

一类苯并噻唑基联芳基类化合物、制备方法和用途

本申请要求申请日为 2020/4/29 的中国专利申请 202010358615.7 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明属于药物化学领域，具体地，涉及一类苯并噻唑基联芳基类化合物，具有抑制 Ras 突变蛋白活性的化合物、制备方法和用途。

背景技术

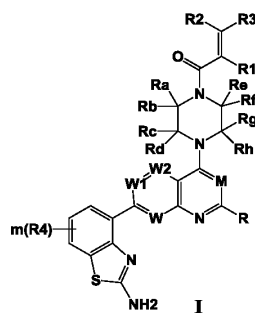
RAS 是第一个在人类肿瘤中被鉴定出来的致癌基因，最早在两种鼠肉瘤病毒中被发现。RAS 基因家族有三个成员，分别是 Hras、Kras、Nras。在人类肿瘤中，Kras 突变最为常见，约占 85%。先前研究表明，Kras 突变之所以能致癌，是因为第 12 号密码子发生了错义突变，改变了 Kras 蛋白质的结构并使其一直处于激活状态。Ras 在信号通路传递中的作用主要是活化控制基因转录的激酶，从而调节细胞分化和增生，与肿瘤细胞的生存、增殖、迁移、转移和血管生成密切相关。据统计，有 11%-16% 的肺腺癌病例中存在 Kras^{G12C} 突变，胰腺癌、结直肠癌、卵巢癌、胆管癌里也有一部分是 Kras 突变导致。然而，距离首次发现 Kras 致癌基因已过去三十余年，EGFR、BCL 等常见原癌基因的靶向药物已历经数代，针对 Kras 的靶向药却始终未能成功研发出来。一直以来，针对 KRas 通路突变型肿瘤的靶向药物主要集中在法尼基转移酶抑制剂和 Raf-MEK 通路抑制剂上，但是收效甚微。近年来，针对 KRas 特定基因突变的抑制剂研发成为热点，部分抑制剂逐渐由临床前孵化走向临床研究，如 KRas^{G12C} 抑制剂 AMG510，MRTX1257 等，并且在早期临床实验中显示了一定的疗效。全球首款 KRAS^{G12C} 抑制剂 AMG 510 的第一项临床数据终于在 2019 年 6 月举行的美国临床肿瘤学会正式公布，在这项临床研究中，安进药物 AMG 510 显示出能够阻止大多数具有 KRas 突变的非小细胞肺癌和结直肠癌患者的肿瘤生长。因此，发现和寻找特异性高、成药性优异的针对 KRas 特定突变基因的靶向药物成为工业界一大热点。

发明内容

本发明所要解决的技术问题是为了克服现有技术中 KRAS^{G12C} 抑制剂缺乏的问题；而供了一类苯并噻唑基联芳基类化合物、制备方法和用途。本发明提供的苯并噻唑基联芳基类化合物是一类全新的 KRAS^{G12C} 抑制剂，表现出较好的抑制活性；其对肿瘤细胞很好的抑制活性且成药性好，具有广阔的药物开发前景。

本发明是通过下述技术方案来解决上述技术问题的。

本发明提供一种具有如通式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药，



其中, M 为 N 或 CR⁵;

当 M 为 N 时, R 独立地为卤素、氰基、羟基、硝基、氨基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-S-、C₁-C₆ 烷基-SO-、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷基-O-、C₁-C₆ 烷基-NR'¹R''-、3-12 元环烷基、3-12 元杂环烷基、3-12 元环烷基-O-、3-12 元环烷基-NR'¹R''-、3-12 元杂环烷基-O-、3-12 元杂环烷基-NR'¹R''-、Q1-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q2-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'¹-、NR'¹R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、NR'¹R''-CO-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'¹-、NR'¹R''-Q3-、5-12 元的芳基或 5-12 元杂芳基;

当 M 为 CR⁵ 时, R 独立地为氢、卤素、氰基、羟基、硝基、氨基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-S-、C₁-C₆ 烷基-SO-、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷基-O-、C₁-C₆ 烷基-NR'¹R''-、3-12 元环烷基、3-12 元杂环烷基、3-12 元环烷基-O-、3-12 元环烷基-NR'¹R''-、3-12 元杂环烷基-O-、3-12 元杂环烷基-NR'¹R''-、Q4-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q5-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'¹-、NR'¹R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、NR'¹R''-CO-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'¹-、NR'¹R''-Q6-、5-12 元的芳基或 5-12 元杂芳基;

Q1、Q2、Q3、Q4、Q5 和 Q6 独立地为 3-7 元杂环烷基或被一个或多个 R_q 取代的 3-7 元杂环烷基; 当取代基为多个时, 相同或不同;

R_q 独立地为卤素、氰基、羟基、氨基、C₁-C₄ 烷基;

R⁵ 独立地为氢、卤素、氰基、羟基、硝基、氨基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-S-、C₁-C₆ 烷基-SO-、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷基-O-、C₁-C₆ 烷基-NR'¹R''-、3-12 元环烷基、3-12 元杂环烷基、3-12 元环烷基-O-、3-12 元环烷基-NR'¹R''-、3-12 元杂环烷基-O-、3-12 元杂环烷基-NR'¹R''-、5-12 元的芳基或 5-12 元杂芳基;

R'¹、R''独立地为氢、C₁-C₆ 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环烷基、5-12 元芳基或杂芳基;

R¹ 独立地为氢、卤素、氰基、硝基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、C₁-C₆ 烷基-SO-、或 C₁-C₆ 卤代烷基;

R²、R³ 独立地为氢、卤素、氰基、硝基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、C₁-C₆ 烷基-SO-、N(R_{2a})(R_{2b})-(CH₂)_x;

R_{2a} 和 R_{2b} 各自独立地为氢或 C₁-C₆ 烷基, x 选自 0-5 中的任一整数; 上述烷基可以进一步被氘、卤素、取代或未取代的氨基/环胺基所取代;

或者, R_{2a} 和 R_{2b} 共同构成一个 5-10 元的被 C₁-C₆ 烷基取代的含氮杂环烷基;

R⁴ 独立地为氢、卤素、氰基、硝基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、C₁-C₆ 烷基-SO-、C₁-C₆ 卤代

烷基、或 C₁-C₆ 烷基-O-;

m 独立地选自 0-4 的整数;

W, W1, W2 独立地为 CR₆ 或 N;

R₆ 独立地为 H、卤素、氰基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-O-、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 卤代烷基-O-、羟基取代 C₁-C₆ 烷基、氰基取代 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、3-8 元环烷基或 3-8 元杂环烷基;

R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h 独立地为氢、卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-O-、C₁-C₆ 卤代烷基、氰基取代 C₁-C₆ 烷基;

或者 R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g 和 R_h 两两之间形成 3-8 元的饱和或部分不饱和环系;

或者 R_g 和 R_h 中任意一个可以跟 M 与相连的基团共同形成 Cy; Cy 为 3-10 元的饱和或部分饱和或不饱和环系或者被一个或多个 R_p 取代的 3-10 元的饱和或部分饱和或不饱和环系; 当取代基为多个时, 相同或不同;

R_p 独立地为卤素、氰基、羟基、氨基、C₁-C₄ 烷基; 或, 当两个 R_p 位于同一个 C 上时, 共同形成=O;

上述的任一基团上的一个或多个氢原子可以被选自下组的 R_r 取代基取代: 氘、卤素、羟基、氨基或环氨基、氰基、硝基、磺基或亚磺基、C₁-C₈ 烷基、3-8 元环烷基或杂环烷基、C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 烷氨基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、酰基或磺酰基、脲或磺酰脲、5~8 元芳基或杂芳基; 或, 当两个 R_r 位于同一个 C 上时, 共同形成=O;

所述的杂芳基包含 1-3 个选自下组的杂原子: N、O、P 和 S;

所述的杂环烷基包含 1-3 个选自下组的杂原子: N、O、P 和 S;

所述的环系包含螺环、桥环、稠环、并环饱和或部分不饱和的环系。

在本发明某些优选实施方案中, 所述的如式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物, 或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义, 未提及的基团同本申请任一方案所述 (以下简称在本发明的某一方案中)。

在本发明某一方案中,

当 M 为 N 时, R 为卤素 (例如氯)、氰基、氨基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-O-、C₁-C₆ 烷基胺基、NR'¹R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、NR'¹R''-CO-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、Q1-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q2-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、NR'¹R''-Q3-;

例如, 卤素 (例如氯)、NR'¹R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、NR'¹R''-CO-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、Q1-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q2-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、NR'¹R''-Q3-;

又例如 NR'¹R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、NR'¹R''-CO-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、Q1-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q2-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、NR'¹R''-Q3-;

再例如 R 为 NR'¹R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q1-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q2-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、NR'¹R''-Q3-;

还例如 NR'¹R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q1-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、NR'¹R''-Q3-。

在本发明某一方案中，

当 M 为 CR5 时，R 为氢、卤素（例如氯）、氰基、氨基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-O-、C₁-C₆ 烷基-NR'R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、NR'R''-CO-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、Q4-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q5-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、NR'R''-Q6-；

例如，氢、卤素（例如氯）、NR'R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、NR'R''-CO-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、Q4-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q5-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、NR'R''-Q6-；

又例如 NR'R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、NR'R''-CO-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、Q4-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q5-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、NR'R''-Q6-。

在本发明某一方案中，

Q1、Q2、Q3、Q4、Q5 和 Q6 独立地为被一个或多个 R_q 取代的 3-7 元杂环烷基；

例如被一个或多个 R_q 取代的 4-5 元杂环烷基；又例如所述的杂环烷基包含 1 个 N。

在本发明某一方案中，

R_q 独立地为卤素、羟基、C₁-C₄ 烷基（例如甲基）。

在本发明某一方案中，

R5 独立地为氰基。

在本发明某一方案中，

R'、R''独立地为氢、C₁-C₆ 烷基。

在本发明某一方案中，

R1 为氢、卤素（例如氟）、氰基、或 C₁-C₆ 烷基（例如甲基）；例如氢、卤素（例如氟）；又例如氢。

在本发明某一方案中，

R2、R3 独立地为氢、C₁-C₆ 烷基（例如甲基）、卤素（例如氟）；例如氢。

在本发明某一方案中，

R4 为卤素；例如氟。

在本发明某一方案中，

m 为 0, 1, 2；例如 1。

在本发明某一方案中，

W 独立地为 CR6；例如 R6 为卤素（例如氯、氟）。

在本发明某一方案中，

W1 独立地为 CR6；例如 R6 为氢。

在本发明某一方案中，

W2 独立地为 CR6；例如 R6 为卤素（例如氯、氟）。

在本发明某一方案中，

R6 为氢、卤素（例如氯、氟）、氰基、C₁-C₆ 烷基（例如甲基）、C₁-C₆ 烷基-O-（例如甲基-O-）、

羟基取代 C₁-C₆ 烷基 (例如羟甲基、羟乙基)、氰基取代 C₁-C₆ 烷基 (例如氰基甲基)、3-8 元环烷基 (例如环丙基)、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 卤代烷基-O- (例如-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃);

例如, 氢、卤素 (例如氯、氟)、C₁-C₄ 烷基 (例如甲基)、C₁-C₄ 卤代烷基-O- (例如-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃);

又例如, 氢、卤素 (例如氯、氟)。

在本发明某一方案中,

W 为 CR₆ 或 N; R₆ 为卤素 (例如氯、氟)、C₁-C₄ 烷基 (例如甲基)、C₁-C₄ 卤代烷基-O- (例如-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃);

例如, W 为 N, C(F), C(Cl), C(Me), C(OMe), C(OCH₂CHF₂), C(OCH₂CF₃); 又例如 C(F)。

在本发明某一方案中,

W₂ 为 CR₆ 或 N; R₆ 为卤素 (例如氯、氟)、C₁-C₄ 烷基 (例如甲基)、C₁-C₄ 烷基-O- (例如甲基-O-);

例如, W₂ 为 N 或 CH, C(F), C(Cl), C(Me), C(OMe); 又例如 CH。

在本发明某一方案中,

W₁ 为 CR₆; R₆ 为氢、卤素 (例如氯、氟)、氰基、C₁-C₄ 烷基 (例如甲基)、C₁-C₄ 烷基-O- (例如甲基-O-)、羟基取代 C₁-C₄ 烷基 (例如羟甲基、羟乙基)、氰基取代 C₁-C₄ 烷基 (例如氰基甲基)、3-8 元环烷基 (例如环丙基)、C₂-C₄ 烯基、C₂-C₄ 炔基、C₁-C₄ 卤代烷基、C₁-C₄ 卤代烷基-O- (例如-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃);

例如, W₁ 为 CH, C(卤素)、C(氰基)、-C(环丙基)、C(C₁-C₄ 烷基)、C(C₁-C₄ 烷基-O-), C(C₂-C₄ 烯基)、C(C₂-C₄ 炔基)、C(C₁-C₄ 卤代烷基)、C(C₁-C₄ 卤代烷基-O-); 又例如 C(Cl)。

在本发明某一方案中,

R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f、R_g、R_h 独立地为氢、卤素 (例如氯、氟)、C₁-C₆ 烷基 (例如甲基)、氰基取代 C₁-C₆ 烷基 (例如氰基甲基)、羟基取代 C₁-C₆ 烷基 (例如羟甲基、羟乙基);

例如氢、C₁-C₆ 烷基 (例如甲基)、氰基取代 C₁-C₆ 烷基 (例如氰基甲基)。

在本发明某一方案中,

R_a、R_b、R_e、R_f 中, 任意一个为氢, 另一个为氢、C₁-C₆ 烷基 (例如甲基)、氰基取代 C₁-C₆ 烷基 (例如氰基甲基)。

在本发明某一方案中,

R_c、R_d、R_g、R_h 中, 任意一个为氢, 另一个为氢、C₁-C₆ 烷基。

在本发明某一方案中,

R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f、R_g、R_h 中, 任意一个为氢、C₁-C₆ 烷基 (例如甲基)、氰基取代 C₁-C₆ 烷基 (例如氰基甲基), R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f、R_g、R_h 中其余的为氢;

例如 R_a、R_b、R_e、R_f 中, 任意一个为氢、C₁-C₆ 烷基 (例如甲基)、氰基取代 C₁-C₆ 烷基 (例如氰基甲基), R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f、R_g、R_h 中其余的为氢;

或, Rc、Rd、Rg、Rh 中, 任意一个为氢、甲基, Ra、Rb、Rc、Rd、Re、Rf、Rg、Rh 中其余的为氢。

在本发明某一方案中,

Cy 为 3-10 元的部分不饱和环系或者被一个或多个 Rp 取代的 3-10 元的部分不饱和环系; 所述的环系可为单环, 或稠环、并环饱和或部分不饱和的环系;

例如被一个或多个 Rp 取代的 5-6 元的部分不饱和环系; 所述的环系为单环, 或并环部分不饱和的环系。

在本发明某一方案中,

Rp 独立地为 C₁-C₄ 烷基 (例如甲基); 或, 当两个 Rp 位于同一个 C 上时, 共同形成=O。

在本发明某一方案中,

当 R 为卤素、C₁-C₆ 卤代烷基时, 所述的卤素、C₁-C₆ 卤代烷基里的卤素独立地为氟、氯、溴; 例如氟、氯。

在本发明某一方案中,

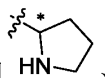
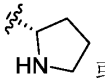
当 R 为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-S-、C₁-C₆ 烷基-SO-、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷基-O-、C₁-C₆ 烷基-NR'R''-时, 所述的 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-S-、C₁-C₆ 烷基-SO-、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷基-O-、C₁-C₆ 烷基-NR'R''-里的 C₁-C₆ 烷基 (例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基) 独立地为 C₁-C₄ 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基; 又例如甲基。

在本发明某一方案中,

当 R 为 Q1-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q2-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、Q4-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q5-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、NR'R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、NR'R''-CO-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-时, 所述的 Q1-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q2-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、Q4-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q5-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、NR'R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、NR'R''-CO-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-里的 C₁-C₄ 亚烷基 (例如亚甲基、亚乙基、亚丙基或亚丁基) 独立地为亚甲基(-CH₂-)、1,2-亚乙基(-CH₂CH₂-)、2,2-二亚甲基(-CH(CH₃)-)、2-甲基亚丙基(-CH(CH₃)CH₂-)、亚异丙基(-C(CH₃)₂-)、1,3-亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、1,4-亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-); 又例如亚甲基。

在本发明某一方案中,

当 Q1、Q2、Q3、Q4、Q5 和 Q6 独立地为 3-7 元杂环烷基或被一个或多个 Rq 取代的 3-7 元杂环烷基时, 所述的 3-7 元杂环烷基、被一个或多个 Rq 取代的 3-7 元杂环烷基里的 3-7 元杂环烷基为 4-6 元杂环烷基, 杂原子选自 N、O 和 S, 杂原子个数为 1、2 或 3; 例如 4-5 元杂环烷基中, 杂原子选自

N, 杂原子个数为 1; 又例如 、; 还例如  或 .

在本发明某一方案中,

当 Rq 独立地为卤素时, 所述的卤素独立地为氟、氯、溴; 例如氟、氯。

在本发明某一方案中,

当 R_q 独立地为 C₁-C₄ 烷基时, 所述的 C₁-C₄ 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基; 又例如甲基。

在本发明某一方案中,

当 R', R'' 独立地为 C₁-C₆ 烷基时, 所述的 C₁-C₆ 烷基 (例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基) 独立地为 C₁-C₄ 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基; 又例如甲基。

在本发明某一方案中,

当 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 独立地为卤素时, 所述的卤素独立地为氟、氯、溴; 例如氟、氯。

在本发明某一方案中,

当 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、C₁-C₆ 烷基-SO- 时, 所述的 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-SO₂- 和 C₁-C₆ 烷基-SO- 里的 C₁-C₆ 烷基 (例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基) 独立地为 C₁-C₄ 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基; 又例如甲基。

在本发明某一方案中,

当 R₆ 独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-O-、羟基取代 C₁-C₆ 烷基、氰基取代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 卤代烷基-O- 时, 所述的 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-O-、羟基取代 C₁-C₆ 烷基、氰基取代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基和 C₁-C₆ 卤代烷基-O- 里的 C₁-C₆ 烷基 (例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基) 独立地为 C₁-C₄ 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基; 又例如甲基。

在本发明某一方案中,

当 R₆ 独立地为卤素、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 卤代烷基-O- 时, 所述的卤素、C₁-C₆ 卤代烷基和 C₁-C₆ 卤代烷基-O- 里的卤素独立地为氟、氯、溴; 例如氟、氯。

在本发明某一方案中,

当 R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f、R_g、R_h 独立地为卤素、C₁-C₆ 卤代烷基时, 所述的卤素和 C₁-C₆ 卤代烷基里的卤素独立地为氟、氯、溴; 例如氟、氯。

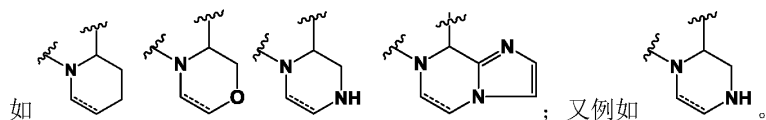
在本发明某一方案中,

当 R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f、R_g、R_h 独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-O-、C₁-C₆ 卤代烷基、氰基取代 C₁-C₆ 烷基时, 所述的 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-O-、C₁-C₆ 卤代烷基和氰基取代 C₁-C₆ 烷基里的 C₁-C₆ 烷基 (例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基) 独立地为 C₁-C₄ 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基; 又例如甲基。

在本发明某一方案中,

当 C_y 为 3-8 元的饱和或部分不饱和或不饱和环系或者被一个或多个 R_p 取代的 3-10 元的饱和或部分不饱和或不饱和环系时, 所述的 C_y 为 3-10 元的饱和或部分不饱和或不饱和环系和被一个或多个 R_p 取代的 3-10 元的饱和或部分不饱和或不饱和环系里的 3-10 元的饱和或部分不饱和或不饱和环系

为 6-10 元饱和或部分不饱和或不饱和杂环基, 杂原子选自 N、O 和 S, 杂原子个数为 1、2 或 3; 例



在本发明某一方案中,

当 M 为 N 时, R 为卤素、NR'R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、NR'R''-CO-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、Q1-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q2-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、NR'R''-Q3-;

当 M 为 CR₅ 时, R 为氢、卤素、NR'R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、NR'R''-CO-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、Q4-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q5-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、NR'R''-Q6-;

Q1、Q2、Q3、Q4、Q5 和 Q6 独立地为 3-7 元杂环烷基或被一个或多个 R_q 取代的 3-7 元杂环烷基; 当取代基为多个时, 相同或不同;

R_q 独立地为卤素、羟基、C₁-C₄ 烷基;

R₅ 独立地为氰基;

R'、R''独立地为氢、C₁-C₆ 烷基;

R₁ 为氢、卤素;

R₂、R₃ 独立地为氢;

R₄ 为卤素;

m 为 0, 1, 2;

W 独立地为 C(卤素);

W₁ 独立地为 C(卤素);

W₂ 为 CH;

R_a、R_b、R_e、R_f 中, 任意一个为氢、C₁-C₆ 烷基、氰基取代 C₁-C₆ 烷基, R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f、R_g、R_h 中其余的为氢; 或, R_c、R_d、R_g、R_h 中, 任意一个为氢、甲基, R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f、R_g、R_h 中其余的为氢;

或者 R_g 和 R_h 中任意一个可以跟 M 与相连的基团共同形成 Cy; Cy 为 3-10 元的饱和或部分不饱和或不饱和环系或者被一个或多个 R_p 取代的 3-10 元的饱和或部分不饱和或不饱和环系;

R_p 独立地为 C₁-C₄ 烷基; 或, 当两个 R_p 位于同一个 C 上时, 共同形成=O。

在本发明某一方案中,

当 M 为 N 时, R 为卤素、NR'R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、NR'R''-CO-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、Q1-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q2-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、NR'R''-Q3-;

当 M 为 CR₅ 时, R 为氢、卤素、NR'R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、NR'R''-CO-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、Q4-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q5-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、NR'R''-Q6-;

Q1、Q2、Q3、Q4、Q5 和 Q6 独立地为 3-7 元杂环烷基或被一个或多个 R_q 取代的 3-7 元杂环烷基; 当取代基为多个时, 相同或不同;

R_q 独立地为卤素、羟基、C₁-C₄ 烷基；

R₅ 独立地为氰基；

R'、R'' 独立地为氢、C₁-C₆ 烷基；

R₁ 为氢、卤素；

R₂、R₃ 独立地为氢；

R₄ 为卤素；

m 为 0, 1, 2；

W 独立地为 C(卤素)；

W₁ 独立地为 C(卤素)；

W₂ 为 CH；

当 M 为 N 时，R_a、R_b、R_e、R_f 中，任意一个为氢、C₁-C₆ 烷基、氰基取代 C₁-C₆ 烷基，R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f、R_g、R_h 中其余的为氢；或，R_c、R_d、R_g、R_h 中，任意一个为氢、甲基，R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f、R_g、R_h 中其余的为氢；

当 M 为 CR₅ 时，R_a、R_b、R_e、R_f 中，任意一个为氢、C₁-C₆ 烷基，R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f、R_g、R_h 中其余的为氢；或，R_c、R_d、R_g、R_h 中，任意一个为氢、甲基，R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f、R_g、R_h 中其余的为氢；

或者 R_g 和 R_h 中任意一个可以跟 M 与相连的基团共同形成 Cy；Cy 为 3-10 元的饱和或部分饱和或不饱和环系或者被一个或多个 R_p 取代的 3-10 元的饱和或部分饱和或不饱和环系；

R_p 独立地为 C₁-C₄ 烷基；或，当两个 R_p 位于同一个 C 上时，共同形成=O。

在本发明某一方案中，

当 M 为 N 时，R 为 NR'R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q₁-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、NR'R''-Q₃-；

当 M 为 CR₅ 时，R 为 NR'R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、NR'R''-CO-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、Q₄-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q₅-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、NR'R''-Q₆-；

Q₁、Q₃、Q₄、Q₅ 和 Q₆ 独立地为 3-7 元杂环烷基或被一个或多个 R_q 取代的 3-7 元杂环烷基；当取代基为多个时，相同或不同；

R_q 独立地为卤素、羟基、C₁-C₄ 烷基；

R₅ 独立地为氰基；

R'、R'' 独立地为氢、C₁-C₆ 烷基；

当 M 为 N 时，R₁ 为氢，当 M 为 CR₅ 时，R₁ 为氢、卤素；

R₂、R₃ 独立地为氢；

R₄ 为卤素；

m 为 0, 1, 2；

W 独立地为 C(卤素)；

W₁ 独立地为 C(卤素)；

W2 为 CH;

当 M 为 N 时, Rc、Rd、Rg、Rh 中, 任意一个为氢、甲基, Ra、Rb、Rc、Rd、Re、Rf、Rg、Rh 中其余的为氢;

当 M 为 CR5 时, Ra、Rb、Re、Rf 中, 任意一个为氢、C₁-C₆ 烷基, Ra、Rb、Rc、Rd、Re、Rf、Rg、Rh 中其余的为氢; 或, Rc、Rd、Rg、Rh 中, 任意一个为氢、甲基, Ra、Rb、Rc、Rd、Re、Rf、Rg、Rh 中其余的为氢。

在本发明某一方案中,

当 M 为 N 时, R 为 NR'R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q1-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q2-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、NR'R''-Q3-;

当 M 为 CR5 时, R 为氢、Q4-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、Q5-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、NR'R''-CO-(C₁-C₄ 亚烷基)-NR'-、NR'R''-(C₁-C₄ 亚烷基)-O-、NR'R''-Q6-;

Q1、Q2、Q3、Q4、Q5 和 Q6 独立地为 3-7 元杂环烷基或被一个或多个 R_q 取代的 3-7 元杂环烷基; 当取代基为多个时, 相同或不同;

R_q 独立地为卤素、羟基、C₁-C₄ 烷基;

R5 独立地为氰基;

R'、R''独立地为氢、C₁-C₆ 烷基;

R1 为氢;

R2、R3 独立地为氢;

R4 为卤素; 例如 F;

m 为 0, 1, 2; 例如 1;

W 独立地为 C(卤素); 例如 C(F);

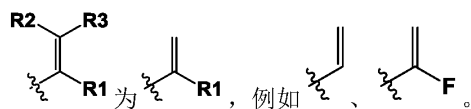
W1 独立地为 C(卤素); 例如 C(Cl);

W2 为 CH;

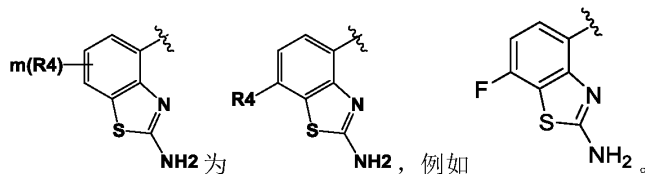
当 M 为 N 时, Rc、Rd、Rg、Rh 中, 任意一个为氢、甲基, Ra、Rb、Rc、Rd、Re、Rf、Rg、Rh 中其余的为氢;

当 M 为 CR5 时, Ra、Rb、Rc、Rd、Re、Rf、Rg、Rh 为氢。

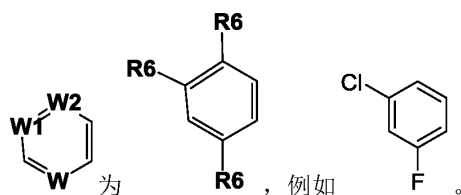
在本发明某一方案中,



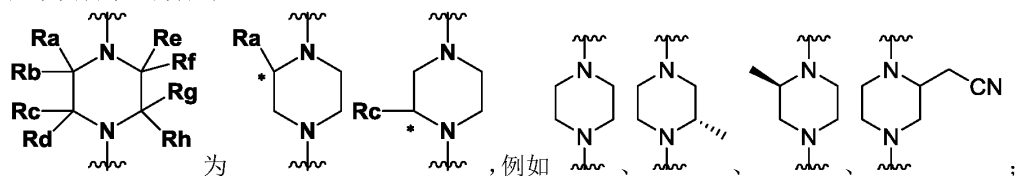
在本发明某一方案中,



在本发明某一方案中，

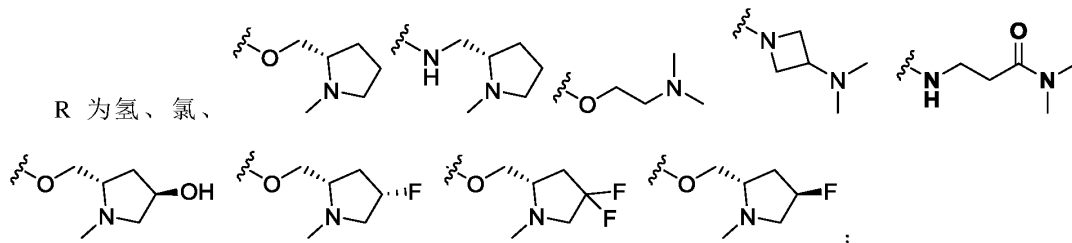


在本发明某一方案中，



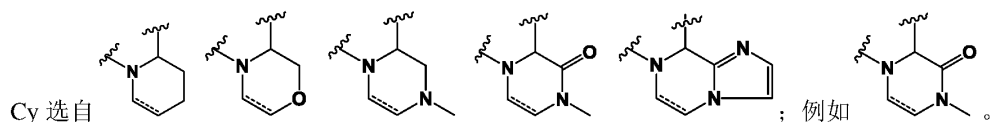
带“*”碳原子表示当为手性碳原子时，为 S 构型、R 构型或它们的混合物。

在本发明某一方案中，

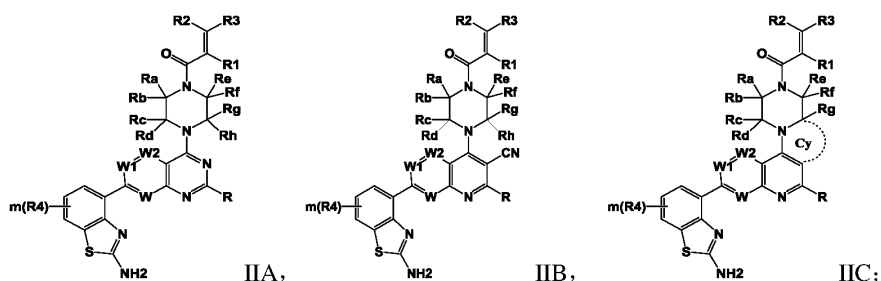


带“*”碳原子表示当为手性碳原子时，为 S 构型、R 构型或它们的混合物。

在本发明某一方案中，



在本发明某一方案中，所述的通式 (I) 所述的化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药，为通式 IIA、IIB 或 IIC 所示的化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药：



其中，Cy、R、R1、R2、R3、R4、m、Ra、Rb、Rc、Rd、Re、Rf、Rg、W、W1、W2 如文中所

定义。

在本发明某一方案中，所述的如式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物，

式中：

当 M 为 N 时，R 独立地选自卤素、氰基、羟基、硝基、氨基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-S-、C₁-C₆ 烷基-SO-、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷基-O-、C₁-C₆ 烷基-NR'R''-、3-12 元环烷基、3-12 元杂环烷基、3-12 元环烷基-O-、3-12 元环烷基-NR'R''-、3-12 元杂环烷基-O-、3-12 元杂环烷基-NR'R''-、5-12 元的芳基或 5-12 元杂芳基；

当 M 为 CR₅ 时，R 独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、硝基、氨基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-S-、C₁-C₆ 烷基-SO-、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷基-O-、C₁-C₆ 烷基-NR'R''-、3-12 元环烷基、3-12 元杂环烷基、3-12 元环烷基-O-、3-12 元环烷基-NR'R''-、3-12 元杂环烷基-O-、3-12 元杂环烷基-NR'R''-、5-12 元的芳基或 5-12 元杂芳基；

R₅ 独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、硝基、氨基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-S-、C₁-C₆ 烷基-SO-、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷基-O-、C₁-C₆ 烷基-NR'R''-、3-12 元环烷基、3-12 元杂环烷基、3-12 元环烷基-O-、3-12 元环烷基-NR'R''-、3-12 元杂环烷基-O-、3-12 元杂环烷基-NR'R''-、5-12 元的芳基或 5-12 元杂芳基；R'、R'' 独立地选自氢、C₁-C₆ 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环烷基、5-12 元芳基或杂芳基；

R₁ 独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、C₁-C₆ 烷基-SO-、或 C₁-C₆ 卤代烷基；R₂、R₃ 独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、C₁-C₆ 烷基-SO-、N(R_{2a})(R_{2b})-(CH₂)_x-；或者，R₉ 和 R₁₀ 共同构成一个 5-10 元的被 C₁-C₆ 烷基取代的含氮杂环烷基；其中，R_{2a} 和 R_{2b} 各自独立地选自氢或 C₁-C₆ 烷基，x 选自 0-5 中的任一整数；

R₄ 独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-SO₂-、C₁-C₆ 烷基-SO-、或 C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基等，m 独立地选自 0-4 的整数；

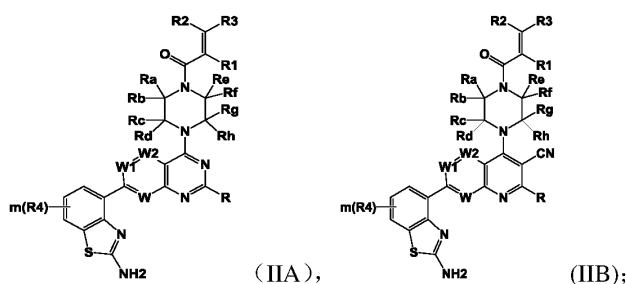
W, W₁, W₂ 独立地选自 CR₆ 或 N, R₆ 独立地选自 H、卤素、氰基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、3-8 元环烷基或杂环烷基等；

R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h 分别独立地选自氢、卤素、C₁-C₆ 烷基、烷氧基、卤代烷基等，或者 R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g 和 R_h 两两之间形成 3-8 元的饱和或部分不饱和环系；或者 R_g 和 R_h 中任意一个可以跟 M 形成 3-8 元的饱和或部分不饱和或不饱和环系。

上述的任一基团上的一个或多个氢原子可以被选自下组的取代基取代：包括但不限于氘、卤素、羟基、氨基或环氨基、氰基、硝基、砜基或亚砜基、C₁-C₈ 烷基、3-8 元环烷基或杂环烷基、C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 烷氨基、烯基、炔基、酰基或磺酰基、脲或磺酰脲、5~8 元芳基或杂芳基；其中，所述的杂芳基包含 1-3 个选自下组的杂原子：N、O、P 或 S，所述的杂环烷基包含 1-3 个选自下组的杂原子：N、O、P 或 S，所述的环系包含螺环、桥环、稠环、并环等饱和或部分不饱和的环系。

进一步的实施方式中，具有通式 (I) 所述的化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药，其优选为通式 (IIA)、(IIB)

所示的化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药:



其中 R、R₁、R₂、R₃、R₄、m、R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f、R_g、W、W₁、W₂ 如上文中所定义。

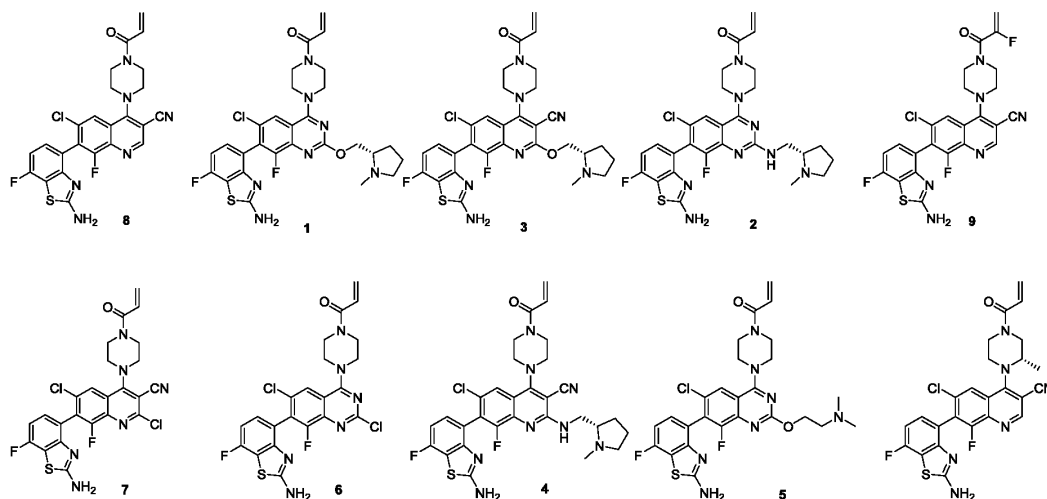
更进一步的优选方式中,具有通式(1)所述的化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药,其特征在于:

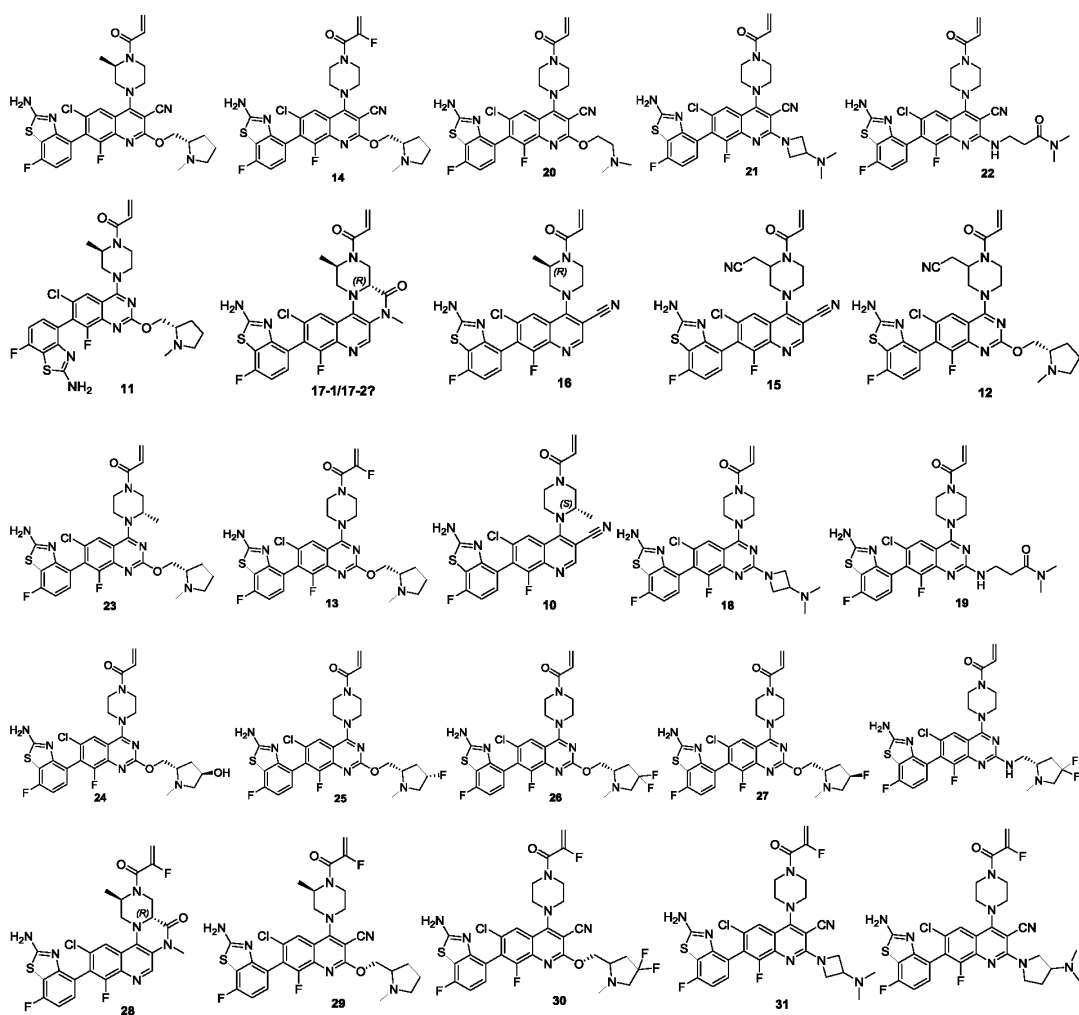
R₁ 优选自氢、氟、甲基、氰基等; R₂、R₃ 分别独立地优选自氢、甲基、氟等; R₄ 优选自一个或多个氟; m 优选自 0, 1, 2;

R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f、R_g、R_h 分别独立地优选自氢、氟、甲基、羟甲基、羟乙基、氰基甲基等;

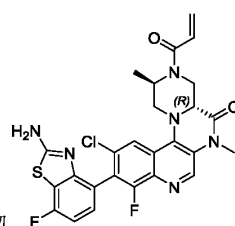
W 优选自 N, C-F, C-Cl, C-Me, C-OMe, C-OCH₂CHF₂, C-OCH₂CF₃ 等; W₂ 独立地优选自 N 或 CH、C-F、C-Cl、C-Me、C-OMe 等; W₁ 独立地选自 -CH、-C-卤素、-C-氰基、-C-环丙基、-C-C1-C₄ 烷基、-C-C1-C₄ 烷氧基、-C-C2-C₄ 烯基、-C-C2-C₄ 炔基、-C-C1-C₄ 的烷氧基、-C-C1-C₄ 卤代烷基、-C-C1-C₄ 卤代烷氧基等; R 优选自卤素、氰基、氨基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷基胺基、C₁-C₆ 烷基氨基亚烷基醚基、C₁-C₆ 烷基氨基亚烷基氨基、3-10 元环烷基亚烷基醚基、3-10 杂环烷基亚烷基醚基等。

在本发明某一方案中,所述的如式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物为以下结构:



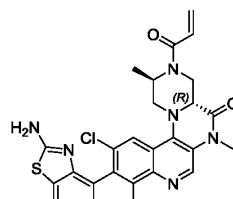


在本发明某一方案中，所述的如式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物为如下化合物：



在下述条件下保留时间为 8.476min 的化合物：制备色谱拆分，色谱柱：

Sunfire C18 4.6*150mm, 5uM,洗脱梯度时间：13min，流动相：A:0.1%甲酸/水；B:0.1%甲酸/乙腈；流速：40 mL/min；波长：254nm；



在下述条件下保留时间为 8.469 min 的化合物：制备色谱拆分，色谱柱：

Sunfire C18 4.6*150mm, 5uM，洗脱梯度时间：13min，流动相：A:0.1%甲酸/水；B:0.1%甲酸/乙腈；流速：40 mL/min；波长：254nm。

由此，在本说明书通篇中，本领域技术人员可对所述的如式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物、或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中所述基团及其取代基进行选择，以提供稳定的如通式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药，包括但不限于本发明的实施例中所述的化合物。

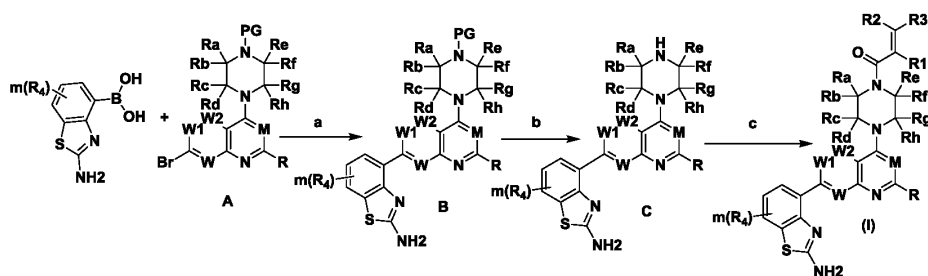
本发明所述的如式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物、或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药可通过包括与化学领域公知方法相似的方法合成，其步骤和条件可参考本领域类似反应的步骤和条件，特别是根据本文说明进行合成。起始原料通常是来自商业来源，例如 Aldrich 或可使用本领域技术人员公知的方法（通过 SciFinder、Reaxys 联机数据库得到）容易地制备。

本发明中，所述的如式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物、或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药，也可以通过已制备得到的所述的如式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物、或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药，采用本领域常规方法，经外周修饰进而得到其他所述的如式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物、或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药。

一般地，本发明的化合物可以通过本发明所描述的方法制备得到，除非有进一步的说明，其中取代基的定义如式 I 所示。下面的反应方案和实施例用于进一步举例说明本发明的内容。

本发明还提供了一种所述的如式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物的制备方法，其包括步骤 a-c：

- 将通式 (A) 化合物与芳基硼酸或芳基硼酸酯或芳基金属试剂 (Ar-M) 通过过渡金属催化偶联反应转化成中间体(B)；和
- 将通式 (B) 化合物通过常规官能团脱除保护基团 PG，得到通式 (C) 化合物；
- 将通式 (C) 化合物和丙烯酸或者丙烯酰氯在适当条件下发生缩合反应生成通式 (I)。



所示各基团的定义如上所述；

优选地，所述步骤 a)、b)、c)各自在溶剂中进行，且所述溶剂选自下组：水、甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇、乙二醇甲醚、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、四氢呋喃、甲苯、二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二氧六环，或其组合物。

优选地，所述过渡金属催化剂选自下组：三(二亚苄基丙酮)二钯($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)、四(三苯基膦)钯($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、醋酸钯、氯化钯、二氯二(三苯基膦)钯、三氟醋酸钯、三苯基膦醋酸钯、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯、双(三邻苯基膦)二氯化钯、1, 2-二(二苯基膦基)乙烷二氯化钯，或其组合物；所述催化剂配体选自下组：三叔丁基膦、四氟硼酸三叔丁基膦、三正丁基膦、三苯基膦、三对苯基膦、三环己基膦、三邻苯基膦，或其组合物。

优选地，所述的缩合剂组合选自下组：DCC(二环己基碳二亚胺)、DIC(二异丙基碳二亚胺)、CDI(羰基二咪唑)、EDCI(1-乙基-3-(3-二甲基丙胺)碳二亚胺)、HOAt(1-羟基-7-氮杂苯并三唑)、HOBt(1-羟基苯并三唑)、BOP(卡特缩合剂)、PyBOP(1H-苯并三唑-1-基氧三吡咯烷基六氟磷酸盐)、HATU(2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯)、TBTU(苯并三唑四甲基四氟硼酸)等，或其组合物。

优选地，所述无机碱选自下组：氢氧化钠、氢氧化钾、醋酸钠、醋酸钾、叔丁醇钾、叔丁醇钠、氯化钾、氟化铯、磷酸钾、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠，或其组合物；所述有机碱选自下组：吡啶，三乙胺，N, N-二异丙基乙胺、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、六甲基二硅基锂、六甲基二硅基钠、二甲基吡啶，或其组合物。

优选地，所述酸选自下组：盐酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、甲苯磺酸、三氟乙酸、甲酸、乙酸，三氟甲磺酸或其组合物。

优选地，所述还原剂选自下组：铁粉、锌粉、氯化亚锡、硫代硫酸钠、亚硫酸钠、氢气等。

用于制备如式 I 中化合物的必要原料或试剂可以商购获得，或者通过本领域已知的合成方法制备。如下实验部分所描述的方法，可以制备游离碱或者其加酸所成盐的本发明的化合物。术语药学上可接受的盐指的是本文所定义的药学上可接受的盐，并且具有母体化合物所有的药学活性。药学上可接受的盐可以通过在有机碱的合适的有机溶剂中加入相应的酸，根据常规方法处理来制备药学上可接受的盐。

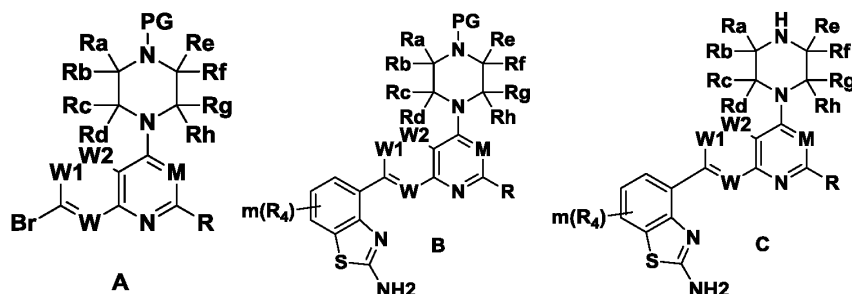
成盐实例包括：与无机酸成盐，如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸；和有机酸所形成的盐，如醋酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、谷氨酸、乙醇酸、羟基苯

甲酸、2-羟基乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、黏糠酸、2-萘磺酸、丙酸、水杨酸、琥珀酸、酒石酸、对甲苯磺酸或三甲基乙酸。

如式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药可能具有一个或多个手性碳原子，因此可以分离得到光学纯度异构体，例如纯的对映异构体，或者外消旋体，或者混合异构体。可以通过本领域的分离方法来获得纯的单一异构体，如手性结晶成盐，或者手性制备柱分离得到。

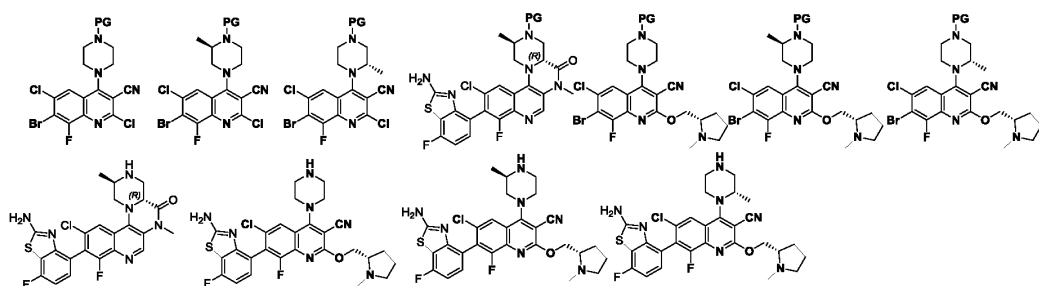
本专利所述的合成路线中所用的化学品，包括溶剂，试剂，催化剂以及保护基团，脱保护基团，保护基团包括叔丁氧基羰基 (Boc)。上述方法还可以另外包括在本文具体描述的步骤之前或之后的步骤，可以添加或除去合适的保护基团，以得到目标化合物。另外，各种合成步骤可以交替或顺次的进行以得到最终的目标产物。

本发明还提供了一种如式 A、B、C 所示的化合物，



其中，R、R₄、m、Ra、Rb、Rc、Rd、Re、Rf、Rg、W、W₁、W₂、M 如文中所定义。

在本发明的某一方案中，所述的如式 A、B、C 所示的化合物分别选自如下化合物：



本发明的另一目的是提供一种治疗或预防肿瘤的药物及其组合物。实现上述目的的技术方案如下：

本发明提供了一种药物组合物，其包含有效量的如上所述的式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药，和，（一种或多种）药学上可接受的载体（药用辅料）。举例来说，这种药物组合物可以包含一种或多种另外的如式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药。在所述的药物组合物中，所述的如式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药的用量可为治疗有效量。

本发明提供了一种治疗肿瘤的药物组合物，其由上述通式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药与药学上可接受的载体组成。

本发明的另一目的是提供一种上述化合物的用途。实现上述目的的技术方案如下：

本发明还提供了一种所述的如式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药在用于制备 Ras (或 ras 或 RAS) 突变蛋白抑制剂中的应用；在所述的应用中，所述的 Ras 突变蛋白可为 KRAS^{G12C} (或 KRas^{G12C} 或 Kras^{G12C})；所述的 Ras 突变蛋白抑制剂可用于哺乳动物生物体内；也可用于生物体外，主要作为实验用途，例如：作为标准样或对照样提供比对，或按照本领域常规方法制成试剂盒，为 Ras 突变蛋白的抑制效果提供快速检测。

本发明还提供了一种所述的如式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药在用于制备药物中的应用；所述的药物可为治疗与 Ras 突变蛋白活性或表达量相关的疾病的药物；或者，所述的药物可为肿瘤的治疗药物。所述的 Ras 突变蛋白可为 KRAS^{G12C}。所述的肿瘤独立地可选自非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌、胃癌、肠癌、胆管癌、脑癌、白血病、淋巴瘤、纤维瘤、肉瘤、基底细胞癌、胶质瘤、肾癌、黑色素瘤、骨癌、甲状腺癌、鼻咽癌、胰腺癌等。

本发明的另一方面涉及一种预防和/或治疗 Ras 突变蛋白活性或表达量有关的疾病的方法，其包括向患者施用治疗有效剂量的所述的如式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药。

本发明的另一方面涉及一种预防和/或治疗肿瘤的方法，其包括向患者施用治疗有效剂量的所述的如式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药。

本发明的另一方面涉及一种用于预防和/或治疗 Ras 突变蛋白活性或表达量有关的疾病的、或肿瘤的药物，其包括所述的如式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药。

所述通式 I 所示的苯并噻唑基联芳基类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、扭转异构体、溶剂化物、多晶型物或前药用于制备治疗与 Ras 突变蛋白活性或表达量相关的疾病的药物，特别是肿瘤的治疗药物。所述的肿瘤独立地可选自非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌、胃癌、肠癌、胆管癌、脑癌、白血病、淋巴瘤、纤维瘤、肉瘤、基底细胞癌、胶质瘤、肾癌、黑色素瘤、骨癌、甲状腺癌、鼻咽癌、胰腺癌等。

本发明涉及具有通式 I 结构特征的化合物，可以抑制多种肿瘤细胞，尤其是能高效地杀死 KRas G12C 突变蛋白信号通路异常相关的肿瘤，是一类全新作用机制的治疗药物。

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

可作为药学上可接受辅料的物质包括，但并不限于，离子交换剂，铝，硬脂酸铝，卵磷脂，血清蛋白，如人血清蛋白，缓冲物质如磷酸盐，甘氨酸，山梨酸，山梨酸钾，饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物，水，盐或电解质，如硫酸鱼精蛋白，磷酸氢二钠，磷酸氢钾，氯化钠，锌盐，胶体硅，三硅酸镁，聚乙烯吡咯烷酮，聚丙烯酸酯，蜡，聚乙烯-聚氧丙烯-阻断聚合物，羊毛脂，糖，如乳糖，葡萄糖和蔗糖；淀粉如玉米淀粉和土豆淀粉；纤维素和它的衍生物如羧甲基纤维素钠，乙基纤维素和乙酸纤维素；树胶粉；麦芽；明胶；滑石粉；辅料如可可豆脂和栓剂蜡状物；油如花生油，棉子油，红花油，麻油，橄榄油，玉米油和豆油；二醇类化合物，如丙二醇和聚乙二醇；酯类如乙基油酸酯和乙基月桂酸酯；琼脂；缓冲剂如氢氧化镁和氢氧化铝；海藻酸；无热原的水；等渗盐；林格(氏)溶液；乙醇，磷酸缓冲溶液，和其他无毒的合适的润滑剂如月桂硫酸钠和硬脂酸镁，着色剂，释放剂，包衣衣料，甜味剂，调味剂和香料，防腐剂和抗氧化剂。

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

本发明的化合物的医药剂型可以以速释、控释、缓释或靶药物释放系统形式提供。例如，常用剂型包括溶液和悬浮液、(微)乳液、软膏、凝胶和贴片、脂质体、片剂、糖衣药丸、软壳或硬壳胶囊、栓剂、胚珠、植入物、非晶形或结晶粉末、气溶胶和冻干制剂。视所用的给药途径而定，可能需要特殊装置来施用或给予药物，例如注射器和针、吸入器、泵、注射笔、涂药器或专用瓶(Specialflask)。药物剂型常常由药物、赋形剂和容器/密封系统组成。可将一种或多种赋形剂(又称为非活性成分)添加到本发明的化合物中来改善或促进药物的制造、稳定性、给药和安全性，并且可提供获得所需药物释放曲线的方法。因此，添加到药物中的赋形剂类型可视各种因素而定，例如药物的物理和化学特性、给药途径和制备步骤。在该领域中存在药用赋形剂并且包括各种药典中所列的那些。(参见美国药典(U.S. Pharmacopeia, USP)、日本药典(Japanese Pharmacopoeia, JP)、欧洲药典(European Pharmacopoeia, EP)和英国药典(British pharmacopoeia, BP)；美国食品与药品管理局(the U.S. Food and Drug Administration, www.fda.gov)药物评价与研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CEDR)出版物，例如《非活性组分指南》(Inactive Ingredient Guide, 1996)；Ash 和 Ash 编写的《药物添加剂手册》(Hand book of Pharmaceutical Additives, 2002, 联合信息资源公司(Synapse Information Resources, Inc., Endicott NY; etc.))。

本发明化合物的药物剂型可通过本领域中熟知的任一种方法来制造，例如通过常规混合、筛分、

溶解、熔化、造粒、制造糖衣药丸、压片、悬浮、挤压、喷雾干燥、研磨、乳化、(纳米/微米级)囊封、包埋或冻干工艺。如上文所述,本发明的组合物可包括一种或一种以上生理学上可接受的非活性成分,这些非活性成分会促进活性分子被加工成用于医药用途的制剂。

本发明的药物组合物可以用局部或全身给药,例如,用于肠内给药,比如直肠或口服用药,或用于肠胃外给药至哺乳动物(尤其指人),并且包括根据本发明的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐作为活性成分的治疗有效量,连同药学上可接受的赋形剂,如药学上可接受的载体。活性成份的治疗有效量如上下文所定义,并且取决于哺乳动物的种类、体重、年龄、个体状况、个体药代动力学参数、待治疗的疾病和给药方式对于肠内给药,如口服药,本发明化合物可以配制成广泛的多种剂型。

所述药物组合物和剂型可以包含一种或多种本发明的化合物、其立体异构体或其一种或多种药学上可接受的盐作为活性组分。药学上可接受的载体可以是固体或液体。固体的形式的制剂包括粉剂、片剂、丸剂、锭剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂和可分散的颗粒剂。固体载体可以还是作为稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或者包封材料的一种或多种物质。在粉剂中,载体通常是细碎的固体,其是与细碎的活性组分的混合物。在片剂中,活性组分通常与具有必要粘合能力的载体以合适的比例混合并按照所需的形状和尺寸压实。合适的载体包括但不限于碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。活性化合物的制剂可以包括作为载体的包封材料,提供胶囊,其中有或没有载体的活性组分被与其结合的载体包围。

适于口服给药的其它形式包括液体形式制剂,包括乳液、糖浆剂、酏剂、水溶液、水性悬浊液、或意图在使用前不久转化成液体形式制剂的固体形式制剂。乳液可以在溶液中制备,例如丙二醇水溶液中,或者可以含有乳化剂,如卵磷脂、脱水山梨糖醇单油酸酯或阿拉伯胶。水溶液可以通过将活性组分溶解在水中并加入合适的着色剂、香料、稳定剂和增稠剂来制备。水性混悬液可以通过将细小颗粒的活性成分用粘合剂如天然或合成胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素和其它常用的悬浮剂分散在水中制备。固体形式的制剂包括溶液剂、混悬剂和乳液,除了活性组分外,还可以含有着色剂、香料、稳定剂、缓冲剂、人造和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

用于直肠给药的示例性组合包括栓剂,其可以包含例如适合的非刺激性赋形剂,例如可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇,其在常温下是固体,但是在直肠腔中融化和/或溶解以释放药物。

本发明的化合物也可在肠胃外给药,例如,通过吸入式、注射或输液、如通过静脉内、动脉内、骨内、肌内、大脑内、脑室外、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内、颅内、肿瘤内、皮内和皮下注射或输入。

因此,对于肠胃外给药,本发明的药物组合物可以是无菌可注射或可输注射剂剂的形式,例如,作为无菌水性或油性混悬液。该混悬液可以根据本领域已知的技术使用合适的分散剂或润湿剂(例如吐温 80)和悬浮剂来配制。无菌可注射或可输注射剂也可以是无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射或可输注溶液或混悬液。例如,药物组合物可以是 1,3-丁二醇中的溶液。可以用于本发

明药物组合物中的可接受的媒介和溶剂的其它实例包括但不限于甘露醇、水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。此外，无菌非挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。为此目的可以使用任何温和的非挥发性油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸如油酸及其甘油酯衍生物可用于制备注射剂，同样还有天然的药理学上可接受的油，例如橄榄油或蓖麻油，特别是其聚氧乙基化形式。这些油溶液或混悬液也可含有长链醇稀释剂或分散剂。用于肠胃外使用的溶液也可以包括合适的稳定剂，如果需要，可以包含缓冲物质。合适的稳定剂包括抗氧化剂，例如单独或组合的硫酸氢钠，亚硫酸钠或抗坏血酸、柠檬酸以及其盐和 EDTA 钠盐。肠胃外溶液也可以包含防腐剂，如苯扎氯铵、对羟基苯甲酸或对羟基苯甲酸丙酯和氯丁醇。

对于吸入或鼻腔给药，合适的药物制剂室颗粒、气溶胶、粉末、雾或小滴液，例如平均尺寸为直径约 10 微米或更小。例如，可以在盐水中制备溶液形式的用于吸入的组合物，使用苯醇或其它适合的防腐剂，用于提高生物利用度的吸收促进剂，氟碳和/或本领域已知的其它增溶剂或分散剂。

本发明的药物组合物也可以局部给药至皮肤或粘膜。对于局部应用，药物组合物可以是例如为洗剂、凝胶、糊剂、酊剂、透皮贴剂、用于经粘膜递送的凝胶。

所述药物组合物可以用包含悬浮或溶解在载体中的活性成分的合适的软膏制剂。用于局部给予本发明化合物的载体包括但不限于矿物油、液体石油、白色石油、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。或者，药物组合物可以配制包含悬浮或溶剂在载体中的活性化合物的合适的洗剂或乳剂。合适的载体包括但不限于矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯 60、鲸蜡醇、2-辛基十二烷醇、苯醇和水。本发明的药物组合物也可以通过直肠栓剂制剂或合适的灌肠制剂中局部施用于下肠道。合适的药物赋形剂（如载体）和制备药物剂型的方法描述于药物制剂领域的标准参考教科书中（Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company）

应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合、从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅在此不再一一累述。

术语

除非另有定义，否则本文所有科技术语具有的涵义与权利要求主题所属领域技术人员通常理解的涵义相同。除非另有说明，本文全文引用的所有专利、专利申请、公开材料通过引用方式整体并入本文。

应理解，上述简述和下文的详述为示例性且仅用于解释，而不对本发明主题作任何限制。在本申请中，除非另有具体说明，否则使用单数时也包括复数。必须注意，除非文中另有清楚的说明，否则在本说明书和权利要求书中所用的单数形式包括所指事物的复数形式。还应注意，除非另有说明，否则所用“或”、“或者”表示“和/或”。此外，所用术语“包括”以及其它形式，例如“包含”、“含”和“含有”并非限制性。

可在参考文献（包括 Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York）中找到对标准化学术语的定义。除非另有说明，否则采用本领域技术范围内的常规方法，如质谱、NMR、IR 和 UV/VIS 光谱法和药理学方法。除非提出具体

定义, 否则本文在分析化学、有机合成化学以及药物和药物化学的有关描述中采用的术语是本领域已知的。可在化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递送, 以及对患者的治疗中使用标准技术。例如, 可利用厂商对试剂盒的使用说明, 或者按照本领域公知的方式或本发明的说明来实施反应和进行纯化。通常可根据本说明书中引用和讨论的多个概要性和较具体的文献中的描述, 按照本领域熟知的常规方法实施上述技术和方法。在本说明书中, 可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的结构部分和化合物。

当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时, 该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等价的取代基。举例而言, $-\text{CH}_2\text{O}-$ 等同于 $-\text{OCH}_2-$ 。

本文所用的章节标题仅用于组织文章的目的, 而不应被解释为对所述主题的限制。本申请中引用的所有文献或文献部分包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、操作手册和论文, 均通过引用方式整体并入本文。

在本文中定义的某些化学基团前面通过简化符号来表示该基团中存在的碳原子总数。例如, C1-6 烷基、C1-C6 烷基、 C_{1-6} 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基是指具有总共 1 至 6 个碳原子的如下文所定义的烷基。简化符号中的碳原子总数不包括可能存在于所述基团的取代基中的碳。

在本文中定义的某些化学基团前面通过简化符号来表示该基团中存在的碳原子总数。例如, C1-C6 烷基是指具有总共 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的如下文所定义的烷基。简化符号中的碳原子总数不包括可能存在于所述基团的取代基中的碳。

在本文中, 取代基中定义的数值范围如 0 至 4、1-4、1 至 3 等表明该范围内的整数, 如 1-6 为 1、2、3、4、5、6。

在本发明的各部分, 描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时, 针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如, 如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”, 则应该理解, 该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。

在一些具体的结构中, 当烷基基团清楚地表示为连接基团时, 则该烷基基团代表连接的亚烷基基团, 例如, 基团“卤代- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基”中的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基应当理解为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 亚烷基 (例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚异丙基、亚异丁基、亚仲丁基、亚叔丁基、亚异戊基、2-甲基亚丁基、1-甲基亚丁基、1-乙基亚丙基、1,2-二甲基亚丙基、亚新戊基或 1,1-二甲基亚丙基等等)。

除前述以外, 当用于本申请的说明书及权利要求书中时, 除非另外特别指明, 否则以下术语具有如下所示的含义。

术语“包括”为开放式表达, 即包括本发明所指明的内容, 但并不排除其他方面的内容。

术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代, 包括重氢和氢的变体, 只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。

一般而言, 术语“取代的”表示所给结构中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。进一步地, 当该基团被 1 个以上所述取代基取代时, 所述取代基之间是相互独立, 即, 所述的 1 个以上的取代基可以是互不相同的, 也可以是相同的。除非其他方面表明, 一个取代基团可以在被取代基团的各个可

取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不只一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代，那么取代基可以相同或不同地在各个位置取代。

在本说明书的各部分，本发明公开化合物的取代基按照基团种类或范围公开。特别指出，本发明包括这些基团种类和范围的各个成员的每一个独立的次级组合。例如，术语“C₁~C₆烷基”或“C₁₋₆烷基”特别指独立公开的甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基和 C₆烷基；“C₁₋₄烷基”特指独立公开的甲基、乙基、C₃烷基（即丙基，包括正丙基和异丙基）、C₄烷基（即丁基，包括正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基）。

在本申请中，术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘；“羟基”是指-OH 基团；“羟基烷基”是指被羟基(-OH)取代的如下文所定义的烷基；“羰基”是指-C(=O)-基团；“硝基”是指-NO₂；“氰基”是指-CN；“氨基”是指-NH₂；“取代的氨基”是指被一个或两个如下文所定义的烷基、烷基羰基、芳烷基、杂芳烷基取代的氨基，例如，单烷基氨基、二烷基氨基、烷基酰氨基、芳烷基氨基、杂芳烷基氨基；“羧基”是指-COOH；“酰基”是指-C(=O)H 基团；“砜基”是指-S(=O)₂-基团；“亚砜基”是指-S(=O)-基团；“磺酰基”是指-S(=O)₂H 基团；“脲”是指-NH-C(=O)-NH₂；“磺酰脲”是指-S(=O)₂-NH-C(=O)-NH₂ 基团；“烷氧基”是指如下文所定义的烷基-O-基团。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分（例如用在卤素取代的烷基等基团中），术语“烷基”意指仅由碳原子和氢原子组成、不含不饱和键、具有例如 1 至 12 个（优选为 1 至 8 个，更优选为 1 至 6 个）碳原子且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、辛基、壬基和癸基等。

如本文使用的术语“亚烷基”指所述碳原子数(通常 1-6 个碳原子)的饱和的、支链或直链或环状的烃基，并且具有从母体烷烃的相同或两个不同碳原子上除去两个氢原子衍生的两个一价基团中心。典型的亚烷基基团包括但不限于亚甲基(-CH₂-)、亚乙基{包括 1,2-亚乙基(-CH₂CH₂-)、2,2-二亚甲基(-CH(CH₃)-)}、亚丙基{包括 2-甲基亚丙基(-CH(CH₃)CH₂-)、亚异丙基(-C(CH₃)₂-)、1,3-亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)}、亚丁基{包括 1,4-亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)}。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“烯基”意指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个双键、具有例如 2 至 14 个（优选为 2 至 10 个，更优选为 2 至 6 个）碳原子且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团，例如但不限于乙烯基、丙烯基、烯丙基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“炔基”意指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个三键和任选的一个或多个双键、具有例如 2 至 14 个（优选为 2 至 10 个，更优选为 2 至 6 个）碳原子且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团，例如但不限于乙炔基、丙-1-炔基、丁-1-炔基、戊-1-炔基等。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“环烷基”意指仅由碳原子和氢原子组成的稳定的非芳香族单环或多环烃基，其可包括稠合环体系、桥环体系或螺环体系，具有 3 至 15 个碳原子，

优选具有 3 至 10 个碳原子，更优选具有 3 至 8 个碳原子，且其为饱和或不饱和并可经由任何适宜的碳原子通过单键与分子的其余部分连接。除非本说明书中另外特别指明，环烷基中的碳原子可以任选地被氧化。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、1H-茛基、2,3-二氢化茛基、1,2,3,4-四氢-萘基、5,6,7,8-四氢-萘基、8,9-二氢-7H-苯并环庚烯-6-基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚烯基、5,6,7,8,9,10-六氢-苯并环辛烯基、茛基、二环[2.2.1]庚基、7,7-二甲基-二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.1]庚烯基、二环[2.2.2]辛基、二环[3.1.1]庚基、二环[3.2.1]辛基、二环[2.2.2]辛烯基、二环[3.2.1]辛烯基、金刚烷基、八氢-4,7-亚甲基-1H-茛基和八氢-2,5-亚甲基-并环戊二烯基等。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“杂环基”意指由 2 至 14 个碳原子以及 1 至 6 个选自氮、磷、氧和硫的杂原子组成的稳定的 3 元至 20 元非芳香族环状基团。除非本说明书中另外特别指明，否则杂环基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系，其可包括稠合环体系、桥环体系或螺环体系；其杂环基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化；氮原子可任选地被季铵化；且杂环基可为部分或完全饱和。杂环基可以经由碳原子或者杂原子并通过单键与分子其余部分连接。在包含稠环的杂环基中，一个或多个环可以是下文所定义的芳基或杂芳基，条件是与分子其余部分的连接点为非芳香族环原子。就本发明的目的而言，杂环基优选为包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 4 元至 11 元非芳香性单环、双环、桥环或螺环基团，更优选为包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 4 元至 8 元非芳香性单环、双环、桥环或螺环基团。杂环基的实例包括但不限于：吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基、哌啶基、硫代吗啉基、2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-基、2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷-6-基、2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-基、氮杂环丁烷基、吡喃基、四氢吡喃基、噻喃基、四氢呋喃基、噻吩基、二氧环戊基、四氢异喹啉基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑烷基、异噻唑基、二氢吡啶基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、吡咯烷基、吡唑烷基、邻苯二甲酰亚氨基等。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“杂环烷基”意指由 2-14 个碳原子以及 1-6 个选自氮、磷、氧和硫的杂原子组成的稳定的 3 元至 20 元饱和环状基团。除非本说明书中另外特别指明，否则杂环烷基基团或者可以是单环的（“单环的杂环烷基”），或者是双环、三环或更多环的环体系，其可包括融合的、桥联的或螺的环系统（例如二环系统（“二环的杂环烷基”））。杂环烷基二环的环系统可以在一个或两个环中包括一个或多个杂原子；并且是饱和的。就本发明的目的而言，杂环烷基优选为包含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 4 元至 12 元饱和单环、双环、桥环或螺环基团，更优选为包含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 4 元至 7 元饱和单环、双环、桥环或螺环基团。特别地，所述 4 至 7 元杂环烷基可含有 3、4、5 或 6 个碳原子和一个或两个上述杂原子或含杂原子的基团，条件是环原子的总数不大于 7；更特别地，所述杂环烷基可含有 3、4 或 5 个碳原子和一个或两个上述杂原子或含杂原子的基团，条件是环原子的总数不大于 6（“4 至 6 元杂环烷基”）。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“芳基”意指具有 6 至 18 个碳原子（优选具有 6 至 10 个碳原子）的共轭烃环体系基团。就本发明的目的而言，芳基可以为单环、双环、三环或

更多环的环体系，还可以与上文所定义的环境基或杂环基稠合，条件是芳基经由芳香环上的原子通过单键与分子的其余部分连接。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基、菲基、茚基、2,3-二氢-1H-异吲哚基、2-苯并噁唑啉酮、2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-7-基等。

在本申请中，术语“芳基烷基”是指被上文所定义的芳基所取代的上文所定义的烷基。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“杂芳基”意指环内具有1至15个碳原子（优选具有1至10个碳原子）和1至6个选自氮、氧和硫的杂原子的5元至16元共轭环系基团。除非本说明书中另外特别指明，否则杂芳基可为单环、双环、三环或更多环的环体系，还可以与上文所定义的环境基或杂环基稠合，条件是杂芳基经由芳香环上的原子通过单键与分子的其余部分连接。杂芳基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化；氮原子可任选地被季铵化。就本发明的目的而言，杂芳基优选为包含1至5个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的5元至12元芳香性基团，更优选为包含1至4个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的5元至10元芳香性基团或者包含1至3个选自氮、氧和硫的杂原子的5元至6元芳香性基团。杂芳基的实例包括但不限于噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、吲哚基、呋喃基、吡咯基、三唑基、四唑基、三嗪基、呋喃基、异呋喃基、呋喃基、噻吩基、噻吩基、二氮萘基、萘啶基、喹啉基、蝶啶基、呋喃基、呋喃基、菲啶基、菲咯啉基、吡啶基、吩嗪基、异噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、噁三唑基、噻吩基、喹啉基、苯硫基、中氮茚基、邻二氮杂菲基、异噻唑基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩基、萘并吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]噻吩、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪、[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶、咪唑并[1,2-a]吡啶、咪唑并[1,2-b]噻吩、咪唑并[1,2-a]吡嗪等。

在本申请中，术语“杂芳基烷基”是指被上文所定义的杂芳基所取代的上文所定义的烷基。

应该理解，在本发明中使用的单数形式，如“一种”，包括复数指代，除非另有规定。此外，术语“包括”是开放性限定并非封闭式，即包括本发明所指明的内容，但并不排除其他方面的内容。

除非另有说明，本发明采用质谱、元素分析的传统方法，各步骤和条件可参照本领域常规的操作步骤和条件。

除非另有指明，本发明采用分析化学、有机合成化学和光学的标准命名及标准实验室步骤和技术。在某些情况下，标准技术被用于化学合成、化学分析、发光器件性能检测。

另外，需要说明的是，除非以其他方式明确指出，在本发明中所采用的描述方式“...独立地为”应做广义理解，是指所描述的各个个体之间是相互独立的，可以独立地为相同或不同的具体基团。更详细地，描述方式“...独立地为”既可以是指在不同基团中，相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响；也可以表示在相同的基团中，相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。

本领域技术人员可以理解，根据本领域中使用的惯例，本申请描述基团的结构式中所使用的“”是指，相应的基团通过该位点与化合物中的其它片段、基团进行连接。

在本申请中，“任选的”或“任选地”表示随后描述的事件或状况可能发生也可能不发生，且该描述

同时包括该事件或状况发生和不发生的情况。例如，“任选地被取代的芳基”表示芳基被取代或未被取代，且该描述同时包括被取代的芳基与未被取代的芳基。

本文所用术语“部分”、“结构部分”、“化学部分”、“基团”、“化学基团”是指分子中的特定片段或官能团。化学部分通常被认为是嵌入或附加到分子上的化学实体。

“立体异构体”是指由相同原子组成，通过相同的键键合，但具有不同三维结构的化合物。本发明将涵盖各种立体异构体及其混合物。

当本发明的化合物中含有烯双键时，除非另有说明，否则本发明的化合物旨在包含 E-和 Z-几何异构体。

“互变异构体”是指质子从分子的一个原子转移至相同分子的另一个原子而形成的异构体。本发明的化合物的所有互变异构形式也将包含在本发明的范围内。

本发明的化合物或其药学上可接受的盐可能含有一个或多个手性碳原子，且因此可产生对映异构体、非对映异构体及其它立体异构形式。每个手性碳原子可以基于立体化学而被定义为(R)-或(S)-。本发明旨在包括所有可能的异构体，以及其外消旋体和光学纯形式。本发明的化合物的制备可以选择外消旋体、非对映异构体或对映异构体作为原料或中间体。光学活性的异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备，或者使用常规技术进行拆分，例如采用结晶以及手性色谱等方法。

制备/分离个别异构体的常规技术包括由合适的光学纯前体的手性合成，或者使用例如手性高效液相色谱法拆分外消旋体（或盐或衍生物的外消旋体），例如可参见 Gerald Gübitz and Martin G. Schmid (Eds.), *Chiral Separations, Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, Vol. 243, 2004; A.M. Stalcup, *Chiral Separations, Annu. Rev. Anal. Chem.* 3:341-63, 2010; Fumiss et al. (eds.), *VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY* 5.sup.TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; Heller, *Acc. Chem. Res.* 1990, 23, 128。

在本申请中，术语“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

“药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其它副作用的，与无机酸或有机酸所形成的盐。无机酸盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等；有机酸盐包括但不限于甲酸盐、乙酸盐、2,2-二氯乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、辛酸盐、癸酸盐、十一碳烯酸盐、乙醇酸盐、葡糖酸盐、乳酸盐、癸二酸盐、己二酸盐、戊二酸盐、丙二酸盐、草酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、油酸盐、肉桂酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、谷氨酸盐、焦谷氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐、4-氨基水杨酸盐、萘二磺酸盐等。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

“药学上可接受的碱加成盐”是指能够保持游离酸的生物有效性而无其它副作用的、与无机碱或有机碱所形成的盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐为铵盐、钠盐、钾盐、钙盐及镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下的盐：伯胺类、仲胺类及叔胺类，被取代的胺类，包括天然的被取代胺类、环状胺类及

碱性离子交换树脂,例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。优选的有机碱包括异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱及咖啡因。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

“多晶型物”是指本发明的某些化合物在固体状态下由于存在两种或两种以上不同分子排列而产生的不同固体结晶相。本发明的某些化合物可以存在多于一种晶型,本发明旨在包括各种晶型及其混合物。

通常,结晶化作用会产生本发明化合物的溶剂化物。本发明中使用的术语“溶剂化物”是指包含一个或多个本发明化合物分子与一个或多个溶剂分子的聚集体。溶剂可以是水,该情况下的溶剂化物为水合物。或者,溶剂可以是有机溶剂。因此,本发明的化合物可以以水合物存在,包括单水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等,以及相应的溶剂化形式。本发明化合物可形成真实的溶剂化物,但在某些情况下,也可以仅保留不定的水或者水加上部分不定溶剂的混合物。本发明的化合物可以在溶剂中反应或者从溶剂中沉淀析出或结晶出来。本发明化合物的溶剂化物也包含在本发明的范围之内。

本发明还包括上述化合物的前药。在本申请中,术语“前药”表示可在生理学条件下或通过溶剂分解而被转化成本发明的生物活性化合物的化合物。因此,术语“前药”是指本发明的化合物的药学上可接受的代谢前体。当被给予有需要的个体时,前药可以不具有活性,但在体内被转化成本发明的活性化合物。前药通常在体内迅速转化,而产生本发明的母体化合物,例如通过在血液中水解来实现。前药化合物通常在哺乳动物生物体内提供溶解度、组织相容性或缓释的优点。前药包括已知的氨基保护基和羧基保护基。具体的前药制备方法可参照 Saulnier, M. G., et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1994, 4, 1985-1990; Greenwald, R. B., et al., *J. Med. Chem.* 2000, 43, 475。

在本申请中,“药物组合物”是指本发明化合物与本领域通常接受的用于将生物活性化合物输送至哺乳动物(例如人)的介质的制剂。该介质包括药学上可接受的载体。药物组合物的目的是促进生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

本文所用术语“药学上可接受的”是指不影响本发明化合物的生物活性或性质的物质(如载体或稀释剂),并且相对无毒,即该物质可施用于个体而不造成不良的生物反应或以不良方式与组合物中包含的任意组分相互作用。

在本申请中,“药学上可接受的载体”包括但不限于任何被相关的政府管理部门许可为可接受供人类或家畜使用的佐剂、载体、赋形剂、助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

本发明所述“肿瘤”,“细胞增殖异常相关疾病”等包括但不限于白血病、胃肠间质瘤、组织细胞性淋巴瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、肺鳞癌、肺腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌、上皮细胞癌、宫颈癌、卵巢癌、肠癌、鼻咽癌、脑癌、骨癌、食道癌、黑色素瘤、肾癌、口腔癌等疾

病。

本文所用术语“预防的”、“预防”和“防止”包括使病患减少疾病或病症的发生或恶化的可能性。

本文所用的术语“治疗”和其它类似的同义词包括以下含义：

(i) 预防疾病或病症在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病或病症，但尚未被诊断为已患有该疾病或病症时；

(ii) 抑制疾病或病症，即遏制其发展；

(iii) 缓解疾病或病症，即，使该疾病或病症的状态消退；或者

(iv) 减轻该疾病或病症所造成的症状。

本文所使用术语“有效量”、“治疗有效量”或“药学有效量”是指服用后足以在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一个或多个症状的至少一种药剂或化合物的量。其结果可以为迹象、症状或病因的消减和/或缓解，或生物系统的任何其它所需变化。例如，用于治疗“有效量”是在临床上提供显著的病症缓解效果所需的包含本文公开化合物的组合物的量。可使用诸如剂量递增试验的技术测定适合于任意个体病例中的有效量。

本文所用术语“服用”、“施用”、“给药”等是指能够将化合物或组合物递送到进行生物作用的所需位点的方法。这些方法包括但不限于口服途径、经十二指肠途径、胃肠外注射（包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、动脉内注射或输注）、局部给药和经直肠给药。本领域技术人员熟知可用于本文所述化合物和方法的施用技术，例如在 Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; and Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa 中讨论的那些。在优选的实施方案中，本文讨论的化合物和组合物通过口服施用。

本文所使用术语“药物组合”、“药物联用”、“联合用药”、“施用其它治疗”、“施用其它治疗剂”等是指通过混合或组合不止一种活性成分而获得的药物治疗，其包括活性成分的固定和不固定组合。术语“固定组合”是指以单个实体或单个剂型的形式向患者同时施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同药剂。术语“不固定组合”是指以单独实体的形式向患者同时施用、合用或以可变的间隔时间顺次施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同制剂。这些也应用到鸡尾酒疗法中，例如施用三种或更多种活性成分。

本领域技术人员还应当理解，在下文所述的方法中，中间体化合物官能团可能需要由适当的保护基保护。这样的官能团包括羟基、氨基、巯基及羧酸。合适的羟基保护基包括三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基（例如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基）、四氢吡喃基、苄基等。合适的氨基、脒基及胍基的保护基包括叔丁氧羰基、苄氧羰基等。合适的巯基保护基包括-C(O)-R”（其中“R”为烷基、芳基或芳烷基）、对甲氧基苄基、三苯甲基等。合适的羧基保护基包括烷基、芳基或芳烷基酯类。

保护基可根据本领域技术人员已知的和如本文所述的标准技术来引入和除去。保护基的使用详述于 Greene, T. W.与 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, (1999), 4th Ed., Wiley 中。保护基还可为聚合物树脂。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：提供了一种苯并噻唑基联芳基类化合物，可以用作 KRAS^{G12C} 抑制剂；其可用于制备抗肿瘤药物，预防和/或治疗肿瘤。

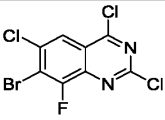
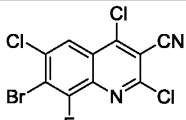
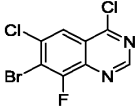
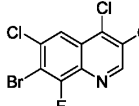
具体实施方式

发明人经过长期而深入的研究，制备了一类具有式 I 所示结构新颖的苯并噻唑基联芳基类化合物，并发现其具有较好的抑制 KRAS^{G12C} 蛋白抑制活性，且所述的化合物在极低浓度(可低至小于 100nM)下，即对 KRAS^{G12C} 蛋白产生特异性抑制作用，并且对 KRAS^{G12C} 相关的细胞增殖和下游信号 pERK 抑制活性相当优异，因而可以用于治疗与 KRAS^{G12C} 突变或表达量异常引起的相关疾病如肿瘤。基于上述发现，发明人完成了本发明。

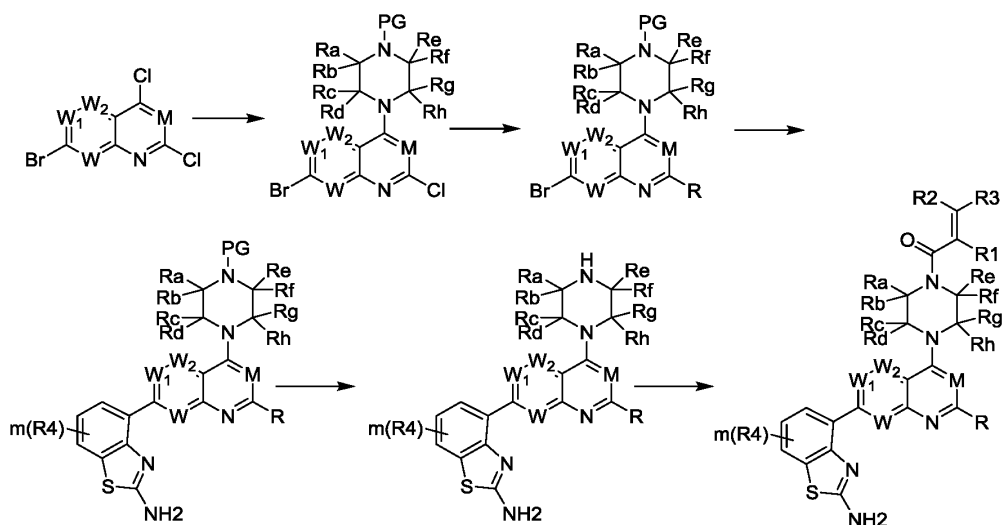
下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。下列实施例中未注明具体条件的实验方法、通常按照常规条件、或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明、否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。

中间体制备方法一：噻啉/噻啉类化合物的合成

参照专利 WO2019110751A1、WO2019014402A1 和 WO201367597A1 的合成路线和方法，制备得到噻啉/噻啉类中间体化合物 1A-1D

编号	结构	LC-MS	编号	结构	LC-MS
1A		329.1/331.1	1B		353.1/355.1
1C		295.2/297.2	1D		319.1/321.1

实施例通用制备方法三



第一步：将喹啉类中间体（1 eq.）溶于四氢呋喃中，依次加入 DIPEA（1.6 eq.）和哌嗪类中间体（1.5 eq.），氮气保护下加热至 60 度搅拌 12 小时。TLC 监测反应完全，冷却至室温，减压浓缩，剩余物加入水和二氯甲烷分相，水相用二氯甲烷萃取三次，萃取液无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物用硅胶柱层析分离纯化得到目标产物，采用核磁和质谱确认结构。

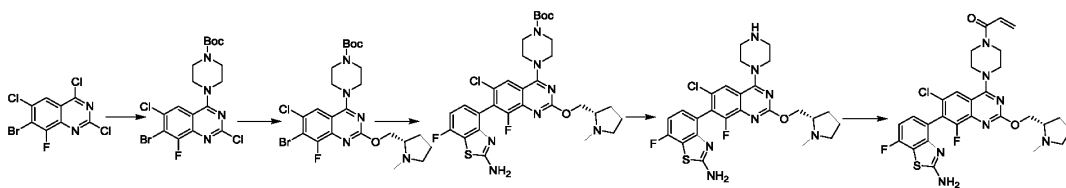
第二步：将上述第一步产物（1 eq.）溶于适当溶剂，氮气保护下，加入醇、胺等原料，加热搅拌 12 小时。TLC 监测反应完全，冷却至室温，倒入饱和氯化铵水溶液中，有固体析出，过滤，滤饼真空干燥得到目标产物，采用核磁和质谱确认结构。

第三步：将上述第二步产物（1 eq.）溶于无水二氧六环/水（4/1）的混合溶剂中，依次加入苯并噻唑基硼酸或硼酸片哪醇酯（2 eq.），无水碳酸钾粉末（2.5 eq.）和 Pd(dppf)Cl₂（0.1 eq.），氮气保护下加热回流 2 小时。TLC 监测反应完全，冷却至室温，减压浓缩，剩余物用二氯甲烷稀释，依次用饱和氯化铵溶液和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，剩余物用硅胶柱层析分离纯化得到目标产物，采用核磁和质谱确认结构。

第四步：将上述第三步产物（1 eq.）溶于甲醇中，加入 4 M HCl 甲醇溶液（20 eq.），室温下搅拌 3 小时脱除 Boc 保护基；或者在氢气氛围下用钯碳催化脱除 Cbz 保护基。TLC 监测反应完全，减压浓缩，剩余物直接用于下一步反应。

第五步：将上一步剩余物溶于二氯甲烷中，0 度下依次加入 DIPEA（3 eq.）和丙烯酰氯（1 eq.），搅拌 0.5 小时，反应液用饱和氯化铵溶液和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，剩余物用硅胶柱层析分离纯化得到目标化合物，采用核磁和质谱确认结构。

实施例 1： 1-(4-(7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-yl)-6-氯-8-氟-2-((S)-1-甲基吡咯林-2-基)甲氧基)喹啉林-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



第一步：将7-溴-8-氟-2,4,6-三氯喹啉(984 mg, 3 mmol)，DIPEA(580 mg, 4.5 mmol)，N-Boc-哌嗪(558 mg, 3 mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(15 mL)，Ar保护下，升温至60℃反应20小时。TLC监测原料反应完全，将反应液冷却至室温后，加入水(20 mL)，用乙酸乙酯(10 mL*2)萃取，合并有机相，饱和氯化钠洗，有机相浓缩，柱层析纯化得叔丁基 4-(7-溴-2,6-氯二氟-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯(白色固体,836 mg)，ESI-MS m/z :479.1/481.1[M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.76 (d, J =1.8 Hz, 1H), 3.90-3.87 (m, 4H), 3.67-3.64 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)。

第二步：在室温下，向化合物叔丁基 4-(7-溴-2,6-氯二氟-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯 (316 mg, 0.62 mmol)的二甲基亚砜(DMSO) (10 mL)溶液中加入原料(S)-(1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇 (163 mg, 1.24 mmol)和氟化钾(KF) (290 mg, 4.96 mmol)。将反应混合物在120℃的氩气下搅拌16小时，反应完毕，将混合物倒入冰水中。用乙酸乙酯萃取，饱和食盐水洗涤有机层，经无水硫酸钠(Na₂SO₄)干燥，减压浓缩，硅胶快速柱色谱法纯化得到叔丁基(S)-4-(7-溴-6-氯-8-氟-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯 (180 mg, 白色固体)。ESI-MS m/z :558.1/560.1[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.09 (s, 1H), 3.93 (s, 4H), 3.56 (s, 4H), 1.43 (s, 9H)。

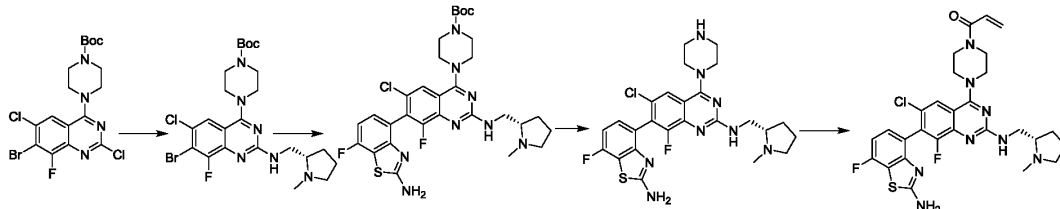
第三步：在室温下，向叔丁基(S)-4-(7-溴-6-氯-8-氟-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯 (112 mg, 0.2 mmol)的1,4-二氧六环/水(12 mL/4 mL)溶液中加入氟取代苯并噻唑基硼酸原料(178 mg, 0.1 mmol)、四(三苯基膦)钯(24 mg, 0.02 mmol)和碳酸钠粉末(Na₂CO₃) (108 mg, 1 mmol)，反应混合物在100℃在氩气下搅拌过夜。反应完毕，乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水Na₂SO₄干燥，过滤，减压浓缩，硅胶快速柱色谱法纯化得到叔丁基 4-(7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯 (86 mg, 黄色固体)。ESI-MS m/z : 646.2/648.2[M+H]⁺。

第四步：冰浴冷却下，向搅拌的叔丁基 4-(7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯 (83 mg, 0.13 mmol)的二氯甲烷(DCM) (6 mL)溶液中加入三氟乙酸(CF₃COOH, TFA) (3 mL)，反应液升温至室温搅拌2h。反应完毕，混合物减压浓缩，剩余物未经进一步纯化直接用于下一步。

第五步：向搅拌的 4-(6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-氨基 (65 mg)的 DCM(10 mL)溶液中加入三乙胺(Et₃N) (66 mg, 0.66 mmol)并冷却至0℃，加入丙烯酰氯(18.1 mg, 0.144 mmol)。将反应混合物缓慢升温至室温，LC-MS 监测反应显示反应完全，用饱和碳酸氢钠(NaHCO₃) (10 mL)淬灭，用乙酸乙酯萃取，水洗涤，Na₂SO₄干燥，浓缩，反相制备色谱法纯化得到 1-(4-(7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮 (13 mg, 黄色粉末)，ESI-MS m/z :600.1/602.1[M+H]⁺。¹H NMR

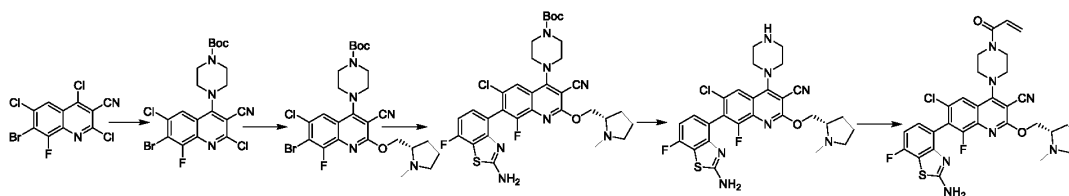
(400 MHz, MeOD- d_4): δ 7.95 (s, 1H), 7.31-7.16 (m, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.81 (d, 1H), 4.56-4.38 (m, 2H), 4.01-3.95 (m, 8H), 3.10 (s, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.37 (d, 1H), 2.25-1.64 (m, 4H)。

实施例2: 1-(4-(7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯林-2-基)甲基)氨基)喹啉林-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



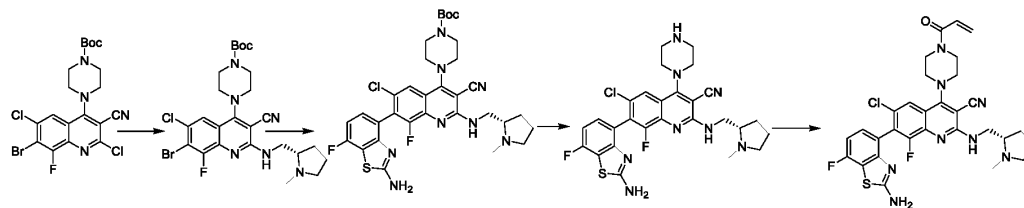
以 (S)-1-甲基吡咯烷基胺为原料, 采用实施例 1 相同的方法得到实施例化合物 2 (浅黄色固体, 12 mg)。ESI-MS m/z : 599.1/601.1[M+H]⁺。

实施例 3: 4-(4-哌嗪丙烯酰哌嗪-1-基)-7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯林-2-基)甲氧基)喹啉-3-甲氧基



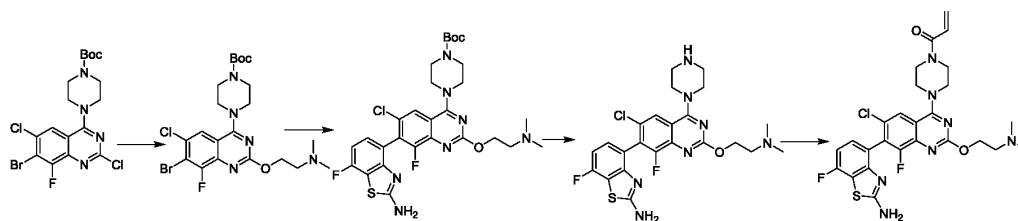
以中间体 1B 为原料, 采用实施例 1 相同的方法制备得到实施例 3 (白色固体, 13 mg)。ESI-MS m/z : 624.1/626.1[M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, MeOD- d_4): δ 7.96 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 1H), 6.29 (dd, 1H), 5.82 (dd, 1H), 4.74-4.88 (m, 1H), 4.48-4.54 (m, 1H), 3.96-3.98 (m, 4H), 3.72-3.78 (m, 4H), 3.29-3.34 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.69-2.78 (m, 1H), 2.19-2.26 (m, 1H), 1.85-2.00 (m, 3H)。

实施例 4: 4-(4-哌嗪丙烯酰哌嗪-1-基)-7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯林-2-基)甲基)氨基)喹啉-3-甲氧基



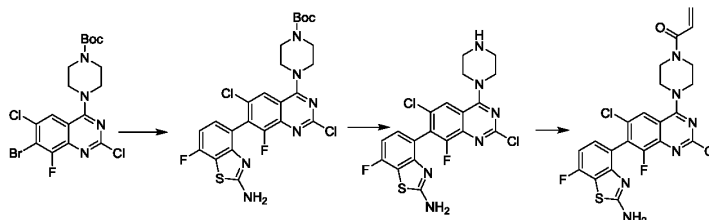
采用实施例 3 相同的方法制备得到实施例化合物 4 (浅黄色固体, 5 mg)。ESI-MS m/z : 623.1/625.1[M+H]⁺。

实施例 5: 1-(4-(7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-二氯-2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



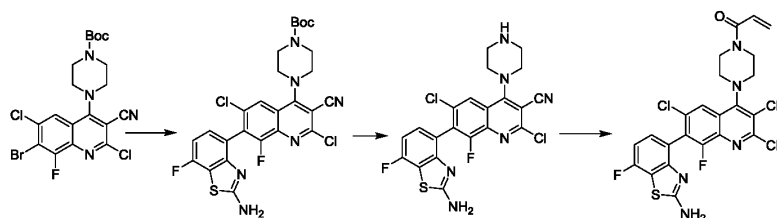
采用实施例 3 相同的方法制备得到实施例化合物 4 (浅黄色固体, 10 mg)。ESI-MS m/z : 574.2/576.1 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.05 (d, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.29 (dd, 1H), 5.82 (dd, 1H), 4.16-4.10 (m, 4H), 3.97-3.90 (m, 4H), 3.66-3.64 (m, 2H), 3.33-3.31 (m, 2H)。

实施例 6: 1-(4-(7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-2,6-二氯-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



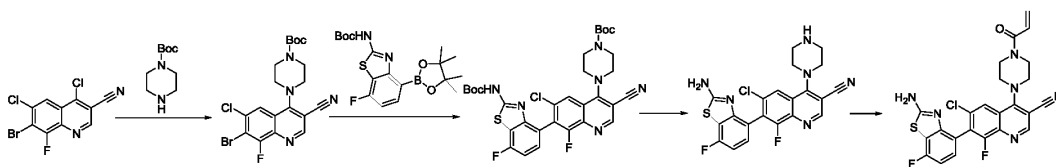
采用实施例 3 相同的方法制备得到实施例化合物 4 (浅黄色固体, 23 mg)。ESI-MS m/z : 521.2/523.1 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.15(s, 1H), 7.94 (bs, 2H), 7.23(dd, $J=8.4$, 5.6Hz, 1H), 7.09(t, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.71-6.83(m, 1H), 6.27(dd, $J=16.8$, 2.0Hz, 1H), 5.73(dd, $J=10.8$, 2.0Hz, 1H), 3.62-3.73(m, 4H), 3.31-3.48(m, 4H)。

实施例 7: 4-(4-哌嗪丙烯酰哌嗪-1-基)-7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-2,6-二氯-8-氟代喹啉-3-甲氧



采用实施例 3 相同的方法制备得到实施例化合物 4 (浅黄色固体, 8 mg)。ESI-MS m/z : 545.2/547.1 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.16(s, 1H), 7.93 (bs, 2H), 7.22(dd, $J=8.4$, 5.6Hz, 1H), 7.10(t, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.76-6.83(m, 1H), 6.25(dd, $J=16.8$, 2.0Hz, 1H), 5.78(dd, $J=10.8$, 2.0Hz, 1H), 3.52-3.64(m, 4H), 3.33(t, $J=5.4$ Hz, 4H)。

实施例 8: 4-(4-丙烯酰哌嗪-1-基)-7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟喹啉-3-甲氧



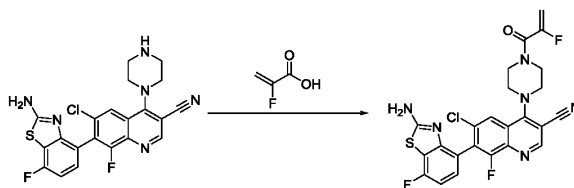
第一步：将喹啉原料（209 mg, 0.65 mmol）溶于 DMF（5 mL）中，后加入 N-Boc 哌嗪（133.6 mg, 0.72 mmol）和 DIPEA（252.7 mg, 1.96 mmol），搅拌 16h，倒入 100 mL 水中，并用乙酸乙酯（50 mL*3）萃取，用饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩柱层析，得到叔-丁基 4-(7-溴-6-氯-3-氰基-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯（黄色固体，249 mg）。LC-MS[M+H]⁺: m/z 471.0/473.0。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.86 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 3.67 (d, 4H), 3.62 (d, 4H), 1.45 (s, 9H)。

第二步：将上步所得中间体（50 mg, 0.11 mmol）和硼酸酯（54.8 mg, 0.14 mmol）溶于二氧六环/水（1.5 mL/0.45 mL）中，氮气保护，后加入 1,1'-二叔丁基膦基二茂铁二氯化钯（7 mg, 0.011 mmol）和磷酸钾（K₃PO₄）（34 mg, 0.16 mmol），90 °C 反应 2h，倒入 100 mL 水中，并用乙酸乙酯（50 mL*3）萃取，用饱和食盐水洗涤，干燥，得到红褐色固体粗产品（45 mg），直接下一步。LC-MS[M+H]⁺: m/z 657.2/659.2。

第三步：将上步粗品（45 mg）溶于二氯甲烷（5 mL）中，后加入 TFA（1 mL），室温搅拌 3h，浓缩，除去 TFA，得到黄色固体（35 mg），直接下一步。LC-MS[M+H]⁺: m/z 457.0/459.0。

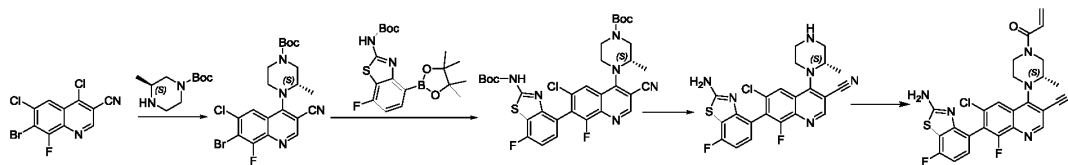
第四步：将上步黄色粗品化合物（35 mg, 0.077 mmol）溶于 THF/H₂O（4 mL/2 mL）中，后加入 K₃PO₄（654 mg, 0.154 mmol），降温到零度，滴加丙烯酰氯（6.95 mg, 0.077 mmol），搅拌 1h，倒入 20 mL 水中，并用乙酸乙酯（20 mL*3）萃取，用饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，液相制备色谱分离纯化得到实施例 8（白色固体，21 mg）。LC-MS[M+H]⁺: m/z 511.1/513.1。¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄): δ 8.79 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.12-6.92 (m, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.30 (dd, 1H), 5.83 (dd, 1H), 4.09-3.92 (m, 4H), 3.86 (s, 4H)。

实施例 9： 7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟-4-(4-(2-氟丙烯酰)哌嗪-1-基)喹啉-3-甲氧



将化合物 7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟-4-(哌嗪-1-基)喹啉-3-甲氧（17.3 mg, 0.038 mmol）溶于 DMF（2 mL）中，后依次加入氟丙烯酸（3.4 mg, 0.038 mmol），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯（HATU）（18.8 mg, 0.049 mmol），N,N-二异丙基乙胺（DIEA）（24.51 mg, 0.19 mmol），室温搅拌 1h，倒入 20 mL 水中，并用乙酸乙酯（20 mL*3）萃取，饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，制备分离得到实施例 9 化合物（灰色固体，2.8 mg）。LC-MS[M+H]⁺: m/z 529.0/531.0。¹H-NMR (400MHz, MeOD-*d*₄): δ 8.79 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.38-5.26 (m, 2H), 3.97 (d, 4H), 3.86 (d, 4H)。

实施例 10: 4-((S)-4-丙烯酰-2-甲基哌嗪-1-基)-7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟喹啉-3-甲氧基



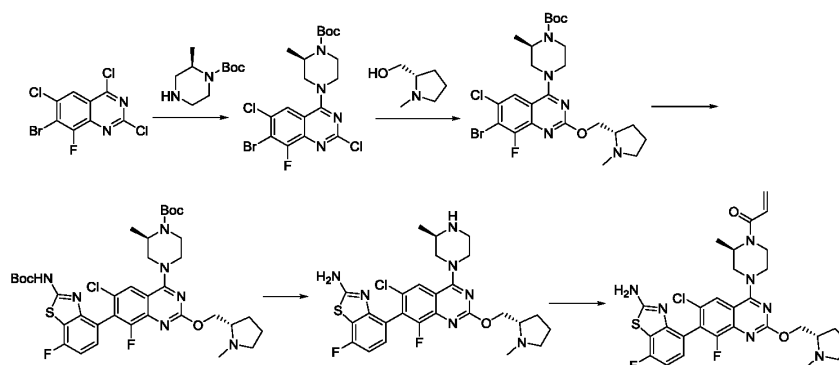
第一步：将 7-溴-4,6-二氯-8-氟喹啉-3-甲氧基（100 mg, 0.3 mmol）溶于 DMF（20 mL）中，加入叔丁基 (S)-3-甲基哌嗪-1-羧酸酯（66.0 mg, 0.33 mmol），DIEA（116.1 mg, 0.9 mmol），室温反应过夜，检测反应完毕，旋干 DMF，加入乙酸乙酯（30 mL）溶解，柱层析（石油醚/乙酸乙酯体积比，PE/EA=10/1）分离得到叔丁基 (S)-4-(7-溴-6-氯-3-氧基-8-氟喹啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸酯（白色固体，100 mg）。LC-MS[M+H]⁺: m/z 484.8。

第二步：将上步所得化合物（50.0 mg, 0.1 mmol），苯并噻唑硼酸酯（54.0 mg, 0.13 mmol）溶于二氧六环/H₂O（30 mL/10 mL）中，加入磷酸钾（32.1 mg, 0.15 mmol），加入 1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁二氯化钯（Pd(dtbpf)Cl₂）（7.0 mg, 0.01 mmol），氮气保护，90℃反应 4h，降温，直接拌样，柱层析（PE/EA=3/1）分离得叔丁基 (3S)-4-(7-(2-((叔丁氧羰基)氨基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-3-氧基-8-氟喹啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸酯（白色固体，40.0 mg）。LC-MS[M+H]⁺: m/z 670.9。

第三步：将上步所得化合物（40.0 mg, 0.06 mmol）溶于 DCM（5 mL）中，加入 TFA（1 mL），室温搅拌过夜，LCMS 检测反应体系完成，旋干，得黄色粗品固体（40.0 mg）。LC-MS[M+H]⁺: m/z 471.1。

第四步：将上步黄色粗品（40 mg, 0.09 mmol）溶于 THF/水（6 mL/2 mL）中，依次加入 K₃PO₄（38.0 mg, 0.18 mmol），和丙烯酰氯（10.0 mg, 0.099 mmol），室温搅拌 1 小时。加入 10 mL 水，用 EA 萃取，MgSO₄ 干燥，过滤，旋干，制备分离得到实施例 10 化合物（黄色固体，10.0 mg）。LC-MS[M+H]⁺: m/z. 525.2/527.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.90 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 6.85-6.89 (m, 1H), 6.16-6.21 (m, 1H), 5.73-5.77 (m, 1H), 4.02-4.06 (m, 4H), 3.81-3.99 (m, 3H), 1.26 (d, 3H)。

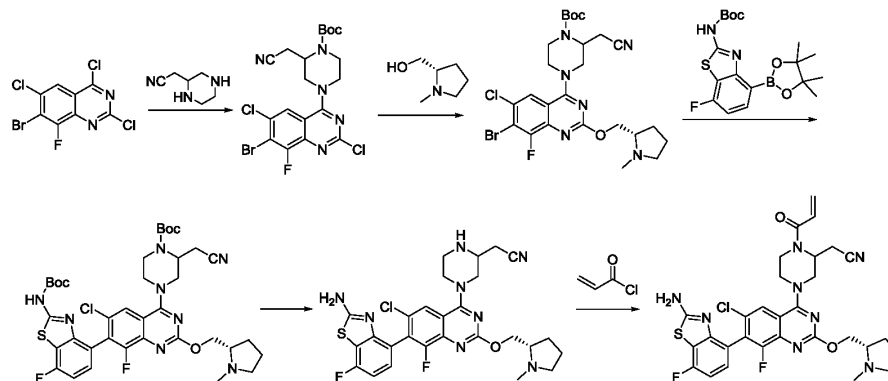
实施例 11: 1-((2R)-4-(7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟-2-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



参照实施例 3 的合成方法制备得到实施例 11(白色固体, 6.5 mg). LC-MS[M+H]⁺: m/z 614.1/616.1。

¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄): δ 8.04 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 6.76-6.83 (m, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 4.89-4.94 (m, 1H), 4.46-4.67 (m, 2.5H), 4.01-4.4 (m, 2H), 3.81-3.98 (m, 2.5H), 3.64-3.75 (m, 3H), 3.24-3.31 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.36-2.41 (m, 1H), 2.05-2.22 (m, 3H), 1.34 (d, 3H)。

实施例 12: 2-(1-丙烯酰-4-(7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈



第一步: 将二氯喹啉原料 (200 mg, 0.61 mmol), 2-哌嗪乙腈 (76 mg, 0.61 mmol), DIEA (236 mg, 1.83 mmol) 溶于 DMF (3 mL)。在氮气保护下, 室温反应过夜。然后滴加 Boc₂O (266 mg, 1.22 mmol), 室温反应 3h。倒入 20 mL 水中, 并用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 用饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 柱层析(PE:EA=3:1) 分离得到绿色油状物(208 mg)。

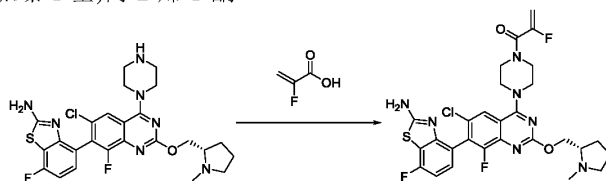
第二步: 将上步所得油状物(430 mg, 0.83 mmol), (S)-(1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇(287 mg, 2.50 mmol), DIEA (645 mg, 5.00 mmol)溶于 N-甲基吡咯啉酮 (NMP) (5 mL), 在氮气保护下, 50℃ 反应 3 天。加水 20 mL 稀释, 并用乙酸乙酯 (20 mL*3)萃取, 用饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 柱层析分离 (DCM:MeOH=10:1)得到淡黄色油状物(101 mg)。LC-MS[M+H]⁺: m/z 597.1。

第三步: 将上步油状物(95 mg, 0.16 mmol) 和苯并噻唑硼酸酯 (63 mg, 0.20 mmol) 溶于二氧六环/水(3 mL/1 mL)中, 氮气保护, 后加入 1,1'-二叔丁基膦基二茂铁二氯化钯 (13 mg, 0.02 mmol) 和 K₃PO₄ (50 mg, 0.24 mmol), 90℃ 反应 3h, 倒入 100 mL 水中, 并用乙酸乙酯 (50 mL*3) 萃取, 用饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 柱层析(DCM:MeOH=10:1)得到黄色油状物(50 mg)。LC-MS[M+H]⁺: m/z 785.2。

第四步: 将上步油状物(50 mg) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 后加入 TFA (1.5 mL), 室温搅拌 1h, 浓缩, 除去 TFA, 得到黄色固体(37 mg), 直接用于下一步反应。LC-MS[M+H]⁺: m/z 585.1。

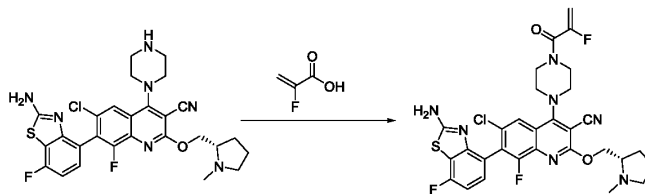
第五步: 将上步黄色固体(37 mg, 0.06 mmol) 溶于 THF/H₂O (4 mL/2 mL) 中, 后加入 K₃PO₄ (50 mg, 0.24 mmol), 降温到零度, 滴加丙烯酰氯(4 mg, 0.05 mmol), 搅拌 1h, 倒入 20 mL 水中, 并用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 用饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩反相制备得到实施例 12(淡黄色固体, 3.3mg)。LC-MS[M+H]⁺: m/z 639.1/641.1。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.05 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.80-6.79 (m, 1H), 6.33-6.29 (m, 1H), 5.85-5.82 (m, 1H), 5.18-5.06 (m, 1H), 4.80-4.48 (m, 5H), 4.35-3.69 (m, 6H), 3.16-2.98 (m, 5H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.22-2.03 (m, 3H)。

实施例 13: 1-((3S)-4-(7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



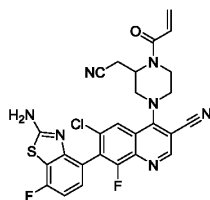
将 4-(6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-氨基 (24 mg, 0.045 mmol) 溶于 DMF (1.5 mL) 中, 后依次加入氟丙烯酸 (6.1 mg, 0.067 mmol), HATU (26 mg, 0.067 mmol), DIEA (17 mg, 0.14 mmol), 室温搅拌 1h, 倒入 20 mL 水中, 并用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 用饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 制备分离(酸法), 得到实施例 13 (白色固体, 11.6 mg)。LC-MS[M+H]⁺:m/z 618.1/620.2。 ¹H-NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄): δ 8.02 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02 (dd, 1H), 5.36 (dd, 1H), 5.28 (dd, 1H), 4.91-4.92 (m, 1H), 4.62-4.67 (m, 1H), 4.06-4.11 (m, 4H), 3.89-3.94 (m, 5H), 3.71-3.75 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.36-2.41 (m, 1H), 2.05-2.22 (m, 3H)。

实施例 14: 7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟-4-(4-(2-氟丙烯酰基)哌嗪-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)喹啉-3-甲氧



将 7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹啉-3-甲氧 (26 mg, 0.045 mmol) 溶于 DMF (1.5 mL) 中, 后依次加入氟丙烯酸 (6.1 mg, 0.067 mmol), HATU (26 mg, 0.067 mmol), DIEA (17 mg, 0.14 mmol), 室温搅拌 1h, 倒入 20 mL 水中, 并用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 用饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 制备分离(酸法), 得到实施例 14 (白色固体, 12.1 mg)。LC-MS[M+H]⁺: m/z 642.1/644.1。 ¹H-NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄): δ 8.09 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.05-7.11 (m, 1H), 5.36 (dd, 1H), 5.28 (dd, 1H), 4.91-4.92 (m, 1H), 4.62-4.67 (m, 1H), 4.06-4.11 (m, 4H), 3.89-3.94 (m, 5H), 3.71-3.75 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.36-2.41 (m, 1H), 2.05-2.22 (m, 3H)。

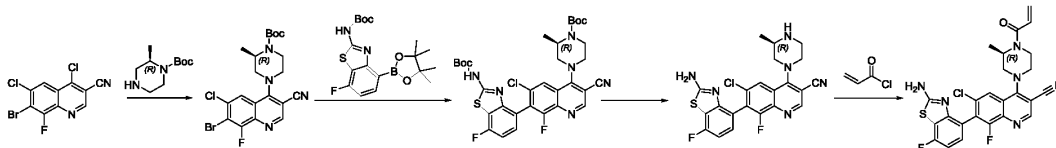
实施例 15: 4-(4-丙烯酰基-3-(氰基亚甲基)哌嗪-1-基)-7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟喹啉-3-甲氧



，以氰基亚甲基哌嗪化合物为原料, 采用实施例 10 相同的合成方法制备得到实施例化合物 4-(4-丙烯酰基-3-(氰基亚甲基)哌嗪-1-基)-7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟喹啉-3-甲氧

啉-3-甲氧 (黄色固体, 14.0 mg)。LC-MS[M+H]⁺: *m/z* 550.0/552.0。¹H-NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄): δ 8.83 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.29-7.31(m, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.89-6.95 (m, 1H), 6.31-6.35 (m, 1H), 5.85-5.89 (m, 1H), 5.23-5.32 (m, 0.5H), 4.08-4.91 (m, 0.5H), 3.90-4.31 (m, 4H), 3.47-3.51(m, 2H), 3.22-3.29 (m, 1H), 3.13-3.18 (m, 1H)。

实施例 16: 4-((R)-4-丙烯酰基-3-甲基哌嗪-1-基)-7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟喹啉-3-甲氧



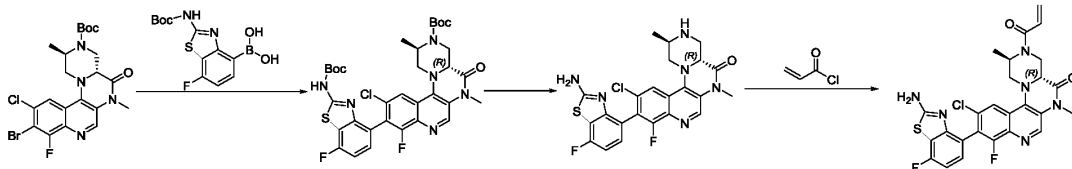
第一步: 将氯代喹啉原料 (100.0 mg, 0.3 mmol) 溶于无水 DMF (20 mL) 中, 加入哌嗪原料 (66.0 mg, 0.33 mmol), DIEA (116.1 mg, 0.9 mmol), 室温反应过夜, 检测反应完毕, 旋干 DMF, 柱层析 (PE/EA=10/1) 分离得到叔-丁基 (R)-4-(7-溴-6-氯-3-氰基-8-氟喹啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸酯 (白色固体, 96.0 mg)。LC-MS[M+H]⁺: *m/z* 485.0。

第二步: 将上步白色固体 (50.0 mg, 0.1 mmol), 苯并噻唑硼酸酯 (54.0 mg, 0.13 mmol) 溶于二氧六环/H₂O (30mL /10mL) 中, 加入磷酸钾 (32.1 mg, 0.15 mmol), 加入 Pd(tbdpf)Cl₂ (7.0 mg, 0.01 mmol), 氮气保护, 90℃反应 4h, 降至室温, 直接拌样, 柱层析 (PE/EA=3/1) 分离得叔-丁基(2R)-4-(7-(2-((叔-丁氧羰基)氨基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-3-氰基-8-氟喹啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸酯 (白色固体, 50.0 mg)。LC-MS[M+H]⁺: *m/z* 671.1。

第三步: 将上步化合物 (50.0 mg, 0.07 mmol) 溶于 DCM (5 mL) 中, 加入 TFA (1 mL), 室温搅拌过夜, LCMS 检测反应体系完成, 旋干, 得黄色固体粗品, 直接用于下步反应。LC-MS[M+H]⁺: *m/z* 471.0。

第四步: 将上步粗品化合物 (50 mg, 0.1 mmol) 溶于 THF/水 (6 mL/2mL) 中, 依次加入 K₃PO₄ (43.0 mg, 0.2 mmol) 和丙烯酰氯 (10.0 mg, 0.11 mmol), 室温搅拌 1 小时。加入 10 mL 水, 用 EA 萃取, MgSO₄ 干燥, 过滤, 旋干, 制备分离得到 4-((R)-4-丙烯酰基-3-甲基哌嗪-1-基)-7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟喹啉-3-甲氧 (黄色固体, 17.0 mg)。LC-MS[M+H]⁺: *m/z* 525.0/527.0。¹H-NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄): δ 8.87 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.27-7.31(m, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.35-6.90 (m, 1H), 6.05-6.29 (m, 1H), 5.82-5.89 (m, 1H), 3.73-4.30 (m, 7H), 1.20 (s, 3H)。

实施例 17: (2R,4aR)-3-丙烯酰基-10-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-11-氯-9-氟-2,6-二甲基-2,3,4,4a-四氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c]喹啉-5(6H)-酮



第一步: 将叔-丁基 (2R,4aR)-10-溴-11-氯-9-氟-2,6-二甲基-5-氧代-1,2,4,4a,5,6-六氢-3H-吡嗪

[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c]喹啉-3-羧酸酯 (35 mg, 0.068 mmol) 和苯并噻唑基硼酸 (32 mg, 0.10 mmol) 溶于二氧六环/水 (3 mL/1 mL) 中, 在氮气保护下, 依次加入 K_3PO_4 (22 mg, 0.10 mmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (4.5 mg, 0.0068 mmol), 然后加热至 90 °C 反应过夜, 旋干, 直接过反相柱得黄色粗品 (36 mg)。LC-MS[M+H]⁺: m/z 701.6。

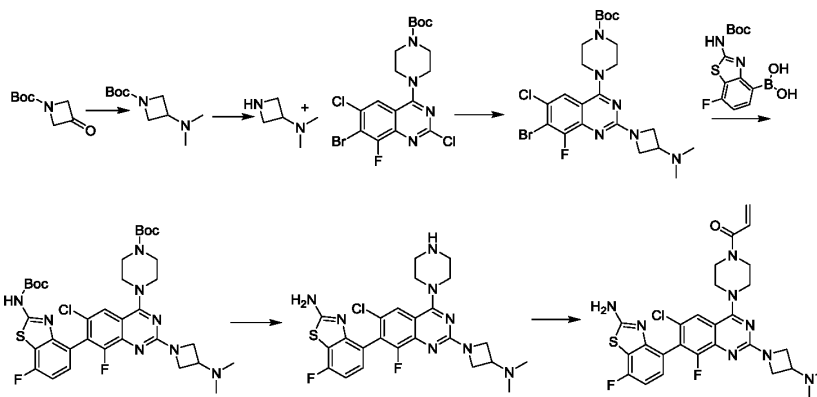
第二步: 将上步所得粗品 (36 mg, 0.051 mmol) 溶于 DCM (1.5 mL) 中, 加入 TFA (0.5 mL) 在氮气保护下, 室温搅拌 2 小时, 旋干, 得黄色粗品 (26 mg)。LC-MS[M+H]⁺: m/z 501.6。

第三步: 将上步所得粗品 (26 mg, 0.051 mmol) 溶于 THF/水 (3/3 mL) 中, 依次加入 K_3PO_4 (33 mg, 0.15 mmol), 和丙烯酰氯 (5.6 mg, 0.062 mmol), 在氮气保护下, 室温搅拌 2 小时。加入 10 mL 水, 用 EA 萃取, 硫酸镁 ($MgSO_4$) 干燥, 过滤, 旋干, 制备分离得实施例 17-1 (黄色固体, 8.8 mg) 和实施例 17-2 (黄色固体, 9.7 mg)。

实施例 17-1: LC-MS[M+H]⁺: m/z . 555.1/557.1, RT: 8.476 min (Column:Sunfire C18 4.6*150mm, 5uM,13min, 0.1%甲酸/水)。¹H-NMR (400 MHz, $MeOD-d_4$): δ 8.84 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.02-7.14 (m, 2H), 6.24-6.26 (m, 1H), 5.78-5.80 (m, 1H), 4.80-4.83 (m, 1H), 4.05-4.11 (m, 1H), 3.903.98 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.41-3.48 (m, 1H), 1.59 (d, 3H)。

实施例 17-2: LC-MS[M+H]⁺: m/z . 555.1/557.1, RT: 8.469 min (Column:Sunfire C18 4.6*150mm, 5uM,13min, 0.1%甲酸/水)。¹H-NMR (400 MHz, $MeOD-d_4$): δ 8.84 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.02-7.14 (m, 2H), 6.24-6.26 (m, 1H), 5.79-5.83 (m, 1H), 4.80-4.83 (m, 2H), 4.06-4.11(m, 2H), 3.92-3.96 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.41-3.48 (m, 1H), 1.59 (d, 3H)。

实施例 18: 1-(4-(7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-2-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



第一步: 将叔丁基-3-氧代氮杂环丁烷-1-羧酸酯 (1.0 g, 5.8 mmol), 二甲胺盐酸盐 (947 mg, 11.7 mmol), 钯/碳 (Pd/C) (0.4 g) 溶于冰醋酸/甲醇 ($AcOH/MeOH$) (1 mL/8 mL) 中。在氢气氛围中, 室温反应过夜。过滤, 浓缩, 加入乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 依次用饱和 $NaHCO_3$ (30 mL) 和饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 干燥, 浓缩得到黄色油状物 (1.1 g), 直接用于下一步。LC-MS[M+H]⁺: m/z 201.5。

第二步: 将上步黄色油状物 (1.1 g, 5.5 mmol) 溶于 DCM (8 mL) 中。慢慢滴加 TFA (2 mL), 室温反应 1h。浓缩得到黄色油状物 (610 mg), 直接用于下一步。LC-MS[M+H]⁺: m/z 101.6。

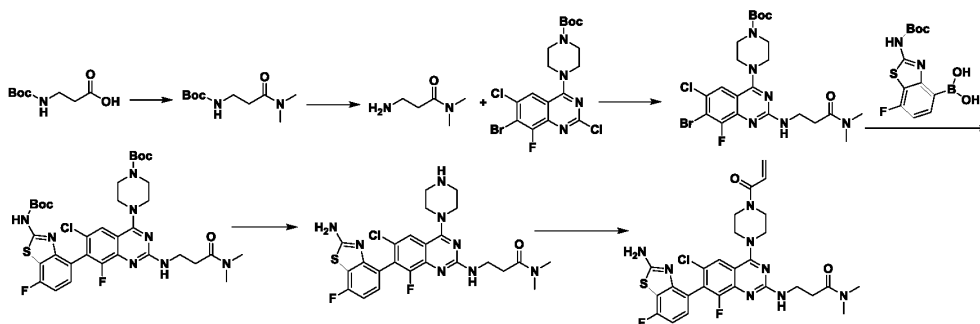
第三步：将上步油状物(200 mg, 0.4 mmol), 叔丁基-4-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯(82 mg, 0.8 mmol), DIEA(325 mg, 2.5 mmol)溶于 DMF(3 mL)中, 再氮气保护下, 室温反应 1 天。加水(30 mL)稀释, 并用乙酸乙酯 (30 mL*3)萃取, 用饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩柱层析(EA)得到墨绿色固体(102 mg)。LC-MS[M+H]⁺: m/z 543.1。

第四步：将上步固体(90 mg, 0.16 mmol)和苯并噻唑硼酸化合物(83 mg, 0.21 mmol) 溶于二氧六环/水(6 mL/2 mL)中, 氮气保护, 后加入 1,1'-二叔丁基膦基二茂铁二氯化钯(13 mg, 0.02 mmol) 和 K₃PO₄(53 mg, 0.25 mmol), 90°C 反应 3h, 倒入 100 mL 水中, 并用乙酸乙酯(50 mL*3) 萃取, 用饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 柱层析(DCM:MeOH=10:1)得到黄色油状物(100 mg)。LC-MS[M+H]⁺: m/z 731.1。

第五步：将上步油状物(100 mg)溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 后加入 TFA(1.5 mL), 室温搅拌 1h, 浓缩, 除去 TFA, 得到黄色固体(72 mg), 直接下一步。LC-MS[M+H]⁺: m/z 531.1。

第六步：将上步固体(72 mg, 0.14 mmol), 丙烯酸(13 mg, 0.17 mmol), HATU(79 mg, 0.20 mmol), DIEA(52 mg, 0.41 mmol)溶于 DMF(2 mL)中, 室温反应 1h, 反相制备得到目标化合物 (黄色固体, 11 mg)。LC-MS[M+H]⁺: m/z 585.0。1H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.02 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.30 (dd, 1H), 5.83 (dd, 1H), 4.70-4.65 (m, 2H), 4.60-4.54 (m, 2H), 4.31-4.24 (m, 1H), 4.22-4.13 (m, 4H), 3.95-3.88 (m, 4H), 2.96 (s, 6H)。

实施例 19: 3-((4-(4-丙烯酰哌嗪-1-基)-7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-2-基)氨基)-N,N-二甲基丙酰胺



第一步：将原料叔丁氧羰基-氨基丙酸酯(1.0 g, 5.3 mmol), 二甲胺盐酸盐 (428 mg, 5.4 mmol), HATU (3.1 g, 7.9 mmol), DIEA (2.1 g, 15.9 mmol) 溶于 DMF (8 mL)中。氮气保护下室温反应过夜。加水(30 mL)稀释, 并用乙酸乙酯 (30 mL*3)萃取, 有机相依次用水(30 mL)反洗和饱和食盐水(30 mL)洗涤, 干燥, 浓缩柱层析(PE:EA=1:2)得到棕色油状物(1.0 g)。LC-MS[M+H]⁺: m/z 217.5。

第二步：将上步油状物(1.0 g, 4.6 mmol) 溶于 DCM (8 mL)中。慢慢滴加 TFA(2 mL), 室温反应 1h。浓缩得到黄色油状物(530 mg), 直接用于下一步。LC-MS[M+H]⁺: m/z 117.6。

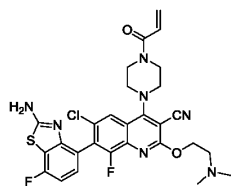
第三步：将上步黄色油状物(200 mg, 0.4 mmol), 叔丁基-4-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯(98 mg, 0.8 mmol), DIEA (325 mg, 2.5 mmol)溶于 DMF (3 mL)中, 在氮气保护下, 室温反应 1 天。加水(30 mL)稀释, 并用乙酸乙酯 (30 mL*3)萃取, 用饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩柱层析(PE:EA=1:2)得到淡黄色固体(180 mg)。LC-MS[M+H]⁺: m/z 558.9。

第四步: 将上步固体(90 mg, 0.16 mmol)和苯并噻唑硼酸(83 mg, 0.21 mmol)溶于二氧六环/水(6 mL/2 mL)中, 氮气保护, 后加入 1,1'-二叔丁基膦基二茂铁二氯化钯 (13 mg, 0.02 mmol) 和 K_3PO_4 (53 mg, 0.25 mmol), 90°C 反应 3h, 倒入 100 mL 水中, 并用乙酸乙酯 (50 mL*3) 萃取, 用饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 柱层析(DCM:MeOH=10:1)得到黄色油状物(120 mg)。LC-MS[M+H]⁺: m/z 747.1。

第五步: 将上步油状物(120 mg) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 后加入 TFA (1.5 mL), 室温搅拌 1h, 浓缩, 除去 TFA, 得到黄色固体(88 mg), 直接下一步。LC-MS[M+H]⁺: m/z 547.0。

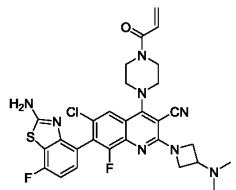
第六步: 将上步黄色固体(88 mg, 0.16 mmol), 丙烯酸(15 mg, 0.21 mmol), HATU (93 mg, 0.24 mmol), DIEA (62 mg, 0.48 mmol)溶于 DMF(2 mL)中, 室温反应 1h, 反相制备得到目标化合物 (黄色固体, 7.6 mg)。LC-MS[M+H]⁺: m/z 601.1。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.06 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 4H), 4.02-3.84 (m, 6H), 3.05 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.80-2.77 (m, 2H)。

实施例 20: 4-(4-丙烯酰哌嗪-1-基)-7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-8-氟喹啉-3-甲氧基



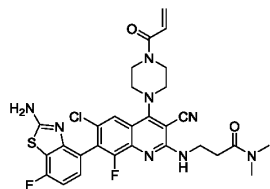
以中间体 1B 为原料, 参照实施例 3 的方法合成得到实施例 20。LC-MS[M+H]⁺: m/z 598.2/600.2。

实施例 21: 4-(4-丙烯酰哌嗪-1-基)-7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-2-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-8-氟喹啉-3-甲氧基



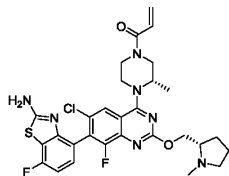
以中间体 1B 为原料, 参照实施例 18 的方法合成得到实施例 20。LC-MS[M+H]⁺: m/z 609.2/611.2。

实施例 22: 3-((4-(4-丙烯酰哌嗪-1-基)-7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-3-氰基-8-氟喹啉-2-基)氨基)-N,N-二甲基丙酰胺



以中间体 1B 为原料, 参照实施例 19 的方法合成得到实施例 20。LC-MS[M+H]⁺: m/z 625.1/627.1。

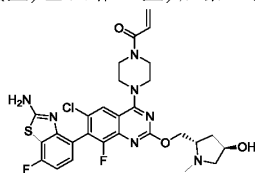
实施例 23: 1-((3S)-4-(7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)喹啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



, 参照实施例 11 的方法合成得到实施例 23。LC-MS[M+H]⁺: m/z 614.1/616.1。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.92 (d, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.89-6.77 (m, 1H), 6.32-6.28 (m, 1H), 5.83 (d, 1H), 4.98-4.89 (m, 2H), 4.66-4.61 (m, 1H), 4.54-4.32 (m, 2H), 4.22-4.01 (m, 1H), 3.91-3.61 (m, 4H), 3.24-3.12 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.25-2.03 (m, 3H), 1.45-1.39 (m, 3H)。

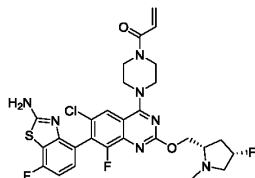
实施例 24: 1-(4-(7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4R)-4-羟基-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



, 参照实施例 11 的方法合成得到实施例 24 (白色固体, 12.1mg)。

LC-MS[M+H]⁺: m/z 616.1。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄): δ 7.95 (s, 1H), 7.21 (dd, J=5.6, 8.0Hz, 1H), 6.99 (t, J=8.4Hz, 1H), 6.78-6.86 (m, 1H), 6.28 (dd, J=2.0, 16.8Hz, 1H), 5.81 (dd, J=2.0, 10.8Hz, 1H), 4.49-4.61 (m, 2H), 4.35-4.39 (m, 1H), 3.92-4.00 (m, 8H), 3.39-3.43 (m, 1H), 3.17-3.22 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.37-2.42 (m, 1H), 2.00-2.04 (m, 1H)。

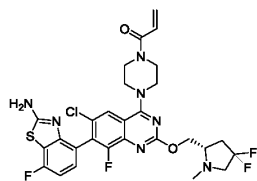
实施例 25: 1-(4-(7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟-2-(((2S,4S)-4-氟-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



, 参照实施例 11 的方法合成得到实施例 25 (白色固体, 13.5 mg)。

LC-MS[M+H]⁺: m/z 618.0。 ¹H NMR (400MHz, MeOD-*d*₄): δ 7.94 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.28 (dd, 1H), 5.81 (dd, 1H), 5.06-5.23 (m, 1H), 4.55-4.60 (m, 1H), 4.43-4.49 (m, 1H), 3.92-4.00 (m, 8H), 3.24-3.31 (m, 1H), 2.82-2.86 (m, 1H), 2.43-2.62 (m, 5H), 1.89-2.04 (m, 1H)。

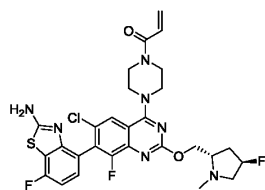
实施例 26: 1-(4-(7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-2-(((S)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



, 参照实施例 11 的方法合成得到实施例 26 (白色固体, 6.3 mg)。LC-

MS[M+H]⁺: m/z 636.0。

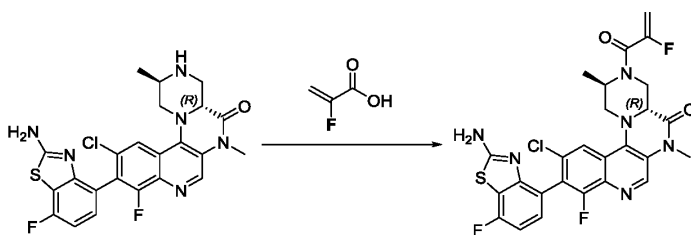
实施例 27: 1-(4-(7-(2-氨基-7-氟苯[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟-2-((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



, 参照实施例 11 的方法合成得到实施例 27 (白色固体, 12.3 mg)。LC-

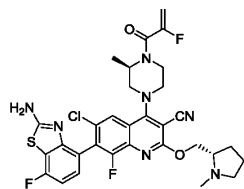
MS[M+H]⁺: m/z 618.1。

实施例 28: (2R,4aR)-10-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-11-氯-9-氟-3-(2-氟丙烯酰)-2,6-二甲基-2,3,4,4a-四氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c]喹啉-5(6H)-酮



以(2R,4aR)-10-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-11-氯-9-氟-2,6-二甲基-2,3,4,4a-四氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c]喹啉-5(6H)-酮和氟丙烯酸为原料, 采用实施例 17 相同的路线合成, 硅胶柱层析分离得到实施例 28 (白色固体, 8.2 mg)。LC-MS[M+H]⁺: m/z. 573.2/575.2。¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 8.84 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.02-7.14 (m, 2H), 5.81-5.83 (m, 1H), 4.80-4.82 (m, 2H), 4.06-4.10 (m, 2H), 3.92-3.95 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.41-3.48 (m, 1H), 1.59 (d, 3H)。

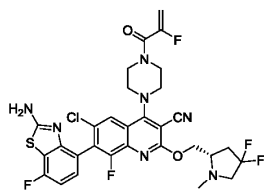
实施例 29: 7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟-4-((R)-4-(2-氟丙烯酰)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-((1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)喹啉-3-甲氧基



, 参照实施例 13 的方法合成得到实施例 29 (白色固体, 10.0mg)。LC-

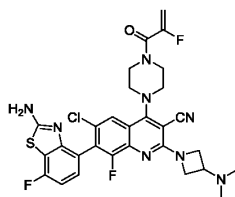
MS[M+H]⁺: m/z 656.3。

实施例 30: 7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-2-((4,4-二氟-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-8-氟-4-(4-(2-氟丙烯酰)哌嗪-1-基)喹啉-3-甲氧基



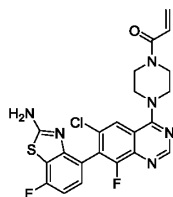
，参照实施例 13 的方法合成得到实施例 30（白色固体，6.3mg）。LC-MS[M+H]⁺: m/z 678.1。

实施例 31: 7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-2-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-8-氟-4-(4-(2-氟丙烯酰)哌嗪-1-基)喹啉-3-甲氧基



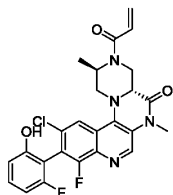
，参照实施例 18 的方法合成得到实施例 31（白色固体，9.7mg）。LC-MS[M+H]⁺: m/z 627.1。

对照化合物 1: 1-(4-(7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-6-氯-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



，参照专利文献 WO2020081282 中实施例 1 的方法合成得到对照化合物 1。LC-MS[M+H]⁺: m/z 487.0/489.0。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.74 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.27-7.30(m, 1H), 7.01-7.06 (m, 1H), 6.80 (dd, J=16.8Hz, 2.8Hz, 1H), 6.31 (dd, J=1.6Hz, 16.8Hz, 1H), 5.83 (dd, J=1.6Hz, 10.8Hz, 1H), 4.37-4.39(m, 4H), 3.95-3.99(m, 4H)。

对照化合物 2: (2R,4aR)-3-丙烯酰-11-氯-9-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a-四氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c]喹啉-5(6H)-酮



，参照专利文献 WO2019110751A1 中实施例 21 和 22 的方法合成得到对照化合物 2-1 和 2-2。对照化合物 2-1: LC-MS[M+H]⁺: m/z. 499.1/501.1, RT: 5.466 min (色谱柱: Sunfire C18 4.6*150mm, 5uM, 洗脱梯度时间: 13min, 流动相: A:0.1%甲酸/水; B:0.1%甲酸/乙腈), 波长: 254nm。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD-d_4): δ 8.84 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.07-7.14 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.71-6.77 (m, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 4.80-4.83 (m, 1H), 3.90-3.99 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.34-3.37 (m, 1H), 3.15-3.19 (m, 1H), 1.59 (d, 3H)。

对照化合物 2-2: LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z. 499.1/501.1, RT: 5.851 min (色谱柱: Sunfire C18 4.6*150mm, 5 μM , 洗脱梯度时间: 13min, 流动相: A:0.1%甲酸/水; B:0.1%甲酸/乙腈), 波长: 254nm。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD-d_4): δ 8.84 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.07-7.14 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.71-6.76 (m, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 4.80-4.85 (m, 1H), 3.90-3.97 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.34-3.37 (m, 1H), 3.10-3.14 (m, 1H), 1.59 (d, 3H)。

测试例 1 Kras^{G12C} 功能分析

采用 CisBio 的 KRAS^{G12C}/SOS1 试剂盒, 利用 Binding assay 的方法测试化合物抑制 SOS1 与 KRAS^{G12C} 之间的蛋白-蛋白相互作用的功效, 结果以 IC₅₀ 值表示。

测试方法: (1)受试化合物测试浓度为 1000 nM, 384 孔板中稀释成 200 倍终浓度的 100% DMSO 溶液 3 倍稀释化合物, 10 个浓度。使用分液器 Echo 550 向目的板 384 well plate 转移 50 nL 200 倍终浓度的化合物。阴性对照孔和阳性对照孔中分别加 50 nL 的 100% DMSO; (2)用 Diluent buffer 配制 4 倍终浓度的 Tag1 SOS1 溶液; (3)在 384 孔板中加入 2.5 μL 的 4 倍终浓度的 Tag1 SOS1 溶液; (4)用 Diluent buffer 配制 4 倍终浓度的 Tag2 KRAS^{G12C} 溶液; (5)在化合物孔和阳性对照孔分别加 2.5 μL 的 4 倍终浓度的 Tag2 KRAS^{G12C} 溶液; 在阴性对照孔中加 2.5 μL 的 diluent buffer; (6)将 384 孔板 1000 rpm 离心 30 秒, 振荡混匀后室温孵育 15 min; (7)用 Detection buffer 配制 1 倍终浓度的 Anti Tag1 TB3+ 溶液和 1 倍终浓度的 Anti Tag2 XL665 溶液, 将两溶液混匀之后, 每孔加 5 μL 的混合溶液; (8)将 384 孔板 1000rpm 离心 30 秒, 振荡混匀后室温孵育 120 分钟; (9)用 Envision 酶标仪读数 Em665/620; (10)

数据分析, 计算公式
$$\text{Inhibition\%} = \frac{\text{Max signal} - \text{Compound signal}}{\text{Max signal} - \text{Min signal}} \times 100$$
; 其中 Min signal 阴性对照孔均值 Max signal 阳性对照孔均值。拟合量效曲线以浓度的 log 值作为 X 轴, 百分比抑制率为 Y 轴, 采用分析软件 GraphPad Prism 5 的 log(inhibitor) vs. response Variable slope 拟合量效曲线, 从而得出各个化合物对酶活性的 IC₅₀ 值。拟合公式为: $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{-(\text{LogIC}_{50}X) * \text{HillSlope}})$ 。

结果: 本发明的大部分化合物对 KRAS^{G12C}/SOS1 相互作用具有明显的抑制, 抑制活性 IC₅₀ 小于 500 nM, 部分实施例的 IC₅₀ 小于 100 nM, 甚至小于 50 nM。结果如表一所示, A<50 nM, 50 nM≤B<200 nM, 200 nM≤C<1000 nM, D>1000 nM。

编号	IC ₅₀ /nM	编号	IC ₅₀ /nM	编号	IC ₅₀ /nM	编号	IC ₅₀ /nM
1	A	2	A	3	A	4	A
5	A	6	B	7	B	8	A
9	B	10	B	11	B	12	B
13	B	14	B	15	C	16	B

17-1/17-2	B/B	18	A	19	B	20	A
21	A	22	B	23	A	24	A
25	A	26	A	27	A	28	B
29	B	30	B	31	B		
对比化合物 1	B			对比化合物 2-1	B	对比化合物 2-2	D

测试例 2:本发明化合物对 NCI-H358、MiaPaca-2 细胞增殖和下游信号 ERK 磷酸化能力的影响试验

测试方法一（2D）：分别将 NCI-H358（肺癌）和 MiaPaca-2 细胞(胰腺癌)细胞（100 μ L/孔，20000 个细胞/mL）接种在 96 孔培养板中，并补充有 10%胎牛血清和 1%青霉素/硫酸链霉素。用 0.5%二甲亚砜作为空白对照，用起始浓度为 10 μ M，八梯度三倍稀释的待测化合物溶液处理细胞，并在 5%CO₂ 培养箱中孵育一定的时间(5-7 天)。在孵育结束时，向每个孔中加入 10 μ L 的 MTT 储备溶液(5 mg/mL)。将培养板在 37°C 下孵育 4 小时，然后去除培养基。将二甲亚砜 (100 μ L)加入每个孔中，然后充分摇动。在 Thermo Scientific Varioskan Flash 多模式阅读器上，在 570 nm 处测量甲臜产物的吸光度。通过使用 GraphPad Prism 6.0 软件将剂量反应数据拟合到三参数非线性回归模型中获得 IC₅₀ 值。

结果:本发明提供的实施例化合物对 NCI-H358 和 MiaPaca-2 细胞的增殖抑制活性，IC₅₀ 值均小于 5000 nM；部分实施例化合物如实施例 1、3、5、8、10、11、13、16、18、20、21、25、29、31 对 NCI-H358 和 MiaPaca-2 细胞的增殖抑制活性显著，IC₅₀ 值小于 100 nM，部分实施例的增殖抑制活性甚至小于 10 nM，显示了优异的体外抗肿瘤作用。如表（二）所示,本发明实施例化合物对 MiaPaca-2 细胞增殖抑制活性数据列表。

实施例编号	IC ₅₀ /nM	实施例编号	IC ₅₀ /nM	实施例编号	IC ₅₀ /nM
1	5.5	2	13.2	3	<0.3
4	1.1	5	2.3	6	35.0
7	23.1	8	13.8	9	362.0
10	57.2	11	31.0	12	19.3
13	12.1	14	0.90	15	390
16	22.3	17-1/17-2	24.8/23.1	18	0.67
19	28.0	20	1.3	21	0.89
22	0.93	对比化合物 1	2.6	对比化合物 2-1/2-2	96.4/>10000
23	1.2	24	<1.0	25	<1.0
26	<1.0	27	<1.0	28	63.2
29	<1.0	30	<1.0	31	<1.0

测试方法二（3D）：将处于对数生长期的肿瘤细胞用培养液稀释至一定的浓度接种于超低附着表面的 96 孔板，培养介质为 80 μL /孔。细胞在湿度室中以 37°C 孵育过夜。第二天板中加入系列稀释的受试化合物（10 个浓度，3 倍稀释），20 μL /孔，培养箱孵育 96h。取出板放置室温后加入等体积的 Cell Titer Glo®3D 试剂孵育 1h，En Vision™读板器检测信号。使用以下公式将信号转换为百分比抑制： $\% \text{抑制} = 100 - [(\text{测试化合物信号} - \text{中位最小信号}) / (\text{中位最大信号} - \text{中位最小信号}) \times 100]$ 。最大信号是无抑制剂孔的信号值，最小信号是含有足以完全抑制细胞增殖的参考抑制剂的孔的信号值，对化合物各个浓度的百分比抑制率进行四参数非线性回归拟合曲线并计算 IC_{50} 。

结果：本发明提供的实施例化合物对 NCI-H358 和 MiaPaca-2 细胞的增值抑制活性， IC_{50} 均小于 1000 nM，部分实施例如实施例 1、2、3、5、8、10、11、13、16、18、20、29、31 等对 NCI-H358 和 MiaPaca-2 的细胞增殖抑制活性 IC_{50} 小于 200 nM，部分实施例如 1、3、13、18 的 IC_{50} 甚至小于 10 nM。

测试方法三（ERK 磷酸化）：将 Miapaca-2 或 H358 细胞按照一定的浓度接种于 96 孔板放置于 37°C, 5% CO_2 的细胞培养箱培养过夜，第二天板中加入系列稀释的受试化合物（5 个浓度，3 倍稀释）作用 24h (Miapaca-2) 或 3h (H358)，然后加入含蛋白酶和磷酸酶抑制剂的裂解液裂解细胞提取蛋白，western blot 方法检测 p-ERK 的水平。

结果：本发明提供的实施例化合物如 1、3、5、8、10、11、13、16、18、20、21、25、29、31 等对 NCI-H358 和 MiaPaca-2 的磷酸化 ERK 水平抑制作用明显， IC_{50} 均小于 500 nM。

测试例 3：实施例化合物的 ADMET 测试

（1）代谢稳定性试验：用体系为 150 μL 的肝微粒体（终浓度 0.5 mg/mL）进行代谢稳定性温孵，体系含 NADPH（终浓度 1mM）、1 μM 受试化合物和阳性对照咪达唑仑或阴性对照阿替洛尔，分别在 0 min、5 min、10 min 和 30 min 用含替硝唑的乙腈终止反应，涡旋 10 min，15000 rpm 离心 10 min，取 50 μL 上清于 96 孔板中进样。通过测定原药的相对减少量计算化合物代谢稳定性。

结果：本发明实施例化合物对各种属（大鼠、小鼠、猴、人）肝微粒体稳定性高，半衰期大于 30 min，如实施例化合物 1、3、8、11、13、14、17-1、20、21、23 等。

实施例编号	肝微粒体稳定性 ($T_{1/2}$ /min)			
	大鼠	小鼠	猴	人
1	155	249	163	403
3	147	99	47	403
8	40	34	60	262
11	48	110	104	403
13	45	95	184	221
14	121	403	403	48
17-1	403	44	64	131
20	36	35	52	113

21	37	166	57	202
23	28	241	47	68
对照化合物 1	31	32	31	44
对照化合物 2-1	41	47	42	54

(2) 直接抑制试验 (DI 试验): 用体系为 100 μL 的人肝微粒体 (终浓度 0.2 mg/mL) 进行直接抑制温孵, 体系含 NADPH (终浓度 1 mM)、10 μM 化合物、阳性抑制剂 cocktail (酮康唑 10 μM , 奎尼丁 10 μM , 磺胺苯吡唑 100 μM , α -萘黄酮 10 μM , 反苯环丙胺 1000 μM)、阴性对照 (0.1% DMSO 的 BPS) 和混合探针底物 (咪达唑仑 10 μM 、睾酮 100 μM 、右美沙芬 10 μM 、双氯芬酸 20 μM 、非那西丁 100 μM , 美芬妥英 100 μM), 温孵 20 min 后终止反应。通过测定代谢物的相对生成量计算酶相对活性。

结果: 本发明实施例化合物如 3、8、11、17-1、21 等, 对主要代谢酶亚型无明显抑制 (如 CYP1A2、2C8、2C19、3A4), IC_{50} 大于 10 μM 。

(3) hERG 抑制测试: 将 20 mM 的化合物母液用 DMSO 进行稀释, 取 10 μL 20 mM 的化合物母液加入至 20 μL DMSO 溶液中, 3 倍连续稀释至 6 个 DMSO 浓度; 分别取 4 μL 6 个 DMSO 浓度的化合物, 加入至 396 μL 的细胞外液中, 100 倍稀释至 6 个中间浓度, 再分别取 80 μL 的 6 个中间浓度化合物, 加入至 320 μL 的细胞外液中, 5 倍稀释至需要测试的最终浓度; 最高测试浓度为 40 μM , 依次分别为 40, 13.3, 4.4, 1.48, 0.494, 0.165 μM 共 6 个浓度; 最终测试浓度中的 DMSO 含量不超过 0.2%, 此浓度的 DMSO 对 hERG 钾通道没有影响; 化合物准备由 Bravo 仪器完成整个稀释过程; 读取化合物对 hERG 钾通道的电流图和时程图, 拟合曲线做出化合物对 hERG 的抑制曲线。

结果: 本发明实施例化合物如 3、8、11、17-1、21 等对 hERG 钾通道无明显抑制作用, IC_{50} 大于 20 μM 。

测试例 4: 实施例化合物在小鼠的体内药代动力学参数测试

6 只雄性 SPF 级 ICR 小鼠 (上海西普尔-必凯实验动物) 分别分成两组, 受试化合物配置成合适溶液或混悬液; 一组静脉注射给药, 一组口服给药。经颈静脉穿刺采血, 每个样品采集约 0.2 mL/时间点, 肝素钠抗凝, 采血时间点如下: 给药前及给药后 5、15 和 30 min, 1、2、4、6、8 和 24 h; 血液样本采集后置于冰上, 离心分离血浆 (离心条件: 8000 转/分钟, 6 分钟, 2-8 $^{\circ}\text{C}$), 收集的血浆分析前存放于 -80 $^{\circ}\text{C}$ 。血浆样品采用 LC-MS/MS 进行分析。根据药物的血药浓度数据, 使用药代动力学计算软件 WinNonlin 5.2 非房室模型分别计算供试品的药代动力学参数 AUC_{0-1} 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 、 $\text{MRT}_{0-\infty}$ 、 C_{max} 、 T_{max} 、 $\text{T}_{1/2}$ 和 V_d 等参数及其平均值和标准差。此外, 生物利用度 (F) 将通过下面的公式进行计算。对于浓度低于定量下限的样品, 在进行药代动力学参数计算时, 在达到 C_{max} 以前取样的样品应以零值计算, 在达到 C_{max} 以后取样点样品应以无法定量 (BLQ) 计算。

编号	iv (1mg/kg)		
	曲线下面积及 AUC_{0-1} (nM.h)	清除率 Cl (mL/min/kg)	半衰期 $\text{T}_{1/2}$ (h)

3	4095±373	6.35±0.67	6.5
8	2848±363	11.53±1.52	0.52
13	985±42	26.59±1.29	1.9
17-1	3315±187	9.04±0.50	1.1
21	1295±70	21.62±1.05	1.3
对照化合物1	1620±188	21.16±2.36	0.6

结果：本发明的部分实施例 3, 8, 13, 17-1, 21 在小鼠体内的药代动力学性质明显优于对比化合物 1：如实施例 3, 8, 17-1 的 AUC 对比化合物 1 明显增加；实施例 3, 8, 17-1 的清除率 Cl 对比化合物 1 显著降低；实施例 3 的体内代谢半衰期明显长于对比化合物 1。

测试例 5：实施例化合物对 MiaPaca-2, NCI-H358 肿瘤细胞裸小鼠移植瘤生长抑制的测试

取生长旺盛期的瘤组织剪切成 1.5 mm³ 左右，在无菌条件下，接种于裸小鼠右侧腋窝皮下。裸小鼠皮下移植瘤用游标卡尺测量移植瘤直径，待肿瘤平均体积至 130 mm³ 左右将动物随机分组。实施例化合物(用含 1% Tween80 的注射用水配置到所需浓度后待用)以给定剂量每天口服给药，连续给药三周，溶剂对照组给等量溶剂。整个实验过程中，每周 2 次测量移植瘤直径，同时称量小鼠体重。肿瘤体积(tumor volume, TV)的计算公式为： $TV = 1/2 \times a \times b^2$ ，其中 a、b 分别表示长、宽。根据测量的结果计算出相对肿瘤体积(relative tumor volume, RTV)，计算公式为： $RTV = V_t/V_0$ 。其中 V₀ 为分笼给药时(即 d0)测量所得肿瘤体积，V_t 为每一次测量时的肿瘤体积。抗肿瘤活性的评价指标为 1) 相对肿瘤增殖率 T/C(%)，计算公式如下： $T/C(\%) = (TRTV/CRTV) \times 100\%$ ，TRTV：治疗组 RTV；CRTV：阴性对照组 RTV；2) 肿瘤体积增长抑制率 GI%，计算公式如下： $GI\% = [1 - (TV_t - TV_0)/(CV_t - CT_0)] \times 100\%$ ，TV_t 为治疗组每次测量的瘤体积；TV₀ 为治疗组分笼给药时所得瘤体积；CV_t 为对照组每次测量的瘤体积；CV₀ 为对照组分笼给药时所得瘤体积；3) 瘤重抑制率，计算公式如下： $\text{瘤重抑制率}\% = (W_c - WT)/W_c \times 100\%$ ，W_c：对照组瘤重，WT：治疗组瘤重。

结果：本发明实施例化合物如实施例 3, 8, 17-1 在 10 mg/kg 和 30 mg/kg 剂量下，每天一次连续口服给药 21 天，显示了显著的抑制肿瘤生长的效果，抑瘤率均大于 60%；实施例 8 在 10 mg/kg 剂量下的抑瘤率大于 90%，给药两周能使肿瘤消退。

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。