



(10) 授权公告号 CN 112851663 B

(45) 授权公告日 2023. 07. 18

(21) 申请号 201911098350.5

(22) 申请日 2019.11.12

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 112851663 A

(43) 申请公布日 2021.05.28

(73) 专利权人 博瑞生物医药(苏州)股份有限公司

地址 215123 江苏省苏州市苏州工业园区
星湖街218号纳米科技园C25栋

(72) 发明人 方华祥 张晓林 刘呈祥 陶进峰

(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事
务所(普通合伙) 11277

专利代理师 刘新宇 李茂家

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 113423703 A, 2021.09.21

WO 2019213516 A1, 2019.11.07

CN 110267957 A, 2019.09.20

CN 110256421 A, 2019.09.20

TW 201942115 A, 2019.11.01

US 2019233440 A1, 2019.08.01

审查员 闫娟娟

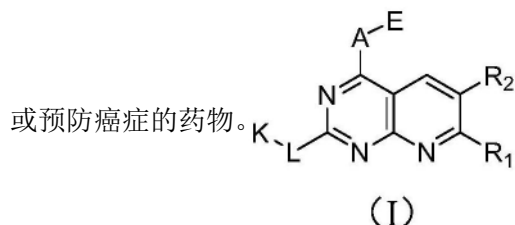
权利要求书2页 说明书22页

(54) 发明名称

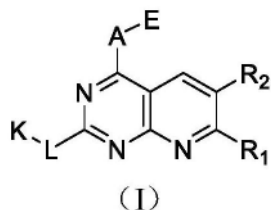
一种并杂环化合物及其用途

(57) 摘要

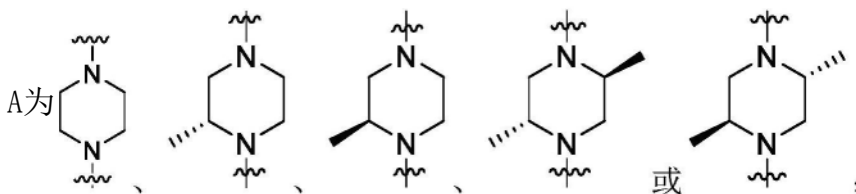
本发明涉及一种并杂环化合物及其用途。该化合物为式I所示化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其水合物、或其溶剂化物、或其代谢产物、或其前药,其中,所述 $R_1 \sim R_2$ 以及A、E、L及K基团如说明书所定义。本发明所述的化合物,可用于制备成治疗和/



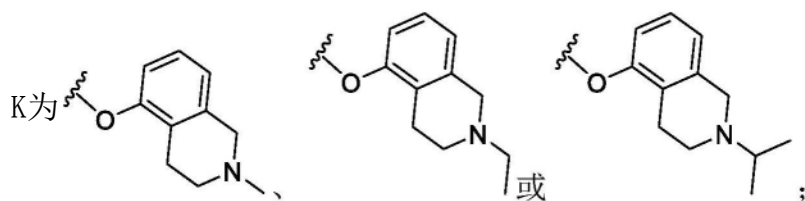
1. 一种如式I所示化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体：



其中，

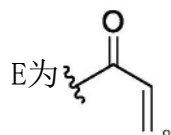


L为单键；

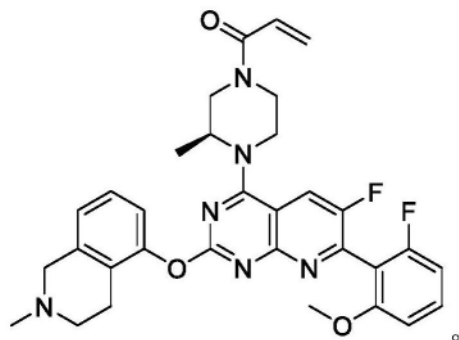


R₁为任选地被0~7个R₃取代的苯基，所述R₃独立地为卤素或羟基；

R₂为F、Br或I；



2. 一种如下所示化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体：



3. 一种药物组合物，其含有有效剂量的如权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体中的一种或多种，和至少一种可药用的赋形剂。

4. 如权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体或者如权利要求3所述的药物组合物在制备药物中的用途，其中，所述药物为治疗由KRAS G12C突变引起的疾病的药物。

5. 如权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体或者如权利要求3所述的药物组合物在制备药物中的用途，其中，所述药物为KRAS G12C抑制剂。

6. 如权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体或者如权利要求3所述的药物组合物在制备药物中的用途,其中,所述药物为治疗和/或预防癌症的药物。

7. 如权利要求6所述的用途,其中,所述癌症选自肺癌、淋巴瘤、食管癌、卵巢癌、胰腺癌、直肠癌、脑胶质瘤、子宫颈癌、尿路上皮癌、胃癌、子宫内膜癌、肝癌、胆管癌、乳腺癌、结肠癌、白血病和黑色素瘤。

一种并杂环化合物及其用途

技术领域

[0001] 本发明属于生物医药技术领域,涉及一种并杂环化合物及其用途。

背景技术

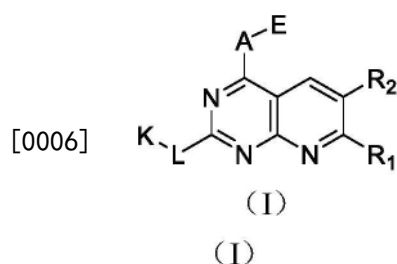
[0002] 在癌症研究领域,KRAS是最为知名的致癌基因之一,癌基因RAS在人类肿瘤中频发突变,约占人类所有恶性肿瘤突变的三分之一。RAS家族包括HRAS、NRAS和KRAS。KRAS作为RAS蛋白家族的主要亚型,其突变占有RAS蛋白突变的86%,且多发于胰腺癌、结直肠癌和肺癌中。在非小细胞肺癌(NSCLC)中15%~30%的患者有KRAS基因突变,其中肺腺癌占30%~50%,高于EGFR、ALK等;大肠癌患者KRAS基因突变异常的概率为30%-35%;在胰腺癌中,超过90%的患者存在KRAS基因突变。KRAS信号通路是一个重要的抗肿瘤途径,靶向KRAS信号正成为抗肿瘤药物发现的一个重要领域。但是由于KRAS蛋白表面缺少良好的小分子结合空腔,基于KRAS的小分子抑制剂的研发一直是医药领域的难点之一,目前全球仍无上市的KRAS抑制剂药物,因此研发新的KRAS小分子抑制剂拥有巨大的临床价值和广阔的市场前景。

发明内容

[0003] 本发明的目的在于克服现有技术之缺陷,提供了一种结构新颖的化合物、其药物组合物及其用途。本发明所述的化合物具有KRAS G12C抑制活性,为KRAS G12C抑制剂提供了一种新的商业选择。

[0004] 本发明是通过以下技术方案来解决技术问题的。

[0005] 根据本发明的第一方面,本发明提供了一种化合物,其包括如式I所示化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其水合物、或其溶剂化物、或其代谢产物、或其前药:



[0007] 其中,

[0008] 所述A选自任选地被0~3个 R_3 取代的 C_5-C_8 单杂环烷基、任选地被0~3个 R_3 取代的 C_6-C_{12} 桥杂环烷基、或任选地被0~3个 R_3 取代的 C_6-C_{12} 螺杂环烷基,当被多个 R_3 取代时, R_3 可以相同或不同

[0009] 所述L独立选自单键、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-O(CH_2)_n-$ 、 $-N(R_4)_n-$ 、 $C=O$ 或 $C(O)C(R_4)_n-$,其中n独立选自0~3,当被多个 R_4 取代时, R_4 可以相同或不同;

[0010] 所述K为独立选自氢、 $-N(R_3)_2$ 、 $-C(O)-N(R_3)_2$ 、 $-OR_3$ 、 C_3-C_8 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基、

C₆-C₁₂芳基、或C₅-C₁₃杂芳基,所述C₃-C₈环烷基、C₃-C₁₂杂环烷基、C₆-C₁₂芳基或C₅-C₁₃杂芳基任选被一个或多个R₃所取代,当被多个R₃取代时,R₃可以相同或不同;

[0011] 所述R₁独立选自氢、-N(R₃)₂、-C(O)-N(R₃)₂、-OR₃、C₃-C₈环烷基、C₃-C₁₂杂环烷基、C₆-C₁₂芳基、或C₅-C₁₃杂芳基,所述C₃-C₈环烷基、C₃-C₁₂杂环烷基、C₆-C₁₂芳基或C₅-C₁₃杂芳基任选被一个或多个R₃所取代,当被多个R₃取代时,R₃可以相同或不同;

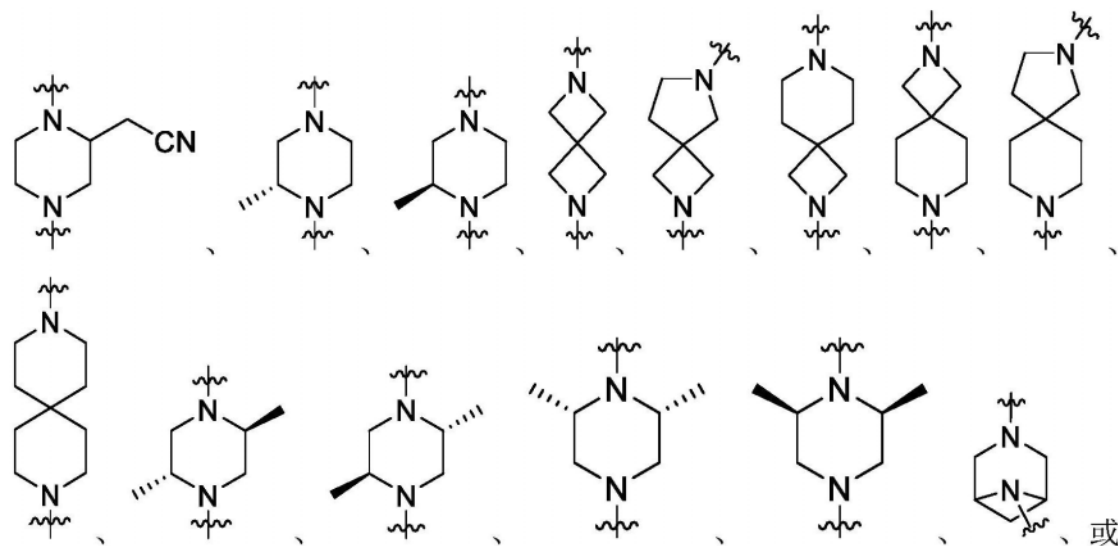
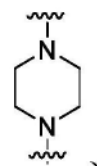
[0012] 所述R₂选自H、卤素、氰基、羟基、氨基、任选地被0~3个R₃取代的C₁-C₈烷基、任选地被0~3个R₃取代的C₁-C₈杂烷基、任选地被0~3个R₃取代的C₁-C₈烷氧基、任选地被0~3个R₃取代的C₁-C₃卤代烷氧基、任选地被0~3个R₃取代的C₃-C₈环烷基、任选地被0~3个R₃取代的C₃-C₁₂杂环烷基、任选地被0~3个R₃取代的C₂-C₄烯基或任选地被0~3个R₃取代的C₂-C₄炔基，当被多个R₃取代时，R₃可以相同或不同；

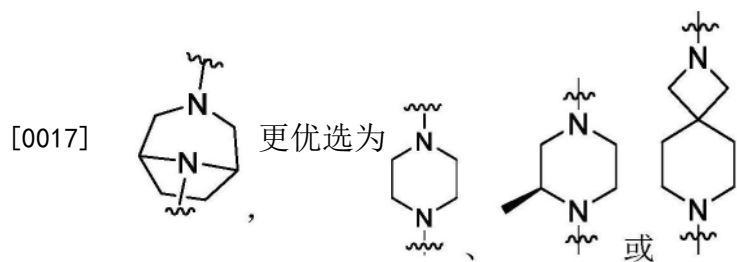
[0013] 所述E独立地为 $-C(O)C(R_a)_m\equiv C(R_b)_p$ 或 $-SO_2C(R_a)_m\equiv C(R_b)_p$;其中, R_a 独立地为氢或 C_1 - C_3 烷基; R_b 独立地为氢, C_1 - C_3 烷基,烷基氨基烷基,二烷基氨基烷基或杂环基烷基; m 为0或1; p 为1或2;当 \equiv 为叁键时, m 等于0且 p 等于1;当 \equiv 为双键时, m 等于1且 p 等于2,当被多个 R_a 或 R_b 取代时, R_a 或 R_b 可以相同或不同;

[0014] “杂”表示杂原子或杂原子团,上面所述中杂烷基,杂环烷基,桥杂环烷基、螺杂环烷基、杂芳基之“杂”分别独立地选自-C(=O)N(R₄)-、-N(R₄)-、-NH-、N-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-和-N(R₄)C(=O)N(R₄)-;

[0015] 以上任何一种情况下,杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自1、2和3。

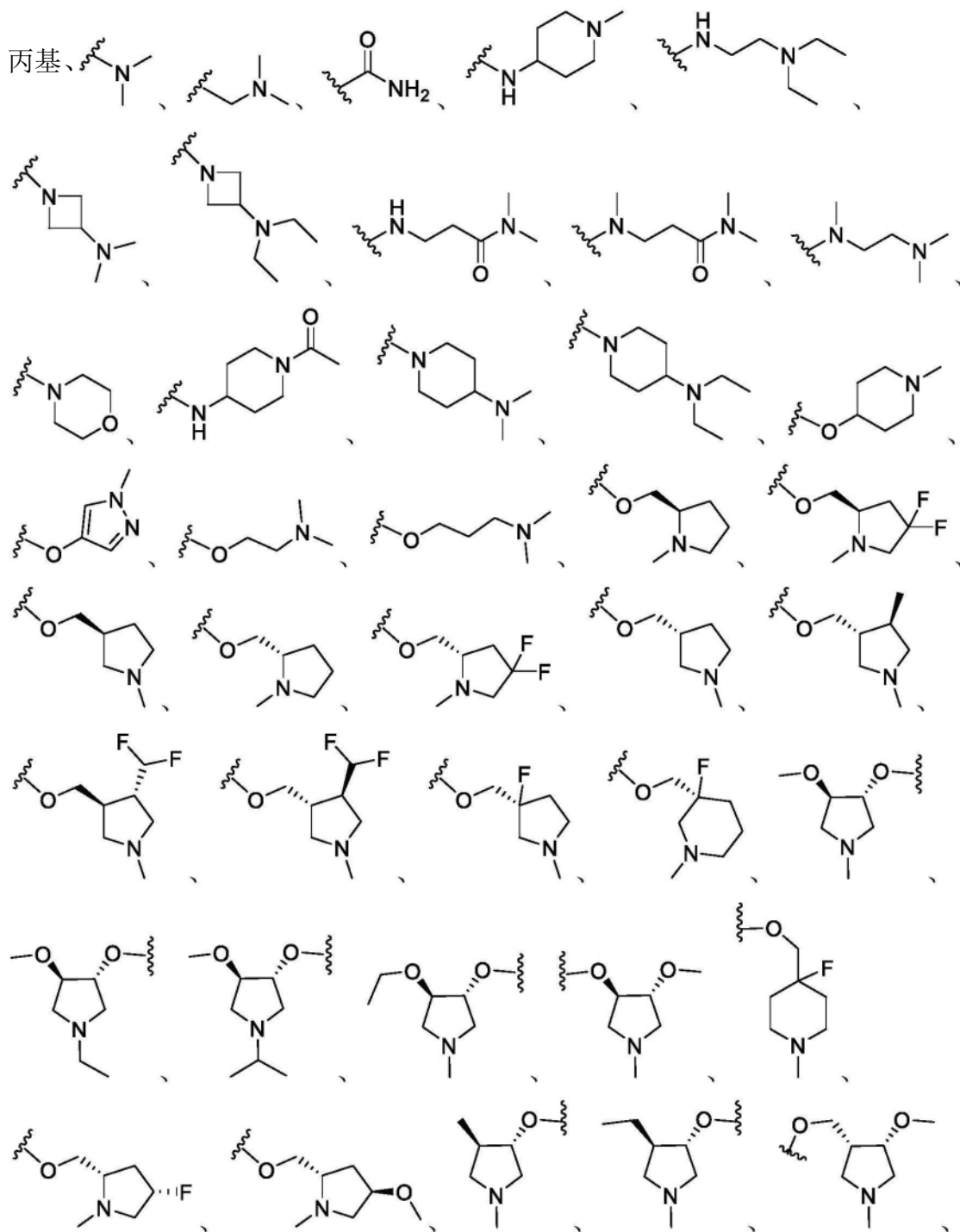
[0016] 在本发明的一些方案中,所述A为任选地被0~7个R₃取代的

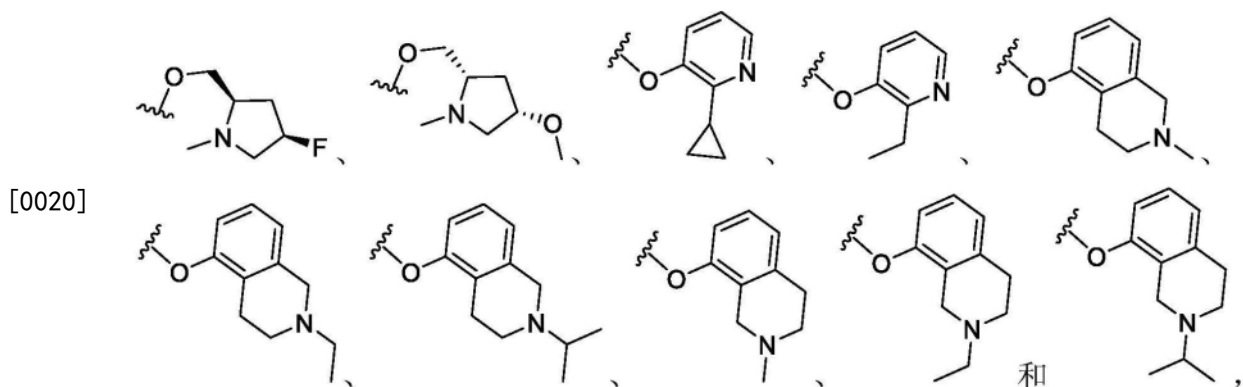




[0018] 其他变量如本发明所定义。

[0019] 在本发明的一些方案中,所述K为任选地被0~7个 R_3 取代的H、CN、甲氧基、乙基、异

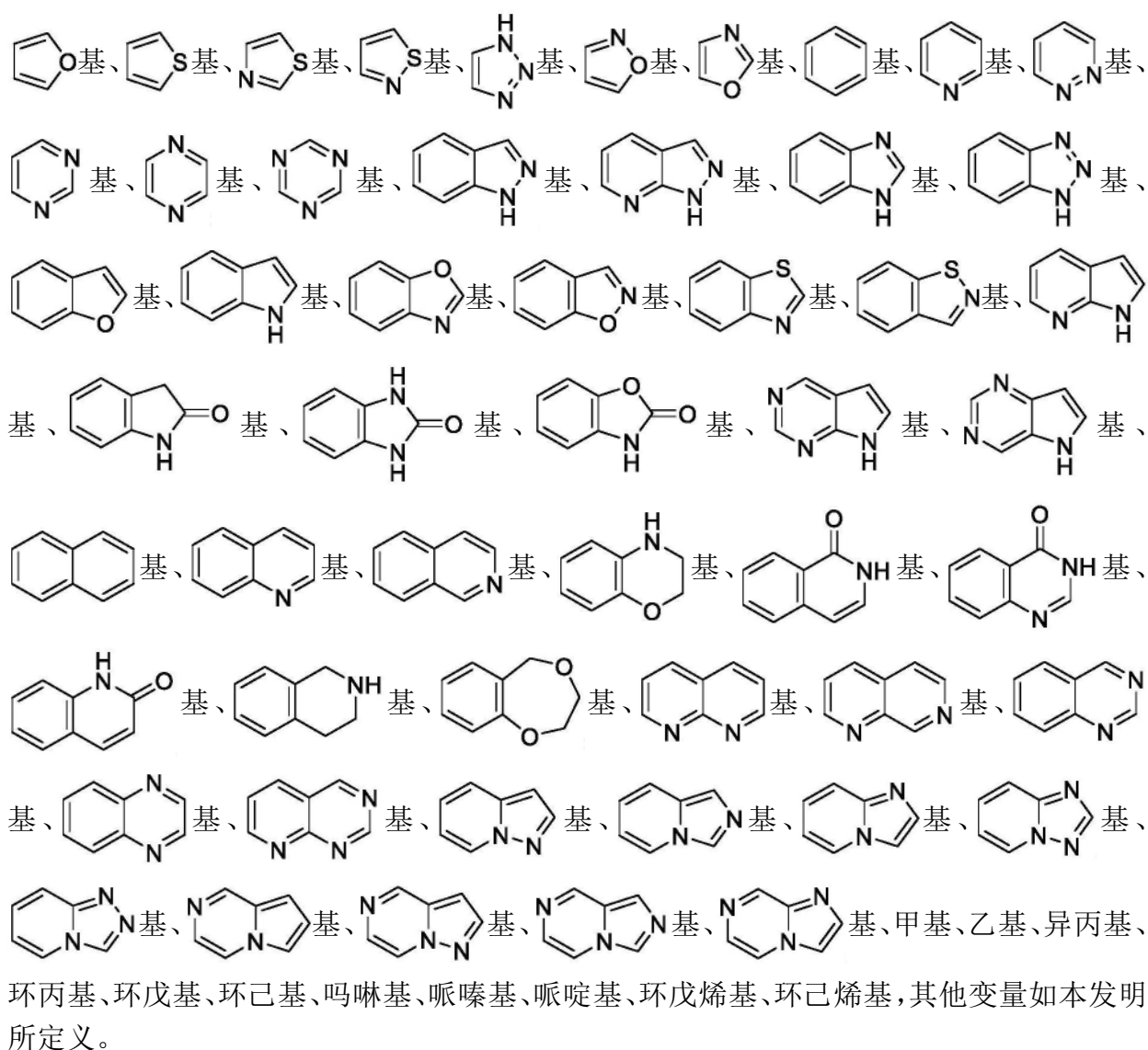




[0021] 其他变量如本发明所定义。

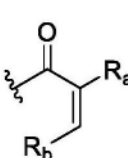
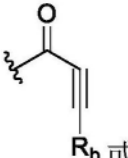
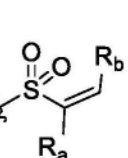
[0022] 在本发明的一些方案中,所述L独立选自单键、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-O(CH_2)_n-$ 、 $-N(R_4)_n-$ 、 $C=O$ 或 $C(O)C(R_4)_n-$,更优选为 $-O-$ 、 OCH_2- 或 $-NH-$,其他变量如本发明所定义;

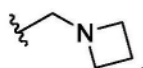
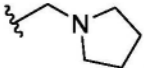
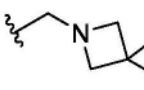

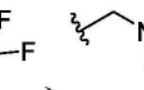
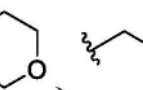

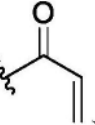
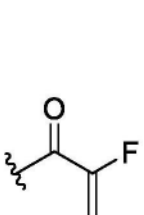
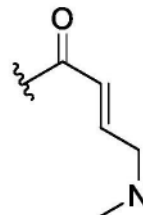
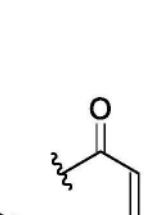
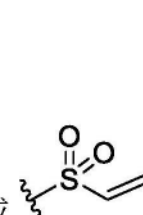
[0023] 在本发明的一些方案中,所述R₁为任选地被0~7个R₃取代的基、基、



[0024] 在本发明的一些方案中,所述R₂为选自H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、CONH₂、CH₃、

CH_3CH_2 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ 、环丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2CHF_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、环戊基、环己基、吗啉基、乙烯基、乙炔基,更优选为H、F、Cl、CN、 CH_3 、甲氧基、 CF_3 或 CHF_2 ,其他变量如本发明所定义。

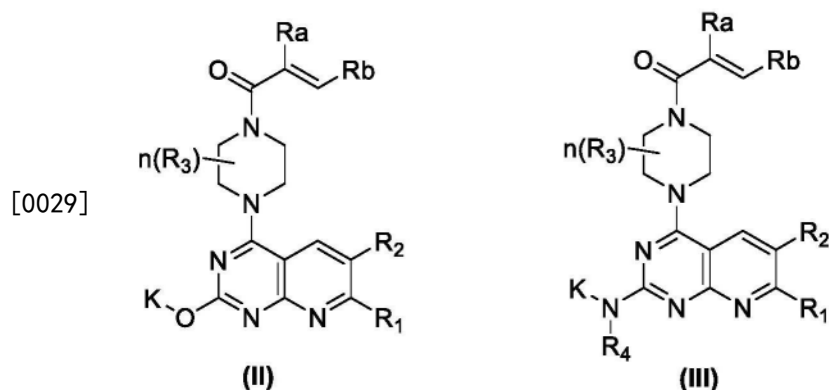
[0025] 在本发明的一些方案中,所述E独立地选自 、或  其中

R_a 为H、F、 CH_3 、 R_b 为H、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、、、、、、、、更优选 、、、或  为其他变量如本发明所定义。

[0026] 在本发明的一些方案中,所述 R_3 独立地为选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 杂烷基、 C_5 - C_6 环烷基、 C_4 - C_6 杂环烷基和 C_5 - C_6 杂芳基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 $-\text{OR}_9$ 、 $-\text{SR}_9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_9)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_9)_2$,其中 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 杂烷基、 C_5 - C_6 环烷基、 C_4 - C_6 杂环烷基和 C_5 - C_6 杂芳基、 C_2 - C_4 烯基和 C_2 - C_4 炔基任选为被一个或多个氰基、羟基、卤素、 $-\text{OR}_4$ 、杂芳基或 R_4 所取代,其他变量如本发明所定义。

[0027] 在本发明的一些方案中,所述 R_4 独立地为选自氢、氯、氟、氨基、氢基、羟基、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 杂烷基、 C_5 - C_6 环烷基、 C_4 - C_6 杂环烷基和 C_5 - C_6 杂芳基,所述 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 杂烷基、 C_5 - C_6 环烷基、 C_4 - C_6 杂环烷基和 C_5 - C_6 杂芳基选自任选被1、2或3个R取代。其中R选自氢、氯、氟、氨基、氢基、羟基、甲基、乙基、丙基、环丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 或 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$,其他变量如本发明所定义。

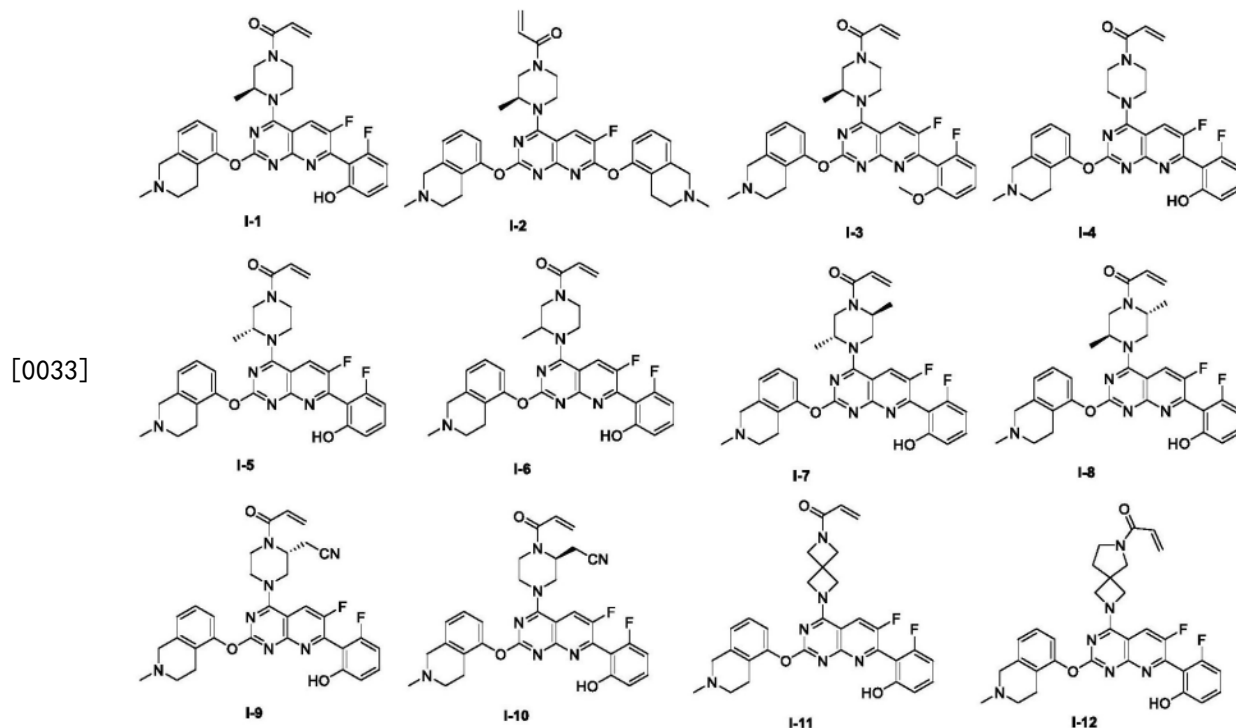
[0028] 在本发明的一些方案中,上述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其水合物、或其溶剂化物、或其代谢产物、或其前药,选自

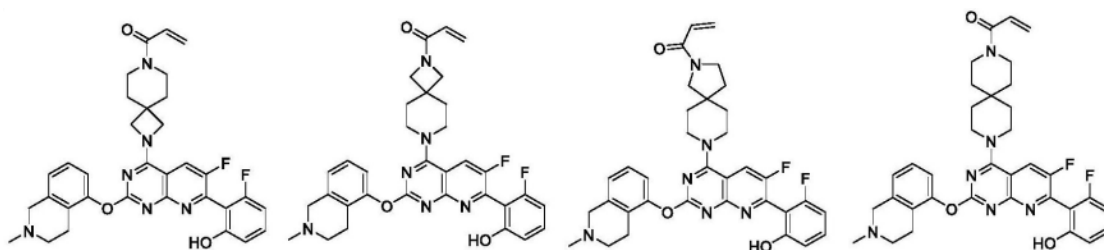


[0030] 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_a 、 R_b 和K如本发明上述的定义。

[0031] 由此,在本说明书通篇中,本领域技术人员可对式I、式II或式III所示化合物中所述 $R_1 \sim R_4$ 以及A、L、K的基团及其取代基进行选择,以提供本发明的实施例中所所述的、稳定的式I、式II或式III所示化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其水合物、或其溶剂化物、或其代谢产物、或其前药。

[0032] 在本发明的一些方案中,上述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其水合物、或其溶剂化物、或其代谢产物、或其前药,选自



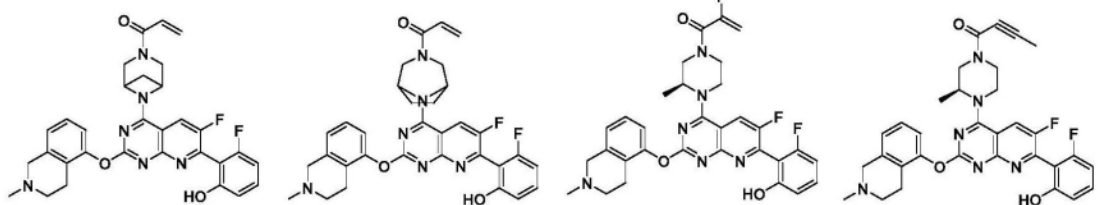


I-13

I-14

I-15

I-16

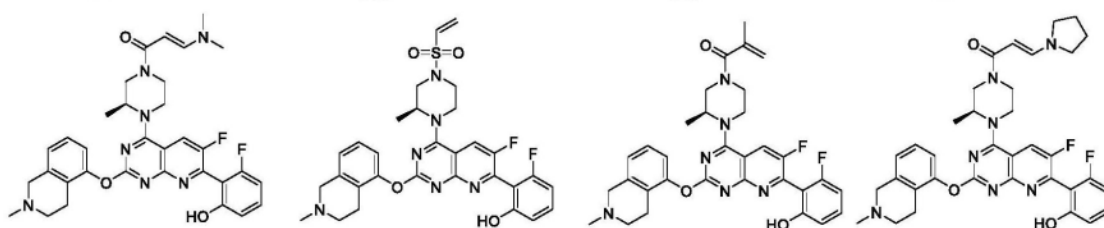


I-17

I-18

I-19

I-20



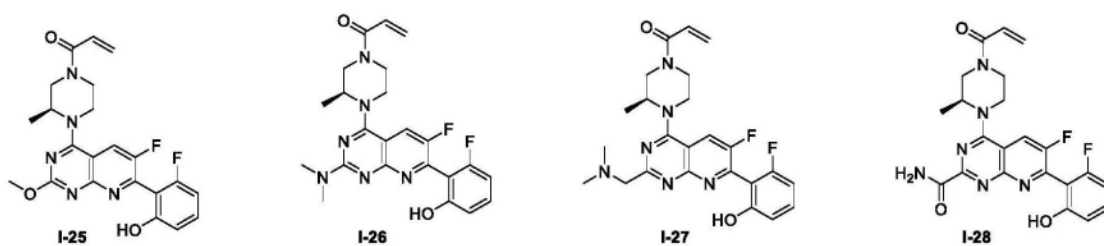
I-21

I-22

I-23

I-24

[0034]

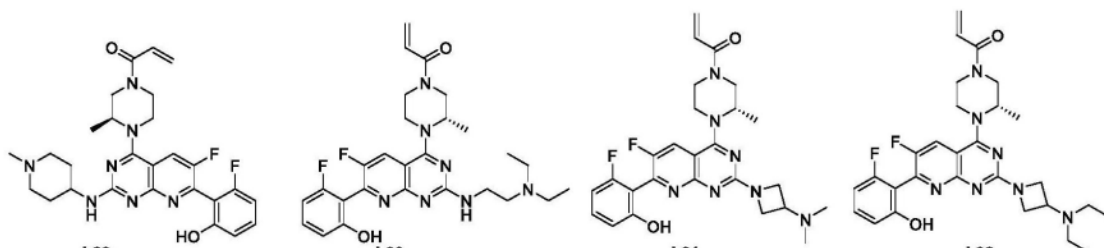


I-25

I-26

I-27

I-28

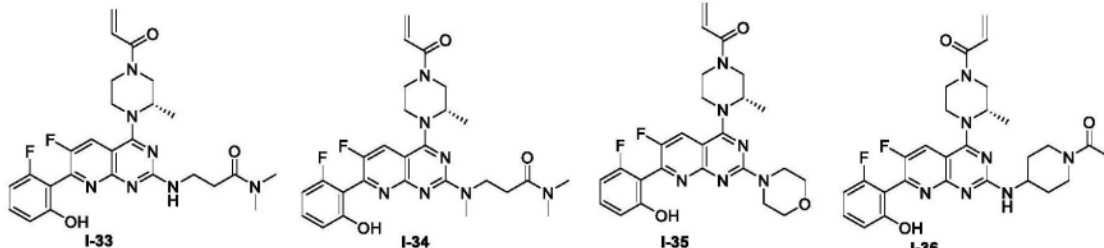


I-29

I-30

I-31

I-32

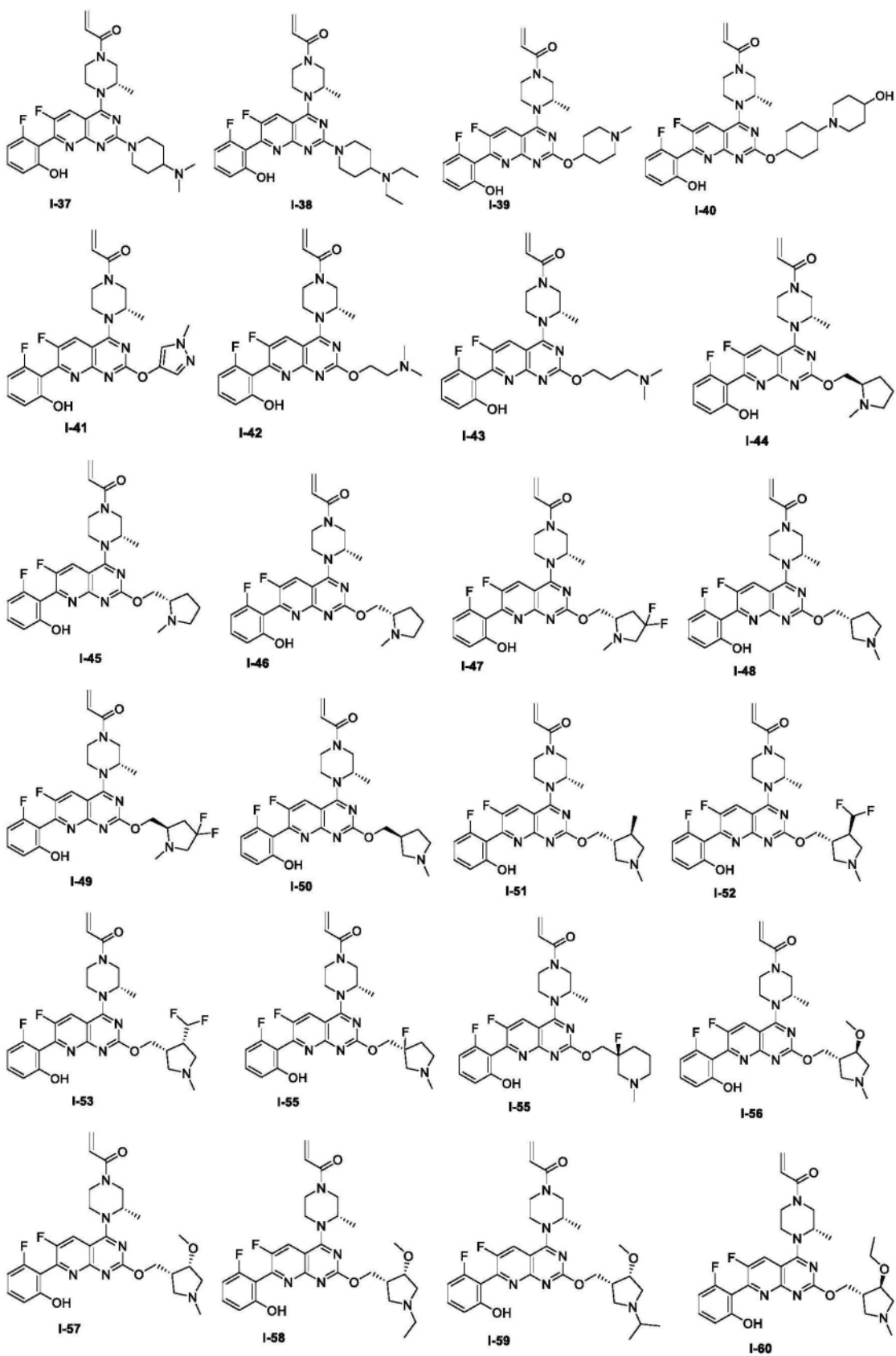


I-33

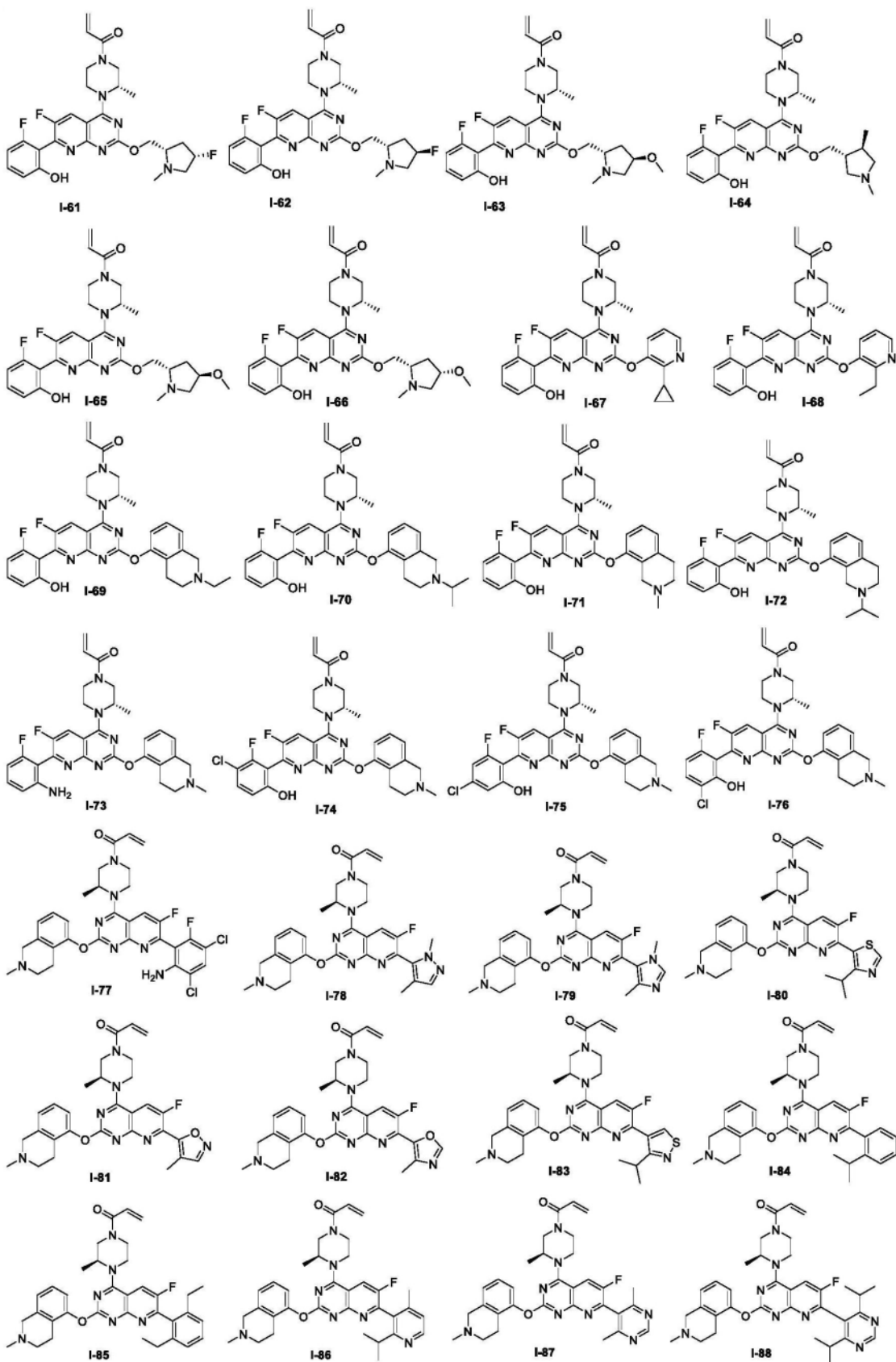
I-34

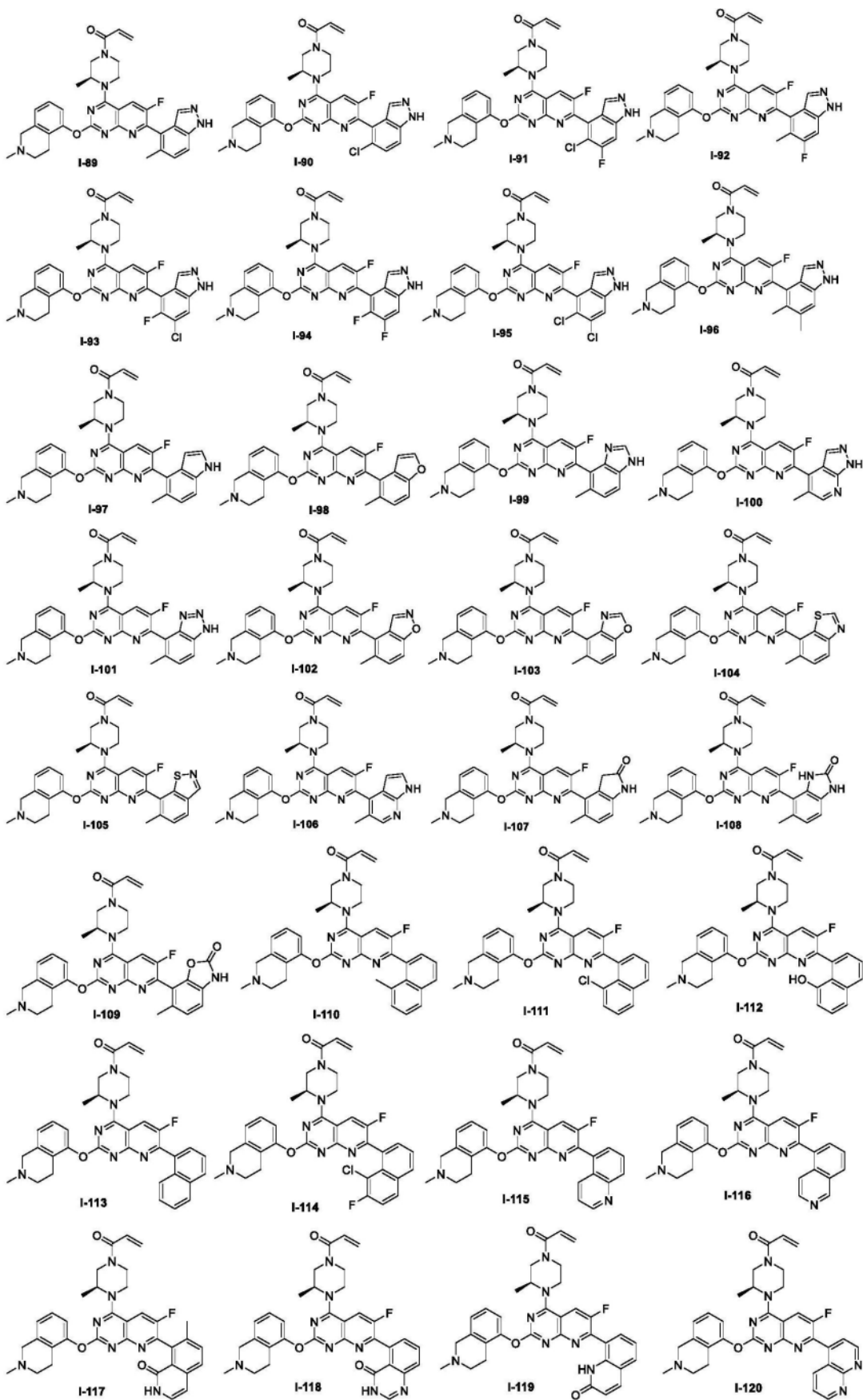
I-35

I-36



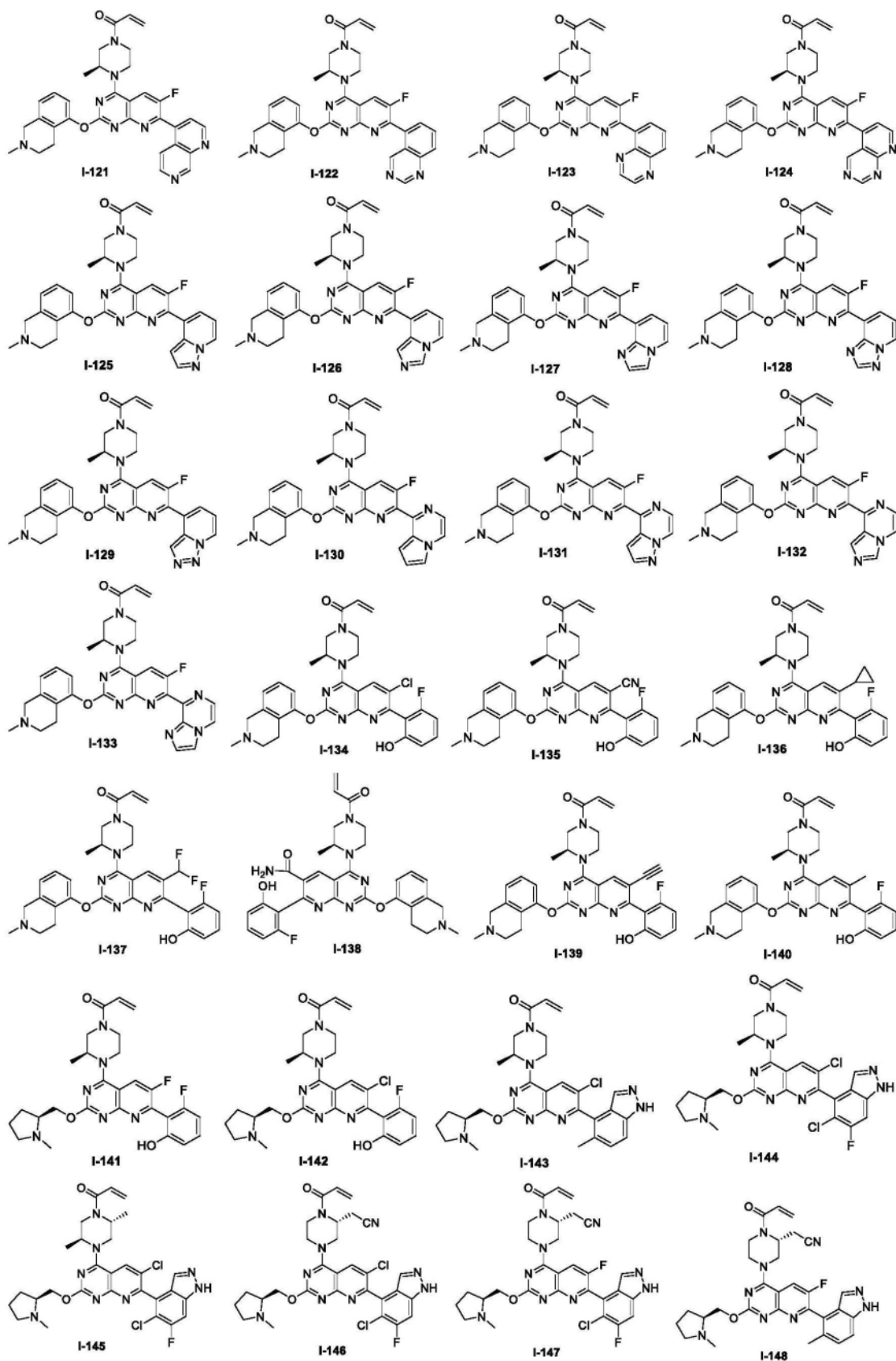
[0035]





[0037]

[0038]



[0039] 本发明中,本领域技术人员可对化合物式I、式II或式III中所述基团及其取代基进行选择,以提供稳定的式I、式II或式III所示化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其水合物、或其溶剂化物、或其代谢产物、或其前药,包括但不

限于本发明的实施例中所述的I-1~I-148。

[0040] 本发明所述的各反应步骤所使用的反应溶剂没有特别限制,任何在一定程度上能溶解起始原料并且不抑制反应的溶剂均包含在本发明中。另外,本领域的许多类似改动,等同替换,或等同于本发明所描述的溶剂,溶剂组合,及溶剂组合的不同比例,均视为本发明的包含范围。

[0041] 根据本发明的第二方面,本发明提供一种药物组合物,所述的药物组合物含有有效剂量的式I所示化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其水合物、或其溶剂化物、或其代谢产物、或其前药,和至少一种可药用的赋形剂。

[0042] 所述的可药用的赋形剂可为药物生产领域中广泛采用的那些辅料。辅料主要用于提供一个安全、稳定和功能性的药物组合物,还可以提供方法,使受试者接受给药后活性成分以所期望速率溶出,或促进受试者接受组合物给药后活性成分得到有效吸收。所述的药用辅料可以是惰性填充剂,或者提供某种功能,例如稳定该组合物的整体pH值或防止组合物活性成分的降解。所述的药用辅料可以包括下列辅料中的一种或多种:粘合剂、助悬剂、乳化剂、稀释剂、填充剂、成粒剂、胶粘剂、崩解剂、润滑剂、抗粘着剂、助流剂、润湿剂、胶凝剂、吸收延迟剂、溶解抑制剂、增强剂、吸附剂、缓冲剂、螯合剂、防腐剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

[0043] 本发明的药物组合物可根据公开的内容使用本领域技术人员已知的任何方法来制备。例如,常规混合、溶解、造粒、乳化、磨细、包封、包埋或冻干工艺。

[0044] 本发明所述的药物组合物可以任何形式给药,包括注射(静脉内)、粘膜、口服(固体和液体制剂)、吸入、眼部、直肠、局部或胃肠外(输注、注射、植入、皮下、静脉内、动脉内、肌内)给药。本发明的药物组合物还可以是控释或延迟释放剂型(例如脂质体或微球)。固体口服制剂的实例包括但不限于粉末、胶囊、囊片、软胶囊剂和片剂。口服或粘膜给药的液体制剂实例包括但不限于悬浮液、乳液、酏剂和溶液。局部用制剂的实例包括但不限于乳剂、凝胶剂、软膏剂、乳膏剂、贴剂、糊剂、泡沫剂、洗剂、滴剂或血清制剂。胃肠外给药的制剂实例包括但不限于注射用溶液、可以溶解或悬浮在药学上可接受载体中的干制剂、注射用悬浮液和注射用乳剂。所述的药物组合物的其它合适制剂的实例包括但不限于滴眼液和其他眼科制剂;气雾剂:如鼻腔喷雾剂或吸入剂;适于胃肠外给药的液体剂型;栓剂以及锭剂。

[0045] 优选口服施用本发明化合物。还优选静脉内施用本发明化合物。取决于情况,可以应用或甚至优选其它施用途。例如,对于健忘或对口服药物易发怒的患者,经皮施用可能非常需要。在特别的情况下,本发明化合物还可以通过透皮、肌内、鼻内或直肠内途径施用。施用途可以以任何方式变化,其受药物的物理性质、患者和看护者的便利以及其它相关情况的限制。

[0046] 根据本发明的第三方面,本发明提供一种所述化合物(式I所示化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其水合物、或其溶剂化物、或其代谢产物、或其前药)或其药物组合物在制备治疗由KRAS G12C突变引起的疾病的药物中的用途。本发明所提供的化合物,可用于治疗和/或预防一种或一种以上与KRAS G12C活性有关的疾病,具有良好的临床应用和医药用途。

[0047] 根据本发明的第四方面,本发明提供一种所述化合物(式I所示化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其水合物、或其溶剂化物、或其代谢产

物、或其前药)或其药物组合物在制备KRAS G12C抑制剂药物中的用途。本发明所提供的化合物,具有良好的KRAS G12C抑制活性,能够有效作为KRAS G12C抑制剂,用作KRAS G12C抑制剂的治疗药物。

[0048] 根据本发明的第五方面,本发明提供一种所述化合物(式I所示化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其水合物、或其溶剂化物、或其代谢产物、或其前药)或其药物组合物在制备治疗和/或预防癌症药物中的用途,应用本发明所述的化合物,可以用来治疗和/或预防癌症,其中可以用来治疗和/或预防的癌症包括但不限于胰腺癌、结直肠癌、肺癌。

[0049] 术语和定义

[0050] 除非有相反陈述,否则下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

[0051] “烷基”指饱和的脂族烃基团,包括1至20个碳原子的直链和支链基团,例如可以是1至18个碳原子、1至12个碳原子、1至8个碳原子、1至6个碳原子或1至4个碳原子的直链和支链基团。在本文中“烷基”可以是一价的、二价的或三价基团。非限制性实施例包括甲基、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、及其各种支链异构体等。非限制性实施例还包括亚甲基、次甲基、亚乙基、次乙基、亚丙基、次丙基、亚丁基、次丁基及其各种支链异构体。烷基可以是任选取代的或未取代的。

[0052] “环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,其包括3至12个环原子,例如可以是3至12个、3至10个、或3至6个环原子,或者可以是3、4、5、6元环。单环环基的非限制性实施例包含环丙基、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、环辛基等。环基可以是任选取代的或未取代的。

[0053] “杂环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,其包括3至20个环原子,例如可以是3至16个、3至12个、3至10个或3至6个环原子,其中一个或多个环原子选自氮、氧或S(0)_m(其中m是0、1、或2)的杂原子,但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分,其余环原子为碳。优选包括3至12个环原子,其中1-4个是杂原子,更优选杂环烷基环包含3至10个环原子,最优选5元环或6元环,其中1-4个是杂原子,更优选1-3个是杂原子,最优选1-2个是杂原子。单环杂环基的非限制性实施例包含吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。多环杂环基包括螺环、稠环、或桥环的杂环基。

[0054] “螺杂环基”指5至18元,两个或两个以上环状结构,且单环之间彼此共用一个原子的多环基团,环内含有1个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的电子的芳香系统,其中一个或多个环原子选自氮、氧或S(0)_p(其中p选自0、1或2)的杂原子,其余环原子为碳。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基,优选为单螺杂环基或双螺杂环基。更优选为3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺杂环基。其中“a元/b元单螺杂环基”指a元单环和b元单环彼此公用一个原子的螺杂环基。“螺杂环基”的非限制性实施例包括但不限于:二氮杂螺[3.3]庚烷。

[0055] “桥杂环基”指5至14元,或5至18元,含有两个或两个以上环状结构,彼此共用两个

不直接相连接的原子的多环基团,一个或多个环可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系统,其中一个或多个环原子选自氮、氧或硫的杂原子,其余环原子为碳。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基,优选为双环、三环或四环,更优选为双环或三环。“稠杂环基”的非限制性实施例包括但不限于:二氮杂双环[3.1.1]庚烷。

[0056] “卤代烷基”或“卤代烷氧基”表示烷基或烷氧基基团被一个或多个相同或不同的卤素原子所取代,优选的烷基或烷氧基的实例包括但不限于:三氟甲基、三氟乙基、三氟甲氧基。

[0057] “芳基”表示含有6-14个环原子的单环、双环和三环的碳环体系、其中,至少一个环体系是芳香族的,其中每一个环体系包含3-7个原子组成的环,且有一个或多个连接点与分子的其余部分相连。实例包括但不限于:苯基、萘基、蒽等。优选地,所述芳基为6-10个或6-7个环原子的碳环体系。

[0058] “杂芳基”表示含有5-14个环原子的单环、双环和三环体系,其中,至少一个环体系是芳香族的,且至少一个环体系包含一个或多个选自氮、氧、硫的杂原子,其中每一个环体系包含5-7个原子组成的环,且有一个或多个连接点与分子的其余部分相连。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳环”或“杂芳族化合物”交换使用。实例包括但不限于:呋喃基、咪唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、噻唑基、嘌呤基、喹啉基。优选地,所述杂芳基为5-10个环原子的环体系。

[0059] “卤素”是指氟、氯、溴和碘,优选氟、氯和溴。

[0060] “任选”或“任选地”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必发生,该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合。例如:“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在,该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

[0061] “取代的”指基团中的一个或多个氢原子,优选为最多5个,更优选为1-3个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。

[0062] “药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐,由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时,可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机氨或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时,可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐,所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、碳酸氢根、磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等;以及有机酸盐,所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸;还包括氨基酸(如精氨酸等)的盐,以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐(参见Berge et al., “Pharmaceutical Salts”, Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19(1977))。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团,从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。优选地,以常规方式使盐与碱或酸接触,再分离母体化合物,由此再生化合物的中性形式。化合物的母体形式与其各种盐的形式不同之处在于某些物理性质,例如在极性溶剂中的溶解度不同。

[0063] “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述式I所示化合物、或其药学上可接受

的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其水合物、或其溶剂化物、或其代谢产物、或其前药与其他化学组分的混合物,以及其他组分例如药学上可药用的赋形剂。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。

[0064] 本发明合成了一系列新的化合物,经相关的酶和细胞的活性测试表明,本发明所述的化合物有着优良的细胞活性,其体外对细胞增殖的 IC_{50} 值达到nM级别。可在多种肿瘤中获得良好的应用。本发明式I所示的化合物对KRAS G12C突变的人非小细胞肺癌细胞NCI-H358具有非常好的抑制作用。本发明所述的化合物,可作为制备成KRAS G12C抑制剂的药物,用于预防和/或治疗KRAS G12C突变的疾病,用于制备成治疗和/或预防癌症的药物,其中所述治疗和/或预防的癌症包括但不限于胰腺癌、结直肠癌、肺癌。

[0065] 与现有技术相比,本发明具有如下优点和效果:

[0066] 本发明提供的一种化合物其包括如式I所示化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其水合物、或其溶剂化物、或其代谢产物、或其前药;还提供包括所述化合物的组合物。所述的化合物或药物组合物具备在制备治疗由KRAS G12C突变引起的疾病的药物,或者制备KRAS G12C抑制剂药物,或者制备治疗和/或预防癌症药物中的用途,具体效果见具体实施例。

具体实施方式

[0067] 为了使本发明的目的、技术方案及优点更加清楚明白,以下结合实施例,对本发明进行进一步详细说明。应当理解,此处所描述的实施例仅仅用以解释本发明,并不用于限定本发明。

[0068] 本发明式I所示化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其水合物、或其溶剂化物、或其代谢产物、或其前药的制备,可通过以下实施例中所述的示例性方法以及本领域技术人员所用的相关公开文献操作完成,但这些实施例并非限制着本发明的范围。

[0069] 本发明所述化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或质谱(MS)来确定的。NMR的测定是用Bruker AVANCE-400或Varian Oxford-300核磁仪,测定溶剂为氘代二甲基亚砜($DMSO-d_6$),氘代氯仿($CDCl_3$)氘代甲醇(CD_3OD)内标为四甲基硅烷(TMS)化学位移是以 10^{-6} (ppm) 作为单位给出。

[0070] MS的测定用Agilent SQD (ESI) 质谱仪(生产商:Agilent,型号:6110)或Shimadzu SQD (ESI) 质谱仪(生产商:Shimadzu,型号:2020)。

[0071] HPLC的测定使用安捷伦1200DAD高压液相色谱仪(Sunfirc C18,150X4.6mm,5 μ m,色谱柱)和Waters 2695-2996高压液相色谱仪(Gimini C18,150X4.6mm,5 μ m色谱柱)。

[0072] 薄层层析硅胶板使用青岛海洋GF254硅胶板,薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是0.15mm-0.2mm,薄层层析分离纯化产品采用的规格是0.4mm-0.5mm硅胶板。

[0073] 柱层析一般使用青岛海洋200-300目硅胶为载体。

[0074] 本发明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,韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、北京耦合化学品公司等公司。

[0075] 实施例中如无特殊说明,反应均在氩气氛或氮气氛下进行。

[0076] 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。

[0077] 氢气氛围是指反应瓶连接一个约1L容积的氢气气球。氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作3次。

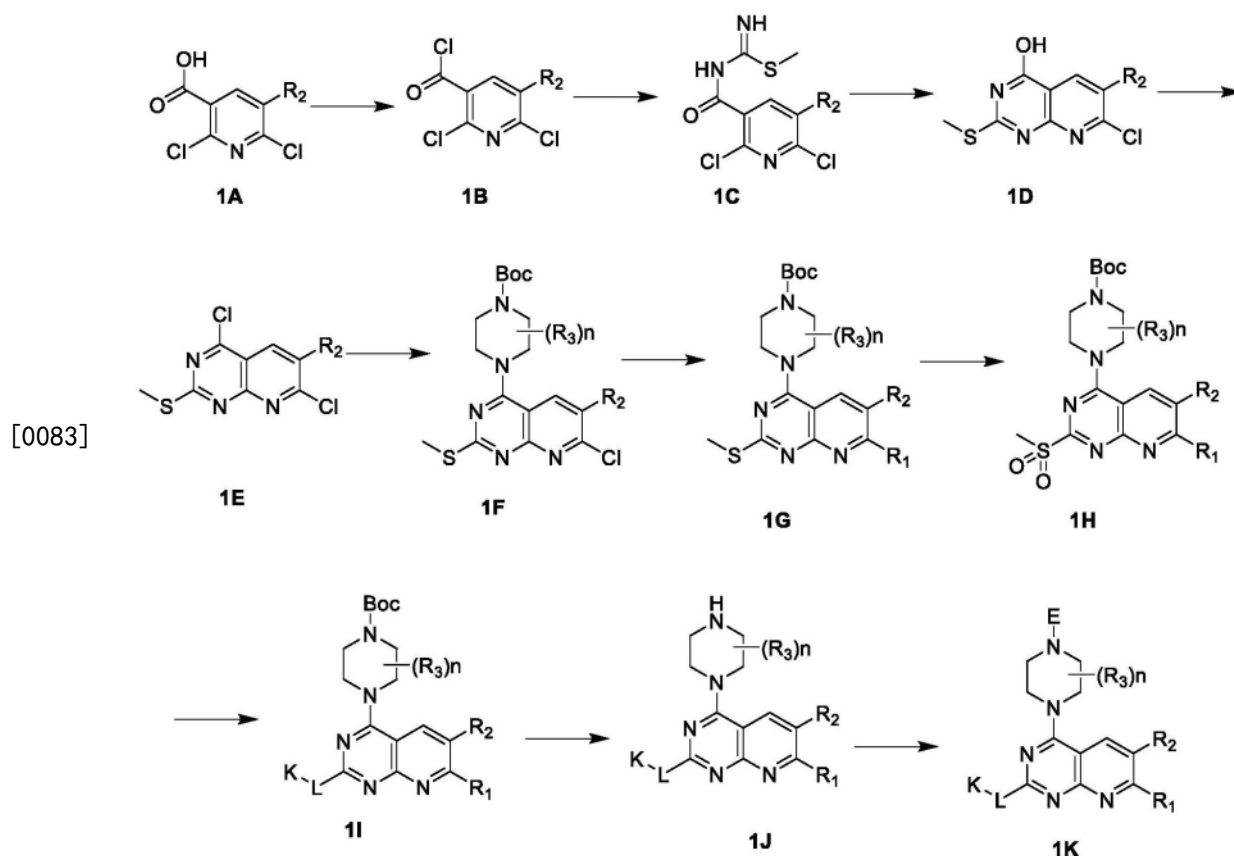
[0078] 实施例中如无特殊说明，反应的温度为室温，温度范围是20℃-30℃。

[0079] 实施例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的体系有A：二氯甲烷和甲醇体系；B：石油醚和乙酸乙酯体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。

[0080] 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的体系包括A：二氯甲烷和甲醇体系；B：石油醚和乙酸乙酯体系，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酸性或碱性试剂等进行调节。

[0081] 下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。对本领域的技术人员而言，在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。下列合成方案描述了制备本发明公开化合物的步骤。除非另有说明外，各取代基具有如本发明所述的定义。

[0082] 方案A：

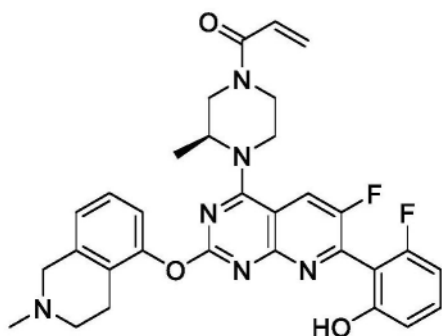


[0084] 在上述方案A中，化合物1A和草酰氯反应得到化合物1B。化合物1B和S-甲基异硫脲硫酸盐在氢氧化钠做碱的条件下得到化合物1C。将化合物1C在DMF溶液中以碳酸铯做碱，加热90度以上，分子内关环得到化合物1D，然后将化合物1D利用三氯氧磷回流得到化合物1E，化合物1E和哌嗪衍生物取代反应得到1F，得到的1F利用suzuki反应或取代反应得到化合物

1G, 将化合物1G利用间氯过氧苯甲酸氧化得到1H, 1H利用取代反应得到1I, 1I在TFA条件下脱掉Boc得到1J, 1J和合适的丙烯酰氯反应得到式1K化合物。

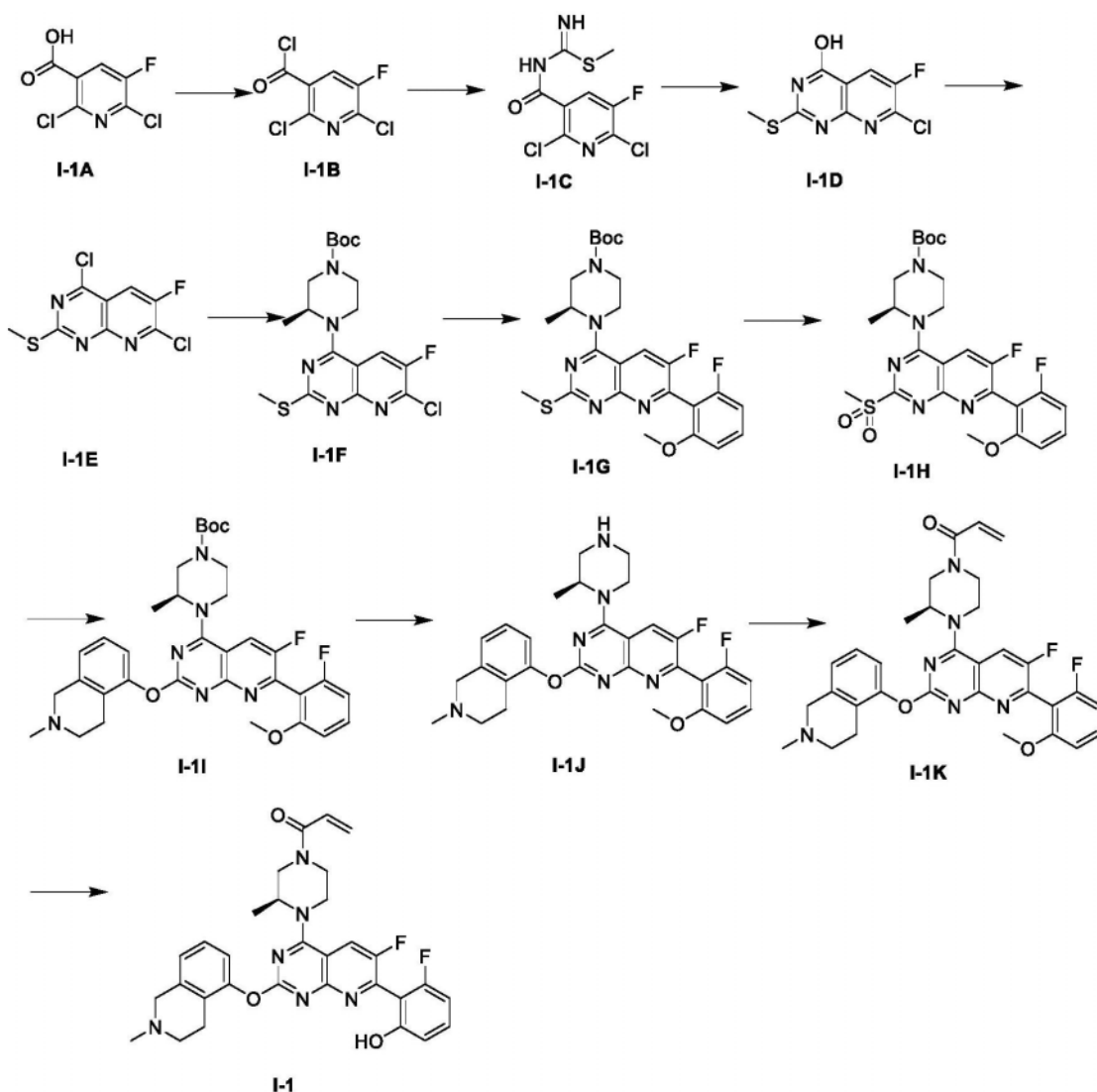
[0085] 实施例1: 式I-1所示化合物的制备

[0086]



I-1

[0087] 合成路线:



[0089] 制备方法:

[0090] 第一步: 合成化合物I-1B

[0091] 将原料1-1A (42g, 200mmol) 溶于DCM (300mL) 中, 然后加入几滴DMF, 冷却到0到5

度,在此温度下缓慢滴加草酰氯(30.5g,240mmol),然后室温搅拌3小时。TLC显示反应结束后,旋干得到粗品化合物1-1B(45.1g,淡黄色液体),产率:100%,无需进一步纯化,直接用于下一步。

[0092] 第二步:合成化合物I-1C

[0093] 将氢氧化钠(18.5g,463mmol)溶于水(400ml)中,然后冷却到0度,分批次缓慢加入S-甲基异硫脲硫酸盐氢(51.5g,185mmol),加完后混合液在0度下继续搅拌30分钟,然后将上一步得到的化合物1-1B(22.8g,100mmol)溶于乙醚(100mL),并将此溶液在0-5度下缓慢滴加到反应混合液中,加完后缓慢升温到室温反应1小时,TLC显示反应结束后,分出有机层,水层继续用乙酸乙酯萃取(100ml*2),合并有机相,饱和氯化钠溶液洗涤后,有机相用无水硫酸钠干燥,旋干得到化合物1-1C(23.7g,淡黄色固体),产率:84%。

[0094] MS m/z (ESI):282[M+1].

[0095] 第三步:合成化合物I-1D

[0096] 将化合物1-1C(14.1g,50mmol)溶于DMF(100ml)中,然后加入碳酸铯(24.4g,75mmol),加完后并将混合物升温到90度,并搅拌反应12小时。TLC显示完成后,将反应混合物冷却到室温,然后倒入到冰水中,用3N的盐酸调PH值到3-4,有大量固体析出,过滤,水洗,烘干,得到化合物1-1D(9.5g,黄色固体),收率77.2%。

[0097] MS m/z (ESI):246[M+1].

[0098] 第四步:合成化合物I-1E

[0099] 将化合物1-1D(12.3,50mmol)加入到三氯氧磷中(120ml)中,加完后并将混合物升温回流,并反应过夜。TLC显示反应结束后,将反应液在真空下浓缩,所得残余物用二氯甲烷溶解(300ml),然后分别用饱和碳酸氢钠(250ml),饱和氯化钠(250ml)和水(150ml)洗涤,分出有机相,无水硫酸钠干燥后,浓缩,所得残余物用硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1(V:V体积比)),得到化合物I-1E(9.9g,淡黄色固体),产率:81%。

[0100] MS m/z (ESI):264[M+1].

[0101] 第五步:合成化合物I-1F

[0102] 室温下将化合物I-1E(9g,34.4mmol)加入到乙腈(100ml)中,然后加入(S)-4-N-叔丁氧羰基-2-甲基哌嗪(9.6g,52mmol)和DIEA(6.7g,52mmol),然后回流反应3小时,TLC显示反应结束,将反应液在真空下浓缩,所得残余物用硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1(V:V体积比)),得到化合物I-1F(9g,淡黄色固体),产率:63.3%。

[0103] MS m/z (ESI):428[M+1].

[0104] 第六步:合成化合物I-1G

[0105] 室温下将化合物1G(4.14g,10mmol)加入到二氧六环(40mL)和水(10ml)中,再加入磷酸钾(4.2g,20mmol),化合物2-氟-6-甲氧基苯硼酸(2.5g,15mmol)和Pd(dppf)₂Cl₂二氯甲烷络合物(816mg,1mmol),并将反应液在氮气保护下于100℃反应12小时,TLC显示反应结束。加入饱和碳酸氢钠(50mL),并用二氯甲烷(2×20mL)萃取,有机相合并后用无水硫酸钠干燥,过滤除去干燥剂,减压脱溶,残余物用硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=3:1(V:V体积比)),得到化合物I-1G(3.1g,淡黄色固体),产率:61.3%。

[0106] MS m/z (ESI):518[M+1].

[0107] 第七步:合成化合物I-1H

[0108] 室温下将化合物I-1G (2.5g, 5mmol) 加入到DCM (50ml) 中, 搅拌溶解后加入间氯过氧苯甲酸 (2.6g, 15mmol), 得到的混合物室温继续反应过夜, TLC显示反应结束, 加入饱和亚硫酸钠溶液 (200ml), 搅拌半小时, 分出有机相, 水相再用二氯甲烷萃取 (50ml*3), 合并有机相, 有机相依次用饱和碳酸氢钠 (50ml), 饱和氯化钠 (50ml) 和水 (50ml) 洗涤, 分出有机相, 无水硫酸钠干净后, 浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=3/1 (V:V体积比)), 得到化合物I-1H (2.5g, 淡黄色固体), 产率: 93%。

[0109] MS m/z (ESI): 550 [M+1].

[0110] 第八步: 合成化合物I-1I

[0111] 室温下将化合物I-1G (1.4g, 2.5mmol) 和5-羟基-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹 (1.2g, 7.5mmol) 加入到DMF (30ml) 中, 然后加入碳酸铯 (2.4g, 7.5mmol), 加完后并将混合物升温到90度, 并搅拌反应12小时。TLC显示完成后, 将反应混合物冷却到室温, 将反应液倒入到水中 (150ml), 水相用乙酸乙酯萃取 (50ml*3), 合并有机相后, 有机相依次用饱和碳酸氢钠 (50ml), 饱和氯化钠 (50ml) 和水 (50ml) 洗涤, 分出有机相, 无水硫酸钠干净后, 浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇=50/1 (V:V体积比)), 得到化合物I-1I (1.1g, 淡黄色固体), 产率: 67%。

[0112] MS m/z (ESI): 634 [M+1].

[0113] 第九步: 合成化合物I-1J

[0114] 室温下将化合物I-1H (619mg, 1mmol) 溶解到乙酸乙酯中 (5mL) 中, 然后加入盐酸乙酸乙酯溶液 (4N, 5ml), 混合物在室温搅拌2小时。溶液由澄清变成浑浊, 并有固体析出。TLC监控反应, 反应结束后, 反应液冷却到0℃, 静置1小时, 过滤, 固体用乙醚洗涤后烘干得化合物I-1J的盐酸盐 (516mg, 白色固体), 产率: 93%。

[0115] MS m/z (ESI): 534 [M+1].

[0116] 第十步: 合成化合物I-1

[0117] 将上一步得到的化合物I-1I的盐酸盐 (516mg, 0.93mmol) 溶于二氯甲烷 (10ml), 然后冷却到-10℃, 依次加入三乙胺 (200mg, 2mmol) 和丙烯酰氯 (85mg, 0.93mmol), 然后自然升到室温反应1小时后, TLC显示反应结束。加入MeOH (1mL) 淬灭反应。反应液混合物旋干得到的残余物通过制备HPLC分离纯化得化合物I-1K (150mg, 白色固体)。产率: 24%。

[0118] MS m/z (ESI): 588 [M+1].

[0119] 第十一步: 合成化合物I-1

[0120] 将化合物I-1K (150mg, 0.26mmol) 溶于二氯甲烷 (10ml), 然后冷却到-10℃, 缓慢加入三溴化硼 (130mg, 0.52mmol), 然后自然升到室温反应1小时后, TLC显示反应结束。加入MeOH (1mL) 淬灭反应。反应液混合物旋干得到的残余物通过制备TLC分离纯化得化合物I-1 (35mg, 黄色固体)。产率: 24%。

[0121] MS m/z (ESI): 573 [M+1].

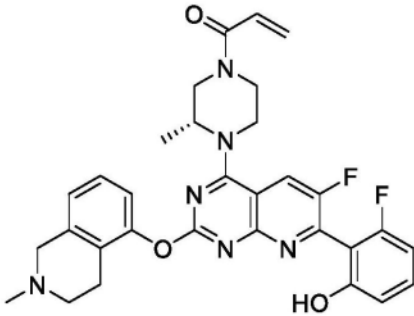
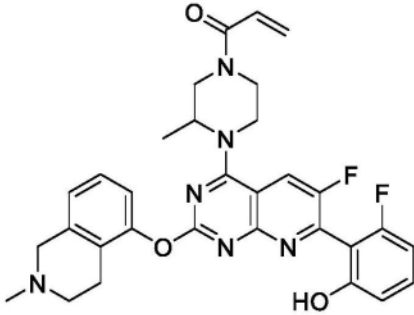
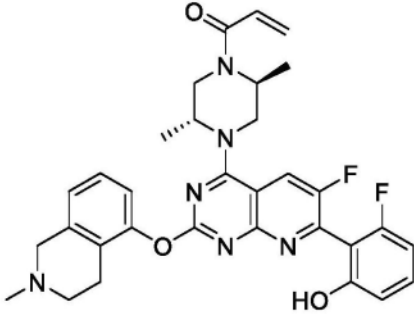
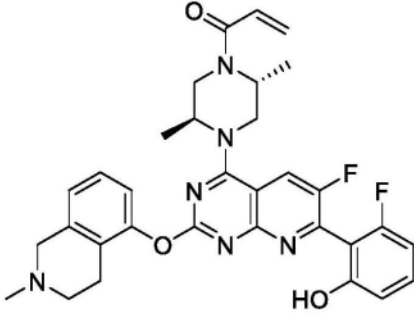
[0122] HNMR: (400MHz, CD3OD) 8.25-8.22 (m, 1H), 7.36-7.24 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.79-6.70 (m, 3H), 6.29-6.25 (m, 1H), 5.81-5.79 (m, 1H), 4.68-4.67 (m, 1H), 4.24-4.21 (m, 2H), 3.82-3.64 (m, 5H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.85-2.83 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 1.30 (d, J=6.8MHz, 3H).

[0123] 表1-下列化合物均参考实施例1的方案得到

[0124]

编号	结构	结构表征
I-2		MS m/z(ESI): 560[M+1]. HNMR: (400MHz, CDCl ₃) 7.76(d, J=1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.95-6.89 (m, 3H), 6.55 (brs, 1H), 6.38-6.34 (m, 1H), 5.76 (d, J=10.8 MHz, 1H), 4.53-4.25 (m, 2H), 3.73-3.62 (m, 4H), 3.20-2.98 (m, 2H), 2.77-2.74 (m, 8H), 2.64 (s, 6H), 2.33-2.11 (m, 3H), 1.35-1.26 (m, 3H).
I-3		HNMR: (400MHz, DMSO) 8.32 (t, J=8.8 MHz, 1H), 7.55 (q, J=8.0 MHz, 1H), 7.20 (t, J=8.0 MHz, 1H), 7.06 (d, J=8.0 MHz, 1H), 7.01-6.96 (m, 3H), 6.88-6.81 (m, 1H), 6.23-6.17 (m, 1H), 5.78-5.75 (m, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.34-4.20 (m, 2H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75-3.64 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.33-3.11 (m, 3H), 2.62-2.60 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.28 (d, J=6.4 MHz, 3H).
I-4		MS m/z(ESI): 560[M+1].

[0125]

I-5		MS m/z(ESI): 573[M+1].
I-6		MS m/z(ESI): 574[M+1].
I-7		MS m/z(ESI): 588[M+1].
I-8		MS m/z(ESI): 588[M+1].

[0126] 实施例2:药效学检测实验

[0127] 本发明化合物对高表达KRAS G12C人非小细胞肺癌细胞NCI-H358和人胰腺癌细胞Mia Paca-2活性测定

[0128] 以下方法用于测定本发明化合物对肿瘤细胞增殖的影响。

[0129] 针对KRAS G12C亚型,采用高表达KRAS G12C人非小细胞肺癌细胞NCI-H358和人胰腺癌细胞Mia Paca-2,进行化合物抑制癌细胞活性测定,NCI-H358细胞培养于含10%胎牛血清、100U青霉素和100yg/mL链霉素的DMEM培养基中。培养在37度5% CO₂培养箱内。癌细胞活性通过采用Cell Titer-Glo®试剂盒(Luminescent Cell Viability Assay kit,使用方法见厂家说明书)测定ATP的含量来评估细胞生长抑制。

[0130] 实验方法按照试剂盒说明书的步骤操作,简述如下:受试化合物首先溶解于DMSO中制备为贮存液,随后以对应细胞的培养基进行梯度稀释,配制成测试样品,化合物的终浓

度范围在30 μ M-0.01nM。将处于对数生长期的肿瘤细胞以适宜的密度接种至96孔细胞培养板中,在37℃,5%CO₂培养箱内过夜后,加入测试化合物样品后继续培养细胞72小时。培养结束后,向每孔加入适宜体积的Cell Titer-Glo®试剂,并在37℃下孵育1~4小时,随后在酶标仪上读取样品各孔在450nm下的吸光度数值。通过与对照组(0.3% DMSO)的吸光度数值进行比较计算化合物在各浓度点的百分比抑制率,之后在GraphPad Prism 5软件中以化合物浓度对数-抑制率进行非线性回归分析,得到化合物抑制细胞增殖的IC₅₀值,实验结果见表2。

[0131] 表2-本发明式I所示化合物对人非小细胞肺癌细胞NCI-H358和人胰腺癌细胞Mia Paca-2细胞抑制的IC₅₀数据

[0132]	化合物	NCI-H358 IC ₅₀ (μ M)	Mia PaCa-2 IC ₅₀ (μ M)
	I-1	++	+++
	I-2	++	++
	I-3	+	+
	I-4	++	++
	I-5	+	++
	I-6	++	+++
	I-7	+	+
	I-8	+	+

[0133] +表示大于10 μ M; ++表未小于10 μ M, 大于1 μ M; +++表未小于1 μ M

[0134] 从表2可以看出,本发明所示的化合物对KRAS G12C突变的人非小细胞肺癌细胞NCI-H358和人胰腺癌细胞Mia Paca-2细胞具有非常好的抑制作用,部分化合物的活性已经小于1 μ M,可作为制备成KRAS G12C抑制剂的药物。

[0135] 在本说明书的描述中,参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中,对上述术语的示意性表述不一定指的是相同的实施例或示例。而且,描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任何一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。

[0136] 需要说明的是,以上各实施例均属于同一发明构思,各实施例的描述各有侧重,在个别实施例中描述未详尽之处,可参考其他实施例中的描述。所述仅为本发明的较佳实施例而已,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包括在本发明的保护范围之内。