202426436

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202426436 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：112143784 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 06 月 04 日

(51)Int. Cl.： *C07D403/12 (2006.01)* *C07D487/08 (2006.01)*
A61K31/517 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2020/06/09 美國 63/036,522
2020/11/20 美國 63/116,204
2021/04/16 美國 63/175,655

(71)申請人：美商艾瑞生藥股份有限公司 (美國) ARRAY BIOPHARMA INC. (US)
美國

(72)發明人：貝登多夫　塔那 BETTENDORF, TANNA MARIE (US)；多爾納巴布爾　派崔克 DOERNER BARBOUR, PATRICK MICHAEL (US)；卡恩　狄恩 KAHN, DEAN RUSSELL (US)；凱爾倫　艾力克斯 KELLUM, ALEX ANDREW (US)；萊爾德　艾倫 LAIRD, ELLEN RUTH (US)；莫雷諾　大衛 MORENO, DAVID AUSTIN (US)；任　力 REN, LI (US)

(74)代理人：林志剛

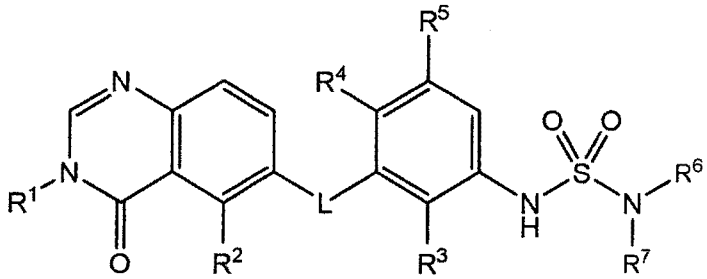
申請實體審查：有　申請專利範圍項數：14 項　圖式數：1　　共 448 頁

(54)名稱

用於治療ＢＲＡＦ相關的疾病和病症之化合物

(57)摘要

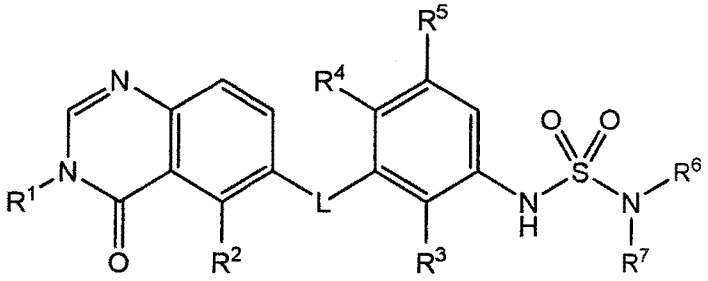
本文提供一種式Ｉ之化合物：



Ｉ

或其醫藥上可接受之鹽，其中Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}及Ｌ係如本文所定義，用於治療BRAF相關疾病和病症，其包括BRAF相關腫瘤。

Provided herein is a compound of the Formula I:

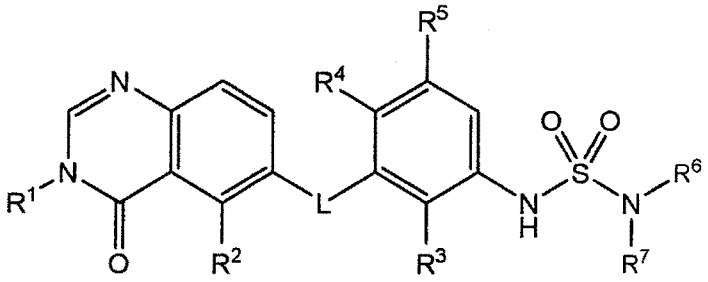


I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R ^{1}, R ^{2}, R ^{3}, R ^{4}, R ^{5}, R ^{6}, R ^{7}and L are as defined herein, for the treatment of BRAF-associated diseases and disorders, including BRAF-associated tumors.

特徵化學式：

式 I



I

【發明摘要】

【中文發明名稱】

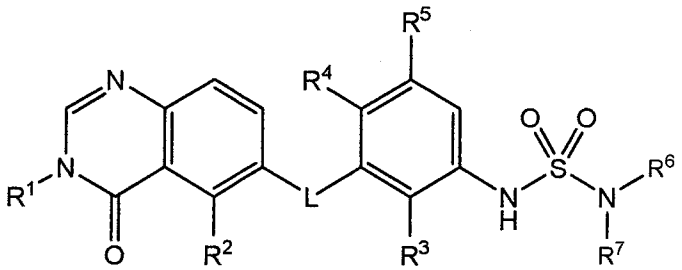
用於治療BRAF相關的疾病和病症之化合物

【英文發明名稱】

COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF BRAF-ASSOCIATED DISEASES AND DISORDERS

【中文】

本文提供一種式I之化合物：

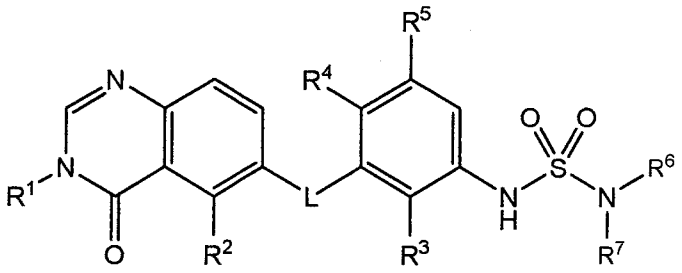


I

或其醫藥上可接受之鹽，其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7及L係如本文所定義，用於治療BRAF相關疾病和病症，其包括BRAF相關腫瘤。

【英文】

Provided herein is a compound of the Formula I:



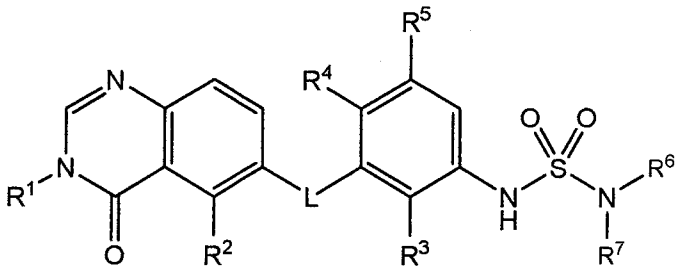
I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 and L are as defined herein, for the treatment of BRAF-associated diseases and disorders, including BRAF-associated tumors.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】式I



I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療BRAF相關的疾病和病症之化合物

【英文發明名稱】

COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF BRAF-ASSOCIATED DISEASES AND DISORDERS

【技術領域】

本揭露係關於新穎的喹唑啉酮化合物或其醫藥上可接受之鹽，關於包含此類化合物及鹽的醫藥組成物，以及關於使用此類化合物、鹽及組成物治療對象之異常細胞生長(包括癌症)的方法。

相關申請案之交互參照

本申請案主張於2020年6月9日提出之美國臨時專利申請案第63/036,522號、於2020年11月20日提出之美國臨時專利申請案第63/116,204號、及於2021年4月16日提出之美國臨時專利申請案第63/175,655號之優先權權益，該等申請案之各者的內容以引用方式全文併入中。

【先前技術】

本揭露係關於喹唑啉酮，其用於治療BRAF相關疾病和病症，包括BRAF相關腫瘤，包括中樞神經系統CNS之

惡性和良性BRAF相關腫瘤及惡性顱外BRAF相關腫瘤。

BRAF蛋白，一種絲胺酸/蘇胺酸激酶之RAF家族的成員，參與Ras-Raf-MEK-細胞外訊號調節激酶(ERK)途徑或影響細胞分裂及分化之有絲分裂活化蛋白激酶(MAPK)/ERK訊息傳導途徑的級聯。BRAF基因的突變會導致不受控的生長及後續腫瘤形成。已在癌症中識別出超過100種BRAF基因的獨特突變(Cerami, E., et al., Cancer Discov.2012, 2, 401-404)。這些突變經由不同的功能性機制導致ERK活化，並且已被分為三類，其中兩類被稱為第I類及第II類突變，其係基於彼等對二聚化及由RAS活化之活性的依賴性；這些性質決定彼等對RAF抑制劑的敏感性(Yao, A., et al., Cancer Cell 2015, 28, 370-383)。

已發現活化第I類BRAF突變諸如V600E及/或V600K之人類癌症諸如黑色素瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、非小細胞肺癌、卵巢癌、腎細胞癌及其轉移性癌症、及原發性腦腫瘤。第I類突變諸如BRAF V600突變體作為非RAS依賴型活性單體傳訊。

第II類BRAF突變包括非V600突變，其透過二聚化活化MEK但不需要RAS(Yao, A., et al., Cancer Cell 2015, 28, 370-383)。這些第II類突變進行組成型、非RAS依賴型(RAS-independent)二聚化，而由於負回饋導致ERK活化增加與RAS活性降低。常見的第II類點突變包括G469A/V/R、K601E/N/T、及L597Q/V。非V600突變體對第I類BRAF抑制劑(諸如維羅非尼)具有抗性。在許多癌症

中亦已發現非V600 BRAF突變體，並且在某些腫瘤類型中比V600突變更普遍。在5至16%的黑色素瘤以及多種其他腫瘤類型中發現非V600 BRAF突變(Siroy AE, et al., J Invest Dermatol.2015;135：508-515；Dahlman KB, et al. Cancer Discov. 2012;2：791-797)。非小細胞肺癌中大約50至80%的BRAF突變及結腸直腸癌中大約22至30%編碼非V600突變(Jones JC, et al. J Clin Oncol. 2017;35：2624-2630；Paik PK, et al. J Clin Oncol.2011;29：2046-2051)。第II類BRAF突變諸如G469A、G469R、G469V、K601E、K601N、K601T、L597Q及L597V已在神經膠質瘤(Schreck, K.C. et al., Cancers(2019)11：1262)及其他腫瘤諸如乳癌中經識別、小細胞肺癌、胰腺癌、甲狀腺癌、前列腺癌、腺樣囊性癌、闌尾癌、小腸癌、頭頸鱗狀細胞癌及血管肉瘤(Sullivan, R.J., Cancer Discov February 1 2018(8)(2)184-195)。第II類BRAF突變亦已在轉移性癌症中經識別(Dagogo-Jack, I., Clin Cancer Res. Sept. 2018；Schirripa, M., Clin Cancer Res., May 2019；Menzer, C., J. Clin Oncol 2019, 37(33)：3142-3151)。

此外，BRAF框內(in-frame)缺失可作用為第II類突變。例如，在用BRAF V600抑制劑治療的患者中已觀察到後天抗性(acquired resistance)。後天抗性的機制包括交替剪接。BRAF之剪接變體編碼活性激酶，但缺乏完整的RAS結合域。已發現對維羅非尼具有抗性的細胞表現BRAF V600E之變體形式，該變體形式缺乏涵蓋RAS結合

域的外顯子，特別是缺乏外顯子4至10、外顯子4至8、外顯子2至8或外顯子2至10(Poulikakos, P.I, et al., Nature, 480(7377)：387-390。

目前，對於攜帶非V600 BRAF改變或BRAF抑制劑抗性突變的患者，尚無有效的靶向治療。

雖然BRAF V600突變的某些抑制劑會產生極佳的顱外反應，但在用BRAF抑制劑治療期間或之後，癌症仍可能發展腦轉移(Oliva I.C.G, et al., Annals of Oncology, 29：1509-1520(2018))。估計所有患有癌症的對象中有20%會發展腦轉移，大多數腦轉移發生在患有黑色素瘤、結腸直腸癌、肺癌、及腎細胞癌的對象中(Achrol A.S., et al., Nature Reviews(2019), 5：5, pp 1-26)。儘管這些是最有可能進行的類型，但任何類型的癌症都可能擴散到腦部。腦轉移的發展仍然是患有晚期癌症的對象總體癌症死亡率的實質性因素，因為儘管採用多元模式治療並在全身性療法中取得進展，其包括手術、放射療法、化學療法、免疫療法及/或靶向療法之組合，但預後仍然很差。

BRAF亦被識別為治療原發性腦腫瘤的潛在目標。Schindler等人(Acta Neuropathol 121(3)：397-405, 2011)藉由對1,320個中樞神經系統(CNS)腫瘤的分析以及Behling等人(Diagn Pathol 11(1)：55, 2016)分析了兒童及成人族群中之969例CNS腫瘤，已報導了BRAF-V600E突變在原發性腦腫瘤中的盛行率。這些研究與其他研究組合，記述各種癌症中BRAF-V600E突變的存在，包括乳突狀顱咽管瘤、多

形性黃色星形細胞瘤(PXA)、神經節膠質瘤、星形母細胞瘤、及其他者(Behling et al., Diagn Pathol 11(1)：55, 2016；Brastianos et al., Nat Genet 46(2)：161-165, 2014；Dougherty et al., Neuro Oncol 12(7)：621-630, 2010；Lehman et al., Neuro Oncol 19(1)：31-42, 2017；Mordechai et al., Pediatr Hematol Oncol 32(3)：207-211, 2015；Myung et al., Transl Oncol 5(6)：430-436, 2012；Schindler et al., Acta Neuropathol 121(3)：397-405, 2011)。

亦已描述具有BRAF融合蛋白的癌症，包括轉移性癌症(J.S. Ross, et al., Int. J. Cancer：138, 881-890(2016))。

血腦界面包含形成血腦障壁(blood-brain barrier, BBB)的腦微血管內皮及形成血腦脊髓液障壁(blood-CSF barrier, BCSFB)的脈絡叢上皮。血腦障壁(BBB)係高選擇性的物理、運輸及代謝障壁，其將CNS與血液分開。BBB可防止某些藥物進入腦組織且係將許多經周邊投予的藥劑輸送至CNS的限制因素。許多常用於治療癌症的藥物不能穿過BBB。這意味著藥物不能穿透大腦，因此無法有效殺滅大腦中的癌細胞。目前對於患有腦腫瘤之對象的治療包括手術切除、放射療法、及/或使用藥劑諸如替莫唑胺(temozolomide)及/或貝伐珠單抗(bevacizumab)之化學療法。然而，藉由手術治療腦癌並不總是可行的或所欲的，例如，腫瘤可能無法接近，或者對象可能無法承受神經外科手術的創傷。此外，已知放射療法及用細胞毒性藥劑治療具有非所欲副作用。例如，有越來越多的證據顯示，替

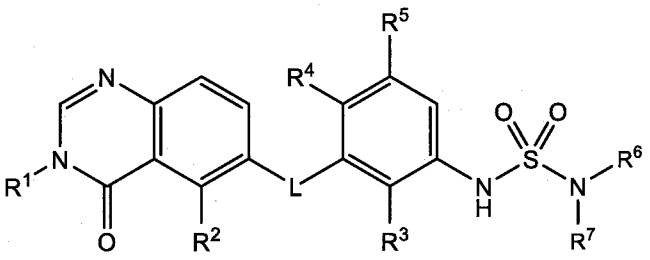
莫唑胺的使用本身可在大部分對象中誘發突變並惡化預後(B. E. Johnson et al., Science 343：189-193(2014))，而貝伐珠單抗標籤對胃腸道穿孔、手術及傷口癒合併發症、以及出血已有盒裝警告(boxed warning)。激酶抑制劑可用於治療許多周邊癌症(peripheral cancer)。然而，由於彼等之結構特性，許多激酶抑制劑諸如BRAF抑制劑(例如，維羅非尼(vemurafenib)及達拉菲尼(dabrafenib))係活性轉運蛋白(諸如P-糖蛋白(P-gp)或乳腺癌抗性蛋白(BCRP))的受質。例如，據報導達拉非尼的MDR1排出率為11.4，BCRP排出率為21.0，總腦與血漿比為0.023；並未記述游離腦與血漿比(Mittapalli, RK, et al., J Pharmacol.Exp Ther 344：655-664, 2013年3月)，且據報導維羅非尼的MDR1排出率為83，BCRP的排出率為495，且總腦與血漿比為0.004；並未記述游離腦與血漿比(Mittapalli, RK. et al., J Pharmacol.Exp Ther 342：33-40(2012年3月)。

鑑於P-gp及BCRP在血腦毛細血管內襯的內皮細胞中表現，BBB中P-gp及BCRP的活性在防止大多數激酶抑制劑分佈至腦實質(brain parenchyma)扮演關鍵角色。因此，激酶抑制劑通常不適合用於治療受BBB保護的腦部腫瘤或癌症。

因此，仍然需要治療帶有BRAF突變的腫瘤，其包括第I類及第II類突變，包括抗性突變。此外，對CNS腫瘤的治療，包括帶有BRAF突變(包括抗性突變)的CNS腫瘤，仍有未滿足的需求。

【發明內容】

因此，本文提供一種式I之化合物：



I

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L係NH或O；

R^1係C1-C6烷基、C1-C6氘烷基、C1-C6氟烷基、C3-C6環烷基、(C3-C6環烷基)CH_2-、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、Ar^1、Ar^1CH_2-、$hetAr^1$或$hetCyc^1$；

Ar^1係苯基，其隨意地經1、2、3、4或5個獨立地選自鹵素及C1-C3烷基的取代基取代；

$hetAr^1$係具有1或2個環氮原子且隨意地經1、2或3個獨立地選自鹵素及C1-C3烷基的取代基取代之5至6員雜芳環；

$hetCyc^1$係具有環氧原子之4至6員飽和單環雜環；

R^2係-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH{=}CH_2$、F、Cl、Br或CN；

R^3係F或Cl；

R^4係H或F；

R^5係H、F或Cl；

R^6係C1-C6烷基，且

R^7係C1-C6烷基、$hetCyc^2$或C3-C6環烷基，

或R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成飽和環系統，該飽和環系統係選自(i)4至6員單環，其隨意地具有為O之第二個環雜原子，其中該環隨意地經1或2個獨立地選自F、-OH、$-OCH_3$、$-OCHF_2$、$-OCD_3$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OCH_2F$、$-CH_2OCHF_2$、$-CH_2OCF_3$、$-OCF_3$、$-OCH_2CH_3$、及CN的取代基取代，(ii)6至7員稠合雙環，其隨意地經1或2個獨立地選自F及$-CH_3$的取代基取代，(iii)6至7員橋接環，及(iv)6至8員螺環；及

$hetCyc^2$係具有1或2個獨立地選自N及O的環雜原子之5至6員飽和單環雜環；

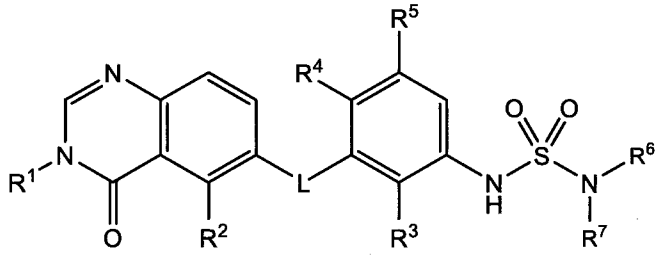
先決條件為該化合物不是：

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺、

(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺、或

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-N-乙基-N-甲基胺基-1-磺醯胺。

本文亦提供一種式I-A之化合物：



I-A

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L係NH或O；

R^1係C1-C6烷基、C1-C6氘烷基、C1-C6氟烷基、C3-C6環烷基、(C3-C6環烷基)CH_2-、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、Ar^1、Ar^1CH_2-、$hetAr^1$或$hetCyc^1$；

Ar^1係苯基，其隨意地經1、2、3、4或5個獨立地選自鹵素及C1-C3烷基的取代基取代；

$hetAr^1$係具有1或2個環氮原子且隨意地經1、2或3個獨立地選自鹵素及C1-C3烷基的取代基取代之5至6員雜芳環；

$hetCyc^1$係具有環氧原子之4至6員飽和單環雜環；

R^2係-CH_3、-CH_2CH_3、-CH=CH_2、F、Cl、Br或CN；

R^3係F或Cl；

R^4係H或F；

R^5係H、F或Cl；

R^6係C1-C6烷基，且

R^7係C1-C6烷基、$hetCyc^2$或C3-C6環烷基，

或R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成飽和環系統，該飽和環系統係選自(i)4至6員單環，其隨意地具有為O之第二個環雜原子，其中該環隨意地經1或2個獨立地選自F、-OH、-OCH_3、-OCF_2H、-OCD_3、-CH_3及-CH_2CH_3的取代基取代，(ii)6至7員稠合雙環，其隨意地經1或2個獨立地選自F及-CH_3的取代基取代，(iii)6至7員橋接環，及(iv)7員螺環；及

$hetCyc^2$係具有1或2個獨立地選自N及O的環雜原子之5至6員飽和單環雜環；

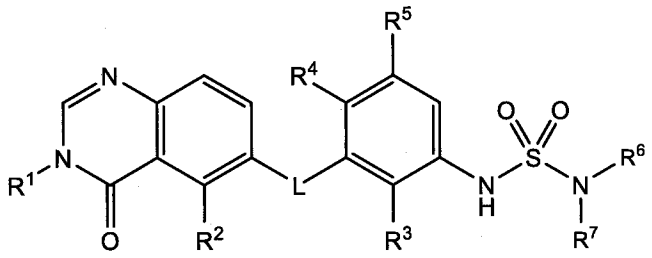
先決條件為該化合物不是：

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺、

(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺、或

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-N-乙基-N-甲基胺基-1-磺醯胺。

本文亦提供一種式II之化合物：



II

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L係NH或O；

R^1係C1-C6烷基或C1-C6氟烷基；

R^2係$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH=CH_2$、F、Cl、Br或CN；

R^3係F或Cl；

R^4係H或F；

R^5係H、F或Cl；

R^6係C1-C6烷基，且

R^7係C1-C6烷基、$hetCyc^2$或C3-C6環烷基，

或R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成飽和環系統，該飽和環系統係選自(i)4至6員單環，其隨意地具有為O之第二個環雜原子，其中該環隨意經1或2個獨立地選自F、-OH、$-OCH_3$、$-OCHF_2$、$-OCD_3$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OCH_2F$、$-CH_2OCHF_2$、$-CH_2OCF_3$、$-OCF_3$、$-OCH_2CH_3$、及CN的取代基取代，(ii)6至7員稠合雙環，其隨意地經1或2個獨立地選自F及$-CH_3$的取代基取代，(iii)6至7員橋接環，及(iv)6至8員螺環；及

$hetCyc^2$係具有1或2個獨立地選自N及O的環雜原子之5至6員飽和單環雜環；

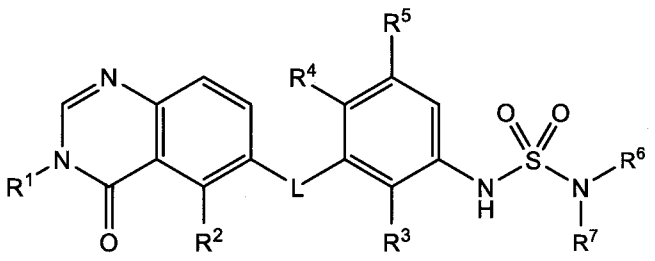
先決條件為該化合物不是：

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺、

(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺、或

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-N-乙基-N-甲基胺基-1-磺醯胺。

本文亦提供一種式III之化合物：



III

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L係NH或O；

R^1係C1-C6烷基、C1-C6氘烷基、C1-C6氟烷基、C3-C6環烷基、(C3-C6環烷基)CH_2-、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、Ar^1、Ar^1CH_2-、$hetAr^1$或$hetCyc^1$；

Ar^1係苯基，其隨意地經1、2、3、4或5個獨立地選自鹵素及C1-C3烷基的取代基取代；

$hetAr^1$係具有1或2個環氮原子且隨意地經1、2或3個獨立地選自鹵素及C1-C3烷基的取代基取代之5至6員雜芳環；

$hetCyc^1$係具有環氧原子之4至6員飽和單環雜環；

R^2係-CH_2CH_3、-CH=CH_2、F、Cl、Br或CN；

R^3係F或Cl；

R^4係H或F；

R^5係H、F或Cl；

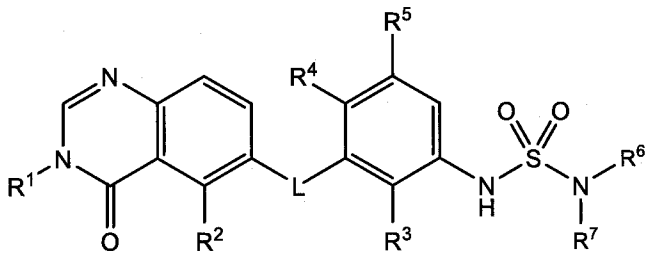
R^6係C1-C6烷基，且

R^7係C1-C6烷基、$hetCyc^2$或C3-C6環烷基，

或R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成飽和環系統，該飽和環系統係選自(i)4至6員單環，其隨意地具有為O之第二個環雜原子，其中該環隨意地經1或2個獨立地選自F、-OH、-OCH_3、-$OCHF_2$、-OCD_3、-CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2OCH_3、-CH_2OCH_2F、-CH_2OCHF_2、-CH_2OCF_3、-OCF_3、-OCH_2CH_3、及CN的取代基取代，(ii)6至7員稠合雙環，其隨意地經1或2個獨立地選自F及-CH_3的取代基取代，(iii)6至7員橋接環，及(iv)6至8員螺環；及

hetCyc^{2}係具有1或2個獨立地選自N及O的環雜原子之5至6員飽和單環雜環。

本文亦提供一種式IV之化合物：



IV

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L係NH或O；

R^{1}係C1-C6烷基、C1-C6氘烷基、C1-C6氟烷基、C3-C6環烷基、(C3-C6環烷基)CH_2-、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、Ar^1、Ar^1CH_2-、$hetAr^1$或$hetCyc^1$；

Ar^1係苯基，其隨意地經1、2、3、4或5個獨立地選自鹵素及C1-C3烷基的取代基取代；

$hetAr^1$係具有1或2個環氮原子且隨意地經1、2或3個獨立地選自鹵素及C1-C3烷基的取代基取代之5至6員雜芳環；

$hetCyc^1$係具有環氧原子之4至6員飽和單環雜環；

R^{2}係-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH=CH_2$、F、Cl、Br或CN；

R^{3}係F或Cl；

R^{4}係H或F；

R^{5}係H、F或Cl；

R^6係C1-C6烷基，且

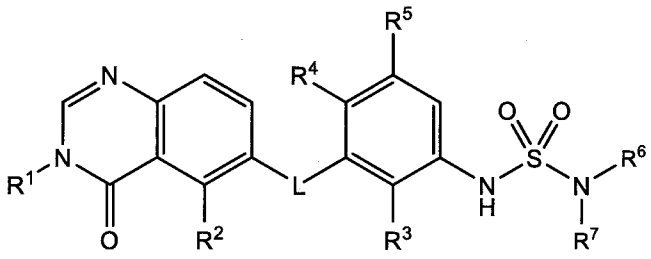
R^7係C1-C6烷基、$hetCyc^2$或C3-C6環烷基，

或R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成飽和環系統，該飽和環系統係選自(i)4至6員單環，其隨意地具有為O之第二個環雜原子，其中該環隨意地經1或2個獨立地選自F、-OH、$-OCH_3$、$-OCHF_2$、$-OCD_3$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OCH_2F$、$-CH_2OCHF_2$、$-CH_2OCF_3$、$-OCF_3$、$-OCH_2CH_3$、及CN的取代基取代，(ii)6至7員稠合雙環，其隨意地經1或2個獨立地選自F及$-CH_3$的取代基取代，(iii)6至7員橋接環，及(iv)6至8員螺環；及

$hetCyc^2$係具有1或2個獨立地選自N及O的環雜原子之5至6員飽和單環雜環；

其中當R^1係甲基，L係NH，R^3係Cl，R^4係F，R^5係H，及R^6係甲基且R^7係乙基，或R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成吡咯啶基或3-氟吡咯啶基時，則R^2係$-CH_2CH_3$、$-CH=CH_2$、F、Cl、Br或CN。

本文亦提供一種式V之化合物：



V

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L係NH；

R^1係C1-C6烷基；

R^2係F或Cl；

R^3係Cl；

R^4係F；

R^5係H；

R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成飽和環系統，該飽和環系統係選自(i)4至6員單環，其隨意地具有為O之第二個環雜原子，其中該環隨意地經1或2個獨立地選自F、-OH、$-OCH_3$、$-OCHF_2$、$-OCD_3$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OCH_2F$、$-CH_2OCHF_2$、$-CH_2OCF_3$、$-OCF_3$、$-OCH_2CH_3$、及CN的取代基取代，及(iii)6至7員橋接環。

本文亦提供一種醫藥組成物，其包含式I、式I-A、式II、式III、式IV或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、及一或多種醫藥上可接受之載劑。

本文亦提供一種在需要這種治療之對象中治療BRAF相關腫瘤之方法，該方法包含向該對象投予治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。本發明之化合物可作為單一藥劑投予或可與其他抗癌療法諸如一或多種獨立地選自一或多種抗癌劑及/或手術及/或放射療法的額外抗癌療法組合投予。

本文亦提供一種在需要這種治療之對象中抑制與BRAF相關腫瘤相關的轉移之方法，該方法包含向該對象投予治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式

V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

本文亦提供一種體外或體內抑制BRAF激酶活性之方法，該方法包含使細胞與治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽接觸。

本文亦提供一種體外或體內抑制細胞增生之方法，該方法包含使細胞與治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽接觸。

本文亦提供用於療法之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

本文亦提供用於治療腫瘤之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

本文亦提供用於抑制與BRAF相關腫瘤相關的轉移之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

本文亦提供用於抑制BRAF激酶活性之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

本文亦提供用於治療BRAF相關疾病或病症(例如，BRAF相關之腫瘤)之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

本文亦提供一種式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽之用途，如本文所

定義，用於製造用於治療BRAF相關腫瘤(例如，BRAF相關惡性腫瘤或BRAF相關良性腫瘤)的藥物。

本文亦提供一種式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽之用途，如本文所定義，在用於製造抑制與BRAF相關腫瘤相關之轉移的藥物。

本文亦提供一種式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽之用途，如本文所定義，在用於製造抑制BRAF激酶活性的藥物。

本文亦提供一種式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽之用途，如本文所定義，用於製造用於治療BRAF相關疾病或病症的藥物。

本文亦提供一種在有需要之對象中治療BRAF相關腫瘤之方法，該方法包含(a)判定腫瘤與BRAF突變有關；及(b)向該對象投予治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或其醫藥組成物。

本文亦提供一種用於在有需要之對象中治療BRAF相關腫瘤之醫藥組合，其包含(a)式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，及(b)額外的抗癌劑，其中式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、及額外的抗癌劑係調配為個別的組成物或劑量，供分開使用或依序使用以治療BRAF相關腫瘤，其中式I、式I-A、式II、式III、式IV、

或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、及額外的抗癌劑的量係一起有效於治療BRAF相關腫瘤。本文亦提供這種組合用於治療BRAF相關腫瘤之用途。本文亦提供一種商業包裝或產品，其包含這種組合作為在有需要的對象中分開或依序使用以治療BRAF相關腫瘤之組合製劑。

本文亦提供治療患有BRAF相關腫瘤的對象之方法，其包括在投予另一種抗癌療法(例如，手術、放射療法及/或另一種抗癌藥物)之前、期間或之後，投予式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

本文亦提供製備式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽之方法。

本文亦提供用於治療腫瘤之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其係藉由製備如本文所定義之化合物之方法獲得。

除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學用語具有與本發明所屬之技術領域中具有通常知識者所共同理解的相同含義。本文描述用於本發明之方法及材料；亦可使用所屬技術領域中已知的其他合適的方法及材料。材料、方法、及實例僅係說明性的而非旨在限制。本文所提及之所有出版物、專利申請案、專利、序列、資料庫條目、及其他參考文獻均以全文引用方式併入本文中。如有衝突，則以本說明書(包括定義)為準。

本發明之其他特徵及優點將從以下詳細描述及圖式、

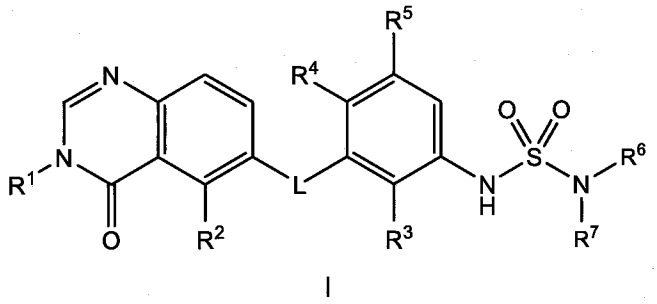
以及申請專利範圍中顯而易見。

【圖式簡單說明】

[圖1]繪示結晶形式之(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺形式A之X射線粉末繞射(XRPD)圖。

【實施方式】

本文提供一種式I之化合物：



I

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L係NH或O；

R^1係C1-C6烷基、C1-C6氘烷基、C1-C6氟烷基、C3-C6環烷基、(C3-C6環烷基)CH_2-、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、Ar^1、Ar^1CH_2-、$hetAr^1$或$hetCyc^1$；

Ar^1係苯基，其隨意地經1、2、3、4或5個獨立地選自鹵素及C1-C3烷基的取代基取代；

$hetAr^1$係具有1或2個環氮原子且隨意地經1、2或3個獨立地選自鹵素及C1-C3烷基的取代基取代之5至6員雜芳環；

$hetCyc^1$係具有環氧原子之4至6員飽和單環雜環；

R^2係-CH_3、-CH_2CH_3、-CH=CH_2、F、Cl、Br或CN；

R^3係F或Cl；

R^4係H或F；

R^5係H、F或Cl；

R^6係C1-C6烷基，且

R^7係C1-C6烷基、$hetCyc^2$或C3-C6環烷基，

或R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成飽和環系統，該飽和環系統係選自(i)4至6員單環，其隨意地具有為O之第二個環雜原子，其中該環隨意地經1或2個獨立地選自F、-OH、-OCH_3、-OCF_2H、-OCD_3、-CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2OCH_3、-CH_2OCH_2F、-CH_2OCHF_2、-CH_2OCF_3、-OCF_3、-OCH_2CH_3、及CN的取代基取代，(ii)6至7員稠合雙環，其隨意地經1或2個獨立地選自F及-CH_3的取代基取代，(iii)6至7員橋接環，及(iv)6至8員螺環；及

$hetCyc^2$係具有1或2個獨立地選自N及O的環雜原子之5至6員飽和單環雜環；

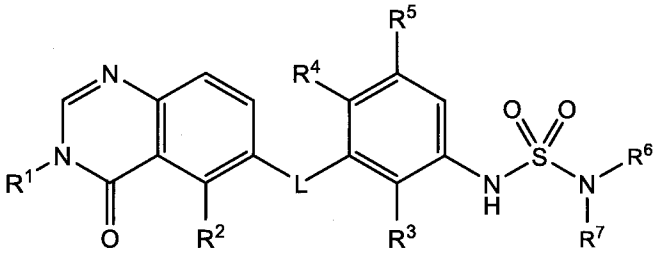
先決條件為該化合物不是：

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺、

(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺、或

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-N-乙基-N-甲基胺基-1-磺醯胺。

在一個實施例中，本文提供一種式I-A之化合物：



I-A

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L係NH或O；

R^1係C1-C6烷基、C1-C6氘烷基、C1-C6氟烷基、C3-C6環烷基、(C3-C6環烷基)CH_2-、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、Ar^1、Ar^1CH_2-、$hetAr^1$或$hetCyc^1$；

Ar^1係苯基，其隨意地經1、2、3、4或5個獨立地選自鹵素及C1-C3烷基的取代基取代；

$hetAr^1$係具有1或2個環氮原子且隨意地經1、2或3個獨立地選自鹵素及C1-C3烷基的取代基取代之5至6員雜芳環；

$hetCyc^1$係具有環氧原子之4至6員飽和單環雜環；

R^2係-CH_3、-CH_2CH_3、-CH=CH_2、F、Cl、Br或CN；

R^3係F或Cl；

R^4係H或F；

R^5係H、F或Cl；

R^6係C1-C6烷基，且

R^7係C1-C6烷基、$hetCyc^2$或C3-C6環烷基，

或R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成飽和環系統，該飽和環系統係選自(i)4至6員單環，其隨意地具有為O之第二個環雜原子，其中該環隨意地經1或2個獨立地選自F、-OH、$-OCH_3$、$-OCF_2H$、$-OCD_3$、$-CH_3$及$-CH_2CH_3$的取代基取代，(ii)6至7員稠合雙環，其隨意地經1或2個獨立地選自F及$-CH_3$的取代基取代，(iii)6至7員橋接環，及(iv)7員螺環；及

$hetCyc^2$係具有1或2個獨立地選自N及O的環雜原子之5至6員飽和單環雜環；

先決條件為該化合物不是：

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺、

(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺、或

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-N-乙基-N-甲基胺基-1-磺醯胺。

對於本文中所採用的複雜化學名稱，取代基一般係命名在其所附接的基團之前。例如，甲氧基乙基包含具有甲氧基取代基之乙基主鏈。

用語「鹵素」意指-F(在本文中有時稱為「氟基(fluoro)」或「氟基團(fluoros)」)、-Cl、-Br、及-I。

如本文所使用，用語「C1-C3烷基」及「C1-C6烷基」分別係指具有1至3個或1至6個碳原子之飽和直鏈或支鏈單價烴基。烷基之實例包括但不限於甲基、乙基、1-丙

基、異丙基、1-丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、2-甲基-2-丙基、戊基、新戊基、及己基。

如本文所使用之用語「C1-C6氟烷基」係指如本文所定義之C1-C6烷基，其中一至三個氫原子分別經一至三個氟原子置換。實例包括但不限於氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、及2,2,2-三氟乙基。

如本文所使用之用語「C1-C6氘烷基」係指如本文所定義之C1-C6烷基，其係經一至六個氘原子取代。實例包括但不限於-CD_3。

用語「C3-C6環烷基」意指具有3至6個環碳原子之飽和碳環，例如，環丙基、環丁基、環戊基、或環己基。

如本文所使用之用語「C1-C6烷氧基」係指具有一至六個碳原子之飽和直鏈或支鏈單價烷氧基，其中該基團係在氧原子上。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、及異丙氧基。

如本文所使用之用語「(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基」係指如本文所定義之C1-C6烷基，其中碳原子之一者係經C1-C6烷氧基取代。(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基之實例包括甲氧基甲基(CH_3OCH_2-)及甲氧基乙基($CH_3OCH_2CH_2$-)。

如本文所使用之用語「雜芳基」係指含有至少一個雜原子作為芳環的一部分之芳族分子。

如本文所使用之用語「雜環」係指其中一或多個環亞甲基(-CH2-)已用雜原子取代之飽和環烷基。例如，本文中所使用之用語「$hetCyc^1$」係指飽和4至6員單環環烷基

環，其中亞甲基之一者已經-O-置換，且本文中所使用之用語「$hetCyc^2$」係指5至6員飽和單環環烷基環，其中亞甲基之一或二者已經獨立地選自-O-及-N-之基團置換，先決條件為該環不含有兩個相鄰的環雜原子。

貫穿本揭露內容，應當理解，隨意的取代基之數目及性質將限於此類取代具有化學意義的程度。

如本文所使用之用語「化合物」意指包括所述結構之所有立體異構物、幾何異構物、互變異構物、及同位素。除非另有指明，否則本文中藉由名稱或結構識別為一種特定互變異構形式之化合物旨在包括其他互變異構形式。

在式I之一個實施例中，L係NH。

在式I之一個實施例中，L係O。

在式I之一個實施例中，R^1係C1-C6烷基。非限制性實例包括甲基、乙基及異丙基。在式I之一個實施例中，R^1係甲基。

在式I之一個實施例中，R^1係C1-C6氘烷基。非限制性實例包括-CD_3。

在式I之一個實施例中，R^1係C1-C6氟烷基。在式I之一個實施例中，R^1係氟甲基。

在式I之一個實施例中，R^1係C3-C6環烷基。非限制性實例包括環丙基、環丁基及環戊基。

在式I之一個實施例中，R^1係(C3-C6環烷基)CH_2-。非限制性實例包括環丙基甲基。

在式I之一個實施例中，R^1係(C1-C6烷氧基)C1-C6烷

基-。非限制性實例包括甲氧基乙基。

在式I之一個實施例中，R^1係Ar^1。在一個實施例中，Ar^1係苯基，其隨意地經1、2或3個獨立地選自鹵素及C1-C3烷基的取代基取代。Ar^1之非限制性實例係苯基。

在式I之一個實施例中，R^1係Ar^1CH_2-。在一個實施例中，該Ar^1部分係隨意地經1或2個獨立地選自鹵素及C1-C3烷基的取代基取代。Ar^1CH_2-之非限制性實例係苄基(-$CH_2C_6H_5$)。

在式I之一個實施例中，R^1係$hetAr^1$。在一個實施例中，$hetAr^1$係具有1或2個環氮原子且隨意地經1或2個獨立地選自鹵素及C1-C3烷基的取代基取代之5至6員雜芳環。在一個實施例中，$hetAr^1$係未經取代。非限制性實例係吡啶基。

在式I之一個實施例中，R^1係$hetCyc^1$。非限制性實例包括四氫呋喃基。

在式I之一個實施例中，R^2係-CH_3。

在式I之一個實施例中，R^2係-CH_2CH_3。

在式I之一個實施例中，R^2係-$CH=CH_2$。

在式I之一個實施例中，R^2係F。

在式I之一個實施例中，R^2係Cl。

在式I之一個實施例中，R^2係Br。

在式I之一個實施例中，R^2係CN。

在式I之一個實施例中，R^2係-CH_3、F或Cl。

在式I之一個實施例中，R^2係F或Cl。

在式I之一個實施例中，R^3係F。

在式I之一個實施例中，R^3係Cl。

在式I之一個實施例中，R^4係H。

在式I之一個實施例中，R^4係F。

在式I之一個實施例中，R^5係H。

在式I之一個實施例中，R^5係F。

在式I之一個實施例中，R^5係Cl。

在式I之一個實施例中，R^6係C1-C6烷基且R^7係C1-C6烷基、$hetCyc^2$或C3-C6環烷基。

在式I之一個實施例中，R^6係甲基或乙基。

在式I之一個實施例中，R^7係C1-C6烷基。在一個實施例中，R^7係甲基。

在式I之一個實施例中，R^7係$hetCyc^2$。在一個實施例中，R^7係四氫呋喃基。

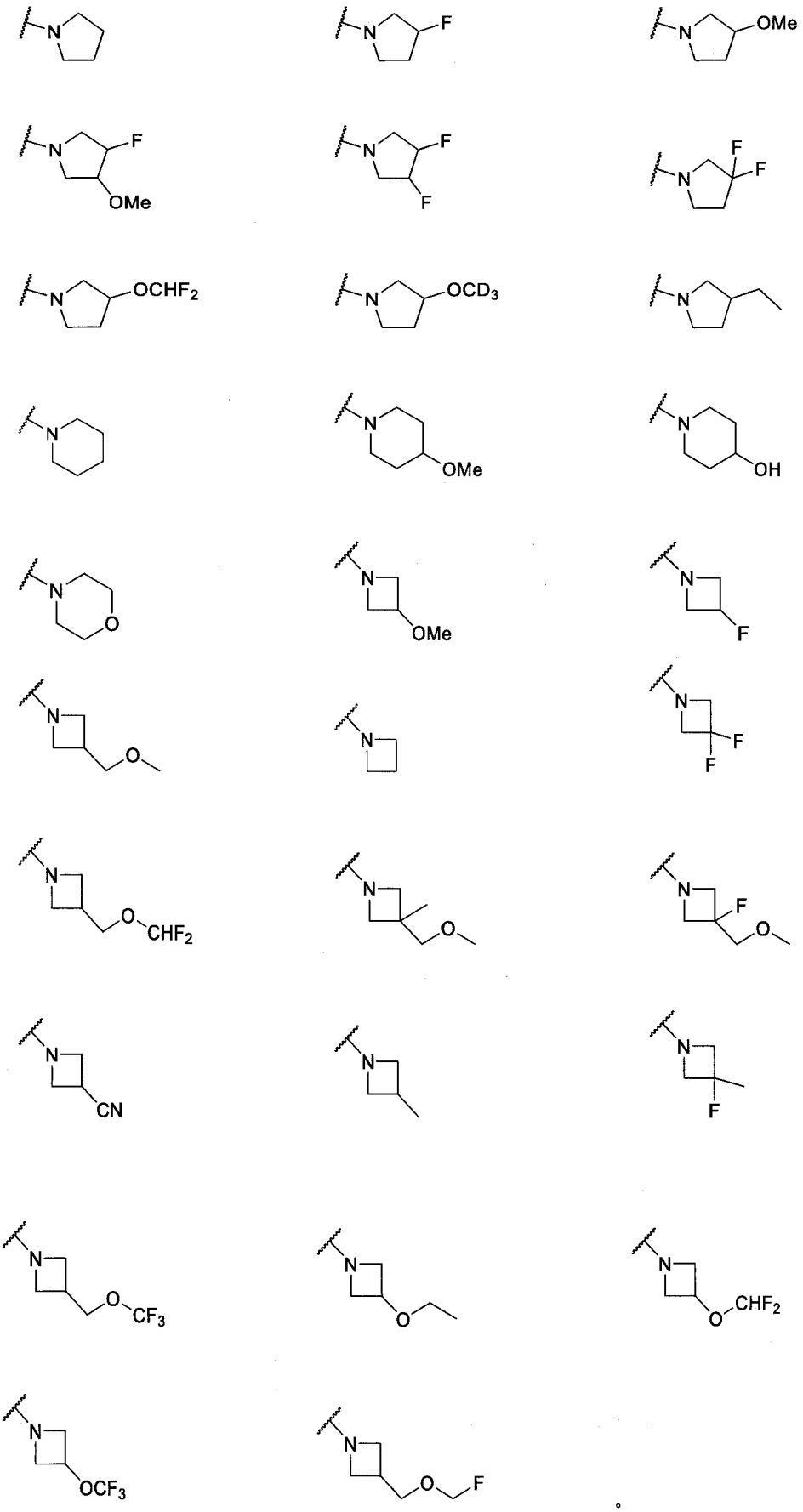
在式I之一個實施例中，R^7係C3-C6環烷基。在一個實施例中，R^7係環丙基或環丁基。

在式I之一個實施例中，R^6係甲基或乙基且R^7係甲基、四氫呋喃基、環丙基或環丁基。

在式I之一個實施例中，R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成飽和環系統，該飽和環系統係選自(i)4至6員單環，其隨意地具有為O之第二個環雜原子，其中該環隨意地經1或2個獨立地選自F、-OH、$-OCH_3$、$-OCHF_2H$、$-OCD_3$、$-CH_3$及$-CH_2CH_3$的取代基取代，(ii)6至7員稠合雙環，其隨意地經1或2個獨立地選自F及$-CH_3$的取代基取

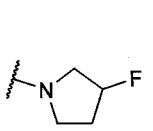
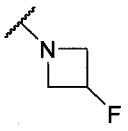
代，(iii)6至7員橋接環，及(iv)6-8員螺環。

在式I之一個實施例中，R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成4至6員單環，其隨意地具有為O之第二個環雜原子，其中該環隨意地經1或2個獨立地選自F、-OH、$-OCH_3$、$-OCF_2H$、$-OCD_3$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OCH_2F$、$-CH_2OCHF_2$、$-CH_2OCF_3$、$-OCF_3$、$-OCH_2CH_3$、及CN的取代基取代。非限制性實例包括結構：

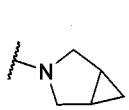
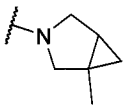
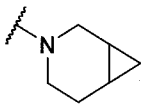
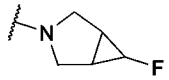
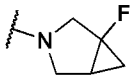
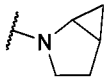


在式I之一個實施例中，R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成4至6員單環，其中該環經選自F、-OH、$-OCH_3$、$-OCHF_2$、$-OCD_3$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OCH_2F$、$-CH_2OCHF_2$、$-CH_2OCF_3$、$-OCF_3$、$-OCH_2CH_3$、及CN的取代基取代。

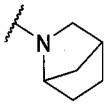
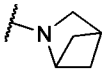
在式I之一個實施例中，R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成經F取代之飽和4至6員單環。實例包括結構：



。

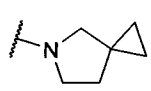
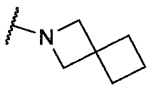
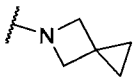
在式I之一個實施例中，R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成隨意地經1或2個獨立地選自F及$-CH_3$的取代基取代之6至7員稠合雙環。非限制性實例包括結構：







。

在式I之一個實施例中，R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成6至7員橋接環。非限制性實例包括結構：

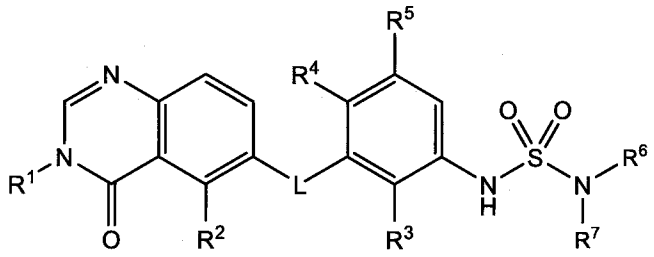


。

在式I之一個實施例中，R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成6至8員螺環。非限制性實例包括結構：




。

式I之前述實施例中之任一者可彼此組合。

在一個實施例中，本文提供一種式II之化合物：



II

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L係NH或O；

R^1係C1-C6烷基或C1-C6氟烷基；

R^2係$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH=CH_2$、F、Cl、Br或CN；

R^3係F或Cl；

R^4係H或F；

R^5係H、F或Cl；

R^6係C1-C6烷基，且

R^7係C1-C6烷基、$hetCyc^2$或C3-C6環烷基，

或R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成飽和環系統，該飽和環系統係選自(i)4至6員單環，其隨意地具有為O之第二個環雜原子，其中該環隨意經1或2個獨立地選自F、$-OH$、$-OCH_3$、$-OCHF_2$、$-OCD_3$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OCH_2F$、$-CH_2OCHF_2$、$-CH_2OCF_3$、$-OCF_3$、$-OCH_2CH_3$、及CN的取代基取代，(ii)6至7員稠合

雙環，其隨意地經1或2個獨立地選自F及-CH_3的取代基取代，(iii)6至7員橋接環，及(iv)6至8員螺環；及

$hetCyc^2$係具有1或2個獨立地選自N及O的環雜原子之5至6員飽和單環雜環；

先決條件為該化合物不是：N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺、

(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺、或

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-N-乙基-N-甲基胺基-1-磺醯胺。

在式II之一個實施例中，L係NH。

在式II之一個實施例中，L係O。

在式II之一個實施例中，R^1係C1-C6烷基。非限制性實例包括甲基、乙基及異丙基。在式II之一個實施例中，R^1係甲基。

在式II之一個實施例中，R^1係C1-C6氟烷基。在式II之一個實施例中，R^1係氟甲基。

在式II之一個實施例中，R^2係-CH_3。

在式II之一個實施例中，R^2係-CH_2CH_3。

在式II之一個實施例中，R^2係-$CH{=}CH_2$。

在式II之一個實施例中，R^2係F。

在式II之一個實施例中，R^2係Cl。

在式II之一個實施例中，R^2係Br。

在式II之一個實施例中，R^2係CN。

在式II之一個實施例中，R^2係-CH_3、F或Cl。

在式II之一個實施例中，R^2係F或Cl。

在式II之一個實施例中，R^3係F。

在式II之一個實施例中，R^3係Cl。

在式II之一個實施例中，R^4係H。

在式II之一個實施例中，R^4係F。

在式II之一個實施例中，R^5係H。

在式II之一個實施例中，R^5係F。

在式II之一個實施例中，R^5係Cl。

在式II之一個實施例中，R^6係C1-C6烷基且R^7係C1-C6烷基、$hetCyc^2$或C3-C6環烷基。

在式II之一個實施例中，R^6係甲基或乙基。

在式II之一個實施例中，R^7係C1-C6烷基。在一個實施例中，R^7係甲基。

在式II之一個實施例中，R^7係$hetCyc^2$。在一個實施例中，R^7係四氫呋喃基。

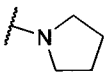
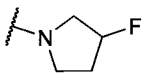
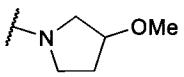
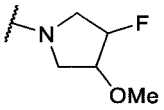
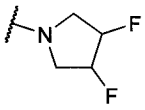
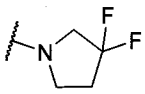
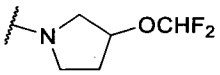
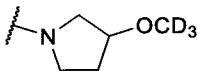
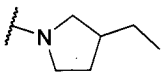
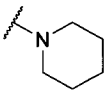
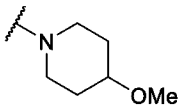
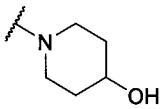
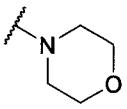
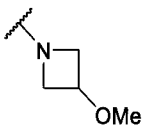
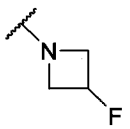
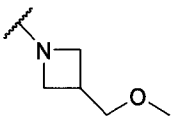
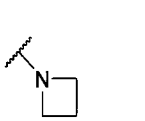
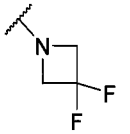
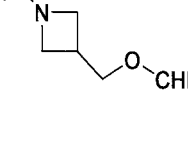
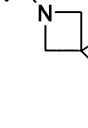
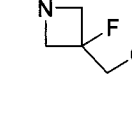
在式II之一個實施例中，R^7係C3-C6環烷基。在一個實施例中，R^7係環丙基或環丁基。

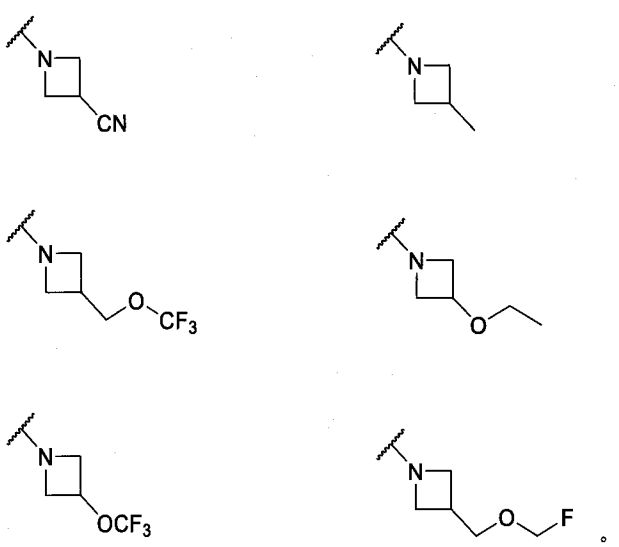
在式II之一個實施例中，R^6係甲基或乙基且R^7係甲基、四氫呋喃基、環丙基或環丁基。

在式II之一個實施例中，R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成飽和環系統，該飽和環系統係選自(i)4至6員單環，其隨意地具有為O之第二個環雜原子，其中該環隨意

地經1或2個獨立地選自F、-OH、$-OCH_3$、$-OCHF_2H$、$-OCD_3$、$-CH_3$及$-CH_2CH_3$的取代基取代，(ii)6至7員稠合雙環，其隨意地經1或2個獨立地選自F及$-CH_3$的取代基取代，(iii)6至7員橋接環，及(iv)6-8員螺環。

在式II之一個實施例中，R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成4至6員單環，其隨意地具有為O之第二個環雜原子，其中該環隨意地經1或2個獨立地選自F、-OH、$-OCH_3$、$-OCF_2H$、$-OCD_3$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OCH_2F$、$-CH_2OCHF_2$、$-CH_2OCF_3$、$-OCF_3$、$-OCH_2CH_3$、及CN的取代基取代。非限制性實例包括結構：

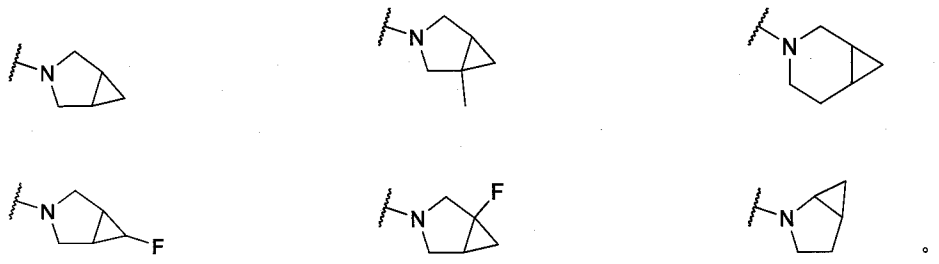
























在式II之一個實施例中，R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成隨意地經F取代之飽和4至6員單環。實例包括結構：

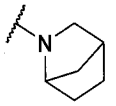
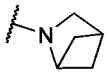


在式II之一個實施例中，R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成隨意地經1或2個獨立地選自F及-CH_3的取代基取代之6至7員稠合雙環。非限制性實例包括結構：

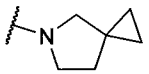
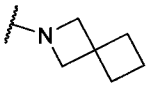
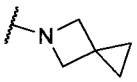


在式II之一個實施例中，R^6及R^7與彼等所附接之氮原

子一起形成6至7員橋接環。非限制性實例包括結構：

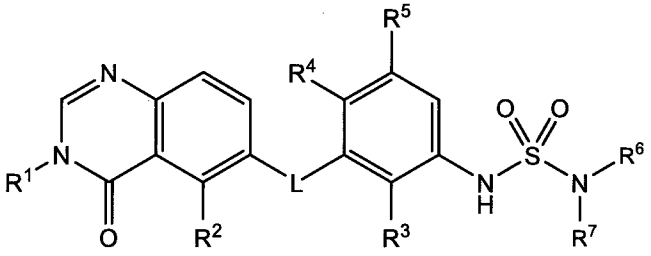


。

在式II之一個實施例中，R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成6至8員螺環。非限制性實例包括結構：




。

式II之前述實施例中之任一者可彼此組合。

在一個實施例中，本文提供一種式III之化合物：



III

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L係NH或O；

R^1係C1-C6烷基、C1-C6氘烷基、C1-C6氟烷基、C3-C6環烷基、(C3-C6環烷基)CH_2-、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、Ar^1、Ar^1CH_2-、$hetAr^1$或$hetCyc^1$；

Ar^1係苯基，其隨意地經1、2、3、4或5個獨立地選自鹵素及C1-C3烷基的取代基取代；

$hetAr^1$係具有1或2個環氮原子且隨意地經1、2或3個獨立地選自鹵素及C1-C3烷基的取代基取代之5至6員雜芳環；

$hetCyc^1$係具有環氧原子之4至6員飽和單環雜環；

R^2係$-CH_2CH_3$、$-CH=CH_2$、F、Cl、Br或CN；

R^3係F或Cl；

R^4係H或F；

R^5係H、F或Cl；

R^6係C1-C6烷基，及

R^7係C1-C6烷基、$hetCyc^2$或C3-C6環烷基，

或R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成飽和環系統，該飽和環系統係選自(i)4至6員單環，其隨意地具有為O之第二個環雜原子，其中該環隨意地經1或2個獨立地選自F、$-OH$、$-OCH_3$、$-OCHF_2$、$-OCD_3$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OCH_2F$、$-CH_2OCHF_2$、$-CH_2OCF_3$、$-OCF_3$、$-OCH_2CH_3$、及CN的取代基取代，(ii)6至7員稠合雙環，其隨意地經1或2個獨立地選自F及$-CH_3$的取代基取代，(iii)6至7員橋接環，及(iv)6至8員螺環；及

$hetCyc^2$係具有1或2個獨立地選自N及O的環雜原子之5至6員飽和單環雜環。

在式III之一個實施例中，L係NH。

在式III之一個實施例中，L係O。

在式III之一個實施例中，R^1係C1-C6烷基或C1-C6氟烷基。

在式III之一個實施例中，R^1係C1-C6烷基。非限制性實例包括甲基、乙基及異丙基。在式III之一個實施例中，R^1係甲基。

在式III之一個實施例中，R^1係C1-C6氟烷基。在式III之一個實施例中，R^1係氟甲基。

在式III之一個實施例中，R^2係-CH=CH_2。

在式III之一個實施例中，R^2係F。

在式III之一個實施例中，R^2係Cl。

在式III之一個實施例中，R^2係Br。

在式III之一個實施例中，R^2係CN。

在式III之一個實施例中，R^2係F或Cl。

在式III之一個實施例中，R^3係F。

在式III之一個實施例中，R^3係Cl。

在式III之一個實施例中，R^4係H。

在式III之一個實施例中，R^4係F。

在式III之一個實施例中，R^5係H。

在式III之一個實施例中，R^5係F。

在式III之一個實施例中，R^5係Cl。

在式III之一個實施例中，R^6係C1-C6烷基且R^7係C1-C6烷基、$hetCyc^2$或C3-C6環烷基。

在式III之一個實施例中，R^6係甲基或乙基。

在式III之一個實施例中，R^7係C1-C6烷基。在一個實施例中，R^7係甲基。

在式III之一個實施例中，R^7係$hetCyc^2$。在一個實施

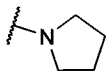
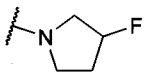
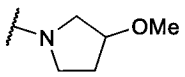
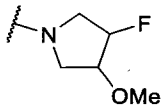
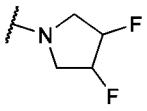
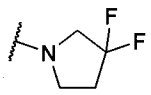
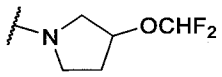
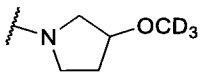
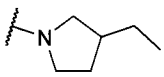
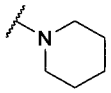
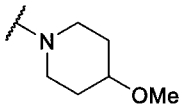
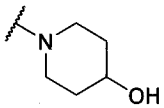
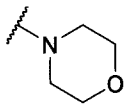
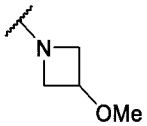
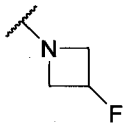
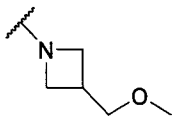
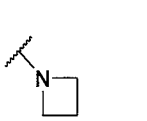
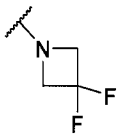
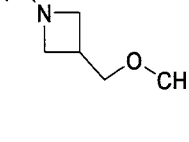
例中，R^7係四氫呋喃基。

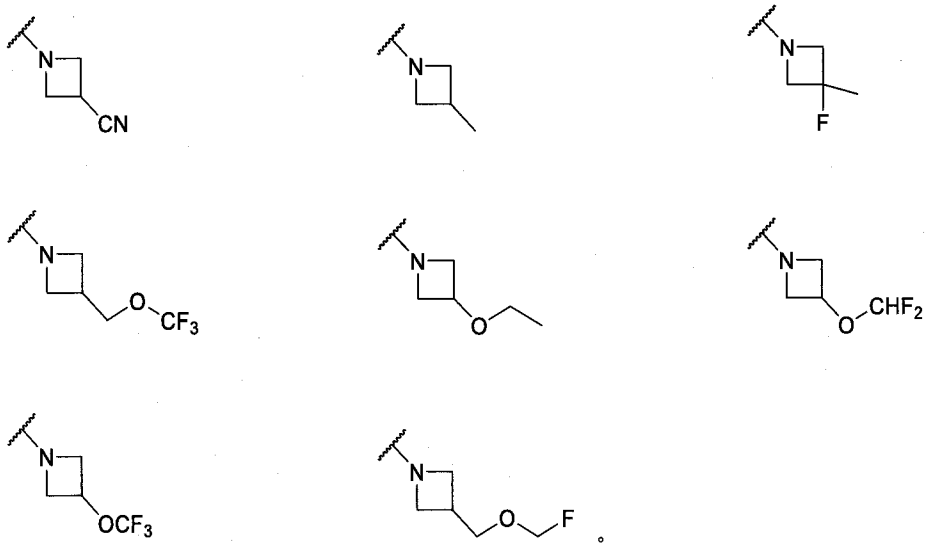
在式III之一個實施例中，R^7係C3-C6環烷基。在一個實施例中，R^7係環丙基或環丁基。

在式III之一個實施例中，R^6係甲基或乙基且R^7係甲基、四氫呋喃基、環丙基或環丁基。

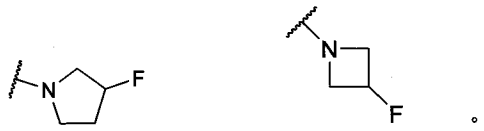
在式III之一個實施例中，R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成飽和環系統，該飽和環系統係選自(i)4至6員單環，其隨意地具有為O之第二個環雜原子，其中該環隨意地經1或2個獨立地選自F、-OH、$-OCH_3$、$-OCHF_2H$、$-OCD_3$、$-CH_3$及$-CH_2CH_3$的取代基取代，(ii)6至7員稠合雙環，其隨意地經1或2個獨立地選自F及$-CH_3$的取代基取代，(iii)6至7員橋接環，及(iv)6-8員螺環。

在式III之一個實施例中，R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成4至6員單環，其隨意地具有為O之第二個環雜原子，其中該環隨意地經1或2個獨立地選自F、-OH、$-OCH_3$、$-OCF_2H$、$-OCD_3$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OCH_2F$、$-CH_2OCHF_2$、$-CH_2OCF_3$、$-OCF_3$、$-OCH_2CH_3$、及CN的取代基取代。非限制性實例包括結構：

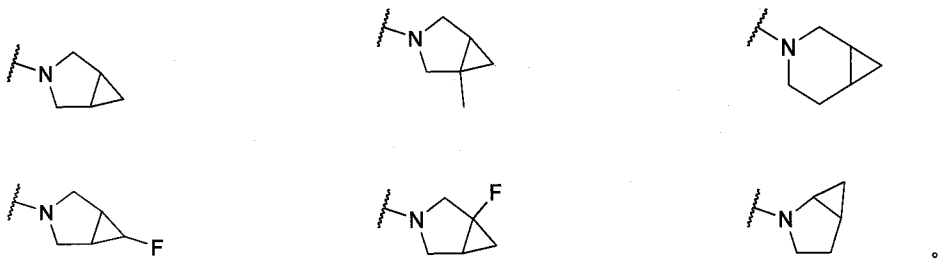






















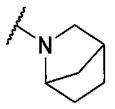
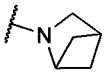
在式III之一個實施例中，R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成隨意地經F取代之飽和4至6員單環。實例包括結構：



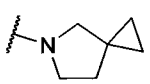
在式III之一個實施例中，R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成隨意地經1或2個獨立地選自F及-CH_3的取代基取代之6至7員稠合雙環。非限制性實例包括結構：

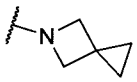


在式III之一個實施例中，R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成6至7員橋接環。非限制性實例包括結構：



。

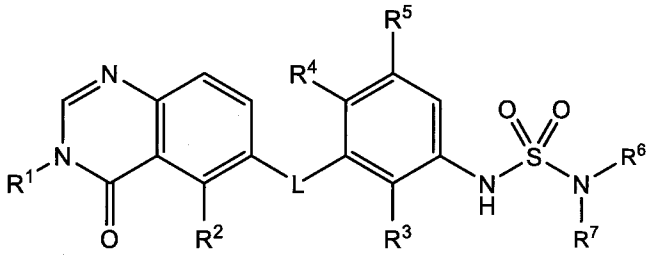
在式III之一個實施例中，R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成6至8員螺環。非限制性實例包括結構：




。

式III之前述實施例中之任一者可彼此組合。

在一個實施例中，本文提供一種式IV之化合物：



IV

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L係NH或O；

R^1係C1-C6烷基、C1-C6氘烷基、C1-C6氟烷基、C3-C6環烷基、(C3-C6環烷基)CH_2-、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、Ar^1、Ar^1CH_2-、$hetAr^1$或$hetCyc^1$；

Ar^1係苯基，其隨意地經1、2、3、4或5個獨立地選自鹵素及C1-C3烷基的取代基取代；

$hetAr^1$係具有1或2個環氮原子且隨意地經1、2或3個獨

立地選自鹵素及C1-C3烷基的取代基取代之5至6員雜芳環；

hetCyc[1]係具有環氧原子之4至6員飽和單環雜環；

R^2係-CH_3、-CH_2CH_3、-CH=CH_2、F、Cl、Br或CN；

R^3係F或Cl；

R^4係H或F；

R^5係H、F或Cl；

R^6係C1-C6烷基，及

R^7係C1-C6烷基、hetCyc[2]或C3-C6環烷基，

或R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成飽和環系統，該飽和環系統係選自(i)4至6員單環，其隨意地具有為O之第二個環雜原子，其中該環隨意地經1或2個獨立地選自F、-OH、-OCH_3、-$OCHF_2$、-OCD_3、-CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2OCH_3、-CH_2OCH_2F、-CH_2OCHF_2、-CH_2OCF_3、-OCF_3、-OCH_2CH_3、及CN的取代基取代，(ii)6至7員稠合雙環，其隨意地經1或2個獨立地選自F及-CH_3的取代基取代，(iii)6至7員橋接環，及(iv)6至8員螺環；及

hetCyc[2]係具有1或2個獨立地選自N及O的環雜原子之5至6員飽和單環雜環；

其中當R^1係甲基，L係NH，R^3係Cl，R^4係F，R^5係H，及R^6係甲基且R^7係乙基，或R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成吡咯啶基或3-氟吡咯啶基時，則R^2係-CH_2CH_3、-CH=CH_2、F、Cl、Br或CN。

在式IV之一個實施例中，L係NH。

在式IV之一個實施例中，L係O。

在式IV之一個實施例中，R^1係C1-C6烷基或C1-C6氟烷基。

在式IV之一個實施例中，R^1係C1-C6烷基。非限制性實例包括甲基、乙基及異丙基，先決條件為當R^1係甲基，L係NH，R^3係Cl，R^4係F，R^5係H，及R^6係甲基且R^7係乙基，或R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成吡咯啶基或3-氟吡咯啶基時，則R^2係$-CH_2CH_3$、$-CH=CH_2$、F、Cl、Br或CN。在式IV之一個實施例中，R^1係甲基。

在式IV之一個實施例中，R^1係C1-C6氟烷基。在式IV之一個實施例中，R^1係氟甲基。

在式IV之一個實施例中，R^2係$-CH_3$。

在式IV之一個實施例中，R^2係$-CH_2CH_3$。

在式IV之一個實施例中，R^2係$-CH=CH_2$。

在式IV之一個實施例中，R^2係F。

在式IV之一個實施例中，R^2係Cl。

在式IV之一個實施例中，R^2係Br。

在式IV之一個實施例中，R^2係CN。

在式IV之一個實施例中，R^2係$-CH_3$、F或Cl。

在式IV之一個實施例中，R^2係F或Cl。

在式IV之一個實施例中，R^3係F。

在式IV之一個實施例中，R^3係Cl。

在式IV之一個實施例中，R^4係H。

在式IV之一個實施例中，R^4係F。

在式IV之一個實施例中，R^5係H。

在式IV之一個實施例中，R^5係F。

在式IV之一個實施例中，R^5係Cl。

在式IV之一個實施例中，R^6係C1-C6烷基且R^7係C1-C6烷基、$hetCyc^2$或C3-C6環烷基。

在式IV之一個實施例中，R^6係甲基或乙基。

在式IV之一個實施例中，R^7係C1-C6烷基。在一個實施例中，R^7係甲基。

在式IV之一個實施例中，R^7係$hetCyc^2$。在一個實施例中，R^7係四氫呋喃基。

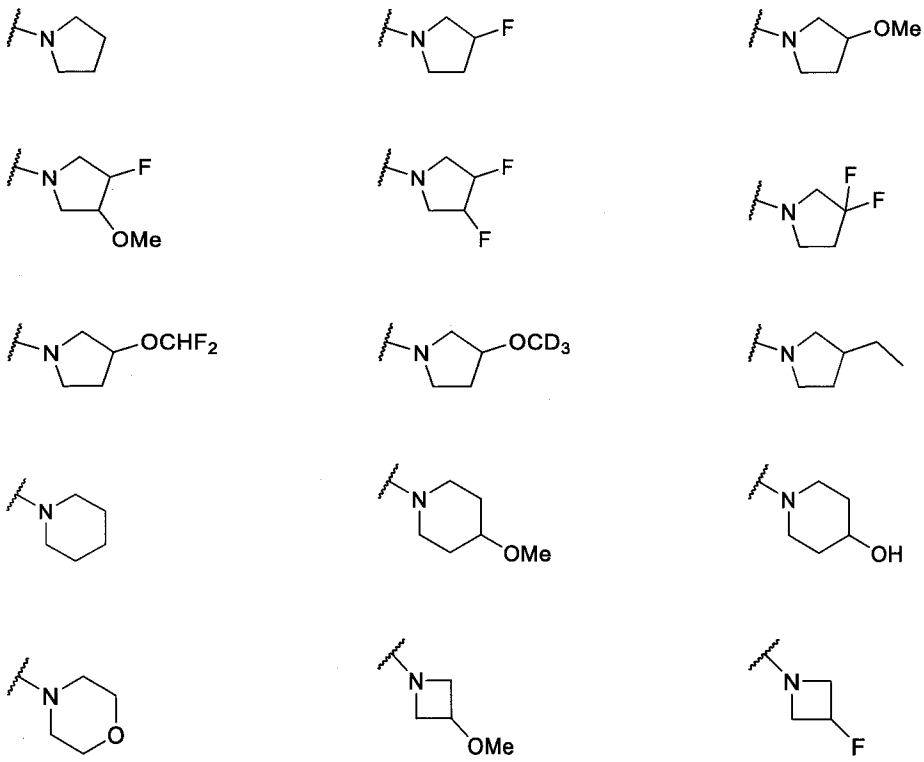
在式IV之一個實施例中，R^7係C3-C6環烷基。在一個實施例中，R^7係環丙基或環丁基。

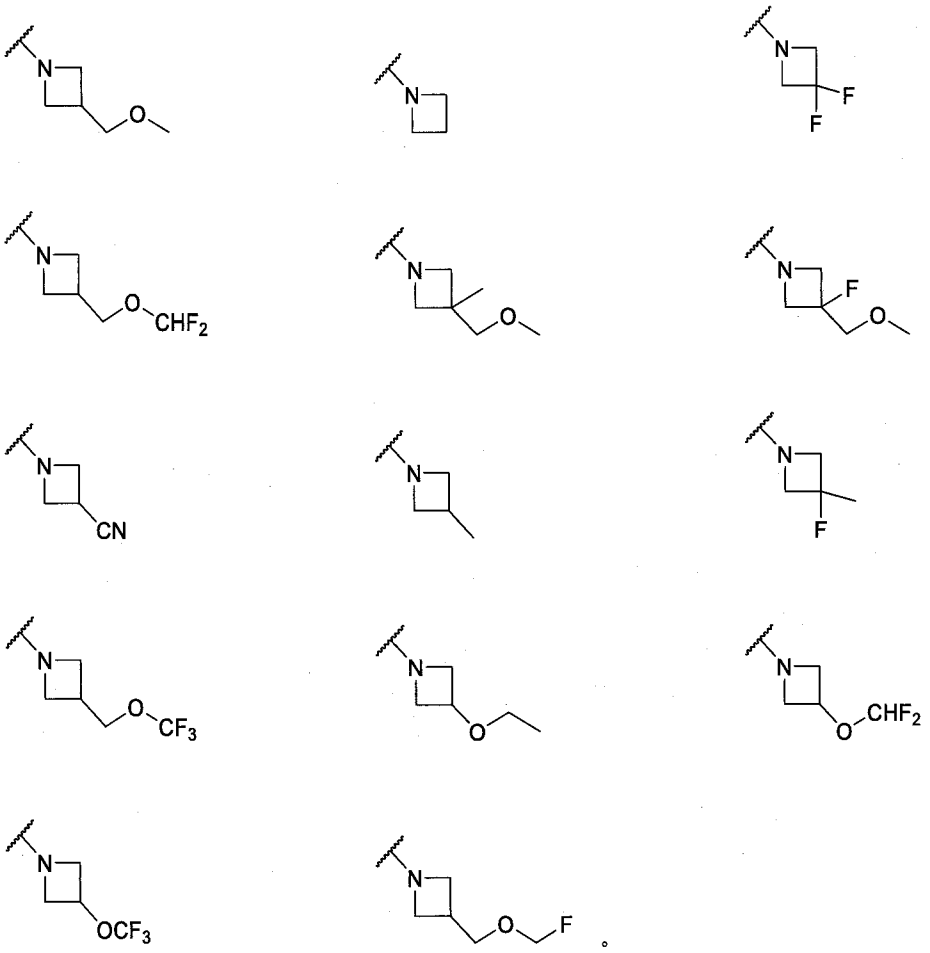
在式IV之一個實施例中，R^6係甲基或乙基且R^7係甲基、四氫呋喃基、環丙基或環丁基。

在式IV之一個實施例中，R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成飽和環系統，該飽和環系統係選自(i)4至6員單環，其隨意地具有為O之第二個環雜原子，其中該環隨意地經1或2個獨立地選自F、-OH、$-OCH_3$、$-OCHF_2$、$-OCD_3$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OCH_2F$、$-CH_2OCHF_2$、$-CH_2OCF_3$、$-OCF_3$、$-OCH_2CH_3$、及CN的取代基取代，(ii)6至7員稠合雙環，其隨意地經1或2個獨立地選自F及$-CH_3$的取代基取代，(iii)6至7員橋接環，及(iv)6至8員螺環。

在式IV之一個實施例中，R^6及R^7與彼等所附接之氮原

子一起形成4至6員單環，其隨意地具有為O之第二個環雜原子，其中該環隨意地經1或2個獨立地選自F、-OH、$-OCH_3$、$-OCF_2H$、$-OCD_3$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OCH_2F$、$-CH_2OCHF_2$、$-CH_2OCF_3$、$-OCF_3$、$-OCH_2CH_3$、及CN的取代基取代。非限制性實例包括結構：

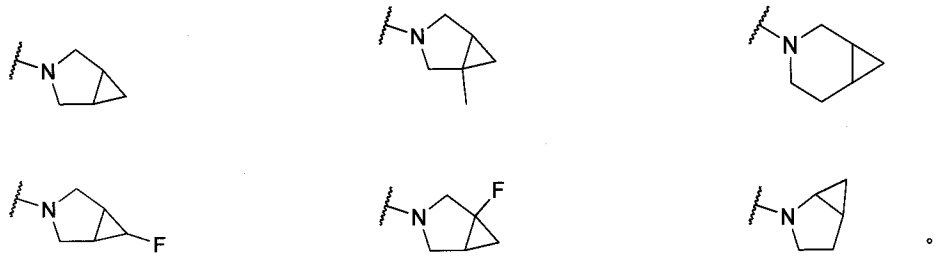




在式IV之一個實施例中，R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成隨意地經F取代之飽和4至6員單環。實例包括結構：



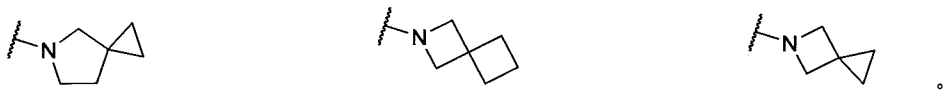
在式IV之一個實施例中，R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成隨意地經1或2個獨立地選自F及-CH_3的取代基取代之6至7員稠合雙環。非限制性實例包括結構：



在式IV之一個實施例中，R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成6至7員橋接環。非限制性實例包括結構：

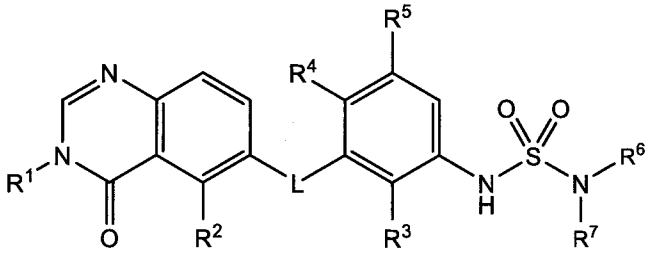


在式IV之一個實施例中，R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成6至8員螺環。非限制性實例包括結構：



式IV之前述實施例中之任一者可彼此組合。

在一個實施例中，本文提供一種式V之化合物：



V

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L係NH；

R^1係C1-C6烷基；

R^2係F或Cl；

R^3係Cl；

R^4係F；

R^5係H；

R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成飽和環系統，該飽和環系統係選自(i)4至6員單環，其隨意地具有為O之第二個環雜原子，其中該環隨意地經1或2個獨立地選自F、-OH、$-OCH_3$、$-OCHF_2$、$-OCD_3$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OCH_2F$、$-CH_2OCHF_2$、$-CH_2OCF_3$、$-OCF_3$、$-OCH_2CH_3$、及CN的取代基取代，及(iii)6至7員橋接環。

在式V之一個實施例中，R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成飽和4至6員單環，其隨意地具有為O之第二個環雜原子，其中該環隨意地經1或2個獨立地選自F、-OH、$-OCH_3$、$-OCHF_2$、$-OCD_3$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OCH_2F$、$-CH_2OCHF_2$、$-CH_2OCF_3$、$-OCF_3$、$-OCH_2CH_3$、及CN的取代基取代。

在式V之一個實施例中，R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成飽和4至6員單環，其中該環隨意地經1或2個獨立地選自F的取代基取代。

在式V之一個實施例中，R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成飽和6至7員橋接環。

在式V之一個實施例中，R^1係甲基。

在式V之一個實施例中，R^3係F。

在式V之一個實施例中，R^3係Cl。

在式V之一個實施例中，R^1係甲基，R^3係F，且R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成飽和4至6員單環，其中該環隨意地經1或2個獨立地選自F的取代基取代。在一個實施例中，該環經一個F取代。

在式V之一個實施例中，R^1係甲基，R^3係氯基，且R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成飽和6至7員橋接環。

式I、式I-A、式II、式III、式IV及式V之化合物包括其醫藥上可接受之鹽。此外，式I之化合物亦包括此類化合物的其他鹽，該鹽不一定係醫藥上可接受之鹽，並且其可用於作為製備及/或純化式I、式I-A、式II、式III、式IV或式V之化合物的中間物，及/或用於分離式I、式I-A、式II、式III、式IV或式V之化合物的鏡像異構物。

用語「醫藥上可接受之鹽」係指習知的酸加成鹽或鹼加成鹽，其保留式(I)之化合物的生物學功效及性質且其可與合適的無毒有機或無機酸或有機或無機鹼形成。酸加成鹽之實例包括衍生自無機酸的鹽，諸如但不限於氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、胺基磺酸、磷酸、硝酸及過氯酸；以及衍生自各種有機酸的鹽，諸如但不限於乙酸、丙酸、苯甲酸、乙醇酸、苯乙酸、水楊酸、丙二酸、順丁烯二酸、油酸、撲酸、棕櫚酸、苯磺酸、甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、檸檬酸、蘋果酸、乳酸、麩胺酸、反丁烯二酸、及類似者。鹼加成鹽之實例係衍生自

氫氧化銨、氫氧化鉀、氫氧化鈉及氫氧化四級銨的鹽，諸如氫氧化四甲銨。這些鹽時常展現出比用於彼等之製備的化合物更有利的溶解度性質，因此更適合用於製備各種醫藥調配物。

進一步將理解的是，式I、式I-A、式II、式III、式IV或式V之化合物或其鹽可以溶劑合物的形式單離，因此任何此類溶劑合物係包括在本發明之範圍內。例如，式I之化合物及其鹽可以未溶劑化形式以及與醫藥上可接受之溶劑諸如水、乙醇、及類似者的溶劑化形式存在。

用語「溶劑合物」係指溶劑及溶質之非共價化學計量或非化學計量組合。用語「水合物」係指水及溶質之非共價化學計量或非化學計量組合。例如，式I、式I-A、式II、式III、式IV或式V之化合物或其醫學上可接受之鹽或多形體，可以未溶劑化形式以及與醫學上可接受之溶劑諸如苯甲醚、二氯甲烷、甲苯、1,4-二噁烷、水、及類似者的溶劑化形式存在。

本文所提供之化合物可含有一或多個不對稱的中心，因此可以異構物之混合物諸如外消旋混合物、或以鏡像異構純的形式製備及單離。本發明包括本發明之化合物的所有個別立體異構物及幾何異構物及其混合物。單獨的鏡像異構物可藉由手性分離或在合成中使用相關的鏡像異構物來獲得。與本發明之化合物的碳原子的鍵在本文中可使用實線(——)、粗直條(━)、虛直條(┅)、實心楔形(▬)或虛楔形(┈┈)來描述。使用實線來描述與不對稱碳原子的

鍵結意指表示包括該碳原子上所有可能的立體異構物(例如，特定的鏡像異構物、外消旋混合物等)。使用粗直條或虛直條意指表示相對立體化學。使用實心楔形或虛楔形意指表示絕對立體化學。對於在包含一或多個立體中心的實例中所揭示之化合物，如果未顯示具體立體化學，則該化合物旨在包括立體異構物之混合物。如本文所使用，用語「立體中心」係指具有三或更多個不同附接之原子，其中這些附接中之二者的互換會導致另一個立體異構物。實例包括但不限於帶有四個不同附接之sp^3(四面體)碳原子。

式I、式I-A、式II及式III之化合物可以各種幾何異構形式存在。此外，某些式I、式I-A、式II、式III、式IV或式V之化合物可能含有一或多個不對稱中心，因此以立體異構形式及非鏡像異構形式存在。用語「立體異構物」表示具有相同分子連接性及鍵多重性但其原子在空間中的排列不同之化合物。所有這些化合物，諸如順式異構物、反式異構物、非鏡像異構混合物、外消旋物、鏡像異構物的非外消旋混合物、實質上純的鏡像異構物及純的鏡像異構物均在本發明之範圍內。在一個實施例中，實質上純的鏡像異構物含有至多5 wt%對應的相反鏡像異構物。在一個實施例中，實質上純的鏡像異構物含有至多2 wt%對應的相反鏡像異構物。在一個實施例中，實質上純的鏡像異構物含有至多1 wt%對應的相反鏡像異構物。

光學異構物可藉由已知方法解析外消旋混合物來製備，例如，藉由使用光學活性酸或鹼形成非鏡像異構鹽或

藉由形成共價非鏡像異構物。合適的酸包括例如酒石酸、二乙醯酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二甲苯醯基酒石酸及樟腦磺酸。可藉由所屬技術領域中具有通常知識者已知的方法，諸如層析法或分段結晶法(fractional crystallization)，基於彼等之物理及/或化學差異將非鏡像異構混合物分離成單獨的非鏡像異構物。隨後，將光學活性鹼或酸從分離的非鏡像異構鹽中釋放出來。分離光學異構物的各種方法包括手性層析法(例如，手性HPLC管柱)，隨意地藉由衍生化來使用，目的是最大化鏡像異構物的分離。適當的手性HPLC管柱係Diacel管柱，諸如CHIRALPAK或CHIRALCEL管柱，可如所欲地進行例行性選擇。當適用時，亦可使用藉由衍生化進行的酶分離。式I、式I-A、式II、式III、式IV或式V之光學活性化合物亦可使用光學活性起始材料使用手性合成而無需外消旋化反應條件來製備。

亦包括酸加成鹽或鹼加成鹽，其中抗衡離子係光學活性的，例如d-乳酸鹽或l-離胺酸，或外消旋的，例如dl-酒石酸鹽或dl-精胺酸。

當任何外消旋物結晶時，兩種不同類型的晶體係可能的。第一種類型是上文提到的外消旋化合物(真正的外消旋物)，其中產生一種均質形式的晶體，含有等莫耳量的兩種鏡像異構物。第二種類型是外消旋混合物或聚集物，其中以等莫耳量產生兩種形式的晶體，各包含單一鏡像異構物。

本發明之化合物可展現出互變異構及結構異構現象。例如，化合物可以數種互變異構形式存在，包括烯醇和亞胺形式、及酮和烯胺形式、以及幾何異構物及其混合物。所有此類互變異構形式均包括在本發明之化合物的範圍內。互變異構物在溶液中以互變異構組(tautomeric set)的混合物形式存在。在固體形式中，通常以一種互變異構物為主。儘管可描述一種互變異構物，但本發明包括所提供之式的化合物的所有互變異構物。

用於製備/單離個別鏡像異構物的習知技術包括從合適的光學純前驅物進行手性合成或使用例如手性高壓液相層析法(HPLC)或超流體臨界層析法(SFC)解析外消旋物(或鹽或衍生物的外消旋物)。

或者，外消旋物(或外消旋前驅物)可與合適的光學活性化合物反應，例如醇、或在化合物含有酸性或鹼性部分的情況下、酸或鹼諸如酒石酸或1-苯乙胺。所得非鏡像異構混合物可藉由層析法及/或分級結晶分離，並且藉由所屬技術領域中具有通常知識者熟知的方式將一或兩種非鏡像異構物轉化為對應的純鏡像異構物。

可使用層析法(一般係HPLC)在具有由烴(一般係庚烷或己烷，其含有0至50%的異丙醇(一般係2至20%)、及0至5%的烷基胺(一般係0.1%的二乙胺))組成的流動相之不對稱樹脂上，以鏡像異構物富集的形式來獲得本發明之手性化合物(及其手性前驅物)。洗提液的濃縮提供富集的混合物。

立體異構聚集物可藉由所屬技術領域中具有通常知識者已知的習知技術分離；請參見例如“Stereochemistry of Organic Compounds” by E L Eliel(Wiley, New York, 1994)，其揭露內容係以全文引用方式併入本文中。

本文所述之化合物的鏡像異構物純度可用鏡像異構物過量(enantiomeric excess, ee)來描述，其表示樣本含有一種鏡像異構物的量比另一種多的程度。外消旋混合物的ee為0%，而單一完全純的鏡像異構物的ee為100%。類似地，非鏡像異構物純度可以非鏡像異構物過量(diastereomeric excess, de)來描述。

本發明之化合物可展現出互變異構及結構異構現象。例如，化合物可以數種互變異構形式存在，包括烯醇和亞胺形式、及酮和烯胺形式，以及幾何異構物及其混合物。所有此類互變異構形式均包括在本發明之化合物的範圍內。互變異構物在溶液中以互變異構組(tautomeric set)的混合物形式存在。在固體形式中，通常以一種互變異構物為主。儘管可描述一種互變異構物，但本發明包括所提供之式的化合物的所有互變異構物。

此外，本發明之一些化合物可形成阻轉異構物(例如，經取代聯芳基)。阻轉異構物係構型立體異構物，當圍繞分子中單鍵的旋轉被阻止或大大減緩時就會出現，係由於與分子其他部分的立體交互作用及單鍵兩端的取代基不對稱所造成。阻轉異構物的相互轉化夠慢以在預定條件下分離及單離。熱外消旋化的能量障壁(energy barrier)可

由形成手性軸的一或多個鍵的自由旋轉之空間位阻來判定。

除非另外指示，否則在本文中所有提及本發明之化合物均包括提及其鹽、溶劑合物、水合物及複合物，並且提及其鹽的溶劑合物、水合物及複合物時，包括其多晶型物、立體異構物及經同位素標記的形式。

本發明之化合物可以醫藥上可接受之鹽的形式存在，諸如例如本文所提供之式之一者的化合物之酸加成鹽及鹼加成鹽。如本文所使用，用語「醫藥上可接受之鹽」係指那些保留母體化合物的生物有效性及性質的鹽。除非另有說明，否則如本文所使用之短語「醫藥上可接受之鹽」包括可存在於本文所揭示之式的化合物中的酸性或鹼性基團的鹽。

例如，本質上呈鹼性的本發明之化合物能夠與各種無機和有機酸形成各式各樣的鹽。儘管此類鹽投予至動物時必須係醫藥上可接受的，但實務上通常係所欲地先將本發明之化合物作為醫藥上不可接受之鹽從反應混合物中單離出來，然後藉由用鹼性試劑簡單地將該醫藥上不可接受之鹽轉化回游離鹼化合物，並隨後將該游離鹼轉化為醫藥上可接受之酸加成鹽。本發明之鹼化合物的酸加成鹽可藉由在水性溶劑介質或合適的有機溶劑(如甲醇或乙醇)中，用實質上等量之所選的無機酸或有機酸處理鹼化合物來製備。溶劑蒸發後，得到所欲的固體鹽。藉由向溶液中添加適當的無機酸或有機酸，亦可從游離鹼於有機溶劑中之溶

液中沉澱出所欲的酸鹽。

可用於製備形成無毒酸加成鹽之那些鹼性化合物的醫藥上可接受之酸加成鹽，亦即含有醫藥上可接受之陰離子的鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸性磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、醋酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、檸檬酸鹽、酸性檸檬酸鹽、酒石酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、龍膽酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、蔗糖酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及撲酸鹽。

鹽之實例包括但不限於乙酸鹽、丙烯酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽(諸如氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、及甲氧基苯甲酸鹽)、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、丁炔-1,4 -二醇鹽、依地酸鈣、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、己酸鹽、辛酸鹽、克拉維酸鹽(clavulanate)、檸檬酸鹽、癸酸鹽、二鹽酸鹽、磷酸二氫鹽、依地酸鹽、乙二磺酸鹽(edislyate)、艾托酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽(esylate)、乙基琥珀酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽(gluceptate)、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、乙醇酸鹽(glycollate)、乙醇基胺基苯砒酸鹽(glycollylarsanilate)、庚酸鹽、己炔-1,6-二醇鹽、己基間苯二酸鹽、哈胺(hydrabamine)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、g羥基丁酸鹽(g hydroxy butyrate)、碘化物、異丁酸鹽、異硫

氰酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽(lactobionate)、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、苯乙醇酸鹽、甲磺酸鹽、偏磷酸鹽(metaphosphate)、甲烷磺酸鹽、甲基硫酸鹽、磷酸一氫鹽、黏酸鹽(mucate)、萘磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽(pamoate)(恩波酸鹽(embonate))、棕櫚酸鹽、泛酸鹽、苯基乙酸鹽、苯基丁酸鹽、苯基丙酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙烷磺酸鹽、丙酸鹽、丙炔酸鹽(propiolate)、焦磷酸鹽、焦硫酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽(subacetate)、辛二酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、磺酸鹽、亞硫酸鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽、綠茶鹼鹽(teoclate)、甲苯磺酸鹽及戊酸鹽。

合適的鹽的說明性實例包括衍生自胺基酸(諸如甘胺酸及精胺酸)、氨、一級胺、二級胺及三級胺以及環胺(諸如哌啶、味啉及哌咔)的有機鹽，及衍生自鈉、鈣、鉀、鎂、錳、鐵、銅、鋅、鋁及鋰的無機鹽。

除了上述酸之外，包括鹼性部分(諸如胺基)之本發明之化合物可與各種胺基酸形成醫藥上可接受之鹽。

或者，本質上呈酸性的有用化合物可能能夠與各種醫藥上可接受之陽離子形成鹼鹽。這類鹽之實例包括鹼金屬或鹼土金屬鹽，且特別是鈉鹽及鉀鹽。這些鹽都是藉由習知技術所製備。用作製備本發明之醫藥上可接受之鹼鹽的試劑之化學鹼係那些與本文之酸性化合物形成無毒鹼鹽者。這些鹽可藉由任何合適的方法製備，例如用無機或有

機鹼諸如胺(一級、二級或三級)、鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物、及類似者處理游離酸。這些鹽亦可藉由用含有所欲的藥理學上可接受之陽離子的水溶液處理對應的酸性化合物，然後將所得溶液蒸發至乾、較佳地在減壓下來製備。或者，彼等亦可藉由將酸性化合物的低級烷醇溶液和所欲之鹼金屬醇鹽混合在一起，然後以如前之相同方式將所得溶液蒸發至乾來製備。在任一情況下，較佳使用化學計量之量的試劑以確保反應的完全性及所欲最終產物的最大產率。

在本質上為酸性而可用作製備本發明之化合物的醫藥上可接受之鹼鹽的試劑之化學鹼係那些與此類化合物形成無毒鹼鹽者。此類無毒鹼鹽包括但不限於那些衍生自此類藥理學上可接受之陽離子諸如鹼金屬陽離子(例如，鉀及鈉)及鹼土金屬陽離子(例如，鈣及鎂)、銨或水溶性胺加成鹽諸如N-甲基還原葡糖胺(N-methylglucamine)(葡甲胺(meglumine))、及低級烷醇銨和其他醫藥上可接受之有機胺的鹼鹽。

亦可形成酸和鹼的半鹽，例如半硫酸鹽及半鈣鹽。

對於合適的鹽類之概述，請參見Handbook of Pharmaceutical SaltsProperties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth(Wiley VCH, 2002)。用於製備本發明之化合物之醫藥上可接受之鹽、以及相互轉化的鹽和游離鹼形式的方法係所屬技術領域中具有通常知識者已知的。

本發明之鹽可根據所屬技術領域中具有通常知識者已

知的方法製備。本發明化合物之醫藥上可接受之鹽可藉由將化合物的溶液與所欲之酸或鹼適當地混合在一起而容易地製備。鹽可從溶液中沉澱出來並藉由過濾收集或可藉由溶劑的蒸發來回收。鹽中的離子化程度可從完全離子化到幾乎未離子化。

所屬技術領域中具有通常知識者將理解，具有鹼性官能性之游離鹼形式的本發明之化合物可藉由用化學計量過量的適當酸處理而轉化為酸加成鹽。本發明之化合物的酸加成鹽可藉由用化學計量過量的合適鹼諸如碳酸鉀或氫氧化鈉處理，一般係在水性溶劑存在下，並在約0℃與100℃之間的溫度下。游離鹼形式可藉由習知手段單離，諸如用有機溶劑萃取。此外，本發明之化合物的酸加成鹽可藉由利用鹽的不同溶解度、酸的揮發性或酸度、或藉由用適當負載的離子交換樹脂處理而交換。例如，交換會受到本發明之化合物的鹽與些微化學計量過量之比起始鹽的酸組分pK低的酸反應影響。此轉化一般係在約0℃與用作該過程的介質之溶劑的沸點之間的溫度下進行。與鹼加成鹽類似的交換係可能的，一般係經由游離鹼形式的中間性(intermediacy)。

本發明之化合物可以未溶劑化形式及溶劑化形式存在。當溶劑或水緊密結合時，複合物將具有與濕度無關之明確定義的化學計量。然而，當溶劑或水結合弱時，如在通道溶劑合物(channel solvate)及吸濕性化合物中，水/溶劑含量將取決於濕度及乾燥條件。在這種情況下，非化學

計量將會是常態。用語「溶劑合物」在本文中係用於描述包含本發明之化合物及一或多種醫藥上可接受之溶劑分子(例如，乙醇)的分子錯合物。當溶劑係水時，採用用語「水合物」。根據本發明之醫藥上可接受之溶劑合物包括水合物及溶劑合物，其中結晶之溶劑可經同位素取代，例如，D_2O、d6-丙酮、d6-DMSO。

本發明亦關於本文所提供之式的化合物的前藥。因此，本發明之化合物的某些衍生物本身可能具有很小或不具藥理活性，當投予至患者時，可例如藉由水解裂解轉化為本發明化合物。此類衍生物稱為「前藥」。關於前藥的使用之其他資訊可在'Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series(T Higuchi and W Stella)；'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987(ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association), 及Guarino, V.R；Stella, V.J.：Biotech Pharm. Aspects 2007 5(Pt2)133-187中找到，其揭露內容係以全文引用方式併入本文中。

在一個實施例中，式I、式I-A、式II、式III、式IV或式V之化合物係選自實例1至實例164之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，實例1至實例164中任一者之化合物可係呈游離鹼形式。在一個實施例中，實例1至實例164中任一者之化合物可係呈酸式鹽形式。在一個實施例中，實例1至實例164中之某些化合物係以三氟乙酸鹽的形式單離。

本文所提供之化合物亦可在構成此類化合物的一或多個原子處含有非天然比例之原子同位素。亦即，特別是當提及與式I、式I-A、式II、式III、式IV及式V之化合物相關時，原子包含該原子的所有同位素及同位素混合物，無論是天然存在抑或是合成產生，或具有天然豐度或以同位素富集形式。例如，當提及氫時，應理解為係指^{1}H、^{2}H、^{3}H或其混合物；當提及碳時，應理解為係指 ^{11}C、^{12}C、^{13}C、^{14}C或其混合物；當提及氮時，應理解為係指^{13}N、^{14}N、^{15}N或其混合物；當提及氧時，應理解為係指^{14}O、^{15}O、^{16}O、^{17}O、^{18}O或其混合物；當提及氟時，應理解為係指^{18}F、^{19}F或其混合物。如上所述，本文所提供之化合物亦因此包含具有一或多種原子之一或多種同位素的化合物及其混合物，包括放射性化合物，其中一或多種非放射性原子已由其放射性富集的同位素之一者置換。放射性標記的化合物可用作治療劑(例如，癌症治療劑)、研究試劑(例如，檢定試劑)、及診斷劑(例如，體內顯像劑)。本文提供之化合物的所有同位素變體，無論是否具有放射性，都旨在涵蓋於本發明之範圍內。本發明之某些經同位素標記的化合物，例如摻入諸如^{3}H及^{14}C之放射性同位素的化合物，可用於藥物及/或受質組織分佈檢定。氚化(亦即^{3}H)及碳14(亦即^{14}C)同位素係特佳的，因為彼等易於製備及可檢測性。進一步地，用較重的同位素(諸如氘，即^{2}H)取代可提供某些治療優勢，因為代謝穩定性更大，例如增加體內半衰期或降低劑量需求，並因此在某些情況下可係較佳

的。本發明之經同位素標記的化合物通常可藉由進行以下方案及/或實例以及製備中揭示的程序，藉由經同位素標記的試劑取代非經同位素標記的試劑來製備。

本發明亦關於本文所提供之式的化合物的前藥。因此，本發明之化合物的某些衍生物本身可能具有很小或不具藥理活性，當投予至患者時，可例如藉由水解裂解轉化為本發明化合物。此類衍生物稱為「前藥」。關於前藥的使用之其他資訊可在下列找到：‘Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series(T Higuchi and W Stella)及‘Bioreversible Carriers in Drug Design’, Pergamon Press, 1987(ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association)，其揭露內容係以全文引用方式併入本文中。

根據本發明之前藥可例如藉由用所屬技術領域中具有通常知識者已知的某些部分置換本發明化合物中存在的適當官能性來生產，如於"Design of Prodrugs" by H Bundgaard(Elsevier, 1985)中所述之‘pro-moieties’，其揭露內容係以全文引用方式併入本文中。

根據本發明之前藥的一些非限制性實例包括：

(i)當化合物含有羧酸官能性(-COOH)時，其酯，例如，用(C1-C8)烷基置換氫；

(ii)當化合物含有醇官能性(-OH)時，其醚，例如，用(C1-C6)烷醯氧基甲基、或用磷酸酯醚基團置換氫；及

(iii)當化合物含有一級或二級胺基官能性(-NH2或

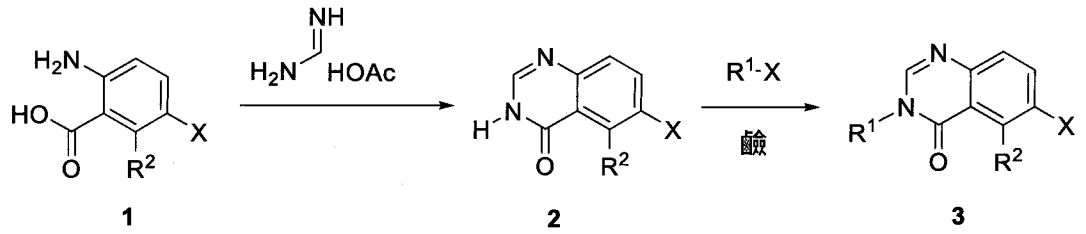
-NHR，其中R 1 H)，其醯胺，例如，用適當的代謝不穩定基團置換一或二個氫，諸如醯胺、胺甲酸酯、脲、膦酸酯、磺酸酯等。

可在上述參考文獻中找到根據前述實例及其他前藥類型的實例之置換基團的其他實例。

最後，某些本發明化合物本身可作為其他本發明化合物的前藥。

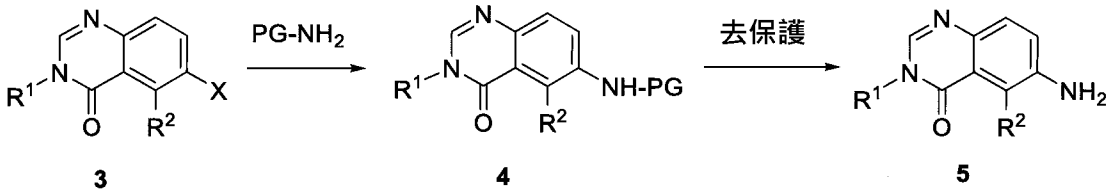
亦包括在本發明之範圍內的係本文所述之式的化合物的代謝物，亦即，在藥物投予後在體內形成的化合物。

出於說明性目的，方案1至10顯示用於製備本文所提供之化合物以及關鍵中間物之一般方法。對於各個反應步驟的更詳細描述，請參見以下實例部分。所屬技術領域中具有通常知識者將理解，可使用其他合成路徑來合成本發明化合物。儘管具體的起始材料及試劑在方案中描述並在下文討論，但其他起始材料及試劑可容易地經取代以提供多種衍生物及/或反應條件。此外，鑑於本揭露內容，可使用所屬技術領域中具有通常知識者熟知的習知化學進一步修飾藉由下述方法所製備之許多化合物。



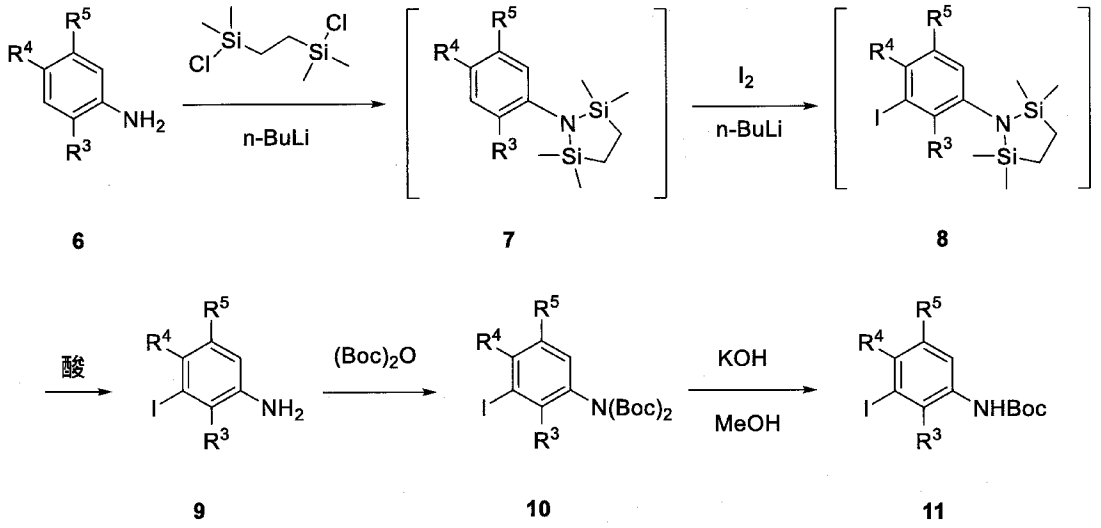
方案 1

方案1描述中間物3(其中X係鹵素)的合成，其可用於製備式I之化合物(其中R^1及R^2係如式I所定義)。化合物1可與乙酸甲脒在有機溶劑(諸如EtOH)中、在高溫下環化，以提供化合物2。化合物2可在鹼(諸如Cs_2CO_3)存在下、在溶劑(諸如DMF)中，用具有式R^1X之試劑烷基化(其中R^1係如式I所定義且X係鹵素)，以提供化合物3。



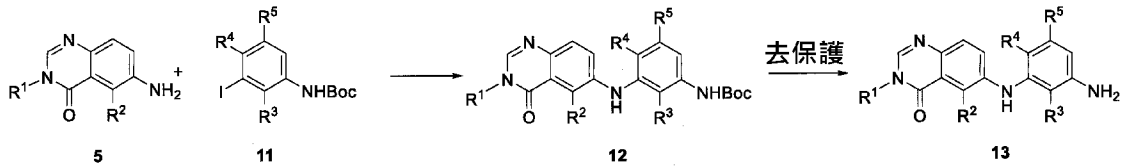
方案2

方案2描述中間物5的合成，其可用於製備式I之化合物，其中R^1及R^2係如式I所定義且L係NH。化合物3(例如，根據方案1製備)可與具有式$(PG)NH_2$之試劑(其中PG係胺保護基(諸如對甲氧基苄基(PMB)或三級丁氧基羰基(Boc)))、在催化劑(諸如鈀催化劑(例如，$Pd_2(dba)_3$))及配體(例如，Xantphos))存在下偶合，以提供化合物4。化合物4可在標準條件下(例如使用TFA)去保護，以提供化合物5。



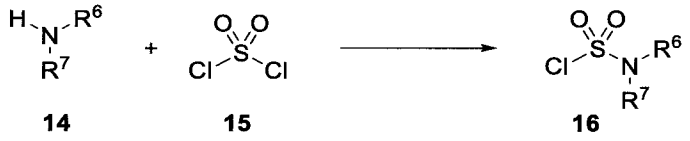
方案 3

方案3描述中間物11的合成，其可用於製備式I之化合物，其中R^3、R^4及R^5係如式I所定義。化合物6(其中R^3、R^4及R^5係如式I所定義)可與1,2-雙(氯二甲基矽基)乙烷在強鹼(諸如正丁基鋰)存在下、在合適的溶劑(諸如THF)中、在低溫(例如，-78℃)下反應，以形成1-氮雜-2,5-二矽雜環戊烷化合物7。化合物7可在例如正丁基鋰或可相提並論之試劑存在下、在合適的溶劑(諸如THF)中與碘反應，以提供化合物8。化合物8可藉由與酸(諸如HCl)在合適的溶劑中反應來去保護，以提供化合物9。化合物9可在催化劑(諸如4-二甲胺基吡啶(DMAP))存在下、在合適的溶劑(諸如THF)中與二碳酸二(三級丁)酯($(Boc)_2O$)反應，以提供化合物10。化合物10可在鹼(諸如K_2CO_3)存在下、在合適的溶劑如(諸MeOH)中去保護，以提供化合物11。



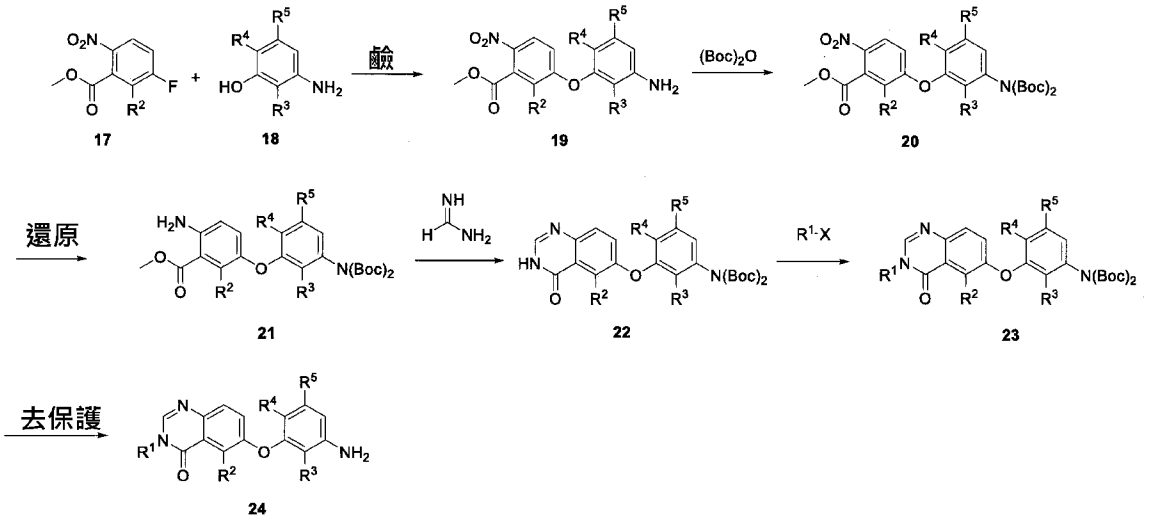
方案4

方案4描述化合物13的合成，該化合物係可用於製備式I之化合物的中間物，其中R^1、R^2、R^3、R^4及R^5係如式I所定義且L係NH。化合物5(例如，根據方案2製備)可與化合物11(例如，根據方案3製備)在催化劑(例如，鈀催化劑，例如$Pd_2(dba)_3$)及配體(例如，Xantphos))存在下偶合，接著在標準條件下(例如，用TFA)去保護，以提供化合物13。



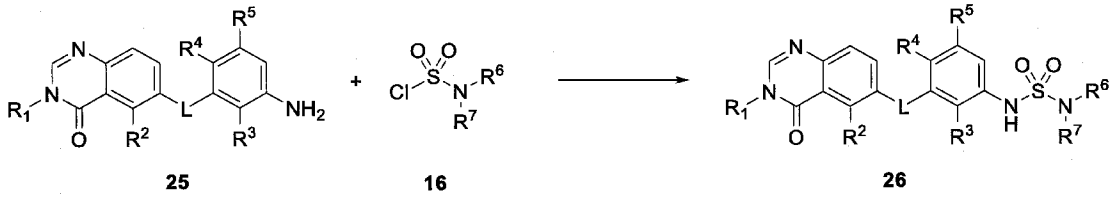
方案5

方案5描述中間物16的合成，其可用於製備式I之化合物，其中R^6及R^7係如式I所定義。胺14可與硫醯二氯15在鹼(諸如TEA)存在下、在合適的有機溶劑(諸如DCM)中偶合，以提供化合物5。



方案 6

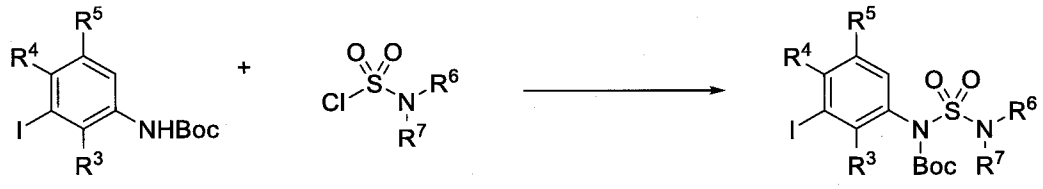
方案6描述式24之化合物的合成，其可用於製備式I之化合物，其中R^1、R^2、R^3、R^4及R^5係如式I所定義且L係O。化合物17(其中R^2係如式I所定義)可與化合物18(其中R^3、R^4及R^5係如式I所定義)在合適的溶劑(諸如DMSO)中、在鹼(諸如Cs_2CO_3)存在下、在高溫下偶合，以提供化合物19。化合物19可在催化劑(諸如DMAP)存在下、在合適的溶劑(諸如THF)中與$(Boc)_2O$反應，以提供化合物20。化合物20之硝基可在標準硝基還原條件下還原，諸如用Fe及NH_4Cl處理，以提供化合物21。在高溫下，化合物21可在有機溶劑(諸如EtOH)中與乙酸甲脒環化，以提供化合物22。化合物22可在鹼(諸如Cs_2CO_3)存在下、在溶劑(諸如DMF)中，用具有式R^1X之試劑烷基化，其中R^1係如式I所定義且X係鹵素，以提供化合物23。化合物23可在標準條件下(例如，用TFA)去保護，以提供化合物24。



25 16 26

方案 7

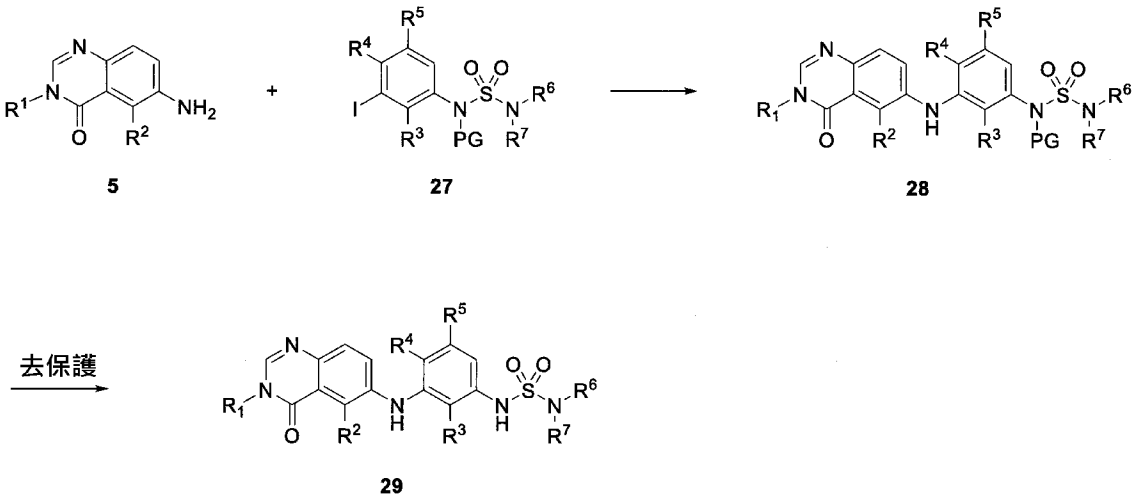
方案7描述式26之化合物的合成，其係式I之化合物，其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及R^7係如式I所定義且L係NH(例如，根據方案4製備)或O(例如，根據方案6製備)。化合物25可與化合物16在合適的鹼(諸如吡啶)存在下或在三氟甲磺醯亞胺鈣(calcium triflimide)存在下、在有機溶劑(諸如甲苯)中、在高溫下偶合，以提供化合物26。



11 16 27

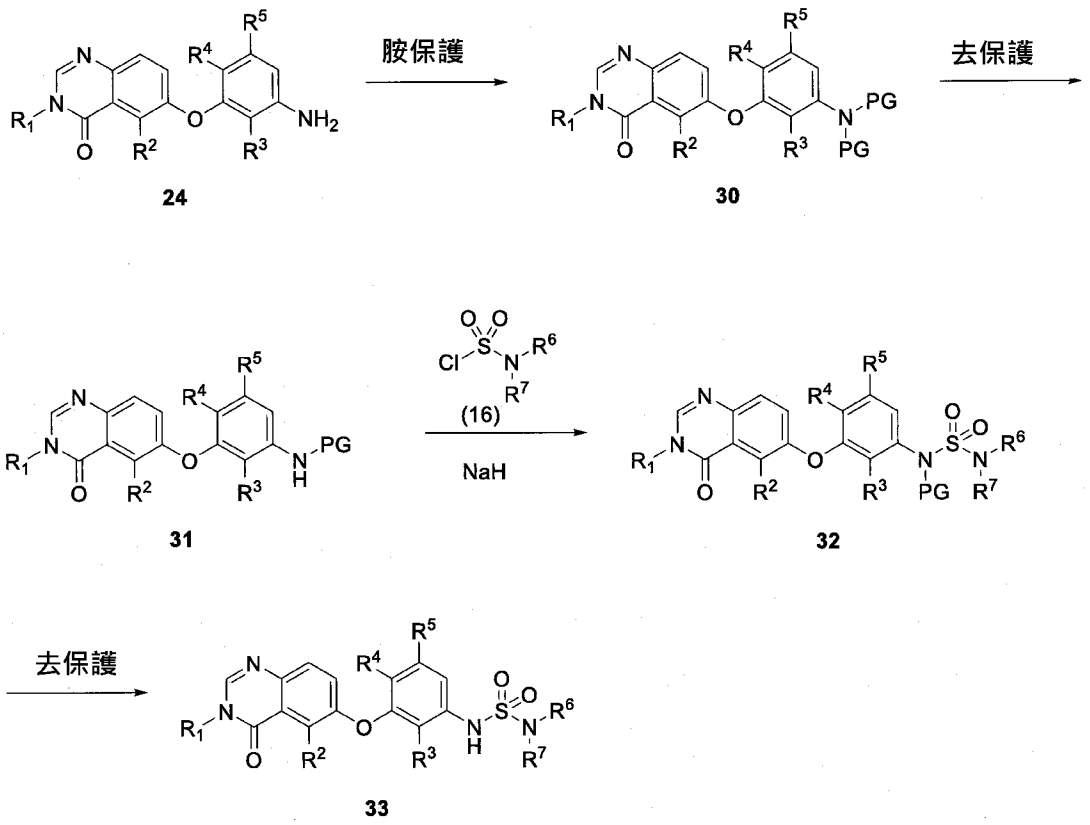
方案 8

方案8描述化合物27的合成，其可用於製備式I之化合物，其中R^3、R^4、R^5、R^6及R^7係如式I所定義。胺11(其中R^3、R^4、R^5、R^6及R^7係如式I所定義)可與磺醯胺氯(sulfamide chloride)16(其中R^6及R^7係如式I所定義)在鹼(諸如NaH)存在下、在合適的溶劑(諸如THF)中偶合，以提供化合物27。



方案 9

方案9描述式29之化合物的合成，其係式I之化合物，其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及R^7係如式I所定義。化合物5(例如，根據方案2製備)(其中R^1及R^2係如式I所定義)可與化合物27(例如，根據方案8製備)(其中R^3、R^4、R^5、R^6及R^7係如式I所定義且PG係胺保護基(諸如對甲氧基苄基(PMB)或三級丁氧基羰基(Boc)))在催化劑(例如，鈀催化劑，例如$Pd_2(dba)_3$及配體(例如，Xantphos))存在下偶合，接著在標準條件下(例如，用TFA)去保護，以提供化合物29。



方案 10

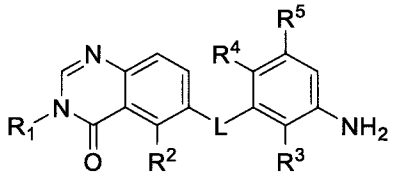
方案10描述化合物**33**的合成，其係式I之化合物，其中R^1、R^2、R^3、R^4及R^5係如式I所定義且L係O。化合物**24**之胺基(其中R^1、R^2、R^3、R^4及R^5係如式I所定義)可與合適的胺保護基(例如，對甲氧基苄基(PMB)或三級丁氧基羰基(Boc))藉由在催化劑(諸如DMAP)存在下、在合適的溶劑(諸如THF)中與合適的試劑反應(例如，藉由與$(Boc)_2O$反應)進行雙保護(di-protect)，以提供化合物30，其中PG係胺保護基(例如，對甲氧基苄基(PMB)或三級丁氧基羰基(Boc))。化合物**30**可在合適的條件下(例如，在K_2CO_3存在下、在有機溶劑(諸如MeOH)中、在高溫下)去保護，以提

供經單保護(mono-protected)的化合物**31**。化合物**31**可在鹼(諸如NaH)存在下、在合適的溶劑(諸如THF)中與胺磺醯氯(sulfamoyl chloride)**16**偶和，以提供化合物**32**。化合物**32**可在標準條件下(例如，用TFA)去保護，以提供化合物**33**。

方案1至10中所示之方法可用於製備式II、III及IV之化合物以及製備可用於製備式II、III及IV之化合物的中間物。

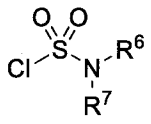
在一個實施例中，本文提供一種製備式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽的方法，其包含：

(a)對於式I之化合物，其中L、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及R^7係如式I所定義，將具有式(25)之化合物



25

其中L、R^1、R^2、R^3、R^4及R^5係如式I所定義，與具有式(16)之化合物

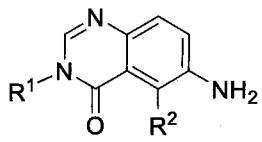


16

其中R^6及R^7係如式I所定義，在合適的鹼存在下偶

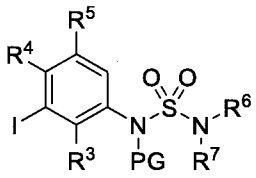
合；或

(b)對於式I之化合物，其中R^1、R^2、R^3、R^4及R^5係如式I所定義且L係NH，將具有式(5)之化合物



5

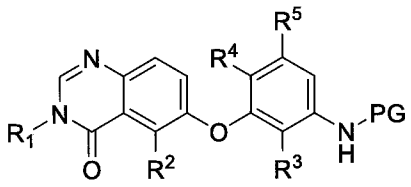
其中R^1及R^2係如式I所定義，與具有式(27)之化合物



27

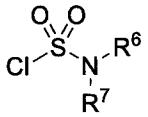
其中R^3、R^4、R^5、R^6、及R^7係如式I所定義且PG係胺保護基，在鈀催化劑及配體存在下反應，接著移除胺保護基；或

(c)對於式I之化合物，其中R^1、R^2、R^3、R^4及R^5係如式I所定義且L係O，將具有式(31)之化合物



31

其中R^1、R^2、R^3、R^4及R^5係如式I所定義且PG係胺保護基，，與具有下式之試劑



在鹼存在下反應，接著移除胺保護基；及

隨意地形成其醫藥上可接受之鹽。

式3、5、12、13、19、20、21、22、23、24、25、28、21及32之化合物係可用於製備式I之化合物的合成中間物，並且係本發明之其他態樣。

如本文所使用之用語「胺保護基」係指在化合物上的其他官能基上進行反應時通常用於阻礙(block)或保護胺基的基團之衍生物。用於本文所述之方法中之任一者的合適保護基之實例包括胺甲酸酯、醯胺、烷基和芳基、亞胺、以及許多可被移除以再生所欲胺基之N-雜原子衍生物。胺保護基之非限制性實例係三級丁氧基羰基(「Boc」)、2-三甲基矽基乙氧基甲基(SEM)及對甲氧基苄基(PMB)。這些基團及其他保護基的其他實例可在T. W. Greene, et al., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis.New York：Wiley Interscience, 2014中找到。

式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽可用於治療可用BRAF激酶抑制劑治療的疾病和病症，諸如BRAF相關疾病和病症，例如增生性病症，諸如癌症，其包括實體腫瘤。測試化合物作用為BRAF抑制劑的能力可藉由實例A1中所述之酶檢定、實例A2中所述之細胞檢定、實例A3中所述之細胞檢定及實

例A4中所述之增生檢定來證明。IC_{50}值示於**表A1及A2**中。

在一些實施例中，某些式I、式I-A、式II、式III、式IV及式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽展現令人驚訝的腦及/或CNS外顯率。此類化合物能夠穿過BBB並抑制腦及/或其他CNS結構中的BRAF激酶。在一些實施例中，本文所提供之化合物能夠以治療有效量穿過BBB。例如，治療患有癌症(例如，BRAF相關癌症，諸如BRAF相關的CNS癌症)之對象可包括向對象投予(例如，口服投予)式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。因此，在一些實施例中，本文所提供之化合物可用於治療CNS癌症。

如本文所使用，用語「治療(treat或treatment)」係指治療或緩和措施。有益的或所欲的臨床結果包括但不限於與疾病或病症或病況相關的症狀之全部或部分減輕、疾病程度的減輕、疾病的穩定(亦即，不惡化)狀態、疾病進展的延遲或減緩、疾病狀態(例如，疾病的一或多種症狀)的改善或緩和、及緩解(無論是部分或全部)，無論是可檢測的或是不可檢測的。然而，「治療(treat或treatment)」亦可包括對象的外觀及/或症狀暫時惡化的治療措施(例如，抑制BRAF相關腫瘤中的BRAF激酶)。如本文所使用，當提及例如治療癌症時，用語「治療(treating)」並非旨在意指絕對用語。例如，「癌症的治療」及「治療癌症」，當用於臨床設置中時，旨在包括獲得有益的或所欲的臨床結

果並且可包括患有癌症的對象之病況的改善。有益的或所欲的臨床結果包括但不限於以下列之一或多者：減少(或破壞)腫瘤細胞或癌細胞的增生、抑制腫瘤細胞的轉移、對象中的轉移減少、縮小或減少腫瘤的大小、對象中一或多種腫瘤之生長速率的變化、對象緩解期的增加(例如，與患有相似癌症的對象而未接受治療或接受不同治療的一或多個度量相比，或與治療前同一對象的一或多個度量相比)、減少由疾病引起的症狀、提高患有疾病的對象之生活品質(例如，使用FACT-G或EORTC-QLQC30評估)、減少治療疾病所需的其他藥物劑量、延遲疾病的進展、及/或延長患有疾病的對象之存活。「治療」亦可意指與未接受治療的預期存活期相比有延長的存活期，例如與未接受如本文所述之治療的對象相比總存活期(overall survival, OS)增加，及/或與未接受本文所述之治療的對象相比無惡化存活期(progression-free survival, PFS)增加。

如本文所使用，用語「對象」係指任何動物，包括哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔、狗、貓、豬、牛、羊、馬、靈長類動物、及人類。在一些實施例中，對象係人類。在一些實施例中，對象已經歷及/或表現出待治療及/或待預防之疾病或病症之至少一種症狀。在一些實施例中，對象已被識別或診斷為患有具有BRAF突變之腫瘤(BRAF相關腫瘤)(例如，如使用監管機構核准之例如FDA核准的檢定或套組所判定)。在一些實施例中，對象患有對於BRAF突變為陽性的腫瘤(例如，如使用

監管機構核准的檢定或套組所判定)。對象可係其腫瘤具有BRAF突變的對象(例如，其中腫瘤係使用監管機構核准的(例如，FDA核准的)套組或檢定來識別)。在一些實施例中，對象被懷疑為患有BRAF相關腫瘤。在一些實施例中，對象具有顯示對象患有具有BRAF突變之腫瘤的臨床記錄(並且隨意地臨床記錄顯示對象應該用本文所提供之任何組成物治療)。在一些實施例中，對象係人類。在一些實施例中，人類對象係兒童對象。

如本文所使用，用語「兒童對象(pediatric subject)」係指在診斷或治療時年齡在21歲以下的對象。用語「兒科」可進一步分成各種亞群，其包括：新生兒(從出生到生命的第一個月)；嬰兒(1個月至兩歲)；兒童(2歲至12歲)；及青少年(12歲至21歲(直至但不包括22歲生日))。Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE, Nelson *Textbook of Pediatrics*, 15th Ed. Philadelphia：W.B. Saunders Company, 1996；Rudolph AM, et al. *Rudolph's Pediatrics*, 21st Ed. New York：McGraw-Hill, 2002；及Avery MD, First LR. *Pediatric Medicine*, 2nd Ed. Baltimore：Williams & Wilkins；1994。在一些實施例中，兒童對象係從出生到生命的前28天、29天至小於兩歲、兩歲至小於12歲、或12歲到21歲(直到但不包括二十二歲生日)。在一些實施例中，兒童對象係從出生到生命的前28天、29天至小於1歲、一個月至小於四個月、三個月至小於七個月、六個月至小於1歲、1歲至小於2歲、2歲

至小於3歲、2歲至小於7歲、3歲至小於5歲、5歲至小於10歲、6歲至小於13歲、10歲至小於15歲、或15歲至小於22歲。

在某些實施例中，式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽可用於預防如本文所定義之疾病和病症。如本文所使用之用語「預防」意指以全部或部分地預防如本文所述之疾病或病況的發生、復發或擴散。

如本文中所使用，與疾病或病症相關之用語「BRAF相關」係指與一或多種BRAF突變及/或BRAF融合相關或患有一或多種BRAF突變及/或BRAF融合的疾病或病症。BRAF相關疾病或病症之非限制性實例包括例如BRAF相關腫瘤。

短語「BRAF突變」係指基因突變(例如，導致BRAF基因中一或多個突變的染色體易位，與野生型BRAF蛋白質相比導致具有一或多個點突變的BRAF蛋白質之表現)，或BRAF mRNA的替代剪接形式(version)，其與野生型BRAF蛋白質相比導致具有BRAF蛋白質中至少一個胺基酸缺失之BRAF蛋白質(亦即，剪接變體)。BRAF突變之非限制性實例包括第I類BRAF突變(例如BRAF V600突變，例如BRAF V600E及BRAF V600K)、第II類BRAF突變(例如BRAF非V600突變及BRAF剪接變體)及BRAF第III類突變。

用語「第I類BRAF突變」係指BRAF V600突變，其作為非RAS依賴型活性單體傳訊。實例包括BRAF V600E及

BRAF V600K突變。

用語「第II類BRAF突變」包括(i)BRAF非V600突變，其作用為BRAF及/或CRAF之非RAS依賴型活化的二聚體，及(ii)BRAF剪接變體，其以RAS非依賴型方式依賴於活性之二聚化。

BRAF非V600(第II類)突變之實例包括G469A、G469R、G469V、K601E、K601N、K601T、L597Q及L597V。在一個實施例中，BRAF非V600突變係G469A。

用語「BRAF剪接變體」係指異常剪接的BRAF V600E異構體(isoform)。BRAF剪接變體係BRAF V600E抗性突變，缺乏編碼部分RAS結合域之外顯子，並在RAS活化水平低的細胞中展現增強的二聚化(Poulikakos et al., Nature, 480(7377)：387-390。BRAF V600E剪接變體之實例包括那些缺少外顯子4至8(亦稱為p61BRAF(V600E))、外顯子4至10、外顯子2至8或外顯子2至10的變體。在一個實施例中，抗性突變係p61BRAF(V600E)。

用語「抗性突變」係指BRAF V600E突變體在BRAF V600E突變體暴露於BRAF抑制劑(單獨或與另一種抗癌劑(諸如MEK抑制劑)組合)後產生的突變。具有抗性突變之腫瘤對BRAF抑制劑變得較不敏感(例如，用其治療具有抗性)。在一個實施例中，暴露於維羅非尼(vemurafenib)之後產生抗性突變。

用語「第III類BRAF突變」係指BRAF非V600突變，其作用為BRAF及/或CRAF之RAS依賴型活化二聚體。

BRAF第III類突變之非限制性實例包括G466A、G466E、G466R、G466V、D594A、D594E、D594G、D594H、G594N、D287H、V549L、S467A、S467E、S467L、G469E、N581S、N581I、F595L、G596A、G596C、G596D、G596R、及K483M。

用語「BRAF融合」係指導致融合蛋白表現之BRAF基因易位。在一個實施例中，BRAF相關腫瘤或BRAF相關癌症具有一或多種BRAF融合，導致組成型激酶活化及轉形，其包括但不限於*KIAA11549-BRAF*、*MKRN1-BRAF*、*TRIM24-BRAF*、*AGAP3-BRAF*、*ZC3HAV1-BRAF*、*AKAP9-BRAF*、*CCDC6-BRAF*、*AGK-BRAF*、*EPS15-BRAF*、*NUP214-BRAF*、*ARMC10-BRAF*、*BTF3L4-BRAF*、*GHR-BRAF*、*ZC3HAV1-BRAF*、*ZNF767-BRAF*、*CCDC91-BRAF*、*DYNC112-BRAF*、*ZKSCAN1-BRAF*、*GTF2I-BRAF*、*MZT1-BRAF*、*RAD18-BRAF*、*CUX1-BRAF*、*SLC12A7-BRAF*、*MYRIP-BRAF*、*SND1-BRAF*、*NUB1-BRAF*、*KLHL7-BRAF*、*TANK-BRAF*、*RBMS3-BRAF*、*STRN3-BRAF*、*STK35-BRAF*、*ETFA-BRAF*、*SVOPL-BRAF*、*JHDM1D-BRAF*、*或BCAP29-BRAF*。

如本文所使用之用語「BRAF相關腫瘤」或「BRAF相關癌症」係指腫瘤或癌症係與BRAF突變有關或具有BRAF突變，並且包括具有第I類BRAF V600突變(例如BRAF V600E或V600K突變)及具有第II類BRAF突變之腫瘤。BRAF相關腫瘤包括良性BRAF相關腫瘤及惡性BRAF相關

腫瘤(亦即，BRAF相關癌症)兩者。

如本文所使用，用語「腫瘤」係指由不受控制之通常快速的細胞增生所引起之組織的異常生長。腫瘤可係良性腫瘤(非癌性)或惡性腫瘤(亦即，癌症)。腫瘤可係實體腫瘤或液體腫瘤(亦即，血液腫瘤，亦稱為血癌)。

用語「野生型」描述一般在未患有與參考核酸或蛋白質相關的疾病或病症的對象中發現的核酸(例如，BRAF基因或BRAF mRNA)。

用語「野生型BRAF」描述在未患有BRAF相關疾病(例如，BRAF相關癌症(及隨意地亦未具有增加發展BRAF相關疾病的風險及/或疑似患有BRAF相關疾病))的對象中發現的、或在來自未患有BRAF相關疾病(例如，BRAF相關癌症(及隨意地亦未具有增加發展BRAF相關疾病的風險及/或疑似患有BRAF相關疾病))的對象之細胞或組織中發現的BRAF核酸(例如，BRAF基因或BRAF mRNA)或BRAF蛋白。

用語「監管機構」係指一國的機構，用於核准該國醫藥藥劑的醫療用途。例如，監管機構之非限制性實例係美國食品及藥物管理局(FDA)。

本文提供一種在需要這種治療之對象中治療BRAF相關腫瘤之方法，該方法包含向對象投予治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或其醫藥組成物。例如，本文提供在需要這種治療之對象中治療BRAF相關腫瘤之方法，該方法

包含a)檢測來自該對象之樣本中的BRAF突變；及b)投予治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，BRAF突變係第I類突變。在一些實施例中，第I類BRAF突變係BRAFV600E。在一些實施例中，BRAF突變係第II類突變。在一些實施例中，第II類突變係非V600突變。在一些實施例中，非V600突變係G469A。在一些實施例中，第II類突變係BRAF剪接變體。在一些實施例中，BRAF V600E剪接變體係p61BRAF(V600E)。

在本文所述之使用方法中之任一者的一些實施例中，BRAF相關腫瘤係實體腫瘤。在一些實施例中，腫瘤係顱內的。在一些實施例中，腫瘤係顱外的。在本文所述之使用方法中之任一者的一些實施例中，BRAF相關腫瘤係惡性BRAF相關腫瘤(亦即，BRAF相關癌症)。在本文所述之使用方法中之任一者的一些實施例中，癌症係黑色素瘤、結腸癌、結腸直腸癌、肺癌(例如，小細胞肺癌或非小細胞肺癌)、甲狀腺癌(例如，乳突狀甲狀腺癌、甲狀腺髓樣癌、分化型甲狀腺癌、復發性甲狀腺癌、或難治性分化型甲狀腺癌)、乳癌、膀胱癌、卵巢癌(ovarian cancer)(卵巢癌(ovary carcinoma))、CNS癌症(包括神經膠質瘤及LMD)、骨癌、肛門癌、肛管癌或肛門直腸癌、血管肉瘤、腺樣囊性癌、闌尾癌、眼癌、膽管癌(bile duct cancer)(膽管癌(cholangiocarcinoma))、子宮頸癌、原位管癌(ductal carcinoma in situ)、子宮內膜癌、膽囊癌、肝膽

癌、肝胰膽癌(hepato-pancreato-biliary carcinoma)、頭頸鱗狀細胞癌、口腔癌(oral cancer)、口腔癌(oral cavity cancer)、白血病、唇癌、口咽癌、鼻癌、鼻腔或中耳癌、外陰癌、食道癌、食道胃癌(esophagogastric cancer)、子宮頸癌、胃腸類癌腫瘤(gastrointestinal carcinoid tumor)、胃腸神經內分泌癌、下咽癌、腎癌、喉癌、肝癌、鼻咽癌、非霍奇金氏淋巴瘤、周邊神經系統癌(例如，神經母細胞瘤)、神經內分泌癌、胰腺癌、腹膜癌、漿細胞贅瘤、網膜和腸繫膜癌、咽癌、前列腺癌、腎癌(例如，腎細胞癌(RCC))、小腸癌(small bowel cancer)、小腸癌(small intestine cancer)、軟組織肉瘤、胃癌、睾丸癌、子宮癌、輸尿管癌、或泌尿系膀胱癌(urinary bladder cancer)。

在一個實施例中，BRAF相關癌症係CNS癌症、黑色素瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、非小細胞肺癌、卵巢癌、腎細胞癌、或原發性腦腫瘤。

在一些實施例中，BRAF相關癌症係選自黑色素瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、非小細胞肺癌、卵巢癌、及神經母細胞瘤之顱外癌。在一些實施例中，BRAF相關癌症係黑色素瘤。在一些實施例中，BRAF相關癌症係結腸直腸癌。在一些實施例中，BRAF相關癌症係甲狀腺癌。在一些實施例中，BRAF相關癌症係非小細胞肺癌。在一些實施例中，BRAF相關癌症係卵巢癌。在一些實施例中，BRAF相關癌症係神經母細胞瘤。

在一些實施例中，BRAF相關癌症係顱內癌症(腦癌)。在一些實施例中，BRAF相關癌症係CNS癌。

在一些實施例中，BRAF相關癌症係具有BRAF第I類突變之癌症。在一些實施例中，BRAF相關癌症係具有BRAF V600E或BRAF V600K突變之癌症。在一些實施例中，具有BRAF V600E或BRAF V600K突變之BRAF相關癌症係選自黑色素瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、非小細胞肺癌、卵巢癌、腎細胞癌、及其轉移性癌症、及原發性腦腫瘤。在一些實施例中，具有BRAF V600E或BRAF V600K突變之BRAF相關癌症係CNS腫瘤。在一些實施例中，CNS腫瘤係惡性腫瘤(CNS癌症)。在一些實施例中，惡性腫瘤係轉移性CNS癌症。在一些實施例中，轉移性CNS癌症係選自轉移性黑色素瘤、轉移性結腸直腸癌、轉移性非小細胞肺癌、轉移性甲狀腺癌、及轉移性卵巢癌。在一些實施例中，CNS腫瘤係顱內LMD或顱外LMD。

在一些實施例中，BRAF相關癌症係具有BRAF第II類突變之癌症。在一個實施例中，具有BRAF第II類突變之癌症係選自肺癌(例如，非小細胞肺癌)、黑色素瘤、結腸直腸癌、乳癌、胰腺癌、甲狀腺癌、前列腺癌、腺樣囊性癌、闌尾癌、小腸癌、胃腸神經內分泌癌、頭頸鱗狀細胞癌、血管肉瘤、膀胱癌、漿細胞贅瘤、肝膽癌、肝胰膽癌、卵巢癌、子宮內膜癌、神經內分泌癌、膽管癌、食道胃癌、軟組織肉瘤、白血病、非霍奇金氏淋巴瘤、及CNS癌症(例如，神經膠質瘤)。在一個實施例中，癌症具有

BRAF G469A突變。

在一些實施例中，BRAF相關癌症係具有BRAF第III類突變之癌症。在一個實施例中，具有BRAF第III類突變之癌症係選自黑色素瘤、小腸癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、白血病、膀胱癌、非霍奇金氏淋巴瘤、神經膠質瘤、卵巢癌、前列腺癌、肝膽癌、食道胃癌、軟組織肉瘤、及乳癌。在一個實施例中，癌症具有BRAF G466V或BRAF D594G突變。在一個實施例中，癌症具有BRAF G466V突變。在一個實施例中，癌症具有BRAF D594G突變。

在一個實施例中，BRAF相關腫瘤具有BRAF融合蛋白，其中腫瘤係乳癌(例如，乳房侵襲性乳管癌)、結腸直腸癌(例如，結腸腺癌)、食道癌(例如，食道腺癌)、神經膠質瘤(例如，腦結締組織增生性嬰兒神經節膠質瘤、腦毛狀星形細胞瘤、腦多形性黃色星形細胞瘤、脊髓低級神經膠質瘤(NOS)、退行性寡樹突神經膠細胞瘤、退行性神經節膠質瘤)、頭頸癌(例如，頭頸部神經內分泌癌)、肺癌(例如，肺腺癌、肺非小細胞肺癌(NOS))、黑色素瘤(例如，Spitzoid皮膚黑色素瘤、非Spitzoid黏膜黑色素瘤、Spitzoid皮膚黑色素瘤、未知的原發性黑色素瘤、非Spitzoid皮膚黑色素瘤)、胰腺癌(例如，腺癌、胰腺腺泡細胞癌)、前列腺癌(例如，前列腺腺泡腺癌)、肉瘤(惡性實體纖維瘤)、甲狀腺癌(甲狀腺乳突狀癌)、未知的原發癌(例如，未知原發腺癌)、胸膜間皮瘤、直腸腺癌、子宮內

膜癌(例如，子宮內膜腺癌(NOS))或卵巢漿細胞性癌。

在一個實施例中，BRAF相關癌症係選自描述於表1中之具有BRAF融合蛋白之癌症(J.S.Ross, et al., Int. J. Cancer：138, 881-890(2016))。

表1. 例示性BRAF融合伴體及癌症

腫瘤群組	組織學	腫瘤類型	融合
乳房癌			*BCAP29-BRAF*
乳房癌	乳房癌	轉移性	*KIAA11549-BRAF*
結腸直腸癌	結腸腺癌	原發性	*MKRN1-BRAF*
結腸直腸癌	結腸腺癌	轉移性	*TRIM24-BRAF*
結腸直腸癌	結腸腺癌	原發性	*AGAP3-BRAF*
食道癌	食道腺癌	原發性	*ZC3HAV1-BRAF*
神經膠質瘤	腦結締組織增生性嬰兒神經節膠質瘤	原發性	*KIAA11549-BRAF*
神經膠質瘤	腦毛狀星形細胞瘤	原發性	*KIAA11549-BRAF*
神經膠質瘤	腦多形性黃色星形細胞瘤	原發性	*KIAA11549-BRAF*
神經膠質瘤	脊髓低級神經膠質瘤	原發性	*KIAA11549-BRAF*
神經膠質瘤	腦毛狀星形細胞瘤	原發性	*AKAP9-BRAF*
神經膠質瘤	腦多形性黃色星形細胞瘤	原發性	*CCDC6-BRAF*
神經膠質瘤	腦多形性黃色星形細胞瘤	原發性	*AGK-BRAF*
神經膠質瘤	不是毛狀的；退行性寡樹突神經膠細胞瘤	原發性	*AGK-BRAF*
神經膠質瘤	不是毛狀的；退行性神經節膠質瘤	原發性	*KIAA11549-BRAF*
頭頸癌	頭頸部神經內分泌癌	原發性	*MKRN1-BRAF*
肺癌	肺腺癌	轉移性	*EPS15-BRAF*
肺癌	肺非小細胞肺癌(NOS)	原發性	*NUP214-BRAF*
肺癌	肺腺癌	原發性	*ARMC10-BRAF*
肺癌	肺腺癌	原發性	*BTF3L4-BRAF*
肺癌	肺腺癌	原發性	*AGK-BRAF*
肺癌	肺腺癌	轉移性	*GHR-BRAF*
肺癌	肺腺癌	原發性	*ZC3HAV1-BRAF*
肺癌	肺非小細胞肺癌(NOS)	原發性	*TRIM224-BRAF*
黑色素瘤	Spitzoid 皮膚黑色素瘤	原發性	*TRIM24-BRAF*
黑色素瘤	非 Spitzoid 黏膜黑色素瘤	轉移性	*ZNF767-BRAF*
黑色素瘤	非 Spitzoid 皮膚黑色素瘤	轉移性	*CCDC91-BRAF*
黑色素瘤	Spitzoid 皮膚黑色素瘤	原發性	*DYNC112-BRAF*
黑色素瘤	Spitzoid 皮膚黑色素瘤	轉移性	*AKAP9-BRAF*
黑色素瘤	Spitzoid 皮膚黑色素瘤	轉移性	*ZKSCAN1-BRAF*

黑色素瘤	未知的原發性黑色素瘤	轉移性	*GTF2I-BRAF*
黑色素瘤	非 Spitzoid 皮膚黑色素瘤	轉移性	*AGAP3-BRAF*
黑色素瘤	Spitzoid 皮膚黑色素瘤	轉移性	*AGK-BRAF*
黑色素瘤	Spitzoid 皮膚黑色素瘤	轉移性	*MZT1-BRAF*
黑色素瘤	非 Spitzoid 皮膚黑色素瘤	原發性	*RAD18-BRAF*
黑色素瘤	Spitzoid 皮膚黑色素瘤	轉移性	*CUX1-BRAF*
黑色素瘤	Spitzoid 皮膚黑色素瘤	轉移性	*SLC12A7-BRAF*
胰腺癌	胰管腺癌	原發性	*MYRIP-BRAF*
胰腺癌	胰腺腺泡細胞癌	轉移性	*SND1-BRAF*
前列腺癌	前列腺腺泡腺癌	轉移性	*NUB1-BRAF*
肉瘤	惡性實體纖維瘤	原發性	*KIAA1549-BRAF*
甲狀腺癌	甲狀腺乳突狀癌	原發性	*KLHL7-BRAF*
甲狀腺癌	甲狀腺乳突狀癌	原發性	*TANK-BRAF*
甲狀腺癌	甲狀腺乳突狀癌	轉移性	*RBMS3-BRAF*
未知的原發性癌	未知的原發性腺癌	轉移性	*STRN3-BRAF*
未知的原發性癌	未知的原發性癌(NOS)	轉移性	*SND1-BRAF*
胸膜間皮瘤	胸膜間皮瘤	原發性	*STK35-BRAF*
直腸腺癌	直腸腺癌	轉移性	*ETFA-BRAF*
子宮內膜癌	子宮內膜腺癌(NOS)	轉移性	*SVOPL-BRAF*
卵巢漿細胞性癌	卵巢漿細胞性癌	轉移性	*JHDM1D-BRAF*

用語「轉移」係所屬技術領域中已知的用語，係指癌細胞從彼等最初形成的地方(原發部位)擴散到對象的一或多個其他部位(一或多個繼發部位)。在轉移中，癌細胞脫離原始(原發性)腫瘤，穿過血液或淋巴系統，並在身體的其他器官或組織中形成新的腫瘤(轉移性腫瘤)。新的轉移性腫瘤包括與原發性腫瘤相同或相似的癌細胞。在繼發部位，腫瘤細胞可能會增生並開始位於此遠端部位之繼發腫瘤的生長或移生(colonization)。

如本文所使用之用語「轉移性癌症」(亦稱為「繼發性癌症」)係指起源於一種組織類型，但接著擴散到(原發性)癌症起源之外的一或多個組織的癌症之類型。轉移性腦癌係指腦內的癌症，亦即，起源於腦以外的組織並已轉移至腦的癌症。

在一個實施例中，BRAF相關腫瘤係惡性BRAF相關的CNS腫瘤(亦即，BRAF相關的CNS癌症)。用語「CNS癌症」或「CNS的癌症」或在本文中可互換使用者係指CNS的癌症(亦即，惡性腫瘤)，包括腦的癌症(亦稱為顱內腫瘤)、脊髓的癌症、及腦和脊髓周圍腦膜的癌症。用語「BRAF相關的CNS癌症」係指與BRAF突變相關或具有BRAF突變的CNS癌症。CNS的癌症包括轉移性腦癌及惡性原發性腦腫瘤。

在一個實施例中，BRAF相關的CNS癌症係BRAF相關轉移性腦癌。BRAF相關轉移性腦癌可係本文所述之任何癌症的結果，其中對象已經發展出至少一種腦轉移。在一個實施例中，BRAF相關轉移性腦癌係轉移性黑色素瘤、轉移性結腸直腸癌、或轉移性非小細胞肺癌。在一個實施例中，BRAF相關轉移性腦癌係轉移性黑色素瘤。在一個實施例中，BRAF相關轉移性腦癌係轉移性結腸直腸癌。在一個實施例中，BRAF相關轉移性腦癌係轉移性非小細胞肺癌。在一個實施例中，BRAF相關轉移性腦癌係轉移性卵巢癌。在一個實施例中，轉移性腦癌係轉移性甲狀腺癌。在一個實施例中，BRAF相關轉移性腦癌係腎癌。在一個實施例中，癌症係具有至少一種腦轉移之BRAF相關轉移性癌症(亦即，轉移性腦癌)。在一個實施例中，癌症係具有至少一種腦轉移之BRAF相關轉移性黑色素瘤。在一個實施例中，癌症係具有至少一種腦轉移之BRAF相關轉移性結腸直腸癌。在一個實施例中，癌症係具有至少一

種腦轉移之BRAF相關轉移性非小細胞肺癌。在一個實施例中，癌症係具有至少一種腦轉移之BRAF相關轉移性卵巢癌。在一個實施例中，癌症係具有至少一種腦轉移之BRAF相關轉移性甲狀腺癌。在一個實施例中，癌症係具有至少一種腦轉移之BRAF相關神經母細胞瘤。

軟腦膜性轉移(軟腦膜病(leptomeningeal disease, LMD))表示在腦或脊柱內壁及/或腦脊髓液(CSF)中生長的CNS轉移之亞群，或軟腦膜癌病。在哺乳動物中，腦膜係硬腦膜、蛛網膜、及軟腦膜。腦脊髓液位於蛛網膜與軟腦膜之間的蛛網膜下腔。蛛網膜及軟腦膜有時稱為軟腦膜。當LMD發生在脊髓周圍的軟腦膜及/或CSF中時，可稱為「顱外LMD」。當LMD發生在大腦的軟腦膜及/或CSF中時，可稱為「顱內LMD」。由於LMD癌細胞可懸浮在CSF中，因此彼等可迅速地擴散到整個CNS。因此，LMD的預後很差，生存期一般係以月為單位。在一個實施例中，轉移性癌症係BRAF相關LMD。在一個實施例中，轉移性癌症係顱內BRAF相關LMD。在一個實施例中，轉移性癌症係顱外BRAF相關LMD。軟腦膜轉移發生率最高的BRAF相關癌症係肺癌及黑色素瘤。在一個實施例中，BRAF相關LMD係衍生自黑色素瘤轉移之LMD(亦即，LMD係轉移性黑色素瘤)。在一個實施例中，BRAF相關LMD係衍生自結腸直腸癌轉移之LMD(亦即，LMD係轉移性結腸直腸癌)。在一個實施例中，BRAF相關LMD係衍生自非小細胞肺癌轉移之LMD(亦即，LMD係轉移性非小細胞肺癌)。

在一個實施例中，癌症係具有高轉移風險之BRAF相關癌症。在一個實施例中，具有高轉移風險之BRAF相關癌症係具有BRAF V600E或BRAF V600K突變之癌症。在一個實施例中，具有高轉移風險之BRAF相關癌症係黑色素瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、非小細胞肺癌、卵巢癌或神經母細胞瘤。在一個實施例中，具有高轉移風險之BRAF相關癌症係黑色素瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、非小細胞肺癌、卵巢癌或神經母細胞瘤，其各者具有BRAF V600E或BRAF V600K突變。在一個實施例中，具有高轉移風險之BRAF相關癌症係黑色素瘤。在一個實施例中，具有高轉移風險之BRAF相關癌症係具有BRAF V600E突變或BRAF V600K突變之黑色素瘤。在一個實施例中，具有高轉移風險之BRAF相關癌症係結腸直腸癌。在一個實施例中，具有高轉移風險之BRAF相關癌症係具有BRAF V600E突變或BRAF V600K突變之結腸直腸癌。在一個實施例中，具有高轉移風險之BRAF相關癌症係甲狀腺癌。在一個實施例中，具有高轉移風險之BRAF相關癌症係具有BRAF V600E突變或BRAF V600K突變之甲狀腺癌。在一個實施例中，具有高轉移風險之BRAF相關癌症係非小細胞肺癌。在一個實施例中，具有高轉移風險之BRAF相關癌症係具有BRAF V600E突變或BRAF V600K突變之非小細胞肺癌。在一個實施例中，具有高轉移風險之BRAF相關癌症係卵巢癌。在一個實施例中，具有高轉移風險之BRAF相關癌症係具有BRAF V600E突變或BRAF V600K突變之卵

巢癌。在一個實施例中，具有高轉移風險之BRAF相關癌症係神經母細胞瘤。在一個實施例中，具有高轉移風險之BRAF相關癌症係具有BRAF V600E突變或BRAF V600K突變之神經母細胞瘤。

在一個實施例中，癌症係具有第II類突變之BRAF相關癌症。在一個實施例中，第II類突變係非V600突變。在一個實施例中，非V600突變係G469A、G469R、G469V、K601E、K601N、K601T、L597Q或L597V。在一個實施例中，非V600突變係G469A。在一個實施例中，第II類突變係BRAF剪接變體。在一個實施例中，BRAF剪接變體缺少外顯子4至8(亦稱為p61BRAF(V600E))、外顯子4至10、外顯子2至8或外顯子2至10。在一個實施例中，BRAF剪接變體係p61BRAF(V600E)。具有第II類突變之BRAF相關癌症之非限制性實例包括肺癌(例如，非小細胞肺癌及小細胞肺癌)、黑色素瘤、結腸直腸癌、乳癌、胰腺癌、甲狀腺癌、前列腺癌、腺樣囊性癌、闌尾癌、小腸癌、頭頸鱗狀細胞癌、血管肉瘤、膀胱癌、漿細胞贅瘤、肝胰膽管癌、卵巢癌、神經內分泌癌、膽管癌、及CNS腫瘤。

在一個實施例中，BRAF相關癌症係BRAF相關的CNS腫瘤。在一個實施例中，BRAF相關的CNS腫瘤係BRAF相關原發性腦腫瘤。在一個實施例中，原發性腦腫瘤係惡性原發性腦腫瘤。在一個實施例中，原發性腦腫瘤係良性原發性腦腫瘤。在一個實施例中，原發性腦腫瘤具有第I類突變。在一個實施例中，原發性腦腫瘤具有BRAF V600突

變。在一個實施例中，原發性腦腫瘤具有BRAF V600E或BRAF V600K突變。在一個實施例中，原發性腦腫瘤具有第II類突變。在一個實施例中，原發性腦腫瘤具有選自G469A、G469R、G469V、K601E、K601N、K601T、L597Q及L597V之第II類突變。在一個實施例中，原發性腦腫瘤具有G469A突變。原發性腦腫瘤係開始於腦或脊柱的腫瘤，並且統稱為神經膠質瘤。用語「神經膠質瘤」用於描述起源於CNS存在的神經膠細胞之腫瘤。根據世界衛生組織WHO腦腫瘤分類，神經膠質瘤係依照細胞活性及攻擊性分級，等級包括第I級(良性CNS腫瘤)及第II至IV級(惡性CNS腫瘤)：

第I級神經膠質瘤(毛狀星形細胞瘤)：一般係發生在兒童的小腦或腦幹，偶爾發生在大腦半球，且生長緩慢。第I級可發生於成人。儘管彼等係良性的(WHO第I級)，但治愈這種疾病的難度使彼等之生長在行為上呈惡性並具有高發病率(Rostami, Acta Neurochir(Wien).2017；159(11)：2217-2221)。

第II級神經膠質瘤(低級神經膠質瘤)：包括星形細胞瘤、寡樹突神經膠細胞瘤及混合型寡樹突星形細胞瘤。第II級神經膠質瘤一般係發生在年輕成人(20多歲至50多歲)中，且最常見於大腦半球。由於這些腫瘤的浸潤性質，可能會發生復發。一些第II級神經膠質瘤復發並演變成更具侵襲性的腫瘤(第III級或第IV級)。

第III級神經膠質瘤(惡性神經膠質瘤)：包括間變性星

形細胞瘤、間變性寡樹突神經膠細胞瘤、及間變性混合型寡樹突神經膠細胞瘤。第III級腫瘤係攻擊性的、高級(high-grade)癌症，並以觸手狀突出侵襲附近的腦組織，使完全手術移除更加困難。

第IV級神經膠質瘤：包括多形性神經膠質母細胞瘤(Glioblastoma multiforme, GBM)及神經膠肉瘤；(GBM)係惡性神經膠質瘤。GBM係最具攻擊性及最常見的原發性腦腫瘤。多形性神經膠質母細胞瘤通常擴散迅速並侵入腦的其他部位，具有觸手狀突出物，使完全手術切除更加困難。神經膠肉瘤係一種惡性癌症且被定義為由神經膠質組分及肉瘤組分組成的神經膠質母細胞瘤。

在一個實施例中，BRAF相關原發性腦腫瘤係神經膠質瘤。在一些實施例中，BRAF相關原發性腦腫瘤係具有第I類突變之神經膠質瘤。在一些實施例中，BRAF相關原發性腦腫瘤係具有第II類突變之神經膠質瘤。

良性原發性腦腫瘤可引起劇烈疼痛、永久性腦損傷及死亡，並在某些情況下會變成惡性。良性原發性腦腫瘤之非限制性實例包括第I級神經膠質瘤、乳突狀顱咽管瘤、腦膜瘤(包括橫紋肌樣腦膜瘤)、非典型類畸胎瘤/橫紋肌樣瘤、及胚胎發育不良性神經上皮腫瘤(dysembryoplastic neuroepithelial tumor, DNT)、毛狀星形細胞瘤、寡樹突神經膠細胞瘤、混合型寡樹突星形細胞瘤、間變性星形細胞瘤、間變性寡樹突神經膠細胞瘤、間變性混合型寡樹突神經膠細胞瘤、瀰漫性星形細胞瘤、室管膜瘤、多形性黃色

星形細胞瘤(PXA)、神經節膠質瘤、神經膠肉瘤、或間變性神經節膠質瘤。在一個實施例中，BRAF相關腫瘤係良性原發性腦腫瘤。

在一個實施例中，BRAF相關癌症係周邊神經系統癌。在一個實施例中，周邊神經系統癌係神經母細胞瘤。在一個實施例中，癌症係BRAF相關癌症。

發現某些式I、式I-A、式II、式III、式IV及式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽展現出良好的腦及/或CNS外顯率及/或展現出低排出。此類化合物能夠穿過BBB並可用於抑制腦及/或其他CNS結構中BRAF激酶。

因此，本文所述之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之某些化合物、或其醫藥上可接受之鹽亦可用於治療CNS之BRAF相關腫瘤。例如，治療患有BRAF相關的CNS腫瘤之對象可包括向對象投予(例如，口服投予)式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，BRAF相關的CNS癌症具有BRAF V600突變。在一些實施例中，BRAF相關的CNS癌症具有BRAF V600E及/或V600K突變。在一些實施例中，BRAF相關的CNS癌症具有BRAF V600E突變。在一些實施例中，BRAF相關的CNS癌症具有BRAF V600K突變。在一些實施例中，對象先前已經用一或多種其他抗癌療法(例如，抗癌劑、手術及/或放射療法)治療，例如，如下文所述。在一些實施例中，對象係用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽與一

或多種其他抗癌療法(例如，抗癌劑、手術及/或放射療法)治療，例如，如下文所述。在一些實施例中，對象係在投予式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽之後用一或多種抗癌療法(例如，抗癌劑、手術及/或放射療法)治療，例如，如下文所述。

在本文所述之方法中之任一者的一些實施例中，腫瘤係BRAF相關的CNS腫瘤並且該方法包括投予式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，BRAF相關腫瘤係CNS腫瘤。在一些實施例中，BRAF相關的CNS腫瘤係惡性CNS腫瘤(CNS癌症)。在一些實施例中，惡性CNS腫瘤係轉移性CNS癌症。在一些實施例中，轉移性CNS癌症係轉移性黑色素瘤。在一些實施例中，轉移性CNS癌症係結腸直腸癌。在一個實施例中，轉移性CNS癌症係轉移性非小細胞肺癌。在一些實施例中，轉移性CNS癌症係轉移性甲狀腺癌。在一些實施例中，轉移性CNS癌症係轉移性卵巢癌。在一些實施例中，BRAF相關的CNS腫瘤係LMD。在一些實施例中，LMD係顱內的。在一些實施例中，LMD係顱外的。在一些實施例中，LMD係轉移性黑色素瘤。在一些實施例中，LMD係轉移性結腸直腸癌。在一些實施例中，LMD係轉移性非小細胞肺癌。在一些實施例中，BRAF相關的CNS癌症係原發性腦腫瘤。在一些實施例中，原發性腦腫瘤係第2級神經膠質瘤。在一些實施例中，原發性腦腫瘤係第3級神經膠質瘤。在一些實施例中，原發性腦腫

瘤係第4級神經膠質瘤。在一些實施例中，BRAF相關的CNS腫瘤係良性腫瘤。在一些實施例中，良性CNS腫瘤係乳突顱咽管瘤、腦膜瘤(包括橫紋肌樣腦膜瘤)、非典型類畸胎瘤/橫紋肌樣瘤、或胚胎發育不良性神經上皮腫瘤(DNT)。在一些實施例中，化合物係選自實例1至實例164之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

可藉由，例如，識別化合物是否係排出轉運蛋白的基質及/或測量細胞滲透率及/或測量游離腦與游離血漿比來判定化合物是否適合治療CNS癌症的能力，如本文所述。

在一些實施例中，式I、式I-A、式II、式III、式IV及式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽展現高細胞滲透率。用於判定化合物之滲透率的方法可根據實施例B中所述之檢定來判定，並且式I、式I-A、式II、式III、式IV及式V之化合物的滲透係數提供於**表B1**中。

某些式I、式I-A、式II、式III、式IV及式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽展現低排出。評估化合物是否係排出轉運蛋白P-糖蛋白(P-gp或多重抗藥性1(MDR1)蛋白)及乳癌抗性蛋白(BCRP)的基質之體外方法描述於實例B中，並且式I、式I-A、式II、式III、式IV及式V之化合物的排出比提供於**表B2**中。在一個實施例中，式I、式I-A、式II、式III、式IV或式V之化合物或其醫藥上可接受之鹽在表現P-gp的細胞中測試時具有≤ 3.5之排出率。在一個實施例中，式I、式I-A、式II、式III、式IV或式V之化合物或其醫藥上可接受之鹽在表現P-gp的細胞中測試時具有≤

3.5之排出率且在表現BCRP的細胞中測試時具有≤ 5.5之排出率。

在一些實施例中，某些式I、式I-A、式II、式III、式IV及式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽展現中至高腦(未結合)/血漿(未結合)比(亦即，中至高游離腦/血漿比)。可在合適的動物模型(例如，嚙齒動物，諸如小鼠)中判定化合物穿透對象(例如，人類)之BBB的能力。例如，藉由評估小鼠中未結合的腦與未結合的血漿濃度(游離B/P)比來判定某些式I、式I-A、式II、式III、式IV及式V之化合物穿透小鼠BBB的能力，例如，如實施例C中所述，並且游離腦與游離血漿比提供於**表C**中。等於或大於0.3之游離腦與游離血漿比係顯著程度的游離CNS穿透的證據。

因此，在一些實施例中，本發明之方法包括用於在有需要之對象中治療BRAF相關的CNS癌症之方法。在一個實施例中，該方法包括投予式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，使得式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物的至少一部分穿透BBB，如於合適的動物模型中所證實。在一些實施例中，在向對象投予(例如，口服或靜脈內投予)之後，總藥物之腦/血漿比係至少大約0.3。需要注意的是，化合物穿透BBB的百分比係根據腦相對於血漿中在給定時間段的濃度-時間曲線下之面積(AUC_{0-t})計算出的。因此，百分比代表濃度比。亦即，若化合物的(AUC_{0-24h})在腦中為30 ng/mL而在血漿中為70 ng/mL，那麼穿透BBB的化合物之

百分比為30%(腦中之30 ng/mL除以總濃度為(30 ng/mL+70 ng/mL))(亦即，腦與血漿比為0.30)。在一些實施例中，基於從t=0(給藥時間)至最後可量化濃度點(即，($AUC_{0-最後}$))的時間段之濃度-時間曲線下面積來計算百分比。

BRAF基因的突變已在惡性黑色素瘤、乳突狀甲狀腺癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、及卵巢癌及其轉移性腫瘤、以及在原發性腦腫瘤中發現(Davies et al., 2002)。例如，已在許多轉移性CNS腫瘤中觀察到BRAF突變，包括黑色素瘤腦轉移(Flaherty KT, et al., Nat Rev Cancer(2012)12(5)：349–61)、結直腸癌的腦轉移及非小細胞肺癌的腦轉移(Berghoff, AS, Preusser M., Curr Opin Neurol(2014)27(6)：689-696)、乳突狀甲狀腺癌(Kim, WW et al., J Otolaryngol Head Neck Surg. 2018；47：4)、及卵巢癌(Grisham RN., et al., Cancer.2013;119：548-554)。

在惡性原發性腦腫瘤中亦觀察到BRAF突變，包括第IV級神經膠質瘤，例如神經膠質母細胞瘤及神經膠肉瘤、間變性星形細胞瘤(高級腫瘤)及WHO第III級間變性神經節膠質瘤(Berghoff, AS, Preusser M., Curr Opin Neurol(2014)27(6)：689-696)；Schindler et al.(Acta Neuropathol 121(3)：397-405, 2011)；Behling et al.(Diagn Pathol 11(1)：55, 2016)，於兒童及成人族群中。

在良性原發性腦腫瘤中亦觀察到BRAF突變，例如在WHO第II級星狀細胞瘤、WHO第II級多形性黃色星形細胞瘤(PXA)、多形性黃色星形細胞瘤具間變性、毛狀星形細

胞瘤(PA)、乳突狀顱咽管瘤、神經節膠質瘤、星形母細胞瘤、毛狀星形細胞瘤、非典型類畸胎瘤/橫紋肌樣瘤、橫紋肌樣腦膜瘤(Berghoff, AS, Preusser M., Curr Opin Neurol(2014)27(6)：689-696；Schindler et al.(Acta Neuropathol 121(3)：397-405, 2011)；Behling et al.(Diagn Pathol 11(1)：55, 2016)；(Behling et al., Diagn Pathol 11(1)：55, 2016；Brastianos et al., Nat Genet 46(2)：161-165, 2014；Dougherty et al., Neuro Oncol 12(7)：621-630, 2010；Lehman et al., Neuro Oncol 19(1)：31-42, 2017；Mordechai et al., Pediatr Hematol Oncol 32(3)：207-211, 2015；Myung et al., Transl Oncol 5(6)：430-436, 2012；Schindler et al., Acta Neuropathol 121(3)：397-405, 2011))，於兒童及成人族群中。

在復發性神經母細胞瘤中亦檢測到BRAF突變(Eleveld, TF, et al., Nat Genet 47(8)：864-871, 2015)。神經母細胞瘤係一種周邊神經系統的兒科腫瘤。大多數神經母細胞瘤對象的腫瘤最初對化療有反應，但很大一部分的對象會經歷治療抗性復發。

因此，本文亦提供一種用於治療經診斷有或識別為患有BRAF相關腫瘤(例如，本文所揭示之例示性BRAF相關腫瘤中之任一者)之對象之方法，其包含向該對象投予治療有效量之如本文所定義之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或其醫藥組成物。在一些實施例中，透過使用經監管機構核准(例

如，經FDA核准)的測試或檢定來識別在對象中或來自對象之生檢樣本中之BRAF突變、或藉由執行本文所述之檢定的任何非限制性實例，對象已被識別或診斷為患有BRAF相關腫瘤。在一些實施例中，測試或檢定係以套組提供。在一個實施例中，BRAF相關腫瘤可係具有一或多個第I類BRAF突變(例如，V600E及/或V600K)之癌症。在一個實施例中，BRAF相關腫瘤可係具有一或多個第II類突變(例如，G469A)之癌症。在一些實施例中，式I、式I-A、式II、式III、式IV或式V之化合物係選自實例1至實例164之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，BRAF相關腫瘤係惡性BRAF相關腫瘤(亦即，BRAF相關癌症)。在一些實施例中，BRAF相關癌症係BRAF相關的CNS癌症。在一些實施例中，BRAF相關的CNS癌症係BRAF相關轉移性癌症。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係轉移性黑色素瘤。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係轉移性結腸直腸癌。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係轉移性非小細胞肺癌。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係轉移性甲狀腺癌症。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係轉移性卵巢癌。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係顱內LMD或顱外LMD。在一些實施例中，BRAF相關的CNS癌症係原發性腦腫瘤。在一些實施例中，BRAF相關腫瘤係良性CNS腫瘤。在一些實施例中，癌症係選自肺癌(例如，非小細胞肺癌及小細胞肺癌)、黑色素瘤、結腸直腸癌、乳癌、胰腺

癌、甲狀腺癌、前列腺癌、腺樣囊性癌、闌尾癌、小腸癌、頭頸鱗狀細胞癌、血管肉瘤、及CNS腫瘤。在一些實施例中，化合物係選自實例1至實例164之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，對象係成人對象。在一些實施例中，對象係兒童對象。

亦提供用於在有需要的對象中治療腫瘤的方法，其包括：(a)檢測在對象中之BRAF相關腫瘤；及(b)向對象投予治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或其醫藥組成物。在這些方法的一些實施例中，腫瘤係良性BRAF相關腫瘤。在這些方法的一些實施例中，腫瘤係惡性BRAF相關腫瘤。在這些方法的一些實施例中，腫瘤係惡性BRAF相關腫瘤(例如，本文所述之惡性BRAF相關腫瘤中之任一者)，並且該方法進一步包括向對象投予一或多種額外的抗癌療法，例如手術(例如，腫瘤的至少部分切除)及/或放射療法及/或抗癌劑。在這些方法的一些實施例中，腫瘤係良性BRAF相關腫瘤，例如良性BRAF相關的CNS腫瘤，並且該方法進一步包括向對象投予一或多種額外的抗癌療法，例如手術(例如，腫瘤的至少部分切除)及/或放射療法及/或抗癌劑。在一些實施例中，透過使用經監管機構核准(例如，經FDA核准)的測試或檢定來識別在對象中或來自對象之生檢樣本(例如，組織或液態生檢)中之BRAF突變、或藉由執行本文所述之檢定的任何非限制性實例，對象已被判定為患有BRAF相關腫瘤。在一些實施例中，測試或

檢定係以套組提供。在一些實施例中，BRAF相關腫瘤係惡性BRAF相關腫瘤(亦即，BRAF相關癌症)。在一些實施例中，BRAF相關癌症係BRAF相關的CNS癌症。在一些實施例中，BRAF相關的CNS癌症係BRAF相關轉移性癌症。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係轉移性黑色素瘤。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係轉移性結腸直腸癌。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係轉移性非小細胞肺癌。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係轉移性甲狀腺癌症。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係轉移性卵巢癌。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係顱內LMD或顱外LMD。在一些實施例中，BRAF相關的CNS癌症係原發性腦腫瘤。在一些實施例中，BRAF相關腫瘤係良性CNS腫瘤。在一些實施例中，癌症係選自肺癌(例如，非小細胞肺癌及小細胞肺癌)、黑色素瘤、結腸直腸癌、乳癌、胰腺癌、甲狀腺癌、前列腺癌、腺樣囊性癌、闌尾癌、小腸癌、頭頸鱗狀細胞癌、血管肉瘤、及CNS腫瘤。在一些實施例中，化合物係選自實例1至實例164之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，對象係成人對象。在一些實施例中，對象係兒童對象。

亦提供治療患有BRAF相關腫瘤的對象之方法，包括對獲自對象之樣本執行檢定來判定對象患有具有BRAF突變之腫瘤，並向經判定具有BRAF突變的對象投予治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合

物、或其醫藥上可接受之鹽、或其醫藥組成物。在這些方法的一些實施例中，BRAF相關腫瘤係惡性BRAF相關腫瘤(即BRAF相關癌症)，並且該方法進一步包括向對象投予一或多種其他抗癌療法，例如手術(例如，腫瘤的至少部分切除)及/或放射療法及/或用抗癌劑治療。在這些方法的一些實施例中，對象先前用另一種抗癌治療(例如，手術(例如，腫瘤的至少部分切除)及/或放射療法及/或用抗癌劑治療)治療。在一些實施例中，對象係疑似患有BRAF相關腫瘤的對象、呈現出一或多種BRAF相關腫瘤之症狀的對象、或具有升高發展BRAF相關腫瘤風險的對象。在一些實施例中，檢定利用下一代定序、焦磷酸定序、免疫組織化學、或裂解FISH分析。在一些實施例中，檢定係經監管機構核准的檢定，例如，FDA核准的套組。在一些實施例中，檢定係液態生檢。在一些實施例中，生檢係組織生檢。在一些實施例中，癌症係CNS癌症並且生檢係液體生檢(例如，CSF)。在一些實施例中，癌症係CNS癌症並且生檢係組織生檢(例如，傳統手術或立體定位穿刺生檢(例如，由CT或MRI掃描引導的立體定位活檢)期間所獲得之腫瘤樣本)。此外，可用於這些方法之非限制性檢定在本文中描述。額外檢定亦係所屬技術領域中已知的。在一些實施例中，BRAF相關腫瘤係惡性BRAF相關腫瘤(亦即，BRAF相關癌症)。在一些實施例中，BRAF相關癌症係BRAF相關的CNS癌症。在一些實施例中，BRAF相關的CNS癌症係BRAF相關轉移性癌症。在一些實施例中，

BRAF相關轉移性癌症係轉移性黑色素瘤。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係轉移性結腸直腸癌。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係轉移性非小細胞肺癌。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係轉移性甲狀腺癌症。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係轉移性卵巢癌。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係顱內LMD或顱外LMD。在一些實施例中，BRAF相關的CNS癌症係原發性腦腫瘤。在一些實施例中，BRAF相關腫瘤係良性CNS腫瘤。在一些實施例中，癌症係選自肺癌(例如，非小細胞肺癌及小細胞肺癌)、黑色素瘤、結腸直腸癌、乳癌、胰腺癌、甲狀腺癌、前列腺癌、腺樣囊性癌、闌尾癌、小腸癌、頭頸鱗狀細胞癌、血管肉瘤、及CNS腫瘤。在一些實施例中，對象係成人對象。在一些實施例中，對象係兒童對象。

亦提供式I、式I-A、式II、式III、式IV或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，用於治療在經識別或診斷為患有與BRAF相關腫瘤的對象中之BRAF相關腫瘤，其係透過對獲自對象之樣本執行檢定(例如，體外檢定)來判定對象患有BRAF突變的步驟，其中BRAF突變的存在識別對象患有BRAF相關腫瘤。亦提供式I、式IA、式II、式III、式IV或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽用於製造用於治療在經識別或診斷為患有與BRAF相關腫瘤的對象中之BRAF相關腫瘤的藥物之用途，其係透過對獲自對象之樣本執行檢定來判定對象是否患有BRAF突變來識別對象患

有BRAF相關腫瘤的步驟。本文所述之方法或用途中之任一者的一些實施例進一步包括在對象的臨床記錄(例如，電腦可讀媒介)中，記錄對象透過進行檢定判定對象具有BRAF突變，應投予式I、式I-A、式II、式III、式IV或式V之化合物、或其其醫藥上可接受之鹽或其醫藥組成物。在一些實施例中，檢定利用下一代定序、焦磷酸定序、免疫組織化學、或裂解FISH分析。在一些實施例中，檢定係經監管機構核准的檢定，例如，FDA核准的套組。在一些實施例中，檢定係液態生檢。在一些實施例中，BRAF相關腫瘤係惡性BRAF相關腫瘤(亦即，BRAF相關癌症)。在一些實施例中，BRAF相關癌症係BRAF相關的CNS癌症。在一些實施例中，BRAF相關的CNS癌症係BRAF相關轉移性癌症。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係轉移性黑色素瘤。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係轉移性結腸直腸癌。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係轉移性非小細胞肺癌。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係轉移性甲狀腺癌症。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係轉移性卵巢癌。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係顱內LMD或顱外LMD。在一些實施例中，BRAF相關的CNS癌症係原發性腦腫瘤。在一些實施例中，BRAF相關腫瘤係良性CNS腫瘤。在一些實施例中，癌症係選自肺癌(例如，非小細胞肺癌及小細胞肺癌)、黑色素瘤、結腸直腸癌、乳癌、胰腺癌、甲狀腺癌、前列腺癌、腺樣囊性癌、闌尾癌、小腸癌、頭頸鱗

狀細胞癌、血管肉瘤、及CNS腫瘤。在一些實施例中，對象係成人對象。在一些實施例中，對象係兒童對象。

亦提供式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其係用於在有需要之對象中或經識別或診斷為患有BRAF相關腫瘤之對象中治療BRAF相關腫瘤。亦提供一種式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽用於製造用於在經識別或診斷為患有BRAF相關腫瘤的對象中治療BRAF相關腫瘤的藥物之用途。在一些實施例中，使用經監管機構核准(例如，經FDA核准)的套組來識別在對象中或來自對象之生檢樣本中之BRAF突變，對象經識別或診斷為患有BRAF相關腫瘤。在一些實施例中，BRAF相關腫瘤係惡性BRAF相關腫瘤(亦即，BRAF相關癌症)。在一些實施例中，BRAF相關癌症係BRAF相關的CNS癌症。在一些實施例中，BRAF相關的CNS癌症係BRAF相關轉移性癌症。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係轉移性黑色素瘤。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係轉移性結腸直腸癌。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係轉移性非小細胞肺癌。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係轉移性甲狀腺癌症。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係轉移性卵巢癌。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係顱內LMD或顱外LMD。在一些實施例中，BRAF相關的CNS癌症係原發性腦腫瘤。在一些實施例中，BRAF相關腫瘤係良性CNS腫瘤。在一些實施

例中，癌症係選自肺癌(例如，非小細胞肺癌及小細胞肺癌)、黑色素瘤、結腸直腸癌、乳癌、胰腺癌、甲狀腺癌、前列腺癌、腺樣囊性癌、闌尾癌、小腸癌、頭頸鱗狀細胞癌、血管肉瘤、及CNS腫瘤。在一些實施例中，對象係成人對象。在一些實施例中，對象係兒童對象。

在本文所述之方法或用途中之任一者的一些實施例中，用於使用來自對象之樣本判定對象是否具有BRAF突變之檢定可包括例如下一代定序、免疫組織化學、螢光顯微鏡術、或裂解FISH分析、南方墨點法、西方墨點法、FACS 分析、北方墨點法、及基於PCR之擴增(例如，RT-PCR及定量實時 RT-PCR)。如所屬技術領域中所熟知的，一般用例如至少一種經標記的核酸探針或至少一種經標記的抗體或其抗原結合片段來進行檢定。檢定可利用所屬技術領域中已知的其他檢測方法來檢測BRAF突變。在一些實施例中，樣本係來自對象的生物樣本或生檢樣本(例如，石蠟包埋的生檢樣本)。在一些實施例中，對象係疑似患有BRAF相關腫瘤的對象、患有一或多種BRAF相關腫瘤之症狀的對象、或具有升高發展BRAF相關腫瘤風險的對象。

在一些實施例中，生檢係腫瘤生檢(例如，傳統手術或立體定位穿刺生檢(例如，由CT或MRI掃描引導的立體定位活檢)期間所獲得之腫瘤樣本)。組織生檢方法可用於檢測總腫瘤負荷及/或BRAF突變。

在一些實施例中，BRAF突變可使用液態生檢(不同地

稱為液體生檢或液相生檢)來識別。請參見例如Karachialiou等人之“Real-time liquid biopsies become a reality in cancer treatment”, *Ann. Transl. Med.*, 3(3)：36, 2016。液態生檢方法可用於檢測總腫瘤負荷及/或BRAF突變。液態生檢可在相對容易從對象身上獲得的生物樣本上進行(例如，經由簡單的抽血)，並且通常比用於檢測腫瘤負荷及/或BRAF突變的傳統方法侵入性更小。在一些實施例中，液態生檢可用於比傳統方法更早地檢測BRAF突變的存在。在一些實施例中，用於液體生檢的生物樣本可包括CSF、血液、血漿、尿液、唾液、痰、支氣管肺泡灌洗液、膽汁、淋巴液、囊液、糞便、腹水、及其組合。在一些實施例中，液態生檢可用於檢測循環腫瘤細胞(CTC)。在一些實施例中，液態生檢可用於檢測無細胞DNA(cell-free DNA)。在一些實施例中，使用液態生檢檢測到的無細胞DNA係衍生自腫瘤細胞之循環腫瘤DNA(ctDNA)。ctDNA之分析(例如，使用敏感性檢測技術諸如但不限於下一代定序(NGS)、傳統PCR、數位PCR、或微陣列分析)可用於識別BRAF突變。

在一些實施例中，使用液態生檢識別的BRAF突變亦存在於癌細胞中，該癌細胞存在於對象中(例如，腫瘤)。在一些實施例中，可使用液態生檢來檢測任何類型的BRAF突變。在一些實施例中，經由液態生檢識別的基因突變可用於將對象識別為特定治療的候選者。例如，在對象中檢測到BRAF突變可表示對象將對包括投予式I、式I-

A、式II、式III、式IV或式V之化合物或其醫藥上可接受之鹽的治療有反應。

「腫瘤負荷(tumor burden)」亦稱為「腫瘤負載(tumor load)」，係指分佈在遍及全身的腫瘤物質(material)總量。腫瘤負荷係指癌細胞的總數目或腫瘤的總大小，遍及全身，包括淋巴結及骨髓。腫瘤負荷可藉由所屬技術領域中已知的各種方法來判定，諸如例如藉由測量從對象中取出的腫瘤尺寸(例如，使用卡尺)、或在體內使用成像技術(例如，磁共振成像(MRI)掃描、電腦斷層掃描(CT)、多偵測器CT(MDCT)、正子放射造影術(PET)、X射線、超聲、或骨掃描)。

用語「腫瘤大小」或「腫瘤的大小」係指腫瘤的總大小，可用腫瘤的長度及寬度來衡量。腫瘤大小可藉由所屬技術領域中已知的各種方法來判定，諸如例如藉由測量從對象中取出的腫瘤尺寸(例如，使用卡尺)、或在體內使用成像技術(例如，MRI掃描、骨掃描、超聲、或CT)。

在向對象投予治療後，可在診斷過程、監測過程、及/或治療過程中多次執行液體生檢，以判定一或多個臨床相關參數，其包括(沒有限制)疾病的進展或治療的功效。例如，在診斷過程、監測過程及/或治療過程期間，可在第一時間點進行第一液態生檢並且可在第二時間點進行第二液態生檢。在一些實施例中，第一時間點可係診斷對象患有疾病之前的時間點(例如，當對象健康時)，而第二時間點可係對象已患有疾病之後的時間點(例如，第二個時

間點可用於診斷患有疾病的對象)。在一些實施例中，第一時間點可係診斷對象患有疾病之前的時間點(例如，當對象健康時)，在此時間點之後監測對象，而第二時間點可係監測對象之後的時間點。在一些實施例中，第一個時間點可係診斷對象患有疾病後對該對象投予治療之後的時間點，以及第二個時間點可係投予治療之後的時間點；在這種情況下，第二個時間點可用於評估治療功效(例如，如果在第一個時間點檢測到的基因突變豐度降低或檢測不到)。在一些實施例中，投予至對象之治療可包括式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽可單獨使用或與一或多種不同形式的治療組合，以治療患有惡性腫瘤之對象。例如，式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽亦可與一或多種額外的抗癌療法(例如手術、放射療法、及/或藉由相同或不同作用機制作用的抗癌劑)組合使用。在一個實施例中，用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽與一或多種額外療法(例如手術、放射療法、及/或抗癌劑)組合治療患有BRAF相關惡性腫瘤的對象，與用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽作為單一療法對相同對象或相似對象的治療相比，可具有增加的治療功效。

因此，在一個實施例中，本文提供治療患有BRAF相關腫瘤(例如，本文所述之BRAF相關腫瘤中之任一者)的對象之方法，包括：向對象投予(i)治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽作為單一療法，或(ii)治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽與一或多種額外的抗癌療法組合。在一個實施例中，本文提供一種治療患有BRAF相關腫瘤(例如，本文所述之BRAF相關腫瘤中之任一者)的對象之方法，其包含投予治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽達一段時間，其中在該段時間期間向對象投予第二抗癌療法。在一個實施例中，第二抗癌療法係第二抗癌劑。

本文亦提供與額外的抗癌療法組合使用之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。本文亦提供與式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽組合使用之額外的抗癌療法。

本文亦提供藉由與額外的抗癌療法共投予來用於治療BRAF相關腫瘤之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。本文亦提供藉由與式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽共投予來用於治療BRAF相關腫瘤之額外的抗癌療法。

在一些實施例中，在投予式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽之前，向對象投予式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽以外的一或多種抗癌療法。在一些實施例中，一或多種抗癌療法係選自手術及/或放射療法、及/或藉由相同或不同作用機制作用的抗癌劑。例如，在一些實施例中，在投予式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽之前，有需要的對象可經歷腫瘤的至少部分切除。在一些實施例中，在投予一或多劑式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽之前，藉由腫瘤的至少部分切除之治療減少腫瘤的大小(例如，腫瘤負荷)。在一些實施例中，在投予式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽之前，有需要之對象可經歷放射療法。在一些實施例中，在投予式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽之前，有需要之對象可經歷用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽以外的一或多種抗癌劑治療。在一些實施例中，對象患有對先前療法具有抗性或不耐受性之癌症。

因此，在一些實施例中，本文提供治療患有BRAF相關腫瘤的對象之方法，其包含：(i)在一段時間期間，向對象投予一或多種抗癌療法，及(ii)在(i)之後，投予(a)式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上

可接受之鹽作為單一療法或(b)式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽與一或多種額外的抗癌療法組合。

在一些實施例中，式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽可在投予一或多種抗癌療法(例如手術、放射療法、及/或藉由相同或不同作用機制作用的抗癌劑)之前投予，以治療患有腫瘤的對象。例如，在一些實施例中，在投予式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽之前，有需要的對象可經歷腫瘤的至少部分切除。在一些實施例中，在投予式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽之後，有需要之對象可經歷放射療法。在一些實施例中，在投予式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽以外的化合物一或多種抗癌劑之前，有需要之對象可經歷用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療。在一個實施例中，式I之化合物係選自實例1至實例164之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

因此，在一些實施例中，本文提供治療患有BRAF相關腫瘤的對象之方法，其包含：(i)在一段時間期間，投予式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，及(b)在該段時間之後，投予一或多種抗癌療法。例如，向有需要的對象投予式I、式I-A、式

II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽的一或多種劑量達一段時間，然後經歷腫瘤的至少部分切除。例如，在腫瘤的至少部分切除之前，用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽的一或多種劑量治療達一段時間減少腫瘤的大小(例如，腫瘤負荷)。在一個實施例中，式I之化合物係選自實例1至實例164之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在上述方法中之任一者的一些實施例中，額外的抗癌療法係手術、放射療法、及/或藉由相同或不同作用機制作用的抗癌劑。

可根據上述任何方法之任一者與式I、II或III之化合物或其醫藥上可接受之鹽組合使用的額外抗癌劑之非限制性實例包括但不限於MEK抑制劑、BRAF抑制劑(例如，式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物以外的BRAF抑制劑)、EGFR抑制劑、HER2及/或HER3之抑制劑、Axl抑制劑、PI3K抑制劑、及SOS1抑制劑、訊息傳導路徑抑制劑 、檢查點抑制劑、細胞凋亡途徑之調節劑、細胞毒性化學治療劑、血管生成靶向療法、及免疫靶向藥劑，包括免疫療法。

在一個實施例中，可根據上述方法中之任一者與式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽組合使用之抗癌劑係靶向治療劑。如本文所使用，「靶向治療劑」包括，指藉由干擾癌發生及腫瘤生長所需的特異性靶向分子，而非藉由簡單干擾所有快速

分裂的細胞(例如，用傳統細胞毒性化學療法)，且包括但不限於受體酪胺酸激酶靶向治療劑、訊息傳導路徑抑制劑(例如，Ras-Raf-MEK-ERK路徑抑制劑、PI3K-Akt-mTOR-S6K路徑抑制劑(「PI3K抑制劑」))、細胞凋亡途徑之調節劑。

在一些實施例中，可根據上述方法中之任一者與式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽組合使用之抗癌劑係MEK抑制劑。在一個實施例中，MEK抑制劑係畢尼替尼(binimetinib)、曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib)、司美替尼(selumetinib)、皮馬瑟替(pimasertib)、瑞法美替尼(refametinib)、米達美替尼(mirdametinib)、2-(2-氯-4-碘苯基胺基)-N-(環丙基甲氧基)-3,4-二氟苯甲醯胺(CI-1040)、3-[2(R),3-二羥丙基]-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮(TAK-733)、或其醫藥上可接受之鹽。MEK抑制劑之額外實例包括揭示於下列之化合物：WO 03/077914、WO 2005/023759、WO 2005/051301、US 7,517,994、US 7,732,616、WO 2005/051906、WO 2005/051302、WO 2005/051300、及WO 2007/044084。在一些實施例中，MEK抑制劑係畢尼替尼、或其醫藥上可接受之鹽。

在一些實施例中，可與根據上述方法中之任一者之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽組合使用的抗癌劑係除了式I、式I-A、式

II、式III、式IV、或式V之化合物之外的另一種BRAF抑制劑。其他BRAF抑制劑之非限制性實例包恩科菲尼(encorafenib)、達拉菲尼(dabrafenib)、維羅菲尼(vemurafenib)、N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基羰基)-2,4-二氟苯基]丙烷-1-磺醯胺(PLX4720)、(3R)-N-(3-[[5-(2)-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]羰基]-2,4-二氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺(PLX8394)、及其醫藥上可接受之鹽、以及國際申請案第PCT/IB2020/055992號(於2020年12月30日公開之PCT公開案第WO 2020/261156 A1號)中所揭示之化合物，其包括例如選自下列之化合物：

N-(3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2,4-二氟苯基)丙烷-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟丙烷-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4,5-二氟苯基)丙烷-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)丙烷-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟丙烷-1-磺醯胺；

N-(2-氯-4-氟-3-((5-甲基-3-(甲基-d3)-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-苯基)-3-氟丙烷-1-磺醯胺；

N-{2-氯-3-[(3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-

基)氧基]-4-氟苯基}丙烷-1-磺醯胺；

N-(3-氯-4-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)丙烷-1-磺醯胺；及

N-{2-氯-3-[(3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基]-4-氟苯基}-3-氟丙烷-1-磺醯胺；

或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，BRAF抑制劑係恩科菲尼或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，BRAF抑制劑係*N*-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟丙烷-1-磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽。BRAF抑制劑之額外實例係所屬技術領域中已知的。

在一些實施例中，可根據上述方法中之任一者與式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽組合使用之抗癌劑係EGFR抑制劑。EGFR抑制劑之非限制性實例包括西妥昔單抗(cetuximab)(Erbitux®)、帕尼單抗(panitumumab)(Vectibix®)、奧希替尼(默來替尼(merelectinib)，Tagrisso®)、埃羅替尼(erlotinib)(Tarceva®)、吉非替尼(gefitinib)(Iressa®)、萊西單抗(necitumumab)(Portrazza™)、來那替尼(neratinib)(Nerlynx®)、拉帕替尼(lapatinib)(Tykerb®)、凡德他尼(vandetanib)(Caprelsa®)、布加替尼(brigatinib)(Alunbrig®)及揭示於下列之EGFR的抑制劑：PCT公開案第WO 2019/071351號及第WO 2017/117680號，兩者之全文皆係以引用方式併入本文

中。EGFR抑制劑之額外實例係所屬技術領域中已知的。在一個實施例中，EGFR抑制劑係西妥昔單抗。

在一些實施例中，可根據上述方法中之任一者與式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽組合使用之抗癌劑係HER2及/或HER3抑制劑。HER2及/或HER3抑制劑之非限制性實例包括拉帕替尼、卡那替尼(canertinib)、(E)-2-甲氧基-N-(3-(4-(3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)苯基胺基)喹唑啉-6-基)烯丙基)乙醯胺(CP-724714)、薩皮替尼(sapitinib)、7-[[4-[(3-乙炔基苯基)胺基]-7-甲氧基-6-喹唑啉基]氧基]-N-羥基-庚醯胺(CUDC-101)、穆布替尼(mubritinib)、6-[4-[(4-乙基哌啡-1-基)甲基]苯基]-N-[(1R)-1-苯基乙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(AEE788)、伊貝替尼(irbinitinib)(妥卡替尼(tucatinib))、波奇替尼(poziotinib)、N-[4-[1-[4-(4-乙醯基-1-哌啡基)環己基]-4-胺基-3-吡唑并[3,4-d]嘧啶基]-2-甲氧基苯基]-1-甲基-2-吲哚羧醯胺(KIN001-111)、7-環戊基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺(KIN001-051)、6,7-二甲氧基-N-(4-苯氧基苯基)喹唑啉-4-胺(KIN001-30)、達沙替尼(dasatinib)、及伯舒替尼(bosutinib)。

在一些實施例中，可根據上述方法中之任一者與式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽組合使用之抗癌劑係Axl抑制劑。Axl抑制劑之非限制性實例包括貝西替尼(bemcentinib)、

YW327.6S2(單株抗體)、GL2I.T(誘餌受體)、2-5-氯-2-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)-N,N-二甲基苯磺醯胺(TP-0903)、3-[2-[[3-氟-4-(4-甲基-1-哌啡基)苯基]胺基]-5-甲基 -7H吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-苯乙腈(SGI-7079)、吉特替尼(gilteritinib)、伯舒替尼(bosutinib)、卡博替尼(cabozantinib)、舒尼替尼(sunitinib)、氟瑞替尼(foretinib)、阿姆替尼(amuvatinib)、格萊替尼(glesatinib)、N-(4-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧醯胺(BMS777607)、默萊替尼(merestinib)、(Z)-3 -((3-((4-(N-味啉基甲基)-1H-吡咯-2-基)亞甲基)-2-側氧基吲哚啉-5-基)甲基)四氫噻唑-2,4-二酮(S49076)、及(R)-N-(3-氟-4-((3-((1-羥丙-2-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-異丙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧醯胺。

在一些實施例中，可根據上述方法中之任一者與式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽組合使用之抗癌劑係SOS1抑制劑。SOS1抑制劑之非限制性實例包括那些在PCT公開案第WO 2018/115380號中揭示者，其全文以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，可根據上述方法中之任一者與式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽組合使用之抗癌劑係PI3K抑制劑。非限制

性實例包括布帕昔布(buparlisib)(BKM120)、艾培昔布(alpelisib)(BYL719)、沙莫托利昔布(samotolisib)(LY3023414)、8-[(1R)-1-[(3,5-二氟苯基)胺基]乙基]-N,N-二甲基-2-(味啉-4-基)-4-側氧基-4H-唍唏-6-羧醯胺(AZD8186)、特納昔布(tenalisib)(RP6530)、沃塔昔布(voxtalisib)鹽酸鹽(SAR-245409)、吉達昔布(gedatolisib)(Pf-05212384)、帕努昔布(panulisib)(P-7170)、泰尼昔布(taselisib)(GDC-0032)、反-2-胺基-8-[4-(2-羥基乙氧基)環己基]-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(PF-04691502)、杜維昔布(duvelisib)(ABBV-954)、N2-[4-側氧基-4-[4-(4-側氧基-8-苯基-4H-1-苯並哌喃-2-基)味啉-4-鎵-4-基甲氧基]丁醯基]-L-精胺醯基-甘胺醯基-L-天冬胺醯基-L-絲胺酸乙酸鹽(SF-1126)、皮克昔布(pictilisib)(GDC-0941)、2-甲基-1-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-6-(味啉-4-基)-1H-苯并咪唑-4-羧酸(GSK2636771)、艾德斯布(idelalisib)(GS-1101)、溫布昔布(umbralisib)甲苯磺酸鹽(TGR-1202)、皮克昔布(pictilisib)(GDC-0941)、考班昔布鹽酸鹽(BAY 84-1236)、達妥利昔布(dactolisib)(BEZ-235)、1-(4-[5-[5-胺基-6-(5-三級丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡呯-2-基]-1-乙基-1H-1,2,4-三唑-3-yl]哌啶-1-基)-3-羥基丙-1-酮(AZD-8835)、5-[6,6-二甲基-4-(味啉-4-基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁呯并[4,3-e]嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺(GDC-0084)依維莫司(everolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、哌立福新(perifosine)、西羅莫司(sirolimus)、及坦羅莫司

(temsirolimus)。

在一些實施例中，可根據上述方法中之任一者與式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽組合使用之抗癌劑係免疫療法。用語「免疫療法」係指調節免疫系統的藥劑。在一些實施例中，免疫療法可增加免疫系統之調節劑的表現及/或活性。在一些實施例中，免疫療法可降低免疫系統之調節劑的表現及/或活性。在一些實施例中，免疫療法可募集及/或增強免疫細胞的活性。

在一些實施例中，可根據上述方法中之任一者與式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽組合使用之免疫療法係抗體療法(例如，單株抗體、複合抗體(conjugated antibody))。在一些實施例中，抗體療法係貝伐珠單抗(Mvasti™, Avastin®)、曲妥珠單抗(trastuzumab)(Herceptin®)、阿維魯單抗(avelumab)(Bavencio®)、利妥昔單抗(rituximab)(MabThera™, Rituxan®)、依決洛單抗(edrecolomab)(Panorex)、達拉單抗(daratumuab)(Darzalex®)、奧拉單抗(olaratumab)(Lartruvo™)、奧伐木單抗(ofatumumab)(Arzerra®)、阿侖單抗(alemtuzumab)(Campath®)西妥昔單抗(Erbitux®)、奧戈伏單抗(oregovomab)、派立珠單抗(pembrolizumab)(Keytruda®)、迪盧替單抗(dinutiximab)(Unituxin®)、歐比托珠單抗(obinutuzumab)(Gazyva®)、曲美木單抗(tremelimumab)(CP-675,206)、雷莫盧單抗

(ramucirumab)(Cyramza®)、烏妥昔單抗(ublituximab)(TG-1101)、帕尼單抗(Vectibix®)、埃羅妥珠單抗(elotuzumab)(Empliciti™)、萊西單抗(Portrazza™)、瑟吐珠單抗(cirmtuzumab)(UC-961)、異貝莫單抗(ibritumomab)(Zevalin®)、伊薩土西單抗(isatuximab)(SAR650984)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、福萊索單抗(fresolimumab)(GC1008)、利瑞路單抗(lirilumab)(INN)、莫格利珠單抗(mogamulizumab)(Poteligeo®)、費拉妥珠單抗(ficlatuzumab)(AV-299)、德諾單抗(denosumab)(Xgeva®)、加尼圖單抗(ganitumab)、優瑞路單抗(urelumab)、皮立珠單抗(pidilizumab)、阿瑪西單抗(amatuximab)、布林莫單抗(blinatumomab)(AMG103；Blincyto®)或米哚妥林(midostaurin)(Rydapt)。

在一些實施例中，可根據上述方法中之任一者與式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽組合使用之免疫療法係抗體藥物複合物(antibody-drug conjugate)。在一些實施例中，抗體藥物複合物係吉妥珠單抗奧加米星(gemtuzumab ozogamicin)(Mylotarg™)、伊珠單抗奧加米星(inotuzumab ozogamicin)(Besponsa®)、貝倫妥單抗維多汀(brentuximab vedotin)(Adcetris®)、阿多曲妥珠單抗恩他新(ado-trastuzumab emtansine)(TDM-1；Kadcyla®)、米妥昔單抗索拉坦星(mirvetuximab soravtansine)(IMGN853)或阿內圖單抗拉夫坦辛(anetumab ravtansine)。

在一些實施例中，可根據上述方法中之任一者與式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽組合使用之免疫療法包括毒素。在一些實施例中，免疫療法係地尼白介素迪夫托斯(denileukin diftitox)(Ontak®)。

在一些實施例中，可根據上述方法中之任一者與式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽組合使用之免疫療法係細胞介素療法。在一些實施例中，細胞介素療法係介白素2(IL-2)療法、干擾素α(IFNα)療法、顆粒球群落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)療法、介白素12(IL-12)療法、介白素15(IL-15)療法、介白素7(IL-7)療法或紅血球生成素-α(EPO)療法。在一些實施例中，IL-2療法係阿地介白素(aldesleukin)(Proleukin®)。在一些實施例中，IFNα療法係IntronA®(Roferon-A®)。在一些實施例中，G-CSF療法係非格司亭(filgrastim)(Neupogen®)。

在一些實施例中，可根據上述方法中之任一者與式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽組合使用之免疫療法係免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，免疫療法包括一或多種免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑係CTLA-4抑制劑、PD-1抑制劑或PD-L1抑制劑。在一些實施例中，CTLA-4抑制劑係伊匹單抗(ipilimumab)(Yervoy®)或曲美木單抗(CP-675,206)。在一些實施例中，PD-1抑制劑係派

立珠單抗(Keytruda®)或納武單抗(nivolumab)(Opdivo®)。在一些實施例中，PD-1抑制劑係阿特珠單抗(atezolizumab)(Tecentriq®)、阿維魯單抗(Bavencio®)或德瓦魯單抗(durvalumab)(Imfinzi™)。在一些實施例中，PD-1抑制劑係RN888(薩善利單抗(sasanlimab))。

在一些實施例中，可根據上述方法中之任一者與式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽組合使用之免疫療法係基於mRNA之免疫療法。在一些實施例中，基於mRNA之免疫療法係CV9104(請參見例如，Rausch et al.(2014)Human Vaccine Immunother 10(11)：3146-52；及Kubler et al.(2015)J. Immunother Cancer 3：26)。

在一些實施例中，可根據上述方法中之任一者與式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽組合使用之免疫療法係溶瘤病毒療法。在一些實施例中，溶瘤病毒療法係他里莫基拉帕維克(talimogene laherparepvec)(T-VEC；Imlygic®)。

在一些實施例中，可根據上述方法中之任一者與式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽組合使用之免疫療法係癌症疫苗。在一些實施例中，癌症疫苗係人類乳突病毒(HPV)疫苗。在一些實施例中，HPV疫苗係Gardasil®、Gardasil9®或Cervarix®。在一些實施例中，癌症疫苗係B型肝炎病毒(HBV)疫苗。在一些實施例中，HBV疫苗係Engerix-B®、

Recombivax HB®或GI-13020(Tarmogen®)。在一些實施例中，癌症疫苗係Twinrix®或Pediarix®。在一些實施例中，癌症疫苗係BiovaxID®、Oncophage®、GVAX、ADXS11-001、ALVAC-CEA、PROSTVAC®、Rindopepimut®、CimaVax-EGF、拉普亮賽-T(lapuleucel-T)(APC8024；Neuvenge™)、GRNVAC1、GRNVAC2、GRN-1201、赫普考朋-L(hepcortespenlisimut-L)(Hepko-V5)、DCVAX®、SCIB1、BMT CTN 1401、PrCa VBIR、PANVAC、ProstAtak®、DPX-Survivac或韋津普瑪圖賽-L(viagenpumatucel-L)(HS-110)。

在一些實施例中，可根據上述方法中之任一者與式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽組合使用之免疫療法係肽疫苗。在一些實施例中，肽疫苗係萊尼哌嗎-S(nelipepimut-S)(E75)(NeuVax™)、IMA901、或SurVaxM(SVN53-67)。在一些實施例中，癌症疫苗係一種免疫原性個人新抗原疫苗(請參見例如，Ott et al.(2017)Nature 547：217-221；Sahin et al.(2017)Nature 547：222-226)。在一些實施例中，癌症疫苗係RGSH4K、或NEO-PV-0。在一些實施例中，癌症疫苗係基於DNA之疫苗。在一些實施例中，基於DNA之疫苗係乳腺球蛋白-A(mammaglobin-A)DNA疫苗(請參見例如，Kim et al.(2016)OncoImmunology 5(2)：e1069940)。

在一些實施例中，可根據上述方法中之任一者與式

I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽組合使用之免疫療法係細胞免疫療法(例如，過繼性T細胞療法、樹突狀細胞療法、自然殺手細胞療法)。在一些實施例中，細胞免疫療法係西普魯塞-T(Sipuleucel-T)(APC8015；Provenge™；Plosker(2011) Drugs 71(1)：101-108)。在一些實施例中，細胞免疫療法包括表現嵌合型抗原受體(CAR)的細胞。在一些實施例中，細胞免疫療法係CAR-T細胞療法。在一些實施例中，CAR-T細胞療法係替薩魯塞(tisagenlecleucel)(Kymriah™)。

在一些實施例中，可根據上述方法中之任一者與式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽組合使用之抗癌劑係細胞毒性化學治療劑。細胞毒性化學治療劑之非限制性實例包括三氧化二砷、博萊黴素(bleomycin)、卡巴他賽(cabazitaxel)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、環磷醯胺、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、道諾黴素(daunorubicin)、多西他賽(docetaxel)、阿黴素(doxorubicin)、依託泊苷(etoposide)、5-氟尿嘧啶、醛葉酸、吉西他濱(gemcitabine)、伊立替康、洛莫司汀 、胺甲喋呤、絲裂黴素(mitomycin)C、奧沙利鉑(oxaliplatin)、紫杉醇、培美曲塞(pemetrexed)、替莫唑胺(temozolomide)、及長春新鹼(vincristine)、及其組合，例如，Nordic FLOX(氟尿嘧啶、醛葉酸及奧沙利

鉑)、FOLFOXIRI(奧沙利鉑、伊立替康及氟尿嘧啶)、FOLFIRI(醛葉酸、氟尿嘧啶及伊立替康)或CAPEOX(卡培他濱及奧沙利鉑(oxaliplatin))。

在一些實施例中，可根據上述方法中之任一者與式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽組合使用之抗癌劑係血管生成靶向療法。血管生成靶向療法之非限制性實例包括柔癌捕(aflibercept)及貝伐珠單抗。

在一些實施例中，可根據上述方法中之任一者與式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽組合使用之抗癌劑包細胞凋亡途徑之調節劑(例如，奧巴塔拉(obataclax))。

在一些實施例中，可根據上述方法中之任一者與式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽組合使用之抗癌療法係免疫療法。放射療法之非限制性實例包括外部輻射束療法(例如，使用千伏X射線或百萬伏X射線之外部輻射束療法)或內部放射療法。內部放射療法(亦稱為近接療法)可包括使用例如低劑量內部放射療法或高劑量內部放射療法。低劑量內部放射療法包括例如將小的放射性顆粒(亦稱為種子)插入或接近對象的癌組織。高劑量內部放射療法包括例如將薄管(例如，導管)或植入物插入或接近對象的癌組織，並使用輻射機將高劑量的輻射遞送至薄管或植入物中。對患有癌症的對象執行放射療法之方法係所屬技術領域中已知的。在腫瘤

係CNS腫瘤的實施例中，放射療法可包括全腦放射療法(WBRT)或立體定位放射手術(SRS)，諸如Cyberknife®、XKnife®、Gamma knife®、或ExacTrac®。

在一些實施例中，可根據上述方法中之任一者與式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽組合使用之抗癌療法係手術。手術之非限制性實例包括例如開放性手術或微創手術。手術可包括，例如，腫瘤的至少部分切除、移除整個腫瘤、腫瘤減積(debulking)、或移除在對象中引起疼痛或壓力的腫瘤。對患有癌症的對象執行開放性手術及微創手術之方法係所屬技術領域中已知的。

在一些實施例中，額外的療法包括以上所列的療法或抗癌劑中之任一者，彼等係癌症的護理標準，其中癌症具有BRAF突變。

在一個實施例中，本文提供一種治療患有BRAF相關腫瘤(例如，本文所述之BRAF相關腫瘤中之任一者)的對象之方法，其包含投予治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽達一段時間，其中在該段時間期間向對象投予MEK抑制劑(例如，本文所揭示之MEK抑制劑中之任一者)。在一個實施例中，MEK抑制劑係畢尼替尼、或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，式I之化合物係選自實例1至實例164之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，本文提供一種治療患有BRAF相關

腫瘤(例如，本文所述之BRAF相關腫瘤中之任一者)的對象之方法，其包含投予治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽達一段時間，其中在該段時間期間向對象投予BRAF抑制劑(例如，本文所揭示之BRAF抑制劑中之任一者，包括式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之第二化合物、或其醫藥上可接受之鹽)。在一個實施例中，化合物係選自實例1至實例164之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，本文提供一種治療患有BRAF相關腫瘤(例如，本文所述之BRAF相關腫瘤中之任一者)的對象之方法，其包含投予治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽達一段時間，其中在該段時間期間向對象投予EGFR抑制劑(例如，本文所揭示之EGFR抑制劑中之任一者)。在一個實施例中，化合物係選自實例1至實例164之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，腫瘤係肺癌。

在一個實施例中，本文提供一種治療患有BRAF相關腫瘤(例如，本文所述之BRAF相關腫瘤中之任一者)的對象之方法，其包含投予治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽達一段時間，其中在該段時間期間向對象投予HER2及/或HER3抑制劑。在一個實施例中，化合物係選自實例1至實例164之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，本文提供一種治療患有BRAF相關

腫瘤(例如，本文所述之BRAF相關腫瘤中之任一者)的對象之方法，其包含投予治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽達一段時間，其中在該段時間期間向對象投予Axl抑制劑(例如，本文所揭示之Axl抑制劑中之任一者)。在一個實施例中，化合物係選自實例1至實例164之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，本文提供一種治療患有BRAF相關腫瘤(例如，本文所述之BRAF相關腫瘤中之任一者)的對象之方法，其包含投予治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽達一段時間，其中在該段時間期間向對象投予SOS1抑制劑(例如，本文所揭示之SOS1抑制劑中之任一者)。在一個實施例中，化合物I係選自實例1至實例164之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，本文提供一種治療患有BRAF相關腫瘤(例如，本文所述之BRAF相關腫瘤中之任一者)的對象之方法，其包含投予治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽達一段時間，其中在該段時間期間向對象投予訊息傳導抑制劑(例如，本文所揭示之訊息傳導抑制劑中之任一者)。在一個實施例中，化合物係選自實例1至實例164之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，本文提供一種治療患有BRAF相關

腫瘤(例如，本文所述之BRAF相關腫瘤中之任一者)的對象之方法，其包含投予治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽達一段時間，其中在該段時間期間向對象投予檢查點抑制劑(例如，本文所揭示之檢查點抑制劑中之任一者)。在一個實施例中，化合物係選自實例1至實例164之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，本文提供一種治療患有BRAF相關腫瘤(例如，本文所述之BRAF相關腫瘤中之任一者)的對象之方法，其包含投予治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽達一段時間，其中在該段時間期間向對象投予細胞凋亡途徑之調節劑(例如，本文所揭示之細胞凋亡途徑之調節劑中之任一者)。在一個實施例中，化合物係選自實例1至實例164之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，本文提供一種治療患有BRAF相關腫瘤(例如，本文所述之BRAF相關腫瘤中之任一者)的對象之方法，其包含投予治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽達一段時間，其中在該段時間期間向對象投予細胞毒性化學治療劑(例如，本文所揭示之細胞毒性化學治療劑中之任一者)。在一個實施例中，化合物係選自實例1至實例164之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，本文提供一種治療患有BRAF相關

腫瘤(例如，本文所述之BRAF相關腫瘤中之任一者)的對象之方法，其包含投予治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽達一段時間，其中在該段時間期間向對象投予血管生成靶向療法(例如，本文所揭示之血管生成靶向療法中之任一者)。在一個實施例中，式I之化合物係選自實例1至實例164之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，本文提供一種治療患有BRAF相關腫瘤(例如，本文所述之BRAF相關腫瘤中之任一者)的對象之方法，其包含投予治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽達一段時間，其中在該段時間期間向對象投予免疫靶向藥劑(例如，本文所揭示之免疫靶向藥劑中之任一者)。在一個實施例中，式I之化合物係選自實例1至實例164之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本文亦提供一種用於在有需要之對象中治療BRAF相關腫瘤之醫藥組合，其包含(a)式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，及(b)至少一種額外的抗癌劑(例如，本文所述或所屬技術領域中已知的例示性額外的抗癌劑中之任一者)，其中式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之某些化合物、或其醫藥上可接受之鹽、及至少一種額外的抗癌劑係分開調配以供同時、分開或依序使用以治療腫瘤，其中式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之

鹽、及額外的抗癌劑的量係一起有效於治療腫瘤；(ii)這種組合用於製備用於治療腫瘤的藥物之用途；及(iii)一種商業包裝或產品，其包含這種組合作為同時、分開或依序使用之組合製劑；以及在有需要的對象中治療腫瘤之方法。

如本文所使用，用語「醫藥組合(pharmaceutical combination)」係指活性成分的非固定組合。用語「非固定組合(non-fixed combination)」係指式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、及至少一種額外的抗癌劑係調配成分開的組成物或劑量，使得彼等可用可變的中介時間限制同時(simultaneously, concurrently)或依序向有需要的對象投予，其中這種投予在對象體內提供有效量之二或更多種化合物。這些亦應用於雞尾酒療法，例如，投予三或更多種有效成分。

因此，本文亦提供一種治療BRAF相關腫瘤之方法，該方法包含向有需要的對象投予醫藥組合以治療該腫瘤，該醫藥組合包含(a)式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，及(b)額外的抗癌劑，供同時、分開或依序使用以治療腫瘤，其中式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、及額外的抗癌劑的量係一起有效於治療腫瘤。在一個實施例中，BRAF相關腫瘤係惡性腫瘤，並且額外的抗癌劑係抗癌劑，例如，本文所述之抗癌劑中之任一者。在一些實施例中，式I、式I-A、式II、式III、式IV及

式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、及額外的抗癌劑係作為分開的劑量同時投予。在一些實施例中，式I、式I-A、式II、式III、式IV及式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、及額外的抗癌劑係作為分開的劑量以任何順序依序投予，例如，以每日劑量或間歇性劑量、以聯合治療有效量。額外的抗癌劑可與一或多劑的式I、式I-A、式II、式III、式IV及式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或其醫藥組成物，作為相同或分開劑型的一部分，根據所屬技術領域中具有通常知識者已知的標準醫藥實務，經由相同或不同的投予路徑及/或相同或不同的投予時間表來投予。在一些實施例中，BRAF相關腫瘤係惡性BRAF相關腫瘤(亦即，BRAF相關癌症)。在一些實施例中，BRAF相關癌症係BRAF相關的CNS癌症。在一些實施例中，BRAF相關的CNS癌症係BRAF相關轉移性癌症。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係轉移性黑色素瘤。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係轉移性結腸直腸癌。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係轉移性非小細胞肺癌。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係轉移性甲狀腺癌症。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係轉移性卵巢癌。在一些實施例中，BRAF相關轉移性癌症係顱內LMD或顱外LMD。在一些實施例中，BRAF相關的CNS癌症係原發性腦腫瘤。在一些實施例中，BRAF相關腫瘤係良性CNS腫瘤。在一些實施例中，癌症係選自肺癌(例如，非小細胞肺癌及小細胞肺癌)、黑色素瘤、結腸直

腸癌、乳癌、胰腺癌、甲狀腺癌、前列腺癌、腺樣囊性癌、闌尾癌、小腸癌、頭頸鱗狀細胞癌、血管肉瘤、及CNS腫瘤。

在本文所述之方法中之任一者的一些實施例中，對象患有BRAF相關腫瘤(例如，良性、惡性或轉移性腫瘤)，其中對象已接受過先前療法或標準療法(例如，用一或多種式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽及/或放射療法及/或手術)治療，其中該BRAF相關腫瘤已變得對該先前療法具有抗性或不耐受性。在一些實施例中，對象患有不具有標準療法之BRAF相關腫瘤(例如，局部晚期或轉移性腫瘤)。在一個實施例中，方法包含投予選自實例1至實例164之式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

因此，在一個實施例中，本文提供一種治療患有BRAF相關腫瘤的對象之方法，其中該對象先前用一或多種抗癌療法(例如，抗癌劑、放射療法及/或手術)治療，該方法包含向該對象投予治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，BRAF相關腫瘤已變得對該先前療法具有抗性。在一個實施例中，癌症係具有第II類突變之BRAF相關癌症。在一個實施例中，第II類突變係非V600突變。在一個實施例中，非V600突變係G469A、G469R、G469V、K601E、K601N、K601T、L597Q或L597V。在一個實施例中，非V600突變係G469A。在一個實施例中，第

II類突變係BRAF剪接變體。在一個實施例中，BRAF剪接變體缺少外顯子4至8(亦稱為p61BRAF(V600E))、外顯子4至10、外顯子2至8或外顯子2至10。在一個實施例中，BRAF剪接變體係p61BRAF(V600E)。具有第II類突變之BRAF相關癌症之非限制性實例包括肺癌(例如，非小細胞肺癌及小細胞肺癌)、黑色素瘤、結腸直腸癌、乳癌、胰腺癌、甲狀腺癌、前列腺癌、腺樣囊性癌、闌尾癌、小腸癌、頭頸鱗狀細胞癌、血管肉瘤、及CNS腫瘤。

在一些實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，患有BRAF相關癌症的對象先前用BRAF抑制劑(亦即，式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽以外的BRAF抑制劑)單獨或與另一抗癌劑組合治療。在一個實施例中，對象先前用BRAF抑制劑治療，該BRAF抑制劑係選自恩科菲尼(encorafenib)、達拉菲尼(dabrafenib)、維羅菲尼(vemurafenib)、N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基羰基)-2,4-二氟苯基]丙烷-1-磺醯胺、(3R)-N-(3-[[5-(2)-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]羰基]-2,4-二氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺(PLX8394)、或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，對象先前用BRAF抑制劑治療，該BRAF抑制劑係選自恩科菲尼、達拉菲尼及維羅菲尼、或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，用先前的BRAF抑制劑治療的BRAF相關癌症係BRAF V600突變癌症(例如，BRAF V600E或BRAF

V600K突變癌症)。在一個實施例中，BRAF相關癌症變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，BRAF相關癌症在該先前治療期間或之後表現BRAF V600抗性突變。在一個實施例中，對象在該先前治療期間發展腦轉移。

在一些實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，患有BRAF相關轉移性黑色素瘤的對象已接受過BRAF抑制劑(亦即，式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽以外的BRAF抑制劑)治療。在一個實施例中，對象先前用BRAF抑制劑治療，該BRAF抑制劑係選自恩科菲尼(encorafenib)、達拉菲尼(dabrafenib)、維羅菲尼(vemurafenib)、N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基羰基)-2,4-二氟苯基]丙烷-1-磺醯胺、(3R)-N-(3-[[5-(2)-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]羰基]-2,4-二氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺(PLX8394)、或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，對象先前用BRAF抑制劑治療，該BRAF抑制劑係選自恩科菲尼、達拉菲尼及維羅菲尼、或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，黑色素瘤變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，黑色素瘤在該先前治療期間或之後表現BRAF V600E抗性突變。在一個實施例中，對象在該先前治療期間發展腦轉移。

在一些實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，

患有BRAF相關轉移性黑色素瘤的對象已接受過BRAF抑制劑(例如，式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽以外)及MEK抑制劑治療。在一個實施例中，對象先前用BRAF抑制劑及MEK抑制劑治療，該BRAF抑制劑係選自恩科菲尼(encorafenib)、達拉菲尼(dabrafenib)、維羅菲尼(vemurafenib)、N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基羰基)-2,4-二氟苯基]丙烷-1-磺醯胺、及(3R)-N-(3-[[5-(2)-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]羰基]-2,4-二氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺(PLX8394)、或其醫藥上可接受之鹽，該MEK抑制劑係選自畢尼替尼(binimetinib)、曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib)、司美替尼(selumetinib)、皮馬瑟替(pimasertib)、瑞法美替尼(refametinib)、米達美替尼(mirdametinib)、2-(2-氯-4-碘苯基胺基)-N-(環丙基甲氧基)-3,4-二氟苯甲醯胺(CI-1040)、及3-[2(R),3-二羥丙基]-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮(TAK-733)、或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，對象先前用BRAF抑制劑、及MEK抑制劑治療，該BRAF抑制劑係選自恩科菲尼(encorafenib)、達拉菲尼(dabrafenib)及維羅菲尼(vemurafenib)、或其醫藥上可接受之鹽，該MEK抑制劑係選自畢尼替尼(binimetinib)、曲美替尼(trametinib)及考比替尼(cobimetinib)、或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，對象先前用恩科菲尼或其醫藥上可接受之鹽、及畢尼替尼或其醫藥上可接受之鹽

治療。在一個實施例中，對象先前用達拉菲尼或其醫藥上可接受之鹽、及曲美替尼或其醫藥上可接受之鹽治療。在一個實施例中，對象先前用維羅非尼或其醫藥上可接受之鹽、及考比替尼或其醫藥上可接受之鹽治療。在一個實施例中，黑色素瘤變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，黑色素瘤在該先前治療期間或之後表現BRAF V600E抗性突變。在一個實施例中，對象在該先前治療期間發展腦轉移。

在一些實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，患有BRAF相關轉移性黑色素瘤的對象已接受過一或多種檢查點抑制劑(例如，本文所揭示之檢查點抑制劑中之任一者，例如CTLA-4抑制劑、PD-1抑制劑、及/或PD-L1抑制劑)治療。在一個實施例中，對象先前用一或多種檢查點抑制劑治療，該一或多種檢查點抑制劑係獨立地選自伊匹單抗(ipilimumab)、納武單抗、派立珠單抗及阿維魯單抗。在一個實施例中，黑色素瘤變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，對象在該先前治療期間發展腦轉移。

在一些實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，患有BRAF相關轉移性黑色素瘤的對象已接受過一或多種PI3K抑制劑治療。在一個實施例中，對象先前用一或多種PI3K抑制劑治療，該一或多種PI3K抑制劑係選自布帕昔布

(buparlisib)(BKM120)、艾培昔布(alpelisib)(BYL719)、沙莫托利昔布(samotolisib)(LY3023414)、8-[(1R)-1-[(3,5-二氟苯基)胺基]乙基]-N,N-二甲基-2-(味啉-4-基)-4-側氧基-4H-唍唏-6-羧醯胺(AZD8186)、特納昔布(tenalisib)(RP6530)、沃塔昔布(voxtalisib)鹽酸鹽(SAR-245409)、吉達昔布(gedatolisib)(Pf-05212384)、帕努昔布(panulisib)(P-7170)、泰尼昔布(taselisib)(GDC-0032)、反-2-胺基-8-[4-(2-羥基乙氧基)環己基]-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(PF-04691502)、杜維昔布(duvelisib)(ABBV-954)、N2-[4-側氧基-4-[4-(4-側氧基-8-苯基-4H-1-苯並哌喃-2-基)味啉-4-鎵-4-基甲氧基]丁醯基]-L-精胺醯基-甘胺醯基-L-天冬胺醯基-L-絲胺酸乙酸鹽(SF-1126)、皮克昔布(pictilisib)(GDC-0941)、2-甲基-1-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-6-(味啉-4-基)-1H-苯并咪唑-4-羧酸(GSK2636771)、艾德斯布(idelalisib)(GS-1101)、溫布昔布(umbralisib)甲苯磺酸鹽(TGR-1202)、皮克昔布(pictilisib)(GDC-0941)、考班昔布鹽酸鹽(BAY 84-1236)、達妥利昔布(dactolisib)(BEZ-235)、1-(4-[5-[5-胺基-6-(5-三級丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡哄-2-基]-1-乙基-1H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基)-3-羥基丙-1-酮(AZD-8835)、5-[6,6-二甲基-4-(味啉-4-基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁哄并[4,3-e]嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺(GDC-0084)依維莫司(everolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、哌立福新(perifosine)、西羅莫司(sirolimus)、及坦羅莫司(temsirolimus)。在一個實施例

中，對象先前用布帕昔布或艾培昔布單獨或組合治療。在一個實施例中，黑色素瘤變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，對象在該先前治療期間發展腦轉移。

在一些實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，患有BRAF相關轉移性黑色素瘤的對象已接受過式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽以外的BRAF抑制劑、及一或多種檢查點抑制劑(例如，本文所揭示之檢查點抑制劑中之任一者，例如CTLA-4抑制劑、PD-1抑制劑、及/或PD-L1抑制劑)治療。在一個實施例中，對象先前用BRAF抑制劑及一或多種檢查點抑制劑治療，該BRAF抑制劑係選自恩科菲尼(encorafenib)、達拉菲尼(dabrafenib)、維羅菲尼(vemurafenib)、N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基羰基)-2,4-二氟苯基]丙烷-1-磺醯胺、及(3R)-N-(3-[[5-(2)-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]羰基]-2,4-二氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺(PLX8394)、或其醫藥上可接受之鹽，該一或多種檢查點抑制劑係獨立地選自伊匹單抗(ipilimumab)、納武單抗、及派立珠單抗。在一個實施例中，黑色素瘤變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，對象在該先前治療期間發展腦轉移。

在一些實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，患有BRAF相關轉移性黑色素瘤的對象已接受過BRAF抑制

劑(例如，式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽以外者)、MEK抑制劑、及一或多種檢查點抑制劑(例如，本文所揭示之檢查點抑制劑中之任一者，例如CTLA-4抑制劑、PD-1抑制劑、及/或PD-L1抑制劑)治療。在一個實施例中，對象先前用BRAF抑制劑、MEK抑制劑及一或多種檢查點抑制劑(例如，本文所揭示之檢查點抑制劑中之任一者，例如CTLA-4抑制劑、PD-1抑制劑、及/或PD-L1抑制劑)治療，該BRAF抑制劑係選自恩科菲尼(encorafenib)、達拉菲尼(dabrafenib)、維羅菲尼(vemurafenib)、N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基羰基)-2,4-二氟苯基]丙烷-1-磺醯胺(PLX4720)、及(3R)-N-(3-[[5-(2)-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]羰基]-2,4-二氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺(PLX8394)、或其醫藥上可接受之鹽，該MEK抑制劑係選自畢尼替尼(binimetinib)、曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib)、司美替尼(selumetinib)、皮馬瑟替(pimasertib)、瑞法美替尼(refametinib)、米達美替尼(mirdametinib)、2-(2-氯-4-碘苯基胺基)-N-(環丙基甲氧基)-3,4-二氟苯甲醯胺(CI-1040)、及3-[2(R),3-二羥丙基]-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮(TAK-733)、或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，對象先前用BRAF抑制劑、MEK抑制劑及一或多種檢查點抑制劑治療，該BRAF抑制劑係選自恩科菲尼(encorafenib)、達拉菲尼(dabrafenib)及維羅菲尼

(vemurafenib)、或其醫藥上可接受之鹽，該MEK抑制劑係選自畢尼替尼(binimetinib)、曲美替尼(trametinib)及考比替尼(cobimetinib)，該一或多種檢查點抑制劑係獨立地選自伊匹單抗(ipilimumab)、納武單抗、派立珠單抗及阿維魯單抗。在一個實施例中，黑色素瘤變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，對象在該先前治療期間發展腦轉移。

在一些實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，患有BRAF相關轉移性黑色素瘤的對象已接受過一或多種烷化劑治療。在一個實施例中，對象先前用一或多種烷化劑治療，該一或多種烷化劑係選自替莫唑胺、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)及卡莫司汀(carmustine)。在一個實施例中，對象先前用替莫唑胺治療。在一個實施例中，黑色素瘤變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，對象在該先前治療期間發展腦轉移。

在一些實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，患有BRAF相關轉移性結腸直腸癌的對象已接受過式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽以外的BRAF抑制劑、MEK抑制劑及EGFR抑制劑治療。在一個實施例中，對象先前用BRAF抑制劑、MEK抑制劑及EGFR抑制劑治療，該BRAF抑制劑係選自恩科菲

尼(encorafenib)、達拉菲尼(dabrafenib)、維羅菲尼(vemurafenib)、N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基羰基)-2,4-二氟苯基]丙烷-1-磺醯胺(PLX4720)、及(3R)-N-(3-[[5-(2)-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]羰基]-2,4-二氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺(PLX8394)、或其醫藥上可接受之鹽，該MEK抑制劑係選自畢尼替尼(binimetinib)、曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib)、司美替尼(selumetinib)、皮馬瑟替(pimasertib)、瑞法美替尼(refametinib)、米達美替尼(mirdametinib)、2-(2-氯-4-碘苯基胺基)-N-(環丙基甲氧基)-3,4-二氟苯甲醯胺(CI-1040)、及3-[2(R),3-二羥丙基]-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮(TAK-733)、或其醫藥上可接受之鹽，該EGFR抑制劑係選自西妥昔單抗、帕尼單抗、奧希替尼、埃羅替尼、吉非替尼、萊西單抗、來那替尼、拉帕替尼、凡德他尼及布加替尼)。在一個實施例中，對象先前用BRAF抑制劑、MEK抑制劑、及EGFR抑制劑治療，該BRAF抑制劑係選自恩科菲尼(encorafenib)、達拉菲尼(dabrafenib)及維羅菲尼(vemurafenib)、或其醫藥上可接受之鹽，該MEK抑制劑係選自畢尼替尼(binimetinib)、曲美替尼(trametinib)及考比替尼(cobimetinib)、或其醫藥上可接受之鹽，該EGFR抑制劑係選自西妥昔單抗及帕尼單抗。在一個實施例中，對象先前用恩科菲尼或其醫藥上可接受之鹽、畢尼替尼或其醫藥上可接受之鹽、及西妥昔單

抗治療。在一個實施例中，對象先前用達拉菲尼或其醫藥上可接受之鹽、曲美替尼或其醫藥上可接受之鹽、及帕尼單抗治療。在一個實施例中，結腸直腸癌變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，對象在該先前治療期間發展腦轉移。

在一些實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，患有BRAF相關轉移性結腸直腸癌的對象已接受過EGFR抑制劑治療。在一些實施例中，患有BRAF相關轉移性結腸直腸癌(例如，BRAF突變轉移性結腸直腸癌)的對象已接受過EGFR抑制劑及BRAF抑制劑治療，該EGFR抑制劑係選自西妥昔單抗、帕尼單抗、奧希替尼、埃羅替尼、吉非替尼、萊西單抗、來那替尼、拉帕替尼、凡德他尼及布加替尼)，該BRAF抑制劑係選自恩科菲尼(encorafenib)、達拉菲尼(dabrafenib)、維羅非尼(vemurafenib)、N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基羰基)-2,4-二氟苯基]丙烷-1-磺醯胺(PLX4720)、及(3R)-N-(3-[[5-(2)-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]羰基]-2,4-二氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺(PLX8394)、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，患有BRAF相關轉移性結腸直腸癌的對象已接受過西妥昔單抗或帕尼單抗治療。在一個實施例中，結腸直腸癌變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，對象在該先前治療期間發

展腦轉移。

在一些實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，患有BRAF相關轉移性結腸直腸癌的對象已接受過EGFR抑制劑及一或多種細胞毒性化學療法藥劑治療。在一些實施例中，患有BRAF相關轉移性結腸直腸癌的對象已接受過EGFR抑制劑及一或多種細胞毒性化學療法藥劑治療，該EGFR抑制劑係選自西妥昔單抗、帕尼單抗、奧希替尼、埃羅替尼、吉非替尼、萊西單抗、來那替尼、拉帕替尼、凡德他尼及布加替尼)。在一些實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，患有BRAF相關轉移性結腸直腸癌(例如，BRAF突變轉移性結腸直腸癌)的對象已接受過EGFR抑制劑及一或多種細胞毒性化學療法藥劑治療，該EGFR抑制劑係選自西妥昔單抗或帕尼單抗，一或多種細胞毒性化學療法藥劑諸如Nordic FLOX(氟尿嘧啶(fluorouracil)、醛葉酸及奧沙利鉑(oxaliplatin))。在一個實施例中，結腸直腸癌變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，對象在該先前治療期間發展腦轉移。

在一些實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，患有BRAF相關轉移性結腸直腸癌的對象已接受過EGFR抑制劑及BRAF抑制劑治療。在一些實施例中，患有BRAF相關轉移性結腸直腸癌的對象已接受過EGFR抑制劑及BRAF

抑制劑治療，該EGFR抑制劑係選自西妥昔單抗、帕尼單抗、奧希替尼、埃羅替尼、吉非替尼、萊西單抗、來那替尼、拉帕替尼、凡德他尼及布加替尼)，該BRAF抑制劑係選自恩科菲尼(encorafenib)、達拉菲尼(dabrafenib)、維羅非尼(vemurafenib)、N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基羰基)-2,4-二氟苯基]丙烷-1-磺醯胺(PLX4720)、及(3R)-N-(3-[[5-(2)-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]羰基]-2,4-二氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺(PLX8394)、或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，對象先前用EGFR抑制劑及BRAF抑制劑治療，該EGFR抑制劑係選自西妥昔單抗及帕尼單抗，該BRAF抑制劑係選自恩科菲尼、達拉菲尼及維羅菲尼、或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，對象先前用恩科菲尼或其醫藥上可接受之鹽、及西妥昔單抗治療。在一個實施例中，對象先前用維羅非尼或其醫藥上可接受之鹽、及帕尼單抗治療。在一個實施例中，對象先前用達拉菲尼或其醫藥上可接受之鹽、及帕尼單抗治療。在一個實施例中，結腸直腸癌變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，對象在該先前治療期間發展腦轉移。

在一些實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，患有轉移性結腸直腸癌的對象已接受過MEK抑制劑及一或多種檢查點抑制劑(例如，本文所揭示之檢查點抑制劑中之任一者，例如CTLA-4抑制劑、PD-1抑制劑、及/或PD-

L1抑制劑)治療。在一個實施例中，對象先前用MEK抑制劑、及一或多種檢查點抑制劑(例如，本文所揭示之檢查點抑制劑中之任一者，例如CTLA-4抑制劑、PD-1抑制劑、及/或PD-L1抑制劑)治療，該MEK抑制劑係選自畢尼替尼(binimetinib)、曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib)、司美替尼(selumetinib)、皮馬瑟替(pimasertib)、瑞法美替尼(refametinib)、米達美替尼(mirdametinib)、2-(2-氯-4-碘苯基胺基)-N-(環丙基甲氧基)-3,4-二氟苯甲醯胺(CI-1040)、及3-[2(R),3-二羥丙基]-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮(TAK-733)。在一個實施例中，對象先前用MEK抑制劑及一或多種檢查點抑制劑治療，該MEK抑制劑係選自畢尼替尼(binimetinib)、曲美替尼(trametinib)及考比替尼(cobimetinib)，該一或多種檢查點抑制劑係獨立地選自伊匹單抗(ipilimumab)、納武單抗、派立珠單抗及阿維魯單抗。在一個實施例中，對象先前用MEK抑制劑及檢查點抑制劑納武單抗及伊匹單抗治療，該MEK抑制劑係畢尼替尼。在一個實施例中，對象先前用MEK抑制劑畢尼替尼及檢查點抑制劑派立珠單抗治療。在一個實施例中，對象先前用MEK抑制劑畢尼替尼及檢查點抑制劑阿維魯單抗治療。在一個實施例中，對象先前用MEK抑制劑曲美替尼及檢查點抑制劑納武單抗及伊匹單抗治療。在一個實施例中，結腸直腸癌變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，對象在該先前治療期間發展腦轉移。

在一些實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，患有BRAF相關結腸直腸癌的對象已接受過一或多種檢查點抑制劑(例如，本文所揭示之檢查點抑制劑中之任一者，例如CTLA-4抑制劑、PD-1抑制劑、及/或PD-L1抑制劑)治療。在一個實施例中，對象先前用一或多種檢查點抑制劑治療，該一或多種檢查點抑制劑係獨立地選自伊匹單抗(ipilimumab)、納武單抗、派立珠單抗及阿維魯單抗。在一個實施例中，對象先前用納武單抗治療。在一個實施例中，結腸直腸癌變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，對象在該先前治療期間發展腦轉移。

在一些實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，患有BRAF相關轉移性結腸直腸癌的對象已接受過一或多種細胞毒性化學療法藥劑治療。在一些實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，患有BRAF相關轉移性結腸直腸癌(例如，BRAF突變轉移性結腸直腸癌)的對象已接受過奧沙利鉑(oxaliplatin)、伊立替康(irinotecan)、FOLFOXIRI(奧沙利鉑、伊立替康及氟尿嘧啶)、FOLFIRI(醛葉酸、氟尿嘧啶及伊立替康)或CAPEOX(卡培他濱(capecitabine)及奧沙利鉑)治療。在一個實施例中，結腸直腸癌變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，對象在該先前治療期間發展腦轉移。

在一些實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，患有BRAF相關轉移性結腸直腸癌的對象已接受過抗體療法及一或多種細胞毒性化學療法藥劑治療。在一些實施例中，患有BRAF相關轉移性結腸直腸癌(例如，BRAF突變轉移性結腸直腸癌)的對象已接受過抗體療法及一或多種細胞毒性化學療法藥劑治療，該抗體療法係貝伐珠單抗。在一些實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，患有BRAF相關轉移性結腸直腸癌(例如，BRAF突變轉移性結腸直腸癌)的對象已接受過貝伐珠單抗及伊立替康、貝伐珠單抗及FOLFOXIRI(奧沙利鉑、伊立替康及氟尿嘧啶)、或FOLFIRI(醛葉酸、氟尿嘧啶及伊立替康)治療。在一個實施例中，結腸直腸癌變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，對象在該先前治療期間發展腦轉移。

在一些實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，患有BRAF相關轉移性結腸直腸癌的對象已接受過EGFR抑制劑、式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物以外的BRAF抑制劑、及一或多種細胞毒性化學療法藥劑治療。在一些實施例中，患有BRAF相關轉移性結腸直腸癌的對象已接受過EGFR抑制劑、BRAF抑制劑及醫或多種細胞毒性化學治療劑治療，該EGFR抑制劑係選自西妥昔單抗、帕尼單抗、奧希替尼、埃羅替尼、吉非替尼、萊西

單抗、來那替尼、拉帕替尼、凡德他尼及布加替尼)，該BRAF抑制劑係選自恩科菲尼(encorafenib)、達拉菲尼(dabrafenib)、維羅非尼(vemurafenib)、N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基羰基)-2,4-二氟苯基]丙烷-1-磺醯胺(PLX4720)、及(3R)-N-(3-[[5-(2)-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]羰基]-2,4-二氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺(PLX8394)、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，患有BRAF相關轉移性結腸直腸癌的對象已接受過EGFR抑制劑、BRAF抑制劑及細胞毒性化學療法藥劑治療，該EGFR抑制劑係選自西妥昔單抗及帕尼單抗，該BRAF抑制劑係維羅非尼、或其醫藥上可接受之鹽，該細胞毒性化學療法藥劑係伊立替康。在一個實施例中，結腸直腸癌變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，對象在該先前治療期間發展腦轉移。

在一些實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，患有BRAF相關轉移性結腸直腸癌(例如，BRAF突變轉移性結腸直腸癌)的對象已接受過EGFR抑制劑及一或多種細胞毒性化學療法藥劑治療。在一些實施例中，患有BRAF相關轉移性結腸直腸癌(例如，BRAF突變轉移性結腸直腸癌)的對象已接受過EGFR抑制劑及一或多種細胞毒性化學療法藥劑治療，該EGFR抑制劑係選自西妥昔單抗、帕尼單抗、奧希替尼、埃羅替尼、吉非替尼、萊西單抗、來那替尼、拉帕替尼、凡德他尼及布加替尼。在一些實施例

中，患有BRAF相關轉移性結腸直腸癌(例如，BRAF突變轉移性結腸直腸癌)的對象已接受過EGFR抑制劑及細胞毒性化學療法藥劑治療，該EGFR抑制劑係選自西妥昔單抗、及帕尼單抗。在一個實施例中，結腸直腸癌變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，對象在該先前治療期間發展腦轉移。

在一些實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，患有BRAF相關轉移性結腸直腸癌的對象已接受過手術治療。在一個實施例中，對象對該先前治療變得難治(refractory)。在一個實施例中，對象在該先前治療期間發展腦轉移。

在一些實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，患有BRAF相關轉移性結腸直腸癌的對象已接受過手術治療、接著用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽以外的BRAF抑制劑、MEK抑制劑及EGFR抑制劑治療。在一個實施例中，對象先前用手術治療以及先前用BRAF抑制劑、MEK抑制劑及EGFR抑制劑治療，該BRAF抑制劑係選自恩科菲尼(encorafenib)、達拉菲尼(dabrafenib)、維羅菲尼(vemurafenib)、N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基羰基)-2,4-二氟苯基]丙烷-1-磺醯胺(PLX4720)、及(3R)-N-(3-[[5-(2)-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]羰

基]-2,4-二氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺(PLX8394)、或其醫藥上可接受之鹽，該MEK抑制劑係選自畢尼替尼(binimetinib)、曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib)、司美替尼(selumetinib)、皮馬瑟替(pimasertib)、瑞法美替尼(refametinib)、米達美替尼(mirdametinib)、2-(2-氯-4-碘苯基胺基)-N-(環丙基甲氧基)-3,4-二氟苯甲醯胺(CI-1040)、及3-[2(R),3-二羥丙基]-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮(TAK-733)、或其醫藥上可接受之鹽，該EGFR抑制劑係選自西妥昔單抗、帕尼單抗、奧希替尼、埃羅替尼、吉非替尼、萊西單抗、來那替尼、拉帕替尼、凡德他尼及布加替尼)。在一個實施例中，對象先前用手術治療並且用BRAF抑制劑、MEK抑制劑、及EGFR抑制劑治療，該BRAF抑制劑係選自恩科菲尼、達拉菲尼及維羅菲尼，該MEK抑制劑係選自畢尼替尼、曲美替尼及考比替尼、或其醫藥上可接受之鹽，該EGFR抑制劑係選自西妥昔單抗及帕尼單抗。在一個實施例中，結腸直腸癌變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，對象在該先前治療期間發展腦轉移。

在一些實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，患有BRAF相關轉移性結腸直腸癌的對象已接受過放射療法(例如，全腦放射療法或立體定位放射手術)治療。在一個實施例中，對象變得變得對該先前治療具有抗性。在一

個實施例中，對象在該先前治療期間發展腦轉移。

在一些實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，患有BRAF相關轉移性結腸直腸癌的對象已接受過放射療法(例如，全腦放射療法或立體定位放射手術)治療、接著用BRAF抑制劑、MEK抑制劑及EGFR抑制劑治療。在一個實施例中，對象先前用放射療法治療以及先前用BRAF抑制劑、MEK抑制劑及EGFR抑制劑治療，該BRAF抑制劑係選自恩科菲尼(encorafenib)、達拉菲尼(dabrafenib)、維羅菲尼(vemurafenib)、N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基羰基)-2,4-二氟苯基]丙烷-1-磺醯胺(PLX4720)、及(3R)-N-(3-[[5-(2)-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]羰基]-2,4-二氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺(PLX8394)、或其醫藥上可接受之鹽，該MEK抑制劑係選自畢尼替尼(binimetinib)、曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib)、司美替尼(selumetinib)、皮馬瑟替(pimasertib)、瑞法美替尼(refametinib)、米達美替尼(mirdametinib)、2-(2-氯-4-碘苯基胺基)-N-(環丙基甲氧基)-3,4-二氟苯甲醯胺(CI-1040)、及3-[2(R),3-二羥丙基]-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮(TAK-733)、或其醫藥上可接受之鹽，該EGFR抑制劑係選自西妥昔單抗、帕尼單抗、奧希替尼、埃羅替尼、吉非替尼、萊西單抗、來那替尼、拉帕替尼、凡德他尼及布加替尼)。在一個實施例中，對象先前用手

術治療並且用BRAF抑制劑、MEK抑制劑及EGFR抑制劑治療，該BRAF抑制劑係選自恩科菲尼、達拉菲尼及維羅菲尼、或其醫藥上可接受之鹽，該MEK抑制劑係選自畢尼替尼、曲美替尼及考比替尼、或其醫藥上可接受之鹽，該EGFR抑制劑係選自西妥昔單抗及帕尼單抗。在一個實施例中，結腸直腸癌變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，對象在該先前治療期間發展腦轉移。

在一些實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，患有BRAF相關轉移性非小細胞肺癌(例如，BRAF突變轉移性非小細胞肺癌)的對象已接受過一或多種EGFR抑制劑治療。在一個實施例中，對象先前用一或多種EGFR抑制劑治療，該一或多種EGFR抑制劑係獨立地選自西妥昔單抗、帕尼單抗、奧希替尼、埃羅替尼、吉非替尼、萊西單抗、來那替尼、拉帕替尼、凡德他尼及布加替尼)。在一個實施例中，對象先前用埃羅替尼治療。在一個實施例中，對象先前用吉非替尼治療。在一個實施例中，對象先前用埃羅替尼及吉非替尼治療。在一個實施例中，非小細胞肺癌變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，對象在該先前治療期間發展腦轉移。

在一些實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，患有BRAF相關轉移性非小細胞肺癌的對象已接受過式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上

可接受之鹽以外的BRAF抑制劑治療。在一個實施例中，對象先前用BRAF抑制劑、MEK抑制劑及EGFR抑制劑治療，該BRAF抑制劑係選自恩科菲尼(encorafenib)、達拉菲尼(dabrafenib)、維羅菲尼(vemurafenib)、N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基羰基)-2,4-二氟苯基]丙烷-1-磺醯胺(PLX4720)、及(3R)-N-(3-[[5-(2)-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]羰基]-2,4-二氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺(PLX8394)、或其醫藥上可接受之鹽，該MEK抑制劑係選自畢尼替尼(binimetinib)、曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib)、司美替尼(selumetinib)、皮馬瑟替(pimasertib)、瑞法美替尼(refametinib)、米達美替尼(mirdametinib)、2-(2-氯-4-碘苯基胺基)-N-(環丙基甲氧基)-3,4-二氟苯甲醯胺(CI-1040)、及3-[2(R),3-二羥丙基]-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮(TAK-733)、或其醫藥上可接受之鹽，該EGFR抑制劑係選自西妥昔單抗、帕尼單抗、奧希替尼、埃羅替尼、吉非替尼、萊西單抗、來那替尼、拉帕替尼、凡德他尼及布加替尼)。在一個實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，對象先前用BRAF抑制劑及EGFR抑制劑治療，該BRAF抑制劑係選自維羅非尼、達拉菲尼及恩科菲尼、或其醫藥上可接受之鹽，該EGFR抑制劑係選自西妥昔單抗及帕尼單抗。在一個實施例中，非小細胞肺癌變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，對象在該

先前治療期間發展腦轉移。

在一些實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，患有BRAF相關轉移性甲狀腺癌的對象已接受過BRAF抑制劑(亦即，式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽以外的BRAF抑制劑)治療。在一個實施例中，對象先前用BRAF抑制劑、MEK抑制劑及EGFR抑制劑治療，該BRAF抑制劑係選自恩科菲尼(encorafenib)、達拉菲尼(dabrafenib)、維羅菲尼(vemurafenib)、N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基羰基)-2,4-二氟苯基]丙烷-1-磺醯胺(PLX4720)、及(3R)-N-(3-[[5-(2)-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]羰基]-2,4-二氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺(PLX8394)、或其醫藥上可接受之鹽，該MEK抑制劑係選自畢尼替尼(binimetinib)、曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib)、司美替尼(selumetinib)、皮馬瑟替(pimasertib)、瑞法美替尼(refametinib)、米達美替尼(mirdametinib)、2-(2-氯-4-碘苯基胺基)-N-(環丙基甲氧基)-3,4-二氟苯甲醯胺(CI-1040)、及3-[2(R),3-二羥丙基]-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮(TAK-733)、或其醫藥上可接受之鹽，該EGFR抑制劑係選自西妥昔單抗、帕尼單抗、奧希替尼、埃羅替尼、吉非替尼、萊西單抗、來那替尼、拉帕替尼、凡德他尼及布加替尼)。在一個實施例中，在用式I、式I-

A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，對象先前用BRAF抑制劑治療，該BRAF抑制劑係選自維羅非尼、達拉菲尼及恩科菲尼。在一個實施例中，甲狀腺癌變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，對象在該先前治療期間發展腦轉移。

在一個實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，對象患有BRAF相關LMD並且先前用BRAF抑制劑(亦即，式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽以外的BRAF抑制劑)及一或多種檢查點抑制劑(例如，本文所揭示之檢查點抑制劑中之任一者，例如CTLA-4抑制劑、PD-1抑制劑、及/或PD-L1抑制劑)治療。在一個實施例中，對象先前用BRAF抑制劑及一或多種檢查點抑制劑治療，該BRAF抑制劑係選自恩科菲尼(encorafenib)、達拉菲尼(dabrafenib)、維羅菲尼(vemurafenib)、N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基羰基)-2,4-二氟苯基]丙烷-1-磺醯胺(PLX4720)、及(3R)-N-(3-[[5-(2)-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]羰基]-2,4-二氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺(PLX8394)、或其醫藥上可接受之鹽，該該一或多種檢查點抑制劑係獨立地選自伊匹單抗(ipilimumab)、納武單抗、派立珠單抗及阿維魯單抗。在一個實施例中，LMD變得對該先前治療具有抗性。

在一個實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式

IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，對象患有BRAF相關LMD並且先前用BRAF抑制劑(亦即，式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽以外的BRAF 抑制劑)、MEK抑制劑、及一或多種檢查點抑制劑(例如，本文所揭示之檢查點抑制劑中之任一者，例如CTLA-4抑制劑、PD-1抑制劑、及/或PD-L1抑制劑)治療。在一個實施例中，對象先前用BRAF抑制劑、MEK抑制劑及檢查點抑制劑(例如本文所揭示之檢查點抑制劑中之任一者，例如CTLA-4抑制劑、PD-1抑制劑、及/或PD-L1抑制劑)治療，該BRAF抑制劑係選自恩科菲尼(encorafenib)、達拉菲尼(dabrafenib)、維羅菲尼(vemurafenib)、N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基羰基)-2,4-二氟苯基]丙烷-1-磺醯胺(PLX4720)、及(3R)-N-(3-[[5-(2)-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]羰基]-2,4-二氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺(PLX8394)、或其醫藥上可接受之鹽，該MEK抑制劑係選自畢尼替尼(binimetinib)、曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib)、司美替尼(selumetinib)、皮馬瑟替(pimasertib)、瑞法美替尼(refametinib)、米達美替尼(mirdametinib)、2-(2-氯-4-碘苯基胺基)-N-(環丙基甲氧基)-3,4-二氟苯甲醯胺(CI-1040)、及3-[2(R),3-二羥丙基]-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮(TAK-733)、或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，對象先前用BRAF抑制劑、MEK抑制劑及

一或多種檢查點抑制劑治療，該BRAF抑制劑係選自恩科菲尼(encorafenib)、達拉菲尼(dabrafenib)及維羅菲尼(vemurafenib)、或其醫藥上可接受之鹽，該MEK抑制劑係選自畢尼替尼(binimetinib)、曲美替尼(trametinib)及考比替尼(cobimetinib)、或其醫藥上可接受之鹽，該一或多種檢查點抑制劑係獨立地選自伊匹單抗(ipilimumab)、納武單抗、派立珠單抗及阿維魯單抗。在一個實施例中，LMD變得對該先前治療具有抗性。

在一個實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，對象患有BRAF相關LMD並且先前用一或多種檢查點抑制劑(例如，本文所揭示之檢查點抑制劑中之任一者，例如CTLA-4抑制劑、PD-1抑制劑、及/或PD-L1抑制劑)治療。在一個實施例中，對象先前用一或多種檢查點抑制劑治療，該一或多種檢查點抑制劑係獨立地選自伊匹單抗(ipilimumab)、納武單抗、派立珠單抗、阿維魯單抗及RN888。在一個實施例中，LMD變得對該先前治療具有抗性。

在一個實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，對象患有BRAF相關神經膠質瘤並且先前用手術治療。在一個實施例中，神經膠質瘤變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，神經膠質瘤係第2級、第3級或第4級神經膠質瘤。

在一個實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，對象患有BRAF相關神經膠質瘤並且先前用放射療法治療(例如，全腦放射療法或立體定位放射手術)。在一個實施例中，神經膠質瘤變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，神經膠質瘤係第2級、第3級或第4級神經膠質瘤。

在一個實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，對象患有BRAF相關神經膠質瘤並且先前用一或多種細胞毒性化學療法藥劑治療。在一個實施例中，對象先前用一或多種細胞毒性化學療法藥劑治療，該一或多種細胞毒性化學療法藥劑係獨立地選自順鉑(cisplatin)、培美曲塞(pemetrexed)、長春瑞濱(vinorelbine)及紫杉醇。在一個實施例中，神經膠質瘤變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，神經膠質瘤係第2級、第3級或第4級神經膠質瘤。

在一個實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，對象患有BRAF相關神經膠質瘤並且先前用鳥胺酸去羧酶抑制劑治療。在一個實施例中，對象先前接受過鳥胺酸去羧酶抑制劑治療，該鳥胺酸去羧酶抑制劑係依氟鳥胺酸(eflornithine)(呈外消旋物、或D或L鏡像異構物)。在一個實施例中，神經膠質瘤變得對該先前治療具有抗性。在一

個實施例中，神經膠質瘤係第2級、第3級或第4級神經膠質瘤。

在一個實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，對象患有BRAF相關神經膠質瘤並且先前用烷化劑治療。在一個實施例中，對象先前接受過烷化劑治療，該烷化劑係選自替莫唑胺、洛莫司汀及卡莫司汀。在一個實施例中，神經膠質瘤變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，神經膠質瘤係第2級、第3級或第4級神經膠質瘤。

在一個實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，對象患有BRAF相關神經膠質瘤並且先前用烷化劑及鳥胺酸去羧酶抑制劑治療。在一個實施例中，對象先前接受過烷化劑及鳥胺酸去羧酶抑制劑治療，該烷化劑係選自替莫唑胺、洛莫司汀、及卡莫司汀，該鳥胺酸去羧酶抑制劑係依氟鳥胺酸(呈外消旋物、或D或L鏡像異構物)。在一個實施例中，神經膠質瘤變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，神經膠質瘤係第2級、第3級或第4級神經膠質瘤。

在一個實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，對象患有BRAF相關神經膠質瘤並且先前用放射療法(例如，全腦放射療法或立體定位放射手術)或烷化劑治療。在一個實施例中，對象先前接受過放射療法(例如，全腦

放射療法或立體定位放射手術)及烷化劑治療，該烷化劑係選自替莫唑胺、洛莫司汀及卡莫司汀。在一個實施例中，對象變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，神經膠質瘤係第2級、第3級或第4級神經膠質瘤。

在一個實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，對象患有BRAF相關神經膠質瘤並且先前用抗體療法治療。在一個實施例中，對象先前接受過抗體療法治療，該抗體療法係貝伐珠單抗。在一個實施例中，神經膠質瘤變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，神經膠質瘤係第2級、第3級或第4級神經膠質瘤。

在一個實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，對象患有BRAF相關神經膠質瘤並且先前用手術及放射療法治療。在一個實施例中，神經膠質瘤變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，神經膠質瘤係第2級、第3級或第4級神經膠質瘤。

在一個實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，對象患有BRAF相關神經膠質瘤並且先前用手術、放射療法及烷化劑治療。在一個實施例中，對象先前用手術、放射療法(例如，全腦放射療法或立體定位放射手術)及烷化劑治療，該烷化劑係選自替莫唑胺、洛莫司汀及卡莫司汀。在一個實施例中，神經膠質瘤變得對該先前治療具有

抗性。在一個實施例中，神經膠質瘤係第2級、第3級或第4級神經膠質瘤。

在一個實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，對象患有BRAF相關神經膠質瘤並且先前用BRAF抑制劑(亦即，式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽以外的BRAF抑制劑)治療。在一個實施例中，對象先前接受過BRAF抑制劑治療，該BRAF抑制劑係選自N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基羰基)-2,4-二氟苯基]丙烷-1-磺醯胺(PLX4720)、維羅菲尼(vemurafenib)、達拉菲尼(dabrafenib)、恩科菲尼(encorafenib)及(3R)-N-(3-[[5-(2)-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]羰基]-2,4-二氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺(PLX8394)。在一個實施例中，神經膠質瘤變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，神經膠質瘤係第2級、第3級或第4級神經膠質瘤。

在一個實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，對象患有BRAF相關神經膠質瘤並且先前用BRAF抑制劑(亦即，式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽以外的BRAF抑制劑)及MEK抑制劑治療。在一個實施例中，對象先前接受過BRAF抑制劑及MEK抑制劑治療，該BRAF抑制劑係選自N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基羰基)-2,4-二氟苯基]丙烷-1-磺

醯胺(PLX4720)、維羅菲尼(vemurafenib)、達拉菲尼(dabrafenib)、恩科菲尼(encorafenib)及(3R)-N-(3-[[5-(2)-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]羰基]-2,4-二氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺(PLX8394)，該MEK抑制劑係選自畢尼替尼(binimetinib)、曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib)、司美替尼(selumetinib)、皮馬瑟替(pimasertib)、瑞法美替尼(refametinib)、米達美替尼(mirdametinib)、2-(2-氯-4-碘苯基胺基)-N-(環丙基甲氧基)-3,4-二氟苯甲醯胺(CI-1040)、及3-[2(R),3-二羥丙基]-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮(TAK-733)。在一個實施例中，對象先前用BRAF抑制劑、及MEK抑制劑治療，該BRAF抑制劑係選自恩科菲尼(encorafenib)、達拉菲尼(dabrafenib)及維羅菲尼(vemurafenib)、或其醫藥上可接受之鹽，該MEK抑制劑係選自畢尼替尼(binimetinib)、曲美替尼(trametinib)及考比替尼(cobimetinib)、或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，神經膠質瘤變得對該先前治療具有抗性。在一個實施例中，神經膠質瘤係第2級、第3級或第4級神經膠質瘤。

在一個實施例中，在用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療之前，對象患有BRAF相關腦幹神經節膠質瘤並且先前用BRAF抑制劑(亦即，式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽以外的BRAF抑制劑)治療。

在一個實施例中，對象先前用BRAF抑制劑治療，該BRAF抑制劑係選自恩科菲尼(encorafenib)、達拉菲尼(dabrafenib)、維羅菲尼(vemurafenib)、N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基羰基)-2,4-二氟苯基]丙烷-1-磺醯胺(PLX4720)、及(3R)-N-(3-[[5-(2)-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]羰基]-2,4-二氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺(PLX8394)、或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，對象先前用BRAF抑制劑治療，該BRAF抑制劑係選自恩科菲尼、達拉菲尼及維羅菲尼、或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，神經節膠質瘤變得對該先前治療具有抗性。

儘管腫瘤形成之遺傳基礎可能因不同的癌症類型而變化，但所有實體瘤類型的轉移所需的細胞及分子機制似乎都相似。在轉移性級聯期間，癌細胞失去生長抑制反應、在黏附性方面經歷改變、並產生可降解細胞外基質組分的酶。這導致腫瘤細胞從原始腫瘤脫離，透過新形成的血管分佈浸潤到循環中，腫瘤細胞在彼等可能形成群落的有利遠端部位處遷移及外滲。已有大量的基因被識別出為轉移的啟動子或抑制子。

因此，本文亦提供有在有需要之對象中治療、抑制、預防、協助預防、或降低BRAF相關癌症之轉移的症狀之方法，該方法包含向該對象投予治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或其醫藥組成物。在一些實施例中，將式I、

式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽與另一種抗癌治療(例如，手術(例如，腫瘤的至少部分切除)及/或放射療法及/或用抗癌劑治療)組合治療。在一個實施例中，癌症係轉移性癌症並且該方法包含投予式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，癌症係具有腦轉移之轉移性黑色素瘤。在一個實施例中，癌症係具有腦轉移之轉移性結腸直腸癌。在一個實施例中，癌症係具有腦轉移之非小細胞肺癌。在一個實施例中，癌症係具有腦轉移之轉移性卵巢癌。在一個實施例中，癌症係具有腦轉移之轉移性甲狀腺癌。在一個實施例中，癌症係具有腦轉移之神經母細胞瘤，並且該方法包含投予式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，對象先前用另一種抗癌治療(例如，手術(例如，腫瘤的至少部分切除)及/或放射療法及/或用抗癌劑治療)治療。在一個實施例中，對象對該先前治療產生抗性。在一個實施例中，對象係用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽與另一種抗癌治療(例如，手術(例如，腫瘤的至少部分切除)及/或放射療法及/或用抗癌劑治療)組合治療。

本文亦提供在有需要之對象中抑制轉移之方法，該方法包含向該對象投予治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或其醫藥組成物。在一些實施例中，將式I、式I-A、式II、

式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽與另一種抗癌治療(例如，手術(例如，腫瘤的至少部分切除)及/或放射療法及/或用抗癌劑治療)組合治療。在一個實施例中，癌症係具有腦轉移之轉移性癌症。在一個實施例中，癌症係具有腦轉移之轉移性黑色素瘤。在一個實施例中，癌症係具有腦轉移之轉移性結腸直腸癌。在一個實施例中，癌症係具有腦轉移之非小細胞肺癌。在一個實施例中，癌症係具有腦轉移之轉移性卵巢癌。在一個實施例中，癌症係具有腦轉移之轉移性甲狀腺癌。在一個實施例中，癌症係具有腦轉移之神經母細胞瘤。在一個實施例中，對象先前用另一種抗癌治療(例如，手術(例如，腫瘤的至少部分切除)及/或放射療法及/或用抗癌劑治療)治療。在一個實施例中，對象對該先前治療產生抗性。在一個實施例中，對象係用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽與另一種抗癌治療(例如，手術(例如，腫瘤的至少部分切除)及/或放射療法及/或用額外的抗癌劑治療)組合治療。在一個實施例中，額外的抗癌療法係抗癌劑。在一個實施例中，額外的抗癌劑係選自MEK抑制劑、BRAF抑制劑、EGFR抑制劑、HER2及/或HER3之抑制劑、Ax1抑制劑、PI3K抑制劑、SOS1抑制劑、訊息傳導路徑抑制劑、檢查點抑制劑、細胞凋亡途徑之調節劑、細胞毒性化學治療劑、血管生成靶向療法、及免疫靶向藥劑。在一個實施例中，額外的抗癌劑係MEK抑制劑。在一個實施例中，MEK抑制劑係畢尼替

尼、曲美替尼、考比替尼、或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，MEK抑制劑係畢尼替尼、或其醫藥上可接受之鹽。

如本文所使用，用語「治療轉移」意指減少一或多個轉移的大小、進展、及/或其他擴散。

本文亦提供在有需要之對象中抑制轉移之方法，該方法包含向該對象投予治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或其醫藥組成物。在一些實施例中，將式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽與另一種抗癌治療(例如，手術(例如，腫瘤的至少部分切除)及/或放射療法及/或用抗癌劑治療)組合治療。在一個實施例中，癌症係具有腦轉移之轉移性癌症。在一個實施例中，癌症係具有腦轉移之轉移性黑色素瘤。在一個實施例中，癌症係具有腦轉移之轉移性結腸直腸癌。在一個實施例中，癌症係具有腦轉移之非小細胞肺癌。在一個實施例中，癌症係具有腦轉移之轉移性卵巢癌。在一個實施例中，癌症係具有腦轉移之轉移性甲狀腺癌。在一個實施例中，癌症係具有腦轉移之神經母細胞瘤。在一個實施例中，對象先前用另一種抗癌治療(例如，手術(例如，腫瘤的至少部分切除)及/或放射療法及/或用抗癌劑治療)治療。在一個實施例中，對象對該先前治療產生抗性。在一個實施例中，對象係用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽與另一種抗癌治

療(例如，手術(例如，腫瘤的至少部分切除)及/或放射療法及/或用抗癌劑治療)組合治療。在一個實施例中，抗癌療法係抗癌劑。在一個實施例中，抗癌劑係選自MEK抑制劑、BRAF抑制劑、EGFR抑制劑、HER2及/或HER3之抑制劑、Axl抑制劑、PI3K抑制劑、SOS1抑制劑、訊息傳導路徑抑制劑、檢查點抑制劑、細胞凋亡途徑之調節劑、細胞毒性化學治療劑、血管生成靶向療法、及免疫靶向藥劑。在一個實施例中，抗癌劑係MEK抑制劑。在一個實施例中，MEK抑制劑係畢尼替尼、曲美替尼、考比替尼、或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，MEK抑制劑係畢尼替尼、或其醫藥上可接受之鹽。

如本文所使用，用語「抑制轉移」意指減少一或多種轉移的出現(復發)、預防一或多種轉移的出現(復發)、或減少一或多種轉移的擴散。

亦提供降低在患有BRAF相關癌症的對象中發展一或多個轉移或一或多個額外的轉移之風險之方法，其包括：選擇、識別或診斷為患有BRAF相關癌症的對象，並向該經選擇、識別或診斷為患有BRAF相關癌症的對象投予治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。亦提供降低在患有BRAF相關癌症之對象中發展一或多種轉移或一或多種額外的轉移之風險之方法，其包括：向患有BRAF相關癌症之對象投予治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。在患有BRAF相關癌

症的對象中發展一或多種轉移或一或多種額外轉移的風險之降低可與治療前在對象中發展一或多種轉移或一或多種額外轉移的風險相比，或與未接受治療或不同治療之患有相似或相同BRAF相關癌症的對象或對象群體相比。

短語「發展一或多個轉移之風險」意指患有原發性腫瘤的一或多個對象在經歷一定的時間段之後將在遠離一或多個對象之原發性腫瘤的部位發展額外的腫瘤(例如，實體腫瘤)的風險，其中該額外的腫瘤包括與原發性腫瘤相同或相似的癌細胞。本文描述用於降低在患有癌症的一或多個對象中發展一或多種轉移之風險的方法。

短語「發展額外的轉移之風險」意指患有原發性腫瘤及在遠離該原發性腫瘤的部位之一或多個額外的腫瘤(其中該一或多個額外的腫瘤包括與原發性腫瘤相同或相似的癌細胞)的一或多個對象將發展遠離該原發性腫瘤之一或多個其他腫瘤的風險，其中該其他腫瘤包括與該原發性腫瘤相同或相似的癌細胞。本文描述用於降低發展額外的轉移之風險的方法。

本文亦提供一種在有需要之對象中治療BRAF相關腫瘤、BRAF相關腫瘤的轉移、或其組合之方法，該方法包含向該對象投予式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，對象患有至少一種轉移或處於發展至少一種轉移的風險。在一個實施例中，對象患有至少一種轉移。在一個實施例中，對象處於發展至少一種轉移的風險。在一個實施例

中，對象處於發展至少一種轉移的風險，其中該對象患有選自下列之癌症：黑色素瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、非小細胞肺癌、或卵巢癌。在一個實施例中，癌症係具有BRAF第I類突變之癌症(例如BRAF V600突變癌症，例如具有BRAF V600E及/或BRAF V600K突變之癌症)。在一個實施例中，癌症係具有BRAF第II類突變(例如G469A或BRAF V600E剪接變體)之癌症。在一個實施例中，對象先前用另一種抗癌治療(例如，手術(例如，腫瘤的至少部分切除)及/或放射療法及/或用抗癌劑治療)治療。在一個實施例中，對象對該先前治療產生抗性。在一個實施例中，對象係用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽與另一種抗癌治療(例如，手術(例如，腫瘤的至少部分切除)及/或放射療法及/或用抗癌劑治療)組合治療。在一個實施例中，抗癌療法係選自下列之抗癌劑：MEK抑制劑、BRAF抑制劑、EGFR抑制劑、SOS1抑制劑、HER2及/或HER3之抑制劑、Axl抑制劑、PI3K抑制劑、訊息傳導路徑抑制劑、檢查點抑制劑、細胞凋亡途徑之調節劑、細胞毒性化學治療劑、血管生成靶向療法、及免疫靶向藥劑。在一個實施例中，抗癌劑係MEK抑制劑。在一個實施例中，MEK抑制劑係畢尼替尼、曲美替尼、考比替尼、或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，MEK抑制劑係畢尼替尼、或其醫藥上可接受之鹽。

在一些實施例中，向對象投予一或多種藥劑以改善治療(例如，皮質類固醇、血清素拮抗劑、多巴胺拮抗劑、

NK-1抑制劑、大麻素、抗焦慮藥物(例如，勞拉西泮(lorazepam)或地西泮(diazepam))、抗生素、抗真菌劑、群落刺激因子、鐵補充劑、Procrit、依泊汀α(epoetin alfa)、達貝泊汀α(darbepoetin alfa)、止吐劑、利尿劑、非類固醇抗發炎藥(NSAID)、止痛劑、胺甲喋呤、抗利尿劑、益生菌、血壓用藥、抗噁心藥劑、緩瀉劑等之一或多者)的副作用。

在一個實施例中，BRAF相關腫瘤係良性腫瘤，並且式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽可單獨使用或與一或多種不同形式的治療組合，以治療患有良性腫瘤之對象。

在一些實施例中，對象患有CNS腫瘤並經投予一或多種藥劑以改善與CNS腫瘤相關的一或多種症狀，包括但不限於癲癇、噁心、頭痛、視力模糊、視力喪失、失去平衡、精細運動技能的變化、及嗜睡。此類改善與CNS腫瘤相關的一或多種症狀之藥劑之實例包括皮質類固醇、抗癲癇藥物(例如，大麻二酚、加巴噴丁(gabapentin)或普瑞巴林(pregabalin))、止痛藥(例如，NSAIDS、乙醯胺酚)及抗噁心藥劑。

亦提供一種用於在哺乳動物細胞中抑制BRAF激酶活性之方法，該方法包含使細胞與治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽接觸。在一些實施例中，接觸係體外的。在一些實施例中，接觸係體內的。在一些實施例中，接觸係體內

的，其中該方法包含向帶有具有BRAF激酶活性的細胞的對象投予治療有效量之式I、式I-A、式II、式III、式IV或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，細胞係癌細胞。在一些實施例中，癌細胞係如本文所述之任何癌症。在一些實施例中，癌細胞係BRAF相關癌細胞。在一些實施例中，細胞係腦細胞(例如，神經細胞或神經膠細胞)。

如本文所使用，用語「接觸」係指在體外系統或體內系統中使所示部分在一起。例如，使BRAF激酶與本文所提供之化合物「接觸」包括使含有BRAF激酶的細胞與本文所提供之化合物接觸，以及例如將本文所提供之化合物引入含有細胞製劑或純化製劑的樣本中，該製劑含有BRAF激酶。

本文亦提供一種體外或體內抑制細胞增生之方法，該方法包含使細胞與治療有效量之如本文所定義之式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或其醫藥組成物接觸。

如本文所使用，化合物、其醫藥組成物、或其醫藥組合之「治療有效量」係足以達成有益或所欲結果之任一或多者的量。對於預防用途、有益或所欲的結果包括諸如消除或降低風險、減輕疾病的嚴重性、或延緩疾病發生，包括疾病的生化、組織學及/或行為症狀、其併發症及在疾病發展期間呈現的中間病理表型。對於治療用途，有益的或所欲的結果包括提供治療效果可包括減少腫瘤的大小、

抑制(例如，在某種程度上減緩，較佳地停止)腫瘤進展、抑制(例如，在某種程度上減緩，較佳地停止)腫瘤生長、抑制(例如，在某種程度上減緩，較佳地停止)腫瘤侵襲、及/或抑制(例如，在某種程度上減緩，較佳地停止)腫瘤轉移。所屬技術領域中具有通常知識者理解在人類對象中腫瘤進展可藉由各種方法判定。例如，可藉由用卡尺確定腫瘤的寬度及深度，然後計算腫瘤體積，來測量接近皮膚的腫瘤的大小。較難以接近的腫瘤(諸如肺癌及CNS癌)可藉由觀察獲自磁共振成像(MRI)掃描的影像來測量。CNS腫瘤(諸如腦腫瘤)可藉由組合MRI掃描及藉由監測神經性能來測量。腦腫瘤的生長一般係與神經性能降低相關。提供治療效果亦包括將一或多個對象的存活期延長超過在沒有治療的情況下所預期的存活期及/或在一定程度上緩解(或較佳地消除)與癌症相關的一或多種徵象或症狀。在一個實施例中，用根據本發明之化合物或組合治療一或多個對象將存活期延長超過在沒有治療的情況下所預期的存活期達1或多個月，例如達3或更多個月，例如達6或更多個月，例如達1或更多年，例如達2或更多年，例如達3或更多年，例如達5或更多年，例如達10或更多年。提供治療效果亦包括減少癌細胞的數目。提供治療效果亦包括消除癌細胞。提供治療效果亦包括減少腫瘤質量。提供治療效果亦包括引起癌症進入到緩解。治療有效量可以一或多次投予的方式投予。為了本發明之目的，化合物或其醫藥組成物的劑量治療有效量係足以直接或間接完成預防性或治

療性治療的量。如在臨床的情況中所理解的，化合物或其醫藥組成物的劑量治療有效量可與另一療法結合而達到。因此，「治療有效量」可在投予一或多種療法(例如，一或多種抗癌劑)的情況中考慮，並且如果與一或多種其他藥劑結合可成為或達到所欲結果，則可考慮以治療有效量給予單一藥劑。提及癌症的治療，治療有效量亦可指具有下列效果的量：(1)減少腫瘤的大小，(2)抑制(亦即，在某種程度上減緩，較佳地停止)腫瘤轉移出現，(3)在某種程度上抑制(即，在一定程度上減緩，較佳地停止)腫瘤生長或腫瘤侵襲，及/或(4)在某種程度上緩解(或，較佳地，消除)與癌症相關的一或多種徵象或症狀。劑量及投予方案的治療或醫藥有效性亦可示性成在患有這些特定腫瘤的對象中誘導、增強、維持或延長疾病控制及/或總體存活的能力，其可以疾病進展之前的時間延長來測量。

在一個實施例中，根據本文所揭示之方法的任一者治療的對象可根據所屬技術領域中已知的一或多種標準反應評估標準來評估，包括RECIST(實體瘤中的反應評估標準，例如，RECIST 1.0版、RECIST 1.1版、及經修改的RECIST 1.1(mRECIST 1.1))、RANO-BM(神經腫瘤科腦轉移的反應評估)、Macdonald、RANO-LMD、及NANO(神經腫瘤科神經評估)。在任何該等標準的一個實施例中，腫瘤係藉由成像研究(例如，MRI、CT、MDCT或PET)來評估。在一個實施例中，治療反應係根據RECIST 1.1版來評估，其中：完全反應(CR)定義為所有腫瘤病變的完全消

失；部分反應(PR)定義為腫瘤測量值之和減少至少30%；進行性疾病(PD)定義為腫瘤測量值之和增加至少20%(其中新病變的發展或非目標病變的實質進展亦定義為PD)，其中從基線增加至少5 mm評估為PD；以及穩定的疾病(stable disease, SD)定義為，在參考治療時的最小總直徑，既未充分縮小至合乎PR資格，亦未充分增加至合乎PD資格。在一個實施例中，評估包括顱內反應(根據修改後的RECIST使用釓增強之MRI評估)、顱外反應、整體反應率(global response rate)、疾病控制率(DCR)、反應持續時間(duration of response, DOR)、無進展存活(progression free survival, PFS)、及總體存活(overall survival, OS)。

在一個實施例中，對象患有CNS腫瘤且患有至少一種可測量的顱內腫瘤。在一個實施例中，至少一種可測量的顱內腫瘤係藉由MRI CT掃描所測量。

「可測量的」腫瘤(腫瘤病變)係指可在至少一維度(不記錄測量平面中的最長直徑)以下列最小尺寸準確測量的腫瘤：藉由CT掃描，10 mm(CT掃描切片厚度不大於5 mm)；藉由臨床檢查，10 mm卡尺測量；藉由胸部X光，20 mm。

當採用為藥品時，可以醫藥組成物的形式投予式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。這些組成物可以醫藥領域眾所周知的方式製備，並且可藉由各種途徑投予，取決於所欲的是局部或全身治療以及待治療的區域。投予可係局部(包括經皮、表

皮、眼及至黏膜，包括鼻內、陰道及直腸遞送)、肺部(例如，藉由吸入或吹入粉末或氣溶膠，包括藉由霧化劑；氣管內或鼻內)、口服或腸胃外。口服投予可包括調配用於每天一次或每天二次(BID)投予的劑型。腸胃外投予包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內肌內注射或輸注；或顱內，例如鞘內或腦室內投予。腸胃外投予可呈單一推注(bolus)劑量的形式，或者可係例如藉由連續灌注泵。用於局部投予的醫藥組成物及調配物可包括透皮貼片、軟膏、洗劑、乳膏劑、凝膠、滴劑、栓劑、噴劑、液體及粉末。習知醫藥載劑、水溶液、粉末或油性基質、增稠劑及類似者可能是必需的或所欲的。

本文亦提供醫藥組成物，其含有式I、式I-A、式II、式III、式IV或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽作為活性成分，與一或多種醫藥上可接受之載劑(賦形劑)組合。例如，使用式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽製備醫藥組成物。在一些實施例中，組成物適用於局部投予。在製作本文所提供之組成物時，活性成分一般細雨賦形劑混合、以賦形劑稀釋或以例如膠囊、小袋、紙、或其他容器的形式包封在此種載劑內。當賦形劑作用為稀釋劑時，可係固體、半固體、或液體材料，其充當活性成分的媒劑、載劑或介質。因此，組成物可係呈下列形式：片劑、丸劑、粉末、口含錠、小袋、扁囊劑、酏劑、懸浮劑、乳劑、溶液、糖漿、氣溶膠(呈固體或液體介質)、含有例如至多10重量%的活

性化合物之軟膏、軟和硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液、及無菌包裝粉末。在一些實施例中，組成物經調配以供口服投予。在一些實施例中，組成物係固體口服調配物。在一些實施例中，組成物經調配為片劑或膠囊。

本文進一步提供醫藥組成物，其含有式I、式I-A、式II、式III、式IV或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、與醫藥上可接受之載劑。含有式I、式I-A、式II、式III、式IV或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽作為活性成分之醫藥組成物可藉由將式I、式I-A、式II、式III、式IV或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽與醫藥上可接受之載劑根據習知醫藥混合技術密切地混合來製備。取決於所欲的投予途徑(例如，口服、腸胃外)，載劑可採取各式各樣的形式。在一些實施例中，組成物係固體口服組成物。

合適的醫藥上可接受之載劑係所屬技術領域所熟知。對於這些醫藥上可接受之載劑中的一些的描述可在*The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, published by the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain中找到。

調配醫藥組成物之方法已在許多出版物中有所描述，諸如*Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets, Second Edition, Revised and Expanded*, Volumes 1-3, edited by Lieberman et al ; *Pharmaceutical Dosage Forms : Parenteral Medications*, Volumes 1-2, edited by Avis et al ;

and *Pharmaceutical Dosage Forms : Disperse Systems*, Volumes 1-2, edited by Lieberman et al ; published by Marcel Dekker, Inc。

在製備呈口服劑型的組成物時，可採用任何有用的醫藥介質。因此，對於液體口服製劑(諸如懸浮劑、酏劑及溶液)，合適的載劑及添加劑包括水、二醇、油、醇、調味劑、防腐劑、穩定劑、著色劑及類似者；對於固體口服製劑(諸如粉末、膠囊及片劑)，合適的載劑及添加劑包括澱粉、糖、稀釋劑、造粒劑、潤滑劑、黏合劑、崩散劑及類似者。合適的黏合劑包括但不限於澱粉、明膠、天然糖(諸如葡萄糖或β-乳糖)、玉米甜味劑、天然及合成膠(諸如阿拉伯膠、黃蓍膠)或油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及類似者。崩解劑包括但不限於澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、黃原膠及類似者。固體口服製劑亦可用諸如糖等物質包衣或包覆腸溶衣以調節主要的吸收部位。對於腸胃外給藥，載體通常將由無菌水組成，並且可添加其他成分以增加溶解度或保存性。亦可利用水性載體連同適當的添加劑來製備可注射的懸浮液或溶液。本文之醫藥組成物每個劑量單位(例如，片劑、膠囊、粉末、注射劑、茶匙及類似者)將含有遞送如本文所述之治療有效量所需的活性成分的量。

包含式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽的組成物可調配成單位劑型，各劑含有約5至約1,000 mg(1 g)、更通常係約100 mg至約

500 mg的活性成分。用語「單位劑型(unit dosage form)」係指適合作為人類對象及其他對象之單位劑量的物理離散單位，各單位含有經計算以產生所欲之治療效果之預定量的活性材料(亦即，式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽)以及合適的醫藥賦形劑。

在一些實施例中，本文所提供之組成物含有約5 mg至約50 mg的活性成分。所屬技術領域中具有通常知識者將理解，這體現化合物或組成物含有約5 mg至約10 mg、約10 mg至約15 mg、約15 mg至約20 mg、約20 mg至約25 mg、約25 mg至約30 mg、約30 mg至約35 mg、約35 mg至約40 mg、約40 mg至約45 mg、或約45 mg至約50 mg的活性成分。

在一些實施例中，本文所提供之組成物含有約50 mg至約500 mg的活性成分。所屬技術領域中具有通常知識者將理解，這體現化合物或組成物含有約50 mg至約100 mg、約100 mg至約150 mg、約150 mg至約200 mg、約200 mg至約250 mg、約250 mg至約300 mg、約350 mg至約400 mg、或約450 mg至約500 mg的活性成分。在一些實施例中，本文所提供之組成物含有約10 mg、約20 mg、約80 mg、或約160 mg的活性成分。

式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽的每日劑量可在每個成人每天1.0至10,000 mg、或更高、或其中的任何範圍之廣範圍內變

化。對於口服投予，組成物較佳係以片劑的形式提供，該片劑含有0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、160、200、250及500毫克的活性成分，供待治療之對象進行劑量的對症調整。治療有效量之藥物平常以每日約0.1 mg/kg體重至約1000 mg/kg體重、或其中的任何範圍之劑量水平提供。較佳地，範圍係每日約0.5至約500 mg/kg體重、或其中的任何範圍。更佳地，每日約1.0至約250 mg/kg體重、或其中的任何範圍。更佳地，每日約0.1至約100 mg/kg體重、或其中的任何範圍。在一實例中，範圍可係每日約0.1至約50.0 mg/kg體重、或其中的任何量或範圍。在另一實例中，範圍可係每日約0.1至約15.0 mg/kg體重、或其中的任何範圍。在又另一實例中，範圍可係每日約0.5至約7.5 mg/kg體重、或其中的任何量或範圍。含有式I、式I-A、式II、式III、式IV、或式V之化合物、或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物可以每日1至4次的方案或以單次每日劑量投予。

活性化合物可在很廣的劑量範圍內有效，並且通常係以治療有效量投予。最佳的待投予劑量可容易地由所屬技術領域中具有通常知識者所判定。因此，將應能理解，實際投予化合物的量通常將由醫師判定，並且將根據相關情況而變化，包括投予模式、實際投予的化合物、製劑的強度、待治療的病況、以及疾病病況的進展。此外，與所治療特定對象相關的因素(包括對象反應、年齡、體重、飲食、投予時間及對象症狀的嚴重程度)將導致需要調整劑

量。

在一些實施例中，本文所提供之化合物可以約1 mg/kg至約100 mg/kg的量投予。在一些實施例中，本文所提供之化合物可以約1 mg/kg至約20 mg/kg、約5 mg/kg至約50 mg/kg、約10 mg/kg至約40 mg/kg、約15 mg/kg至約45 mg/kg、約20 mg/kg至約60 mg/kg、或約40 mg/kg至約70 mg/kg的量投予。例如，約5 mg/kg、約10 mg/kg、約15 mg/kg、約20 mg/kg、約25 mg/kg、約30 mg/kg、約35 mg/kg、約40 mg/kg、約45 mg/kg、約50 mg/kg、約55 mg/kg、約60 mg/kg、約65 mg/kg、約70 mg/kg、約75 mg/kg、約80 mg/kg、約85 mg/kg、約90 mg/kg、約95 mg/kg、或約100 mg/kg。在一些實施例中，此類投予可係每天一次(QD)或每天兩次(BID)投予。在一些實施例中，此類投予可係間歇性給藥時程。

所屬技術領域中具有通常知識者將認識到，使用合適的、已知的且普遍接受的細胞及/或動物模型的體內及體外試驗二者均預示了測試化合物治療或預防給定失調症的能力。

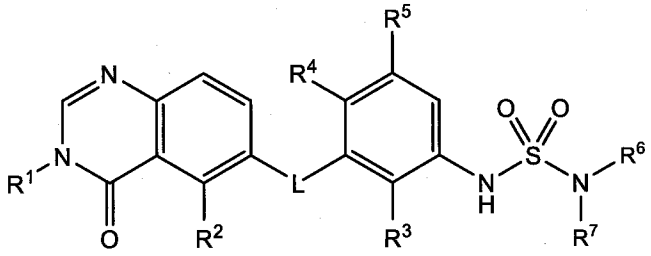
所屬技術領域中具有通常知識者將進一步認識到，可根據臨床及醫學領域眾所周知的方法，完成在健康對象及/或患有給定失調症的對象中之人類臨床試驗，其包括首次於人類(first-in-human)、劑量範圍及功效試驗。

本文提供有用於例如治療BRAF相關疾病或失調症(諸如癌症)之醫藥套組，其包括含有醫藥組成物的一或多個

容器，該醫藥組成物包含治療有效量之本文所提供之化合物。此類套組可進一步包括，如果有需要的話，各種習知醫藥套組組分中之一或多者，例如，具有一或多種醫藥上可接受之載體的容器、額外容器等，這對於所屬技術領域中具有通常知識者來說係輕易顯見的。指示待投予組分的量之使用說明(呈仿單或呈標籤)、投予指南、及/或混合組分的指南亦可包括在套組中。

本文亦提供下列實施例：

實施例1. 一種式I之化合物



I

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L係NH或O；

R^1係C1-C6烷基、C1-C6氘烷基、C1-C6氟烷基、C3-C6環烷基、(C3-C6環烷基)CH_2-、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、Ar^1、Ar^1CH_2-、$hetAr^1$或$hetCyc^1$；

Ar^1係苯基，其隨意地經1、2、3、4或5個獨立地選自鹵素及C1-C3烷基的取代基取代；

$hetAr^1$係具有1或2個環氮原子且隨意地經1、2或3個獨立地選自鹵素及C1-C3烷基的取代基取代之5至6員雜芳環；

$hetCyc^1$係具有環氧原子之4至6員飽和單環雜環；

R^2係-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH=CH_2$、F、Cl、Br或CN；

R^3係F或Cl；

R^4係H或F；

R^5係H、F或Cl；

R^6係C1-C6烷基，及

R^7係C1-C6烷基、$hetCyc^2$或C3-C6環烷基，

或R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成飽和環系統，該飽和環系統係選自(i)4至6員單環，其隨意地具有為O之第二個環雜原子，其中該環隨意經1或2個獨立地選自F、-OH、-OCH_3、-$OCHF_2$、-OCD_3、-CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2OCH_3、-CH_2OCH_2F、-CH_2OCHF_2、-CH_2OCF_3、-OCF_3、-OCH_2CH_3、及CN的取代基取代，(ii)6至7員稠合雙環，其隨意地經1或2個獨立地選自F及-CH_3的取代基取代，(iii)6至7員橋接環，及(iv)6至8員螺環；及

$hetCyc^2$係具有1或2個獨立地選自N及O的環雜原子之5至6員飽和單環雜環；

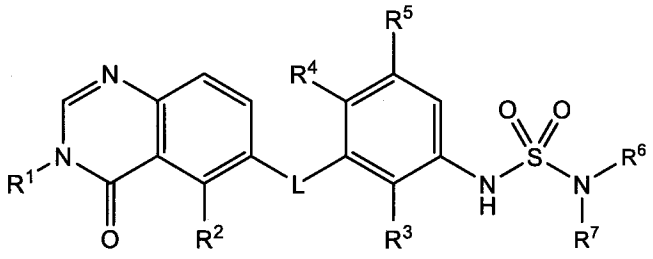
先決條件為該化合物不是：

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺、

(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺、或

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-N-乙基-N-甲基胺基-1-磺醯胺。

實施例2. 一種式II之化合物



II

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L係NH或O；

R^1係C1-C6烷基或C1-C6氟烷基；

R^2係$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH=CH_2$、F、Cl、Br或CN；

R^3係F或Cl；

R^4係H或F；

R^5係H、F或Cl；

R^6係C1-C6烷基，及

R^7係C1-C6烷基、$hetCyc^2$或C3-C6環烷基，

或R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成飽和環系統，該飽和環系統係選自(i)4至6員單環，其隨意地具有為O之第二個環雜原子，其中該環隨意經1或2個獨立地選自F、$-OH$、$-OCH_3$、$-OCHF_2$、$-OCD_3$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OCH_2F$、$-CH_2OCHF_2$、$-CH_2OCF_3$、$-OCF_3$、$-OCH_2CH_3$、及CN的取代基取代，(ii)6至7員稠合雙環，其隨意地經1或2個獨立地選自F及$-CH_3$的取代基取代，(iii)6至7員橋接環，及(iv)6至8員螺環；及

hetCyc^{2}係具有1或2個獨立地選自N及O的環雜原子之5至6員飽和單環雜環；

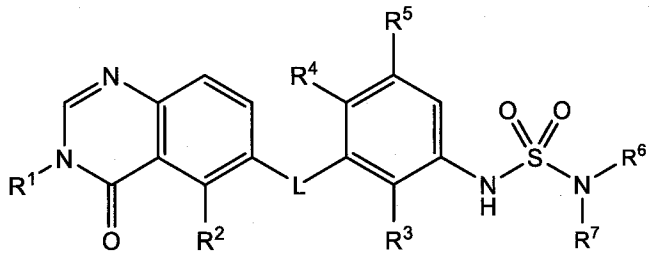
先決條件為該化合物不是：

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺、

(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺、或

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-N-乙基-N-甲基胺基-1-磺醯胺。

實施例3. 一種式III之化合物



III

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L係NH或O；

R^1係C1-C6烷基、C1-C6氘烷基、C1-C6氟烷基、C3-C6環烷基、(C3-C6環烷基)CH_2-、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、Ar^1、Ar^1CH_2-、$hetAr^1$或$hetCyc^1$；

Ar^1係苯基，其隨意地經1、2、3、4或5個獨立地選自鹵素及C1-C3烷基的取代基取代；

$hetAr^1$係具有1或2個環氮原子且隨意地經1、2或3個獨立地選自鹵素及C1-C3烷基的取代基取代之5至6員雜芳

環；

$hetCyc^1$係具有環氧原子之4至6員飽和單環雜環；

R^2係$-CH_2CH_3$、$-CH=CH_2$、F、Cl、Br或CN；

R^3係F或Cl；

R^4係H或F；

R^5係H、F或Cl；

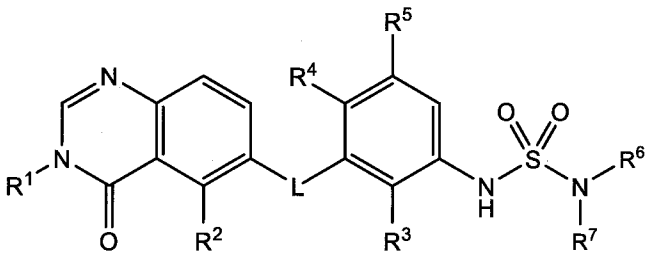
R^6係C1-C6烷基，及

R^7係C1-C6烷基、$hetCyc^2$或C3-C6環烷基，

或R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成飽和環系統，該飽和環系統係選自(i)4至6員單環，其隨意地具有為O之第二個環雜原子，其中該環隨意地經1或2個獨立地選自F、$-OH$、$-OCH_3$、$-OCHF_2$、$-OCD_3$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OCH_2F$、$-CH_2OCHF_2$、$-CH_2OCF_3$、$-OCF_3$、$-OCH_2CH_3$、及CN的取代基取代，(ii)6至7員稠合雙環，其隨意地經1或2個獨立地選自F及$-CH_3$的取代基取代，(iii)6至7員橋接環，及(iv)6至8員螺環；及

$hetCyc^2$係具有1或2個獨立地選自N及O的環雜原子之5至6員飽和單環雜環。

實施例4. 一種式IV之化合物



IV

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L係NH或O；

R^1係C1-C6烷基、C1-C6氘烷基、C1-C6氟烷基、C3-C6環烷基、(C3-C6環烷基)CH_2-、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、Ar^1、Ar^1CH_2-、$hetAr^1$或$hetCyc^1$；

Ar^1係苯基，其隨意地經1、2、3、4或5個獨立地選自鹵素及C1-C3烷基的取代基取代；

$hetAr^1$係具有1或2個環氮原子且隨意地經1、2或3個獨立地選自鹵素及C1-C3烷基的取代基取代之5至6員雜芳環；

$hetCyc^1$係具有環氧原子之4至6員飽和單環雜環；

R^2係-CH_3、-CH_2CH_3、-CH=CH_2、F、Cl、Br或CN；

R^3係F或Cl；

R^4係H或F；

R^5係H、F或Cl；

R^6係C1-C6烷基，及

R^7係C1-C6烷基、$hetCyc^2$或C3-C6環烷基，

或R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成飽和環系統，該飽和環系統係選自(i)4至6員單環，其隨意地具有為O之第二個環雜原子，其中該環隨意地經1或2個獨立地選自F、-OH、-OCH_3、-$OCHF_2$、-OCD_3、-CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2OCH_3、-CH_2OCH_2F、-CH_2OCHF_2、-CH_2OCF_3、-OCF_3、-OCH_2CH_3、及CN的取代基取代，(ii)6至7員稠合雙環，其隨意地經1或2個獨立地選自F及-CH_3的取代基取

代，(iii)6至7員橋接環，及(iv)6至8員螺環；及

hetCyc^{2}係具有1或2個獨立地選自N及O的環雜原子之5至6員飽和單環雜環；

其中當R^{1}係甲基，L係NH，R^{3}係Cl，R^{4}係F，R^{5}係H，及R^{6}係甲基且R^{7}係乙基，或R^{6}及R^{7}與彼等所附接之氮原子一起形成吡咯啶基或3-氟吡咯啶基時，則R^{2}係-CH_2CH_3、-$CH{=}CH_2$、F、Cl、Br或CN。

實施例5. 如實施例1至4中任一者之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{1}係C1-C6烷基。

實施例6. 如實施例5之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{1}係甲基。

實施例7. 如實施例1至4中任一者之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{1}係C1-C6氟烷基。

實施例8. 如實施例7之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{1}係氟甲基。

實施例9. 如實施例1至8中任一者之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{2}係F或Cl。

實施例10. 如實施例1至9中任一者之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^{6}係C1-C6烷基，且

R^{7}係C1-C6烷基、hetCyc^{2}或C3-C6環烷基。

實施例11.如實施例1至9中任一者之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{6}及R^{7}與彼等所附接之氮原子一起形成飽和環系統，該飽和環系統係選自(i)4至6員單環，其隨

意地具有為O之第二個環雜原子，其中該環隨意地經1或2個獨立地選自F、-OH、$-OCH_3$、$-OCHF_2$、$-OCD_3$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OCH_2F$、$-CH_2OCHF_2$、$-CH_2OCF_3$、$-OCF_3$、$-OCH_2CH_3$、及CN的取代基取代，(ii)6至7員稠合雙環，其隨意地經1或2個獨立地選自F及$-CH_3$的取代基取代，(iii)6至7員橋接環，及(iv)6至8員螺環。

實施例12. 如實施例11之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成飽和4至6員單環，其隨意地具有為O之第二個環雜原子，其中該環隨意地經1或2個獨立地選自F、-OH、$-OCH_3$、$-OCHF_2$、$-OCD_3$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OCH_2F$、$-CH_2OCHF_2$、$-CH_2OCF_3$、$-OCF_3$、$-OCH_2CH_3$、及CN的取代基取代。

實施例13. 如實施例11之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成飽和4至6員單環，其隨意地經F取代。

實施例14. 如實施例1至13中任一者之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中L係O。

實施例15. 如實施例1至13中任一者之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中L係NH。

實施例16. 如實施例1之化合物，其係選自：

(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-(N-乙基-N-甲基)-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-(N,N-二甲基)-磺醯胺；

N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-(N-乙基-N-甲基)-磺醯胺；

(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺；

(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)吡咯啶-1-磺醯胺；

(R)-N-(3-((5-溴-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2-氯-4-氟苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-磺醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(3-((5-溴-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2-氯-4-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-磺醯胺；

(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺；

順-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟-4-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺；

順-N-(3-((5-溴-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2-氯-4-氟苯基)-3-氟-4-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯胺；

順-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟-4-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺；

(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺；

順-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3,4-二氟吡咯啶-1-磺醯胺；

順-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3,4-二氟吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3,3-二氟吡咯啶-1-磺醯胺；

(R)-N-(3-((5-溴-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2-氯-4-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-

基)胺基)-4-氟苯基)-3,3-二氟吡咯啶-1-磺醯胺；

(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-(二氟甲氧基)吡咯啶-1-磺醯胺；

(S)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺；

(S)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(二氟甲氧基)吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4,5-二氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4,5-二氟苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4,5-二氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺；

(R)-N-(3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2,4,5-三氟苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4,5-二氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺；

(R)-N-(3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-

基)胺基)-2,4,5-三氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-4,5-二氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-4,5-二氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-磺醯胺；

N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-(氟甲基)-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2,4,5-三氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-4,5-二氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)苯基)-(N-乙基-N-甲基)-磺醯胺；

(R)-N-(2-氯-4,5-二氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺；

(R)-N-(2-氯-4,5-二氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺；

(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((5-氰基-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-4-氟-3-((3-甲基-4-側氧基-5-乙烯基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((5-乙基-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(甲氧基-d3)吡咯啶-1-磺醯胺；

(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-(甲氧基-d3)吡咯啶-1-磺醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(甲氧基-d3)吡咯啶-1-磺醯胺；

(R)-N-(5-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-(二氟甲氧基)吡咯啶-1-磺醯胺；

(R)-N-(5-氯-2-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺；

順-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3,4-二氟吡咯啶-1-磺醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-(二氟甲氧基)吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3,3-二氟吡咯啶-1-磺醯胺；

(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-乙基吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-3,3-二氟吡咯啶-1-磺醯胺；

順-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-3,4-二氟吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯胺；

(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-3-(二氟甲氧基)吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-磺醯胺；

6-(2-氯-3-{[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基}-6-氟苯氧基)-3,5-二甲基-3,4 二氫喹唑啉-4-酮

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-(N, N-二甲基)-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-(N-甲基-N-(四氫呋喃-3-基))-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-(N-環丙基-N-甲基)-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-(N-環丁基-N-甲基)-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-4-甲氧基哌啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-4-羥基哌啶-1-磺醯胺；

(反)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟-4-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)味啉-4-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-(N-異丙基-N-甲基)-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-磺醯胺；

N-(2-氯-4-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-(N,N-二甲基)-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)哌啶-1-磺醯胺；

(反)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3,4-二氟吡咯啶-1-磺醯胺；

(S)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-(N-異丙基-N-甲基)-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-(N-異丙基-N-甲基)-磺醯胺；

(順)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3,4-二氟吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-(N-異丙基-N-甲基)-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3,3-二氟吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-乙基吡咯啶-1-磺醯胺；

順-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4,5-二氟苯基)-3,4-二氟吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4,5-二氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4,5-二氟苯基)-(N-乙基-N-甲基)-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4,5-二氟苯基)-(N,N-二甲基)-磺醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4,5-二氟苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺；

順-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4,5-二氟苯基)-3-氟-4-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4,5-二氟苯基)-2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4,5-二氟苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯胺；

(R)-N-(5-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(5-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-

基)胺基)-2-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺；

(R)-N-(5-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2-氟苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-乙基吡咯啶-1-磺醯胺；

(S)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-(N-乙基-N-甲基)-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-(N,N-二甲基)-磺醯胺；

N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-(N,N-二甲基)-磺醯胺；

N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-(N-乙基-N-甲基)-磺醯胺；

N-(3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2,4-二氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺；

(R)-N-(3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2,4-二氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-(甲氧基甲基)吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-

基)氧基)-4-氟苯基)-3-氟吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-甲氧基吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-(甲氧基甲基)吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-甲氧基吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-氟吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-3-(甲氧基甲基)吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-3-氟吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-3-甲氧基吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-

基)胺基)-4-氟苯基)-3-甲氧基吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-甲氧基吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-甲氧基吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(甲氧基甲基)吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(甲氧基甲基)吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-(甲氧基甲基)吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3,3-二氟吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3,3-二氟吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3,3-二氟吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-((二氟甲氧基)甲基)吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-((二氟甲氧基)甲基)吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑

啉-6-基)胺基)苯基)-3-((二氟甲氧基)甲基)吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(甲氧基甲基)-3-甲基吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-乙氧基吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-乙氧基吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(二氟甲氧基)吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-(二氟甲氧基)吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟-3-(甲氧基甲基)吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氰基吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-甲基吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-6-氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-1-氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯

胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-5-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-5-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺；

(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-5-氟苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-磺醯胺；

N-(3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟-3-甲基吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-((三氟甲氧基)甲基)吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-磺醯胺；

N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-乙氧基吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(二氟甲氧基)吖咀-1-磺醯胺；

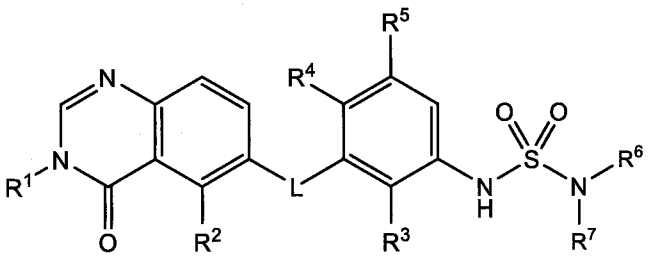
N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(三氟甲氧基)吖咀-1-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-5-氮雜螺[2.3]己烷-5-磺醯胺；

N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-((氟甲氧基)甲基)吖咀-1-磺醯胺；

或其醫藥上可接受之鹽。

實施例17. 一種式V之化合物



V

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

L係NH；

R^1係C1-C6烷基；

R^2係F或Cl；

R^3係Cl；

R^4係F；

R^5係H；

R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成飽和環系統，

該飽和環系統係選自(i)4至6員單環，其隨意地具有為O之第二個環雜原子，其中該環隨意地經1或2個獨立地選自F、-OH、-OCH_3、-$OCHF_2$、-OCD_3、-CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2OCH_3、-CH_2OCH_2F、-CH_2OCHF_2、-CH_2OCF_3、-OCF_3、-OCH_2CH_3、及CN的取代基取代，及(iii)6至7員橋接環。

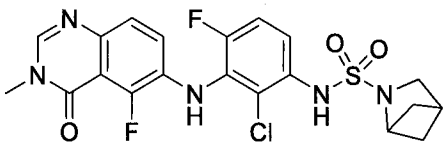
實施例18. 如實施例17之化合物，其中R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成4至6員單環，其隨意地具有為O之第二個環雜原子，其中該環隨意地經1或2個獨立地選自F、-OH、-OCH_3、-$OCHF_2$、-OCD_3、-CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2OCH_3、-CH_2OCH_2F、-CH_2OCHF_2、-CH_2OCF_3、-OCF_3、-OCH_2CH_3、及CN的取代基取代。

實施例19. 如實施例18之化合物，其中R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成4至6員單環，其中該環經選自F、-OH、-OCH_3、-$OCHF_2$、-OCD_3、-CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2OCH_3、-CH_2OCH_2F、-CH_2OCHF_2、-CH_2OCF_3、-OCF_3、-OCH_2CH_3、及CN的取代基取代。

實施例20. 如實施例19之化合物，其中R^6及R^7與彼等所附接之氮原子一起形成飽和4至6員單環，其經F取代。

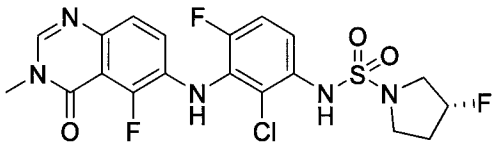
實施例21. 一種化合物，其係選自：

N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-磺醯胺，其具有以下結構：



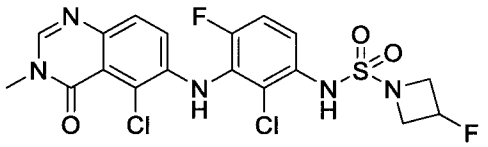
;

(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺及結晶形式之(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺，其具有以下結構：



、及

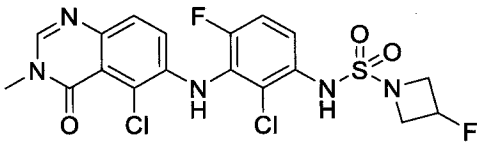
N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟吖咀-1-磺醯胺，其具有以下結構：



;

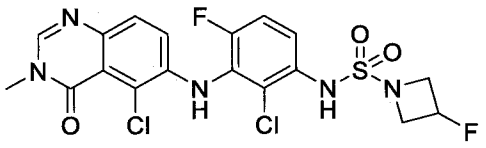
或其醫藥上可接受之鹽。

實施例22. 一種化合物，其係N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟吖咀-1-磺醯胺，其具有以下結構：



或其醫藥上可接受之鹽。

實施例23. 一種化合物，其係N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟吖咀-1-磺醯胺，其具有以下結構：

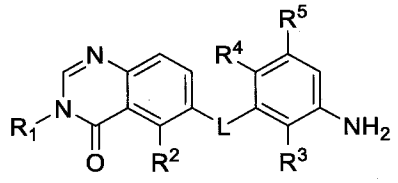


。

實施例24. 一種醫藥組成物，其包含如實施例1至23中任一者之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及一或多種醫藥上可接受之載體。

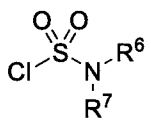
實施例25. 一種用於製備如實施例1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽之方法，其包含：

(a)對於實施例1之化合物，其中L、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及R^7係如實施例1中所定義，將具有式(25)之化合物



25

其中L、R^1、R^2、R^3、R^4及R^5係如實施例1中所定義，與具有式(16)之化合物

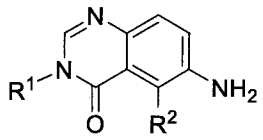


16

其中R^6及R^7係如實施例1中所定義，在合適的鹼存在

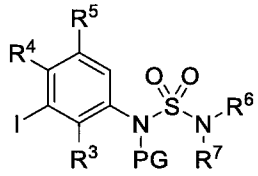
下偶合；或

(b)對於實施例1之化合物，其中R^1、R^2、R^3、R^4及R^5係如實施例1中所定義且L係NH，將具有式(5)之化合物



5

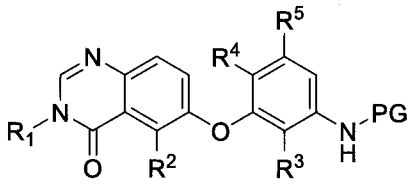
其中R^1及R^2係如實施例1中所定義，與具有式(27)之化合物



27

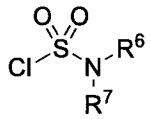
其中R^3、R^4、R^5、R^6、及R^7係如實施例1中所定義且PG係胺保護基，在鈀催化劑及配體存在下反應，接著移除胺保護基；或

(c)對於式1之化合物，其中R^1、R^2、R^3、R^4及R^5係如實施例1中所定義且L係O，將具有式(31)之化合物



31

其中R^1、R^2、R^3、R^4及R^5係如實施例1中所定義且PG係胺保護基，與具有下式之試劑



在鹼存在下反應，接著移除胺保護基；及

隨意地形成其醫藥上可接受之鹽。

實施例26. 一種在有需要之對象中治療BRAF相關腫瘤之方法，包含向該對象投予治療有效量之如實施例1至23中任一者之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

實施例27. 如實施例26之方法，其中該BRAF相關腫瘤具有BRAF第II類突變。

實施例28. 如實施例27之方法，其中該BRAF第II類突變係BRAF非V600突變。

實施例29. 如實施例28之方法，其中該BRAF非V600突變係BRAF G469A或G469R。

實施例30. 如實施例29之方法，其中該BRAF第II類突變係BRAF V600E剪接變體。

實施例31. 如實施例30之方法，其中該BRAF V600E剪接變體係p61BRAF(V600E)。

實施例32. 如實施例26至31中任一者之方法，其中該BRAF相關腫瘤係選自下列之癌症：肺癌、黑色素瘤、結腸直腸癌、乳癌、胰腺癌、甲狀腺癌、前列腺癌、腺樣囊性癌、闌尾癌、小腸癌、胃腸神經內分泌癌、頭頸鱗狀細胞癌、血管肉瘤、膀胱癌、漿細胞贅瘤、肝膽癌、肝胰膽癌、卵巢癌、神經內分泌癌、膽管癌、食道胃癌、軟組織肉瘤、白血病、非霍奇金氏淋巴瘤、及CNS癌症。

實施例33. 如實施例26至31中任一者之方法，其中該癌症係轉移性癌症。

實施例34. 如實施例33之方法，其中該癌症係轉移性CNS癌症。

實施例35. 如實施例26至31中任一者之方法，其中該BRAF相關腫瘤係原發性腦腫瘤。

實施例36. 如實施例35之方法，其中該原發性腦腫瘤係惡性腫瘤。

實施例37. 如實施例35之方法，其中該原發性腦腫瘤係第2級神經膠質瘤、第3級神經膠質瘤、或第4級神經膠質瘤。

實施例38. 如實施例26之方法，其中該BRAF相關腫瘤具有BRAF第I類突變。

實施例39. 如實施例38之方法，其中該BRAF第I類突變係BRAF V600E或BRAF V600K。

實施例40. 如實施例38或39之方法，其中該BRAF相關腫瘤係選自黑色素瘤、結腸直腸癌、甲狀腺癌、非小細胞肺癌、卵巢癌、腎細胞癌、及其轉移性癌症、及原發性腦腫瘤。

實施例41. 如實施例38或39之方法，其中該BRAF相關腫瘤係CNS腫瘤。

實施例42. 如實施例41之方法，其中該CNS腫瘤係惡性腫瘤。

實施例43. 如實施例42之方法，其中該惡性腫瘤係轉

移性CNS癌症。

實施例44. 如實施例43之方法，其中該轉移性CNS癌症係選自轉移性黑色素瘤、轉移性結腸直腸癌、轉移性非小細胞肺癌、轉移性甲狀腺癌、及轉移性卵巢癌。

實施例45. 如實施例41之方法，其中該CNS腫瘤係顱內LMD或顱外LMD。

實施例46. 如實施例41之方法，其中該CNS腫瘤係原發性腦腫瘤。

實施例47. 如實施例46之方法，其中該原發性腦腫瘤係惡性腫瘤。

實施例48. 如實施例47之方法，其中該原發性腦腫瘤係第2級神經膠質瘤、第3級神經膠質瘤、或第4級神經膠質瘤。

實施例49. 如實施例26之方法，其中該BRAF相關腫瘤具有BRAF第III類突變。

實施例50. 如實施例29之方法，其中該BRAF相關腫瘤係癌症，其係選自黑色素瘤、小腸癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、白血病、膀胱癌、非霍奇金氏淋巴瘤、神經膠質瘤、卵巢癌、前列腺癌、肝膽癌、食道胃癌、軟組織肉瘤、及乳癌。

實施例51. 如實施例49或50之方法，其中該癌症具有BRAF G466V或BRAF D594G突變。

實施例52. 如實施例26至51中任一者之方法，其中該對象未接受治療。

實施例53. 如實施例26至52中任一者之方法，其中該方法進一步包含投予額外的抗癌療法。

實施例54. 如實施例53之方法，其中該額外的抗癌療法係選自手術、放射療法、及/或抗癌劑中之一或多者。

實施例55. 如實施例54之方法，其中該額外的抗癌療法係抗癌劑。

實施例56. 如實施例55之方法，其中該額外的抗癌劑係選自MEK抑制劑、BRAF抑制劑、EGFR抑制劑、HER2及/或HER3之抑制劑、Ax1抑制劑、PI3K抑制劑、SOS1抑制劑、訊息傳導路徑抑制劑 、檢查點抑制劑、細胞凋亡途徑之調節劑、細胞毒性化學治療劑、血管生成靶向療法、及免疫靶向藥劑。

實施例57. 如實施例56之方法，其中該額外的抗癌劑係MEK抑制劑。

實施例58. 如實施例56之方法，其中該MEK抑制劑係畢尼替尼、曲美替尼、考比替尼、司美替尼、皮馬瑟替、瑞法美替尼、米達美替尼、2-(2-氯-4-碘苯基胺基)-N-(環丙基甲氧基)-3,4-二氟苯甲醯胺、3-[2(R),3-二羥丙基]-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮、或其醫藥上可接受之鹽。

實施例59. 如實施例58之方法，其中該MEK抑制劑係畢尼替尼、或其醫藥上可接受之鹽。

實施例60. 如實施例56之方法，其中該額外的抗癌劑係EGFR抑制劑。

實施例61. 如實施例60之方法，其中該EGFR抑制劑係西妥昔單抗。

實施例62. 一種治療患有BRAF相關轉移性癌症的對象之方法，其中該對象先前用抗癌療法治療，該方法包含向該對象投予治療有效量之如實施例1至23中任一者之化合物。

實施例63. 如實施例62之方法，其中該BRAF相關癌症具有第II類BRAF突變。

實施例64. 如實施例63之方法，其中該第II類突變係非V600突變。

實施例65. 如實施例62之方法，其中該BRAF相關癌症具有第I類BRAF突變。

實施例66. 如實施例65之方法，其中該BRAF相關癌症具有BRAF V600E或V600K突變。

實施例67. 如實施例62至66中任一者之方法，其中該對象先前用抗癌療法治療，該抗癌療法係一或多種獨立地選自下列之抗癌劑：MEK抑制劑、BRAF抑制劑、EGFR抑制劑、HER2及/或HER3之抑制劑、Axl抑制劑、PI3K抑制劑、SOS1抑制劑、訊息傳導途徑抑制劑 、檢查點抑制劑、細胞凋亡途徑之調節劑、細胞毒性化學治療劑、血管生成靶向療法、及免疫靶向藥劑。

實施例68. 如實施例67之方法，其中該對象先前用BRAF抑制劑治療。

實施例69. 如實施例67之方法，其中該對象先前用

BRAF抑制劑及MEK抑制劑之組合治療。

實施例70. 如實施例67之方法，其中該對象先前用一或多種檢查點抑制劑治療。

實施例71. 如實施例67之方法，其中該對象先前用一或多種PI3K抑制劑治療。

實施例72. 如實施例67之方法，其中該對象先前用BRAF抑制劑及檢查點抑制劑之組合治療。

實施例73. 如實施例67之方法，其中該對象先前用BRAF抑制劑、MEK抑制劑及檢查點抑制劑之組合治療。

實施例74. 如實施例67之方法，其中該對象先前用一或多種烷化劑治療。

實施例75. 如實施例67之方法，其中該對象先前用BRAF抑制劑、MEK抑制劑及EGFR抑制劑之組合治療。

實施例76. 如實施例67之方法，其中該對象先前用EGFR抑制劑治療。

實施例77. 如實施例67之方法，其中該對象先前用EGFR抑制劑及一或多種細胞毒性化學療法藥劑之組合治療。

實施例78. 如實施例67之方法，其中該對象先前用EGFR抑制劑及BRAF抑制劑之組合治療。

實施例79. 如實施例67之方法，其中該對象先前用MEK抑制劑及一或多種檢查點抑制劑之組合治療。

實施例80. 如實施例67之方法，其中該對象先前用一或多種細胞毒性化學療法藥劑治療。

實施例81. 如實施例67之方法，其中該對象先前用抗體療法及一或多種細胞毒性化學療法藥劑之組合治療。

實施例82. 如實施例67之方法，其中該對象先前用EGFR抑制劑、BRAF抑制劑及一或多種細胞毒性化學療法藥劑之組合治療。

實施例83. 如實施例67之方法，其中該對象先前用EGFR抑制劑及一或多種細胞毒性化學療法藥劑治療。

實施例84.如實施例67、68、69、72、73、75、及82中任一者之方法，其中該BRAF抑制劑係恩科菲尼、達拉菲尼、維羅菲尼、或其醫藥上可接受之鹽。

實施例85. 如實施例67、69、73、75、及79中任一者之方法，其中該MEK抑制劑係畢尼替尼、曲美替尼、考比替尼、或其醫藥上可接受之鹽。

實施例86. 如實施例67、70、72、73、及79中任一者之方法，其中該檢查點抑制劑係伊匹單抗、納武單抗、或派立珠單抗。

實施例87. 如實施例67或71之方法，其中該一或多種PI3K抑制劑係選自布帕昔布及艾培昔布。

實施例88. 如實施例67或74之方法，其中該烷化劑係選自替莫唑胺、福莫司汀、洛莫司汀及卡莫司汀。

實施例89. 如實施例67、75、76、77、78、82、及83中任一者之方法，其中該EGFR抑制劑係選自西妥昔單抗、帕尼單抗、奧希替尼、埃羅替尼、吉非替尼、萊西單抗、來那替尼、拉帕替尼、凡德他尼及布加替尼。

實施例90. 如實施例67、77、80、81、82、及83中任一者之方法，其中該一或多種細胞毒性化學療法藥劑係選自Nordic FLOX(氟尿嘧啶、醛葉酸及奧沙利鉑)、奧沙利鉑、貝伐珠單抗、伊立替康、FOLFOXIRI(奧沙利鉑、伊立替康及氟尿嘧啶)、FOLFIRI(醛葉酸、氟尿嘧啶及伊立替康)或CAPEOX(卡培他濱及奧沙利鉑)。

實施例91. 如實施例67至90中任一者之方法，其中該對象對該先前治療產生抗性。

實施例92. 如實施例62至90中任一者之方法，其中該對象在該先前治療期間發生腦轉移。

實施例93. 如實施例62至92中任一者之方法，其中該方法進一步包含投予額外的抗癌療法。

實施例94. 如實施例93之方法，其中該額外的抗癌療法係選自手術、放射療法、及抗癌劑中之一或多者。

實施例95. 如實施例94之方法，其中該額外的抗癌療法係抗癌劑。

實施例96. 如實施例95之方法，其中該額外的抗癌劑係選自MEK抑制劑、BRAF抑制劑、EGFR抑制劑、HER2及/或HER3之抑制劑、Ax1抑制劑、PI3K抑制劑、SOS1抑制劑、訊息傳導路徑抑制劑 、檢查點抑制劑、細胞凋亡途徑之調節劑、細胞毒性化學治療劑、血管生成靶向療法、及免疫靶向藥劑。

實施例97. 如實施例96之方法，其中該額外的抗癌劑係MEK抑制劑。

實施例98. 如實施例97之方法，其中該MEK抑制劑係畢尼替尼、曲美替尼、考比替尼、司美替尼、皮馬瑟替、瑞法美替尼、米達美替尼、2-(2-氯-4-碘苯基胺基)-N-(環丙基甲氧基)-3,4-二氟苯甲醯胺、3-[2(R),3-二羥丙基]-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮、或其醫藥上可接受之鹽。

實施例99. 如實施例95之方法，其中該MEK抑制劑係畢尼替尼、或其醫藥上可接受之鹽。

實施例100. 如實施例99之方法，其中該額外的抗癌劑係EGFR抑制劑。

實施例101. 如實施例100之方法，其中該EGFR抑制劑係西妥昔單抗。

實施例102. 一種治療BRAF相關神經膠質瘤之方法，其中該對象先前用另一抗癌療法治療，該方法包含投予治療有效量之如實施例1至23中任一項之化合物。

實施例103. 如實施例102之方法，其中該對象先前用一或多種細胞毒性化學療法藥劑治療。

實施例104. 如實施例103之方法，其中該一或多種細胞毒性化學療法藥劑係選自順鉑、培美曲塞、長春瑞濱及紫杉醇。

實施例105. 如實施例102之方法，其中該對象先前用烷化劑治療。

實施例106. 如實施例102之方法，其中該對象先前用鳥胺酸去羧酶抑制劑治療。

實施例107. 如實施例102之方法，其中該對象先前用烷化劑及鳥胺酸去羧酶抑制劑之組合治療。

實施例108. 如實施例105或107之方法，其中該烷化劑係選自替莫唑胺、洛莫司汀及卡莫司汀。

實施例109. 如實施例106或107之方法，其中該鳥胺酸去羧酶抑制劑係外消旋依氟鳥胺酸(eflornithine)、D-依氟鳥胺酸或L-依氟鳥胺酸。

實施例110. 如實施例102之方法，其中該對象先前用BRAF抑制劑治療。

實施例111. 如實施例102之方法，其中該對象先前用BRAF抑制劑及MEK抑制劑之組合治療。

實施例112. 如實施例110或111之方法，其中該BRAF抑制劑係恩科菲尼、達拉菲尼、維羅非尼、或其醫藥上可接受之鹽。

實施例113. 如實施例111之方法，其中該MEK抑制劑係畢尼替尼、曲美替尼、考比替尼、或其醫藥上可接受之鹽。

實施例114. 如實施例102至113中任一者之方法，其中該抗癌療法包括手術。

實施例115. 如實施例102至114中任一者之方法，其中該抗癌療法包括放射療法。

實例

下列實例說明本發明。

生物學實例

實例A1

BRAF V600E酶檢定

針對B-Raf組構了競爭性置換檢定，其經由來自亦鍵結至B-Raf之抗標籤經Eu標記的抗體之TR-FRET，監測鍵結至B-Raf之經螢光標籤的「示踪劑(tracer)」的量。針對全長經FLAG標籤的B-Raf(V600E)，檢定混合物由下列所組成：25 mM K^+HEPES，pH 7.4；10 mM $MgCl_2$；0.01% Triton X-100；1 mM DTT；2% DMSO(來自化合物)；50 nM Tracer 1710(ThermoFisher，PR9176A)；0.5 nM Eu抗-FLAG(M2)-穴狀化合物Ab(Cisbio，61FG2KLB)及5 nM全長、N端經FLAG標籤的B-Raf(V600E)(Origene Technologies, TP700031。化合物一般係稀釋於DMSO中以10 μM的最大劑量使用3倍系列稀釋規程所產生的橫跨11點給藥範圍。檢定係在384孔、聚苯乙烯、小體積、未經處理的白色微量滴定盤(Costar 4512)中運行，最終體積為12 μL。低對照孔包括1 μM的強效B-Raf抑制劑作為對照。檢定係在環境溫度(一般係22℃)下培養60分鐘，然後使用標準TRF設定(λ_{Ex}=320 nm, λ_{Em}=615 & 665 nm)在PerkinElmer EnVision微盤讀數器上讀數。使用下列方程式將比例計數(665 nm/615 nm)轉換為對照百分比(percent of control, POC)：

$$POC = \frac{Sample - \bar{X}_{min}}{\bar{X}_{max} - \bar{X}_{min}} X\,100$$

其中：

$\bar{X}_{max}$：平均未抑制對照

$\bar{X}_{min}$：平均背景值

將4參數邏輯模型擬合至各化合物的POC數據。從該擬合估算出IC_{50}，並將其定義為最佳擬合曲線橫跨50個POC時的化合物濃度。表A中提供當在此檢定中測試時，本文所揭示之化合物的平均IC_{50}值。

實例A2

A375及H1755細胞中的細胞磷酸化ERK抑制檢定

A375及H1755細胞係獲自美國典型培養物保藏中心(ATCC, Rockville, MD)。將A375細胞維持在含有10% FBS的DMEM生長培養基中。 將H1755細胞維持在含有10% FBS的RPMI生長培養基中。

根據標準規程採集細胞，計數並接種至平底96孔組織培養盤(Costar #3599)上，在100 μL/孔含有10% FBS的生長培養基中，A375細胞為2.5 X 10^4個細胞/孔，H1755細胞為1.5 X 10^4個細胞/孔。在37℃下用5% CO_2培養過夜後，將細胞在37℃、5% CO_2下處理2小時，其中化合物製備為9點、1：3.33倍稀釋系列，最終化合物的濃度範圍為66 pM至10 μM，及恆定的DMSO濃度為0.25%。對照孔含有單獨的0.25% DMSO(未抑制對照)或10 μM畢尼替尼

(binimetinib)(完全抑制對照)。使用In Cell Western規程判定磷酸化ERK的水平：化合物培養後，丟棄生長培養基，並在室溫下用含0.4%於PBS中之甲醛固定細胞達20分鐘。將細胞在室溫下用100%甲醇滲透10分鐘。用含有0.05% Tween-20的PBS洗滌盤，並在室溫下用LI-COR封閉緩衝液(LI-COR Biosciences；Cat# 927-40000)封閉1小時。然後將盤在室溫下用50 μL之抗磷酸化-ERK1/2(Thr202/Tyr204)(Cell Signaling；Cat#9101)的1：400稀釋液及抗GAPDH(Millipore；Cat# MAB374)的1：1000稀釋液在含有0.05% Tween-20的LI-COR封閉緩衝液中培養2小時。用含有0.05% Tween-20的PBS洗滌盤，然後在室溫下用50 μL之抗兔AlexaFluor 680(Life Technologies；Cat# A21109)的1：1000稀釋液及抗小鼠IRDye 800CW(LI-COR；Cat# 926-32210)的1：1000稀釋液在含有0.05% Tween-20的LI-COR封閉緩衝液中培養1小時。藉由在Odyssey CLx紅外掃描儀上讀取來分析盤。對於各孔，將磷酸化ERK訊號正規化為GAPDH訊號，並使用下列方程式將其轉換為POC：

$$POC = \frac{Sample - \bar{X}_{min}}{\bar{X}_{max} - \bar{X}_{min}} X\,100$$

其中：

$\bar{X}_{max}$：平均未抑制對照

$\bar{X}_{min}$：平均完全抑制對照

然後使用XLfit軟體中的4參數擬合計算IC_{50}值，並提供於表A1中。

表 A1

實例編號	BRAF V600E 酶 IC_{50} (nM)	A357細胞 IC_{50} (nM)	H1755 細胞 IC_{50} (nM)
1	60	32	103
2	36	15	58
3	30	16	61
4	32	19	80
5	14	4	20
6	13	6	66
7	12	5	31
8	10	12	26
9	7	14	85
10	8	12	84
11	7	17	75
12	7	8	97
13	6	6	78
14	5	3	21
15	6	2	16
16	6	7	43
17	4	7	80
18	4	2	18
19	4	5	39
20	3	2	29
21	3	7	33
22	3	15	52

23	3	6	29
24	2	8	25
25	2	16	94
26	6	4	15
27	5	5	27
28	4	7	38
29	3	9	35
30	2	4	42
31	1	9	168
32	2	5	83
33	1	8	84
34	4	4	54
35	2	21	163
36	1	5	61
37	4	4	33
38	2	5	27
39	3	8	55
40	2	4	50
41	3	5	42
42	2	4	42
43	1	4	45
44	2	3	56
45	4	4	102
46	1	2	103
47	2	2	23
48	3	1	36
49	2	3	70
50	2	1	20
51	77	58	278
52	141	124	857
53	7	6	25
54	17	4	33
55	45	27	124
56	1	4	23
57	3	27	61
58	3	6	32

59	1	10	60
60	2	7	61
61	2	25	194
62	13	31	185
63	1	7	84
64	2	7	64
65	2	13	127
66	4	6	44
67	2	8	76
68	21	64	286
69	7	22	88
70	8	14	43
71	301	69	161
72	299	195	N/A
73	234	121	N/A
74	203	160	N/A
75	191	114	N/A
76	183	622	N/A
77	177	127	N/A
78	114	189	N/A
79	111	138	N/A
80	103	311	N/A
81	75	133	N/A
82	69	193	N/A
83	67	31	155
84	53	133	N/A
85	52	178	N/A
86	42	34	182
87	33	73	215
88	27	203	N/A
89	14	50	173
90	9	49	127
91	9	123	N/A
92	8	36	35
93	3	60	195
94	20	138	281

95	2	111	796
96	3	40	586
97	10	88	610
98	20	49	N/A
99	5	33	100
100	6	47	293
101	3	37	434
102	1	73	702
103	5	118	365
104	5	133	307
105	15	147	268
106	12	131	430
107	1	8	116
108	1	14	1592
109	7	13	272
110	8	6	48
111	10	12	80
112	20	24	105
113	38	40	358
114	16	36	174
115	10	21	N/A
116	4	15	N/A
117	11	23	N/A
118	4	6	41
119	6	8	51
120	2	4	69
121	9	7	18
122	2	3	N/A
123	4	5	N/A
124	17	21	10000
125	5	18	1009
126	3	2	26
127	2	2	16
128	16	25	128
129	12	9	37
130	11	7	38

131	16	13	38
132	13	3	33
133	5	1	11
134	7	68	327
135	3	22	189
136	6	7	89
137	8	37	N/A
138	3	6	26
139	4	3	10
140	16	52	N/A
141	20	23	N/A
142	24	20	N/A
143	8	45	N/A
144	10	33	N/A
145	6	25	N/A
146	27	31	N/A
147	19	67	N/A
148	27	426	854
149	8	108	337
150	18	342	548
151	14	283	538
152	29	305	329
153	71	310	N/A
154	28	404	879
155	7	99	1766
156	202	872	N/A
157	29	886	N/A
158	8	156	N/A
159	8	90	N/A
160	33	87	N/A
161	24	245	N/A
162	114	1276	N/A
163	8	179	N/A
164	113	1405	N/A

N/A=無法獲得

實例A3

細胞磷酸化ERK抑制檢定

在兩種突變體BRAF第III類細胞系中之磷-ERK檢定中評估實例13、實例14及實例126之化合物：NCI-H1666 ($BRAF^{G466V}$)及WM3629細胞 ($BRAF^{D594G}/NRAS^{G12D}$)。NCI-H1666細胞係獲自美國典型培養物保藏中心(ATCC, Rockville, MD)，而WM3629細胞係獲自Rockland Immunochemicals(Limerick, PA)。將細胞維持在含有10% FBS的RPMI生長培養基中。

根據標準規程採集細胞，計數並接種至平底96孔組織培養盤(Costar #3599)上，在100 μL/孔含有10% FBS的生長培養基中為$2.5X10^4$個細胞/孔。在37℃下用5% CO_2培養過夜後，將細胞在37℃、5% CO_2下處理1小時，其中抑制劑製備為9點、1：3.33倍稀釋系列，最終化合物的濃度範圍為66 pM至10 μM，及恆定的DMSO濃度為0.25%。對照孔含有單獨的0.25% DMSO(未抑制對照)或10 μM畢尼替尼(binimetinib)(完全抑制對照)。使用In Cell Western規程判定磷酸化ERK的水平：化合物培養後，丟棄生長培養基，並在室溫下用含0.4%於PBS中之甲醛固定細胞達20分鐘。將細胞在室溫下用100%甲醇滲透10分鐘。用含有0.05% Tween-20的PBS洗滌盤，並在室溫下用LI-COR封閉緩衝液(LI-COR Biosciences；Cat. # 927-40000)封閉1小時。然後將盤在室溫下用50 μL之抗磷酸化-ERK1/2(Thr202/Tyr204)

(Cell Signaling；Cat. # 9101)的1：400稀釋液及抗GAPDH(Millipore；Cat. # MAB374)的1：1000稀釋液在含有0.05%Tween-20的LI-COR封閉緩衝液中培養2小時。用含有0.05% Tween-20的PBS洗滌盤，然後在室溫下用50 μL之抗兔AlexaFluor 680(Life Technologies；Cat# A21109)的1：1000稀釋液及抗小鼠IRDye 800CW(LI-COR；Cat# 926-32210)的1：1000稀釋液在含有0.05% Tween-20的LI-COR封閉緩衝液中培養1小時。藉由在Odyssey CLx紅外掃描儀上讀取來分析盤。對於各孔，將磷酸化ERK訊號正規化為GAPDH訊號，並使用下列方程式將其轉換為POC：

$$POC = \frac{Sample - \bar{X}_{min}}{\bar{X}_{max} - \bar{X}_{min}} X\,100$$

其中：

$\bar{X}_{max}$ d：平均未抑制對照

$\bar{X}_{min}$：平均完全抑制對照

然後使用XLfit軟體中的4參數擬合計算IC_{50}值，並顯示於表A2中。

實例A4

增生檢定

在兩種突變體BRAF第III類細胞系中之增生檢定中評估實例13、實例14及實例126之化合物：NCI-H1666($BRAF^{G466V}$)及WM3629細胞($BRAF^{D594G}$/$NRAS^{G12D}$)。NCI-H1666細胞係獲自美國典型培養物保藏中心(ATCC,

Rockville, MD)，而WM3629細胞係獲自Rockland Immunochemicals(Limerick, PA)。將細胞維持在含有10% FBS的RPMI生長培養基中。

根據標準規程採集細胞，計數並接種至平底96孔組織培養盤(Costar #3599)上，在100 μL/孔含有10% FBS的生長培養基中為2000至5000個細胞/孔。將細胞在37℃下用5% CO_2培養過夜，然後用抑制劑處理，該抑制劑係製備為9點、1：3.33倍稀釋系列，最終化合物的濃度範圍為66 pM至10 μM，及恆定的DMSO濃度為0.25%。對照孔僅含有0.25% DMSO。在37℃、5% CO_2下培養3至5天後，藉由向各孔中添加100 μL CellTiter-Glo®試劑(Promega)並在室溫下培養15分鐘來判定細胞存活率。「第0天」對照係藉由在化合物處理時對DMSO對照孔執行CellTiter-Glo®檢定來判定的(「第0天」對照=0 POC)。在Cytation 5盤讀取器(BioTek)上測量發光，並使用下列方程式將值轉換為POC：

$$POC = \frac{Sample - \bar{X}_{min}}{\bar{X}_{max} - \bar{X}_{min}} X\ 100$$

其中：

$\bar{X}_{max}$：平均DMSO對照

$\bar{X}_{min}$：平均「第0天」DMSO對照

使用XLfit軟體中的4參數擬合計算IC_{50}值，並顯示於表A2中。

表 A2

化合物	IC_{50}(nM)			
	NCI-H1666		WM3629	
	pERK	增生	pERK	增生
實例 13	15	240	0.7	>10000
實例 14	7.1	120	0.2	>10000
實例 126	15	390	1.4	>10000

實例 B

MDR1 LLC-PK1及BCRP MDCKII滲透率檢定

根據製造商的建議，不同之處在於繼代培養基僅含2%胎牛血清，以將繼代時間延長至7天來培養並接種LLC-PK1及經MDR1轉染的LLC-PK1細胞兩者。

經BCRP轉染的MDCKII細胞係根據製造商的建議來培養並接種。包括及不包括BCRP特異性抑制劑(KO143)的檢定條件，濃度均為0.3 μM，以確定BCRP對測試化合物的排出值的影響。

陽性及陰性對照兩者皆用於評估檢定中P-gp或BCRP排出的功能性。用於檢定對照及測試物品的儲備原液係在DMSO中製備，以使最終測試濃度分別為10及1 μM。檢定中的最終有機物濃度為1%。所有給藥溶液均含有10 μM螢光黃(lucifer yellow)，以監測LLC-PK1或MDCKII細胞單層完整性。

對於頂部至底側的判定(A至B)，將75 μL的運輸緩衝液中的測試物品添加至個別小室(transwell)的頂端，並將250 μL的底側培養基在沒有化合物或螢光黃的情況下添加

至各孔中。對於底側至頂部的判定(B至A)，將250 μL運輸緩衝液中的測試物品添加至各孔中，並將75 μL的運輸緩衝液在沒有化合物或螢光黃的情況下添加至各小室中。所有測試同樣地執行三次，並且測試各化合物頂部至底側及底側至頂部的運輸。將盤在Lab-Line Instruments Titer Orbital Shaker(VWR, West Chester, PA)上以50 rpm及在37 ℃下用5% CO_2培養2小時。將所有培養盤從培養箱中移出，並從各孔的頂部至底側部分二者移出50 μL的培養基，將其添加至150 μL的1 μM拉貝他樂(labetalol)於2：1乙腈(乙腈)：H_2O(v/v)中之溶液中。

使用Molecular Devices(Sunnyvale, CA)Gemini螢光計來讀取盤，以評估在425/535 nm激發/發射波長下的螢光黃濃度。當發現整個經MDR1轉染的LLC-PK1或經BCRP轉染的MDCKII細胞單層之頂部至底側的通量低於2%及底側至頂部的通量低於5%時，接受這些值。將盤密封並藉由LC-MS/MS來分析各孔的內容物。從化合物與內標準品(拉貝他樂)的峰面積比與給藥溶液相比，來判定化合物濃度。

LC-MS分析

LC-MS/MS系統包含HTS-PAL自動進樣器(Leap Technologies, Carrboro, NC)、HP1200 HPLC(Agilent, Palo Alto, CA)、及MDS Sciex 4000 Q Trap系統(Applied Biosystems, Foster City, CA)。在室溫下，使用C18管

(Kinetics®, 50 x 300 mm, 2.6 μm粒徑, Phenomenex, Torrance, CA)結合使用流動相A(含1%異丙醇及0.1%甲酸的水)及流動相B(0.1%甲酸於乙腈中)的梯度條件達成分析物及內標準品的層析分離。單次注射的總運行時間(包括重新平衡)為1.2分鐘。分析物的質譜檢測係使用離子噴霧正向模式來完成。分析物反應係藉由對各化合物獨特的躍遷之多重反應監測(MRM)來測量(各測試物品之質子化前驅物離子及所選產物離子以及內標準品拉貝他樂的*m/z* 329至*m/z* 162)。

滲透係數(P_{app})由下列公式計算：

$$P_{app} = [((C_d * V * (1x10^6))/(t * 0.12 cm^2 * C)]$$

其中C_d、V、t及C_0分別係檢測濃度(μM)、給藥端體積(mL)、培養時間(s)及初始給藥濃度(μM)。對各重複進行P_{app}之計算，然後平均。**表B1**中提供式I之化合物的滲透係數。在此檢定中，若滲透率大於8 x 10^{-6} cm/秒，則化合物定義為具有高滲透率；若滲透率係2 x 10^{-6} cm/秒至8 x 10^{-6} cm/秒，則化合物定義為具有中等滲透率；而若滲透率小於2 x 10^{-6} cm/秒，則化合物定義為具有低滲透率。

表 B1

實例編號	滲透率 ($*10^{-6}$cm/s)
1	31
2	31
3	33
4	27
5	27
6	27
7	29
8	23
9	29
10	27
11	28
12	28

13	32
14	28
15	26
16	29
17	24
18	40
19	30
20	37
21	26
22	34
23	24
24	27
25	30
26	31
27	39
28	37
29	28
30	40
31	31
32	32
33	25
34	30
35	31
36	25
37	29
38	33
39	23
40	29
41	29
42	27
43	32
44	34
45	40
46	30
47	26
48	29

49	30
50	26
51	N/A
52	N/A
53	30
54	31
55	33
56	N/A
57	25
58	27
59	31
60	18
61	29
62	29
63	39
64	34
65	28
66	25
67	24
68	25
69	25
70	25
71	40
72	N/A
73	N/A
74	N/A
75	N/A
76	N/A
77	N/A
78	34
79	28
80	N/A
81	N/A
82	13
83	32
84	18

85	26
86	28
87	21
88	25
89	21
90	31
91	17
92	22
93	33
94	22
95	25
96	27
97	30
98	31
99	34
100	N/A
101	N/A
102	N/A
103	25
104	22
105	N/A
106	22
107	30
108	25
109	34
110	34
111	29
112	28
113	18
114	31
115	28
116	34
117	30
118	34
119	32
120	30

121	35
122	31
123	32
124	43
125	37
126	44
127	34
128	49
129	37
130	30
131	55
132	36
133	33
134	33
135	29
136	24
137	36
138	33
139	32
140	48
141	29
142	21
143	16
144	27
145	29
146	17
147	28
148	22
149	25
150	27
151	28
152	37
153	N/A
154	26
155	34
156	N/A

157	23
158	26
159	33
160	38
161	27
162	N/A
163	23
164	N/A

N/A=無法獲得

排出率係從平均頂部至底側(A-B)P_{app}數據及底側至頂部(B-A)Papp數據使用下列方程式計算的：

排出率=P_{app}(B-A)/P_{app}(A-B)

表B2中提供當在此檢定中測試時，本文所揭示之化合物的排出率。

表 B2

實例編號	MDR1	BCRP
1	1.7	1.4
2	1.2	1.0
3	1.3	1.5
4	1.6	2.1
5	3.8	3.4
6	1.9	1.3
7	1.7	2.2
8	2.5	1.3
9	1.1	1.1
10	1.6	0.7
11	1.3	0.8
12	1.1	0.9
13	1.5	1.8
14	3.2	5.4
15	6.8	13.4
16	5.9	4.5
17	1.3	1.1

18	3.0	4.9
19	2.1	1.3
20	2.2	1.8
21	5.6	13.0
22	2.7	5.6
23	3.0	17.6
24	2.5	2.6
25	1.6	2.4
26	3.3	3.7
27	2.7	4.4
28	2.0	1.7
29	1.7	2.9
30	1.5	1.2
31	1.2	1.0
32	1.8	1.0
33	1.7	2.2
34	2.9	2.6
35	1.5	2.1
36	2.9	9.9
37	2.4	1.5
38	1.2	1.8
39	1.3	0.9
40	2.0	2.3
41	1.9	2.5
42	1.8	2.4
43	1.8	1.9
44	1.4	0.9
45	1.6	1.6
46	2.8	6.3
47	3.6	2.5
48	2.2	1.7
49	1.4	1.0
50	5.3	6.3
51	N/A	N/A
52	N/A	N/A
53	2.0	1.8

54	3.6	3.0
55	1.5	1.0
56	2.3	2.8
57	0.9	0.9
58	5.3	7.3
59	4.9	12.9
60	3.1	1.6
61	2.2	3.3
62	1.6	1.0
63	1.7	3.6
64	4.5	N/A
65	1.3	1.0
66	2.2	3.1
67	1.4	1.0
68	0.7	1.0
69	0.8	0.9
70	1.8	1.0
71	1.2	0.9
72	N/A	N/A
73	N/A	N/A
74	N/A	N/A
75	N/A	N/A
76	N/A	N/A
77	N/A	N/A
78	1.5	1.0
79	1.3	1.0
80	N/A	0.6
81	N/A	N/A
82	1.2	1.0
83	2.2	1.9
84	0.8	0.8
85	1.7	0.9
86	1.9	1.6
87	1.0	0.6
88	1.2	0.6
89	1.3	1.0

90	2.3	3.5
91	1.5	0.8
92	1.2	1.9
93	1.4	0.8
94	0.9	1.7
95	2.7	6.8
96	1.2	1.1
97	0.9	1.8
98	1.1	1.1
99	1.7	1.4
100	N/A	N/A
101	N/A	N/A
102	N/A	N/A
103	3.2	3.5
104	1.2	1.3
105	N/A	N/A
106	1.2	0.8
107	2.7	1.9
108	1.2	0.8
109	1.1	0.8
110	1.5	1.4
111	1.5	1.3
112	1.3	1.3
113	1.3	1.9
114	2.2	5.2
115	1.6	1.5
116	2.7	2.1
117	1.5	1.5
118	3.5	N/A
119	3.8	N/A
120	3.8	N/A
121	1.9	6.0
122	2.3	7.8
123	2.5	5.4
124	1.1	1.3
125	1.2	1.6

126	2.1	4.2
127	3.8	5.1
128	1.5	1.3
129	1.6	5.3
130	2.3	7.6
131	2.1	1.7
132	2.7	N/A
133	5.7	N/A
134	1.4	6.4
135	1.9	5.1
136	3.0	18.3
137	2.0	1.5
138	3.1	3.1
139	5.3	N/A
140	1.2	0.8
141	1.7	2.2
142	3.2	2.5
143	2.6	3.9
144	5.2	N/A
145	2.6	2.4
146	6.9	N/A
147	1.0	N/A
148	2.4	1.8
149	1.2	3.2
150	1.3	1.4
151	1.5	1.8
152	1.3	1.4
153	N/A	N/A
154	1.4	1.3
155	1.4	1.2
156	N/A	N/A
157	1.2	1.2
158	1.5	1.1
159	1.8	1.1
160	1.3	1.3
161	1.9	2.6

162	N/A	N/A
163	1.9	1.4
164	N/A	N/A

N/A=無法獲得

實例C

PK(游離腦與游離血漿比)(小鼠)

代表性化合物穿透小鼠BBB的能力係藉由評估雄性CD-1小鼠中未結合的腦與未結合的血漿濃度(亦稱為游離腦與游離血漿)濃度比來判定。

從口服小鼠PK給藥，其典型採樣時間為以10 mg/kg口服胃管灌食法給藥後2、4、8、12及24小時，來產生腦化合物水平。在分析之前，將腦樣本儲存在-20 ± 5℃下。在用乙腈沉澱蛋白質後，藉由液相層析法串聯質譜法(LC-MS/MS)判定小鼠腦均質物中之測試化合物的濃度。以一式兩份製備12點校準曲線，範圍從0.5到10,000 ng/mL。將400 μg/mL的測試化合物於二甲亞碸(DMSO)中之溶液在100% DMSO中連續稀釋(3倍)，然後將2.5 μL的各標準溶液添加到100 μL的空白雄性CD-1小鼠腦均質物。為了模擬標準曲線中的萃取，將2.5 μL的DMSO添加至所有測試樣本中。校準及測試腦均質物樣本均摻有10 μL的IS(1 μg/mL的結構類似物)。藉由將0.75 mL的4：1的水：MeOH添加至各腦樣本中，接著使用MP Fast Prep-24®的珠研磨器管以6 m/s均質化1分鐘來產生腦均質物。藉由添加300 μL乙腈，從100 μL腦均質物樣本中沉澱出蛋白質。將樣本渦旋混合

5分鐘，並在4℃下，在Allegra X-12R離心機(Beckman Coulter, Fullerton, CA；SX4750A轉子)中以約1,500 x g旋轉15分鐘。將各上清液的100 µL等分試樣經由550 µL個人移液管(Apricot Designs, Monrovia, CA)轉移至96孔盤中，並用HPLC級水以1：1稀釋。將所得盤用鋁密封以用於LC-MS/MS分析。

使用腦中測得的化合物濃度除以血漿中測得的化合物濃度來計算腦與血漿比。腦與血漿比總是由單一動物及時間點所產生的。使用下列方程式，藉由將腦與血漿比乘上體外腦均質物游離餾分除以體外無血漿餾分來計算游離腦與游離血漿比：$(B/P)*(B_{fu}/P_{fu})$。**表C**提供本文所揭示之化合物的游離腦與游離血漿比。

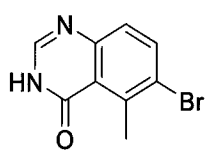
表 C

實例編號	B/P 比(游離)
6	0.87 – 1.76
7	0.37 – 0.61
9	0.36 – 0.40
12	0.34 – 0.39
13	0.75 – 0.93
14	0.13 – 0.39
17	0.61 – 0.64
19	0.61 – 0.83
20	0.40 – 0.58
29	0.41 – 0.55
30	0.51 – 0.64
37	0.66 – 0.73
38	0.20 – 0.24
40	0.55 – 0.72
41	0.35 – 0.45
44	0.35 – 0.47
48	0.29 – 0.33
70	0.17 – 0.36
126	0.12 – 0.17
129	0.18 – 0.22
130	0.12 – 0.16
131	0.30 – 0.50

合成實例

合成中間物之製備

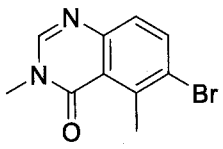
中間物 P1



6-溴-5-甲基喹唑啉-4(3*H*)-酮

將6-胺基-3-溴-2-甲基苯甲酸(10 g, 43 mmol)及乙酸甲脒(5.4 g, 52 mmol)在具有回流冷凝器之500 mL燒瓶中溶解於乙醇(172 mL)中。將反應混合物加熱至80℃達16小時。將混合物冷卻至環境溫度並在真空中濃縮。將殘餘物用水(300 mL)稀釋並劇烈攪拌60分鐘。將所得固體藉由過濾單離，並將濾餅用水(500 mL)洗滌。將固體在真空下乾燥，以得到呈白色固體之6-溴-5-甲基喹唑啉-4(3*H*)-酮(6.9 g, 66%)。MS(apci, *m/z*)=239.0, 241.0(M+H).

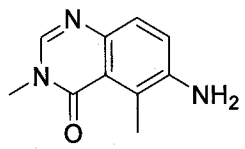
中間物 P2



6-溴-3,5-二甲基喹唑啉-4(3*H*)-酮

將6-溴-5-甲基喹唑啉-4(3*H*)-酮(**中間物P1**)(11 g, 46.0 mmol)、碳酸鉀(14.0 g, 101 mmol)及碘甲烷(13.1 g, 92.0 mmol)溶解於無水DMF(250 mL)中。將反應混合物在環境溫度下攪拌2小時。將整個反應混合物直接倒入900 mL水中，並將所得漿液在環境溫度下攪拌30分鐘。將固體藉由過濾收集並在高真空下乾燥過夜，以得到呈白色固體之6-溴-3,5-二甲基喹唑啉-4(3*H*)-酮(10.1 g, 87%)。MS(apci, *m/z*)=253.0, 255.0(M+H).

中間物 P3



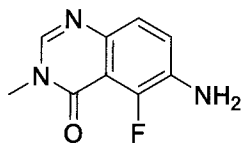
6-胺基-3,5-二甲基喹唑啉-4(3*H*)-酮

步驟1：6-((4-甲氧基苄基)胺基)-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮之製備。將(4-甲氧基苯基)甲胺(1.20 mL, 9.18 mmol)、6-溴-3,5-二甲基喹唑啉-4(3*H*)-酮(**中間物P2**)(2.02 g, 7.98 mmol)、$Pd_2(dba)_3$(0.365 g, 0.399 mmol)、Xantphos (0.693 g, 1.20 mmol)、及Cs_2CO_3(7.80 g, 23.9 mmol)於甲苯(53.2 mL)中之溶液置於壓力管中並用氬氣鼓泡10分鐘。將反應容器密封並加熱至90℃達60小時。添加額外的$Pd_2(dba)_3$(0.365 g, 0.399 mmol)及Xantphos(0.693 g, 1.20 mmol)，並將溶液再次用氬氣鼓泡10分鐘、密封並加熱至90℃達另外的16小時。將反應混合物冷卻至環境溫度、過濾、濃縮，並藉由管柱層析法純化，用5至95% EtOAc/DCM洗提，以得到6-((4-甲氧基苄基)胺基)-3,5-二甲基喹唑啉--4(3*H*)-酮(2.4 g, 97%)。MS(apci, *m/z*)=310.2(M+H).

步驟2：6-胺基-3,5-二甲基喹唑啉-4(3*H*)-酮之製備。將6-((4-甲氧基苄基)胺基)-3,5-二甲基喹唑啉-4(3*H*)-酮(2.4 g, 7.76 mmol)之溶液在50 mL的DCM及25 mL的TFA中攪拌2小時。將溶液濃縮，並將殘餘物溶解於100mL的DCM、10 mL的MeOH中，並用4 g的K_2CO_3劇烈攪拌30分鐘。將K_2CO_3藉由過濾移除並將濾液濃縮，殘餘物藉由管柱層析法純化，用1至10% MeOH/DCM(1% NH_4OH)洗提，以得到

6-胺基-3,5-二甲基喹唑啉-4(3*H*)-酮(1.45克，99%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.2(s, 1H), 7.5(d, 1H), 7.1(d, 1H), 4.2(br-s, 2H), 3.6(s, 3H), 2.8(s, 3H)；MS(apci, *m/z*)=190.1 (M+H).

中間物 P4



6-胺基-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮

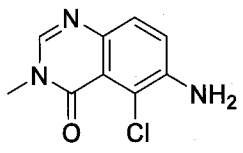
步驟1：6-溴-5-氟喹唑啉-4(3H)-酮之製備。將6-胺基-3-溴-2-氟苯甲酸(4.51 g, 19.3 mmol)溶解於EtOH(200 mL)中，然後用乙酸甲脒(6.02 g, 57.8 mmol)處理，然後加熱至80℃達16小時。將反應混合物用額外的乙酸甲脒(3.01g，28.9mmol)處理並在80℃下攪拌額外4小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並倒入水中，然後用EtOAc(3x)萃取。將合併的有機層用鹽水(1x)洗滌，然後以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以提供6-溴-5-氟喹唑啉-4(3H)-酮(4.28 g, 91%)。MS(apci, m/z)=243.0, 245.0(M+H)。

步驟2：6-溴-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮之製備。將6-溴-5-氟喹唑啉-4(3H)-酮(4.28 g, 17.6 mmol)溶解於DMF(70 mL)中，然後用碘甲烷(1.32 mL, 21.1 mmol)接著碳酸鉀(3.65 g, 26.4 mmol)處理，並使反應混合物在環境溫度下攪拌1小時。將反應混合物倒入水中並用EtOAc(3x)萃取。將合併的有機層用水(3x)接著鹽水(1x)洗滌，然後以

Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法(DCM/EtOAc)純化，以提供6-溴-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(3.33 g, 74%)。MS(apci, m/z)=257.0, 259.0 (M+H).

步驟3：6-胺基-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮之製備。將6-溴-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(3.18 g, 12.37 mmol)溶解於甲苯(125 mL)中並用胺甲酸三級丁酯(1.59410 g, 13.61 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(1.13 g, 1.24 mmol)、4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基吖喔(1.79 g, 3.09 mmol)、及碳酸銫(12.09 g, 37.11 mmol)處理，然後用氬氣鼓泡數分鐘並在氬氣氣球下加熱至110℃達16小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並用DCM(1 L)稀釋並攪拌15分鐘，通過Celite®墊過濾並濃縮。將所得殘餘物溶解於1：1 DCM：TFA(20 mL)中並在環境溫度下攪拌1小時。將反應混合物濃縮，然後藉由逆相C18層析法(水/ACN，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併並分配在4：1 DCM：IPA與飽和$NaHCO_3$(1x)之間。將合併的有機層以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以提供6-胺基-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(1.57 g, 65.7%)。^1H NMR(400 MHz, DMSO)δ 8.05(s, 1H), 7.27-7.22(m, 2H), 5.51(br-s, 2H), 3.40(s, 3H)；MS(apci, m/z)=194.1(M+H).

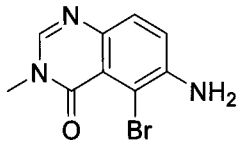
中間物 P5



6-胺基-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮

將6-胺基-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(3.00 g, 17.1 mmol)溶解於THF(170 mL)中，然後用N-氯琥珀醯亞胺(2.40 g, 18.0 mmol)處理並加熱至50℃達16小時。反應混合物用額外的N-氯琥珀醯亞胺(1.14 g, 8.56 mmol)處理並在50℃攪拌額外的3小時。將反應混合物濃縮，並將所得殘餘物用1.0 M HCl稀釋並用DCM(3x)萃取。將合併的DCM合併的有機層用1.0 M HCl(2x)洗滌，並將水層用固體$NaHCO_3$中和至約pH 7至8，然後用4：1 DCM：IPA(2x)萃取。將合併的DCM：IPA萃取液以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以提供6-胺基-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(2.47 g, 69%)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO)δ 8.10(s, 1H), 7.38-7.36(d, 2H), 7.29-7.26(d, 2H), 5.81(br-s, 2H), 3.40(s, 3H). MS(apci, m/z)=210.1, 212.1(M+H).

中間物 P6

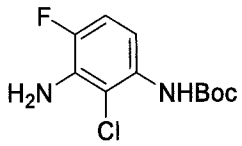


6-胺基-5-溴-3-甲基-4a,8a-二氫喹唑啉-4(3H)-酮

將6-胺基-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(2.00 g, 11.3 mmol)溶解於THF(56 mL)中，然後用N-溴琥珀醯亞胺(2.11 g, 11.9 mmol)處理並將混合物加熱至50℃達60小時。將反應混合物冷卻至環境溫度、用乙酸乙酯(100 mL)稀釋、並用硫代硫酸鈉(飽和水溶液，100 mL，1x)洗滌，接著用碳酸氫鈉(飽和水溶液，100 mL，1x)洗滌。將合併的有機層以$MgSO_4$乾燥、過濾、及濃縮。將殘餘物藉由C18逆相矽膠

層析法用水/丙酮洗提純化，以提供6-胺基-5-溴-3-甲基-4a,8a-二氫喹唑啉-4(3H)-酮(1.01 g, 35%)。MS(apci, m/z)=254.0, 256.0(M+H).

中間物 P7



(3-胺基-2-氯-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯

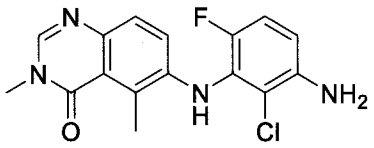
步驟1：3-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-氯-6-氟苯甲酸甲酯之製備。將3-胺基-2-氯-6-氟苯甲酸甲酯(5.06 g, 24.9 mmol)溶解於DCM(250 mL)中並冷卻至0℃。將反應混合物依序用三乙胺(10.4 mL, 74.6 mmol)、4-(二甲胺基)吡啶(0.304 g, 2.49 mmol)、二碳酸二(三級丁)酯(13.6 g, 62.1 mmol)處理，並使其在環境溫度下攪拌16小時。將反應混合物濃縮，並將殘餘物藉由矽膠層析法用己烷/丙酮洗提純化，以提供3-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-氯-6-氟苯甲酸甲酯(7.55 g, 100%)，將其以單/雙-Boc產物之混合物立即用於下一步驟中。

步驟2：3-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-氯-6-氟苯甲酸之製備。將3-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-氯-6-氟苯甲酸甲酯(7.55 g, 24.9 mmol)溶解於1：1 THF/MeOH(120 mL)中，然後用2.0 M NaOH水溶液(37.3 mL, 74.6 mmol)處理，並使其在環境溫度下攪拌16小時。將反應混合物用額外的水稀釋並用Et_2O(2 x 250 mL)萃取。將Et_2O合併的有機層合併並

用1.0 M NaOH(1 x 50 mL)洗滌。將合併的水層使用4.0 M HCl酸化至約pH 4，然後用4：1 DCM/IPA(2 x 250 mL)萃取。將合併的有機層以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以提供3-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-氯-6-氟苯甲酸(5.53 g, 77%)，將其直接用於下一步驟中而未純化。

步驟3：(3-胺基-2-氯-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯之製備。將3-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-氯-6-氟苯甲酸(5.53 g, 19.1 mmol)溶解於DMF(100 mL)中並依序用三乙胺(7.98 mL, 57.27 mmol)及疊氮磷酸二苯酯(6.17 mL, 28.63 mmol)並在環境溫度下攪拌1小時。將反應混合物用水(20 mL)處理並加熱至80℃達16小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，並用額外的水(50 mL)稀釋，然後用EtOAc(2x250 mL)萃取。將有機萃取物合併並用水(3x100 mL)及鹽水(1x50 mL)洗滌，然後以Na_2SO_4乾燥、過濾、並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法用己烷/丙酮、然後再用己烷//MTBE洗提純化，以提供(3-胺基-2-氯-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯(1.05 g, 21%)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 8.41(s, 1H), 6.99-6.94(m, 1H), 6.69-6.66(m, 1H), 5.34(s, 2H), 1.43(s, 9H).

中間物 P8



6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-3,5-二甲基嗪唑啉-4(3*H*)-

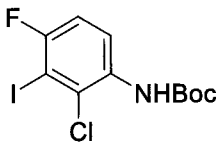
酮

步驟1：(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯之製備。將(3-胺基-2-氯-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯(56.7 mg, 0.217 mmol)、6-溴-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(50 mg, 0.198 mmol)、碳酸銫(193 mg, 0.593 mmol)、Xantphos(17.1 mg, 0.0296 mmol)、及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(9.05 mg, 0.0099)合併在小瓶中，然後在減壓下除氣並用氬氣回充。添加甲苯(0.988 mL)並將溶液用氬氣鼓泡5分鐘，之後將小瓶密封並加熱至100℃達16小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並通過Celite®墊過濾，並且藉由矽膠層析法用DCM/EtOAc洗提純化，以提供呈灰白色固體之(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯(81 mg, 95%)。MS(apci, *m/z*)=333.1(M-Boc).

步驟2：6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮之製備。將(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯(81 mg, 0.187 mmol)溶解於DCM(4.7 mL)並用三氟乙酸(1.5mL)處理，並使反應混合物在環境溫度下攪拌1小時。將反應混合物濃縮，並將殘餘物藉由矽膠層析法用DCM/MeOH及1% NH_4OH洗提純化，以獲得呈淺黃色固體之6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(37 mg, 56%)。^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.99(s, 1H), 7.38(d, 1H), 7.02(d, 1H), 6.86(dd, 1H), 6.51(dd, 1H),

3.50(s, 3H), 2.90(s, 3H)；MS(apci, *m/z*)=333.1(M+H).

中間物 P9



(2-氯-4-氟-3-碘苯基)胺甲酸三級丁酯

步驟1：2-氯-4-氟-3-碘苯胺之製備。在配備有3個加料漏斗、內部溫度探針、及磁力攪拌棒的5-L 4頸燒瓶中，將2-氯-4-氟苯胺(82.03 mL, 687.0 mmol)在N_2回流下溶解於THF(1.5 L)中並冷卻至-78℃。將反應混合物用丁基鋰(2.5M於己烷中)(299.5 mL, 748.8 mmol)逐滴處理，並在添加完成後在-78℃攪拌15分鐘。將反應混合物用1,2-雙(氯二甲基矽基)乙烷(155.3 g, 721.4 mmol)之THF溶液(500 mL)逐滴處理，並在添加完成後使其在-78℃下攪拌30分鐘。將反應混合物用額外的丁基鋰(2.5 M於己烷中)(299.5 mL, 748.8 mmol)逐滴處理，然後在添加完成後移除冰浴，並將反應混合物攪拌1小時。將反應混合物冷卻回-78℃並用額外的丁基鋰(2.5 M於己烷中)(299.5 mL, 748.8 mmol)逐滴處理，並在添加完成後在-78℃下攪拌30分鐘。將反應混合物用碘(249.3 g, 982.4 mmol)之THF溶液(600 mL)逐滴處理並移除冰浴，並使反應混合物溫熱至環境溫度並攪拌16小時。將反應混合物用1000 mL水接著用鹽酸(4.0 M水溶液)(601.1 mL, 2404.5 mmol)處理，並使其在環境溫度下攪拌1小時。使用固體$NaHCO_3$將反應混合物中和至約pH 8，

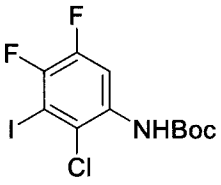
然後用硫代硫酸鈉(3.0 M水溶液)(801.5 mL, 2404.5 mmol)處理並使其在環境溫度下攪拌30分鐘。將反應混合物轉移至萃取漏斗中，用MTBE及水潤洗燒瓶，然後將層分離。將有機層用鹽水(1x)洗滌，並以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以提供2-氯-4-氟-3-碘苯胺((186.49 g, 100%)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO)δ 6.97-6.93(m, 1H), 6.81-6.77(m, 1H), 5.41(br-s, 2H).

步驟2：(2-氯-4-氟-3-碘苯基)胺甲酸雙(三級丁)酯之製備。在3-L 1頸燒瓶中，將2-氯-4-氟-3-碘苯胺(186.49 g, 686.99 mmol)溶解於THF(2.0 L)中並用4-(二甲胺基)吡啶(8.39 g, 68.7 mmol)處理，接著添加二碳酸二(三級丁)酯(314.87 g, 1442.7 mmol)，然後在環境溫度下用Vigreux管柱在空氣中攪拌1小時。將反應混合物濃縮至乾。將所得殘餘物溶解於DCM(1 L)中並用己烷(1 L)稀釋並攪拌15分鐘，然後通過小矽膠塞，用額外的1：1 DCM：己烷(2.5 L)洗提。將濾液濃縮至乾，並將所得固體懸浮於庚烷(500 mL)中並在80℃下攪拌30分鐘。將混合物在冰浴中冷卻至0℃並過濾、用額外的冷卻(0℃)庚烷(500 mL)潤洗，並收集淺棕色固體，以提供(2-氯-4-氟-3-碘苯基)胺甲酸雙(三級丁)酯(145.5 g, 45%)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO)δ 7.55-7.51(m, 1H), 7.32-7.28(m, 1H), 1.33(s, 18H).

步驟3：(2-氯-4-氟-3-碘苯基)胺甲酸三級丁酯之製備。將(2-氯-4-氟-3-碘苯基)胺甲酸雙(三級丁)酯(331.7 g, 703.2 mmol)溶解於MeOH(1.8 L)中並用碳酸鉀(106.9 g,

773.5 mmol)處理，然後加熱至65℃達1小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並將其倒入6.0水中並攪拌30分鐘。將混合物過濾、用額外的水(1000 mL)潤洗，並收集淺棕色固體，以提供(2-氯-4-氟-3-碘苯基)胺甲酸三級丁酯(258.0 g, 99%)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO)δ 8.82(s, 1H), 7.53-7.50(m, 1H), 7.24-7.20(m, 1H), 1.42(s, 9H).

中間物 P10



(2-氯-4,5-二氟-3-碘苯基)胺甲酸三級丁酯

步驟1：2-氯-4,5-二氟-3-碘苯胺之製備。將2-氯-4,5-氟苯胺(26.0 g, 158.97 mmol)在N_2回流下溶解於THF(1.0 L)中並冷卻至-78℃。將反應混合物用丁基鋰(2.5 M於己烷中)(66.768 mL, 166.92 mmol)逐滴處理，並在添加完成後使其在-78℃攪拌15分鐘。將反應混合物用1,2-雙(氯二甲基矽基)乙烷(35.932 g, 166.92 mmol)之THF溶液(250 mL)逐滴處理，並在添加完成後使其在-78℃下攪拌30分鐘。將反應混合物用額外的丁基鋰(2.5 M於己烷中)(66.768 mL, 166.92 mmol)逐滴處理。在添加完成後移除冰浴，並使反應混合物攪拌1小時。將反應混合物冷卻回-78℃並用額外的丁基鋰(2.5 M於己烷中)(66.768 mL, 166.92 mmol)逐滴處理，並在添加完成後使其在-78℃下攪拌30分鐘。將反應混合物用碘(60.522 g, 238.46 mmol)之THF溶液(600 mL)逐

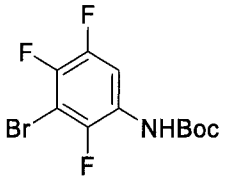
滴處理。移除冰浴，並使反應混合物溫熱至環境溫度並攪拌16小時。將反應混合物用500 mL水接著用鹽酸(4.0 M水溶液)(139.10 mL, 556.40 mmol)處理，並使其在環境溫度下攪拌1小時。使用固體$NaHCO_3$將反應混合物中和至約pH 8，然後用硫代硫酸鈉(3.0 M水溶液)(185.47 mL, 556.40 mmol)處理並使其在環境溫度下攪拌30分鐘。將層分離，並用MTBE(1 x 1000 mL)萃取水層。將合併的有機層用鹽水(1 x 500 mL)洗滌，然後以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以提供2-氯-4,5-二氟-3-碘苯胺(46.0 g, 100%)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO)δ 6.82-6.77(m, 1H), 5.68(br-s, 2H).

步驟2：(2-氯-4,5-二氟-3-碘苯基)胺甲酸雙(三級丁)酯之製備。將2-溴-4,5-二氟-3-碘苯胺(46.0 g, 159 mmol)溶解於THF(1000 mL)中，並用4-(二甲胺基)吡啶(1.94 g, 15.9 mmol)接著二碳酸二(三級丁)酯(72.8 g, 334 mmol)處理，並將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。將反應混合物濃縮至乾並將所得殘餘物溶解於1：1 DCM：己烷(500 mL)中並攪拌15分鐘。使混合物通過矽膠塞，用額外的1：1 DCM：己烷(1.5 L)洗提。將濾液濃縮至乾，以提供(2-氯-4,5-二氟-3-碘苯基)胺甲酸雙(三級丁)酯(77.8 g，產率100%)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO)δ 7.95-7.90(m, 1H), 1.33(s, 18H).

步驟3：(2-氯-4,5-二氟-3-碘苯基)胺甲酸三級丁酯之製備。將(2-氯-4,5-二氟-3-碘苯基)胺甲酸雙(三級丁)酯(77.8 g, 159 mmol)溶解於MeOH(650 mL)中並用碳酸鉀

(24.2 g, 175 mmol)處理，並將反應混合物加熱至65℃達1.5小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，然後將其倒入水(2 L)中並攪拌15分鐘。將反應混合物過濾、用額外的水潤洗，並收集所得棕色固體。將固體在高真空下乾燥16小時，然後將其懸浮於庚烷(250 mL)中並攪拌15分鐘。將懸浮液過濾，並用額外的庚烷潤洗固體，以得到2-氯-4,5-二氟-3-碘苯基)胺甲酸三級丁酯(34.9 g, 56.4%)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO)δ 8.94(br-s, 1H), 7.76-7.71(m, 1H), 1.43(s, 9H).

中間物 P11



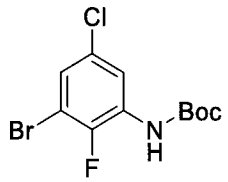
(3-溴-2,4,5-三氟苯基)胺甲酸三級丁酯

步驟A：(2-氯-4,5-二氟-3-碘苯基)胺甲酸雙(三級丁)酯之製備。向3-溴-2,4,5-三氟苯胺(3.0 g, 13 mmol)於THF(88 mL, 13 mmol)中之溶液中添加DMAP(0.16 g, 1.3 mmol)及 二碳酸二(三級丁)酯(6.7 g, 31 mmol)，並將溶液在環境溫度下攪拌16小時。將反應混合物濃縮，並藉由矽膠層析法(50% DCM/己烷)純化，以給出雙(2-氯-4,5-二氟-3-碘苯基)胺甲酸三級丁酯，將其直接用於下一步驟中。

步驟B：(3-溴-2,4,5-三氟苯基)胺甲酸三級丁酯之製備。向(2-氯-4-氟-3-碘苯基)胺甲酸雙(三級丁)酯(5.7 g, 13 mmol)於MeOH(67 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(2.03 g, 14.7

mmol)，並將反應混合物加熱至65℃達3小時。將溶液冷卻至環境溫度並濃縮。將所得固體用水稀釋、攪拌15分鐘，然後過濾、用水潤洗、及乾燥過夜，以給出(3-溴-2,4,5-三氟苯基)胺甲酸三級丁酯(4.15g，95%)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO)δ 9.4(br-s, 1H), 7.82(m, 1H), 1.46,(s, 9H).

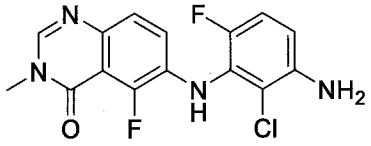
中間物 P12



(3-溴-5-氯-2-氟苯基)胺甲酸三級丁酯

將3-溴-5-氯-2-氟苯胺(2.43 g, 10.8 mmol)溶解於THF(110 mL)中，並用4-(二甲胺基)吡啶(0.132 g, 1.08 mmol)接著二碳酸二(三級丁)酯(4.96 g, 22.7 mmol)處理，並將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。將反應混合物濃縮至乾並將所得殘餘物溶解於MeOH(100 mL)中並用碳酸鉀(2.99 g, 21.7 mmol)處理，並在70℃下加熱30分鐘。將反應混合物冷卻至環境溫度並濃縮。將殘餘物溶解於DCM中並用水(1x)洗滌，然後以Na_2SO_4乾燥、過濾、並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法(己烷/EtOAc)純化，以提供(3-溴-5-氯-2-氟苯基)胺甲酸三級丁酯(2.92 g, 83%)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO)δ 9.45(br-s, 1H), 7.81-7.79(m, 1H), 7.54-7.52(m, 1H), 1.47(s, 9H).

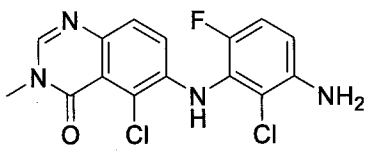
中間物 P13



6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氟-3-甲基嗒唑啉-4(3H)-酮

將6-胺基-5-氟-3-甲基嗒唑啉-4(3H)-酮(中間物P4；1.50 g, 7.76 mmol)溶解於甲苯(78 mL)中並用(2-氯-4-氟-3-碘苯基)胺甲酸三級丁酯(中間物P9；3.02 g, 8.15 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(0.36 g, 0.39 mmol)、Xantphos(0.67 g, 1.16 mmol)、及碳酸銫(5.06 g, 15.53 mmol)處理。將反應混合物用氬氣鼓泡數分鐘，然後在氬氣氣球下在110℃下加熱24小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並用DCM(1 L)稀釋並攪拌15分鐘，然後通過Celite®墊過濾並濃縮。將所得殘餘物溶解於1：1 DCM：TFA(20 mL)中並在環境溫度下攪拌1小時。將反應混合物濃縮，並藉由逆相C18層析法(水/ACN，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併並分配在4：1 DCM：IPA與飽和$NaHCO_3$(1x)之間，然後以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以提供6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氟-3-甲基嗒唑啉-4(3H)-酮(1.26 g, 48%)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO)δ 8.14(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.31-7.29(d, 1H), 7.05-7.00(t, 1H), 6.94-6.89(t, 1H), 6.70-6.67(m, 1H), 5.28(br-s, 2H), 3.43(s, 3H). MS(apci, m/z)=337.1, 339.1(M+H).

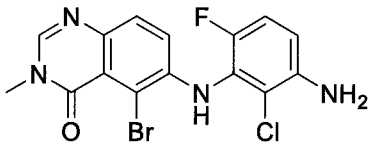
中間物 P14



6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮

將6-胺基-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(2.35 g, 11.2101 mmol)溶解於甲苯(110 mL)中並用(2-氯-4-氟-3-碘苯基)胺甲酸三級丁酯(4.37 g, 11.77 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(0.51 g, 0.56 mmol)、Xantphos(0.97 g, 1.68 mmol)、及碳酸銫(7.30 g, 22.42 mmol)處理。將反應混合物用氬氣鼓泡數分鐘，然後在氬氣氣球下在110℃下加熱攪拌60小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並用DCM(1 L)稀釋並攪拌15分鐘，然後通過Celite®墊過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法(DCM/丙酮)純化。將經單離產物溶解於1：1 DCM：TFA(20 mL)中並在環境溫度下攪拌1小時。將反應混合物濃縮，然後藉由逆相C18層析法(水/ACN，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併並分配在4：1 DCM：IPA與飽和$NaHCO_3$(1x)之間，然後以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以提供6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(2.67 g, 67%)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO)δ 8.16(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.41-7.39(d, 1H), 7.08-7.03(t, 1H), 6.76-6.72(m, 2H), 5.31(s, 2H), 3.41(s, 3H). MS(apci, m/z)=353.0, 355.0(M+H).

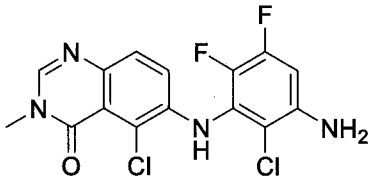
中間物 P15



6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-溴-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮

將6-胺基-5-溴-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(800 mg, 3.15 mmol)溶解於甲苯(32 mL)中並用(2-氯-4-氟-3-碘苯基)胺甲酸三級丁酯(1.23 g, 3.31 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(144 mg, 0.16 mmol)、Xantphos(273 mg, 0.47 mmol)、及碳酸銫(2.05 g, 6.30 mmol)處理。將反應混合物用氬氣鼓泡數分鐘，然後在氬氣氣球下在110℃下加熱並攪拌18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並用DCM(100 mL)稀釋並攪拌15分鐘，然後通過Celite®墊過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由逆相層析法(5至95% ACN/水，0.1% TFA)純化。將經單離產物溶解於DCM中並用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。將合併的有機層用鹽水洗滌、以$MgSO_4$乾燥、過濾、及濃縮。將所得殘餘物溶解於1：1 DCM：TFA(20 mL)中並在環境溫度下攪拌1小時。將反應混合物濃縮並用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌，以提供6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-溴-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(1.2 g, 96%)。MS(apci, m/z)=397.0, 399.0(M+H).

中間物 P16

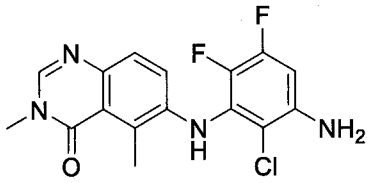


6-((3-胺基-2-氯-5,6-二氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮

將6-胺基-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(1.00 g, 4.77 mmol)溶解於甲苯(48 mL)中並用(2-氯-4,5-二氟-3-碘苯基)胺甲酸三級丁酯(1.95 g, 5.01 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(218 mg, 0.24 mmol)、Xantphos(414 mg, 0.72 mmol)、及碳酸銫(3.89 g, 11.9 mmol)處理。將反應混合物用氬氣鼓泡數分鐘並在氬氣氣球下在110℃下攪拌18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並用DCM(100 mL)稀釋並攪拌15分鐘，然後通過Celite®墊過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由逆相層析法(5至95% ACN/水，0.1% TFA)純化。將經單離產物溶解於DCM中並用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。將合併的有機層用鹽水洗滌、以$MgSO_4$乾燥、過濾、及濃縮。將所得殘餘物溶解於1：1 DCM：TFA(35 mL)中並在環境溫度下攪拌30分鐘。將反應混合物濃縮、溶解於DCM(75 mL)中並用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。將DCM有機殘餘物濃縮，並藉由矽膠層析法(55至90% EtOAc/己烷)純化，以提供6-((3-胺基-2-氯-5,6-二氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(390 mg, 22%)。MS(apci, m/z)=371.0,

373.1(M+H).

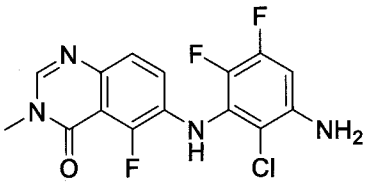
中間物 P17



6-((3-胺基-2-氯-5,6-二氟苯基)胺基)-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮

將6-胺基-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(2.0 g, 11.0 mmol)溶解於甲苯(106 mL)中並用(2-氯-4,5-二氟-3-碘苯基)胺甲酸三級丁酯(4.9 g, 13.0 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(0.97 g, 1.1 mmol)、Xantphos(1.5 g, 2.6 mmol)、及碳酸銫(6.9 g, 21.0 mmol)處理。將反應混合物用氬氣鼓泡數分鐘，然後在氬氣氣球下在110℃下攪拌72小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並用DCM(500 mL)稀釋並攪拌15分鐘，然後通過Celite®墊過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法(DCM-EtOAc)純化。將所得殘餘物溶解於1：1 DCM：TFA(22 mL)中並在環境溫度下攪拌1小時。將反應混合物濃縮並用500 mL $NaHCO_3$ 處理，並在環境溫度下攪拌30分鐘。將混合物用4：1 DCM：IPA萃取。將有機層分離，以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將粗製產物藉由藉由矽膠層析法(DCM/丙酮)純化，以給出呈棕色固體之6-((3-胺基-2-氯-5,6-二氟苯基)胺基)-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(1.2g, 32%)。MS(apci, *m/z*)=351.0, 353.0 (M+H).

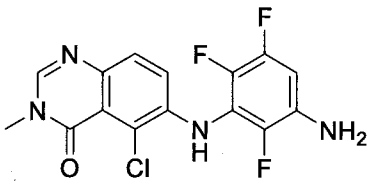
中間物 P18



6-((3-胺基-2-氯-5,6-二氟苯基)胺基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮

將6-胺基-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(1170 mg, 6.05648 mmol)溶解於甲苯(61 mL)中並用(2-氯-4,5-二氟-3-碘苯基)胺甲酸三級丁酯(2477.37 mg, 6.35931 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(554.613 mg，0.605648 mmol)，4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基呫噸(876.119 mg, 1.51412 mmol)、及碳酸銫(3946.63 mg, 12.1130 mmol)處理。將反應混合物用氬氣鼓泡數分鐘並在氬氣氣球下在110℃下加熱16小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並用DCM稀釋並攪拌15分鐘，然後通過Celite®墊過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法(DCM/丙酮)純化，然後將所得殘餘物溶解於1：1 DCM：TFA(20 mL)中並在環境溫度下攪拌30分鐘。將反應混合物濃縮並用4：1 DCM：IPA稀釋，並用飽和$NaHCO_3$(1x)洗滌，然後以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以提供6-((3-胺基-2-氯-5,6-二氟苯基)胺基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(1.21 g, 56%)。MS(apci, m/z)=355.0, 357.0(M+H).

中間物 P19



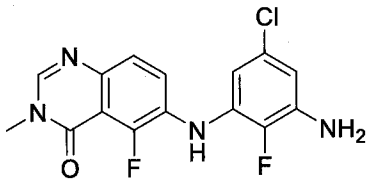
6-((3-胺基-2,5,6-三氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮

步驟A：(3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2,4,5-三氟苯基)胺甲酸三級丁酯之製備。將6-胺基-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(200 mg, 0.95 mmol)、(3-溴-2,4,5-三氟苯基)胺甲酸三級丁酯(327 mg, 1.00 mmol)、$Pd_2(dba)_3$(43.7 mg, 0.0477 mmol)、Xantphos(82.8 mg, 0.143 mmol)、及碳酸銫(777 mg, 2.39 mmol)於甲苯(9.5 mL)中之溶液用氬氣鼓泡5分鐘，然後在氮氣下加熱至110℃達16小時。將反應冷卻至環境溫度、通過Celite®過濾、濃縮，並藉由矽膠層析法(5至95% DCM/EtOAc)純化，以給出(3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2,4,5-三氟苯基)胺甲酸三級丁酯(87 mg, 20.0%)。MS(apci, m/z)=455.1(M+H).

步驟B：6-((3-胺基-2,5,6-三氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮之製備。將(3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2,4,5-三氟苯基)胺甲酸三級丁酯(87 mg, 0.19 mmol)於二氯甲烷(960 µL)及TFA(960 µL)中之溶液在環境溫度下攪拌1小時。將溶液分配在二氯甲烷與飽和$NaHCO_3$之間。將合併的有機層用鹽水洗滌、以

Na_2SO_4乾燥、過濾、濃縮，並藉由矽膠層析法(5至95% EtOAc/DCM)純化，以給出6-((3-胺基-2,5,6-三氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(65 mg, 96%)。MS(apci, m/z)=355.1(M+H).

中間物 P20



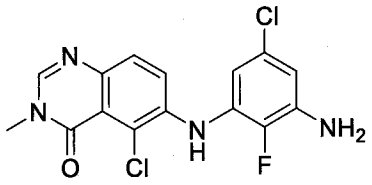
6-((3-胺基-5-氯-2-氟苯基)胺基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮

步驟A：(5-氯-2-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)胺甲酸三級丁酯之製備。將6-胺基-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(300 mg, 1.6 mmol)、(3-溴-5-氯-2-氟苯基)胺甲酸三級丁酯(529 mg, 1.63 mmol)、$Pd_2(dba)_3$(71.1 mg, 0.0776 mmol)、Xantphos(135 mg, 0.233 mmol)、及碳酸銫(1265 mg, 3.88 mmol)於甲苯(15.5 mL)中之溶液用氬氣鼓泡5分鐘，然後在氮氣下加熱至110℃達16小時。將反應冷卻至環境溫度、通過Celite®過濾、濃縮，並藉由矽膠層析法(1至15% MeOH/DCM，1% NH_4OH)純化，以給出(5-氯-2-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)胺甲酸三級丁酯(189 mg, 27.9%)。MS(apci, m/z)=437.1(M+H).

步驟B：6-((3-胺基-5-氯-2-氟苯基)胺基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮之製備。將(5-氯-2-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-

側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)胺甲酸三級丁酯(189 mg, 0.433 mmol)於二氯甲烷(1082 μL)及TFA(1082 μL)中之溶液在環境溫度下攪拌30小時。將溶液濃縮並分配在DCM與飽和$NaHCO_3$之間。將合併的有機層用鹽水洗滌、以Na_2SO_4乾燥、過濾、濃縮，並藉由矽膠層析法(1至15% MeOH/DCM，1% NH_4OH)純化，以給出6-((3-胺基-5-氯-2-氟苯基)胺基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(70 mg, 48.0%)。MS(apci, m/z)=337.1(M+H).

中間物 P21



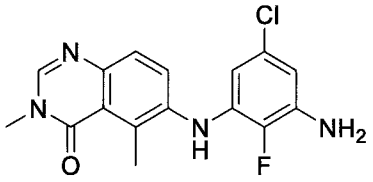
6-((3-胺基-5-氯-2-氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮

步驟A：(5-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2-氟苯基)胺甲酸三級丁酯之製備。將6-胺基-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(820 mg, 2.35 mmol)、(3-溴-5-氯-2-氟苯基)胺甲酸三級丁酯(800 mg, 2.46 mmol)、$Pd_2(dba)_3$(107 mg, 0.117 mmol)、Xantphos(204 mg, 0.352 mmol)、及碳酸銫(1912 mg, 5.87 mmol)於甲苯(23.5 mL)中之溶液用氬氣鼓泡5分鐘，然後在氮氣下加熱至110 ℃達16小時。將反應冷卻至環境溫度、通過Celite®過濾、濃縮，並藉由矽膠層析法(5至95% DCM/EtOAc)純化，以給出(5-氯-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑

啉-6-基)胺基)苯基)-2-氟苯基)胺甲酸三級丁酯(525 mg, 49.3%)。MS(apci, m/z)=453.1(M+H).

步驟B：6-((3-胺基-5-氯-2-氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮之製備。將(5-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2-氟苯基)胺甲酸三級丁酯(525 mg, 1.16 mmol)於二氯甲烷(2895 μL)及TFA(2895 μL)中之溶液在環境溫度下攪拌1小時。將溶液濃縮並分配在二氯甲烷與飽和$NaHCO_3$之間。將合併的有機層用鹽水洗滌、以Na_2SO_4乾燥、過濾、濃縮，並藉由矽膠層析法(5至95% EtOAc/DCM)純化，以給出6-((3-胺基-5-氯-2-氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(260 mg, 63.6%)。MS(apci, m/z)=353.1(M+H).

中間物 P22

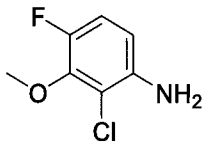


6-((3-胺基-5-氯-2-氟苯基)胺基)-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮

將6-胺基-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(500 mg, 2.64 mmol)溶解於甲苯(26 mL)中並用(3-溴-5-氯-2-氟苯基)胺甲酸三級丁酯(1.03 g, 3.17 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(241.98 mg, 0.26 mmol)、Xantphos(382.25 mg, 0.66 mmol)、及碳酸銫(1.721 g, 5.28 mmol)處理。將反應混合物用氬氣鼓泡數分鐘，然後在氬氣氣球下加熱至110℃

下。將反應混合物冷卻至環境溫度並用DCM(500 mL)稀釋並攪拌15分鐘，然後通過Celite®墊過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法(DCM/EtOAc)純化，然後溶解於1：1 DCM：TFA(10 mL)中並在環境溫度下攪拌1小時。將反應混合物濃縮並用500 mL $NaHCO_3$ 處理，並在環境溫度下攪拌30分鐘。將混合物用4：1 DCM：IPA萃取，並將有機層分離，以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出呈黃色固體之6-((3-胺基-5-氯-2-氟苯基)胺基)-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(0.8 g, 90%)。MS(apci, *m/z*)=333.1, 335.1(M+H).

中間物 P23



2-氯-4-氟-3-甲氧基苯胺

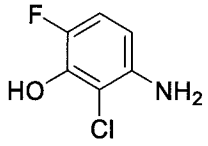
步驟1：2-氯-4-氟-3-甲氧基苯甲醛之製備。將N,N,N'-三甲基乙二胺(1.77 mL, 13.6 mmol)溶解於THF(50 mL)中並在氮氣回流下冷卻至-42℃，然後用正丁基鋰(2.5 M於己烷中, 5.45 mL, 13.6 mmol)並在-42℃下攪拌30分鐘。將反應混合物冷卻至-78℃並用4-氟-3-甲氧基苯甲醛(2.0 g, 13.0 mmol)之50 mL THF溶液處理，然後溫熱至-42℃並攪拌30分鐘。將反應混合物冷卻至-78℃並用正丁基鋰(2.5 M於己烷中，5.45 mL，13.6 mmol)處理，然後溫熱至42℃並攪拌1小時。將反應混合物在環境溫度下經由套管快速轉移至六氯乙烷(6.14 g, 26.0 mmol)之50mL THF溶液中，並使其

在環境溫度下攪拌2小時。將反應混合物用4.0 M HCl處理並用Et_2O(2 x 250 mL)萃取。將有機相合併並用1.0 M NaOH(1 x 100 mL)、1.0 M HCl(1 x 100 mL)、及鹽水(1 x 50 mL)洗滌，然後以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將殘餘物藉由逆相C18層析法(水/乙腈，與0.1% TFA)純化，並將含有所欲產物的餾分合併並將其分配在4：1 DCM：IPA與飽和$NaHCO_3$(1 x 100 mL)之間、以Na_2SO_4乾燥、過濾、並濃縮，以得到2-氯-4-氟-3-甲氧基苯甲醛(1.12 g, 46%)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6)δ 10.26(s, 1H), 7.70-7.67(m, 1H), 7.52-7.48(t, 1H), 3.94(s, 3H).

步驟2：2-氯-4-氟-3-甲氧基苯甲酸之製備。將2-氯-4-氟-3-甲氧基苯甲醛(1.07 g, 5.67 mmol)溶解於乙腈(57 mL)中並用1.0 M磷酸氫二鈉水溶液(8.51 mL, 8.51 mmol)處理，然後冷卻至 0° C。將反應混合物用35% wt過氧化氫水溶液(0.732 mL, 8.51 mmol)處理，接著逐滴添加1.0 M亞氯酸鈉水溶液(8.51 mL, 8.51 mmol)，然後使其溫熱至環境溫度並攪拌16小時。將反應混合物用3.0 M硫代硫酸鈉溶液處理並用1.0 M NaOH稀釋，然後用Et_2O(2 x 250 mL)洗滌。使用4.0 M HCl將水層酸化至約pH 2，並用4：1 DCM：IPA(2 x 250 mL)萃取。將有機萃取物合併並以Na_2SO_4乾燥、過濾、並濃縮，以提供2-氯-4-氟-3-甲氧基苯甲酸(1.16 g, 99%)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6)δ 13.45(br-s, 1H), 7.59-7.56(m, 1H), 7.40-7.36(t, 1H), 3.89(s, 3H).

步驟3：2-氯-4-氟-3-甲氧基苯胺之製備。將2-氯-4-氟-3-甲氧基苯甲酸(1.16 g, 5.670 mmol)溶解於DMF(57 mL)中並用三乙胺(2.37 mL, 17.01 mmol)接著疊氮磷酸二苯酯(1.83 mL, 8.51 mmol)處理，並使其在環境溫度下攪拌1小時。將反應混合物用10 mL水處理並加熱至80℃達16小時。將反應混合物冷卻至環境溫度、用水稀釋、並用EtOAc(2 x 250 mL)萃取。將有機相合併並用水(3 x 100 mL)及鹽水(1 x 50 mL)洗滌，以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法(己烷/EtOAc)純化，以提供2-氯-4-氟-3-甲氧基苯胺(640.9 mg, 64%)。1H NMR(400 MHz, DMSO-d6)δ 6.98-6.94(t, 1H), 6.52-6.49(m, 1H), 5.24(br-s, 2H), 3.82(s, 3H).

中間物 P24

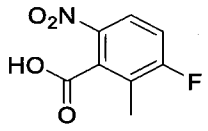


3-胺基-2-氯-6-氟苯酚

在0℃下，向2-氯-4-氟-3-甲氧基苯胺(400 mg, 2.2 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液中添加入BBr_3(4.5 mL, 1.0 M in DCM, 4.5 mmol)，並將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。將反應混合物用甲醇(3 mL)淬熄，然後將其倒入冷水(75 mL)中並用乙酸乙酯(100 mL X 2)萃取。將有機層用水(2 x 50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥、過濾、及在減壓下濃縮。將粗製產物藉由藉由矽膠管柱層析法(10%乙酸乙酯於己烷中)純化，以提供呈白色固體之3-

胺基-2-氯-6-氟苯酚(220 mg, 60%)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.87(br-s, 1H), 6.83(dd, 1H), 6.22-60.18(m, 1H), 5.03(br-s, 2H). MS(*m/z*)=159.8(M-H).

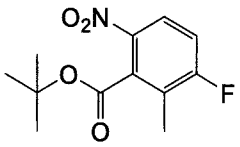
中間物 P25



3-氟-2-甲基-6-硝基苯甲酸

向3-氟-2-甲基苯甲酸(5 g, 32.4 mmol)於濃H_2SO_4(50 mL)中之冰冷溶液中緩慢添加濃HNO_3(3.5 mL)，並將反應混合物在環境溫度下攪拌6小時。將反應混合物倒入冰冷的水中，並藉由過濾收集固體，用水(2x 50 mL)洗滌並在減壓下乾燥，以提供呈灰白色固體之3-氟-2-甲基-6-硝基苯甲酸(3.0 g, 47%)。^{1}H NMR(400 MHz, MeOD)δ 8.11-8.07(m, 1H), 7.34(t, 1H), 2.32(s, 3H)；MS(*m/z*)=197.6(M-H).

中間物 P26

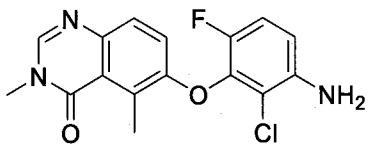


3-氟-2-甲基-6-硝基苯甲酸三級丁酯

向3-氟-2-甲基-6-硝基苯甲酸(800 mg, 4.02 mmol)於三級丁醇及 DCM(1：1, 5 mL)的混合物中之攪拌溶液中添加Boc_2O(1.38 mL, 6.03 mmol)接著DMAP(147 mg, 1.2 mmol)，並將反應混合物在環境溫度下在氮氣氣氛下攪拌

16小時。將反應混合物濃縮，並將粗製殘餘物用水(150 mL)淬熄並用乙酸乙酯(2 x 150 mL)萃取。將合併的有機層用水(2 x 100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥、過濾、並在減壓下濃縮。將粗製產物藉由藉由矽膠管柱層析法使用15至20%於己烷中之乙酸乙酯純化，以提供呈無色液體之3-氟-2-甲基-6-硝基苯甲酸三級丁酯(600 mg, 60%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.10-8.07(dd, 1H), 7.34(t, 1H), 2.30(s, 3H), 1.60(s, 9H).

中間物 P27



6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮

步驟1：3-氟-2-甲基-6-硝基苯甲酸甲酯之製備。將3-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(4.17 g, 24.8 mmol)溶解於硫酸(24.1 mL, 248 mmol)中，並將混合物冷卻至0℃。向其中緩慢添加硝酸(1.36 mL, 29.8 mmol)並使混合物溫熱至環境溫度並攪拌1小時。將反應混合物倒入500 mL冰水中並攪拌15分鐘。將混合物用EtOAc(2x)萃取，將合併的有機層用飽和$NaHCO_3$(2x)、鹽水(1x)洗滌，以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將粗製產物藉由逆相層析法(5->95%水-ACN，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併並分配在4：1 DCM：IPA與飽和$NaHCO_3$(1x)之間。將合併的有機層以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以得到3-氟-2-甲基-6-硝基苯甲酸甲酯(3.80

g, 72%)。

步驟2：3-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-2-甲基-6-硝基苯甲酸甲酯之製備向3-氟-2-甲基-6-硝基苯甲酸甲酯(686 mg, 3.22 mmol)及3-胺基-2-氯-6-氟苯酚(572 mg, 3.54 mmol)於DMSO(15 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1112 mg, 8.05 mmol)，並將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。將反應混合物用EtOAc及水稀釋。將合併的有機層以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將粗製產物藉由管柱層析法用10至50%於己烷中之EtOAc洗提純化，以給出甲基3-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-2-甲基-6-硝基苯甲酸甲酯(950 mg, 83%)。

步驟3：3-(3-(雙(三級丁氧基羰基)胺基)-2-氯-6-氟苯氧基)-2-甲基-6-硝基苯甲酸甲酯之製備。向3-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-2-甲基-6-硝基苯甲酸甲酯(683.4 mg, 1.927 mmol)於二噁烷(17.8 mL)中之溶液中添加TEA(805.6 µL, 5.780 mmol)、DMAP(23.54 mg, 0.1927 mmol)及$(Boc)_2O$(1261 mg, 5.780 mmol)，並將反應混合物加熱至100℃達1小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並濃縮。將粗製產物藉由矽膠層析法(5->50%己烷-EtOAc)純化，以提供3-(3-(雙(三級丁氧基羰基)胺基)-2-氯-6-氟苯氧基)-2-氟-6-硝基苯甲酸甲酯(970 mg, 91%)。

步驟4：6-胺基-3-(3-(雙(三級丁氧基羰基)胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-2-甲基苯甲酸甲酯之製備。向3-(3-(雙(三級丁氧基羰基)胺基)-2-氯-6-氟苯氧基)-2-甲基-6-硝基苯甲酸甲酯(319 mg, 0.575 mmol)於1：1 THF/飽和NH_4Cl水溶液

(10 mL)中之溶液中添加鐵粉(321 mg, 5.75 mmol)，並將反應混合物加熱至65℃達16小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並用20%於DCM中之IPA及水稀釋。藉由過濾移除固體，並將濾液用水(1x)、鹽水(1x)洗滌，以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以得到6-胺基-3-(3-(雙(三級丁氧基羰基)胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-2-甲基苯甲酸酯(260 mg)。將粗製產物直接用於下一步驟中。MS(*m/z*)=525.2(M+H).

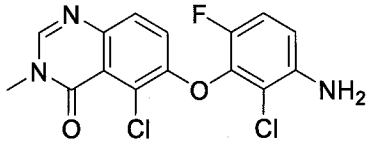
步驟5：(三級丁氧基羰基)(2-氯-4-氟-3-((5-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)胺甲酸三級丁酯之製備。將6-胺基-3-(3-(雙(三級丁氧基羰基)胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-2-甲基苯甲酸甲酯(260 mg, 0.495 mmol)及乙酸甲脒(61.9 mg, 0.594 mmol)於EtOH(4 mL)中之溶液加熱至70℃達24小時。將反應混合物濃縮並將殘餘物藉由管柱層析法用25至100%於己烷中之EtOAc洗提純化，以得到(三級丁氧基羰基)(2-氯-4-氟-3-((5-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)胺甲酸三級丁酯(0.244 g, 95%)。MS(*m/z*)=520.1(M+H).

步驟6：(三級丁氧基羰基)(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯之製備。向(三級丁氧基羰基)(2-氯-4-氟-3-((5-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)胺甲酸三級丁酯(0.244 g, 0.469 mmol)於DMF中之溶液中添加K_2CO_3(0.0973 g, 0.704 mmol)接著MeI(0.0439 mL, 0.704 mmol)，並將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。將反應混合物用水稀

釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以得到(三級丁氧基羰基)(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯。將粗製產物按原樣用於下一步驟中。MS(*m/z*)=534.2(M+H).

步驟7：6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮之製備。向(三級丁氧基羰基)(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯(0.251 g, 0.470 mmol)於DCM(4 mL)中之溶液中添加TFA(4 mL)，並將反應混合物在環境溫度下攪拌2小時。將反應混合物濃縮，並將殘餘物藉由矽膠管柱層析法用50至100%於己烷中之EtOAc洗提純化，以給出6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(0.144 g, 92%)。MS(*m/z*)=334.1(M+H).

中間物 P28



6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-5-氯-3-甲基-3, 4-二甲基喹唑啉-4-酮

步驟1：2-氯-3-氟苯甲酸甲酯之製備。向2-氯-3-氟苯甲酸(3 g, 17.24 mmol)於甲醇(60 mL)中之溶液中添加濃H_2SO_4(0.5 mL)，並將反應混合物在65℃下在氮氣氣氛下加熱16小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並在減壓下濃

縮。將反應混合物分配在乙酸乙酯(100 mL)與飽和$NaHCO_3$水溶液(100 mL)之間。將有機相分離並用鹽水(100 mL)洗滌、以無水Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以得到呈黃色液體之2-氯-3-氟苯甲酸甲酯(2.9 g)，將其用於下一步驟中而未進一步純化。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 7.70–7.62(m, 2H), 7.56–7.48(m, 1H), 3.88(s, 3H)。

步驟2：2-氯-3-氟-6-硝基苯甲酸甲酯之製備。向2-氯-3-氟苯甲酸甲酯(0.531 g, 2.82 mmol)於濃H_2SO_4(5 mL)中之冰冷溶液中添加 HNO_3(0.233 mL, 3.52 mmol, 70% w/w)。將反應混合物從冰浴中取出並在環境溫度下攪拌4小時。將反應混合物倒入冰水(50 mL)中，並用固體Na_2CO_3將溶液調整至pH 2。將水相用DCM(3 x 25 mL)萃取並且將合併的有機相濃縮以得到黃色油狀物，將其藉由逆相層析法(5至50% ACN/水，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併並用DCM(3 x 25 mL)萃取。將有機相合併，以Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以得到呈透明黃色油狀物之2-氯-3-氟-6-硝基苯甲酸甲酯(411 mg, 59.4%)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ(8.41-8.36, m, 1H),(7.91-7.84, m, 1H),(3.96, s, 3H).

步驟3：3-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-2-氯-6-硝基苯甲酸甲酯之製備。向2-氯-3-氟-6-硝基苯甲酸甲酯(85 mg, 0.364 mmol)於DMSO(1.8 mL)中之溶液中，添加固體K_2CO_3(126 mg, 0.910 mmol)及3-胺基-2-氯-6-氟苯酚(64.7 mg, 0.400 mmol)。將反應混合物在環境溫度下攪拌16小

時，然後分配在乙酸乙酯(25 mL)與水(15 mL)之間。將有機相分離並用鹽水(15 mL)洗滌，然後以Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以產出褐色固體，將其藉由矽膠層析法(0至50%己烷/乙酸乙酯)純化，以得到呈黃色固體之3-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-2-氯-6-硝基苯甲酸甲酯(100 mg, 73.3%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.06(d, 1H), 7.02(t, 1H), 6.76-6.68(m, 2H),), 4.09(bs, 2H), 4.07(s, 3 H).

步驟4：3-(3-(雙(三級丁氧基羰基)胺基)-2-氯-6-氟苯氧基)-2-氯-6-硝基苯甲酸甲酯之製備。向3-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-2-氯-6-硝基苯甲酸甲酯(100 mg, 0.267 mmol)於1,4-二噁烷(2.6 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.112 mL, 0.800 mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(3.26 mg, 0.0267 mmol)及二碳酸二(三級丁)酯(175 mg, 0.800 mmol)。將反應混合物在100℃下加熱1小時，然後冷卻至環境溫度並分配在乙酸乙酯(25 mL)與水(15 mL)之間。將有機相分離，並以Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將反應混合物藉由矽膠層析法(0至40%己烷/EtOAc)純化，以得到呈白色固體之3-(3-(雙(三級丁氧基羰基)胺基)-2-氯-6-氟苯氧基)-2-氯-6-硝基苯甲酸甲酯(128 mg, 84%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.05(d, 1H), 7.26-7.22(m, 2H), 6.63-6.59(m, 1H), 4.07(s, 3H), 1.43(s, 18H).

步驟5：6-胺基-3-(3-(雙(三級丁氧基羰基)胺基)-2-氯-6-氟苯氧基)-2-氯苯甲酸甲酯之製備。向3-(3-(雙(三級丁氧基羰基)胺基)-2-氯-6-氟苯氧基)-2-甲基-6-硝基苯甲酸甲

酯(105 mg, 0.182 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液中添加鐵粉(102 mg, 1.82 mmol)及飽和NH_4Cl水溶液(2 mL)。將反應混合物在65℃下加熱16小時。將反應冷卻至環境溫度並分配在乙酸乙酯(25 mL)與水(25 mL)之間，然後過濾。將有機相分離並以Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以得到呈黃色油狀物之6-胺基-3-(3-(雙(三級丁氧基羰基)胺基)-2-氯-6-氟苯氧基)-2-氯苯甲酸甲酯(99 mg)，將其直接用於下一步驟中而未進一步純化。

步驟6：(三級丁氧基羰基)(2-氯-3-((5-氯-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯之製備。向6-胺基-3-(3-(雙(三級丁氧基羰基)胺基)-2-氯-6-氟苯氧基)-2-氟苯甲酸甲酯(99 mg, 0.182 mmol)於乙醇(1 mL)中之溶液中添加乙酸甲脒(20.0 mg, 0.193 mmol)。將反應混合物密封並在100℃下在微波反應器中加熱2小時。將反應冷卻至環境溫度，然後濃縮，以提供(三級丁氧基羰基)(2-氯-3-((5-氯-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯及(2-氯-3-((5-氯-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯之混合物，將其直接用於下一步驟中而未進一步純化。MS(apci, *m/z*)=540.1(M+H)

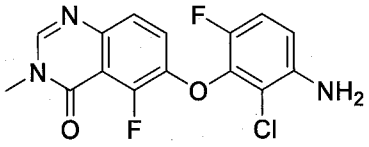
步驟7：(三級丁氧基羰基)(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯酯之製備。向(三級丁氧基羰基)(2-氯-3-((5-氯-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯及

(2-氯-3-((5-氯-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯(99 mg，0.183 mmol，使用(三級丁氧基羰基)(2-氯-3-((5-氯-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯之分子質量計算)於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中之混合物中添加K_2CO_3(38.0 mg, 0.275 mmol)及碘甲烷(12.5 μL, 0.202 mmol)。將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時，然後分配在水(10 mL)與乙酸乙酯(10 mL)之間。將有機相分離並以Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以得到黃色油狀物，藉由逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化，以得到40 mg呈透明油狀物之產物混合物，其含有(三級丁氧基羰基)(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯及(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯(40 mg)，將其用於下一步而未進一步純化。MS(apci, *m/z*)=554.1(M+H).

步驟8：6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮之製備。(三級丁氧基羰基)(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯及(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯的混合物(40 mg)溶解於DCM(1 mL)及三氟乙酸(1 mL)中。將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時，然後濃縮，以得到白色固體，將其藉由逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)

純化。將所欲餾分用飽和$NaHCO_3$(15 mL)水溶液稀釋並用DCM(3 x 15 mL)萃取。將有機相合併並以Na_2SO_4乾燥、過濾、並在減壓下濃縮，以得到呈棕色固體之6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(29.2 mg，37%來自步驟5)。MS(apci, *m/z*)=354.0(M+H)

中間物 P29



6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮

步驟1：2,3-二氟苯甲酸甲酯之製備。將2,3-二氟苯甲酸(913.1 mg, 5.775 mmol)溶解於MeOH(58 mL)中，然後用硫酸(140.2 µL, 1.444 mmol)處理並將混合物加熱至70℃達16小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並濃縮。將殘餘物用DCM稀釋並用飽和$NaHCO_3$(1x)洗滌，然後以Na_2SO_4乾燥、過濾、並濃縮，以提供2,3-二氟苯甲酸甲酯(714.4 mg, 71.9%)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO)δ 7.74-7.65(m, 2H), 7.35-7.29(m, 1H), 3.85(s, 3H).

步驟2：2,3-二氟-6-硝基苯甲酸甲酯之製備。向2,3-二氟苯甲酸甲酯(714.4 mg, 4.150 mmol)於硫酸(4030 µL, 41.50 mmol)中之冷(0℃)溶液中逐滴添加硝酸(297.8 µL, 4.565 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌15分鐘，然後在環境溫度下攪拌16小時。將反應混合物倒入冰水(100 mL)中並攪拌15分鐘，然後使用固體Na_2CO_3中和至約pH 8。將反應混合物用EtOAc(2x)萃取，並將合併的有機層用水

(1x)、鹽水(1x)洗滌，以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法(己烷/丙酮)純化，以提供2,3-二氟-6-硝基苯甲酸甲酯及2,3-二氟-5-硝基苯甲酸甲酯之1：1混合物(665.6 mg, 74%)，將其直接用於下一步驟中而未純化。

步驟3：3-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-2-氟-6-硝基苯甲酸甲酯之製備。將2,3-二氟-6-硝基苯甲酸甲酯及2,3-二氟-5-硝基苯甲酸甲酯(665.6 mg, 3.065 mmol)溶解於DMSO(12 mL)中，並用3-胺基-2-氯-6-氟苯酚(544.8 mg, 3.372 mmol)接著碳酸鉀(635.5 mg, 4.598 mmol)處理，並將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。將反應混合物倒入水中並用EtOAc(2x)萃取。將合併的有機層用水(3x)、鹽水(1x)洗滌，以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以提供3-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-2-氟-6-硝基苯甲酸甲酯及2-(3-(雙(三級丁氧基羰基)胺基)-2-氯-6-氟苯氧基)-3-氟-5-硝基苯甲酸甲酯之1：1混合物(860.9 mg, 78%)，將其直接用於下一步驟中而未純化。

步驟4：3-(3-(雙(三級丁氧基羰基)胺基)-2-氯-6-氟苯氧基)-2-氟-6-硝基苯甲酸甲酯之製備。將3-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-2-氟-6-硝基苯甲酸甲酯及2-(3-(雙(三級丁氧基羰基)胺基)-2-氯-6-氟苯氧基)-3-氟-5-硝基苯甲酸甲酯(860.9 mg, 2.400 mmol)之1：1混合物溶解於THF(24 mL)中，並用4-(二甲胺基)吡啶(29.32 mg, 0.2400 mmol)、接著二碳酸二(三級丁)酯(1100 mg, 5.040 mmol)處理，並將反

應混合物在環境溫度下攪拌60小時。將反應混合物濃縮，並藉由矽膠層析法(己烷/EtOAc)純化，以提供3-(3-(雙(三級丁氧基羰基)胺基)-2-氯-6-氟苯氧基)-2-氟-6-硝基苯甲酸甲酯(476.9 mg, 36%)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO)δ 8.16-8.13(dd, 1H), 7.63-7.61(m, 2H), 7.03-6.99(t, 1H), 3.94(s, 3H), 1.33(s, 18H).

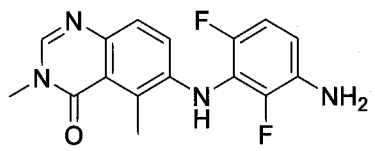
步驟5：6-胺基-3-(3-(雙(三級丁氧基羰基)胺基)-2-氯-6-氟苯氧基)-2-氟苯甲酸甲酯之製備。將3-(3-(雙(三級丁氧基羰基)胺基)-2-氯-6-氟苯氧基)-2-氟-6-硝基苯甲酸甲酯(461.7 mg, 0.8261 mmol)溶解於1：1 THF：飽和NH_4Cl(16.5 mL, 0.05 M)，然後用鐵(922.6 mg, 16.52 mmol)處理，並將反應混合物加熱至65℃達16小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並用EtOAc稀釋。將有機層用水(1x)、及鹽水(1x)洗滌，以無水Na_2SO4乾燥、過濾、及濃縮，以提供6-胺基-3-(3-(雙(三級丁氧基羰基)胺基)-2-氯-6-氟苯氧基)-2-氯苯甲酸甲酯及6-胺基-3-(3-(雙(三級丁氧基羰基)胺基)-2-氯-6-氟苯氧基)-2-氟苯甲酸甲酯之混合物(395.1 mg, 90%)。

步驟6：(2-氯-4-氟-3-((5-氟-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)胺甲酸三級丁酯之製備。6-胺基-3-(3-(雙(三級丁氧基羰基)胺基)-2-氯-6-氟苯氧基)-2-氟苯甲酸甲酯及6-胺基-3-(3-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-氯-6-氟苯氧基)-2-氟苯甲酸甲酯(395.1 mg, 0.7470 mmol)之混合物溶解於EtOH(15 mL)中並用乙酸甲脒(388.8 mg, 3.735 mmol)處理，並將反應混合物在微波爐中加熱至100℃達8小時。將

反應混合物濃縮，並將殘餘物用EtOAc稀釋。將合併的有機層用水(1x)、鹽水(1x)洗滌，以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以提供(2-氯-4-氟-3-((5-氟-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)胺甲酸雙三級丁酯及(2-氯-4-氟-3-((5-氟-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)胺甲酸三級丁酯之混合物(342.4 mg, 88%)。

步驟7：6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮之製備。將雙(2-氯-4-氟-3-((5-氟-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)胺甲酸三級丁酯及(2-氯-4-氟-3-((5-氟-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)胺甲酸三級丁酯(342.4 mg, 0.6535 mmol)溶解於DMF(6.5mL)中並用碳酸鉀(117.4 mg, 0.8496 mmol)、接著碘甲烷(44.75 µL, 0.7189 mmol)處理，並將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時。將反應混合物用水稀釋並用EtOAc(2x)萃取。將合併的有機層用水(3x)、鹽水(1x)洗滌，然後以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將所得殘餘物溶解於1：1 DCM：TFA(5.0 mL)中並在環境溫度下攪拌30分鐘。將反應混合物濃縮，並藉由逆相C18層析法(水/ACN，與0.1% TFA)純化。然後將合併的所欲餾分分配在4：1 DCM：IPA與飽和$NaHCO_3$(1x)之間。將合併的有機層以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以提供6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(206.1 mg, 93%)。MS(apci, *m/z*)=338.1, 340.1(M+H).

中間物 P30



6-((3-胺基-2,6-二氟苯基)胺基)-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮

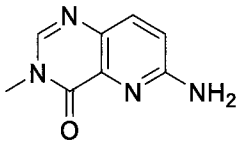
步驟1：(3-溴-2,4-二氟苯基)二胺甲酸二(三級丁)酯之製備。將3-溴-2,4-二氟苯胺(375 mg, 1.80 mmol)與二碳酸二(三級丁)酯(826 mg, 3.79 mmol)及DMAP(44.1 mg, 0.361 mmol)在THF(9.014 mL)中在環境溫度下攪拌48小時。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋並用飽和NH_4Cl水溶液洗滌。將合併的有機層以硫酸鎂乾燥、過濾、及濃縮。將產物直接用於下一步驟中而未純化。

步驟2：(3-溴-2,4-二氟苯基)胺甲酸三級丁酯之製備。將(3-溴-2,4-二氟苯基)二胺甲酸二(三級丁)酯(735 mg, 1.80 mmol)溶解於MeOH(6.0 mL)中並添加碳酸鉀(113 µL, 1.98 mmol)，並將反應加熱至65℃達1小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，然後通過矽藻土墊過濾並濃縮。將粗製材料藉由正相層析法(0至20%己烷/EtOAc)純化，以產出呈白色固體之(3-溴-2,4-二氟苯基)胺甲酸三級丁酯(447 mgg，81%經歷2步驟)。

步驟3：6-((3-胺基-2,6-二氟苯基)胺基)-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮之製備。將6-胺基-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(50 mg, 0.26 mmol)、(3-溴-2,4-二氟苯基)胺甲酸

三級丁酯(81 mg, 0.26 mmol)、碳酸銫(172 mg, 0.53 mmol)、$Pd_2(dba)_3$(24 mg, 0.026 mmol)、及Xantphos(38 mg, 0.066 mmol)溶解於甲苯(2.6 mL)中，然後加熱至110℃達24小時。將反應混合物冷卻至環境溫度、通過矽藻土過濾、濃縮，然後回溶於1：1 DCM/TFA(5 mL)中。將反應混合物在環境溫度下攪拌15分鐘。將揮發物在真空中移除，並將粗製產物藉由逆相層析法(0至30% MeCN/H_2O, 0.1% TFA)純化。將所得產物用DCM稀釋、用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌、及濃縮，以提供6-((3-胺基-2,6-二氟苯基)胺基)-3,5-二甲基嗪唑啉-4(3H)-酮(32 mg, 38%)。MS(apci, m/z)=317.1(M+H).

中間物 P31



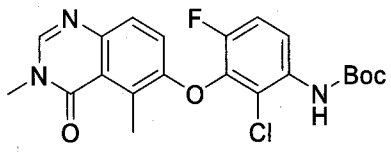
6-胺基-3-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮

步驟1：6-氯-3-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮。向6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(100 mg, 0.551 mmol)及碘甲烷(44 µL, 0.71 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1.1 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(114 mg, 0.826 mmol)，並在室溫下攪拌16小時。然後將反應混合物分配在乙酸乙酯與水之間，並將有機層用鹽水(1x)洗滌、以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法(5至95% EtOAc/DCM)純化，以給出6-溴-3-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(67 mg，產率62%)。MS(apci, m/z)=196.1(M+H).

步驟2：6-((4-甲氧苄基)胺基)-3-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮。將6-氯-3-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(25 mg, 0.128 mmol)、(4-甲氧基苯基)甲胺(33 μL, 0.25 mmol)、及胡尼格氏鹼(Hunig's base)(33 μL, 0.19 mmol)於DMSO(426 μL)中之溶液在90℃下加熱48小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並分配在DCM與水之間。將有機層用鹽水(1x)洗滌，以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法(1至10% MeOH/DCM，1% NH_4OH)純化，以給出不純的6-((4-甲氧基苄基)胺基)-3-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(25 mg，產率66%)。MS(apci, m/z)=297.1(M+H).

步驟3：6-胺基-3-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮。將不純的6-((4-甲氧基苄基)胺基)-3-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(25 mg, 0.084 mmol)在環境溫度下於TFA(422 μL)及二氯甲烷(422 μL)中攪拌3小時。然後將反應混合物濃縮、溶解於TFA(422 μL)中，然後在密封小瓶中在60℃下加熱3天。然後將反應混合物濃縮並溶解於1 mL的甲醇及1 mL的DCM中，然後通過碳酸氫鹽鹼性樹脂。然後將濾液濃縮，並藉由矽膠層析法(1至15% MeOH/DCM，1% NH_4OH)純化，以給出6-胺基-3-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(7.0 mg，產率47%)。MS(apci, m/z)=177.1(M+H).

中間物 P32



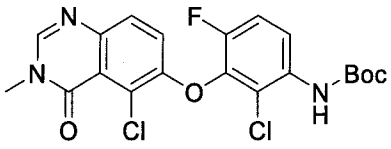
(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯

步驟1：(三級丁氧基羰基)(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯之製備。將6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(1.5 g, 4.5 mmol)溶解於THF(22 mL)中，然後用二碳酸二(三級丁)酯(2.2 g, 9.9 mmol)及N,N-二甲基吡啶-4-胺(55 mg, 0.45 mmol)。將反應混合物加熱至45℃達12小時。將反應混合物濃縮，並藉由矽膠管柱層析法(0至20% DCM/EtOAc)純化，以提供呈白色固體之(三級丁氧基羰基)(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯(2 g, 83%)。NMR(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 8.28(s, 1H), 7.55-7.54(d, 1H), 7.53(s, 1H), 7.47-7.41(d, 1H), 6.86-6.78(d, 1H), 3.46(s, 3H), 2.92(s, 3H), 1.36(s, 18H)；MS(apci, *m/z*)=534.2, 536.2(M+H).

步驟2：(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯之製備。將(三級丁氧基羰基)(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯(2 g, 3.7 mmol)溶解於MeOH(19 mL)中並用碳酸鉀(0.62 g, 4.5 mmol)處理，

然後加熱至60℃達12小時。將反應混合物冷卻至環境溫度、倒入水中、超音波震盪、及過濾。將所得固體藉由矽膠管柱層析法(0至50% DCM/丙酮)純化，以給出呈白色固體之(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯(1.5 g, 98%)。^{1}H NMR(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 8.89(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.53-7.40(m, 3H), 6.97-6.92(d, 1H), 3.46(s, 3H), 2.91(s, 3H), 1.45(s, 9H)；MS(apci, *m/z*)=434.1, 436.1(M+H).

中間物 P33



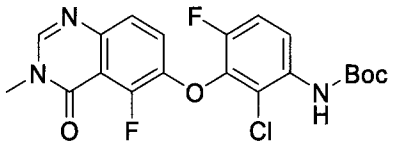
(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯

步驟1：(三級丁氧基羰基)(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯酯之製備。將6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(1.5 g, 4.2 mmol)溶解於THF(21 mL)中，然後用二碳酸二(三級丁)酯(2.0 g, 9.3 mmol)及N,N-二甲基吡啶-4-胺(52 mg, 0.43 mmol)處理，然後加熱至45℃達12小時。將反應混合物冷卻至環境溫度及濃縮，並藉由矽膠管柱層析法(0至20% DCM/EtOAc)純化，以給出呈白色固體之中間物三級丁基(三級丁氧基羰基)(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸

酯(2 g, 85%)。^{1}H NMR(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 8.36(s, 1H), 7.62-7.54(m, 3H), 7.02-6.96(d, 1H), 3.46(s, 3H), 1.36(s, 18H)；MS(apci, *m/z*)=554.2, 556.2(M+H).

步驟2：(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯之製備。將(三級丁氧基羰基)(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯(2 g, 3.6 mmol)溶解於MeOH(18 mL)中並用碳酸鉀(0.60 g, 4.3 mmol)處理，然後加熱至60℃達12小時。將反應冷卻至環境溫度、倒入水中、超音波震盪、及過濾，並將所得固體藉由矽膠管柱層析法(0至50% DCM/丙酮)純化，以給出呈白色固體之(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯(1.6 g, 100%)。^{1}H NMR(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 8.92(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.59-7.53(m, 2H), 7.49-7.43(t, 1H), 7.15-7.11(m, 1H), 3.46(s, 3H), 1.46(s, 9H)；MS(apci, *m/z*)=454.2, 456.2(M+H).

中間物 P34



(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)胺甲酸三級丁酯

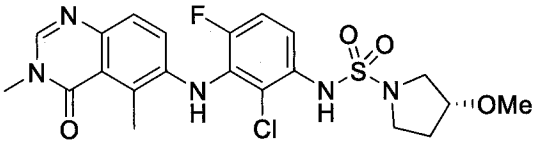
步驟1：(三級丁氧基羰基)(2-氯-4-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)胺甲酸三級丁酯之製備。將6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-5-氟-3-甲基喹唑

啉-4(3H)-酮(1.5 g, 4.4 mmol)溶解於THF(22 mL)中，然後用二碳酸二(三級丁)酯(2.1 g, 9.8 mmol)及N,N-二甲基吡啶-4-胺(54 mg, 0.44 mmol)處理，然後加熱至45℃達12小時。將反應濃縮，並藉由矽膠管柱層析法(0至20% DCM/EtOAc)純化，以給出呈白色固體(三級丁氧基羰基)(2-氯-4-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)胺甲酸三級丁酯(1.8 g, 75%)。^{1}H NMR(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 8.34(s, 1H), 7.57-7.53(d, 2H), 7.49-7.46(m, 1H), 7.23-7.17(t, 1H), 3.45(s, 3H), 1.35(s, 18H)；MS(apci, *m/z*)=538.1, 540.1(M+H).

步驟2：(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)胺甲酸三級丁酯之製備。將(三級丁氧基羰基)(2-氯-4-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)胺甲酸三級丁酯(1.8 g, 3.35 mmol)溶解於MeOH(16.7 mL)中並用碳酸鉀(0.55 g, 4.02 mmol)處理，並將反應加熱至60℃達12小時。將反應冷卻至環境溫度、倒入水中、超音波震盪、及過濾，並將所得固體藉由矽膠管柱層析法(0至50% DCM/丙酮)純化，以給出呈白色固體之(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)胺甲酸三級丁酯(1.16 g, 80%)。^{1}H NMR(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 8.92(s, 1H), 8.33(s, 1H), 7.56-7.51(m 1H), 7.48-7.41(m, 2H), 7.31-7.25(t, 1H), 3.46(s, 3H), 1.45(s, 9H)；MS(apci, *m/z*)=438.1, 440.1.

合成實例之製備

實例1



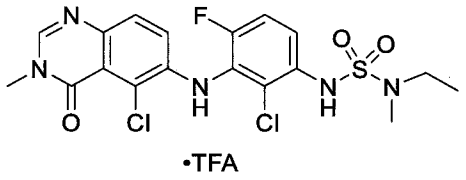
(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺

步驟1：(R)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯氯之製備。將(R)-3-甲氧基吡咯啶鹽酸鹽(198 mg, 1.44 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(376 μL, 2.16 mmol)之漿液在DCM(6 mL)中在環境溫度下攪拌直至混合物完全溶解。將反應混合物冷卻至0℃並用硫醯氯(349 μL, 4.32 mmol)處理。30分鐘後移除冷浴，並將混合物在環境溫度下攪拌16小時。將反應混合物用額外的DCM稀釋並用1.0 M HCl(1x)洗滌。將有機層分離，以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出粗製的(R)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯氯(212 mg, 74%)，將其按原樣用於下一步驟中。

步驟2：(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺之製備。將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(50 mg, 0.15 mmol)及(R)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯氯(212 mg, 1.0 mmol)於吡啶(0.8 mL)中之溶液密封並在65℃下加熱16小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並濃縮。將粗製產物藉由逆相層析法(5至95% ACN/水，與

0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併並分配在4：1 DCM：IPA與飽和$NaHCO_3$(1x)水溶液之間。將有機層分離，以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將材料藉由矽膠管柱層析法進一步純化(50至100% EtOAc/己烷)，以給出呈白色固體之(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-5-氟苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺。^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.92(s, 1H), 7.44-7.39(m, 2H), 7.08-7.02(m, 2H), 6.88(s, 1H), 5.57(s, 1H), 3.96-3.92(m, 1H), 3.54(s, 3H), 3.50-3.41(m, 4H), 3.25(s, 3H), 2.96(s, 3H), 2.09-2.03(m, 1H), 1.99-1.90(m, 1H). MS(apci, *m/z*)=496.1 (M+H).

實例2

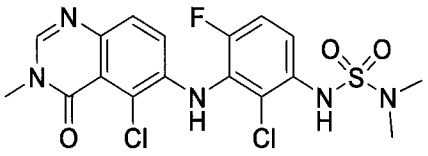


N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-(N-乙基-N-甲基)-磺醯胺三氟乙酸鹽

將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(35 mg, 0.10 mmol)及N-乙基-N-甲基磺醯氯(47 mg, 0.30 mmol)於吡啶(0.50 mL)中之溶液密封並在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，並用DCM(15 mL)稀釋及用10% $CuSO_4$水溶液洗滌。將DCM萃取

物以$MgSO_4$乾燥、過濾並濃縮，並將殘餘物藉由逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化，以提供N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-(N-乙基-N-甲基)-磺醯胺三氟乙酸鹽(22 mg, 48%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.67(s, 1H), 7.65(d, 1H), 7.56-7.52(m, 1H), 7.17(t, 1H), 7.01-6.98(m, 1H), 6.75(s, 1H), 6.55(s, 1H), 3.69(s, 3H), 3.31-3.26(m, 2H), 2.87(s, 3H), 1.15(t, 1H). MS(apci, *m/z*)=474.1(M+H).

實例3

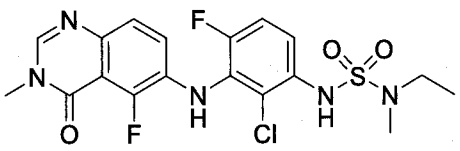


N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-(N,N-二甲基)-磺醯胺

將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(30 mg, 0.08494 mmol)及二甲基磺醯氯(120 mg, 0.8494 mmol)於吡啶(0.8 mL)中之溶液在70℃下在密封小瓶中加熱24小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，用乙酸乙酯稀釋並用10%檸檬酸(3 x 50 mL)及鹽水(1 x 25 mL)洗滌、以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(DCM/EtOAc)接著逆相層析法(水/ACN，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併並分配在4：1 DCM：IPA與飽和$NaHCO_3$(1x)水溶液之間。將有機層分離，以

Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出呈米白色固體之N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-(N,N-二甲基)-磺醯胺(13.6 mg, 35%)。^1H NMR(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)：δ 9.47(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.53-7.33(m, 3H), 6.78-6.72(m, 1H), 3.44(s, 3H), 2.73(s, 6H)；MS(apci, *m/z*)=460.1, 462.1(M+H).

實例4

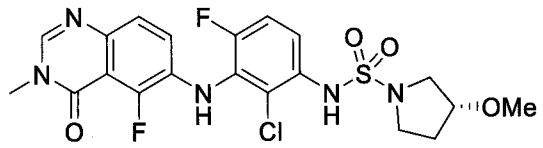


N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-(N-乙基-N-甲基)-磺醯胺

將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(28 mg, 0.0832 mmol)及乙基(甲基)磺醯氯(106 mg, 0.673 mmol)於吡啶(0.8 mL)中之溶液在70℃下在密封小瓶中加熱24小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，用乙酸乙酯稀釋並用10%檸檬酸(3 x 50 mL)及鹽水(1 x 25 mL)洗滌、以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(DCM/EtOAc)接著逆相層析法(水/ACN，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併並分配在4：1 DCM：IPA與飽和$NaHCO_3$(1x)水溶液之間。將有機層分離，以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出呈米白色固體之N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-

基)胺基)苯基)-(N-乙基-N-甲基)-磺醯胺(28 mg, 74%)。^{1}H NMR(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 9.33(s, 1H), 8.15(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.39-7.24(m, 3H), 7.01-6.93(t, 1H), 3.41(s, 3H), 3.13-3.06(m, 2H), 2.72(s, 3H), 1.02-0.98(t, 3H) ; MS(apci, *m/z*)=458.1, 460.1(M+H).

實例5

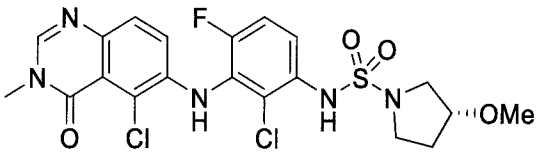


(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺

將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(70 mg, 0.21 mmol)及(R)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯氯(166 mg, 0.83 mmol)於吡啶(2 mL)中之溶液密封並在65℃下加熱16小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並濃縮。將粗製產物藉由矽膠管柱層析法(30至100% EtOAc/己烷)純化，以給出(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-(N-異丙基-N-甲基)-磺醯胺(68 mg, 65%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.89(s, 1H), 7.54-7.51(m, 1H), 7.40-7.38(dd, 1H), 7.14-7.09(t, 1H), 7.06-6.99(m, 1H), 6.90(s, 1H), 5.91(s, 1H), 3.96-3.93(m, 1H), 3.57(s, 3H), 3.52-3.41(m, 4H), 3.25(s, 3H), 2.12-2.05(m, 1H), 2.00-1.91(m, 1H). MS(apci, *m/z*)=

500.1(M+H).

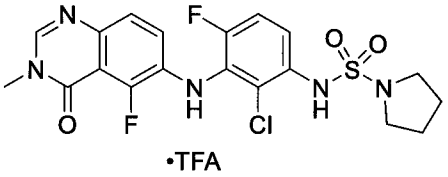
實例6



(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺

將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(70 mg, 0.20 mmol)及(R)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯氯(158 mg, 0.79 mmol)於吡啶(2 mL)中之溶液密封並在65℃下加熱60小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並濃縮。將粗製產物藉由矽膠管柱層析法(30至100% EtOAc/己烷)純化，以給出(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺(59 mg, 58%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.91(s, 1H), 7.58-7.54(m, 1H), 7.50-7.48(d, 1H), 7.15-7.11(t, 1H), 6.97-6.94(m, 1H), 6.91(s, 1H), 6.44(s, 1H), 3.96-3.93(m, 1H), 3.56(s, 3H), 3.52-3.41(m, 4H), 3.25(s, 3H), 2.11-2.05(m, 1H), 1.99-1.90(m, 1H). MS(apci, *m/z*)=516.1(M+H).

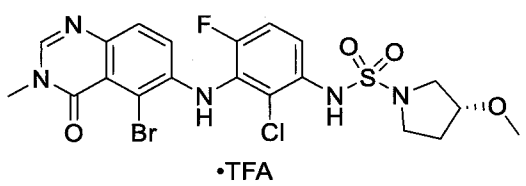
實例7



N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(150 mg, 0.45 mmol)及吡咯啶-1-磺醯氯(190 mg, 1.10 mmol)於吡啶(2.2 mL)中之溶液密封並在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，並用DCM(15 mL)稀釋及用10% $CuSO_4$水溶液洗滌。將DCM萃取物以$MgSO_4$乾燥、濃縮，並將殘餘物藉由逆相層析法純化(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)，以提供N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(161 mg, 77%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.32(s, 1H), 7.56-7.53(m, 1H), 7.49-7.46(m, 1H), 7.15(t, 1H), 7.09-7.03(m, 1H), 6.75(s, 1H), 5.98(s, 1H), 3.64(s, 3H), 3.37-3.34(m, 4H), 1.91-1.88(m, 4H). MS(apci, *m/z*)=470.1(M+H).

實例8

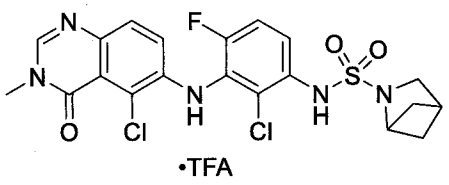


(R)-N-(3-((5-溴-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺

基)-2-氯-4-氟苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-溴-3-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(35 mg, 0.088 mmol)及(R)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯氯(44 mg, 0.22 mmol)於吡啶(0.44 mL)中之溶液密封並在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，並用DCM(15 mL)稀釋及用10% $CuSO_4$水溶液洗滌。將DCM萃取物以$MgSO_4$乾燥、濃縮，並將殘餘物藉由逆相層析法純化(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)，以提供(R)-N-(3-((5-溴-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2-氯-4-氟苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(20 mg, 40%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.18(s, 1H), 7.61-7.57(m, 1H), 7.15(t, 1H), 7.00-6.95(m, 2H), 6.93(s, 1H), 6.66(s, 1H), 3.97-3.95(m, 1H), 3.62(s, 3H), 3.53-3.43(m, 2H), 3.27(s, 3H), 2.07-1.93(m, 4H). MS(apci, *m/z*)=560.0, 562.0(M+H).

實例9

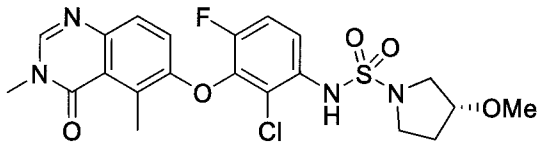


N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-磺醯胺三氟乙酸鹽

將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(30 mg, 0.085 mmol)及2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-

磺醯氯(46 mg, 0.26 mmol)於吡啶(0.43 mL)中之溶液密封並在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，並用DCM(15 mL)稀釋及用10% $CuSO_4$水溶液洗滌。將DCM萃取物以$MgSO_4$乾燥、濃縮，並將殘餘物藉由逆相層析法純化(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)，以提供N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-磺醯胺三氟乙酸鹽(21 mg, 50%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.46(s, 1H), 7.64-7.61(m, 2H), 7.16(t, 1H), 7.00-6.97(m, 1H), 6.82(s, 1H), 6.51(s, 1H), 4.27-4.24(m, 1H), 3.53(s, 3H), 3.40(s, 2H), 2.92-2.88(m, 1H), 1.96-1.94(m, 2H), 1.55-1.53(m, 2H). MS(apci, *m/z*)=498.1(M+H).

實例10

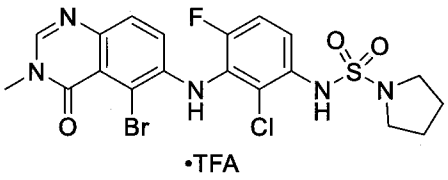


(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺

將6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(70 mg, 0.21 mmol)及(R)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯氯(167 mg, 0.84 mmol)於吡啶(2 mL)中之溶液密封並在65℃下加熱60小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並濃縮。將粗製產物藉由矽膠管柱層析法(30至100% EtOAc/己烷)

純化，以給出(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺(55 mg, 53%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.94(s, 1H), 7.58-7.55(m, 1H), 7.43(d, 1H), 7.15-7.11(t, 1H), 6.93-6.91(m, 2H), 3.96-3.93(m, 1H), 3.55(s, 3H), 3.51-3.40(m, 4H), 3.26(s, 3H), 3.01(s, 3H), 2.12-2.05(m, 1H), 1.99-1.90(m, 1H). MS(apci, *m/z*)=497.1(M+H).

實例11

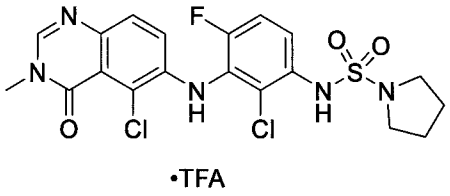


N-(3-((5-溴-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2-氯-4-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-溴-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(250 mg, 0.63 mmol)及吡咯啶-1-磺醯氯(320 mg, 1.89 mmol)於吡啶(3.1 mL)中之溶液密封並在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，並用DCM(15 mL)稀釋及用10% $CuSO_4$水溶液洗滌。將DCM萃取物以$MgSO_4$乾燥、濃縮，並將殘餘物藉由逆相層析法純化(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)，以提供N-(3-((5-溴-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2-氯-4-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(202 mg, 60%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.98(s, 1H), 7.58-7.54(m, 1H), 7.51-7.49(m, 1H),

7.14(t, 1H), 6.93-6.90(m, 1H), 6.64(s, 1H), 3.57(s, 3H), 3.36-3.31(m, 4H), 1.90-1.86(m, 4H). MS(apci, *m/z*)=530.0, 532.0(M+H).

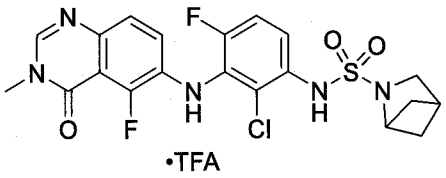
實例12



N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(150 mg, 0.42 mmol)及吡咯啶-1-磺醯氯(180 mg, 1.06 mmol)於吡啶(2.1 mL)中之溶液密封並在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，並用DCM(15 mL)稀釋及用10% $CuSO_4$水溶液洗滌。將DCM萃取物以$MgSO_4$乾燥、濃縮，並將殘餘物藉由逆相層析法純化(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)，以提供N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(179 mg, 87%)^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.59(s, 1H), 7.64-7.58(m, 2H), 7.17(t, 1H), 7.01-6.97(m, 1H), 6.77(s, 1H), 6.54(s, 1H), 3.68(s, 1H), 3.38-3.34(m, 4H), 1.92-1.88(m, 4H). MS(apci, *m/z*)=486.1(M+H).

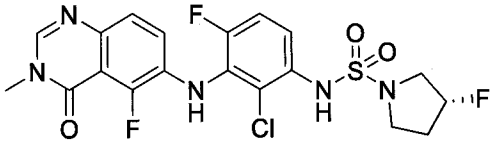
實例13



N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-磺醯胺三氟乙酸鹽

將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(30 mg, 0.089 mmol)及2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-磺醯氯(49 mg, 0.27 mmol)於吡啶(0.45 mL)中之溶液密封並在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，並用DCM(15 mL)稀釋及用10% $CuSO_4$水溶液洗滌。將DCM萃取物以$MgSO_4$乾燥、濃縮，並將殘餘物藉由逆相層析法純化(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)，以提供N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-磺醯胺三氟乙酸鹽(18 mg, 41%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.25(s, 1H), 7.60-7.56(m, 1H), 7.47-7.56(m, 1H), 7.14(t, 1H), 7.08-7.03(m, 1H), 6.80(s, 1H), 5.96(s, 1H), 4.26-4.24(m, 1H), 3.63(s, 3H), 3.40(s, 2H), 2.91-2.88(m, 1H), 1.96-1.93(m, 2H), 1.54-1.53(m, 2H). MS(apci, *m/z*)=482.1(M+H).

實例14



(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺及結晶形式之(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺形式A

用於製備(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺之方法A

將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(中間物P13；139.5 mg, 0.4143 mmol)溶解於吡啶(4.1 mL)中並用(3R)-3-氟吡咯啶-1-磺醯氯(388.6 mg, 2.071 mmol)處理，並將反應混合物加熱至60℃達16小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，然後用EtOAc稀釋並用10%檸檬酸(2x)接著鹽水(1x)洗滌，然後以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法(DCM/丙酮)接著逆相C18層析法(水/ACN，與0.1% TFA)純化。然後將合併的所欲餾分分配在4：1 DCM：IPA與飽和NaHCO3(1x)之間，然後以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將所得殘餘物溶解於DCM中並用1.0 M NaOH(2x)洗滌，然後將合併的水層用DCM(1x)萃取。使用4.0 M HCl將水層酸化至約pH 2，然後用4：1 DCM：IPA(2x)萃取，然後以Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮，以提供(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側

氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺(74.8 mg, 37%)。^{1}H NMR(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 9.54(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.42-7.38(m, 1H), 7.35-7.30(m, 2H), 7.03-6.99(t, 1H), 5.39-5.26(m, 1H), 3.50-3.39(m, 6H), 3.35-3.28(m, 1H), 2.15-2.00(m, 2H). MS(apci, *m/z*)=488.1, 490.1(M+H).

用於製備(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺之方法B。

步驟1：(R)-(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3-氟吡咯啶-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯之製備。將2-氯-4-氟-3-碘苯基)胺甲酸三級丁酯(中間物P9；20 g, 54 mmol)溶解於THF(269 mL)中並冷卻至0℃。將反應混合物用氫化鈉(4.3 g，108 mmol，60% wt於礦物油中)分批處理，然後移除冰浴並將混合物攪拌15分鐘。將反應混合物用(R)-3-氟吡咯啶-1-磺醯氯(20 g, 108 mmol)處理，然後加熱至50℃達12小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，並緩慢倒入攪拌的冰水(500 mL)之燒瓶中，然後用EtOAc(3 x 100 mL)萃取。將有機萃取物用鹽水(1 x 50 mL)洗滌，以Na_2SO_4乾燥、過濾、並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法(50至100%己烷/DCM)純化。將所欲餾分合併及濃縮，然後將所得固體用冷卻的MeOH進行超音波震盪、過濾、並用最少量的MeOH潤洗，以給出呈白色固體之(R)-(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3-氟吡咯啶-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯(21 g, 75%)。^{1}H

NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.43-7.38(m, 1H), 7.07-7.03(m, 1H), 5.39-5.23(m, 1H), 4.02-3.72(m, 4H), 2.36-2.03(m, 2H), 1.39(s, 9H).

步驟2：(R)-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)((3-氟吡咯啶-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯之製備。將6-胺基-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(15.7g, 81 mmol)、(R)-(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3-氟吡咯啶-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯(38.5 g, 73.7 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(6.74 g, 7.37 mmol)、(9,9-二甲基-9H-吖喔-4,5-二基)雙(二苯基膦)(10.7 g, 18.4 mmol)及碳酸銫(72.0 g, 221 mmol)懸浮於甲苯(491 mL)中。將反應混合物用氬氣鼓泡15分鐘，然後在氬氣氣球下加熱至100℃達16小時。將反應混合物冷卻至環境溫度、溶解於4：1 DCM：IPA(500 mL)及EtOAc(200 mL)中，並通過矽藻土墊過濾。將矽藻土用額外的4：1 DCM：IPA(2 x 50 mL)潤洗，並將濾液濃縮，以提供粗製的(R)-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)((3-氟吡咯啶-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯，將其直接用於下一步驟中。MS(apci, *m/z*)=588.1, 590.1(M+H).

步驟3：(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺之製備。將(R)-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)((3-氟吡咯啶-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯(43.3 g, 73.6 mmol)溶解於1：1 DCM：TFA(150

mL)中並在環境溫度下攪拌2小時。將混合物濃縮、溶解於4：1 DCM：IPA中並用$NaHCO_3$(2 x 100 mL及鹽水(1 x 50 mL)洗滌。將有機物用1 N NaOH(3 x 100 mL)洗滌，並將合併的水層用DCM(2 x 50 mL)萃取。用4N HCl將NaOH水溶液層酸化至約pH為1，並用4：1 DCM：IPA(3 x 100 mL)萃取。將DCM：IPA有機相用$NaHCO_3$(1x 100 mL)及鹽水(1 x 50 mL)洗滌，以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法純化(0至100% DCM/EtOAc)純化，以給出(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺(29.7 g, 83%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.90(s, 1H), 7.55-7.51(m, 1H), 7.40-7.38(m, 1H), 7.15-7.11(t, 1H), 7.05-7.00(m, 1H), 6.79(s, 1H), 5.92(s, 1H), 5.30-5.15(m, 1H), 3.69-3.58(m, 5H), 3.52-3.45(m, 2H), 2.31-2.21(m, 1H), 2.13-1.94(m, 1H). MS(apci, *m/z*)=488.1, 490.1(M+H).

方法C. 結晶形式之(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺形式A之製備。將根據方法A或方法B所製備之(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺(63.7 g, 131 mmol)用EtOAc(76 mL, 0.83 mg/mL)處理並將混合物攪拌直至溶解。將反應混合物攪拌1小時直到固化，然後添加額外的EtOAc繼續攪拌，並使混合物在環境溫度下攪拌12小時。將溶液用冷卻的EtOAc(100 mL)稀釋、過濾，並用額

外冷卻的EtOAc(25 mL)潤洗，以提供呈白色固體之(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺形式A(52.3 g, 82%)，其係藉由粉末X射線繞射分析進行表徵。使用配備有銅輻射源的Rigaku MiniFlex 6G繞射儀進行粉末X射線繞射分析。繞射輻射由D/teX Ultra2偵測器偵測。X射線管電壓及安培數分別設定為40 kV及15 mA。在MiniFlex測角儀中，使用0.01°之步寬及3.00°/min之步速，在3.0至45.0°2-θ的Cu波長下收集數據。入射狹縫框設定為1.25°，且長度限制狹縫設定為10 mm。在收集期間將樣本以10 RPM旋轉。藉由將樣本放置在矽低背景樣本架中來製備樣本。

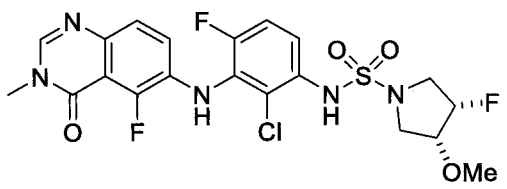
使用SmartLab Studio II(版本4.3.147.0)軟體收集並分析數據。軟體使用二階導數法自動識別PXRD數據檔案中的峰接著手動選擇峰。通常，選擇相對強度≥ 3%的峰。與來自PXRD的結晶材料之峰位置相關的典型誤差描述於USP中，至多+/-0.2° 2-θ(USP-941)。圖1繪示(3R)-N-{2-氯-4-氟-3-[(5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基]苯基}-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺形式A的結晶模式之PXRD圖，並且表D提供結晶形式之(3R)-N-{2-氯-4-氟-3-[(5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基]苯基}-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺形式A的結晶模式之PXRD峰。

表 D

角度(° 2θ)	相對強度 (%)
5.9	36.2
8.0	34.3
11.3	55.7
12.0	100.0
15.9	83.0
16.7	69.4
17.6	60.1
18.6	21.3
19.3	38.0
19.5	13.2
21.6	19.5
22.5	16.2
23.1	64.0
24.0	28.2

24.9	20.6
25.4	27.6
26.7	5.6
27.3	21.5
27.6	31.7
28.0	3.6
29.0	17.2
29.6	25.3
30.4	6.8
31.5	7.6
32.4	14.8
33.2	4.9
33.7	11.4
34.3	22.3
35.0	11.1
35.5	4.0
36.4	3.3
36.7	4.8
37.6	10.2
38.0	6.2
38.4	5.2
39.0	13.8
40.1	4.5
40.4	3.6
41.8	4.4
44.0	3.1
44.6	3.4

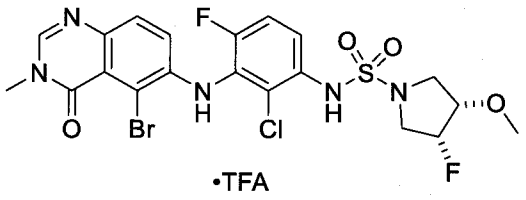
實例 15



順-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟-4-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺

將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(30 mg, 0.0891 mmol)及順-3-氟-4-甲氧基吡咯啶-1-磺醯氯(97 mg, 0.445 mmol)於吡啶(0.8 mL)中之溶液在70℃下在密封小瓶中加熱24小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，用乙酸乙酯稀釋並用10%檸檬酸(3 x 50 mL)及鹽水(1 x 25 mL)洗滌、以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(DCM/EtOAc)接著逆相層析法(水/ACN，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併並分配在4：1 DCM：IPA與飽和$NaHCO_3$(1x)水溶液之間。將有機層分離，以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出呈米白色固體之順-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟-4-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺(11.2 mg, 24%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.90(s, 1H), 7.54-7.46(m, 1H), 7.43-7.36(d, 1H), 7.18-7.09(t, 1H), 7.09-6.99(m, 1H), 6.76(s, 1H), 5.92(s, 1H), 5.23-4.97(m, 1H), 3.97-3.82(m, 1H), 3.82-3.74(m, 1H), 3.70-3.67(d, 1H), 3.62-3.58(m, 1H), 3.57(s, 3H), 3.44(s, 3H), 3.35-3.26(m, 1H)；MS(apci, *m/z*)=518.1, 520.1(M+H).

實例16



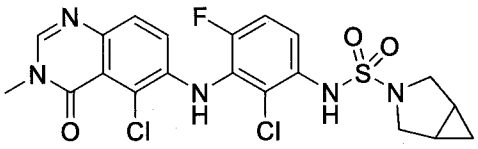
順-N-(3-((5-溴-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2-氯-4-氟苯基)-3-氟-4-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

步驟1：順-3-氟-4-甲氧基吡咯啶-1-磺醯氯之製備。將順-3-氟-4-甲氧基吡咯啶鹽酸鹽(0.834 g, 5.36 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(1.40 mL, 8.04 mmol)之漿液在DCM(13 mL)中在環境溫度下攪拌直至混合物完全溶解。將反應混合物冷卻至0℃並用硫醯氯(1.08 mL, 13.4 mmol)處理。30分鐘後移除冷浴，並將混合物在環境溫度下攪拌18小時。將反應混合物用額外的DCM稀釋並用1.0 M HCl(1x)洗滌。將有機層分離，以無水SO4乾燥、過濾、及濃縮，以給出粗製的順-3-氟-4-甲氧基吡咯啶-1-磺醯氯，將其按原樣用於下一步驟中。

步驟2：順-N-(3-((5-溴-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2-氯-4-氟苯基)-3-氟-4-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽之製備。將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-溴-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(35 mg, 0.088 mmol)及順-3-氟-4-甲氧基吡咯啶-1-磺醯氯(48 mg, 0.22 mmol)於吡啶(0.44 mL)中之溶液密封並在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，並用DCM(15 mL)稀釋及用10%

$CuSO_4$水溶液洗滌。將DCM萃取物以$MgSO_4$乾燥、濃縮，並將殘餘物藉由逆相層析法純化(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)，以提供順-N-(3-((5-溴-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2-氯-4-氟苯基)-3-氟-4-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(3.0 mg, 6%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.17(s, 1H), 7.59-7.56(m, 2H), 7.16(t, 1H), 6.97-6.94(m, 1H), 6.78(s, 1H), 6.65(s, 1H), 5.20-5.04(m, 1H), 3.96-3.86(m, 1H), 3.81-3.77(m, 1H), 3.68-3.67(m, 1H), 3.61(s, 3H), 3.45(m, 3H), 3.32-3.27(m, 1H), 2.10-2.05(m, 2H). MS(apci, *m/z*)=578.0, 580.0(M+H).

實例17

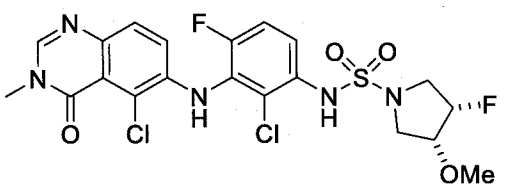


N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯胺

將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(35 mg, 0.099 mmol)及3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯氯(72 mg, 0.40 mmol)於吡啶(0.8 mL)中之溶液密封並在65℃下加熱60小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並濃縮。將粗製產物藉由矽膠管柱層析法(50至100% EtOAc/己烷)接著逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併並分配在4：1 DCM：IPA與飽和$NaHCO_3$

之間。將合併的有機層分離，以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯胺(34 mg, 69%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.93(s, 1H), 7.51-7.47(m, 2H), 7.17-7.12(t, 1H), 6.96-6.93(m, 1H), 6.78(s, 1H), 6.46(s, 1H), 3.57(s, 3H), 3.49(s, 1H), 3.47(s, 1H), 3.40-3.37(m, 2H), 1.53-1.50(m, 2H), 0.64-0.59(m, 1H), 0.21-0.18(m, 1H). MS(apci, *m/z*)=498.1(M+H).

實例18

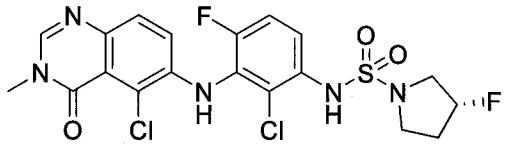


順-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟-4-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺

將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(30 mg, 0.0849 mmol)及順-3-氟-4-甲氧基吡咯啶-1-磺醯氯(108 mg, 0.496 mmol)於吡啶(0.8 mL)中之溶液在70℃下在密封小瓶中加熱24小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，用乙酸乙酯稀釋並用10%檸檬酸(3 x 50 mL)及鹽水(1 x 25 mL)洗滌、以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(DCM/EtOAc)純化，以給出呈米白色固體之順-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟-4-甲氧基吡咯啶-

1-磺醯胺(45.4 mg, 21%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.93(s, 1H), 7.58-7.53(m, 1H), 7.53-7.48(d, 1H), 7.18-7.12(t, 1H), 6.99-6.92(m, 1H), 6.78(s, 1H), 6.45(s, 1H), 5.20-5.02(m, 1H), 3.96-3.85(m, 1H), 3.82-3.76(m, 1H), 3.71-3.66(d, 1H), 3.63-3.59(t, 1H), 3.57(s, 3H), 3.44(s, 3H), 3.35-3.25(m, 1H)；MS(apci *m/z*)=534.1, 536.1(M+H).

實例19

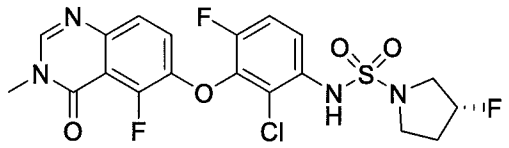


(R)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺

將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(152.6 mg, 0.4321 mmol)溶解於吡啶(1.8 mL)中並用(3R)-3-氟吡咯啶-1-磺醯氯(121.6 mg, 0.6481 mmol)處理，並加熱至60℃達16小時。反應混合物用額外的(3R)-3-氟吡咯啶-1-磺醯氯(121.6 mg, 0.6481 mmol)處理並在60℃下攪拌額外的3小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並用EtOAc稀釋，並用10%檸檬酸(2x)接著鹽水(1x)洗滌，然後以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法(DCM/EtOAc)純化，以提供(R)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺(93.9 mgs, 43%)。^{1}H NMR(400

MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 9.56(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.50-7.46(m, 1H), 7.41-7.33(m, 2H), 6.73-6.70(dd, 1H), 5.36-5.23(m, 1H), 3.47-3.30(m, 7H), 2.12-1.97(m, 2H). MS(apci, *m/z*)=504.0, 506.0(M+H).

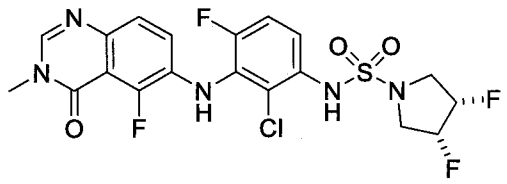
實例20



(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺

向6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(30 mg, 0.089 mmol)於吡啶(0.8 mL)中之溶液中添加(R)-3-氟吡咯啶-1-磺醯氯(67 mg, 0.36 mmol)，並將反應混合物密封並在65℃下攪拌48小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並濃縮。將粗製產物藉由逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化、接著矽膠管柱層析法(50至100% EtOAc/己烷)純化，以給出(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺(28 mg, 64%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.96(s, 1H), 7.59-7.55(m, 1H), 7.43-7.40(dd, 1H), 7.24-7.20(t, 1H), 7.14-7.09(t, 1H), 6.80(s, 1H), 5.29-5.14(m, 1H), 3.67-3.43(m, 7H), 2.30-2.20(m, 1H), 2.11-1.92(m, 1H). MS(apci, *m/z*)=489.1(M+H).

實例21



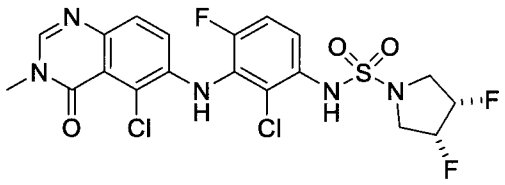
順-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3,4-二氟吡咯啶-1-磺醯胺

步驟1：順-3,4-二氟吡咯啶-1-磺醯氯之製備。將順-3,4-二氟吡咯啶HCl(1.0 g, 6.97 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(376 µL, 2.16 mmol)之漿液在DCM(70 mL)中在環境溫度下攪拌直至混合物完全溶解。將反應混合物冷卻至0℃並用硫醯氯(1.69 mL, 20.9 mmol)處理。30分鐘後移除冰浴，並將混合物在環境溫度下攪拌16小時。將反應混合物用額外的DCM稀釋並用1.0 M HCl(3x)洗滌。將有機層分離，以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出粗製的順-3,4-二氟吡咯啶-1-磺醯氯(1.21 g, 85%)，將其按原樣用於下一步驟中。

步驟2：順-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3,4-二氟吡咯啶-1-磺醯胺之製備。將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(30 mg, 0.0891 mmol)及順-3,4-二氟吡咯啶-1-磺醯氯(92 mg, 0.45 mmol)於吡啶(0.8 mL)中之溶液在70℃下在密封小瓶中加熱24小時。將反應混合物冷卻至環

境溫度，用乙酸乙酯稀釋並用10%檸檬酸(3 x 50 mL)及鹽水(1 x 25 mL)洗滌、以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(DCM/EtOAc)接著逆相層析法(水/ACN，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併並分配在4：1 DCM：IPA與飽和$NaHCO_3$(1x)水溶液之間。將有機層分離，以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出呈米白色固體之順-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3,4-二氟吡咯啶-1-磺醯胺(22 mg, 49%)。^{1}H NMR(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 9.70(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.40-7.24(m, 3H), 7.05-6.96(t, 1H), 5.41-5.15(m, 2H), 3.70-3.56(m, 2H), 3.48-3.37(m, 6H)；MS(apci, *m/z*)=506.1, 508.1(M+H).

實例22

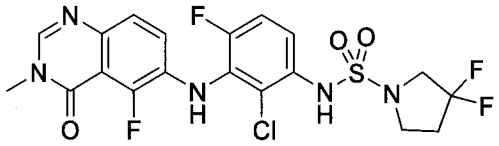


順-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3,4-二氟吡咯啶-1-磺醯胺

將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(30 mg, 0.085 mmol)及順-3,4-二氟吡咯啶-1-磺醯氯(87 mg, 0.42 mmol)於吡啶(0.8 mL)中之溶液在70℃下在密封小瓶中加熱24小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，用乙酸乙酯稀釋並用10%檸檬酸(3 x 50 mL)及鹽水(1 x 25

mL)洗滌、以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(DCM/EtOAc)接著逆相層析法(水/ACN，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併並分配在4：1 DCM：IPA與飽和$NaHCO_3$(1x)水溶液之間。將有機層分離，以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出呈米白色固體之順-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3,4-二氟吡咯啶-1-磺醯胺(22 mg, 50%)。^{1}H NMR(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 9.73(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.49-7.32(m, 3H), 6.77-6.70(m, 1H), 5.38-5.16(m, 2H), 3.68-3.55(m, 2H), 3.46-3.33(m, 5H)；MS(apci, *m/z*)=522.0, 524.0(M+H).

實例23

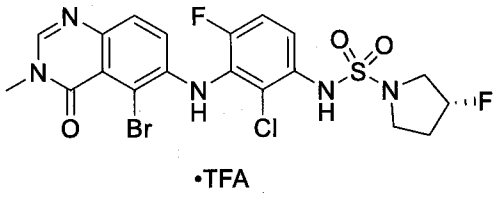


N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3,3-二氟吡咯啶-1-磺醯胺

將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(30 mg, 0.089 mmol)及3,3-二氟吡咯啶-1-磺醯氯(55 mg, 0.27 mmol)於吡啶(0.5 mL)中之溶液在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並分配在DCM(25 mL)與10% $CuSO_4$水溶液(25 mL)之間。將有機相分離，並以Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將反應混合物藉由

逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併並分配在飽和$NaHCO_3$(15 mL)水溶液與DCM(30 mL)之間。將有機相分離、以Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以得到呈白色固體之N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3,3-二氟吡咯啶-1-磺醯胺(8 mg, 18%)。^{1}H NMR(400 MHz, CDCl3)δ 7.91(s, 1H), 7.51-7.46(m, 1H), 7.42-7.38(m, 1H), 7.15(t, 1H), 7.00(m, 1H), 6.75(s, 1H), 3.71-3.54(m, 7H), 2.44-2.31(m, 2H)；MS(apci, *m/z*)=506.1(M+H)。

實例24

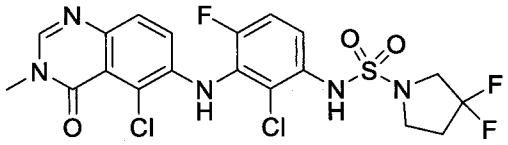


(R)-N-(3-((5-溴-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2-氯-4-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-溴-3-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(35 mg, 0.088 mmol)及(R)-3-氟吡咯啶-1-磺醯氯(41 mg, 0.22 mmol)於吡啶(0.44 mL)中之溶液密封並在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，並用DCM(15 mL)稀釋及用10% $CuSO_4$水溶液洗滌。將DCM萃取液以$MgSO_4$乾燥、濃縮，並將殘餘物藉由逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化，以提供(R)-N-(3-((5-溴-

3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2-氯-4-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(3.0 mg, 6%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.09(s, 1H), 7.61-7.52(m, 2H), 7.16(t, 1H), 6.95-6.92(m, 1H), 6.78(s, 1H), 6.63(s, 1H), 5.30-5.15(m, 1H), 3.66-3.60(m, 1H), 3.60(s, 3H), 3.53-3.45(m, 1H), 2.35-2.21(m, 2H), 2.14-2.00(m, 2H). MS(apci, *m/z*)=548.0, 550.0(M+H).

實例25

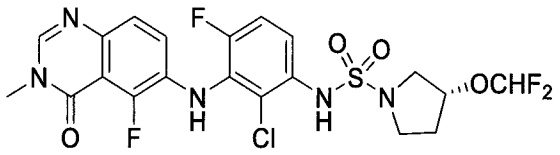


N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3,3-二氟吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(35 mg, 0.099 mmol)及3,3-二氟吡咯啶-1-磺醯氯(61 mg, 0.30 mmol)於吡啶(0.50 mL)中之溶液密封並在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，並用DCM(15 mL)稀釋及用10% $CuSO_4$水溶液洗滌。將DCM萃取液以$MgSO_4$乾燥、濃縮，並將殘餘物藉由逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化，以提供N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3,3-二氟吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(21 mg, 40%)。^{1}H

NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.14(s, 1H), 7.57-7.55(m, 2H), 7.18(t, 1H), 6.98-6.95(m, 1H), 6.77(s, 1H), 6.49(s, 1H), 3.67-3.63(m, 2H), 3.61(s, 3H), 3.59-3.54(m, 2H), 2.47-2.33(m, 2H). MS(apci, *m/z*)=522.0, 524.0(M+H).

實例26



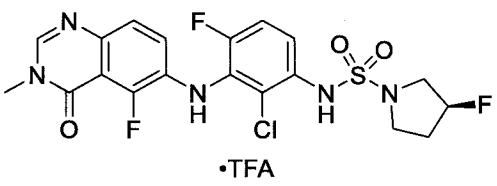
(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-(二氟甲氧基)吡咯啶-1-磺醯胺

步驟1：(R)-3-(二氟甲氧基)吡咯啶-1-磺醯氯之製備。向(R)-3-(二氟甲氧基)吡咯啶(107 mg, 0.780 mmol)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(204 μL, 1.17 mmol)於DCM(6 mL)中之冰冷溶液中添加硫醯二氯(189 μL, 2.34 mmol)，並將反應混合物在環境溫度下攪拌18小時。將反應混合物用DCM(20 mL)稀釋並用1M HCl(10 mL)洗滌。將有機相分離並以Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以得到(R)-3-(二氟甲氧基)吡咯啶-1-磺醯氯，將其直接用於下一步驟中而未進一步純化。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 6.47-6.09(m, 1H), 5.00-4.95(m, 1H), 3.73-3.58(m, 4H), 2.30-2.20(m, 2H).

步驟2：(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-(二氟甲氧基)吡咯啶-1-磺醯胺之製備。將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氟-

3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(50 mg, 0.149 mmol)及(R)-3-(二氟甲氧基)吡咯啶-1-磺醯氯(174.9 mg, 0.742 mmol)於吡啶(1 mL)中之溶液在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並分配在DCM(25 mL)與10% $CuSO_4$水溶液(25 mL)之間。將有機相分離，並以Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將粗製材料藉由矽膠層析法(己烷/乙酸乙酯0至100%)接著逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併並分配在飽和$NaHCO_3$(15 mL)水溶液與DCM(30 mL)之間。將有機相分離並以Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以得到呈白色固體之(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-(二氟甲氧基)吡咯啶-1-磺醯胺(28.02 mg, 35%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.99(s, 1H), 7.55-7.49(m, 1H), 7.43-7.38(m, 1H), 7.13(t, 1H), 7.08-7.01(m, 1H), 6.77(s, 1H), 4.87-4.80(m, 1H), 3.62-3.43(m, 7H), 2.17-2.08(m, 2H)；MS(apci *m/z*)=536.1(M+H).

實例27

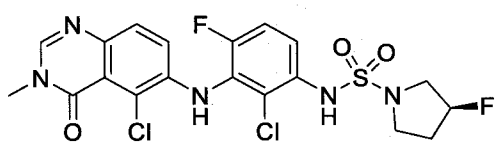


(S)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氟-3-甲基喹唑啉

-4(3H)-酮(30 mg, 0.09 mmol)及(S)-3-氟吡咯啶-1-磺醯氯(50 mg, 0.3 mmol)於吡啶(445 μL, 0.0891 mmol)中之溶液在密封小瓶中加熱至70℃達24小時。將溶液冷卻至環境溫度、濃縮，並藉由逆相層析法(5至95% MeCN/水，與0.1% TFA)純化。將產物凍乾以給出(S)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(18.6 mg, 42.8%)。^{1}H NMR(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 9.54(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.42-7.30(m, 2H), 7.03-6.99(t, 1H), 5.32(d, 1H), 3.50-3.30(m, 7H), 2.16-1.96(m, 2H)；MS(apci *m/z*)=488.1(M+H).

實例28

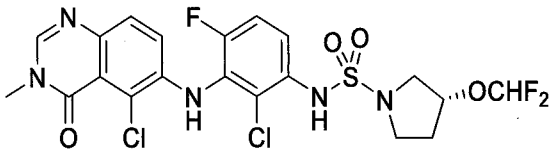


(S)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺

將6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(30 mg, 0.09 mmol)及(S)-3-氟吡咯啶-1-磺醯氯(48 mg, 0.25 mmol)於吡啶(425 μL, 0.085 mmol)中之溶液在密封小瓶中加熱至70℃達24小時。將溶液冷卻至環境溫度、濃縮，並藉由矽膠層析法(1至10% MeOH/DCM，1% NH_4OH)純化，以給出(S)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺

醯胺(14 mg, 33%)。^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD)δ 8.44(s, 1H), 7.67-7.63(m, 1H), 7.43(d, 1H), 7.28-7.23(t, 1H), 6.92-6.89(m, 1H), 5.31-5.15(m, 1H), 3.61-3.39(m, 7H), 2.22-2.00(m, 2H)；MS(apci *m/z*)=504.1(M+H).

實例29

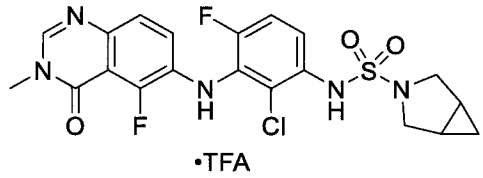


(R)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(二氟甲氧基)吡咯啶-1-磺醯胺

將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(52 mg, 0.1472 mmol)及(R)-3-(二氟甲氧基)吡咯啶-1-磺醯氯(173.5 mg, 0.7362 mmol)於吡啶(0.800 mL)中之溶液在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並分配在DCM(25 mL)與10% $CuSO_4$水溶液(25 mL)之間。將有機相分離，以Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將反應混合物藉由矽膠層析法(己烷/乙酸乙酯0至100%)接著逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併並分配在飽和$NaHCO_3$(15 mL)水溶液與DCM(30 mL)之間。將有機相分離，以Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以得到呈白色固體之(R)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(二氟甲氧基)吡咯啶-1-磺醯胺(27.34 mg, 34%)。^{1}H NMR(400

MHz, $CDCl_3$)δ 7.93(s, 1H), 7.59-7.53(m, 1H), 7.50(d, 1H), 7.15(t, 1H), 6.98-6.94(m, 1H), 6.77(s, 1H), 6.46(s, 1H), 6.35-5.97(m, 1H), 4.88-4.81(m, 1H), 3.63-3.44(m, 7H), 2.17-2.10(m, 2H)；MS(apci, *m/z*)=552.0(M+H).

實例30

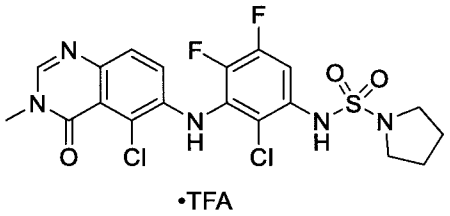


N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯胺三氟乙酸鹽

將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(30 mg, 0.09 mmol)及3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯氯(48 mg, 0.27 mmol)於吡啶(445 µL, 0.0891 mmol)中之溶液在密封小瓶中加熱至70℃達24小時。將溶液冷卻至環境溫度、濃縮，並藉由逆相層析法(5至95% MeCN/水，與0.1% TFA)純化。將產物凍乾以給出N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯胺三氟乙酸鹽(23.5 mg, 54.7%)。^{1}H NMR(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 9.46(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.38-7.30(m, 3H), 7.03-6.98(t, 1H), 3.44(s, 3H), 3.29(s, 4H), 1.56-1.52(m, 2H), 0.60-0.54(m, 1H), 0.16-

0.13(m, 1H)；MS(apci, *m/z*)=482.1(M+H).

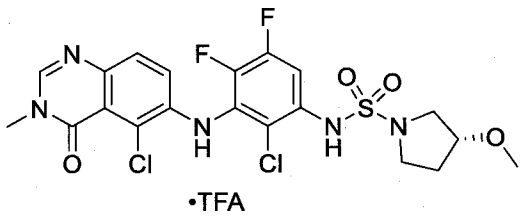
實例31



N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4,5-二氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

將6-((3-胺基-2-氯-5,6-二氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(100 mg, 0.2694 mmol)及吡咯啶-1-磺醯氯(114.2 mg, 0.6735 mmol)於吡啶(1.35 mL)中之溶液在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並分配在DCM(15 mL)與10% $CuSO_4$水溶液(15 mL)之間。將有機相分離，以Mg_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將反應混合物藉由逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化。收集所欲餾分並凍乾，以得到呈白色固體之N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4,5-二氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(73.5 mg, 54%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.34(s, 1H), 7.61(d, 1H), 7.49-7.45(m, 1H), 7.06-7.03(m, 1H), 6.85(s, 1H), 6.54(s, 1H), 3.64(s, 3H), 3.40-3.36(m, 4H), 1.95-1.92(m, 4H). MS(apci, *m/z*)=504.0(M+H).

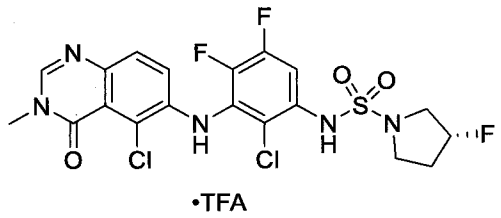
實例32



(R)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4,5-二氟苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

將6-((3-胺基-2-氯-5,6-二氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(100 mg, 0.269 mmol)及(*R*)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯氯(134.5 mg, 0.6735 mmol)於吡啶(1.35 mL)中之溶液密封並在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，並用DCM(15 mL)稀釋及用10% $CuSO_4$水溶液(15 mL)洗滌。將DCM萃取液以$MgSO_4$乾燥、濃縮，並將殘餘物藉由逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化，以提供(R)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4,5-二氟苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(144 mg, 60%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.34(s, 1H), 7.60(d, 1H), 7.53-7.48(m, 1H), 7.07-7.04(m, 2H), 6.54(s, 1H), 4.00-3.98(m, 1H), 3.64(s, 3H), 3.56-3.43(m, 4H), 3.29(s, 3H), 2.18-2.12(m, 1H), 2.04-1.94(m, 1H). MS(apci, *m/z*)=534.1(M+H).

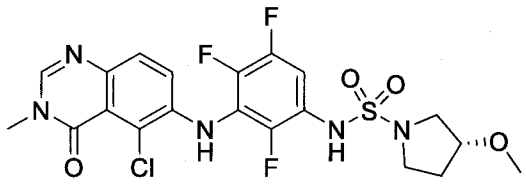
實例33



(R)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4,5-二氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

將6-((3-胺基-2-氯-5,6-二氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(100 mg, 0.269 mmol)及(*R*)-3-氟吡咯啶-1-磺醯氯(126.4 mg, 0.6735 mmol)於吡啶(1.35 mL)中之溶液密封並在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，並用DCM(15 mL)稀釋及用10% $CuSO_4$水溶液(15 mL)洗滌。將DCM萃取液以$MgSO_4$乾燥、濃縮，並將殘餘物藉由逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化，以提供(R)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4,5-二氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(141 mg, 43%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.78(s, 1H), 7.66(d, 1H), 7.58-7.53(m, 1H), 7.07-7.05(m, 1H), 6.89(s, 1H), 6.57(s, 1H), 5.33-5.18(m, 1H), 3.71(s, 3H), 3.68-3.62(m, 2H), 3.55-3.46(m, 2H), 2.36-2.26(m, 1H), 2.18-1.99(m, 1H). MS(apci, *m/z*)=522.1(M+H).

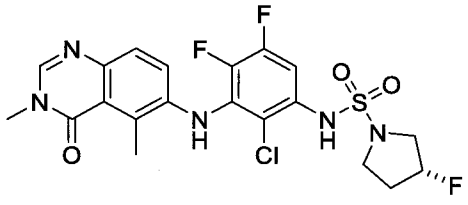
實例34



(R)-N-(3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2,4,5-三氟苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺

向6-((3-胺基-2,5,6-三氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(15 mg, 0.042 mmol)於吡啶(211 μL, 0.042 mmol)中之溶液中添加(R)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯氯(21 mg, 0.11 mmol)，並將反應混合物在密封小瓶中加熱至70℃達16小時。將溶液冷卻至環境溫度、濃縮，並藉由矽膠層析法(1至15% MeOH/DCM，1% NH_4OH)純化，以給出(R)-N-(3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基))-2,4,5-三氟苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺(12 mg, 55%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.95(s, 1H), 7.54(d, 1H), 7.40-7.33(m, 1H), 7.14-7.10(m, 1H), 7.04(s, br, 1H), 6.32(s, br, 1H), 3.58(s, 3H), 3.55-3.37(m, 5H), 3.29(s, 3H), 1.99-1.93(m, 2H)；MS(apci, *m/z*)=518.1(M+H).

實例35

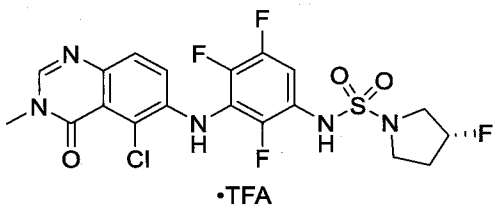


(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-

基)胺基)-4,5-二氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺

將6-((3-胺基-2-氯-5,6-二氟苯基)胺基)-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(125 mg, 0.35 mmol)及(R)-3-氟吡咯啶-1-磺醯氯(334.3 mg, 1.78 mmol)於吡啶(3.6 mL)中之溶液在70℃下在密封小瓶中加熱24小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，用乙酸乙酯稀釋並用10%檸檬酸(3 x 50 mL)及鹽水(1 x 25 mL)洗滌、以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(DCM/EtOAc)接著逆相層析法(水/ACN，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併並分配在4：1 DCM：IPA與飽和$NaHCO_3$(1x)水溶液之間，並將有機層分離、以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出呈米白色固體之(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4,5-二氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺(50 mg, 28%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.95(s, 1H), 7.49-7.46(d, 1H), 7.32-7.27(m, 1H), 7.15-7.13(m, 1H), 6.81(s, 1H), 5.65(s, 1H), 5.32-5.16(m, 1H), 3.71-3.47(m, 7H), 2.96(s, 3H), 2.34-1.98(m, 2H)；MS(apci, *m/z*)=502.1, 504.1(M+H).

實例36

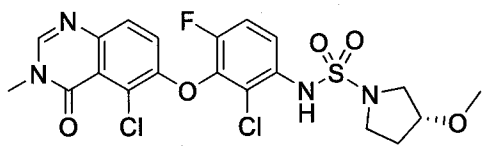


(R)-N-(3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺

基)-2,4,5-三氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

向6-((3-胺基-2,5,6-三氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(13 mg, 0.037 mmol)於吡啶(183 μL, 0.037 mmol)中之溶液中添加(R)-3-氟吡咯啶-1-磺醯氯(17 mg, 0.092 mmol)，並將反應混合物在密封小瓶中加熱至70℃達6小時。將溶液冷卻至環境溫度、濃縮，並藉由逆相層析法(5至95% MeCN/水，0.1% TFA)純化。將產物凍乾以給出(R)-N-(3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2,4,5-三氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(5 mg，產率27%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.55(s, 1H), 7.64(d, 1H), 7.45-7.38(m, 1H), 7.16-7.12(m, 1H), 6.65(s, br, 1H), 6.40(s, 1H), 5.25(d, 1H), 3.69(s, 3H), 3.66-3.44(m, 4H), 2.35-2.00(m, 2H)；MS(apci, *m/z*)=506.1(M+H).

實例37

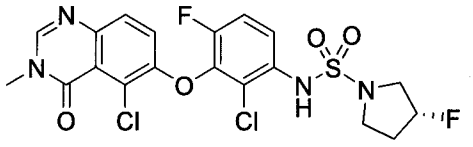


(R)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺

將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(96 mg, 0.2711 mmol)及(R)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯氯(270.6 mg, 1.355 mmol)於吡啶(2.2 mL)中之溶液在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，然後分

配在DCM(75 mL)與10% $CuSO_4$水溶液(75 mL)之間。將有機相以Na_2SO_4乾燥、過濾、並在減壓下濃縮。將反應混合物藉由矽膠層析法(己烷/乙酸乙酯0至100%)接著逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併並分配在飽和$NaHCO_3$(30 mL)水溶液與DCM(15 x 3 mL)之間。將有機相分離，以Na_2SO_4乾燥、過濾、並在減壓下濃縮，以得到呈白色固體之(R)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺(38.53 mg, 27%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.99(s, 1H), 7.61-7.56(m, 1H), 7.50(d, 1H), 7.14(t, 1H), 7.04-7.00(m, 2H), 3.97-3.92(m, 1H), 3.57(s, 3H), 3.52-3.37(m, 4H), 3.25(s, 3H), 2.13-2.04(m, 1H), 2.00-1.87(m, 1H)；MS(apci, *m/z*)=517.0(M+H).

實例38

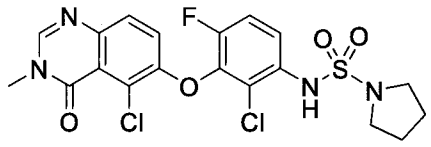


(R)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺

將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(75 mg, 0.2118 mmol)及(R)-3-氟吡咯啶-1-磺醯氯(119.2 mg, 0.6353 mmol)於吡啶(1.8 mL)中之溶液在70℃下加熱48小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並分配在

DCM(50 mL)與10% $CuSO_4$水溶液(50 mL)之間。將有機相以Na_2SO_4乾燥、過濾然後在減壓下濃縮。將反應混合物藉由矽膠層析法(己烷/乙酸乙酯0至100%)接著逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併並分配在飽和$NaHCO_3$(15 mL)水溶液與DCM(30 mL)之間。將有機相分離，以Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以得到呈白色固體之(R)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-(二氟甲氧基)吡咯啶-1-磺醯胺(39.6 mg, 37%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.00(s, 1H), 7.63-7.58k(m, 1H), 7.50(d, 1H), 7.15(t, 1H), 7.03-6.99(d, 1H), 6.89(s, 1H), 5.30-5.13(m, 1H), 3.68-3.42(m, 7H), 2.32-2.18(m, 1H), 2.13-1.93(m, 1H)；MS(apci, *m/z*)=505.0(M+H).

實例39

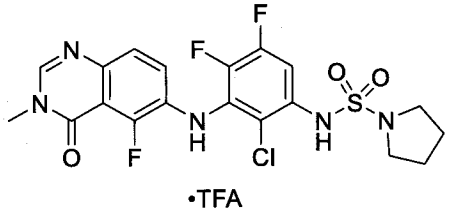


N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺

將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(50 mg, 0.141 mmol)及吡咯啶-1-磺醯氯(120 mg, 0.706 mmol)於吡啶(1.1 mL)中之溶液在70℃下加熱48小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，然後分配在DCM(50

mL)與10% $CuSO_4$ 水溶液(50 mL)之間。將有機相以Na_2SO_4乾燥、過濾然後在減壓下濃縮。將反應混合物藉由矽膠層析法(己烷/乙酸乙酯0至100%)接著逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併並分配在飽和$NaHCO_3$(15 mL)水溶液與DCM(30 mL)之間。將有機相分離，以Na_2SO_4乾燥、過濾、並在減壓下濃縮，以得到呈白色固體之N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺(45.6 mg, 66%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.00(s, 1H), 7.60-7.55(m, 1H), 7.49(d, 1H), 7.14(t, 1H), 7.00(d, 1H), 6.93(s, 1H), 3.57(s, 3H), 3.36-3.26(m, 4H), 1.90-1.80(m, 4H)；MS(apci, *m/z*)=487.0(M+H).

實例40

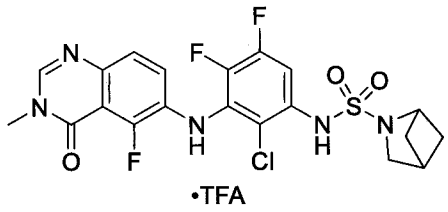


N-(2-氯-4,5-二氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

將6-((3-胺基-2-氯-5,6-二氟苯基)胺基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(35 mg, 0.09867 mmol)及吡咯啶-1-磺醯氯(41.84 mg, 0.2467 mmol)於吡啶(0.49 mL)中之溶液密封並在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，並

用DCM(15 mL)稀釋及用10% $CuSO_4$水溶液(15 mL)洗滌。將DCM萃取液以$MgSO_4$乾燥、濃縮，並將殘餘物藉由逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化，以提供N-(2-氯-4,5-二氟-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(32.4 mg, 67%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.55(s, 1H), 7.54(d, 1H), 7.46-7.41(m, 1H), 7.19-7.13(m, 1H), 6.85(s, 1H), 6.05(s, 1H), 3.68(s, 3H), 3.40-3.36(m, 4H), 1.95-1.92(m, 4H).MS(apci, *m/z*)=488.1(M+H).

實例41

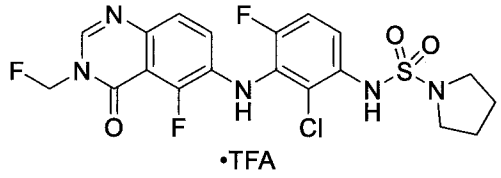


N-(2-氯-4,5-二氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-磺醯胺三氟乙酸鹽

將6-((3-胺基-2-氯-5,6-二氟苯基)胺基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(35 mg, 0.09867 mmol)及2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-磺醯氯(44.80 mg, 0.2467 mmol)於吡啶(0.49 mL)中之溶液密封並在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，並用DCM(15 mL)稀釋及用10% $CuSO_4$水溶液(15 mL)洗滌。將DCM萃取液以$MgSO_4$乾燥、濃縮，並將

殘餘物藉由逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化，以提供N-(2-氯-4,5-二氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-磺醯胺三氟乙酸鹽(16.4 mg, 33%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.39(s, 1H), 7.52-7.46(m, 2H), 7.17-7.11(m, 1H), 6.88(s, 1H), 6.02(s, 1H), 4.27(d, 1H), 3.65(s, 3H), 3.41(s, 2H), 2.93-2.90(m, 1H), 1.99-1.95(m, 2H), 1.56-1.55(m, 2H). MS(apci, *m/z*)=500.1(M+H).

實例42



N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-(氟甲基)-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

步驟1：6-溴-5-氟-3-(氟甲基)喹唑啉-4(3H)-酮之製備。將 6-溴-5-氟喹唑啉-4(3H)-酮(0.512 g, 2.107 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(5.26 mL)中並用碘氟甲烷(0.1566 mL, 2.317 mmol)及碳酸鉀(0.4367 g, 3.160 mmol)處理。將反應維持在環境溫度下16小時。將粗製反應混合物用DCM(30 mL)稀釋並通過矽藻土過濾。將濾液用水(20 mL)洗滌。收集有機層，以$MgSO_4$乾燥、及濃縮，以提供6-溴-5-氟-3-(氟甲基)喹唑啉-4(3H)-酮，將其用於下一步驟中而未純化。

步驟2：(5-氟-3-(氟甲基)-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺甲酸三級丁酯之製備。將6-溴-5-氟-3-(氟甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(500 mg, 1.82 mmol)溶解於甲苯(18 mL)中並用胺甲酸三級丁酯(224 mg, 1.91 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(83.2 mg, 0.0909 mmol)、Xantphos(158 mg, 0.273 mmol)、及碳酸銫(1777 mg, 5.45 mmol)處理。將溶液用氬氣鼓泡數分鐘然後加熱，並在110℃下在氬氣氣氛下攪拌18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並用DCM(30 mL)稀釋並攪拌15分鐘，然後通過Celite®過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法(55至95% EtOAc/己烷)純化，以提供(5-氟-3-(氟甲基)-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺甲酸酯(270 mg，兩步驟47%)。MS(apci, m/z)=312.1(M+H).

步驟3：6-胺基-5-氟-3-(氟甲基)喹唑啉-4(3H)-酮之製備。將(5-氟-3-(氟甲基)-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺甲酸酯(267 mg, 0.858 mmol)溶解於10 mL的1：1 TFA/DCM溶液中，並將反應混合物在環境溫度下攪拌15分鐘。將溶劑在真空中移除。將所得殘餘物溶解於4：1 DCM/IPA(10 mL)中並用飽和$NaHCO_3$(10 mL, x3)水溶液洗滌。將有機層以$MgSO_4$乾燥、過濾、及濃縮，以提供6-胺基-5-氟-3-(氟甲基)喹唑啉-4(3H)-酮，將其f進一步純化而使用。MS(apci, m/z)=212.1(M+H).

步驟4：(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-(氟甲基)-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)胺甲酸三級丁酯之製備。將

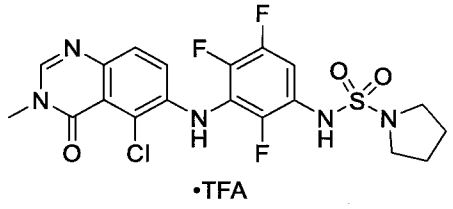
6-胺基-5-氟-3-(氟甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(200 mg, 0.947 mmol)溶解於甲苯(9 mL)中並用(2-氯-4-氟-3-碘苯基)胺甲酸三級丁酯(370 mg, 0.994 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(43.4 mg, 0.0474 mmol)、Xantphos(82.2 mg, 0.142 mmol)、及碳酸銫(926 mg, 2.84 mmol)處理。將溶液用氬氣鼓泡數分鐘然後加熱，並在110℃下在氬氣氣氛下攪拌6小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並用DCM(15 mL)稀釋並攪拌15分鐘，然後通過矽藻土過濾並濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法(25至75% EtOAc/己烷)純化，以提供(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-(氟甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)胺甲酸三級丁酯(332 mg，兩步驟75%)。MS(apci, m/z)=455.1(M+H).

步驟5：6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氟-3-(氟甲基)喹唑啉-4(3H)-酮之製備。將(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-(氟甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)胺甲酸三級丁酯(322 mg, 0.708 mmol)溶解於10 mL的1：1 TFA/DCM溶液中並將反應混合物在環境溫度下攪拌15分鐘。將溶劑在真空中移除。將所得殘餘物溶解於4：1 DCM/IPA(10 mL)中並用飽和$NaHCO_3$(10 mL, x3)水溶液洗滌。將有機層以$MgSO_4$乾燥、過濾、及濃縮，以提供6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氟-3-(氟甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(96 mg, 38%)，將其進一步純化而使用。MS(apci, m/z)=355.1(M+H).

步驟6：N-(3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉

-6-基)胺基)-2,4,5-三氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽之製備。將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氟-3-(氟甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(20 mg, 0.05638 mmol)及吡咯啶-1-磺醯氯(23.91 mg, 0.1410 mmol)於吡啶(0.28 mL)中之溶液密封並在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，並用DCM(15 mL)稀釋及用10% $CuSO_4$水溶液(15 mL)洗滌。將DCM萃取液以$MgSO_4$乾燥、濃縮，並將殘餘物藉由逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化，以提供N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-(氟甲基)-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(15.4 mg, 56%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.28(s, 1H), 7.58-7.54(m, 1H), 7.48-7.46(m, 1H), 7.16(t, 1H), 7.09-7.04(m, 1H), 6.77(s, 1H), 6.05(d, 2H), 6.00(s, 1H), 3.37-3.34(m, 4H), 1.91-1.88(m, 4H). MS(apci, *m/z*)=488.1(M+H).

實例43

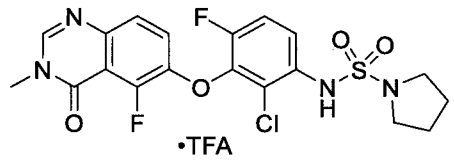


N-(3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2,4,5-三氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

向6-((3-胺基-2,5,6-三氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(13 mg, 0.037 mmol)於吡啶(183 μL, 0.0366

mmol)中之溶液中添加吡咯啶-1-磺醯氯(10.5 μL, 0.0916 mmol)，並將反應混合物在密封小瓶中加熱至70℃達5小時。將溶液濃縮，並將殘餘物藉由逆相層析法(5至95% MeCN/水，0.1% TFA)純化。將產物凍乾以給出N-(3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2,4,5-三氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(9 mg, 50.3%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.60(s, 1H), 7.67(d, 1H), 7.39-7.33(m, 1H), 7.16-7.12(m, 1H), 6.58(s, br, 1H), 6.42(s, 1H), 3.69(s, 3H), 3.40-3.36(m, 4H), 1.96-1.92(m, 4H)；MS(apci, *m/z*)=488.1(M+H).

實例44

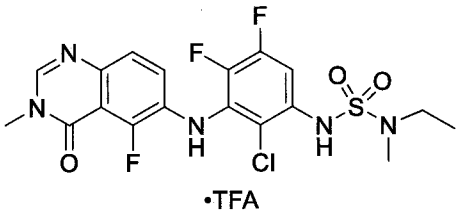


N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

將6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(85 mg, 0.2517 mmol)及吡咯啶-1-磺醯氯(106.7 mg, 0.6292 mmol)於吡啶(1.26 mL)中之溶液密封並在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，並用DCM(15 mL)稀釋及用10% $CuSO_4$水溶液(15 mL)洗滌。將DCM萃取液以$MgSO_4$乾燥、濃縮，並將殘餘物藉由逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化，以提供N-(2-氯

-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(119 mg, 68%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.31(s, 1H), 7.60-4.56(m, 1H), 7.31-7.27(m, 1H), 7.14(t, 1H), 6.77(s, 1H), 3.63(s, 3H), 3.35-3.32(m, 4H), 1.91-1.87(m, 4H). MS(apci, *m/z*)=471.1 (M+H).

實例45

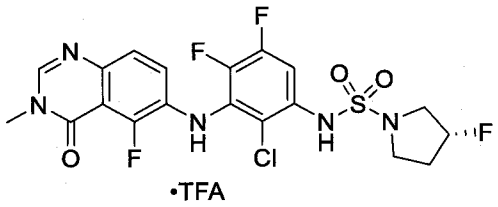


N-(2-氯-4,5-二氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)苯基)-(N-乙基-N-甲基)-磺醯胺三氟乙酸鹽

將6-((3-胺基-2-氯-5,6-二氟苯基)胺基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(30 mg, 0.08457 mmol)及N-乙基-N-甲基磺醯氯(33.32 mg, 0.2114 mmol)於吡啶(0.42 mL)中之溶液密封並在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，並用DCM(15 mL)稀釋及用10% $CuSO_4$水溶液(15 mL)洗滌。將DCM萃取液以$MgSO_4$乾燥、濃縮，並將殘餘物藉由逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化，以提供N-(2-氯-4,5-二氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)苯基)-(N-乙基-N-甲基)-磺醯胺三氟乙酸鹽(26.1 mg, 65%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.38(s, 1H), 7.52-

7.50(d, 1H), 7.39-7.34(m, 1H), 7.18-7.12(m, 1H), 6.78(s, 1H), 6.03(s, 1H), 3.66(s, 3H), 3.34-3.29(m, 2H), 2.88(s, 3H), 1.20-1.16(t, 3H)；MS(apci, *m/z*)=476.1(M+H).

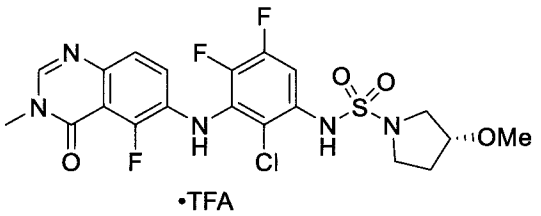
實例46



(R)-N-(2-氯-4,5-二氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽。將6-((3-胺基-2-氯-5,6-二氟苯基)胺基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(30 mg, 0.08457 mmol)及(R)-3-氟吡咯啶-1-磺醯氯(39.67 mg, 0.2114 mmol)於吡啶(0.42 mL)中之溶液密封並在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，並用DCM(15 mL)稀釋及用10% $CuSO_4$水溶液(15 mL)洗滌。將DCM萃取液以$MgSO_4$乾燥、濃縮，並將殘餘物藉由逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化，以提供(R)-N-(2-氯-4,5-二氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(24.1 mg, 56%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.37(s, 1H), 7.52-7.45(m, 2H), 7.16-7.11(m, 1H), 6.85(s, 1H), 6.01(s, 1H), 5.32-5.17(m, 1H), 3.68-3.62(m, 5H), 3.55-3.47(m, 2H), 2.35-2.25(m, 1H), 2.18-1.98(m, 1H). MS(apci,

m/z)=506.1(M+H).

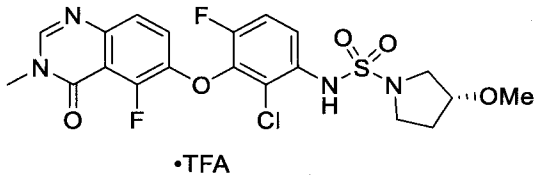
實例47



(R)-N-(2-氯-4,5-二氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

將6-((3-胺基-2-氯-5,6-二氟苯基)胺基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(30 mg, 0.08457 mmol)及(R)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯氯(42.21 mg, 0.2114 mmol)於吡啶(0.42 mL)中之溶液密封並在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，用DCM(15 mL)稀釋及用10% $CuSO_4$水溶液(15 mL)洗滌。將DCM萃取液以$MgSO_4$乾燥、濃縮，並將殘餘物藉由逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化，以提供(R)-N-(2-氯-4,5-二氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(16.4 mg, 37%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.42(s, 1H), 7.53-7.44(m, 2H), 7.17-7.12(m, 1H), 7.03(s, 1H), 6.03(s, 1H), 4.00-3.98(m, 1H), 3.66(s, 3H), 3.59-3.43(m, 4H), 3.29(s, 3H), 2.18-2.12(m, 1H), 2.03-1.94(m, 1H). MS(apci, *m/z*)=518.1(M+H).

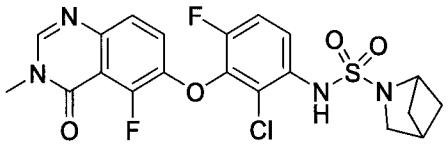
實例48



(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

將6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(102 mg, 0.3020 mmol)及(R)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯氯(150.8 mg, 0.7551 mmol)於吡啶(1.51 mL)中之溶液密封並在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，用DCM(15 mL)稀釋及用10% $CuSO_4$水溶液(15 mL)洗滌。將DCM萃取液以$MgSO_4$乾燥、濃縮，並將殘餘物藉由逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化，以提供(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(78.3 mg, 52%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.16(s, 1H), 7.60-7.57(m, 1H), 7.48-7.45(m, 1H), 7.27-7.23(m, 1H), 7.13(t, 1H), 6.94(s, 1H), 3.97-3.94(m, 1H), 3.61(s, 3H), 3.52-3.40(m, 4H), 3.27(s, 3H)2.13-2.07(m, 1H), 2.00-1.91(m, 1H). MS(apci, *m/z*)=501.1(M+H).

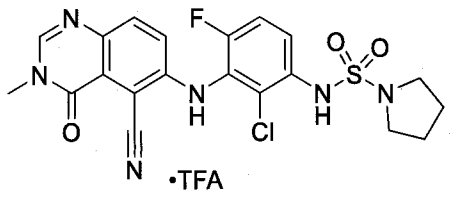
實例49



N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-3-磺醯胺

向6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(15 mg, 0.044 mmol)於吡啶(222 μL, 0.044 mmol)中之溶液中添加2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-磺醯氯(24 mg, 0.13 mmol)，並將反應混合物在密封小瓶中加熱至70℃達16小時。將溶液濃縮，並藉由逆相層析法(5至95% MeCN/水，0.1% TFA)純化。將產物分配在二氯甲烷與飽和$NaHCO_3$之間。將合併的有機層分離用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-磺醯胺(7 mg, 33%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.98(s, 1H), 7.60-7.56(m, 1H), 7.44-7.42(m, 1H), 7.27-7.14(m, 1H), 7.14-7.10(t, 1H), 6.84(s, br, 1H), 4.24-7.22(m, 1H), 3.58(s, 3H), 2.89-2.86(m, 1H), 2.35(s, 2H), 1.94-1.91(m, 2H), 1.52-1.50(m, 2H)；MS(apci, *m/z*)=483.1(M+H).

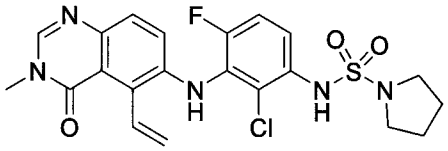
實例50



N-(2-氯-3-((5-氰基-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

將N-(3-((5-溴-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2-氯-4-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽(60 mg, 0.09305 mmol)及氰化銅(I)(33.34 mg, 0.3722 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(0.93 mL)中密封在小瓶中並加熱至100℃達4小時。使反應冷卻至環境溫度。將粗製溶液通過0.45 μm注射器過濾器過濾，並在H_2O與4：1 DCM/IPA之間萃取。收集合併的有機層，以$MgSO_4$乾燥、及濃縮。將粗製混合物藉由逆相層析法(5至95% MeCN/水，0.1% TFA)純化，以提供N-(2-氯-3-((5-氟-3-((5-氰基-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(10.8 mg, 24%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.21(s, 1H), 7.78(d, 1H), 7.68-7.65(m, 1H), 7.19(t, 1H), 6.78(s, 1H), 6.69(s, 1H), 3.68(s, 3H), 3.37-3.34(m, 4H), 1.92-1.89(m, 4H). MS(apci, *m/z*)=477.1(M+H).

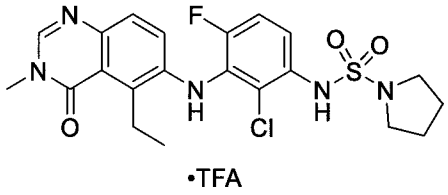
實例51



N-(2-氯-4-氟-3-((3-甲基-4-側氧基-5-乙烯基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

將N-(3-((5-溴-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2-氯-4-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽(100 mg, 0.155 mmol)及碳酸銫(126 mg, 0.388 mmol)溶解於3.2 mL的二噁烷及1.0 mL的水中。向溶液中添加乙烯基硼酸酯環酯(65.8 µl, 0.388 mmol)及二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀二氯甲烷加成物(3.80 mg, 0.00465 mmol)。將溶液加熱至80℃達16小時。使反應冷卻至環境溫度。將粗製溶液通過0.45 µm注射器過濾器過濾，並在H_2O(5 mL)與DCM(5 mL, x2)之間萃取。收集合併的有機層，以$MgSO_4$乾燥、及濃縮。將粗製混合物藉由逆相層析法(5至95% MeCN/水，0.1% TFA)純化，以提供N-(2-氯-4-氟-3-((3-甲基-4-側氧基-5-乙烯基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(29.0 mg, 39%)。^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.66(s, 1H), 7.63(d, 1H), 7.56-7.52(m, 1H), 7.41-7.33(m, 1H), 7.14(t, 1H), 7.00-6.97(m, 1H), 6.74(s, 1H), 6.63(s, 1H), 5.87-5.84(m, 1H), 5.66-5.61(m, 1H), 3.65(s, 3H), 3.37-3.34(m, 4H), 1.91-1.88(m, 4H). MS(apci, *m/z*)=478.1(M+H).

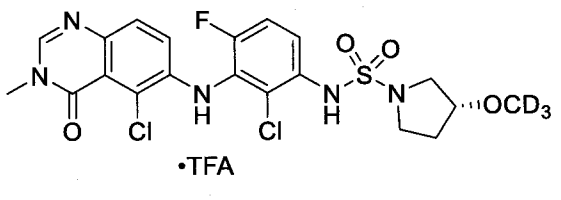
實例52



N-(2-氯-3-((5-乙基-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

向N-(2-氯-4-氟-3-((3-甲基-4-側氧基-5-乙烯基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)吡咯啶-1-磺醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽(11 mg, 0.0186 mmol)於甲醇(372 μL)中之溶液中添加鈀碳(10% wt., 8 mg, 0.00752 mmol)，並將反應混合物用Ar鼓泡5分鐘，然後在環境溫度下在氫氣氣球下攪拌30分鐘。將反應混合物通過0.45 μm注射器過濾器過濾，並將粗製溶液藉由逆相層析法(5至95% H_2O/ACN, 0.1% TFA)純化，以提供N-(2-氯-3-((5-乙基-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(8.8 mg, 99%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.71(s, 1H), 7.59(d, 1H), 7.50-7.46(m, 1H), 7.13(t, 1H), 7.05-7.02(m, 1H), 6.74(s, 1H), 5.84(s, 1H), 3.67(s, 3H), 3.54-3.48(m, 2H), 3.38-3.35(m, 4H), 1.92-1.89(m, 4H), 1.37(t, 2H). MS(apci, *m/z*)=480.2(M+H).

實例53



(R)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(甲氧基-d3)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

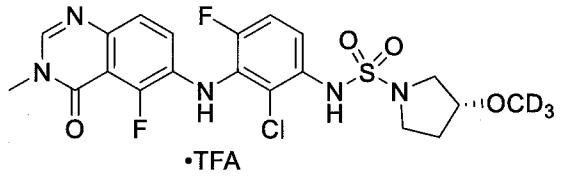
步驟1：(3R)-3-(甲氧基-d3)吡咯啶鹽酸鹽之製備。將(R)-3-羥基吡咯啶-1-羧酸三級丁酯(1.00 g, 5.34 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(26.7 mL, 5.34 mmol)中並冷卻至0℃。添加氫化鈉(0.214 g, 5.34 mmol)，並將所得溶液溫熱至環境溫度並保持10分鐘。將碘甲烷-d3(0.349 mL, 5.61 mmol)添加至反應中，並使其在環境溫度下攪拌一小時。將反應藉由添加20 mL的H_2O進行後處理(worked up)。將溶液用DCM(2 x 20 mL)萃取，並收集有機層及濃縮。將粗製產物藉由矽膠層析法(0至10% MeOH於DCM)純化。收集所欲餾分及濃縮。將所得吡咯啶溶解於DCM(10mL)中並添加3 mL的5N於異丙醇中之HCl溶液。使反應在環境溫度下攪拌過夜，之後將揮發物濃縮以提供所欲產物(605 mg, 81%)，將其按原樣用於下一步驟中。

步驟2：(3R)-3-(甲氧基-d3)吡咯啶-1-磺醯氯之製備。將(3R)-3-(甲氧基-d3)吡咯啶鹽酸鹽(0.448 g, 4.30 mmol)及N-乙基-N-二異丙基丙-2-胺(1.12 mL, 6.45 mmol)之漿液在DCM(14.3 mL)中在環境溫度下攪拌直至混合物完全溶解。將反應混合物冷卻至0℃並用硫醯氯(0.70 mL, 8.60 mmol)

處理。30分鐘後將混合物溫熱至環境溫度並使其攪拌18小時。將反應混合物用額外的DCM(20 mL)稀釋並用1.0 M HCl(20 mL)洗滌。將有機層分離，以無水$MgSO_4$乾燥、過濾、及濃縮，以提供粗製的(3R)-3-(甲氧基-d3)吡咯啶-1-磺醯氯，將其按原樣用於下一步驟中。

步驟3：(R)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(甲氧基-d3)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽之製備。將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(25 mg, 0.07079 mmol)及(R)-3-(甲氧基-d3)吡咯啶-1-磺醯氯(28.69 mg, 0.1416 mmol)於吡啶(0.35 mL)中之溶液密封並在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，並用DCM(15 mL)稀釋及用10% $CuSO_4$水溶液洗滌。將DCM萃取液以$MgSO_4$乾燥、濃縮，並將殘餘物藉由逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化，以提供(R)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(甲氧基-d3)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(18.7 mg, 51%)。^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.22(s, 1H), 7.61-7.52(m, 2H), 7.15(t, 1H), 7.00-6.97(m, 1H), 6.93(s, 1H), 6.49(s, 1H), 3.97-3.95(m, 1H), 3.62(s, 3H), 3.53-3.42(m, 4H), 2.14-2.07(m, 1H), 2.01-1.92(m, 1H). MS(apci, *m/z*)=519.1(M+H).

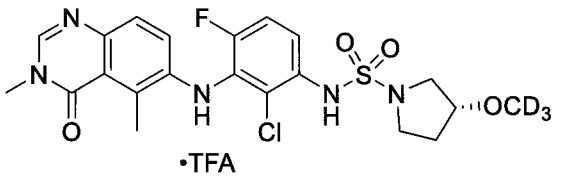
實例54



(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-(甲氧基-d3)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(25 mg, 0.07424 mmol)及(R)-3-(甲氧基-d3)吡咯啶-1-磺醯氯(30.09 mg, 0.1485 mmol)於吡啶(0.37 mL)中之溶液密封並在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，並用DCM(15 mL)稀釋及用10% $CuSO_4$水溶液洗滌。將DCM萃取液以$MgSO_4$乾燥、過濾並濃縮，並將殘餘物藉由逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化，以提供(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-(甲氧基-d3)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(16.5 mg, 44%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.31(s, 1H), 7.58-7.55(m, 1H), 7.48-7.45(m, 1H), 7.14(t, 1H), 7.09-7.04(m, 1H), 6.92(s, 1H), 5.97(s, 1H), 3.97-3.95(m, 1H), 3.64(s, 3H), 3.53-3.42(m, 4H), 2.13-2.07(m, 1H), 2.01-1.92(m, 1H)；MS(apci, *m/z*)=503.1(M+H).

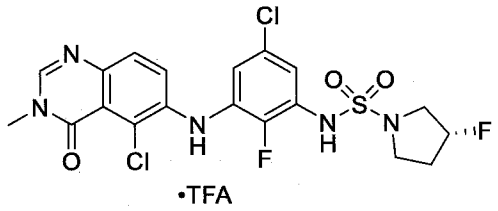
實例55



(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(甲氧基-d3)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(25 mg, 0.07513 mmol)及(R)-3-(甲氧基-d3)吡咯啶-1-磺醯氯(30.45 mg, 0.1503 mmol)於吡啶(0.37 mL)中之溶液密封並在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，並用DCM(15 mL)稀釋及用10% $CuSO_4$水溶液洗滌。將DCM萃取液以$MgSO_4$乾燥、濃縮，並將殘餘物藉由逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化，以提供(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(甲氧基-d3)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(13.0 mg, 35%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.66(s, 1H), 7.57(d, 1H), 7.51-7.48(m, 1H), 7.11(t, 1H), 7.09-7.06(m, 1H), 6.89(s, 1H), 5.66(s, 1H), 3.98-3.95(m, 1H), 3.66(s, 3H), 3.53-3.43(m, 4H), 2.96(s, 3H), 2.13-2.07(m, 1H), 2.02-1.93(m, 1H)；MS(apci, *m/z*)=499.2(M+H).

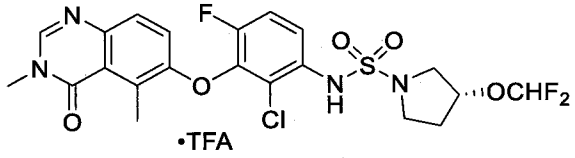
實例56



(R)-N-(5-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

向6-((3-胺基-5-氯-2-氟苯基)胺基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(20 mg, 0.057 mmol)於吡啶(283 μL, 0.057 mmol)中之溶液中添加(R)-3-氟吡咯啶-1-磺醯氯(27 mg, 0.14 mmol)，並將反應混合物在密封小瓶中在70℃下加熱16小時。將溶液冷卻至環境溫度、濃縮，並藉由逆相層析法(5至95% MeCN/水，0.1% TFA)純化。將產物凍乾以給出(R)-N-(5-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(11 mg, 39%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.51(s, 1H), 7.70-7.61(m, 2H), 7.34-7.32(m, 1H), 7.03-7.00(m, 1H), 6.72(s, br, 1H), 6.55(s, br, 1H), 5.25(d, 1H), 3.73-3.49(m, 7H), 2.36-2.00(m, 2H)；MS(apci, *m/z*)=504.1(M+H).

實例57

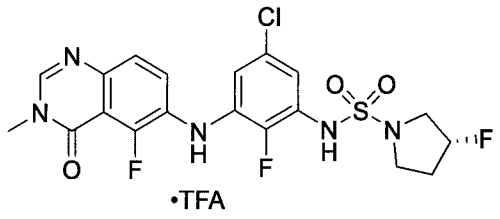


(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-(二氟甲氧基)吡咯啶-1-磺醯胺三氟

乙酸鹽

向6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(30 mg, 0.090 mmol)於吡啶(449 mL)中之溶液中添加(R)-3-(二氟甲氧基)吡咯啶-1-磺醯氯(64 mg, 0.27 mmol)，並將反應混合物在密封小瓶中在70℃下加熱16小時。將溶液冷卻至環境溫度、濃縮，並藉由逆相層析法(5至95% MeCN/水，0.1% TFA)純化。將產物凍乾以給出(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-(二氟甲氧基)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(10 mg, 21%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.59(s, 1H), 7.61-7.54(m, 2H), 7.20-7.15(t, 1H), 6.98(d, 1H), 6.81(s, br, 1H), 6.45-6.00(m, 1H), 5.08-4.84(m, 1H), 3.85-3.45(m, 7H), 3.01(s, 3H), 2.28-2.12(m, 2H)；MS(apci, *m/z*)=533.1(M+H).

實例58

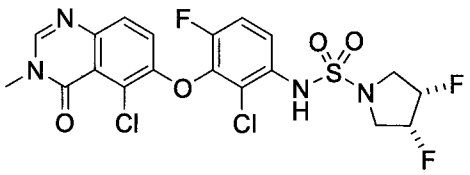


(R)-N-(5-氯-2-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

向6-((3-胺基-5-氯-2-氟苯基)胺基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(20 mg, 0.059 mmol)於吡啶(297 μL, 0.059 mmol)中之溶液中添加(R)-3-氟吡咯啶-1-磺醯氯(28 mg, 0.15

mmol)，並將反應混合物在密封小瓶中在70℃下加熱16小時。將溶液冷卻至環境溫度、濃縮，並藉由逆相層析法(5至95% MeCN/水，0.1% TFA)純化。將產物凍乾以給出(R)-N-(5-氯-2-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(12 mg, 41%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.67(s, 1H), 7.71-7.61(m, 2H), 7.30-7.27(m, 1H), 6.98-6.95(m, 1H), 6.72(s, br, 1H), 5.40 -5.20(m, 1H), 4.00-3.50(m, 7H), 2.25-2.00(m, 2H)；MS(apci, *m/z*)=488.1(M+H).

實例59

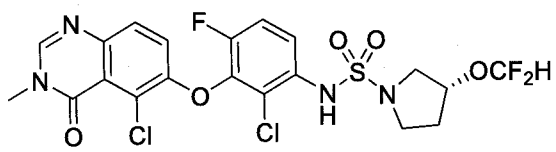


順-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3,4-二氟吡咯啶-1-磺醯胺

將6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(25 mg, 0.071 mmol)及順-3,4-二氟吡咯啶-1-磺醯氯(73 mg, 0.35 mmol)於吡啶(0.5 mL)中之溶液在70°C下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，然後分配在DCM(25 mL)與飽和$CuSO_4$水溶液(25 mL)之間。將有機相分離並以Na_2SO_4乾燥、過濾、及在減壓下濃縮。將反應混合物藉由矽膠層析法(0至100% EtOAc 己烷)然後逆相層析法(5至95% ACN 水，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分用飽

和$NaHCO_3$(15 mL)水溶液稀釋然後用DCM(30 mL)萃取。將有機相合併並以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以得到呈白色固體之順-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3,4-二氟吡咯啶-1-磺醯胺(18 mg, 49%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.00(s, 1H), 7.61-7.56(m, 1H), 7.53(d, 1H), 7.19(t, 1H), 7.03(d, 1H), 6.80(s,1H), 5.21-4.98(m, 2H), 3.82-3.67(m, 2H), 3.65-3.48(m, 5H)；MS(apci, *m/z*)=523.0(M+H).

實例60



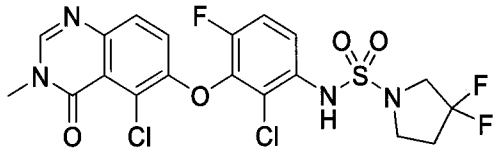
(R)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-(二氟甲氧基)吡咯啶-1-磺醯胺

步驟1：(R)-3-(二氟甲氧基)吡咯啶-1-磺醯氯之製備。向(R)-3-(二氟甲氧基)吡咯啶(107 mg, 0.780 mmol)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(204 µL, 1.17 mmol)於DCM(6 mL)中之冰冷溶液中添加硫醯二氯(189 µL, 2.34 mmol)，並將反應混合物在環境溫度下攪拌18小時。將反應混合物用DCM(20 mL)稀釋並用1M HCl(10 mL)洗滌。將有機相分離並以Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以得到(R)-3-(二氟甲氧基)吡咯啶-1-磺醯氯，將其直接用於下一步驟中而未進一步純化。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 6.47-6.09(m,

1H), 5.00-4.95(m, 1H), 3.73-3.58(m, 4H), 2.30-2.20(m, 2H).

步驟2：(R)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-(二氟甲氧基)吡咯啶-1-磺醯胺之製備。將6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(56 mg, 0.158 mmol)及(R)-3-(二氟甲氧基)吡咯啶-1-磺醯氯(186 mg, 0.791 mmol)於吡啶(0.800 mL)中之溶液在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並分配在DCM(25 mL)與10% $CuSO_4$水溶液(25 mL)之間。將有機相分離，以Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將反應混合物藉由矽膠層析法(己烷/乙酸乙酯0至100%)接著逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化。將含有所欲產物之餾分合併並分配在飽和$NaHCO_3$(15 mL)水溶液與DCM(30 mL)之間。將有機相分離，以Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以得到呈白色固體之(R)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-(二氟甲氧基)吡咯啶-1-磺醯胺(13.9 mg, 16%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.00(s, 1H), 7.63-7.58(m, 1H), 7.53(d, 1H), 7.17(t, 1H), 7.03(d, 1H), 6.78(s, 1H), 6.39-5.98(m, 1H), 4.88-4.81(m, 1H), 3.63-3.41(m, 6H), 2.21-2.04(m, 3H)；MS(apci, *m/z*)=553.0 (M+H).

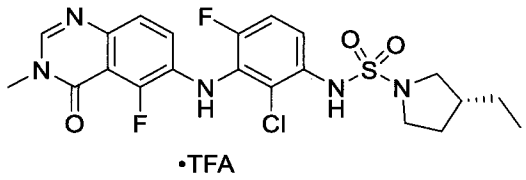
實例61



N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3,3-二氟吡咯啶-1-磺醯胺

將6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(51 mg, 0.144 mmol)及3,3-二氟吡咯啶-1-磺醯氯(148 mg, 0.720 mmol)於吡啶(0.500 mL)中之溶液在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並分配在DCM(25 mL)與10% $CuSO_4$水溶液(25 mL)之間。將有機相分離，以Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將反應混合物藉由矽膠層析法(己烷/乙酸乙酯0至100%)接著逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併並分配在飽和$NaHCO_3$(15 mL)水溶液與DCM(30 mL)之間。將有機相分離，以Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以得到呈白色固體之N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3,3-二氟吡咯啶-1-磺醯胺(21.2 mg, 28%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.05(s, 1H), 7.60-7.52(m, 2H), 7.20-7.15(t, 1H), 7.06-7.03(d, 1H), 3.67-3.52(m, 7H), 2.42-2.32(m, 2H)；MS(apci, *m/z*)=523.0 (M+H).

實例62



•TFA

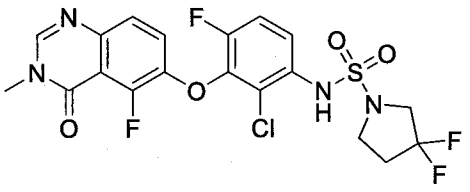
(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-乙基吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

步驟1：(3R)-3-乙基吡咯啶-1-磺醯氯之製備。將(R)-3-乙基吡咯啶鹽酸鹽(150 mg, 1.11 mmol)及N-乙基-N-二異丙基丙-2-胺(0.289 mL, 1.66 mmol)之漿液在DCM(2.7 mL)中在環境溫度下攪拌直至混合物完全溶解。將反應混合物冷卻至0℃並用硫醯氯(0.179 mL, 2.11 mmol)處理。30分鐘後將混合物溫熱至環境溫度並使其攪拌18小時。將反應混合物用額外的DCM(5 mL)稀釋並用1.0 M HCl(5 mL)洗滌。將有機層分離，以無水$MgSO_4$乾燥、過濾、及濃縮，以提供粗製的(3R)-3甲氧基-d3)吡咯啶-1-磺醯氯，將其按原樣用於下一步驟中。

步驟2：(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-乙基吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽之製備。將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(20 mg, 0.05940 mmol)及(R)-3-乙基吡咯啶-1-磺醯氯(23.48 mg, 0.1188 mmol)於吡啶(0.30 mL)中之溶液密封並在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，並用DCM(15 mL)稀釋及用10% $CuSO_4$水溶液洗滌。將DCM萃取液以$MgSO_4$乾燥、濃縮，並將殘餘物藉由逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化，

以提供(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-乙基吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(18.1 mg, 61%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.28(s, 1H), 7.56-7.52(m, 1H), 7.48-7.45(m, 1H), 7.15(t, 1H), 7.08-7.03(m, 1H), 6.75(s, 1H), 5.97(s, 1H), 3.64(s, 3H), 3.55-3.43(m, 2H), 3.34-3.28(m, 1H), 2.94-2.89(m, 1H), 2.11-2.00(m, 2H), 1.40-1.32(m, 2H), 0.89(t, 3H). MS(apci, *m/z*)=498.2(M+H).

實例63

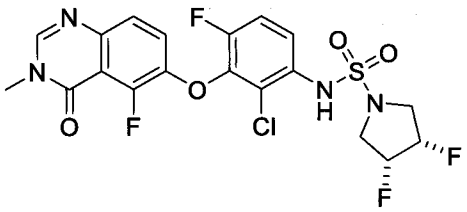


N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-3,3-二氟吡咯啶-1-磺醯胺

將6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(30 mg, 0.08 mmol)及3,3-二氟吡咯啶-1-磺醯氯(91.3 mg, 0.44 mmol)之溶液溶解於吡啶(444 μL, 0.08 mmol)中並在70℃下在密封小瓶中加熱24小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，用乙酸乙酯稀釋並用10%檸檬酸(3 x 50 mL)及鹽水(1 x 25 mL)洗滌、以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(DCM/EtOAc)接著逆相層析法(水/ACN，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併並分配在4：1 DCM：IPA與飽和$NaHCO_3$(1x)水溶液之

間，並將有機層分離、以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出呈米白色固體之N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-3,3-二氟吡咯啶-1-磺醯胺(18.1 mg, 40%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.98(s, 1H), 7.58-7.51(m, 1H), 7.48-7.41(m, 1H), 7.30-7.21(m, 1H), 7.20-7.10(t, 1H), 6.75(s, 1H), 3.69-3.61(t, 2H), 3.60-3.53(m, 5H), 2.45-2.30(m, 2H)；MS(apci, *m/z*)=507.1, 509.1(M+H).

實例64

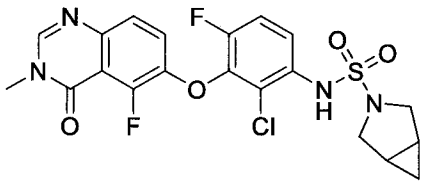


順-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-3,4-二氟吡咯啶-1-磺醯胺

將6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(30 mg, 0.08 mmol)及順-3,4-二氟吡咯啶-1-磺醯氯(91.3 mg, 0.44 mmol)之溶液溶解於吡啶(444 μL, 0.08 mmol)中並在70℃下在密封小瓶中加熱24小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，用乙酸乙酯稀釋並用10%檸檬酸(3 x 50 mL)及鹽水(1 x 25 mL)洗滌、以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(DCM/EtOAc)接著逆相層析法(水/ACN，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分

合併並分配在4：1 DCM：IPA與飽和$NaHCO_3$(1x)水溶液之間，並將有機層分離、以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出呈白色固體之順-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-3,4-二氟吡咯啶-1-磺醯胺(10.7 mg, 24%)。^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.97(s, 1H), 7.57-7.51(m, 1H), 7.47-7.43(m, 1H), 7.31-7.27(d, 1H), 7.18-7.11(t, 1H), 6.76(s, 1H), 5.21-4.98(m, 2H), 3.77-3.53(m, 7H)；MS(apci, *m/z*)=507.1, 509.1(M+H).

實例65

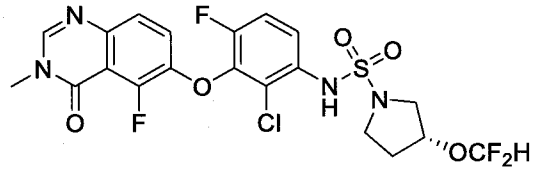


N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯胺

將6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(30 mg, 0.08 mmol)及3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯氯(81 mg, 0.44 mmol)之溶液溶解於吡啶(444 µL, 0.08 mmol)中並在70℃下在密封小瓶中加熱32小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，用乙酸乙酯稀釋並用10%檸檬酸(3 x 50 mL)及鹽水(1 x 25 mL)洗滌、以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(DCM/EtOAc)接著逆相層析法(水/ACN，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併並分配在4：1 DCM：IPA與飽和$NaHCO_3$(1x)水溶液之

間，並將有機層分離、以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出呈白色固體之N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯胺(31 mg, 72%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.97(s, 1H), 7.53-7.47(m, 1H), 7.46-7.42(m, 1H), 7.25-7.21(d, 1H), 7.15-7.10(t, 1H), 6.76(s, 1H), 3.57(s, 3H), 3.51-3.44(d, 2H), 3.42-3.35(d, 2H), 0.93-0.81(m, 2H), 0.68-0.59(m, 1H), 0.23-0.16(m, 1H)；MS(apci, *m/z*)=483.0, 485.0(M+H).

實例66

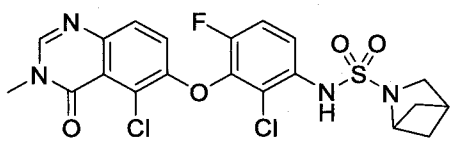


(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-3-(二氟甲氧基)吡咯啶-1-磺醯胺

將6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(30 mg, 0.08 mmol)及(R)-3-(二氟甲氧基)吡咯啶-1-磺醯氯(105 mg, 0.44 mmol)之溶液溶解於吡啶(444 µL, 0.08 mmol)中並在70℃下在密封小瓶中加熱24小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，用乙酸乙酯稀釋並用10%檸檬酸(3 x 50 mL)及鹽水(1 x 25 mL)洗滌、以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(DCM/EtOAc)接著逆相層析法(水/ACN，與0.1% TFA)純化。將

所欲餾分合併並分配在4：1 DCM：IPA與飽和$NaHCO_3$(1x)水溶液之間。將有機層分離，以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-3-(二氟甲氧基)吡咯啶-1-磺醯胺(3.5 mg, 7%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.97(s, 1H), 7.61-7.55(m, 1H), 7.48-7.43(m, 1H), 7.30-7.27(d, 1H), 7.17-7.09(t, 1H), 6.77(s, 1H), 6.40-6.00(t, 1H), 4.88-4.82(d, 1H), 3.59-3.45(m, 7H), 2.16-2.10(m, 2H)；MS(apci, *m/z*)=537.0, 539.0(M+H).

實例67

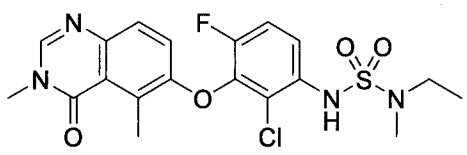


N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-磺醯胺

將6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(50 mg, 0.1412 mmol)及2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-磺醯氯(128.2 mg, 0.7059 mmol)於吡啶(0.700 mL)中之溶液在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並分配在DCM(25 mL)與10% $CuSO_4$水溶液(25 mL)之間。將有機相分離，以Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將反應混合物藉由矽膠層析法(己烷/乙酸乙酯0至100%)接著逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分

合併並分配在飽和$NaHCO_3$(15 mL)水溶液與DCM(30 mL)之間。將有機相分離，以Na_2SO_4乾燥、過濾、並在減壓下濃縮，以得到呈白色固體之N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-磺醯胺(18.4 mg, 26%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.99(s, 1H), 7.64-7.58(m, 1H), 7.53(d, 1H), 7.16(t, 1H), 7.03(d, 1H), 6.82(s, 1H), 4.27-4.22(m, 1H), 3.58(s, 3H), 3.38(s, 2H), 2.92-2.86(m, 1H), 1.98-1.89(m, 2H), 1.56-1.50(m, 2H)；MS(apci, *m/z*)=499.1(M+H).

實例68

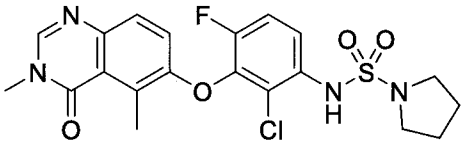


6-(2-氯-3-{[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基}-6-氟苯氧基)-3,5-二甲基-3,4 二氫喹唑啉-4-酮

向6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(160.0 mg, 0.48 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液中依序添加吡啶(0.19 mL, 2.39 mmol)、乙基(甲基)胺磺醯氯(378 mg, 2.39 mmol)及DMAP(5.8 mg, 0.048 mmol)，並將反應混合物在環境溫度下在氮氣下攪拌48小時。將反應混合物在減壓下濃縮、用水稀釋、並用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併的有機層用水(2 x 25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥、過濾及濃縮。將粗製產物藉由逆相管

柱層析法(30至95% ACN/水，與20 mM碳酸氫銨)純化，以提供呈灰白色固體之6-(2-氯-3-{[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基}-6-氟苯氧基)-3,5-二甲基-3,4 二氫喹唑啉-4-酮(23 mg, 10%)。^{1}H NMR(400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.18(s, 1H), 7.56(dd, 1H), 7.41(d, 1H), 7.28(t, 1H), 6.96(d, 1H), 3.54(s, 3H), 3.21(m, 2H), 2.97(s, 3H), 2.82(s, 3H), 1.09(t, 3H)；MS(*m/z*)=455.1, 457.1(M+H).

實例69

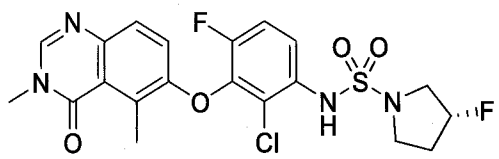


N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺

向6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(130.0 mg, 0.39 mmol)於DCM(5 mL)中之溶液中添加Et_3N(0.75 mL, 5.83 mmol)及吡咯啶-1-磺醯氯(790 mg, 4.67 mmol)，並將混合物在環境溫度下在氮氣下攪拌16小時。將反應混合物在減壓下濃縮、用水稀釋、並用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。將合併的有機層用水(2 x 25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌，以無水Na_2SO_4乾燥、過濾及濃縮。將粗製產物藉由逆相管柱層析法(30至95% ACN/水，與20 mM碳酸氫銨)純化，以提供呈白色固體之N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)吡咯

啶-1-磺醯胺(23.4 mg, 13%)。^{1}H NMR(400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.18(s, 1H), 7.60(dd, 1H), 7.41(d, 1H), 7.28(t, 1H), 6.96(d, 1H), 3.54(s, 3H), 3.30(m, 4H), 2.97(s, 3H), 1.85(m, 4H); MS(*m/z*)=467.3, 469.3(M+H).

實例70



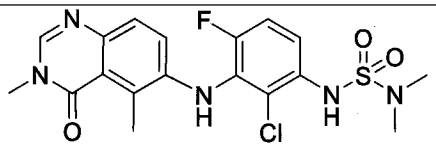
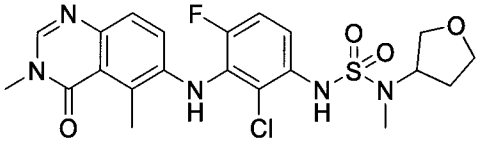
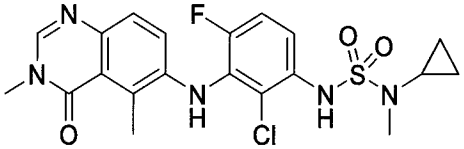
(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺

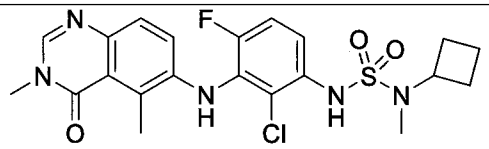
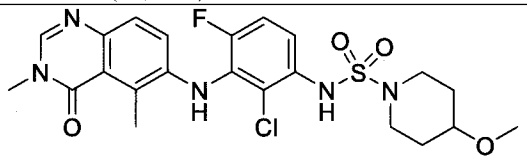
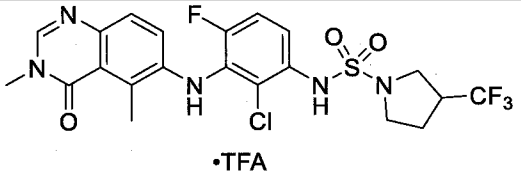
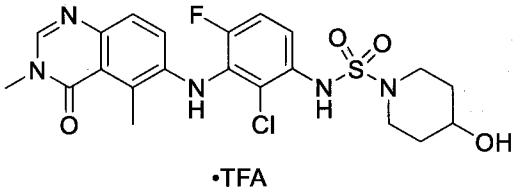
向6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(119 mg, 0.357 mmol)於吡啶(2 mL)中之溶液中添加(R)-3-氟吡咯啶-1-磺醯氯(147 mg, 0.784 mmol)，並將反應混合物在65℃下攪拌48小時。將反應混合物濃縮，並將粗製產物藉由逆相管柱層析法(5至95% MeCN/水，與0.1% TFA)純化，以給出呈白色固體之(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺(77 mg, 45%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.95(s, 1H), 7.59-7.56(m, 1H), 7.41(d, 1H), 7.16-7.12(t, 1H), 6.91-6.89(m, 2H), 5.29-5.14(m, 1H), 3.68-3.44(m, 7H), 3.00(s, 3H), 2.31-2.21(m, 1H), 2.13-1.94(m, 1H). MS(*m/z*)= 485.1, 487.1(M+H).

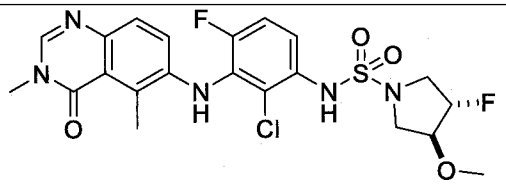
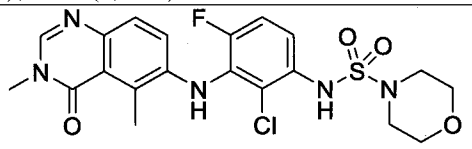
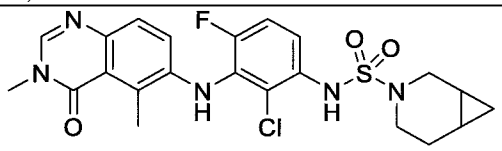
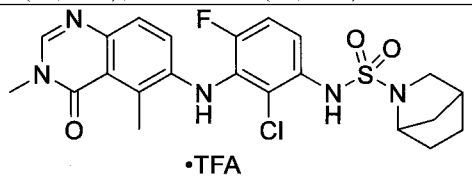
表1中之化合物係使用合成(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基

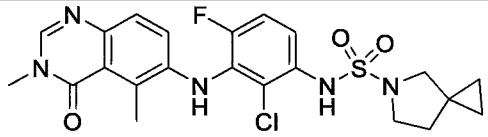
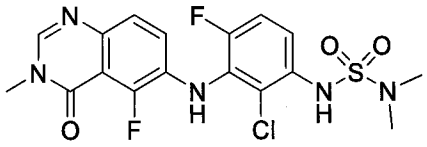
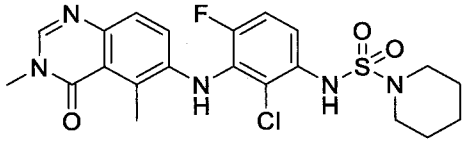
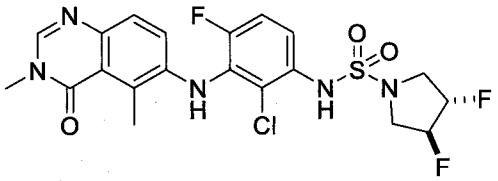
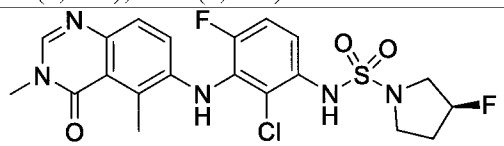
-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-5-氟苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺(實例1)所描述之類似程序採用下列修飾來製備：在步驟1，用適當的胺或胺鹽酸鹽置換(R)-3-甲氧基吡咯啶鹽酸鹽，並在步驟2中，用適當的喹唑啉-4(3H)-酮及/或來自步驟1之磺醯氯產物置換6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮及/或(R)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯氯。

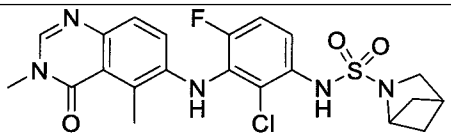
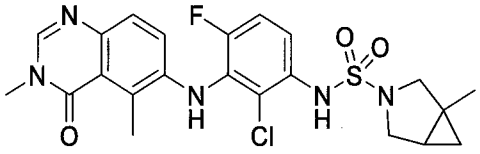
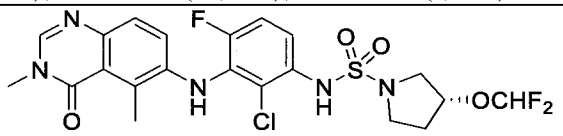
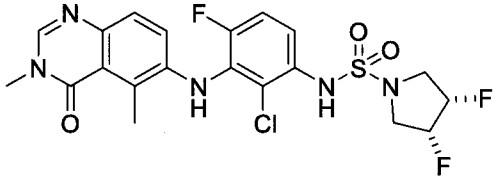
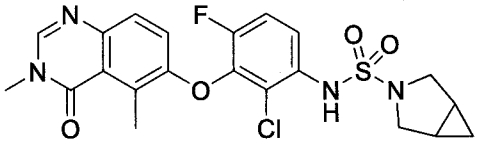
表1

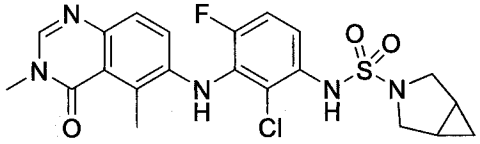
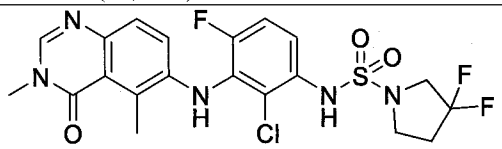
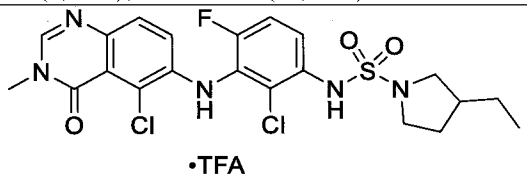
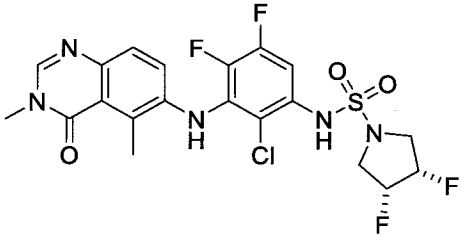
實例#	結構及 ^{1}H NMR 數據	化學名稱	MS(apci) m/z
71	 ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.92(s, 1H), 7.46-7.44(d, 1H), 7.40-7.36(m, 1H), 7.10-7.03(m, 2H), 6.65(s, 1H), 5.58(s, 1H), 3.54(s, 3H), 2.97(s, 3H), 2.87(s, 6H).	N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-5-氟苯基)-(N,N-二甲基)-磺醯胺	440.1(M+H)
72	 ^{1}H NMR(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 9.44(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.34-7.29(m, 4H), 6.84-6.81(d, 1H), 4.46-4.40(m, 1H), 3.87-3.81(m, 1H), 3.59-3.48(m, 3H), 3.43(s, 3H), 2.81(s, 3H), 2.72(s, 3H), 2.01-1.92(m, 1H), 1.82-1.74(m, 1H).	N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-5-氟苯基)-(N-甲基-N-四氫呋喃-3-基))-磺醯胺	496.1(M+H)
73	 ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.92(s, 1H), 7.46-7.39(m, 2H), 7.09-7.03(m, 2H), 6.79(s, 1H), 5.58(s, 1H), 3.55(s, 3H), 2.97(s, 3H), 2.92(s, 3H), 2.38-2.33(m, 1H), 0.74-0.73(d, 4H).	N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-(N-環丙基-N-甲基)-磺醯胺	466.1(M+H)

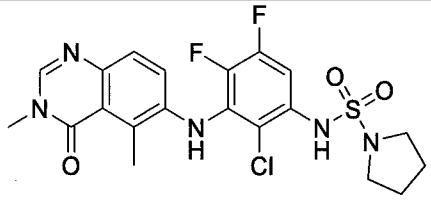
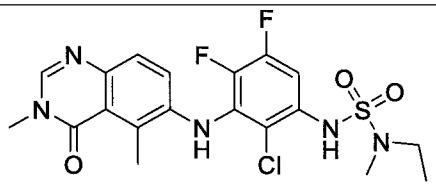
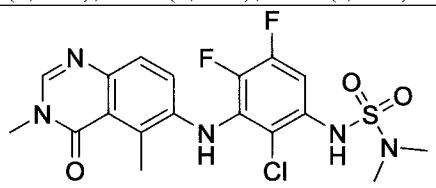
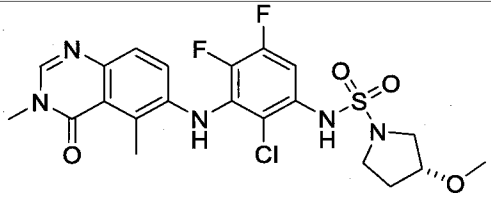
74	 ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.92(s, 1H), 7.45-7.43(d, 1H), 7.37-7.33(m, 1H), 7.10-7.01(m, 2H), 6.67(s, 1H), 5.57(s, 1H), 4.27-4.19(m, 1H), 3.54(s, 3H), 2.97(s, 3H), 2.83(s, 3H), 2.11-2.01(m, 2H), 1.97-1.89(m, 2H), 1.64-1.52(m, 2H).	N-(2- 氯 -3-((3,5- 二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-(N-環丁基-N-甲基)-磺醯胺	480.1(M+H)
75	 •TFA ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.68(s, 1H), 7.59(d, 1H), 7.46-7.43(m, 1H), 7.12(t, 1H), 7.07-7.04(m, 1H), 6.67(s, 1H), 5.66(s, 1H), 3.66(S, 3H), 3.49-3.43(m, 2H), 3.38-3.34(m, 1H), 3.33(s, 3H), 3.23-3.17(m, 2H), 2.97(s, 3H), 1.89-1.82(m, 2H), 1.68-1.60(m, 2H).	N-(2- 氯 -3-((3,5- 二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-4-甲氧基哌啶-1-磺醯胺 三氟乙酸鹽	510.2(M+H)
76	 •TFA ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.62(s, 1H), 7.58(d, 1H), 7.47-7.43(m, 1H), 7.13(t, 1H), 7.08-7.05(m, 1H), 6.74(s, 1H), 5.66(s, 1H), 3.68-3.63(m, 4H), 3.50-3.42(m, 3H), 3.01-2.93(m, 4H), 2.25-2.16(m, 1H), 2.13-2.04(m, 1H).	N-(2- 氯 -3-((3,5- 二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-磺醯胺 三氟乙酸鹽	534.1(M+H)
77	 •TFA ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.83(s, 1H), 7.69(d, 1H), 7.53-7.49(m, 1H), 7.14(t, 1H), 7.06-7.03(m, 1H), 6.67(s, 1H), 5.69(s, 1H), 3.93-3.89(m, 1H), 3.70(s, 3H), 3.52-3.46(m, 2H), 3.22-3.16(m, 2H), 2.96(s, 3H), 1.90-1.85(m, 2H), 1.63-1.55(m, 2H), 1.26(s, 1H).	N-(2- 氯 -3-((3,5- 二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-4-羥基哌啶-1-磺醯胺 三氟乙酸鹽	496.1(M+H)

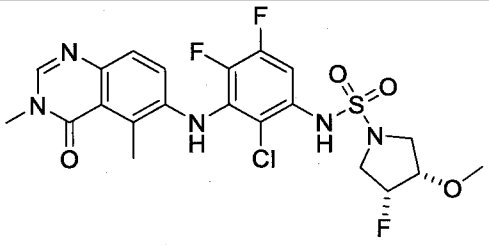
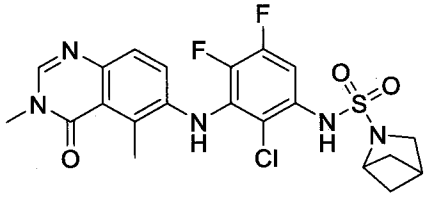
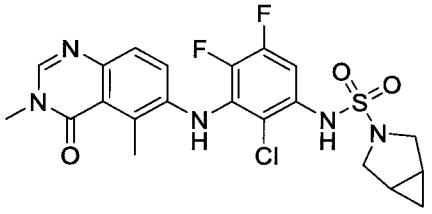
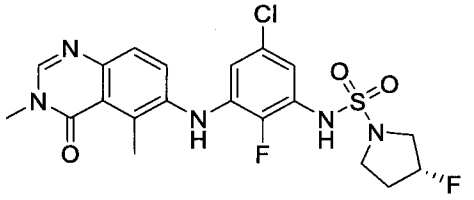
78	 ^{1}H NMR(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 9.51(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.34-7.26(m, 4H), 6.83-6.81(d, 1H), 5.25-5.12(m, 1H), 4.04-4.00(m, 1H), 3.56-3.43(m, 6H), 3.34-3.31(m, 1H), 3.29(s, 3H), 2.80(s, 3H).	(反)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟-4-甲氧基吡咯啶-磺醯胺	514.1(M+H)
79	 ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.76(s, 1H), 7.60(d, 1H), 7.49-7.46(m, 1H), 7.13(t, 1H), 7.09-7.06(m, 1H), 6.67(s, 1H), 5.69(s, 1H), 3.70(t, 4H), 3.68(s, 3H), 3.27(t, 4H), 2.97(s, 3H).	N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)味啉-4-磺醯胺	482.1(M+H)
80	 ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.99(s, 1H), 7.47-7.44(d, 1H), 7.38-7.34(m, 1H), 7.10-7.08(d, 1H), 7.05-7.02(m, 1H), 6.70(s, 1H), 5.59(s, 1H), 3.59-3.55(m, 4H), 3.47-3.43(m, 1H), 3.25-3.19(m, 1H), 2.97(s, 3H), 2.91-2.85(m, 1H), 2.02-1.94(m, 1H), 1.74-1.67(m, 1H), 1.05-0.97(m, 2H), 0.68-0.62(m, 1H), 0.13-0.09(m, 1H).	N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-(N-異丙基-N-甲基)-磺醯胺	492.1(M+H)
81	 •TFA ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.95(s, 1H), 7.62(d, 1H), 7.49-7.45(m, 1H), 7.13(t, 1H), 7.07-7.04(m, 1H), 6.75(s, 1H), 5.69(s, 1H), 4.20(s, 1H), 3.71(s, 3H), 3.29-3.25(m, 1H), 3.04(d, 1H), 2.96(s, 3H), 2.62(s, 1H), 1.79-1.55(m, 4H), 1.49-1.42(m, 2H).	N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-磺醯胺 三氟乙酸鹽	492.1(M+H)

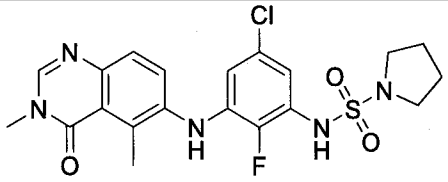
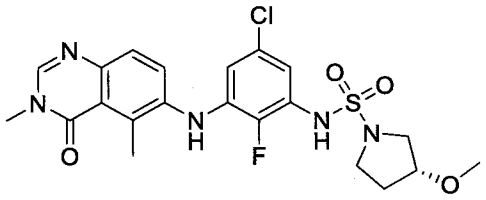
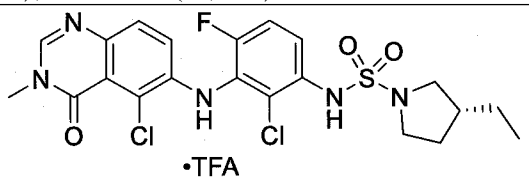
82	 •TFA ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.65(s, 1H), 7.58(d, 1H), 7.51-7.48(m, 1H), 7.12(t, 1H), 7.08-7.05(m, 1H), 6.73(s, 1H), 5.67(s, 1H), 3.66(s, 3H), 3.53(t, 2H), 3.25(s, 2H), 2.96(s, 3H), 1.81(t, 2H), 0.60-0.53(m, 4H).	N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5-磺醯胺 三氟乙酸鹽	492.1(M+H)
83	 ^{1}H NMR(400 MHz, $CD_3)_2SO$)δ 9.42(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.44-7.29(m, 3H), 7.01(t, 1H), 3.43(s, 3H), 2.73(s, 6H)	N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-(N,N-二甲基)-磺醯胺	444.1(M+H)
84	 ^{1}H NMR(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 9.36(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.36-7.27(m, 4H), 6.81-6.79(d, 1H), 3.43(s, 3H), 3.11-3.09(m, 4H), 2.81(s, 3H), 1.50-1.44(m, 6H).	N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)哌啶-1-磺醯胺	480.1(M+H)
85	 ^{1}H NMR(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 9.66(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.32-7.26(m, 4H), 6.83-6.80(d, 1H), 5.43-5.28(m, 2H), 3.67-3.54(m, 4H), 3.43(s, 3H), 2.80(s, 3H).	(反)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3,4-二氟吡咯啶-1-磺醯胺	502.1(M+H)
86	 •TFA ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.80(s, 1H), 7.59(d, 1H), 7.54-7.51(m, 1H), 7.13(t, 1H), 7.54-7.51(m, 1H), 6.76(s, 1H), 5.66(s, 1H), 5.31-5.16(m, 1H), 3.68-3.59(m, 5H), 3.54-3.44(m, 2H), 2.96(s, 3H), 2.32-2.23(m, 1H), 2.15-1.95(m, 1H).	(S)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺 三氟乙酸鹽	484.1(M+H)

87	 •TFA ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.83(s, 1H), 7.60(d, 1H), 7.54-7.51(m, 1H), 7.12(t, 1H), 7.07-7.04(m, 1H), 6.80(s, 1H), 5.68(s, 1H), 4.27-4.24(m, 1H), 3.69(s, 3H), 3.40(s, 2H), 2.96(s, 3H), 2.92-2.89(m, 1H), 1.96-1.93(m, 2H), 1.55-1.53(m, 2H).	N-(2- 氯 -3-((3,5- 二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-磺醯胺 三氟乙酸鹽	478.1(M+H)
88	 ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.93(s, 1H), 7.45-7.43(d, 1H), 7.35-7.31(m, 1H), 7.10-7.08(d, 1H), 7.05-7.02(m, 1H), 6.79(s, 1H), 5.59(s, 1H), 3.54(s, 3H), 3.47-3.41(m, 3H), 3.21-3.19(d, 1H), 2.97(s, 3H), 1.27-1.20(m, 4H), 0.52-0.49(m, 1H), 0.37-0.35(t, 1H).	N-(2- 氯 -3-((3,5- 二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-(N-異丙基-N-甲基)-磺醯胺	492.2(M+H)
89	 ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.92(s, 1H), 7.45-7.39(m, 2H), 7.10-7.02(m, 2H), 6.77(s, 1H), 6.34-5.97(t, 1H), 5.58(s, 1H), 4.83-4.82(m, 1H), 3.61-3.45(m, 7H), 2.97(s, 3H), 2.14-2.09(m, 2H).	N-(2- 氯 -3-((3,5- 二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-(N-異丙基-N-甲基)-磺醯胺	532.1(M+H)
90	 ^{1}H NMR(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 9.65(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.33-7.27(m, 4H), 6.84-6.82(d, 1H), 5.39-5.21(m, 2H), 3.68-3.59(m, 2H), 3.46-3.37(m, 5H), 2.81(s, 3H).	(順)-N-(2- 氯 -3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3,4-二氟吡咯啶-1-磺醯胺	502.1(M+H)
91	 ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.95(s, 1H), 7.51-7.47(m, 1H), 7.45-7.42(d, 1H), 7.17-7.12(t, 1H), 6.92-6.90(d, 1H), 6.78(s, 1H), 3.56(s, 3H), 3.49-3.47(d, 2H), 3.40-3.38(m, 2H), 3.02(s, 3H), 1.54-1.50(m, 2H), 0.66-0.60(m, 1H), 0.21-0.18(m, 1H).	N-(2- 氯 -3-((3,5- 二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-(N-異丙基-N-甲基)-磺醯胺	479.1(M+H)

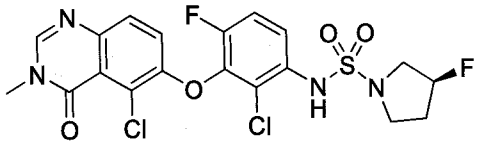
92	 ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.72(s, 1H), 7.59(d, 1H), 7.43-7.40(m, 1H), 7.12(t, 1H), 7.08-7.05(m, 1H), 6.74(s, 1H), 5.67(s, 1H), 3.67(s, 3H), 3.49(d, 2H), 3.41(d, 2H), 2.96(s, 3H), 1.54-1.52(m, 2H), 0.66-0.61(m, 1H), 0.22-0.18(m, 1H).	N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯胺	478.1(M+H)
93	 ^{1}H NMR(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 9.76(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.36-7.28(m, 4H), 6.84-6.82(d, 1H), 3.65-3.59(t, 2H), 3.46-3.43(m, 5H), 2.81(s, 3H), 2.48-2.38(m, 2H).	N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3,4-二氟吡咯啶-1-磺醯胺	502.1(M+H)
94	 •TFA ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.68(s, 1H), 7.64-7.57(m, 2H), 7.18(t, 1H), 7.01-6.98(m, 1H), 6.97(s, 1H), 6.56(s, 1H), 3.70(s, 3H), 3.55-3.44(m, 2H), 3.35-3.28(m, 1H), 2.93(t, 1H), 2.12-2.01(m, 2H), 1.58-1.48(m, 1H), 1.40-1.33(m, 2H), 0.90(t, 3H).	N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-乙基吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽	514.1(M+H)
95	 ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.95(s, 1H), 7.49(d, 1H), 7.29-7.21(m, 1H), 7.18-7.14(m, 1H), 6.80(s, 1H), 5.67(s, 1H), 5.21-5.01(m, 2H), 3.84-3.58(m, 4H), 3.55(s, 3H), 2.96(s, 3H).	(順)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4,5-二氟苯基)-3,4-二氟吡咯啶-1-磺醯胺	520.1(M+H)

96	 ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.07(s, 1H), 7.50(d, 1H), 7.31-7.27(m, 1H), 7.17-7.12(m, 1H), 6.79(s, 1H), 5.67(s, 1H), 3.57(s, 3H), 3.40-3.35(m, 4H), 2.96(s, 3H), 1.95-1.90(m, 4H).	N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4,5-二氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺	484.1(M+H)
97	 ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.95(s, 1H), 7.48(d, 1H), 7.23-7.12(m, 2H), 6.74(s, 1H), 5.66(s, 1H), 3.55(s, 3H), 3.35-3.27(m, 2H), 2.96(s, 3H), 2.88(s, 3H), 1.17(t, 3H).	N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4,5-二氟苯基)-(N-乙基-N-甲基)-磺醯胺	472.1(M+H)
98	 ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.95(s, 1H), 7.48(d, 1H), 7.25-7.21(m, 1H), 7.18-7.13(m, 1H), 6.71(s, 1H), 5.66(s, 1H), 3.55(s, 3H), 2.96(s, 3H), 2.90(s, 6H).	N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4,5-二氟苯基)-(N,N-二甲基)-磺醯胺	458.1(M+H)
99	 ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.95(s, 1H), 7.48(d, 1H), 7.33-7.27(m, 1H), 7.19-7.12(m, 1H), 6.94(s, 1H), 5.65(s, 1H), 4.01-3.95(m, 1H), 3.55(s, 3H), 3.54-3.42(m, 4H), 3.29(s, 3H), 2.96(s, 3H), 2.16-1.93(m, 2H).	(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-5-氟苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺	514.1(M+H)

100	 ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.97(s, 1H), 7.48(d, 1H), 7.29(d, 1H), 7.18-7.13(m, 1H), 6.81(s, 1H), 5.66(s, 1H), 5.22-5.04(m, 1H), 3.83-3.75(m, 1H), 3.70(d, 1H), 3.65-3.60(m, 1H), 3.56(s, 3H), 3.48(d, 1H), 3.46(s, 3H), 3.33(t, 1H), 2.96(s, 3H).	順-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4,5-二氟苯基)-3-氟-4-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺	532.1(M+H)
101	 ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.95(s, 1H), 7.48(d, 1H), 7.35-7.29(m, 1H), 7.16-7.12(m, 1H), 6.84(s, 1H), 5.64(s, 1H), 4.30-4.23(m, 1H), 3.55(s, 3H), 3.41(s, 2H), 2.96(s, 3H), 2.93-2.88(m, 1H), 1.96(d, 2H), 1.56-1.54(m, 2H).	N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4,5-二氟苯基)-2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-磺醯胺	496.2(M+H)
102	 ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.95(s, 1H), 7.48(d, 1H), 7.24-7.18(m, 1H), 7.17-7.13(m, 1H), 6.79(s, 1H), 5.66(s, 1H), 3.55(s, 3H), 3.51(d, 2H), 3.42(d, 2H), 2.96(s, 3H), 1.57-1.54(m, 2H), 0.71-0.61(m, 1H), 0.29-0.22(m, 1H).	N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4,5-二氟苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯胺	496.1(M+H)
103	 ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.05(s, 1H), 7.59(s, 2H), 7.05-7.01(m, 1H), 6.61(s, 1H), 6.44-6.39(m, 1H), 5.67(s, 1H), 5.33-5.17(m, 1H), 3.71-3.50(m, 7H), 2.83(s, 3H), 2.38-2.23(m, 1H), 2.17-1.97(m, 1H).	(R)-N-(5-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺	484.1(M+H)

104	 ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.01(s, 1H), 7.59(d, 2H), 7.03-6.98(m, 1H), 6.60(d, 1H), 6.42-6.36(m, 1H), 5.66(s, 1H), 3.56(s, 3H), 3.40(t, 4H), 2.84(s, 3H), 1.98-1.88(m, 4H).	N-(5-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺	466.1(M+H)
105	 ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.01(s, 1H), 7.59(d, 2H), 7.08-7.03(m, 1H), 6.84(d, 1H), 6.43-6.37(m, 1H), 5.65(s, 1H), 4.01-3.96(m, 1H), 3.63-3.43(m, 7H), 3.31(s, 3H), 2.84(s, 3H), 2.18-1.94(m, 2H).	(R)-N-(5-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2-氟苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺	496.2(M+H)
106	 ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.39(s, 1H), 7.60-7.56(m, 2H), 7.17(t, 1H), 6.99-6.96(m, 1H), 6.76(s, 1H), 6.52(s, 1H), 3.65(s, 3H), 3.55-3.51(m, 1H), 3.49-3.44(m, 1H), 3.34-3.28(m, 1H), 2.92(t, 1H), 2.12-2.01(m, 2H), 1.54-1.49(m, 1H), 1.40-1.33(m, 2H), 0.90(t, 3H).	(R)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-乙氧基吡咯啶-1-磺醯胺 三氟乙酸鹽	514.2(M+H)

實例 107

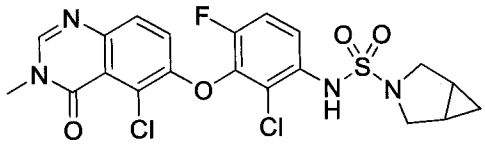


(S)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺

將 6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-

4(3H)-酮(51 mg, 0.144 mmol)及(S)-3-氟吡咯啶-1-磺醯氯(135 mg, 0.720 mmol)於吡啶(0.50 mL)中之溶液在70℃下加熱18小時。將反應混合物分配在DCM(25 mL)與10% $CuSO_4$水溶液(25 mL)之間，並將有機相分離、以 Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮。將反應混合物藉由矽膠層析法(0至100%己烷/乙酸乙酯)接著逆相層析法(5至95% MeCN/水，與0.1% TFA)純化。將含有所欲產物之餾分合併並分配在飽和 $NaHCO_3$ 水溶液與DCM(30 mL)之間。將有機相分離，以 Na_2SO_4乾燥、過濾及濃縮，以得到(S)-N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺(23.5 mg，產率32.3%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.00(s, 1H), 7.64-7.59(m, 1H), 7.52(d, 1H), 7.16(t, 1H), 7.03(d, 1H), 6.79(s, 1H), 5.30-5.14(m, 1H), 3.70-3.56(m, 5H), 3.53-3.43(m, 2H), 2.33-2.21(m, 1H), 2.15-1.93(m, 1H)；MS(apci, *m/z*)=505.0, 507.0(M+H).

實例108

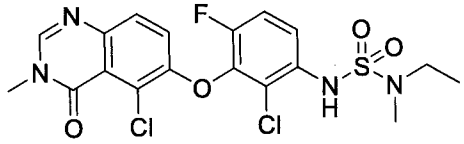


N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯胺

將6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(30 mg, 0.085 mmol)及3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-

磺醯氯(46 mg, 0.25 mmol)於吡啶(565 μL, 0.085 mmol)中之溶液在密封小瓶中加熱至70℃達16小時。將反應混合物冷卻至環境溫度、濃縮，並藉由逆相層析法(5至95% MeCN/水，0.1% TFA)純化。將產物分配在二氯甲烷與飽和$NaHCO_3$之間。將有機層用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出不純的產物。將不純的產物藉由矽膠層析法(5至95% EtOAc/DCM)純化，並將產物分配在二氯甲烷與飽和$NaHCO_3$之間。將有機層用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯胺(13 mg，產率31%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 9.0(s, 1H), 7.55-7.51(m, 2H), 7.18-7.14(t, 1H), 7.03(d, 1H), 6.80(s, 1H), 3.57(s, 3H), 3.49-3.46(m, 2H), 3.40-3.36(m, 2H), 1.54-1.50(m, 2H), 0.66-0.60(m, 1H), 0.22-0.18(m, 1H)；MS(apci, *m/z*)=499.1, 501.1(M+H).

實例109

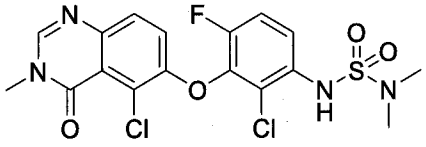


N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-(N-乙基-N-甲基)-磺醯胺

將6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-

4(3H)-酮(50 mg, 0.141 mmol)及(*N*-乙基-*N*-甲基)磺醯氯(86.9 μL, 0.706 mmol)於吡啶(0.5 mL)中之溶液在70℃下加熱8小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並分配在DCM(25 mL)與10% $CuSO_4$水溶液(25 mL)之間。將有機相分離，以Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將反應混合物藉由矽膠層析法(0至100%己烷/EtOAc)接著HPLC逆相層析法(5至95% MeCN/水，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分分配在飽和$NaHCO_3$水溶液與DCM(20 mL)之間。將有機相分離並以Na_2SO_4乾燥、過濾及濃縮，以得到呈白色固體之N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-(N-乙基-N-甲基)-磺醯胺(32.3 mg，產率48.1%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.00(s, 1H), 7.56-7.49(m, 2 H), 7.16(t, 1H), 7.03(d, 1H), 6.72(s, 1H), 3.58(s, 3H), 3.26(m, 2H), 2.85(s, 3H), 1.13(t, 3H)；MS(apci, *m/z*)=475.1, 477.1(M+H).

實例110

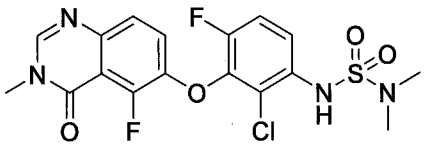


N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-(N,N-二甲基)-磺醯胺

將6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(50 mg, 0.1412 mmol)及二甲基磺醯氯(75.30 μl,

0.7059 mmol)於吡啶(0.5 mL)中之溶液在70℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並分配在DCM(25 mL)與10% $CuSO_4$水溶液(25 mL)之間。將有機相分離，以Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將反應混合物藉由矽膠層析法(0至100% EtOAc/己烷)接著HPLC逆相層析法(5至95% ACN/水，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分分配在飽和$NaHCO_3$水溶液與DCM(20 mL)之間，並將有機相分離且以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以得到呈白色固體之N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-(N,N-二甲基)-磺醯胺(28.84 mg, 44.28%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.00(s, 1H), 7.60-7.51(m, 2H), 7.16(t, 1H), 7.04(d, 1H), 6.68(s, 1H), 3.58(s, 3H), 2.87(s, 6H)；MS(apci, *m/z*)=461.1, 463.1(M+H).

實例111

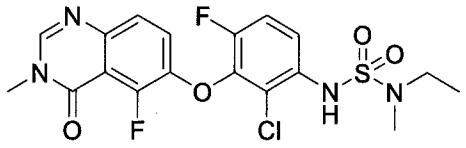


N-(2-氯-4-氟-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-(N,N-二甲基)-磺醯胺

將6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(30 mg, 0.08 mmol)及(*N*,*N*-二甲基)磺醯氯(47.7 µL, 0.44 mmol)於吡啶(0.88 mL)中之溶液在密封小瓶中在60℃下加熱3天。將反應混合物冷卻至環境溫度，用

EtOAc稀釋、並用10%檸檬酸(3 x 50 mL)及鹽水(1 x 25 mL)洗滌，然後以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(30至100% EtOAc/DCM)純化，以給出呈白色固體之N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-(N,N-二甲基)-磺醯胺(21.3 mg, 54%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.97(s, 1H), 7.56-7.51(m, 1H), 7.48-7.43(m, 1H), 7.29-7.22(m, 1H), 7.17-7.08(t, 1H), 6.67(s, 1H), 3.57(s, 3H), 2.86(s, 6H)；MS (apci, *m/z*)=445.0, 447.1(M+H).

實例112

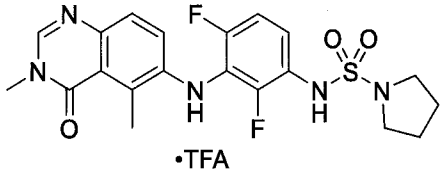


N-(2-氯-4-氟-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-(N-乙基-N-甲基)-磺醯胺

將6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯氧基)-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(30 mg, 0.08 mmol)及(*N*-乙基-*N*-甲基)磺醯氯(70 mg, 0.44 mmol)於吡啶(0.88 mL)中之溶液在密封小瓶中在60℃下加熱3天。將反應混合物冷卻至環境溫度，用EtOAc稀釋、並用10%檸檬酸(3 x 50 mL)及鹽水(1 x 25 mL)洗滌、以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(30至100% EtOAc/DCM)接著逆相層析法(5至95% MeCN/H_2O，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併

並分配在4：1 DCM：IPA與飽和$NaHCO_3$(1x)水溶液之間。將有機層分離，以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出呈白色固體之N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-(N-乙基-N-甲基)-磺醯胺(7.1mg, 17%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.97(s, 1H), 7.53-7.48(m, 1H), 7.47-4.42(d, 1H), 7.25-7.20(m, 1H), 7.16-7.08(t, 1H), 6.70(s, 1H), 3.57(s, 3H), 3.31-3.22(m, 2H), 2.85(s, 3H), 1.15-1.10(t, 3H)；MS(apci, *m/z*)=459.0, 461.0(M+H).

實例113

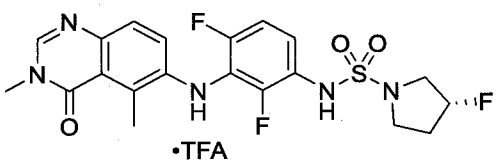


N-(3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2,4-二氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

將6-((3-胺基-2,6-二氟苯基)胺基)-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(22 mg, 0.06955 mmol)、吡咯啶-1-磺醯氯(19.93 μL, 0.1739 mmol)、及吡啶(347.8 μL, 0.06955 mmol)添加至3 mL小瓶中，並將反應密封及加熱至70℃達16小時。將反應冷卻至環境溫度並分配在DCM與飽和$CuSO_4$水溶液之間。將有機層濃縮，並將所得殘餘物藉由逆相HPLC(5至95% MeCN/H_2O，0.1% TFA)純化。將所欲餾分凍乾，以提供N-(3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺

基)-2,4-二氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(23 mg，產率74%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.56(s, 1H), 7.58(d, 1H), 7.36-7.30(m, 1H), 7.16-7.13(m, 1H), 7.02-6.97(m, 1H), 6.43(s, 1H), 5.48(s, 1H), 3.64(s, 3H), 3.37-3.30(m, 4H), 2.95(s, 3H), 1.93-1.88(m, 4H). MS(apci, m/z)=450.1(M+H).

實例114

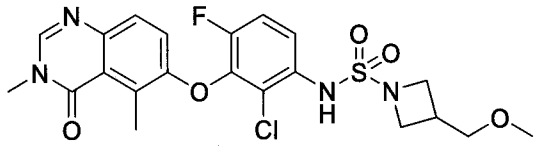


(R)-N-(3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2,4-二氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

將6-((3-胺基-2,6-二氟苯基)胺基)-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(8.0 mg, 0.0253 mmol)、(*R*)-3-氟吡咯啶-1-磺醯氯(11.9 mg, 0.0632 mmol)、及吡啶(126 µl, 0.0253 mmol)添加至3 mL小瓶中，並將反應密封及加熱至70℃達16小時。將反應冷卻至環境溫度並分配在DCM與飽和$CuSO_4$水溶液之間。將有機層濃縮，並將粗製材料藉由逆相HPLC(5至95% MeCN/H_2O，0.1% TFA)純化。將所欲餾分凍乾，以提供(R)-N-(3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2,4-二氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(4 mg，產率32%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.66(s, 1H), 7.59(d, 1H), 7.40-7.35(m, 1H), 7.18-7.15(m, 1H), 7.02-6.97(m, 1H), 6.44(s, 1H), 5.48(s, 1H), 5.31-5.17(m, 1H),

3.66(s, 3H), 3.49-3.10(m, 2H), 2.94(s, 3H), 2.32-2.22(m, 2H), 2.16-1.98(m, 2H). MS(apci, m/z)=468.1(M+H).

實例115

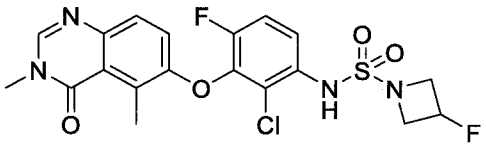


N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-(甲氧基甲基)吖咀-1-磺醯胺

將(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯(30 mg, 0.07 mmol)溶解於THF(0.7 mL)中，冷卻至 0℃，並用氫化鈉(5.5 mg, 0.14 mmol)處理。將反應攪拌10分鐘，然後用3-(甲氧基甲基)吖咀-1-磺醯氯(28 mg, 0.14 mmol)處理，然後加熱至50℃達12小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並將其倒入20 mL冰水中，並將水層用DCM(3 x 25 mL)萃取，以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將所得殘餘物溶解於1：1 DCM：TFA(5 mL)中並在環境溫度下攪拌30分鐘。將反應混合物濃縮，用DCM稀釋、用飽和$NaHCO_3$(3 x 50 mL)及鹽水(1 x 25 mL)洗滌、以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將殘餘物藉由逆相層析法(5至95%水/ACN，與0.1% TFA)純化，並且將所欲餾分合併並分配在4：1 DCM：IPA與飽和$NaHCO_3$水溶液(1x)之間。將有機層分離，以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出呈白色固體之N-(2-

氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(甲氧基甲基)吖咀-1-磺醯胺(17 mg, 49%)。^{1}H NMR(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 9.72(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.55-7.43(m, 3H), 6.98-6.94(d, 1H), 3.90-3.83(t, 2H), 3.61-3.55(m, 2H), 3.46(s, 3H), 3.43-3.40(d, 2H), 3.23(s, 3H), 2.91(s, 3H), 2.81-2.70(m, 1H) ; MS(apci, *m/z*)=497.1, 499.1(M+H).

實例116

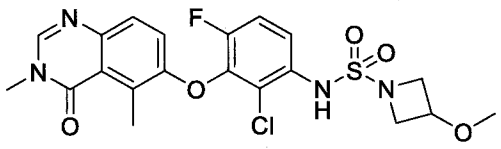


N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-氟吖咀-1-磺醯胺

將(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯(30 mg, 0.07 mmol)溶解於THF(0.7 mL)中，冷卻至 0℃，並用氫化鈉(5.5 mg, 0.14 mmol)處理。將反應攪拌10分鐘，然後用3-氟吖咀-1-磺醯氯(24 mg, 0.14 mmol)處理並加熱至50℃達12小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並將其倒入20 mL冰水中。將水層用4：1 DCM/IPA(3x 25 mL)萃取，以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將所得殘餘物溶解於1：1 DCM：TFA(5 mL)中並在環境溫度下攪拌30分鐘。將反應濃縮，用DCM稀釋、用飽和$NaHCO_3$(3 x 50 mL)及鹽水(1 x 25 mL)

洗滌、以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將殘餘物藉由逆相層析法(5至95%水/ACN，與0.1% TFA)純化，並且將所欲餾分合併並分配在4：1 DCM：IPA與飽和$NaHCO_3$水溶液之間。將有機層分離，以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出呈白色固體之N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-氟吖咀-1-磺醯胺(13 mg, 40%)。^{1}H NMR(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 9.96(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.52-7.42(m, 3H), 6.99-6.94(d, 1H), 5.46-5.24(m, 1H), 4.20-4.08(m, 2H), 4.01-3.89(m, 2H), 3.46(s, 3H), 2.91(s, 3H)；MS(apci, *m/z*)=471.0, 473.0(M+H).

實例117

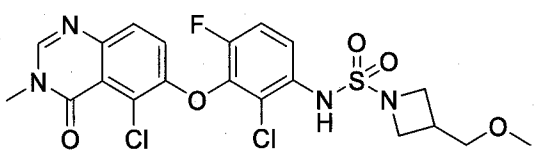


N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-甲氧基吖咀-1-磺醯胺

將(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯(30 mg, 0.07 mmol)溶解於THF(0.7 mL)中，冷卻至 0℃，並用氫化鈉(5.5 mg, 0.14 mmol)處理。將反應混合物攪拌10分鐘，並用3-甲氧基吖咀-1-磺醯氯(26 mg, 0.14 mmol)處理並加熱至50℃達24小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並將其倒入20 mL冰水中。將水層用DCM(2x 25 mL)萃取，以無水Na_2SO_4乾

燥、過濾、及濃縮。將所得殘餘物溶解於1：1 DCM：TFA(5 mL)中並在環境溫度下攪拌30分鐘。將反應濃縮，用DCM稀釋、用飽和$NaHCO_3$(3 x 50 mL)及鹽水(1 x 25 mL)洗滌、以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將殘餘物藉由逆相層析法(5至95%水/ACN，與0.1% TFA)純化，並且將所欲餾分合併並分配在4：1 DCM：IPA與飽和$NaHCO_3$水溶液(1x)之間。將有機層分離，以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出呈米白色固體之N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-甲氧基吖咀-1-磺醯胺(13 mg, 39%)。^1H NMR(400 MHz, $(CD_3)_2SO$)δ 9.82(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.54-7.41(m, 3H), 7.00-6.94(d, 1H), 4.18-4.10(m, 1H), 4.00-3.95(m, 2H), 3.73-3.67(m, 2H), 3.46(s, 3H), 3.18(s, 3H), 2.91(s, 3H)；MS(apci, *m/z*)=483.1, 485.1(M+H).

實例118

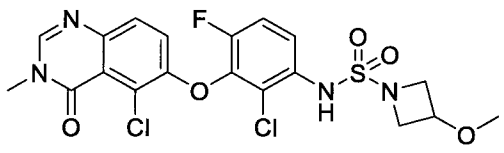


N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-(甲氧基甲基)吖咀-1-磺醯胺

將(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯(25 mg, 0.055 mmol)及氫化鈉(4.4 mg, 0.11 mmol)於THF(0.5 mL)中之溶液在0℃

下攪拌10分鐘。添加3-(甲氧基甲基)吖啶-1-磺醯氯(22 mg, 0.11 mmol)，並將反應混合物溫熱至環境溫度並在50℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並分配在水(25 mL)與4：1 DCM：IPA(25 mL)之間。將有機相以Na_2SO_4乾燥、過濾、並在減壓下濃縮。將反應混合物稀釋於DCM(5 mL)中並添加TFA(5 mL)。將反應混合物在環境溫度下攪拌30分鐘，然後濃縮，並藉由HPLC逆相層析法(5至95%乙腈：H_2O，與0.1% TFA)純化。將含有所欲產物之餾分合併並分配在飽和$NaHCO_3$水溶液與DCM(25 mL)之間。將有機相分離，以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以得到呈白色固體之N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-(甲氧基甲基)吖啶-1-磺醯胺(7.7 mg，產率27%)。^{1}H NMR(400 MHz, CDC13)δ 8.00(s, 1H), 7.61-7.52(m, 2H), 7.17(t, 1H), 7.05(d, 1H), 6.67(s, 1H), 4.01(t, 2H), 3.82-3.77(m, 2H), 3.58(s, 3H), 3.47(d, 2H), 3.35(s, 3H), 2.88-2.76(m, 1H)；MS(apci, *m/z*)=517.1, 519.1(M+H).

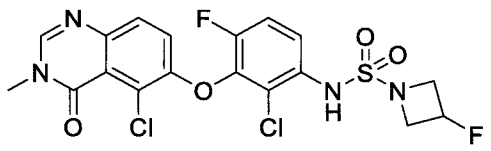
實例119



N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-甲氧基吖啶-1-磺醯胺

將(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯(0.674 ml, 0.0674 mmol)於THF(0.7 mL)中之溶液及氫化鈉(5.39 mg, 0.135 mmol)在0℃下攪拌10分鐘。添加3-甲氧基吖咀-1-磺醯氯(25.0 mg, 0.135 mmol)，並將反應混合物溫熱至環境溫度，然後加熱至50℃達18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並分配在水(25 mL)與4：1 DCM：IPA(25 mL)之間。將有機相分離並以Na_2SO_4乾燥、過濾及濃縮，以得到粗製混合物，將其置於DCM(5 mL)及三氟乙酸(5 mL)中並在環境溫度下攪拌30分鐘。將反應混合物濃縮，並藉由HPLC逆相層析法(5至95%乙腈：H_2O，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分分配在飽和NaHCO3水溶液與DCM(25 mL)之間，並將有機相以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以得到N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-甲氧基吖咀-1-磺醯胺(8.3 mg，產率24.5%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.17(s, 1H), 7.61-7.54(m, 2H), 7.18(t, 1H), 7.07(d, 1H), 6.67(s, 1H), 4.19-4.04(m, 3H), 3.93-3.87(m, 2H), 3.61(s, 3H), 3.27(s, 3H)；MS(apci, *m/z*)=503.1, 505.1(M+H).

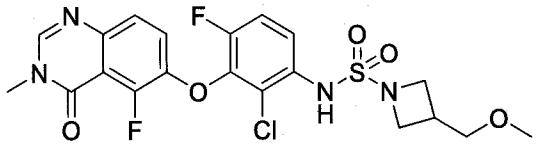
實例120



N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-氟吖啶-1-磺醯胺

將(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)胺甲酸三級丁酯(0.605 ml, 0.0605 mmol)於THF(0.6 mL)中之溶液及氫化鈉(4.84 mg, 0.121 mmol)在0℃下攪拌10分鐘，然後添加3-氟吖啶-1-磺醯氯(21.0 mg, 0.121 mmol)，並使反應混合物溫熱至環境溫度，然後加熱至50℃達18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並分配在水(25 mL)與4：1 DCM：IPA(25 mL)之間。將有機相分離並以Na_2SO_4乾燥、過濾並在減壓下濃縮，並將反應混合物置於DCM(5 mL)及TFA(5 mL)中並在環境溫度下攪拌30分鐘。將反應混合物濃縮，並藉由HPLC逆相層析法(5至95%乙腈：H_2O，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併並分配在飽和NaHCO3水溶液與DCM(25 mL)之間，並將有機相分離且以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以得到N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)-4-氟苯基)-3-氟吖啶-1-磺醯胺(7.8 mg，產率26.2%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.00(s, 1H), 7.59-7.51(m, 2H), 7.18(t, 1H), 7.05(d, 1H), 6.68(s, 1H), 5.35-5.14(m, 1H), 4.26-4.08(m, 4H), 3.59(s, 3H)；MS(apci, *m/z*)=491.0, 493.0(M+H).

實例121

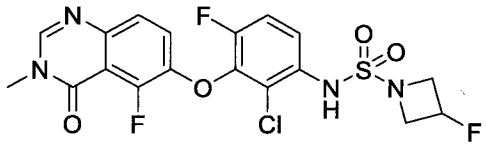


N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-3-(甲氧基甲基)吖咀-1-磺醯胺

將(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)胺甲酸三級丁酯(25 mg, 0.06 mmol)溶解於THF(0.6 mL)中，冷卻至0℃並用氫化鈉(4.6 mg, 0.11 mmol)處理。將反應攪拌10分鐘並用3-(甲氧基甲基)吖咀-1-磺醯氯(23 mg, 0.11 mmol)處理並加熱至50℃達12小時。將反應冷卻至環境溫度並將其倒入20 mL冰水中。將水層用4：1 DCM/IPA(3x 25 mL)萃取，以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將所得殘餘物溶解於1：1 DCM：TFA(5 mL)中並在環境溫度下攪拌30分鐘。將反應混合物濃縮，用DCM稀釋、用飽和$NaHCO_3$(3 x 50 mL)及鹽水(1 x 25 mL)洗滌、以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(0至100% DCM/EtOAc)接著逆相層析法(5至95%水/乙腈，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併並分配在4：1 DCM：IPA與飽和$NaHCO_3$(1x)水溶液之間，並將有機層分離、以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出呈米白色固體之N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-3-(甲氧基甲基)吖咀-1-磺醯胺(10 mg, 35%)。^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.02(s, 1H), 7.58-7.54(m, 1H), 7.47-7.43(m, 1H), 7.29-7.22(m, 1H),

7.17-7.11(t, 1H), 6.67(s, 1H), 4.04-3.97(t, 2H), 3.82-3.76(m, 2H), 3.58(s, 3H), 3.49-3.45(d, 2H), 3.35(s, 3H), 2.88-2.77(m, 1H)；MS(apci, *m/z*)=501.0, 503.1(M+H).

實例122

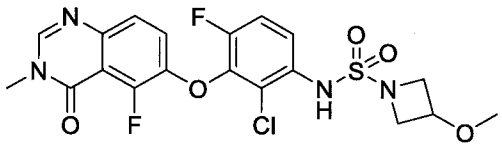


N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-3-氟吖咀-1-磺醯胺

將(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)胺甲酸三級丁酯(30 mg, 0.07 mmol)溶解於THF(0.6 mL)中，冷卻至0℃並用氫化鈉(5.5 mg, 0.14 mmol)處理。將反應攪拌10分鐘，然後用3-氟吖咀-1-磺醯氯(24 mg, 0.14 mmol)處理。將反應混合物加熱至50℃達12小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並倒入20 mL冰水中，並將水層用DCM(3 x 25 mL)萃取，以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、並濃縮。將所得殘餘物溶解於1：1 DCM：TFA(5 mL)中並在環境溫度下攪拌30分鐘。將反應濃縮，用DCM稀釋、用飽和$NaHCO_3$(3 x 50 mL)及鹽水(1 x 25 mL)洗滌、以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(0至100% DCM/EtOAc)接著逆相層析法(5至95%水/乙腈，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併並分配在4：1 DCM：IPA與飽和$NaHCO_3$(1x)水溶液之間，並將

有機層分離、以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出呈白色固體之N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-3-氟吖咀-1-磺醯胺(14 mg, 43%)。^{1}H NMR(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 9.99(s, 1H), 8.33(s, 1H), 7.55-7.43(m, 3H), 7.36-7.29(t, 1H), 5.45-5.25(d, 1H), 4.20-4.08(m, 2H), 3.99-3.88(m, 2H), 3.46(s, 3H)；MS(apci, *m/z*)=475.1, 477.1(M+H).

實例123

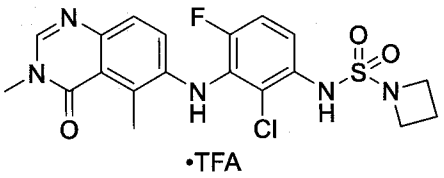


N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-3-甲氧基吖咀-1-磺醯胺

將(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)胺甲酸三級丁酯(30 mg, 0.07 mmol)溶解於THF(0.6 mL)中，冷卻至0℃並用氫化鈉(5.5 mg, 0.14 mmol)處理。將反應攪拌10分鐘，然後用3-甲氧基吖咀-1-磺醯氯(25 mg, 0.14 mmol)處理並加熱至50℃達12小時。將反應冷卻至環境溫度並將其倒入20 mL冰水中。將水層用DCM(3x 25 mL)萃取，以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將所得殘餘物溶解於1：1 DCM：TFA(5 mL)中並在環境溫度下攪拌30分鐘。將反應濃縮，用DCM稀釋、用飽和$NaHCO_3$(3 x 50 mL)及鹽水(1 x 25 mL)洗滌、以無水Na_2SO_4

乾燥、過濾、及濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(0至100% DCM/EtOAc)接著逆相層析法(5至95%水/乙腈，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併並分配在4：1 DCM：IPA與飽和$NaHCO_3$(1x)水溶液之間。將有機層分離，以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出呈白色固體之N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基)苯基)-3-甲氧基吖咀-1-磺醯胺(14 mg, 42%)。^{1}H NMR(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 9.85(s, 1H), 8.33(s, 1H), 7.55-7.43(m, 3H), 7.35-7.28(t, 1H), 4.18-4.10(m, 1H), 4.00-3.93(m, 2H), 3.73-3.66(m, 2H), 3.46(s, 3H), 3.17(s, 3H)；MS(apci, *m/z*)=487.1, 489.1(M+H).

實例124



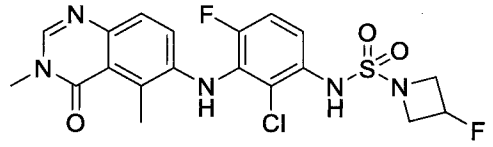
N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

步驟1：(吖咀-1-基磺醯基)(2-氯-4-氟-3-碘苯基)胺甲酸三級丁酯。在0℃下向(2-氯-4-氟-3-碘苯基)胺甲酸三級丁酯(75 mg, 0.20 mmol)於四氫呋喃(2.0 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60%於礦物油中，12 mg，0.30 mmol)，並攪拌10分鐘。添加吖咀-1-磺醯氯(63 mg, 0.40 mmol)並將溶液

加熱至50℃達4小時，此時反應停止。將溶液分配在二氯甲烷與飽和$NaHCO_3$之間，並將有機層用鹽水洗滌、以Na_2SO_4乾燥、過濾、濃縮，並藉由矽膠層析法(5至95% DCM/己烷然後用80% EtOAc/己烷沖洗)純化，以給出(吖咀-1-基磺醯基)(2-氯-4-氟-3-碘苯基)胺甲酸三級丁酯(64 mg，產率65%)。

步驟2：N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽。將6-胺基-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(25 mg, 0.13 mmol)、(吖咀-1-基)磺醯基)(2-氯-4-氟-3-碘苯基)胺甲酸三級丁酯(64 mg, 0.13 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(6 mg, 0.006 mmol)、Xantphos(11 mg, 0.019 mmol)、及碳酸銫(86 mg, 0.26 mmol)於甲苯(1320 μL)中之溶液用氬氣鼓泡，並在密封小瓶中加熱至110℃。第二天早上，將溶液通過Celite®過濾、濃縮，然後在1mL的DCM及1mL的TFA中攪拌1小時。將溶液濃縮，並藉由逆相層析法(5至95% MeCN/水，0.1% TFA)純化，並將產物凍乾以給出N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(22 mg，產率36%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.74(s, 1H), 7.60(d, 1H), 7.51-7.47(m, 1H), 7.16-7.11(t, 1H), 7.10-7.06(m, 1H), 6.60(s, br, 1H), 5.68(s, br, 1H), 4.02-3.98(t, 4H), 3.67(s, 3H), 2.96(s, 3H), 2.29-2.22(m, 2H)；MS(apci, m/z)= 452.1, 454.1(M+H).

實例125



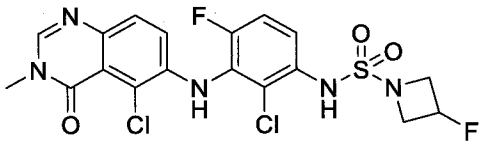
N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟吖啶-1-磺醯胺

步驟1：(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3-氟吖啶-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯。在0℃下向(2-氯-4-氟-3-碘苯基)胺甲酸三級丁酯(100 mg, 0.269 mmol)於四氫呋喃(1790 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60%於礦物油中，16 mg，0.40 mmol)，並攪拌10分鐘。添加3-氟吖啶-1-磺醯氯(70 mg, 0.40 mmol)並將溶液加熱至50℃達5小時。然後將溶液分配在二氯甲烷與飽和$NaHCO_3$之間，然後將有機層用鹽水洗滌、以Na_2SO_4乾燥、過濾、濃縮，並藉由矽膠層析法(5至95% DCM/己烷然後用80% EtOAc/己烷沖洗)純化，以給出(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3-氟吖啶-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯(60 mg，產率44%)。

步驟2：N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟吖啶-1-磺醯胺。將6-胺基-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(33 mg, 0.17 mmol)、(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3-氟吖啶-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯(60 mg, 0.11 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(10 mg, 0.011 mmol)、Xantphos(17 mg, 0.029 mmol)、及碳酸銫(76 mg, 0.23 mmol)於甲苯(790 μL)中之溶液用氬氣鼓泡，並在密

封小瓶中加熱至110℃。將溶液通過Celite®過濾、濃縮，並將濾液在1mL的DCM及1mL的TFA中攪拌30分鐘。將溶液濃縮，並藉由逆相層析法(5至95% MeCN/水，0.1% TFA)純化，並將產物分配在DCM與飽和$NaHCO_3$之間。將有機層用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟吖咀-1-磺醯胺(32 mg，產率58%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.93(s, 1H), 7.45(d, 1H), 7.40 - 7.37(m, 1H), 7.12-7.04(m, 2H), 6.69(s, br, 1H), 5.61(s, br, 1H), 5.33-5.15(m, 1H), 4.25-4.08(m, 4H), 3.54(s, 3H), 2.98(s, 3H)；MS(apci, m/z)= 470.1, 472.1(M+H).

實例126

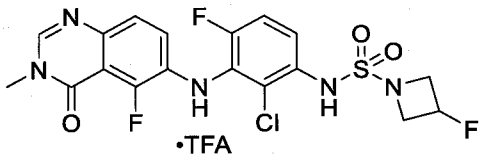


N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟吖咀-1-磺醯胺

將6-胺基-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(90 mg, 0.42 mmol)、(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3-氟吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯(218 mg, 0.429 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(39 mg, 0.042 mmol)、Xantphos(62 mg, 0.10 mmol)、及碳酸銫(279 mg, 0.858 mmol)於甲苯(2860 µL)中之溶液用氬氣鼓泡，並在密封小瓶中加熱至110℃。將溶液通過

Celite®過濾、濃縮，並將殘餘物在1mL的DCM及1mL的TFA中攪拌1小時。將溶液濃縮，並藉由逆相層析法(5至95% MeCN/水，0.1% TFA)純化，並將產物分配在DCM與飽和$NaHCO_3$之間。將有機層用鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟吖咀-1-磺醯胺(78 mg，產率37%)。^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.94(s, 1H), 7.56-7.52(m, 1H), 7.51(d, 1H), 7.19-7.14(t, 1H), 6.99-6.95(m, 1H), 6.72(s, br, 1H), 6.47(s, br, 1H), 5.35-5.15(m, 1H), 4.25-4.10(m, 4H), 3.57(s, 3H)；MS(apci, m/z)= 490.1, 492.1(M+H).

實例127

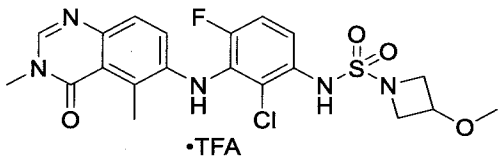


N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

將6-胺基-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(12 mg, 0.062 mmol)、(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3-氟吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯(31 mg, 0.062 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(2 mg, 0.003 mmol)、Xantphos(5 mg, 0.009 mmol)、及碳酸銫(40 mg, 0.12 mmol)於甲苯(620 μL)中之溶液用氬氣鼓泡，並在密封小瓶中加熱至110℃。將溶液通過矽藻土過

濾、濃縮，並將殘餘物在1mL的DCM及1mL的TFA中攪拌1小時。將溶液濃縮，並藉由逆相層析法(5至95% MeCN/水，0.1% TFA)純化，並將產物凍乾以給出N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(4 mg，產率13%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.49(s, 1H), 7.56-7.49(m, 2H), 7.20-7.15(t, 1H), 7.12-7.06(m, 1H), 6.68(s, br, 1H), 6.01(s, br, 1H), 5.34-5.16(m, 1H), 4.26-4.09(m, 4H), 3.67(s, 3H)；MS(apci, m/z)=475.0, 477.0(M+H).

實例128



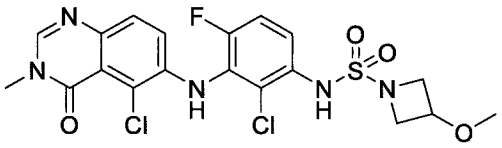
N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-甲氧基吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

步驟1：(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3-甲氧基吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯。在0℃下向(2-氯-4-氟-3-碘苯基)胺甲酸三級丁酯(40 mg, 0.11 mmol)於四氫呋喃(1070 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60%於礦物油中，6 mg，0.2 mmol)，並攪拌10分鐘。添加3-甲氧基吖咀-1-磺醯氯(40 mg, 0.22 mmol)並將溶液加熱至50℃達2小時。將溶液分配在二氯甲烷與飽和$NaHCO_3$之間，並將有機層用鹽水洗滌、以Na_2SO_4乾燥、過濾、濃縮，並藉由矽膠層析法(5至95% DCM/己烷然後用80% EtOAc/己烷沖洗)純化，以給出

(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3-甲氧基吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯(49 mg，產率87%)。

步驟2：N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-甲氧基吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽。將6-胺基-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(18 mg, 0.095 mmol)、(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3-甲氧基吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯(49 mg, 0.095 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(4 mg, 0.004 mmol)、Xantphos(8 mg, 0.01 mmol)、及碳酸銫(61 mg, 0.19 mmol)於甲苯(950 μL)中之溶液用氬氣鼓泡，並在密封小瓶中加熱至110℃達2小時。將溶液通過矽藻土過濾、濃縮，並將殘餘物在1mL的DCM及1mL的TFA中攪拌1小時。將溶液濃縮，並藉由逆相層析法(5至95% MeCN/水，0.1% TFA)純化，並將產物凍乾以給出N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-甲氧基吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(12 mg，產率26%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.68(s, 1H), 7.58(d, 1H), 7.50-7.46(m, 1H), 7.11-7.06(m, 2H), 6.63(s, br, 1H), 5.66(s, br, 1H), 4.19-4.13(m, 1H), 4.11-4.07(m, 2H), 3.93-3.89(m, 2H), 3.66(s, 3H), 3.26(s, 3H), 2.97(s, 3H)；MS(apci, m/z)=482.1, 484.1(M+H).

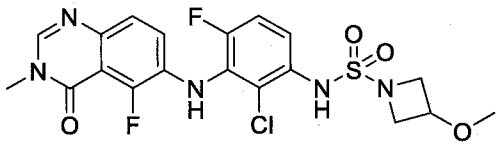
實例129



N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-甲氧基吖咀-1-磺醯胺

將6-胺基-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(70 mg, 0.334 mmol)、(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3-甲氧基吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯(183 mg, 0.351 mmol)、碳酸銫(218 mg, 0.668 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(30.6 mg, 0.0334 mmol)及(9,9-二甲基-9H-吖喔-4,5-二基)雙(二苯基膦)(48.3 mg, 0.0835 mmol)溶解於甲苯(3.3 mL)中並在密封小瓶中在110℃下加熱過夜。使反應混合物冷卻至環境溫度並將粗製反應混合物用DCM稀釋及通過矽藻土過濾。將溶劑濃縮，然後回溶於1：1 DCM/TFA(10 mL)中並使其在環境溫度下攪拌30分鐘。將粗製反應混合物濃縮，並藉由逆相管柱層析法(5至95%，MeCN/H_2O，0.1% TFA)純化。將所欲產物用DCM及飽和$NaHCO_3$水溶液萃取，並將DCM層濃縮以提供所欲產物(57mg，產率34%)。^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.99(s, 1H), 7.58-7.51(m, 2H), 7.16(t, 1H), 6.99-6.97(m, 1H), 6.67(s, 1H), 6.47(s, 1H), 4.18-4.13(m, 1H), 4.08(t, 2H), 3.92-3.89(m, 2H), 3.58(s, 3H), 3.27(s, 3H). MS(apci, m/z)=502.1, 504.1(M+H).

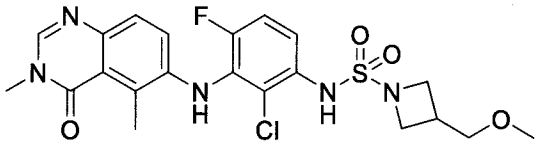
實例130



N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-甲氧基吖咀-1-磺醯胺

將6-胺基-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(84.44 mg, 0.4371 mmol)、(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3-甲氧基吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯(239 mg, 0.4590 mmol)、碳酸銫(284.8 mg, 0.8742 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(40.03 mg, 0.04371 mmol)及(9,9-二甲基-9H-吖喔-4,5-二基)雙(二苯基膦)(63.23 mg, 0.1093 mmol)溶解於甲苯(4.4 mL)中並在密封小瓶中在110℃下加熱過夜。使反應混合物冷卻至環境溫度並將粗製反應混合物用DCM稀釋及通過矽藻土過濾。將溶劑濃縮，然後回溶於1：1 DCM/TFA(10 mL)中並使其在環境溫度下攪拌30分鐘。將粗製反應混合物濃縮，並藉由逆相管柱層析法(5至95%，MeCN/H_2O，0.1% TFA)純化。將所欲產物用DCM及飽和$NaHCO_3$水溶液萃取，並將DCM層濃縮以提供所欲產物(98 mg，產率46%)。^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.92(s, 1H), 7.53-7.50(m, 1H), 7.41-7.39(m, 1H)7.16-7.11(m, 1H), 7.07-7.02(m, 1H), 6.68(s, 1H), 5.90(s, 1H), 4.14(t, 1H), 4.07(t, 2H), 3.92-3.89(m, 2H), 3.58(s, 3H), 3.27(s, 3H). MS(apci, m/z)=486.1, 488.1(M+H).

實例131



N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(甲氧基甲基)吖咀-1-磺醯胺

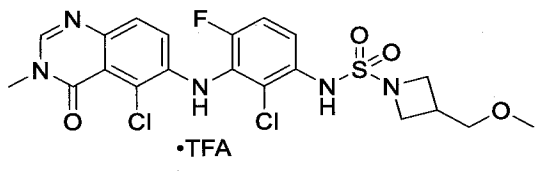
步驟1：3-(甲氧基甲基)吖咀-1-磺醯氯。向3-(甲氧基甲基)吖咀鹽酸鹽(200 mg, 1.45 mmol)於DCM(3630 µL)中之溶液中逐滴添加硫醯二氯(290 µL, 3.6 mmol)及胡尼格氏鹼(380 µL, 2.2 mmol)，並使反應在環境溫度下攪拌48小時。將反應混合物分配在DCM與1 N HCl之間，並將DCM層以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出3-(甲氧基甲基)吖咀-1-磺醯氯(273 mg，產率94.1%)。

步驟2：(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3-甲氧基甲基)吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯。在0℃下向(2-氯-4-氟-3-碘苯基)胺甲酸三級丁酯(300 mg, 0.807 mmol)於四氫呋喃(5380 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60%於礦物油中，48 mg，1.2 mmol)，並攪拌10分鐘。添加3-(甲氧基甲基)吖咀-1-磺醯氯(242 mg, 1.21 mmol)並將溶液在密封小瓶中加熱至50℃達16小時。將溶液分配在DCM與飽和$NaHCO_3$之間，並將有機層用鹽水洗滌、以Na_2SO_4乾燥、過濾、濃縮，並藉由矽膠層析法(5至95% EtOAc/己烷)純化，以給出產物。將不純的產物濃縮並藉由逆相管柱層析法(5至95%，MeCN/水，0.1% TFA)重新純化。將產物分配在DCM與飽和

$NaHCO_3$之間，並將有機層用鹽水洗滌、以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3-(甲氧基甲基)吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯(232 mg，產率53.7%)。

步驟3：N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(甲氧基甲基)吖咀-1-磺醯胺。將6-胺基-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(83 mg, 0.43 mmol)、(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3-甲氧基甲基)吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯(234 mg, 0.438 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(40 mg, 0.043 mmol)、Xantphos(63 mg, 0.10 mmol)、及碳酸銫(285 mg, 0.877 mmol)於甲苯(2920 μL)中之溶液用氬氣鼓泡，並在密封小瓶中加熱至110℃達16小時。將溶液通過Celite®過濾、濃縮，並將殘餘物在1mL的DCM及1mL的TFA中攪拌1小時。將溶液濃縮，並藉由逆相層析法(5至95% MeCN/水，0.1% TFA)純化。將產物分配在DCM與飽和$NaHCO_3$之間，並將有機層用鹽水洗滌、以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(甲氧基甲基)吖咀-1-磺醯胺(165 mg，產率75.8%)。^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.93(s, 1H), 7.46-7.39(m, 2H), 7.12-7.04(m, 2H), 6.68(s, br, 1H), 5.60(s, br, 1H), 4.03-3.99(t, 2H), 3.80-3.76(m, 2H), 3.54(s, 3H), 3.48(d, 2H), 3.34(s, 3H), 2.97(s, 3H), 2.85-2.77(m, 1H)；MS(apci, m/z)=496.2, 498.2(M+H).

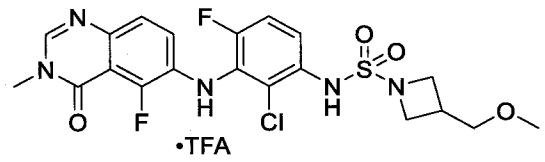
實例132



N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(甲氧基甲基)吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

將6-胺基-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(20 mg, 0.095 mmol)、(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3-甲氧基甲基)吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯(76 mg, 0.095 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(4 mg, 0.004 mmol)、Xantphos(8 mg, 0.01 mmol)、及碳酸銫(6 mg, 0.1 mmol)於甲苯(950 μL)中之溶液用氬氣鼓泡，並在密封小瓶中加熱至110℃達16小時。將溶液通過Celite®過濾、濃縮，並將殘餘物在1mL的DCM及1mL的TFA中攪拌1小時。將溶液濃縮，並藉由逆相層析法(5至95% MeCN/水，0.1% TFA)純化，並將產物凍乾以給出N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(甲氧基甲基)吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(2.0 mg，產率4.1%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.41(s, 1H), 7.61-7.57(m, 2H), 7.20-7.15(t, 1H), 7.02-6.99(m, 1H), 6.67(s, br, 1H), 6.53(s, br, 1H), 4.04-4.00(t, 1H), 3.82-3.78(m, 1H), 3.65(s, 3H), 3.49(d, 2H), 3.35(s, 3H), 2.87-2.79(m, 1H)；MS(apci, m/z)=516.1, 518.1(M+H).

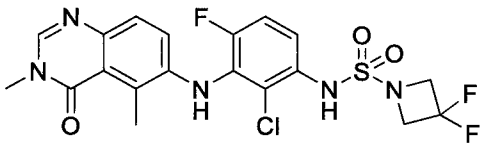
實例133



N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-(甲氧基甲基)吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

將6-胺基-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(20 mg, 0.10 mmol)、(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3-甲氧基甲基)吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯(83 mg, 0.15 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(4 mg, 0.005 mmol)、Xantphos(8 mg, 0.02 mmol)、及碳酸銫(67 mg, 0.20 mmol)於甲苯(1030 μL)中之溶液用氬氣鼓泡，並在密封小瓶中加熱至110℃達16小時。將溶液通過Celite®過濾、濃縮，並將殘餘物在1mL的DCM及1mL的TFA中攪拌1小時。將溶液濃縮，並藉由逆相層析法(5至95% MeCN/水，0.1% TFA)純化，並將產物凍乾以給出N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-(甲氧基甲基)吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(4.0 mg，產率7.7%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.48(s, 1H), 7.58-7.54(m, 1H), 7.50(d, 1H), 7.19-7.14(t, 1H), 7.11-7.06(m, 1H), 6.67(s, br, 1H), 6.01(s, br, 1H), 4.04-4.00(t, 2H), 3.82-3.78(m, 2H), 3.67(s, 3H), 3.50-3.48(d, 2H), 3.35(s, 3H), 2.87-2.79(m, 1H)；MS(apci, m/z)=500.1, 502.1(M+H).

實例134



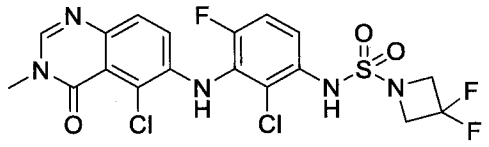
N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3,3-二氟吖咀-1-磺醯胺

步驟1：(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3,3-二氟吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯。將(2-氯-4-氟-3-碘苯基)胺甲酸三級丁酯(553.3 mg, 1.489 mmol)溶解於THF(15 L)中並用氫化鈉(60% wt於礦物油中，178.7 mg，4.467 mmol)處理，並在環境溫度下攪拌15分鐘。將反應混合物用3,3-二氟吖咀-1-磺醯氯(855.8 mg, 4.467 mmol)處理並加熱至60℃達16小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並用水及EtOAc(2x)萃取，並將合併的有機層用水(3x)、鹽水(1x)洗滌，並以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法(己烷/EtOAc)純化，以提供(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3,3-二氟吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯(311.3 mg，產率39.7%)。^{1}H NMR(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 7.68-7.64(m, 1H), 7.39-7.35(m, 1H), 4.74-4.67(t, 2H), 4.46-4.40(t, 2H), 1.38(s, 9H).

步驟2：N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3,3-二氟吖咀-1-磺醯胺將6-胺基-3,5-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(31.5 mg, 0.166475 mmol)溶解

於甲苯(1.7 mL)中並用(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3,3-二氟吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯(96.4493 mg, 0.183122 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(15.2446 mg, 0.0166475 mmol)、4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基吅喔(24.0819 mg, 0.0416187 mmol)、及碳酸銫(162.722 mg, 0.499424 mmol)處理，然後用氬氣鼓泡、密封、並加熱至110℃達16小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並用DCM稀釋，然後用水(1x)洗滌、以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法(DCM/丙酮)純化。將所得殘餘物溶解於1：1 DCM：TFA(2.0 mL)中並在環境溫度下攪拌30分鐘。將反應混合物濃縮，並藉由逆相C18層析法(水/ACN，與0.1% TFA)純化，並且將所欲餾分合併並分配在飽和$NaHCO_3$水溶液與4：1 DCM：IPA之間。將有機相分離，以Na_2SO_4乾燥、過濾、並在減壓下濃縮，以提供N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3,3-二氟吖咀-1-磺醯胺(33.0 mg，產率40.6%)。^1H NMR(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 10.04(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.35-7.31(m, 4H), 6.86-6.84(dd, 1H), 4.36-4.30(t, 4H), 3.43(s, 3H), 2.81(s, 3H). MS(apci, *m/z*)=488.1, 490.1(M+H).

實例135

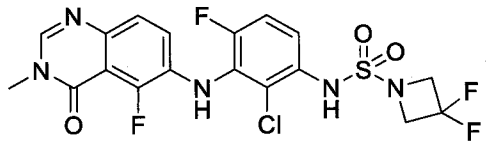


N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3,3-二氟吖咀-1-磺醯胺

將6-胺基-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(31.4 mg, 0.149786 mmol)溶解於甲苯(1.5 mL)中並用(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3,3-二氟吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯(86.7802 mg, 0.164764 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(13.7164 mg, 0.0149786 mmol)、4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基呫喔(21.6677 mg, 0.0374464 mmol)、及碳酸銫(146.409 mg, 0.449357 mmol)處理，然後用氬氣鼓泡、密封、並加熱至110℃達16小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並用DCM稀釋，並用水(1x)洗滌，然後以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法(DCM/丙酮)純化。將所得殘餘物溶解於1：1 DCM：TFA(2.0 mL)中並在環境溫度下攪拌30分鐘。將反應混合物濃縮，並藉由逆相C18層析法(水/ACN，與0.1% TFA)純化，並且將所欲餾分合併並分配在飽和$NaHCO_3$水溶液與4：1 DCM：IPA之間。將有機相分離，以Na_2SO_4乾燥、過濾、並在減壓下濃縮，以提供N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3,3-二氟吖咀-1-磺醯胺(29.0 mg，產率38.1%)。^1H NMR(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 10.14(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.53-7.49(m, 1H),

7.45-7.38(m, 2H), 6.79-6.76(dd, 1H), 4.36-4.30(t, 4H), 3.45(s, 3H). MS(apci, *m/z*)=508.0, 510.0(M+H).

實例136

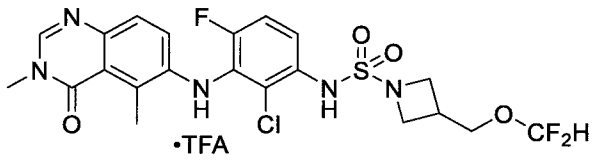


N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3,3-二氟吖咀-1-磺醯胺

將6-胺基-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(32.1 mg, 0.166165 mmol)溶解於甲苯(1.7 mL)中並用(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3,3-二氟吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯(96.27 mg, 0.183 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(15.2163 mg, 0.0166 mmol)、4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基𠮿喔(24.0371 mg, 0.0415413 mmol)、及碳酸銫(162.419 mg, 0.498 mmol)處理，然後用氬氣鼓泡、密封、並加熱至110℃達16小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並用DCM稀釋，並用水(1x)洗滌，然後以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠層析法(DCM/丙酮)純化。將所得殘餘物溶解於1：1 DCM：TFA(2.0 mL)中並在環境溫度下攪拌30分鐘。將反應混合物濃縮，並藉由逆相C18層析法(水/乙腈，與0.1% TFA)純化，並且將所欲餾分合併並分配在飽和$NaHCO_3$水溶液與4：1 DCM：IPA之間。將有機相分離，以Na_2SO_4乾燥、過濾、並在減壓下濃縮，以提供N-

(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3,3-二氟吖咀-1-磺醯胺(22.6 mg，產率27.7%)。^{1}H NMR(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 10.09(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.40-7.32(m, 3H), 7.07-7.02(t, 1H), 4.37-4.31(t, 4H), 3.44(s, 3H). MS(apci, *m/z*)=492.1, 494.1(M+H).

實例137



N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-((二氟甲氧基)甲基)吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

步驟1：3-((二氟甲氧基)甲基)吖咀-1-磺醯氯之製備。將3-((二氟甲氧基)甲基)吖咀(200 mg, 1.46 mmol)與*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(379 µL, 2.19 mmol)在環境溫度下在二氯甲烷(3646 µL)中攪拌5分鐘。將反應混合物冷卻至-10℃，然後向反應中逐滴添加呈純液體之硫醯二氯(295 µL, 3.65 mmol)。使反應溫熱至環境溫度並攪拌16小時。將反應混合物用DCM稀釋並用1N HCl水溶液洗滌。將DCM層以$MgSO_4$乾燥、濃縮，並以粗製物直接用於下一步驟中(345 mg, 100%)。

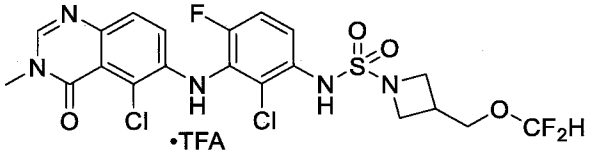
步驟2：(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3-((二氟甲氧基)-甲基)

吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯之製備。(2-氯-4-氟-3-碘苯基)胺甲酸三級丁酯溶解於四氫呋喃(1413 μL)中並冷卻至0℃。添加氫化鈉(60%於礦物油中，17.0 mg，0.424 mmol)並使所得溶液溫熱至環境溫度，然後添加3-((二氟甲氧基)-甲基)吖咀-1-磺醯氯(99.9 mg, 0.424 mmol)，並將反應混合物加熱至60℃達16小時。將粗製反應混合物冷卻至環境溫度、濃縮、並藉由矽膠層析法(己烷/EtOAc)純化，以提供(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3-((二氟甲氧基)-甲基)吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸酯(98 mg, 61%)。

步驟3：N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-((二氟甲氧基)甲基)吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽。6-胺基-3,5-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(31 mg, 0.164 mmol)、(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3-((二氟甲氧基)甲基)吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯(98.2 mg, 0.172 mmol)、(9,9-二甲基-9H-吖喔-4,5-二基)雙(二苯基膦)(14.2 mg, 0.0246 mmol)、碳酸銫(107 mg, 0.328 mmol)、及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(7.50 mg, 0.00819 mmol)溶解於甲苯(1.6 mL)中、密封、並加熱至110℃達16小時。使反應混合物冷卻至環境溫度、通過矽藻土過濾、濃縮，並將殘餘物回溶於1：1 DCM/TFA(2mL)中並使其在環境溫度下攪拌30分鐘。將揮發物在真空中移除，並將粗製產物藉由逆相層析法(5至95% MeCN/H_2O, 0.1% TFA)純化。將所欲餾分凍乾，以提供N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-((二氟甲氧基)甲基)吖咀-1-

磺醯胺三氟乙酸鹽(38 mg, 44%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.58(s, 1H), 7.57(d, 1H), 7.48-7.44(m, 1H), 7.13(t, 1H), 7.09-7.06(m, 1H), 6.62(s, 1H), 6.41-6.04(m, 1H), 5.66(s, 1H), 4.05(t, 2H), 3.98-3.97(d, 2H), 3.83-3.79(m, 2H), 3.65(s, 3H), 2.97(s, 3H), 2.93-2.87(m, 1H). MS(apci, m/z)=532.1, 534.1(M+H).

實例138

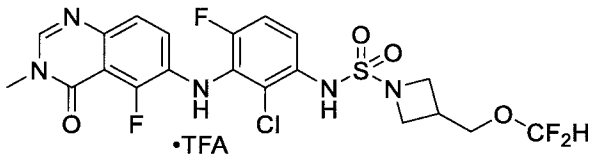


N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-((二氟甲氧基)甲基)吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

將6-胺基-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(28.1 mg, 0.1340 mmol)、(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3-((二氟甲氧基)甲基)吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯(80.33 mg, 0.1407 mmol)、碳酸銫(87.35 mg, 0.2681 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(6.137 mg, 0.006702 mmol)、及(9,9-二甲基-9H-吖喔-4,5-二基)雙(二苯基膦)(9.307 mg, 0.01609 mmol)溶解於甲苯(1.3 mL)中、密封、並加熱至110℃達16小時。使反應混合物冷卻至環境溫度、通過矽藻土過濾、濃縮，並將殘餘物回溶於1：1 DCM/TFA(2mL)中並在環境溫度下攪拌30分鐘。將揮發物在真空中移除，並將粗製產物藉由逆相

層析法(5至95% MeCN/H_2O, 0.1% TFA)純化。將所欲餾分凍乾，以提供N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-((二氟甲氧基)甲基)吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(38 mg, 44%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.50(s, 1H), 7.61(d, 1H), 7.60-7.57(m, 1H), 7.19(t, 1H), 7.02-6.99(m, 1H), 6.66(s, 1H), 6.53(s, 1H), 6.41-6.04(m, 1H), 4.05(t, 2H), 3.99-3.97(d, 2H), 3.83-3.80(m, 2H), 3.67(s, 3H), 2.96-2.86(m, 1H). MS(apci, m/z)=552.1, 554.1(M+H).

實例139

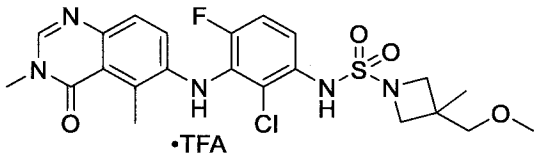


N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基苯基)-3-((二氟甲氧基)甲基)吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

將6-胺基-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(25.9 mg, 0.1341 mmol)、(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3-((二氟甲氧基)甲基)吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯(80.35 mg, 0.1408 mmol)、碳酸銫(87.37 mg, 0.2681 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(6.139 mg, 0.006704 mmol)、及(9,9-二甲基-9H-呫噸-4,5-二基)雙(二苯基膦)(9.309 mg, 0.01609 mmol)溶解於甲苯(1.3 mL)中、密封、並加熱至110℃達16小時。使反

應混合物冷卻至環境溫度、通過矽藻土過濾、濃縮，並將殘餘物回溶於1：1 DCM/TFA(2 mL)中。使反應在環境溫度下攪拌30分鐘，將揮發物在真空中移除。將粗製產物藉由逆相管柱層析法(5至95% MeCN/H_2O，0.1% TFA)純化。將所欲餾分凍乾，以提供N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基苯基)-3-((二氟甲氧基)甲基)吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(39 mg, 55%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.54(s, 1H), 7.57-7.50(m, 2H), 7.17(t, 1H), 7.12-7.07(m, 1H), 6.65(s, 1H), 6.41-6.04(m, 1H), 6.01(s, 1H), 4.05(t, 2H), 3.98-3.97(d, 2H), 3.83-3.79(m, 2H), 3.68(s, 3H), 2.96-2.85(m, 1H). MS(apci, m/z)=536.1, 538.1(M+H).

實例140



N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(甲氧基甲基)-3-甲基吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

步驟1：3-(甲氧基甲基)-3-甲基吖咀-1-磺醯氯。向3-(甲氧基甲基)-3-甲基吖咀鹽酸鹽(230 mg, 1.52 mmol)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(400 µL, 2 mmol)於二氯甲烷(5060 µL)中之溶液中在0℃下添加硫醯二氯(300 µL, 3.8 mmol)，

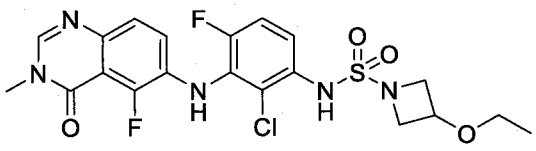
並將反應混合物溫熱至環境溫度並攪拌16小時。將溶液用DCM稀釋並用1 N HCl(1x)洗滌，並將DCM層以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出3-(甲氧基甲基)-3-甲基吖咀-1-磺醯氯(240 mg，產率74%)。

步驟2：(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3-甲氧基甲基)-3-甲基吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯。在0℃下向(2-氯-4-氟-3-碘苯基)胺甲酸三級丁酯(25 mg, 0.067 mmol)於四氫呋喃(340 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60%於礦物油中，4.0 mg，0.10 mmol)，並攪拌10分鐘。添加3-(甲氧基甲基)-3-甲基吖咀-1-磺醯氯(22 mg, 0.10 mmol)並將溶液在密封小瓶中加熱至50℃達16小時。將溶液分配在二氯甲烷與飽和$NaHCO_3$之間，並將有機層用鹽水洗滌、以Na_2SO_4乾燥、過濾、濃縮，並藉由矽膠層析法(5至95% EtOAc/己烷)純化，以給出(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3-(甲氧基甲基)-3-甲基吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯(34 mg，產率92%)。

步驟3：N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(甲氧基甲基)-3-甲基吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽。將6-胺基-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(12 mg, 0.063 mmol)、(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3-甲氧基甲基)-3-甲基吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯(34 mg, 0.063 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(5 mg, 0.006 mmol)、Xantphos(9 mg, 0.01 mmol)、及碳酸銫(41 mg, 0.12 mmol)於甲苯(420 μL)中之溶液用氬氣鼓泡，並在密封小瓶中加熱至110℃達16小時。將溶液通過Celite®過濾、濃縮，並

在1mL的DCM及1mL的TFA中攪拌1小時。將溶液濃縮，並藉由逆相層析法(5至95% MeCN/水，0.1% TFA)純化，並將產物凍乾以給出N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(甲氧基甲基)-3-甲基吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(6.0 mg，產率19%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.61(s, 1H), 7.57(d, 1H), 7.51-7.47(m, 1H), 7.15-7.06(m, 2H), 6.68(s, br, 1H), 5.67(s, br, 1H), 3.87(d, 2H), 3.65(s, 3H), 3.60(d, 2H), 3.36(s, 3H), 3.32(s, 2H), 2.97(s, 3H), 1.28(s, 3H)；MS(apci, m/z)=510.2, 512.2(M+H).

實例141



N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-乙氧基吖咀-1-磺醯胺

步驟1：3-乙氧基吖咀-1-羧酸三級丁酯。將3-羥基吖咀-1-羧酸三級丁酯(63.5 ml, 12.7 mmol)於1：1 DMF：THF(60 mL)中之溶液及氫化鈉(0.762 g, 19.1 mmol)在冰浴中攪拌10分鐘。添加碘乙烷(3.05 ml, 38.1 mmol)，並使反應混合物溫熱至環境溫度並攪拌18小時。將反應混合物用冰水(100 mL)稀釋並用EtOAc(100 mL)萃取。將有機相以Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮，以提供3-乙氧基吖咀-1-羧酸三

級丁酯，將其直接用於下一步驟中而未進一步純化。

步驟2：3-乙氧基吖咀鹽酸鹽。將3-乙氧基吖咀-1-羧酸三級丁酯(2.50 g, 12.4 mmol)於1：1：3 THF：DMF：EtOAc(150 mL)中之溶液在環境溫度下攪拌，同時添加於IPA中之5N HCl(74.5 ml, 373 mmol)。將反應混合物在環境溫度下攪拌，然後濃縮，以得到呈紅色油狀物之3-乙氧基吖咀鹽酸鹽(1.3 g，產率76.1%)，將其用於下一步驟中而未進一步純化。^{1}H NMR(400 MHz, D_4-甲醇)δ 4.48-4.40(m, 1H), 4.33-4.25(m, 2H), 4.01-3.93(m, 2 H), 3.53(m, 2H), 1.23(t, 3H).

步驟3：3-乙氧基吖咀-1-磺醯氯。將 3-乙氧基氮吖咀鹽酸鹽(500 mg, 3.63 mmol)於DCM(30 mL)中之溶液冷卻至0℃，並用N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(949 µL, 5.45 mmol)接著硫醯二氯(881 µl, 10.9 mmol)處理。將反應混合物溫熱至環境溫度，並攪拌18小時，然後用DCM(70 mL)稀釋並用1N HCl(2 x 50 mL)洗滌。將有機相合併並用鹽水(25 mL)洗滌，然後以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以得到呈黃色油狀物之3-乙氧基吖咀-1-磺醯氯(700 mg，產率96.5%)，將其使用而未進一步純化。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 4.36-4.30(m, 1H), 4.29-4.22(m, 2H), 4.04-3.99(m, 2H), 3.47(m, 2H), 1.24(t, 3H).

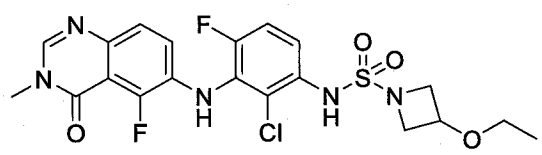
步驟4：(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3-甲氧基吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯。將(2-氯-4-氟-3-碘苯基)胺甲酸三級丁酯(961 µl, 0.673 mmol)於THF(1 mL)中之溶液中用氫

化鈉(53.8 mg，1.35 mmol，60%於礦物油中)處理，並在0℃下攪拌30分鐘。添加3-乙氧基吖咀-1-磺醯氯(269 mg, 1.35 mmol)，並將反應混合物溫熱至環境溫度並在50℃下加熱96小時。將反應混合物用水(50 mL)及飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)稀釋，並將水層用4：1 DCM IPA(3x 25 mL)萃取。將有機相合併，並以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以得到褐色油狀物，將其藉由矽膠層析法(0至50%己烷：EtOAc)，以得到(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3-(乙氧基吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯(279 mg，產率77.5%)。^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.40-7.35(m, 1H), 7.07-7.01(m, 1H), 4.40-4.28(m, 3H), 4.26-4.18(m, 2H), 3.46(q, 2H), 1.43(s, 9H), 1.23(t, 3H).

步驟5：N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-乙氧基吖咀-1-磺醯胺將6-胺基-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(30 mg, 0.143 mmol)、(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3-乙氧基吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯(84.2 mg, 0.157 mmol)、$Pd_2(dba)_3$(13.1 mg, 0.0143 mmol)、碳酸銫(140 mg, 0.429 mmol)及(9,9-二甲基-9H-吖喔-4,5-二基)雙(二苯基膦)(20.7 mg, 0.0358 mmol)於甲苯(0.9 mL)中之溶液用氬氣鼓泡5分鐘，然後在100℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，然後分配在水(25 mL)與EtOAc(50 mL)之間。將有機相分離並用鹽水(25 mL)洗滌，然後以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮成褐色油狀物。將粗製反應混合物溶解於DCM(25 mL)及TFA(10 mL)

中並在環境溫度下攪拌20分鐘，然後濃縮以得到棕色油，將其藉由HPLC(5至95%乙腈：H_2O，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併，並將pH用飽和$NaHCO_3$水溶液調整至9。將水相用DCM(2x 50 mL)萃取並將有機相合併，以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以得到呈淺褐色固體之N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-乙氧基吖咀-1-磺醯胺(39.4 mg，產率53.3%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.93(s, 1H), 7.58-7.48(m, 2H), 7.15(t, 1H), 7.01-6.95(m, 1H), 6.68(s, 1H), 6.45(s, 1H), 4.27-4.19(m, 1H), 4.10-4.04(m, 2H), 3.95-3.88(m, 2H), 3.57(s, 3H), 3.41(m, 2H), 1.19(t, 3H)；MS(apci, *m/z*)=516.1, 518.1(M+H).

實例142

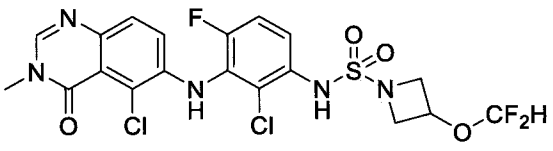


N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-乙氧基吖咀-1-磺醯胺

將6-胺基-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(30 mg, 0.155 mmol)、(2-氯-4-氟-3-碘苯基)((3-乙氧基吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯(91.4 mg, 0.171 mmol)、$Pd_2(dba)_3$(14.2 mg, 0.0155 mmol)、及碳酸銫(152 mg, 0.466 mmol)及(9,9-二甲基-9H-吖喔-4,5-二基)雙(二苯基膦)(22.5 mg, 0.0388

mmol)於甲苯(0.9 mL)中之溶液用氬氣鼓泡5分鐘，然後在100℃下加熱18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，然後分配在水(25 mL)與EtOAc(50 mL)之間。將有機相分離並用鹽水(25 mL)洗滌，然後以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮成褐色油狀物。將粗製反應混合物溶解於DCM(25 mL)及TFA(10 mL)中並在環境溫度下攪拌20分鐘，然後濃縮以得到棕色油，將其藉由HPLC(5至95%乙腈：H_2O與0.1% TFA)純化 。將所欲餾分合併，並將pH用飽和$NaHCO_3$水溶液調整至9。將水相用DCM(2x 50 mL)萃取並將有機相合併，以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以得到呈淺褐色固體之N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-乙氧基吖咀-1-磺醯胺(32.9 mg，產率42.4%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.90(s, 1H), 7.54-7.48(m, 1H), 7.43-7.38(m, 1H), 7.14(t, 1H), 7.08-7.02(m, 1H), 6.64(s, 1H), 5.92(s, 1H), 4.27-4.19(m, 1H), 4.10-4.03(m, 2H), 3.94-3.89(m, 2H), 3.57(s, 3H), 3.42(m, 2H), 1.19(t, 3H)；MS(apci, *m/z*)=500.1, 502.1(M+H).

實例143



N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(二氟甲氧基)吡咯啶-1-磺醯胺

步驟1：3-(二氟甲氧基)吖咀-1-磺醯氯之製備。將3-(二氟甲氧基)吖咀鹽酸鹽(513 mg, 3.21 mmol)懸浮於DCM(15.7 mL)中，並向其中添加N,N-二異丙基乙胺(818.7 μL, 4.70 mmol)，並在環境溫度下攪拌直至溶解。將反應混合物冷卻至0℃並用硫醯二氯(0.77 mL, 9.64 mmol)逐滴處理，並在環境溫度下攪拌12小時。將反應混合物用DCM稀釋、用10% HCl(3x 25 mL)、鹽水(1 x 25 mL)洗滌、以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出呈黃色液體之3-(二氟甲氧基)吖咀-1-磺醯氯(366 mg, 51%)，將其用於下一步驟中而未純化。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 6.48-6.08(t, 1H), 5.08-5.01(m, 1H), 4.41-4.35(m, 2H), 4.21-4.16(m, 2H).

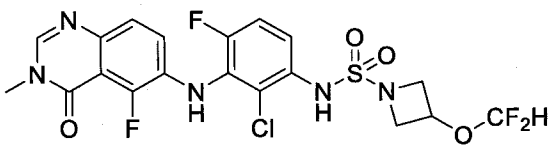
步驟2：(2-氯-4-氟-3-碘苯基)(3-(二氟甲氧基)吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯之製備。將(2-氯-4-氟-3-碘苯基)胺甲酸三級丁酯(307 mg, 0.826 mmol)溶解在冷卻至0℃之THF(4.1 mL)中，並用氫化鈉(66.1 mg, 1.65 mmol)處理。將反應在環境溫度下攪拌15分鐘，並用3-(二氟甲氧基)吖咀-1-磺醯氯(366 mg, 1.65 mmol)處理，然後加熱至50℃達12小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並將其倒入20 mL冰水中。將水層用EtOAc(2 x 25 mL)萃取，以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將殘餘物藉由逆相層析法(5至95%水/ACN，與0.1% TFA)純化，並且將所欲餾分合併並分配在4：1 DCM：IPA與飽和$NaHCO_3$水溶液(1x)之間。將有機層分離，以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出呈米白色半固體之(2-氯-4-氟-3-碘苯基)(3-(二氟甲氧基)

吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯(228 mg, 50%)。^{1}H NMR(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 7.62-7.57(m, 1H), 7.38-7.33(m, 1H), 6.97-6.60(t, 1H), 5.07-5.00(m, 1H), 4.50-4.44(m, 2H), 4.27-4.18(m, 2H), 1.39(s, 9H).

步驟3：N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(二氟甲氧基)吖咀-1-磺醯胺之製備。將(2-氯-4-氟-3-碘苯基)(3-(二氟甲氧基)吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯(58.43 mg, 0.11 mmol)、6-胺基-5-氯-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(22 mg, 0.105 mmol)、碳酸銫(68.4 mg, 0.21 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(9.6 mg, 0.011 mmol)及(9,9-二甲基-9H-吖喔-4,5-二基)雙(二苯基膦)(15.2 mg, 0.026 mmol)懸浮於甲苯(1.05 mL)中，並將反應用氬氣鼓泡15分鐘、密封、並加熱至110℃達12小時。將粗製反應冷卻至環境溫度，然後用DCM稀釋並通過短Celite®墊過濾及濃縮。將殘餘物溶解於1：1 DCM：TFA(5 mL)中並在環境溫度下攪拌30分鐘。將反應濃縮，用DCM稀釋、用飽和$NaHCO_3$(3 x 50 mL)及鹽水(1 x 25 mL)洗滌、以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(0至100% DCM/EtOAc)接著逆相層析法(5至95%水/乙腈，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併並分配在4：1 DCM：IPA與飽和$NaHCO_3$(1x)水溶液之間，並將有機層分離、以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出呈淺棕色固體之N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(二氟甲氧基)吖咀-1-磺

醯胺(26 mg, 46%)。^{1}H NMR(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 9.86(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.54-7.36(m, 3H), 6.93-6.53(m, 2H), 4.97-4.88(m, 1H), 4.15-4.08(m, 2H), 3.90-3.82(m, 2H), 3.44(s, 3H)；MS(apci, *m/z*)=539.0, 541.0, 543.0(M+H).

實例144

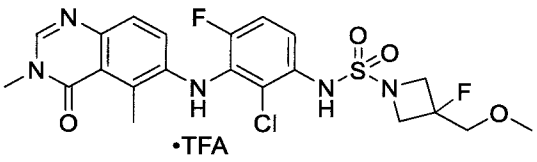


N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-(二氟甲氧基)吖咀-1-磺醯胺

將(2-氯-4-氟-3-碘苯基)(3-(二氟甲氧基)吖咀-1-基)磺醯基)胺甲酸三級丁酯(61.0 mg, 0.11 mmol)、6-胺基-5-氟-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(21 mg, 0.11 mmol)、碳酸銫(71.0 mg, 0.22 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(10.0 mg, 0.011 mmol)及(9,9-二甲基-9H-吖喔-4,5-二基)雙(二苯基膦)(16 mg, 0.026 mmol)懸浮於甲苯(1.08 mL)中，並將反應用氬氣鼓泡15分鐘、密封、並加熱至110℃達12小時。將粗製反應冷卻至環境溫度，然後用DCM稀釋並通過短Celite®墊過濾及濃縮。將殘餘物溶解於1：1 DCM：TFA(5 mL)中並在環境溫度下攪拌30分鐘。將反應濃縮，用DCM稀釋、用飽和$NaHCO_3$(3 x 50 mL)及鹽水(1 x 25 mL)洗滌、以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析

法(0至100% DCM/EtOAc)接著逆相層析法(5至95%水/ACN，與0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併並分配在4：1 DCM：IPA與飽和$NaHCO_3$(1x)水溶液之間，並將有機層分離、以無水Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出呈米白色固體之N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-(二氟甲氧基)吖咀-1-磺醯胺(20 mg, 35%)。^{1}H NMR(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 9.81(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.43-7.29(m, 3H), 7.08-7.00(t, 1H), 6.93-6.53(t, 1H), 4.97-4.89(m, 1H), 4.15-4.08(m, 2H), 3.89-3.82(m, 2H), 3.43(s, 3H)；MS(apci, *m/z*)=522.0, 524.0 (M+H).

實例145



N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟-3-(甲氧基甲基)吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

步驟1：3-氟-3-(甲氧基甲基)吖咀-1-羧酸三級丁酯。在0℃下向3-氟-3-(羥基甲基)吖咀-1-羧酸三級丁酯(600 mg, 2.92 mmol)於四氫呋喃(14.6 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60%於礦物油中，175 mg，4.39 mmol)，並在環境溫度下攪拌10分鐘。添加碘甲烷(364 µL, 5.85 mmol)並在環境

溫度下攪拌45分鐘。將溶液分配在飽和$NaHCO_3$與DCM之間，並將有機層用鹽水洗滌、以Na_2SO_4乾燥、過濾、濃縮，然後藉由矽膠層析法(5至75% EtOAc/己烷)純化，以給出3-氟-3-(甲氧基甲基)吖咀-1-羧酸三級丁酯(631 mg，產率98.4%)。

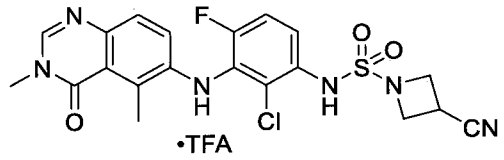
步驟2：3-氟-3-(甲氧基甲基)吖咀鹽酸鹽。將3-氟-3-(甲氧基甲基)吖咀-1-羧酸三級丁酯(631 mg, 2.88 mmol)於二噁烷(5.76 mL)之4M HCl中之溶液在環境溫度下攪拌過夜。將反應混合物濃縮，以給出3-氟-3-(甲氧基甲基)吖咀鹽酸鹽(440 mg，產率98%)。

步驟3：3-氟-3-(甲氧基甲基)吖咀-1-磺醯氯。在0℃下向3-氟-3-(甲氧基甲基)吖咀鹽酸鹽(440 mg, 2.83 mmol)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(740 µL, 4.24 mmol)於二氯甲烷(9.42 mL)中之溶液中添加硫醯二氯(570 µL, 7.07 mmol)，並溫熱至環境溫度並攪拌16小時。將溶液用額外的DCM稀釋並用1 N HCl(1x)洗滌，然後以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出3-氟-3-(甲氧基甲基)吖咀-1-磺醯氯(631 mg，產率98.4%)。

步驟4：N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟-3-(甲氧基甲基)吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽。將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(25 mg, 0.075 mmol)、3-氟-3-(甲氧基甲基)吖咀-1-磺醯氯(16 mg, 0.075 mmol)、及雙((三氟甲基)磺醯基)醯胺鈣(45 mg, 0.075 mmol)於甲苯(190 µL)中在

密封小瓶中加熱至100℃達16小時。將反應混合物冷卻至環境溫度然後過濾、濃縮、並藉由逆相層析法(5至95% MeCN/水，0.1% TFA)純化。將產物濃縮，以給出N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟-3-(甲氧基甲基)吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(6.0 mg，產率16%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.82(s, 1H), 7.60(d, 1H), 7.53-7.49(m, 1H), 7.18-7.14(t, 1H), 7.11-7.08(m, 1H), 6.69(s, br, 1H), 5.73(s, br, 1H), 4.16-4.02(m, 4H), 3.73(s, 3H), 3.65(d, 2H), 3.43(s, 3H), 2.95(s, 3H)；MS(apci, m/z)=514.1, 516.1(M+H).

實例146

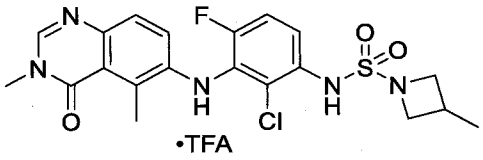


N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氰基吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

將6-((3-胺基-2-氯-6-氟苯基)胺基)-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(25 mg, 0.0751 mmol)、3-氰基吖咀-1-磺醯氯(13.6 mg, 0.0751 mmol)、及雙((三氟甲基)磺醯基)醯胺鈣(45.1 mg, 0.0751 mmol)在小瓶中懸浮於甲苯(150 μL)中、密封、並在100℃下加熱16小時。使反應混合物冷卻至環境溫度並在真空中濃縮。將粗製反應混合物藉由逆相管柱層析法(5至95% MeCN/H_2O，0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併並

凍乾，以提供N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氰基吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(18 mg，產率50%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.67(s, 1H), 7.61-7.58(m, 1H), 7.15(t, 1H), 7.12-7.09(m, 1H), 6.63(s, 1H), 5.69(s, 1H), 4.27-4.18(m, 4H), 3.66(s, 3H), 3.50-3.43(m, 1H), 2.97(s, 3H). MS(apci, m/z)=477.1, 479.1(M+H).

實例147



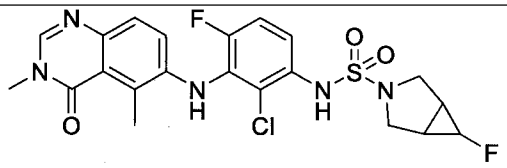
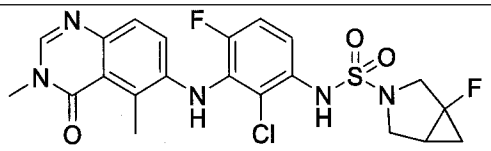
N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-甲基吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽

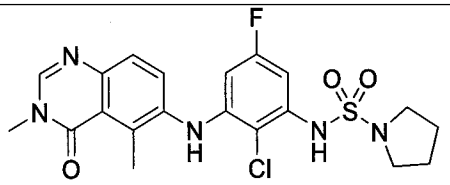
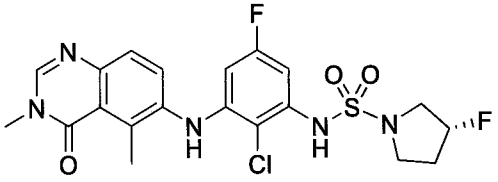
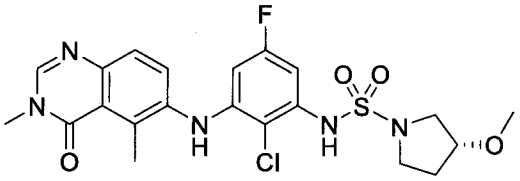
步驟1：3-甲基吖咀-1-磺醯氯之製備。將3-甲基吖咀鹽酸鹽(75 mg, 0.697 mmol)與*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(181 µl, 1.05 mmol)在環境溫度下在二氯甲烷(1743 µl)中攪拌5分鐘。將反應混合物冷卻至-10℃(冰/丙酮)，並逐滴添加呈純液體之硫醯二氯(141 µL, 1.74 mmol)。使反應混合物溫熱至環境溫度並攪拌16小時。將溶液用額外的DCM稀釋並用1 N HCl(1x)洗滌，然後以Na_2SO_4乾燥、過濾、及濃縮，以給出3-甲基吖咀-1-磺醯氯(118 mg，產率100%)，將其直接用於下一步驟中。

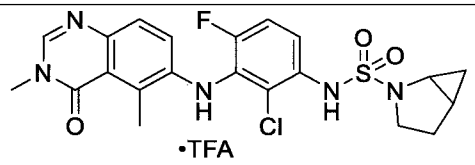
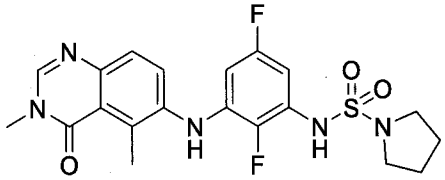
步驟2：N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹

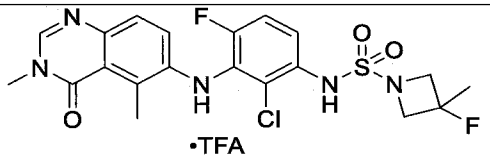
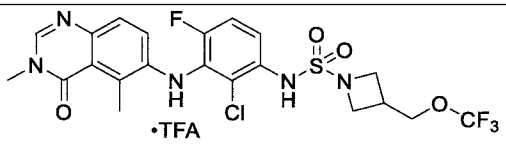
唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-甲基吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽。將6-(3-胺基-2-氯-6-氟苯基)-3,5-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(20 mg, 0.0601 mmol)、3-甲氧基吖咀-1-磺醯氯(10.2 mg, 0.0601 mmol)、及雙((三氟甲基)磺醯基)醯胺鈣(36.1 mg, 0.0601 mmol)在小瓶中懸浮於甲苯(120 μL)中、密封、並在100℃下加熱16小時。使反應混合物冷卻至環境溫度並在真空中濃縮。將粗製反應混合物藉由逆相管柱層析法(5至95% MeCN/H_2O，0.1% TFA)純化。將所欲餾分合併並凍乾，以提供N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氰基吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽(9.4 mg，產率33%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.95(s, 1H), 7.63(d, 1H), 7.55-7.51(m, 1H), 7.16(t, 1H), 7.11-7.08(m, 1H), 6.62(s, 1H), 5.73(s, 1H), 4.03(t, 2H), 3.73(s, 3H), 3.61(t, 2H), 2.96(s, 3H), 2.74-2.65(m, 1H)1.23(d, 3H). MS(apci, m/z)=466.1, 468.1(M+H).

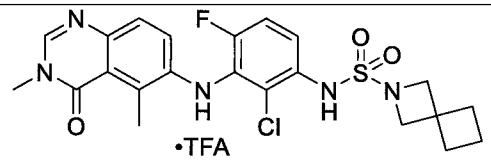
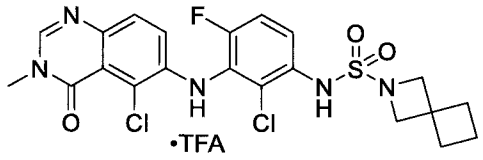
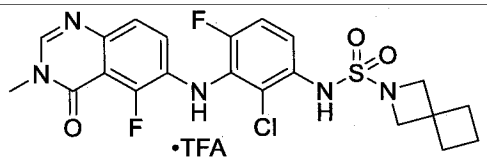
亦根據本文所述之程序製備下列化合物。

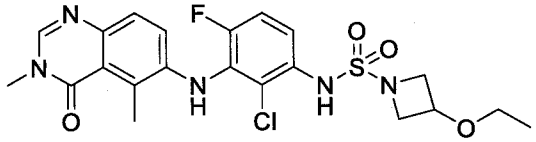
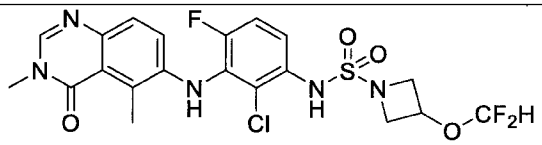
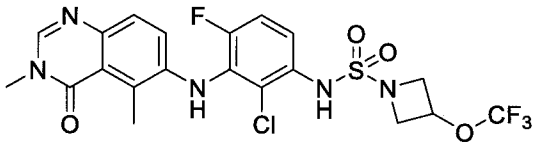
實例編號	結構	化學名稱	^{1}H NMR	MS(apci, m/z)
148	 (非鏡像異構物之不等量混合物)	N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-6-氟3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯胺	(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.97-7.92(m, 2H), 7.47-7.43(m, 2H), 7.34-7.28(m, 1H)7.15-6.99(m, 5H), 6.80(s, 1H), 5.61(s, 2H), 5.24(s, 1H), 4.90-4.65(m, 1 H), 4.32-4.08(m, 1H), 3.70-3.65(m, 1H), 3.60-3.52(m, 8H), 3.47-3.29(m, 4H), 3.02-2.92(m, 6 H), 2.34-2.23(m, 1H), 2.13-1.90(m, 4H)	496.1, 498.1(M+H)
149		N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-1-氟3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯胺	(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.93(s, 1H), 7.46(d, 1H), 7.35-7.30(m, 1H), 7.12-7.03(m, 2H), 6.75(s, 1H), 3.92-3.86(m, 1H), 3.72-3.64(m, 1H), 3.61-3.53(m, 4H), 3.35-3.27(m, 1H), 2.98(s, 3H), 1.94-1.82(m, 1H), 1.49-1.38(m, 1H), 0.78-0.68(m, 1H)	496.1, 498.1(M+H)

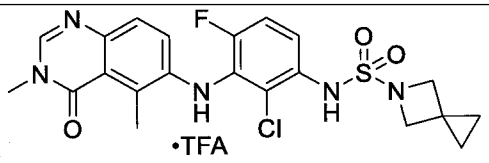
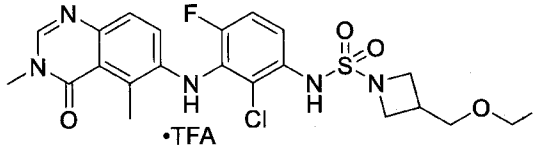
150		N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-5-氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺	(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.18(s, 1H), 7.62(s, 2H), 6.95(s, 1H), 6.89-6.86(m, 1H), 6.07-6.04(m, 1H), 3.59(s, 3H), 3.42-3.38(m, 4H), 2.81(s, 3H), 1.93-1.89(m, 4H)	466.1, 468.1(M+H)
151		(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-5-氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺	(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.70(s, 1H), 7.70(s, 2H), 7.06(s, 1H), 7.01-6.90(m, 2H), 6.16-6.07(m, 2H), 5.34-5.15(m, 1H), 3.84-3.48(m, 6H), 2.82(s, 3H), 2.36-1.85(m, 2H)	484.1, 486.1(M+H)
152		(R)-N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-5-氟苯基)-3-甲氧基吡咯啶-1-磺醯胺	(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.02(s, 1H), 7.59(s, 2H), 7.06(s, 1H), 6.92-6.86(m, 1H), 6.07-6.02(m, 2H), 4.00-3.94(m, 1H), 3.59-3.43(m, 7H), 3.28(s, 3H), 2.81(s, 3H), 2.15-1.92(m, 2H)	496.1, 498.1(M+H)

153	 •TFA	N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-磺醯胺三氟乙酸鹽	(400 MHz, MeOH-*d*4)δ 9.07(s, 1H), 7.60-7.56(m 1H), 7.29(d, 1H), 7.12(t, 1H), 6.91-6.89(m, 1H), 3.57(s, 3H), 3.35-3.31(m, 1H), 3.15-3.12(m, 1H), 2.91-2.84(m, 1H), 2.83(s, 3H), 2.04-1.88(m, 2H), 1.55-1.48(m, 1H), 0.69-0.65(m, 1H), 0.39-0.34(m, 1H)	478.1, 480.1(M+H)
154		N-(3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-磺醯胺	(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.03(s, 1H), 7.64-7.56(m, 2H), 6.79-6.72(m, 1H), 6.66(s, 1H), 6.18-6.10(m, 1H), 5.72(s, 1H), 3.57(s, 3H), 3.42-3.38(m, 4H), 2.84(s, 3H), 1.94-1.90(m, 4H)	450.1(M+H)

155		N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-氟-3-甲基吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽	(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.72(s, 1H), 7.59(d, 1H), 7.50- 7.46(m, 1H), 7.16-7.12(t, 1H), 7.10- 7.06(m, 1H), 6.65(s, br, 1H), 5.67(s, br, 1H), 4.21-4.13(m, 2H), 3.95- 3.86(m, 1H), 3.66(s, 3H), 2.96(s, 3H), 1.66-1.61(d, 3H)	584.1, 586.1(M+H)
156		N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-((三氟甲氧基)甲基)吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽	(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.68(s, 1H), 7.59(d, 1H), 7.47- 7.44(m, 1H), 7.16-7.11(t, 1H), 7.09- 7.06(m, 1H), 6.62(s, br, 1H), 5.68(s, br, 1H), 4.12-4.07(m, 4H), 3.82- 3.78(m, 2H), 3.66(s, 3H), 2.97(s, 3H), 2.99-2.92(m, 1H)	550.1, 552.1(M+H).

157		N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-磺醯胺三氟乙酸鹽	(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.83(s, 1H), 7.61(d, 1H), 7.50-7.47(m, 1H), 7.13(t, 1H), 7.09-7.06(m, 1H), 6.59(s, 1H), 5.68(s, 1H), 3.92(s, 4H), 3.69(s, 3H), 2.96(s, 3H), 2.15(t, 4H), 1.87-1.80(m, 2H)	478.1, 480.1(M+H)
158		N-(2-氯-3-((5-氯-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-磺醯胺三氟乙酸鹽	(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.42(s, 1H), 7.60-7.57(m, 2H), 7.17(t, 1H), 7.01-7.15(m, 1H), 7.01-6.98(m, 1H), 6.62(s, 1H), 6.52(s, 1H), 3.92(s, 4H), 3.65(s, 3H), 2.15(t, 4H), 1.87-1.79(m, 2H)	512.1, 514.1(M+H)
159		N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-磺醯胺三氟乙酸鹽	(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.30(s, 1H), 7.56-7.54(m, 1H), 7.48-7.45(m, 1H), 7.15(t, 1H), 7.09-7.04(m, 1H), 6.61(s, 1H), 5.97(s, 1H), 3.91(s, 4H), 3.64(s, 3H), 2.15(t, 4H), 1.87-1.79(m, 2H)	496.1, 498.1(M+H)

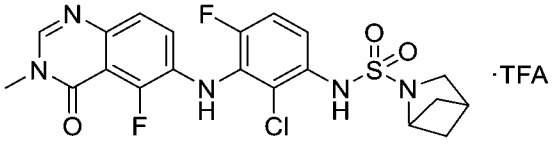
160		N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-乙氧基吖咀-1-磺醯胺	(400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.93(s, 1H), 7.48-7.37(m, 2H), 7.12-7.03(m, 2H), 6.64(s, 1H), 5.58(s, 1H), 4.27-4.19(m, 1H), 4.10-4.03(m, 2H), 3.95-3.89(m, 2H), 3.55(s, 3H), 3.45-3.39(m, 2H), 2.97(s, 3H), 1.21-1.18(t, 3H)	496.1, 498.1(M+H)
161		N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(二氟甲氧基)吖咀-1-磺醯胺	(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 9.76(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.37-7.26(m, 4H), 6.93-6.53(m, 2H), 4.97-488(m, 1H), 4.13-4.07(m, 2H), 3.86-3.83(m, 2H), 3.43(s, 3H), 2.81(s, 3H)	MS(*m/z*)=518.0, 520.0(M+H)
162		N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-(三氟甲氧基)吖咀-1-磺醯胺	(400 MHz,$(CD_3)_2SO$)δ 9.84(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.37-7.27(m, 4H), 6.87-6.83(m, 1H), 5.21-5.14(m, 1H), 4.23-4.16(m, 2H), 3.98-3.92(m, 2H), 3.43(s, 3H), 2.81(s, 3H)	536.1, 538.1(M+H).

163		N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-5-氮雜螺[2.3]己烷-5-磺醯胺三氟乙酸鹽	(400 MHz, $CDCl_3$)δ 9.04(s, 1H), 7.64(d, 1H), 7.57- 7.54(m, 1H), 7.18-7.14(t, 1H), 7.11- 7.08(m, 1H), 6.65(s, br, 1H), 5.71(s, br, 1H), 4.07(s, 4H), 3.72(s, 3H), 2.96(s, 3H), 0.67(s, 4H)	478.1, 480.1(M+H)
164		N-(2-氯-3-((3,5-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)-4-氟苯基)-3-((三氟甲氧基)甲基)吖咀-1-磺醯胺三氟乙酸鹽	(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.09(s, 1H), 7.52(d, 1H), 7.43-7.39(m, 1H), 7.10(t, 1H), 7.08-7.05(m, 1H), 6.64(s, 1H), 5.61(s, 1H), 4.15-4.08(m, 1H), 4.05-3.98(m, 2H), 3.92-3.88(m, 1H), 3.77-3.74(m, 1H), 3.58(s, 3H), 2.97(s, 3H), 2.83-2.77(m, 1H), 1.45(d, 2H)	514.1, 516.1(M+H)

【發明申請專利範圍】

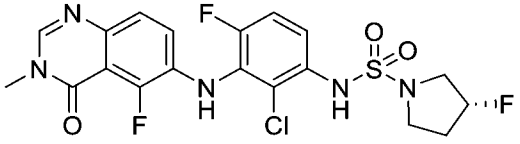
【請求項1】一種選自下列之化合物，

N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-磺醯胺三氟乙酸鹽，其具有以下結構：



；及

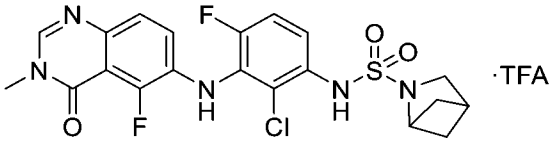
(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺，其具有以下結構：



；

或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項2】如請求項1之化合物，其係N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-磺醯胺三氟乙酸鹽，其具有以下結構：

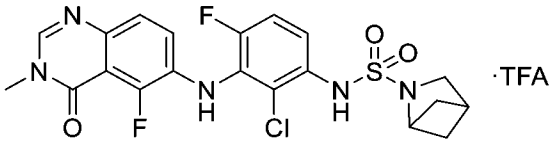


，

或其醫藥上可接受之鹽。

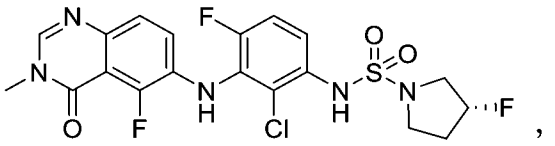
【請求項3】如請求項1之化合物，其係N-(2-氯-4-氟-

3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-磺醯胺三氟乙酸鹽，其具有以下結構：



。

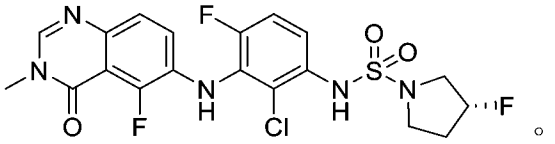
【請求項4】如請求項1之化合物，其係(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺，其具有以下結構：



，

或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項5】如請求項1之化合物，其係(R)-N-(2-氯-4-氟-3-((5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)胺基)苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺，其具有以下結構：



。

【請求項6】一種包含如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽及一或多種醫藥上可接受之載劑的醫藥組成物。

【請求項7】一種包含如請求項2之化合物或其醫藥上可接受之鹽及一或多種醫藥上可接受之載劑的醫藥組成

物。

【請求項8】一種包含如請求項4之化合物或其醫藥上可接受之鹽及一或多種醫藥上可接受之載劑的醫藥組成物。

【請求項9】一種包含如請求項3之化合物及一或多種醫藥上可接受之載劑的醫藥組成物。

【請求項10】一種包含如請求項5之化合物及一或多種醫藥上可接受之載劑的醫藥組成物。

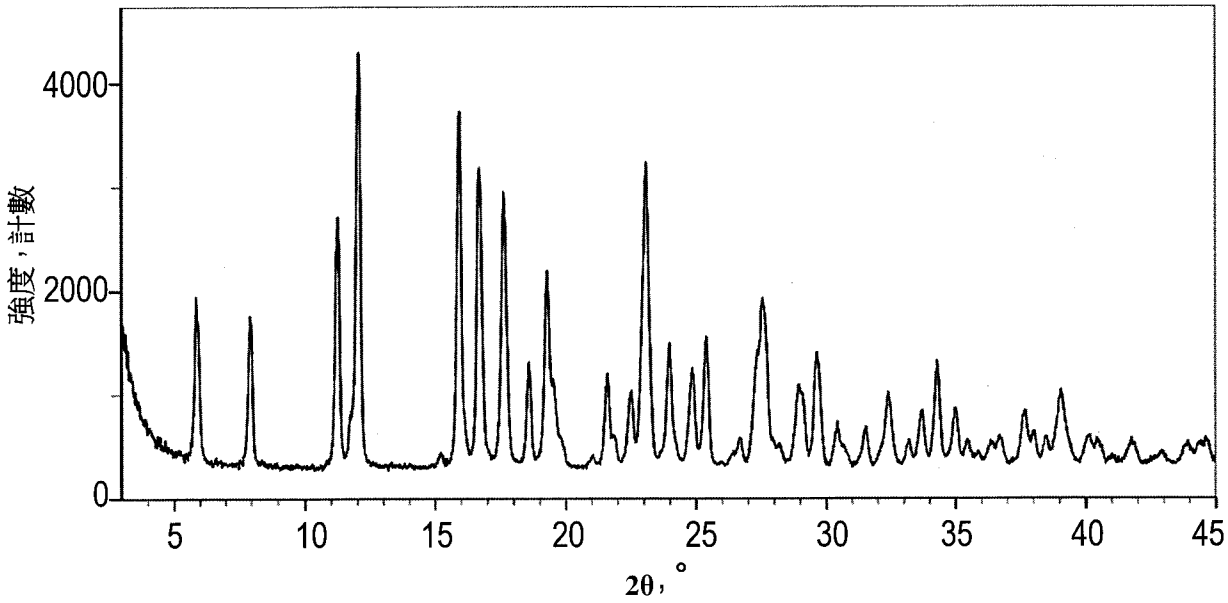
【請求項11】一種如請求項1、3或5之化合物或其醫藥上可接受之鹽或如請求項6至8中任一項之醫藥組成物之用途，其係用於製造在有需要之對象中治療BRAF相關腫瘤的藥物，其中該BRAF相關腫瘤係選自肺癌及黑色素瘤。

【請求項12】如請求項11之用途，其進一步包含畢尼替尼(binimetinib)或其醫藥上可接受之鹽、或西妥昔單抗(cetuximab)。

【請求項13】一種如請求項3或5之化合物或如請求項9或10之醫藥組成物之用途，其係用於製造在有需要之對象中治療BRAF相關腫瘤的藥物，其中該BRAF相關腫瘤係選自肺癌及黑色素瘤。

【請求項14】如請求項13之用途，其進一步包含畢尼替尼或其醫藥上可接受之鹽、或西妥昔單抗。

【發明圖式】



【圖 1】