I883352

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I883352 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：111140273 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 11 月 08 日

(51)Int. Cl.： *C07D401/14 (2006.01)* *C07D405/14 (2006.01)*
A61K31/517 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2018/11/09 世界智慧財產權組織 PCT/CN2018/114788

(71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士

(72)發明人：梅爾荷特拉 蘇珊 MALHOTRA, SUSHANT (US)；信建峰 XIN, JIANFENG (CN)；多 史蒂芬 DO, STEVEN (US)；泰瑞特 傑克 TERRETT, JACK (US)

(74)代理人：陳長文

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：6 項 圖式數：0 共 534 頁

(54)名稱

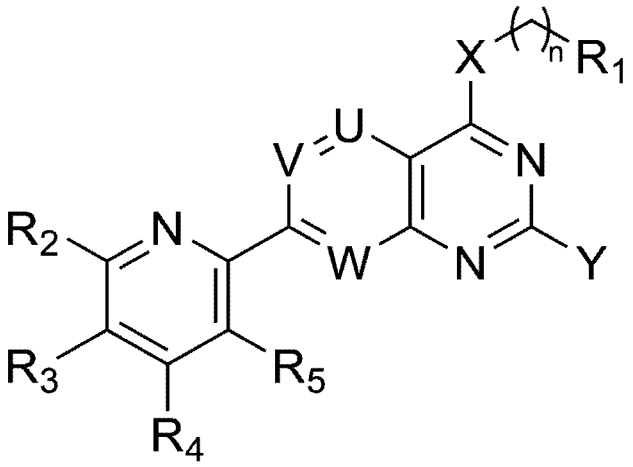
稠環化合物

(57)摘要

本發明係關於式(I)之稠環化合物，如本文中進一步詳述，其用於抑制 Ras 蛋白；以及包含該等化合物之組成物及藉由其投與之治療方法。

This invention pertains to fused ring compounds of Formula (I), as further detailed herein, which are used for the inhibition of Ras proteins, as well as compositions comprising these compounds and methods of treatment by their administration.

特徵化學式：



(I)

專利案號：111140273
原申請案號：108140719
I883352

【發明摘要】

【中文發明名稱】

稠環化合物

【英文發明名稱】

FUSED RING COMPOUNDS

【中文】

本發明係關於式(I)之稠環化合物，如本文中進一步詳述，其用於抑制Ras蛋白；以及包含該等化合物之組成物及藉由其投與之治療方法。

【英文】

This invention pertains to fused ring compounds of Formula (I), as further detailed herein, which are used for the inhibition of Ras proteins, as well as compositions comprising these compounds and methods of treatment by their administration.

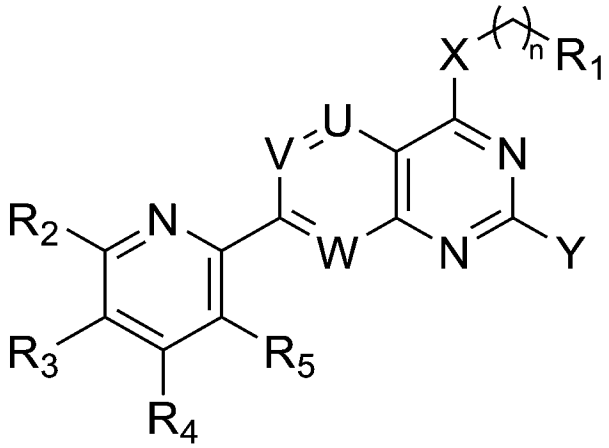
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

稠環化合物

【英文發明名稱】

FUSED RING COMPOUNDS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於式(I)之稠環化合物，如本文中進一步詳述，其係用於抑制Ras蛋白，諸如K-Ras、H-Ras及N-Ras；以及包含該等化合物之組成物及藉由其投與之治療方法。

【先前技術】

【0002】 Ras為小型GTP結合蛋白，其充當用於中樞生長訊息傳導途徑之核苷酸依賴性開關。響應於胞外訊息，Ras由GDP結合(Ras^{GDP})狀態轉換成GTP結合(Ras^{GTP})狀態，如由鳥嘌呤核苷酸交換因子(GEF，特別是SOS1蛋白)所催化。活性Ras^{GTP}經由其與效應子包括Raf、PI3K及Ral鳥嘌呤核苷酸解離刺激因子之直接相互作用介導其不同的生長-刺激功能。Ras之內在GTPase活性則將GTP水解為GDP以終止Ras訊息傳導。Ras GTPase活性可藉由其與GTPase活化蛋白(GAP)之相互作用得到進一步提高，GAP包括神經纖維瘤蛋白1腫瘤抑制因子。

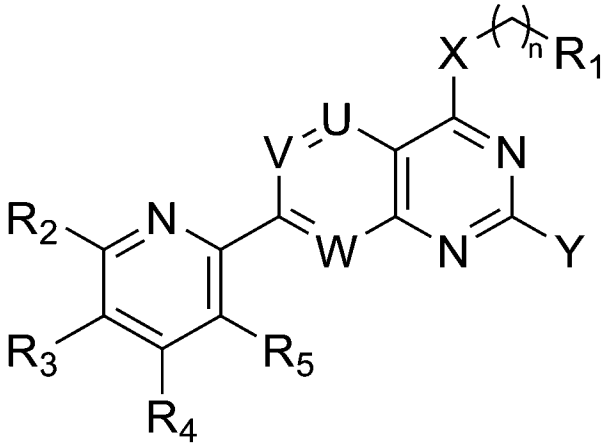
【0003】 突變Ras具有降低的GTPase活性，延長其活化構形，由此促進Ras依賴性訊息傳導及癌細胞存活或生長。Ras中之影響其與GAP相互作用或將GTP轉化回GDP之能力的突變將造成蛋白質活化之延長，且因此延長細胞告知其繼續生長及分裂之訊息。因為此等訊息引起細胞生長及分裂，所以過度活化之RAS訊息傳導可最終導致癌症。RAS基因之三種主

要同功型(H-Ras、N-Ras或K-Ras)之任一者中的突變為人類腫瘤發生中之常見事件。在三種Ras同功型(K、N及H)之中，K-Ras係最頻繁突變的。

【0004】 最常見之K-Ras突變見於P-環之殘基G12與G13處及殘基Q61處。G12C為K-Ras基因之頻繁突變(甘胺酸-12突變為半胱胺酸)。G12D及G13D為其他頻繁突變。癌症中之Ras突變與不良預後相關。小鼠中致癌Ras之失活造成腫瘤縮小。因此，Ras被廣泛視為特別重要之腫瘤學靶標。

【發明內容】

【0005】 在一態樣中，本揭露係關於一種式(I)之化合物：



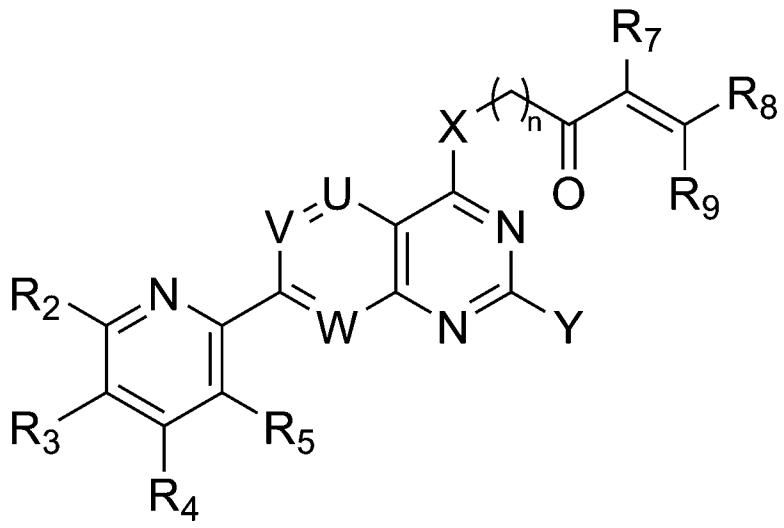
(I)

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中，

R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、X、Y、U、V、W及n如本文中所定義。

【0006】 本揭露之另一態樣包括式(II)之化合物：

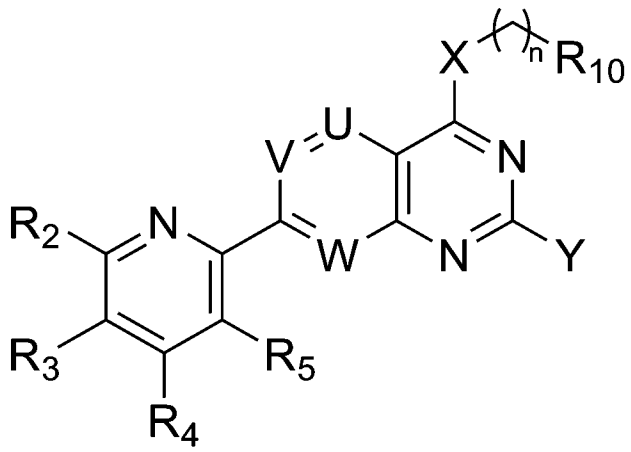


(II)

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中，R_2、R_3、R_4、R_5、R_7、R_8、R_9、X、Y、U、V、W及n如本文中所定義。

【0007】 亦揭露式(III)之化合物：

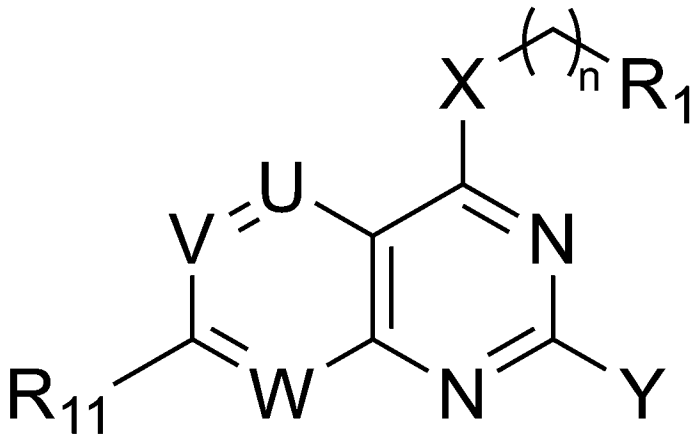


(III)

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中，R_2、R_3、R_4、R_5、R_{10}、X、Y、U、V、W及n如本文中所定義。

【0008】 在另一態樣中，本揭露係關於式(IV)之化合物：



(IV)

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中，R_1、R_{11}、X、Y、U、V、W及n如本文中所定義。

【0009】 亦提供一種醫藥組成物，其包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0010】 另一態樣包括一種治療癌症之方法，其包含向有此需要之個體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。

【0011】 另一態樣包括一種調節突變K-Ras G12C蛋白之活性的方法，該方法包含使突變蛋白與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽反應。

【0012】 另一態樣包括一種在有此需要之個體中治療由K-Ras 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該突變；且若確定該個體具有該突變，則向該個體投與治療有效量之本發明之醫藥組成物。

【0013】 另一態樣包括一種抑制腫瘤轉移之方法，該方法包含向有此需要之個體投與治療有效量之本發明之醫藥組成物。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0014】 本申請案主張2019年11月9日提交的國際申請案第

PCT/CN2018/114788序列號之優先權，該申請案以引用之方式全部併入本文。

定義

【0015】 術語「鹵素」或「鹵基」係指F、Cl、Br或I。另外，術語諸如「鹵烷基」旨在包括單鹵烷基及多鹵烷基。

【0016】 術語「烷基」係指飽和直鏈或支鏈一價烴基。在一實例中，烷基為1至18個碳原子(C_{1-18})。在其他實例中，烷基為C_{1-12}、C_{1-10}、C_{1-8}、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}或C_{1-3}。烷基之實例包括甲基(Me、$-CH_3$)、乙基(Et、$-CH_2CH_3$)、1-丙基(n-Pr、正丙基、$-CH_2CH_2CH_3$)、2-丙基(i-Pr、異丙基、$-CH(CH_3)_2$)、1-丁基(n-Bu、正丁基、$-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-甲基-1-丙基(i-Bu、異丁基、$-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-丁基(s-Bu、第二丁基、$-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-甲基-2-丙基(t-Bu、第三丁基、$-C(CH_3)_3$)、1-戊基(正戊基、$-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-戊基($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-戊基($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-2-丁基($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-丁基($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-甲基-1-丁基($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-甲基-1-丁基($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-己基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-己基($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-己基($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-甲基-2-戊基($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-戊基($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-甲基-2-戊基($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-甲基-3-戊基($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-3-戊基($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-二甲基-2-丁基($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$、1-庚基及1-辛基。

【0017】 術語「胺基」係指$-NH_2$。

【0018】 術語「烷基胺基」係指-NH-烷基。

【0019】 術語「二烷基胺基」係指-N(烷基)$_2$。

【0020】 術語「側氧基」係指=O。

【0021】 術語「羧基」係指-C(=O)OH。

【0022】 術語「胺甲醯基」係指-C(=O)NH$_2$。

【0023】 術語「烷醯基」係指-C(=O)-烷基。

【0024】 術語「羥基烷醯基」係指-C(=O)-羥烷基。

【0025】 術語「烷醯基胺基」係指-NH-C(=O)-烷基。

【0026】 術語「烷氧基」係指-O-烷基。

【0027】 術語「烷氧基烷基」係指經一個烷氧基取代基取代之烷基。

【0028】 術語「二烷基胺基環丙基」係指經一個二烷基胺基取代基取代之環丙基。

【0029】 術語「烷基氫硫基」係指-S(=O)-烷基。

【0030】 術語「烷基磺醯基」係指-S(=O)$_2$-烷基。

【0031】 術語「烷基磺醯基胺基」係指-NH-S(=O)$_2$-烷基。

【0032】 術語「烷硫基」係指-S-烷基。

【0033】 術語「鹵烷硫基」係指-S-鹵烷基。

【0034】 術語「胺基烷基」係指經一個胺基取代基取代之烷基。

【0035】 術語「胺甲醯基烷基」係指經一個胺甲醯基取代基取代之烷基。

【0036】 術語「羧基烷基」係指經一個羧基取代基取代之烷基。

【0037】 術語「氰基」或「腈」係指-C≡N或-CN。

【0038】 術語「氰基烷基」係指經一個氰基取代基取代之烷基。

【0039】 術語「鹵烷氧基」係指-O-鹵烷基。

【0040】 術語「雜環基胺基」係指-NH-雜環基。

【0041】 術語「羥基」係指-OH。

【0042】 術語「羥烷基」係指經一個羥基取代基取代之烷基。

【0043】 術語「烯基」係指具有至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或支鏈單價烴基，並且包括具有「順式」及「反式」取向或者「E」及「Z」取向之基團。在一個實例中，烯基為二至十八個碳原子(C_{2-18})。在其他實例中，烯基為C_{2-12}、C_{2-10}、C_{2-8}、C_{2-6}或C_{2-3}。實例包括但不限於乙烯基(ethenyl或vinyl，$-CH=CH_2$)、丙-1-烯基($-CH=CHCH_3$)、丙-2-烯基($-CH_2CH=CH_2$)、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基、2-甲基丁-1,3-二烯、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基及己-1,3-二烯基。

【0044】 術語「炔基」係指具有至少一個碳-碳參鍵之直鏈或支鏈一價烴基。在一個實例中，炔基為二至十八個碳原子(C_{2-18})。在其他實例中，炔基為C_{2-12}、C_{2-10}、C_{2-8}、C_{2-6}或C_{2-3}。實例包括但不限於乙炔基($-C\equiv CH$)、丙-1-炔基($-C\equiv CCH_3$)、丙-2-炔基(炔丙基，$-CH_2C\equiv CH$)、丁-1-炔基、丁-2-炔基及丁-3-炔基。

【0045】 術語「伸烷基」係指具有兩個藉由自母體烷烴之同一碳原子或兩個不同碳原子移除兩個氫原子所獲得之單價基團中心的飽和、支鏈、或直鏈烴基。在一個實例中，二價伸烷基為一至十八個碳原子(C_{1-18})。在其他實例中，二價伸烷基為C_{1-12}、C_{1-10}、C_{1-8}、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}或C_{1-3}。實例性伸烷基包括亞甲基($-CH_2-$)、1,1-乙基($-CH(CH_3)-$)、(1,2-乙

基(-CH_2CH_2-)、1,1-丙基(-$CH(CH_2CH_3)$-)、2,2-丙基(-$C(CH_3)_2$-)、1,2-丙基(-$CH(CH_3)CH_2$-)、1,3-丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)、1,1-二甲基乙-1,2-基(-$C(CH_3)_2CH_2$-)、1,4-丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)及其類似基團。

【0046】 術語「芳基」係指碳環芳族基團，不管是否稠合至一或多個基團，其碳原子數為指定的，或若未指定數目，則具有至少14個碳原子。一個實例包括具有6-14個碳原子之芳基。另一實例包括具有6-10個碳原子之芳基。芳基之實例包括苯基、萘基、聯苯基、菲基、稠四苯基、1,2,3,4-四氫萘基、1H-茚基、2,3-二氫-1H-茚基及其類似基團(參見，例如Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A.編) 第13版表7-2 [1985])。特定芳基為苯基。

【0047】 術語「環烷基」係指飽和烴環基。環烷基包括單環、雙環、三環、螺及橋聯飽和環系統。在一實例中，環烷基為3至12個碳原子(C_{3-12})。在其他實例中，環烷基為C_{3-7}、C_{3-8}、C_{3-10}或C_{5-10}。在其他實例中，環烷基作為單環為C_{3-8}、C_{3-6}或C_{5-6}。在另一實例中，環烷基作為二環為C_7-C_{12}。在另一實例中，環烷基作為螺環系統為C_{5-12}。單環狀環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、環十一基及環十二基。具有7至12個環原子之雙環狀環烷基之示範性排列包括但不限於[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]、或[6,6]環系統。示範性橋聯雙環狀環烷基包括但不限於雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷及雙環[3.2.2]壬烷。螺環烷基之實例包括螺[2.2]戊烷、螺[2.3]己烷、螺[2.4]庚烷、螺[2.5]辛烷及螺[4.5]癸烷。

【0048】 術語「環烯基」係指具有至少一個碳-碳雙鍵之非芳族烴環基團。環烯基包括單環、雙環、三環、螺及橋聯飽和環系統。單環環烯基

之實例包括1-環戊-1-烯基、1-環戊-2-烯基、1-環戊-3-烯基、1-環己-1-烯基、1-環己-2-烯基、1-環己-3-烯基及環己二烯基。具有7至12個環原子之雙環狀環烯基之示範性排列包括但不限於[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]、或[6,6]環系統。示範性橋聯雙環狀環烯基包括但不限於雙環[2.2.1]庚烯、雙環[2.2.2]辛烯及雙環[3.2.2]壬烯。螺環烷基之實例包括螺[2.2]戊烯、螺[2.3]己烯、螺[2.4]庚烯、螺[2.5]辛烯及螺[4.5]癸烯。

【0049】術語「雜環基團」、「雜環狀」、「雜環」、「雜環基」、或「雜環(heterocyclo)」可互換使用且指代具有3至20個環原子之任何單環、雙環、三環、螺或橋聯飽和、部分飽和或不飽和非芳族環系統，其中環原子為碳，且環或環系統中至少一個原子為選自氮、硫、或氧之雜原子。若環系統之任一環原子為雜原子，則該系統為雜環，不管環系統與分子之其餘部分之連接點。在一個實例中，雜環基包括3-11個環原子(「成員」)且包括單環、雙環、三環、螺及橋聯環系統，其中環原子為碳，其中環或環系統中至少一個原子為選自氮、硫、或氧之雜原子。在其他實例中，雜環基包括4-10或5-10個雜原子。在一個實例中，雜環基包括1至4個雜原子。在一個實例中，雜環基包括1至3個雜原子。在另一實例中，雜環基包括具有1-2、1-3、或1-4個選自氮、硫、或氧之雜原子的3至7員單環。在另一實例中，雜環基包括具有1-2、1-3、或1-4個選自氮、硫、或氧之雜原子的4至6員單環。在另一實例中，雜環基包括3員單環。在另一實例中，雜環基包括4員單環。在另一實例中，雜環基包括5-6員單環。在一些實施例中，雜環烷基包括至少一個氮。在一個實例中，雜環基包括0至3個雙鍵。任何氮或硫雜原子可視情況經氧化(例如，NO、SO、SO_2)，且任何氮雜原子可視情況經四級銨化(例如，$[NR_4]^+Cl^-$、

$[NR_4]^+OH^-$)。實例性雜環為環氧乙烷基、氮丙啶基、環硫乙烷基、吖呾基、氧呾基、硫呾基、1,2-二硫呾基、1,3-二硫呾基、吡咯啶基、二氫-1H-吡咯基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、二氫噻吩基、四氫噻吩基、咪唑啶基、哌啶基、哌嗪基、異喹啉基、四氫異喹啉基、嗎啉基、硫代嗎啉基、1,1-二側氧基-硫代嗎啉基、二氫哌喃基、四氫哌喃基、六氫硫代哌喃基、六氫嘧啶基、噁嗪基、噻嗪基、噻噁烷基、高哌嗪基、高哌啶基、氮雜環庚烷基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚烷基、氧氮雜卓基、氧氮雜環庚烷基、二氮雜環庚烷基、1,4-二氮雜環庚烷基、二氮雜卓基、硫氮雜卓基、硫氮雜環庚烷基、四氫硫代哌喃基、噁唑啶基、噻唑啶基、異噻唑啶基、1,1-二側氧基異噻唑啶酮基、1,1-二側氧基異噻唑基、噁唑啶酮基、咪唑啶酮基、4,5,6,7-四氫[2H]吲唑基、四氫苯并咪唑基、4,5,6,7-四氫苯并并[d]咪唑基、噻嗪基、噁嗪基、噻二嗪基、噁二嗪基、二噻嗪基、二噁嗪基、噁噻嗪基、噻三嗪基、噁三嗪基、二噻二嗪基、咪唑啉基、二氫嘧啶基、四氫嘧啶基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吲哚啉基、噻哌喃基、2H-哌喃基、4H-哌喃基、二噁烷基、1,3-二氧戊環基、吡唑啉基、吡唑啶基、二噻烷基、二硫戊環基、嘧啶酮基、嘧啶二酮基、嘧啶-2,4-二酮基、哌嗪酮基、哌嗪二酮基、吡唑啶基咪唑啉基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚基、6-氮雜雙環[3.1.1]庚基、3-氮雜雙環[3.1.1]庚基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚基、氮雜雙環[2.2.2]己基、2-氮雜雙環[3.2.1]辛基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、8-氮雜雙環[2.2.2]辛基、7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷、氮雜螺[3.5]壬基、氮雜螺[2.5]辛基、氮雜螺[4.5]癸基、1-氮雜螺[4.5]癸-2-酮基、氮雜螺[5.5]十一基、四氫吲哚基、八氫吲哚基、四氫異吲哚基、四氫吲唑基、1,1-二側氧

基六氫硫代哌喃基。

【0050】 術語「甲基雜環基」係指經甲基取代之雜環基。

【0051】 術語「雜芳基」係指含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子的任何單環、雙環、或三環芳族環系統，且在一實例性實施例中，至少一個雜原子為氮。參見，例如Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A. 編) 第13版表7-2 [1985]。定義中包括上文雜芳環中任一者均稠合於芳環的任意雙環基團，其中芳環或雜芳環接合於分子之其餘部分。在一個實施例中，雜芳基包括一或多個環原子為氮、硫、或氧之5-6員單環芳族基團。實例性雜芳基包括噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基、四唑基、噻三唑基、噁三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、三嗪基、四嗪基、四唑并[1,5-b]嗒嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基及嘌呤基，以及苯并稠合衍生物，例如苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、苯并咪唑基、吲唑基及吲哚基。

【0052】 在特定實施例中，雜環基或雜芳基連接於雜環基或雜芳基之碳原子。例如，碳鍵結之雜環基包括以下鍵結排列：在吡啶環之2、3、4、5、或6位；嗒嗪環之3、4、5、或6位；嘧啶環之2、4、5、或6位；吡嗪環之2、3、5、或6位；呋喃、四氫呋喃、硫代呋喃、噻吩、吡咯、或四氫吡咯環之2、3、4、或5位；噁唑、咪唑、或噻唑環之2、4、或5位；異噁唑、吡唑、或異噻唑環之3、4、或5位；氮丙啶環之2或3位；吖啶環之2、3、或4位；喹啉環之2、3、4、5、6、7、或8位；或異喹啉環之1、3、4、5、6、7、或8位。

【0053】 在某些實施例中，雜環基或雜芳基為N連接的。例如，氮

鍵結之雜環基或雜芳基包括以下鍵結排列：在氮丙啶、吖呾、吡咯、吡咯啶、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑啶、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚、吲哚啉、1H-吲唑之1位；異吲哚或異吲哚啉之2位；嗎啉之4位；及咔唑或β-咔啉之9位。

【0054】「稠合」係指與本發明化合物中之現有環結構共有一或多個原子(例如碳或氮原子)的本文所述之任何環結構。

【0055】術語「醯基」係指含有由式-C(=O)-R表示之取代基的羰基，其中R為取代基諸如氫、烷基、環烷基、芳基、或雜環基，其中烷基、環烷基、芳基及雜環基如本文所定義。醯基包括烷醯基(例如，乙醯基)、芳醯基(例如，苯甲醯基)及雜芳醯基(例如，吡啶醯基)。

【0056】術語「鹵烷基」係指其中一或多個氫已經鹵素置換之烷基鏈。鹵烷基之實例為三氟甲基、二氟甲基及氟甲基。

【0057】除非另外指示，否則術語「本發明之化合物(compound(s) of the invention及compound(s) of the present invention)」及其類似形式包括式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Ia)-(Ik)之化合物及本文之表中列出的化合物、包括其立體異構物(包括構型異構物)、幾何異構物、互變異構物、同位素及鹽(例如，醫藥學上可接受之鹽)。

【0058】除非另外指定，否則「視情況經取代之」意謂基團可為未經取代的或由一或多個(例如0、1、2、3、4、或5或更多個，或可自其中衍生之任何範圍)針對該基團所列舉之取代基取代，其中該等取代基可為相同或不同的。在一實施例中，視情況經取代之基團具有1個取代基。在另一實施例中，視情況經取代之基團具有2個取代基。在另一實施例中，視情況經取代之基團具有3個取代基。在另一實施例中，視情況經取代之

基團具有4個取代基。在另一實施例中，視情況經取代之基團具有5個取代基。

【0059】 如本文所用，在化學結構中與鍵交叉之波形線「〰」指示化學結構中波形鍵所連接之原子與分子之其餘部分或與分子片段之其餘部分之連接點。

【0060】 在某些實施例中，二價基團通常在沒有具體鍵結組態之情況下描述。除非另外指定，否則應理解一般描述意謂包括兩種鍵結組態。例如，除非另外指定，否則在基團R^1-R^2-R^3中，若基團R^2描述為-$CH_2C(O)$-，則應理解此基團可呈R^1-$CH_2C(O)$-R^3及R^1-$C(O)CH_2$-R^3鍵結。

【0061】 術語「醫藥學上可接受之」係指當向動物諸如例如人類(適當時)投與時不產生不良、過敏性、或其他事與願違之反應的分子實體及組成物。

【0062】 本發明之化合物可呈鹽諸如醫藥學上可接受之鹽的形式。「醫藥學上可接受之鹽」包括酸及鹼加成鹽。「醫藥學上可接受之酸加成鹽」係指與無機酸諸如鹽酸、溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸及其類似物形成之保留遊離鹼之生物有效性及性質且非為生物學或其他方面非所要的鹽，且有機酸可選自脂族、環脂族、芳族、芳脂族、雜環、羧酸及磺酸類的有機酸諸如甲酸、乙酸、丙酸、甘醇酸、葡萄糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、順丁烯二酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、天冬胺酸、抗壞血酸、麩胺酸、鄰胺苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、撲酸、苯基乙酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及其類似物。

【0063】 術語「醫藥學上可接受之鹼加成鹽」包括衍生自無機鹼之

鹼加成鹽諸如鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及其類似物。特定鹼加成鹽為銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽及鎂鹽。衍生自醫藥學上可接受之有機非毒性鹼之鹽包括一級、二級及三級胺、經取代胺包括天然存在之經取代胺、環狀胺及鹼性離子交換樹脂，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙胺基乙醇、緩血酸胺、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因、海卓胺、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、葡糖胺、甲基還原葡糖胺、可可鹼、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多胺樹脂及其類似物。特定有機非毒性鹼包括異丙胺、二乙胺、乙醇胺、緩血酸胺、二環己胺、膽鹼及咖啡鹼。

【0064】 在一些實施例中，鹽選自鹽酸鹽、溴酸鹽、三氟乙酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、丙酮酸鹽、琥珀酸鹽、草酸鹽、甲烷磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、重硫酸鹽、苯磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、丙二酸鹽、昔奈酸鹽(xinafoate)、抗壞血酸鹽、油酸鹽、菸鹼酸鹽、糖酸鹽、己二酸鹽、甲酸鹽、甘醇酸鹽、棕櫚酸鹽、L-乳酸鹽、D-乳酸鹽、天冬胺酸鹽、蘋果酸鹽、L-酒石酸鹽、D-酒石酸鹽、硬脂酸鹽、糠酸鹽(例如2-糠酸鹽或3-糠酸鹽)、萘二磺酸鹽(napadisylate) (萘-1,5-二磺酸鹽或萘-1-(磺酸)-5-磺酸鹽)、乙二磺酸鹽(乙烷-1,2-二磺酸鹽或乙烷-1-(磺酸)-2-磺酸鹽)、羥基乙基磺酸鹽(isothionate) (2-羥基乙基磺酸鹽)、2-均三甲苯磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、2,5-二氯苯磺酸鹽、D-苦杏仁酸鹽、L-苦杏仁酸鹽、桂皮酸鹽、苯甲酸鹽、己二酸鹽、乙磺酸鹽(esylate)、丙二酸鹽、三甲苯磺酸鹽(mesitylate) (2-均三甲苯磺酸鹽)、萘磺酸鹽(napsylate) (2-萘磺酸鹽)、樟

腦磺酸鹽(camsylate) (樟腦-10-磺酸鹽，例如(1S)-(+)-10-樟腦磺酸鹽)、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、馬尿酸鹽(2-(苯甲醯基胺基)乙酸鹽)、乳清酸鹽(orotate)、二甲苯酸鹽(xylate) (對二甲苯-2-磺酸鹽)及撲酸鹽(2,2'-二羥基-1,1'-二萘基甲烷-3,3'二羧酸鹽)。

【0065】「無菌」調配物係無菌的或不含所有活的微生物及其芽孢。

【0066】術語「立體異構物」係指具有相同化學組成，但在原子或基團於空間中之排列方面不同之化合物。立體異構物包括非鏡像異構物、鏡像異構物、構形異構物及其類似物。

【0067】術語「對掌性」係指具有鏡像搭配物之不可重疊特性之分子，而術語「非對掌性」係指在其鏡像搭配物上可重疊之分子。

【0068】術語「非鏡像異構物」係指具有兩個或兩個以上對掌性中心且分子彼此不為鏡像之立體異構物。非鏡像異構物具有不同物理性質，例如熔點、沸點、光譜性質、或生物活性。非鏡像異構物之混合物可在諸如電泳及層析法(諸如HPLC)之高解析度分析程序下分離。

【0069】術語「鏡像異構物」係指化合物之為彼此之不可重疊鏡像之兩個立體異構物。

【0070】本文所用之立體化學定義及慣例通常遵循S. P. Parker編, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York；以及Eliel, E.及Wilen, S.,「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。多種有機化合物以光學活性形式存在，亦即，其具有使平面-偏振光之平面旋轉的能力。在描述光學活性化合物時，前綴D及L、或R及S用於表示分子

圍繞其對掌性中心之絕對組態。前綴d及l或(+)及(-)係用於指定平面-偏振光圍繞化合物之旋轉標誌，其中(-)或l意謂化合物為左旋的。帶有前綴(+)或d之化合物爲右旋的。對於給定化學結構，此等立體異構物相同，除了其互爲鏡像。特定立體異構物亦可稱爲鏡像異構物，且此類異構物之混合物常常稱爲鏡像異構混合物。鏡像異構物之50:50混合物稱爲外消旋混合物或外消旋物，其可在化學反應或製程中不存在立體選擇或立體特異性時存在。術語「外消旋混合物」及「外消旋物」係指兩種鏡像異構物質之等莫耳濃度混合物，其缺乏光學活性。

【0071】 術語「互變異構物」或「互變異構形式」係指可經由低能障壁互變之具有不同能量之結構異構物。例如，質子互變異構物(亦稱為質子異變的互變異構物)包括經由質子遷移發生之相互轉化，諸如酮基-烯醇及亞胺-烯胺異構化。價互變異構物包括藉由一些鍵結電子之重組實現之互變。

【0072】 「構型異構物」係由於圍繞單鍵之受阻旋轉而產生的立體異構物，其中由於立體應變或其他貢獻因素造成的能量差異造成足夠高以允許分離個別構形異構物之旋轉障壁。

【0073】 本發明之某些化合物可以非溶劑合形式以及溶劑合形式，包括水合形式存在。「溶劑合物」係指一或多種溶劑分子及本發明之化合物之締合或複合物。形成溶劑合物之溶劑之實例包括水、異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸及乙醇胺。本發明之某些化合物可以多種結晶或非晶形式存在。一般而言，所有實體形式均意欲在本發明之範疇內。術語「水合物」係指溶劑分子為水之複合物。

【0074】 「代謝物」係指由指定化合物或其鹽在體內代謝產生之產

物。此類產物可例如由投與之化合物之氧化、還原、水解、胺化、脫醯胺、酯化、脫酯、酶裂解及其類似反應產生。

【0075】 代謝物產物通常藉由以下鑑別：製備本發明化合物之放射性標記(例如，^{14}C或^{3}H)同位素；將其以可偵測劑量(例如，大於約0.5 mg/kg)向動物諸如大鼠、小鼠、天竺鼠、猴、或人類投與；使代謝發生足夠時間(通常約30秒至30小時)；且將其轉化產物自尿、血、或其他生物樣本單離。此等產物由於其經標記而易於單離(其他係藉由使用能夠結合在代謝物中留存之抗原決定區的抗體來單離)。代謝物結構係以習知方式例如藉由MS、LC/MS、或NMR分析確定。一般而言，代謝物之分析係以與熟習此項技術者熟知之習知藥物代謝研究相同之方式進行。代謝物產物只要其不另外見於活體內，就適用於本發明化合物之治療性給藥之診斷檢定。

【0076】 本文所述之發明亦囊括與本文所述之彼等化合物相同的經同位素標記之本發明化合物，以下事實除外：一或多個原子經原子質量或質量數不同於通常在自然界中所見之原子質量或質量數的原子置換。如所規定的任何特定原子或元素之所有同位素皆係考慮在本發明化合物及其用途之範疇內。可併入至本發明化合物中之實例性同位素包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯及碘之同位素，諸如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I及^{125}I。某些經同位素標記之本發明化合物(例如，由^{3}H及^{14}C標記之彼等化合物)適用於化合物及/或受質組織分佈檢定。氚化(^{3}H)及碳-14(^{14}C)同位素因其製備簡便易行及可偵測性而適用。進一步，用諸如氘(亦即，^{2}H)之較重同位素進行的取代可提供由於較大代謝穩定性(例如，活體內半衰期增加或劑量需求減

少)所致之某些治療性優勢，且因此在某些情況下可能為較佳的。正電子發射同位素(諸如^{15}O、^{13}N、^{11}C及^{18}F)適用於正電子發射斷層攝影術(PET)研究以檢查受質受體佔有率。經同位素標記之本發明化合物通常可藉由按照與下文實例中所揭露之彼等程序類似的程序，藉由用經同位素標記之試劑取代非經同位素標記之試劑來製備。

【0077】 如本文所用，術語「胺基保護基」係指通常用於阻斷或保護胺基之基團之衍生物，而在化合物之其他官能基上進行反應。此類保護基之實例包括胺甲酸酯、醯胺、烷基及芳基及亞胺以及許多N-雜原子衍生物，其可經移除以重新生成所需胺基。特定的胺基保護基為Pmb(對甲氧苄基)、Boc(第三丁氧羰基)、Fmoc(9-芴基甲氧羰基)及Cbz(苄氧羰基)。此等基團之其他實例見於T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 「Protecting Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley & Sons, Inc., 1999中。術語「受保護之胺基」係指經上述胺基保護基之一者取代之胺基。

【0078】 如本文所用，術語「羧基保護基」係指在分子之其他位置處對後續反應之條件穩定的彼等基團，其可在適當之時移除而不會破壞分子之其餘部分，以得到未受保護之羧基。羧基保護基之實例包括酯基及雜環基。羧酸基團之酯衍生物可用於阻斷或保護羧酸基團，而在化合物之其他官能基上進行反應。此類酯基之實例包括經取代之芳基烷基，包括經取代之苄基，諸如4-硝基苄基、4-甲氧苄基、3,4-二甲氧基苄基、2,4-二甲氧基苄基、2,4,6-三甲氧基苄基、2,4,6-三甲基苄基、五甲基苄基、3,4-亞甲二氧基苄基、二苯甲基、4,4'-二甲氧二苯甲基、2,2',4,4'-四甲氧基二苯甲基、烷基或經取代之烷基酯諸如甲基、乙基第三丁基烯丙基或第三戊基、三苯甲基(triphenylmethyl/trityl)、4-甲氧基三苯甲基、4,4'-二甲氧

基三苯甲基、4,4',4"-三甲氧基三苯甲基、2-苯基丙-2-基、硫酯諸如第三丁基硫酯、矽基酯諸如三甲基矽基、第三丁基二甲基矽基酯、苯甲醯甲基、2,2,2-三氯乙基、β-(三甲基矽基)乙基、β-(二(正丁基)甲基矽基)乙基、對甲苯磺醯基乙基、4-硝基苄基磺醯基乙基、烯丙基、肉桂基、1-(三甲基矽基甲基)丙-1-烯-3-基及類似部分。羧基保護基之另一實例為雜環基，諸如1,3-噁唑啉基。此等基團之其他實例見於T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 「Protecting Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley & Sons, Inc., 1999中。術語「受保護之羧基」係指經上述羧基保護基之一者取代之羧基。

【0079】 本發明化合物可含有一或多個不對稱碳原子。據此，化合物可呈非鏡像異構物、鏡像異構物、或其混合物存在。合成該等化合物可採用外消旋物、非鏡像異構物、或鏡像異構物作為起始物質或作為中間物。特定非鏡像異構化合物之混合物可藉由層析或結晶方法來分離或以一或多種特定非鏡像異構物之形式增濃。類似地，鏡象異構混合物可使用相同技術或此項技術中已知之其他技術來分離或鏡像異構增濃。各不對稱碳或氮原子可以R或S組態之形式且此兩種組態均在本發明之範疇內。

【0080】 在本文所示之結構中，在未指定任一特定對掌性原子之立體化學的情況下，所有立體異構物均作為本發明之化合物涵蓋且包括在內。在藉由表示特定組態之實心楔形或虛線來指定立體化學之情況下，該立體異構物係以此方式來指定及定義。除非另外指定，否則使用實心楔形或虛線時意指相對立體化學。

【0081】 另一態樣包括本發明化合物之前藥，包括已知之胺基保護基及羧基保護基，該等基團在生理條件下釋放(例如水解)以得到本發明之

化合物。

【0082】 術語「前藥」係指醫藥活性物質之前驅物或衍生物形式，其與母體藥物相比對患者之有效性較小，且能夠經酶或水解活化或轉化成更具活性之母體形式。參見，例如Wilman, 「Prodrugs in Cancer Chemotherapy」 Biochemical Society Transactions, 14, 第375-382頁, 615th Meeting Belfast (1986)及Stella等人, 「Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery, 」 Directed Drug Delivery, Borchardt等人, (編), 第247-267頁, Humana Press (1985)。前藥包括但不限於含磷酸鹽前藥、含硫代磷酸鹽前藥、含硫酸鹽前藥、含肽前藥、D-胺基酸修飾之前藥、醣化前藥、含β-內醯胺前藥、含視情況經取代之苯氧基乙醯胺前藥或含視情況經取代之苯基乙醯胺前藥及5-氟胞嘧啶及5-氟尿苷前藥。

【0083】 前藥之特定類別為以下化合物，在該等化合物中胺基、甲脒基、胺基烯烴胺基、亞胺基烯烴胺基、或胍基中之氮原子經羥基、-CO-R、-CO-OR、或-CO-O-R-O-CO-R取代，其中R為單價或二價基團，例如烷基、伸烷基、或芳基、或具有式-C(O)-O-CP1P2-鹵烷基之基團，其中P1及P2相同或不同且為氫、烷基、烷氧基、氰基、鹵素、烷基、或芳基。在一特定實施例中，氮原子為本發明化合物之甲脒基的氮原子之一。前藥可藉由使本發明化合物與活化基團諸如醯基反應以將例如化合物中之氮原子鍵合於活化醯基之示範性碳來製備。活化羰基化合物之實例為含有鍵合於羰基之脫離基的化合物，且包括例如醯基鹵化物、醯基胺、醯基吡啶鹽、醯基烷氧化物、醯基苯氧化物諸如對硝基苯氧基醯基、二硝基苯氧基醯基、氟苯氧基醯基及二氟苯氧基醯基。反應一般在諸如約-78至

約50℃之溫度下在惰性溶劑中進行。反應亦可在無機鹼(例如碳酸鉀或碳酸氫鈉)或有機鹼(諸如胺，包括吡啶、三甲胺、三乙胺、三乙醇胺、或其類似者)存在下進行。

【0084】 亦涵蓋額外類型的前藥。例如，本發明化合物之遊離羧基可呈醯胺或烷基酯衍生。作為另一實例，包含遊離羥基之本發明化合物可藉由將羥基轉化成諸如但不限於磷酸酯、半琥珀酸酯、二甲胺基乙酸酯、或磷醯氧基甲基氧基羰基之基團呈前藥衍生，如Fleisher, D.等人, (1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs Advanced Drug Delivery Reviews, 19:115中所概述。羥基及胺基之胺甲酸酯前藥亦包括在內，如同羥基之碳酸酯前藥、磺酸酯及硫酸酯。亦涵蓋呈(醯氧基)甲基及(醯氧基)乙基酯之羥基之衍生，其中醯基可為視情況經基團包括但不限於醚、胺及羧酸官能基取代之烷基酯，或其中醯基為如上文所述之胺基酸酯。此類型之前藥描述於J. Med. Chem., (1996), 39:10中。更具體實例包括將醇基之氫原子以基團諸如(C_{1-6})烷醯氧基甲基、1-((C_{1-6})烷醯氧基)乙基、1-甲基-1-((C_{1-6})烷醯氧基)乙基、(C_{1-6})烷氧基羰基氧基甲基、N-(C_{1-6})烷氧基羰基胺基甲基、琥珀醯基、(C_{1-6})烷醯基、α-胺基(C_{1-4})烷醯基、芳基醯基及α-胺基醯基或α-胺基醯基-α-胺基醯基置換，其中各α-胺基醯基獨立地選自天然存在之L-胺基酸、$P(O)(OH)_2$、$-P(O)(O(C_{1-6})烷基)_2$、或醣苷基(由醣之半縮醛形式的羥基之移除得到之基團)。

【0085】 術語「脫離基」係指化學反應中第一反應物之一部分，該部分係自該化學反應中該第一反應物置換。脫離基之實例包括但不限於鹵素原子、烷氧基及磺醯氧基。實例性磺醯氧基包括但不限於烷基磺醯氧基

(例如甲基磺醯氧基(甲磺酸酯基)及三氟甲基磺醯氧基(三氟甲磺酸酯基))及芳基磺醯氧基(例如對甲苯磺醯氧基(甲苯磺酸酯基)及對硝基磺醯氧基(硝基苯磺酸酯基))。

【0086】「受試者」、「個體」、或「患者」為脊椎動物。在某些實施例中，脊椎動物為哺乳動物。哺乳動物包括但不限於農場動物(諸如母牛)、運動動物、寵物(諸如天竺鼠、貓、狗、兔及馬)、靈長類動物、小鼠及大鼠。在某些實施例中，哺乳動物為人類。在包含向患者投與化合物之實施例中，患者通常有此需要。

【0087】術語「抑制」及「減少」或這些術語之任何變型包括達成所要結果之任何可測量減小或完全抑制。例如，活性相較於正常活性之減少可為減小約、至多約、或至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、或更多、或其中可導出之任何範圍。

【0088】「治療有效量」意謂本發明化合物諸如式(I)、式(II)、式(III)、或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量(i)治療或預防特定疾病、病況、或病症，或(ii)減弱、改善、或消除特定疾病、病況、或病症之一或多個症狀，及視情況(iii)預防或延緩本文所述之特定疾病、病況、或病症之一或多個症狀之發作。在癌症之情形下，治療有效量之藥物可減少癌細胞之數目；減小腫瘤大小；抑制(亦即在某種程度上減慢且較佳停止)癌細胞浸潤至外周器官中；抑制(亦即在某種程度上減慢且較佳停止)腫瘤轉移；在某種程度上抑制腫瘤生長；或在某種程度上減輕與癌症相關之一或多個症狀。在藥物可預防生長或殺傷現有癌細胞之情況下，其可為細胞抑制性或細胞毒性的。對於癌症療法，可例如藉由評定疾病進展

時間(TTP)或確定反應率(RR)來量測功效。

【0089】「治療(Treatment)」(及變型諸如「治療(treat)」或「治療(treating)」)係指臨床介入以試圖改變治療之個體或細胞之自然病程，且可為實現預防或在臨床病理學過程中進行。所要治療效果包括預防疾病發生或復發、減輕症狀、減少疾病之任何直接或間接病理性後果、疾病狀態穩定(亦即不惡化)、減小疾病進展速率、改善或緩和疾病狀態、與未接受治療之預期存活相比延長存活及預後緩解或改良。在一些實施例中，本發明化合物用於延遲疾病或病症之產生或減緩疾病或病症之進展。需要治療者包括已經具有病況或病症者、以及傾向於患上病況或病症(例如透過基因突變)者或欲預防病況或病症者。

【0090】當術語「治療作用」用於本文中時涵蓋如上所述之治療益處及/或預防益處。預防作用包括延遲或消除疾病或病況之出現、延遲或消除疾病或病況之症狀發作、減緩、阻止或逆轉疾病或病況之進展，或其任何組合。

【0091】如本文所用，術語「共投與」、「組合投與」及其語法等效物涵蓋向動物(包括人類)投與兩種或兩種以上藥劑以便藥劑及/或其代謝物同時存在於受檢者體內。共投與包括以單獨的組合物同時投與、以單獨的組合物在不同時刻投與、或以其中存在有兩種藥劑之組合物投與。

【0092】術語「拮抗劑」與「抑制劑」可互換使用，且其係指具有抑制靶蛋白質之生物功能之能力的化合物，無論係藉由抑制該蛋白質諸如K-Ras、H-Ras或N-Ras G12C之活性抑或表現。因此，術語「拮抗劑」及「抑制劑」定義於靶蛋白質之生物作用之上下文中。雖然本文之較佳拮抗劑特異性地與靶標相互作用(例如，與靶標結合)，但藉由與訊息轉導途徑

之其他成員相互作用來抑制靶蛋白質之生物活性的化合物亦明確包括於該定義內，該靶蛋白質為該訊息轉導途徑中之一員。藉由拮抗劑抑制的較佳生物活性與腫瘤之產生、生長或擴散相關。

【0093】 如本文所用，術語「促效劑」係指具有引發或增強靶蛋白質之生物功能之能力的化合物，無論係藉由抑制該靶蛋白質之活性抑或表現。因此，術語「促效劑」定義於靶多肽之生物作用之上下文中。雖然本文之較佳促效劑特異性地與靶標相互作用(例如，與靶標結合)，但藉由與訊息轉導途徑之其他成員相互作用來引發或增強靶多肽之生物活性的化合物亦明確包括於該定義內，該靶多肽為該訊息轉導途徑中之一員。

【0094】 術語「癌症」及「癌性」、「贅瘤」及「腫瘤」及相關術語係指或描述哺乳動物中之生理病況，其特徵通常在於不受調控之細胞生長。「腫瘤」包含一或多個癌細胞。癌症之實例包括上皮癌、胚細胞瘤、肉瘤、精細胞瘤、神經膠胚細胞瘤、黑色素瘤、白血病及髓樣或淋巴樣惡性腫瘤。此類癌症之更特定實例包括鱗狀細胞癌(例如，上皮鱗狀細胞癌)及肺癌，包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌(「NSCLC」)、肺腺癌及肺鱗狀細胞癌。其他癌症包括皮膚癌、角質棘皮瘤、濾泡癌、毛樣細胞白血病、頰腔癌、咽(口)癌、唇癌、舌癌、嘴癌、唾液腺癌、食道癌、喉癌、肝細胞癌、胃(gastric, stomach)癌、胃腸癌、小腸癌、大腸癌、胰臟癌、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝腫瘤、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、生殖泌尿癌、膽道癌、甲狀腺癌、乳突癌、肝癌、子宮內膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎(kidney或renal)癌、前列腺癌、睾丸癌、陰門癌、腹膜癌、肛門癌、陰莖癌、骨癌、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、中樞神經系統癌、腦癌、頭頸癌、何傑金氏癌及

相關轉移。贅瘤性病症之實例包括骨髓增生病症諸如真性多血症(polycythemia vera)、自發性血小板增多症、骨髓纖維化諸如原發性骨髓纖維化及慢性骨髓性白血病(CML)。

【0095】「化療劑」為適用於治療給定病症例如癌症或炎性病症之藥劑。化療劑之實例為此項技術中熟知的且包括諸如美國公開申請案第2010/0048557號中所揭露之實例，該案以引用之方式併入本文。另外，化療劑包括任意化療劑之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物以及其二或多者之組合。

【0096】除非另外指出，否則本文描繪之結構亦旨在包括區別僅在於存在一或多個同位素濃化原子之化合物。可併入至本發明化合物中之實例性同位素包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯及碘之同位素，分別諸如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I及^{125}I。經同位素標記之化合物(例如，用^{3}H及^{14}C標記之彼等化合物)可適用於化合物或受質組織分佈檢定。氚化(亦即，^{3}H)及碳-14(亦即，^{14}C)同位素可由於其易於製備及可偵測性而適用。進一步，用諸如氘(亦即，^{2}H)之較重同位素進行的取代可提供由於較大代謝穩定性(例如，活體內半衰期增加或劑量需求減少)所致之某些治療性優勢。在一些實施例中，在本發明化合物中，一或多個碳原子經^{13}C-或^{14}C濃化之碳置換。正電子發射同位素(諸如^{15}O、^{13}N、^{11}C及^{18}F)適用於正電子發射斷層攝影術(PET)研究以檢查受質受體佔有率。經同位素標記之合物通常可藉由按照與本文之方案或實例中所揭露之程序類似的程序，藉由用經同位素標記之試劑取代非經同位素標記之試劑來製備。

【0097】特別涵蓋關於本發明之一個實施例討論之任何限制可應用

於本發明之任何其他實施例。此外，本發明之任何化合物或組成物可用於本發明之任何方法中，且本發明之任何方法可用於產生或利用本發明之任何化合物或組成物。

【0098】 除非明確指示僅指替代物或替代物為相互排斥的，否則使用術語「或」用於意謂「及/或」，但本揭露支持僅指替代物及「及/或」之定義。

【0099】 在本申請通篇，術語「約」用於指示，值包括用於確定該值之裝置或方法之誤差之標準偏差。

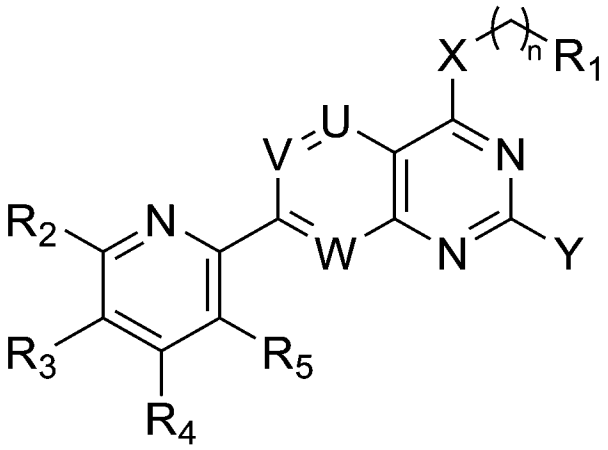
【0100】 除非另外明確指示，否則如本文所用，「一個」或「一種」意謂一或多個(種)。如本文所用，「另一」意謂至少第二或更多者。

【0101】 本文所用之標題僅出於組織目的經指示。

RAS抑制劑

【0102】 在一態樣中，本發明提供能夠選擇性地結合至及/或調節G12C、G12D或G13D突變K-Ras、H-Ras或N-Ras蛋白之化合物。

【0103】 如所示，本發明之一態樣包括式(I)之化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中，

R_1為能夠在K-Ras G12C突變蛋白之12位處與半胱胺酸殘基形成共價鍵之

親電子部分；

R_2選自由下列各基組成之群：H、OH、NH_2、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、環丙基及-NHR，其中R選自由下列各基組成之群：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷醯基、C_{1-6}羥基烷醯基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}烷基胺基、-(C_{1-6}烯基)$NH(CH_3)$-(C_{1-6}烯基)$N(CH_3)_2$及-(C_{1-3}烯基)(3-7員雜環基)；

R_3及R_4各自獨立地選自由下列各基組成之群：H、NH_2、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}鹵烷硫基、C_{1-6}烷基胺基及環丙基；

R_5選自由下列各基組成之群：H、NH_2、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}鹵烷硫基、C_{1-6}烷基胺基及C_{3-7}環烷基，

其中R_2、R_3、R_4及R_5中之至少一者不為H；或

R_2及R_3、R_3及R_4、或R_4及R_5與它們各自鍵結之原子一起形成C_{3-7}環烷基、3至7員雜環烷基、C_{6-14}芳基或5至10員雜芳基；其各自視情況經1至4個取代基取代，其中各取代基獨立地選自由下列各基組成之群：OH、NH_2、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基；

X選自由下列各基組成之群：NH_2、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基胺基、C_{1-6}烷基氫硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷硫基、C_{3-7}環烷基、4至7員雜環基及4至7員雜環基胺基；其各自視情況經1至4個取代基取代，其中各取代基獨立地選自由下列各基組成之群：OH、NH_2、鹵基、氰基、羧基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺甲醯基烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}羥烷基及4至7員雜環基；其中兩個孿取代基可合起來形成C_{3-7}螺環烷基或4至7員螺雜環基；

Y選自由-L-Y_1或Y_1組成之群；

Y_1選自由下列各基組成之群：H、NH_2、鹵基、氰基、胺甲醯基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、經4至10員雜環基(其視情況經1-4個Y_{1a}取代基取代)取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基取代基取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基環丙基取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氫硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷硫基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷基胺基、C_{6-14}芳基、經C_{1-6}烷基取代之C_{6-14}芳基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺甲醯基烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{3-7}環烷基、經C_{1-6}二烷基胺基取代之C_{3-7}環烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、5至10員雜芳基、4至10員雜環基、經甲基取代之4至10員雜環基、羥基及側氧基；

各Y_{1a}獨立地選自由下列各基組成之群：鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3至7員雜環基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、側氧基、羥基、NH_2、氰基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}羥烷基及C_{1-6}鹵烷氧基；

L選自由鍵、O、S及N(L^a)組成之群；

L^a選自由氫及C_{1-3}烷基組成之群；

U為C(R_{6a})；

V為C(R_{6b})；

W為C(R_{6c})或N；

R_{6a}、R_{6b}及R_{6c}各自獨立地選自由下列各基組成之群：H、OH、NH_2、鹵基、氰基、胺甲醯基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、經4至10員雜環基取代基取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氫硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}鹵烷硫基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷基胺基、C_{6-14}芳基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺甲醯基烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}鹵烷

氧基、C_{1-6}鹵烷基、5至10員雜芳基及4至10員雜環基；並且

n選自由0、1及2組成之群。

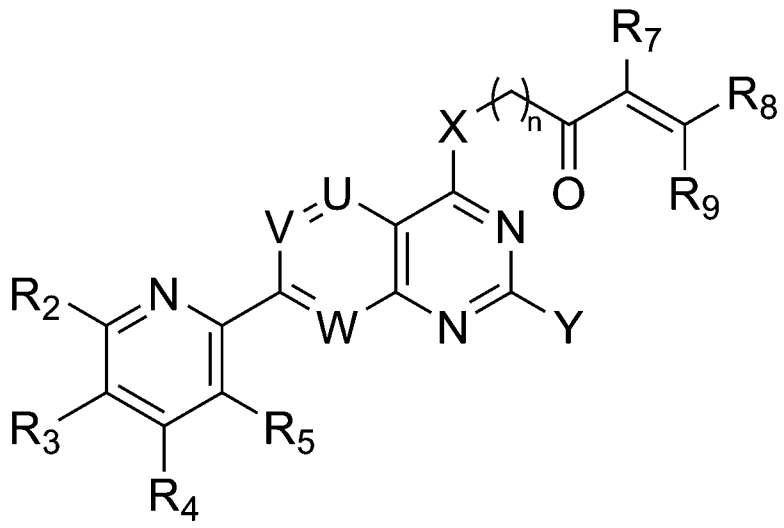
【0104】 根據式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R^1為能夠在K-Ras G12C突變蛋白之12位處與半胱胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。

【0105】 根據式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R^1為能夠在H-Ras G12C突變蛋白之12位處與半胱胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。

【0106】 根據式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R^1為能夠在N-Ras G12C突變蛋白之12位處與半胱胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。

【0107】 在R^1之以上定義中，經由K-Ras G12C-烷基化研究及均相時間解析螢光(HTRF)檢定判定能夠與半胱胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分。K-Ras基因之G12C突變為在第12胺基酸處胺基酸由甘胺酸變化為半胱胺酸。使用HTRF檢定及K-Ras G12C-烷基化檢定發現根據本揭露之化合物，如在下文中別處進一步詳述，接著NMR光譜學稍後用於證實分子連接至G12C之特異性。

【0108】 在另一態樣中，本發明包括式(II)之化合物：



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中，

R_2選自由下列各基組成之群：H、OH、NH_2、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、環丙基及-NHR，其中R選自由下列各基組成之群：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷醯基、C_{1-6}羥基烷醯基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}烷基胺基、-(C_{1-6}烯基)$NH(CH_3)$-(C_{1-6}烯基)$N(CH_3)_2$及-(C_{1-3}烯基)(3-7員雜環基)；

R_3及R_4各自獨立地選自由下列各基組成之群：H、NH_2、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}鹵烷硫基、C_{1-6}烷基胺基及環丙基；

R_5選自由下列各基組成之群：H、NH_2、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}鹵烷硫基、C_{1-6}烷基胺基及C_{3-7}環烷基，

其中R_2、R_3、R_4及R_5中之至少一者不為H；或

R_2及R_3、R_3及R_4、或R_4及R_5與它們各自鍵結之原子一起形成C_{3-7}環烷基、3至7員雜環烷基、C_{6-14}芳基或5至10員雜芳基；其各自視情況經1至4個取代基取代，其中各取代基獨立地選自由下列各基組成之群：OH、NH_2、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基；

R_7選自由下列各基組成之群：H、氰基及鹵基；並且R_8及R_9各自獨立地選自由下列各基組成之群：H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}羥烷基、氰基及鹵基；其中C_{1-6}烷基視情況經一個選自由下列各基組成之群的取代基取代：甲磺醯基(methanesulfonyl/mesyl)、對甲苯磺醯基(toluenesulfonyl/tosyl)、烷基或芳基磺酸鹽脫離基、C_{1-6}烷醯基胺基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基胺基、C_{1-6}烷基磺醯基胺基、C_{6-12}二烷基胺基及C_{1-6}鹵烷氧基；

或

R_7及R_8一起形成介於它們所連接至的碳之間的參鍵，或R_7及R_8與它們各自鍵結之碳一起形成視情況經一個或兩個鹵基取代基取代之C_{3-7}環烯基；並且R_9選自由下列各基組成之群：H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、氰基及鹵基；其中C_{1-6}烷基視情況經一個選自由下列各基組成之群的取代基取代：C_{1-6}烷醯基胺基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基胺基、C_{1-6}烷基磺醯基胺基、C_{6-12}二烷基胺基及C_{1-6}鹵烷氧基；

X選自由下列各基組成之群：NH_2、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基胺基、C_{1-6}烷基氫硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷硫基、C_{3-7}環烷基、4至7員雜環基及4至7員雜環基胺基；其各自視情況經1至4個取代基取代，其中各取代基獨立地選自由下列各基組成之群：OH、NH_2、鹵基、氰基、羧基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺甲醯基烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}羥烷基及4至7員雜環基；其中兩個孿取代基可合起來形成C_{3-7}螺環烷基或4至7員螺雜環基；

Y選自由-L-Y_1或Y_1組成之群；

Y_1選自由下列各基組成之群：H、NH_2、鹵基、氰基、胺甲醯基、C_{2-6}烯

基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、經4至10員雜環基(其視情況經1-4個Y_{1a}取代基取代)取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基取代基取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基環丙基取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氫硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷硫基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷基胺基、C_{6-14}芳基、經C_{1-6}烷基取代之C_{6-14}芳基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺甲醯基烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{3-7}環烷基、經C_{1-6}二烷基胺基取代之C_{3-7}環烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、5至10員雜芳基、4至10員雜環基、經甲基取代之4至10員雜環基、羥基及側氧基；

各Y_{1a}獨立地選自由下列各基組成之群：鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3至7員雜環基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、側氧基、羥基、NH_2、氰基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}羥烷基及C_{1-6}鹵烷氧基；

L選自由鍵、O、S及$N(L^a)$組成之群；

L^a選自由氫及C_{1-3}烷基組成之群；

U為$C(R_{6a})$；

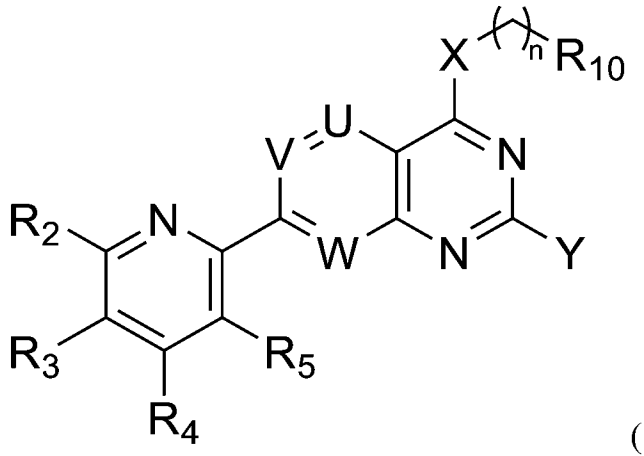
V為$C(R_{6b})$；

W為$C(R_{6c})$或N；

R_{6a}、R_{6b}及R_{6c}各自獨立地選自由下列各基組成之群：H、OH、NH_2、鹵基、氰基、胺甲醯基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、經4至10員雜環基取代基取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氫硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}鹵烷硫基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷基胺基、C_{6-14}芳基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺甲醯基烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、5至10員雜芳基及4至10員雜環基；並且

n選自由0、1及2組成之群。

【0109】 在另一態樣中，本發明包括式(III)之化合物：



(III)

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中，

R_2選自由下列各基組成之群：H、OH、NH_2、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、環丙基及-NHR，其中R選自由下列各基組成之群：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷醯基、C_{1-6}羥基烷醯基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}烷基胺基、-(C_{1-6}烯基)$NH(CH_3)$-(C_{1-6}烯基)$N(CH_3)_2$及-(C_{1-3}烯基)(3-7員雜環基)；

R_3及R_4各自獨立地選自由下列各基組成之群：H、NH_2、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}鹵烷硫基、C_{1-6}烷基胺基及環丙基；

R_5選自由下列各基組成之群：H、NH_2、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}鹵烷硫基、C_{1-6}烷基胺基及C_{3-7}環烷基，

其中R_2、R_3、R_4及R_5中之至少一者不為H；或

R_2及R_3、R_3及R_4、或R_4及R_5與它們各自鍵結之原子一起形成C_{3-7}環烷基、3至7員雜環烷基、C_{6-14}芳基或5至10員雜芳基；其各自視情況經1至4個取代基取代，其中各取代基獨立地選自由下列各基組成之群：OH、NH_2、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基；

R_{10}選自由R_{10a}及-C(O)-R_{10a}組成之群；

R_{10a}選自由環氧乙烷基及氮丙啶基組成之群；

X選自由下列各基組成之群：NH_2、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基胺基、C_{1-6}烷基氫硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷硫基、C_{3-7}環烷基、4至7員雜環基及4至7員雜環基胺基；其各自視情況經1至4個取代基取代，其中各取代基獨立地選自由下列各基組成之群：OH、NH_2、鹵基、氰基、羧基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺甲醯基烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}羥烷基及4至7員雜環基；其中兩個孿取代基可合起來形成C_{3-7}螺環烷基或4至7員螺雜環基；

Y選自由-L-Y_1或Y_1組成之群；

Y_1選自由下列各基組成之群：H、NH_2、鹵基、氰基、胺甲醯基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、經4至10員雜環基(其視情況經1-4個Y_{1a}取代基取代)取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基取代基取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基環丙基取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氫硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷硫基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷基胺基、C_{6-14}芳基、經C_{1-6}烷基取代之C_{6-14}芳基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺甲醯基烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{3-7}環烷基、經C_{1-6}二烷基胺基取代之C_{3-7}環烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、5至10員雜芳基、4至10員雜環基、經甲基取代之4至10員雜環基、羥基及側氧基；

各Y_{1a}獨立地選自由下列各基組成之群：鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3至7員雜環基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、側氧基、羥基、NH_2、氰基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}羥烷基及C_{1-6}鹵烷氧基；

L選自由鍵、O、S及N(L^a)組成之群；

L^a選自由氫及C_{1-3}烷基組成之群；

U為$C(R_{6a})$；

V為$C(R_{6b})$；

W為$C(R_{6c})$或N；

R_{6a}、R_{6b}及R_{6c}各自獨立地選自由下列各基組成之群：H、OH、NH_2、鹵基、氰基、胺甲醯基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、經4至10員雜環基取代基取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氫硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}鹵烷硫基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷基胺基、C_{6-14}芳基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺甲醯基烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、5至10員雜芳基及4至10員雜環基；並且

n選自由0、1及2組成之群。

【0110】 根據式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R_2選自由NH_2及-NHR組成之群；且R為C_{1-6}烷基。

【0111】 根據式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R_2為NH_2。在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_2為-NHR，其中R為C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基。在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之另一實施例中，R_2為-NHR，其中R為$C(O)CH_3$、$C(O)CH_2OH$、$CH(CH_3)_2$、CH_2CN或CH_3。

【0112】 根據式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R_3及R_4獨立地選自由下列各基組成之群：H、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基及環丙基。在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_3為C_{1-3}烷基(例如甲基或乙基)或C_{1-3}

鹵烷基(例如-CF_3或-CH_2CF_3)。在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之另一實施例中，R_3為氫。在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_4為氫、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或環丙基。在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之另一實施例中，R_4為氫或鹵基。在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之另一實施例中，R_4為C_{1-3}烷基(例如甲基或乙基)。在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之另一實施例中，R_4為甲基。在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之又一實施例中，R_4為-CF_3。在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之另一實施例中，R_4為氫。

【0113】 根據式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R_5選自由下列各基組成之群：H、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}烷基胺基及C_{3-7}環烷基。在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_5為C_{1-6}鹵烷基。在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之另一實施例中，R_5為C_{1-3}鹵烷基。在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之另一實施例中，R_5為C_{1-3}烷基。在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之另一實施例中，R_5為C_{1-3}鹵烷氧基。在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之又一實施例中，R_5為H、CH_3、CHF_2、CF_3、OCF_3、CH_2CF_3、鹵基或環丙基。在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之又一實施例中，R_5為CF_3。

【0114】 在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之

鹽之另一實施例中，R_5為CF_3且R_2為NH_2。

【0115】 在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之另一實施例中，R_2為NH_2，R_4為C_{1-3}烷基且R_5為CF_3。

【0116】 根據式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R_5為環丙基。

【0117】 根據式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R_2、R_3、R_4及R_5中之至少兩者不為H。

【0118】 根據式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R_2、R_3、R_4及R_5中之至少三者不為H。

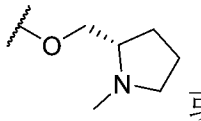
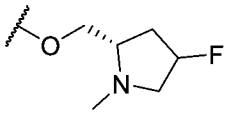
【0119】 根據式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R_4及R_5與它們各自鍵結之原子一起形成C_{3-7}環烷基、3至7員雜環烷基、C_{6-14}芳基或5至10員雜芳基；其各自視情況經1至4個取代基取代，其中各取代基獨立地選自由下列各基組成之群：OH、NH_2、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基。

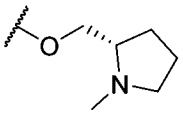
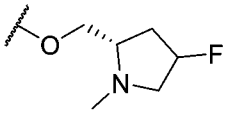
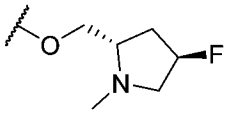
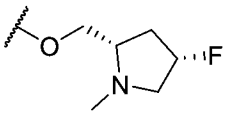
【0120】 根據式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R_4及R_5與它們各自鍵結之原子一起形成C_{6-14}芳基，其視情況經1至4個取代基取代，其中各取代基獨立地選自由下列各基組成之群：OH、NH_2、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基。

【0121】 根據式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R_4及R_5與它們各自鍵結之原子一起形成C_6芳基，其視情況經1至4個取代基取代，其中各取代基獨立地選自由下列各基組成之群：OH、NH_2、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧

基。根據式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，C_6芳基未經取代。根據式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，C_6芳基經1至4個取代基取代，其中各取代基獨立地為鹵基。

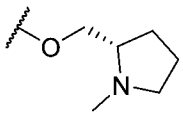
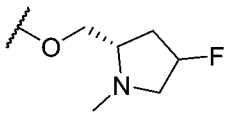
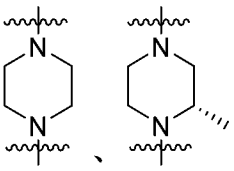
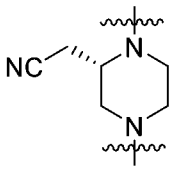
【0122】 根據式(I)、式(II)或式(III)或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，Y為–L-Y_1。在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，L為O或N(L^a)。在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之另一實施例中，L為O。在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，Y_1為C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷基或經4至10員雜環基或甲基雜環基取代基取代之C_{1-6}烷基。在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之另一實施例中，Y_1為C_{1-6}烷基或經4至10員雜環基或甲基雜環基取代基取代之C_{1-6}烷基。在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之又一實施例中，Y_1為經4至10員雜環基或甲基雜環基取代基取代之C_{1-6}烷基。在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之另一實施例中，Y_1為經4至10員雜環基或甲基雜環基取代基取代之C_{1-6}烷基，其中該雜環基或甲基雜環基取代基包含至少1個氮雜原子。在一實施例中，該雜環基或甲基雜環基取代基為吡咯啶基部分。在一實施例中，該吡咯啶基經F取代。在一實施例中，該雜環基及甲基雜環基部分各自獨立地視情況經1-3個選自由以下組成之群的取代基取代：OH、NH_2、鹵基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}鹵烷基或C_{1-6}羥烷基。

【0123】 在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，Y為  或  。在一實施例中，Y為

 。在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之另一實施例中，Y為  。在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之又一實施例中，Y為  。在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之又一實施例中，Y為  。

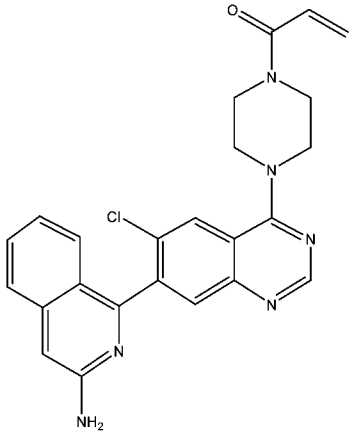
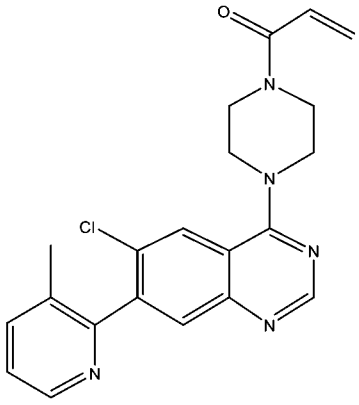
【0124】 根據式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R_{6a}為氫、鹵基或C_{1-3}烷基。根據式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R_{6b}為氫、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或環丙基。在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_{6b}為氫、鹵基或C_{1-3}鹵烷基。在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之另一實施例中，R_{6b}為鹵基或C_{1-3}鹵烷基。在另一實施例中，R_{6b}為鹵基(例如Cl或F)。在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之又一實施例中，R_{6b}為Cl。在另一實施例中，R_{6b}為CF_3或CHF_2。根據式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R_{6c}為氫或鹵基。在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_{6c}為氫。在一實施例中，R_{6c}為鹵基。在式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，R_{6b}及R_{6c}獨立地為鹵基。在另一實施例中，R_{6b}為鹵基且R_{6c}為氫。

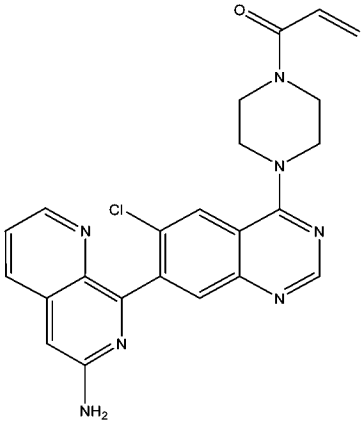
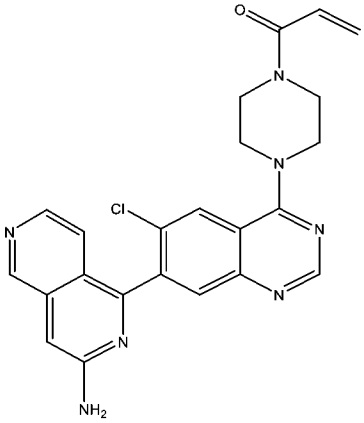
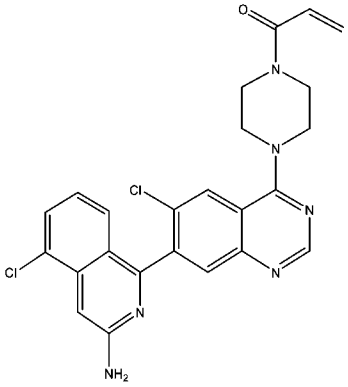
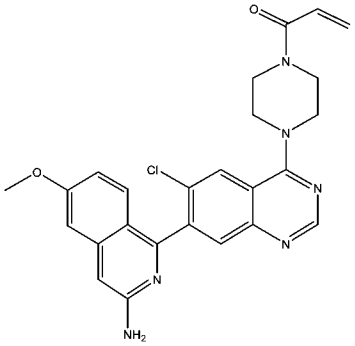
【0125】 本文進一步提供式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

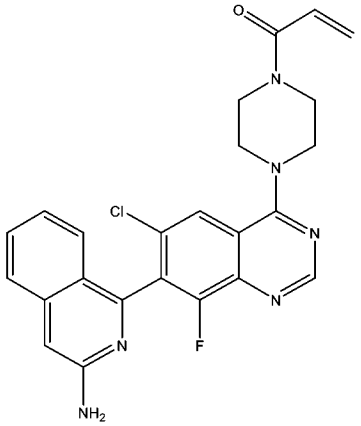
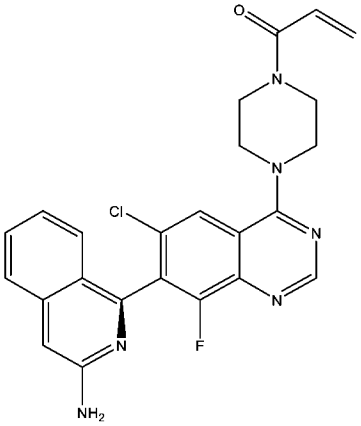
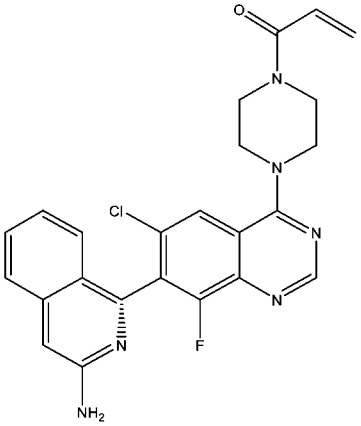
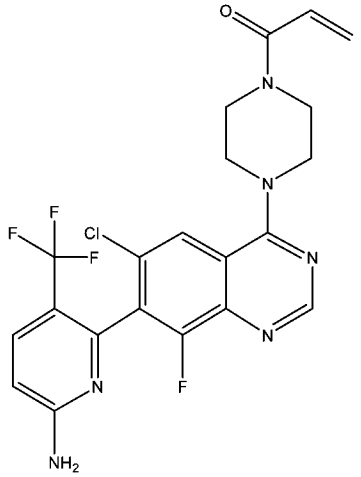
Y為  或  ；X為  或  ；R_2為NH_2；R_3為氫；R_4為氫或C_{1-3}甲基；且R_5為CF_3。

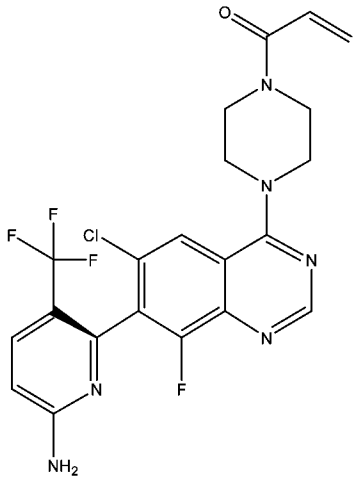
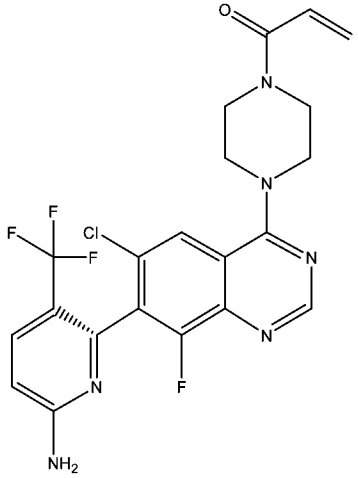
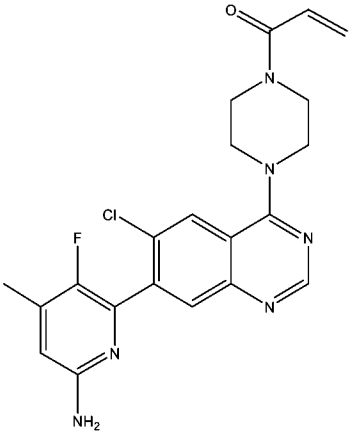
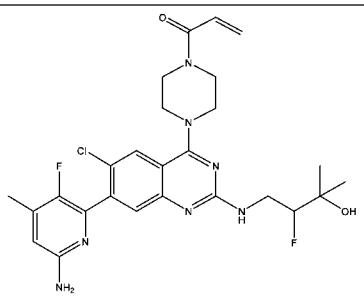
【0126】根據式(I)、式(II)或式(III)或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，該化合物選自由以下所示之表1中的化合物或其醫藥學上可接受之鹽組成之群。

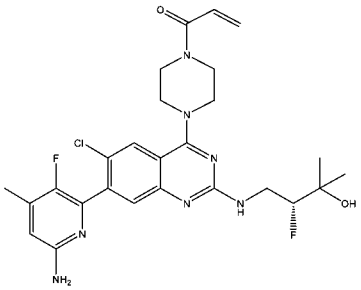
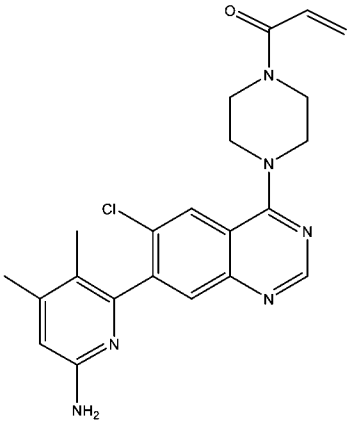
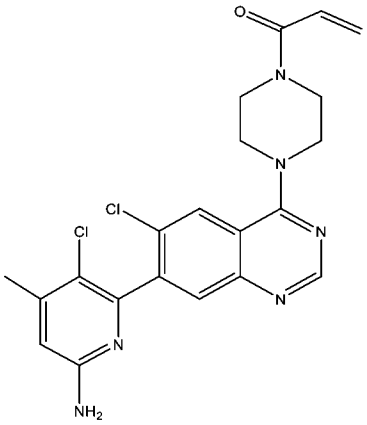
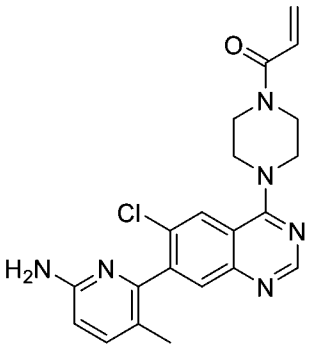
表1. 本揭露之示範性化合物。亦涵蓋此類化合物之鹽。參見製備此類化合物之實例部分。在實例中沒有明確描述其製備詳情之化合物可藉由使用此項技術中一般已知之方法修改本文所提供之其他化合物之製備詳情來製備。

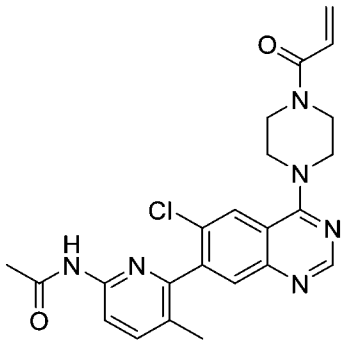
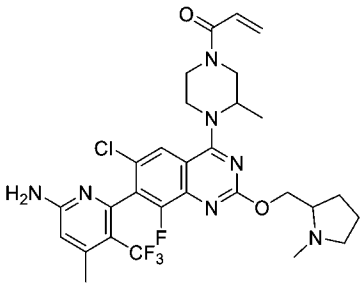
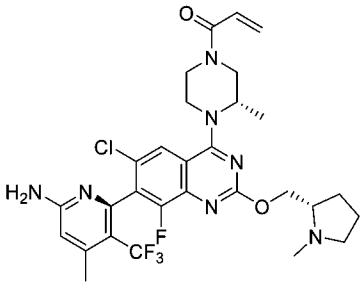
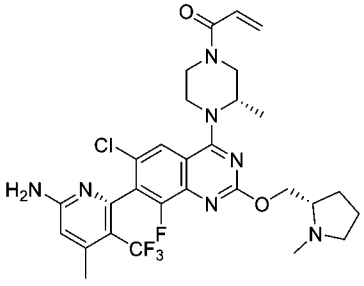
化合物編號	結構	化合物名稱
1		1-[4-[7-(3-胺基-1-異喹啉基)-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮
2		1-[4-[6-氯-7-(3-甲基-2-吡啶基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

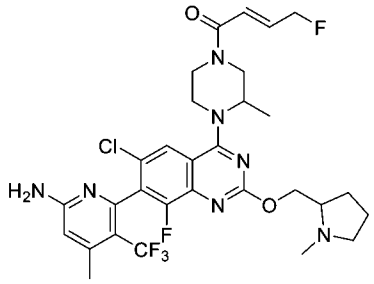
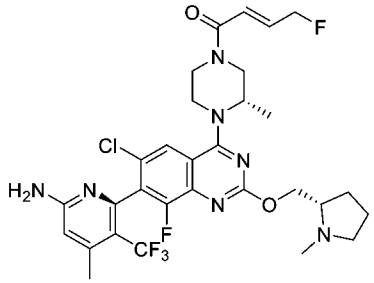
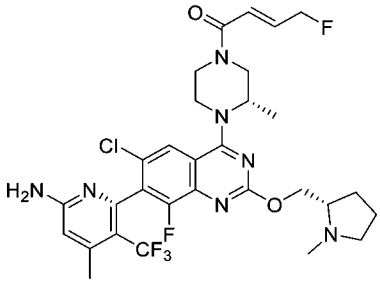
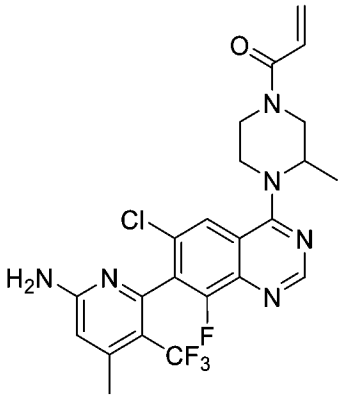
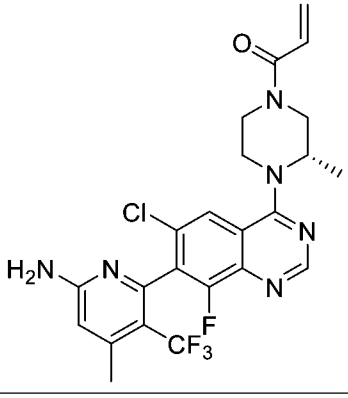
化合物編號	結構	化合物名稱
3		1-[4-[7-(6-胺基-1,7-萘啶-8-基)-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮
4		1-[4-[7-(3-胺基-2,6-萘啶-1-基)-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮
5		1-[4-[7-(3-胺基-5-氯-1-異喹啉基)-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮
6		1-[4-[7-(3-胺基-6-甲氧基-1-異喹啉基)-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

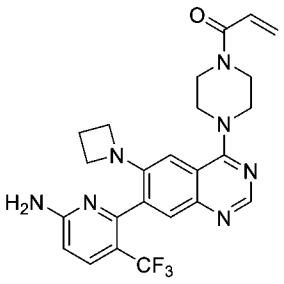
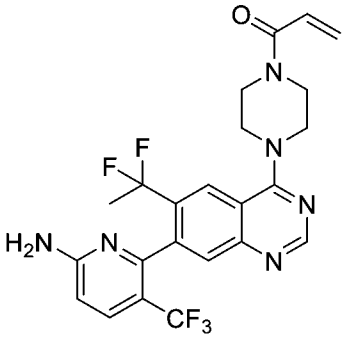
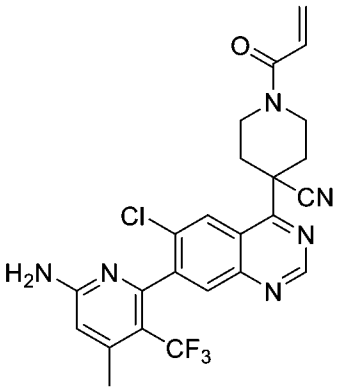
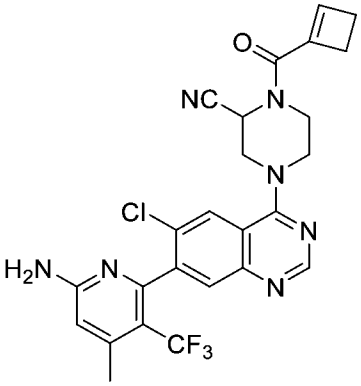
化合物編號	結構	化合物名稱
n/a		1-(4-(7-(3-胺基異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
7		(S)-1-(4-(7-(3-胺基異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
8		(R)-1-(4-(7-(3-胺基異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

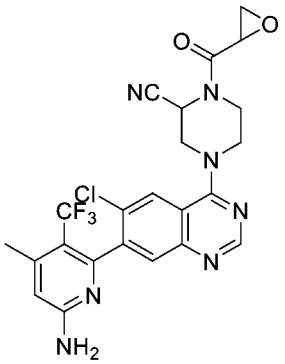
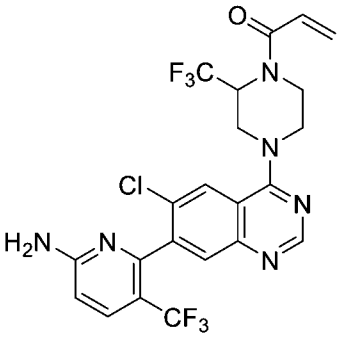
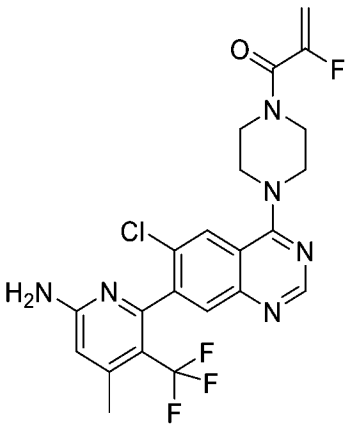
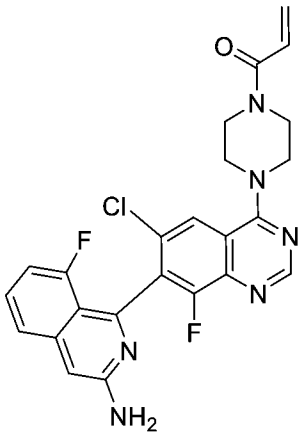
化合物編號	結構	化合物名稱
9		(S)-1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
10		(R)-1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
11		1-(4-(7-(6-胺基-3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

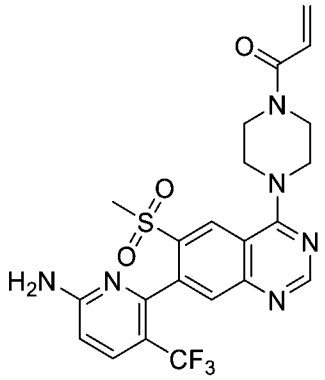
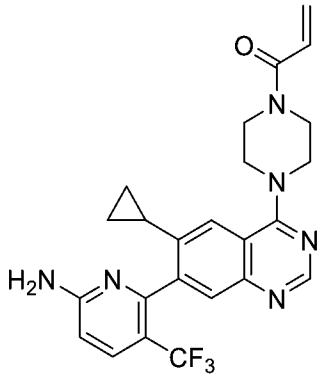
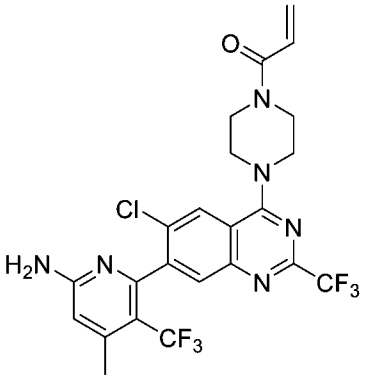
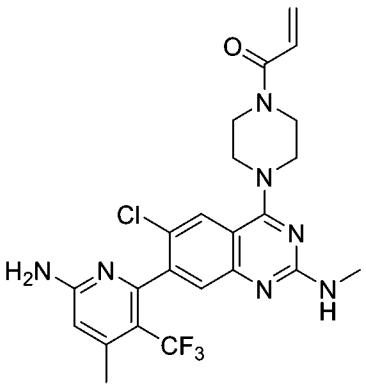
化合物編號	結構	化合物名稱
12		(R)-1-(4-(7-(6-胺基-3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
13		1-(4-(7-(6-胺基-3,4-二甲基吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
14		1-(4-(7-(6-胺基-3-氯-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
15		1-(4-(7-(6-胺基-3-甲基吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

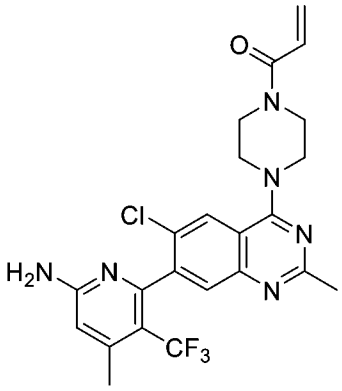
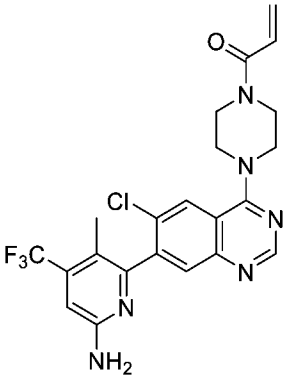
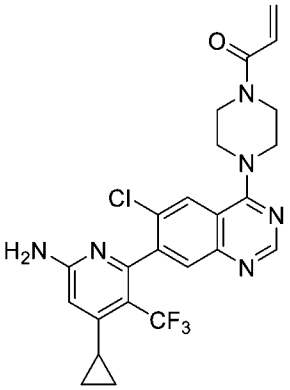
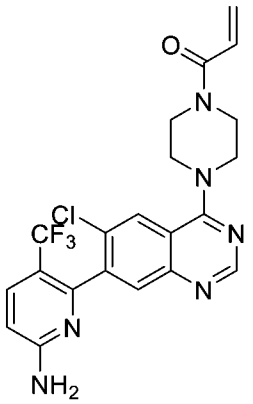
化合物編號	結構	化合物名稱
16		N-(6-[6-氯-4-[4-(丙-2-烯醯基)哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]-5-甲基吡啶-2-基)乙醯胺
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
17a		1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
17b		1-((S)-4-((S)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

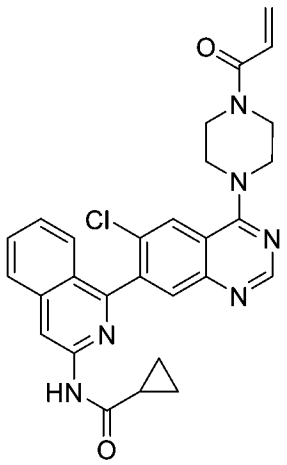
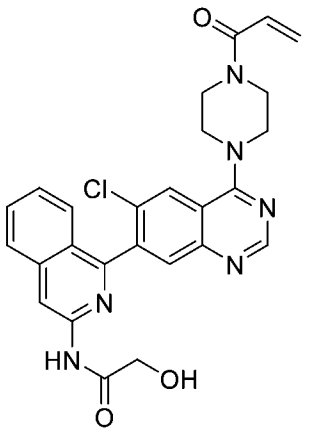
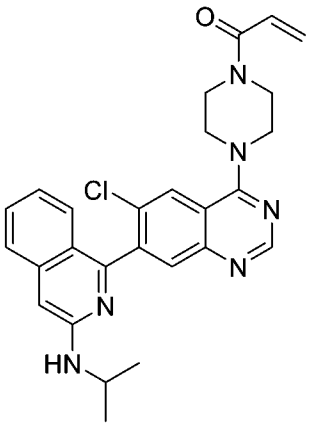
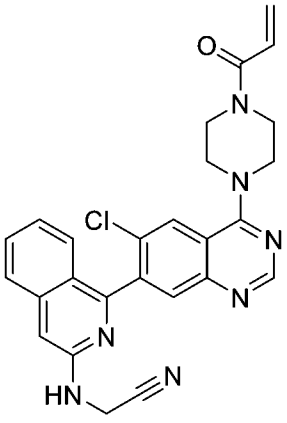
化合物編號	結構	化合物名稱
n/a		(E)-1-(4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-氟丁-2-烯-1-酮
18a/18b		(E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-氟丁-2-烯-1-酮
18a/18b		(E)-1-((S)-4-((S)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-氟丁-2-烯-1-酮
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
19		1-((3S)-4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

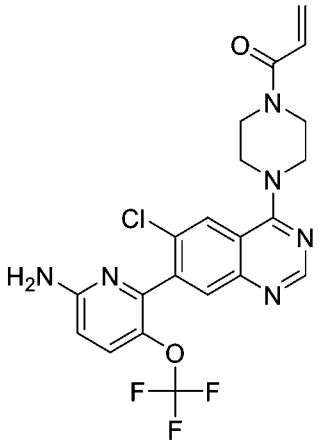
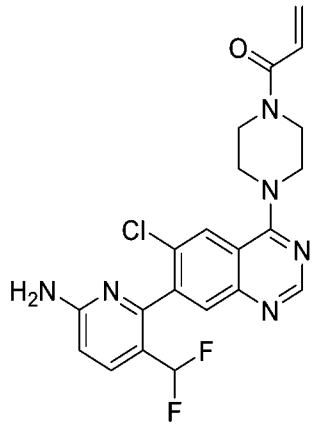
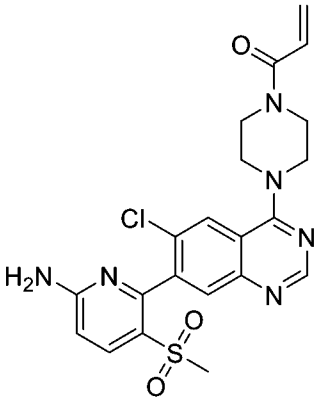
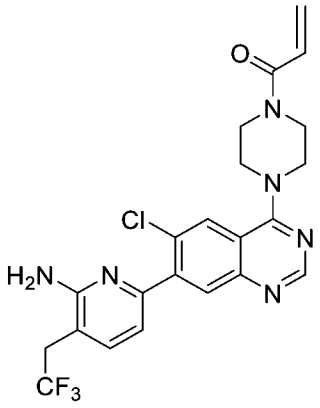
化合物編號	結構	化合物名稱
20		1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-(吖咀-1-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮
21		1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
22		4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]-1-丙-2-烯醯基-哌啶-4-甲腈
23		4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]-1-(環丁烯-1-羰基)哌嗪-2-甲腈

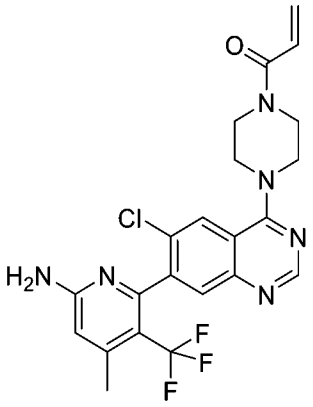
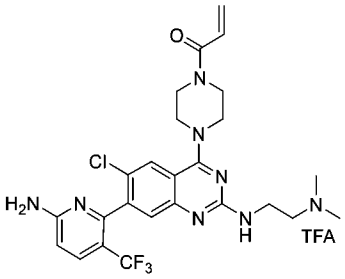
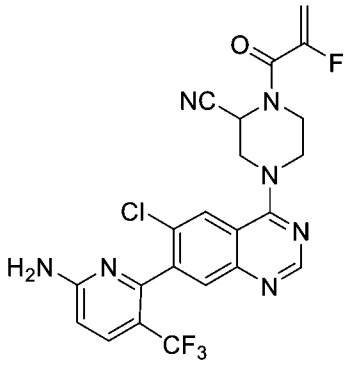
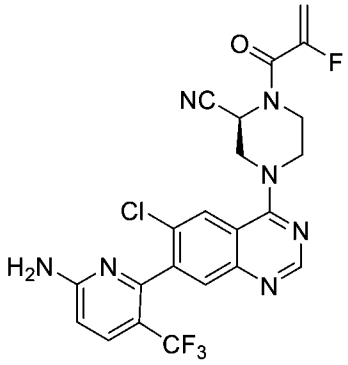
化合物編號	結構	化合物名稱
24		4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]-1-(環氧乙烷-2-羰基)哌嗪-2-甲腈
25		4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]-1-丙-2-烯醯基-哌啶-4-甲腈
26		1-(4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮
27		1-[4-[7-(3-胺基-8-氟-1-異喹啉基)-6-氯-8-氟-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

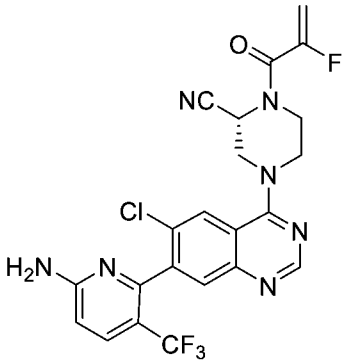
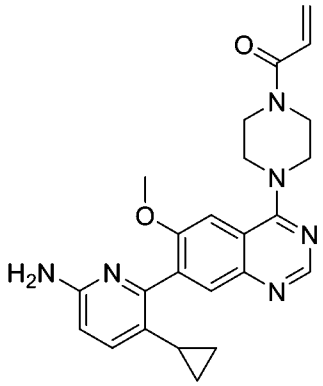
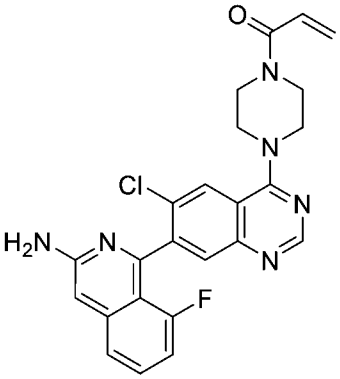
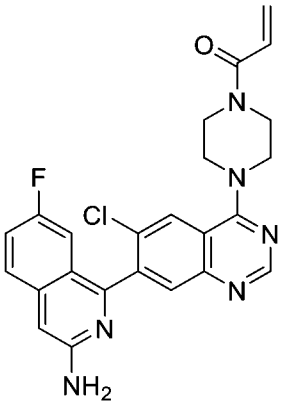
化合物編號	結構	化合物名稱
28		1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-甲基磺醯基-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮
29		1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-環丙基-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮
30		1-(4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-2-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
31		1-(4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-2-(甲基胺基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

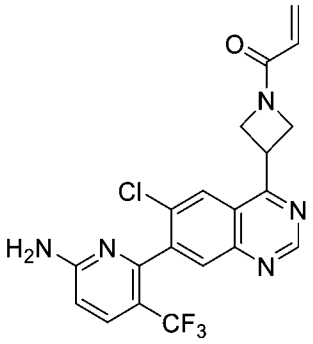
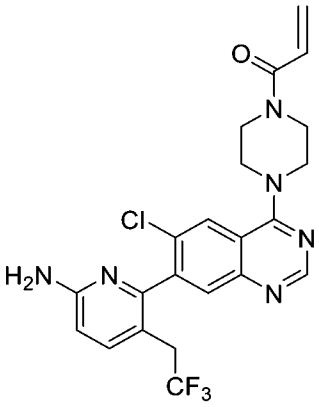
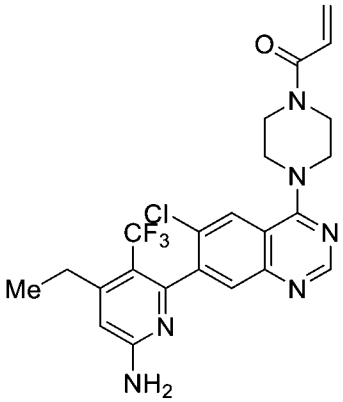
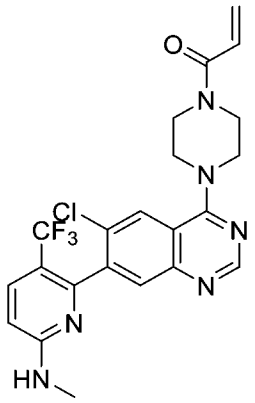
化合物編號	結構	化合物名稱
32		1-(4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-2-甲基喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
33		1-(4-[7-[6-胺基-3-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
34		1-(4-(7-(6-胺基-4-環丙基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
35		1-(4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

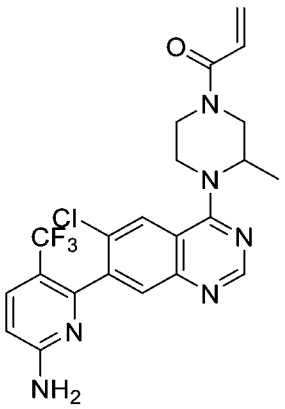
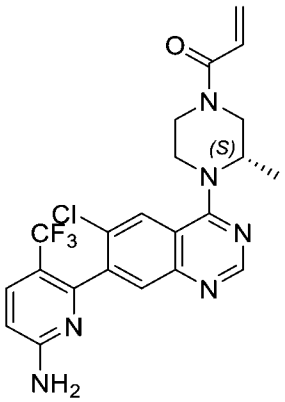
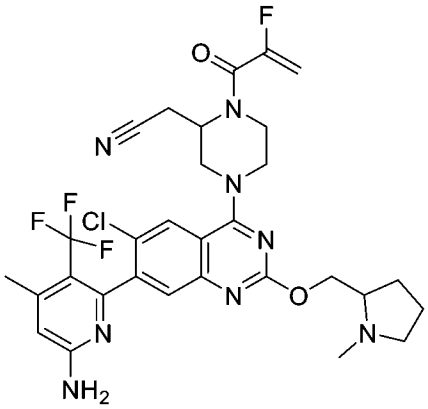
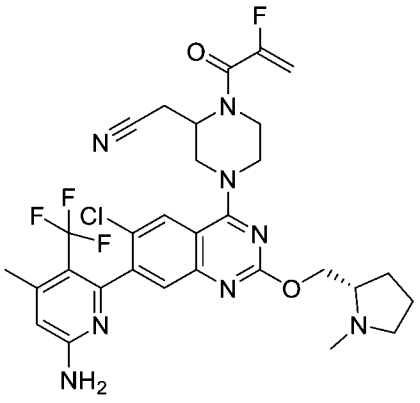
化合物編號	結構	化合物名稱
36		*N*-(1-(4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯喹唑啉-7-基)異喹啉-3-基)環丙甲醯胺
37		*N*-(1-[6-氯-4-[4-(丙-2-烯醯基)哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]異喹啉-3-基)-2-羥基乙醯胺
38		1-[4-(6-氯-7-[3-[(丙-2-基)胺基]異喹啉-1-基]喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮
39		2-[(1-[6-氯-4-[4-(丙-2-烯醯基)哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]異喹啉-3-基)胺基]乙腈

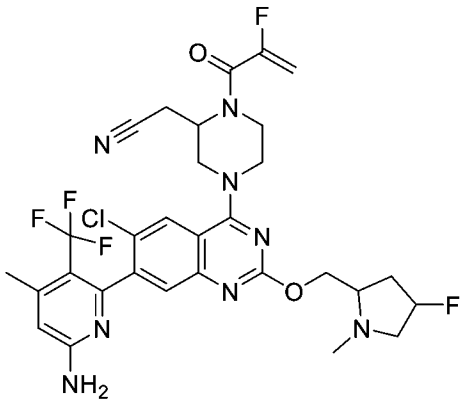
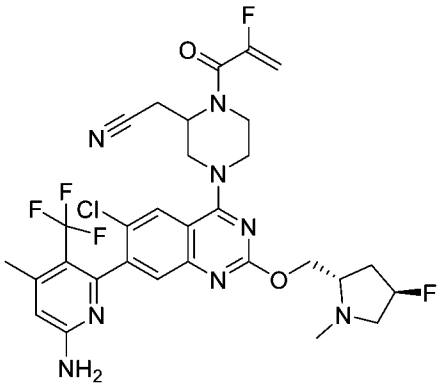
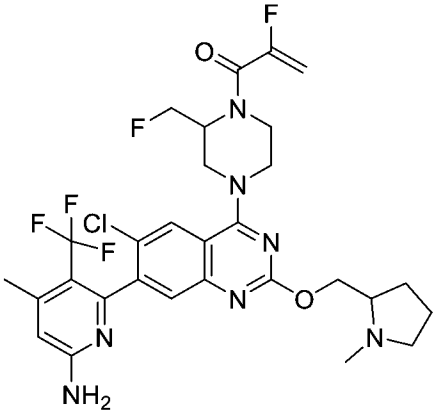
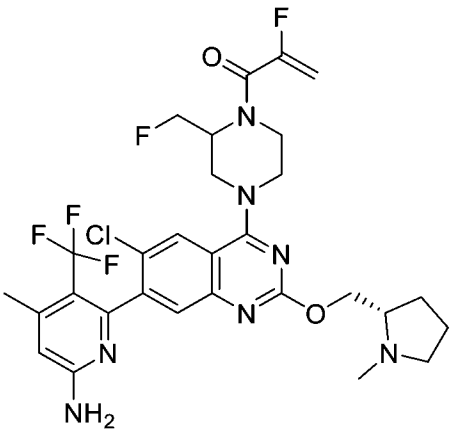
化合物編號	結構	化合物名稱
40		1-(4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
41		1-(4-[7-[6-胺基-3-(二氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
42		1-[4-[7-(6-胺基-3-甲磺醯基吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮
43		1-(4-[7-[6-胺基-3-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

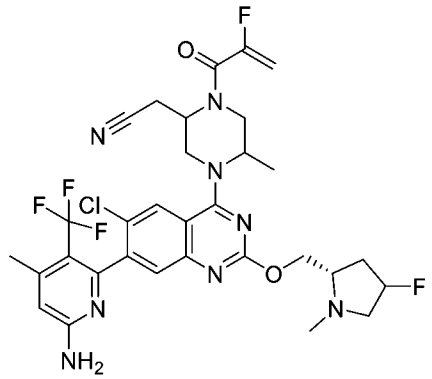
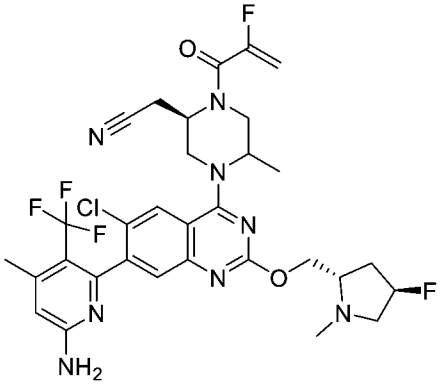
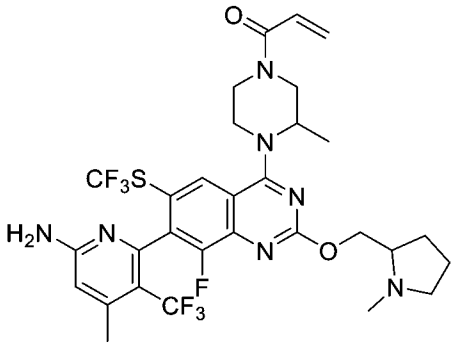
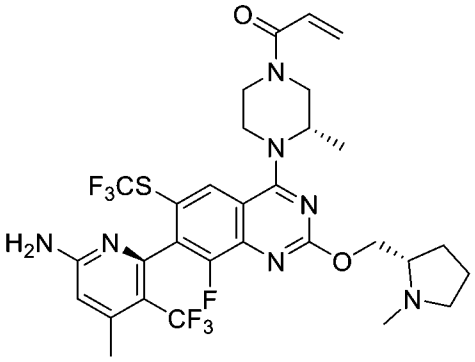
化合物編號	結構	化合物名稱
44		1-(4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
45		1-(4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-2-[[2-(二甲基胺基)乙基]胺基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮.三氟乙酸鹽
n/a		4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌嗪-2-甲腈
46a		(S)-4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌嗪-2-甲腈

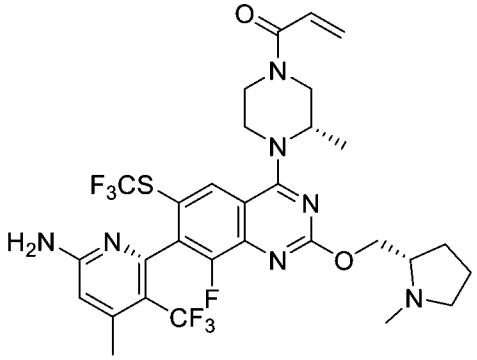
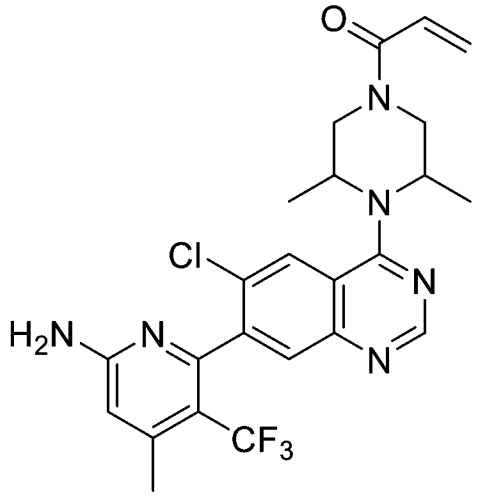
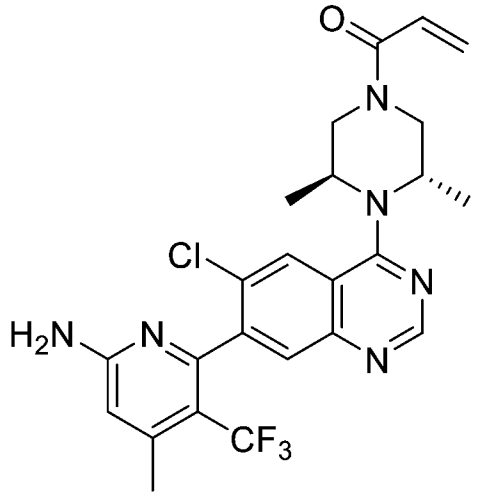
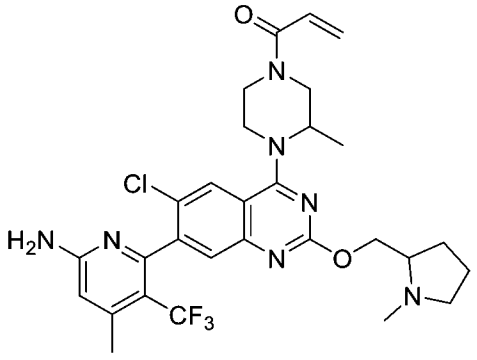
化合物編號	結構	化合物名稱
46b		(R)-4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌嗪-2-甲腈
47		1-[4-[7-(6-胺基-3-環丙基吡啶-2-基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮
48		1-[4-[7-(3-胺基-8-氟異喹啉-1-基)-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮
49		1-[4-[7-(3-胺基-7-氟異喹啉-1-基)-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

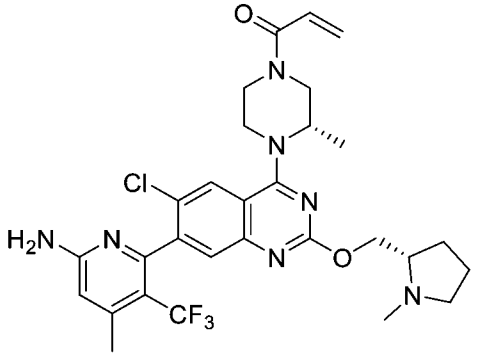
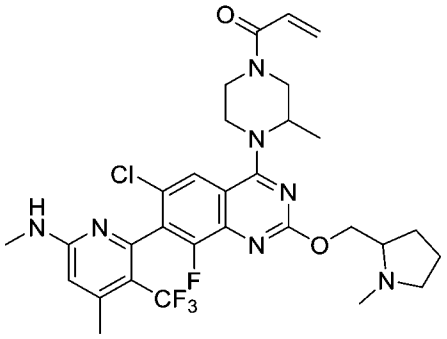
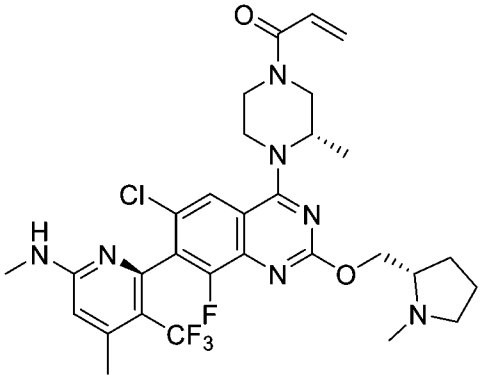
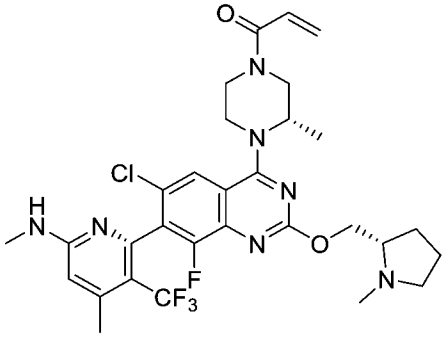
化合物編號	結構	化合物名稱
50		1-(3-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]吖呾-1-基)丙-2-烯-1-酮
51		1-[4-[7-[6-胺基-3-(2,2,2-三氟乙基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮
52		1-[4-[7-[6-胺基-4-乙基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮
53		1-(4-[6-氯-7-[6-(甲基胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

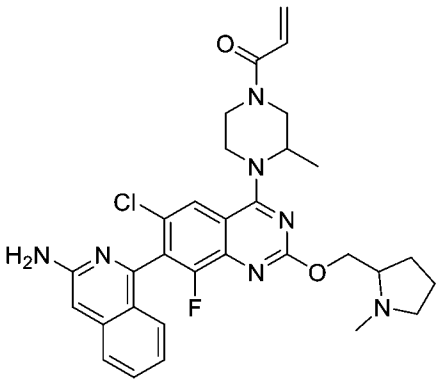
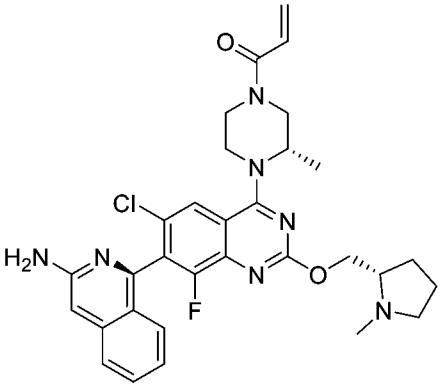
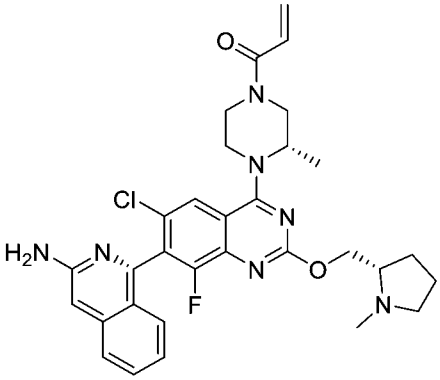
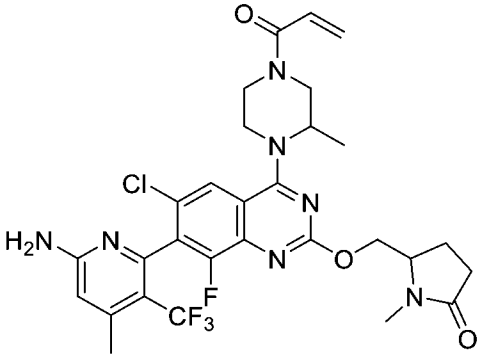
化合物編號	結構	化合物名稱
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
54		1-[(3*S*)-4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]-3-甲基哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮
n/a		2-(4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌嗪-2-基)乙腈
55		2-[4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-1-(2-氟丙-2-烯醯基)哌嗪-2-基]乙腈

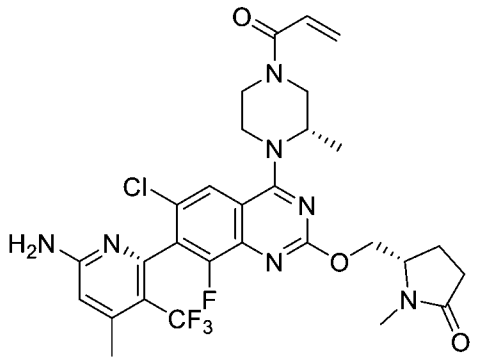
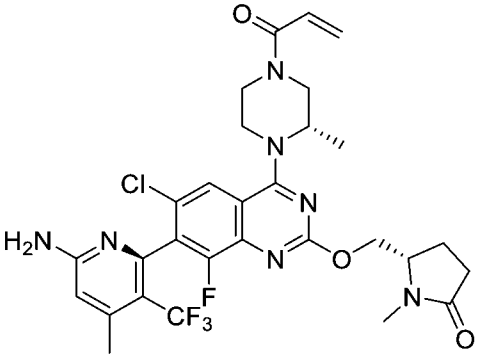
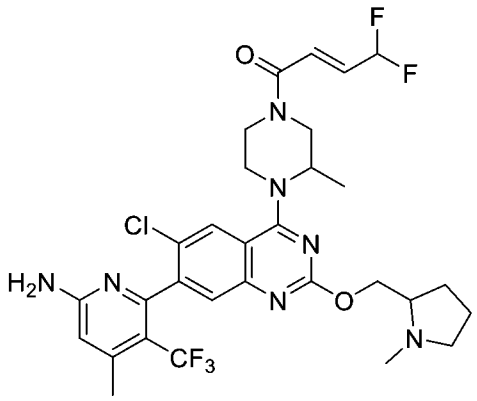
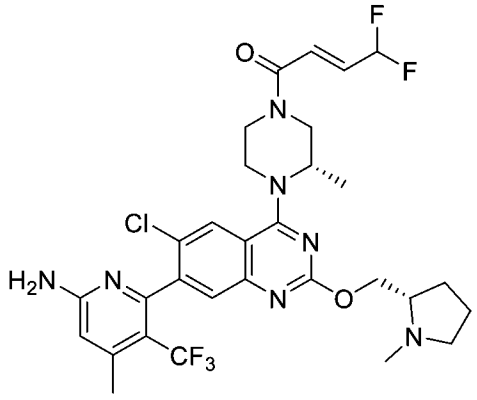
化合物編號	結構	化合物名稱
n/a		2-(4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌嗪-2-基)乙腈
56		2-[4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-1-(2-氟丙-2-烯醯基)哌嗪-2-基]乙腈
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氟甲基)哌嗪-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮
57		1-[4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-2-(氟甲基)哌嗪-1-基]-2-氟-丙-2-烯-1-酮

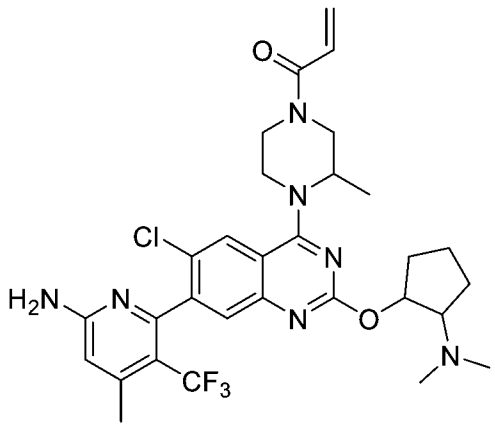
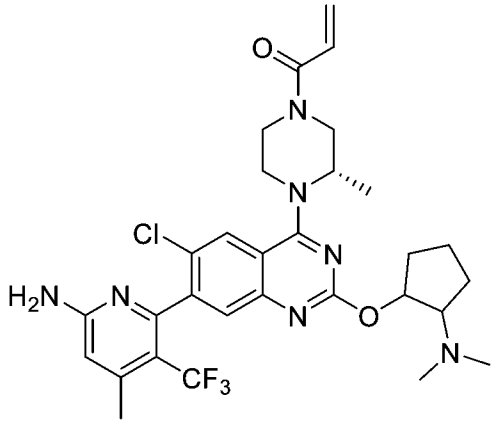
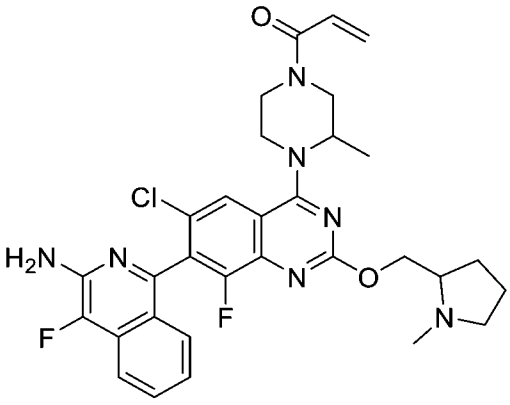
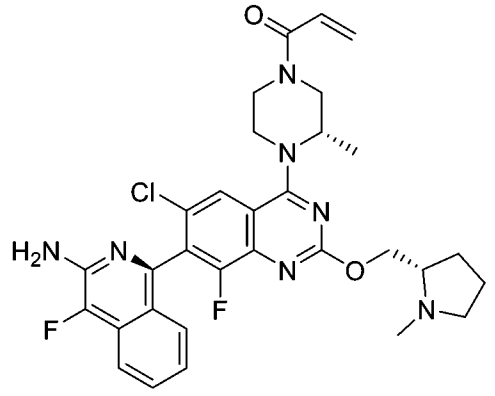
化合物編號	結構	化合物名稱
n/a		2-(4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((2S)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-(2-氟丙烯醯基)-5-甲基哌嗪-2-基)乙腈
58		2-[(2R)-4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-1-(2-氟丙-2-烯醯基)-5-甲基-哌嗪-2-基]乙腈
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-((三氟甲基)硫基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
59a		1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-((三氟甲基)硫基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

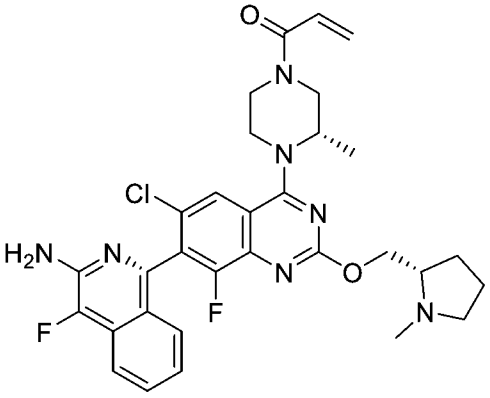
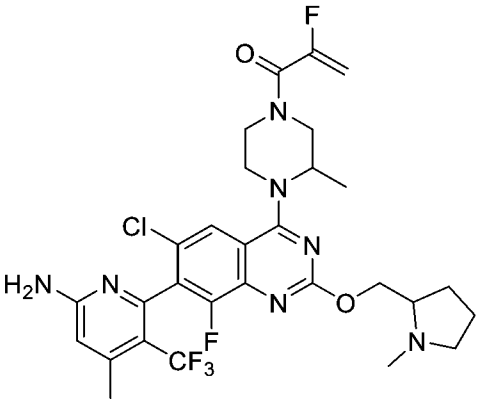
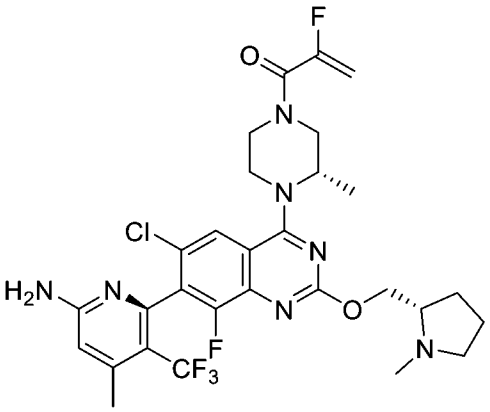
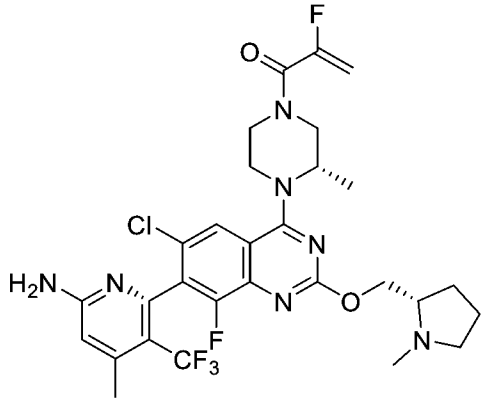
化合物編號	結構	化合物名稱
59b		1-((S)-4-((S)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-((三氟甲基)硫基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
60		1-[(3S,5S)-4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

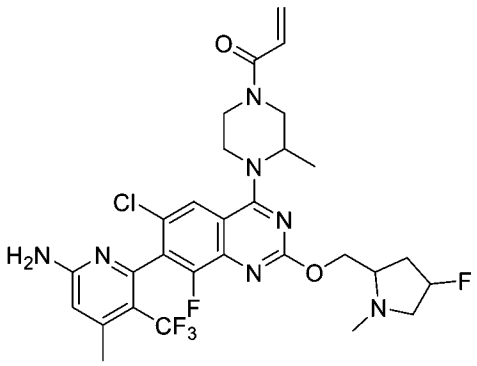
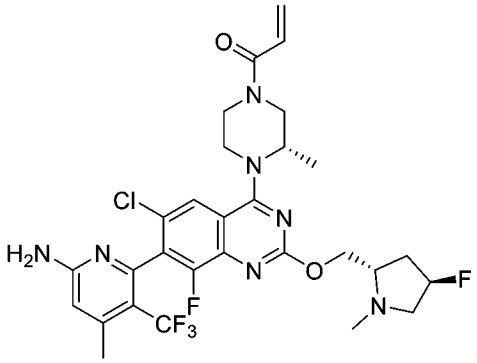
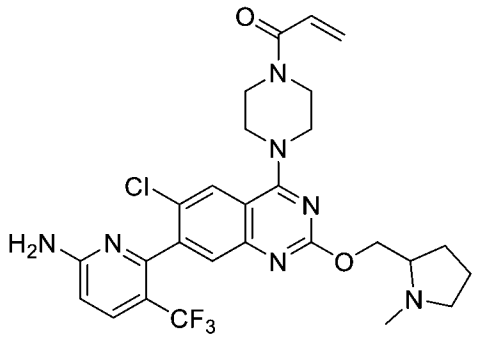
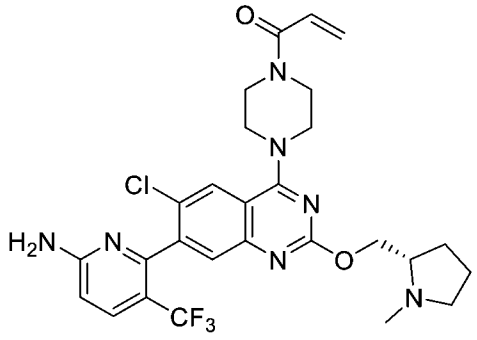
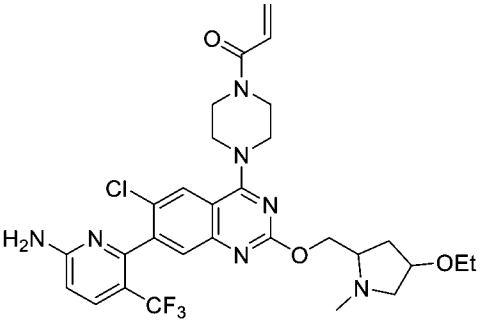
化合物編號	結構	化合物名稱
61		1-((S)-4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
n/a		1-(4-(6-氯-8-氟-7-(4-甲基-6-(甲基胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
62a		1-((S)-4-((R)-6-氯-8-氟-7-(4-甲基-6-(甲基胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
62b		1-((S)-4-((S)-6-氯-8-氟-7-(4-甲基-6-(甲基胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

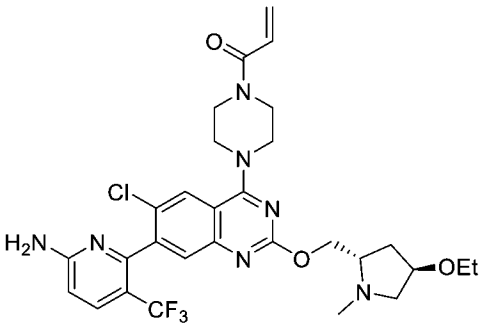
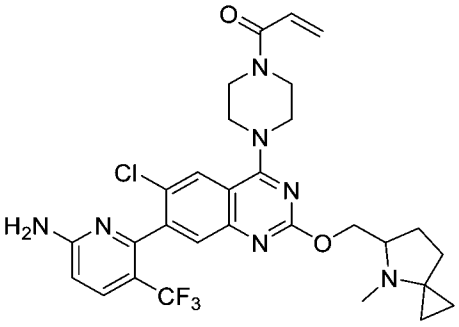
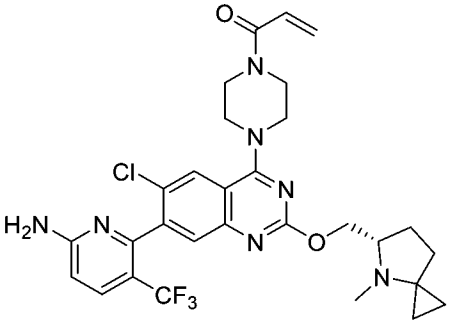
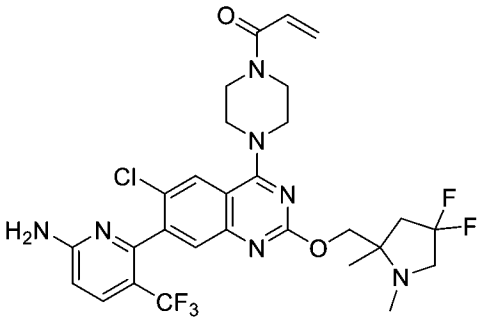
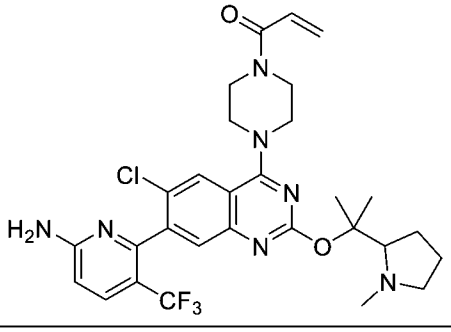
化合物編號	結構	化合物名稱
n/a		1-(4-(7-(3-胺基異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
63a		1-((S)-4-((R)-7-(3-胺基異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
63b		1-((S)-4-((S)-7-(3-胺基異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
n/a		5-(((4-(4-丙烯醯基-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啶-2-酮

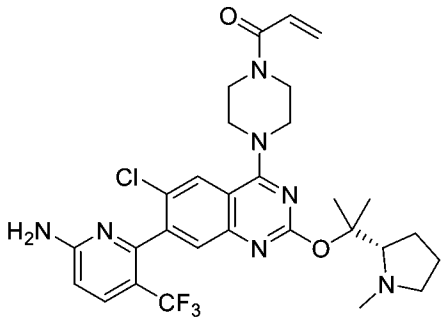
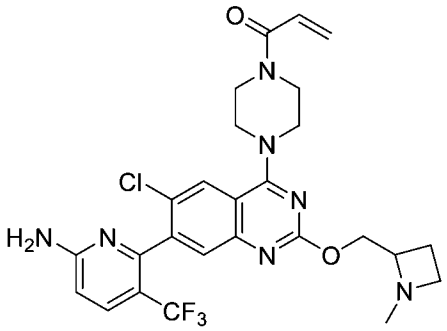
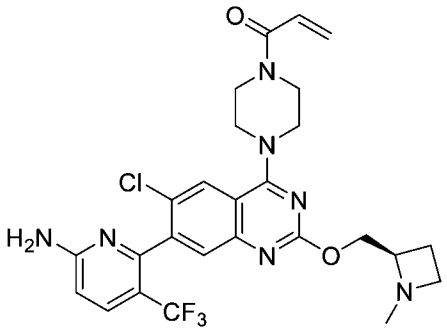
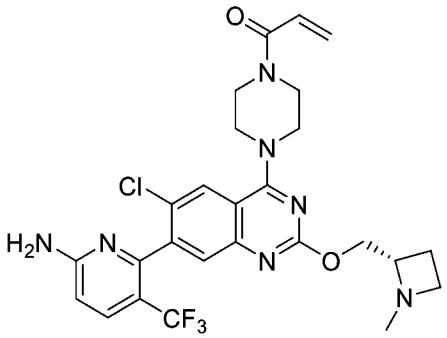
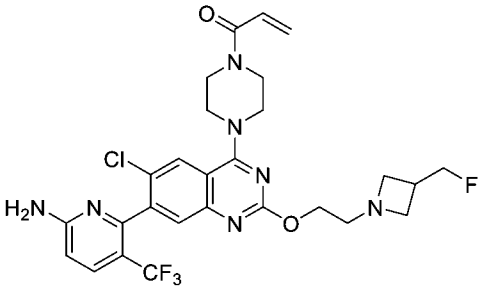
化合物編號	結構	化合物名稱
64a		(S)-5-((((S)-4-((S)-4-丙烯醯基-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啶-2-酮
64b		(S)-5-((((R)-4-((S)-4-丙烯醯基-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啶-2-酮
n/a		(E)-1-(4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4,4-二氟丁-2-烯-1-酮
65		(E)-1-((S)-4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4,4-二氟丁-2-烯-1-酮

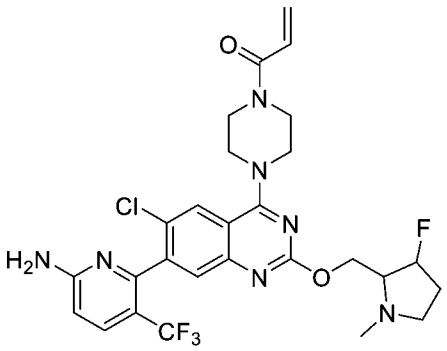
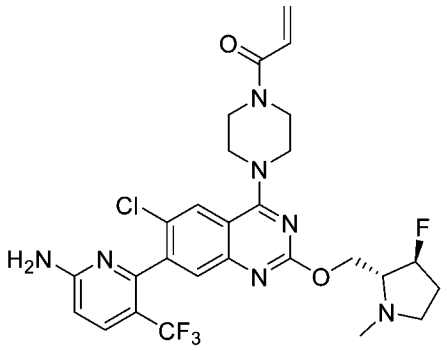
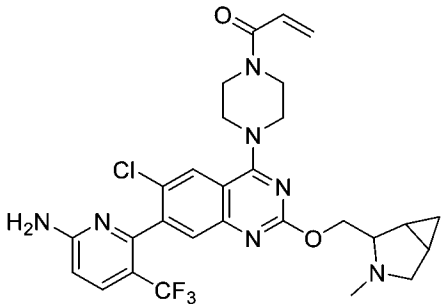
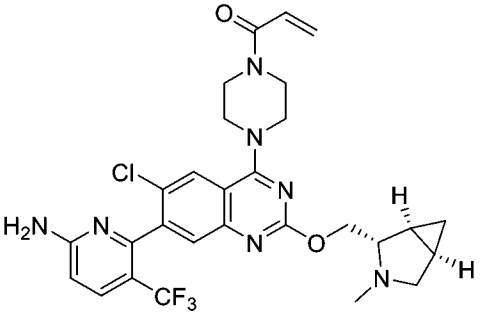
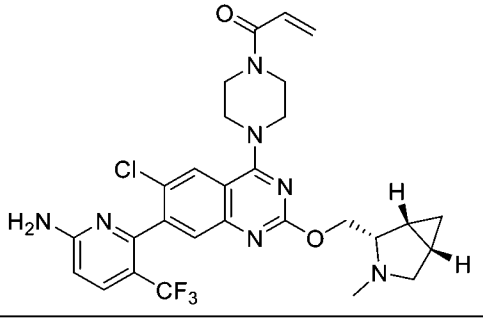
化合物編號	結構	化合物名稱
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((2-(二甲基胺基)環戊基)氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
66		1-[(3S)-4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[2-(二甲基胺基)環戊氧基]喹唑啉-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮
n/a		1-(4-(7-(3-胺基-4-氟異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
67a		1-((S)-4-((R)-7-(3-胺基-4-氟異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

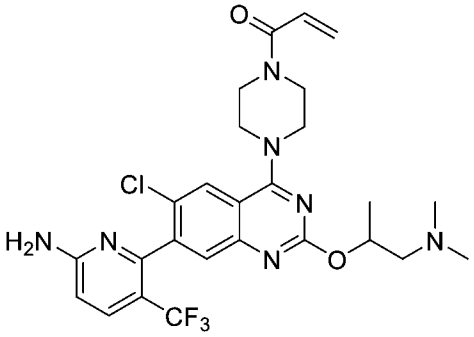
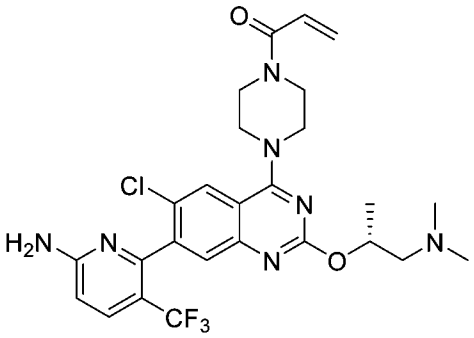
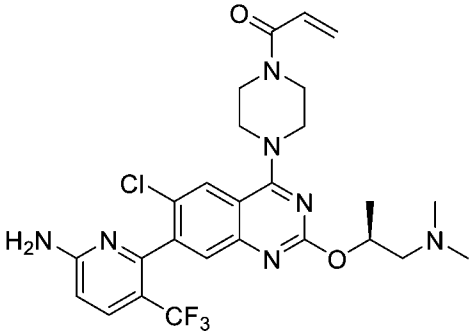
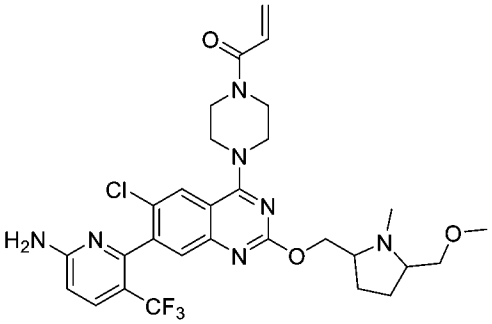
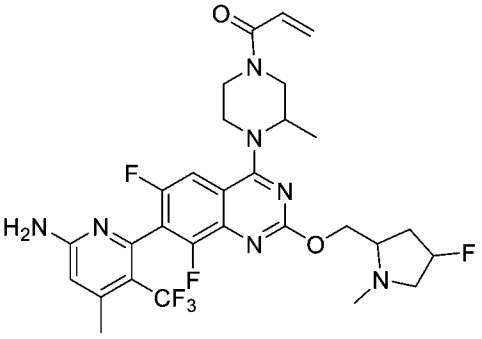
化合物編號	結構	化合物名稱
67b		1-((S)-4-((S)-7-(3-胺基-4-氟異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮
68a		1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮
68b		1-((S)-4-((S)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮

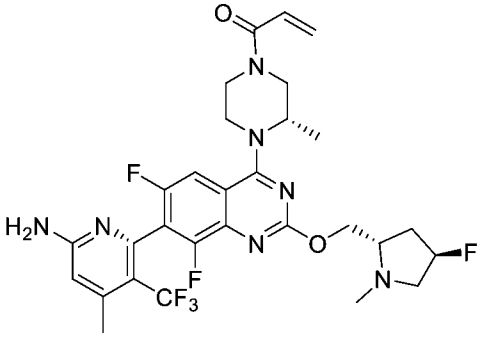
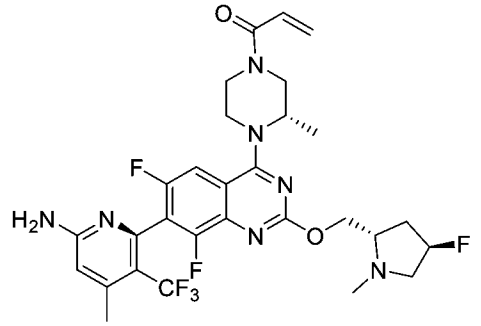
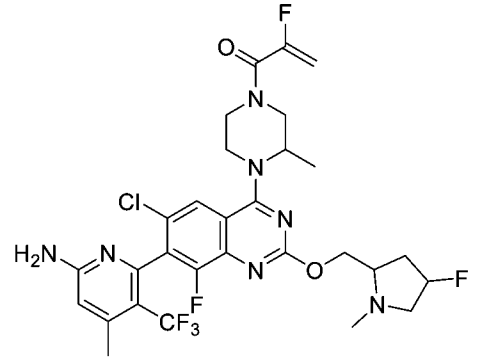
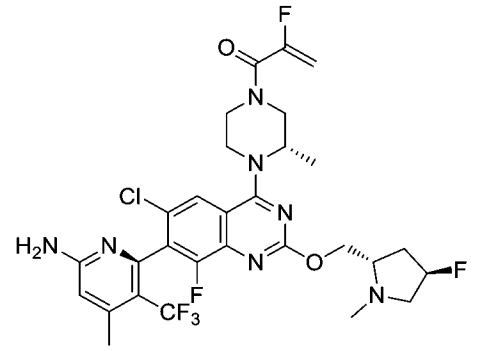
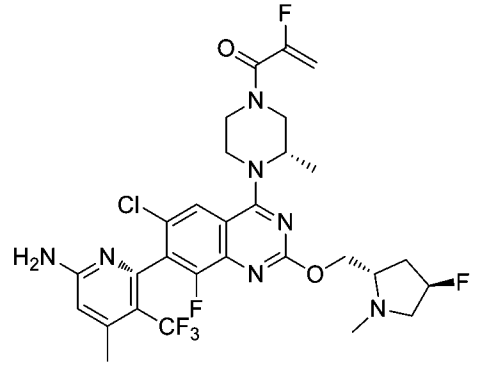
化合物編號	結構	化合物名稱
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-((4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
69		1-[(3S)-4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-2-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
70		(S)-1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((4-乙氧基-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

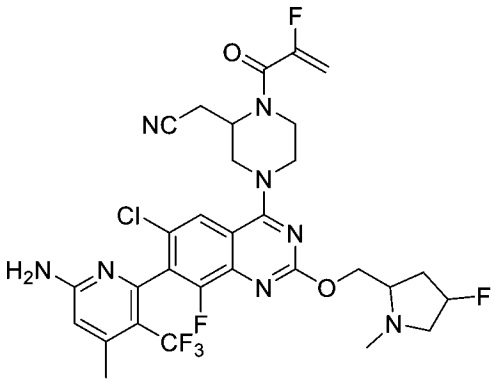
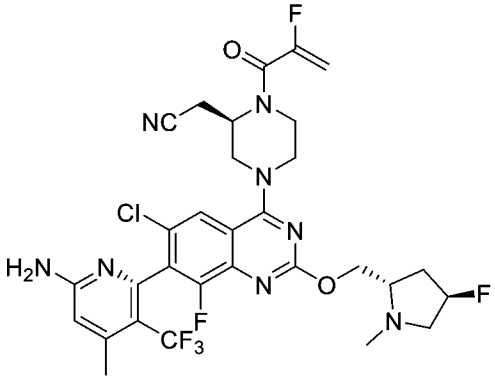
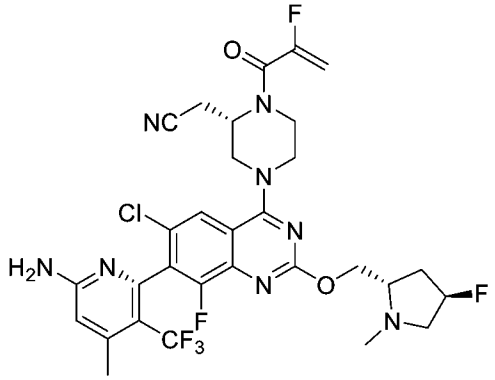
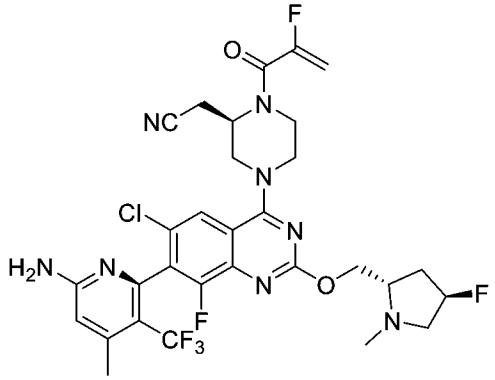
化合物編號	結構	化合物名稱
71		1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((2S,4R)-4-乙氧基-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((4-甲基-4-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
72		(S)-1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((4-甲基-4-氮雜螺[2.4]-庚烷-5-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
73		1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((4,4-二氟-1,2-二甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((2-(1-甲基吡咯啶-2-基)丙烷-2-基)氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

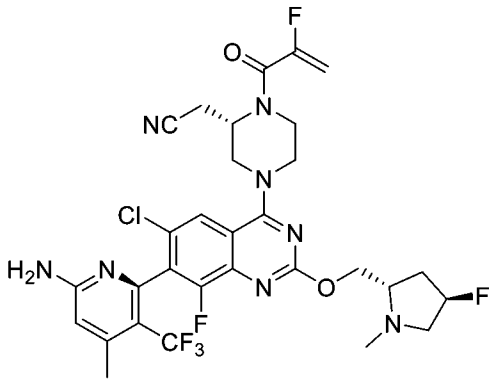
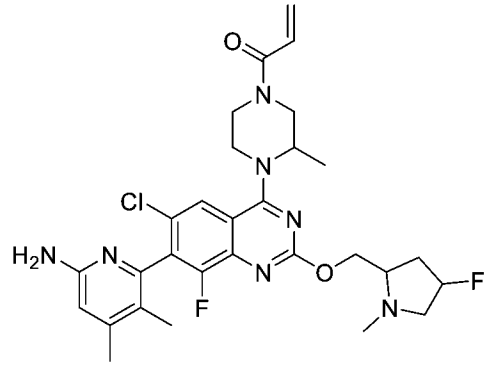
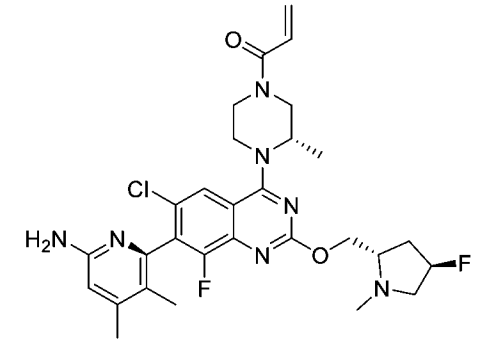
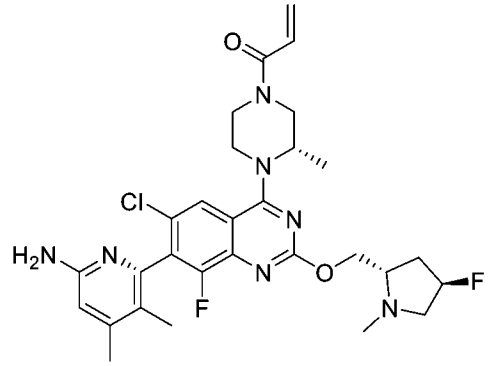
化合物編號	結構	化合物名稱
74		1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[1-甲基-1-[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]乙氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-甲基氮雜環丁烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
75a		(R)-1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-甲基氮雜環丁烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
75b		(S)-1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-甲基氮雜環丁烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
76		1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

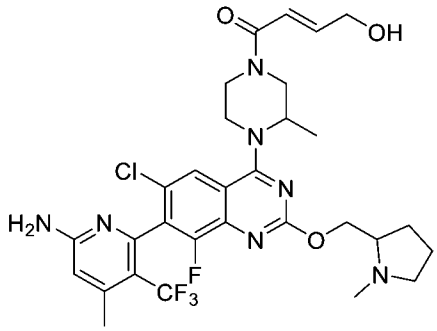
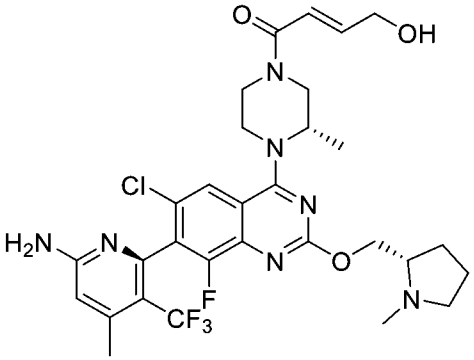
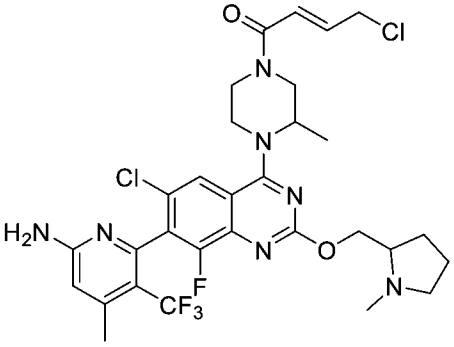
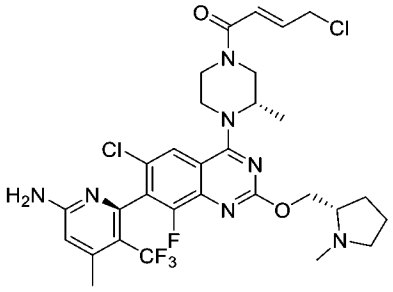
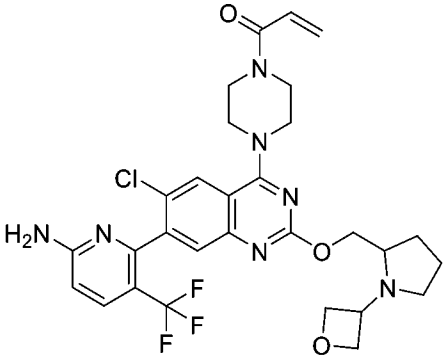
化合物編號	結構	化合物名稱
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((3-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
77		1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2R, 3S)-3-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
78a		1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((1S,2S,5R)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
78b		1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((1R,2S,5S)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

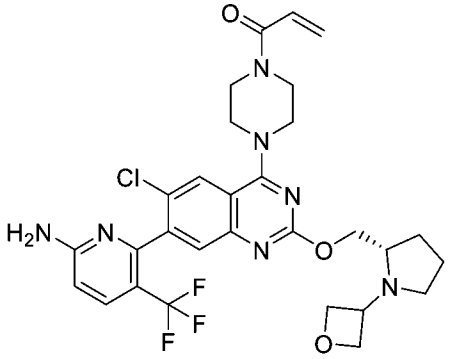
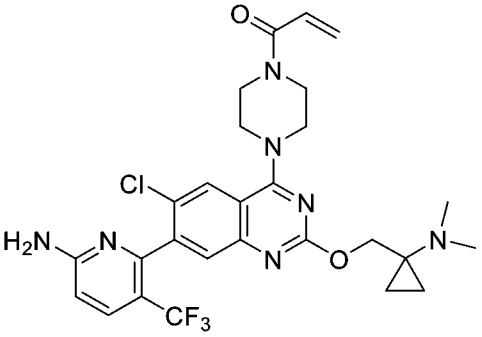
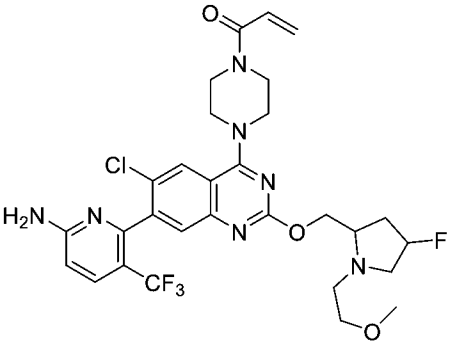
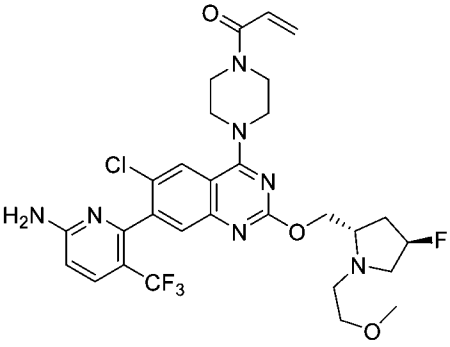
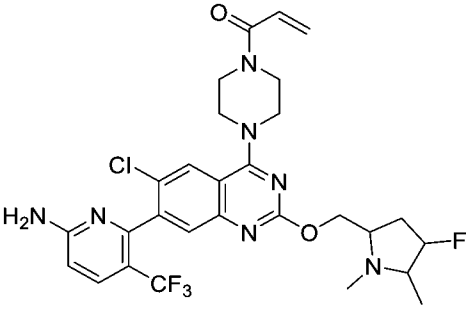
化合物編號	結構	化合物名稱
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-(二甲基胺基)丙烷-2-基)氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
79a/79b		(R)-1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-(二甲基胺基)丙烷-2-基)氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
79a/79b		(S)-1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-(二甲基胺基)丙烷-2-基)氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
80		1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((5-(甲氧甲基)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6,8-二氟-2-((4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

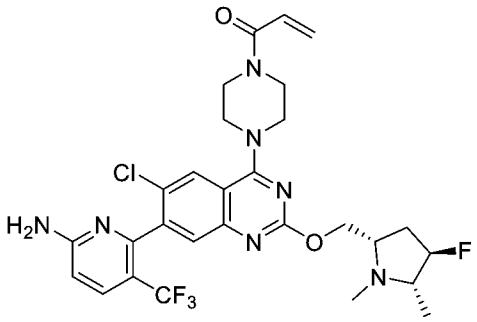
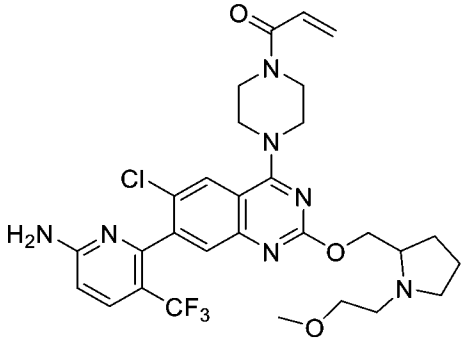
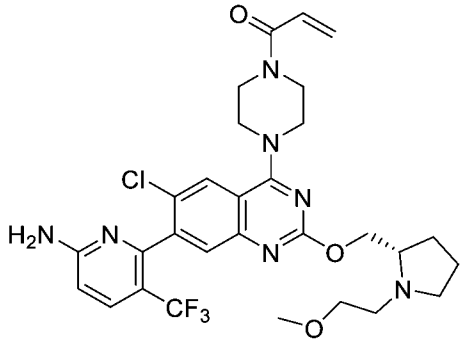
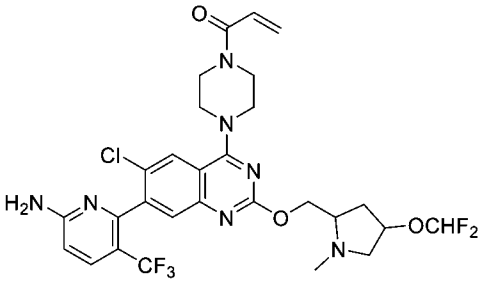
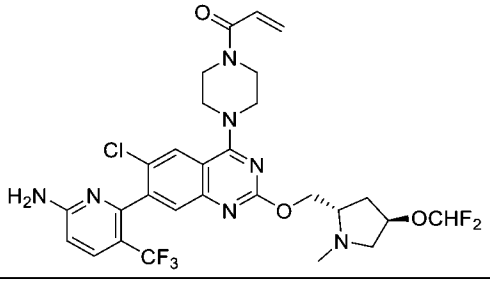
化合物編號	結構	化合物名稱
81a		1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6,8-二氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
81b		1-((S)-4-((S)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6,8-二氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-((4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮
82a		1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮
82b		1-((S)-4-((S)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮

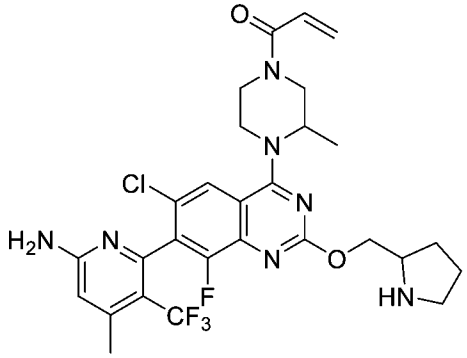
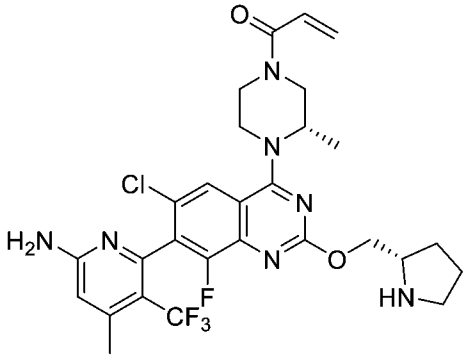
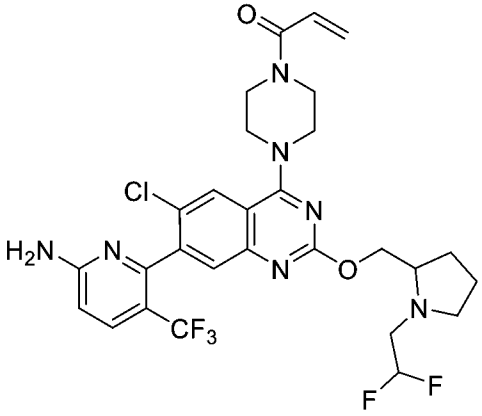
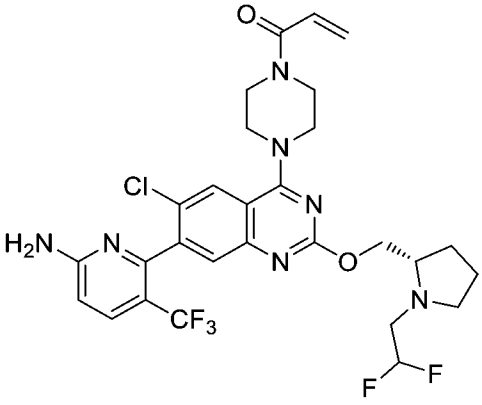
化合物編號	結構	化合物名稱
n/a		2-(4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-((4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌嗪-2-基)乙腈
83a		2-((R)-4-((S)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌嗪-2-基)乙腈
83b		2-((S)-4-((S)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌嗪-2-基)乙腈
83c		2-((R)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌嗪-2-基)乙腈

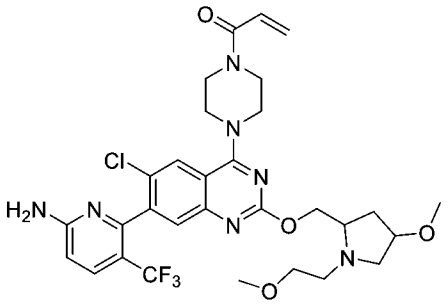
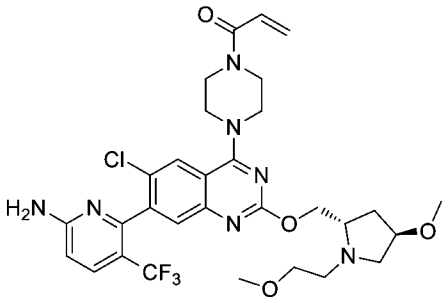
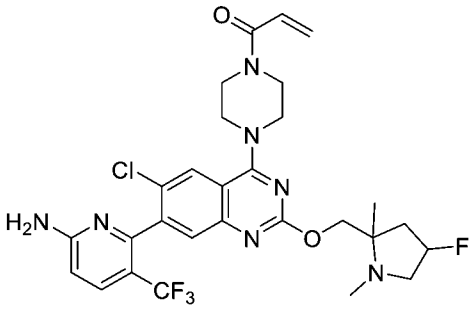
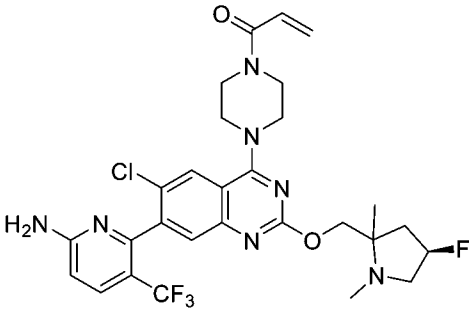
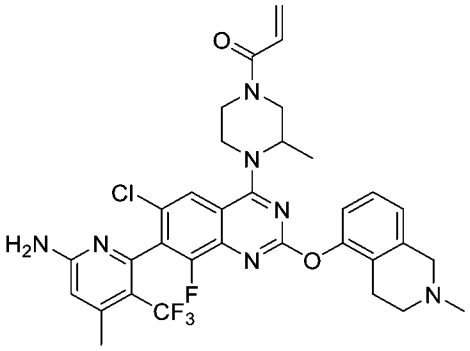
化合物編號	結構	化合物名稱
83d		2-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌嗪-2-基)乙腈
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-3,4-二甲基吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-((4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
84a		1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-3,4-二甲基吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
84b		1-((S)-4-((S)-7-(6-胺基-3,4-二甲基吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

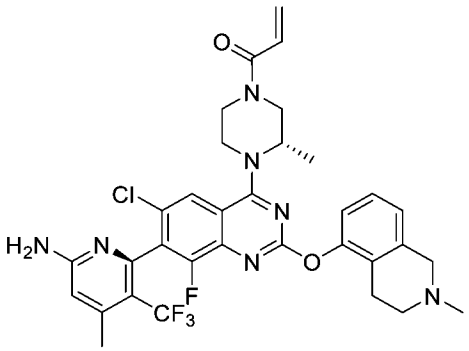
化合物編號	結構	化合物名稱
n/a		(E)-1-(4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-羥基丁-2-烯-1-酮
85		(E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-羥基丁-2-烯-1-酮
n/a		(E)-1-(4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-氯丁-2-烯-1-酮
86		(E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-氯丁-2-烯-1-酮
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-(氧呾-3-基)吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

化合物編號	結構	化合物名稱
87		1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2S)-1-(氧呾-3-基)吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮
88		1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-(二甲基胺基)環丙基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((4-氟-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
89		1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2S, 4R)-4-氟-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((4-氟-1,5-二甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

化合物編號	結構	化合物名稱
90		1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2S,4R,5S)-4-氟-1,5-二甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
91		1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2S)-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((4-(二氟甲氧基)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
92		1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2S,4R)-4-(二氟甲氧基)-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

化合物編號	結構	化合物名稱
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(吡咯啶-2-基甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
93		1-((3S)-4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
94		(S)-1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

化合物編號	結構	化合物名稱
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((4-甲氧基-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
95		1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((2S,4R)-4-甲氧基-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((4-氟-1,2-二甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
96		1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(4R)-4-氟-1,2-二甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮
n/a		1-(4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-((2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

化合物編號	結構	化合物名稱
97		1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-((2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

n/a = 不適用

【0127】 在另一實施例中，根據式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例：

R_2選自由下列各基組成之群：H、OH、NH_2、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、環丙基及-NHR，其中R選自由下列各基組成之群：直鏈C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷醯基、C_{1-6}羥基烷醯基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}烷基胺基、-(C_{1-6}烯基)NH(CH_3)-(C_{1-6}烯基)N(CH_3)$_2$及-(C_{1-3}烯基)(3-7員雜環基)；

R_3及R_4各自獨立地選自由下列各基組成之群：H、NH_2、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}鹵烷硫基及C_{1-6}烷基胺基；

R_5選自由下列各基組成之群：H、Cl、Br、I、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}鹵烷硫基、C_{1-6}烷基胺基及C_{3-7}環烷基，

其中R_2、R_3、R_4及R_5中之至少兩者不為H；或

R_2及R_3、R_3及R_4、或R_4及R_5與它們各自鍵結之原子一起形成C_{3-7}環烷基、3至7員雜環烷基、或C_{6-14}芳基；其各自視情況經1至4個取代基取代，其中各取代基獨立地選自由下列各基組成之群：OH、NH_2、鹵基、C_{1-3}烷

基、C_{1-3}鹵烷基及C_{1-3}鹵烷氧基；

X選自由下列各基組成之群：NH_2、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基胺基、C_{1-6}烷基氫硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷硫基、C_{3-7}環烷基、4至7員雜環基及4至7員雜環基胺基；其各自視情況經1至4個取代基取代，其中各取代基獨立地選自由下列各基組成之群：OH、NH_2、鹵基、氰基、羧基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺甲醯基烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}羥烷基及4至7員雜環基；其中兩個孿取代基可合起來形成C_{3-7}螺環烷基或4至7員螺雜環基；

Y選自由-L-Y_1或Y_1組成之群；

Y_1選自由下列各基組成之群：H、NH_2、鹵基、氰基、胺甲醯基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、經4至10員雜環基(其視情況經1-4個Y_{1a}取代基取代)取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基取代基取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基環丙基取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氫硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷硫基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷基胺基、C_{6-14}芳基、經C_{1-6}烷基取代之C_{6-14}芳基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺甲醯基烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{3-7}環烷基、經C_{1-6}二烷基胺基取代之C_{3-7}環烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、5至10員雜芳基、4至10員雜環基、經甲基取代之4至10員雜環基、羥基及側氧基；

各Y_{1a}獨立地選自由下列各基組成之群：鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3至7員雜環基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、側氧基、羥基、NH_2、氰基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}羥烷基及C_{1-6}鹵烷氧基；

L選自由鍵、O、S及N(L^a)組成之群；

L^a選自由氫及C_{1-3}烷基組成之群；

U為$C(R_{6a})$；

V為$C(R_{6b})$；

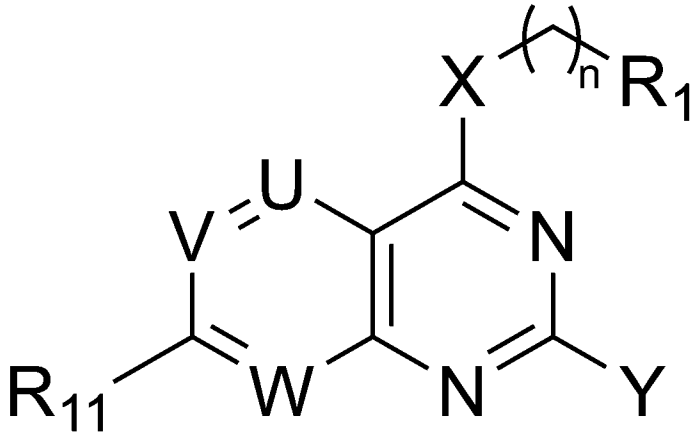
W為$C(R_{6c})$或N；

R_{6a}、R_{6b}及R_{6c}各自獨立地選自由下列各基組成之群：H、OH、NH_2、鹵基、氰基、胺甲醯基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、經4至10員雜環基取代基取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氫硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}鹵烷硫基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷基胺基、C_{6-14}芳基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺甲醯基烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、5至10員雜芳基及4至10員雜環基；並且

n選自由0、1及2組成之群。

【0128】 應理解，根據式(I)、式(II)或式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之實施例，當R_2及R_3、R_3及R_4、或R_4及R_5中之一者與它們各自鍵結之原子一起形成環時，不形成環之取代基係如上文針對式(I)所定義。

【0129】 在另一態樣中，本發明包括式(IV)之化合物：



(IV)

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中，

R_1為能夠在K-Ras G12C突變蛋白之12位處與半胱胺酸殘基形成共價鍵之

親電子部分；

X選自由下列各基組成之群：NH_2、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基胺基、C_{1-6}烷基氫硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷硫基、C_{3-7}環烷基、4至7員雜環基及4至7員雜環基胺基；其各自視情況經1至4個取代基取代，其中各取代基獨立地選自由下列各基組成之群：OH、NH_2、鹵基、氰基、羧基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺甲醯基烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}羥烷基及4至7員雜環基；其中兩個孿取代基可合起來形成C_{3-7}螺環烷基或4至7員螺雜環基；

Y選自由-L-Y_1或Y_1組成之群；

Y_1選自由下列各基組成之群：H、NH_2、鹵基、氰基、胺甲醯基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、經4至10員雜環基(其視情況經1-4個Y_{1a}取代基取代)取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基取代基取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基環丙基取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氫硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷硫基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷基胺基、C_{6-14}芳基、經C_{1-6}烷基取代之C_{6-14}芳基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺甲醯基烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{3-7}環烷基、經C_{1-6}二烷基胺基取代之C_{3-7}環烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、5至10員雜芳基、4至10員雜環基、經甲基取代之4至10員雜環基、羥基及側氧基；

各Y_{1a}獨立地選自由下列各基組成之群：鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3至7員雜環基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、側氧基、羥基、NH_2、氰基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}羥烷基及C_{1-6}鹵烷氧基；

L選自由鍵、O、S及N(L^a)組成之群；

L^a選自由氫及C_{1-3}烷基組成之群；

U為C(R_{6a})；

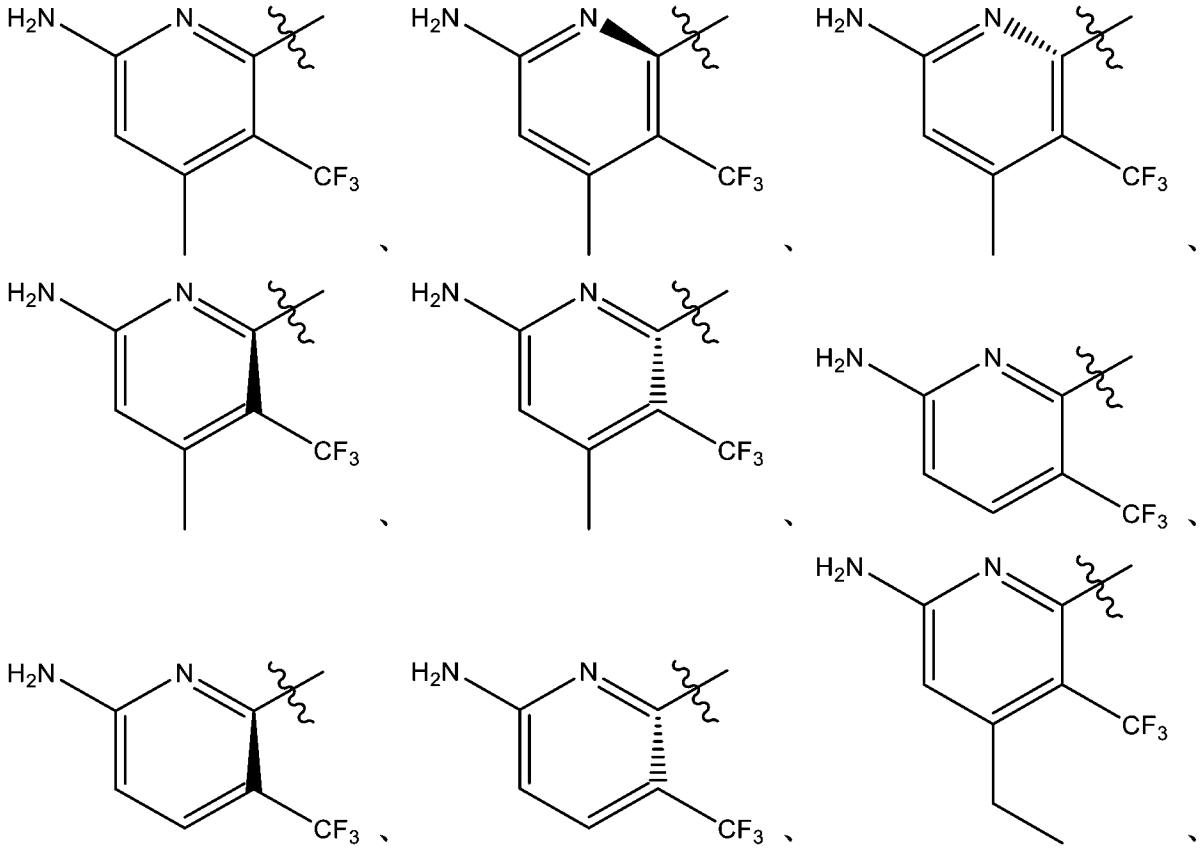
V為C(R_{6b})；

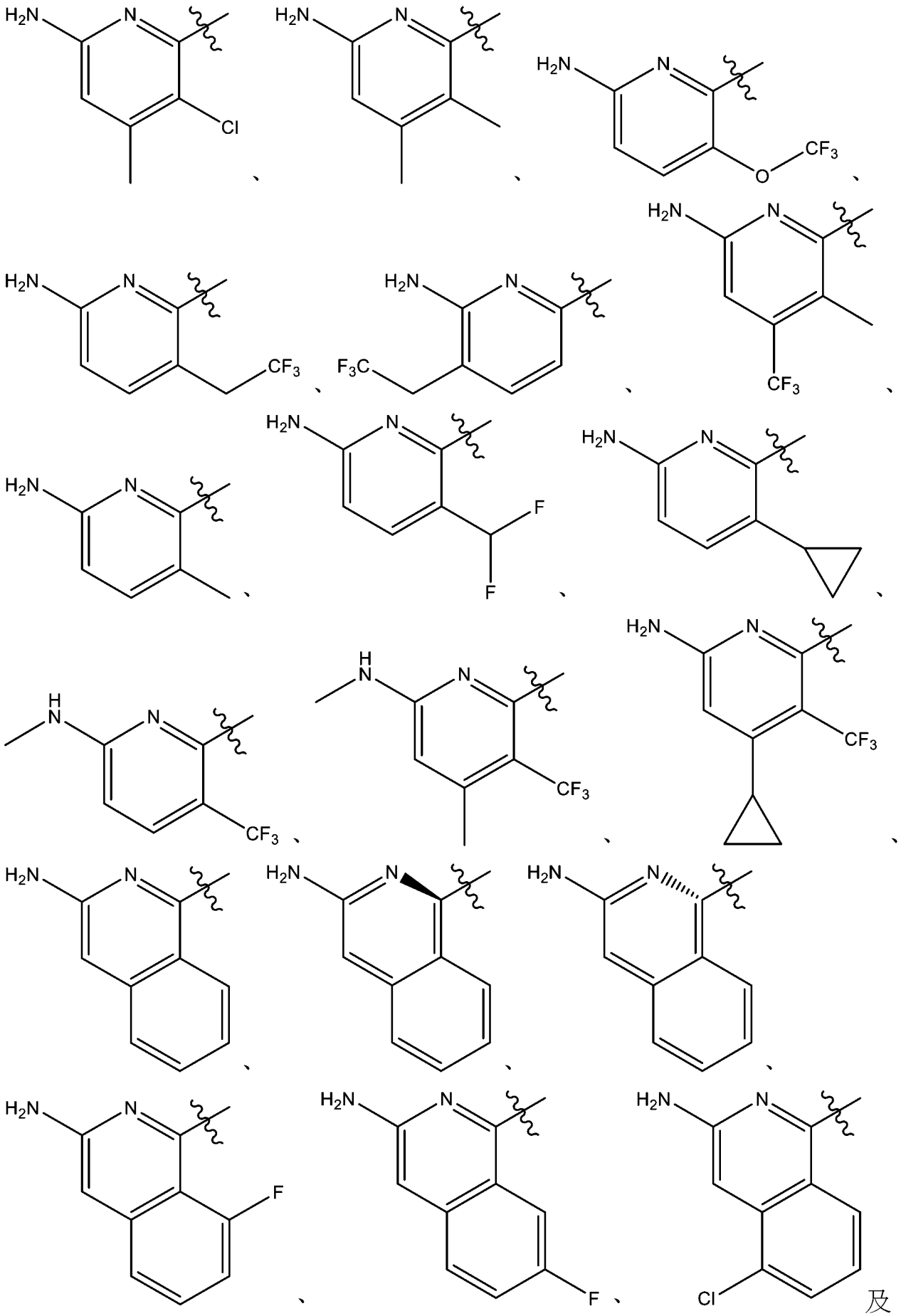
W為C(R_{6c})或N；

R_{6a}、R_{6b}及R_{6c}各自獨立地選自由下列各基組成之群：H、OH、NH_2、鹵基、氰基、胺甲醯基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、經4至10員雜環基取代基取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氫硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}鹵烷硫基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷基胺基、C_{6-14}芳基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺甲醯基烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、5至10員雜芳基及4至10員雜環基；

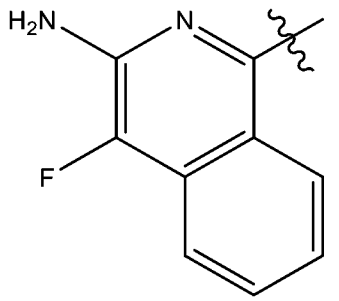
n選自由0、1及2組成之群；並且

R_{11}選自由以下組成之群：





及



。

【0130】 根據式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，Y為Y_1，且Y_1選自由下列各基組成之群：H、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基。

【0131】 根據式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，Y_1為H。

【0132】 根據式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，Y為-L-Y_1；L選自由O及N(L^a)組成之群；L^a為H；且Y_1選自由下列各基組成之群：C_{1-6}烷基、經甲基雜環基取代基取代之C_{1-6}烷基及經C_{1-6}二烷基胺基取代基取代之C_{1-6}烷基。

【0133】 根據式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，Y_1為單環芳基或單環雜芳基。

【0134】 根據式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，Y為–L-Y_1；L選自由O及N(L^a)組成之群；L^a為H；Y_1選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、經4至10員雜環基(其視情況經1-4個Y_{1a}取代基取代)取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基取代基取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基環丙基取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基取代之C_{3-7}環烷基、及經甲基取代之4至10員雜環基；並且各Y_{1a}獨立地選自由下列各基組成之群：鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3至7員雜環基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、側氧基、羥基、NH_2、氰基、C_{1-6}羧基烷

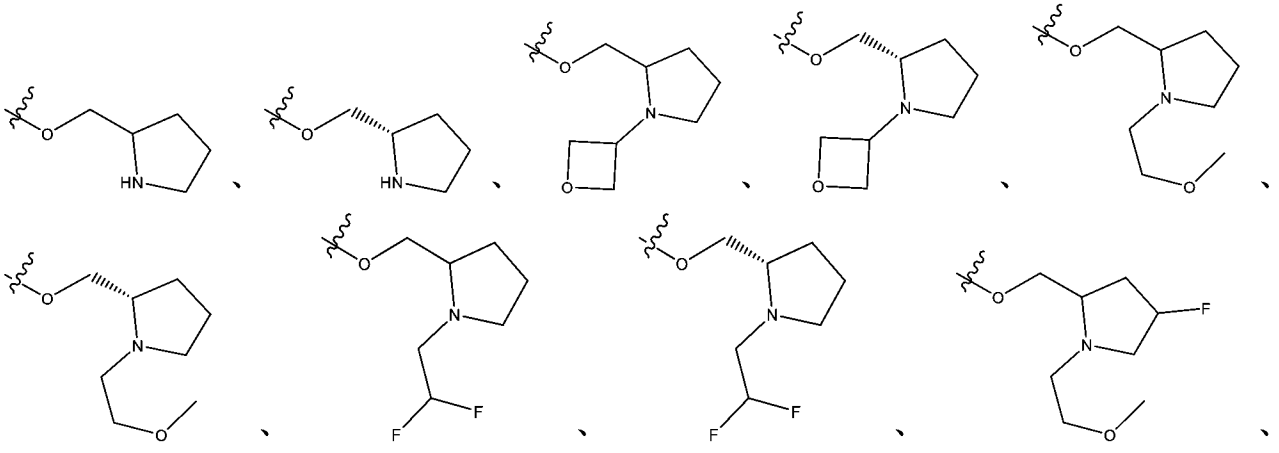
基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}羥烷基及C_{1-6}鹵烷氧基。

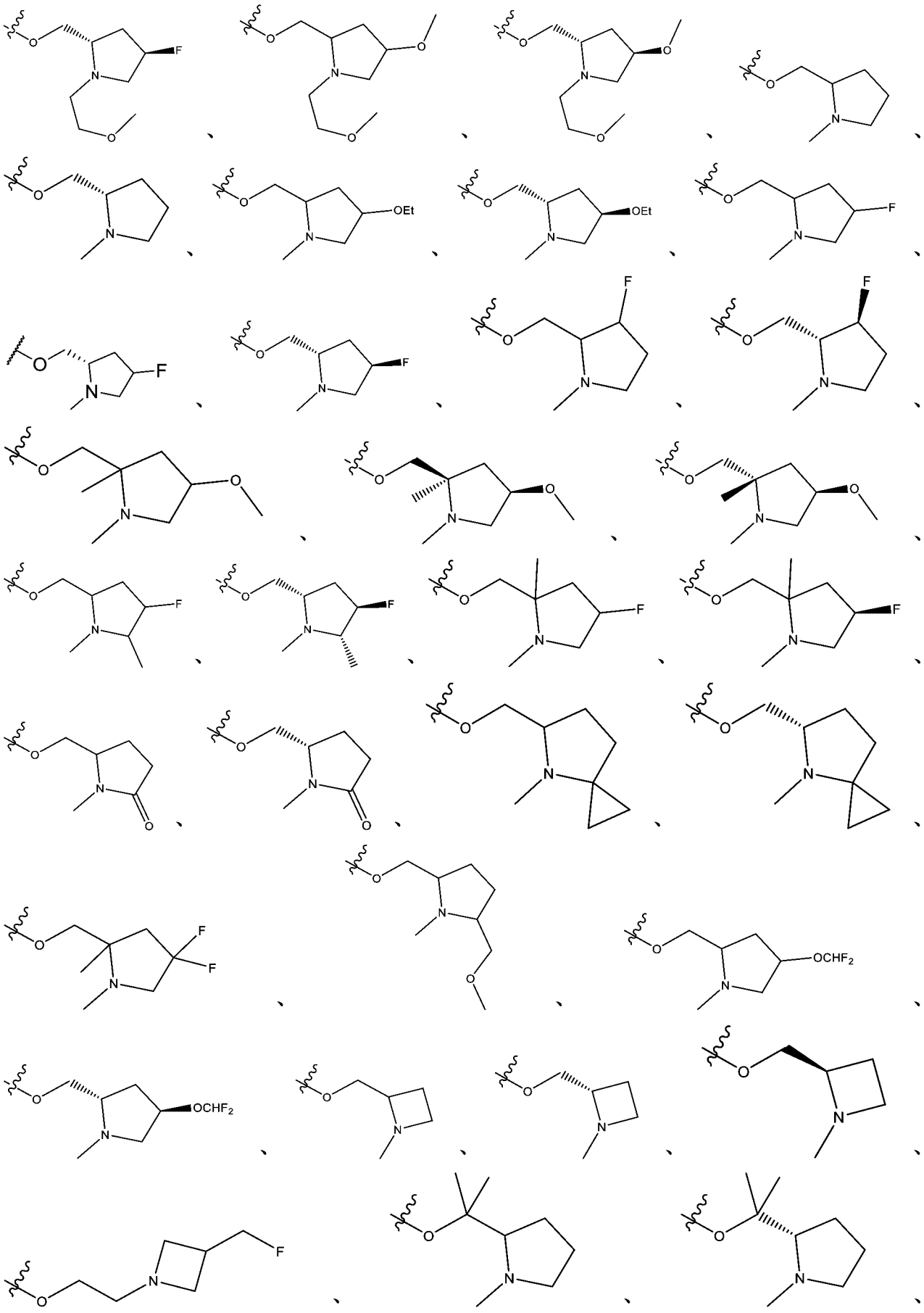
【0135】 根據式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，Y為–L-Y_1；L為N(L^a)；L^a為H；且Y_1為C_{1-6}烷基或經C_{1-6}二烷基胺基取代基取代之C_{1-6}烷基。

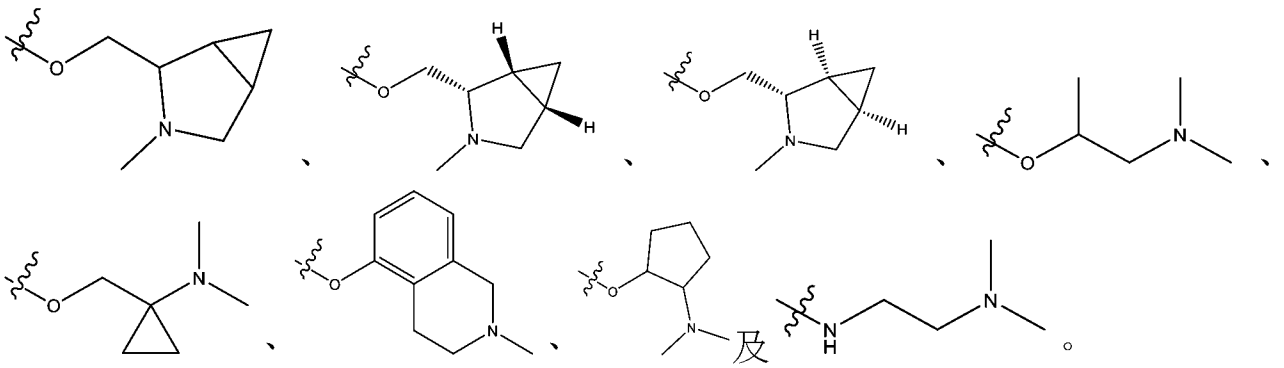
【0136】 根據式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，Y為–L-Y_1；L為O；Y_1選自由以下組成之群：經4至10員雜環基(其視情況經1-4個Y_{1a}取代基取代)取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基取代基取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基環丙基取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基取代之C_{3-7}環烷基、及經甲基取代之4至10員雜環基；並且各Y_{1a}獨立地選自由下列各基組成之群：鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3至7員雜環基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、側氧基、羥基、NH_2、氰基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}羥烷基及C_{1-6}鹵烷氧基。

【0137】 根據式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，Y為–L-Y_1；L選自由O及N(L^a)組成之群；L^a為H；Y_1為經4至10員甲基雜環基取代基取代之C_{1-6}烷基。

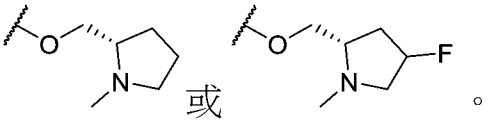
【0138】 根據式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，Y選自由以下組成之群：

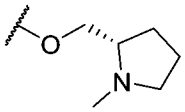
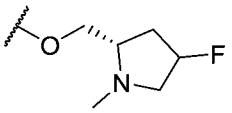
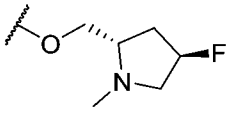
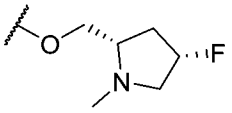






【0139】 根據式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，Y為：



【0140】 在式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，Y為  。在式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之另一實施例中，Y為  。在式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之又一實施例中，Y為  。在式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之又一實施例中，Y為  。

【0141】 根據式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，其中R_{6a}為H。

【0142】 根據式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R_{6b}選自由下列各基組成之群：H、鹵基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}鹵烷硫基及4至10員雜環基。

【0143】 根據式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R_{6b}選自由H、鹵基、C_{1-3}鹵烷基組成之群。

【0144】 根據式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，W為$C(R_{6c})$，且R_{6c}選自由H及鹵基組成之群。

【0145】 根據式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，W為$C(R_{6c})$，且R_{6c}為鹵基。

【0146】 根據式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R_{6a}、R_{6b}及R_{6c}獨立地選自由單環芳基及單環雜芳基組成之群。

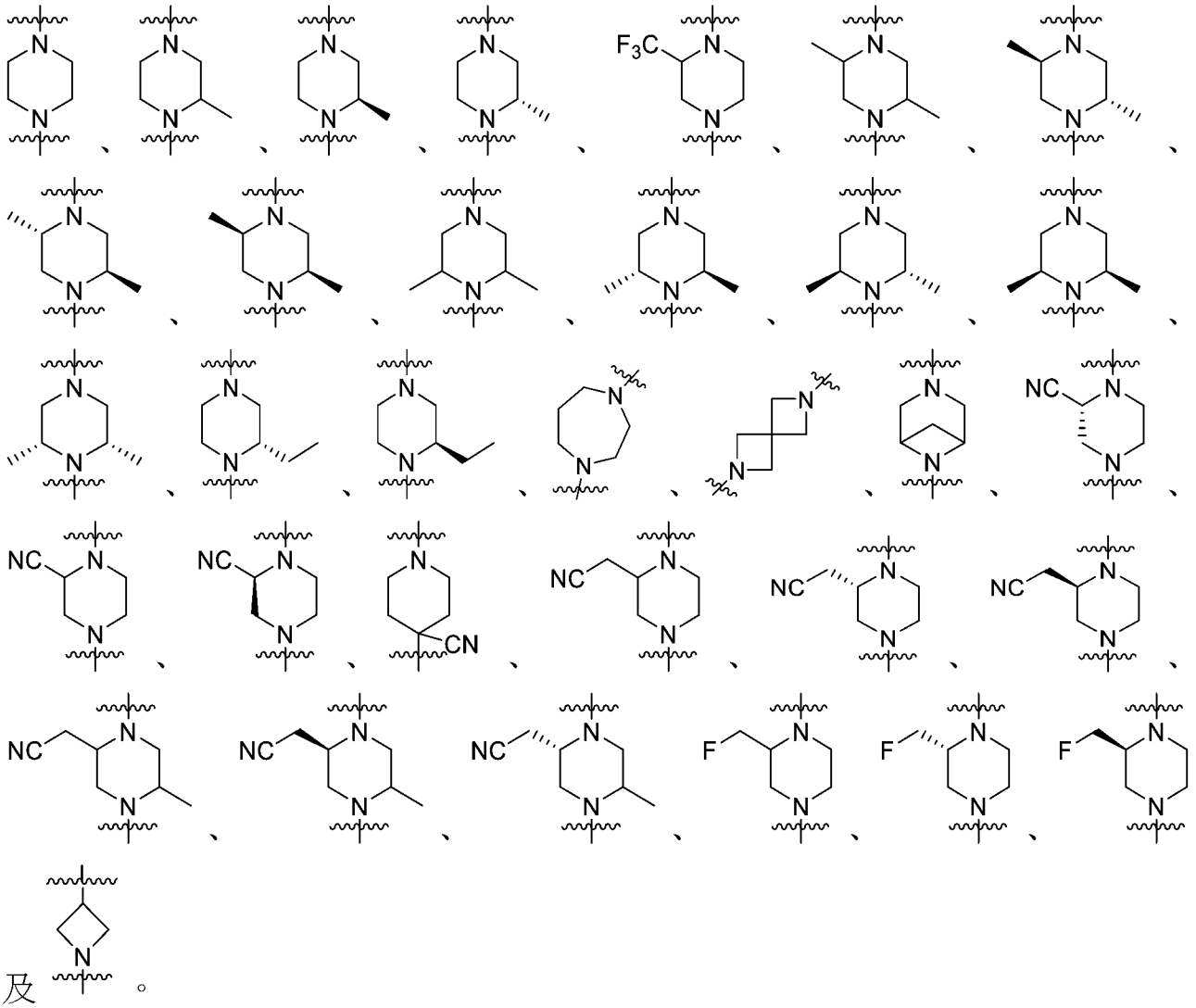
【0147】 根據式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，X為C_{3-7}環烷基、4至7員雜環基或4至7員雜環基胺基；其各自視情況經1至4個取代基取代，其中各取代基獨立地選自由以下組成之群：OH、NH_2、鹵基、氰基、羧基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基及4至7員雜環基。在式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，X為C_{3-7}環烷基或4至7員雜環基，其各自視情況經1至4個取代基取代，其中各取代基獨立地選自由以下組成之群：OH、NH_2、鹵基、氰基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基。在式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之另一實施例中，X為哌嗪基或吖咀基部分，其各自視情況經1至4個取代基取代，其中各取代基獨立地選自由以下組成之群：OH、NH_2、鹵基、氰基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基。在式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之又一實施例中，X為視情況經1至4個取代基取代之哌嗪基部分，其中各取代基獨立地選自由以下組成之群：鹵基、氰基、C_{1-3}烷基及

C_{1-3}鹵烷基。

【0148】 根據式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，X為4至7員雜環基。

【0149】 根據式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，X為經1至4個取代基取代之4至7員雜環基，其中各取代基獨立地選自由下列各基組成之群：氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氰基烷基及C_{1-6}鹵烷基。

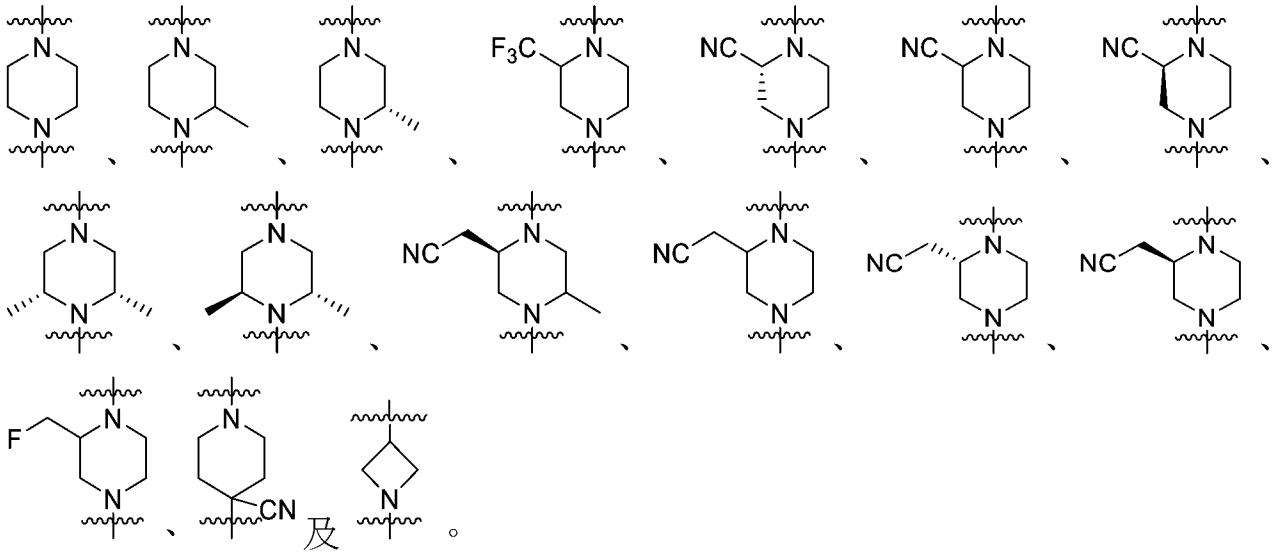
【0150】 根據式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，X選自由以下組成之群：



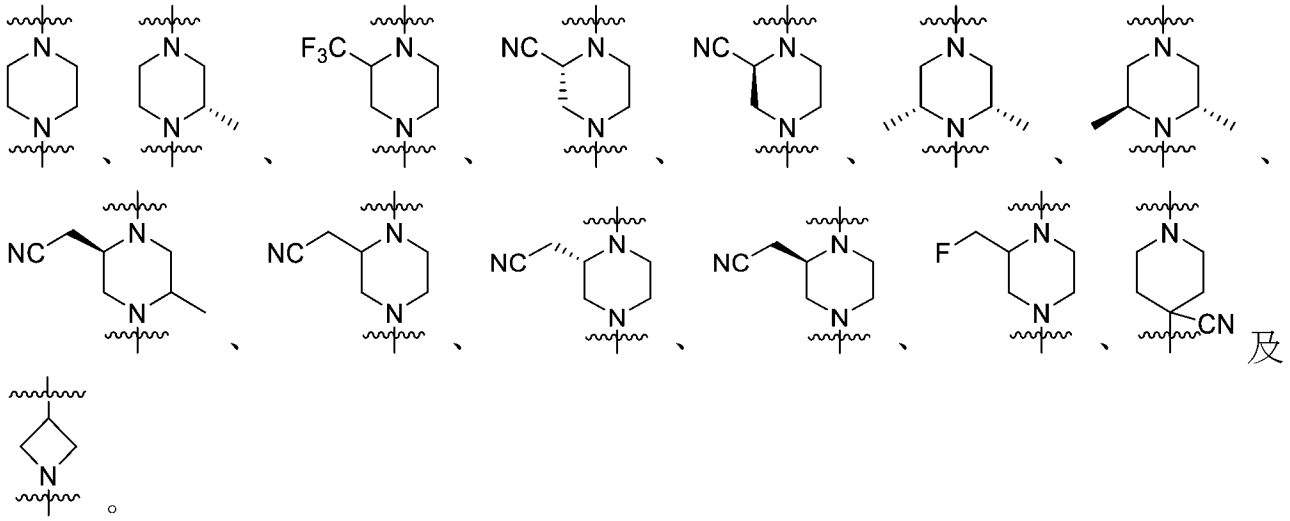
及 。

【0151】 根據式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上

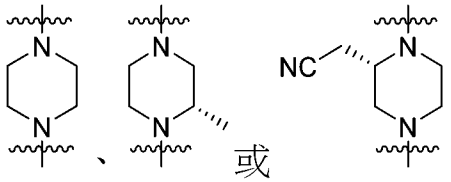
可接受之鹽之一些實施例，X選自由以下組成之群：



【0152】 根據式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，X選自由以下組成之群：

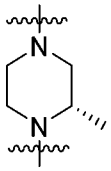


【0153】 根據式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，X為

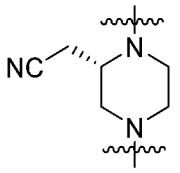


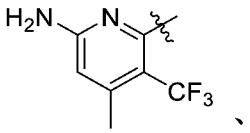
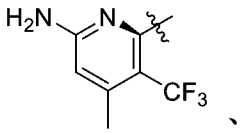
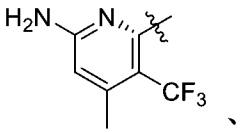
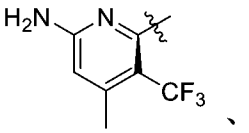
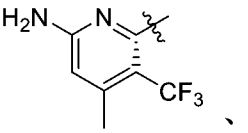
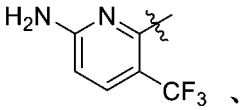
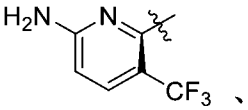
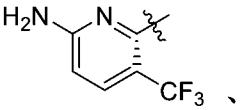
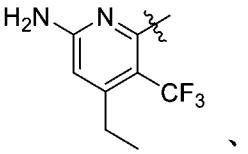
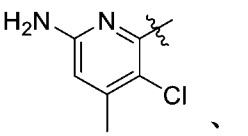
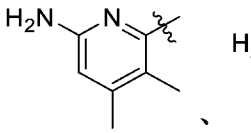
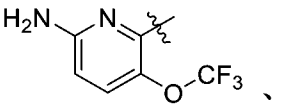
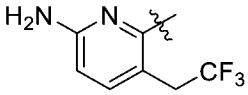
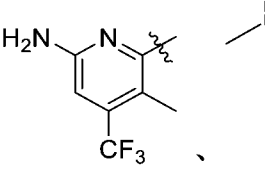
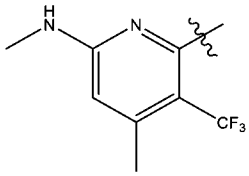
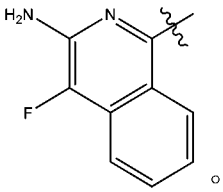
。

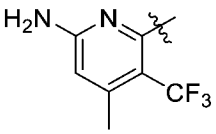
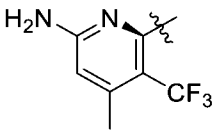
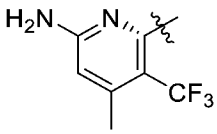
【0154】 在式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之另一實施例中，X為

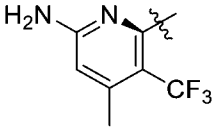


。

【0155】 在式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之另一實施例中，X為  。

【0156】 根據式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R_{11}為  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。

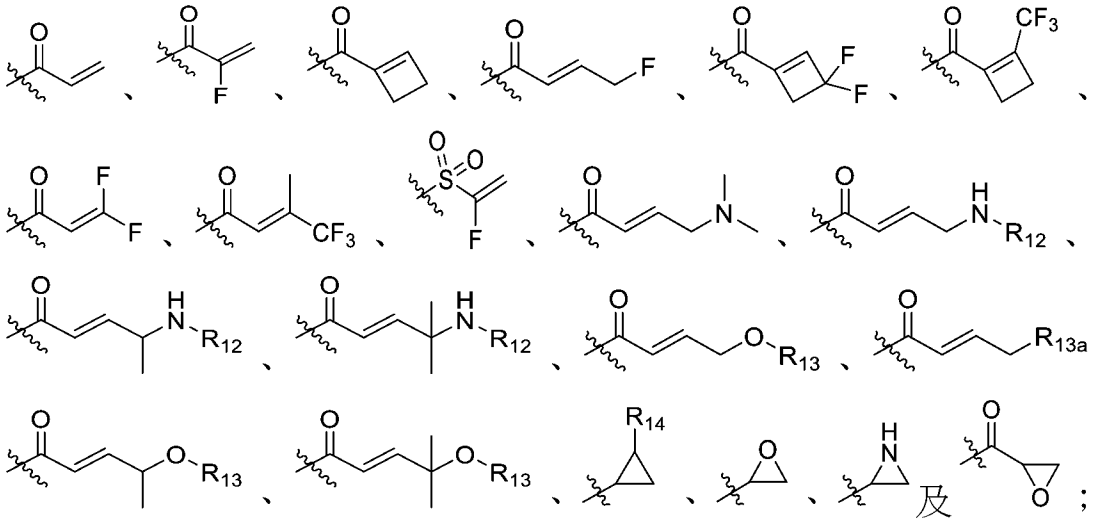
【0157】 根據式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R_{11}為：  、  或  。

【0158】 根據式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R_{11}為  。

【0159】 根據式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，n為0。

【0160】 根據式(I)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一

些實施例，R_1選自由以下組成之群：



其中：

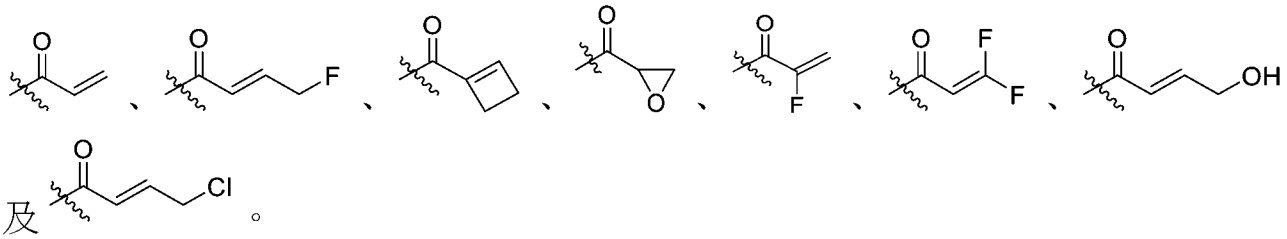
R_{12}選自由下列各基組成之群：C_{1-6}烷醯基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基磺醯基；

R_{13}選自由H、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基組成之群；

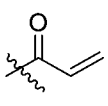
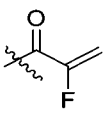
R_{13a}為鹵基；並且

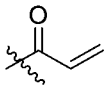
R_{14}為鹵基。

【0161】 根據式(I)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R_1選自由以下組成之群：

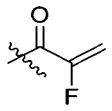


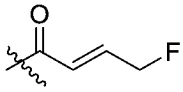
。

【0162】 根據式(I)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R_1為  或  。

【0163】 根據式(I)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R_1為  。

【0164】 根據式(I)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一

些實施例，R_1為  。

【0165】根據式(I)或式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R_1  。

【0166】根據式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R_7選自由下列各基組成之群：H、氰基及鹵基；並且R_8及R_9各自獨立地選自由下列各基組成之群：H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}羥烷基、氰基及鹵基；其中C_{1-6}烷基視情況經一個選自由下列各基組成之群的取代基取代：甲磺醯基(methanesulfonyl/mesyl)、對甲苯磺醯基(toluenesulfonyl/tosyl)、烷基或芳基磺酸鹽脫離基、C_{1-6}烷醯基胺基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基胺基、C_{1-6}烷基磺醯基胺基、C_{6-12}二烷基胺基及C_{1-6}鹵烷氧基。

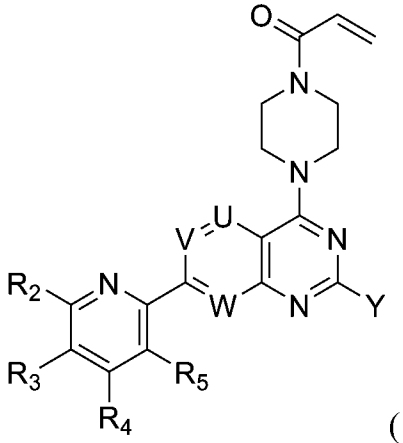
【0167】根據式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R_7及R_8一起形成介於它們所連接至的碳之間的參鍵，或R_7及R_8與它們各自鍵結之碳一起形成視情況經一個或兩個鹵基取代基取代之C_{3-7}環烯基；並且R_9選自由下列各基組成之群：H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、氰基及鹵基；其中C_{1-6}烷基視情況經一個選自由下列各基組成之群的取代基取代：C_{1-6}烷醯基胺基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基胺基、C_{1-6}烷基磺醯基胺基、C_{6-12}二烷基胺基及C_{1-6}鹵烷氧基。

【0168】根據式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R_7、R_8及R_9各自為H。

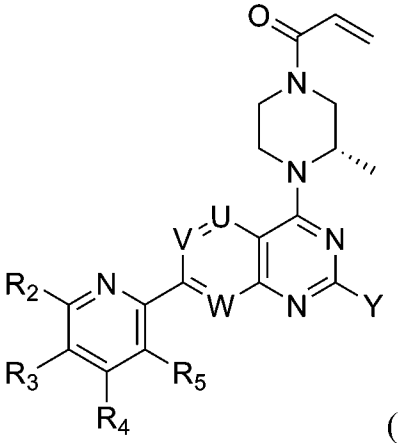
【0169】根據式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R_{10}為-C(O)-R_{10a}，且R_{10a}為環氧乙烷基。

【0170】 根據式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，R_{10}為-C(O)-R_{10a}，且R_{10a}為氮丙啶基。

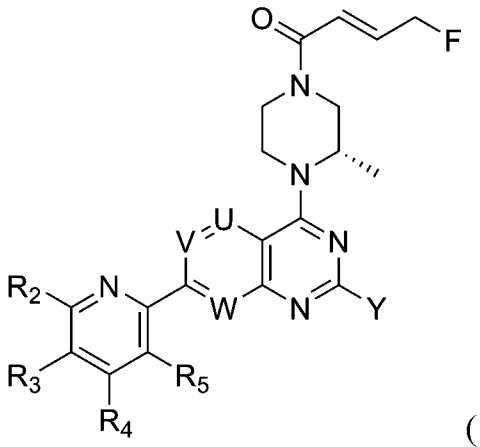
【0171】 根據式(I)之化合物之一些實施例，該化合物具有選自由以下組成之群的式：



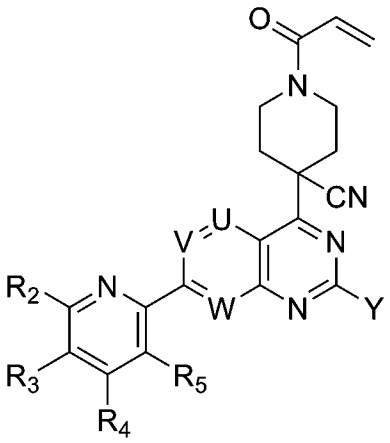
(Ia)；



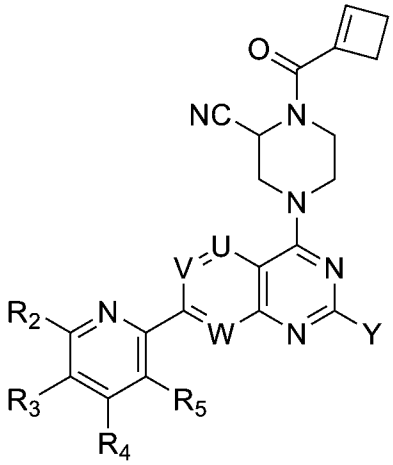
(Ib)；



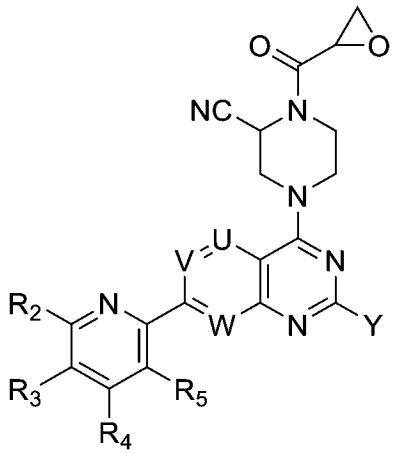
(Ic)；



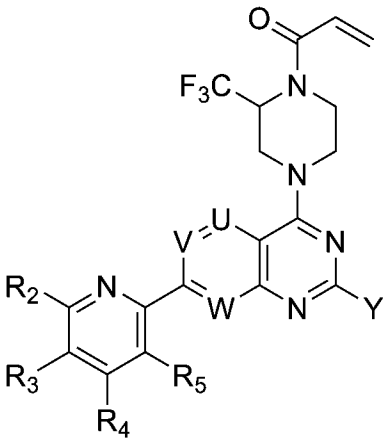
(Id)；



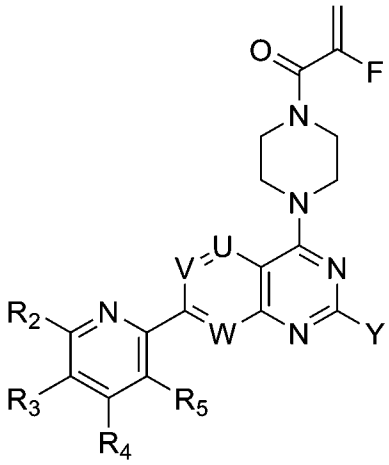
(Ie)；



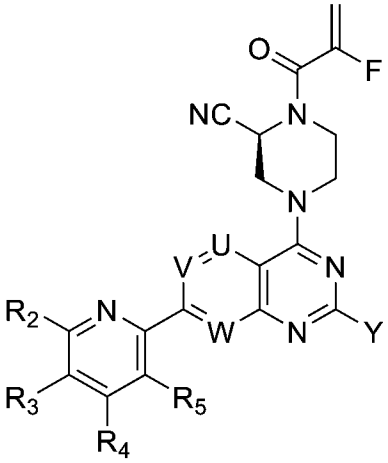
(If)；



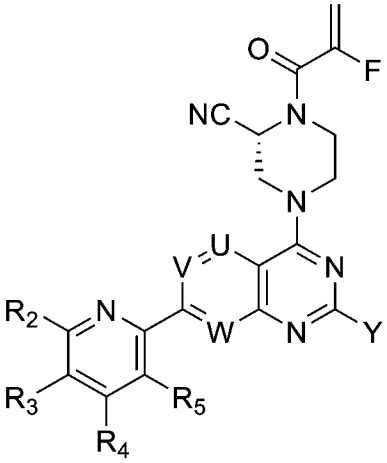
(Ig)；



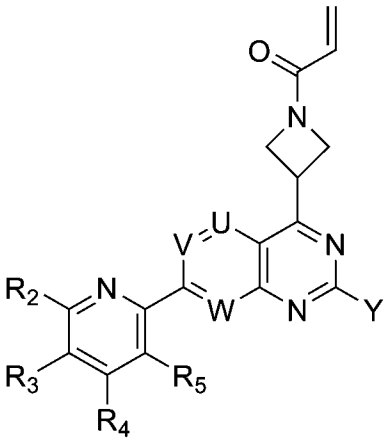
(Ih)；



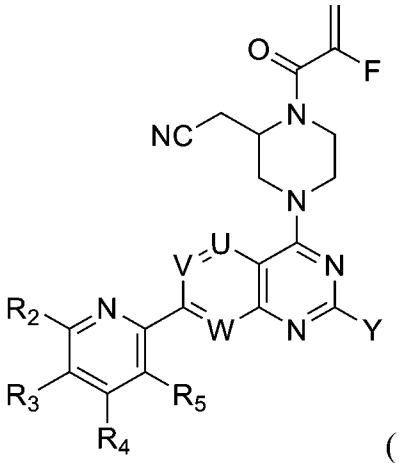
(Ii)；



(Ij)；

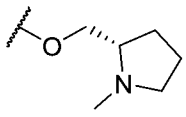


(Ik)；及

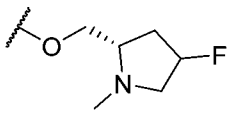


(Il)，或其醫藥學上可接受之鹽。

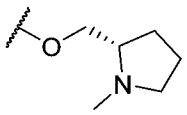
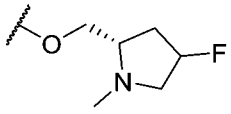
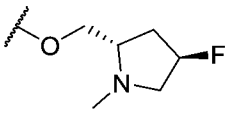
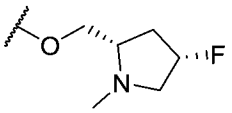
【0172】在式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ij)、(Ik)或(Il)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，Y為



或



。在式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ij)、(Ik)或(Il)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例

中，Y為  。在式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ij)、(Ik)或(Il)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，Y為  。在式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ij)、(Ik)或(Il)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一實施例中，Y為  。在式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ij)、(Ik)或(Il)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之又一實施例中，Y為  。

【0173】 根據式(I)之化合物之一些實施例，該化合物具有式(Ia)或(Ic)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0174】 根據式(I)之化合物之一些實施例，該化合物具有式(Ib)或(Il)或其醫藥學上可接受之鹽。

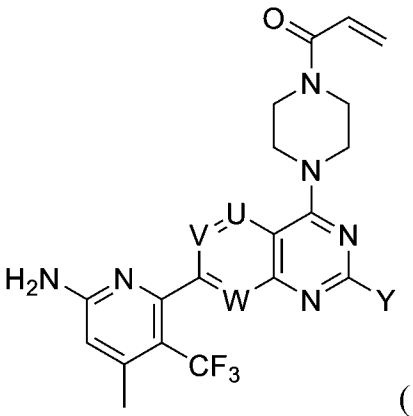
【0175】 根據式(I)之化合物之一些實施例，該化合物具有式(Ia)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0176】 根據式(I)之化合物之一些實施例，該化合物具有式(Ib)或其醫藥學上可接受之鹽。

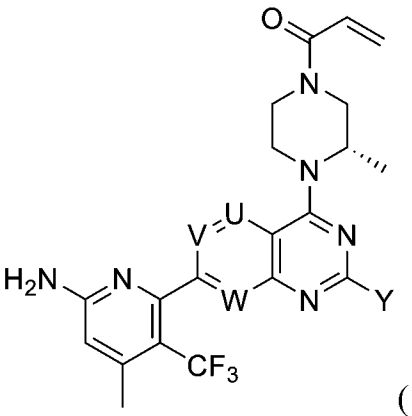
【0177】 根據式(I)之化合物之一些實施例，該化合物具有式(Ic)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0178】 根據式(I)之化合物之一些實施例，該化合物具有式(Il)或其醫藥學上可接受之鹽。

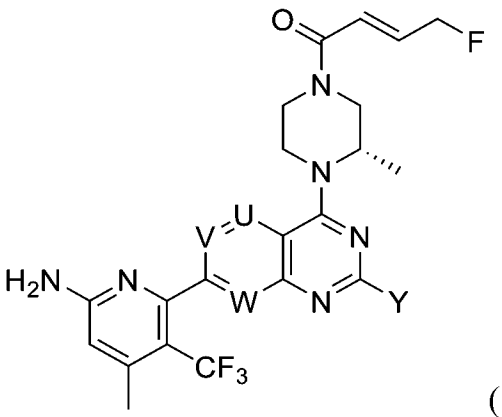
【0179】 根據式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例，該化合物具有選自由以下組成之群的式：



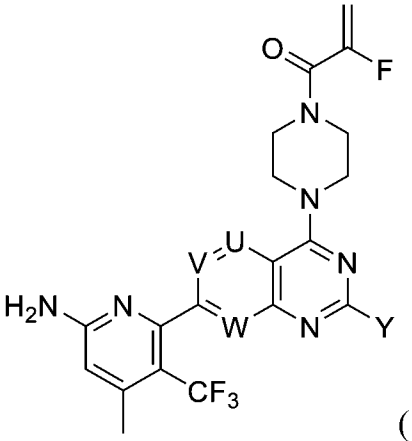
(IVa)；



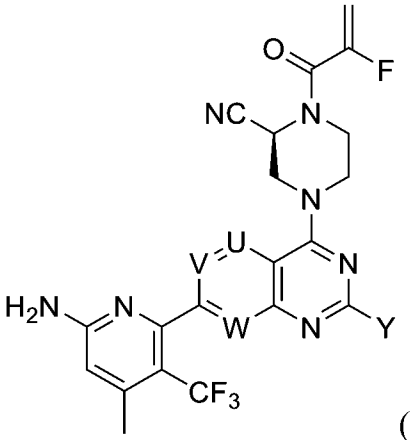
(IVb)；



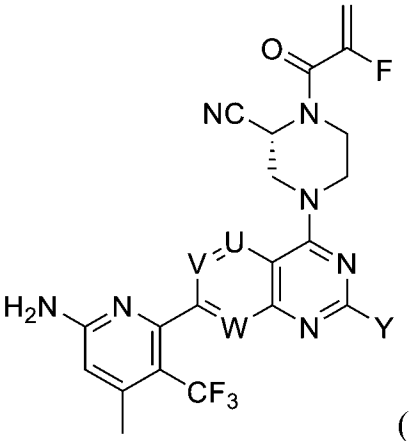
(IVc)；



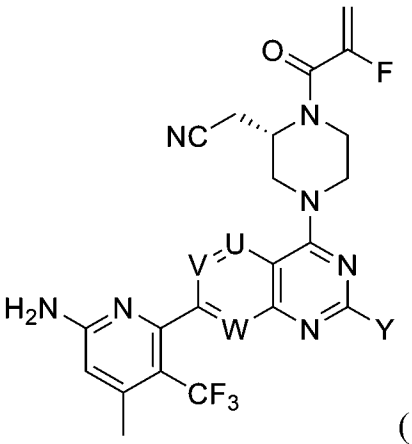
(IVd)；



(IVe)；



(IVf)；



及 (IVg)，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0180】根據式(IV)之化合物之一些實施例，該化合物包含式

(IVa)、(IVb)、(IVd)或(IVg)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。根據式(IV)之化合物之一些實施例，該化合物包含式(IVa)或(IVb)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。根據式(IV)之化合物之一些實施例，該化合物包含式(IVd)或(IVg)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0181】 在式(I)、(II)、(III)或(IV)之化合物之一實施例中，該化合物為如本文之表1中列出之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0182】 在式(I)、(II)、(III)或(IV)之化合物之另一實施例中，該化合物為對應於以下化合物之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：化合物9、化合物17a、化合物17b、化合物18a、化合物18b、化合物19、化合物44、化合物83a、化合物83b、化合物83c、化合物83d或化合物69。

【0183】 在一實施例中，該化合物為化合物9。在一實施例中，該化合物為化合物17a。在一實施例中，該化合物為化合物17b。在一實施例中，該化合物為化合物18a。在一實施例中，該化合物為化合物18b。在一實施例中，該化合物為化合物19。在一實施例中，該化合物為化合物83a。在一實施例中，該化合物為化合物83b。在一實施例中，該化合物為化合物83c。在一實施例中，該化合物為化合物83d。在一實施例中，該化合物為化合物69。

【0184】 根據式(I)之一些實施例，該化合物選自由以下組成之群：表1之化合物1、5、7-10、13-15、17a、17b、18a、18b、19-33、35、40-41、43-45、46a、46b、47-58、59a、59b、60-61、62a、62b、63a、63b、64a、64b、65、66、67a、67b、68a、68b、69-74、75a、75b、76、77、78a、78b、79a、79b、80、81a、81b、82a、82b、83a、83b、83c、83d、84a、84b及85-97或其醫藥學上可接受之鹽。根據式(I)之其他

實施例，該化合物選自由以下組成之群：表1之化合物1、5、7-10、13-15、17a、17b、18a、18b、19-33、35、40-41、43-45、46a、46b及47-54或其醫藥學上可接受之鹽。根據式(I)之另一實施例，該化合物選自由以下組成之群：表1之化合物55-58、59a、59b、60-61、62a、62b、63a、63b、64a、64b、65、66、67a、67b、68a、68b、69-74、75a、75b、76、77、78a、78b、79a、79b、80、81a、81b、82a、82b、83a、83b、83c、83d、84a、84b及85-97或其醫藥學上可接受之鹽。

【0185】 本發明化合物(例如，式(I)、(II)、(III)或(IV)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並且可由此產生鏡像異構物、非鏡像異構物及其他立體異構形式，其依據絕對立體化學被定義為(R)-或(S)-或就胺基酸而言被定義為(D)-或(L)-。實施例因此包括所有此類可能的異構物以及其外消旋及光學純形式。光學活性的(+)及(-)、(R)-及(S)-或(D)-及(L)-異構物可使用對掌性合成組元或對掌性試劑來製備，或使用習知技術例如層析法及分級結晶來拆分。製備/分離個別鏡像異構物之習知技術包括由合適的光學純前驅物進行對掌性合成或使用例如對掌性高壓液相層析法(HPLC)拆分外消旋物(或鹽或衍生物之外消旋物)。當本文所述之化合物含有烯烴雙鍵或其他幾何不對稱中心時，且除非另外規定，否則化合物旨在包括E及Z幾何異構物。同樣，亦旨在包括所有互變異構形式。

【0186】 本發明之實施例包括本發明化合物之所有形式的旋轉異構物及構象受限狀態。亦包括構型異構物，其為由於繞單鍵之旋轉受阻而產生之立體異構物，其中立體應變或其他因素造成之能量差異對旋轉產生屏障，該屏障足夠高以便允許分離個別構形異構物。舉例來說，某些本發明

化合物可作為構型異構物之混合物而存在或為了一種構型異構物之存在而純化或濃化。

【0187】 在一些實施例中，式(I)之化合物為構型異構物之混合物。在其他實施例中，式(I)之化合物為實質上經純化之構型異構物。在一些實施例中，式(I)之化合物為實質上經純化之R-構型異構物。在一些其他實施例中，式(I)之化合物為實質上經純化之R-構型異構物。

RAS抑制劑之合成

【0188】 本揭露之化合物可藉由下文展示及描述之說明性合成反應方案中描繪之多種方法製得。用於製備此等化合物之起始材料及試劑一般可獲自商業供應商諸如，或者藉由熟習此項技術者已知之方法，按照以下參考文獻中列舉之程序來製備：諸如Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 第1-21卷；R. C. LaRock, *Comprehensive Organic Transformations*, 第2版 Wiley-VCH, New York **1999**；*Comprehensive Organic Synthesis*, B. Trost及I. Fleming (編) 第1-9卷 Pergamon, Oxford, **1991**；*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky及C. W. Rees (編) Pergamon, Oxford **1984**, 第1-9卷；*Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky及C. W. Rees (編) Pergamon, Oxford **1996**, 第1-11卷；以及*Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, **1991**, 第1-40卷。以下合成反應方案僅說明一些方法，藉由該等方法可合成本發明化合物，並且可對此等合成反應方案作出各種修改並將此等修改提供給已參考本文所含之揭露內容的熟習此項技術者。

【0189】 出於說明性目的，以下反應流程提供用於合成本發明化合

物以及關鍵中間物之途徑。關於個別反應步驟之更詳細說明，參見以下實例部分。熟習此項技術者應理解，可使用其他合成途徑。雖然一些特定的起始材料及試劑描繪於方案中且在下文中論述，但可替換其他起始材料及試劑以提供多種衍生物或反應條件。另外，藉由如下所述之方法製備的許多化合物可使用熟習此項技術者所熟知之習知化學反應根據本揭露經進一步修改。

【0190】 合成反應方案之起始材料及中間物若需要可使用習知技術(包括但不限於過濾、蒸餾、結晶、層析及其類似方法)經分離及純化。此類材料可使用習知手段(包括物理常數及光譜資料)經表徵。

【0191】 除非相反規定，否則本文所述之反應較佳在惰性氣氛下，在大氣壓下，在以下範圍內之反應溫度下進行：約-78℃至約150℃、更佳約0℃至約125℃及最佳且適宜地在約室(或周圍)溫度或約20℃下。

【0192】 以下流程中之一些化合物用通用取代基來描繪；然而，熟習此項技術者應立即瞭解，取代基之性質可發生改變以提供本發明所涵蓋之各種化合物。此外，反應條件為示範性的且熟知替代性條件。以下實例中之反應次序不欲限制如申請專利範圍中所陳述之本發明範疇。

【0193】 熟習此項技術者將認識到，所述化學反應可容易適合製備本發明之其他化合物。例如，可藉由對於熟習此項技術者而言顯而易知之修改來成功進行根據本發明之非示範性化合物之合成，例如藉由適當保護干擾基團、藉由利用此項技術中已知之不同於所述試劑之其他適合試劑、或藉由對反應條件進行常規修改。替代地，本文所揭露或此項技術中已知之其他反應將被視為適用於製備本發明之其他化合物。

用RAS抑制劑治療之方法及用途

【0194】 本揭露之化合物適用作Ras抑制劑。在一態樣中，本揭露之化合物適用作K-Ras抑制劑。在另一態樣中，本揭露之化合物適用作N-Ras抑制劑。在另一態樣中，本揭露之化合物適用作H-Ras抑制劑。因此，在一實施例中，提供一種使細胞諸如離體細胞與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸以抑制該細胞中之Ras活性(例如，K-Ras、H-Ras及/或N-Ras活性)的方法。應理解，本文所述之治療方法可進一步包括，在某些實施例中，在投與本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前確定G12 Ras突變之存在或不存在。

【0195】 進一步提供一種預防、治療患者中對Ras(例如，K-Ras、H-Ras及/或N-Ras)之抑制有反應之疾病或病況或減小該疾病或病況之嚴重程度的方法，該方法包含向該患者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。

【0196】 在一態樣中，本揭露係關於一種預防、治療患者中對K-Ras之抑制有反應之疾病或病況或減小該疾病或病況之嚴重程度的方法，該方法包含向該患者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。

【0197】 在一態樣中，本揭露係關於一種預防、治療患者中對H-Ras之抑制有反應之疾病或病況或減小該疾病或病況之嚴重程度的方法，該方法包含向該患者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。

【0198】 在一態樣中，本揭露係關於一種預防、治療患者中對N-Ras之抑制有反應之疾病或病況或減小該疾病或病況之嚴重程度的方法，該方法包含向該患者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。

【0199】 亦提供一種用於治療患者之癌症的方法，該方法包含向該患者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。

【0200】 亦提供一種抑制需要療法之患者中之Ras(例如，K-Ras、H-Ras及/或N-Ras)的方法，該方法包含向該患者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。

【0201】 在一態樣中，本揭露係關於一種抑制需要療法之患者中之K-Ras的方法，該方法包含向該患者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。

【0202】 在一態樣中，本揭露係關於一種抑制需要療法之患者中之H-Ras的方法，該方法包含向該患者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。

【0203】 在一態樣中，本揭露係關於一種抑制需要療法之患者中之N-Ras的方法，該方法包含向該患者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。

【0204】 亦提供一種醫藥組成物，其包含治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。本發明化合物(包括包含此類化合物之醫藥組成物)可用於本文所述之方法中。

【0205】 本揭露之實施例提供一種抑制Ras介導之細胞訊息傳導的方法，該方法包含使細胞與治療有效量之一或多種本文所揭露之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。Ras介導之訊息傳導之抑制可藉由此項技術中已知之廣泛多種方式來評估及證明。非限制性實例包括以下展示：(a) Ras之GTPase活性的降低；(b) GTP結合親和力之增加或GDP結合親和力

之減小；(c) GTP之K解離之增加或GDP之K解離之減小；(d) Ras途徑下游之訊息傳導分子水準之降低，諸如pMEK水準之降低；及/或(e) Ras複合物與下游訊息分子(包括但不限於Raf)之結合減少。可利用套組及市售之檢定用於確定上述一或多者。

【0206】 實施例亦提供使用本發明之化合物或醫藥組成物治療疾病病況之方法，包括但不限於牽涉G12C K-Ras突變、G12C H-Ras突變及/或G12C N-Ras突變之病況(例如癌症)。

【0207】 在一些實施例中，本發明提供一種治療有此需要之受檢者之病症的方法，其中該方法包含確定該受檢者是否具有K-Ras、H-Ras或N-Ras G12C突變並且若確定該受檢者具有K-Ras、H-Ras或N-Ras G12C突變，則向該受檢者投與治療有效量之至少一種本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0208】 K-Ras、H-Ras或N-Ras G12C突變亦已在血液惡性腫瘤(例如，累及血液、骨髓及/或淋巴結之癌症)中經鑑別。因此，某些實施例係關於向需要血液惡性腫瘤治療之患者投與所揭露之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽(例如，呈醫藥組成物形式)。此類惡性腫瘤包括但不限於白血病及淋巴瘤。例如，本發明所揭露之化合物可用於治療疾病諸如急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性單核球性白血病(AMoL)及/或其他白血病。在其他實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽適用於治療淋巴瘤，諸如何傑金氏淋巴瘤或非何傑金氏淋巴瘤之所有亞型。

【0209】 確定腫瘤或癌症是否包含G12C K-Ras H-Ras或N-Ras突變

可藉由評估編碼K-Ras H-Ras或N-Ras蛋白之核苷酸序列、藉由評估K-Ras H-Ras或N-Ras蛋白之胺基酸序列或藉由評估推定的K-Ras H-Ras或N-Ras突變蛋白之特徵來進行。野生型人類K-Ras(例如，登錄號NP203524)、H-Ras(例如，登錄號NP001123914)及N-Ras(例如，登錄號NP002515)之序列在此項技術中係已知的。

【0210】 偵測K-Ras、H-Ras或N-Ras核苷酸序列中之突變的方法為熟習此項技術者所知。此等方法包括但不限於聚合酶鏈反應限制片段長度多型性(PCR-RFLP)檢定、聚合酶鏈反應單鏈構形多型性(PCR-SSCP)檢定、即時PCR檢定、PCR定序、突變等位基因特異性PCR擴增(MASA)檢定、直接定序、引子延伸反應、電泳、寡核苷酸連接檢定、雜交檢定、TaqMan檢定、SNP基因分型檢定、高解析度熔融檢定及微陣列分析。在一些實施例中，藉由即時PCR，就G12C K-Ras, H-Ras或N-Ras突變來評價樣品。在即時PCR中，使用對K-Ras、H-Ras或N-Ras G12C突變有特異性之螢光探針。當存在突變時，探針結合，並偵測到螢光。在一些實施例中，使用在K-Ras、H-Ras或N-Ras基因中之特定區域(例如外顯子2及/或外顯子3)之直接定序方法鑑別K-Ras、H-Ras或N-Ras G12C突變。此項技術將鑑別所定序之區域中的所有可能突變。

【0211】 偵測K-Ras、H-Ras或N-Ras蛋白中之突變的方法為熟習此項技術者所知。此等方法包括但不限於使用對突變蛋白有特異性之結合劑(例如抗體)偵測K-Ras、H-Ras或N-Ras突變、蛋白電泳及西方墨點、以及直接肽定序。用於確定腫瘤或癌症是否包含G12C K-Ras、H-Ras或N-Ras突變之方法可使用多種樣品。在一些實施例中，樣品係取自患有腫瘤或癌症之受檢者。在一些實施例中，樣品為新鮮腫瘤/癌症樣品。在一些實施

例中，樣品為冷凍腫瘤/癌症樣品。在一些實施例中，樣品為福爾馬林固定之石蠟包埋的樣品。在一些實施例中，將樣品處理成細胞溶解物。在一些實施例中，將樣品處理成DNA或RNA。

【0212】 實施例亦係關於一種在哺乳動物中治療過度增生性病症之方法，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。在一些實施例中，該方法係關於治療癌症，諸如急性骨髓性白血病、青少年癌、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)、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、非典型畸胎瘤樣橫紋肌樣瘤、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、腦幹神經膠質瘤、腦腫瘤、乳腺癌、支氣管腫瘤、伯基特淋巴瘤、類癌瘤、胚胎細胞瘤、生殖細胞腫瘤、原發性淋巴瘤、子宮頸癌、兒童期癌、脊索瘤、心臟腫瘤、慢性淋巴球性白血病(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)、胚胎細胞瘤、CNS癌、子宮內膜癌、室管膜瘤、食道癌、鼻腔神經膠質瘤、尤因肉瘤、顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫瘤、眼癌、骨纖維組織細胞瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸道類癌瘤、胃腸基質腫瘤(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、何傑金氏淋巴瘤、下嘸癌、眼內黑色素瘤、胰島細胞瘤、胰腺神經內分泌腫瘤、腎癌、喉癌、唇及口腔癌、小葉原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、轉移性鱗狀頸癌伴有隱匿性原發性中線束癌、口腔癌、多發性內分泌瘤症候群、多發性骨髓瘤/漿細胞贅生物、阿利貝爾氏病、骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/ 骨髓增生性贅生物、多發性骨髓瘤、梅克爾細胞癌、惡性間皮瘤、骨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、非何傑金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰腺癌、乳頭狀瘤病、副神經節瘤、甲狀旁腺癌、陰莖癌、咽癌、胸膜肺胚細胞瘤、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、成視網膜細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、T細胞淋巴瘤、睾丸癌、咽喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂及輸尿管之移行細胞癌、滋養細胞腫瘤、兒童期之罕見癌症、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症，諸如良性皮膚增生(例如牛皮癬)、再狹窄或良性前列腺增生(BPH)。

【0213】 在某些特定實施例中，本發明係關於治療肺癌之方法，該方法包含向有此需要之受檢者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(或包含其之醫藥組成物)。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。可用所揭露之化合物治療的其他肺癌包括但不限於腺瘤、類癌瘤及未分化癌。

【0214】 在一些實施例中，本發明提供藉由使細胞與足以抑制該細胞中之K-Ras、H-Ras或N-Ras G12C活性之量的本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸來抑制該細胞中之K-Ras、H-Ras或N-Ras G12C活性的方法。在一些實施例中，本發明提供藉由使組織與足以抑制該組織中之K-Ras、H-Ras或N-Ras G12C活性之量的本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸來抑制該組織中之K-Ras、H-Ras或N-Ras G12C活性的方法。在一些實施例中，本發明提供藉由使生物體與足以抑制該生物體中之K-

Ras、H-Ras或N-Ras G12C活性之量的本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸來抑制該生物體中之K-Ras、H-Ras或N-Ras G12C活性的方法。在一些實施例中，本發明提供藉由使動物與足以抑制該動物中之K-Ras、H-Ras或N-Ras G12C活性之量的本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸來抑制該動物中之K-Ras、H-Ras或N-Ras G12C活性的方法。在一些實施例中，本發明提供藉由使哺乳動物與足以抑制該哺乳動物中之K-Ras、H-Ras或N-Ras G12C活性之量的本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸來抑制該哺乳動物中之K-Ras、H-Ras或N-Ras G12C活性的方法。在一些實施例中，本發明提供藉由使人類與足以抑制該人類中之K-Ras、H-Ras或N-Ras G12C活性之量的本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸來抑制該人類中之K-Ras、H-Ras或N-Ras G12C活性的方法。在其他實施例中，本發明提供治療需要此類治療之受檢者中由K-Ras、H-Ras或N-Ras G12C活性介導之疾病的方法。

【0215】 在一些實施例中，本發明提供治療癌症之方法，其包含向有此需要之個體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或本發明之醫藥組成物。在一些實施例中，該個體為人類。在一些實施例中，該投與係經由口服途徑。在一些實施例中，該投與係經由注射。在一些實施例中，該癌症係由K-Ras G12C、H-Ras G12C或N-Ras G12C突變介導。在一些實施例中，該癌症係由K-Ras G12C突變介導。在一些實施例中，該癌症為血液癌、胰腺癌、MYH相關息肉病、結腸直腸癌或肺癌。在一實施例中，該癌症為肺癌、結腸直腸癌、闌尾癌或胰腺癌。在一實施例中，該癌症為結腸直腸癌。在另一實施例中，該癌症為胰腺癌。在一些實施例中，該癌症為肺腺癌。

【0216】在一些實施例中，本發明提供用於調節選自由K-Ras G12C、H-Ras G12C及N-Ras G12C組成之群的突變蛋白之活性的方法，該方法包含使該突變蛋白與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽反應。

【0217】在一些實施例中，本發明提供用於抑制細胞群之增殖的方法，該方法包含使該細胞群與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。在一些實施例中，增殖之抑制係量測為細胞群之細胞活力的下降。

【0218】在一些實施例中，本發明提供用於治療有此需要之個體中由選自由K-Ras G12C、H-Ras G12C及N-Ras G12C組成之群的突變介導之病症的方法，該方法包含：確定該個體是否具有突變；且若確定該個體具有該突變，則向該個體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或本發明之醫藥組成物。在一些實施例中，該病症係由K-Ras G12C突變介導。在一些實施例中，該病症為癌症。在一些實施例中，該癌症為血液癌、胰腺癌、MYH相關息肉病、結腸直腸癌或肺癌。在一實施例中，該癌症為肺癌、結腸直腸癌、闌尾癌或胰腺癌。在一實施例中，該癌症為結腸直腸癌。在另一實施例中，該癌症為胰腺癌。在一些實施例中，該癌症為肺腺癌。

【0219】在一些實施例中，本發明提供用於製備經標記之K-Ras G12C、H-Ras G12C或N-Ras G12C突變蛋白之方法，該方法包含使K-Ras G12C、H-Ras G12C或N-Ras G12C突變蛋白與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽反應以產生經標記之K-Ras G12C、H-Ras G12C或N-Ras G12C突變蛋白。

【0220】在一些實施例中，本發明提供用於抑制腫瘤轉移之方法，該方法包含向有此需要之個體向有此需要之受檢者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或本發明之醫藥組成物。

【0221】 在一些實施例中，本發明提供本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽在製造供治療癌症用之藥劑中的用途。在一些實施例中，該藥劑經調配用於經口投與。在一些實施例中，該藥劑經調配用於注射。在一些實施例中，該癌症係由K-Ras G12C、H-Ras G12C或N-Ras G12C突變介導。在一些實施例中，該癌症係由K-Ras G12C突變介導。在一些實施例中，該癌症係由H-Ras G12C突變介導。在一些實施例中，該癌症係由N-Ras G12C突變介導。在一些實施例中，該癌症為血液癌、胰腺癌、MYH相關息肉病、結腸直腸癌或肺癌。在一實施例中，該癌症為肺癌、結腸直腸癌、闌尾癌或胰腺癌。在一實施例中，該癌症為結腸直腸癌。在另一實施例中，該癌症為胰腺癌。在一些實施例中，該癌症為肺腺癌。在一些實施例中，本發明提供本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽在製造供抑制腫瘤轉移用之藥劑中的用途。

【0222】 在一些實施例中，本發明提供本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或本發明之醫藥組成物，其係用於藉由療法治療人類或動物體之方法中。在一些實施例中，本發明提供本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或本發明之醫藥組成物，其係用於治療癌症之方法中。在一些實施例中，該癌症係由K-Ras G12C、H-Ras G12C或N-Ras G12C突變介導。在一些實施例中，該癌症係由K-Ras G12C突變介導。在一些實施例中，該癌症係由H-Ras G12C突變介導。在一些實施例中，該癌症係由N-Ras G12C突變介導。在一些實施例中，該癌症為血液癌、胰腺癌、MYH相關息肉病、結腸直腸癌或肺癌。在一實施例中，該癌症為肺癌、結腸直腸癌、闌尾癌或胰腺癌。在一實施例中，該癌症為結腸直腸癌。在另一實施

例中，該癌症為胰腺癌。在一些實施例中，該癌症為肺腺癌。在一些實施例中，本發明提供本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或本發明之醫藥組成物，其係用於抑制腫瘤轉移之方法中。

【0223】 本文進一步提供治療患有肺癌之患者的肺癌之方法，該方法包含向該患者投與治療有效量的本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽(或包含它們之醫藥組合物)。在一實施例中，肺癌為非小細胞肺癌(NSCLC)。NSCLC可為例如腺癌、鱗狀細胞肺癌或大細胞肺癌。在另一實施例中，肺癌為小細胞肺癌。在又一實施例中，肺癌為腺瘤、類癌瘤或未分化癌。肺癌可為I或II期肺癌。在一實施例中，肺癌為III或IV期肺癌。本文所提供之方法包括投與該化合物作為1L療法。在一實施例中，肺癌包含G12C KRas突變。

【0224】 本文仍進一步提供治療患有胰腺癌之患者的胰腺癌之方法，該方法包含向該患者投與治療有效量的本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一實施例中，該患者先前已用輻射及一或多種化療劑治療。在一實施例中，胰腺癌為0、I或II期。在另一實施例中，胰腺癌為III期或IV期。在一實施例中，胰腺癌包含G12C KRas突變。

【0225】 本文仍進一步提供治療患有結腸癌之患者的結腸癌之方法，該方法包含向該患者投與治療有效量的本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一實施例中，結腸癌為I或II期。在另一實施例中，結腸癌為III期或IV期。在一實施例中，結腸癌包含G12C KRas突變。

【0226】 本文進一步提供治療腫瘤不可知的G12C突變KRas介導之癌症的方法。在此類方法之一實施例中，該方法包含：

a. 確定在取自具有疑似診斷之癌症的患者之樣品中KRas G12C突變

之不存在或存在；及

b.向該患者投與治療有效量的本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0227】 在此類方法之一實施例中，該患者診斷有本文所述之癌症。在此類方法之另一實施例中，樣品為取自該受檢者之腫瘤樣品。在一個此類實施例中，樣品係在投與任何療法之前採集。在另一此類實施例中，樣品係在投與本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前且在投與另一種化療劑之後採集。在此類方法之另一實施例中，本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係如本文所提供(例如經口)投與。

劑量及投藥

【0228】 本發明提供醫藥組成物或藥劑，其含有治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種治療惰性賦形劑；以及使用本發明化合物來製備此類組成物及藥劑之方法。

【0229】 因此，一實施例包括一種醫藥組成物，其包含治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。又一實施例包括一種醫藥組成物，其包含治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0230】 在一實例中，治療有效量的具有所需純度之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可藉由與生理學上可接受之賦形劑，亦即在所用劑量及濃度下對接受者無毒之賦形劑一起在環境溫度下且在適當pH值下混入一種劑型中來調配。調配物之pH值主要視特定用途及化合物濃度而定，但通常在約3至約8範圍內之任一處。在一實例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽係於pH 5之乙酸鹽緩衝液中調配。在另一實施例中，

本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽為無菌的。本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可例如呈固體或非晶組成物、呈凍乾調配物、或呈水溶液儲存。

【0231】 組成物以與良好醫學規範一致之方式調配，給藥及投與。本文中所考慮之因素包括所治療之具體病症、病症嚴重程度、所治療之具體患者、個別患者之臨床情況、病症原因、藥劑傳遞位點、投與方法、投與時程及醫學從業者已知的其他因素。有待投與之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽的「治療有效量」將由此類考慮因素決定，並且為抑制K-Ras、H-Ras及/或N-Ras活性所必需之最小量。典型地，該量可低於對正常細胞或患者整體有毒之量。

【0232】 應用之醫藥組成物(或調配物)可以多種方式封裝，該等方式視用於投與藥物之方法而定。通常，用於分佈之物品包括其中沈積有適當形式之醫藥調配物的容器。合適容器為熟習此項技術者所熟知且包括諸如瓶子(塑膠及玻璃)、藥囊、安瓿、塑膠袋、金屬圓筒及其類似物之材料。該容器亦可包括防開啟總成以防止輕率接近封裝之內含物。此外，容器上亦沈積有描述容器內含物之標籤。該標籤亦可包括適當警示。

【0233】 可製備持續釋放製劑。持續釋放製劑之合適實例包括含有治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽的固體疏水性聚合物之半滲透基質，該等基質呈成形物件例如膜、或微膠囊之形式。持續釋放基質之實例包括聚酯；水凝膠(例如聚(甲基丙烯酸2-羥基乙酯)或聚(乙烯醇))；聚丙交酯；L-麩胺酸與L-麩胺酸γ-乙酯之共聚物；非可降解之乙烯-乙酸乙烯酯；可降解之乳酸-乙醇酸共聚物，諸如LUPRON DEPOT™ (由乳酸-乙醇酸共聚物及乙酸亮丙瑞林構成之可注射微球體)；及聚-D-(-)-3-

羥基丁酸。

【0234】 用於治療人類患者之劑量可在約0.01 mg至約1000 mg本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽之範圍內。舉例而言，在治療成人時，每日0.01至1000 mg、0.5至100 mg、1至50 mg及5至40 mg之劑量為在一些實施例中使用之實例性劑量。示範性劑量為每日10至30 mg。確切劑量將取決於投藥途徑、所投與化合物之形式、待治療之受檢者、待治療之受檢者之體重及主治醫師之偏好及經驗。劑量可一天一次(QD)、每日兩次(BID)或視藥物動力學及藥效學特性(包括特定化合物之吸收、分佈、代謝及排泄)而定更頻繁地投與。此外，毒性因素可影響劑量及投藥方案。當經口投與時，丸劑、膠囊或錠劑可每日或不太頻繁地攝取並保持一段規定的時間。該方案可重複多個治療週期。

【0235】 治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可藉由任何合適方式投與，包括經口、局部(包括經頰及舌下)、直腸、陰道、經皮、非經口、皮下、腹膜內、肺內、皮內、鞘內、硬膜外及鼻內以及(必要時，針對局部治療)病灶內投與。非經口輸注包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投與。

【0236】 治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以任何便利的可投與形式投與，例如錠劑、散劑、膠囊、溶液、分散液、懸浮液、糖漿、噴霧劑、栓劑、凝膠、乳劑、貼片等。此類組成物可含有醫藥製劑中習知之組分，例如稀釋劑、載劑、pH值調節劑、甜味劑、體積膨脹劑及其他活性劑。

【0237】 典型調配物係藉由將治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽與賦形劑混合來製備。合適的賦形劑包括載劑(例如，微

晶纖維素、乳糖、甘露醇)、溶劑(例如，液體聚乙二醇)、乳化劑及分散劑或潤濕劑(例如，十二烷基硫酸鈉、聚氧去水山梨醇油酸酯)、黏合劑(例如，聚乙烯吡咯啶酮)、合成及天然聚合物(例如，白蛋白)、穩定劑(例如，抗氧化劑，例如抗壞血酸)、著色劑(例如，無機顏料，例如鐵氧化物)及味道及/或氣味矯味劑，並且為熟習此項技術者所熟知並詳細描述於例如Ansel, H. C.等人, Ansel's *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, **2004**；Gennaro, Alfonso R. 等人 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, **2000**；以及Rowe, R. C., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Chicago, Pharmaceutical Press, **2005**中。該等調配物亦可包括一或多種緩衝液、界面活性劑、潤滑劑、懸浮劑、防腐劑、遮光劑、滑動劑、加工助劑、甜味劑、芳香劑、調味劑、稀釋劑及其他已知添加劑以提供藥物(亦即本發明化合物或其醫藥組成物)之精緻外觀或有助於製造醫藥產品(亦即藥劑)。

【0238】 在某些實施例中，用於口服使用之醫藥製劑藉由以下方法得到：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，及添加合適的助劑(若需要)之後，加工顆粒混合物，得到錠劑或糖衣錠芯。詳言之，合適的賦形劑為填充劑諸如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇；纖維素製劑諸如玉米澱粉、小麥澱粉、大米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃芪膠、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；或其他諸如聚乙烯基吡咯啶酮(PVP或聚維酮)或磷酸鈣。在特定實施例中，視情況添加崩解劑。僅舉例而言，崩解劑包括交聯的交聯羧甲基纖維素鈉、聚乙烯基吡咯烷酮、瓊脂、或海藻酸或其

鹽如海藻酸鈉。

【0239】 在一實施例中，劑型諸如糖衣錠芯及錠劑具有一或多個合適的包衣。在特定實施例中，將濃的糖溶液用於包被劑型。糖溶液視情況含有額外組分，諸如(僅舉例而言)阿拉伯樹膠、滑石、聚乙烯吡咯啶酮、卡波普(carbopol)凝膠、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆溶液，以及合適的有機溶劑或溶劑混合物。出於辨別目的，視情況亦將染料及/或色素添加至包衣中。另外，染料及/或色素視情況用於表徵活性化合物劑量之不同組合。

【0240】 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經調配成其他口服劑型。口服劑型包括由明膠製成之推入配合型膠囊，以及由明膠及塑化劑(諸如甘油或山梨糖醇)製成之軟質密封膠囊。在特定實施例中，推入配合型膠囊含有活性成分與一或多種填充劑混合。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選用之穩定劑。在其他實施例中，軟膠囊含有溶解或懸浮於合適的液體中之一或多種活性化合物。合適的液體包括(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。

【0241】 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用於頰內或舌下投與。適用於頰內或舌下投與之調配物包括(僅舉例而言)錠劑、口含錠或凝膠。在仍其他實施例中，本文所述之化合物經調配用於非經腸注射，包括適用於彈丸注射或連續輸注之調配物。在特定實施例中，用於注射之調配物存在於單位劑型(例如，安瓿)中或多劑量容器中。視情況將防腐劑添加至注射調配物中。在仍其他實施例中，醫藥組成物經調配成適用於非經腸注射之形式，如在油性或水性媒劑中之無菌

懸浮液、溶液或乳液。非經腸注射之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，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽之懸浮液視情況經製備成油性注射懸浮液。用於本文所述之醫藥組成物中之合適的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(諸如油酸乙酯或三酸甘油酯)或脂質體。在某些特定實施例中，水性注射懸浮液含有增加懸浮液黏度之物質，諸如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或聚葡糖。視情況，懸浮液含有合適的穩定劑或增加化合物溶解度以允許製備高濃度溶液之試劑。替代地，在其他實施例中，活性成分呈粉末形式，用於在使用之前以合適的媒劑例如無菌無熱原質水復原。

【0242】 在某些實施例中，醫藥組合物以任何習知方式使用便於將活性化合物加工成可在醫藥學上使用的製劑之一或多種生理學上可接受之賦形劑及助劑來調配。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及賦形劑視情況適當使用。包含治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物係以習知方式製造，諸如(僅舉例而言)藉助於習知混合、溶解、造粒、製錠、磨光、乳化、囊封、包埋或壓縮製程。

【0243】 醫藥組成物包括本文所述之至少一種醫藥學上可接受之賦形劑及治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽作為活性成分。活性成分呈遊離酸或遊離鹼形式，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成物包括使用N-氧化物、結晶形式(亦稱多形體)以及具有相同類型活性之此等化合物之活性代謝物。本文所述之化

合物之所有互變異構體均包括在本文中提供之化合物之範疇內。另外，本文所述之化合物涵蓋未溶劑化以及具有醫藥學上可接受之溶劑諸如水、乙醇及其類似物之溶劑化形式。本文中提供之化合物之溶劑化形式亦視為本文中所揭露者。另外，醫藥組合物視情況包括其他醫用或藥用劑、賦形劑諸如防腐劑、穩定劑、潤濕劑或乳化劑、溶解促進劑、調節滲透壓之鹽、緩衝劑及/或其他治療上有價值之物質。

【0244】 用於製備包含治療有效量之本文所述之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽之組成物的方法包括將本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種惰性醫藥學上可接受之賦形劑調配以形成固體、半固體或液體。固體組合物包括但不限於散劑、錠劑、可分散顆粒、膠囊、扁囊劑及栓劑。液體組合物包括溶解有化合物之溶液、包含化合物之乳劑或含有包含本文所揭露之化合物之脂質體、膠粒或奈米粒子之溶液。半固體組合物包括但不限於凝膠、懸浮液及乳膏劑。本文所述之醫藥組合物之形式包括液體溶液或懸浮液、使用之前適於在液體中溶解或懸浮之固體形式、或為乳劑。此等組合物亦視情況含有少量無毒、輔助性物質，諸如潤濕或乳化劑、pH緩衝劑等。

【0245】 在一些實施例中，包含治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組成物說明性地採取液體形式，其中藥劑以溶液、懸浮液或此兩者形式存在。通常，當組合物作為溶液或懸浮液投與時，藥劑之第一部分以溶液形式存在且藥劑之第二部分以顆粒形式存在，以在液體基質中懸浮。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，該液體組合物為水性的。

【0246】 在某些實施例中，有用的水性懸浮液含有一或多種聚合物

作為懸浮劑。有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的含羧基聚合物。本文所述之某些醫藥組合物包含黏膜黏附性聚合物，選自例如羧甲基纖維素、卡波姆(carbomer，丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲脂)、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。

【0247】 有用的醫藥組成物視情況亦包括增溶劑以有助於本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽之溶解。術語「增溶劑」通常包括引起該藥劑之膠束溶液或真溶液形成之試劑。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，眼科學上可接受之乙二醇、聚乙二醇，例如聚乙二醇400及乙二醇醚同樣如此。

【0248】 此外，有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-羥甲基胺基甲烷；及緩衝劑，諸如檸檬酸鹽/右旋糖、碳酸氫鈉及氯化銨。所含之此類酸、鹼及緩衝劑之量為將組合物之pH保持在可接受之範圍所需的量。

【0249】 另外，有用的組合物視情況亦包括使組合物之滲透壓在可接受之範圍所需之量的一或多種鹽。此類鹽包括具有鈉、鉀或銨陽離子及氯離子、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的鹽；合適的鹽包括氯化鈉、氯化鉀、硫代硫酸鈉、亞硫酸氫鈉及硫酸銨。

【0250】 其他有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。合適的防腐劑包括含汞物質諸如merfen及硫柳汞；穩定化二

氧化氯；及四級銨化合物諸如氯化苄二甲烴銨、溴化十六烷基三甲基銨及氯化十六烷基吡啶。

【0251】 亦有些有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為了其他目的。合適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，例如辛基酚聚醚(octoxynol)10、辛基酚聚醚40。

【0252】 亦有些有用的組合物在需要時包括一或多種抗氧化劑以增強化學穩定性。合適的抗氧化劑包括例如抗壞血酸及偏亞硫酸鈉。

【0253】 在某些實施例中，水性懸浮液組合物經包裝在單一劑量、不可重新封蓋之容器中。或者，使用多劑量、可重新封蓋之容器，在此情況下組合物中一般包括防腐劑。

【0254】 在替代實施例中，使用用於疏水性醫藥化合物之其他傳遞系統。本文中適用之傳遞媒劑或賦形劑之實例為脂質體及乳劑。在某些實施例中，亦使用有機溶劑諸如N-甲基吡咯啶酮。在額外實施例中，本文所述之化合物可使用持續釋放系統傳遞，諸如含有該治療劑之固體疏水性聚合物之半透性基質。各種持續釋放材料在本文中皆適用。在一些實施例中，持續釋放膠囊釋放化合物持續幾週乃至超過100天。

【0255】 本發明進一步提供包含至少一種如上文所定義之活性成分以及用於其之獸醫學賦形劑的獸醫學組合物。獸醫學賦形劑為適用於投與該組成物之目的的材料且可為固體、液體或氣態材料，該等材料在其他方面為惰性的或為獸醫學領域中可接受的且可與活性成分相容。此等獸醫學組成物可非經腸、經口或藉由任何其他所要途徑投與。

組合療法

【0256】 本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可單獨或與其他治療劑組合用於治療本文所述之疾病或病症。該醫藥組合調配物或給藥方案之第二化合物較佳具有與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽互補之活性以致其不會不利地彼此影響。組合療法可提供「協同作用(synergy)」且證明「協同」，亦即，當一起使用活性成分時實現之效應大於單獨地使用該等化合物所引起的效應之總和。

【0257】 組合療法可依同時或依序方案投與。當依序投與時，該組合可分兩次或更多次投藥來投與。組合投藥包括使用各別調配物或單一醫藥調配物共投與，及以任一次序連續投藥，其中較佳地存在一段時間，此時兩種(或所有)活性劑同時發揮其生物活性。

【0258】 根據本發明之組合療法因此包含投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及使用至少一種其他治療方法。本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量及其他醫藥活性劑及相對投藥時序應加以選擇以便達成所需之組合治療效應。

【0259】 在該方法之各種實施例中，額外治療劑為表皮生長因子受體(EGFR)抑制劑、磷脂醯肌醇激酶(PI3K)抑制劑、胰島素樣生長因子受體(IGF1R)抑制劑、Janus激酶(JAK)抑制劑、Met激酶抑制劑、SRC家族激酶抑制劑、促分裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制劑、胞外訊息調節激酶(ERK)抑制劑、拓撲異構酶抑制劑(諸如伊立替康，或諸如依託泊苷(etoposide)，或諸如多柔比星(doxorubicin))、紫杉烷(諸如抗微管劑，包括太平洋紫杉醇(paclitaxel)及多西他賽(docetaxel))、抗代謝劑(諸如5-FU或諸如吉西他濱(gemcitabine))、或烷化劑(諸如順鉑或諸如環磷醯胺)、或紫杉烷。

【0260】在一些實施例中，額外治療劑為表皮生長因子受體(EGFR)抑制劑，諸如埃羅替尼或諸如阿法替尼(Afatinib)。在一些實施例中，額外治療劑為易瑞沙(Iressa)。在一些實施例中，額外治療劑為單株抗體，諸如西妥昔單抗(Erbitux)或帕尼單抗(Vectibix)。在一些實施例中，GFR抑制劑為雙重或全HER抑制劑。在其他實施例中，額外治療劑為磷脂醯肌醇-3-激酶(PI3K)抑制劑、諸如GDC-0941、MLN1117、BYL719(Alpelisib)或BKM120 (Buparlisib)。GDC-0941係指2-(1H-吲唑-4-基)-6-(4-甲磺醯基-哌嗪-1-基甲基)-4-嗎啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶或其鹽(例如，二甲磺酸鹽)。

【0261】在仍不同的實施例中，額外的治療劑為胰島素樣生長因子受體(IGF1R)抑制劑。例如，在一些實施例中，胰島素樣生長因子受體(IGF1R)抑制劑為NVP-AEW541。在其他實施例中，額外的治療劑為IGOSI-906(林西替尼)、BMS-754807，或在其他實施例中，額外的治療劑為對IGF1R有特異性之中和單株抗體，諸如AMG-479(加尼妥單抗)、CP-751,871(菲妥木單抗)、IMC-A12(西妥木單抗)、MK-0646(達洛珠單抗)或R-1507(羅妥木單抗)。

【0262】在一些其他實施例中，額外的治療劑為Janus激酶(JAK)抑制劑。在一些實施例中，額外的治療劑為CYT387、GLPG0634、巴瑞替尼(Baricitinib)、來他替尼(Lestaurtinib)、莫洛替尼(momelotinib)、帕克替尼(Pacritinib)、魯索替尼(Ruxolitinib)或TG101348。

【0263】在一些其他實施例中，額外的治療劑為抗glypican 3抗體。在一些實施例中，抗glypican 3抗體為克錐特珠單抗(codrituzumab)。

【0264】在一些其他實施例中，額外的治療劑為抗體藥物結合物(ADC)。在一些實施例中，ADC為polatuzumab vedotin、RG7986、RG7882、RG6109或RO7172369。

【0265】在一些其他實施例中，額外的治療劑為MDM2拮抗劑。在一些實施例中，MDM2拮抗劑為idasanutlin。

【0266】在一些其他實施例中，額外的治療劑為針對CD40之促效抗體。在一些實施例中，針對CD40之促效抗體為selicrelumab(RG7876)。

【0267】在一些其他實施例中，額外的治療劑為雙特異性抗體。在一些實施例中，雙特異性抗體為RG7828 (BTCT4465A)、RG7802、RG7386 (FAP-DR5)、RG6160、RG6026、ERY974或抗HER2/CD3。

【0268】在一些其他實施例中，額外治療劑為靶向免疫細胞介素。在一些實施例中，靶向免疫細胞介素為RG7813或RG7461。

【0269】在一些其他實施例中，額外治療劑為靶向群落刺激因子-1受體(CSF-1R)之抗體。在一些實施例中，CSF-1R抗體為艾馬珠單抗(emactuzumab)。

【0270】在一些其他實施例中，額外治療劑為個性化癌症疫苗。在一些實施例中，個性化癌症疫苗為RG6180。

【0271】在一些其他實施例中，額外治療劑為BET(溴結構域及末端外家族)蛋白(BRD2/3/4/T)之抑制劑。在一些實施例中，BET抑制劑為RG6146。

【0272】在一些其他實施例中，額外治療劑為經設計以結合至TIGIT之抗體。在一些實施例中，抗TIGIT抗體為RG6058

(MTIG7192A)。

【0273】 在一些其他實施例中，額外治療劑為選擇性雌激素受體降解劑(SERD)。在一些其他實施例中，SERD為RG6047 (GDC-0927)或RG6171 (GDC-9545)。

【0274】 在一些其他實施例中，額外治療劑為MET激酶抑制劑，諸如克里唑蒂尼(Crizotinib)、替瓦替尼(tivantinib)、AMG337、卡博替尼或弗瑞替尼(foretinib)。在其他實施例中，額外治療劑為MET之中和單株抗體，諸如奧納珠單抗(onartuzumab)。

【0275】 在更多實施例中，額外治療劑為SRC家族非受體酪胺酸激酶抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑為SRC家族非受體酪胺酸激酶亞族之抑制劑。在此態樣中，示範性抑制劑包括達沙替尼。就此而言，其他實例包括泊那替尼、塞卡替尼及伯舒替尼。

【0276】 在仍不同的實施例中，額外治療劑為促分裂原活化蛋白激酶(抑制劑)。在此等實施例之一些中，促分裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制劑為曲美替尼、司美替尼、COTELLIC® (考比替尼)、PD0325901或RO5126766。在其他實施例中，MEK抑制劑為GSK-1120212，亦稱為曲美替尼。

【0277】 在仍不同的實施例中，額外治療劑為胞外訊息調節激酶(ERK)抑制劑。在此等實施例之一些中，促分裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制劑為SCH722984或GDC-0994。

【0278】 在其他實施例中，蛋白激酶抑制劑為塔斯利泊(taselisib)、伊帕斯替(ipatasertib)、GDC-0575、GDC-5573(HM95573)、RG6114(GDC-0077)、CKI27、阿法替尼、阿西替尼、阿特珠單抗、貝伐

單抗、博舒替尼(Bostutinib)、西妥昔單抗、克里唑蒂尼、達沙替尼、埃羅替尼、福他替尼(Fostamatinib)、吉非替尼、伊馬替尼、拉帕替尼、樂伐替尼、依魯替尼、尼洛替尼、帕尼單抗、帕唑帕尼、哌加他尼、蘭尼單抗、魯索替尼、索拉非尼、舒尼替尼、SU6656、曲妥單抗、托法替尼、範得他尼或維莫非尼。在仍有一些實施例中，額外治療劑為拓撲異構酶抑制劑。在此等實施例之一些中，拓撲異構酶抑制劑為伊立替康。在更多實施例中，額外治療劑為紫杉烷。示範性紫杉烷包括紫杉酚及多西他賽。

【0279】 除上述額外治療劑之外，其他化療劑目前為此項技術中已知並且與本發明化合物組合使用。在一些實施例中，化學治療劑係選自由以下組成之群：有絲分裂抑制劑、烷化劑、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、抗激素劑、血管生成抑制劑及抗雄激素劑。

【0280】 非限定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))，及阿黴素(Adriamycin)，以及大量化學治療劑。化學治療劑之非限定性實例包括烷化劑，諸如噻替派(thiotepa)及環磷醯胺(cyclosphosphamide)(CYTOXAN™)；烷基磺酸酯，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶類，諸如苯并多巴(benzodopa)、卡巴醌(carboquone)、麥曲多巴(meturedopa)及左多巴(uredopa)；乙烯亞胺類及甲基三聚氰胺類，包括六甲嘧胺(altretamine)、三伸乙基三聚氰胺(triethylenemelamine)、三伸乙基磷醯胺(trietylenephosphoramide)、三伸乙基硫代磷醯胺

(triethylenethiophosphaoramide)及三羥甲基三聚氰胺(trimethylol melamine)；氮芥類，諸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、雌氮芥(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、甲氮芥(mechlorethamine)、氧化甲氮芥鹽酸鹽(mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法侖(melphalan)、新氮芥(novembichin)、苯芥膽甾醇(phenesterine)、潑尼莫司汀(prednimustine)、氯乙環磷醯胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard))；亞硝基脲類，諸如亞硝基脲氮芥(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)、安麴黴素(authramycin)、重氮絲胺酸(azaserine)、博來黴素(bleomycins)、放線菌素C(cactinomycin)、卡奇黴素(calicheamicin)、卡柔比星(carabicin)、洋紅黴素(carminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、Casodex™、色黴素(chromomycin)、放線菌素D(dactinomycin)、柔紅黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-側氧基-L-正白胺酸、多柔比星、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊達比星(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycin)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、泊非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑菌素(streptonigrin)、鏈脲黴素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如甲胺蝶呤及

5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如二甲葉酸(denopterin)、甲胺蝶呤、蝶羅呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巯嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)；嘧啶類似物，諸如環胞苷(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、雙去氧尿苷、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)；雄激素，諸如卡魯睾酮(calusterone)、屈他雄酮丙酸酯(dromostanolone propionate)、硫雄甾醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾內酯(testolactone)；抗腎上腺劑，諸如胺魯米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸(frolinic acid)；醋葡醛內酯(aceglatone)；醛磷醯胺醣苷(aldophosphamide glycoside)；胺基酮戊酸(aminolevulinic acid)；安吖啶(amsacrine)；阿莫司汀(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；地氟法胺(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；埃氟米辛(elfomithine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎵；羥基脲；香菇多糖(lentinan)；氯尼達明(lonidamine)；米托胍腙(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidamol)；二胺硝吖啶(nitracrine)；噴司他丁(pentostatin)；蛋胺氮芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；多醣K；雷佐生(razoxane)；西佐喃(sizofiran)；鍺螺胺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2' ,2 "-三氯三乙胺；烏拉坦(urethan)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露醇氮

芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitobronitol)；哌泊溴烷(pipobroman)；胞嘧啶(gacytosine)；阿拉伯糖苷(arabinoside，「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替派；紫杉烷類，例如太平洋紫杉醇(TAXOL™，Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)及多西他賽(TAXOTERE™，Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France)；視黃酸(retinoic acid)；埃斯培拉黴素(esperamicins)；卡培他濱(capecitabine)；及上述任何者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。亦包括抗激素劑作為合適的化學治療性細胞調節劑，其起作用以調節或抑制激素對腫瘤之作用，諸如抗雌激素，包括，例如他莫昔芬(tamoxifen；Nolvadex™)、雷洛昔芬(raloxifene)、抑制芳香酶之4(5)-咪唑、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、克沃昔芬(keoxifene)、LY 117018、奧那司酮(onapristone)及托瑞米芬(toremifene；Fareston)；抗雄激素，諸如氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、亮丙瑞林(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin)；苯丁酸氮芥；吉西他濱；6-硫代鳥嘌呤；巯嘌呤；甲胺蝶呤；鉑類似物，諸如順鉑及卡鉑；長春花鹼(vinblastine)；鉑；依託泊苷(VP-16)；異環磷醯胺；絲裂黴素C；米托蒽醌(mitoxantrone)；長春新鹼(vincristine)；長春瑞濱(vinorelbine)；溫諾平(navelbine)；諾萬曲酮(novantrone)；替尼泊苷(teniposide)；道諾黴素(teniposide)；胺基蝶呤；Xeloda®；伊班膦酸鹽(ibandronate)；喜樹鹼-11(camptothecin-11；CPT-11)；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；及二氟甲基鳥胺酸(difluoromethylornithine；DMFO)。在需要時，本發明之化合物或醫藥組成物可與以下常開出之抗癌藥組合使用，諸如Herceptin®、Avastin®、Gazyva®、Tecentriq®、Alecensa®、Perjeta®、

Venclexta™ 、 Erbitux® 、 Rituxan® 、 Taxol® 、 Arimidex® 、 Taxotere®、ABVD、勒檬鹼(AVICINE)、阿巴伏單抗(Abagovomab)、吖啶甲醯胺(Acridine carboxamide)、阿德木單抗(Adecatumumab)、17-N-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素(Adecatumumab)、氯化鐳223(Alpharadin)、黃酮吡醇(Alvocidib)、3-胺基吡啶-2-甲醛縮胺基硫脲、胺萘非特(Amonafide)、蒽二酮(Anthracenedione)、抗-CD22免疫毒素、抗腫瘤藥(Antineoplastic)、抗腫瘤發生草藥(Antitumorigenic herbs)、Apaziquone、阿替莫德(Atiprimod)、硫唑嘌呤(Azathioprine)、貝洛替康(Belotecan)、苯達莫司汀(Bendamustine)、BIBW 2992、比立考達(Biricodar)、博他立素(Brostallicin)、苔蘚抑素(Bryostatin)、丁硫胺酸-亞碸亞胺(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、二氯醋酸、迪索莫來(Discodermolide)、依沙蘆星(Elsamitrucin)、依諾他濱(Enocitabine)、衣波塞酮(Epothilone)、艾日布林(Eribulin)、依維莫司(Everolimus)、依喜替康(Exatecan)、依昔舒林(Exisulind)、鐵銹醇(Ferruginol)、弗拉迪新(Forodesine)、磷雌酚(Fosfestrol)、ICE化學療法、IT-101、伊美克(Imexon)、咪喹莫特(Imiquimod)、吲哚並咔唑(Indolocarbazole)、伊洛福芬(Irofulven)、拉尼曲達(Laniquidar)、拉洛他賽(Larotaxel)、來那度胺(Lenalidomide)、胺甲硫蒽酮(Lucanthone)、勒托替康(Lurtotecan)、馬磷醯胺(Mafosfamide)、米托唑胺(Mitozolomide)、萘氧啶(Nafoxidine)、奈達鉑(Nedaplatin)、奧拉帕尼(Olaparib)、奧塔他賽(Ortataxel)、PAC-1、木瓜(Pawpaw)、匹杉瓊(Pixantrone)、蛋白酶體抑制劑、蝴蝶黴素(Rebeccamycin)、雷西莫特(Resiquimod)、魯比特康(Rubitecan)、SN-

38、薩利諾孢胺A(Salinosporamide A)、沙帕他濱(Sapacitabine)、斯坦福V(Stanford V)、苦馬豆素(Swainsonine)、他拉泊芬(Talaporfin)、他立曲達(Tariquidar)、替加氟-尿嘧啶(Tegafur-uracil)、Temodar、特西他賽(Tesetaxel)、四硝酸三鉑(Triplatin tetranitrate)、參(2-氯乙基)胺、曲沙他濱(Troxacitabine)、尿嘧啶氮芥(Uramustine)、凡帝曼(Vadimezan)、長春氟寧(Vinflunine)、ZD6126或唑喹達(Zosuquidar)。

【0281】 投與該化合物及額外治療劑之確切方法將為熟習此項技術者顯而易知。在一些示範性實施例中，共投與該化合物與額外治療劑。在其他實施例中，單獨投與該化合物與額外治療劑。

【0282】 在一些實施例中，該化合物與額外治療劑與第二藥劑同時或單獨投與。該組合投藥可包括同一劑型中兩種藥劑之同時投藥，以獨立劑型之同時投藥及單獨投藥。亦即，該化合物及本文所述之任何額外治療劑可共同調配於同一劑型中且同時投與。或者，該化合物及本文所述之任何額外治療劑可同時投與，其中兩種藥劑存在於單獨調配物中。在另一替代方案中，可在投與該化合物之後緊接著投與本文所述之任何額外治療劑，或反之亦然。在單獨投藥方案之一些實施例中，該化合物及本文所述之任何額外治療劑可間隔幾分鐘，或間隔幾小時，或間隔幾天來投與。

製造物品

【0283】 在本發明之另一實施例中，提供一種含有適用於治療上述疾病及病症之材料的製造物品或「套組」。在一實施例中，套組包含包括本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽的容器。套組可進一步包含在容器上或與容器聯合之標籤或藥品說明書。術語「藥品說明書」用於指慣常包括於治療產品之商業封裝中且含有關於適應症、用法、劑量、投藥、禁忌

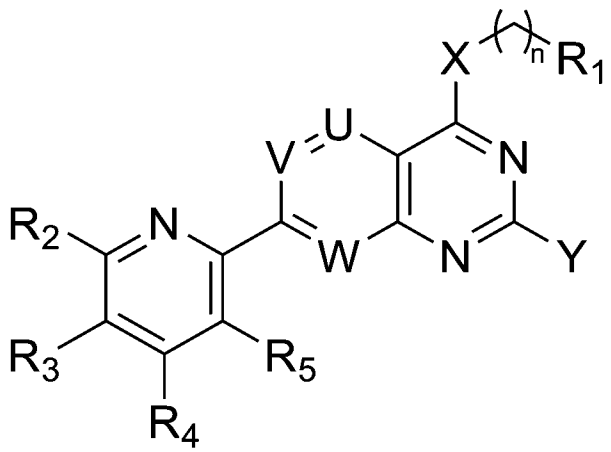
症之資訊及/或有關該等治療產品之使用的警示的說明書。合適的容器包括例如瓶、小瓶、注射器、泡殼包裝等。容器可由多種材料諸如玻璃或塑膠形成。容器可容納本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其調配物，其有效治療該病況且可具有無菌出入孔(例如，容器可為靜脈內溶液袋或具有可由皮下注射針刺穿之塞子的小瓶)。組成物中之至少一種活性劑為本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。或者或另外，製造物品可進一步包含第二容器，該容器包含醫藥稀釋劑，諸如抑菌注射用水(BWFI)、磷酸鹽緩衝生理食鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)及右旋糖溶液。其可進一步包括商業及用戶角度期望之其他材料，包括其他緩衝液、稀釋劑、濾器、針頭及注射器。

【0284】 在另一實施例中，套組適用於傳遞固體口服形式之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，諸如錠劑或膠囊。該種套組可包括多個單位劑量。該種套組之一實例為「泡殼包裝」。泡殼包裝為封裝工業中所熟知且廣泛用於封裝醫藥單位劑型。

額外實施例

【0285】 下文中提供額外實施例。

【0286】 實施例1：一種式(I)之化合物：



(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中，

R_1為能夠在K-Ras G12C突變蛋白之12位處與半胱胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分；

R_2選自由下列各基組成之群：H、OH、NH_2、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、環丙基及-NHR，其中R選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷醯基、C_{1-6}羥基烷醯基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}烷基胺基、-(C_{1-6}烯基)NH(CH_3)-(C_{1-6}烯基)N(CH_3)$_2$及-(C_{1-3}烯基)(3-7員雜環基)；

R_3及R_4各自獨立地選自由以下組成之群：H、NH_2、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}鹵烷硫基、C_{1-6}烷基胺基及環丙基；

R_5選自由以下組成之群：H、NH_2、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}鹵烷硫基、C_{1-6}烷基胺基及C_{3-7}環烷基，

其中R_2、R_3、R_4及R_5中之至少一者不為H；或

R_2及R_3、R_3及R_4、或R_4及R_5與它們各自鍵結之原子一起形成C_{3-7}環烷基、3至7員雜環烷基、C_{6-14}芳基或5至10員雜芳基；其各自視情況經1至4個取代基取代，其中各取代基獨立地選自由以下組成之群：OH、NH_2、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基；

X選自由以下組成之群：NH_2、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基胺基、C_{1-6}烷基氫硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷硫基、C_{3-7}環烷基、4至7員雜環基及4至7員雜環基胺基；其各自視情況經1至4個取代基取代，其中各取代基獨立地選自由以下組成之群：OH、NH_2、鹵基、氰基、羧基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺甲醯基烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰

基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}羥烷基及4至7員雜環基；其中兩個孿取代基可合起來形成C_{3-7}螺環烷基或4至7員螺雜環基；

Y選自由-L-Y_1或Y_1組成之群；

Y_1選自由以下組成之群：H、NH_2、鹵基、氰基、胺甲醯基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、經4至10員雜環基(其視情況經1-4個Y_{1a}取代基取代)取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基取代基取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基環丙基取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氫硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷硫基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷基胺基、C_{6-14}芳基、經C_{1-6}烷基取代之C_{6-14}芳基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺甲醯基烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{3-7}環烷基、經C_{1-6}二烷基胺基取代之C_{3-7}環烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、5至10員雜芳基、4至10員雜環基、經甲基取代之4至10員雜環基、羥基及側氧基；

各Y_{1a}獨立地選自由下列各基組成之群：鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3至7員雜環基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、側氧基、羥基、NH_2、氰基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}羥烷基及C_{1-6}鹵烷氧基；

L選自由鍵、O、S及N(L^a)組成之群；

L^a選自由氫及C_{1-3}烷基組成之群；

U為C(R_{6a})；

V為C(R_{6b})；

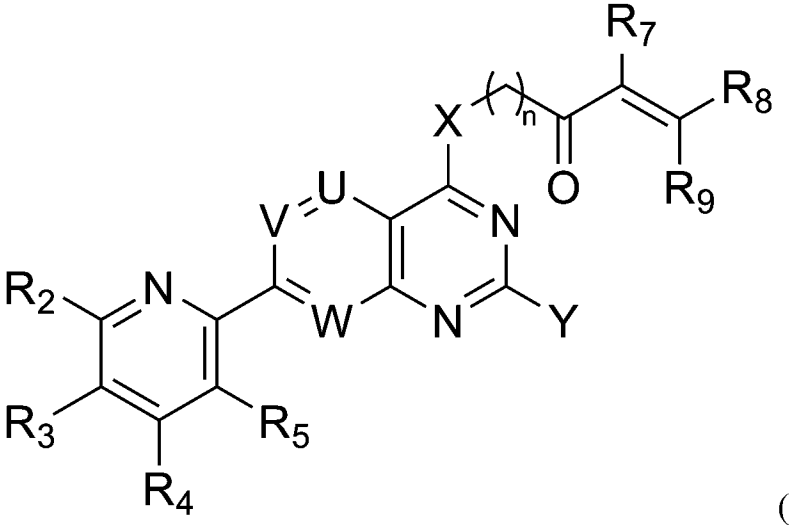
W為C(R_{6c})或N；

R_{6a}、R_{6b}及R_{6c}各自獨立地選自由以下組成之群：H、OH、NH_2、鹵基、氰基、胺甲醯基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、經4至10員雜環基取代基取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氫硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-}

$_{6}$鹵烷硫基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷基胺基、C_{6-14}芳基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺甲醯基烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、5至10員雜芳基及4至10員雜環基；並且

n選自由0、1及2組成之群。

【0287】 實施例2：具有式(II)的實施例1之化合物：



(II)，

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中，

R_2選自由下列各基組成之群：H、OH、NH_2、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、環丙基及-NHR，其中R選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷醯基、C_{1-6}羥基烷醯基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}烷基胺基、-(C_{1-6}烯基)NH(CH_3)-(C_{1-6}烯基)N(CH_3)$_2$及-(C_{1-3}烯基)(3-7員雜環基)；

R_3及R_4各自獨立地選自由以下組成之群：H、NH_2、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}鹵烷硫基、C_{1-6}烷基胺基及環丙基；

R_5選自由以下組成之群：H、NH_2、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}鹵烷硫基、C_{1-6}烷基胺基及C_{3-7}環烷基，

其中R_2、R_3、R_4及R_5中之至少一者不為H；或

R_2及R_3、R_3及R_4、或R_4及R_5與它們各自鍵結之原子一起形成C_{3-7}環烷基、3至7員雜環烷基、C_{6-14}芳基或5至10員雜芳基；其各自視情況經1至4個取代基取代，其中各取代基獨立地選自由以下組成之群：OH、NH_2、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基；

R_7選自由以下組成之群：H、氰基及鹵基；並且R_8及R_9各自獨立地選自由以下組成之群：H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}羥烷基、氰基及鹵基；其中C_{1-6}烷基視情況經一個選自由以下組成之群的取代基取代：甲磺醯基、對甲苯磺醯基、烷基或芳基磺酸鹽脫離基、C_{1-6}烷醯基胺基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基胺基、C_{1-6}烷基磺醯基胺基、C_{6-12}二烷基胺基及C_{1-6}鹵烷氧基；

或

R_7及R_8一起形成介於它們所連接的碳之間的參鍵，或R_7及R_8與它們各自鍵結之碳一起形成視情況經一個或兩個鹵基取代基取代之C_{3-7}環烯基；並且R_9選自由以下組成之群：H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、氰基及鹵基；其中C_{1-6}烷基視情況經一個選自由以下組成之群的取代基取代：C_{1-6}烷醯基胺基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基胺基、C_{1-6}烷基磺醯基胺基、C_{6-12}二烷基胺基及C_{1-6}鹵烷氧基；

X選自由以下組成之群：NH_2、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基胺基、C_{1-6}烷基氫硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷硫基、C_{3-7}環烷基、4至7員雜環基及4至7員雜環基胺基；其各自視情況經1至4個取代基取代，其中各取代基獨立地選自由以下組成之群：OH、NH_2、鹵基、氰基、羧基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺甲醯基烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰

基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}羥烷基及4至7員雜環基；其中兩個孿取代基可合起來形成C_{3-7}螺環烷基或4至7員螺雜環基；

Y選自由-L-Y_1或Y_1組成之群；

Y_1選自由以下組成之群：H、NH_2、鹵基、氰基、胺甲醯基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、經4至10員雜環基(其視情況經1-4個Y_{1a}取代基取代)取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基取代基取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基環丙基取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氫硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷硫基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷基胺基、C_{6-14}芳基、經C_{1-6}烷基取代之C_{6-14}芳基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺甲醯基烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{3-7}環烷基、經C_{1-6}二烷基胺基取代之C_{3-7}環烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、5至10員雜芳基、4至10員雜環基、經甲基取代之4至10員雜環基、羥基及側氧基；

各Y_{1a}獨立地選自由下列各基組成之群：鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3至7員雜環基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、側氧基、羥基、NH_2、氰基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}羥烷基及C_{1-6}鹵烷氧基；

L選自由鍵、O、S及N(L^a)組成之群；

L^a選自由氫及C_{1-3}烷基組成之群；

U為C(R_{6a})；

V為C(R_{6b})；

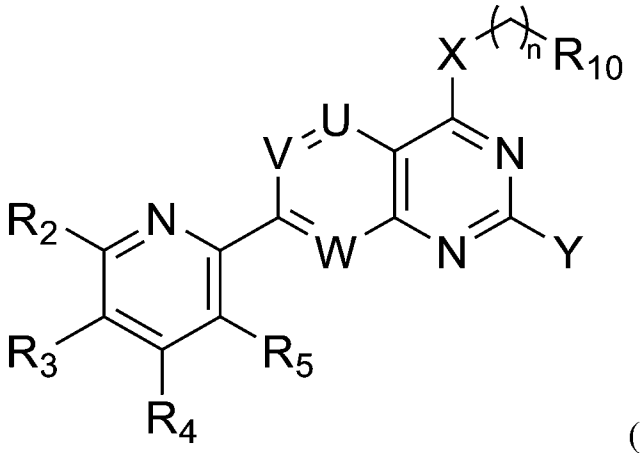
W為C(R_{6c})或N；

R_{6a}、R_{6b}及R_{6c}各自獨立地選自由以下組成之群：H、OH、NH_2、鹵基、氰基、胺甲醯基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、經4至10員雜環基取代基取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氫硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-}

$_{6}$鹵烷硫基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷基胺基、C_{6-14}芳基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺甲醯基烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、5至10員雜芳基及4至10員雜環基；並且

n選自由0、1及2組成之群。

【0288】 實施例3：具有式(III)的實施例1之化合物：



(III)

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中，

R_2選自由下列各基組成之群：H、OH、NH_2、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、環丙基及-NHR，其中R選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷醯基、C_{1-6}羥基烷醯基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}烷基胺基、-(C_{1-6}烯基)NH(CH_3)-(C_{1-6}烯基)N(CH_3)$_2$及-(C_{1-3}烯基)(3-7員雜環基)；

R_3及R_4各自獨立地選自由以下組成之群：H、NH_2、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}鹵烷硫基、C_{1-6}烷基胺基及環丙基；

R_5選自由以下組成之群：H、NH_2、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}鹵烷硫基、C_{1-6}烷基胺基及C_{3-7}環烷基，

其中R_2、R_3、R_4及R_5中之至少一者不為H；或

R_2及R_3、R_3及R_4、或R_4及R_5與它們各自鍵結之原子一起形成C_{3-7}環烷基、3至7員雜環烷基、C_{6-14}芳基或5至10員雜芳基；其各自視情況經1至4個取代基取代，其中各取代基獨立地選自由以下組成之群：OH、NH_2、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基；

R_{10}選自由R_{10a}及-C(O)-R_{10a}組成之群；

R_{10a}選自由環氧乙烷基及氮丙啶基組成之群；

X選自由以下組成之群：NH_2、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基胺基、C_{1-6}烷基氫硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷硫基、C_{3-7}環烷基、4至7員雜環基及4至7員雜環基胺基；其各自視情況經1至4個取代基取代，其中各取代基獨立地選自由以下組成之群：OH、NH_2、鹵基、氰基、羧基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺甲醯基烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}羥烷基及4至7員雜環基；其中兩個鄰取代基可合起來形成C_{3-7}螺環烷基或4至7員螺雜環基；

Y選自由-L-Y_1或Y_1組成之群；

Y_1選自由以下組成之群：H、NH_2、鹵基、氰基、胺甲醯基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、經4至10員雜環基(其視情況經1-4個Y_{1a}取代基取代)取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基取代基取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基環丙基取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氫硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷硫基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷基胺基、C_{6-14}芳基、經C_{1-6}烷基取代之C_{6-14}芳基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺甲醯基烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{3-7}環烷基、經C_{1-6}二烷基胺基取代之C_{3-7}環烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、5至10員雜芳基、4至10員雜環基、經甲基取代之4至10員雜環基、羥基及側氧基；

各Y_{1a}獨立地選自由下列各基組成之群：鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3至7員雜環基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、側氧基、羥基、NH_2、氰基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}羥烷基及C_{1-6}鹵烷氧基；

L選自由鍵、O、S及$N(L^a)$組成之群；

L^a選自由氫及C_{1-3}烷基組成之群；

U為$C(R_{6a})$；

V為$C(R_{6b})$；

W為$C(R_{6c})$或N；

R_{6a}、R_{6b}及R_{6c}各自獨立地選自由以下組成之群：H、OH、NH_2、鹵基、氰基、胺甲醯基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、經4至10員雜環基取代基取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氫硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}鹵烷硫基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷基胺基、C_{6-14}芳基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺甲醯基烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、5至10員雜芳基及4至10員雜環基；並且

n選自由0、1及2組成之群。

【0289】 實施例4：實施例1-3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_2選自由NH_2及-NHR組成之群；且R為C_{1-6}烷基。

【0290】 實施例5：實施例1-4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_2為NH_2。

【0291】 實施例6：實施例1-5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_3及R_4獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基及環丙基。

【0292】 實施例7：實施例1-6中任一項之化合物或其醫藥學上可接

受之鹽，其中R_5選自由以下組成之群：H、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}烷基胺基及C_{3-7}環烷基。

【0293】 實施例8：實施例1-7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5為C_{1-3}鹵烷基。

【0294】 實施例9：實施例1-7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_5為CF_3且R_2為NH_2。

【0295】 實施例10：實施例1-7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_5為環丙基。

【0296】 實施例11：實施例1-5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_4及R_5與它們各自鍵結之原子一起形成C_{3-7}環烷基、3至7員雜環烷基、C_{6-14}芳基或5至10員雜芳基；其各自視情況經1至4個取代基取代，其中各取代基獨立地選自由以下組成之群：OH、NH_2、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基。

【0297】 實施例12：實施例11之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_4及R_5與它們各自鍵結之原子一起形成C_{6-14}芳基，其視情況經1至4個取代基取代，其中各取代基獨立地選自由以下組成之群：OH、NH_2、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基。

【0298】 實施例13：實施例12之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_4及R_5與它們各自鍵結之原子一起形成C_6芳基，其視情況經1至4個取代基取代，其中各取代基獨立地選自由以下組成之群：OH、NH_2、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基及C_{1-3}鹵烷氧基。

【0299】 實施例14：實施例13之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該C_6芳基未經取代。

【0300】 實施例15：實施例13之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該C_6芳基經1至4個取代基取代，其中各取代基獨立地為鹵基。

【0301】 實施例16：實施例1-3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R_2選自由下列各基組成之群：H、OH、NH_2、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、環丙基及-NHR，其中R選自由下列各基組成之群：直鏈C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷醯基、C_{1-6}羥基烷醯基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}烷基胺基、-(C_{1-6}烯基)NH(CH_3)-(C_{1-6}烯基)N(CH_3)$_2$及-(C_{1-3}烯基)(3-7員雜環基)；

R_3及R_4各自獨立地選自由下列各基組成之群：H、NH_2、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}鹵烷硫基及C_{1-6}烷基胺基；

R_5選自由下列各基組成之群：H、Cl、Br、I、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}鹵烷硫基、C_{1-6}烷基胺基及C_{3-7}環烷基，

其中R_2、R_3、R_4及R_5中之至少兩者不為H；或

R_2及R_3、R_3及R_4、或R_4及R_5與它們各自鍵結之原子一起形成C_{3-7}環烷基、3至7員雜環烷基、或C_{6-14}芳基；其各自視情況經1至4個取代基取代，其中各取代基獨立地選自由下列各基組成之群：OH、NH_2、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基及C_{1-3}鹵烷氧基；

X選自由以下組成之群：NH_2、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基胺基、C_{1-6}烷基氫硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷硫基、C_{3-7}環烷基、4至7員雜環基及4至7員雜環基胺基；其各自視情況經1至4個取代基取代，其中各取代

基獨立地選自由以下組成之群：OH、NH_2、鹵基、氰基、羧基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺甲醯基烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}羥烷基及4至7員雜環基；其中兩個鄰取代基可合起來形成C_{3-7}螺環烷基或4至7員螺雜環基；

Y選自由-L-Y_1或Y_1組成之群；

Y_1選自由以下組成之群：H、NH_2、鹵基、氰基、胺甲醯基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、經4至10員雜環基(其視情況經1-4個Y_{1a}取代基取代)取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基取代基取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基環丙基取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氫硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷硫基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷基胺基、C_{6-14}芳基、經C_{1-6}烷基取代之C_{6-14}芳基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺甲醯基烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{3-7}環烷基、經C_{1-6}二烷基胺基取代之C_{3-7}環烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、5至10員雜芳基、4至10員雜環基、經甲基取代之4至10員雜環基、羥基及側氧基；

各Y_{1a}獨立地選自由下列各基組成之群：鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3至7員雜環基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、側氧基、羥基、NH_2、氰基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}羥烷基及C_{1-6}鹵烷氧基；

L選自由鍵、O、S及N(L^a)組成之群；

L^a選自由氫及C_{1-3}烷基組成之群；

U為C(R_{6a})；

V為C(R_{6b})；

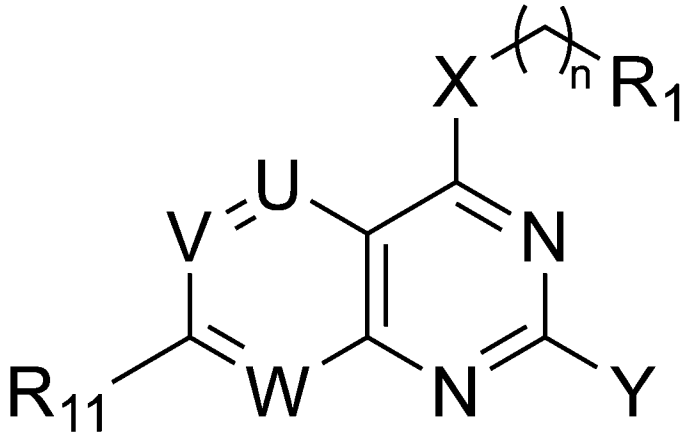
W為C(R_{6c})或N；

R_{6a}、R_{6b}及R_{6c}各自獨立地選自由以下組成之群：H、OH、NH_2、鹵基、

氰基、胺甲醯基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、經4至10員雜環基取代基取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氫硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}鹵烷硫基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷基胺基、C_{6-14}芳基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺甲醯基烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、5至10員雜芳基及4至10員雜環基；並且

n選自由0、1及2組成之群。

【0302】 實施例17：具有式(IV)的式(I)之化合物：



(IV)，

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中，

R_1為能夠在K-Ras G12C突變蛋白之12位處與半胱胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分；

X選自由以下組成之群：NH_2、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基胺基、C_{1-6}烷基氫硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷硫基、C_{3-7}環烷基、4至7員雜環基及4至7員雜環基胺基；其各自視情況經1至4個取代基取代，其中各取代基獨立地選自由以下組成之群：OH、NH_2、鹵基、氰基、羧基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺甲醯基烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}羥烷基及4至7員雜環基；其中兩個鄰取代基可合起來形成C_{3-7}螺環烷基或4至7員螺雜環基；

Y選自由-L-Y_1或Y_1組成之群；

Y_1選自由以下組成之群：H、NH_2、鹵基、氰基、胺甲醯基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、經4至10員雜環基(其視情況經1-4個Y_{1a}取代基取代)取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基取代基取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基環丙基取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氫硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷硫基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷基胺基、C_{6-14}芳基、經C_{1-6}烷基取代之C_{6-14}芳基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺甲醯基烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{3-7}環烷基、經C_{1-6}二烷基胺基取代之C_{3-7}環烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、5至10員雜芳基、4至10員雜環基、經甲基取代之4至10員雜環基、羥基及側氧基；

各Y_{1a}獨立地選自由下列各基組成之群：鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3至7員雜環基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、側氧基、羥基、NH_2、氰基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}羥烷基、C_{1-6}鹵烷氧基；

L選自由鍵、O、S及N(L^a)組成之群；

L^a選自由氫及C_{1-3}烷基組成之群；

U為C(R_{6a})；

V為C(R_{6b})；

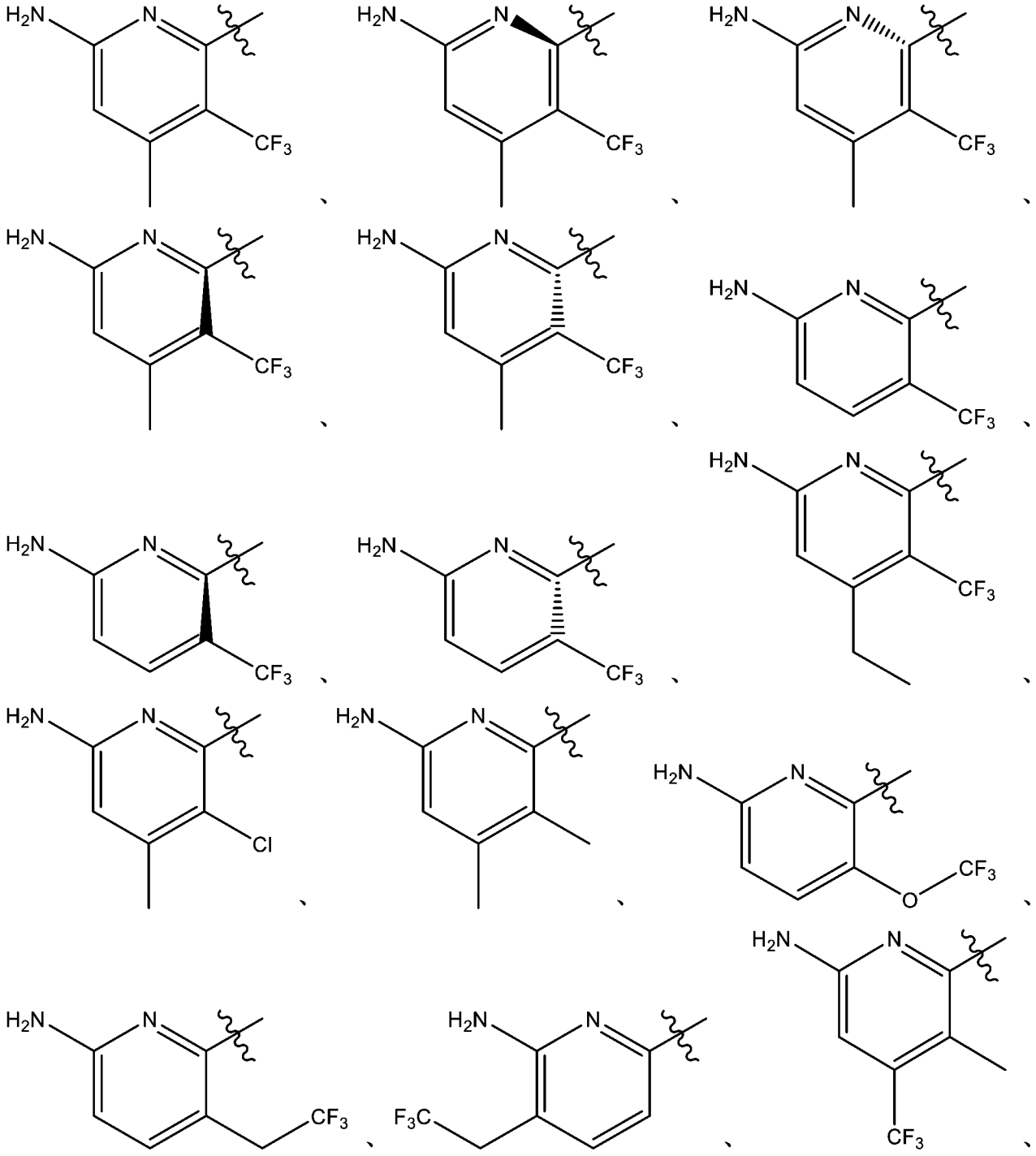
W為C(R_{6c})或N；

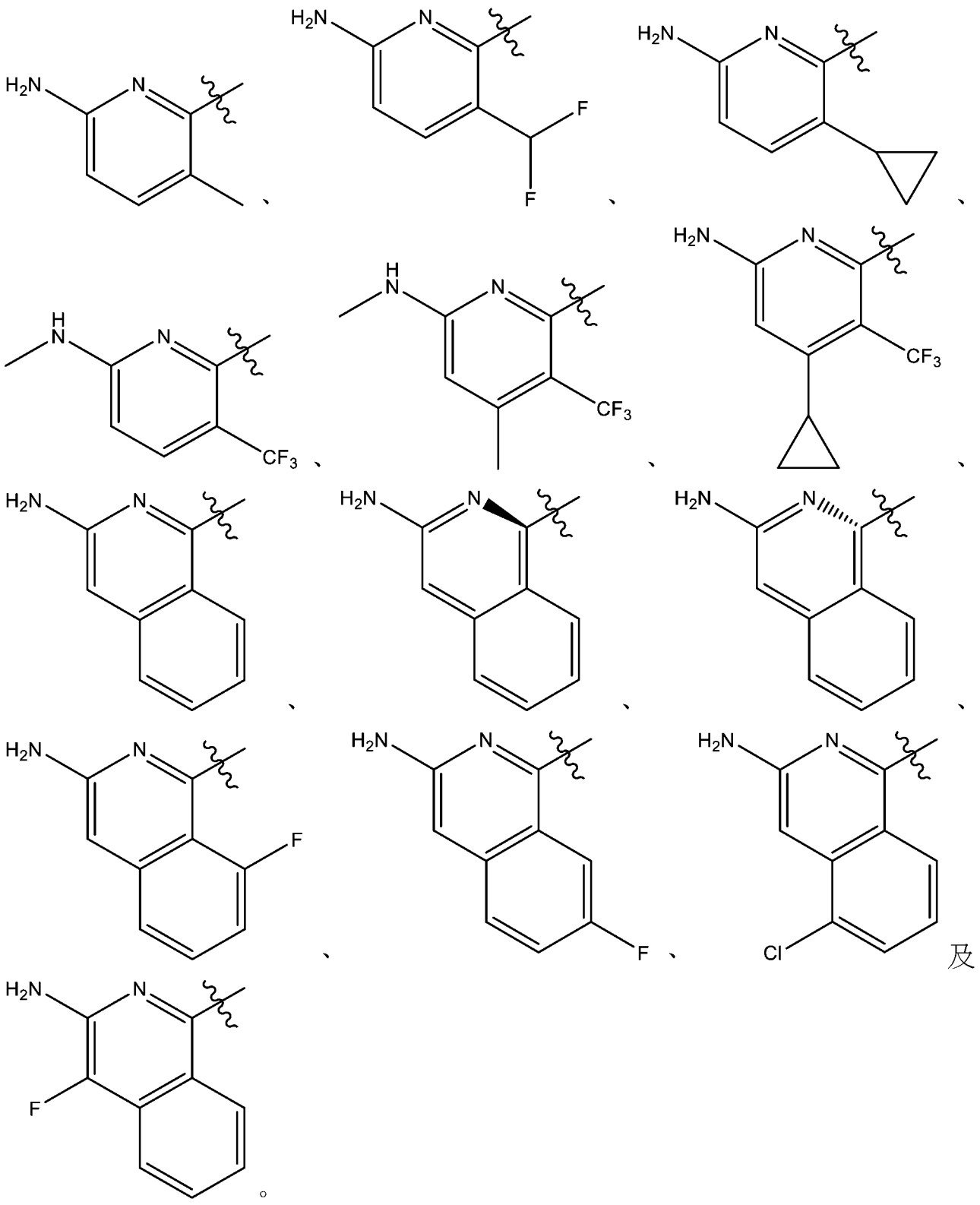
R_{6a}、R_{6b}及R_{6c}各自獨立地選自由以下組成之群：H、OH、NH_2、鹵基、氰基、胺甲醯基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、經4至10員雜環基取代基取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氫硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}鹵烷硫基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷基胺基、C_{6-14}芳基、C_{1-6}胺基烷基、C_{1-6}胺甲醯基烷基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、

C_{1-6}鹵烷基、5至10員雜芳基及4至10員雜環基；

n選自由0、1及2組成之群；並且

R_{11}選自由以下組成之群：





【0303】 實施例18：實施例1-17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為Y_1，且Y_1選自由以下組成之群：H、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基。

【0304】 實施例19：實施例1-17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Y為–L-Y_1；

L選自由O及N(L^a)組成之群；

L^a為H；並且

Y_1選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基、經4至10員雜環基(其視情況經1-4個Y_{1a}取代基取代)取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基取代基取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基環丙基取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基取代之C_{3-7}環烷基、及經甲基取代之4至10員雜環基；並且

各Y_{1a}獨立地選自由下列各基組成之群：鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3至7員雜環基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、側氧基、羥基、NH_2、氰基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}羥烷基及C_{1-6}鹵烷氧基。

【0305】 實施例20：實施例19之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L為N(L^a)，L^a為H，且Y_1為C_{1-6}烷基或經C_{1-6}二烷基胺基取代基取代之C_{1-6}烷基。

【0306】 實施例21：實施例19之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

L為O；

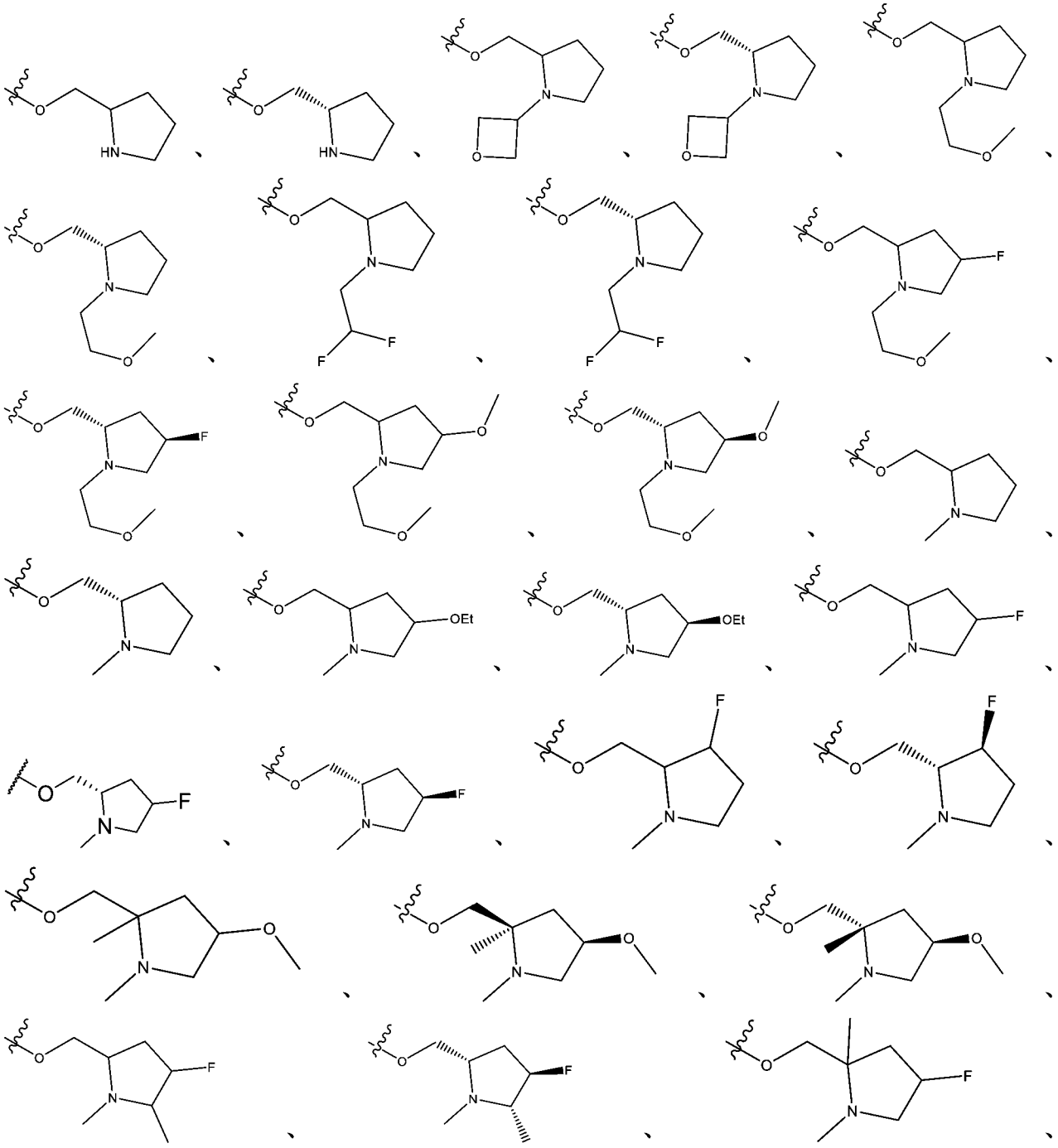
Y_1選自由以下組成之群：經4至10員雜環基(其視情況經1-4個Y_{1a}取代基取代)取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基取代基取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基環丙基取代之C_{1-6}烷基、經C_{1-6}二烷基胺基取代之C_{3-7}環烷基、及經甲基取代之4至10員雜環基；並且

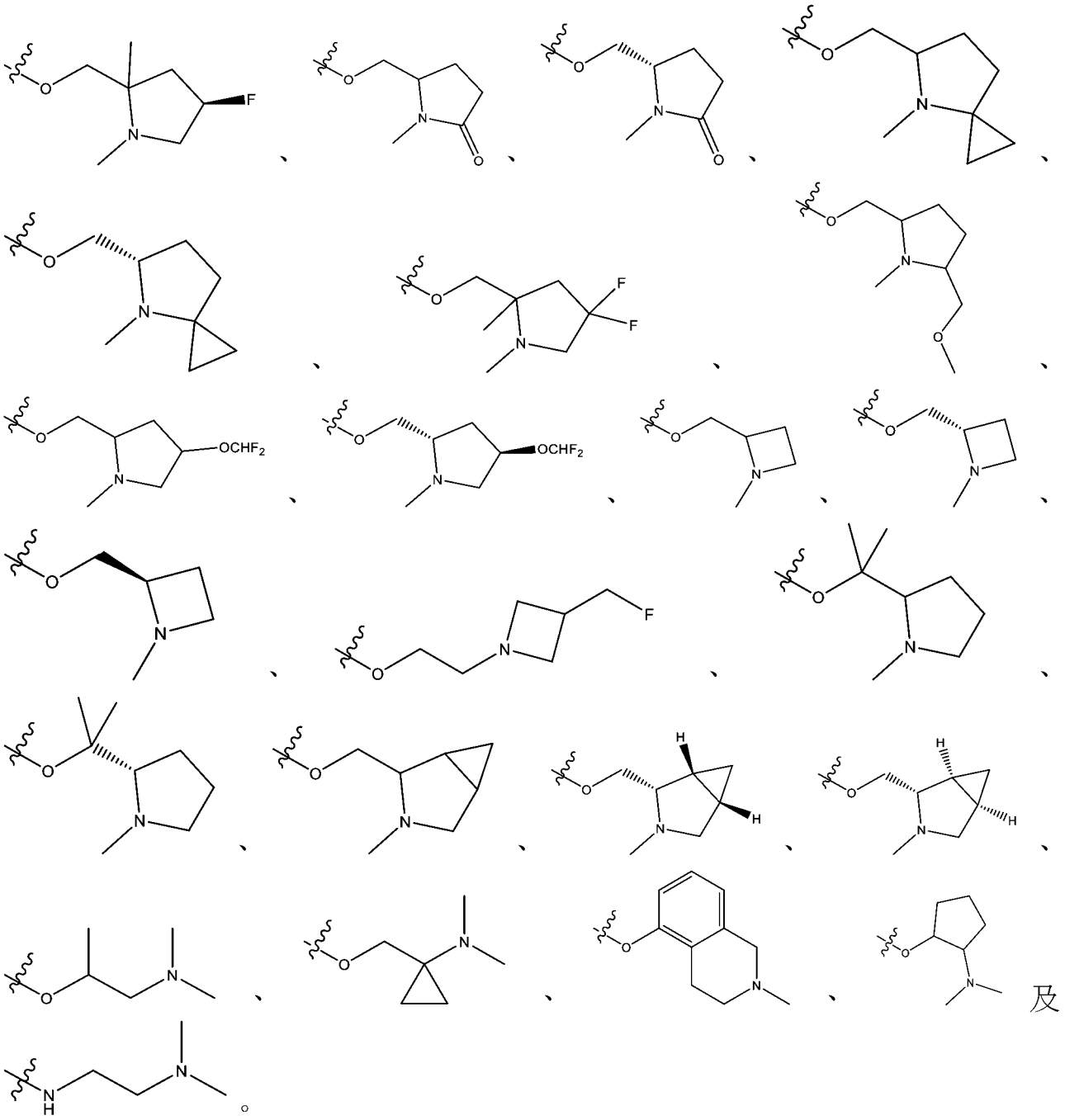
各Y_{1a}獨立地選自由下列各基組成之群：鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3

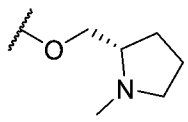
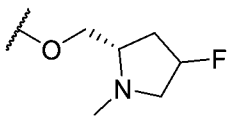
至7員雜環基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、側氧基、羥基、NH_2、氰基、C_{1-6}羧基烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{1-6}羥烷基及C_{1-6}鹵烷氧基。

【0307】 實施例22：實施例19之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y_1為經4至10員甲基雜環基取代基取代之C_{1-6}烷基。

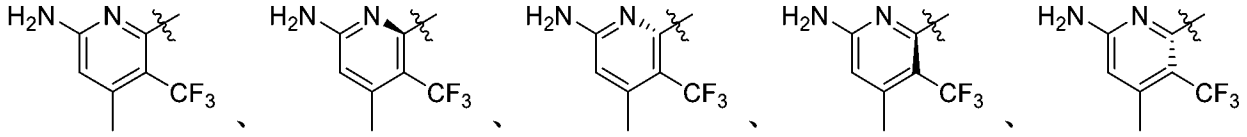
【0308】 實施例23：實施例19之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y選自由以下組成之群：

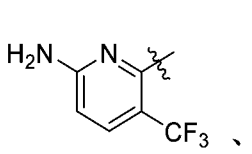
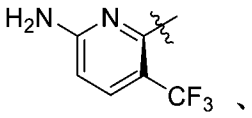
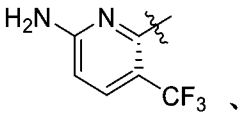
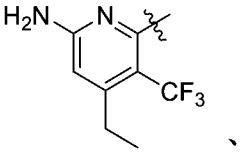
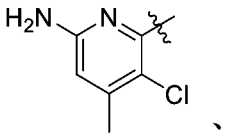
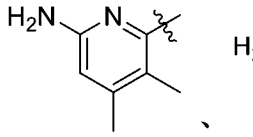
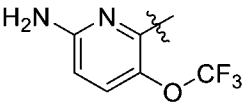
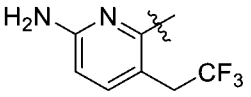
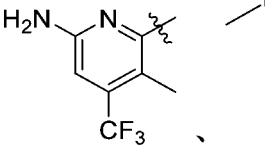
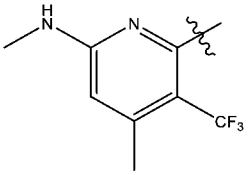
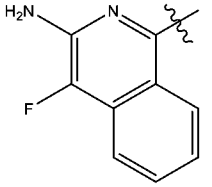


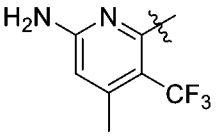
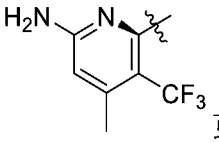
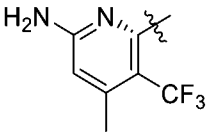


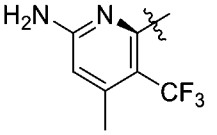
【0309】實施例24：實施例23之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中**Y**為  或  。

【0310】實施例25：實施例17-24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_{11}為



 、  、  、  、  、  、  、  、  、 
或  。

【0311】 實施例26：實施例17-25中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_{11}為  、  或  。

【0312】 實施例27：實施例17-25中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_{11}為  。

【0313】 實施例28：實施例1-27中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_{6a}為H。

【0314】 實施例29：實施例1-28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_{6b}選自由以下組成之群：H、鹵基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}鹵烷硫基及4至10員雜環基。

【0315】 實施例30：實施例1-28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_{6b}為氫、鹵基或C_{1-3}鹵烷基。

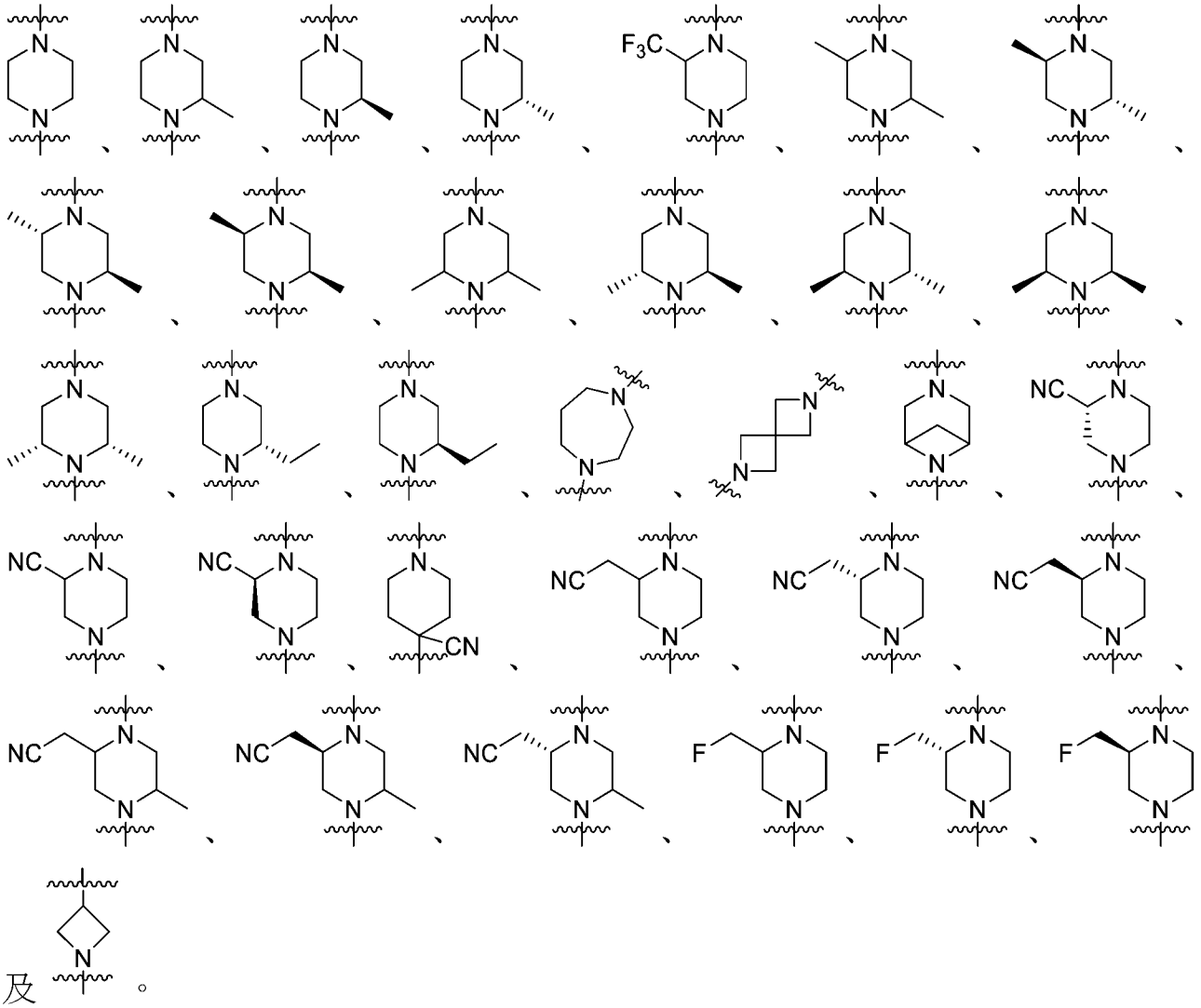
【0316】 實施例31：實施例1-30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中W為$C(R_{6c})$，且R_{6c}為氫或鹵基。

【0317】 實施例32：實施例1-31中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中W為$C(R_{6c})$，且R_{6c}為鹵基。

【0318】 實施例33：實施例1-32中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為4至7員雜環基。

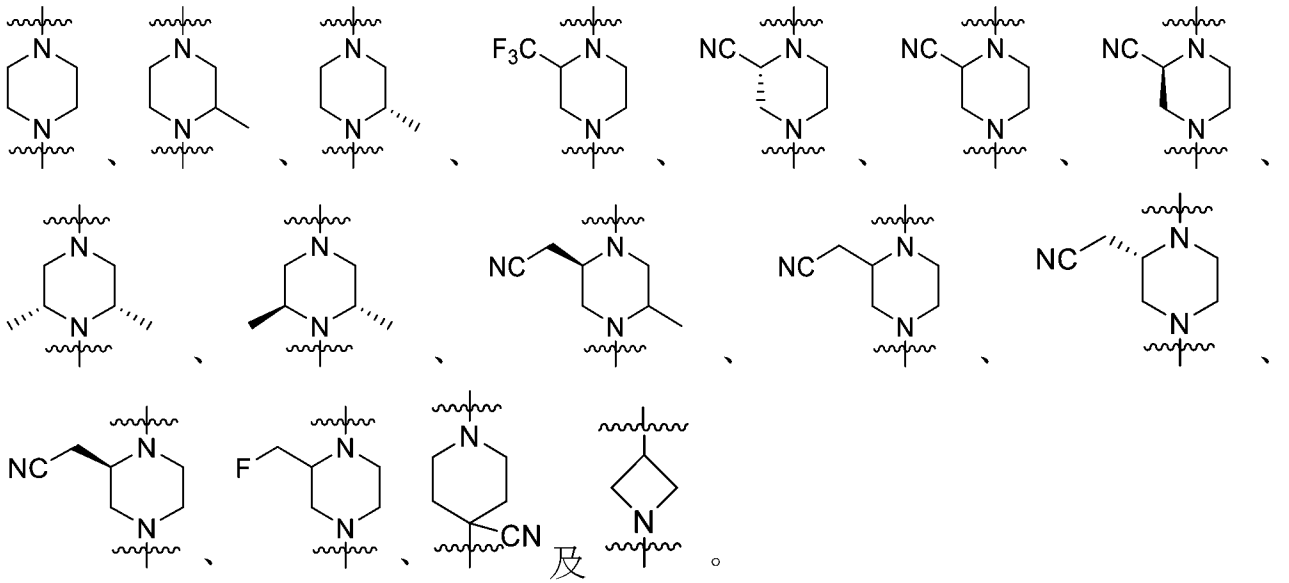
【0319】 實施例34：實施例1-32中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為經1至4個取代基取代之4至7員雜環基，其中各取代基獨立地選自由下列各基組成之群：氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氰基烷基及C_{1-6}鹵烷基。

【0320】 實施例35：實施例1-32中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X選自由以下組成之群：

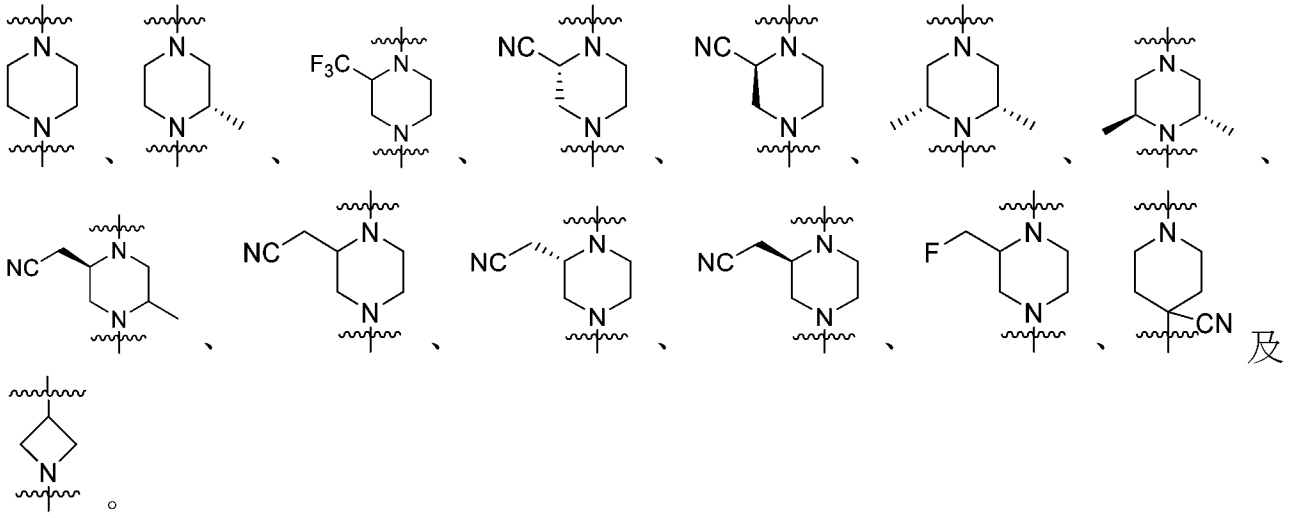


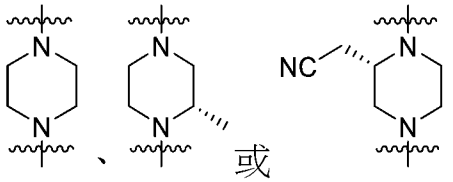
及 。

【0321】 實施例36：實施例1-32中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X選自由以下組成之群：



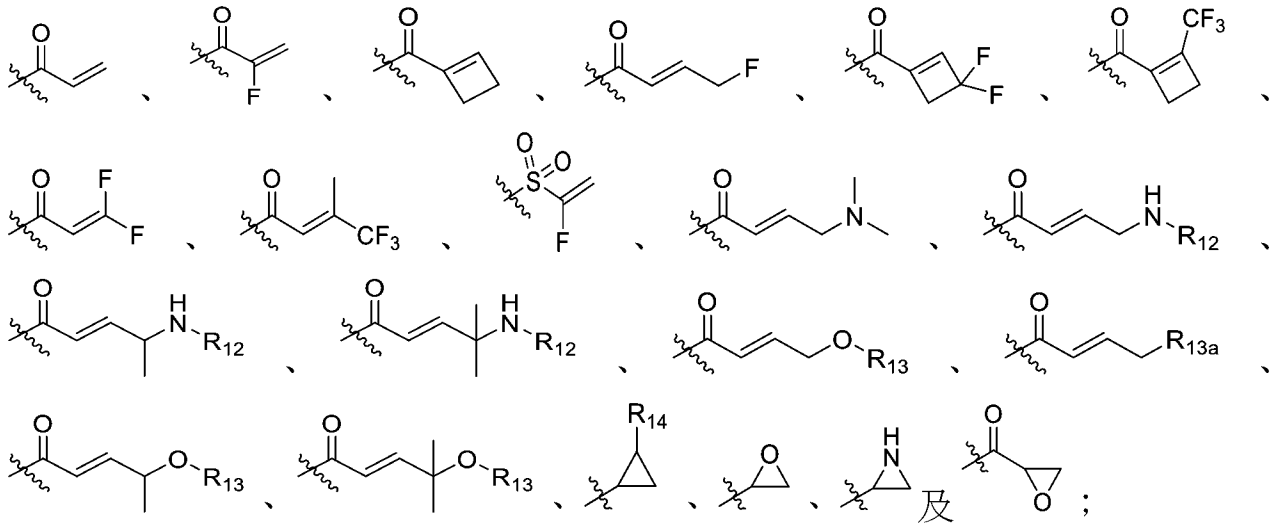
【0322】 實施例37：實施例1-32中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X選自由以下組成之群：



【0323】 實施例38：實施例1-32中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為  。

【0324】 實施例39：實施例1-38中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為0。

【0325】 實施例40：實施例1或17之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_1選自由以下組成之群：



其中：

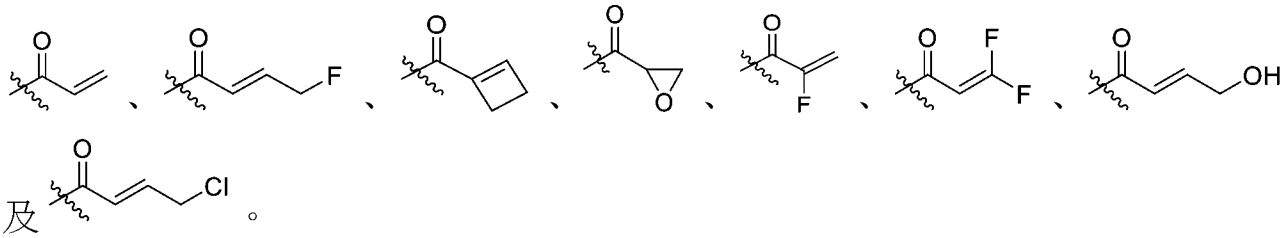
R_{12}選自由下列各基組成之群：C_{1-6}烷醯基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基磺醯基；

R_{13}選自由H、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基組成之群；

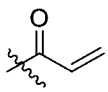
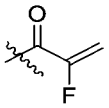
R_{13a}為鹵基；並且

R_{14}為鹵基。

【0326】 實施例41：實施例40之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_1選自由以下組成之群：



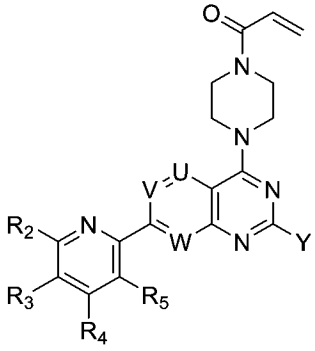
。

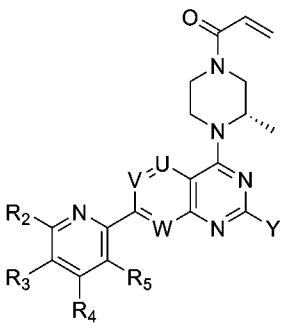
【0327】 實施例42：實施例41之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為  或  。

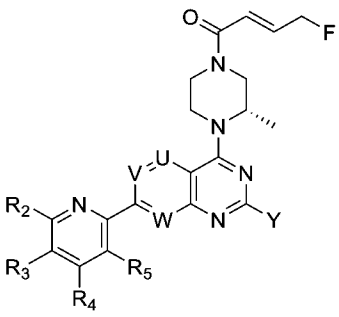
【0328】 實施例43：實施例2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_7選自由以下組成之群：H、氰基及鹵基；並且R_8及R_9各自獨立地選自由以下組成之群：H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}羥烷基、氰基及鹵基；其中C_{1-6}烷基視情況經一個選自由以下組成之群的取代基取代：甲磺

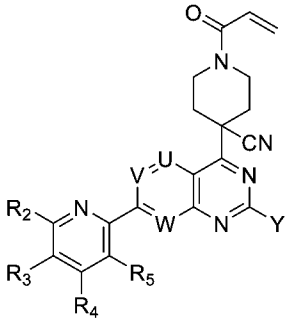
醯基、對甲苯磺醯基、烷基或芳基磺酸鹽脫離基、C_{1-6}烷醯基胺基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基胺基、C_{1-6}烷基磺醯基胺基、C_{6-12}二烷基胺基及C_{1-6}鹵烷氧基。

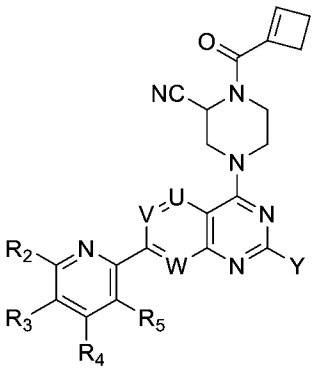
【0329】 實施例44：實施例1或17之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有選自由以下組成之群的式：

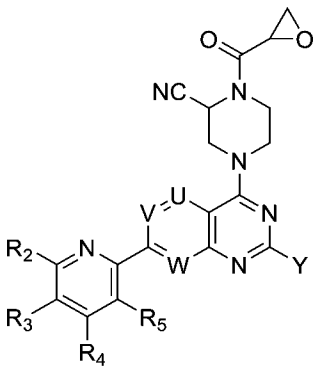

(Ia)；

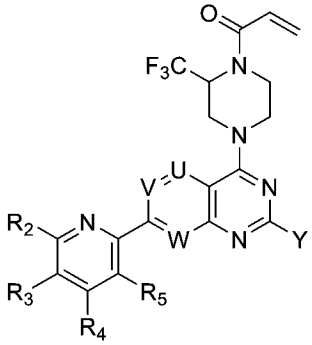

(Ib)；

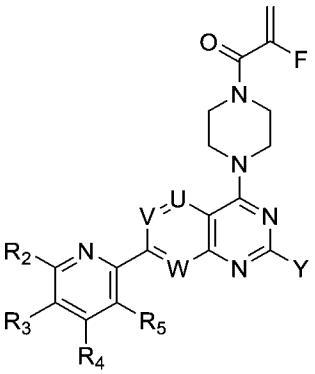

(Ic)；

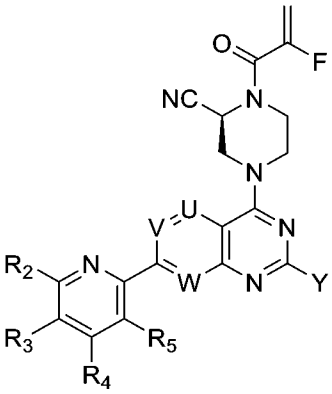

(Id)；

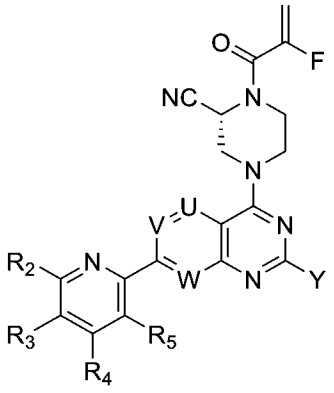

(Ie)；

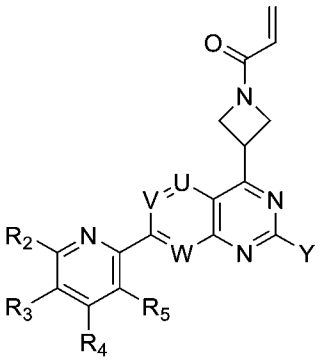

(If)；

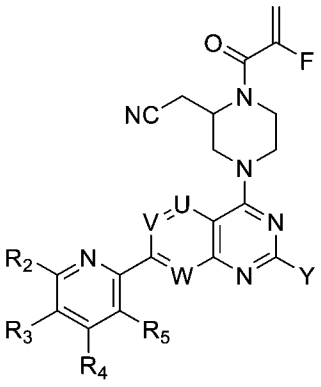

(Ig)；


(Ih)；


(Ii)；

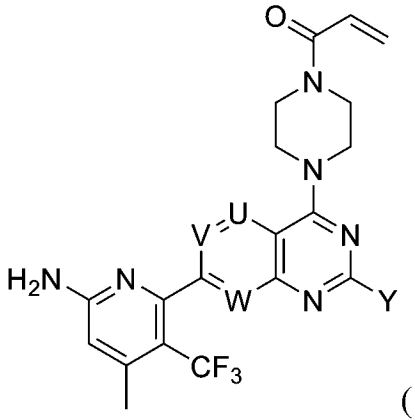

(Ij)；

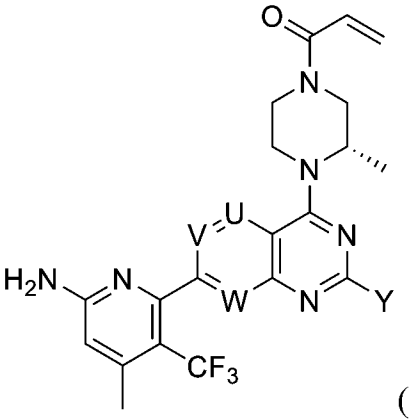

(Ik)；及

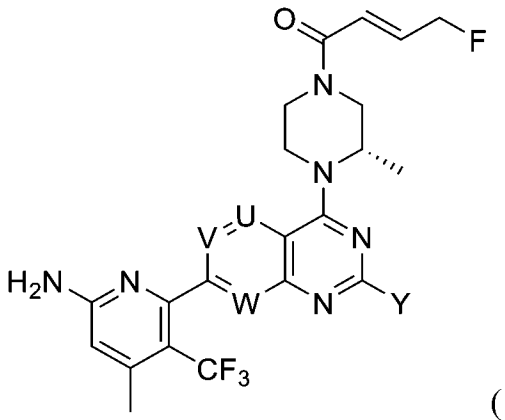

(Il)，或其醫藥學上可接受之鹽。

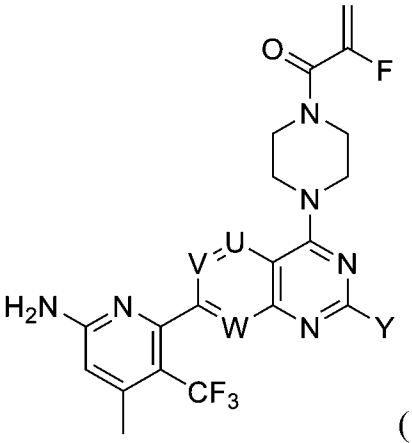
【0330】實施例45：實施例44之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有選自由式(Ib)或(Il)組成之群的式。

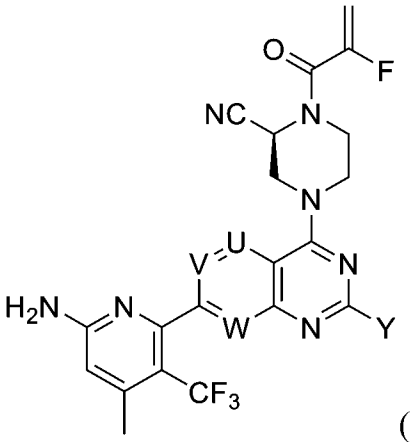
【0331】實施例46：實施例17-41中任一項之化合物，其中該式(IV)之化合物包含選自由以下`組成之群的式：


(IVa)；

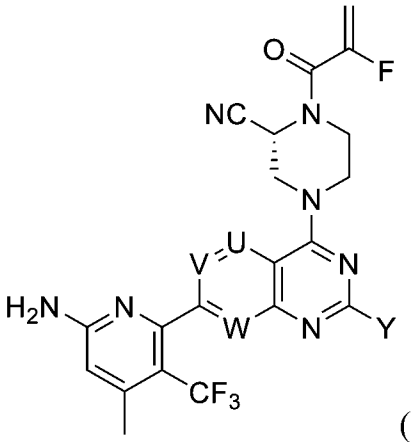

(IVb)；


(IVc)；

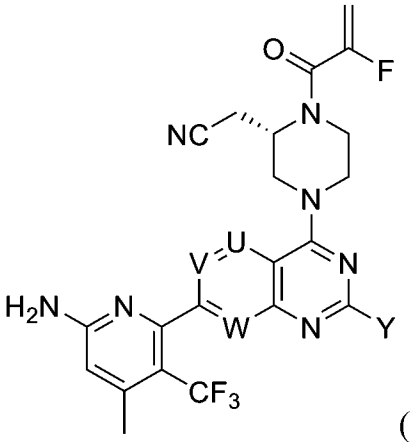

(IVd)；



(IVe)；



(IVf)；及



(IVg)，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0332】 實施例47：實施例46之化合物，其中該式(IV)之化合物包含式(IVa)、(IVb)、(IVd)或(IVg)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0333】 實施例48：實施例46之化合物，其中該式(IV)之化合物包含式(IVa)或(IVb)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0334】 實施例49：實施例46之化合物，其中該式(IV)之化合物包含式(IVd)或(IVg)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0335】 實施例50：實施例2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_7及R_8一起形成介於它們所連接的碳之間的參鍵，或R_7及R_8與它們各自鍵結之碳一起形成視情況經一個或兩個鹵基取代基取代之C_{3-7}環烯基；並且R_9選自由以下組成之群：H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、氰基及鹵基；其中C_{1-6}烷基視情況經一個選自由以下組成之群的取代基取代：C_{1-6}烷醯基胺基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基胺基、C_{1-6}烷基磺醯基胺基、C_{6-12}二烷

基胺基及C_{1-6}鹵烷氧基。

【0336】 實施例51：實施例2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_7、R_8及R_9各自為H。

【0337】 實施例52：一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其如表1中所提供。

【0338】 實施例53：一種醫藥組成物，其包含實施例1-52中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0339】 實施例54：實施例53之醫藥組成物，其中該醫藥組成物經調配用於經口投與。

【0340】 實施例55：實施例53之醫藥組成物，其中該醫藥組成物經調配用於注射。

【0341】 實施例56：一種治療癌症之方法，其包含向有此需要之個體投與治療有效量之實施例1-52中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或實施例53-55中任一項之醫藥組成物。

【0342】 實施例57：實施例56之方法，其中該個體為人類。

【0343】 實施例58：實施例55或56之方法，其中該投與係經由口服途徑。

【0344】 實施例59：實施例55或56之方法，其中該投與係經由注射。

【0345】 實施例60：實施例56-59中任一項之方法，其中該癌症係由K-Ras G12C突變介導。

【0346】 實施例61：實施例56-60中任一項之方法，其中該癌症為血液癌、胰腺癌、MYH相關息肉病、結腸直腸癌或肺癌。

【0347】 實施例62：實施例56-61中任一項之方法，其中該癌症為肺腺癌。

【0348】 實施例63：一種用於調節K-Ras G12C突變蛋白之活性的方法，該方法包含使該突變蛋白與實施例1-52中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽反應。

【0349】 實施例64：一種用於抑制細胞群增殖之方法，該方法包含使該細胞群與實施例1-52中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0350】 實施例65：實施例64之方法，其中增殖之抑制經量測為細胞群之細胞活力的下降。

【0351】 實施例66：一種用於治療有此需要之個體中由K-Ras 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該突變；及

若確定該個體具有該突變，則向該個體投與治療有效量之實施例1-52中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或實施例53-55中任一項之醫藥組成物。

【0352】 實施例67：實施例66之方法，其中該病症為癌症。

【0353】 實施例68：實施例67之方法，其中該癌症為血液癌、胰腺癌、MYH相關息肉病、結腸直腸癌或肺癌。

【0354】 實施例69：實施例66之方法，其中該癌症為肺癌、結腸直腸癌、闌尾癌或胰腺癌。

【0355】 實施例70：實施例66-69中任一項之方法，其中該癌症為肺腺癌。

【0356】 實施例71：一種用於製備經標記之K-Ras G12C突變蛋白之方法，該方法包含使K-Ras G12C突變蛋白與經標記之實施例1-52中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽反應以產生該經標記之K-Ras G12C突變蛋白。

【0357】 實施例72：一種用於抑制腫瘤轉移之方法，其包含向有此需要之個體投與治療有效量之實施例1-52中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或實施例53-55中任一項之醫藥組成物。

【0358】 實施例73：實施例1-52中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽在製造供治療癌症用之藥劑中的用途。

【0359】 實施例74：實施例73之用途，其中該藥劑經調配用於經口投與。

【0360】 實施例75：實施例73之用途，其中該藥劑經調配用於注射。

【0361】 實施例76：實施例73-75中任一項之用途，其中該癌症係由K-Ras G12C突變介導。

【0362】 實施例77：實施例73-76中任一項之用途，其中該癌症為血液癌、胰腺癌、MYH相關息肉病、結腸直腸癌或肺癌。

【0363】 實施例78：實施例73-76中任一項之用途，其中該癌症為肺癌、結腸直腸癌、闌尾癌或胰腺癌。

【0364】 實施例79：實施例73-78中任一項之用途，其中該癌症為肺腺癌。

【0365】 實施例80：實施例1-52中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽在製造供抑制腫瘤轉移用之藥劑中的用途。

【0366】 實施例81：實施例1-52中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或實施例53-55中任一項之醫藥組成物，其係用於藉由療法治療人類或動物體之方法中。

【0367】 實施例82：實施例1-52中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或實施例53-55中任一項之醫藥組成物，其係用於治療癌症之方法中。

【0368】 實施例83：實施例82之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物，其中該癌症係由K-Ras G12C突變介導。

【0369】 實施例84：實施例82或83之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物，其中該癌症為血液癌、胰腺癌、MYH相關息肉病、結腸直腸癌或肺癌。

【0370】 實施例85：實施例82或83之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物，其中該癌症為肺癌、結腸直腸癌、闌尾癌或胰腺癌。

【0371】 實施例86：實施例82-85中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組成物，其中該癌症為肺腺癌。

【0372】 實施例87：實施例1-52中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或實施例53-55中任一項之醫藥組成物，其係用於抑制腫瘤轉移之方法中。

實例

【0373】 以下實例說明本發明範疇內之化合物的製備及生物學評估。提供這些實例及隨後製備以使熟習此項技術者能更清楚地理解並實踐本發明。其不應被視為限制本發明範疇，而僅被視為其說明及代表。

【0374】 以下縮寫用於實例中：

ACN - 乙腈

Ac_2O - 乙酸乙醯酯

BINAP - (+/-)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘

Boc_2O – 二碳酸二第三丁酯

BOP - 六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲基胺基)鏻

$CH_3Ti(O_i\text{-}Pr)_3$ –三異丙醇甲基鈦(IV)

DBU - 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯

DCE - 1,2-二氯乙烷

DCM - 二氯甲烷

DIEA或DIPEA - N,N-二異丙基乙胺

DMA – N,N-二甲基乙醯胺

DMAc – *N*,*N*-二甲基乙醯胺

DMAP -- 4-二甲基胺基吡啶

DMF - N,N-二甲基甲醯胺

DMSO – 二甲亞碸

EA - 乙酸乙酯

EtOAc - 乙酸乙酯

EtOH – 乙醇

HATU - 六氟磷酸2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-四甲基鎓

HFIP – 六氟異丙醇

HOAc – 乙酸

iPrOAc - 乙酸異丙酯

KF - 氟化鉀

KOAc - 乙酸鉀

LDA – 二異丙胺鋰

LiHMDS - 胺化雙(三甲基矽基)鋰

LCMS - a

mCPBA -3-氯過氧化苯甲酸

MeCN - 乙腈

MeI – 碘甲烷

MeOH - 甲醇

MeONa - 甲醇鈉或甲氧化鈉

MTBE - 甲基第三丁基醚

MW – 微波

$NaBH(OAc)_3$ – 三乙醯氧基硼氫化鈉

NIS – N-碘琥珀醯亞胺

$P(Cy)_3$或PCy_3 - 三環己基膦

$P(t\text{-}Bu)_3HBF_4$ - 四氟硼酸三-第三丁基鏻

Pd/C - 鈀/碳

$Pd_2(dba)_3$ - 參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)

$Pd_2(dba)_3CHCl_3$ - 參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)氯仿

$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ - [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)或二氯[1,1-雙(二苯基膦)二茂鐵]鈀(II)，與二氯甲烷複合

$Pd(PPh_3)_4$ - 肆(三苯基膦)鈀(0)

$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ - 雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)

PE - 石油醚

PMBCl - 4-甲氧基氯甲苯

pTsA – 對甲苯磺酸

r.t. – 室溫

$Sn_2(n\text{-}Bu)_6$ – 六正丁基錫

TBSCl – 第三丁基二甲基氯矽烷(tert-butyldimethylsilyl chloride/tert-butyldimethylchlorosilane)

$[Rh(COD)Cl]_2$ - 氯(1,5-環辛二烯)銠(I)二聚物

TEA - 三乙胺

TFA - 三氟乙酸或2,2,2-三氟乙酸

THF - 四氫呋喃

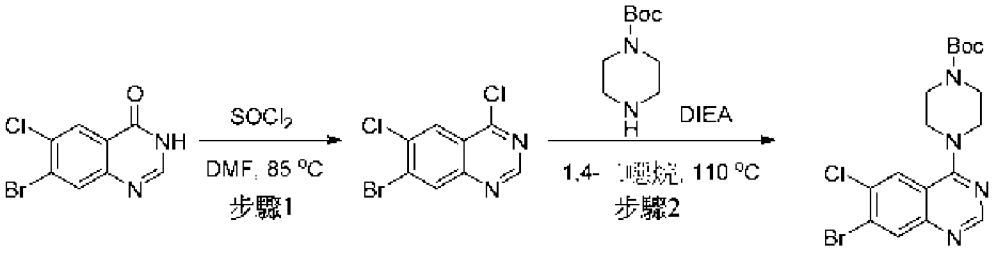
THP - 四氫哌喃

TsOH - 對甲苯磺酸

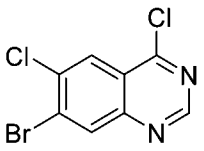
化合物實例

中間物1：4-(7-溴-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

【0375】 根據以下合成流程製備中間物4-(7-溴-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯：



步驟1：7-溴-4,6-二氯喹唑啉

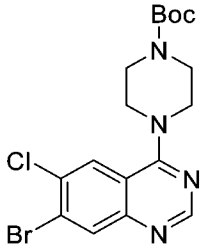


【0376】 向7-溴-6-氯-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(330 g，1.28 mol)於亞

硫醯氯(4.0 L)中之溶液中添加*N*,*N*-二甲基甲醯胺(4 mL)。在80℃下攪拌混合物12 h。完成之後，在真空下濃縮所得混合物以得到呈黃色固體之7-溴-4,6-二氯喹唑啉(350 g，粗品)。LCMS (ESI, m/z): 277.1 $[M+H]^+$。

步驟2：

4-(7-溴-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

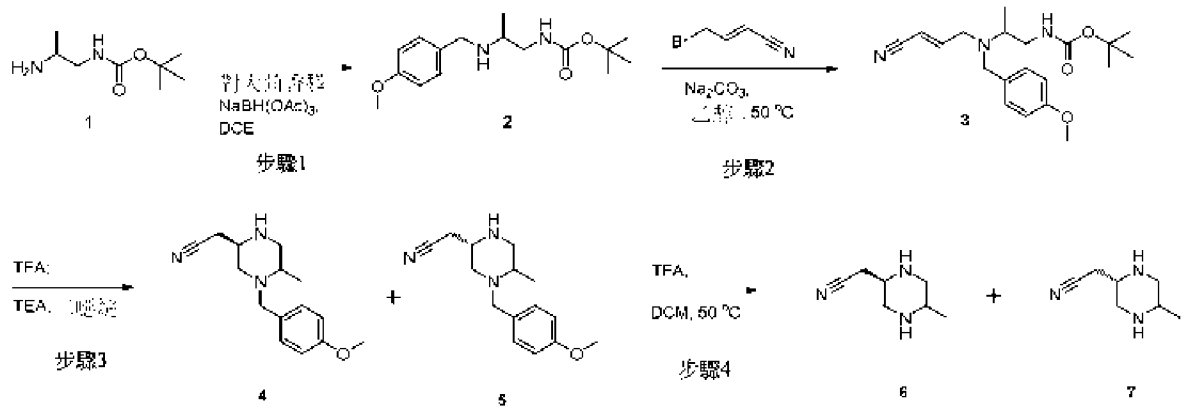


【0377】 將7-溴-4,6-二氯喹唑啉(330 g，1.20 mol)、哌嗪-1-甲酸第三丁酯(340 g，1.80 mol，1.50當量)及DIPEA (586 mL，3.60 mol)於1,4-二噁烷(3.0 L)中之溶液在110℃下攪拌60 min。完成之後，藉由過濾收集固體，用PE (500 mL)及水(500 mL)洗滌，接著乾燥以得到呈淡黃色固體之4-(7-溴-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(446 g，87.4%)。

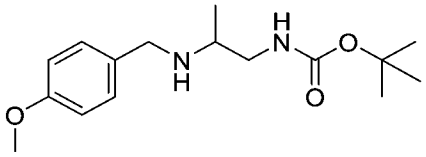
【0378】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 3.76 (dd, *J* = 6.2, 3.7 Hz, 4H), 3.65 (dd, *J* = 6.4, 3.8 Hz, 4H), 1.50 (s, 9H)。LCMS (ESI, m/z): 429.2 $[M+H]^+$。

中間物2：2((2R)-5-甲基哌嗪-2-基)乙腈

【0379】 根據以下反應流程製備中間物化合物2((2R)-5-甲基哌嗪-2-基)乙腈：

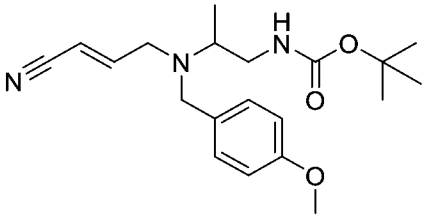


步驟1：(2-((4-甲氧苄基)胺基)丙基)胺甲酸第三丁酯



【0380】 向N-(2-胺基丙基)胺甲酸第三丁酯(8.3 g，47.6 mmol)及對大茴香醛(5.8 mL，47.6 mmol)於1,2-二氯乙烷(175 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(15 g，71.5 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。將反應用DCM稀釋，接著用飽和Na_2CO_3洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並經由旋轉蒸發器濃縮。藉由矽膠(用iPrOAc/Hep溶離)急速層析法純化粗產物以得到(2-((4-甲氧苄基)胺基)丙基)胺甲酸第三丁酯(10.2 g，71%)。LCMS (ESI, m/z): 295.5 $[M+H]^+$。

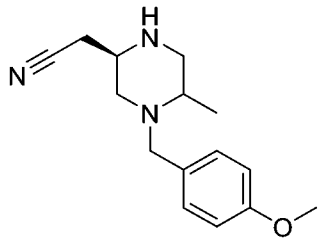
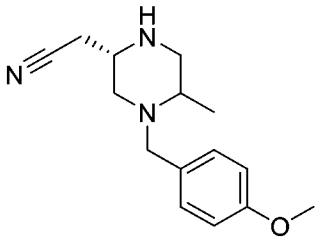
步驟2：(E)-(2-((3-氰基烯丙基)(4-甲氧苄基)胺基)丙基)胺甲酸第三丁酯



【0381】 將(2-((4-甲氧苄基)胺基)丙基)胺甲酸第三丁酯(2.9 g，9.8 mmol)、(E)-4-溴丁-2-烯腈(1.2 mg，8.22 mmol)及碳酸鈉(2.8 g，26.3 mmol)於乙醇(30 mL)中之溶液在50℃下攪拌18小時。將反應濃縮，接著在EtOAc中稀釋。用水洗滌有機層。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並經由

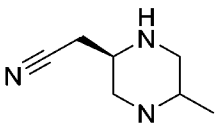
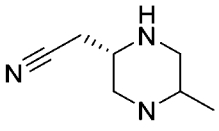
旋轉蒸發器濃縮。藉由矽膠(用iPrOAc/Hep溶離，接著用MeOH/DCM溶離)急速層析法純化粗產物以得到(E)-(2-((3-氰基烯丙基)(4-甲氧苄基)胺基)丙基)胺甲酸第三丁酯。LCMS (ESI, m/z): 360.6 $[M+H]^+$。

步驟3：2-((2R)-4-(4-甲氧苄基)-5-甲基哌嗪-2-基)乙腈及2-((2S)-4-(4-甲氧苄基)-5-甲基哌嗪-2-基)乙腈

【0382】 將(E)-(2-((3-氰基烯丙基)(4-甲氧苄基)胺基)丙基)胺甲酸第三丁酯(2.3 g，6.4 mmol)於5%三氟乙酸中於六氟-2-丙醇(75 mL，49.3 mmol)中之溶液在室溫下攪拌18小時。濃縮反應，接著添加1,4-二噁烷(80 mL)及三乙胺(5.75 mL，41.1 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物60分鐘。濃縮粗產物並且藉由HPLC (NH_4OH 5-50%)純化以得到2-((2R)-4-(4-甲氧苄基)-5-甲基哌嗪-2-基)乙腈作為HPLC峰1 (1.05 g，49%)及2-((2S)-4-(4-甲氧苄基)-5-甲基哌嗪-2-基)乙腈作為HPLC峰2 (0.76 g，35%)。任意指定立體化學。LCMS (ESI, m/z): 260.1 $[M+H]^+$。

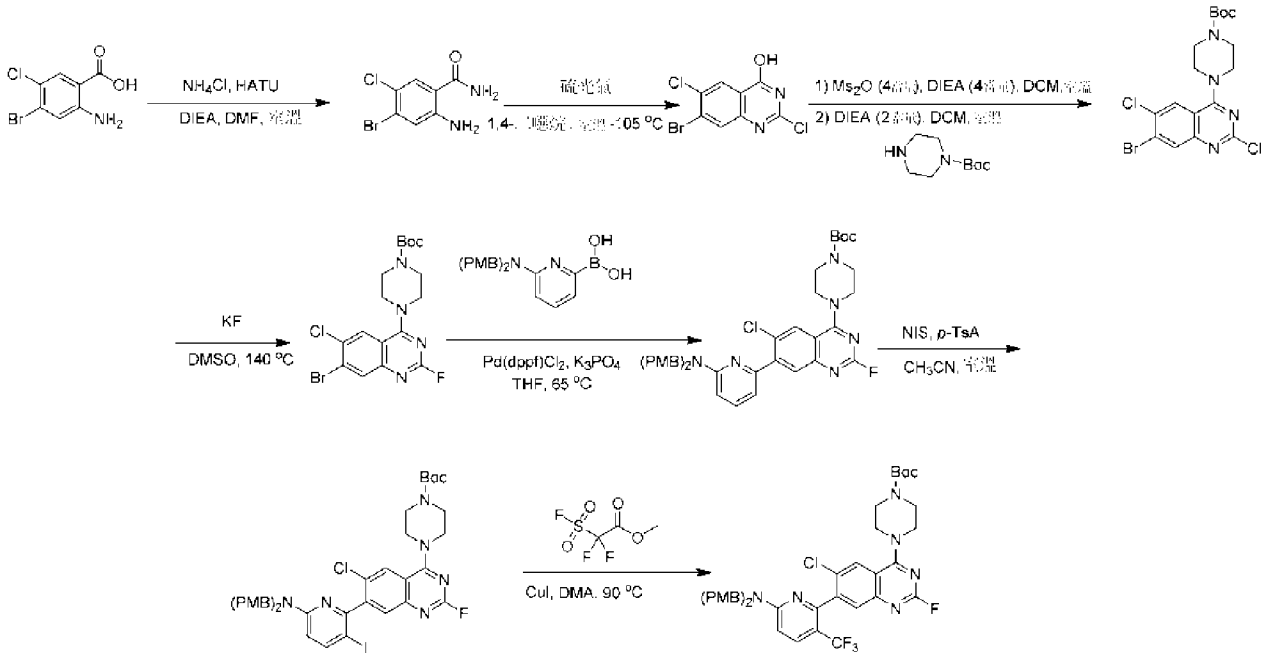
步驟4：2-((2R)-5-甲基哌嗪-2-基)乙腈及2-((2S)-5-甲基哌嗪-2-基)乙腈

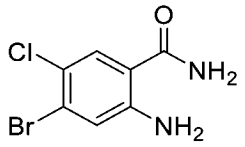
【0383】 向2-((2R)-4-(4-甲氧苄基)-5-甲基哌嗪-2-基)乙腈(600 mg，2.313 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(17.5 mL，231.3 mmol)。在50℃下攪拌反應混合物48小時。濃縮反應並將粗產物用於下一步。LCMS (ESI, m/z): 140.1 $[M+H]^+$。

中間物3：4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

【0384】根據以下合成流程製備化合物4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯：

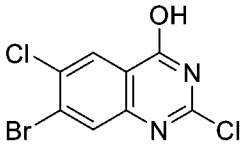


步驟1：2-胺基-4-溴-5-氯-苯甲醯胺



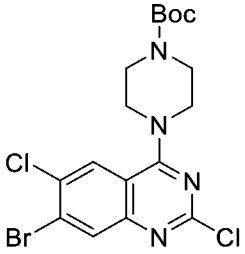
【0385】將2-胺基-4-溴-5-氯苯甲酸(10.0 g，39.92 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(15.45 g，119.77 mmol)及氯化銨(6.41 g，119.77 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(50 mL)中之溶液在室溫下攪拌5分鐘。接著添加HATU (18.22 g，47.91 mmol)並在室溫下攪拌2小時。完成之後，將反應用水淬滅。將反應混合物過濾，並且收集濾餅並在真空下乾燥以得到呈黃色固體狀之2-胺基-4-溴-5-氯-苯甲醯胺(8 g，32.0 mmol，產率80.3%)。LCMS (ESI, *m/z*): 248.9 $[M+H]^+$。

步驟2：7-溴-2, 6-二氯-喹唑啉-4-醇



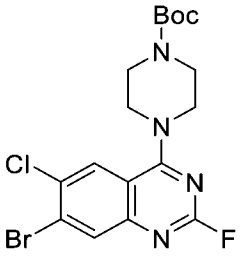
【0386】 向2-胺基-4-溴-5-氯-苯甲醯胺(20.0 g，80.16 mmol)於1, 4-二噁烷(100 mL)中之溶液中在攪拌下逐滴添加硫光氣(20.3 g，176.52 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液1小時，接著在105℃下攪拌1小時。完成之後，在真空下濃縮所得溶液。用乙醚洗滌有機層以得到呈棕色固體狀之7-溴-2, 6-二氯-喹唑啉-4-醇(20 g，68.043 mmol，產率84.9%)。LCMS (ESI, *m/z*): 292.9 $[M+H]^+$。

步驟3：4-(7-溴-2, 6-二氯-喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



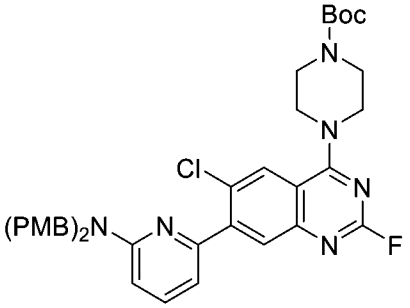
【0387】 將7-溴-2,6-二氯-喹唑啉-4-醇(15.0 g，51.03 mmol)、甲磺酸酐(35.6 g，204.11 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(26.3 g，203.88 mmol)於二氯甲烷(200 mL)中之溶液在25℃下攪拌0.5小時。接著添加1-哌嗪甲酸第三丁酯(14.2 g，76.24 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(13.2 g，102.33 mmol)並在25℃下攪拌2小時。完成之後，將所得溶液用乙酸乙酯稀釋並用水洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/6)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之4-(7-溴-2,6-二氯-喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(13 g，28.13 mmol，產率55.1%)。LCMS (ESI, *m/z*): 461.0 $[M+H]^+$。

步驟4：4-(7-溴-6-氯-2-氟-喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0388】 將4-(7-溴-2,6-二氯-喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(15.6 g，33.75 mmol)及KF (40.0 g，688.47 mmol)於二甲亞碸(100 mL)中之溶液在140℃下攪拌4小時。完成之後，將反應系統冷卻至室溫，用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。接著將有機層合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(3/1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之4-(7-溴-6-氯-2-氟-喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(10 g，22.44 mmol，產率66.5%)。LCMS (ESI, *m/z*): 445.0 $[M+H]^+$。

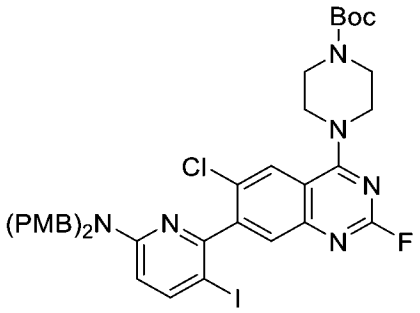
步驟5：4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0389】 在氮氣下，將4-(7-溴-6-氯-2-氟-喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(50.0 g，104.66 mmol)、(6-(雙(4-甲氧苯基)胺基)吡啶-2-基)硼酸(90.0 g，229.44 mmol)、磷酸鉀(45.0 g，212.26 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)(11.5 g，15.73 mmol)於四氫呋喃(1.5 L)及水(300 mL)中之溶液在65℃下攪拌3小時。完成之後，將所得溶液用乙酸乙酯稀釋並用水洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘

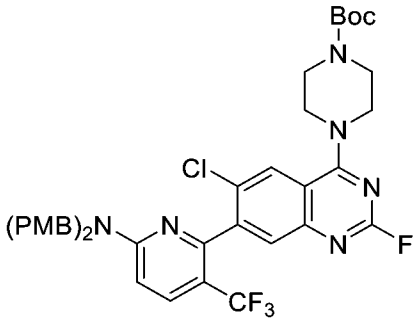
物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/6)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(52 g，69.77 mmol，產率66.7%)。LCMS (ESI, *m/z*): 713.3 $[M+H]^+$。

步驟6：4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-碘吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0390】 將4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(9.61 g，12.9 mmol)、*N*-碘琥珀醯亞胺(14.45 g，64.49 mmol)及對甲苯磺酸(0.09 g，0.52 mmol)於乙腈(180 mL)中之溶液在25℃下攪拌24小時。完成之後，將所得溶液用乙酸乙酯稀釋並用鹽水洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/7)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-碘吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(7.71 g，8.85 mmol，產率68.6%)。LCMS (ESI, *m/z*): 839.2 $[M+H]^+$。

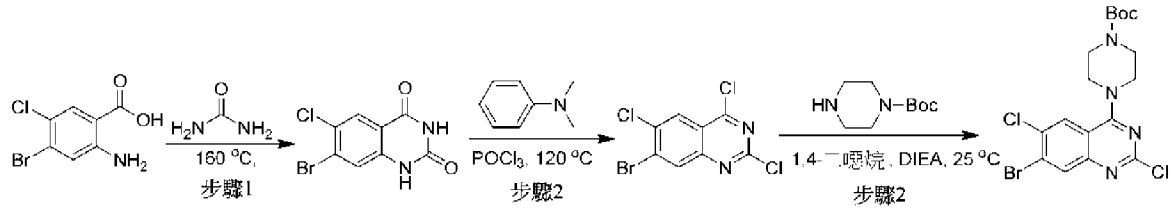
步驟7：4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



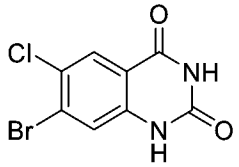
【0391】 向4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-碘吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(15.35 g，17.62 mmol)及碘化銅(I)(40.17 g，211.44 mmol)於*N,N*-二甲基乙醯胺(380 mL)中之溶液中添加2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯(84.63 g，440.51 mmol)並在90℃下攪拌6小時。完成之後，將所得溶液用乙酸乙酯稀釋並用鹽水洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/5)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(11.8 g，14.51 mmol，產率82.3%)。LCMS (ESI, m/z): 781.3 $[M+H]^+$。

中間物4：4-(7-溴-2,6-二氯-喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

【0392】 根據以下合成流程製備化合物4-(7-溴-2,6-二氯-喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯：

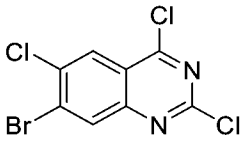


步驟1：7-溴-6-氯-1,2,3,4-四氫喹唑啉-2,4-二酮



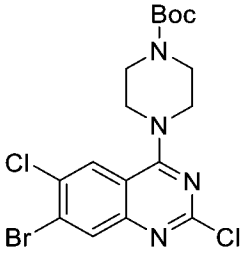
【0393】 將2-胺基-4-溴-5-氯苯甲酸(200 g，0.8 mol)及尿素(720 g，12 mol)放入3000-mL圓底燒瓶中。在160℃下攪拌所得溶液12小時。將混合物冷卻至80℃並用水淬滅，接著回流5-10分鐘。將混合物冷卻至室溫以形成沉澱物。藉由過濾收集固體並用H_2O洗滌並且在烘箱中乾燥以得到200 g (90%)呈黃色固體狀之粗制7-溴-6-氯-1,2,3,4-四氫喹唑啉-2,4-二酮。粗物質在未經進一步純化下用於下一步。

步驟2：7-溴-2,4,6-三氯喹唑啉



【0394】 將7-溴-6-氯-1,2,3,4-四氫喹唑啉-2,4-二酮(200 g，0.72 mol)及N,N-二甲基苯胺(264 g，2.16 mol)於$POCl_3$ (750 mL)中之溶液在120℃下攪拌8小時並在真空下濃縮，並且在未經進一步純化下用於下一步。

步驟3：4-(7-溴-2,6-二氯-喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**(中間物4)**

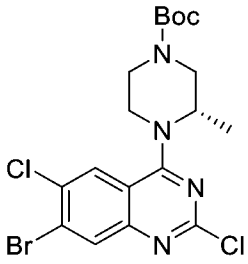


【0395】 將7-溴-2,4,6-三氯喹唑啉(200 g，0.64 mol)、哌嗪-1-甲酸第三丁酯(178 g，0.92 mol)及DIEA (3當量)於1,4-二噁烷(2000 mL)中之溶液在25℃下攪拌8小時。將所得溶液用2000 ml水稀釋，接著用3 x 3000 mL乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用鹽水(1x100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:10)溶離之矽膠管柱純化以得到126 g (43%)呈黃色固體狀之4-(7-溴-2,6-二氯-喹唑啉-

4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。

【0396】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.14 (m, 1H), 8.16-8.10 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 4H), 3.60-3.52 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)。LCMS (ESI, m/z): 461.1 $[M+H]^+$。

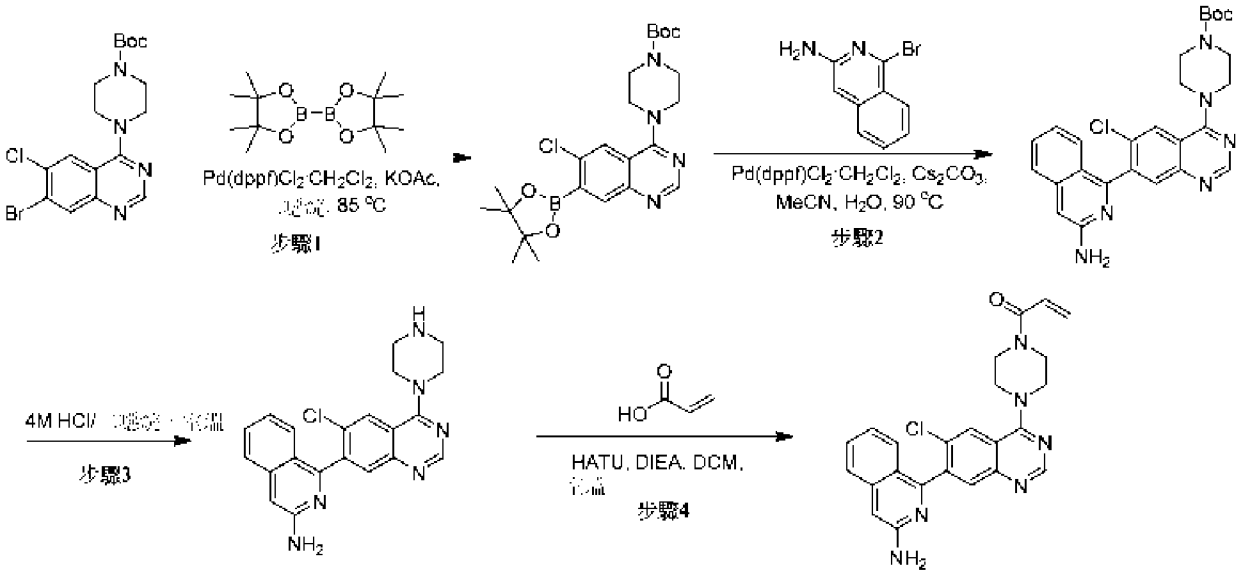
中間物5：(*S*)-4-(7-溴-2,6-二氯喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0397】 根據針對**中間物4**列出之方案製備化合物(*S*)-4-(7-溴-2,6-二氯喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(**中間物5**)，例外之處為在步驟3中使用(S)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯代替哌嗪-1-甲酸第三丁酯。

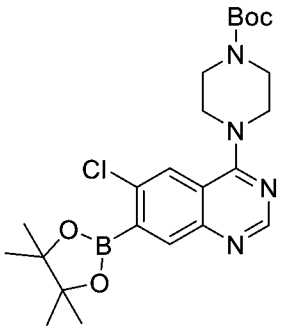
實例1：1-[4-[7-(3-胺基-1-異喹啉基)-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

【0398】 根據以下合成流程製備化合物1-[4-[7-(3-胺基-1-異喹啉基)-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮：



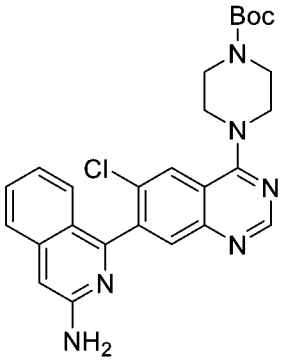
步驟1：4-(6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基)

哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0399】 向4-(7-溴-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(550 mg，1.29 mmol)及雙(頻哪醇)二硼(733 mg，2.83 mmol)於1,4-二噁烷(25.0 mL)中之溶液中添加乙酸鉀(189.3 mg，0.121 ml，1.929 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (95.0 mg，0.129 mmol)。對反應混合物脫氣，接著在85℃下加熱18 h。將反應經矽藻土過濾，濃縮並且藉由矽膠(用MeOH/DCM溶離)急速層析法純化粗產物以得到4-(6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(514 mg，84%)。LCMS展示硼酸質量。LCMS (ESI, m/z): 393.1 $[M+H]^+$。

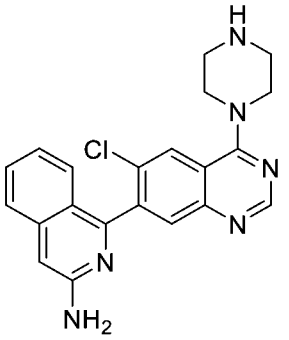
步驟2：4-(7-(3-胺基異喹啉-1-基)-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0400】 對1-溴異喹啉-3-胺(196 mg，0.85 mmol)、4-[6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(270 mg，0.57 mmol)、碳酸銫(371 mg，1.14 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)二氯甲烷加成物(47 mg，0.057 mmol)於乙腈

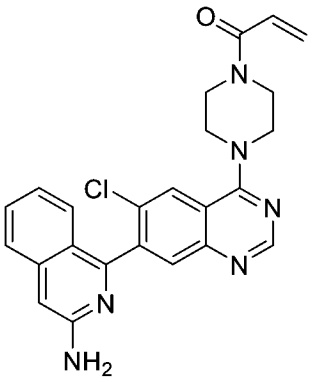
(6 mL)及水(3 mL，157.8 mmol)中之溶液進行脫氣。將反應混合物在90℃下加熱5 h。將反應經矽藻土過濾並且藉由矽膠(用MeOH/DCM溶離)急速層析法純化粗產物以得到235 mg呈黃色固體之4-(7-(3-胺基異喹啉-1-基)-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LCMS (ESI, m/z): 491.2 $[M+H]^+$。

步驟3：1-(6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)異喹啉-3-胺



【0401】 向4-[7-(3-胺基-1-異喹啉基)-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(235 mg，0.48 mmol)於1,4-二噁烷(2.0 mL)中之溶液中添加於1,4-二噁烷(1.2 mL，4.8 mmol)中之鹽酸(4 mol/L)。將反應混合物在室溫下攪拌18 h。濃縮反應以得到136 mg 1-(6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)異喹啉-3-胺之粗品。粗產物在未經純化下用於下一步。LCMS (ESI, m/z): 391.1 $[M+H]^+$。

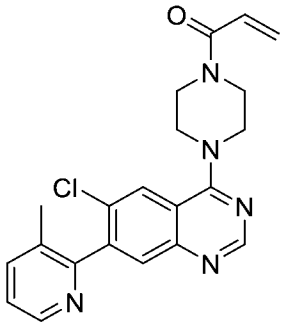
步驟4：1-[4-[7-(3-胺基-1-異喹啉基)-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



【0402】 向1-(6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)異喹啉-3-胺(136 mg，0.35 mmol)及丙烯酸(0.026 mL，0.383 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(3.5 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.30 mL，1.74 mmol)及HATU (203 mg，0.52 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物15 min。用水淬滅反應並用EtOAc萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並經由旋轉蒸發器濃縮。藉由矽膠(用MeOH/DCM溶離)急速層析法純化粗產物，隨後提送至逆相HPLC以得到8 mg呈白色固體之1-(4-(7-(3-胺基異喹啉-1-基)-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮。

【0403】 **實例1**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 8.3, 6.6, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (dq, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.5, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.75 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.01-3.73 (m, 8H)。LCMS (ESI, m/z): 445.1 $[M+H]^+$。

實例2：1-[4-[6-氯-7-(3-甲基-2-吡啶基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

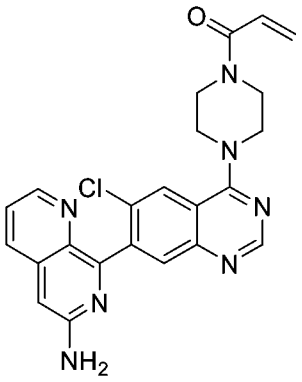


【0404】 程序與實例1相同，例外之處為在實例2之步驟2中，使用市售之2-溴-3-甲基吡啶代替1-溴異喹啉-3-胺作為替代試劑

【0405】 **實例2**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H),

8.51 (ddd, *J* = 4.8, 1.6, 0.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.81 (ddd, *J* = 7.8, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.95-3.75 (m, 8H), 2.14 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 394.1 $[M+H]^+$。

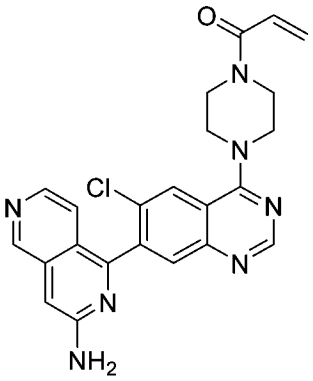
實例3：1-[4-[7-(6-胺基-1,7-萘啶-8-基)-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



【0406】程序與實例1相同，例外之處為在實例3之步驟2中，使用市售之8-溴-1,7-萘啶-6-胺代替1-溴異喹啉-3-胺作為替代試劑

【0407】**實例3**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.44 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 43.6 Hz, 8H)。LCMS (ESI, m/z): 446.1 $[M+H]^+$。

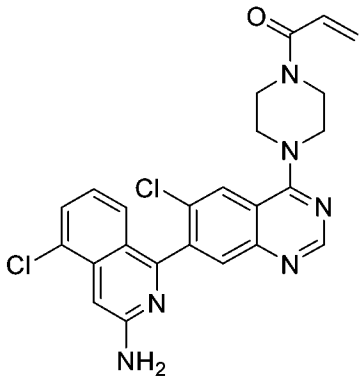
實例4：1-[4-[7-(3-胺基-2,6-萘啶-1-基)-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



【0408】 程序與實例1相同，例外之處為在實例4之步驟2中，使用市售之1-溴-2,6-萘啶-3-胺代替1-溴異喹啉-3-胺作為替代試劑

【0409】 **實例4**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.09 (dt, J = 5.9, 1.1 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.87-6.79 (m, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.18 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.99-3.74 (m, 8H)。LCMS (ESI, m/z): 446.1 $[M+H]^+$。

實例5：1-[4-[7-(3-胺基-5-氯-1-異喹啉基)-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

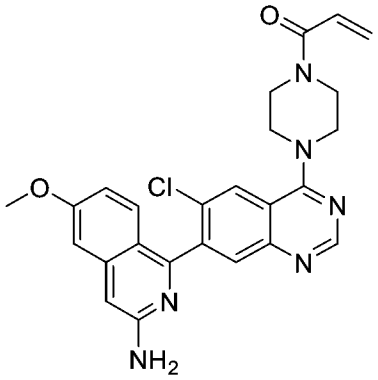


【0410】 程序與實例1相同，例外之處為在實例5之步驟2中，使用市售之1-溴-5-氯-異喹啉-3-胺代替1-溴異喹啉-3-胺作為替代試劑

【0411】 **實例5**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.25 (dt, J =

8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 3.99-3.75 (m, 8H)。LCMS (ESI, m/z): 479.1 $[M+H]^+$。

實例6：1-[4-[7-(3-胺基-6-甲氧基-1-異喹啉基)-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

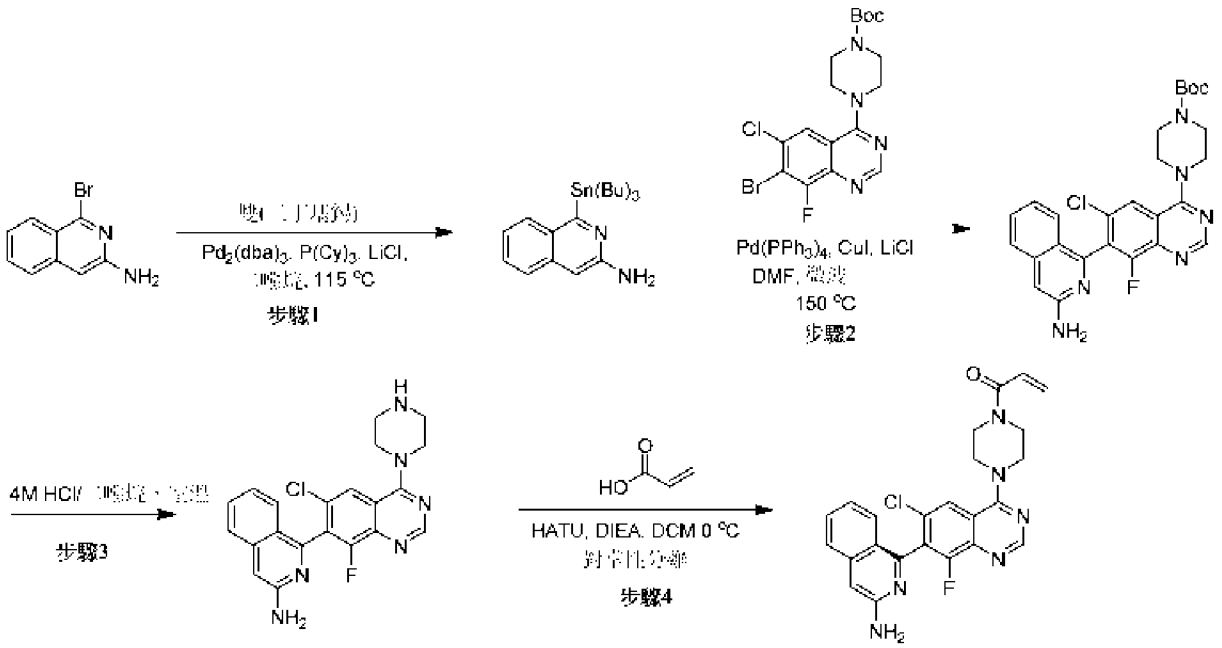


【0412】 程序與實例1相同，例外之處為在實例6之步驟2中，使用市售之1-溴-6-甲氧基異喹啉-3-胺代替1-溴異喹啉-3-胺作為替代試劑

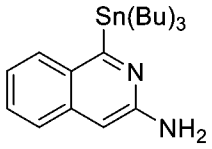
【0413】 **實例6**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.74-6.63 (m, 2H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.78-3.99 (m, 11H)。LCMS (ESI, m/z): 475.1 $[M+H]^+$。

實例7：(S)-1-(4-(7-(3-胺基異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

【0414】 根據以下合成流程製備化合物(S)-1-(4-(7-(3-胺基異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

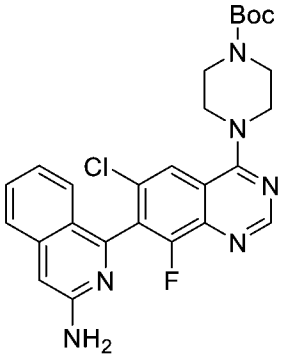


步驟1：1-(三丁基錫烷基)異喹啉-3-胺



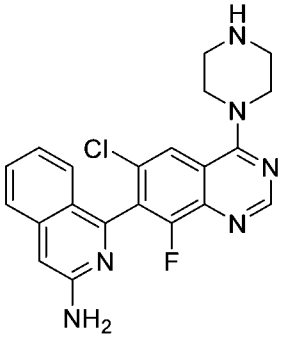
【0415】對1-溴異喹啉-3-胺(500 mg，2.17 mmol)、雙(三丁基錫)(1.21 mL，2.39 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (205 mg，0.217 mmol)、三環己基膦(122 mg，0.435 mmol)及氯化鋰(460 mg，10.9 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液脫氣。在115℃下攪拌反應混合物18 h。使反應經由矽藻土過濾。將粗產物用於下一步。LCMS (ESI, m/z): 434.1 $[M+H]^+$。

步驟2：4-(7-(3-胺基異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



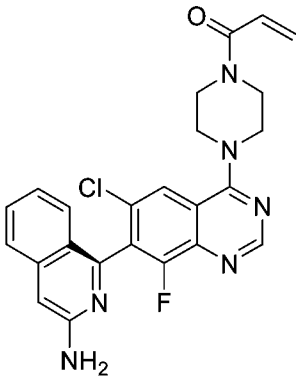
【0416】 對1-三丁基錫烷基異喹啉-3-胺(300 mg，0.693 mmol)、4-(7-溴-6-氯-8-氟-喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(617 mg，1.39 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0) (80.0 mg，0.069 mmol)、碘化亞銅(39.6 mg，0.21 mmol)及氯化鋰(124 mg，2.77 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(14 mL)中之溶液脫氣。將反應混合物在150℃下在微波中加熱15 min。使反應混合物經由矽藻土過濾並濃縮。將粗產物濃縮並藉由矽膠(用MeOH/DCM溶離)急速層析法純化以得到4-(7-(3-胺基異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(94 mg，27%)。LCMS (ESI, m/z): 444.9 $[M+H]^+$。

步驟3：1-(6-氯-8-氟-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)異喹啉-3-胺



【0417】 向4-[7-(3-胺基-1-異喹啉基)-6-氯-8-氟-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(410 mg，0.806 mmol)於1,4-二噁烷(3.0 mL)中之溶液中添加於1,4-二噁烷(2.0 mL，8.1 mmol)中之鹽酸(4 mol/L)。在室溫下攪拌反應混合物18 h。濃縮反應以得到329 mg粗品1-(6-氯-8-氟-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)異喹啉-3-胺。粗產物在未經純化下用於下一步。LCMS (ESI, m/z): 409.1 $[M+H]^+$。

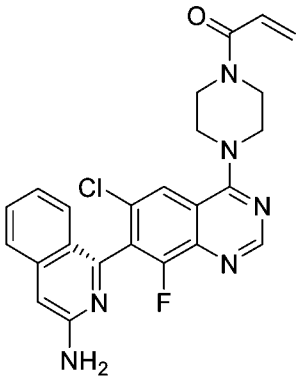
步驟4：(S)-1-(4-(7-(3-胺基異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



【0418】 在0℃下向1-(6-氯-8-氟-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基)異喹啉-3-胺(329 mg，0.805 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.70 mL，4.02 mmol)於二氯甲烷(8.0 mL)中之溶液中添加丙烯酸(0.061 mL，0.885 mmol)及HATU (468.3 mg，1.21 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物10 min。用水淬滅反應並用EtOAc萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並經由旋轉蒸發器濃縮。藉由矽膠(用MeOH/DCM溶離)急速層析法純化粗產物以得到1-(4-(7-(3-胺基異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮，隨後提送至對掌性SFC純化以得到30.6 mg呈白色固體狀之(S)-1-(4-(7-(3-胺基異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(產率8.2%)。

【0419】 **實例7**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 8.7, 0.9 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.3, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (dt, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 8.5, 6.7, 1.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.24- 6.08 (m, 3H), 5.75 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.04-3.90 (m, 4H), 3.90-3.74 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 463.1 $[M+H]^+$。

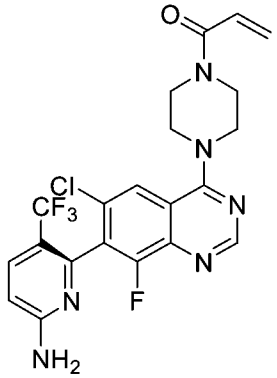
實例8：(R)-1-(4-(7-(3-胺基異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



【0420】 1-(4-(7-(3-胺基異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮之對掌性分離得到實例8

【0421】 **實例8**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.3, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (dt, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 8.5, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H), 6.23-6.10 (m, 3H), 5.75 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.05-3.90 (m, 4H), 3.82 (d, J = 29.0 Hz, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 463.1 $[M+H]^+$。

實例9：(S)-1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

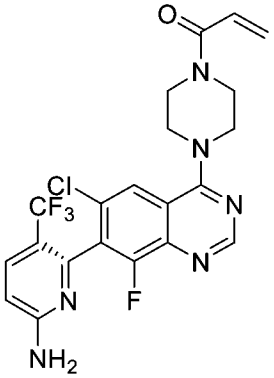


【0422】 程序與實例7相同，例外之處為在實例9之步驟1中，使用市售之6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺代替1-溴異喹啉-3-胺作為替代試劑

【0423】 **實例9**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.82 (dd,

J = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.69-6.61 (m, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.92 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.77 (s, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 481.1 $[M+H]^+$。

實例10：(R)-1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

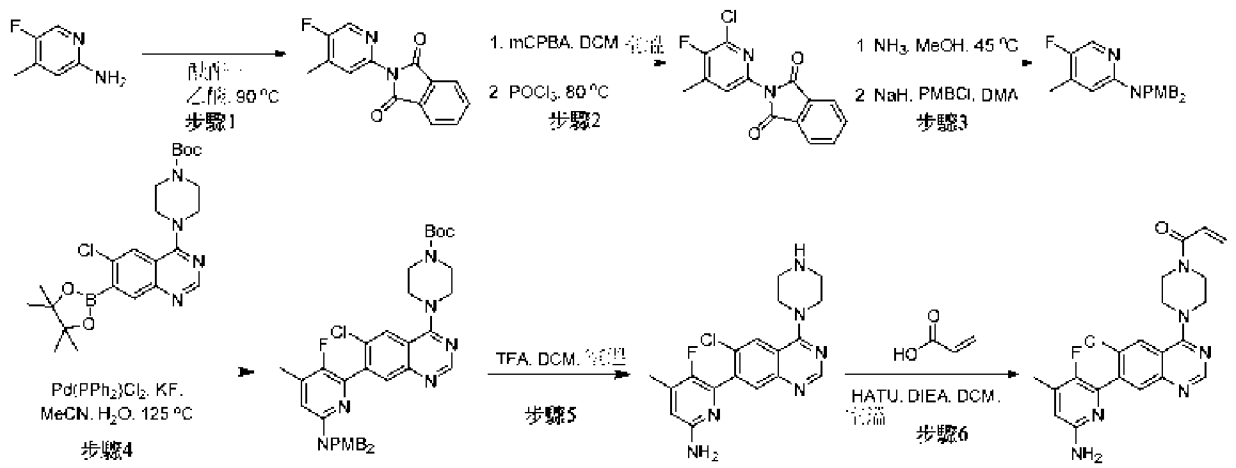


【0424】 程序與實例7相同，例外之處為在實例10之步驟1中，使用市售之6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺代替1-溴異喹啉-3-胺作為替代試劑。

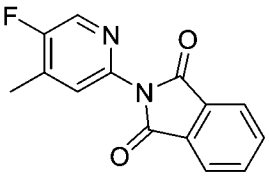
【0425】 **實例10**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.69-`6.61 (m, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 6.5, 4.0 Hz, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.77 (s, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 481.1 $[M+H]^+$。

實例11：1-(4-(7-(6-胺基-3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

【0426】 根據以下合成流程製備化合物1-(4-(7-(6-胺基-3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮：

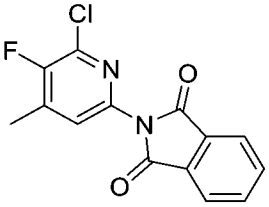


步驟1：2-(5-氟-4-甲基吡啶-2-基)碘吲哚啉-1,3-二酮



【0427】 將2-胺基-5-氟-4-甲吡啶(500 mg，3.77 mmol)及酞酐(836 mg，5.65 mmol)於乙酸(9.5 mL)中之溶液在90℃下加熱18 h。用飽和碳酸氫鈉淬滅反應，接著用EtOAc萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並經由旋轉蒸發器濃縮。將粗產物藉由矽膠(用iPrOAc/Hep溶離)急速層析法純化以得到2-(5-氟-4-甲基吡啶-2-基)碘吲哚啉-1,3-二酮(834 mg，86.5%)。LCMS (ESI, m/z): 257.1 $[M+H]^+$。

步驟2：2-(6-氯-5-氟-4-甲基吡啶-2-基)碘吲哚啉-1,3-二酮

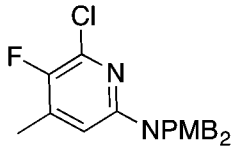


【0428】 向2-(5-氟-4-甲基吡啶-2-基)碘吲哚啉-1,3-二酮(964 mg，3.76 mmol)於二氯甲烷(37 mL)中之溶液中添加3-氯過氧苯甲酸(1.30 g，7.53 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌18 h。將反應用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液淬滅並用EtOAc萃取。將有機層用硫酸鈉乾燥，過濾，並經由旋轉蒸發器濃縮以得到2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-5-氟-4-甲基吡啶1-氧化

物(945 mg，92.3%)。

【0429】 將2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-5-氟-4-甲基吡啶1-氧化物(550 mg，2.02 mmol)於磷醯氯(5.0 mL，50.51 mmol)中之溶液加熱至80℃並持續2 h。將反應用冰水及飽和$NaHCO_3$淬滅，接著用EtOAc萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並經由旋轉蒸發器濃縮。將粗產物藉由矽膠(用iPrOAc/Hep溶離)急速層析法純化以得到2-(6-氯-5-氟-4-甲基吡啶-2-基)碘吲哚啉-1,3-二酮(234 mg，39.8%)。LCMS (ESI, m/z): 290.9 $[M+H]^+$。

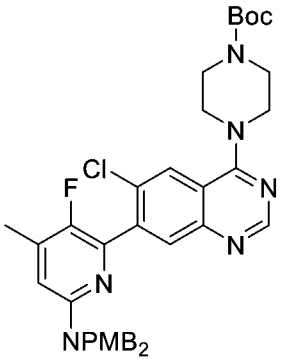
步驟3：6-氯-5-氟-N,N-雙(4-甲氧苄基)-4-甲基吡啶-2-胺



【0430】 將2-(6-氯-5-氟-4-甲基吡啶-2-基)碘吲哚啉-1,3-二酮(633 mg，2.18 mmol)於氨(7 mol/L)於甲醇3.1 mL)中之溶液在45℃下攪拌5 h。將固體過濾以得到136 mg粗品6-氯-5-氟-4-甲基吡啶-2-胺。粗產物在未經純化下用於下一步。LCMS (ESI, m/z): 161.1 $[M+H]^+$。

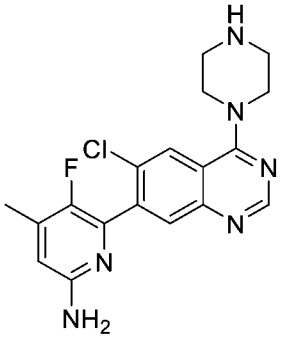
【0431】 在0℃下向6-氯-5-氟-4-甲基-吡啶-2-胺(250 mg，1.56 mmol)於N,N-二甲基乙醯胺(6.0 mL)中之溶液中添加於油(75.0 mg，1.87 mmol)中之氫化鈉(60質量%)。將反應在0℃下攪拌30 min，接著逐滴添加4-甲氧苄氯(0.24 mL，1.71 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌18 h。用水淬滅反應並用EtOAc萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並經由旋轉蒸發器濃縮。將粗產物藉由矽膠(用iPrOAc/Hep溶離)急速層析法純化以得到6-氯-5-氟-N,N-雙(4-甲氧苄基)-4-甲基吡啶-2-胺(521 mg，83.4%)。LCMS (ESI, m/z): 401.9 $[M+H]^+$。

步驟4：4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0432】 對4-[6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(250 mg，0.527 mmol)、6-氯-5-氟-N,N-雙(4-甲氧苄基)-4-甲基吡啶-2-胺(190.0 mg，0.474 mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(ii)(37.3 mg，0.053 mmol)及氟化鉀(92 mg，1.58 mmol)於乙腈(5.0 mL)及水(1.0 mL)中之懸浮液脫氣。將反應混合物在125℃下在微波中加熱30 min。使反應經由矽藻土過濾。將粗產物藉由矽膠(用MeOH/DCM溶離)急速層析法純化以得到4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(145 mg，38.6%)。LCMS (ESI, m/z): 657.1 $[M+H]^+$。

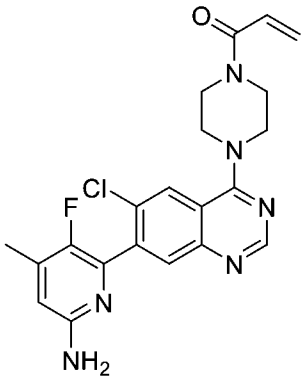
步驟5：6-(6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-氟-4-甲基吡啶-2-胺



【0433】 向4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.280 mmol)於二氯甲烷(3.0 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.106 mL，1.40 mmol)。將反應混合

物在室溫下攪拌18 h。將反應濃縮並在EtOAc中稀釋。將溶液用飽和NaHCO3洗滌。將有機層用硫酸鈉乾燥，過濾，並經由旋轉蒸發器濃縮以得到105 mg粗品6-(6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-氟-4-甲基吡啶-2-胺。粗產物在未經純化下用於下一步。LCMS (ESI, m/z): 373.1 $[M+H]^+$。

步驟6：1-(4-(7-(6-胺基-3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



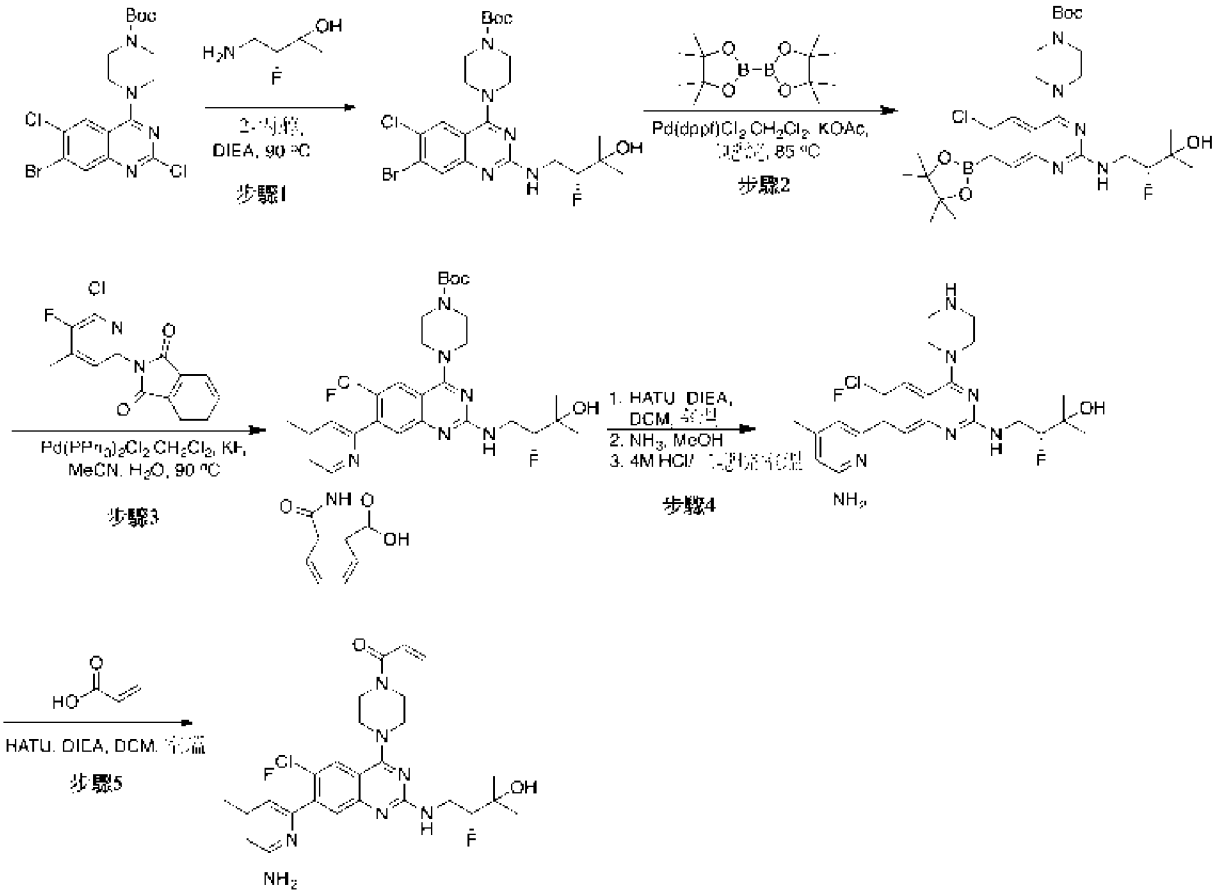
【0434】 在0℃下向6-(6-氯-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基)-5-氟-4-甲基-吡啶-2-胺(210 mg，0.563 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.50 mL，2.82 mmol)於二氯甲烷(5.5 mL)中之溶液中添加丙烯酸0.042 mL，0.620 mmol)及HATU (328 mg，0.845 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物10 min。用水淬滅反應並用EtOAc萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並經由旋轉蒸發器濃縮。將粗產物藉由矽膠(用MeOH/DCM溶離)急速層析法純化，隨後提送至逆相HPLC以得到1-(4-(7-(6-胺基-3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(54.1 mg，20.7%)。

【0435】 **實例11**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 4.7, 1.0 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.74 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.91-3.73 (m, 8H), 2.21 (dd, J = 1.7, 0.9 Hz,

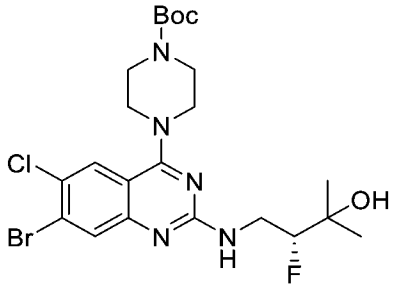
3H)。LCMS (ESI, m/z): 427.1 $[M+H]^+$。

實例12：(R)-1-(4-(7-(6-胺基-3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

【0436】根據以下合成流程製備化合物(R)-1-(4-(7-(6-胺基-3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮：

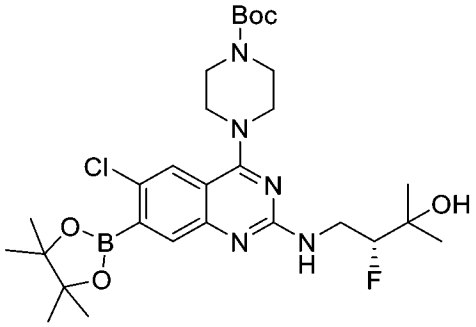


步驟1：(R)-4-(7-溴-6-氯-2-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0437】 向4-(7-溴-2,6-二氯-喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(**中間物4**)(500 mg，1.08 mmol)及(3R)-4-胺基-3-氟-2-甲基-丁-2-醇鹽酸鹽(375 mg，2.38 mmol)於2-丙醇(10.0 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(1.90 mL，10.8 mmol)。在65℃下攪拌反應混合物18 h。將反應濃縮並將粗產物藉由矽膠(用MeOH/DCM溶離)急速層析法純化以得到(R)-4-(7-溴-6-氯-2-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(558 mg，94.3%)。LCMS (ESI, m/z): 548.1 $[M+H]^+$。

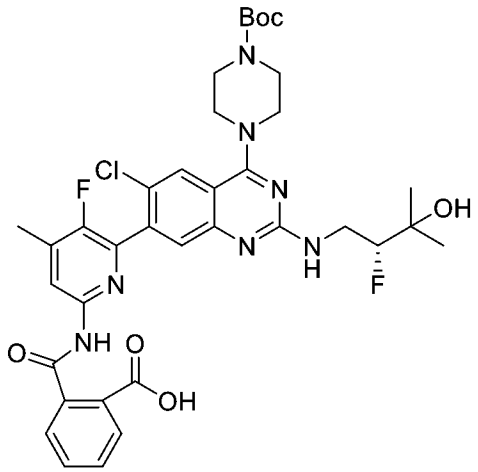
步驟2：(R)-4-(6-氯-2-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0438】 向(R)-4-(7-溴-6-氯-2-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(100 mg，0.183 mmol)及雙(頻哪醇)二硼(142 mg，0.549 mmol)於1,4-二噁烷(3.5 mL)中之溶液中添加乙酸鉀(54 mg，0.548 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(9.0 mg，0.0091 mmol)。對反應混合物脫氣，接著在125℃下攪拌1 h。將反應經由矽藻土過濾並濃縮以得到108 mg粗品(R)-4-(6-氯-2-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。粗物質在未經純化下用於下一步。LCMS (ESI, m/z): 595.1 $[M+H]^+$。

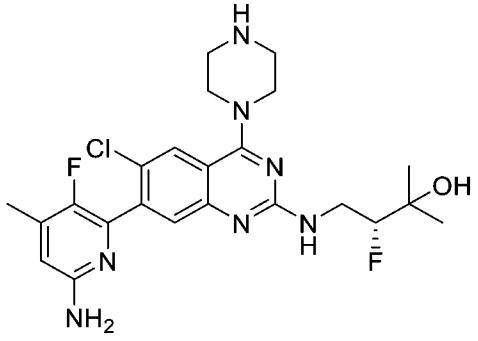
步驟3：(R)-2-((6-(4-(4-(第三丁氧羰基)哌嗪-1-基)-6-氯-2-((2-氟-3-羥基-

3-甲基丁基)胺基)喹唑啉-7-基)-5-氟-4-甲基吡啶-2-基)胺甲醯基)苯甲酸



【0439】 對(R)-4-(6-氯-2-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(108 mg，0.182 mmol)、2-(6-氯-5-氟-4-甲基-2-吡啶基)碘吲哚啉-1,3-二酮(74.0 mg，0.255 mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)(13.0 mg，0.0182 mmol)及氟化鉀(42.0 mg，0.727 mmol)於乙腈(2.0 mL)及水(0.5 mL)中之溶液脫氣。將反應混合物在125℃下在微波中加熱30 min。使反應經由矽藻土過濾。將粗產物藉由矽膠(用MeOH/DCM溶離)急速層析法純化以得到(R)-2-((6-(4-(4-(第三丁氧羰基)哌嗪-1-基)-6-氯-2-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)喹唑啉-7-基)-5-氟-4-甲基吡啶-2-基)胺甲醯基)苯甲酸(38 mg，28.2%)。LCMS (ESI, m/z): 741.1 $[M+H]^+$。

步驟4：(R)-4-((7-(6-胺基-3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)胺基)-3-氟-2-甲基丁-2-醇



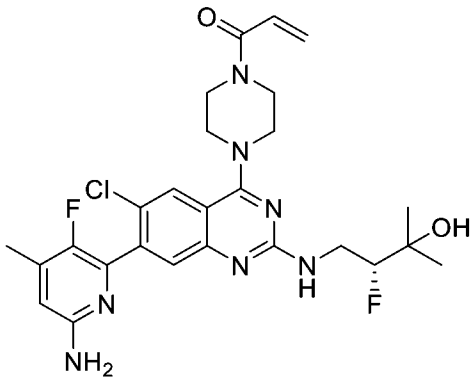
【0440】 向(R)-2-((6-(4-(4-(第三丁氧羰基)哌嗪-1-基)-6-氯-2-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)喹唑啉-7-基)-5-氟-4-甲基吡啶-2-基)胺甲醯基)苯甲酸(270 mg，0.365 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.32 mL，1.80 mmol)於二氯甲烷(3.5 mL)中之溶液中添加HATU (212.0 mg，0.547 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌18 h。用水淬滅反應並用EtOAc萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並經由旋轉蒸發器濃縮。將粗產物藉由矽膠(用MeOH/DCM溶離)急速層析法純化以得到4-[6-氯-7-[6-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-3-氟-4-甲基-2-吡啶基]-2-[[(2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]胺基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(151 mg，57.3%)。LCMS (ESI, m/z): 723.1 $[M+H]^+$。

【0441】 將4-[6-氯-7-[6-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-3-氟-4-甲基-2-吡啶基]-2-[[(2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]胺基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(190 mg，0.263 mmol)於氨(7 mol/L)於甲醇(1.90 mL，13.2 mmol)中之溶液在45℃下攪拌2 h。將反應濃縮並使粗產物在未經進一步純化下用於下一步。

【0442】 向4-[7-(6-胺基-3-氟-4-甲基-2-吡啶基)-6-氯-2-[[(2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]胺基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(156 mg，0.263 mmol)於1,4-二噁烷(1.0 mL)中之溶液中添加於1,4-二噁烷(0.65 mL，2.63 mmol)中之鹽酸(4 mol/L)。將反應混合物在室溫下攪拌18 h。將反應濃縮以得到129 mg粗品(R)-4-((7-(6-胺基-3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)胺基)-3-氟-2-甲基丁-2-醇。粗產物在未經純化下用於下一步。LCMS (ESI, m/z): 493.1 $[M+H]^+$。

步驟5：(R)-1-(4-(7-(6-胺基-3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2-((2-氟-3-羥基

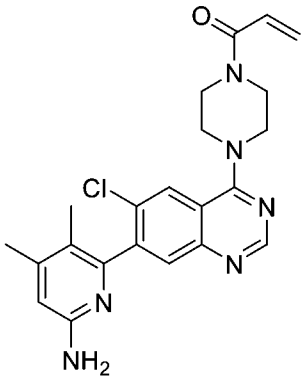
-3-甲基丁基)胺基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



【0443】 在0℃下向(R)-4-((7-(6-胺基-3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)胺基)-3-氟-2-甲基丁-2-醇(129 mg，0.262 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.23 mL，1.31 mmol)於二氯甲烷 2.5 mL)中之溶液中添加丙烯酸(0.020 mL，0.290 mmol)及HATU (153 mg，0.393 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物10 min。用水淬滅反應並用EtOAc萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並經由旋轉蒸發器濃縮。將粗產物藉由矽膠(用MeOH/DCM溶離)急速層析法純化，隨後提送至逆相HPLC以得到(R)-1-(4-(7-(6-胺基-3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2-((2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)胺基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(25 mg，17.3%)。

【0444】 **實例12**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.25 (d, J = 58.3 Hz, 2H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 4.7, 1.0 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.73 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.90-3.59 (m, 10H), 2.19 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 3H), 1.20-1.09 (m, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 526.2 $[M+H]^+$。

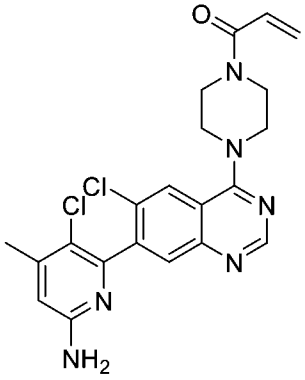
實例13：1-(4-(7-(6-胺基-3,4-二甲基吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



【0445】 程序與實例11相同，例外之處為在實例12之步驟1中，使用市售之4,5-二甲基吡啶-2-胺代替2-胺基-5-氟-4-甲吡啶作為替代試劑

【0446】 **實例13**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.40-6.36 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.79-5.69 (m, 3H), 3.90-3.74 (m, 8H), 2.18 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.83 (s, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 423.1 $[M+H]^+$。

實例14：1-(4-(7-(6-胺基-3-氯-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

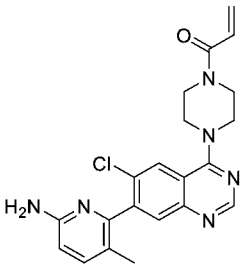


【0447】 程序與實例11相同，例外之處為在實例13之步驟1中，使用市售之2-胺基-5-氯-4-甲吡啶代替2-胺基-5-氟-4-甲吡啶作為替代試劑

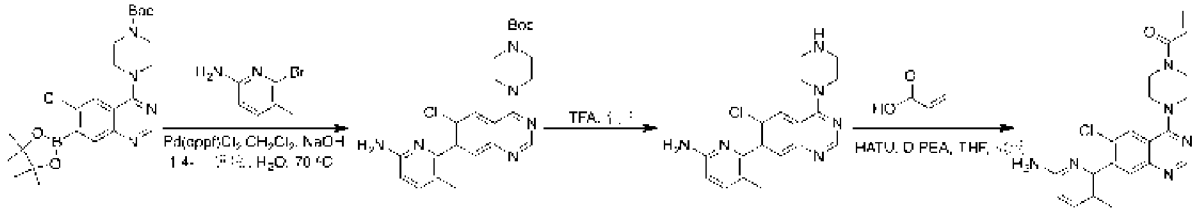
【0448】 **實例14**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.23-6.14 (m, 3H), 5.74 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.83

(dd, *J* = 39.2, 5.3 Hz, 8H), 2.28 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 443.1 $[M+H]^+$。

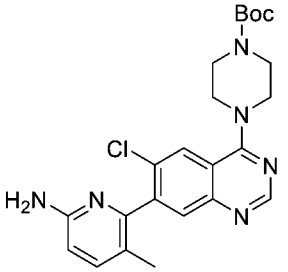
實例15：1-(4-(7-(6-胺基-3-甲基吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



合成途徑



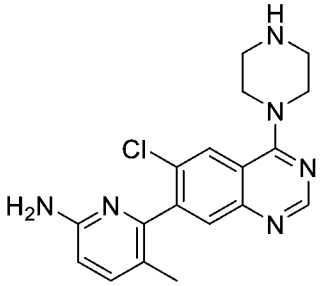
步驟1：4-(7-(6-胺基-3-甲基吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0449】在氮氣下，將4-[6-氯-7-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.5 g，5.2 mmol)、6-溴-5-甲基吡啶-2-胺(1 g，5.3 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(432 mg，0.52 mmol)、氫氧化鈉(430 mg，10.75 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)及水(2 mL)中之溶液在100℃下攪拌2 h。完成之後，將溶液用水(30 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取，並且將有機層合併。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加至用二氯甲烷

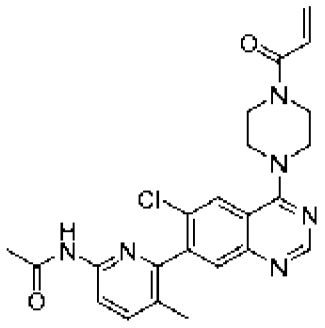
/甲醇(10/1)溶離之矽膠管柱上以得到1.6 g (67%)呈黃色油狀之4-[7-(6-胺基-3-甲基吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.6 g，3.5 mmol，產率67%)。LC-MS (ESI, m/z): 455.2 $[M+H]^+$。

步驟2：6-(6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-甲基吡啶-2-胺



【0450】 將4-[7-(6-胺基-3-甲基吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.5 g，3.29 mmol)及三氟乙酸(1.12 g，9.82 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液在25℃下攪拌3 h。完成之後，將所得混合物在真空下濃縮以得到1.8 g(粗品)呈棕色油狀之6-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-5-甲基吡啶-2-胺，其在未經純化下用於下一步。LC-MS (ESI, m/z): 355.1 $[M+H]^+$。

步驟3：1-[4-[7-(6-胺基-3-甲基吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

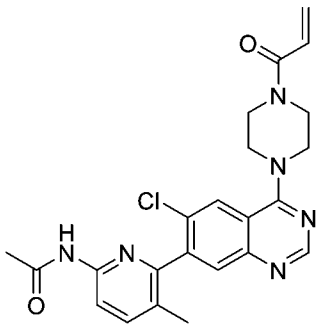


【0451】 將6-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-5-甲基吡啶-2-胺(600 mg，1.69 mmol)、丙-2-烯酸(140 mg，1.94 mmol)、HATU (1.3 g，3.41 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(877 mg，6.78 mmol)於二氯甲烷(20

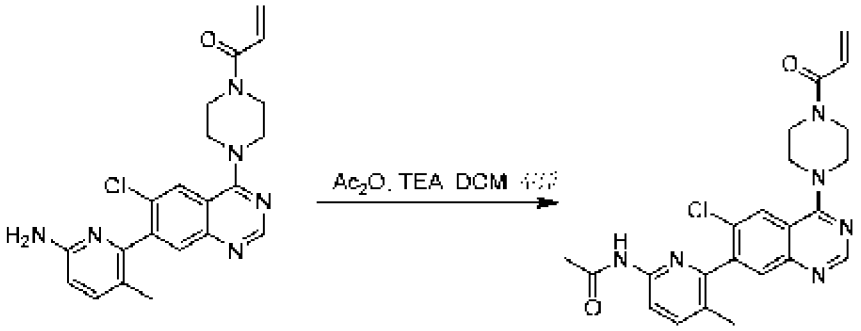
mL)中之溶液在25℃下攪拌2 h。完成之後，將溶液用水(5 mL)淬滅，用二氯甲烷(50 mL)稀釋並用鹽水(3×10 mL)洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將粗產物藉由採用以下條件之Prep-HPLC進一步分離以得到呈白色固體狀之1-[4-[7-(6-胺基-3-甲基吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(20.2 mg，0.048 mmol，產率3%)：管柱：CHIRALPAK IE, 2*25cm，5um；流動相A：MTBE(10 mM NH_3- 甲醇)—HPLC，流動相B：甲醇—HPLC；流率：20 mL/min；梯度：15 B至15 B，在27 min內；220/254 nm；RT1：17.672；RT2：23.294。LC-MS (ESI, m/z): 409.1 $[M+H]^+$。

【0452】 **實例15**：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.4, 0.4 Hz, 1H), 6.88-6.81 (m, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* =16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* =10.8, 2.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.94 (s, 4H), 2.00 (s, 3H)。

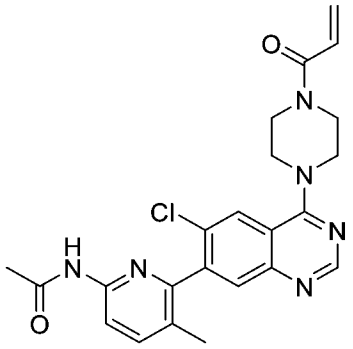
實例16：N-(6-[6-氯-4-[4-(丙-2-烯醯基)哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]-5-甲基吡啶-2-基)乙醯胺



合成途徑



步驟1：N-(6-[6-氯-4-[4-(丙-2-烯醯基)哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]-5-甲基吡啶-2-基)乙醯胺

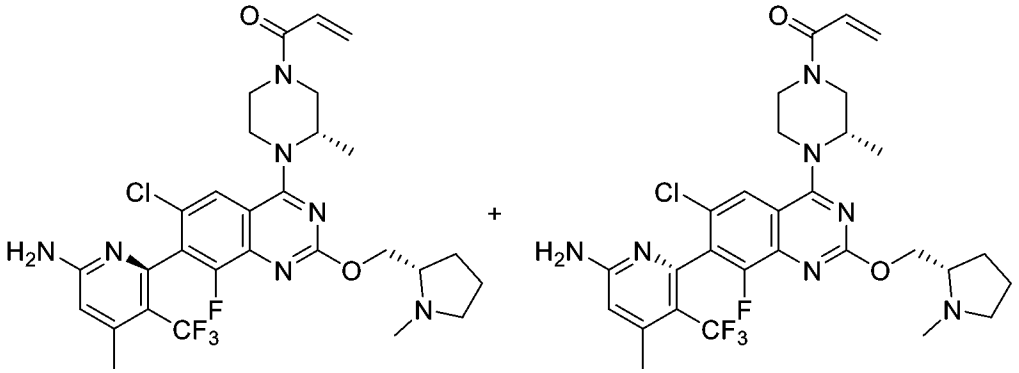


【0453】 將1-[4-[7-(6-胺基-3-甲基吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(300 mg，0.73 mmol)、乙酸乙醯酯(112 mg，1.09 mmol)、三乙胺(221 mg，2.18 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液在25℃下攪拌9 h。完成之後，將溶液用水(5 mL)淬滅，用二氯甲烷(50 mL)稀釋並用鹽水(3×10 mL)洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將粗產物藉由採用以下條件之Prep-HPLC進一步分離以得到呈白色固體狀之N-(6-[6-氯-4-[4-(丙-2-烯醯基)哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]-5-甲基吡啶-2-基)乙醯胺(10.2 mg，0.023 mmol，產率3%)：管柱：CHIRALPAK IE, 2*25 cm，5 um；流動相A：MTBE(10 mM NH_3-甲醇)—HPLC，流動相B：甲醇--HPLC；流率：20 mL/min；梯度：15 B至15 B，在27 min內；220/254 nm；RT1：17.672；RT2：23.294。LC-MS (ESI, m/z): 451.2 $[M+H]^+$。

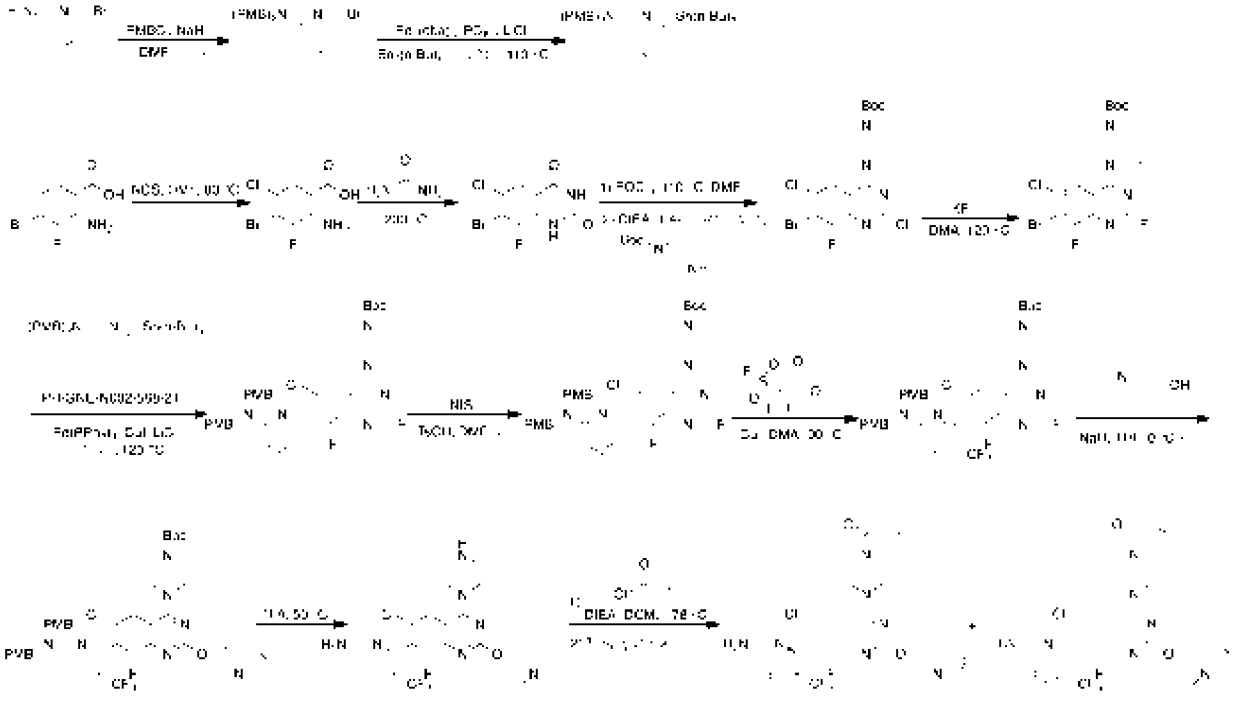
【0454】 **實例16：** ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.68 (s,

1H), 8.22 (s, 1H), 8.13-8.08 (m, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.27 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 14.4, 2.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 4H), 3.92 (s, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

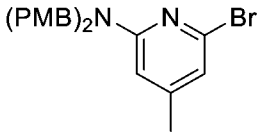
實例17a&17b：1-((*S*)-4-((*R*)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例17a**)及1-((*S*)-4-((*S*)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例17b**)



合成途徑

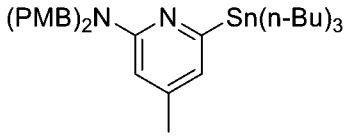


步驟1：6-溴-*N*,*N*-雙(4-甲氧苄基)-4-甲基吡啶-2-胺



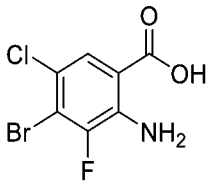
【0455】 在0℃下向6-溴-4-甲基吡啶-2-胺(30.0 g，160 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(500 mL)中之溶液中緩慢添加氫化鈉(19.0 g，792 mmol)並且在25℃下攪拌1小時。接著將4-甲氧苄氯(56.0 g，359 mmol)添加至反應系統中並在25℃下攪拌2小時。完成之後，將反應系統用飽和氯化銨溶液(500 mL)淬滅並用乙酸乙酯(2.5 L)稀釋。將混合物用鹽水(5×500 mL)洗滌，並將有機層合併，用Na_2SO_4乾燥，在真空下蒸發。將殘餘物施加至用石油醚/乙酸乙酯(15%)溶離之矽膠管柱上以得到呈灰白色固體狀之6-溴-*N*,*N*-雙(4-甲氧苄基)-4-甲基吡啶-2-胺(60 g，140 mmol，產率87.5%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 427.1 $[M+H]^+$。

步驟2：*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-6-三丁基錫烷基-吡啶-2-胺



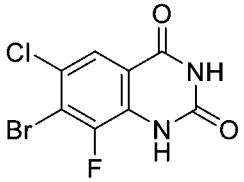
【0456】 在氮氣下，將6-溴-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-吡啶-2-胺(35.0 g，82 mmol)、六正丁基二錫(143.0 g，247 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(7.53 g，8.2 mmol)、三環己基膦(4.6 g，16.4 mmol)及氯化鋰(17.3 g，412 mmol)於1,4-二噁烷(220 mL)中之溶液在110℃下攪拌5小時。完成之後，在真空下濃縮反應系統。藉由用石油醚/乙酸乙酯(10/1)溶離之矽膠急速層析法純化殘餘物以得到呈紅色油狀之*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-6-三丁基錫烷基-吡啶-2-胺(45 g，71 mmol，產率86.2%)。LC-MS: (ESI, m/z): 639.3 $[M+H]^+$。

步驟3：2-胺基-4-溴-5-氯-3-氟-苯甲酸



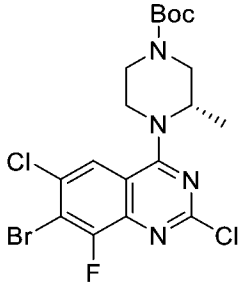
【0457】 將2-胺基-4-溴-3-氟-苯甲酸(100.0 g，427 mmol)及*N*-氯琥珀醯亞胺(66.0 g，494 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1 L)中之溶液在80℃下攪拌2小時。完成之後，將系統傾入水(2.0 L)中，大量固體沉澱。接著在過濾之後收集固體。用熱水(1 L)洗滌固體。隨後在紅外燈下乾燥固體以得到呈灰白色固體狀之2-胺基-4-溴-5-氯-3-氟-苯甲酸(100 g，373 mmol，產率87.2%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 265.9 $[M-H]^+$。

步驟4：7-溴-6-氯-8-氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮



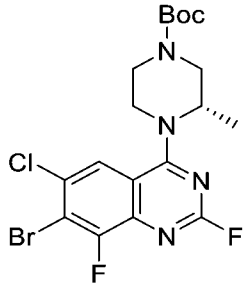
【0458】 將2-胺基-4-溴-5-氯-3-氟-苯甲酸(120.0 g，447 mmol)於尿素(806.0 g，13.4 mol)中之溶液在200℃下攪拌1.5小時。完成之後，將反應系統冷卻至80℃，並且在攪拌下將水(1.5 L)添加至系統中持續20分鐘。過濾之後，收集固體並用熱水(1 L)洗滌。接著將固體在紅外燈下乾燥以得到呈淡棕色固體狀之7-溴-6-氯-8-氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(120 g，409 mmol，產率91.5%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 290.9 $[M-H]^+$。

步驟5：(3*S*)-4-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



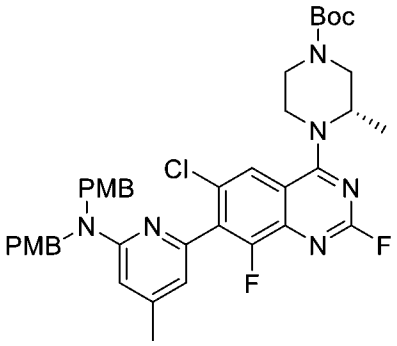
【0459】 將7-溴-6-氯-8-氟-喹唑啉-2,4-二醇(65.0 g，222 mmol)及DMF (500.0 mg，6.85 mmol)於$POCl_3$ (1.0 L)中之溶液在110℃下攪拌60小時。在起始材料完全之後，在真空下濃縮所得混合物。接著將1,4-二噁烷(1.0 L)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(286.0 g，2217 mmol)及(3*S*)-3-甲基-1-哌嗪甲酸第三丁酯(90.0 g，449 mmol)添加至反應系統中並在25℃下攪拌1小時。完成之後，在真空下濃縮溶劑。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(20%)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之(3S)-4-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(65 g，132 mmol，產率59.4%)。LC-MS: (ESI, m/z): 493.0 $[M+H]^+$。

步驟6：(3S)-4-(7-溴-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



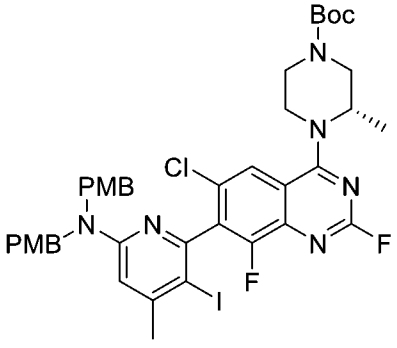
【0460】 將(3S)-4-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(30.0 g，61 mmol)及氟化鉀(71.0 g，1224 mmol)於*N*,*N*-二甲基乙醯胺(300 mL)中之混合物在120℃下攪拌18小時。完成之後，將反應系統冷卻至室溫。接著將乙酸乙酯(1.5 L)添加至系統中並將混合物用水(3×500 mL)洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(20%)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之(3S)-4-(7-溴-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(23 g，48 mmol，產率79.3%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 477.0 $[M+H]^+$。

步驟7：(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



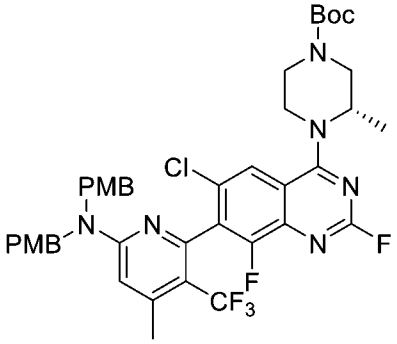
【0461】 在氮氣下，將(3S)-4-(7-溴-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(23.0 g，48 mmol)、*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-6-三丁基錫烷基-吡啶-2-胺(62.0 g，97 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(11.2 g，9.7 mmol)、碘化亞銅(2.8 g，15 mmol)及氯化鋰(5.0 g，119 mmol)於1,4-二噁烷(320 mL)中之溶液在120℃下攪拌16小時。完成之後，將反應系統用水(100 mL)稀釋並用乙酸乙酯(100 mL)萃取。接著將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(30%)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(18.5 g，25 mmol，產率51.6%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 745.3 $[M+H]^+$。

步驟8：(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0462】 將(3S)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(18.5 g，25 mmol)、對甲苯磺酸(171.0mg，0.99 mmol)及*N*-碘琥珀醯亞胺(28.0 g，125 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺 (350 mL)中之溶液在25℃下攪拌5小時。完成之後，將反應系統用乙酸乙酯(1.5 L)稀釋並用飽和硫代硫酸鈉溶液(4×350 mL)洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(25%)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之(3S)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(16 g,18.4 mmol，產率74%)。LC-MS: (ESI, m/z): 871.2 $[M+H]^+$。

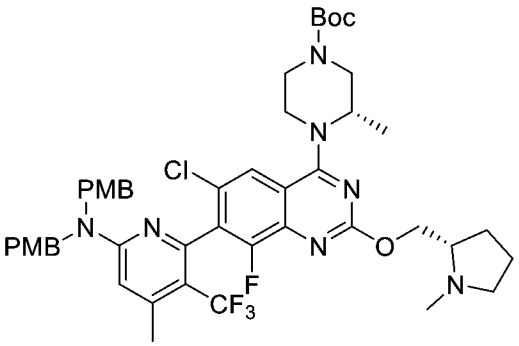
步驟9：(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0463】 在氮氣下，將(3S)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(16.0 g，18.4 mmol)、2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯(88.3 g，460 mmol)及碘化亞銅(42.0 g，221 mmol)於*N*,*N*-二甲基乙醯胺(400 mL)中之溶液在90℃下攪拌18小時。完成之後，將反應系統用乙酸乙酯(2.0 L)稀釋並用鹽水(4×350 mL)洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(30%)溶離之矽膠急速層析法純化以

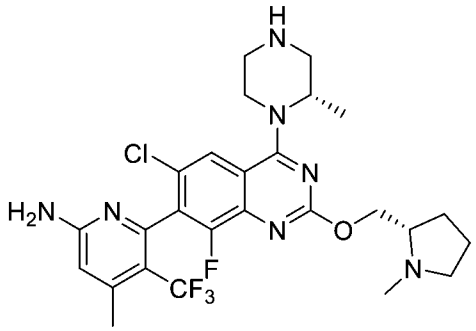
得到呈黃色固體狀之(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(12.2 g，15 mmol，產率81.7%)。LC-MS: (ESI, m/z): 813.3 $[M+H]^+$。

步驟10：(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



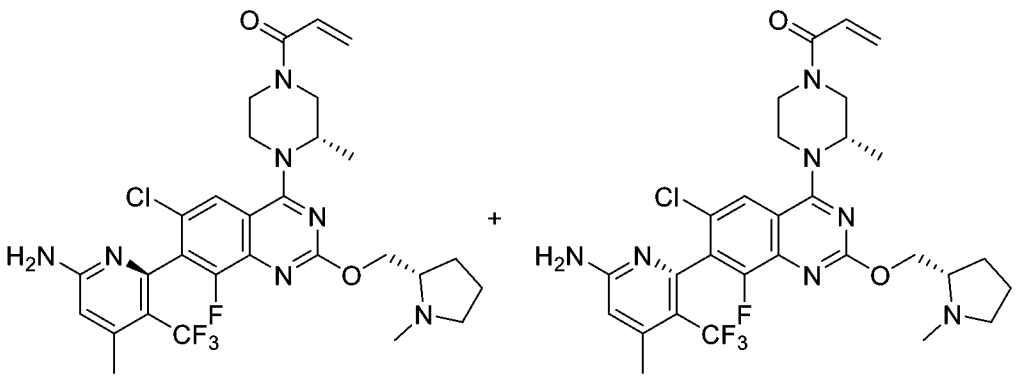
【0464】 在0℃下向(*S*)-(1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇(4.32 g，37.5 mmol)於四氫呋喃(300 mL)中之溶液中緩慢添加氫化鈉(2.1 g，87.5 mmol)並且在25℃下攪拌1 h。接著將(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(12.2 g，15 mmol)添加至反應系統中並在25℃下攪拌1小時。完成之後，用甲醇(50 mL)淬滅反應系統。接著將混合物在真空下濃縮並將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(6/94)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈棕色固體狀之(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(8.6 g，9.5 mmol，產率63.1%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 908.4 $[M+H]^+$。

步驟11：6-(6-氯-8-氟-4-((*S*)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0465】 將(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(8.6 g，9.5 mmol)於三氟乙酸(100 mL)中之溶液在50℃下攪拌4小時。完成之後，在真空下濃縮反應系統。用二氯甲烷(50 mL)溶解殘餘物並且用*N*,*N*-二異丙基乙胺將PH值調節至pH = 9。在真空下濃縮之後，將殘餘物藉由直接採用以下條件之逆相層析法純化以得到呈黃色固體狀之6-(6-氯-8-氟-4-((*S*)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(3.5g，6.17 mmol，產率65.1%)：管柱：C18矽膠；流動相A：水，B：ACN，B% (5%~ 40%，以30 min)；偵測器：UV 254 nm。LC-MS: (ESI, *m/z*): 568.2 $[M+H]^+$。

步驟12：1-((*S*)-4-((*R*)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例17a**)及1-((*S*)-4-((*S*)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例17b**)

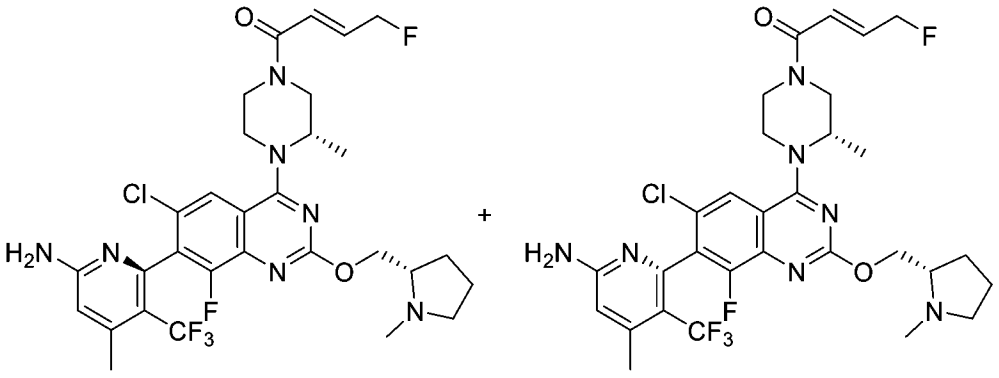


【0466】 在-78℃下向6-(6-氯-8-氟-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(2.5 g，4.4 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(2.9 g，22.5 mmol)於二氯甲烷(120 mL)中之溶液中添加丙烯醯氯(359.0 mg，3.97 mmol)並在-78℃下攪拌25 min。將反應用水淬滅並用二氯甲烷萃取。將有機層合併。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由直接採用以下條件之逆相層析法純化以得到呈棕色固體狀之1-[(3*S*)-4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(1.3 g，2.09 mmol，產率47.5%)：管柱：C18矽膠；流動相A：水，B：ACN，B% (5%~ 60%，以30 min)；偵測器：UV 254 nm。藉由採用以下條件之Prep-對掌性-HPLC分離非鏡像異構物之混合物以得到呈657.7 mg白色固體狀之1-((*S*)-4-((*R*)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例17a**)及352.1 mg呈白色固體狀之1-((*S*)-4-((*S*)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例17b**)：管柱：CHIRALPAK IC-3 0.46*5Cm 3um；流動相：(Hex:二氯甲烷=3:1)(0.1%DEA):EtOH=50:50；偵測器：254nm；流率：1.0 ml/min；溫度：25℃。

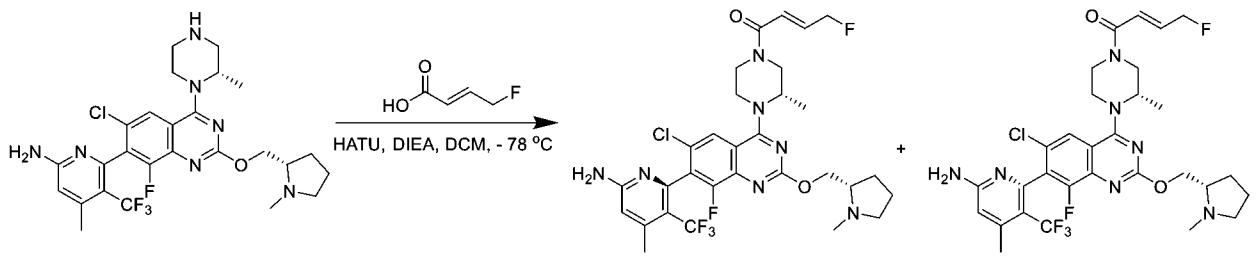
【0467】 **實例17a**：LC-MS: (ESI, *m/z*): 622.2 $[M+H]^+$, ^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7.64 (s, 1H), 6.70-6.55 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.42-6.35 (m, 1H), 5.82-5.75 (m, 1H), 4.90-4.79 (m, 2H), 4.78-4.40 (m, 3H), 4.35-4.28 (m, 1H), 4.18-4.00 (m, 1H), 3.99-3.76 (m, 1H), 3.72-3.45 (m, 2H), 3.31-2.98 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 6H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.95-1.72 (m, 3H), 1.36-1.34 (m, 3H)。

【0468】 **實例17b**：LC-MS: (ESI, *m/z*): 622.2 $[M+H]^+$, ^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7.63 (s, 1H), 6.70-6.55 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.42-6.35 (m, 1H), 5.82-5.75 (m, 1H), 4.85-4.70 (m, 2H), 4.78-4.68 (m, 2H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.30-4.10 (m, 1H), 4.05-3.75 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.25-3.08 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.60-2.45 (m, 6H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.95-1.72 (m, 3H), 1.45-1.32 (m, 3H)。

實例18a&18b：(*E*)-1-((*S*)-4-((*R*)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-氟丁-2-烯-1-酮及(*E*)-1-((*S*)-4-((*S*)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-氟丁-2-烯-1-酮



合成途徑



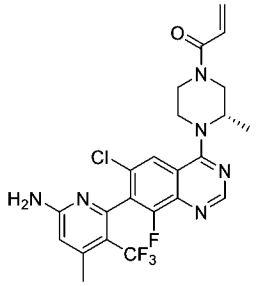
【0469】 在25℃下向6-[6-氯-8-氟-4-[(2*S*)-2-甲基哌嗪-1-基]-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-7-基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(500 mg，0.88 mmol)、HATU (401 mg，1.06 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(228 mg，0.96 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中之溶液中添加(*E*)-4-氟丁-2-烯酸(100 mg，3.97 mmol)並且將混合物溶液攪拌0.5 h。完成之後，將反應用水淬滅並用二氯甲烷萃取。將有機層合併。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由直接採用以下條件之逆相層析法純化以得到呈白色固體狀之(E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-氟丁-2-烯-1-酮與(E)-1-((S)-4-((S)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-氟丁-2-烯-1-酮(130 mg，0.20 mmol，產率23%)之混合物：管柱：C18矽膠；流動相A：水，B：ACN，B% (5%~ 60%，以30 min)；偵測器：UV 254 nm。藉由採用以下條件之Prep-對掌性-HPLC分離非鏡像異構物之混合物以得到32 mg呈白色固體狀之(*E*)-1-((*S*)-4-((*R*)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-氟丁-2-烯-1-酮及29.9 mg呈白色固體狀之(*E*)-1-((*S*)-4-((*S*)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-氟丁-2-烯-1-酮：管柱：CHIRAL

Cellulose-SB，管柱尺寸：0.46*10cm；3um，流動相：Hex:EtOH=50:50，流率：1.0mL/min，溫度：25℃。

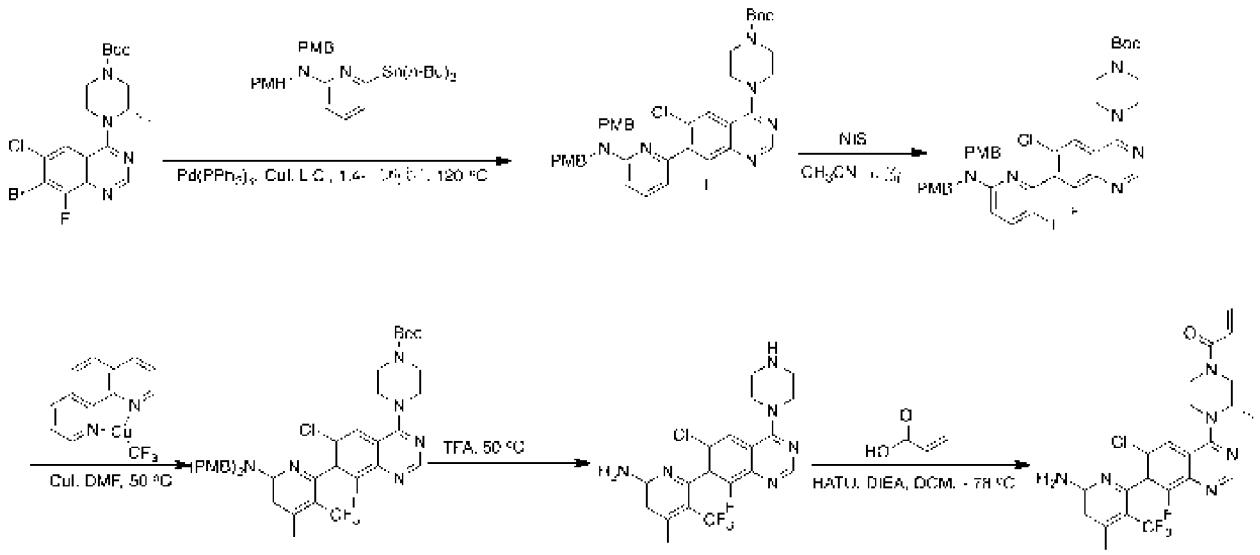
【0470】**實例18a**：LC-MS: (ESI, *m/z*): 654.2 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.82 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.83-6.68 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.20 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 5.08 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.41-4.23 (m, 2H), 4.19-3.94 (m, 3H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.43-3.07 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.37-2.36 (m, 6H), 2.18 (dd, *J*=16.4, 8.0 Hz, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 3H), 1.27 (t, *J*=6.8 Hz, 3H)。

【0471】**實例18b**：LC-MS: (ESI, *m/z*): 654.2 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.80 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.83-6.68 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.20 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 5.08 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.39-4.23 (m, 2H), 4.20-3.93 (m, 3H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.51-3.09 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.37-2.36 (m, 6H), 2.18 (dd, *J*=16.4, 8.0 Hz, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 3H), 1.30 (t, *J*=8.0 Hz, 3H)。

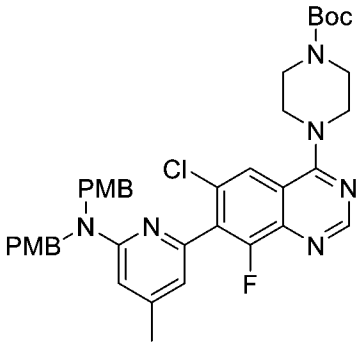
實例19：1-((3*S*)-4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



合成途徑



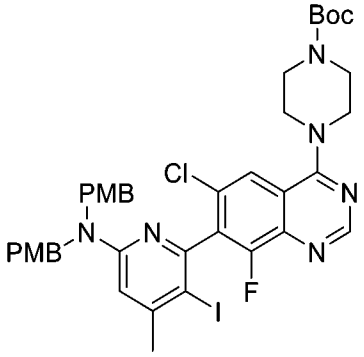
步驟1：4-[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0472】 在氮氣下，將*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-6-三丁基錫烷基-吡啶-2-胺(4.0 g，6.27 mmol)及4-[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.31 g，5.02 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0.72 g，0.63 mmol)、氯化鋰(0.66 g，15.69 mmol)及碘化亞銅(0.12 g，0.63 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之溶液在120℃下攪拌3小時。完成之後，將溶液用水(200 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。接著將有機層合併，並經無水硫酸鈉乾燥。將有機層在真空下濃縮並且將殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/20)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色油狀之4-[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁

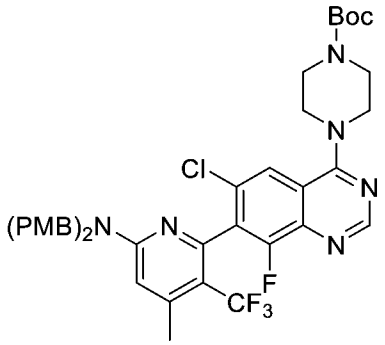
酯(1.1 g，1.54 mmol，產率24.6%)。LC-MS (ESI, m/z): 713.3 $[M+H]^+$。

步驟2：(3*S*)-4-[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-3-碘-4-甲基-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-喹唑啉-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯



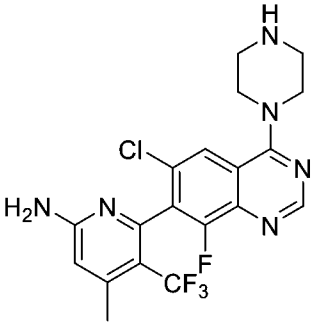
【0473】將4-[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2 g，3 mmol)及*N*-碘琥珀醯亞胺(1 g，3.00 mmol)於乙腈(200 mL)中之溶液在50℃下攪拌4小時。完成之後，將溶液用水(30 mL)稀釋並用乙酸乙酯(4×50 mL)萃取，並且將有機層合併。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/20)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色油狀之(3*S*)-4-[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-3-碘-4-甲基-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-喹唑啉-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.3 g，1.55 mmol，產率656.5%)。LC-MS (ESI, m/z): 839.2 $[M+H]^+$。

步驟3：(3*S*)-4-[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-喹唑啉-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0474】 在氮氣下，將(3*S*)-4-[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-喹唑啉-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.1 g，0.12 mmol)、(1,10-啡啉)(三氟甲基)銅(I) (0.73 g，2.34 mmol)及碘化亞銅(0.45 g，2.34 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液在50℃下攪拌5小時。完成之後，將溶液用水(30 mL)稀釋並用乙酸乙酯(4×350 mL)萃取，並且將有機層合併。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/5)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之(3*S*)-4-[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-喹唑啉-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(60 mg，0.075 mmol，產率64.4%)。LC-MS (ESI, m/z): 781.3 $[M+H]^+$。

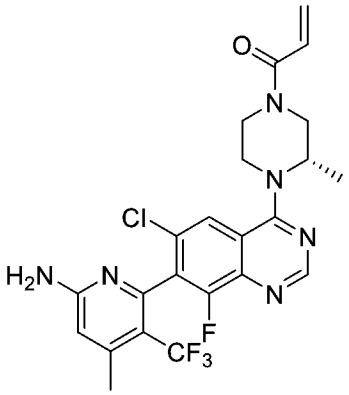
步驟4：6-[6-氯-8-氟-4-[(2*S*)-2-甲基哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0475】 將(3*S*)-4-[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-喹唑啉-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁

酯(0.1 g，0.13 mmol)於三氟乙酸(5.0 mL)中之溶液在50℃下攪拌3小時。完成之後，將溶液用水(30 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取，並且將有機層合併。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用甲醇/二氯甲烷(1/9)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色油狀之6-[6-氯-8-氟-4-[(2*S*)-2-甲基哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(40 mg，0.08 mmol，產率69.9%)。LC-MS (ESI, m/z): 441.1 $[M+H]^+$。

步驟5：1-((3*S*)-4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

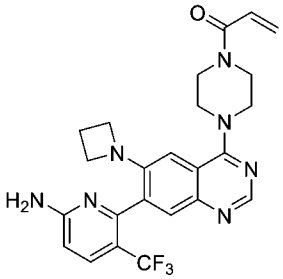


【0476】 將6-[6-氯-8-氟-4-[(2*S*)-2-甲基哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(0.04 g，0.09 mmol)及HATU (0.07 g，0.18 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.03 g，0.26 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液在-78℃下攪拌0.5小時。接著添加丙烯酸(0.01g，0.13 mmol)並在-78℃下攪拌4小時。完成之後，將溶液用水(30 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取，並且將有機層合併。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將粗產物藉由採用以下條件之Prep-HPLC進一步分離以得到呈白色固體狀之1-[(3*S*)-4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-喹唑啉-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(10 mg,0.019 mmol，

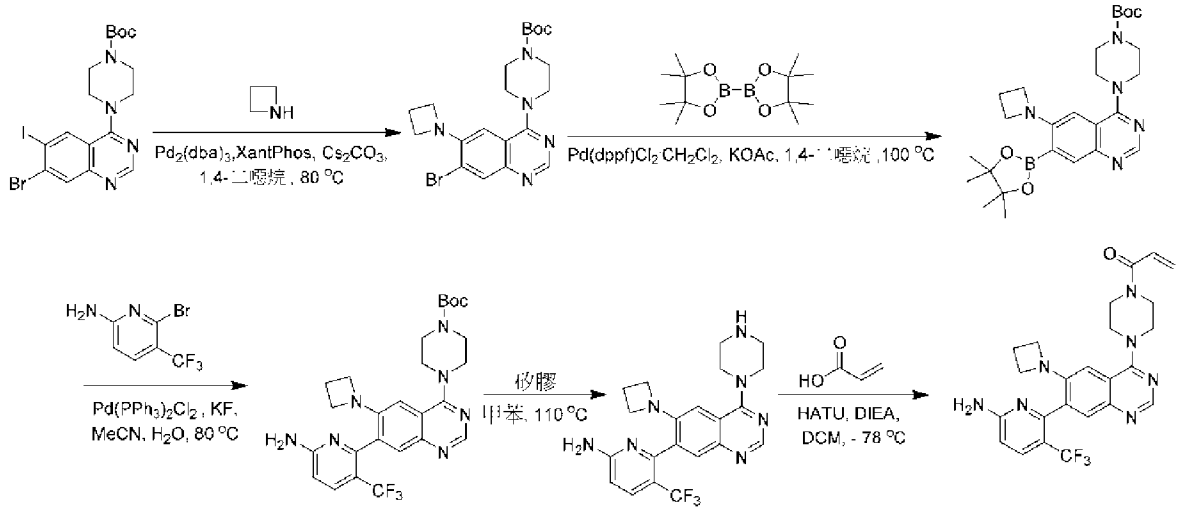
產率22.3%)：管柱：CHIRALPAK IE, 2*25cm，5um；流動相A：MTBE(10 mM NH_3- 甲醇)—HPLC，流動相B：甲醇-HPLC；流率：20 mL/min；梯度：15 B至15 B，在27 min內；220/254 nm ；RT1：17.672；RT2：23.294。LC-MS (ESI, m/z): 509.1 $[M+H]^+$。

【0477】**實例19**：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.67 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.89-6.82 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.32-6.26 (m, 1H), 5.83-5.80 (m,1H), 4.56-4.39 (m, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.20-4.02 (m, 1H), 3.80-3.52 (m, 2H), 3.33-3.30 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.42 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H)。

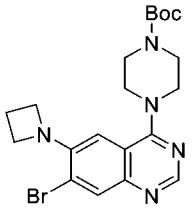
實例20：1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-(吖咀-1-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



合成途徑

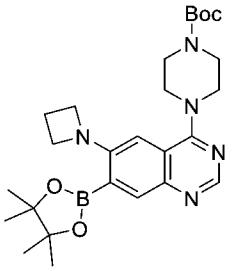


步驟1：4-[6-(吖咀-1-基)-7-溴-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0478】 在氮氣下，將4-(7-溴-6-碘-喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(5.5 g，10.59 mmol)、吖咀(1.2 g，21.19 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(609.15 mg，1.06 mmol)、XantPhos (1.22 g，2.12 mmol)及碳酸銫(6.9 g，21.19 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液在80℃下攪拌2小時。完成之後，將溶液用乙酸乙酯(200 mL)稀釋並用鹽水(50 mL)洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(45/55)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之4-[6-(吖咀-1-基)-7-溴-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，2.24 mmol，產率21.1%)。LC-MS (ESI, m/z): 448.1 $[M+H]^+$。

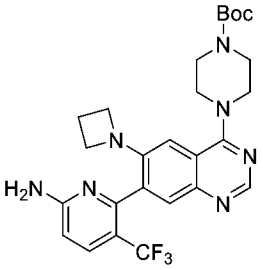
步驟2：4-[6-(吖咀-1-基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0479】 在氮氣下，將4-[6-(吖咀-1-基)-7-溴-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，2.23 mmol)、雙(頻哪醇)二硼(5.66 g，22.3 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(182.0 mg，0.22 mmol)及乙酸鉀(437.15 mg，4.46 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液在80℃下攪拌3小時。完成之後，用二氯甲烷(100 mL)稀釋溶液。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。用石油醚(100 mL)溶解殘餘物。過濾

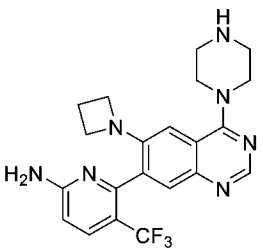
之後，將濾餅藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之4-[6-(吖咀-1-基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500 mg，1.01 mmol，產率45.3%)。LC-MS (ESI, m/z): 496.3 $[M+H]^+$。

步驟3：4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-(吖咀-1-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



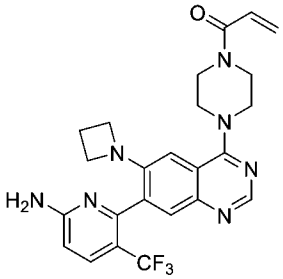
【0480】 在氮氣下，將4-[6-(吖咀-1-基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500.0 mg，1.01 mmol)、6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(243.24 mg，1.01 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈀(II)(70.85 mg，0.10 mmol)及氟化鉀(117.07 mg，2.02 mmol)於乙腈(10 mL)及水(2 mL)中之溶液在80℃下攪拌2小時。完成之後，在真空下濃縮溶液。將殘餘物藉由用甲醇/二氯甲烷(3/97)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-(吖咀-1-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(280 mg，0.53 mmol，產率52.4%)。LC-MS (ESI, m/z): 530.2 $[M+H]^+$。

步驟4：6-[6-(吖咀-1-基)-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0481】 將4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-(吖呾-1-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(200.0 mg，0.38 mmol)及矽膠(1.0 g)於甲苯(20 mL)中之溶液在110℃下攪拌12小時。完成之後，在真空下濃縮溶液。將殘餘物藉由用甲醇/二氯甲烷(1/9)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之6-[6-(吖呾-1-基)-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(150 mg，0.35 mmol，產率92.5%)。LC-MS (ESI, m/z): 430.2 $[M+H]^+$。

步驟5：1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-(吖呾-1-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

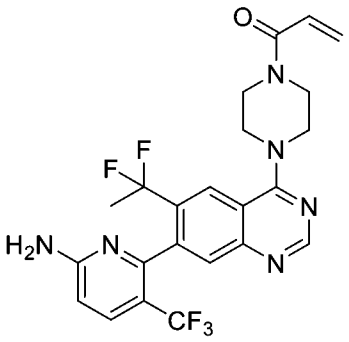


【0482】 將6-[6-(吖呾-1-基)-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(150.0 mg，0.35 mmol)、丙烯酸(25.17 mg，0.35 mmol)、HATU (159.37 mg，0.42 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(45 mg，0.35 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在25℃下攪拌1 h。完成之後，將溶液用二氯甲烷稀釋並用鹽水洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用乙腈/水(1/1)溶離之逆相管柱純化以得到呈黃色固體狀之1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-(吖呾-1-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(5.9 mg，3.5%產率)。LC-MS (ESI, m/z): 484.2 $[M+H]^+$。

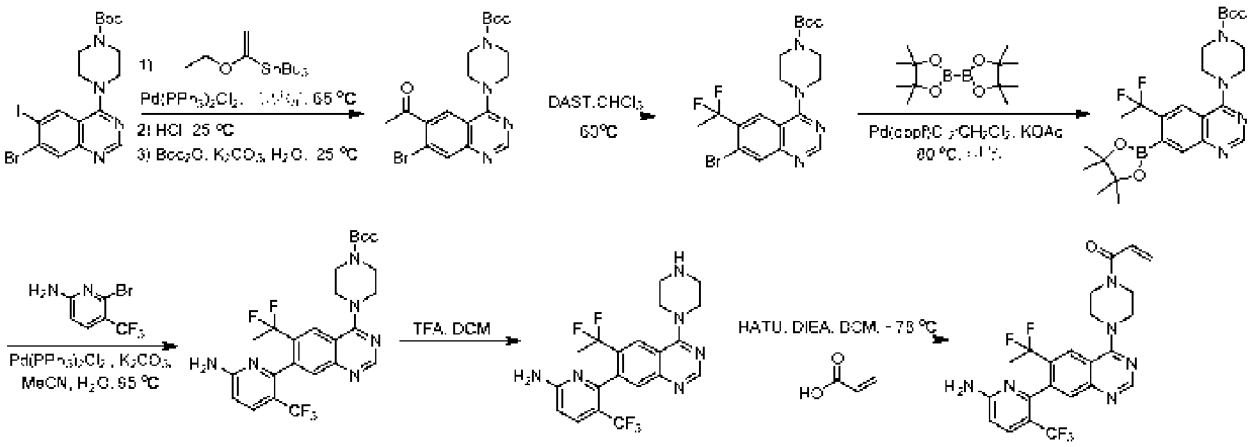
【0483】 **實例20**：^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.50 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.91-6.82 (m, 1H), 6.75-6.70

(m, 2H), 6.30 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 3.99-3.81 (m, 8H), 3.78-3.61 (m, 4H), 2.29-2.19 (m, 2H)。

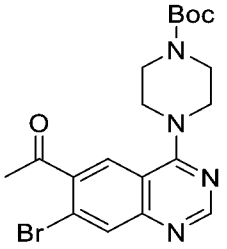
實例21：1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



合成途徑



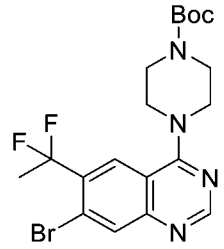
步驟1：4-(6-乙醯基-7-溴喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0484】 在氮氣下，將4-(7-溴-6-碘-喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.8 g，3.47 mmol)、三丁基(1-乙氧乙烯基)錫(2.5 g，6.93 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈀(II)(243.4 mg，0.35 mmol)於1,4-二噁烷(40 mL)中之溶液在65℃下攪拌30小時。完成之後，向溶液中添加鹽酸(40 mL，2

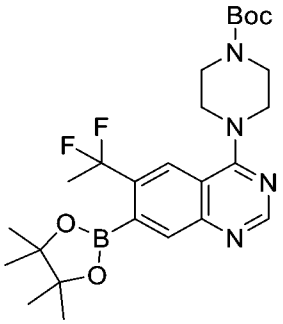
M)，並在25℃下攪拌0.5小時。接著在真空下濃縮溶劑。將殘餘物用水(40 mL)溶解，並且用碳酸鉀將所得溶液之pH值調節至pH = 9。接著添加二碳酸二-第三丁酯(1.67 g，7.61 mmol)並且在25℃下攪拌溶液2小時。完成之後，用乙酸乙酯(100 mL)萃取溶液並且將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用乙腈/水(1:1)溶離之逆相純化以得到呈黃色油狀之4-(6-乙醯基-7-溴喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，2.30 mmol，產率66.3%)。LC-MS: (ESI, m/z): 435.1, 437.1 $[M+H]^+$。

步驟2：4-[7-溴-6-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



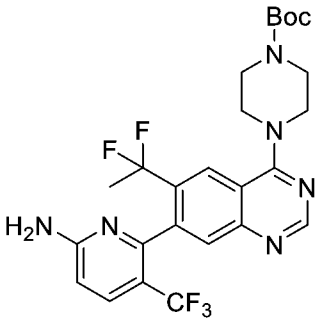
【0485】 將4-(6-乙醯基-7-溴喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.2 g，2.8 mmol)、三氟化二乙胺基硫(3.6 mL，27.6 mmol)於氯仿(30 mL)中之溶液在25℃下攪拌36小時。完成之後，將溶液用水(5 mL)淬滅並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用乙腈/水(5/1)溶離之逆相管柱純化以得到呈淡棕色固體狀之4-[7-溴-6-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(570 mg，1.2 mmol，產率45.2%)。LC-MS: (ESI, m/z): 457.1, 459.1 $[M+H]^+$。

步驟3：4-[6-(1,1-二氟乙基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0486】在氮氣下，將4-[7-溴-6-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(550.0 mg，1.2 mmol)、雙(頻哪醇)二硼(1.5 g，6.0 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(88.0 mg，0.1 mmol)、乙酸鉀(353.6 mg，3.6 mmol)於甲苯(20.0 mL)中之溶液在95℃下4小時。完成之後，在真空下濃縮溶液。將殘餘物藉由用乙腈/水(4/1)溶離之逆相純化以得到呈淡黃色油狀之4-[6-(1,1-二氟乙基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(350.0 mg，0.7 mmol，產率57.7%)。LC-MS: (ESI, m/z): 505.3 $[M+H]^+$。

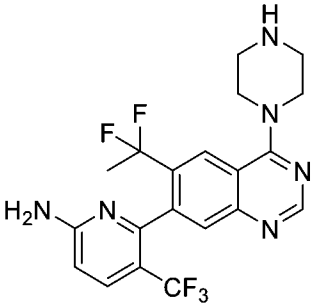
步驟4：4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0487】在氮氣下，將4-[6-(1,1-二氟乙基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(350.0 mg，0.7 mmol)、6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(167.2 mg，0.7 mmol)、碳酸鉀(287.3 mg，2.1 mmol)及雙(三苯基膦)氯化鈀(II)(48.7 mg，0.1 mmol)於

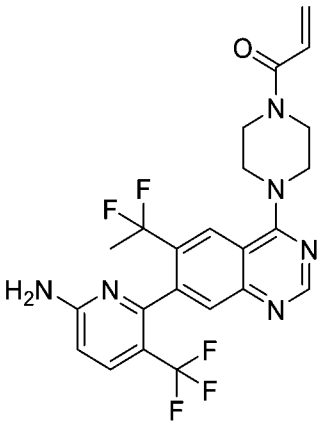
乙腈(20 mL)及水(2 mL)中之溶液在95℃下攪拌4 h。完成之後，在真空下濃縮溶液。將殘餘物藉由逆相乙腈/水(6:1)純化以得到呈淡棕色油狀之4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(170 mg，0.3 mmol，產率45.5%)。LC-MS: (ESI, m/z): 539.2 $[M+H]^+$。

步驟5：6-[6-(1,1-二氟乙基)-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0488】 將4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(160.0 mg，0.3 mmol)於二氯甲烷(10 mL)及三氟乙酸(2 mL)中之溶液在25℃下攪拌3小時。完成之後，將溶液在真空下濃縮以得到呈淡棕色油狀之6-[6-(1,1-二氟乙基)-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(170 mg粗品)，其在未經純化下用於下一步。LC-MS: (ESI, m/z): 439.2 $[M+H]^+$

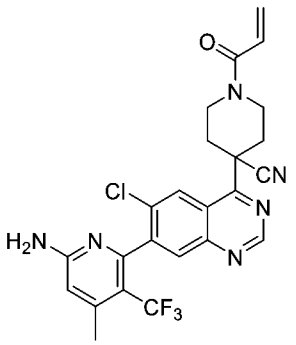
步驟6：1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



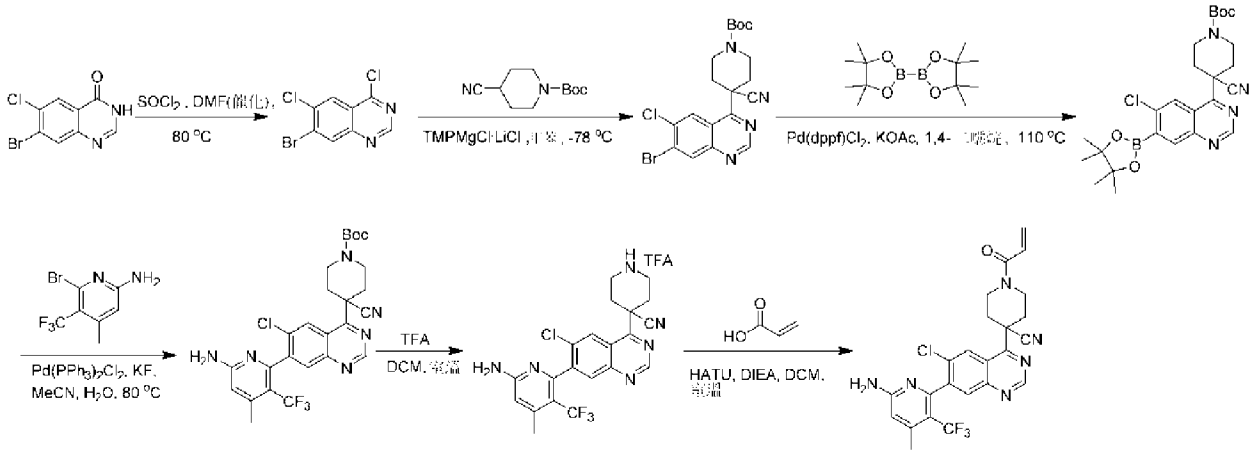
【0489】 將(6-[6-(1,1-二氟乙基)-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(160.0 mg，0.4 mmol)、HATU (346.9 mg，0.9 mmol)、丙烯酸(52.6 mg，0.7 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(235.4 mg，1.8 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在-78℃下攪拌1.0 h。完成之後，將溶液用水(5 mL)淬滅。將所得溶液用二氯甲烷(3×20 mL)萃取，並將有機層合併。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用乙腈/水(6/1)溶離之逆相純化以得到100 mg粗產物。接著將粗產物藉由Prep-HPLC純化以得到呈灰白色固體狀之1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(22.1 mg，0.04 mmol，產率12.3%)。LC-MS: (ESI, m/z): 493.2 $[M+H]^+$。

【0490】 **實例21**：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.69 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.84 (dd, *J* = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.15-4.00 (m, 4H), 3.99-3.86 (m, 4H), 2.02 (dd, *J* = 19.2, 18.4 Hz, 3H)。

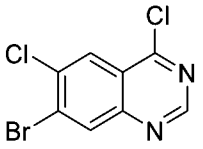
實例22：4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]-1-丙-2-烯醯基-哌啶-4-甲腈



合成途徑

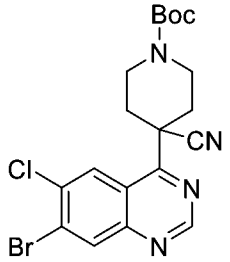


步驟1：7-溴-4,6-二氯喹唑啉



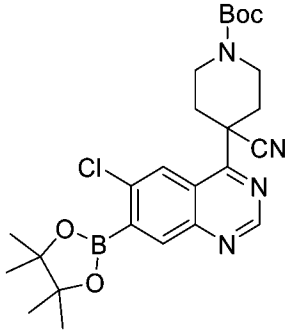
【0491】 將7-溴-6-氯-3H-喹唑啉-4-酮(50 g，38.5 mmol)、*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1.0 mL)於亞硫醯氯(500 mL，192.7 mmol)中之溶液在80℃下攪拌3小時。完成之後，在真空下濃縮溶液。接著將殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/10)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈白色固體狀之7-溴-4,6-二氯-喹唑啉(26 g，產率98%)。

步驟2：7 4-(7-溴-6-氯-喹唑啉-4-基)-4-氰基-哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0492】 在氮氣下，在-78℃下向1-Boc-4-氰基哌啶(18.9 g，90.0 mmol)及7-溴-4,6-二氯-喹唑啉(5.0 g，18.0 mmol)於幹甲苯(100 mL)中之溶液中添加TMPMgCl·LiCl (54.0 mL，54.0 mmol，1.0 M，於THF中)持續0.5 h。完成之後，將溶液用水(50 mL)淬滅並用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取，並將有機層合併。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/2)溶離之急速層析法純化以得到粗產物。接著將粗物質藉由用乙腈/水(7/3)溶離之逆相層析法重純化以得到4-(7-溴-6-氯-喹唑啉-4-基)-4-氰基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.6 g，3.5 mmol，產率19.7%)。LC-MS: (ESI, m/z): 451.0 $[M+H]^+$

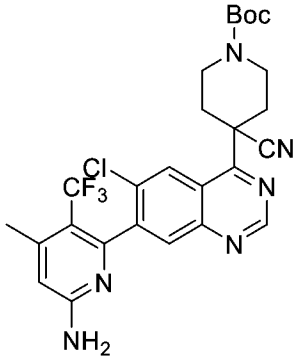
步驟3：4-[6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]-4-氰基-哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0493】 在氮氣下，將4-(7-溴-6-氯-喹唑啉-4-基)-4-氰基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，2.2 mmol)、雙(頻哪醇)二硼(2.8 g，11.1 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(310.4 mg，0.4 mmol)及乙酸鉀(650.8 mg，6.6 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)中之溶液在110℃下攪拌2小時。完成之後，將溶液用水(30 mL)稀釋並用二氯甲烷(3×50 mL)萃取，並將有機層合併。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用乙腈/水(7/3)溶離之逆相層析法純化以得到呈灰白色固體狀之4-[6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉

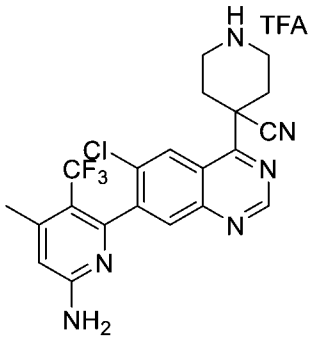
-4-基]-4-氰基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg，0.6 mmol，產率27.2%)，LC-MS: (ESI, m/z): 499.2 $[M+H]^+$。

步驟4：4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]-4-氰基-哌啶-1-甲酸第三丁酯



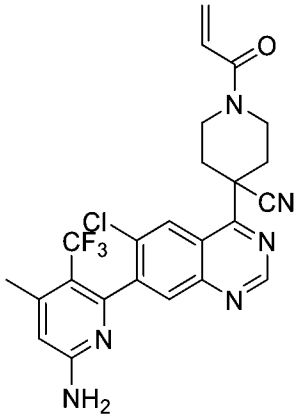
【0494】 在氮氣下，將4-[6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]-4-氰基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(200.0 mg，0.48 mmol)、6-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(134.7 mg，0.5 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈀(II)(33.7 mg，0.05 mmol)、氟化鉀(83.5 mg，1.4 mmol)於乙腈(10 mL)及水(1 mL)中之溶液在80℃下攪拌1小時。完成之後，將溶液用水(20 mL)稀釋並用二氯甲烷(3×50 mL)萃取，並將有機層合併。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(2/1)溶離之矽膠管柱純化以得到呈白色固體狀之4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]-4-氰基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(140 mg，0.26 mmol，產率53.3%)。LC-MS: (ESI, m/z): 547.2 $[M+H]^+$。

步驟5：4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基)哌啶-4-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽



【0495】 將4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]-4-氰基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(140.0 mg，0.26 mmol)於二氯甲烷(5 mL)及三氟乙酸(0.5 mL)中之溶液在25℃下攪拌3小時。完成之後，在真空下濃縮溶液以得到150 mg粗產物，其在未經純化下用於下一步。LC-MS: (ESI, m/z): 447.1 $[M+H]^+$。

步驟6：4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]-1-丙-2-烯醯基-哌啶-4-甲腈

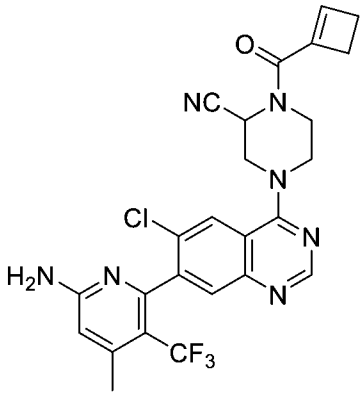


【0496】 將丙烯酸(32.3 mg，0.5 mmol)、HATU (85.1 mg，0.2 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(86.6 mg，0.7 mmol)及4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基)哌啶-4-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽於二氯甲烷(5 mL)中之溶液在25℃下攪拌20 min。完成之後，將溶液用水(30 mL)淬滅並用二氯甲烷(3×30 mL)萃取，並將有機層合併。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(1/49)溶離之矽膠急速層析法純化以得到粗產物。接著將粗物質藉由用乙腈/水

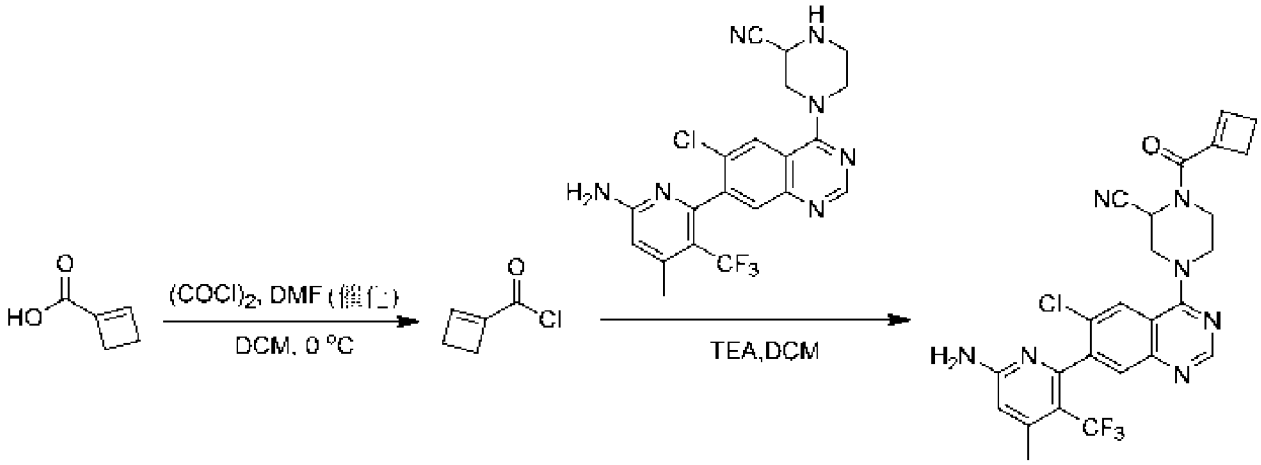
(6/1)溶離之逆相純化以得到呈白色固體狀之4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]-1-丙-2-烯醯基-哌啶-4-甲腈(2.1 mg，0.0042 mmol，產率1.9%)。LC-MS: (ESI, m/z): 501.1 $[M+H]^+$。

【0497】 **實例22** ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 9.34 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.27 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 4.82-4.78 (m, 1H), 4.65(m, 1H), 4.44-4.35 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.45-2.35 (m, 1H)。

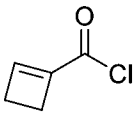
實例23：4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]-1-(環丁烯-1-羰基)哌嗪-2-甲腈



合成途徑

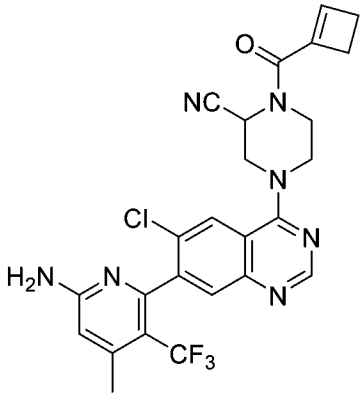


步驟1：環丁烯-1-碳醯氯



【0498】 將環丁烯-1-羧酸(300.0 mg，3.1 mmol)、*N*,*N*-二甲基甲醯胺(22.3 mg，0.3 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液在0℃下攪拌0.5小時。接著添加草醯氯(582.3 mg，4.6 mmol)並且在0℃下攪拌3 h。完成之後，在真空下濃縮溶液以得到350 mg粗產物，將其直接用於下一步。

步驟2：4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]-1-(環丁烯-1-羰基)哌嗪-2-甲腈

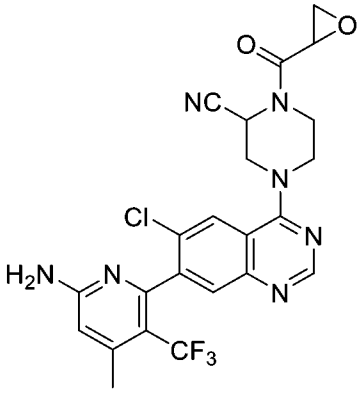


【0499】 將4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-2-甲腈(150.0 mg，0.3 mmol)及三乙胺(507.4 mg，5.0 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中之溶液在25℃下攪拌0.5小時。接著添加環丁烯-1-碳醯氯(195.2 mg，粗品)並在25℃下攪拌16小時。用甲醇淬滅反應。完成之後，在真空下濃縮溶液。將殘餘物藉由採用以下條件之Prep-HPLC純化以得到呈淡黃色固體狀之4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]-1-(環丁烯-1-羰基)哌嗪-2-甲腈(50.6 mg，0.0958 mmol，產率28.6%)：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱30*150 mm，5 um；相A：水(10 MMOL/L NH_4HCO_3)，相B：ACN；流率：60 ml/min，RT：6.15 min。LC-MS: (ESI, m/z): 528.1 $[M+H]^+$。

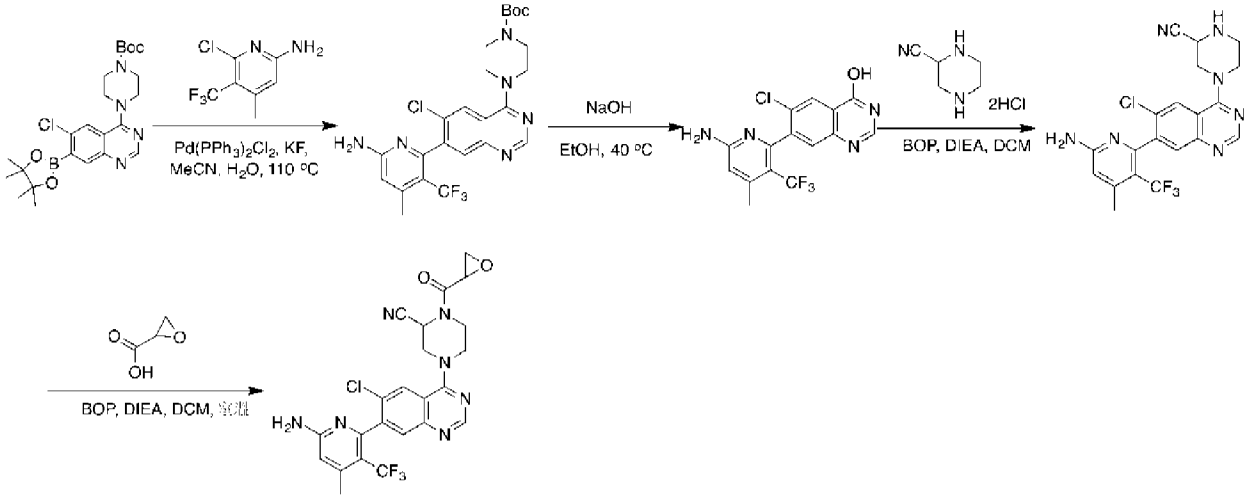
【0500】 **實例23** ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 8.88 (s, 1H),

8.15 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.47 (dd, *J* = 13.8, 7.8 Hz, 2H), 4.28 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.40 (t, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.32-3.14 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.51 (s, 3H)。

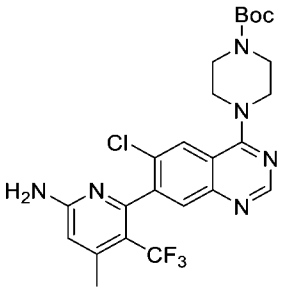
實例24：4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]-1-(環氧乙烷-2-羰基)哌嗪-2-甲腈



合成途徑

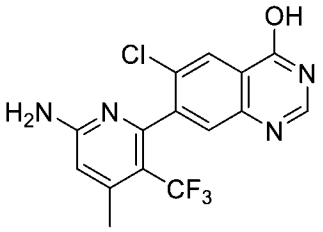


步驟1：4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



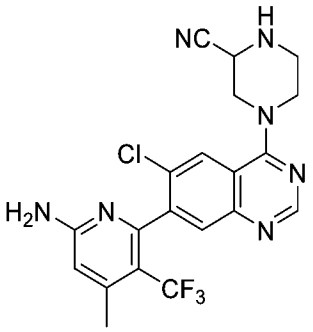
【0501】 在氮氣下，將4-[6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(4.3 g，9.0 mmol), 6-氯-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(1.5 g，7.2 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈀(II)(504.1 mg，0.7 mmol)、氟化鉀(1.6 g，26.9 mmol)於乙腈(15 mL)及水(1.5 mL)中之溶液在100℃下攪拌18小時。完成之後，在真空下濃縮溶液。將殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(10/1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈淡棕色固體狀之4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.8 g，5.4 mmol，產率59.8%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 523.2 $[M+H]^+$。

步驟2：7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-醇



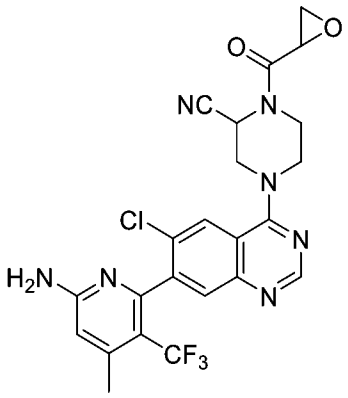
【0502】 將4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.5 g，4.8 mmol)、氫氧化鈉(573.7 mg，14.3 mmol)於乙醇(30 mL)及水(10 mL)中之溶液在40℃下攪拌16小時。完成之後，在真空下濃縮溶液。將殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈淡黃色固體狀之7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-醇(1.5 g，4.2 mmol，產率88.5%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 355.0 $[M+H]^+$。

步驟3：4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-2-甲腈



【0503】將哌嗪-2-甲腈二鹽酸鹽(3.6 mg，19.7 mmol)、7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-醇(1.4 g，4.0 mmol)、BOP (1.0 g，23.7 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(5.1 g，39.5 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液在25℃下攪拌18小時。完成之後，在真空下濃縮溶液。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-2-甲腈(950 mg，2.1 mmol，產率53.7%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 448.1 $[M+H]^+$。

步驟4：4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]-1-(環氧乙烷-2-羰基)哌嗪-2-甲腈

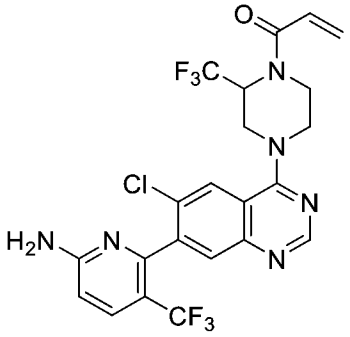


【0504】將4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-2-甲腈(300.0 mg，0.7 mmol)、環氧乙烷-2-甲酸(88.5 mg，

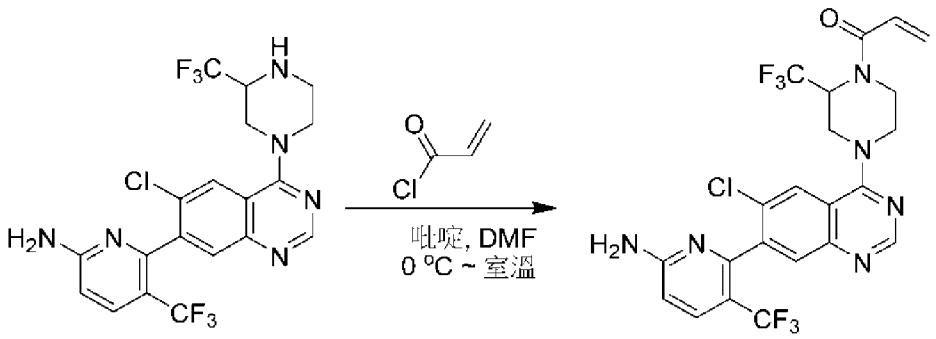
1.0 mmol)、BOP (592.6 mg，1.3 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(432.1 mg，3.4 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液在25℃下攪拌24小時。完成之後，將溶液用水(40 mL)淬滅並用二氯甲烷(3×100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並將濾液在真空下濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到220 mg粗產物。將粗產物藉由採用以下條件之Prep-HPLC純化以得到呈白色固體狀之4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]-1-(環氧乙烷-2-羰基)哌嗪-2-甲腈(10.6 mg，0.02 mmol，產率3.1%)：管柱：X Bridge C18, 19*150 mm，5 um；流動相A：水/0.05% NH_4HCO_3，流動相B：ACN；(條件)；偵測器：UV 254 nm。LC-MS: (ESI, *m/z*): 518.1 $[M+H]^+$。

【0505】 **實例24**：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 8.90 (s, 1H), 8.21-8.09 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.85-5.75 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.47-4.21 (m, 3H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.73 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.59-3.09 (m, 4H), 2.51 (s, 3H)。

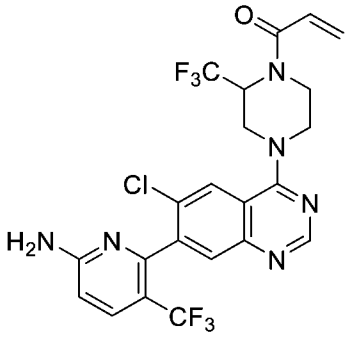
實例25：1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



合成途徑



步驟1：1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

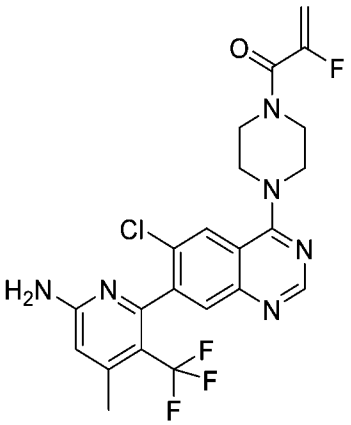


【0506】將6-[6-氯-4-[3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(200.0 mg，0.4 mmol)及丙烯醯氯(45.6 mg，0.5 mmol)、吡啶(0.07 mL，0.8 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液在0℃下攪拌3小時。完成之後，將溶液用水(10 mL)淬滅並用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並將濾液在真空下濃縮。將殘餘物藉由用甲醇/二氯甲烷 (1/10)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈白色固體狀之1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]-2-(三氟甲基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(19.4 mg，0.04 mmol，產率8.7%)。LC-MS (ESI, m/z): 531.1 $[M+H]^+$。

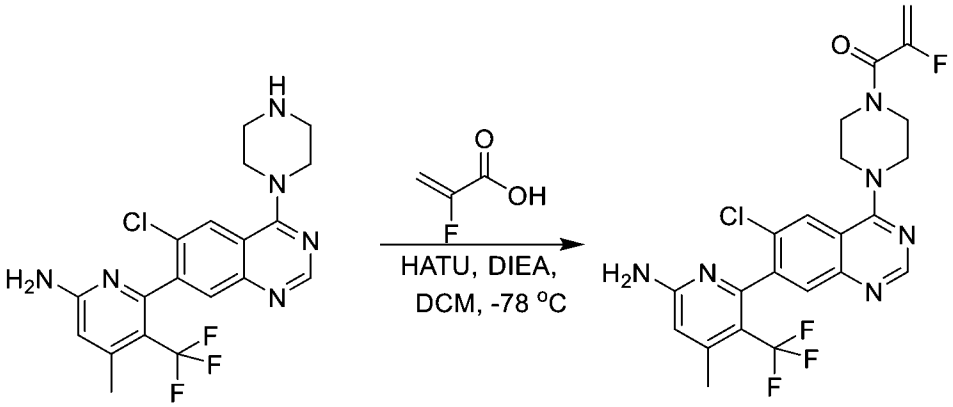
【0507】**實例25**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.73 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86-7.75 (m, 2H), 6.96 (s, 2H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.63 (d, 0.9 Hz, 1H), 6.27 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 5.90 -5.80 (m, 1H), 5.50-

5.38 (m, 1H), 4.55-4.20 (m, 3H), 3.90-3.68 (m, 2H), 3.56-3.40 (m, 1H)。

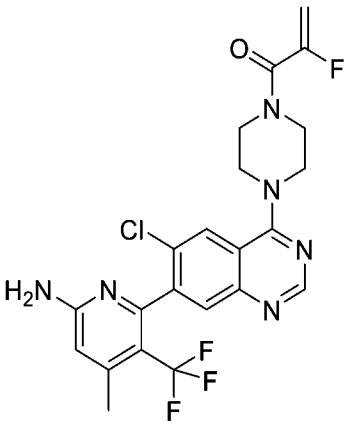
實例26：1-(4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮



合成途徑



步驟1：1-(4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮

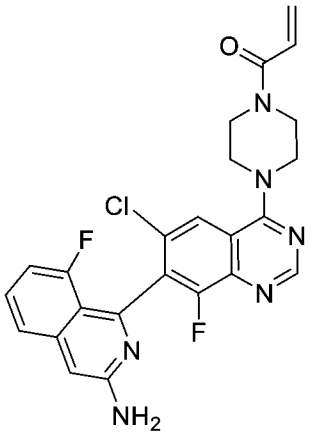


【0508】將6-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(240.0 mg，0.6 mmol)、2-氟丙-2-烯酸(60 mg，0.7

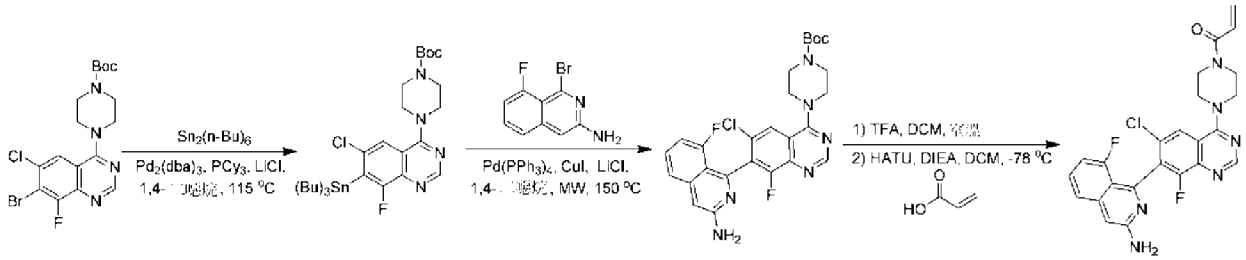
mmol)、HATU (260 mg，0.7 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(150 mg，1.2 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在-78℃下攪拌30 min。完成之後，將溶液用水(20 mL)淬滅並用二氯甲烷(3×30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並將濾液在真空下濃縮。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離之矽膠管柱上以得到108 mg (38%)呈白色固體狀之1-(4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮。LC-MS: (ESI, *m/z*) 495.1 $[M+H]^+$。

【0509】 **實例26**：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.38-5.32 (dd, *J*= 18.8, 3.6 Hz, 1H), 5.29-5.25 (dd, *J*= 13.2, 4.0 Hz, 1H), 4.09-3.96 (m, 4H), 3.92 (s, 4H), 2.47 (s, 3H)。

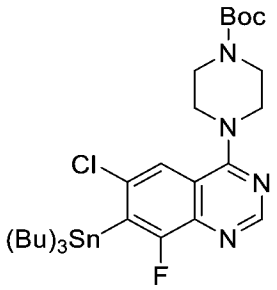
實例27：1-[4-[7-(3-胺基-8-氟-1-異喹啉基)-6-氯-8-氟-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



合成途徑

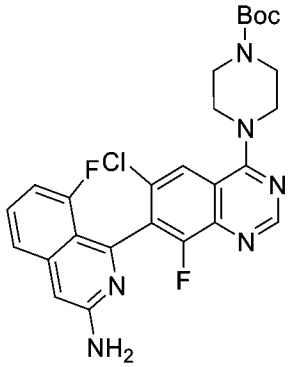


步驟1：4-(6-氯-8-氟-7-(三丁基錫烷基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0510】 在氮氣下，將4-(7-溴-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.0 g，4.5 mmol)、六正丁基二錫(5.2 g，9.0 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(413 mg，0.45 mmol)、三環己基膦(230 mg，0.9 mmol)及氯化鋰(565 mg，13.5 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液在110℃下攪拌5小時。完成之後，在真空下濃縮反應系統。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(10/1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈紅色油狀之4-(6-氯-8-氟-7-(三丁基錫烷基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.5 g，2.3 mmol)。LC-MS: (ESI, m/z): 657.2 $[M+H]^+$。

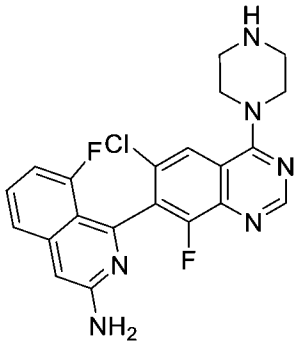
步驟2：4-(7-(3-胺基-8-氟異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0511】 在氮氣下，將4-(6-氯-8-氟-7-(三丁基錫烷基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500 mg，0.76 mmol)、1-溴-8-氟異喹啉-3-胺(183 mg，0.76 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(88 mg，0.076 mmol)、碘化亞銅(14.4 mg，0.076 mmol)及氯化鋰(96 mg，2.28 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之

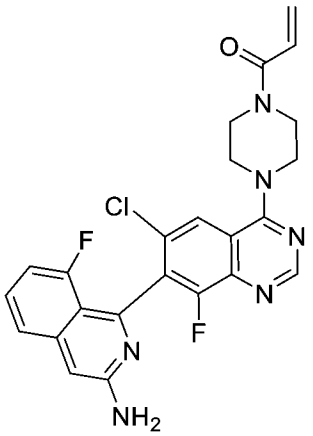
溶液在120℃下攪拌16小時。完成之後，將反應系統用水(10 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。接著將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(2/1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之4-(7-(3-胺基-8-氟異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(40 mg，0.076 mmol，產率10%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 527.2 $[M+H]^+$。

步驟3：1-(6-氯-8-氟-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-8-氟異喹啉-3-胺



【0512】 將4-(7-(3-胺基-8-氟異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(60 mg，0.1 mmol)、三氟乙酸(1.0 mL)於二氯甲烷(5.0 mL)中之溶液在25℃下攪拌30 min。完成之後，在真空下濃縮溶液。隨後用二氯甲烷(10 mL)溶解殘餘物，並且用*N*,*N*-二異丙基乙胺將所得溶液之pH值調節至pH = 8並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離之矽膠管柱上以得到30 mg呈白色固體狀之1-(6-氯-8-氟-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-8-氟異喹啉-3-胺。LC-MS: (ESI, *m/z*): 427.1 $[M+H]^+$。

步驟4：1-[4-[7-(3-胺基-8-氟-1-異喹啉基)-6-氯-8-氟-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



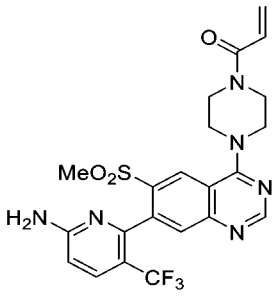
【0513】 將1-(6-氯-8-氟-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基)-8-氟-異喹啉-3-胺(30.0 mg，0.07 mmol)、丙烯酸(5.1 mg，0.07 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(18.1 mg，0.14mmol)及HATU (32.1 mg，0.08 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液在-78℃下攪拌30 min。完成之後，將反應用水(20 mL)淬滅並用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。在真空下濃縮溶劑。將殘餘物藉由用甲醇/二氯甲烷(4/96)溶離之矽膠急速層析法純化以得到50 mg粗產物。接著將粗產物藉由採用以下條件之Prep-HPLC進一步純化以得到呈白色固體狀之1-[4-[7-(3-胺基-8-氟-1-異喹啉基)-6-氯-8-氟-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(4.2 mg，0.0087 mmol，產率12.4%)。

【0514】 Prep-HPLC條件：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，5 um，19*150 mm；流動相A：水(10MMOL/L NH4HCO3)，流動相B：ACN；流率：20 mL/min；梯度：35% B至49% B，在7 min內；254/220 nm；Rt：5.68 min

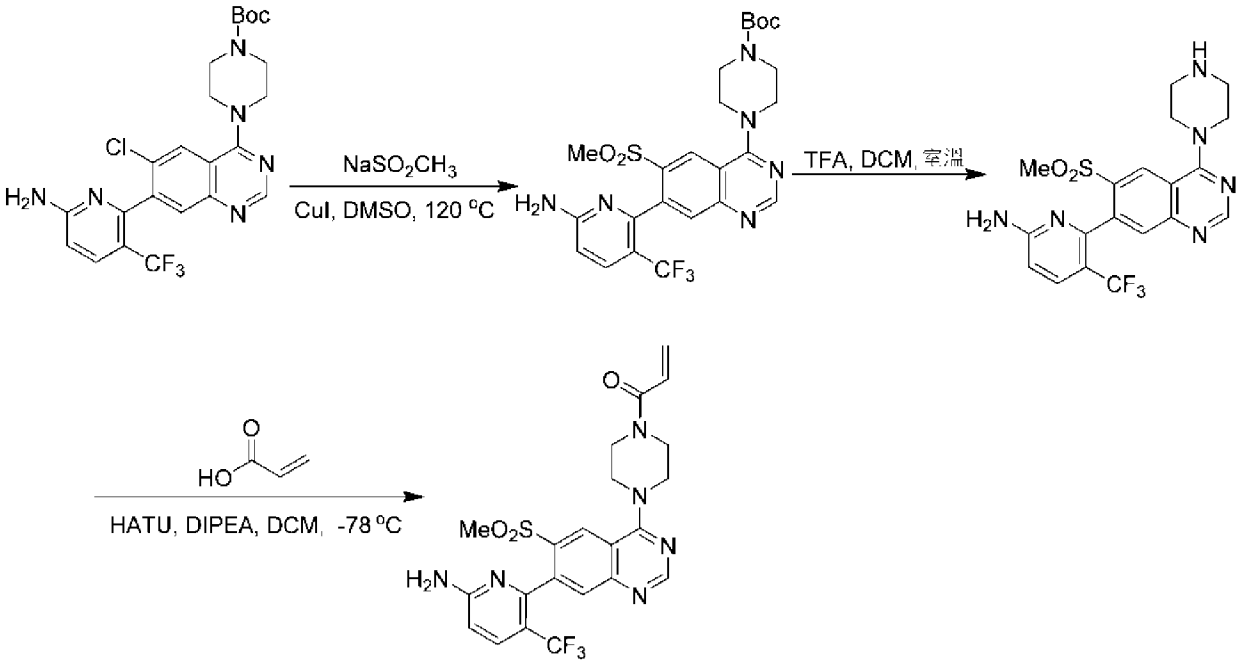
【0515】 **實例27**：LC-MS: (ESI, *m/z*): 481.1 $[M+H]^+$。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.71 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 6.87-6.80 (m, 3H), 6.41 (d, *J* =5.2 Hz, 2H), 6.18 (d, *J* =16.4, 2.0 Hz, 1H), 5.75(dd, *J* =10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.94-3.77 (m, 8H)。

實例28：1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-甲基磺醯基-喹唑啉-

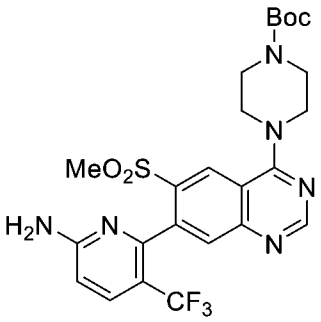
4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



合成途徑



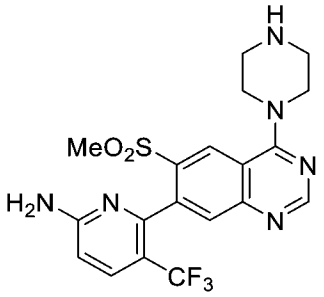
步驟1：4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-甲基磺醯基-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0516】 在氮氣下，將4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，1.96 mmol)、甲亞磺酸鈉(810.3 mg，7.86 mmol)及碘化銅(I)(74.8 mg，0.39 mmol)於二甲亞碸(20

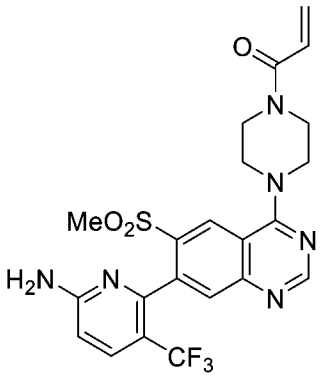
mL)中之溶液在80℃下攪拌10小時。完成之後，將反應混合物用水(100 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取。收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。藉由用甲醇/二氯甲烷(4/96)溶離之矽膠急速層析法純化殘餘物以得到呈黃色固體狀之4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-甲基磺醯基-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(250 mg，0.45 mmol, 23%產率)。LC-MS (ESI, m/z): 553.2 $[M+H]^+$。

步驟2：6-(6-甲基磺醯基-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0517】 將4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-甲基磺醯基-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(240.0 mg，0.43 mmol)及三氟乙酸(1 mL)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液在25℃下攪拌1小時。完成之後，在真空下濃縮所得溶液。用二氯甲烷(5 mL)溶解殘餘物並且用*N,N*-二異丙基乙胺將所得溶液之pH值調節至pH = 9。在真空下濃縮之後，藉由用水/乙腈(62/38)溶離之逆相管柱純化以得到呈黃色固體狀之6-(6-甲基磺醯基-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(150 mg，0.33 mmol，產率76.3%)。LC-MS (ESI, m/z): 453.1 $[M+H]^+$。

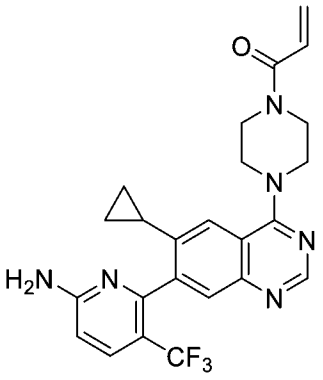
步驟3：1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-甲基磺醯基-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



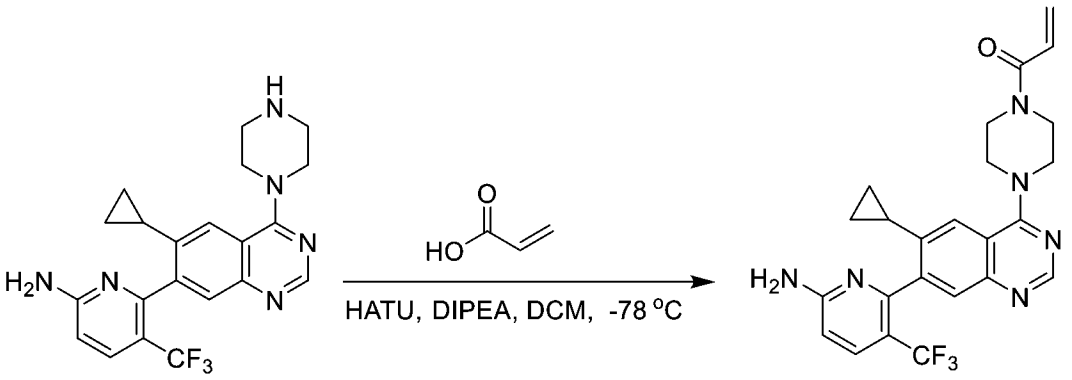
【0518】 將6-(6-甲基磺醯基-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(140.0 mg，0.31 mmol)、HATU (141.2 mg，0.37 mmol)、丙烯酸(22.3 mg，0.31 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.11 mL，0.62 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液在-78℃下攪拌1小時。完成之後，將反應用水(20 mL)淬滅並用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用水/乙腈(75/25)溶離之逆相管柱純化以得到呈白色固體狀之1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-甲基磺醯基-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(20.5 mg，0.0405 mmol，產率13.1%)。LC-MS (ESI, m/z): 507.1 $[M+H]^+$。

【0519】 **實例28**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.74 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.86-6.80 (m, 1H),6.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.05 (m, 4H), 3.86-3.72 (m, 4H), 3.42 (s, 3H)。

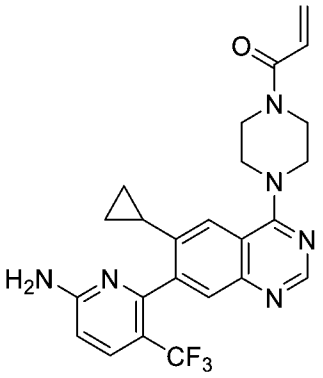
實例29：1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-環丙基-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



合成途徑



1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-環丙基-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

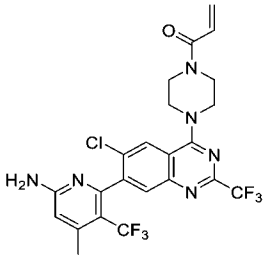


【0520】 將6-(6-環丙基-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(50.0 mg，0.12 mmol)、丙烯酸(8.7 mg，0.12 mmol)、HATU (45.87 mg，0.12 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(15.6 mg，0.12 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在-78℃下攪拌20 min。完成之後，將反應用水(20 mL)淬滅並用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(4/96)溶離之

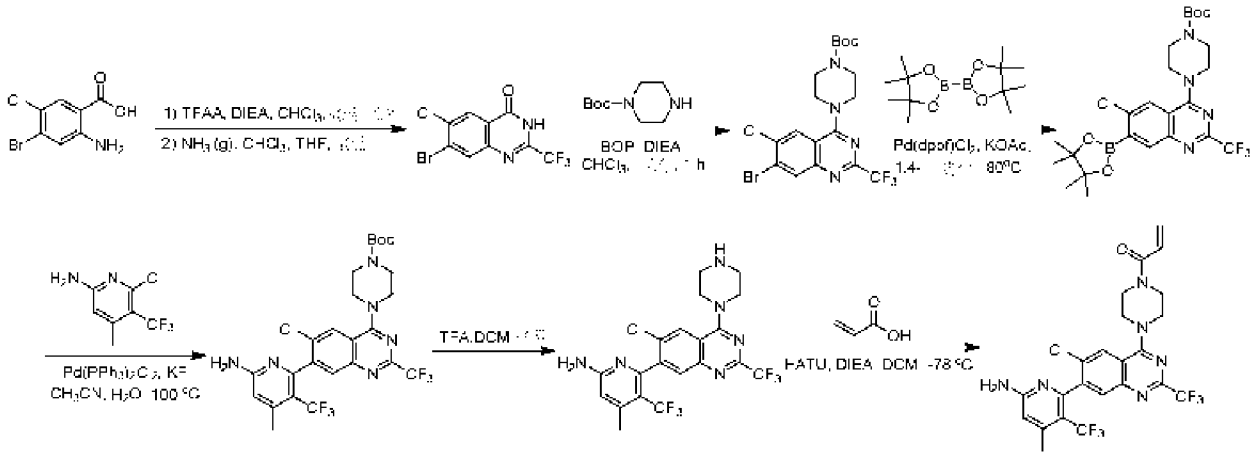
矽膠管柱上以得到粗產物。隨後將粗產物藉由用水/乙腈(3/2)溶離之逆相層析法純化以得到呈白色固體狀之1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-環丙基-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(2.8 mg，0.006 mmol，產率5%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 469.2 $[M+H]^+$。

【0521】 **實例29**：^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.62 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 6.85 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 8H), 1.82 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H),0.97-0.83 (m, 3H), 0.71 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H)。

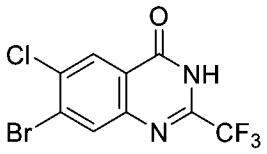
實例30：1-(4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-2-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



合成途徑

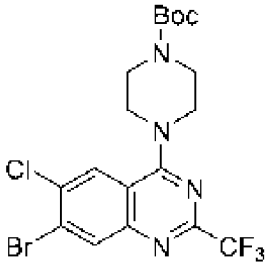


步驟1：7-溴-6-氯-2-(三氟甲基)喹唑啉-4(3H)-酮



【0522】 在0℃下向2-胺基-4-溴-5-氯苯甲酸(10 g，39.9 mmol)於氯仿(100 mL)與*N*,*N*-二異丙基乙胺(7.5 mL)中之混合物中添加三氟乙酸酐(84 g，399.2 mmol)。添加完成之後，將反應混合物加熱至回流，在此攪拌3小時。接著將反應混合物冷卻至室溫並濃縮以得到粗物質。將粗物質溶於以氨氣飽和之氯仿(100 mL)中，接著在室溫下攪拌2小時。完成之後，在真空下濃縮混合物，並用水(100 mL)洗滌所得固體。過濾之後，收集濾餅，並接著由甲苯再結晶以得到2.1 g (16%)呈黃色固體狀之7-溴-6-氯-2-(三氟甲基)喹唑啉-4(3H)-酮。LC-MS: (ESI, *m/z*): 326.9 $[M+H]^+$。

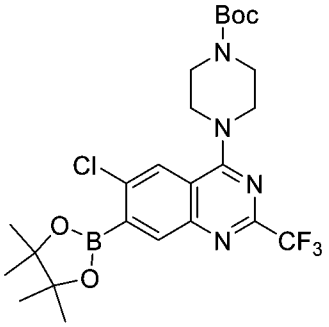
步驟2：4-(7-溴-6-氯-2-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0523】 將7-溴-6-氯-2-(三氟甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(4.0 g，12.2 mmol，1.00當量)、哌嗪-1-甲酸第三丁酯(4.6 g，24.4 mmol)、BOP (8.1 g，18.3 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(4.7 g，36.5 mmol)於氯仿(100 mL)中之溶液在80℃下攪拌15 h。完成之後，在真空下濃縮溶液。將殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/2)溶離之矽膠管柱純化以得到5.2 g (85%)呈淡黃色固體狀之4-(7-溴-6-氯-2-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS: (ESI, *m/z*): 495.0 $[M+H]^+$。

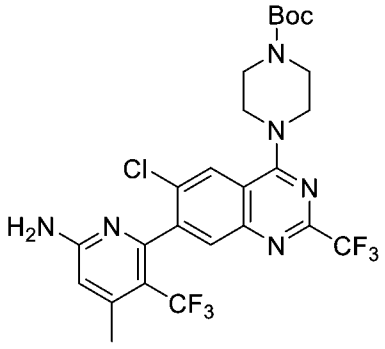
步驟3：4-(6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2-(三氟甲

基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0524】 在氮氣下，將4-(7-溴-6-氯-2-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(3.0 g，6.0 mmol)、雙(頻哪醇)二硼(7.6 g，30.3 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(490.2 mg，0.6 mmol)及乙酸鉀(1.8g, 18.0 mmol)於1,4-二噁烷(50 mL)中之溶液在80℃下攪拌2小時。完成之後，將所得溶液用二氯甲烷(50 mL)稀釋並過濾。收集濾液，並在真空下濃縮。將固體用石油醚(3×30 mL)洗滌並藉由過濾收集以得到2.0粗品(80%純度)呈灰白色固體狀之4-(6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS: (ESI, *m/z*): 543.2 $[M+H]^+$。

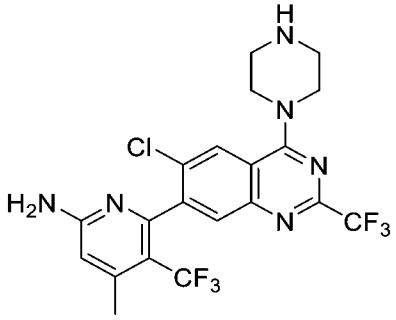
步驟4：4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-2-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0525】 在氮氣下，將4-[6-氯-7-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.0 g粗品，80%純度，1.5 mmol)、6-氯-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(300 mg，1.4

mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈀(II)(50 mg，0.07 mmol)、氟化鉀(250 mg，4.3 mmol)於乙腈(4 mL)及水(1 mL)中之溶液在100℃下攪拌30 min。完成之後，將所得溶液用水(50 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。接著將有機層合併，用鹽水(3×20 mL)洗滌，並經無水硫酸鈉乾燥並且在真空下濃縮。將殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/2)溶離之矽膠管柱純化以得到400 mg (46%)呈灰白色固體狀之4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-2-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS: (ESI, *m/z*): 591.2 $[M+H]^+$。

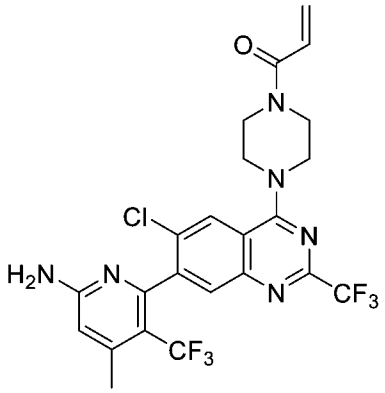
步驟5：6-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)-2-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0526】 將4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-2-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(490 mg，0.8 mmol)於二氯甲烷(5 mL)及三氟乙酸(5 mL)中之溶液在25℃下攪拌30 min，完成之後，在真空下濃縮所得溶液。用二氯甲烷(5 mL)溶解殘餘物並且用*N*,*N*-二異丙基乙胺將所得溶液之pH值調節至pH = 9。在真空下濃縮之後，將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(85/15)溶離之矽膠管柱純化以得到230 mg (57%)呈淡棕色固體狀之6-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)-2-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺。LC-MS: (ESI, *m/z*): 491.1 $[M+H]^+$。

步驟6：1-(4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-2-(三氟甲

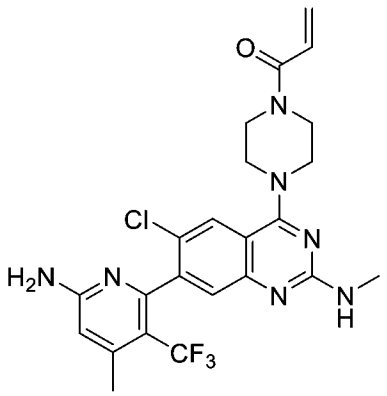
基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



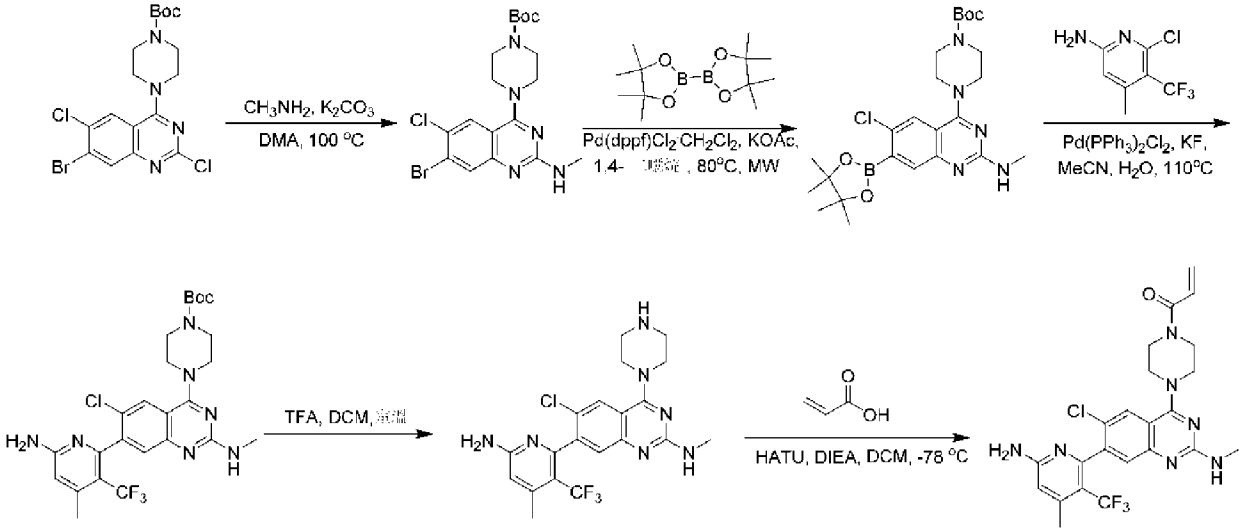
【0527】 將6-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)-2-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(210 mg，0.4 mmol)、丙-2-烯酸(40 mg，0.6 mmol)、HATU (200 mg，0.5 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(300 mg，2.3 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液在-78℃下攪拌30 min。完成之後，將溶液用水(20 mL)淬滅並用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。接著將殘餘物藉由用水/乙腈(3/2)溶離之逆相層析法純化以得到49.6 mg (21%)呈白色固體狀之1-(4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-2-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮。LC-MS: (ESI, *m/z*): 545.1 $[M+H]^+$。

【0528】 **實例30**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.24 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.85-6.78 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.22-6.15 (m, 1H), 5.78-5.72 (m, 1H), 4.08-4.00 (m, 4H), 3.88-3.70 (m, 4H), 2.37 (s, 3H)。

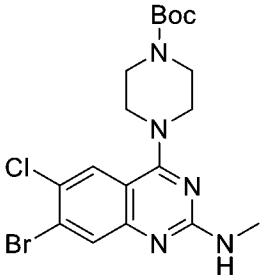
實例31：1-(4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-2-(甲基胺基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



合成途徑



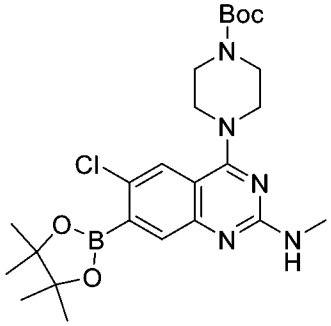
步驟1：4-[7-溴-6-氯-2-(甲基胺基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0529】 將4-(7-溴-2,6-二氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(3 g，6.5 mmol)、甲胺鹽酸鹽(900 mg，13.3 mmol)、碳酸鉀(2.3 g，16.6 mmol)、*N*,*N*-二甲基乙醯胺(60 mL)在100℃下攪拌12 h。完成之後，將溶液用水(150 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取。接著將有機層合併，並用鹽水(3×100 mL)洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離之矽膠管柱上以得到

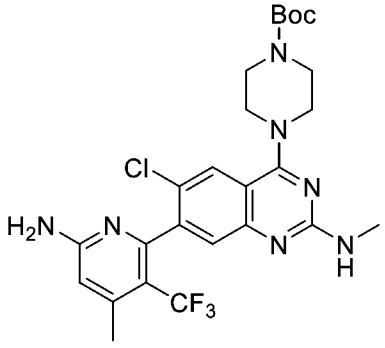
1.5 g (51%)呈黃色固體狀之4-[7-溴-6-氯-2-(甲基胺基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS: (ESI, *m/z*): 456.1 $[M+H]^+$。

步驟2：4-[6-氯-2-(甲基胺基)-7-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



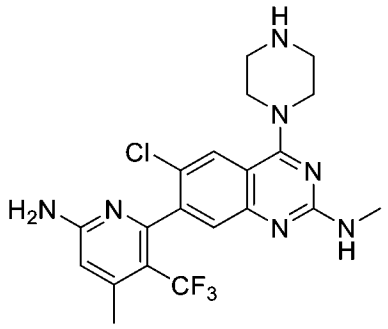
【0530】 在氮氣下，將4-[7-溴-6-氯-2-(甲基胺基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500 mg，1.1 mmol)、雙(頻哪醇)二硼(1.4 g，5.5 mmol)、乙酸鉀(323.1 mg，3.3 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(89.8 mg，0.1 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液在80℃下用微波輻射照射2 h。完成之後，將所得溶液用二氯甲烷(20 mL)稀釋並過濾。收集濾液，並在真空下濃縮。將固體用石油醚(3×30 mL)洗滌並藉由過濾收集以得到600 mg (粗品)4-(6-氯-2-(甲基胺基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS: (ESI, *m/z*): 504.2 $[M+H]^+$。

步驟3：4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-2-(甲基胺基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0531】在氮氣下，將4-(6-氯-2-(甲基胺基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500 mg，1.0 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈀(II)(69.8 mg，0.1 mmol)、氟化鉀(115.5 mg，2.0 mmol)及6-氯-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(229.9 mg，1.1 mmol)於乙腈(10 mL)及水(2 mL)中之溶液在110℃下攪拌1 h。完成之後，將所得溶液用水(50 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。接著將有機層合併，用鹽水(3×20 mL)洗滌，並經無水硫酸鈉乾燥並且在真空下濃縮。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離之矽膠管柱上以得到300 mg (55%)呈黃色固體狀之4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-2-(甲基胺基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS: (ESI, *m/z*): 552.2 $[M+H]^+$。

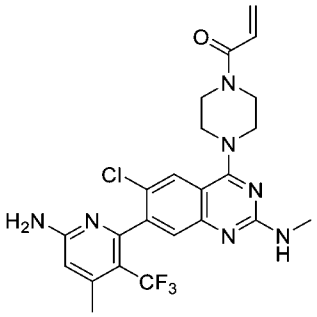
步驟4：7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-*N*-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-胺



【0532】將4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-2-(甲基胺基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(110 mg，0.2 mmol)於二氯甲烷 (5 mL)及三氟乙酸(1 mL)中之溶液在25℃下攪拌30 min。完成之後，將所得溶液在真空下濃縮以得到110 mg (粗品)呈深紅色固體狀之7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-*N*-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-胺，其在無純化下用於下一步。LC-MS: (ESI, *m/z*): 452.1

$[M+H]^+$。

步驟5：1-(4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-2-(甲基胺基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

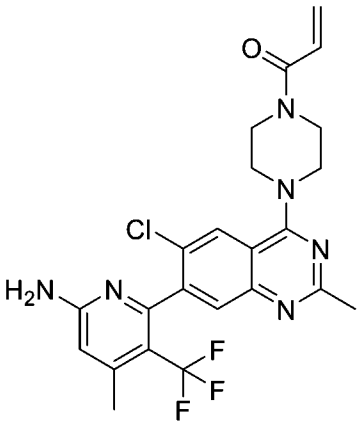


【0533】 將7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-*N*-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-胺(110 mg，粗品)、丙-2-烯酸(17.5 mg，0.2 mmol)、HATU (92.6 mg，0.2 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(125.6 mg，1.0 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在-78℃下攪拌30 min。完成之後，將溶液用水(20 mL)淬滅並用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離之矽膠管柱上以得到粗產物。接著藉由採用以下條件之Prep-HPLC純化粗產物以得到32.8 mg (27%)呈白色固體狀之1-(4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-2-(甲基胺基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮：管柱：XSelect CSH Prep C18 OBD管柱，5 um，19*150 mm；流動相A：水(0.05%TFA)；流動相B：ACN；流率：20 mL/min；梯度：15% B至58% B，在7 min內；254/220 nm；Rt：6.15 min。LC-MS: (ESI, *m/z*): 506.2 $[M+H]^+$

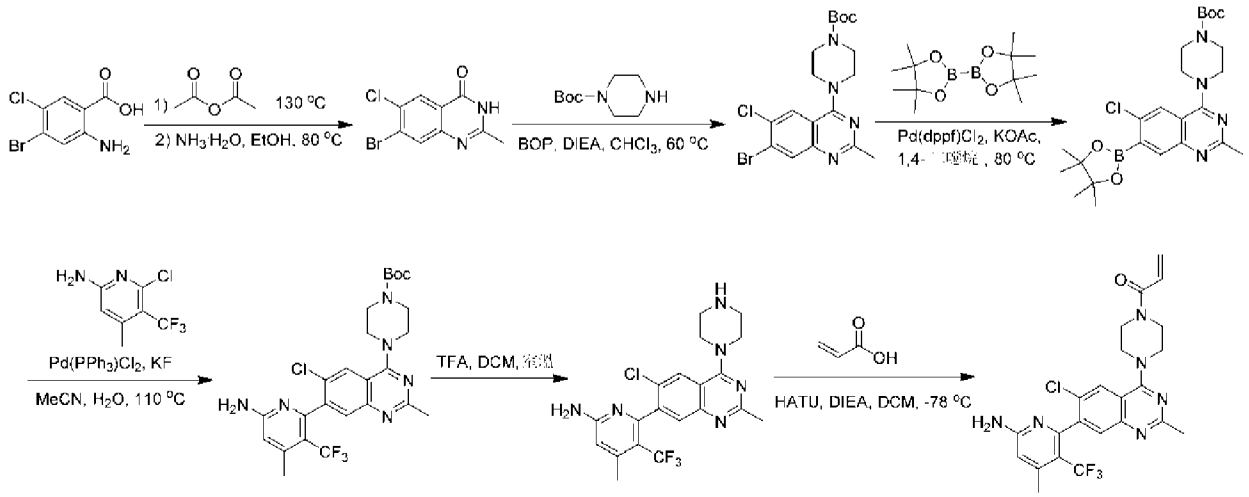
【0534】 **實例31：** ^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.16 (s, 1H), 7.59-7.25 (m, 1H), 6.79 (dd, *J* = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.30 (dd, *J* = 16.5, 1.8 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.8, 2.1 Hz, 1H), 4.27 (s,

4H), 3.94 (s, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。

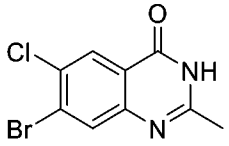
實例32：1-(4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-2-甲基喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



合成途徑



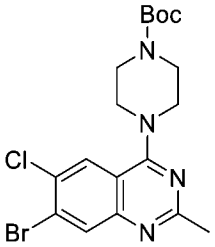
步驟1：7-溴-6-氯-2-甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮



【0535】 將2-胺基-4-溴-5-氯苯甲酸(10 g，39.9 mmol)及乙酸乙醯酯(50 mL)之溶液在130℃下攪拌3 h。完成之後，濃縮所得溶液。接著將殘餘物溶於以氨氣飽和之氯仿(100 mL)中，接著在80℃下攪拌2小時。完成之後，在真空下濃縮所得溶液，並且用水(100 mL)洗滌所得固體。過濾之後，收集濾餅，並且接著由甲苯再結晶以得到8.4 g (77%)呈黃色固體

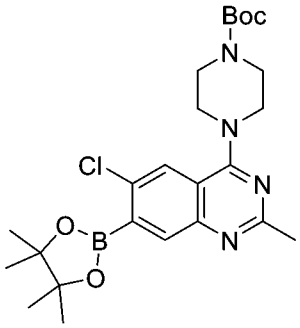
狀之7-溴-6-氯-2-甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮。LC-MS: (ESI, *m/z*): 272.9 $[M+H]^+$

步驟2：4-(7-溴-6-氯-2-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0536】將7-溴-6-氯-2-甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(1 g，3.66 mmol)、哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.37 g，7.36 mmol)、BOP (2.45 g，5.54 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(1.8 mL，10.89 mmol)於氯仿(30 mL)中之溶液在8℃下攪拌15小時。完成之後，在真空下濃縮溶液。將殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/2)溶離之矽膠管柱純化以得到850 mg (53%)呈淡黃色固體狀之4-(7-溴-6-氯-2-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS: (ESI, *m/z*): 441.1 $[M+H]^+$。

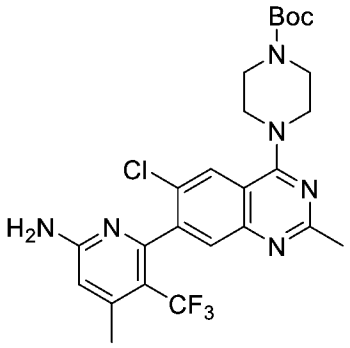
步驟3：4-[6-氯-2-甲基-7-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0537】在氮氣下，將4-(7-溴-6-氯-2-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2 g，4.5 mmol)、雙(頻哪醇)二硼(3.3 g，13.0 mmol)、乙酸鉀(1.3 g，13.6 mmol，3.0當量)及1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(196 mg，0.24 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)中之溶液在

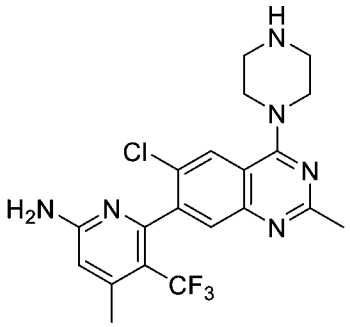
80℃下攪拌12小時。完成之後，將所得溶液用二氯甲烷(30 mL)稀釋並過濾。收集濾液，並在真空下濃縮。將固體用石油醚(3×30 mL)洗滌並藉由過濾收集以得到1.9 g粗品(85%純度)呈棕色固體狀之4-[6-氯-2-甲基-7-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS: (ESI, *m/z*): 489.2 $[M+H]^+$。

步驟4：4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-2-甲基喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



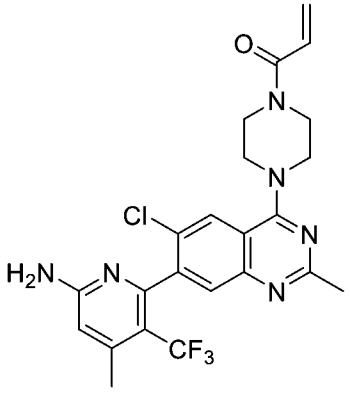
【0538】 在氮氣下，將4-[6-氯-2-甲基-7-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1 g，2.1 mmol)、6-氯-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(430 mg，2.04 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈀(II)(144 mg，0.2 mmol)及氟化鉀(195 mg，3.4 mmol)於乙腈(20 mL)及水(4 mL)中之溶液在100℃下攪拌1 h。完成之後，將所得溶液用水(100 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。接著將有機層合併，用鹽水(3×30 mL)洗滌，並經無水硫酸鈉乾燥並且在真空下濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(20/1)溶離之矽膠管柱純化以得到460 mg (42%)呈淡黃色固體狀之4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-2-甲基喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS: (ESI, *m/z*): 537.2 $[M+H]^+$。

步驟5：6-[6-氯-2-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0539】 將4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-2-甲基喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(350 mg，0.65 mmol)於三氟乙酸(3 mL)及二氯甲烷 (10 mL)中之溶液在室溫下攪拌30 min。完成之後，將所得溶液在真空下濃縮以得到700 mg(粗品)呈棕色固體狀之6-[6-氯-2-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺。LC-MS: (ESI, *m/z*): 437.1 $[M+H]^+$。

步驟6：1-(4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-2-甲基喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

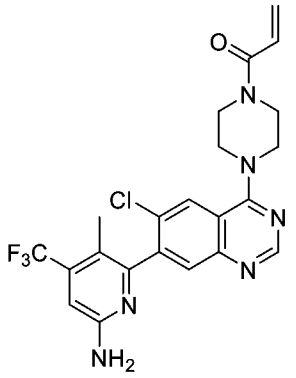


【0540】 將6-[6-氯-2-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(285 mg，粗品)、丙-2-烯酸(94 mg，1.30 mmol)、HATU (370 mg，1.0 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(2 mL)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液在-78℃下攪拌30 min。完成之後，將溶液用水(20 mL)淬滅並用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(20/1)溶離之矽膠管柱純化以

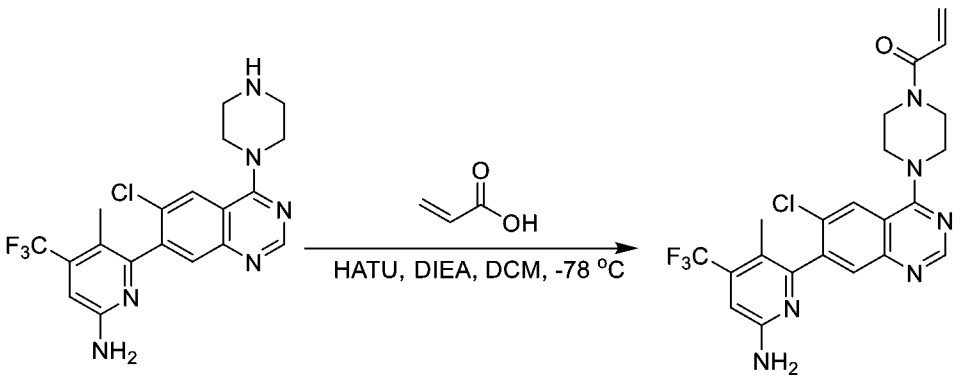
得到粗產物。將粗產物藉由採用以下條件之Prep-HPLC純化以得到79.2 mg (12%)呈白色固體狀之1-(4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-2-甲基喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮：管柱：X Bridge C18, 19*150 mm，5 um；流動相A：水/0.05% TFA，流動相B：ACN；流率：20 mL/min；梯度：30%B至70%B，在10 min內；254nm。LC-MS: (ESI, *m/z*): 491.1 $[M+H]^+$。

【0541】 **實例32：** ^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.12 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.84 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.64-6.57 (m, 1H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 3.98-3.89 (m, 8H), 2.63 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)。

實例33： 1-(4-[7-[6-胺基-3-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

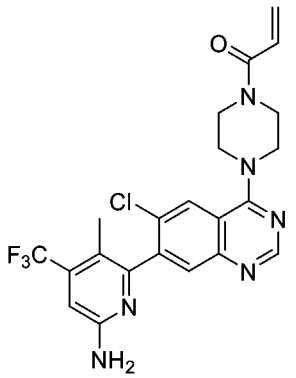


合成途徑



步驟1：1-(4-[7-[6-胺基-3-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-

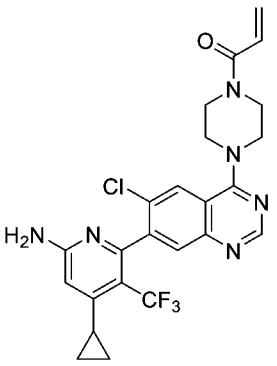
基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



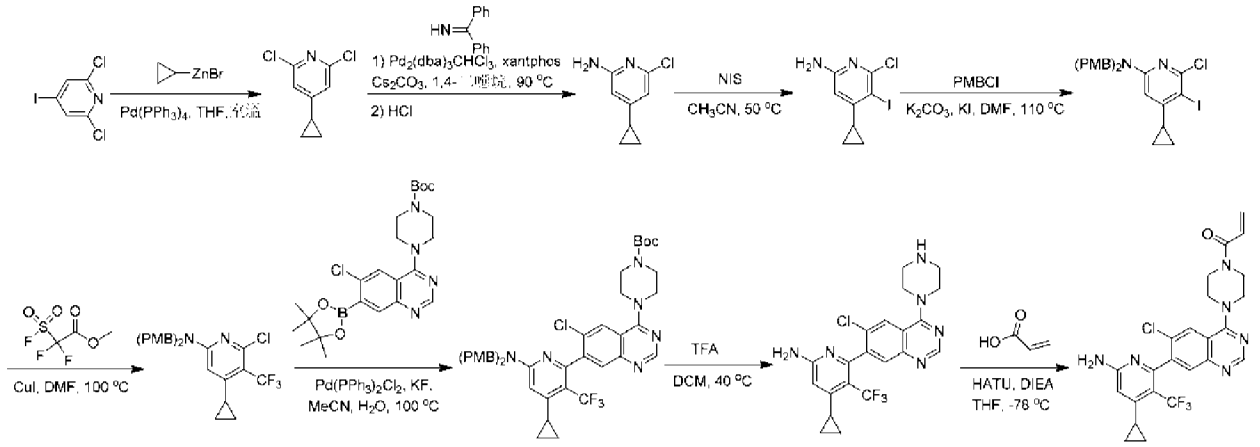
【0542】 將6-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-5-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺(290.0 mg，0.7 mmol)、HATU (312.9 mg，0.8 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(177.3 mg，1.4 mmol)、丙-2-烯酸(49.4 mg，0.7 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在-78℃下攪拌1 h。完成之後，將溶液用水(20 mL)淬滅並用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將粗產物藉由用乙腈/水(3/7)溶離之逆相管柱純化以得到50.8 mg (16%)呈白色固體狀之1-(4-[7-[6-胺基-3-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮。LC-MS: (ESI, *m/z*): 477.1 $[M+H]^+$。

【0543】 **實例33**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) 8.68 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.89-6.70 (m, 2H), 6.50 (s, 2H), 6.21-6.15 (m, 1H), 5.78-5.72 (m, 1H), 3.88-3.78 (m, 8H), 1.99 (s, 3H)

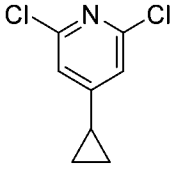
實例34：1-(4-(7-(6-胺基-4-環丙基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



合成途徑

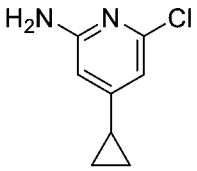


步驟1：2,6-二氯-4-環丙基吡啶



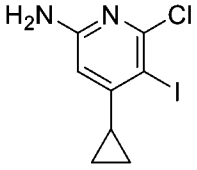
【0544】在氮氣下，向2,6-二氯-4-碘吡啶(3.6 g，13.2 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(1.5 g，1.3 mmol)於乾燥THF (30 mL)中之溶液中添加溴(環丙基)鋅(26.4 mL，26.4 mmol，1.0 M，於THF中)之溶液，接著在25℃下攪拌溶液1 h。完成之後，將溶液用水(20 mL)淬滅並用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將粗產物殘餘物施加於用石油醚/乙酸乙酯(10/1)溶離之矽膠管柱上以得到2.2 g (79%)呈橙色固體狀之2,6-二氯-4-環丙基吡啶。LC-MS: (ESI, *m/z*): 188.0 $[M+H]^+$。

步驟2：6-氯-4-環丙基吡啶-2-胺



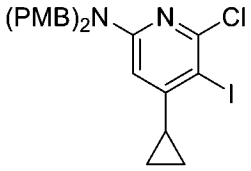
【0545】 在氮氣下，將2,6-二氯-4-環丙基吡啶(1.2 g，6.4 mmol)、二苯基甲烯胺(1.16 g，6.4 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀氯仿複合物(662 mg，0.64 mmol)、xantphos (370 mg，0.64 mmol)、碳酸銫(4.2 g，12.8 mmol)於1,4-二噁烷(25 mL)中之溶液在90℃下攪拌2 h。完成之後，將溶液用水(50 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。收集有機層，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物用氯化氫(10 mL，3M，於1,4-二噁烷中)溶解並在25℃下攪拌1 h。完成之後，在真空下濃縮溶液。接著用二氯甲烷(50 mL)溶解殘餘物，並且用*N*,*N*-二異丙基乙胺將所得溶液之pH值調節至pH = 9。隨後在真空下濃縮所得溶液並且將殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/3)溶離之矽膠管柱純化以得到690 mg (64%)呈白色固體狀之6-氯-4-環丙基吡啶-2-胺。LC-MS: (ESI, *m/z*): 169.0 $[M+H]^+$。

步驟3：6-氯-4-環丙基-5-碘吡啶-2-胺



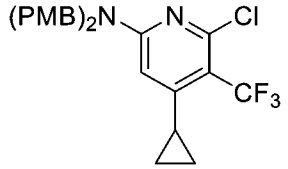
【0546】 將6-氯-4-環丙基吡啶-2-胺(690 mg，4.1 mmol)、*N*-碘琥珀醯亞胺(1.2 g，5.3 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液在50℃下攪拌1 h。完成之後，將溶液用飽和硫代硫酸鈉溶液(50 mL)稀釋並用乙酸乙酯(4×50 mL)萃取。接著將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用乙酸乙酯/石油醚(1/4)溶離之矽膠管柱上以得到950 mg (79%)呈棕色固體狀之6-氯-4-環丙基-5-碘吡啶-2-胺。LC-MS: (ESI, *m/z*): 294.9 $[M+H]^+$。

步驟4：6-氯-4-環丙基-5-碘-*N*,*N*-雙(4-甲氧苄基)吡啶-2-胺



【0547】 將6-氯-4-環丙基-5-碘吡啶-2-胺(690 mg，2.3 mmol)、碳酸鉀(1.3 g，9.4 mmol)、1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(1.5 g，9.6 mmol)、碘化鉀(200 mg，1.2 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液在110℃下攪拌2 h。完成之後，將溶液用水(25 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。將有機層合併，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用乙酸乙酯/石油醚(3/97)溶離之矽膠管柱上以得到1.2 g (96%)呈無色油狀之6-氯-4-環丙基-5-碘-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶-2-胺。LC-MS: (ESI, *m/z*): 535.1 $[M+H]^+$。

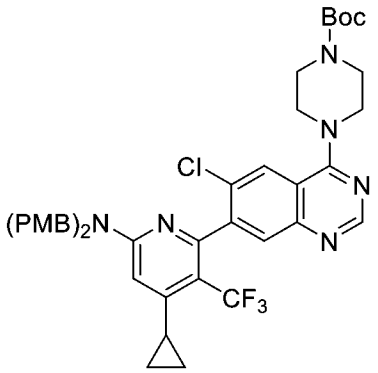
步驟5：6-氯-4-環丙基-*N*,*N*-雙(4-甲氧苄基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0548】 在氮氣下，將6-氯-4-環丙基-5-碘-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶-2-胺(1.2 g，2.2 mmol)、2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯(960 mg，4.9 mmol)及碘化亞銅(880 mg，4.621 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液在100℃下攪拌1 h。完成之後，將溶液用水(25 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。將有機層合併，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用乙酸乙酯/石油醚(3/97)溶離之矽膠管柱上以得到1.0 g (93%)呈淡黃色油狀之6-氯-4-環丙基-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺。LC-MS: (ESI, *m/z*): 477.1 $[M+H]^+$。

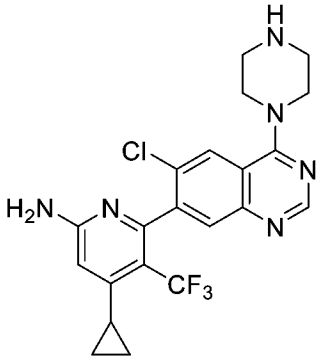
步驟6：4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-環丙基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-

6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



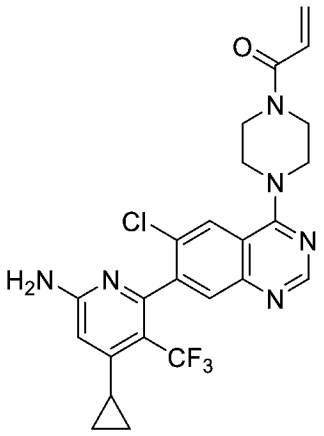
【0549】 在氮氣下，將4-(6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500 mg，1.05 mmol)、6-氯-4-環丙基-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(553 mg，1.16 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈀(II)(77.2 mg，0.1 mmol)、氟化鉀(122 mg，2.1 mmol)於乙腈(10 mL)及水(1 mL)中之溶液在100℃下攪拌30 min。完成之後，將所得溶液用水(50 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。接著將有機層合併，用鹽水(3×20 mL)洗滌，並經無水硫酸鈉乾燥並且在真空下濃縮。將殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/2)溶離之矽膠管柱純化以得到491 mg (59%)呈灰白色固體狀之4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-環丙基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS: (ESI, *m/z*): 789.3 $[M+H]^+$。

步驟7：6-(6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-4-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0550】 將4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-環丙基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(491 mg，0.62 mmol)於二氯甲烷(5 mL)及三氟乙酸(5 mL)中之溶液在25℃下攪拌30 min，完成之後，在真空下濃縮所得溶液。用二氯甲烷(5 mL)溶解殘餘物並且用*N*,*N*-二異丙基乙胺將所得溶液之pH值調節至pH = 9。在真空下濃縮之後，將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(83/17)溶離之矽膠管柱純化以得到205 mg (74%)呈淡棕色固體狀之6-(6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-4-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺。LC-MS: (ESI, *m/z*): 449.1 $[M+H]^+$。

步驟8：1-(4-(7-(6-胺基-4-環丙基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

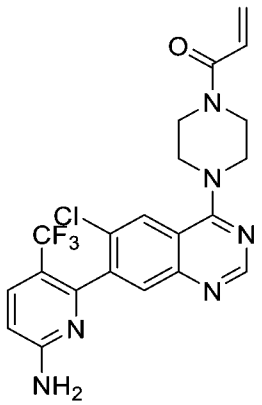


【0551】 將6-(6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-4-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(205 mg，0.46 mmol)、丙-2-烯酸(33 mg，0.46 mmol)、HATU (210 mg，0.55 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(89 mg，0.69 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在-78℃下攪拌30 min。完成之後，將溶液用水(30 mL)淬滅並用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。接著將殘餘物藉由用水/乙腈(3/2)溶離之逆相層析法純化以得到49.6 mg (21%)呈白色固體狀之1-(4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-2-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-

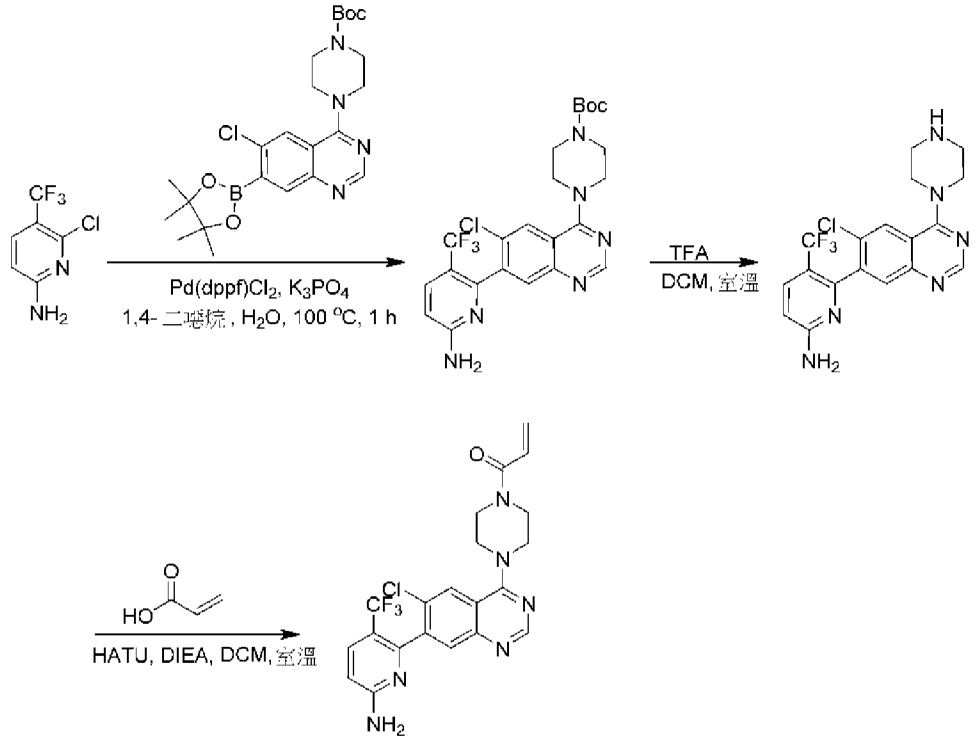
烯-1-酮。LC-MS: (ESI, *m/z*): 503.1 $[M+H]^+$。

【0552】 **實例34**：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 8.75 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.75-6.65 (m, 1H), 6.42-6.37 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.81 (dd, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.05-3.80 (m, 8H), 2.19 (s, 1H), 1.25 (s, 1H), 1.14-1.07 (m, 2H), 0.88 (s, 2H)。

實例35：1-(4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

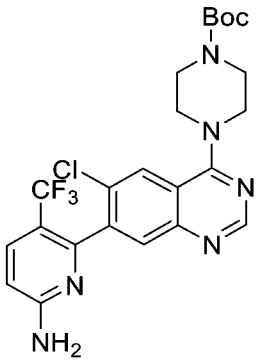


合成途徑



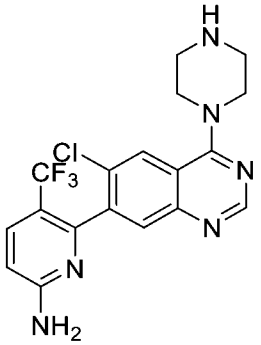
步驟1：4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲

酸第三丁酯



【0553】 將6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(400.0 mg，2.04 mmol)、4-[6-氯-7-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.00 g，2.11 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(164.1 mg，0.20 mmol)及K_3PO_4 (848.0 mg，3.99 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)及水(0.5 mL)中之溶液在100℃下攪拌60 min。完成之後，將所得溶液濃縮，用二氯甲烷(150 mL)稀釋，用水(80 mL x 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(20/1)溶離之矽膠管柱純化以得到200.0 mg (19%)呈黃色固體狀之4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI, m/z): 509.2 $[M+H]^+$。

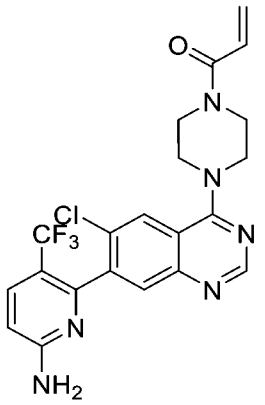
步驟2：6-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0554】 將4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500.0 mg，0.98 mmol)於三氟乙酸(3 mL)及二氯甲

烷(10 mL)中之溶液在室溫下攪拌60 min。完成之後，濃縮所得溶液。由此產生600.0 mg(粗品)呈棕色油狀之6-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺。LC-MS (ESI, m/z): 409.1 $[M+H]^+$。

步驟3：1-(4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

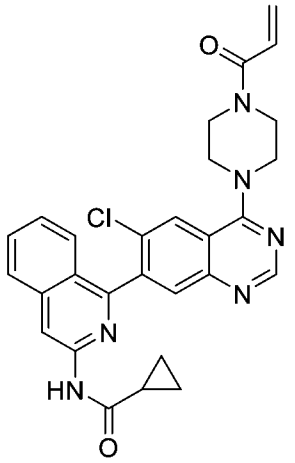


【0555】 將丙-2-烯酸(10.0 mg，0.14 mmol), 6-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(60.0 mg，0.15 mmol)、HATU (56.0 mg，0.15 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(1 mL，5.69 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液在室溫下攪拌30 min。完成之後，將所得溶液濃縮並用二氯甲烷(150 mL)稀釋，用鹽水(40 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。藉由用二氯甲烷/甲醇(20/1)溶離之矽膠管柱純化殘餘物。將產物藉由採用以下條件之HPLC來製備：管柱：X Bridge C18，19*150 mm，5 um；流動相A：水/0.05% TFA，流動相B：ACN；流率：20 mL/min；梯度：30%B至70%B，在10 min內；254 nm。由此產生9.7 mg (15%)呈白色固體狀之1-(4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮。LC-MS (ESI, m/z): 463.1 $[M+H]^+$。

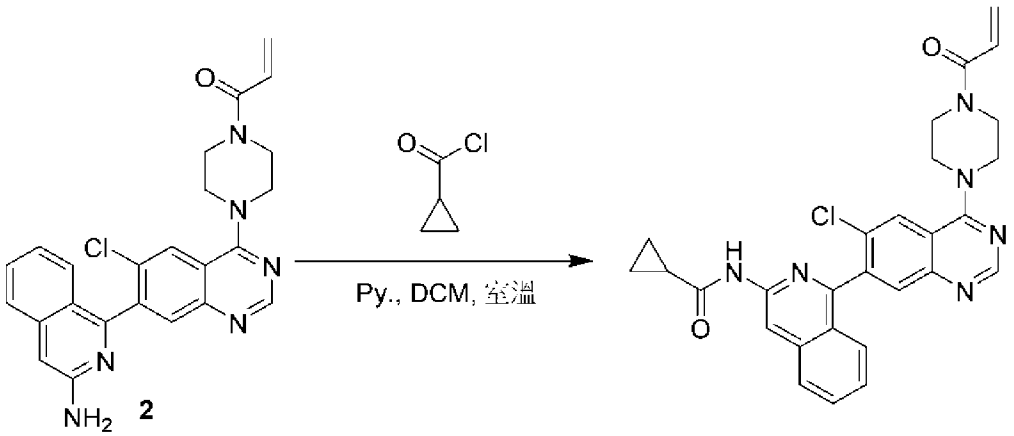
【0556】 **實例35**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6,*ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.95 (s, 2H),

6.84 (dd, *J* = 16.5, 10.2 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 3.87-3.79 (m, 8H)。

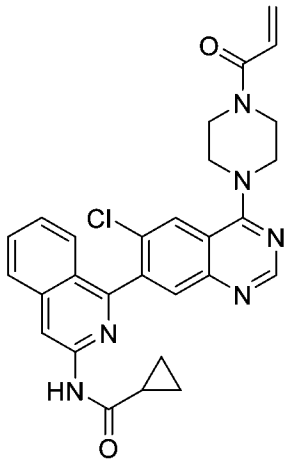
實例36：*N*-(1-(4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯喹唑啉-7-基)異喹啉-3-基)環丙甲醯胺



合成途徑



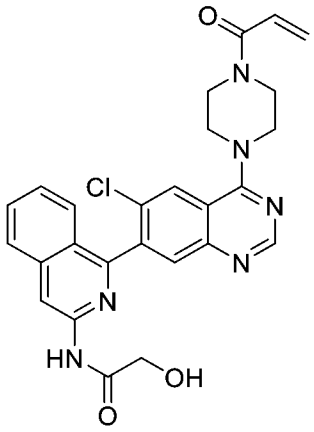
步驟1：*N*-(1-(4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯喹唑啉-7-基)異喹啉-3-基)環丙甲醯胺



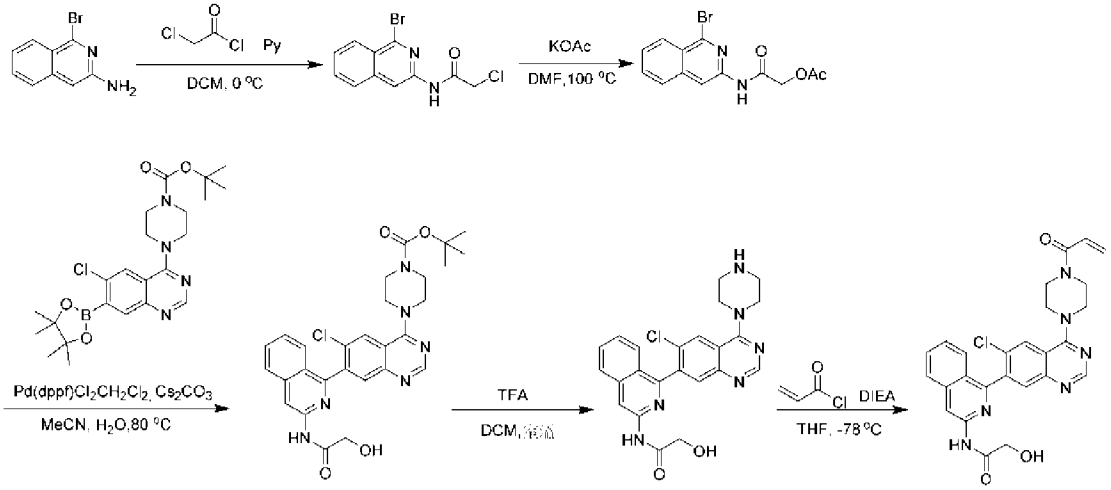
【0557】 向1-(4-(7-(3-胺基異喹啉-1-基)-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(160 mg，0.36 mmol)、吡啶(57 mg，0.72 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加環丙烷甲醯氯(41 mg，0.4 mmol)，接著在25℃下攪拌溶液30 min。完成之後，將所得溶液用水(30 mL)淬滅，用二氯甲烷(3×30 mL)萃取，用鹽水(3×10 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(20/1)溶離之矽膠管柱上以得到粗產物。將粗產物藉由採用以下條件之Prep-HPLC純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，5 um，19*150 mm；流動相：水(0.05%NH3水)及ACN (10% ACN至45%，以10 min)；偵測器：UV 254/220nm。由此產生53.9 mg (29.3%)呈白色固體狀之*N*-(1-(4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯喹唑啉-7-基)異喹啉-3-基)環丙甲醯胺。LC-MS (ESI, m/z): 513.2 $[M+H]^+$。

【0558】 **實例36**：^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.71 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.74-7.69(m, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 6.85 (dd, J = 16.8, 10.8 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.08-4.04 (m, 4H), 3.98 -3.92 (m, 4H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.05-1.01 (m, 2H), 0.94-0.89 (m, 2H)。

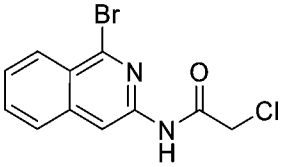
實例37：*N*-(1-[6-氯-4-[4-(丙-2-烯醯基)哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]異喹啉-3-基)-2-羥基乙醯胺



合成途徑



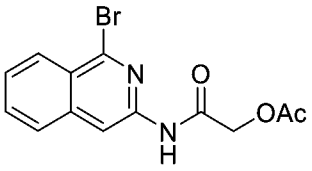
步驟1：*N*-(1-溴異喹啉-3-基)-2-氯乙醯胺



【0559】向1-溴異喹啉-3-胺(200.0 mg，0.9mmol)及吡啶(100.0 mg，1.3 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加2-氯乙醯氯(150.0 mg，1.3 mmol)。在0℃下攪拌所得溶液30 min並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用乙酸乙酯/石油醚(5/1)溶離之矽膠管柱上以得到210.0 mg (78%)呈淡黃色固體狀之*N*-(1-溴異喹啉-3-基)-2-氯乙醯胺。LC-MS (ESI,

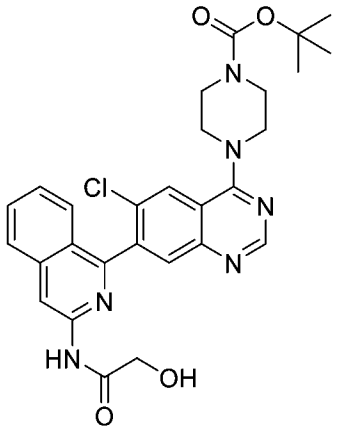
m/z): 299.0 $[M+H]^+$。

步驟2：乙酸2-((1-溴異喹啉-3-基)胺基)-2-側氧基乙酯



【0560】將*N*-(1-溴異喹啉-3-基)-2-氯乙醯胺(150.0 mg，0.50 mmol)及乙酸鉀(75.0 mg，0.76 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液在100℃下攪拌2 h。完成之後，將所得溶液冷卻至室溫並用水(50 mL)稀釋。過濾之後，收集固體並在真空下乾燥以得到120 mg (66%)呈白色固體狀之乙酸2-((1-溴異喹啉-3-基)胺基)-2-側氧基乙酯。LC-MS (ESI, m/z): 323.0 $[M+H]^+$。

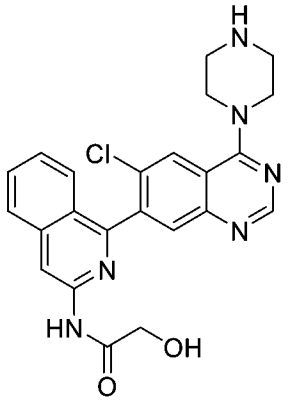
步驟3：4-[6-氯-7-[3-(2-羥基乙醯胺基)異喹啉-1-基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0561】在氮氣下，將乙酸2-((1-溴異喹啉-3-基)胺基)-2-側氧基乙酯(150.0 mg，0.46 mmol)、4-[6-氯-7-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(250.0 mg，0.53 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(75.0 mg，0.10 mmol)及碳酸銫(400.0 mg，1.20 mmol)於水(1 mL)及乙腈(5 mL)中之溶液在80℃下攪拌30 min。完成之後，將所得溶液濃縮，用150 mL二氯甲烷稀釋，用水

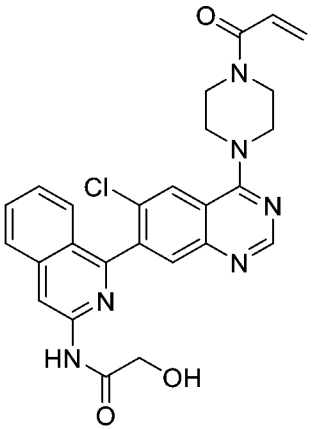
(3×80 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(20/1)溶離之矽膠管柱純化以得到200.0 mg (78%)呈淡黃色固體狀之4-[6-氯-7-[3-(2-羥基乙醯胺基)異喹啉-1-基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI, m/z): 549.2 $[M+H]^+$。

步驟4：*N*-[1-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]異喹啉-3-基]-2-羥基乙醯胺



【0562】 將4-[6-氯-7-[3-(2-羥基乙醯胺基)異喹啉-1-基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(200.0 mg，0.36 mmol)於二氯甲烷(5 mL)及三氟乙酸(3 mL)中之溶液在25℃下攪拌1 h。完成之後，在真空下濃縮溶液。隨後用二氯甲烷(20 mL)溶解殘餘物，並且用N,N-二異丙基乙胺將所得溶液之pH值調節至pH = 8並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(85/15)溶離之矽膠管柱上以得到100.0 mg (61%)呈淡黃色固體狀之*N*-[1-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]異喹啉-3-基]-2-羥基乙醯胺。LC-MS (ESI, m/z): 449.1 $[M+H]^+$。

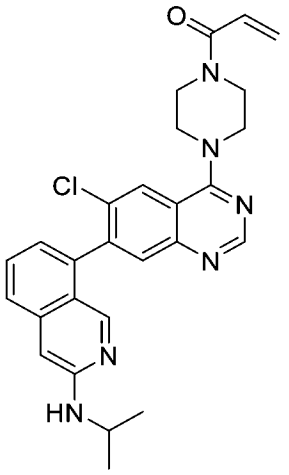
步驟5：*N*-(1-[6-氯-4-[4-(丙-2-烯醯基)哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]異喹啉-3-基)-2-羥基乙醯胺



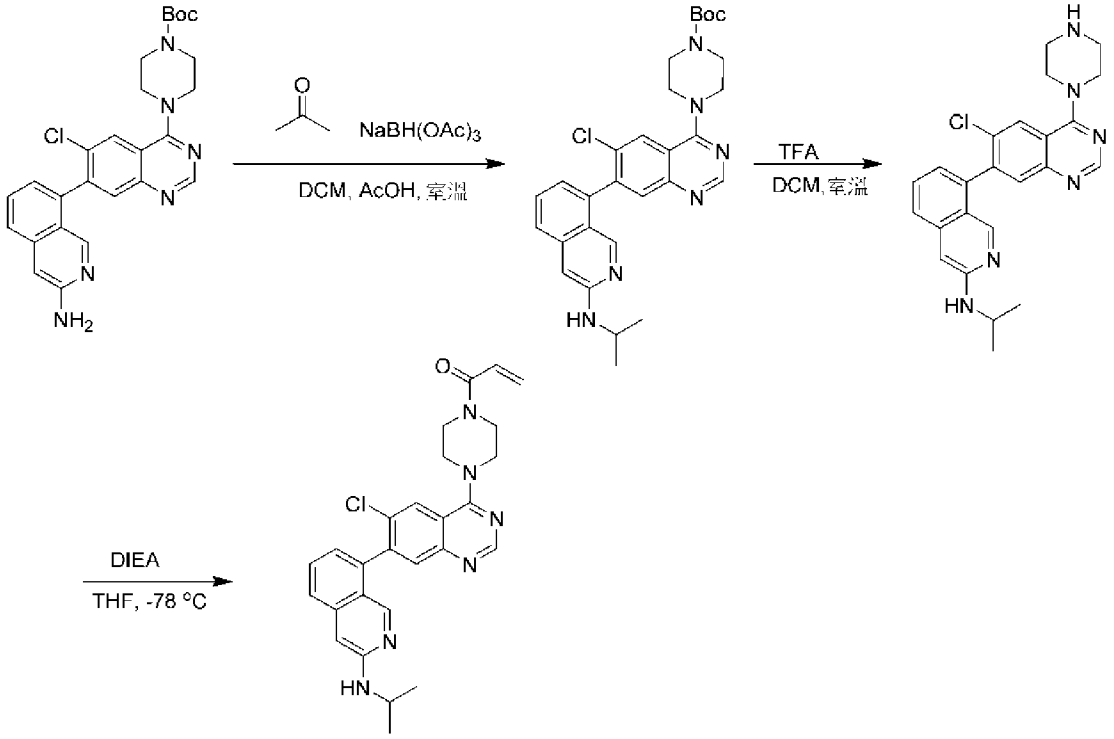
【0563】 向*N*-[1-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]異喹啉-3-基]-2-羥基乙醯胺(50.0 mg，0.10 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(1 mL)於THF (5 mL)中之溶液中添加丙-2-烯醯氯(11.0 mg，0.10 mmol)並在-78℃下攪拌30 min。完成之後，將溶液用水(30 mL)淬滅並用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由採用以下條件之Prep-HPLC純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，5um，19*150mm；流動相：水(0.05%NH3水)及ACN (20% ACN至45%，以7 min)。由此產生6.0 mg (11%)呈白色固體狀之N-(1-[6-氯-4-[4-(丙-2-烯醯基)哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]異喹啉-3-基)-2-羥基乙醯胺。LC-MS (ESI, m/z): 503.2 $[M+H]^+$。

【0564】 **實例37**：^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇- d_4, *ppm*): δ 8.71 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 6.86 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10-4.06 (m, 4H), 3.99-3.94 (m, 4H)。

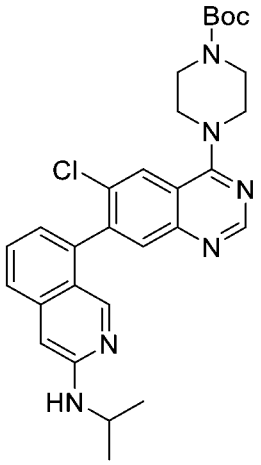
實例38：1-[4-(6-氯-7-[3-[(丙-2-基)胺基]異喹啉-1-基]喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



合成途徑

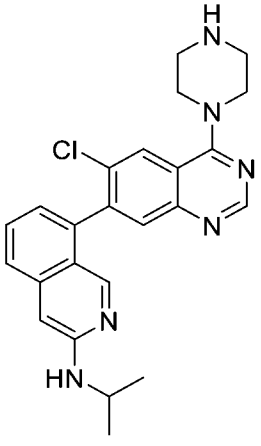


步驟1：4-(6-氯-7-[3-[(丙-2-基)胺基]異喹啉-1-基]喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0565】 向4-[7-(3-胺基異喹啉-1-基)-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(400.0 mg，0.82 mmol)、AcOH (1 mL，17.45 mmol)、丙-2-酮(60.0 mg，1.00 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加$NaBH(OAc)_3$(500 mg，2.4 mmol)並在25℃下攪拌2 h。完成之後，將所得溶液用二氯甲烷(150 mL)稀釋，用水(80 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(20/1)溶離之矽膠管柱純化以得到350 mg (81%)呈黃色固體狀之4-(6-氯-7-[3-[(丙-2-基)胺基]異喹啉-1-基]喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI, m/z): 533.2 $[M+H]^+$。

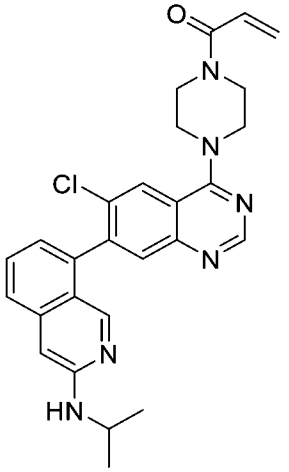
步驟2：1-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-*N*-(丙-2-基)異喹啉-3-胺



【0566】 將4-(6-氯-7-[3-[(丙-2-基)胺基]異喹啉-1-基]喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(350.0 mg，0.66 mmol)於TFA (2 mL)及二氯甲烷(10 mL)中之溶液在25℃下攪拌1 h。完成之後，在真空下濃縮溶液。隨後

用二氯甲烷(10 mL)溶解殘餘物，並且用*N*,*N*-二異丙基乙胺將所得溶液之pH值調節至pH = 8並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(85/15)溶離之矽膠管柱上以得到230.0 mg (81%)呈黃色固體狀之1-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-*N*-(丙-2-基)異喹啉-3-胺。LC-MS (ESI, m/z): 433.2 $[M+H]^+$。

步驟3：1-[4-(6-氯-7-[3-[(丙-2-基)胺基]異喹啉-1-基]喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

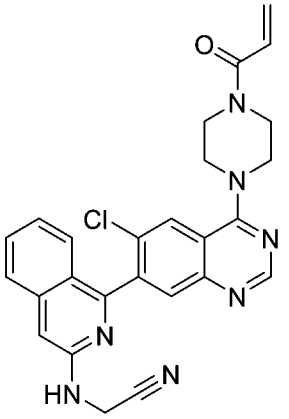


【0567】 向1-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-N-(丙-2-基)異喹啉-3-胺(200.0 mg，0.46 mmol)於THF(5 mL)中之溶液中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(120.0 mg，0.93 mmol)及丙-2-烯醯氯(42.0 mg，0.46 mmol)並在-78℃下攪拌60 min。完成之後，將溶液用水(30 mL)淬滅並用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(10:1)溶離之矽膠管柱上。將產物藉由採用以下條件之Prep-HPLC純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，5 um，19*150 mm；流動相：水(0.05%NH3水)及ACN (28.0% ACN至70.0%，以7 min)；偵測器：UV 220 nm。由此產生10.3 mg (4.6%)呈黃色固體狀之1-[4-(6-氯-7-[3-[(丙-2-基)胺基]異喹啉-1-基]喹唑啉-4-基)哌

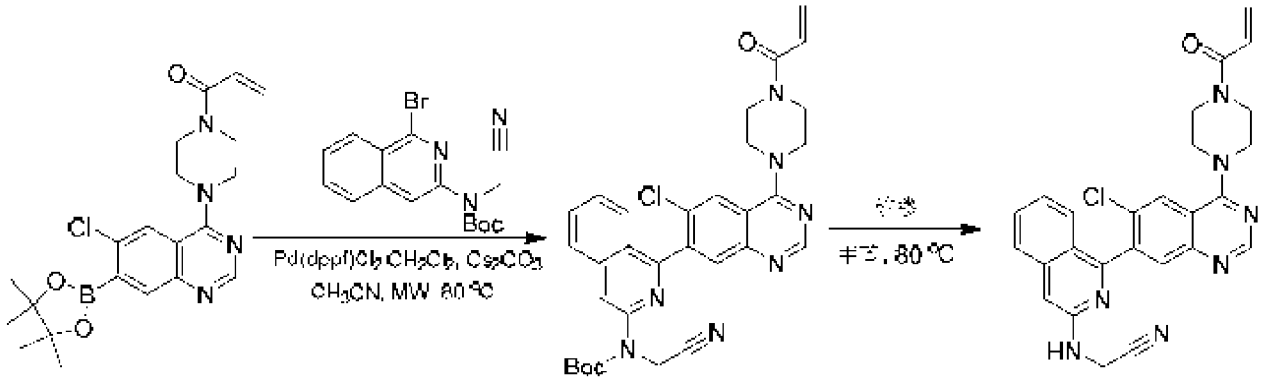
嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮。LC-MS (ESI, m/z): 487.2 $[M+H]^+$。

【0568】 **實例38**：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 8.80 (s, 1H), 8.18-8.06 (s, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.66-6.59 (m, 2H), 6.39 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 3.95-3.82 (m, 9H), 1.35-1.34 (m, 6H)。

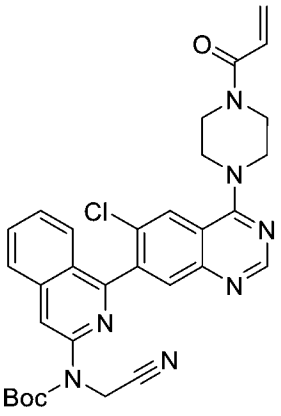
實例39：2-[(1-[6-氯-4-[4-(丙-2-烯醯基)哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]異喹啉-3-基)胺基]乙腈



合成途徑

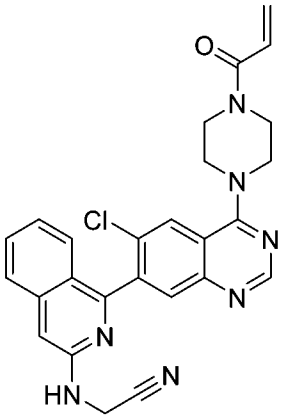


步驟1：*N*-(1-[6-氯-4-[4-(丙-2-烯醯基)哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]異喹啉-3-基)-*N*-(氰基甲基)胺甲酸第三丁酯胺甲酸第三丁酯



【0569】 在氮氣下，將[6-氯-4-[4-(丙-2-烯醯基)哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]硼酸(200.0 mg，0.58 mmol)、*N*-(1-溴異喹啉-3-基)-*N*-(氰基甲基)胺甲酸第三丁酯(167.0 mg，0.46 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(47.0 mg，0.06 mmol)及碳酸銫(373.0 mg，1.14 mmol)於乙腈(5 mL)中之溶液在80℃下用微波輻射照射1.5 h。完成之後，將所得溶液用二氯甲烷(150 mL)稀釋，用水(80 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(20/1)溶離之矽膠管柱純化以得到150 mg (45%)呈黃色固體狀之*N*-(1-[6-氯-4-[4-(丙-2-烯醯基)哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]異喹啉-3-基)-*N*-(氰基甲基)胺甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI, m/z): 584.2 $[M+H]^+$。

步驟2：2-[(1-[6-氯-4-[4-(丙-2-烯醯基)哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]異喹啉-3-基)胺基]乙腈

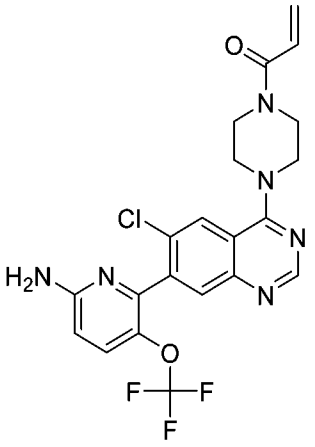


【0570】 將*N*-(1-[6-氯-4-[4-(丙-2-烯醯基)哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]

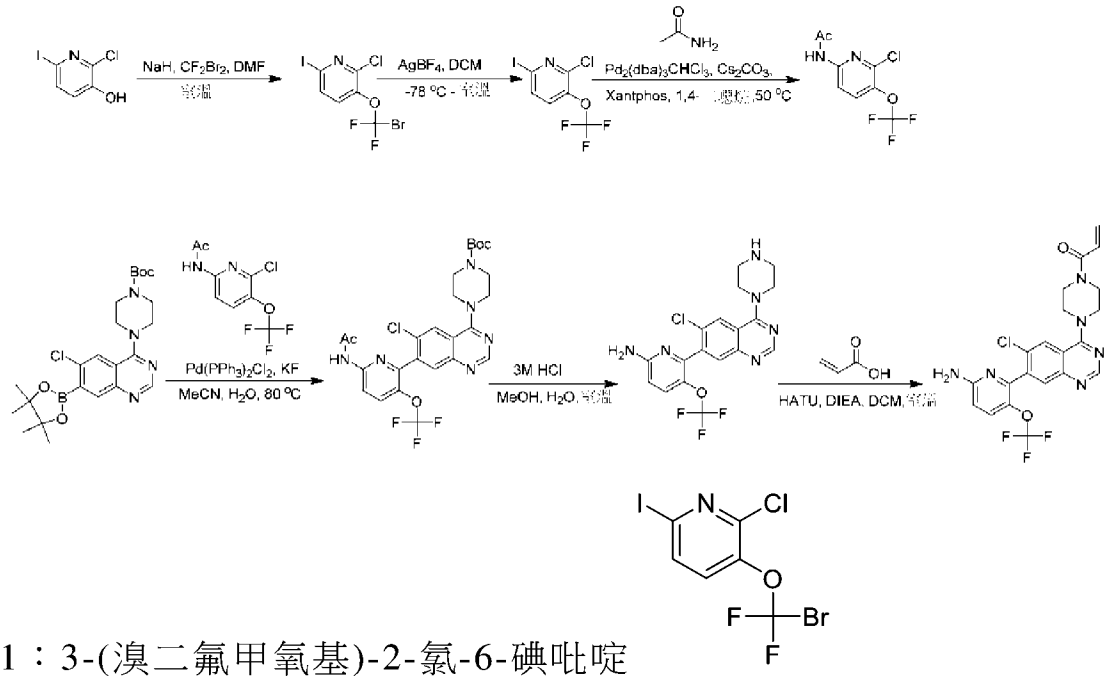
異喹啉-3-基)-*N*-(氰基甲基)胺甲酸第三丁酯(200.0 mg，0.34 mmol)及矽膠(205.0 mg，3.41 mmol)於甲苯(3 mL)中之溶液在80℃下攪拌2 h。完成之後，在真空下濃縮所得溶液。將殘餘物施加於用甲醇/二氯甲烷(1/10)溶離之矽膠管柱上以得到15.7 mg (9%)呈黃色固體狀之2-[(1-[6-氯-4-[4-(丙-2-烯醯基)哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]異喹啉-3-基)胺基]乙腈。LC-MS (ESI, m/z): 484.2 $[M+H]^+$。

【0571】 **實例39**：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.71 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (ddd, *J* = 8.3, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.23 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.86 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J* = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 4.09-4.06 (m, 4H), 3.97-3.95 (m, 4H)。

實例40：1-(4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



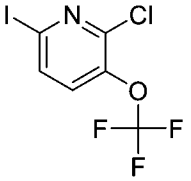
合成途徑



步驟1：3-(溴二氟甲氧基)-2-氯-6-碘吡啶

【0572】 向2-氯-6-碘吡啶-3-醇(2.0 g，7.8 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(15 mL)中之溶液中添加氫化鈉(1.0 g，41.7 mmol)且接著將二溴二氟甲烷(5.0 g，23.8 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液在25℃下攪拌3 h。完成之後，將所得溶液藉由添加水(50 mL)淬滅，用二氯甲烷(100 mL×3)萃取，用水(100 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於矽膠管柱上並且用石油醚溶離來純化以得到1.8 g (60%)呈淡黃色油狀之3-(溴二氟甲氧基)-2-氯-6-碘吡啶。LC-MS (ESI, m/z): 383.8 $[M+H]^+$。

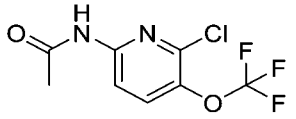
步驟2：2-氯-6-碘-3-(三氟甲氧基)吡啶



【0573】 在氮氣下，向3-(溴二氟甲氧基)-2-氯-6-碘吡啶(1.8 g，4.7 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加四氟硼酸銀(2.00 g，10.30 mmol)並在-78℃下攪拌16 h。濾出固體並且將濾液在真空下濃縮以得到

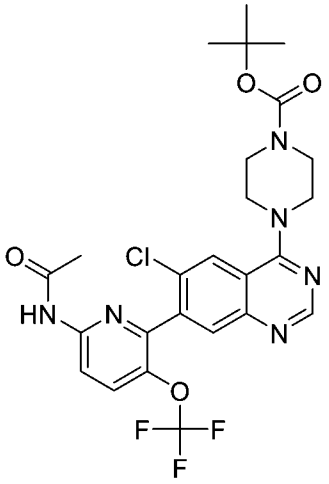
1.0 g (粗品)呈淡黃色油狀之2-氯-6-碘-3-(三氟甲氧基)吡啶。LC-MS (ESI, m/z): 323.9 $[M+H]^+$。

步驟3：*N*-(6-氯-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)乙醯胺



【0574】 在氮氣下，將2-氯-6-碘-3-(三氟甲氧基)吡啶(500.0 mg，1.50 mmol)、乙醯胺(100.0 mg，1.7 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀-氯仿加成物(80.0 mg，0.1 mmol)、xantphos (90.0 mg，0.2 mmol)及碳酸銫(1.0 g，3.1 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液在50℃下攪拌20 min。完成之後，將所得溶液用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用鹽水(80 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用乙酸乙酯/石油醚(93/7)溶離之矽膠管柱上以得到300.0 mg (76%)呈淡棕色固體狀之*N*-[6-氯-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]乙醯胺。LC-MS (ESI, m/z): 255.0 $[M+H]^+$。

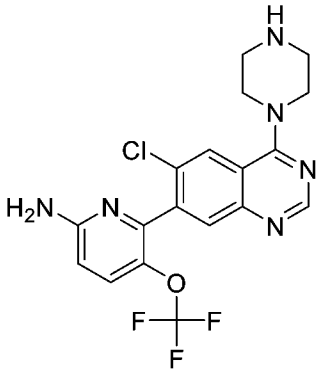
步驟4：4-[6-氯-7-[6-乙醯胺基-3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0575】 在氮氣下，將*N*-[6-氯-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]乙醯胺(200.0 mg，0.79 mmol)、4-[6-氯-7-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(400.0 mg，0.84 mmol)、雙(三苯基膦)

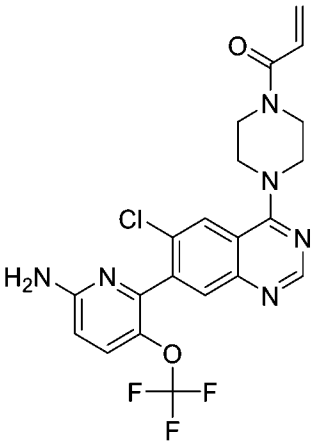
氯化鈀(II)(40.0 mg，0.06 mmol)及氟化鉀(100.0 mg，1.70 mmol)於乙腈(5 mL)及水(1 mL)中之溶液在80℃下攪拌20 min。完成之後，將所得溶液用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水(80 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(97/3)溶離之矽膠管柱上以得到420 mg (94%)呈淡黃色固體狀之4-[6-氯-7-[6-乙醯胺基-3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI, m/z): 567.2 $[M+H]^+$。

步驟5：6-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-胺



【0576】 將4-[6-氯-7-[6-乙醯胺基-3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸酯(400.0 mg，0.70 mmol)於鹽酸(5 mL，3M，於甲醇中)中之溶液在室溫下攪拌2 h。完成之後，在真空下濃縮所得溶液。將殘餘物用水(2 mL)溶解，並且用碳酸鉀飽和溶液將所得溶液之pH值調節至pH = 10。接著用正丁醇(60 mL×3)萃取混合物並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(9:1)溶離之矽膠管柱上以得到150.0 mg (50%)呈淡黃色固體狀之6-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-胺。LC-MS (ESI, m/z): 425.1 $[M+H]^+$。

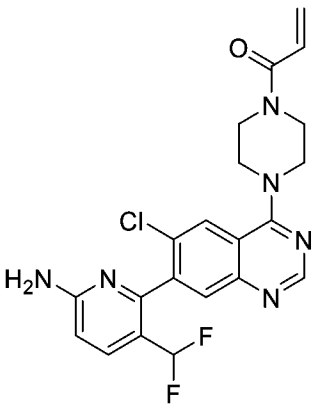
步驟6：1-(4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



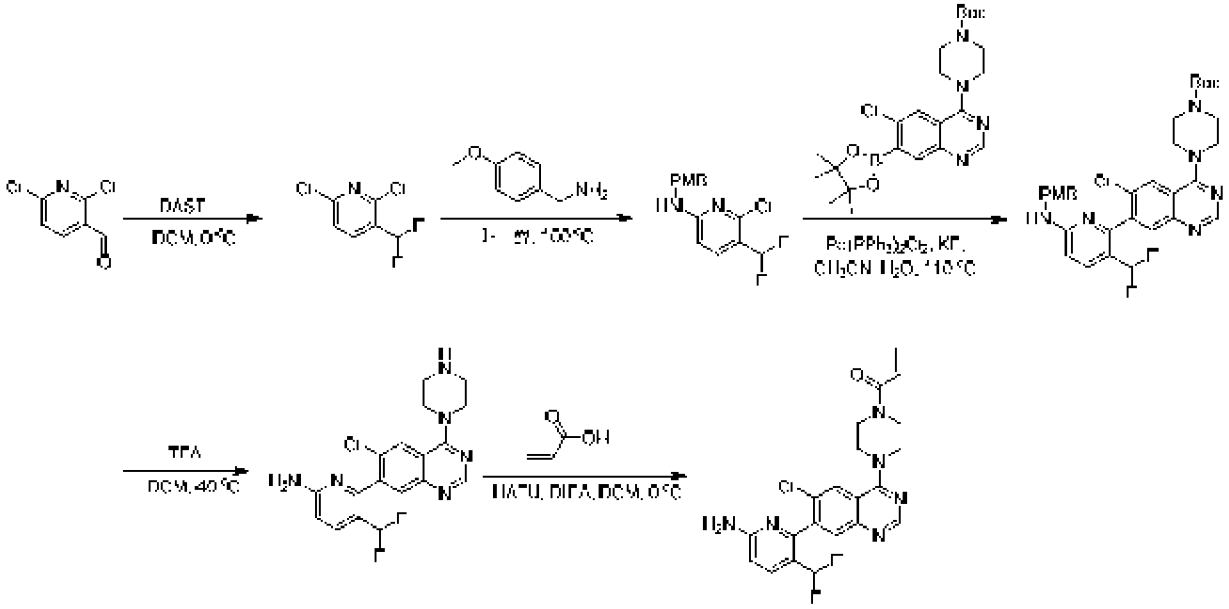
【0577】 將6-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-胺(100.0 mg，0.24 mmol)、HATU (150.0 mg，0.39 mmol)、丙-2-烯酸(20.0 mg，0.28 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(100.0 mg，0.80 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在25℃下攪拌30 min。完成之後，將溶液用水(20 mL)淬滅並用二氯甲烷(3×30 mL)萃取。收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(20/1)溶離之矽膠管柱上以得到68.0 mg (60%)呈白色固體狀之1-(4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮。LC-MS (ESI, m/z): 479.1 $[M+H]^+$。

【0578】 **實例40**：^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64-7.55 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.7, 2.0 Hz, 1H), 4.04-4.00 (m, 4H), 3.95-3.92 (m, 4H)。

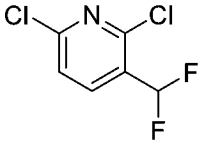
實例41：1-(4-[7-[6-胺基-3-(二氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



合成途徑



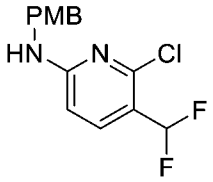
步驟1：2,6-二氯-3-(二氟甲基)吡啶



【0579】 向2,6-二氯吡啶-3-甲醛(20.00 g，113.64 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中添加二乙胺基三氟化硫(55.27 g，342.86 mmol)並在0℃下攪拌60 min。完成之後，將反應藉由添加400 mL飽和碳酸鈉水溶液淬滅，用二氯甲烷(200 mL×3)萃取，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用乙酸乙酯/石油醚(1:10)溶離之矽膠管柱上以得到15.7 g (70%)呈無色油狀之2,6-二氯-3-(二氟甲基)吡啶。LC-MS (ESI,

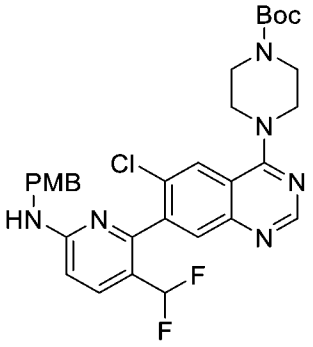
m/z): 198.0 $[M+H]^+$。

步驟2：6-氯-5-(二氟甲基)-*N*-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶-2-胺



【0580】 將(4-甲氧基苯基)甲胺(459.0 mg，3.35 mmol)及2,6-二氯-3-(二氟甲基)吡啶(600.0 mg，3.03 mmol)於正丁醇(5 mL)中之溶液在100℃下攪拌60 min。完成之後，在真空下濃縮所得溶液。將殘餘物施加於用乙酸乙酯/石油醚(1/5)溶離之矽膠管柱上以得到100.0 mg (10%)呈黃色固體狀之6-氯-5-(二氟甲基)-*N*-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶-2-胺。LC-MS (ESI, m/z): 299.1 $[M+H]^+$。

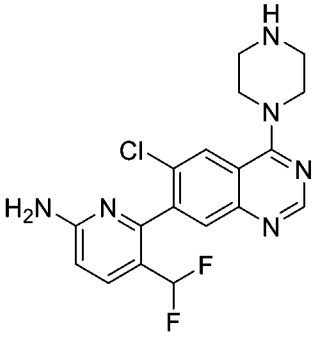
步驟3：4-[6-氯-7-[3-(二氟甲基)-6-[[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]吡啶-2-基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0581】 在氮氣下，將6-氯-5-(二氟甲基)-*N*-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶-2-胺(300.0 mg，1.00 mmol)、氟化鉀(116.2 mg，2.00 mmol)、4-[6-氯-7-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(568.0 mg，1.20 mmol)及雙(三苯基膦)氯化鈀(II)(70.7 mg，0.10 mmol)於乙腈(5 mL)及水(1 mL)中之溶液在110℃下攪拌60 min。將所得混合物在真空下濃縮，用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用鹽水(50 mL x 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用乙酸乙酯/石

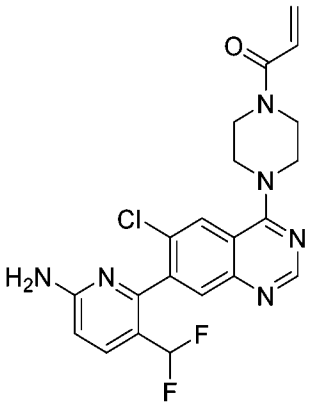
油醚(1/5)溶離之矽膠管柱上以得到280.0 mg (46%)呈白色固體狀之4-[6-氯-7-[3-(二氟甲基)-6-[[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]吡啶-2-基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI, m/z): 611.2 $[M+H]^+$。

步驟4：6-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-5-(二氟甲基)吡啶-2-胺



【0582】 將4-[6-氯-7-[3-(二氟甲基)-6-[[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]吡啶-2-基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(280.0 mg，0.46 mmol)於二氯甲烷(2 mL)及三氟乙酸(2 mL)中之溶液在40℃下攪拌60 min。完成之後，在真空下濃縮所得溶液。將殘餘物用水(2 mL)溶解，並且用碳酸鉀飽和溶液將所得溶液之pH值調節至pH = 10。接著將混合物用乙酸乙酯(50ml×3)萃取，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用乙酸乙酯/石油醚(1/5)溶離之矽膠管柱上以得到150.0 mg (84%)呈白色固體狀之6-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-5-(二氟甲基)吡啶-2-胺。LC-MS (ESI, m/z): 391.1 $[M+H]^+$。

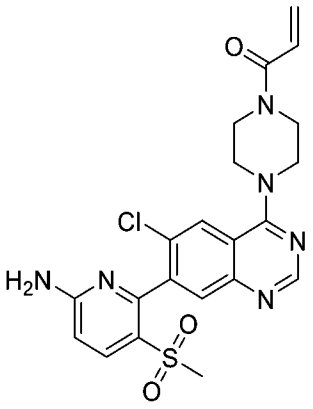
步驟5：1-(4-[7-[6-胺基-3-(二氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



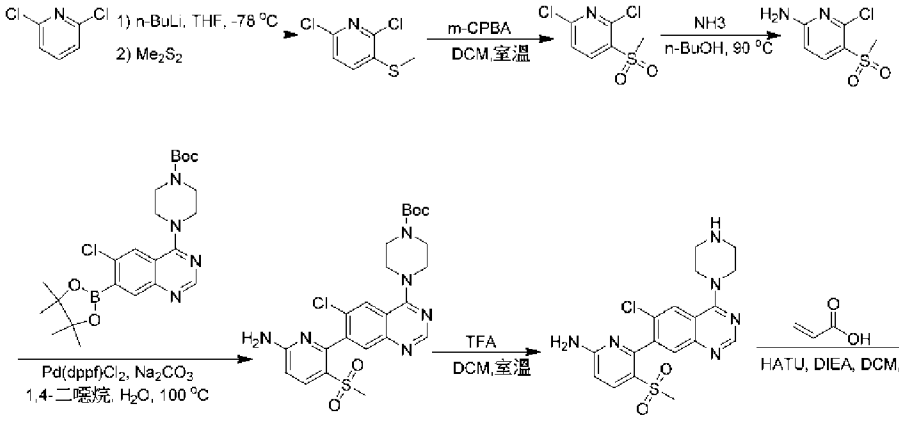
【0583】 將6-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-5-(二氟甲基)吡啶-2-胺(100.0 mg，0.26 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(33.0 mg，0.26 mmol)、HATU (97.44 mg，0.26 mmol)及丙-2-烯酸(18.48 mg，0.26 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液在0℃下攪拌60 min。完成之後，將溶液用水(30 mL)淬滅並用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用甲醇/二氯甲烷(1/10)溶離之矽膠管柱上以得到粗產物。隨後將粗產物藉由用乙腈/水(3/7)溶離之逆相管柱純化以得到3.2 mg (3%)呈白色固體狀之1-(4-[7-[6-胺基-3-(二氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮。LC-MS (ESI, m/z): 445.1 $[M+H]^+$。

【0584】 **實例41**：^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 6.87-6.73 (m, 2H), 6.53-6.16 (m, 2H), 5.81 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.03-3.99 (m, 4H), 3.93-3.91 (m, 4H)。

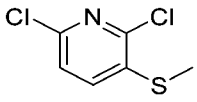
實例42：1-[4-[7-(6-胺基-3-甲磺醯基吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



合成途徑

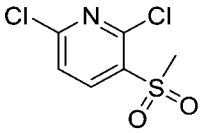


步驟1：2,6-二氯-3-(甲基氫硫基)吡啶



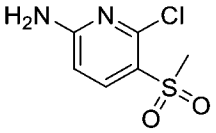
【0585】 在氮氣下，向2,6-二氯吡啶(10.00 g，67.57 mmol)於四氫呋喃(200 mL)中之溶液中緩慢添加正丁基鋰(35.0 mL，81.96 mmol，2.5 M於己烷中之溶液)並在-78℃下攪拌1 h。接著在-78℃下緩慢添加(甲基二氫硫基)甲烷(6.50 g，69.00 mmol)並在室溫下攪拌5 h。完成之後，將所得溶液用氯化銨飽和溶液淬滅，在真空下濃縮，用二氯甲烷(200 mL)稀釋，用水(80 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用乙酸乙酯/石油醚(1/5)溶離之矽膠管柱上以得到5.0 g (38%)呈黃色油狀之2,6-二氯-3-(甲基氫硫基)吡啶。LC-MS (ESI, m/z): 194.0 $[M+H]^+$。

步驟2：2,6-二氯-3-甲磺醯基吡啶



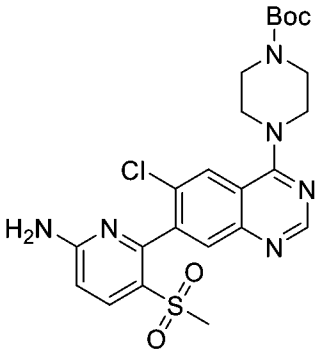
【0586】 向2,6-二氯-3-(甲基氫硫基)吡啶(1.00 g，5.15 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加間氯-過氧苯甲酸(3.50 g，20.28 mmol)並在室溫下攪拌12小時。完成之後，將所得混合物用亞硫酸鈉飽和溶液(40 mL)淬滅並用二氯甲烷(80 mL×3)萃取。隨後收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。由此產生1.6 g (粗品)呈黃色固體狀之2,6-二氯-3-甲磺醯基吡啶。LC-MS (ESI, m/z): 225.9 $[M+H]^+$。

步驟3：6-氯-5-甲磺醯基吡啶-2-胺



【0587】 在氮下，將2,6-二氯-3-甲磺醯基吡啶(1.80 g，7.96 mmol)於正丁醇(20 mL)中之溶液在90℃下攪拌1 h。在真空下濃縮所得混合物以得到1.50 g (粗品)呈黃色固體狀之6-氯-5-甲磺醯基吡啶-2-胺。LC-MS (ESI, m/z): 207.0 $[M+H]^+$。

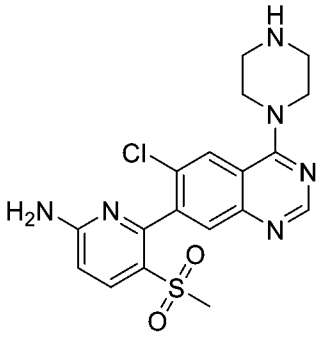
步驟4：4-[7-(6-胺基-3-甲磺醯基吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0588】 在氮氣下，將4-[6-氯-7-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(400.0 mg，0.84 mmol)、6-氯-5-甲

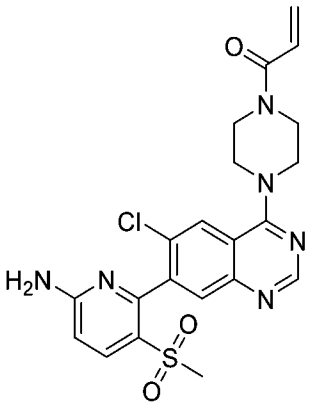
磺醯基吡啶-2-胺(200.0 mg，0.97 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II) (80.0 mg，0.10 mmol)及碳酸鈉(200.0 mg，1.89 mmol)於二噁烷(10 mL)及水(2 mL)中之溶液在100℃下攪拌1 h。完成之後，將所得混合物用二氯甲烷(100 mL)稀釋，用鹽水(30 mL×3)洗滌。接著將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(96/4)溶離之矽膠管柱上以得到250 mg (57%)呈黃色固體狀之4-[7-(6-胺基-3-甲磺醯基吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI, m/z): 519.2 $[M+H]^+$。

步驟5：6-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-5-甲磺醯基吡啶-2-胺



【0589】 將4-[7-(6-胺基-3-甲磺醯基吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(240.0 mg，0.46 mmol)於二氯甲烷(10 mL)及三氟乙酸(3 mL)中之溶液在室溫下攪拌2 h。完成之後，在真空下濃縮所得混合物。由此產生200 mg (粗品)呈黃色油狀之6-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-5-甲磺醯基吡啶-2-胺。LC-MS (ESI, m/z): 419.1 $[M+H]^+$。

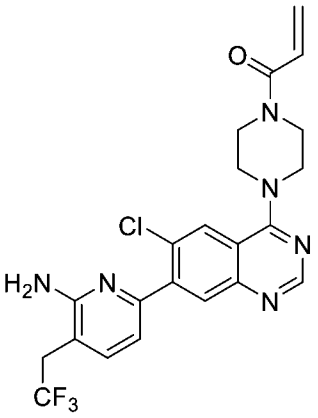
步驟6：1-[4-[7-(6-胺基-3-甲磺醯基吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



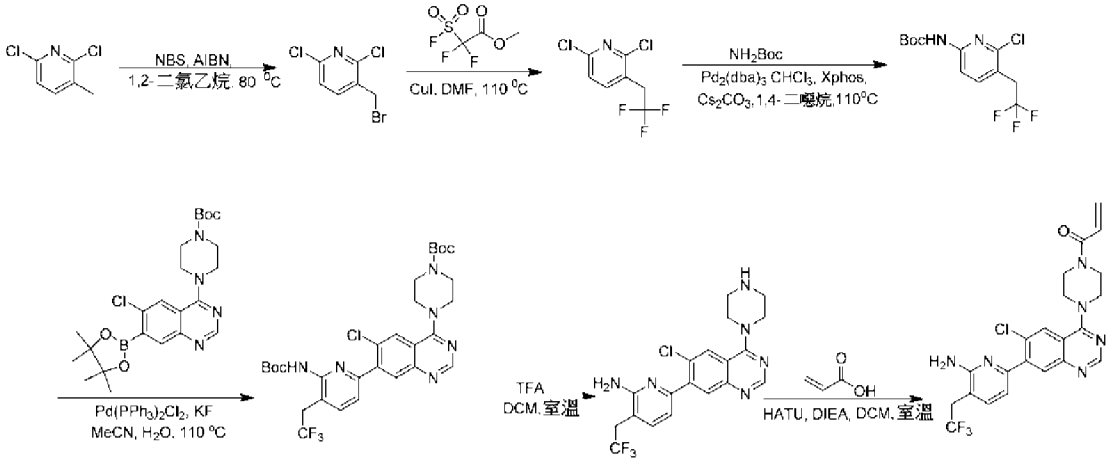
【0590】 將6-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-5-甲磺醯基吡啶-2-胺 (100.0 mg粗品)、HATU (110.0 mg，0.29 mmol)、丙-2-烯酸(20.0 mg，0.28 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(60 mg，0.46 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液在室溫下攪拌30 min。完成之後，將溶液用水(20 mL)淬滅並用二氯甲烷(3×30 mL)萃取。收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離之矽膠管柱上以得到40 mg粗產物。將粗產物藉由採用以下條件之Prep-HPLC純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，5 um，19*150 mm；流動相：水(0.05%NH3水)及ACN (28.0% ACN至70.0%，以7 min)；偵測器：UV 220 nm。由此產生2.6 mg (2%)呈白色固體狀之1-[4-[7-(6-胺基-3-甲磺醯基吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮。LC-MS (ESI, m/z): 473.1 $[M+H]^+$。

【0591】 **實例42**：^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.05-3.92 (m, 8H), 2.99 (s, 3H)。

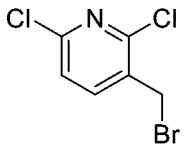
實例43：1-(4-[7-[6-胺基-3-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



合成途徑

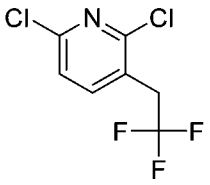


步驟1：3-(溴甲基)-2,6-二氯吡啶



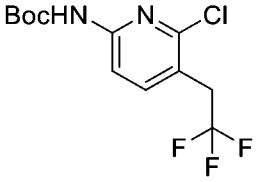
【0592】 將2,6-二氯-3-甲基吡啶(3.00 g，18.52 mmol)、*2,2'*-偶氮雙(異丁腈) (300.0 mg，1.83 mmol)及*N*-溴琥珀醯亞胺(3.50 g，19.44 mmol)於1,2-二氯乙烷(20 mL)中之溶液在80℃下攪拌12 h。完成之後，將所得混合物用二氯甲烷(200 mL)稀釋，用鹽水(80 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用石油醚/乙酸乙酯(10/1)溶離之矽膠管柱上以得到2.5 g (56%)呈白色固體狀之3-(溴甲基)-2,6-二氯吡啶。LC-MS (ESI, m/z): 239.9 $[M+H]^+$。

步驟2：2,6-二氯-3-(2,2,2-三氟乙基)吡啶



【0593】在氮氣下，將3-(溴甲基)-2,6-二氯吡啶(1.00 g，4.15 mmol)、2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯(1.00 g，5.21 mmol)及碘化亞銅(79.05 mg，0.42 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(15 mL)中之溶液在110℃下攪拌2 h。完成之後，將所得混合物用二氯甲烷(100 mL)稀釋，用鹽水(20 mL×3)洗滌。收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用石油醚:乙酸乙酯(50:1)溶離之矽膠管柱上以得到560.0 mg (59%)呈黃色油狀之2,6-二氯-3-(2,2,2-三氟乙基)吡啶。LC-MS (ESI, m/z): 230.0 $[M+H]^+$。

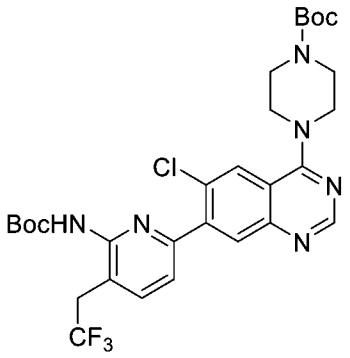
步驟3：*N*-[6-氯-5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯



【0594】在氮氣下，將2,6-二氯-3-(2,2,2-三氟乙基)吡啶(560.0 mg，2.44 mmol)、胺甲酸第三丁酯(570.4 mg，4.87 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀-氯仿加成物 (126.0 mg，0.12 mmol)、XantPhos (140.9 mg，0.24 mmol)及碳酸銫(1.59 g，4.87 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液在110℃下攪拌1 h。完成之後，將所得混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用鹽水(80 mL×3)洗滌。收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用石油醚/乙酸乙酯(50/1)溶離之矽膠管柱上以得到230.0 mg (30%)呈白色固體狀之*N*-[6-氯-5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI, m/z): 311.1 $[M+H]^+$。

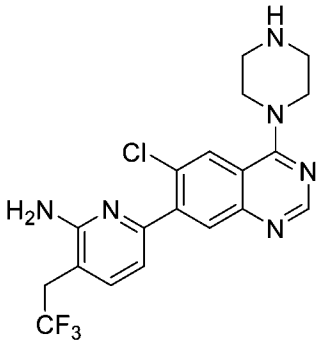
步驟4：4-[7-(6-[[(第三丁氧基)羰基]胺基]-3-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)-

6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0595】 在氮氣下，將*N*-[6-氯-5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯(200.0 mg，0.64 mmol)、4-[6-氯-7-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(305.6 mg，0.64 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈀(II)(49.7 mg，0.07 mmol)及氟化鉀(112.2 mg，1.93 mmol)於乙腈(10 mL)及水(1 mL)中之溶液在110℃下攪拌30 min。完成之後，在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(20/1)溶離之矽膠管柱上以得到200.0 mg (50%)呈黃色油狀之4-[7-(6-[[(第三丁氧基)羰基]胺基]-3-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI, m/z): 623.2 $[M+H]^+$。

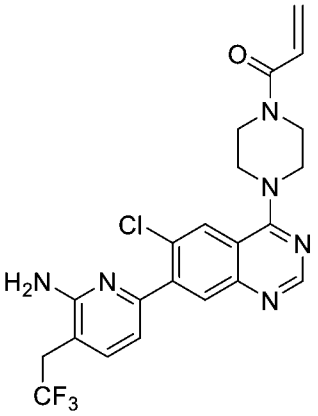
步驟5：6-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-胺



【0596】 將4-[7-(6-[[(第三丁氧基)羰基]胺基]-3-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(100.0 mg，0.16 mmol)於三氟乙酸(2 mL)及二氯甲烷(10 mL)中之溶液在25℃下攪拌2 h。完成之後，將所得混合物在真空下濃縮以得到100 mg(粗品)呈黃色油狀之6-[6-

氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-胺。LC-MS (ESI, m/z): 423.1 $[M+H]^+$。

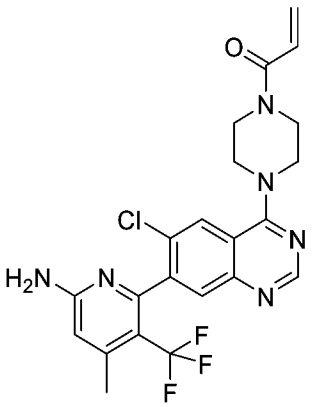
步驟6：1-(4-[7-[6-胺基-3-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



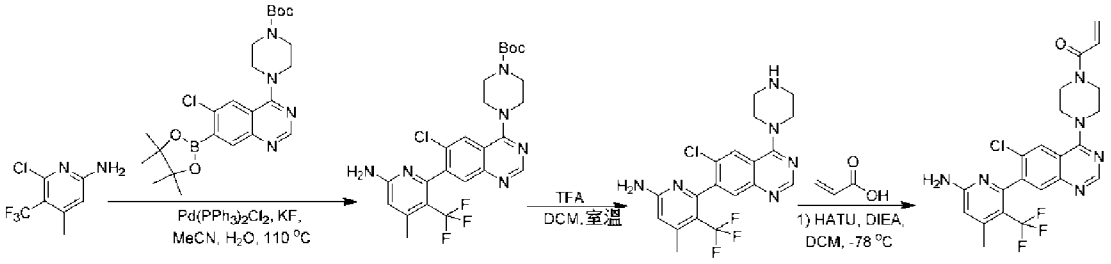
【0597】 將6-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-胺(60.0 mg粗品)、丙-2-烯酸(10.2 mg，0.14 mmol)、HATU (64.7 mg，0.17 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(36.7 mg，0.28 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液在-78℃下攪拌30 min。完成之後，將溶液用水(20 mL)淬滅並用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離之矽膠管柱上以得到22.0 mg (33%)呈白色固體狀之1-(4-[7-[6-胺基-3-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮。LC-MS (ESI, m/z): 477.1 $[M+H]^+$。

【0598】 **實例43**：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 8.80 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 5.12 (brs, 2H), 3.94-3.85 (m, 8H), 3.34-2.99 (m, 2H)。

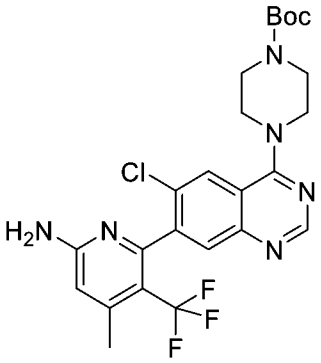
實例44：1-(4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



合成途徑



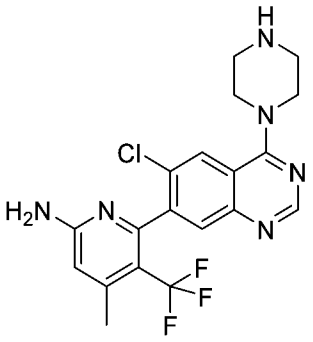
步驟1：4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0599】　在氮氣下，將6-氯-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(2.00 g，9.50 mmol)、4-[6-氯-7-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(5.40 g，11.42 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈀(II)(666.6 mg，0.95 mmol)及氟化鉀(1.60 g，28.50 mmol)於乙腈(50 mL)及水(5 mL)中之溶液在100℃下攪拌30 min。完成之後，濾出固體。

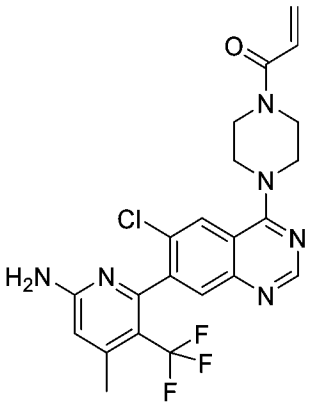
將所得混合物用二氯甲烷(200 mL)稀釋，用鹽水(80 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離之矽膠管柱上以得到3.1 g (62%)呈黃色固體狀之4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI, m/z): 523.2 $[M+H]^+$。

步驟2：6-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0600】 將4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(4.00 g，7.67 mmol)於三氟乙酸(20 mL)及二氯甲烷(100 mL)中之溶液在25℃下攪拌1 h。完成之後，將所得混合物在真空下濃縮以得到4.10 g(粗品)呈黃色油狀之6-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.70 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.95-3.81 (m, 4H), 3.10-3.00 (m, 4H), 2.46 (s, 3H) LC-MS (ESI, m/z): 423.1 $[M+H]^+$。

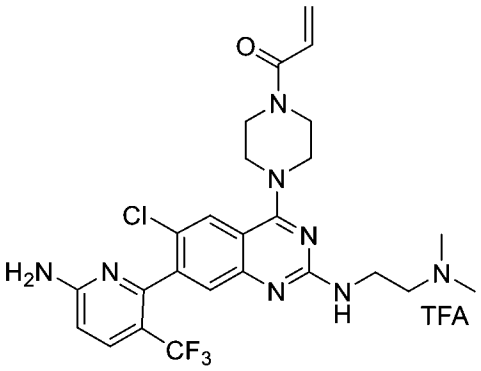
步驟3：1-(4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



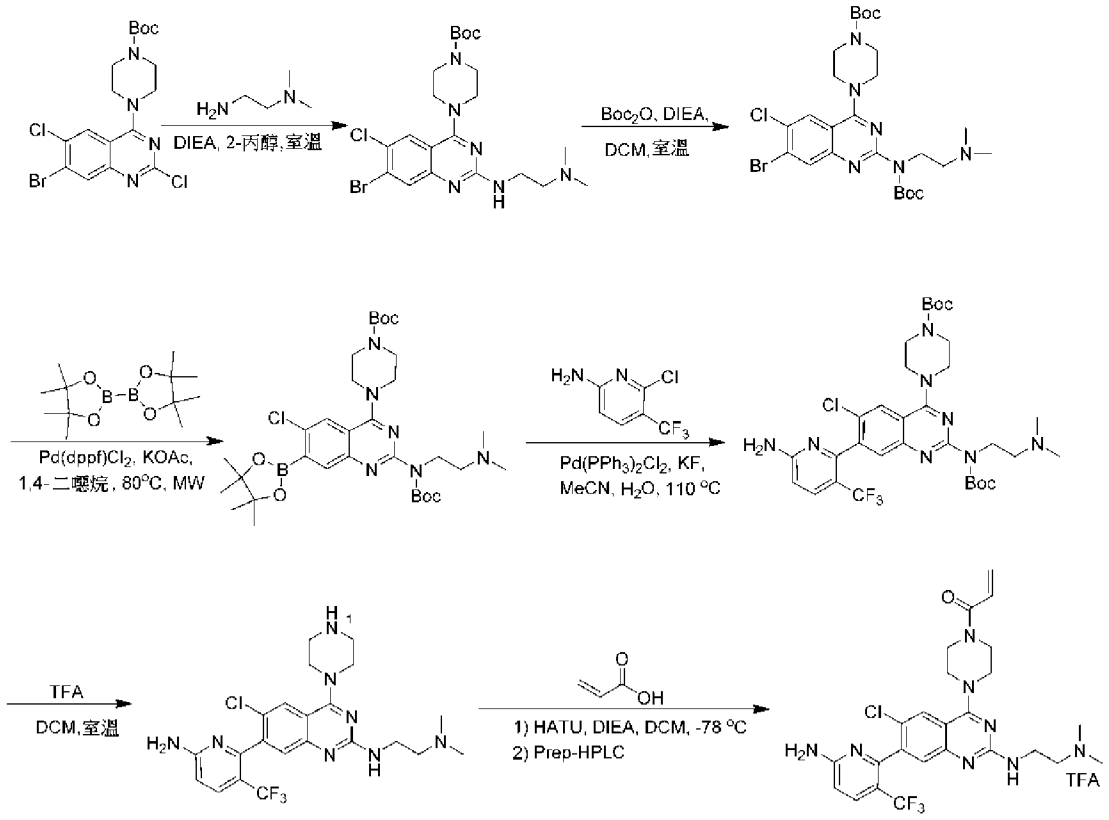
【0601】 將6-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(3.00 g，7.10 mmol)、丙-2-烯酸(600.3 mg，8.33 mmol)、HATU (4.20 g，11.05 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(4.60 g，35.47 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液在-78℃下攪拌30 min。完成之後，將溶液用水(50 mL)淬滅並用二氯甲烷(3×80 mL)萃取。收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(20/1)溶離之矽膠管柱上以得到粗產物。隨後將粗產物藉由逆相層析法(乙腈0-40/0.1%碳酸氫銨，於水中)純化以得到2.1 g (62%)呈白色固體狀之1-(4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮。LC-MS (ESI, m/z): 477.1 $[M+H]^+$。

【0602】 **實例44**：^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.67 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.29 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.03-3.91 (m, 8H), 2.48-2.46 (m, 3H)。

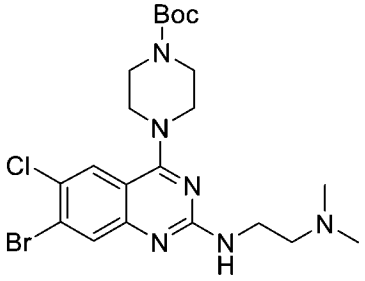
實例45：1-(4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-2-[[2-(二甲基胺基)乙基]胺基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮三氟乙酸鹽



合成途徑



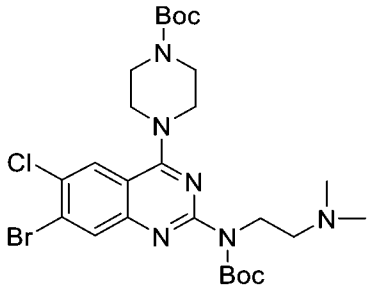
步驟1：4-(7-溴-6-氯-2-[[2-(二甲基胺基)乙基]胺基]喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0603】 將4-(7-溴-2,6-二氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

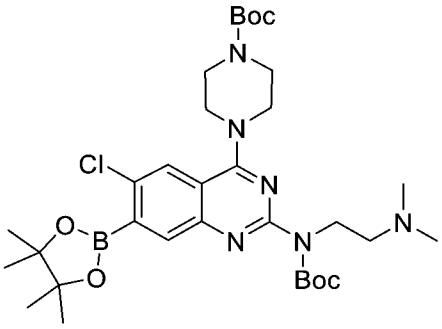
(4.00 g，8.65 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(2.20 g，17.38 mmol)及(2-胺基乙基)二甲胺(3.80 g，43.40 mmol)於2-丙醇(10 mL)中之溶液在25℃下攪拌3天。完成之後，將所得混合物在真空下濃縮以得到2.70 g(粗品)呈固體狀之4-(7-溴-6-氯-2-[[2-(二甲基胺基)乙基]胺基]喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI, m/z): 513.1 $[M+H]^+$。

步驟2：4-(7-溴-2-[[(第三丁氧基)羰基][2-(二甲基胺基)乙基]胺基]-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



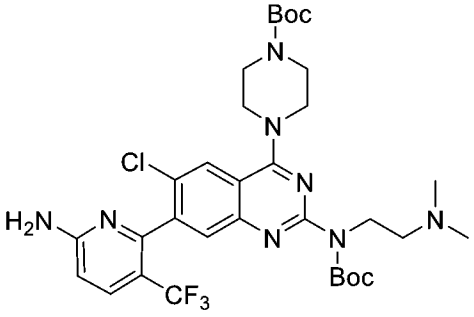
【0604】 將4-(7-溴-6-氯-2-[[2-(二甲基胺基)乙基]胺基]喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.70 g，粗品)、二碳酸二-第三丁酯(1.70 g，7.88 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(1.40 g，10.52 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在25℃下攪拌1 h。完成之後，將所得混合物用二氯甲烷(200 mL)稀釋，用鹽水(80 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離之矽膠管柱上以得到1.50 g (46%)呈黃色固體狀之4-(7-溴-2-[[(第三丁氧基)羰基][2-(二甲基胺基)乙基]胺基]-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI, m/z): 613.2 $[M+H]^+$。

步驟3：4-(2-[[(第三丁氧基)羰基][2-(二甲基胺基)乙基]胺基]-6-氯-7-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0605】 在氮氣下，將4-(7-溴-2-[[(第三丁氧基)羰基][2-(二甲基胺基)乙基]胺基]-6-氯喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500.0 mg，0.81 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環(1.00 g，4.08 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)(66.7 mg，0.09 mmol)、乙酸鉀(240.2 mg，2.45 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液在80℃下用微波輻射照射2 h。完成之後，將所得混合物用二氯甲烷(200 mL)稀釋並用鹽水(80 mL×3)洗滌。隨後收集有機層並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮以得到480 mg (粗品)呈深紅色固體狀之4-(2-[[(第三丁氧基)羰基][2-(二甲基胺基)乙基]胺基]-6-氯-7-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI, m/z): 661.4 $[M+H]^+$。

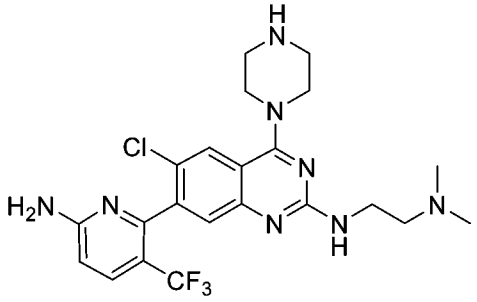
步驟4：4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-[[(第三丁氧基)羰基][2-(二甲基胺基)乙基]胺基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0606】 在氮氣下，將4-(2-[[(第三丁氧基)羰基][2-(二甲基胺基)乙基]胺基]-6-氯-7-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-

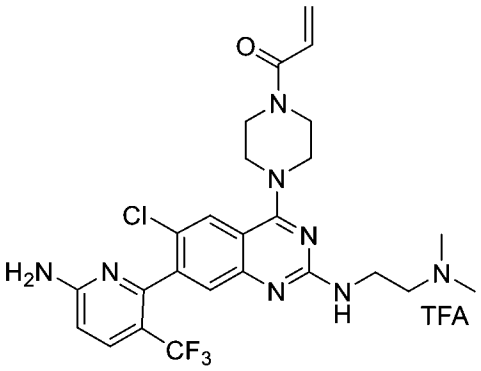
甲酸第三丁酯(500.0 mg，0.76 mmol)、氟化鉀(88.0 mg，1.52 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈀(II)(53.18 mg，0.08 mmol)及6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(178.0 mg，0.91 mmol)於乙腈(10 mL)及水(2 mL)中之溶液在110℃下攪拌60 min。完成之後，在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(10:1)溶離之矽膠管柱上以得到200.0 mg (38%)呈黑色固體狀之4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-[[(第三丁氧基)羰基][2-(二甲基胺基)乙基]胺基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI, m/z): 695.3 $[M+H]^+$。

步驟5：6-(6-氯-2-[[2-(二甲基胺基)乙基]胺基]-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0607】 將4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-[[(第三丁氧基)羰基][2-(二甲基胺基)乙基]胺基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(200.0 mg，0.29 mmol)於二氯甲烷(8 mL)及三氟乙酸(2 mL)中之溶液在25℃下攪拌30 min。完成之後，在真空下濃縮所得混合物以得到200.0 mg(粗品)6-(6-氯-2-[[2-(二甲基胺基)乙基]胺基]-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺。LC-MS (ESI, m/z): 495.2 $[M+H]^+$。

步驟6：1-(4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-2-[[2-(二甲基胺基)乙基]胺基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮；三氟乙酸鹽

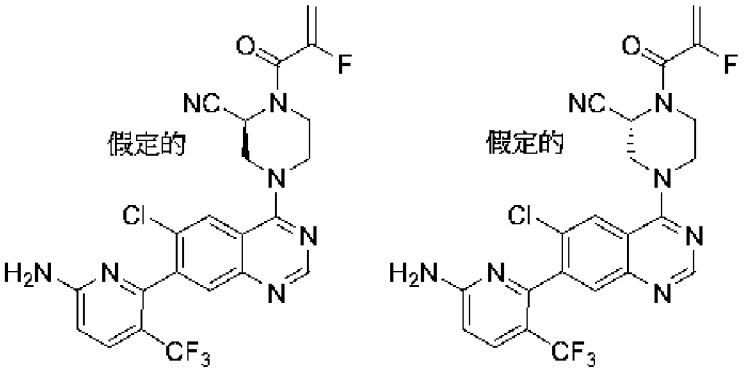


【0608】 將6-(6-氯-2-[[2-(二甲基胺基)乙基]胺基]-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(150.0 mg，0.30 mmol)、HATU (138.4 mg，0.36 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(469.8 mg，3.63 mmol)及丙-2-烯酸(21.9 mg，0.30 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在-78℃下攪拌30 min。完成之後，將反應用水(60 mL)淬滅，用二氯甲烷(100 mL×3)萃取，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離之矽膠管柱上以得到粗產物。隨後藉由採用以下條件之Prep-HPLC純化粗產物以得到22.5 mg (11%)呈白色固體狀之1-(4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-2-[[2-(二甲基胺基)乙基]胺基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮三氟乙酸：管柱：XSelect CSH Prep C18 OBD管柱，5um，19*150mm；流動相A：水(0.05%TFA)，流動相B：ACN；流率：20 mL/min；梯度：15% B至26% B，在7 min內；254/220 nm；Rt：5.92 min。LC-MS (ESI, m/z): 549.2 $[M+H]^+$。

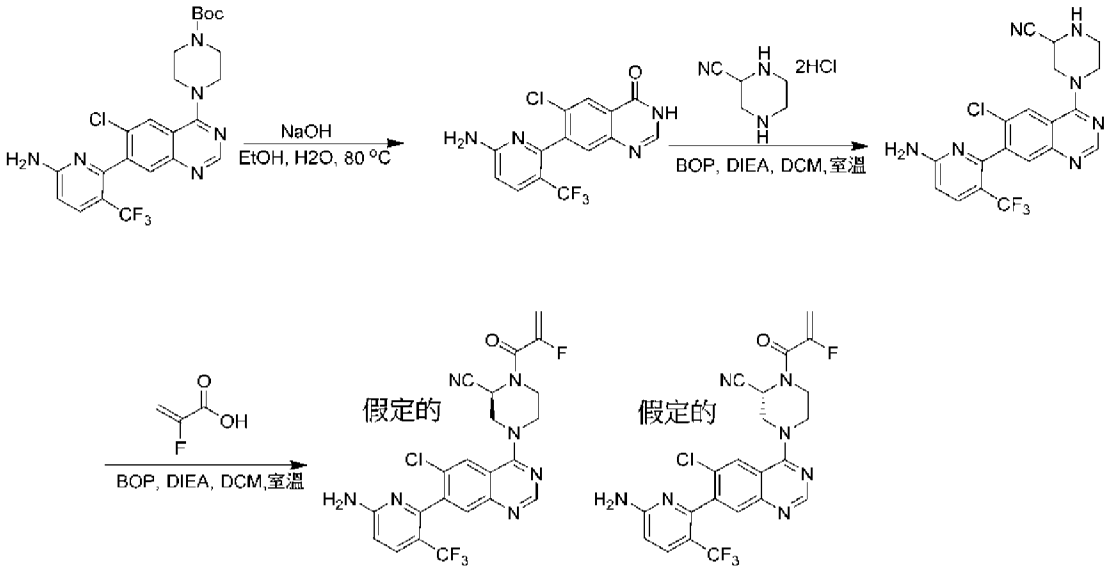
【0609】 **實例45**：^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.22 (s, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.84-6.75 (m, 2H), 6.31 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.31 (brs, 4H), 4.04-3.92 (m, 6H), 3.49 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.99 (s, 6H)。

實例46a：(2*S*)-4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]-1-(2-氟丙-2-烯醯基)哌嗪-2-甲腈

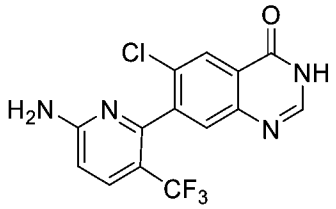
實例46b：(2*R*)-4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]-1-(2-氟丙-2-烯醯基)哌嗪-2-甲腈



合成途徑



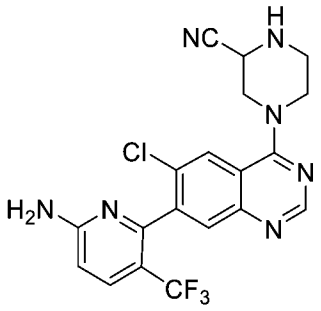
步驟1：7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-3,4-二氫喹唑啉-4-酮



【0610】 將4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500.0 mg，0.98 mmol)及氫氧化鈉(80.0 mg，2.00 mmol)於乙醇(10 mL)及水(1 mL)中之溶液在80℃下攪拌2 h。完成之後，用1,4-二噁烷溶液中之鹽酸將所得溶液之pH值調節至pH = 7.0，在真空下

濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(10:1)溶離之矽膠管柱純化以得到150.0 mg (45%)呈白色固體狀之7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-3,4-二氫喹唑啉-4-酮。LC-MS (ESI, m/z): 341.0 $[M+H]^+$。

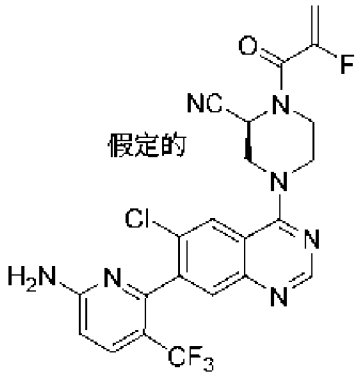
步驟2：4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-2-甲腈

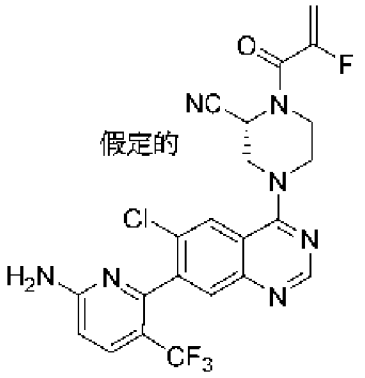


【0611】將哌嗪-2-甲腈(94.0 mg，0.85 mmol)、7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(150.0 mg，0.44 mmol)、BOP (234.0 mg，0.53 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.4 mL，2.42 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在室溫下攪拌12小時。完成之後，將所得溶液濃縮並用二氯甲烷(150 mL)稀釋，用鹽水(50 mL × 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離之矽膠管柱純化以得到70.0 mg (37%)呈白色固體狀之4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-2-甲腈。LC-MS (ESI, m/z): 434.1 $[M+H]^+$。

步驟3：(2*S*)-4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]-1-(2-氟丙-2-烯醯基)哌嗪-2-甲腈及

(2*R*)-4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]-1-(2-氟丙-2-烯醯基)哌嗪-2-甲腈



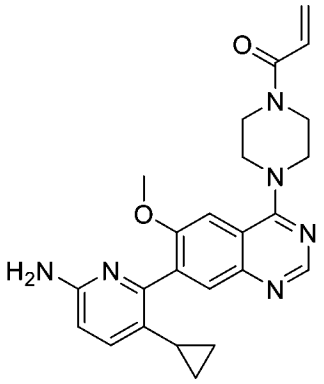


【0612】 將4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-2-甲腈(70.0 mg，0.16 mmol)、2-氟丙-2-烯酸(15.0 mg，0.17 mmol)、BOP (85.0 mg，0.19 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(62.0 mg，0.48 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液在室溫下攪拌60 min。完成之後，將溶液用水(20 mL)淬滅並用二氯甲烷(3×30 mL)萃取。收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(10:1)溶離之矽膠管柱純化以得到粗產物。隨後將粗產物藉由採用以下條件之Prep-HPLC來製備：管柱：X Bridge C18, 19*150 mm，5 um；流動相A：水/0.05% TFA，流動相B：ACN；流率：20 mL/min；梯度：30%B至70%B，在10 min內；254 nm。將產物藉由採用以下條件之對掌性-Prep-HPLC(Prep-HPLC-009)純化：管柱：CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25cm，5um；流動相：Hex—HPLC及乙醇-HPLC (保持40%乙醇—HPLC，在10 min內)；偵測器：UV 220/254nm。由此產生5.6 mg (7%)呈白色固體狀之(2*S*)-4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]-1-(2-氟丙-2-烯醯基)哌嗪-2-甲腈(假定的)。LC-MS (ESI, m/z): 506.1 $[M+H]^+$。且由此產生6.0 mg (7%)呈白色固體狀之(2*R*)-4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]-1-(2-氟丙-2-烯醯基)哌嗪-2-甲腈(假定的)。LC-MS (ESI, m/z): 506.1 $[M+H]^+$。

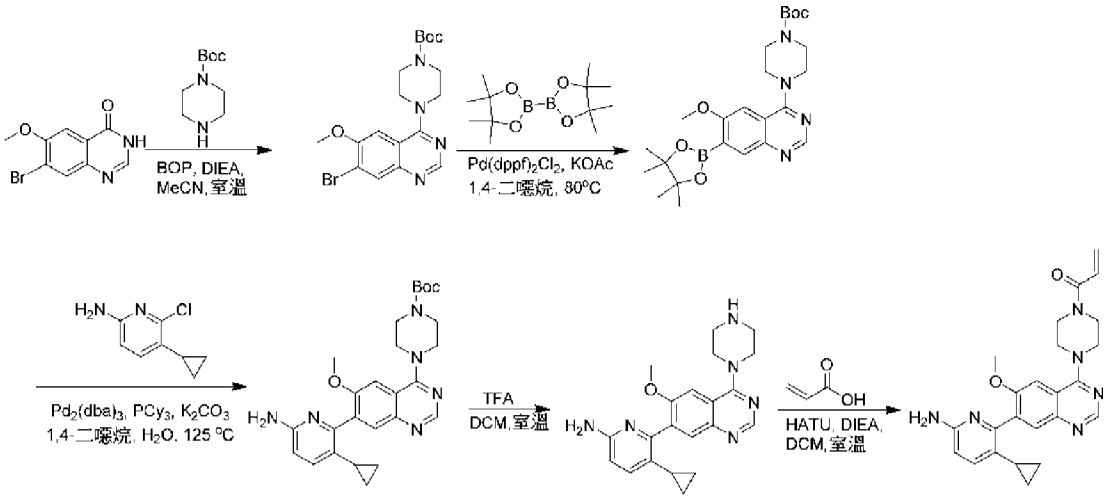
【0613】 **實例46a**：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.79 (s, 1H), 8.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85-7.83 (m, 2H), 6.74 (dd, J = 8.9, 0.9 Hz, 1H), 5.67 (brs, 1H), 5.55 (dd, J = 4.0, 1.3 Hz, 1H), 5.45-5.40 (m, 1H), 4.71 (dq, J = 14.1, 2.3 Hz, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 3.83 (brs, 1H), 3.72 (ddd, J = 13.9, 10.2, 3.6 Hz, 1H), 3.54-3.43 (m, 1H)。

【0614】 **實例46b**：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.79 (s, 1H), 8.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85-7.83 (m, 2H), 6.74 (dd, J = 8.9, 0.9 Hz, 1H), 5.67 (brs, 1H), 5.55 (dd, J = 4.0, 1.3 Hz, 1H), 5.45-5.40 (m, 1H), 4.71 (dq, J = 14.1, 2.3 Hz, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 3.83 (brs, 1H), 3.72 (ddd, J = 13.9, 10.2, 3.6 Hz, 1H), 3.54-3.43 (m, 1H)。

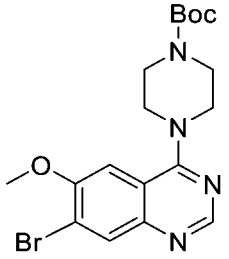
實例47：1-[4-[7-(6-胺基-3-環丙基吡啶-2-基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



合成途徑

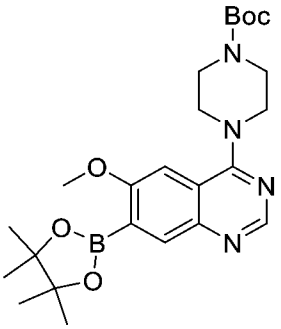


步驟1：4-(7-溴-6-甲氧基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



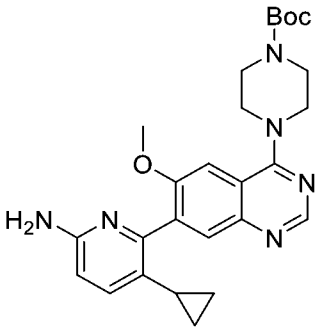
【0615】將7-溴-6-甲氧基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(5.00 g，19.60 mmol)、哌嗪-1-甲酸第三丁酯(7.30 g，39.19 mmol)、BOP (17.30 g，39.21 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(5.07 g，39.23 mmol)於乙腈(120 mL)中之溶液在25℃下攪拌4 h。完成之後，將所得混合物在真空下濃縮並用乙酸乙酯(150 mL)稀釋，用鹽水(40 mL x 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用石油醚/乙酸乙酯(1/1)溶離之矽膠管柱上。由此產生5.00 g (60%)呈黃色固體狀之4-(7-溴-6-甲氧基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI, m/z): 506.1 $[M+H]^+$。

步驟2：4-[6-甲氧基-7-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0616】 在氮氣下，將4-(7-溴-6-甲氧基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.00 g，4.73 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環(4.80 g，18.90 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II) (139.3 mg，0.24 mmol)、乙酸鉀(927.4 mg，9.45 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之溶液在80℃下攪拌2 h。完成之後，將所得溶液濃縮並用乙酸乙酯(150 mL)稀釋，用鹽水(40 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離之矽膠管柱上。由此產生700.0 mg (31%)呈黃色固體狀之4-[6-甲氧基-7-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI, m/z): 471.3 $[M+H]^+$。

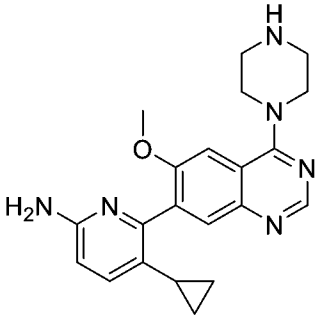
步驟3：4-[7-(6-胺基-3-環丙基吡啶-2-基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0617】 在氮氣下，將4-[6-甲氧基-7-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(200.0 mg，0.43 mmol)、6-氯-5-環丙基吡啶-2-胺(71.6 mg，0.43 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (19.5 mg，0.02

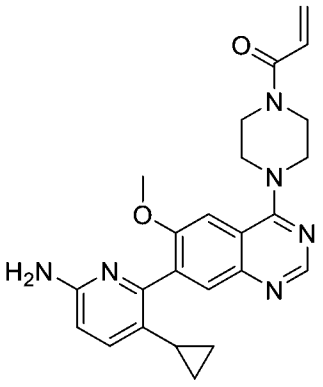
mmol)、三環己基膦(12.0 mg，0.04 mmol)及碳酸鉀(117.5 mg，0.85 mmol)於二噁烷(5 mL)及水(1 mL)中之溶液在110℃下攪拌30 min。完成之後，在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(20/1)溶離之矽膠管柱上。由此產生100.0 mg (49%)呈灰白色油狀之4-[7-(6-胺基-3-環丙基吡啶-2-基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI, m/z): 477.3 $[M+H]^+$。

步驟4：5-環丙基-6-[6-甲氧基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]吡啶-2-胺



【0618】 將4-[7-(6-胺基-3-環丙基吡啶-2-基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(100.0 mg，0.21 mmol)於三氟乙酸(2 mL)及二氯甲烷(10 mL)中之溶液在25℃下攪拌1 h。完成之後，在真空下濃縮所得混合物。由此產生100 mg (粗品)呈黃色油狀之5-環丙基-6-[6-甲氧基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]吡啶-2-胺。LC-MS (ESI, m/z): 377.2 $[M+H]^+$。

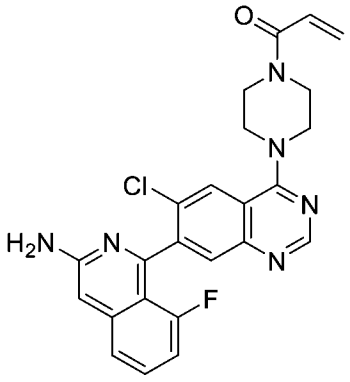
步驟5：1-[4-[7-(6-胺基-3-環丙基吡啶-2-基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



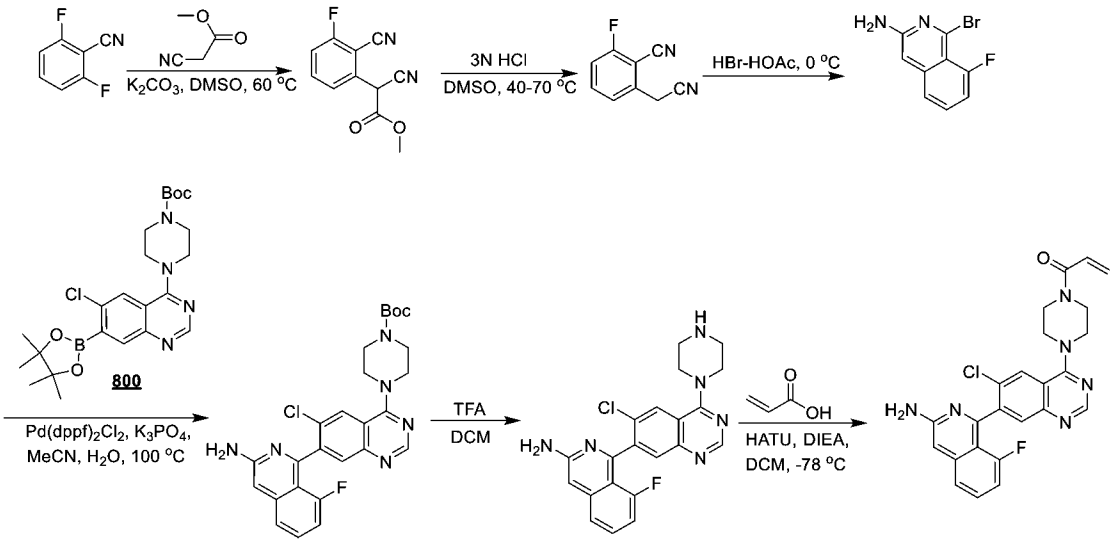
【0619】 將5-環丙基-6-[6-甲氧基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]吡啶-2-胺(50.0 mg，0.13 mmol)、丙-2-烯酸(10.0 mg，0.14 mmol)、HATU (60.6 mg，0.16 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(20.6 mg，0.16 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液在-78℃下攪拌1 h。完成之後，將所得溶液用(1 mL)淬滅並用二氯甲烷(150 mL)稀釋，用鹽水(40 mL× 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離之矽膠管柱上。由此產生19.6 mg (34%)呈白色固體狀之1-[4-[7-(6-胺基-3-環丙基吡啶-2-基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮。LC-MS (ESI, m/z): 431.2 $[M+H]^+$。

【0620】 **實例47**：^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.77 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 6.66 (dd, *J* = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.79 (dd, *J* = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.65 (brs, 2H), 3.92-3.78 (m, 11H), 1.65-1.55 (m, 1H), 0.69-0.66 (m, 2H), 0.55-0.49 (m, 2H)。

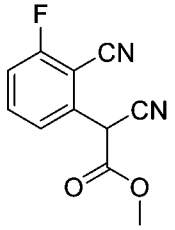
實例48 1-[4-[7-(3-胺基-8-氟異喹啉-1-基)-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



合成途徑

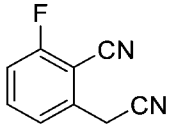


步驟1：2-氰基-2-(2-氰基-3-氟苯基)乙酸甲酯



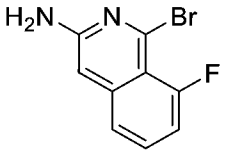
【0621】將2,6-二氟苯甲腈(10.00 g，71.89 mmol)、2-氰基乙酸甲酯(7.50 g，75.69 mmol)及碳酸鉀(20.00 g，144.71 mmol)於DMSO (50 mL)中之溶液在室溫下攪拌12 h。完成之後，用水(100 mL)稀釋所得溶液。藉由過濾收集固體。由此產生11.5 g (73%)呈黃色固體狀之2-氰基-2-(2-氰基-3-氟苯基)乙酸甲酯。LC-MS (ESI, m/z): 219.0 $[M+H]^+$。

步驟2：2-(氰基甲基)-6-氟苯甲腈



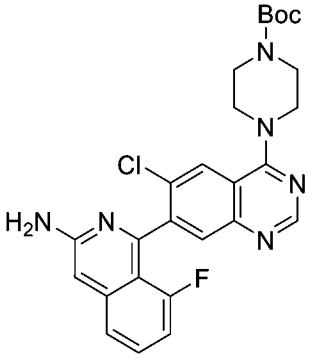
【0622】將2-氰基-2-(2-氰基-3-氟苯基)乙酸甲酯(1.00 g，4.58 mmol)於DMSO (8 mL)中之溶液及氯化氫溶液(6M) (2 mL)在70℃下攪拌12小時。完成之後，用碳酸鈉溶液將所得溶液之pH值調節至pH = 9.0。藉由過濾收集固體。由此產生700.0 mg (95%)呈灰色固體狀之2-(氰基甲基)-6-氟苯甲腈。LC-MS (ESI, m/z): 161.0 $[M+H]^+$。

步驟3：1-溴-8-氟異喹啉-3-胺



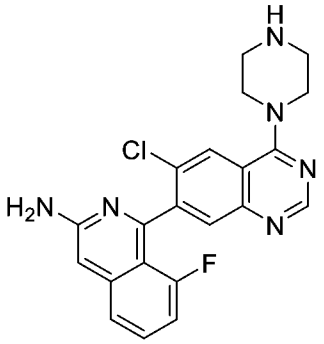
【0623】將2-(氰基甲基)-6-氟苯甲腈(3.00 g，18.73 mmol)於HBr/AcOH(40%)(15 mL)中之溶液在0℃下攪拌30 min。完成之後，用碳酸鈉飽和水溶液將所得溶液之pH值調節至pH = 8.0。藉由過濾收集固體。由此產生1.70 g (38%)呈淡黃色固體狀之1-溴-8-氟異喹啉-3-胺。LC-MS (ESI, m/z): 241.0 $[M+H]^+$。

步驟4：4-[7-(3-胺基-8-氟異喹啉-1-基)-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



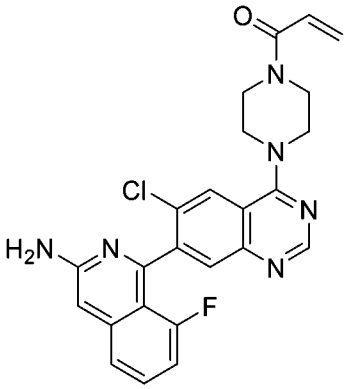
【0624】將4-[6-氯-7-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸酯(1.2 g，2.48 mmol)、1-溴-8-氟異喹啉-3-胺(600.0 mg，2.49 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (183.0 mg，0.25 mmol)及K_3PO_4 (1.00 g，4.71 mmol)於乙腈(10 mL)及水(0.2 mL)中之懸浮液在100℃下攪拌60 min。完成之後，將所得溶液濃縮並用乙酸乙酯(250 mL)稀釋，用鹽水(80 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離之矽膠管柱純化以得到200.0 mg (9%)呈棕色固體狀之4-[7-(3-胺基-8-氟異喹啉-1-基)-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI, m/z): 509.2 $[M+H]^+$。

步驟5：1-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-8-氟異喹啉-3-胺



【0625】 將4-[7-(3-胺基-8-氟異喹啉-1-基)-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(200.0 mg，0.39 mmol)於三氟乙酸(2 mL)及二氯甲烷(6 mL)中之溶液在室溫下攪拌60 min。完成之後，在真空下濃縮所得溶液。由此產生300 mg (粗品)呈棕色油狀之1-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-8-氟異喹啉-3-胺。LC-MS (ESI, m/z): 409.2 $[M+H]^+$。

步驟6：1-[4-[7-(3-胺基-8-氟異喹啉-1-基)-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

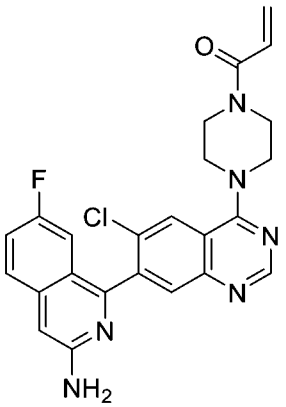


【0626】 將1-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-8-氟異喹啉-3-胺(100.0 mg，粗品)、丙-2-烯酸(53.0 mg，0.73 mmol)、HATU (109.0 mg，0.29 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺 (155.0 mg，1.20 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液在-78℃下攪拌30 min。完成之後，將所得溶液用水(1 mL)淬滅，用二氯甲烷(150 mL)稀釋，用鹽水(40 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由採用以下條件之Prep-HPLC來純

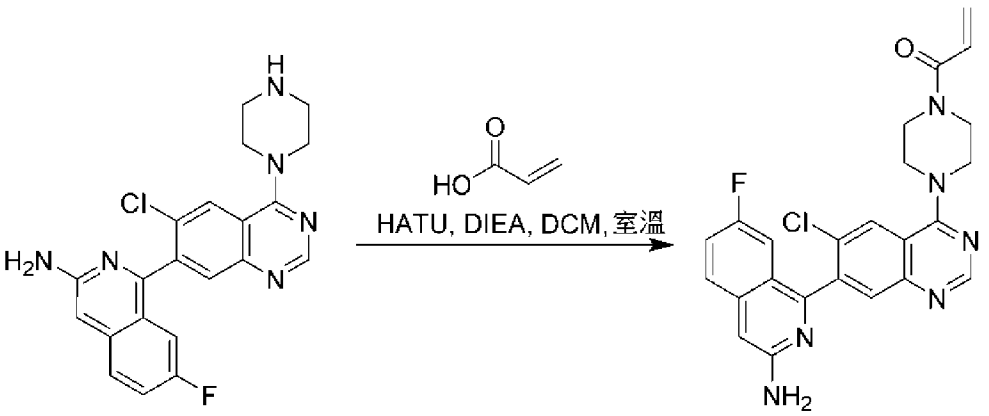
化：管柱：X Bridge C18, 19*150 mm，5 um；流動相A：水/0.05% TFA，流動相B：ACN；流率：20 mL/min；梯度：30%B至70%B，在10 min內；254 nm。由此產生9.1 mg (8%)呈淡黃色固體狀之1-[4-[7-(3-胺基-8-氟異喹啉-1-基)-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮。LC-MS (ESI, m/z): 463.1 $[M+H]^+$。

【0627】 **實例48**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.69 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 6.89-6.76 (m, 3H), 6.35 (s, 2H), 6.18 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.88 (brs, 6H), 3.79 (brs, 2H)。

實例49：1-[4-[7-(3-胺基-7-氟異喹啉-1-基)-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

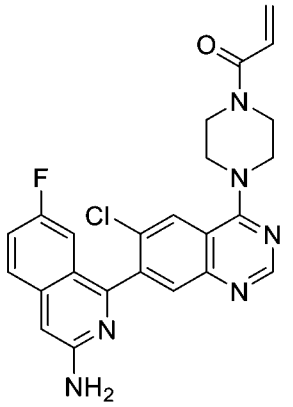


合成途徑



步驟1：1-[4-[7-(3-胺基-7-氟異喹啉-1-基)-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙

-2-烯-1-酮

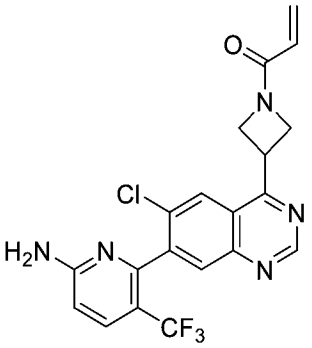


【0628】 將1-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-7-氟異喹啉-3-胺(100.0 mg，0.24 mmol)、HATU (111.6 mg，0.29 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(63.2 mg，0.49 mmol)及丙-2-烯酸(17.6 mg，0.25 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液在室溫下攪拌30 min。完成之後，將所得溶液用水(1 mL)淬滅，用二氯甲烷(150 mL)稀釋，用鹽水(40 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由採用以下條件之Prep-HPLC來純化：管柱：X Bridge C18, 19*150 mm，5 um；流動相A：水/0.05% TFA，流動相B：ACN；流率：20 mL/min；梯度：30%B至70%B，在10 min內；254 nm。由此產生3.8 mg (3%)呈黃色固體狀之1-[4-[7-(3-胺基-7-氟異喹啉-1-基)-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮。LC-MS (ESI, m/z): 463.1 $[M+H]^+$。

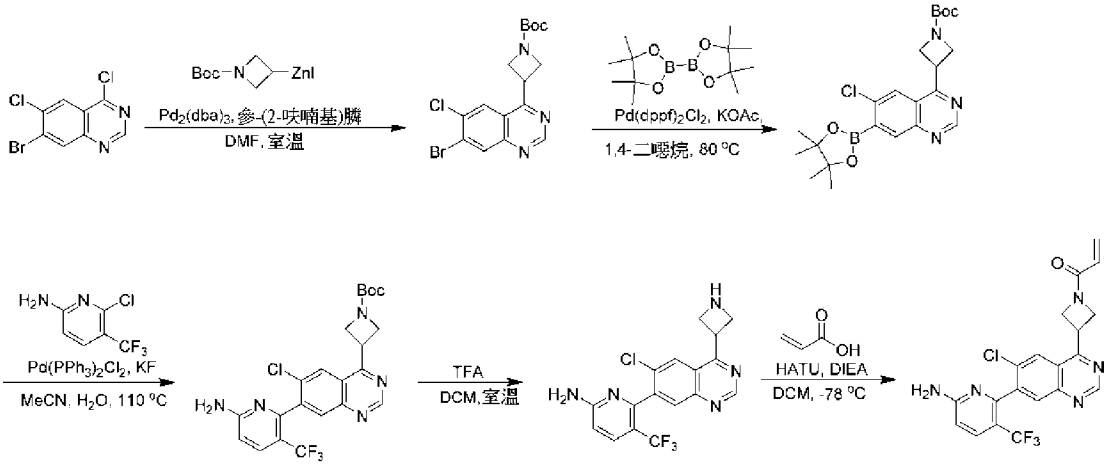
【0629】 **實例49**：^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.70 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.85 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.09-4.04 (m, 4H), 3.96-3.93(m, 4H)。

實例50：1-(3-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]吖咀-

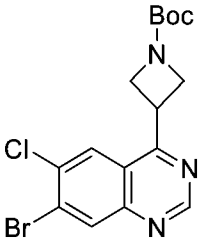
1-基)丙-2-烯-1-酮



合成途徑



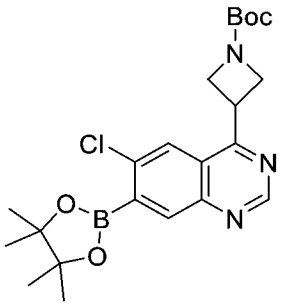
步驟1：3-(7-溴-6-氯喹唑啉-4-基)吖啶1-甲酸第三丁酯



【0630】在氮氣下，將將7-溴-4,6-二氯喹唑啉(6.00 g，21.59 mmol)、[1-[(第三丁氧基)羰基]吖啶-3-基](碘)鋅(30 mL，15.49 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀-氯仿加成物(998.0 mg，0.96 mmol)及參-2-呋喃基膦(500.0 mg，2.15 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(30 mL)中之溶液在室溫下攪拌30 min。完成之後，將所得溶液用水(100 mL)稀釋，用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取，用鹽水(100 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用乙酸乙酯/石油醚(1/5)溶離之矽膠管柱上以得到3.3

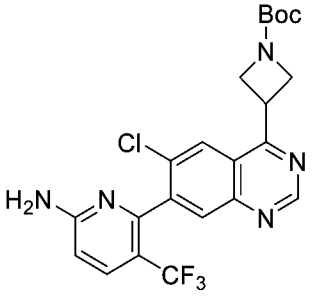
g (42%)呈淡黃色固體狀之3-(7-溴-6-氯喹唑啉-4-基)吖咀1-甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI, m/z): 398.0 $[M+H]^+$。

步驟2：3-[6-氯-7-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]吖咀-1-甲酸第三丁酯



【0631】 在氮氣下，將3-(7-溴-6-氯喹唑啉-4-基)吖咀1-甲酸第三丁酯(2.00 g，5.02 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II) (400.6 mg，0.55 mmol)、乙酸鉀(1.48 g，15.08 mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環(3.88 g，15.28 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)中之溶液在80℃下攪拌2 h。完成之後，將所得溶液在真空下濃縮，用二氯甲烷(150 mL)稀釋。過濾之後，收集濾液，在真空下濃縮，用石油醚(10 mL×3)洗滌。由此產生1.4 g (粗品)呈棕色固體狀之3-[6-氯-7-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]吖咀-1-甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI, m/z): 446.2 $[M+H]^+$。

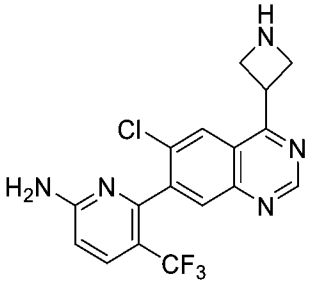
步驟3：3-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]吖咀-1-甲酸第三丁酯



【0632】 在氮氣下，將3-[6-氯-7-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-

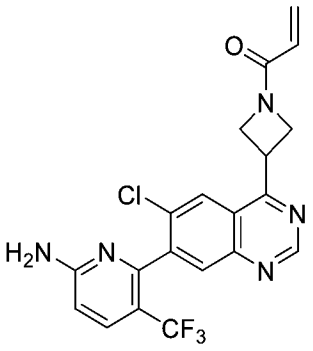
基)喹唑啉-4-基]吖咀-1-甲酸第三丁酯(1.40 g，3.14 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈀(II)(220.5 mg，0.31 mmol)、氟化鉀(380.0 mg，6.54 mmol)及6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(620.0 mg，3.15 mmol) 於乙腈(20 mL)及水(5 mL)中之溶液在110℃下攪拌60 min。完成之後，將所得溶液用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用鹽水(80 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離之矽膠管柱上。由此產生600.0 mg (40%)呈深紅色固體狀之3-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]吖咀-1-甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI, m/z): 480.1 $[M+H]^+$。

步驟4：6-[4-(吖咀-3-基)-6-氯喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0633】 將3-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]吖咀-1-甲酸第三丁酯(300.0 mg，0.63 mmol)於三氟乙酸(5 mL)及二氯甲烷(15 mL)中之溶液在25℃下攪拌20 min。完成之後，在真空下濃縮所得溶液。由此產生320 mg (粗品)呈深紅色固體狀之6-[4-(吖咀-3-基)-6-氯喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺。LC-MS (ESI, m/z): 380.1 $[M+H]^+$。

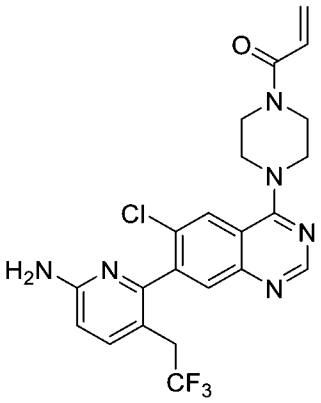
步驟5：1-(3-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮



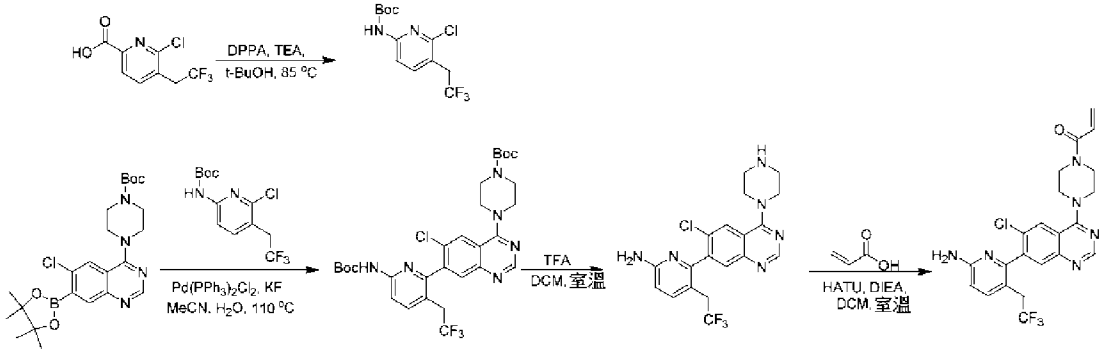
【0634】 將6-[4-(吖咀-3-基)-6-氯喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(300.0 mg，0.79 mmol)、HATU (300.8 mg，0.79 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(408.4 mg，3.16 mmol)及丙-2-烯酸(57.0 mg，0.79 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液在-78℃下攪拌60 min。完成之後，將所得溶液用水(1 mL)淬滅，用二氯甲烷(200 mL)稀釋，用鹽水(80 mL x 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(10:1)溶離之矽膠管柱上。隨後將粗產物藉由採用以下條件之Prep-HPLC純化以得到141.2 mg (41%)呈白色固體狀之1-(3-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱30×150mm 5um；流動相A：水(10MMOL/L NH4HCO3)，流動相B：ACN；流率：60 mL/min；梯度：20% B至50% B，在7 min內；254/220 nm；Rt：6.62 min。LC-MS (ESI, m/z): 434.1 $[M+H]^+$。

【0635】 **實例50**：^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 9.33 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 9.0, 1.1 Hz, 1H), 6.47-6.38 (m, 1H), 6.29 (dd, *J* = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.78 (ddd, *J* = 10.2, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 5.00-4.88 (m, 2H), 4.84-4.76 (m, 1H), 4.64-4.50 (m, 2H)。

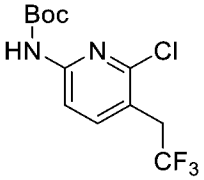
實例51：1-[4-[7-[6-胺基-3-(2,2,2-三氟乙基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



合成途徑

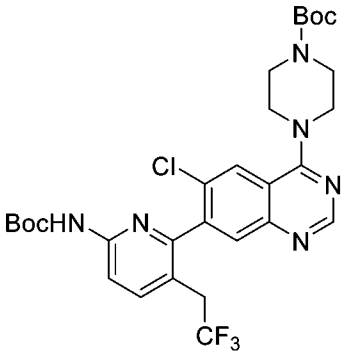


步驟1：*N*-[6-氯-5-(2,2,2-三氟乙基)-2-吡啶基]胺甲酸第三丁酯



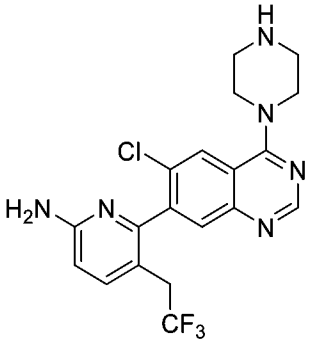
【0636】將6-氯-5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-甲酸(300.0 mg，1.25 mmol)、疊氮磷酸二苯酯(0.27 mL，1.25 mmol)及三乙胺(0.17 mL，1.25 mmol)於2-甲基-1-丙醇(10 mL)中之溶液在85℃下攪拌2小時。完成之後，在真空下濃縮溶劑。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(90/10)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色油狀之*N*-[6-氯-5-(2,2,2-三氟乙基)-2-吡啶基]胺甲酸第三丁酯(100.0 mg，0.32 mmol，產率25.7%)。LC-MS (ESI, m/z): 311.1 $[M+H]^+$。

步驟2：4-[7-[6-(第三丁氧羰基胺基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0637】 在氮氣下，將4-[6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(183.4 mg，0.39 mmol)、*N*-[6-氯-5-(2,2,2-三氟乙基)-2-吡啶基]胺甲酸第三丁酯(100.0 mg，0.32 mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(ii)(22.7 mg，0.03 mmol)及氟化鉀(56.0 mg，0.97 mmol)於乙腈(3 mL)及水(0.5 mL)中之溶液在110℃下攪拌20 min。完成之後，將所得溶液用二氯甲烷(200 mL)稀釋，用鹽水(80 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(95/5)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈固體狀之4-[7-[6-(第三丁氧羰基胺基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(80 mg，0.13 mmol，產率39.9%)。LC-MS (ESI, m/z): 623.1 $[M+H]^+$。

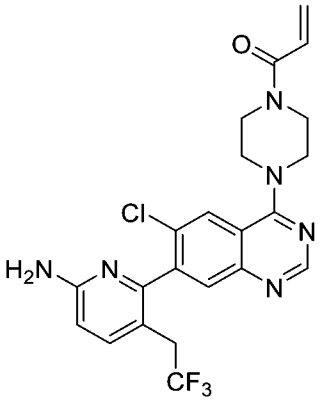
步驟3：6-(6-氯-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-胺



【0638】 將4-[7-[6-(第三丁氧羰基胺基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(50.0 mg，0.08 mmol)於TFA (2 mL)及二氯甲烷(10 mL)中之溶液在25℃下攪拌3小時。完成之後，在

真空下濃縮溶劑。該物質在未經進一步純化下用於下一步。LC-MS (ESI, m/z): 423.1 $[M+H]^+$。

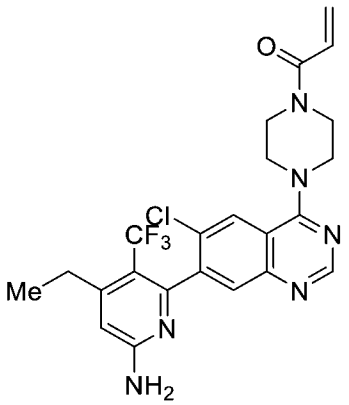
步驟4：1-[4-[7-[6-胺基-3-(2,2,2-三氟乙基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



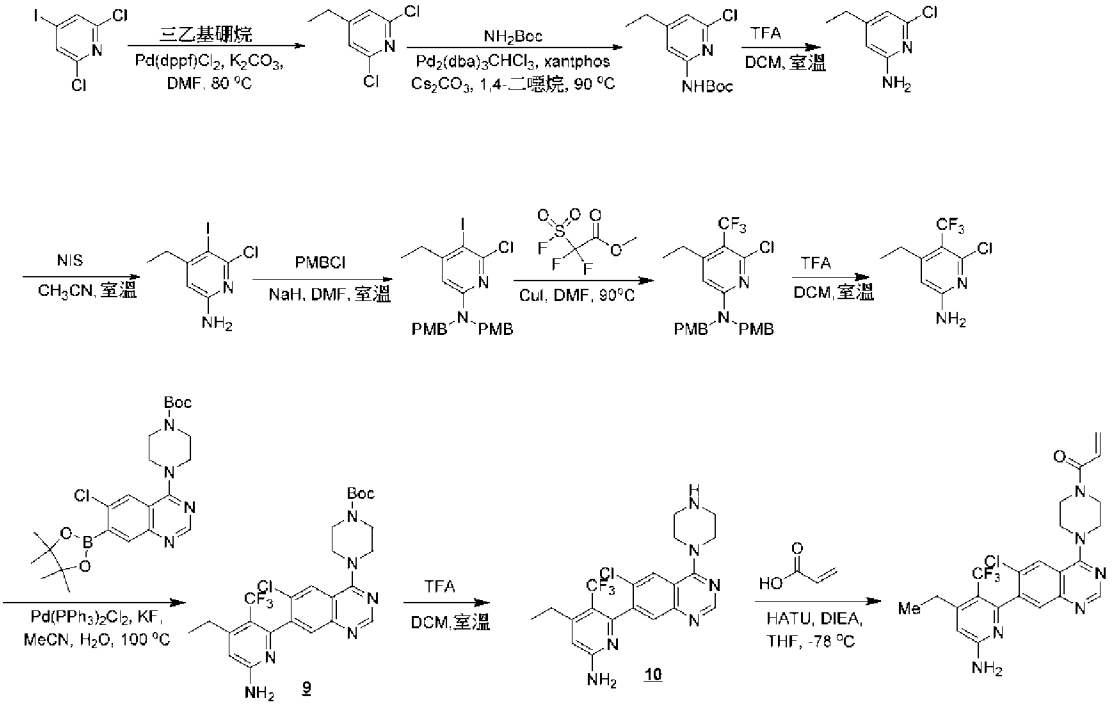
【0639】 將6-(6-氯-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-胺(50.0 mg，0.12 mmol)、丙烯酸(8.5 mg，0.12 mmol)、HATU (54.0 mg，0.14 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(22.9 mg，0.18 mmol)於二氯甲烷(5mL)中之溶液在-78℃下攪拌30 min。完成之後，將所得溶液用水(1 mL)淬滅，用二氯甲烷(200 mL)稀釋，用鹽水(80 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。藉由用二氯甲烷/甲醇(95/5)溶離之矽膠急速層析法純化殘餘物以得到呈白色固體狀之1-[4-[7-[6-胺基-3-(2,2,2-三氟乙基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(7.6 mg，產率13.5%)。LC-MS (ESI, m/z): 477.1 $[M+H]^+$。

【0640】 **實例51**：^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.06-4.01 (m, 4H), 3.98-3.93 (m, 4H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.16-3.00 (m, 1H)。

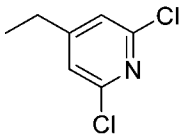
實例52：1-[4-[7-[6-胺基-4-乙基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



合成途徑



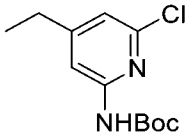
步驟1：2,6-二氯-4-乙基吡啶



【0641】 在氮氣下，將2,6-二氯-4-碘吡啶(10.00 g，36.51 mmol)、三乙基硼烷(36.0 mL，36.00 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II) (2.67 g，3.65 mmol)及碳酸鉀(10.00 g，72.36 mmol)於*N*,*N*-二甲基

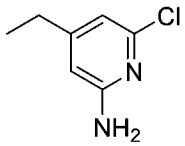
甲醯胺(80 mL)中之溶液在80℃下攪拌60 min。完成之後，將所得溶液用水(100 mL)稀釋，用乙酸乙酯(150 mL×3)萃取，用鹽水(150 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用乙酸乙酯/石油醚(3/97)溶離之矽膠管柱上以得到6.3 g (98%)呈固體狀之2,6-二氯-4-乙基吡啶。LC-MS (ESI, m/z): 176.0 $[M+H]^+$。

步驟2：N-(6-氯-4-乙基吡啶-2-基)胺甲酸第三丁酯



【0642】 將2,6-二氯-4-乙基吡啶(3.00 g，17.04 mmol)、胺甲酸第三丁酯(2.20 g，18.78 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀-氯仿加成物(880.0 mg，0.85 mmol)、XantPhos (985.0 mg，1.70 mmol)及碳酸銫 (11.00 g，33.76 mmol)於1,4-二噁烷(50 mL)中之溶液在90℃下攪拌60 min。完成之後，將所得溶液在真空下濃縮，用二氯甲烷(200 mL)稀釋，用鹽水(80 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用乙酸乙酯/石油醚(1/10)溶離之矽膠管柱上。由此產生3.3 g (69%)呈固體狀之*N*-(6-氯-4-乙基吡啶-2-基)胺甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI, m/z): 257.1 $[M+H]^+$。

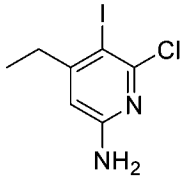
步驟3：6-氯-4-乙基吡啶-2-胺



【0643】 將*N*-(6-氯-4-乙基吡啶-2-基)胺甲酸第三丁酯(3.00 g，11.68 mmol)於三氟乙酸(20 mL)及二氯甲烷(70 mL)中之溶液在25℃下攪拌60 min。完成之後，將所得溶液在真空下濃縮，用水(30 mL)稀釋，用碳酸鈉飽和水溶液將所得溶液之pH值調節至pH = 7.0，用乙酸乙酯(100

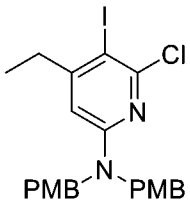
mL×3)萃取，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用乙酸乙酯/石油醚(1/3)溶離之矽膠管柱上以得到1.52 g (83%)呈固體狀之6-氯-4-乙基吡啶-2-胺。LC-MS (ESI, m/z): 157.0 $[M+H]^+$。

步驟4：6-氯-4-乙基-5-碘吡啶-2-胺



【0644】 將6-氯-4-乙基吡啶-2-胺(1.50 g，9.58 mmol)及NIS (2.16 g，9.60 mmol)於乙腈(70 mL)中之溶液在25℃下攪拌2 h。完成之後，將所得溶液在真空下濃縮，用二氯甲烷(200 mL)稀釋，用鹽水(80 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用乙酸乙酯/石油醚(1/10)溶離之矽膠管柱上以得到1.73 g (64%)呈固體狀之6-氯-4-乙基-5-碘吡啶-2-胺。LC-MS (ESI, m/z): 282.9 $[M+H]^+$。

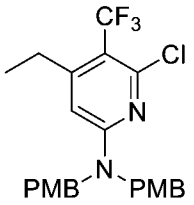
步驟5：6-氯-4-乙基-5-碘-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶-2-胺



【0645】 將6-氯-4-乙基-5-碘吡啶-2-胺(1.05 g，3.72 mmol)、1-(氯甲基)-4-甲氧苯(1.75 g，11.17 mmol)及氫化鈉(270.0 mg，11.25 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(15.00 mL)中之溶液在25℃下攪拌60 min。完成之後，將所得溶液用氯化銨飽和溶液淬滅，用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取，用鹽水(80 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用乙酸乙酯/石油醚(1/10)溶離之矽膠管柱上以得到1.10 g (57%)呈固體狀之6-氯-4-乙基-5-碘-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶-2-胺。LC-MS

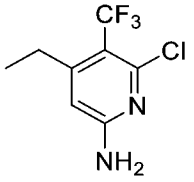
(ESI, m/z): 523.1 $[M+H]^+$。

步驟6：6-氯-4-乙基-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0646】 將6-氯-4-乙基-5-碘-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶-2-胺(1.20 g，2.30 mmol)、碘化銅(I)(0.87 g，4.60 mmol)及2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯(0.58 mL，4.59mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液在90℃下攪拌2小時。完成之後，將所得溶液用水(50 mL)稀釋，用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取，用鹽水(80 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用乙酸乙酯/石油醚(1/10)溶離之矽膠管柱上以得到0.70 g(70%)6-氯-4-乙基-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺。LC-MS (ESI, m/z): 465.1 [M+H]

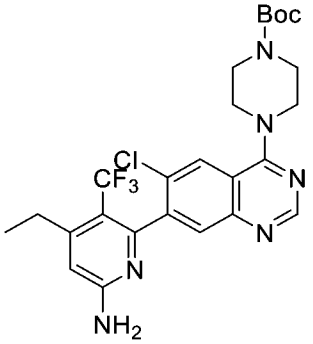
步驟7：6-氯-4-乙基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0647】 將6-氯-4-乙基-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(1.20 g，2.58 mmol)於二氯甲烷(10 mL)及三氟乙酸(10 mL)中之溶液在40℃下攪拌2小時。完成之後，將所得溶液在真空下濃縮，用水(50 mL)稀釋，用碳酸鈉飽和水溶液將所得溶液之pH值調節至pH = 8，用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取，用鹽水(80 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(1/10)溶離之矽膠急速層析法純化以得到0.59 g (89.6%)6-氯-4-乙基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺。LC-

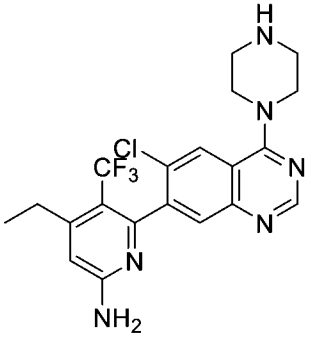
MS (ESI, m/z): 225.0 $[M+H]^+$。

步驟8：4-[7-[6-胺基-4-乙基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0648】 在氮氣下，將6-氯-4-乙基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(560.0 mg，2.49 mmol)、4-[6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.42 g，2.99 mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)(175.5 mg，0.25 mmol)及氟化鉀(289.7 mg，4.99 mmol)於乙腈(10 mL)及水(2 mL)中之溶液在90℃下攪拌1小時。完成之後，將所得溶液在真空下濃縮，用二氯甲烷(200 mL)稀釋，用鹽水(80 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用甲醇/二氯甲烷(1/20)溶離之矽膠急速層析法純化以得到250.0 mg (18.7%) 4-[7-[6-胺基-4-乙基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI, m/z): 537.2 $[M+H]^+$。

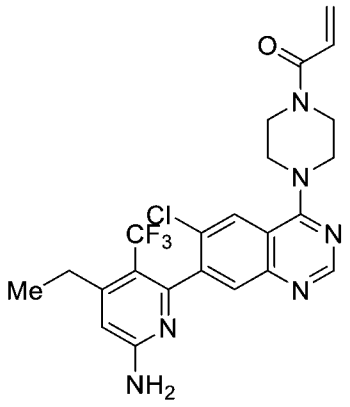
步驟9：6-(6-氯-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基)-4-乙基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0649】 將4-[7-[6-胺基-4-乙基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑

啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(250.0 mg，0.47 mmol)於二氯甲烷(10 mL)及三氟乙酸(2 mL)中之溶液在25℃下攪拌0.5小時。完成之後，將所得溶液在真空下濃縮，用水(50 mL)稀釋，用碳酸鈉飽和水溶液將所得溶液之pH值調節至pH = 8，用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取，用鹽水(80 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用甲醇/二氯甲烷(1/5)溶離之矽膠急速層析法純化以得到142.0 mg (70%)6-(6-氯-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基)-4-乙基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺。LC-MS (ESI, m/z): 437.1 $[M+H]^+$。

步驟10：1-[4-[7-[6-胺基-4-乙基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

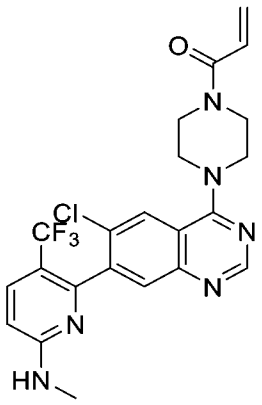


【0650】 將6-(6-氯-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基)-4-乙基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(211.0 mg，0.48 mmol)、丙烯酸(0.05 mL，0.72 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(1.0 mL，5.74mmol)及HATU (220.4 mg，0.58 mmol)於二氯甲烷(7 mL)中之溶液在-78℃下攪拌0.5小時。完成之後，將所得溶液用二氯甲烷(200 mL)稀釋，用鹽水(80 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到48.4 mg (20.1%)1-[4-[7-[6-胺基-4-乙基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮。LC-MS (ESI, m/z): 491.1

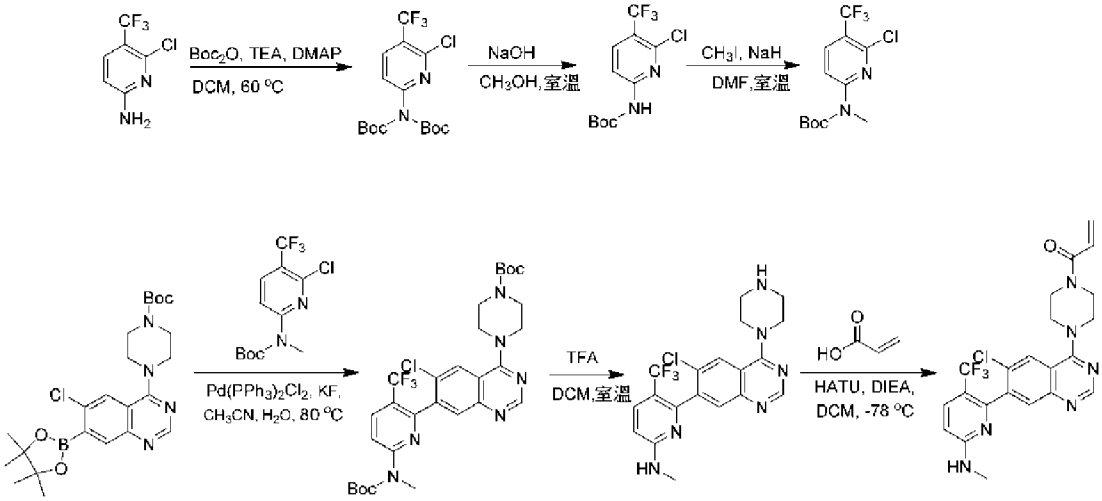
$[M+H]^+$。

【0651】 **實例52**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.67 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.88-6.81 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 6.18 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.86 (brs, 7H), 3.78 (brs, 1H), 2.74-2.68 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

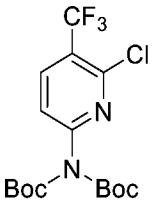
實例53：1-(4-[6-氯-7-[6-(甲基胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



合成途徑

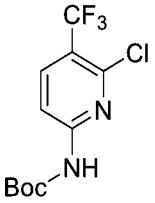


步驟1：*N*-[(第三丁氧基)羰基]-*N*-[6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯



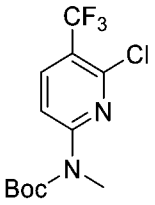
【0652】 將6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(1.04 g，5.29 mmol)、二碳酸二-第三丁酯(2.30 g，10.54 mmol)、三乙胺(1.55 g，15.32 mmol)及4-二甲胺基吡啶(70 mg，0.57 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液在60℃下攪拌120 min。完成之後，將所得溶液用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水(80 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用石油醚/乙酸乙酯(0~20%)溶離之矽膠管柱上以得到1.37 g (65%)呈固體狀之*N*-[(第三丁氧基)羰基]-*N*-[6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI, m/z): 397.1 $[M+H]^+$。

步驟2：*N*-[6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯



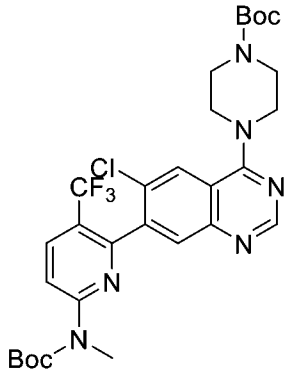
【0653】 將*N*-[(第三丁氧基)羰基]-*N*-[6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯(1.37 g，3.45 mmol)及氫氧化鈉(848.0 mg，21.20 mmol)於水(7 mL)及四氫呋喃(7 mL)中之溶液在70℃下攪拌120 min。完成之後，用HCl/1,4-二噁烷將所得溶液之pH值調節至pH = 7.0，用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水(80 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用石油醚/乙酸乙酯(0~30%)溶離之矽膠管柱上以得到523.0 mg (70%)呈固體狀之*N*-[6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI, m/z): 297.1 $[M+H]^+$。

步驟3：*N*-[6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-*N*-甲基胺甲酸第三丁酯



【0654】 向*N*-[6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯(1.00 g，3.37 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(11 mL)中之溶液中添加氫化鈉(206.0 mg，8.58 mmol)並在0℃下攪拌5 min。接著添加碘甲烷(1.00 g，7.04 mmol)並在0℃下攪拌30 min。完成之後，將所得溶液用氯化銨飽和溶液淬滅，用(80 mL×3)萃取，用(80 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用石油醚/乙酸乙酯(0~30%)溶離之矽膠管柱上以得到1.00 g (95%)呈固體狀之*N*-[6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-*N*-甲基胺甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI, m/z): 311.1 $[M+H]^+$。

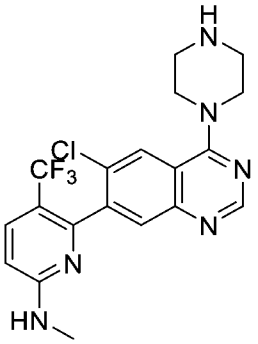
步驟4：4-[7-(6-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0655】 在氮氣下，將*N*-[6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-N-甲基胺甲酸第三丁酯(200.0 mg，0.64 mmol)、4-[6-氯-7-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(360.0 mg，0.76 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈀(II)(45.0 mg，0.064 mmol)及氟化鉀(120.0 mg，2.07 mmol)於乙腈(3 mL)及水(0.6 mL)中之溶液在80℃下攪拌30 min。完成之後，將所得溶液用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水(80 mL × 3)洗滌，經無

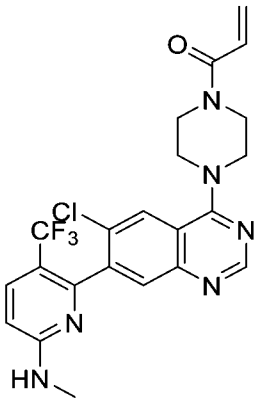
水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(0~10%)溶離之矽膠管柱上以得到380 mg(95%)呈白色固體狀之4-[7-(6-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI, m/z): 623.2 $[M+H]^+$。

步驟5：6-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-*N*-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0656】 將4-[7-(6-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(380.0 mg，0.61 mmol)於三氟乙酸(3 mL)及二氯甲烷(10 mL)中之溶液在25℃下攪拌30 min。完成之後，將所得溶液在真空下濃縮以得到450.0 mg(粗品)呈棕色油狀之6-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-*N*-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺。LC-MS (ESI, m/z): 523.2 $[M+H]^+$。

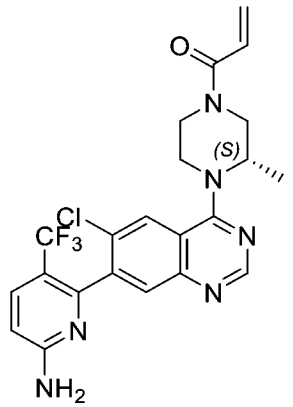
步驟6：1-(4-[6-氯-7-[6-(甲基胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



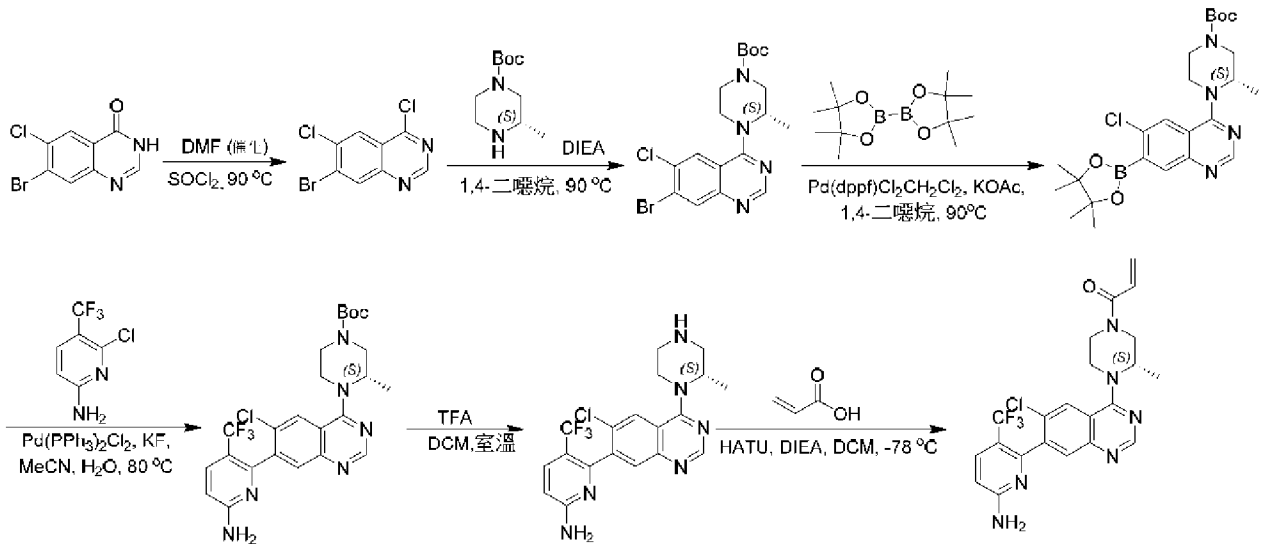
【0657】 將6-[6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基]-*N*-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(420.0 mg，0.99 mmol)、丙-2-烯酸(97.0 mg，1.35 mmol)、HATU (410.0 mg，1.08 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(1 mL，6.05 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在-78℃下攪拌30 min。完成之後，將所得溶液用水(1 mL)淬滅，用二氯甲烷(200 mL)稀釋，用水(80 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(0~10%)溶離之矽膠管柱上以得到40.1 mg (8%)呈固體狀之1-(4-[6-氯-7-[6-(甲基胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮。LC-MS (ESI, m/z): 477.1 $[M+H]^+$。

【0658】 **實例53**：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.80-7.76 (m, 2H), 6.85 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 9.0, 0.9 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.03-4.01 (m, 4H), 3.96-3.91 (m, 4H), 2.91 (s, 3H)。

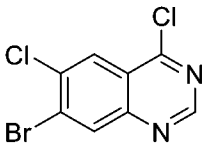
實例54：1-[(3*S*)-4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]-3-甲基哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



合成途徑

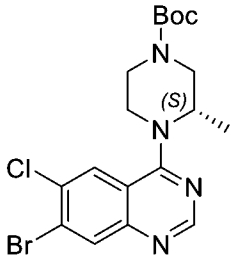


步驟1：7-溴-4,6-二氯喹唑啉



【0659】 向7-溴-6-氯-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(10.00 g，38.54 mmol)於亞硫醯氯(40 mL)中之溶液中添加*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.2 mL)並在90℃下攪拌3 h。完成之後，在真空下濃縮所得溶液。由此產生11.00 g(粗品)呈白色固體狀之7-溴-4,6-二氯喹唑啉。LC-MS (ESI, m/z): 276.9 $[M+H]^+$。

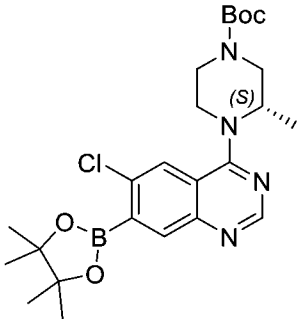
步驟2：(3S)-4-(7-溴-6-氯喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0660】 將7-溴-4,6-二氯喹唑啉(10.00 g，35.98 mmol)、(3S)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(10.90 g，54.424 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(9.3 g，71.96 mmol)於1,4-二噁烷(50 mL)中之溶液在90℃下攪拌1 h。完成之後，將所得溶液在真空下濃縮，用二氯甲烷(300 mL)稀釋，用鹽水(80

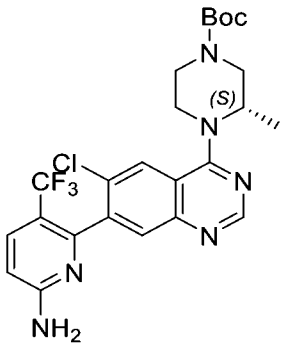
mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(20/1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到10.00 g (63%)呈黃色固體狀之(3*S*)-4-(7-溴-6-氯喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI, m/z): 441.1 $[M+H]^+$。

步驟3：(3*S*)-4-[6-氯-7-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



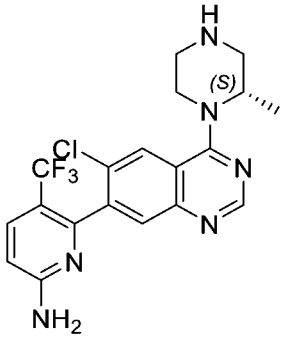
在氮氣下，將(3*S*)-4-(7-溴-6-氯喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.00 g，2.26 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環(1.73 g，6.81 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(186.0 mg，0.23 mmol)及乙酸鉀(450 mg，4.585 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)中之溶液在90℃下攪拌1 h。完成之後，將所得溶液用二氯甲烷(200 mL)稀釋，用鹽水(80 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於採用水:乙腈(5%~60%)之逆相上。由此產生1.2 g (36%)呈白色固體狀之(3S)-4-[6-氯-7-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI, m/z): 489.2 $[M+H]^+$。

步驟4：(3S)-4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0661】 在氮氣下，將(3*S*)-4-[6-氯-7-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(800.0 mg，1.64 mmol)、6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(257.0 mg，1.31 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈀(II)(115.0 mg，0.16 mmol)及氟化鉀(190.0 mg，3.27 mmol)於乙腈(6 mL)及水(1 mL)中之溶液在110℃下攪拌1 h。完成之後，將所得溶液用二氯甲烷(200 mL)稀釋，用鹽水(80 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用甲醇/二氯甲烷(1/20)溶離之矽膠管柱上以得到80.0 mg (9%)呈黃色固體狀之(3*S*)-4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS (ESI, m/z): 523.2 $[M+H]^+$。

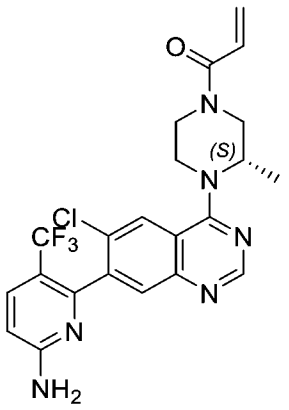
步驟5：6-[6-氯-4-[(2*S*)-2-甲基哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0662】 將(3*S*)-4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(100.0 mg，0.19 mmol)於三氟乙酸(1 mL)及二氯甲烷(3 mL)中之溶液在室溫下攪拌1 h。完成之後，將所得溶

液在真空下濃縮，用水(50 mL)稀釋，用碳酸鈉飽和水溶液將所得溶液之pH值調節至pH = 8，用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。由此產生90 mg(粗品)呈灰色固體狀之6-[6-氯-4-[(2*S*)-2-甲基哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺。LC-MS (ESI, m/z): 423.1 $[M+H]^+$。

步驟6：1-[(3*S*)-4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]-3-甲基哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

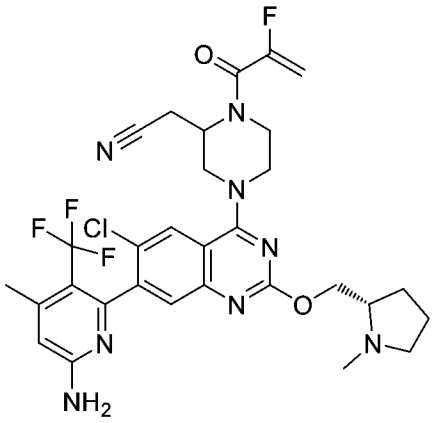


【0663】 將6-[6-氯-4-[(2*S*)-2-甲基哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(200.0 mg，0.47 mmol)、丙-2-烯酸(41.0 mg，0.57 mmol)、HATU (270.0 mg，0.71 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(122.0 mg，0.94 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液在-78℃下攪拌30 min。完成之後，將所得溶液用水(1 mL)淬滅，用二氯甲烷(200 mL)稀釋，用鹽水(80 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(20/1)溶離之矽膠管柱上。將產物藉由採用以下條件之Prep-HPLC來製備：管柱：X Bridge C18，19*150 mm，5 um；流動相A：水/0.05% TFA，流動相B：ACN；流率：20 mL/min；梯度：30%B至70%B，在10 min內；254 nm。由此產生30.5 mg (14%)呈白色固體狀之1-[(3*S*)-4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯喹唑啉-4-基]-3-甲基哌

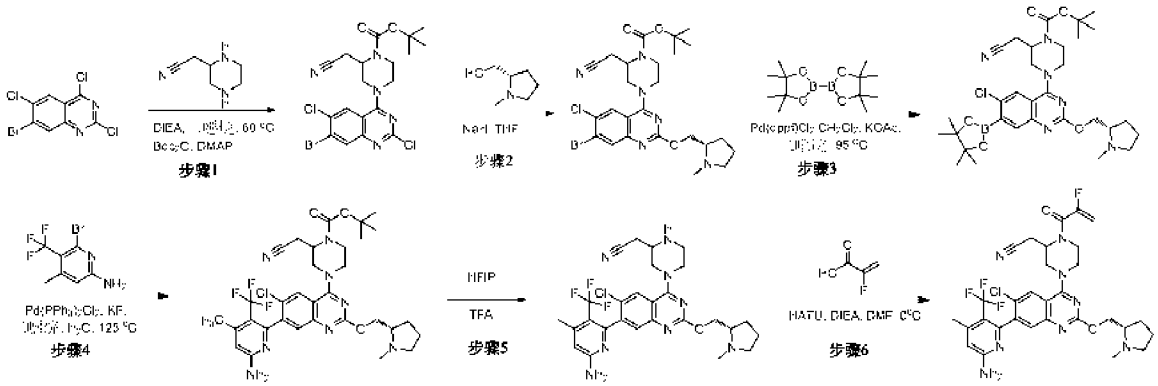
嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮。LC-MS (ESI, m/z): 477.1 $[M+H]^+$。

【0664】 **實例54**：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.69 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.92-6.80 (m, 1H), 6.74 (dd, J = 8.9, 0.8 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 16.9, 5.7 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 10.7, 1.9 Hz, 1H), 4.59-4.41 (m, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.23-4.05 (m, 1H), 3.85-3.60 (m, 2H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.26-3.19 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

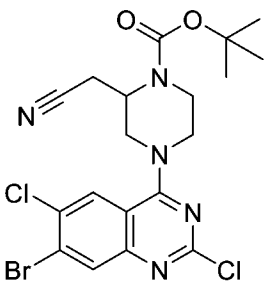
實例55：2-[4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-1-(2-氟丙-2-烯醯基)哌嗪-2-基]乙腈



合成途徑

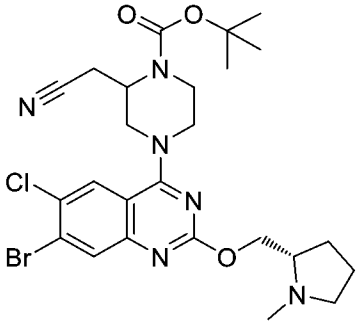


步驟1：4-(7-溴-2,6-二氯喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0665】 向7-溴-2,4,6-三氯喹唑啉(536.5 mg，1.67 mmol)於1,4-二噁烷(7.5 ml)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(1.00 mL，6.00 mmol)及2-哌嗪-2-基乙腈二鹽酸鹽(300 mg，1.50 mmol)。在60℃下攪拌反應混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，接著添加4-二甲基胺基吡啶(37.5 mg，0.303 mmol)及二碳酸二第三丁酯(1022 mg，4.54 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。將反應用水淬滅並用EtOAc萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並經由旋轉蒸發器濃縮。將粗產物藉由矽膠(用MeOH/DCM溶離)急速層析法純化以得到4-(7-溴-2,6-二氯喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(562 mg，74%)。LCMS (ESI, m/z): 501.9 $[M+H]^+$。

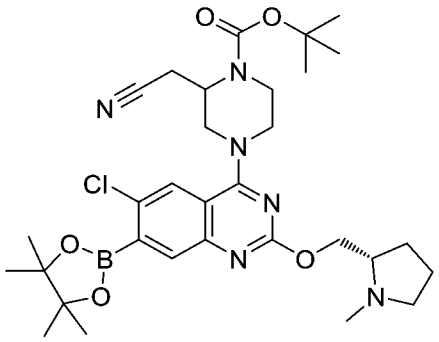
步驟2：4-(7-溴-6-氯-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0666】 向[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲醇(0.334 mL，2.70 mmol)於四氫呋喃(18 mL)中之溶液中添加於油(108 mg，2.70 mmol)中之 氫化鈉(60質量%)，接著在室溫下攪拌20分鐘。將反應冷卻至0℃並添加於四氫呋喃(3 mL)中之4-(7-溴-2,6-二氯喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲

酸第三丁酯(450 mg，0.90 mmol)。將反應溫至室溫並且攪拌1小時。將反應混合物用水淬滅並用EtOAc萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並經由旋轉蒸發器濃縮。將粗產物藉由矽膠(用MeOH/DCM溶離)急速層析法純化以得到4-(7-溴-6-氯-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(224 mg，43%)。LCMS (ESI, m/z): 579.1 $[M+H]^+$。

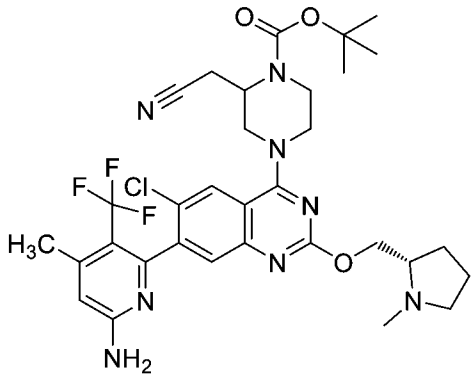
步驟3：4-(6-氯-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0667】 向4-(7-溴-6-氯-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(220 mg，0.379 mmol)及雙(頻哪醇)二硼(147mg, 0.570 mmol)於1,4-二噁烷(7.0 mL)中之溶液中添加乙酸鉀(55.9 mg，0.570 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈀(II)二氯甲烷複合物(28.0 mg，0.038 mmol)。將反應混合物脫氣，接著在95℃下加熱2小時。將反應經由矽藻土過濾並濃縮以得到4-(6-氯-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。將粗產物用於下一步。LCMS (ESI, m/z): 545.1 $[M+H]^+$ (LCMS展示硼酸之質量)。

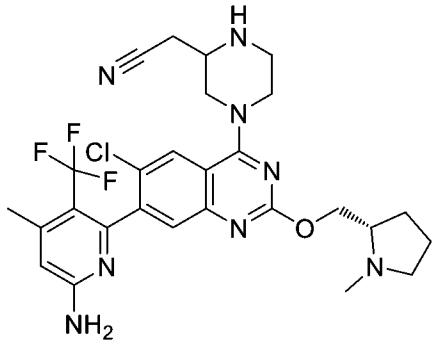
步驟4：4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((S)-1-甲基

吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0668】 將4-(6-氯-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(240 mg，0.383 mmol)、6-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(195.0 mg，0.766 mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)(27.0 mg，0.038 mmol)、氟化鉀(223 mg，3.83 mmol)於1,4-二噁烷(7.0 mL)及水(3.5 mL)中之懸浮液脫氣。將反應混合物在125℃下微波加熱25分鐘。使反應經由矽藻土過濾。將粗產物藉由矽膠(用MeOH/DCM溶離)急速層析法純化以得到4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(112 mg，43%)。LCMS (ESI, m/z): 675.4 $[M+H]^+$。

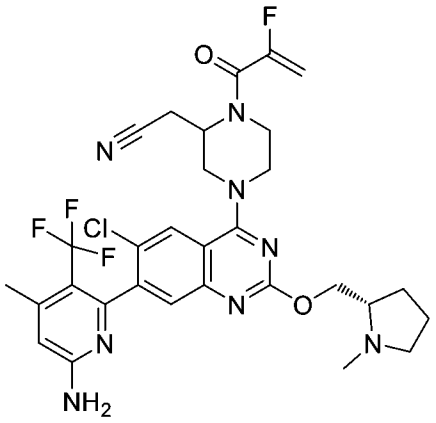
步驟5：2-(4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈



【0669】 將4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-

(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(112 mg，0.166 mmol)於5%三氟乙酸於六氟異丙醇(2.509 mL，1.66 mmol)中之溶液在室溫下攪拌4小時。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並經由旋轉蒸發器濃縮。濃縮反應並且將粗產物藉由HPLC純化以得到2-(4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(50 mg，52%)。LCMS (ESI, m/z): 575.2 $[M+H]^+$。

步驟6：2-[4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-1-(2-氟丙-2-烯醯基)哌嗪-2-基]乙腈

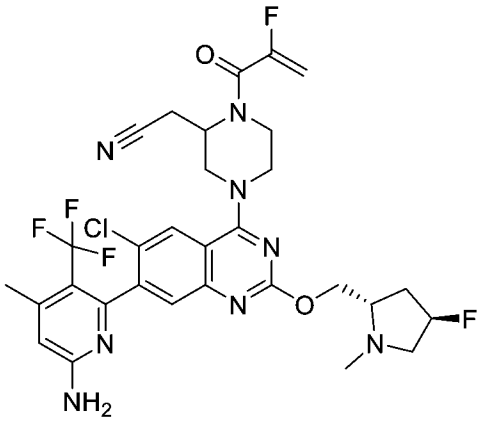


【0670】 在0℃下向2-(4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(60 mg，0.10 mmol)、2-氟丙-2-烯醯氧基鈉(14 mg，0.13 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.09 mL，0.52 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(2.0 mL)中之溶液中添加HATU (83.5 mg，0.21 mmol)並攪拌20分鐘。將反應用水淬滅並用EtOAc萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並且經由旋轉蒸發器濃縮。將粗產物藉由HPLC FA 5-50% 15min純化以得到2-[4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]

喹唑啉-4-基]-1-(2-氟丙-2-烯醯基)哌嗪-2-基]乙腈(34 mg，50%)。

【0671】 **實例55**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.17 – 8.06 (m, 1H), 7.42 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.48 – 5.18 (m, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.36 (dt, J = 11.3, 5.7 Hz, 1H), 4.21 (qd, J = 10.4, 9.0, 6.0 Hz, 3H), 3.11 – 2.93 (m, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.40 – 2.34 (m, 6H), 2.23 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 2.02 – 1.88 (m, 1H), 1.67 (tdd, J = 16.1, 9.6, 4.8 Hz, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 647.3 $[M+H]^+$。

實例56：2-[4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-1-(2-氟丙-2-烯醯基)哌嗪-2-基]乙腈

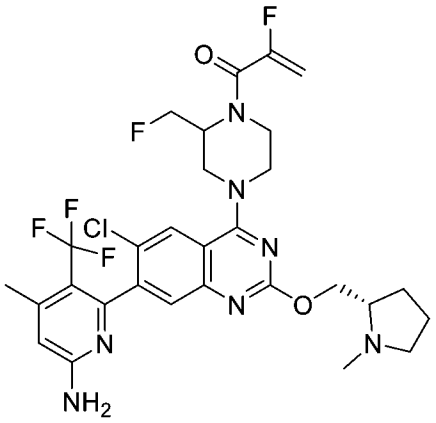


【0672】 根據與實例55相同之方案製備實例56，例外之處為在實例56之步驟2中使用((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇代替[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲醇作為替代試劑。

【0673】 **實例56**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.41 (dd, J = 18.0, 4.1 Hz, 1H), 5.37 – 5.08 (m, 2H), 4.39 (ddd, J = 11.5, 7.6, 4.7 Hz, 1H), 4.25 (ddq, J = 24.9, 12.6, 5.3 Hz, 3H), 2.92 (dd, J = 10.2, 5.3 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.38 – 2.33 (m, 3H), 2.22 – 2.04 (m,

1H), 1.91 (dddd, J = 33.6, 14.8, 9.8, 5.9 Hz, 1H)。LCMS (ESI, m/z): 665.3 $[M+H]^+$。

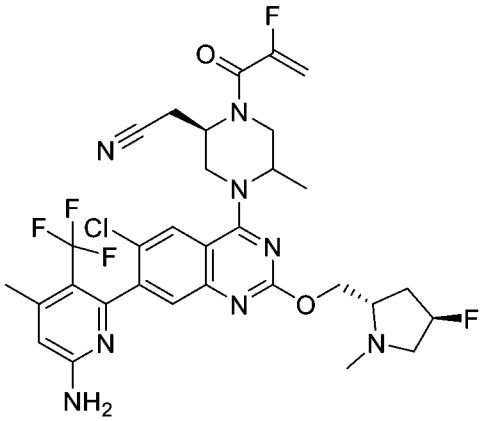
實例57：1-[4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-2-(氟甲基)哌嗪-1-基]-2-氟-丙-2-烯-1-酮



【0674】根據與實例55相同之方案製備實例57，例外之處為在實例57之步驟1中使用2-(氟甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯鹽酸鹽代替2-哌嗪-2-基乙腈二鹽酸鹽作為替代試劑。

【0675】**實例57**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.43 – 5.18 (m, 2H), 4.74 (d, J = 43.0 Hz, 3H), 4.43 – 4.12 (m, 5H), 2.99 – 2.93 (m, 1H), 2.63 – 2.53 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.18 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 2.01 – 1.89 (m, 1H), 1.74 – 1.56 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 640.3 $[M+H]^+$。

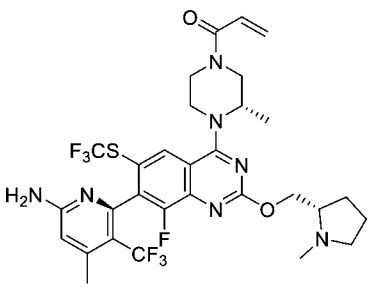
實例58：2-[(2R)-4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-1-(2-氟丙-2-烯醯基)-5-甲基-哌嗪-2-基]乙腈：



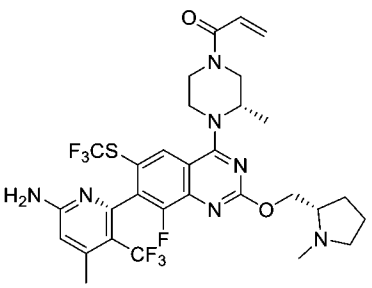
【0676】 根據與實例55相同之方案產生實例58，例外之處為在實例58之步驟1中使用2-((2R)-5-甲基哌嗪-2-基)乙腈 (中間物2)代替2-哌嗪-2-基乙腈二鹽酸鹽，且在實例58之步驟2中，使用((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇代替[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲醇作為替代試劑。

【0677】 **實例58**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.08 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.46 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.49 – 4.92 (m, 4H), 4.64 (s, 1H), 4.38 (dt, J = 10.6, 5.1 Hz, 1H), 4.34 – 4.22 (m, 1H), 4.21 – 3.93 (m, 2H), 3.71 (d, J = 29.2 Hz, 2H), 3.53 – 3.37 (m, 2H), 3.07 – 2.84 (m, 2H), 2.40 (dd, J = 2.4, 1.1 Hz, 4H), 2.38 – 2.34 (m, 3H), 2.13 (ddd, J = 25.1, 10.7, 4.0 Hz, 1H), 2.02 – 1.80 (m, 1H), 1.15 (d, J = 8.5 Hz, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 679.3 $[M+H]^+$。

實例59a及59b：1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-((三氟甲基)硫基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例59a**)及1-((S)-4-((S)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-((三氟甲基)硫基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例59b**)

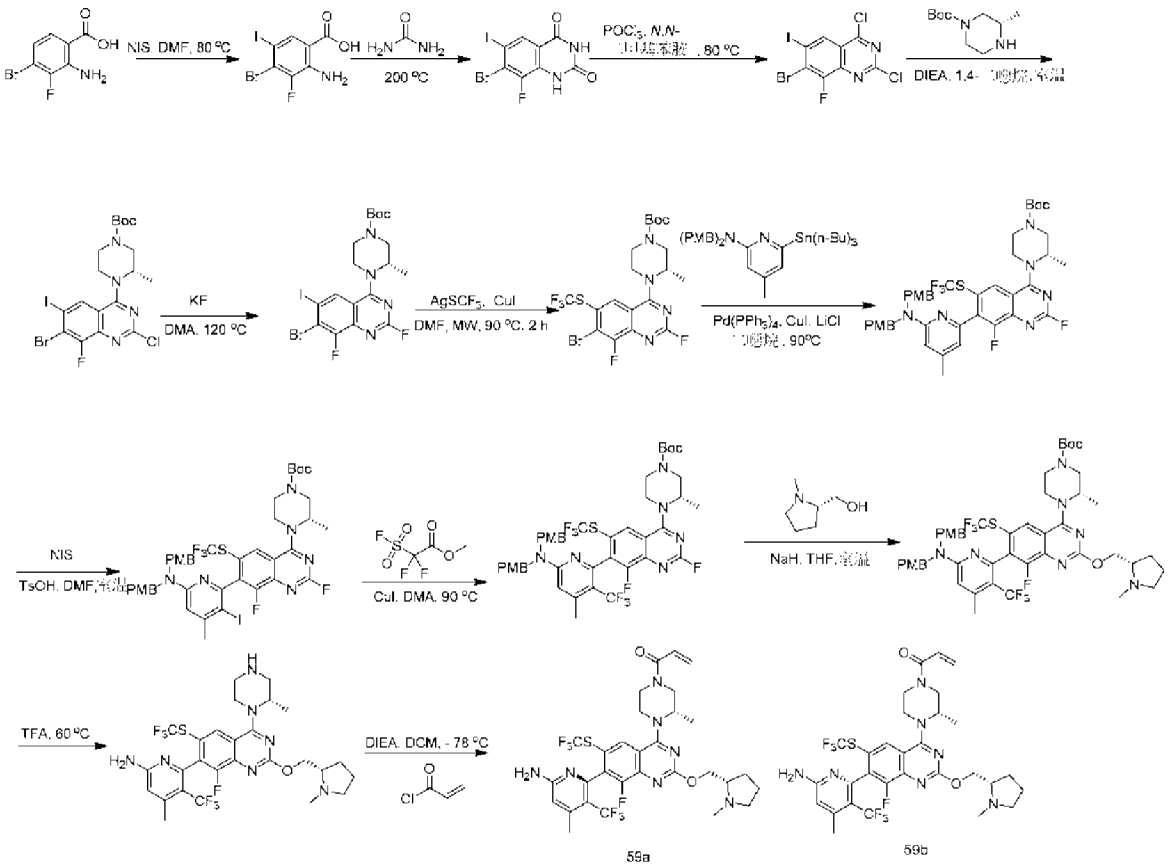


59a

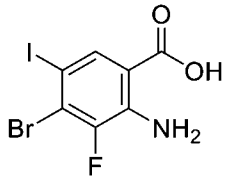


59b

合成途徑



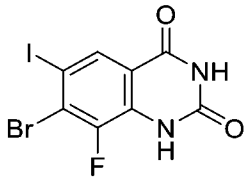
步驟1：2-胺基-4-溴-3-氟-5-碘苯甲酸



【0678】 將2-胺基-4-溴-3-氟苯甲酸(31.0 g，132.47 mmol)及*N*-碘琥珀醯亞胺(32.86 g，146.05 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(100 mL)中之溶液在80℃下攪拌2小時。LC-MS展示所需產物之形成。將所得溶液用水(2 L)稀釋，過濾，並且收集固體並用水洗滌以得到呈黃色固體狀之2-胺基-

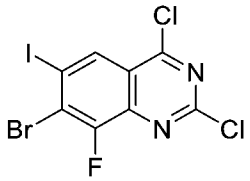
4-溴-3-氟-5-碘-苯甲酸(45 g，125.03 mmol，產率94.4%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 357.9 $[M-H]^+$

步驟2：7-溴-8-氟-6-碘喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



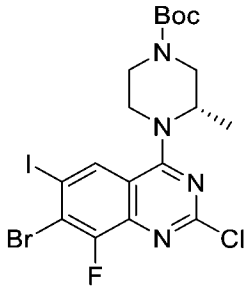
【0679】將尿素(352.0 g，5860.8 mmol)及2-胺基-4-溴-3-氟-5-碘苯甲酸(44.0 g，122.25 mmol)之溶液在200℃下攪拌1小時。LC-MS展示所需產物之形成。將反應冷卻至80℃，且隨後用水稀釋。過濾之後，收集固體並用水(~50℃)洗滌以得到呈黃色固體狀之7-溴-8-氟-6-碘喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(45 g，116.9 mmol，產率95.6%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 382.8 $[M-H]^+$

步驟3：7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-碘喹唑啉



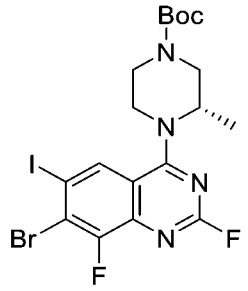
【0680】將7-溴-8-氟-6-碘喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(1.0 g，2.6 mmol)及*N*,*N*-二甲基苯胺(0.99 mL，7.79 mmol)於氧氯化磷(10 mL，107.28 mmol)中之溶液在80℃下攪拌2小時。完成之後，將粗產物直接用於下一步。

步驟4：(*S*)-4-(7-溴-2-氯-8-氟-6-碘喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0681】 將7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-碘喹唑啉(2.2 g，5.22 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(4.58 mL，26.31 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液在25℃下攪拌2分鐘。添加(3S)-3-甲基-1-哌嗪甲酸第三丁酯(3.1 g，15.48 mmol)並在25℃下攪拌1小時。完成之後，在真空下濃縮反應並且將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(85:15)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之(*S*)-4-(7-溴-2-氯-8-氟-6-碘喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(700 mg，1.1953 mmol，產率22.9%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 584.9 $[M+H]^+$

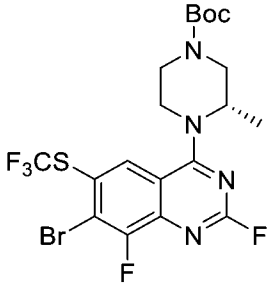
步驟5：(*S*)-4-(7-溴-2,8-二氟-6-碘喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0682】 將(*S*)-4-(7-溴-2-氯-8-氟-6-碘喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(5.0 g，8.54 mmol)及氟化鉀(2.5 g，43.03 mmol)於*N*,*N*-二甲基乙醯胺(10 mL)中之溶液在120℃下攪拌2小時。完成之後，將溶液用乙酸乙酯稀釋並用水洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(9:1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之(*S*)-4-(7-溴-2,8-二氟-6-碘喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲

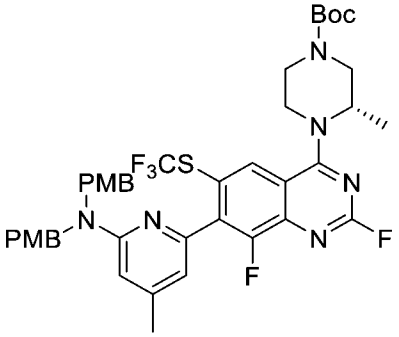
酸第三丁酯(3.1 g，5.4 mmol，產率63.8%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 569.0 $[M+H]^+$

步驟6：(*S*)-4-(7-溴-2,8-二氟-6-((三氟甲基)硫基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0683】 在氮氣下，將(*S*)-4-(7-溴-2,8-二氟-6-碘喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，1.76 mmol)、碘化銅(I)(3400 mg，17.85 mmol)及三氟甲烷硫醇銀(I)(1.1 g，5.26 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液在90℃下在微波下攪拌2小時。完成之後，將殘餘物藉由用甲醇/水(97:3)溶離之C18凝膠急速層析法純化以得到(*S*)-4-(7-溴-2,8-二氟-6-((三氟甲基)硫基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS: (ESI, *m/z*): 543.1 $[M+H]^+$

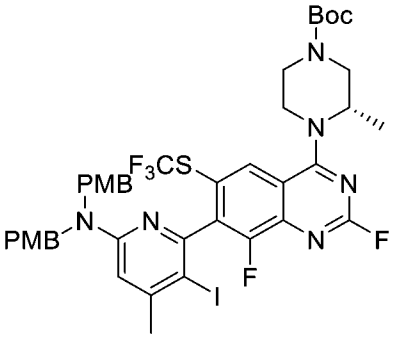
步驟7：(*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基吡啶-2-基)-2,8-二氟-6-((三氟甲基)硫基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0684】 在氮氣下，添加(*S*)-4-(7-溴-2,8-二氟-6-((三氟甲基)硫基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.0 g，3.68 mmol)、*N*,*N*-雙

[(4-甲氧苯基)甲基]-4-甲基-6-三丁基錫烷基-吡啶-2-胺(3.5 g，5.49 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0) (2.1 g，1.82 mmol)、碘化銅(I)(400 mg，2.1 mmol)及氯化鋰(400.0 mg，9.22 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液並在90℃下攪拌16小時。完成之後，將反應過濾，將濾液用乙酸乙酯稀釋並用水洗滌。在減壓下濃縮有機層。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(80:20)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色油狀之(*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基吡啶-2-基)-2,8-二氟-6-((三氟甲基)硫基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.6 g，1.9 mmol，產率53.6%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 811.3 $[M+H]^+$

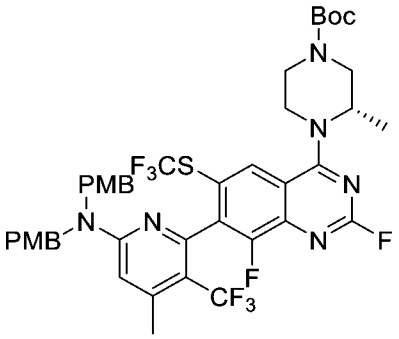
步驟8：(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-2,8-二氟-6-((三氟甲基)硫基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0685】 將(*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基吡啶-2-基)-2,8-二氟-6-((三氟甲基)硫基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(3.7 g，4.56 mmol)、*N*-碘琥珀醯亞胺(1.25 g，5.59 mmol)及對甲苯磺酸一水合物(44.0 mg，0.23 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液在25℃下攪拌1小時。完成之後，將溶液用乙酸乙酯稀釋，轉移至分液漏斗並用水洗滌。將有機層合併，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(75:25)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色油狀之(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-

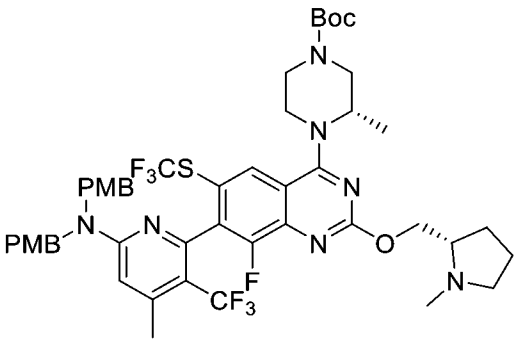
2,8-二氟-6-((三氟甲基)硫基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.1 g，1.1 mmol，產率25.7%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 937.1 $[M+H]^+$

步驟9：(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氟-6-((三氟甲基)硫基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



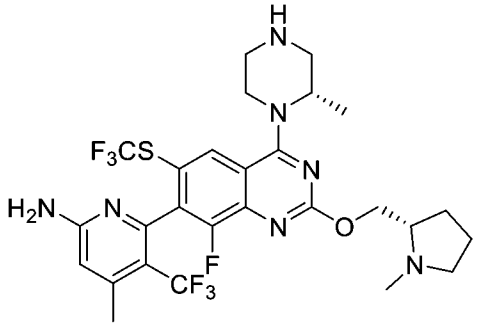
【0686】 在氮氣下，添加(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-2,8-二氟-6-((三氟甲基)硫基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(200.0 mg，0.21 mmol)、2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯(1000.0 mg，5.21 mmol)及碘化銅(I)(404 mg，2.12 mmol)於*N*,*N*-二甲基乙醯胺(10 mL)中之溶液並在90℃下攪拌2小時。完成之後，將反應過濾，將濾液在減壓下濃縮並且用乙酸乙酯稀釋並用水洗滌。將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(80:20)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色油狀之(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氟-6-((三氟甲基)硫基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(160 mg，0.18 mmol，產率85.3%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 879.2 $[M+H]^+$

步驟10：(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-((三氟甲基)硫基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0687】 將氫化鈉(165.0 mg，4.12 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液在25℃下攪拌5分鐘。添加*N*-甲基-1-脯胺醇(412.5 mg，3.58 mmol)並在25℃下攪拌10分鐘。接著添加(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氟-6-((三氟甲基)硫基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1650.0 mg，1.88 mmol)並在25℃下攪拌10分鐘。完成之後，濃縮反應以得到粗制(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-((三氟甲基)硫基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.5 g，1.54 mmol，產率82%)，其在未經純化下直接用於下一步。LC-MS: (ESI, *m/z*): 974.4 $[M+H]^+$

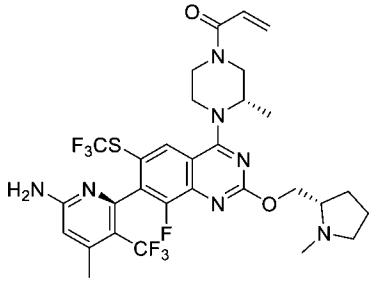
步驟11：6-(8-氟-4-((*S*)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-((三氟甲基)硫基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



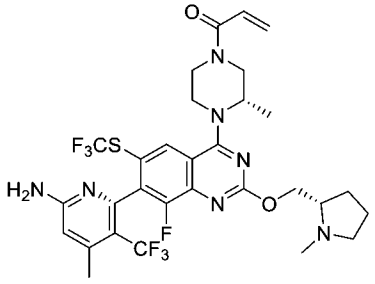
【0688】 將(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-((三氟甲基)硫基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.3 g，1.33 mmol)於2,2,2-

三氟乙酸(20 mL)中之溶液在60℃下攪拌16小時。完成之後，濃縮反應。將殘餘物藉由用甲醇/水(25/75)及(60/40)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色油狀之6-(8-氟-4-((*S*)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-((三氟甲基)硫基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(410 mg，0.6 mmol，產率48.5%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 634.2 $[M+H]^+$

步驟12：1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-((三氟甲基)硫基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例59a**)及1-((S)-4-((S)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-((三氟甲基)硫基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例59b**)



59a



59b

【0689】 將*N,N*-二異丙基乙胺(288.0 mg，2.23 mmol)及6-(8-氟-4-((*S*)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-((三氟甲基)硫基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(720.0 mg，1.14 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液在-78℃下攪拌5分鐘。接著添加丙烯醯氯(108.0 mg，1.19 mmol)並在-78℃下攪拌反應30分鐘。完成之後，將反應用甲醇淬滅並用二氯甲烷稀釋。將所得混合物傾入分液漏斗中並用水洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用乙腈/水(65:35)溶離之C18凝膠急速層析法純化以得到粗產物。將粗產物藉由Prep-HPLC純化 – 管柱：Xselect CSH OBD管柱 30*150 mm 5 um, n；

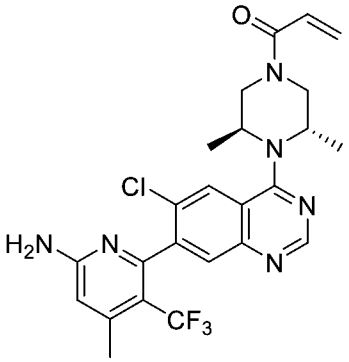
流動相A：水(0.1%FA)，流動相B：ACN；流率：60 mL/min。將所得產物藉由對掌性Prep-HPLC純化 - 管柱：CHIRALPAK IC, 2*25 cm,5 um；流動相A：Hex:DCM=3:1(10 mM NH_3-MeOH)—HPLC，流動相B：EtOH—HPLC；流率：15 mL/min；以得到呈白色固體狀之1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-((三氟甲基)硫基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮及呈白色固體狀之1-((S)-4-((S)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-((三氟甲基)硫基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(44.5 mg，0.06 mmol，產率5.7%)。

【0690】 **實例59a**：LC-MS: (ESI, *m/z*): 688.2 $[M+H]^+$，^1H NMR (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.12 (d, J = 21 Hz, 1H), 6.84 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.18 (d, J = 36.0 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 2.4, 10.2 Hz, 1H), 4.75-4.63 (m, 1H), 4.47-4.00 (m, 5H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.25-3.16 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.38 (s, 6H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.02-1.85 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 3H), 1.45-1.26 (m, 3H)。對掌性HPLC：CHIRALPAK IC-3 (0.46*5 cm；3 um)；在254 nm下偵測；正己烷/二氯甲烷 = 3/1(0.1%二乙胺)；流率 = 1.0 mL/min；滯留時間：0.9 min (較快之峰)。

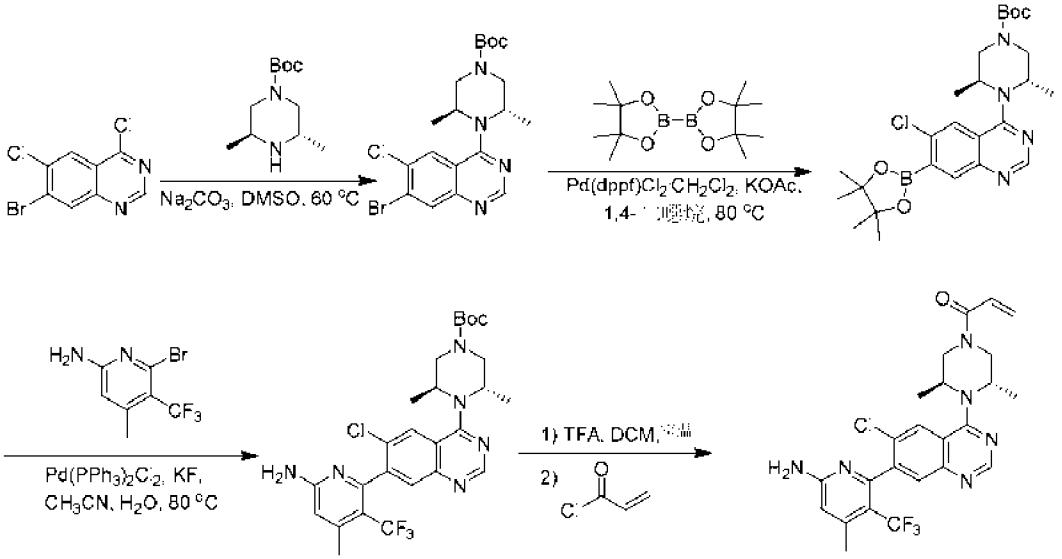
【0691】 **實例59b**：LC-MS: (ESI, *m/z*): 688.2 $[M+H]^+$，^1H NMR (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.13 (s, 1H), 6.92-6.84 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.20 (d, J = 30.0 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 2.4, 10.2 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.30-3.90 (m, 4H), 3.80-3.55 (m, 2H), 3.28-3.04 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 6H), 2.23-2.11

(m, 1H), 2.04-1.87 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。對掌性HPLC：CHIRALPAK IC-3 (0.46*5 cm；3 um)；在254 nm下偵測；正己烷/二氯甲烷 = 3/1(0.1%二乙胺)；流率 = 1.0 mL/min；滯留時間：1.8 min (較慢之峰)。

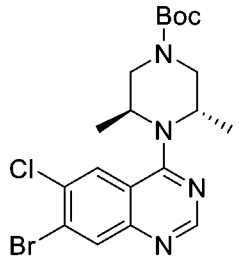
實例60：1-[(3S,5S)-4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



合成途徑

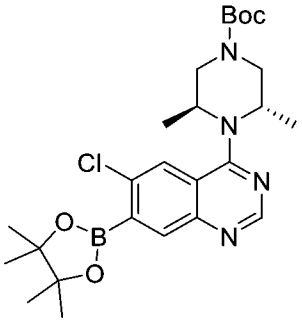


步驟1：(3*S*,5*S*)-4-(7-溴-6-氯-喹唑啉-4-基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0692】 將7-溴-4,6-二氯-喹唑啉 (參見實例22，步驟1) (1.0 g，3.6 mmol), (3*S*,5*S*)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.1 g，5.4 mmol)及碳酸鈉(1.1 g，10.7 mmol)於二甲亞碸(10 mL)中之混合物在60℃下攪拌16小時。完成之後，在減壓下濃縮反應。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(9:1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色油狀之(3*S*,5*S*)-4-(7-溴-6-氯-喹唑啉-4-基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.50 g，1.0 mmol，產率30.5%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 455.1 $[M+H]^+$

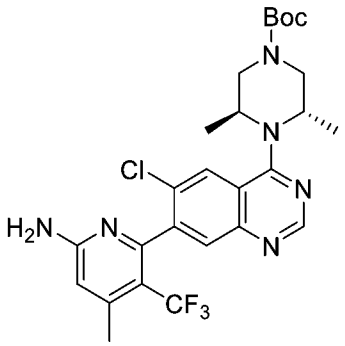
步驟2：(3*S*,5*S*)-4-[6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0693】 在氮氣下，將(3*S*,5*S*)-4-(7-溴-6-氯-喹唑啉-4-基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(900.0 mg，1.9 mmol)、雙(頻哪醇)二硼(5.0 g，19.7 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈀(II)二氯甲烷複合物(144.3 mg，0.20 mmol)及乙酸鉀(387.0 mg，3.9 mmol)於1,4-二噁烷(90 mL)中之溶液在80℃下攪拌1小時。完成之後，將反應過濾並用己烷洗滌所得固體。將粗產物直接用於下一步。LC-MS: (ESI, *m/z*): 503.3 $[M+H]^+$

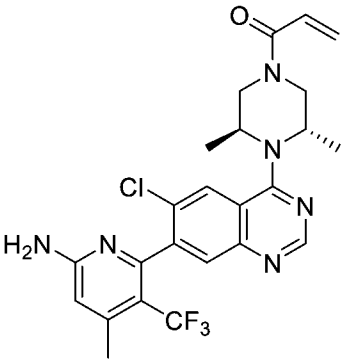
步驟3：(3*S*,5*S*)-4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑

啉-4-基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0694】 在氮氣下，將(3*S*,5*S*)-4-[6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，1.9 mmol)、6-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(1.0 g，3.9 mmol)、氟化鉀(230.6 mg，3.9 mmol)及雙(三苯基膦)氯化鈀(II)(139.4 mg，0.2 mmol)於乙腈(10 mL)及水(2 mL)中之溶液在80℃下攪拌1小時。完成之後，將反應用二氯甲烷稀釋，用水洗滌並經無水硫酸鈉乾燥。濃縮混合物並將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(20:1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈棕色固體狀之(3*S*,5*S*)-4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(300 mg，0.5 mmol，產率27.4%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 551.2 $[M+H]^+$

步驟4：1-[(3S,5S)-4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

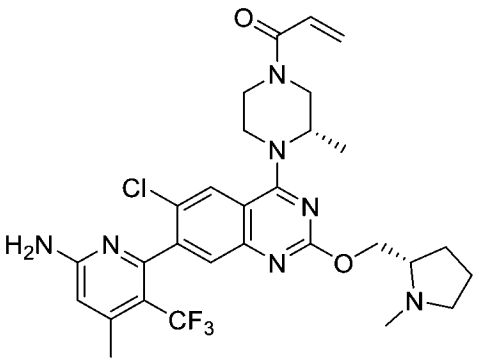


【0695】 向(3*S*,5*S*)-4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-

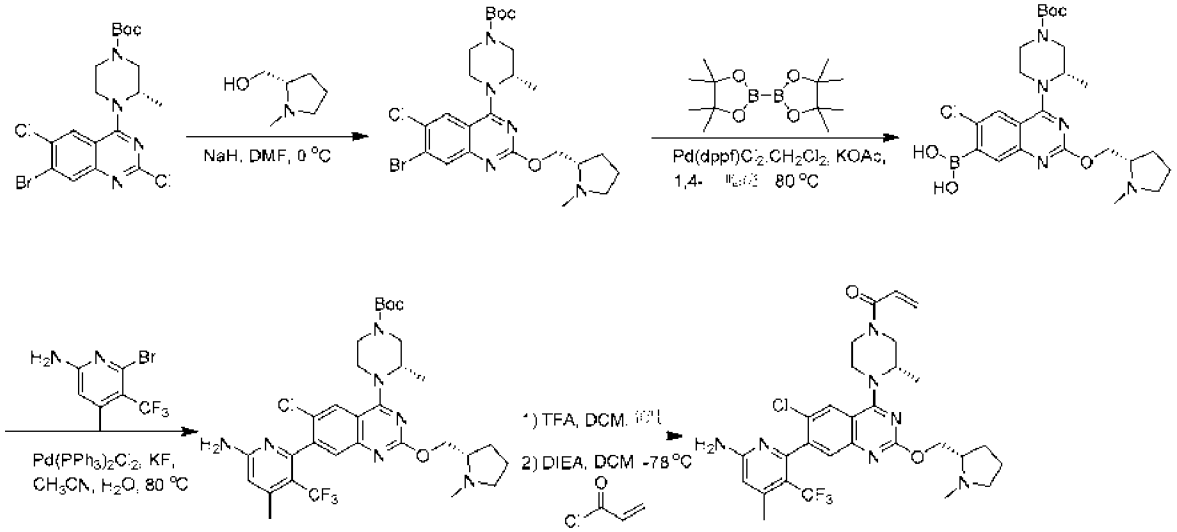
氯-喹唑啉-4-基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(300.0 mg，0.5 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(1.2 mL，15.7 mmol)。在25℃下攪拌反應30分鐘並濃縮。將所得混合物用二氯甲烷(6 mL)稀釋並向其中添加*N,N*-二異丙基乙胺(343.3 mg，2.6 mmol)。在-78℃下添加丙烯醯氯(48.1 mg，0.5 mmol)並攪拌反應30分鐘。完成之後，濃縮反應並將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(20:1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到粗制固體。將粗產物藉由Prep-HPLC純化以得到呈白色固體狀之1-[(3S,5S)-4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-喹唑啉-4-基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(90.1 mg，0.18 mmol，產率33.5%)。藉由Prep-HPLC純化粗產物 - 管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱 19×150 mm 5 um；流動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，流動相B：ACN；流率：60 mL/min。

【0696】 **實例60**：1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, *ppm*) δ 8.97 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.97 – 6.71 (m, 3H), 6.55 – 6.46 (m, 1H), 6.20 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.15 – 3.89 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 2.38 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。LC-MS: (ESI, m/z): 505.1 $[M+H]^+$

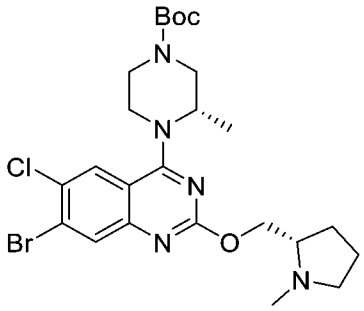
實例61：1-((*S*)-4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



合成途徑



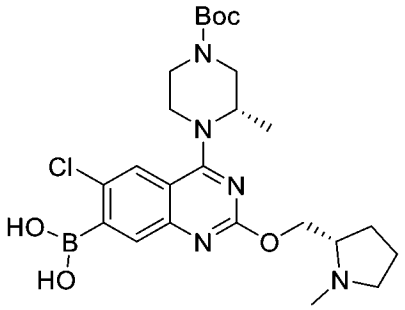
步驟1：(*S*)-4-(7-溴-6-氯-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0697】 將氫化鈉(1.01 g，42.00 mmol)添加至(*S*)-(1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇(4.84 g，42.00 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(40 mL)中之溶液中並在0℃下攪拌5分鐘。接著添加(*S*)-4-(7-溴-2,6-二氯喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(**中間物5**) (10.00 g，21.00 mmol)並在0℃下攪拌所得混合物1小時。完成之後，將反應用氯化銨水溶液淬滅，用水稀釋，用

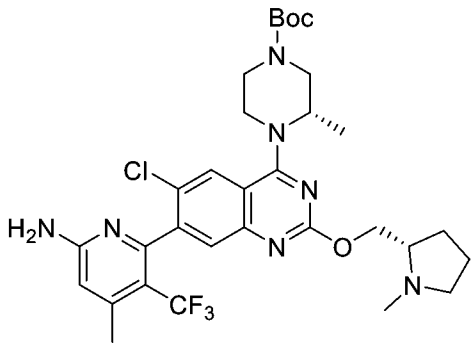
乙酸乙酯萃取，用水洗滌，用硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(20:1)溶離之矽膠層析法純化以得到呈黃色油狀之(*S*)-4-(7-溴-6-氯-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(10.50 g，17.98 mmol，產率85.6%)。LCMS: (ESI, *m/z*): 556.4 $[M+H]^+$

步驟2：4-((*S*)-4-(第三丁氧羰基)-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氯-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基硼酸



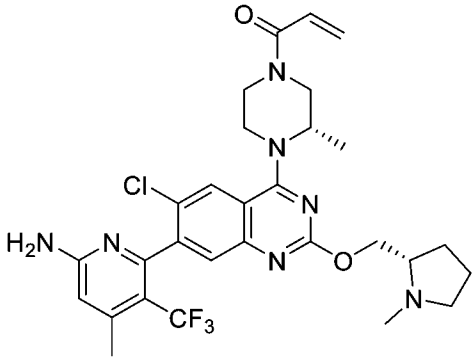
【0698】 在氮氣下，將(*S*)-4-(7-溴-6-氯-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.00 g，3.60 mmol)、雙(頻哪醇)二硼(2.75 g，10.81 mmol)、乙酸鉀(1.06 g，10.81 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈀(II)二氯甲烷複合物(0.27 g，0.36 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液在80℃下攪拌2小時。完成之後，濃縮所得溶液，用二氯甲烷稀釋並過濾。在真空下濃縮濾液以得到呈黑色油狀之4-((*S*)-4-(第三丁氧羰基)-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氯-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基硼酸(3.00 g，粗制)。將粗產物直接用於下一步。LCMS: (ESI, *m/z*): 520.2 $[M+H]^+$

步驟3：(*S*)-4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0699】 在氮氣下，將4-((*S*)-4-(第三丁氧羰基)-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氯-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基硼酸(2.20 g，2.12 mmol)、6-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(0.54 g，2.12 mmol)、氟化鉀(0.25 g，4.23 mmol)及雙(三苯基膦)二氯化鈀(II) (0.15 g，0.21 mmol)於乙腈(35 mL)與水(7 mL)之混合溶劑中之溶液在80℃下攪拌2小時。完成之後，將所得溶液用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(10 : 1)溶離之矽膠管柱純化以得到呈棕色固體狀之(*S*)-4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.50 g，0.72 mmol，產率34.2%)。LCMS: (ESI, *m/z*): 650.3 $[M+H]^+$

步驟4：1-((*S*)-4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

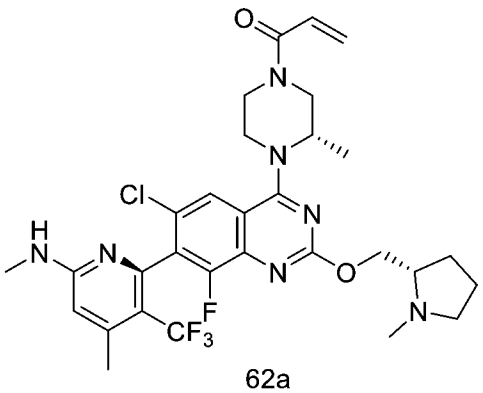


【0700】 將(*S*)-4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三

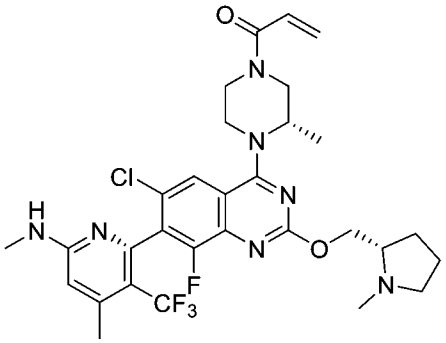
丁酯(0.30 g，0.46 mmol)及三氟乙酸(0.6 mL，7.79 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液在25℃下攪拌1小時。完成之後，將反應混合物濃縮，用二氯甲烷稀釋並用*N,N*-二異丙基乙胺調節至pH >7。接著添加丙烯醯氯(0.03 g，0.37 mmol)並在-78℃下攪拌反應1小時。完成之後，將所得溶液用水稀釋，用二氯甲烷萃取，經硫酸鈉乾燥並濃縮。將粗產物藉由Prep-HPLC純化以得到呈白色固體狀之1-((*S*)-4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(28.7 mg，0.05 mmol，產率15.1%)。LCMS: (ESI, *m/z*): 604.2 $[M+H]^+$。Prep-HPLC條件：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱；流動相A：水，B：乙腈，B% (33%至50%，在7 min內)；偵測器，UV 254 nm以得到

【0701】 **實例61**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 7.94 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.95 - 6.72 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 6.18 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.46 - 4.31 (m, 2H), 4.31 - 3.92 (m, 4H), 3.73 - 3.51 (m, 2H), 3.01 - 2.91 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.77 - 1.56 (m, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。

實例62a及62b：1-((S)-4-((R)-6-氯-8-氟-7-(4-甲基-6-(甲基胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例62a**)及1-((S)-4-((S)-6-氯-8-氟-7-(4-甲基-6-(甲基胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例62b**) (2種構型異構物)

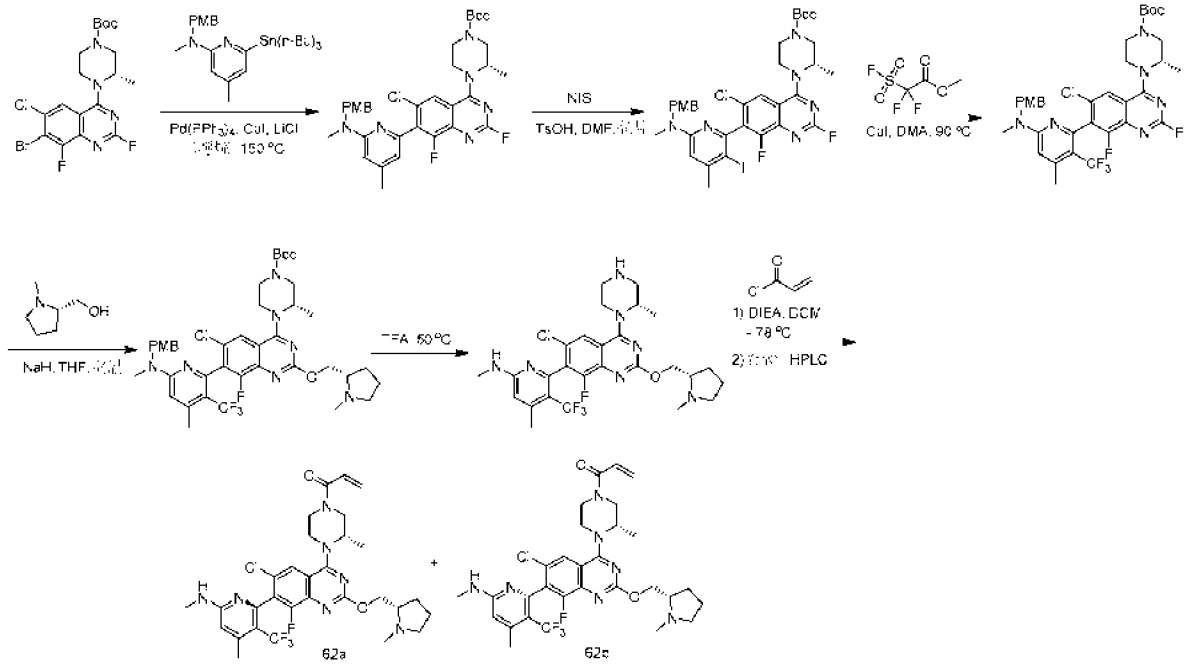


62a

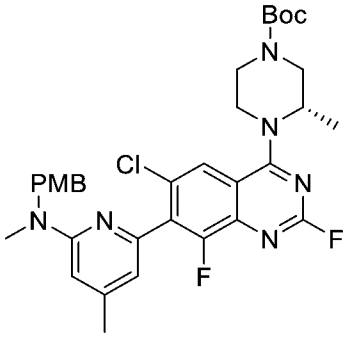


62b

合成途徑



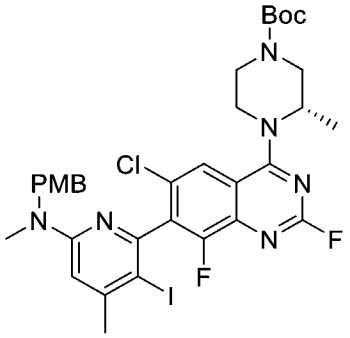
步驟1：(S)-4-(6-氯-2,8-二氟-7-(6-((4-甲氧苄基)(甲基)胺基)-4-甲基吡啶-2-基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0702】 在氮氣下將*N*-[(4-甲氧苯基)甲基]-*N*,4-二甲基-6-三丁基錫烷基-吡啶-2-胺(5.5 g，10.35 mmol)、(3*S*)-4-(7-溴-6-氯-2,8-二氟-喹唑啉

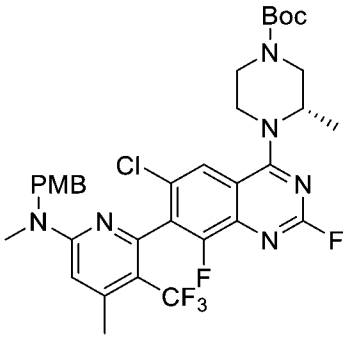
-4-基)-3-甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.47 g，5.17 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(1.2 g，1.03 mmol)、碘化亞銅(296.1 mg，1.55 mmol)及氯化鋰(548.4 mg，12.94 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之溶液在150℃下攪拌隔夜。濃縮反應並將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(7/3)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之(S)-4-(6-氯-2,8-二氟-7-(6-((4-甲氧苄基)(甲基)胺基)-4-甲基吡啶-2-基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.2 g，3.48 mmol，產率67.2%)。LC-MS: (ESI, m/z): 639.3 $[M+H]^+$

步驟2：(3*S*)-4-(6-氯-2,8-二氟-7-(3-碘-6-((4-甲氧苄基)(甲基)胺基)-4-甲基吡啶-2-基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



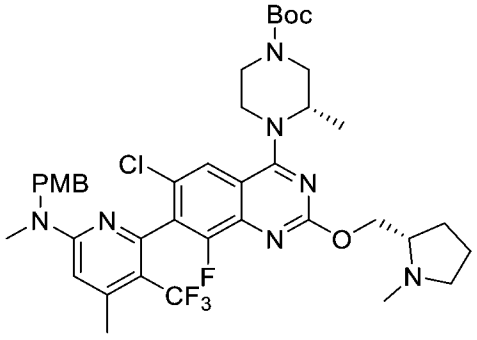
【0703】 將(S)-4-(6-氯-2,8-二氟-7-(6-((4-甲氧苄基)(甲基)胺基)-4-甲基吡啶-2-基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.22 g，3.48 mmol)、*N*-碘琥珀醯亞胺(1.57 g，6.96 mmol)及對甲苯磺酸(129.5 mg，0.75 mmol)之溶液溶解於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(100 mL)中並在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(75/25)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之(3*S*)-4-(6-氯-2,8-二氟-7-(3-碘-6-((4-甲氧苄基)(甲基)胺基)-4-甲基吡啶-2-基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.53 g，2.00 mmol，產率57.5%)。LC-MS: (ESI, m/z): 765.1 $[M+H]^+$。

步驟3：(3*S*)-4-(6-氯-2,8-二氟-7-(6-((4-甲氧苄基)(甲基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



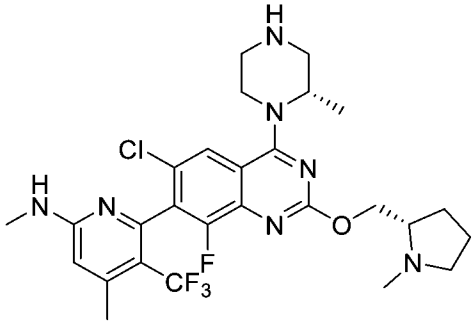
【0704】 在氮氣下將2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯(4.39 g，22.85 mmol)、(3*S*)-4-(6-氯-2,8-二氟-7-(3-碘-6-((4-甲氧苄基)(甲基)胺基)-4-甲基吡啶-2-基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(3.5g, 4.57mmol)及碘化亞銅(870.0 mg，4.57 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(70 mL)中之溶液在90℃下攪拌6小時。將反應用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(75/25)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之(3*S*)-4-(6-氯-2,8-二氟-7-(6-((4-甲氧苄基)(甲基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.5 g，3.54 mmol，產率77.5%)。LC-MS: (ESI, m/z): 707.3 $[M+H]^+$

步驟4：(3S)-4-(6-氯-8-氟-7-(6-((4-甲氧苄基)(甲基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0705】 在0℃下向*N*-甲基-1-脯胺醇(70 mg，0.57 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液中添加氫化鈉(23 mg，0.57 mmol，60%於礦物油中之分散液)。攪拌反應0.5小時。向所得混合物中添加(3*S*)-4-(6-氯-2,8-二氟-7-(6-((4-甲氧苄基)(甲基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.2 g，0.28 mmol)並在室溫下再攪拌反應0.5小時。將反應用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。接著將有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(30%)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之(3*S*)-4-(6-氯-8-氟-7-(6-((4-甲氧苄基)(甲基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(100 mg，0.12 mmol，產率44.1%)。LCMS (ESI, m/z): 802.1 $[M+H]^+$。

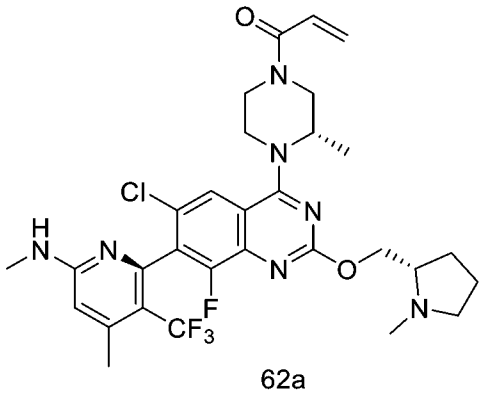
步驟5：6-(6-氯-8-氟-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-N,4-二甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



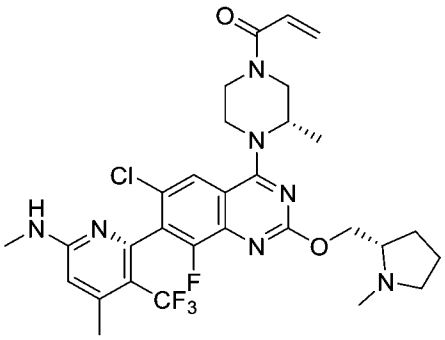
【0706】 將(3*S*)-4-(6-氯-8-氟-7-(6-((4-甲氧苄基)(甲基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.1 g，2.66 mmol)於三氟乙酸(40 mL)中之溶液在50℃下攪拌2小時。濃縮反應溶液並將殘餘物藉由用甲醇/二氯甲烷(2/10)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之6-(6-氯-8-氟-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-

基)-N,4-二甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(1.2 g，2.11 mmol，產率79.3%)。LCMS (ESI, m/z): 582.1 $[M+H]^+$。

步驟6：1-((S)-4-((R)-6-氯-8-氟-7-(4-甲基-6-(甲基胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例62a**)及1-((S)-4-((S)-6-氯-8-氟-7-(4-甲基-6-(甲基胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例62b**) (2種構型異構物)



62a



62b

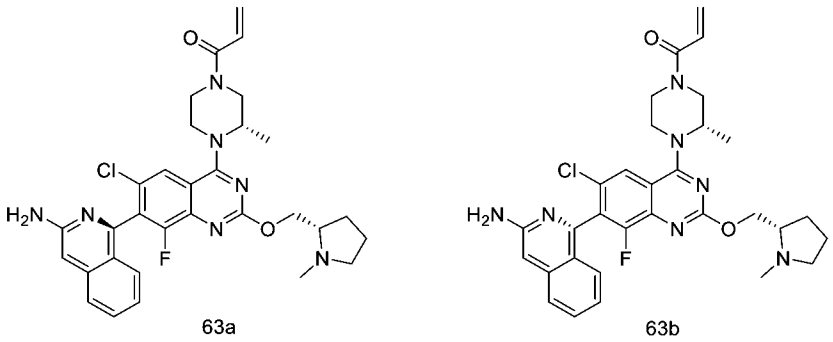
【0707】 將6-(6-氯-8-氟-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-N,4-二甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(400.0 mg，0.69 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(177.3 mg，1.37 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液冷卻至-78℃。向反應中添加丙烯醯氯(62 mg，0.69 mmol)並在-78℃下攪拌混合物2小時。將反應用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由Prep-HPLC分離殘餘物 - 管柱，CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 um；流動相，Hex—HPLC及乙醇-HPLC (保持40%乙醇—HPLC，在10 min內)；偵測器，UV 220/254 nm以得到標題化合物。基於效力指定標題化合物之立體化學。

【0708】 **實例62a**：1-((S)-4-((R)-6-氯-8-氟-7-(4-甲基-6-(甲基胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-

基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(70.9 mg，0.11 mmol，產率16.2%，白色固體)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 7.84 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.93 – 6.76 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.31 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.87 – 5.79 (m, 1H), 4.59 – 4.38 (m, 3H), 4.28 – 4.22 (m, 2H), 4.20 – 4.15 (m, 2H), 4.05 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.76 – 3.72 (m, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.23 – 3.20 (m, 1H), 3.15 – 3.08 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.81 – 2.73 (m, 1H), 2.54 – 2.50 (m, 1H), 2.49 – 2.44 (m, 3H), 1.43 (s, 3H)。

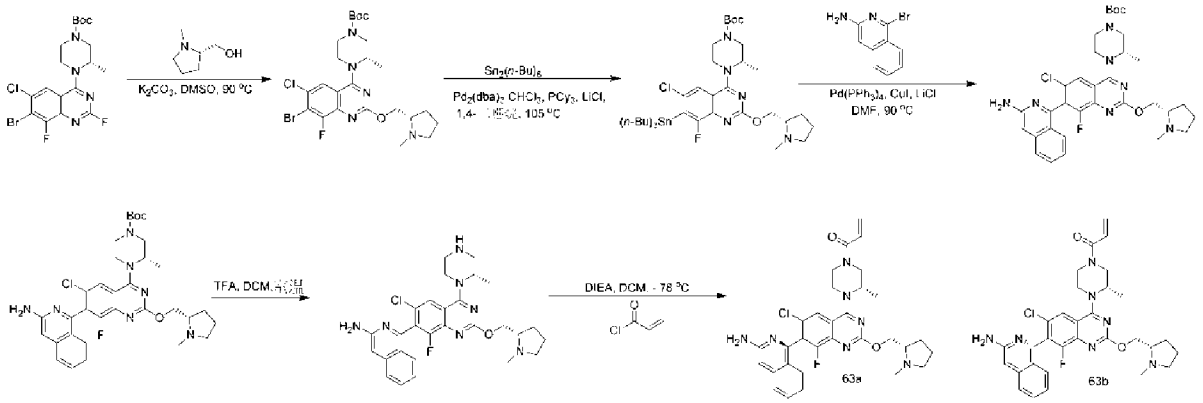
【0709】 **實例62b**：1-((S)-4-((S)-6-氯-8-氟-7-(4-甲基-6-(甲基胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(65.1 mg，0.10 mmol，產率14.9%，白色固體)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.84 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.31 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.51-4.48 (m, 3H), 4.31 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 3.18 – 3.09 (m, 1H), 2.88 (s, 4H), 2.56 (s, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.45 – 2.34 (m, 2H), 1.92 – 1.73 (m, 3H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 636.1 $[M+H]^+$。

實例63a及63b：1-((*S*)-4-((*R*)-7-(3-胺基異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例63a**)及1-((*S*)-4-((*S*)-7-(3-胺基異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例63b**)

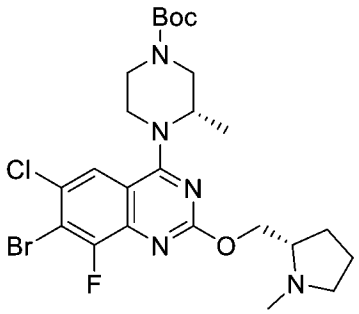


63a 63b

合成途徑



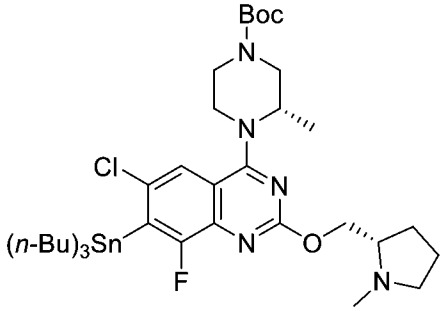
步驟1：(*S*)-4-(7-溴-6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0710】 將*N*-甲基-1-脯胺醇(3.5 g，30.39 mmol)及碳酸鉀(5.6 g，40.58 mmol)於二甲亞碸(20 mL)中之溶液在90℃下攪拌0.5小時。接著添加(*S*)-4-(7-溴-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(10.0 g，20.24 mmol)並在90℃下攪拌1小時。完成之後，用水稀釋反應混合物。將所得溶液用二氯甲烷萃取並用水洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(94:6)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色油狀之(*S*)-4-(7-溴-6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡

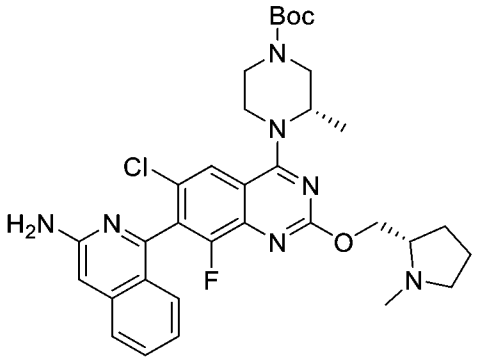
咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(6.5 g，11.3 mmol，產率56.1%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 572.1 $[M+H]^+$

步驟2：(*S*)-4-(6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-7-(三丁基錫烷基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0711】 將(*S*)-4-(7-溴-6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，1.75 mmol)、六正丁基錫(2.9 g，8.85 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀-氯仿加成物(181.0 mg，0.1700 mmol)、三環己基膦(100.0 mg，0.3600 mmol)及氯化鋰(189.0 mg，4.35 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之溶液在氮氣下在105℃下攪拌2小時。完成之後，用二氯甲烷稀釋反應混合物。用水洗滌所得溶液。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用甲醇/水(19:1)溶離之C18凝膠急速層析法純化以得到呈棕色固體狀之(*S*)-4-(6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-7-(三丁基錫烷基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(340 mg，0.4 mmol，產率24.9%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 784.3 $[M+H]^+$

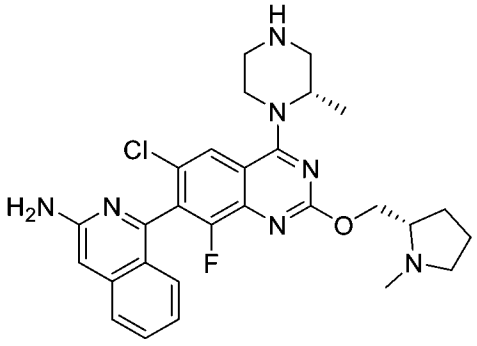
步驟3：(3*S*)-4-(7-(3-胺基異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0712】 將(*S*)-4-(6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-7-(三丁基錫烷基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(212.5 mg，0.27 mmol)、1-溴異喹啉-3-胺(50.0 mg，0.2200 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0) (130.0 mg，0.1100 mmol)、碘化銅(I)(22.5 mg，0.1200 mmol)及氯化鋰(22.5 mg，0.5200 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液在氮氣下在90℃下攪拌1小時。完成之後，濃縮溶液並將殘餘物藉由用甲醇/水(97:3)溶離之C18凝膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之(3*S*)-4-(7-(3-胺基異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(100 mg，0.15 mmol，產率70.1%)。

LC-MS: (ESI, *m/z*): 636.2 $[M+H]^+$

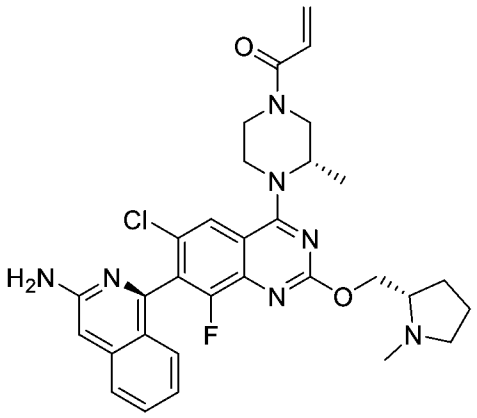
步驟4：1-(6-氯-8-氟-4-((*S*)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)異喹啉-3-胺



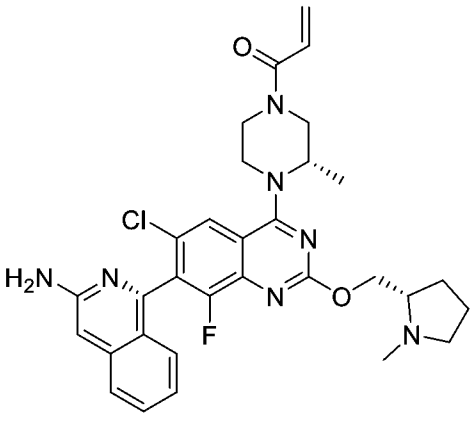
【0713】 將(3*S*)-4-(7-(3-胺基異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(600.0

mg，0.94 mmol)於二氯甲烷(20 mL)及三氟乙酸(10 mL，129.8 mmol)中之溶液在25℃下攪拌1小時。完成之後，濃縮反應並將殘餘物藉由用甲醇/水(40:60)溶離之C18凝膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之1-(6-氯-8-氟-4-((*S*)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)異喹啉-3-胺(410 mg，0.76 mmol，產率81.1%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 536.2 $[M+H]^+$

步驟5：1-((*S*)-4-((*R*)-7-(3-胺基異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例63a**)及1-((*S*)-4-((*S*)-7-(3-胺基異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例63b**)



63a



63b

【0714】 將1-(6-氯-8-氟-4-((*S*)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)異喹啉-3-胺(410.0 mg，0.76 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.13 mL，0.77 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在-78℃下攪拌5分鐘。接著添加丙烯醯氯(76.0 mg，0.84 mmol)並在-78℃下攪拌30分鐘。完成之後，用水淬滅反應並濃縮反應。將殘餘物藉由用甲醇/水(9:1)溶離之C18凝膠急速層析法純化並藉由Prep-HPLC進一步純化 - 管柱：Xcelect CSH F-pheny OBD管柱19*250 mm，5 um；流動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，流動相B：甲醇；流率：25 mL/min。藉由對掌

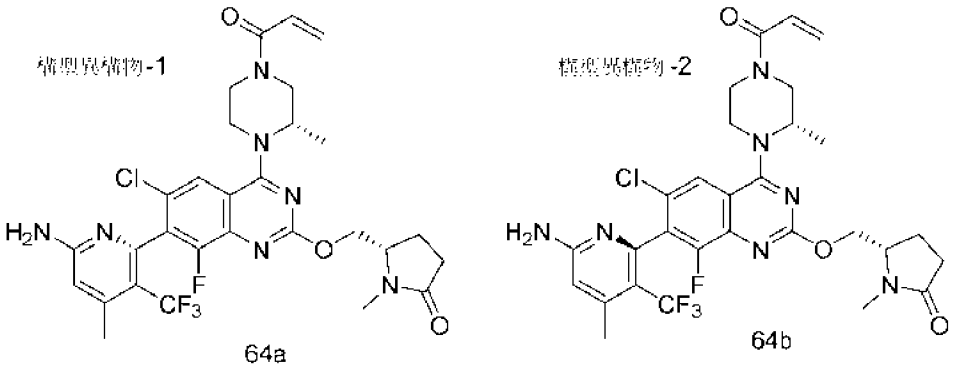
性-Prep-HPLC純化產物 - 管柱：CHIRALPAK IC, 2*25 cm，5 um；流動相A：Hex:DCM=1:1(10 mM NH3-MeOH)—HPLC，流動相B：EtOH—HPLC；流率：18 mL/min。將殘餘物冷凍乾燥以得到呈黃色固體狀之1-((*S*)-4-((*R*)-7-(3-胺基異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例63**) (39.7 mg，0.06 mmol，產率8.8%)及呈黃色固體狀之1-((*S*)-4-((*S*)-7-(3-胺基異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例63b**) (47.0 mg，0.079 mmol，產率10.4%)。

【0715】 **實例63a**：LC-MS: (ESI, *m/z*): 590.2 $[M+H]^+$, 1H NMR (300 MHz, CDCl3, *ppm*) δ 7.74 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.15 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.69-6.55 (m, 1H), 6.39 (dd, *J* = 1.8, 16.5 Hz, 1H), 5.79 (dd, *J* = 1.8, 10.5 Hz, 1H), 4.90-4.70 (m, 1H), 4.67-4.50 (m, 3H), 4.39-4.27(m, 1H), 4.23-4.11 (m, 1H), 4.05-3.85 (m, 1H), 3.72-3.41 (m, 2H), 3.40-2.95 (m, 2H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.52(s, 3H), 2.42-1.95 (m, 3H), 1.95-1.69 (m, 3H), 1.50-1.25 (m, 3H)。對掌性HPLC：CHIRALPAK IG-3 (0.46*5 cm；3 um)；在254 nm下偵測；(正己烷/二氯甲烷 = 1/1)(0.1%二乙胺) / 乙醇= 1/1；流率 = 1.0 mL/min；滯留時間：1.5 min (較快之峰)

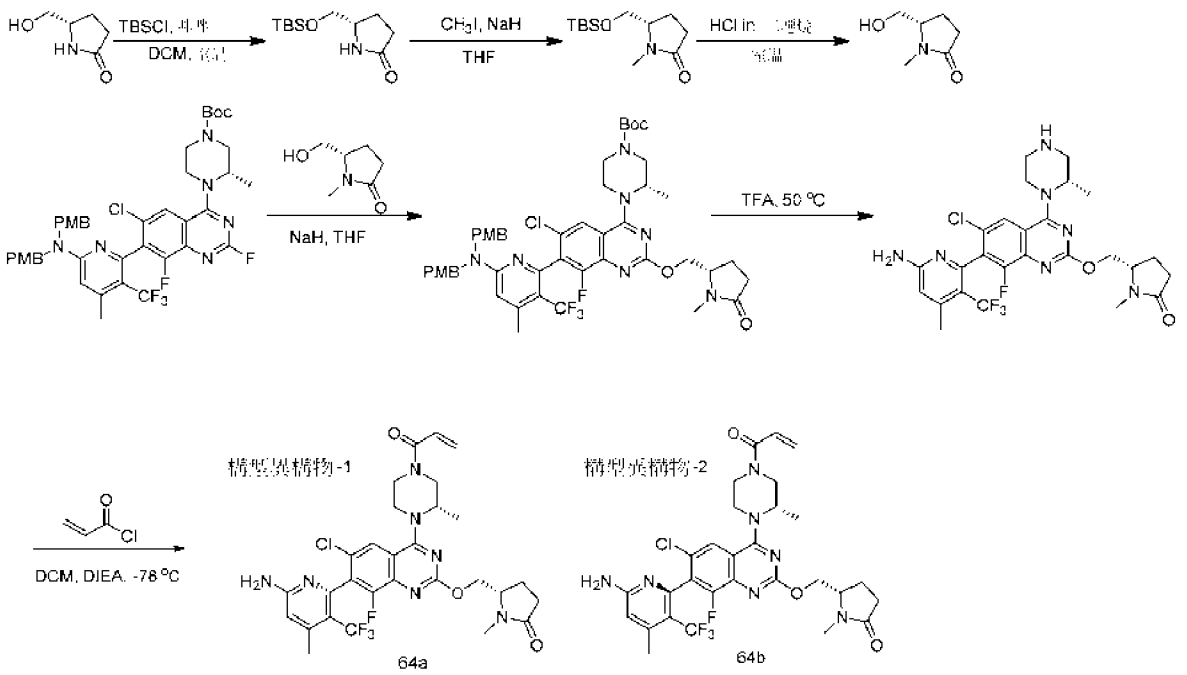
【0716】 **實例63b**：LC-MS: (ESI, *m/z*): 590.2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7.73 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.78-6.50 (m, 1H), 6.40 (dd, *J* = 2.1, 16.8 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 11.1 Hz,

1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 4.65-4.45 (m, 3H), 4.45-4.32(m, 1H), 4.32-4.17 (m, 1H), 4.12-3.75 (m, 1H), 3.78-3.43 (m, 2H), 3.30-3.00 (m, 2H), 2.97-2.70 (m, 1H), 2.55(s, 3H), 2.45-2.30 (m, 1H), 2.17-2.03 (m, 1H), 1.99-1.66 (m, 4H), 1.54-1.35 (m, 3H)。對掌性HPLC：CHIRALPAK IG-3 (0.46*5 cm；3 um)；在254 nm下偵測；(正己烷/二氯甲烷 = 1/1)(0.1%二乙胺) /乙醇= 1/1；流率 = 1.0 mL/min；滯留時間：2.5 min (較慢之峰)

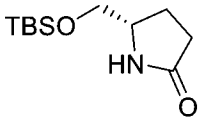
實例64a及64b：(S)-5-((((S)-4-((S)-4-丙烯醯基-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啶-2-酮(**實例64a**)及(S)-5-((((R)-4-((S)-4-丙烯醯基-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啶-2-酮(**實例64b**) (2種構型異構物)



合成途徑

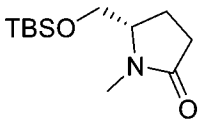


步驟1：(5*S*)-5-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]吡咯啶-2-酮



【0717】 將(5*S*)-5-(羥甲基)-2-吡咯啶酮(15.0 g，130.29 mmol)、咪唑(17.74 g，260.58 mmol)及第三丁基二甲基矽基氯化物(29.31 g，195.43 mmol)於二氯甲烷(300 mL)中之溶液在25℃下攪拌1小時。完成之後，濃縮反應並將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(97/3)溶離之矽膠急速層析法純化以得到25 g (83.6%)呈無色油狀之(5*S*)-5-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]吡咯啶-2-酮。LC-MS: (ESI, *m/z*): 230.1 $[M+H]^+$

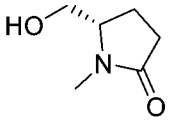
步驟2：(5*S*)-5-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-1-甲基-吡咯啶-2-酮



【0718】 向(5*S*)-5-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]吡咯啶-2-酮(18.0 g，78.47 mmol)於四氫呋喃(300 mL)中之溶液中添加氫化鈉(10.99 g，274.64 mmol，60%於礦物油中之分散液)，並在25℃下攪拌10分鐘。接著添加碘甲烷(22.29 g，156.94 mmol)，並在25℃下攪拌1小時。完成

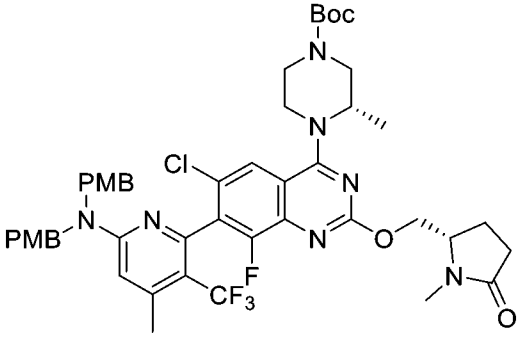
之後，用水淬滅所得溶液並濃縮混合物。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(20/1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到10 g (52.4 %)呈無色油狀之(5*S*)-5-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-1-甲基-吡咯啶-2-酮。LC-MS: (ESI, *m/z*): 244.1 $[M+H]^+$

步驟3：(5*S*)-5-(羥甲基)-1-甲基-吡咯啶-2-酮



【0719】 將(5S)-5-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-1-甲基-吡咯啶-2-酮(1.06 g，4.35 mmol)於HCl/二噁烷(30 mL，4.35 mmol)中之溶液在25℃下攪拌2小時。完成之後，濃縮反應，用碳酸氫鈉水溶液將pH值調節至7~8。濃縮反應並將所得混合物藉由用二氯甲烷/甲醇(95/5)溶離之矽膠急速層析法純化以得到550 mg (97.8 %)呈黃色油狀之(5*S*)-5-(羥甲基)-1-甲基-吡咯啶-2-酮。LC-MS: (ESI, *m/z*): 130.1 $[M+H]^+$

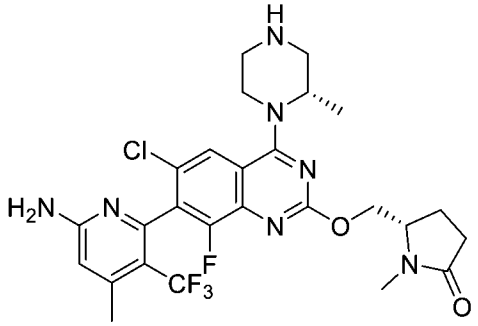
步驟4：(3*S*)-4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-2-[[(2*S*)-1-甲基-5-側氧基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0720】 在0℃下向(5*S*)-5-(羥甲基)-1-甲基-吡咯啶-2-酮(0.54 g，4.18 mmol)於四氫呋喃(8 mL)中之溶液中添加氫化鈉(292.65 mg，7.32 mmol，60%於礦物油中之分散液)並在25℃下攪拌1小時。接著添加(3*S*)-4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯

-2,8-二氟-喹唑啉-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(參見實例17a/17b之步驟9) (1.7 g，2.09 mmol)並在25℃下攪拌1小時。完成之後，將反應用水淬滅並用二氯甲烷萃取。接著將有機層合併，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(95/5)溶離之矽膠急速層析法純化以得到1.676 g (86.9%)呈黃色固體狀之(3*S*)-4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-2-[[(2*S*)-1-甲基-5-側氧基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS: (ESI, *m/z*): 922.3 $[M+H]^+$

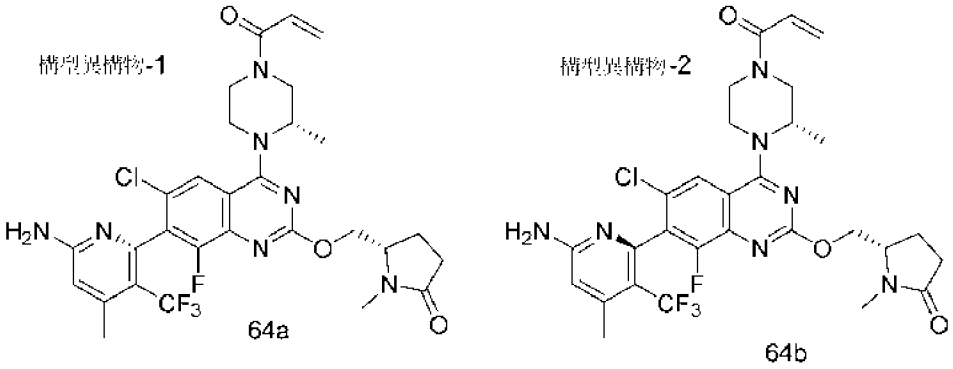
步驟5：(5*S*)-5-[[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-4-[(2*S*)-2-甲基哌嗪-1-基]喹唑啉-2-基]氧基甲基]-1-甲基-吡咯啶-2-酮



【0721】 將(3*S*)-4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-2-[[(2*S*)-1-甲基-5-側氧基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.63 g，1.77 mmol)於三氟乙酸(8 mL)中之溶液在50℃下攪拌24小時。完成之後，濃縮反應。用*N*,*N*-二異丙基乙胺將pH值調節至8。藉由逆相層析法純化殘餘物 - 管柱，C18矽膠；流動相，A：水，B：乙腈，B% (5%~ 70%，在30 min內)；偵測器，UV 254 nm以得到785 mg (76.1 %)呈淡黃色固體狀之(5*S*)-5-[[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-4-[(2*S*)-2-甲基哌嗪-1-基]喹唑啉-2-基]氧基甲基]-1-甲基-吡咯啶-2-酮。LC-MS: (ESI, *m/z*):

582.2 $[M+H]^+$

步驟6：(S)-5-((((S)-4-((S)-4-丙烯醯基-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啶-2-酮(**實例64a**)及(S)-5-((((R)-4-((S)-4-丙烯醯基-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啶-2-酮(**實例64b**) (2種構型異構物)



【0722】 在-78℃下向(5*S*)-5-[[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-4-[(2*S*)-2-甲基哌嗪-1-基]喹唑啉-2-基]氧基甲基]-1-甲基-吡咯啶-2-酮(463.0 mg，0.80 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(513.13 mg，3.98 mmol)於二氯甲烷(12 mL)中之溶液中添加丙烯醯氯(57.6 mg，0.6400 mmol)並在-78℃下攪拌1小時。完成之後，將反應用水淬滅並用二氯甲烷萃取。將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。藉由逆相層析法純化殘餘物 - 管柱，C18矽膠；流動相，A：水，B：乙腈，B% (5%~ 70%，在30 min內)；偵測器，UV 254 nm以得到251 mg呈白色固體狀之粗產物。藉由Prep-對掌性-HPLC分離非鏡像異構物之混合物 - 管柱，CHIRALPAK IE-3 0.46*5 cm 3 um；流動相，(Hex:二氯甲烷=3:1) (0.1%DEA):EtOH=50:50；偵測器，254 nm；流率，1.0 ml/min；溫度：25℃以得到96.5 mg (19.1%)呈白色固體狀之(S)-5-((((S)-4-((S)-4-丙烯醯

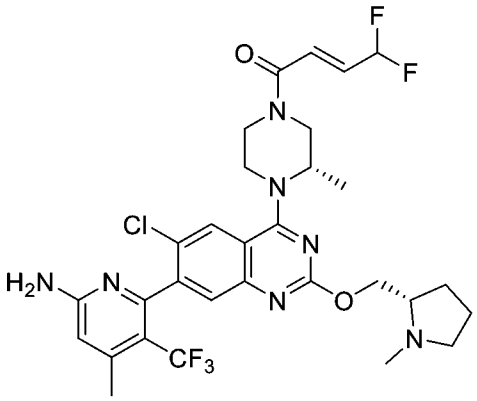
基-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啶-2-酮及95.1 mg (18.8%)呈白色固體狀之(S)-5-((((R)-4-((S)-4-丙烯醯基-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啶-2-酮。LC-MS: (ESI, *m/z*): 636.2 $[M+H]^+$

【0723】 **實例64a**：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 7.85 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.92-6.77 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.30 (dd, *J* = 16.8, 3.2 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.8, 8.8 Hz, 1H), 4.82-4.78 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 2H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.28-4.01 (m, 2H), 3.87-3.52 (m, 2H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.32-3.17 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.61-2.58 (m, 1H), 2.46 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 636.2 $[M+H]^+$ 對掌性HPLC: CHIRALPAK IE-3 (0.46*5 cm；3 um)；在254 nm下偵測；Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=50:50；流率= 1 mL/min；滯留時間：1.74 min (較快之峰)。

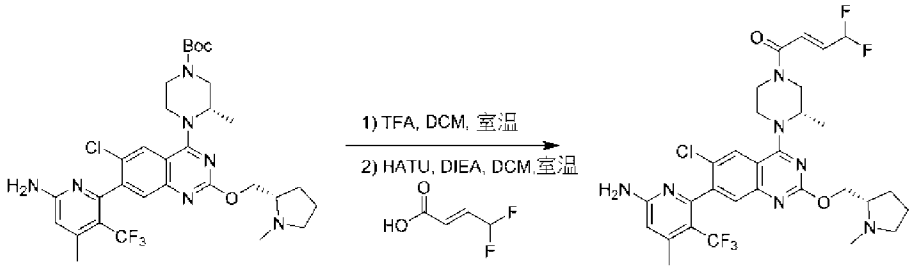
【0724】 **實例64b**：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 7.85 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.92-6.77 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.30 (dd, *J* = 16.8, 3.2 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* = 10.8, 8.8 Hz, 1H), 4.85-4.77 (m, 1H), 4.53-4.49 (m, 2H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.28-4.01 (m, 2H), 3.87-3.52 (m, 2H), 3.36-3.34 (m, 1H), 3.30-3.17 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.61-2.58 (m, 1H), 2.46 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 636.2 $[M+H]^+$ 對掌性HPLC: CHIRALPAK IE-3 (0.46*5 cm；3 um)；在254 nm下偵測；

Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=50:50；流率= 1 mL/min；滯留時間：3.48 min (較慢之峰)。

實例65：(*E*)-1-((*S*)-4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4,4-二氟丁-2-烯-1-酮



合成途徑

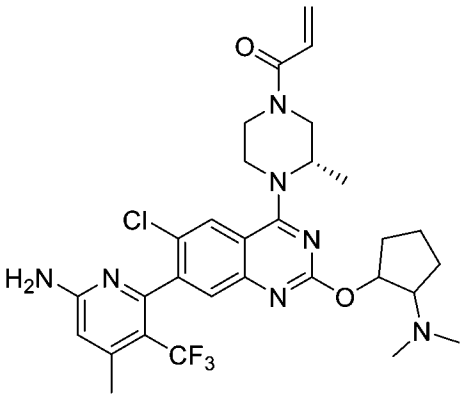


【0725】將(*S*)-4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(參見步驟3，實例61) (0.29 g，0.53 mmol)及三氟乙酸(0.6 mL，7.79 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液在25℃下攪拌1小時。完成之後，濃縮反應混合物。將所得混合物再溶解於二氯甲烷(3 mL)中並且添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.18 mL，1.05 mmol)、(*E*)-4,4-二氟丁-2-烯酸(0.07 g，0.58 mmol)及六氟磷酸2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-四甲基鎓(0.26 g，0.69 mmol)。在25℃下攪拌混合物1小時。完成之後，將所得溶液用水稀釋，用二氯甲烷萃取，經硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由

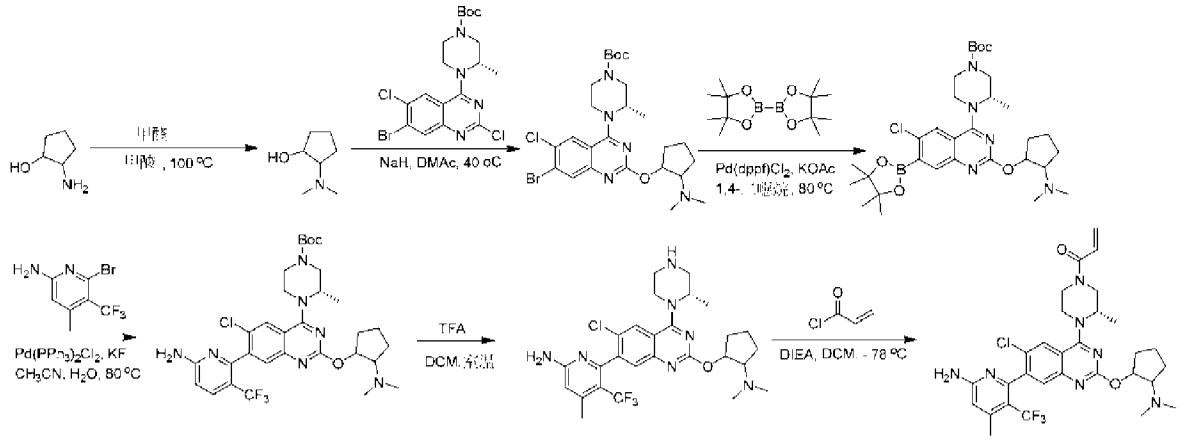
用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離之矽膠管柱純化以得到產物。將粗產物藉由Prep-HPLC純化以得到23 mg呈白色固體狀之(*E*)-1-((*S*)-4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4,4-二氟丁-2-烯-1-酮。LCMS: (ESI, *m/z*): 654.3 $[M+H]^+$。Prep-HPLC條件：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱；流動相，A：水，B：乙腈，B% (40%~ 62%，在7 min內)；偵測器，UV 220 nm。

【0726】 **實例65**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 7.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.23 - 7.08 (m, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.69 - 6.62 (m, 1H), 6.53 - 6.45 (m, 1H), 4.84-4.63 (m, 1H), 4.43 - 4.22 (m, 2H), 4.19 - 3.98 (m, 3H), 3.98-3.80 (m, 1H), 3.78 - 3.42 (m, 2H), 3.28 - 3.08 (m, 1H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 6H), 2.18 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.73 - 1.58 (m, 3H), 1.35 -1.23 (m, 3H)。

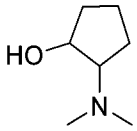
實例66：1-[(3S)-4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[2-(二甲基胺基)環戊氧基]喹唑啉-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



合成途徑

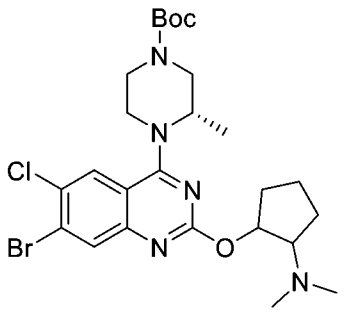


步驟1：2-(二甲基胺基)環戊-1-醇



【0727】在氮氣下，在室溫下向2-胺基環戊-1-醇(5.0 g，49.4 mmol)之溶液中添加甲酸(10 mL)。添加甲醛(2.8 g)並在100℃下攪拌反應2小時。將反應冷卻至室溫，用水稀釋並用碳酸氫鈉將溶液之pH值調節至9。用二氯甲烷萃取所得混合物，將有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮以得到呈黃色油狀之2-(二甲基胺基)環戊-1-醇(5 g，粗制)，其在未經純化下用於下一步。LC-MS: (ESI, *m/z*): 129.2 $[M+H]^+$。

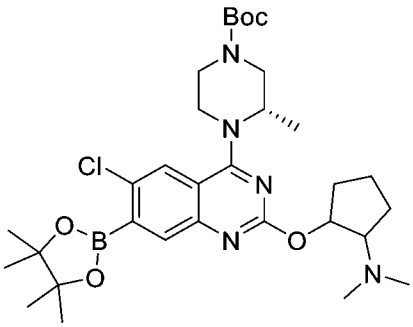
步驟2：(3S)-4-(7-溴-6-氯-2-((2-(二甲基胺基)環戊基)氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0728】在室溫下向2-(二甲基胺基)環戊-1-醇(1.0 g，7.7 mmol)於*N*,*N*-二甲基乙醯胺(30 mL)中之溶液中添加氫化鈉(584 mg，14.6 mmol，60%於礦物油中之分散液)。在室溫下攪拌所得溶液30分鐘。接著添加

(3*S*)-4-(7-溴-2,6-二氯-喹唑啉-4-基)-3-甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(**中間物5**) (2.0 g，4.2 mmol)並在40℃下攪拌2小時。將反應用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。接著將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/8)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之(3S)-4-(7-溴-6-氯-2-((2-(二甲基胺基)環戊基)氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2 g，3.52 mmol，產率83%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 568.9 $[M+H]^+$。

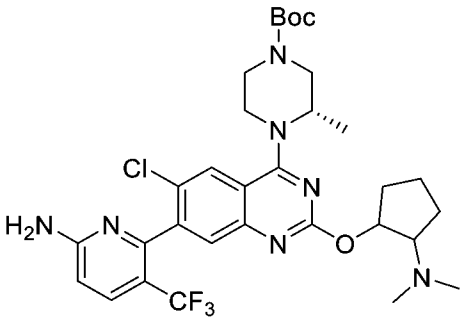
步驟3：(3S)-4-(6-氯-2-((2-(二甲基胺基)環戊基)氧基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0729】 在氮氣下將(3S)-4-(7-溴-6-氯-2-((2-(二甲基胺基)環戊基)氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.0 g，3.52 mmol)、雙(頻哪醇)二硼(8.0 g，31.3 mmol)、二氯[1,1-雙(二苯基膦)二茂鐵]鈀(II) (256 mg，0.35 mmol)及乙酸鉀(1400 mg，10.9 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液在80℃下攪拌2小時。將反應混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋並用水(3×100 mL)洗滌以得到呈黃色固體狀之(3S)-4-(6-氯-2-((2-(二甲基胺基)環戊基)氧基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1 g,1.6 mmol，產率5.2%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 616.0 $[M+H]^+$。

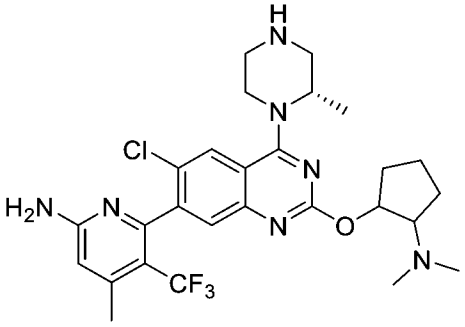
步驟4：(3S)-4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((2-(二甲基胺

基)環戊基)氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0730】 在氮氣下將(3S)-4-(6-氯-2-((2-(二甲基胺基)環戊基)氧基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1000 mg，1.8 mmol)、6-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(500 mg，1.9 mmol)、Pd(PPh3)2Cl2 (120 mg，0.2 mmol)及氟化鉀(300 mg，6.5 mmol)於乙腈(10 mL)及水(1 mL)中之溶液在80℃下攪拌3小時。用二氯甲烷(50 mL)稀釋反應混合物。將混合物經由矽藻土墊過濾並在真空下濃縮濾液。將殘餘物藉由用甲醇/二氯甲烷(1:13)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之(3S)-4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((2-(二甲基胺基)環戊基)氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(200 mg,0.2 mmol，產率14.5%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 650.1 $[M+H]^+$

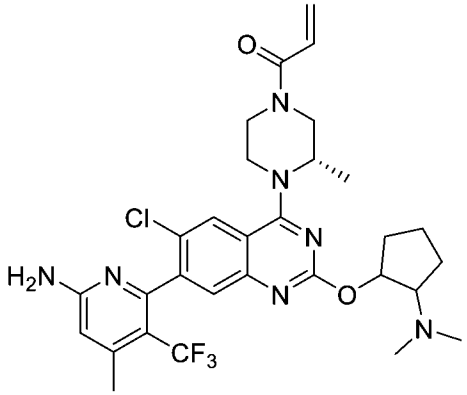
步驟5：6-[6-氯-2-[2-(二甲基胺基)環戊氧基]-4-[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0731】 將(3S)-4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((2-

(二甲基胺基)環戊基)氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.3 mmol)於2,2,2-三氟乙酸(5 mL)及二氯甲烷(20 mL)中之溶液在室溫下攪拌1小時。在真空下濃縮溶劑以得到呈黃色固體狀之6-[6-氯-2-[2-(二甲基胺基)環戊氧基]-4-[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(150 mg，0.3 mmol，產率79.5%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 564.1 $[M+H]^+$

步驟6：1-[(3S)-4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[2-(二甲基胺基)環戊氧基]喹唑啉-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

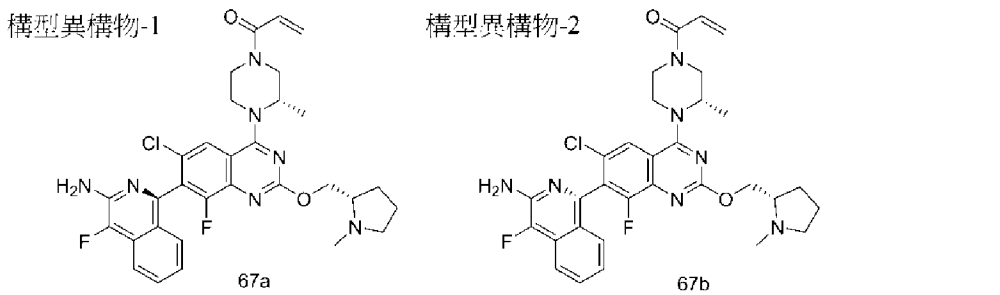


【0732】 在-78℃下向6-[6-氯-2-[2-(二甲基胺基)環戊氧基]-4-[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(250 mg，0.4 mmol)於二氯甲烷(5 mL)及DIEA (171 mg，1.3 mmol)中之溶液中添加丙烯醯氯(32 mg，0.3 mmol)並持續1小時。在真空下濃縮溶劑。將殘餘物藉由Pre_HPLC純化以得到呈白色固體狀之1-[(3S)-4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[2-(二甲基胺基)環戊氧基]喹唑啉-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(32 mg，0.1 mmol，產率11.6%)。

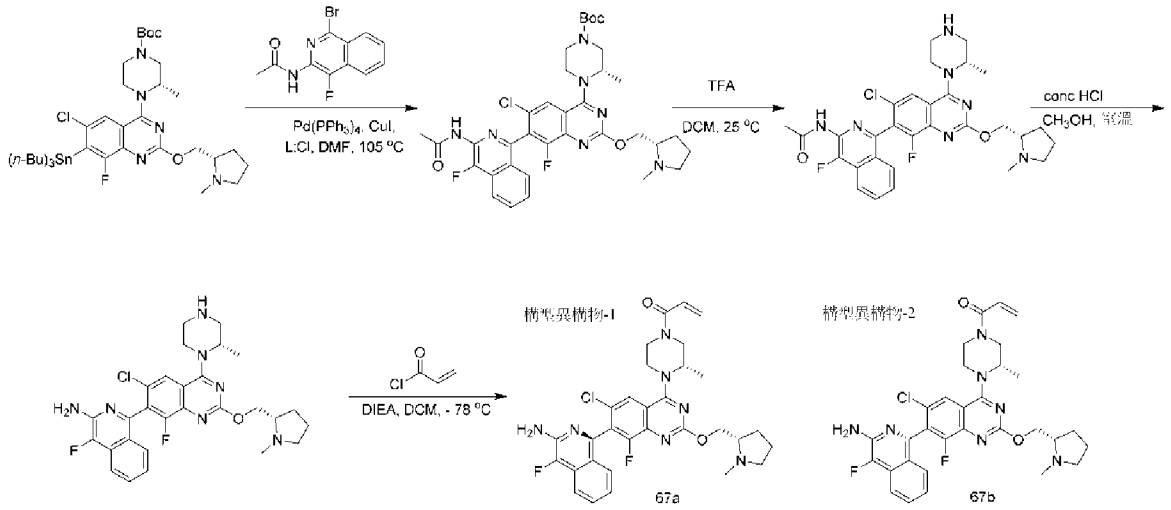
【0733】 **實例66**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.93 (s, 1H), 7.42 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.89 – 6.80 (m, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.19 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.40 (s,

1H), 4.70 (s, 1H), 4.40 – 4.19 (m, 1H), 4.15 – 3.89 (m, 2H), 3.62 – 3.40 (m, 2H), 3.25 – 3.05 (m, 2H), 2.40 – 2.25 (m, 8H), 2.13 – 1.97 (m, 3H), 1.68 – 1.52 (s, 4H), 1.39 – 1.25 (m, 3H)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 618.2 $[M+H]^+$

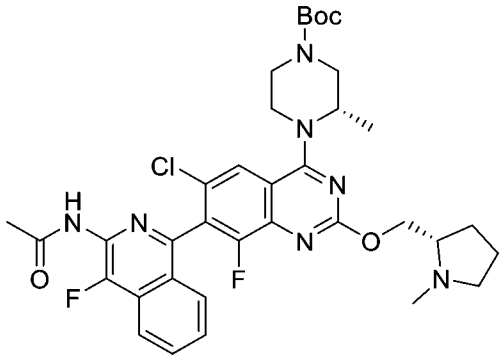
實例67a及67b：1-((S)-4-((R)-7-(3-胺基-4-氟異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例67a**)及1-((S)-4-((S)-7-(3-胺基-4-氟異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例67b**) (2種構型異構物)



合成途徑

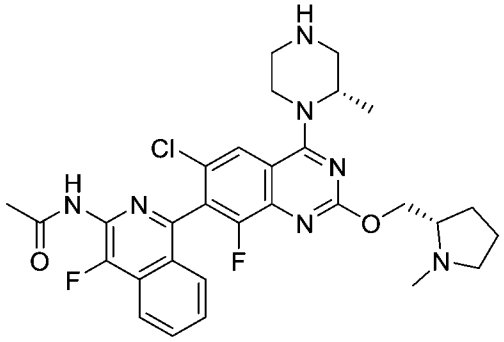


步驟1：(3*S*)-4-(7-(3-乙醯胺基-4-氟異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



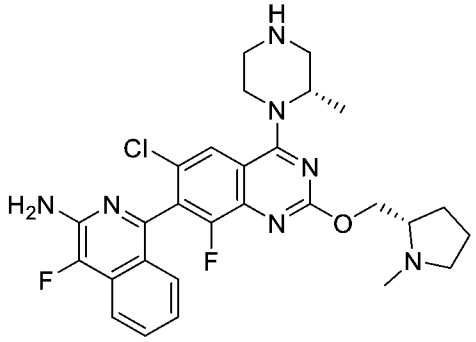
【0734】 在氮氣下將(*S*)-4-(6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-7-(三丁基錫烷基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(參見實例63a/63b，步驟2) (138.0 mg，0.18 mmol)、*N*-(1-溴-4-氟-3-異喹啉基)乙醯胺(50.0 mg，0.18 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0) (102.0 mg，0.09 mmol)、碘化銅(I)(17.0 mg，0.09 mmol)及氯化鋰(19.0 mg，0.4400 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液在105℃下攪拌16小時。完成之後，過濾反應，將濾液用乙酸乙酯稀釋並用水洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(92:8)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色油狀之(3*S*)-4-(7-(3-乙醯胺基-4-氟異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(60 mg，0.08 mmol，產率48.8%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 696.3 $[M+H]^+$

步驟2：*N*-(1-(6-氯-8-氟-4-((*S*)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-氟異喹啉-3-基)乙醯胺



【0735】 將(3*S*)-4-(7-(3-乙醯胺基-4-氟異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(800.0 mg，1.15 mmol)於2,2,2-三氟乙酸(10 mL)及二氯甲烷(10 mL)中之溶液在25℃下攪拌1小時。完成之後，濃縮反應並將所得殘餘物藉由用甲醇/水(3:7)溶離之C18凝膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之*N*-(1-(6-氯-8-氟-4-((*S*)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-氟異喹啉-3-基)乙醯胺(500 mg，0.83 mmol，產率73%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 596.2 $[M+H]^+$

步驟3：1-(6-氯-8-氟-4-((*S*)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-氟異喹啉-3-胺

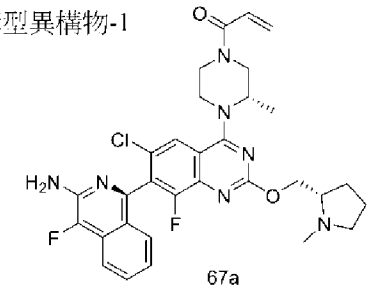


【0736】 將*N*-(1-(6-氯-8-氟-4-((*S*)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-氟異喹啉-3-基)乙醯胺(400.0 mg，0.67 mmol)於甲醇(20 mL)及氫氯酸(1 mL，10 mmol)中之溶液在25℃下攪拌16小時。完成之後，在真空下濃縮溶液。將粗產物1-(6-氯-8-氟-4-((*S*)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-氟異喹啉-3-胺(350 mg，0.63 mmol，產率94.1%)在未經純化下直接用於下一步。LC-MS: (ESI, *m/z*): 554.3 $[M+H]^+$

步驟4：1-((S)-4-((R)-7-(3-胺基-4-氟異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例**

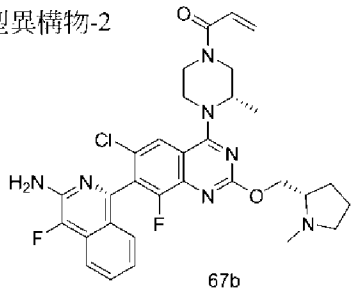
67a)及1-((S)-4-((S)-7-(3-胺基-4-氟異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例67b**) (2種構型異構物)

構型異構物-1



67a

構型異構物-2



67b

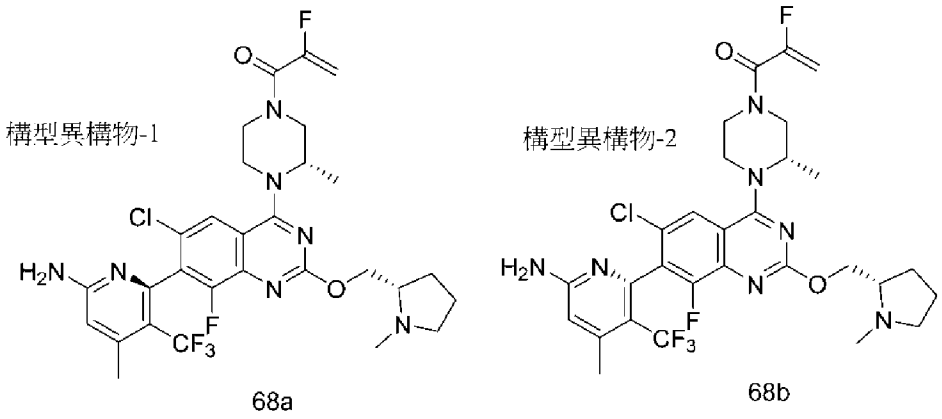
【0737】 將1-(6-氯-8-氟-4-((*S*)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-氟異喹啉-3-胺(220.0 mg，0.4000 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(1 mL，5.74 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液在-78℃下攪拌5分鐘。接著添加丙烯醯氯(36.0 mg，0.4000 mmol)並在-78℃下再攪拌反應30分鐘。濃縮反應並將殘餘物藉由用乙腈/水(7:3)溶離之C18凝膠急速層析法純化以得到粗產物。藉由對掌性-Prep-HPLC純化產物 - 管柱：CHIRALPAK IC, 2*25 cm，5um；流動相A：Hex:DCM=1:1(10 mM NH_3-MeOH)—HPLC，流動相B：EtOH—HPLC；流率：17 mL/min以得到呈白色固體狀之1-((S)-4-((R)-7-(3-胺基-4-氟異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(36.9 mg，0.060 mmol，產率15.3%)及呈白色固體狀之1-((S)-4-((S)-7-(3-胺基-4-氟異喹啉-1-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(41.4 mg，0.068 mmol，產率17.1%)。

【0738】 **實例67a**：LC-MS: (ESI, *m/z*): 608.2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.01-7.74 (m, 2H), 7.73-7.60 (m, 1H), 7.40-

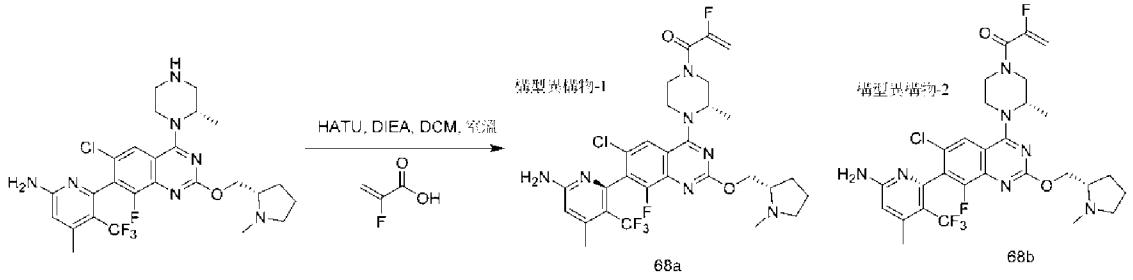
7.30 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 6.75-7.00 (m, 1H), 6.33 (s, 2H), 6.22-6.09 (m, 1H), 5.74 (dd, *J* = 2.4, 10.5 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.42-3.95 (m, 5H), 3.87-3.37 (m, 2H), 3.29-3.02 (m, 1H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.68-2.54 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.70-1.52 (m, 3H), 1.38-1.25 (m, 3H)。對掌性HPLC：CHIRALPAK IC-3 (0.46*5 cm；3 um)；在254 nm下偵測；(正己烷/二氯甲烷 = 1/1)(0.1%二乙胺)/乙醇= 1/1；流率 = 1.0 mL/min；滯留時間：1.4 min (較快之峰)。

【0739】 **實例67b**：LC-MS: (ESI, *m/z*): 608.2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.05-7.75 (m, 2H), 7.73-7.53 (m, 1H), 7.51-7.30 (m, 1H), 7.27-7.10 (m, 1H), 7.00-6.6.63 (m, 1H), 6.33 (s, 2H), 6.22-6.15 (d, *J* = 21, 1H), 5.74 (dd, *J* = 2.4, 10.5 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.42-3.95 (m, 5H), 3.87-3.37 (m, 2H), 3.29-3.02 (m, 1H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.68-2.54 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.01-1.87 (m, 1H), 1.80-1.53 (m, 3H), 1.33-1.17 (m, 3H)。對掌性HPLC：CHIRALPAK IC-3 (0.46*5 cm；3 um)；在254 nm下偵測；(正己烷/二氯甲烷 = 1/1)(0.1%二乙胺) /乙醇= 1/1；流率 = 1.0 mL/min；滯留時間：2.4 min (較慢之峰)。

實例68a及68b：1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮(**實例68a**)及1-((S)-4-((S)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮 (**實例68b**) (2種構型異構物)



合成途徑



【0740】 將6-[6-氯-8-氟-4-[(2*S*)-2-甲基哌嗪-1-基]-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-7-基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(參見步驟11，實例17) (450.0 mg，0.79 mmol)、2-氟丙烯酸(64.21 mg，0.71 mmol)、HATU (451.85 mg，1.19 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(408.8 mg，3.17 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液在25℃下攪拌1小時。完成之後，將反應用二氯甲烷稀釋並用水洗滌。接著將有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由逆相層析法純化殘餘物 - 管柱，C18矽膠；流動相，A：水，B：乙腈，B% (5%~ 70%，在30 min內)；偵測器，UV 254 nm以得到150 mg呈白色固體狀之1-[(3*S*)-4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]-2-氟-丙-2-烯-1-酮。藉由Prep-HPLC直接純化粗產物 - 管柱，XBridge Prep C18 OBD管柱19*15 mm 5 umC-0013；流動相，A：10 mmol HCOOH於水中，B：ACN及B% (51%~73%，在7 min內)；偵測

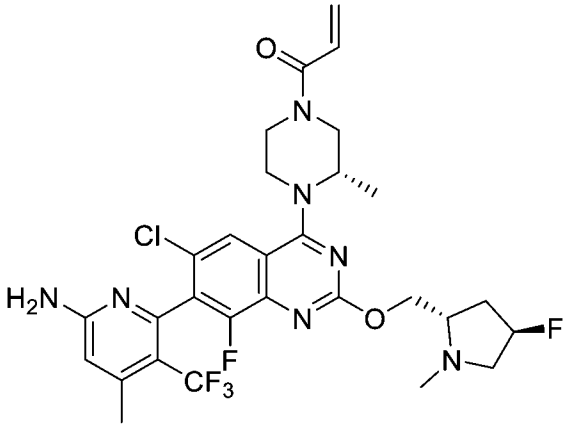
器，UV 254 nm以得到呈白色固體狀之粗產物(130 mg)。藉由Prep-對掌性-HPLC分離非鏡像異構物之混合物 - 管柱，CHIRALPAK IC-3 0.45*5 cm 3 um；流動相，(Hex:二氯甲烷=3:1)(0.1%DEA):EtOH=50:50；偵測器，254 nm；流率，1.0 ml/min；溫度：25℃以得到32 mg (6.3%)呈白色固體狀之1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮(在1.01 min時)及48 mg (9.5 %)呈白色固體狀之1-((S)-4-((S)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮(在1.41 min時)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 640.2 $[M+H]^+$

【0741】 **實例68a**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.81 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.37-5.20 (m, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.39 (dd, *J* = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 4.18-4.11 (m, 3H), 4.11-3.93 (m, 1H), 3.91-3.69 (m, 2H), 3.20-3.03 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.60-2.57 (m, 1H), 2.37-2.35 (m, 6H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 640.2 $[M+H]^+$ 對掌性HPLC：CHIRALPAK IC-3 (0.46*5 cm；3 um)；在254 nm下偵測；Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=50:50；流率= 1 mL/min；滯留時間：1.00 min (較快之峰)。

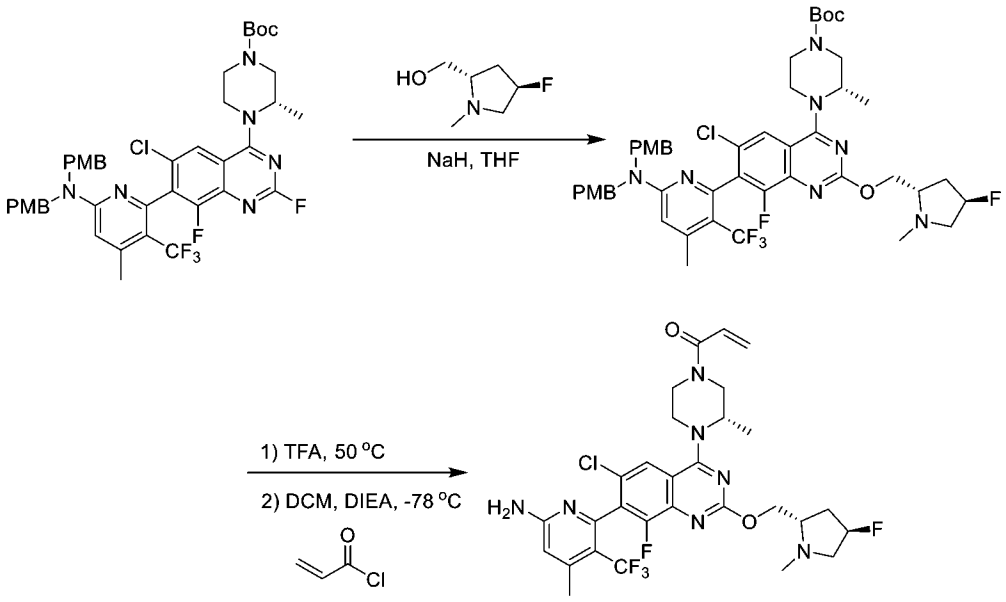
【0742】 **實例68b**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.79 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.37-5.19 (m, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.37 (dd, *J* = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 4.18-4.01 (m, 3H), 4.01-3.79 (m, 1H), 3.79-3.66 (m, 2H), 3.31-3.03 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.59-2.56 (m, 1H),

2.37-2.35 (m, 6H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 640.2 $[M+H]^+$ 對掌性HPLC：CHIRALPAK IC-3 (0.46*5 cm；3 um)；在254 nm下偵測；Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=50:50；流率= 1 mL/min；滯留時間：1.41 min (較慢之峰)。

實例69：1-[(3S)-4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-2-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

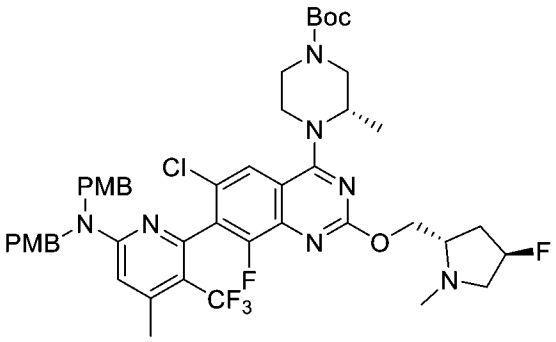


合成途徑



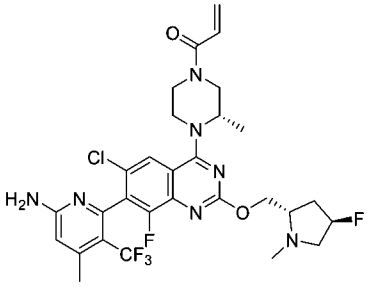
步驟1：(3S)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-

3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0743】 在室溫下向[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲醇(300 mg，2.2 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液中添加氫化鈉(206 mg，1.9 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液30分鐘。接著添加(3S)-4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2,8-二氟-喹唑啉-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(參見實例17a/17b之步驟9) (1.6 g，1.9 mmol)並在室溫下再攪拌1小時。用水淬滅反應。用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取所得溶液並且合併有機層。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(30%)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之(3S)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(900 mg，0.8 mmol，產率44.4%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 926.4 $[M+H]^+$

步驟2：1-[(3S)-4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-2-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

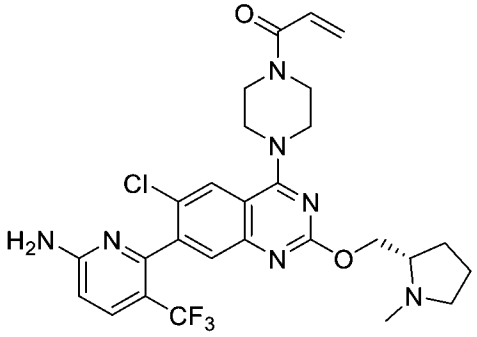


【0744】將(3S)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(900 mg，0.9 mmol)於2,2,2-三氟乙酸(10 mL)中之溶液在50℃下攪拌5小時。濃縮反應以得到呈黃色固體狀之6-[6-氯-8-氟-2-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(500 mg，0.7 mmol，產率79%)。接著，在-78℃下向6-[6-氯-8-氟-2-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(500 mg，0.7 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(1.2 g，2.7 mmol)於二氯甲烷 (30 mL)中之溶液中添加丙烯醯氯(70 mg，0.7 mmol)。在-78℃下攪拌所得溶液1小時，用水淬滅並用二氯甲烷(3×100 mL)萃取。將有機層合併，濃縮，並且藉由Prep-HPLC純化殘餘物 - 管柱，CHIRALPAK IC-3 0.46*5 cm 3 um；流動相，(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=50:50；偵測器，254 nm；流率，1.0 ml/min；溫度：25℃以得到呈白色固體狀之1-[(3S)-4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-2-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(53 mg，0.1 mmol，產率9.5%) (在1.058 min時)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 640.2 $[M+H]^+$

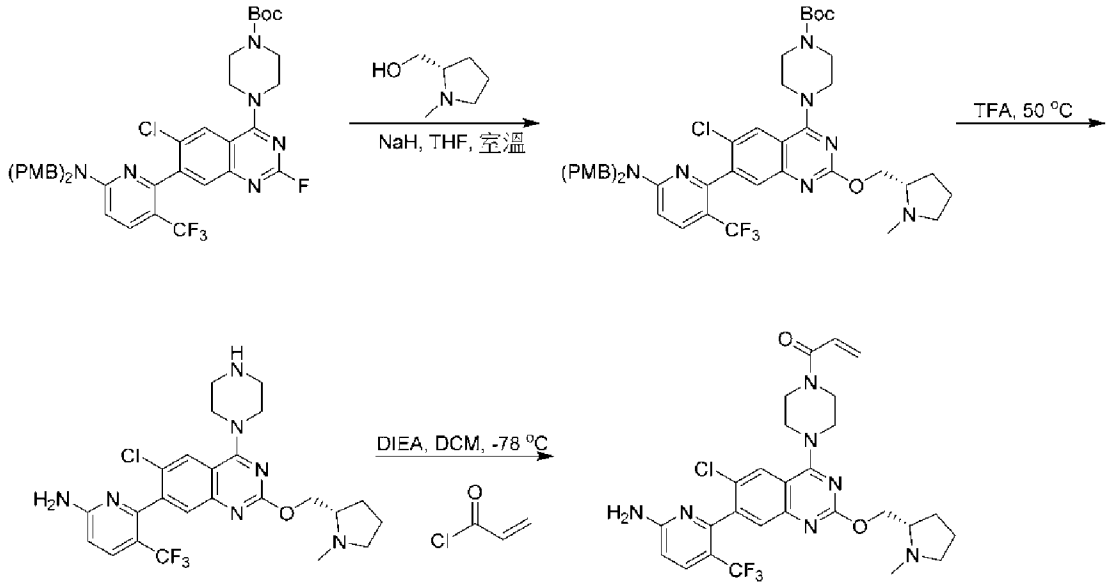
【0745】**實例69**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.80 (s, 1H), 6.85 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.25 – 6.12 (m, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 56.6 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.51 – 4.19 (m, 3H), 4.19 – 3.91 (m, 2H), 3.61 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.45 (m, *J* = 25.6, 11.5, 5.3 Hz, 1H), 3.25 – 3.02 (m, 1H), 2.93 (dd, *J* = 10.1, 5.3 Hz, 1H),

2.42 – 2.34 (m, 7H), 2.24 – 2.05 (m, 1H), 1.92 (m, *J* = 33.7, 14.9, 10.0, 6.0 Hz, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

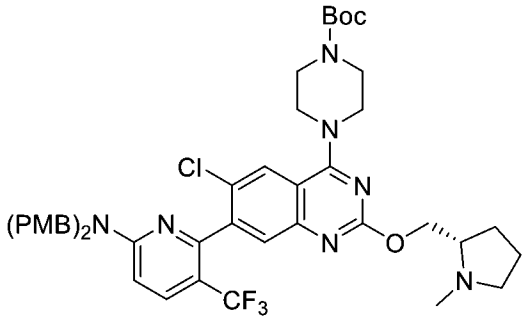
實例70：(*S*)-1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



合成途徑

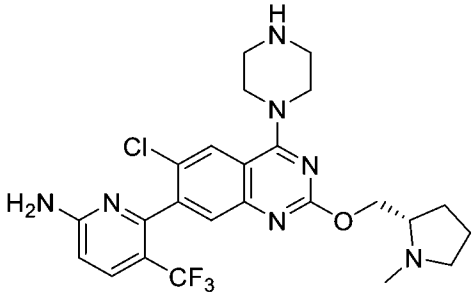


步驟1：(*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0746】 向*N*-甲基-1-脯胺醇 (45.0 mg，0.39 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加氫化鈉(22.0 mg，0.54 mmol, 60%於礦物油中之分散液)並在25℃下攪拌混合物5分鐘。接著添加4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**(中間物3)** (200.0 mg，0.26 mmol)並在25℃下攪拌1小時。將反應溶液用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。接著將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(7/3)溶離之矽膠急速層析法純化以得到(*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(210 mg，0.24 mmol，產率93.4%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 862.2 $[M+H]^+$

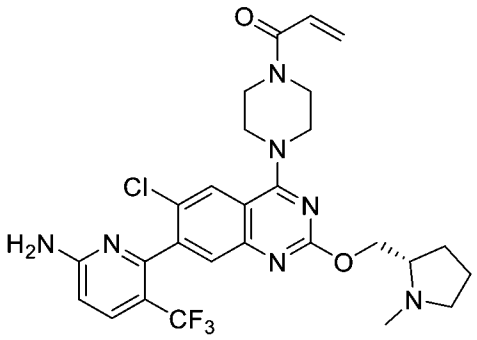
步驟2：(*S*)-6-(6-氯-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0747】 將(*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(200.0 mg，0.2300 mmol)於三氟乙酸(5 mL)中之溶液在50℃下攪拌2小時。完成之後，在真空下濃縮溶劑。將殘餘物藉由用乙腈/水(7/3)溶離之C18凝膠急速層析法純化以得到呈黃色油狀之(*S*)-6-(6-氯-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(90 mg，0.17 mmol，產率74.3%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 522.2 $[M+H]^+$

步驟3：(*S*)-1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-甲基吡咯

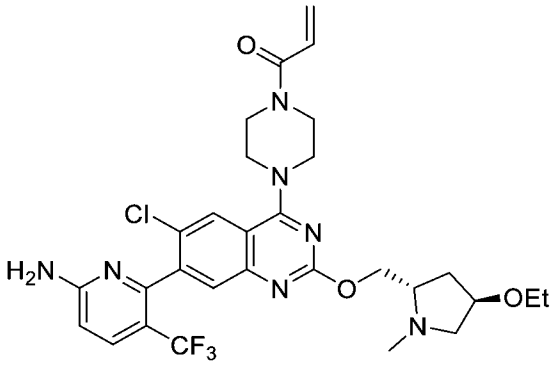
啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



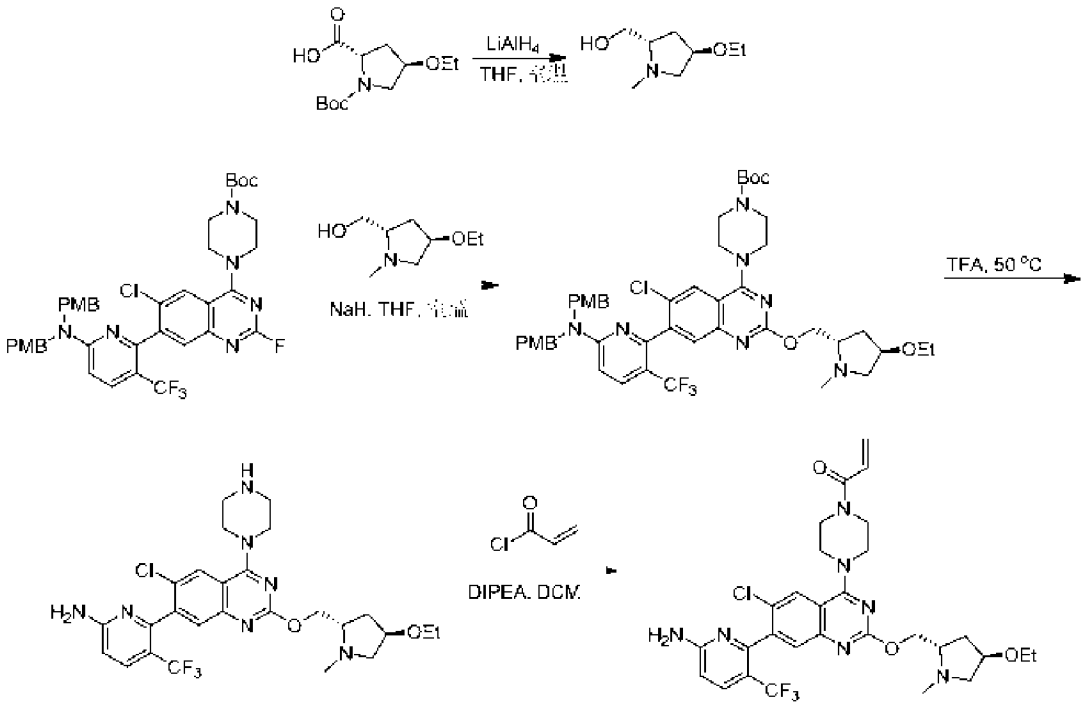
【0748】 將(*S*)-6-(6-氯-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(100.0 mg，0.19 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(1.0 mL，5.74 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在-78℃下攪拌5分鐘。接著添加丙烯醯氯(17.0 mg，0.19 mmol)並在-78℃下攪拌30分鐘。完成之後，在真空下濃縮溶劑。藉由Prep-HPLC純化粗產物以得到呈白色固體狀之(*S*)-1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(19.3 mg，0.034 mmol，產率17.5%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 576.2 $[M+H]^+$

【0749】 **實例70**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.82 (dd, *J* = 10.0, 16.4 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 4.36 – 4.33 (m, 1H), 4.19 – 4.15 (m, 1H), 3.85 – 3.77 (m, 8H), 2.96 – 2.95 (m, 1H), 2.68 – 2.65 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.19 – 2.13 (m, 1H), 1.97 – 1.88 (m, 1H), 1.68 – 1.60 (m, 3H)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 576.2 $[M+H]^+$。

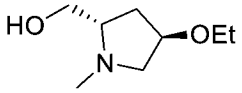
實例71：1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((2*S*,4*R*)-4-乙氧基-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



合成途徑

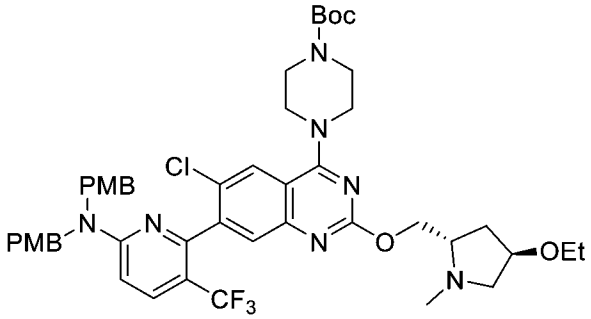


步驟1：((2*S*,4*R*)-4-乙氧基-1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇



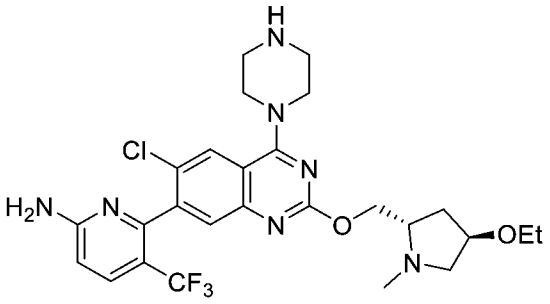
【0750】 將(2*S*,4*R*)-1-第三丁氧羰基-4-乙氧基-吡咯啶-2-甲酸(600.0 mg，2.31 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液在室溫下攪拌5分鐘。接著添加氫化鋁鋰(352.0 mg，9.26 mmol)並在25℃下攪拌6小時。將反應用水淬滅並用水及乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮以得到呈黃色油狀之((2*S*,4*R*)-4-乙氧基-1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇(150 mg，粗制)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 160.1 $[M+H]^+$

步驟2：4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((2*S*,4*R*)-4-乙氧基-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



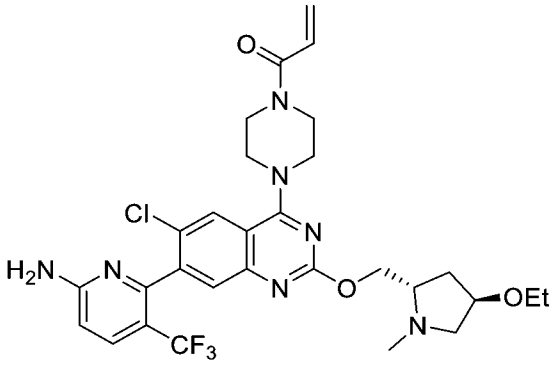
【0751】向((2*S*,4*R*)-4-乙氧基-1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇(84.0 mg，0.53 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加氫化鈉(21.6 mg，0.54 mmol，60%於礦物油中之分散液)且在25℃下攪拌混合物30分鐘。接著添加4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(**中間物3**) (200.0 mg，0.26 mmol)並在25℃下攪拌6小時。將反應用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。接著將有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(4/1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((2*S*,4*R*)-4-乙氧基-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(160 mg，0.18 mmol，產率67.7%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 906.4 $[M+H]^+$

步驟3：6-(6-氯-2-(((2*S*,4*R*)-4-乙氧基-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0752】 將4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((2*S*,4*R*)-4-乙氧基-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(150.0 mg，0.17 mmol)於三氟乙酸(20 mL)中之溶液在50℃下攪拌6小時。濃縮反應並且將殘餘物藉由用乙腈/水(7/3)溶離之C18急速層析法純化以得到呈灰白色固體狀之6-(6-氯-2-(((2*S*,4*R*)-4-乙氧基-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(80 mg，0.14 mmol，產率85.4%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 566.2 $[M+H]^+$

步驟4：1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((2*S*,4*R*)-4-乙氧基-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

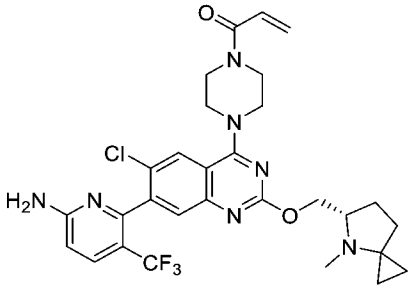


【0753】 基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(70.1 mg，0.12 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(48.1 mg，0.37 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在-78℃下攪拌5分鐘。接著將丙烯醯氯(12.0 mg，0.13 mmol)逐滴添加至反應系統中並在-78℃下攪拌30分鐘。完成之後，將反應用水淬滅並濃縮。將殘餘物藉由Prep-HPLC純化以得到呈白色固體狀之1-(4-(7-(6-

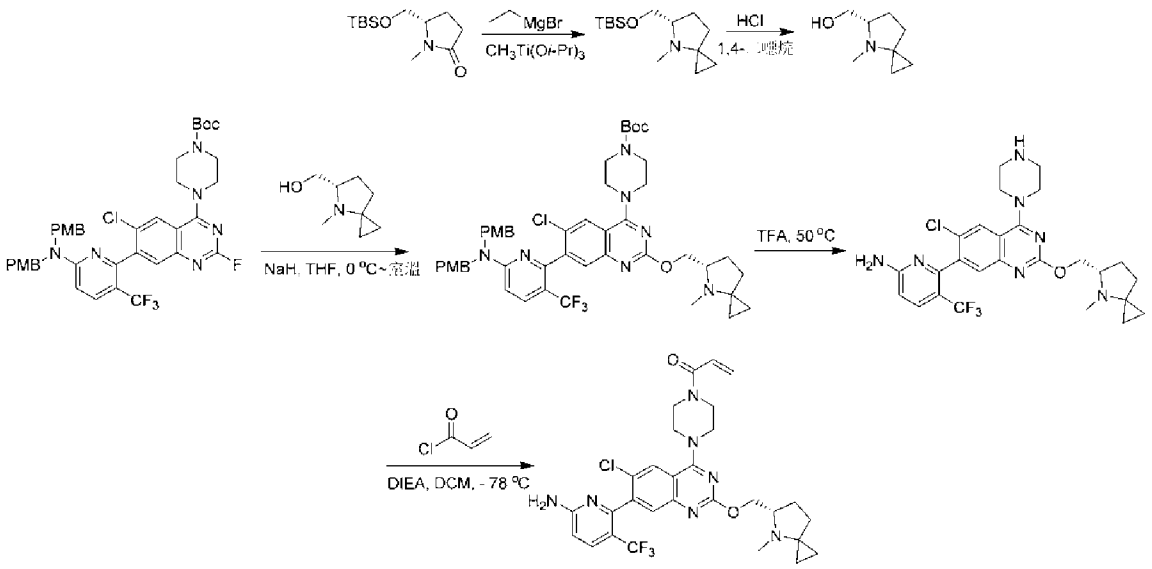
胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((2S,4R)-4-乙氧基-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(32.9 mg，0.053 mmol，產率42.9%)。

【0754】 **實例71**：^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.09 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.89 – 6.77 (m, 1H), 6.71 – 6.66 (m, 1H), 6.31 – 6.25 (m, 1H), 5.86 – 5.75 (m, 1H), 4.52 – 4.48 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.98 (s, 4H), 3.93 (s, 4H), 3.56 – 3.36 (m, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.56 – 2.47 (m, 1H), 2.12 (s, 1H), 2.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。LC-MS: (ESI, m/z): 620.3 $[M+H]^+$。

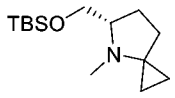
實例72：(*S*)-1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((4-甲基-4-氮雜螺[2.4]-庚烷-5-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



合成途徑

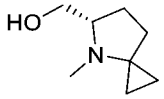


步驟1：(*S*)-5-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-甲基-4-氮雜螺[2.4]庚烷



【0755】 在氮氣下，在25℃下向(*S*)-5-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啶-2-酮(參見實例64a及64b之步驟2) (3.0 g，12.32 mmol)於四氫呋喃(40 mL)中之溶液中添加$CH_3Ti(Oi\text{-}Pr)_3$ (13.96 g，49.3 mmol)。攪拌所得溶液0.5小時。在0℃下添加乙基溴化鎂(13.14 g，98.6 mmol)並在25℃下攪拌6小時。完成之後，將溶液用水淬滅並用二氯甲烷萃取。收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用石油醚/乙酸乙酯(7/1)溶離之矽膠管柱上以得到呈黃色油狀之(*S*)-5-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-甲基-4-氮雜螺[2.4]庚烷(1.5 g，5.87 mmol，產率47.6%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 256.2 $[M+H]^+$

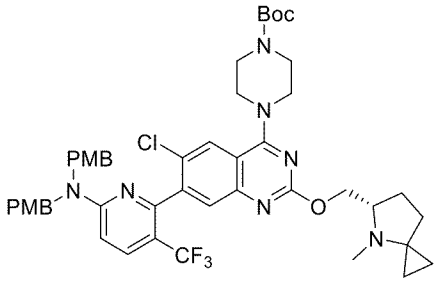
步驟2：(*S*)-(4-甲基-4-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)甲醇



【0756】 將(*S*)-5-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-甲基-4-氮雜螺[2.4]庚烷(1.4 g，5.48 mmol)於HCl/1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液在50℃下攪拌6小時。完成之後，將溶液用水淬滅並用二氯甲烷萃取。收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物施加於用石油醚/乙酸乙酯(5/1)溶離之矽膠管柱上以得到呈黃色油狀之(*S*)-(4-甲基-4-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)甲醇(300 mg，2.12 mmol，產率38.8%)。LC-MS: (ESI, m/z): 142.1 [M+H]+

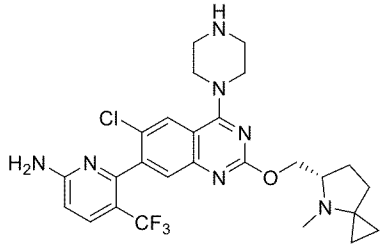
步驟3：(S)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((4-甲基-4-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三

丁酯



【0757】 將(*S*)-(4-甲基-4-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)甲醇(148.0 mg，1.05 mmol)及氫化鈉(60%) (50.0 mg，2.08 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液在25℃下攪拌0.5小時。接著添加4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(**中間物3**) (200.0 mg，0.26 mmol)並在25℃下攪拌6小時。完成之後，將溶液用水淬滅並用二氯甲烷萃取。收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用石油醚/乙酸乙酯(8/1)溶離之矽膠管柱上以得到呈黃色固體狀之(*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((4-甲基-4-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(96 mg，0.11 mmol，產率41.5%)。LC-MS: (ESI, m/z): 888.5 $[M+H]^+$

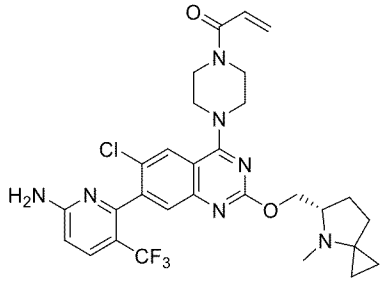
步驟4：(*S*)-6-(6-氯-2-((4-甲基-4-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0758】 將(*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((4-甲基-4-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(80.0 mg，0.09 mmol)於2,2,2-三氟乙酸(10 mL)中之溶液在

50℃下攪拌5小時。完成之後，將溶液用水淬滅並用二氯甲烷萃取。收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於用二氯甲烷/甲醇(7/1)溶離之矽膠管柱上以得到(*S*)-6-(6-氯-2-((4-甲基-4-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(40 mg，0.073 mmol，產率81.1%)。LC-MS: (ESI, m/z): 548.2 $[M+H]^+$

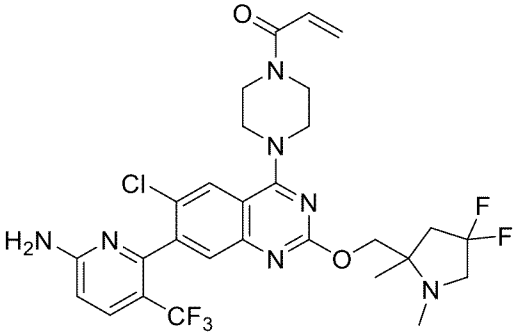
步驟5：(*S*)-1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((4-甲基-4-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



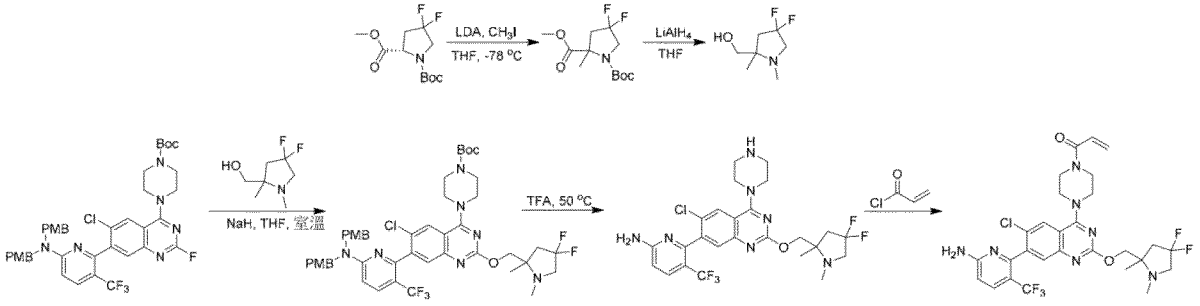
【0759】將(*S*)-6-(6-氯-2-((4-甲基-4-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(30.0 mg，0.05 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(22.0 mg，0.17 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在-78℃下攪拌5分鐘。接著添加丙烯醯氯(5.0 mg，0.06 mmol)並在-78℃下攪拌0.5小時。完成之後，將溶液用水淬滅並用二氯甲烷萃取。收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。藉由Prep-HPLC純化殘餘物以得到呈白色固體狀之(*S*)-1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((4-甲基-4-氮雜螺[2.4]庚烷-5-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(10.8 mg，0.018 mmol，產率32.8%)。LC-MS: (ESI, m/z): 602.3 $[M+H]^+$。Prep-HPLC條件：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱；流動相，A：水，B：乙腈，B% (40%~ 62%，在7 min內)；偵測器，UV 220 nm。

【0760】 **實例72**：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.72 – 6.50 (m, 2H), 6.48 – 6.23 (m, 1H), 5.89 – 5.68 (m, 1H), 5.03-4.82 (m, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.02 – 3.73 (m, 8H), 3.17 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 1H),1.89-1.72 (m, 2H), 0.91 (s, 1H), 0.67 (s, 1H), 0.52 (s, 1H), 0.31 (s, 1H)。

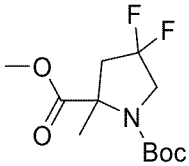
實例73：1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((4,4-二氟-1,2-二甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



合成途徑



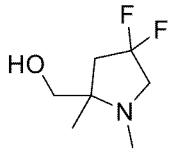
步驟1：4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1,2-二甲酸1-(第三丁酯) 2-甲酯



【0761】 在氮氣下將(*2S*)-4, 4-二氟吡咯啶-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯(3.0 g，11.31 mmol)及二異丙胺鋰(6.8 mL，13.57 mmol，2M於四氫呋喃中)於四氫呋喃(25 mL)中之溶液在-78℃下攪拌0.5小時。將碘甲烷

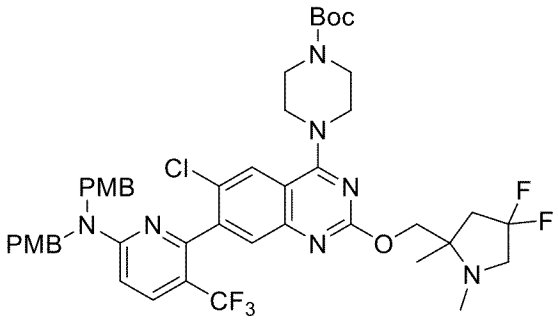
(2.09 g，14.7 mmol)逐滴添加至反應系統中並在-78℃下攪拌5小時。完成之後，將溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。獲得所需粗產物4, 4-二氟-2-甲基吡咯啶-1,2-二甲酸1-(第三丁酯)2-甲酯(2.6 g，9.3097 mmol，產率82.3%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 280.1 $[M+H]^+$

步驟2：(4, 4-二氟-1,2-二甲基吡咯啶-2-基)甲醇



【0762】 將4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1,2-二甲酸1-(第三丁酯)2-甲酯(2.5 g，8.95 mmol)於四氫呋喃(25 mL)中之溶液在25℃下攪拌0.5小時。接著將氫化鋁鋰(1.36 g，35.81 mmol)添加至反應系統中並在25℃下攪拌5小時。完成之後，將溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，經無水硫酸鈉乾燥並濃縮以得到粗產物(4,4-二氟-1,2-二甲基-吡咯啶-2-基)甲醇(1.3 g，7.87 mmol，產率87.9%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 166.1 $[M+H]^+$

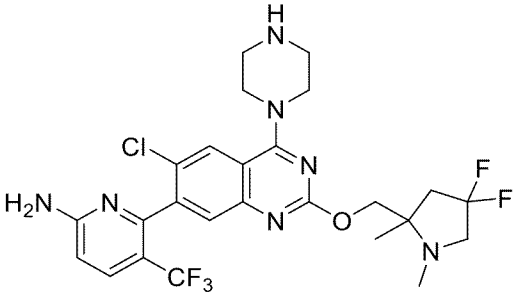
步驟3：4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((4,4-二氟-1,2-二甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0763】 將(4,4-二氟-1,2-二甲基-吡咯啶-2-基)甲醇(130.0 mg，

0.79 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液在25℃下攪拌0.5小時。添加氫化鈉 (19.0 mg，0.79 mmol)並在25℃下攪拌0.5小時，接著添加4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**(中間物3)** (400.0 mg，0.52 mmol)並在25℃下攪拌5小時。完成之後，將溶液用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(9:1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((4,4-二氟-1,2-二甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(286 mg，0.31 mmol，產率60.1%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 912.4 $[M+H]^+$

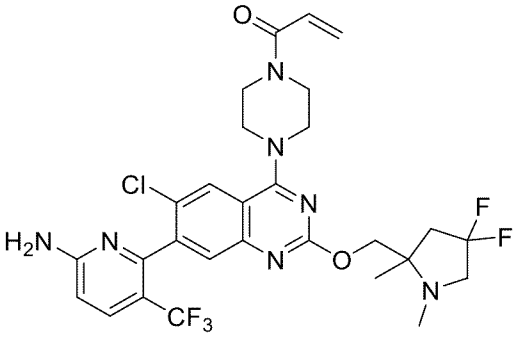
步驟4：6-(6-氯-2-((4,4-二氟-1,2-二甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0764】 將4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((4,4-二氟-1,2-二甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(276.0 mg，0.30 mmol)於2,2,2-三氟乙酸(25 mL)中之溶液在50℃下攪拌8小時。完成之後，將溶液用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(97:3)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之6-(6-氯-2-((4,4-二氟-1,2-二甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(120 mg，0.21 mmol，產率69.4%)。LC-MS:

(ESI, m/z): 572.2 $[M+H]^+$

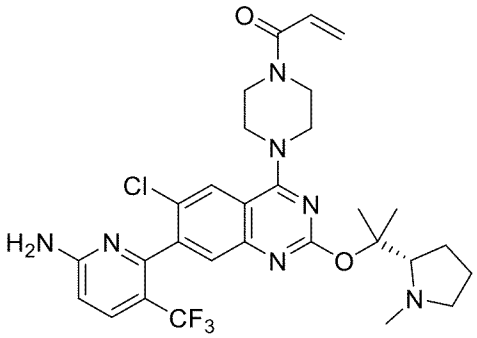
步驟5：1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((4,4-二氟-1,2-二甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



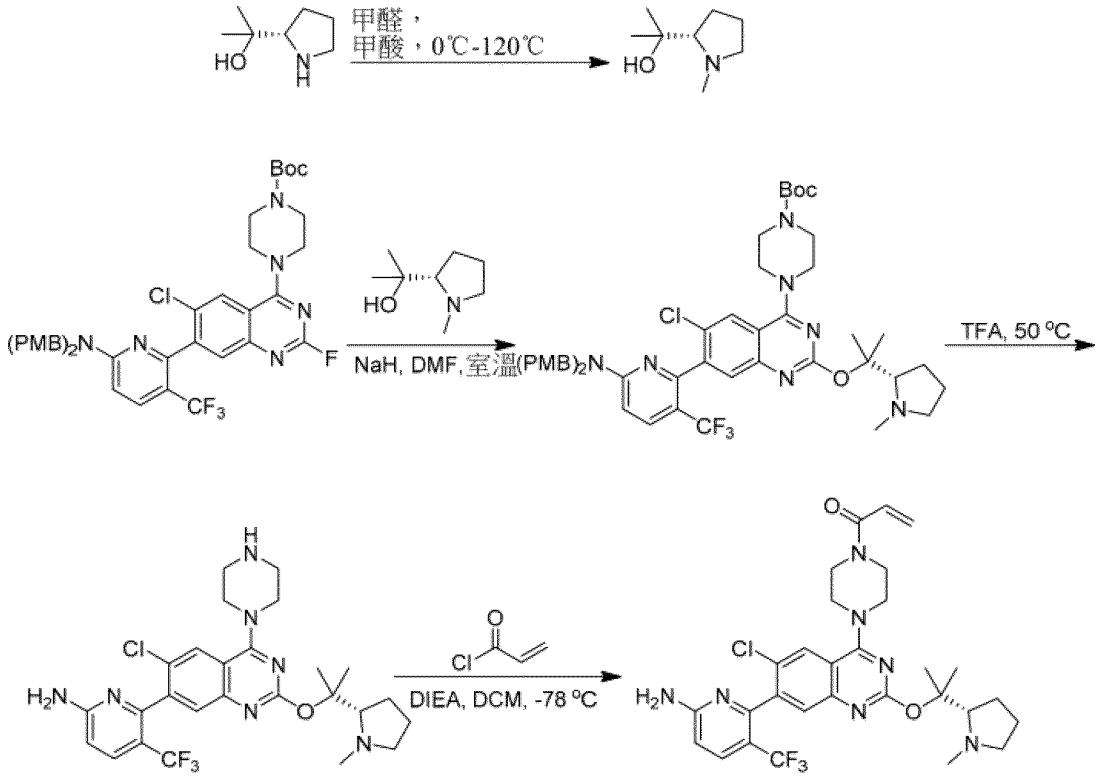
【0765】將6-(6-氯-2-((4,4-二氟-1,2-二甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(110.0 mg，0.19 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(75.0 mg，0.58 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在-78℃下攪拌5分鐘。接著將丙烯醯氯(18.0 mg，0.20 mmol)逐滴添加至反應系統中並在-78℃下攪拌30分鐘。完成之後，將溶液用水淬滅並用二氯甲烷萃取。收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由Prep-HPLC純化以得到呈白色固體狀之1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((4,4-二氟-1,2-二甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(54.5 mg，0.09 mmol，產率45.3%)。

【0766】**實例73**：LC-MS: (ESI, m/z): 626.2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.09 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.91-6.75 (m, 1H), 6.70 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.34-6.18 (m, 1H), 5.86-5.74 (m, 1H), 4.49-4.31 (m, 2H), 4.06-3.84 (m, 8H), 3.43-3.32 (m, 1H), 3.22-3.01 (m, 1H), 2.69-2.45 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.30-2.12 (m, 1H), 1.26 (s, 3H)。

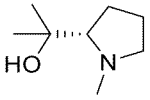
實例74：1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[1-甲基-1-[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]乙氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



合成途徑



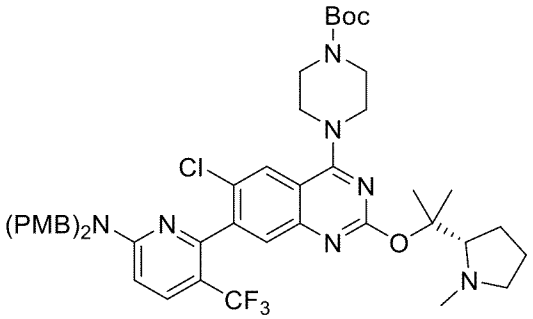
步驟1：2-[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]丙-2-醇



【0767】在0℃下將2-[(2*S*)-吡咯啶-2-基]丙-2-醇(1.0 g，7.74 mmol)添加至0.2 mL甲酸中，繼之添加0.15 mL 40%甲醛水溶液。接著在120℃下回流混合物24小時。完成之後，用5N氫氯酸酸化混合物，並蒸發。將殘餘物溶於最少量之水中，用氫氧化鈉使其飽和，並用氯仿萃取。

將經合併之萃取物經碳酸鉀乾燥，並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(96/4)溶離之矽膠急速層析法純化以得到510 mg (46%)呈黃棕色固體狀之2-[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]丙-2-醇。LC-MS: (ESI, *m/z*): 144.3 $[M+H]^+$

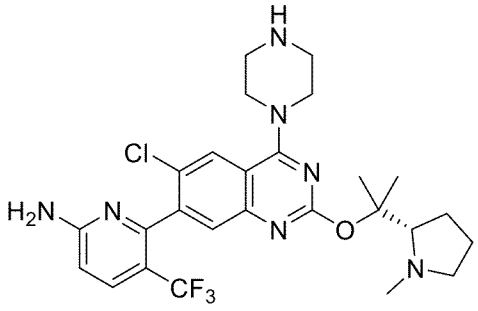
步驟2：(S)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((2-(1-甲基吡咯啶-2-基)丙烷-2-基)氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0768】 在0℃下向2-[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]丙-2-醇(112.01 mg，0.78 mmol) 於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(22 mL)中之溶液中添加氫化鈉(125.13 mg，3.13 mmol，60%於礦物油中之分散液)並在25℃下攪拌1小時。接著添加4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(**中間物3**) (300.0 mg，0.39 mmol)並在25℃下攪拌1小時。完成之後，將所得溶液用水淬滅並用二氯甲烷萃取。接著將有機層合併，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(4%)溶離之矽膠急速層析法純化以得到105 mg (30.2%)呈白色固體狀之(S)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((2-(1-甲基吡咯啶-2-基)丙烷-2-基)氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS: (ESI, *m/z*): 890.4 $[M+H]^+$

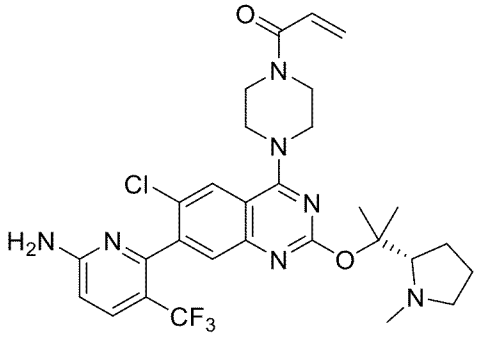
步驟3：(S)-6-(6-氯-2-((2-(1-甲基吡咯啶-2-基)丙烷-2-基)氧基)-4-(哌嗪-

1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0769】 將(S)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((2-(1-甲基吡咯啶-2-基)丙烷-2-基)氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(96.0 mg，0.11 mmol)於三氟乙酸(21 mL，0.11 mmol)中之溶液在50℃下攪拌5小時。完成之後，濃縮反應。將粗產物用於下一反應。LC-MS: (ESI, *m/z*): 550.4 $[M+H]^+$

步驟4：1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[1-甲基-1-[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]乙氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

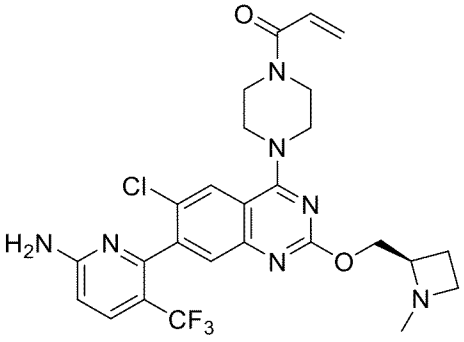


【0770】 在-78℃下向(S)-6-(6-氯-2-((2-(1-甲基吡咯啶-2-基)丙烷-2-基)氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(59.0 mg，0.11 mmol)及*N,N-二異丙基乙胺(*55.35 mg，0.43 mmol)於二氯甲烷(19 mL)中之溶液中添加丙烯醯氯(6.8 mg，0.08 mmol)並在-78℃下攪拌1小時。完成之後，將所得溶液用水淬滅並用二氯甲烷萃取。Then 將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。藉由逆相層析法純化殘餘物 - 管柱，C18矽膠；流動相，A：水，B：乙腈，B% (5%~ 70%，在30 min

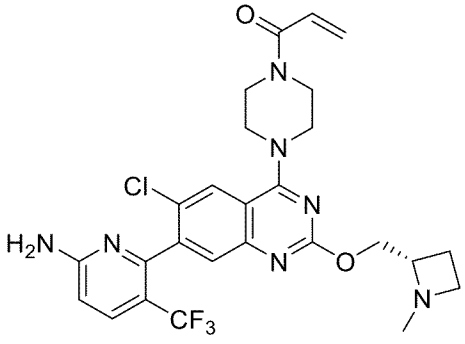
內)；偵測器，UV 254 nm以得到粗產物。藉由Prep-HPLC直接純化粗產物 - 管柱，XBridge Prep C18 OBD管柱19*15 mm 5 umC-0013；流動相，A：10 mmol 碳酸氫銨於水中，B：ACN及B% (51%~73%，在7 min內)；偵測器，UV 254 nm以得到8 mg (12.3%)呈白色固體狀之1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[1-甲基-1-[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]乙氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮。LC-MS: (ESI, *m/z*): 604.4 $[M+H]^+$。

【0771】 **實例74**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.00 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.88-6.78 (m, 3H), 6.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 16.4, 2.0 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 3.83-3.79 (m, 8H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.98-2.96 (m, 1H), 2.37 (d, *J* = 9.6 Hz, 3H), 2.29-2.24 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.71-1.58 (m, 3H), 1.57-1.52 (m, 6H)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 604.4 $[M+H]^+$。

實例75a及75b：(*R*)-1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-甲基氮雜環丁烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例75a**)及(*S*)-1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-甲基氮雜環丁烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例75b**)

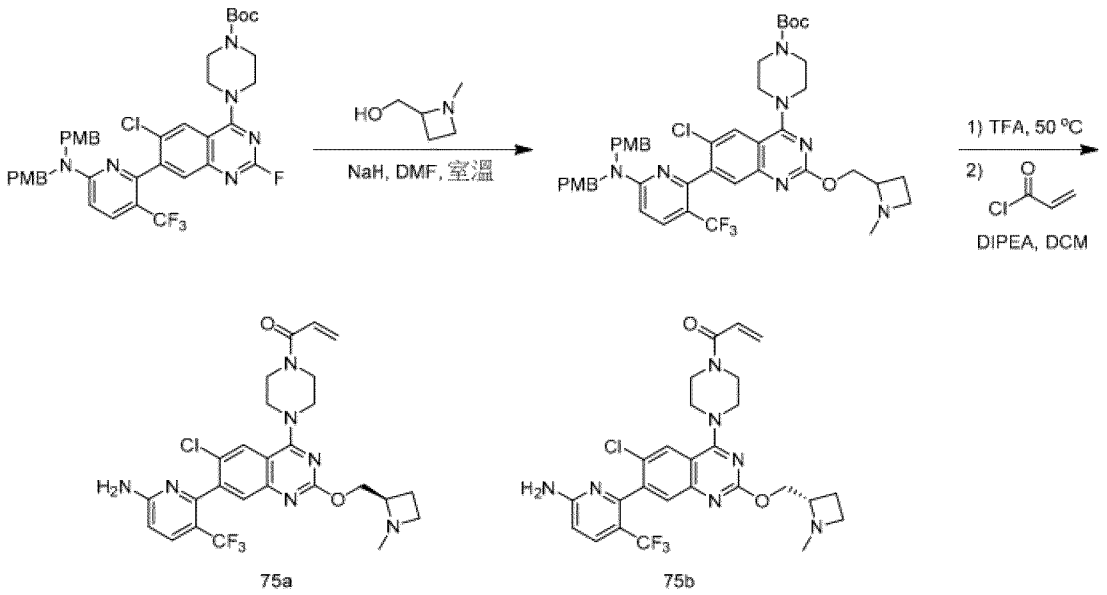


75a

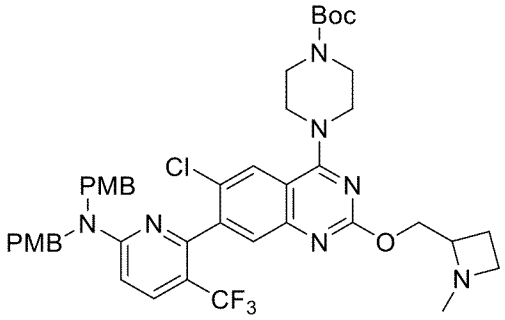


75b

合成途徑

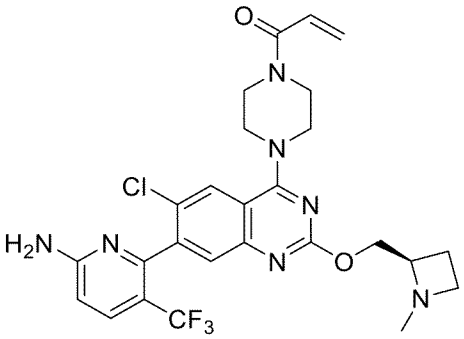


步驟1：4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[(1-甲基氮雜環丁烷-2-基)甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯

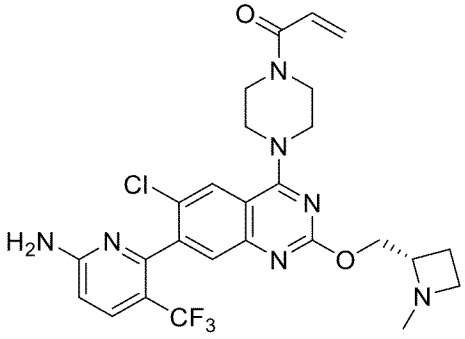


【0772】 將(1-甲基氮雜環丁烷-2-基)甲醇(39.5 mg，0.3 mmol)及氫化鈉(純度60%) (23.4 mg，0.5 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液在0℃下攪拌30分鐘。接著添加4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**(中間物3)** (150.0 mg，0.2 mmol)並在室溫下攪拌2小時。完成之後，用飽和氯化銨淬滅反應。用乙酸乙酯萃取所得溶液並且合併有機層。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色液體狀之4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[(1-甲基氮雜環丁烷-2-基)甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(120.0 mg，0.1 mmol，產率72%)。LC-MS: (ESI, m/z): 848.3 $[M+H]^+$

步驟2：(*R*)-1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-甲基氮雜環丁烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例75a**)及(*S*)-1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-甲基氮雜環丁烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例75b**)



75a



75b

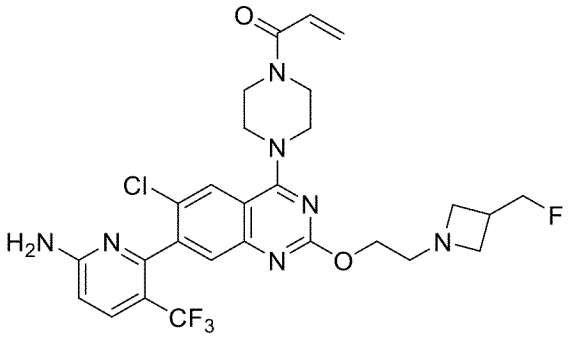
【0773】 將4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[(1-甲基氮雜環丁烷-2-基)甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(100.0 mg，0.1 mmol)於三氟乙酸(2.6 mL，35.3 mmol)中之溶液在50℃下攪拌12小時。完成之後，濃縮反應。將所得混合物再溶於二氯甲烷(1 mL)中並且依次添加*N,N*-二異丙基乙胺(76.1 mg，0.5 mmol)及丙烯醯氯(17.8 mg，0.2 mmol)。在-78℃下攪拌反應0.5小時。將所得溶液用水淬滅並用二氯甲烷萃取。收集有機層，濃縮並藉由用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到粗產物。藉由Prep-HPLC純化粗產物 - 管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30×150 mm 5 um；流動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，流動相B：ACN；流率：60 mL/min；以得到呈無色油狀之非鏡像異構物。藉由Prep-對掌性-HPLC分離非鏡像異構物 (管柱：CHIRALPAK IE-3, 4.6*50 mm 3 um；流動相A：(Hex :DCM=3:1)(0.1%DEA): IPA=80:20)以得到呈白色固體狀之(*R*)-1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-甲基氮雜環丁烷-2-基)

甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例75a**) (6.1 mg，0.01 mmol，產率5.5%)及呈白色固體狀之(*S*)-1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-甲基氮雜環丁烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例75b**) (6.6 mg，0.01 mmol，產率6%)。

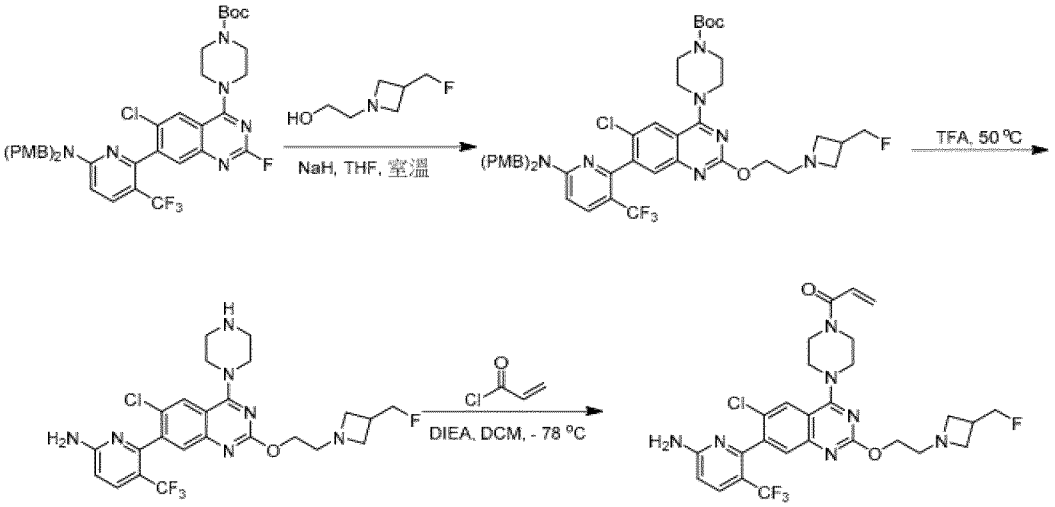
【0774】 **實例75a**：LC-MS: (ESI, *m/z*): 562.2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.82 (dd, *J* = 16.5, 10.2 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.85 – 3.77 (m, 8H), 2.82 – 2.72 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.02 – 1.93 (m, 2H), 1.26 – 1.23 (m, 2H)。對掌性HPLC：管柱：CHIRALPAK IE-3, 4.6*50 mm 3 um；在254 nm下偵測；(Hex :DCM=3:1)(0.1%DEA): IPA=80:20；流率：1 mL/min；滯留時間：3.723 min；(較快之峰)。

【0775】 **實例75b**：LC-MS: (ESI, *m/z*): 562.2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.91 – 6.78 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.85 – 3.77 (m, 8H), 2.78 – 2.70 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.01 – 1.87 (m, 2H), 1.26 – 1.23 (m, 2H)。對掌性HPLC：管柱：CHIRALPAK IE-3, 4.6*50 mm 3 um；在254 nm下偵測；(Hex :DCM=3:1)(0.1%DEA): IPA=80:20；流率：1 mL/min；滯留時間：4.650 min；(較慢之峰)。

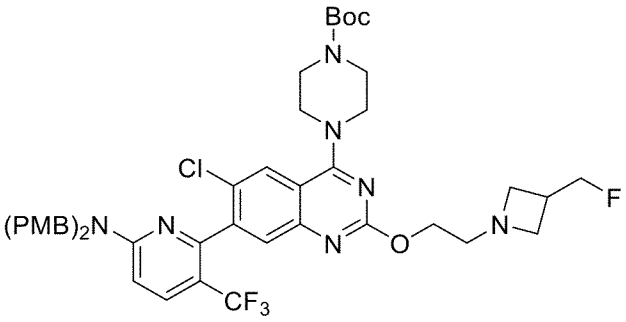
實例76：1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



合成途徑



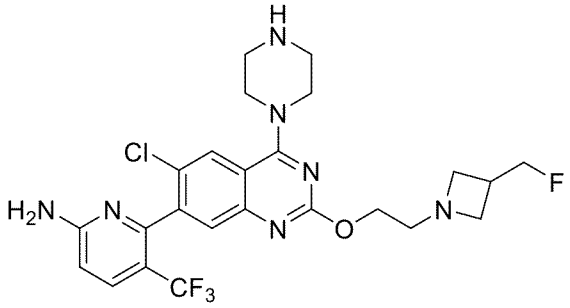
步驟1：4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0776】添加2-[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]乙醇(70.0 mg，0.5300 mmol)及氫化鈉(20.0 mg，0.5 mmol，純度60%)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液並在25℃下攪拌5分鐘。接著添加4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**(中間物3)** (200.0 mg，0.26 mmol)並在25℃下攪拌30分鐘。完成之後，

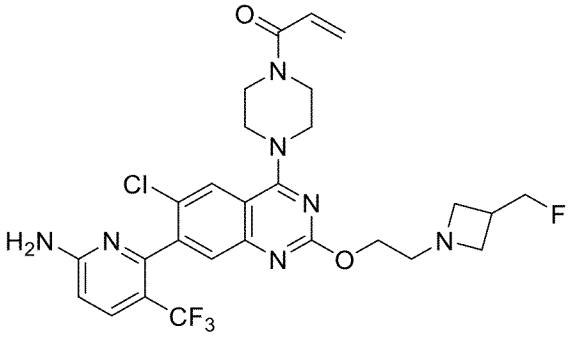
在真空下濃縮溶液以得到粗產物。將粗產物直接用於下一步。LC-MS: (ESI, *m/z*): 880.3 $[M+H]^+$

步驟2：6-(6-氯-2-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0777】 將4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(241.0 mg，0.27 mmol)於2,2,2-三氟乙酸(10 mL)中之溶液在50℃下攪拌2小時。完成之後，濃縮反應。將殘餘物藉由用甲醇/水(25:75)溶離之C18凝膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之6-(6-氯-2-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(140 mg，0.25 mmol，產率94.7%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 540.2 $[M+H]^+$

步驟3：1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

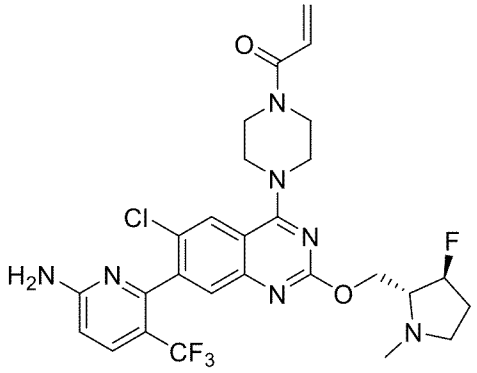


【0778】 將6-(6-氯-2-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)-4-

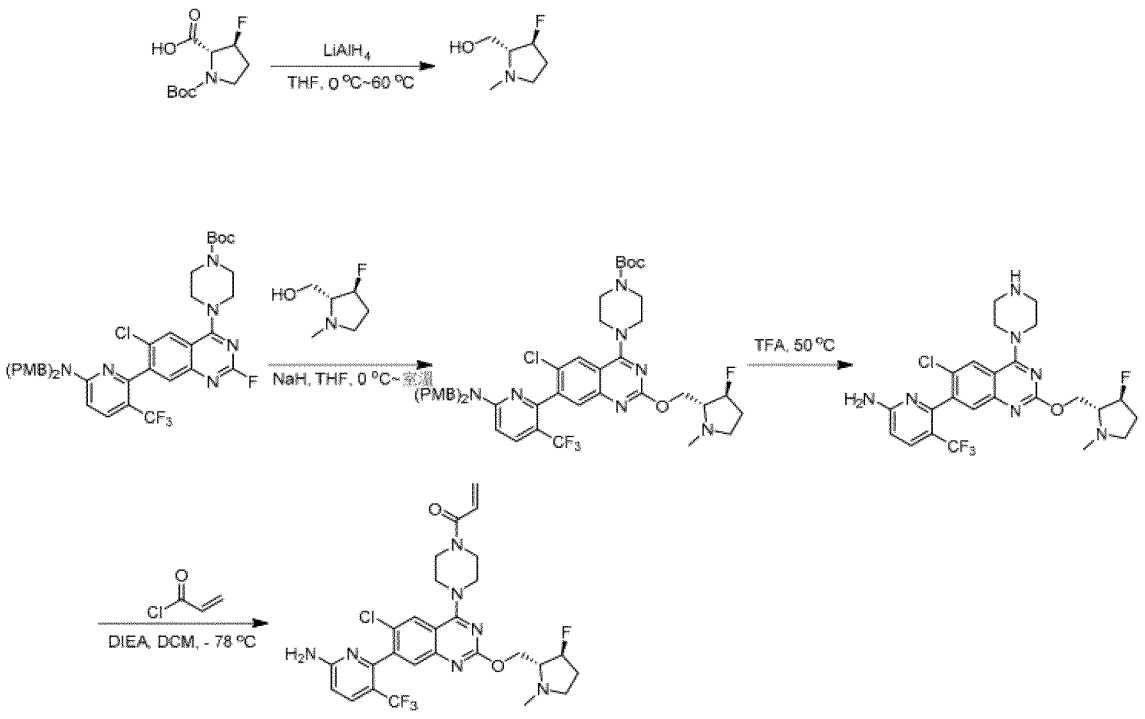
(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(140.0 mg，0.26 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.09 mL，0.52 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在-78℃下攪拌5分鐘。接著添加丙烯醯氯(24.0 mg，0.27 mmol)並在-78℃下攪拌1小時。完成之後，濃縮反應。將殘餘物藉由用乙腈/水(25:75)溶離之C18凝膠急速層析法純化以得到粗產物。藉由Prep-HPLC純化粗產物 - 管柱：Xselect CSH OBD管柱 30*150 mm 5 um, n；流動相A：水(0.1%FA)，流動相B：ACN；流率：60 mL/min以得到呈白色固體狀之1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮甲酸鹽(16.8 mg，0.026 mmol，產率10.1%)。

【0779】 **實例76**：LC-MS: (ESI, *m/z*): 594.2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.00-6.67 (m, 3H), 6.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 2.1, 16.5 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 2.1, 10.5 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.31-4.15 (m, 2H), 3.93-3.70 (m, 8H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.83-2.66 (m, 3H)。

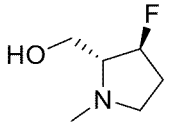
實例77：1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2R, 3S)-3-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



合成途徑

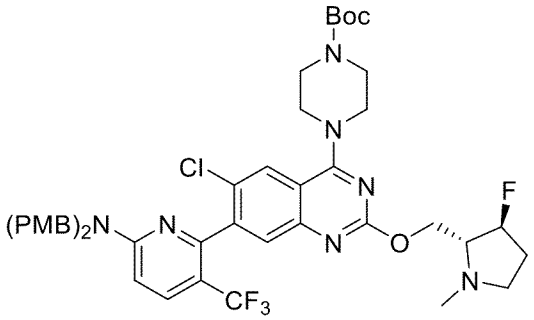


步驟1：[(2*R*, 3*S*)-3-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲醇



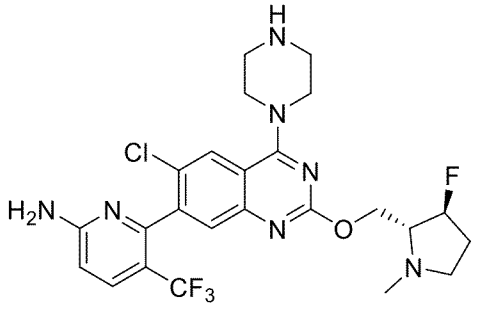
【0780】在0℃下將氫化鋁鋰(146.63 mg，3.86 mmol)添加至(2R,3S)-1-第三丁氧羰基-3-氟-吡咯啶-2-甲酸(450.0 mg，1.93 mmol)於四氫呋喃(18 mL)中之溶液中。接著加熱反應至60℃並持續1.5小時。冷卻反應並用水淬滅，過濾並濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(96/4)溶離之矽膠急速層析法純化以得到80 mg (31%)呈黃色油狀之[(*2R, 3S*)-3-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲醇。LC-MS: (ESI, *m/z*): 134.3 $[M+H]^+$。

步驟2：4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*R*,3*S*)-3-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0781】 在0℃下向[(2R,3S)-3-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲醇(138.85 mg，1.04 mmol)於四氫呋喃(12 mL)中之溶液中添加氫化鈉(166.84 mg，4.17 mmol)。將反應溫至25℃並攪拌1小時。接著添加4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(**中間物3**) (400.0 mg，0.52 mmol)並在25℃下攪拌1小時。完成之後，將反應用水淬滅並用二氯甲烷萃取。將有機層合併，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(1/1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到69 mg (15%)呈黃色固體狀之4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*R*,3*S*)-3-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS: (ESI, *m/z*): 880.5 $[M+H]^+$。

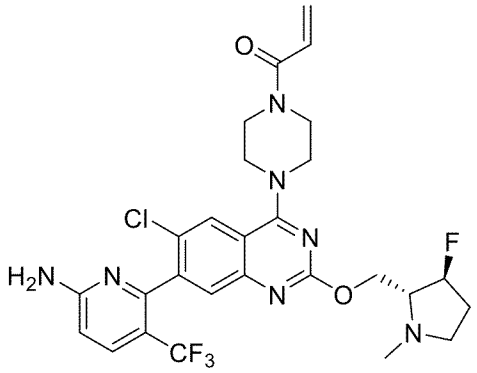
步驟3：6-[6-氯-2-[[(2*R*,3*S*)-3-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0782】 將4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*R*,3*S*)-3-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌

嗪-1-甲酸第三丁酯(61.0 mg，0.07 mmol)於三氟乙酸(16 mL)中之溶液在50℃下攪拌3小時。完成之後，濃縮反應。用*N,N*-二異丙基乙胺將pH值調節至10。藉由逆相層析法純化殘餘物 - 管柱，C18矽膠；流動相，A：水，B：MeCN，B% (5%~ 70%，在30 min內)；偵測器，UV 254 nm，以得到37 mg呈淡黃色固體狀之6-[6-氯-2-[[(2*R*,3*S*)-3-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺。LC-MS: (ESI, *m/z*): 540.3 $[M+H]^+$

步驟4：1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*R*, 3*S*)-3-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

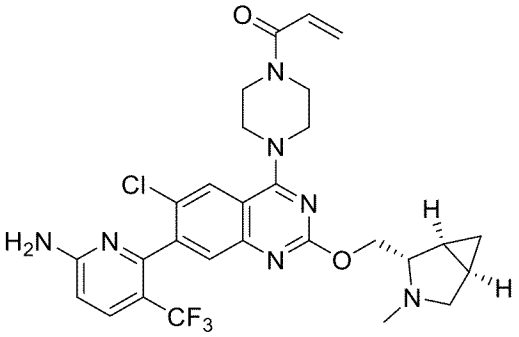


【0783】 在-78℃下向6-[6-氯-2-[[(2*R*,3*S*)-3-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(37.0 mg，0.07 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺*(*35.36 mg，0.27 mmol)於二氯甲烷(4.6 mL)中之溶液中添加丙烯醯氯(3.72 mg，0.04 mmol)並在-78℃下攪拌1小時。完成之後，將反應用水淬滅並用二氯甲烷萃取。將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。藉由Prep-HPLC直接純化粗產物 - 管柱，XBridge Prep C18 OBD管柱19*15 mm 5 umC-0013；流動相，A：TFA於水中，B：ACN及B% (51%~73%，在7 min內)；偵測器，UV 254 nm，以得到7.5 mg (18.4%)呈白色固體狀之1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*R*,3*S*)-3-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-

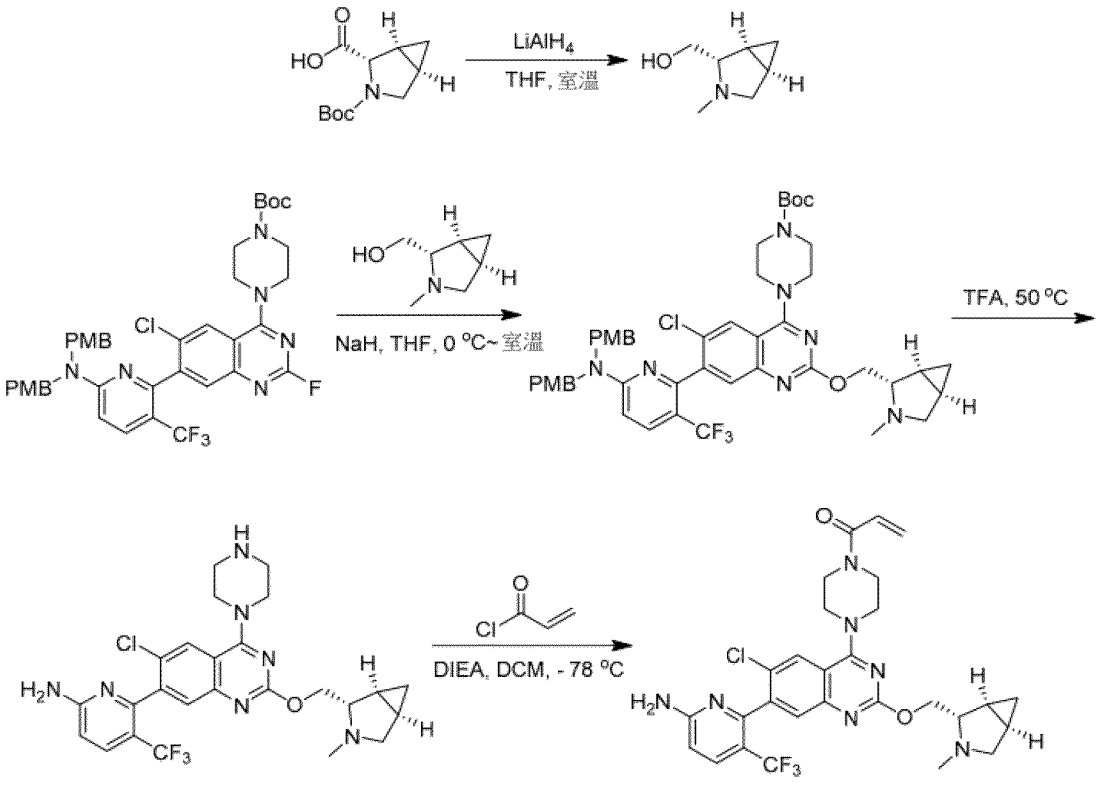
4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮。LC-MS: (ESI, *m/z*): 594.2 $[M+H]^+$

【0784】 **實例77**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.98-6.78 (m, 1H), 6.59 (d, J = 8.8, 1H), 6.17 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 52.0, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 3.90-3.86 (m, 6H), 3.76 (s, 2H), 2.94 (d, J = 6.8, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 4H), 1.96-1.90 (m, 2H)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 594.2 $[M+H]^+$。

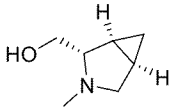
實例78a：1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((1*S*,2*S*,5*R*)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



合成途徑

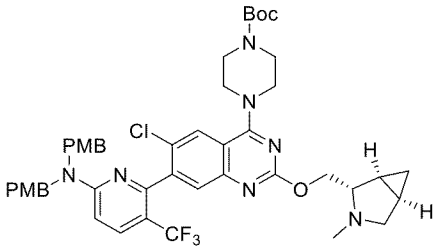


步驟1：((*1S,2S,5R*)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-基)甲醇



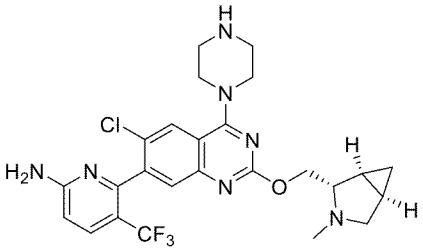
【0785】 將(1*S*,2*S*,5*R*)-3-(第三丁氧羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸(200.0 mg，0.88 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液在25℃下攪拌0.5小時。接著添加氫化鋁鋰(67.0 mg，1.77 mmol)並在25℃下攪拌6小時。完成之後，將反應用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。收集有機層並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮以得到((1*S*,2*S*,5*R*)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-基)甲醇(90 mg，0.71 mmol，產率80.4%)，將其直接用於下一步。LC-MS: (ESI, *m/z*): 128.1 $[M+H]^+$

步驟2：4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((1*S*,2*S*,5*R*)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0786】 將((1S,2S,5R)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-基)甲醇(100.0 mg，0.7900 mmol)及氫化鈉(32.0 mg，1.33 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液在0℃下攪拌0.5小時。接著添加4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**(中間物3)** (200.0 mg，0.26 mmol)並在25℃下攪拌反應3小時。完成之後，將反應用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(97:3)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((1*S*,2*S*,5*R*)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(56 mg，0.06 mmol，產率24.6%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 874.4 $[M+H]^+$。

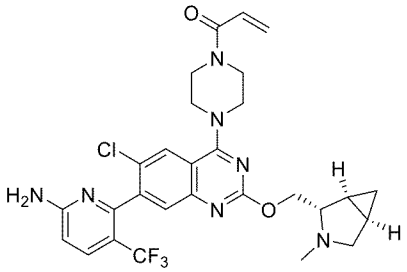
步驟3：6-(6-氯-2-(((1*S*,2*S*,5*R*)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0787】 將4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((1*S*,2*S*,5*R*)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(83.0 mg，0.09 mmol)於2,2,2-三氟乙酸(10 mL)中之溶液在50℃下攪拌5小時。濃縮反應以得到6-(6-氯-2-

(((1*S*,2*S*,5*R*)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(25 mg，0.05 mmol，產率89%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 534.2 $[M+H]^+$

步驟4：1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((1*S*,2*S*,5*R*)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

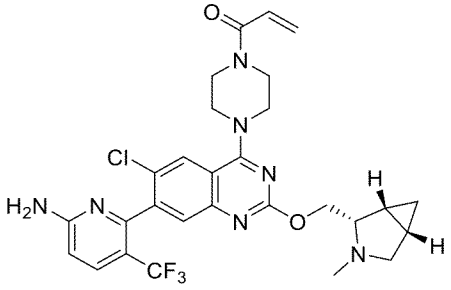


【0788】將6-(6-氯-2-(((1*S*,2*S*,5*R*)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(50.0 mg，0.09 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(37.0 mg，0.29 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在-78℃下攪拌5分鐘。接著添加丙烯醯氯(9.0 mg，0.10 mmol)並在-78℃下攪拌混合物0.5小時。完成之後，將溶液用水(2 mL)淬滅並用二氯甲烷(3×5 mL)萃取。收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。藉由Prep-HPLC進一步分離粗產物 - 管柱：Xselect CSH OBD管柱 30*150 mm 5 um, n；流動相A：水(0.1%FA)，流動相B：ACN；流率：60 mL/min；以得到呈白色固體狀之1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((1*S*,2*S*,5*R*)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(15.2 mg，0.03mmol，產率46%)。

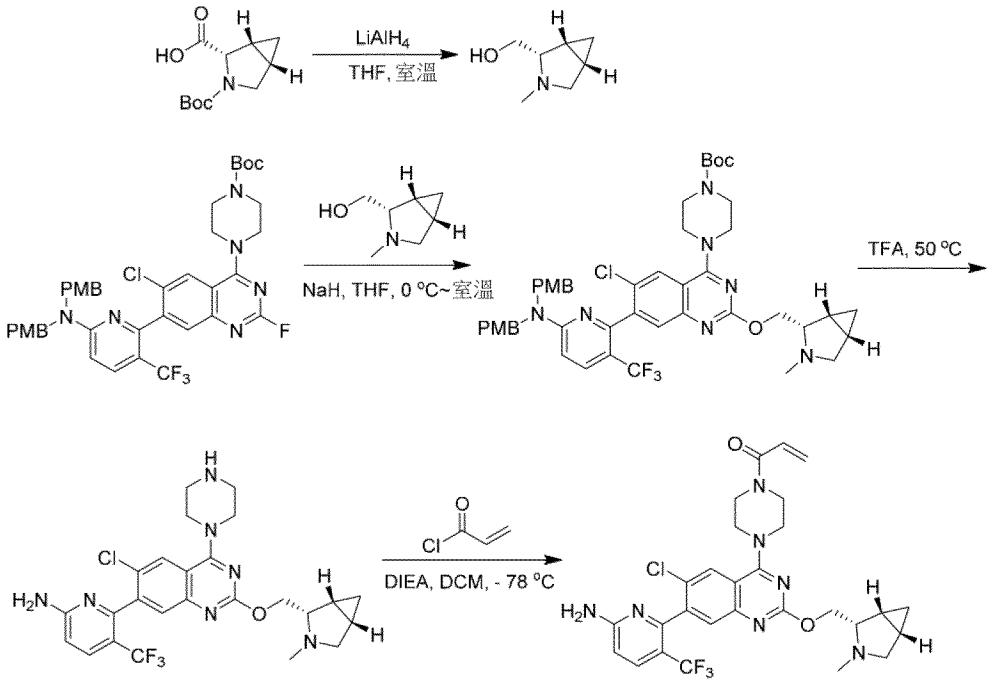
【0789】**實例78a**：LC-MS: (ESI, m/z): 588.3 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.09 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.54 (s,

1H), 6.83 (dd, *J* = 16.8, 10.8 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.7, 1H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 2.1 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.62-4.51 (m, 1H), 4.48-4.33 (m, 1H), 4.05-3.86 (m, 8H), 3.13 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.58 (dd, *J* = 9, 3.9 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.76-1.61 (m, 1H), 1.58-1.39 (m, 1H), 0.82-0.63 (m, 1H), 0.45-0.26 (m, 1H)。

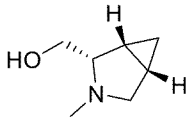
實例78b：1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



合成途徑

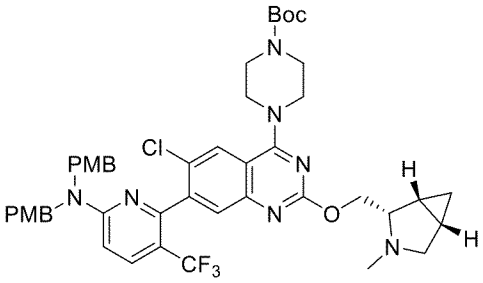


步驟1：((1*R*,2*S*,5*S*)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-基)甲醇



【0790】 將(1*R*,2*S*,5*S*)-3-(第三丁氧羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸(200.0 mg，0.88 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液在25℃下攪拌5分鐘。接著添加氫化鋁鋰(67.0 mg，1.77 mmol)並在25℃下攪拌6小時。完成之後，將溶液用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。收集有機層並且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮以得到((1*R*, 2*S*, 5*S*)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-基)甲醇(86 mg，0.68 mmol，產率76.8%)，其在未經純化下用於下一步。LC-MS: (ESI, *m/z*): 128.1 $[M+H]^+$

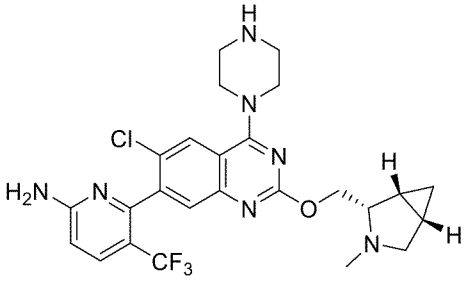
步驟2：4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0791】 將((1R, 2S, 5S)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-基)甲醇(100.0 mg，0.79 mmol)及氫化鈉(32.0 mg，1.33 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液在0℃下攪拌0.5小時。接著添加4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**(中間物3)** (200.0 mg，0.26 mmol)並在25℃下攪拌反應3小時。濃縮反應並將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(97:3)溶離之矽膠層析法純化以得到呈黃色固體狀之4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)

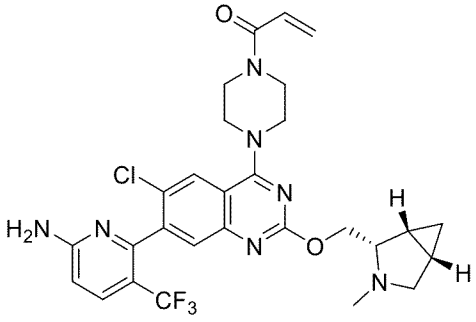
哌嗪-1-甲酸第三丁酯(93 mg，0.11 mmol，產率40.8%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 874.4 $[M+H]^+$

步驟3：6-(6-氯-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0792】將4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(83.0 mg，0.09 mmol)於2,2,2-三氟乙酸(10 mL)中之溶液在50℃下攪拌5小時。濃縮反應以得到6-(6-氯-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(40 mg，0.09 mmol，產率70.2%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 534.2 $[M+H]^+$

步驟4：1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



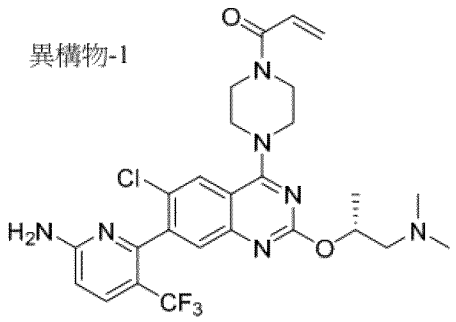
【0793】將6-(6-氯-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(50.0

mg，0.09 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(37.0 mg，0.29 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在-78℃下攪拌0.5小時。接著添加丙烯醯氯(10 mg，0.10 mmol)並在-78℃下攪拌0.5小時。完成之後，將溶液用水淬滅並用二氯甲烷萃取。收集有機層，並且經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由Prep-HPLC進一步分離粗產物 - 管柱：Xselect CSH OBD管柱 30*150 mm 5 um, n；流動相A：水(0.1%FA)，流動相B：ACN；流率：60 mL/min；以得到呈白色固體狀之1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(15.4 mg，0.026 mmol，產率37.8%)。

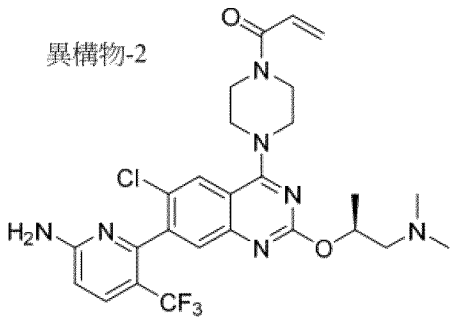
【0794】 **實例78b**：LC-MS: (ESI, m/z): 588.2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.11 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.83 (dd, *J* = 10.8, 10.4 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.6, 2 Hz, 1H), 4.72-4.56 (m, 1H), 4.55-4.37 (m, 1H), 4.14-3.68 (m, 8H), 3.29-3.13 (m, 2H), 2.79 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.68-1.52 (m, 2H), 0.83-0.69 (m, 1H), 0.63-0.47 (m, 1H)。

實例79a及79b：(R)-1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-(二甲基胺基)丙烷-2-基)氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮及(S)-1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-(二甲基胺基)丙烷-2-基)氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

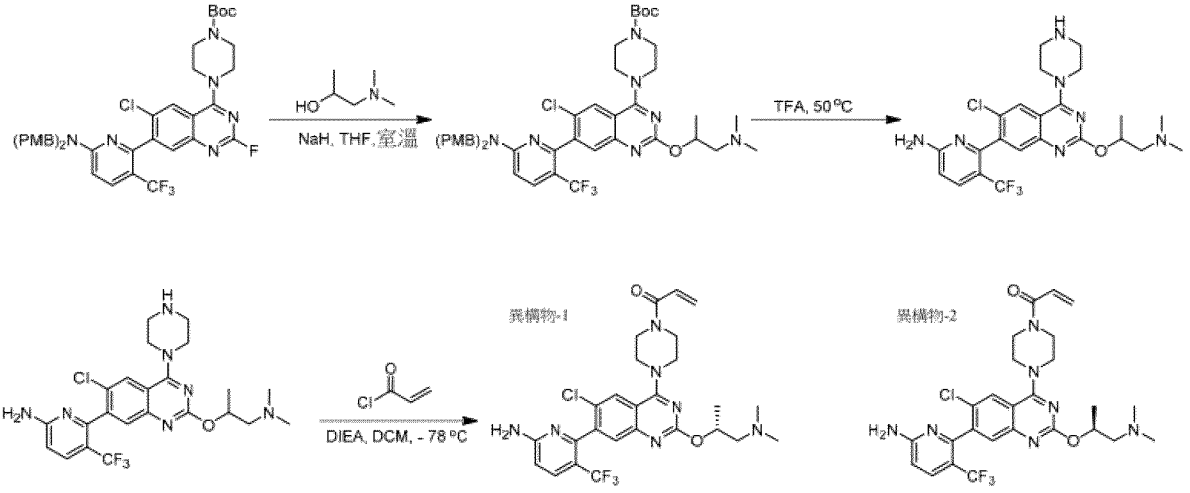
異構物-1



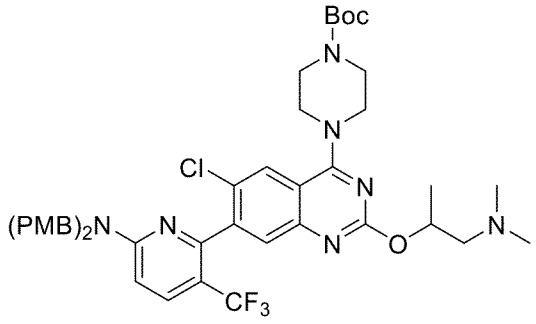
異構物-2



合成途徑



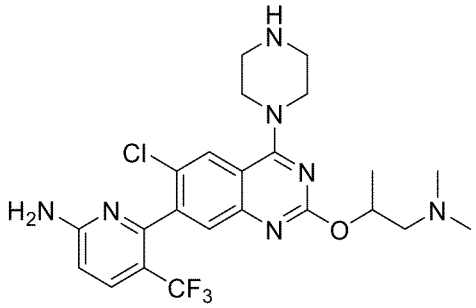
步驟1：4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-(二甲基胺基)丙烷-2-基)氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0795】將1-二甲基胺基-2-丙醇(40.0 mg，0.39 mmol)及氫化鈉(10.0 mg，0.4200 mmol，純度60%)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液在25℃下攪拌15分鐘。接著添加4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**(中間物3)** (200.0 mg，0.26 mmol)並在25℃下攪拌2小時。完成之後，濃縮反應。粗產物在

未經純化下直接用於下一步。LC-MS: (ESI, *m/z*): 850.2 $[M+H]^+$

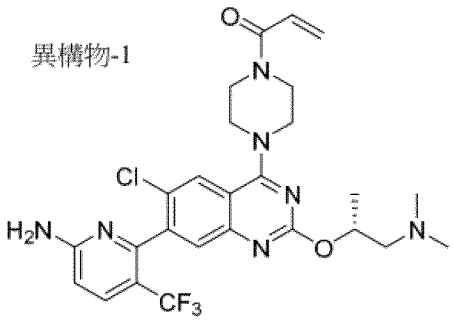
步驟2：6-(6-氯-2-((1-(二甲基胺基)丙烷-2-基)氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



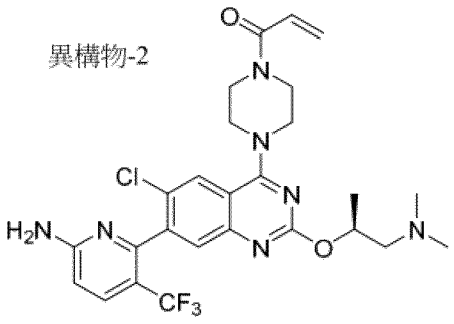
【0796】 將4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-(二甲基胺基)丙烷-2-基)氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(243.0 mg，0.29 mmol)於2,2,2-三氟乙酸(10 mL)中之溶液在50℃下攪拌2小時。完成之後，在真空下濃縮反應並且將所得產物直接用於下一步。LC-MS: (ESI, *m/z*): 510.2 $[M+H]^+$

步驟3：(R)-1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-(二甲基胺基)丙烷-2-基)氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮及(S)-1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-(二甲基胺基)丙烷-2-基)氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

異構物-1



異構物-2



【0797】 將6-(6-氯-2-((1-(二甲基胺基)丙烷-2-基)氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(60.0 mg，0.12 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.06 mL，0.35 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液在-78℃下

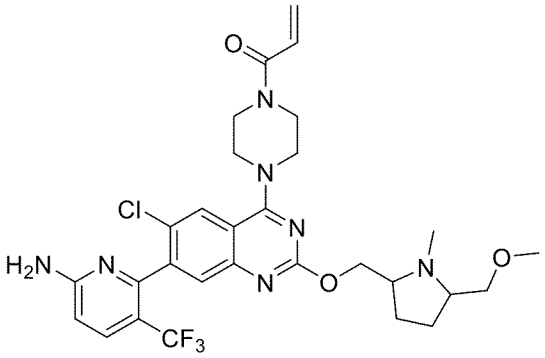
攪拌5分鐘。接著添加丙烯醯氯(11.0 mg，0.12 mmol)並在-78℃下攪拌30分鐘。完成之後，濃縮反應以得到粗產物。藉由Prep-HPLC純化粗產物 - 管柱：Xselect CSH OBD管柱 30*150 mm 5 um, n；流動相A：水(0.1%FA)，流動相B：ACN；流率：60 mL/min。藉由對掌性-Prep-HPLC純化所得物質 - 管柱：CHIRALPAK IC, 2*25 cm,5 um；流動相A：Hex:DCM=3:1(10 mM NH_3-MeOH)—HPLC，流動相B：MeOH—HPLC；流率：18 mL/min以得到呈白色固體狀之1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[(1S)-2-(二甲基胺基)-1-甲基-乙氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(8.1 mg，0.014 mmol，產率12.2%)及呈白色固體狀之1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[(1R)-2-(二甲基胺基)-1-甲基-乙氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(9.5 mg，0.016 mmol，產率14.3%)。

【0798】 **實例79a**：LC-MS: (ESI, *m/z*): 564.2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.03 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.89-6.72 (m, 1H), 6.58 (d, J = 12.0, 1H), 6.17 (dd, J = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 5.41-5.23 (m, 1H), 3.95-3.62 (m, 8H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.35-1.20 (m, 3H)。對掌性HPLC：CHIRALPAK IC-3 (0.46*5 cm；3 um)；在254 nm下偵測；(正己烷/二氯甲烷 = 3/1)(0.1%二乙胺) /甲醇= 7/3；流率 = 1.0 mL/min；滯留時間：2.2 min (較快之峰)。

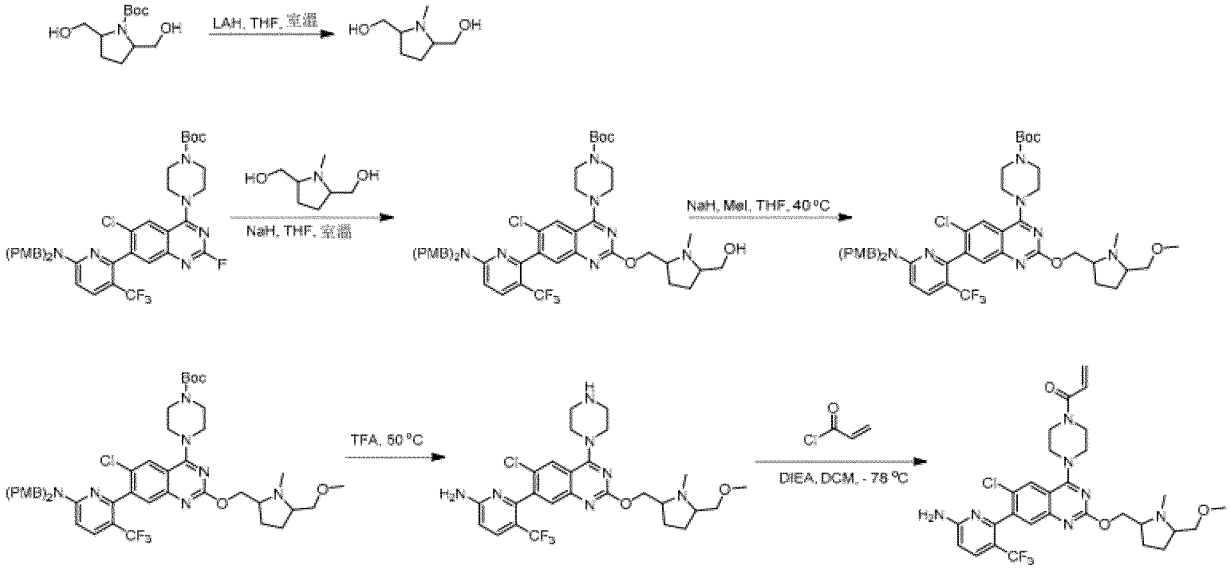
【0799】 **實例79b**：LC-MS: (ESI, *m/z*): 564.2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.03 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.8, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.85-6.72 (m, 1H), 6.60 (d, J = 8.8, 1H), 6.17 (dd, J =

2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 5.41-5.23 (m, 1H), 3.93-3.65 (m, 8H), 2.64-2.54 (m, 1H) , 2.40-2.28 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.40-1.29 (m, 3H)。對掌性HPLC：CHIRALPAK IC-3 (0.46*5 cm；3 um)；在254 nm下偵測；(正己烷/二氯甲烷 = 3/1)(0.1% 二乙胺) /甲醇= 7/3；流率 = 1.0 mL/min；滯留時間：3.0 min (較慢之峰)。

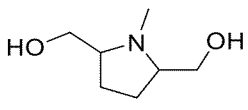
實例80：1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((5-(甲氧甲基)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



合成途徑



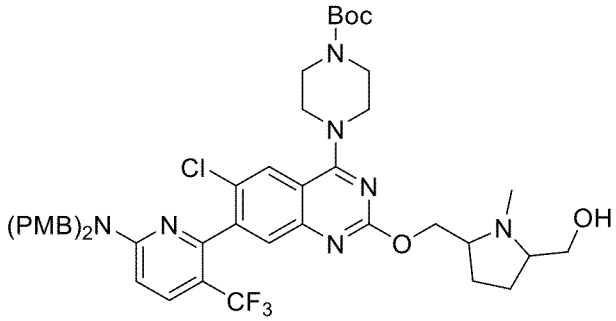
步驟1：(1-甲基吡咯啶-2,5-二基)二甲醇



【0800】 將2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(1500.0 mg，

6.49 mmol)及氫化鋁鋰(369.0 mg，9.72 mmol)於四氫呋喃(60 mL)中之溶液在25℃下攪拌8小時。完成之後，濃縮反應。將殘餘物藉由用甲醇/二氯甲烷(1:4)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈無色油狀之(1-甲基吡咯啶-2,5-二基)二甲醇 (500 mg，3.44 mmol，產率53.1%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 146.2 $[M+H]^+$

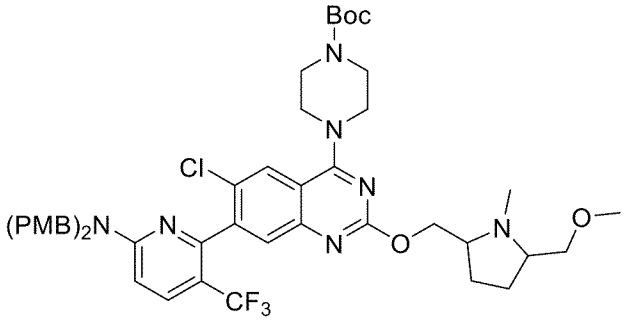
步驟2：4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((5-(羥甲基)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0801】將(1-甲基吡咯啶-2,5-二基)二甲醇(76.0 mg，0.52 mmol)及氫化鈉(40.0 mg，1mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液在25℃下攪拌10分鐘。接著添加4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(200.0 mg，0.26 mmol)並在25℃下攪拌2小時。完成之後，用水淬滅反應並濃縮。將殘餘物藉由用甲醇/二氯甲烷(5:95)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((5-(羥甲基)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(120 mg，0.13 mmol，產率51.4%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 892.4 $[M+H]^+$。

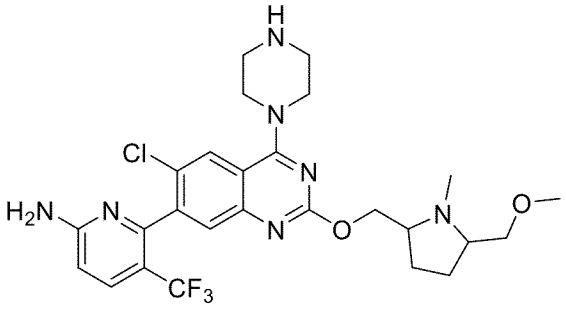
步驟3：4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((5-(甲氧甲基)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三

丁酯



【0802】 將4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((5-(羥甲基)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(100.0mg, 0.11 mmol)及氫化鈉 (9.0 mg，0.23 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液在40℃下攪拌5分鐘。接著添加碘甲烷(32.0 mg，0.23 mmol)並在40℃下攪拌2小時。完成之後，濃縮反應並將殘餘物藉由用乙腈/水(97:3)溶離之C18凝膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((5-(甲氧甲基)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(50 mg，0.055 mmol，產率49.2%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 906.4 $[M+H]^+$。

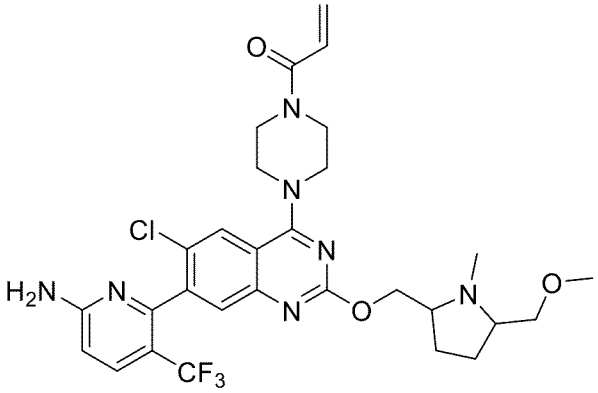
步驟4：6-(6-氯-2-((5-(甲氧甲基)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0803】 將4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((5-(甲氧甲基)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(10.0 mg，0.01 mmol)於2,2,2-三氟乙酸(0.8 mL)中之溶液在

50℃下攪拌2小時。完成之後，濃縮反應並將粗產物直接用於下一步。LC-MS: (ESI, *m/z*): 566.3 $[M+H]^+$

步驟5：1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((5-(甲氧甲基)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

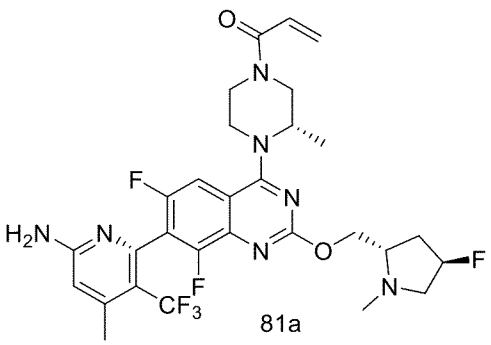


【0804】將6-(6-氯-2-((5-(甲氧甲基)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(100.0 mg，0.17 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.06 mL，0.33 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在-78℃下攪拌5分鐘。接著添加丙烯醯氯(15.0 mg，0.17 mmol)並在-78℃下攪拌30分鐘。完成之後，用水淬滅反應並濃縮。將所得殘餘物藉由用乙腈/水(95:5)溶離之C18凝膠急速層析法純化以得到粗產物。藉由Prep-HPLC純化粗產物 - 管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30×150 mm 5 um；流動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，流動相B：ACN；流率：60 mL/min，以得到呈白色固體狀之1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((5-(甲氧甲基)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮甲酸鹽(34.4 mg，0.051 mmol，產率30.2%)。

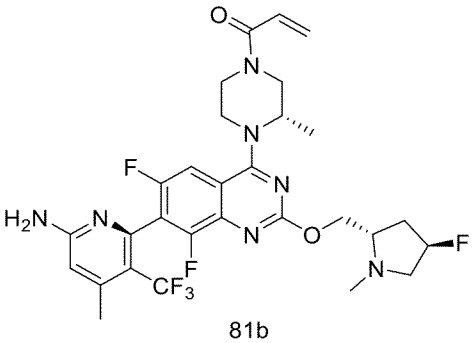
【0805】**實例80**：LC-MS: (ESI, *m/z*): 620.4 $[M+H]^+$, ^1H NMR (300 MHz, MeOD, *ppm*) δ 8.09 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.82 (dd, J = 10.5, 16.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.27 (dd,

J = 1.8, 16.8 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 1.8, 10.5 Hz, 1H), 4.59-4.45 (m, 2H), 4.10-3.89 (m, 10H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.78-2.53 (m, 3H), 2.20-1.87 (m, 2H), 1.83-1.59 (m, 2H).S

實例81a及81b：1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6,8-二氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例81a**)及1-((S)-4-((S)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6,8-二氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例81b**) (2種構型異構物)

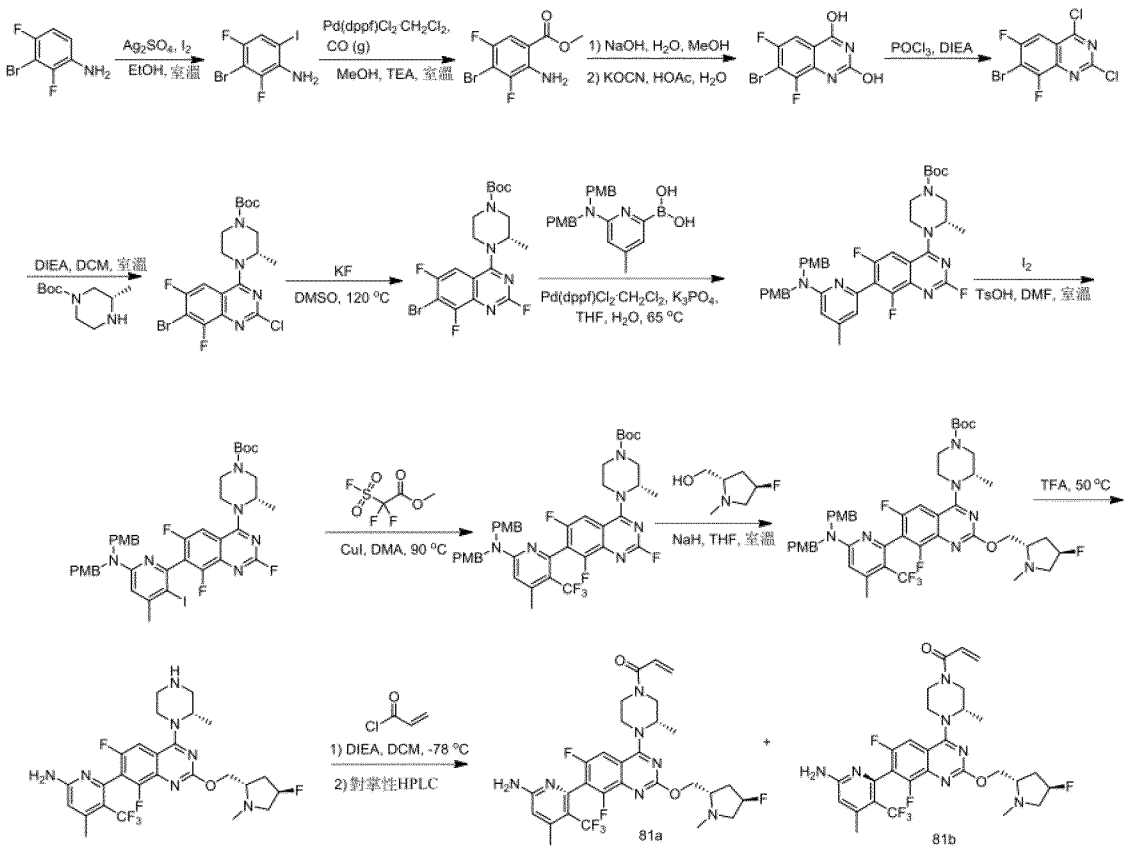


81a

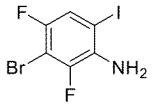


81b

合成途徑

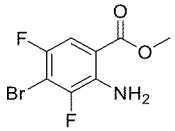


步驟1：3-溴-2,4-二氟-6-碘苯胺



【0806】將3-溴-2,4-二氟苯胺(10.0 g，48.08 mmol)及硫酸銀(14.98 g，48.32 mmol)及碘(13.5 g，53.15 mmol)於乙醇(200 mL)中之溶液在20℃下攪拌4小時。過濾反應並將濾液於矽膠上濃縮。將所得混合物藉由用石油醚溶離之急速層析法純化以得到呈棕色固體狀之3-溴-2,4-二氟-6-碘苯胺(15 g，44.92 mmol，產率93.4%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 333.9 $[M+H]^+$

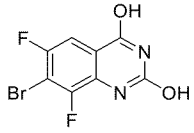
步驟2：2-胺基-4-溴-3,5-二氟苯甲酸甲酯



【0807】在一氧化碳下，將3-溴-2,4-二氟-6-碘苯胺(15.0 g，44.92

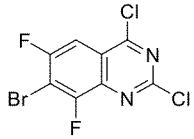
mmol)及1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(3.3 g，4.51 mmol)於甲醇(500 mL)中之溶液在25℃下攪拌5分鐘。接著添加三乙胺(21 mL，314.47 mmol)並在25℃下攪拌8小時。濃縮溶劑並將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(3/97)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈淡黃色固體狀之2-胺基-4-溴-3,5-二氟-苯甲酸甲酯(8.6 g，32.3 mmol)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 266.0 $[M+H]^+$

步驟3：7-溴-6,8-二氟喹唑啉-2,4-二醇



【0808】將2-胺基-4-溴-3,5-二氟-苯甲酸甲酯(15.0 g，56.4 mmol)及NaOH (4.5 g，112.8 mmol)於水(300 mL)及甲醇(300 mL)中之溶液在25℃下攪拌3小時。在2-胺基-4-溴-3,5-二氟-苯甲酸甲酯消失之後，用乙醚洗滌反應系統。接著用HOAc (30 mL，56.4 mmol)將溶液之pH值調節至4。向所得溶液中添加KOCN (11.4 g，140.53 mmol)並在40℃下攪拌3小時。重複此操作三次直至在LCMS上形成大部分中間物。接著添加NaOH (90 g，2256 mmol)並在室溫下攪拌2小時。完成之後，用濃鹽酸將反應系統之pH值調節至4。過濾之後，收集固體並用水洗滌以得到呈紅色固體狀之7-溴-6,8-二氟喹唑啉-2,4-二醇(5 g，18.049 mmol，產率32%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 276.9 $[M+H]^+$

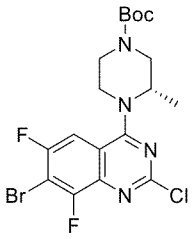
步驟4：7-溴-2,4-二氯-6,8-二氟喹唑啉



【0809】將7-溴-6,8-二氟-喹唑啉-2,4-二醇(5.0 g，18.05mmol)於$POCl_3$ (150 mL)中之溶液在120℃下攪拌5分鐘。接著添加*N*,*N*-二異丙基

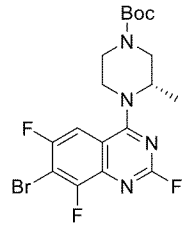
乙胺(46.7 g，361.0 mmol)並在120℃下攪拌3小時。完成之後，在真空下濃縮溶劑以得到7-溴-2,4-二氯-6,8-二氟-喹唑啉(4 g，黃色油狀物，粗制)，其在未經純化下用於下一步。LC-MS: (ESI, *m/z*): 312.9 $[M+H]^+$

步驟5：(*S*)-4-(7-溴-2-氯-6,8-二氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0810】向7-溴-2,4-二氯-6,8-二氟-喹唑啉(4 g，粗制)於二氯甲烷(120 mL)中之溶液中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(10 mL)，在20℃下攪拌所得溶液5分鐘，接著添加(*S*)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(5.96 g，29.8 mmol)並在20℃下攪拌反應5小時。完成之後，用鹽水洗滌所得溶液。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(1/4)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之(*S*)-4-(7-溴-2-氯-6,8-二氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(4.6 g，9.6 mmol，產率65%)。LC-MS: (ESI, m/z): 477.0 [M+H]+

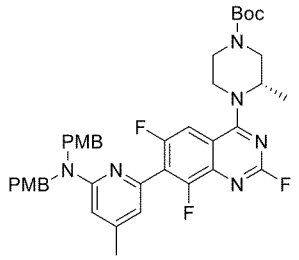
步驟6：(*S*)-4-(7-溴-2,6,8-三氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0811】在氮氣下，將(*S*)-4-(7-溴-2-氯-6,8-二氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，2.1 mmol)及氟化鉀(2.5 g，43.0 mmol)於DMSO (25 mL)中之混合物在120℃下攪拌2小時。過濾反應，將濾液用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，乾燥並濃縮。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙

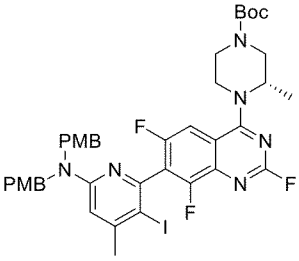
酯(10/1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈白色固體狀之(*S*)-4-(7-溴-2,6,8-三氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(600 mg，1.3 mmol，產率62.1%)。LC-MS: (ESI, m/z): 461.1 [M+H]+

步驟7：(*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基吡啶-2-基)-2,6,8-三氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



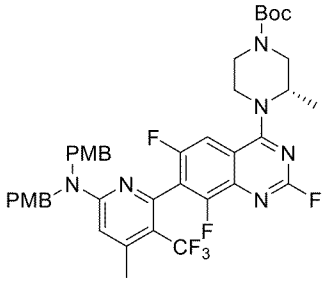
【0812】 在氮氣下，在65℃下向(*S*)-4-(7-溴-2,6,8-三氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500.0 mg，1.08 mmol)、(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基吡啶-2-基)硼酸(850.0 mg，2.17 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(90.0 mg，0.11 mmol)於四氫呋喃(30 mL)及水(6 mL)中之溶液中添加磷酸鉀(460.0 mg，2.17 mmol)。在65℃下攪拌所得溶液3小時。濃縮反應並將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(9/1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之(*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基吡啶-2-基)-2,6,8-三氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(650 mg，0.89 mmol，產率82.3%)。LC-MS: (ESI, m/z): 729.3 [M+H]+。

步驟8：(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-2,6,8-三氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0813】 將(*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基吡啶-2-基)-2,6,8-三氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500.0 mg，0.69 mmol)及對甲苯磺酸(12.0 mg，0.07 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液在25℃下攪拌5分鐘。接著添加NIS (309.0 mg，1.37 mmol)並在25℃下攪拌3小時。將反應用水淬滅並用二氯甲烷萃取。接著將有機層合併，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(30/1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-2,6,8-三氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.23 mmol，產率34.1%)。LC-MS: (ESI, m/z): 855.2 $[M+H]^+$。

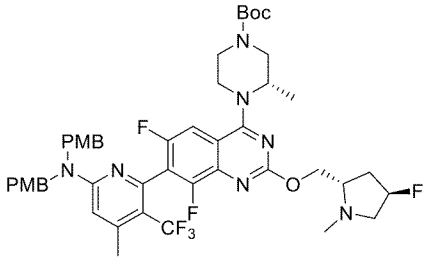
步驟9：(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6,8-三氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0814】 將(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-2,6,8-三氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500.0 mg，0.59 mmol)及CuI (450.0 mg，2.36mmol)於*N*,*N*-二甲基乙醯胺(20 mL)中之溶液在25℃下攪拌5分鐘。接著添加2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯(1130.0 mg，5.88 mmol)並在90℃下在氮氣下攪拌3小時。濃縮反應並將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(20/1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6,8-三氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(430 mg，0.54

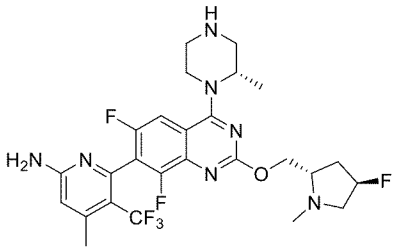
mmol，產率92.2%)。LC-MS: (ESI, m/z): 797.3 $[M+H]^+$。

步驟10：(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6,8-二氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



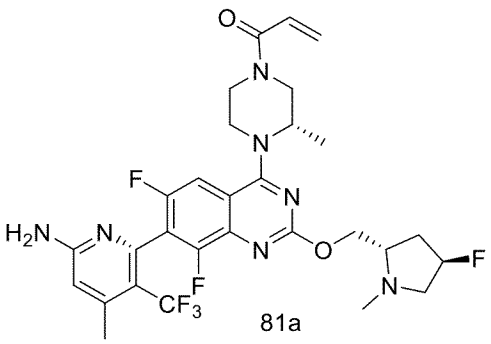
【0815】將((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇(168.0 mg，1.26 mmol)及NaH (101.6 mg，2.54 mmol，60%於礦物油中之分散液)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液在25℃下攪拌0.5小時。接著添加(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6,8-三氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500.0 mg，0.63 mmol)並在25℃下攪拌2小時。將反應用水淬滅並用二氯甲烷萃取。接著將有機層合併，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(4/1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6,8-二氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(350 mg，0.38 mmol，產率61.3%)。LC-MS: (ESI, m/z): 910.4 $[M+H]^+$

步驟11：6-(6,8-二氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-((*S*)-2-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

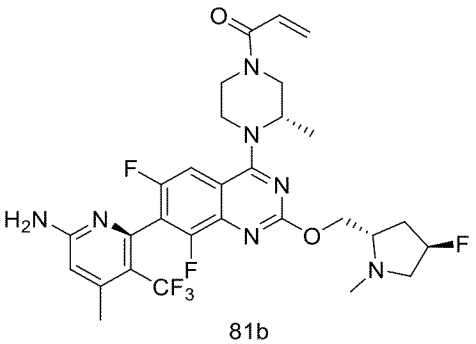


【0816】 將(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6,8-二氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(350.0 mg，0.38 mmol)於三氟乙酸(10 mL)中之溶液在50℃下攪拌6小時。完成之後，在真空下濃縮溶劑以得到6-(6,8-二氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-((*S*)-2-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(200 mg，粗制)，其在未經純化下用於下一步。LC-MS: (ESI, m/z): 570.2 [M+H]+

步驟12：1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6,8-二氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例81a**)及1-((S)-4-((S)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6,8-二氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例81b**) (2種構型異構物)



81a



81b

【0817】 將6-(6,8-二氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-((*S*)-2-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(400.0 mg，0.70 mmol)及DIEA (274.0 mg，2.12 mmol)於二氯甲烷(40mL)中之溶液在-78℃下攪拌5分鐘。接著添加丙烯醯氯(64.0 mg，0.71

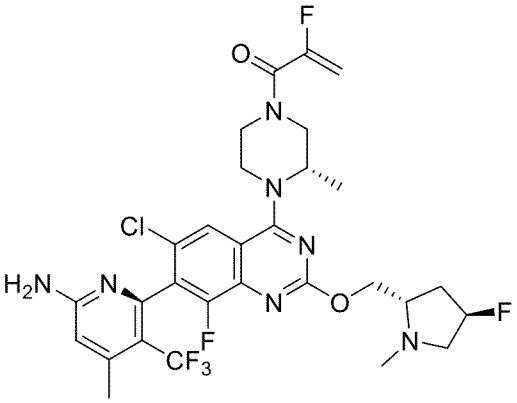
mmol)並在-78℃下攪拌0.5小時。完成之後，將溶液用水淬滅並在真空下濃縮。將殘餘物藉由連續Prep-HPLC及對掌性-HPLC純化以得到標題化合物。基於效力指定標題化合物之立體化學。

【0818】 **實例81a**：1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6,8-二氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(67.7 mg，0.11 mmol，產率15.5%，白色固體)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 7.53 (dd, J = 9.9, 8.1 Hz, 1H), 6.89 – 6.72 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.31 – 6.25 (m, 1H), 5.81 (dd, J = 18, 10.5 Hz, 1H), 5.35 – 5.03 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.64 – 4.31 (m, 3H), 4.31 – 3.94 (m, 2H), 3.82 – 3.45 (m, 3H), 3.28 – 3.06 (m, 2H), 2.73 – 2.62 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.45 (d, J = 1.5, 3H), 2.32 – 2.20 (m, 1H), 2.17 – 1.98 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。LC-MS: (ESI, m/z): 624.3 $[M+H]^+$。對掌性HPLC：管柱：CHIRALPAK IE-3, 4.6*50 mm 3 um；流動相：(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=80:20，流率：1.0 mL/min；滯留時間：1.836 min (較快之峰)。

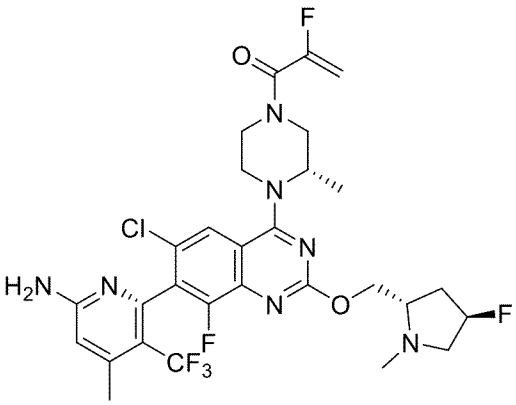
【0819】 **實例81b**：1-((S)-4-((S)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6,8-二氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮 ^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ7.53 (dd, J = 9.9, 8.1 Hz, 1H), 6.94 – 6.71 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.38 – 6.20 (m, 1H), 5.81 (dd, J = 18, 10.5 Hz, 1H), 5.45 – 5.03 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.64 – 4.31 (m, 3H), 4.31 – 3.94 (m, 2H), 3.82 – 3.45 (m, 3H), 3.28 – 3.06 (m, 2H), 2.79 – 2.60 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.45 (d, J = 1.5, 3H), 2.39 – 2.20 (m, 1H), 2.17 – 1.78 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz,

3H)。LC-MS: (ESI, m/z): 624.3 $[M+H]^+$。對掌性HPLC：管柱：CHIRALPAK IE-3, 4.6*50 mm 3 um；流動相：(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=80:20，流率：1.0 mL/min；滯留時間：2.322 min (較快之峰)。

實例82a及82b：1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮(**實例82a**)及1-((S)-4-((S)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮(**實例82b**)

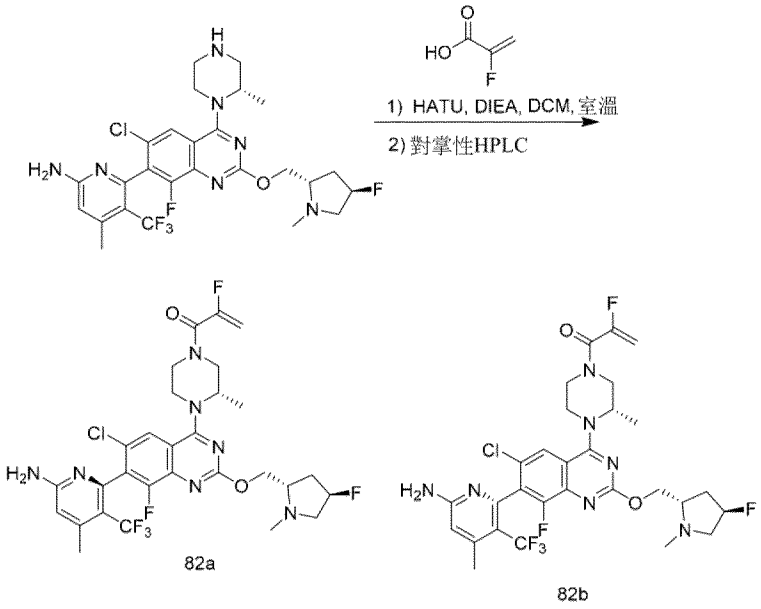


82a



82b

合成途徑



【0820】 將6-[6-氯-8-氟-2-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-4 -[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(在實例69之步驟2中作為中間物產生) (0.6 g，1.02 mmol)、2-氟丙烯酸(0.09 g，1.02 mmol)、HATU (0.58 g，1.54 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(397 mg，3.07 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液在室溫下攪拌2小時。完成之後，將反應混合物用水稀釋並用二氯甲烷萃取。接著將有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由Prep-HPLC及對掌性-HPLC純化粗產物以得到1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮(55.2 mg，0.084 mmol，產率8.2%)及呈黃色固體狀之1-((S)-4-((S)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮(42.8 mg，0.065 mmol，產率6.4%)。LCMS (ESI, m/z): 658.3 $[M+H]^+$。Prep-HPLC條件：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm,5 um；流動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，流

動相B：ACN；流率：60 mL/min；對掌性-HPLC CHIRALPAK IC, 3*25 cm,5 um；流動相A：Hex:DCM=3:1(10 mM NH_3-MeOH)—HPLC，流動相B：EtOH—HPLC；流率：2 mL/min。

【0821】**實例82a** ^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-*d4*, *ppm*) δ 7.82 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.42-5.02 (m, 3H), 4.82 (s, 1H), 4.50 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.42-3.93 (m, 3H), 3.86-3.39 (m, 4H), 3.21-3.00 (m, 1H), 2.77-2.51 (s, 4H), 2.51-2.39 (m, 3H), 2.38-1.92 (m, 2H), 1.43 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

【0822】**實例82b** ^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-*d4*, *ppm*) δ 7.82 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.51-5.00 (m, 3H), 4.82 (s, 1H), 4.50 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.46-3.93 (m, 3H), 3.88-3.39 (m, 4H), 3.26-3.00 (m, 1H), 2.78-2.51 (m, 4H), 2.51-2.40 (m, 3H), 2.40-1.90 (m, 2H), 1.43 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

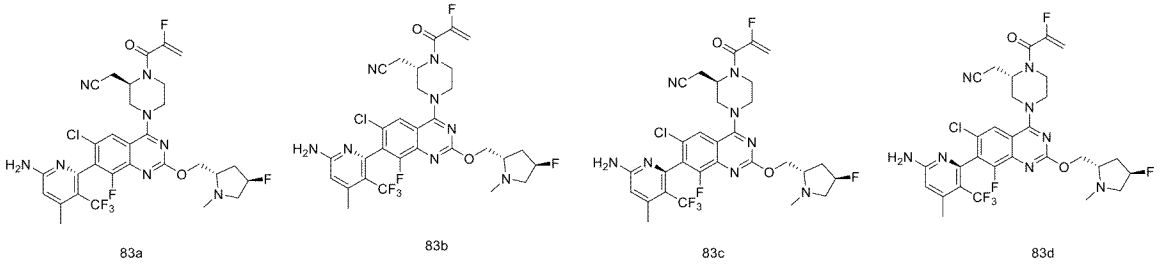
實例83a、83b、83c及83d：

2-((R)-4-((S)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌嗪-2-基)乙腈 (**實例83a**)；

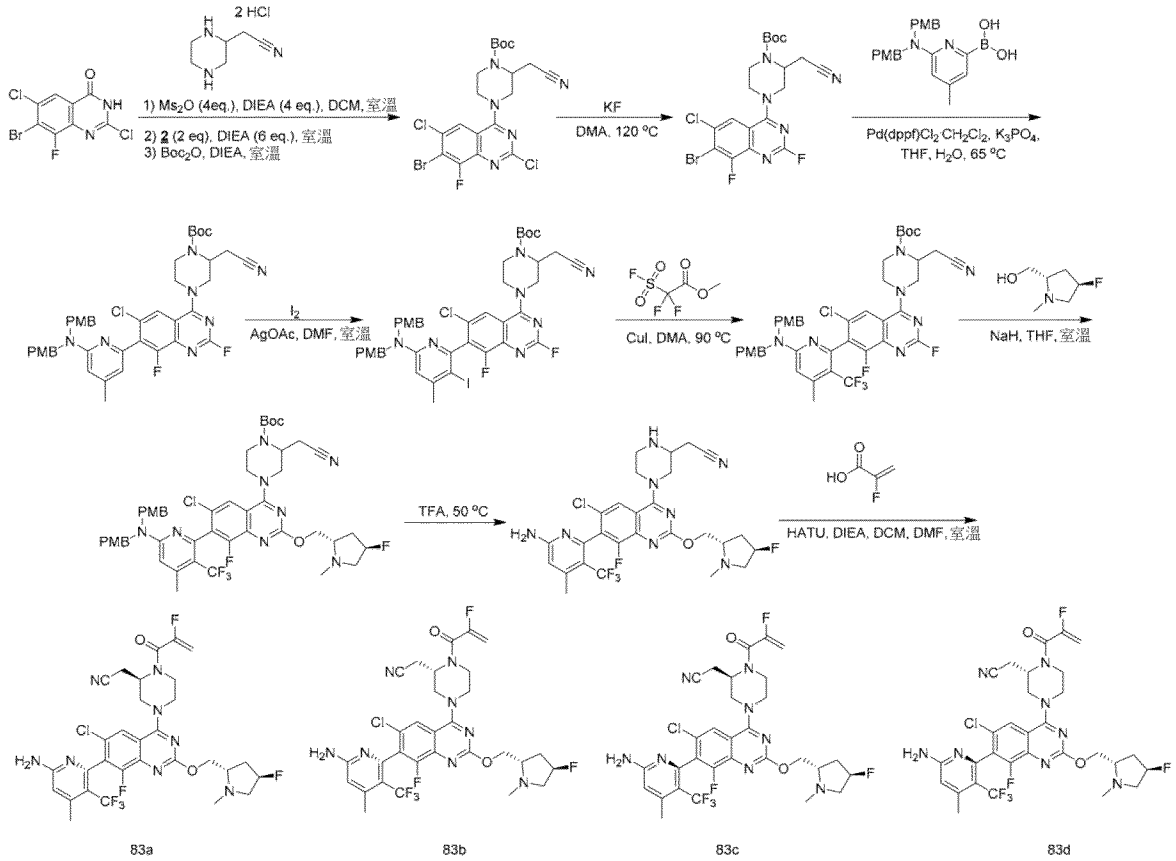
2-((S)-4-((S)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌嗪-2-基)乙腈 (**實例83b**)；

2-((R)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌嗪-2-基)乙腈 (**實例83c**)；及

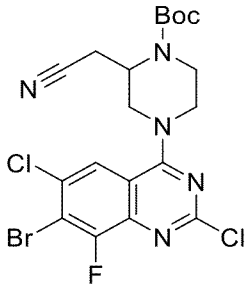
2-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌嗪-2-基)乙腈 (**實例83d**)



合成途徑

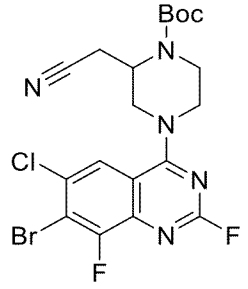


步驟1：4-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0823】 將7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4(3H)-酮(3.9 g，12.5 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(6.5 g，50.3 mmol)於二氯甲烷(80 mL)中之溶液在20℃下攪拌5分鐘。添加甲磺酸酐(8.8 g，50.3 mmol)並在20℃下攪拌所得混合物20分鐘。接著添加2-哌嗪-2-基乙腈(5.0 g，40.0 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(9.7 g，75.5 mmol)並在20℃下再攪拌混合物1小時攪拌。在完全轉化為所需產物之後，添加二碳酸二第三丁酯(32.7 g，150 mmol)並且在20℃下攪拌混合物2小時。將反應傾入分液漏斗中並用鹽水洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(1/4)溶離之急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之4-(7-溴-2,6-二氯-8-氟-喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(4.9 g，9.4 mmol，產率75.5%)。LC-MS: (ESI, *m*/*z*): 518.0, 520.0 $[M+H]^+$。

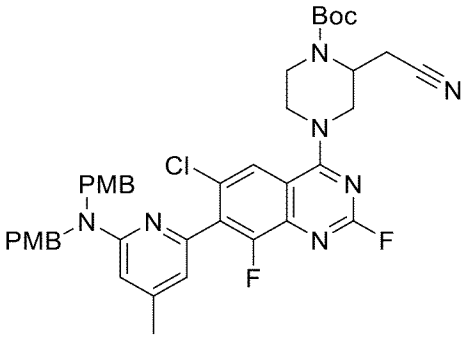
步驟2：4-(7-溴-6-氯-2,8-二氟-喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0824】 將4-(7-溴-2,6-二氯-8-氟-喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(9.7 g，18.7 mmol)及氟化鉀(43.7 g，752.6 mmol)於DMA (200 mL)中之溶液在120℃下攪拌3小時。將反應過濾，用乙酸乙酯

(1 L)稀釋並用鹽水(200 mL*5)洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(1/5)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之4-(7-溴-6-氯-2,8-二氟-喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(6.6 g，13.1 mmol，產率70.3%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 502.0, 504.0 $[M+H]^+$。

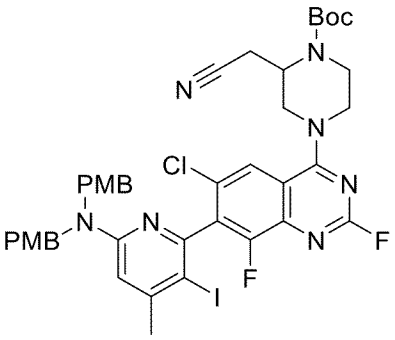
步驟3：4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-4-甲基-2-吡啶基]-6-氯-2,8-二氟-喹唑啉-4-基]-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0825】 在氮氣下，將4-(7-溴-6-氯-2,8-二氟-喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(5.5 g，10.9 mmol)、[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-4-甲基-2-吡啶基]硼酸(12.0 g，30.6 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(1.32 g，1.8 mmol)及磷酸鉀(5.12 g，24.1 mmol)於四氫呋喃(400 mL)及水(80 mL)中之溶液在65℃下攪拌2小時。將反應混合物過濾並且將濾液用二氯甲烷(500 mL)稀釋並用鹽水(50 mL x 5)洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(1/3)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-4-甲基-2-吡啶基]-6-氯-2,8-二氟-喹唑啉-4-基]-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(5 g，6.5 mmol，產率59.3%)。LC-MS: (ESI, *m/z*):770.3 $[M+H]^+$。

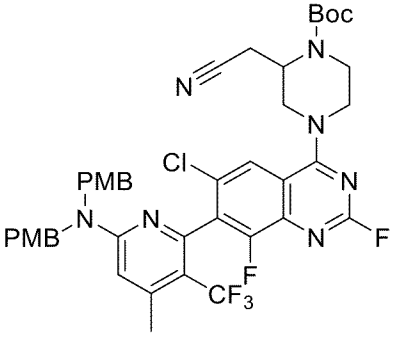
步驟4：4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3-碘-4-甲基-2-吡啶基]-6-氯-

2,8-二氟-喹唑啉-4-基]-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0826】 將4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-4-甲基-2-吡啶基]-6-氯-2,8-二氟-喹唑啉-4-基]-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(5.0 g，6.5 mmol)及乙酸銀(2.7 g，16.3 mmol)及碘(4.97 g，19.57 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(50 mL)中之溶液在20℃下攪拌4小時。過濾反應。將濾液用乙酸乙酯(250 mL)稀釋並用飽和硫代硫酸鈉溶液(100 mL x 5)洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(1/3)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3-碘-4-甲基-2-吡啶基]-6-氯-2,8-二氟-喹唑啉-4-基]-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(4.8 g，5.4 mmol，產率82.5%)。LC-MS: (ESI, *m*/*z*): 896.2 $[M+H]^+$。

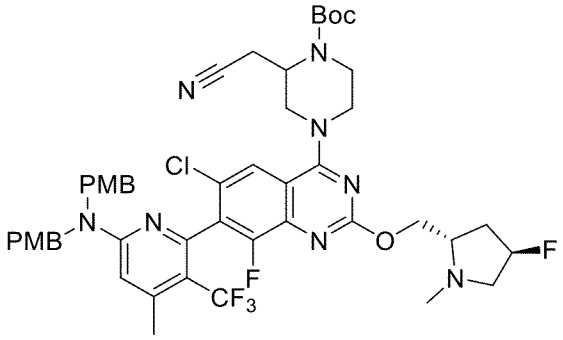
步驟5：4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2,8-二氟-喹唑啉-4-基]-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0827】 將4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3-碘-4-甲基-2-吡啶基]-6-氯-2,8-二氟-喹唑啉-4-基]-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.5

g，2.8 mmol)及2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯(13.4 g，69.8 mmol)及碘化亞銅(5.3 g，27.9 mmol)於*N*,*N*-二甲基乙醯胺(80 mL)中之溶液在90℃下攪拌6小時。過濾反應。將濾液用乙酸乙酯(400 mL)稀釋並用鹽水(100 mL x 5)洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(1/3)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2,8-二氟-喹唑啉-4-基]-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.2 g，2.6 mmol，產率94.1%)。LC-MS: (ESI, *m*/*z*): 838.4 $[M+H]^+$。

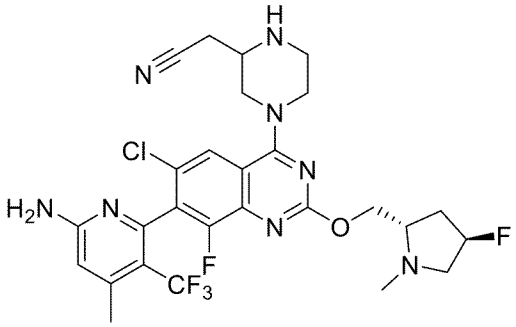
步驟6：4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-4-氟-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-2-[[(2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-2-丙-2-炔基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0828】 在0℃下向[(2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲醇(420.37 mg，3.16 mmol)於四氫呋喃(43 mL)中之溶液中添加氫化鈉(180.39 mg，4.51 mmol，60%於礦物油中之分散液)並在25℃下攪拌1小時。接著添加4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2,8-二氟-喹唑啉-4-基]-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(944.0 mg，1.13 mmol)並在25℃下攪拌1小時。完成之後，將反應用水淬滅並用二氯甲烷萃取。接著將有機層合併，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(4%)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃

色固體狀之4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-4-氟-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-2-[[(2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-2-丙-2-炔基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(929 mg，0.98 mmol，產率86.3%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 951.3 $[M+H]^+$。

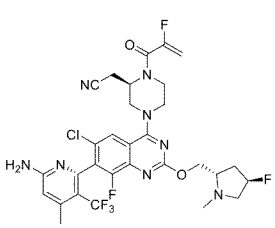
步驟7：2-[4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-2-[[(2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-2-基]乙腈

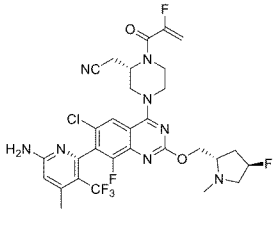


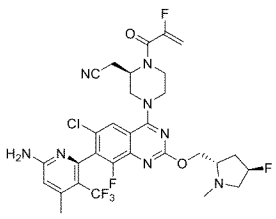
【0829】 將4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-4-氟-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-2-[[(2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-2-丙-2-炔基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(909.0 mg，0.96 mmol)於三氟乙酸(91 mL，0.96 mmol)中之溶液在50℃下攪拌3小時。完成之後，濃縮反應並用二氯甲烷溶解殘餘物並用*N,N*-二異丙基乙胺將pH值調節至10。濃縮混合物並藉由逆相層析法純化殘餘物 - 管柱，C18矽膠；流動相，A：水，B：MeCN，B% (5%~ 70%，在30 min內)；偵測器，UV 254 nm，以得到呈白色固體狀之2-[4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-2-[[(2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-2-基]乙腈 (373 mg，061 mmol，63.9%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 611.2 $[M+H]^+$。

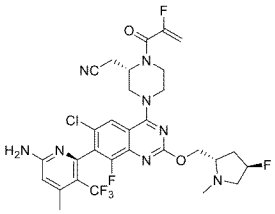
步驟8：2-((R)-4-((S)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-(2-氟丙

烯醯基)哌嗪-2-基)乙腈 (**實例83a**)；2-((S)-4-((S)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌嗪-2-基)乙腈 (**實例83b**)；2-((R)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌嗪-2-基)乙腈 (**實例83c**)；及2-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌嗪-2-基)乙腈 (**實例83d**)


83a


83b


83c


83d

【0830】 將2-[4-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-2-[[(2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-2-基]乙腈(373.0 mg，0.61 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(393.75 mg，3.05 mmol)、HATU (232.12 mg，0.61 mmol)及2-氟丙烯酸(71.46 mg，0.79 mmol)於二氯甲烷(10 mL)及*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液在25℃下攪拌1小時。完成之後，濃縮所得反應。藉由Prep-HPLC直接純化粗產物 - 管柱，XBridge Prep C18 OBD管柱19*15 mm 5 umC-0013；流動相，A：1 mmol FA於水中，B：ACN及B% (51%~73%，在7 min內)；偵測器，UV 254 nm，以得到480 mg呈白色固體狀之2-(4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌嗪-2-基)乙腈。藉由採用以下條件之對掌性-Prep-HPLC進一步純化產物：(管柱，CHIRALPAK IE-3

4.6*50 mm 3 um；流動相，Hex (0.1%DEA):EtOH=50:50；偵測器，254 nm；流率，1.0 mL/min；溫度：25℃)及(管柱，CHIRAL Cellulose-SB4.6*100 mm 3 um；流動相，MtBE (0.1%DEA):EtOH=70:30；偵測器，254 nm；流率，1.0 ml/min；溫度：25℃)，以得到標題化合物。基於效力資料指定標題化合物之立體化學。

【0831】 **實例83a**：2-((R)-4-((S)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌嗪-2-基)乙腈(62.4 mg，0.09 mmol，產率15%，白色固體)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 7.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.42 – 5.12 (m, 3H), 5.11 – 4.90 (m, 1H), 4.58 – 4.40 (m, 4H), 4.35 – 4.01 (m, 1H), 3.91 – 3.59 (m, 3H), 3.57 – 3.46 (m, 1H), 3.18 – 3.07 (m, 3H), 2.73 – 2.62 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.46 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 2.12 – 1.96 (m, 1H)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 683.3 $[M+H]^+$。對掌性HPLC：CHIRAL Cellulose-SB, 4.6*100 mm, 3um；在214 nm下偵測；MtBE (0.1%DEA): EtOH=70:30；流率= 1 mL/min；滯留時間：2.041 min (第一峰)。

【0832】 **實例83b**：2-((S)-4-((S)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌嗪-2-基)乙腈 (64 mg，0.09 mmol，產率15.3%，白色固體)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 7.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.42 – 5.12 (m, 3H), 5.11 – 4.92 (m, 1H), 4.53 – 4.40 (m, 4H), 4.38 – 4.00 (m, 1H), 3.89 – 3.59 (m, 3H), 3.62 – 3.46 (m, 1H), 3.19 – 3.13 (m, 2H), 3.09 – 3.03 (m, 1H), 2.73 – 2.62 (m, 1H), 2.57

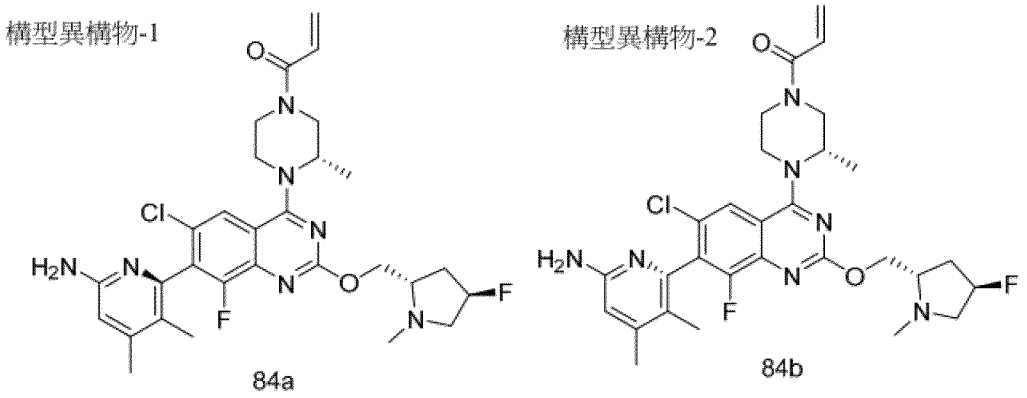
(s, 3H), 2.46 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.33 – 2.18 (m, 1H), 2.15 – 1.91 (m, 1H)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 683.3 $[M+H]^+$。對掌性HPLC：CHIRAL Cellulose-SB, 4.6*100 mm, 3 um；在214 nm下偵測；MtBE (0.1% DEA): EtOH=70:30；流率= 1 mL/min；滯留時間：2.704 min (第二峰)。

【0833】 **實例83c**：2-((R)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌嗪-2-基)乙腈 (40.2 mg，0.0589 mmol，產率9.6%，白色固體)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 7.96 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.42 – 5.11 (m, 3H), 5.08 – 4.93 (m, 1H), 4.66 – 4.39 (m, 4H), 4.38 – 4.10 (m, 1H), 3.89 – 3.49 (m, 4H), 3.19 – 3.04 (m, 3H), 2.76 – 2.63 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.46 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.33 – 2.26 (m, 1H), 2.16 – 1.98 (m, 1H)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 683.3 $[M+H]^+$。對掌性HPLC: CHIRALPAK IE-3, 4.6*50 mm, 3 um；在254 nm下偵測；Hex (0.1% DEA): EtOH=50:50；流率 = 1 mL/min；滯留時間：2.395 min (第三峰)。

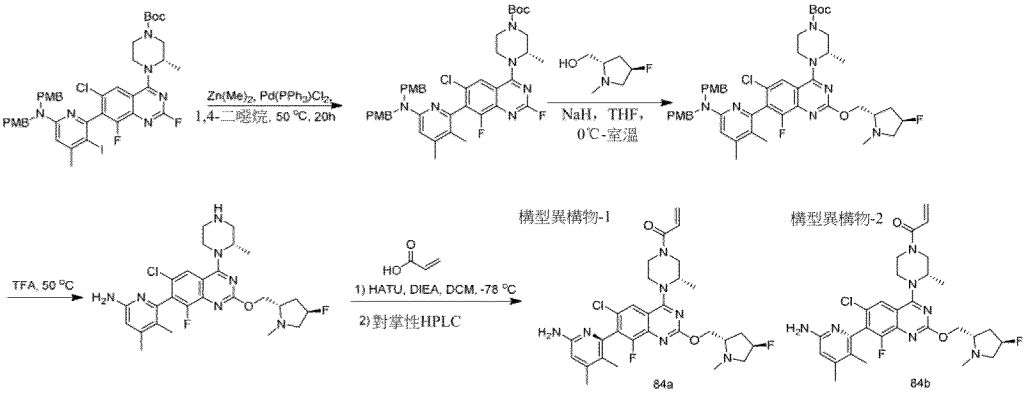
【0834】 **實例83d**：2-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-(2-氟丙烯醯基)哌嗪-2-基)乙腈 (92.1 mg，0.13 mmol，產率22.1%，白色固體)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 7.96 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.43 – 5.14 (m, 3H), 5.11 – 4.91 (m, 1H), 4.62 – 4.40 (m, 4H), 4.37 – 3.98 (m, 1H), 3.90 – 3.47 (m, 4H), 3.22 – 3.05 (m, 3H), 2.89 – 2.69 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.46 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 2.39 –

2.28 (m, 1H), 2.15 – 1.99 (m, 1H)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 683.3 $[M+H]^+$。對掌性HPLC：CHIRALPAK IE-3, 4.6*50 mm, 3 um；在254 nm下偵測；Hex (0.1% DEA): EtOH=50:50；流率= 1 mL/min；滯留時間：3.052 min (第四峰)

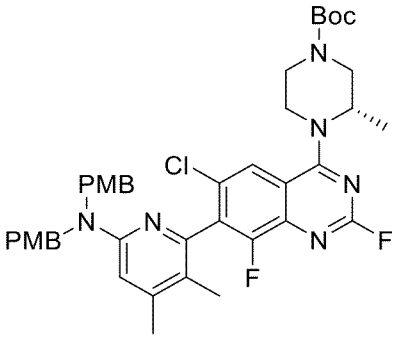
實例84a及84b：1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-3,4-二甲基吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例84a**)及1-((S)-4-((S)-7-(6-胺基-3,4-二甲基吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例84b**)(2種構型異構物)



合成途徑

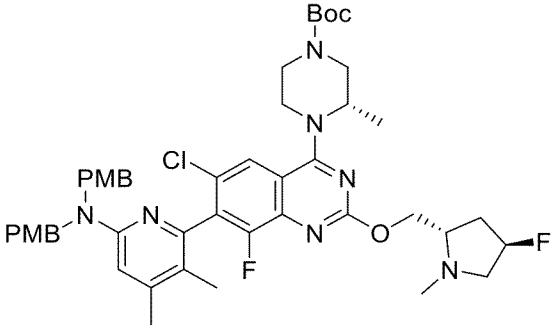


步驟1：(3*S*)-4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3,4-二甲基-2-吡啶基]-6-氯-2,8-二氟-喹唑啉-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0835】 在氮氣下，將(3*S*)-4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3-碘-4-甲基-2-吡啶基]-6-氯-2,8-二氟-喹唑啉-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(4.00 g，4.5 mmol)及雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (321.8 mg，0.4 mmol)於1,4-二噁烷(40 mL)中之溶液在25℃下攪拌5分鐘。接著添加於甲苯(1.2 M)中之二甲鋅(7.6 mL，9.1 mmol)並在50℃下攪拌20小時。完成之後，將反應用水淬滅，用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(10/1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色油狀之(3*S*)-4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3,4-二甲基-2-吡啶基]-6-氯-2,8-二氟-喹唑啉-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(3.00 g，3.9 mmol產率86.1%)。LCMS (ESI, m/z): 759.3 $[M+H]^+$。

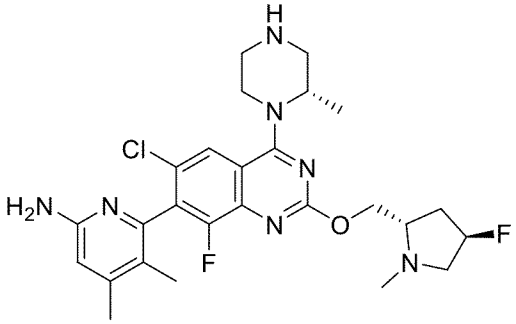
步驟2：(3S)-4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3,4-二甲基-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-2-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0836】 將[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲醇(1052.2 mg，7.9 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液在0℃下攪拌2分鐘。接著添加 氫

化鈉 (純度60%) (632.1 mg，15.8 mmol)並在0℃下攪拌10分鐘。接著添加(3*S*)-4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3,4-二甲基-2-吡啶基]-6-氯-2,8-二氟-喹唑啉-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(3.0 g，3.9 mmol)並在25℃下攪拌1小時。完成之後，將反應藉由飽和氯化銨淬滅，用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之(3*S*)-4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3,4-二甲基-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-2-[[(2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.4 g，2.7 mmol，產率69.6%)。LCMS (ESI, m/z): 872.4 $[M+H]^+$。

步驟3：6-[6-氯-8-氟-2-[[(2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-[(2*S*)-2-甲基哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]-4,5-二甲基-吡啶-2-胺

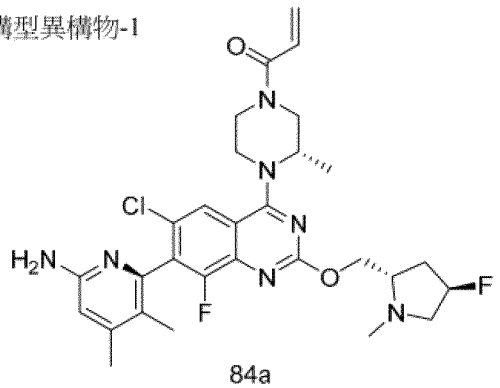


【0837】 將(3*S*)-4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3,4-二甲基-2-吡啶基]-6-氯-8-氟-2-[[(2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.4 g，2.7 mmol)於三氟乙酸(9 g，82.5 mmol)中之溶液在50℃下攪拌1小時。完成之後，濃縮反應。將殘餘物藉由用乙腈/水(40:60)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之6-[6-氯-8-氟-2-[[(2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-[(2*S*)-2-甲基哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]-4,5-二甲基-吡啶-2-胺(1.2 g，2.2 mmol，產

率82%)。LCMS (ESI, m/z): 532.2 $[M+H]^+$。

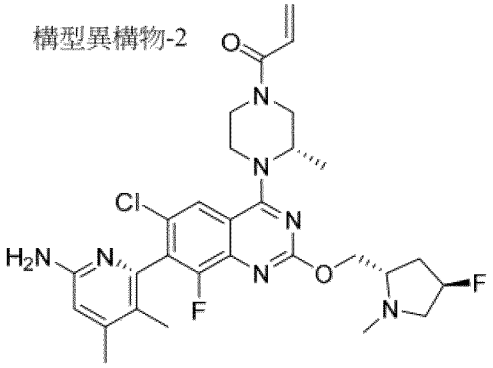
步驟4：1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-3,4-二甲基吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例84a**)及1-((S)-4-((S)-7-(6-胺基-3,4-二甲基吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例84b**) (2種構型異構物)

構型異構物-1



84a

構型異構物-2



84b

【0838】將6-[6-氯-8-氟-2-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]喹唑啉-7-基]-4,5-二甲基-吡啶-2-胺(900.0 mg，1.6 mmol)、丙烯酸(97.5 mg，1.3 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(654.6 mg，5.0 mmol)於二氯甲烷(9 mL)中之溶液在-78℃下攪拌2分鐘。接著在-78℃下添加HATU (643.2 mg，1.6 mmol)持續1小時。完成之後，將反應用水淬滅，用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到197 mg粗固體。藉由Prep-HPLC純化粗產物 - 管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30×150 mm 5 um；流動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，流動相B：ACN；流率：60 mL/min；以得到117 mg所需產物。藉由對掌性-Prep-HPLC純化所得固體 - 管柱，CHIRALPAK IC-3, 0.46*5 cm；3 um；流動相：MtBE(0.3%IPAmine):MeOH=50:50；偵測

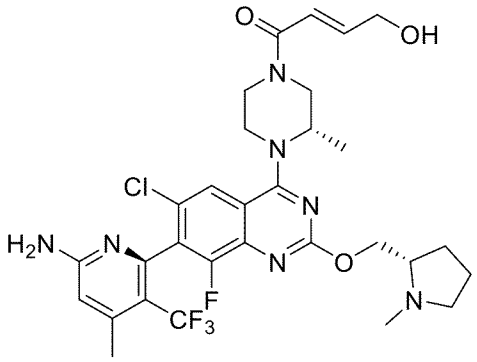
器，UV 254 nm。在1.142 min時獲得較快之峰。在1.629 min時獲得較慢之峰。以得到呈白色固體狀之1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-3,4-二甲基吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(38 mg，0.06 mmol，產率3.8%)及呈白色固體狀之1-((S)-4-((S)-7-(6-胺基-3,4-二甲基吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(35.1 mg，0.06 mmol，產率3.5%)。

【0839】 **實例84a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.82 (s, 1H), 6.92 – 6.74 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.26 – 6.11 (m, 1H), 5.81 – 5.66 (m, 3H), 5.18 (d, *J* = 56.2 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.50 – 4.23 (m, 3H), 4.19 – 3.91 (m, 2H), 3.74 – 3.38 (m, 3H), 3.26 – 2.85 (m, 2H), 2.44 – 2.29 (m, 4H), 2.24 – 2.05 (m, 4H), 2.03 – 1.87 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。LCMS (ESI, m/z):586.3 $[M+H]^+$ 對掌性HPLC：管柱：CHIRALPAK IC-3, 4.6*50 mm 3 um；在254 nm下偵測；MtBE(0.3%IPAmine):MeOH=50:50；流率：1 mL/min；滯留時間：1.136 min；(較快之峰)。

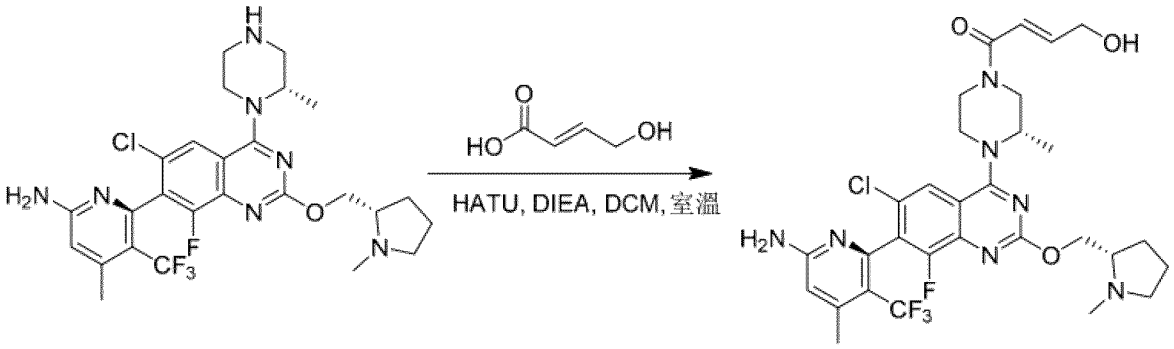
【0840】 **實例84b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.82 (s, 1H), 6.95 – 6.74 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.25 – 6.11 (m, 1H), 5.84 – 5.65 (m, 3H), 5.19 (d, *J* = 56.1 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.49 – 4.22 (m, 3H), 4.21 – 3.88 (m, 2H), 3.74 – 3.53 (m, 2H), 3.50 – 3.38 (m, 2H), 3.25 – 3.01 (m, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.13 – 1.87 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。LCMS (ESI, m/z):586.3 $[M+H]^+$ 對掌性HPLC：管柱：CHIRALPAK IC-3, 4.6*50

mm 3 um；在254 nm下偵測；MtBE(0.3%IPAmine):MeOH=50:50；流率：1 mL/min；滯留時間：1.629 min；(較慢之峰)。

實例85：(E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-羥基丁-2-烯-1-酮



合成途徑

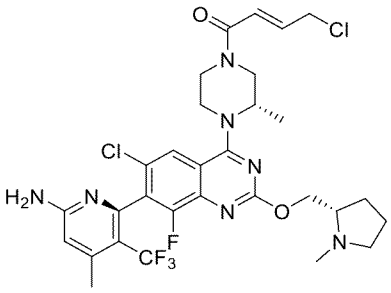


【0841】將6-((R)-6-氯-8-氟-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(參見實例17a/17b之步驟11) (156.0 mg，0.27 mmol)、4-羥基-丁-2-烯酸(42.06 mg，0.41 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(141.72 mg，1.1 mmol)及HATU (156.64 mg，0.4100 mmol)於二氯甲烷(6.5 mL)中之溶液在25℃下攪拌1小時。完成之後，將反應用二氯甲烷稀釋並用鹽水洗滌。接著將有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由逆相層析法純化殘餘物 - 管柱，C18矽膠；流動相，A：水，B：MeCN，B% (5%~ 70%，在30 min內)；偵測器，

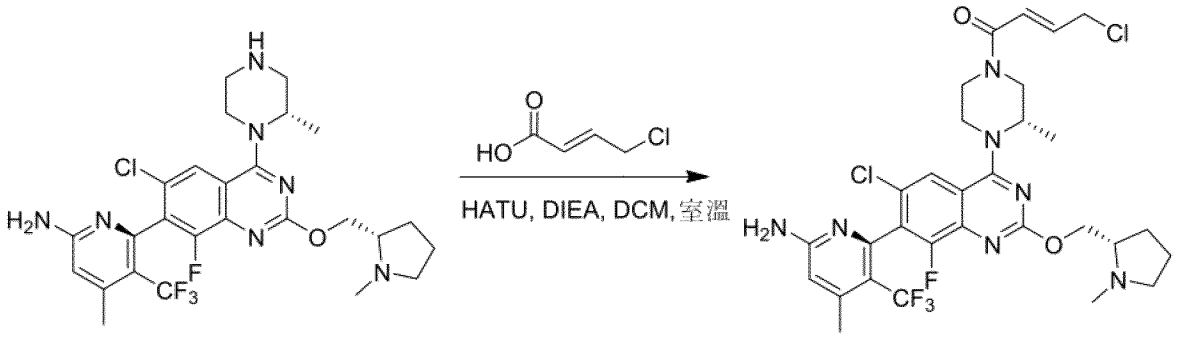
UV 254 nm，以得到117 mg (65.3 %)呈白色固體狀之(E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-羥基丁-2-烯-1-酮之所需構型異構物。

【0842】 **實例85**：LC-MS: (ESI, *m/z*): 652.3 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.83 (s, 1H), 6.83-6.79 (m, 3H), 6.64-6.55 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.03-5.01 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.47-4.23 (m, 3H), 4.15-3.88 (m, 4H), 3.65-3.30 (m, 3H), 3.24-2.98 (m, 2H), 2.90-2.68 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 3H), 2.37-2.32 (m, 3H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 3H), 1.27 (s, 3H)。

實例86：(E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-氯丁-2-烯-1-酮



合成途徑

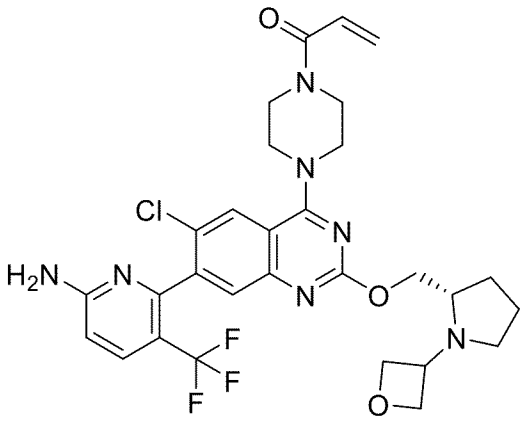


【0843】 將6-((R)-6-氯-8-氟-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(((S)-1-甲

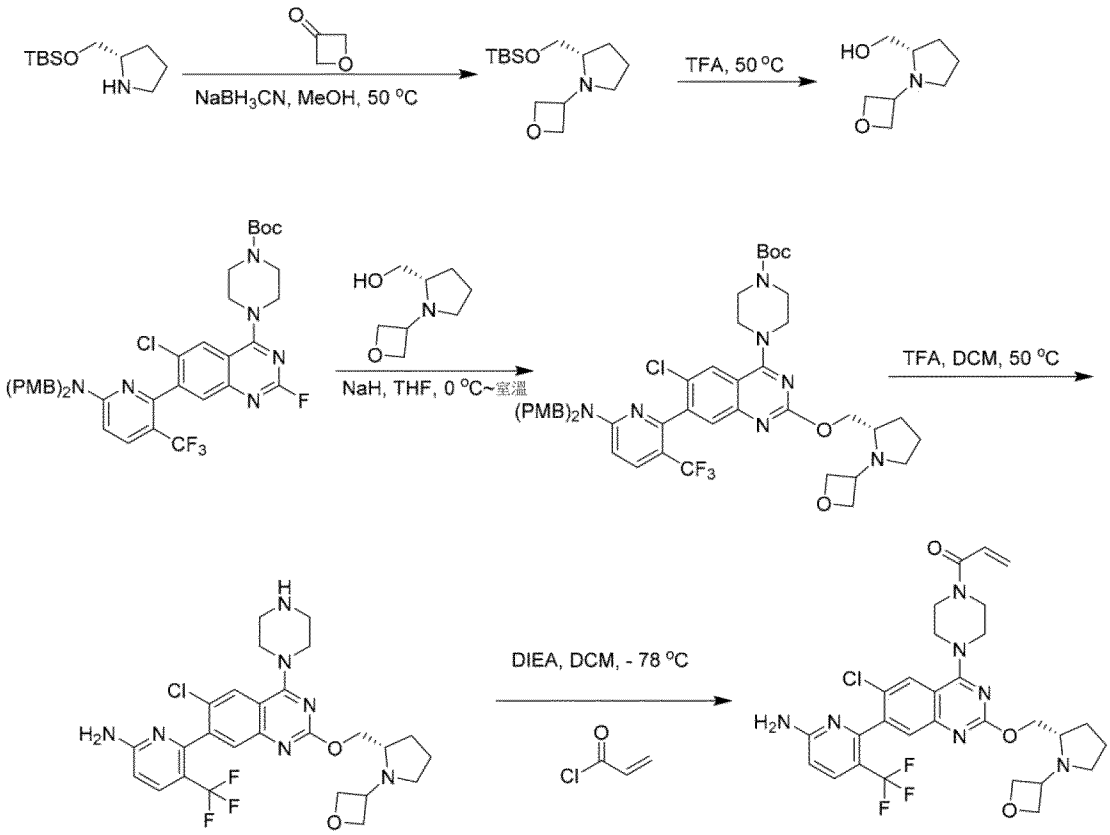
基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺之所需構型異構物(參見實例17a/17b之步驟11) (108.0 mg，0.190 mmol)、(*E*)-4-氯丁-2-烯酸(20.63 mg，0.1700 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(98.11 mg，0.7600 mmol)及HATU (108.44 mg，0.2900 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液在25℃下攪拌1小時。完成之後，將反應用水洗滌並用二氯甲烷萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。藉由逆相層析法純化殘餘物 - 管柱，C18矽膠；流動相，A：水，B：MeCN，B% (5%~70%，在30 min內)；偵測器，UV 254 nm，以得到白色固體。藉由Prep-HPLC直接純化粗產物 - 管柱，XBridge Prep C18 OBD 管柱19*15 mm 5 umC-0013；流動相，A：0.1% mmol FA於水中，B：ACN及B% (51%~73%，在7 min內)；偵測器，UV 254 nm，以得到44 mg (34.5 %)呈白色固體狀之(E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-4-氯丁-2-烯-1-酮。

【0844】**實例86**：LC-MS: (ESI, *m/z*): 670.3 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.18 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.83-6.71 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 4.90-4.75 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 3H), 4.30-4.06 (m, 3H), 4.01-3.88 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.13-3.15 (m, 1H), 3.05-2.93 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.43-2.26 (m, 6H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.28-1.25 (m, 3H)。

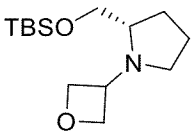
實例87：1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*S*)-1-(氧呾-3-基)吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



合成途徑



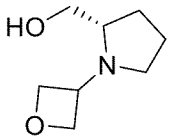
步驟1：第三丁基-二甲基-[[(2*S*)-1-(氧呾-3-基)吡咯啶-2-基]甲氧基]矽烷



【0845】將第三丁基-二甲基-[[(2*S*)-吡咯啶-2-基]甲氧基]矽烷(1600.0 mg，7.43 mmol)、3-氧呾酮(2700.0 mg，37.47 mmol)及氰基硼氫化鈉(500.0 mg，7.94 mmol)於甲醇(10 mL)中之混合物在50℃下攪拌4小時。將所得溶液用水稀釋，用二氯甲烷萃取並且合併有機層。將所得混

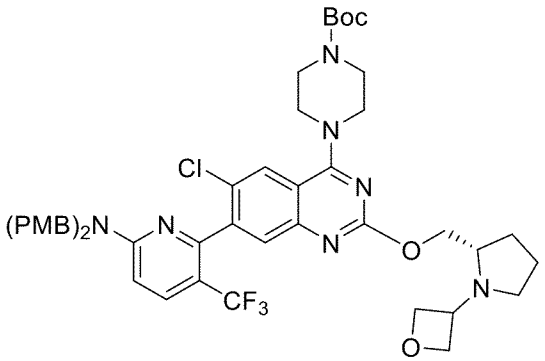
合物藉由Prep-HPLC純化以得到呈黃色油狀之第三丁基-二甲基-[[(2*S*)-1-(氧呾-3-基)吡咯啶-2-基]甲氧基]矽烷(1200 mg，4.41 mmol，產率59.5%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 272.2 $[M+H]^+$

步驟2：[(2*S*)-1-(氧呾-3-基)吡咯啶-2-基]甲醇



【0846】 向第三丁基-二甲基-[[(2*S*)-1-(氧呾-3-基)吡咯啶-2-基]甲氧基]矽烷(1800.0 mg，6.63 mmol)於三氟乙酸(3 mL，40.39 mmol)中之混合物中，在50℃下攪拌混合物3小時。完成之後，用*N,N*-二異丙基乙胺將pH值調節至～8.0。藉由Prep-HPLC純化粗產物以得到呈黃色油狀之[(2*S*)-1-(氧呾-3-基)吡咯啶-2-基]甲醇(880 mg，5.57 mmol，產率84.4%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 158.1 $[M+H]^+$。

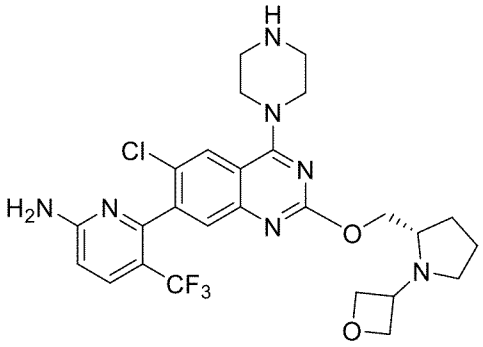
步驟3：4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*S*)-1-(氧呾-3-基)吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0847】 向氫化鈉(36.0 mg，1.5 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之混合物中添加[(2*S*)-1-(氧呾-3-基)吡咯啶-2-基]甲醇(90.0 mg，0.57 mmol)，在0℃下攪拌混合物15分鐘。接著添加4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**(中間物3)**

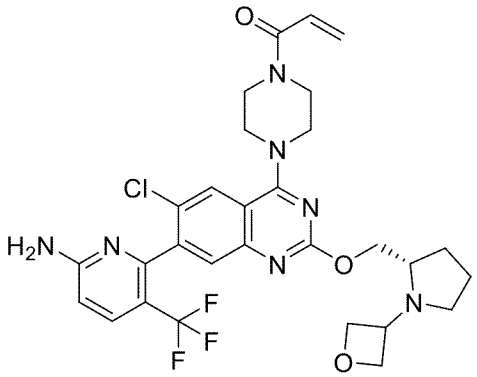
(300.0 mg，0.39 mmol)並在室溫下攪拌2小時。完成之後，將反應用飽和氯化銨淬滅並用二氯甲烷萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮以得到粗產物，將其直接用於下一步。LC-MS: (ESI, *m/z*): 904.4 $[M+H]^+$

步驟4：6-[6-氯-2-[[(2*S*)-1-(氧呾-3-基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0848】 向4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*S*)-1-(氧呾-3-基)吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(250.0 mg，0.28 mmol)於三氟乙酸(3 mL，40.39 mmol)中之混合物中，在50℃下攪拌混合物3小時。用*N,N*-二異丙基乙胺將反應混合物調節至pH8。將所得溶液用水稀釋並用二氯甲烷萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮以得到作為粗產物之6-[6-氯-2-[[(2*S*)-1-(氧呾-3-基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(150 mg，0.27 mmol，產率96.2%)。粗產物未經純化直接用於下一步。LC-MS: (ESI, *m/z*): 564.2 $[M+H]^+$

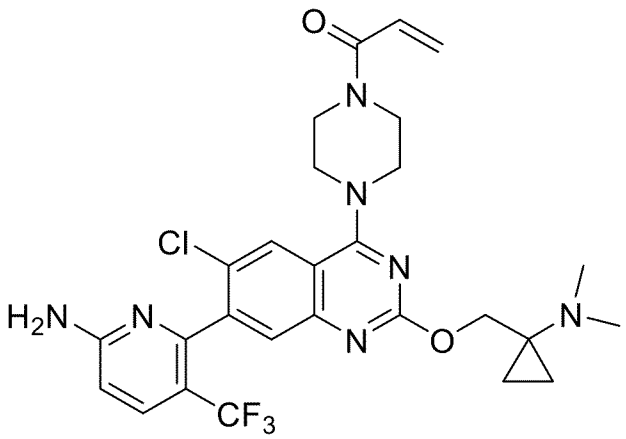
步驟5：1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*S*)-1-(氧呾-3-基)吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



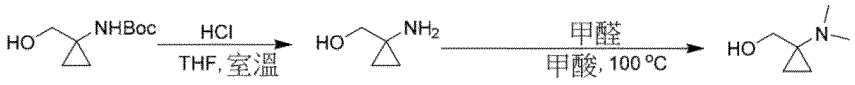
【0849】 向[(2*S*)-1-(氧呾-3-基)吡咯啶-2-基]甲醇(60.0 mg，0.11 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之混合物中添加*N,N*-二異丙基乙胺(25.0 mg，0.19 mmol)、6-[6-氯-2-[[(2*S*)-1-(氧呾-3-基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(60.0 mg，0.11 mmol)，且在-78℃下攪拌混合物0.5小時。完成之後，濃縮有機層並藉由Prep-HPLC純化粗產物 - 管柱：Xselect CSH F-Phenyl OBD 管柱，19*250, 5 um；流動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，流動相B：EtOH；流率：25 mL/min；以得到呈白色固體狀之1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*S*)-1-(氧呾-3-基)吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(14.2 mg，0.023 mmol，產率21.6%)。

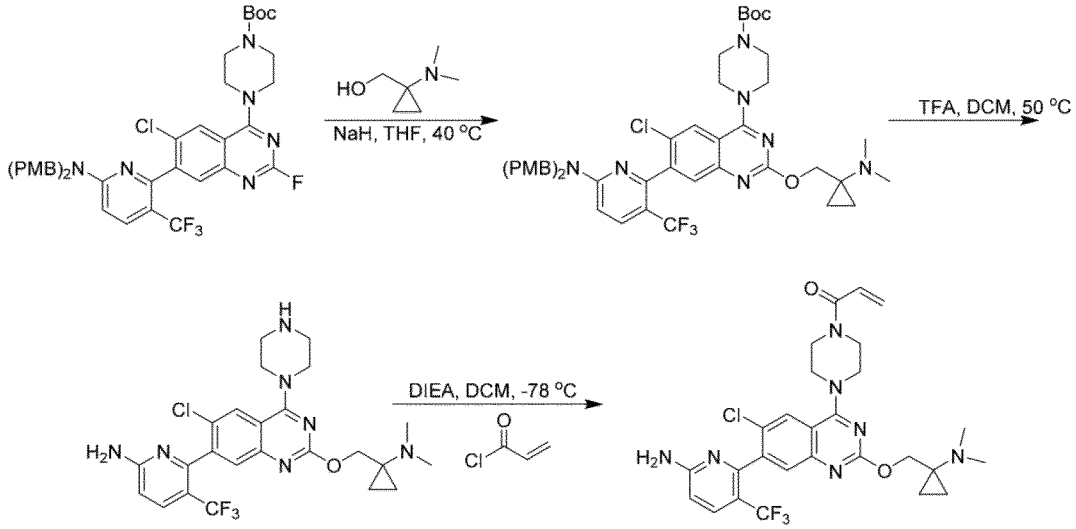
【0850】 **實例87**：LC-MS: (ESI, *m/z*): 618.3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.98 – 6.75 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.65 – 4.15 (m, 2H), 3.95 – 3.60 (m, 10H), 3.29 – 3.07 (m, 3H), 2.97 – 2.69 (m, 1H), 2.65 – 2.55 (m, 1H), 2.18 – 2.01 (m, 1H), 1.77 – 1.46 (m, 3H), 1.38 – 1.13 (m, 1H)。

實例88：1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-(二甲基胺基)環丙基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

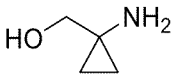


合成途徑





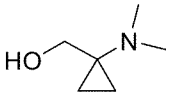
步驟1：(1-胺基環丙基)甲醇



【0851】向(1-(羥甲基)環丙基)胺甲酸第三丁酯(10.0 g，53.41 mmol)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液中添加氫氯酸(200 mL，2M於四氫呋喃中)。在25℃下攪拌混合物16小時。完成之後，濃縮反應並藉由用二氯甲烷/甲醇(4:1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈白色固體狀之(1-胺基環丙基)甲醇(4 g，45.9 mmol，產率86%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 88.3

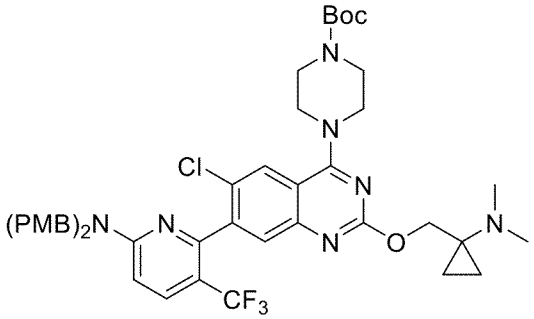
$[M+H]^+$

步驟2：(1-(二甲基胺基)環丙基)甲醇



【0852】 將(1-胺基環丙基)甲醇(500.0 mg，5.74 mmol)、甲醛(16.7 mL，66.6 mmol)及甲酸(500.0 mg，10.86 mmol)之溶液在100℃下攪拌8小時。完成之後，濃縮反應並添加氫氧化鈉以將pH值調整至13。將殘餘物藉由用甲醇/二氯甲烷(3:7)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈無色油狀之(1-(二甲基胺基)環丙基)甲醇(150 mg，1.3 mmol，產率22.7%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 116.2 $[M+H]^+$

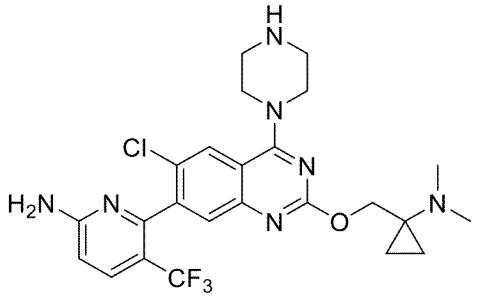
步驟3：4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-(二甲基胺基)環丙基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0853】 將(1-(二甲基胺基)環丙基)甲醇(60 mg，0.50 mmol)及氫化鈉(25.0 mg，1.1 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液在40℃下攪拌5分鐘。接著添加4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**(中間物3)** (200.0 mg，0.3 mmol)並在40℃下攪拌1小時。完成之後，濃縮反應以得到呈黃色油狀之4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-(二甲基胺基)環丙基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(250 mg，0.17 mmol，產率56.7%，純度60%)，將其直接用於下一步。LC-MS: (ESI, *m/z*):

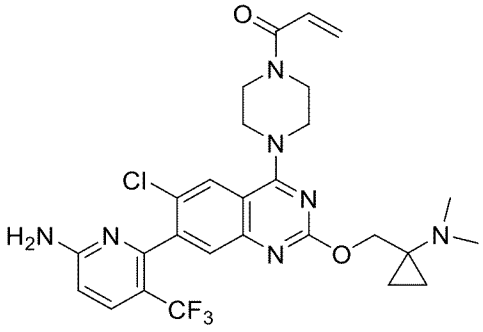
862.4 $[M+H]^+$

步驟4：6-(6-氯-2-((1-(二甲基胺基)環丙基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0854】將4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-(二甲基胺基)環丙基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(250 mg，0.17 mmol，純度60%)於2,2,2-三氟乙酸(5 mL)及二氯甲烷(15 mL)中之溶液在50℃下攪拌2小時。濃縮反應並將所得混合物藉由用甲醇/水(3:7)溶離之C18凝膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之6-(6-氯-2-((1-(二甲基胺基)環丙基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(80 mg，0.15 mmol，產率90.3%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 522.3 $[M+H]^+$

步驟5：1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-(二甲基胺基)環丙基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

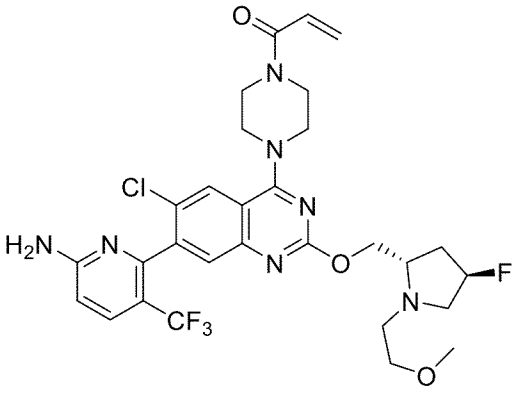


【0855】將6-(6-氯-2-((1-(二甲基胺基)環丙基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(30.0 mg，0.057 mmol)、*N,N*-二

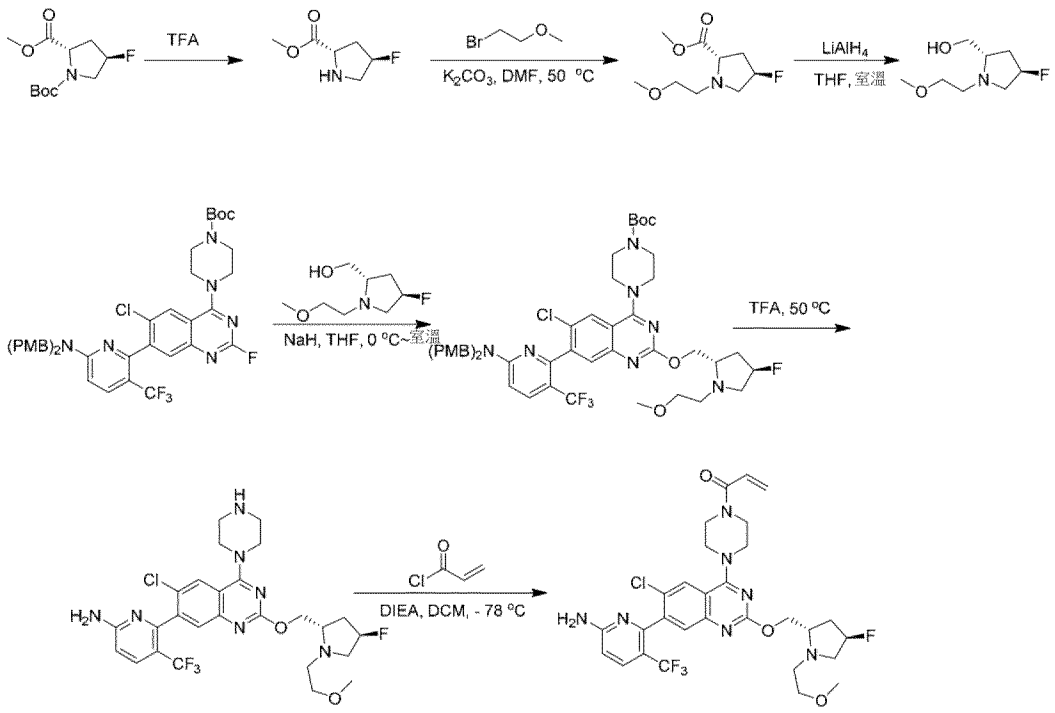
異丙基乙胺(10.0 mg，0.077 mmol)及二氯甲烷(5 mL)之溶液在-78℃下攪拌5分鐘。接著添加丙烯醯氯(5.2 mg，0.06 mmol)並在-78℃下攪拌30分鐘。濃縮反應並藉由用乙腈/水(7:3)溶離之C18凝膠急速層析法純化以得到粗產物。藉由Prep-HPLC純化粗產物 - 管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30×150 mm 5 um；流動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，流動相B：ACN；流率：60 mL/min；以得到呈白色固體狀之1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-(二甲基胺基)環丙基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(17.3 mg，0.03 mmol，產率52.3%)。

【0856】 **實例88**：LC-MS: (ESI, *m/z*): 576.2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.79 (dd, J = 12.0, 18.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 3.0, 18.0 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 12.0, 27.0 Hz, 2H), 3.93-3.80 (m, 6H), 3.81-3.72 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 0.75-0.53 (m, 4H)。

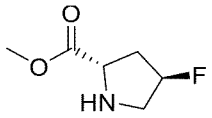
實例89：1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*S*, 4*R*)-4-氟-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



合成途徑

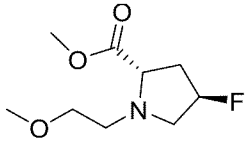


步驟1：(2*S*, 4*R*)-4-氟吡咯啶-2-甲酸甲酯



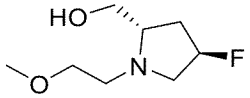
【0857】 將(2S,4R)-4-氟吡咯啶-1,2-二甲酸1-(第三丁酯)2-甲酯(5.0 g，20.22 mmol)於三氟乙酸(192 mL)中之溶液在25℃下攪拌1小時。完成之後，濃縮溶劑。用*N,N*-二異丙基乙胺將pH值調節至10並且濃縮混合物並直接用於後續反應。LC-MS: (ESI, *m/z*): 148.0 $[M+H]^+$

步驟2：(2*S*, 4*R*)-4-氟-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-甲酸甲酯



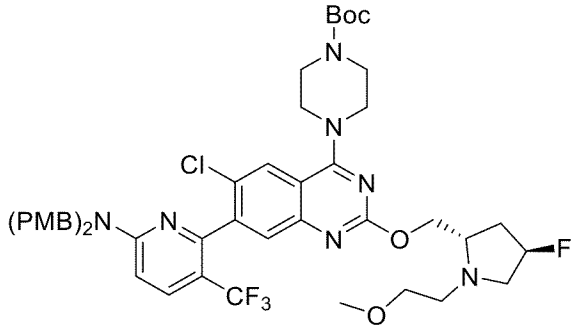
【0858】 將(2*S*,4*R*)-4-氟吡咯啶-2-甲酸甲酯(2.8 g，19.03 mmol), 2-溴乙基甲醚(5.82 g，41.86 mmol)及碳酸鉀(5.78 g，41.86 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(40.8 mL)中之溶液在50℃下攪拌4小時。完成之後，將反應用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。接著將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將粗產物用於下一反應。LC-MS: (ESI, *m/z*): 206.1 $[M+H]^+$

步驟3：[(2*S*, 4*R*)-4-氟-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基]甲醇



【0859】將(2*S*, 4*R*)-4-氟-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-甲酸甲酯(1.45 g，7.07 mmol)於四氫呋喃(14 mL)中之溶液在0℃下攪拌。添加氫化鋁鋰(0.54 g，14.13 mmol)並在25℃下攪拌反應1小時。將反應用水(0.5 mL)、氫氧化鈉溶液(15%) (0.5 mL)、水(1.5 mL)淬滅並在0℃下攪拌1小時。將混合物用甲醇(50 mL)稀釋並在25℃下攪拌30分鐘。接著過濾並濃縮混合物。將所得油狀物再溶於二氯甲烷中，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮以得到粗產物，將其直接用於下一步。LC-MS: (ESI, *m/z*): 178.3 $[M+H]^+$

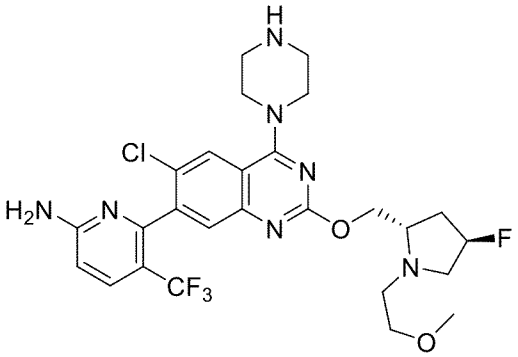
步驟4：4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*S*,4*R*)-4-氟-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0860】在0℃下向[(2*S*,4*R*)-4-氟-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基]甲醇(250.86 mg，1.42 mmol)於四氫呋喃(27.84 mL)中之溶液中添加氫化鈉(188.74 mg，4.72 mmol，60%於礦物油中之分散液)並在25℃下攪拌1小時。添加4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**(中間物3)** (362.0 mg，0.4700 mmol)並在25℃下攪拌反應1小時。將反應用水淬滅並用二氯甲烷萃取。收集有

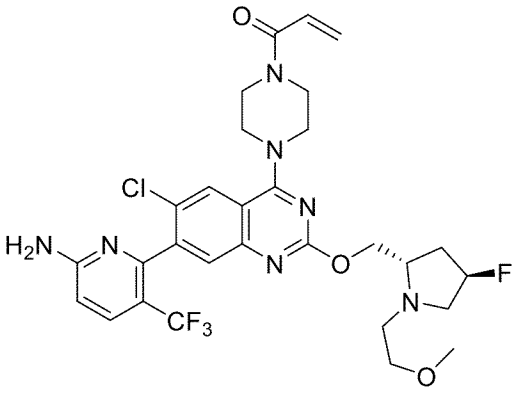
機層，經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由逆相層析法純化殘餘物 - 管柱，C18矽膠；流動相，A：水，B：MeCN，B% (5%~ 70%，在30 min內)；偵測器，UV 254 nm，以得到180 mg (41.3 %)呈黃色固體狀之4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*S*,4*R*)-4-氟-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS: (ESI, *m/z*): 924.5 $[M+H]^+$

步驟5：6-[6-氯-2-[[(2*S*, 4*R*)-4-氟-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0861】 將4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*S*,4*R*)-4-氟-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(164.0 mg，0.18 mmol)於三氟乙酸(23 mL)中之溶液在50℃下攪拌5小時。完成之後，濃縮反應。用*N,N*-二異丙基乙胺將pH值調節至10。藉由逆相層析法純化殘餘物 - 管柱，C18矽膠；流動相，A：水，B：MeCN，B% (5%~ 70%，在30 min內)；偵測器，UV 254 nm，以得到60 mg (57.9 %)呈黃色固體狀之6-[6-氯-2-[[(2*S*,4*R*)-4-氟-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺。LC-MS: (ESI, *m/z*): 584.2 $[M+H]^+$

步驟6：1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*S*, 4*R*)-4-氟-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

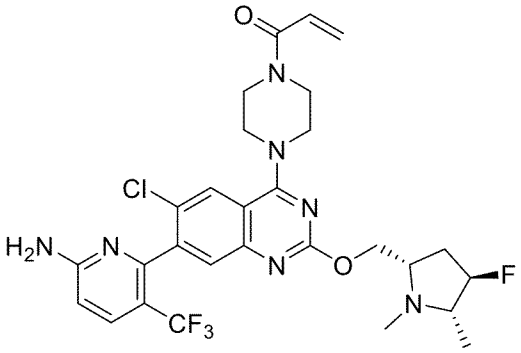


【0862】 在-78℃下向6-[6-氯-2-[[(2*S*,4*R*)-4-氟-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(48.0 mg，0.0800 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(42.41 mg，0.3300 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加丙烯醯氯(4.46 mg，0.0500 mmol)並在-78℃下攪拌1小時。將反應用水淬滅並用二氯甲烷萃取。接著將有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由Prep-HPLC直接純化粗產物 - 管柱，XBridge Prep C18 OBD管柱19*15 mm 5 umC-0013；流動相，A：碳酸氫銨及NH_3、H_2O於水中，B：ACN及B% (51%~73%，在7 min內)；偵測器，UV 254 nm，以得到17 mg (32.4 %)呈白色固體狀之1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*S*,4*R*)-4-氟-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮。LC-MS: (ESI, *m/z*): 638.2 $[M+H]^+$

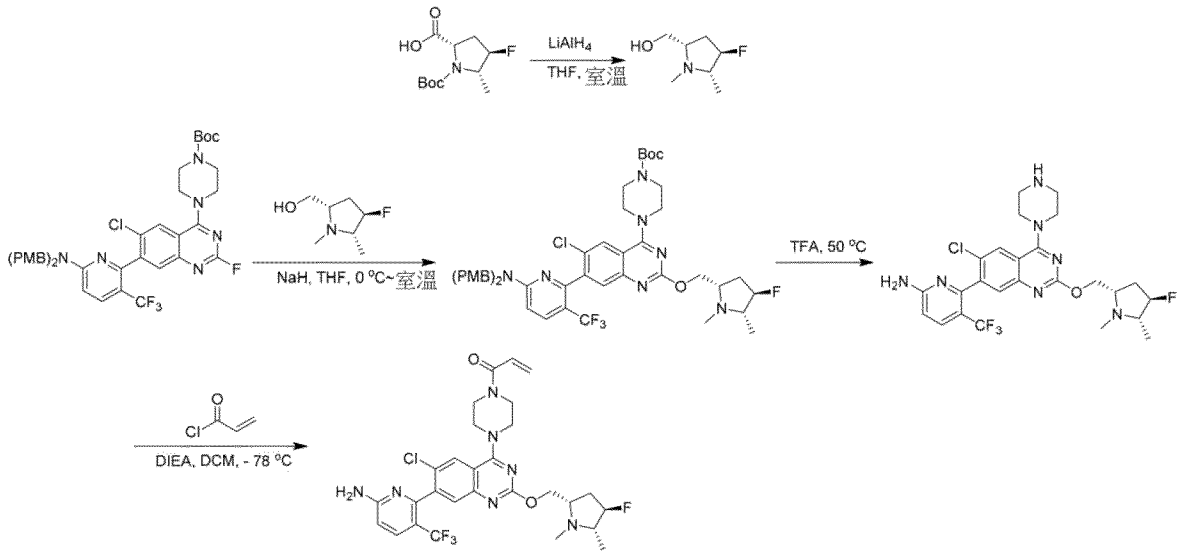
【0863】 **實例89** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.86-6.72 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 48 Hz, 1H), 4.43-4.31 (m, 1H), 4.30-4.18 (m, 1H), 3.98-3.58 (m, 8H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.22-3.13 (m, 4H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.72-2.57 (m, 2H), 2.21-2.09 (m, 1H),

1.98-1.78 (m, 1H)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 638.2 $[M+H]^+$。

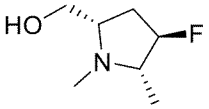
實例90：1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1,5-二甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



合成途徑



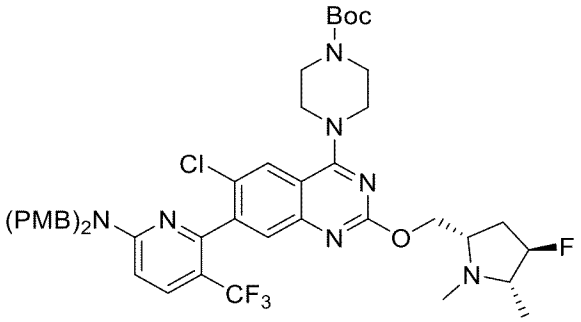
步驟1：[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1,5-二甲基-吡咯啶-2-基]甲醇



【0864】在0℃下將氫化鋁鋰(310 mg，8.1 mmol)添加至(2*S*,4*R*,5*S*)-1-*第三丁氧羰基*-4-氟-5-甲基-吡咯啶-2-甲酸(1.0 g，4.0 mmol)於四氫呋喃(25 mL)中之溶液中。接著加熱反應至60℃並持續1.5小時。完成之後，藉由水淬滅反應。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(96/4)溶離之矽膠急速層析法純化以得到139 mg

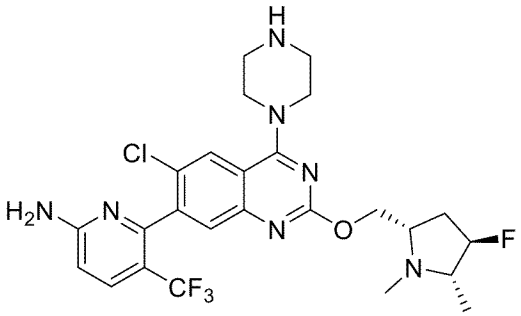
(15%)呈黃色固體狀之[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1,5-二甲基-吡咯啶-2-基]甲醇。LC-MS: (ESI, *m/z*): 148.3 $[M+H]^+$

步驟2：4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1,5-二甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



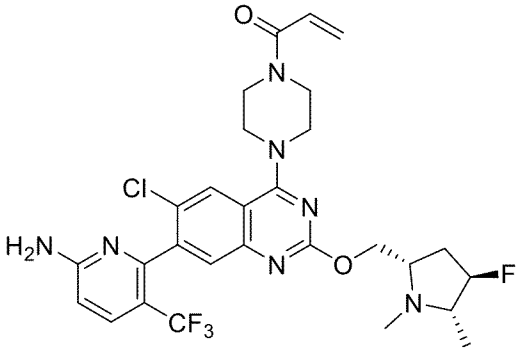
【0865】 在0℃下向[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1,5-二甲基-吡咯啶-2-基]甲醇(95.9 mg，0.66 mmol)於四氫呋喃(8 mL)中之溶液中添加氫化鈉(62.56 mg，1.56 mmol)並攪拌混合物30分鐘。添加4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(**中間物3**) (200.0 mg，0.26 mmol)並在25℃下攪拌1小時。將反應用水淬滅並用二氯甲烷萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(97/3)溶離之矽膠急速層析法純化以得到170 mg (72.9%)呈黃色固體狀之4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1,5-二甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS: (ESI, *m/z*): 894.5 $[M+H]^+$

步驟3：6-[6-氯-2-[[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1,5-二甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0866】 將4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1,5-二甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(170.0 mg，0.19 mmol)於三氟乙酸(26 mL)中之溶液在50℃下攪拌3小時。完成之後，濃縮反應。用*N,N*-二異丙基乙胺將pH值調節至10。藉由逆相層析法純化殘餘物 - 管柱，C18矽膠；流動相，A：水，B：MeCN，B% (5%~ 70%，在30 min內)；偵測器，UV 254 nm，以得到105 mg呈淡黃色固體狀之6-[6-氯-2-[[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1,5-二甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺。LC-MS: (ESI, *m/z*): 554.2 $[M+H]^+$

步驟4：1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1,5-二甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

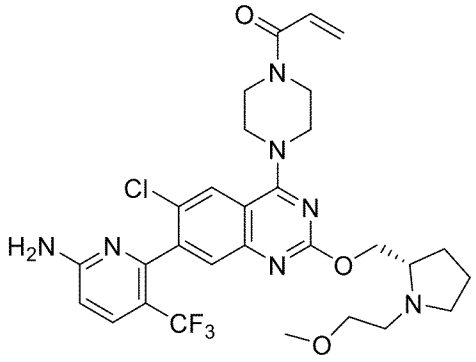


【0867】 在-78℃下向6-[6-氯-2-[[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1,5-二甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(105.0 mg，0.19 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(122.25 mg，0.95 mmol)於二氯甲烷(12 mL)中之溶液中添加丙烯醯氯(10.29 mg，0.11 mmol)並攪拌混合物

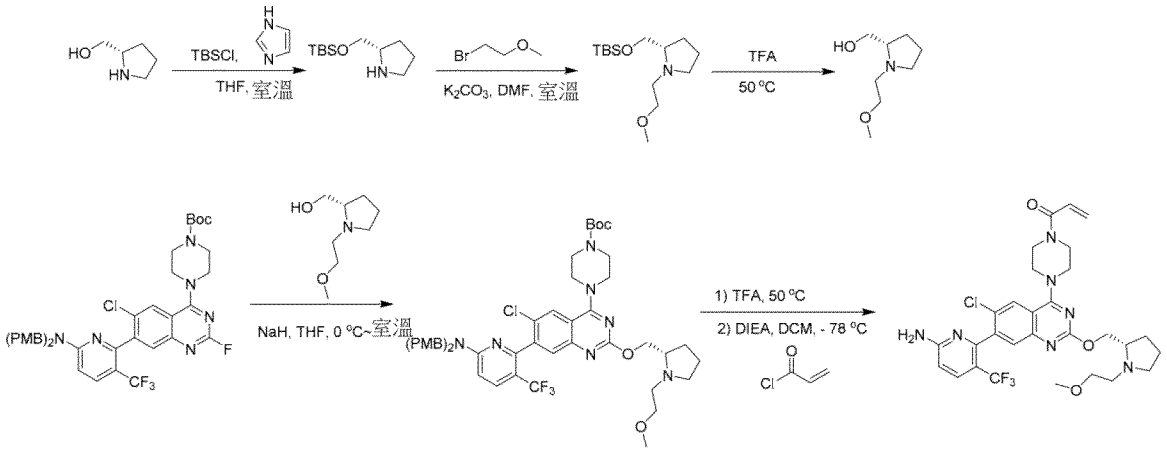
1小時(-78℃)。將反應用水淬滅並用二氯甲烷萃取。接著將有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由逆相層析法純化殘餘物 - 管柱，C18矽膠；流動相，A：水，B：MeCN，B% (40%)；偵測器，UV 254 nm，以得到粗產物，將其藉由Prep-HPLC純化 - 管柱，XBridge Prep C18 OBD管柱19*15 mm 5 umC-0013；流動相，A：FA於水中，B：ACN及B% (51%~73%，在7 min內)；偵測器，UV 254 nm，以得到25 mg (21.7%)呈白色固體狀之1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-氟-1,5-二甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮。LC-MS: (ESI, *m/z*): 608.2 $[M+H]^+$

【0868】 **實例90**：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.10 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 4.88-4.62 (m, 1H), 4.54-4.44 (m, 2H), 4.00-3.93 (m, 8H), 3.15-3.11 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.26-1.98 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 608.2 $[M+H]^+$。

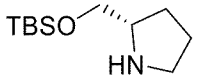
實例91：1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*S*)-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



合成途徑

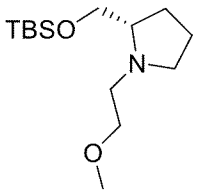


步驟1：第三丁基-二甲基-[[(2*S*)-吡咯啶-2-基]甲氧基]矽烷



【0869】向L-脯胺醇(20 g，197.73mmol)、咪唑(4 g，587.54mmol)於四氫呋喃(200 mL)中之混合物中添加第三丁基二甲基氯矽烷(45 g，298.57mmol)，在室溫下攪拌混合物2小時。完成之後，將所得溶液用水稀釋，用二氯甲烷萃取並且將有機層合併。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮以得到粗產物，將其不經純化直接用於下一步。LC-MS: (ESI, *m/z*): 216.2 $[M+H]^+$

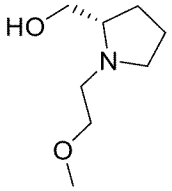
步驟2：第三丁基-[[(2*S*)-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-二甲基-矽烷



【0870】將第三丁基-二甲基-[[(2*S*)-吡咯啶-2-基]甲氧基]矽烷(3.8 g，13.93 mmol)、2-溴乙基甲醚(3.85 g，27.7 mmol)及碳酸鉀(5.77 g，41.81 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(30 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。完成之後，將反應用水稀釋並用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並濃縮以得到粗產物。粗產物未經純化直接用於下

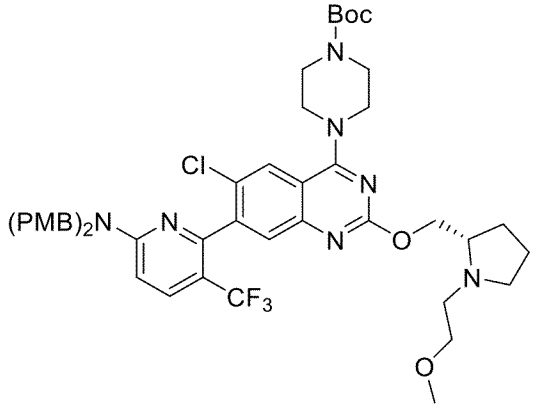
一步。LC-MS: (ESI, *m/z*): 274.2 $[M+H]^+$

步驟3：[(2*S*)-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基]甲醇



【0871】 將第三丁基-[[(2*S*)-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-二甲基-矽烷(2.0 g，7.31mmol)於三氟乙酸(2.mL, 26.93mmol)中之混合物在50℃下攪拌4小時。用*N,N*-二異丙基乙胺將反應混合物調節至pH 8。藉由Prep-HPLC純化粗產物以得到呈黃色油狀之[(2*S*)-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基]甲醇(800 mg，5.0 mmol，產率68.7%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 160.1 $[M+H]^+$

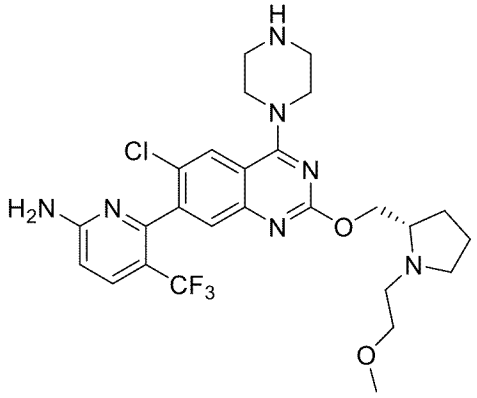
步驟4：4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*S*)-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0872】 向[(2*S*)-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基]甲醇(62.0 mg，0.39 mmol)於四氫呋喃(1mL)中之溶液中添加氫化鈉(20.0mg, 0.83 mmol)並在0℃下攪拌15分鐘。接著添加4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**(中間物3)** (200.0 mg，0.26 mmol)並在室溫下攪拌2小時。將反應用水淬滅並用二氯甲烷萃

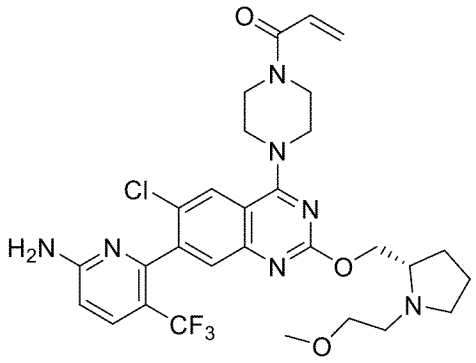
取。濃縮有機層並且藉由用二氯甲烷/甲醇(19:1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*S*)-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(120 mg，0.125 mmol，產率50.8%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 906.4 $[M+H]^+$

步驟5a：6-[6-氯-2-[[(2*S*)-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0873】 向4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*S*)-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(150.0 mg，0.17 mmol)中添加三氟乙酸(1 mL，13.23 mmol)。在50℃下攪拌混合物2小時。用*N,N*-二異丙基乙胺將反應混合物調節至pH 8。將粗產物藉由用甲醇/水(3/1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色油狀之6-[6-氯-2-[[(2*S*)-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(80 mg，0.14 mmol，產率85.4%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 566.2 $[M+H]^+$

步驟5b：1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*S*)-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

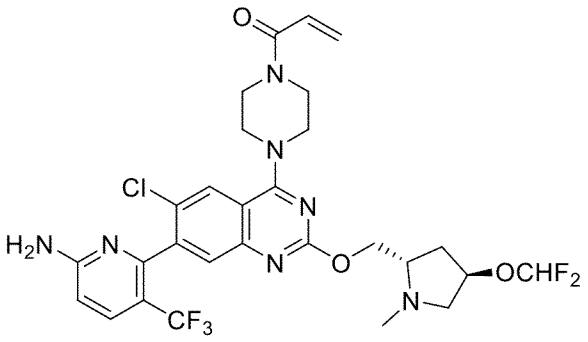


【0874】 向6-[6-氯-2-[[(2*S*)-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(80.0 mg，0.14 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(54 mg，0.42 mmol)於二氯甲烷(1mL)中之混合物中添加丙烯醯氯(14.0 mg，0.15 mmol)，並且在-78℃下攪拌混合物0.5小時。藉由Prep-HPLC純化粗產物 - 管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，19*250 mm,5 um；流動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，流動相B：MeOH—HPLC；流率：25 mL/min；以得到呈白色固體狀之1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*S*)-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(15.1 mg，0.024 mmol，產率17.2%)。

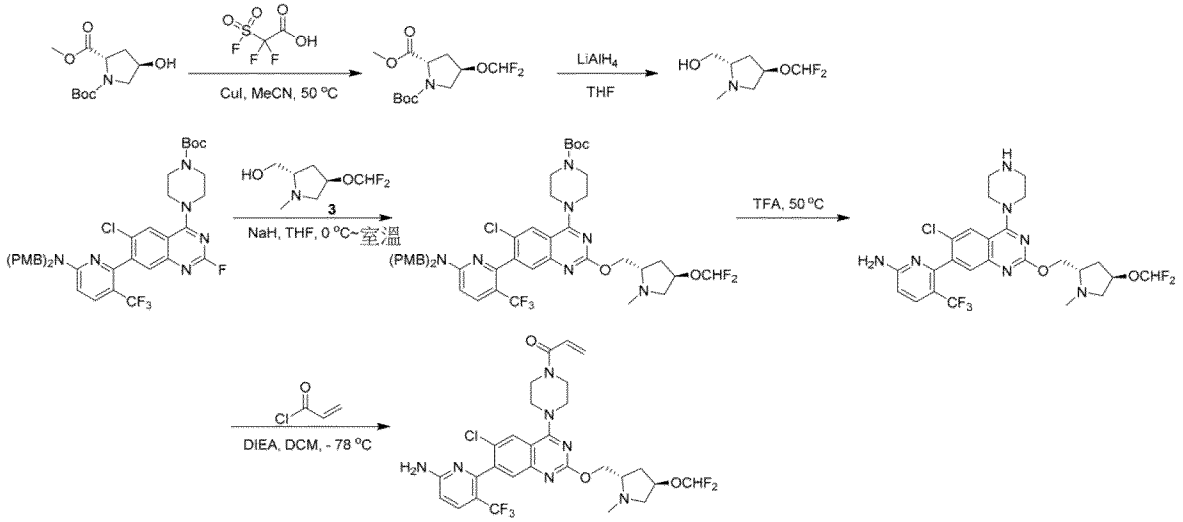
【0875】 **實例91**：LC-MS: (ESI, *m/z*): 620.3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.96 – 6.74 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.6, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.38 – 4.27 (m, 1H), 4.15 – 3.99 (m, 1H), 3.94 – 3.70 (m, 8H), 3.42 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.09 – 2.95 (m, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.31 – 2.18 (m, 1H), 1.95 – 1.80 (m, 1H), 1.75 – 1.54 (m, 3H)。

實例92：1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*S*,4*R*)-4-(二氟甲氧基)-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-

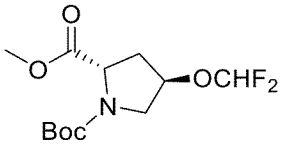
酮



合成途徑

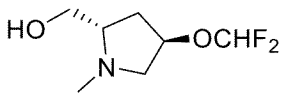


步驟1：(2S,4R)-4-(二氟甲氧基)吡咯啶-1,2-二甲酸1-(第三丁酯) 2-甲酯



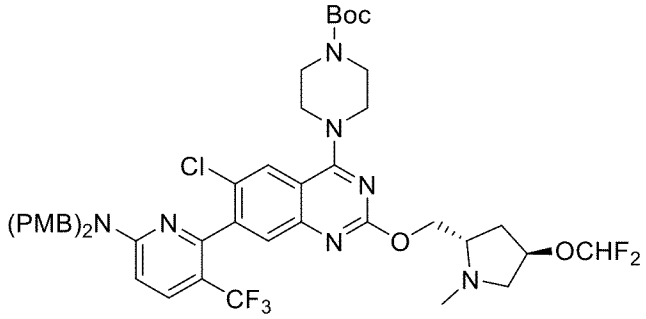
【0876】 在氮氣下，在25℃下向(2S,4R)-4-羥基吡咯啶-1,2-二甲酸1-(第三丁酯)2-甲酯(4.8 g，19.57 mmol)於乙腈(66 mL)中之溶液中添加碘化亞銅(0.74 g，3.91 mmol)並在50℃下攪拌。接著添加二氟(氟磺醯基)乙酸(4.18 g，23.48 mmol)於乙腈(19.8 mL)中之溶液並在50℃下攪拌1小時。濃縮反應並將殘餘物於乙酸乙酯中製成漿料。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。將粗產物用於下一反應。LC-MS: (ESI, *m/z*): 296.3 $[M+H]^+$

步驟2：((2S,4R)-4-(二氟甲氧基)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇



【0877】 在0℃下向(2S,4R)-4-(二氟甲氧基)吡咯啶-1,2-二甲酸1-(第三丁酯)2-甲酯(5.0 g，16.93 mmol)於四氫呋喃(66 mL)中之溶液中添加氫化鋁鋰(1.29 g，33.87 mmol)並在60℃下攪拌30分鐘。用水淬滅反應並過濾。濃縮濾液，藉由使用二氯甲烷/甲醇(96/4)之矽膠急速層析法純化以得到320 mg (10.4%)呈黃色油狀之((2S,4R)-4-(二氟甲氧基)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇。LC-MS: (ESI, *m/z*): 182.3 $[M+H]^+$

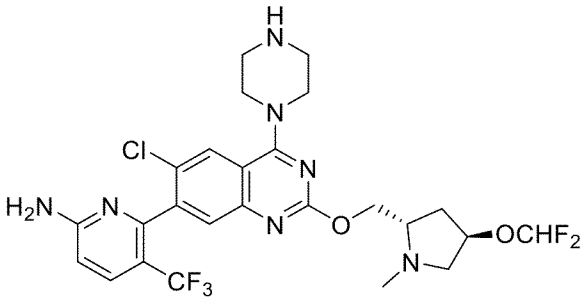
步驟3：4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*S*,4*R*)-4-(二氟甲氧基)-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0878】 在0℃下向[(2*S*,4*R*)-4-(二氟甲氧基)-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲醇(183.02 mg，1.01 mmol)於四氫呋喃(16.5 mL)中之溶液中添加氫化鈉(80.81 mg，2.02 mmol，60%於礦物油中之分散液)並在25℃下攪拌1小時。接著添加4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**(中間物3)** (310.0 mg，0.40 mmol)並在25℃下攪拌1小時。將反應用水淬滅並用二氯甲烷萃取。接著將有機層合併，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(96/4)溶離之矽膠急速層析法純化以得到245 mg (65.3%)呈黃色固體狀之4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3-(三氟甲

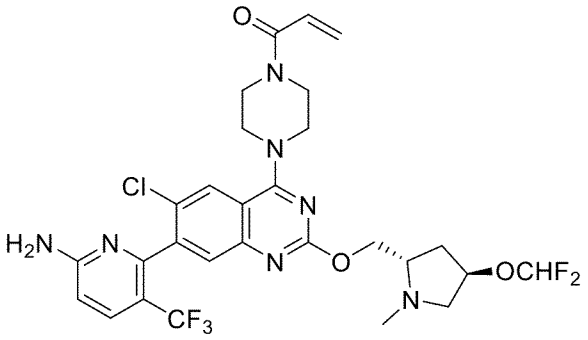
基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*S*,4*R*)-4-(二氟甲氧基)-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS: (ESI, *m/z*): 928.5 $[M+H]^+$。

步驟4：6-[6-氯-2-[[(2*S*,4*R*)-4-(二氟甲氧基)-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0879】將4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*S*,4*R*)-4-(二氟甲氧基)-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(229.0 mg，0.25 mmol)於三氟乙酸(29 mL)中之溶液在50℃下攪拌3小時。濃縮反應，用*N,N*-二異丙基乙胺將pH值調節至~10並濃縮混合物。藉由逆相層析法純化殘餘物 - 管柱，C18矽膠；流動相，A：水，B：MeOH，B% (5%~ 70%，在30 min內)；偵測器，UV 254 nm，以得到93 mg呈黃色固體狀之6-[6-氯-2-[[(2*S*,4*R*)-4-(二氟甲氧基)-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺。LC-MS: (ESI, *m/z*): 588.4 $[M+H]^+$

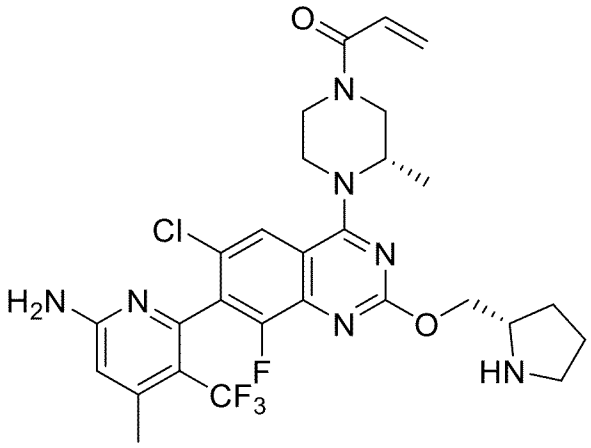
步驟5：1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*S*,4*R*)-4-(二氟甲氧基)-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



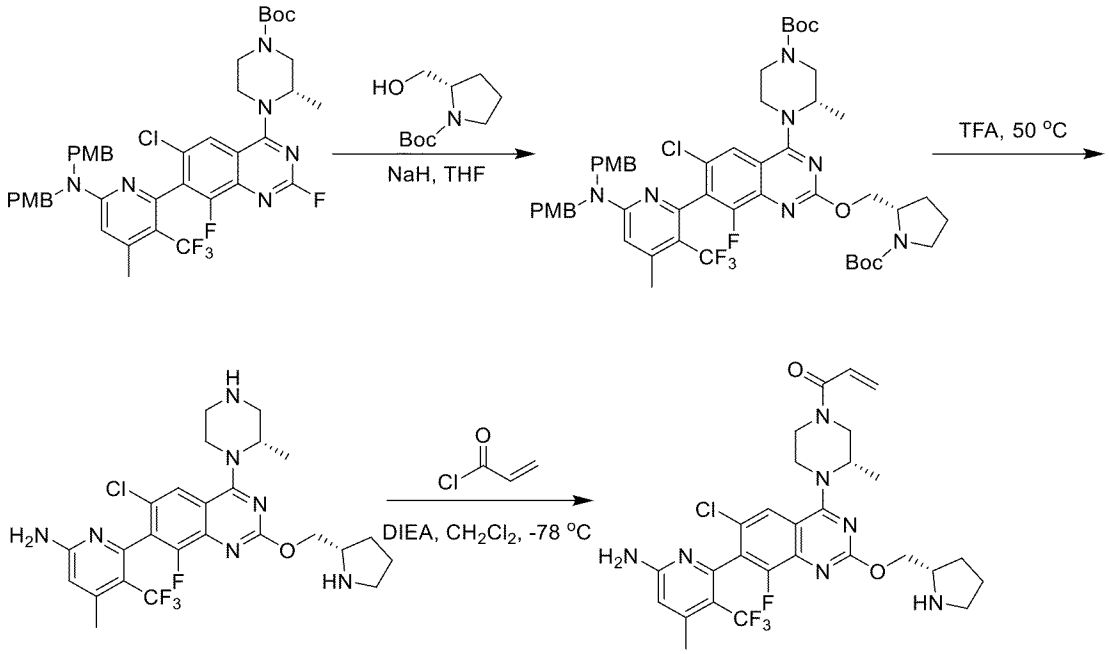
【0880】 在-78℃下向6-[6-氯-2-[[(2S,4R)-4-(二氟甲氧基)-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(87.0 mg，0.15 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(95.44 mg，0.74 mmol)於二氯甲烷(14.5 mL)中之溶液中添加丙烯醯氯(10.71 mg，0.12 mmol)並在-78℃下攪拌1小時。完成之後，將所得溶液用水淬滅並用二氯甲烷萃取。接著將有機層合併，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由逆相層析法純化殘餘物 - 管柱，C18矽膠；流動相，A：水，B：MeCN，B% (40%)；偵測器，UV 254 nm。藉由Prep-HPLC重純化混合物 - 管柱，XBridge Prep C18 OBD管柱19*15 mm 5 umC-0013；流動相，A：TFA於水中，B：ACN及B% (51%~73%，在7 min內)；偵測器，UV 254 nm，以得到30 mg (31.6%)呈白色固體狀之1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(2*S*,4*R*)-4-(二氟甲氧基)-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮。LC-MS: (ESI, *m/z*): 642.1 $[M+H]^+$

【0881】 **實例92**：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.14 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.73-6.71 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.33-6.27 (m, 1H), 5.82 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 4.99-4.98 (m, 1H), 4.77-4.73 (m, 1H), 4.63-4.58 (m, 1H), 3.98 (d, J = 3.6 Hz, 8H), 3.83-3.79 (m, 2H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.43-2.33 (m, 2H)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 642.1 $[M+H]^+$。

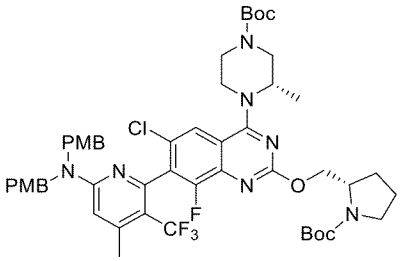
實例93：1-((3*S*)-4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*)-吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



合成途徑



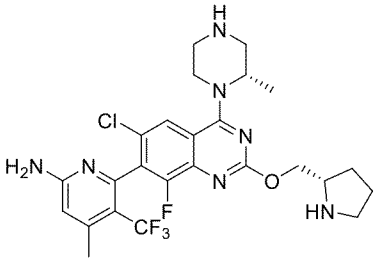
步驟1：(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(((*S*)-1-(第三丁氧羰基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0882】 將(*S*)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(149.0 mg，0.74 mmol)及氫化鈉(30.0 mg，0.75 mmol，60%於礦物油中之分散液)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液在25℃下攪拌0.5小時。接著添加(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(參見實例17a/17b之步驟9) (300.0 mg，0.37 mmol)並在25℃下攪拌3小時。將反應用水淬滅並用二氯甲烷萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(10/1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(((*S*)-1-(第三丁氧羰基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(298 mg，0.30 mmol，產率81.2%)。

LC-MS: (ESI, *m/z*): 994.4 $[M+H]^+$

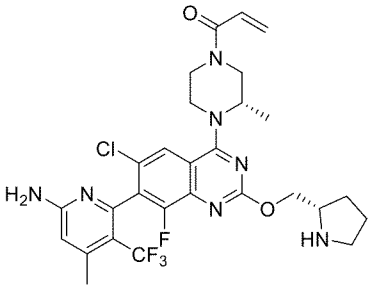
步驟2：6-(6-氯-8-氟-4-((*S*)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(((*S*)-吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0883】 將(3*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(((*S*)-1-(第三丁氧羰基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(283.0 mg，0.28 mmol)於三氟乙酸(10 mL)中之溶液在50℃下攪拌6小時。濃縮反應。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(20/1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之6-(6-氯-8-氟-4-((*S*)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(((*S*)-吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-

7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(140 mg，0.25 mmol，產率88.8%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 554.2 $[M+H]^+$

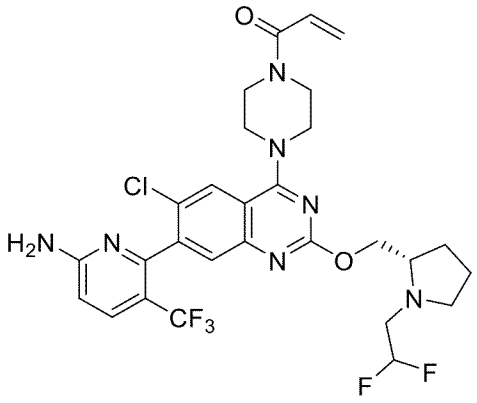
步驟3：1-((3*S*)-4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*)-吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



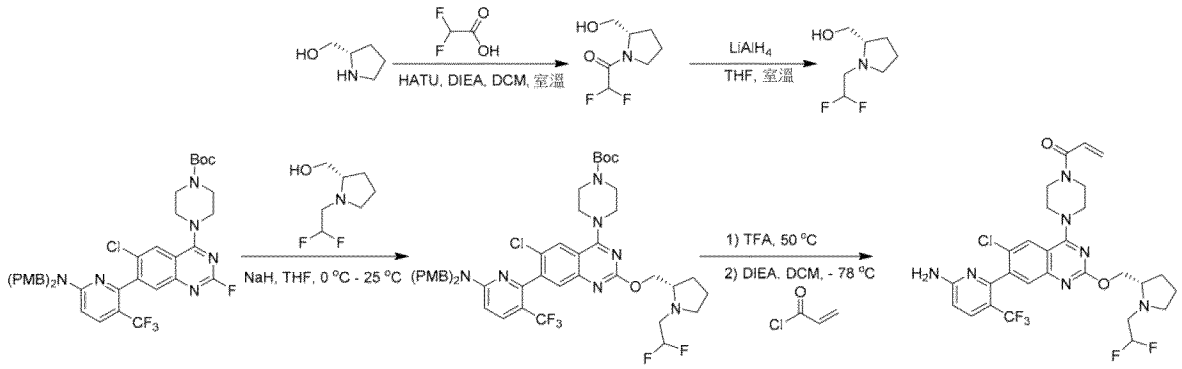
【0884】將6-(6-氯-8-氟-4-((*S*)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(((*S*)-吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(70.0 mg，0.13 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(49.0 mg，0.38 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在-78℃下攪拌5分鐘。接著添加丙烯醯氯(12.0 mg，0.13 mmol)並在-78℃下攪拌0.5小時。完成之後，在真空下濃縮溶液。將殘餘物藉由Prep-HPLC純化以得到呈白色固體狀之1-((3*S*)-4-(7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*)-吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(4.3 mg，0.0071 mmol，產率5.6%)。

【0885】**實例93**：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.92 – 6.73 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.29 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 5.87 – 5.76 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.54 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.41 – 4.23 (m, 1H), 4.22 – 3.96 (m, 2H), 3.95 – 3.81 (m, 1H), 3.80 – 3.52 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.28 – 1.77 (m, 4H), 1.37 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, *m/z*): 608.2 $[M+H]^+$。

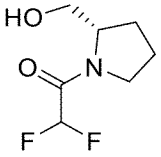
實例94：(*S*)-1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



合成途徑

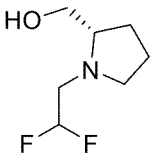


步驟1：(*S*)-2,2-二氟-1-(2-(羥甲基)吡咯啶-1-基)乙-1-酮



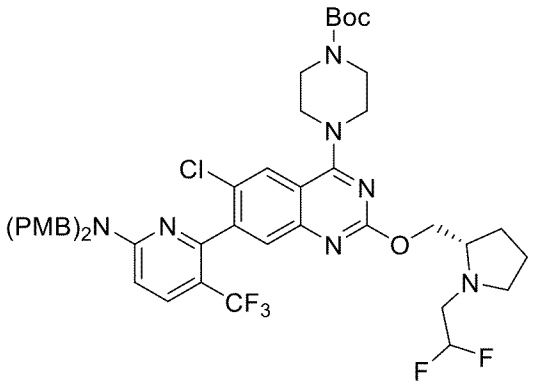
【0886】將(*S*)-吡咯啶-2-基甲醇(5.0 g，49.4 mmol)、2,2-二氟乙酸(7.1 g，74.1 mmol)、HATU (28.2 g，74.1 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(19.1 g，148.3 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液在20℃下攪拌1小時。將反應混合物用飽和氯化鈉(200 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮以得到呈棕色油狀之(*S*)-2,2-二氟-1-(2-(羥甲基)吡咯啶-1-基)乙-1-酮(8.0 g，44.7 mmol，產率90.3%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 178.1 $[M-H]^+$

步驟2：(*S*)-(1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲醇



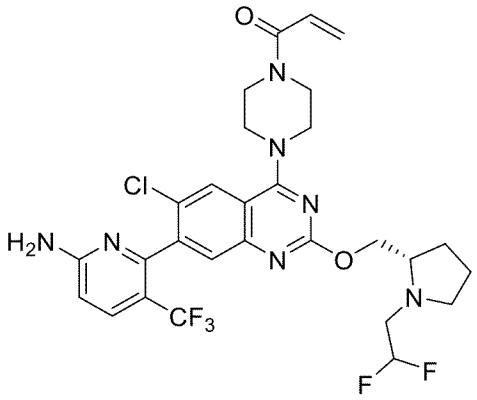
【0887】 將(*S*)-2,2-二氟-1-(2-(羥甲基)吡咯啶-1-基)乙-1-酮(5.0 g，27.9 mmol)及氫化鋁鋰(4.2 g，111.6 mmol)於四氫呋喃(40 mL)中之溶液在20℃下攪拌1小時。用氯化銨水溶液(40 mL)淬滅反應。過濾混合物，並且用二氯甲烷(5 x 40 mL)萃取濾液。將有機層合併，用硫酸鈉乾燥並濃縮以得到呈黃色固體狀之(*S*)-(1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲醇(380 mg，2.3005 mmol，產率8.2%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 166.1 $[M+H]^+$

步驟3：(*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0888】 將氫化鈉(124.0 mg，3.1 mmol)添加至(*S*)-(1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲醇(320.0 mg，1.9 mmol)於四氫呋喃(8 mL)中之溶液中。接著添加4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**(中間物3)** (297 mg，0.4 mmol)並且在25℃下攪拌1小時。用氯化銨水溶液(20 mL)淬滅反應，接著用二氯甲烷萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物藉由使用二氯甲烷/甲醇(10/1)之矽膠急速層析法純化以得到呈黃色固體狀之(*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(320 mg，0.35 mmol，產率18.1%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 912.3 $[M+H]^+$。

步驟4：(*S*)-1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

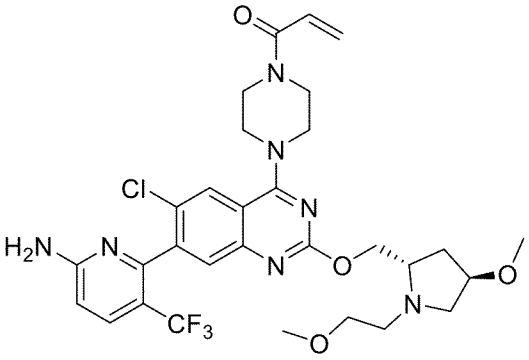


【0889】 將(*S*)-4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(150.0 mg，0.16 mmol)於三氟乙酸(16 mL)中之溶液在50℃下攪拌12小時並濃縮。接著將所得油溶於二氯甲烷(9 mL)中並且添加N,N-二異丙基乙胺(424.0 mg，3.3 mmol)。在-78℃下將丙烯醯氯(13.0 mg，0.14 mmol)添加至所得混合物中並且攪拌反應15分鐘。用飽和氯化銨(30 mL)淬滅反應。用二氯甲烷(5 x 25 mL)萃取反應並且合併有機層。將有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由Prep-HPLC純化粗產物以得到呈白色固體狀之(*S*)-1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-((1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(33.9 mg，0.05 mmol，產率32.9%)。LC-MS (ESI, m/z): 626.3 $[M+H]^+$。

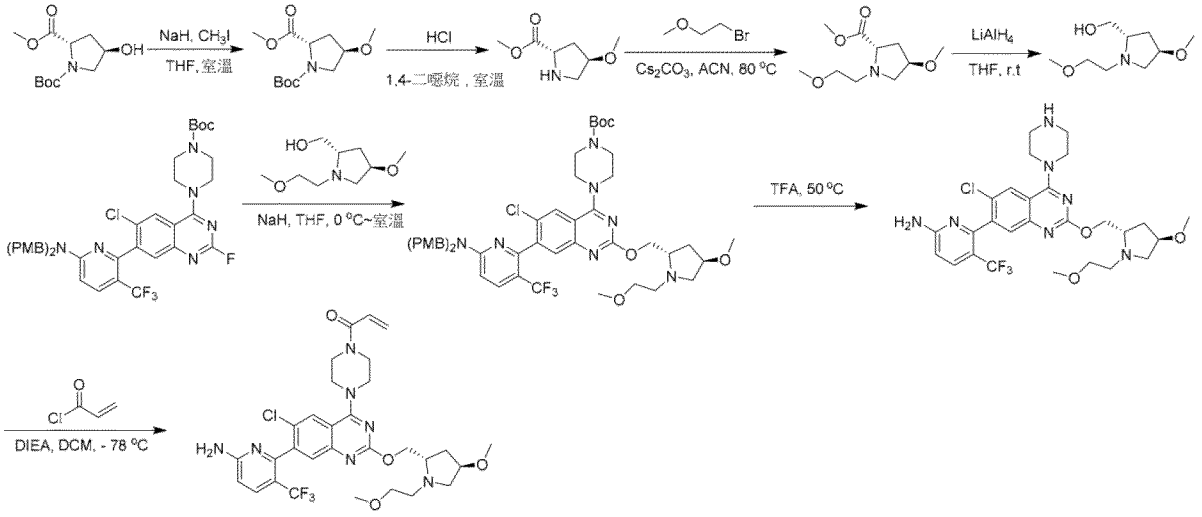
【0890】 **實例94**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.82 (dd, *J* = 10.4, 10.8 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.24 – 5.88 (m, 2H), 5.79 – 5.68 (m, 1H), 4.38 – 4.24 (m, 1H), 4.20 – 4.07 (m, 1H), 3.92 – 3.68 (m,

8H), 3.39 – 3.21 (m, 1H), 3.16 – 3.06 (m, 1H), 3.05 – 2.95 (m, 1H), 2.90 – 2.74 (m, 1H), 2.45 – 2.37 (m, 1H), 1.98 – 1.86 (m, 1H), 1.79 – 1.68 (m, 2H), 1.67 – 1.56 (m, 1H)。

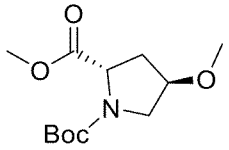
實例95：1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((*2S,4R*)-4-甲氧基-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



合成途徑



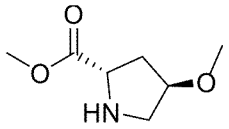
步驟1：(*2S,4R*)-4-甲氧基吡咯啶-1,2-二甲酸1-(第三丁酯)2-甲酯



【0891】將(*2S,4R*)-4-羥基吡咯啶-1,2-二甲酸1-(第三丁酯)2-甲酯(30.0 g，122.3 mmol)及氫化鈉(5.88 g，245 mmol)於四氫呋喃(1.3 L)中

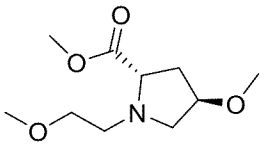
之溶液在20℃下攪拌0.5小時。添加碘甲烷(34.74 g，244.7 mmol)並在20℃下攪拌反應1小時。用氯化銨水溶液(300 mL)淬滅反應。將所得混合物用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮以得到呈棕色油狀之(*2S,4R*)-4-甲氧基吡咯啶-1,2-二甲酸1-(第三丁酯)2-甲酯(22 g，84.8 mmol，產率69.4%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 260.3 $[M+H]^+$

步驟2：(*2S,4R*)-4-甲氧基吡咯啶-2-甲酸甲酯



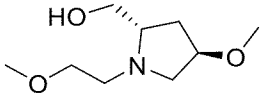
【0892】將(*2S,4R*)-4-甲氧基吡咯啶-1,2-二甲酸1-(第三丁酯)2-甲酯(30.0 g，115.7 mmol)及氯化氫於1,4-二噁烷(200 mL)中之溶液在20℃下攪拌1.5小時。在真空下濃縮混合物以得到呈棕色固體狀之(*2S,4R*)-4-甲氧基吡咯啶-2-甲酸甲酯(12 g，75.4 mmol)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 160.2 $[M+H]^+$

步驟3：*(2S,4R*)-4-甲氧基-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-甲酸甲酯



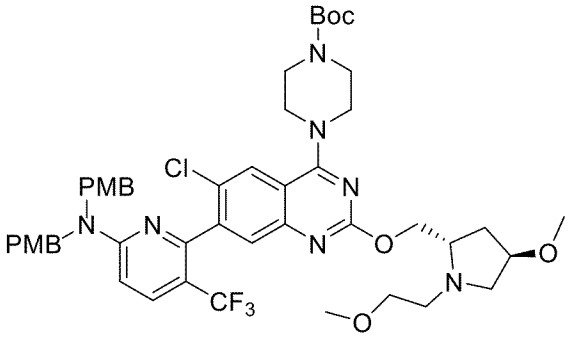
【0893】將(*2S,4R*)-4-甲氧基吡咯啶-2-甲酸甲酯(5.0 g，31.4 mmol)及1-溴-2-甲氧基乙烷(6.51 g，46.8 mmol)及碳酸銫(20.5 g，62.9 mmol)於乙腈(150 mL)中之溶液在80℃下攪拌2小時。過濾之後，在減壓下濃縮濾液以得到呈棕色油狀之(*2S,4R*)-4-甲氧基-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-甲酸甲酯(4.4 g，20.252 mmol，產率64.5%)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 218.3 $[M+H]^+$

步驟4：((*2S,4R*)-4-甲氧基-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基)甲醇



【0894】 將(*2S,4R*)-4-甲氧基-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-甲酸甲酯(2.0 g，9.2 mmol)及氫化鋁鋰(700.0 mg，18.42 mmol)於四氫呋喃(40 mL)中之溶液在20℃下攪拌1小時。將反應用氯化銨水溶液淬滅，並用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮以得到呈棕色油狀之((*2S,4R*)-4-甲氧基-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基)甲醇(750 mg，3.963 mmol，產率43.1%)。LC-MS (ESI, m/z): 190.3 $[M+H]^+$。

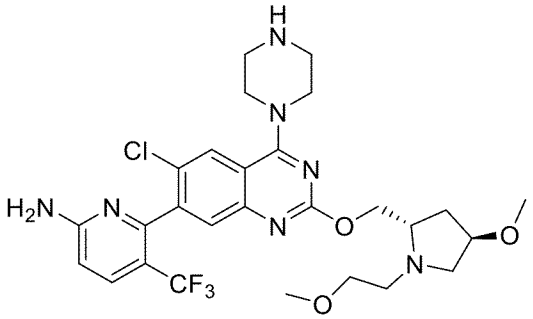
步驟5：4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((*2S,4R*)-4-甲氧基-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



【0895】 在0℃下添加((*2S,4R*)-4-甲氧基-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基)甲醇(650.0 mg，3.4 mmol)於四氫呋喃(20 mL)及氫化鈉(275.0 mg，6.9 mmol)中之溶液。在20℃下攪拌所得溶液0.5小時。接著添加4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(**中間物3**) (300.0 mg，0.39 mmol)並在20℃下攪拌1小時。用氯化銨水溶液(15 mL)淬滅反應。用乙酸乙酯萃取所得混合物。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈棕色固體狀之4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((*2S,4R*)-4-甲氧基-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(240 mg，0.26

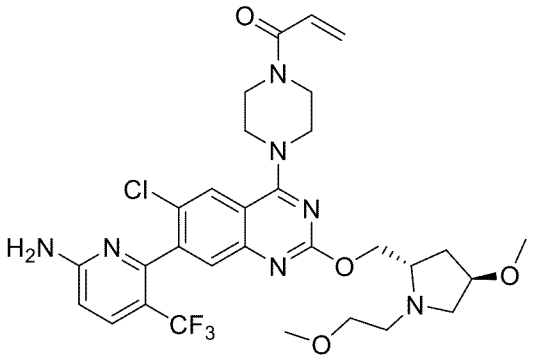
mmol，產率7.5%)。LC-MS (ESI, m/z): 936.6 $[M+H]^+$。

步驟6：6-(6-氯-2-(((*2S,4R*)-4-甲氧基-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0896】 將4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((*2S,4R*)-4-甲氧基-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(230.0 mg，0.250 mmol)於2,2,2-三氟乙酸(50 mL)中之溶液在50℃下攪拌4小時。過濾所得混合物並且濃縮濾液以得到呈棕色固體狀之6-(6-氯-2-(((*2S,4R*)-4-甲氧基-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(120 mg，0.20 mmol，產率81.9%)。LC-MS (ESI, m/z): 596.2 $[M+H]^+$。

步驟7：1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((*2S,4R*)-4-甲氧基-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

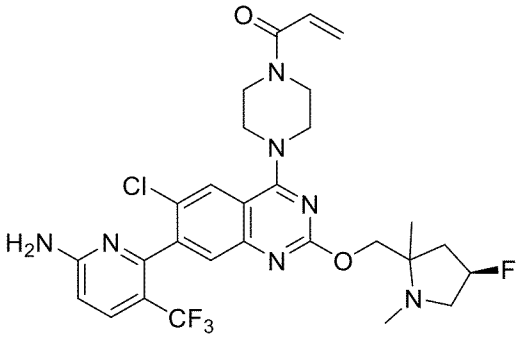


【0897】 將6-(6-氯-2-(((*2S,4R*)-4-甲氧基-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(110 mg，

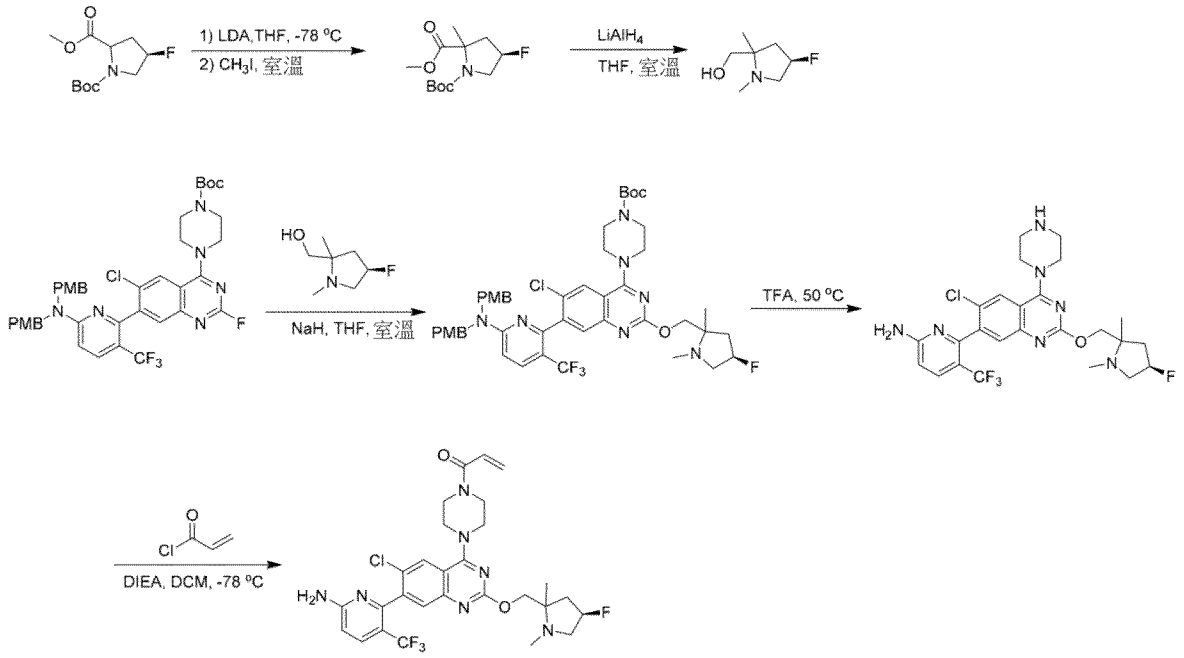
0.18 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(71.0 mg，0.55 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在-78℃下攪拌5分鐘。添加丙烯醯氯(15.0 mg，0.17 mmol)並在-78℃下攪拌混合物15分鐘。將反應藉由用氯化銨水溶液(5 mL)淬滅。用二氯甲烷(5 x 8 mL)萃取所得溶液並且合併有機層。將有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由Prep-HPLC純化粗產物以得到呈白色固體狀之1-(4-(7-(6-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-(((*2S,4R*)-4-甲氧基-1-(2-甲氧乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(22.2 mg，0.034 mmol，產率18.5%)。LC-MS (ESI, m/z): 650.4 $[M+H]^+$。

【0898】 **實例95**：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.10 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 6.87 – 6.76 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.31 – 6.23 (m, 1H), 5.84 – 5.77 (m, 1H), 4.63 – 4.48 (m, 2H), 4.05-3.99 (m, 5H), 3.92 (s, 4H), 3.66 – 3.36 (m, 5H), 3.33 (s, 5H), 3.29 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.05 – 2.78 (m, 2H), 2.55 – 1.88 (m, 2H)。

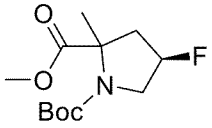
實例96：1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(4*R*)-4-氟-1,2-二甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮



合成途徑

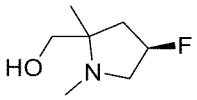


步驟1：(4R)-4-氟-2-甲基吡咯啶-1,2-二甲酸1-(第三丁酯)2-甲酯



【0899】 向(4*R*)-4-氟吡咯啶-1,2-二甲酸1-(第三丁酯)2-甲酯(5.00 g，20.22 mmol)於四氫呋喃(19 mL)中之溶液中添加二異丙胺鋰(12.1 mL，24.27 mmol，2.0M，於四氫呋喃中)並在-78℃下攪拌1小時。在-78℃下添加碘甲烷(4.31 g，30.33 mmol)並在25℃下攪拌反應1小時。濃縮反應並將粗產物用於下一反應。LC-MS: (ESI, *m/z*): 206.1 $[M-55]^+$

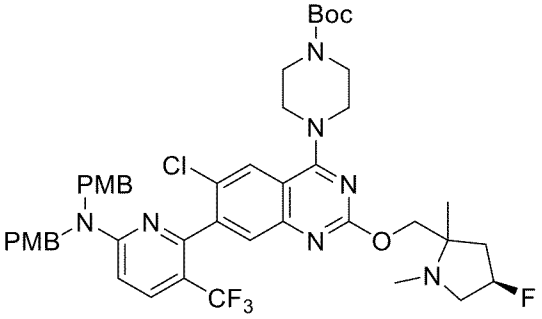
步驟2：[(4*R*)-4-氟-1,2-二甲基-吡咯啶-2-基]甲醇



【0900】 在0℃下向(4R)-4-氟-2-甲基吡咯啶-1,2-二甲酸1-(第三丁酯)2-甲酯(4.00 g，粗制)於四氫呋喃(75 mL)中之溶液中添加 氫化鋁鋰(1.45 g，38.27 mmol)並在25℃下攪拌1小時。將反應用水淬滅，過濾並濃縮濾液。將所得混合物藉由用二氯甲烷/甲醇(96/4)溶離之矽膠急速層析法純化以得到700 mg (31.1%)呈黃色油狀之[(4*R*)-4-氟-1,2-二甲基-吡咯啶

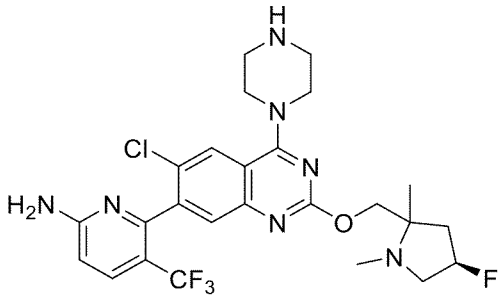
-2-基]甲醇。LC-MS: (ESI, *m/z*): 148.1 $[M+H]^+$

步驟3：4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(4*R*)-4-氟-1,2-二甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



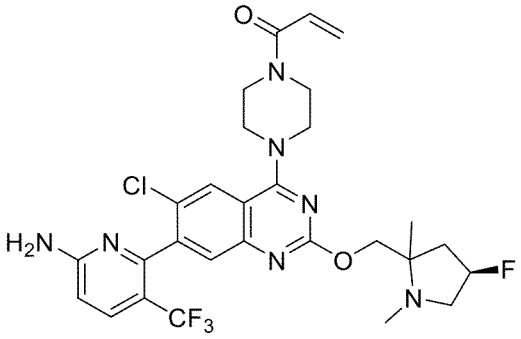
【0901】 在0℃下向[(4*R*)-4-氟-1,2-二甲基-吡咯啶-2-基]甲醇(479.6 mg，3.26 mmol)於四氫呋喃(14 mL)中之溶液中添加氫化鈉(208.5 mg，5.21 mmol，60%於礦物油中之分散液)並在25℃下攪拌1小時。接著添加4-(7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(**中間物3**) (500.0 mg，0.65 mmol)並在25℃下攪拌1小時。將反應用水淬滅並用二氯甲烷萃取。接著將有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(96/4)溶離之矽膠急速層析法純化以得到450 mg of (80%)呈黃色油狀之4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(4*R*)-4-氟-1,2-二甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯。LC-MS: (ESI, *m/z*): 894.5 $[M+H]^+$

步驟4：6-[6-氯-2-[[(4*R*)-4-氟-1,2-二甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0902】 將4-[7-[6-[雙[(4-甲氧苯基)甲基]胺基]-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(4*R*)-4-氟-1,2-二甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(420.0 mg，0.47 mmol)於三氟乙酸(42 mL)中之溶液在50℃下攪拌3小時。完成之後，濃縮反應。用*N,N*-二異丙基乙胺將pH值調節至10並且濃縮混合物。粗產物在未經純化下用於下一反應。LC-MS: (ESI, *m/z*): 554.2 $[M+H]^+$

步驟5：1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(4*R*)-4-氟-1,2-二甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

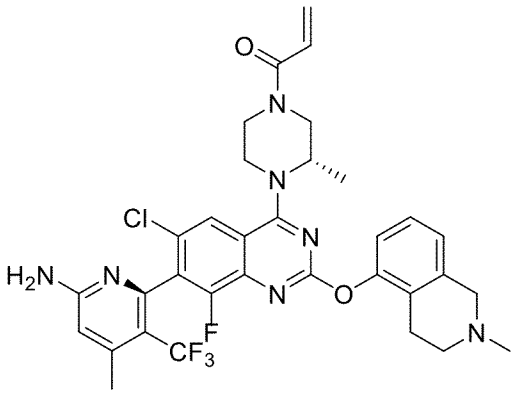


【0903】 在-78℃下向6-[6-氯-2-[[(4*R*)-4-氟-1,2-二甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-7-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(160.0 mg，0.29 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(149.03 mg，1.16 mmol)於二氯甲烷(14.76 mL)中之溶液中添加丙烯醯氯(18.3 mg，0.20 mmol)並在-78℃下攪拌1小時。將反應用水淬滅並用二氯甲烷萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由逆相層析法純化殘餘物 - 管柱，C18矽膠；流動相，A：水，B：乙腈，B% (5%~ 70%，在30 min內)；偵測器，UV 254

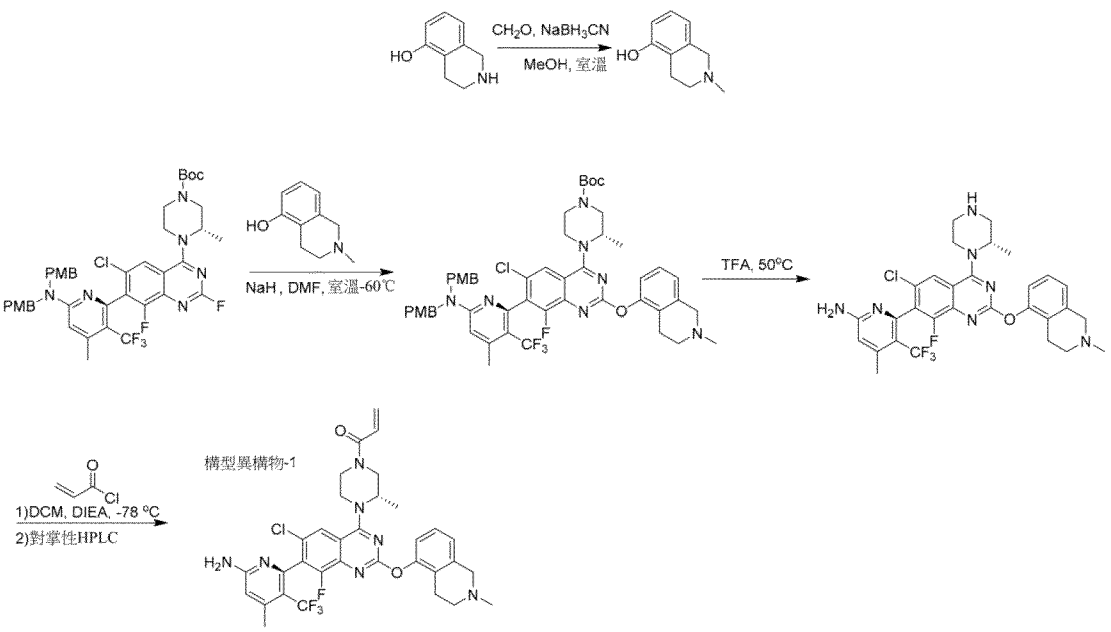
nm。藉由Prep-HPLC直接再純化所得混合物 - 管柱，XBridge Prep C18 OBD管柱19*15 mm 5 umC-0013；流動相，A：10 mmol/L NH_4HCO_3於水中，B：ACN及B% (51%~73%，在7 min內)；偵測器，UV 254 nm，以得到47 mg (26.8 %)呈白色固體狀之1-[4-[7-[6-胺基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-2-[[(4*R*)-4-氟-1,2-二甲基-吡咯啶-2-基]甲氧基]喹唑啉-4-基]哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮。LC-MS: (ESI, *m/z*): 608.2 $[M+H]^+$

【0904】 **實例96**：^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.85-6.82 (m, 1H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 56 Hz, 1H), 4.26-4.16 (m, 2H), 3.88-3.85 (m, 6H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.19-2.00 (m, 2H), 1.02 (s, 3H)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 608.2 $[M+H]^+$

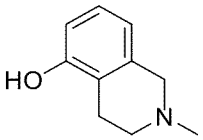
實例97：1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-((2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



合成途徑

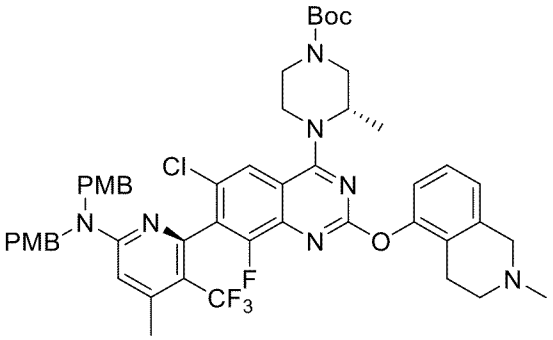


步驟1：2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-5-醇



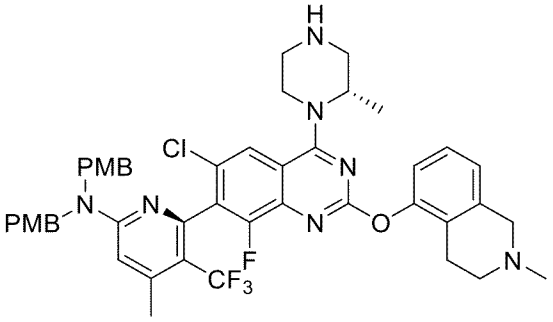
【0905】將1,2,3,4-四氫異喹啉-5-醇(1.0 g，6.7 mmol)及甲醛(0.4 g，13.4 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液在25℃下攪拌10分鐘。接著添加氰基硼氫化鈉(1.3 g，20.1 mmol)並在25℃下攪拌30分鐘。完成之後，濃縮混合物。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(10:1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈白色固體狀之2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-5-醇(0.8 g，4.5 mmol，產率67.3%)。LCMS (ESI, m/z): 164.2 $[M+H]^+$。

步驟2：(S)-4-((R)-7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-((2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



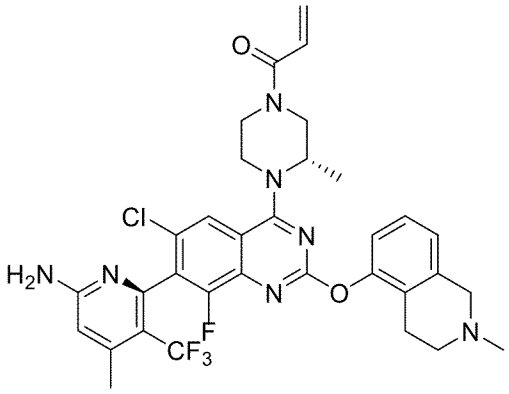
【0906】 將2-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-5-醇(0.8 g，4.92 mmol)及氫化鈉(0.4 g，9.84 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液在室溫下攪拌20分鐘。接著添加(S)-4-((R)-7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(參見實例17a/17b之步驟9) (2.0 g，2.46 mmol)並在60℃下攪拌30分鐘。將反應用水(10 mL)淬滅，用二氯甲烷 (100 mL)稀釋。將有機層用水(30 mL x 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(10:1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到呈白色固體狀之(S)-4-((R)-7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-((2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.8 g，0.77 mmol，產率31.3%)。LCMS (ESI, m/z): 956.3 $[M+H]^+$。

步驟3：6-((R)-6-氯-8-氟-2-((2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)氧基)-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-N,N-雙(4-甲氧苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0907】 將(S)-4-((R)-7-(6-(雙(4-甲氧苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-((2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.8 g，0.78 mmol)於三氟乙酸(10 mL)中之溶液在50℃下攪拌5小時。濃縮之後，用*N,N*-二異丙基乙胺(10 mL)將pH值調節至~7。將所得殘餘物藉由逆相層析法(乙腈0-40/於水中)純化以得到呈白色固體狀之6-((R)-6-氯-8-氟-2-((2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)氧基)-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-N,N-雙(4-甲氧苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(0.23 g，0.34 mmol，產率43.8%)。LCMS (ESI, m/z): 616.2 $[M+H]^+$。

步驟4：1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-((2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



【0908】 將6-((R)-6-氯-8-氟-2-((2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)氧基)-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-N,N-雙(4-甲氧苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(0.23 g，0.37 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.1 g，0.75 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液在-78℃下攪拌2分鐘。接著添加丙烯醯氯(0.03 g，0.37 mmol)並在-78℃下攪拌20分鐘。用水(5 mL)淬滅反應。將反應混合物用二氯甲烷(50 mL)稀釋並用水(20 mL x 3)洗滌。將有

機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由用二氯甲烷/甲醇(10:1)溶離之矽膠急速層析法純化以得到粗產物。藉由對掌性-Prep-HPLC純化混合物 - 管柱：CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm,5 um；流動相A：Hex(8 mmol/L氨.甲醇)，流動相B：EtOH；流率：18 mL/min，以得到1-((S)-4-((R)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-((2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(38.9 mg，0.0575 mmol，產率15.4%)(在6.942 min時)。LCMS (ESI, m/z): 670.3 $[M+H]^+$

【0909】**實例97**：1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) 7.84 (s, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.87 (s, 2H), 6.83 – 6.74 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.22 – 6.12 (m, 1H), 5.78 – 5.70 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 29.3 Hz, 1H), 4.30 – 3.86 (m, 3H), 3.55 (td, *J* = 24.5, 23.0, 13.2 Hz, 4H), 3.24 – 3.02 (m, 1H), 2.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.57 – 2.52 (m, 2H), 2.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.19 (t, *J* = 5.8 Hz, 3H)。

【0910】實例1-97之資料概述於表2中。

表2

實例編號	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 8.3, 6.6, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (dq, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.07 (ddd, *J* = 8.5, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.01-3.73 (m, 8H).	445.1
2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.51 (ddd, *J* = 4.8, 1.6, 0.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.81 (ddd, *J* = 7.8, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.95-3.75 (m, 8H), 2.14 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H).	394.1

實例編號	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 6.18 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 43.6 Hz, 8H).	446.1
4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.09 (dt, J = 5.9, 1.1 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.87-6.79 (m, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.18 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.99-3.74 (m, 8H).	446.1
5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.25 (dt, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.18 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 3.99-3.75 (m, 8H).	479.1
6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.74-6.63 (m, 2H), 6.18 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.75 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.78-3.99 (m, 11H).	475.1
7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 8.7, 0.9 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.3, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (dt, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 8.5, 6.7, 1.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.24-6.08 (m, 3H), 5.75 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.04-3.90 (m, 4H), 3.90-3.74 (m, 4H).	463.1
8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.3, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (dt, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 8.5, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H), 6.23-6.10 (m, 3H), 5.75 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.05-3.90 (m, 4H), 3.82 (d, J = 29.0 Hz, 4H).	463.1
9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.82 (dd, J = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.69-6.61 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.77 (s, 2H).	481.1
10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.82 (dd, J = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.69-6.61 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 6.5, 4.0 Hz, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.77 (s, 2H).	481.1
11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 4.7, 1.0 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.74 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.91-3.73 (m, 8H), 2.21 (dd, J = 1.7, 0.9 Hz, 3H).	427.1

實例編號	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
12	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.25 (d, J = 58.3 Hz, 2H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 4.7, 1.0 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.73 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.90-3.59 (m, 10H), 2.19 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 3H), 1.20-1.09 (m, 6H).	546.2
13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.40-6.36 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.79-5.69 (m, 3H), 3.90-3.74 (m, 8H), 2.18 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.83 (s, 3H).	423.1
14	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.23-6.14 (m, 3H), 5.74 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 39.2, 5.3 Hz, 8H), 2.28 (d, J = 0.7 Hz, 3H).	443.1
15	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4, 0.4 Hz, 1H), 6.88-6.81 (m, 1H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.29 (dd, J =16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.83 (dd, J =10.8, 2.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.94 (s, 4H), 2.00 (s, 3H).	409.1
16	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13-8.08 (m, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.27 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 14.4, 2.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 4H), 3.92 (s, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)	451.2
17a	^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7.64 (s, 1H), 6.70-6.55 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.42-6.35 (m, 1H), 5.82-5.75 (m, 1H), 4.90-4.79 (m, 2H), 4.78-4.40 (m, 3H), 4.35-4.28 (m, 1H), 4.18-4.00 (m, 1H), 3.99-3.76 (m, 1H), 3.72-3.45 (m, 2H), 3.31-2.98 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 6H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.95-1.72 (m, 3H), 1.36-1.34 (m, 3H).	622.2
17b	^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7.63 (s, 1H), 6.70-6.55 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.42-6.35 (m, 1H), 5.82-5.75 (m, 1H), 4.85-4.70 (m, 2H), 4.78-4.68 (m, 2H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.30-4.10 (m, 1H), 4.05-3.75 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.25-3.08 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.60-2.45 (m, 6H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.95-1.72 (m, 3H), 1.45-1.32 (m, 3H).	622.2

實例編號	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
18a	^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.82 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.83-6.68 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.20 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 5.08 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.41-4.23 (m, 2H), 4.19-3.94 (m, 3H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.43-3.07 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.37-2.36 (m, 6H), 2.18 (dd, *J*=16.4, 8.0 Hz, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 3H), 1.27 (t, *J*=6.8 Hz, 3H)	654.2
18b	^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.80 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.83-6.68 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.20 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 5.08 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.39-4.23 (m, 2H), 4.20-3.93 (m, 3H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.51-3.09 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.37-2.36 (m, 6H), 2.18 (dd, *J*=16.4, 8.0 Hz, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 3H), 1.30 (t, *J*=8.0 Hz, 3H)	654.2
19	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.67 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.89-6.82 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.32-6.26 (m, 1H), 5.83-5.80 (m,1H), 4.56-4.39 (m, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.20-4.02 (m, 1H), 3.80-3.52 (m, 2H), 3.33-3.30 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.42 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H).	509.1
20	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.50 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.91-6.82 (m, 1H), 6.75-6.70 (m, 2H), 6.30 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 3.99-3.81 (m, 8H), 3.78-3.61 (m, 4H), 2.29-2.19 (m, 2H)	484.2
21	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.69 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.84 (dd, *J* = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.15-4.00 (m, 4H), 3.99-3.86 (m, 4H), 2.02 (dd, *J* = 19.2, 18.4 Hz, 3H).	493.2
22	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, ppm) δ 9.34 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.27 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 4.82-4.78 (m, 1H), 4.65(m, 1H), 4.44-4.35 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.45-2.35 (m, 1H).	501.1
23	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 8.88 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.47 (dd, *J* = 13.8, 7.8 Hz, 2H), 4.28 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.40 (t, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.32-3.14 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.51 (s, 3H).	528.1
24	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 8.90 (s, 1H), 8.21-8.09 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.85-5.75 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.47-4.21 (m, 3H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.73 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.59-3.09 (m, 4H), 2.51 (s, 3H)	518.1

實例編號	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
25	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.73 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86-7.75 (m, 2H), 6.96 (s, 2H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.63 (d, 0.9 Hz, 1H), 6.27 (t, J = 12 Hz, 1H), 5.90 -5.80 (m, 1H), 5.50-5.38 (m, 1H), 4.55-4.20 (m, 3H), 3.90-3.68 (m, 2H), 3.56-3.40 (m, 1H).	531.1
26	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.38-5.32 (dd, J= 18.8, 3.6 Hz, 1H), 5.29-5.25 (dd, J= 13.2, 4.0 Hz, 1H), 4.09-3.96 (m, 4H), 3.92 (s, 4H), 2.47 (s, 3H).	495.1
27	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.71 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 6.87-6.80 (m, 3H), 6.41 (d, J =5.2 Hz, 2H), 6.18 (d, J =16.4, 2.0 Hz, 1H), 5.75(dd, J =10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.94-3.77 (m, 8H).	481.1
28	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.74 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.79 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.86-6.80 (m, 1H),6.60 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.19 (dd, J =16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, J =10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.05 (m, 4H), 3.86-3.72 (m, 4H), 3.42 (s, 3H).	507.1
29	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.62 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 6.85 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 8H), 1.82 (t, J = 5.8 Hz, 1H),0.97-0.83 (m, 3H), 0.71 (d, J = 5.6 Hz, 1H).	469.2
30	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.24 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.85-6.78 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.22-6.15 (m, 1H), 5.78-5.72 (m, 1H), 4.08-4.00 (m, 4H), 3.88-3.70 (m, 4H), 2.37 (s, 3H).	545.1
31	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.16 (s, 1H), 7.59-7.25 (m, 1H), 6.79 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.30 (dd, J = 16.5, 1.8 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.8, 2.1 Hz, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.94 (s, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).	507.2
32	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.12 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.64-6.57 (m, 1H), 6.29 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 3.98-3.89 (m, 8H), 2.63 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).	491.1
33	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.89-6.70 (m, 2H), 6.50 (s, 2H), 6.21-6.15 (m, 1H), 5.78-5.72 (m, 1H), 3.88-3.78 (m, 8H), 1.99 (s, 3H)	477.1
34	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 8.75 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.75-6.65 (m, 1H), 6.42-6.37 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.81 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.05-3.80 (m, 8H), 2.19 (s, 1H), 1.25 (s, 1H), 1.14-1.07 (m, 2H), 0.88 (s, 2H).	503.1

實例編號	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
35	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.84 (dd, J = 16.5, 10.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 3.87-3.79(m, 8H)	463.1
36	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.71 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 6.85 (dd, J = 16.8, 10.8 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.08-4.04 (m, 4H), 3.98 -3.92 (m, 4H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.05-1.01 (m, 2H), 0.94-0.89 (m, 2H).	513.2
37	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇- d_4, *ppm*) δ 8.71 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 6.86 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10-4.06 (m, 4H), 3.99-3.94 (m, 4H).	503.2
38	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d, ppm*) δ 8.80 (s, 1H), 8.18-8.06 (s, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.66-6.59 (m, 2H), 6.39 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 3.95-3.82 (m, 9H), 1.35-1.34 (m, 6H).	487.2
39	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.71 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 8.3, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.23 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.86 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 4.09-4.06 (m, 4H), 3.97-3.95 (m, 4H).	484.2
40	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64-7.55 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.7, 2.0 Hz, 1H), 4.04-4.00 (m, 4H), 3.95-3.92 (m, 4H).	479.1
41	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 6.87-6.73 (m, 2H), 6.53-6.16 (m, 2H), 5.81 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.03-3.99 (m, 4H), 3.93-3.91 (m, 4H).	445.1
42	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.05-3.92 (m, 8H), 2.99 (s, 3H).	473.1

實例編號	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
43	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 8.80 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 5.12 (brs, 2H), 3.94-3.85 (m, 8H), 3.34-2.99 (m, 2H).	477.1
44	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.67 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.29 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.03-3.91 (m, 8H), 2.48-2.46 (m, 3H).	477.1
45	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.22 (s, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.84-6.75 (m, 2H), 6.31 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.31 (brs, 4H), 4.04-3.92 (m, 6H), 3.49 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.99 (s, 6H).	549.2
46a	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.79 (s, 1H), 8.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85-7.83 (m, 2H), 6.74 (dd, J = 8.9, 0.9 Hz, 1H), 5.67 (brs, 1H), 5.55 (dd, J = 4.0, 1.3 Hz, 1H), 5.45-5.40 (m, 1H), 4.71 (dq, J = 14.1, 2.3 Hz, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 3.83 (brs, 1H), 3.72 (ddd, J = 13.9, 10.2, 3.6 Hz, 1H), 3.54-3.43 (m, 1H).	506.1
46b	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.79 (s, 1H), 8.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85-7.83 (m, 2H), 6.74 (dd, J = 8.9, 0.9 Hz, 1H), 5.67 (brs, 1H), 5.55 (dd, J = 4.0, 1.3 Hz, 1H), 5.45-5.40 (m, 1H), 4.71 (dq, J = 14.1, 2.3 Hz, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 3.83 (brs, 1H), 3.72 (ddd, J = 13.9, 10.2, 3.6 Hz, 1H), 3.54-3.43 (m, 1H).	506.1
47	^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3, *ppm*) δ 8.77 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 6.66 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.65 (brs, 2H), 3.92-3.78 (m, 11H), 1.65-1.55 (m, 1H), 0.69-0.66 (m, 2H), 0.55-0.49 (m, 2H).	431.2
48	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.69 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 6.89-6.76 (m, 3H), 6.35 (s, 2H), 6.18 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.88 (brs, 6H), 3.79 (brs, 2H).	463.1
49	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.70 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.85 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.09-4.04 (m, 4H), 3.96-3.93(m, 4H).	463.1
50	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-*d4*, *ppm*) δ 9.33 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 9.0, 1.1 Hz, 1H), 6.47-6.38 (m, 1H), 6.29 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.78 (ddd, J = 10.2, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 5.00-4.88 (m, 2H), 4.84-4.76 (m, 1H), 4.64-4.50 (m, 2H).	434.1
51	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.06-4.01 (m, 4H), 3.98-3.93 (m, 4H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.16-3.00 (m, 1H).	477.1

實例編號	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 8.67 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.88-6.81 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.86 (brs, 7H), 3.78 (brs, 1H), 2.74-2.68 (m, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).	491.1
53	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d4, ppm*) δ 8.68 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.80-7.76 (m, 2H), 6.85 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 9.0, 0.9 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.03-4.01 (m, 4H), 3.96-3.91 (m, 4H), 2.91 (s, 3H).	477.1
54	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d4, ppm*) δ 8.69 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.92-6.80 (m, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.9, 0.8 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 16.9, 5.7 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J* = 10.7, 1.9 Hz, 1H), 4.59-4.41 (m, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.23-4.05 (m, 1H), 3.85-3.60 (m, 2H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.26-3.19 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).	477.1
55	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.17 – 8.06 (m, 1H), 7.42 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.48 – 5.18 (m, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.36 (dt, J = 11.3, 5.7 Hz, 1H), 4.21 (qd, J = 10.4, 9.0, 6.0 Hz, 3H), 3.11 – 2.93 (m, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.40 – 2.34 (m, 6H), 2.23 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 2.02 – 1.88 (m, 1H), 1.67 (tdd, J = 16.1, 9.6, 4.8 Hz, 3H).	647.3
56	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.41 (dd, J = 18.0, 4.1 Hz, 1H), 5.37 – 5.08 (m, 2H), 4.39 (ddd, J = 11.5, 7.6, 4.7 Hz, 1H), 4.25 (ddq, J = 24.9, 12.6, 5.3 Hz, 3H), 2.92 (dd, J = 10.2, 5.3 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.38 – 2.33 (m, 3H), 2.22 – 2.04 (m, 1H), 1.91 (dddd, J = 33.6, 14.8, 9.8, 5.9 Hz, 1H).	665.3
57	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.43 – 5.18 (m, 2H), 4.74 (d, J = 43.0 Hz, 3H), 4.43 – 4.12 (m, 5H), 2.99 – 2.93 (m, 1H), 2.63 – 2.53 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.18 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 2.01 – 1.89 (m, 1H), 1.74 – 1.56 (m, 4H).	640.3
58	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.08 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.46 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.49 – 4.92 (m, 4H), 4.64 (s, 1H), 4.38 (dt, J = 10.6, 5.1 Hz, 1H), 4.34 – 4.22 (m, 1H), 4.21 – 3.93 (m, 2H), 3.71 (d, J = 29.2 Hz, 2H), 3.53 – 3.37 (m, 2H), 3.07 – 2.84 (m, 2H), 2.40 (dd, J = 2.4, 1.1 Hz, 4H), 2.38 – 2.34 (m, 3H), 2.13 (ddd, J = 25.1, 10.7, 4.0 Hz, 1H), 2.02 – 1.80 (m, 1H), 1.15 (d, J = 8.5 Hz, 3H).	679.3
59a	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.12 (d, *J* = 21 Hz, 1H), 6.84 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.18 (d, *J* = 36.0 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 2.4, 10.2 Hz, 1H), 4.75-4.63 (m, 1H), 4.47-4.00 (m, 5H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.25-3.16 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.38 (s, 6H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.02-1.85 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 3H), 1.45-1.26 (m, 3H).	688.2

實例編號	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
59b	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.13 (s, 1H), 6.92-6.84 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.20 (d, J = 30.0 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 2.4, 10.2 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.30-3.90 (m, 4H), 3.80-3.55 (m, 2H), 3.28-3.04 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 6H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 3H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H).	688.2
60	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, *ppm*) δ 8.97 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.97 – 6.71 (m, 3H), 6.55 – 6.46 (m, 1H), 6.20 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.15 – 3.89 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 2.38 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	505.1
61	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 7.94 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.95 - 6.72 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 6.18 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.46 - 4.31 (m, 2H), 4.31 - 3.92 (m, 4H), 3.73 - 3.51 (m, 2H), 3.01 - 2.91 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.77 - 1.56 (m, 3H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 3H).	604.2
62a	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 7.84 (s, 1H), 6.88 – 6.76 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.35 – 6.28 (m, 1H), 5.85 – 5.82 (m, 1H), 4.57 – 4.40 (m, 3H), 4.30 – 4.03 (m, 2H), 3.81 – 3.55 (m, 2H), 3.42 – 3.35 (m, 1H), 3.27 –3.20 (m, 1H), 3.16 – 3.09 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.84 – 2.80 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.42 – 2.35 (m, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.90 – 1.74 (m, 3H),1.43 (s, 3H).	636.1
62b	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 7.84 (s, 1H), 6.91 – 6.75 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.35 – 6.28 (m, 1H), 5.85 – 5.82 (m, 1H), 4.57 – 4.40 (m, 3H), 4.30 – 4.03 (m, 2H), 3.81 – 3.55 (m, 2H), 3.42 – 3.34 (m, 1H), 3.27 –3.20 (m, 1H), 3.16 – 3.09 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.84 – 2.80 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.42 – 2.35 (m, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.90 – 1.75 (m, 3H), 1.45 (d, J = 9 Hz, 3H).	636.1
63a	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7.74 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.15 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.69-6.55 (m, 1H), 6.39 (dd, J = 1.8, 16.5 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 1.8, 10.5 Hz, 1H), 4.90-4.70 (m, 1H), 4.67-4.50 (m, 3H), 4.39-4.27(m, 1H), 4.23-4.11 (m, 1H), 4.05-3.85 (m, 1H), 3.72-3.41 (m, 2H), 3.40-2.95 (m, 2H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.52(s, 3H), 2.42-1.95 (m, 3H), 1.95-1.69 (m, 3H), 1.50-1.25 (m, 3H).	590.2
63b	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7.73 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.78-6.50 (m, 1H), 6.40 (dd, J = 2.1, 16.8 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 4.65-4.45 (m, 3H), 4.45-4.32(m, 1H), 4.32-4.17 (m, 1H), 4.12-3.75 (m, 1H), 3.78-3.43 (m, 2H), 3.30-3.00 (m, 2H), 2.97-2.70 (m, 1H), 2.55(s, 3H), 2.45-2.30 (m, 1H), 2.17-2.03 (m, 1H), 1.99-1.66 (m, 4H), 1.54-1.35 (m, 3H).	590.2

實例編號	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
64a	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 7.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.92-6.77 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.30 (dd, J = 16.8, 3.2 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.8, 8.8 Hz, 1H), 4.82-4.78 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 2H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.28-4.01 (m, 2H), 3.87-3.52 (m, 2H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.32-3.17 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.61-2.58 (m, 1H), 2.46 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H).	636.2
64b	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 7.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.92-6.77 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.30 (dd, J = 16.8, 3.2 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 10.8, 8.8 Hz, 1H), 4.85-4.77 (m, 1H), 4.53-4.49 (m, 2H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.28-4.01 (m, 2H), 3.87-3.52 (m, 2H), 3.36-3.34 (m, 1H), 3.30-3.17 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.61-2.58 (m, 1H), 2.46 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H).	636.2
65	^{1} H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 7.94 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.23 - 7.08 (m, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.69 - 6.62 (m, 1H), 6.53 - 6.45 (m, 1H), 4.84-4.63 (m, 1H), 4.43 - 4.22 (m, 2H), 4.19 - 3.98 (m, 3H), 3.98-3.80 (m, 1H), 3.78 - 3.42 (m, 2H), 3.28 - 3.08 (m, 1H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 6H), 2.18 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.73 - 1.58 (m, 3H), 1.35 - 1.23 (m, 3H).	654.3
66	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.93 (s, 1H), 7.42 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.89 – 6.80 (m, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.19 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.40 – 4.19 (m, 1H), 4.15 – 3.89 (m, 2H), 3.62 – 3.40 (m, 2H), 3.25 – 3.05 (m, 2H), 2.40 – 2.25 (m, 8H), 2.13 – 1.97 (m, 3H), 1.68 – 1.52 (s, 4H), 1.39 – 1.25 (m, 3H).	618.2
67a	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.01-7.74 (m, 2H), 7.73-7.60 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 6.75-7.00 (m, 1H), 6.33 (s, 2H), 6.22-6.09 (m, 1H), 5.74 (dd, J = 2.4, 10.5 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.42-3.95 (m, 5H), 3.87-3.37 (m, 2H), 3.29-3.02 (m, 1H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.68-2.54 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.70-1.52 (m, 3H), 1.38-1.25 (m, 3H).	608.2
67b	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.05-7.75 (m, 2H), 7.73-7.53 (m, 1H), 7.51-7.30 (m, 1H), 7.27-7.10 (m, 1H), 7.00-6.6.63 (m, 1H), 6.33 (s, 2H), 6.22-6.15 (d, J = 21, 1H), 5.74 (dd, J = 2.4, 10.5 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.42-3.95 (m, 5H), 3.87-3.37 (m, 2H), 3.29-3.02 (m, 1H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.68-2.54 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.01-1.87 (m, 1H), 1.80-1.53 (m, 3H), 1.33-1.17 (m, 3H).	608.2
68a	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.81 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.37-5.20 (m, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.39 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 4.18-4.11 (m, 3H), 4.11-3.93 (m, 1H), 3.91-3.69 (m, 2H), 3.20-3.03 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.60-2.57 (m, 1H), 2.37-2.35 (m, 6H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H).	640.2

實例編號	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
68b	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.79 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.37-5.19 (m, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.37 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 4.18-4.01 (m, 3H), 4.01-3.79 (m, 1H), 3.79-3.66 (m, 2H), 3.31-3.03 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.59-2.56 (m, 1H), 2.37-2.35 (m, 6H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 3H).	640.2
69	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.80 (s, 1H), 6.85 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.25 – 6.12 (m, 1H), 5.74 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 56.6 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.51 – 4.19 (m, 3H), 4.19 – 3.91 (m, 2H), 3.61 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.45 (m, J = 25.6, 11.5, 5.3 Hz, 1H), 3.25 – 3.02 (m, 1H), 2.93 (dd, J = 10.1, 5.3 Hz, 1H), 2.42 – 2.34 (m, 7H), 2.24 – 2.05 (m, 1H), 1.92 (m, J = 33.7, 14.9, 10.0, 6.0 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H).	640.2
70	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.82 (dd, J = 10.0, 16.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 4.36 – 4.33 (m, 1H), 4.19 – 4.15 (m, 1H), 3.85 – 3.77 (m, 8H), 2.96 – 2.95 (m, 1H), 2.68 – 2.65 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.19 – 2.13 (m, 1H), 1.97 – 1.88 (m, 1H), 1.68 – 1.60 (m, 3H).	576.2
71	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.09 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.89 – 6.77 (m, 1H), 6.71 – 6.66 (m, 1H), 6.31 – 6.25 (m, 1H), 5.86 – 5.75 (m, 1H), 4.52 – 4.48 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.98 (s, 4H), 3.93 (s, 4H), 3.56 – 3.36 (m, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.56 – 2.47 (m, 1H), 2.12 (s, 1H), 2.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	620.3
72	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.69 – 6.56 (m, 2H), 6.43 – 6.34 (m, 1H), 5.85 – 5.75 (m, 1H), 4.90 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.01 – 3.73 (m, 8H), 3.17 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.92 (s, 1H), 1.80 (s, 2H), 0.91 (s, 1H), 0.67 (s, 1H), 0.52 (s, 1H), 0.31 (s, 1H).	602.2
73	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.09 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.91-6.75 (m, 1H), 6.70 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.34-6.18 (m, 1H), 5.86-5.74 (m, 1H), 4.49-4.31 (m, 2H), 4.06-3.84 (m, 8H), 3.43-3.32 (m, 1H), 3.22-3.01 (m, 1H), 2.69-2.45 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.30-2.12 (m, 1H), 1.26 (s, 3H).	626.2
74	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.00 (s, 1H), 7.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.88-6.78 (m, 3H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 16.4, 2.0 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 3.83-3.79 (m, 8H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.98-2.96 (m, 1H), 2.37 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 2.29-2.24 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.71-1.58 (m, 3H), 1.57-1.52 (m, 6H).	604.4

實例編號	^{1}H NMR	MS (M+H)$^+$
75a	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.82 (dd, J = 16.5, 10.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.85 – 3.77 (m, 8H), 2.82 – 2.72 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.02 – 1.93 (m, 2H), 1.26 – 1.23 (m, 2H).	562.2
75b	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.91 – 6.78 (m, 3H), 6.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.85 – 3.77 (m, 8H), 2.78 – 2.70 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.01 – 1.87 (m, 2H), 1.26 – 1.23 (m, 2H).	562.2
76	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.00-6.67 (m, 3H), 6.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 2.1, 16.5 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 2.1, 10.5 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.31-4.15 (m, 2H), 3.93-3.70 (m, 8H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.83-2.66 (m, 3H).	594.2
77	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.98-6.78 (m, 1H), 6.59 (d, J = 8.8, 1H), 6.17 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 52.0, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 3.90-3.86 (m, 6H), 3.76 (s, 2H), 2.94 (d, J = 6.8, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 4H), 1.96-1.90 (m, 2H).	594.2
78a	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.09 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 16.8, 10.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.7, 1H), 6.29 (dd, J = 16.8, 2.1 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.62-4.51 (m, 1H), 4.48-4.33 (m, 1H), 4.05-3.86 (m, 8H), 3.13 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.58 (dd, J = 9, 3.9 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.76-1.61 (m, 1H), 1.58-1.39 (m, 1H), 0.82-0.63 (m, 1H), 0.45-0.26 (m, 1H).	588.3
78b	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.11 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 10.8, 10.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.6, 2 Hz, 1H), 4.72-4.56 (m, 1H), 4.55-4.37 (m, 1H), 4.14-3.68 (m, 8H), 3.29-3.13 (m, 2H), 2.79 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.68-1.52 (m, 2H), 0.83-0.69 (m, 1H), 0.63-0.47 (m, 1H).	588.2
79a	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.03 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.89-6.72 (m, 1H), 6.58 (d, J = 12.0, 1H), 6.17 (dd, J = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 5.41-5.23 (m, 1H), 3.95-3.62 (m, 8H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.35-1.20 (m, 3H).	564.2
79b	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.03 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.8, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.85-6.72 (m, 1H), 6.60 (d, J = 8.8, 1H), 6.17 (dd, J = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 5.41-5.23 (m, 1H), 3.93-3.65 (m, 8H), 2.64-2.54 (m, 1H) , 2.40-2.28 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.40-1.29 (m, 3H).	564.2

實例編號	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
80	^{1}H NMR (300 MHz, MeOD, *ppm*) δ 8.09 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.82 (dd, J = 10.5, 16.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 1.8, 16.8 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 1.8, 10.5 Hz, 1H), 4.59-4.45 (m, 2H), 4.10-3.89 (m, 10H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.78-2.53 (m, 3H), 2.20-1.87 (m, 2H), 1.83-1.59 (m, 2H).	620.4
81a	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 7.53 (dd, J = 9.9, 8.1 Hz, 1H), 6.89 – 6.72 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.31 – 6.25 (m, 1H), 5.81 (dd, J = 18, 10.5 Hz, 1H), 5.35 – 5.03 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.64 – 4.31 (m, 3H), 4.31 – 3.94 (m, 2H), 3.82 – 3.45 (m, 3H), 3.28 – 3.06 (m, 2H), 2.73 – 2.62 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.45 (d, J = 1.5, 3H), 2.32 – 2.20 (m, 1H), 2.17 – 1.98 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H).	624.3
81b	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ7.53 (dd, J = 9.9, 8.1 Hz, 1H), 6.94 – 6.71 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.38 – 6.20 (m, 1H), 5.81 (dd, J = 18, 10.5 Hz, 1H), 5.45 – 5.03 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.64 – 4.31 (m, 3H), 4.31 – 3.94 (m, 2H), 3.82 – 3.45 (m, 3H), 3.28 – 3.06 (m, 2H), 2.79 – 2.60 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.45 (d, J = 1.5, 3H), 2.39 – 2.20 (m, 1H), 2.17 – 1.78 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H).	624.3
82a	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-*d4*, *ppm*) δ 7.82 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.42 – 5.02 (m, 3H), 4.82 (s, 1H), 4.50 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.42-3.93 (m, 3H), 3.86 – 3.39 (m, 4H), 3.21-3.00 (m, 1H), 2.77-2.51 (s, 4H), 2.51 – 2.39 (m, 3H), 2.38 – 1.92 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 3H).	658.3
82b	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-*d4*, *ppm*) δ 7.82 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.51 – 5.00 (m, 3H), 4.82 (s, 1H), 4.50 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.46-3.93 (m, 3H), 3.88 – 3.39 (m, 4H), 3.26-3.00 (m, 1H), 2.78-2.51 (m, 4H), 2.51 – 2.40 (m, 3H), 2.40 – 1.90 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 3H).	658.3
83a	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 7.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.42 – 5.12 (m, 3H), 5.11 – 4.90 (m, 1H), 4.58 – 4.40 (m, 4H), 4.35 – 4.01 (m, 1H), 3.91 – 3.59 (m, 3H), 3.57 – 3.46 (m, 1H), 3.18 – 3.07 (m, 3H), 2.73 – 2.62 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.46 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 2.12 – 1.96 (m, 1H).	683.3
83b	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 7.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.42 – 5.12 (m, 3H), 5.11 – 4.92 (m, 1H), 4.53 – 4.40 (m, 4H), 4.38 – 4.00 (m, 1H), 3.89 – 3.59 (m, 3H), 3.62 – 3.46 (m, 1H), 3.19 – 3.13 (m, 2H), 3.09 – 3.03 (m, 1H), 2.73 – 2.62 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.46 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.33 – 2.18 (m, 1H), 2.15 – 1.91 (m, 1H).	683.3
83c	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 7.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.42 – 5.11 (m, 3H), 5.08 – 4.93 (m, 1H), 4.66 – 4.39 (m, 4H), 4.38 – 4.10 (m, 1H), 3.89 – 3.49 (m, 4H), 3.19 – 3.04 (m, 3H), 2.76 – 2.63 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.46 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.33 – 2.26 (m, 1H), 2.16 – 1.98 (m, 1H).	683.3

實例編號	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
83d	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 7.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.43 – 5.14 (m, 3H), 5.11 – 4.91 (m, 1H), 4.62 – 4.40 (m, 4H), 4.37 – 3.98 (m, 1H), 3.90 – 3.47 (m, 4H), 3.22 – 3.05 (m, 3H), 2.89 – 2.69 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.46 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.39 – 2.28 (m, 1H), 2.15 – 1.99 (m, 1H).	683.3
84a	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.82 (s, 1H), 6.92 – 6.74 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.26 – 6.11 (m, 1H), 5.81 – 5.66 (m, 3H), 5.18 (d, J = 56.2 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.50 – 4.23 (m, 3H), 4.19 – 3.91 (m, 2H), 3.74 – 3.38 (m, 3H), 3.26 – 2.85 (m, 2H), 2.44 – 2.29 (m, 4H), 2.24 – 2.05 (m, 4H), 2.03 – 1.87 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.5 Hz, 3H).	586.3
84b	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.82 (s, 1H), 6.95 – 6.74 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.25 – 6.11 (m, 1H), 5.84 – 5.65 (m, 3H), 5.19 (d, J = 56.1 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.49 – 4.22 (m, 3H), 4.21 – 3.88 (m, 2H), 3.74 – 3.53 (m, 2H), 3.50 – 3.38 (m, 2H), 3.25 – 3.01 (m, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.13 – 1.87 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 3H).	586.3
85	^{1}HNMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.83 (s, 1H), 6.83-6.79 (m, 3H), 6.64-6.55 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.03-5.01 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.47-4.23 (m, 3H), 4.15-3.88 (m, 4H), 3.65-3.30 (m, 3H), 3.24-2.98 (m, 2H), 2.90-2.68 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 3H), 2.37-2.32 (m, 3H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 3H), 1.27 (s, 3H).	652.3
86	^{1}HNMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.18 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.83-6.71 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 4.90-4.75 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 3H), 4.30-4.06 (m, 3H), 4.01-3.88 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.13-3.15 (m, 1H), 3.05-2.93 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.43-2.26 (m, 6H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.28-1.25 (m, 3H).	670.3
87	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.98 – 6.75 (m, 3H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.65 – 4.15 (m, 2H), 3.95 – 3.60 (m, 10H), 3.29 – 3.07 (m, 3H), 2.97 – 2.69 (m, 1H), 2.65 – 2.55 (m, 1H), 2.18 – 2.01 (m, 1H), 1.77 – 1.46 (m, 3H), 1.38 – 1.13 (m, 1H).	618.3
88	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.79 (dd, J = 12.0, 18.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 3.0, 18.0 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 12.0, 27.0 Hz, 2H), 3.93-3.80 (m, 6H), 3.81-3.72 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 0.75-0.53 (m, 4H).	576.2
89	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.86-6.72 (m, 1H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 48 Hz, 1H), 4.43-4.31 (m, 1H), 4.30-4.18 (m, 1H), 3.98-3.58 (m, 8H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.22-3.13 (m, 4H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.72-2.57 (m, 2H), 2.21-2.09 (m, 1H), 1.98-1.78 (m, 1H).	638.2

實例編號	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
90	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.10 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 4.88-4.62 (m, 1H), 4.54-4.44 (m, 2H), 4.00-3.93 (m, 8H), 3.15-3.11 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.26-1.98 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	608.2
91	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.96 – 6.74 (m, 3H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 16.6, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.38 – 4.27 (m, 1H), 4.15 – 3.99 (m, 1H), 3.94 – 3.70 (m, 8H), 3.42 (t, J = 6.2 Hz, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.09 – 2.95 (m, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.31 – 2.18 (m, 1H), 1.95 – 1.80 (m, 1H), 1.75 – 1.54 (m, 3H).	620.3
92	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 8.14 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.73-6.71 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.33-6.27 (m, 1H), 5.82 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 4.99-4.98 (m, 1H), 4.77-4.73 (m, 1H), 4.63-4.58 (m, 1H), 3.98 (d, J = 3.6 Hz, 8H), 3.83-3.79 (m, 2H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.43-2.33 (m, 2H).	642.1
93	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4, *ppm*) δ 7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.92 – 6.73 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.29 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 5.87 – 5.76 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.54 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.41 – 4.23 (m, 1H), 4.22 – 3.96 (m, 2H), 3.95 – 3.81 (m, 1H), 3.80 – 3.52 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.28 – 1.77 (m, 4H), 1.37 (d, J = 6.6 Hz, 3H).	608.3
94	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.82 (dd, J = 10.4, 10.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.24 – 5.88 (m, 2H), 5.79 – 5.68 (m, 1H), 4.38 – 4.24 (m, 1H), 4.20 – 4.07 (m, 1H), 3.92 – 3.68 (m, 8H), 3.39 – 3.21 (m, 1H), 3.16 – 3.06 (m, 1H), 3.05 – 2.95 (m, 1H), 2.90 – 2.74 (m, 1H), 2.45 – 2.37 (m, 1H), 1.98 – 1.86 (m, 1H), 1.79 – 1.68 (m, 2H), 1.67 – 1.56 (m, 1H).	626.3
95	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ8.10 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 6.87 – 6.76 (m, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.31 – 6.23 (m, 1H), 5.84 – 5.77 (m, 1H), 4.63 – 4.48 (m, 2H), 4.05-3.99 (m, 5H), 3.92 (s, 4H), 3.66 – 3.36 (m, 5H), 3.33 (s, 5H), 3.29 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.05 – 2.78 (m, 2H), 2.55 – 1.88 (m, 2H).	650.4
96	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.85-6.82 (m, 1H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 56 Hz, 1H), 4.26-4.16 (m, 2H), 3.88-3.85 (m, 6H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.19-2.00 (m, 2H), 1.02 (s, 3H).	608.2

實例編號	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
97	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 7.84 (s, 1H), 7.19 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.87 (s, 2H), 6.83 – 6.74 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.22 – 6.12 (m, 1H), 5.78 – 5.70 (m, 1H), 4.54 (d, J = 29.3 Hz, 1H), 4.30 – 3.86 (m, 3H), 3.55 (td, J = 24.5, 23.0, 13.2 Hz, 4H), 3.24 – 3.02 (m, 1H), 2.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.57 – 2.52 (m, 2H), 2.37 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.19 (t, J = 5.8 Hz, 3H).	670.3

生物實例

用於GTP交換之抑制的K-Ras G12C、SOS1、Raf RBD均相時間解析螢光(HTRF)

【0911】 為了確定化合物抑制核苷酸交換之效力，將各種濃度與K-Ras G12C(在反應中25 nM，最終12.5 nM)一起培育。在室溫下18小時之後，添加SOS1 GTP交換因子(交換期間1.67 nM，最終1.25 nM)以起始向GTP之核苷酸交換(交換期間200 μM，最終150 μM)。GTP交換水準藉由添加分別為50 nM、1 nM及12.5 nM衍生自C-Raf之Ras結合域及HTRF偵測抗體Tb抗FLAG及D2抗his(Cis-Bio)來評估。2小時之後，在Envision板式讀數器(Perkin Elmer)上量測在320nM激發下665 nm與615 nM之發射比。

【0912】 最終反應體積在ProxiPlate-384F Plus (Perkin Elmer)中在含有20 mM HEPES、150 mM NaCl、1 mM MgCl2、0.1% BSA、0.03% Tween-20及1 mM DTT之緩衝液中為20 μl。K-Ras G12C (殘基2-188)及SOS1 (殘基564-1049)具有N端6-His且Raf-RBD構築體(RAF1之殘基51-186)具有N端Flag-tag。所有構築體皆在大腸桿菌中表現且具有介於純化期間未使用之感興趣之tag與蛋白質之間的Tev裂解位點。HTRF資料示於下表3中。

用於K-Ras G12C之細胞烷化的西方墨點檢定

【0913】 將HCC1171細胞維持於補充有10% FBS之RPMI1640中。

將細胞以20,000個細胞/孔鋪於96孔板中且在次日，將化合物添加至細胞中。在37℃下18小時之後，將細胞在具有0.5% SDS及蛋白酶/磷酸酶抑制劑混合物之RIPA緩衝液(Sigma R0278)中溶解。在充分混合以實現完全溶解之後，在將20 µl自各孔轉移並與加樣緩衝液及還原劑合併之後藉由離心清除溶解物。在95℃下加熱10分鐘後，將15µl各樣品加載於4-20%Tris-Glycine凝膠上並在SDS-PAGE跑膠緩衝液中在110 V下電泳165分鐘。將凝膠轉移至硝酸纖維膜上，阻斷1小時並在4℃下用針對K-Ras之第一抗體(多株Proteintech 12063-1-AP)染色隔夜。接著將膜充分洗滌並在室溫下用抗兔IRDye 800CW (LI-COR 926-32211)對比染色1小時。最終洗滌之後，將膜在LI-COR Odyssey CLx上以中等解析度成像。藉由來自未經修飾之K-Ras的電泳遷移可見烷化K-Ras。為了量化此影響，使用LICOR軟體為各孔繪製烷化及未烷化條帶之矩形並且量測此等條帶之每個中的總螢光強度(FI)。接著將下式用於計算烷化%：對於各孔，$FI_{(烷化)}$ / ($FI_{(烷化)}$ + $FI_{(未烷化)}$) * 100 。

【0914】 7點劑量反應曲線用於確定各化合物之IC_{50}。細胞烷化資料示於下表3中。

【0915】 表3提供如先前上文所述的HTRF及西方墨點檢定之結果。

表3.

實例編號	K-Ras G12C HTRF IC50 (µM)	K-Ras G12C-烷化 HCC1171 西方EC50 (µM)
1	0.084	0.56
2	4.1	16
3	6.9	21
4	ND	>30
5	0.9	2.8
6	5.1	10
7	0.017	0.075

實例編號	K-Ras G12C HTRF IC50 (μM)	K-Ras G12C-烷化 HCC1171 西方EC50 (μM)
8	0.24	0.72
9	0.014	0.093
10	0.4	2.3
11	1.2	4.7
12	1.4	8.1
13	0.18	1.3
14	0.064	0.4
15	0.45	2.8
16	3	8.2
17a	<0.01	0.002
17b	0.6	0.56
18a	0.008	0.0032
18b	0.96	0.6
19	0.013	0.019
20	0.15	2.3
21	0.24	2.8
22	0.23	2.9
23	0.2	0.91
24	0.81	6.3
25	0.29	4.2
26	0.032	0.14
27	0.032	0.14
28	0.54	7.8
29	0.071	0.83
30	0.35	7.8
31	0.033	0.2
32	0.019	0.2
33	0.36	2.1
34	1	3.4
35	0.061	0.45
36	4	5.5
37	19	ND
38	9.2	7.1
39	2.1	10
40	0.2	1.1
41	0.59	16
42	>150	ND
43	0.35	3.2
44	0.015	0.062
45	0.059	2.4

實例編號	K-Ras G12C HTRF IC50 (μM)	K-Ras G12C-烷化 HCC1171 西方EC50 (μM)
46a	0.76	4.8
46b	0.032	0.27
47	0.75	3.9
48	0.032	0.14
49	0.053	0.25
50	0.88	5.3
51	0.29	2.8
52	0.025	0.086
53	0.87	3.4
54	0.035	0.14
55	<0.01	0.026
56	0.011	0.026
57	<0.010	0.23
58	0.014	0.033
59a	<0.010	0.0036
59b	0.084	0.024
60	0.014	0.072
61	<0.010	0.002
62a	<0.010	0.004
62b	0.71	0.53
63a	0.007	0.004
63b	0.16	0.047
64a	3.3	2.5
64b	<0.010	0.031
65	0.013	0.0076
66	0.011	0.028
67a	<0.010	0.004
67b	0.073	0.032
68a	<0.010	0.013
68b	2.6	2.6
69	<0.010	0.001
70	<0.010	0.019
71	0.011	0.018
72	0.013	0.055
73	0.026	0.11
74	0.012	0.11
75a	<0.010	0.1
75b	<0.010	0.035
76	0.013	0.14
77	<0.010	0.025

實例編號	K-Ras G12C HTRF IC50 (μM)	K-Ras G12C-烷化 HCC1171 西方EC50 (μM)
78a	<0.010	0.056
78b	<0.010	0.04
79a	0.022	0.15
79b	0.017	0.14
80	0.01	0.071
81a	0.01	0.0019
81b	0.2	0.032
82a	<0.010	0.01
82b	0.88	1.3
83a	4	1
83b	2.9	0.97
83c	0.01	0.031
83d	0.02	0.0014
84a	0.01	0.0055
84b	0.21	0.09
85	0.012	0.11
86	0.028	0.0047
87	0.023	0.18
88	0.025	0.24
89	0.011	0.029
90	0.012	0.055
91	0.012	0.04
92	0.012	0.018
93	0.079	0.13
94	0.023	0.13
95	0.013	0.072
96	<0.010	0.022
97	<0.010	0.022

ND = 未測定

全血穩定性檢定

【0916】 使用新鮮血液，以1 μM之藥物最終濃度進行全血穩定性檢定。將藥物-血液混合物在37℃下培育180分鐘。示範性化合物之半衰期在表4中列出。

表4.

實例編號	半衰期(min)
17a	360
18a	240
19	160
59a	390
61	160
62a	310
65	37
67a	250
68a	>540
69	>540
70	61
71	91
81a	47
83d	>540
84a	420
86	290
92	180

K-Ras G12C活力及選擇性3D培養CTG檢定

【0917】增殖評估可評價化合物對活力之影響以及針對K-Ras G12C驅動之癌細胞株的特異性。在超低吸附板中使用3個G12C驅動(H358、HCC1171及HCC1792)及2個非G12C驅動(PC-9及A427)株進行增殖評估以促進3D球狀體之生長。第1天，將每孔1000個細胞接種於384孔透明黑色圓底超低吸附板(Corning 3830)中的補充有10% FBS及2 mM L-麩醯胺之50 μl RPMI1640培養基中。第二天，使用劑量反應滴定添加各種濃度之化合物，起始於20 uM並且保持恆定於0.3%之最終DMSO量。添加化合物後七天，藉由添加40 μl CTG 3D試劑(Promega G9683)測定活細胞之量，該試劑溶解細胞並且產生與所釋放的ATP之量成比例之螢光素酶訊息。用力振盪板25分鐘。隨後再培育板10分鐘。接著短暫離心板，之後在Envision板讀數器(Perkin Elmer)上讀取發光。來自僅用DMSO處理之孔的發光係用於確定總增殖且1 uM星狀孢菌素用於確定100%抑制。

* * * * * *

【0918】 揭露於前述描述或以下申請專利範圍中且以特定形式或適當時在用於執行所揭露功能之方式或者用於獲得所揭露結果之方法或製程方面表述的特徵可分別地或以該等特徵之任何組合用於實現本發明之多種形式。

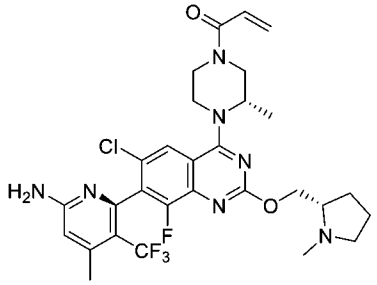
【0919】 出於清楚及理解之目的，上述發明已相當詳細地以圖示說明及實例的方式描述。對熟習此項技術者而言明顯的，變化及改變可在隨附申請專利範疇內實施。因此，應理解上述描述意欲為說明性的而非限制性的。因此，本發明範疇應不是參考上述說明而確定，而應參考以下隨附申請專利範圍以及申請專利範圍人等效物的全範疇來確定。

【0920】 本文所提及之專利、公開申請案及科學文獻確立了熟習此項技術者之知識且以全文引用之方式併入本文中，其併入程度就如同各自特定地且個別地併入一般。

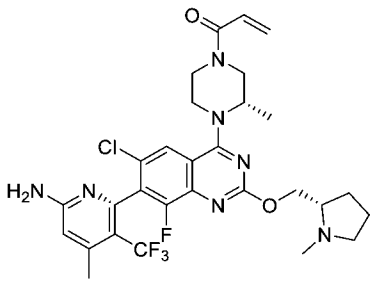
【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種合成式(17a)或(17b)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之方法，

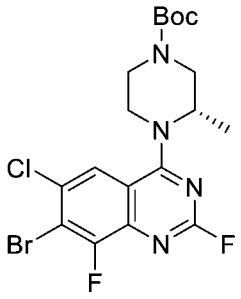


(17a)

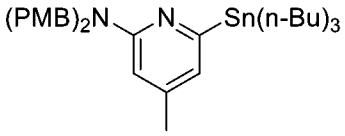


(17b)

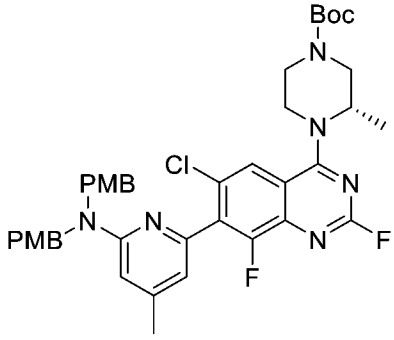
該方法包括以下步驟：



(a) 在$Pd(PPh_3)_4$和CuI存在下，將式(17-1)之化合物

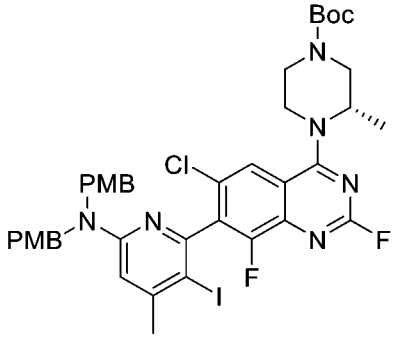


與式(17-2)之化合物 接觸，藉此合成式(17-3)之化合

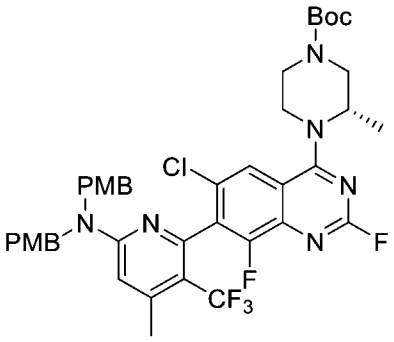


物 ；

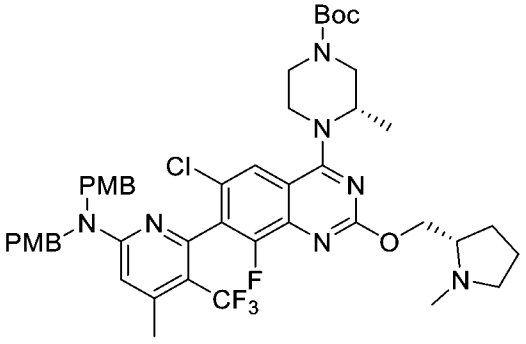
(b) 將式(17-3)之化合物與N-碘琥珀醯亞胺(NIS)接觸，藉此形成式



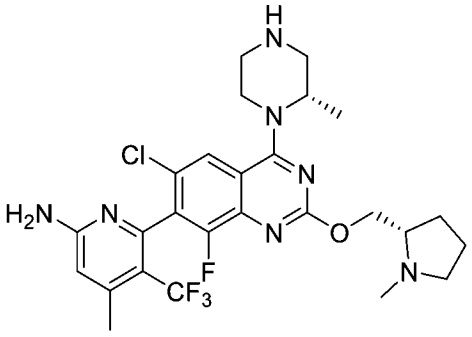
(17-4)之化合物 ；

(c)　將式(17-4)之化合物與2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯及碘化亞銅接觸，藉此合成式(17-5)之化合物 

；

(d)　將式(17-5)之化合物與(S)-(1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇接觸，藉此合成式(17-6)之化合物 

；

(e)　將式(17-6)之化合物與三氟乙酸(TFA)接觸，藉此合成式(17-7)之化合物 

；

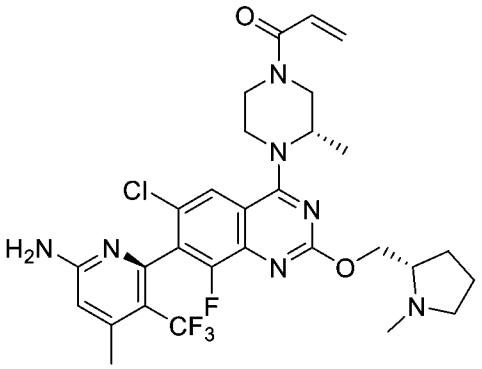
(f)　將式(17-7)之化合物與丙烯醯氯接觸，藉此合成式(17a)或(17b)之化合物。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中步驟(a)進一步包含LiCl。

【請求項3】

如請求項1之方法，其中該化合物係式(17a)之化合物：



。

【請求項4】

如請求項1之方法，其中步驟(f)進一步包含N,N-二異丙基乙胺(DIEA)。

【請求項5】

如請求項1之方法，其進一步包含層析法純化。

【請求項6】

如請求項5之方法，其中該層析法純化包含式(17a)及(17b)之化合物之對掌性分離。