

(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
2022年1月27日 (27.01.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/017339 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 487/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/107220

(22) 国际申请日: 2021年7月20日 (20.07.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202010701561.X 2020年7月20日 (20.07.2020) CN
202011495424.1 2020年12月17日 (17.12.2020) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE 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)。陈阳 (CHEN, Yang); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。王斌 (WANG, Bin); 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19层程伟, 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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,

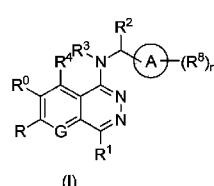
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, 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, 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, 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: FUSED PYRIDAZINE DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 稠合吡嗪类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用



(57) Abstract: A fused pyridazine derivative as represented by general formula (I), a preparation method therefor, a pharmaceutical composition containing the derivative and use thereof as a therapeutic agent, in particular use thereof as an SOS1 inhibitor and use thereof in the preparation of a medicament for treating conditions or disorders which are ameliorated by the inhibition of SOS1.

(57) 摘要: 一种通式 (I) 所示的稠合吡嗪类衍生物、其制备方法及其含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂的用途, 特别是作为 SOS1 抑制剂的用途和在制备用于治疗通过对 SOS1 的抑制而改善的病况或病症的药物中的用途。



WO 2022/017339 A1

稠合哒嗪类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

技术领域

本公开属于医药领域，涉及一种通式(I)所示的稠合哒嗪类衍生物、其制备方法、含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂的用途，特别是作为 SOS1 抑制剂的用途和在制备用于治疗通过对 SOS1 的抑制而改善的病况或病症的药物中的用途。

背景技术

RAS 是在肿瘤中突变率最高的致癌基因之一，约 30%的人类恶性肿瘤与 RAS 基因的突变有关。RAS 家族包括 KRAS、NRAS 和 HRAS，其中 KRAS 突变最为常见，约占 85%。KRAS 被激活以后，通过以 RAF-MEK-ERK、PI3K-AKT-mTOR 及 TIAM1-Rac 为代表的众多下游信号通路，调控细胞增殖、存活、迁移及代谢等多个方面的功能。KRAS 基因突变后，蛋白持续处于活化状态，导致下游信号通路持续激活而促进肿瘤发生。

由于 KRAS 蛋白表面缺乏传统意义上的小分子结合位点，并与鸟苷酸有着超高亲和力而极难被抑制，长久以来被认为是不可成药的药物靶点。但基于 KRAS 异常激活在癌症进展中的重要性和普遍性，KRAS 一直并仍然是药物开发非常关注的靶点。目前针对抑制 KRAS 通路的药物开发思路主要有以下几个方面：

1) 针对 KRAS G12C 开发的小分子共价抑制剂，可以将 G12C 突变体不可逆地锁定在失活状态，目前安进和 mirati 公司的临床 I 期数据都显示了不俗的效果。但 KRAS G12C 的突变只是其诸多突变的一种，其他重要突变体诸如 G12V、G12D、G12S、G12A、G13V/D 等依然缺乏有效药物。

2) 在 KRAS 上寻找其他可以靶向更多突变体的位点：主要针对结合下游效应分子的位点/与蛋白分子激活相关的位点，目前都处于临床前阶段，对活性抑制的 IC₅₀ 普遍在微摩尔级别。

3) 针对 KRAS 下游信号蛋白的抑制：例如针对 RAF、MEK、ERK 等抑制剂的开发，目前临床上单用多效果不佳。

4) 针对 KRAS 上游通路的抑制：如 SHP2 的抑制剂等。

5) 针对 KRAS 的修饰及定位：如法尼基转移酶等阻断 KRAS 的膜定位从而达到抑制其作用的效果。

6) 通过 RNAi 的方法敲低 KRAS 的表达。

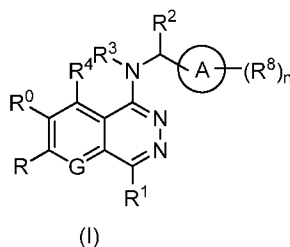
总体而言，除了 KRAS G12C 抑制剂以外，目前仍缺乏对多种突变有效的广谱 KRAS 抑制剂。而阻断 KRAS 的激活分子与 KRAS 的结合，比如选择性抑制 SOS1-即鸟嘌呤核苷酸交换因子 (GEF) 的小分子抑制剂，能通过干扰 RAS-SOS1 相互作用而阻断 KRAS 的激活，能达到广谱抑制 KRAS 活性的目的。

KARS 蛋白是一种小 GTP 酶 (small GTPase), 在细胞内, KRAS 蛋白在失活状态 (与鸟苷二磷酸 (GDP) 结合) 和激活状态 (与鸟苷三磷酸 (GTP) 结合) 之间转换。这种转变受到鸟嘌呤核苷酸交换因子 (GEF) 和 GTP 酶激活蛋白 (GAP) 的调控。KRAS 的 GEF 主要有三类, 分别是 SOS (sevenless son) 1&2、Ras-GRF 和 Ras-GRP, 其中后两类只在神经元及白细胞中表达, 只有 SOS 在多种组织中广泛表达, 被认为在 RAS 的激活中起到主导作用。由于 SOS1 的表达量较 SOS2 更高, 且较 SOS2 的活性更强, 目前针对 SOS 的研究主要集中在 SOS1。SOS1 对于 KRAS 蛋白的具体激活途径如下: 上游信号 (如生长因子) 激活膜表面受体后, 通过 SHP2-Grb2 激活 SOS1, SOS1 与 KRAS 结合, 通过引起一系列构象变化, 催化 KRAS 与 GDP 的解离, 进而与 GTP 结合, 形成具有活性的 KRAS-GTP。

已经公开的作为 SOS1 抑制剂的化合物的专利申请包括 WO2018115380A1、WO2019122129A1、WO2018172250A1 和 WO2016077793A1 等。

发明内容

本公开的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐:



其中:

环 A 为芳基或杂芳基;

G 为 CR⁵ 或 N 原子;

R⁰ 选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、烯基、炔基、羟基、氨基、-(CH₂)_pNR⁶R⁷、环烷基氧基、杂环基氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基氧基、杂环基氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选地被选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氧代、=NH、氨基、硝基、氰基、-S(O)₂R⁹、-C(O)R¹⁰、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代;

R¹ 选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基和环烷基;

R² 选自卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、羟基、氰基、环烷基和杂环基, 其中所述的烷基、环烷基和杂环基各自独立地任选地被选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、硝基和氰基中的一个或多个取代基取代;

R^3 选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、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^4 选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基和 $-(CH_2)_pNR^6R^7$ ；

R 和 R^5 相同或不同，各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基氧基、杂环基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、 $-(CH_2)_pNR^6R^7$ 、氰基和硝基，其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选地被选自烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氰基、硝基和 $-(CH_2)_qNR^{11}R^{12}$ 中的一个或多个取代基所取代；

R^8 相同或不同，各自独立地选自卤素、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、氨基、 $-(CH_2)_pNR^6R^7$ 、硝基、羟基、羟烷基、 $-S(O)_2$ 烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选地被选自羟基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、硝基、羟烷基、 $-(CH_2)_qNR^{11}R^{12}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代；

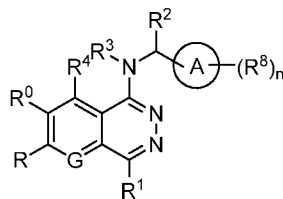
R^9 和 R^{10} 相同或不同，各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、 $-(CH_2)_qNR^{11}R^{12}$ 、环烷基和杂环基，其中所述的烷基、环烷基和杂环基各自独立地任选地被选自羟基、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、氨基和硝基中的一个或多个取代基取代；

R^6 、 R^7 、 R^{11} 和 R^{12} 相同或不同，各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

p 和 q 相同或不同，各自独立地选自 0、1 和 2；

n 选自 0、1、2、3、4 和 5。

本公开的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：



(I)

其中：

环 A 为芳基或杂芳基；

G 为 CR⁵ 或 N 原子;

R⁰ 选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、烯基、炔基、羟基、氨基、-(CH₂)_pNR⁶R⁷、环烷基氧基、杂环基氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基氧基、杂环基氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选地被选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、硝基、氰基、-S(O)₂R⁹、-C(O)R¹⁰、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代;

R¹ 选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基和环烷基;

R² 选自卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、羟基、氰基、环烷基和杂环基, 其中所述的烷基、环烷基和杂环基各自独立地任选地被选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、硝基和氰基中的一个或多个取代基取代;

R³ 选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、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;

R⁴ 选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基和-(CH₂)_pNR⁶R⁷;

R 和 R⁵ 相同或不同, 各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基氧基、杂环基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、-(CH₂)_pNR⁶R⁷、氰基和硝基, 其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选地被选自烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氰基、硝基和-(CH₂)_qNR¹¹R¹² 中的一个或多个取代基所取代;

R⁸ 相同或不同, 各自独立地选自卤素、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、氨基、-(CH₂)_pNR⁶R⁷、硝基、羟基、羟烷基、-S(O)₂烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选地被选自羟基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、硝基、羟烷基、-(CH₂)_qNR¹¹R¹²、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代;

R⁹ 和 R¹⁰ 相同或不同, 各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、-(CH₂)_qNR¹¹R¹²、环烷基和杂环基;

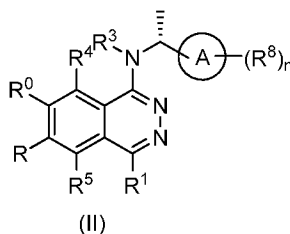
R⁶、R⁷、R¹¹ 和 R¹² 相同或不同, 各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

p 和 q 相同或不同, 各自独立地选自 0、1 和 2;

n 选自 0、1、2、3、4 和 5。

在本公开的一些优选的实施方案中, 一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐, 其中 G 为 CR^5 , R^5 如通式(I)中所定义; 优选地, G 为 CH。

在本公开的一些优选的实施方案中, 一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐, 其为通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐:



其中, 环 A、R、 R^0 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 和 n 如通式(I)中所定义。

在本公开的一些优选的实施方案中, 一种通式(I)或(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐, 其中 R^0 选自烷氧基、羟烷基、环烷基氧基、杂环基氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的环烷基氧基、杂环基氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选地被选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、硝基、氰基、 $-S(O)_2R^9$ 和 $-C(O)R^{10}$ 中的一个或多个取代基取代; 其中, R^9 和 R^{10} 相同或不同, 各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、氨基和羟烷基;

优选地, R^0 选自环烷基氧基、杂环基氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的环烷基氧基、杂环基氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选地被选自羟基和 $-C(O)R^{10}$ 中的一个或多个取代基取代; R^{10} 为烷基;

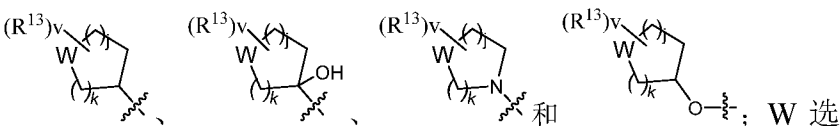
进一步优选地, R^0 选自 C_{1-6} 烷氧基、五元杂环基氧基和六元杂环基, 所述的五元杂环基氧基和六元杂环基各自独立地任选地被 $-C(O)R^{10}$ 和/或羟基取代, 其中 R^{10} 为 C_{1-6} 烷基;

更优选地, R^0 选自四氢呋喃基氧基和哌啶基, 所述的四氢呋喃基氧基和哌啶基各自独立地任选地被 $-C(O)R^{10}$ 和/或羟基取代, 其中 R^{10} 为 C_{1-6} 烷基。



在本公开的一些优选的实施方案中, 一种通式(I)或(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、

或其可药用的盐, 其中 R^0 为 或 ; 环 B 选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

优选地, R^0 选自



和

自氧原子、硫原子、、、 NR^{13a} 和 $CR^{13b}R^{13c}$;

R^{13} 相同或不同, 各自独立地选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氧代、 $=NH$ 、氨基、硝基、氰基、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^{13a} 、 R^{13b} 和 R^{13c} 相同或不同, 各自独立地选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、硝基、氰基、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

j 为 0、1 或 2;

k 为 1 或 2;

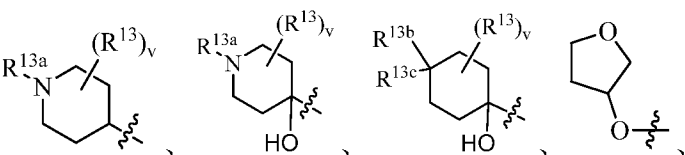
u 为 0、1、2、3、4 或 5;

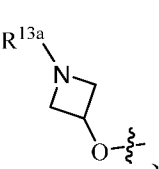
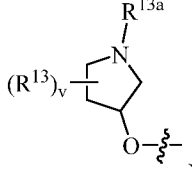
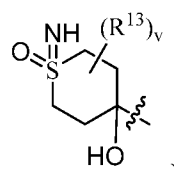
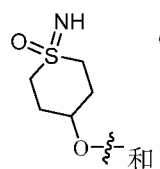
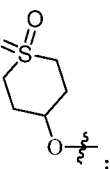
v 为 0、1、2 或 3;

$R^9 \sim R^{10}$ 如通式(I)中所定义。

在本公开的一些优选的实施方案中, 一种通式(I)或(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或

其可药用的盐, 其中 R^0 选自



、、、 和 ;

R^{13} 相同或不同, 各自独立地选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氧代、 $=NH$ 、氨基、硝基、氰基、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^{13a} 、 R^{13b} 和 R^{13c} 相同或不同, 各自独立地选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、硝基、氰基、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

v 为 0、1、2 或 3;

$R^9 \sim R^{10}$ 如通式(I)中所定义。

在本公开的一些优选的实施方案中, 一种通式(I)或(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐, 其中 R^{13a} 为 $-C(O)R^{10}$; R^{10} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 羟烷基, 所述 C_{1-6}

烷基任选可被 C₁₋₆ 烷氧基和氰基取代。

在本公开的一些优选的实施方案中，一种通式(I)或(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R¹³ 和 R^{13b} 优选为氢原子。

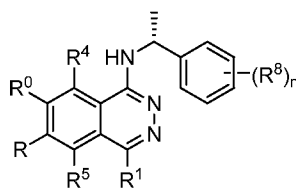
在本公开的一些优选的实施方案中，一种通式(I)或(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R^{13c} 为 -C(O)R¹⁰；R¹⁰ 为二 C₁₋₆ 烷基氨基或 3-6 元杂环基；优选地，R^{13c} 为 -C(O)-二 C₁₋₆ 烷基氨基或 -C(O)-5 至 6 元杂环基；更优选地，R^{13c} 为 -C(O)N(CH₃)₂ 或 -C(O)吗啉基。

在本公开的一些优选的实施方案中，一种通式(I)或(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 u 为 0 或 1。

在本公开的一些优选的实施方案中，一种通式(I)或(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 j 为 1。

在本公开的一些优选的实施方案中，一种通式(I)或(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 v 为 0。

在本公开的一些优选的实施方案中，一种通式(I)或(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：



其中，R、R⁰、R¹、R⁴、R⁵、R⁸ 和 n 如通式(I)中所定义。

在本公开的一些优选的实施方案中，一种通式(I)、(II)或(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R⁸ 相同或不同，各自独立地选自卤素、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、氨基、-(CH₂)_pNR⁶R⁷、硝基、羟基、羟烷基和 -S(O)₂ 烷基，其中所述的烷基、卤代烷基和羟烷基各自独立地任选地被选自羟基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、硝基、羟烷基和 -(CH₂)_qNR¹¹R¹² 中的一个或多个取代基取代；p 和 q 各自独立地选自 0、1 或 2；R⁶、R⁷、R¹¹ 和 R¹² 相同或不同，各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基和羟烷基；

优选地，R⁸ 相同或不同，各自独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、氨

基、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^6\text{R}^7$ 和 C_{1-6} 羟烷基，其中所述的 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个羟基取代； R^6 和 R^7 为氢原子或 C_{1-6} 烷基， p 为 0、1 或 2。

在本公开的一些优选的实施方案中，一种通式(I)、(II)或(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R^1 选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基和羟烷基；

优选地， R^1 选自氢原子、 C_{1-6} 烷基和卤素。

进一步优选地， R^1 为 C_{1-6} 烷基。

更优选地， R^1 为甲基。

在本公开的一些优选的实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R^2 选自卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基和环烷基，其中所述的烷基和环烷基各自独立地任选地被选自烷氧基、卤代烷氧基和氨基中的一个或多个取代基取代；

优选地， R^2 选自卤素、烷基、卤代烷基和羟烷基；

进一步优选地， R^2 为氢原子或 C_{1-6} 烷基。

更优选地， R^2 为甲基。

在本公开的一些优选的实施方案中，一种通式(I)或(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R^3 选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基和环烷基，其中所述的烷基、卤代烷基、羟烷基和环烷基各自独立地任选地被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基和羟烷基中的一个或多个取代基所取代；

优选地， R^3 选自氢原子、烷基、卤代烷基和羟烷基。

进一步优选地， R^3 为氢原子或 C_{1-6} 烷基。

再进一步优选地， R^3 为 C_{1-6} 烷基。

更优选地， R^3 为氢原子。

在本公开的一些优选的实施方案中，一种通式(I)、(II)或(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R^4 选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基和羟烷基；

优选地， R^4 选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 羟烷基；

更优选地， R^4 为氢原子。

在本公开的一些优选的实施方案中，一种通式(I)、(II)或(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^6\text{R}^7$ 、氰基和硝基； R^6 和 R^7 相同或不同，各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基和羟烷基； p 为 0、1 或 2；

优选地，R 为 C₁₋₆ 烷氧基；

更优选地，R 为甲氧基。

在本公开的一些优选的实施方案中，一种通式(I)、(II)或(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R⁵ 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、-(CH₂)_p NR⁶R⁷ 和氰基；R⁶ 和 R⁷ 相同或不同，各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基和羟烷基；p 为 0、1 或 2；

优选地，R⁵ 选自氢原子、卤素、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基；更优选地，R⁵ 为氢原子。

在本公开的一些优选的实施方案中，一种通式(I)、(II)或(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R⁶ 和 R⁷ 相同或不同，各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基和羟烷基；

优选地，R⁶ 和 R⁷ 相同或不同，各自独立地为氢原子或 C₁₋₆ 烷基。

在本公开的一些优选的实施方案中，一种通式(I)、(II)或(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R¹¹ 和 R¹² 相同或不同，各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基和羟烷基；

优选地，R¹¹ 和 R¹² 相同或不同，各自独立地为氢原子或 C₁₋₆ 烷基。

在本公开的一些优选的实施方案中，一种通式(I)、(II)或(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R⁹ 和 R¹⁰ 相同或不同，各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基和羟烷基；

优选地，R⁹ 和 R¹⁰ 相同或不同，各自独立地为氢原子或 C₁₋₆ 烷基。

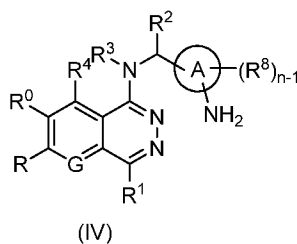
在本公开的一些优选的实施方案中，一种通式(I)、(II)或(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 p 为 0 或 1，优选为 0。

在本公开的一些优选的实施方案中，一种通式(I)、(II)或(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 q 为 0 或 1，优选为 0。

在本公开的一些优选的实施方案中，一种通式(I)、(II)或(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 n 为 1、2 或 3，优选为 2。

在本公开的一些优选的实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(IV)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、

对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：

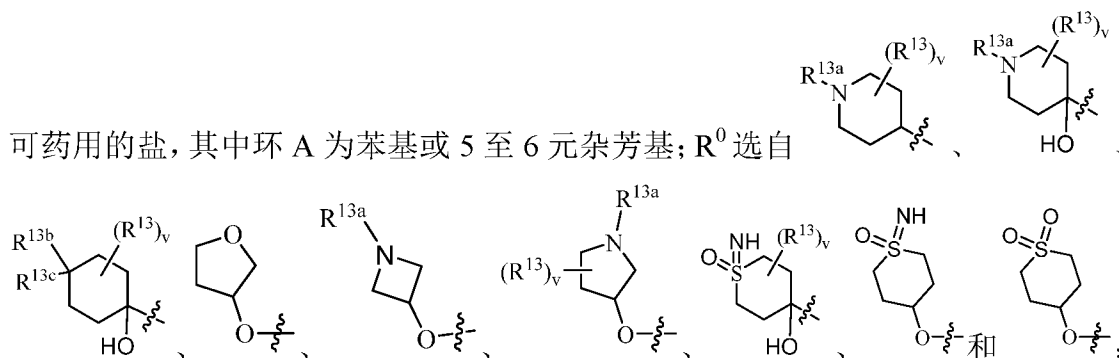


其中，环 A、G、R、R⁰、R¹、R²、R³、R⁴、R⁸ 和 n 如通式(I)中所定义。

在本公开的一些优选的实施方案中，一种通式(I)、(II)或(IV)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中环 A 为苯基或 5 至 6 元杂芳基。

在本公开的一些优选的实施方案中，一种通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其

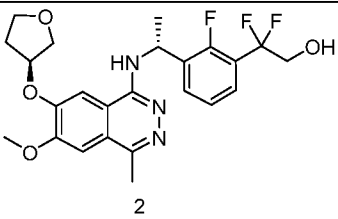
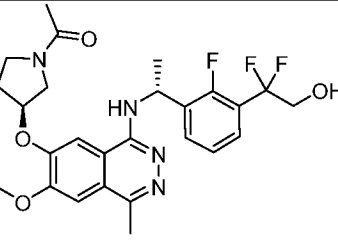
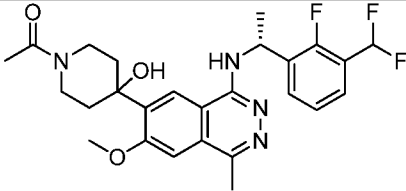
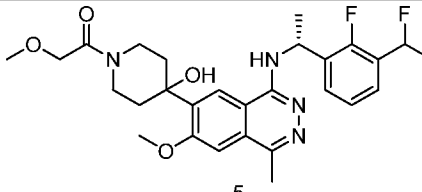
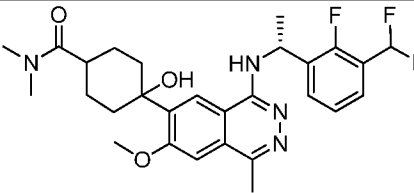
可药用的盐，其中环 A 为苯基或 5 至 6 元杂芳基；R⁰ 选自

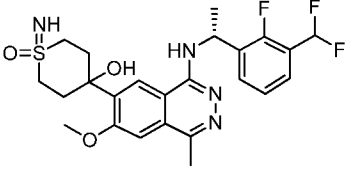
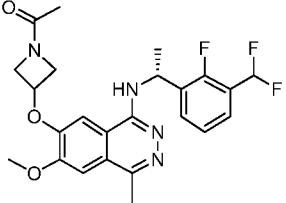
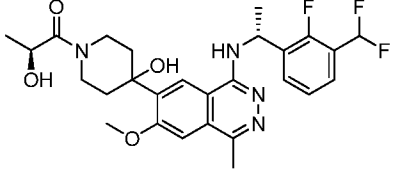
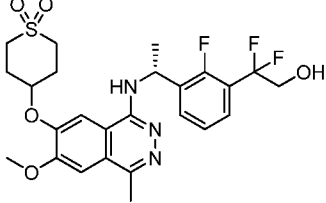
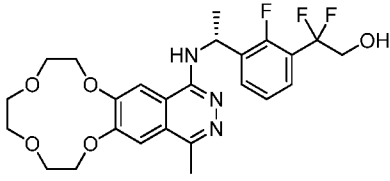


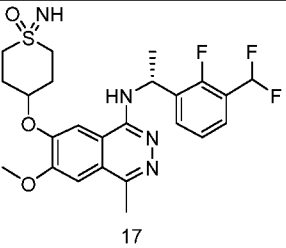
v 为 0；R^{13a} 为 -C(O)R¹⁰；R¹⁰ 为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 羟烷基，所述 C₁₋₆ 烷基任选可被 C₁₋₆ 烷氧基和氰基取代；R¹³ 和 R^{13b} 为氢原子；R^{13c} 为 -C(O)-二 C₁₋₆ 烷基氨基或 -C(O)-5 至 6 元杂环基；R⁸ 相同或不同，各自独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、氨基、-(CH₂)_pNR⁶R⁷ 和 C₁₋₆ 羟烷基，其中所述的 C₁₋₆ 卤代烷基任选地被一个或多个羟基取代；R⁶ 和 R⁷ 为氢原子或 C₁₋₆ 烷基，p 为 0、1 或 2；R¹ 选自氢原子、C₁₋₆ 烷基和卤素；R³ 为氢原子或 C₁₋₆ 烷基；R⁴ 选自氢原子、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 羟烷基；R 为 C₁₋₆ 烷氧基；R⁵ 选自氢原子、卤素、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基；n 为 1、2 或 3。

表 A 本公开的典型化合物包括但不限于：

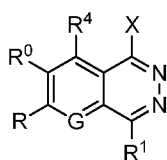
实施例编号	化合物结构与命名
1	<p style="text-align: center;">1</p>
	<i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)-6-甲氧基-4-甲基-7-(((<i>S</i>)-四

	氢呋喃-3-基)氧基)酞嗪-1-胺 1
2	 <p style="text-align: center;">2</p>
	2,2-二氟-2-(2-氟-3-((R)-1-((6-甲氧基-4-甲基-7-((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)酞嗪-1-基)氨基)乙基)苯基)乙醇 2
3	 <p style="text-align: center;">3</p>
	1-((S)-3-((4-(((R)-1-(3-(1,1-二氟-2-羟乙基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)乙酮 3
4	 <p style="text-align: center;">4</p>
	(R)-1-(4-(4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)-4-羟基哌啶-1-基)乙酮 4
5	 <p style="text-align: center;">5</p>
	(R)-1-(4-(4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)-4-羟基哌啶-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮 5
6	 <p style="text-align: center;">6</p>
	(R)-4-(4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)-4-羟基-N,N-二甲基环己烷-1-甲酰胺 6

12	 <p style="text-align: center;">12</p> <p style="text-align: center;">(R)-4-(4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)-4-羟基-1-亚氨基四氢-2H-硫代吡喃 1-氧化物 12</p>
13	 <p style="text-align: center;">13</p> <p style="text-align: center;">(R)-1-(3-((4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)乙烷-1-酮 13</p>
14	 <p style="text-align: center;">14</p> <p style="text-align: center;">(S)-1-(4-(4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)-4-羟基哌啶-1-基)-2-羟基丙烷-1-酮 14</p>
15	 <p style="text-align: center;">15</p> <p style="text-align: center;">(R)-4-((4-((1-(3-(1,1-二氟-2-羟乙基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)氧基)四氢-2H-硫代吡喃 1,1-二氧化物 15</p>
16	 <p style="text-align: center;">16</p> <p style="text-align: center;">(R)-2,2-二氟-2-(2-氟-3-(1-((15-甲基-2,3,5,6,8,9-六氢-[1,4,7,10]四氧杂环十二并[2,3-g]酞嗪-12-基)氨基)乙基)苯基)乙-1-醇 16</p>

17	 17
	<p>(R)-4-((4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基喹啉-6-基)氧基)-1-亚氨基四氢-2H-硫代吡喃 1-氧化物 17</p>

本公开的另一方面涉及通式(IA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：



(IA)

其中，X为卤素，优选为氯；

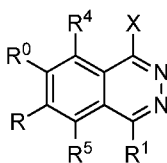
R⁰选自溴、碘、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、烯基、炔基、羟基、氨基、-(CH₂)_pNR⁶R⁷、杂环基氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基氧基、杂环基氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选地被选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、硝基、氰基、-S(O)₂R⁹、-C(O)R¹⁰、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代；

R¹选自溴、碘、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基和环烷基；

R选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基氧基、杂环基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、-(CH₂)_pNR⁶R⁷、氰基和硝基，其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选地被选自烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氰基、硝基和-(CH₂)_qNR¹¹R¹²中的一个或多个取代基所取代；

G、R⁶、R⁷、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、p、q和R⁴如通式(I)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(IIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：

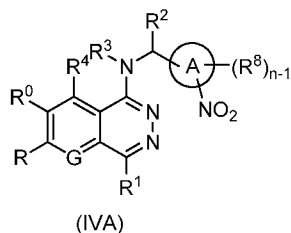


(IIA)

其中，X为卤素，优选为氯；

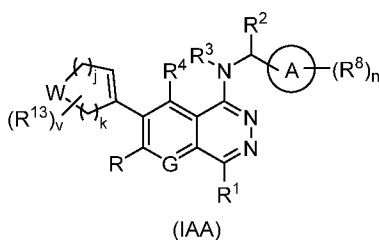
R 、 R^0 、 R^1 、 R^4 和 R^5 如通式(II)中所定义。



本公开的另一方面涉及通式(IVA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：



其中，环 A、G、R、 R^0 、 R^1 - R^4 、 R^8 和 n 如通式(I)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(IAA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：



其中，W 选自氧原子、硫原子、、、 NR^{13a} 和 $CR^{13b}R^{13c}$ ；

R^{13} 相同或不同，各自独立地选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氧代、 $=NH$ 、氨基、硝基、氰基、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^{13a} 、 R^{13b} 和 R^{13c} 相同或不同，各自独立地选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、硝基、氰基、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

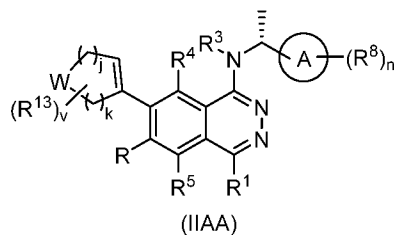
j 为 0、1 或 2；



k 为 1 或 2；

v 为 0、1、2 或 3；

环 A、G、R、 R^1 - R^4 、 R^8 - R^{10} 和 n 如通式(I)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(IIAA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：



其中，W 选自氧原子、硫原子、、、 NR^{13a} 和 $CR^{13b}R^{13c}$ ；

R^{13} 相同或不同, 各自独立地选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氧代、=NH、氨基、硝基、氰基、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^{13a} 、 R^{13b} 和 R^{13c} 相同或不同, 各自独立地选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、硝基、氰基、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

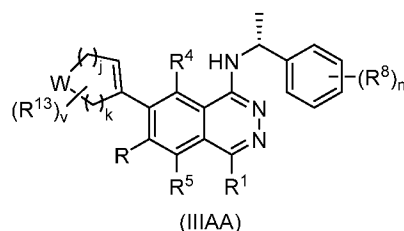
j 为 0、1 或 2;



k 为 1 或 2;

v 为 0、1、2 或 3;

环 A、R、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^8 、 R^{10} 和 n 如通式(II)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(III A A)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐:



其中 W 选自氧原子、硫原子、、、 NR^{13a} 和 $CR^{13b}R^{13c}$;

R^{13} 相同或不同, 各自独立地选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氧代、=NH、氨基、硝基、氰基、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^{13a} 、 R^{13b} 和 R^{13c} 相同或不同, 各自独立地选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、硝基、氰基、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

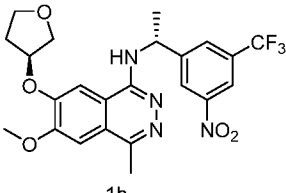
j 为 0、1 或 2;

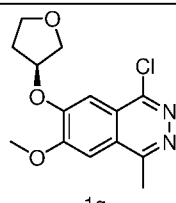
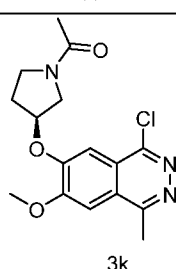
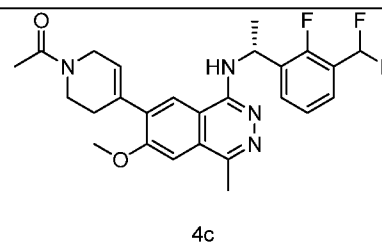
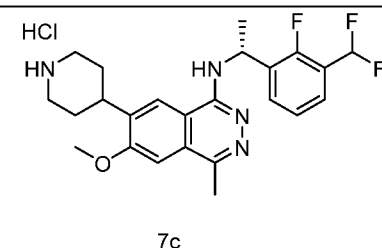
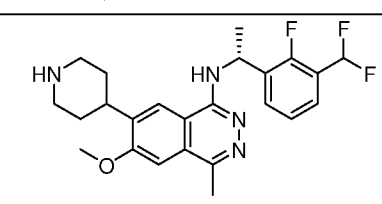
k 为 1 或 2;

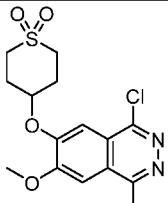
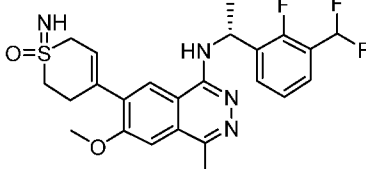
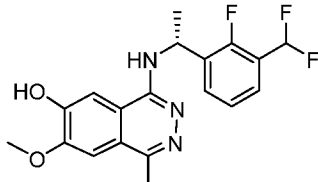
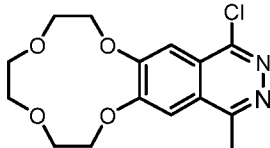
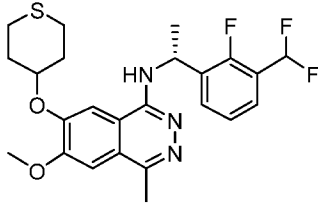
v 为 0、1、2 或 3;

R、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^{10} 和 n 如通式(III)中所定义。

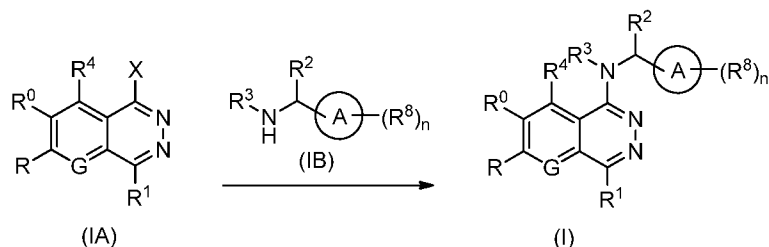
本公开的典型化合物包括但不限于:

实施例 编号	化合物结构与命名
1h	 <p style="text-align: center;">1h</p>

	6-甲氧基-4-甲基- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)-7-(((<i>S</i>)-四氢呋喃-3-基)氧基)酞嗪-1-胺 1h
1g	 <p style="text-align: center;">1g</p>
	(<i>S</i>)-1-氯-6-甲氧基-4-甲基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)酞嗪 1g
3k	 <p style="text-align: center;">3k</p>
	(<i>S</i>)-1-(3-((4-氯-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)乙酮 3k
4c	 <p style="text-align: center;">4c</p>
	(<i>R</i>)-1-(4-(4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)-5,6-二氢吡啶-1(2 <i>H</i>)-基)乙酮 4c
7c	 <p style="text-align: center;">7c</p>
	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-甲氧基-4-甲基-7-(哌啶-4-基)酞嗪-1-胺 盐酸盐 7c
	
	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-甲氧基-4-甲基-7-(哌啶-4-基)酞嗪-1-胺

	
12c	 <p style="text-align: center;">12c</p> <p style="text-align: center;">4-(4-(((<i>R</i>)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)-1-亚氨基-1,2,3,6-四氢-1λ⁶-硫代吡喃 1-氧化物 12c</p>
13d	 <p style="text-align: center;">13d</p> <p style="text-align: center;">(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-酚 13d</p>
16c	 <p style="text-align: center;">16c</p> <p style="text-align: center;">12-氯-15-甲基-2,3,5,6,8,9-六氢-[1,4,7,10]四氧杂环十二并[2,3-g]酞嗪 16c</p>
17b	 <p style="text-align: center;">17b</p> <p style="text-align: center;">(<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)-6-甲氧基-4-甲基-7-((四氢-2<i>H</i>-硫代吡喃-4-基)氧基)酞嗪-1-胺 17b</p>

本公开的另一方面涉及一种制备通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：

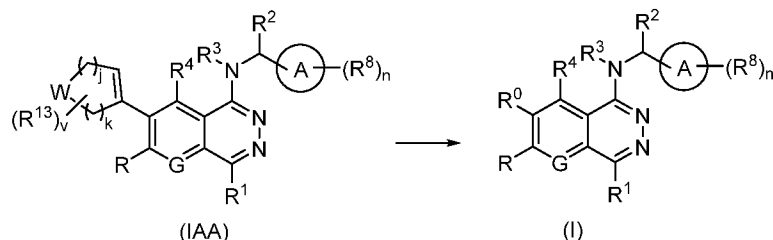


通式(IA)的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐与通式(IB)或其盐反应，得到通式(I)的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，所述反应为取代反应；

其中，X为卤素；

环A、G、R、R⁰、R¹、R²、R³、R⁴、R⁸和n如通式(I)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：



通式(IAA)经氧化反应得到通式(I)；

其中，R⁰为 ；

W选自氧原子、硫原子、、、NR^{13a}和CR^{13b}R^{13c}；

R¹³相同或不同，各自独立地选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氧代、=NH、氨基、硝基、氰基、-S(O)₂R⁹、-C(O)R¹⁰、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^{13a}、R^{13b}和R^{13c}相同或不同，各自独立地选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、硝基、氰基、-S(O)₂R⁹、-C(O)R¹⁰、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

j为0、1或2；

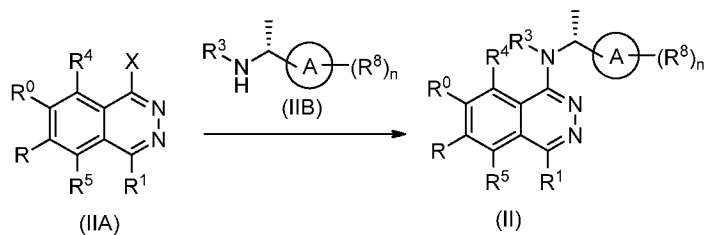
k为1或2；

v为0、1、2或3；

环A、G、R、R¹、R²、R³、R⁴、R⁸和n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)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的

盐的方法，该方法包括以下步骤：

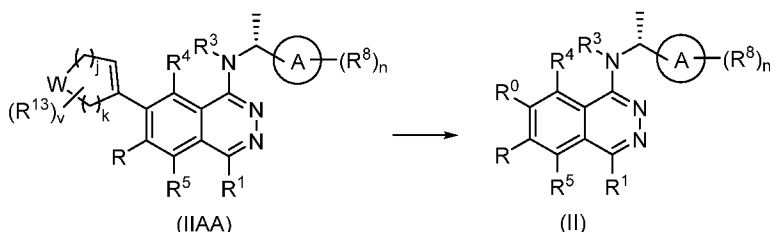


通式(IIA)的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐与通式(IIB)或其盐反应，得到通式(II)的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，所述反应为取代反应；

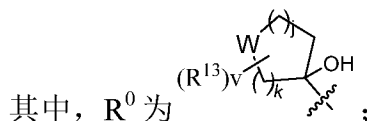
其中，X 为卤素；

环 A、R、R⁰、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁸ 和 n 如通式(II)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：



通式(IIAA)经氧化反应得到通式(II)；



W 选自氧原子、硫原子、、NR^{13a} 和 CR^{13b}R^{13c}；

R¹³ 相同或不同，各自独立地选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氧代、=NH、氨基、硝基、氰基、-S(O)₂R⁹、-C(O)R¹⁰、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^{13a}、R^{13b} 和 R^{13c} 相同或不同，各自独立地选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、硝基、氰基、-S(O)₂R⁹、-C(O)R¹⁰、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

j 为 0、1 或 2；

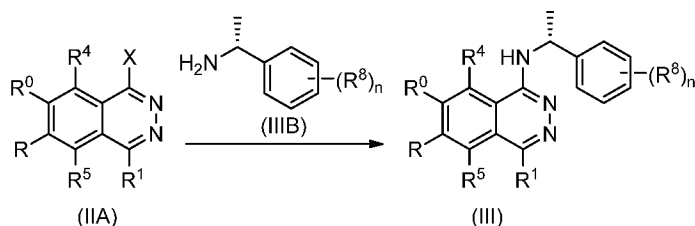
k 为 1 或 2；

v 为 0、1、2 或 3；

环 A、R、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁸ 和 n 如通式(II)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(III)所示的化合物或其互变异构体、内消

旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：

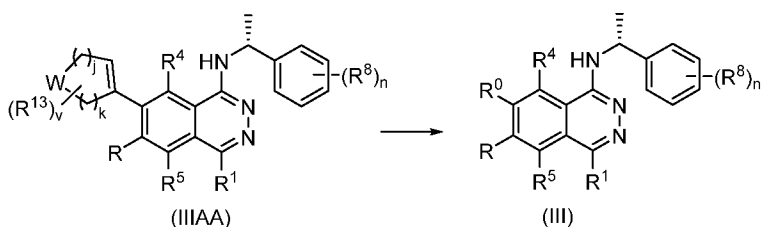


通式(IIA)的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐与通式(IIIB)或其盐反应，得到通式(III)的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，所述反应为取代反应；

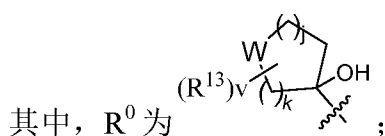
其中，X 为卤素；



R、R⁰、R¹、R⁴、R⁵、R⁸和 n 如通式(III)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：



通式(III AA)经氧化反应得到通式(III)；



W 选自氧原子、硫原子、、、NR^{13a}和 CR^{13b}R^{13c}；

R¹³相同或不同，各自独立地选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氧代、=NH、氨基、硝基、氰基、-S(O)₂R⁹、-C(O)R¹⁰、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^{13a}、R^{13b}和 R^{13c}相同或不同，各自独立地选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、硝基、氰基、-S(O)₂R⁹、-C(O)R¹⁰、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

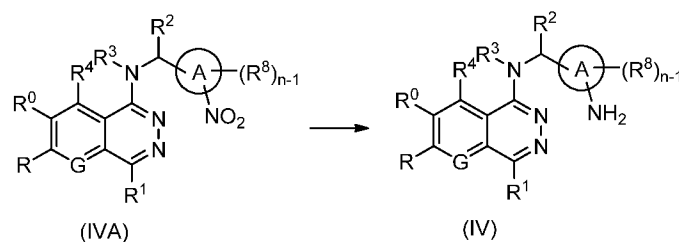
j 为 0、1 或 2；

k 为 1 或 2；

v 为 0、1、2 或 3；

R、R¹、R⁴、R⁵、R⁸和 n 如通式(III)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(IV)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：



通式(IVA)的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐经还原反应，得到通式(IV)的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，

其中，环 A、G、R、R⁰、R¹-R⁴、R⁸和 n 如通式(IV)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治疗有效量的本公开通式(I)、(II)、(III)、(IV)或表 A 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本公开进一步涉及通式(I)、(II)、(III)、(IV)或表 A 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或者包含其的药物组合物在制备用于抑制 SOS1 的药物中的用途。

本公开进一步涉及通式(I)、(II)、(III)、(IV)或表 A 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或者包含其的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防癌症、炎症、RAS 病、努南综合征(NS)、伴有多斑的努南综合征(NSML)、毛细血管畸形-动静脉畸形综合征(CM-AVM)、科斯特洛综合征(CS)、心-面-皮肤综合征(CFC)、莱格斯综合征、遗传性牙龈纤维瘤病、或其它增殖性疾病的药物中的用途，优选为癌症；所述的癌症优选自黑色素瘤、皮肤癌、肝癌、肾癌、肺癌、鼻咽癌、胃癌、食道癌、结肠直肠癌、胆囊癌、胆管癌、绒毛膜上皮癌、胰腺癌、真性红细胞增多症、儿科肿瘤、宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌、膀胱癌、尿路上皮癌、输尿管肿瘤、前列腺癌、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、白血病、头颈癌、子宫内膜癌、甲状腺癌、淋巴瘤、肉瘤、骨瘤、成神经细胞瘤、神经母细胞瘤、脑瘤、骨髓瘤、星形细胞瘤、胶质母细胞瘤和胶质瘤；所述的 RAS 病优选为 1 型神经纤维瘤病(NF1)；所述的肺癌优选为非小细胞肺癌，进一步优选为转移性非小细胞肺癌；所述的白血病优选为慢性淋巴细胞白血病或急性髓性白血病；所述的淋巴瘤优选为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤；所述的骨髓瘤优选为多发性骨髓瘤；所述的骨瘤优选为骨软骨瘤；所述的肝癌优选为肝细胞癌；所述的结肠直肠癌优选为结肠癌或直肠癌；所述的头颈癌优

选为头颈鳞状细胞癌；所述的肉瘤优选为骨肉瘤。

本公开还涉及一种抑制 **SOS1** 的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或表 A 或所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，或包含其的药物组合物。

本公开还涉及一种治疗和/或预防 **SOS1** 介导的疾病的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或表 A 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，或包含其的药物组合物。

本公开还涉及一种治疗和/或预防癌症、炎症、**RAS** 病、努南综合征(NS)、伴有多斑的努南综合征(NSML)、毛细血管畸形-动静脉畸形综合征(CM-AVM)、科斯特洛综合征(CS)、心-面-皮肤综合症(CFC)、莱格斯综合征、遗传性牙龈纤维瘤病、或其它增殖性疾病的方法，优选为治疗癌症的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或表 A 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，或包含其的药物组合物；其中所述的癌症优选选自黑色素瘤、皮肤癌、肝癌、肾癌、肺癌、鼻咽癌、胃癌、食道癌、结肠直肠癌、胆囊癌、胆管癌、绒毛膜上皮癌、胰腺癌、真性红细胞增多症、儿科肿瘤、宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌、膀胱癌、尿路上皮癌、输尿管肿瘤、前列腺癌、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、白血病、头颈瘤、子宫内膜癌、甲状腺癌、淋巴瘤、肉瘤、骨瘤、成神经细胞瘤、神经母细胞瘤、脑瘤、骨髓瘤、星形细胞瘤、胶质母细胞瘤和胶质瘤；所述的 **RAS** 病优选为 1 型神经纤维瘤病(NF1)；所述的肺癌优选为非小细胞肺癌，进一步优选为转移性非小细胞肺癌；所述的白血病优选为慢性淋巴细胞白血病或急性髓性白血病；所述的淋巴瘤优选为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤；所述的骨髓瘤优选为多发性骨髓瘤；所述的骨瘤优选为骨软骨瘤；所述的肝癌优选为肝细胞癌；所述的结肠直肠癌优选为结肠癌或直肠癌；所述的头颈癌优选为头颈鳞状细胞癌；所述的肉瘤优选为骨肉瘤。

本公开进一步涉及一种通式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或表 A 示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，或包含其的药物组合物，其用作药物。

本公开还涉及通式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或表 A 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，或包含其的药物组合物，其用作 **SOS1** 抑制剂。

本公开还涉及通式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或表 A 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，或包含其的药物组合物，其用于治疗 and/或预防 **SOS1** 介导的疾病。

本公开还涉及通式(I)、(II)、(III)、(IV)或表 A 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，或包含其的药物组合物，其用于治疗 and/或预防癌症、炎症、RAS 病、努南综合征(NS)、伴有多斑的努南综合征(NSML)、毛细血管畸形-动静脉畸形综合征(CM-AVM)、科斯特洛综合征(CS)、心-面-皮肤综合症(CFC)、莱格斯综合征、遗传性牙龈纤维瘤病、或其它增殖性疾病，优选为用于治疗 and/或预防癌症；其中所述的癌症优选自黑色素瘤、皮肤癌、肝癌、肾癌、肺癌、鼻咽癌、胃癌、食道癌、结肠直肠癌、胆囊癌、胆管癌、绒毛膜上皮癌、胰腺癌、真性红细胞增多症、儿科肿瘤、宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌、膀胱癌、尿路上皮癌、输尿管肿瘤、前列腺癌、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、白血病、头颈瘤、子宫内膜癌、甲状腺癌、淋巴瘤、肉瘤、骨瘤、成神经细胞瘤、神经母细胞瘤、脑瘤、骨髓瘤、星形细胞瘤、胶质母细胞瘤和胶质瘤；所述的 RAS 病优选为 1 型神经纤维瘤病(NF1)；所述的肺癌优选为非小细胞肺癌，进一步优选为转移性非小细胞肺癌；所述的白血病优选为慢性淋巴细胞白血病或急性髓性白血病；所述的淋巴瘤优选为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤；所述的骨髓瘤优选为多发性骨髓瘤；所述的骨瘤优选为骨软骨瘤；所述的肝癌优选为肝细胞癌；所述的结肠直肠癌优选为结肠癌或直肠癌；所述的头颈瘤优选为头颈鳞状细胞癌；所述的肉瘤优选为骨肉瘤。

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，通过常规方法使用一种或多种药学上可接受的载体来配制本公开的组合物。因此，本公开的活性化合物可以配制成用于口服给药、注射（例如静脉内、肌肉内或皮下）给药，吸入或吹入给药的各种剂型。本公开的化合物可以配制成例如片剂、硬或软胶囊、水性或油性混悬液、乳剂、注射液、可分散性粉末或颗粒、栓剂、锭剂或糖浆等剂型。

作为一般性指导，本公开的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。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。

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。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悬浮液的赋形剂。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，或矿物油或其混合物。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，用上述那些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。

可通过加入水来制备水混悬的可分散粉末和颗粒给予本公开化合物。可通过将活性成分与分散剂或湿润剂、悬浮剂或一种或多种防腐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，包括但并非限定于以下因素：所用具体化合物的活性、疾病的严重性、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”指饱和脂肪族烃基团，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 12 个(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 个)碳原子的烷基，更优选为含有 1 至 6 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、

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。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，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、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。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上被取代，所述取代基优选独立地任选自 H 原子、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、杂芳基中的一个或多个取代基。

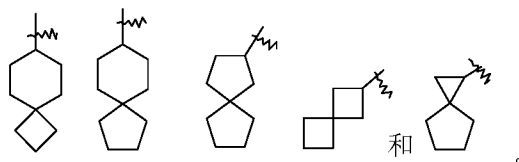
术语“亚烷基”指饱和的直链或支链脂肪族烃基，其为从母体烷的相同碳原子或两个不同的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 12 个(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 个)碳原子，更优选含有 1 至 6 个碳原子的亚烷基。亚烷基的非限制性实例包括但不限于亚甲基(-CH₂-)、1,1-亚乙基(-CH(CH₃)-)、1,2-亚乙基(-CH₂CH₂-)、1,1-亚丙基(-CH(CH₂CH₃)-)、1,2-亚丙基(-CH₂CH(CH₃)-)、1,3-亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、1,4-亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)等。亚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上被取代，所述取代基优选独立地任选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个取代基。

术语“烯基”指分子中含有至少一个碳碳双键的烷基化合物，其中烷基的定义如上所述。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自氢原子、烷基、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取代基。

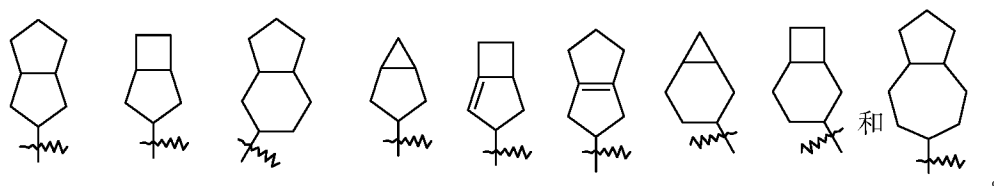
术语“炔基”指分子中含有至少一个碳碳三键的烷基化合物，其中烷基的定义如上所述。炔基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 12 个碳原子，优选包含 3 至 8 个碳原子（例如 3、4、5、6、7 和 8 个），更优选包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、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、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

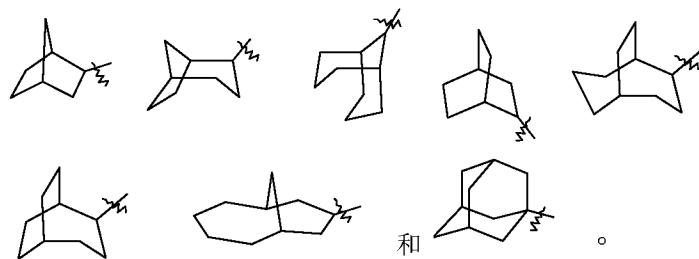
术语“螺环烷基”指 5 至 20 元，单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，其可以含有一个或多个双键。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元(例如 7、8、9 或 10 元)。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括：



术语“稠环烷基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元）。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为 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/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元和 6 元/6 元的双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括：



术语“桥环烷基”指 5 至 20 元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元）。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更优选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括：



所述环烷基环包括如上所述的环烷基(包括单环、螺环、稠环和桥环)稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为环烷基,非限制性

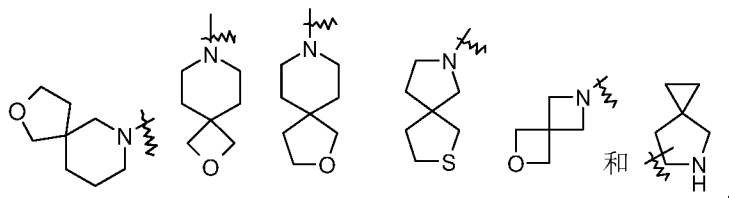
实例包括 等;优选为 或 。

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上被取代,所述取代基优选独立地任选自氢原子、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、杂芳基中的一个或多个取代基。

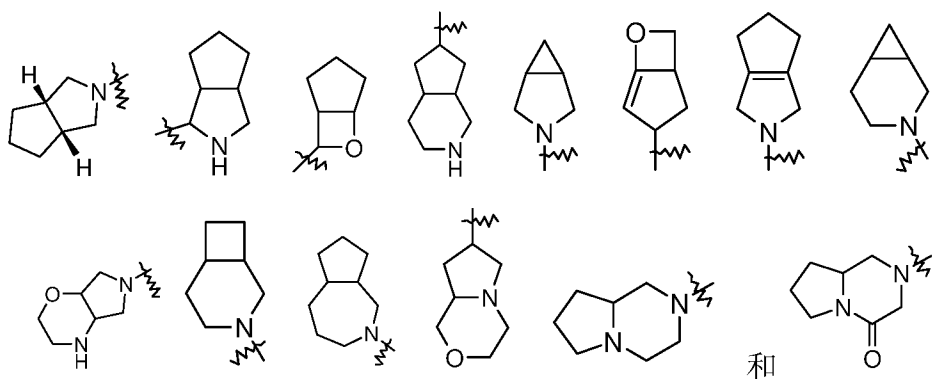
术语“烷氧基”指-O-(烷基),其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括:甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基。烷氧基可以是任取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自H原子、D原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。

术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状取代基,其包含3至20个环原子,其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子,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-的环部分,其余环原子为碳。优选包含3至12个(例如3、4、5、6、7、8、9、10、11和12个)环原子,其中1~4个(例如1、2、3和4个)是杂原子;更优选包含3至8个环原子(例如3、4、5、6、7和8个),其中1-3是杂原子(例如1、2和3个);更优选包含3至6个环原子,其中1-3个是杂原子;最优选包含5或6个环原子,其中1-3个是杂原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、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、高哌嗪基等。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

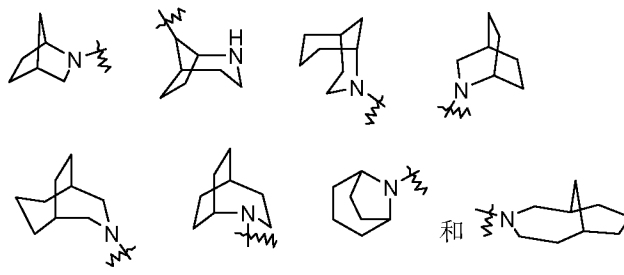
术语“螺杂环基”指5至20元的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团,其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子,所述的硫可任选被氧代(即形成亚砷或砷),其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键。优选为6至14元,更优选为7至10元(例如7、8、9或10元)。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基,优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括:



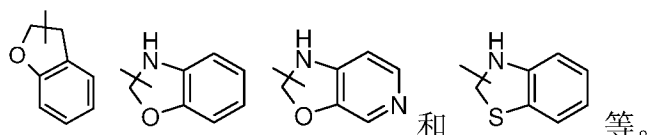
术语“稠杂环基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子，所述的硫可任选被氧代（即形成亚砷或砷），其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元）。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元和 6 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括：



术语“桥杂环基”指 5 至 14 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，其可以含有一个或多个双键，其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子，所述的硫可任选被氧代（即形成亚砷或砷），其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 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。桥杂环基的非限制性实例包括：

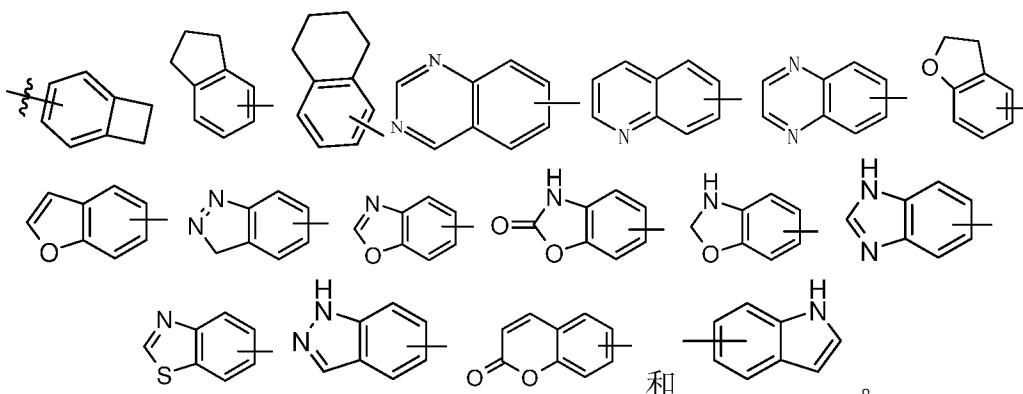


所述杂环基环包括如上所述的杂环基(包括单环、螺杂环、稠杂环和桥杂环)稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：



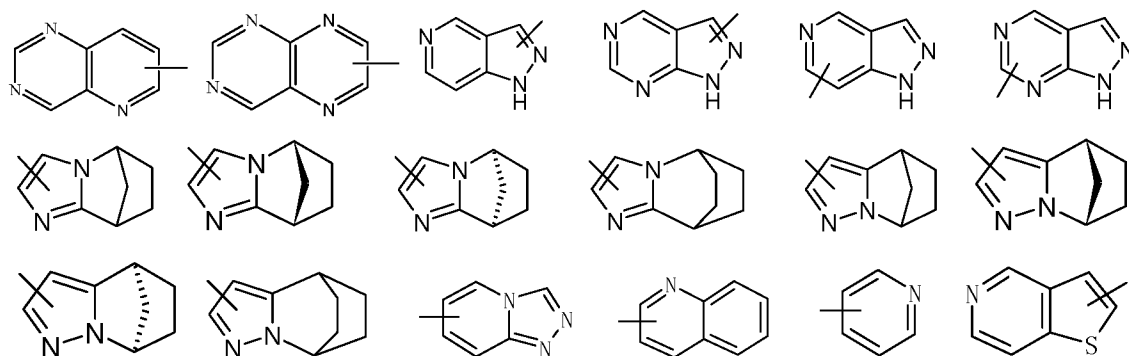
杂环基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选独立地任选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个取代基。

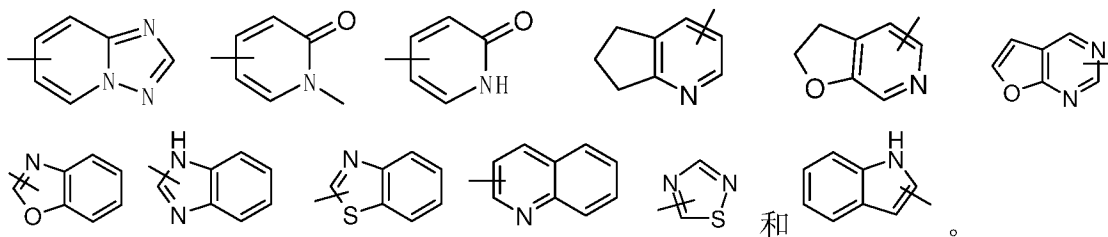
术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(稠合多环是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为6至10元，例如苯基和萘基。所述芳基环包括如上所述的芳基环稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：



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上被取代，所述取代基优选独立地任选自氢原子、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、杂芳基中的一个或多个取代基。

术语“杂芳基”指包含1至4个(例如1、2、3和4个)杂原子、5至14个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为5至10元(例如5、6、7、8、9或10元)，更优选为5元或6元，例如咪唑基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基等。所述杂芳基环包括如上述的杂芳基稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：





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上被取代，所述取代基优选独立地任选自氢原子、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、杂芳基中的一个或多个取代基。

上述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基具有 1 个从母体环原子上除去一个氢原子所衍生的残基，或 2 个从母体的相同或两个不同的环原子上除去两个氢原子所衍生的残基，即“二价环烷基”、“二价杂环基”、“亚芳基”、“亚杂芳基”。

术语“氨基保护基”是为了使分子其它部位进行反应时氨基保持不变，用易于脱去的基团对氨基进行保护。非限制性实施例包含(三甲基硅)乙氧基甲基、四氢吡喃基、叔丁氧羰基、乙酰基、苄基、烯丙基和对甲氧苄基等。这些基团可任选地被选自卤素、烷氧基或硝基中的 1-3 个取代基所取代。

术语“羟基保护基”是本领域已知的适当的用于羟基保护的基团，参见文献(“Protective Groups in Organic Synthesis”, 5th Ed. T.W. Greene & P.G.M. Wuts)中的羟基保护基团。作为示例，优选地，所述的羟基保护基可以是(C₁₋₁₀ 烷基或芳基)₃ 硅烷基，例如：三乙基硅基，三异丙基硅基，叔丁基二甲基硅基，叔丁基二苯基硅基等；可以是 C₁₋₁₀ 烷基或取代烷基，优选烷氧基取代的烷基或芳基取代的烷基，更优选 C₁₋₆ 烷氧基取代的 C₁₋₆ 烷基或苯基取代的 C₁₋₆ 烷基，最优选 C₁₋₄ 烷氧基取代的 C₁₋₄ 烷基，例如：甲基、叔丁基、苄基、甲氧基甲基(MOM)、乙氧基乙基、等；可以是(C₁₋₁₀ 烷基或芳香基)酰基，例如：甲酰基，乙酰基，苯甲酰基、对硝基苯甲酰基等；可以是(C₁₋₆ 烷基或 C₆₋₁₀ 芳基)磺酰基；也可以是(C₁₋₆ 烷氧基或 C₆₋₁₀ 芳基氧基)羰基。

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“烷基硫基”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。

术语“氧代基”或“氧代”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、环烷基如上所定义。

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。

本公开的化合物还可包含其同位素衍生物。术语“同位素衍生物”指结构不同仅在于存在一种或多种同位素富集原子的化合物。例如，具有本公开的结构，除了用“氘”或“氚”代替氢，或者用¹⁸F-氟标记(¹⁸F同位素)代替氟，或者用¹¹C-、¹³C-、或者¹⁴C-富集的碳(¹¹C-、¹³C-、或者¹⁴C-碳标记；¹¹C-、¹³C-、或者¹⁴C-同位素)代替碳原子的化合物处于本公开的范围内。这样的化合物可用作例如生物学测定中的分析工具或探针，或者可以用作疾病的体内诊断成像示踪剂，或者作为药效学、药动学或受体研究的示踪剂。本公开还包括各种氘化形式的化合物。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。本领域技术人员能够参考相关文献合成氘化形式的化合物。在制备氘代形式的化合物时可使用市售的氘代起始物质，或它们可使用常规技术采用氘代试剂合成，氘代试剂包括但不限于氘代硼烷、三氘代硼烷四氢吡喃溶液、氘代氢化锂铝、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。氘代物通常可以保留与未氘代的化合物相当的活性，并且当氘代在某些特定位点时可以取得更好的代谢稳定性，从而获得某些治疗优势。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的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。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为1~5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。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(如烯属)键的碳原子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生理学上/可药用的

盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。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，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盐。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”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。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“溶剂化物”是指本公开的化合物与一种或多种，优选地为1-3种，无论是有机还是无机的溶剂分子的物理结合。该物理结合包括氢键。在某些情况下，例如，当在结晶固体的晶格中掺入一种或多种，优选1-3种溶剂分子时，溶剂化物将被分离。示例性的溶剂化物包括但不限于水合物、乙醇化物、甲醇化物和异丙醇化物。溶剂化方法是本领域公知的。

“前药”是指可以在生理条件下，例如通过在血液中水解，在体内转化以产生活性原药化合物。

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。

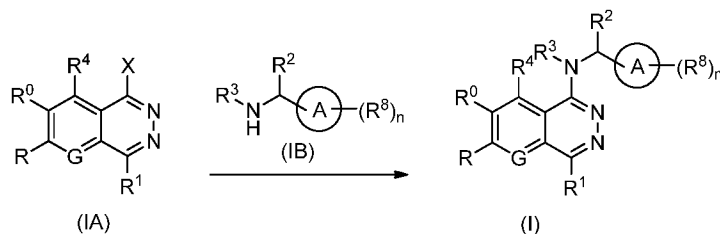
当将术语“约”应用于如pH、浓度、温度等的参数时，表明该参数可以变化 $\pm 10\%$ ，并且有时更优选地在 $\pm 5\%$ 之内。如本领域技术人员将理解的，当参数不是关键的时，通常仅出于说明目的给出数字，而不是限制。

本公开化合物的合成方法

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)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法，该方法包括以下步骤：



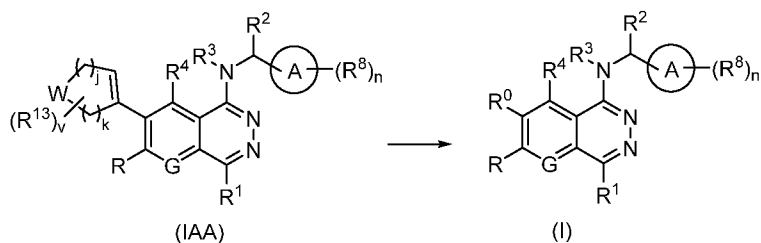
通式(IA)的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐与通式(IB)或其盐（优选为盐酸盐）在酸性或碱性条件下（可选在微波条件下）反应，得到通式(I)的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，所述反应为取代反应；

其中，X为卤素；

环A、G、R、R⁰、R¹、R²、R³、R⁴、R⁸和n如通式(I)中所定义。

方案二

本公开通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法，该方法包括以下步骤：



通式(IAA)经氧化反应得到通式(I)；

其中，R⁰为 ；

W选自氧原子、硫原子、、、NR^{13a}和CR^{13b}R^{13c}；

R¹³相同或不同，各自独立地选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氧代、=NH、氨基、硝基、氰基、-S(O)₂R⁹、-C(O)R¹⁰、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^{13a}、R^{13b}和R^{13c}相同或不同，各自独立地选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、硝基、氰基、-S(O)₂R⁹、-C(O)R¹⁰、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

j为0、1或2；

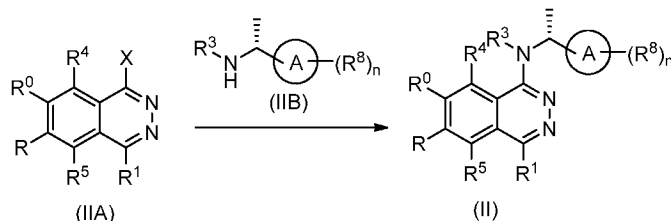
k为1或2；

v为0、1、2或3；

环A、G、R、R¹、R²、R³、R⁴、R⁸和n如通式(I)中所定义。

方案三

本公开通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法，该方法包括以下步骤：



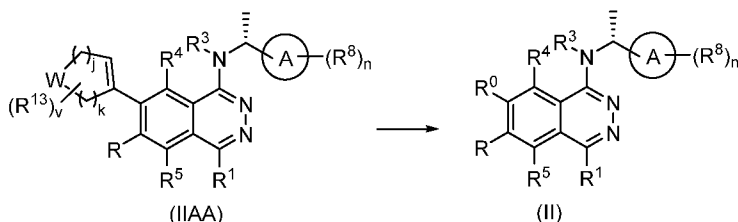
通式(IIA)的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐与通式(IIB)或其盐（优选为盐酸盐）在酸性或碱性条件下（可选在微波条件下）反应，得到通式(II)的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，所述反应为取代反应；

其中，X 为卤素；

环 A、R、R⁰、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁸ 和 n 如通式(II)中所定义。

方案四

本公开通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法，该方法包括以下步骤：



通式(IIAA)经氧化反应得到通式(II)；

其中 R⁰ 为 ；

W 选自氧原子、硫原子、、、NR^{13a} 和 CR^{13b}R^{13c}；

R¹³ 相同或不同，各自独立地选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氧代、=NH、氨基、硝基、氰基、-S(O)₂R⁹、-C(O)R¹⁰、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^{13a}、R^{13b} 和 R^{13c} 相同或不同，各自独立地选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、硝基、氰基、-S(O)₂R⁹、-C(O)R¹⁰、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

j 为 0、1 或 2；

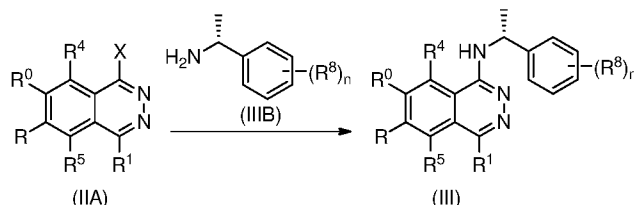
k 为 1 或 2;

v 为 0、1、2 或 3;

环 A、R、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁸ 和 n 如通式(II)中所定义。

方案五

本公开通式(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法，该方法包括以下步骤：



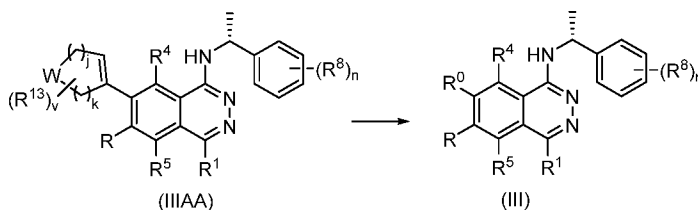
通式(IIA)的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐与通式(IIIB)或其盐（优选为盐酸盐）在酸性或碱性条件下（可选在微波条件下）反应，得到通式(III)的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，所述反应为取代反应；

其中，X 为卤素；

R、R⁰、R¹、R⁴、R⁵、R⁸ 和 n 如通式(III)中所定义。

方案六

本公开通式(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法，该方法包括以下步骤：



通式(III AA)经氧化反应得到通式(III)；

其中，R⁰ 为 ；

W 选自氧原子、硫原子、、、NR^{13a} 和 CR^{13b}R^{13c}；

R¹³ 相同或不同，各自独立地选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氧代、=NH、氨基、硝基、氰基、-S(O)₂R⁹、-C(O)R¹⁰、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^{13a}、R^{13b} 和 R^{13c} 相同或不同，各自独立地选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、

羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、硝基、氰基、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

j 为 0、1 或 2；

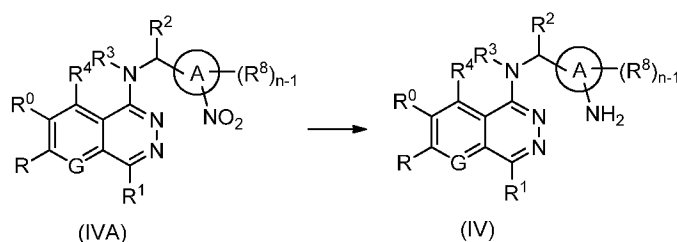
k 为 1 或 2；

v 为 0、1、2 或 3；

R 、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^8 和 n 如通式(III)中所定义。

方案七

本公开通式(IV)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法，该方法包括以下步骤：



通式(IVA)的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐在催化剂作用下经还原反应，得到通式(IV)的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，

其中，环 A、G、R、 R^0 、 R^1 、 R^4 、 R^8 和 n 如通式(IV)中所定义。

提供上述反应中所述的酸性条件的试剂包括但不限于：氯化铵、三氟乙酸、盐酸、氯化氢的 1,4-二氧六环溶液、三氟乙酸、甲酸、乙酸、盐酸、硫酸、甲磺酸、硝酸、磷酸和对苯甲磺酸；优选为氯化铵。

提供上述反应中所述的碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于：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、叔丁醇钠、叔丁醇钾或 1,8-二氮杂环[5,4,0]十一碳-7-烯，所述的无机碱类包括但不限于：氢氧化钠、磷酸钾、碳酸钠、醋酸钠、醋酸钾、碳酸钾或碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化锂和氢氧化钾；优选为 N,N-二异丙基乙胺。

上述氧化反应中所用的催化剂体系包括但不限于： $PhSiH/Mn(dpm)_2$ （或 $Mn(dpm)_3$ 或 $Mn(acac)_2$ 或 $Co(sdmg)_3$ ）、四苯基卟啉锰(III)配合物/ $NaBH_4$ (或 $Pt-H_2$)、四苯基卟啉钴(II)配合物/ $NaBH_4$ (或 $EtNBH_4$)、(二(水杨基- γ -亚氨基丙基)甲胺)钴(II)/伯醇、 $Co(acac)_2$ 、 $Co(salen)$ 、 $Co(acacen)$ 、 BH_3 等。所用的氧化剂包括但不限于氧气、空气、过氧化氢等，其中 $Mn(dpm)_2$ 为二(2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酮)锰， $Mn(dpm)_3$ 为三(2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酮)锰（CAS 登记号为 14324-99-3，又名：三(2,2,6,6-四甲基-3,5-庚烯酸)锰）， $Mn(acac)_2$ 为二(乙酰丙酮)锰(II)（CAS 登记号 14024-58-9）， $Co(acac)_2$ 为二(乙酰丙酮)钴(II)（CAS 登记号 193620-63-2）、 $Co(salen)$

为 N,N'-二(水杨基)乙二胺钴(II)(CAS 登记号 14167-18-1)、Co(acacen)为 N,N'-二(乙酰丙酮)乙二胺钴(II)、Co(sdmg)₃ 为二(N-水杨亚基-2-氨基异丁酮)钴酸钠 (CAS 登记号 704900-51-6); 优选催化剂体系为 PhSiH/Mn(dpm)₃ 或 PhSiH/Mn(acac)₂, 优选氧化剂为氧气。

上述还原反应中所用的催化剂包括但不限于: 钨碳、铁粉、雷尼镍、锌粉、四-三苯基膦钨、二氯化钨、醋酸钨、1,1'-双(二苄基磷)二氯二戊铁钨、三(二亚苄基丙酮)二钨等, 优选为钨碳。所用的还原剂包括但不限于氢气、稀盐酸、醋酸或稀硫酸, 优选为氢气。

上述反应优选在溶剂中进行, 所用溶剂包括但不限于: 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、二甲基亚砷、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚、水、N,N-二甲基乙酰胺或 N,N-二甲基甲酰胺及其混合物。

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

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砷(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(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)

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。

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

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。

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。

实施例中无特殊说明, 反应能够均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。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

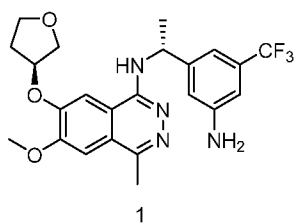
实施例中无特殊说明, 溶液是指水溶液。

实施例中无特殊说明, 反应的温度为室温, 为 20°C~30°C。

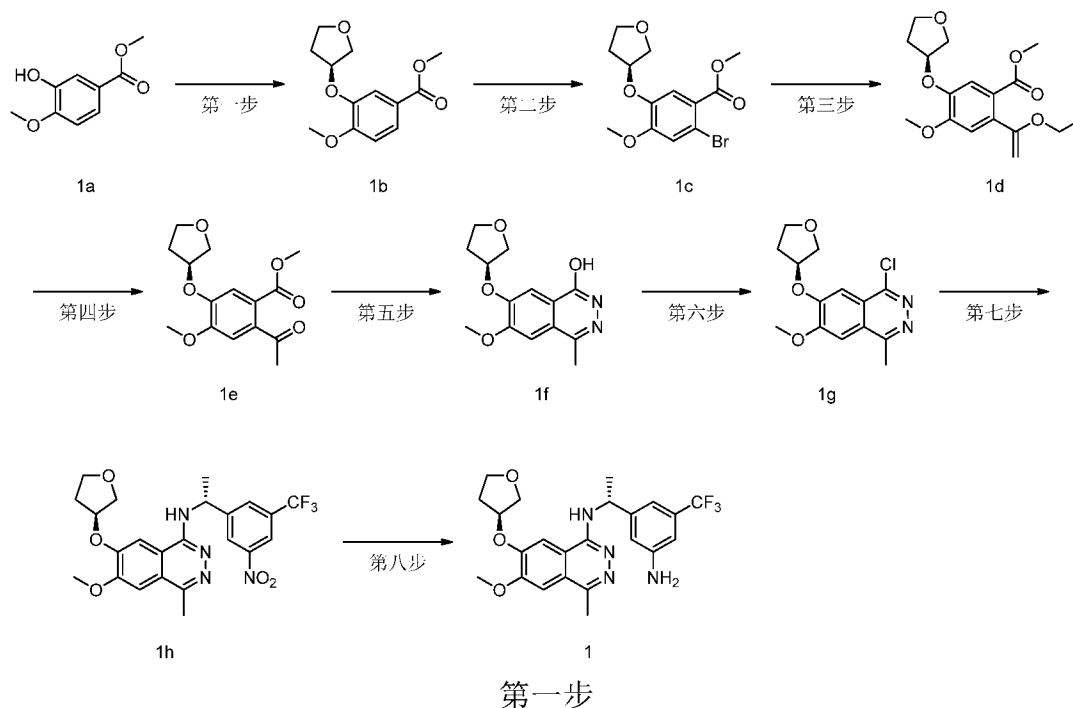
实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC), 反应所使用的展开剂, 纯化化合物采用的柱层析色谱法的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括: A: 二氯甲烷/甲醇体系, B: 正己烷/乙酸乙酯体系, C: 石油醚/乙酸乙酯体系, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节, 也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

实施例 1

N-((*R*)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)-6-甲氧基-4-甲基-7-(((*S*)-四氢呋喃-3-基)氧基)酞嗪-1-胺 **1**



1



(S)-4-甲氧基-3-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯甲酸甲酯 1b

将 3-羟基-4-甲氧基苯甲酸甲酯 **1a** (5.00 g, 27.45 mmol, 上海毕得)、(3R)-四氢呋喃-3-醇(2.42 g, 27.45 mmol, 上海毕得)和三苯基膦(8.64 g, 32.94 mmol, 泰坦)溶于四氢呋喃(50 mL)中, 氩气置换三次, 0°C 并且氩气氛下缓慢滴加偶氮二甲酸二异丙酯(6.66 g, 32.94 mmol, 上海韶远)。反应液升至室温并且氩气氛下搅拌 16 小时。将反应液倒入水(100 mL)中, 用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤(100 mL), 无水硫酸钠干燥并过滤。滤液减压浓缩, 所得残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **1b** (4.5 g), 产率: 64%。

MS m/z (ESI): 253.1 [M+1]。

第二步

(S)-2-溴-4-甲氧基-5-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯甲酸甲酯 1c

将化合物 **1b** (3.30 g, 13.08 mmol)溶解于二氯甲烷(30 mL)中, 0°C 分三批加入 *N*-溴代琥珀酰亚胺(3.03 g, 17.01 mmol, 上海韶远), 加完后加入氢溴酸(1 mL, 50% 水溶液), 反应液缓慢升至室温搅拌 16 小时。反应液减压浓缩, 所得残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **1c** (1.6 g), 产率: 29%。

MS m/z (ESI): 331.0 [M+1]。

第三步

(S)-2-(1-乙氧基乙烯基)-4-甲氧基-5-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯甲酸甲酯 1d

将化合物 **1c** (1.6 g, 4.83 mmol)、双三苯基膦二氯化钯(339 mg, 0.48 mmol, 百灵威)溶于 1,4-二氧六环(20 mL), 氩气置换 3 次后缓慢滴加三丁基(1-乙氧基乙烯)锡(1.92 g, 5.31 mmol, 上海毕得)。反应液升至 100°C 搅拌 16 小时。反应液冷却后倒入到饱和氟化钾水溶液(50 mL)中淬灭, 乙酸乙酯(25 mL × 3)萃取。合并有机

相,饱和氯化钠溶液洗涤(100 mL),无水硫酸钠干燥并过滤。滤液减压浓缩,所得残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **1d** (1.3 g),产率:83%。

MS m/z (ESI): 323.0 [M+1]。

第四步

(S)-2-乙酰基-4-甲氧基-5-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯甲酸甲酯 **1e**

将化合物 **1d** (1.3 g, 4.0 mmol)溶于四氢呋喃(8 mL),加入浓盐酸(8 mL),搅拌反应 2 小时。反应液减压浓缩,得到标题产物 **1e** (1.1 g),产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 295.1 [M+1]。

第五步

(S)-6-甲氧基-4-甲基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)酞嗪-1-酚 **1f**

将化合物 **1e** (1.1 g, 4.0 mmol)、甲醇(6 mL)和水合肼(3 mL, 80%水溶液)混合,升至 80°C 搅拌 16 小时。反应液冷却后减压浓缩,所得残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **1f** (620 mg),产率: 55.9%。

MS m/z (ESI): 277.1 [M+1]。

第六步

(S)-1-氯-6-甲氧基-4-甲基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)酞嗪 **1g**

将化合物 **1f** (200 mg, 0.724 mmol)溶解于三氯氧磷(2 mL)中,加热至 80°C 搅拌 16 小时。反应液冷却后减压浓缩,所得残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **1g** (170 mg),产率: 79%。

MS m/z (ESI): 295.0 [M+1]。

第七步

6-甲氧基-4-甲基-N-((R)-1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)-7-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)酞嗪-1-胺 **1h**

将化合物 **1g** (170 mg, 0.577 mmol)、化合物(R)-1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙胺盐酸盐(162 mg, 0.692 mmol, 采用专利申请“CN110167928A”中说明书第 89 页的实施例 B-6a 公开的方法制备而得)、氯化铵(62 mg, 1.15 mmol)和正丁醇(2 mL)混合。反应液升温至 110°C 搅拌 16 小时。反应液冷却后减压浓缩,所得残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **1h** (190 mg),产率: 66%。

MS m/z (ESI): 493.1 [M+1]。

第八步

N-((R)-1-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)-6-甲氧基-4-甲基-7-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)酞嗪-1-胺 **1**

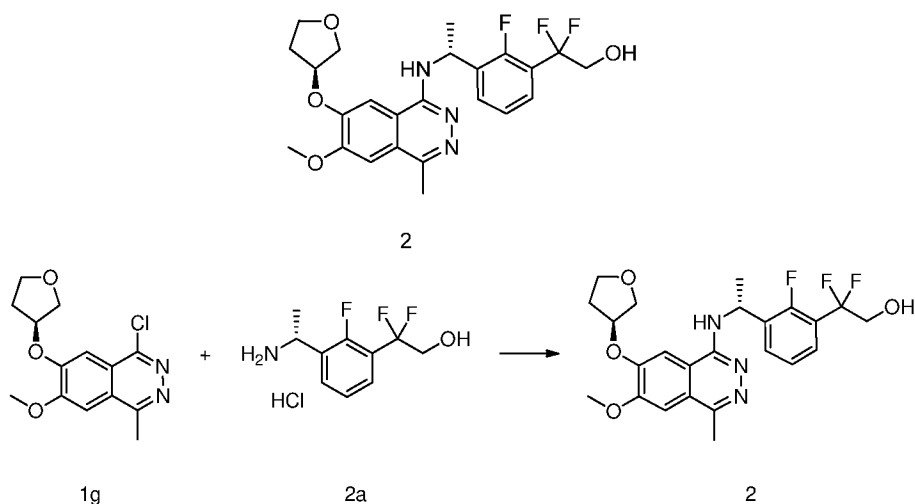
将化合物 **1h** (130 mg, 0.26 mmol)溶于甲醇(2 mL),加入 10%钯碳(32 mg, 0.03 mmol),氢气置换三次后搅拌 16 小时。将反应液用硅藻土过滤,滤液减压浓缩后用高效液相制备色谱法纯化得到标题化合物 **1** (20.6 mg, 白色固体),产率: 13%。

MS m/z (ESI): 463.1 [M+1].

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.77 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.84 (d, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.43-5.39 (m, 1H), 5.36-5.32 (m, 1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.92-3.81 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.43-2.32 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.55 (d, 3H).

实施例 2

2,2-二氟-2-(2-氟-3-((*R*)-1-((6-甲氧基-4-甲基-7-(((*S*)-四氢呋喃-3-基)氧基)酞嗪-1-基)氨基)乙基)苯基)乙醇 **2**



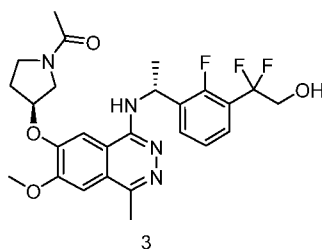
将化合物 **1g** (45 mg, 0.15 mmol)、化合物(*R*)-2-(3-(1-氨基乙基)-2-氟苯基)-2,2-二氟乙醇盐酸盐 **2a** (47 mg, 0.18 mmol, 采用专利申请“US2019194192”中说明书第 105 页的实施例 B-5 公开的方法制备而得)、*N,N*-二异丙基乙胺(60 mg, 0.46 mmol)溶于 2 mL 1,4-二氧六环, 微波 120°C 反应 2 小时。反应液冷却后减压浓缩, 用高效液相制备色谱法纯化所得标题化合物 **2** (36 mg), 产率: 49.3%。

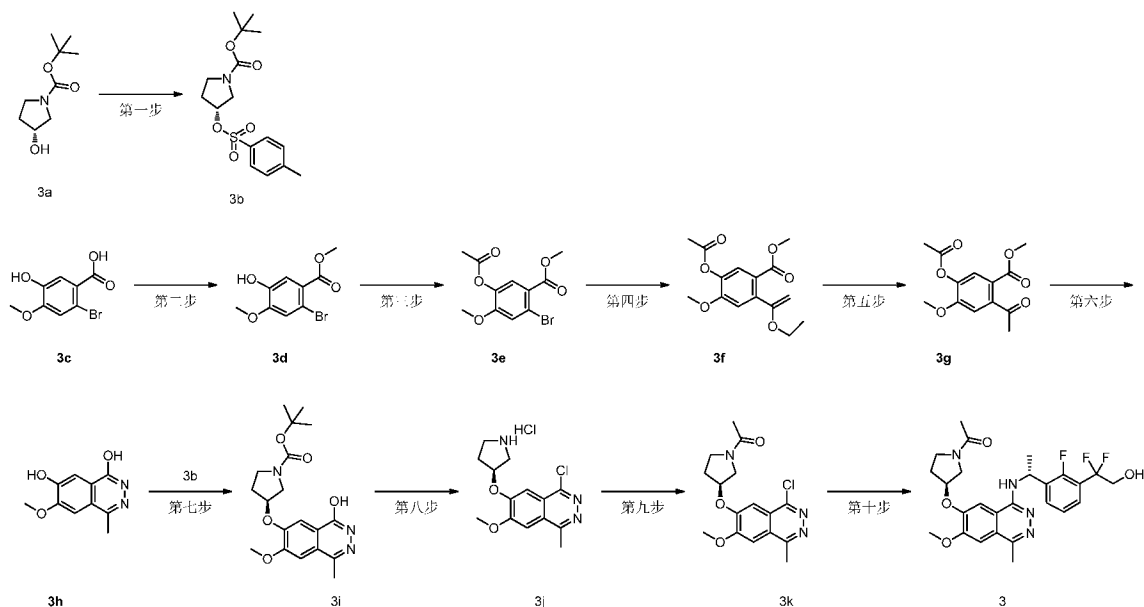
MS m/z (ESI): 478.1 [M+1].

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.80 (s, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 5.76-5.72 (m, 1H), 5.40-5.38 (m, 1H), 4.13-3.95 (m, 9H), 2.67 (s, 3H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.29-2.23 (m, 1H), 1.71-1.70 (d, 3H).

实施例 3

1-((*S*)-3-((4-(((*R*)-1-(3-(1,1-二氟-2-羟乙基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)乙酮 **3**





第一步

(*R*)-3-(甲苯磺酰氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 **3b**

将化合物(*R*)-1-叔丁氧羰基-3-羟基吡咯烷 **3a** (1.5 g, 8 mmol, 上海毕得)、对甲苯磺酰氯(1.83 g, 9.6 mmol, 上海毕得)和三乙胺(1.62 g, 16 mmol)溶于二氯甲烷(50 mL)中, 加入 4-二甲氨基吡啶(0.1 g, 0.8 mmol), 反应液搅拌 2 小时。将反应液倒入水(100 mL)中, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤(100 mL), 无水硫酸钠干燥并过滤。滤液减压浓缩, 所得残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **3b** (1.1 g), 产率: 40.2%。

MS m/z (ESI): 342.4 [M+1]。

第二步

2-溴-5-羟基-4-甲氧基苯甲酸甲酯 **3d**

将化合物 2-溴-5-羟基-4-甲氧基苯甲酸 **3c** (5 g, 20.2 mmol)溶于 30 mL 甲醇中, 冰浴下滴加浓硫酸(1.98 g, 20.2 mmol), 回流搅拌反应 14 小时, 反应液冷却后减压浓缩, 残余物倒入冰水中, 析出固体, 过滤, 干燥后得到标题化合物 **3d** (5 g), 产率: 94.6%。

MS m/z (ESI): 261.1 [M+1]。

第三步

5-乙酰氧基-2-溴-4-甲氧基苯甲酸甲酯 **3e**

将化合物 **3d** (2 g, 7.66 mmol)溶于 20 mL 二氯甲烷中, 加入 *N,N*-二异丙基乙基胺(2.97 g, 22.98 mmol), 冰浴下滴加乙酸酐(0.937 g, 9.19 mmol), 自然升至室温反应 14 小时, 反应液减压浓缩, 所得残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **3e**(2 g), 产率: 86%。

MS m/z (ESI): 303.1 [M+1]。

第四步

5-乙酰氧基-2-(1-乙氧基乙烯基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯 **3f**

将化合物 **3e** (2.3 g, 7.59 mmol)、双三苯基膦二氯化钨(532 mg, 0.76 mmol, 百灵威)溶于 1,4-二氧六环(20 mL), 氩气置换 3 次后缓慢滴加三丁基(1-乙氧基乙烯)锡(3 g, 8.35 mmol, 上海毕得)。反应液升至 100°C 搅拌 16 小时。反应液冷却后减压浓缩, 得到标题化合物 **3f** (2.3 g), 产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 295.1 [M+1]。

第五步

5-乙酰氧基-2-乙酰基-4-甲氧基苯甲酸甲酯 **3g**

将化合物 **3f** (2.2 g, 7.45 mmol)溶于四氢呋喃(8 mL)中, 加入浓盐酸(10 mL), 搅拌反应 2 小时。反应液减压浓缩, 所得残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **3g** (2 g), 产率: 98%。

MS m/z (ESI): 267.1 [M+1]。

第六步

6-甲氧基-4-甲基酞嗪-1,7-二酚 **3h**

将化合物 **3g** (2 g, 7.51 mmol), 甲醇(10 mL)和水合肼(521 mg, 10.2 mmol)混合, 升至 80°C 搅拌 16 小时。反应液冷却, 减压浓缩后过滤, 固体用冰乙醇洗涤后干燥得到标题化合物 **3h** (1.4 g), 产率 90.7%。

MS m/z (ESI): 207.1 [M+1]。

第七步

(S)-3-((4-羟基-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6 基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 **3i**

将化合物 **3b** (120 mg, 0.38 mmol)、**3h** (90 mg, 0.41 mmol)、*N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)加入反应瓶中, 升至 70°C 搅拌 5 小时。反应液冷却后减压浓缩, 将反应液倒入水(20 mL)中, 用乙酸乙酯(15 mL × 3)萃取。合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 无水硫酸钠干燥并过滤。滤液减压浓缩得到粗品标题化合物 **3i** (80 mg), 产率: 51%。

MS m/z (ESI): 376.4 [M+1]。

第八步

(S)-1-氯-6-甲氧基-4-甲基-7-(吡咯烷-3-基氧基)酞嗪 盐酸盐 **3j**

将化合物 **3i** (40 mg, 0.106 mmol)溶于三氯氧磷(2 mL), 升至 70°C 搅拌 3 小时。反应液冷却后减压浓缩得到标题化合物 **3j** (50 mg), 产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 294.1 [M+1]。

第九步

(S)-1-(3-((4-氯-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)乙酮 **3k**

将化合物 **3j** (50 mg, 0.17 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(70 mg, 0.51 mmol)、乙酰氯(20 mg, 0.25 mmol)搅拌反应 2 小时。所得残余物用

柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **3k** (50 mg), 产率: 87.4%。

MS m/z (ESI): 336.3 [M+1]。

第十步

1-((*S*)-3-((4-(((*R*)-1-(3-(1,1-二氟-2-羟乙基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)乙酮 **3**

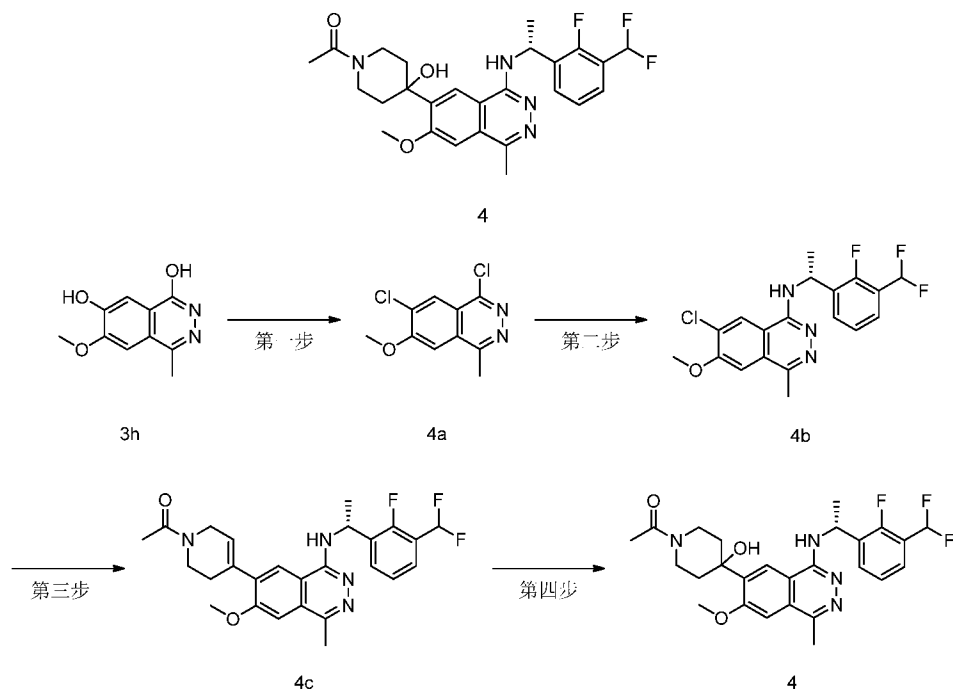
将化合物 **3k** (30 mg, 0.089 mmol)、(*R*)-2-(3-(1-氨基乙基)-2-氟苯基)-2,2-二氟乙醇盐酸盐 (**2a**) (40 mg, 0.178 mmol)、氯化铵(10 mg, 0.178 mmol)和正丁醇(1 mL)混合。微波升温至 110°C 搅拌 1 小时。将反应液用硅藻土过滤, 滤液减压浓缩后用高效液相制备色谱法纯化得到标题化合物 **3** (3 mg), 产率: 6.5%。

MS m/z (ESI): 519.2 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.73 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 1H), 5.75-5.71 (m, 1H), 4.15-4.10 (m, 3H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.62-3.59 (m, 2H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.31-2.28 (m, 2H), 2.25-2.22 (m, 3H), 2.15-2.12 (m, 2H), 1.72-1.69 (m, 3H), 1.56-1.54 (d, 3H)。

实施例 4

(*R*)-1-(4-(4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)-4-羟基哌啶-1-基)乙酮 **4**



第一步

1,7-二氯-6-甲氧基-4-甲基酞嗪 **4a**

将化合物 **3h** (2 g, 9.7 mmol)与三氯氧磷(15 mL)混合, 缓慢加入 *N,N*-二异丙基乙胺(3.8 g, 29.1 mmol), 升温至 90°C 反应 14 小时。反应液减压浓缩, 倒入冰水, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 7-8 左右, 二氯甲烷萃取(30 mL×2), 无水硫酸钠

干燥，过滤，减压浓缩，残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **4a** (1.4 g)，产率：59.4%。

MS m/z (ESI): 243.1 [M+1]。

第二步

(*R*)-7-氯-*N*-(1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)-6-甲氧基-4-甲基酞嗪-1-胺 **4b**

将化合物 **4a** (150 mg, 0.62 mmol)、化合物(*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙胺盐酸盐(139 mg, 0.62 mmol, 采用专利申请“EP2018086197”中说明书第 141 页的实施例 B-5 公开的方法制备而得)、氯化铵(16.5 mg, 0.31 mmol)和正丁醇(2 mL)混合。微波 120°C 反应 1 小时。反应液冷却后减压浓缩，所得残余物用高效液相制备色谱法纯化得到标题化合物 **4b** (15 mg)，产率：6.15%。

MS m/z (ESI): 396.1 [M+1]。

第三步

(*R*)-1-(4-(4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)-5,6-二氢吡啶-1(2*H*)-基)乙酮 **4c**

将化合物 **4b** (15 mg, 0.038 mmol)、化合物 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2*H*)-基)乙酮 (11 mg, 0.042 mmol, 上海毕得)、三(二亚苄基丙酮)二钯(10.4 mg, 0.011 mmol, 百灵威)、2-双环己基膦-2'-甲基联苯(4.4 mg, 0.011 mmol, 上海韶远)、无水碳酸钾(16 mg, 0.011 mmol)溶于 1,4-二氧六环(2 mL)和水(0.5 mL)，微波 100°C 反应 1 小时，反应液减压浓缩，采用薄层色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **4c** (10 mg)，产率：54.5%。

MS m/z (ESI): 485.2 [M+1]。

第四步

(*R*)-1-(4-(4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)-4-羟基吡啶-1-基)乙酮 **4**

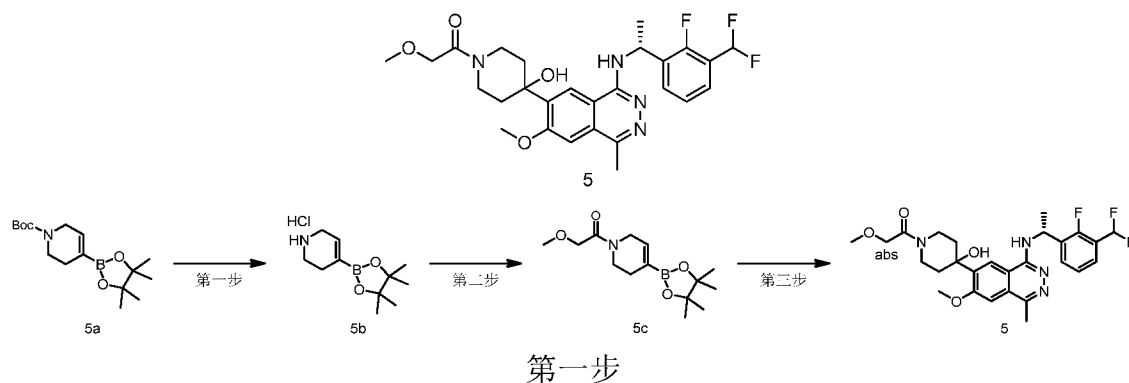
将化合物 **4c** (10 mg, 20.6 μmol)、三(2,2,6,6-四甲基-3,5-庚烯酸)锰(3 mg, 5 μmol, 上海毕得)、苯硅烷(4.5 mg, 41.2 μmol, 泰坦)溶于异丙醇(2 mL)和二氯甲烷(0.2 mL)，氧气置换，搅拌反应 14 小时。反应液减压浓缩，残余物用高效液相制备色谱法纯化得到标题化合物 **4** (1.2 mg)，产率：11.5%。

MS m/z (ESI): 503.2 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.53 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.19-6.90 (q, 1H), 5.76-5.55 (m, 1H), 4.66-4.49 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.91-3.90 (m, 1H), 3.88-3.87 (m, 1H), 3.21-3.20 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.70 (d, 3H)。

实施例 5

(*R*)-1-(4-(4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)-4-羟基吡啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮 **5**



4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐 **5b**

将化合物 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 **5a** (1 g, 3.23 mmol, 上海毕得)溶于 4N 盐酸 1,4-二氧六环溶液中, 搅拌反应 3 小时。反应液减压浓缩得到粗产物 **5b** (790 mg), 产率: 99.4%, 产物不经纯化, 直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 210.1 [M+1]。

第二步

2-甲氧基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮 **5c**

将化合物 **5b** (1.7 g, 6.92 mmol)、甲氧基乙酸(805 mg, 8.93 mmol, 上海韶远)溶解于四氢呋喃(5 mL)中, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯(4.63 g, 12.17 mmol)与 N,N-二异丙基乙胺(2.63 g, 20.35 mmol), 搅拌反应 14 小时。反应液减压浓缩, 残余物柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **5c** (1.2 g), 产率: 52.5%。

MS m/z (ESI): 282.0 [M+1]。

第三步

(R)-1-(4-(4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)-4-羟基哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮 **5**

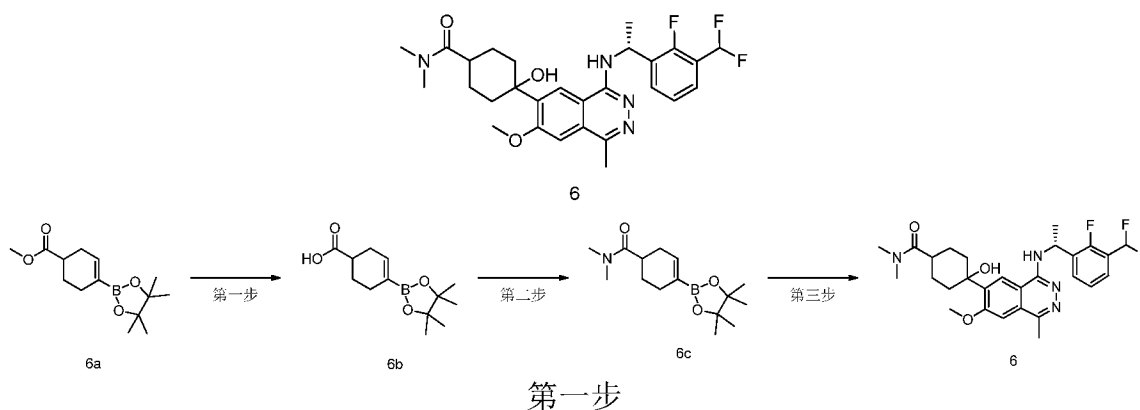
采用实施例 4 中的合成路线第三至第四步, 将第三步原料化合物 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)乙酮替换为化合物 **5c**, 制得化合物 **5** (15 mg), 产率: 22%。

MS m/z (ESI): 533.1 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄): δ 8.51 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.72 (d, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.83 (dd, 1H), 3.63 (t, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.23 (t, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.64-2.50 (m, 2H), 1.80 (t, 2H), 1.69 (d, 3H)。

实施例 6

(R)-4-(4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)-4-羟

基-*N,N*-二甲基环己烷-1-甲酰胺 **6**4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)环己-3-烯羧酸 **6b**

将化合物 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)环己-3-烯羧酸甲酯 **6a** (1 g, 3.76 mmol)、一水合氢氧化锂(631 mg, 15 mmol)溶于 10 mL 四氢呋喃、2 mL 水和 5 mL 甲醇的混合溶剂中, 搅拌反应 16 小时, 滴加 2N 盐酸, 调节 pH 至 5-6, 减压浓缩至干, 得到标题化合物 **6b** (1.8 g), 不经纯化直接下一步。

MS m/z (ESI): 251.1 [M-1]。

第二步

N,N-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)环己-3-烯甲酰胺 **6c**

将化合物 **6b** (150 mg, 595 μ mol)和 2 M 的 *N,N*-二甲基胺(595 μ L, 1.2 mmol)溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺(154 mg, 1.2 mmol)和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯(280 mg, 1.2 mmol), 氮气氛下反应 14 小时。反应液浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **6c** (150 mg), 产率: 90%。

MS m/z (ESI): 280.1 [M+1]。

第三步

(R)-4-(4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基咪唑-6-基)-4-羟基-*N,N*-二甲基环己烷-1-甲酰胺 **6**

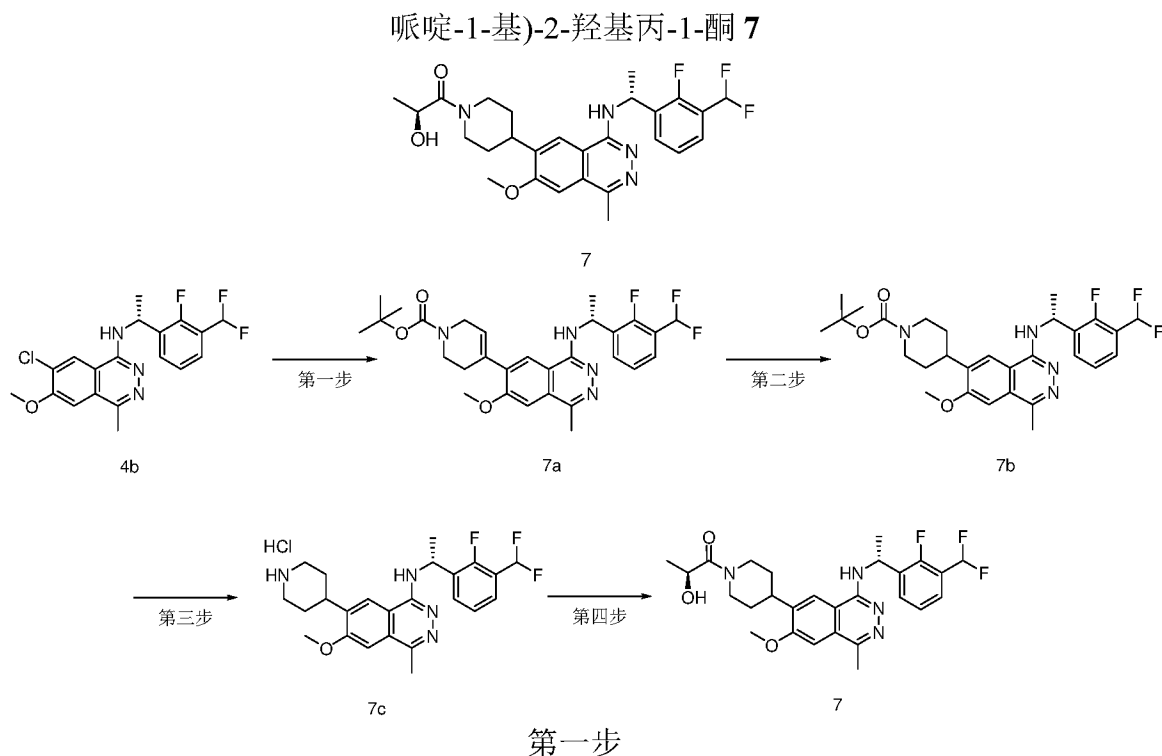
采用实施例 4 中的合成路线, 将第三步原料化合物 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2*H*)-基)乙酮替换为化合物 **6c**, 制得化合物 **6** (3 mg), 产率: 14.4%。

MS m/z (ESI): 531.1 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.41 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.02-6.92 (m, 1H), 5.74 (q, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.02-2.91 (m, 6H), 2.69 (s, 3H), 2.13-2.07 (m, 3H), 1.82-1.70 (m, 6H)。

实施例 7

(S)-1-(4-(4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基咪唑-6-基)



(R)-4-(4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 **7a**

将化合物 **4b** (35 mg, 0.088 mmol)、化合物 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (42 mg, 0.132 mmol, 上海毕得)、[1,1'-双(二异丙基膦)二茂铁]二氯化钯(10 mg, 0.017 mmol)、无水碳酸钾(37 mg, 0.265 mmol)溶于 1,4-二氧六环(2 mL)和水(0.5 mL), 110°C 反应 4 小时, 反应液减压浓缩, 采用薄层色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **7a** (45 mg), 产率: 93.7%。

MS m/z (ESI): 543.2 [M+1]。

第二步

(R)-4-(4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **7b**

将化合物 **7a** (45 mg, 82 μmol)溶于甲醇(3 mL), 加入钯碳(10%) (13 mg), 氢气置换, 搅拌反应 14 小时。反应液减压浓缩得到标题化合物 **7b** (40 mg), 产率: 88.6%。MS m/z (ESI): 545.3 [M+1]。

第三步

(R)-N-(1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-甲氧基-4-甲基-7-(哌啶-4-基)酞嗪-1-胺 盐酸盐 **7c**

将化合物 **7b** (40 mg, 0.073 mmol)溶于 4N 盐酸 1,4-二氧六环溶液中, 搅拌反应 2 小时。反应液减压浓缩得到粗产物 **7c** (35 mg), 产率: 99.1%, 产物不经纯化, 直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 445.2 [M+1]。

第四步

(*S*)-1-(4-(4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)哌啶-1-基)-2-羟基丙-1-酮 **7**

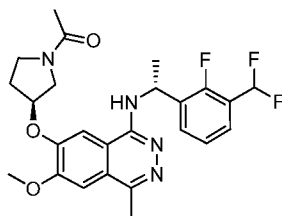
将化合物 **7c** (35mg, 0.072 mmol)、*L*-乳酸(13 mg, 0.145 mmol, 上海韶远试剂有限公司)溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯(25 mg, 0.109 mmol)与 *N,N*-二异丙基乙胺(46 mg, 0.364 mmol), 搅拌反应 3 小时。反应液减压浓缩, 残余物高效液相制备色法纯化得到标题化合物 **7** (12 mg), 产率: 31.9%。

MS *m/z* (ESI): 517.2 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.27 (t, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 5.74 (q, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.07 (d, 2H), 3.52 (d, 2H), 3.29 (d, 4H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.68 (s, 2H), 2.00 (d, 3H), 1.88 (s, 2H), 1.69 (d, 3H), 1.37 (d, 3H)。

实施例 8

1-(((*S*)-3-((4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)乙酮 **8**



8

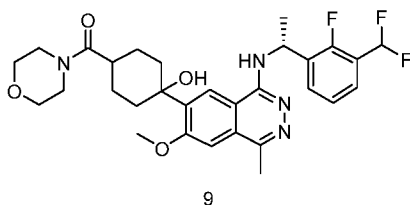
采用实施例 **3** 中的合成路线, 将第十步原料化合物(*R*)-2-(3-(1-氨基乙基)-2-氟苯基)-2,2-二氟乙醇盐酸盐替换为化合物(*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙胺盐酸盐, 制得标题化合物 **8** (5 mg), 产率: 4.3%。

MS *m/z* (ESI): 489.2 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.93 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 5.71-5.66 (m, 1H), 4.04-4.04 (m, 2H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.63-3.52 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.47-2.29 (m, 2H), 2.24-2.15 (m, 3H), 2.13-2.21 (m, 2H), 1.71 (d, 3H), 1.61 (d, 3H)。

实施例 9

(*R*)-4-(4-(((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)-4-羟基环己基)(吗啉基)甲酮 **9**



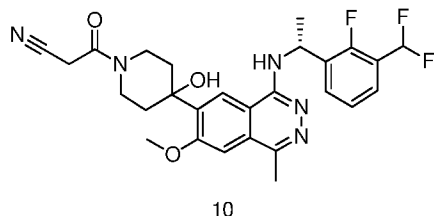
采用实施例 6 中的合成路线，将第二步原料化合物 *N,N*-二甲基胺替换为化合物吗啡啉，制得化合物 9 (10 mg)，产率：48.4%。

MS *m/z* (ESI): 573.1 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄): δ 8.40 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.77 (q, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.69-3.61 (m, 8H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.90-2.81 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.58-2.53 (m, 2H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.68 (d, 3H)。

实施例 10

(*R*)-3-(4-(4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基咪唑-6-基)-4-羟基哌啶-1-基)-3-氧代丙烷腈 10



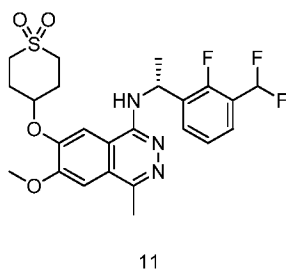
采用实施例 5 中的合成路线，将第二步原料化合物甲氧基乙酸替换为化合物氰基乙酸，制得化合物 10 (7 mg)，产率：48.2%。

MS *m/z* (ESI): 528.2 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄): δ 8.55 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.76 (q, 1H), 4.65 (s, 3H), 4.47-4.40 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.76-3.73 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.29-2.24 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.71 (d, 3H)。

实施例 11

(*R*)-4-((4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基咪唑-6-基)氧基)四氢-2*H*-硫代吡喃 1,1-二氧化物 11



采用实施例 1 中第一至第七步的合成路线，将第一步原料化合物(3*R*)-四氢呋

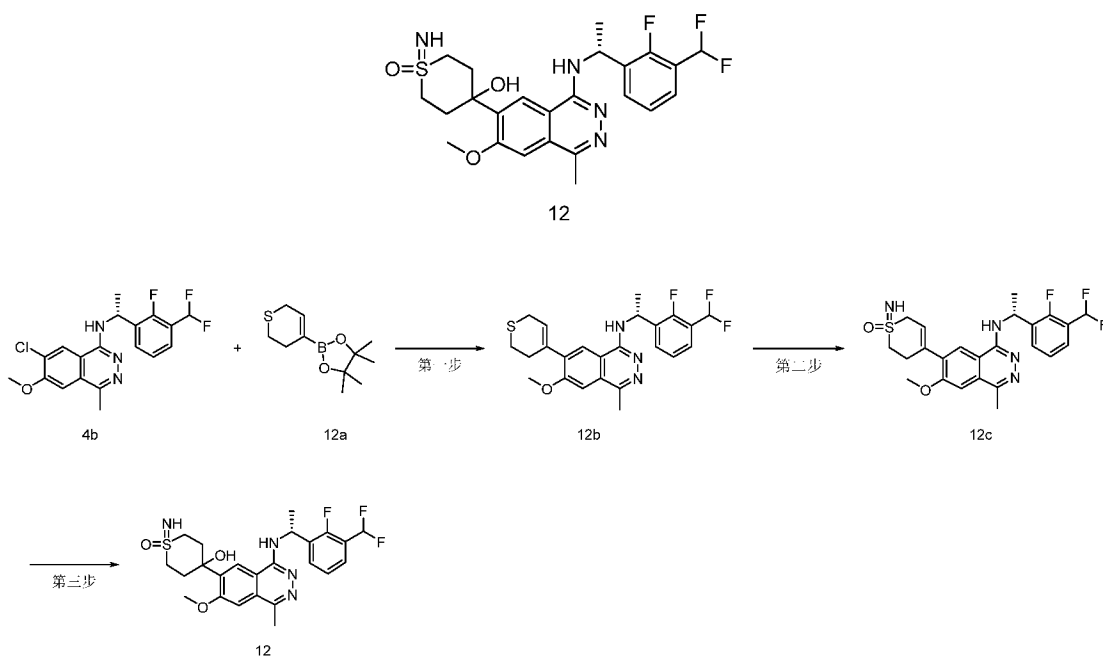
喃-3-醇替换为化合物 4-羟基四氢-2H-硫代吡喃 1,1-二氧化物，将第七步原料化合物(R)-1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)乙胺盐酸盐替换为化合物(R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙胺盐酸盐，制得化合物 **11** (10 mg)，产率：5.8%。

MS m/z (ESI): 510.2 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄): δ 8.01 (s, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.72 (q, 1H), 5.06 (tt, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.48 (ddd, 2H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.48-2.38 (m, 2H), 1.70 (d, 3H)。

实施例 12

(R)-4-(4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)-4-羟基-1-亚氨基四氢-2H-硫代吡喃 1-氧化物 **12**



第一步

(R)-N-(1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)-7-(3,6-二氢-2H-硫代吡喃-4-基)-6-甲氧基-4-甲基酞嗪-1-胺 **12b**

将化合物 **4b** (82 mg, 124.3 μmol)、化合物 2-(3,6-二氢-2H-硫代吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷 **12a** (42.2 mg, 186.4 μmol, 上海毕得)、三(二亚苄基丙酮)二钯(29.6 mg, 49.7 μmol)、无水碳酸钾(68.7 mg, 497.2 μmol)溶于 1,4-二氧六环(2 mL)和水(0.5 mL)中，加热至 110°C 反应 8 小时，反应液减压浓缩，用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **12b** (50 mg)，产率：87.5%。

MS m/z (ESI): 460.2 [M+1]。

第二步

4-(4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)-1-亚氨基-1,2,3,6-四氢-1λ⁶-硫代吡喃 1-氧化物 **12c**

将化合物 **12b** (100 mg, 217.6 μmol)溶于 5 mL 乙醇中，加入醋酸碘苯(222 mg,

652.8 μmol)和乙酸铵(67.1 mg, 870.4 μmol), 搅拌反应 3 小时, 反应液减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **12c** (37 mg), 产率: 34.6%。

MS m/z (ESI): 491.1[M+1]。

第三步

(*R*)-4-(4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基咪唑-6-基)-4-羟基-1-亚氨基四氢-2*H*-硫代吡喃 1-氧化物 **12**

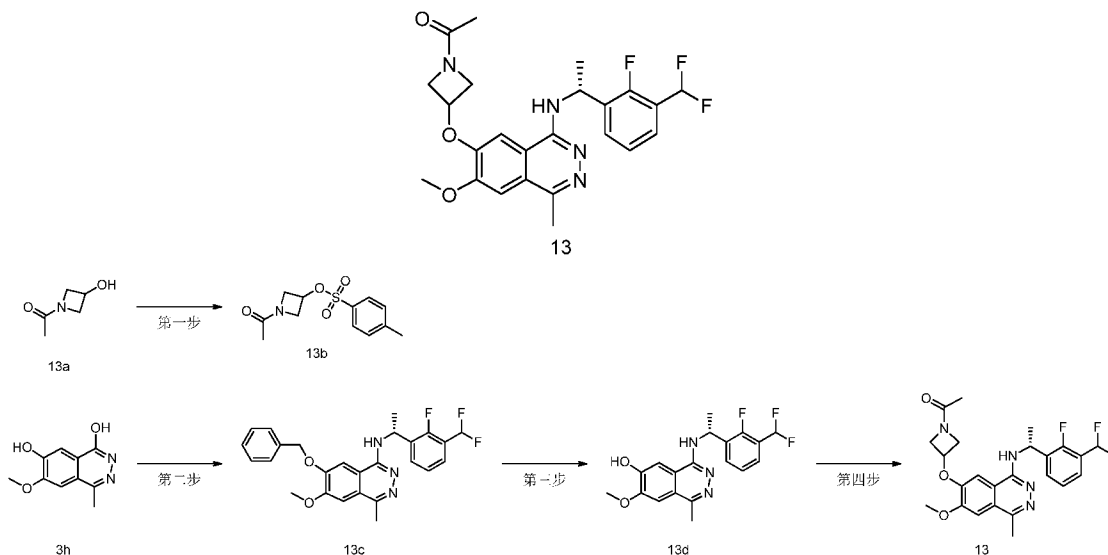
将化合物 **12c** (37 mg, 75.4 μmol)、三(2,2,6,6-四甲基-3,5-庚烯酸)锰(22.8 mg, 37.7 μmol)、苯硅烷(16.3 mg, 150.8 μmol)溶于异丙醇(2 mL)和二氯甲烷(0.2 mL), 氧气置换, 搅拌反应 14 小时。反应液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化得到标题化合物 **12** (6 mg), 产率: 15.6%。

MS m/z (ESI): 509.2 [M+1]。

^1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4): δ 8.59 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.75 (q, 1H), 4.10 (d, 3H), 3.74-3.61 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 2H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.70 (d, 3H), 2.05 (dt, 2H), 1.70 (d, 3H)。

实施例 13

(*R*)-1-(3-(((4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基咪唑-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮 **13**



第一步

1-乙酰氮杂环丁烷-3-基 4-甲基苯磺酸酯 **13b**

将化合物 1-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)乙酮 **13a** (10 g, 86.8 mmol, 上海毕得)、4-二甲氨基吡啶(534 mg, 4.3 mmol, 上海韶远)、三乙胺(17.5 g, 173 mmol)溶于 200 mL 二氯甲烷中, 加入 4-甲苯磺酰氯(24.8 g, 130.3 mmol), 搅拌反应 14 小时, 反应液减压浓缩后, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 C 纯化得到标题化合物 **13b** (15 g), 产率 64.1%。

MS m/z (ESI): 270.1 [M+1]。

第二步

(*R*)-7-(苄氧基)-*N*-(1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)-6-甲氧基-4-甲基酞嗪-1-胺 **13c**

采用实施例 3 中的合成路线第七步和第十步，将第七步原料化合物 **3b** 替换为化合物苄溴，将第十步原料化合物(*R*)-2-(3-(1-氨基乙基)-2-氟苯基)-2,2-二氟乙醇盐酸盐替换为化合物(*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙胺盐酸盐，制得标题化合物 **13c** (120 mg)，产率：40.4%。

MS m/z (ESI): 468.2 [M+1]。

第三步

(*R*)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-酚 **13d**

将化合物 **13c** (120 mg, 256.7 μ mol)溶于用甲醇(10 mL)，加入 10%钯碳催化剂(湿) (30 mg)，氢气置换，搅拌反应 14 小时。反应液用硅藻土过滤，减压得到粗品化合物 **13d** (80 mg)，产率：82.5%，不经纯化直接下一步。

MS m/z (ESI): 378.2 [M+1]。

第四步

(*R*)-1-(3-(((4-(((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮 **13**

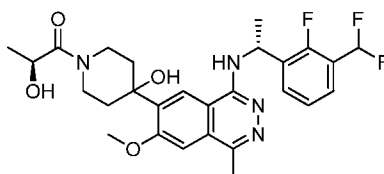
将化合物 **13b** (14.3 mg, 53 μ mol)、化合物 **13d** (20 mg, 53 μ mol)、碳酸铯(34.5 mg, 106 μ mol)、*N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)加入反应瓶中，升至 70°C 搅拌 5 小时。反应液冷却后减压浓缩，残余物用高效液相制备色谱法纯化得到标题化合物 **13** (6 mg)，产率：23.8%。

MS m/z (ESI): 475.2 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄): δ 7.58 (d, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.73 (q, 1H), 5.37-5.31 (m, 1H), 4.77-4.61 (m, 1H), 4.55 (dd, 1H), 4.38 (ddd, 1H), 4.16-4.08 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.71 (d, 3H)。

实施例 14

(*S*)-1-(4-(4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)-4-羟基哌啶-1-基)-2-羟基丙-1-酮 **14**



14

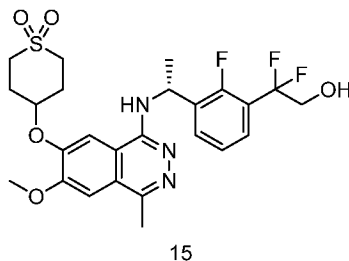
采用实施例 5 中的合成路线，将第二步原料化合物甲氧基乙酸替换为化合物 *L*-乳酸，制得化合物 **14** (12 mg)，产率：9.6%。

MS m/z (ESI): 533.2 [M+1]。

^1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4): δ 8.52 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 5.73 (q, 1H), 4.06 (d, 3H), 3.99 (s, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.26 (t, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.66-2.43 (m, 2H), 1.82 (q, 2H), 1.70 (d, 3H), 1.41 (dd, 3H), 1.32 (d, 1H)。

实施例 15

(*R*)-4-((4-((1-(3-(1,1-二氟-2-羟乙基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)氧基)四氢-2*H*-硫代吡喃 1,1-二氧化物 **15**



15

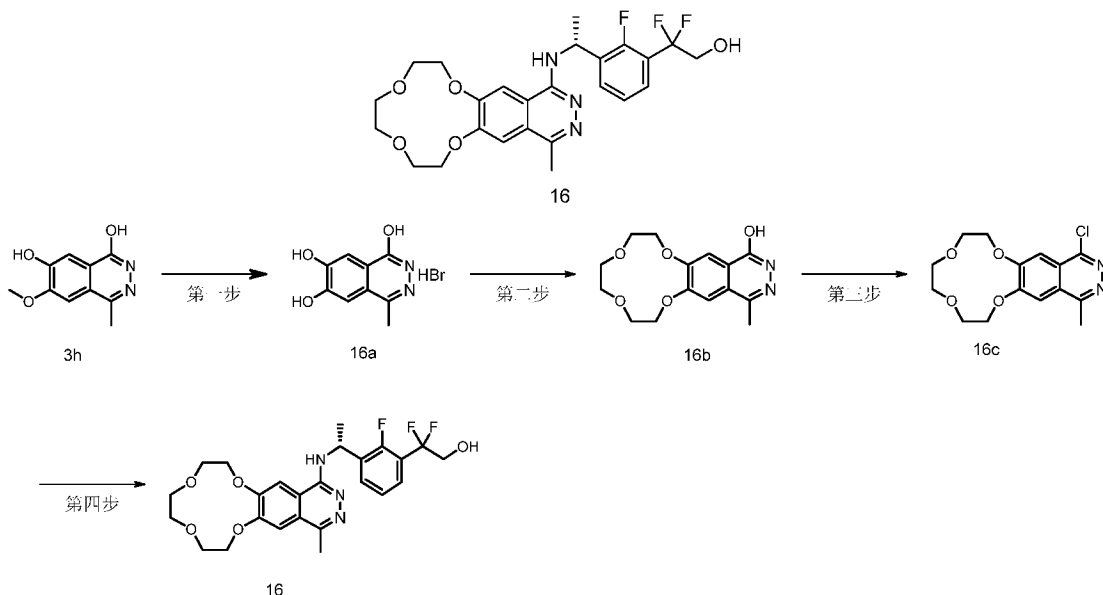
采用实施例 **3** 中的合成路线，将第一步原料化合物 **3a** 替换为化合物 4-羟基四氢-2*H*-硫代吡喃 1,1-二氧化物，制得标题化合物 **15** (15 mg)，产率：19.3%。

MS m/z (ESI): 540.2 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.02 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.14 (t, 1H) 5.73 (q, 1H), 5.07-5.06 (m, 1H), 4.08-4.03 (m, 5H), 3.52-3.47 (m, 3H), 3.12-3.08 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.59-2.56 (m, 2H), 2.44-2.42 (m, 2H), 1.70(d, 3H)。

实施例 16

(*R*)-2,2-二氟-2-(2-氟-3-(1-((15-甲基-2,3,5,6,8,9-六氢-[1,4,7,10]四氧杂环十二并[2,3-*g*]酞嗪-12-基)氨基)乙基)苯基)乙烷-1-醇 **16**



第一步

4-甲基酞嗪-1,6,7-三醇氢溴酸盐 **16a**

将化合物 **3h** (1 g, 4.84 mmol)用 30 mL 氢溴酸溶液溶解, 加热至 120°C 反应 16 小时。冷却至室温后过滤, 滤液减压浓缩真空干燥得到粗品标题化合物 **16a** (1.1 g), 产率: 83%。

MS m/z (ESI): 274.0 [M+1]。

第二步

15-甲基-2,3,5,6,8,9-六氢-[1,4,7,10]四氧杂环十二并[2,3-g]酞嗪-12-酚 **16b**

将化合物 **16a** (130 mg, 476 μ mol)、化合物三乙二醇二(对甲苯磺酸酯) (261.9 mg, 571.2 μ mol, 上海毕得医药科技有限公司)、无水碳酸钾(329 mg, 2.38 mmol)溶于 10 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 90°C 搅拌 2 小时, 反应液减压浓缩, 用薄层层析色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **16b** (100 mg), 产率: 68.5%。

MS m/z (ESI): 307.1 [M+1]。

第三步

12-氯-15-甲基-2,3,5,6,8,9-六氢-[1,4,7,10]四氧杂环十二并[2,3-g]酞嗪 **16c**

将化合物 **16b** (100 mg, 326.4 μ mol)溶解于 10 mL 三氯氧磷中, 120°C 搅拌反应 3 小时。反应液减压浓缩, 倒入冰水, 饱和碳酸氢钠调节 pH 至中性, 乙酸乙酯萃取(10 mL \times 2)后, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩即得标题化合物 **16c** (60 mg), 收率: 56.5%。

MS m/z (ESI): 325.1 [M+1]。

第四步

(*R*)-2,2-二氟-2-(2-氟-3-(1-((15-甲基-2,3,5,6,8,9-六氢-[1,4,7,10]四氧杂环十二并[2,3-g]酞嗪-12-基)氨基)乙基)苯基)乙烷-1-醇 **16**

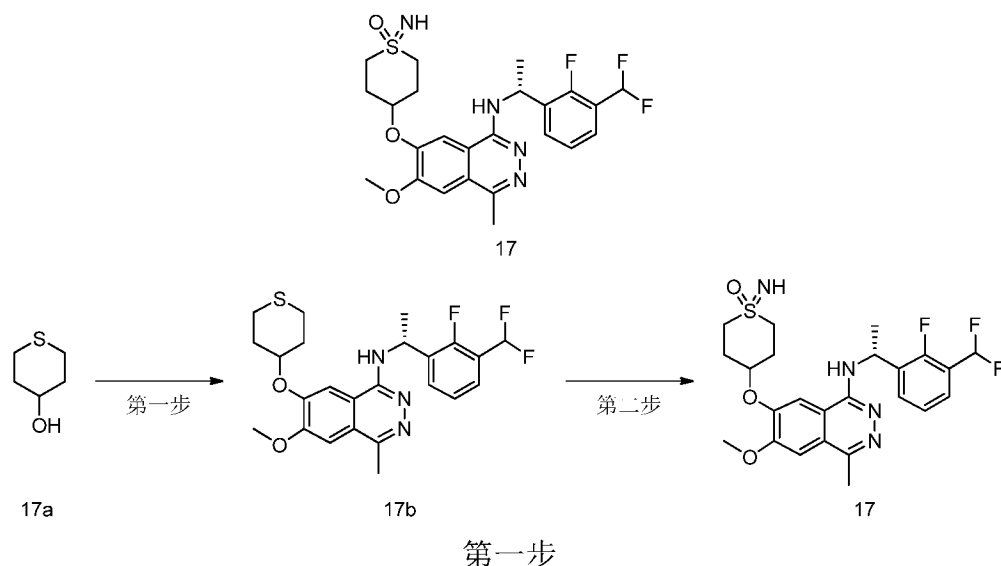
将化合物 **16c** (30 mg, 92.3 μ mol)、化合物 **2a** (24.3 mg, 110.8 μ mol)、氯化铵(2.47 mg, 46.2 μ mol)和正丁醇(1 mL)混合。微波升温至 110°C 搅拌 1 小时。将反应液用硅藻土过滤, 滤液减压浓缩后用高效液相制备色谱法纯化得到标题化合物 **16** (5 mg), 产率: 10.6%。

MS m/z (ESI): 508.2 [M+1]。

^1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4): δ 8.02 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.74 (q, 1H), 4.43-4.42 (m, 2H), 4.38-4.37 (m, 2H), 4.17-4.07 (m, 2H), 3.95-3.90 (m, 4H), 3.80 (s, 4H), 2.65 (s, 3H), 1.70 (d, 3H)。

实施例 17

(*R*)-4-((4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)氧基)-1-亚氨基四氢-2*H*-硫代吡喃 1-氧化物 **17**



(R)-N-(1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)-6-甲氧基-4-甲基-7-((四氢-2H-硫代吡喃-4-基)氧基)酞嗪-1-胺 17b

采用实施例 3 中的合成路线，将第一步原料化合物 3a 替换为化合物四氢-2H-硫代吡喃-4-醇 17a，将第十步原料化合物(R)-2-(3-(1-氨基乙基)-2-氟苯基)-2,2-二氟乙醇盐酸盐替换为化合物(R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙胺盐酸盐，制得标题化合物 17b (100 mg)，产率：34%。

MS m/z (ESI): 478.2 [M+1]。

第二步

(R)-4-((4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-7-甲氧基-1-甲基酞嗪-6-基)氧基)-1-亚氨基四氢-2H-硫代吡喃 1-氧化物 17

将化合物 17b (100 mg, 209.4 μmol)溶于 5 mL 乙醇中，加入醋酸碘苯(214 mg, 629.2 μmol)和乙酸铵(65 mg, 843.2 μmol)，室温反应 3 小时，反应液减压浓缩，用高效液相制备色谱法纯化所得标题化合物 17 (8 mg)，产率：7.5%。

MS m/z (ESI): 509.1[M+1]。

^1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4): δ 8.02-8.01(d, 1H), 7.59-7.56(q, 1H), 7.46-7.43(q, 1H), 7.39(d, 1H), 7.19-7.16(q, 1H), 7.12-6.90(q, 1H), 5.74-5.70(t, 1H), 5.08- 5.06(m, 1H), 4.08-4.07(d, 3H), 3.57-3.47(m, 2H), 3.20-3.17(m, 2H), 2.68(s, 3H), 2.55- 2.50(m, 2H), 2.45-2.39(m, 2H), 1.71-1.70(d, 3H)。

生物学评价

测试例 1 本公开化合物抑制 KRAS 蛋白各亚型 G12D 或 G12V 与 SOS1 蛋白间的相互作用能力

以下方法用来测定化合物抑制 KRAS 蛋白各亚型 G12D 或 G12V 与 SOS1 蛋白间的相互作用能力。实验方法简述如下：

1、实验材料及仪器

- 1) 生物素标记试剂盒 (Dojindo, LK03)
- 2) GDP (SIGMA, G7127)
- 3) AlphaLISA 谷胱甘肽受体珠 (Glutathione Acceptor Beads) (PerkinElmer, AL109C)
- 4) AlphaScreen 链霉亲和素供体珠 (Streptavidin Donor Beads) (PerkinElmer, 6760002S)
- 5) 384-孔微板 (PerkinElmer, 6007290)
- 6) BSA(上海生工, A600332-0100)
- 7) 吐温-20(Diamond, A100777-0500)
- 8) GST-TEV-SOS1(564-1049)(维亚生物科技, SOS1-191010)
- 9) KRAS G12D、KRAS G12V (由上海磐超生物科技有限公司生产提供)
- 10) 磷酸盐缓冲液 (PBS) PH7.4 (上海源培生物科技股份有限公司, B320)
- 11) 多功能酶标仪 (PerkinElmer, Envision)

2、实验步骤

实验准备:

- 1) 实验开始之前先配制实验缓冲液: 1 x PBS+0.1%BSA+0.05 % 吐温-20。
- 2) KRAS G12D、KRAS-G12V 蛋白用生物素标记试剂盒进行生物素标记。

实验步骤:

1) 先将生物素标记后的 KRAS G12V 或 KRAS G12D 蛋白分别与 SOS1 蛋白 (GST-TEV-SOS1(564-1049)(维亚生物科技, SOS1-191010)) 和 GDP 混合室温孵育备用。

2) 将 AlphaLISA 谷胱甘肽受体珠和 AlphaScreen 链霉亲和素供体珠在使用前 1:1 混合成 40 μ g/mL 备用。

3) 将化合物用实验缓冲液配制成起始浓度为 40 μ M, 5 倍梯度稀释, 10 个梯度系列浓度点。

4) 在 384-孔微板中, 每孔加入 10 μ L KRAS G12V 或 KRAS G12D 蛋白与 SOS1 和 GDP 混合物和 5 μ L 稀释好的化合物, 室温, 避光孵育 30 分钟。

5) 然后每孔加入 5 μ L AlphaLISA 谷胱甘肽受体珠和 AlphaScreen 链霉亲和素供体珠混合物, 室温, 避光孵育 60 分钟。

6) 在多功能酶标仪上读取荧光值。

7) 用 Graphpad Prism 计算得到化合物的 IC₅₀ 值。

3、实验数据

本公开化合物抑制 KRAS 蛋白各亚型 G12D 或 G12V 与 SOS1 蛋白间的相互作用能力, 测得的 IC₅₀ 值见表 1。

表 1 本公开化合物抑制 KRAS 蛋白各亚型 G12D 或 G12V 与 SOS1 蛋白间的相互作用能力的 IC₅₀ 值

实施例编号	SOS1-G12D IC ₅₀ /nM	SOS1-G12V IC ₅₀ /nM
1	8.9	31.1
2	11.6	40.7
3	5.8	20.8
4	17.1	43.3
5	12.4	52.6
6	25.6	112.9
7	19.9	64.9
8	11.8	108.1
9	23.2	83.6
10	27.4	-
11	15.1	43.3
12	23.5	102.8
13	14.3	36.1
14	19.2	24.9
15	13.8	29.2
16	23.2	34.7
17	12.9	31.8

结论：本公开化合物能很好的抑制 KRAS 蛋白各亚型 G12D 或 G12V 与 SOS1 蛋白间的相互作用。

测试例 2 H358 细胞 ERK 磷酸化抑制生物学评价

1、测试目的

本实验通过检测化合物对细胞 ERK 磷酸化抑制作用，根据 IC₅₀ 大小评价本公开化合物对 KRAS 靶点（含 G12C 突变）的抑制作用。

2、实验方法

H358 细胞（ATCC, CRL-5807）用含有 10%胎牛血清的 RPMI1640（Hyclone, SH30809.01）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 5 倍梯度稀释的 9 个浓度点，设置含有 0.1% DMSO 的空白对照，孔板放置 37°C，5% CO₂ 的细胞培养箱孵育 1 个小时。1 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 含封闭液（blocking reagent, Cisbio, 64KB1AAC）的裂解缓冲液（lysis buffer, Cisbio, 64KL1FDF），孔板放置振荡器上室温震荡裂解 40 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 μL 预混的 phospho- ERK1/2 抗体溶液（Cisbio, 64AERPEG）或 4 μL 预混的 total-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, S/N 471-0361）读取 337nm 波长激发，665nm 和 620nm 波长发射的荧光值。

3、数据分析

用 Graphpad Prism 软件根据化合物浓度和 pERK/total ERK 的比值计算化合物抑制活性的 IC_{50} 值，结果见下表 2。

表 2 H358 细胞 ERK 磷酸化抑制活性数据

实施例编号	IC_{50} (nM)
1	15.7
2	78.0
4	83.0
7	55.0
8	91.0
11	118.0
13	105.0

结论：本公开化合物对 H358 细胞 ERK 磷酸化具有较好的抑制作用。

测试例 3 H358 细胞增殖抑制生物学评价

1、测试目的

通过测试本公开化合物对 H358 细胞的增殖抑制作用，评价本公开化合物对 KRAS 靶点（含 G12C 突变）的抑制作用。

2、实验方法

H358 细胞（ATCC, CRL-5807）用完全培养基即含有 10%胎牛血清（Corning, 35-076-CV）的 RPMI1640 培养基（Hyclone, SH30809.01）进行培养。实验第一天，使用完全培养基将 H358 细胞以 1500 个细胞/孔的密度种于 96 低吸附板（Corning, CLS7007-24EA），每孔 90 μL 细胞悬液，2000rpm 室温离心 5 分钟后放置 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 0.1% 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 120 小时。第七天，取出 96 孔细胞培养板，每孔加入 50 μL CellTiter-Glo $^{\circledR}$ 3D Reagent（Promega, G9682），室温震荡 25 分钟后，吹吸混匀并取出 50 μL 转移至白色不透底的 96 孔板（PE, 6005290）中，使用多功能微孔板酶标仪（PerkinElmer, VICTOR 3）读取发光信号值。

3、数据分析

用 Graphpad Prism 软件计算化合物抑制活性的 IC_{50} 值，结果见下表 3。

表 3 H358 细胞增殖抑制活性数据

实施例编号	IC ₅₀ (nM)
1	9.5
2	68.7
4	107.0
6	62.7
7	130.4
8	133.5
11	126.2
14	101.7
16	77.2

结论：本公开化合物对 H358 细胞增殖具有较好的抑制作用。

药代动力学评价

测试例 4 本公开化合物的药代动力学测试

1、摘要

以小鼠受试动物，应用 LC/MS/MS 法测定了小鼠静脉注射给予实施例 1 化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本公开化合物在小鼠体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。

2、试验方案

2.1 试验药品

实施例 1 化合物。

2.2 试验动物

健康成年 C57 小鼠 18 只，雌性，购自维通利华实验动物有限公司。

2.3 药物配制

称取一定量药物，加入 5% DMSO+5%吐温 80+90%生理盐水配制成液体。

2.4 给药

小鼠禁食过夜后静脉注射给药，给药剂量均为 1mg/kg，给药体积均为 0.1mL/10g。

3、操作

小鼠静脉注射给药实施例 1 化合物，于给药前及给药后 5 分、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、11.0、24.0 小时采血 0.1 mL，置于 EDTA-K2 抗凝试管中，4℃、10000 转/分钟离心 1 分钟，1 小时内分离血浆，于-20℃保存待测，采血至离心过程在冰浴条件下操作。

测定药物静脉给药后小鼠血浆中的待测化合物含量：取给药后各时刻的小鼠血浆 25 μL，加入内标溶液（100 ng/ml 喜树碱）50 μL，乙腈 200 μL，涡旋混合 5 分钟，离心 15 分钟（3600 转/分钟），血浆样品取上清液 0.1 μL 进行 LC/MS/MS 分

析。

4、药代动力学参数结果

表 4 本公开化合物的药代动力学参数

编号	药代实验(1 mg/kg)				
	曲线面积	半衰期	滞留时间	清除率	表观分布容 积
	AUC (ng/mL*h)	T1/2 (h)	MRT(h)	CL/F (ml/min/kg)	Vz/F (ml/kg)
1	593	10.5	3.18	28.1	25485

结论：本公开化合物的药代良好，具有明显的药代动力学优势。

测试例 5 本公开化合物对人肝微粒体 CYP450 酶的抑制作用

本公开化合物对人肝微粒体 CYP450 酶的抑制作用采用如下实验方法测定：

1、实验材料及仪器

- 1) 磷酸缓冲液(20×PBS, 购买自生工)
- 2) NADPH(ACROS, A2646-71-1)
- 3) 人肝微粒体(Corning Gentest, Cat No, 452161, Lot No.905002, Donor35)
- 4) ABI QTrap 4000 液质两用仪(AB Sciex)
- 5) ZORBAX Extend-C18, 3×50mm, 3.5μm(美国安捷伦公司)
- 6) CYP 探针底物 (非那西丁, 双氯酚酸, (S)-美芬妥英, 右美沙芬, 睾酮)
购自 Sigma-Aldrich。

2、实验步骤

2.1、溶液配制

1) 100 mM 磷酸缓冲液 (PBS) 的配制

取 50 mL 浓度为 2000 mM 的 PBS 溶液, 加超纯水 950 mL, 稀释至 1000 mL, 混合均匀, 即得 pH 7.4 的 PBS 溶液, 放置 4℃ 冰箱保存 (保存期限为 6 个月)。

2) NADPH 溶液的配制

精密称取 NADPH 粉末适量, 加入 PBS 缓冲溶液溶解, 配成浓度为 5 mM 的溶液, 备用 (现配现用)。

3) 肝微粒体溶液的配制

取人肝微粒体储存液(浓度为 20 mg/mL)适量, 用浓度为 15 mM 的 MgCl₂ 溶液稀释至 0.5 mg/mL 微粒体溶液, 备用 (现配现用)。

4) MgCl₂ 溶液的配制

称取 MgCl₂ 粉末适量, 用 PBS 溶液配制成 300 mM 的储备液, 置于 4℃ 冰箱保存, 备用。精密称取该溶液适量, 加入 100 mM PBS 溶液稀释成 15 mM 的工作液, 即可 (现配现用)。

5) 受试化合物溶液的制备

a. 精密称取适量的受试化合物标准品, 加入 DMSO 配成浓度为 30 mM 的储备液, 置于 4℃ 冰箱保存。

b. 精密移取该储备液适量, 加入 DMSO 溶液适量稀释成浓度为 10、3、1、0.3、0.03 和 0.003 mM 的系列溶液 I。精密移取上述系列溶液 I 适量, 加入乙腈适量稀释成浓度为 3、1、0.3、0.1、0.03、0.003、0.0003 mM 的系列溶液 II。精密移取上述系列溶液 II 适量, 加入 PBS 适量稀释成浓度为 150、50、15、5、1.5、0.15、0.015 μM 的工作液, 备用。

6) CYP 探针底物和选择性抑制剂的选择

a. 探针底物储备液的配制: 称取各探针底物适量, 加入 DMSO 配制成储备液, 其浓度如下表 5 所示。

b. 探针底物工作液的配制: 精密移取探针底物储备液适量, 加入 PBS 溶液稀释 200 倍, 得探针底物工作液, 其浓度如下表 5 所示。

表 5

CYP	探针底物	储备液浓度 (mM)	工作液浓度(μM)
1A2	非那西丁	12	60
2C9	双氯酚酸	4	20
2C19	(S)-美芬妥英	20	100
2D6	右美沙芬	4	20
3A4T	睾酮	75	375

2.2、肝微粒体孵育及样品制备

反应体系中蛋白浓度、底物和抑制剂的浓度如下表 6-1 和表 6-2 所示。

表 6-1

CYP	探针底物	底物浓度 (μM)	蛋白浓度 (mg/mL)	受试化合物 (μM)
1A2	非那西丁	12	0.1	30、10、3、1、 0.3、0.03、0.003、 0
2C9	双氯酚酸	4		
2C19	(S)-美芬妥英	20		
2D6	右美沙芬	4		
3A4T	睾酮	75		

表 6-2

试剂	体积 (μL)
人肝微粒体(0.25 mg/mL)	40 μL
探针底物	20 μL

待测化合物/阳性对照抑制剂	20 μ L
---------------	------------

2.3、操作过程

1) 精密移取人肝微粒体溶液(0.25 mg/mL) 40 μ L, 探针底物溶液 20 μ L 和受试化合物溶液 20 μ L 于 96 孔板中, 在 37°C 水浴中预孵育 5 分钟。

2) 预孵育 5 分钟后取出, 加入 20 μ L 浓度为 5 mM 的 NADPH 溶液, 启动反应, 在 37°C 水浴中孵育 30 分钟。每个样本平行两份。

3) 孵育结束后, 加入 250 μ L 含内标的乙腈溶液终止反应, 800 rpm 摇 10 分钟后, 3700 rpm 离心 10 分钟, 精密移取上清液 100 μ L 加入 80 μ L 蒸馏水稀释, 并于 800 rpm 摇 10 分钟, 吸取上清液进行 LC-MS/MS 分析。

数值经 Graphpad Prism 计算分别得到药物对人肝微粒体 CYP1A2 非那西丁 *O*-去乙基化、CYP2C9 双氯酚酸 4'-羟基化、CYP2C19 美芬妥英 4'-羟基化、CYP2D6 右美沙芬 *O*-去甲基化和 CYP3A4T 睾酮 6 β -羟基化代谢抑制的 IC₅₀ 值见表 7。

表 7 本公开化合物对人肝微粒体 CYP1A2 非那西丁、CYP2C9 双氯酚酸、CYP2C19 美芬妥英、CYP2D6 右美沙芬和 CYP3A4T 睾酮代谢位点的抑制的 IC₅₀ 值(单位 μ M)

实施例编号	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4T
2	>30	23.8	>30	>30	>30

结论: 本公开化合物 30 μ M 浓度范围内不会发生基于 CYP1A2 非那西丁 *O*-去乙基化、CYP2C9 双氯酚酸 4'-羟基化、CYP2C19 美芬妥英 4'-羟基化、CYP2D6 右美沙芬 *O*-去甲基化和 CYP3A4T 睾酮 6 β -羟基化代谢位点的代谢性药物相互作用。

测试例 6 本公开化合物对 hERG 钾离子通道的作用

1、测试目的

应用手动膜片钳技术在转染 hERG 钾通道的稳定细胞株上测试本公开化合物对 hERG 钾电流的阻断作用

2、测试方法

2.1、细胞培养

本试验所用的细胞为转染有 hERG cDNA 与稳定表达 hERG 通道的 CHO 细胞系(由丹麦 Sophion Bioscience 公司提供), 细胞代数 P9&P11。细胞培养在含有下列成分的培养基中(皆来源于 Invitrogen): Ham's F12 培养基, 10% (v/v) 灭活的胎牛血清, 100 μ g/mL 潮霉素 B, 100 μ g/mL 遗传霉素。

CHO hERG 细胞生长于含上述培养液的培养皿中, 并在 37°C、含 5% CO₂ 的培养箱中进行培养。电生理实验之前 24 到 48 小时, CHO hERG 细胞被转移到放置于培养皿中的圆形玻璃片上, 并在以上相同的培养液及培养条件下生长。每个圆形玻片上 CHO hERG 细胞的密度需要达到绝大多数细胞是独立、单个的要求。

2.2、实验溶液

表 8 细胞内液和外液的组成成分

试剂	外液(mM) (EC 0.0.0 NaCl-任氏液(Ringer's solution))	内液 (mM) (IC 0.0.0 KCl-任氏液)
CaCl ₂	2	5.374
MgCl ₂	1	1.75
KCl	4	120
NaCl	145	-
葡萄糖	10	-
HEPES	10	10
EGTA	-	5
Na-ATP	-	4
pH	7.4 (用 NaOH 调节)	7.25 (用 KOH 调节)
渗透压	渗透压 ~305 mOsm	渗透压 ~295 mOsm

表 9 试剂详细信息

试剂名称	货号	批号	分子量	供应商
NaCl	S1679-1KG	WXBC1368V	58.44	Sigma
KCl	31248-100G	WXBC2571V	74.55	Sigma
CaCl ₂ (1M 溶液)	21114-1L	BCBM6063V	110.98	Sigma
MgCl ₂ ·6H ₂ O	M7304-100G	V900020-500G	203.30	Sigma
HEPES	H3375-1KG	SLBP2246V	238.30	Sigma
葡萄糖	G8270-1KG	WXBC2393V	180.16	Sigma
EGTA	03777-50G	SLBP2807V	380.15	Sigma
Na ₂ -ATP	A-7699-5G	SLBJ8915V	551.14	Sigma
NaOH (2M 溶液)	35254-1L	BCBG6297V	40.00	Sigma
KOH	232041-50G	SLBK9251V	149.91	Sigma

2.3、电生理记录系统

本实验采用手动膜片钳系统 (HEKA EPC-10 信号放大器及数字转换系统, 购自德国 HEKA Electronics) 作全细胞电流的记录。表面生长有 CHO hERG 细胞的圆形玻片被放置于倒置显微镜下的电生理记录槽中。记录槽内以细胞外液作持续灌流 (大约每分钟 1 毫升)。实验过程采用常规全细胞膜片钳电流记录技术。如无特殊说明, 实验都是在常规室温下进行 (~25°C)。细胞钳制在 -80 mV 的电压下。细胞钳制电压去极化到 +20 mV 以激活 hERG 钾通道, 5 秒后再钳制到 -50 mV 以消除失活并产生尾电流。尾电流峰值用作 hERG 电流大小的数值。上述步骤所记录

的 hERG 钾电流在记录槽内持续的细胞外液灌流下达到稳定后则可以叠加灌流待测试的药物，直到药物对 hERG 电流的抑制作用达到稳定状态。一般以最近的连续 3 个电流记录线重合作为判断是否稳定状态的标准。达到稳定态势以后以细胞外液灌流冲洗直到 hERG 电流回复到加药物之前的大小。一个细胞上可以测试一个或多个药物，或者同一种药物的多个浓度，但是在不同药物之间需要以细胞外液冲洗。Cisapride（西沙必利，购自 Sigma）被用于实验中作为阳性对照以保证所使用的细胞质量正常。

2.4、试验步骤

为了取得化合物的 IC_{50} ，选择下列浓度(30、10、3、1、0.3 和 0.1 μM)来作测试。在试验之前，用 DMSO 以梯度稀释的方式稀释成 10、3、1、0.3 和 0.1 mM 的储备液，用细胞外液稀释成最终的 μM 测试浓度。各浓度化合物溶液中 DMSO 的最终浓度都为 0.1%。阳性对照 Cisapride（西沙比利）的测试浓度为 0.1 μM 。所有的化合物溶液都经过常规的 5 到 10 分钟超声和振荡以保证化合物完全溶解。

试验数据由 HEKA Patchmaster(V2x73.2), Microsoft Excel 以及 Graphpad Prism 5.0 提供的数据分析软件进行分析。

2.5、试验结果

本公开化合物对 hERG 钾电流的阻断作用通过以上的试验进行测定，测得的 IC_{50} 值见表 10。

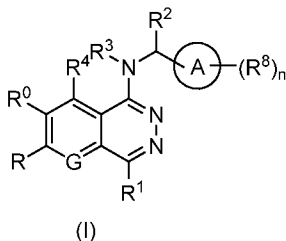
表 10 本公开化合物对 hERG 钾离子通道的阻断作用的 IC_{50}

实施例编号	$IC_{50}(\mu M)$
2	13.5

结论：本公开化合物对 hERG 的抑制作用弱，可降低由 hERG 通路引起的副作用。

权利要求书:

1. 一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐:



其中:

环 A 为芳基或杂芳基;

G 为 CR⁵ 或 N 原子;

R⁰ 选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、烯基、炔基、羟基、氨基、-(CH₂)_pNR⁶R⁷、环烷基氧基、杂环基氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基氧基、杂环基氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选地被选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氧代、=NH、氨基、硝基、氰基、-S(O)₂R⁹、-C(O)R¹⁰、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代;

R¹ 选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基和环烷基;

R² 选自卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、羟基、氰基、环烷基和杂环基, 其中所述的烷基、环烷基和杂环基各自独立地任选地被选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、硝基和氰基中的一个或多个取代基取代;

R³ 选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、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;

R⁴ 选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基和-(CH₂)_pNR⁶R⁷;

R 和 R⁵ 相同或不同, 各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基氧基、杂环基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、-(CH₂)_pNR⁶R⁷、氰基和硝基, 其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选地被选自烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氰基、硝基和-(CH₂)_qNR¹¹R¹² 中的一个或

多个取代基所取代；

R^8 相同或不同，各自独立地选自卤素、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、氨基、 $-(CH_2)_pNR^6R^7$ 、硝基、羟基、羟烷基、 $-S(O)_2$ 烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选地被选自羟基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、硝基、羟烷基、 $-(CH_2)_qNR^{11}R^{12}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代；

R^9 和 R^{10} 相同或不同，各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、 $-(CH_2)_qNR^{11}R^{12}$ 、环烷基和杂环基，其中所述的烷基、环烷基和杂环基各自独立地任选地被选自羟基、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、氨基和硝基中的一个或多个取代基取代；

R^6 、 R^7 、 R^{11} 和 R^{12} 相同或不同，各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

p 和 q 相同或不同，各自独立地选自 0、1 和 2；

n 选自 0、1、2、3、4 和 5。

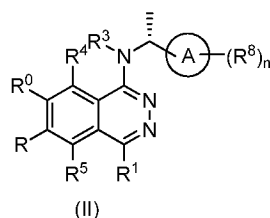
2. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R^0 选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、烯基、炔基、羟基、氨基、 $-(CH_2)_pNR^6R^7$ 、环烷基氧基、杂环基氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基氧基、杂环基氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选地被选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、硝基、氰基、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代；

R^9 和 R^{10} 相同或不同，各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、 $-(CH_2)_qNR^{11}R^{12}$ 、环烷基和杂环基；

R^6 、 R^7 、 R^{11} 、 R^{12} 、p 和 q 如权利要求 1 中所定义。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 G 为 CR^5 ， R^5 如权利要求 1 或 2 中所定义；优选地，G 为 CH。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：

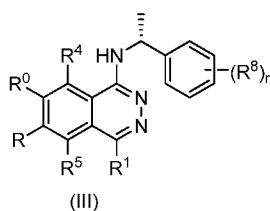


其中，环 A、R、R⁰、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁸ 和 n 如权利要求 1 或 2 中所定义。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R⁰ 选自环烷基氧基、杂环基氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的环烷基氧基、杂环基氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选地被选自羟基和-C(O)R¹⁰ 中的一个或多个取代基取代；R¹⁰ 为烷基。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R⁰ 为四氢呋喃基氧基或哌啶基，所述的四氢呋喃基氧基和哌啶基各自独立地任选地被-C(O)R¹⁰ 和/或羟基取代，其中 R¹⁰ 为 C₁₋₆ 烷基。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：



其中，R、R⁰、R¹、R⁴、R⁵、R⁸ 和 n 如权利要求 1 或 2 中所定义。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R⁸ 相同或不同，各自独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、氨基、-(CH₂)_pNR⁶R⁷ 和 C₁₋₆ 羟烷基，其中所述的 C₁₋₆ 卤代烷基任选地被一个或多个羟基取代；R⁶ 和 R⁷ 为氢原子或 C₁₋₆ 烷基，p 为 0、1 或 2。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R¹ 选自氢原子、C₁₋₆ 烷基和卤素；优选地，R¹ 为甲基。

10. 根据权利要求 1、2、3、5、6、8 和 9 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R^2 为氢原子或 C_{1-6} 烷基；优选地， R^2 为甲基。

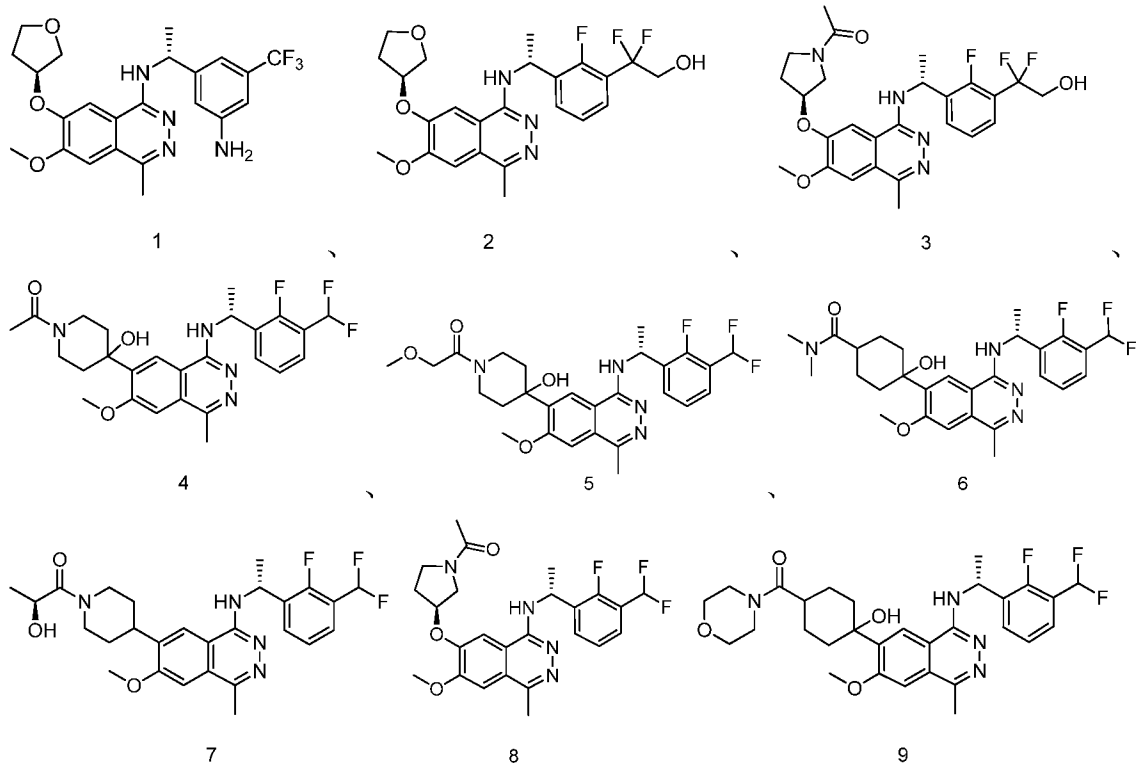
11. 根据权利要求 1 至 6、8 至 10 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R^3 为氢原子或 C_{1-6} 烷基；优选地， R^3 为氢原子。

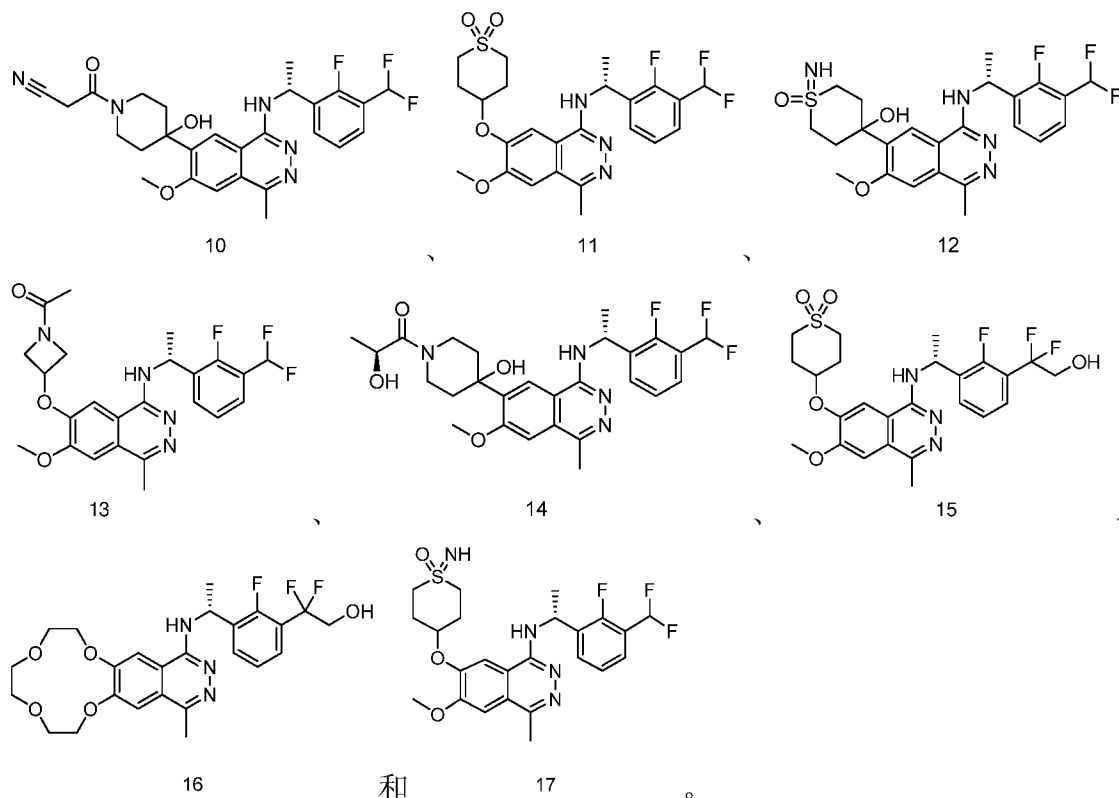
12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R^4 为氢原子。

13. 根据权利要求 1 至 12 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R^5 为氢原子。

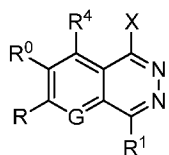
14. 根据权利要求 1 至 13 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R 为 C_{1-6} 烷氧基。

15. 一种化合物，其选自以下任一结构：





16. 一种通式(IA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：



(IA)

其中 X 为卤素；

R^0 选自溴、碘、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、烯基、炔基、羟基、氨基、 $-(CH_2)_pNR^6R^7$ 、杂环基氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、杂环基氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选地被选自卤素、烷基、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、硝基、氰基、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代；

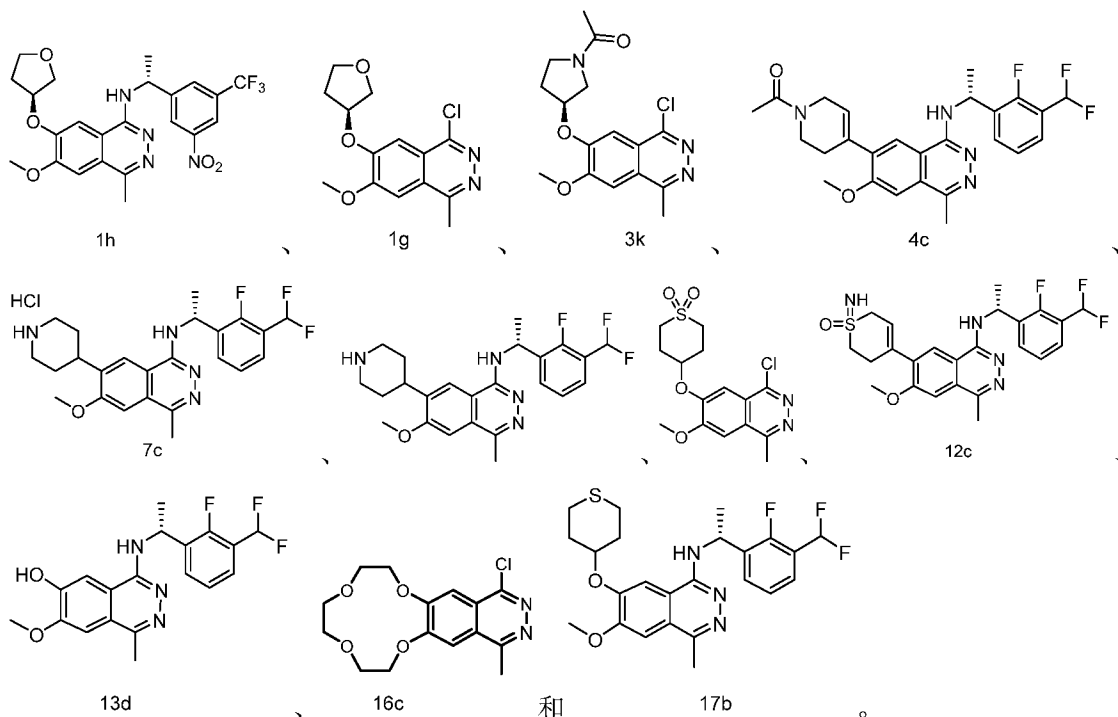
R^1 选自溴、碘、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基和环烷基；

R 选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基氧基、杂环基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、 $-(CH_2)_pNR^6R^7$ 、氰基和硝基，其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选地被选自烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤

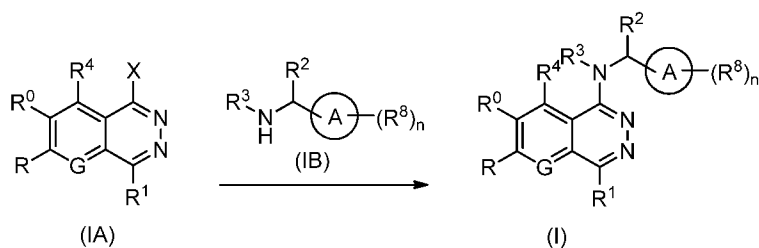
素、氰基、硝基和 $-(CH_2)_qNR^{11}R^{12}$ 中的一个或多个取代基所取代；

G、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、p、q 和 R^4 如权利要求 1 或 2 中所定义。

17. 一种化合物，其选自以下任一结构：



18. 一种制备通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：



通式(IA)的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐与通式(IB)或其盐反应，得到通式(I)的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，

其中，X 为卤素；

环 A、G、R、 R^0 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 和 n 如权利要求 1 或 2 中所定义。

19. 一种药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效量的根据权利要求 1 至 15 中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、

非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

20. 根据权利要求1至15中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或者根据权利要求19所述的药物组合物在制备用于抑制SOS1的药物中的用途。

21. 根据权利要求1至15中任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或者根据权利要求19所述的药物组合物在制备用于治疗和/或预防癌症、炎症、RAS病、努南综合征(NS)、伴有多斑的努南综合征(NSML)、毛细血管畸形-动静脉畸形综合征(CM-AVM)、科斯特洛综合征(CS)、心-面-皮肤综合症(CFC)、莱格斯综合征、遗传性牙龈纤维瘤病、或其它增殖性疾病的药物中的用途，优选为癌症；所述的癌症优选自黑色素瘤、皮肤癌、肝癌、肾癌、肺癌、鼻咽癌、胃癌、食道癌、结肠直肠癌、胆囊癌、胆管癌、绒毛膜上皮癌、胰腺癌、真性红细胞增多症、儿科肿瘤、宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌、膀胱癌、尿路上皮癌、输尿管肿瘤、前列腺癌、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、白血病、头颈瘤、子宫内膜癌、甲状腺癌、淋巴瘤、肉瘤、骨瘤、成神经细胞瘤、神经母细胞瘤、脑瘤、骨髓瘤、星形细胞瘤、胶质母细胞瘤和胶质瘤；所述的RAS病优选为1型神经纤维瘤病(NF1)；所述的肺癌优选为非小细胞肺癌，进一步优选为转移性非小细胞肺癌；所述的白血病优选为慢性淋巴细胞白血病或急性髓性白血病；所述的淋巴瘤优选为弥漫性大B细胞淋巴瘤；所述的骨髓瘤优选为多发性骨髓瘤；所述的骨瘤优选为骨软骨瘤；所述的肝癌优选为肝细胞癌；所述的结肠直肠癌优选为结肠癌或直肠癌；所述的头颈瘤优选为头颈鳞状细胞癌；所述的肉瘤优选为骨肉瘤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/107220

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/5025(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; A61P; A61K		
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) WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, REGISTRY, CAPLUS, MARPAT: 哒嗪, KRAS, 抑制剂, 癌症, 肿瘤, 炎症, phthalazinamine, SOS1, inhibitor, cancer, inflammation, general structural formula search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2021127429 A1 (MIRATI THERAPEUTICS, INC.) 24 June 2021 (2021-06-24) description table 1, embodiment section	1-21
X	CN 110366550 A (AMGEN INC.) 22 October 2019 (2019-10-22) description paragraphs 139-151, 176-177, 295, 334-335, embodiments 10-13, 12, 14, 32	1-21
X	WO 2006094187 A2 (AMGEN INC.) 08 September 2006 (2006-09-08) description page 5 paragraphs 3-4, page 6 paragraphs 2-3, table 1 compound 193	1-13, 16, 18-21
A	CN 110167928 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 23 August 2019 (2019-08-23) entire description	1-21
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 29 September 2021		Date of mailing of the international search report 20 October 2021
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		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/107220

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021127429	A1	24 June 2021	None			
CN	110366550	A	22 October 2019	AU	2017379074	A1	18 July 2019
				IL	267495	D0	29 August 2019
				SG	11201906223 T	A	27 August 2019
				CL	2020000784	A1	28 August 2020
				SG	10201913491 P	A	30 March 2020
				EP	3558955	A2	30 October 2019
				CL	2019001762	A1	18 October 2019
				US	2020069657	A1	05 March 2020
				PE	20191207	A1	10 September 2019
				CR	20190338	A	09 September 2019
				JP	2020504738	A	13 February 2020
				US	2018177767	A1	28 June 2018
				KR	20190097201	A	20 August 2019
				PH	12019501670	A1	04 November 2019
				JP	6858861	B2	14 April 2021
				CA	3048217	A1	28 June 2018
				WO	2018119183	A2	28 June 2018
				JO	P20190154	A1	16 June 2017
				US	10532042	B2	14 January 2020
				MX	2019007643	A	09 September 2019
				WO	2018119183	A3	23 August 2018
				BR	112019012976	A2	31 December 2019
				ZA	201904548	B	25 March 2020
				CO	2019006598	A2	28 June 2019
				EA	201991528	A1	16 January 2020
WO	2006094187	A2	08 September 2006	AU	2006218449	B2	03 December 2009
				JP	2008531723	A	14 August 2008
				TW	200700068	A	01 January 2007
				MX	2007010699	A	12 October 2007
				CA	2599403	A1	08 September 2006
				EP	1856058	A2	21 November 2007
				US	2006199817	A1	07 September 2006
				JP	5536982	B2	02 July 2014
				WO	2006094187	A3	20 March 2008
				AU	2006218449	A1	08 September 2006
				CA	2599403	C	04 October 2011
				US	7759337	B2	20 July 2010
				EP	1856058	B1	03 September 2014
				AR	053443	A1	09 May 2007
CN	110167928	A	23 August 2019	EP	3558979	B1	17 February 2021
				WO	2018115380	A1	28 June 2018
				US	10898487	B2	26 January 2021
				EP	3558979	A1	30 October 2019
				JP	2020504742	A	13 February 2020
				US	2019358230	A1	28 November 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/107220

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/5025(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>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</p>																	
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61P; A61K</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>WPI, EPDOC, CNKI, CNPAT, REGISTRY, CAPLUS, MARPAT: 哒嗪, KRAS, 抑制剂, 癌症, 肿瘤, 炎症, phthalazinamine, SOS1, inhibitor, cancer, inflammation, 通式结构检索</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2021127429 A1 (MIRATI THERAPEUTICS, INC.) 2021年 6月 24日 (2021 - 06 - 24) 说明书表1, 实施例部分</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 110366550 A (美国安进公司) 2019年 10月 22日 (2019 - 10 - 22) 说明书第139-151, 176-177, 295, 334-335段, 实例编号: 10-13, 12, 14, 32</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2006094187 A2 (AMGEN INC) 2006年 9月 8日 (2006 - 09 - 08) 说明书第5页第3-4段, 第6页第2-3段, 表格1 化合物193</td> <td>1-13, 16, 18-21</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 110167928 A (勃林格殷格翰国际有限公司) 2019年 8月 23日 (2019 - 08 - 23) 说明书全文</td> <td>1-21</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	WO 2021127429 A1 (MIRATI THERAPEUTICS, INC.) 2021年 6月 24日 (2021 - 06 - 24) 说明书表1, 实施例部分	1-21	X	CN 110366550 A (美国安进公司) 2019年 10月 22日 (2019 - 10 - 22) 说明书第139-151, 176-177, 295, 334-335段, 实例编号: 10-13, 12, 14, 32	1-21	X	WO 2006094187 A2 (AMGEN INC) 2006年 9月 8日 (2006 - 09 - 08) 说明书第5页第3-4段, 第6页第2-3段, 表格1 化合物193	1-13, 16, 18-21	A	CN 110167928 A (勃林格殷格翰国际有限公司) 2019年 8月 23日 (2019 - 08 - 23) 说明书全文	1-21
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
PX	WO 2021127429 A1 (MIRATI THERAPEUTICS, INC.) 2021年 6月 24日 (2021 - 06 - 24) 说明书表1, 实施例部分	1-21															
X	CN 110366550 A (美国安进公司) 2019年 10月 22日 (2019 - 10 - 22) 说明书第139-151, 176-177, 295, 334-335段, 实例编号: 10-13, 12, 14, 32	1-21															
X	WO 2006094187 A2 (AMGEN INC) 2006年 9月 8日 (2006 - 09 - 08) 说明书第5页第3-4段, 第6页第2-3段, 表格1 化合物193	1-13, 16, 18-21															
A	CN 110167928 A (勃林格殷格翰国际有限公司) 2019年 8月 23日 (2019 - 08 - 23) 说明书全文	1-21															
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“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)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2021年 9月 29日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2021年 10月 20日</p>															
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN)</p> <p>中国 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>王超</p> <p>电话号码 86-(10)-53962337</p>															

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/107220

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)
WO	2021127429	A1	2021年 6月 24日	无			
CN	110366550	A	2019年 10月 22日	AU	2017379074	A1	2019年 7月 18日
				IL	267495	D0	2019年 8月 29日
				SG	11201906223T	A	2019年 8月 27日
				CL	2020000784	A1	2020年 8月 28日
				SG	10201913491P	A	2020年 3月 30日
				EP	3558955	A2	2019年 10月 30日
				CL	2019001762	A1	2019年 10月 18日
				US	2020069657	A1	2020年 3月 5日
				PE	20191207	A1	2019年 9月 10日
				CR	20190338	A	2019年 9月 9日
				JP	2020504738	A	2020年 2月 13日
				US	2018177767	A1	2018年 6月 28日
				KR	20190097201	A	2019年 8月 20日
				PH	12019501670	A1	2019年 11月 4日
				JP	6858861	B2	2021年 4月 14日
				CA	3048217	A1	2018年 6月 28日
				WO	2018119183	A2	2018年 6月 28日
				JO	P20190154	A1	2017年 6月 16日
				US	10532042	B2	2020年 1月 14日
				MX	2019007643	A	2019年 9月 9日
				WO	2018119183	A3	2018年 8月 23日
				BR	112019012976	A2	2019年 12月 31日
				ZA	201904548	B	2020年 3月 25日
				CO	2019006598	A2	2019年 6月 28日
				EA	201991528	A1	2020年 1月 16日
WO	2006094187	A2	2006年 9月 8日	AU	2006218449	B2	2009年 12月 3日
				JP	2008531723	A	2008年 8月 14日
				TW	200700068	A	2007年 1月 1日
				MX	2007010699	A	2007年 10月 12日
				CA	2599403	A1	2006年 9月 8日
				EP	1856058	A2	2007年 11月 21日
				US	2006199817	A1	2006年 9月 7日
				JP	5536982	B2	2014年 7月 2日
				WO	2006094187	A3	2008年 3月 20日
				AU	2006218449	A1	2006年 9月 8日
				CA	2599403	C	2011年 10月 4日
				US	7759337	B2	2010年 7月 20日
				EP	1856058	B1	2014年 9月 3日
				AR	053443	A1	2007年 5月 9日
CN	110167928	A	2019年 8月 23日	EP	3558979	B1	2021年 2月 17日
				WO	2018115380	A1	2018年 6月 28日
				US	10898487	B2	2021年 1月 26日
				EP	3558979	A1	2019年 10月 30日
				JP	2020504742	A	2020年 2月 13日
				US	2019358230	A1	2019年 11月 28日