



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I565698 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 01 月 11 日

(21)申請案號：104119488

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 06 月 16 日

(51)Int. Cl.：

C07D241/38 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

A61K31/498 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/07/16

美國

62/025,212

(71)申請人：財團法人生物技術開發中心(中華民國) DEVELOPMENT CENTER FOR BIOTECHNOLOGY (TW)

新北市汐止區康寧街 169 巷 101 號

(72)發明人：林 南宏 LIN, NAN-HORNG (US)；郭曼姍 KUO, MANN YAN (TW)；廖助彬 LIAO, CHU BIN (TW)；彭劭政 PENG, SHAO ZHENG (TW)；嚴士傑 YEN, SHIH CHIEH (TW)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2012/118492A1

曾德煌與許順吉，大豆素衍生物的合成，師大學報，第三十期 1985 年，第 537-545 頁。

審查人員：廖彥昱

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 57 頁

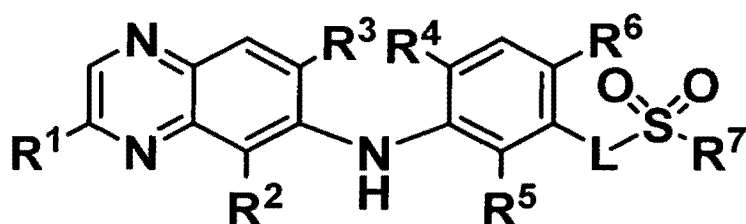
(54)名稱

喹啉化合物，其製造方法及用途

QUINOXALINE COMPOUNDS, METHOD FOR PREPARING THE SAME AND USE THEREOF

(57)摘要

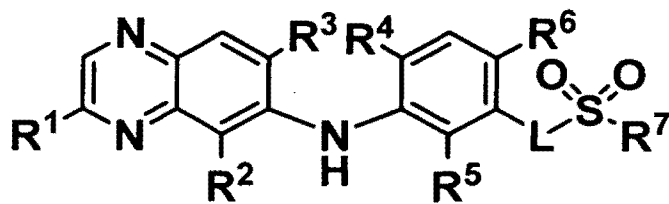
一種治療與蛋白質激酶有關的疾病或病症之化合物，其具有式(I)之結構：



式(I)

其中 L 係 NR⁸ 或 O；R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 及 R⁷ 係如本文中所定義。式(I)化合物係有用於蛋白質激酶之抑制。本發明亦揭示使用式(I)化合物、其立體異構物、互變異構物及醫藥上可接受之鹽於活體外、原位及活體內診斷、預防或治療哺乳動物細胞中之此等病症或相關病理症狀之方法。

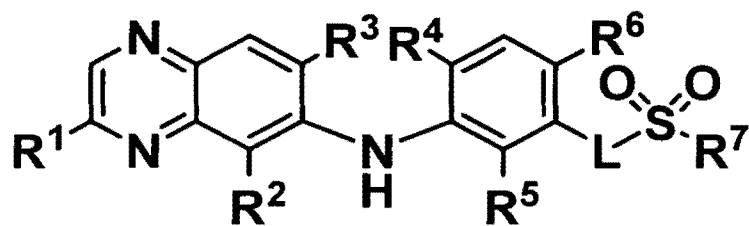
A compound for treating a protein kinase-related disease or disorder having a structure of formula (I)



formula (I)

wherein L is NR⁸ or O; R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are defined herein. Compounds of formula (I) are useful for inhibition of protein kinases. Methods of using compounds of formula (I), stereoisomers, tautomers and pharmaceutically acceptable salts thereof, for in vitro, in situ, and in vivo diagnosis, prevention or treatment of such disorders in mammalian cells, or associated pathological conditions are disclosed.

特徵化學式：



式(I)

發明摘要

※ 申請案號：104119488

※ 申請日：104.6.16.

※IPC 分類：C07D 241/38, 413/12, 401/12 (2006.01)

A61K 31/498, 31/537 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

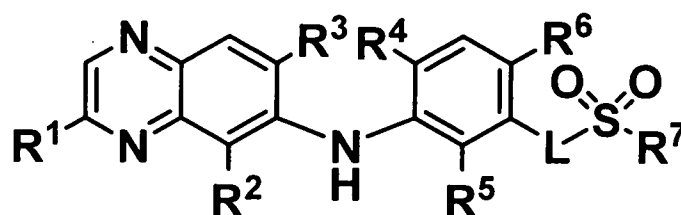
【發明名稱】

喹啉化合物，其製造方法及用途

QUINOXALINE COMPOUNDS, METHOD FOR PREPARING THE
SAME AND USE THEREOF

【中文】

一種治療與蛋白質激酶有關的疾病或病症之化合物，其具有式
(I)之結構：

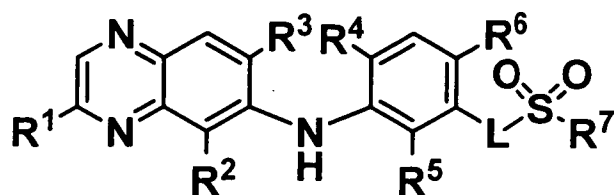


式(I)

其中L係NR⁸或O；R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及R⁷係如本文中所定義。式(I)化合物係有用於蛋白質激酶之抑制。本發明亦揭示使用式(I)化合物、其立體異構物、互變異構物及醫藥上可接受之鹽於活體外、原位及活體內診斷、預防或治療哺乳動物細胞中之此等病症或相關病理症狀之方法。

【英文】

A compound for treating a protein kinase-related disease or disorder having a structure of formula (I)



formula (I)

wherein L is NR⁸ or O; R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are defined herein. Compounds of formula (I) are useful for inhibition of protein kinases. Methods of using compounds of formula (I), stereoisomers, tautomers and pharmaceutically acceptable salts thereof, for *in vitro*, *in situ*, and *in vivo* diagnosis, prevention or treatment of such disorders in mammalian cells, or associated pathological conditions are disclosed.

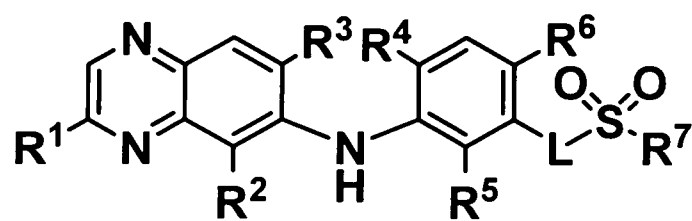
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

(無)

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



式(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

喹啉化合物，其製造方法及用途

QUINOXALINE COMPOUNDS, METHOD FOR PREPARING THE
SAME AND USE THEREOF

【技術領域】

本發明係關於一種新穎的化學化合物和及其用於治療和製備的方法。特別是本發明係關於某些經取代的喹啉化合物，及其於抑制、調節及/或調制特定激酶和其相關訊息傳遞之用途。

【先前技術】

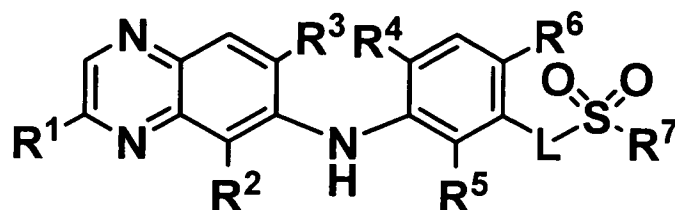
蛋白激酶(PKs)在細胞訊息傳遞途徑中扮演著重要的角色，其調控了多種細胞功能，例如：細胞分化、增殖、遷移、存活和凋亡等。這類酵素催化ATP的磷酸根轉移到受質蛋白上的酪氨酸、絲氨酸或蘇氨酸的殘基。激酶的磷酸化和磷酸酶的去磷酸化反應，參與無數細胞過程，反應不同的細胞內訊號、細胞功能的調節和細胞作用的活化或去活化。

如同代謝、免疫和神經系統疾病，異常PK活性已被證實與癌症有關。因此，蛋白激酶已成為治療人類疾病具有吸引力的目標。PK抑制劑，係一種阻斷PK活性的化合物，已開發並廣泛應用於臨床治療。而超過30種PK抑制劑已被批准用於疾病的治療上，例如癌症治療，但仍然需要一種新的PK抑制劑來治療各種疾病或克服抗藥性。因此，鑑別出可特異性抑制訊息傳遞及細胞增殖之有效的小分子化合物，將有益於以調節PK活性來調節和調控導致癌症的不適當細胞增殖、分化或代謝。

【發明內容】

本發明具體實施方式係基於意外的發現某些喹啉化合物可以抑制蛋白激酶(例如B-RAF、B-RAF(V600E)、C-RAF)的活性。這些性質使喹啉化合物可用於治療蛋白激酶有關的疾病，包括癌症。

本發明之一具體實施例係為(I)之喹啉化合物：



式(I)

或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中L係NR⁸或O，R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及R⁷係如下文中所定義。

根據上述態樣中之任一者，式(I)之R¹係選自由氫、鹵素、NR⁹R¹⁰、OR¹¹、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆環烷基、苯基、3員至6員雜環基及5員至6員雜芳基所組成之群，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、苯基、雜環基及雜芳基可視需要經鹵素、氧基(除了芳基或雜芳基之外)、OR^a、SR^a、NR^bR^c、苯基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基及環丙基取代，其中該烷基、烷氧基及環丙基可視需要經R^d取代，其中R⁹、R¹⁰、R¹¹、R^a、R^b、R^c及R^d分別係如下文中所定義。

根據上述態樣中之任一者，式(I)之R²係選自由氫、鹵素、硝基、CN、OR¹¹、COR¹²及NR¹³R¹⁴所組成之群，限制條件為只有當R¹是NR⁹R¹⁰時，R²才能為氫或鹵素，其中R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³及R¹⁴分別係如下文中所定義。

根據上述態樣中之任一者，式(I)之R³係選自由氫、鹵素、羥基、偶氮基、氰基、硝基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、苯

基、3員至6員雜環基及5員至6員雜芳基所組成之群，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、苯基、雜環基及雜芳基可視需要經鹵素、氧基(除了芳基或雜芳基之外)、 OR^a 、 SR^a 、 NR^bR^c 、苯基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基及環丙基取代，其中該烷基、烷氧基及環丙基可視需要經 R^d 取代，限制條件為只有當 R^1 是 NR^9R^{10} 時， R^3 才能為氫或鹵素，其中 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^9 及 R^{10} 分別係如下文中所定義。

根據上述態樣中之任一者，式(I)之 R^4 、 R^5 及 R^6 係獨立地選自由氫、鹵素、羥基、胺基、 CN 、 C_1 - C_4 烷基、烷氧基 C_1 - C_4 烷氧基、二烷基胺基、 C_1 - C_4 烷氧基及雜環基所組成之群。

根據上述態樣中之任一者，式(I)之 R^7 係 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基或芳基。

根據上述態樣中之任一者， R^8 係選自由氫、 SO_2R^{15} 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基及3員至6員雜環基所組成之群，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基及雜環基可視需要經鹵素、氧基(除了芳基或雜芳基之外)、 OR^a 、 SR^a 、 NR^bR^c 、苯基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基及環丙基取代，其中該烷基、烷氧基及環丙基可視需要經 R^d 取代，其中 R^{15} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 分別係如下文中所定義。

根據上述態樣中之任一者， R^9 及 R^{10} 係獨立地選自由氫、 COR^{15} 、 SO_2R^{15} 、 OR^{16} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、苯基、3員至6員雜環基及5員至6員雜芳基所組成之群，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、苯基、雜環基及雜芳基可視需要經鹵素、氧基(除了芳基或雜芳基之外)、 OR^a 、 SR^a 、 NR^bR^c 、苯基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基及環丙基取代，其中該烷基、烷氧基及環丙基可視需要經 R^d 取代，限制條件為只有當 R^9 及 R^{10} 不為氫或 C_1 - C_4 烷基時， R^2 及 R^3 才能獨立地選自氫或鹵素，其中 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 分別係如下文中所定義。

或者， R^9 及 R^{10} 與彼等所附接之氮原子一起可形成3員至6員雜環基，其可視需要經鹵素、氧或 C_1 - C_3 烷基取代。

根據上述態樣中之任一者， R^{11} 係選自由氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、苯基、3員至6員雜環基及5員至6員雜芳基所組成之群，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、苯基、雜環基及雜芳基可視需要經鹵素、氧基(除了芳基或雜芳基之外)、 OR^a 、 SR^a 、 NR^bR^c 、苯基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基及環丙基取代，其中該烷基、烷氧基及環丙基可視需要經 R^d 取代，其中 R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 分別係如下文中所定義。

根據上述態樣中之任一者， R^{12} 係選自由氫、 OR^{19} 、 $NR^{20}R^{21}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、苯基、3員至6員雜環基及5員至6員雜芳基所組成之群，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、苯基、雜環基及雜芳基可視需要經鹵素、氧基(除了芳基或雜芳基之外)、 OR^a 、 SR^a 、 NR^bR^c 、苯基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基及環丙基取代，其中該烷基、烷氧基及環丙基可視需要經 R^d 取代，其中 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 分別係如下文中所定義。

根據上述態樣中之任一者， R^{13} 及 R^{14} 係獨立地選自由氫、 COR^{15} 、 SO_2R^{15} 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、苯基、3員至6員雜環基及5員至6員雜芳基所組成之群，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、苯基、雜環基及雜芳基可視需要經鹵素、氧基(除了芳基或雜芳基之外)、 OR^a 、 SR^a 、 NR^bR^c 、苯基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基及環丙基取代，其中該烷基、烷氧基及環丙基可視需要經 R^d 取代，其中 R^{15} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 分別係如下文中所定義。

根據上述態樣中之任一者， R^{15} 係選自由 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基及芳基所組成之群。

根據上述態樣中之任一者， R^{16} 係選自由氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、苯基、3員至6員雜環基及5員至6員雜芳基所組成之群，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、苯基、雜環基及雜芳基可視需要經鹵素、氧基(除了芳基或雜芳基之外)、 OR^a 、 SR^a 、 NR^bR^c 、苯基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基及環丙基取代，其中該烷基、烷氧基及環丙基可視需要經 R^d 取代，其中 R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 分別係如下文中所定義。

根據上述態樣中之任一者， R^{17} 及 R^{18} 係獨立地選自由氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、苯基、3員至6員雜環基及5員至6員雜芳基所組成之群，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、苯基、雜環基及雜芳基可視需要經鹵素、氧基(除了芳基或雜芳基之外)、 OR^a 、 SR^a 、 NR^bR^c 、苯基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基及環丙基取代，其中該烷基、烷氧基及環丙基可視需要經 R^d 取代，其中 R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 分別係如下文中所定義。

根據上述態樣中之任一者， R^{19} 係選自由氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基及芳基所組成之群。

根據上述態樣中之任一者， R^{20} 及 R^{21} 係選自由氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基及芳基所組成之群。

根據上述態樣中之任一者，各 R^a 係獨立地為自由氫或 C_1 - C_4 烷基。

根據上述態樣中之任一者，各 R^b 及 R^c 係獨立地選自由氫、 SO_2R^7 及 C_1 - C_4 烷基所組成之群，其中該 C_1 - C_4 烷基可視需要經鹵素取代，其中該 R^7 係如上文中所定義。

根據上述態樣中之任一者，各 R^d 係獨立地選自由鹵素、氧基、 C_1 - C_4 烷基及 C_1 - C_4 烷氧基所組成之群，其中該 C_1 - C_4 烷基及 C_1 - C_4 烷氧基可視需要經鹵素取代。

本發明之較佳態樣係有關選自由以下所組成之群之化合物：*N*1-3-[(3-{2,6-二氟-3-[(丙基磺醯基)胺基]苯胺基}-6-喹啶基)胺基]-2,4-二氟苯基-1-丙烷磺醯胺，*N*1-(3-{[3-(2,6-二氟苯胺基)-6-喹啶基]胺基}-2,4-二氟苯基)-1-丙烷磺醯胺，*N*1-{3-[(5-胺基-3-甲氧基-6-喹啶基)胺基]-2,4-二氟苯基}-1-丙烷磺醯胺，*N*1-{2,4-二氟-3-[(3-甲氧基-5-硝基-6-喹啶基)胺基]苯基}-1-丙烷磺醯胺，*N*1-{2,4-二氟-3-[(3-甲氧基-5-硝基-6-喹啶基)胺基]苯基}-3-氟-1-丙烷磺醯胺，*N*1-(2,4-二氟-3-{[3-(2-嗎啶基乙氧基)-5-硝基-6-喹啶基]胺基}苯基)-1-丙烷磺醯胺，*N*1-(2,4-二氟-3-[3-(2-甲氧基乙氧基)-5-硝基-6-喹啶基]胺基)苯基)-1-丙烷磺醯胺，*N*1-(7-{2,6-二氟-3-[(丙基磺醯基)胺基]苯胺基}-2-喹啶基)-1-環丙烷羧醯胺，*N*1-[3-({3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-5-硝基-6-喹啶基}胺基)-2,4-二氟苯基]-1-丙烷磺醯胺，*N*1-{3-[(5-氰基-3-甲氧基-6-喹啶基)胺基]-2,4-二氟苯基}-1-丙烷磺醯胺，*N*1-(2,4-二氟-3-{[3-(2-氟苯胺基)-6-喹啶基]胺基}苯基)-1-丙烷磺醯胺，*N*1-(2,4-二氟-3-{[3-(3-吡啶基胺基)-6-喹啶基]胺基}苯基)-1-丙烷磺醯胺，*N*1-(3-{[3-(2,4-二氟苯胺基)-6-喹啶基]胺基}-2,4-二氟苯基)-1-丙烷磺醯胺，*N*-(2,4-二氟-3-[(3-甲氧基-5-硝基-6-喹啶基)胺基]苯基)甲烷磺醯胺，*N*1-{3-[(5-氰基-3-羥基-6-喹啶基)胺基]-2,4-二氟苯基}-1-丙烷磺醯胺，*N*1-(3-{[5-氰基-3-(2-嗎啶基乙氧基)-6-喹啶基]胺基}-2,4-二氟苯基)-1-丙烷磺醯胺，*N*-(3-(5-氰基-3-乙氧基喹啶-6-基胺基)-2,4-二氟苯基)丙烷-1-磺醯胺，*N*-(3-(5-氰基-3-(二甲基胺基)喹啶-6-基胺基)-2,4-二氟苯基)丙烷-1-磺醯胺，*N*-(3-(5-氰基-3-嗎啶基喹啶-6-基胺基)-2,4-二氟苯基)丙烷-1-磺醯胺，*N*-(3-(5-氰基-3-(甲胺基)喹啶-6-基胺基)-2,4-二氟苯基)丙烷-1-磺醯胺，*N*-(3-(5-氰基-3-甲氧基喹啶-6-基胺基)-2,6-二氟苯基)丙烷-1-磺醯胺，*N*-(5-(5-氰基-3-甲氧基喹啶-6-基胺基)-2-氟苯基)丙烷-1-磺醯胺，*N*-(3-(5-氰基-3-

嗎啉基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)丙烷-1-磺醯胺，*N*-(3-(5-氰基-3-乙氧基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)苯磺醯胺，*N*-(3-(5-氰基-3-嗎啉基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)苯磺醯胺，*N*-(3-(5-氰基-3-嗎啉基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)甲烷磺醯胺，*N*-(3-(5-氰基-3-乙氧基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)甲烷磺醯胺，*N*-(3-(5-氰基-3-(二甲基胺基)喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)丙烷-1-磺醯胺，*N*-(2,4-二氟-3-(5-甲醯基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)苯基)丙烷-1-磺醯胺，6-(2,6-二氟-3-(丙基磺醯胺基)苯基胺基)-3-甲氧基喹啉-5-羧酸，甲基-6-(2,6-二氟-3-(丙基磺醯胺基)苯基胺基)-3-甲氧基喹啉-5-羧酸酯，*N*-(2,4-二氟-3-(3-甲氧基-7-甲基喹啉-6-基胺基)苯基)丙烷-1-磺醯胺，*N*-(3-(5-氰基-3-嗎啉基喹啉-6-基胺基)-2,4-二氟苯基)-3-氟丙烷-1-磺醯胺，*N*-(3-(5-氰基-3-乙氧基喹啉-6-基胺基)-2,4-二氟苯基)-3-氟丙烷-1-磺醯胺，*N*-(3-(5-氰基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)苯磺醯胺，*N*-(3-(5-氰基-3-乙氧基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)丙烷-1-磺醯胺，*N*-(3-(5-氰基-3-(二甲基胺基)喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)苯磺醯胺，*N*-(3-(5-氰基-3-嗎啉基喹啉-6-基胺基)-2-甲基苯基)丙烷-1-磺醯胺，*N*-(3-(5-氰基-3-嗎啉基喹啉-6-基胺基)-4-甲基苯基)丙烷-1-磺醯胺，*N*-(3-(5-氰基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)-4-甲基苯基)丙烷-1-磺醯胺，*N*-(3-(5-氰基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)甲烷磺醯胺，*N*-(3-(5-氰基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)-2,4-二氟苯基)-*N*-乙基丙烷-1-磺醯胺，*N*-(3-(5-氰基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)-2,4-二氟苯基)-*N*-甲基丙烷-1-磺醯胺，*N*-(3-(5-氰基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)-2-甲基苯基)丙烷-1-磺醯胺，*N*-(2-氯-3-(5-氰基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)丙烷-1-磺醯胺，*N*-(2-氯-3-(5-氰基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)苯磺醯胺，*N*-(2-氯-3-(5-氰基-3-嗎啉基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)丙烷-1-磺醯胺，*N*-(2-氯-3-

(5-氟基-3-嗎啉基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)苯磺醯胺，及，*N*-(2-氟基-3-(5-氟基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)苯基)丙烷-1-磺醯胺。

本發明包含可預防或治療由蛋白質激酶介導/介入或與蛋白質激酶有關的疾病或病症之方法。該蛋白質激酶包括、但不限於B-Raf、B-RafV^{600E}、C-Raf、MEK1等。一種例示性的方法可以預防或治療由蛋白質激酶介導/介入或與蛋白質激酶有關的疾病或病症包含對個體(例如哺乳動物)投予有效劑量之本發明化合物、或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、前藥或醫藥上可接受之鹽。這類疾病或病症之例子包括、但不限於過度增生性疾病(例如癌症，包括黑色素瘤及皮膚之其他癌症)，神經退化性疾病，心臟肥大，疼痛，偏頭痛及神經創傷性疾病，腎臟疾病(例如多囊性腎臟疾病)等。

本發明包含化合物用於治療過度增生性疾病之藥物使用。於進一步之態樣中，該過度增生性疾病可為癌症(或者，在更進一步之態樣中，係如本文中所定義之特定癌症)。

本發明包含化合物用於治療與蛋白質激酶有關的疾病或病症之藥物使用，該等疾病或病症係例如過度增生性疾病(例如癌症，包括黑色素瘤及皮膚之其他癌症)，神經退化性疾病，心臟肥大，疼痛，偏頭痛及神經創傷性疾病，腎臟疾病(例如多囊性腎臟疾病)等。該蛋白質激酶可為B-Raf，且該藥物係B-Raf抑制劑。

本發明包含一種醫藥組合物，包含本發明化合物、或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、前藥或醫藥上可接受之鹽，與醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

本發明之其他方面及優點經由以下敘述及後附之申請專利範圍而更明確。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

定義

詳參以下特定態樣、例示完成結構及化學式之實例。當描述列舉態樣時，應瞭解，彼等並非用來限定本發明之範圍僅及於該等態樣，相反地，本發明係欲涵蓋所有的替代物、改良物及均等物，彼等均可涵蓋於如本案申請專利範圍所定義之範圍內。技藝人士將可確認許多可用於實施本發明的類似於或相當於本文中所描述之方法及物質。本發明並不於任何方面受限於本文中所描述之方法及物質。倘若一或多件併入本文之文獻及類似物質與本發明不同或矛盾，包括、但不限於所定義之術語、術語用法、所描述之技術等，則均以本發明為主。

術語「烷基」係指除非特別指明、否則為包含1至20個碳原子之直鏈或支鏈單價飽和烴，此定義中之數值範圍係欲包含所定義之範圍內之任何數值，如同該等個別數值已被分別揭示一樣。例如，具有1至20個碳原子之烷基將包括C₁、C₂、...、C₂₀以及C₁-C₂₀、C₁-C₁₅、C₁-C₁₀、C₁-C₆、C₁-C₄等，烷基之例子包括、但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。

術語「烯基」係指包含2至20個碳原子(例如C₂-C₁₀)及一或多個雙鍵之直鏈或支鏈單價飽和烴，烯基之例子包括、但不限於乙烯基、丙烯基、烯丙基及1,4-丁二基。

術語「炔基」係指包含2至20個碳原子(例如C₂-C₁₀)及一或多個三鍵之直鏈或支鏈單價飽和烴，炔基之例子包括、但不限於乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基及2-丁炔基，及1-甲基-2-丁炔基。

術語「烷氧基」係指-O-烷基基團，其中該烷基部分係如上述所定義。烷氧基之例子包括、但不限於甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。

術語「醯氧基」係指-O-C-(O)-R基團，其中R可為H、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基或雜芳基。

術語「胺基」係指NH₂。術語「烷基胺基」係指-N(R)-烷基基團，其中R可為H、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基或雜芳基。

術語「環烷基」係指具有3至30個碳原子(例如C₃-C₆或C₃-C₁₂)之單價飽和烴環。環烷基之例子包括、但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基及金剛烷基。

術語「環烯基」係指具有3至30個碳原子(例如C₃-C₆或C₃-C₁₂)以及一或多個雙鍵之單價非芳族烴環系統。環烯基之例子包括環戊烯基、環己烯基及環庚烯基。

術語「雜環基」係指具有一或多個雜原子(例如O、N、S或Se)之單價非芳族5員至8員單環、8員至12員雙環、或11員至14員三環系統。雜環基之例子包括、但不限於吡啶基、吡咯啉基、六氫吡啶基二噁烷基、嗎啉基及四氫呋喃基。

術語「雜環烯基」係指具有一或多個雜原子(例如O、N、S或Se)及一或多個雙鍵之單價非芳族5員至8員單環、8員至12員雙環、或11員至14員三環系統。

術語「芳基」係指單價6碳單環、10碳雙環或14碳三環芳環系統。芳基之例子包括、但不限於苯基、萘基及蒽基。

術語「芳氧基」係指-O-芳基。術語「芳基胺基」係指-N(R)-芳基基團，其中R可為H、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基或雜芳基。術語「雜芳基」係指具有一或多個雜原子(例如O、N、S或Se)之單價芳族5員至8員單環、8員至12員雙環、或11員至14員三環系統。雜芳基之例子包括吡啶基、呋喃基、咪唑基、苯并咪唑基、嘧啶基、噻吩基、喹啉基、吲哚基、吡咯基、異喹

啉基、嘌呤基、嘧啶基、咪唑基及呋唑基。於所有此等術語中，該烷基部分係如上述所定義。

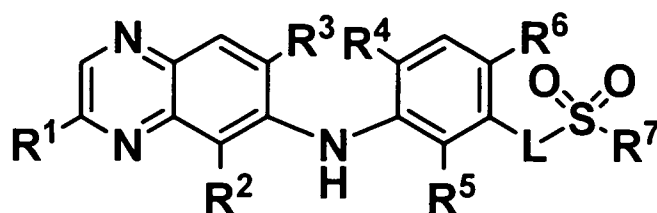
術語「鹵素」係指F、Cl、Br或I。

上述之烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、胺基、烷基胺基、芳基胺基、烷氧基、芳氧基、芳基及雜芳基可為經取代或未經取代者。胺基、烷基胺基、芳基胺基、烷氧基、芳氧基、環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基及雜芳基之可能取代基包括、但不限於C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₃-C₂₀環烷基、C₃-C₂₀環烯基、C₁-C₂₀雜環烷基、C₁-C₂₀雜環烯基、C₁-C₁₀烷氧基、芳基、芳氧基、雜芳基、胺基、C₁-C₁₀烷基胺基、C₁-C₁₀烷基磺醯基、芳基磺醯基、醯基胺基、胺基醯基、胺基硫醯基、甲脒基、脲基、醯胺基、硫脲基、硫氰基、磺醯胺基、胍基、脲基、氰基、硝基、醯基、硫醯基、醯氧基、胺甲醯胺基、胺甲醯基(-C(O)NH₂)、羧酸基(-COOH)、及羧酸酯。另一方面，烷基、烯基或炔基之可能取代基包括上述除了C₁-C₁₀烷基以外之全部取代基。環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基亦可彼此稠合。

B-Raf抑制劑

本發明提供有用於治療或預防與蛋白質激酶(例如B-Raf)介入(或與蛋白質激酶有關)的疾病、症狀或病症之化合物及包含本化合物之醫藥組合物。

於一態樣中，本發明提供式(I)化合物：



式(I)

或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、前藥及醫藥上可接受之鹽，其中：

L係NR⁸或O；

R¹係選自由氫、鹵素、NR⁹R¹⁰、OR¹¹、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆環烷基、苯基、3員至6員雜環基及5員至6員雜芳基所組成之群，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、苯基、雜環基及雜芳基可視需要經鹵素、氧基(除了芳基或雜芳基之外)、OR^a、SR^a、NR^bR^c、苯基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基及環丙基取代，其中該烷基、烷氧基及環丙基可視需要經R^d取代；

R²係選自由氫、鹵素、硝基、CN、OR¹¹、COR¹²及NR¹³R¹⁴所組成之群，限制條件為只有當R¹是NR⁹R¹⁰時，R²才能為氫或鹵素；

R³係選自由氫、鹵素、羥基、偶氮基、氰基、硝基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、苯基、3員至6員雜環基及5員至6員雜芳基所組成之群，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、苯基、雜環基及雜芳基可視需要經鹵素、氧基(除了芳基或雜芳基之外)、OR^a、SR^a、NR^bR^c、苯基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基及環丙基取代，其中該烷基、烷氧基及環丙基可視需要經R^d取代，限制條件為只有當R¹是NR⁹R¹⁰時，R³才能為氫或鹵素；

R⁴、R⁵及R⁶係獨立地選自由氫、鹵素、羥基、胺基、CN、C₁-C₄烷基、烷氧基C₁-C₄烷氧基、二烷基胺基、C₁-C₄烷氧基及雜環基所組成之群；

式(I)之R⁷係C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基或芳基；

R⁸係選自由氫、SO₂R¹⁵、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆環烷基及3員至6員雜環基所組成之群，其中該烷基、烯基、炔基及雜環基可視需要經鹵素、氧基(除了芳基或雜芳基之外)、OR^a、SR^a、NR^bR^c、苯基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基及環丙基

取代，其中該烷基、烷氧基及環丙基可視需要經 R^d 取代；

R^9 及 R^{10} 係獨立地選自由氫、 COR^{15} 、 SO_2R^{15} 、 OR^{16} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、苯基、3員至6員雜環基及5員至6員雜芳基所組成之群，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、苯基、雜環基及雜芳基可視需要經鹵素、氧基(除了芳基或雜芳基之外)、 OR^a 、 SR^a 、 NR^bR^c 、苯基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基及環丙基取代，其中該烷基、烷氧基及環丙基可視需要經 R^d 取代，限制條件為只有當 R^9 及 R^{10} 不為氫或 C_1 - C_4 烷基時， R^2 及 R^3 才能獨立地選自氫或鹵素；

或者， R^9 及 R^{10} 與彼等所附接之氮原子一起可形成3員至6員雜環基，其可視需要經鹵素、氧或 C_1 - C_3 烷基取代；

R^{11} 係選自由氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、苯基、3員至6員雜環基及5員至6員雜芳基所組成之群，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、苯基、雜環基及雜芳基可視需要經鹵素、氧基(除了芳基或雜芳基之外)、 OR^a 、 SR^a 、 NR^bR^c 、苯基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基及環丙基取代，其中該烷基、烷氧基及環丙基可視需要經 R^d 取代；

R^{12} 係選自由氫、 OR^{19} 、 $NR^{20}R^{21}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、苯基、3員至6員雜環基及5員至6員雜芳基所組成之群，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、苯基、雜環基及雜芳基可視需要經鹵素、氧基(除了芳基或雜芳基之外)、 OR^a 、 SR^a 、 NR^bR^c 、苯基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基及環丙基取代，其中該烷基、烷氧基及環丙基可視需要經 R^d 取代；

R^{13} 及 R^{14} 係獨立地選自由氫、 COR^{15} 、 SO_2R^{15} 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、苯基、3員至6員雜環基及5員至6員雜芳基所組成之群，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、苯基、雜環

基及雜芳基可視需要經鹵素、氧基(除了芳基或雜芳基之外)、 OR^a 、 SR^a 、 NR^bR^c 、苯基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基及環丙基取代，其中該烷基、烷氧基及環丙基可視需要經 R^d 取代；

R^{15} 係選自由 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基及芳基所組成之群；

R^{16} 係選自由氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、苯基、3員至6員雜環基及5員至6員雜芳基所組成之群，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、苯基、雜環基及雜芳基可視需要經鹵素、氧基(除了芳基或雜芳基之外)、 OR^a 、 SR^a 、 NR^bR^c 、苯基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基及環丙基取代，其中該烷基、烷氧基及環丙基可視需要經 R^d 取代；

R^{17} 及 R^{18} 係獨立地選自由氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、苯基、3員至6員雜環基及5員至6員雜芳基所組成之群，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、苯基、雜環基及雜芳基可視需要經鹵素、氧基(除了芳基或雜芳基之外)、 OR^a 、 SR^a 、 NR^bR^c 、苯基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基及環丙基取代，其中該烷基、烷氧基及環丙基可視需要經 R^d 取代；

R^{19} 係選自由 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基及芳基所組成之群；

R^{20} 及 R^{21} 係選自由氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基及芳基所組成之群；

其中，各 R^a 係獨立地為氫或 C_1 - C_4 烷基；

其中，各 R^b 及 R^c 係獨立地選自由氫、 SO_2R^7 及 C_1 - C_4 烷基所組成之群，其中該 C_1 - C_4 烷基可視需要經鹵素取代；

其中，各 R^d 係獨立地選自由鹵素、氧基、 C_1 - C_4 烷基及 C_1 - C_4 烷氧基所組成之群，其中該 C_1 - C_4 烷基及 C_1 - C_4 烷氧基可視需要經鹵素取代。

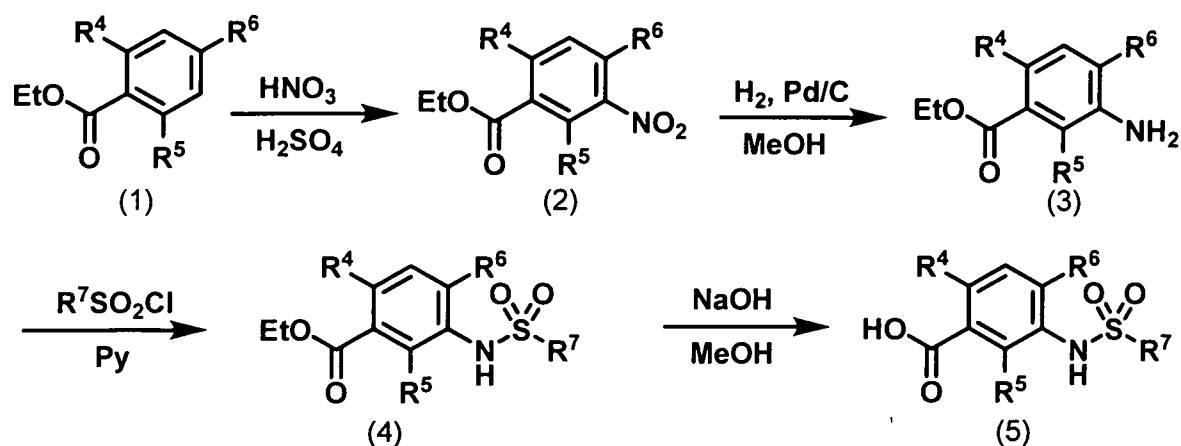
技藝人士應知，於上述式(I)中，不同取代基之所有組合或排列

均落入本發明之範圍內。此等化合物可藉由使用容易獲得的物質/試劑及已知化學反應而製得。基於此技藝中之通常知識及本專利申請案之揭示，技藝人士應可製備及使用此等化合物，毋須過度實驗。

以下反應流程(反應流程1至反應流程14)提供可用於製備式(I)化合物之例示性操作。然而，技藝人士應理解，此等實例僅供例示之目的，改良及變化是可能的，且未背離本發明之範圍。根據本發明之態樣合成之喹啉化合物可以任何已知技術純化，例如藉由快速管柱層析法，高效能液體層析法，結晶法，或其它任何適當的方法。

中間物I

反應流程 1



在0°C下，將濃硝酸(1.1當量)逐滴加入苯甲酸乙酯(1) (1.0當量)於發煙硫酸(1.25 M)中之混合物中，將此混合物留置於室溫下並攪拌1小時。接著，將反應混合物倒入冰中，並以乙酸乙酯萃取水相。將有機層分離，以飽合碳酸氫鈉及水清洗，乾燥，並且濃縮，獲得產物2。

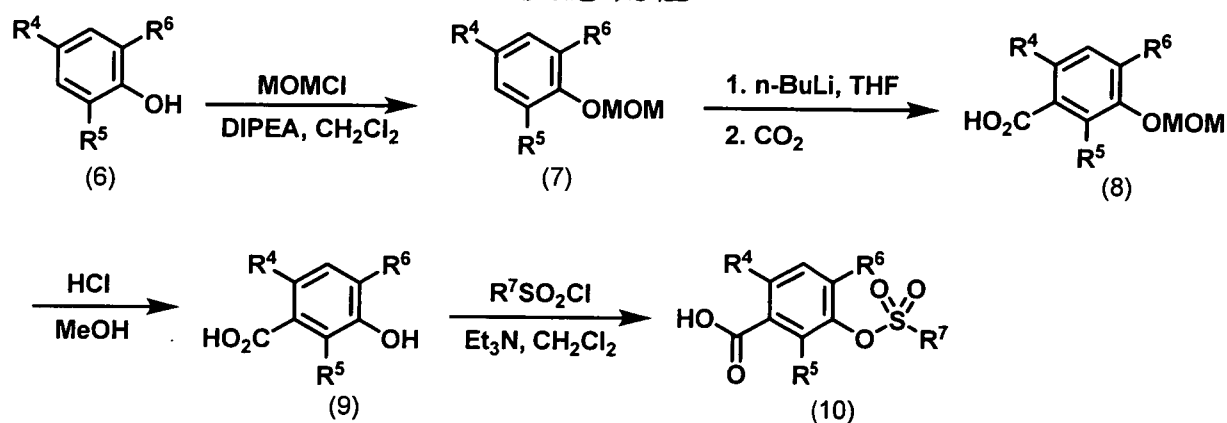
在N₂氣中，將10% (wt.) Pd/活性碳(0.05當量)加入已饋入3-硝基苯甲酸乙酯(2) (1.0當量)的燒瓶中，添加甲醇(0.25 M)至該燒瓶中，並在2個H₂氣球氣壓下攪拌至隔夜。待反應完成後，以N₂氣體充入燒瓶，並將反應混合物以矽藻土過濾。移除揮發物，即得到粗製3-胺基苯甲酸乙酯(3)。

將烷基-1-磺醯基氯化物 (1.2當量)緩慢添加至放置在冷水浴中的3-胺基苯甲酸乙酯(3) (1.1當量)於吡啶(0.5 M)中之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，然後倒入冷水中。以乙酸乙酯萃取水相。將有機層分離，以飽合氯化銨及鹽水清洗，於硫酸鎂乾燥，過濾，並且濃縮，獲得3-(N-烷基磺醯基)磺醯胺基)苯甲酸乙酯(4)。

將1N之氫氧化鈉水溶液 (3.0當量)加入3-(N-烷基磺醯基)磺醯胺基)苯甲酸乙酯(4) (1.0當量)於4:1 四氫呋喃/甲醇 (0.2 M)中的溶液中，並使反應混合物在室溫下攪拌至隔夜。在真空中移除大部分的有機溶劑。將1N之鹽酸緩慢添加至該混合物中，然後將所獲得之固體過濾，並以水清洗。將此物質以乙醚清洗，獲得3-烷基磺醯基苯甲酸(5)。

中間物II

反應流程2



在 N_2 氣氛中及在 $0^\circ C$ 下，將N,N-二異丙基乙基胺 (2.0當量)及氯甲基甲基醚 (2.0當量)加入酚(6) (1.0當量)於無水二氯甲烷中，並使所獲得之黃色混合物在 $0^\circ C$ 下攪拌30分鐘，並於室溫下靜置至隔夜。將有機混合物以10% 氫氧化鈉水溶液稀釋，並以二氯甲烷萃取。將有機層合併，於硫酸鎂上乾燥，過濾，並且在真空中濃縮。粗製產物在矽膠管柱中純化，以乙酸乙酯於己烷中之沖提液進行沖提，提供所欲之產物7。

在N₂中並於-70°C下，在甲氧基甲氧基苯(7) (1.0當量)於四氫呋喃(0.35 M)中之溶液中，逐滴加入1.4 M之正丁基鋰於己烷(0.99當量)中之溶液超過10分鐘。將混合物在-70°C下攪拌1.5小時，然後傾析至粉碎的乾冰中。一旦發泡作用消失，使混合物回溫至室溫(RT)，並添加水。水溶液以乙醚萃取2次，以提供化合物8。將化合物8溶解於甲醇中，並藉由添加濃氫氯酸酸化至pH值為1。將所得懸浮液以音波震盪5分鐘，然後以二氯甲烷萃取。經合併的二氯甲烷萃取物以硫酸鎂乾燥，並於真空中蒸發，以提供產物9。

在冷水浴中，將烷基磺醯氯 (1.2當量)緩慢添加至3-羥基苯甲酸(9)(1.0當量)於三乙胺(0.5 M於二氯甲烷中)中之溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌1小時，添加水，將有機層分離，以水及鹽水清洗，然後以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，以提供產物10。

中間物III

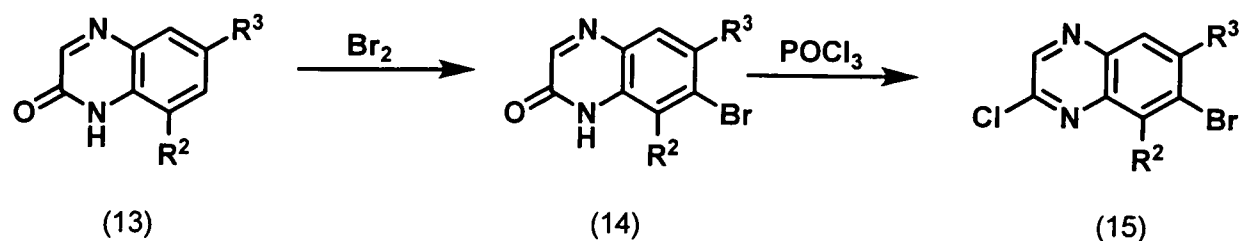
反應流程3



對苯甲酸(11)(1當量)於四氫呋喃中之溶液添加三乙胺(2.3當量)及疊氮磷酸二苯酯(DPPA) (1.15當量)。將反應混合物於室溫下攪拌3小時，然後回溫至80°C下2小時。添加水，將反應混合物於80°C下攪拌15小時。將反應混合物以EtOAc稀釋，將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水清洗，於減壓下移除溶劑。殘餘物經由矽膠管柱層析法純化，以提供產物12。

中間物IV

反應流程4

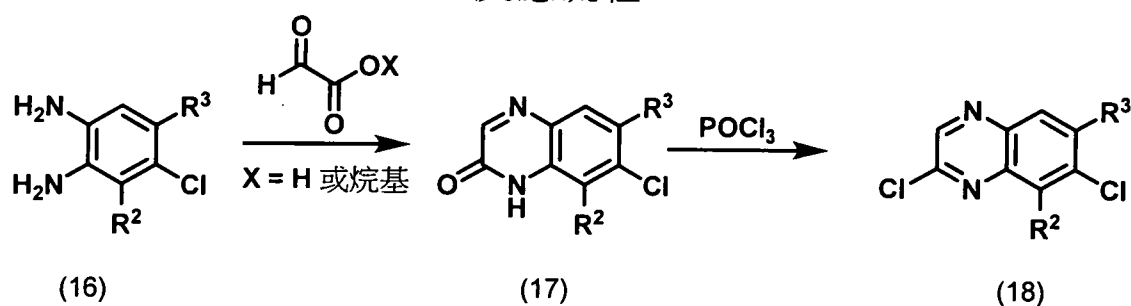


將溴(1.0當量) 緩慢添加至經取代喹啉(20)於醋酸 (0.1 M)之溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌1.5小時。藉由過濾收集所得固體並以己烷清洗，以提供7-溴取代之喹啉(14)。

將7-溴取代之喹啉(14) (1.0當量)於三氯氧磷 (1.0 M)之懸浮液加熱至回流6小時。然後使所得之澄清溶液冷卻至室溫，並加入水中止反應。以過濾收集所得固體，以提供7-溴-2-氯取代之喹啉(15)，可接著進行以下步驟而毋需進一步之純化。

中間物V

反應流程5

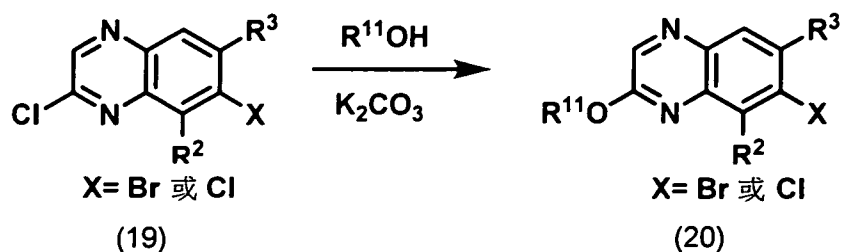


使乙醛酸或乙醛酸烷基酯及經取代之4-氯苯-1,2-二胺(16)於有機溶劑中攪拌6小時，將所得之產物純化，以提供7-氯取代之喹啉酮(17)。

將7-氯取代之喹啉酮(17) (1.0當量)於三氯氧磷 (1.0 M)中之懸浮液加熱至回流6小時，然後使所得之澄清溶液冷卻至室溫並緩慢加入水攪拌。以過濾收集所得固體，以提供2,7-二氯取代之喹啉(18)，可接著進行以下步驟而毋需進一步之純化。

中間物VI

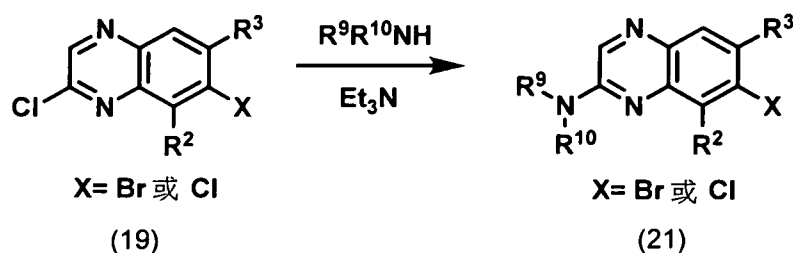
反應流程6



於室溫下對2-氯取代之喹啉(19) (1.0當量)於 R^{13}OH (0.5 M)中之溶液添加碳酸鉀(1.1當量)，並將反應加熱至 40°C 下2小時。冷卻後，將反應混合物過濾並於真空中濃縮。所得之殘餘物以乙酸乙酯稀釋，以鹽水清洗，於硫酸鎂上乾燥，並於真空中濃縮，以提供化合物20。

中間物VII

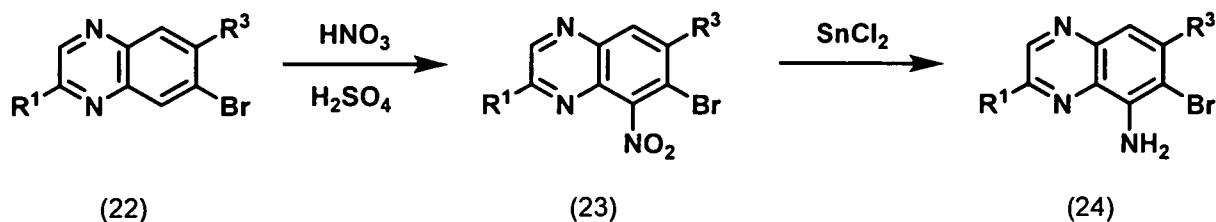
反應流程7



於室溫下對2-氯取代之喹啉(19) (1.0當量)於 $\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{NH}$ (0.5 M)中之溶液添加三乙胺(1.1當量)，並將反應加熱至 60°C 下2小時。冷卻後，將反應混合物過濾並於真空中濃縮。所得之殘餘物以乙酸乙酯稀釋，以鹽水清洗，於硫酸鎂上乾燥，並於真空中濃縮，以提供化合物21。

中間物VIII

反應流程8

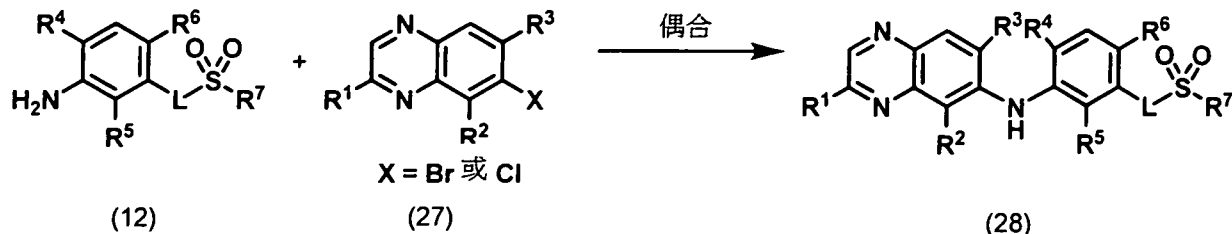


對7-溴取代之喹啉(22) (1.0當量)於亞硫酸中之溶液添加硝酸，

於減壓下移除乙酸乙酯。殘餘物經由矽膠管柱層析法純化，以提供7-溴-8-氰基取代之喹啉(26)。

終產物I

反應流程10



將經取代之喹啉酮(27) (1.0當量)、碳酸鉀(3.0當量)、醋酸鈹(0.1當量)、化合物12 (1.0當量)及4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(xantphos)(0.02當量)於二噁烷(0.3 M)中之溶液於110°C下加熱2小時。將溶液過濾，以甲醇清洗，並於真空中濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析法純化，以提供喹啉化合物(28)。

上述反應製程說明本發明之喹啉化合物如何製造。本領域之技藝人士應知該反應製程中所涉及之反應及所使用之試劑乃屬已知，因此，基於以上教示此技藝之一般知識，如本文中所定義的具有各種取代基之喹啉化合物可由本領域之技藝人士製備，無需過多的心力即可理解如何製備喹啉化合物。

於本發明說明書中提到的喹啉化合物可以含有非芳香族雙鍵和一個或多個不對稱中心，例如：位在連接於核心芳香環的取代基。因此，此等化合物可作為消旋混合物和外消旋混合物、單一對掌異構物、單個非對映立體異構物、非對映體混合物，以及順式或反式異構體形式。所有這些異構體形式都含括在本發明範圍之內。本發明的喹啉化合物可具有酸性或鹼性官能基(例如：在取代基上)可以形成鹽類，特別是藥學上可接受的鹽類，這種鹽類的形成為製藥工業中的常

規做法，包括供鹼性官能基用之氫氯酸鹽、硫酸鹽、甲酸鹽、醋酸鹽、蘋果酸鹽、及琥珀酸鹽等，及供酸性官能基用之氫氧化物、銨、及烷基銨等。此種喹啉鹽類亦在本發明的範疇之內。同樣地，其酸性或鹼性基團可以被官能基化，例如形成酯。這樣的官能化衍生物會在體內水解，因此，於本發明中所述的此類喹啉化合物衍生物可以作為前驅藥。而前驅藥的形成只涉及常規技能，本領域技術人員無需過多的實驗即可理解如何製備及使用此類前驅藥。

本發明的範圍亦包含(1)一種醫藥組合物，其包含有效劑量之至少一種本發明之喹啉化合物及醫藥上可接受的載劑，(2) 一種用於治療蛋白激酶相關疾病的方法(例如癌症)，其係透過投予一個體所需有效劑量的此類喹啉化合物的方式來達成；以及(3)一種減低至少一種蛋白激酶活性的方法，其係經由本發明之至少一種喹啉化合物與至少一種蛋白激酶接觸。

在此術語“蛋白激酶相關的疾病”係指一種有PK活性異常特性之疾病或病症，或「與蛋白質激酶相關疾病或病症」，或「由蛋白質激酶調節之疾病或病症」是可透過改變至少一PK活性的方式來治療之疾病或病症。異常的PK活性為PK基因表現量提高所引起或是在正常不會發生之情況下表現PK。在此所描述的PK相關疾病，包括但不限於，癌症、糖尿病、過度增殖疾病、腎臟過度增殖性的疾病、腎臟疾病、希佩爾-林道病(von Hippel-Lindau disease)、再生狹窄、纖維變性、牛皮癬、骨關節炎、類風濕性關節炎、發炎性疾病、免疫疾病如自體免疫性疾病(如愛滋病、紅斑狼瘡等)、心血管疾病(如動脈粥狀硬化)和血管增生性疾病如異常血管新生。。

術語“治療”意指對於患有蛋白激酶相關疾病或出現病徵的個體，投予喹啉化合物，其目的是治愈、恢復、減輕、緩解、改變、矯正、改善、改進、影響或降低疾病的風險、症狀或易罹病的素質。例如，

癌症治療，係指治療導致腫瘤生長或腫瘤細胞生長的抑制、腫瘤生長的退化(即，其減低一可檢測腫瘤的大小)，或癌症的消失術語“有效劑量”係指於個體中達到預期治療效果所需的活性劑劑量。有效劑量可根據瞭解本領域之技藝人士以本領域之已知技術、給藥途徑、賦形劑的使用，以及可能同時使用其它藥物而有所差異。有效劑量的測定，對於本領域的技術人員來說，無需過度實驗僅需要常規技能，即可確定預定用途的有效劑量。需要治療的個體可為哺乳動物。術語“哺乳動物”是指人類或非人類之哺乳動物，例如：狗、貓、豬、牛、綿羊、山羊、馬、大鼠、或小鼠。

可藉由本發明方法所治療的癌症，包括任何異常的細胞或組織的生長，例如：腫瘤，無論是惡性的、前惡性或非惡性的。癌症的特徵在於細胞不受控制的增殖，而該細胞可能侵入或不侵入周圍組織，因此，可能轉移或不轉移至新的身體部位。癌症包括上皮細胞癌，而上皮細胞癌包括鱗狀細胞癌、腺癌、黑色素瘤和肝癌。癌症還包括肉瘤，這是種間質細胞起源的腫瘤；肉瘤包括成骨肉瘤、白血病和淋巴瘤。癌症可以包括一個或多個腫瘤細胞類型。術語“癌症”舉例但不限於，肺癌、結腸癌、結腸直腸癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、胰腺癌、膀胱癌、胃癌、腎癌、唾液腺癌、卵巢癌、子宮體癌、子宮頸癌、口腔癌、皮膚癌、腦癌、淋巴瘤和白血病。其亦指抗藥性癌症(包括但不限於多藥耐藥性的癌症)。本發明所述之化合物可以與放射線療法、免疫療法、單克隆抗體療法、激素療法使用其它藥物的化療及/或手術合併施予哺乳動物。合併治療不需發生在同一時間，可以是連續，或是相互及/或與休息和恢復期交替進行。

於本發明一具體實施例中，治療如癌症等與蛋白激酶有關疾病的方法，包括將一有效劑量之本發明至少一種喹啉化合物和至少一種化療藥物施予一哺乳動物。化療藥物的實例包括但不限於在此所述之 s

PK 抑制劑，(例如愛馬汀尼伯(imatinib)甲磺酸鹽、葛芬替尼伯(gefitinib)、德薩替尼伯(dasatinib)、爾洛替尼伯(erlotinib)、藍帕替尼伯(lapatinib)、蘇奈替尼伯(sunitinib)、尼洛替尼伯(nilotinib)及索瑞芬尼伯(sorafenib))；抗體，其包括：例如曲妥珠單抗(trastuzumab)、利圖塞單抗(rituximab)、西圖塞單抗(cetuximab)及比凡西珠單抗(bevacizumab)；米托蒽醌鹽酸鹽(mitoxantrone)；地塞米松(dexamethasone)；潑尼松(prednisone)；及替莫唑胺(temozolomide)；烷化劑(例如美法侖(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白消安(busulfan)、噻替派(thiotepa)、異環磷醯胺(ifosfamide)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、司莫司汀(semustine)、鏈脲黴素(streptozocin)、胺烯咪胺(decarbazine)及環磷醯胺(cyclophosphamide))；有絲分裂抑制劑；抗代謝物(例如截瘤達錠(capecitabine)、吉西他濱(gemcitabine)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)或5-氟尿嘧啶/甲醯四氫葉酸(leucovorin)、氟達拉濱(fludarabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、巯嘌呤(mercaptopurine)、硫鳥嘌呤、噴托他丁(pentostatin)及胺甲蝶呤(methotrexate))；細胞循環抑制劑；酵素；荷爾蒙；抗荷爾蒙；生長因子抑制劑；植物鹼及萜類化合物；拓撲異構酶抑制劑(例如依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、喜樹鹼(camptothecin)、拓撲替康(topotecan)、依立替康(irinotecan)、多柔比星(doxorubicin)及柔紅黴素(daunorubicin))；抗腫瘤抗生素(例如放線菌素D(actinomycin D)、博萊黴素(bleomycin)、絲裂黴素C(mitomycin C)、阿德力黴素(adriamycin)、道諾黴素(daunorubicin)、黃膽素(idarubicin)、小紅莓(doxorubicin)及聚乙二醇脂質體小紅莓(pegylated liposomal doxorubicin))；長春花生物鹼(vinca alkaloid)(例如長春鹼(vinblastine)及長春地辛(vindesine))；鉑化學治療劑(例如順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)及奧沙利鉑(oxaliplatin))；沙利度胺

(thalidomide)及有關類似物(例如CC-5013及CC-4047)；單株抗體；及抗血管生成劑。

術語“接觸”在此係指利用一方法將本發明之化合物與至少一PK帶引在一起，該化合物可藉由與PK本身作用而直接降低PK的活性，或藉由與另一種和PK活性有關之分子作用而間接降低PK的活性。“接觸”可以發生在體外或體內，例如：將本發明之化合物投予至含至少一PK的試管、具有生長的全細胞的培養皿、或一哺乳動物。以PK為標靶的實例包括但不限於EGFR、CDK1、Aurora A & B激酶、MAP、CDK2、Raf、NEK (包括 NEK 4a、NEK 4b、NEK 5 與 NEK 6)、BUB1、VEGFR、C-MET、HER2、HER3、HER4、IR、IGF-IR、IRR、PDGFRct、PDGFRO、CSFIR、C-Kit、C-fms、Flk-1 R、Flk4、KDRIFlk-1、FLT-1、FLT3、FGFR-1、FGFR-2、FGFR-3、FGFR4、Src、Frk、Btk、Csk、Abl、ZAP70、Fes、Fps、Fak、Jak、Ack、Yes、Fyn、Lyn、Lck、Blk、Hck、Fgr、Aur2和 Yrk。

為了實施本發明的方法，上述藥物組合物可以經由口服、腸胃外(parenterally)噴霧吸入、局部表面塗用、直腸、鼻腔、臉頰、陰道或植入式儲藥槽(implanted reservoir)的方式給藥。術語“腸胃外”包括皮下、皮內、靜脈內、肌內、關節內、動脈內、滑膜內、胸骨內、脊髓內、患處內和顱內注射或注入技術。於一具體實施例中，本發明之一喹啉化合物係經由靜脈注射方式給藥，合適的載體可包括但不限於生理鹽水或磷酸緩衝鹽水(PBS)，以及含有增稠劑和增溶劑之溶液，例如葡萄糖，聚乙二醇溶液和聚丙二醇及其混合物。

無菌可注射組合物，如無菌注射水性或油性懸浮液，可根據本領域中已知技術使用合適的分散劑或潤濕劑(如Tween 80)和懸浮劑來配製。無菌注射製劑亦可以是無毒的腸胃外可接受的稀釋劑或溶劑中的無菌注射溶液或懸浮液，例如1,3-丁二醇的溶液形式。於可接受的

賦形劑和溶劑之間可採用甘露醇、水、林格氏溶液和等滲氯化鈉溶液。此外，無菌且無揮發性油常用作為溶劑或懸浮介質(例如：合成的單或雙甘油酯)。脂肪酸(如油酸及其甘油酯衍生物)可用於製備注射劑，天然藥用油，如橄欖油或蓖麻油，尤其是其聚氧乙烯化型態，同樣可用於注射劑的製備中。這些油溶液或懸浮液也可以含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，或羧甲基纖維素或類似的分散劑。其它常用的界面活性劑(如Tweens、或Spans)或其他類似的乳化劑或常用於製備藥學上可接受的固體、液體或其它劑型的生物利用度增強劑也可以用於製備目的。

用於口服給藥的組合物可以是任何口服可接受的劑型，包括但不限於膠囊、錠劑、乳液和水性懸浮液、分散液和溶液。在用於口服用錠劑的情況下，常用的載體包括乳糖和玉米澱粉。通常還可加入潤滑劑，比如硬脂酸鎂。對於以膠囊形式的口服給藥而言，可用的稀釋劑包括乳糖和乾燥玉米澱粉。當口服施予水性懸浮液或乳劑時，活性成分可懸浮或溶解在與乳化劑或懸浮劑結合之油相中。如果需要，可加入某些甜味劑，調味劑或著色劑。鼻用氣霧劑或吸入組合物可根據藥物製劑領域中眾所熟知的技術來製備。含有喹啉化合物之組合物也可以用於直腸給藥的栓塞劑形式投與。

藥物組合物中的載體必須是“可接受的”，即能夠與組合物中的活性成分相容(若能夠使其穩定化更加)且對待治療之個體無害。一種或多種增溶劑(例如環糊精)，其可與有活性的喹啉化合物形成更易溶解的複合物可作為遞送活性化合物的藥物載體。其它載體的實例包括膠體二氧化矽、硬脂酸鎂和十二烷基硫酸鈉。

適合的體外測定可用於初步評估本發明之喹啉化合物在諸如抑制腫瘤細胞生長的抗癌活性方面的功效。可進一步檢查該等化合物在治療癌症方面的療效。例如：化合物可以施用於具有癌症之動物(例

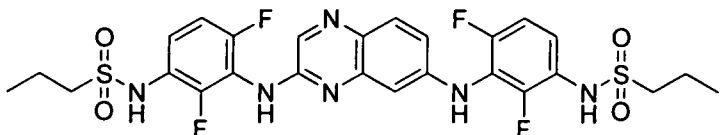
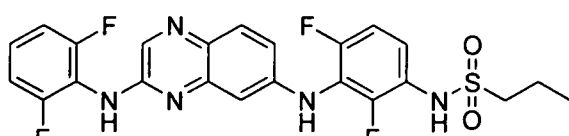
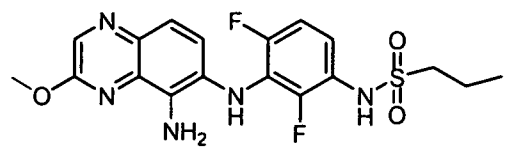
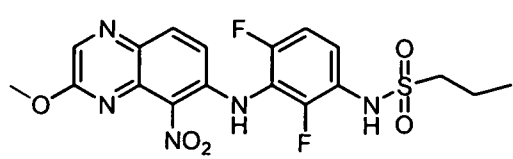
如，小鼠模型)，接著評估其治療效果。亦可基於這些結果來確定適當的劑量範圍和給藥途徑。

無需進一步詳盡說明，以上之描述已經充分地實現本發明。因此，以下的實施例應被解釋為僅是說明性的，而非用以限制本發明之範圍。

實施例

例示性之喹啉化合物列於表1中，此等化合物之計算質譜數據及觀察得到之ESI-MS數據提供於表2中。

表1 喹啉化合物

化合物 編號	結構
1	 <i>N</i>1-3-[(3-{2,6-二氟-3-[(丙基磺醯基)胺基]苯胺基}-6-喹啉基)胺基]-2,4-二氟苯基-1-丙烷磺醯胺
2	 <i>N</i>1-(3-{[3-(2,6-二氟苯胺基)-6-喹啉基]胺基}-2,4-二氟苯基)-1-丙烷磺醯胺
3	 <i>N</i>1-{3-[(5-胺基-3-甲氧基-6-喹啉基)胺基]-2,4-二氟苯基}-1-丙烷磺醯胺
4	 <i>N</i>1-{2,4-二氟-3-[(3-甲氧基-5-硝基-6-喹啉基)胺基]苯基}-1-丙烷磺醯胺

5



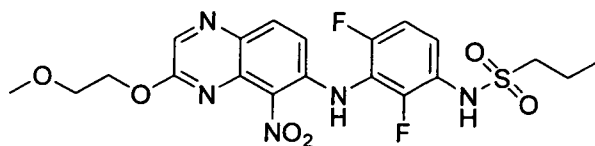
N1-{2,4-二氟-3-[(3-甲氧基-5-硝基-6-喹啉基)胺基]苯基}-3-氟-1-丙烷磺醯胺

6



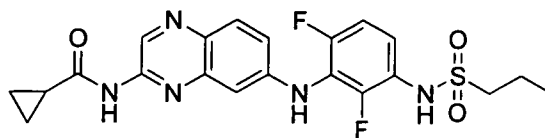
N1-(2,4-二氟-3-{[3-(2-嗎啉基乙氧基)-5-硝基-6-喹啉基]胺基}苯基)-1-丙烷磺醯胺

7



N1-(2,4-二氟-3-[3-(2-甲氧基乙氧基)-5-硝基-6-喹啉基]胺基苯基)-1-丙烷磺醯胺

8



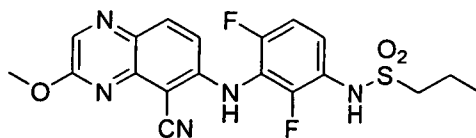
N1-(7-{2,6-二氟-3-[(丙基磺醯基)胺基]苯胺基}-2-喹啉基)-1-環丙烷羧醯胺

9



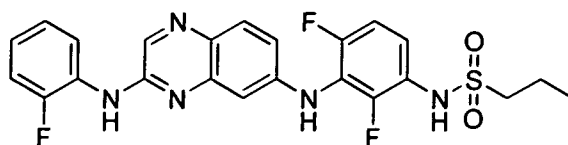
N1-[3-({3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-5-硝基-6-喹啉基}胺基)-2,4-二氟苯基]-1-丙烷磺醯胺

10



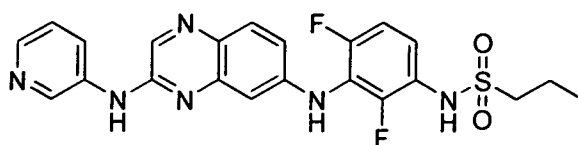
N1-[3-[(5-氰基-3-甲氧基-6-喹啉基)胺基]-2,4-二氟苯基]-1-丙烷磺醯胺

11



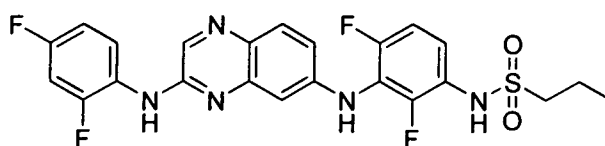
N1-(2,4-二氟-3-{[3-(2-氟苯胺基)-6-喹啉基]胺基}苯基)-1-丙烷磺醯胺

12



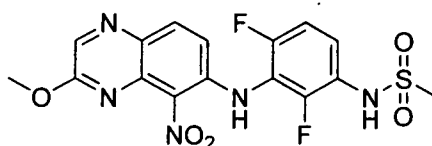
N1-(2,4-二氟-3-{[3-(3-吡啶基胺基)-6-喹啉基]胺基}苯基)-1-丙烷磺醯胺

13



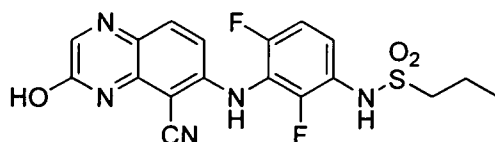
N1-(3-{[3-(2,4-二氟苯胺基)-6-喹啉基]胺基}-2,4-二氟苯基)-1-丙烷磺醯胺

14



N-{2,4-二氟-3-([3-(3-甲氧基-5-硝基-6-喹啉基)胺基]苯基}甲烷磺醯胺

15



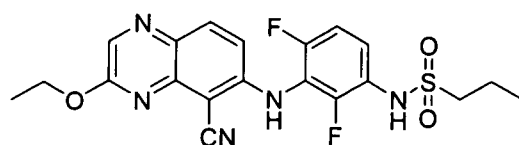
N1-{3-([5-氰基-3-羥基-6-喹啉基]胺基)-2,4-二氟苯基}-1-丙烷磺醯胺

16



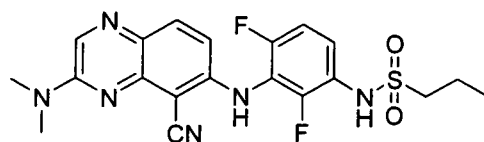
N1-(3-{[5-氰基-3-(2-嗎啉基乙氧基)-6-喹啉基]胺基}-2,4-二氟苯基)-1-丙烷磺醯胺

17



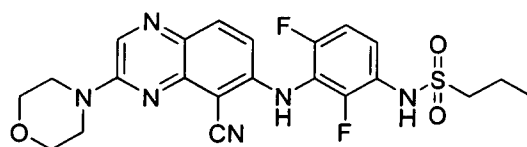
N-(3-(5-氰基-3-乙氧基喹啉-6-基胺基)-2,4-二氟苯基)丙烷-1-磺酰胺

18



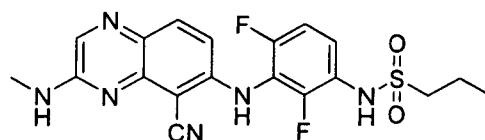
N-(3-(5-氰基-3-(二甲基胺基)喹啉-6-基胺基)-2,4-二氟苯基)丙烷-1-磺酰胺

19



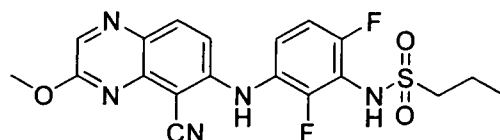
N-(3-(5-氰基-3-嗎啉基喹啉-6-基胺基)-2,4-二氟苯基)丙烷-1-磺酰胺

20



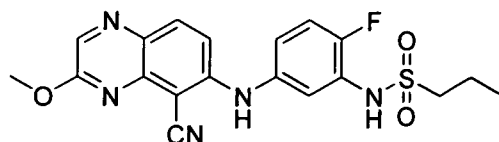
N-(3-(5-氰基-3-(甲胺基)喹啉-6-基胺基)-2,4-二氟苯基)丙烷-1-磺酰胺

21



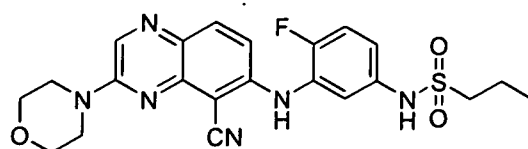
N-(3-(5-氰基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)-2,6-二氟苯基)丙烷-1-磺酰胺

22



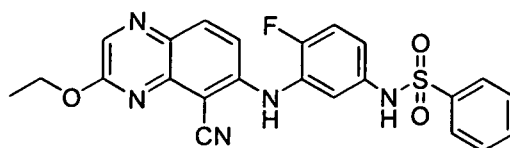
N-(5-(5-氰基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)-2-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺

23



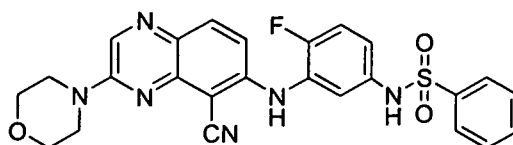
N-(3-(5-氰基-3-嗎啉基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)丙烷-1-磺醯胺

24



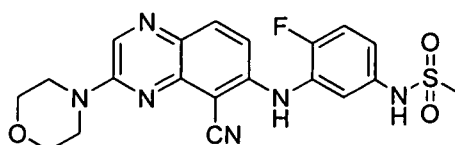
N-(3-(5-氰基-3-乙氧基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)苯磺醯胺

25



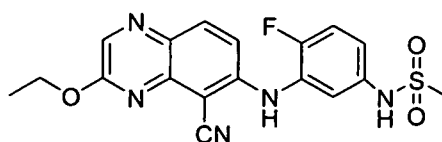
N-(3-(5-氰基-3-嗎啉基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)苯磺醯胺

26



N-(3-(5-氰基-3-嗎啉基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)甲烷磺醯胺

27



N-(3-(5-氰基-3-乙氧基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)甲烷磺醯胺

28



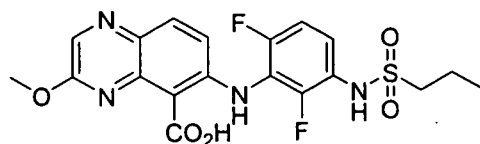
N-(3-(5-氰基-3-(二甲基胺基)喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)丙烷-1-磺醯胺

29



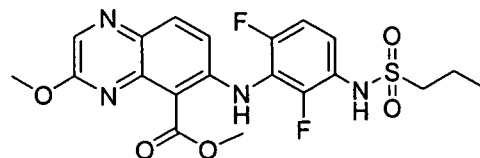
N-(2,4-二氟-3-(5-甲醯基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)苯基)丙烷-1-磺醯胺

30



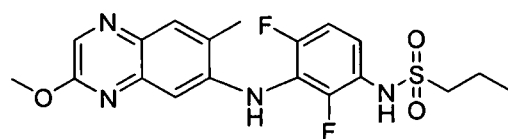
6-(2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯基氨基)-3-甲氧基喹啉-5-羧酸

31



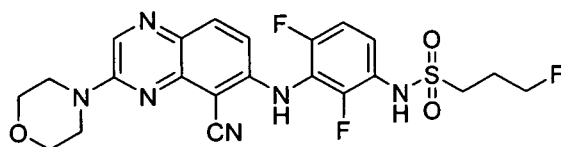
甲基-6-(2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯基氨基)-3-甲氧基喹啉-5-羧酸酯

32



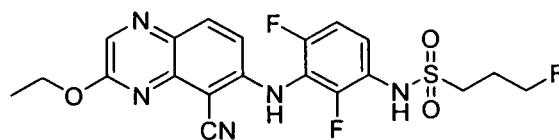
N-(2,4-二氟-3-(3-甲氧基-7-甲基喹啉-6-基氨基)苯基)丙烷-1-磺酰胺

33



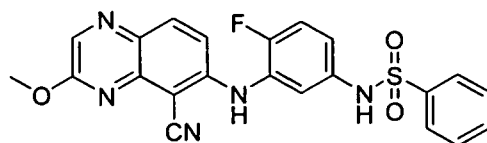
N-(3-(5-氰基-3-吗啉基喹啉-6-基氨基)-2,4-二氟苯基)-3-氟丙烷-1-磺酰胺

34



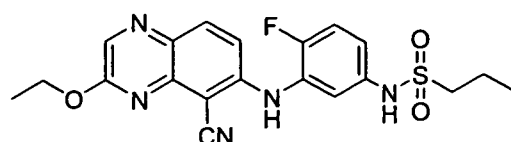
N-(3-(5-氰基-3-乙氧基喹啉-6-基氨基)-2,4-二氟苯基)-3-氟丙烷-1-磺酰胺

35



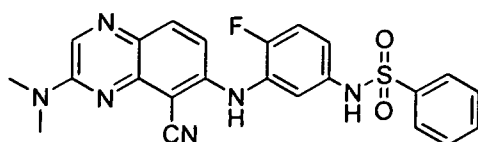
N-(3-(5-氰基-3-甲氧基喹啉-6-基氨基)-4-氟苯基)苯磺酰胺

36



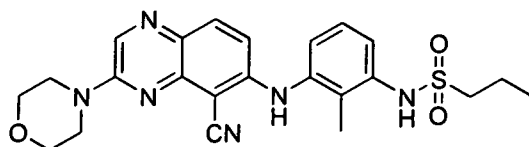
N-(3-(5-氰基-3-乙氧基喹啉-6-基氨基)-4-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺

37



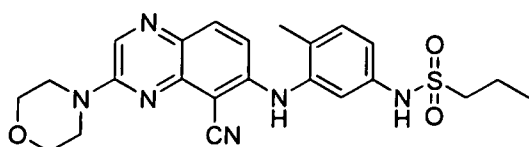
N-(3-(5-氰基-3-(二甲基氨基)喹啉-6-基氨基)-4-氟苯基)苯磺酰胺

38



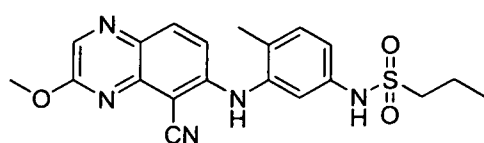
N-(3-(5-氰基-3-吗啉基喹啉-6-基氨基)-2-甲基苯基)丙烷-1-磺酰胺

39



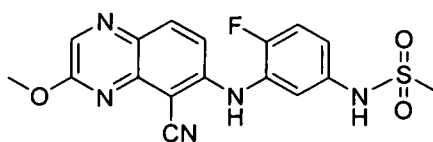
N-(3-(5-氰基-3-吗啉基喹啉-6-基氨基)-4-甲基苯基)丙烷-1-磺酰胺

40



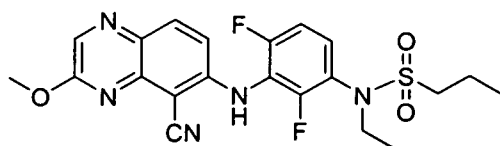
N-(3-(5-氰基-3-甲氧基喹啉-6-基氨基)-4-甲基苯基)丙烷-1-磺酰胺

41



N-(3-(5-氰基-3-甲氧基喹啉-6-基氨基)-4-氟苯基)甲烷磺酰胺

42



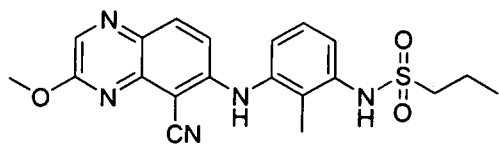
N-(3-(5-氰基-3-甲氧基喹啉-6-基氨基)-2,4-二氟苯基)-N-乙基丙烷-1-磺酰胺

43



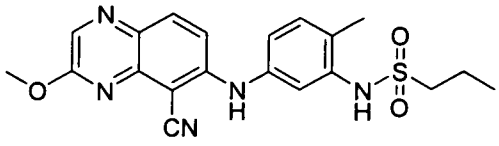
N-(3-(5-氰基-3-甲氧基喹啉-6-基氨基)-2,4-二氟苯基)-N-甲基丙烷-1-磺酰胺

44



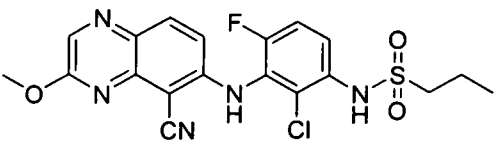
N-(3-(5-氰基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)-2-甲基苯基)丙烷-1-磺醯胺

45



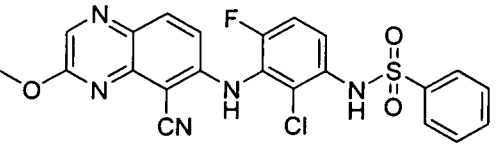
N-(5-(5-氰基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)-2-甲基苯基)丙烷-1-磺醯胺

46



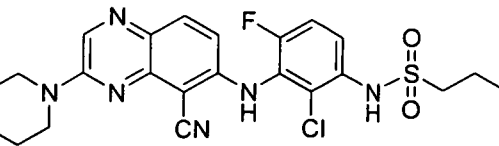
N-(2-氯-3-(5-氰基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)丙烷-1-磺醯胺

47



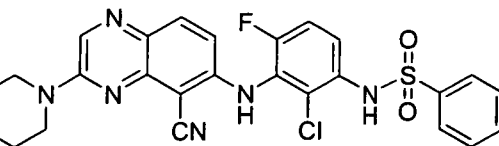
N-(2-氯-3-(5-氰基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)苯磺醯胺

48



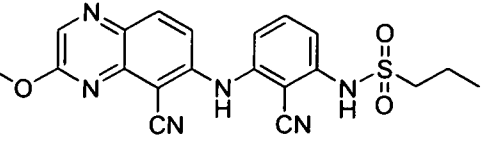
N-(2-氯-3-(5-氰基-3-嗎啉基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)丙烷-1-磺醯胺

49



N-(2-氯-3-(5-氰基-3-嗎啉基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)苯磺醯胺

50



N-(2-氰基-3-(5-氰基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)苯基)丙烷-1-磺醯胺

表2 計算質譜數據及觀察得到之ESI-MS數據

化合物編號	計算質譜數據	觀察得到之ESI-MS數據
1	626.14	627.4 (M + H) ⁺
2	505.12	506.2 (M + H) ⁺
3	423.12	424.0 (M + H) ⁺
4	453.09	454.0 (M + H) ⁺
5	471.08	472.1 (M + H) ⁺
6	552.16	553.2 (M + H) ⁺
7	497.12	498.0 (M + H) ⁺
8	461.13	462.1 (M + H) ⁺
9	510.15	511.1 (M + H) ⁺
10	433.10	434.1 (M + H) ⁺
11	487.13	488.0 (M + H) ⁺
12	470.13	471.0 (M + H) ⁺
13	505.12	506.2 (M + H) ⁺
14	425.06	425.9 (M + H) ⁺
15	419.09	420.2 (M + H) ⁺
16	532.17	533.2 (M + H) ⁺
17	447.12	448.37 (M + H) ⁺
18	446.13	447.23 (M + H) ⁺
19	488.14	489.17 (M + H) ⁺
20	432.12	432.1 (M + H) ⁺
21	433.10	434.13 (M + H) ⁺
22	415.11	416.21 (M + H) ⁺
23	470.15	471.15 (M + H) ⁺
24	463.11	464.25 (M + H) ⁺
25	504.14	505.51 (M + H) ⁺
26	442.12	443.09 (M + H) ⁺
27	401.10	402.05 (M + H) ⁺
28	428.14	429.12 (M + H) ⁺
29	436.10	437.33 (M + H) ⁺
30	452.10	453.09 (M + H) ⁺
31	466.11	467.13 (M + H) ⁺
32	422.12	423.38 (M + H) ⁺
33	506.13	507.21 (M + H) ⁺
34	465.11	466.13 (M + H) ⁺

35	449.10	450.40 (M + H) ⁺
36	429.13	430.11 (M + H) ⁺
37	462.13	463.30 (M + H) ⁺
38	466.18	467.26 (M + H) ⁺
39	466.18	467.29 (M + H) ⁺
40	411.14	412.28 (M + H) ⁺
41	387.08	388.21 (M + H) ⁺
42	461.13	462.21 (M + H) ⁺
43	447.12	448.52 (M + H) ⁺
44	411.14	412.18 (M + H) ⁺
45	411.14	412.33 (M + H) ⁺
46	449.89	450.34 (M + H) ⁺
47	483.90	484.18 (M + H) ⁺
48	504.96	505.38 (M + H) ⁺
49	538.98	539.17 (M + H) ⁺
50	422.12	423.42 (M + H) ⁺

生物活性

將多種式I化合物來測驗它們對多種蛋白質激酶的抑制活性。下文概略地說明不同的分析方法。

1. B-Raf激酶分析

本文中所揭示受測化合物對激酶活性之抑制能力，係藉由在該受測化合物的存在下定量受質中併入[³³P]-之量來評價。標準的分析條件為5 ng之重組B-Raf激酶(Upstate Biotechnology)與500 ng MEK1 (K97R)溶於分析緩衝液(8 μM ATP、0.5 μCi [³³P]ATP (特異活性3000 Ci/mmol, PerkinElmer)、50 mM Tris/HCl (pH7.5)及1 mM EGTA、1 mM Na₃VO₄、1% 2-巰基乙醇、0.1% Brij 35及0.2 mg/ml BSA)，最終反應體積為25 μL。反應液於30℃下作用30分鐘，並藉由加入3%磷酸終止反應，以細胞收集器(ulifilter harvester, PerkinElmer)將產物收集到96孔GF/B 微量多孔盤(UniFilter, PerkinElmer)中，並用微板閃爍計

數器(TopCount microplate scintillation counter, PerkinElmer)計數。抑制劑的 IC_{50} 值係經由測試各化合物之3倍連續稀釋濃度而得，並做二重複測試。所得之結果以線性回歸軟體(GraphPad Prism 4; GraphPad Software Inc.)進行分析。

表1中所列經選擇之化合物的抑制活性總結於表3中。 IC_{50} 值係定義為激酶(B-Raf激酶)最大活性被抑制一半時測試化合物的濃度。+表該濃度(IC_{50} 值)為10,000~1,000 nM；++表該濃度為1,000-300 nM；且+++表該濃度為小於300 nM。

表3

化合物識別號	抗B-Raf激酶之 IC_{50} 等級
1	+++
2	+++
3	++
4	+++
5	+++
6	+++
7	+++
8	++
9	+++
10	+++
11	+++
12	+++
13	+++
14	++
15	+++
16	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++

化合物識別號	抗B-Raf激酶之IC ₅₀ 等級
23	++
24	+++
25	+++
26	+
27	+
28	++
29	+++
30	++
31	+++
32	+
33	+++
34	+++
35	+++
36	+++
37	+++
38	+++
39	++
40	++
41	+
42	+++
43	+++
44	+++
45	+
46	+++
47	+++
48	+++
49	+++
50	+++

2. B-Raf^{V600E}激酶分析

本文中所揭示受測化合物對激酶活性之抑制能力，係藉由在該受測化合物的存在下定量受質中併入[³³P]之量來評價。標準的分析條件為5 ng之重組B-Raf^{V600E}激酶(Upstate Biotechnology)與500 ng MEK1

(K97R)溶於分析緩衝液(8 μ M ATP、0.5 μ Ci [33 P]ATP (特異活性3000 Ci/mmol, PerkinElmer)、50 mM Tris/HCl (pH7.5)及1 mM EGTA、1 mM Na_3VO_4 、1% 2-巰基乙醇、0.1% Brij 35及0.2 mg/ml BSA)，與受測化合物(以4% DMSO稀釋)或單獨DMSO (對照組)，最終反應體積為25 μ L。反應液於30℃下作用30分鐘，並藉由加入3%磷酸終止反應，以細胞收集器(ulifilter harvester, PerkinElmer)將產物收集到96孔GF/B 微量多孔盤(UniFilter, PerkinElmer)中，並用微板閃爍計數器(TopCount microplate scintillation counter, PerkinElmer)計數。抑制劑的 IC_{50} 值係經由測試各化合物之3倍連續稀釋濃度而得，並做二重複測試。所得之結果以線性回歸軟體(GraphPad Prism 4;GraphPad Software Inc.)進行分析。

表1中所列經選擇之化合物的抑制活性總結於表4中。 IC_{50} 值係定義為激酶(B-Raf $^{\text{V600E}}$ 激酶)最大活性被抑制一半時測試化合物的濃度。+表該濃度(IC_{50} 值)為10,000~1,000 nM；++表該濃度為1,000-300 nM；且+++表該濃度為小於300 nM。

表4

化合物識別號	抗B-Raf $^{\text{V600E}}$ 激酶之 IC_{50} 等級
1	+++
2	+++
3	++
4	+++
5	+++
6	+++
7	+++
8	++
9	+++
10	+++
11	+++
12	+++

化合物識別號	抗B-RafV ^{600E} 激酶之IC ₅₀ 等級
13	+++
14	++
15	+++
16	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++
23	++
24	+++
25	+++
26	+
27	+
28	++
29	+++
30	++
31	+++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+++
37	+++
38	+++
39	++
40	++
41	+
42	+++
43	+++
44	++
45	+
46	+++
47	+++
48	+++

化合物識別號	抗B-Raf ^{V600E} 激酶之IC ₅₀ 等級
49	+++
50	+++

3. C-Raf激酶分析

本文中所揭示受測化合物對激酶活性之抑制能力，係藉由在該受測化合物的存在下定量受質中併入[³³P]-之量來評價。標準的分析條件為2 ng之重組C-Raf^{V600E}激酶(Upstate Biotechnology)與500 ng MEK1 (K97R)溶於分析緩衝液(8 μM ATP、0.5 μCi [³³P]ATP (特異活性3000 Ci/mmol, PerkinElmer)、50 mM Tris/HCl (pH7.5)及1 mM EGTA、1 mM Na₃VO₄、1% 2-巰基乙醇、0.1% Brij 35及0.2 mg/ml BSA)，與受測化合物(以4% DMSO稀釋)或單獨DMSO (對照組)，最終反應體積為25 μL。反應液於30℃下作用30分鐘，並藉由加入3%磷酸終止反應，以細胞收集器(ulifilter harvester, PerkinElmer)將產物收集到96孔 GF/B 微量多孔盤(UniFilter, PerkinElmer)中，並用微板閃爍計數器(TopCount microplate scintillation counter, PerkinElmer)計數。抑制劑的IC₅₀值係經由測試各化合物之3倍連續稀釋濃度而得，並做二重複測試。所得之結果以線性回歸軟體(GraphPad Prism 4; GraphPad Software Inc.)進行分析。表1中所列經選擇之化合物的抑制C-Raf激酶之活性總結於表5中。IC₅₀值係定義為激酶(C-Raf激酶)最大活性被抑制一半時測試化合物的濃度。+表該濃度(IC₅₀值)為10,000~1,000 nM；++表該濃度為1,000-300 nM；且+++表該濃度為小於300 nM。

表5

化合物識別號	抗C-Raf激酶之IC ₅₀ 等級
1	+++
2	+++
3	++
4	+++

化合物識別號	抗C-Raf激酶之IC ₅₀ 等級
5	+++
6	+++
7	+++
8	++
9	+++
10	+++
11	+++
12	+++
13	+++
14	++
15	+++
16	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++
23	+
24	+++
25	+++
26	+
27	+
28	+++
29	+++
30	++
31	+++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+++
37	+++
38	+++
39	+
40	++

化合物識別號	抗C-Raf激酶之IC ₅₀ 等級
41	+
42	+++
43	+++
44	+++
45	+
46	+++
47	+++
48	+++
49	+++
50	+++

4. 細胞增生分析

如上所述，本發明化合物可用於治療與蛋白質激酶有關之疾病或病症。該與蛋白質激酶有關之疾病可為癌症、糖尿病、腎臟疾病、逢希伯-林道疾病、囊腫纖維症、牛皮癬、骨關節炎、過度增生性病、腎臟之過度增生性病、再狹窄、囊腫纖維症、牛皮癬、骨關節炎、自體免疫疾病或血管增生性病。該癌症可為肺炎、大腸癌、結腸癌、乳癌、攝護腺癌、肝炎、胰臟癌、膀胱癌、胃癌、腎臟癌、唾液腺癌、卵巢癌、子宮體癌、子宮頸癌、口腔癌、皮膚癌、腦癌、淋巴瘤或白血病。

化合物對細胞生長的抑制活性係使用CellTiter™-96分析法來量測。化合物之細胞毒性係在下列細胞中進行評估：B-Raf^{V600E}突變之A375黑色素瘤細胞、B-Raf^{V600E}突變之COLO205大腸癌細胞及具有野生型B-Raf (B-Raf^{wt})及NRAS^{Q61R}突變之SK-MEL-2黑色素瘤細胞。A376及COLO205細胞培養於37°C、5% CO₂環境下含有10 % FCS之DMEM培養基中。SK-MEL-2細胞係培養於37°C、5% CO₂環境下含有10 % FCS之MEM培養基中。將A375、COLO205及SK-MEL-2細胞分別以2000、2000及4000細胞/孔之量接種至96孔平盤中，並經隔夜

培養。然後將這些細胞以遞增濃度的受測化合物處理並再培養72小時。於時間終了時，將CellTiter™-96 Aqueous One Solution Reagent (Promega)加入其中並再培養4小時。使用微量盤樣品測讀機(EMax® microplate reader, Molecular Devices)測定490 nm處的吸光度來測定細胞之存活率，。

該半抑制濃度(IC₅₀)值係將生長抑制百分率對應於化合物濃度之結果以線性回歸軟體(GraphPad Prism 5) 進行分析。。表1中所列經選擇之化合物的抗增生活性總結於表6中。+表該濃度(IC₅₀值)為10,000~1,000 nM；++表該濃度為1,000-300 nM；且+++表該濃度為小於300 nM。

表6

化合物識別號	細胞毒性(IC ₅₀ 等級)		
	A375	COLO205	SK-MEL-2
	(B-Raf ^{V600E})	(B-Raf ^{V600E})	(NRAS ^{Q61R} , B-Raf ^{WT})
1	+	+	>10 μM
2	++	++	>10 μM
4	+++	+++	>10 μM
5	+++	+++	>10 μM
6	+++	+++	>10 μM
7	+++	+++	>10 μM
8	+	+	>10 μM
9	+++	+++	>10 μM
10	+++	+++	>10 μM
11	++	+	>10 μM
12	+	++	>10 μM
13	++	+	>10 μM
14	+	+	>10 μM
15	++	++	>10 μM
16	+++	+++	>10 μM
17	+++	+++	>10 μM
18	+++	+++	>10 μM

化合物識別號	細胞毒性(IC ₅₀ 等級)		
	A375	COLO205	SK-MEL-2
	(B-Raf ^{V600E})	(B-Raf ^{V600E})	(NRAS ^{Q61R} , B-Raf ^{wt})
19	+++	+++	>10 μM
20	+++	+++	>10 μM
21	+++	+++	>10 μM
22	+++	+++	>10 μM
23	+++	+++	>10 μM
24	++	+++	>10 μM
25	++	+++	>10 μM
26	+	+	>10 μM
27	+	++	>10 μM
28	++	+++	>10 μM
29	+++	+++	>10 μM
30	+	+	>10 μM
31	++	++	>10 μM
33	+++	+++	+
34	+++	+++	>10 μM
35	+++	+++	>10 μM
36	+++	+++	>10 μM
37	+	+	>10 μM
38	+++	+++	>10 μM
39	+	+	>10 μM
40	+	+	>10 μM
41	+	+	>10 μM
42	+++	+++	>10 μM
43	+++	+++	>10 μM
44	++	++	>10 μM
46	+++	+++	>10 μM
47	+++	+++	>10 μM
48	+++	+++	>10 μM
49	+++	+++	>10 μM
50	+++	+++	>10 μM

表6之數據清楚顯示本發明之化合物可抑制癌細胞生長，特別是表現B-Raf突變之癌細胞。因此，這些化合物可用於治療癌症。

本發明之一些實施例係關於治療與蛋白質激酶有關疾病之方法。根據本發明實施例之一種方法，其包含投予需此治療個體有效量之本發明化合物。

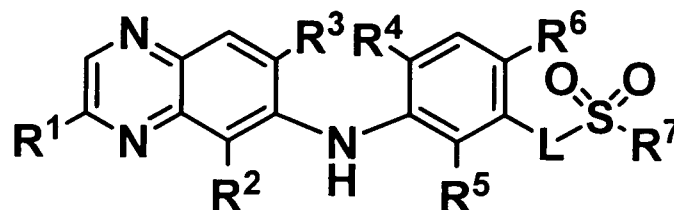
雖然本發明已描述有限數量之實施例，本領域之技術人士基於本發明揭示之幫助，可了解在不偏離本說明書所述反為之下能衍生出其他實施例。因此，本發明之範圍應僅受限於本案之申請專利範圍。

【符號說明】

無。

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物，



式(I)

或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，

其中L係NR⁸或O；

R¹係選自由氫、鹵素、NR⁹R¹⁰、OR¹¹、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆環烷基、苯基、3員至6員雜環基及5員至6員雜芳基所組成之群，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、苯基、雜環基及雜芳基係未經取代或經鹵素、氧基(除了芳基或雜芳基之外)、OR^a、SR^a、NR^bR^c、苯基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基及環丙基取代，其中該烷基、烷氧基及環丙基係未經取代或經R^d取代；

R²係選自由氫、鹵素、硝基、CN、OR¹¹、COR¹²及NR¹³R¹⁴所組成之群，限制條件為只有當R¹是NR⁹R¹⁰時，R²才能為氫或鹵素；

R³係選自由氫、鹵素、氰基及C₃-C₆環烷基所組成之群，其中該環烷基係未經取代或經鹵素、氧基、OR^a、SR^a、NR^bR^c、苯基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基及環丙基取代，其中該烷基、烷氧基及環丙基係未經取代或經R^d取代，限制條件為只有當R¹是NR⁹R¹⁰時，R³才能為氫或鹵素；

R⁴、R⁵及R⁶係獨立地選自由氫、鹵素、羥基、胺基、CN、C₁-

C₄烷基、烷氧基C₁-C₄烷氧基、二烷基胺基、C₁-C₄烷氧基及雜環基所組成之群；

R⁷係C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基或芳基；

R⁸係選自由氫及C₁-C₄烷基所組成之群，其中該烷基係未經取代或經鹵素、氧基、OR^a、SR^a、NR^bR^c、苯基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基及環丙基取代，其中該烷基、烷氧基及環丙基係未經取代或經R^d取代；

R⁹及R¹⁰係獨立地選自由氫、COR¹⁵、SO₂R¹⁵、OR¹⁶、NR¹⁷R¹⁸、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、苯基、3員至6員雜環基及5員至6員雜芳基所組成之群，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、苯基、雜環基及雜芳基係未經取代或經鹵素、氧基(除了芳基或雜芳基之外)、OR^a、SR^a、NR^bR^c、苯基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基及環丙基取代，其中該烷基、烷氧基及環丙基係未經取代或經R^d取代，限制條件為只有當R⁹及R¹⁰不為氫或C₁-C₄烷基時，R²及R³才能獨立地選自氫或鹵素；

R⁹及R¹⁰與彼等所附接之氮原子一起可形成3員至6員雜環基，其係未經取代或經鹵素、氧或C₁-C₃烷基取代；

R¹¹係選自由氫、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆環烷基、苯基、3員至6員雜環基及5員至6員雜芳基所組成之群，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、苯基、雜環基及雜芳基係未經取代或經鹵素、氧基(除了芳基或雜芳基之外)、OR^a、SR^a、NR^bR^c、苯基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基及環丙基取代，其中該烷基、烷氧基及環丙基係未經取代或經R^d取代；

R¹²係選自由氫、OR¹⁹、NR²⁰R²¹、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆環烷基、苯基、3員至6員雜環基及5員至6員雜芳基所組成之群，其中該烷基、烯基、炔基、環烷

基、苯基、雜環基及雜芳基係未經取代或經鹵素、氧基(除了芳基或雜芳基之外)、 OR^a 、 SR^a 、 NR^bR^c 、苯基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基及環丙基取代，其中該烷基、烷氧基及環丙基係未經取代或經 R^d 取代；

R^{13} 及 R^{14} 係獨立地選自由氫、 COR^{15} 、 SO_2R^{15} 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、苯基、3員至6員雜環基及5員至6員雜芳基所組成之群，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、苯基、雜環基及雜芳基係未經取代或經鹵素、氧基(除了芳基或雜芳基之外)、 OR^a 、 SR^a 、 NR^bR^c 、苯基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基及環丙基取代，其中該烷基、烷氧基及環丙基係未經取代或經 R^d 取代；

R^{15} 係選自由 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基及芳基所組成之群；

R^{16} 係選自由氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、苯基、3員至6員雜環基及5員至6員雜芳基所組成之群，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、苯基、雜環基及雜芳基係未經取代或經鹵素、氧基(除了芳基或雜芳基之外)、 OR^a 、 SR^a 、 NR^bR^c 、苯基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基及環丙基取代，其中該烷基、烷氧基及環丙基係未經取代或經 R^d 取代；

R^{17} 及 R^{18} 係獨立地選自由氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、苯基、3員至6員雜環基及5員至6員雜芳基所組成之群，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、苯基、雜環基及雜芳基係未經取代或經鹵素、氧基(除了芳基或雜芳基之外)、 OR^a 、 SR^a 、 NR^bR^c 、苯基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基及環丙基取代，其中該烷基、烷氧基及環丙基係未經取代或經 R^d 取代；

R^{19} 係選自由氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基及芳基所組成之群；

R^{20} 及 R^{21} 係選自由氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基及芳基所組成之群；

其中各 R^a 係獨立地為自由氫或 C_1 - C_4 烷基；

其中各 R^b 及 R^c 係獨立地選自由氫、 SO_2R^7 及 C_1 - C_4 烷基所組成之群，其中該 C_1 - C_4 烷基係未經取代或經鹵素取代；

其中各 R^d 係獨立地選自由鹵素、氧基、 C_1 - C_4 烷基及 C_1 - C_4 烷氧基所組成之群，其中該 C_1 - C_4 烷基及 C_1 - C_4 烷氧基係未經取代或經鹵素取代；

其中

雜環基係指具有一或多個選自O、N、S或Se之雜原子之單價非芳族5員至8員單環、8員至12員雙環或11員至14員三環系統；及

雜芳基係指具有一或多個選自O、N、S或Se之雜原子之單價芳族5員至8員單環、8員至12員雙環或11員至14員三環系統。

2. 如請求項1之化合物，其中 R^3 係氫。
3. 如請求項1之化合物，其中L係NH。
4. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^6 係氫。
5. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^4 及 R^5 係氟；且 R^6 係氫。
6. 如請求項1之化合物，其中該化合物係：

$N1$ -3-[(3-{2,6-二氟-3-[(丙基磺醯基)胺基]苯胺基}-6-喹啶基)胺基]-2,4-二氟苯基-1-丙烷磺醯胺，

$N1$ -(3-{[3-(2,6-二氟苯胺基)-6-喹啶基]胺基}-2,4-二氟苯基)-1-丙烷磺醯胺，

$N1$ -{3-[(5-胺基-3-甲氧基-6-喹啶基)胺基]-2,4-二氟苯基}-1-丙烷磺醯胺，

$N1$ -{2,4-二氟-3-[(3-甲氧基-5-硝基-6-喹啶基)胺基]苯基}-1-

丙烷磺醯胺，

*N*1-{2,4-二氟-3-[(3-甲氧基-5-硝基-6-喹啉基)胺基]苯基}-3-氟-1-丙烷磺醯胺，

*N*1-(2,4-二氟-3-{[3-(2-嗎啉基乙氧基)-5-硝基-6-喹啉基]胺基}苯基)-1-丙烷磺醯胺，

*N*1-(2,4-二氟-3-[3-(2-甲氧基乙氧基)-5-硝基-6-喹啉基]胺基苯基)-1-丙烷磺醯胺，

*N*1-(7-{2,6-二氟-3-[(丙基磺醯基)胺基]苯胺基}-2-喹啉基)-1-環丙烷羧醯胺，

*N*1-[3-({3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-5-硝基-6-喹啉基}胺基)-2,4-二氟苯基]-1-丙烷磺醯胺，

*N*1-{3-[(5-氟基-3-甲氧基-6-喹啉基)胺基]-2,4-二氟苯基}-1-丙烷磺醯胺，

*N*1-(2,4-二氟-3-{[3-(2-氟苯胺基)-6-喹啉基]胺基}苯基)-1-丙烷磺醯胺，

*N*1-(2,4-二氟-3-{[3-(3-吡啶基胺基)-6-喹啉基]胺基}苯基)-1-丙烷磺醯胺，

*N*1-(3-{[3-(2,4-二氟苯胺基)-6-喹啉基]胺基}-2,4-二氟苯基)-1-丙烷磺醯胺，

N-(2,4-二氟-3-[(3-甲氧基-5-硝基-6-喹啉基)胺基]苯基)甲烷磺醯胺，

*N*1-{3-[(5-氟基-3-羥基-6-喹啉基)胺基]-2,4-二氟苯基}-1-丙烷磺醯胺，

*N*1-(3-{[5-氟基-3-(2-嗎啉基乙氧基)-6-喹啉基]胺基}-2,4-二氟苯基)-1-丙烷磺醯胺，

N-(3-(5-氟基-3-乙氧基喹啉-6-基胺基)-2,4-二氟苯基)丙烷-1-

磺醯胺，

N-(3-(5-氰基-3-(二甲基胺基)喹啉-6-基胺基)-2,4-二氟苯基)

丙烷-1-磺醯胺，

N-(3-(5-氰基-3-嗎啉基喹啉-6-基胺基)-2,4-二氟苯基)丙烷-1-

磺醯胺，

N-(3-(5-氰基-3-(甲胺基)喹啉-6-基胺基)-2,4-二氟苯基)丙烷-

1-磺醯胺，

N-(3-(5-氰基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)-2,6-二氟苯基)丙烷-1-

磺醯胺，

N-(5-(5-氰基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)-2-氟苯基)丙烷-1-磺醯

胺，

N-(3-(5-氰基-3-嗎啉基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)丙烷-1-磺醯

胺，

N-(3-(5-氰基-3-乙氧基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)苯磺醯胺，

N-(3-(5-氰基-3-嗎啉基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)苯磺醯胺，

N-(3-(5-氰基-3-嗎啉基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)甲烷磺醯

胺，

N-(3-(5-氰基-3-乙氧基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)甲烷磺醯

胺，

N-(3-(5-氰基-3-(二甲基胺基)喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)丙烷-

1-磺醯胺，

N-(2,4-二氟-3-(5-甲醯基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)苯基)丙烷-

1-磺醯胺，

6-(2,6-二氟-3-(丙基磺醯胺基)苯基胺基)-3-甲氧基喹啉-5-羧

酸，

甲基-6-(2,6-二氟-3-(丙基磺醯胺基)苯基胺基)-3-甲氧基喹啉

-5-羧酸酯，

N-(2,4-二氟-3-(3-甲氧基-7-甲基喹啉-6-基胺基)苯基)丙烷-1-磺醯胺，

N-(3-(5-氟基-3-嗎啉基喹啉-6-基胺基)-2,4-二氟苯基)-3-氟丙烷-1-磺醯胺，

N-(3-(5-氟基-3-乙氧基喹啉-6-基胺基)-2,4-二氟苯基)-3-氟丙烷-1-磺醯胺，

N-(3-(5-氟基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)苯磺醯胺，

N-(3-(5-氟基-3-乙氧基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)丙烷-1-磺醯胺，

N-(3-(5-氟基-3-(二甲基胺基)喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)苯磺醯胺，

N-(3-(5-氟基-3-嗎啉基喹啉-6-基胺基)-2-甲基苯基)丙烷-1-磺醯胺，

N-(3-(5-氟基-3-嗎啉基喹啉-6-基胺基)-4-甲基苯基)丙烷-1-磺醯胺，

N-(3-(5-氟基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)-4-甲基苯基)丙烷-1-磺醯胺，

N-(3-(5-氟基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)甲烷磺醯胺，

N-(3-(5-氟基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)-2,4-二氟苯基)-*N*-乙基丙烷-1-磺醯胺，

N-(3-(5-氟基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)-2,4-二氟苯基)-*N*-甲基丙烷-1-磺醯胺，

N-(3-(5-氟基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)-2-甲基苯基)丙烷-1-磺醯胺，

N-(5-(5-氰基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)-2-甲基苯基)丙烷-1-磺醯胺，

N-(2-氯-3-(5-氰基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)丙烷-1-磺醯胺，

N-(2-氯-3-(5-氰基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)苯磺醯胺，

N-(2-氯-3-(5-氰基-3-嗎啉基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)丙烷-1-磺醯胺，

N-(2-氯-3-(5-氰基-3-嗎啉基喹啉-6-基胺基)-4-氟苯基)苯磺醯胺，或，

N-(2-氰基-3-(5-氰基-3-甲氧基喹啉-6-基胺基)苯基)丙烷-1-磺醯胺。

7. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至6中任一項之化合物、或其鹽或立體異構物，及醫藥上可接受之載劑。
8. 一種如請求項1至6中任一項之化合物之用途，其係用於製備用以治療蛋白質激酶相關疾病之藥物。
9. 如請求項8之用途，其中該蛋白質激酶相關疾病係癌症、糖尿病、腎臟疾病、囊腫纖維症、骨關節炎、自體免疫疾病或血管增殖性病。
10. 如請求項9之用途，其中該蛋白質激酶相關疾病係癌症。
11. 如請求項10之用途，其中該癌症係肺癌、大腸癌、結腸癌、乳癌、攝護腺癌、肝癌、胰臟癌、膀胱癌、胃癌、腎臟癌、唾液腺癌、卵巢癌、子宮體癌、子宮頸癌、口腔癌、皮膚癌、腦癌、淋巴瘤或白血病。