573），室温放置 10 分钟后，使用多功能微孔板酶标仪（PerkinElmer，EnVision® 2105）读取发光信号值，用 Graphpad Prism 软件计算化合物抑制活性的 IC₅₀ 值。

表 1 本公开化合物对 H358 细胞增殖的抑制活性

化合物编号	IC ₅₀ (nM)
2-p1 和 2-p2 中较短保留时间对应的化合物	14.01

结论：本公开化合物对 H358 细胞增殖具有抑制作用。

测试例2：H358细胞ERK磷酸化抑制实验生物学评价

以下方法用来测定本公开化合物对 H358 细胞 ERK 磷酸化的抑制作用。实验方法简述如下：

H358 细胞（ATCC，CRL-5807）用含有 10%胎牛血清（Corning，35-076-CV）的 RPMI1640（Hyclone，SH30809.01）培养基（即完全培养基）进行培养。实验第一天，使用完全培养基将 H358 细胞以 25,000 个/孔的密度种于 96 孔板，每孔 190 μ L 细胞悬液，放置 37°C，5% CO₂ 细胞培养箱培养过夜。第二天，每孔加入 10 μ L 用完全培养基配制的梯度稀释的待测化合物，化合物的终浓度是从 10 μ M 开始进行 6 倍梯度稀释的 9 个浓度点，设置含有 0.5% DMSO 的空白对照，孔板放置 37°C，5% CO₂ 的细胞培养箱孵育 3 个小时。3 小时后，取出 96 孔细胞培养板，吸掉培养基，每孔加入 200 μ L PBS（上海源培生物科技股份有限公司，B320）洗一遍。吸掉 PBS，每孔加入 50 μ L 含封闭剂（Cisbio，64KB1AAC）的裂解缓冲液（Cisbio，64KL1FDF），孔板放置振荡器上室温震荡裂解 30 分钟。裂解后用移液器吹打混匀，每孔各转移 16 μ L 裂解液分别至两块 HTRF 96 孔检测板（Cisbio，66PL96100）中，之后两块板分别加入 4 μ L 预混的磷酸- ERK1/2 抗体溶液（Cisbio，64AERPEG）

或 4 μL 预混的总-ERK1/2 抗体溶液 (Cisbio, 64NRKPEG)。微孔板用封板膜密封, 在微孔板离心机中离心 1 分钟, 室温避光孵育过夜。第三天, 使用 PHERAstar 多功能酶标仪 (BMG Labtech, PHERAstar FS) 读取 337nm 波长激发, 665nm 和 620nm 波长发射的荧光值, 用 Graphpad Prism 软件根据化合物浓度和 pERK/总 ERK 的比值计算化合物抑制活性的 IC_{50} 值。

表 2 本公开化合物对 H358 细胞 ERK 磷酸化的抑制作用

化合物编号	$\text{IC}_{50}(\text{nM})$
1-p1 和 1-p2 中较短保留时间对应的化合物	14.09
1-p1 和 1-p2 中较长保留时间对应的化合物	2.32
2-p1 和 2-p2 中较短保留时间对应的化合物	0.25
2-p1 和 2-p2 中较长保留时间对应的化合物	3.43

结论: 本公开化合物对 H358 细胞 ERK 磷酸化具有抑制作用。

测试例3: MIA PaCa-2细胞增殖实验生物学评价

以下方法用来测定本公开化合物对 MIA PaCa-2 细胞增殖的抑制活性。实验方法简述如下:

MIA PaCa-2 细胞 (ATCC, CRL-1420) 用含有 10%胎牛血清 (Corning, 35-076-CV) 和 2.5%马血清 (碧云天生物技术, C0262) 的 DMEM/HIGH GLUCOSE (GE, SH30243.01) 培养基 (即完全培养基) 进行培养。实验第一天, 使用完全培养基将 MIA PaCa-2 细胞以 500 个细胞/孔的密度种于 96 孔板, 每孔 90 μL 细胞悬液, 放置 37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2 细胞培养箱培养过夜。第二天, 每孔加入 10 μL 用完全培养基配制的梯度稀释的待测化合物, 化合物的终浓度是从 10 μM 开始进行 5 倍梯度稀释的 9 个浓度点, 设置含有 0.5% DMSO 的空白对照, 孔板放置 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 的细胞培养箱培养 72 小时。第五天, 取出 96 孔细胞培养板, 每孔加入 50 μL 发光细胞活性检测试剂 (CellTiter-Glo $^{\text{®}}$ Luminescent Cell Viability Assay) (Promega, G7573), 室温放置 10 分钟后, 使用多功能微孔板酶标仪 (PerkinElmer, EnVision2015) 读取发光信号值。用 Graphpad Prism 软件计算化合物抑制活性的 IC_{50} 值。

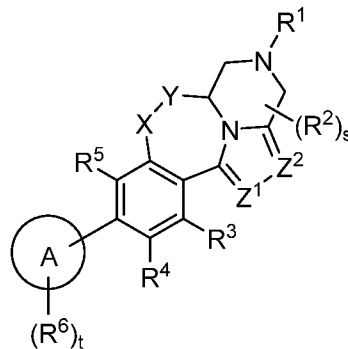
表 3 本公开化合物对 MIA PaCa-2 细胞增殖的抑制活性

化合物编号	$\text{IC}_{50}(\text{nM})$
2-p1 和 2-p2 中较短保留时间对应的化合物	1.81

结论: 本公开化合物对 MIA PaCa-2 细胞增殖具有抑制作用。

权利要求书:

1. 一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐:



(I)

5 其中:

X 选自 CR^aR^b 、 NR^s 和氧原子;

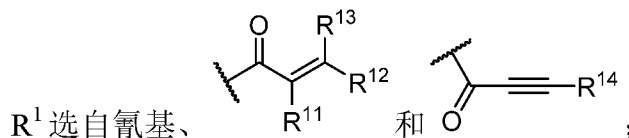
Y 选自 $(\text{CR}^c\text{R}^d)_r$ 、 $\text{NR}^t\text{-CR}^e\text{R}^f$ 、 $\text{CR}^e\text{R}^f\text{-NR}^t$ 、 $\text{O-CR}^e\text{R}^f$ 和 $\text{CR}^e\text{R}^f\text{-O}$;

Z^1 和 Z^2 相同或不同, 且各自独立地为 CR^u 或氮原子;

环 A 为芳基或杂芳基;

10 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 和 R^f 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、羟基和氰基;

R^s 和 R^t 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、烯基和炔基;



R^1 选自氰基、

和

15 各个 R^2 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、烷基、烷氧基、羟基和氨基, 其中所述的烷基和烷氧基各自独立地任选被选自卤素、氰基、氨基和羟基中的一个或多个取代基所取代;

20 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^u 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、 $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^8$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、卤代烷基、氰基、 $-\text{NR}^{7c}\text{R}^{7d}$ 、 $-\text{OR}^{8a}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

25 各个 R^6 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、 $-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、卤代烷基、氰基、 $-\text{NR}^{9c}\text{R}^{9d}$ 、 $-\text{OR}^{10a}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、 $-NR^{15a}R^{15b}$ 、 $-OR^{16}$ 、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、 $-NR^{15c}R^{15d}$ 、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

5 R^8 、 R^{8a} 、 R^{10} 、 R^{10a} 和 R^{16} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烯基、炔基、氧代基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、 $-NR^{17a}R^{17b}$ 、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

10 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} 、 R^{15d} 、 R^{17a} 和 R^{17b} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、羟基、氰基、烷基、烷氧基、卤代烷基和卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

15 或者 R^{7a} 和 R^{7b} 与相连的氮原子一起形成杂环基，其中所述杂环基任选被选自卤素、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

20 或者 R^{7c} 和 R^{7d} 与相连的氮原子一起形成杂环基，其中所述杂环基任选被选自卤素、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者 R^{9a} 和 R^{9b} 与相连的氮原子一起形成杂环基，其中所述杂环基任选被选自卤素、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

25 或者 R^{9c} 和 R^{9d} 与相连的氮原子一起形成杂环基，其中所述杂环基任选被选自卤素、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

30 或者 R^{15a} 和 R^{15b} 与相连的氮原子一起形成杂环基，其中所述杂环基任选被选自卤素、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者 R^{15c} 和 R^{15d} 与相连的氮原子一起形成杂环基，其中所述杂环基任选被选自卤素、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

35 或者 R^{17a} 和 R^{17b} 与相连的氮原子一起形成杂环基，其中所述杂环基任选被选自卤素、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- r 为 1 或 2;
 s 为 0、1、2、3、4、5 或 6;
 t 为 0、1、2、3、4 或 5; 且
 p 为 0、1 或 2。

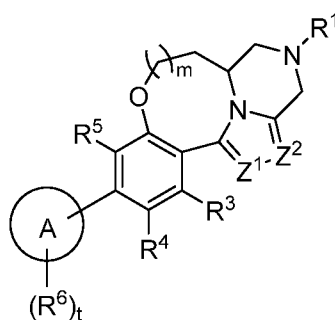
5

2. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 X 为氧原子。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 Y 为 CH₂ 或 CH₂-CH₂。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 s 为 0。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式(II)所示的化合物或其可药用的盐:



(II)

其中:

m 为 0 或 1;

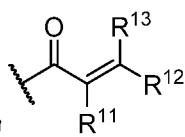
环 A、Z¹、Z²、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 和 t 如权利要求 1 中所定义。

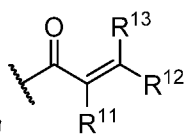
20

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中环 A 为环内含有 1、2 或 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 8 至 10 元双环杂芳基。

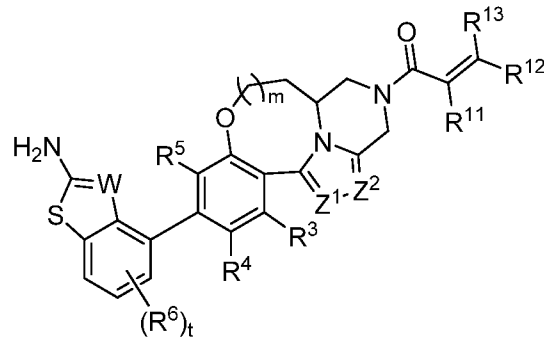
25

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,



其中 R¹ 为 , 其中 R¹¹、R¹² 和 R¹³ 如权利要求 1 中所定义。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(III)所示的化合物或其可药用的盐：



(III)

其中：

5 W 为 C(CN)或 N；

t 为 0、1、2 或 3；

m 为 0 或 1；

Z^1 、 Z^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 如权利要求1中所定义。

10 9. 根据权利要求1至8中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 Z^1 和 Z^2 均为氮原子。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^3 、 R^4 和 R^5 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和
15 C_{1-6} 卤代烷基。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中各个 R^6 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

20

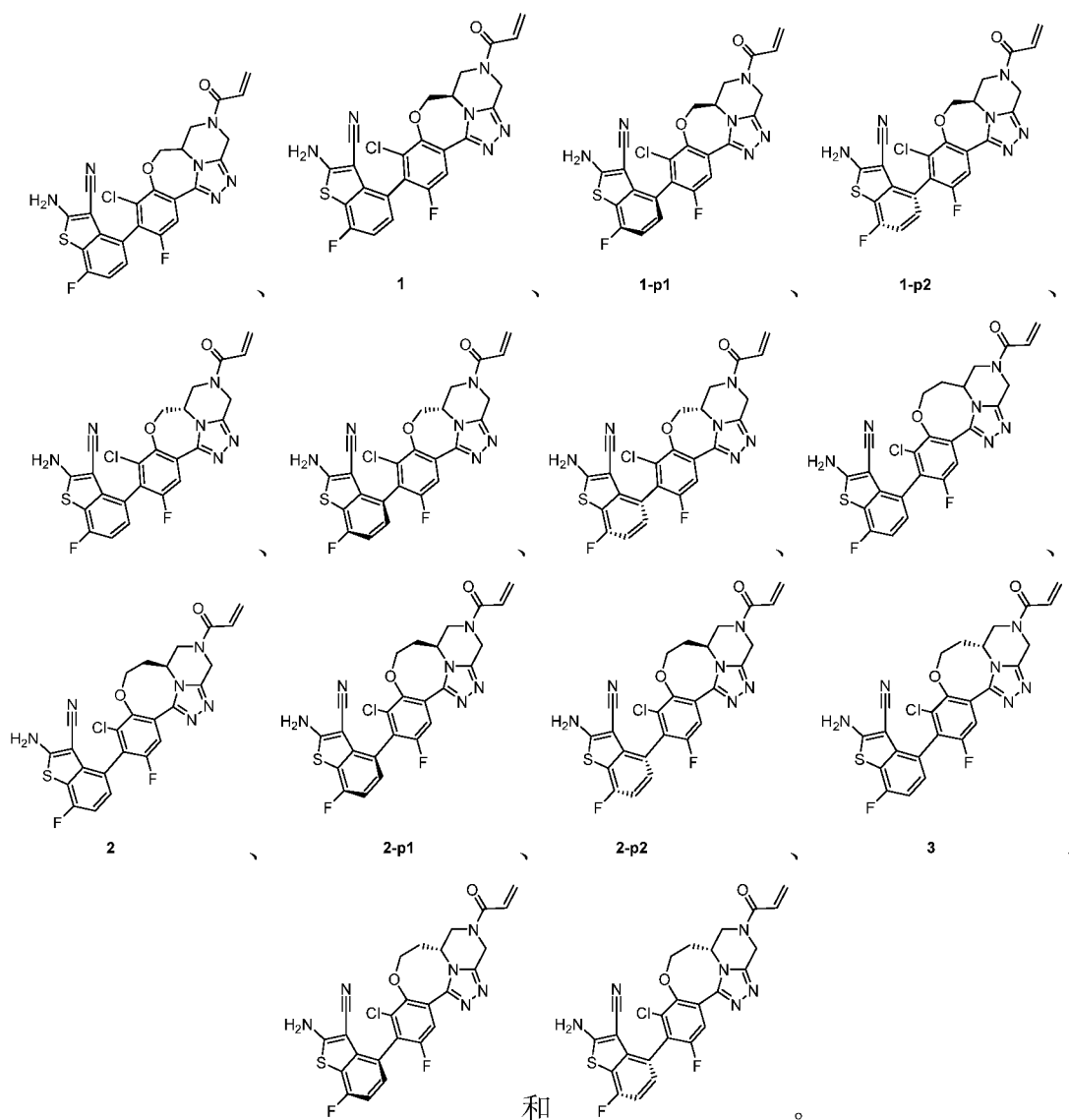
12. 根据权利要求1至11中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{11} 为氢原子。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{12} 为氢原子。

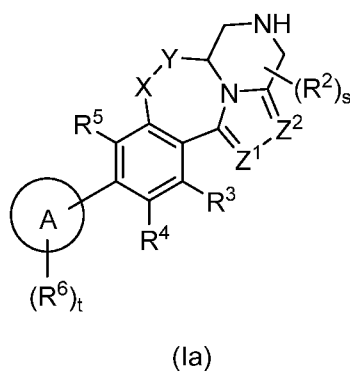
14. 根据权利要求1至13中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{13} 为氢原子。

15. 根据权利要求1至14中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的

盐，其选自以下化合物：



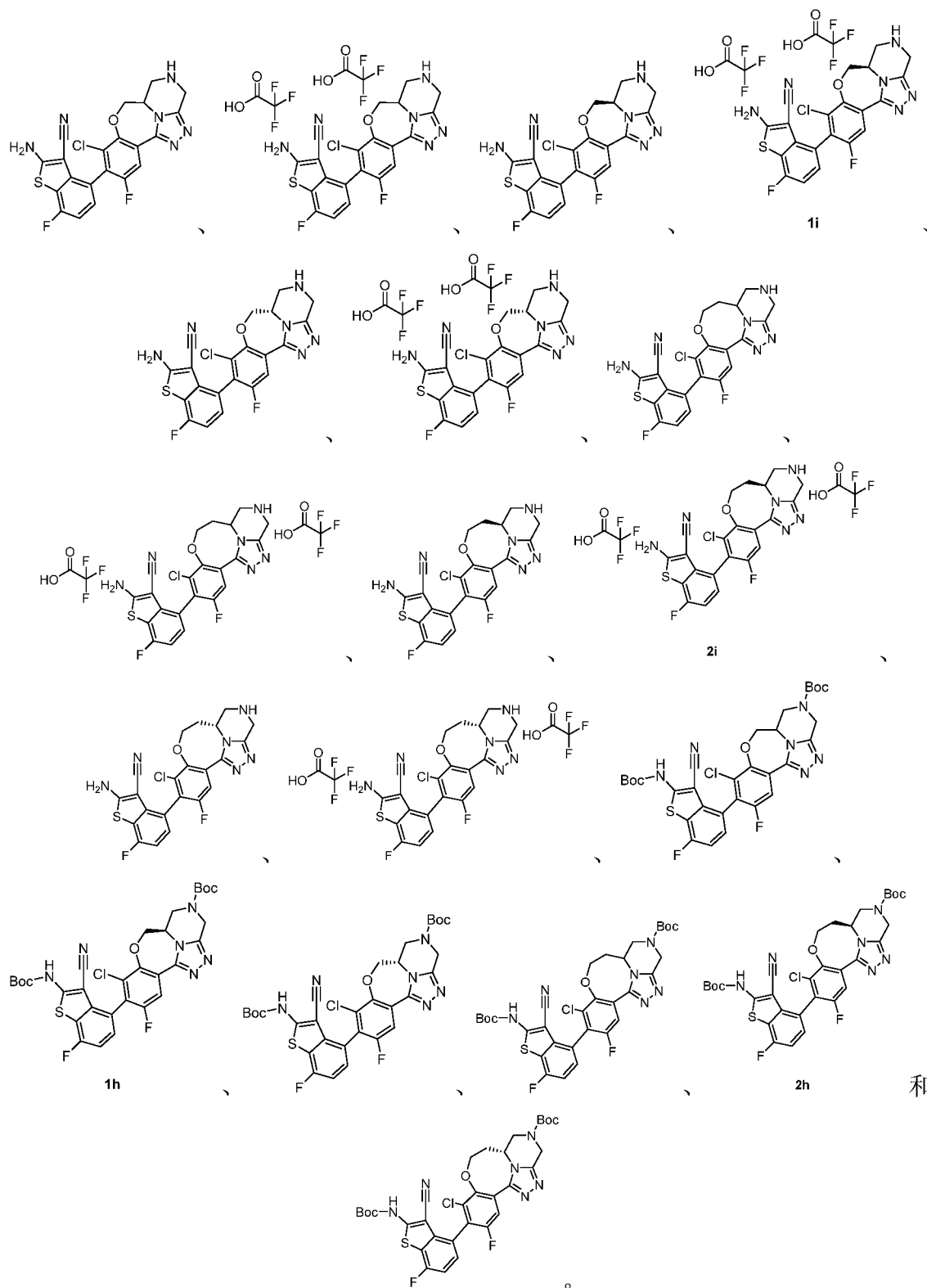
16. 一种通式(Ia)所示的化合物或其盐：



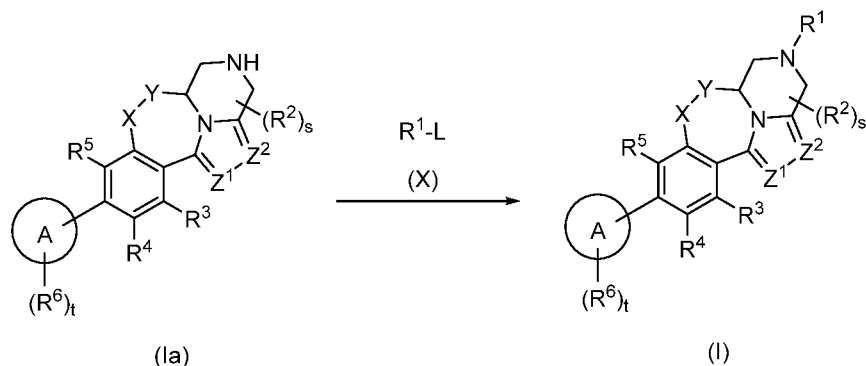
其中：

10 环 A、X、Y、Z¹、Z²、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、s 和 t 如权利要求 1 中所定义。

17. 化合物或其盐，其选自以下化合物：



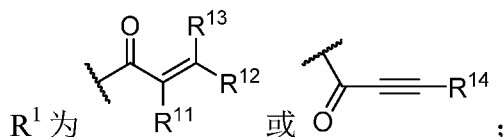
18. 一种制备通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的方法，其包括：



通式(Ia)化合物或其盐（优选二 2,2,2-三氟乙酸盐）和通式(X)化合物或其盐发生反应得到通式(I)化合物或其可药用的盐；

其中：

- 5 L 为卤素；优选地，L 为 Cl；



环 A、X、Y、Z¹、Z²、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、s 和 t 如权利要求 1 中所定义。

- 10 19. 一种药物组合物，所述药物组合物含有根据权利要求 1 至 15 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

- 15 20. 根据权利要求1至15中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐或根据权利要求19所述的药物组合物在制备用于抑制KRAS G12C的药物中的用途。

- 20 21. 根据权利要求1至15中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐或根据权利要求19所述的药物组合物在制备用于治疗和/或预防肿瘤的药物中的用途；优选地，所述的肿瘤为癌症；所述的癌症优选选自肺癌、胰腺癌、宫颈癌、食管癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胆管癌、结直肠癌、肝癌、乳腺癌、前列腺癌、甲状腺癌、胃癌、尿路上皮癌、睾丸癌、白血病、皮肤癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、膀胱癌、头颈癌、肾癌、鼻咽癌、骨癌、淋巴瘤、黑色素瘤、肉瘤、外周神经上皮瘤、胶质瘤、脑瘤和骨髓瘤；更优选选自肺癌、胰腺癌、宫颈癌、食管癌、
- 25 癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胆管癌和结直肠癌。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/128914

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 498/14(2006.01)i; C07D 487/14(2006.01)i; A61K 31/553(2006.01)i; A61K 31/55(2006.01)i; A61K 31/4985(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																							
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, STN-REGISTRY, STN-CAPLUS, STN-MARPAT: 恒瑞, 稠合, 癌, 瘤, fuse+, RAS, KRAS, G12C, cancer, tumor, tumour, structural formula search																							
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 110603258 A (ASTRAZENECA AB) 20 December 2019 (2019-12-20) abstract, and embodiment 81</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 112074520 A (ASTRAZENECA AB) 11 December 2020 (2020-12-11) description, paragraphs [0006]-[0019] and [0722]</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 112300195 A (SHANGHAI JIYU PHARMACEUTICALS CO., LTD. et al.) 02 February 2021 (2021-02-02) description, abstract, and description, paragraphs [0013]-[0036] and [0635]</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 113508118 A (ASTRAZENECA AB) 15 October 2021 (2021-10-15) description, paragraphs [0006]-[0025] and [1410]-[1411]</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 112300194 A (SHANGHAI RINGENE BIOPHARMA CO., LTD.) 02 February 2021 (2021-02-02) description, paragraphs [0003]-[0016] and [0137]</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2019177338 A1 (ASTRAZENECA AB) 13 June 2019 (2019-06-13) description, paragraphs [0006]-[0039] and [0585]</td> <td>1-21</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	CN 110603258 A (ASTRAZENECA AB) 20 December 2019 (2019-12-20) abstract, and embodiment 81	1-21	A	CN 112074520 A (ASTRAZENECA AB) 11 December 2020 (2020-12-11) description, paragraphs [0006]-[0019] and [0722]	1-21	A	CN 112300195 A (SHANGHAI JIYU PHARMACEUTICALS CO., LTD. et al.) 02 February 2021 (2021-02-02) description, abstract, and description, paragraphs [0013]-[0036] and [0635]	1-21	A	CN 113508118 A (ASTRAZENECA AB) 15 October 2021 (2021-10-15) description, paragraphs [0006]-[0025] and [1410]-[1411]	1-21	A	CN 112300194 A (SHANGHAI RINGENE BIOPHARMA CO., LTD.) 02 February 2021 (2021-02-02) description, paragraphs [0003]-[0016] and [0137]	1-21	A	US 2019177338 A1 (ASTRAZENECA AB) 13 June 2019 (2019-06-13) description, paragraphs [0006]-[0039] and [0585]	1-21
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																					
A	CN 110603258 A (ASTRAZENECA AB) 20 December 2019 (2019-12-20) abstract, and embodiment 81	1-21																					
A	CN 112074520 A (ASTRAZENECA AB) 11 December 2020 (2020-12-11) description, paragraphs [0006]-[0019] and [0722]	1-21																					
A	CN 112300195 A (SHANGHAI JIYU PHARMACEUTICALS CO., LTD. et al.) 02 February 2021 (2021-02-02) description, abstract, and description, paragraphs [0013]-[0036] and [0635]	1-21																					
A	CN 113508118 A (ASTRAZENECA AB) 15 October 2021 (2021-10-15) description, paragraphs [0006]-[0025] and [1410]-[1411]	1-21																					
A	CN 112300194 A (SHANGHAI RINGENE BIOPHARMA CO., LTD.) 02 February 2021 (2021-02-02) description, paragraphs [0003]-[0016] and [0137]	1-21																					
A	US 2019177338 A1 (ASTRAZENECA AB) 13 June 2019 (2019-06-13) description, paragraphs [0006]-[0039] and [0585]	1-21																					
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.																							
* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&” document member of the same patent family																							
Date of the actual completion of the international search 21 November 2022		Date of mailing of the international search report 16 December 2022																					
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.																					

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/128914

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	110603258	A	20 December 2019	CA	3061650	A1	15 November 2018
				US	2020109153	A1	09 April 2020
				JP	2020519589	A	02 July 2020
				EP	3621968	A1	18 March 2020
				AR	111776	A1	21 August 2019
				TW	201906848	A	16 February 2019
				WO	2018206539	A1	15 November 2018
				US	2022127281	A1	28 April 2022
CN	112074520	A	11 December 2020	MA	52560	A	17 March 2021
				US	2021221823	A1	22 July 2021
				JP	2021532061	A	25 November 2021
				EP	3790884	A1	17 March 2021
				UY	38221	A	31 October 2019
				WO	2019215203	A1	14 November 2019
				TW	202012415	A	01 April 2020
				BR	112020021467	A2	19 January 2021
				PE	20211795	A1	09 September 2021
				NI	202000078	A	16 February 2021
				KR	20210006948	A	19 January 2021
				DO	P2020000201	A	30 November 2020
				CO	2020013564	A2	10 November 2020
				PH	12020551870	A1	26 July 2021
				SG	11202010953 Q	A	30 December 2020
				CA	3098261	A1	14 November 2019
				AU	2019267008	A1	07 January 2021
				JO	P20200281	A1	08 November 2019
				CR	20200532	A	23 December 2020
				CL	2020002866	A1	12 February 2021
				EC	SP20070854	A	31 December 2020
CN	112300195	A	02 February 2021	None			
CN	113508118	A	15 October 2021	CO	2021012381	A2	20 October 2021
				UY	38602	A	30 September 2020
				KR	20210135539	A	15 November 2021
				TW	202100532	A	01 January 2021
				PE	20220140	A1	27 January 2022
				DO	P2021000183	A	30 September 2021
				WO	2020178282	A1	10 September 2020
				EC	SP21073246	A	30 November 2021
				AU	2020231045	A1	28 October 2021
				MA	55198	A	12 January 2022
				IL	285761	A	31 October 2021
				SG	11202109451 T	A	29 September 2021
				EP	3935060	A1	12 January 2022
				US	2022204527	A1	30 June 2022
				ZA	202106192	B	31 August 2022
				CR	04 May 2021	A	08 February 2022
				CL	2021002296	A1	29 April 2022
				BR	112021017408	A2	18 January 2022
				JP	2022523981	A	27 April 2022
				CA	3131156	A1	10 September 2020

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/128914

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	112300194	A	02 February 2021	None			
US	2019177338	A1	13 June 2019	UY	38001	A	31 May 2019
				WO	2019110751	A1	13 June 2019
				TW	201938561	A	01 October 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/128914

A. 主题的分类

C07D 498/14(2006.01)i; C07D 487/14(2006.01)i; A61K 31/553(2006.01)i; A61K 31/55(2006.01)i; A61K 31/4985(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNPAT, CNKI, WPI, EPDOC, STN-REGISTRY, STN-CAPLUS, STN-MARPAT, 恒瑞, 稠合, 癌, 瘤, fuse+, RAS, KRAS, G12C, cancer, tumor, tumour, 结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 110603258 A (阿斯利康瑞典有限公司) 2019年12月20日 (2019 - 12 - 20) 说明书摘要、实施例81	1-21
A	CN 112074520 A (阿斯利康瑞典有限公司) 2020年12月11日 (2020 - 12 - 11) 说明书第[0006]-[0019]、[0722]段	1-21
A	CN 112300195 A (上海济煜医药科技有限公司等) 2021年2月2日 (2021 - 02 - 02) 说明书摘要、说明书第[0013]-[0036]、[0635]段	1-21
A	CN 113508118 A (阿斯利康瑞典有限公司) 2021年10月15日 (2021 - 10 - 15) 说明书第[0006]-[0025]、[1410]-[1411]段	1-21
A	CN 112300194 A (上海凌达生物医药有限公司) 2021年2月2日 (2021 - 02 - 02) 说明书第[0003]-[0016]、[0137]段	1-21
A	US 2019177338 A1 (ASTRAZENECA AB) 2019年6月13日 (2019 - 06 - 13) 说明书第[0006]-[0039]、[0585]段	1-21

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2022年11月21日

国际检索报告邮寄日期

2022年12月16日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

李磊

电话号码 86-(10)-53962154

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/128914

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	110603258	A	2019年12月20日	CA	3061650	A1	2018年11月15日
				US	2020109153	A1	2020年4月9日
				JP	2020519589	A	2020年7月2日
				EP	3621968	A1	2020年3月18日
				AR	111776	A1	2019年8月21日
				TW	201906848	A	2019年2月16日
				WO	2018206539	A1	2018年11月15日
				US	2022127281	A1	2022年4月28日
CN	112074520	A	2020年12月11日	MA	52560	A	2021年3月17日
				US	2021221823	A1	2021年7月22日
				JP	2021532061	A	2021年11月25日
				EP	3790884	A1	2021年3月17日
				UY	38221	A	2019年10月31日
				WO	2019215203	A1	2019年11月14日
				TW	202012415	A	2020年4月1日
				BR	112020021467	A2	2021年1月19日
				PE	20211795	A1	2021年9月9日
				NI	202000078	A	2021年2月16日
				KR	20210006948	A	2021年1月19日
				DO	P2020000201	A	2020年11月30日
				CO	2020013564	A2	2020年11月10日
				PH	12020551870	A1	2021年7月26日
				SG	11202010953Q	A	2020年12月30日
				CA	3098261	A1	2019年11月14日
				AU	2019267008	A1	2021年1月7日
				JO	P20200281	A1	2019年11月8日
				CR	20200532	A	2020年12月23日
				CL	2020002866	A1	2021年2月12日
				EC	SP20070854	A	2020年12月31日
CN	112300195	A	2021年2月2日	无			
CN	113508118	A	2021年10月15日	CO	2021012381	A2	2021年10月20日
				UY	38602	A	2020年9月30日
				KR	20210135539	A	2021年11月15日
				TW	202100532	A	2021年1月1日
				PE	20220140	A1	2022年1月27日
				DO	P2021000183	A	2021年9月30日
				WO	2020178282	A1	2020年9月10日
				EC	SP21073246	A	2021年11月30日
				AU	2020231045	A1	2021年10月28日
				MA	55198	A	2022年1月12日
				IL	285761	A	2021年10月31日
				SG	11202109451T	A	2021年9月29日
				EP	3935060	A1	2022年1月12日
				US	2022204527	A1	2022年6月30日
				ZA	202106192	B	2022年8月31日
				CR	20210504	A	2022年2月8日
				CL	2021002296	A1	2022年4月29日
				BR	112021017408	A2	2022年1月18日
				JP	2022523981	A	2022年4月27日
				CA	3131156	A1	2020年9月10日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/128914

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	112300194	A	2021年2月2日	无			
US	2019177338	A1	2019年6月13日	UY	38001	A	2019年5月31日
				WO	2019110751	A1	2019年6月13日
				TW	201938561	A	2019年10月1日