



(21)申請案號：105111140

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 04 月 08 日

(51)Int. Cl.：

C07D239/74 (2006.01)

C07D239/94 (2006.01)

C07D239/95 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

C07D403/12 (2006.01)

C07D403/14 (2006.01)

C07D487/10 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

(30)優先權：2015/04/10

美國

62/145,705

2015/04/10

美國

62/145,818

2015/11/16

美國

62/255,891

2015/12/09

美國

62/265,320

2015/12/09

美國

62/265,316

(71)申請人：亞瑞克西斯製藥公司 (美國) ARAXES PHARMA LLC (US)

美國

(72)發明人：李梁山 LI, LIANSHENG (CN)；方 俊 FENG, JUN (US)；龍 筠 LONG, YUN

OLIVER (US)；劉源 LIU, YUAN (CN)；吳濤 WU, TAO (CN)；任平達 REN,

PINGDA (CN)；劉 毅 LIU, YI (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：102 項 圖式數：3 共 340 頁

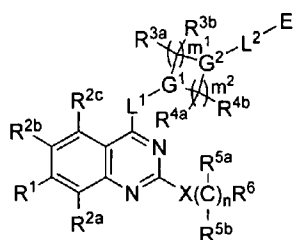
(54)名稱

經取代之喹啉化合物及其使用方法

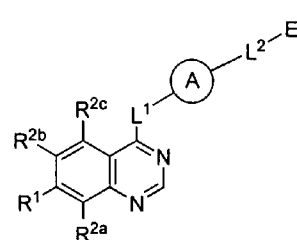
SUBSTITUTED QUINAZOLINE COMPOUNDS AND METHODS OF USE THEREOF

(57)摘要

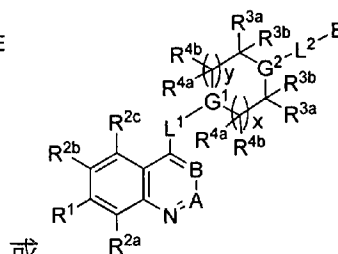
本發明提供具有作為 G12C 突變 KRAS 蛋白之抑制劑之活性的化合物。該等化合物具有以下結構(I)、(II)或(III)中之一者：



(I)



(II)

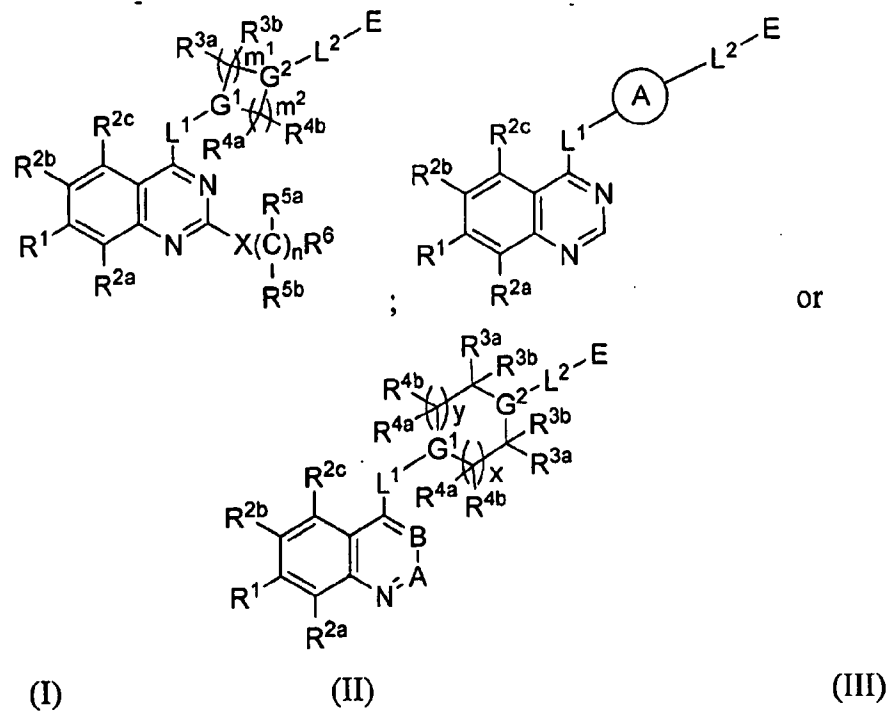


或

(III)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或前藥，其中 R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、A、B、G¹、G²、L¹、L²、m¹、m²、n、x、y、X 及 E 如本文所定義。亦提供與此類化合物之製備及用途相關的方法、包含此類化合物之醫藥組合物及調節 G12C 突變 KRAS 蛋白之活性以治療諸如癌症之病症的方法。

Compounds having activity as inhibitors of G12C mutant KRAS protein are provided. The compounds have one of the following structures (I), (II) or (III):



or a pharmaceutically acceptable salt, stereoisomer or prodrug thereof, wherein R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , A, B, G^1 , G^2 , L^1 , L^2 , m^1 , m^2 , n, x, y, X and E are as defined herein. Methods associated with preparation and use of such compounds, pharmaceutical compositions comprising such compounds and methods to modulate the activity of G12C mutant KRAS protein for treatment of disorders, such as cancer, are also provided.

指定代表圖：

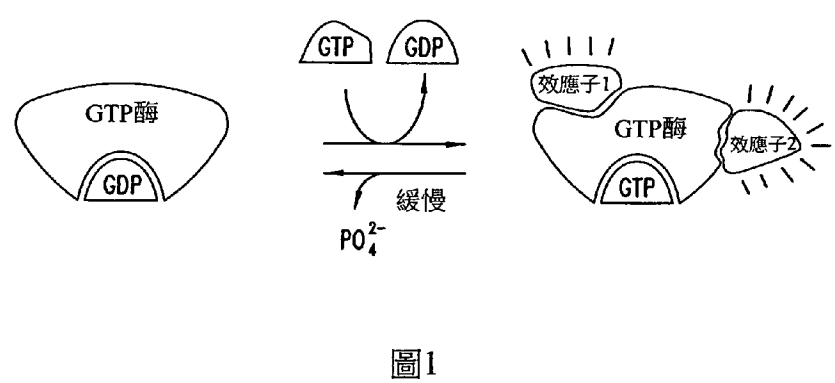
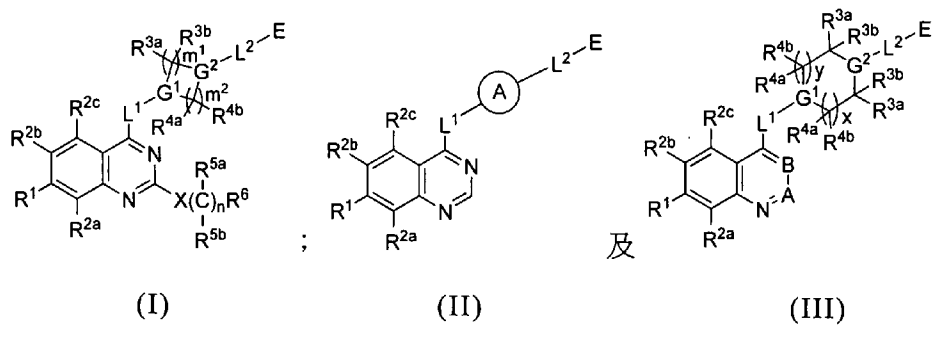


圖 1

特徵化學式：



201702232

發明摘要

※ 申請案號：105111140

※ 申請日：105.4.8

※ IPC 分類：

C07D 239/44, 239/45 (2006.01)

401/64, 401/12, 403/64 (2006.01)

403/12, 403/14, 487/10 (2006.01)

A61K 31/496, 31/517 (2006.01)

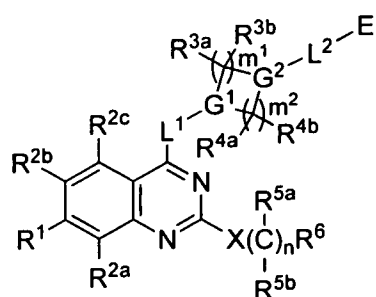
【發明名稱】

經取代之喹唑啉化合物及其使用方法

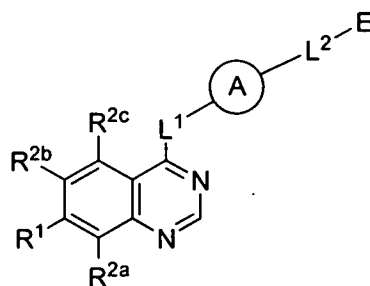
SUBSTITUTED QUINAZOLINE COMPOUNDS AND METHODS
OF USE THEREOF

【中文】

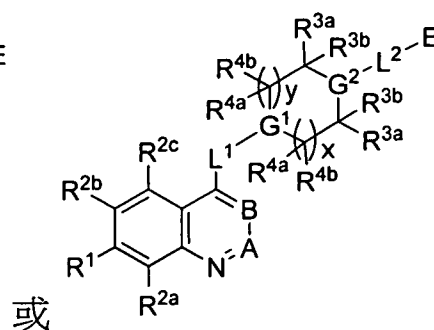
本發明提供具有作為G12C突變KRAS蛋白之抑制劑之活性的化合物。該等化合物具有以下結構(I)、(II)或(III)中之一者：



(I)



(II)



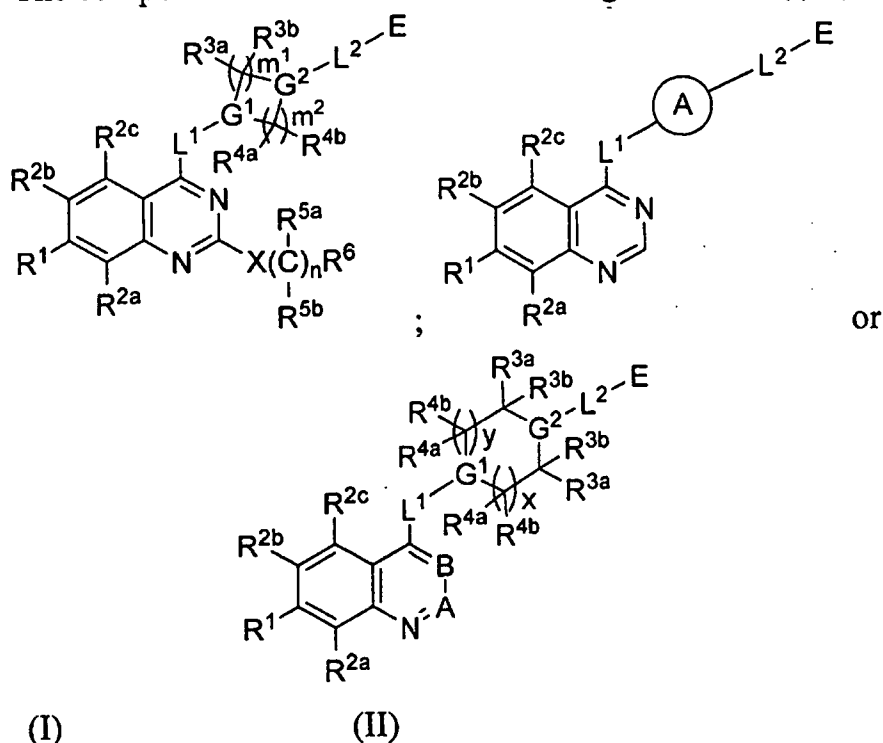
或

(III)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或前藥，其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 、A、B、 G^1 、 G^2 、 L^1 、 L^2 、 m^1 、 m^2 、n、x、y、X及E如本文所定義。亦提供與此類化合物之製備及用途相關的方法、包含此類化合物之醫藥組合物及調節G12C突變KRAS蛋白之活性以治療諸如癌症之病症的方法。

【英文】

Compounds having activity as inhibitors of G12C mutant KRAS protein are provided. The compounds have one of the following structures (I), (II) or (III):



or a pharmaceutically acceptable salt, stereoisomer or prodrug thereof, wherein R¹, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b}, R⁶, A, B, G¹, G², L¹, L², m¹, m², n, x, y, X and E are as defined herein. Methods associated with preparation and use of such compounds, pharmaceutical compositions comprising such compounds and methods to modulate the activity of G12C mutant KRAS protein for treatment of disorders, such as cancer, are also provided.

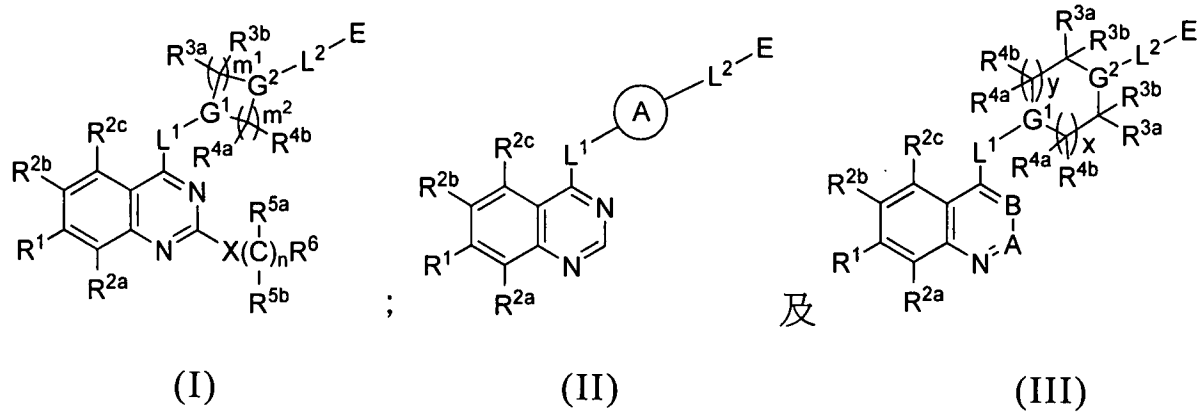
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

經取代之喹唑啉化合物及其使用方法

SUBSTITUTED QUINAZOLINE COMPOUNDS AND METHODS
OF USE THEREOF

【技術領域】

本發明大體上關於新穎化合物及其製備及用作例如癌症治療之治療劑或預防劑的方法。

【先前技術】

RAS表示一群具有189個胺基酸之密切相關的單體球狀蛋白(21 kDa分子量)，其與質膜締合且結合GDP或GTP。RAS充當分子開關。當RAS含有結合的GDP時，其處於靜止或關閉位置且「無活性」。響應於細胞暴露於某些生長促進刺激物，RAS經誘導以將其結合的GDP交換為GTP。在結合GTP的情況下，RAS「打開」且能夠與其他蛋白(其「下游靶標」)相互作用並活化該等蛋白。RAS蛋白本身使GTP水解回至GDP、由此使其本身變成關閉狀態的固有能力極低。關閉RAS需要稱為GTP酶活化蛋白(GAP)之外源性蛋白，其與RAS相互作用且極大地加速GTP轉化成GDP。RAS中影響其與GAP相互作用或使GTP轉化回至GDP之能力的任何突變將導致蛋白活化延長，且因此延長傳導至細胞告訴其繼續生長及分裂的信號。由於此等信號引起細胞生長及分裂，故過度活化的RAS信號傳導可最終導致癌症。

在結構上，RAS蛋白含有負責RAS之酶促活性——鳥嘌呤核苷酸結合及水解(GTP酶反應)的G結構域。其亦含有稱為CAAX盒之C端延伸部分，其可經轉譯後修飾且負責使該蛋白靶向膜。G結構域的尺寸

為大致21-25 kDa且其含有磷酸結合環(P-環)。P-環表示蛋白中結合核苷酸的囊袋，且此為具有保守胺基酸殘基之結構域的剛性部分，該等保守胺基酸殘基為核苷酸結合及水解所必需的(甘胺酸12、蘇胺酸26及離胺酸16)。G結構域亦含有所謂的開關I (殘基30-40)及開關II (殘基60-76)區，其均為蛋白之動態部分，由於其在靜止及負載狀態之間切換的能力而常常呈現為「彈性負載」機制。主要相互作用為由蘇胺酸-35及甘胺酸-60與GTP之 γ -磷酸所形成的氫鍵，其使開關1及開關2區分別維持其活性構形。在GTP水解及磷酸釋放之後，此兩者鬆弛成無活性GDP構形。

RAS子族中最值得注意的成員為HRAS、KRAS及NRAS，其主要牽涉許多癌症類型。然而，存在許多其他成員，包括DIRAS1；DIRAS2；DIRAS3；ERAS；GEM；MRAS；NKIRAS1；NKIRAS2；NRAS；RALA；RALB；RAP1A；RAP1B；RAP2A；RAP2B；RAP2C；RASD1；RASD2；RASL10A；RASL10B；RASL11A；RASL11B；RASL12；REM1；REM2；RERG；RERGL；RRAD；RRAS及RRAS2。

RAS (HRAS、NRAS或KRAS)基因之三種主要同功異型物中之任一者中的突變為人類腫瘤形成中最常見的事件之一。所有人類腫瘤之約30%據發現在RAS基因中攜有一些突變。值得注意的是，在25-30%的腫瘤中偵測到KRAS突變。相比之下，NRAS及HRAS家族成員中致癌突變的出現率低得多(分別為8%及3%)。最常見的KRAS突變發現在P-環中的殘基G12及G13處及殘基Q61處。

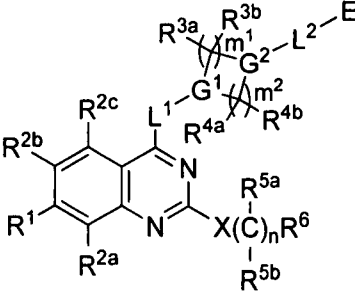
G12C為常見的KRAS基因突變(甘胺酸-12突變成半胱胺酸)。此突變已見於約13%的癌症發生、約43%的肺癌發生及幾乎100%的MYH相關息肉病(家族性結腸癌症候群)。然而，用小分子靶向此基因為一個難題。

因此，儘管已在本領域中取得進展，但在此項技術中仍需要例如藉由抑制KRAS、HRAS或NRAS治療癌症的改良化合物及方法。本發明滿足此需要且提供其他相關優勢。

【發明內容】

簡言之，本發明提供能夠調節G12C突變KRAS、HRAS及/或NRAS蛋白之化合物，包括其立體異構體、醫藥學上可接受之鹽、互變異構體及前藥。在一些情況下，該等化合物充當能夠與KRAS、HRAS或NRAS G12C突變蛋白之12位置處的半胱氨酸殘基形成共價鍵的親電子劑。亦提供使用此類化合物治療各種疾病或病狀(諸如癌症)之方法。

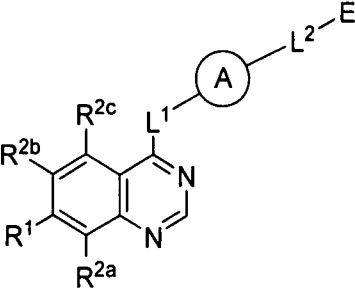
在一個實施例中，提供具有以下結構(I)之化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或前藥，其中R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、G¹、G²、L¹、L²、m¹、m²、n、X及E如本文所定義。在各種其他實施例中，亦提供包含一或多種結構(I)之化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

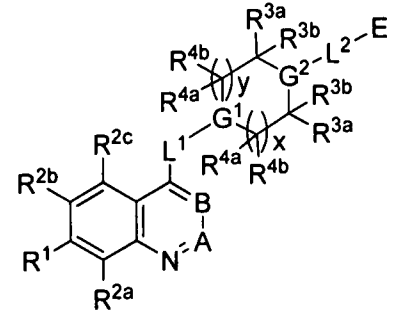
在一不同實施例中，提供具有以下結構(II)之化合物：



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或前藥，其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 A 、 L^1 、 L^2 及 E 如本文所定義。在各種其他實施例中，亦提供包含一或多種結構(II)之化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

在其他不同實施例中，提供結構(III)之化合物：



(III)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或前藥，其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 A 、 B 、 G^1 、 G^2 、 L^1 、 L^2 、 x 、 y 及 E 如本文所定義。在各種其他實施例中，亦提供包含一或多種結構(III)之化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

在其他實施例中，本發明提供一種用於治療癌症之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之包含結構(I)、(II)或(III)之化合物中之任一或多者的醫藥組合物。

所提供之其他方法包括一種用於調控KRAS、HRAS或NRAS G12C突變蛋白之活性的方法，該方法包含使該KRAS、HRAS或NRAS G12C突變蛋白與結構(I)、(II)或(III)之化合物中之任一者反應。在其他實施例中，亦提供一種用於抑制細胞群體增殖之方法，該方法包含使該細胞群體與結構(I)之化合物中之任一者接觸。

在其他實施例中，本發明係關於一種用於治療有需要個體之由KRAS、HRAS或NRAS G12C突變介導之病症的方法，該方法包含：

確定該個體是否具有KRAS、HRAS或NRAS G12C突變；及

若該個體經確定具有該KRAS、HRAS或NRAS G12C突變，則向該個體投與治療有效量之包含結構(I)、(II)或(III)之化合物中之任一或多者的醫藥組合物。

在更多實施例中，本發明係關於一種用於製備經標記之KRAS、HRAS或NRAS G12C突變蛋白的方法，該方法包含使KRAS、HRAS或NRAS G12C突變體與結構(I)、(II)或(III)之化合物反應以產生該經標記之KRAS、HRAS或NRAS G12C蛋白。

本發明之此等及其他態樣將在參考以下【實施方式】之後顯而易知。

【圖式簡單說明】

在圖式中，相同元件符號標識相似元件。圖式中元件的尺寸及相對位置未必按比例繪製且此等元件中的一些經任意放大及定位以改良圖式可讀性。另外，所繪製元件之特定形狀並不意欲傳達關於特定元件之實際形狀的任何資訊，而僅僅已經選定以易於在圖式中識別。

圖1說明RAS的酶促活性。

圖2描繪RAS的信號轉導路徑。

圖3展示一些常見致癌基因、其相應的腫瘤類型及累積突變頻率(所有腫瘤)。

【實施方式】

在以下描述中，陳述某些特定詳情以提供對本發明之各種實施例之全面瞭解。然而，熟習此項技術者應理解，本發明可在無此等詳情的情況下實踐。

除非上下文另有要求，否則在本說明書及申請專利範圍通篇，措辭「包含(comprise)」及其變化形式(諸如「包含(comprises及comprising)」)應視為開放的包涵含義，亦即視為「包括(但不限於)」。

在本說明書通篇，提及「一個實施例」或「一實施例」意謂結合實施例所述的特定特徵、結構或特性包括於本發明的至少一個實施例中。因此，在本說明書通篇之不同位置出現的片語「在一個實施例中」或「在一實施例中」未必皆係指同一實施例。此外，在一或多個實施例中，特定特徵、結構或特性可以任何適合的方式組合。

除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語具有與熟習本發明所屬技術者通常所理解相同之含義。如本說明書及申請專利範圍中所用，除非上下文另外明確指示，否則單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個參考物。

「脒基」係指形式- $(C=NR_a)NR_bR_c$ 之基團，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各自獨立地為H或 C_1 - C_6 烷基。

「胺基」係指- NH_2 基團。

「胺基磺」係指- $S(O)_2NH_2$ 基團。

「羧基(Carboxy或carboxyl)」係指- CO_2H 基團。

「氰基」係指-CN基團。

「胍基」係指形式- $NR_d(C=NR_a)NR_bR_c$ 之基團，其中 R_a 、 R_b 、 R_c 及 R_d 各自獨立地為H或 C_1 - C_6 烷基。

「羥基(Hydroxy或hydroxyl)」係指-OH基團。

「亞胺基」係指=NH取代基。

「硝基」係指- NO_2 基團。

「側氧基」係指=O取代基。

「硫酮基」係指=S取代基。

「烷基」係指僅由碳及氫原子組成之直鏈或分支鏈烴鏈基團，其為飽和或不飽和的(亦即含有一或多個雙鍵及/或參鍵)，具有一至十二個碳原子(C_1 - C_{12} 烷基)，較佳為一至八個碳原子(C_1 - C_8 烷基)或一至六個碳原子(C_1 - C_6 烷基)，且其藉由單鍵連接至分子之其餘部分，例如

甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(異丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(第三丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基、乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及其類似基團。烷基包括烯基(一或多個碳碳雙鍵)及炔基(一或多個碳碳參鍵，諸如乙炔基及其類似基團)。「脞基烷基」係指包含至少一個脞基取代基的烷基。「胍基烷基」係指包含至少一個胍基取代基的烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則烷基、脞基烷基及/或胍基烷基視情況經取代。

「伸烷基」或「伸烷基鏈」係指僅由碳及氫組成之使分子之其餘部分與基團連接之直鏈或分支鏈二價烴鏈，其為飽和或不飽和的(亦即含有一或多個雙鍵及/或參鍵)且具有一至十二個碳原子，例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸正丁基、伸乙烯基、伸丙烯基、伸正丁烯基、伸丙炔基、伸正丁炔基及其類似基團。伸烷基鏈經由單鍵或雙鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵或雙鍵連接至基團。伸烷基鏈與分子之其餘部分之連接點及與基團之連接點可經過鏈內的一個碳或任兩個碳。除非本說明書中另有特定說明，否則伸烷基鏈視情況經取代。

「烷基環烷基」係指式- R_bR_d 之基團，其中 R_b 為如本文所定義之環烷基且 R_d 為如上文所定義之烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則烷基環烷基視情況經取代。

「烷氧基」係指式- OR_a 之基團，其中 R_a 為如上文所定義之含有一至十二個碳原子的烷基。「脞基烷氧基」係指在烷基上包含至少一個脞基取代基的烷氧基。「胍基烷氧基」係指在烷基上包含至少一個胍基取代基的烷氧基。「烷基羰基胺基烷氧基」係指在烷基上包含至少一個烷基羰基胺基取代基的烷氧基。「雜環基烷氧基」係指在烷基上包含至少一個雜環基取代基的烷氧基。「雜芳基烷氧基」係指在烷基上包含至少一個雜芳基取代基的烷氧基。「胺基烷氧基」係指在烷基

上包含至少一個形式- NR_aR_b 之取代基的烷氧基，其中 R_a 及 R_b 各自獨立地為H或 C_1 - C_6 烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則烷氧基、脞基烷氧基、胍基烷氧基、烷基羰基胺基、雜環基烷氧基、雜芳基烷氧基及/或胺基烷氧基視情況經取代。

「烷氧基烷基」係指式- R_bOR_a 之基團，其中 R_a 為如上文所定義之含有一至十二個碳原子的烷基且 R_b 為如上文所定義之含有一至十二個碳原子的伸烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則烷氧基烷基視情況經取代。

「烷氧基羰基」係指式- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ 之基團，其中 R_a 為如上文所定義之含有一至十二個碳原子的烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則烷氧基羰基視情況經取代。

「芳氧基」係指式- OR_a 之基團，其中 R_a 為如上文所定義之芳基。除非本說明書中另有特定說明，否則芳氧基視情況經取代。

「烷基胺基」係指式- NHR_a 或- NR_aR_a 之基團，其中各 R_a 獨立地為如上文所定義之含有一至十二個碳原子的烷基。「鹵烷基胺基」為在烷基上包含至少一個鹵基取代基的烷基胺基。「羥基烷基胺基」為在烷基上包含至少一個羥基取代基的烷基胺基。「脞基烷基胺基」為在烷基上包含至少一個脞基取代基的烷基胺基。「胍基烷基胺基」為在烷基上包含至少一個胍基取代基的烷基胺基。除非本說明書中另有特定說明，否則烷基胺基、鹵烷基胺基、羥基烷基胺基、脞基烷基胺基及/或胍基烷基胺基視情況經取代。

「胺基烷基」係指包含至少一個胺基取代基(- NR_aR_b ，其中 R_a 及 R_b 各自獨立地為H或 C_1 - C_6 烷基)的烷基。胺基取代基可在三級、二級或一級碳上。在胺基烷基之一些實施例中， R_a 及 R_b 皆為H。除非本說明書中另有特定說明，否則胺基烷基視情況經取代。

「胺基烷基胺基」係指式- NR_aR_b 之基團，其中 R_a 為H或 C_1 - C_6 烷基

且 R_b 為胺基烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則胺基烷基胺基視情況經取代。

「胺基烷氧基」係指式 $-OR_aNH_2$ 之基團，其中 R_a 為伸烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則胺基烷氧基視情況經取代。

「烷基胺基烷氧基」係指式 $-OR_aNR_bR_c$ 之基團，其中 R_a 為伸烷基且 R_b 及 R_c 各自獨立地為H或 C_1-C_6 烷基，其限制條件為 R_b 或 R_c 中之一者為 C_1-C_6 烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則烷基胺基烷氧基視情況經取代。

「烷基羰基胺基」係指式 $-NH(C=O)R_a$ 之基團，其中 R_a 為如上文所定義之含有一至十二個碳原子的烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則烷基羰基胺基視情況經取代。烯基羰基胺基為含有至少一個碳碳雙鍵的烷基羰基胺基。烯基羰基胺基視情況經取代。

「烷基羰基胺基烷氧基」係指式 $-OR_bNH(C=O)R_a$ 之基團，其中 R_a 為如上文所定義之含有一至十二個碳原子的烷基且 R_b 為伸烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則烷基羰基胺基烷氧基視情況經取代。

「烷基胺基烷基」係指包含至少一個烷基胺基取代基的烷基。烷基胺基取代基可在三級、二級或一級碳上。除非本說明書中另有特定說明，否則烷基胺基烷基視情況經取代。

「胺基羰基」係指式 $-C(=O)R_aR_b$ 之基團，其中 R_a 及 R_b 各自獨立地為H或烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則胺基羰基視情況經取代。

「烷基胺基羰基」係指式 $-C(=O)NR_aR_b$ 之基團，其中 R_a 及 R_b 各自獨立地為H或烷基，其限制條件為 R_a 或 R_b 中之至少一者為烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則烷基胺基羰基視情況經取代。

「胺基羰基烷基」係指式 $-R_cC(=O)NR_aR_b$ 之基團，其中 R_a 及 R_b 各自獨立地為H或烷基且 R_c 為伸烷基。除非本說明書中另有特定說明，

否則胺基羰基烷基視情況經取代。

「胺基羰基環烷基烷基」係指式- $R_cC(=O)NR_aR_b$ 之基團，其中 R_a 及 R_b 各自獨立地為H或烷基且 R_c 為環烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則胺基羰基環烷基視情況經取代。

「芳基」係指包含氫、6至18個碳原子及至少一個芳環的碳環環系統基團。出於本發明之目的，芳基可為單環、雙環、三環或四環環系統，其可包括稠合或橋連環系統。芳基包括(但不限於)衍生自乙烯合蔥、乙烯合萘、乙烯合菲、蔥、萹、苯、蒾、丙二烯合菲、菲、*as*-二環戊二烯并苯、*s*-二環戊二烯并苯、茚滿、茚、萘、蒽、菲、七曜烯(pleiadene)、芘及聯伸三苯的芳基。除非本說明書中另有特定說明，否則術語「芳基」或前綴「芳-」(如在「芳烷基」中)意指包括視情況經取代之芳基。

「芳烷基」係指式- R_b-R_c 之基團，其中 R_b 為如上文所定義之伸烷基鏈且 R_c 為一或多個如上文所定義之芳基，例如苯甲基、二苯甲基及其類似基團。除非本說明書中另有特定說明，否則芳烷基視情況經取代。

「芳基烷氧基」係指式- OR_b-R_c 之基團，其中 R_b 為如上文所定義之伸烷基鏈且 R_c 為一或多個如上文所定義之芳基，例如苯甲基、二苯甲基及其類似基團。除非本說明書中另有特定說明，否則芳基烷氧基視情況經取代。

「芳基烷基胺基」係指式- $N(R_a)R_b-R_c$ 之基團，其中 R_a 為H或 C_1 - C_6 烷基， R_b 為如上文所定義之伸烷基鏈且 R_c 為一或多個如上文所定義之芳基，例如苯甲基、二苯甲基及其類似基團。除非本說明書中另有特定說明，否則芳基烷基胺基視情況經取代。

「羧基烷基」係指式- R_b-R_c 之基團，其中 R_b 為如上文所定義之伸烷基鏈且 R_c 為如上文所定義之羧基。除非本說明書中另有特定說明，

否則羧基烷基視情況經取代。

「氰基烷基」係指式- R_b-R_c 之基團，其中 R_b 為如上文所定義之伸烷基鏈且 R_c 為如上文所定義之氰基。除非本說明書中另有特定說明，否則氰基烷基視情況經取代。

「碳環(Carbocyclic或carbocycle)」係指環系統，其中各環原子為碳。

「環烷基」係指僅由碳及氫原子組成之穩定非芳族單環或多環碳環基團，其可包括稠合或橋連環系統，具有三至十五個碳原子，較佳具有三至十個碳原子，且其為飽和或不飽和的並藉由單鍵連接至分子之其餘部分。單環基團包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。多環基團包括例如金剛烷基、降萘基、十氫萘基、7,7-二甲基-二環[2.2.1]庚基及其類似基團。「環烯基」為環內包含一或多個碳碳雙鍵的環烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則環烷基(或環烯基)視情況經取代。

「氰基環烷基」係指式- R_b-R_c 之基團，其中 R_b 為環烷基且 R_c 為如上文所定義之氰基。除非本說明書中另有特定說明，否則氰基環烷基視情況經取代。

「環烷基胺基羰基」係指式- $C(=O)NR_aR_b$ 之基團，其中 R_a 及 R_b 各自獨立地為H或環烷基，其限制條件為 R_a 或 R_b 中之至少一者為環烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則環烷基胺基羰基視情況經取代。

「環烷基烷基」係指式- R_bR_d 之基團，其中 R_b 為如上文所定義之伸烷基鏈且 R_d 為如上文所定義之環烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則環烷基烷基視情況經取代。

「稠合」係指本文所述之任何環結構與本發明化合物中現有之環結構稠合。當稠合環為雜環基環或雜芳基環時，成為稠合雜環基環

或稠合雜芳基環之一部分的現有環結構上之任何碳原子經氮原子置換。

「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘。

「鹵烷基」係指經一或多個如上文所定義之鹵基取代之如上文所定義之烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基及其類似基團。除非本說明書中另有特定說明，否則鹵烷基視情況經取代。

「鹵烷氧基」係指式-OR_a之基團，其中R_a為如上文所定義之含有一至十二個碳原子的鹵烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則鹵烷氧基視情況經取代。

「雜環基」或「雜環」係指具有一至十二個環碳原子(例如二至十二個)及一至六個選自由氮、氧及硫組成之群之環雜原子的穩定3員至18員非芳環基團。除非本說明書中另有特定說明，否則雜環基為單環、雙環、三環或四環環系統，其可包括稠合、螺環(「螺-雜環基」)及/或橋連環系統；且雜環基中之氮、碳或硫原子視情況經氧化；氮原子視情況經四級銨化；且雜環基為部分或完全飽和的。此類雜環基之實例包括(但不限於)二氧戊環基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、異噻唑啉基、異噁唑啉基、嗎啉基、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、2-側氧基哌嗪基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啉基、噁唑啉基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯啉基、吡唑啉基、吡啶基、噻唑啉基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫哌喃基、硫代嗎啉基、噻嗎啉基、1-側氧基-硫代嗎啉基及1,1-二側氧基-硫代嗎啉基。除非本說明書中另有特定說明。「雜環基氧基」係指經由氧鍵(-O-)鍵結至分子之其餘部分的雜環基。「雜環基胺基」係指經由氮鍵(-NR_a-，其中R_a為H或C₁-C₆烷基)鍵結至分子之其餘部分的雜環基。除非本說明書中另有特定說明，否則雜環基、雜環基氧基及/或

雜環基胺基視情況經取代。

「*N*-雜環基」係指如上文所定義之雜環基，其含有至少一個氮且其中該雜環基與分子之其餘部分的連接點經過該雜環基中之氮原子。除非本說明書中另有特定說明，否則*N*-雜環基視情況經取代。

「雜環基烷基」係指式- R_bR_c 之基團，其中 R_b 為如上文所定義之伸烷基鏈且 R_c 為如上文所定義之雜環基，且若雜環基為含氮雜環基，則雜環基視情況在氮原子處連接至烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則雜環基烷基視情況經取代。

「雜環基烷氧基」係指式- OR_bR_c 之基團，其中 R_b 為如上文所定義之伸烷基鏈且 R_c 為如上文所定義之雜環基，且若雜環基為含氮雜環基，則雜環基視情況在氮原子處連接至烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則雜環基烷氧基視情況經取代。

「雜環基烷基胺基」係指式- $N(R_c)R_bR_c$ 之基團，其中 R_b 為如上文所定義之伸烷基鏈且 R_c 為如上文所定義之雜環基，且若雜環基為含氮雜環基，則雜環基視情況在氮原子處連接至烷基， R_c 為H或 C_1 - C_6 烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則雜環基烷基胺基視情況經取代。

「雜芳基」係指包含氮原子、一至十三個環碳原子、一至六個選自由氮、氧及硫組成之群之環雜原子及至少一個芳環的5員至14員環系統基團。出於本發明之目的，雜芳基可為單環、雙環、三環或四環環系統，其可包括稠合或橋連環系統；且雜芳基中之氮、碳或硫原子可視情況經氧化；氮原子可視情況經四級銨化。實例包括(但不限於)氮呋基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡咯基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[*b*][1,4]二氧呋基、1,4-苯并二噁烷基、苯并蔡并呋喃基、苯并噁唑基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并間二氧雜環己烯基、

苯并哌喃基、苯并哌喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋唑基、呋啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、異噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、異吲哚基、吲哚啉基、異吲哚啉基、異喹啉基、吲哚嗪基、異噁唑基、噻啶基、噁二唑基、2-側氧基氮呋基、噁唑基、環氧乙烷基、1-氧離子基吡啶基、1-氧離子基嘧啶基、1-氧離子基吡嗪基、1-氧離子基噻嗪基、1-苯基-1*H*-吡咯基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、喹啉基、喹喏啉基、喹啉基、吡啶基、異喹啉基、四氫喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基及噻吩基。「雜芳氧基」係指經由氧鍵(-O-)鍵結至分子之其餘部分的雜芳基。「雜芳基胺基」係指經由氮鍵(-NR_a-，其中R_a為H或C₁-C₆烷基)鍵結至分子之其餘部分的雜芳基。除非本說明書中另有特定說明，否則雜芳基、雜芳氧基及/或雜芳基胺基視情況經取代。

「*N*-雜芳基」係指如上文所定義之雜芳基，其含有至少一個氮且其中該雜芳基與分子之其餘部分之連接點經過該雜芳基中之氮原子。除非本說明書中另有特定說明，否則*N*-雜芳基視情況經取代。

「雜芳基烷基」係指式-R_bR_f之基團，其中R_b為如上文所定義之伸烷基鏈且R_f為如上文所定義之雜芳基。除非本說明書中另有特定說明，否則雜芳基烷基視情況經取代。

「雜芳基烷氧基」係指式-OR_bR_f之基團，其中R_b為如上文所定義之伸烷基鏈且R_f為如上文所定義之雜芳基，且若雜芳基為含氮雜環基，則雜環基視情況在氮原子處連接至烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則雜芳基烷氧基視情況經取代。

「雜芳基烷基胺基」係指式-NR_cR_bR_f之基團，其中R_b為如上文所

定義之伸烷基鏈且 R_f 為如上文所定義之雜芳基，且若雜芳基為含氮雜環基，則雜環基視情況在氮原子處連接至烷基，且 R_c 為 H 或 C_1 - C_6 烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則雜芳基烷氧基視情況經取代。「羥基烷基」係指包含至少一個羥基取代基的烷基。 $-OH$ 取代基可在一級、二級或三級碳上。除非本說明書中另有特定說明，否則羥基烷基視情況經取代。「羥基烷基胺基」為在一級、二級或三級碳上包含至少一個 $-OH$ 取代基的烷基胺基。除非本說明書中另有特定說明，否則羥基烷基胺基視情況經取代。

「磷酸基」係指 $-OP(=O)(R_a)R_b$ 基團，其中 R_a 為 OH 、 O^- 或 OR_c 且 R_b 為 OH 、 O^- 、 OR_c 或另一磷酸基(例如以形成二磷酸基或三磷酸基)，其中 R_c 為反離子(例如 Na^+ 及其類似物)。

「磷酸烷氧基」係指經如本文所定義之至少一個磷酸基取代之如本文所定義之烷氧基。除非本說明書中另有特定說明，否則磷酸烷氧基視情況經取代。

「硫代烷基」係指式 $-SR_a$ 之基團，其中 R_a 為如上文所定義之含有一至十二個碳原子的烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則硫代烷基視情況經取代。

本文所用之術語「經取代」意指以上基團(例如烷基、伸烷基、烷基環烷基、烷氧基、脒基烷氧基、胍基烷氧基、烷基羰基胺基烷氧基、雜環基烷氧基、雜芳基烷氧基、胺基烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、鹵烷基胺基、羥基烷基胺基、脒基烷基胺基、胍基烷基胺基、胺基烷基、胺基烷基胺基、胺基烷氧基、烷基胺基烷氧基芳氧基、烷基胺基、烷基羰基胺基、烷基胺基烷基、胺基羰基、烷基胺基羰基、烷基羰基胺基烷氧基、胺基羰基烷基、胺基羰基環烷基烷基、硫代烷基、芳基、芳烷基、芳基烷氧基、芳基烷基胺基、羧基烷基、氰基烷基、環烷基、環烷基氧基、環烷基胺基、氰基環烷基、環烷基

胺基羰基、環烷基烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、雜環基、雜環基氧基、雜環基胺基、*N*-雜環基、雜環基烷基、雜環基烷氧基、雜環基烷基胺基、雜芳基、*N*-雜芳基、雜芳基烷基、雜芳基烷氧基、雜芳基烷基胺基、羥基烷基胺基、磷酸烷氧基及/或羥基烷基)中之任一者的至少一個氫原子(例如1個、2個、3個或所有氫原子)經連至諸如(但不限於)以下非氫原子之一鍵置換：鹵素原子，諸如F、Cl、Br及I；諸如羥基、烷氧基及酯基之基團中之氧原子；諸如硫醇基、硫代烷基、碲基、碲醯基及亞碲基之基團中之硫原子；諸如胺、醯胺、烷基胺、二烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺、二芳基胺、*N*-氧化物、醯亞胺及烯胺之基團中之氮原子；諸如三烷基矽烷基、二烷基芳基矽烷基、烷基二芳基矽烷基及三芳基矽烷基之基團中之矽原子；及各種其他基團中之其他雜原子。「經取代」亦意指以上基團中之任一者的一或多個氫原子經連至以下雜原子的高價態鍵(例如雙鍵或參鍵)置換，諸如側氧基、羰基、羧基及酯基中之氧；及諸如亞胺、肟、腙及肟之基團中的氮。舉例而言，「經取代」包括以上基團中之任一者的一或多個氫原子經- NR_gR_h 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{OR}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{SO}_2\text{R}_h$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{OR}_g$ 、 $-\text{SR}_g$ 、 $-\text{SOR}_g$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}_g$ 、 $=\text{NSO}_2\text{R}_g$ 及 $-\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$ 置換。「經取代」亦意指以上基團中之任一者的一或多個氫原子經 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$ 置換。在前述內容中， R_g 及 R_h 相同或不同且獨立地為氫、烷基、烷氧基、烷基胺基、硫代烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、鹵烷基、雜環基、*N*-雜環基、雜環基烷基、雜芳基、*N*-雜芳基及/或雜芳基烷基。「經取代」另外意指以上基團中之任一者的一或多個氫原子經連至以下之一鍵置換：胺基、氰基、羥基、亞胺基、硝基、側氧基、硫酮基、鹵基、烷基、烷氧基、烷基胺基、硫代烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基

烷基、鹵烷基、雜環基、*N*-雜環基、雜環基烷基、雜芳基、*N*-雜芳基及/或雜芳基烷基。另外，上述取代基中之每一者亦可視情況經以上取代基中之一或多者取代。

「親電子劑」或「親電子部分」為能夠與親核劑(例如具有孤對電子、負電荷、部分負電荷及/或過量電子的部分，例如-SH基團)反應的任何部分。親電子劑通常為電子稀少的或包含電子稀少的原子。在某些實施例中，親電子劑含有正電荷或部分正電荷，具有含有正電荷或部分正電荷的共振結構或為其中電子之非定域化或極化引起一或多個原子含有正電荷或部分正電荷的部分。在一些實施例中，親電子劑包含共軛雙鍵，例如 α,β -不飽和羰基或 α,β -不飽和硫羰基化合物。

術語「有效量」或「治療有效量」係指本文所述之化合物足以達成預定應用(包括(但不限於)如下文所定義之疾病治療)的量。治療有效量可視以下而變化：預定的治療應用(活體內)，或所治療之個體及疾病病狀，例如個體之體重及年齡、疾病病狀之嚴重程度、投藥方式及其類似因素，其可易於由一般熟習此項技術者確定。術語亦適用於誘導靶細胞發生特定反應(例如血小板黏著性及/或細胞遷移減少)的劑量。特定劑量將視以下而變化：所選特定化合物、所依循之給藥方案、其是否與其他化合物組合投與、投藥時序、其所投與之組織及載運其之實體遞送系統。

如本文所用，「治療(treatment或treating)」係指在疾病、病症或醫學病狀方面獲得有益或所要結果(包括(但不限於)治療益處及/或預防益處)的途徑。治療益處意謂根除或改善所治療的潛在病症。另外，經由根除或改善與潛在病症相關聯之一或多種生理症狀來達成治療益處，從而觀測到個體之好轉，儘管該個體仍可能罹患潛在病症。在某些實施例中，對於預防益處，將組合物投與處於罹患特定疾病之風險下的個體，或投與報導疾病之一或多種生理症狀的個體，即使可

能尚未診斷出此疾病。

「治療作用」，如該術語在本文中所用，涵蓋如上文所述的治療益處及/或預防益處。預防作用包括延遲或消除疾病或病狀之出現、延遲或消除疾病或病狀之症狀發作、減緩、阻止或逆轉疾病或病狀之進展，或其任何組合。

如本文所用，術語「共投與」、「與……組合投與」及其文法等效物涵蓋向包括人類之動物投與兩種或兩種以上藥劑，使得兩種藥劑及/或其代謝物同時存在於個體中。共投與包括以各別組合物同時投與、以各別組合物在不同時間投與、或以兩種藥劑皆存在之組合物投與。

「醫藥學上可接受之鹽」包括酸加成鹽及鹼加成鹽。

以游離鹼或游離酸形式存在之所有本發明化合物(亦即結構(I)、(II)或(III)之化合物)可藉由熟習此項技術者已知的方法用適當無機或有機鹼或酸處理而轉化成其醫藥學上可接受之鹽。本發明化合物之鹽可藉由標準技術轉化成其游離鹼或酸形式。

「醫藥學上可接受之酸加成鹽」係指保留游離鹼之生物有效性及特性，合乎生物學或其他方面需要，且由無機酸(諸如(但不限於)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物)及有機酸(諸如(但不限於)乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、褐藻酸、抗壞血酸、天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、樟腦酸、樟腦-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、檸檬酸、環己胺磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羥基乙烷磺酸、甲酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、龍膽酸、葡糖庚酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、麩胺酸、戊二酸、2-側氧基-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、馬尿酸、異丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、杏仁酸、甲烷磺酸、黏液酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、菸鹼

酸、油酸、乳清酸、乙二酸、棕櫚酸、雙羥萘酸、丙酸、焦麩胺酸、丙酮酸、水楊酸、4-胺基水楊酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸、十一碳烯酸及其類似物)形成之鹽。

「醫藥學上可接受之鹼加成鹽」係指保留游離酸之生物有效性及特性，合乎生物學或其他方面需要之鹽。此等鹽由無機鹼或有機鹼與游離酸加成製備。衍生自無機鹼之鹽包括(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及其類似鹽。較佳無機鹽為銨鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽包括(但不限於)以下鹽：一級胺、二級胺及三級胺、經取代之胺(包括天然存在之經取代之胺)、環胺及鹼性離子交換樹脂，諸如氨、異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、丹醇(deanol)、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因(procaine)、海卓胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、苺苺乙胺、苺星青黴素(benzathine)、乙二胺、葡萄糖胺、甲基還原葡萄糖胺、可可豆鹼、三乙醇胺、緩血酸胺、嘌呤、哌嗪、哌啶、*N*-乙基哌啶、多元胺樹脂及其類似物。尤其較佳之有機鹼為異丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二環己胺、膽鹼及咖啡鹼。

術語「拮抗劑」及「抑制劑」可互換使用，且其係指具有抑制靶蛋白生物功能之能力的化合物，不論藉由抑制諸如KRAS、HRAS或NRAS G12C之蛋白的活性抑或表現。因此，術語「拮抗劑」及「抑制劑」係在靶蛋白之生物學作用之情形下定義。雖然本文中之較佳拮抗劑與標靶發生特異性相互作用(例如結合至標靶)，但藉由與靶蛋白作為其中成員之信號轉導路徑中的其他成員發生相互作用來抑制靶蛋白生物活性的化合物亦特別包括於此定義內。拮抗劑所抑制之較

佳生物活性與腫瘤之發展、生長或擴散相關聯。

如本文所用，術語「促效劑」係指具有引發或增強靶蛋白生物功能之能力的化合物，不論藉由抑制靶蛋白之活性抑或表現。因此，術語「促效劑」係在靶多肽之生物學作用之情形下定義。雖然本文中之較佳促效劑與標靶發生特異性相互作用(例如結合至標靶)，但藉由與靶多肽作為其中成員之信號轉導路徑中的其他成員發生相互作用來引發或增強靶多肽之生物活性的化合物亦特別包括於此定義內。

如本文所用，「藥劑」或「生物活性劑」係指生物、醫藥或化學化合物或其他部分。非限制性實例包括簡單或複雜的有機或無機分子、肽、蛋白質、寡核苷酸、抗體、抗體衍生物、抗體片段、維生素衍生物、碳水化合物、毒素或化學治療用化合物。可合成各種化合物，例如小分子及寡聚物(例如寡肽及寡核苷酸)，及基於各種核心結構的合成有機化合物。另外，各種天然來源可提供化合物以供篩選，諸如植物或動物提取物及其類似物。

「信號轉導」為刺激或抑制性信號傳遞至細胞中及在細胞內傳遞以誘發細胞內反應的過程。信號轉導路徑調節劑係指調節與該特定信號轉導路徑對應之一或多種細胞蛋白之活性的化合物。調節劑可增大(促效劑)或抑制(拮抗劑)信號轉導分子之活性。

「抗癌劑」、「抗腫瘤劑」或「化學治療劑」係指適用於治療贅生性病狀的任何藥劑。一類抗癌劑包含化學治療劑。「化學療法」意指藉由各種方法，包括靜脈內、經口、肌肉內、腹膜內、膀胱內、皮下、經皮、經頰或吸入或以栓劑形式，將一或多種化學治療藥物及/或其他藥劑投與癌症患者。

術語「細胞增殖」係指細胞數目因分裂而變化的一種現象。此術語亦涵蓋細胞形態已根據增殖信號而變化(例如尺寸增加)的細胞生長。

涉及生物活性劑之術語「選擇性抑制(selective inhibition或selectively inhibit)」係指該藥劑經由與標靶的直接或間接相互作用而與脫靶信號傳導活性相比優先降低標靶信號傳導活性的能力。

「個體」係指動物，諸如哺乳動物，例如人類。本文所述之方法可適用於人類治療及獸醫應用。在一些實施例中，個體為哺乳動物，且在一些實施例中，個體為人類。

「哺乳動物」包括人類，及馴養動物(諸如實驗動物及家養寵物(例如貓、犬、豬、牛、綿羊、山羊、馬、兔))與非馴養動物(諸如野生動物)，及其類似動物。

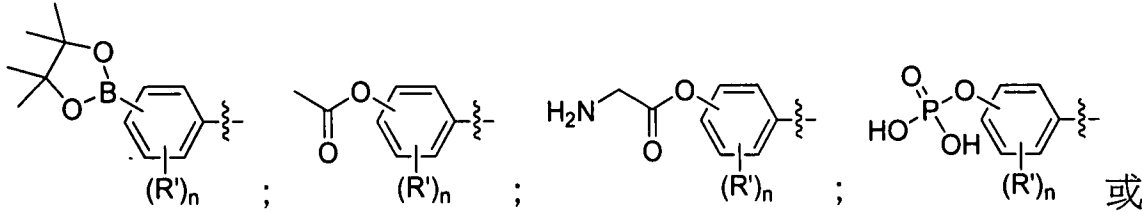
「放射療法」意指使用從業者已知的常規方法及組合物使個體暴露於放射線發射體，諸如 α 粒子發射放射性核種(例如銨及釷放射性核種)、低線性能量轉移(LET)放射線發射體(亦即 β 發射體)、轉化電子發射體(例如銨-89及釷-153-EDTMP，或高能放射線，包括(但不限於)x射線、 γ 射線及中子。

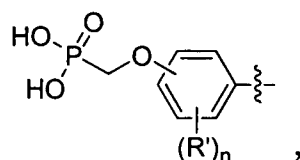
「抗癌劑」、「抗腫瘤劑」或「化學治療劑」係指適用於治療贅生性病狀的任何藥劑。一類抗癌劑包含化學治療劑。「化學療法」意指一或多種化學治療藥物及/或其他藥劑藉由各種方法(包括靜脈內、經口、肌肉內、腹膜內、膀胱內、皮下、經皮、經頰或吸入或以栓劑形式)投與癌症患者。

「前藥」意欲指示可在生理學條件下或藉由溶劑分解而轉化成本文所述之生物學活性化合物(例如結構(I)、(II)或(III)之化合物)的化合物。因此，術語「前藥」係指醫藥學上可接受之生物學活性化合物之前驅物。在一些態樣中，前藥在投與個體時無活性，但例如藉由水解而活體內轉化成活性化合物。前藥化合物常常在哺乳動物生物體中提供溶解性、組織相容性或延遲釋放之優勢(參見例如Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), 第7-9、21-24頁 (Elsevier, Amsterdam)。

前藥之論述提供於Higuchi, T.等人, 「Pro-drugs as Novel Delivery Systems,」 A.C.S. Symposium Series, 第14卷及Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche 編, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中, 其皆以全文引用的方式併入本文中。術語「前藥」亦意欲包括任何共價鍵結的載劑, 當此類前藥投與哺乳動物個體時, 其活體內釋放活性化合物。如本文所述之活性化合物之前藥通常藉由修飾活性化合物中存在之官能基來製備, 其方式為使得修飾在常規操作中或在活體內裂解為親本活性化合物。前藥包括其中羥基、胺基或巯基鍵結至任何基團的化合物, 當活性化合物之前藥投與哺乳動物個體時, 該基團裂解而分別形成游離羥基、游離胺基或游離巯基。前藥之實例包括(但不限於)活性化合物中之羥基官能基之乙酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物, 或胺官能基之乙醯胺、甲醯胺及苯甲醯胺衍生物, 及其類似物。

在一些實施例中, 前藥包括具有磷酸、磷酸烷氧基、酯或醯酸酯取代基之結構(I)、(II)或(III)之化合物。在不受理論束縛的情況下, 咸信此類取代基在生理學條件下轉化成羥基。因此, 實施例包括本文所揭示之化合物中之任一者, 其中羥基已經磷酸基、磷酸烷氧基、酯基或醯酸酯基(例如磷酸基或磷酸烷氧基)置換。舉例而言, 在一些實施例中, R¹部分上之羥基經磷酸基、磷酸烷氧基、酯基或醯酸酯基(例如磷酸基或烷氧基磷酸基)置換。某些實施例之例示性前藥因此包括具有以下R¹部分中之一者的化合物:





其中各R'獨立地為H或視情況選用之取代基，且n為1、2、3或4。

術語「活體內」係指事件發生於個體體內。

本文所揭示之本發明實施例亦意欲涵蓋藉由使一或多個原子經具有不同原子質量或質量數之原子置換而經同位素標記之所有醫藥學上可接受之結構(I)、(II)或(III)之化合物。可併入所揭示之化合物中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘之同位素，分別諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 及 ^{125}I 。此等放射性標記的化合物可用於幫助測定或量測化合物之有效性，該測定或量測藉由表徵例如作用位點或模式或結合至藥理學上重要作用位點之親和力來進行。某些經同位素標記之結構(I)、(II)或(III)之化合物(例如併入放射性同位素的彼等化合物)可用於藥物及/或受質組織分佈研究。放射性同位素氚(亦即 ^3H)及碳-14(亦即 ^{14}C)由於其容易併入及現成偵測手段而尤其適用於此目的。

經諸如氘(亦即 ^2H)之較重同位素取代可提供由較大代謝穩定性引起之某些治療優勢，例如活體內半衰期延長或劑量需求降低，且因此在某些情況下為較佳的。

經正電子發射同位素(諸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N)取代可適用於正電子發射斷層攝影術(PET)研究，以檢查受質受體佔用率。經同位素標記之結構(I)、(II)或(III)之化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由類似於如下所述之製備及實例中所述之方法的方法使用適當經同位素標記之試劑代替先前使用之未標記試劑來製備。

某些實施例亦意欲涵蓋所揭示之化合物的活體內代謝產物。此類產物可例如由所投與化合物之氧化、還原、水解、醯胺化、酯化及其類似作用產生，主要由於酶促方法產生。因此，實施例包括藉由包含向哺乳動物投與本發明化合物持續足以產生其代謝產物之時段的方法而產生的化合物。此類產物通常藉由向動物(諸如大鼠、小鼠、天竺鼠、猴)或向人類投與可偵測劑量之放射性標記之本發明化合物，使代謝進行足夠時間且將其轉化產物自尿液、血液或其他生物樣品分離來鑑別。

「穩定化合物」及「穩定結構」意欲指示足夠穩固能經受自反應混合物分離至適用純度且調配成有效治療劑的化合物。

結晶常常產生本發明化合物之溶劑合物。如本文所用，術語「溶劑合物」係指包含一或多個本發明化合物之分子與一或多個溶劑分子之聚集物。在一些實施例中，溶劑為水，在此情況下，溶劑合物為水合物。或者，在其他實施例中，溶劑為有機溶劑。因此，本發明化合物可以水合物(包括單水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物及其類似物)形式以及相應溶劑化形式存在。在一些態樣中，本發明化合物為真實溶劑合物，而在其他情況下，本發明化合物僅固持偶存的水或為水加一些偶存溶劑之混合物。

「視情況(Optional或optionally)」意指隨後描述之事件或情形可能發生或可能不發生，且該描述包括該事件或情形發生之情況及不發生之情況。舉例而言，「視情況經取代之芳基」意指芳基可能經取代或可能未經取代且該描述包括經取代之芳基及不具有取代基之芳基。

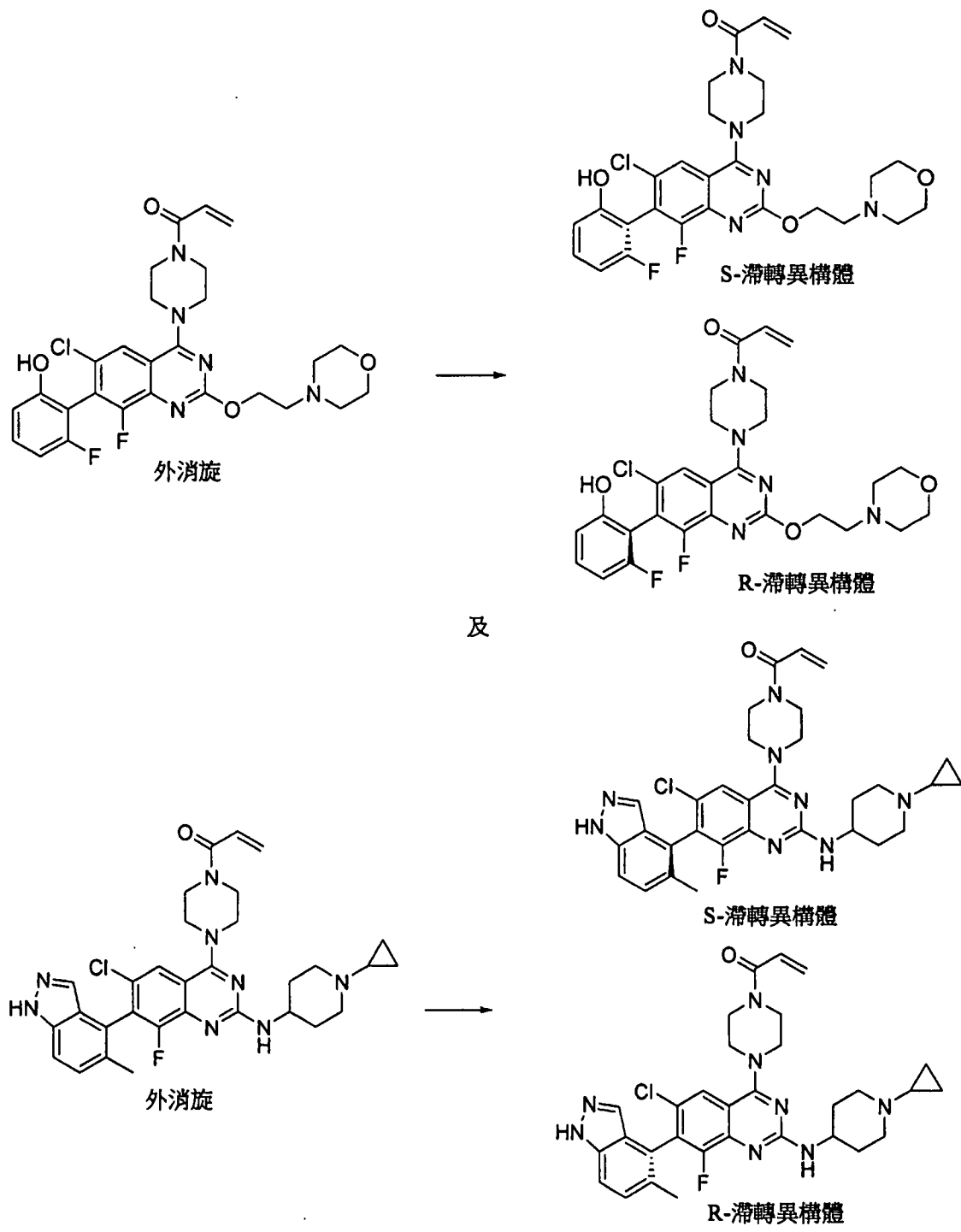
「醫藥組合物」係指本發明化合物與此項技術中普遍接受用於將生物學活性化合物遞送至哺乳動物(例如人類)之介質的調配物。此類介質包括其所有醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

「醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑」包括(但不限於)任

何佐劑、載劑、賦形劑、滑動劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、染料/著色劑、增香劑、界面活性劑、濕潤劑、分散劑、懸浮劑、穩定劑、等張劑、溶劑或乳化劑，其已經美國食品及藥物管理局(the United States Food and Drug Administration)核准為可接受用於人類或馴養動物。

本發明化合物(亦即結構(I)、(II)或(III)之化合物)或其醫藥學上可接受之鹽可含有一或多個不對稱中心，且可因此產生依據絕對立體化學定義為(*R*)-或(*S*)-或就胺基酸而言定義為(*D*)-或(*L*)-之對映異構體、非對映異構體及其他立體異構形式。實施例因此包括所有此類可能的異構體，以及其外消旋及光學純形式。光學活性之(+)及(-)、(*R*)-及(*S*)-或(*D*)-及(*L*)-異構體可使用對掌性合成子(synthon)或對掌性試劑來製備，或使用習知技術(例如層析及分步結晶)來解析。用於個別對映異構體之製備/分離的習知技術包括由適合光學純前驅物對掌性合成或使用例如對掌性高壓液相層析(HPLC)對外消旋體(或鹽或衍生物之外消旋體)進行解析。當本文所述之化合物含有烯系雙鍵或其他幾何不對稱中心時且除非另外規定，否則意欲化合物包括E及Z幾何異構體。同樣，亦意欲包括所有互變異構形式。

本發明之實施例包括本發明化合物之所有方式的旋轉異構體及構形上受限的狀態。亦包括滯轉異構體，其為由於圍繞單鍵旋轉受阻而產生的立體異構體，其中歸因於立體應變或其他促成因素的能量差異形成足夠高的旋轉障礙以允許個別構象異構體分離。舉例而言，某些本發明化合物可以滯轉異構體之混合物形式存在或經純化或增濃以存在一種滯轉異構體。以滯轉異構體形式存在之化合物的非限制性實例包括以下化合物：



「立體異構體」係指由相同鍵所鍵結之相同原子構成但具有不可互換的不同三維結構之化合物。本發明涵蓋各種立體異構體及其混合物且包括「對映異構體」，對映異構體係指分子互為不可重疊之鏡像的兩種立體異構體。

「互變異構體」係指質子自分子之一個原子移位至同一分子之另一原子。實施例因此包括所揭示之化合物的互變異構體。

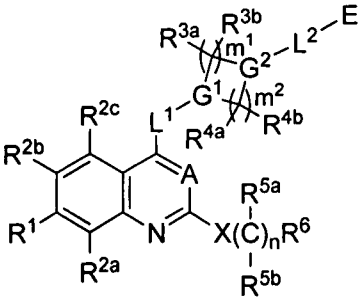
本文所用之化學命名方案及結構圖為I.U.P.A.C.命名法系統之修改形式，其使用ACD/命名9.07版軟體程式及/或ChemDraw Ultra 11.0.1版軟體命名程式(CambridgeSoft)。對於本文所用的複雜化學名稱，取代基通常在其所連接之基團之前命名。舉例而言，環丙基乙基包含具有環丙基取代基之乙基主鏈。除非下文描述，否則本文化學結構圖中標識所有鍵，但其中一些碳原子上的所有鍵假定鍵結至足夠的氫原子以完成價數。

化合物

在一態樣中，本發明提供能夠選擇性結合至及/或調節G12C突變KRAS、HRAS或NRAS蛋白的化合物。化合物可藉由與胺基酸反應來調節G12C突變KRAS、HRAS或NRAS蛋白。儘管不希望受理論束縛，但本發明申請者相信在一些實施例中，本發明化合物藉由與G12C突變KRAS、HRAS或NRAS蛋白之12位置處的半胱胺酸形成共價鍵而與G12C突變KRAS、HRAS或NRAS蛋白選擇性反應。藉由結合至半胱胺酸12，本發明化合物可將G12C突變KRAS、HRAS或NRAS之開關II鎖定為無活性階段。此無活性階段可不同於結合GTP及GDP之KRAS、HRAS或NRAS所觀測到的無活性階段。一些本發明化合物亦能夠干擾開關I構形。一些本發明化合物可促進經結合之KRAS、HRAS或NRAS結合至GDP而非GTP，且因此將KRAS、HRAS或NRAS隔離成無活性KRAS、HRAS或NRAS GDP狀態。由於結合至KRAS、HRAS或NRAS的效應子對開關I及II之構形高度敏感，因此此等化合物之不可逆結合可中斷KRAS、HRAS或NRAS下游信號傳導。

結構(I)之化合物

在本發明之一個實施例中，提供具有作為G12C突變KRAS、HRAS或NRAS蛋白之調節劑之活性的化合物，該等化合物具有以下結構(I)：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或前藥，其中：

A為N或CR'；

G¹及G²各自獨立地為N或CH；

L¹為一鍵或NR⁷；

R'為H、氰基、烷基、環烷基、胺基、胺基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、胺基烷氧基、烷基胺基烷氧基、烷基胺基、烷基胺基烷基、胺基烷基胺基、羧基烷基、烷基羰基胺基、胺基羰基、烷基胺基羰基或胺基羰基烷基；

L²為一鍵或伸烷基；

R¹為芳基或雜芳基；

R^{2a}、R^{2b}及R^{2c}各自獨立地為H、胺基、氰基、鹵基、羥基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基胺基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷氧基；C₃-C₈環烷基、雜環基烷基、C₁-C₆炔基、C₁-C₆烯基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基、胺基羰基、雜芳基或芳基；

R^{3a}及R^{3b}在每次出現時獨立地為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₃-C₈環烷基、雜環基烷基、C₁-C₆炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基；或R^{3a}與R^{3b}連接形成側氧基、碳環或雜環；或R^{3a}為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₃-C₈環烷

基、雜環基烷基、C₁-C₆炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基，且R^{3b}與R^{4b}連接形成碳環或雜環；

R^{4a}及R^{4b}在每次出現時獨立地為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₃-C₈環烷基、雜環基烷基、C₁-C₆炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基；或R^{4a}與R^{4b}連接形成側氧基、碳環或雜環；或R^{4a}為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₃-C₈環烷基、雜環基烷基、C₁-C₆炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基，且R^{4b}與R^{3b}連接形成碳環或雜環；

R^{5a}及R^{5b}在每次出現時獨立地為H、羥基、鹵基或C₁-C₆烷基，或R^{5a}與R^{5b}連接形成側氧基；

當R¹為經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基芳基時，R⁶為胺基、氰基、經取代之烷基、鹵烷基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基；或經取代或未經取代之：C₁-C₆烷基磷醯基、C₁-C₆烷基磷醯基胺基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；或當R¹為經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基芳基時，R⁶為甲基；

R⁷在每次出現時獨立地為H、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基或雜環基；

m¹及m²各自獨立地為1、2或3；

n為0至6之整數；

X為一鍵、-O-、-NR⁷-或-S-；及

E為能夠與KRAS、HRAS或NRAS G12C突變蛋白之12位置處之半

脘胺酸殘基形成共價鍵的親電子部分。

在一些實施例中，除非另外規定，否則烷基、伸烷基、芳基、雜芳基、炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基、烷基磷醯基、烷基磷醯基胺基、胺基羰基、烷基胺基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基；環烷基、雜環基烷基、雜芳基烷氧基、雜芳基烷基胺基及碳環與雜環在每次出現時視情況經一或多個取代基取代。

在結構(I)之一些實施例中：

A為N、CH或C-CN；

G¹及G²各自獨立地為N或CH；

L¹為一鍵或NR⁷；

L²為一鍵或伸烷基；

R¹為芳基或雜芳基；

R^{2a}、R^{2b}及R^{2c}各自獨立地為H、胺基、氰基、鹵基、羥基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基胺基、C₁-C₆鹵烷基(例如CF₃)、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷氧基；C₃-C₈環烷基、雜環烷基、雜芳基或芳基；

R^{3a}及R^{3b}在每次出現時獨立地為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₁-C₆炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基；或R^{3a}與R^{3b}連接形成側氧基、碳環或雜環；或R^{3a}為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₁-C₆炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基，且R^{3b}與R^{4b}連接形成碳環或雜環；

R^{4a}及R^{4b}在每次出現時獨立地為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₁-C₆炔基、羥基

烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基；或 R^{4a} 與 R^{4b} 連接形成側氧基、碳環或雜環；或 R^{4a} 為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₁-C₆炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基，且 R^{4b} 與 R^{3b} 連接形成碳環或雜環；

R^{5a} 及 R^{5b} 在每次出現時獨立地為H、羥基、鹵基或C₁-C₆烷基，或 R^{5a} 與 R^{5b} 連接形成側氧基；

當 R^1 為經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基芳基時， R^6 為胺基、氰基、經取代之C₁-C₆烷基、鹵烷基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基；或經取代或未經取代之：C₁-C₆烷基磷醯基、C₁-C₆烷基磷醯基胺基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；或當 R^1 為經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基芳基時， R^6 為甲基；

R^7 在每次出現時獨立地為H、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基或雜環基；

m^1 及 m^2 各自獨立地為1、2或3；

n 為0至6之整數；

X為一鍵、-O-、-NR⁷-或-S-；及

E為能夠與KRAS、HRAS或NRAS G12C突變蛋白之12位置處之半胱胺酸殘基形成共價鍵的親電子部分。

在結構(I)之化合物的其他實施例中：

A為N；

G^1 及 G^2 各自獨立地為N或CH；

L^1 為一鍵或NR⁷；

L^2 為一鍵或伸烷基；

R^1 為芳基或雜芳基；

R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 各自獨立地為H、胺基、鹵基、羥基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_1 - C_6 鹵烷基(例如 CF_3)、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_8 環烷基、雜芳基或芳基；

R^{3a} 及 R^{3b} 在每次出現時獨立地為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基；或 R^{3a} 與 R^{3b} 連接形成碳環或雜環；或 R^{3a} 為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基，且 R^{3b} 與 R^{4b} 連接形成碳環或雜環；

R^{4a} 及 R^{4b} 在每次出現時獨立地為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基；或 R^{4a} 與 R^{4b} 連接形成碳環或雜環；或 R^{4a} 為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基，且 R^{4b} 與 R^{3b} 連接形成碳環或雜環；

R^{5a} 及 R^{5b} 在每次出現時獨立地為H、羥基、鹵基或 C_1 - C_6 烷基，或 R^{5a} 與 R^{5b} 連接形成側氧基；

當 R^1 為經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基芳基時， R^6 為胺基、氰基、經取代之 C_1 - C_6 烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；或當 R^1 為經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基芳基時， R^6 為甲基；

R^7 在每次出現時獨立地為H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基或雜環烷基；

m^1 及 m^2 各自獨立地為1、2或3；

n 為0至6之整數；

X 為一鍵、 $-O-$ 、 $-NR^7-$ 或 $-S-$ ；及

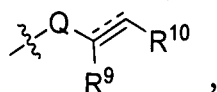
E 為能夠與KRAS、HRAS或NRAS G12C突變蛋白之12位置處之半胱胺酸殘基形成共價鍵的親電子部分。

在一些實施例中，當 R^1 為經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基芳基時， R^6 為胺基、氰基、經取代之 C_1-C_6 烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；或當 R^1 為經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基芳基時， R^6 為甲基。

在一些不同實施例中， A 為 N 。在其他實施例中， A 為 $C-CN$ 。在其他實施例中， A 為 CH 。

E 之結構不受特別限制，只要其能夠與親核劑(諸如KRAS、HRAS或NRAS G12C突變蛋白之12位置處的半胱胺酸殘基)形成共價鍵即可。因此，較佳為能夠與親核劑反應(例如藉由形成共價鍵)的部分。在某些實施例中， E 能夠與適當反應性親核劑以共軛加成方式(例如1,4-共軛加成)反應。在一些實施例中， E 包含共軛 π 鍵，以便電子之非定域化使得至少一個原子(例如碳原子)具有正電荷、部分正電荷或極化鍵。在其他實施例中， E 包含一或多個鍵，其中形成鍵之兩個原子具有足夠不同的電負性，以便原子之一(例如碳原子)上存在部分正電荷(例如藉由鍵極化)。包含碳鹵素鍵、碳氧鍵或連至此項技術中已知之各種離去基之碳鍵的 E 部分為此類 E 部分之實例。

在前述某些實施例中， E 具有以下結構：



其中：

$\equiv$ 表示雙鍵或參鍵；

Q為-C(=O)-、-C(=NR^{8'})-、-NR⁸C(=O)-、-S(=O)₂-或-NR⁸S(=O)₂-；

R⁸為H、C₁-C₆烷基、羥基烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基、C₃-C₈環烷基或雜環烷基；

R^{8'}為H、-OH、-CN或C₁-C₆烷基；及

當≡為雙鍵時，則R⁹及R¹⁰各自獨立地為H、鹵基、氰基、羧基、C₁-C₆烷基、烷氧基羰基、胺基烷基、烷基胺基烷基、芳基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或羥基烷基，或R⁹與R¹⁰連接形成碳環、雜環或雜芳基環；

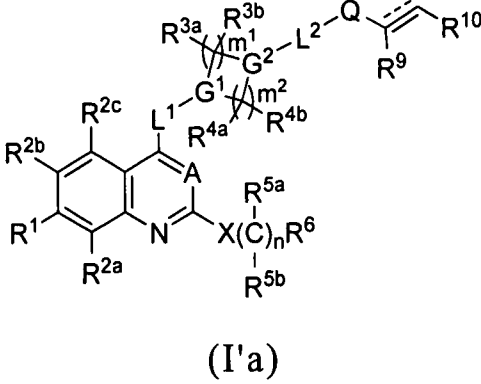
當≡為參鍵時；則R⁹不存在且R¹⁰為H、C₁-C₆烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基或羥基烷基。

在某些實施例中，當≡為雙鍵時，則R⁹及R¹⁰各自獨立地為H、氰基、C₁-C₆烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基或羥基烷基，或R⁹與R¹⁰連接形成碳環或雜環。

在一些前述實施例中，Q為-C(=O)-、-NR⁸C(=O)-、-S(=O)₂-或-NR⁸S(=O)₂-。

在一些其他前述實施例中，Q為-C(=NR^{8'})-，其中R^{8'}為H、-OH、-CN或C₁-C₆烷基。舉例而言，在一些實施例中，R^{8'}為H。在其他實施例中，R^{8'}為-CN。在其他實施例中，R^{8'}為-OH。

因此，在一些實施例中，化合物具有以下結構(I'a)：



其中：

≡表示雙鍵或參鍵；

Q為-C(=O)-、-C(=NR^{8'})-、-NR⁸C(=O)-、-S(=O)₂-或-NR⁸S(=O)₂-；

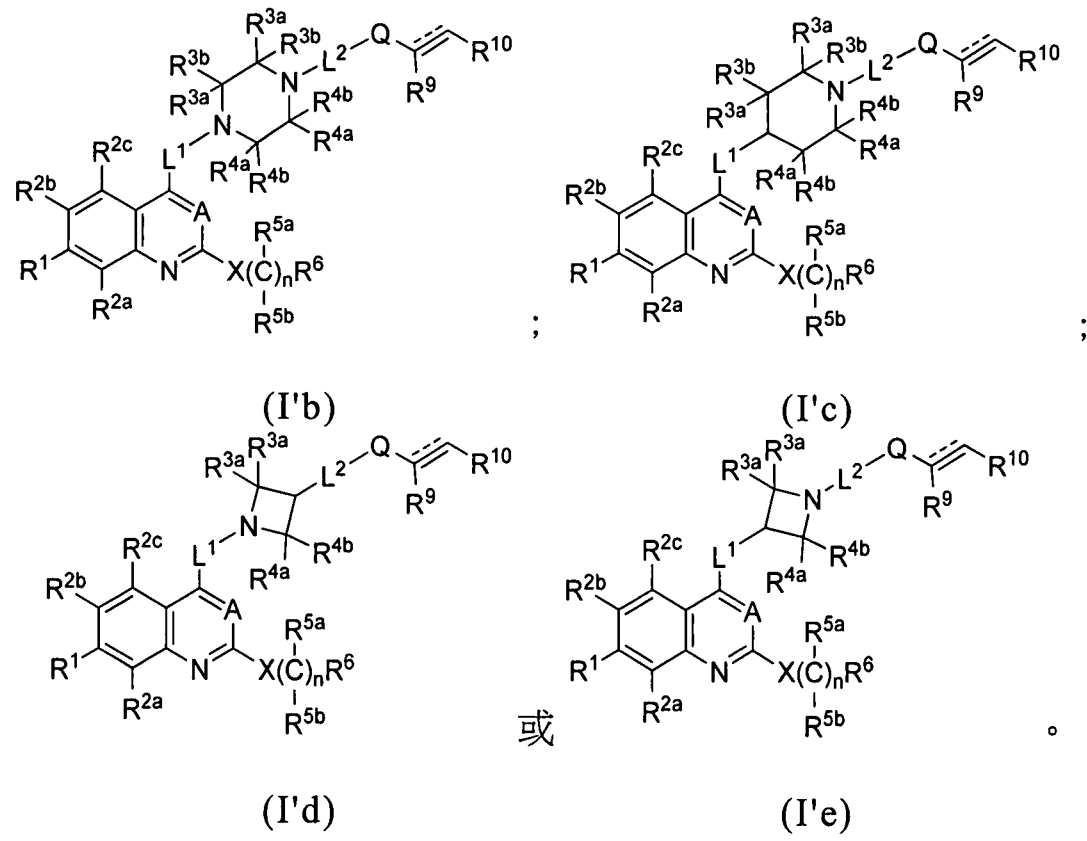
R⁸為H、C₁-C₆烷基、經基烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羧基烷基、C₃-C₈環烷基或雜環烷基；

R^{8'}為H、-OH、-CN或C₁-C₆烷基；

當≡為雙鍵時，則R⁹及R¹⁰各自獨立地為H、鹵基、氰基、羧基、C₁-C₆烷基、烷氧基羧基、胺基烷基、烷基胺基烷基、芳基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或經基烷基，或R⁹與R¹⁰連接形成碳環、雜環或雜芳基環；及

當≡為參鍵時，則R⁹不存在且R¹⁰為H、C₁-C₆烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基或經基烷基。

在其他實施例中，化合物具有以下結構(I'b)、(I'c)、(I'd)或(I'e)其中之一者：



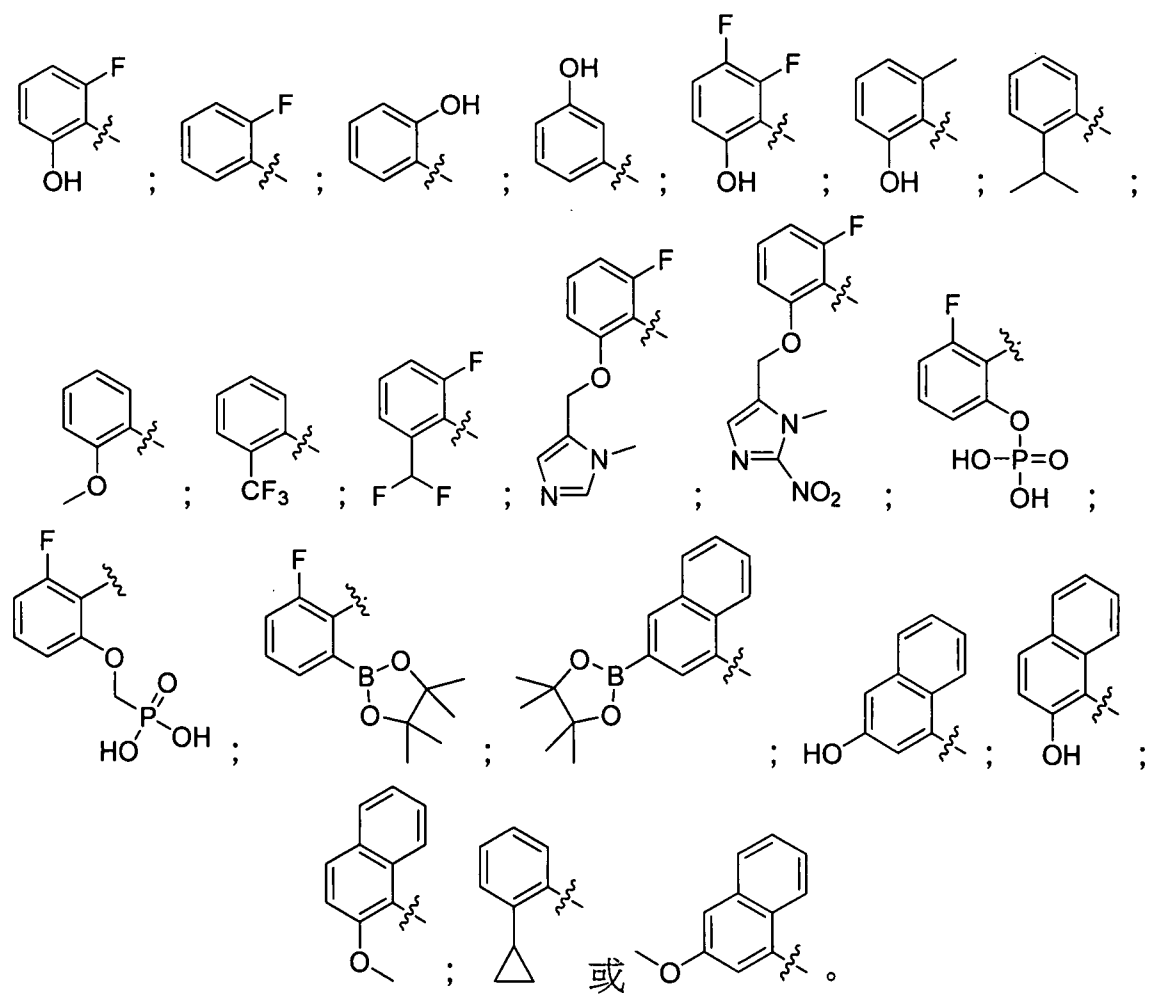
在結構(I)、(I'a)、(I'b)、(I'c)、(I'd)或(I'e)之化合物之任何前述實

施例中，A為N。在結構(I)、(I'a)、(I'b)、(I'c)、(I'd)或(I'e)之化合物的一些其他前述實施例中，A為C-CN。

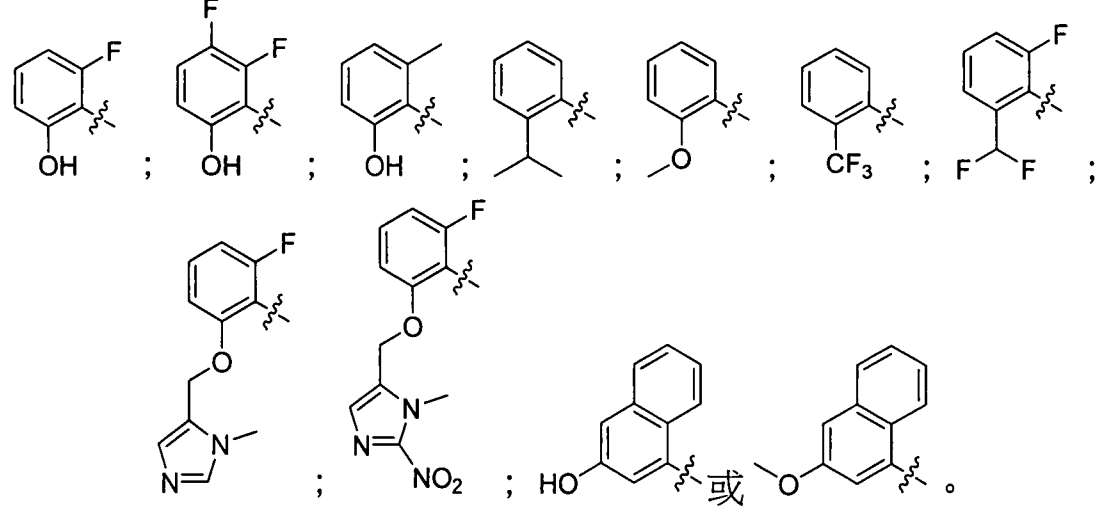
不希望受理論束縛，申請者相信正確選擇R¹取代基可在化合物之抑制活性(例如針對KRAS、HRAS或NRAS G12C)方面發揮作用。在一些實施例中，R¹為芳基或雜環基(例如雜芳基或脂族雜環基)，其中之每一者視情況經一或多個取代基取代。在一些實施例中，R¹能夠與KRAS、HRAS或NRAS G12C突變蛋白發生可逆的相互作用。在一些實施例中，R¹具有針對KRAS、HRAS或NRAS之高親和力且高度特異性針對G12C KRAS、HRAS或NRAS。在一些實施例中，R¹能夠與KRAS、HRAS或NRAS G12C發生疏水性相互作用。在一些實施例中，R¹能夠與G12C KRAS、HRAS或NRAS蛋白之各種殘基形成氫鍵。

在任何前述實施例中，R¹為芳基。舉例而言，在一些實施例中，R¹為苯基，且在其他實施例中，R¹為萘基。R¹經取代或未經取代。在一些特定實施例中，R¹經一或多個取代基取代。在一些實施例中，R¹經鹵基、胺基、羥基、C₁-C₆烷基、氰基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、烷基胺基、環烷基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、酰胺、-OC(=O)R、磷酸基、磷酸烷氧基或C₁-C₆烷基羰氧基或其組合取代，其中R為C₁-C₆烷基。舉例而言，在一些實施例中，R¹經鹵基、羥基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基或C₁-C₆烷基羰氧基或其組合取代。在不同實施例中，R¹經氟、氯、羥基、甲基、異丙基、環丙基、三氟甲基或甲氧基或其組合取代。在一些甚至更多實施例中，R¹經氟、羥基、甲基、異丙基、三氟甲基或甲氧基或其組合取代。

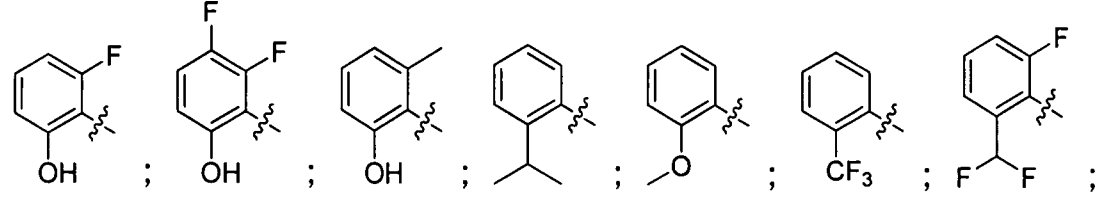
在一些實施例中，R¹具有以下結構中之一者：

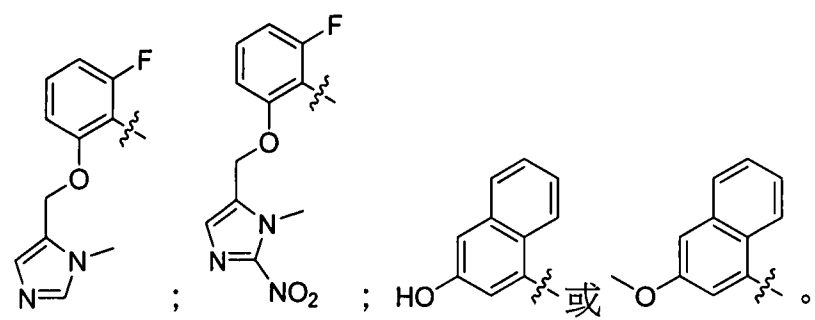


在一些更特定實施例中，R¹具有以下結構中之一者：

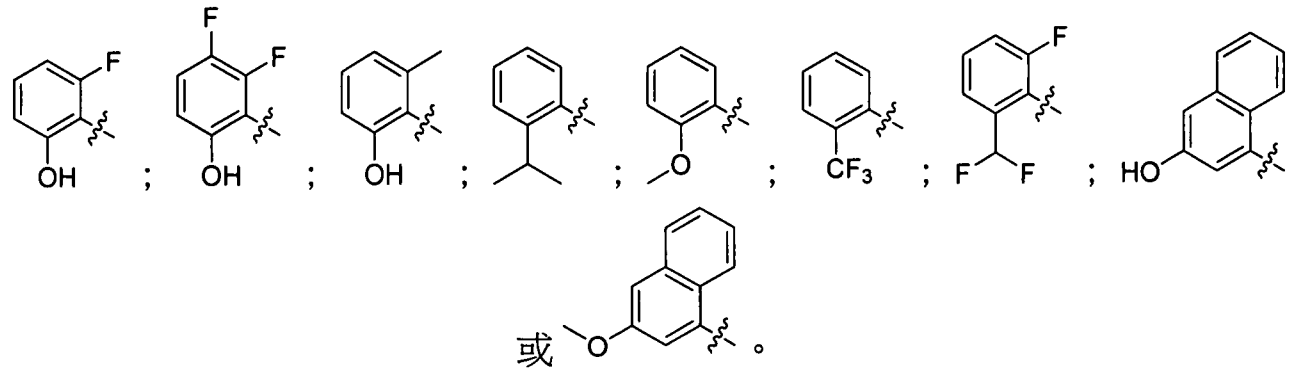


在一些特定實施例中，R¹具有以下結構中之一者：



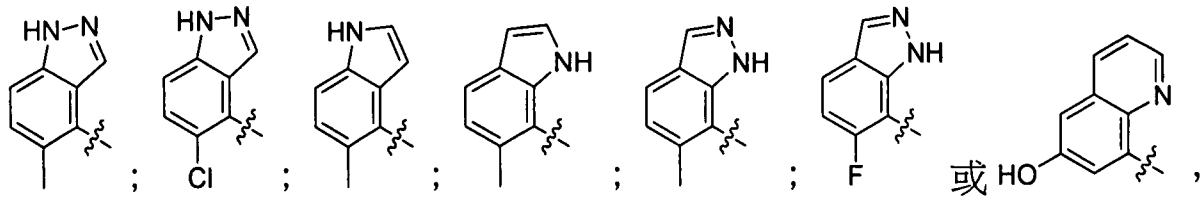


在不同實施例中， R^1 具有以下結構中之一者：

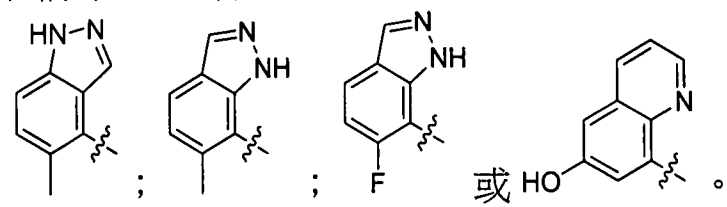


在前述化合物之一些不同實施例中， R^1 為雜芳基，例如包含氮之雜芳基。在其他實施例中， R^1 為吡啶基、吡咯基、苯并咪唑、苯并三唑或喹啉基，例如吡啶基或喹啉基。在更多實施例中， R^1 為經一或多個取代基取代之雜芳基。舉例而言，在某些實施例中， R^1 經經基、鹵基或 C_1 - C_6 烷基或其組合，例如經基或 C_1 - C_6 烷基取代。

在一些更特定實施例中， R^1 具有以下結構中之一者：



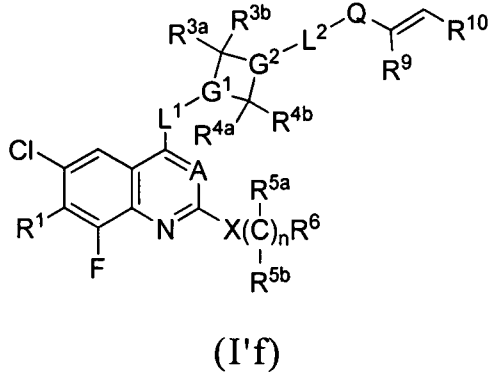
例如以下結構中之一者：



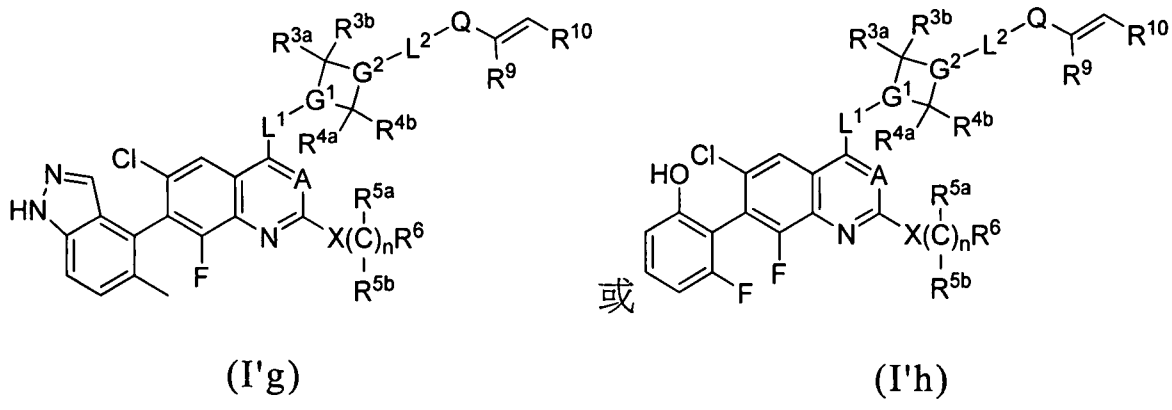
在一些實施例中， R^{2a} 及 R^{2b} 各自獨立地為鹵基、鹵烷基、烷基或烷氧基。在一些前述實施例中， R^{2c} 為H。在其他任何前述實施例中， R^{2a} 及 R^{2b} 各自為鹵基。在一些實施例中， R^{2a} 為氟、氯或甲氧基。舉例

而言，在一些實施例中， R^{2a} 為氟，且在其他實施例中， R^{2b} 為氯。在不同實施例中， R^{2b} 為氯、氟或 CF_3 。

在一些更特定實施例中，化合物具有以下結構(I'f)：

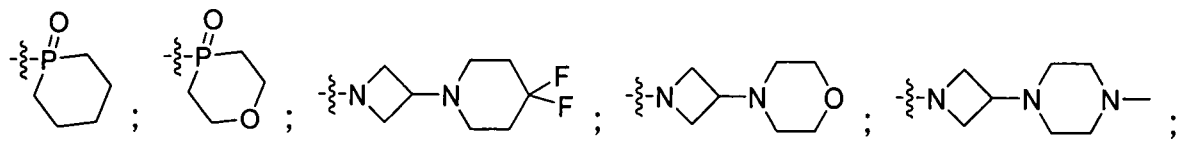


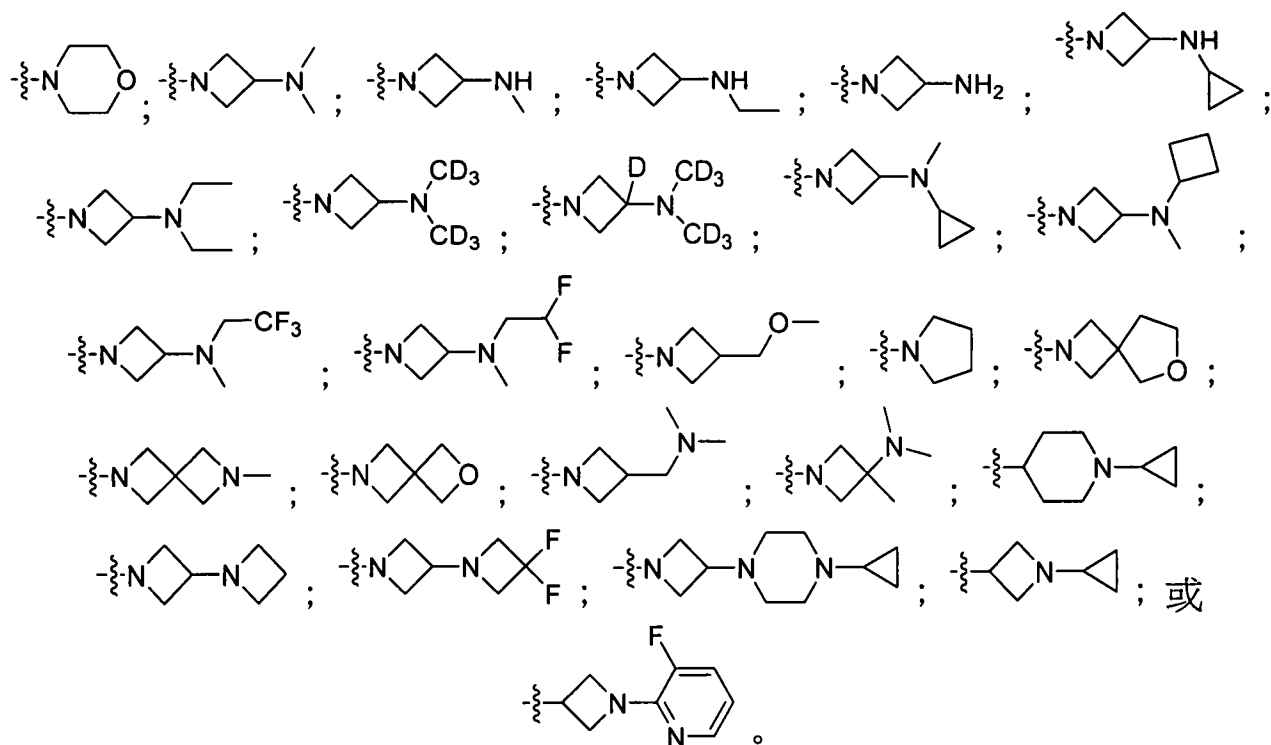
舉例而言，在甚至其他不同實施例中，化合物具有以下結構(I'g)或(I'h)中之一者：



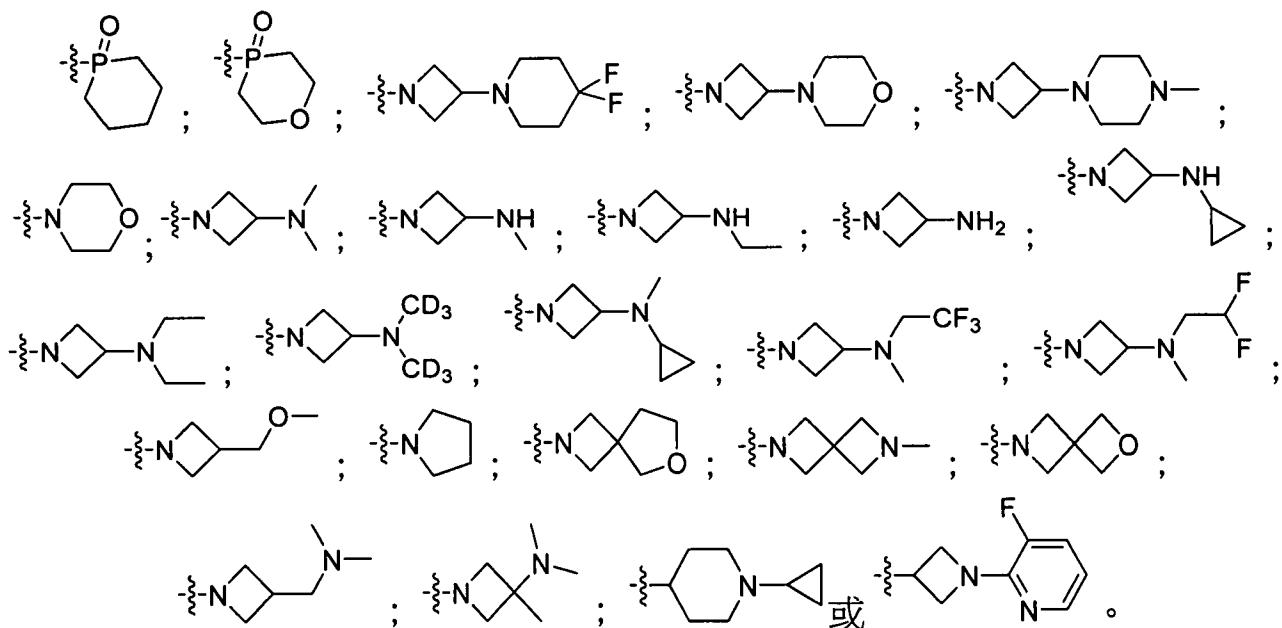
在結構(I'f)、(I'g)或(I'h)之化合物之任何前述實施例中，A為N。在結構(I'f)、(I'g)或(I'h)之化合物的一些其他前述實施例中，A為C-CN。

在一些其他前述實施例中，n為0，X為一鍵且 R^6 為雜環基。在一些此等實施例中， R^6 為氮雜環丁烷基、吡咯啉基、哌啉基或嗎啉基。在其他實施例中， R^6 經取代，例如在一些實施例中， R^6 經 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基胺基、雜環基或螺-雜環基或其組合取代。在一些實施例中， R^6 具有以下結構中之一者：

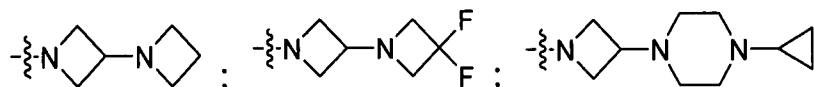




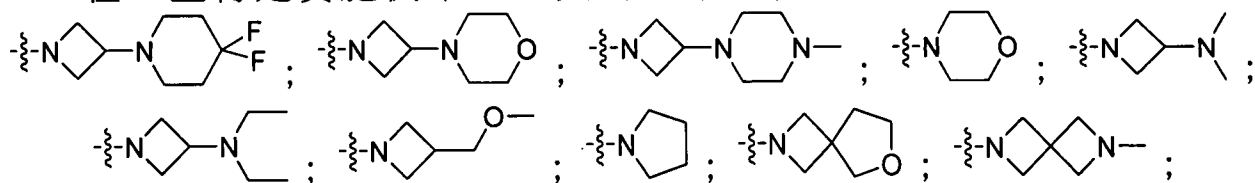
在一些其他不同實施例中， R^6 具有以下結構中之一者：

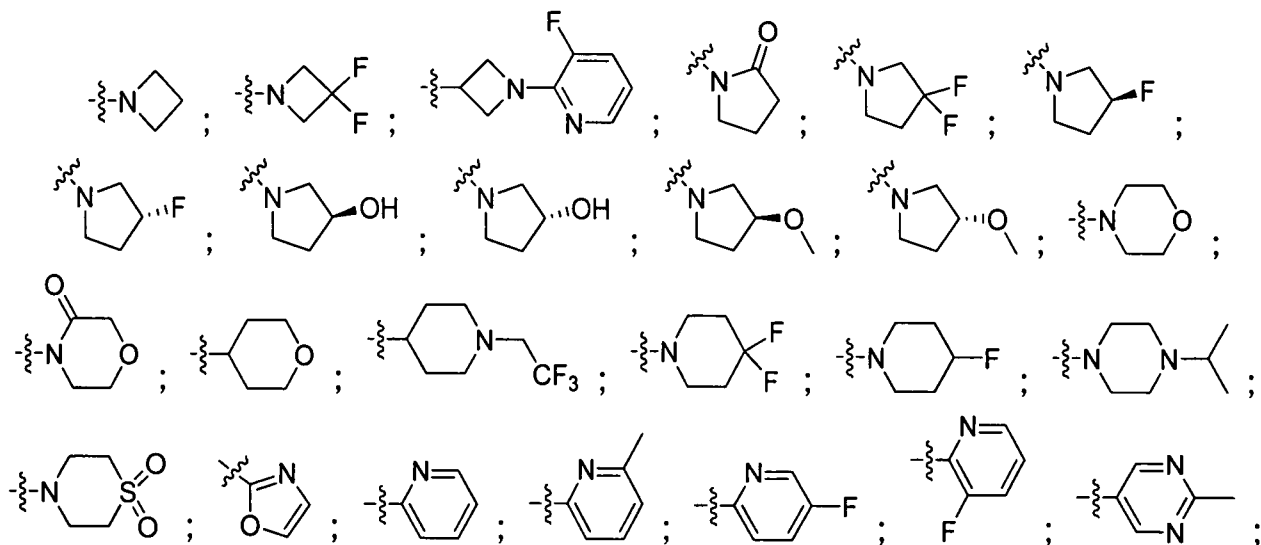
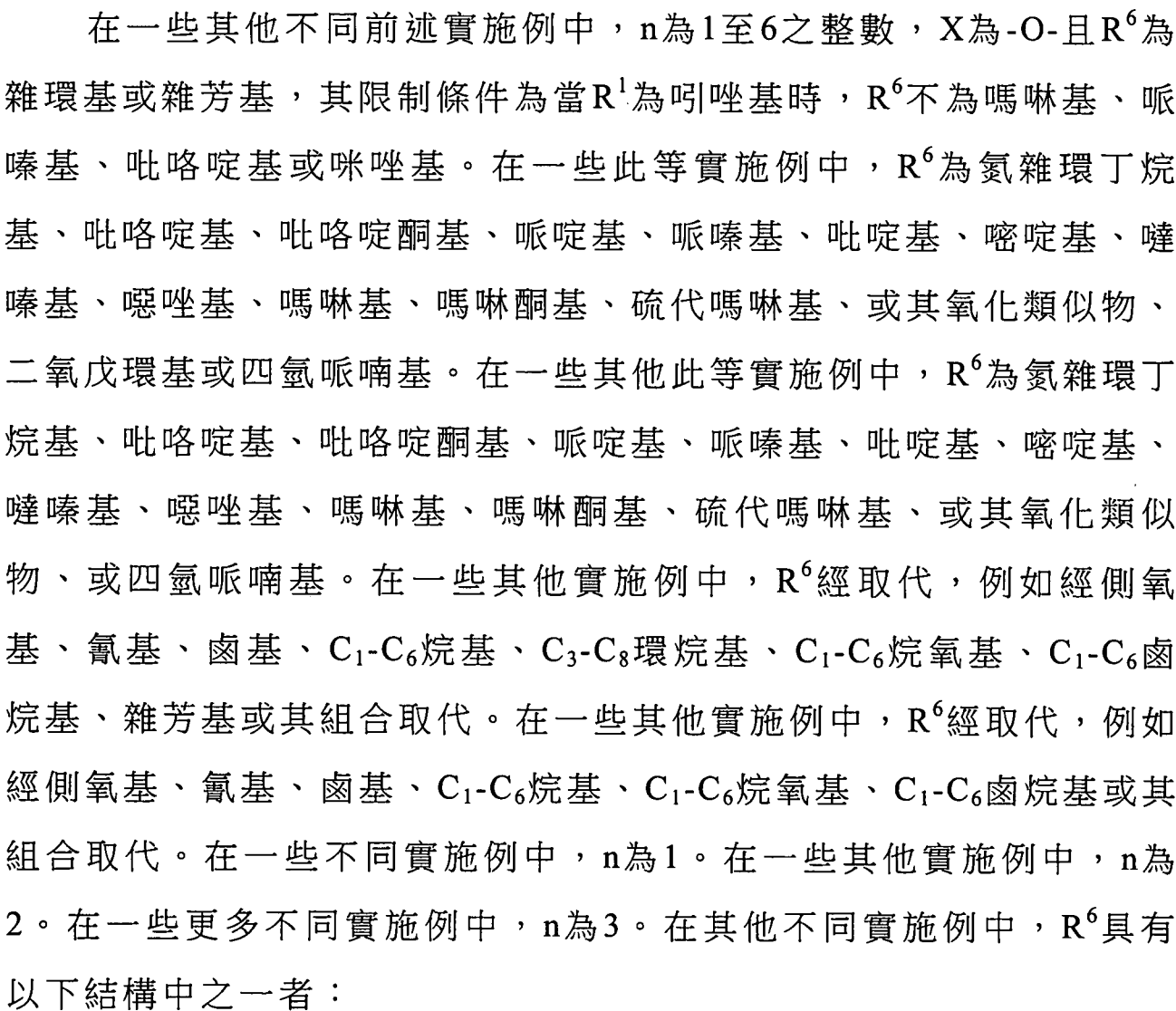


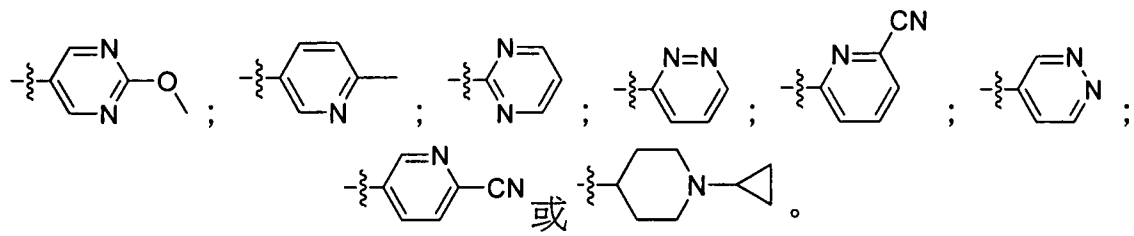
在一些特定實施例中， R^6 具有以下結構中之一者：



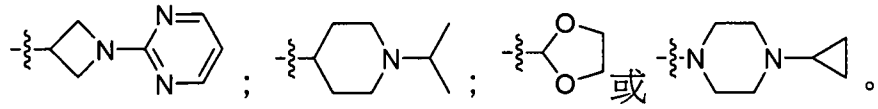
在一些特定實施例中， R^6 具有以下結構中之一者：



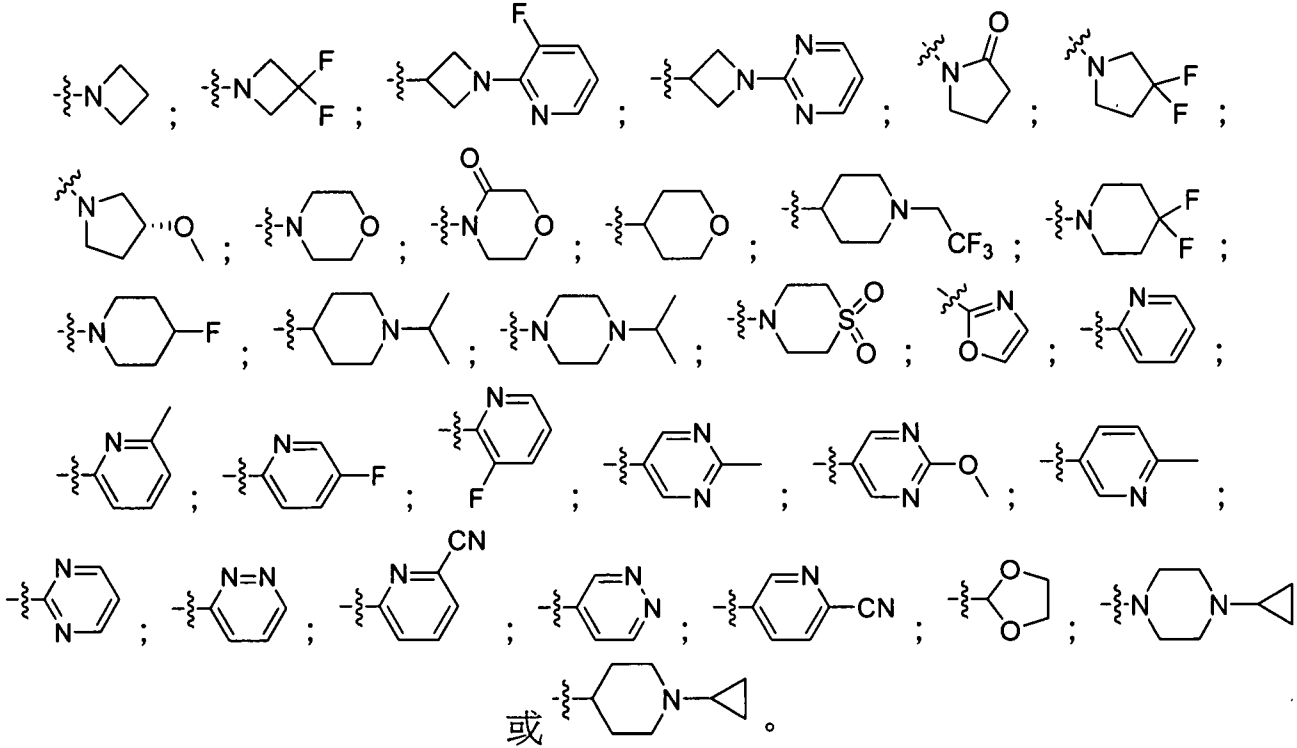




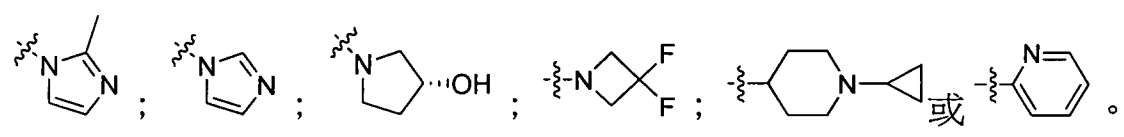
在一些特定實施例中，R⁶具有以下結構中之一者：



在一些特定實施例中，R⁶具有以下結構中之一者：



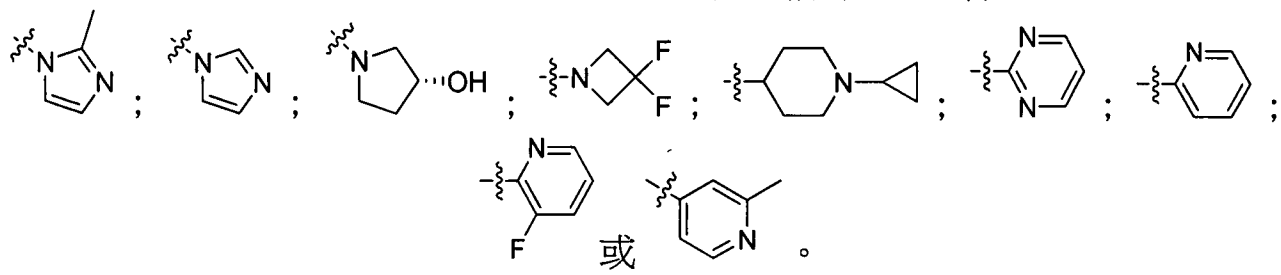
在更多前述實施例中，n為1至6之整數，X為-NR⁷-且R⁶為雜環基或雜芳基，其限制條件為當R¹為吡啶基時，R⁶不為N-甲基咪唑基。在一些此等實施例中，R⁶為哌啶基、吡啶基、咪唑基、吡咯啶基、嘧啶基或氮雜環丁烷基。在一些其他實施例中，R⁶為哌啶基、吡啶基、咪唑基、吡咯啶基或氮雜環丁烷基。在其他實施例中，R⁶經取代，例如在一些實施例中，R⁶經鹵基、羥基、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基或其組合取代。在一些不同實施例中，n為1。在一些其他實施例中，n為2。在一些更多不同實施例中，n為3。在各種實施例中，R⁷為H或甲基。在其他更特定實施例中，R⁶具有以下結構中之一者：



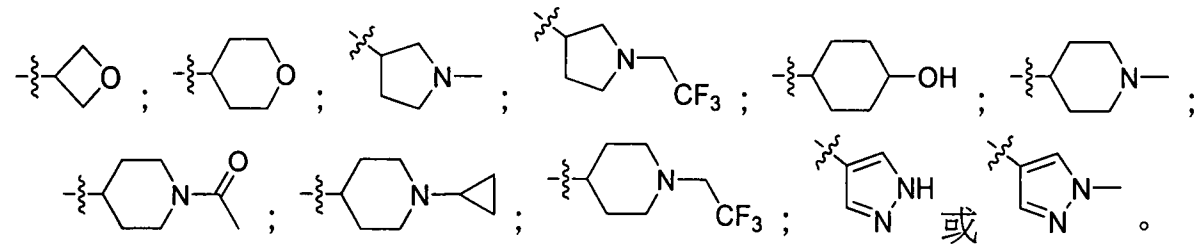
在其他特定實施例中，R⁶具有以下結構中之一者：



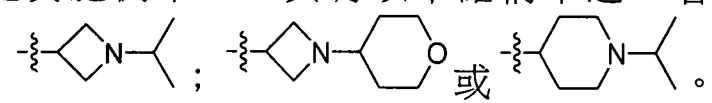
在其他特定實施例中，R⁶具有以下結構中之一者：



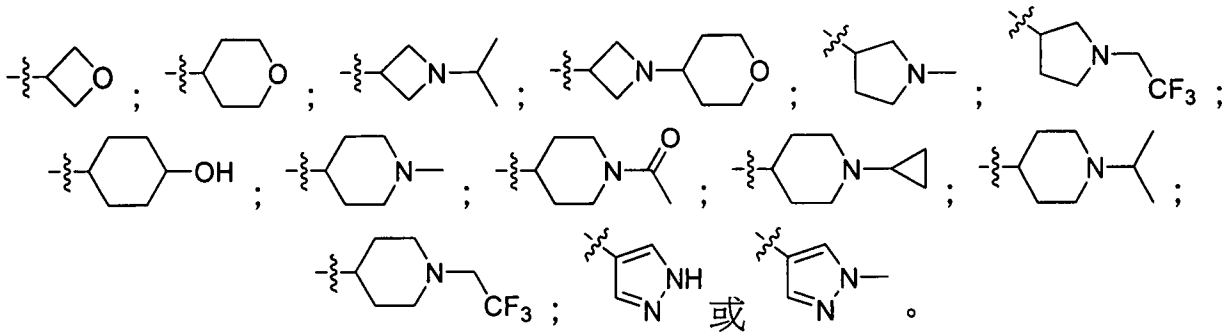
在其他實施例中，n為0，X為-O-且R⁶為環烷基、雜環基或雜芳基，其限制條件為當R^{2a}為H時，R⁶不為四氫吡喃基或四氫呋喃基，且其限制條件為當R¹為吡啶基時，R⁶不為N-甲基吡啶基。在一些此等實施例中，R⁶為環己基、氧雜環丁烷基、四氫吡喃基、吡咯基、吡啶基、氮雜環丁烷基或哌啶基。在其他實施例中，R⁶為環己基、氧雜環丁烷基、四氫吡喃基、吡咯基、吡啶基或哌啶基。在某些其他實施例中，R⁶經取代，例如經羥基、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₃-C₇環烷基、C₁-C₆烷基羰基、雜環基或其組合取代。在其他實施例中，R⁶經羥基、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₃-C₇環烷基、C₁-C₆烷基羰基、雜環基或其組合取代。在一些其他更特定實施例中，R⁶具有以下結構中之一者：



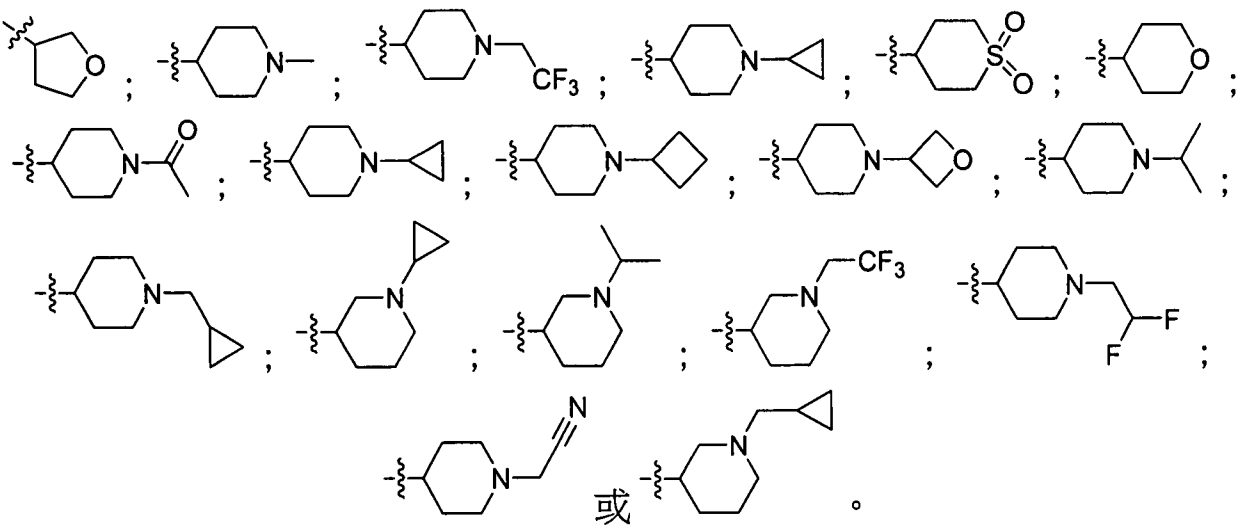
在其他特定實施例中，R⁶具有以下結構中之一者：



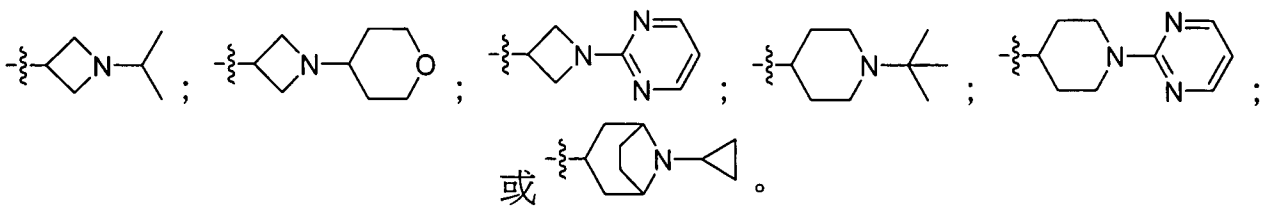
在其他特定實施例中， R^6 具有以下結構中之一者：



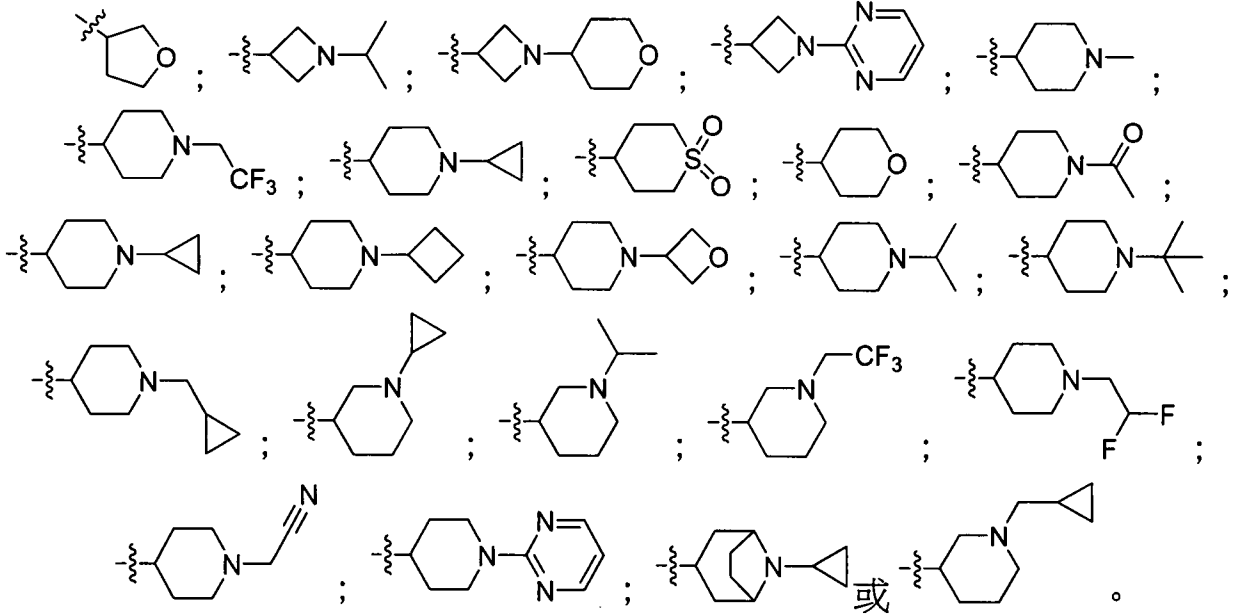
在其他實施例中， n 為0， X 為 $-NR^7-$ 且 R^6 為3、4、6、7或8員雜環基(例如3、4、6或7員)或3、4、6或7員雜芳基，其限制條件為當 R^1 為吡啶基時， R^6 不為四氫吡喃基或N-甲基哌啶基；或 n 為0， X 為 $-NR^7-$ 且 R^6 為5員含氧雜環基，且 R^1 為芳基。舉例而言，在一些實施例中， R^6 為哌啶基、四氫呋喃基、四氫硫代哌喃基、或其氧化類似物、氮雜二環[3.2.1]辛基或四氫哌喃基。在一些其他實施例中， R^6 為哌啶基、四氫呋喃基、四氫硫代哌喃基、或其氧化類似物、或四氫哌喃基。在一些其他前述實施例中， R^6 經取代，例如經羥基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_3 - C_8 環烷基、環烷基烷基、雜環基、 C_1 - C_6 烷基羰基、雜芳基或其組合取代。在其他實施例中， R^6 經羥基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_3 - C_7 環烷基、環烷基烷基、雜環基、 C_1 - C_6 烷基羰基或其組合取代。在甚至更多實施例中， R^6 具有以下結構中之一者：



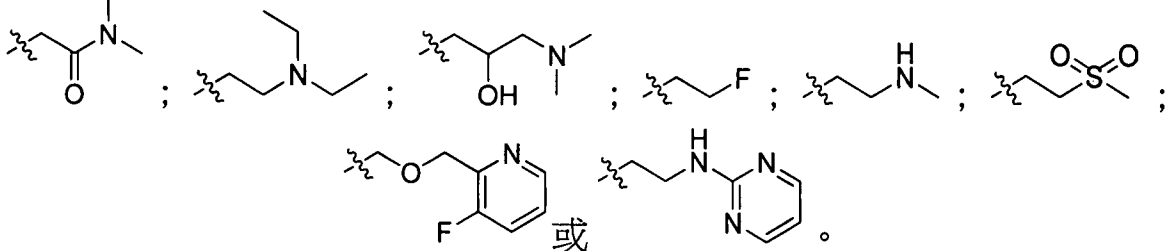
在一些特定實施例中， R^6 具有以下結構中之一者：



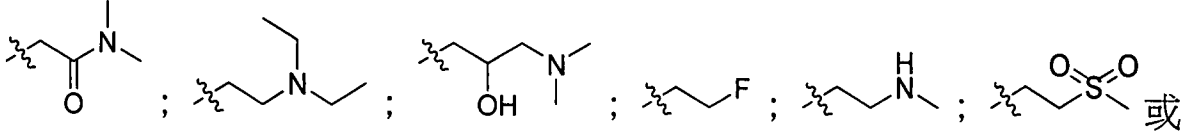
在一些特定實施例中，R⁶具有以下結構中之一者：

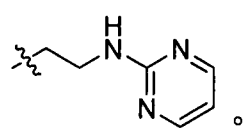


在其他實施例中，R⁶為經取代之烷基，例如C₁-C₆烷基。在一些此等實施例中，R⁶經選自由以下組成之群的一個取代基取代：烷基胺基羰基、C₂-C₆二烷基胺基、鹵基、C₁-C₆單烷基胺基、雜芳基胺基、雜芳基烷氧基及烷基磺醯基，例如烷基胺基羰基、C₂-C₆二烷基胺基、鹵基、C₁-C₆單烷基胺基、雜芳基胺基及烷基磺醯基，且其中R⁶視情況包含一或多個額外取代基。在其他實施例中，R⁶具有以下結構中之一者：

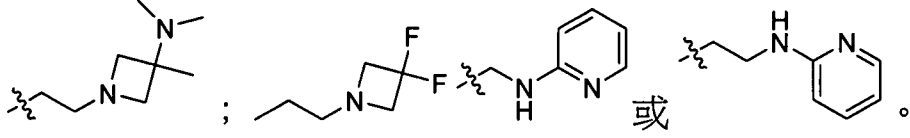


例如，以下結構中之一者：

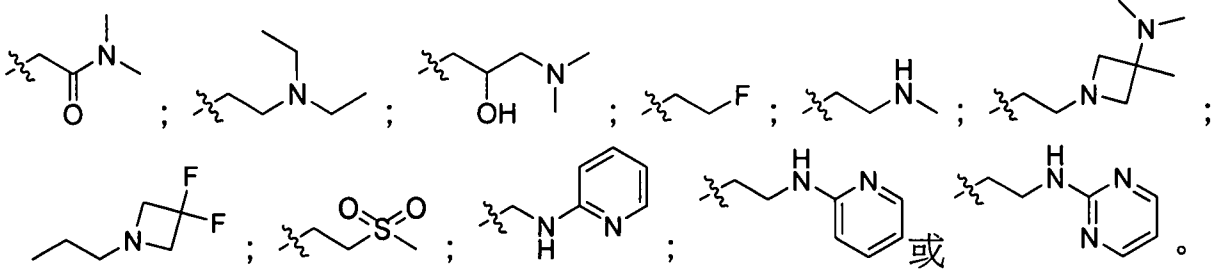




在一些實施例中，R⁶具有以下結構中之一者：



在一些實施例中，R⁶具有以下結構中之一者：



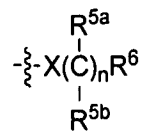
在更多實施例中，R⁶為經至少一個羥基取代之烷基(例如C₁-C₆烷基)且X為-O-。

在其他實施例中，R⁶為經至少一個羥基取代之烷基(例如C₁-C₆烷基)且R¹為雜芳基。在其他實施例中，R⁶為經至少一個羥基取代之烷基(例如C₁-C₆烷基)且R¹為芳基或雜芳基。

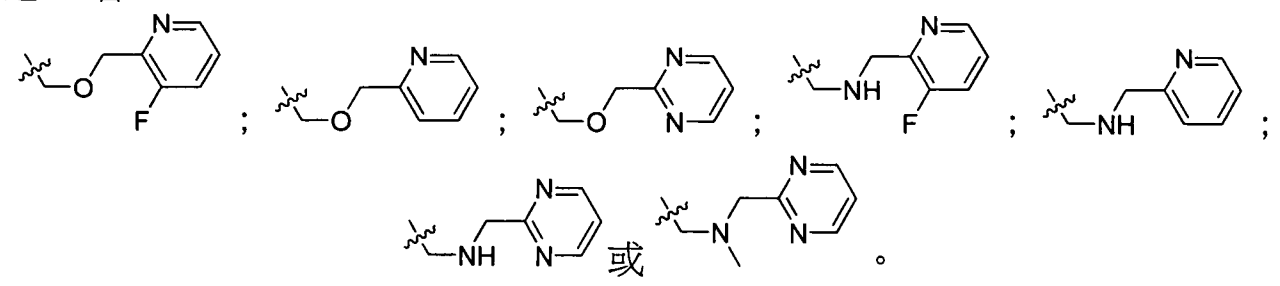
在不同實施例中，R⁶為經取代之C₂-C₆烷基，X為一鍵且n為0。在一些此等實施例中，R⁶經二烷基胺基取代。

在一些實施例中，R⁶為氰基。在其他實施例中，R⁶為胺基。在其他實施例中，R⁶為C₁-C₆烷基磷鹽基，諸如-P(=O)(CH₃)₂。在其他實施例中，R⁶為C₁-C₆烷基磷鹽基胺基，諸如-NHP(=O)(CH₃)₂。在其他實施例中，R⁶為全鹵甲基，諸如-CF₃。

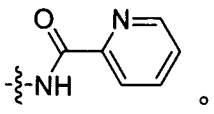
在更多實施例中，X為一鍵，n為1至3之整數且R⁶為雜芳基烷氧基或雜芳基烷基胺基。舉例而言，在一些此等實施例中，n為1。在其他實施例中，R⁶為吡啶基烷氧基、吡啶基烷基胺基、嘧啶基烷氧基或嘧啶基烷基胺基。

在其他更特定實施例中，具有以下結構中

之一者：

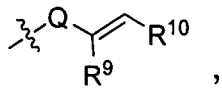


在其他實施例中，X為NR⁷且n為1，其中R^{5a}與R^{5b}連接形成側氧基。在其他此等實施例中，R⁶為雜芳基，例如吡啶基。在更特定實施例中，-X(CR^{5a}R^{5b})_nR⁶具有以下結構：



在一些前述實施例中，X為一鍵。在其他實施例中，X為-O-。在不同實施例中，X為-NR⁷-。在一些其他不同實施例中，X為-S-。在其他不同實施例中，X為一鍵，n為1且R^{5a}與R^{5b}連接形成側氧基。

在更多任何前述實施例中，E具有以下結構：



其中：

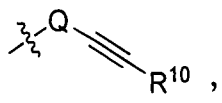
Q為-C(=O)-、-C(=NR⁸)-、-NR⁸C(=O)-、-S(=O)₂-或-NR⁸S(=O)₂-；

R⁸為H、C₁-C₆烷基或羥基烷基；

R^{8'}為H、-OH、-CN或C₁-C₆烷基；及

R⁹及R¹⁰各自獨立地為H、鹵基、氰基、羧基、C₁-C₆烷基、烷氧基羰基、胺基烷基、烷基胺基烷基、芳基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或羥基烷基，或R⁹與R¹⁰連接形成碳環、雜環或雜芳基環。

在其他任何前述實施例中，E具有以下結構：



其中：

Q為-C(=O)-、-NR⁸C(=O)-、-S(=O)₂-或-NR⁸S(=O)₂-；

R^8 為H、 C_1 - C_6 烷基或羥基烷基；及

R^{10} 為H、 C_1 - C_6 烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基或羥基烷基。

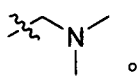
Q部分通常經選擇以使E之反應性(亦即親電子性)最佳化。在一些前述實施例中，Q為 $-C(=O)-$ 、 $-NR^8C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 或 $-NR^8S(=O)_2-$ 。在某些前述實施例中，Q為 $-C(=O)-$ 。在其他實施例中，Q為 $-S(=O)_2-$ 。在更多實施例中，Q為 $-NR^8C(=O)-$ 。在更多不同實施例中，Q為 $-NR^8S(=O)_2-$ 。

在一些其他前述實施例中，Q為 $-C(=NR^{8'})-$ ，其中 $R^{8'}$ 為H、 $-OH$ 、 $-CN$ 或 C_1 - C_6 烷基。舉例而言，在一些實施例中， $R^{8'}$ 為H。在其他實施例中， $R^{8'}$ 為 $-CN$ 。在其他實施例中， $R^{8'}$ 為 $-OH$ 。

在一些前述實施例中， R^8 為H。在其他此等實施例中， R^8 為羥基烷基，例如在一些實施例中，該羥基烷基為2-羥基烷基。

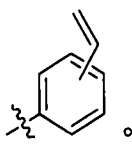
在一些前述實施例中之任一者中， R^9 或 R^{10} 中之至少一者為H。舉例而言，在一些實施例中， R^9 及 R^{10} 中之每一者為H。

在其他前述實施例中， R^{10} 為烷基胺基烷基。在一些此等實施例中， R^{10} 具有以下結構：



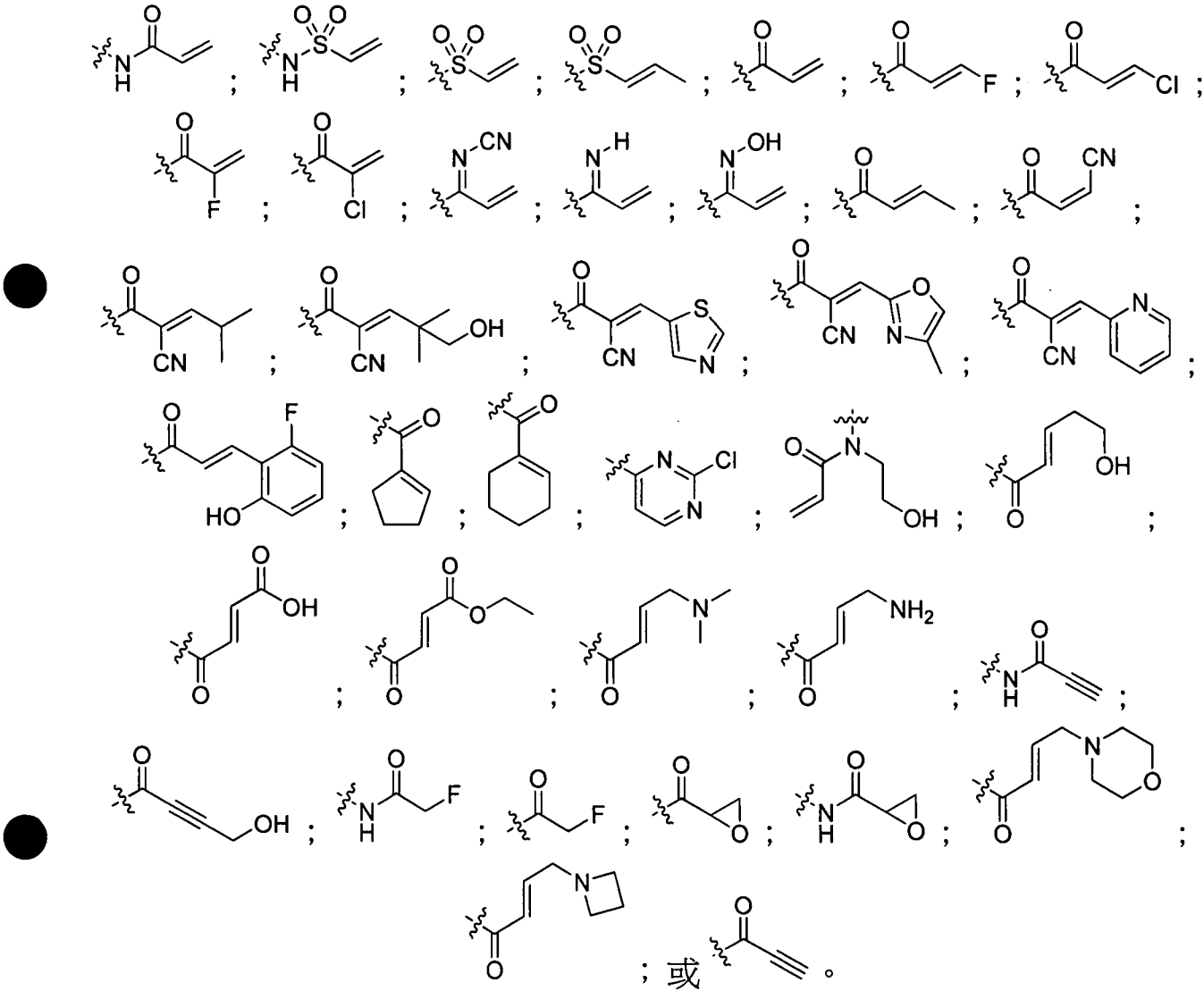
在其他實施例中， R^{10} 為羥基烷基，諸如2-羥基烷基。

在前述實施例之一些其他不同實施例中， R^9 與 R^{10} 連接形成碳環。舉例而言，在一些此等實施例中，碳環為環戊烯、環己烯或苯環。在其他實施例中，碳環為環戊烯或環己烯環。在其他實施例中，碳環為苯環，例如具有以下結構之苯環：

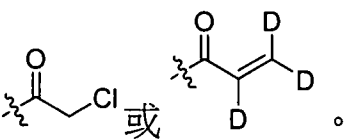


在一些任何前述實施例中，E為能夠與包含G12C突變之KRAS、

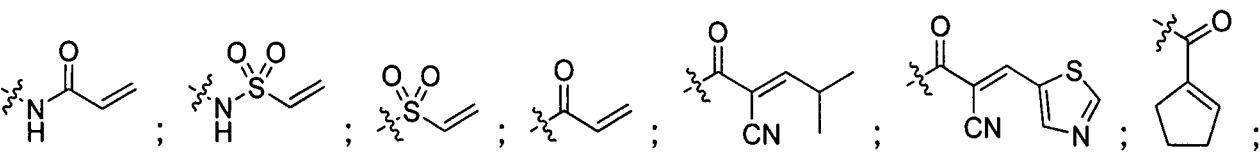
HRAS或NRAS蛋白鍵結的親電子劑。在一些實施例中，親電子劑E能夠與G12C突變KRAS、HRAS或NRAS蛋白形成不可逆的共價鍵。在一些情況下，親電子劑E可與G12C突變KRAS、HRAS或NRAS蛋白之12位置處的半胱胺酸殘基結合。在前述任一者之各種實施例中，E具有以下結構中之一者：

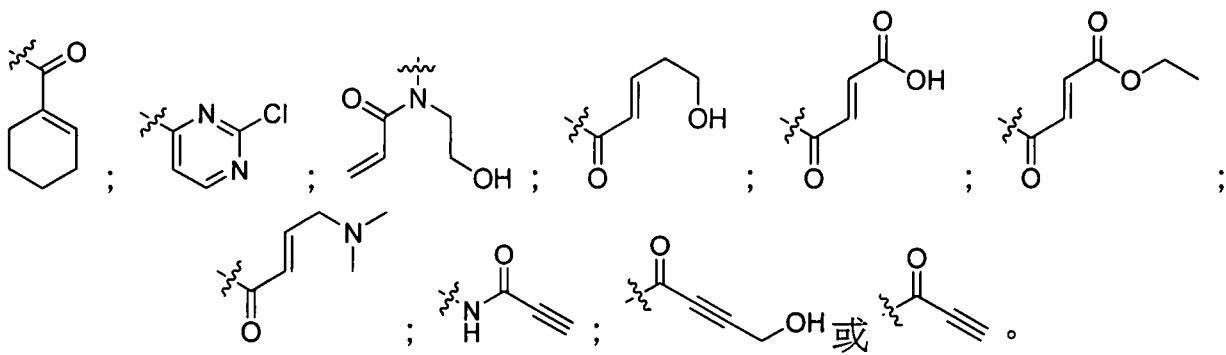


在一些實施例中，E具有以下結構中之一者：

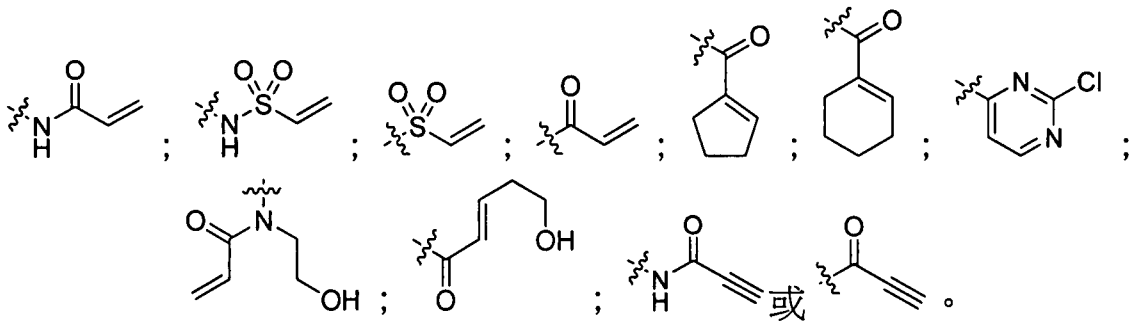


在前述任一者之其他實施例中，E具有以下結構中之一者：

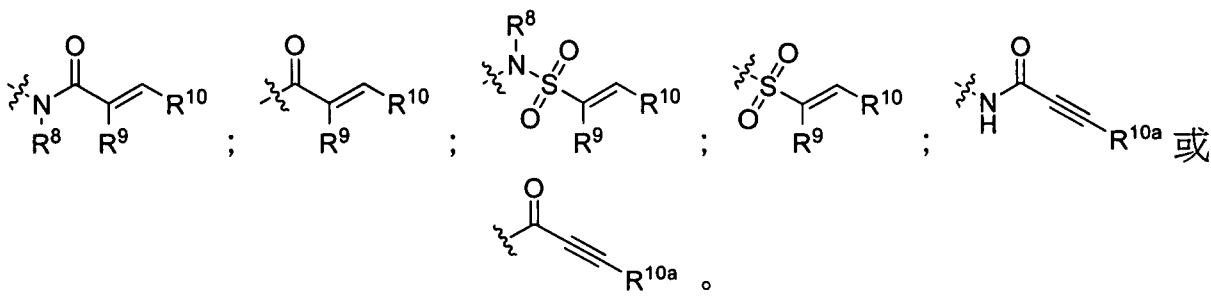




在不同實施例中，E具有以下結構中之一者：

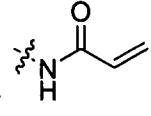
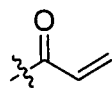


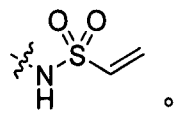
在一些情況下，E具有以下結構中之一者：



其中：

- R⁸為H或C₁-C₆烷基；
- R⁹為H、氰基或C₁-C₆烷基，或R⁹與R¹⁰連接形成碳環；
- R¹⁰為H或C₁-C₆烷基，或R¹⁰與R⁹連接形成碳環，及
- R^{10a}為H或C₁-C₆烷基。

在一些實施例中，E為 。在一些實施例中，E為 。

在一些實施例中，E為 。

在一些任何前述實施例中，L¹為一鍵。在其他實施例中，L¹為NR⁷。舉例而言，在一些此等實施例中，R⁷為C₁-C₆烷基。在其他實施

例中， L^1 為NH。

L^2 可經選擇以向E基團提供適當間距及/或取向以與KRAS、HRAS或NRAS蛋白形成一鍵。在一些前述實施例中， L^2 為一鍵。在其他前述實施例中， L^2 為伸烷基。在一些實施例中，伸烷基經取代。在其他實施例中，伸烷基未經取代。舉例而言，在一些實施例中， L^2 為 CH_2 或 CH_2CH_2 。

在某些實施例中， R^{3a} 及 R^{3b} 在每次出現時獨立地為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、羥基烷基、胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基或胺基羧基，且 R^{4a} 及 R^{4b} 在每次出現時獨立地為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、羥基烷基、胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基或胺基羧基。

在其他前述實施例中， R^{3a} 及 R^{4a} 在每次出現時獨立地為H、-OH、羥基烷基、氰基或胺基羧基且 R^{3b} 及 R^{4b} 為H。

在某些其他實施例中， R^{3a} 及 R^{4a} 為H且 R^{3b} 及 R^{4b} 在每次出現時獨立地為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、羥基烷基、胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基或胺基羧基。

在任何前述實施例中， R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 中之至少一者為H。在一些實施例中， R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 及 R^{4b} 中之每一者為H。

在一些實施例中， R^{3a} 為-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、羥基烷基、胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基或胺基羧基，且 R^{3b} 、 R^{4a} 及 R^{4b} 為H。

在其他前述實施例中， R^{3a} 及 R^{4a} 在每次出現時獨立地為H或C₁-C₆烷基。在一些實施例中， R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{3b} 及 R^{4b} 中之至少一者獨立地為C₁-C₆烷基，諸如甲基。在一些實施例中， R^{3a} 在一次出現時為C₁-C₆烷基，諸如甲基，且其餘 R^{3a} 及各 R^{4a} 為H。在一些其他實施例中， R^{3a} 在兩次出現時為C₁-C₆烷基，諸如甲基，且其餘 R^{3a} 及各 R^{4a} 為H。在一些

其他實施例中， R^{3a} 在一次出現時及 R^{4a} 在一次出現時獨立地為 C_1 - C_6 烷基，諸如甲基，且其餘 R^{3a} 及 R^{4a} 各為H。

在其他實施例中， R^{4a} 為-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、羥基、烷基、胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基或胺基羰基，且 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{4b} 為H。

在其他實施例中， R^{3a} 為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、羥基、烷基、胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基或胺基羰基，且 R^{3b} 與 R^{4b} 連接形成碳環或雜環；

在更多實施例中， R^{4a} 為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、羥基、烷基、胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基或胺基羰基，且 R^{4b} 與 R^{3b} 連接形成碳環或雜環。

在其他實施例中， R^{3a} 與 R^{3b} 連接形成碳環或雜環。在其他實施例中， R^{4a} 與 R^{4b} 連接形成碳環或雜環。

在其他實施例中， R^{3a} 或 R^{4a} 為胺基羰基。舉例而言，在某些實施例中，胺基羰基為 。在其他實施例中， R^{3a} 或 R^{4a} 為氰基。在其他實施例中， R^{3a} 或 R^{4a} 為-OH。在其他實施例中， R^{3a} 或 R^{4a} 為羥基、烷基，例如羥甲基。

在任何前述化合物(例如結構(I)、(I'a)、(I'b)、(I'c)、(I'd)或(I'e)之化合物)之一些實施例中， R^1 為芳基或雜芳基且 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 獨立地選自H及鹵基，例如在一些其他實施例中， R^1 為芳基或雜芳基且 R^{2a} 及 R^{2b} 獨立地選自鹵基，諸如氯及氟，且 R^{2c} 為H。在一些實施例中， R^1 為芳基或雜芳基， R^{2a} 為氯， R^{2b} 為氟且 R^{2c} 為H。在其他實施例中， R^1 為芳基或雜芳基， R^{2a} 或 R^{2b} 中之一者為鹵基，諸如氯或氟，且 R^{2a} 或 R^{2b} 中之另一者為H。

在任何本文所述化合物之一些實施例中， C_1 - C_6 鹵烷基為CF₃ (例

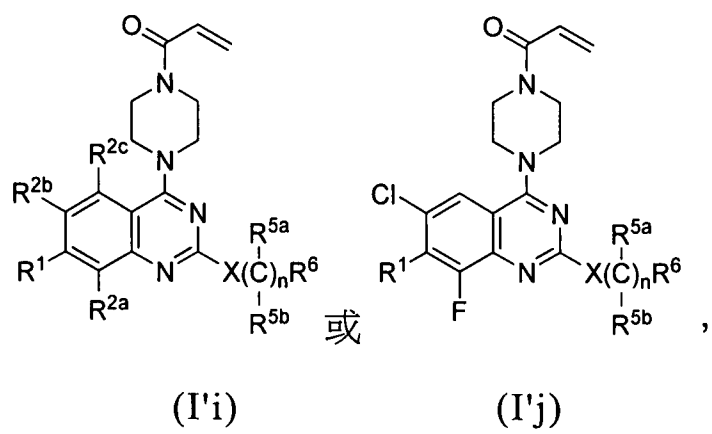
如當 R^{2a} 、 R^{2b} 或 R^{2c} 中之一或多者為 C_1 - C_6 鹵烷基時)。

在一些實施例中， m^1 為1。在其他實施例中， m^1 為2。在更多實施例中， m^1 為3。在不同實施例中， m^2 為1。在一些其他實施例中， m^2 為2。在更多實施例中， m^2 為3。

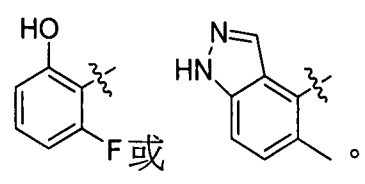
在任何前述化合物之一些其他特定實施例中， m^1 為1且 m^2 為1。在其他實施例中， m^1 為1且 m^2 為2。在其他實施例中， m^1 為2且 m^2 為2。在更多實施例中， m^1 為1且 m^2 為3。

在任何前述實施例中， G^1 及 G^2 各自獨立地選自N及CH。在一些實施例中， G^1 或 G^2 中之至少一者為N。在一些實施例中， G^1 及 G^2 中之每一者為N。在一些實施例中， G^1 及 G^2 中之每一者為N且 m^1 及 m^2 各為2。在一些其他實施例中， G^1 或 G^2 中之至少一者為CH。在其他實施例中， G^1 及 G^2 中之每一者為CH。

舉例而言，在其他實施例中，化合物具有以下結構(I'i)或(I'j)中之一者：



其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 、X及n如根據任何前述實施例所定義。在化合物(I'i)或(I'j)之一些更特定實施例中， R^1 具有以下結構中之一者：



在任何前述實施例中，A為N。在其他前述實施例中，A為C-

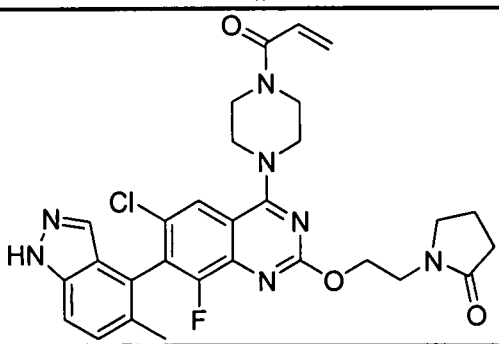
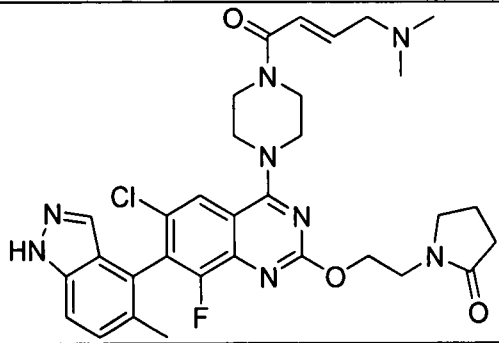
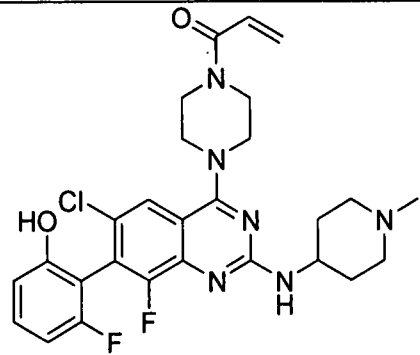
CN。在其他前述實施例中，A為CH。

化合物之一些實施例包括一種以上立體異構體。其他實施例係關於單個立體異構體。在一些實施例中，化合物為外消旋的(例如滯轉異構體之混合物)，而在其他實施例中，化合物實質上為單個異構體，例如實質上經純化之滯轉異構體。

在各種不同實施例中，化合物具有下表1中所闡述之結構中之一者。表1中之化合物分別製備且藉由質譜及/或¹H NMR分析。實驗性質譜資料包括於表1中。例示性合成程序更詳細地描述於下文及實例中。可製備化合物之通用方法提供於下文且指示於表1中。

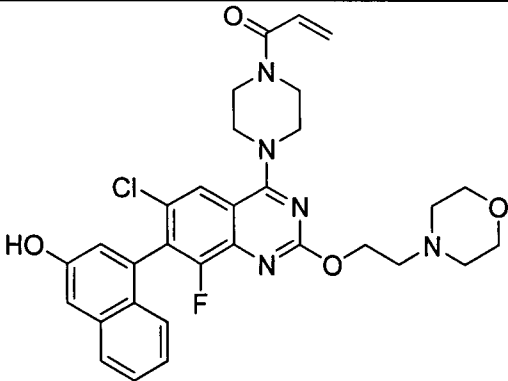
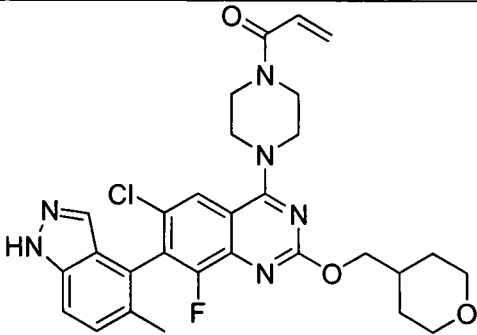
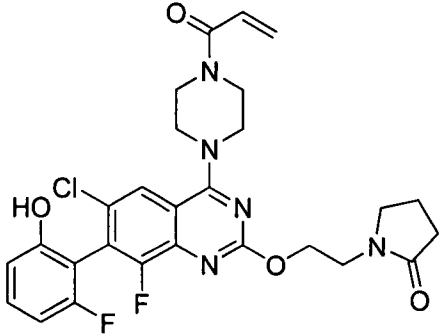
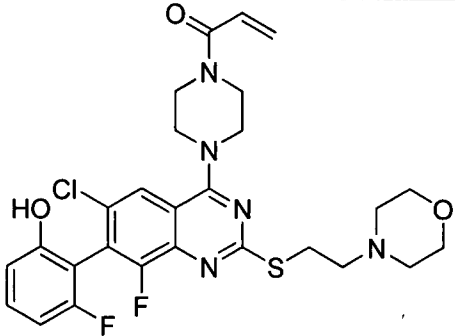
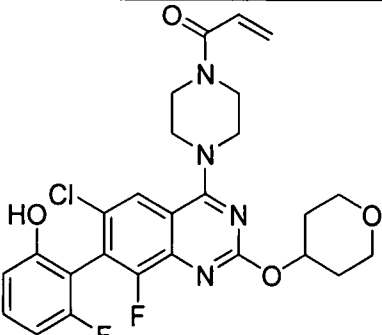
表1

代表性結構(I)之化合物

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-1		1-(2-(4-(4-丙烯醯基 哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟 -7-(5-甲基-1H-吡唑- 4-基)喹唑啉-2-基氧 基)乙基)吡咯啉-2-酮	A	578.1
I-2		(E)-1-(2-(6-氯-4-(4- (4-(二甲基氨基)丁- 2-烯醯基)哌嗪-1- 基)-8-氟-7-(5-甲基- 1H-吡唑-4-基)喹唑 啉-2-基氧基)乙基)吡 咯啉-2-酮	A	635.3
I-3		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)-2-(1-甲 基哌啶-4-基氨基)喹 唑啉-4-基)哌嗪-1- 基)丙-2-烯-1-酮	B	543.2

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-4		2-(4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-2-基氧基)-N,N-二甲基乙醯胺	A	552.2
I-5		1-(4-(6-氯-8-氟-2-(2-羥乙基胺基)-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	510.3
I-6		1-(4-(6-氯-8-氟-2-(2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙氧基)-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	575.2
I-7		1-(4-(2-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	561.2
I-8		2-(4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-2-基氧基)-N,N-二甲基乙醯胺	A	532.1

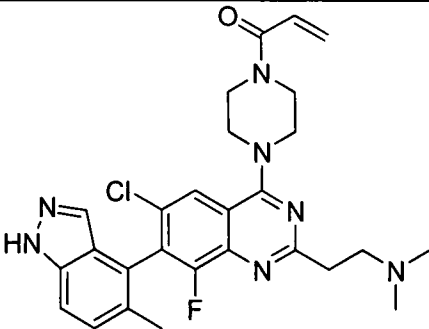
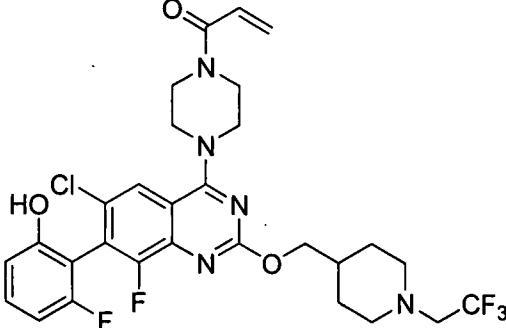
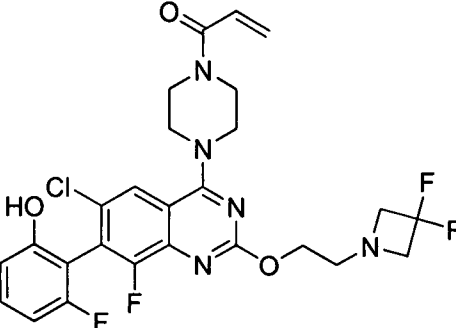
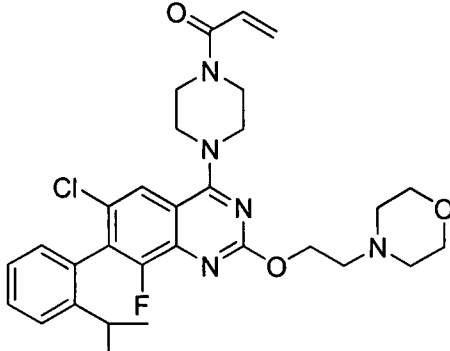
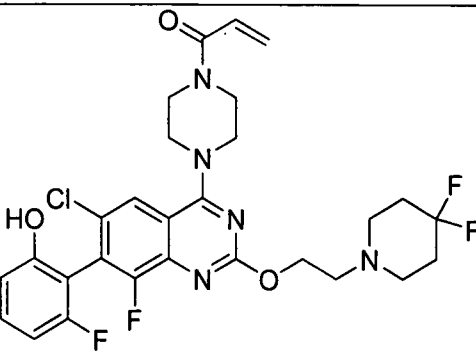
編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-9		丙烯酸2-(4-(4-丙烯 鹽基哌嗪-1-基)-6-氯 -2-(2-(二甲基胺基)- 2-側氧基乙氧基)-8- 氟喹啉-7-基)-3-氟 苯酯	A	586.1
I-10		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)-2-(2- (N-嗎啉基)乙氧基) 喹啉-4-基)哌嗪-1- 基)丙-2-烯-1-酮	A	560.2
I-11		4-(4-丙烯鹽基哌嗪- 1-基)-6-氯-8-氟-7-(5- 甲基-1H-吡唑-4-基) 喹啉-2-甲腈	G	476.2
I-12		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5- 甲基-1H-吡唑-4-基)- 2-(1-(2,2,2-三氟乙 基)哌啶-4-基胺基)喹 啉-4-基)哌嗪-1- 基)丙-2-烯-1-酮	B	631.3
I-13		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5- 甲基-1H-吡唑-4-基)- 2-(四氫-2H-哌喃-4- 基氧基)喹啉-4-基) 哌嗪-1-基)丙-2-烯-1- 酮	A	551.3

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-14		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(3-羥基苯-1-基)-2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	592.3
I-15		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-((四氫-2H-嘓喃-4-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	565.4
I-16		1-(2-(4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-2-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮	A	558.2
I-17		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(2-(N-嗎啉基)乙硫基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	576.2
I-18		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(四氫-2H-嘓喃-4-基氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	531.3

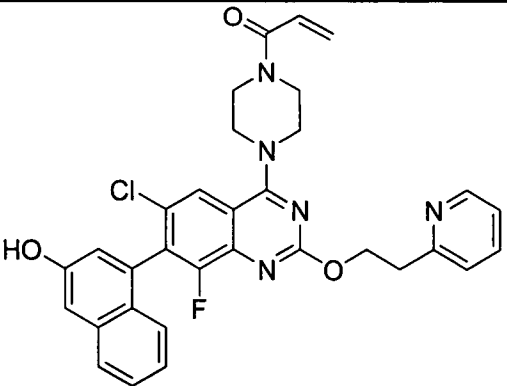
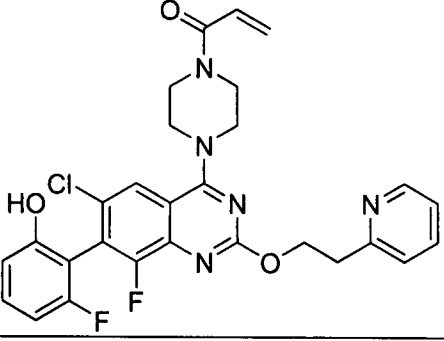
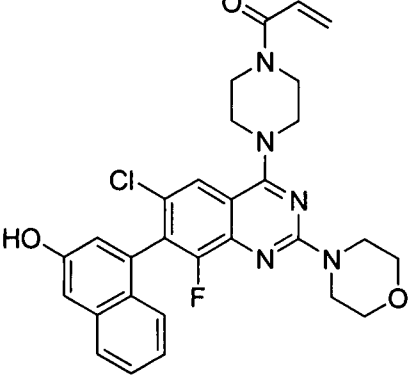
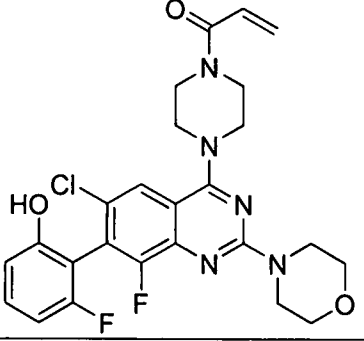
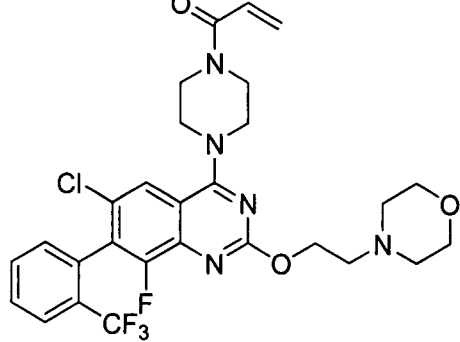
編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-19		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(氧雜環丁-3-基氧基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	503.2
I-20		1-(4-(6-氯-2-(1-環丙基哌啶-4-基胺基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	589.3
I-21		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基胺基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	611.3
I-22		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(1-甲基吡咯啶-3-基氧基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	530.2
I-23		1-(4-(6-氯-2-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)氮雜環丁-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	605.2

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-24		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)-2-(3- (N-嗎啉基)氮雜環丁 -1-基)喹唑啉-4-基) 吡咯-1-基)丙-2-烯-1- 酮	B	571.3
I-25		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)-2-(1-甲 基-1H-吡唑-4-基氧 基)喹唑啉-4-基)吡 -1-基)丙-2-烯-1-酮	A	527.2
I-26		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)-2-(1- (2,2,2-三氟乙基)吡 咯啉-3-基氧基)喹唑 啉-4-基)吡咯-1-基) 丙-2-烯-1-酮	A	598.3
I-27		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)-2-(1- (2,2,2-三氟乙基)哌 啉-4-基氧基)喹唑啉- 4-基)吡咯-1-基)丙-2- 烯-1-酮	A	612.4
I-28		(R)-1-(4-(6-氯-8-氟- 7-(2-氟-6-羥苯基)-2- (2-(N-嗎啉基)乙氧 基)喹唑啉-4-基)吡 -1-基)丙-2-烯-1-酮	A	560.2

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-29		(S)-1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	560.2
I-30		1-(4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	580.3
I-31		(R)-1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	580.3
I-32		(S)-1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	580.3
I-33		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(2-((S)-3-甲氧基吡咯啉-1-基)乙氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	574.2

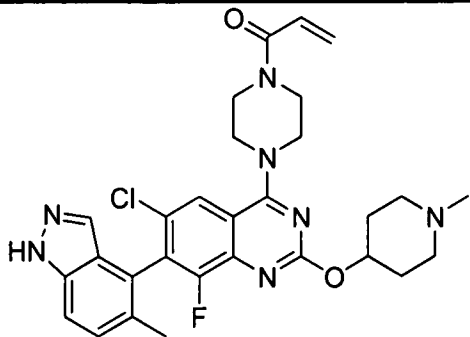
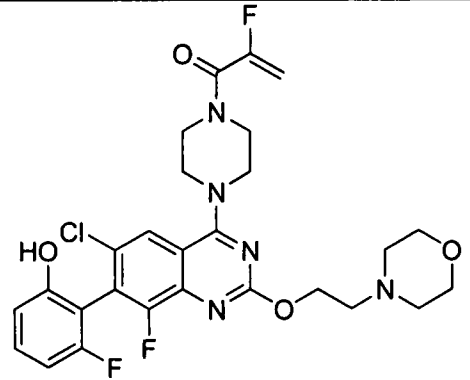
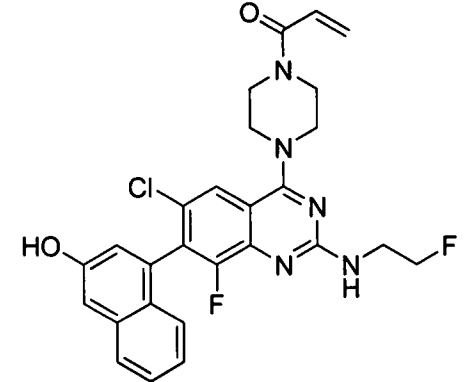
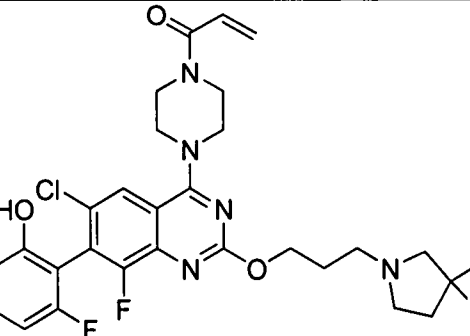
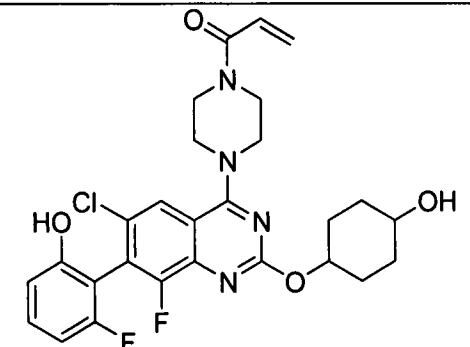
編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-34		1-(4-(6-氯-2-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	E	523.3
I-35		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羟苯基)-2-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲氧基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	626.3
I-36		1-(4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羟苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	566.3
I-37		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-異丙基苯基)-2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	568.3
I-38		1-(4-(6-氯-2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羟苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	594.2

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-39		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	574.3
I-40		1-(4-(6-氯-2-(2-(二乙基胺基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	546.3
I-41		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)氮雜環丁-1-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	584.3
I-42		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(2-(4-異丙基哌嗪-1-基)乙氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	601.3
I-43		1-(4-(2-(2-(氮雜環丁-1-基)乙氧基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	530.3

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-44		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(3- 羥基苯-1-基)-2-(2- (吡啶-2-基)乙氧基) 喹唑啉-4-基)吡嗪-1- 基)丙-2-烯-1-酮	C	585.2
I-45		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)-2-(2- (吡啶-2-基)乙氧基) 喹唑啉-4-基)吡嗪-1- 基)丙-2-烯-1-酮	C	553.2
I-46		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(3- 羥基苯-1-基)-2-(N- 嗎啉基)喹唑啉-4-基) 吡嗪-1-基)丙-2-烯-1- 酮	B	548.2
I-47		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)-2-(N- 嗎啉基)喹唑啉-4-基) 吡嗪-1-基)丙-2-烯-1- 酮	B	516.1
I-48		1-(4-(6-氯-8-氟-2-(2- (N-嗎啉基)乙氧基)- 7-(2-(三氟甲基)苯 基)喹唑啉-4-基)吡嗪 -1-基)丙-2-烯-1-酮	A	594.3

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-49		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(嗎啉-4-羰基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	F	544.3
I-50		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮	A	610.3
I-51		(S)-1-(4-(6-氯-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	592.3
I-52		(R)-1-(4-(6-氯-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	592.3
I-53		1-(4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)-2-羥基丙氧基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	569.2

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-54		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(3-甲氧基萘-1-基)-2-(2-(吡啶-2-基)乙氧基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	599.2
I-55		1-(4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)氮雜環丁-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	529.2
I-56		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(2-((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)乙胺基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	560.2
I-57		4-(2-(4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)喹啉-2-基氧基)乙基)嗎啉-3-酮	C	605.3*
I-58		1-(4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)-2-羥基丙氧基)-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	581.2

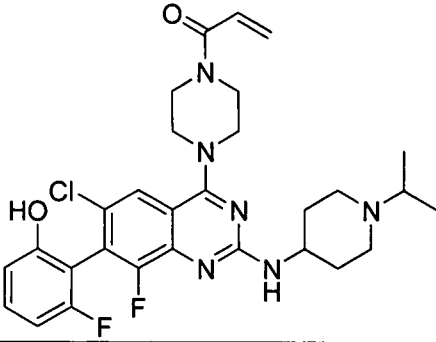
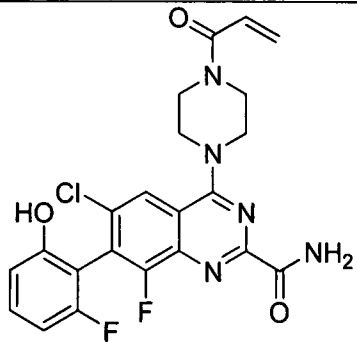
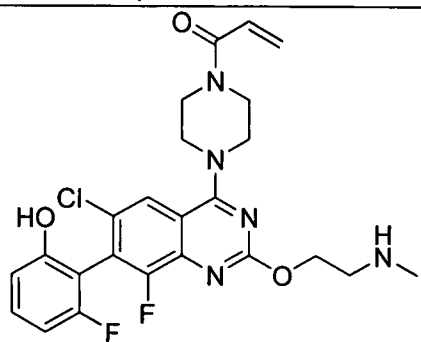
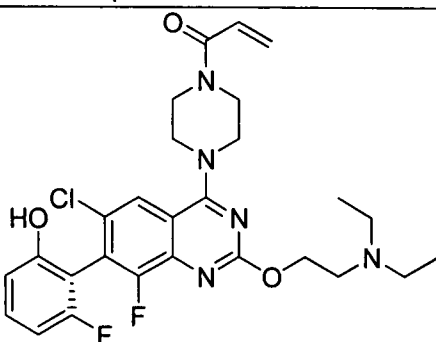
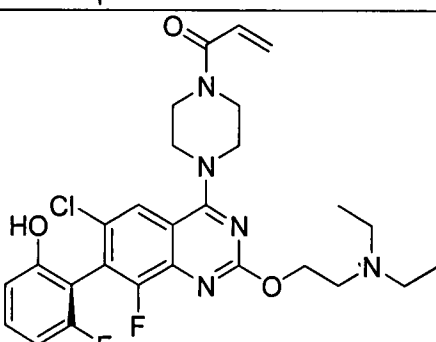
編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-59		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)-2-(1-甲基哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	564.3
I-60		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮	A	578.4
I-61		1-(4-(6-氯-8-氟-2-(2-氟乙胺基)-7-(3-羥基苯-1-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	524.3
I-62		1-(4-(6-氯-2-(3-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)丙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	594.3
I-63		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(4-羥基環己氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	545.2

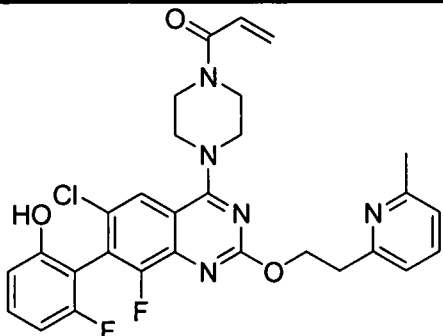
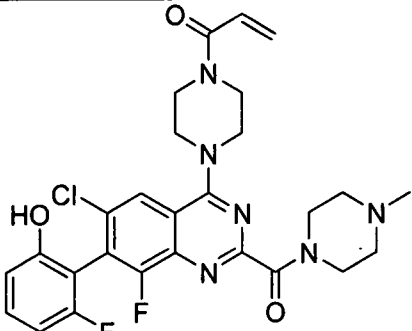
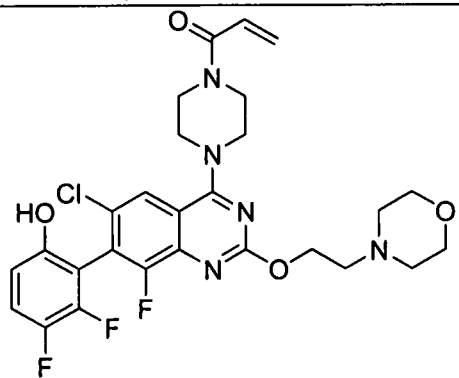
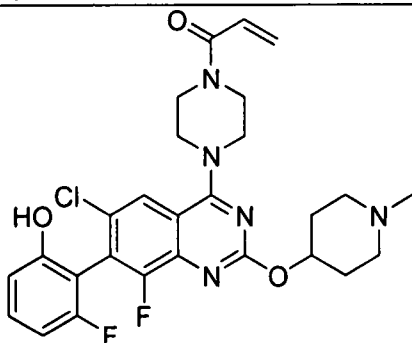
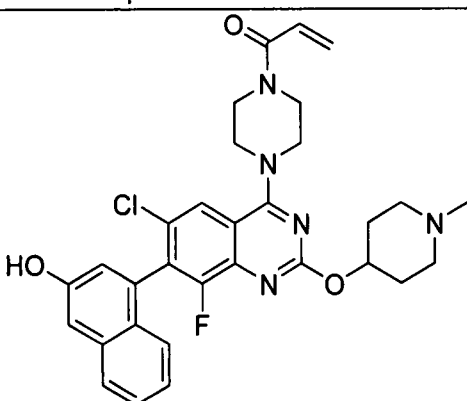
編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-64		1-(4-(2-(1H-吡唑-4-基氧基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	513.2
I-65		(E)-1-(4-(6-氯-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮	A	649.4
I-66		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(四氫-2H-二側氧基硫代哌喃-4-基胺基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	578.2
I-67		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(2-二側氧基硫代(N-嗎啉基)乙氧基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	608.3
I-68		4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-2-甲腈	G	456.2

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-69		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(3- 羥基萘-1-基)-2-(四 氫-2H-嘓喃-4-基胺 基)喹唑啉-4-基)吡 嘓-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	562.3
I-70		1-(4-(2-(1-乙醯基哌 啉-4-基胺基)-6-氯-8- 氟-7-(2-氟-6-羥苯基) 喹唑啉-4-基)哌嗪-1- 基)丙-2-烯-1-酮	B	571.3
I-71		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(3- 羥基萘-1-基)-2-(四 氫呋喃-3-基胺基)喹 唑啉-4-基)哌嗪-1- 基)丙-2-烯-1-酮	B	548.3
I-72		1-(4-(6-氯-2-(1-環丙 基哌啉-4-基胺基)-8- 氟-7-(2-氟-6-羥苯基) 喹唑啉-4-基)哌嗪-1- 基)丙-2-烯-1-酮	B	569.3
I-73		2-氯-1-(4-(6-氯-8-氟- 7-(3-羥基萘-1-基)-2- (2-(N-嗎啉基)乙氧 基)喹唑啉-4-基)哌 嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	626.2

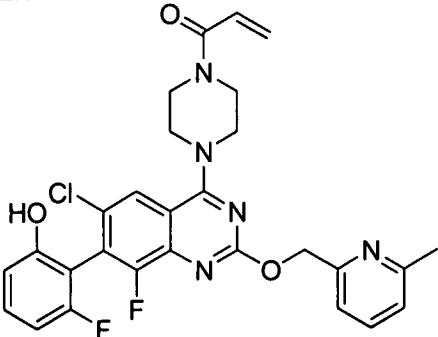
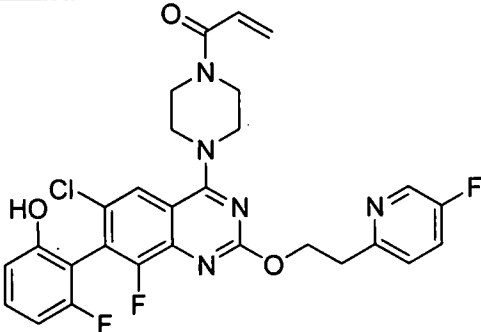
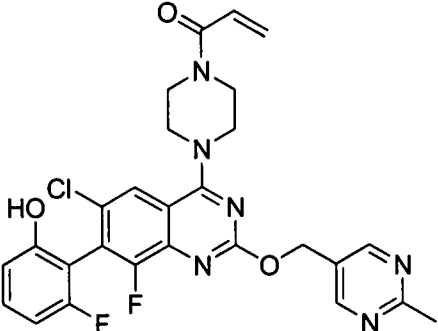
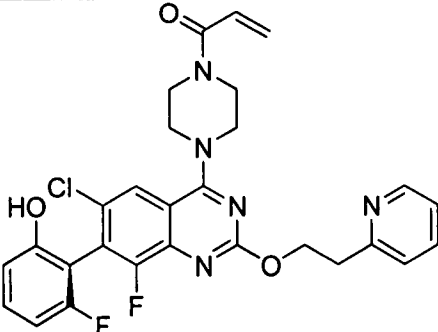
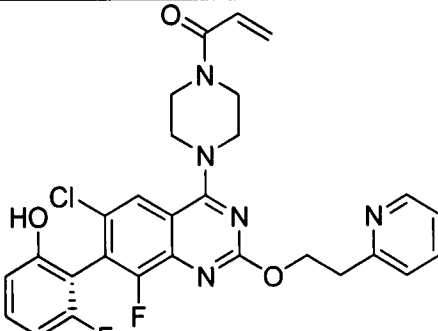
編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-74		(E)-1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮	A	617.3
I-75		1-(4-(6-氯-2-(1-環丙基哌啶-4-基胺基)-8-氟-7-(3-羥基萆-1-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	601.3
I-76		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(2-(4-氟哌啶-1-基)乙氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	576.3
I-77		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(3-羥基萆-1-基)-2-(1-異丙基哌啶-4-基胺基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	603.4
I-78		(S)-1-(4-(6-氯-2-(1-環丙基哌啶-4-基胺基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	569.3

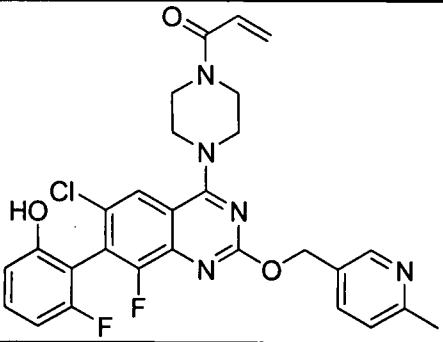
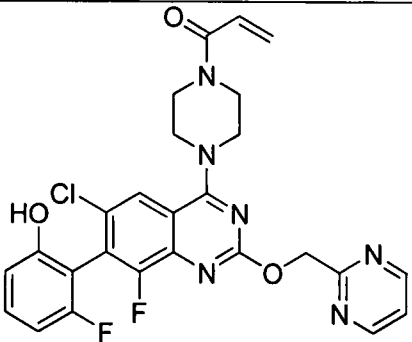
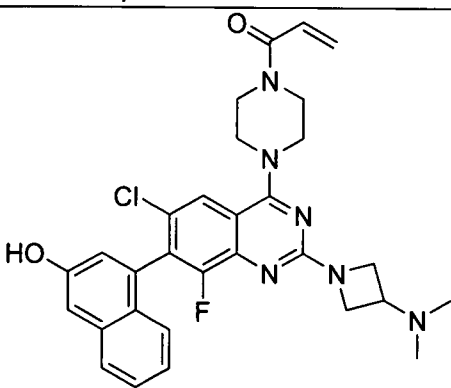
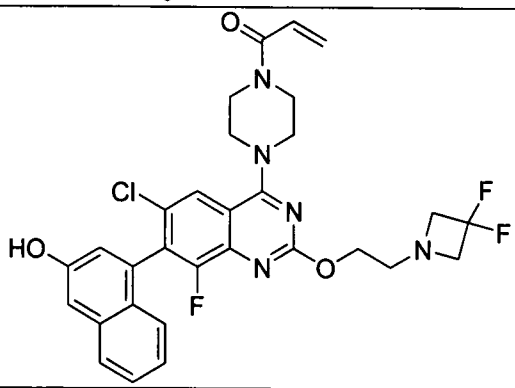
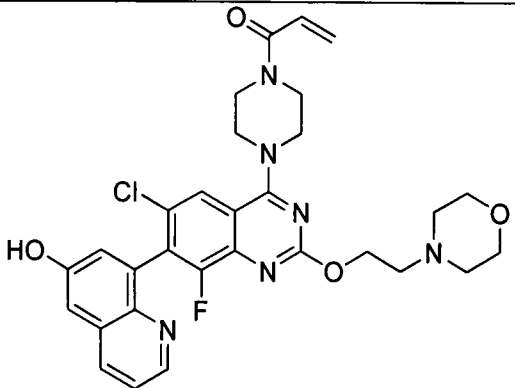
編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-79		(R)-1-(4-(6-氯-2-(1-環丙基哌啶-4-基胺基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	569.3
I-80		1-(4-(6-氯-2-(1-環丙基哌啶-4-基胺基)-8-氟-7-(2-羥基-6-甲基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	565.3
I-81		(S)-1-(4-(6-氯-2-(1-環丙基哌啶-4-基胺基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	589.4
I-82		(R)-1-(4-(6-氯-2-(1-環丙基哌啶-4-基胺基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	589.3
I-83		1-(4-(6-氯-8-氟-2-(2-羥基乙氧基)-7-(3-羥基苯-1-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	523.7

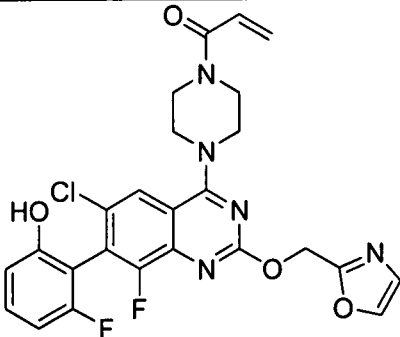
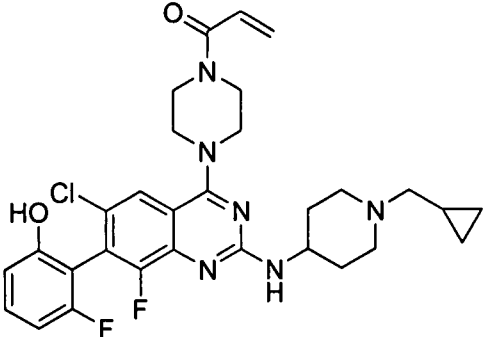
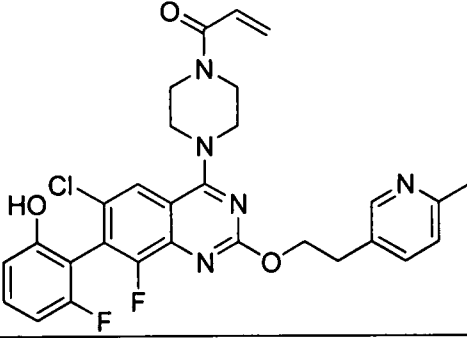
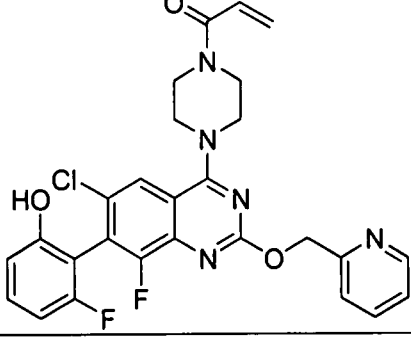
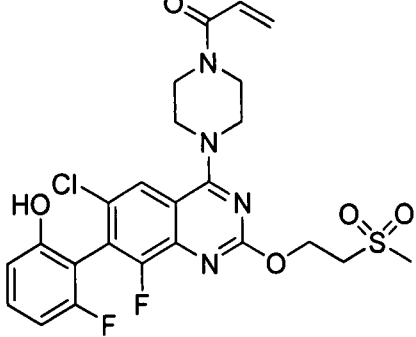
編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-84		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(1-異丙基哌啶-4-基胺基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	571.4
I-85		4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-2-甲醯胺	G	474.3
I-86		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	504.2
I-87		(S)-1-(4-(6-氯-2-(2-(二乙基胺基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	546.4
I-88		(R)-1-(4-(6-氯-2-(2-(二乙基胺基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	546.4

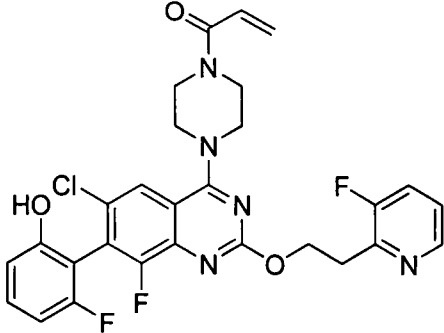
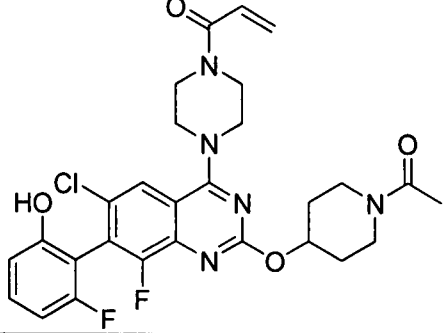
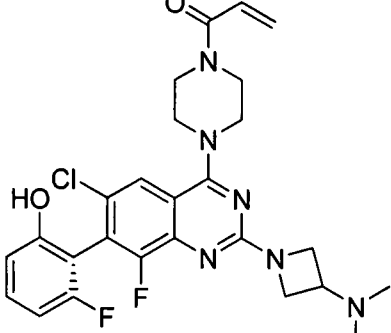
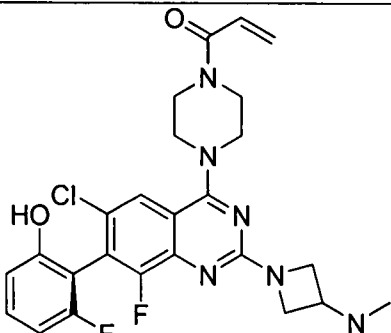
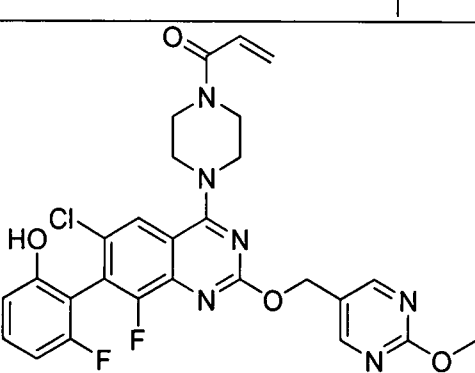
編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-89		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)-2-(2- (6-甲基吡啶-2-基)乙 氧基)喹啉-4-基)哌 嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	566.3
I-90		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)-2-(4-甲 基哌嗪-1-羰基)喹啉 -4-基)哌嗪-1-基) 丙-2-烯-1-酮	F	557.3
I-91		1-(4-(6-氯-7-(2,3-二 氟-6-羥苯基)-8-氟-2- (2-(N-嗎啉基)乙氧 基)喹啉-4-基)哌嗪 -1-基)丙-2-烯-1-酮	A	578.1
I-92		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)-2-(1-甲 基哌啶-4-基氧基)喹 啉-4-基)哌嗪-1- 基)丙-2-烯-1-酮	C	544.2
I-93		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(3- 羥基苯基)-2-(1-甲 基哌啶-4-基氧基)喹 啉-4-基)哌嗪-1- 基)丙-2-烯-1-酮	C	576.2

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-94		1-(4-(6-氯-2-(1-環丙基哌啶-4-基氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	570.2
I-95		(S)-1-(4-(6-氯-2-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	550.3
I-96		(R)-1-(4-(6-氯-2-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	550.3
I-97		(S)-1-(4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	580.3
I-98		(R)-1-(4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	580.3

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-99		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)-2-((6- 甲基吡啶-2-基)甲氧 基)喹啉-4-基)哌嗪 -1-基)丙-2-烯-1-酮	A	552.3
I-100		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)-2-(2- (5-氟吡啶-2-基)乙氧 基)喹啉-4-基)哌嗪 -1-基)丙-2-烯-1-酮	A	570.3
I-101		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)-2-((2- 甲基咪啖-5-基)甲氧 基)喹啉-4-基)哌嗪 -1-基)丙-2-烯-1-酮	A	553.4
I-102		(R)-1-(4-(6-氯-8-氟- 7-(2-氟-6-羥苯基)-2- (2-(吡啶-2-基)乙氧 基)喹啉-4-基)哌嗪 -1-基)丙-2-烯-1-酮	A	552.3
I-103		(S)-1-(4-(6-氯-8-氟- 7-(2-氟-6-羥苯基)-2- (2-(吡啶-2-基)乙氧 基)喹啉-4-基)哌嗪 -1-基)丙-2-烯-1-酮	A	552.3

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-104		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)-2-((6- 甲基吡啶-3-基)甲氧 基)喹啉-4-基)吡嗪 -1-基)丙-2-烯-1-酮	A	552.4
I-105		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)-2-(嘧 啶-2-基甲氧基)喹啉 -4-基)吡嗪-1-基) 丙-2-烯-1-酮	A	539.3
I-106		1-(4-(6-氯-2-(3-(二甲 基胺基)氮雜環丁-1- 基)-8-氟-7-(3-羥基 -1-基)喹啉-4-基) 吡嗪-1-基)丙-2-烯-1- 酮	B	561.3
I-107		1-(4-(6-氯-2-(2-(3,3- 二氟氮雜環丁-1-基) 乙氧基)-8-氟-7-(3-羥 基-1-基)喹啉-4- 基)吡嗪-1-基)丙-2- 烯-1-酮	A	598.4
I-108		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(6- 羥基喹啉-8-基)-2-(2- (N-嗎啉基)乙氧基) 喹啉-4-基)吡嗪-1- 基)丙-2-烯-1-酮	A	593.4

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-109		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)-2-(噁 唑-2-基甲氧基)喹唑 啉-4-基)吡嗪-1-基) 丙-2-烯-1-酮	A	528.2
I-11- 10		1-(4-(6-氯-2-(1-(環丙 基甲基)吡啶-4-基胺 基)-8-氟-7-(2-氟-6- 羥苯基)喹唑啉-4-基) 吡嗪-1-基)丙-2-烯-1- 酮	B	583.3
I-111		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)-2-(2- (6-甲基吡啶-3-基)乙 氧基)喹唑啉-4-基)吡 嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	566.3
I-112		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)-2-(吡 啶-2-基甲氧基)喹唑 啉-4-基)吡嗪-1-基) 丙-2-烯-1-酮	A	538.3
I-113		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)-2-(2- (甲基磺醯基)乙氧 基)喹唑啉-4-基)吡嗪 -1-基)丙-2-烯-1-酮	A	552.2

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-114		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)-2-(2- (3-氟吡啶-2-基)乙氧 基)喹唑啉-4-基)哌嗪 -1-基)丙-2-烯-1-酮	A	570.3
I-115		1-(4-(2-(1-乙醯基哌 啶-4-基氧基)-6-氯-8- 氟-7-(2-氟-6-羥苯基) 喹唑啉-4-基)哌嗪-1- 基)丙-2-烯-1-酮	A	572.2
I-116		(S)-1-(4-(6-氯-2-(3- (二甲基胺基)氮雜環 丁-1-基)-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)喹唑啉- 4-基)哌嗪-1-基)丙-2- 烯-1-酮	B	529.2
I-117		(R)-1-(4-(6-氯-2-(3- (二甲基胺基)氮雜環 丁-1-基)-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)喹唑啉- 4-基)哌嗪-1-基)丙-2- 烯-1-酮	B	529.2
I-118		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)-2-((2- 甲氧基嘧啶-5-基)甲 氧基)喹唑啉-4-基)哌 嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	569.2

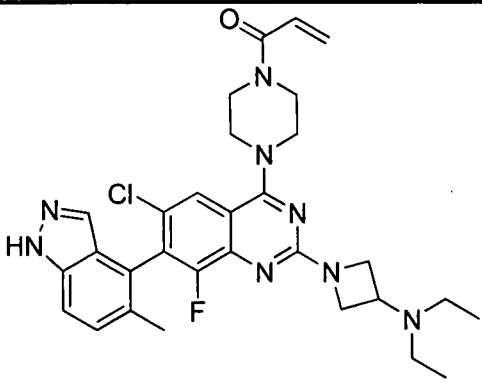
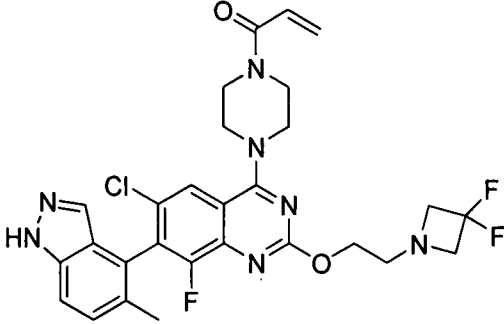
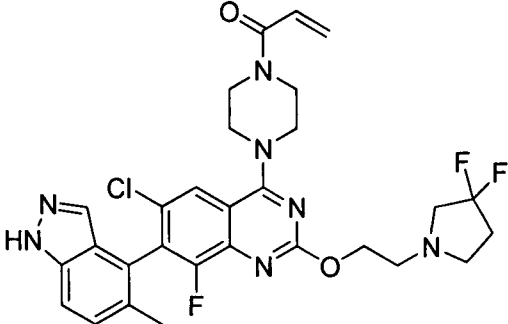
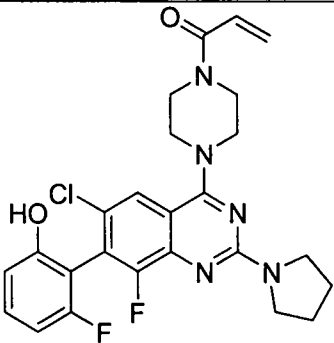
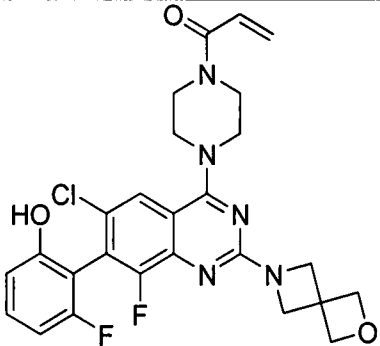
編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-119		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)-2-(噻 嗪-3-基甲氧基)喹唑 啉-4-基)吡嗪-1-基) 丙-2-烯-1-酮	A	539.2
I-120		1-(4-(6-氯-2-(1-環丙 基哌啶-3-基胺基)-8- 氟-7-(2-氟-6-羥苯基) 喹唑啉-4-基)哌嗪-1- 基)丙-2-烯-1-酮	B	569.3
I-121		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)-2-(1-異 丙基哌啶-3-基胺基) 喹唑啉-4-基)哌嗪-1- 基)丙-2-烯-1-酮	B	571.3
I-122		6-((4-(4-丙烯鹽基哌 嗪-1-基)-6-氯-8-氟- 7-(2-氟-6-羥苯基)喹 唑啉-2-基氧基)甲基) 氰基吡啶	A	563.2
I-123		1-(4-(6-氯-2-(2,2-二 氟-2-(吡啶-2-基)乙 氧基)-8-氟-7-(5-甲基 -1H-吡啶-4-基)喹唑 啉-4-基)哌嗪-1-基) 丙-2-烯-1-酮	C	609.2

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-124		1-(4-(6-氯-2-(2,2-二 氟-2-(吡啶-2-基)乙 氧基)-8-氟-7-(2-氟- 6-羥苯基)喹唑啉-4- 基)哌嗪-1-基)丙-2- 烯-1-酮	C	589.2
I-125		(S)-1-(4-(6-氯-2-(2- (3,3-二氟氮雜環丁- 1-基)乙氧基)-8-氟-7- (2-氟-6-羥苯基)喹唑 啉-4-基)哌嗪-1-基) 丙-2-烯-1-酮	A	566.6
I-126		(R)-1-(4-(6-氯-2-(2- (3,3-二氟氮雜環丁- 1-基)乙氧基)-8-氟-7- (2-氟-6-羥苯基)喹唑 啉-4-基)哌嗪-1-基) 丙-2-烯-1-酮	A	566.6
I-127		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)-2-(噻 嗪-4-基甲氧基)喹唑 啉-4-基)哌嗪-1-基) 丙-2-烯-1-酮	A	539.6
I-128		1-(4-(6-氯-2-(1-(環丙 基甲基)哌啶-4-基胺 基)-8-氟-7-(5-甲基- 1H-吡唑-4-基)喹唑 啉-4-基)哌嗪-1-基) 丙-2-烯-1-酮	B	603.4

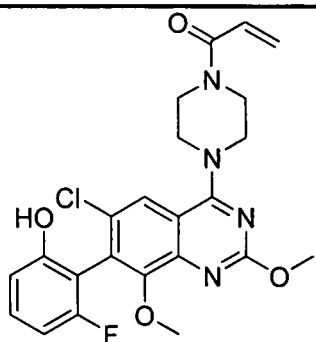
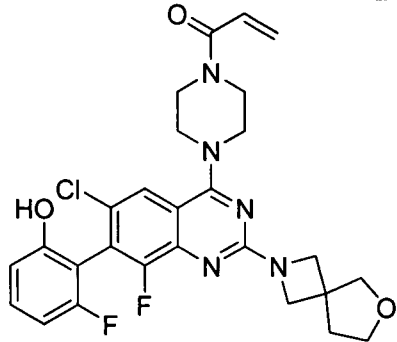
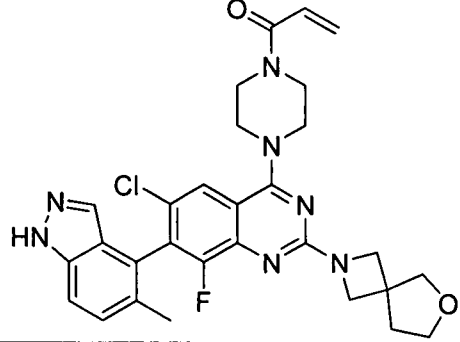
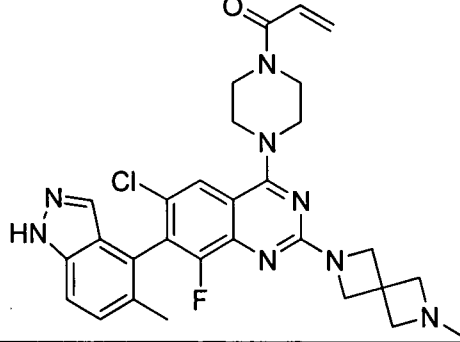
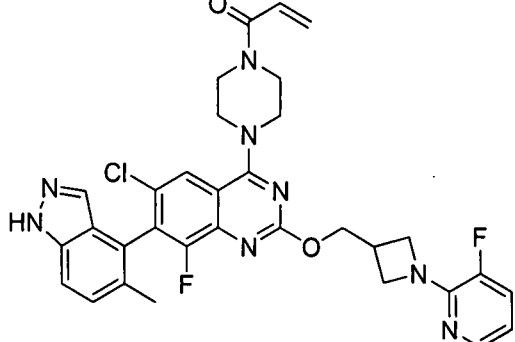
編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-129		5-((4-(4-丙烯醯基哌 嗪-1-基)-6-氯-8-氟- 7-(2-氟-6-羥苯基)喹 唑啉-2-基氧基)甲基) 氨基吡啶	A	563.3
I-130		1-(4-(6-氯-2-(2-(二乙 基胺基)乙氧基)-8-氟 -7-(5-甲基-1H-吡唑- 4-基)喹唑啉-4-基)哌 嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	566.20
I-131		1-(4-(6-氯-2-(3-(二乙 基胺基)氮雜環丁-1- 基)-8-氟-7-(2-氟-6- 羥苯基)喹唑啉-4-基) 哌嗪-1-基)丙-2-烯-1- 酮	B	557.4
I-132		1-(4-(6-氯-2-(1-環丁 基哌啶-4-基胺基)-8- 氟-7-(5-甲基-1H-吡 唑-4-基)喹唑啉-4- 基)哌嗪-1-基)丙-2- 烯-1-酮	B	603.4
I-133		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)-2-(1- (2,2,2-三氟乙基)哌 啶-3-基胺基)喹唑啉- 4-基)哌嗪-1-基)丙-2- 烯-1-酮	B	611.8

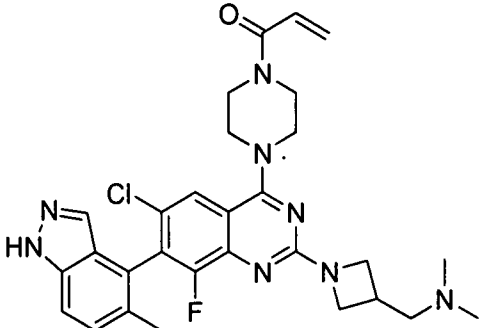
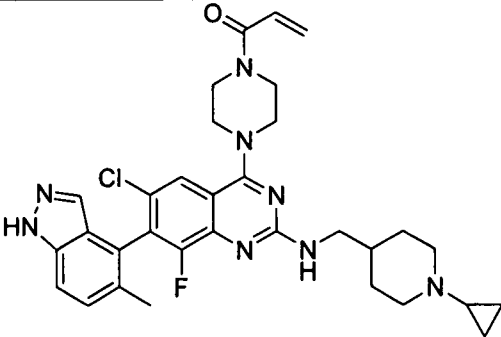
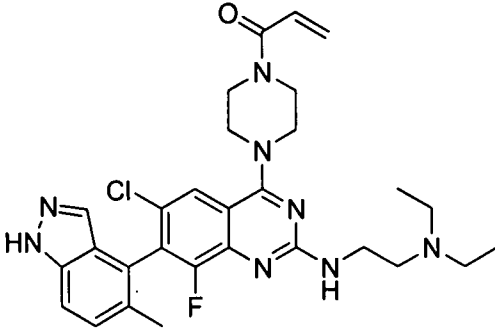
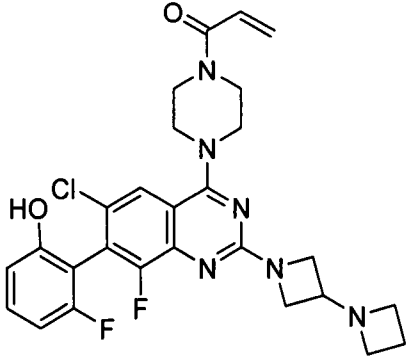
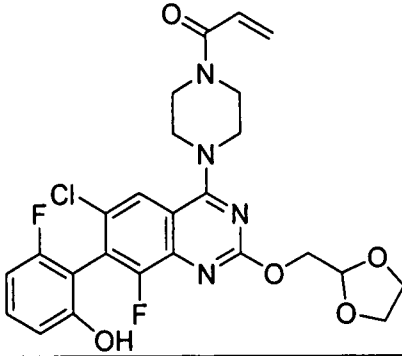
編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-134		1-(4-(6-氯-2-(1-(環丙基甲基)哌啶-3-基胺基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	583.4
I-135		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(2-(嘧啶-2-基胺基)乙基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	H	552.7
I-136		1-(4-(6-氯-8-氟-2-(1-異丙基哌啶-4-基胺基)-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	591.4
I-137		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基胺基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	605.4
I-138		1-(4-(6-氯-2-(1-環丙基哌啶-4-基胺基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	590.2

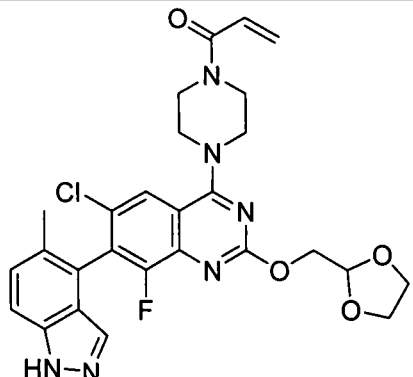
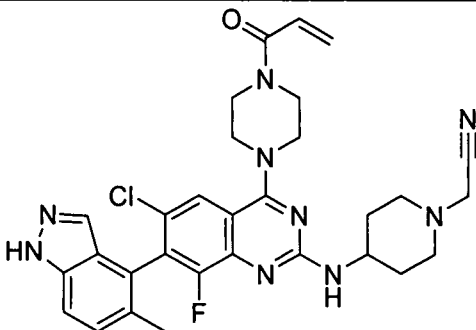
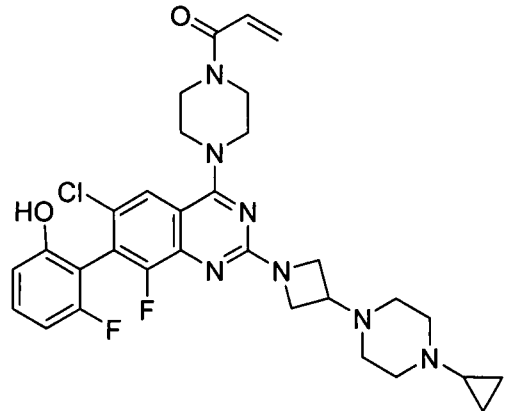
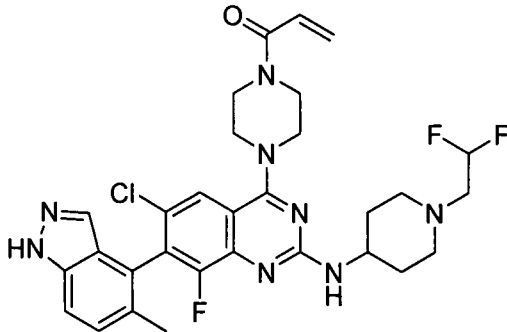
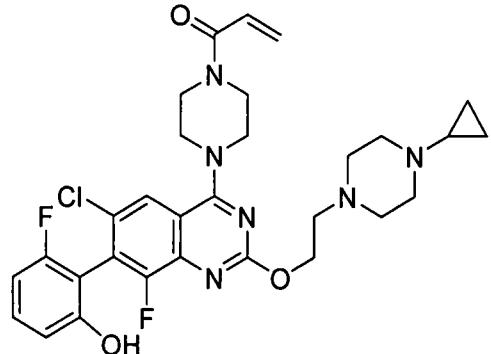
編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-139		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-(2-(嘧啶-2-基)乙氧基)喹唑啉-4-基)吡咯-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	574.2
I-140		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(2-(嘧啶-2-基)乙氧基)喹唑啉-4-基)吡咯-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	554.1
I-141		1-(4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙胺基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)喹唑啉-4-基)吡咯-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	585.2
I-142		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-(2-(吡啶-2-基)乙胺基)喹唑啉-4-基)吡咯-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	571.2
I-143		1-(4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙胺基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)吡咯-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	565.2

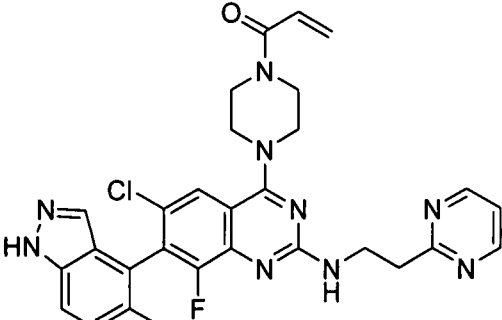
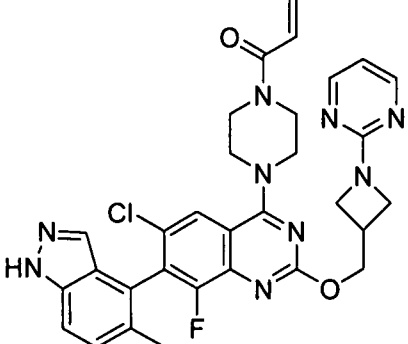
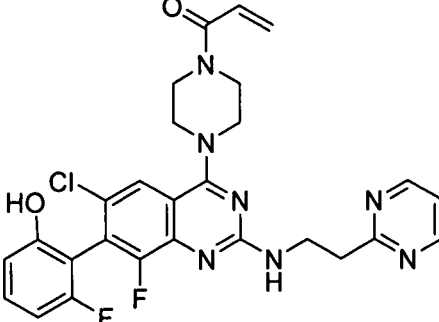
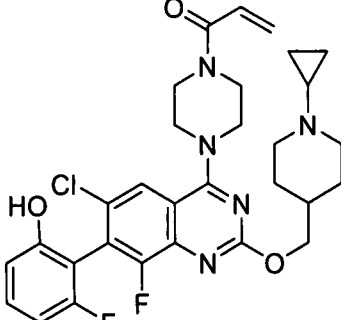
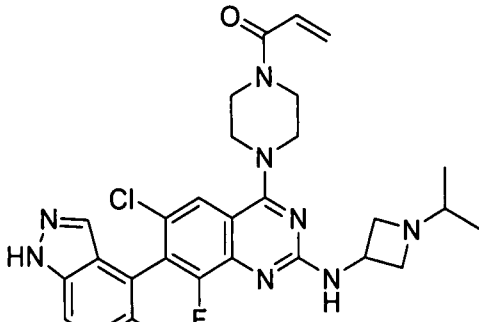
編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-144		1-(4-(6-氯-2-(3-(二乙基氨基)氮雜環丁-1-基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	577.2
I-145		1-(4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	586.2
I-146		1-(4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	600.2
I-147		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(吡咯啉-1-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	500.1
I-148		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	528.2

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-149		1-(4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)-3-甲基氮雜環丁-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	543.2
I-150		1-(4-(6-氯-2-((1-環丙基哌啶-4-基)甲基胺基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	583.4
I-151		1-(4-(6-氯-2-(2-(二乙基胺基)乙胺基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	545.4
I-152		1-(4-(6-氯-8-氟-2-(3-(甲氧基甲基)氮雜環丁-1-基)-7-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	551.2
I-153		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(2-(吡啶-2-基)乙胺基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	551.2

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-154		1-(4-(6-氯-7-(2-氟-6-羥苯基)-2,8-二甲氧基喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	I	473.2
I-155		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(6-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	542.2
I-156		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(6-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	562.2
I-157		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(6-甲基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	561.2
I-158		1-(4-(6-氯-8-氟-2-((1-(3-氟吡啶-2-基)氮雜環丁-3-基)甲氧基)-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	632.2

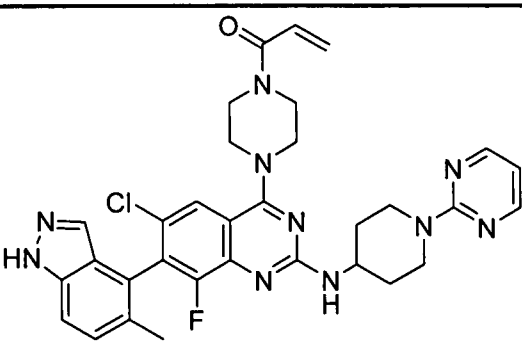
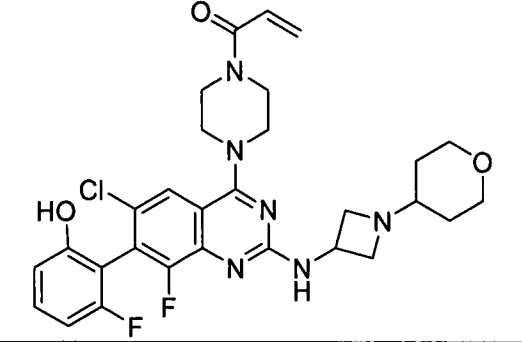
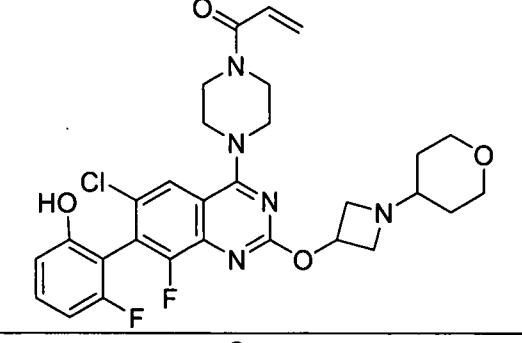
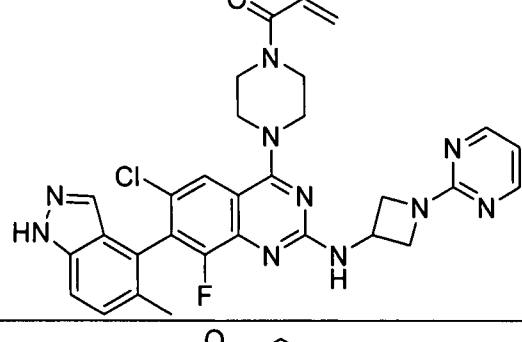
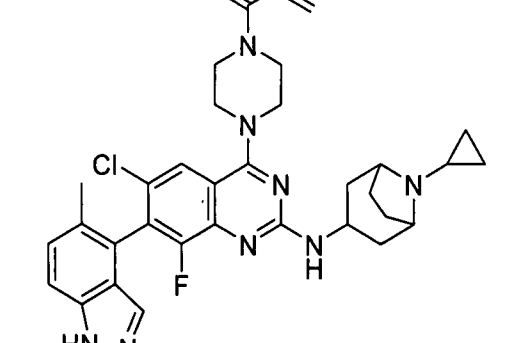
編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-159		1-(4-(6-氯-2-(3-((二甲基胺基)甲基)氮雜環丁-1-基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	564.3
I-160		1-(4-(6-氯-2-((1-環丙基哌啶-4-基)甲基胺基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	603.3
I-161		1-(4-(6-氯-2-(2-(二乙基胺基)乙胺基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	585.3
I-162		1-(4-(2-([1,3'-聯氮雜環丁]-1'-基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	J	541.30
I-163		1-(4-(2-((1,3-二氧戊環-2-基)甲氧基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	533.10

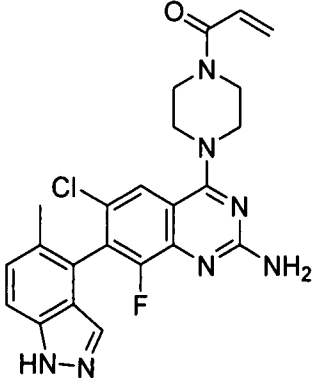
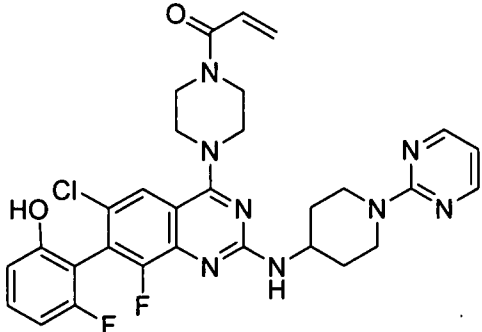
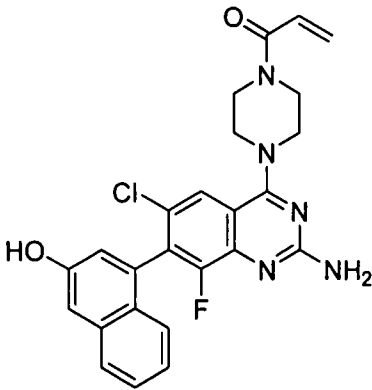
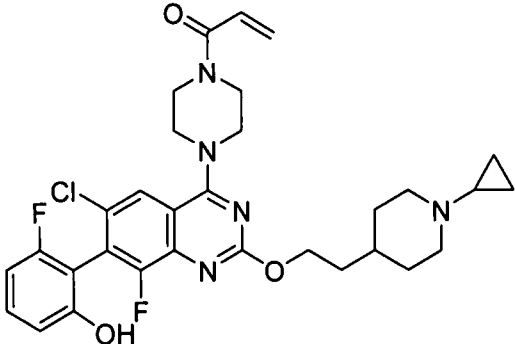
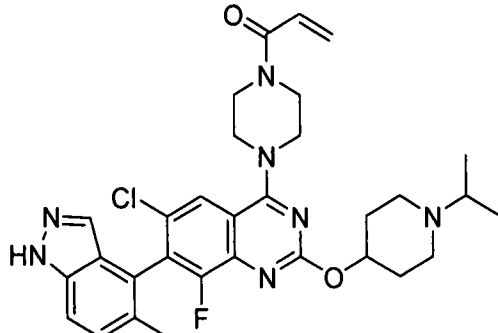
編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-164		1-(4-(2-((1,3-二氧戊環-2-基)甲氧基)-6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	553.15
I-165		2-(4-((4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙腈	B	588.35
I-166		1-(4-(6-氯-2-(3-(4-環丙基哌嗪-1-基)氮雜環丁-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	J	610.35
I-167		1-(4-(6-氯-2-((1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)胺基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	613.35
I-168		1-(4-(6-氯-2-(2-(4-環丙基哌嗪-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	K	599.30

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-169		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-((2-(嘧啶-2-基)乙基)胺基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	572.2
I-170		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-((1-(嘧啶-2-基)氮雜環丁-3-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	614.2
I-171		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-((2-(嘧啶-2-基)乙基)胺基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	552.1
I-172		1-(4-(6-氯-2-((1-環丙基吡啶-4-基)甲氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	K	584.25
I-173		1-(4-(6-氯-8-氟-2-((1-異丙基氮雜環丁-3-基)胺基)-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	563.35

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-174		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-((1-異丙基氮雜環丁-3-基)胺基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	J	543.30
I-175		1-(4-(2-胺基-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	J	446.10
I-176		1-(4-(6-氯-2-(3-(4-環丙基哌嗪-1-基)氮雜環丁-1-基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	630.35
I-177		1-(4-(2-((1-(第三丁基)哌啶-4-基)胺基)-6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	605.35
I-178		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-((1-異丙基氮雜環丁-3-基)氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	K	544.25

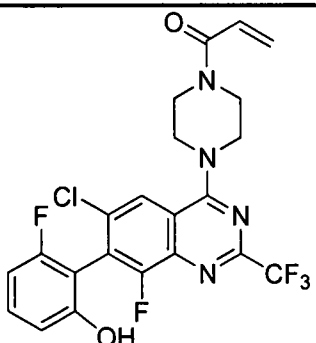
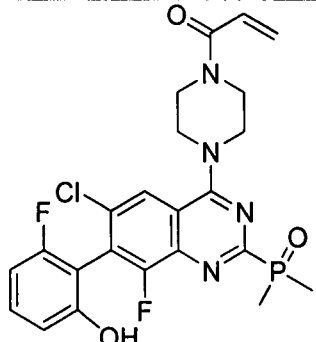
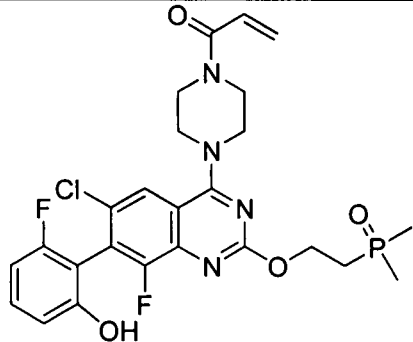
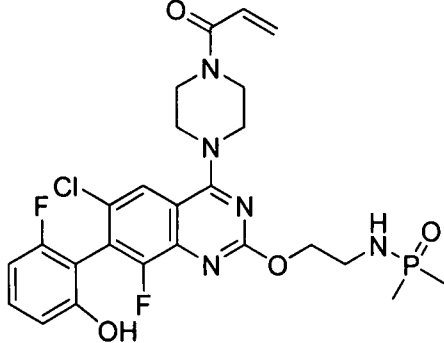
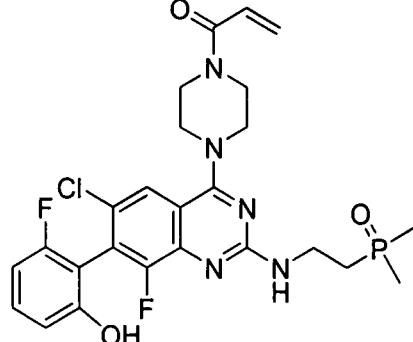
編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-179		1-(4-(6-氯-2-(3,3-二 氟-[1,3'-聯氮雜環 丁]-1'-基)-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)喹唑啉- 4-基)吡嗪-1-基)丙-2- 烯-1-酮	J	577.20
I-180		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)-2-(2- (1-異丙基吡嗪-4-基) 乙氧基)喹唑啉-4-基) 吡嗪-1-基)丙-2-烯-1- 酮	K	600.35
I-181		N-(4-(4-丙烯鹽基吡 嗪-1-基)-6-氯-8-氟- 7-(2-氟-6-羥苯基)喹 唑啉-2-基)-2-甲基異 菸鹼鹽胺	???	565.10
I-182		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)-2-((1- (吡啶-2-基)氮雜環丁 -3-基)胺基)喹唑啉- 4-基)吡嗪-1-基)丙-2- 烯-1-酮	B	579.1
I-183		1-(4-(6-氯-2-(2-(二乙 基胺基)乙氧基)-8-氟 -7-(6-甲基-1H-吡嗪- 7-基)喹唑啉-4-基)吡 嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	566.30

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-184		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-((1-(嘧啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	627.2
I-185		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-((1-(四氫-2H-哌喃-4-基)氮雜環丁-3-基)胺基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	585.25
I-186		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-((1-(四氫-2H-哌喃-4-基)氮雜環丁-3-基)氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	K	586.25
I-187		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-((1-(嘧啶-2-基)氮雜環丁-3-基)胺基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	599.2
I-188		1-(4-(6-氯-2-((8-環丙基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)胺基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	615.35

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-189		1-(4-(2-胺基-6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	466.15
I-190		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-((1-(嘓啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	607.2
I-191		1-(4-(2-胺基-6-氯-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	478.25
I-192		1-(4-(6-氯-2-(2-(1-環丙基哌啶-4-基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	K	598.30
I-193		1-(4-(6-氯-8-氟-2-((1-異丙基哌啶-4-基)氧基)-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	592.2

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-194		(S)-1-(4-(6-氯-2-((1-環丙基哌啶-4-基)氧基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-吲唑-7-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	590.40
I-195		1-(4-(6-氯-2-((1-環丙基哌啶-4-基)氧基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-吲唑-7-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	590.40
I-196		1-(4-(6-氯-2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-吲唑-7-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	589.45
I-197		4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯-2-(3-(二甲基胺基)氮雜環丁-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-3-甲腈	P	553.35
I-198		1-(4-(6-氯-2-(2-(3-(二甲基胺基)-3-甲基氮雜環丁-1-基)乙基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	E	571.2

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-199		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-((吡啶-2-基胺基)甲基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	L	537.30
I-200		1-(4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	E	550.15
I-201		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(2-(吡啶-2-基胺基)乙基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	H	551.25
I-202		4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯-2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-3-甲腈	P	613.4
I-203		1-(4-(6-氯-2-((1-環丙基哌啶-4-基)甲氧基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	604.45

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-204		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)-2-(三 氟甲基)喹唑啉-4-基) 吡嗪-1-基)丙-2-烯-1- 酮	M	499.25
I-205		1-(4-(6-氯-2-(二甲基 磷醯基)-8-氟-7-(2-氟 -6-羥苯基)喹唑啉-4- 基)吡嗪-1-基)丙-2- 烯-1-酮	N	507.15
I-206		1-(4-(6-氯-2-(2-(二甲 基磷醯基)乙氧基)-8- 氟-7-(2-氟-6-羥苯基) 喹唑啉-4-基)吡嗪-1- 基)丙-2-烯-1-酮	K	551.15
I-207		N-(2-(4-(4-丙烯醯基 吡嗪-1-基)-6-氯-8-氟 -7-(2-氟-6-羥苯基)喹 唑啉-2-基氧基)乙 基)-P,P-二甲基次磷 醯胺	K	566.3
I-208		1-(4-(6-氯-2-(2-(二甲 基磷醯基)乙胺基)-8- 氟-7-(2-氟-6-羥苯基) 喹唑啉-4-基)吡嗪-1- 基)丙-2-烯-1-酮	J	550.25

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
I-209		1-(4-(6-氯-2-((二甲基磷鹽基)甲基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	O	521.20
I-210		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(((3-氟吡啶-2-基)甲氧基)甲基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	Q	569.6

* [M-H]⁻

在結構(I)化合物之任何實施例之各種不同實施例中，表2中所說明之化合物自本發明排除。

表2

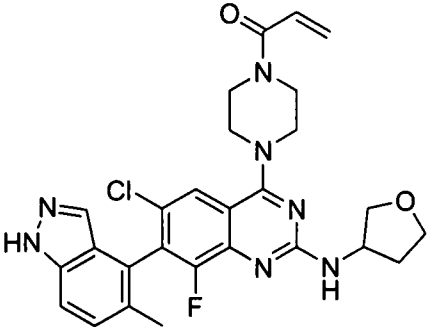
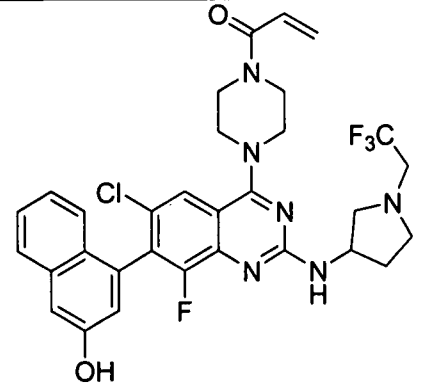
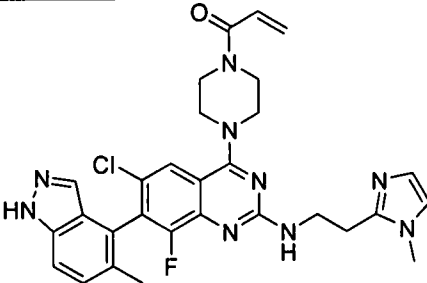
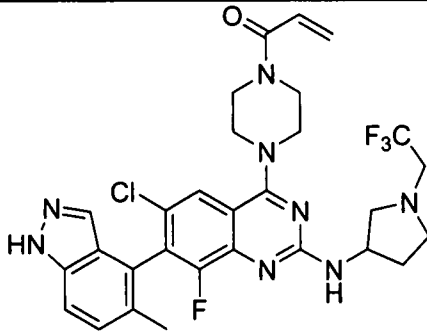
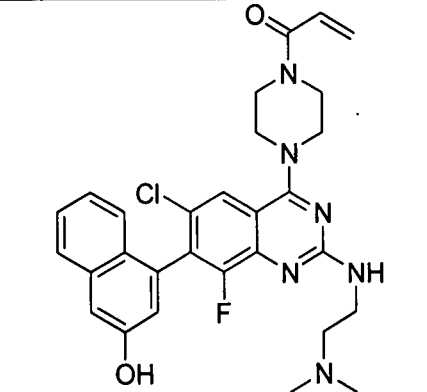
自某些實施例排除之化合物

編號	結構	名稱
2-1		1-(4-(6-氯-8-氟-2-(2-羥乙基胺基)-7-(3-羥基萘-1-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-2		1-(4-(6-氯-2-(2-(二甲基胺基)乙胺基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

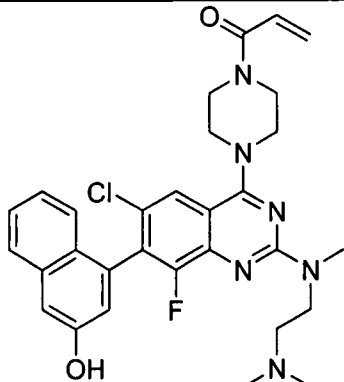
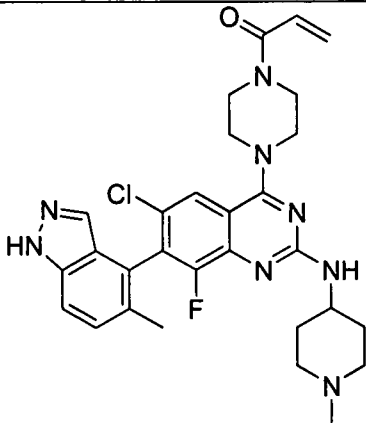
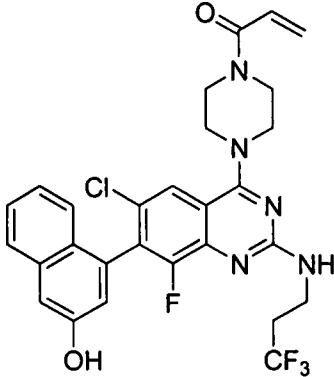
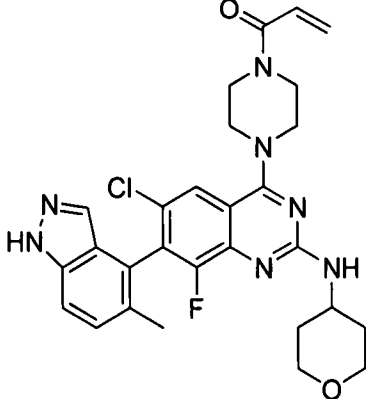
編號	結構	名稱
2-3		1-(4-(6-氯-2-((二甲基胺基)甲基)-5-甲基-1H-吲唑-4-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-4		1-(4-(6-氯-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-(四氫呋喃-3-基氧基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-5		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-6		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-(1H-吡唑-5-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-7		1-(4-(6-氯-2-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

編號	結構	名稱
2-8		1-(4-(6-氯-7-(5-甲基-1H-吲哚-4-基)-2-(四氫-2H-吡喃-3-基氧基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-9		1-(4-(2-胺基-6-氯-7-(5-甲基-1H-吲哚-4-基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-10		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吲哚-4-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基胺基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-11		1-(4-(6-氯-2-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吲哚-4-基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-12		1-(4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)丙氧基)-7-(5-甲基-1H-吲哚-4-基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

編號	結構	名稱
2-13		1-(4-(6-氯-7-(5-甲基-1H-吲哚-4-基)-2-(四氫呋喃-3-基胺基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-14		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吲哚-4-基)-2-(噻唑-5-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-15		(E)-1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吲哚-4-基)-2-(噻唑-5-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮
2-16		1-(4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)丙氧基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吲哚-4-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-17		1-(4-(6-氯-2-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-18		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吲哚-4-基)-2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

編號	結構	名稱
2-19		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)-2-(四氫呋喃-3-基胺基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-20		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啉-3-基胺基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-21		1-(4-(6-氯-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙胺基)-7-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-22		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啉-3-基胺基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-23		1-(4-(6-氯-2-(2-(二甲基胺基)乙胺基)-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

編號	結構	名稱
2-24		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吲哚-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙胺基)喹唑啉-4-基)吡咯-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-25		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吲哚-4-基)-2-(3-(N-嗎啉基)丙氧基)喹唑啉-4-基)吡咯-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-26		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吲哚-4-基)-2-(2-(吡咯啉-1-基)乙氧基)喹唑啉-4-基)吡咯-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-27		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(3-羥基苯-1-基)-2-(1-甲基吡咯啉-3-基胺基)喹唑啉-4-基)吡咯-1-基)丙-2-烯-1-酮

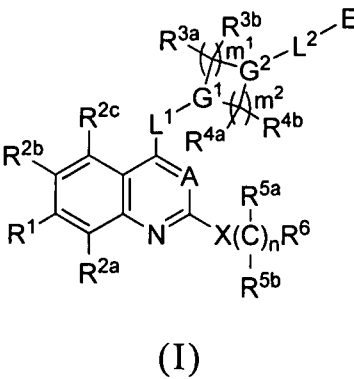
編號	結構	名稱
2-28		1-(4-(6-氯-2-((2-(二甲基 胺基)乙基)(甲基)胺基)- 8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)喹 唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙- 2-烯-1-酮
2-29		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基 -1H-吡唑-4-基)-2-(1-甲基 哌啶-4-基胺基)喹唑啉-4- 基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1- 酮
2-30		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(3-羟基 萘-1-基)-2-(3,3,3-三氟丙 胺基)喹唑啉-4-基)哌嗪- 1-基)丙-2-烯-1-酮
2-31		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基 -1H-吡唑-4-基)-2-(四氫- 2H-哌喃-4-基胺基)喹唑 啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2- 烯-1-酮

編號	結構	名稱
2-32		N-(2-(4-(4-丙烯醯基吡咯-1-基)-6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-呋唑-4-基)喹唑啉-2-基氧基)乙基)乙醯胺
2-33		1-(4-(6-氯-2-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-呋唑-4-基)喹唑啉-4-基)-2-甲基吡咯-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-34		1-(4-(6-氯-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)-7-(5-甲基-1H-呋唑-4-基)喹唑啉-4-基)吡咯-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-35		1-(4-(6-氯-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-呋唑-4-基)喹唑啉-4-基)吡咯-1-基)丙-2-烯-1-酮

編號	結構	名稱
2-36		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(1-甲基吡咯啉-3-基氨基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-37		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-38		1-(4-(6-氯-2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-8-氟-7-(3-羥基苯-1-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-39		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

編號	結構	名稱
2-40		4-(4-丙烯鹽基吡嗪-1-基)-6-氯-8-氟-7-(3-羥基苯-1-基)喹啉-2-甲腈
2-41		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)-2-(甲基胺基)喹啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

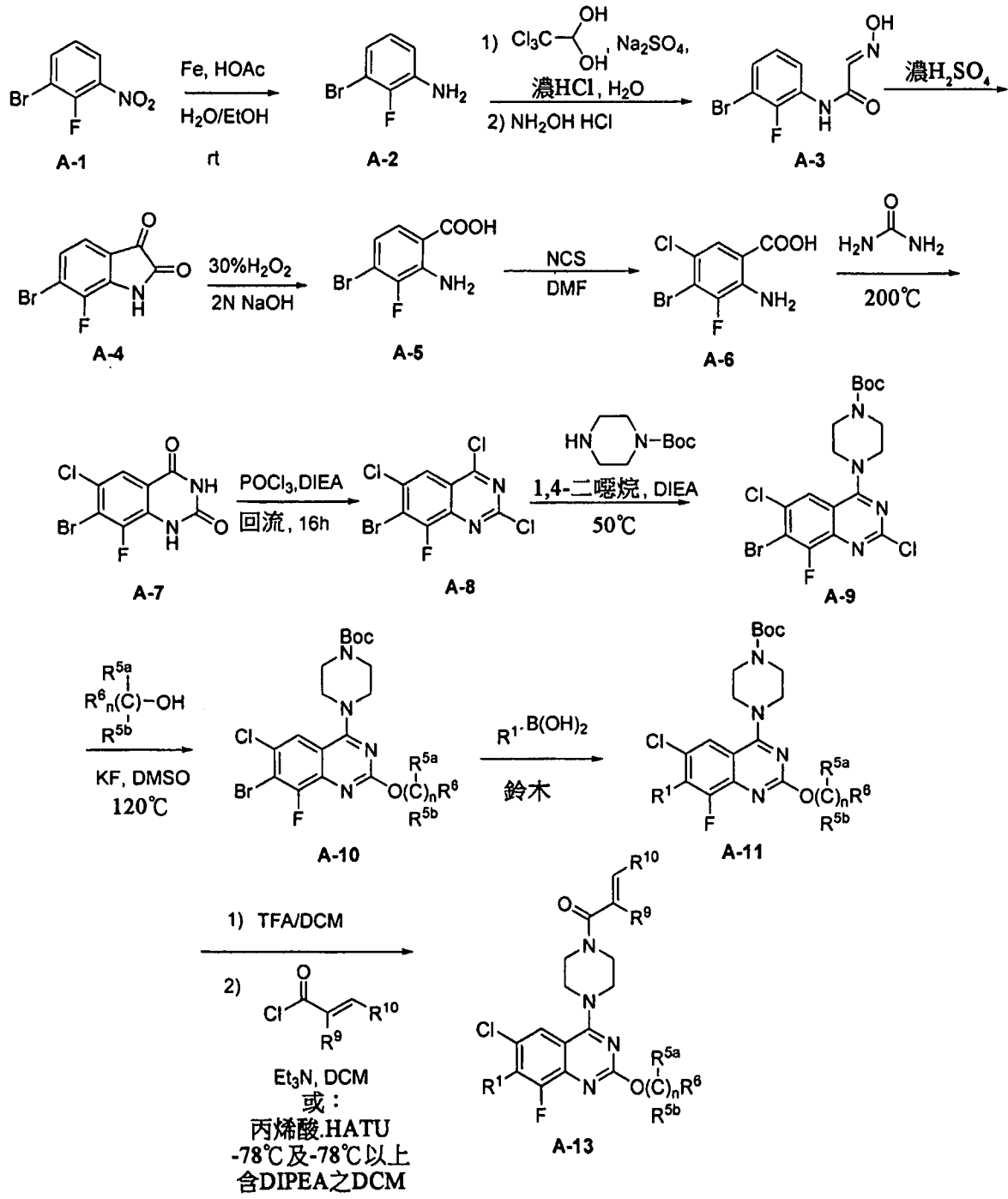
以下通用反應流程說明製備結構(I)之化合物之例示性方法：



或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或前藥，其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 、 A 、 G^1 、 G^2 、 L^1 、 L^2 、 m^1 、 m^2 、 n 、 X 及 E 如本文所定義。應理解，熟習此項技術者能夠藉由類似方法或藉由組合熟習此項技術者已知的其他方法製造此等化合物。亦應理解，熟習此項技術者應能夠以與下文所述類似的方式，藉由使用適當起始組分且按需要修改合成參數來製造下文未特定說明之其他結構(I)之化合物。一般而言，起始組分可自諸如 Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI及Fluorochem USA等之來源獲得或根據熟習此項技術者已知之來源合成(參見例如Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms,

and Structure, 第5版 (Wiley, 2000年12月))或如本發明中所述製備。

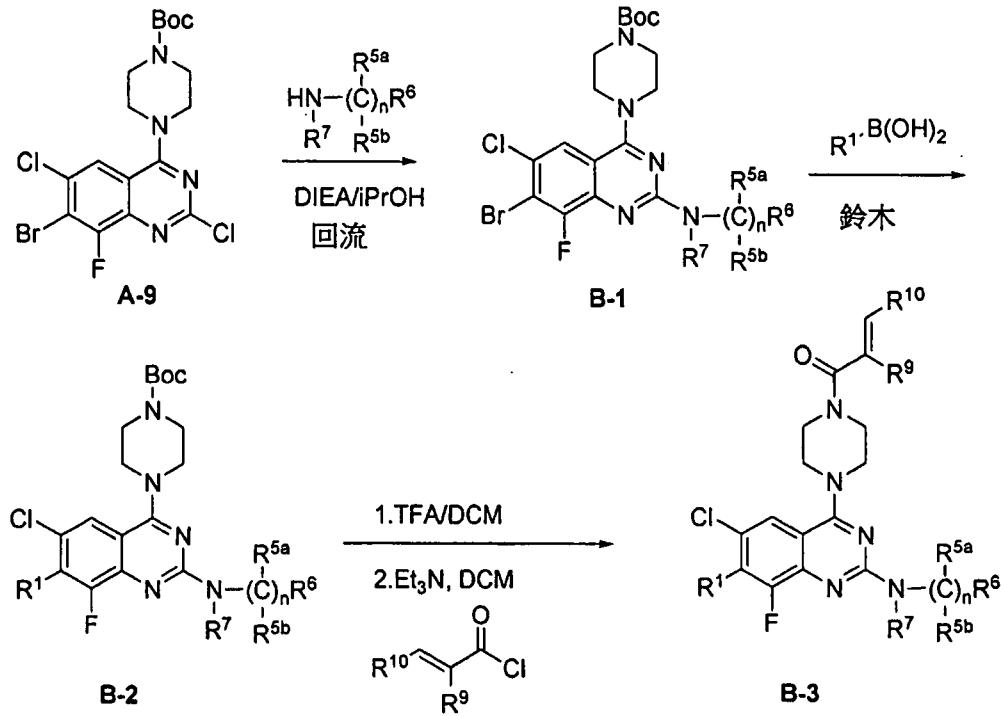
通用反應流程1



結構(I)之化合物的實施例(例如化合物A-13)可根據通用反應流程1 (「方法A」)製備，其中R¹、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、R⁹、R¹⁰及n如本文所定義。參照通用反應流程1，結構A-1之化合物自商業來源購得且在適當條件下還原以形成苯胺A-2。A-2接著用2,2,2-三氯乙烷-1,1-二醇及硫酸鈉處理以產生A-3，其隨後藉由用濃硫酸處理而環化。A-4之開環氧

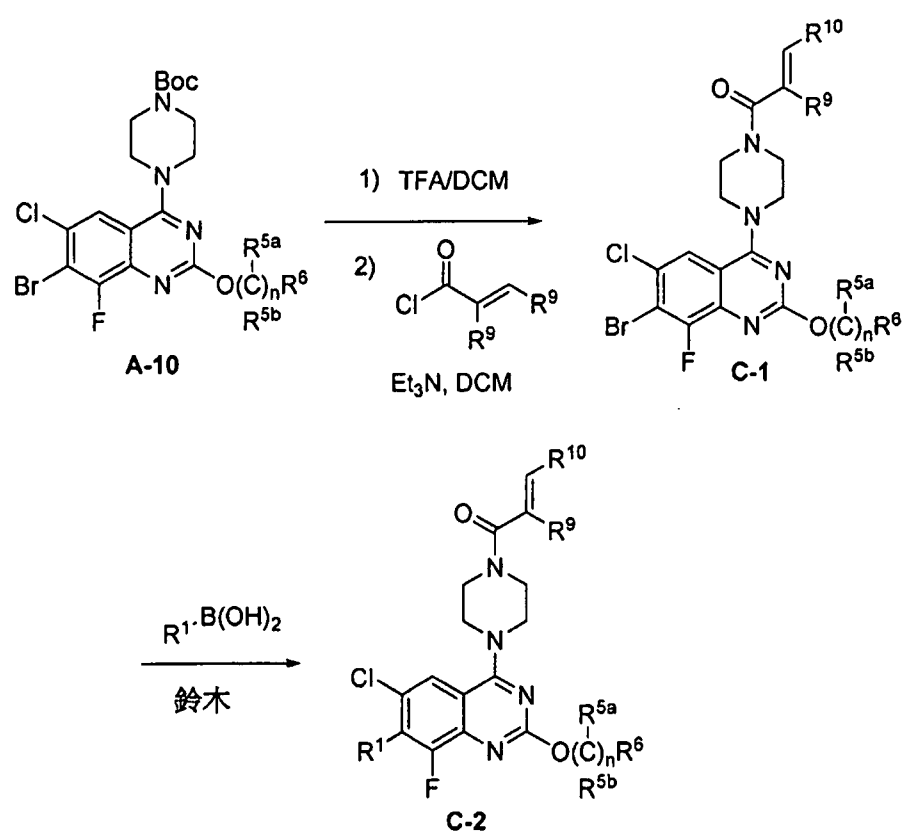
化接著產生A-5，當 R^{2b} 位置需要氯取代基時，其可視情況氯化產生A-6。A-6與脲反應產生A-7，其接著氯化產生喹啉A-8。A-8接著與受單-boc保護之哌嗪反應產生A-9。A-9與經適當取代之醇反應得到A-10。可隨後藉助於鈴木偶合(Suzuki coupling)添加所需 R^1 取代基，以產生A-11。移除boc保護基，接著與經適當取代之丙烯酸氯反應產生所需化合物A-13。

通用反應流程2



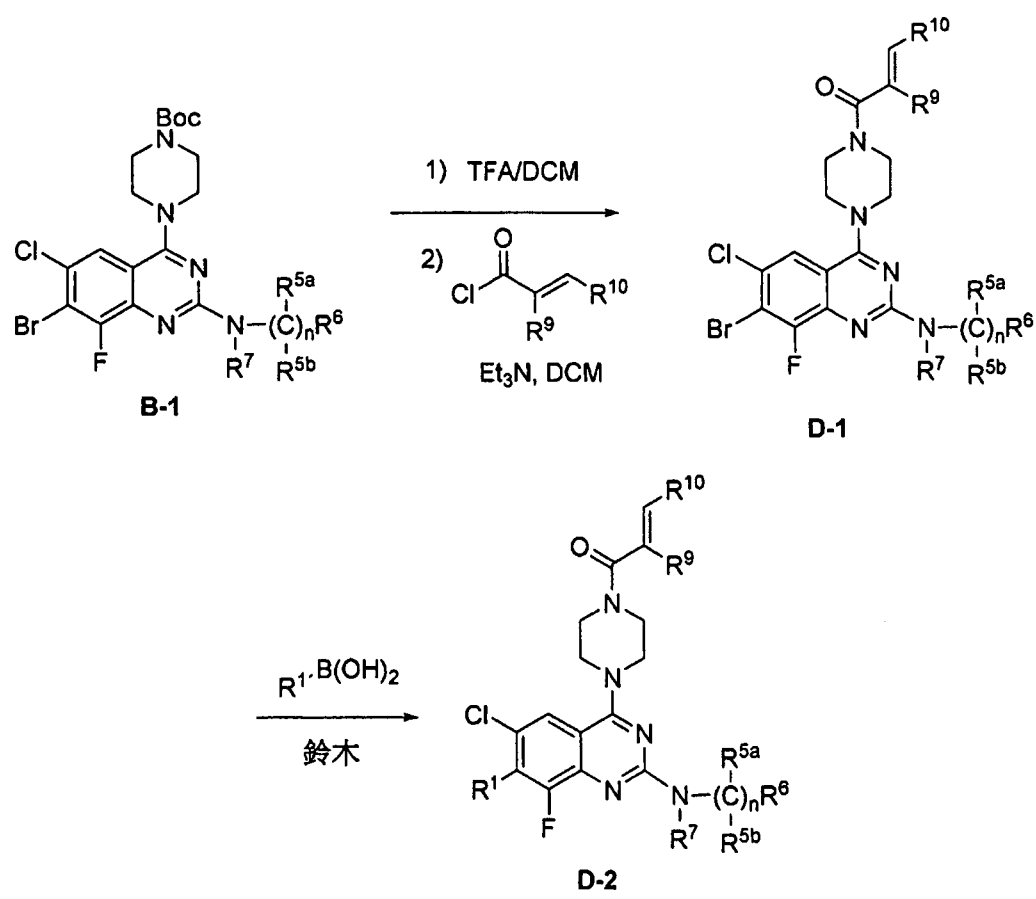
或者，結構(I)之化合物的實施例(例如化合物B-3)可根據通用反應流程2 (「方法B」)製備，其中 R^1 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 及n如本文所定義。根據通用反應流程1之程序製備化合物A-9。A-9與經適當取代之胺反應產生B-1。B-1與經適當取代之硼酸鈴木偶合產生B2。B-3接著以類似於通用流程1之程序的方式製備。

通用反應流程3



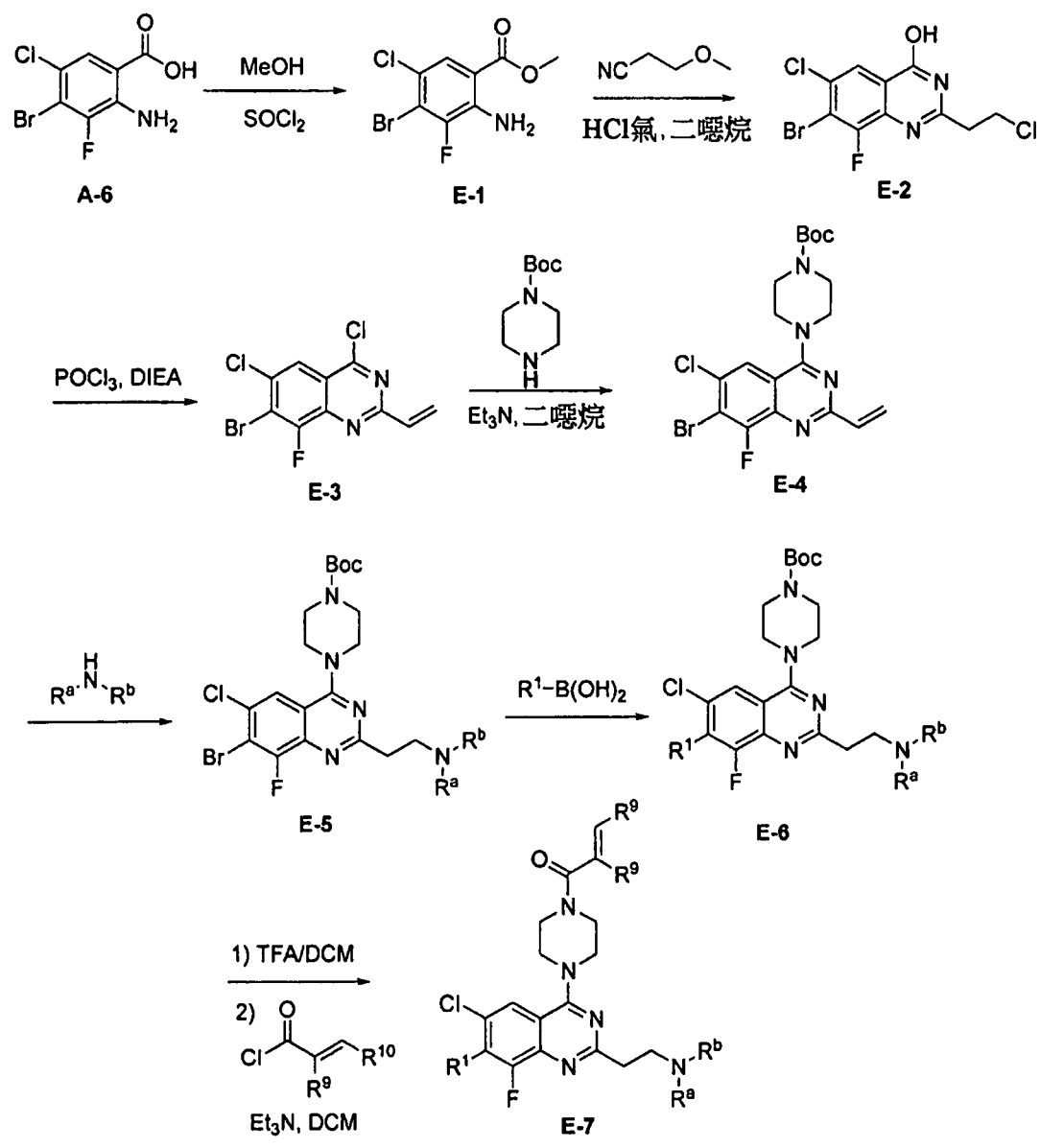
結構(I)之化合物的其他實施例(例如化合物C-2)可根據通用反應流程3 (「方法C」)製備，其中R¹、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、R⁹、R¹⁰及n如本文所定義。除了一些合成步驟之次序顛倒之外，方法C類似於方法A。特定言之，根據通用反應流程1製備A-10。接著移除boc保護基且游離胺與適當丙烯醯氯反應產生C-1。最後，與適當硼酸鈴木偶合產生所需C-2。

通用反應流程4



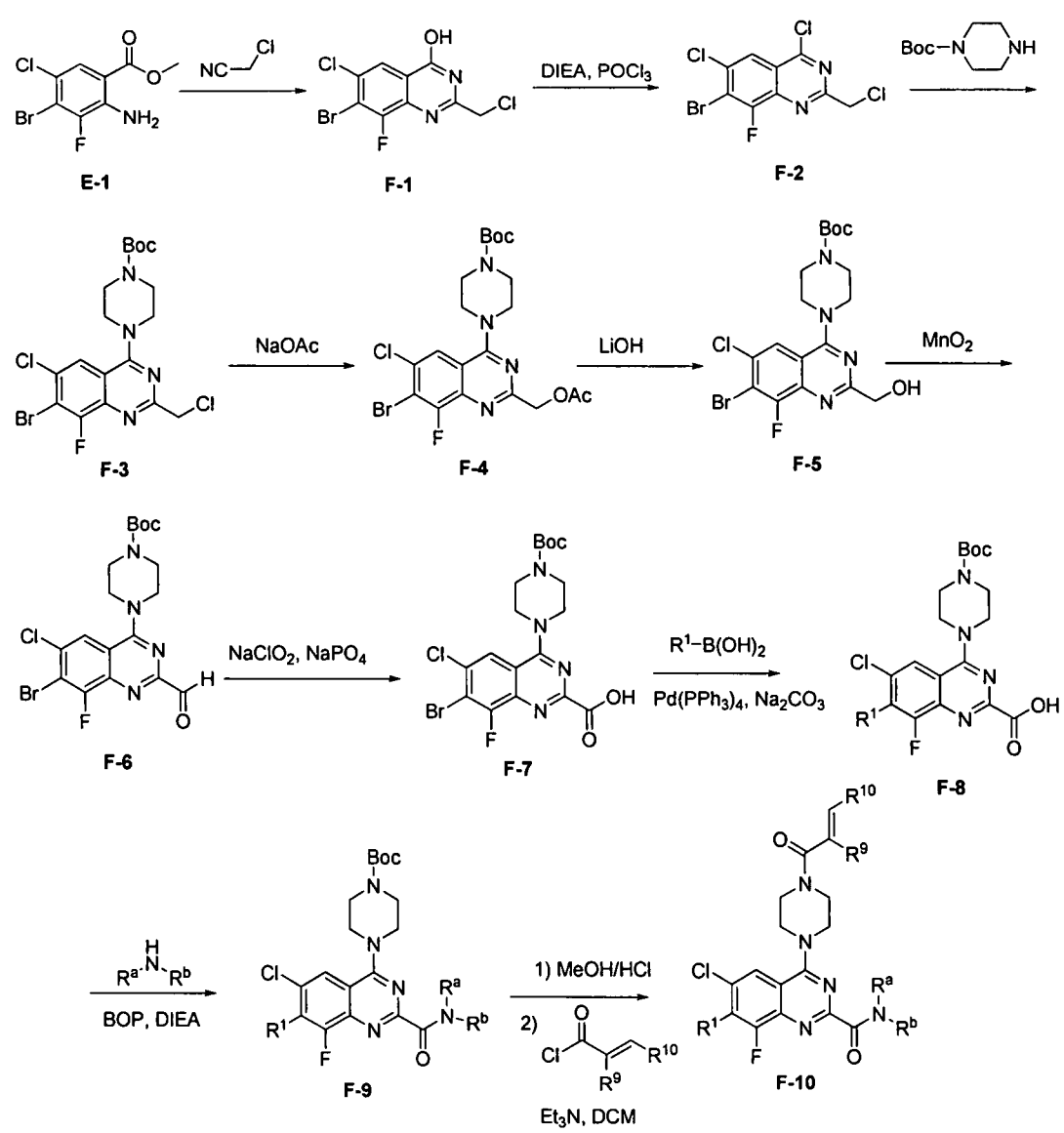
結構(I)之化合物的其他實施例(例如化合物D-2)可根據通用反應流程4 (「方法D」)製備，其中 R^1 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 及 n 如本文所定義。通用反應流程4提供得到諸如D-2之化合物的替代途徑。首先使根據通用反應流程2製備的化合物B-1脫除保護基，且接著與適當丙烯醯氯反應。鈴木化學方法接著提供所需化合物D-2。

通用反應流程5



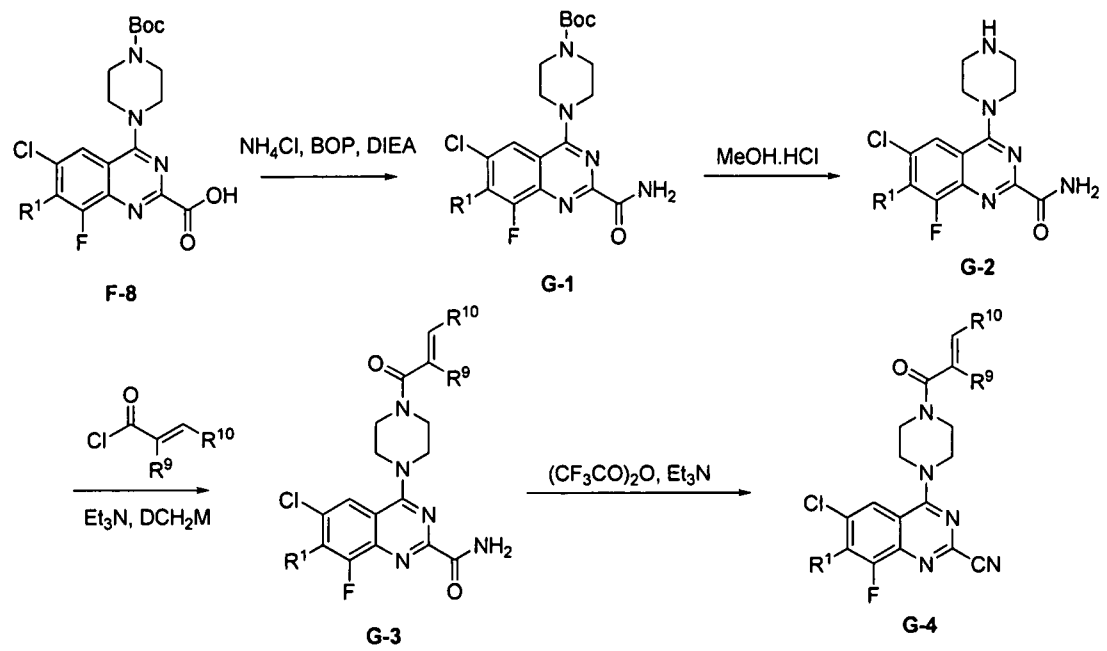
結構(I)之化合物的其他實施例(例如化合物E-7)可根據通用反應流程5 (「方法E」)製備，其中 R^1 、 R^9 及 R^{10} 如本文所定義且 R^a 及 R^b 各自獨立地為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。如通用反應流程5中所示，來自通用反應流程1之化合物A-6酯化形成E-1，其接著環化形成喹啉E-2。E-2用三氯化磷處理產生E-3，其接著與單-boc哌嗪反應形成E-4。E-4與經適當取代之胺反應，接著為鈴木反應以安置所需 R^1 取代基，產生E-6。接著根據上文所述之方法製備化合物E-7。

通用反應流程6



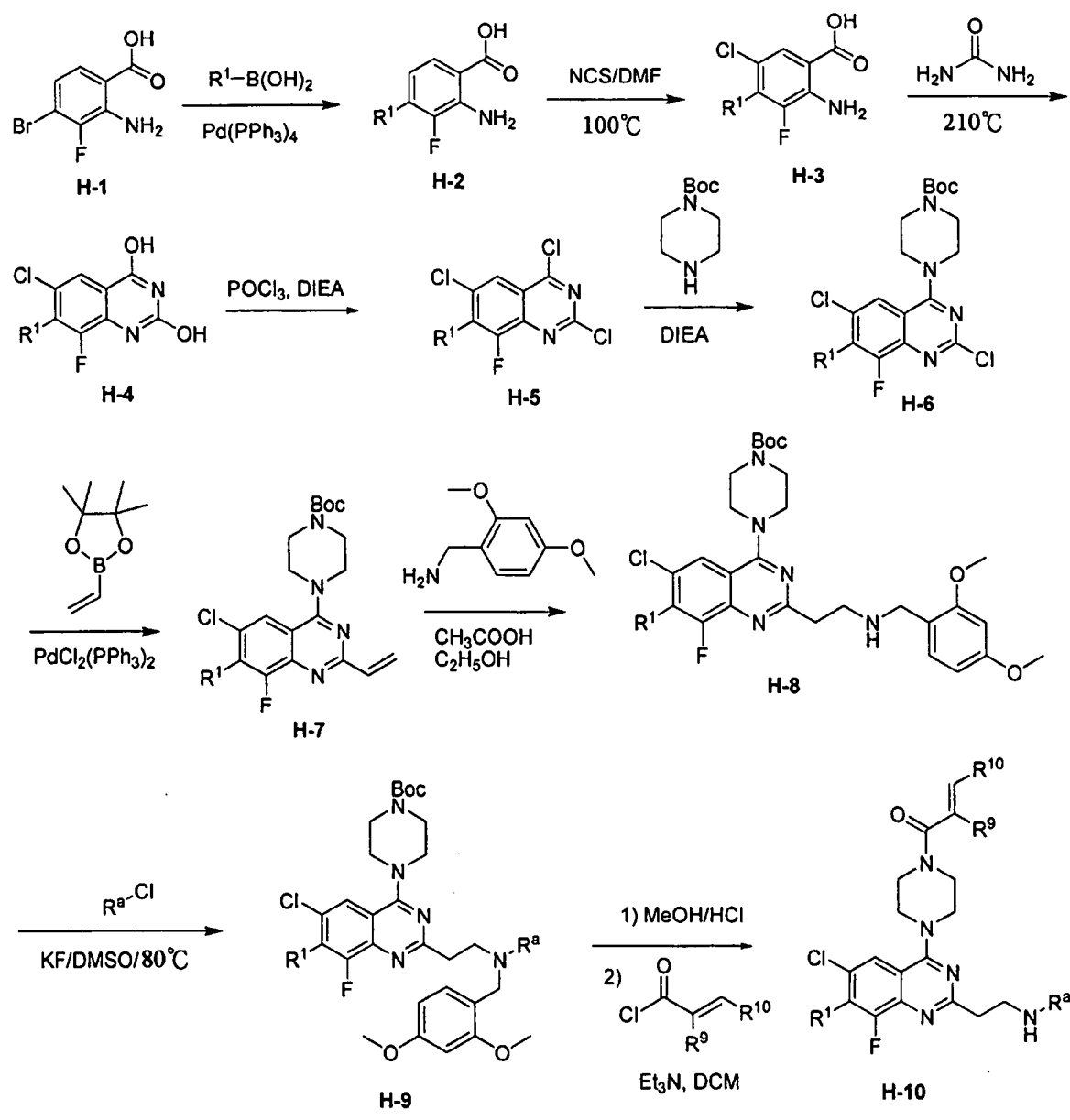
結構(I)之化合物的其他實施例(例如化合物F-10)可根據通用反應流程6 (「方法F」)製備，其中 R^1 、 R^9 及 R^{10} 如本文所定義且 R^a 與 R^b 連接形成雜環基。化合物E-1首先環化形成喹啉F-1，其隨後氯化得到F-2。F-2與單-boc哌嗪反應產生F-3。F-3接著經由兩步驟方法藉助於中間物乙酸酯F-4轉化成醇F-5。F-5氧化成醛F-6，接著用過氯酸鈉進一步氧化產生F-7。鈴木反應接著提供所需 R^1 取代之化合物F-8。F-10由F-8以與關於上文通用反應流程5所述類似的方式產生。

通用反應流程7



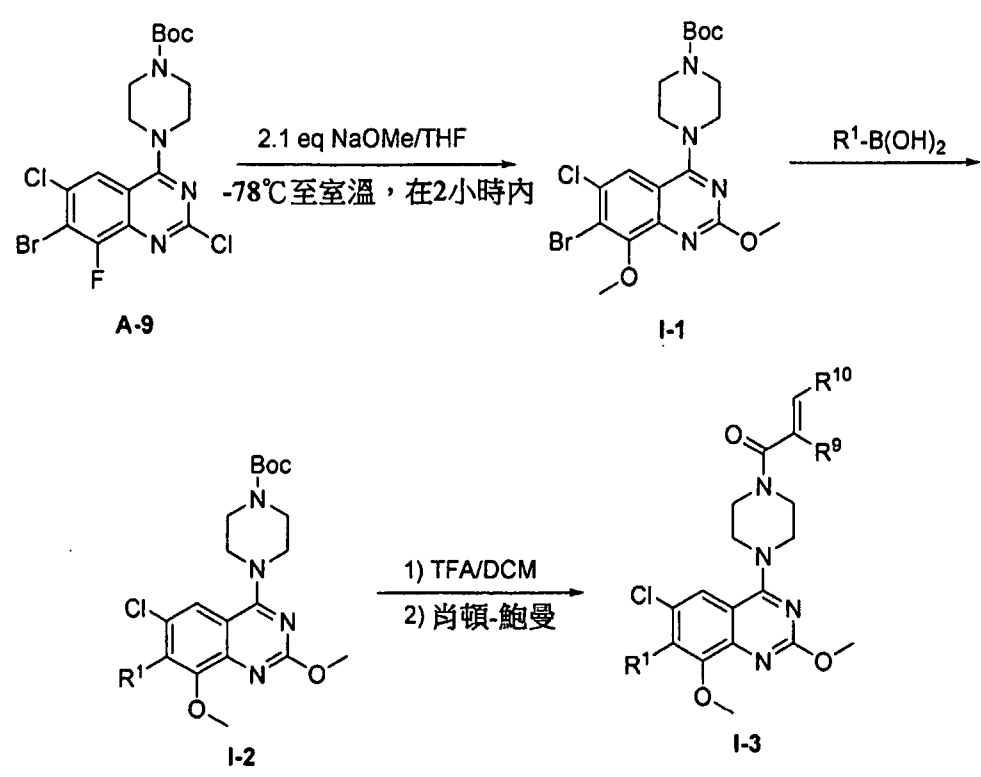
結構(I)之化合物的其他實施例(例如化合物G-3或G-4)可根據通用反應流程7 (「方法G」)製備，其中R¹、R⁹及R¹⁰如本文所定義。如通用反應流程7中所示，根據通用反應流程6製備的羧酸F-8轉化成醯胺G-1。G-1按照上文概述的通用程序轉化成G-3。必要時，化合物G-3藉由與三氟乙酸酐反應而轉化成腈G-4。

通用反應流程8



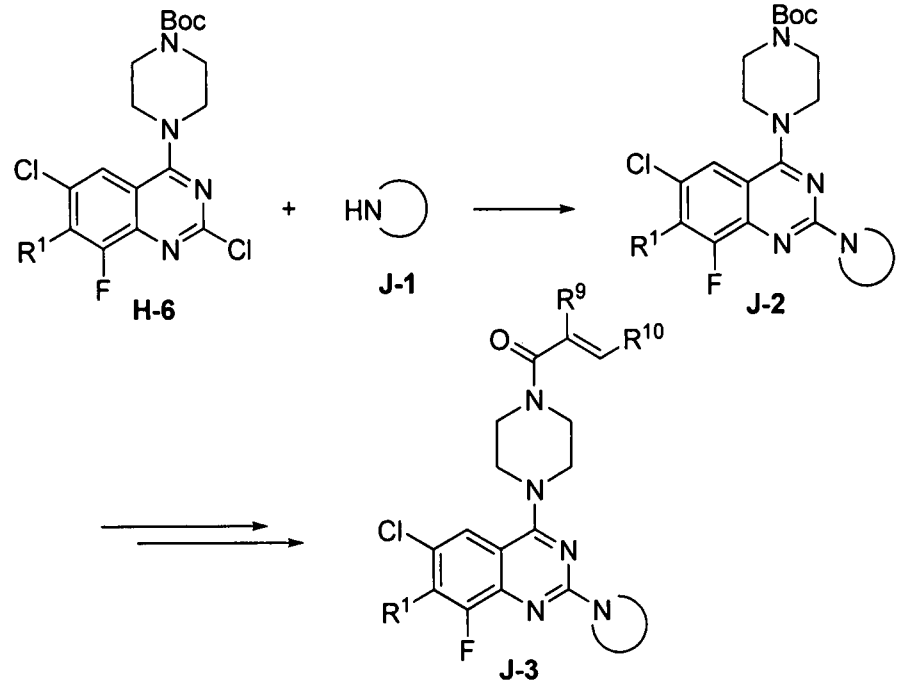
結構(I)之化合物的其他實施例(例如化合物H-10)可根據通用反應流程8 (「方法H」)製備，其中 R^1 、 R^9 及 R^{10} 如上文所定義且 R^a 為雜芳基。參照通用反應流程8，H-1自商業來源購得或根據已知程序製備。鈴木偶合提供化合物H-2中之所需 R^1 取代基，其可接著氯化得到H-3，隨後環化得到喹啉H-4。H-4氯化，接著與單-boc哌嗪反應，得到H-6。H-6經烷基化得到H-7，其接著進行胺化以產生H-8。H-8與經適當活化之 R^a 部分反應，得到H-9。移除N-保護基且醯化游離哌嗪氮，得到所需化合物H-10。

通用反應流程9



結構(I)之化合物的其他實施例(例如化合物I-3)可根據通用反應流程9 (「方法I」)製備，其中 R^1 、 R^9 及 R^{10} 如上文所定義。參照通用反應流程9，化合物A-9用甲醇鈉處理得到I-1，其在鈴木條件下轉化成I-2。移除 Boc 保護基，接著進行肖頓-鮑曼反應(Shotten-Baumann reaction)得到I-3。

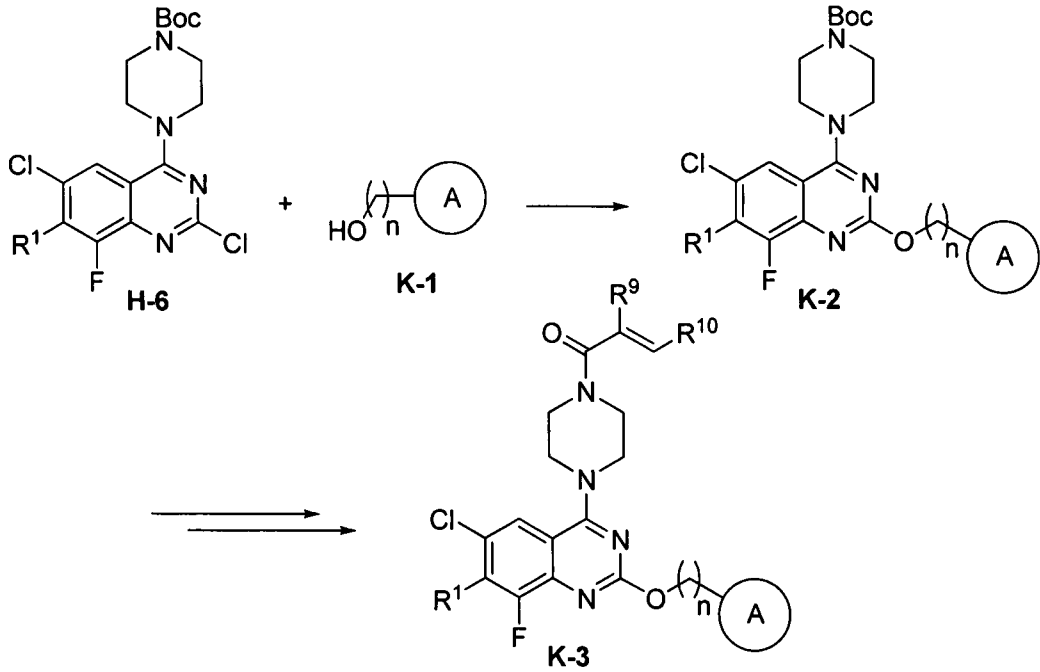
通用反應流程10



結構(I)之化合物的其他實施例(例如化合物J-3)可根據通用反應

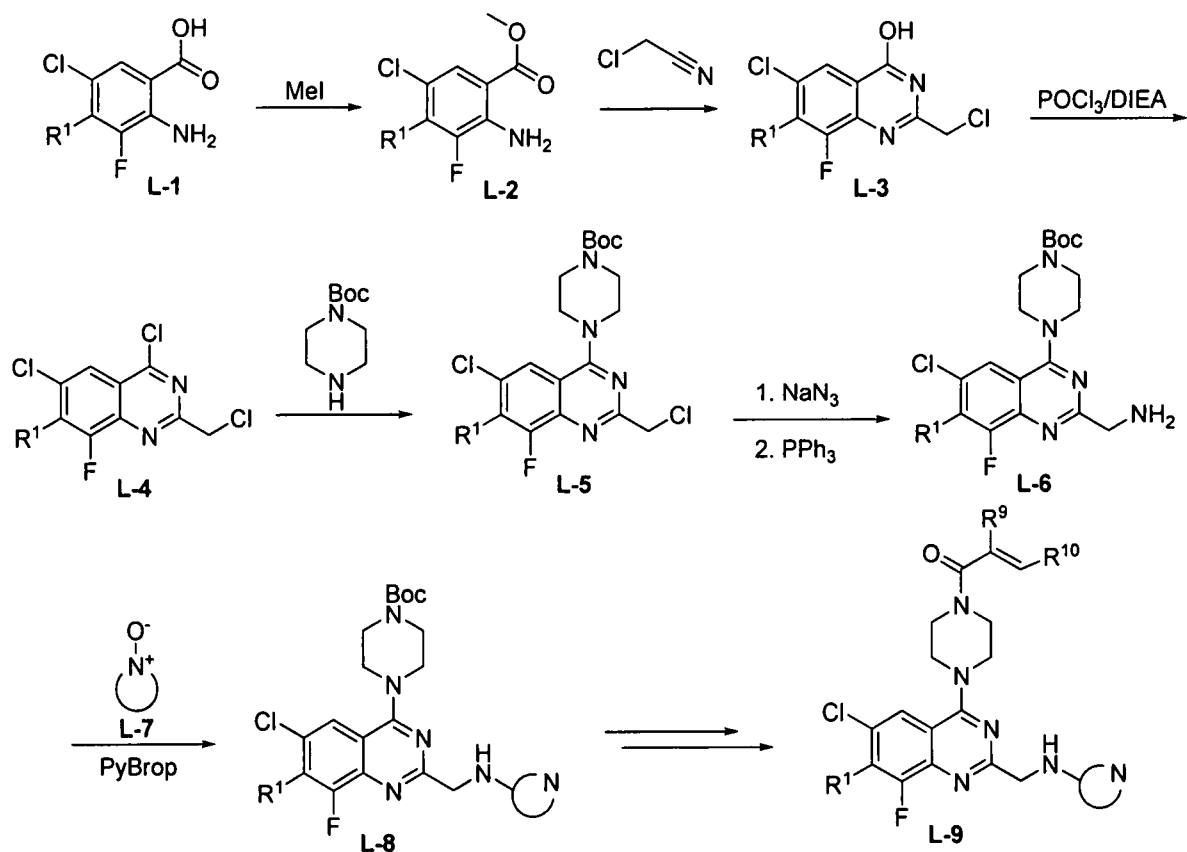
流程10 (「方法J」)製備，其中 R^1 、 R^9 及 R^{10} 如上文所定義。參照通用反應流程10，化合物H-6根據上文程序製備且與適當含氮雜環或雜芳基(由J-1表示)反應以獲得J-2。J-2接著以類似於上文程序的方式處理以獲得J-3。

通用反應流程11



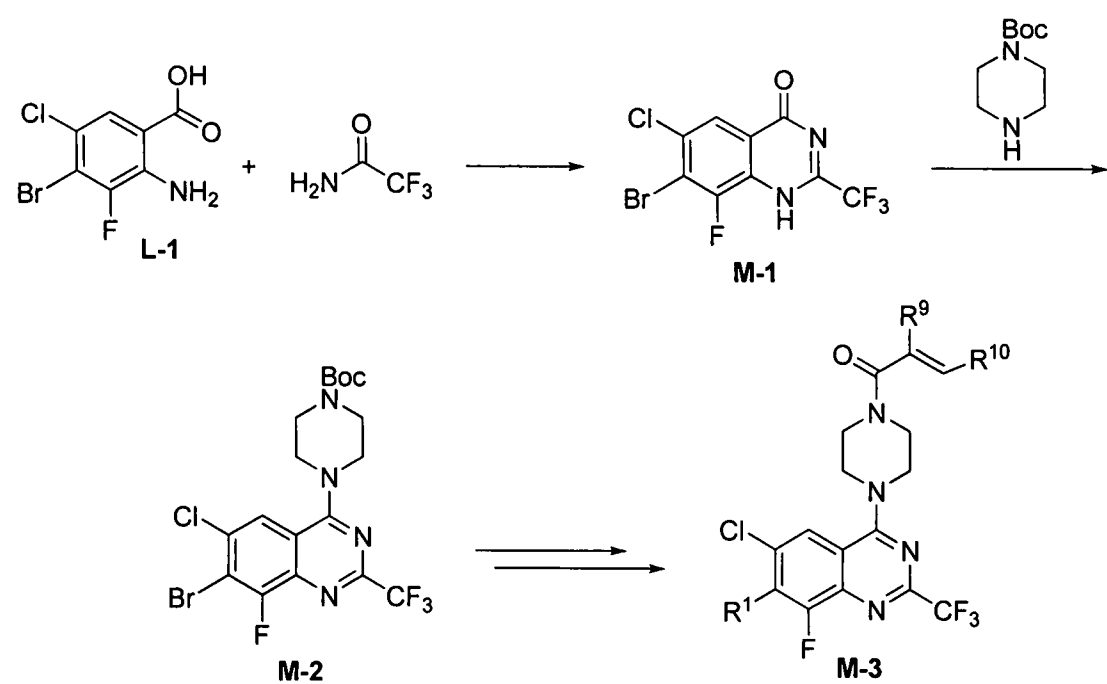
結構(I)之化合物的其他實施例(例如化合物K-3)可根據通用反應流程11 (「方法K」)製備，其中 R^1 、 R^9 、 R^{10} 及 n 如上文所定義。參照通用反應流程11，化合物H-6根據上文程序製備且與適當經經基或烷基經基取代之環烷基、芳基、雜環或雜芳基(由K-1表示，其中A為環烷基、芳基、雜環基或雜芳基)反應以獲得K-2。K-2接著以類似於上文程序的方式處理以獲得K-3。

通用反應流程12



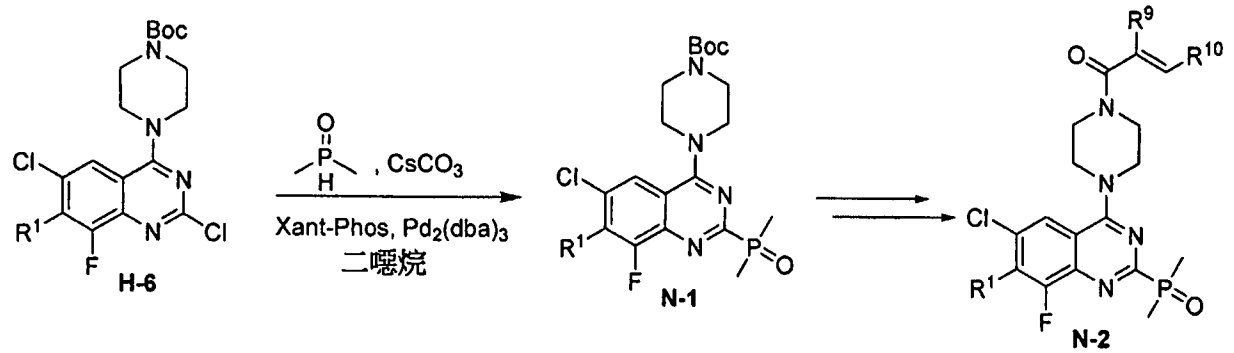
結構(I)之化合物的其他實施例(例如化合物L-9)可根據通用反應流程12 (「方法L」)製備，其中R¹、R⁹及R¹⁰如上文所定義。參照通用反應流程12，化合物L-1根據與上工程序(例如鈴木反應)類似的程序製備或根據此項技術中已知之方法製備。L-1例如用碘甲烷甲基化以形成L-2。L-2閉環產生L-3，其可接著用諸如POCl₃之適當試劑氯化。L-4與受**boc**保護之哌嗪反應產生L-5。L-5轉化成相應疊氮化物，接著疊氮化物還原產生L-6。L-6與適當雜芳基或雜環N-氧化物(由L-7表示)反應產生L-8，其接著以類似於上工程序之方式處理以獲得L-9。

通用反應流程13



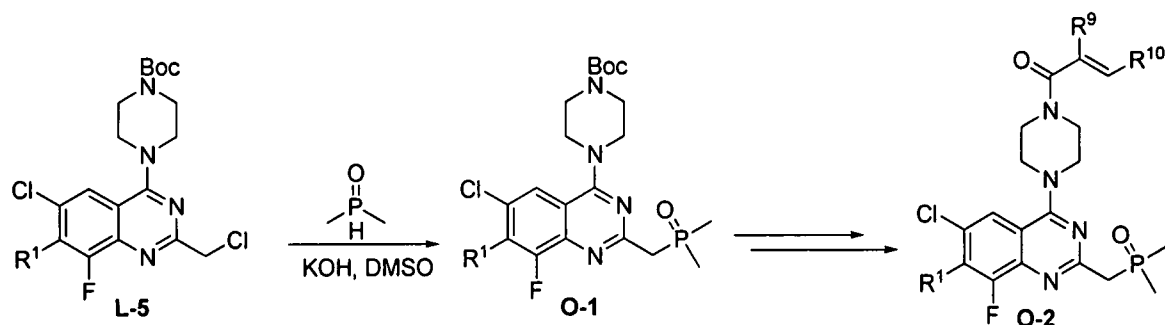
結構(I)之化合物的其他實施例(例如化合物M-3)可根據通用反應流程13 (「方法M」)製備，其中R¹、R⁹及R¹⁰如上文所定義。參照通用反應流程13，化合物L-1與三氟乙醯胺反應以形成M-1。M-1與受Boc保護之哌嗪反應產生M-2，其接著以與通用反應流程1之程序類似的方式處理以獲得M-3。

通用反應流程14



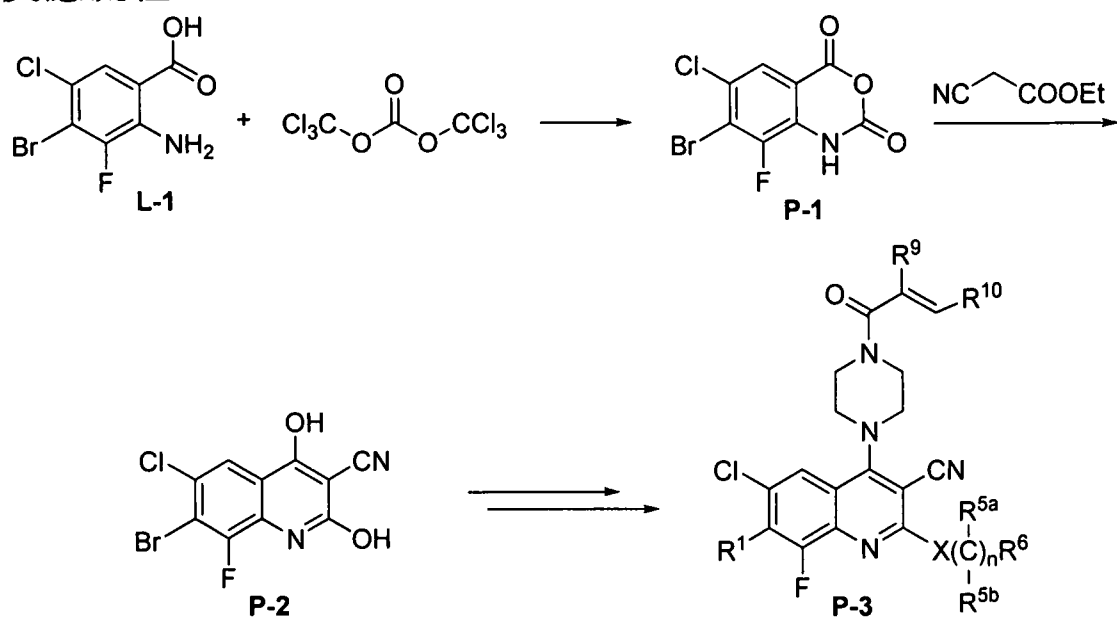
結構(I)之化合物的其他實施例(例如化合物N-2)可根據通用反應流程14 (「方法N」)製備，其中R¹、R⁹及R¹⁰如上文所定義。參照通用反應流程14，化合物H-6如上所述製備且在適當條件下磷酸化以產生N-1，其接著以類似於上文程序之方式處理以獲得N-2。

通用反應流程15



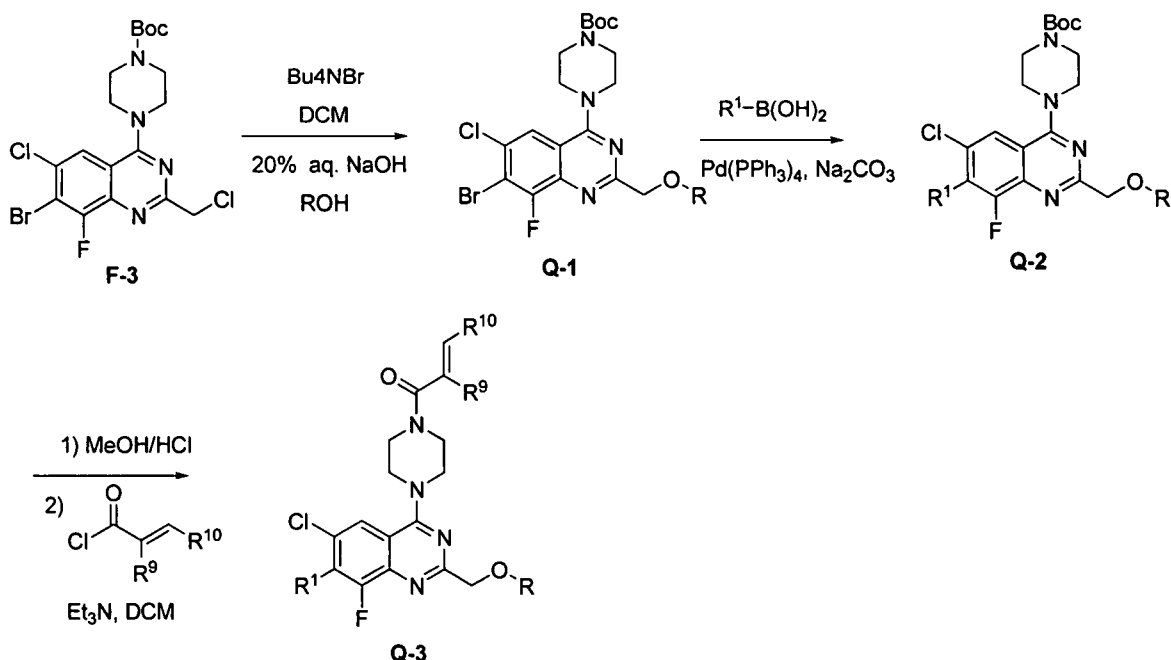
結構(I)之化合物的其他實施例(例如化合物O-2)可根據通用反應流程15 (「方法O」)製備，其中R¹、R⁹及R¹⁰如上文所定義。參照通用反應流程15，化合物L-5如上所述製備且在適當條件下磷酸化以產生O-1，其接著以類似於上文程序之方式處理以獲得O-2。

通用反應流程16



結構(I)之化合物的其他實施例(例如化合物P-3)可根據通用反應流程16 (「方法P」)製備，其中R¹、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、R⁹、R¹⁰及n如上文所定義。參照通用反應流程16，化合物L-1如上所述製備且用碳酸雙(三氯甲基)酯處理以形成1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮P-1。P-1可隨後用氰基乙酸乙酯處理以形成P-2。P-2接著根據本文所述之通用程序而轉化成結構(I)之不同實施例。

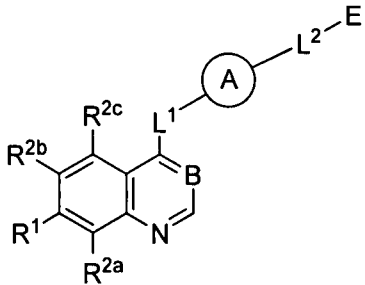
通用反應流程17



結構(I)之化合物的其他實施例(例如化合物Q-3)可根據通用反應流程17 (「方法Q」)製備，其中R¹、R⁹及R¹⁰如上文所定義且R為經取代或未經取代之烷基。參照通用反應流程17，化合物F-3用醇ROH處理以得到Q-1，其在鈴木條件下轉化成Q-2。所需化合物Q-3接著根據上文所述之通用方法製備。

結構(II)之化合物

在另一個實施例中，化合物具有以下結構(II)：



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或前藥，其中：

- A為單環或雙環部分；
- B為N或CR'；
- L¹為一鍵或NR⁵；
- L²為一鍵或伸烷基；

R'為H、氰基、烷基、環烷基、胺基、胺基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、胺基烷氧基、烷基胺基烷氧基、烷基胺基、烷基胺基烷基、胺基烷基胺基、羧基烷基、烷基羰基胺基、胺基羰基、烷基胺基羰基或胺基羰基烷基；

R¹為芳基或雜芳基；

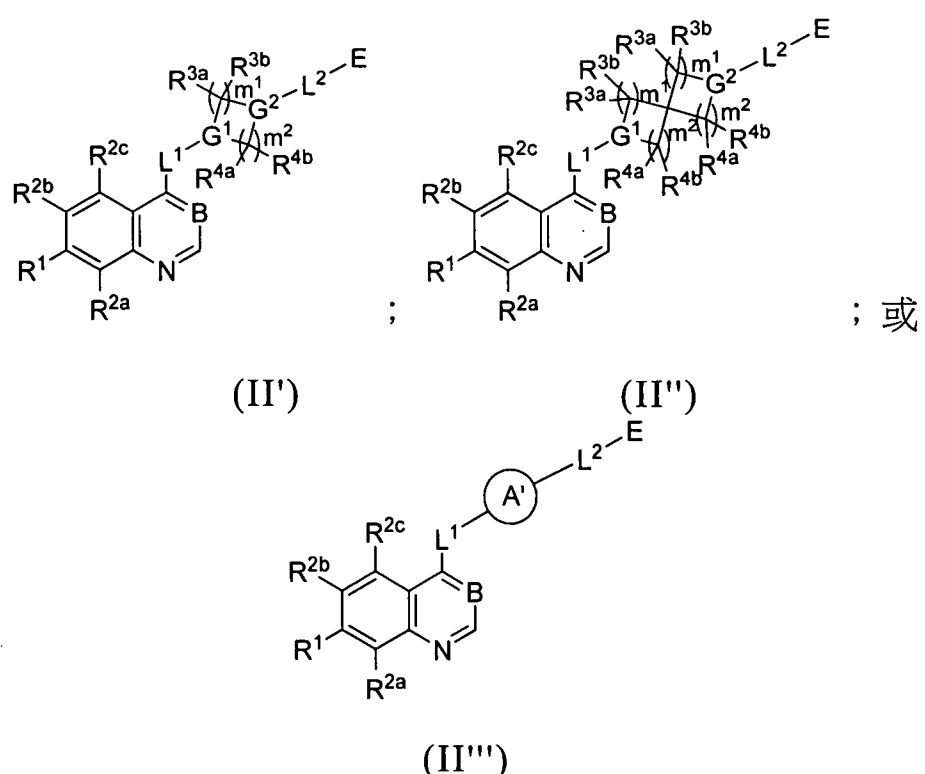
R^{2a}、R^{2b}及R^{2c}各自獨立地為H、胺基、鹵基、羥基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基胺基、C₁-C₆鹵烷基(例如CF₃)、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₃-C₈環烷基、雜環基烷基、C₁-C₆炔基、C₁-C₆烯基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基、胺基羰基；雜芳基或芳基；

R⁵在每次出現時獨立地為H、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基或雜環基烷基；及

E為能夠與KRAS、HRAS或NRAS G12C突變蛋白之12位置處之半胱胺酸殘基形成共價鍵的親電子部分。

在結構(II)之一些實施例中，R^{2a}、R^{2b}及R^{2c}各自獨立地為H、胺基、鹵基、羥基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基胺基、C₁-C₆鹵烷基(例如CF₃)、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₃-C₈環烷基、雜環基烷基、雜芳基或芳基。在結構(II)之一些其他實施例中，B為N或C-CN。在結構(II)之一些實施例中，R^{2a}、R^{2b}及R^{2c}各自獨立地為H、胺基、鹵基、羥基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基胺基、C₁-C₆鹵烷基(例如CF₃)、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₃-C₈環烷基、雜環基烷基、雜芳基或芳基，且B為N或C-CN。

在一些其他實施例中，化合物具有以下結構(II')、(II'')或(II''')中之一者：



或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或前藥，其中：

A'為單環芳基或雜芳基；

B為N或CR'；

G¹及G²各自獨立地為N或CH；

L¹為一鍵或NR⁵；

L²為一鍵或伸烷基；

R'為H、氰基、烷基、環烷基、胺基、胺基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、胺基烷氧基、烷基胺基烷氧基、烷基胺基、烷基胺基烷基、胺基烷基胺基、羧基烷基、烷基羰基胺基、胺基羰基、烷基胺基羰基或胺基羰基烷基；

R¹為芳基或雜芳基；

R^{2a}、R^{2b}及R^{2c}各自獨立地為H、胺基、鹵基、羥基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基胺基、C₁-C₆鹵烷基(例如CF₃)、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₃-C₈環烷基、雜環基烷基、雜芳基或芳基；

R^{3a}及R^{3b}在每次出現時獨立地為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、

氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_3 - C_8 環烷基、雜環基烷基； C_1 - C_6 炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基；或 R^{3a} 與 R^{3b} 連接形成側氧基、碳環或雜環；或 R^{3a} 為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_3 - C_8 環烷基、雜環基烷基、 C_1 - C_6 炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基，且 R^{3b} 與 R^{4b} 連接形成碳環或雜環；

R^{4a} 及 R^{4b} 在每次出現時獨立地為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_3 - C_8 環烷基、雜環基烷基； C_1 - C_6 炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基；或 R^{4a} 與 R^{4b} 連接形成側氧基、碳環或雜環；或 R^{4a} 為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_3 - C_8 環烷基、雜環基烷基、 C_1 - C_6 炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基，且 R^{4b} 與 R^{3b} 連接形成碳環或雜環；

R^5 在每次出現時獨立地為H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基或雜環烷基；

m^1 及 m^2 在每次出現時獨立地為1、2或3；及

E為能夠與KRAS、HRAS或NRAS G12C突變蛋白之12位置處之半胱胺酸殘基形成共價鍵的親電子部分。

在結構(II')、(II'')或(II''')之一些實施例中，

B為N或C-CN；及

R^{3a} 及 R^{3b} 在每次出現時獨立地為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_1 - C_6 炔基、羥基

烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基；或 R^{3a} 與 R^{3b} 連接形成側氧基、碳環或雜環；或 R^{3a} 為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₁-C₆炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基，且 R^{3b} 與 R^{4b} 連接形成碳環或雜環；及

R^{4a} 及 R^{4b} 在每次出現時獨立地為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₁-C₆炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基；或 R^{4a} 與 R^{4b} 連接形成側氧基、碳環或雜環；或 R^{4a} 為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₁-C₆炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基，且 R^{4b} 與 R^{3b} 連接形成碳環或雜環。

在一些實施例中，化合物具有結構(II')。在(II')之其他實施例中：

G^1 及 G^2 各自獨立地為N或CH；

L^1 為一鍵或NR⁵；

L^2 為一鍵或伸烷基；

R^1 為芳基或雜芳基；

R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 各自獨立地為H、胺基、鹵基、羥基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基胺基、C₁-C₆鹵烷基(例如CF₃)、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₈環烷基、雜芳基或芳基；

R^{3a} 及 R^{3b} 在每次出現時獨立地為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基；或

R^{3a} 與 R^{3b} 連接形成碳環或雜環；或 R^{3a} 為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基，且 R^{3b} 與 R^{4b} 連接形成碳環或雜環；

R^{4a} 及 R^{4b} 在每次出現時獨立地為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基；或 R^{4a} 與 R^{4b} 連接形成碳環或雜環；或 R^{4a} 為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基，且 R^{4b} 與 R^{3b} 連接形成碳環或雜環；

R^5 在每次出現時獨立地為H、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基或雜環烷基；

m^1 及 m^2 各自獨立地為1、2或3；及

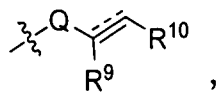
E為能夠與KRAS、HRAS或NRAS G12C突變蛋白之12位置處之半胱胺酸殘基形成共價鍵的親電子部分。

在一些不同實施例中，A為N。在其他實施例中，A為C-CN。

E之結構不受特別限制，只要其能夠與親核劑(諸如KRAS、HRAS或NRAS G12C突變蛋白之12位置處的半胱胺酸殘基)形成共價鍵即可。因此，較佳為能夠與親核劑反應(例如藉由形成共價鍵)的部分。在某些實施例中，E能夠與適當反應性親核劑以共軛加成方式(例如1,4-共軛加成)反應。在一些實施例中，E包含共軛 π 鍵，以便電子之非定域化使得至少一個原子(例如碳原子)具有正電荷、部分正電荷或極化鍵。在其他實施例中，E包含一或多個鍵，其中形成鍵之兩個原子具有足夠不同的電負性，以便原子之一(例如碳原子)上存在部分正電荷(例如藉由鍵極化)。包含碳鹵素鍵、碳氧鍵或連至此項技術中

已知之各種離去基之碳鍵的E部分為此類E部分之實例。

在前述某些實施例中，E具有以下結構：



其中：

≡表示雙鍵或參鍵；

Q為-C(=O)-、-C(=NR^{8'})-、-NR⁸C(=O)-、-S(=O)₂-或-NR⁸S(=O)₂-；

R⁸為H、C₁-C₆烷基、羥基烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基、C₃-C₈環烷基或雜環烷基；

R^{8'}為H、-OH、-CN或C₁-C₆烷基；及

當≡為雙鍵時，則R⁹及R¹⁰各自獨立地為H、鹵基、氰基、羧基、C₁-C₆烷基、烷氧基羰基、胺基烷基、烷基胺基烷基、芳基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或羥基烷基，或R⁹與R¹⁰連接形成碳環、雜環或雜芳基環；

當≡為參鍵時；則R⁹不存在且R¹⁰為H、C₁-C₆烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基或羥基烷基。

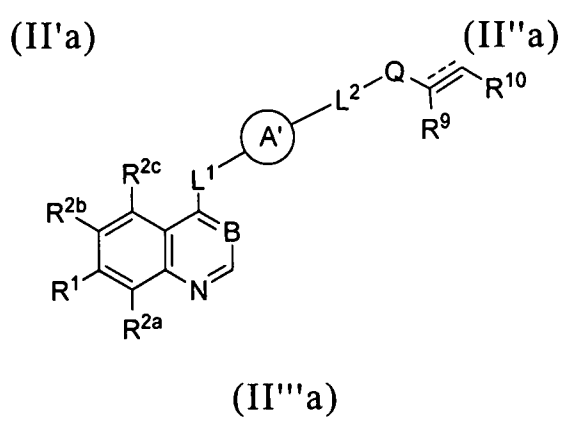
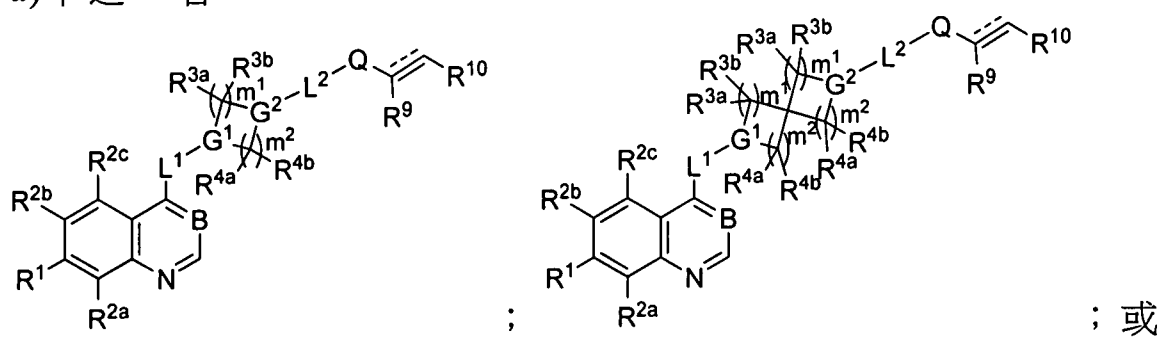
在某些實施例中，當≡為雙鍵時，則R⁹及R¹⁰各自獨立地為H、氰基、C₁-C₆烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基或羥基烷基，或R⁹與R¹⁰連接形成碳環或雜環。

在一些前述實施例中，Q為-C(=O)-、-NR⁸C(=O)-、-S(=O)₂-或-NR⁸S(=O)₂-。

在一些其他前述實施例中，Q為-C(=NR^{8'})-，其中R^{8'}為H、-OH、-CN或C₁-C₆烷基。舉例而言，在一些實施例中，R^{8'}為H。在其他實施例中，R^{8'}為-CN。在其他實施例中，R^{8'}為-OH。

因此，在一些實施例中，化合物具有以下結構(II'a)、(II''a)或

(II'''a)中之一者：



其中：

≡表示雙鍵或參鍵；

Q為-C(=O)-、-C(=NR^{8'})-、-NR⁸C(=O)-、-S(=O)₂-或-NR⁸S(=O)₂-；

R⁸為H、C₁-C₆烷基、經基烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羧基烷基、C₃-C₈環烷基或雜環烷基；

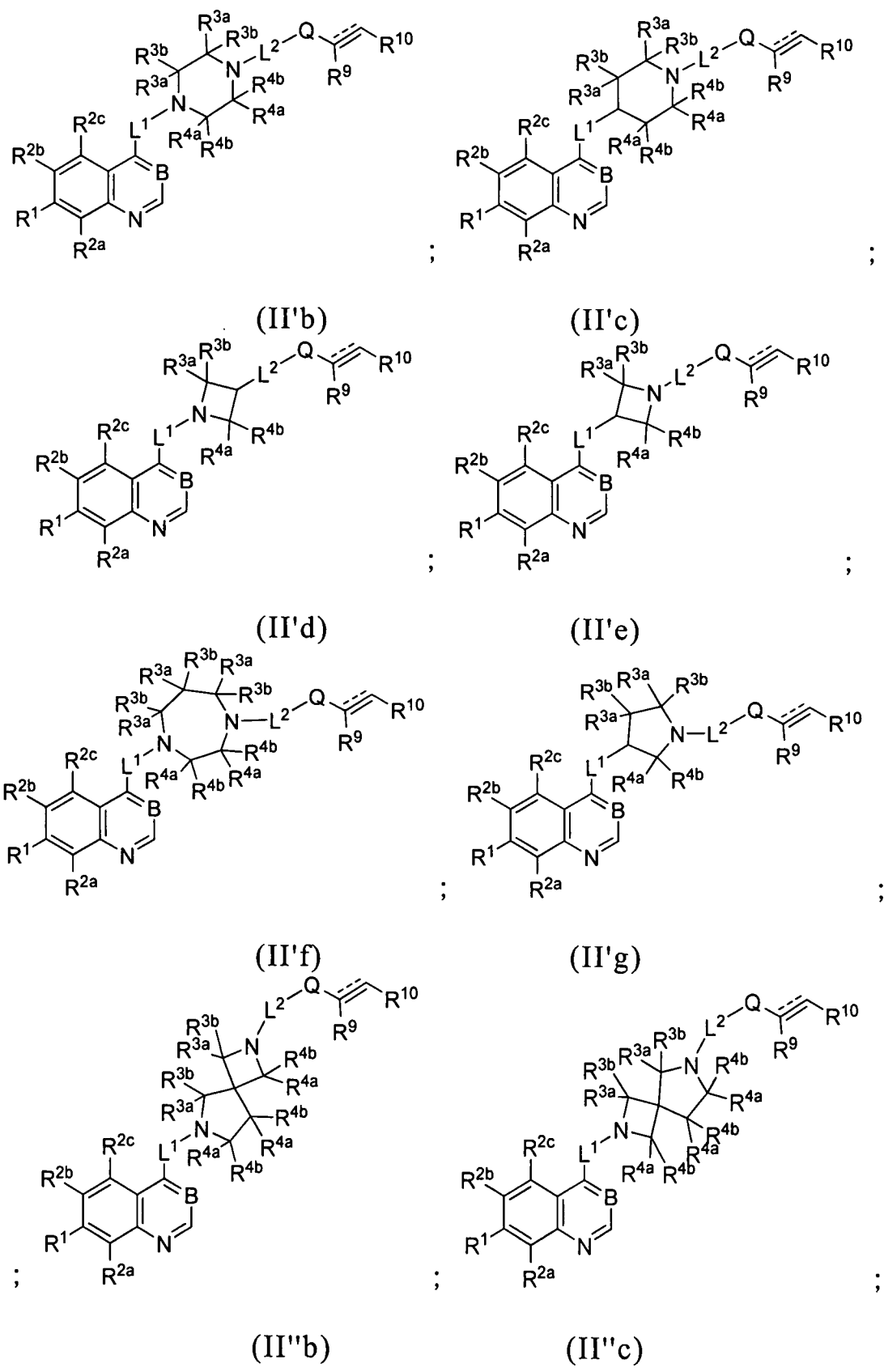
R^{8'}為H、-OH、-CN或C₁-C₆烷基；

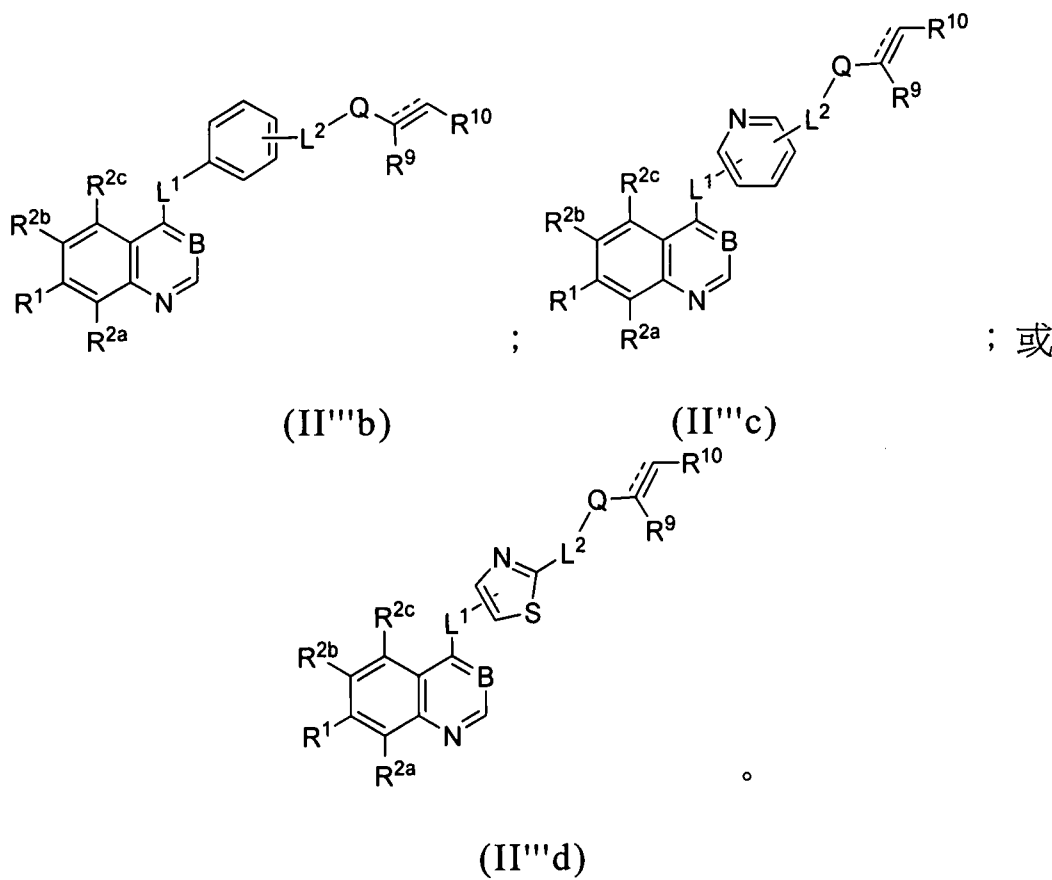
當≡為雙鍵時，則R⁹及R¹⁰各自獨立地為H、鹵基、氰基、羧基、C₁-C₆烷基、烷氧基羧基、胺基烷基、烷基胺基烷基、芳基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或經基烷基，或R⁹與R¹⁰連接形成碳環、雜環或雜芳基環；及

當≡為參鍵時，則R⁹不存在且R¹⁰為H、C₁-C₆烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基或經基烷基。

在一些實施例中，化合物具有結構(II'a)。

在其他實施例中化合物具有以下結構(II'b)、(II'c)、(II'd)、(II'e)、(II'f)、(II'g)、(II''b)、(II''c)、(II'''b)、(II'''c)或(II'''d)中之一者：





在一些實施例中，化合物具有結構(II'b)、(II'c)、(II'd)或(II'e)中之一者。

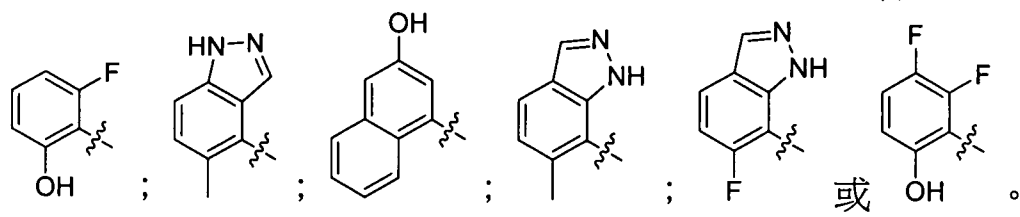
在結構(II)、(II')、(II'')、(II''')、(II'a)、(II''a)、(II'''a)、(II'b)、(II'c)、(II'd)、(II'e)、(II'f)、(II'g)、(II''b)、(II''c)、(II'''b)、(II'''c)或(II'''d)之化合物之任何前述實施例中，A為N。在結構(II)、(II')、(II'')、(II''')、(II'a)、(II''a)、(II'''a)、(II'b)、(II'c)、(II'd)、(II'e)、(II'f)、(II'g)、(II''b)、(II''c)、(II'''b)、(II'''c)或(II'''d)之化合物之一些其他前述實施例中，A為C-CN。

不希望受理論束縛，申請者相信正確選擇R¹取代基可在化合物之抑制活性(例如針對KRAS、HRAS或NRAS G12C)方面發揮作用。在一些實施例中，R¹為芳基或雜環基(例如雜芳基或脂族雜環基)，其中之每一者視情況經一或多個取代基取代。在一些實施例中，R¹能夠與KRAS、HRAS或NRAS G12C突變蛋白發生可逆的相互作用。在一些實施例中，R¹具有針對KRAS、HRAS或NRAS之高親和力且高度特異

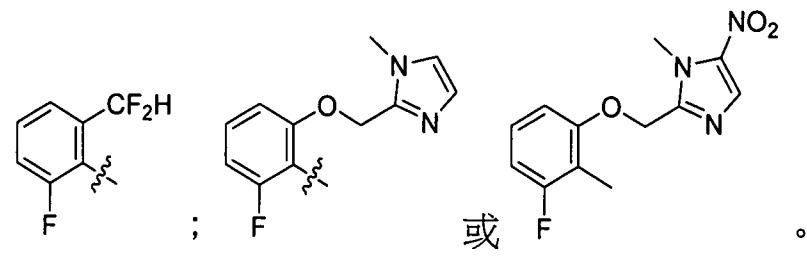
性針對 G12C KRAS、HRAS 或 NRAS。在一些實施例中，R¹ 能夠與 KRAS、HRAS 或 NRAS G12C 發生疏水性相互作用。在一些實施例中，R¹ 能夠與 G12C KRAS、HRAS 或 NRAS 蛋白之各種殘基形成氫鍵。

在任何前述實施例中，R¹ 為芳基。舉例而言，在一些實施例中，R¹ 為苯基，且在其他實施例中，R¹ 為萘基。R¹ 經取代或未經取代。在一些特定實施例中，R¹ 經一或多個取代基取代。在一些實施例中，R¹ 經鹵基、胺基、羥基、C₁-C₆ 烷基、氰基、C₁-C₆ 鹵烷基、C₁-C₆ 烷氧基、烷基胺基、環烷基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、酮基、-OC(=O)R、磷酸基、磷酸烷氧基或 C₁-C₆ 烷基羰氧基或其組合取代，其中 R 為 C₁-C₆ 烷基。舉例而言，在一些實施例中，R¹ 經鹵基、氰基、胺基、羥基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、C₁-C₆ 烷氧基、雜芳基烷氧基或 C₁-C₆ 烷基羰氧基或其組合取代。在一些其他實施例中，R¹ 經鹵基、羥基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、C₁-C₆ 烷氧基或 C₁-C₆ 烷基羰氧基或其組合取代。在一些甚至更多實施例中，R¹ 經氟或羥基或其組合取代。

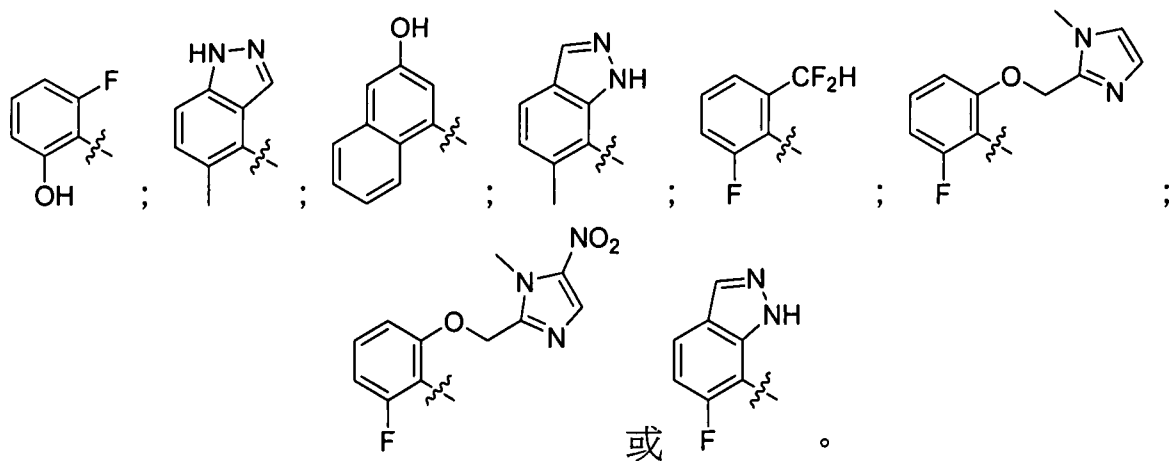
在一些更特定實施例中，R¹ 具有以下結構中之一者：



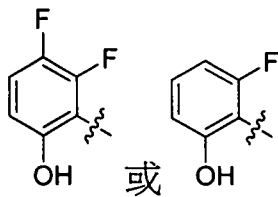
在一些更特定實施例中，R¹ 具有以下結構中之一者：



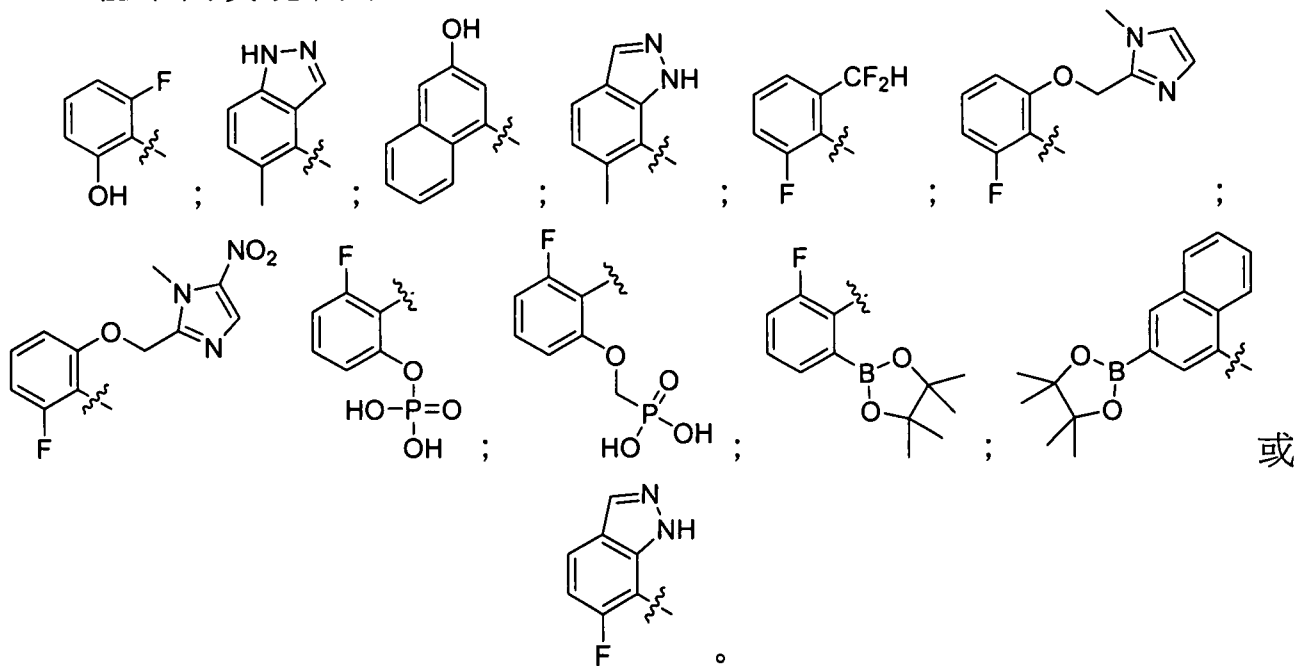
在一些更特定實施例中，R¹ 具有以下結構中之一者：



在一些其他實施例中， R^1 具有以下結構中之一者：



在不同實施例中， R^1 具有以下結構中之一者：

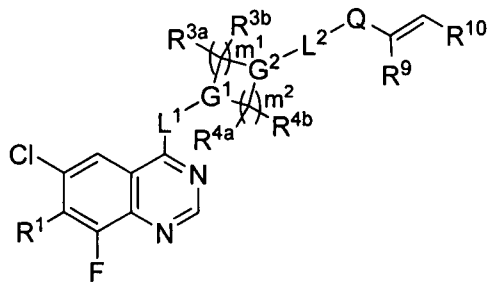


在前述化合物之一些不同實施例中， R^1 為雜芳基，例如包含氮之雜芳基。在其他實施例中， R^1 為吡啶基或喹啉基。在更多實施例中， R^1 為經一或多個取代基取代之雜芳基。舉例而言，在某些實施例中， R^1 經羥基、鹵基或 C_1 - C_6 烷基或兩者，例如羥基或 C_1 - C_6 烷基或兩者取代。

在一些實施例中， R^{2a} 、 R^{2b} 及/或 R^{2c} 為 CF_3 。在一些前述實施例

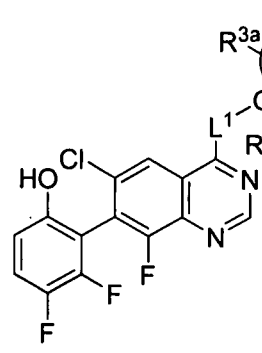
中， R^{2c} 為H。在其他任何前述實施例中， R^{2a} 及 R^{2b} 各為鹵基。舉例而言，在一些實施例中， R^{2a} 為氟，且在其他實施例中， R^{2b} 為氯。在不同實施例中， R^{2a} 為氟且 R^{2b} 為氯。

在一些更特定實施例中，化合物具有以下結構(II'f)：

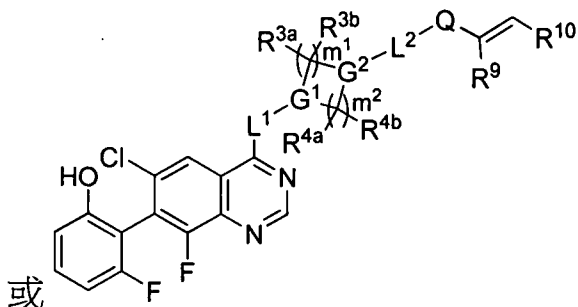


(II'f)

舉例而言，在甚至其他不同實施例中，化合物具有以下結構(II'g)或(II'h)中之一者：

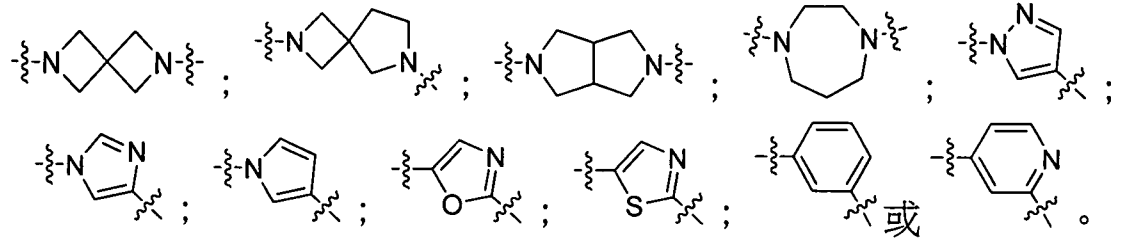


(II'g)

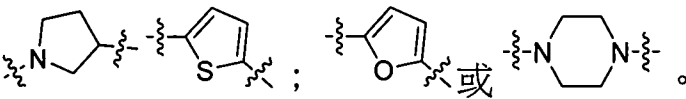


(II'h)

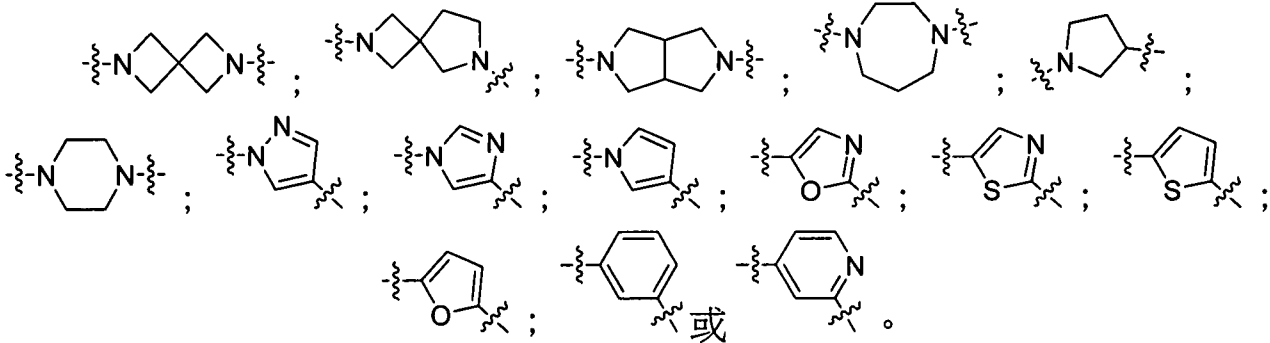
在一些其他實施例中，A為單環雜環(例如7員單環雜環)、稠合雙環雜環、螺-雙環雜環、雜芳基或芳基。舉例而言，在一些實施例中，A為苯基、吡啶基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、二氮環庚基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚基、2,6-二氮雜螺[3.4]辛基、哌嗪基或八氫吡咯并[3,4-c]吡咯。在更特定實施例中，A具有以下結構中之一者：



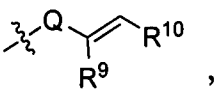
在一些特定實施例中，A具有以下結構：



在一些特定實施例中，A具有以下結構：



在更多任何前述實施例中，E具有以下結構：



其中：

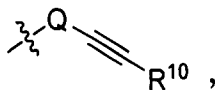
Q為-C(=O)-、-C(=NR⁸)-、-NR⁸C(=O)-、-S(=O)₂-或-NR⁸S(=O)₂-；

R⁸為H、C₁-C₆烷基或羥基烷基；

R⁸為H、-OH、-CN或C₁-C₆烷基；及

R⁹及R¹⁰各自獨立地為H、鹵基、氰基、羧基、C₁-C₆烷基、烷氧基羰基、胺基烷基、烷基胺基烷基、芳基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或羥基烷基，或R⁹與R¹⁰連接形成碳環、雜環或雜芳基環。

在其他任何前述實施例中，E具有以下結構：



其中：

Q為-C(=O)-、-NR⁸C(=O)-、-S(=O)₂-或-NR⁸S(=O)₂-；

R⁸為H、C₁-C₆烷基或羥基烷基；及

R¹⁰為H、C₁-C₆烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基或羥基烷基。

Q部分通常經選擇以使E之反應性(亦即親電子性)最佳化。在一些前述實施例中，Q為-C(=O)-、-NR⁸C(=O)-、-S(=O)₂-或-NR⁸S(=O)₂-

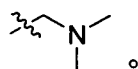
。在某些前述實施例中，Q為-C(=O)-。在其他實施例中，Q為-S(=O)₂-。在更多實施例中，Q為-NR⁸C(=O)-。在更多不同實施例中，Q為-NR⁸S(=O)₂-。

在一些其他前述實施例中，Q為-C(=NR^{8'})-，其中R^{8'}為H、-OH、-CN或C₁-C₆烷基。舉例而言，在一些實施例中，R^{8'}為H。在其他實施例中，R^{8'}為-CN。在其他實施例中，R^{8'}為-OH。

在一些前述實施例中，R⁸為H。在其他此等實施例中，R⁸為羥基烷基，例如在一些實施例中，該羥基烷基為2-羥基烷基。

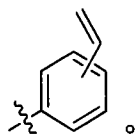
在一些前述實施例中之任一者中，R⁹或R¹⁰中之至少一者為H。舉例而言，在一些實施例中，R⁹及R¹⁰中之每一者為H。

在其他前述實施例中，R¹⁰為烷基胺基烷基。在一些此等實施例中，R¹⁰具有以下結構：



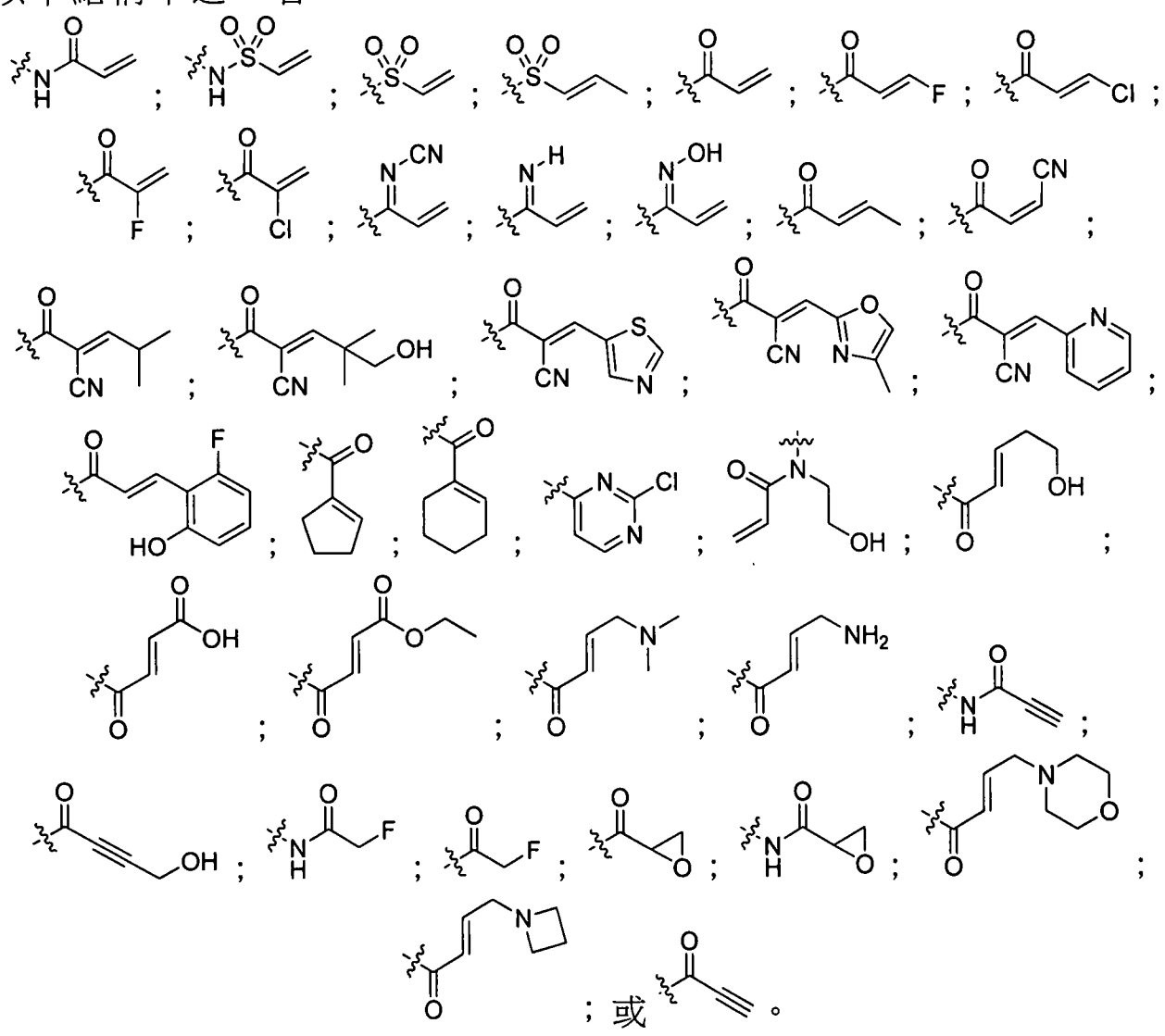
在其他實施例中，R¹⁰為羥基烷基，諸如2-羥基烷基。

在前述實施例之一些其他不同實施例中，R⁹與R¹⁰連接形成碳環。舉例而言，在一些此等實施例中，碳環為環戊烯、環己烯或苯環。在其他實施例中，碳環為環戊烯或環己烯環。在其他實施例中，碳環為苯環，例如具有以下結構之苯環：

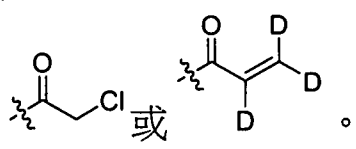


在一些任何前述實施例中，E為能夠與包含G12C突變之KRAS、HRAS或NRAS蛋白鍵結的親電子劑。在一些實施例中，親電子劑E能夠與G12C突變KRAS、HRAS或NRAS蛋白形成不可逆的共價鍵。在一些情況下，親電子劑E可與G12C突變KRAS、HRAS或NRAS蛋白之12位置處的半胱胺酸殘基結合。在前述任一者之各種實施例中，E具有

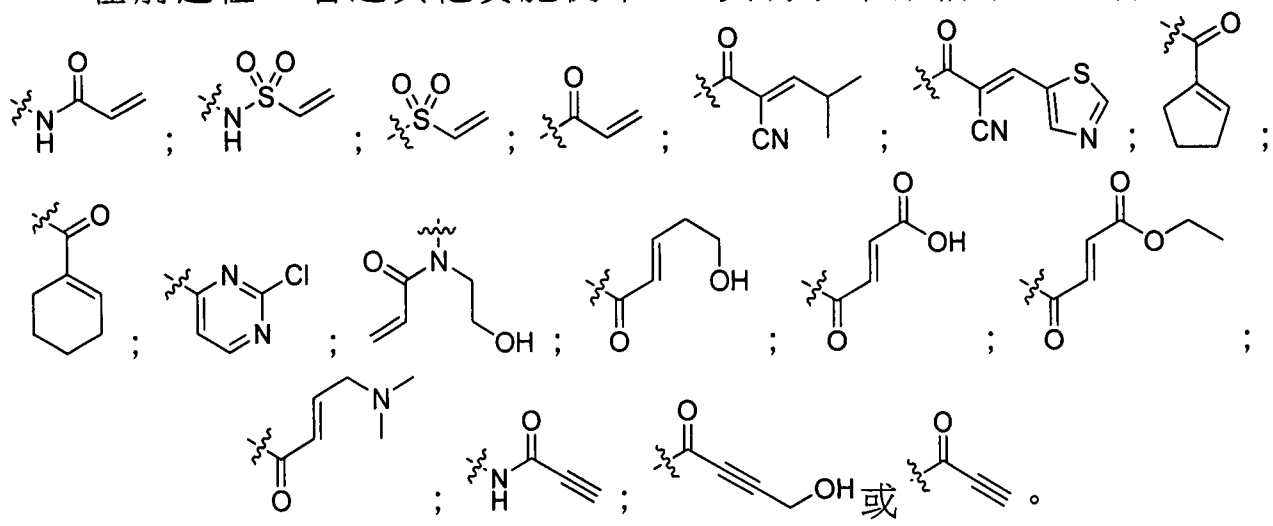
以下結構中之一者：



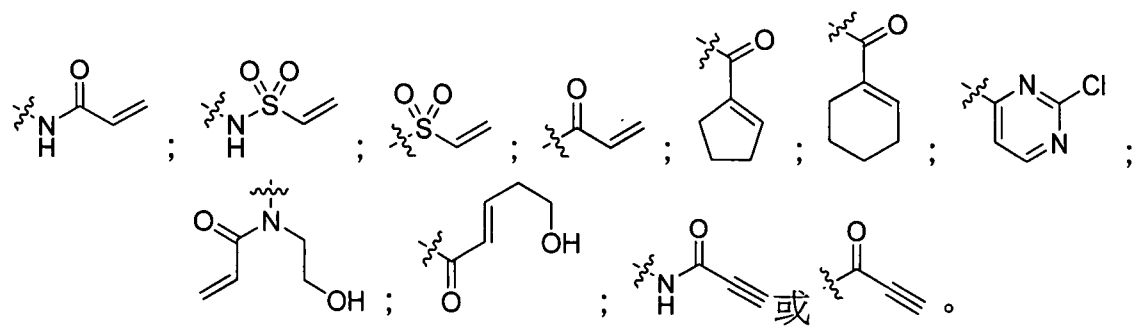
在一些實施例中，E具有以下結構中之一者：



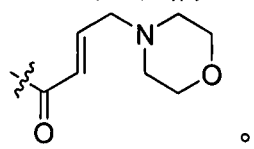
在前述任一者之其他實施例中，E具有以下結構中之一者：



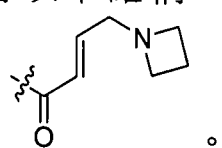
在不同實施例中，E具有以下結構中之一者：



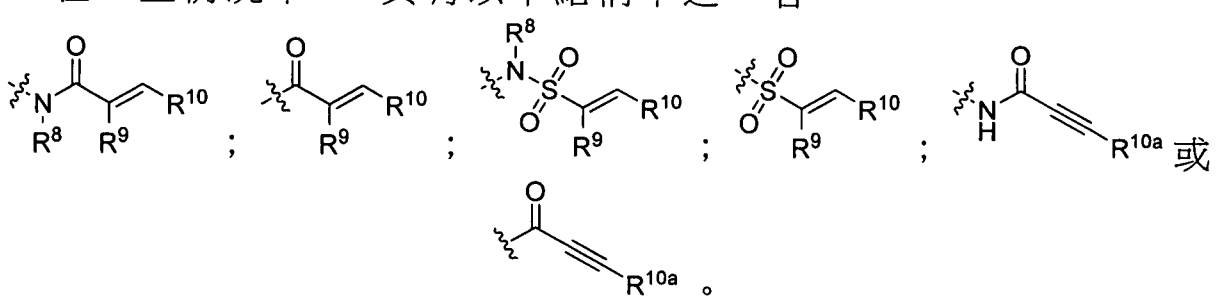
在一些實施例中，E具有以下結構：



在其他實施例中，E具有以下結構：



在一些情況下，E具有以下結構中之一者：



其中：

- R⁸為H或C₁-C₆烷基；
- R⁹為H、氰基或C₁-C₆烷基，或R⁹與R¹⁰連接形成碳環；
- R¹⁰為H或C₁-C₆烷基，或R¹⁰與R⁹連接形成碳環，及
- R^{10a}為H或C₁-C₆烷基。

在一些實施例中，E為 *NC(=O)C=C 。在一些實施例中，E為 *C(=O)C=C 。

在一些實施例中，E為 *NS(=O)(=O)C=C 。

在一些任何前述實施例中，L¹為一鍵。在其他實施例中，L¹為

NR⁵。舉例而言，在一些此等實施例中，R⁵為C₁-C₆烷基。在其他實施例中，L¹為NH。

L²可經選擇以向E基團提供適當間距及/或取向以與KRAS、HRAS或NRAS蛋白形成一鍵。在一些前述實施例中，L²為一鍵。在其他前述實施例中，L²為伸烷基。在一些實施例中，伸烷基經取代。在其他實施例中，伸烷基未經取代。舉例而言，在一些實施例中，L²為CH₂或CH₂CH₂。

在某些實施例中，R^{3a}及R^{3b}在每次出現時獨立地為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、羥基烷基、胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基或胺基羰基，且R^{4a}及R^{4b}在每次出現時獨立地為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、羥基烷基、胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基或胺基羰基。

在其他前述實施例中，R^{3a}及R^{4a}在每次出現時獨立地為H、-OH、羥基烷基、氰基或胺基羰基且R^{3b}及R^{4b}為H。

在其他前述實施例中，R^{3a}及R^{4a}在每次出現時獨立地為H或C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R^{3a}、R^{4a}、R^{3b}及R^{4b}中之至少一者獨立地為C₁-C₆烷基，諸如甲基。在一些實施例中，R^{3a}在一次出現時為C₁-C₆烷基，諸如甲基，且其餘R^{3a}及各R^{4a}為H。在一些其他實施例中，R^{3a}在兩次出現時為C₁-C₆烷基，諸如甲基，且其餘R^{3a}及各R^{4a}為H。在一些其他實施例中，R^{3a}在一次出現時及R^{4a}在一次出現時獨立地為C₁-C₆烷基，諸如甲基，且其餘R^{3a}及R^{4a}各為H。

在某些其他實施例中，R^{3a}及R^{4a}為H且R^{3b}及R^{4b}在每次出現時獨立地為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、羥基烷基、胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基或胺基羰基。

在任何前述實施例中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}或R^{4b}中之至少一者為H。在一些實施例中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}及R^{4b}中之每一者為H。

在一些實施例中， R^{3a} 為-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、羥基烷基、胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基或胺基羰基，且 R^{3b} 、 R^{4a} 及 R^{4b} 為H。

在其他實施例中， R^{4a} 為-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、羥基烷基、胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基或胺基羰基，且 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{4b} 為H。

在其他實施例中， R^{3a} 為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、羥基烷基、胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基或胺基羰基，且 R^{3b} 與 R^{4b} 連接形成碳環或雜環；

在更多實施例中， R^{4a} 為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、羥基烷基、胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基或胺基羰基，且 R^{4b} 與 R^{3b} 連接形成碳環或雜環。

在其他實施例中， R^{3a} 與 R^{3b} 連接形成碳環或雜環。在其他實施例中， R^{4a} 與 R^{4b} 連接形成碳環或雜環。

在其他實施例中， R^{3a} 或 R^{4a} 為胺基羰基。舉例而言，在某些實施例中，胺基羰基為 NH_2 。在其他實施例中， R^{3a} 或 R^{4a} 為氰基。在其他實施例中， R^{3a} 或 R^{4a} 為-OH。在其他實施例中， R^{3a} 或 R^{4a} 為羥基烷基，例如羥甲基。

在任何前述化合物(例如結構(II)、(II'a)、(II'b)、(II'c)、(II'd)或(II'e)之化合物)之一些實施例中， R^1 為芳基或雜芳基且 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 獨立地選自H及鹵基，例如在一些其他實施例中， R^1 為芳基或雜芳基且 R^{2a} 及 R^{2b} 獨立地選自鹵基，諸如氯及氟，且 R^{2c} 為H。在一些實施例中， R^1 為芳基或雜芳基， R^{2a} 為氯， R^{2b} 為氟且 R^{2c} 為H。在其他實施例中， R^1 為芳基或雜芳基， R^{2a} 或 R^{2b} 中之一者為鹵基，諸如氯或氟，且 R^{2a} 或 R^{2b} 中之另一者為H。

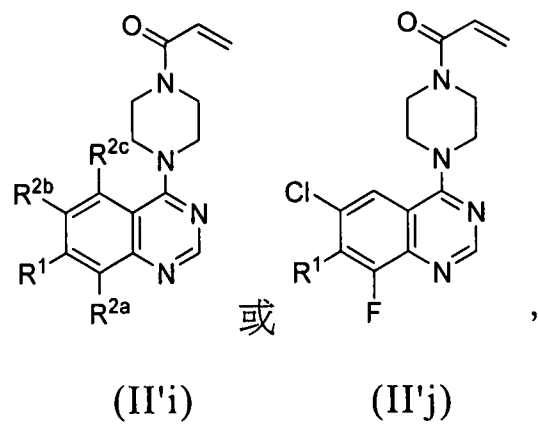
在任何本文所述化合物之一些實施例中，C₁-C₆鹵烷基為CF₃ (例如當R^{2a}、R^{2b}或R^{2c}中之一或多者為C₁-C₆鹵烷基時)。

在一些實施例中，m¹為1。在其他實施例中，m¹為2。在更多實施例中，m¹為3。在不同實施例中，m²為1。在一些其他實施例中，m²為2。在更多實施例中，m²為3。

在任何前述化合物之一些其他特定實施例中，m¹為1且m²為1。在其他實施例中，m¹為1且m²為2。在其他實施例中，m¹為2且m²為2。在更多實施例中，m¹為1且m²為3。

在任何前述實施例中，G¹及G²各自獨立地選自N及CH。在一些實施例中，G¹或G²中之至少一者為N。在一些實施例中，G¹及G²中之每一者為N。在一些實施例中，G¹及G²中之每一者為N且m¹及m²各為2。在一些其他實施例中，G¹或G²中之至少一者為CH。在其他實施例中，G¹及G²中之每一者為CH。

舉例而言，在其他實施例中，化合物具有以下結構(II'i)或(II'j)中之一者：



其中R¹、R^{2a}、R^{2b}及R^{2c}如根據任何前述實施例所定義。

在任何前述實施例中，A為N。在其他前述實施例中，A為C-CN。

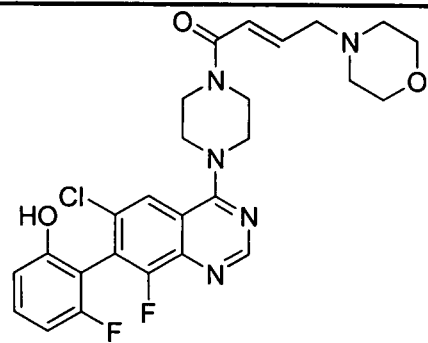
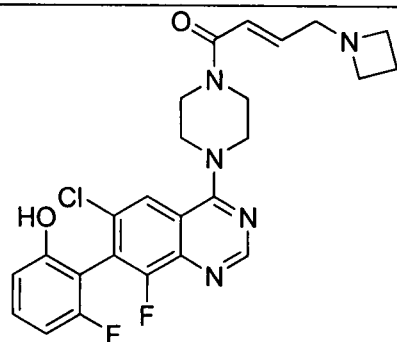
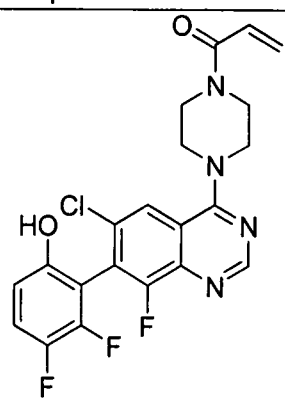
化合物之一些實施例包括一種以上立體異構體。其他實施例係關於單個立體異構體。在一些實施例中，化合物為外消旋的(例如滯

轉異構體之混合物)，而在其他實施例中，化合物實質上為單個異構體，例如實質上經純化之滯轉異構體。

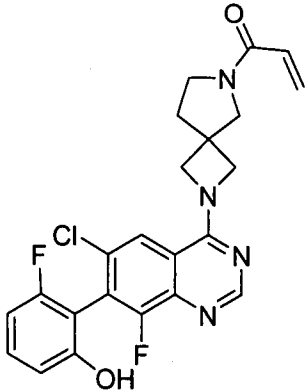
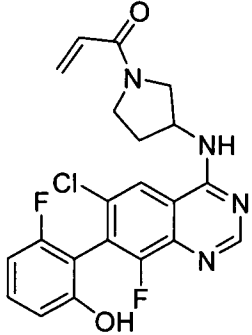
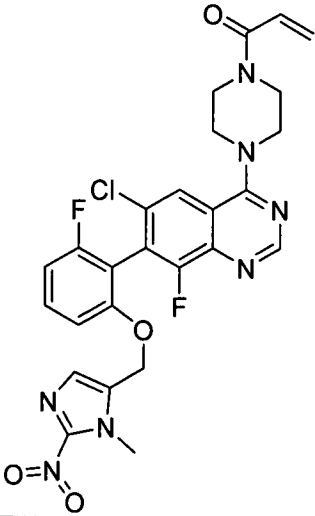
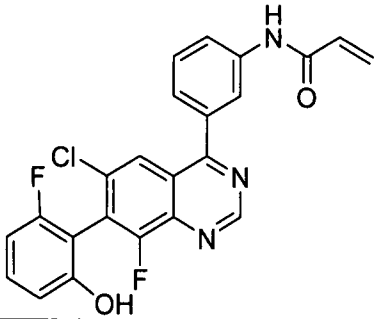
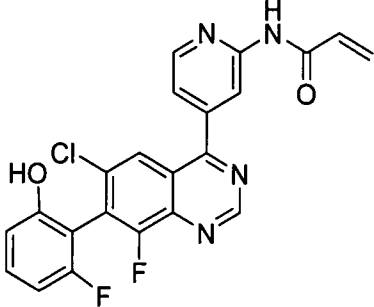
在各種不同實施例中，結構(II)之化合物具有下表3中所闡述之結構中之一者。表3中之化合物分別製備且藉由質譜及/或¹H NMR分析。實驗性質譜資料包括於表3中。例示性合成程序更詳細地描述於下文及實例中。可製備化合物之通用方法提供於下文且指示於表3中。

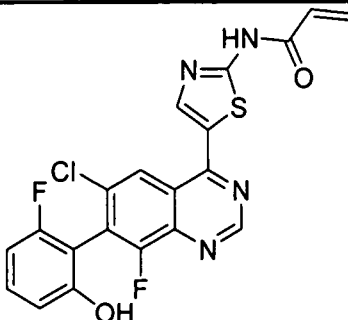
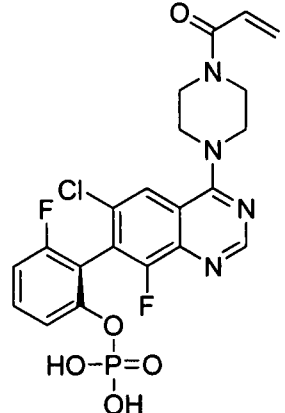
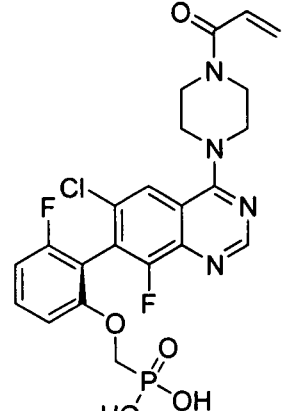
表3

代表性結構(II)之化合物

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
II-1		(E)-1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)吡嗪-1-基)-4-(N-嗎啉基)丁-2-烯-1-酮	R	530.2
II-2		(E)-4-(氮雜環丁-1-基)-1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)吡嗪-1-基)丁-2-烯-1-酮	R	500.2
II-3		1-(4-(6-氯-7-(2,3-二氟-6-羥苯基)-8-氟喹啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	R	449.1

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
II-4		1-(6-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)喹唑啉- 4-基)-2,6-二氮雜螺 [3.4]辛-2-基)丙-2-烯 -1-酮	S	457.15
II-5		1-(4-(6-氯-7-(2-(二氟 甲基)-6-氟苯基)喹唑 啉-4-基)吡嗪-1-基) 丙-2-烯-1-酮	R	447.10
II-6		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-((1-甲基-1H-咪 唑-5-基)甲氧基)苯 基)喹唑啉-4-基)吡嗪 -1-基)丙-2-烯-1-酮	R	525.30
II-7		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)喹唑啉- 4-基)-1,4-二氮雜環 庚-1-基)丙-2-烯-1-酮	S	445.15

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
II-8		1-(2-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)喹唑啉- 4-基)-2,6-二氮雜螺 [3.4]辛-6-基)丙-2-烯 -1-酮	S	457.10
II-9		1-(3-((6-氯-8-氟-7- (2-氟-6-羥苯基)喹唑 啉-4-基)胺基)吡咯啶 -1-基)丙-2-烯-1-酮	S	431.10
II-10		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-((1-甲基-2-硝基 -1H-咪唑-5-基)甲氧 基)苯基)喹唑啉-4- 基)哌嗪-1-基)丙-2- 烯-1-酮	S	570.15
II-11		N-(3-(6-氯-8-氟-7- (2-氟-6-羥苯基)喹唑 啉-4-基)苯基)丙烯醯 胺	T	438.15
II-12		N-(4-(6-氯-8-氟-7- (2-氟-6-羥苯基)喹唑 啉-4-基)吡啶-2-基) 丙烯醯胺	T	439.10

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
II-13		N-(5-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)噻唑-2-基)丙烯醯胺	T	445.00
II-14		磷酸二氫(S)-2-(4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟喹啉-7-基)-3-氟苯酯	R	511.0
II-15		(S)-2-(4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟喹啉-7-基)-3-氟苯氧基)甲基磷酸	R	541.1*

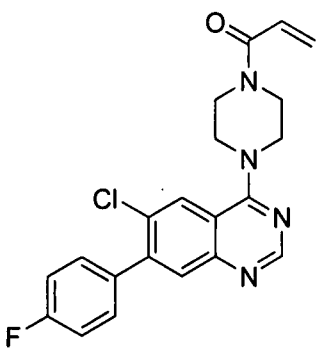
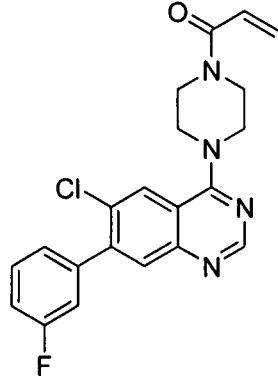
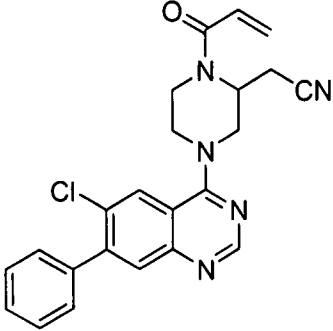
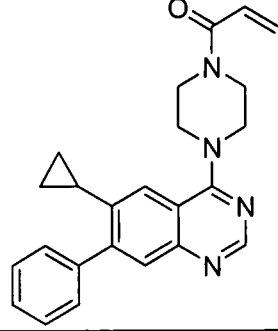
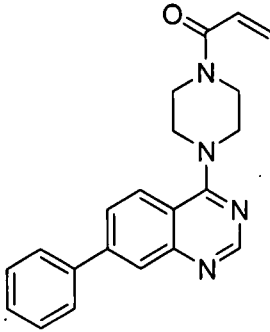
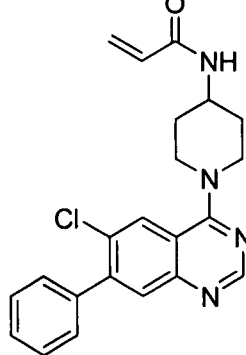
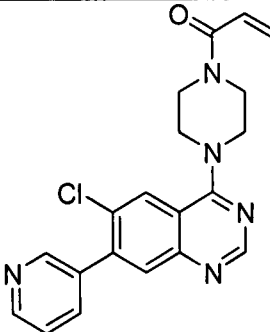
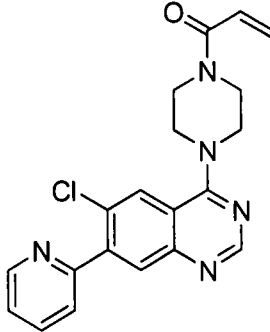
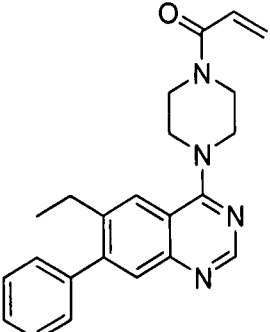
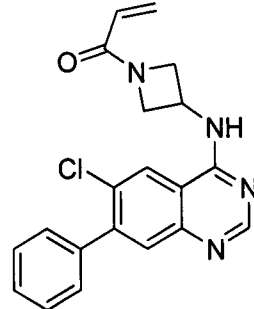
* M+Na⁺

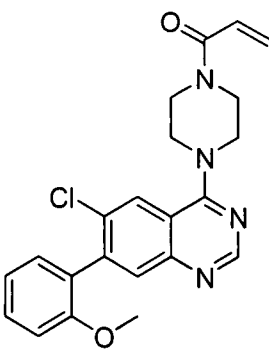
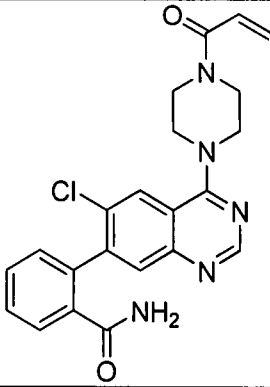
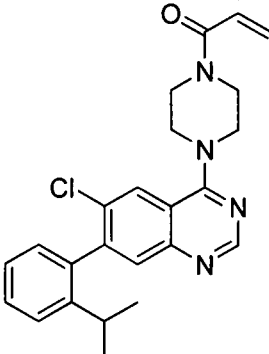
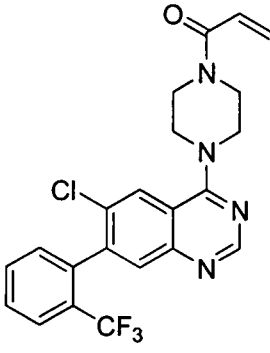
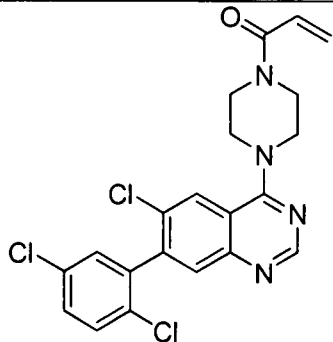
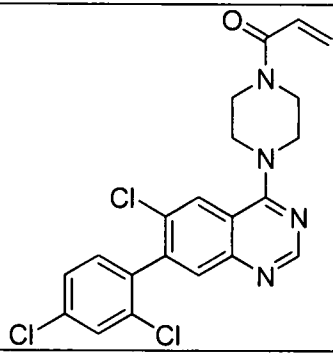
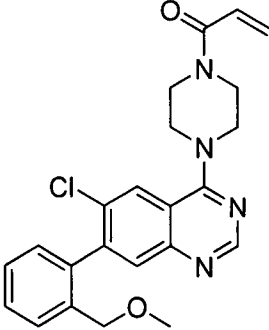
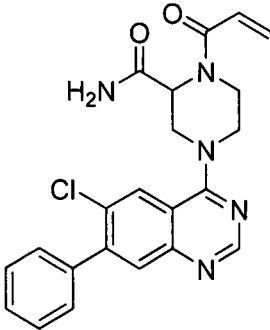
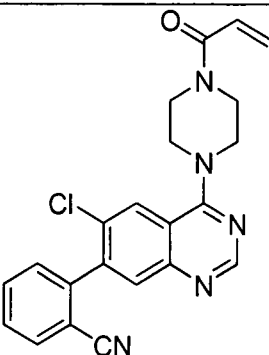
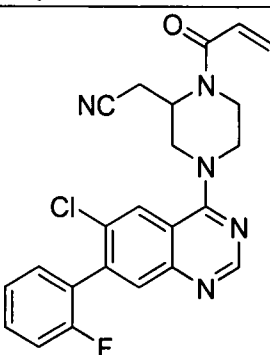
在結構(II)化合物之任何實施例之各種不同實施例中，表4中所說明之化合物自本發明排除。

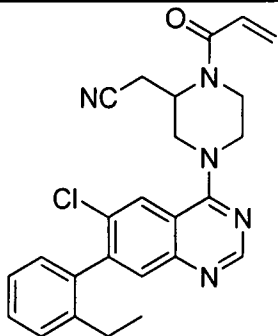
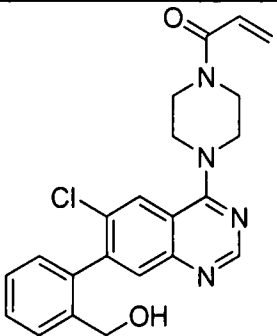
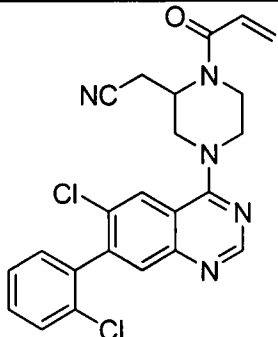
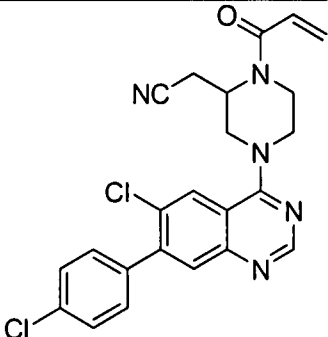
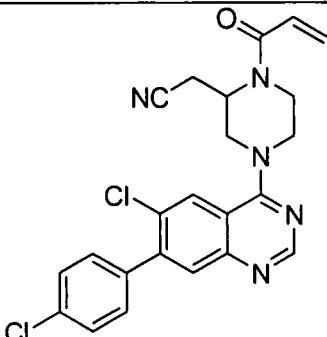
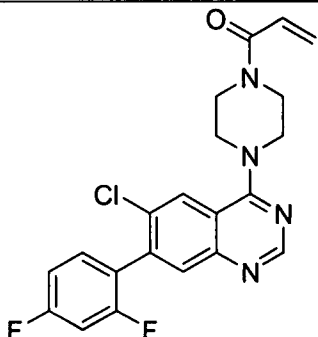
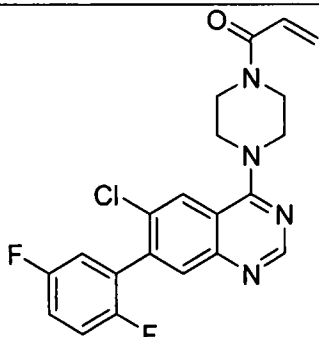
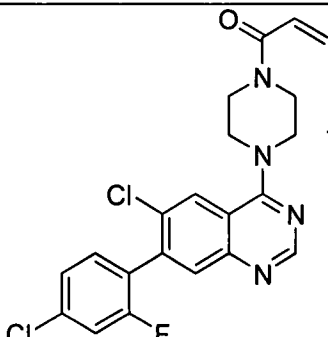
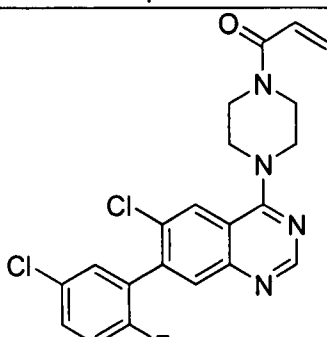
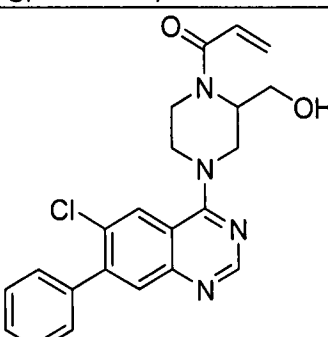
表4

自某些實施例排除之化合物

編號	結構	名稱	編號	結構	名稱
2-1		1-(4-(6-氯-7-苯基喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-2		1-(4-(6-氯-7-(2-氯苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-3		1-(4-(6-氯-7-(3-氯苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-4		1-(4-(6-氯-7-(2-羥苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-5		1-(4-(6-氯-7-(3-羥苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-6		1-(4-(6-氯-7-(2-乙基苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-7		1-(4-(6-氯-7-(4-氯苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-8		1-(4-(6-氯-7-(3-乙基苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-9		1-(4-(6-氯-7-(2-氟苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-10		(E)-1-(4-(6-氯-7-苯基喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮

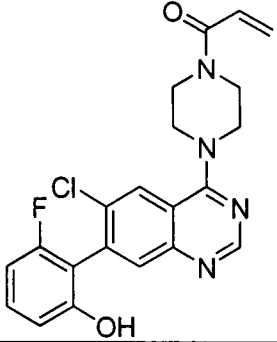
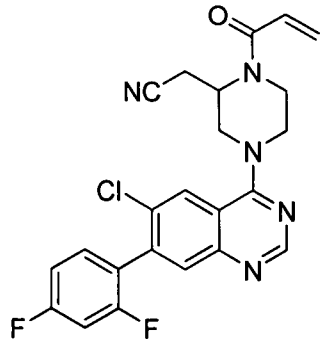
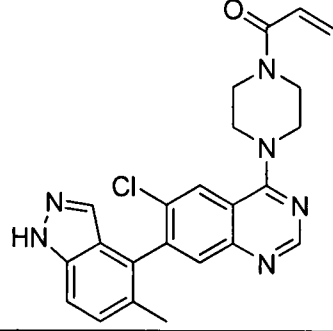
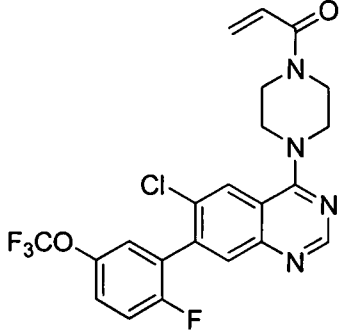
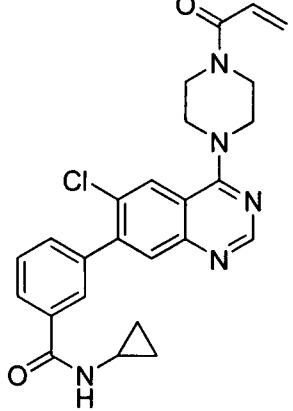
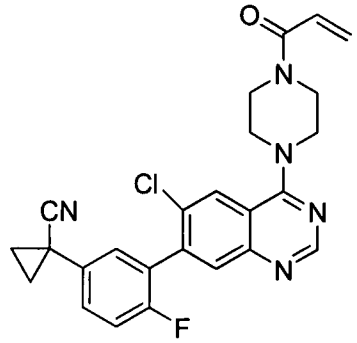
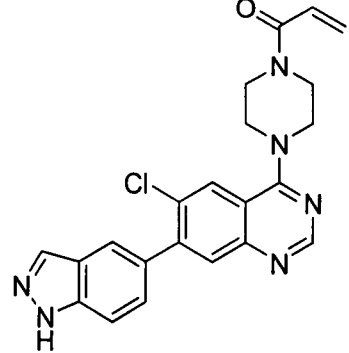
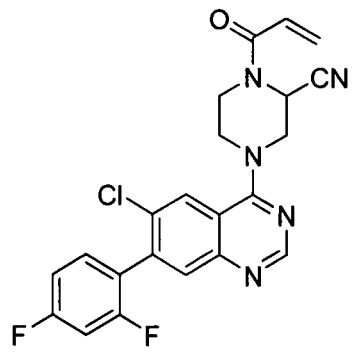
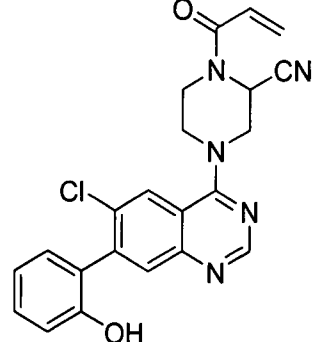
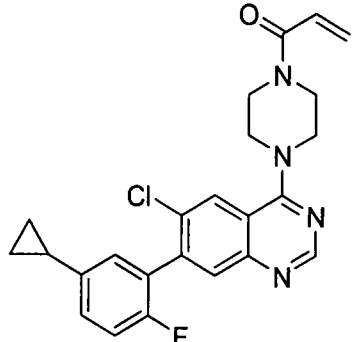
編號	結構	名稱	編號	結構	名稱
2-11		1-(4-(6-氯-7-(4-氟苯基)喹唑啉-4-基)吡咯嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-12		1-(4-(6-氯-7-(3-氟苯基)喹唑啉-4-基)吡咯嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-13		2-(1-(4-(6-氯-7-苯基喹唑啉-4-基)吡咯嗪-2-基)乙腈	2-14		1-(4-(6-環丙基-7-苯基喹唑啉-4-基)吡咯嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-15		1-(4-(7-苯基喹唑啉-4-基)吡咯嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-16		N-(1-(6-氯-7-苯基喹唑啉-4-基)吡啶-4-基)丙烯醯胺
2-17		1-(4-(6-氯-7-(吡啶-3-基)喹唑啉-4-基)吡咯嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-18		1-(4-(6-氯-7-(吡啶-2-基)喹唑啉-4-基)吡咯嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-19		1-(4-(6-乙基-7-苯基喹唑啉-4-基)吡咯嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-20		1-(3-(6-氯-7-苯基喹唑啉-4-基)氮雜環丁-1-基)丙-2-烯-1-酮

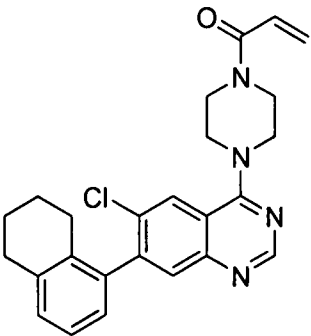
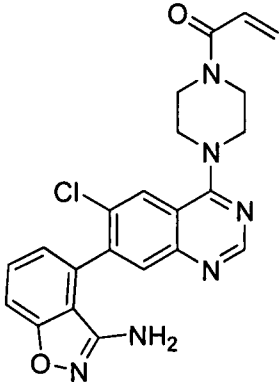
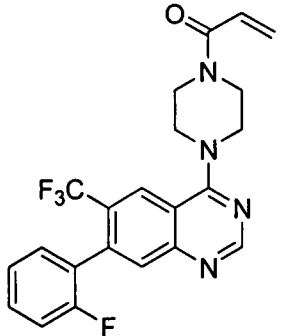
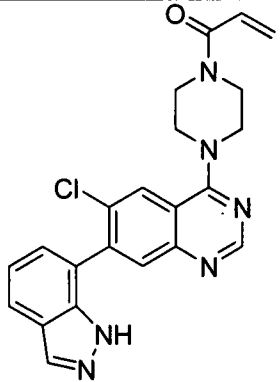
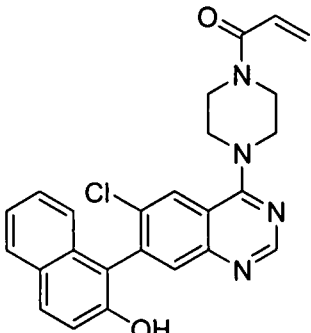
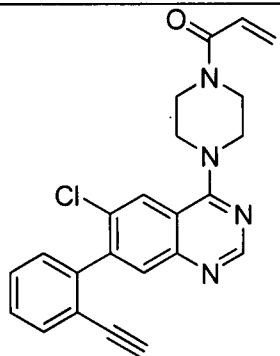
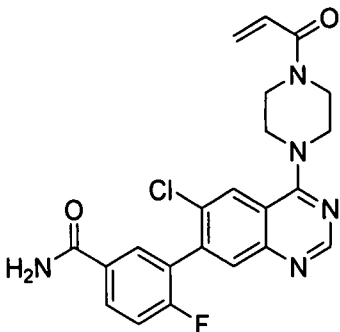
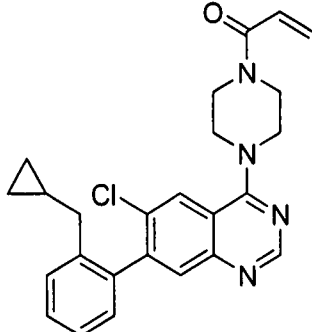
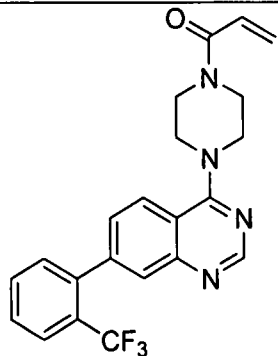
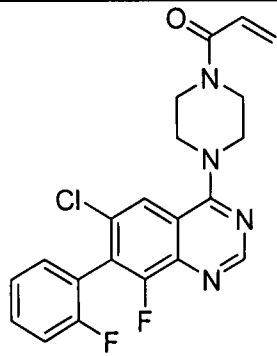
編號	結構	名稱	編號	結構	名稱
2-21		1-(4-(6-氯-7-(2-甲氧基苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-22		2-(4-(4-丙烯 硫基吡嗪-1- 基)-6-氯喹 唑啉-7-基) 苯甲硫胺
2-23		1-(4-(6-氯-7-(2-異丙基苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-24		1-(4-(6-氯-7-(2-(三氟甲 基)苯基)喹 唑啉-4-基) 吡嗪-1-基) 丙-2-烯-1-酮
2-25		1-(4-(6-氯-7-(2,5-二氯苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-26		1-(4-(6-氯-7-(2,4-二氯苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-27		1-(4-(6-氯-7-(2-(甲氧基甲基)苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-28		1-丙烯硫基- 4-(6-氯-7-苯 基喹唑啉-4- 基)吡嗪-2- 甲硫胺
2-29		2-(4-(4-丙烯 硫基吡嗪-1- 基)-6-氯喹 唑啉-7-基) 苯甲腈	2-30		2-(1-丙烯硫 基-4-(6-氯- 7-(2-氟苯基) 喹唑啉-4-基) 吡嗪-2-基)乙 腈

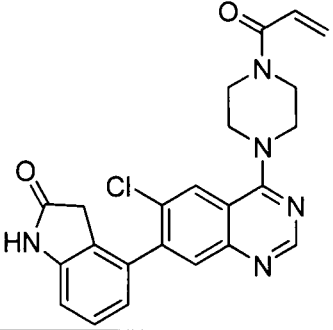
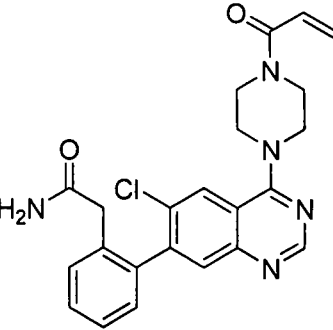
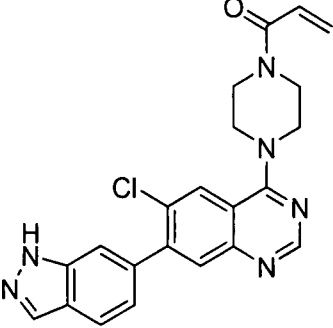
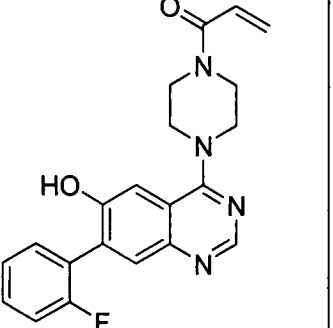
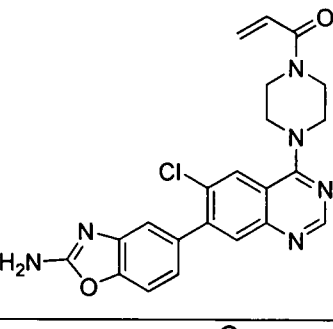
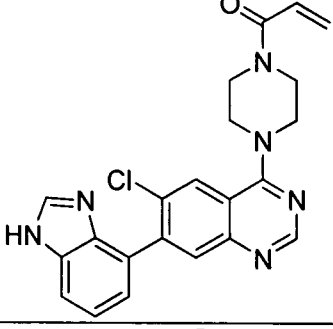
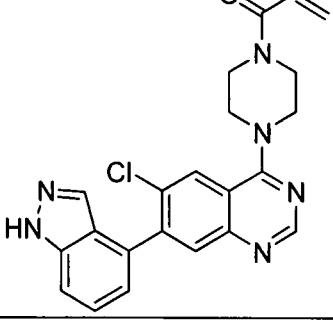
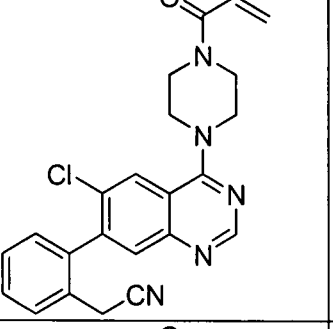
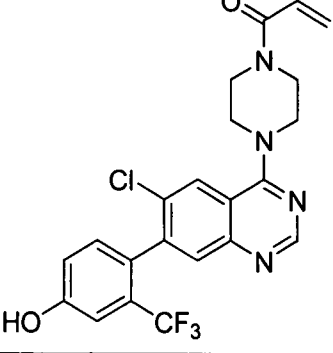
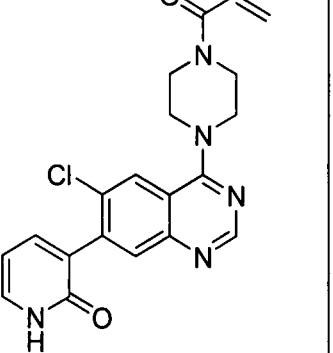
編號	結構	名稱	編號	結構	名稱
2-31		2-(1-丙烯鹽基-4-(6-氯-7-(2-乙基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈	2-32		1-(4-(6-氯-7-(2-(羥甲基)苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-33		2-(1-丙烯鹽基-4-(6-氯-7-(2-氯苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈	2-34		2-(1-丙烯鹽基-4-(6-氯-7-(4-氯苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈
2-35		2-(1-丙烯鹽基-4-(6-氯-7-(4-氯苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈	2-36		1-(4-(6-氯-7-(2,4-二氟苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-37		1-(4-(6-氯-7-(2,5-二氟苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-38		1-(4-(6-氯-7-(4-氯-2-氟苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-39		1-(4-(6-氯-7-(5-氯-2-氟苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-40		1-(4-(6-氯-7-苯基喹唑啉-4-基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

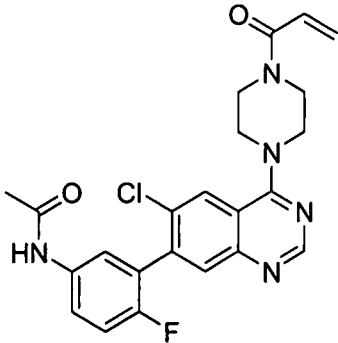
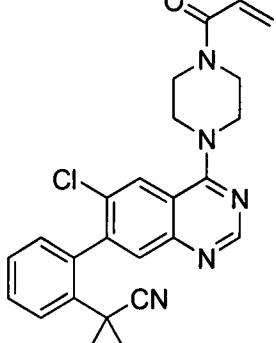
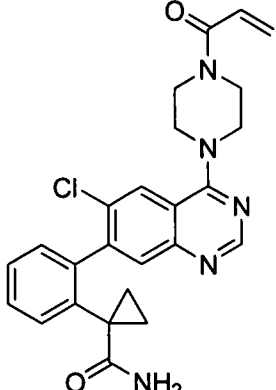
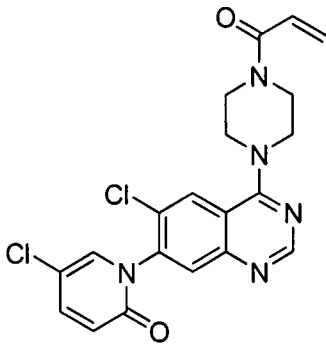
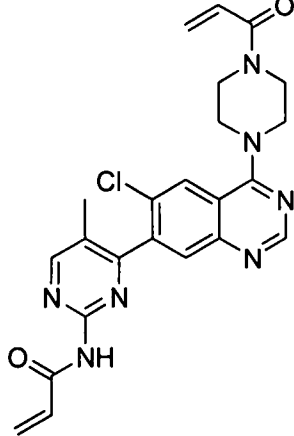
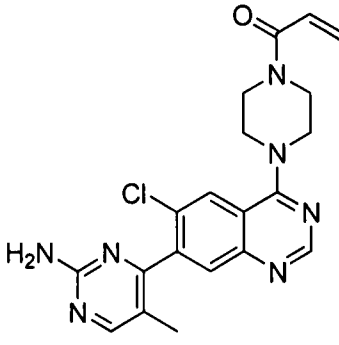
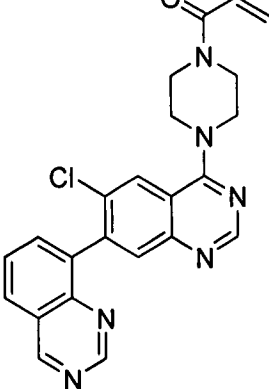
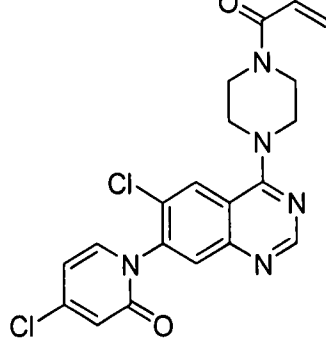
編號	結構	名稱	編號	結構	名稱
2-41		1-(4-(6-氯-7-(4-氯-2-羥苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-42		1-(4-(6-氯-7-(5-氯-2-羥苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-43		1-(4-(6-氯-7-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-44		1-丙烯醯基-4-(6-氯-7-(2-氟苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-2-甲醯胺
2-45		1-丙烯醯基-4-(6-氯-7-(2-(三氟甲基)苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-2-甲醯胺	2-46		1-(4-(6-氯-7-(2-氟苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-47		1-(4-(6-氯-7-(萘-1-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-48		1-(4-(6-氯-7-(2-(三氟甲基)苯基)喹唑啉-4-基)-2-甲基吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-49		2-(1-丙烯醯基-4-(6-氯-7-(2-(三氟甲基)苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-2-基)乙腈	2-50		1-(4-(6-氯-7-(2-環丙基苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

編號	結構	名稱	編號	結構	名稱
2-51		1-(4-(6-氯-7-(2-氯-5-羥苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-52		1-(4-(7-(苯并[d]噁唑-7-基)-6-氯喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-53		3-(4-(4-丙烯醯基吡嗪-1-基)-6-氯喹唑啉-7-基)苯甲腈	2-54		3-(4-(4-丙烯醯基吡嗪-1-基)-6-氯喹唑啉-7-基)-2-氟-N,N-二甲基苯甲醯胺
2-55		1-(4-(6-氯-7-(2,6-二氟苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-56		1-(4-(6-氯-7-(4-氟-2-羥苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-57		1-(4-(6-氯-7-(2-羥苯基)喹唑啉-4-基)-2-甲基吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-58		1-(4-(6-氯-7-(喹啉-5-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-59		1-(4-(6-氯-7-(異喹啉-5-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-60		4-(4-丙烯醯基吡嗪-1-基)-7-(2-氟苯基)喹唑啉-6-甲腈

編號	結構	名稱	編號	結構	名稱
2-61		1-(4-(6-氯-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-62		2-(1-丙烯醯基-4-(6-氯-7-(2,4-二氟苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-2-基)乙腈
2-63		1-(4-(6-氯-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-64		1-(4-(6-氯-7-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-65		3-(4-(4-丙烯醯基吡嗪-1-基)-6-氯喹唑啉-7-基)-N-環丙基苯甲醯胺	2-66		1-(3-(4-(4-丙烯醯基吡嗪-1-基)-6-氯喹唑啉-7-基)-4-氟苯基)環丙烷甲腈
2-67		1-(4-(6-氯-7-(1H-吲唑-5-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-68		1-丙烯醯基-4-(6-氯-7-(2,4-二氟苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-2-甲腈
2-69		1-丙烯醯基-4-(6-氯-7-(2-羥苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-2-甲腈	2-70		1-(4-(6-氯-7-(5-環丙基-2-氟苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

編號	結構	名稱	編號	結構	名稱
2-71		1-(4-(6-氯-7-(5,6,7,8-四氫茚-1-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-72		1-(4-(7-(3-胺基苯并[d]異噁唑-4-基)-6-氯喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-73		1-(4-(7-(2-氟苯基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-74		1-(4-(6-氯-7-(1H-吲唑-7-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-75		1-(4-(6-氯-7-(2-羟基茚-1-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-76		1-(4-(6-氯-7-(2-乙炔基苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-77		3-(4-(4-丙烯醯基吡嗪-1-基)-6-氯喹唑啉-7-基)-4-氟苯甲醯胺	2-78		1-(4-(6-氯-7-(2-(環丙基甲基)苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-79		1-(4-(7-(2-(三氟甲基)苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-80		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

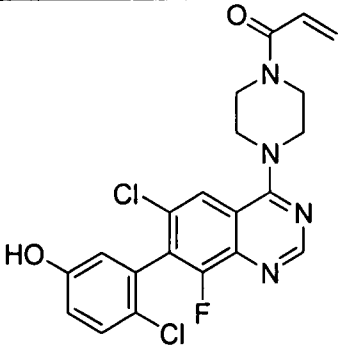
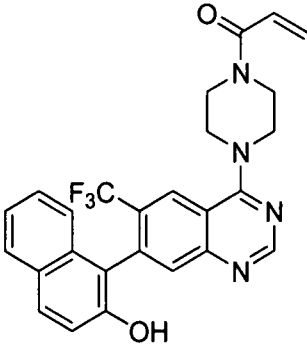
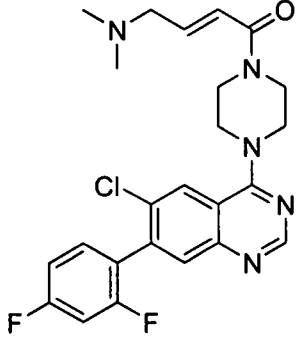
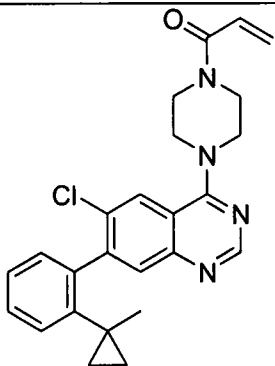
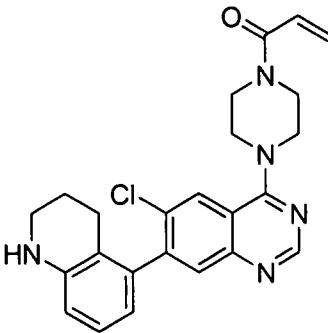
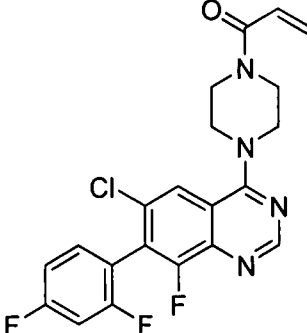
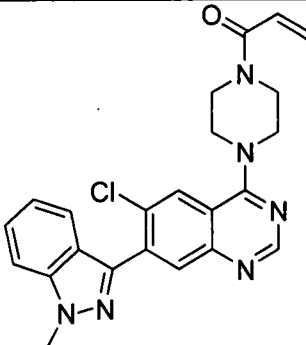
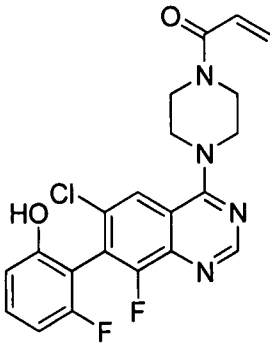
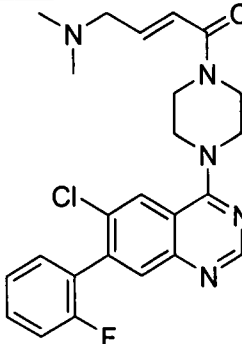
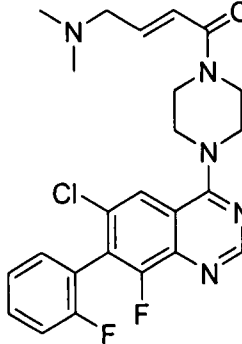
編號	結構	名稱	編號	結構	名稱
2-81		4-(4-(4-丙烯 醯基哌嗪-1- 基)-6-氯喹 唑啉-7-基) 吡啶-2-酮	2-82		2-(2-(4-(4-丙 烯醯基哌嗪- 1-基)-6-氯喹 唑啉-7-基) 苯基)乙醯胺
2-83		1-(4-(6-氯-7- (1H-吡啶-6- 基)喹唑啉-4- 基)哌嗪-1- 基)丙-2-烯- 1-酮	2-84		1-(4-(7-(2-氟 苯基)-6-羥 基喹唑啉-4- 基)哌嗪-1- 基)丙-2-烯- 1-酮
2-85		1-(4-(7-(2-胺 基苯并[d]噁 唑-5-基)-6- 氯喹唑啉-4- 基)哌嗪-1- 基)丙-2-烯- 1-酮	2-86		1-(4-(7-(1H- 苯并[d]咪唑 -4-基)-6-氯 喹唑啉-4- 基)哌嗪-1- 基)丙-2-烯- 1-酮
2-87		1-(4-(6-氯-7- (1H-吡啶-4- 基)喹唑啉-4- 基)哌嗪-1- 基)丙-2-烯- 1-酮	2-88		2-(2-(4-(4-丙 烯醯基哌嗪- 1-基)-6-氯喹 唑啉-7-基) 苯基)乙腈
2-89		1-(4-(6-氯-7- (4-羥基-2- (三氟甲基) 苯基)喹唑啉- 4-基)哌嗪- 1-基)丙-2-烯 -1-酮	2-90		3-(4-(4-丙烯 醯基哌嗪-1- 基)-6-氯喹 唑啉-7-基) 吡啶-2(1H)- 酮

編號	結構	名稱	編號	結構	名稱
2-91		N-(3-(4-(4-(4- 丙烯醯基哌 嗪-1-基)-6- 氯喹唑啉-7- 基)-4-氟苯 基)乙醯胺	2-92		1-(2-(4-(4-丙 烯醯基哌嗪- 1-基)-6-氯喹 唑啉-7-基) 苯基)環丙烷 甲腈
2-93		1-(2-(4-(4-丙 烯醯基哌嗪- 1-基)-6-氯喹 唑啉-7-基) 苯基)環丙烷 甲醯胺	2-94		1-(4-(4-丙 烯醯基哌嗪-1- 基)-6-氯喹 唑啉-7-基)- 5-氯吡啶- 2(1H)-酮
2-95		N-(4-(4-(4-丙 烯醯基哌嗪-1-基)-6- 氯喹唑啉-7- 基)-5-甲基 嘧啶-2-基) 丙烯醯胺	2-96		1-(4-(7-(2-胺 基-5-甲基嘧 啶-4-基)-6- 氯喹唑啉-4- 基)哌嗪-1- 基)丙-2-烯- 1-酮
2-97		1-(4-(6-氯- 7,8'-聯喹唑 啉-4-基)哌 嗪-1-基)丙- 2-烯-1-酮	2-98		1-(4-(4-丙 烯醯基哌嗪-1- 基)-6-氯喹 唑啉-7-基)- 4-氯吡啶- 2(1H)-酮

編號	結構	名稱	編號	結構	名稱
2-99		1-(4-(7-(2-(1H-吡唑-4-基)苯基)-6-氯喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-100		1-(4-(6-氯-7-(噻吩-2-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-101		1-(4-(6-氯-7-(2-(噻唑-2-基)苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-102		1-(4-(6-氯-7-(2-(噻唑-5-基)苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-103		1-(4-(6-氯-7-(2-氟-5-(1H-吡唑-4-基)苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-104		1-(4-(7-(2-胺基-4-甲基嘧啶-5-基)-6-氯喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-105		1-(4-(6-氯-7-(2-甲基-5-(甲基胺基)苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-106		2-(4-(4-丙烯醯基吡嗪-1-基)-6-氯喹唑啉-7-基)-3-氟苯甲脞
2-107		2-(4-(4-丙烯醯基吡嗪-1-基)-6-氯喹唑啉-7-基)-5-氟苯甲脞胺	2-108		1-(4-(6-氯-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

編號	結構	名稱	編號	結構	名稱
2-109		1-(4-(6-氯-7-(2,4-二氟苯基)喹唑啉-4-基)-2-乙炔基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-110		2-(4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯喹唑啉-7-基)-4-氟苯甲醯胺
2-111		1-(4-(7-(苯并[b]噻吩-3-基)-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-112		1-(4-(6-氯-7-(2,3-二氟-6-甲氧基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-113		1-(4-(6-氯-7-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-114		1-(4-(6-氯-7-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-115		1-(4-(6-氯-7-(2-甲氧基萘-1-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-116		1-(4-(6-氯-7-(2,3-二氟-6-羥基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-117		1-(4-(7-(2,4-二氟苯基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-118		5-(4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯喹唑啉-7-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

編號	結構	名稱	編號	結構	名稱
2-119		1-(4-(6-氯-7-(2,4-二氟-5-羥苯基)喹唑啉-4-基)吡嘧啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-120		1-(4-(7-(2-氯-5-羥苯基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)吡嘧啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-121		1-(4-(7-(2-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)吡嘧啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-122		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-(三氟甲基)苯基)喹唑啉-4-基)吡嘧啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-123		1-(4-(6,8-二氯-7-(2-氟苯基)喹唑啉-4-基)吡嘧啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-124		2-(4-(4-丙烯醯基吡嘧啶-1-基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯甲醯胺
2-125		1-(4-(6-(三氟甲基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)喹唑啉-4-基)吡嘧啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-126		2-(4-(4-丙烯醯基吡嘧啶-1-基)-6-氯喹唑啉-7-基)苯磺醯胺
2-127		1-(4-(6-氯-7-(喹啉-4-基)喹唑啉-4-基)吡嘧啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-128		1-(4-(6-氯-7-(3,6-二氟-2-羥苯基)喹唑啉-4-基)吡嘧啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

編號	結構	名稱	編號	結構	名稱
2-129		1-(4-(6-氯-7-(2-氯-5-羥苯基)-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-130		1-(4-(7-(2-羥基萘-1-基)-6-(三氟甲基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-131		(E)-1-(4-(6-氯-7-(2,4-二氟苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮	2-132		1-(4-(6-氯-7-(2-(1-甲基環丙基)苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-133		1-(4-(6-氯-7-(1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-134		1-(4-(6-氯-7-(2,4-二氟苯基)-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-135		1-(4-(6-氯-7-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-136		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-137		(E)-1-(4-(6-氯-7-(2-氟苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮	2-138		(E)-1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮

編號	結構	名稱	編號	結構	名稱
2-139		(E)-4-(二甲 基氨基)-1- (4-(8-氟-6,7- 雙(2-氟苯 基)喹唑啉- 4-基)吡咯-1- 基)丁-2-烯- 1-酮	2-140		2-(4-(4-丙烯 硫基吡咯-1- 基)-6-氯喹 唑啉-7-基)- 3-氟苯甲醯 胺
2-141		1-(4-(6-氯-7- (2-羥基-6- (三氟甲基) 苯基)喹唑啉- 4-基)吡咯-1- 基)丙-2-烯 -1-酮	2-142		1-(4-(6-氯-8- 氟-7-(5-甲基 -1H-吡啶-4- 基)喹唑啉-4- 基)吡咯-1- 基)丙-2-烯- 1-酮
2-143		1-(4-(6-氯-8- 氟-7-(2-羥基 苯-1-基)喹 唑啉-4-基) 吡咯-1-基) 丙-2-烯-1-酮	2-144		2-(4-(4-丙烯 硫基吡咯-1- 基)-6-氯-8- 氟喹唑啉-7- 基)苯甲醯胺
2-145		1-(4-(7-(5-甲 基-1H-吡啶- 4-基)-6-(三 氟甲基)喹唑 啉-4-基)吡 咯-1-基)丙- 2-烯-1-酮	2-146		(E)-4-(4-(6- 氯-7-(2,4-二 氟苯基)喹唑 啉-4-基)吡 咯-1-基)-4- 側氧基丁-2- 烯酸乙酯
2-147		8-(4-(4-丙烯 硫基吡咯-1- 基)-6-氯喹 唑啉-7-基) 喹啉-2(1H)- 酮	2-148		(E)-2-(4-(6- 氯-7-(2-氟苯 基)喹唑啉-4- 基)吡咯-1- 基)-4-甲 基戊-2-烯 腈

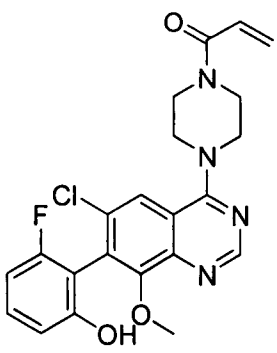
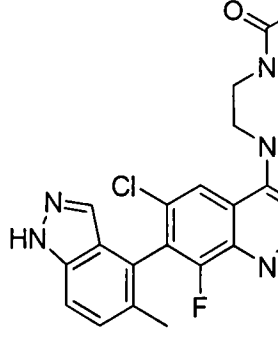
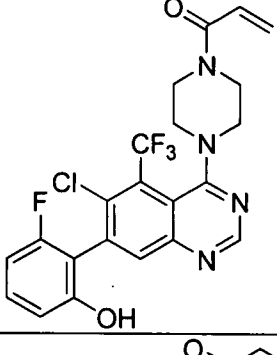
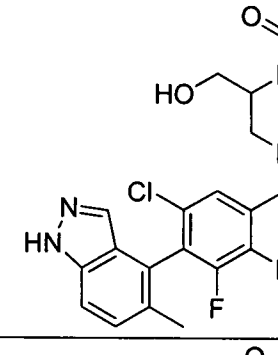
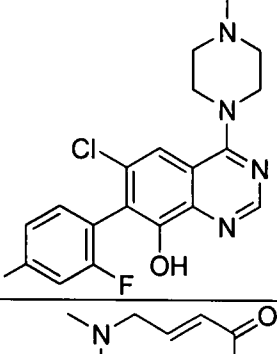
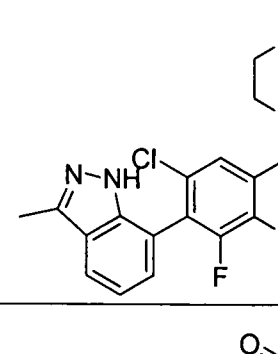
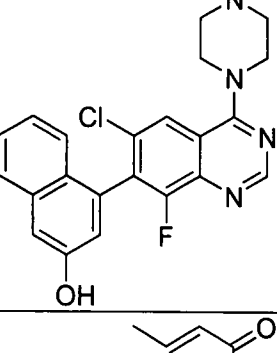
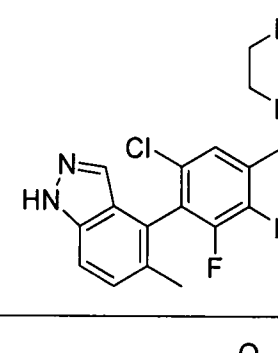
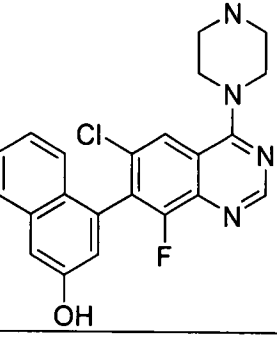
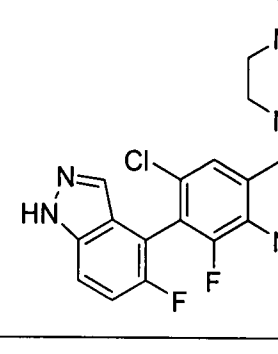
編號	結構	名稱	編號	結構	名稱
2-149		2-(1-(丙烯醯基-4-(6-氯-8-氟-7-(2-(三氟甲基)苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈	2-150		1-(4-(6-氯-7-(5-甲氧基-1H-咪唑-4-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-151		(E)-2-(4-(6-氯-7-(2-氟苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羰基)-3-(噻唑-5-基)丙烯腈	2-152		1-(4-(6-氯-7-(2,4-二氟苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-羟基丁-2-炔-1-酮
2-153		1-(4-(6-氯-7-(3-甲氧基萘-1-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-154		1-(4-(6-氯-7-(2-羟基-5,6,7,8-四氢萘-1-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-155		1-(4-(6-氯-7-(3-羟基萘-1-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-156		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟苯基)喹唑啉-4-基)-2-乙炔基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-157		1-(4-(6-氯-7-(5,6-二甲基-1H-咪唑-7-基)-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-158		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)喹唑啉-4-基)-2-(羟基甲基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

編號	結構	名稱	編號	結構	名稱
2-159		(E)-2-(4-(6-氯-7-(2-氟苯基)喹唑啉-4-基)嘧啶-1-羰基)-3-(4-甲基噁唑-2-基)丙烯腈	2-160		(E)-2-(4-(6-氯-7-(2-氟苯基)喹唑啉-4-基)嘧啶-1-羰基)-5-羥基-4,4-二甲基戊-2-烯腈
2-161		1-(4-(6-氯-7-(6-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)嘧啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-162		(Z)-4-(4-(6-氯-7-(2,4-二氟苯基)喹唑啉-4-基)嘧啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯腈
2-163		1-(4-(6-氯-7-(5-氯-1H-吡唑-7-基)喹唑啉-4-基)嘧啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-164		2-(4-(4-丙烯醯基嘧啶-1-基)-6-氯喹唑啉-7-基)-3-羥基苯甲腈
2-165		1-(4-(6-氯-7-(6-氯-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)嘧啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-166		1-(4-(6-氯-7-(2-氟-5-(2-羥基丙-2-基)苯基)喹唑啉-4-基)嘧啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-167		1-(4-(6-氯-7-(6-甲基-1H-吡唑-7-基)喹唑啉-4-基)嘧啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-168		1-(4-(8-氟-7-(2-氟苯基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)嘧啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

編號	結構	名稱	編號	結構	名稱
2-169		1-(4-(6-氯-8- 氟-7-(3-羟基 苯-1-基)喹 唑啉-4-基) 吡啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮	2-170		1-(4-(8-氟-7- (2-氟-6-羟基 苯基)-6-(三 氟甲基)喹 唑啉-4-基)吡 啶-1-基)丙-2-烯 -1-酮
2-171		1-(4-(6-氯-8- 氟-7-(6-甲基 -1H-吡唑-7- 基)喹唑啉- 4-基)吡啶-1- 基)丙-2-烯- 1-酮	2-172		1-(4-(6-氯-8- 氟-7-(4-氟- 2-(三氟甲 基)苯基)喹 唑啉-4-基) 吡啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮
2-173		1-(4-(7-(3- (1H-吡唑-5- 基)苯基)-6- 氯喹唑啉-4- 基)吡啶-1-基) 丙-2-烯- 1-酮	2-174		1-(4-(6-氯-7- (3,6-二氟-2- 羟基苯基)-8- 氟喹唑啉-4- 基)吡啶-1-基) 丙-2-烯- 1-酮
2-175		1-(4-(6-氯-8- 氟-7-(2-(2- 羟基丙-2-基) 苯基)喹唑 啉-4-基)吡 啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮	2-176		1-(4-(6-氯-7- (2,4-二氟-6- 羟基苯基)-8- 氟喹唑啉-4- 基)吡啶-1-基) 丙-2-烯- 1-酮
2-177		1-(4-(6-氯-8- 氟-7-(2-氟- 5-(1H-咪唑- 4-基)苯基) 喹唑啉-4-基) 吡啶-1-基) 丙-2-烯- 1-酮	2-178		(E)-2-(4-(6- 氯-8-氟-7- (2-氟-6-羟基 苯基)喹唑 啉-4-基)吡 啶-1-基)-4-甲 基戊-2-烯腈

編號	結構	名稱	編號	結構	名稱
2-179		(E)-2-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)吡咯-1-羰基)-3-(噻唑-5-基)丙烯酸腈	2-180		(E)-2-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-吡啶-2-基)喹唑啉-4-基)吡咯-1-羰基)-3-(噻唑-2-基)丙烯酸腈
2-181		1-(4-(6,8-二氯-7-(2-甲氧基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-182		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-甲氧基-6-甲基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-183		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(1H-吡咯-3-基)喹唑啉-4-基)吡咯-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-184		1-(4-(6-氯-7-(2-氯-6-羥苯基)-8-氟喹唑啉-4-基)吡咯-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-185		1-(4-(6-氯-7-(2-氯-6-甲基苯基)-8-氟喹唑啉-4-基)吡咯-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-186		1-(4-(7-(2,4-二氟苯基)-8-氟-6-甲基喹唑啉-4-基)吡咯-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-187		2-(1-丙烯硫基-4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡咯-4-基)喹唑啉-4-基)吡咯-2-基)乙腈	2-188		(E)-1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡咯-4-基)喹唑啉-4-基)吡咯-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮

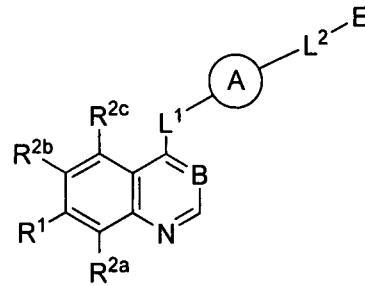
編號	結構	名稱	編號	結構	名稱
2-189		1-(4-(7-(2,4-二氟苯基)-6,8-二氟喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-190		1-(4-(6,8-二氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-191		1-(4-(6,8-二氟-7-(6-甲基-1H-吡唑-7-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-192		1-(4-(6,8-二氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-193		(E)-1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮	2-194		1-(4-(6-氯-8-甲氧基-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-195		1-(4-(6-氯-7-(2-氯基萘-1-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-196		1-(4-(6-氯-7-(2,4-二氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-197		1-(4-(6-氯-7-(5-(二氟甲基)-2-氟苯基)-8-氟喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-198		(E)-4-胺基-1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丁-2-烯-1-酮

編號	結構	名稱	編號	結構	名稱
2-199		1-(4-(6-氯-7-(2-氟-6-羥苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-200		(E)-1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)-4-羥基丁-2-烯-1-酮
2-201		1-(4-(6-氯-7-(2-氟-6-羥苯基)-5-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-202		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)-2-(羥甲基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-203		1-(4-(6-氯-7-(2,4-二氟苯基)-8-羥基喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-204		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(3-甲基-1H-吡唑-7-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-205		(E)-1-(4-(6-氯-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮	2-206		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)-2-甲基吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-207		(E)-1-(4-(6-氯-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丁-2-烯-1-酮	2-208		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-氟-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

編號	結構	名稱	編號	結構	名稱
2-209		(R)-1-(4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)喹啉-4-基)吡咯-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-210		(E)-4-胺基-1-(4-(6-氯-8-氟-7-(3-羟基苯-1-基)喹啉-4-基)吡咯-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-211		1-(4-(6-氯-7-(3-(二氟甲基)苯-1-基)-8-氟喹啉-4-基)吡咯-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-212		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(3-氟-5-甲基-1H-咪唑-4-基)喹啉-4-基)吡咯-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-213		1-(4-(6-氯-5-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)喹啉-4-基)吡咯-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-214		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(3-羟基苯-1-基)喹啉-4-基)-2-((二甲基氨基)甲基)吡咯-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-215		1-(4-(6-氯-7-(3-羟基苯-1-基)-8-甲氧基喹啉-4-基)吡咯-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-216		(S)-1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)喹啉-4-基)吡咯-1-基)丙-2-烯-1-酮
2-217		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(6-氟-3-甲基-1H-咪唑-7-基)喹啉-4-基)吡咯-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-218		1-(4-(6-氯-7-(2-((二甲基氨基)氨基)-6-氟苯基)-8-氟喹啉-4-基)吡咯-1-基)丙-2-烯-1-酮

編號	結構	名稱	編號	結構	名稱
2-219		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(6-氟-1H-咪唑-7-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-220		(R)-1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

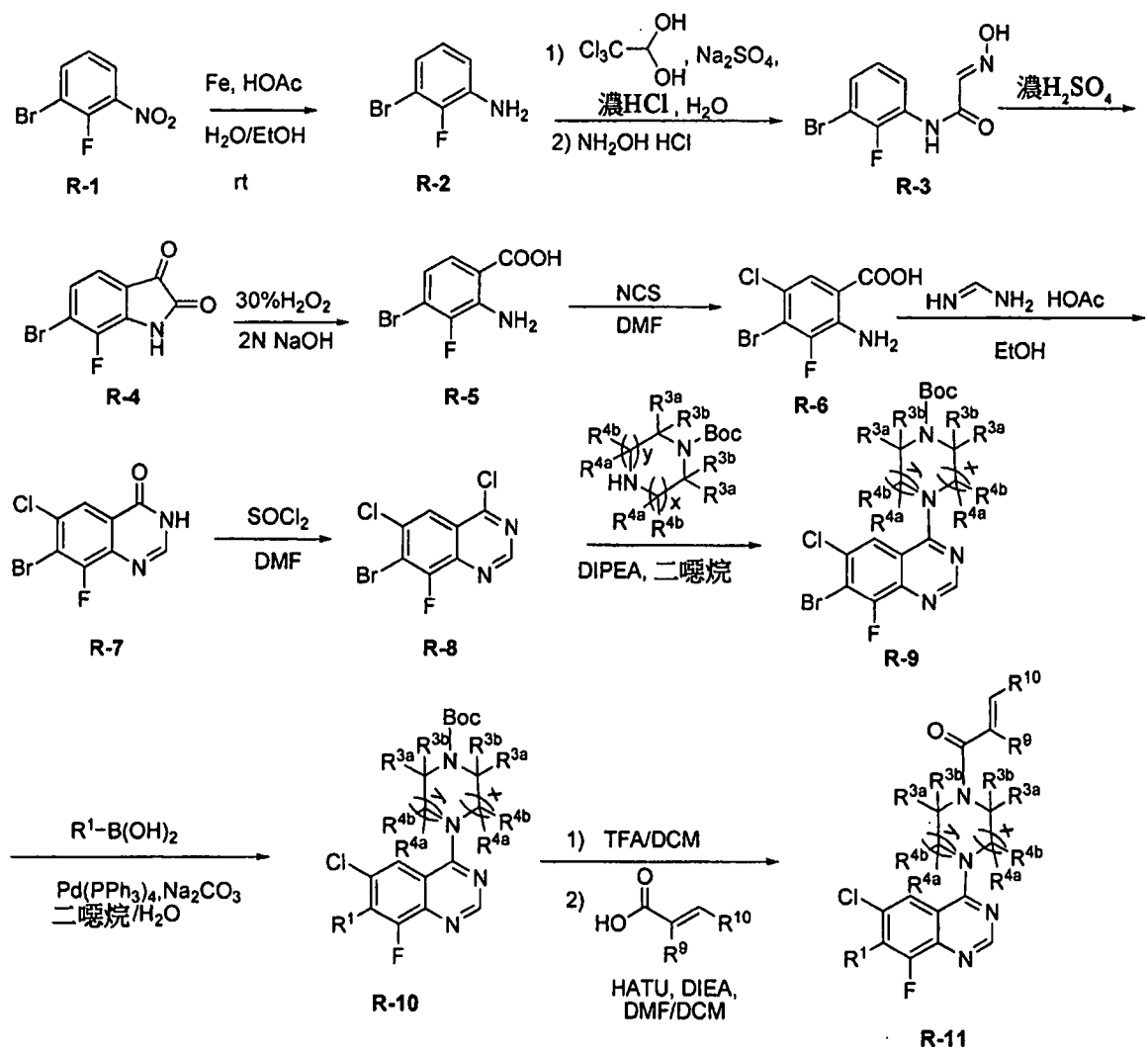
以下通用反應流程說明製備結構(II)之化合物之例示性方法：



(II)

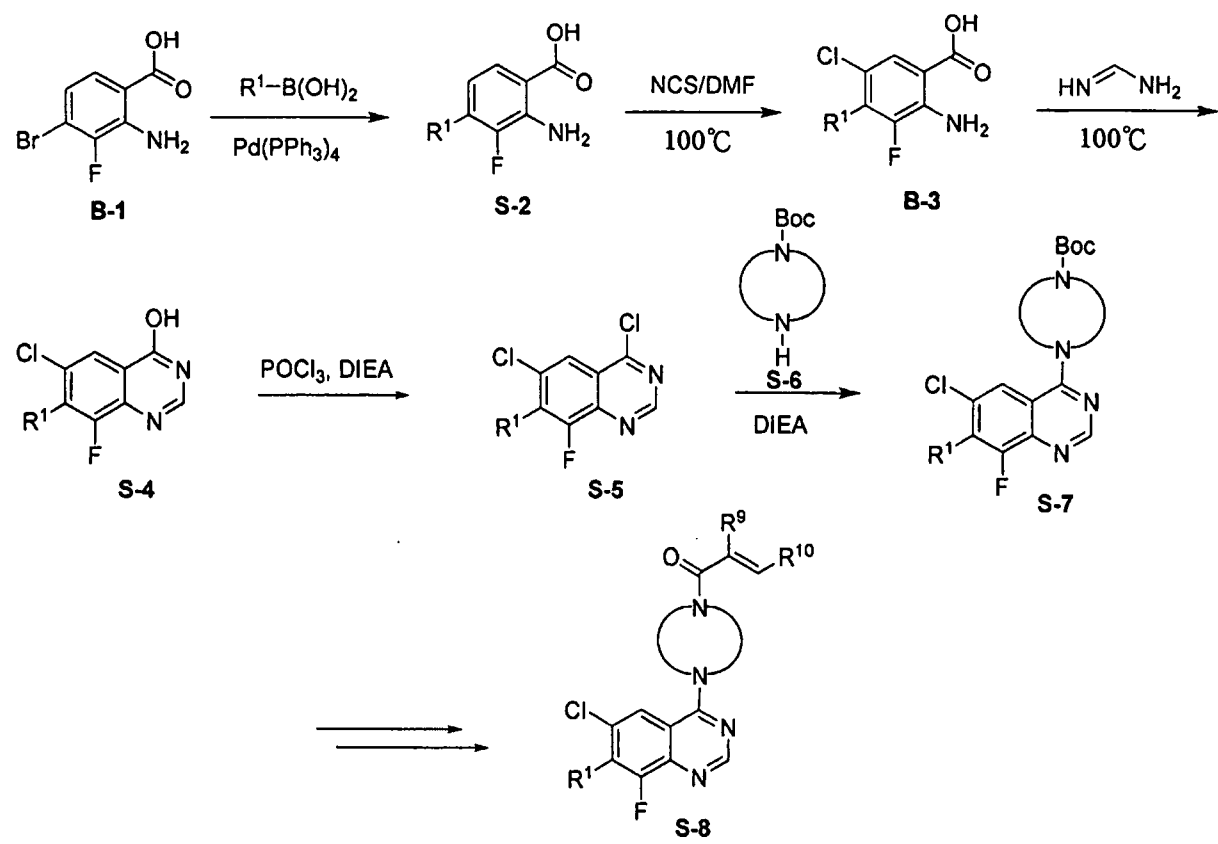
或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或前藥，其中R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、L¹、L²、A、B及E如本文所定義。應理解，熟習此項技術者能夠藉由類似方法或藉由組合熟習此項技術者已知的其他方法製造此等化合物。亦應理解，熟習此項技術者應能夠以與下文所述類似的方式，藉由使用適當起始組分且按需要修改合成參數來製造下文未特定說明之其他結構(II)之化合物。一般而言，起始組分可自諸如Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI及Fluorochem USA等之來源獲得或根據熟習此項技術者已知之來源合成(參見例如Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第5版 (Wiley, 2000年12月))或如本發明中所述製備。

通用反應流程18



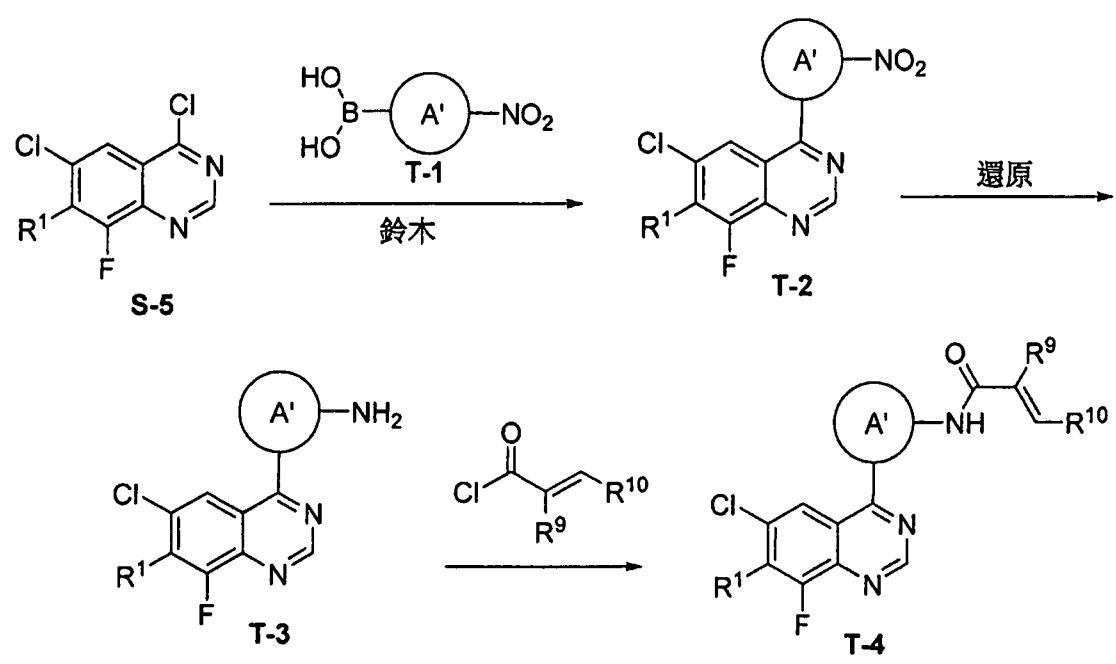
結構(II)之化合物的實施例(例如化合物R-11)可根據通用反應流程18 (「方法R」)製備，其中R¹、R⁹及R¹⁰如上文所定義。參照通用反應流程18，結構R-1之化合物自商業來源購得且在適當條件下還原以形成苯胺R-2。R-2接著用2,2,2-三氯乙烷-1,1-二醇及硫酸鈉處理以產生R-3，其隨後藉由用濃硫酸處理而環化。R-4之開環氧化接著產生R-5，當R^{2b}位置需要氯取代基時，其可視情況氯化產生R-6。R-6之環化得到R-7，其接著用亞硫醯氯處理以得到R-8。化合物R-8接著與單-boc哌嗪反應，得到R-9。所需R¹部分經由鈴木化學方法安置以得到R-10。R-10脫除保護基，接著與適當丙烯酸在醯胺偶合條件下反應產生R-11。

通用反應流程19



結構(I)之化合物的實施例(例如化合物S-8)可根據通用反應流程19 (「方法S」)製備，其中 R^1 、 R^9 及 R^{10} 如上文所定義。參照通用反應流程19，結構S-1之化合物自商業來源購得且在鈴木條件下處理以產生S-2。S-2用N-氯丁二醯亞胺氯化產生S-3，其環化得到喹啉醇S-4。S-4氯化且與適當雜環(例如由S-6表示之單環或螺環)或經取代之胺(未說明)反應產生S-7。S-7根據上文所述之通用程序處理產生S-8。

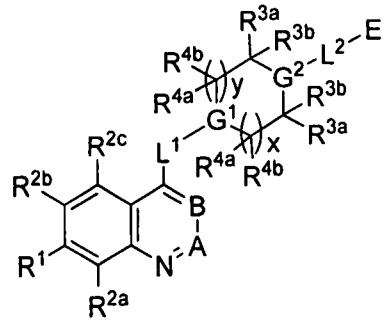
通用反應流程20



結構(I)之化合物的實施例(例如化合物T-4)可根據通用反應流程20 (「方法T」)製備，其中A'、R¹、R⁹及R¹⁰如上文所定義。參照通用反應流程20，結構S-5之化合物根據通用反應流程2製備。B-5與T-1之鈴木偶合產生T-2，其可還原成胺T-3。T-3在適當條件下醯化產生T-4。

結構(III)之化合物

在其他實施例中，化合物具有以下結構(III)：



(III)

- 或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或前藥，其中：
- A為N或CH；
 - B為N或CR'；
 - G¹及G²各自獨立地為N或CH；
 - L¹為一鍵或NR⁵；

L^2 為一鍵或伸烷基；

R' 為 H、氰基、烷基、環烷基、胺基、胺基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、胺基烷氧基、烷基胺基烷氧基、烷基胺基、烷基胺基烷基、胺基烷基胺基、羧基烷基、烷基羰基胺基、胺基羰基、烷基胺基羰基或胺基羰基烷基；

R^1 為芳基或雜芳基；

R^{2a} 及 R^{2b} 各自獨立地為胺基、鹵基、羥基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_3 - C_8 環烷基、雜環基烷基、 C_1 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烯基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基、胺基羰基、雜芳基或芳基；

R^{2c} 為 H、胺基、鹵基、羥基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_3 - C_8 環烷基、雜環基烷基、 C_1 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烯基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基、胺基羰基、雜芳基或芳基；

R^{3a} 及 R^{3b} 在每次出現時獨立地為 H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、未經取代之 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_3 - C_8 環烷基、雜環基烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基；或 R^{3a} 與 R^{3b} 連接形成側氧基、碳環或雜環；或 R^{3a} 為 H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_1 - C_6 炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基，且 R^{3b} 與 R^{4b} 連接形成碳環或雜環；

R^{4a} 及 R^{4b} 在每次出現時獨立地為 H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、未經取代之 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_3 - C_8 環烷基、雜環基烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷

基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基；或 R^{4a} 與 R^{4b} 連接形成側氧基、碳環或雜環；或 R^{4a} 為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₁-C₆炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基，且 R^{4b} 與 R^{3b} 連接形成碳環或雜環；

R^5 在每次出現時獨立地為H、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基或雜環基烷基；

x及y獨立地為範圍介於0至2的整數；及

E為能夠與KRAS、HRAS或NRAS G12C突變蛋白之12位置處之半胱氨酸殘基形成共價鍵的親電子部分，

其中除非另外規定，否則伸烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、烷基胺基、鹵烷基、烷氧基、烷氧基烷基、鹵烷氧基、環烷基、雜環基烷基、胺基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基及碳環與雜環在每次出現時視情況經一或多個取代基取代；及

其限制條件為所出現之至少一個 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 不為H，且其限制條件為當 R^1 為吡啶基或萘基且 R^{3a} 或 R^{3b} 中之一者為甲基、二甲胺基甲基或羥甲基時，則所出現之至少另一個 R^{3a} 或 R^{3b} 或所出現之至少一個 R^{4a} 或 R^{4b} 不為H。

在結構(III)之化合物之不同實施例中：

A為N或CH；

B為N、CH或C-CN；

G^1 及 G^2 各自獨立地為N或CH；

L^1 為一鍵或NR⁵；

L^2 為一鍵或伸烷基；

R^1 為芳基或雜芳基；

R^{2a} 及 R^{2b} 各自獨立地為胺基、鹵基、羥基、氰基、C₁-C₆烷基、

C₁-C₆烷基胺基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₃-C₈環烷基、雜環基烷基、雜芳基或芳基；

R^{2c}為H、胺基、鹵基、羥基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基胺基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₃-C₈環烷基、雜環基烷基、雜芳基或芳基；

R^{3a}及R^{3b}在每次出現時獨立地為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、未經取代之C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烷氧基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基；或R^{3a}與R^{3b}連接形成側氧基、碳環或雜環；或R^{3a}為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₁-C₆炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基，且R^{3b}與R^{4b}連接形成碳環或雜環；

R^{4a}及R^{4b}在每次出現時獨立地為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、未經取代之C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烷氧基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基；或R^{4a}與R^{4b}連接形成側氧基、碳環或雜環；或R^{4a}為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₁-C₆炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基，且R^{4b}與R^{3b}連接形成碳環或雜環；

R⁵在每次出現時獨立地為H、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基或雜環基烷基；

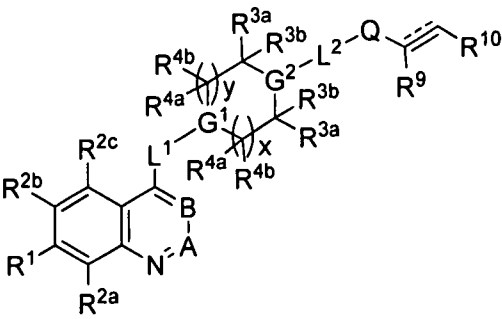
x及y獨立地為範圍介於0至2的整數；及

E為能夠與KRAS、HRAS或NRAS G12C突變蛋白之12位置處之半胱胺酸殘基形成共價鍵的親電子部分，

其中除非另外規定，否則伸烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、烷基胺基、鹵烷基、烷氧基、烷氧基烷基、鹵烷氧基、環烷基、雜環基烷基、胺基烷基、羧基烷基、胺基羧基烷基及碳環與雜環在每次出現時視情況經一或多個取代基取代；及

其限制條件為所出現之至少一個 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 不為H，且其限制條件為當 R^1 為吡啶基或萘基且 R^{3a} 或 R^{3b} 中之一者為甲基或羥甲基時，則所出現之至少另一個 R^{3a} 或 R^{3b} 或所出現之至少一個 R^{4a} 或 R^{4b} 不為H。

在一些其他實施例中，化合物具有以下結構(IIIa)：



(IIIa)

其中：

$\equiv$ 表示雙鍵或參鍵；

Q 為 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR^{8'})-$ 、 $-NR^8C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 或 $-NR^8S(=O)_2-$ ；

R^8 為H、 C_1-C_6 烷基、羥基烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羧基烷基、 C_3-C_8 環烷基或雜環烷基；

$R^{8'}$ 為H、 $-OH$ 、 $-CN$ 或 C_1-C_6 烷基；

當 $\equiv$ 為雙鍵時，則 R^9 及 R^{10} 各自獨立地為H、鹵基、氰基、羧基、 C_1-C_6 烷基、烷氧基羧基、胺基烷基、烷基胺基烷基、芳基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或羥基烷基，或 R^9 與 R^{10} 連接形成碳環、雜環或雜芳基環；及

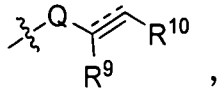
當 $\equiv$ 為參鍵時，則 R^9 不存在且 R^{10} 為H、 C_1 - C_6 烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基或羥基烷基。

在一些不同實施例中，B為N。在其他實施例中，B為C-CN。在其他實施例中，B為CH。

在不同實施例中，A為N。在更多實施例中，A為CH。

結構(III)之化合物中E之結構不受特別限制，只要其能夠與親核劑(諸如KRAS、HRAS或NRAS G12C突變蛋白之12位置處的半胱胺酸殘基)形成共價鍵即可。因此，較佳為能夠與親核劑反應(例如藉由形成共價鍵)的部分。在某些實施例中，E能夠與適當反應性親核劑以共軛加成方式(例如1,4-共軛加成)反應。在一些實施例中，E包含共軛 π 鍵，以便電子之非定域化使得至少一個原子(例如碳原子)具有正電荷、部分正電荷或極化鍵。在其他實施例中，E包含一或多個鍵，其中形成鍵之兩個原子具有足夠不同的電負性，以便原子之一(例如碳原子)上存在部分正電荷(例如藉由鍵極化)。包含碳鹵素鍵、碳氧鍵或連至此項技術中已知之各種離去基之碳鍵的E部分為此類E部分之實例。

在前述某些實施例中，E具有以下結構：



其中：

$\equiv$ 表示雙鍵或參鍵；

Q為 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^8)-$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 或 $-\text{NR}^8\text{S}(=\text{O})_2-$ ；

R^8 為H、 C_1 - C_6 烷基、羥基烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基、 C_3 - C_8 環烷基或雜環烷基；

$R^{8'}$ 為H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 或 C_1 - C_6 烷基；及

當≡為雙鍵時，則R⁹及R¹⁰各自獨立地為H、鹵基、氰基、羧基、C₁-C₆烷基、烷氧基羰基、胺基烷基、烷基胺基烷基、芳基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或羥基烷基，或R⁹與R¹⁰連接形成碳環、雜環或雜芳基環；

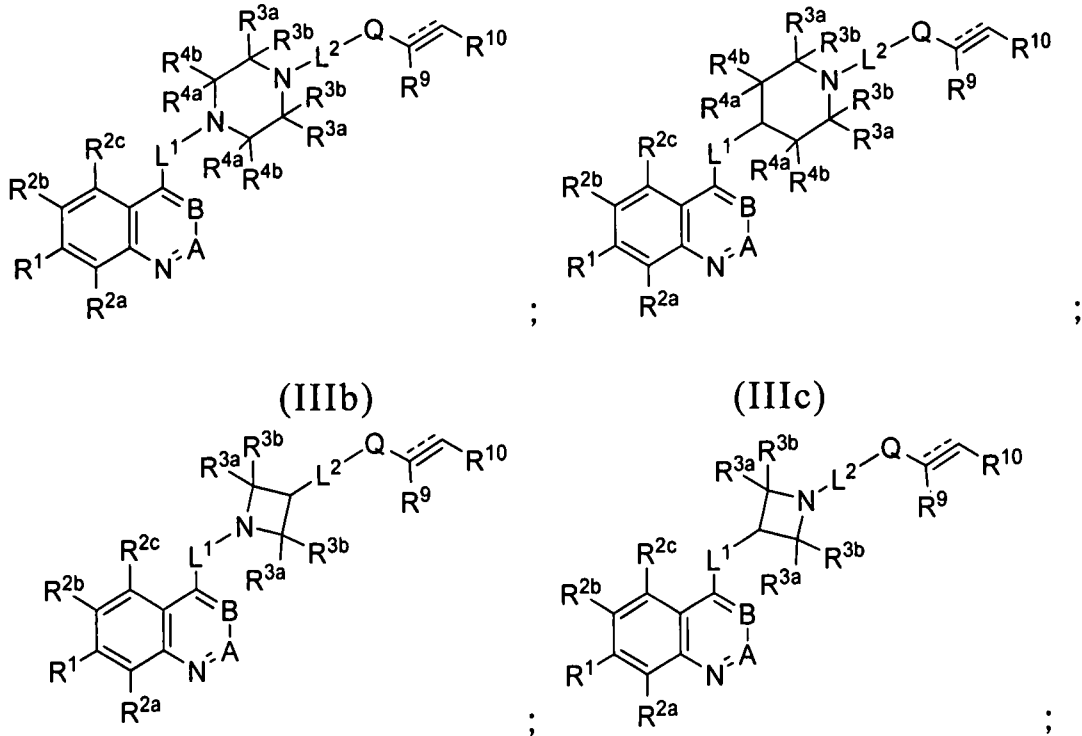
當≡為參鍵時；則R⁹不存在且R¹⁰為H、C₁-C₆烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基或羥基烷基。

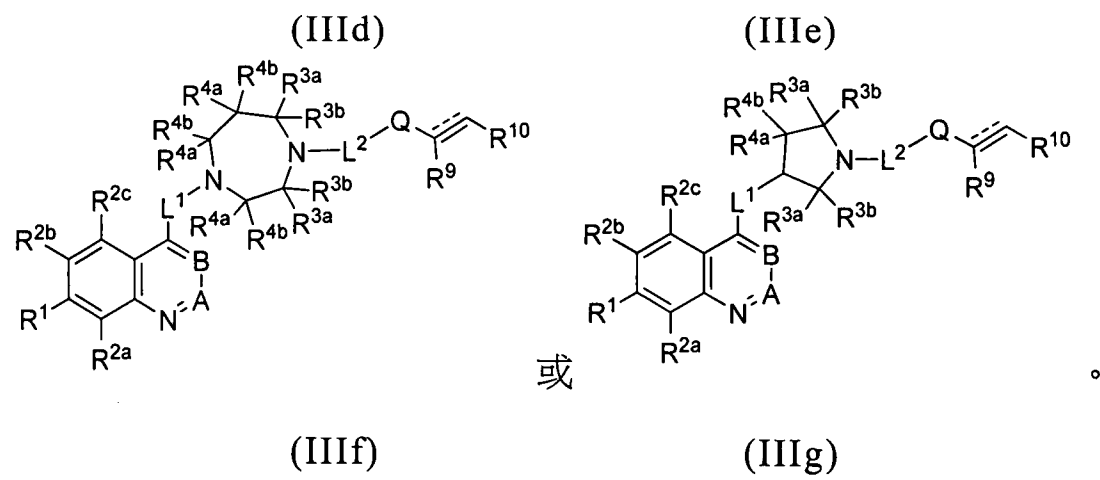
在某些實施例中，當≡為雙鍵時，則R⁹及R¹⁰各自獨立地為H、氰基、C₁-C₆烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基或羥基烷基，或R⁹與R¹⁰連接形成碳環或雜環。

在一些前述實施例中，Q為-C(=O)-、-NR⁸C(=O)-、-S(=O)₂-或-NR⁸S(=O)₂-。

在一些其他前述實施例中，Q為-C(=NR^{8'})-，其中R^{8'}為H、-OH、-CN或C₁-C₆烷基。舉例而言，在一些實施例中，R^{8'}為H。在其他實施例中，R^{8'}為-CN。在其他實施例中，R^{8'}為-OH。

因此，在一些實施例中，化合物具有以下結構(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IIIe)、(IIIf)或(IIIg)中之一者：





在一些實施例中，化合物具有結構(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIIId)、(IIIe)、(IIIIf)或(IIIg)中之一者。

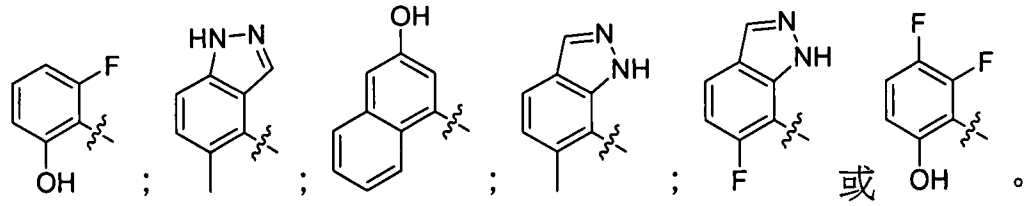
在結構(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIIId)、(IIIe)、(IIIIf)或(IIIg)之化合物之任何前述實施例中，B為N。在結構(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIIId)、(IIIe)、(IIIIf)或(IIIg)之化合物之一些其他前述實施例中，B為C-CN。在結構(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIIId)、(IIIe)、(IIIIf)或(IIIg)之化合物之任何前述實施例中，B為CH。在結構(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIIId)、(IIIe)、(IIIIf)或(IIIg)之化合物之任何前述實施例中，A為N。在結構(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIIId)、(IIIe)、(IIIIf)或(IIIg)之化合物之任何前述實施例中，A為CH。

不希望受理論束縛，申請者相信正確選擇R¹取代基可在化合物之抑制活性(例如針對KRAS、HRAS或NRAS G12C)方面發揮作用。在一些實施例中，R¹為芳基或雜環基(例如雜芳基或脂族雜環基)，其中之每一者視情況經一或多個取代基取代。在一些實施例中，R¹能夠與KRAS、HRAS或NRAS G12C突變蛋白發生可逆的相互作用。在一些實施例中，R¹具有針對KRAS、HRAS或NRAS之高親和力且高度特異性針對G12C KRAS、HRAS或NRAS。在一些實施例中，R¹能夠與KRAS、HRAS或NRAS G12C發生疏水性相互作用。在一些實施例中，R¹能夠與G12C KRAS、HRAS或NRAS蛋白之各種殘基形成氫

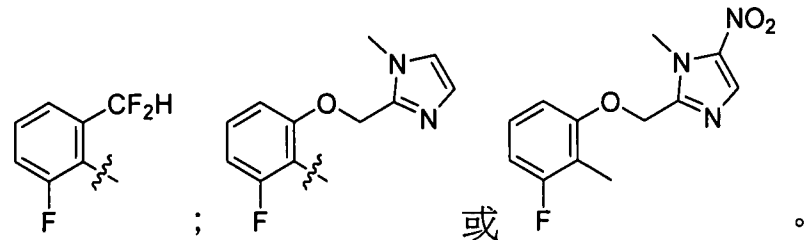
鍵。

在任何前述實施例中， R^1 為芳基。舉例而言，在一些實施例中， R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 在至少一次出現時不為H，且 R^1 為苯基。在其他實施例中， R^1 為萘基。 R^1 經取代或未經取代。在一些特定實施例中， R^1 經一或多個取代基取代。舉例而言，在一些實施例中， R^1 經鹵基、氰基、胺基、羥基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、雜芳基烷氧基或 C_1 - C_6 烷基羰氧基或其組合取代。在一些其他實施例中， R^1 經鹵基、羥基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 烷基羰氧基或其組合取代。在一些甚至更多實施例中， R^1 經氟或羥基或其組合取代。

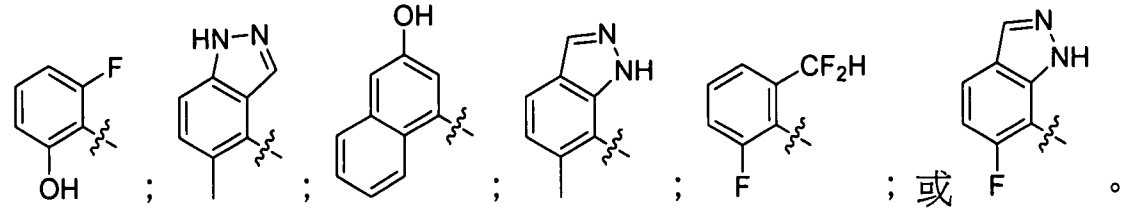
在一些更特定實施例中， R^1 具有以下結構中之一者：



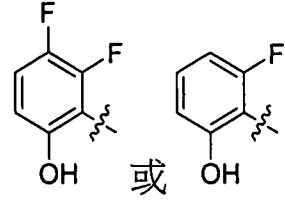
在一些更特定實施例中， R^1 具有以下結構中之一者：



在一些更特定實施例中， R^1 具有以下結構中之一者：



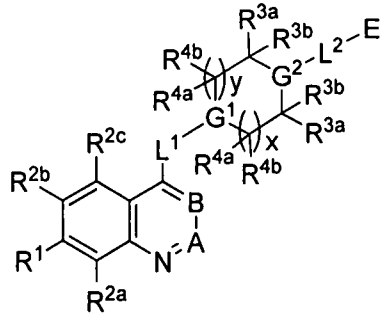
在一些其他實施例中， R^1 具有以下結構中之一者：



在前述化合物之一些不同實施例中， R^1 為雜芳基，例如包含氮之雜芳基。在其他實施例中， R^1 為吡啶基或喹啉基。在更多實施例中， R^1 為經一或多個取代基取代之雜芳基。舉例而言，在某些實施例中， R^1 經羥基、鹵基或 C_1 - C_6 烷基或兩者，例如羥基或 C_1 - C_6 烷基或兩者取代。

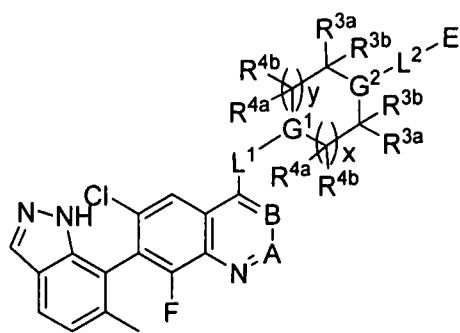
在結構(III)之一些其他實施例中， R^{2a} 及 R^{2b} 各自獨立地為胺基、鹵基、羥基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_3 - C_8 環烷基、雜環基烷基、雜芳基或芳基；且 R^{2c} 為H、胺基、鹵基、羥基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_3 - C_8 環烷基、雜環基烷基、雜芳基或芳基。在一些實施例中， R^{2a} 、 R^{2b} 及/或 R^{2c} 為 CF_3 。在一些前述實施例中， R^{2c} 為H。在其他任何前述實施例中， R^{2a} 及 R^{2b} 各為鹵基。舉例而言，在一些實施例中， R^{2a} 為氟，且在其他實施例中， R^{2b} 為氯。在不同實施例中， R^{2a} 為氟且 R^{2b} 為氯。

在一些更特定實施例中，化合物具有以下結構(IIIh)：

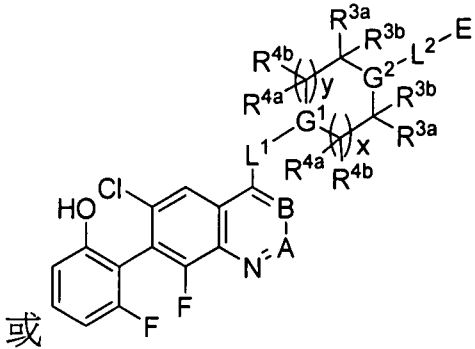


(IIIh)

舉例而言，在甚至其他不同實施例中，化合物具有以下結構(IIIi)或(IIIj)中之一者：

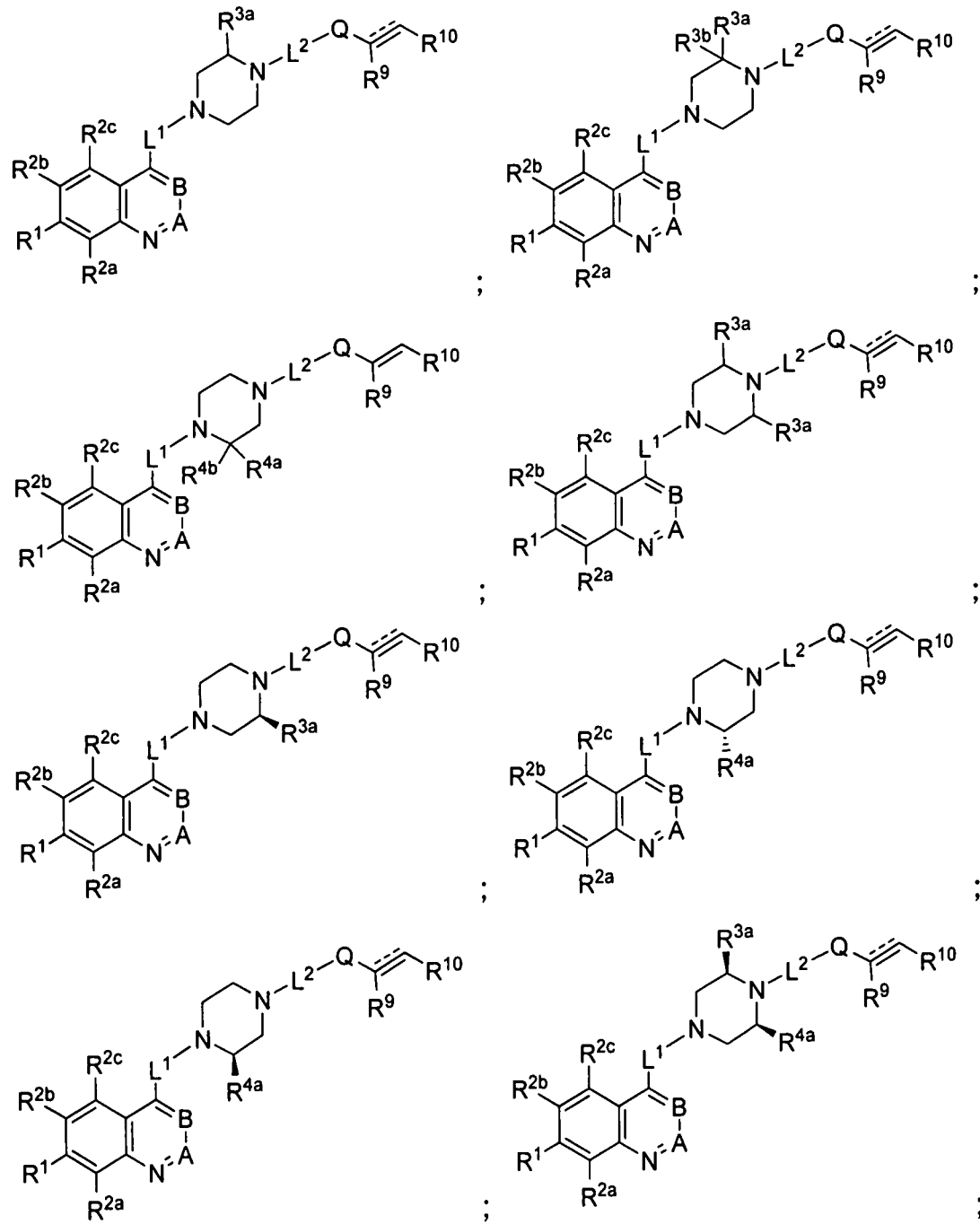


(IIIi)

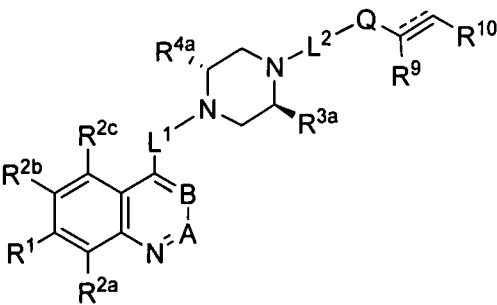


(IIIj)

在其他實施例中，化合物具有以下結構中之一者：



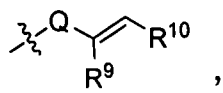




其中R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}及R^{4b}獨立地為-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、未經取代之C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₁-C₆炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基；或其中R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}及R^{4b}獨立地為-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、未經取代之C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₁-C₆炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基。舉例而言，在一些前述實施例中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}及R^{4b}獨立地為未經取代之C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或羥基烷基。在一些此等實施例中，C₁-C₆烷基為甲基、乙基或異丙基。

在其他實施例中，R^{3a}與R^{3b}連接形成側氧基或碳環；或其中R^{4a}與R^{4b}連接形成側氧基或碳環，例如環丙基。

在更多任何前述實施例中，E具有以下結構：



其中：

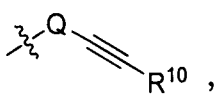
Q為-C(=O)-、-C(=NR^{8'})-、-NR⁸C(=O)-、-S(=O)₂-或-NR⁸S(=O)₂-；

R⁸為H、C₁-C₆烷基或羥基烷基；

R^{8'}為H、-OH、-CN或C₁-C₆烷基；及

R⁹及R¹⁰各自獨立地為H、鹵基、氰基、羧基、C₁-C₆烷基、烷氧基羰基、胺基烷基、烷基胺基烷基、芳基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或羥基烷基，或R⁹與R¹⁰連接形成碳環、雜環或雜芳基環。

在其他任何前述實施例中，E具有以下結構：



其中：

Q為-C(=O)-、-NR⁸C(=O)-、-S(=O)₂-或-NR⁸S(=O)₂-；

R⁸為H、C₁-C₆烷基或羥基烷基；及

R¹⁰為H、C₁-C₆烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基或羥基烷基。

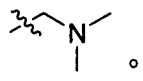
Q部分通常經選擇以使E之反應性(亦即親電子性)最佳化。在一些前述實施例中，Q為-C(=O)-、-NR⁸C(=O)-、-S(=O)₂-或-NR⁸S(=O)₂-。在某些前述實施例中，Q為-C(=O)-。在其他實施例中，Q為-S(=O)₂-。在更多實施例中，Q為-NR⁸C(=O)-。在更多不同實施例中，Q為-NR⁸S(=O)₂-。

在一些其他前述實施例中，Q為-C(=NR^{8'})-，其中R^{8'}為H、-OH、-CN或C₁-C₆烷基。舉例而言，在一些實施例中，R^{8'}為H。在其他實施例中，R^{8'}為-CN。在其他實施例中，R^{8'}為-OH。

在一些前述實施例中，R⁸為H。在其他此等實施例中，R⁸為羥基烷基，例如在一些實施例中，該羥基烷基為2-羥基烷基。

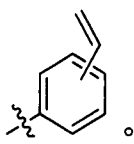
在一些前述實施例中之任一者中，R⁹或R¹⁰中之至少一者為H。舉例而言，在一些實施例中，R⁹及R¹⁰中之每一者為H。

在其他前述實施例中，R¹⁰為烷基胺基烷基。在一些此等實施例中，R¹⁰具有以下結構：

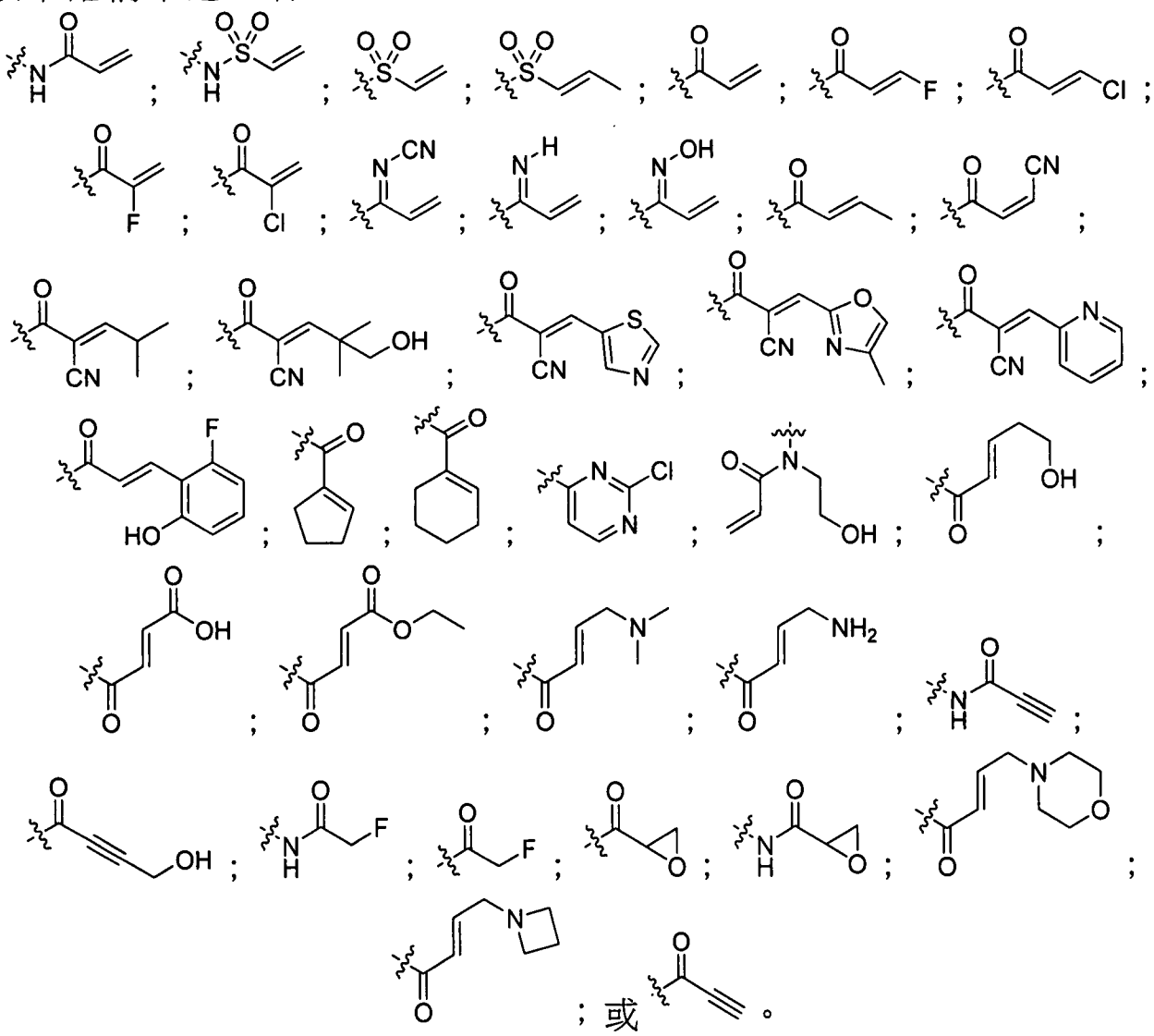


在其他實施例中，R¹⁰為羥基烷基，諸如2-羥基烷基。

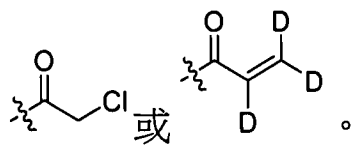
在前述實施例之一些其他不同實施例中，R⁹與R¹⁰連接形成碳環。舉例而言，在一些此等實施例中，碳環為環戊烯、環己烯或苯環。在其他實施例中，碳環為環戊烯或環己烯環。在其他實施例中，碳環為苯環，例如具有以下結構之苯環：



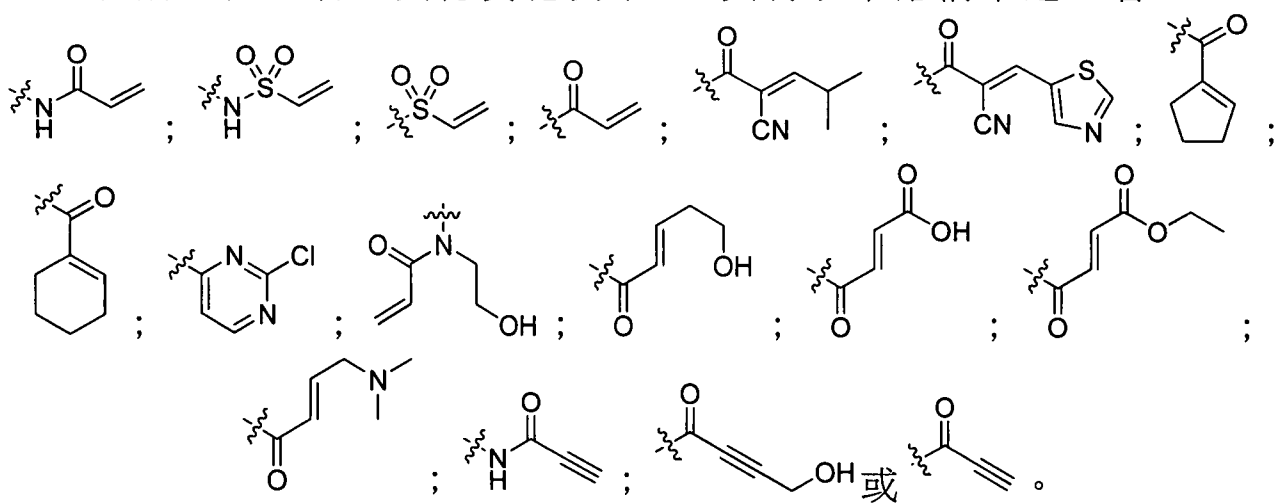
在一些任何前述實施例中，E為能夠與包含G12C突變之KRAS、HRAS或NRAS蛋白鍵結的親電子劑。在一些實施例中，親電子劑E能夠與G12C突變KRAS、HRAS或NRAS蛋白形成不可逆的共價鍵。在一些情況下，親電子劑E可與G12C突變KRAS、HRAS或NRAS蛋白之12位置處的半胱胺酸殘基結合。在前述任一者之各種實施例中，E具有以下結構中之一者：



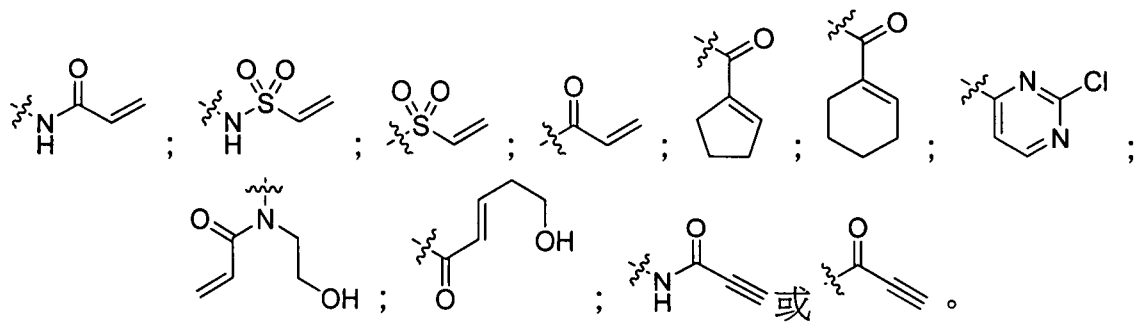
在一些實施例中，E具有以下結構中之一者：



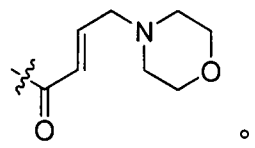
在前述任一者之其他實施例中，E具有以下結構中之一者：



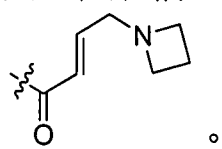
在不同實施例中，E具有以下結構中之一者：



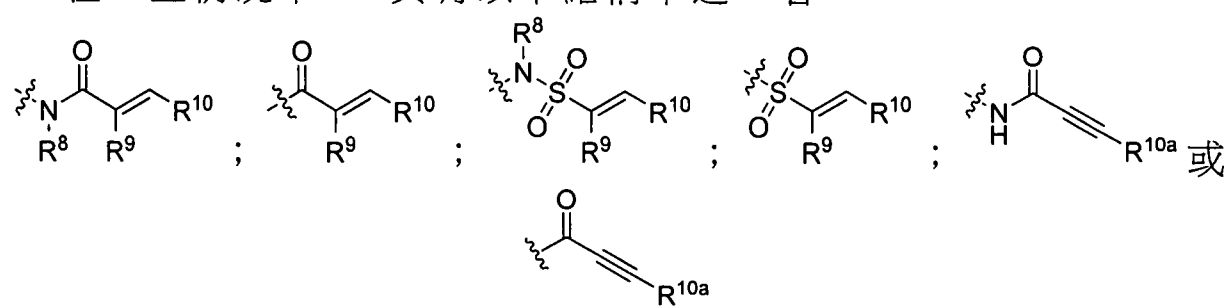
在一些實施例中，E具有以下結構：



在其他實施例中，E具有以下結構：



在一些情況下，E具有以下結構中之一者：



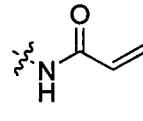
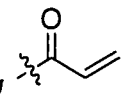
其中：

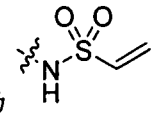
R⁸為H或C₁-C₆烷基；

R^9 為H、氰基或 C_1 - C_6 烷基，或 R^9 與 R^{10} 連接形成碳環；

R^{10} 為H或 C_1 - C_6 烷基，或 R^{10} 與 R^9 連接形成碳環，及

R^{10a} 為H或 C_1 - C_6 烷基。

在一些實施例中，E為 。在一些實施例中，E為 。

在一些實施例中，E為 。

在一些任何前述實施例中， L^1 為一鍵。在其他實施例中， L^1 為 NR^5 。舉例而言，在一些此等實施例中， R^5 為 C_1 - C_6 烷基。在其他實施例中， L^1 為NH。

L^2 可經選擇以向E基團提供適當間距及/或取向以與KRAS、HRAS或NRAS蛋白形成一鍵。在一些前述實施例中， L^2 為一鍵。在其他前述實施例中， L^2 為伸烷基。在一些實施例中，伸烷基經取代。在其他實施例中，伸烷基未經取代。舉例而言，在一些實施例中， L^2 為 CH_2 或 CH_2CH_2 。

在某些實施例中， R^{3a} 及 R^{3b} 在每次出現時獨立地為H、-OH、- NH_2 、- CO_2H 、鹵基、氰基、羥基烷基、胺基烷基、羧基烷基或胺基羰基，且 R^{4a} 及 R^{4b} 在每次出現時獨立地為H、-OH、- NH_2 、- CO_2H 、鹵基、氰基、羥基烷基、胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基或胺基羰基，其限制條件為 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 中之至少一者不為H。

在其他前述實施例中， R^{3a} 及 R^{4a} 在每次出現時獨立地為H、-OH、羥基烷基、氰基或胺基羰基且 R^{3b} 及 R^{4b} 為H，其限制條件為 R^{3a} 或 R^{4a} 中之至少一者不為H。

在其他前述實施例中， R^{3a} 及 R^{4a} 在每次出現時獨立地為H或 C_1 - C_6 烷基，其限制條件為 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 中之至少一者為H。在一些實施例中， R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{3b} 及 R^{4b} 中之至少一者獨立地為 C_1 - C_6 烷基，諸如

甲基。在一些實施例中， R^{3a} 在一次出現時為 C_1 - C_6 烷基，諸如甲基，且其餘 R^{3a} 及各 R^{4a} 為H。在一些其他實施例中， R^{3a} 在兩次出現時為 C_1 - C_6 烷基，諸如甲基，且其餘 R^{3a} 及各 R^{4a} 為H。在一些其他實施例中， R^{3a} 在一次出現時及 R^{4a} 在一次出現時獨立地為 C_1 - C_6 烷基，諸如甲基，且其餘 R^{3a} 及 R^{4a} 各為H。

在某些其他實施例中， R^{3a} 及 R^{4a} 為H且 R^{3b} 及 R^{4b} 在每次出現時獨立地為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、羥基烷基、胺基烷基、羧基烷基或胺基羰基，其限制條件為 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 中之至少一者不為H。

在任何前述實施例中， R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 中之至少一者為H，其限制條件為 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 中之至少一者不為H。

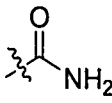
在一些實施例中， R^{3a} 為-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、羥基烷基、胺基烷基、羧基烷基或胺基羰基，且 R^{3b} 、 R^{4a} 及 R^{4b} 為H。

在其他實施例中， R^{4a} 為-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、羥基烷基、胺基烷基、羧基烷基或胺基羰基，且 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{4b} 為H。

在其他實施例中， R^{3a} 為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、羥基烷基、胺基烷基、羧基烷基或胺基羰基，且 R^{3b} 與 R^{4b} 連接形成碳環或雜環；

在更多實施例中， R^{4a} 為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、羥基烷基、胺基烷基、羧基烷基或胺基羰基，且 R^{4b} 與 R^{3b} 連接形成碳環或雜環。

在其他實施例中， R^{3a} 與 R^{3b} 連接形成碳環或雜環。在其他實施例中， R^{4a} 與 R^{4b} 連接形成碳環或雜環。

在其他實施例中， R^{3a} 或 R^{4a} 為胺基羰基。舉例而言，在某些實施例中，胺基羰基為 。在其他實施例中， R^{3a} 或 R^{4a} 為氰基。在其

他實施例中， R^{3a} 或 R^{4a} 為-OH。在其他實施例中， R^{3a} 或 R^{4a} 為羥基烷基，例如羥甲基。

在任何前述化合物(例如結構(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IIIe)、(IIIf)、(IIIg)、(IIIh)、(IIIi)或(IIIj)之化合物)之一些實施例中， R^1 為芳基或雜芳基且 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 獨立地選自H及鹵基，例如在一些其他實施例中， R^1 為芳基或雜芳基且 R^{2a} 及 R^{2b} 獨立地選自鹵基，諸如氯及氟，且 R^{2c} 為H。在一些實施例中， R^1 為芳基或雜芳基， R^{2a} 為氯， R^{2b} 為氟且 R^{2c} 為H。在其他實施例中， R^1 為芳基或雜芳基， R^{2a} 或 R^{2b} 中之一者為鹵基，諸如氯或氟，且 R^{2a} 或 R^{2b} 中之另一者為H。

在任何本文所述化合物之一些實施例中， C_1 - C_6 鹵烷基為 CF_3 (例如當 R^{2a} 、 R^{2b} 或 R^{2c} 中之一或多者為 C_1 - C_6 鹵烷基時)。

在一些實施例中， x 為0。在其他實施例中， x 為1。在更多實施例中， x 為2。在不同實施例中， y 為0。在一些其他實施例中， y 為1。在更多實施例中， y 為2。

在任何前述化合物之一些其他特定實施例中， x 為1且 y 為1。在其他實施例中， x 為1且 y 為2。在其他實施例中， x 為0且 y 為2。在更多實施例中， x 為0且 y 為2。

在任何前述實施例中， G^1 及 G^2 各自獨立地選自N及CH。在一些實施例中， G^1 或 G^2 中之至少一者為N。在一些實施例中， G^1 及 G^2 中之每一者為N。在一些實施例中， G^1 及 G^2 中之每一者為N且 m^1 及 m^2 各為2。在一些其他實施例中， G^1 或 G^2 中之至少一者為CH。在其他實施例中， G^1 及 G^2 中之每一者為CH。

在任何前述實施例中，B為N。在其他前述實施例中，B為C-CN。在其他前述實施例中，B為CH。

在其他前述實施例中，A為N。在其他前述實施例中，A為CH。

化合物之一些實施例包括一種以上立體異構體。其他實施例係

關於單個立體異構體。在一些實施例中，化合物為外消旋的(例如滯轉異構體之混合物)，而在其他實施例中，化合物實質上為單個異構體，例如實質上經純化之滯轉異構體。

在各種不同實施例中，結構(III)之化合物具有下表5中所闡述之結構中之一者。表5中之化合物分別製備且藉由質譜及/或¹H NMR分析。實驗性質譜資料包括於表5中。例示性合成程序更詳細地描述於下文及實例中。可製備化合物之通用方法提供於下文且指示於表5中。

表5

代表性結構(III)之化合物

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
III-1		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	U	459.10
III-2		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	U	473.20
III-3		1-((3S)-4-(6-氯-8-氟-7-(6-甲基-1H-吲唑-7-基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	R	465.35

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
III-4		1-((3S,5R)-4-((R)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	U	459.25
III-5		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	U	445.20
III-6		1-((2S,6R)-4-((S)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	U	459.25
III-7		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	U	459.60
III-8		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	R	461.15

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
III-9		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	U	459.55
III-10		1-(7-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-4-基)丙-2-烯-1-酮	U	457.45
III-11		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	U	499.55
III-12		1-((3R)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	V	445.10
III-13		1-((3R)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	V	459.1

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
III-14		1-((3S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)喹唑啉-4- 基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙- 2-烯-1-酮	V	445.10
III-15		1-((2S,6R)-4-(6-氯-8-氟-7- (2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4- 基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基) 丙-2-烯-1-酮	U	459.15
III-16		1-(5-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6- 羥苯基)喹唑啉-4-基)-2,5- 二氮雜二環[4.1.0]庚-2- 基)丙-2-烯-1-酮	U	443.05
III-17		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6- 羥苯基)喹唑啉-4-基)-3,3- 二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯- 1-酮	V	459.15
III-18		1-((2S,6S)-4-(6-氯-8-氟-7- (2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4- 基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基) 丙-2-烯-1-酮	U	459.15

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
III-19		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)-2-(二氟甲基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	U	481.15
III-20		1-((2S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)-2-甲基吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	U	445.15
III-21		1-((2R)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)-2-甲基吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	U	445.05
III-22		1-((2R,6R)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)-2,6-二甲基吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	U	459.20
III-23		1-((S)-4-((R)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)-3-甲基吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	U	445.15

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
III-24		1-((S)-4-((S)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	U	445.15
III-25		1-((3S)-4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	R	465.25
III-26		1-((2S,6R)-4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	R	479.20
III-27		1-((2S,6R)-4-(6-氯-8-氟-7-(3-羥基苯-1-基)喹唑啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	R	491.20
III-28		1-((3R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	U	459.1

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
III-29		1-((2S,6R)-4-((R)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	U	459.25
III-30		1-((3S)-4-(6-氯-8-氟-7-(3-羥基苯-1-基)喹啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	R	477.30
III-31		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基)丙-2-烯-1-酮	U	457.1
III-32		1-((3S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)-3-乙基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	U	459.30
III-33		1-((3R,5R)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	U	459.25

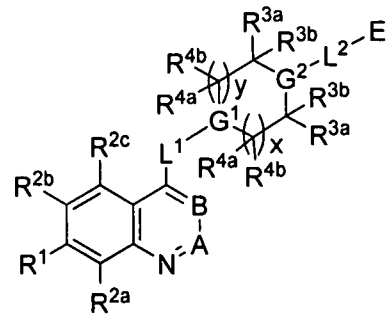
編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
III-34		1-((3S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)喹唑啉-4- 基)-3-異丙基哌嗪-1-基)丙 -2-烯-1-酮	U	473.30
III-35		1-((2S,6R)-4-(6-氯-8-氟-7- (6-甲基-1H-吡唑-7-基)喹 唑啉-4-基)-2,6-二甲基哌 嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	R	479.30
III-36		1-((3S,5R)-4-((S)-6-氯-8- 氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹 唑啉-4-基)-3,5-二甲基哌 嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	U	459.25
III-37		1-((3S,5S)-4-(6-氯-8-氟-7- (2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4- 基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基) 丙-2-烯-1-酮	U	459.30
III-38		4-丙烯醯基-1-(6-氯-8-氟- 7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉- 4-基)哌嗪-2-酮	U	445.10

編號	結構	名稱	方法	[M+H] ⁺
III-39		1-((3R)-4-(6-氯-8-氟-7-(2- 氟-6-羥苯基)喹唑啉-4- 基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-基) 丙-2-烯-1-酮	U	461.15
III-40		1-((3S,5R)-4-(6-氯-8-氟-7- (5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹 唑啉-4-基)-3,5-二甲基哌 嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	R	479.30
III-41		1-((3S,5R)-4-(6-氯-8-氟-7- (3-羥基苯-1-基)喹唑啉-4- 基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基) 丙-2-烯-1-酮	R	491.3
III-42		1-((3S,5R)-4-(6-氯-8-氟-7- (6-甲基-1H-吡唑-7-基)喹 唑啉-4-基)-3,5-二甲基哌 嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	R	479.30
III-43		4-((3R,5S)-4-丙烯鹽基- 3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6- 氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基) 喹啉-3-甲腈	W	483.15

應瞭解，在本說明書中，所繪式的取代基及/或變數之組合僅當此類作用產生穩定化合物時才容許。

此外，以游離鹼或酸形式存在之所有本發明化合物可藉由熟習此項技術者已知的方法用適當無機或有機鹼或酸處理而轉化成其醫藥學上可接受之鹽。本發明化合物之鹽可藉由標準技術轉化成其游離鹼或酸形式。

以下通用反應流程說明製備結構(III)之化合物之例示性方法：

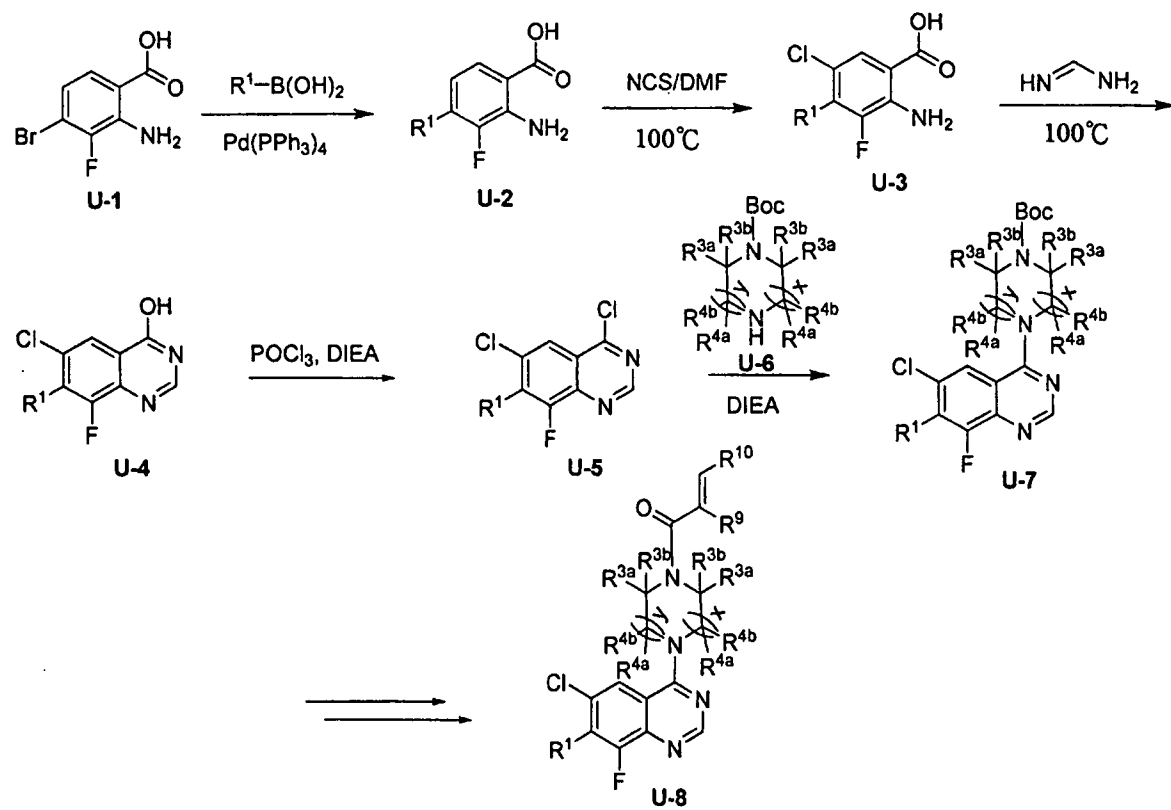


(III)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或前藥，其中x、y、R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、G¹、G²、L¹、L²、A、B及E如本文所定義。應理解，熟習此項技術者能夠藉由類似方法或藉由組合熟習此項技術者已知的其他方法製造此等化合物。亦應理解，熟習此項技術者應能夠以與下文所述類似的方式，藉由使用適當起始組分且按需要修改合成參數來製造下文未特定說明之其他結構(III)之化合物。一般而言，起始組分可自諸如Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI及Fluorochem USA等之來源獲得或根據熟習此項技術者已知之來源合成(參見例如Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第5版(Wiley, 2000年12月))或如本發明中所述製備。

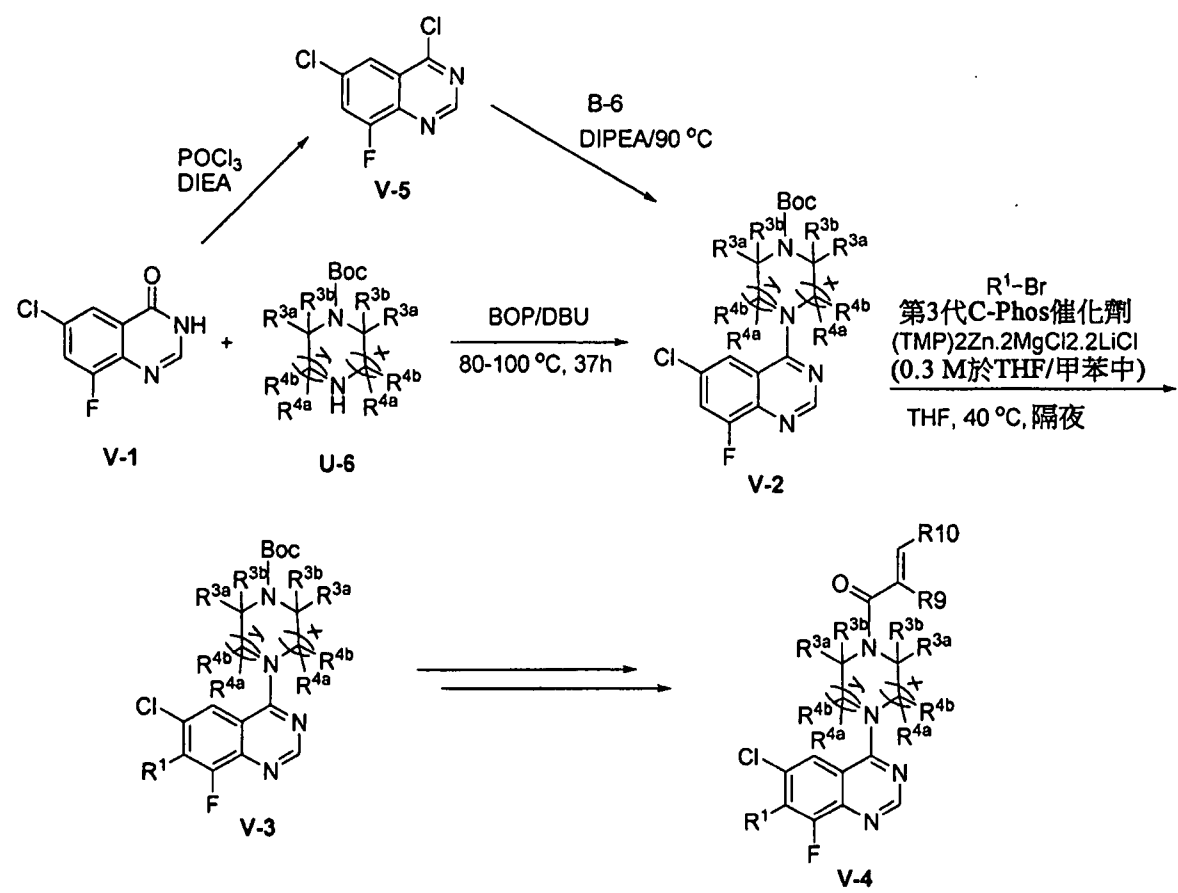
根據以上通用反應流程11製備結構(III)之化合物之某些實施例。用於製備結構(III)之化合物的其他通用方法提供於下文。

通用反應流程21



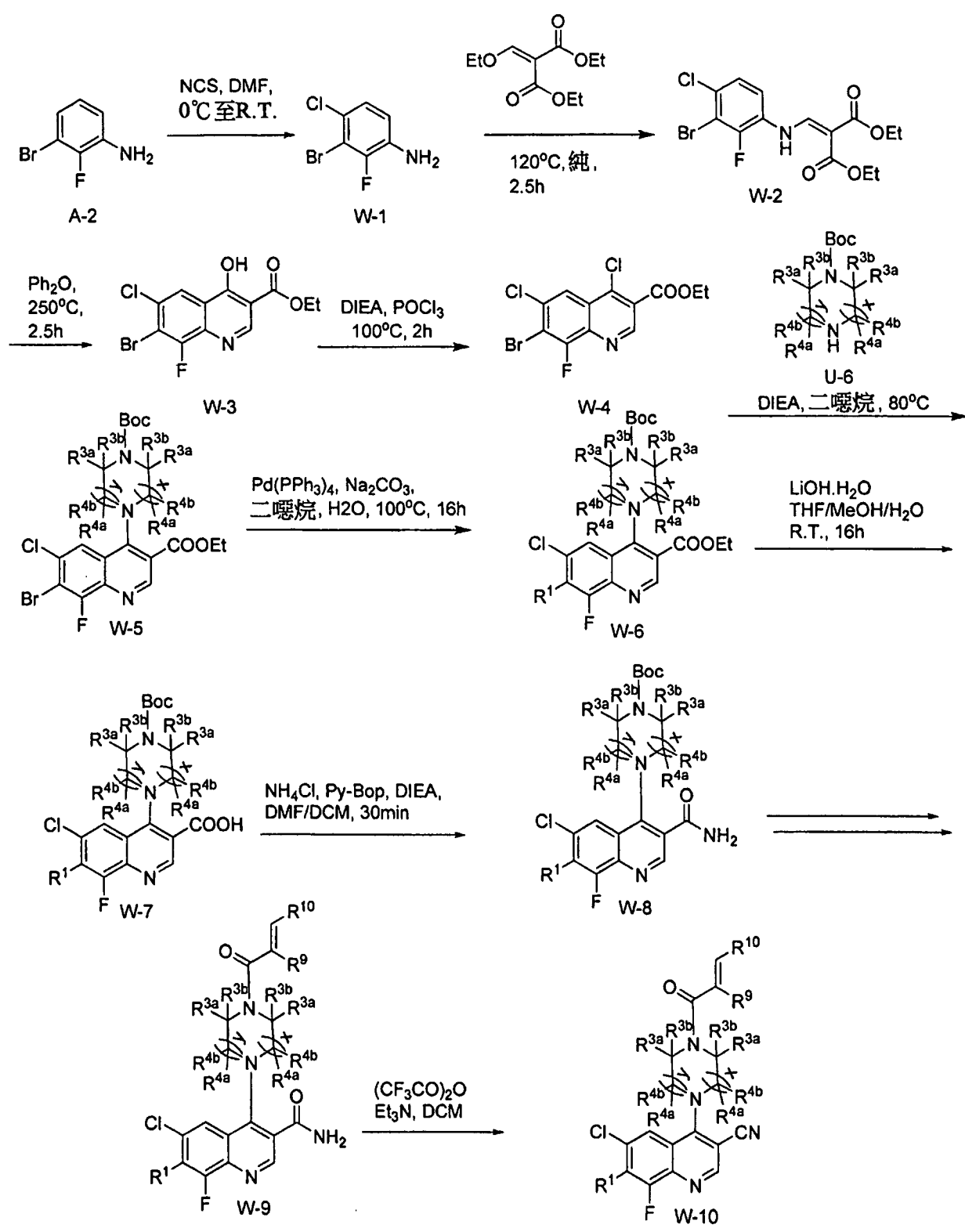
結構(III)之化合物的實施例(例如化合物U-8)可根據通用反應流程21 (「方法U」)製備，其中 R^1 、 R^9 及 R^{10} 如上文所定義。參照通用反應流程21，結構U-1之化合物自商業來源購得且在鈴木條件下處理以產生U-2。U-2用N-氯丁二醯亞胺氯化產生U-3，其環化得到喹啉醇U-4。U-4氯化且與適當雜環(例如U-6)反應產生U-7。U-7根據上文所述之通用程序處理產生U-8。

通用反應流程22



結構(I)之化合物的實施例(例如化合物V-4)可根據通用反應流程22 (「方法V」)製備，其中x、y、 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^9 及 R^{10} 如上文所定義。參照通用反應流程22，結構V-1之化合物自商業來源購得或根據方法製備。V-1與適當雜環(U-6)反應產生V-2。或者，V-2可由V-1藉助於經V-5中間物之兩步驟程序來製備。所需 R^1 部分接著使用混合金屬催化的化學方法及適當芳基或雜芳基溴化物($\text{R}^1\text{-Br}$)來安置，產生V-3。V-3根據上文所述之通用程序處理產生V-4。

通用反應流程23



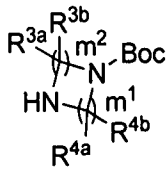
結構(I)之化合物的實施例(例如化合物W-10)可根據通用反應流程 23 (「方法W」)製備，其中x、y、R¹、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R⁹及R¹⁰如上文所定義。參照通用反應流程23，結構A-2之化合物如上所述製備。A-2用N-氯丁二醯亞胺氯化產生W-1，其經由兩步驟程序環化得到W-3。W-3氯化且與適當雜環(例如U-6)反應產生W-5。W-5在鈴木條

件下處理產生 W-6。皂化，隨後胺化產生醯胺 W-8。W-8 根據上文所述之通用程序處理產生 W-9。最後，W-10 可藉由用諸如三氟乙酸酐之適當脫水試劑處理 W-9 獲得。

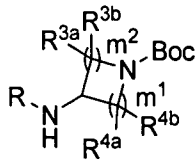
額外通用合成方法提供於實例中。一般熟習此項技術者應清楚，所有結構(I)、(II)及(III)之化合物可根據本文所述或此項技術中另外已知的方法中之一或多者來製備。亦應清楚，在一些情況下，當按照本文所述之通用程序時，必需使用經不同取代之起始物質及/或保護基來獲得所需化合物。亦可在合成流程中之不同點添加不同取代基以製備所需化合物。

另外，熟習此項技術者應認識到，對以上流程及實例中所提供之流程的某些修改可能製備結構(I)、(II)及(III)之化合物的不同實施例。舉例而言，為了易於說明，以上通用反應流程描繪結構(I)、(II)及(III)之化合物的製備，其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 分別為氟、氯及 H。然而，一般熟習此項技術者應清楚，經不同取代之結構(I)、(II)及(III)之化合物可根據本文所提供之通用方法，藉由使用經不同取代之起始物質及/或使用此項技術中已知之方法添加所需取代基來製備。

另外，通用反應流程描繪包含哌嗪環之化合物，但其他化合物可根據所提供之方法，藉由使用替代試劑，例如具有以下結構之試劑：



可用於替代上文流程中所說明之哌嗪來製備。一般熟習此項技術者亦應易於認識到，其中 L^1 為 NR^5 之化合物可藉由用具有以下結構之雜環取代上文流程中所說明之哌嗪來製備：



其中R為H、保護基或C₁-C₆烷基。

熟習此項技術者亦應瞭解，在製備本文所述化合物的方法中，中間化合物之官能基可能需要藉由適合保護基保護。此類官能基包括(但不限於)羥基、胺基、巰基及羧酸。羥基之適合保護基包括三烷基矽烷基或二芳基烷基矽烷基(例如第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基或三甲基矽烷基)、四氫吡喃基、苯甲基及其類似基團。胺基、脒基及胍基之適合保護基包括第三丁氧羰基、苯甲氧羰基及其類似基團。巰基之適合保護基包括-C(O)-R" (其中R"為烷基、芳基或芳基烷基)、對甲氧基苯甲基、三苯甲基及其類似基團。羧酸之適合保護基包括烷基酯、芳基酯或芳基烷基酯。保護基視情況根據熟習此項技術者已知的標準技術及如本文所述添加或移除。保護基之使用詳細描述於Green, T.W.及P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 第3版, Wiley中。如熟習此項技術者應瞭解，保護基亦可為聚合物樹脂，諸如王樹脂(Wang resin)、林克樹脂(Rink resin)或2-氯三苯甲基氯樹脂。

熟習此項技術者亦應瞭解，雖然本發明化合物之此類受保護衍生物可能不具有同樣的藥理學活性，但其可投與哺乳動物且此後在體內代謝，從而形成具有藥理學活性之本發明化合物。因此，此類衍生物可描述為「前藥」。本發明化合物之所有前藥包括在本發明之範疇內。

醫藥組合物

其他實施例係關於醫藥組合物。醫藥組合物包含任一(或多種)前述化合物及醫藥學上可接受之載劑。在一些實施例中，醫藥組合物經

調配以用於經口投與。在其他實施例中，醫藥組合物經調配以用於注射。在更多實施例中，醫藥組合物包含如本文所揭示之化合物及額外治療劑(例如抗癌劑)。下文描述此類治療劑之非限制性實例。

適合之投藥途徑包括(但不限於)經口、靜脈內、經直腸、氣溶膠、非經腸、經眼、經肺、經黏膜、經皮、經陰道、經耳、經鼻及局部投藥。另外，僅舉例而言，非經腸遞送包括肌肉內、皮下、靜脈內、髓內注射以及鞘內、直接心室內、腹膜內、淋巴管內及鼻內注射。

在某些實施例中，如本文所述之化合物以局部而非全身方式投與，例如常常以儲槽式製劑或持續釋放調配物形式經由將化合物直接注射至器官中。在特定實施例中，長效調配物藉由植入(例如皮下或肌肉內)或藉由肌肉內注射投與。此外，在其他實施例中，藥物在靶向藥物遞送系統中，例如在塗佈有器官特異性抗體之脂質體中進行遞送。在此類實施例中，脂質體靶向器官且由器官選擇性吸收。在其他實施例中，如本文所述之化合物以快速釋放調配物形式、以延長釋放調配物形式或以中間釋放調配物形式提供。在其他實施例中，局部投與本文所述之化合物。

本發明化合物在寬劑量範圍內有效。舉例而言，治療成人時，每天0.01至1000 mg、0.5至100 mg、1至50 mg之劑量及每天5至40 mg之劑量為一些實施例中所用之劑量實例。例示性劑量為每天10至30 mg。精確劑量將視投藥途徑、化合物之投藥形式、待治療之個體、待治療之個體之體重及主治醫師之偏好及經歷而定。

在一些實施例中，本發明化合物以單次劑量投與。通常，此類投藥將藉由注射進行，例如靜脈內注射，以便快速引入藥劑。然而，適當時使用其他途徑。單次劑量之本發明化合物亦可用於治療急性病狀。

在一些實施例中，本發明化合物以多次劑量投與。在一些實施例中，每天給藥約一次、兩次、三次、四次、五次、六次或超過六次。在其他實施例中，給藥為約一月一次、每兩週一次、一週一次或每隔一天一次。在另一個實施例中，本發明化合物及另一藥劑一起投與，約每天一次至約每天6次。在另一個實施例中，本發明化合物及藥劑之投與持續少於約7天。在另一個實施例中，投藥持續超過約6天、10天、14天、28天、兩個月、六個月或一年。在一些情況下，只要需要，達成且維持連續給藥。

只要需要，可持續投與本發明化合物。在一些實施例中，投與本發明化合物超過1、2、3、4、5、6、7、14或28天。在一些實施例中，投與本發明化合物少於28、14、7、6、5、4、3、2或1天。在一些實施例中，本發明化合物在正在進行的基礎上長期投與，例如用於治療慢性效應。

在一些實施例中，本發明化合物分劑量投與。此項技術中已知由於個體間在化合物藥物動力學上的變化性，因此最佳療法需要給藥方案之個性化。本發明化合物之給藥可根據本發明藉由常規實驗來發現。

在一些實施例中，本文所述之化合物調配成醫藥組合物。在特定實施例中，醫藥組合物以習知方式使用一或多種生理學上可接受之載劑來調配，該等載劑包含有助於活性化合物加工成醫藥學上可使用之製劑的賦形劑及助劑。適當調配物視所選投藥途徑而定。任何醫藥學上可接受之技術、載劑及賦形劑適用於調配本文所述之醫藥組合物：Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第十九版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)；Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975；Lieberman, H.A.及Lachman, L.編, Pharmaceutical

Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980 ; 及 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第七版 (Lippincott Williams & Wilkins 1999)。

本文提供包含結構(I)、(II)或(III)之化合物及醫藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑或載劑的醫藥組合物。在某些實施例中，所述化合物以結構(I)、(II)或(III)之化合物與其他活性成分混合之醫藥組合物形式投與，如在組合療法中。本文涵蓋以下組合療法部分及本發明通篇所述活性劑之所有組合。在特定實施例中，醫藥組合物包括一或多種結構(I)、(II)或(III)之化合物。

如本文所用，醫藥組合物係指結構(I)、(II)或(III)之化合物與諸如載劑、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑及/或賦形劑之其他化學組分的混合物。在某些實施例中，醫藥組合物有助於化合物投與生物體。在一些實施例中，在實踐本文所提供之治療或使用方法時，本文所提供之治療有效量之結構(I)、(II)或(III)之化合物以醫藥組合物形式投與患有待治療之疾病、病症或醫學病狀的哺乳動物。在特定實施例中，哺乳動物為人類。在某些實施例中，治療有效量視以下而變：疾病之嚴重程度、個體之年齡及相對健康狀況、所用化合物之效力及其他因素。本文所述之化合物可單獨或與作為混合物之組分的一或多種治療劑組合使用。

在一個實施例中，一或多種結構(I)、(II)或(III)之化合物調配於水溶液中。在特定實施例中，水溶液選自(僅舉例而言)生理學上相容之緩衝液，諸如漢克氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理食鹽水緩衝液。在其他實施例中，一或多種結構(I)、(II)或(III)之化合物經調配以用於經黏膜投與。在特定實施例中，經黏膜調配物包括適於滲透障壁的滲透劑。在本文所述之化合物經調配以用於其他非經腸注射之其他實施例中，適當調配物包括水溶液或非

水溶液。在特定實施例中，此類溶液包括生理學上相容之緩衝劑及/或賦形劑。

在另一個實施例中，本文所述之化合物經調配以用於經口投與。本文所述之化合物藉由使活性化合物與例如醫藥學上可接受之載劑或賦形劑組合來調配。在各種實施例中，本文所述之化合物調配於經口劑型中，該等經口劑型包括(僅舉例而言)錠劑、散劑、丸劑、糖衣藥丸、膠囊、液體、凝膠、糖漿、酏劑、漿液、懸浮液及其類似物。

在某些實施例中，用於經口使用之醫藥製劑藉由使一或多種固體賦形劑與一或多種本文所述之化合物混合，視情況研磨所得混合物且必要時在添加適合的助劑之後，加工顆粒混合物以獲得錠劑或糖衣藥丸核心來獲得。詳言之，適合賦形劑為填充劑，諸如糖(包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇)；纖維素製劑，諸如：例如玉米澱粉、小麥澱粉、稻穀澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、微晶纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉；或其他賦形劑，諸如：聚乙烯吡咯啉酮(PVP或聚維酮(povidone))或磷酸鈣。在特定實施例中，視情況添加崩解劑。崩解劑包括(僅舉例而言)經交聯之交聯羧甲纖維素鈉、聚乙烯吡咯啉酮、瓊脂、或海藻酸或其鹽，諸如海藻酸鈉。

在一個實施例中，諸如糖衣藥丸核心及錠劑之劑型具有一或多層適合包衣。在特定實施例中，使用濃縮的糖溶液包覆劑型。糖溶液視情況含有額外組分，諸如(僅舉例而言)阿拉伯膠(gum arabic)、滑石、聚乙烯吡咯啉酮、卡波莫凝膠(carbopol gel)、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆溶液及適合有機溶劑或溶劑混合物。染料及/或顏料亦視情況添加至包衣中用於鑑別目的。另外，視情況使用染料及/或顏料表徵活性化合物劑量之不同組合。

在某些實施例中，治療有效量之至少一種本文所述之化合物調配成其他經口劑型。經口劑型包括由明膠製成的配合插入式膠囊，以及由明膠及塑化劑(諸如甘油或山梨糖醇)製成的軟密封膠囊。在特定實施例中，配合插入式膠囊含有活性成分與一或多種填充劑之混合物。填充劑包括(僅舉例而言)乳糖、黏合劑(諸如澱粉)及/或潤滑劑(諸如滑石或硬脂酸鎂)及視情況存在之穩定劑。在其他實施例中，軟膠囊含有一或多種溶解或懸浮於適合液體中之活性化合物。適合液體包括(僅舉例而言)一或多種脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇。另外，視情況添加穩定劑。

在其他實施例中，治療有效量之至少一種本文所述之化合物經調配以用於經頰或舌下投與。適於經頰或舌下投與之調配物包括(僅舉例而言)錠劑、口含錠或凝膠。在其他實施例中，本文所述之化合物經調配以用於非經腸注射，包括適用於快速注射或連續輸注之調配物。在特定實施例中，用於注射之調配物以單位劑型(例如安瓿)或以多劑量容器呈遞。視情況添加防腐劑至注射調配物中。在其他實施例中，醫藥組合物調配成適於非經腸注射之形式，如油性或水性媒劑中之無菌懸浮液、溶液或乳液。非經腸注射調配物視情況含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。在特定實施例中，用於非經腸投與之醫藥調配物包括呈水溶性形式之活性化合物之水溶液。在額外實施例中，活性化合物(例如結構(I)、(II)或(III)之化合物)之懸浮液以適當油性注射懸浮液形式製備。適用於本文所述醫藥組合物之親脂性溶劑或媒劑包括(僅舉例而言)脂肪油，諸如芝麻油，或合成脂肪酸酯，諸如油酸乙酯或甘油三酯，或脂質體。在某些特定實施例中，水性注射懸浮液含有使懸浮液之黏度提高的物質，諸如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或葡聚糖。視情況，懸浮液含有適合穩定劑或增加化合物溶解度之試劑以允許製備高度濃縮之溶液。或者，在其他實施例中，活性

成分呈粉末形式，其在使用之前用適合媒劑(例如無菌無熱原質水)復原。

在其他實施例中，局部投與結構(I)、(II)或(III)之化合物。本文所述之化合物調配成多種可局部投與之組合物，諸如溶液、懸浮液、洗劑、凝膠、膏、藥用棒、香膏、乳膏或軟膏。此類醫藥組合物視情況含有增溶劑、穩定劑、張力增強劑、緩衝劑及防腐劑。

在其他實施例中，結構(I)、(II)或(III)之化合物經調配以用於經皮投與。在特定實施例中，經皮調配物採用經皮遞送裝置及經皮遞送貼片且可為親脂性乳液或溶解及/或分散於聚合物或黏著劑中之經緩衝水溶液。在各種實施例中，構建此類貼片以便連續、脈衝式或按需遞送醫藥劑。在額外實施例中，結構(I)、(II)或(III)之化合物的經皮遞送藉助於離子導入貼片及其類似物來實現。在某些實施例中，經皮貼片提供結構(I)、(II)或(III)之化合物的受控遞送。在特定實施例中，吸收速率藉由使用速率控制膜或藉由將化合物截留於聚合物基質或凝膠內而減緩。在替代實施例中，使用吸收增強劑增加吸收。吸收增強劑或載劑包括有助於通過皮膚的醫藥學上可接受之可吸收溶劑。舉例而言，在一個實施例中，經皮裝置呈繃帶形式，其包含襯底部件、含有化合物及視情況存在之載劑的儲集層、視情況存在之速率控制障壁以在延長時間段內以控制及預定速率將化合物遞送至宿主皮膚，及使裝置緊固於皮膚之構件。

在其他實施例中，結構(I)、(II)或(III)之化合物經調配以用於藉由吸入投與。適於藉由吸入投與的各種形式包括(但不限於)氣溶膠、噴霧劑或散劑。任何結構(I)、(II)或(III)之化合物的醫藥組合物以藉由使用適合推進劑(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合氣體)自加壓封裝或霧化器呈遞之氣溶膠噴霧劑形式方便地遞送。在特定實施例中，加壓氣溶膠之劑量單位藉由

提供遞送定量之閥來確定。在某些實施例中，用於吸入器或吹入器之諸如(僅舉例而言)明膠之膠囊及藥筒經調配含有化合物與適合粉末基質(諸如乳糖或澱粉)之粉末混合物。

在其他實施例中，結構(I)、(II)或(III)之化合物調配於經直腸組合物中，諸如灌腸劑、直腸凝膠、直腸泡沫、直腸氣溶膠、栓劑、膠質栓劑或保留灌腸劑，其含有諸如可可脂或其他甘油酯之習知栓劑基質以及諸如聚乙烯吡咯啉酮、PEG及其類似物之合成聚合物。在組合物之栓劑形式中，首先熔融低熔點蠟，諸如(但不限於)脂肪酸甘油酯視情況與可可脂組合之混合物。

在某些實施例中，醫藥組合物以任何習知方式使用一或多種生理學上可接受之載劑來調配，該等載劑包含有助於活性化合物加工成醫藥學上可使用之製劑的賦形劑及助劑。適當調配物視所選投藥途徑而定。適合時，視情況使用醫藥學上可接受之任何技術、載劑及賦形劑。包含結構(I)、(II)或(III)之化合物的醫藥組合物以習知方式製造，諸如(僅舉例而言)藉助於習知混合、溶解、粒化、糖衣藥丸製造、水磨、乳化、囊封、截留或壓縮方法。

醫藥組合物包括至少一種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑及至少一種本文中描述為活性成分之結構(I)、(II)或(III)之化合物。活性成分呈游離酸或游離鹼形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式。另外，本文所述之方法及醫藥組合物包括使用具有相同類型活性之此等化合物的N-氧化物、結晶形式(亦稱為多晶型物)以及活性代謝物。本文所述之化合物的所有互變異構體包括在本文中所呈現之化合物的範疇內。此外，本文所述之化合物涵蓋非溶劑化形式以及與諸如水、乙醇及其類似物之醫藥學上可接受之溶劑的溶劑化形式。本文中所呈現之化合物的溶劑化形式亦視為本文所揭示。另外，醫藥組合物視情況包括其他醫學或醫藥劑、載劑、佐劑(諸如防腐劑、穩定劑、濕潤

劑或乳化劑)、促溶劑、用於調節滲透壓的鹽、緩衝劑及/或治療上有價值的其他物質。

製備包含本文所述化合物之組合物的方法包括用一或多種醫藥學上可接受之惰性賦形劑或載劑調配化合物以形成固體、半固體或液體。固體組合物包括(但不限於)散劑、錠劑、分散性顆粒劑、膠囊、扁囊劑及栓劑。液體組合物包括溶解有化合物之溶液、包含化合物之乳液或含有包含如本文所揭示之化合物的脂質體、微胞或奈米粒子之溶液。半固體組合物包括(但不限於)凝膠、懸浮液及乳膏。本文所述之醫藥組合物形式包括液體溶液或懸浮液、適於溶於或懸浮於液體中之後使用的固體形式，或乳液。此等組合物亦視情況含有少量無毒輔助物質，諸如濕潤劑或乳化劑、pH緩衝劑等。

在一些實施例中，包含至少一種結構(I)、(II)或(III)之化合物的醫藥組合物說明性地採用液體形式，其中藥劑以溶解、懸浮或兩者形式存在。通常，當組合物以溶液或懸浮液形式投與時，第一部分藥劑以溶液存在且第二部分藥劑以微粒形式懸浮存在於液體基質中。在一些實施例中，液體組合物包括凝膠調配物。在其他實施例中，液體組合物為水溶液。

在某些實施例中，適用的水性懸浮液含有一或多種聚合物作為懸浮劑。適用的聚合物包括水溶性聚合物，諸如纖維素聚合物，例如羥丙基甲基纖維素，及水不溶性聚合物，諸如交聯含羧基聚合物。本文所述之某些醫藥組合物包含黏膜黏著性聚合物，其選自例如羧甲基纖維素、卡波姆(carbomer) (丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯醯胺、聚卡波非(polycarbophil)、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、海藻酸鈉及葡聚糖。

適用的醫藥組合物亦視情況包括增溶劑以有助於結構(I)、(II)或(III)之化合物的溶解。術語「增溶劑」一般包括使得形成微胞溶液或

試劑之真溶液之藥劑。某些可接受之非離子型界面活性劑(例如聚山梨醇酯80)適用作增溶劑，眼科上可接受之二醇、聚乙二醇(例如聚乙二醇400)及二醇醚亦可用作增溶劑。

此外，適用的醫藥組合物視情況包括一或多種pH調節劑或緩衝劑，包括酸，諸如乙酸、硼酸、檸檬酸、乳酸、磷酸及鹽酸；鹼，諸如氫氧化鈉、磷酸鈉、硼酸鈉、檸檬酸鈉、乙酸鈉、乳酸鈉及參羥基甲胺基甲烷；及緩衝劑，諸如檸檬酸鹽/右旋糖、碳酸氫鈉及氯化銨。此類酸、鹼及緩衝劑以維持組合物之pH在可接受範圍內所需之量包括在內。

此外，適用的組合物亦視情況包括一或多種使得組合物之重量莫耳滲透濃度在可接受範圍內所需之量的鹽。此類鹽包括具有鈉、鉀或銨陽離子及氯、檸檬酸根、抗壞血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氫根、硫酸根、硫代硫酸根或亞硫酸氫根陰離子之鹽；適合鹽包括氯化鈉、氯化鉀、硫代硫酸鈉、亞硫酸氫鈉及硫酸銨。

其他適用的醫藥組合物視情況包括一或多種防腐劑以抑制微生物活性。適合防腐劑包括含汞物質，諸如硝酸苯汞(merfen)及硫柳汞(thiomersal)；穩定之二氧化氯；及四級銨化合物，諸如氯化苯甲脛銨、溴化十六烷基三甲基銨及氯化十六烷基吡鎂。

其他適用的組合物包括一或多種界面活性劑以增強物理穩定性或用於其他目的。適合的非離子型界面活性劑包括聚氧乙烯脂肪酸甘油酯及植物油，例如聚氧乙烯(60)氫化蓖麻油；及聚氧乙烯烷基醚及烷基苯基醚，例如辛苯聚醇10 (octoxynol 10)、辛苯聚醇40。

其他適用的組合物必要時包括一或多種抗氧化劑以增強化學穩定性。適合抗氧化劑包括(僅舉例而言)抗壞血酸及偏亞硫酸氫鈉。

在某些實施例中，水性懸浮液組合物封裝於不可再封閉之單劑量容器中。或者，使用可再封閉之多劑量容器，在此情況下，組合物

中通常包括防腐劑。

在替代實施例中，使用供疏水性醫藥化合物用的其他遞送系統。脂質體及乳液為本文中適用之遞送媒劑或載劑之實例。在某些實施例中，亦使用有機溶劑，諸如N-甲基吡咯啉酮。在額外實施例中，本文所述之化合物使用持續釋放系統遞送，諸如含有治療劑之固體疏水性聚合物之半滲透基質。各種持續釋放材料在本文中為適用的。在一些實施例中，持續釋放膠囊釋放化合物持續數週直至逾100天。視治療劑之化學性質及生物學穩定性而定，可採用額外蛋白穩定化策略。

在某些實施例中，本文所述之調配物包含一或多種抗氧化劑、金屬螯合劑、含硫醇化合物及/或其他通用穩定劑。此類穩定劑之實例包括(但不限於)：(a)約0.5%至約2% w/v甘油；(b)約0.1%至約1% w/v甲硫胺酸；(c)約0.1%至約2% w/v單硫代甘油；(d)約1 mM至約10 mM EDTA；(e)約0.01%至約2% w/v抗壞血酸；(f) 0.003%至約0.02% w/v聚山梨醇酯80；(g) 0.001%至約0.05% w/v聚山梨醇酯20；(h)精胺酸；(i)肝素；(j)硫酸葡聚糖；(k)環糊精；(l)戊聚糖聚硫酸鹽及其他類肝素；(m)二價陽離子，諸如鎂及鋅；或(n)其組合。

在一些實施例中，提供於本發明之醫藥組合物中之一或多種化合物的濃度小於100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001% w/w、w/v或v/v。

在一些實施例中，一或多種本發明化合物之濃度大於90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19.75%、19.50%、19.25%、19%、18.75%、18.50%、18.25%、18%、17.75%、17.50%、17.25%、17%、16.75%、16.50%、16.25%、16%、15.75%、15.50%、15.25%、15%、14.75%、14.50%、14.25%、14%、13.75%、13.50%、13.25%、13%、12.75%、12.50%、12.25%、12%、11.75%、11.50%、11.25%、11%、10.75%、10.50%、10.25%、10%、9.75%、9.50%、9.25%、9%、8.75%、8.50%、8.25%、8%、7.75%、7.50%、7.25%、7%、6.75%、6.50%、6.25%、6%、5.75%、5.50%、5.25%、5%、4.75%、4.50%、4.25%、4%、3.75%、3.50%、3.25%、3%、2.75%、2.50%、2.25%、2%、1.75%、1.50%、1.25%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001% w/w、w/v或v/v。

在一些實施例中，一或多種本發明化合物之濃度在大致0.0001%至大致50%、大致0.001%至大致40%、大致0.01%至大致30%、大致0.02%至大致29%、大致0.03%至大致28%、大致0.04%至大致27%、大致0.05%至大致26%、大致0.06%至大致25%、大致0.07%至大致24%、大致0.08%至大致23%、大致0.09%至大致22%、大致0.1%至大致21%、大致0.2%至大致20%、大致0.3%至大致19%、大致0.4%至大致18%、大致0.5%至大致17%、大致0.6%至大致16%、大致0.7%至大致15%、大致0.8%至大致14%、大致0.9%至大致12%、大致1%至大致10% w/w、w/v或v/v範圍內。

在一些實施例中，一或多種本發明化合物之濃度在大致0.001%

至大致 10%、大致 0.01%至大致 5%、大致 0.02%至大致 4.5%、大致 0.03%至大致 4%、大致 0.04%至大致 3.5%、大致 0.05%至大致 3%、大致 0.06%至大致 2.5%、大致 0.07%至大致 2%、大致 0.08%至大致 1.5%、大致 0.09%至大致 1%、大致 0.1%至大致 0.9% w/w、w/v或v/v範圍內。

在一些實施例中，一或多種本發明化合物之量等於或小於 10 g、9.5 g、9.0 g、8.5 g、8.0 g、7.5 g、7.0 g、6.5 g、6.0 g、5.5 g、5.0 g、4.5 g、4.0 g、3.5 g、3.0 g、2.5 g、2.0 g、1.5 g、1.0 g、0.95 g、0.9 g、0.85 g、0.8 g、0.75 g、0.7 g、0.65 g、0.6 g、0.55 g、0.5 g、0.45 g、0.4 g、0.35 g、0.3 g、0.25 g、0.2 g、0.15 g、0.1 g、0.09 g、0.08 g、0.07 g、0.06 g、0.05 g、0.04 g、0.03 g、0.02 g、0.01 g、0.009 g、0.008 g、0.007 g、0.006 g、0.005 g、0.004 g、0.003 g、0.002 g、0.001 g、0.0009 g、0.0008 g、0.0007 g、0.0006 g、0.0005 g、0.0004 g、0.0003 g、0.0002 g或0.0001 g。

在一些實施例中，一或多種本發明化合物之量大於 0.0001 g、0.0002 g、0.0003 g、0.0004 g、0.0005 g、0.0006 g、0.0007 g、0.0008 g、0.0009 g、0.001 g、0.0015 g、0.002 g、0.0025 g、0.003 g、0.0035 g、0.004 g、0.0045 g、0.005 g、0.0055 g、0.006 g、0.0065 g、0.007 g、0.0075 g、0.008 g、0.0085 g、0.009 g、0.0095 g、0.01 g、0.015 g、0.02 g、0.025 g、0.03 g、0.035 g、0.04 g、0.045 g、0.05 g、0.055 g、0.06 g、0.065 g、0.07 g、0.075 g、0.08 g、0.085 g、0.09 g、0.095 g、0.1 g、0.15 g、0.2 g、0.25 g、0.3 g、0.35 g、0.4 g、0.45 g、0.5 g、0.55 g、0.6 g、0.65 g、0.7 g、0.75 g、0.8 g、0.85 g、0.9 g、0.95 g、1 g、1.5 g、2 g、2.5、3 g、3.5、4 g、4.5 g、5 g、5.5 g、6 g、6.5 g、7 g、7.5 g、8 g、8.5 g、9 g、9.5 g或 10 g。

在一些實施例中，一或多種本發明化合物之量在0.0001-10 g、0.0005-9 g、0.001-8 g、0.005-7 g、0.01-6 g、0.05-5 g、0.1-4 g、0.5-4 g或1-3 g範圍內。

套組/製品

亦提供用於本文所述之治療應用中的套組及製品。在一些實施例中，此類套組包含載具、封裝，或經分隔以接收一或多個容器(諸如小瓶、導管及其類似物)的容器，容器中之每一者包含本文所述方法中所用的各別元件中之一者。適合容器包括例如瓶子、小瓶、注射器及試管。容器由諸如玻璃或塑膠之多種材料形成。

本文所提供之製品含有封裝材料。用於封裝醫藥產品之封裝材料包括例如美國專利第5,323,907號、第5,052,558號及第5,033,252號中所發現之封裝材料。醫藥封裝材料之實例包括(但不限於)泡殼封裝、瓶子、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器、瓶子及適於所選調配物及預定投藥及治療模式的任何封裝材料。舉例而言，容器包括一或多種本文所述之化合物，視情況在組合物中或與如本文所揭示之另一藥劑組合。容器視情況具有無菌進入口(例如容器為靜脈內溶液袋或具有可藉由皮下注射針頭刺穿之塞子之小瓶)。此類套組視情況包含化合物及鑑別描述或標籤或與其在本文所述方法中之使用相關的說明書。

舉例而言，套組通常包括一或多個額外容器，其各自具有就商業及使用者觀點而言使用本文所述化合物所需之多種材料(諸如試劑，視情況呈濃縮形式，及/或裝置)中之一或多者。此類材料之非限制性實例包括(但不限於)緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針、注射器；載具、封裝、容器、小瓶及/或管、列舉內含物之標籤及/或使用說明書及具有使用說明書之藥品說明書。通常亦包括一組說明書。標籤視情況位於容器上或與容器關聯。舉例而言，當形成標籤之字母、數字或

其他字符附著、成型或蝕刻於容器本身中時，標籤可位於容器上；當標籤存在於亦裝有容器之接收器或載具內時，標籤與容器關聯，例如呈藥品說明書形式。另外，標籤用以指示用於特定治療應用之內含物。另外，標籤指示內含物諸如在本文所述方法中之使用指南。在某些實施例中，醫藥組合物呈現於含有一或多個含有本文所提供化合物之單位劑型之封裝或分配器裝置中。封裝例如含有金屬或塑膠箔片，諸如泡殼封裝。或者，封裝或分配器裝置附有投藥說明書。或者，封裝或分配器附有與容器相關之注意事項，其呈管制醫藥品之製造、使用或銷售之政府機構指定的形式，該注意事項反映該機構核准該藥物形式用於人類或獸醫學投與。此類注意事項例如為經美國食品及藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)核准用於處方藥物的標籤，或核准之產品說明書。在一些實施例中，製備含有本文所提供化合物調配於相容醫藥載劑中之組合物，置放於適當容器中，且標記用於所指定病狀之治療。

方法

本發明之實施例提供一種抑制RAS介導之細胞信號傳導的方法，其包含使細胞與有效量之一或多種本文所揭示之化合物接觸。RAS介導之信號轉導的抑制可藉由此項技術中已知的廣泛多種方式來評定及證實。非限制性實例包括展示(a) RAS之GTP酶活性降低；(b) GTP結合親和力降低或GDP結合親和力增加；(c) GTP之K解離增加或GDP之K解離降低；(d) RAS路徑下游之信號轉導分子含量降低，諸如pMEK含量降低；及/或(e) RAS複合物與包括(但不限於) Raf之下游信號傳導分子的結合降低。套組及市購分析可用於測定以上中之一或多者。

實施例亦提供使用本發明之化合物或醫藥組合物治療疾病病狀的方法，該等病狀包括(但不限於)牽涉G12C KRAS、HRAS或NRAS突變、G12C HRAS突變及/或G12C NRAS突變之病狀(例如癌症)。

在一些實施例中，提供一種用於治療癌症之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之包含結構(I)、(II)或(III)之化合物的任何前述醫藥組合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含結構(I)之化合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含結構(II)之化合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含結構(III)之化合物。在一些實施例中，癌症由KRAS、HRAS或NRAS G12C突變介導。在其他實施例中，癌症為胰臟癌、結腸癌、MYH相關息肉病、結腸直腸癌或肺癌。

在一些實施例中，本發明提供治療有需要個體之病症的方法，其中該方法包含確定該個體是否具有KRAS、HRAS或NRAS G12C突變及若該個體經確定具有該KRAS、HRAS或NRAS G12C突變，則向該個體投與治療有效劑量之至少一種結構(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯、前藥、互變異構體、溶劑合物、水合物或衍生物。

所揭示之化合物強烈抑制固著非依賴性細胞生長且因此具有抑制腫瘤轉移之潛能。因此，在另一個實施例中，本發明提供一種用於抑制腫瘤轉移之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之包含任何本文所揭示之化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

亦已鑑別出血液惡性病(例如影響血液、骨髓及/或淋巴結的癌症)中的KRAS、HRAS或NRAS G12C突變。因此，某些實施例係關於向需要治療血液惡性病之患者投與所揭示之化合物(例如以醫藥組合物形式)。此類惡性病包括(但不限於)白血病及淋巴瘤。舉例而言，本發明所揭示之化合物可用於治療諸如以下之疾病：急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性單核細胞性白血病(AMoL)及/或其他白血病。在其他實施例中，化合物適用於治療淋巴瘤，諸如霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)或

非霍奇金氏淋巴瘤之所有亞型。

確定腫瘤或癌症是否包含G12C KRAS、HRAS或NRAS突變可藉由評定編碼KRAS、HRAS或NRAS蛋白之核苷酸序列、藉由評定KRAS、HRAS或NRAS蛋白之胺基酸序列或藉由評定推定KRAS、HRAS或NRAS突變蛋白之特徵來進行。野生型人類KRAS、HRAS或NRAS之序列為此項技術中已知(例如寄存編號NP203524)。

偵測KRAS、HRAS或NRAS核苷酸序列突變的方法為熟習此項技術者所已知。此等方法包括(但不限於)聚合酶鏈反應-限制性片段長度多形性(PCR-RFLP)分析、聚合酶鏈反應-單股構形多形性(PCR-SSCP)分析、即時PCR分析、PCR定序、突變對偶基因特異性PCR擴增(MASA)分析、直接定序、引子延伸反應、電泳、寡核苷酸接合分析、雜交分析、塔克曼分析(TaqMan assays)、SNP基因分型分析、高解析度解鏈分析及微陣列分析。在一些實施例中，藉由即時PCR評估樣品中的G12C KRAS、HRAS或NRAS突變。在即時PCR中，使用特異性針對KRAS、HRAS或NRAS G12C突變的螢光探針。存在突變時，探針結合且偵測到螢光。在一些實施例中，使用直接定序方法鑑別KRAS、HRAS或NRAS基因之特定區(例如外顯子2及/或外顯子3)中的KRAS、HRAS或NRAS G12C突變。此技術將鑑別所定序區中的所有可能突變。

偵測KRAS、HRAS或NRAS蛋白突變的方法為熟習此項技術者所已知。此等方法包括(但不限於)使用特異性針對突變蛋白的結合劑(例如抗體)偵測KRAS、HRAS或NRAS突變體、蛋白質電泳及西方墨點法，及直接肽定序法。

確定腫瘤或癌症是否包含G12C KRAS、HRAS或NRAS突變的方法可使用多種樣品。在一些實施例中，樣品取自患有腫瘤或癌症的個體。在一些實施例中，樣品取自患有癌症或腫瘤的個體。在一些實施

例中，樣品為新鮮的腫瘤/癌症樣品。在一些實施例中，樣品為冷凍的腫瘤/癌症樣品。在一些實施例中，樣品為經福馬林(formalin)固定、經石蠟包埋的樣品。在一些實施例中，樣品處理為細胞溶胞物。在一些實施例中，樣品處理為DNA或RNA。

實施例亦關於一種治療哺乳動物過度增生性病症的方法，其包含向該哺乳動物投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯、前藥、溶劑合物、水合物或衍生物。在一些實施例中，該方法係關於治療諸如以下的癌症：急性骨髓白血病、青少年癌症、兒童腎上腺皮質癌、AIDS相關癌症(例如淋巴瘤及卡波西氏肉瘤(Kaposi's Sarcoma))、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、非典型畸胎樣、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、腦幹神經膠質瘤、腦腫瘤、乳癌、支氣管腫瘤、伯基特淋巴瘤(burkitt lymphoma)、類癌瘤、非典型畸胎樣、胚胎腫瘤、生殖細胞腫瘤、原發性淋巴瘤、子宮頸癌、兒童癌症、脊索瘤、心臟腫瘤、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓增生性病症、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、肝外導管原位癌(DCIS)、胚胎腫瘤、CNS癌症、子宮內膜癌、室管膜瘤、食道癌、嗅神經母細胞瘤、尤文氏肉瘤(ewing sarcoma)、顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫瘤、眼癌、骨骼纖維組織細胞瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸道類癌瘤、胃腸道基質腫瘤(GIST)、生殖細胞腫瘤、妊娠滋養細胞腫瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、心臟癌、肝癌、霍奇金氏淋巴瘤、下咽癌、眼內黑素瘤、胰島細胞瘤、胰臟神經內分泌腫瘤、腎癌、喉癌、唇及口腔癌、肝癌、小葉原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、原發性隱匿性轉移性鱗狀頸癌、中線道癌、口腔癌、多發性內分泌贅瘤形成症候群、多發性骨髓瘤/漿細胞贅瘤、蕈樣真菌病、骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增生性贅瘤、多發性骨髓瘤、梅克爾細胞癌(merkel cell

carcinoma)、惡性間皮瘤、骨骼惡性纖維組織細胞瘤及骨肉瘤、鼻腔及鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、口腔癌、唇及口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀瘤症、副神經節瘤、鼻竇及鼻腔癌、甲狀旁腺癌、陰莖癌、咽癌、胸膜肺母細胞瘤、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直腸癌、移行細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、皮膚癌、胃癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、T細胞淋巴瘤、睪丸癌、咽喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂及尿管之移行細胞癌、滋養細胞腫瘤、兒童異常癌症、尿道癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌或病毒誘導之癌症。在一些實施例中，該方法係關於治療非癌性過度增生性病變，諸如皮膚(例如牛皮癬)、再狹窄或前列腺(例如良性前列腺肥大(BPH))之良性增生。

在某些特定實施例中，本發明係關於治療肺癌之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之上述化合物(或包含其之醫藥組合物)中之任一者。在某些實施例中，肺癌為非小細胞肺癌(NSCLC)，例如腺癌、鱗狀細胞肺癌或大細胞肺癌。在其他實施例中，肺癌為小細胞肺癌。可用所揭示之化合物治療之其他肺癌包括(但不限於)腺腫瘤、類癌瘤及未分化癌瘤。

根據本發明之方法可用本發明化合物或該等化合物之醫藥學上可接受之鹽、酯、前藥、溶劑合物、互變異構體、水合物或衍生物治療之個體包括例如已診斷為患有以下疾病之個體：急性骨髓白血病、急性骨髓白血病、青少年癌症、兒童腎上腺皮質癌瘤、AIDS相關癌症(例如淋巴瘤及卡波西氏肉瘤)、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、非典型畸胎樣、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、腦幹神經膠質瘤、腦腫瘤、乳癌、支氣管腫瘤、伯基特淋巴瘤、類癌瘤、非典型畸胎樣、胚胎腫瘤、生殖細胞腫瘤、原發性淋巴瘤、子宮頸癌、兒童癌

症、脊索瘤、心臟腫瘤、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓增生性病變、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、肝外導管原位癌(DCIS)、胚胎腫瘤、CNS癌症、子宮內膜癌、室管膜瘤、食道癌、嗅神經母細胞瘤、尤文氏肉瘤、顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫瘤、眼癌、骨骼纖維組織細胞瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸道類癌瘤、胃腸道基質腫瘤(GIST)、生殖細胞腫瘤、妊娠滋養細胞腫瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、心臟癌、肝癌、霍奇金氏淋巴瘤、下咽癌、眼內黑素瘤、胰島細胞瘤、胰臟神經內分泌腫瘤、腎癌、喉癌、唇及口腔癌、肝癌、小葉原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、原發性隱匿性轉移性鱗狀頸癌、中線道癌、口腔癌、多發性內分泌贅瘤形成症候群、多發性骨髓瘤/漿細胞贅瘤、蕈樣真菌病、骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增生性贅瘤、多發性骨髓瘤、梅克爾細胞癌、惡性間皮瘤、骨骼惡性纖維組織細胞瘤及骨肉瘤、鼻腔及鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、口腔癌、唇及口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀瘤症、副神經節瘤、鼻竇及鼻腔癌、甲狀旁腺癌、陰莖癌、咽癌、胸膜肺母細胞瘤、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直腸癌、移行細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、皮膚癌、胃癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、T細胞淋巴瘤、睪丸癌、咽喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂及尿管之移行細胞癌、滋養細胞腫瘤、兒童異常癌症、尿道癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌或病毒誘導之癌症。在一些實施例中，用本發明化合物治療之個體包括已診斷為患有非癌性過度增生性病變的個體，諸如皮膚(例如牛皮癬)、再狹窄或前列腺(例如良性前列腺肥大(BPH))之良性增生。

實施例另外提供調節G12C突變KRAS、HRAS或NRAS蛋白活性

之方法，其藉由使該蛋白與有效量之本發明化合物接觸。調節可為抑制或活化蛋白活性。在一些實施例中，本發明提供抑制蛋白活性的方法，其藉由使G12C突變KRAS、HRAS或NRAS蛋白與有效量之呈溶液狀態之本發明化合物接觸。在一些實施例中，本發明提供抑制G12C突變KRAS、HRAS或NRAS蛋白活性之方法，其藉由接觸表現所關注蛋白之細胞、組織、器官。在一些實施例中，本發明提供抑制包括(但不限於)嚙齒動物及哺乳動物(例如人類)之個體之蛋白活性的方法，其藉由向該個體投與有效量之本發明化合物。在一些實施例中，調節百分比超過25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。在一些實施例中，抑制百分比超過25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。

在一些實施例中，本發明提供抑制細胞中KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法，其藉由使該細胞與足以抑制該細胞中KRAS、HRAS或NRAS G12C活性之量的本發明化合物接觸。在一些實施例中，本發明提供抑制組織中KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法，其藉由使該組織與足以抑制該組織中KRAS、HRAS或NRAS G12C活性之量的本發明化合物接觸。在一些實施例中，本發明提供抑制生物體中KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法，其藉由使該生物體與足以抑制該生物體中KRAS、HRAS或NRAS G12C活性之量的本發明化合物接觸。在一些實施例中，本發明提供抑制動物中KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法，其藉由使該動物與足以抑制該動物中KRAS、HRAS或NRAS G12C活性之量的本發明化合物接觸。在一些實施例中，本發明提供抑制哺乳動物中KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法，其藉由使該哺乳動物與足以抑制該哺乳動物中KRAS、HRAS或NRAS G12C活性之量的本發明化合物接觸。在一些實施例中，本發明提供抑制人類中KRAS、HRAS或NRAS G12C

活性的方法，其藉由使該人類與足以抑制該人類中KRAS、HRAS或NRAS G12C活性之量的本發明化合物接觸。在其他實施例中，本發明提供治療需要此類治療之個體之由KRAS、HRAS或NRAS G12C活性介導之疾病的方法。

其他實施例提供組合療法，其中已知調節其他路徑、或相同路徑之其他組分、或甚至目標酶的重疊集合的藥劑與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯、前藥、溶劑合物、互變異構體、水合物或衍生物組合使用。在一個態樣中，此類療法包括(但不限於)一或多種本發明化合物與化學治療劑、治療性抗體及放射治療之組合，以得到協同或累加治療效應。

許多化學治療劑目前在此項技術中已知且可與本發明化合物組合使用。在一些實施例中，化學治療劑選自由以下組成之群：有絲分裂抑制劑、烷基化劑、抗代謝物、嵌入抗生素、生長因子抑制劑、細胞週期抑制劑、酶、拓撲異構酶抑制劑、生物反應調節劑、抗激素、血管生成抑制劑及抗雄激素。

非限制性實例為化學治療劑、細胞毒性劑及非肽小分子，諸如Gleevec® (甲磺酸伊馬替尼(Imatinib Mesylate))、Velcade® (硼替佐米(bortezomib))、Casodex (比卡魯胺(bicalutamide))、Iressa® (吉非替尼(gefitinib))及阿德力黴素(Adriamycin))以及大量化學治療劑。化學治療劑之非限制性實例包括烷基化劑，諸如噻替派(thiotepa)及環磷醯胺(CYTOXANTM)；磺酸烷基酯，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶(aziridine)，諸如苯唑多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、米特多巴(meturedopa)及尤利多巴(uredopa)；乙烯亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺(altretamine)、曲他胺(triethylenemelamine)、三伸乙基磷醯胺(trietylenephosphoramidate)、三伸乙基硫代磷醯胺

(triethylenethiophosphoramidate)及三甲密胺(trimethylolomelamine)；
 氮芥，諸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷
 醯胺(cholophosphamide)、雌氮芥(estramustine)、異環磷醯胺
 (ifosfamide)、氮芥(mechlorethamine)、鹽酸氧氮芥(mechlorethamine
 oxide hydrochloride)、美法侖(melphalan)、新氮芥(novembichin)、苯
 芥膽甾醇(phenesterine)、潑尼氮芥(prednimustine)、曲磷胺
 (trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；亞硝基脲，諸如卡莫司
 汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛
 莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)；抗
 生素，諸如阿克拉黴素(aclacinomysins)、放線菌素(actinomycin)、安
 麩黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸(azaserine)、博來黴素
 (bleomycins)、放線菌素C(cactinomycin)、卡奇黴素(calicheamicin)、
 卡拉比辛(carabycin)、洋紅黴素(carminomycin)、嗜癌菌素
 (carzinophilin)、Casodex™、色黴素(chromomycins)、放線菌素D
 (dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-
 重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、小紅莓(doxorubicin)、表柔比星
 (epirubicin)、依索比星(esorubicin)、艾達黴素(idarubicin)、麻西羅黴
 素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycins)、黴酚酸(mycophenolic
 acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycins)、培洛黴素
 (peplomycin)、潑非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、奎那
 黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、
 鏈脲菌素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司
 (ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、左柔比星(zorubicin)；抗代謝物，
 諸如甲胺喋呤(methotrexate)及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如
 迪諾特寧(denopterin)、甲胺喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、曲美沙特
 (trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巯基嘌呤

呤、硫米嘧啶(thiamiprine)、硫鳥嘧啶(thioguanine)；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、雙去氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)；雄激素，諸如卡魯甾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、甾內酯(testolactone)；抗腎上腺，諸如胺格魯米特(aminogluthimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸(frolic acid)；醋葡醛內酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；安吡啶(amsacrine)；貝斯布西(bestabucil)；比生群(bisantrene)；艾達曲克(edatraxate)；得弗伐胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；地吡醯(diaziquone)；依洛尼塞(elfomithine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎂；羥基脲；香菇多醣(lentinan)；氯尼達明(lonidamine)；丙脒脲(mitoguazone)；米托蒽醯(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidamol)；尼曲吡啶(nitracrine)；噴司他丁(pentostatin)；苯來美特(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK.RTM.；雷佐生(razoxane)；西索菲蘭(sizofiran)；螺旋銻(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醯(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺；尿烷(urethan)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加西托星(gacytosine)；阿拉伯糖苷(「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替派；紫杉烷(taxanes)，例如太平洋紫杉醇(paclitaxel；TAXOLTM, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)及多西他

賽 (docetaxel ; TAXOTERETM, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France) ; 視黃酸(retinoic acid) ; 埃斯波黴素(esperamicins) ; 卡培他濱(capecitabine) ; 及以上任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。作為適合的化學治療細胞調節劑，亦包括用於調節或抑制激素對腫瘤之作用的抗激素劑，諸如抗雌激素，包括例如他莫昔芬(tamoxifen)(NolvadexTM)、雷諾昔酚(raloxifene)、芳香酶抑制性4(5)-咪唑、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛昔芬(keoxifene)、LY 117018、奧那司酮(onapristone)及托瑞米芬(toremifene)(Fareston) ; 及抗雄激素，諸如氟他胺(flutamide)、尼魯胺(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、亮丙立德(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin) ; 苯丁酸氮芥 ; 吉西他濱(gemcitabine) ; 6-硫代鳥嘌呤 ; 巰基嘌呤 ; 甲胺嘌呤 ; 鉑類似物，諸如順鉑及卡鉑 ; 長春鹼(vinblastine) ; 鉑 ; 依託泊苷(etoposide)(VP-16) ; 異環磷醯胺 ; 絲裂黴素C ; 米托蒽醌(mitoxantrone) ; 長春新鹼(vincristine) ; 長春瑞賓(vinorelbine) ; 溫諾平(navelbine) ; 米托蒽醌(novantrone) ; 替尼泊苷(teniposide) ; 柔紅黴素(daunomycin) ; 胺基嘌呤(aminopterin) ; 希羅達(xeloda) ; 伊班膦酸鹽(ibandronate) ; 喜樹鹼-11 (CPT-11) ; 拓撲異構酶抑制劑RFS 2000 ; 二氟甲基鳥胺酸(DMFO)。需要時，本發明之化合物或醫藥組合物可與常見處方抗癌藥物組合使用，諸如Herceptin®、Avastin®、Erbix®、Rituxan®、Taxol®、Arimidex®、Taxotere®、ABVD、AVICINE、阿巴伏單抗(Abagovomab)、吡啶甲醯胺(Acridine carboxamide)、阿達木單抗(Adecatumumab)、17-N-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素(17-N-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin)、艾法雷啉(Alpharadin)、阿昔迪布(Alvocidib)、3-胺基吡啶-2-甲醯硫半卡巴脲(3-Aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone)、胺茶非特(Amonafide)、蒽醌、抗

CD22 免疫毒素、抗贅生劑、抗致瘤草本植物、阿帕茲酮 (Apaziquone)、阿替莫德 (Atiprimod)、硫唑嘌呤、貝洛替康 (Belotecan)、苯達莫司汀 (Bendamustine)、BIBW 2992、比立考達 (Biricodar)、布洛利辛 (Brostallicin)、苔蘚蟲素 (Bryostatin)、丁硫胺酸磺醯亞胺 (Buthionine sulfoximine)、CBV (化學療法)、花萼海綿誘癌素 (Calyculin)、細胞週期非特異性抗腫瘤劑、二氯乙酸、迪斯德莫來 (Discodermolide)、依沙黴素 (Elsamitrucin)、依諾他濱 (Enocitabine)、埃坡黴素 (Epothilone)、艾日布林 (Eribulin)、依維莫司 (Everolimus)、依喜替康 (Exatecan)、依昔舒林 (Exisulind)、氟魯吉喏 (Ferruginol)、佛羅得辛 (Forodesine)、磷雌酚 (Fosfestrol)、ICE 化學療法、IT-101、伊美克 (Imexon)、咪喹莫特 (Imiquimod)、吲哚并吡啶、伊洛福芬 (Irofulven)、拉尼喹達 (Laniquidar)、拉洛他賽 (Larotaxel)、來那度胺 (Lenalidomide)、硫蒽酮 (Lucanthone)、勒托替康 (Lurtotecan)、馬磷醯胺 (Mafosfamide)、米托唑胺 (Mitozolomide)、萘氧啉 (Nafoxidine)、奈達鉑 (Nedaplatin)、奧拉帕尼 (Olaparib)、奧他賽 (Ortaxel)、PAC-1、木瓜、匹蒽醌 (Pixantrone)、蛋白酶體抑制劑、蝴蝶黴素 (Rebeccamycin)、雷西莫特 (Resiquimod)、盧比替康 (Rubitecan)、SN-38、鹽孢菌素 A (Salinosporamide A)、沙帕他濱 (Sapacitabine)、斯坦福 V (Stanford V)、苦馬豆素 (Swainsonine)、他拉泊芬 (Talaporfin)、塔利奎達 (Tariquidar)、替加氟-尿嘧啶 (Tegafur-uracil)、特莫多 (Temodar)、替司他賽 (Tasetaxel)、四硝酸三鉑 (Triplatin tetranitrate)、參 (2-氯乙基) 胺、曲沙他濱 (Troxacitabine)、烏拉莫司汀 (Uramustine)、瓦迪美占 (Vadimezan)、長春氟寧 (Vinflunine)、ZD6126 或唑蘇達 (Zosuquidar)。

實施例另外關於一種使用本文所提供之化合物或醫藥組合物與放射療法組合用於抑制異常細胞生長或治療哺乳動物之過度增生性病

症的方法。投與放射療法的技術為此項技術中已知，且此等技術可用於本文所述之組合療法。可如本文所述確定在此組合療法中投與本發明化合物。

放射療法可經由以下數種方法中之一者或方法之組合投與，該等方法包括(但不限於)外射束療法、內放射療法、植入物放射、立體定向放射外科手術、全身性放射療法、放射療法及永久或暫時間質性近接療法。如本文所用，術語「近接療法」係指藉由在或靠近腫瘤或其他增生性組織疾病部位插入體內之空間圍束放射性材料所遞送的放射療法。該術語意欲包括(但不限於)暴露於放射性同位素(例如 At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32 及 Lu 之放射性同位素)。適用作本發明之細胞調節劑的放射源包括固體與液體。作為非限制性實例，放射源可為放射性核種，諸如呈固體源狀之 I-125、I-131、Yb-169、Ir-192、呈固體源狀之 I-125 或發射光子、 β 粒子、 γ 放射線或其他治療射線之其他放射性核種。放射性材料亦可為由任何放射性核種溶液，例如 I-125 或 I-131 溶液製得之流體，或可使用含有固體放射性核種(諸如 Au-198、Y-90)之小粒子的適合之流體漿料產生放射性流體。此外，放射性核種可以凝膠或放射性微球形體形式體現。

在不受任何理論限制的情況下，本發明化合物可使得異常細胞對放射治療更敏感以用於殺死及/或抑制此類細胞生長之目的。因此，本發明另外關於一種使哺乳動物之異常細胞對放射治療敏感的方法，其包含向該哺乳動物投與一定量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯、前藥、溶劑合物、水合物或衍生物，該量有效使異常細胞對放射治療敏感。此方法中化合物、鹽或溶劑合物之量可根據確定本文所述之此類化合物之有效量的方式來確定。

本發明之化合物或醫藥組合物可與一定量之一或多種選自抗血

管生成劑、信號轉導抑制劑、抗增生劑、糖酵解抑制劑或自體吞噬抑制劑之物質組合使用。

抗血管生成劑，諸如MMP-2 (基質金屬蛋白酶2)抑制劑、MMP-9 (基質金屬蛋白酶9)抑制劑及COX-11 (環加氧酶11)抑制劑，可結合本文所述之本發明化合物及醫藥組合物使用。抗血管生成劑包括例如雷帕黴素(rapamycin)、坦羅莫司(temsirolimus)(CCI-779)、依維莫司(everolimus)(RAD001)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)及貝伐單抗(bevacizumab)。適用COX-II抑制劑之實例包括CELEBREXTM (阿萊昔布(alecoxib))、伐地昔布(valdecoxib)及羅非昔布(rofecoxib)。適用基質金屬蛋白酶抑制劑之實例描述於WO 96/33172 (1996年10月24日公開)、WO 96/27583 (1996年3月7日公開)、歐洲專利申請案第97304971.1號(1997年7月8日申請)、歐洲專利申請案第99308617.2號(1999年10月29日申請)、WO 98/07697 (1998年2月26日公開)、WO 98/03516 (1998年1月29日公開)、WO 98/34918 (1998年8月13日公開)、WO 98/34915 (1998年8月13日公開)、WO 98/33768 (1998年8月6日公開)、WO 98/30566 (1998年7月16日公開)、歐洲專利公開案606,046 (1994年7月13日公開)、歐洲專利公開案931,788 (1999年7月28日公開)、WO 90/05719 (1990年5月31日公開)、WO 99/52910 (1999年10月21日公開)、WO 99/52889 (1999年10月21日公開)、WO 99/29667 (1999年6月17日公開)、PCT國際申請案第PCT/IB98/01113號(1998年7月21日申請)、歐洲專利申請案第99302232.1號(1999年3月25日申請)、英國專利申請案第9912961.1號(1999年6月3日申請)、美國臨時申請案第60/148,464號(1999年8月12日申請)、美國專利5,863,949 (1999年1月26日頒佈)、美國專利5,861,510 (1999年1月19日頒佈)及歐洲專利公開案780,386 (1997年6月25日公開)，以上所有文獻均以全文引用之方式併入本文中。較佳

MMP-2及MMP-9抑制劑為具有極小或無抑制MMP-1之活性的彼等抑制劑。更佳為相對於其他基質金屬蛋白酶(亦即MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12及MMP-13)選擇性地抑制MMP-2及/或MMP-9的彼等抑制劑。適用於本發明之MMP抑制劑之一些特定實例為AG-3340、RO 32-3555及RS 13-0830。

自體吞噬抑制劑包括(但不限於)氯喹(chloroquine)、3-甲基腺嘌呤、羥氯喹(hydroxychloroquine)(Plaquenil™)、巴弗洛黴素A1(bafilomycin A1)、5-胺基-4-咪唑甲醯胺核苷(AICAR)、岡田井酸(okadaic acid)、抑制2A型或1型蛋白磷酸酶之自體吞噬抑制性藻類毒素、cAMP類似物及提高cAMP含量的藥物，諸如腺苷、LY204002、N6-巰基嘌呤核苷及長春鹼。另外，亦可使用抑制蛋白質表現的反義或siRNA，包括(但不限於)ATG5(其涉及自體吞噬)。

不同實施例亦關於一種治療哺乳動物心血管疾病之方法及治療哺乳動物心血管疾病之醫藥組合物，其包含一定量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯、前藥、溶劑合物、互變異構體、水合物或衍生物或其經同位素標記之衍生物及一定量之一或多種用於治療心血管疾病之治療劑。

適用於心血管疾病應用之例示性藥劑為抗血栓劑，例如前列環素(prostacyclin)及水楊酸鹽；溶栓劑，例如鏈激酶(streptokinase)、尿激酶(urokinase)、組織纖維蛋白溶酶原活化因子(TPA)及茴醯化纖維蛋白溶酶原-鏈激酶活化因子複合物(APSAC)；抗血小板劑，例如乙醯基-水楊酸(ASA)及氯吡格雷(clopidogrel)；血管舒張劑，例如硝酸鹽、鈣通道阻斷藥物；抗增生劑，例如秋水仙鹼(colchicine)及烷基化劑；插入劑；生長調節因子，諸如介白素、轉化生長因子 β 及血小板衍生生長因子之同類物；針對生長因子之單株抗體；消炎劑，類固醇

及非類固醇；及干預後可調節血管緊張性、功能、動脈硬化及血管或器官損傷之癒合反應的其他藥劑。抗生素亦可包括於由本發明包含之組合或包衣中。此外，塗層可用於實現聚焦在血管壁內之治療性遞送。藉由活性劑併入可膨脹聚合物中，活性劑將在聚合物膨脹後釋放。

在一些實施例中，本文所述之化合物結合亦稱為潤滑劑之液體或固體組織屏障調配或投與。組織屏障之實例包括(但不限於)多糖、多聚糖、seprafilm、interceed及玻尿酸。

在一些實施例中，與本文所述之化合物結合投與之藥劑包括藉由吸入有效遞送之任何適合的藥物，例如鎮痛劑，例如可待因(codeine)、二氫嗎啡(dihydromorphine)、麥角胺(ergotamine)、芬太尼(fentanyl)或嗎啡(morphine)；心絞痛製劑，例如地爾硫卓(diltiazem)；抗過敏性劑，例如色甘酸鹽(cromoglycate)、酮替芬(ketotifen)或奈多羅米(nedocromil)；抗感染劑，例如頭孢菌素(cephalosporins)、青黴素(penicillins)、鏈黴素(streptomycin)、磺醯胺、四環素(tetracyclines)或潘他米丁(pentamidine)；抗組織胺，例如美沙吡林(methapyrilene)；消炎劑，例如倍氯米松(beclomethasone)、氟尼縮松(flunisolide)、布地奈德(budesonide)、替潑尼旦(tipredane)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)或氟替卡松(fluticasone)；止咳劑，例如諾斯卡品(noscapine)；支氣管擴張劑，例如麻黃素(ephedrine)、腎上腺素(adrenaline)、非諾特羅(fenoterol)、福莫特羅(formoterol)、異丙腎上腺素(isoprenaline)、間羟異丙腎上腺素(metaproterenol)、苯腎上腺素(phenylephrine)、苯丙醇胺(phenylpropanolamine)、吡布特羅(pirbuterol)、茶丙特羅(reproterol)、利米特羅(rimiterol)、沙丁胺醇(salbutamol)、沙美特羅(salmeterol)、特布他林(terbutalin)、異他林(isoetharine)、妥布特羅(tulobuterol)、奧西那林(orciprenaline)或(-)-4-

胺基-3,5-二氯- α -[[[6-[2-(2-吡啶基)乙氧基]己基]-胺基]甲基]苯甲醇；利尿劑，例如胺氯吡脒(amiloride)；抗膽鹼激導性劑，例如異丙托銻(ipratropium)、阿托品(atropine)或氧托銻(oxitropium)；激素，例如皮質酮(cortisone)、氫皮質酮(hydrocortisone)或潑尼龍(prednisolone)；黃嘌呤，例如胺茶鹼(aminophylline)、膽茶鹼(choline theophyllinate)、離胺酸茶鹼(lysine theophyllinate)或茶鹼(theophylline)；及治療蛋白及肽，例如胰島素或升糖素。熟習此項技術者應清楚，適當時，藥劑以鹽形式(例如以鹼金屬鹽或胺鹽形式或以酸加成鹽形式)或以酯(例如低碳烷基酯)形式或以溶劑合物(例如水合物)形式使用以使藥劑之活性及/或穩定性最佳化。

適用於組合療法之其他例示性治療劑包括(但不限於)如上文所述之藥劑、放射療法、激素拮抗劑、激素及其釋放因子、甲狀腺及抗甲狀腺藥物、雌激素及孕激素、雄激素、促腎上腺皮質激素；腎上腺皮質類固醇及其合成類似物；腎上腺皮質激素之合成及作用之抑制劑、胰島素、口服降血糖藥及內分泌胰臟之藥理學、影響鈣化及骨骼轉換之藥劑：鈣、磷酸鹽、副甲狀腺激素、維生素D、降鈣素、維生素(諸如水溶性維生素、維生素B複合物、抗壞血酸、脂溶性維生素、維生素A、K及E)、生長因子、細胞激素、趨化激素、蕈毒鹼受體促效劑及拮抗劑；抗膽鹼酯酶劑；在神經肌肉接合點及/或自主神經節起作用之藥劑；兒茶酚胺、擬交感神經藥及腎上腺素激導性受體促效劑或拮抗劑；及5-羥基色胺(5-HT、血清素)受體促效劑及拮抗劑。

治療劑亦可包括用於疼痛及發炎之藥劑，諸如組織胺及組織胺拮抗劑、緩激肽及緩激肽拮抗劑、5-羥基色胺(血清素)、藉由膜磷脂之選擇性水解產物之生物轉化產生之脂質物質、類廿烷酸、前列腺素、血栓素、白三烯、阿司匹林、非類固醇消炎劑、鎮痛-解熱劑、抑制前列腺素及血栓素合成之藥劑、誘導性環加氧酶之選擇性抑制

劑、誘導性環加氧酶-2之選擇性抑制劑、自泌素、旁分泌激素、生長抑素、胃泌素、介導與體液及細胞免疫反應有關之相互作用之細胞激素、脂質衍生之自泌素、類廿烷酸、 β -腎上腺素促效劑、異丙托銨、糖皮質激素、甲基黃嘌呤、鈉通道阻斷劑、類鴉片受體促效劑、鈣離子通道阻斷劑、膜穩定劑及白三烯抑制劑。

本文中涵蓋之額外治療劑包括利尿劑、後葉加壓素、影響腎保留水之藥劑、凝乳酶、血管收縮素、適用於治療心肌缺血之藥劑、抗高血壓劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、 β -腎上腺素激導性受體拮抗劑、治療高膽固醇血症之藥劑及治療血脂異常之藥劑。

所涵蓋之其他治療劑包括用於控制胃酸性之藥物、治療胃蛋白酶潰瘍之藥劑、治療胃食道逆流病之藥劑、促動力劑、止吐藥、用於大腸急躁症之藥劑、用於腹瀉之藥劑、用於便秘之藥劑、用於發炎性腸病之藥劑、用於膽道疾病之藥劑、用於胰臟疾病之藥劑。用於治療原蟲感染之治療劑、用於治療瘧疾、阿米巴蟲病、梨形鞭毛蟲病、滴蟲病、錐蟲病及/或利什曼體病之藥物，及/或用於蠕蟲病之化學療法中之藥物。其他治療劑包括抗微生物劑、磺醯胺、甲氧苄啶-磺胺甲基異噁唑喹諾酮及用於泌尿道感染之藥劑、青黴素、頭孢菌素及其他 β -內醯胺抗生素(包含胺基醯甘之藥劑)、蛋白合成抑制、用於肺結核、鳥分支桿菌複合物疾病及麻風之化學療法之藥物、抗真菌劑、抗病毒劑(包括非逆轉錄劑及抗反轉錄病毒劑)。

可與本發明化合物組合之治療性抗體之實例包括(但不限於)抗受體酪胺酸激酶抗體(西妥昔單抗(cetuximab)、帕尼單抗(panitumumab)、曲妥珠單抗(tRAsTuzumab))、抗CD20抗體(利妥昔單抗(rituximab)、托西莫單抗(tositumomab))及其他抗體(諸如阿倫單抗(alemtuzumab)、貝伐單抗(bevacizumab)及吉妥珠單抗(gemtuzumab))。

此外，本文中之方法涵蓋用於免疫調節之治療劑，諸如免疫調節劑、免疫抑制劑、耐受原及免疫刺激劑。另外，對血液及血液形成器官起作用之治療劑、造血劑、生長因子、礦物質及維生素、抗凝血劑、溶栓劑及抗血小板藥物。

對於治療腎癌，可組合本發明化合物與索拉非尼及/或阿瓦斯汀(avastin)。對於治療子宮內膜病症，可組合本發明化合物與小紅莓、克癌易(taxotere)(紫杉醇(taxol))及/或順鉑(卡鉑)。對於治療卵巢癌，可組合本發明化合物與順鉑(卡鉑)、克癌易、小紅莓、拓朴替康(topotecan)及/或他莫昔芬。對於治療乳癌，可組合本發明化合物與克癌易(紫杉醇)、吉西他濱(卡培他濱)、他莫昔芬、來曲唑(letrozole)、特羅凱(tarceva)、拉帕替尼(lapatinib)、PD0325901、阿瓦斯汀、赫賽汀(herceptin)、OSI-906及/或OSI-930。對於治療肺癌，可組合本發明化合物與克癌易(紫杉醇)、吉西他濱、順鉑、培美曲塞(pemetrexed)、特羅凱、PD0325901及/或阿瓦斯汀。

在其他實施例中，與一或多種結構(I)、(II)或(III)之化合物一起用於組合療法之藥劑包括(但不限於)：埃羅替尼(Erlotinib)、阿法替尼(Afatinib)、易瑞沙(Iressa)、GDC0941、MLN1117、BYL719 (艾培昔布(Alpelisib))、BKM120 (布帕昔布(Buparlisib))、CYT387、GLPG0634、巴瑞替尼(Baricitinib)、來他替尼(Lestaurtinib)、莫羅替尼(momelotinib)、帕瑞替尼(Pacritinib)、蘆可替尼(Ruxolitinib)、TG101348、克卓替尼(Crizotinib)、提瓦替尼(tivantinib)、AMG337、卡博替尼(cabozantinib)、弗雷替尼(foretinib)、奧那組單抗(onartuzumab)、NVP-AEW541、達沙替尼(Dasatinib)、普納替尼(Ponatinib)、塞卡替尼(saracatinib)、伯舒替尼(bosutinib)、曲美替尼(trametinib)、司美替尼(selumetinib)、考比替尼(cobimetinib)、PD0325901、RO5126766、阿西替尼(Axitinib)、貝伐單抗、博斯替尼

(Bostutinib)、西妥昔單抗、克卓替尼(Crizotinib)、福他替尼(Fostamatinib)、吉非替尼、伊馬替尼、拉帕替尼、樂伐替尼(Lenvatinib)、依魯替尼(Ibrutinib)、尼羅替尼(Nilotinib)、帕尼單抗、帕佐泮尼(Pazopanib)、派加替尼(Pegaptanib)、蘭比珠單抗(Ranibizumab)、蘆可替尼(Ruxolitinib)、索拉非尼(Sorafenib)、舒尼替尼、SU6656、曲妥珠單抗、托法替尼(Tofacitinib)、凡德他尼(Vandetanib)、維羅非尼(Vemurafenib)、伊立替康(Irinotecan)、紫杉醇、多西他賽、雷帕黴素或MLN0128。

可與本發明化合物組合之其他治療劑見於Goodman及Gilman之「The Pharmacological Basis of Therapeutics」第十版，由Hardman、Limbird及Gilman編或醫生案頭參考(Physician's Desk Reference)中，兩者皆以全文引入的方式併入本文中。

本文所述之化合物可視治療之病狀而定與本文所揭示之藥劑或其他適合藥劑組合使用。因此，在一些實施例中，一或多種本發明化合物將與如上所述之其他藥劑共同投與。當用於組合療法中時，本文所述之化合物與第二藥劑同時或分別投與。此組合投與可包括兩種藥劑以同一劑型同時投與、以各別劑型同時投與，及分別投與。亦即，本文所述之化合物及上文所述藥劑中之任一者可一起調配於同一劑型中且同時投與。或者，本發明化合物及上文所述藥劑中之任一者可同時投與，其中兩種藥劑存在於各別調配物中。在另一替代方案中，本發明化合物可恰好在上文所述藥劑中之任一者之後投與，或反之亦然。在各別投與方案之一些實施例中，本發明化合物及上文所述藥劑中之任一者相隔數分鐘、或相隔數小時、或相隔數天投與。

下文提供之實例及製備進一步說明且例示本發明化合物及製備此類化合物之方法。應瞭解，本發明之範疇不以任何方式受以下實例及製備之範疇限制。在以下實例中且在整個說明書及申請專利範圍

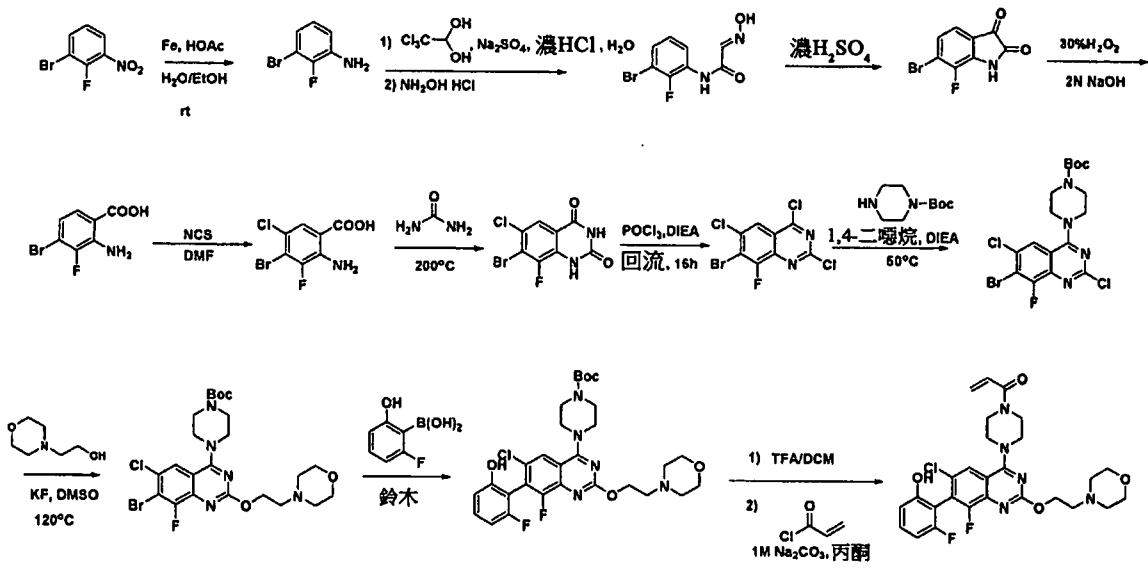
中，除非另外說明，否則具有單一對掌性中心之分子以外消旋混合物之形式存在。除非另外說明，否則具有兩個或兩個以上對掌性中心的彼等分子以非對映異構體之外消旋混合物形式存在。單一對映異構體/非對映異構體可藉由熟習此項技術者已知之方法獲得。

實例

出於例示性目的而提供以下實例。其他結構(I)、(II)或(III)之化合物根據如表1、3及5中所指示之以下通用程序來製備。

實例1

1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



實例1提供根據通用合成方法A的例示性製備。

3-溴-2-氟苯胺

在室溫下，向1-溴-2-氟-3-硝基苯(50 g，228.4 mmol)、HOAc (41.1 g，685.2 mmol)、EtOH (420 mL)及H₂O (140 mL)之混合物中逐份添加鐵粉(38.4 g，685.2 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌16小時且隨後用NaOH (5 N)溶液中和。用乙酸乙酯萃取混合物。有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(石油醚)純化，得到呈棕色油狀之粗產物(48 g)。

N-(3-溴-2-氟苯基)-2-(羥亞胺基)乙醯胺

在60℃下，將2,2,2-三氯乙烷-1,1-二醇(37.7 g, 228.6 mmol)及Na₂SO₄ (243.5 g, 1714.5 mmol)之混合物溶解於水(600 mL)中(形成澄清溶液)。將3-溴-2-氟苯胺(36 g, 190.5 mmol)添加至混合物中。混合物在60℃下攪拌1小時，且隨後添加35% HCl水溶液(31.7 mL, 381 mmol)。所得混合物在60℃下攪拌1小時。向此混合物中添加羥胺鹽酸鹽(65.7 g, 952.5 mmol)。所得混合物在60℃下攪拌4小時且隨後在100℃下攪拌16小時。形成黃色沈澱物。使混合物冷卻至室溫。藉由過濾收集固體，用水沖洗且乾燥，得到所需產物(38.9 g, 78%產率)。

6-溴-7-氟吡啶-2,3-二酮

在60℃下，向濃硫酸(270 mL)添加N-(3-溴-2-氟苯基)-2-(羥亞胺基)乙醯胺(29.4 g, 113.1 mmol)。所得混合物在90℃下攪拌1小時。TLC顯示起始物質完全耗盡。使反應混合物冷卻至室溫且倒入冰中以得到黃色沈澱物。用乙酸乙酯萃取混合物。有機層用水、飽和NaHCO₃及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/乙酸乙酯=200:1至20:1)純化，得到呈黃色固體狀之所需產物(18.9 g, 68%產率)。ESI-MS *m/z*: 278.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.75 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 5.7, 7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H)。

2-氨基-4-溴-3-氟苯甲酸

在0℃下，向6-溴-7-氟吡啶-2,3-二酮(18.9 g, 77.5 mmol)於2 N NaOH (350 mL)中之混合物中添加H₂O₂ (30%, 40 mL)。混合物在室溫下攪拌16小時。混合物用Na₂SO₃淬滅，且混合物用濃HCl酸化以將pH調節至2。藉由過濾收集沈澱物且乾燥，得到呈白色固體狀之所需產物(17 g, 94%產率)。

2-氨基-4-溴-5-氯-3-氟苯甲酸

在室溫下，向2-胺基-4-溴-3-氟苯甲酸(17 g, 72.6 mmol)於DMF (200 mL)中之溶液中添加NCS (10.2 g, 76.2 mmol)，且所得混合物在70°C下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫且倒入冷鹽水中。藉由過濾收集沈澱物，用水沖洗且乾燥，得到呈白色固體狀之所需產物(14.6 g, 75%產率)。ESI-MS m/z : 269.8 $[M+H]^+$ 。

7-溴-6-氯-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-4-溴-5-氯-3-氟苯甲酸(23.3 g, 110 mmol)及脲(68 g, 1100 mmol)之混合物在200°C下攪拌4小時。使混合物冷卻至室溫。固體用沸水沖洗3次，藉由過濾收集且乾燥，得到呈灰色固體狀之所需產物(24 g, 74%產率)。

7-溴-2,4,6-三氯-8-氟喹啉

7-溴-6-氯-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮(14 g, 48 mmol)於POCl₃ (200 mL)及DIPEA (20 mL)中之混合物在回流下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫且隨後真空濃縮以移除POCl₃。殘餘物藉由矽膠急驟層析(2%乙酸乙酯/石油醚)純化且隨後用HCl (1M)洗滌，得到呈黃色固體狀之產物(9 g, 57%產率)。

4-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在室溫下，向7-溴-2,4,6-三氯-8-氟喹啉(9 g, 27.3 mmol)及Et₃N (11.4 mL, 82 mmol)於1,4-二噁烷(60 mL)中之溶液中添加哌嗪-1-甲酸第三丁酯(5.07 g, 27.3 mmol)且所得混合物在50°C下攪拌20分鐘。使混合物冷卻至室溫且分配於水與二氯甲烷之間。有機層用1 N HCl、水、飽和NaHCO₃及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物用石油醚/乙酸乙酯=5:1之混合物濕磨，得到呈淡黃色固體狀之所需產物(12 g, 91.5%產率)。ESI-MS m/z : 447.2 $[M+H]^+$ 。 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.90-3.87 (m, 4H), 3.67-3.64 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)。

4-(7-溴-6-氯-8-氟-2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

化合物4-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1 g, 2.1 mmol)、2-(N-嗎啉基)乙-1-醇(1.4 g, 10.5 mmol)及KF (0.25 g, 4.2 mmol)於無水DMSO (6 mL)中之混合物在120℃下攪拌3小時。使混合物冷卻至室溫，用水稀釋且用DCM萃取。有機層經Na₂CO₃乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物經由Isolera One (EtOAc/己烷=0-100%)純化，得到所需產物(675 mg, 56%產率)。

4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯：

向密封試管中之4-(7-溴-6-氯-8-氟-2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(835 mg, 1.0 eq.)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加(2-氟-6-羥苯基)酮酸(1.16 g, 5.0 eq., 98%)、tetrakis (842 mg, 0.5 eq.)及5 mL Na₂CO₃水溶液(1 M)，且所得混合物在120℃下於微波反應器中攪拌1小時。用另一批密封試管中之含4-(7-溴-6-氯-8-氟-2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸酯(647 mg, 1.0 eq.)、(2-氟-6-羥苯基)酮酸(899 mg, 5.0 eq., 98%)、tetrakis (653 mg, 0.5 eq.)之5 mL Na₂CO₃水溶液(1 M)及10 mL二噁烷重複以上程序。合併此兩批反應混合物，過濾且分配於EtOAc與水之間。有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(DCM/MeOH = 10:1)純化，得到呈固體狀之所需產物(811 mg, 52%產率)。ESI-MS *m/z*: 606.2 [M + H]⁺。

1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

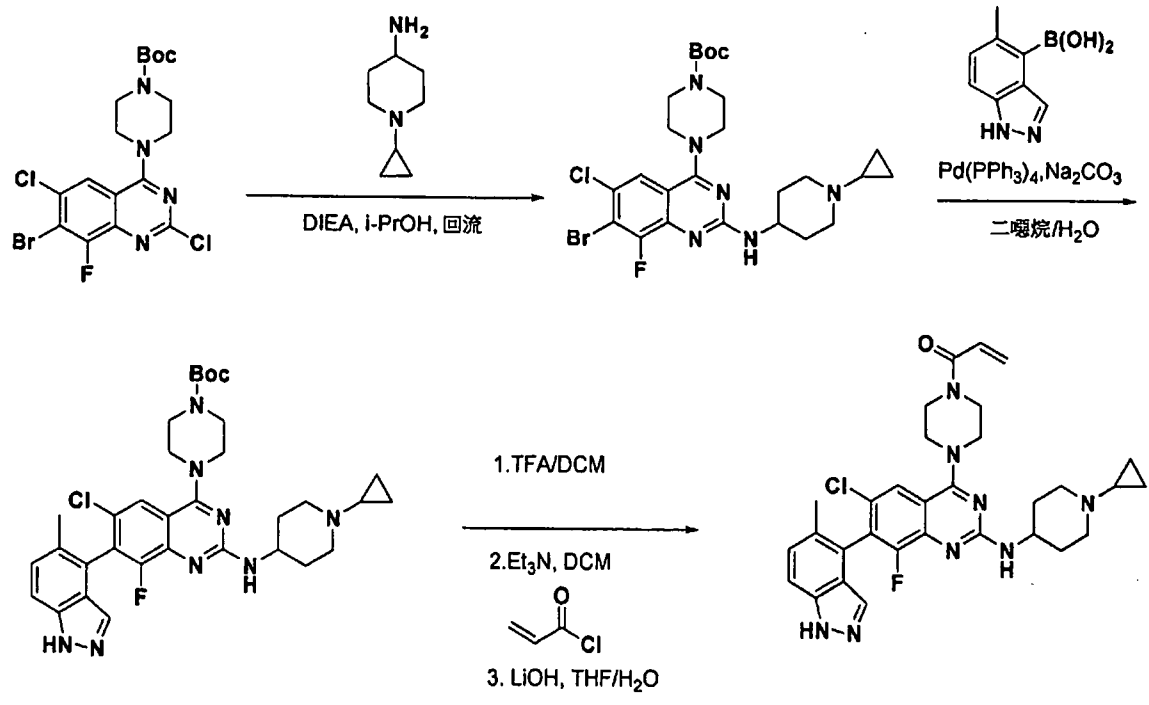
將2.5 mL TFA添加至含4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(811 mg, 1.0 eq.)之

DCM (12 mL)中。反應混合物在室溫下攪拌1小時且真空濃縮。

將以上獲得之殘餘物懸浮於Na₂CO₃水溶液(1 M, 20 mL)及丙酮(8 mL)中。添加丙烯醯氯(268 ml, 2.1 eq.)。在室溫下攪拌2小時之後，真空濃縮反應混合物以移除丙酮。將殘餘物溶解於水中，用乙酸乙酯萃取，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(DCM/MeOH = 10:1)純化，得到所需產物(135 mg, 經兩個步驟之18%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.23 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 15, 8.5 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.17 (dd, *J* = 17, 2.5 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.90-3.76 (m, 8H), 3.55 (t, *J* = 5 Hz, 4H), 2.70 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.47 (m, 4H); ESI-MS *m/z*: 560.2 [M+H]⁺。

實例2

1-(4-(6-氯-2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



實例2提供根據通用合成方法B的例示性製備。

4-(7-溴-6-氯-2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-甲

酸酯

向4-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(5 g, 10.43 mmol)及1-環丙基哌啶-4-胺(4.4 g, 31.24 mmol)於*i*-PrOH (80 mL)中之攪拌混合物中一次性添加DIPEA (3.4 g, 26.03 mmol)。所得混合物在回流下攪拌18小時。使混合物冷卻至室溫，倒入水中且用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取。合併之有機層用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷:MeOH = 150:1至20:1)純化，得到所需產物(6 g, 98%產率)。

4-(6-氯-2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

將4-(7-溴-6-氯-2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(6 g, 10.28 mmol)、(5-甲基-1H-吡啶-4-基)酞酸(5.4 g, 30.83 mmol)、Na₂CO₃ (3.3 g, 30.83 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (1.2 g, 1.03 mmol)懸浮於二噁烷(160 mL)及水(40 mL)之混合物中。所得混合物在回流下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫，倒入水中且隨後用乙酸乙酯(150 mL×2)萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH = 100:1至20:1)純化，得到所需產物(3.8 g, 54%產率)。

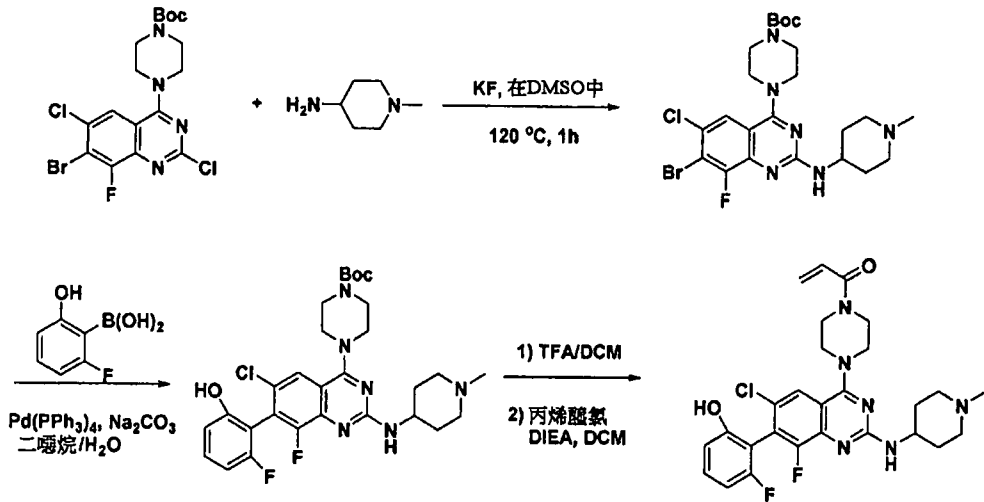
1-(4-(6-氯-2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

向4-(6-氯-2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.7 g, 4.26 mmol)於二氯甲烷(40 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (10 mL)且所得混合物在室溫下攪拌1小時。真空濃縮混合物。將殘餘物溶解於二氯甲烷(60 mL)中，用NaHCO₃處理，用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮，得到粗產物(2.0 g)。將粗產物溶解於二氯甲烷(60 mL)中且在氮氣氛圍下冷卻

至-78℃。向此混合物中添加TEA (1.1 g, 11.24 mmol)，接著緩慢添加含丙烯醯氯(481 mg, 5.34 mmol)之二氯甲烷(30 mL) (經10分鐘)。所得混合物在-78℃下攪拌15分鐘。使混合物升溫至室溫，用NaHCO₃洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。將殘餘物溶解於THF及H₂O之混合物(4/1, 20 mL)中。接著添加LiOH.H₂O (1.0 g, 25 mmol)且攪拌混合物30分鐘。TLC顯示完全轉化。混合物用HCl (1N)酸化以調節pH = 6-7且隨後用二氯甲烷(50 mL×3)萃取。真空濃縮合併之有機層。殘餘物藉由矽膠管柱層析(DCM/MeOH = 100:1、50:1、20:1)純化，得到純產物(800 mg, 36.4%) (注意：旋轉蒸發器水浴之溫度控制在30℃以下)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.15 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57-7.55 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 2H), 6.86 (dd, *J* = 10.4, 16.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 2, 16.4 Hz, 1H), 5.77-5.73 (m, 1H), 3.84-3.70 (m, 9H), 2.92 (s, 2H), 2.26-2.20 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.85-1.83 (m, 2H), 1.61-1.56 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 2H), 0.40-0.28 (m, 4H)。ESI-MS *m/z*: 589.3[M + H]⁺。

實例3

1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



實例3提供根據通用合成方法B的另一例示性製備。

4-(7-溴-6-氯-8-氟-2-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

向4-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(504 mg, 1.0 eq.)於DMSO (20 mL)中之溶液中添加KF (308 mg, 5.0 eq.)及1-甲基哌啶-4-胺(192 μ l, 1.4 eq.)且所得混合物在120°C下攪拌1小時。使混合物冷卻至室溫，用水稀釋且用含20%異丙醇之二氯甲烷萃取。合併之有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(DCM/MeOH = 10:1)純化，得到呈固體狀之所需產物(614 mg, 100%產率)。ESI-MS m/z : 557.1 [M + H]⁺。

4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

向密封試管中之4-(7-溴-6-氯-8-氟-2-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(362 mg, 1.0 eq.)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加(2-氟-6-羥苯基)酮酸(476 mg, 5.0 eq., 98%)、tetrakis (346 mg, 0.5 eq.)及Na₂CO₃水溶液(1M, 5 mL)。反應混合物在120°C下於微波反應器中攪拌1小時。冷卻後，將其過濾且分配於EtOAc與水之間。有機層用Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(DCM/MeOH = 10:1)純化，得到呈固體狀之所需產物(352 mg, 100%產率)。ESI-MS m/z : 589.3 [M + H]⁺。

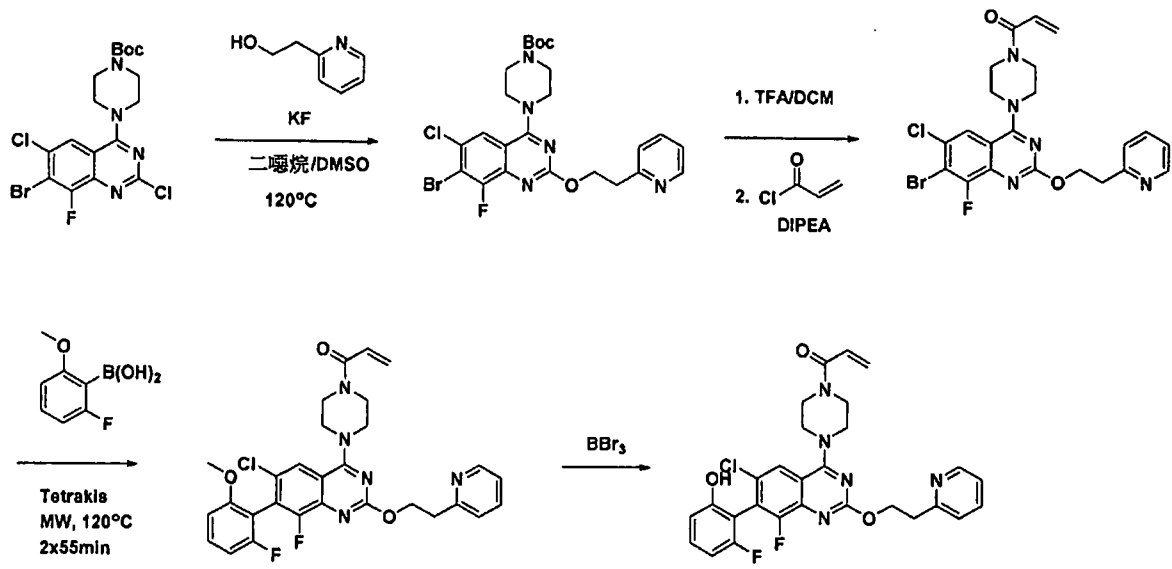
1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

向以上獲得之4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(352 mg, 1.0 eq.)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (2 mL)且所得混合物在室溫下攪拌1小時。真空濃縮混合物。將殘餘物溶解於EtOAc中，濃縮且真空乾燥。將粗產物溶解於DCM (10 mL)中且冷卻至-78°C。在-78°C下，

向此混合物中添加DIEA (1.04 mL, 10.0 eq.)及丙烯醯氯(53 μ L, 1.1 eq.)。反應混合物在-78 $^{\circ}$ C下攪拌3小時。使混合物升溫至室溫，用NaHCO₃洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(DCM/MeOH = 10:1)純化，得到所需產物(40 mg, 12%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.20 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.32 (dd, *J* = 15, 8 Hz, 1H), 6.803 (m, 3H), 6.166 (dd, *J* = 16.5, 2 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.5, 2Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.80-3.75 (m, 8H), 3.04 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.75 (s, 2H); ESI-MS *m/z*: 543.2 [M + H]⁺。

實例4

1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(2-(吡啶-2-基)乙氧基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



實例4提供根據通用合成方法C的例示性製備。

4-(7-溴-6-氯-8-氟-2-(2-(吡啶-2-基)乙氧基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

4-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1 g, 1.04 mmol)、2-(吡啶-2-基)乙-1-醇(1.28 g, 10.5 mmol)及KF (0.61 g, 10.5 mmol)於無水二噁烷/DMSO (1:1, 10 mL)中之混合物在120 $^{\circ}$ C下攪拌隔夜。使混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋且用水洗滌。真空濃

縮有機層。殘餘物藉由矽膠管柱層析(Isolera One Biotage, EtOAc/己烷= 0-100%)純化, 得到所需產物。該物質直接用於下一步驟。

1-(4-(7-溴-6-氯-8-氟-2-(2-(吡啶-2-基)乙氧基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

以上獲得之4-(7-溴-6-氯-8-氟-2-(2-(吡啶-2-基)乙氧基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸酯於含50% TFA之DCM (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌30分鐘。真空濃縮混合物。將殘餘物再溶解於DCM中且用飽和NaHCO₃洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥且過濾。真空濃縮混合物以使溶劑體積減小至10 mL。在0℃下, 向此混合物中添加0.3 mL NEt₃, 接著添加丙烯醯氯(190 mg, 2.1 mmol), 且所得混合物在0℃下攪拌1小時。混合物分配於水與DCM之間。有機層經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮以得到粗產物(0.6 g), 其未經純化即用於下一步驟中。

1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-(2-(吡啶-2-基)乙氧基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

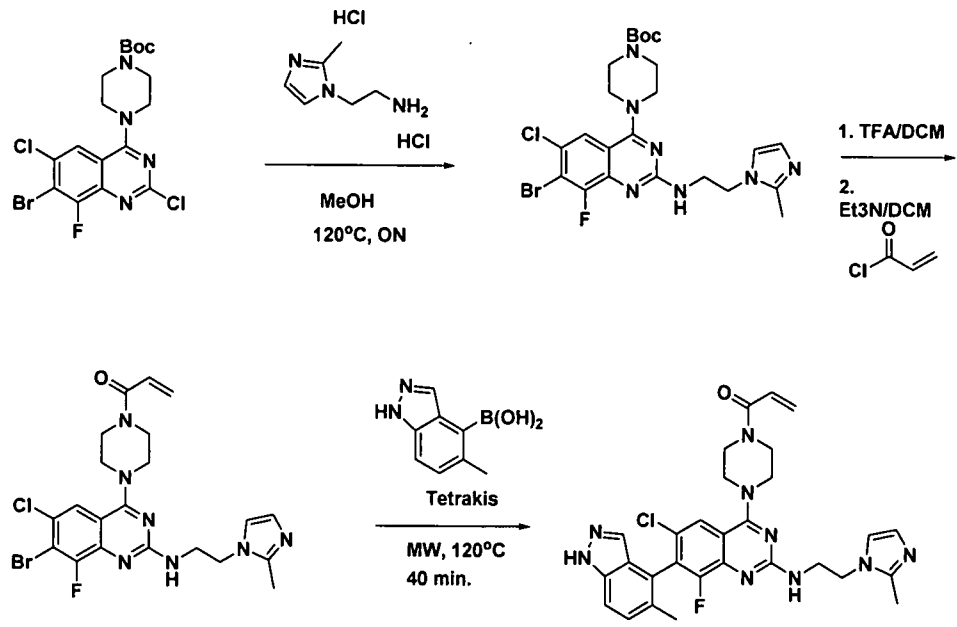
以上獲得之1-(4-(7-溴-6-氯-8-氟-2-(2-(吡啶-2-基)乙氧基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(135 mg, 0.26 mmol)、(2-氟-6-甲氧基苯基)醯酸(78.5 mg, 0.39 mmol)及tetrakis (45 mg, 0.039 mmol)於二噁烷(3 mL)及0.5 M Na₂CO₃ (1 mL)之共溶劑中之混合物在密封試管中在微波反應器中在120℃下攪拌55分鐘。添加額外量之(2-氟-6-甲氧基苯基)醯酸(78.5 mg, 0.39 mmol)及tetrakis (45 mg, 0.039 mmol)且所得混合物在微波反應器中在120℃下攪拌55分鐘。混合物用DCM稀釋且用水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。在相同規模下重複以上反應。合併之兩個批次經由Isolera One (MeOH/DCM = 0-5%)純化, 得到所需產物(120 mg, 82%產率)。

1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(2-(吡啶-2-基)乙氧基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

在-78℃下，向1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-(2-(吡啶-2-基)乙氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(120 mg，0.21 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加含BBr₃ (1.0 M，2 mL)之DCM且所得混合物自-78℃至室溫攪拌3小時。向此混合物中添加i-PrOH (1 mL)且繼續攪拌1小時。混合物分配於DCM與水之間。有機層經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物經由Isolera One (MeOH/DCM = 0-5%)純化，得到呈固體狀之所需產物(59 mg，50%產率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.51(d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.76-6.87 (m, 3H), 6.16 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.74 (dd, *J* = 6.5, 7.0 Hz, 2H), 3.7-3.9 (m, 8H), 3.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H); ESI-MS *m/z*: 553.2 [M+H]⁺。

實例5

1-(4-(6-氯-8-氟-2-((2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基)胺基)-7-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



實例5提供根據通用合成方法D的例示性製備。

4-(7-溴-6-氯-8-氟-2-((2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基)胺基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

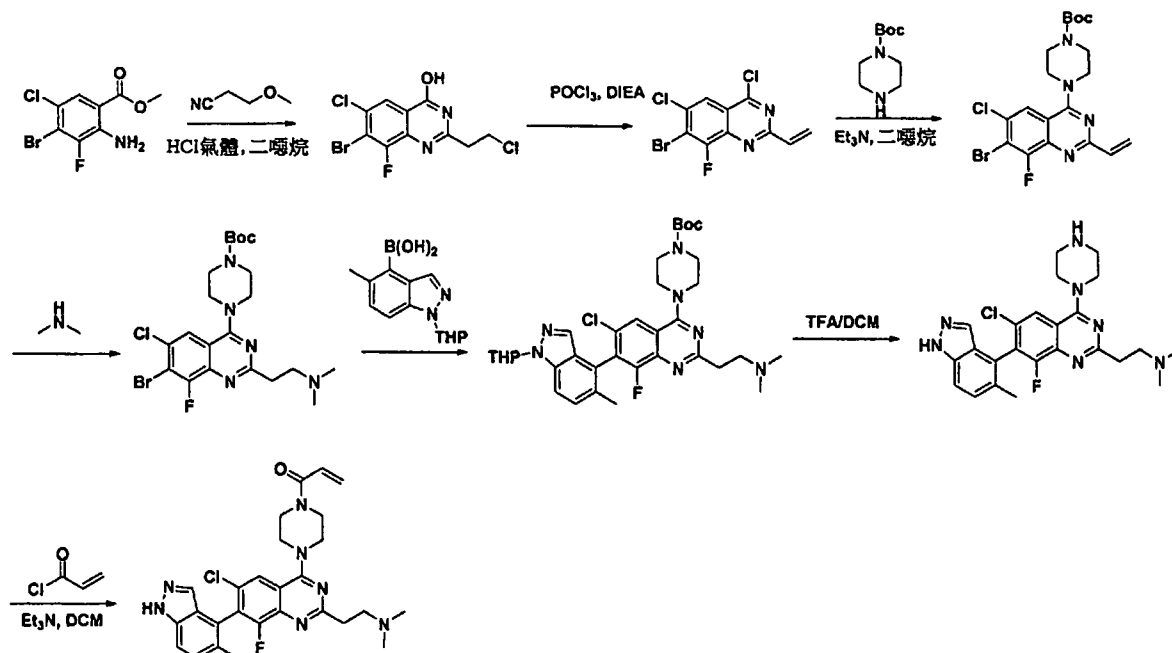
壓力容器中之4-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(240 mg, 0.5 mmol)、2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙-1-胺二鹽酸鹽(119 mg, 0.6 mmol)及DIEA (195 mg, 1.5 mmol)於MeOH (10 mL)中之混合物在120℃下攪拌隔夜。使混合物冷卻至室溫且分配於DCM與水之間。有機層經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。粗產物未經進一步純化即直接用於下一步驟。

1-(4-(6-氯-8-氟-2-((2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基)胺基)-7-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

根據實例4中所述之程序，在鈴木偶合步驟中使用(5-甲基-1H-吡啶-4-基)硼酸代替(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸，由4-(7-溴-6-氯-8-氟-2-((2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基)胺基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯製備標題化合物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 13.14 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55-7.58 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.85 (dd, *J* = 10.5, 16.5 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.18 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.08 (br s, 2H), 3.53-3.87 (m, 10H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI-MS *m/z*: 575.2 [M+H]⁺。

實例6

1-(4-(6-氯-2-(2-(二甲基胺基)乙基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



實例6提供根據通用合成方法E的例示性製備。

7-溴-6-氯-2-(2-氯乙基)-8-氟喹啉-4-醇

2-氨基-4-溴-5-氯-3-氟苯甲酸甲酯(500 mg, 1.77 mmol)及3-甲氧基丙腈(1.1 g, 12.94 mmol)於二噁烷(30 mL)中之混合物在室溫下吹入HCl氣體50分鐘。混合物在80℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫，倒入水(200 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由管柱層析(DCM/MeOH = 20:1)純化，得到呈淡黃色固體狀之產物(58 mg, 10%產率)。ESI-MS *m/z*: 339.9 [M+H]⁺。

7-溴-4,6-二氯-8-氟-2-乙基喹啉

7-溴-6-氯-2-(2-氯乙基)-8-氟喹啉-4-醇(350 mg, 1.03 mmol)及DIEA (3 mL)於POCl₃ (30 mL)中之混合物在130℃下攪拌2小時。減壓蒸發混合物。將殘餘物添加至二氯甲烷-Et₃N溶液中。將所得混合物倒入1 M HCl (150 mL)溶液中。水相用DCM (30 mL×2)萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚 = 1:10)純化，得到呈黃色固體狀之產物(120 mg, 36%產率)。ESI-MS *m/z*: 322.9 [M+H]⁺。

4-(7-溴-6-氯-8-氟-2-乙基喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

7-溴-4,6-二氯-8-氟-2-乙基喹啉(120 mg, 0.373 mmol)、哌嗪-1-甲酸第三丁酯(84 mg, 0.447 mmol)及Et₃N (38 mg, 0.373 mmol)於二噁烷(20 mL)中之混合物在50℃下攪拌1.5小時。用乙酸乙酯萃取混合物。有機層用飽和NaHCO₃及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚= 1:5)純化，得到呈橙色油狀之產物(110 mg, 63%產率)。ESI-MS *m/z*: 473.1[M+H]⁺。

4-(7-溴-6-氯-2-(2-(二甲基胺基)乙基)-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

向4-(7-溴-6-氯-8-氟-2-乙基喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(110 mg, 0.23 mmol)於二甲胺(2.0 M於THF中)中之混合物中添加AcOH (5滴)且所得混合物在60℃下攪拌3小時。減壓蒸發混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析(MeOH/DCM = 1:10)純化，得到呈棕色固體狀之所需產物(82 mg, 69%產率)。ESI-MS *m/z*: 516.2 [M+H]⁺。

4-(6-氯-2-(2-(二甲基胺基)乙基)-8-氟-7-(5-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

4-(7-溴-6-氯-2-(2-(二甲基胺基)乙基)-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(82 mg, 0.16 mmol)、(5-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)酮酸(165 mg, 0.64 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 0.024 mmol)及Na₂CO₃ (51 mg, 0.48 mmol)於1,4-二噁烷/H₂O (15 mL/5 mL)中之混合物在110℃下在氬氣下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯(50 mL)萃取。有機層用2 M NaOH溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(DCM/MeOH = 20:1至10:1)純化，得到呈橙色油狀之所需產物(37 mg, 36%產率)。ESI-MS *m/z*: 652.4 [M + H]⁺。

1-(4-(6-氯-2-(2-(二甲基胺基)乙基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉

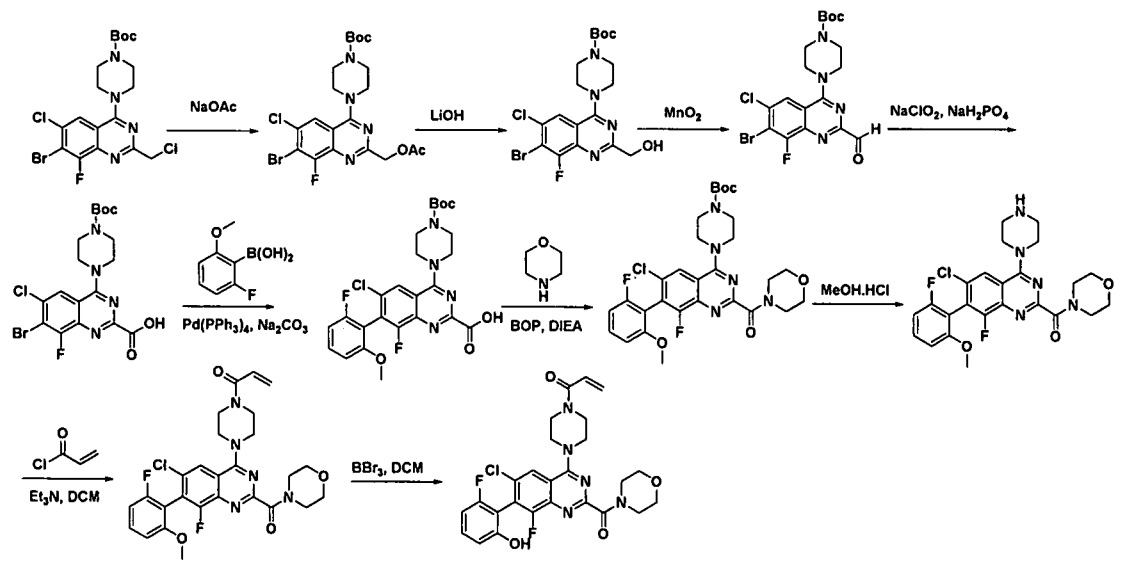
啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

4-(6-氯-2-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-氟-7-(5-甲基-1-(四氢-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(37 mg, 0.057 mmol)於10 mL 20% TFA-DCM溶液中之混合物攪拌16小時。真空濃縮混合物。

在-40℃下，向以上獲得之殘餘物於DCM (20 mL)及Et₃N (58 mg, 0.57 mmol)中之溶液中逐滴添加含丙烯醯氯(5 mg, 0.057 mmol)之DCM (1 mL)且所得混合物攪拌10分鐘。混合物用20 mL飽和NaHCO₃溶液淬滅。分離有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物經由Al₂O₃層析，接著經由製備型HPLC純化來純化，得到所需產物。ESI-MS *m/z*: 523.3 [M + H]⁺。

實例7

1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(嗎啉-4-羰基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



實例7提供根據通用合成方法F的例示性製備。

4-(2-(乙醯氧基甲基)-7-溴-6-氯-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯
4-(7-溴-6-氯-2-(氯甲基)-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

(2.25 g, 4.56 mmol)及NaOAc (1.12 g, 13.69 mmol)於DMSO (70 mL)中之混合物在80℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫，倒入水(150 mL)中且用乙酸乙酯(30 mL×4)萃取。有機層用飽和NaHCO₃及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚= 1:5 to 1:3)純化，得到呈黃色固體狀之所需產物(1.27 g, 53%產率)。ESI-MS *m/z*: 519.2 [M+H]⁺。

4-(7-溴-6-氯-8-氟-2-(羥甲基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

向4-(2-(乙醯氧基甲基)-7-溴-6-氯-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.27 g, 2.45 mmol)於THF (50 mL)中之混合物中添加含LiOH·H₂O (412 mg, 9.81 mmol)之水(40 mL)且所得混合物在室溫下攪拌2小時。混合物用鹽水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚= 1:5至1:2)純化，得到呈黃色固體狀之所需產物(969 mg, 83%產率)。ESI-MS *m/z*: 477.1 [M+H]⁺。

4-(7-溴-6-氯-8-氟-2-甲醯基喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

向4-(7-溴-6-氯-8-氟-2-(羥甲基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(969 mg, 2.04 mmol)於二氯甲烷(110 mL)中之混合物中添加MnO₂ (1.77 g, 20.38 mmol)且所得混合物在80℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫且經由二氧化矽層析過濾並真空濃縮，得到呈黃色固體狀之所需產物(892 mg, 92%產率)。

7-溴-4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟喹啉-2-甲酸

在0℃下，向4-(7-溴-6-氯-8-氟-2-甲醯基喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(892 mg, 1.88 mmol)於THF (30 mL)、二氯甲烷(10 mL)、*t*-BuOH (30 mL)及H₂O (30 mL)之混合物中之混合物中添加NaClO₂ (682 mg, 7.54 mmol)、NaH₂PO₄ (904 mg, 7.54 mmol)及2-甲基丁-2-烯(923 mg, 13.19 mmol)且所得混合物攪拌2小時。減壓蒸發混合物。殘餘物

用50 mL水及100 mL乙酸乙酯稀釋，且隨後用1 M HCl調節pH至3。用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取混合物。有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮，得到呈黃色固體狀之粗產物(1.35 g)。ESI-MS *m/z*: 489.3 [M+H]⁺。粗產物直接用於下一步驟。

4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-2-甲酸

7-溴-4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟喹啉-2-甲酸(800 mg, 1.63 mmol)及(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸(832 mg, 4.90 mmol)、Na₂CO₃ (692 mg, 6.54 mmol)於二噁烷(40 mL)及H₂O (10 mL)中之混合物在100℃下在氬氣下攪拌5小時。混合物用乙酸乙酯(60 mL)稀釋，添加50 mL 0.5 M HCl，且隨後用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取。有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮，得到呈黃色固體狀之產物(725 mg, 83%產率)。ESI-MS *m/z*: 535.3 [M+H]⁺。

4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-(嗎啉-4-羰基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

向4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-2-甲酸(200 mg, 0.37 mmol)、嗎啉 (81 mg, 0.94 mmol)及BOP (248 mg, 0.56 mmol)於DMF (20 mL)中之混合物中添加DIEA (193 mg, 1.496 mmol)且所得混合物在室溫下攪拌2小時。混合物用水淬滅且用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚= 1:2至1:1及二氯甲烷/MeOH = 40:1)純化，得到呈白色固體狀之所需產物(213 mg, 94%產率)。ESI-MS *m/z*: 604.4 [M+H]⁺。

1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-(嗎啉-4-羰基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-(嗎啉-4-羰基)喹啉-4-基)

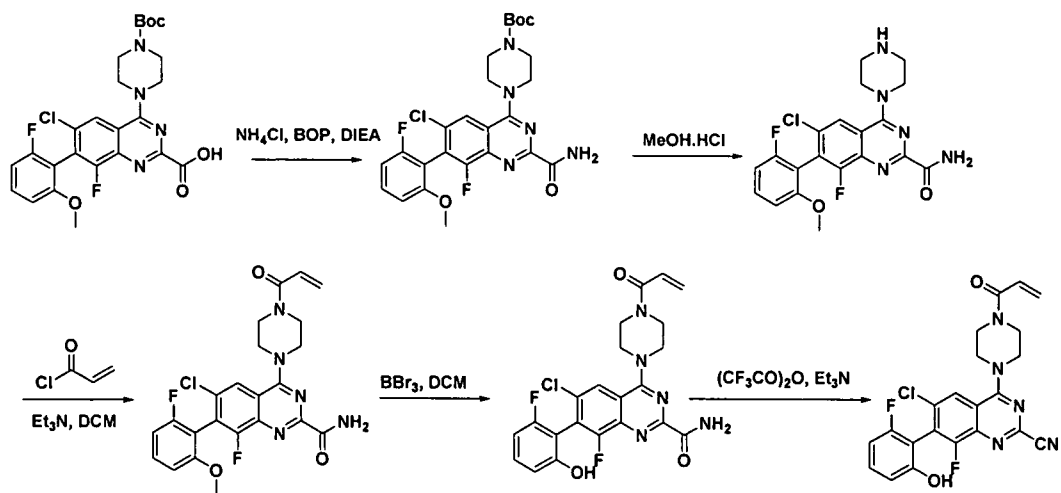
哌嗪-1-甲酸第三丁酯(213 mg, 0.33 mmol)於MeOH.HCl (20 mL, 2.8 M)溶液中之混合物攪拌2小時。真空濃縮混合物。將殘餘物溶解於DCM (30 mL)及Et₃N (178 mg, 1.76 mmol)中。混合物冷卻至0℃且逐滴添加含丙烯醯氯(48 mg, 0.33 mmol)之DCM (1 mL)。所得混合物攪拌10分鐘，藉由20 mL飽和NaHCO₃溶液淬滅。分離有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(DCM/MeOH = 30:1)純化，得到呈黃色固體狀之所需產物(169 mg, 85%產率)。ESI-MS *m/z*: 558.3 [M+H]⁺。

1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(嗎啉-4-羰基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

在-78℃下在氮氣下，向1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-(嗎啉-4-羰基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(169 mg, 0.30 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加BBr₃ (265 mg, 1.06 mmol)，且所得混合物在室溫下攪拌1小時並在30℃下攪拌1小時。混合物在-30℃下用NaHCO₃溶液淬滅且隨後用10% MeOH-DCM共溶劑萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(DCM/MeOH = 30:1)，接著藉由製備型TLC盤純化來純化，得到呈白色固體狀之所需產物(25 mg, 18%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.35 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.4, 15.6 Hz, 1H), 6.88 (m, 3H), 6.20 (dd, *J* = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 2.4, 10.0 Hz, 1H), 3.98 (m, 16H); ESI-MS *m/z*: 454.3 [M+H]⁺。

實例8

4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-2-甲腈



實例8提供根據通用合成方法G的例示性製備。

4-(2-胺甲醯基-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

向4-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-2-甲酸(525 mg, 0.98 mmol)及NH₄Cl (131 mg, 2.45 mmol)、BOP (651 mg, 1.47 mmol)於DMF (20 mL)中之混合物中添加DIEA (633 mg, 4.91 mmol)，且所得混合物在室溫下攪拌2小時。混合物用水淬滅且用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由管柱層析(DCM/MeOH = 40:1至30:1)純化，得到呈白色固體狀之所需產物(288 mg, 55%產率)。ESI-MS *m/z*: 604.4 [M+H]⁺。

4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-2-甲醯胺

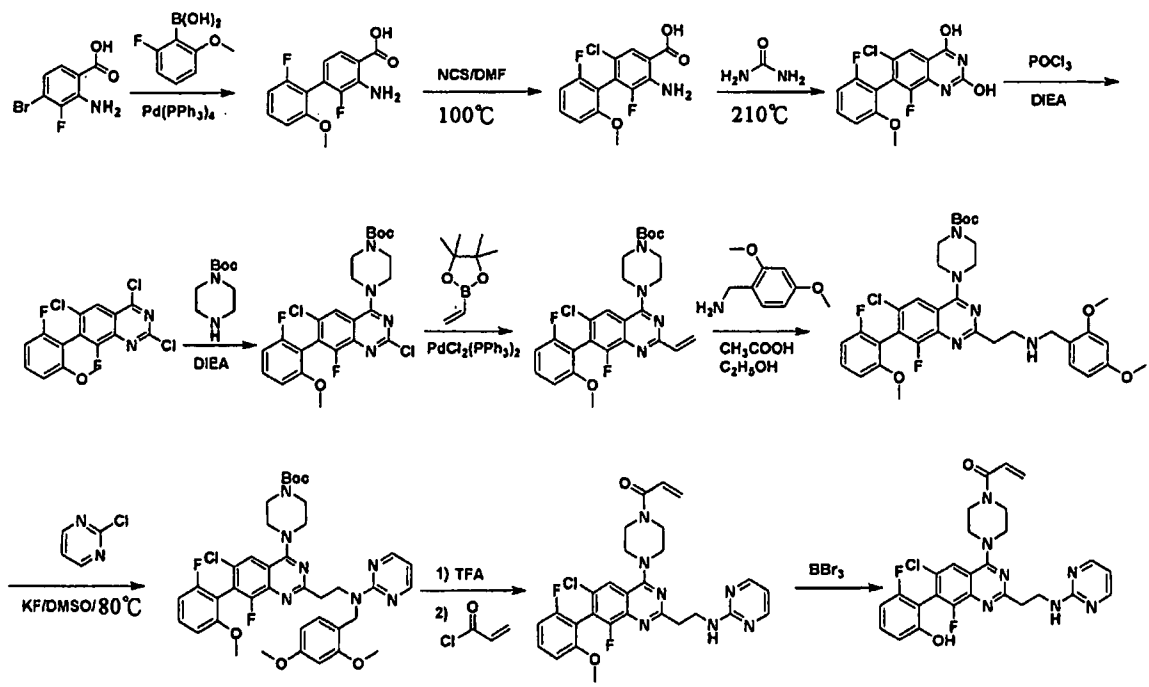
根據實例7中所述之程序，由4-(2-胺甲醯基-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.34 (s, 1H), 8.13 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.39 (t, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 15.6 Hz, 1H), 6.89-6.81 (m, 3H), 6.20 (dd, *J*₁ = 2.0 Hz, *J*₂ = 16.4 Hz, 1H), 5.77 (dd, *J*₁ = 2.4 Hz, *J*₂ = 10.8 Hz, 1H), 4.04 (m, 4H), 3.84 (m, 4H); ESI-MS *m/z*: 474.3 [M+H]⁺。

4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-2-甲腈

向4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-2-甲醯胺(70 mg, 0.15 mmol)於DCM (30 mL)及Et₃N (2 mL)中之混合物中添加(CF₃CO)₂O (0.5 mL), 且所得混合物在室溫下攪拌20分鐘。混合物用飽和NaHCO₃水溶液(70 mL)淬滅且用DCM (30 mL×2)萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由管柱層析(二氯甲烷/乙酸乙酯= 1:1)純化, 得到呈白色固體狀之產物(24 mg, 36%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.43 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.89 (m, 3H), 6.21 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 4.06 (m, 8H); ESI-MS *m/z*: 456.3 [M+H]⁺。

實例9

1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(2-(嘓啶-2-基胺基)乙基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



實例9提供根據通用合成方法H的例示性製備。

3-胺基-2,2'-二氟-6'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸

向2-胺基-4-溴-3-氟苯甲酸(10 g, 43 mmol)於1,4-二噁烷(400 mL)及水(100 mL)中之攪拌溶液中添加2-氟-6-甲氧苯基硼酸(36 g, 213

mmol)、肆(三苯基磷)鈰(2.5 g, 2.15 mmol)及Na₂CO₃ (27 g, 258 mmol)。混合物脫氣且用氮氣回填數次，接著在100℃下攪拌隔夜。使混合物冷卻至室溫且分配於水與乙酸乙酯之間。棄去有機層，且將1 M HCl溶液添加至水相中以調節pH <3。水相用乙酸乙酯(200 mL×2)萃取，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮，得到呈白色固體狀之所需產物(11 g, 92%產率)。ESI-MS *m/z*: 280.1 [M+H]⁺。

3-胺基-6-氯-2,2'-二氟-6'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸

在室溫下，向3-胺基-2,2'-二氟-6'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(11 g, 39.6 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)中之溶液中添加N-氯丁二醯亞胺(5.27 g, 39.6 mmol)，且所得混合物在100℃下攪拌1小時。使混合物冷卻至室溫且接著緩慢添加至H₂O (300 mL)中。過濾混合物且乾燥濾餅，得到呈棕色固體狀之所需產物(11.5 g, 93.1%產率)。

6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-2,4-二醇

甲基3-胺基-6-氯-2,2'-二氟-6'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(11.5 g, 37 mmol)及脲(22.5 g, 370 mmol)之混合物在210℃下攪拌3小時。使混合物冷卻至室溫且用水(300 mL)稀釋。過濾混合物且乾燥濾餅，得到呈棕色固體狀之所需產物(10 g, 80%產率)。

2,4,6-三氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉

6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-2,4-二醇(10 g, 29.7 mmol)於POCl₃ (200 mL)及DIPEA (20 mL)中之混合物在回流下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫且真空濃縮以移除POCl₃。殘餘物藉由矽膠急驟層析(30%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈棕色固體狀之產物(6.8 g, 61.5%產率)。

4-(2,6-二氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基) 哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在室溫下，向2,4,6-三氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉(6.8

g, 18.2 mmol)及DIEA (2.82 g, 21.8 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之溶液中添加哌嗪-1-甲酸第三丁酯(3.39 g, 18.2 mmol), 且所得混合物在室溫下攪拌2小時。混合物分配於水與乙酸乙酯之間。有機層用鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚= 0-50%)純化, 得到呈黃色固體狀之所需產物(9 g, 94%產率)。ESI-MS m/z : 524.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-乙基喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

向4-(2,6-二氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(3.14 g, 6 mmol)於THF (100 mL)中之攪拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-乙基-1,3,2-二氧硼啉(1.85 g, 12 mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈣(II) (420 mg, 0.598 mmol)及 $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (27 g, 258 mmol)。混合物用氮氣吹掃數次且接著在80℃下攪拌隔夜。使混合物冷卻至室溫, 用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚= 0-50%)純化, 得到呈黃色固體狀之所需產物(2.5 g, 81%產率)。ESI-MS m/z : 517.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

4-(6-氯-2-(2-((2,4-二甲氧基苯基)胺基)乙基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-乙基喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.5 g, 4.84 mmol)及(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(1.62 g, 9.68 mmol)於乙醇(20 mL)及乙酸(2 mL)中之混合物在回流下攪拌48小時。使混合物冷卻至室溫且真空濃縮以移除乙醇。添加 NaHCO_3 溶液以調節 $\text{pH}>7$, 且接著用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。在合併之有機層蒸發之後, 殘餘物藉由矽膠急驟層析(含7M NH_3 之 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{DCM}$ = 0-10%)純化, 得到呈白色固體狀之所需產物(800 mg, 24%產率)。

ESI-MS m/z : 684 $[M+H]^+$ 。

4-(6-氯-2-(2-((2,4-二甲氧基苯基)(嘧啶-2-基)胺基)乙基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

向4-(6-氯-2-(2-((2,4-二甲氧基苯基)胺基)乙基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸酯(300 mg, 0.44 mmol)於DMSO (15 mL)中之攪拌溶液中添加KF (76 mg, 1.32 mmol)及2-氯嘧啶(100 mg, 0.88 mmol)，且所得混合物在80℃下攪拌隔夜。使混合物冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(MeOH/DCM = 0-5%)純化，得到呈黃色固體狀之所需產物(310 mg, 92.6%產率)。**ESI-MS** m/z : 762.1 $[M+H]^+$ 。

N-(2-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-(哌嗪-1-基)喹啉-2-基)乙基)嘧啶-2-胺

4-(6-氯-2-(2-((2,4-二甲氧基苯基)(嘧啶-2-基)胺基)乙基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(310 mg, 0.41 mmol)於2,2,2-三氟乙酸(10 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時且隨後真空濃縮。殘餘物用NaHCO₃溶液鹼化以調節pH > 7，且接著用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。在合併之有機層蒸發之後，獲得呈黃色固體狀之所需產物(200 mg, 74%產率)。**ESI-MS** m/z : 662.1 $[M+H]^+$ 。

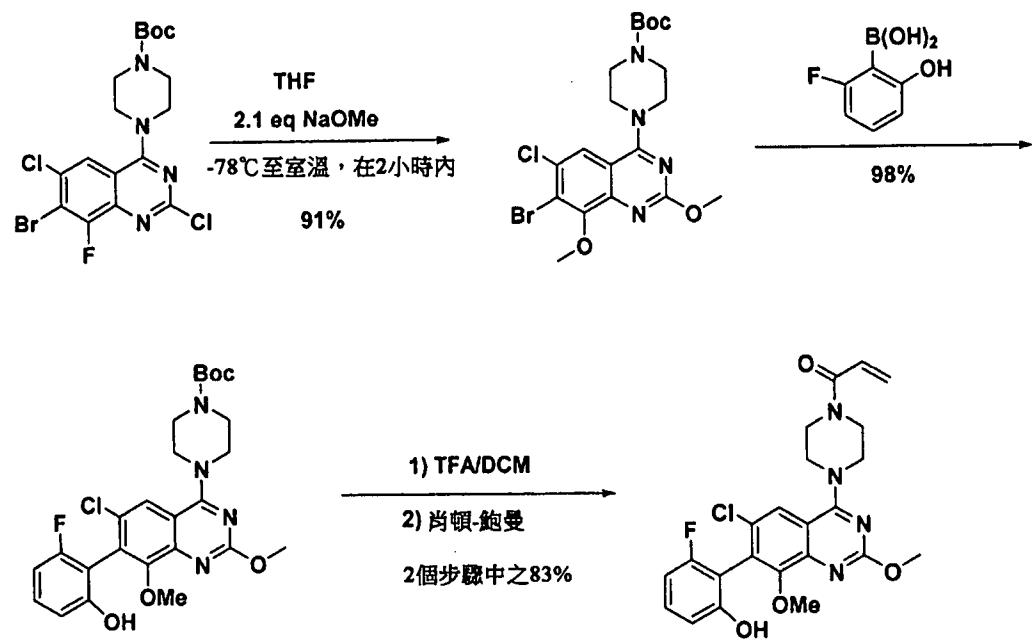
1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(2-(嘧啶-2-基胺基)乙基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

根據實例7中所述之程序，由N-(2-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-(哌嗪-1-基)喹啉-2-基)乙基)嘧啶-2-胺製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.28 (s, 1H), 8.25-8.24 (d, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 6.88-6.80 (m, 3H), 6.55-6.53 (m, 1H), 6.20-6.16 (dd, J = 1.6, 18.4 Hz, 1H), 5.16-5.13 (dd, J = 1.2,

12.0 Hz, 1H), 3.88-3.76 (m, 10H), 3.10-3.06 (m, 2H) 。 ESI-MS m/z : 552.1 $[M + H]^+$ 。

實例10

1-(4-(6-氯-7-(2-氟-6-羥苯基)-2,8-二甲氧基喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



實例10提供根據通用合成方法J的例示性製備。

4-(7-溴-6-氯-2,8-二甲氧基喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

燒瓶中之4-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 (240 mg , 0.5 mmol)高真空乾燥隔夜。添加NaH且混合物冷卻至-78℃，接著添加THF (2 mL，冷卻至-78℃)。反應混合物在2小時內緩慢升溫至室溫，且接著在-78℃下冷凍隔夜。反應物用THF/水淬滅且進一步用EtOAc (100 mL)稀釋。分離有機層，用水及鹽水洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(1-4% MeOH/DCM)純化，得到所需產物(221 mg，91%產率)。 ESI-MS m/z : 487.1 $[M+H]^+$ 。

2-(6-氯-2,8-二甲氧基-4-(哌嗪-1-基)喹啉-7-基)-3-氟苯酚

4-(6-氯-7-(2-氟-6-羥苯基)-2,8-二甲氧基喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸

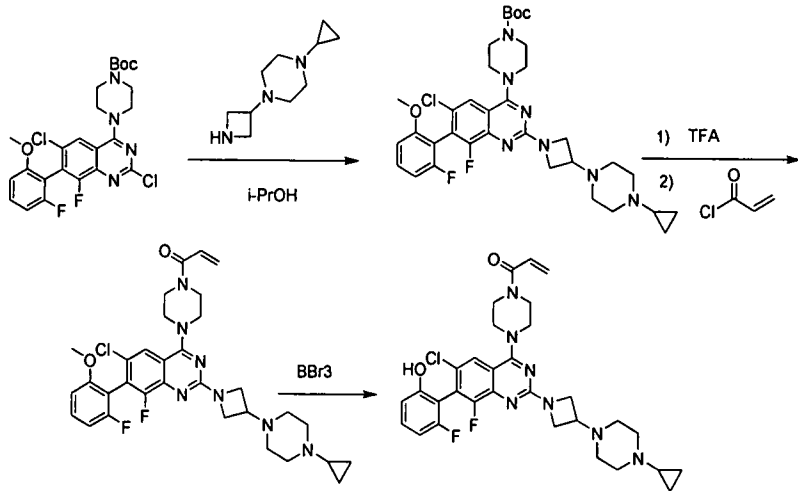
第三丁酯(117 mg, 0.27 mmol)於DCM (2 mL)及TFA (2 mL)中之溶液在室溫下攪拌10分鐘。真空濃縮混合物且獲得之殘餘物2-(6-氯-2,8-二甲氧基-4-(哌嗪-1-基)喹啉-7-基)-3-氟苯酚直接用於下一步驟。

1-(4-(6-氯-7-(2-氟-6-羥苯基)-2,8-二甲氧基喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

向2-(6-氯-2,8-二甲氧基-4-(哌嗪-1-基)喹啉-7-基)-3-氟苯酚(假設 0.226 mmol)於 4 mL 甲基-THF 及 2 mL 水中之溶液中緩慢添加 NaHCO₃ 固體(190 mg, 2.26 mmol, 10 eq.)，且所得混合物攪拌5分鐘。接著添加丙烯醯氯且反應物在室溫下攪拌0.5小時。混合物用 NaOH 水溶液(1N, 2 mL)處理5分鐘。有機層與水層分離，且水層進一步用 EtOAc (10 mL×3)萃取。合併之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(0-7% MeOH/DCM)純化，得到所需產物(88.4 mg, 83%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.72 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 17, 10.5 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 17, 1.5 Hz, 1H), 5.78 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.03 (s, 3H); ESI-MS m/z: 473.1 [M+H]⁺。

實例11

1-(4-(6-氯-2-(3-(4-環丙基哌嗪-1-基)氮雜環丁-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



實例11提供根據通用合成方法K的例示性製備。

4-(6-氯-2-(3-(4-環丙基哌嗪-1-基)氮雜環丁-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

將4-(2,6-二氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(400 mg, 0.76 mmol)、1-(氮雜環丁-3-基)-4-環丙基哌嗪(207 mg, 1.14 mmol)及DIEA (186 mg, 1.53 mmol)溶解於i-PrOH (20 mL)中。溶液在100°C下攪拌16小時。使其冷卻至室溫且分配於水與乙酸乙酯之間。有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(MeOH/二氯甲烷 = 0-5%)純化，得到呈黃色固體狀之所需產物(300 mg, 58.7%產率)。ESI-MS *m/z*: 670.5 [M+H]⁺。

1-(4-(6-氯-2-(3-(4-環丙基哌嗪-1-基)氮雜環丁-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

4-(6-氯-2-(3-(4-環丙基哌嗪-1-基)氮雜環丁-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(300 mg, 0.45 mmol)於2,2,2-三氟乙酸(10 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。真空濃縮混合物以移除2,2,2-三氟乙酸。添加NaHCO₃溶液以調節pH>7，且接著用乙酸乙酯萃取。有機層用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。將殘餘物溶解於DCM (10 mL)中，添加Et₃N (68 mg, 0.38 mmol)且所得溶液冷卻至0°C。添加丙烯醯氯(50 mg, 0.54 mmol)至混合物中。所得混合物在室溫下攪拌0.5小時，倒入水中且隨後用二氯甲烷萃取。有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(1-2%甲醇/二氯甲烷)純化，得到呈黃色固體狀之所需產物(220 mg, 78.7%產率)。ESI-MS *m/z*: 624.3 [M + H]⁺。

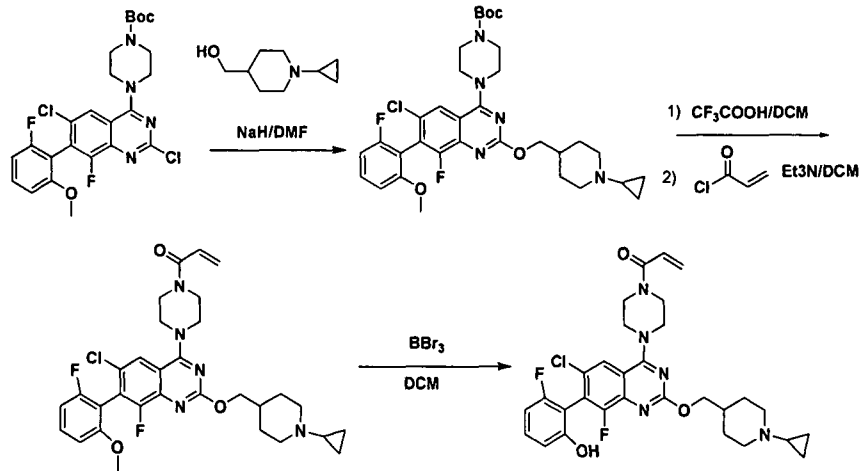
1-(4-(6-氯-2-(3-(4-環丙基哌嗪-1-基)氮雜環丁-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥

苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

在-78℃下，向1-(4-(6-氯-2-(3-(4-環丙基哌嗪-1-基)氮雜環丁-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(220 mg，0.35 mmol)於二氯甲烷(40 mL)中之溶液中添加BBr₃ (883 mg，3.53 mmol)。使所得溶液升溫至室溫且在室溫下攪拌4小時。混合物冷卻至-40℃，用NaHCO₃淬滅且用DCM (30 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(MeOH/二氯甲烷 = 0-5%)純化，得到呈黃色固體狀之所需產物(55 mg，25.6%產率)。ESI-MS *m/z*: 610.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.20 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 6.87-6.77 (m, 3H), 6.20-6.15 (dd, *J* = 2, 16.8 Hz, 1H), 5.75-5.72 (dd, *J* = 2.4, 10.8 Hz, 1H), 4.13-4.09 (m, 2H), 3.92-3.75 (m, 8H), 3.36-3.34 (m, 2H), 3.19-3.16 (m, 1H), 2.55-2.31 (m, 8H), 1.60-1.57 (m, 1H), 0.40-0.38 (m, 2H), 0.28-0.27 (m, 2H)。

實例12

1-(4-(6-氯-2-((1-環丙基哌啶-4-基)甲氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



實例12提供根據方法L的例示性程序

4-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)甲氧基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹

唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在0℃下，向(1-環丙基哌啶-4-基)甲醇(258 mg, 1.67 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加NaH (67 mg, 1.67 mmol, 60%於油中)。混合物在0℃下攪拌30分鐘，添加4-(2,6-二氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(400 mg, 0.83 mmol)且所得混合物在室溫下攪拌16小時。此混合物用飽和NH₄Cl溶液淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(5-10%甲醇/二氯乙烷)純化，得到所需產物(150 mg, 28%產率)。

1-(4-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)甲氧基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

向4-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)甲氧基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(150 mg, 0.28 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加TFA (2.5 mL)，且所得混合物在室溫下攪拌2小時。真空濃縮混合物。殘餘物添加至Et₃N (83.6 mg, 0.83 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物中。混合物攪拌5分鐘且隨後添加丙烯醯氯(25 mg, 0.28 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌0.5小時，倒入水中且隨後用二氯甲烷萃取。有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(1-2%甲醇/二氯甲烷)純化，得到所需產物(100 mg, 61%產率)。

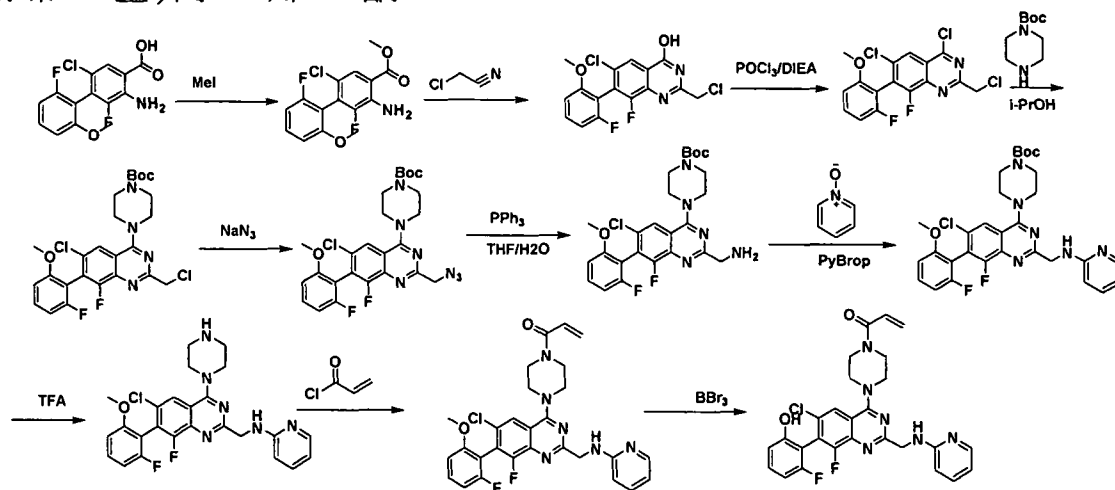
1-(4-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)甲氧基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

在-78℃下，向1-(4-(2-((1-環丙基哌啶-4-基)甲氧基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(100 mg, 0.167 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加BBr₃ (418 mg, 1.67 mmol)且所得混合物在室溫下攪拌1小時。此混合物用飽和NaHCO₃淬

滅且用二氯甲烷萃取。有機層用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(5-10%甲醇/二氯乙烷)純化，得到呈固體狀之所需產物(28 mg，29%產率)。ESI-MS *m/z*: 584.3 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.28 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 6.87-6.79 (m, 3H), 6.20-6.16 (dd, *J* = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.77-5.73 (dd, *J* = 2.1, 10.0 Hz, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.89-3.76 (m, 8H), 2.97 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.24-1.16 (m, 4H), 0.41 (m, 2H), 0.28 (m, 2H)。

實例13

1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-((吡啶-2-基胺基)甲基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



實例13提供根據方法M之例示性程序

3-胺基-6-氯-2,2'-二氟-6'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸甲酯

將3-胺基-6-氯-2,2'-二氟-6'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(2 g，6.41 mmol)及K₂CO₃ (1.33 g，9.62 mmol)溶解於DMF (20 mL)中，添加CH₃I (0.994 g，7.05 mmol)且所得混合物在室溫下攪拌2小時。混合物分配於水與乙酸乙酯之間。有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 3:1)純化，得到呈灰白色固體狀之所需產物(1.9 g，90.3%產率)。ESI-MS *m/z*:

328.0 $[M+H]^+$ 。

6-氯-2-(氯甲基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-醇

將3-胺基-6-氯-2,2'-二氟-6'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸甲酯(1.85 g, 5.67 mmol)及2-氯乙腈(2.2 g, 28.37 mmol)溶解於1,4-二噁烷(80 mL)中，HCl氣體蒸發至溶液中30分鐘。所得混合物在100℃下攪拌16小時。混合物分配於水與乙酸乙酯之間。有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 3:1)純化，得到呈灰白色固體狀之所需產物(1.85 g, 88.5%產率)。ESI-MS m/z : 371.1 $[M+H]^+$ 。

4,6-二氯-2-(氯甲基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉

將6-氯-2-(氯甲基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-醇(1.9 g, 5.14 mmol)溶解於POCl₃ (40 mL)中，添加DIPEA (4 mL)且所得混合物在110℃下攪拌16小時。真空濃縮混合物且殘餘物分配於水與乙酸乙酯之間。有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 4:1)純化，得到呈灰白色固體狀之所需產物(1.1 g, 55.3%產率)。

4-(6-氯-2-(氯甲基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

4,6-二氯-2-(氯甲基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉(1.1 g, 2.84 mmol)及哌嗪-1-甲酸第三丁酯(791 mg, 4.25 mmol)於異丙醇(100 mL)中之溶液在80℃下攪拌2小時。混合物分配於水與乙酸乙酯之間。有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚= 0-50%)純化，得到呈黃色固體狀之所需產物(650 mg, 42.6%產率)。

4-(2-(疊氮基甲基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

向4-(6-氯-2-(氯甲基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(650 mg, 1.21 mmol)於DMSO (10 mL)中之攪拌溶液中添加NaN₃ (118 mg, 1.81 mmol)且所得混合物在60℃下攪拌1小時。混合物分配於水與乙酸乙酯之間。有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 3:1)純化，得到呈灰白色固體狀之所需產物(600 mg, 90.1%產率)。

4-(2-(胺基甲基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

將4-(2-(疊氮基甲基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸酯(600 mg, 1.09 mmol)及PPh₃ (574 mg, 2.18 mmol)溶解於THF (10 mL)及H₂O (10 mL)中，且所得混合物在室溫下攪拌16小時。真空濃縮混合物且殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 3:1)純化，得到粗製所需產物(600 mg)。ESI-MS *m/z*: 520.7 [M+H]⁺。

4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-((吡啶-2-基胺基)甲基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

向4-(2-(胺基甲基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(600 mg, 1.15mmol)、吡啶N-氧化物(120 mg, 1.26 mmol)及Py-BrOP (804 mg, 1.73 mmol)之攪拌溶液中添加DIEA (445 mg, 3.45 mmol)且所得混合物在室溫下攪拌2小時。混合物分配於水與乙酸乙酯之間。有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 3:1)純化，得到呈灰白色固體狀之所需產物(450 mg, 66.1%產率)。ESI-MS *m/z*: 597.3 [M+H]⁺。

N-((6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-(哌嗪-1-基)喹啉-2-基)甲基)吡啶-2-胺

將4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-((吡啶-2-基胺基)甲基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸酯(450 mg, 0.76 mmol)溶解於2,2,2-三氟乙酸(10 mL)中。所得混合物在室溫下攪拌2小時。真空濃縮混合物以移除TFA。添加NaHCO₃溶液以調節pH>7, 且接著用乙酸乙酯萃取。真空濃縮有機層, 得到呈黃色固體狀之所需產物(330 mg, 87.8%產率)。

1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-((吡啶-2-基胺基)甲基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

將N-((6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-(哌嗪-1-基)喹啉-2-基)甲基)吡啶-2-胺(330 mg, 0.667 mmol)及Et₃N (80.8 mg, 0.801 mmol)溶解於二氯甲烷(20 mL)中且冷卻至-78℃, 添加丙烯醯氯(61 mg, 0.337 mmol)至溶液中。所得混合物在室溫下攪拌10分鐘, 添加NaHCO₃溶液以調節pH>7, 且用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(二氯甲烷/MeOH = 30:1)純化, 得到呈灰白色固體狀之所需產物(220 mg, 60%產率)。ESI-MS *m/z*: 551.6 [M+H]⁺。

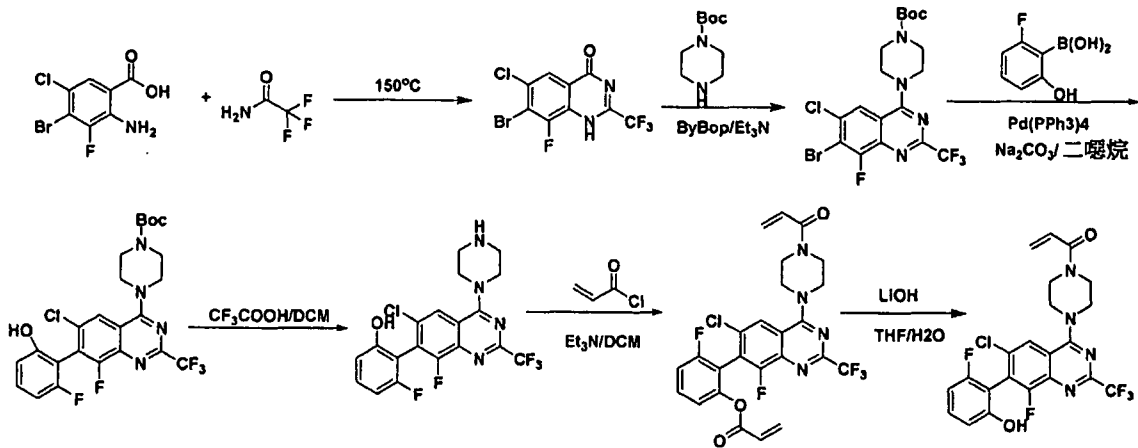
1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-((吡啶-2-基胺基)甲基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

將1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-((吡啶-2-基胺基)甲基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(220 mg, 0.4 mmol)溶解於二氯甲烷(20 mL)中且混合物冷卻至-78℃, 逐滴添加BBr₃ (1.0 g, 4 mmol)至溶液中。使所得混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌4小時。混合物冷卻至-30℃且添加NaHCO₃溶液以調節pH>7, 且接著用二氯甲烷萃取。有機層用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(二氯甲烷/MeOH = 30:1), 接著藉由製備型HPLC純化, 得到呈灰白色固體狀之所需產物(40 mg, 18.7%產率)。ESI-MS

m/z : 537.7 $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 10.30 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93-7.92 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 6.90-6.80 (m, 4H), 6.66-6.64 (m, 1H), 6.50-6.47 (m, 1H), 6.20-6.15 (m, 1H), 5.76-5.73 (m, 1H), 4.61-4.59 (m, 2H), 3.87-3.68 (m, 8H)。

實例14

1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(三氟甲基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



實例14提供根據方法O之例示性程序。

7-溴-6-氯-8-氟-2-(三氟甲基)喹啉-4(1H)-酮

2-氨基-4-溴-5-氯-3-氟苯甲酸(2.0 g, 7.49 mmol)及2,2,2-三氟乙醯胺(2.54 g, 22.5 mmol)之混合物在 150°C 下攪拌48小時。混合物用EtOAc (150 mL)萃取。有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到所需產物(500 mg, 19%產率)。

4-(7-溴-6-氯-8-氟-2-(三氟甲基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

7-溴-6-氯-8-氟-2-(三氟甲基)喹啉-4(1H)-酮(500 mg, 1.45 mmol)、哌嗪-1-甲酸第三丁酯(537 mg, 2.89 mmol)、三乙胺(439 mg, 4.35 mmol)及六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基鎂(1.5 g, 2.89 mmol)於THF (15 mL)中之混合物在 50°C 下攪拌16小時。混合物用EtOAc (150 mL)萃取。有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃

縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到所需產物(600 mg，81%產率)。ESI-MS m/z : 513.3[M+H]⁺。

4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(三氟甲基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

4-(7-溴-6-氯-8-氟-2-(三氟甲基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(250 mg，0.48 mmol)、2-氟-6-羥苯基酮酸(449 mg，2.91 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (56 mg，0.048 mmol)及Na₂CO₃ (257 mg，2.43 mmol)於1,4-二噁烷/H₂O (10 mL/2 mL)中之混合物在100℃下在氬氣下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(二氯甲烷/甲醇= 100:1)純化，產生呈灰白色固體狀之所需產物(130 mg，49%產率)。ESI-MS m/z : 545.2 [M + H]⁺。

2-(6-氯-8-氟-2-(三氟甲基)-4-(哌嗪-1-基)喹啉-7-基)-3-氟苯酚

在室溫下，向4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(三氟甲基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(130 mg，0.24 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)且所得混合物在室溫下攪拌1小時。真空濃縮混合物。殘餘物分配於NaHCO₃溶液與乙酸乙酯之間。有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮，得到所需產物(100 mg，100%產率)。

丙烯酸2-(4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟-2-(三氟甲基)喹啉-7-基)-3-氟苯酯

在0℃下，向以上獲得之粗物質2-(6-氯-8-氟-2-(三氟甲基)-4-(哌嗪-1-基)喹啉-7-基)-3-氟苯酚(100 mg，0.238 mmol)於Et₃N (72 mg，0.71 mmol)及二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加丙烯醯氯(32 mg，0.35 mmol)，且所得混合物在0℃下攪拌2小時。反應混合物用飽和NaHCO₃水溶液淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機層用飽和NaHCO₃溶液及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮，得到粗產物(50 mg)，其直接

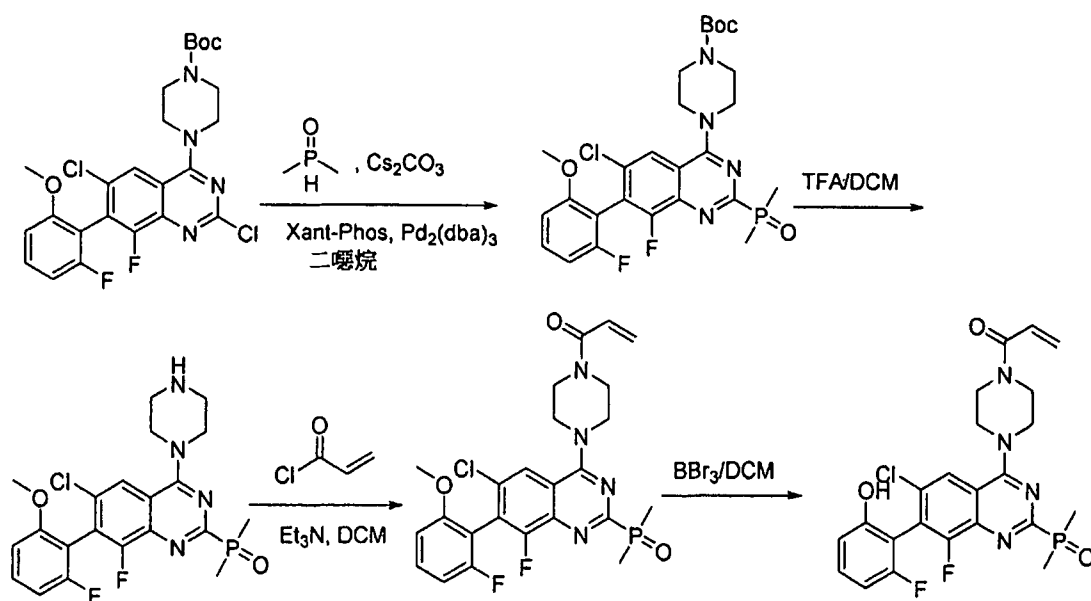
用於下一步驟中。

1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(三氟甲基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

將丙烯酸2-(4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟-2-(三氟甲基)喹啉-7-基)-3-氟苯酯(50 mg, 0.09 mmol)溶解於THF (5 mL)及H₂O (2.5 mL)之混合物中。添加LiOH.H₂O (37 mg, 0.92 mmol)且混合物在室溫下攪拌2小時。混合物倒入水中且用EtOAc萃取。有機層用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(1-5% MeOH/二氯甲烷)純化，得到呈白色固體狀之所需產物(30 mg, 65%產率)。ESI-MS *m/z*: 499.1 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 6.89-6.79 (m, 3H), 6.21-6.17 (dd, *J* = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.76-5.74 (dd, *J* = 2.1, 10.0 Hz, 1H), 4.10 (m, 4H), 3.88-3.79 (m, 8H)。

實例15

1-(4-(6-氯-2-(二甲基磷醯基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



實例15提供根據方法Q之例示性程序。

4-(6-氯-2-(二甲基磷醯基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)哌

噁-1-甲酸第三丁酯

4-(2,6-二氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)噁-1-甲酸第三丁酯(200 mg, 0.38 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (35 mg, 0.038 mmol)、 Cs_2CO_3 (372 mg, 1.14 mmol)、Xantphos (22 mg, 0.038 mmol)及二甲基氧化膦(118 mg, 1.52 mmol)於二噁烷(25 mL)中之混合物在 N_2 下回流攪拌5小時。使混合物冷卻至室溫且分配於乙酸乙酯與水之間。有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(1-2%甲醇/二氯甲烷)純化，得到呈固體狀之所需產物(129 mg, 60%產率)。

(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-(噁-1-基)喹啉-2-基)二甲基氧化膦

向4-(6-氯-2-(二甲基磷醯基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)噁-1-甲酸第三丁酯(129 mg, 0.23 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之混合物添加TFA (5 mL)，且所得混合物在室溫下攪拌2小時。真空濃縮混合物，得到粗產物(106 mg)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

1-(4-(6-氯-2-(二甲基磷醯基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)噁-1-基)丙-2-烯-1-酮

(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-(噁-1-基)喹啉-2-基)二甲基氧化膦(106 mg, 0.23 mmol)添加至 Et_3N (70 mg, 0.69 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物中。混合物攪拌5分鐘且隨後添加丙烯醯氯(25 mg, 0.27 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌0.5小時，倒入水中且隨後用二氯甲烷萃取。有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(1-2%甲醇/二氯甲烷)純化，得到呈固體狀之所需產物(60 mg, 51%產率)。

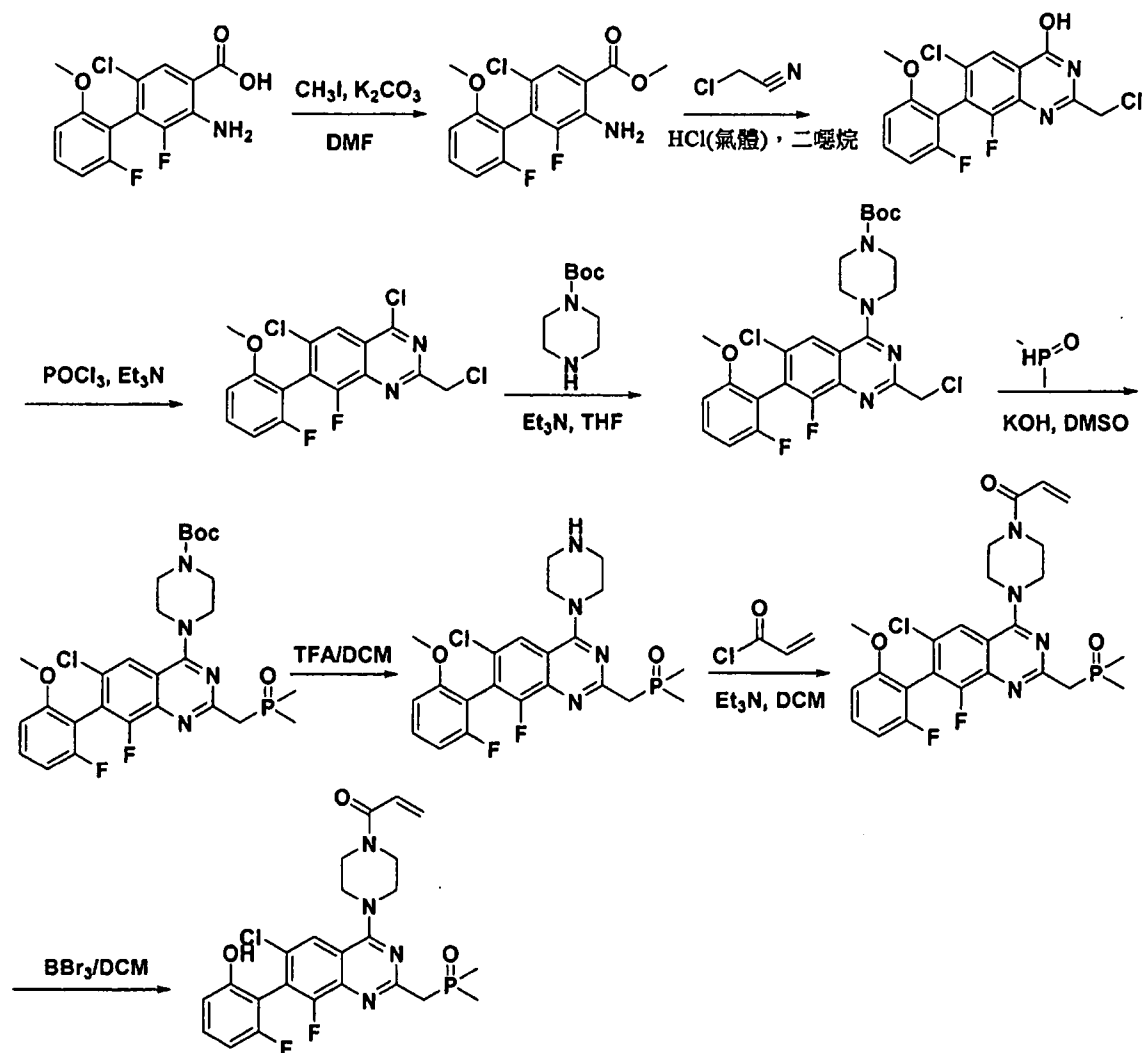
1-(4-(6-氯-2-(二甲基磷醯基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)噁-1-基)丙-2-烯-1-酮

-1-基)丙-2-烯-1-酮

在-78℃下，向1-(4-(6-氯-2-(二甲基磷醯基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(60 mg, 0.12 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中添加 BBr_3 (0.5 mL, 5.3 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌1小時。此混合物用飽和 NaHCO_3 淬滅且用二氯甲烷萃取。有機層用飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(5-10%甲醇/二氯甲烷)純化，得到呈固體狀之所需產物(30 mg, 52%產率)。ESI-MS m/z : **507.2** $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 10.35 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 6.88-6.80 (m, 3H), 6.18 (dd, $J = 2.4, 16.8$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J = 2.4, 10.0$ Hz, 1H), 4.03-4.01 (m, 4H), 3.85-3.77 (m, 4H), 1.78 (s, 3H), 1.75 (s, 3H)。

實例16

1-(4-(6-氯-2-((二甲基磷醯基)甲基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



實例16提供根據方法R之例示性程序。

3-胺基-6-氯-2,2'-二氟-6'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸甲酯

在室溫下，向3-胺基-6-氯-2,2'-二氟-6'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(2.0 g，6.4 mmol)於DMF (15 mL)中之混合物中添加K₂CO₃ (1.8 g，12.8 mmol)及CH₃I (1.1 g，7.7 mmol)，且所得混合物在室溫下攪拌1小時。混合物倒入水中，用乙酸乙酯萃取且用鹽水洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈固體狀之所需產物(2.0 g，95%產率)。

6-氯-2-(氯甲基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-醇

向3-胺基-6-氯-2,2'-二氟-6'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸甲酯(2.0 g，6.12 mmol)、2-氯乙腈(2.3 g，30.6 mmol)於二噁烷(30 mL)中之混合物中鼓泡HCl (氣體)持續1小時且所得混合物在100℃下攪拌15小

時。使混合物冷卻至室溫且分配於乙酸乙酯與水之間。有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(10-20%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈固體狀之所需產物(2.1 g，93%產率)。

4,6-二氯-2-(氯甲基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉

6-氯-2-(氯甲基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-醇(2.1 g，5.66 mmol)、 Et_3N (4 mL)於 POCl_3 (40 mL)中之混合物在 100°C 下攪拌15小時。真空濃縮混合物且分配於乙酸乙酯與水之間。有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮，得到粗產物(2.0 g)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

4-(6-氯-2-(氯甲基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

向4,6-二氯-2-(氯甲基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉(2.6 g，5.13 mmol)、 Et_3N (1.6 g，15.39 mmol)於THF (40 mL)中之混合物中添加哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.43 g，7.69 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌1小時，倒入水中且隨後用MeOH/DCM萃取。有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(20-50%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈固體狀之所需產物(2.0 g，72%產率)。

4-(6-氯-2-((二甲基磷醯基)甲基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

4-(6-氯-2-(氯甲基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，1.86 mmol)、KOH (312 mg，1.14 mmol)及二甲基氧化磷(435 mg，1.52 mmol)於DMSO (30 mL)中之混合物在 100°C 下攪拌15小時。使混合物冷卻至室溫且接著分配於乙酸乙酯與水之間。有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠

急驟管柱層析(1-5%甲醇/二氯甲烷)純化，得到呈固體狀之所需產物(400 mg，36%產率)。

((6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-(哌嗪-1-基)喹啉-2-基)甲基)二甲基氧化膦

向4-(6-氯-2-((二甲基磷醯基)甲基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(400 mg，0.69 mmol)於DCM (20 mL)中之混合物中添加TFA (5 mL)，且所得混合物在室溫下攪拌1小時。真空濃縮混合物，得到粗產物(200 mg)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

1-(4-(6-氯-2-((二甲基磷醯基)甲基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

((6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-(哌嗪-1-基)喹啉-2-基)甲基)二甲基氧化膦(200 mg，0.42 mmol)添加至Et₃N (127 mg，1.26 mmol)於DCM (15 mL)中之混合物中。混合物攪拌5分鐘且隨後添加丙烯醯氯(76 mg，0.84 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌0.5小時，倒入水中且隨後用MeOH/DCM萃取。有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(1-2%甲醇/二氯乙烷)純化，得到呈固體狀之所需產物(150 mg，68%產率)。

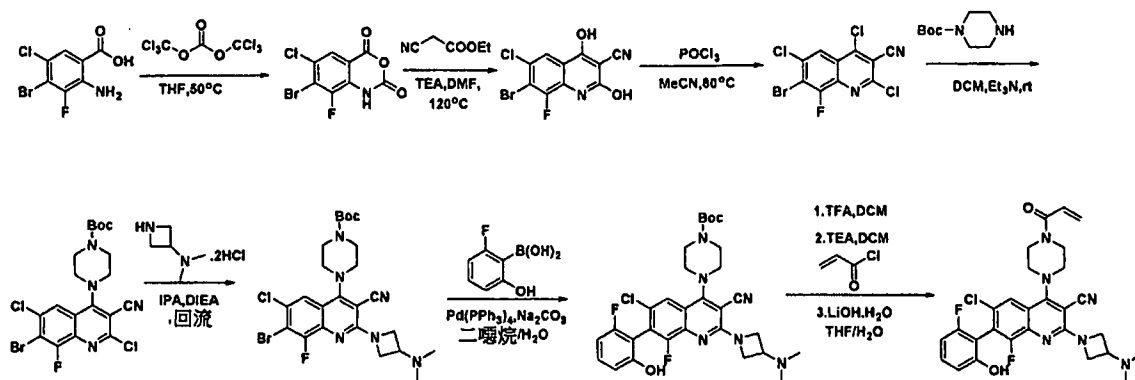
1-(4-(6-氯-2-((二甲基磷醯基)甲基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

在-78℃下，向1-(4-(6-氯-2-((二甲基磷醯基)甲基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(150 mg，0.28 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加BBr₃ (0.5 mL，5.3 mmol)且所得混合物在室溫下攪拌1小時。混合物倒入冰水中，添加NaHCO₃ (50 mL)且混合物用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(5-10%甲醇/二氯乙烷)純

化，得到呈固體狀之所需產物(90 mg，62%產率)。ESI-MS m/z : 521.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.31 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 6.88-6.80 (m, 3H), 6.18 (dd, $J = 2.4$, 16.8 Hz, 1H), 5.75 (dd, $J = 2.4$, 10.0 Hz, 1H), 3.92-3.77 (m, 8H), 3.45 (d, $J = 15.6$ Hz, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.54 (s, 3H)。

實例17

4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯-2-(3-(二甲基胺基)氮雜環丁-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-3-甲腈



實例17提供根據方法U之例示性方法。

7-溴-6-氯-8-氟-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮

將2-氨基-4-溴-5-氯-3-氟苯甲酸(5 g，18.6 mmol)溶解於250 mL單頸燒瓶中之THF (60 mL)中，接著冷卻至0°C，逐滴添加碳酸雙(三氯甲基)酯(5.52 g，18.6 mmol)。混合物升溫至50°C且在50°C下攪拌16小時。真空移除溶劑。殘餘物用乙酸乙酯溶解。混合物用鹽水及飽和NaHCO₃溶液洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚= 1:1)純化，得到呈黃色固體狀之所需化合物(2.3 g，42%產率)。

7-溴-6-氯-8-氟-2,4-二羥基喹啉-3-甲腈

7-溴-6-氯-8-氟-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(1.4 g，4.75 mmol)、2-氰基乙酸乙酯(806 mg，7.13 mmol)及Et₃N (1.92 g，19.01

mmol)於DMF (30 mL)中之混合物在120°C下在氬氣下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫且接著用1 M HCl洗滌。藉由過濾收集固體，乾燥且得到呈棕色固體狀之目標化合物(2.1 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟。

7-溴-2,4,6-三氯-8-氟喹啉-3-甲腈

含7-溴-6-氯-8-氟-2,4-二羟基喹啉-3-甲腈(1.8 g，5.67 mmol)之MeCN (5 mL)及POCl₃ (30 mL)在90°C下攪拌16小時。減壓蒸發混合物。殘餘物倒入二氯甲烷/Et₃N (200/10 mL)溶液中且用冰水洗滌。用乙酸乙酯萃取混合物。有機層經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮，得到呈棕色固體狀之所需產物(947 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟。

4-(7-溴-2,6-二氯-3-氟基-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

7-溴-2,4,6-三氯-8-氟喹啉-3-甲腈(200 mg，0.56 mmol)、哌嗪-1-甲酸第三丁酯(210 mg，1.13 mmol)及Et₃N (228 mg，2.25 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。混合物用飽和NaHCO₃溶液淬滅且分配於水與乙酸乙酯之間。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚= 1:4)純化，得到呈黃色固體狀之所需產物(268 mg，95%產率)。

ESI-MS *m/z*: 505.2 [M+H]⁺。

4-(7-溴-6-氯-3-氟基-2-(3-(二甲基胺基)氮雜環丁-1-基)-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

4-(7-溴-2,6-二氯-3-氟基-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(268 mg，0.53 mmol)、N,N-二甲基氮雜環丁-3-胺二鹽酸鹽(368 mg，2.12 mmol)及DIEA (549 mg，4.25 mmol)於*i*-PrOH (20 mL)中之混合物在120°C下攪拌1小時且隨後使其冷卻至室溫。混合物用飽和NaHCO₃溶液淬滅且分配於水與乙酸乙酯之間。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過

濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(MeOH/二氯甲烷 = 1:40)純化，得到呈黃色固體狀之所需產物(189 mg, 62%產率)。ESI-MS m/z : 569.3[M+H]⁺。

4-(3-氰基-2-(3-(二甲基胺基)氮雜環丁-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-6-甲基喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

4-(7-溴-6-氯-3-氰基-2-(3-(二甲基胺基)氮雜環丁-1-基)-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(189 mg, 0.33 mmol)、(2-氟-6-羥苯基)酮酸(208 mg, 1.33 mmol)、1.5 M Na₂CO₃溶液(0.56 mL, 0.84 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (38 mg, 0.033 mmol)於二噁烷(30 mL)及H₂O (2 mL)中之混合物在80°C下在氬氣下攪拌16小時。蒸發混合物。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(MeOH/二氯甲烷 = 1:40)純化，得到呈黃色固體狀之所需產物(85 mg, 19%產率)。ESI-MS m/z : 599.35[M+H]⁺。

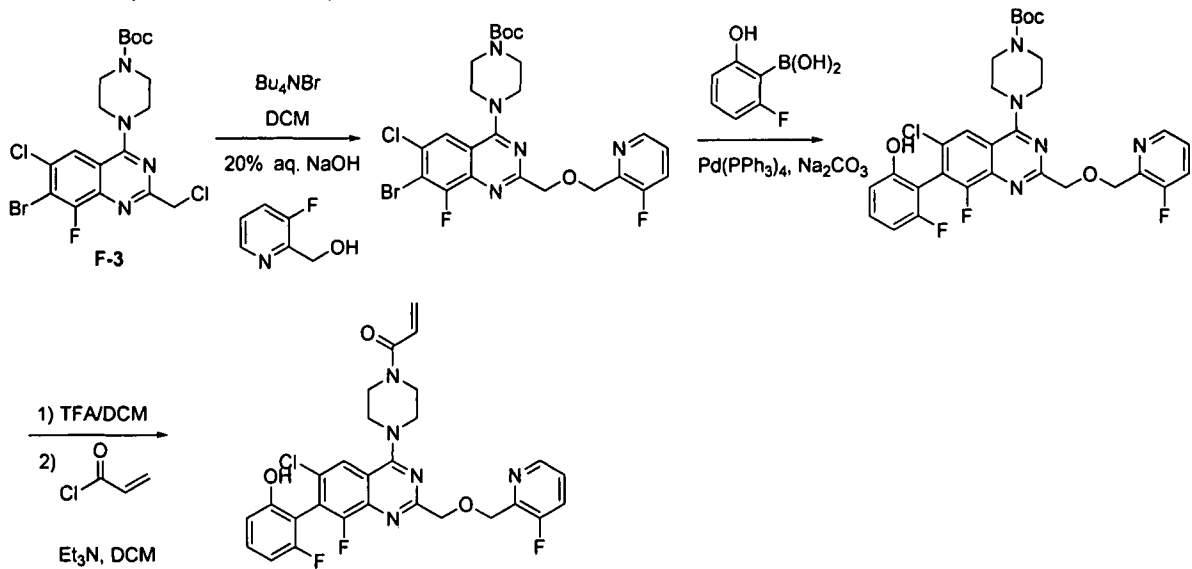
4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-2-(3-(二甲基胺基)氮雜環丁-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-6-甲基喹啉-3-甲腈

向4-(6-氯-3-氰基-2-(3-(二甲基胺基)氮雜環丁-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(85 mg, 0.14 mmol)於二氯甲烷(8 mL)中之混合物中添加TFA (2 mL)。混合物在室溫下攪拌2小時且隨後真空濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷(20 mL)中，在0°C下添加三乙胺(86 mg, 0.85 mmol)及丙烯醯氯(26 mg, 0.28 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌10分鐘且接著用飽和NaHCO₃溶液淬滅。用乙酸乙酯萃取混合物。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。將殘餘物溶解於THF (20 mL)及水(10 mL)中，添加LiOH·H₂O (30 mg, 0.71 mmol)。混合物在室溫下攪拌1.5小時，用1 M HCl調節pH = 8且用乙酸乙酯萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(MeOH/二氯甲烷 = 1:40)且接著藉由製備型TLC純化，得到呈黃色固體狀之所需產物(35 mg, 45%產率)。ESI-MS m/z :

553.3[M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.25 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 6.93-6.7 (m, 3H), 6.19 (dd, *J* = 2.4, 16.6 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 2.3, 10.3 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.07-4.04 (m, 2H), 3.86-3.83 (m, 4H), 3.62 (brs, 4H), 3.19-3.17 (m, 1H), 2.12 (s, 6H)。

實例 18

1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(((3-氟吡啶-2-基)甲氧基)甲基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



實例 18 提供根據通用合成方法 Q 的例示性製備。

4-(7-溴-6-氯-8-氟-2-(((3-氟吡啶-2-基)甲氧基)甲基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

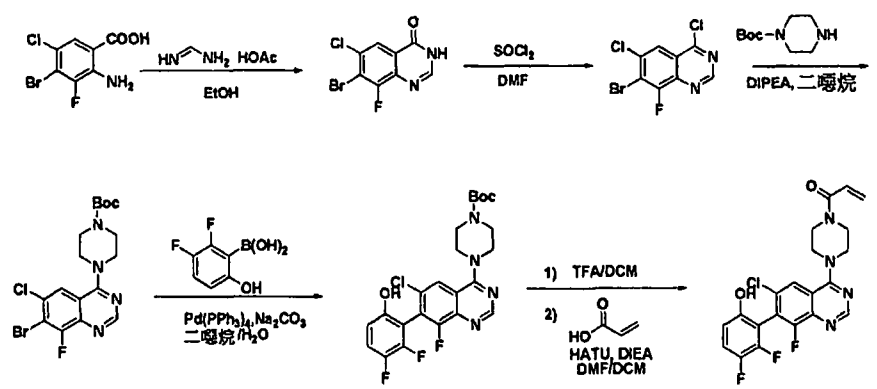
向 4-(7-溴-6-氯-2-(氯甲基)-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 (494 mg, 1 mmol)、(3-氟吡啶-2-基)甲醇 (381 mg, 3 mmol) 及 Bu₄NBr (322 mg, 1 mmol) 於 5 mL DCM 中之溶液中添加 5 mL 20% NaOH 水溶液。所得混合物在 50℃ 下於密封小瓶中攪拌 48 小時。使混合物冷卻至室溫且分配於 DCM 與水之間。有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物經由 Isolera One (MeOH/DCM = 0-10%) 純化，得到所需產物 (450 mg, 77% 產率)。

1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-(((3-氟吡啶-2-基)甲氧基)甲基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

以與實例3中1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)-2-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮之合成類似的方式，以兩步驟由4-(7-溴-6-氯-8-氟-2-(((3-氟吡啶-2-基)甲氧基)甲基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯製備標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.28 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 6.77-6.88 (m, 3H), 6.16 (d, *J* = 2.5, 14.5 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.70-3.98 (m, 8H); ESI-MS *m/z*: 569.6 [M+H]⁺。

實例19

1-(4-(6-氯-7-(2,3-二氟-6-羥苯基)-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



實例19提供根據通用合成方法R的例示性製備。

7-溴-6-氯-8-氟喹啉-4(3H)-酮

在室溫下，向2-胺基-4-溴-5-氯-3-氟苯甲酸(21.2 g，79.1 mmol)於EtOH (200 mL)中之溶液中添加乙酸甲脒(82 g，791 mmol)，且所得混合物在回流下攪拌16小時。真空濃縮混合物。殘餘物用H₂O沖洗且乾燥，得到呈灰色固體狀之所需產物(17.6 g，80%產率)。ESI-MS *m/z*: 278.9 [M+H]⁺。

7-溴-4,6-二氯-8-氟喹啉

7-溴-6-氯-8-氟喹啉-4(3H)-酮 (17.6 g, 63.43 mmol)、 SOCl_2 (300 mL)及DMF (12滴)之混合物在回流下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫且隨後真空濃縮，得到粗產物(19.6 g)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟。

4-(7-溴-6-氯-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在室溫下，向7-溴-4,6-二氯-8-氟喹啉(19.6 g, 65.6 mmol)於二氯甲烷(150 mL)中之溶液中添加哌嗪-1-甲酸第三丁酯(24.6 g, 197 mmol)及 Et_3N (27.5 mL, 197 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌40分鐘。混合物用二氯甲烷萃取。有機層用1 N HCl、水、飽和 NaHCO_3 溶液及鹽水洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮。殘餘物用石油醚/乙酸乙酯= 5:1之混合物濕磨，得到呈白色固體狀之所需產物(26 g, 89%產率)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.78 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2 Hz, 1H), 3.83-3.80 (m, 4H), 3.68-3.66 (m, 4H), 1.52 (s, 9H); **ESI-MS** m/z : 446.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

4-(6-氯-7-(2,3-二氟-6-羥苯基)-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯：

向密封試管中之4-(7-溴-6-氯-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(405 mg, 1.0 eq.)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加(2,3-二氟-6-羥苯基)酮酸(317 mg, 2.0 eq.)、tetrakis (211 mg, 0.2 eq.)及 Na_2CO_3 水溶液(1M, 3 mL)，且所得混合物在120°C下於微波反應器中攪拌1小時。冷卻後，將其過濾且分配於EtOAc與水之間。有機層用 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(DCM/MeOH = 10:1)純化，得到呈固體狀之所需產物(87 mg, 19%產率)。**ESI-MS** m/z : 495.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

1-(4-(6-氯-7-(2,3-二氟-6-羥苯基)-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯

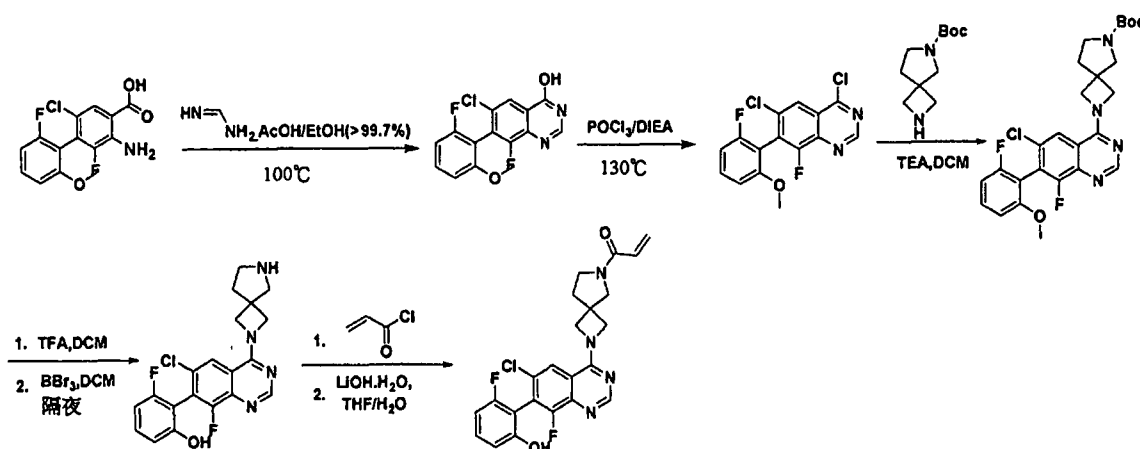
-1-酮

向4-(6-氯-7-(2,3-二氟-6-羥苯基)-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(87 mg, 1.0 eq.)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TFA (1.3 mL)且所得混合物在室溫下攪拌1.5小時。真空濃縮混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，用飽和NaHCO₃水溶液中中和，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。粗產物直接用於下一步驟中。

在-78℃下，添加DIEA (86 μl, 3.4 eq.)至丙烯酸(12 μL, 1.12 eq.)及HATU (67 mg, 1.12 eq.)於DCM/DMF (2 mL/2 mL)中之混合物中且所得混合物攪拌10分鐘。接著移除冷卻浴且在室溫下繼續攪拌20分鐘。在-78℃下，將其添加至含以上獲得之殘餘物之DCM (10 mL)中。反應混合物逐漸升溫至室溫且攪拌2小時。混合物用含20%異丙醇之DCM稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由管柱純化(DCM/MeOH = 10:1)純化，得到所需產物(23 mg, 經兩個步驟之29%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.29 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.44 (dd, *J* = 20, 9.5 Hz, 1H), 6.82 (m, 2 H), 6.17 (dd, *J* = 16.5, 2 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10, 2.0 Hz, 1H), 3.93-3.76 (m, 8H); ESI-MS *m/z*: 449.1 [M+H]⁺。

實例20

1-(2-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)丙-2-烯-1-酮



實例20提供根據方法S之例示性程序。

6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-醇

在室溫下，向3-胺基-6-氯-2,2'-二氟-6'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸 (8.1 g, 25.88 mmol)於EtOH (100 mL, >99.7%)中之溶液中添加乙酸甲脒(35 g, 336.4 mmol)且所得混合物在回流下攪拌16小時。真空濃縮反應混合物以移除EtOH且緩慢添加至H₂O中，過濾混合物且乾燥濾餅，得到呈白色固體狀之所需產物(7.5 g, 90.4%)。

4,6-二氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉

6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-醇 (10 g, 31.1 mmol)、POCl₃ (100 mL)及DIPEA (10 mL)之混合物在回流下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫且真空濃縮以移除POCl₃。殘餘物用乙酸乙酯溶解。有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(乙酸乙酯/石油醚= 2.5 -10%)純化，得到呈棕色固體狀之產物(9.3 g, 87.7%產率)。

2-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸第三丁酯

4,6-二氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉 (100 mg, 0.29 mmol)、2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸第三丁酯(80 mg, 0.37 mmol)、TEA (60 mg, 0.58 mmol)及二氯甲烷(5 mL)之混合物在室溫下攪拌0.5小時。混合物用飽和NaHCO₃溶液淬滅且分配於水與乙酸乙酯之間。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚= 1:5)純化，得到呈白色固體狀之所需產物 (120 mg, 80%產率)。

2-(6-氯-8-氟-4-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)喹啉-7-基)-3-氟苯酚

2-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸酯(120 mg, 0.23 mmol)、TFA (2 mL)及DCM (5 mL)

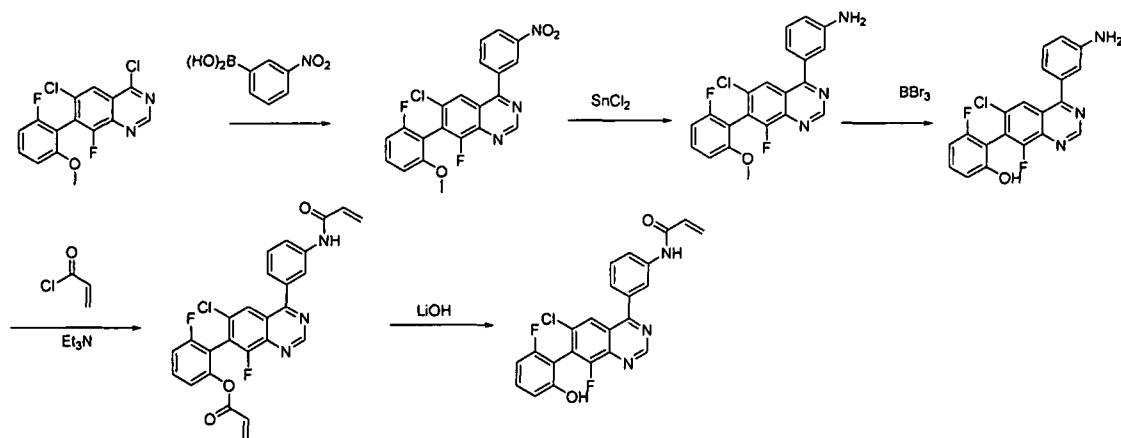
之混合物在室溫下攪拌1小時。真空濃縮混合物。將殘餘物溶解於DCM (5 mL)中且冷卻至-78℃，在-78℃下添加 BBr_3 (1 mL, 10.79 mmol)至混合物中。反應混合物在室溫下攪拌1小時。此混合物用飽和 NaHCO_3 淬滅且用二氯甲烷萃取。有機層用飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(5-10%甲醇/二氯乙烷)純化，得到呈固體狀之所需產物(20 mg, 21%產率)。

1-(2-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)丙-2-烯-1-酮

在室溫下，向2-(6-氯-8-氟-4-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)喹啉-7-基)-3-氟苯酚(20 mg, 0.05 mmol)及TEA (20 mg, 0.2 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之混合物中添加丙烯醯氯(6 mg, 1.2 mmol)且所得混合物在室溫下攪拌1小時。混合物用飽和 NaHCO_3 溶液淬滅。用乙酸乙酯萃取混合物。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，且真空濃縮。將殘餘物溶解於THF/ H_2O (3 mL/1.5 mL)中，添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (21 mg, 0.5 mmol)。混合物在室溫下攪拌1小時且隨後添加1 M HCl溶液以調節pH至6。用乙酸乙酯萃取混合物。有機層經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(DCM:MeOH = 50:1至20:1)純化得到粗化合物，其藉由製備型TLC進一步純化，得到呈白色固體狀之目標化合物(4 mg, 18%產率)。ESI-MS m/z : 457.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.40-8.38 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.46-6.38 (m, 2H), 5.79-5.72 (m, 1H), 4.50-4.43 (m, 4H), 3.88-3.78 (m, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 2.35-2.31 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 1 H)。

實例21

N-(3-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)苯基)丙烯醯胺



實例21提供根據方法T之例示性程序。

6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-(3-硝基苯基)喹啉

向4,6-二氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉(380 mg, 1.12 mmol)於THF (30 mL)中之攪拌溶液中添加3-硝基苯基硼酸(560 mg, 3.36 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (84 mg, 0.12 mmol)及 K_3PO_4 (1.2 g, 5.6 mmol)且所得混合物在80°C下在氮氣下攪拌隔夜。使混合物冷卻至室溫且分配於水與乙酸乙酯之間。有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮，得到呈灰白色固體狀之所需產物(180 mg, 42.2%產率)。

3-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)苯胺

向6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-(3-硝基苯基)喹啉(360 mg, 0.42 mmol)於 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (30 mL)中之溶液中添加 SnCl_2 (396 mg, 2.10 mmol)且所得混合物在70°C下攪拌5小時。混合物冷卻至室溫且分配於飽和 NaHCO_3 溶液(40 mL)與乙酸乙酯之間。有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 10:1)純化，得到呈灰白色固體狀之所需產物(140 mg, 83.3%產率)。

2-(4-(3-胺基苯基)-6-氯-8-氟喹啉-7-基)-3-氟苯酚

在-78°C下，向3-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)苯胺(140 mg, 0.35 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中逐滴添加 BBr_3 (880 mg, 3.5 mmol)且所得混合物在室溫下攪拌8小時。混合物

冷卻至 -10°C ，添加 NaHCO_3 溶液以調節 $\text{pH} > 7$ ，且接著用二氯甲烷萃取。有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)，接著藉由製備型 HPLC 純化，得到呈灰白色固體狀之所需產物(60 mg，44.6%產率)。

丙烯酸2-(4-(3-(丙烯醯胺基)苯基)-6-氯-8-氟喹啉-7-基)-3-氟苯酯

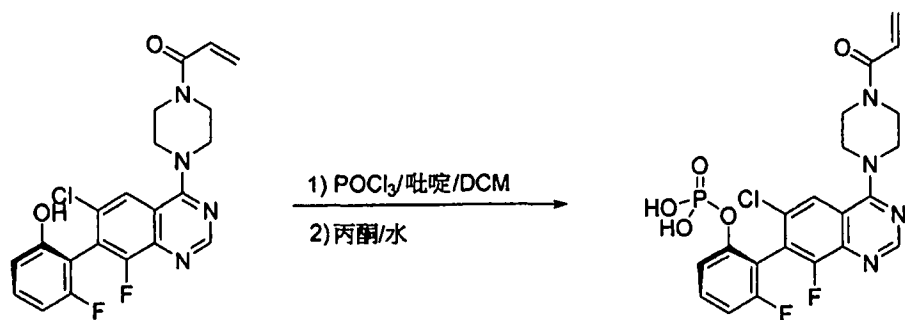
在 0°C 下，向2-(4-(3-胺基苯基)-6-氯-8-氟喹啉-7-基)-3-氟苯酚(60 mg，0.156 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加丙烯醯氯(72 mg，0.78 mmol)及 Et_3N (158 mg，1.56 mmol)，且所得混合物升溫至室溫並在室溫下攪拌3小時。混合物用 H_2O 淬滅且用二氯甲烷萃取。有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮，得到呈灰白色固體狀之粗製所需產物(75 mg，91.7%產率)。

N-(3-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)苯基)丙烯醯胺

向丙烯酸2-(4-(3-(丙烯醯胺基)苯基)-6-氯-8-氟喹啉-7-基)-3-氟苯酯(75 mg，0.143 mmol)於 THF (10 mL)及 H_2O (10 mL)中之溶液中添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (18 mg，0.428 mmol)且所得混合物在室溫下攪拌2小時。混合物分配於水與乙酸乙酯之間。有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)純化，得到呈灰白色固體狀之所需產物(30 mg，48%產率)。ESI-MS m/z : 438.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.47-10.42 (m, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14-8.13 (m, 1H), 7.96-7.94 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 1H), 6.91-6.84 (m, 2H), 6.51-6.45 (m, 1H), 6.34-6.29 (dd, $J = 2.0, 16.8$ Hz, 1H), 5.83-5.80 (dd, $J = 2.0, 10.4$ Hz, 1H)。

實例22

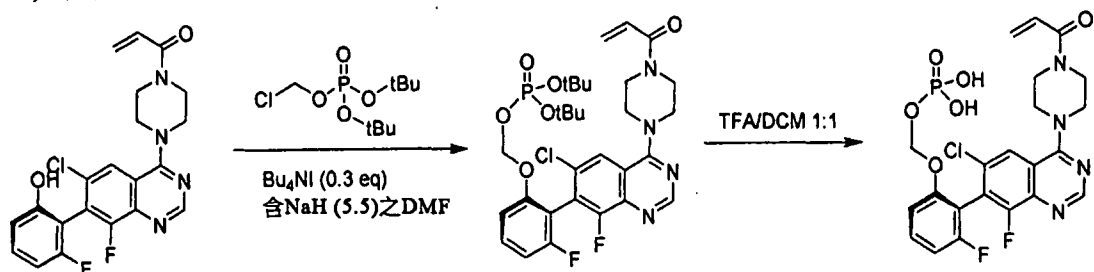
磷酸二氫2-(4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟喹啉-7-基)-3-氟苯酯



在0℃下在氮氣下，向(S)-1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(400 mg，0.93 mmol)於無水DCM (5 mL)中之攪拌溶液(根據上文通用程序製備)中添加吡啶(1.54 g，19.5 mmol)，接著緩慢添加含POCl₃溶液(1.42 g，9.3 mmol)之5 mL 無水DCM (經10分鐘)。在POCl₃添加之後，反應混合物在0℃下攪拌2小時。反應物接著藉由逐滴添加丙酮/水之1:1混合物(6 mL)淬滅且所得混合物在室溫下攪拌隔夜。真空濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到所需產物(274 mg，58%產率)。ESI-MS *m/z*: 511.0 [M+H]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.91 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.5, 15.5 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 8.5, 8.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 10.5, 17.0 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 2.5, 17.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 2.5, 11.5 Hz, 1H), 3.75-3.95 (m, 8H)。

實例23

磷酸二氫(S)-(2-(4-(4-丙烯醯基吡嗪-1-基)-6-氯-8-氟喹啉-7-基)-3-氟苯氧基)甲酯



磷酸(S)-(2-(4-(4-丙烯醯基吡嗪-1-基)-6-氯-8-氟喹啉-7-基)-3-氟苯氧基)甲酯二第三丁酯

將(S)-1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)吡嗪-1-基)

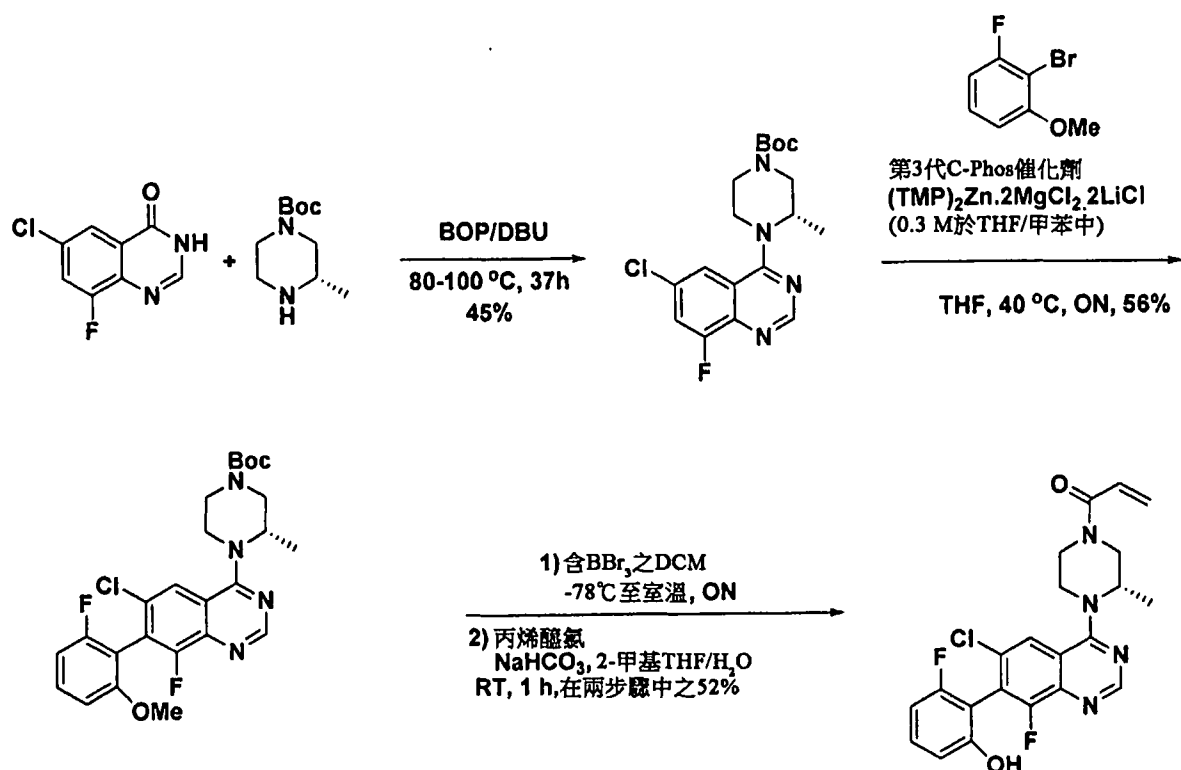
丙-2-烯-1-酮 (722 mg, 1.68 mmol)、氫化鈉 (60%, 370 mg, 9.2 mmol)、碘化四丁銨 (208 mg, 0.56 mmol) 裝入燒瓶中且冷卻至 -78°C 。將磷酸二第三丁酯(氯甲酯) (2.7 g, 10.4 mmol) 溶解於冷的 DMF (4 mL) 中且分數份添加。添加 THF (2 mL) 以在 -78°C 下溶解混合物。劇烈攪拌反應物且在 4 小時緩慢升溫至 0°C ，且所得混合物在室溫下再攪拌 4 小時。反應物用 DCM (100 mL) 稀釋，過濾，冷卻至 -78°C 且用冰處理。反應物接著升溫至室溫，用鹽水及水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮。所獲得之殘餘物在矽膠上 (0-6% 甲醇/DCM) 純化，得到所需產物。產物直接用於下一步驟。ESI-MS m/z : 653.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

磷酸二氫(S)-(2-(4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟喹啉-7-基)-3-氟苯氧基)甲酯

將磷酸(S)-(2-(4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟喹啉-7-基)-3-氟苯氧基)甲酯二第三丁酯(約 1.1 g, 1.68 mmol) 溶解於 DCM/TFA 之 1:1 混合物 (2 mL) 中。混合物在室溫下劇烈攪拌 20 分鐘，洗提去除溶劑且接著藉由製備型 HPLC (5-60% MeCN/水) 純化，得到所需產物 (138 mg, 15% 產率)。ESI-MS m/z : 541.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.69 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.60 (q, $J_1 = 6.4$ Hz, $J_2 = 12.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 13.6$ Hz), 6.17 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 13.6$ Hz, 1H), 5.74 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz), 5.48 (m, 2H), 3.90-6.70 (br m, 12)。

實例 24

1-((3S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮之合成



實例24提供根據通用合成方法V的例示性製備。

(S)-4-(6-氯-8-氟喹啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

向800 mg (4.04 mmol, 1.0 eq.) 6-氯-8-氟喹啉-4(3H)-酮及BOP (1.1 eq.)於乙腈中之混合物中依次添加DBU (1.3 eq.)及(S)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.1 eq.)。所得混合物在80-100°C下攪拌37小時。混合物冷卻，真空濃縮且隨後分配於水與乙酸乙酯之間。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析(0-10% MeOH/二氯甲烷之逐步梯度)純化，得到所需產物(685 mg, 45%產率)。

(3S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

火焰乾燥之圓形瓶(在真空下抽空且用N₂填充)裝備有機械攪拌且裝入(S)-4-(6-氯-8-氟喹啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(685 mg, 1.80 mmol, 1.0 eq.)於無水THF中之溶液。逐滴添加雙(2,2,6,6-四甲基哌啶基)鋅、氯化鋰、氯化鎂複合物((TMP)₂Zn·2 MgCl₂·2 LiCl)

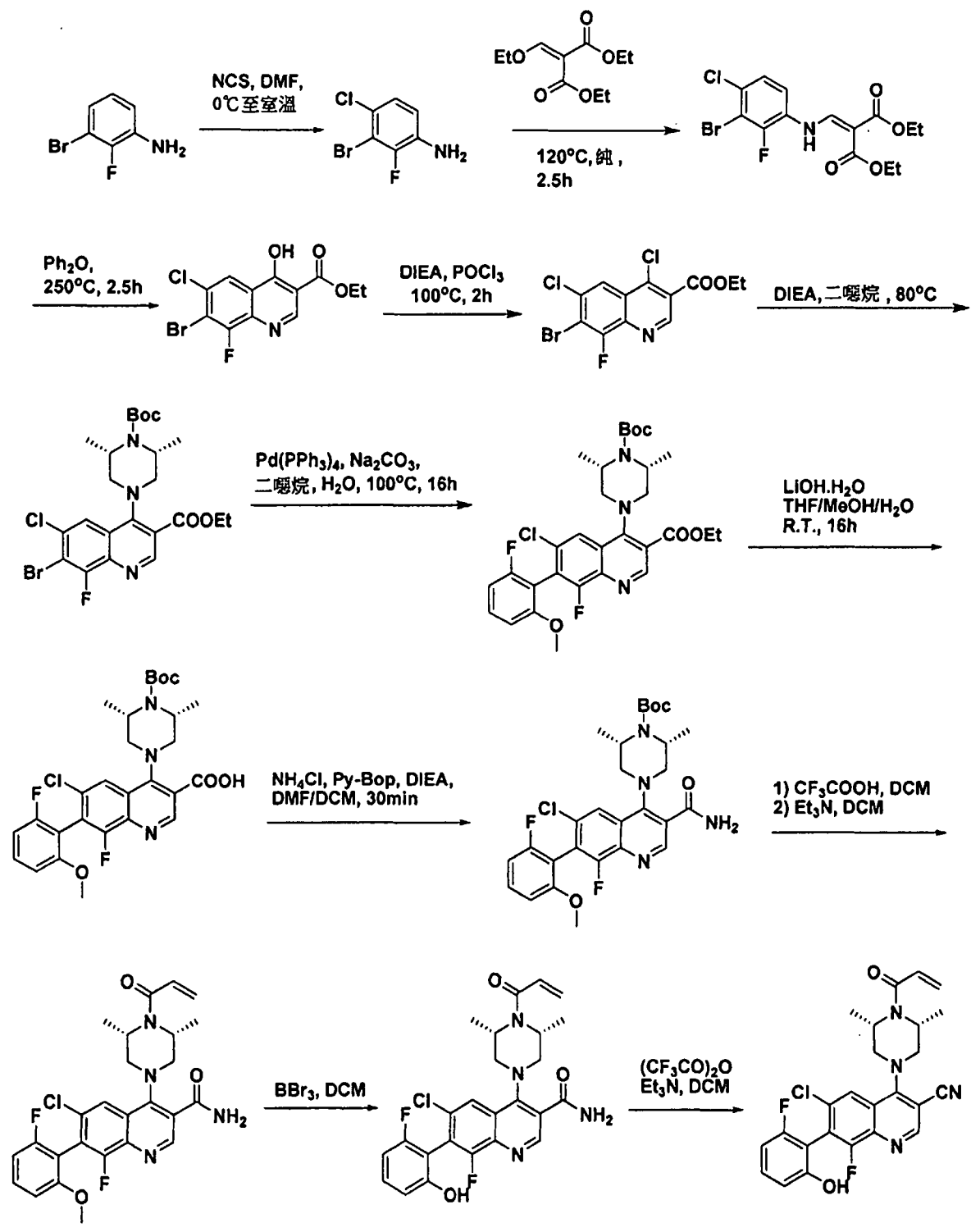
(於THF/甲苯中之0.35 M溶液，1.0 eq.)。使反應物在室溫下攪拌45分鐘且隨後藉由鼓泡氮氣經過溶液而脫氣15分鐘。添加固體2-溴-1-氟-3-甲氧基苯(1.0 eq.)及第3代CPhos預催化劑(0.1 eq.)，且所得混合物在40℃下攪拌16小時。真空濃縮反應混合物，溶解於乙酸乙酯中，在冰浴中冷卻且用飽和氯化銨與H₂O之1:1溶液淬滅。分離各層且用乙酸乙酯萃取水層。合併之有機層乾燥(Na₂SO₄)，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析(20%-30% EtOAc/己烷之逐步梯度)純化，得到所需產物(504 mg，56%產率)。

1-((3S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

在-78℃下，含BBr₃之二氯甲烷(1M，6.0 eq.)逐滴添加至(3S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(228 mg，0.45 mmol，1.0 eq.)於二氯甲烷中之溶液中。在添加完成之後，反應物升溫至室溫且懸浮液攪拌19小時。反應物冷卻至0℃且用冰/水淬滅。再添加水且分離各層。收集水層。用水萃取有機層。濃縮合併之水層，添加2-MeTHF及固體NaHCO₃ (20.0 eq.)。使反應混合物攪拌5分鐘。在室溫下添加丙烯醯氯(2.5 eq.)且所得混合物在室溫下攪拌1小時。接著添加5 N NaOH (0.5 mL)以淬滅反應物，隨後添加1 mL 1 N HCl用於中和。分離有機層且用乙酸乙酯萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析(0-10% MeOH/二氯甲烷之逐步梯度)純化，得到所需產物(104 mg，52%產率)。ESI-MS *m/z*: 445.1 [M + H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.27 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.39-7.34 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.87-6.80 (m, 3H), 6.21-6.16 (m, 1H), 5.43 (dd, *J* = 10, 2.5 Hz, 1H), 4.78 (寬 s, 1H), 4.40-3.96 (m, 4H), 3.70-3.61 (m, 2H), 1.30 (s, 3H)。

實例25

4-((3R,5S)-4-丙烯醯基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥
苯基)喹啉-3-甲腈之合成



實例25提供根據通用合成方法W的例示性製備。

3-溴-4-氯-2-氟苯胺

在室溫下，向3-溴-2-氟苯胺(1.9 g，10 mmol)於DMF (10 mL)中

之溶液中添加NCS (1.4 g, 10.5 mmol)且所得混合物在室溫下攪拌16小時。混合物倒入冰水中且用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 30:1)純化，得到所需產物(1.15 g, 51%產率)。ESI-MS m/z : 225.9 [M + H]⁺。

2-((3-溴-4-氯-2-氟苯胺基)亞甲基)丙二酸二乙酯

3-溴-4-氯-2-氟苯胺(2.3 g, 10.2 mmol)及2-(乙氧基亞甲基)丙二酸二乙酯(2.42 g, 11.22 mmol)之混合物在120°C下攪拌3小時。使混合物冷卻至室溫，添加石油且所得混合物在室溫下攪拌1小時。藉由過濾收集沈澱物且乾燥，得到所需產物(2.76 g, 68.7%產率)。ESI-MS m/z : 395.9 [M + H]⁺。

7-溴-6-氯-8-氟-4-羥基喹啉-3-甲酸乙酯

將2-((3-溴-4-氯-2-氟苯胺基)亞甲基)丙二酸二乙酯(2.76 g, 6.99 mmol)懸浮於Ph₂O (20 mL)中。混合物在250°C下攪拌2小時。使混合物冷卻至室溫且隨後添加100 mL石油醚。藉由過濾收集白色固體且用石油醚(100 mL)沖洗，得到所需產物(1.85 g, 76%產率)。ESI-MS m/z : 349.9 [M + H]⁺。

7-溴-4,6-二氯-8-氟喹啉-3-甲酸乙酯

7-溴-6-氯-8-氟-4-羥基喹啉-3-甲酸乙酯(1.85 g, 5.31 mmol)及POCl₃ (10 mL)之混合物在回流下攪拌4小時。使混合物冷卻至室溫且真空濃縮，得到粗產物(1.41 g)。

7-溴-4-((3R,5S)-4-(第三丁氧基羰基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟喹啉-3-甲酸乙酯

7-溴-4,6-二氯-8-氟喹啉-3-甲酸乙酯(552 mg, 1.50 mmol)、(2R,6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(644 mg, 3.0 mmol)、DIPEA (774 mg, 6.0 mmol)於二噁烷(40 mL)中之混合物在90°C下在氬氣下攪

拌2小時。混合物冷卻至室溫且隨後真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 3:1)純化，得到呈黃色固體狀之所需產物(794 mg，94.7%產率)。ESI-MS m/z : 546.3 $[M + H]^+$ 。

4-((3R,5S)-4-(第三丁氧基羰基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-3-甲酸乙酯

在氬氣下，向7-溴-4-((3R,5S)-4-(第三丁氧基羰基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟喹啉-3-甲酸乙酯(794 mg，1.46 mmol)及(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸(1.24 g，7.29 mmol)及 Na_2CO_3 (464 mg，4.37 mmol)於 H_2O (20 mL)及二噁烷(80 mL)中之混合物中添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (201 mg，0.17 mmol)且所得混合物在90℃下攪拌16小時。真空濃縮混合物且殘餘物藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 4:1)純化，得到所需產物(178 mg，20.7%產率)。

4-((3R,5S)-4-(第三丁氧基羰基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-3-甲酸

向4-((3R,5S)-4-(第三丁氧基羰基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-3-甲酸乙酯(178 mg，0.30 mmol)於THF (10 mL)及水(10 mL)中之混合物中添加氫氧化鋰(51 mg，1.21 mmol)且所得混合物在室溫下攪拌16小時。混合物用2M NaOH (30 mL)稀釋且用50%乙酸乙酯/石油醚萃取。水相藉由1 M HCl酸化且用乙酸乙酯萃取。真空濃縮有機層，得到粗產物(189 mg)，其直接用於下一步驟中。

(2R,6S)-4-(3-胺甲鹽基-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

向4-((3R,5S)-4-(第三丁氧基羰基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-3-甲酸(189 mg，0.34 mmol)及 NH_4Cl (54 mg，1.01 mmol)及Py-BOP (350 mg，0.67 mmol)於DMF (20 mL)中

之混合物中添加DIPEA (174 mg, 1.34 mmol)且所得混合物在室溫下攪拌30分鐘。混合物分配於水與乙酸乙酯之間。真空濃縮有機層且殘餘物藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/MeOH = 30:1)純化，得到粗產物(310 mg)。ESI-MS m/z : 561.4 $[M + H]^+$ 。

4-((3R,5S)-4-丙烯醯基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-3-甲醯胺

向(2R,6S)-4-(3-胺甲醯基-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(310 mg)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物中添加TFA (3 mL)且所得混合物在室溫下攪拌30分鐘。混合物逐滴添加至2M NaOH (40 mL)與乙酸乙酯(40 mL)之攪拌混合物中。丙烯醯氯(1.5 mL)逐滴添加至反應物中。用乙酸乙酯萃取混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析(DCM/MeOH = 30:1)純化，得到所需產物(84 mg)。ESI-MS m/z : 515.30 $[M + H]^+$ 。

4-((3R,5S)-4-丙烯醯基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-3-甲醯胺

在-78℃下，向4-((3R,5S)-4-丙烯醯基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-3-甲醯胺(84 mg, 0.16 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物中添加 BBr_3 (409 mg, 1.63 mmol)且所得混合物在室溫下攪拌2小時。混合物倒入冰水中，分配於乙酸乙酯與 NaHCO_3 溶液之間。有機層經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮，得到所需產物(57 mg)。ESI-MS m/z : 501.2 $[M + H]^+$ 。

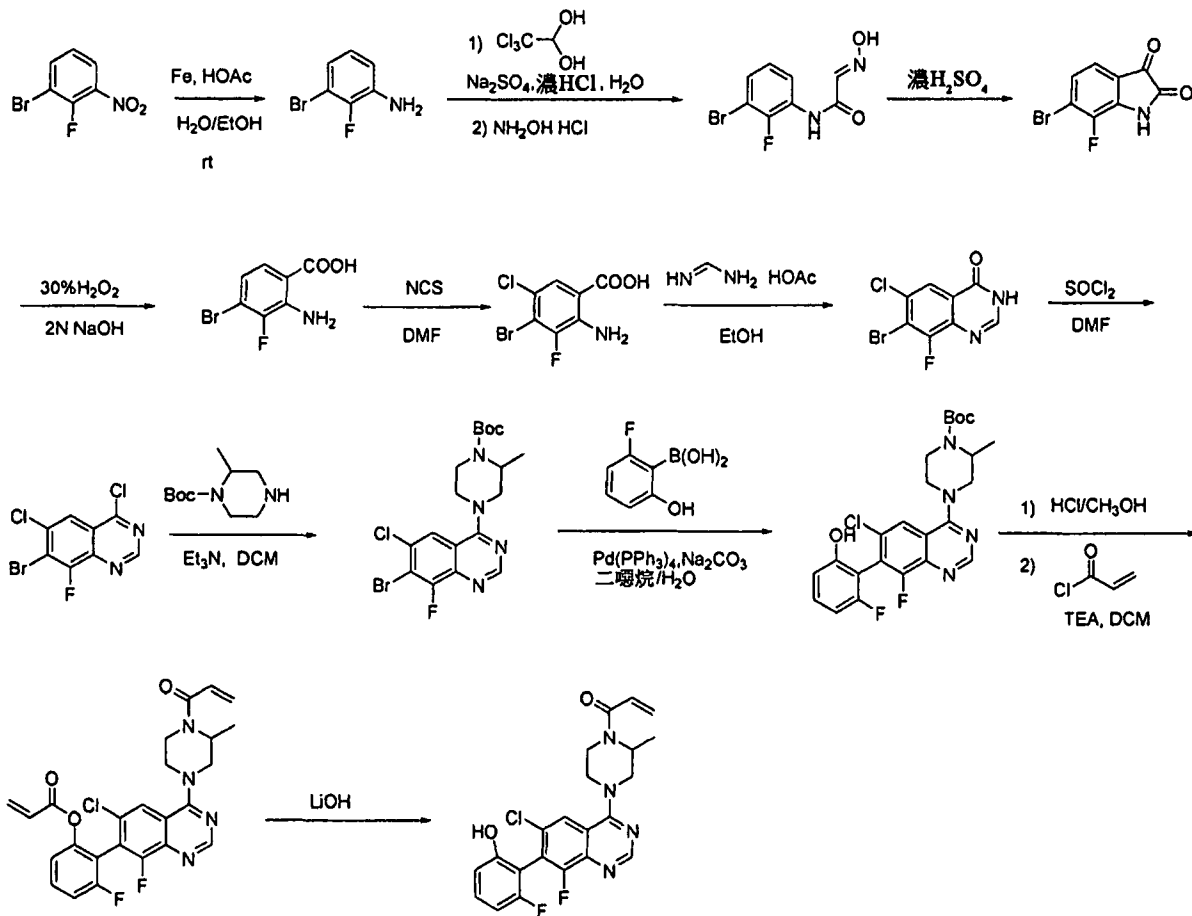
4-((3R,5S)-4-丙烯醯基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-3-甲腈

向4-((3R,5S)-4-丙烯醯基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-3-甲醯胺(57 mg)及 Et_3N (10 mL)之溶液中添加 $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (1.5 mL)。混合物在室溫下攪拌10分鐘且用水(50 mL)淬

減。混合物藉由DCM (10 mL×2)萃取。有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/MeOH = 50:1)，接著藉由製備型TLC純化，得到所需產物(30 mg，35%產率)。
ESI-MS *m/z*: 483.2 [M + H]⁺; **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.45 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.42 (t, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 15.6 Hz, 1H), 6.90 (m, 3H), 6.23 (dd, *J*₁ = 1.6 Hz, *J*₂ = 16.4 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J*₁ = 2.0 Hz, *J*₂ = 10.4 Hz, 1H), 4.63 (m, 2H), 3.76 (m, 4H), 1.53 (m, 6H)。

實例26

1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮之合成



實例26提供根據通用合成方法U的例示性製備。

3-溴-2-氟苯胺

在室溫下，向1-溴-2-氟-3-硝基苯(50 g，228.4 mmol)、HOAc

(41.1 g, 685.2 mmol)、EtOH (420 mL)及H₂O (140 mL)之混合物中逐份添加鐵粉(38.4 g, 685.2 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌16小時且隨後用NaOH (5 N)溶液中中和。接著用乙酸乙酯萃取混合物。有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟管柱層析(石油醚)純化，得到呈棕色油狀之粗產物(48 g, 111%產率)。

N-(3-溴-2-氟苯基)-2-(羥亞胺基)乙醯胺

2,2,2-三氯乙烷-1,1-二醇(37.7 g, 228.6 mmol)及Na₂SO₄ (243.5 g, 1714.5 mmol)之混合物在60℃下溶解於水(600 mL)中形成澄清溶液。添加3-溴-2-氟苯胺(36 g, 190.5 mmol)。接著，混合物在60℃下攪拌1小時，隨後添加35% HCl水溶液(31.7 mL, 381 mmol)。接著，此混合物在60℃下攪拌1小時。接著添加羥胺鹽酸鹽(65.7 g, 952.5 mmol)。所得混合物在60℃下攪拌4小時且在100℃下攪拌16小時。接著形成黃色沈澱物。混合物冷卻至室溫，過濾固體，用水洗滌且在空氣中乾燥，得到所需產物(38.9 g, 78%產率)。

6-溴-7-氟吡啶-2,3-二酮

在60℃下，向濃硫酸(270 mL)添加N-(3-溴-2-氟苯基)-2-(羥亞胺基)乙醯胺(29.4 g, 113.1 mmol)。溫度升高至90℃且維持1小時。接著，TLC顯示起始物質完全耗盡。反應混合物冷卻至室溫且倒入冰中以得到黃色沈澱物。接著用乙酸乙酯萃取混合物。有機層用水、飽和NaHCO₃及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/乙酸乙酯=200:1至20:1)純化，得到呈黃色固體狀之粗製所需產物(18.9 g, 68%產率)。ESI-MS *m/z*: 278.9 [M + H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.75 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 5.7, 7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H)。

2-胺基-4-溴-3-氟苯甲酸

在0℃下，向6-溴-7-氟吡啶-2,3-二酮(18.9 g, 77.5 mmol)於2 N

NaOH (350 mL)中之混合物中添加 H_2O_2 (30%, 40 mL)。接著，混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌16小時。混合物用 Na_2SO_3 淬滅，且溶液用濃HCl酸化以調節 $\text{pH} = 2$ 。形成沈澱物，過濾且在空氣中乾燥，得到呈白色固體狀之所需產物(17 g, 94%產率)。

2-胺基-4-溴-5-氯-3-氟苯甲酸

在室溫下，向2-胺基-4-溴-3-氟苯甲酸(17 g, 72.6 mmol)於DMF (200 mL)中之溶液中添加NCS (10.2 g, 76.2 mmol)，混合物在70°C下攪拌16小時。混合物冷卻至室溫且倒入冷鹽水中，過濾沈澱物，用水洗滌且乾燥，得到呈白色固體狀之所需產物(14.6 g, 75%產率)。ESI-MS m/z : 269.8 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

7-溴-6-氯-8-氟喹啉-4(3H)-酮

在室溫下，向2-胺基-4-溴-5-氯-3-氟苯甲酸(21.2 g, 79.1 mmol)於EtOH (200 mL)中之溶液中添加乙酸甲脒(82 g, 791 mmol)。混合物在回流下攪拌16小時。接著蒸發混合物，固體用 H_2O 洗滌，經空氣乾燥，得到呈灰色固體狀之所需產物(17.6 g, 80%產率)。ESI-MS m/z : 278.9 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

7-溴-4,6-二氯-8-氟喹啉

7-溴-6-氯-8-氟喹啉-4(3H)-酮(2 g, 7.21 mmol)、 SOCl_2 (30 mL)及DMF (2滴)之混合物在回流下攪拌16小時。混合物冷卻至室溫且真空濃縮，得到粗產物(2.4 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟。

4-(7-溴-6-氯-8-氟喹啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在室溫下，向7-溴-4,6-二氯-8-氟喹啉(2.4 g, 8.25 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中之溶液中添加2-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(3.3 g, 16.5 mmol)及 Et_3N (5.3 g, 41.25 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌40分鐘。混合物用二氯甲烷萃取。有機層用1 N HCl、水、飽和 NaHCO_3 溶液及鹽水洗滌。有機經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。殘餘物用石油醚/乙酸

乙酯= 5:1之混合物洗滌，得到呈白色固體狀之所需產物(2.8 g，74%產率)。

4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

4-(7-溴-6-氯-8-氟喹啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1 g，2.18 mmol)、2-氟-6-羥基苯基酮酸(1.7 g，10.9 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (252 mg，0.218mmol)及Na₂CO₃ (693 mg，6.54mmol)於1,4-二噁烷/H₂O (40 mL/10 mL)中之混合物在90℃下在氬氣下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇= 100:1)純化，得到所需產物(700 mg，65%產率)。ESI-MS *m/z*: 491.2 [M + H]⁺。

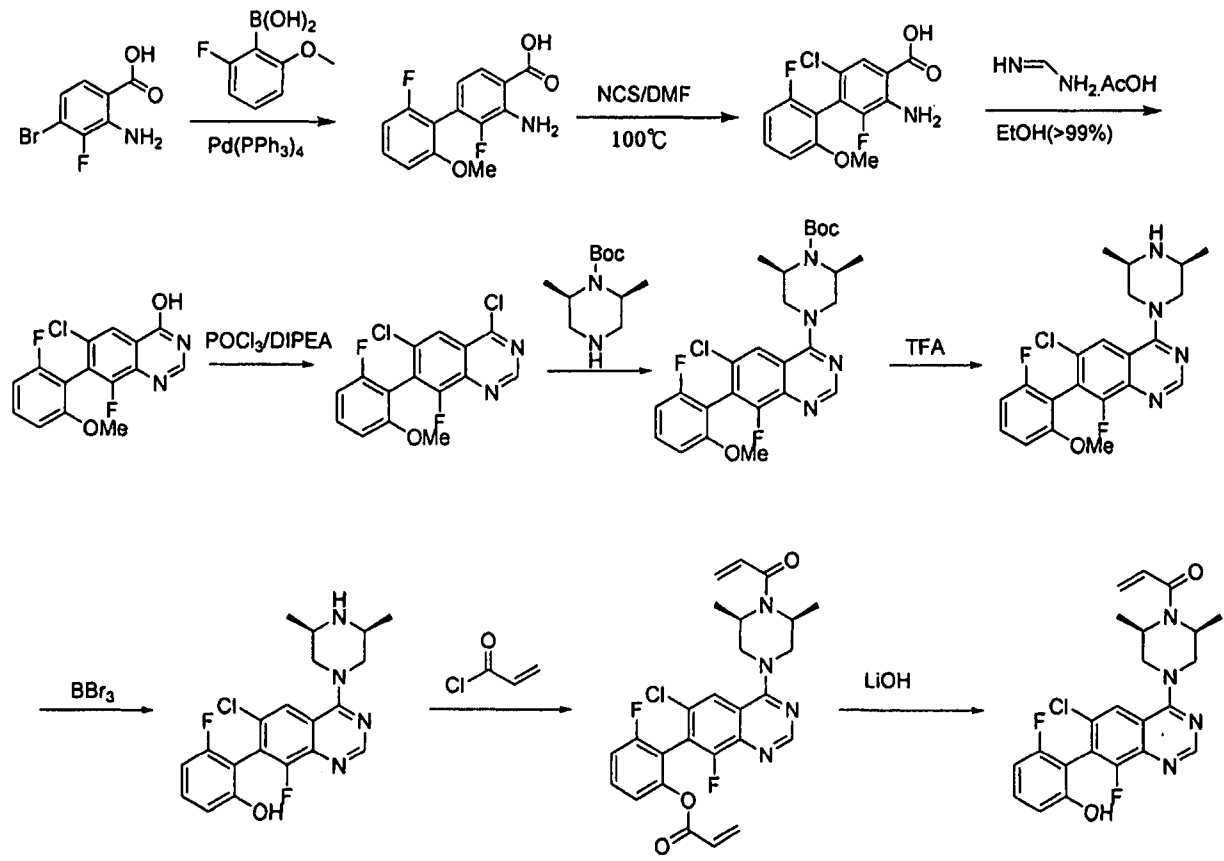
1-(4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(150 mg，0.30mmol)及HCl於MeOH (10 mL，4 N)中之混合物在室溫下攪拌1小時。真空濃縮混合物以產生粗產物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。將以上獲得之粗物質溶解於Et₃N (157 mg，1.55 mmol)及二氯甲烷(15 mL)中且冷卻至-20℃。向此混合物中添加丙烯醯氯(69 mg，0.76 mmol)。所得混合物在0℃下攪拌2小時。反應混合物用飽和NaHCO₃溶液淬滅且接著用乙酸乙酯萃取。有機層用飽和NaHCO₃溶液及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。將殘餘物溶解於THF/H₂O (10 mL/2 mL)中，添加LiOH·H₂O (52 mg，1.24 mmol)且攪拌所得混合物1小時。混合物藉由1 N HCl水溶液及NaHCO₃水溶液調節pH至8且隨後用乙酸乙酯萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(二氯甲烷/甲醇= 20:1)純化，得到產物(32 mg，在3個步驟中之23%產率)。ESI-MS *m/z*: 445.1

[M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.34 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 6.89-6.77 (m, 3H), 6.17 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.70-4.52 (m, 1H), 4.34-4.32 (m, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.53-3.52 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 1.13 (m, 3H)。

實例27

1-((2S,6R)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮之合成



實例27提供根據通用合成方法U的例示性製備。

a3-胺基-2,2'-二氟-6'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸

向2-胺基-4-溴-3-氟苯甲酸(10 g, 43 mmol)於1,4-二噁烷(400 mL)及H₂O (100 mL)中之攪拌溶液中添加2-氟-6-甲氧苯基硼酸(36 g, 213 mmol)、肆(三苯基磷)鈰(2.5 g, 2.15 mmol)及Na₂CO₃ (27 g, 258 mmol)。混合物脫氣且用N₂回填數次，且接著加熱至100°C並攪拌隔

夜。使混合物冷卻至室溫，添加水(500 mL)且接著用乙酸乙酯萃取(200 mL×2)。棄去有機層，且將1 M HCl溶液添加至水相中以調節pH<3。水相用乙酸乙酯(200 mL×2)萃取，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮，得到呈白色固體狀之所需產物(11 g，92%產率)。

ESI-MS *m/z*: 280.1 [M+H]⁺。

3-胺基-6-氯-2,2'-二氟-6'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸

在室溫下，向3-胺基-2,2'-二氟-6'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(11 g，39.6 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)中之溶液中添加N-氯丁二醯亞胺(5.27 g，39.6 mmol)。所得混合物在100℃下攪拌1小時。使混合物冷卻至室溫，且反應混合物緩慢添加至水(300 mL)中。過濾混合物且乾燥濾餅，得到呈棕色固體狀之所需產物(11.5 g，93.1%產率)。

6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-醇

向3-胺基-6-氯-2,2'-二氟-6'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(8.1 g，25.8 mmol)於EtOH (>99%) (150 mL)中之混合物中添加乙酸甲脒(35 g，336.4 mmol)。混合物在100℃下攪拌隔夜。真空濃縮反應混合物且添加水。過濾混合物且乾燥濾餅，得到呈淡黃色固體狀之所需產物(7.5 g，90.3%)。

4,6-二氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉

6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-醇(10 g，31.1 mmol)於POCl₃ (100 mL)及DIPEA (10 mL)中之混合物在回流下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫且真空濃縮以移除POCl₃。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(乙酸乙酯/石油醚= 2.5-10%)純化，得到呈棕色固體狀之產物(9.3 g，88%產率)。

(2S,6R)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在室溫下，向4,6-二氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉(250 mg, 0.733 mmol)於二噁烷(30 mL)中之溶液中添加DIEA (303 mg, 2.35 mmol)及(2S,6R)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(251 mg, 1.17 mmol)。所得混合物在90℃下攪拌30分鐘。真空濃縮混合物且殘餘物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚= 1:3)純化，得到所需產物(346 mg, 91%產率)。ESI-MS m/z : 519.3 $[M + H]^+$

6-氯-4-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉

向(2S,6R)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(346 mg, 0.67 mmol)於DCM (8 mL)中之溶液中添加TFA (2 mL)，且所得混合物在室溫下攪拌2小時。真空濃縮混合物。殘餘物用乙酸乙酯萃取且用NaHCO₃水溶液洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈固體狀之所需產物(263 mg, 94%產率)。ESI-MS m/z : 419.1 $[M + H]^+$ 。

2-(6-氯-4-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-8-氟喹啉-7-基)-3-氟苯酚

在-78℃下，向6-氯-4-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉(263 mg, 0.63 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液中添加BBr₃ (784 mg, 3.14 mmol)且所得混合物在室溫下攪拌2小時。混合物倒入冰水中且用乙酸乙酯萃取。有機層用NaHCO₃水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇= 20:1)純化，得到所需產物(160 mg, 63%產率)。ESI-MS m/z : 405.1 $[M + H]^+$ 。

丙烯酸2-(4-((3S,5R)-4-丙烯鹽基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟喹啉-7-基)-3-氟苯酯

在0℃下，向2-(6-氯-4-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-8-氟喹啉-7-基)-3-氟苯酚(80 mg, 0.19 mmol)及Et₃N (120 mg, 1.19 mmol)於

DCM (20 mL)中之溶液中添加丙烯醯氯(143 mg, 1.58 mmol)且所得混合物攪拌30分鐘。混合物用二氯甲烷萃取且用NaHCO₃水溶液洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物(130 mg)。

1-((2S,6R)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥苯基)喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

向丙烯酸2-(4-((3S,5R)-4-丙烯醯基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟喹啉-7-基)-3-氟苯酯(130 mg, 粗物質)於THF (5 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(83 mg, 1.98 mmol)，且所得混合物在室溫下攪拌1小時。混合物用1 N HCl酸化以調節pH至8且接著用乙酸乙酯萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(二氯甲烷/甲醇= 20:1)純化，得到產物(51 mg, 在2個步驟中之56%產率)。ESI-MS *m/z*: 459.1 [M + H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.36 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.40 (t, *J*₁ = 7.2 Hz, *J*₂ = 14.4 Hz, 1H), 6.89 (m, 3H), 6.21 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.75 (m, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 1.40 (m, 6H)。

實例28

化合物之生物化學分析

製備測試化合物於DMSO (Fisher目錄號BP-231-100)中的10 mM儲備溶液。將載有GDP的經his標記之KRAS G12C 1-169蛋白於緩衝液(20 mM Hepes、150 mM NaCl、1 mM MgCl₂)中稀釋至2 μM。如下測試化合物活性：

在96孔儲存盤中，將化合物於DMSO中稀釋至50倍最終測試濃度。化合物儲備溶液在使用之前加以渦旋且仔細地觀測任何沈澱跡象。如下進行稀釋：

- 對於100 μM最終化合物濃度，將化合物稀釋至5000 μM (5 μl 10 mM化合物儲備液 + 5 μl DMSO)且藉由吸移來充分混合。

- 對於30 μM 最終化合物濃度，將化合物稀釋至1500 μM (3 μl 10 mM化合物儲備液 + 17 μl DMSO)且藉由吸移來充分混合。

- 對於10 μM 最終化合物濃度，將化合物稀釋至500 μM (2 μl 10 mM化合物儲備液 + 38 μl DMSO)且藉由吸移來充分混合。

將49 μl 儲備蛋白質溶液添加至96孔PCR盤(Fisher目錄號1423027)之各孔中。使用12通道移液器將1 μl 經50倍稀釋的化合物添加至PCR盤之適當孔中。藉由200 μl 多通道移液器上/下吸移來小心地且充分地混合反應物。用鋁板密封件充分密封盤且在室溫下於抽屜中儲存30分鐘、2小時或24小時。接著向各孔中添加5 μl 含2%甲酸(Fisher目錄號A117)之DI H_2O ，隨後使用移液管混合。接著用鋁制密封件再密封盤且在乾冰上儲存，直至如下所述進行分析。

上述分析法係根據以下兩種程序之一，藉由質譜法來分析：

RapidFire/TOF分析：

MS儀器設定為正極性、2 GHz解析度及低質量(1700)模式且使其平衡30分鐘。接著校準儀器，切換為擷取模式且加載適當方法。

再平衡30分鐘時間之後，操作空白批料(亦即，緩衝液)以確保設備正確操作。樣品在37°C解凍10分鐘，短暫離心且轉移至工作台。在孔A1及H12中外加1 μL 500 μM 內標物肽，且分析盤以2000 $\times$ g離心5分鐘。接著操作該方法且記錄各個別孔之質量。

將各孔之質量(需要其積分資料)貼至盤圖譜(plate map)中且自分析中輸出。同樣輸出內標物之質量。針對+19電荷狀態提取50 ppm之資料，且使用外加之內標物及積分來指定孔A1之身分。波峰數據係以TOF清單形式輸出且針對+20、21、22、23、24及25電荷狀態獨立地重複上述步驟。

Q-Exactive分析：

使用連接至Q Exactive Plus質譜儀(Thermo Scientific)之Dionex

RSLCnano系統(Thermo Scientific)量測KRAS G12C蛋白物質之質量及峰強度。

各取20 mL樣品，依600 $\mu\text{l min}^{-1}$ 之流速，與20%溶劑A (含0.1%甲酸之 H_2O)及80%溶劑B (含0.1%甲酸之乙腈)一起裝載於維持在40°C下的Aeris™ 3.6 μm WIDEPOR C4 200 Å, LC Column 50×2.1 mm管柱上。在注射以下樣品之前，液相層析條件為20%溶劑B持續1分鐘，20%至60%溶劑B持續1.5分鐘，60%至90%溶劑持續0.5分鐘，90%溶劑B持續0.2分鐘，90%至20%溶劑B持續0.2分鐘且接著平衡1.6分鐘。在整個樣品分析中，流速維持在600 $\mu\text{l min}^{-1}$ 下。

質譜儀在曲線模式下以17500之解析度、5次微掃描、使用50毫秒最大注射時間及AGC目標1e6進行操作，且記錄範圍介於800-1850 m/z之全部質量。HCD截留氣體經最佳化以便對完整蛋白達最大敏感性。離子化方法為電噴霧離子化，其使用4kV之噴霧電壓，套氣流設定成50 au，輔助氣流設定成10 au且掃描氣流設定成1 au。毛細管離子轉移溫度為320°C且S-透鏡RF水準設定成50電壓。使用蛋白解卷積軟體(Thermo Scientific)使樣品中蛋白物質之電荷包封解卷積。

使用Thermo蛋白解卷積套裝軟體分析資料。簡言之，所觀測之各物質的電荷包封經定量解卷積以測定各親本物質(經修飾或未經修飾之蛋白)的質量及強度。基於經解卷積之峰值強度計算修飾%。

其他活體外分析如下：

細胞生長之抑制：

如下評定且證明本發明化合物抑制RAS介導之細胞生長的能力。將表現野生型或突變型RAS的細胞以每孔5,000個細胞之密度塗覆於白色透明底96孔盤中。塗覆之後，添加本文所揭示之化合物之前，允許細胞附著約2小時。一定小時(例如24小時、48小時或72小時細胞生長)之後，藉由使用Cell Titer Glo試劑(Promega)，根據製造商說明書

量測總ATP含量來測定細胞增殖。藉由分析半對數區間之8點化合物劑量反應(自100 μM遞減)來測定增殖EC50。

RAS介導之信號轉導之抑制：

如下評定且證明本文所揭示之化合物抑制RAS介導之信號傳導的能力。表現野生型或突變型RAS (諸如G12C、G12V或G12A)的細胞使用本發明化合物或不使用(對照細胞)本發明化合物處理。藉由一或多種本發明化合物抑制RAS信號傳導係藉由與對照細胞相比，用一或多種本發明化合物處理之細胞的磷酸化MEK、磷酸化ERK、磷酸化RSK及/或Raf結合之穩態含量降低來證明。

表1中之各種化合物根據以上方法測試且發現以至少約10%之程度共價結合至KRAS G12C (亦即，發現孔中存在之至少約10%蛋白共價結合至測試化合物)。

表6

代表性結構(I)之化合物的活性*

編號	結合%	編號	結合%	編號	結合%	編號	結合%
I-1	+++	I-2	+	I-3	+++	I-4	++
I-5	+	I-6	+++	I-7	++	I-8	+++
I-9	++	I-10	+++	I-11	+++	I-12	++
I-13	+++	I-14	+++	I-15	+++	I-16	+++
I-17	++	I-18	+++	I-19	++	I-20	+++
I-21	+	I-22	++	I-23	++	I-24	+++
I-25	+++	I-26	+++	I-27	+++	I-28	+
I-29	+++	I-30	+++	I-31	+++	I-32	+
I-33	+++	I-34	+++	I-35	++	I-36	+++
I-37	+++	I-38	+++	I-39	+++	I-40	+++
I-41	+++	I-42	+++	I-43	+++	I-44	+++
I-45	+++	I-46	+++	I-47	+++	I-48	+++
I-49	+++	I-50	++	I-51	+++	I-52	+
I-53	+++	I-54	+	I-55	+++	I-56	+++
I-57	+++	I-58	+++	I-59	+++	I-60	++
I-61	+++	I-62	+++	I-63	+++	I-64	+++
I-65	+++	I-66	+++	I-67	+++	I-68	+++
I-69	+++	I-70	+++	I-71	+++	I-72	+++
I-73	+++	I-74	+++	I-75	+++	I-76	+++
I-77	+++	I-78	+++	I-79	+	I-80	+++
I-81	+	I-82	+++	I-83	+++	I-84	+++
I-85	+++	I-86	+++	I-87	+++	I-88	+

編號	結合%	編號	結合%	編號	結合%	編號	結合%
I-89	+++	I-90	+++	I-91	+++	I-92	+++
I-93	+++	I-94	+++	I-95	+++	I-96	+
I-97	+++	I-98	+	I-99	+++	I-100	+++
I-101	+++	I-102	+	I-103	+++	I-104	+
I-105	+++	I-106	+++	I-107	+++	I-108	+++
I-109	+++	I-110	+++	I-111	+	I-112	+++
I-113	+++	I-114	+++	I-115	+++	I-116	+++
I-117	+	I-118	+++	I-119	+	I-120	++
I-121	+++	I-122	+++	I-123	+++	I-124	+++
I-125	+++	I-126	+	I-127	+++	I-128	+++
I-129	+++	I-130	+++	I-131	+++	I-132	+++
I-133	++	I-134	+++	I-135	+++	I-136	+++
I-137	+++	I-138	+++	I-139	+++	I-140	+++
I-141	+++	I-142	+++	I-143	+++	I-144	+++
I-145	+++	I-146	+++	I-147	++	I-148	+++
I-149	+++	I-150	+++	I-151	+++	I-152	+++
I-153	+++	I-154	+++	I-155	+++	I-156	+++
I-157	+++	I-158	+++	I-159	+++	I-160	+++
I-161	+++	I-162	+	I-163	+++	I-164	++
I-165	++	I-166	++	I-167	++	I-168	+++
I-169	++	I-170	++	I-171	++	I-172	+++
I-173	+	I-174	+	I-175	++	I-176	++
I-177	+++	I-178	++	I-179	+	I-180	+++
I-181	+	I-182	+	I-183	+++	I-184	+
I-185	+	I-186	++	I-187	+	I-188	++
I-189	++	I-190	+	I-191	+++	I-192	+++
I-193	+++	I-194	+	I-195	++	I-196	++
I-197	++	I-198	++	I-199	+++	I-200	++
I-201	++	I-202	++	I-203	++	I-204	++
I-205	++	I-206	+++	I-207	++	I-208	++
I-209	++	I-210	+++	---	---	---	---

+指示結合活性至多50%

++指示結合活性為50至90%

+++指示結合活性大於90%

表7

代表性結構(II)之化合物的活性

編號	結合%	編號	結合%	編號	結合%	編號	結合%
II-1	+	II-2	+++	II-3	+++	II-4	+
II-5	+	II-6	++	II-7	+	II-8	+
II-9	+	II-10	+++	II-11	+	II-12	+
II-13	++	II-14	----	II-15	-----	-----	-----

+指示結合活性至多50%

- ++指示結合活性大於50%且小於75%
- +++指示結合活性為75%或75%以上
- +++指示結合活性為90%或90%以上

表 8

代表性結構(III)之化合物的活性

編號	結合%	編號	結合%	編號	結合%	編號	結合%
III-1	++	III-2	+	III-3	++	III-4	+
III-5	++	III-6	+++	III-7	+	III-8	++
III-9	++	III-10	+	III-11	+++	III-12	+
III-13	+	III-14	++	III-15	++	III-16	+
III-17	++	III-18	+	III-19	+++	III-20	++
III-21	++	III-22	+	III-23	+	III-24	+++
III-25	+++	III-26	++	III-27	+++	III-28	+++
III-29	+	III-30	+++	III-31	+	III-32	++
III-33	+	III-34	+	III-35	+++	III-36	+++
III-37	++	III-38	++	III-39	+	III-40	++
III-41	++	III-42	++	III-43	++	III-44	+++

- +指示結合活性至多50%
- ++指示結合活性為50至90%
- +++指示結合活性大於90%

實例29

結構(III)之化合物的全血穩定性

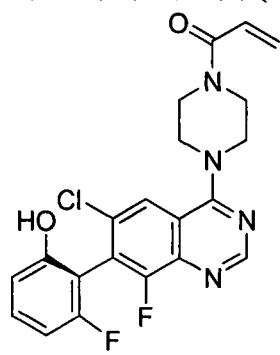
如下測試代表性結構(III)之化合物的全血穩定性：

測試化合物在DMSO中製備為500 μM儲備溶液(添加10 μl 10 mM DMSO儲備溶液至190 μl 100% DMSO中)。全血在冰上解凍。藉由添加460 μl全血(不同物質按需要)至96孔毫升深的孔盤來製備全血盤。全血盤在37℃下預培育10分鐘。添加4 μl化合物溶液及396 μl全血至盤中且澈底混合。各樣品等分(30 μl)至培育盤(叢集管)且在時間零點用冰冷的100% ACN淬滅，且培育盤添加至37℃培育箱(200 μl)中。

時間零點樣品維持在4℃下直至離心。所有其他樣品在不同時間點(1、2、4小時)下淬滅，渦旋30秒且在4℃下以3500 rpm離心15分

鐘。30 μl清液層添加至170 μl 0.1% FA水溶液中且藉由LC/MS/MS分析樣品。

用於比較目的，亦測試以下化合物(A)：



(A)

表3提供代表性化合物及比較化合物之全血穩定性。資料展示R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}及R^{4b}中之至少一者不為H的結構III之化合物，與R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}及R^{4b}中之每一者為H的化合物A相比具有較佳全血穩定性。

表9

代表性化合物及比較化合物之全血穩定性

化合物	全血穩定性(T _{1/2})小時.小鼠
A	3.99
III-14	6.2
III-15	11.1
III-17	12.5
III-18	8.8
III-20	10.6
III-21	>12.0
III-22	>12.0
III-23	>12.0
III-24	10.4
III-29	10.9
III-37	9.9

本說明書或隨附申請資料單中所提及的所有美國專利、美國專利申請公開案、美國專利申請案、外國專利、外國專利申請案及非專利公開案均以全文引用的方式、以與本說明書無不一致的程度併入本文中。

根據以上內容應瞭解，雖然已出於說明之目的在本文中描述本

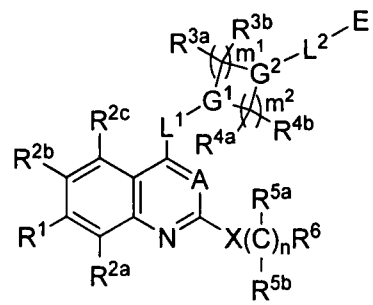
發明之特定實施例，但可在不偏離本發明之精神及範疇之情況下進行各種修改。因此，本發明不受除隨附申請專利範圍之外的限制。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種具有以下結構(I)之化合物，



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或前藥，其中：

A為N或CR'；

G¹及G²各自獨立地為N或CH；

L¹為一鍵或NR⁷；

L²為一鍵或伸烷基；

R'為H、氰基、烷基、環烷基、胺基、胺基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、胺基烷氧基、烷基胺基烷氧基、烷基胺基、烷基胺基烷基、胺基烷基胺基、羧基烷基、烷基羰基胺基、胺基羰基、烷基胺基羰基或胺基羰基烷基；

R¹為芳基或雜芳基；

R^{2a}、R^{2b}及R^{2c}各自獨立地為H、胺基、氰基、鹵基、羥基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基胺基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷氧基；C₃-C₈環烷基、雜環基烷基、C₁-C₆炔基、C₁-C₆烯基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基、胺基羰基、雜芳基或芳基；

R^{3a}及R^{3b}在每次出現時獨立地為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₃-C₈環烷基、雜環基烷基、C₁-C₆炔基、羥基烷基、烷氧基烷

基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基；或 R^{3a} 與 R^{3b} 連接形成側氧基、碳環或雜環；或 R^{3a} 為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₃-C₈環烷基、雜環基烷基、C₁-C₆炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基，且 R^{3b} 與 R^{4b} 連接形成碳環或雜環；

R^{4a} 及 R^{4b} 在每次出現時獨立地為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₃-C₈環烷基、雜環基烷基、C₁-C₆炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基；或 R^{4a} 與 R^{4b} 連接形成側氧基、碳環或雜環；或 R^{4a} 為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₃-C₈環烷基、雜環基烷基、C₁-C₆炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基，且 R^{4b} 與 R^{3b} 連接形成碳環或雜環；

R^{5a} 及 R^{5b} 在每次出現時獨立地為H、羥基、鹵基或C₁-C₆烷基，或 R^{5a} 與 R^{5b} 連接形成側氧基；

當 R^1 為經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基芳基時， R^6 為胺基、氰基、經取代之烷基或經取代或未經取代之：鹵烷基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、C₁-C₆烷基磷醯基、C₁-C₆烷基磷醯基胺基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、雜芳基烷氧基或雜芳基烷基胺基；或當 R^1 為經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基時， R^6 為甲基；

R^7 在每次出現時獨立地為H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基或雜環基；

m^1 及 m^2 各自獨立地為1、2或3；

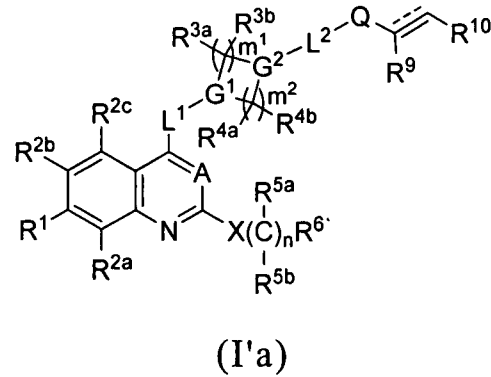
n 為0至6之整數；

X 為一鍵、 $-O-$ 、 $-NR^7-$ 或 $-S-$ ；及

E 為能夠與KRAS、HRAS或NRAS G12C突變蛋白之12位置處之半胱胺酸殘基形成共價鍵的親電子部分，

其中除非另外規定，否則烷基、伸烷基、芳基、雜芳基、炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基、烷基磷醯基、烷基磷醯基胺基、胺基羰基、烷基胺基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基；環烷基、雜環基烷基、雜芳基烷氧基、雜芳基烷基胺基及碳環與雜環在每次出現時視情況經一或多個取代基取代，且其限制條件為該化合物不為選自表2之化合物。

2. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有以下結構(I'a)：



其中：

$\equiv$ 表示雙鍵或參鍵；

Q 為 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR^8)-$ 、 $-NR^8C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 或 $-NR^8S(=O)_2-$ ；

R^8 為H、 C_1 - C_6 烷基、羥基烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基

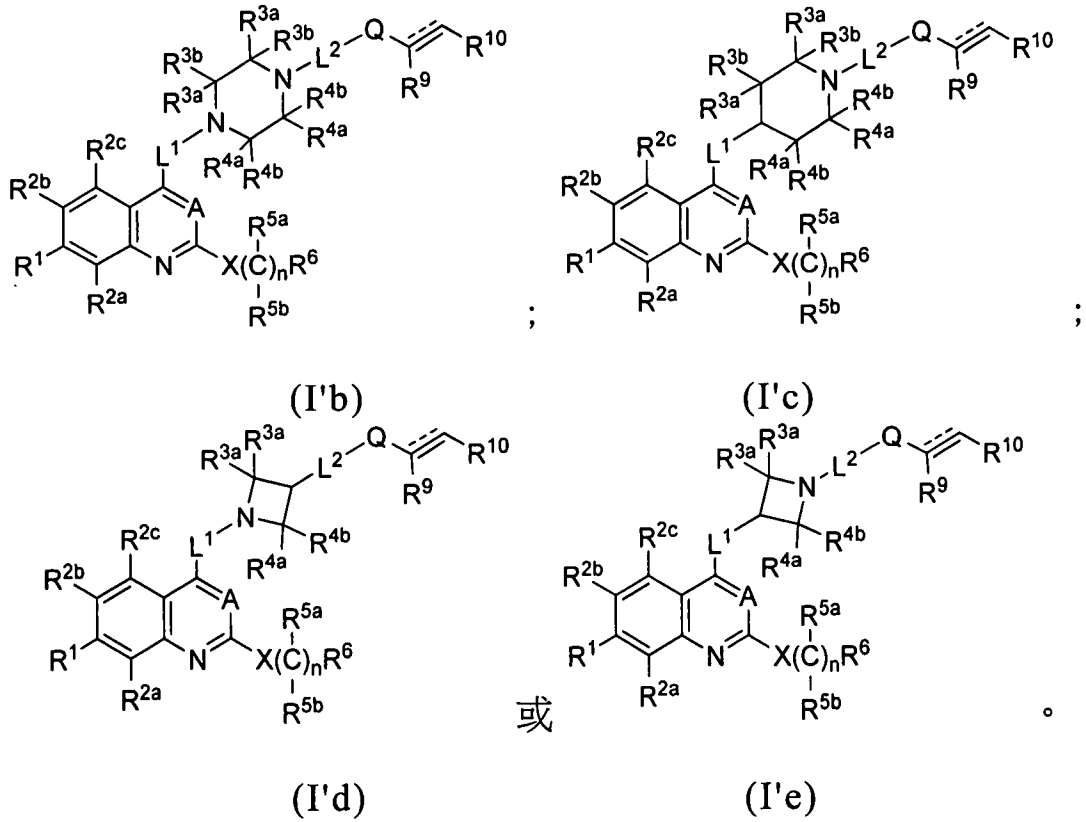
烷基、C₃-C₈環烷基或雜環烷基；

R^{8'}為H、-OH、-CN或C₁-C₆烷基；

當≡為雙鍵時，則R⁹及R¹⁰各自獨立地為H、鹵基、氰基、羧基、C₁-C₆烷基、烷氧基羰基、胺基烷基、烷基胺基烷基、芳基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或羥基烷基，或R⁹與R¹⁰連接形成碳環、雜環或雜芳基環；及

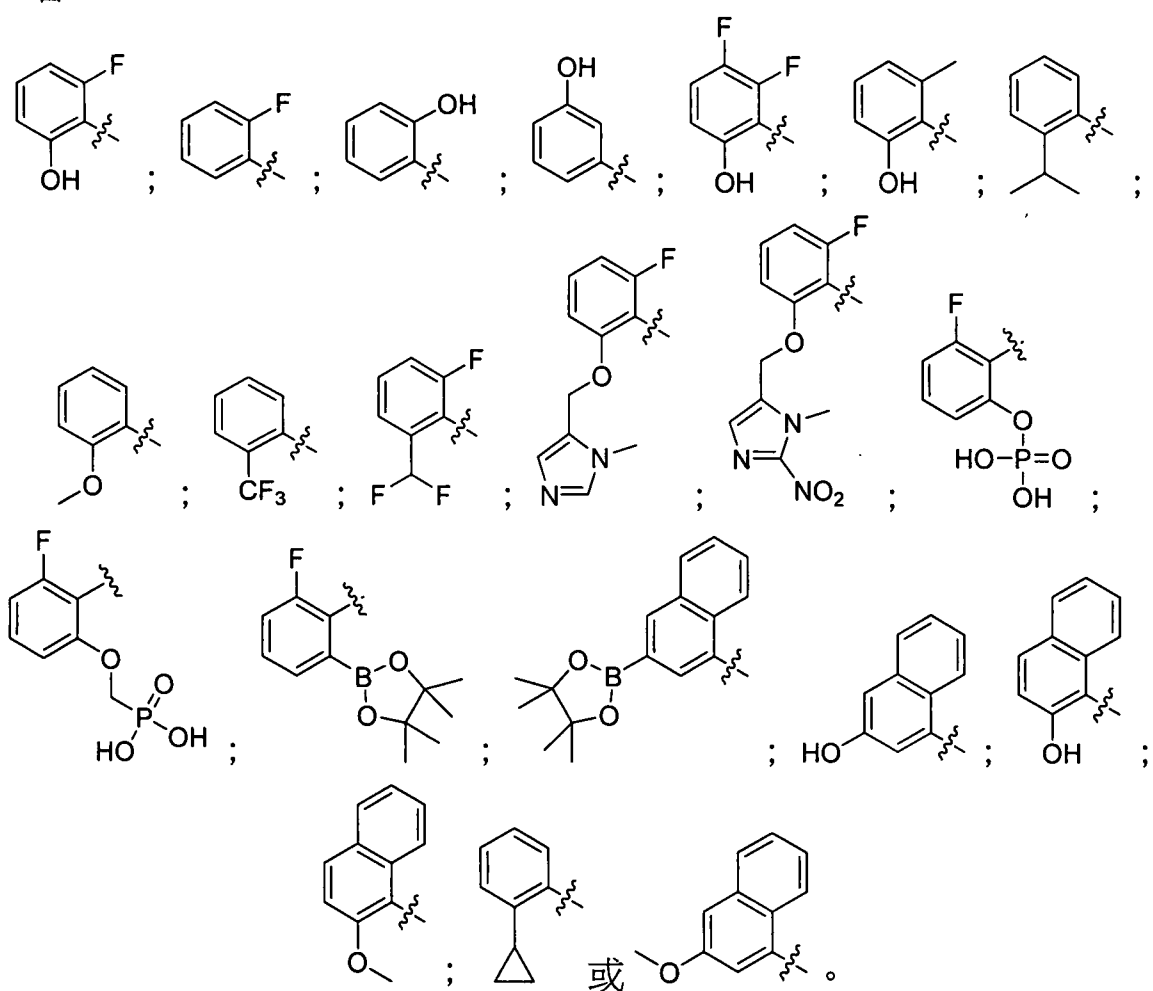
當≡為參鍵時，則R⁹不存在且R¹⁰為H、C₁-C₆烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基或羥基烷基。

3. 如請求項2之化合物，其中該化合物具有以下結構(I'b)、(I'c)、(I'd)或(I'e)中之一者：



- 4. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中R¹為芳基。
- 5. 如請求項4之化合物，其中R¹為苯基。
- 6. 如請求項4之化合物，其中R¹為萘基。
- 7. 如請求項4至6中任一項之化合物，其中R¹經一或多個取代基取代。

8. 如請求項7之化合物，其中 R^1 經鹵基、胺基、羥基、 C_1 - C_6 烷基、
氰基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、烷基胺基、環烷基、雜環基
烷基、芳基、雜芳基、酰胺、 $-OC(=O)R$ 、磷酸根、磷酸烷氧基
或 C_1 - C_6 烷基羰氧基或其組合取代，其中 R 為 C_1 - C_6 烷基。
9. 如請求項8之化合物，其中 R^1 經氟、氯、羥基、甲基、異丙基、
環丙基、三氟甲基或甲氧基或其組合取代。
10. 如請求項1至9中任一項之化合物，其中 R^1 具有以下結構中之一
者：

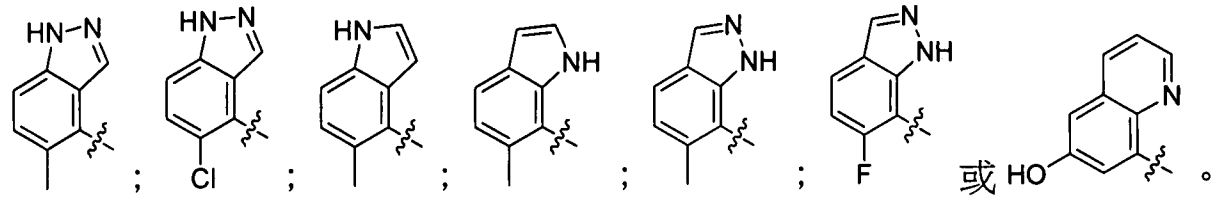


11. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^1 為雜芳基。
12. 如請求項11之化合物，其中 R^1 包含氮。
13. 如請求項11或12中任一項之化合物，其中 R^1 為吡啶基、吡嗪基、
苯并咪唑、苯并三唑或喹啉基。
14. 如請求項11至13中任一項之化合物，其中 R^1 經一或多個取代基取

代。

15. 如請求項14之化合物，其中R¹經經基、鹵基或C₁-C₆烷基或其組合取代。

16. 如請求項11至15中任一項之化合物，其中R¹具有以下結構中之一者：



17. 如請求項1至16中任一項之化合物，其中R^{2c}為H。

18. 如請求項1至17中任一項之化合物，其中R^{2a}及R^{2b}各自獨立地為鹵基、鹵烷基、烷基或烷氧基。

19. 如請求項1至18中任一項之化合物，其中R^{2a}為氟、氯或甲氧基。

20. 如請求項1至19中任一項之化合物，其中R^{2b}為氯、氟或CF₃。

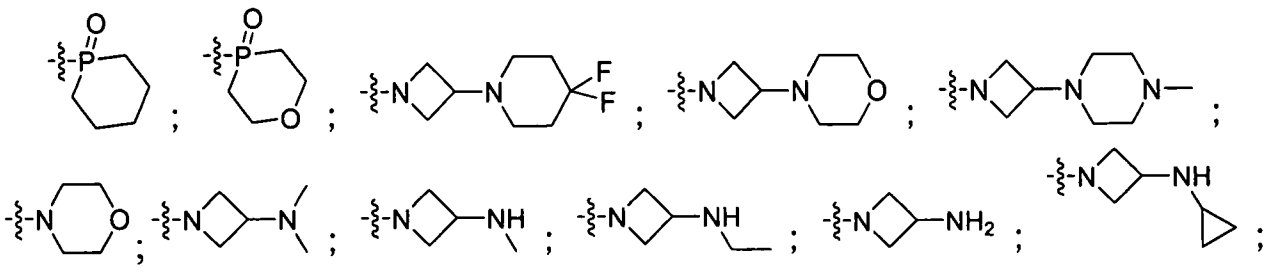
21. 如請求項1至20中任一項之化合物，其中n為0，X為一鍵且R⁶為雜環基。

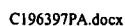
22. 如請求項21之化合物，其中R⁶為氮雜環丁烷基、吡咯啉基、哌啉基或嗎啉基。

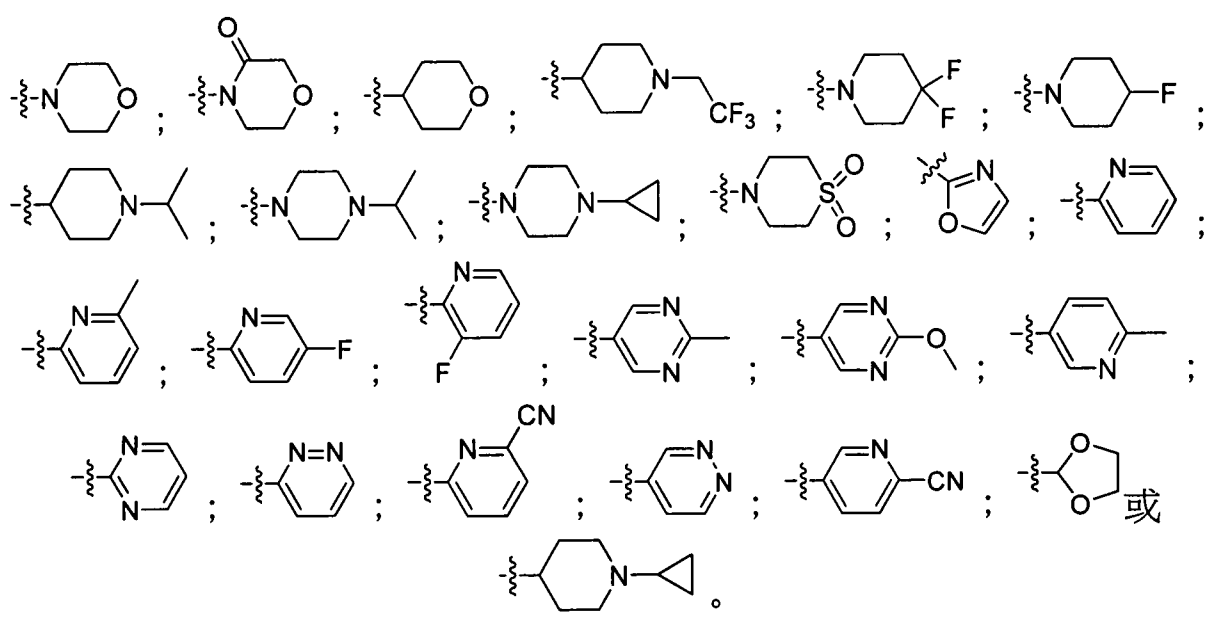
23. 如請求項21或22中任一項之化合物，其中R⁶經取代。

24. 如請求項23之化合物，其中R⁶經C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基胺基、雜環基或螺-雜環基或其組合取代。

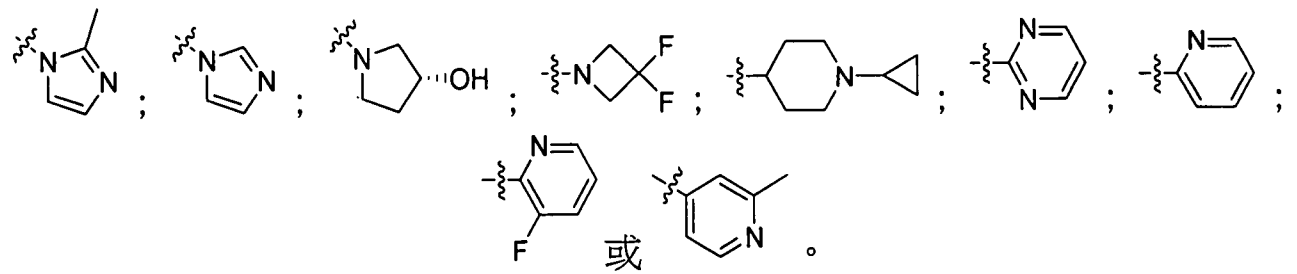
25. 如請求項21至24中任一項之化合物，其中R⁶具有以下結構中之一者：





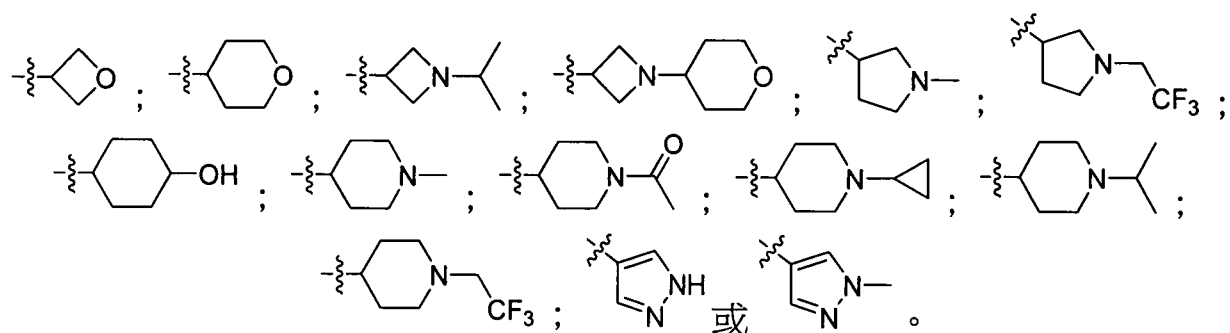


- 31. 如請求項1至20中任一項之化合物，其中n為1至6之整數，X為-NR⁷-且R⁶為雜環基或雜芳基，其限制條件為當R¹為吡啶基時，R⁶不為N-甲基咪唑基。
- 32. 如請求項31之化合物，其中R⁶為哌啶基、吡啶基、咪唑基、吡咯啶基、嘧啶基或氮雜環丁烷基。
- 33. 如請求項31或32中任一項之化合物，其中R⁶經取代。
- 34. 如請求項33之化合物，其中R⁶經鹵基、羥基、C₁-C₆烷基C₃-C₈環烷基或其組合取代。
- 35. 如請求項31至34中任一項之化合物，其中R⁶具有以下結構中之一者：

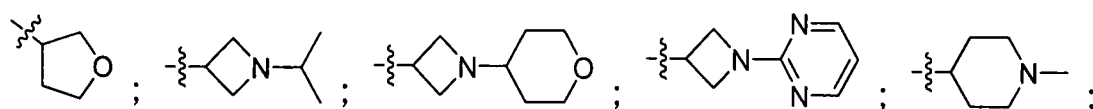


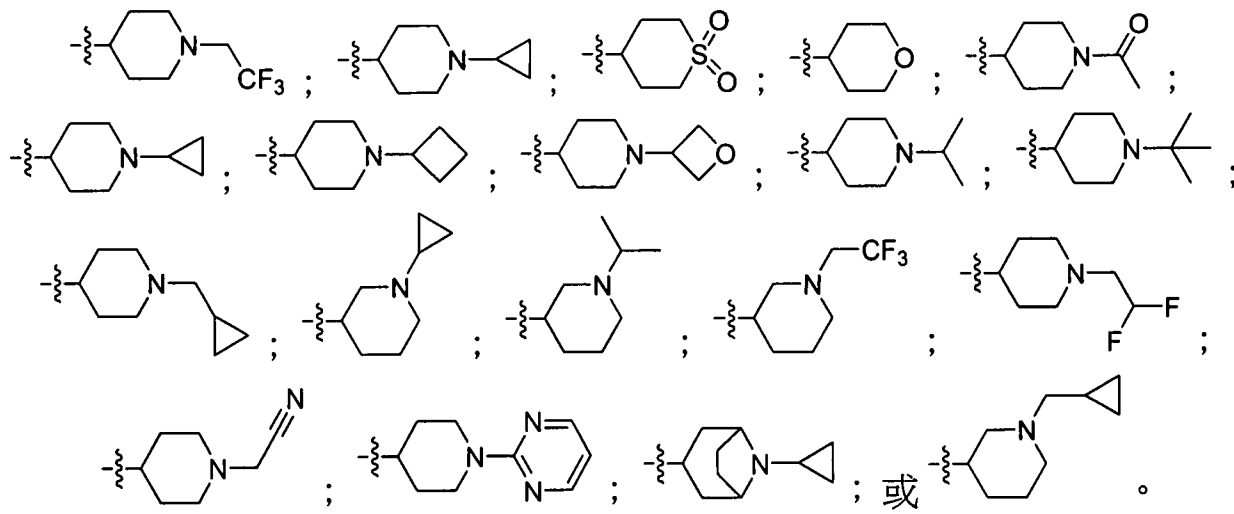
- 36. 如請求項1至20中任一項之化合物，其中n為0，X為-O-且R⁶為環烷基、雜環基或雜芳基，其限制條件為當R^{2a}為H時，R⁶不為四氫哌喃基或四氫呋喃基，且其限制條件為當R¹為吡啶基時，R⁶不為N-甲基吡啶基。

37. 如請求項36之化合物，其中 R^6 為環己基、氧雜環丁烷基、四氫哌喃基、吡咯基、吡啶基、氮雜環丁烷基或哌啶基。
38. 如請求項36或37中任一項之化合物，其中 R^6 經取代。
39. 如請求項38之化合物，其中 R^6 經羥基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_3 - C_7 環烷基、 C_1 - C_6 烷基羰基、雜環基或其組合取代。
40. 如請求項36至39中任一項之化合物，其中 R^6 具有以下結構中之一者：



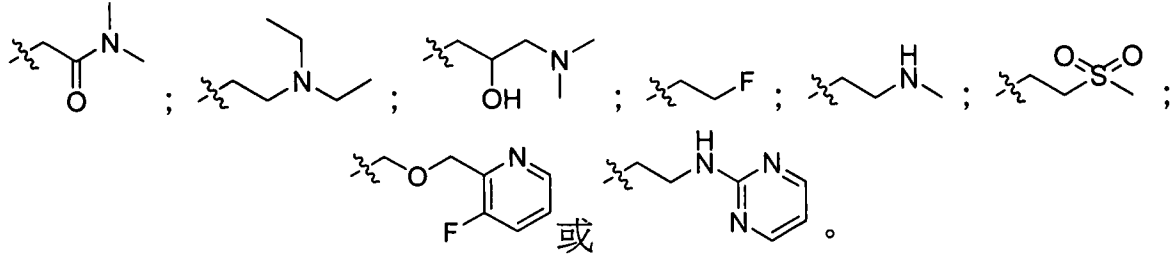
41. 如請求項1至20中任一項之化合物，其中 n 為0， X 為 $-NR^7$ -且 R^6 為3、4、6、7或8員雜環基或3、4、6或7員雜芳基，其限制條件為當 R^1 為吡啶基時， R^6 不為四氫哌喃基或 N -甲基哌啶基；或 n 為0， X 為 $-NR^7$ -且 R^6 為5員含氧雜環基，且 R^1 為芳基。
42. 如請求項41之化合物，其中 R^6 為哌啶基、四氫呋喃基、四氫硫代哌喃基、或其氧化類似物、氮雜二環[3.2.1]辛基或四氫哌喃基。
43. 如請求項41或42中任一項之化合物，其中 R^6 經取代。
44. 如請求項43之化合物，其中 R^6 經羥基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_3 - C_8 環烷基、環烷基烷基、雜環基、 C_1 - C_6 烷基羰基、雜芳基或其組合取代。
45. 如請求項41至43中任一項之化合物，其中 R^6 具有以下結構中之一者：





46. 如請求項1至20中任一項之化合物，其中R⁶為經取代之烷基，且R⁶經選自由以下組成之群的一個取代基取代：烷基胺基羰基、C₂-C₆二烷基胺基、鹵基、C₁-C₆單烷基胺基、雜芳基胺基、雜芳基烷氧基及烷基磺醯基，且其中R⁶視情況包含一或多個額外取代基。

47. 如請求項46之化合物，其中R⁶具有以下結構中之一者：



48. 如請求項1至20中任一項之化合物，其中R⁶為經至少一個羥基取代之烷基且X為-O-。

49. 如請求項1至20中任一項之化合物，其中R⁶為經至少一個羥基取代之烷基且R¹為芳基或雜芳基。

50. 如請求項1至20中任一項之化合物，其中R⁶為經取代之C₂-C₆烷基，X為一鍵且n為0。

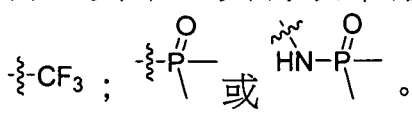
51. 如請求項50之化合物，其中R⁶經二烷基胺基取代。

52. 如請求項1至20中任一項之化合物，其中R⁶為氰基。

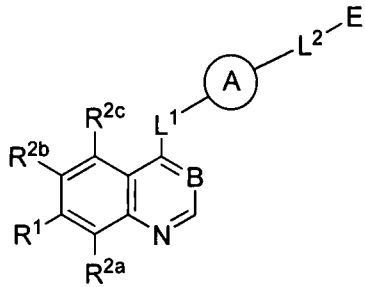
53. 如請求項1至20中任一項之化合物，其中R⁶為胺基、C₁-C₆烷基磷

鹽基、C₁-C₆烷基磷鹽基胺基或全鹵甲基。

54. 如請求項53之化合物，其中R⁶具有以下結構中之一者：



55. 一種具有以下結構(II)之化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或前藥，其中：

A為單環或雙環部分；

B為N或CR¹；

L¹為一鍵或NR⁵；

L²為一鍵或伸烷基；

R¹為H、氰基、烷基、環烷基、胺基、胺基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、胺基烷氧基、烷基胺基烷氧基、烷基胺基、烷基胺基烷基、胺基烷基胺基、羧基烷基、烷基羰基胺基、胺基羰基、烷基胺基羰基或胺基羰基烷基；

R¹為芳基或雜芳基；

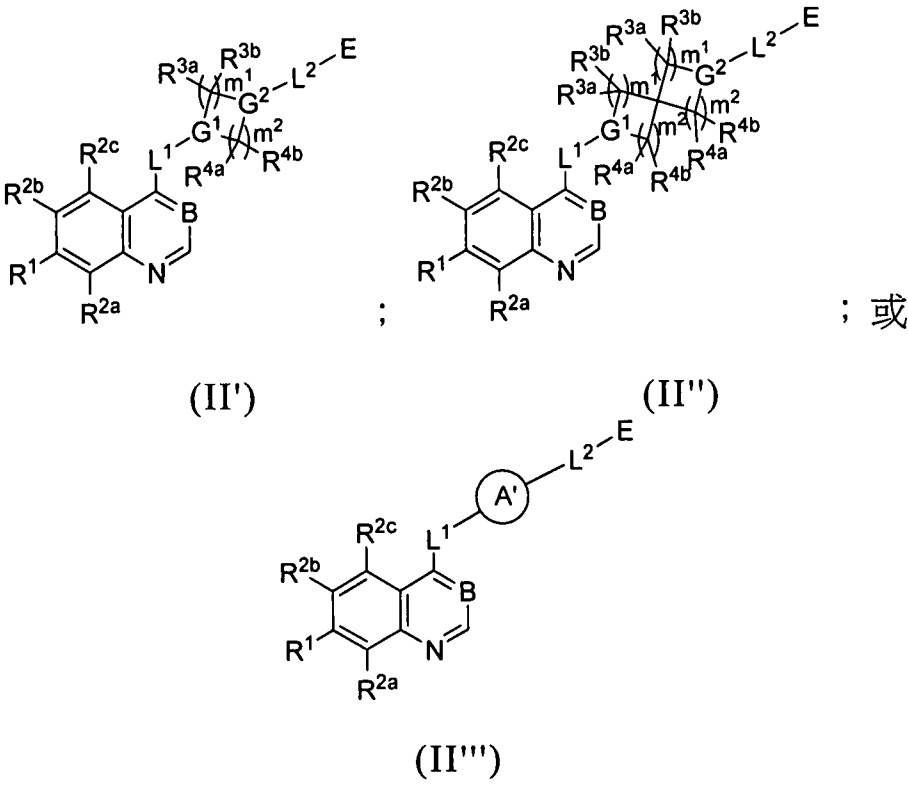
R^{2a}、R^{2b}及R^{2c}各自獨立地為H、胺基、鹵基、羥基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基胺基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₃-C₈環烷基、雜環基烷基；C₁-C₆炔基、C₁-C₆烯基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基、胺基羰基、雜芳基或芳基；

R⁵在每次出現時獨立地為H、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基或雜

環烷基；及

E為能夠與KRAS、HRAS或NRAS G12C突變蛋白之12位置處之半胱胺酸殘基形成共價鍵的親電子部分，及其限制條件為該化合物不為選自表4之化合物。

56. 如請求項55之化合物，其具有以下結構(II')、(II'')或(II''')中之一者：



或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或前藥，其中：

A'為單環芳基或雜芳基；

B為N或CR'；

G¹及G²各自獨立地為N或CH；

L¹為一鍵或NR⁵；

L²為一鍵或伸烷基；

R'為H、氰基、烷基、環烷基、胺基、胺基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、胺基烷氧基、烷基胺基烷氧基、烷基胺基、烷基胺基烷基、胺基烷基胺基、羧基烷基、烷基

羰基胺基、胺基羰基、烷基胺基羰基或胺基羰基烷基；

R^1 為芳基或雜芳基；

R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 各自獨立地為 H、胺基、鹵基、羥基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_3 - C_8 環烷基、雜環基烷基、雜芳基或芳基；

R^{3a} 及 R^{3b} 在每次出現時獨立地為 H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_3 - C_8 環烷基、雜環基烷基； C_1 - C_6 炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基；或 R^{3a} 與 R^{3b} 連接形成側氧基、碳環或雜環；或 R^{3a} 為 H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_3 - C_8 環烷基、雜環基烷基、 C_1 - C_6 炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基，且 R^{3b} 與 R^{4b} 連接形成碳環或雜環；

R^{4a} 及 R^{4b} 在每次出現時獨立地為 H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_3 - C_8 環烷基、雜環基烷基； C_1 - C_6 炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基；或 R^{4a} 與 R^{4b} 連接形成側氧基、碳環或雜環；或 R^{4a} 為 H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_3 - C_8 環烷基、雜環基烷基、 C_1 - C_6 炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基，且 R^{4b} 與 R^{3b} 連接形成碳環或雜環；

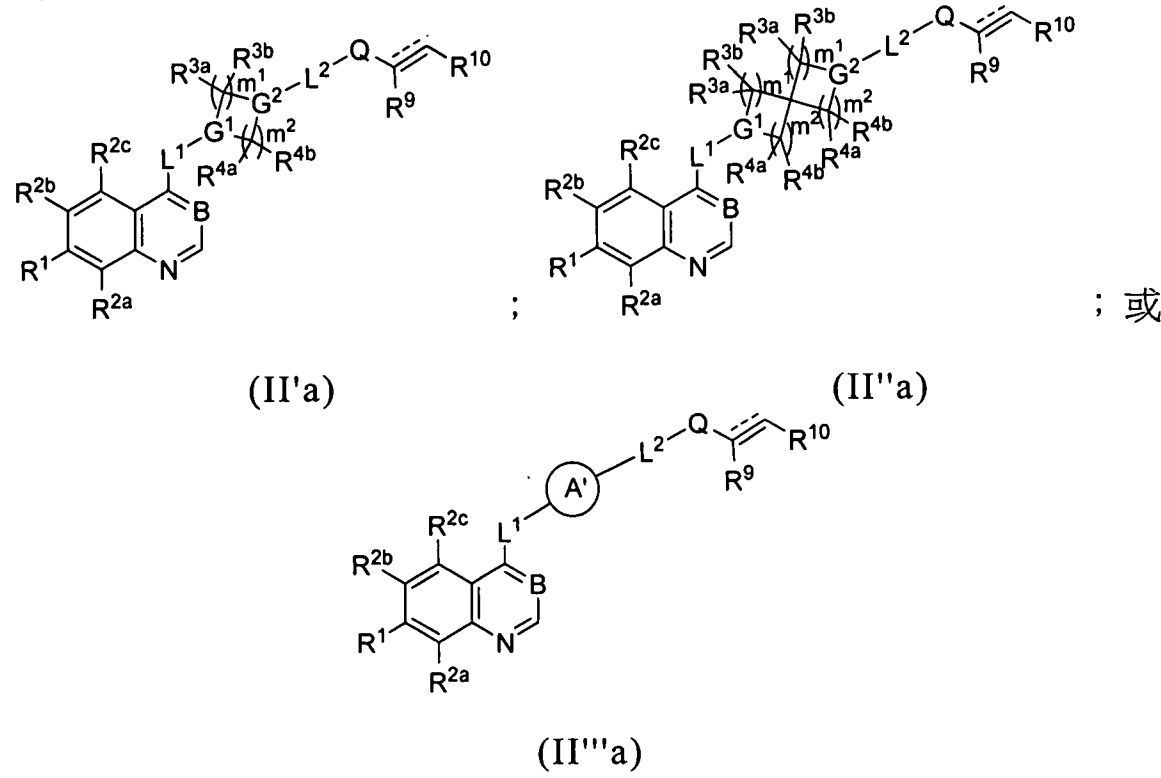
R^5 在每次出現時獨立地為 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基或雜

環烷基；

m^1 及 m^2 在每次出現時獨立地為1、2或3；及

E為能夠與KRAS、HRAS或NRAS G12C突變蛋白之12位置處之半胱胺酸殘基形成共價鍵的親電子部分。

57. 如請求項55或56之化合物，其中該化合物具有以下結構(II'a)、(II''a)或(II'''a)中之一者：



其中：

≡表示雙鍵或參鍵；

Q 為 -C(=O)-、-C(=NR^{8'})-、-NR⁸C(=O)-、-S(=O)₂- 或 -NR⁸S(=O)₂-；

R⁸為H、C₁-C₆烷基、羥基烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基、C₃-C₈環烷基或雜環烷基；

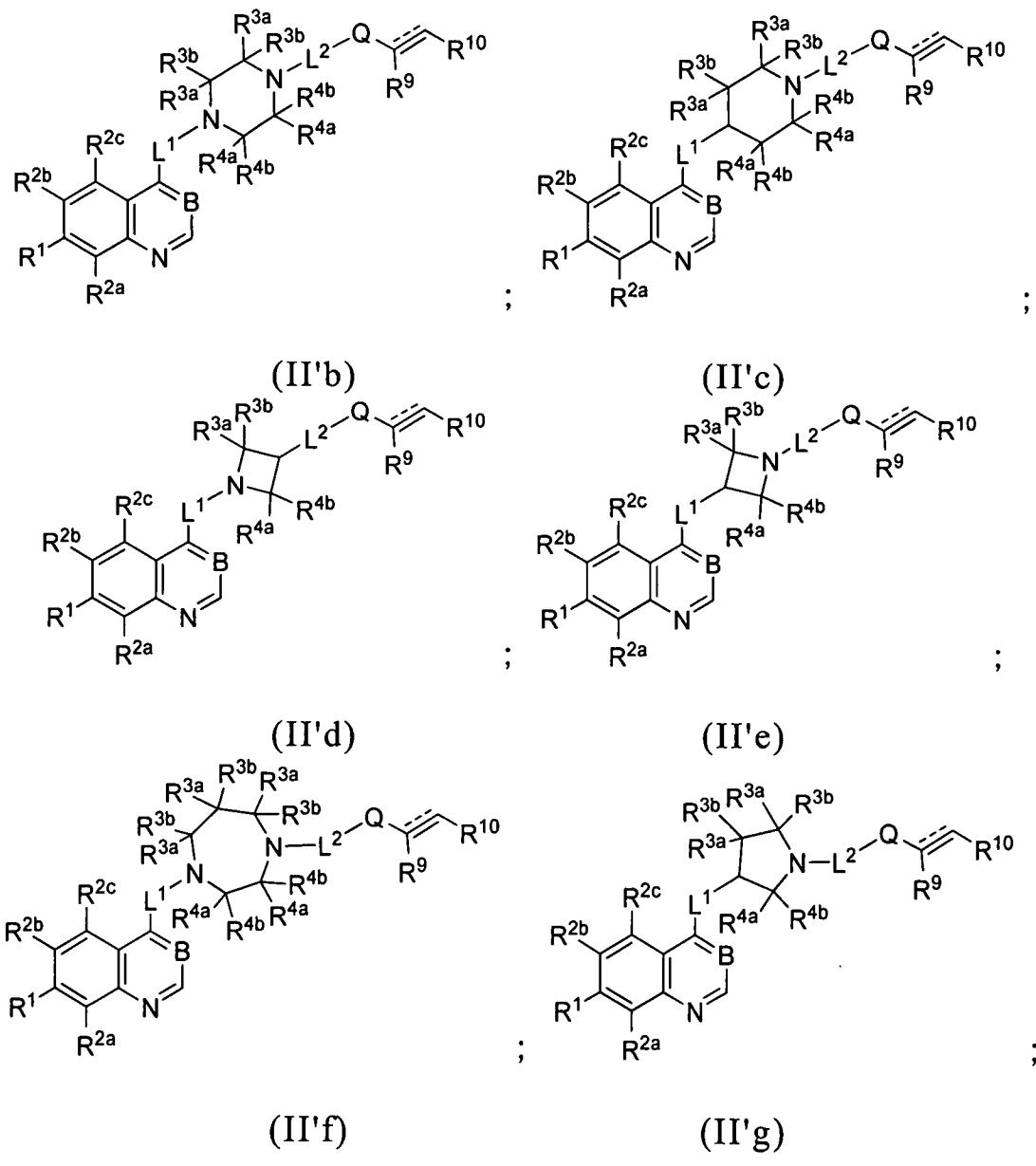
R^{8'}為H、-OH、-CN或C₁-C₆烷基；

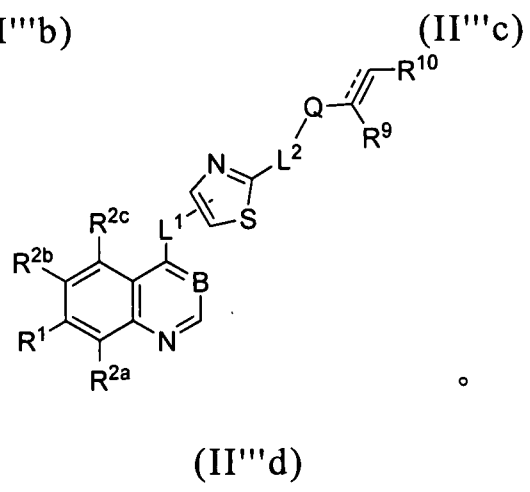
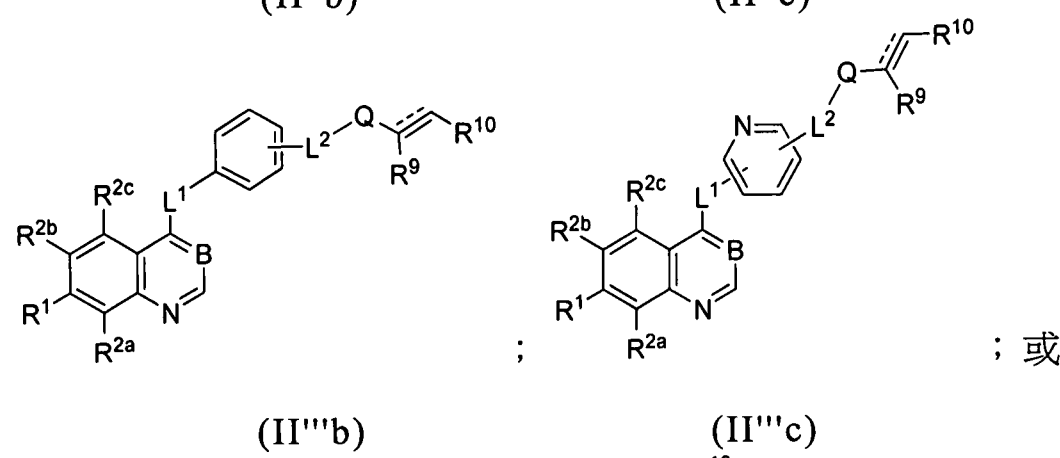
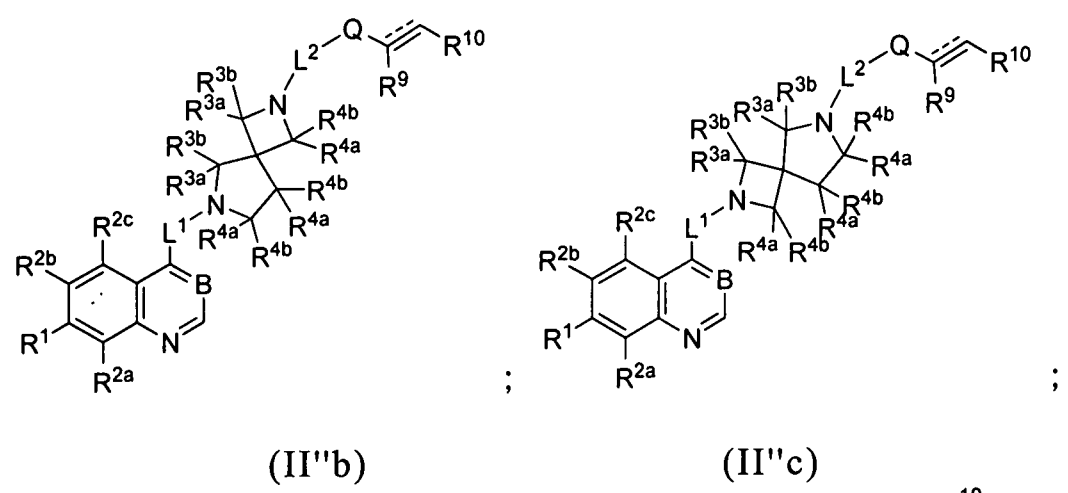
當≡為雙鍵時，則R⁹及R¹⁰各自獨立地為H、鹵基、氰基、

羧基、C₁-C₆烷基、烷氧基羰基、胺基烷基、烷基胺基烷基、芳基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或羥基烷基，或R⁹與R¹⁰連接形成碳環、雜環或雜芳基環；及

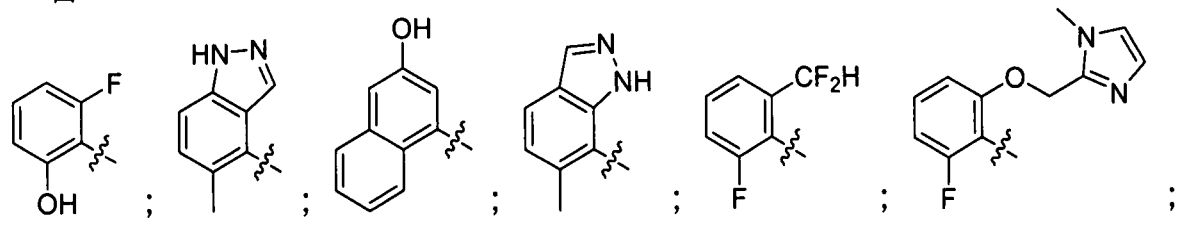
當≡為參鍵時，則R⁹不存在且R¹⁰為H、C₁-C₆烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基或羥基烷基。

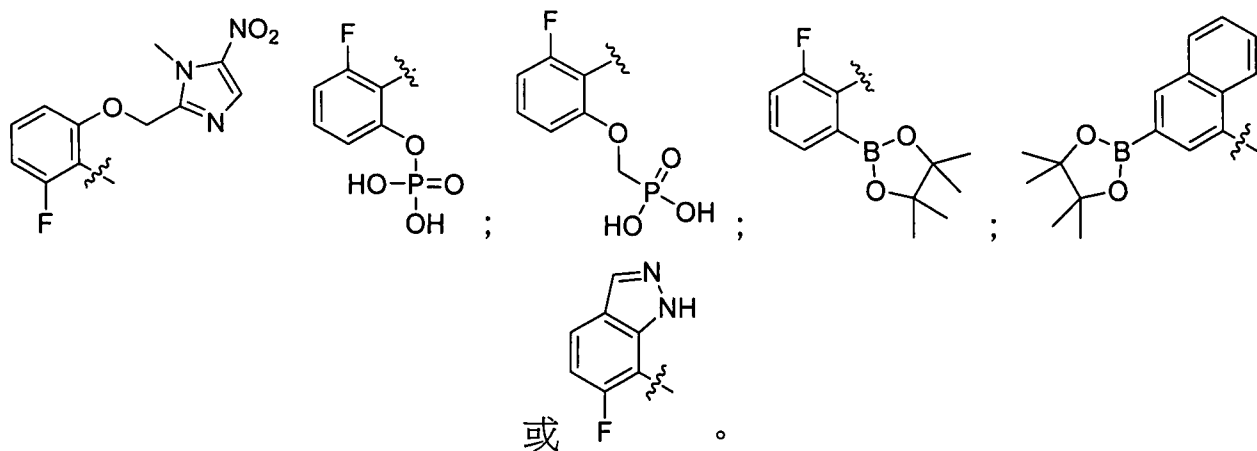
58. 如請求項57之化合物，其中該化合物具有以下結構(II'b)、(II'c)、(II'd)、(II'e)、(II'f)、(II'g)、(II''b)、(II''c)、(II'''b)、(II'''c)或(II'''d)中之一者：



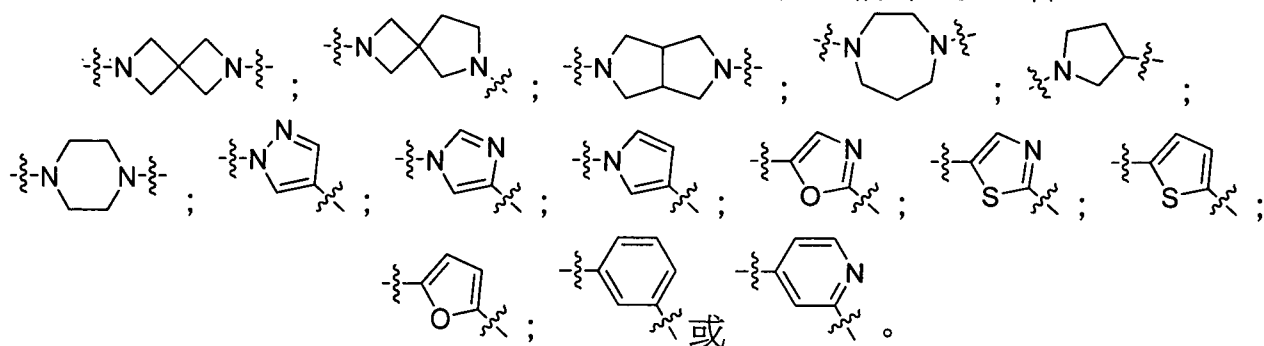


- 59. 如請求項55至58中任一項之化合物，其中R¹為芳基。
- 60. 如請求項55至58中任一項之化合物，其中R¹為雜芳基。
- 61. 如請求項55至60中任一項之化合物，其中R¹具有以下結構中之一者：

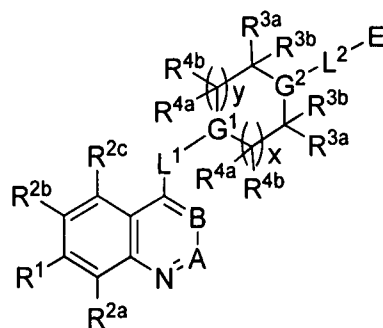




62. 如請求項55至61中任一項之化合物，其中 R^{2c} 為H。
63. 如請求項55至62中任一項之化合物，其中 R^{2a} 及 R^{2b} 各自獨立地為鹵基、鹵烷基或烷氧基。
64. 如請求項55至63中任一項之化合物，其中 R^{2a} 為氟。
65. 如請求項55至64中任一項之化合物，其中 R^{2b} 為氯或 CF_3 。
66. 如請求項55之化合物，其中A為單環雜環、稠合雙環雜環、螺-雙環雜環、雜芳基或芳基。
67. 如請求項66之化合物，其中A具有以下結構中之一者：



68. 一種具有以下結構(III)之化合物，



(III)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或前藥，其中：

A為CH或N；

B為N或CR'；

G¹及G²各自獨立地為N或CH；

L¹為一鍵或NR⁵；

L²為一鍵或伸烷基；

R'為H、氰基、烷基、環烷基、胺基、胺基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、胺基烷氧基、烷基胺基烷氧基、烷基胺基、烷基胺基烷基、胺基烷基胺基、羧基烷基、烷基羰基胺基、胺基羰基、烷基胺基羰基或胺基羰基烷基；

R¹為芳基或雜芳基；

R^{2a}及R^{2b}各自獨立地為胺基、鹵基、羥基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基胺基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₃-C₈環烷基、雜環基烷基、C₁-C₆炔基、C₁-C₆烯基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基、胺基羰基、雜芳基或芳基；

R^{2c}為H、胺基、鹵基、羥基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基胺基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₃-C₈環烷基、雜環基烷基、C₁-C₆炔基、C₁-C₆烯基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基、胺基羰基、雜芳基或芳基；

R^{3a}及R^{3b}在每次出現時獨立地為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、未經取代之C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₃-C₈環烷基、雜環基烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烷氧基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基；或R^{3a}與R^{3b}連接形成側氧基、碳環或雜環；或R^{3a}為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷

基、 C_1 - C_6 鹵烷基氧基、 C_1 - C_6 炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基，且 R^{3b} 與 R^{4b} 連接形成碳環或雜環；

R^{4a} 及 R^{4b} 在每次出現時獨立地為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、未經取代之 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_3 - C_8 環烷基、雜環基烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基氧基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基；或 R^{4a} 與 R^{4b} 連接形成側氧基、碳環或雜環；或 R^{4a} 為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基氧基、 C_1 - C_6 炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基，且 R^{4b} 與 R^{3b} 連接形成碳環或雜環；

R^5 在每次出現時獨立地為H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基或雜環基烷基；

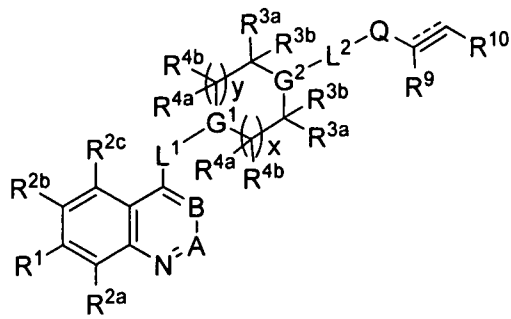
x及y獨立地為範圍介於0至2的整數；及

E為能夠與KRAS、HRAS或NRAS G12C突變蛋白之12位置處之半胱胺酸殘基形成共價鍵的親電子部分，

其中除非另外規定，否則伸烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、烷基胺基、鹵烷基、烷氧基、烷氧基烷基、鹵烷氧基、環烷基、雜環基烷基、胺基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基及碳環與雜環在每次出現時視情況經一或多個取代基取代；及

其限制條件為所出現之至少一個 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 不為H，且其限制條件為當 R^1 為吡啶基或萘基且 R^{3a} 或 R^{3b} 中之一者為甲基、二甲胺基甲基或羥甲基時，則所出現之至少另一個 R^{3a} 或 R^{3b} 或所出現之至少一個 R^{4a} 或 R^{4b} 不為H。

69. 如請求項68之化合物，其中該化合物具有以下結構(IIIa)：



(IIIa)

其中：

≡表示雙鍵或參鍵；

Q 為 -C(=O)- 、 -C(=NR^{8'})- 、 -NR⁸C(=O)- 、 -S(=O)₂- 或 -NR⁸S(=O)₂- ；

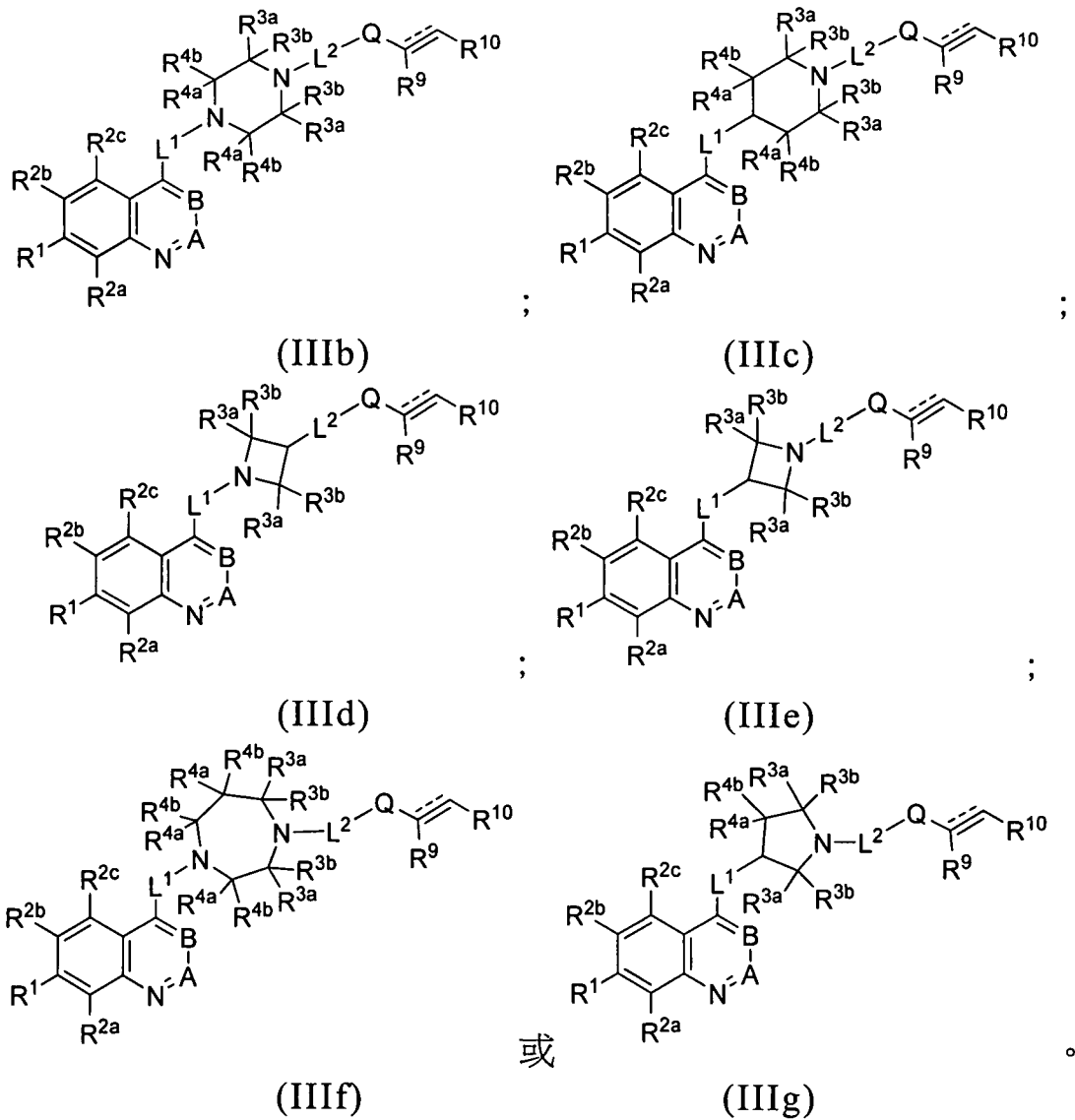
R⁸為H、C₁-C₆烷基、羥基烷基、胺基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羧基烷基、C₃-C₈環烷基或雜環烷基；

R^{8'}為H、-OH、-CN或C₁-C₆烷基；

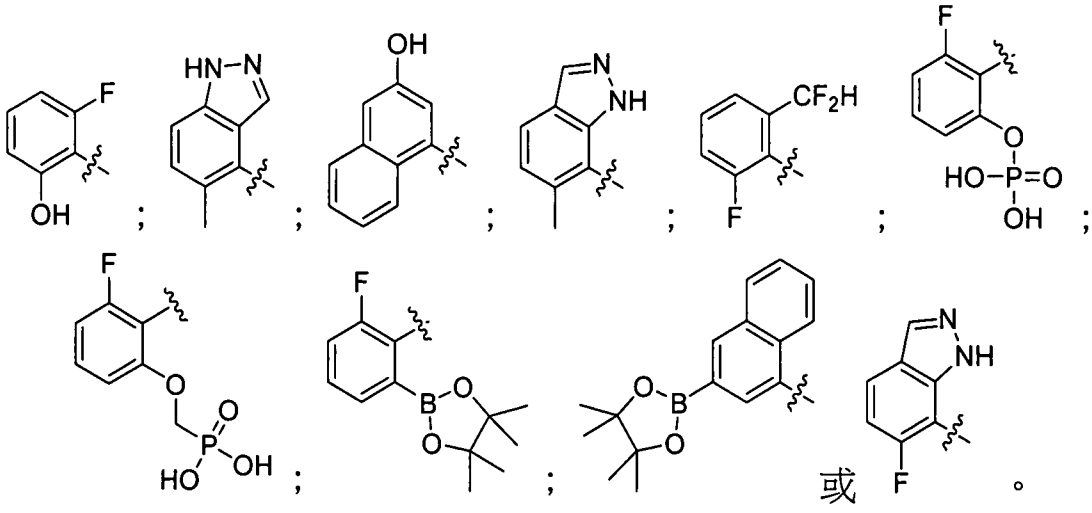
當≡為雙鍵時，則R⁹及R¹⁰各自獨立地為H、鹵基、氰基、羧基、C₁-C₆烷基、烷氧基羧基、胺基烷基、烷基胺基烷基、芳基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或羥基烷基，或R⁹與R¹⁰連接形成碳環、雜環或雜芳基環；及

當≡為參鍵時，則R⁹不存在且R¹⁰為H、C₁-C₆烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基或羥基烷基。

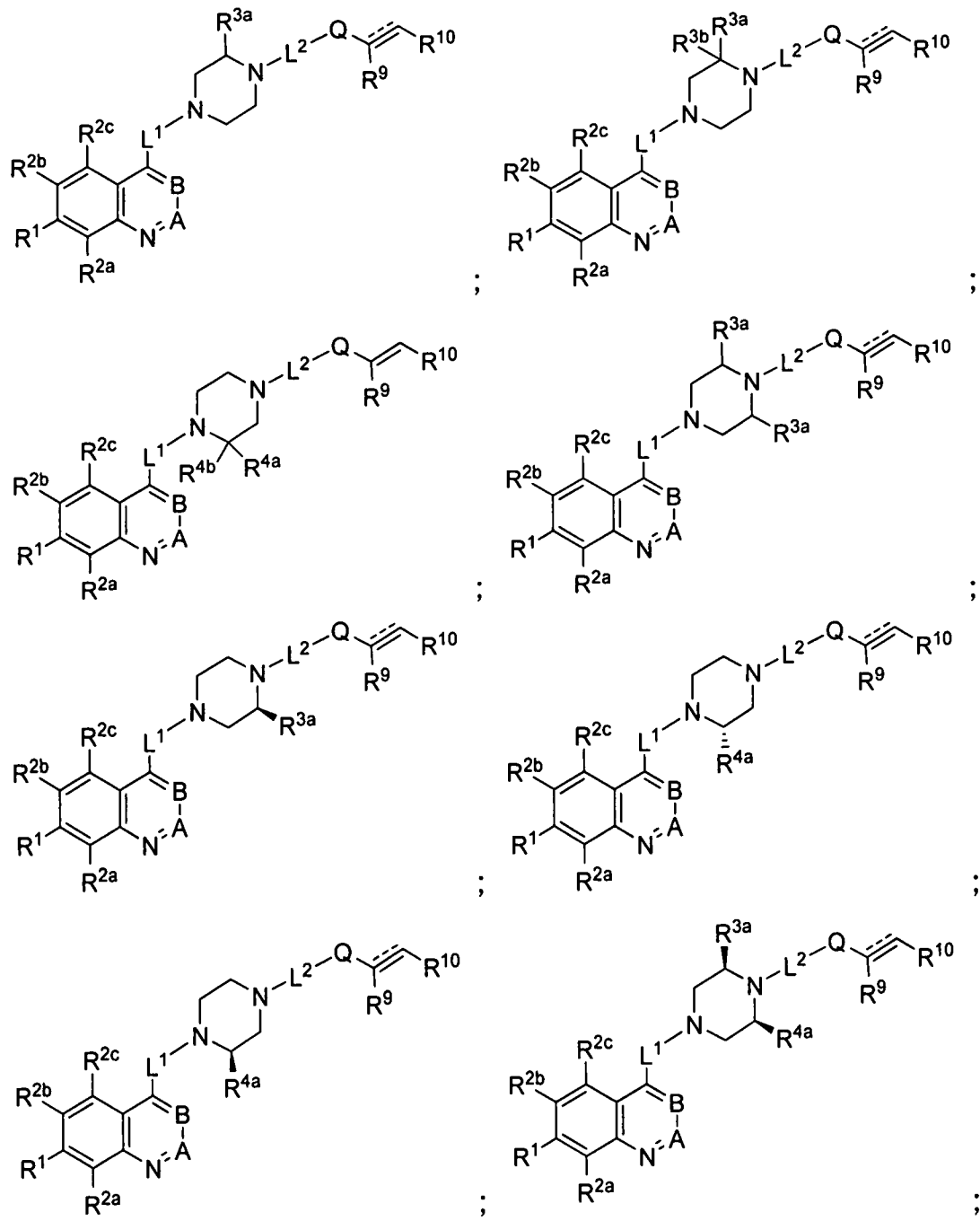
70. 如請求項69之化合物，其中該化合物具有以下結構(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IIIe)、(IIIf)或(IIIg)中之一者：



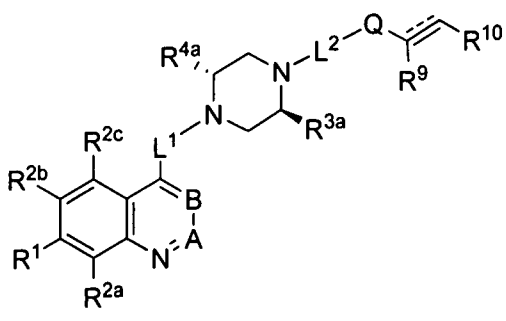
71. 如請求項68至70中任一項之化合物，其中R¹為芳基。
72. 如請求項68至70中任一項之化合物，其中R¹為雜芳基。
73. 如請求項68至72中任一項之化合物，其中R¹具有以下結構中之一者：



- 74. 如請求項68至73中任一項之化合物，其中 R^{2c} 為H。
- 75. 如請求項68至74中任一項之化合物，其中 R^{2a} 及 R^{2b} 各自獨立地為鹵基、鹵烷基或烷氧基。
- 76. 如請求項68至75中任一項之化合物，其中 R^{2a} 為氟。
- 77. 如請求項68至76中任一項之化合物，其中 R^{2b} 為氯或 CF_3 。
- 78. 如請求項68至77中任一項之化合物，其中該化合物具有以下結構中之一者：





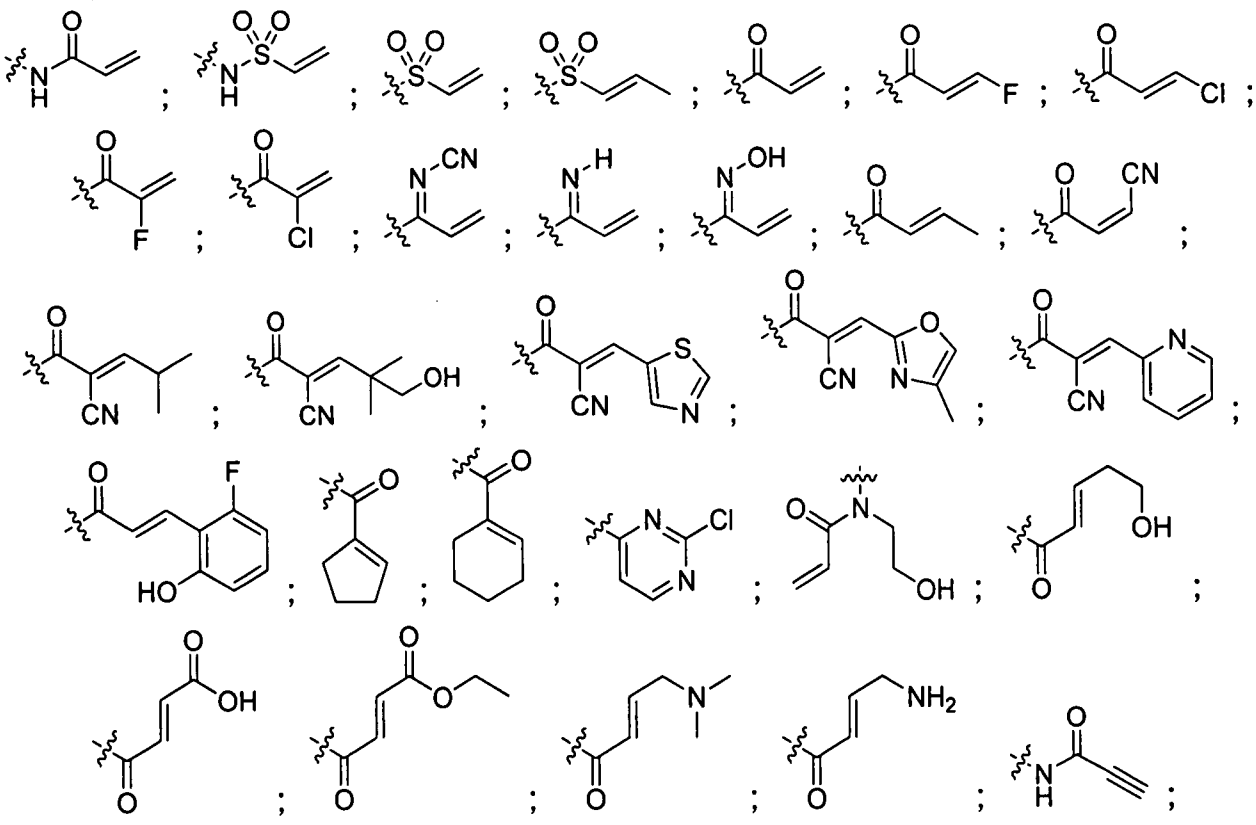


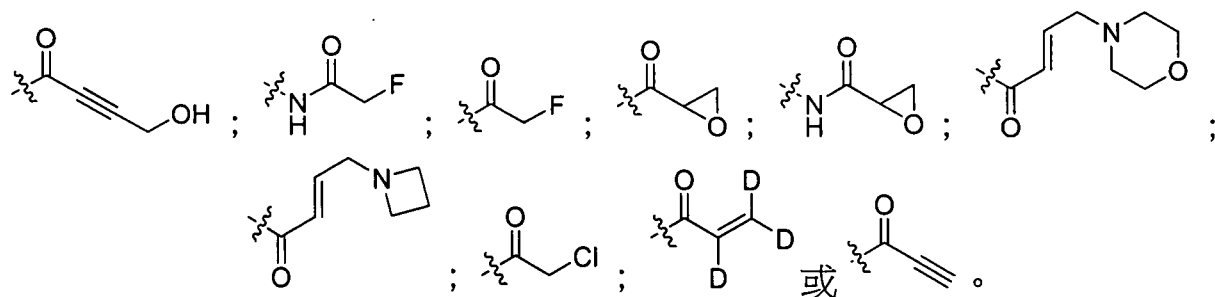
其中R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}及R^{4b}獨立地為-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、
氰基、未經取代之C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烷氧基、
C₁-C₆炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、羧基烷基、胺
基羰基烷基或胺基羰基。

79. 如請求項78之化合物，其中R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}及R^{4b}獨立地為未經取
代之C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或羥基烷基。

80. 如請求項2至54、57至67或69至79中任一項之化合物，其中Q為-
C(=O)-。

81. 如請求項1至80中任一項之化合物，其中E具有以下結構中之一
者：





82. 如請求項1至81中任一項之化合物，其中 L^1 為一鍵。
83. 如請求項1至82中任一項之化合物，其中 L^2 為一鍵。
84. 如請求項1至67中任一項之化合物，其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 及 R^{4b} 各為H。
85. 如請求項1之化合物，其中該化合物選自表1中之化合物。
86. 如請求項55之化合物，其中該化合物選自表3中之化合物。
87. 如請求項68之化合物，其中該化合物選自表5中之化合物。
88. 一種如請求項1至87中任一項之化合物之實質上經純化之滯轉異構體。
89. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至88中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。
90. 如請求項89之醫藥組合物，其中該醫藥組合物經調配以用於經口投與。
91. 如請求項89之醫藥組合物，其中該醫藥組合物經調配以用於注射。
92. 一種治療癌症之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之如請求項89之醫藥組合物。
93. 如請求項92之方法，其中該癌症係由KRAS G12C、HRAS G12C或NRAS G12C突變介導。
94. 如請求項92之方法，其中該癌症為血液癌症、胰臟癌、MYH相關息肉病、結腸直腸癌或肺癌。
95. 一種用於調控KRAS、HRAS或NRAS G12C突變蛋白之活性的方

法，該方法包含使該KRAS G12C突變蛋白與如請求項1至88中任一項之化合物反應。

96. 一種用於抑制細胞群體增殖之方法，該方法包含使該細胞群體與如請求項1至88中任一項之化合物接觸。

97. 如請求項96之方法，其中增殖之抑制係以該細胞群體之細胞成活力之降低來量測。

98. 一種為有需要個體治療由KRAS G12C、HRAS G12C或NRAS G12C突變介導之病症的方法，該方法包含：

確定該個體是否具有KRAS、HRAS或NRAS G12C突變；及

若確定該個體具有該KRAS、HRAS或NRAS G12C突變，則向該個體投與治療有效量之如請求項89之醫藥組合物。

99. 如請求項98之方法，其中該病症為癌症。

100. 如請求項99之方法，其中該癌症為血液癌症、胰臟癌、MYH相關息肉病、結腸直腸癌或肺癌。

101. 一種製備經標記之KRAS、HRAS或NRAS G12C突變蛋白之方法，該方法包含使該KRAS、HRAS或NRAS G12C突變體與如請求項1至88中任一項之化合物反應以產生該經標記之KRAS、HRAS或NRAS G12C蛋白。

102. 一種抑制腫瘤轉移之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之如請求項89之醫藥組合物。

圖式

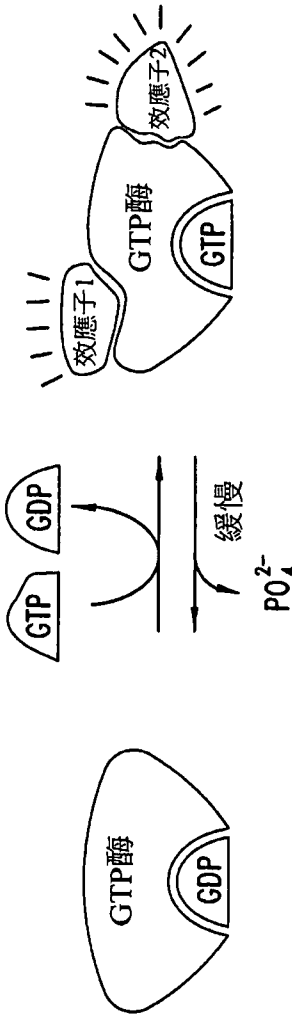
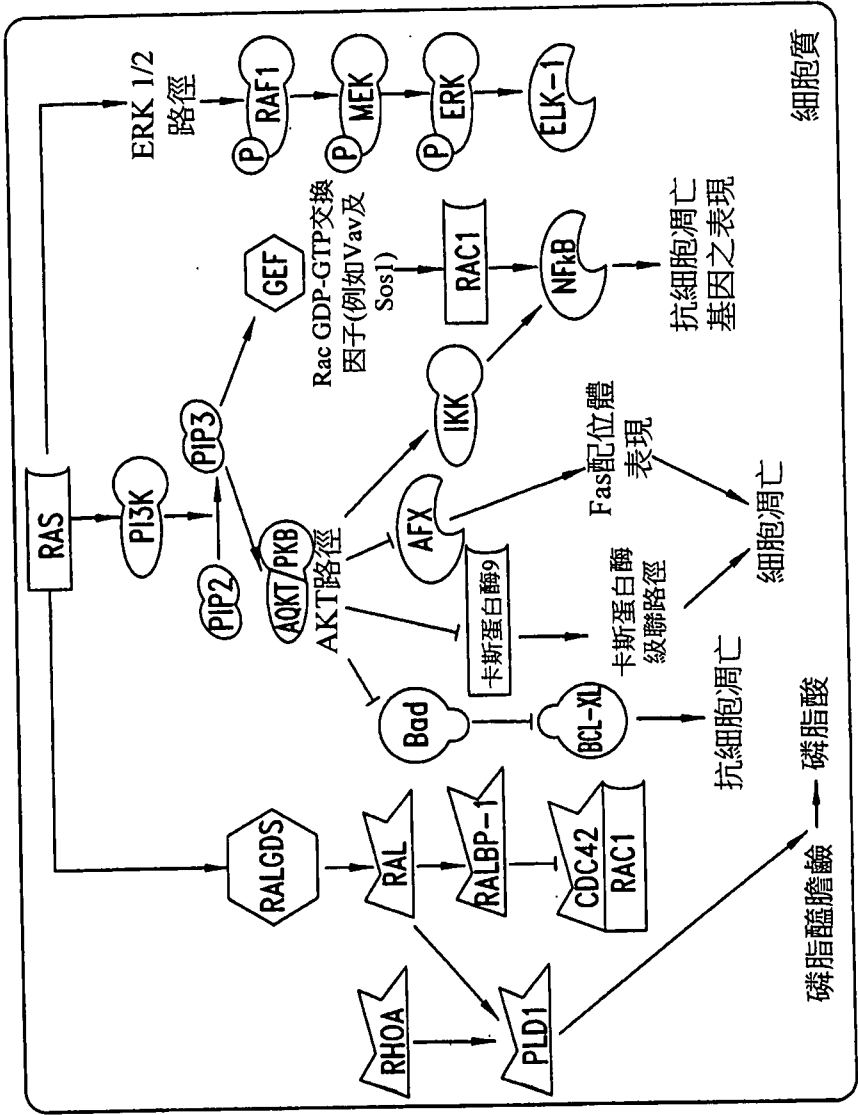


圖 1



致癌基因	腫瘤類型	累積突變 頻率 (所有腫瘤)
Bcr-Abl	90% CML	<1%
EGFR	10% NSCLC	<5%
ALK	5% NSCLC	<1%
B-Raf	66% 黑素瘤	<5%
Flt3	25% AML	<1%
PI3ka	25% 乳癌；25% 子宮內膜癌；15% CRC	15-20%
K-Ras	>80% 胰臟癌； >40% 結腸癌>20% 肺癌	~20%

圖3